

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Pós-Graduação em Química  
Mestrado em Química

Fábio de Souza Fernandes

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE  
AMINOÁLCOOIS LIPOFÍLICOS ACOPLADOS A CARBOIDRATOS,  
CANDIDATOS A NOVOS AGENTES ANTITUBERCULOSE.**

Juiz de Fora  
2012

Fábio de Souza Fernandes

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE  
AMINOÁLCOIS LIPOFÍLICOS ACOPLADOS A CARBOIDRATOS,  
CANDIDATOS A NOVOS AGENTES ANTITUBERCULOSE**

Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Juiz de Fora,  
como requisito parcial para a obtenção  
do Título de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri

Juiz de Fora  
2012

*Aos meus pais, Jalmir e Bete, agradeço a educação dada que me proporcionou ter chegado até aqui. A você Camila, obrigado pela energia, por dividir comigo a sua história e me ajudar a construir a minha. A todos, dedico esta conquista.*

## AGRADECIMENTOS

A DEUS pelo dom da fé. Por nunca ter me desamparado, pelo Universo de possibilidades para quem ama o que faz.

Aos MENTORES do plano superior por mais essa oportunidade de evolução moral e espiritual na superação dos obstáculos.

Aos meus pais JALMIR e BETE, pelo amor, dedicação e educação concedida durante minha infância e adolescência. A maior herança que pude receber.

A CAMILA, minha vida e meu tudo. Que DEUS nos abençoe e nos proteja sempre! Obrigado por sempre cumprir com as suas promessas, por menor que elas sejam. Muita luz no nosso caminho!

Ao meu irmão MARCELO, o incentivo indireto para superar os momentos mais difíceis, me dando mais motivação e determinação.

Ao meu sogro JORGE e minha sogra IRACI, meu carinho e respeito pela confiança, auxílio direto e presença permanente durante esses anos.

Agradeço a Professora MARA RUBIA, pela oportunidade que me foi dada, pela paciência e dedicação, além da contribuição na minha formação acadêmica. Obrigado sinceramente, por ter despertado em mim a paixão pela química orgânica.

A parceira de trabalho TAYRINE. Muito obrigado pela ajuda, respeito e comprometimento com este trabalho.

Aos meus amigos de hoje e sempre ZÃO e MAFRÃO. Muito obrigado pela amizade sincera, pela parceria nos estudos, pelo respeito e atenção.

Aos Professores Mauro Vieira de Almeida, Giovanni Wilson Amarante e Mireille Le Hyaric, pela atenção desprendida e disponibilidade apresentada sempre que precisei.

Aos companheiros do laboratório: Lígia, William, Vanessa, Rodrigo, Celso, Cris, Bianca, Camila, Lara, Angelina, Adriane, Vinícius, Eloah, Larissa e Samira, meu muito obrigado.

Ao João Vitor, Ju, Vitão, Felipe, Gustavo, Guto, Vinicius, Joana, Fernanda, Lucas, Débora, Clarinha, Shrek, Antônio, Douglas, Betinho, Lippy, Elgte, Ary, Isabela, Taís e a todos os amigos do NUPEQ pela amizade.

A Simone, sempre prestativa, paciente e educada quando precisava, muitas vezes sem hora marcada.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPESREUNE) pela bolsa concedida. A todos meu agradecimento.

*“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo  
começo, qualquer um pode começar agora e fazer um  
novo fim”.*  
(Chico Xavier)

## RESUMO

As aminas e aminoalcoóis são uma importante classe química que se encontra presente em um vasto grupo de substâncias de ocorrência natural e sintética. O aminoálcool *S,S*-etambutol é um agente quimioterapêutico antitubercular seguro de primeira escolha. Aminas e aminoalcoóis glicosilados são conhecidos pelas suas atividades antibacterianas.

Este trabalho trata da síntese de derivados de aminoalcoóis acoplados a série D-arabinose e D-galactose, que resultou na obtenção de quatorze compostos inéditos.

Em um primeiro momento foram preparados seis diaminas e sete aminoalcoóis *N*-alquilados com cadeias carbônicas de diferentes tamanhos. As diaminas e aminoalcoóis obtidos foram acoplados ao intermediário 6-*O*-(2',3'-epoxipropil)-1,2:3,4-di-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo que foi preparado por meio de reações clássicas da química de carboidratos. Foram obtidos treze compostos inéditos estando todos na forma de mistura de diastereoisômeros.

Obteve-se também um aminoálcool derivado da série D-arabinose. Este foi preparado pela reação de abertura do epóxido do derivado 2,3-anidro-5-*O*-benzil- $\alpha$ -D-lixofuranosídeo de metila pelo aminoálcool comercial monoetanolamina.

Vários aminoalcoóis da série D-galactose, foram submetidos à avaliação de suas atividades antibacterianas e antituberculose e apresentaram resultados promissores.

Palavras-chave: aminoalcoóis, carboidratos, tuberculose.

## ABSTRACT

Amines and aminoalcohols are important chemical classes that are present in a large group of synthetic and naturally occurring substances.

The presence of alcohol and amine functional groups allow these substances. Aminoalcohol S,S-ethambutol is a reliable first-line antitubercular chemotherapeutic agent. Glycosylated amines and aminoalcohols are known for their antibacterial activities.

This work describes the synthesis of aminoalcohols derived from D-arabinose and D-galactose which resulted in the synthesis of fourteen novel compounds.

Initially we reported the preparation of six diamines and seven N-alkylated amines with carbon chains of different lengths. The diamines and aminoalcohols thus obtained were coupled to the intermediate 6-O-(2',3'-epoxypropyl)-1,2:3,4-di-isopropylidene- $\alpha$ -D-galactopyranoside that was prepared by classical carbohydrate chemical reactions. Thirteen new compounds were obtained, all in the form of diastereoisomeric mixture.

We also obtained an aminoalcohol derived from D-arabinose series. This was prepared by the epoxide opening reaction of methyl 2,3-anhydro-5-O-benzyl- $\alpha$ -D-lyxofuranoside from the commercial aminoalcohol monoethanolamine. Several aminoalcohols of the D-galactose series were submitted for biological assays in order to evaluate their antibacterial and antitubercular activities and showed promising results.

Keywords: aminoalcohols, carbohydrates, tuberculosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.1:</b> Estrutura da espermidina, espermina, putrescina e adrenalina .....	2
<b>Figura 1.2:</b> Estrutura da espermidina em interações hidrofóbicas e hidrofílicas .....	2
<b>Figura 1.3:</b> Exemplos da propriedade nucleofílica do átomo de nitrogênio, em reações de ácido-base, <i>N</i> -alquilação, <i>N</i> -acilação e SEA .....	3
<b>Figura 1.4:</b> Estrutura das diaminas aromáticas com atividade contra Malária e <i>Leishmania donovani</i> .....	5
<b>Figura 1.5:</b> Diaminas derivadas de cloretos de cadeia longa com atividade contra <i>Leishmania amazonensis</i> e <i>chagasi</i> e atividade imunossupressora.....	6
<b>Figura 1.6:</b> Diaminas acopladas a carboidratos com atividade antituberculose .....	7
<b>Figura 1.7:</b> 1,2-aminoalcoóis obtidos a partir de produtos naturais .....	9
<b>Figura 1.8:</b> 1,3 aminoalcoóis obtidos a partir de produtos naturais .....	9
<b>Figura 1.9:</b> Aminoalcoóis obtidos a partir de produtos naturais.....	10
<b>Figura 1.10:</b> Aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-galactose sintetizados por Taveira e colaboradores com atividade antituberculose.....	12
<b>Figura 1.11:</b> Diastereoisômeros sintetizados por Tewari e colaboradores que apresentaram atividade antituberculose.....	13
<b>Figura 1.12:</b> Aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-arabinose sintetizados por Corrêa e colaboradores com atividade imunossupressora.....	14
<b>Figura 1.13:</b> Aminoalcoóis acoplados a D-glicose sintetizados por Taveira e colaboradores e Corrêa e colaboradores.....	14
<b>Figura 1.14:</b> Estrutura da parede celular das micobactérias .....	15
<b>Figura 1.15:</b> Imagens do bacilo de Koch.....	16
<b>Figura 1.16:</b> Fármacos utilizados no tratamento da TB .....	17
<b>Figura 1.17:</b> Estrutura química do <i>S,S</i> -etambutol .....	17
<b>Figura 2.1:</b> Estrutura dos aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-arabinose propostos neste trabalho.....	20
<b>Figura 4.1.1:</b> Espectro no IV do composto <b>1b</b> em KBr.....	24
<b>Figura 4.1.2:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>1b</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).....	25
<b>Figura 4.1.3:</b> Espectro no IV do composto <b>3c</b> em KBr.....	26
<b>Figura 4.1.4:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>3c</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) .....	26
<b>Figura 4.1.5:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>2a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) .....	28
<b>Figura 4.1.6:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>2a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz).....	28
<b>Figura 4.1.7:</b> Espectro no IV do composto <b>2d</b> em KBr.....	29
<b>Figura 4.1.8:</b> Espectro de RMN de H <sup>1</sup> do composto <b>2d</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz) .....	30
<b>Figura 4.1.9:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>2d</b> (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz).....	30
<b>Figura 4.2.1:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>5a</b> (CD <sub>3</sub> OD, 300 MHz) .....	32
<b>Figura 4.2.2:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>5a</b> (CD <sub>3</sub> OD, 75 MHz).....	32
<b>Figura 4.2.3:</b> Espectro no IV do composto <b>6</b> em KBr.....	34

<b>Figura 4.2.4:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>35</b>
<b>Figura 4.2.5:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>35</b>
<b>Figura 4.2.6:</b> Espectro no IV do composto <b>7a</b> em KBr.....	<b>37</b>
<b>Figura 4.2.7:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>38</b>
<b>Figura 4.2.8:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>7a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>38</b>
<b>Figura 4.2.9:</b> Conformação em cadeira do ciclohexano e projeção de Newman .....	<b>40</b>
<b>Figura 4.2.10:</b> Conformações possíveis para anéis de cinco membros .....	<b>41</b>
<b>Figura 4.2.11:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>42</b>
<b>Figura 4.2.12:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>8</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>42</b>
<b>Figura 4.2.13:</b> Subespectro DEPT 135 do composto <b>8</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) .....	<b>43</b>
<b>Figura 4.2.14:</b> Mapa de contornos HSQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8</b> .....	<b>43</b>
<b>Figura 4.2.15:</b> Mapa de contornos HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8</b> .....	<b>44</b>
<b>Figura 4.2.16:</b> Mapa de contornos NOESY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>8</b> .....	<b>45</b>
<b>Figura 4.2.17:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>9</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>45</b>
<b>Figura 4.2.18:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>9</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>46</b>
<b>Figura 4.2.19:</b> Subespectro DEPT 135 do composto <b>9</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) .....	<b>47</b>
<b>Figura 4.2.20:</b> Mapa de contornos HSQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9</b> .....	<b>47</b>
<b>Figura 4.2.21:</b> Mapa de contornos HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9</b> .....	<b>48</b>
<b>Figura 4.2.22:</b> Mapa de contornos NOESY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>9</b> .....	<b>49</b>
<b>Figura 4.2.23:</b> Correlações importantes observadas no mapa de contorno NOESY que permitiu distinguir os epóxidos <b>8 e 9</b> .....	<b>49</b>
<b>Figura: 4.3.1:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>53</b>
<b>Figura: 4.3.2:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>53</b>
<b>Figura 4.3.3:</b> Subespectro DEPT 135 do composto <b>10a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).....	<b>54</b>
<b>Figura 4.3.4:</b> Mapa de contorno HSQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>10a</b> .....	<b>55</b>
<b>Figura 4.3.5:</b> Mapa de contorno HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>10a</b> .....	<b>56</b>
<b>Figura 4.5.1:</b> Espectro no IV do composto <b>24</b> em KBr.....	<b>62</b>
<b>Figura 4.5.2:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>24</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>63</b>
<b>Figura 4.5.3:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>24</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>63</b>
<b>Figura 4.5.4:</b> Seção expandida do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ entre 66-72 ppm do composto <b>24</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>64</b>
<b>Figura 4.5.5:</b> Esquema das CCD realizadas para a mistura <b>24</b> .....	<b>65</b>
<b>Figura 4.5.6:</b> Diastereoisômeros que formam a mistura <b>24</b> .....	<b>65</b>
<b>Figura 4.5.7:</b> Conformações adotadas pelo isômero <b>S</b> estabelecidas por cristalografia .....	<b>65</b>
<b>Figura 4.5.8:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do produto recristalizado <b>24a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>66</b>
<b>Figura 4.5.9:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>24b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>67</b>
<b>Figura 4.5.10:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>24c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>67</b>
<b>Figura 4.5.11:</b> Expansões do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>24</b> e dos isômeros <b>24b e 24c</b> na região de 66-72 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) .....	<b>68</b>

<b>Figura 4.5.12:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>25</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>70</b>
<b>Figura 4.5.13:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>25</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>70</b>
<b>Figura 4.5.14:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>26</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>73</b>
<b>Figura 4.5.15:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>26</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>73</b>
<b>Figura 4.5.16:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>24a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>74</b>
<b>Figura 4.6.1:</b> Comparação entre as estruturas dos aminoalcoóis sintetizados por Taveira e colaboradores com os aminoalcoóis sintetizados neste trabalho.....	<b>76</b>
<b>Figura 4.6.2:</b> Espectro no IV da mistura <b>29</b> em KBr.....	<b>77</b>
<b>Figura 4.6.3:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>29</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>78</b>
<b>Figura 4.6.4:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>29</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>78</b>
<b>Figura 4.6.5:</b> Espectro no IV da mistura <b>33</b> em KBr.....	<b>79</b>
<b>Figura 4.6.6:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>33</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>80</b>
<b>Figura 4.6.7:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>33</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>80</b>
<b>Figura 4.6.8:</b> Espectro no IV da mistura <b>35</b> em KBr.....	<b>81</b>
<b>Figura 4.6.9:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>35</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>82</b>
<b>Figura 4.6.10:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>40</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>84</b>
<b>Figura 4.6.11:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>40</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>85</b>
<b>Figura 4.6.12:</b> Diastereoisômeros sintetizados por Tewari e colaboradores com atividade antituberculose .....	<b>87</b>
<b>Figura 5.1:</b> Estrutura dos compostos avaliados quanto à sua atividade antibacteriana .....	<b>89</b>
<b>Figura 5.2:</b> Ilustração de uma placa de petri onde foi realizado o teste de halo de inibição .....	<b>90</b>
<b>Figura 5.3:</b> Aminoalcoóis avaliados quanto à sua atividade antituberculose .....	<b>93</b>
<b>Figura 5.4:</b> Diaminas lipofílicas acopladas a D-galactose submetidas à avaliação antituberculose .....	<b>95</b>
<b>Figura 5.5:</b> Diaminas lipofílicas acopladas a D-galactose a serem avaliadas quanto à sua ação antituberculose .....	<b>95</b>
<b>Figura 5.6:</b> Aminoalcoóis obtidos a partir de epícloridrinas enantiomericamente puras.....	<b>96</b>
<b>Figura 7.1:</b> Epóxidos e aminoálcool inéditos obtidos na primeira de rota de síntese planejados neste trabalho.....	<b>129</b>
<b>Figura 7.2:</b> Epóxidos planejados neste trabalho .....	<b>129</b>
<b>Figura 7.3:</b> Intermediário epóxido <b>24</b> , derivado da D-galactose, e aminoalcoóis obtidos neste trabalho.....	<b>130</b>
<b>Figura 7.4:</b> Aminoálcool benzoilado inédito obtido neste trabalho.....	<b>131</b>
<b>Figura 7.5:</b> Isômeros inéditos obtidos neste trabalho .....	<b>132</b>
<b>Figura 10.1:</b> Espectro no IV do composto <b>1a</b> em KBr.....	<b>139</b>
<b>Figura 10.2:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>1a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>139</b>
<b>Figura 10.3:</b> Espectro no IV do composto <b>1b</b> em KBr.....	<b>140</b>
<b>Figura 10.4:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>1b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>140</b>
<b>Figura 10.5:</b> Espectro no IV do composto <b>1c</b> em KBr.....	<b>141</b>
<b>Figura 10.6:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>1c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	<b>141</b>

<b>Figura 10.7:</b> Espectro no IV do composto <b>1d</b> em KBr.....	<b>142</b>
<b>Figura 10.8:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>1d</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>142</b>
<b>Figura 10.9:</b> Espectro no IV do composto <b>2b</b> em KBr.....	<b>143</b>
<b>Figura 10.10:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>143</b>
<b>Figura 10.11:</b> Espectro no IV do composto <b>2c</b> em KBr.....	<b>144</b>
<b>Figura 10.12:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>144</b>
<b>Figura 10.13:</b> Espectro no IV do composto <b>2e</b> em KBr.....	<b>145</b>
<b>Figura 10.14:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2e</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>145</b>
<b>Figura 10.15:</b> Espectro no IV do composto <b>2f</b> em KBr.....	<b>146</b>
<b>Figura 10.16:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2f</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>146</b>
<b>Figura 10.17:</b> Espectro no IV do composto <b>3a</b> em KBr.....	<b>147</b>
<b>Figura 10.18:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>147</b>
<b>Figura 10.19:</b> Espectro no IV do composto <b>3b</b> em KBr.....	<b>148</b>
<b>Figura 10.20:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>148</b>
<b>Figura 10.21:</b> Espectro no IV do composto <b>3c</b> em KBr.....	<b>149</b>
<b>Figura 10.22:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>149</b>
<b>Figura 10.23:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3d</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>150</b>
<b>Figura 10.24:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3e</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>150</b>
<b>Figura 10.25:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3f</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>151</b>
<b>Figura 10.26:</b> Espectro no IV do composto <b>23</b> em KBr.....	<b>151</b>
<b>Figura 10.27:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>23</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>152</b>
<b>Figura 10.28:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>23</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>152</b>
<b>Figura 10.29:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>24b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>153</b>
<b>Figura 10.30:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>24c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>153</b>
<b>Figura 10.31:</b> Espectro no IV do composto <b>27</b> em KBr.....	<b>154</b>
<b>Figura 10.32:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>27</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>154</b>
<b>Figura 10.33:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>27</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>155</b>
<b>Figura 10.34:</b> Espectro no IV do composto <b>28</b> em KBr.....	<b>155</b>
<b>Figura 10.35:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>28</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>156</b>
<b>Figura 10.36:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>28</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>156</b>
<b>Figura 10.37:</b> Espectro no IV do composto <b>29</b> em KBr.....	<b>157</b>
<b>Figura 10.38:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>29</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>157</b>
<b>Figura 10.39:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>29</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>158</b>
<b>Figura 10.40:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>29b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>158</b>
<b>Figura 10.41:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>29b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	<b>159</b>
<b>Figura 10.42:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>29c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>159</b>
<b>Figura 10.43:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>29c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	<b>160</b>
<b>Figura 10.44:</b> Espectro no IV do composto <b>30</b> em KBr.....	<b>160</b>

<b>Figura 10.45:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>30</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	161
<b>Figura 10.46:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>30</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	161
<b>Figura 10.47:</b> Espectro no IV do composto <b>31</b> em KBr.....	162
<b>Figura 10.48:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>31</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	162
<b>Figura 10.49:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>31</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	163
<b>Figura 10.50:</b> Espectro no IV do composto <b>32</b> em KBr.....	163
<b>Figura 10.51:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>32</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	164
<b>Figura 10.52:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>32</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	164
<b>Figura 10.53:</b> Espectro no IV da mistura <b>33</b> em KBr.....	165
<b>Figura 10.54:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>33</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	165
<b>Figura 10.55:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>33</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	166
<b>Figura 10.56:</b> Espectro no IV da mistura <b>34</b> em KBr.....	166
<b>Figura 10.57:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>34</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	167
<b>Figura 10.58:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>34</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) .....	167
<b>Figura 10.59:</b> Espectro no IV da mistura <b>35</b> em KBr.....	168
<b>Figura 10.60:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>35</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	168
<b>Figura 10.61:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>35</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	169
<b>Figura 10.62:</b> Espectro no IV da mistura <b>36</b> em KBr.....	169
<b>Figura 10.63:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>36</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	170
<b>Figura 10.64:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>36</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	170
<b>Figura 10.65:</b> Espectro no IV da mistura <b>37</b> em KBr.....	171
<b>Figura 10.66:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>37</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	171
<b>Figura 10.67:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>37</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	172
<b>Figura 10.68:</b> Espectro no IV da mistura <b>38</b> em KBr.....	172
<b>Figura 10.69:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>38</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	173
<b>Figura 10.70:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>38</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	173
<b>Figura 10.71:</b> Espectro no IV da mistura <b>39</b> em KBr.....	174
<b>Figura 10.72:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>39</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	174
<b>Figura 10.73:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>39</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	175
<b>Figura 10.74:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da mistura <b>40</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) .....	175
<b>Figura 10.75:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da mistura <b>40</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	176
<b>Esquema 1.1:</b> Rota de síntese das poliaminas com atividade contra Malária e <i>Leishmania donavani</i> .....	5
<b>Esquema 1.2:</b> Rota sintética para o acoplamento das diaminas a carboidratos .....	7
<b>Esquema 1.3:</b> Principais métodos de obtenção de 1,2-aminoalcoóis .....	10
<b>Esquema 1.4:</b> 1,2-aminoalcoóis como auxiliares quirais e como ligantes.....	11
<b>Esquema 1.5:</b> Aminoalcoóis lipofílicos com atividade imunossupressora e antituberculose ....	11
<b>Esquema 1.6:</b> Aminoalcoóis lipofílicos com atividade antituberculose .....	12

<b>Esquema 1.7:</b> Rota sintética para obtenção dos diastereoisômeros com atividade antituberculose .....	<b>13</b>
<b>Esquema 1.8:</b> Síntese do <i>S,S</i> -etambutol a partir a L-metionina.....	<b>18</b>
<b>Esquema 3.1:</b> Rota de síntese para obtenção dos aminoalcoóis lipofílicos .....	<b>21</b>
<b>Esquema 3.2:</b> Rota sintética para obtenção dos epóxidos <b>8 e 9</b> .....	<b>22</b>
<b>Esquema 3.3:</b> Rota de síntese para a obtenção dos aminoalcoóis <b>10 à 21</b> .....	<b>22</b>
<b>Esquema 4.1.1:</b> Síntese dos aminoalcoóis e diaminas alquiladas .....	<b>23</b>
<b>Esquema 4.1.2:</b> Comparação entre as rotas sintéticas do produto <i>N</i> -alquilado.....	<b>23</b>
<b>Esquema 4.1.3:</b> Obtenção dos aminoalcoóis lipofílicos derivados dos dióis.....	<b>27</b>
<b>Esquema 4.1.4:</b> Síntese dos aminoalcoóis lipofílicos derivados da monomesilatos .....	<b>29</b>
<b>Esquema 4.2.1:</b> Proposta de mecanismo de reação de sulfonilação catalisada por DMAP .....	<b>36</b>
<b>Esquema 4.2.2:</b> Proposta de mecanismo para formação dos epóxidos <b>8 e 9</b> .....	<b>40</b>
<b>Esquema 4.3.1:</b> Rota de síntese para a obtenção dos aminoalcoóis acoplados do $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila.....	<b>50</b>
<b>Esquema 4.3.2:</b> Ácido de Lewis complexando-se com epóxido.....	<b>51</b>
<b>Esquema 4.3.3:</b> Possíveis produtos da transepoxidação dos compostos <b>8 e 9</b> .....	<b>56</b>
<b>Esquema 4.3.4:</b> Primeira tentativa de transepoxidação .....	<b>57</b>
<b>Esquema 4.3.5:</b> Tentativa de transepoxidação usando HCl.....	<b>57</b>
<b>Esquema 4.3.6:</b> Tentativa de clivagem do grupo metoxílico com $Ac_2O$ .....	<b>58</b>
<b>Esquema 4.3.7:</b> Rota de síntese para a obtenção da D-galactose acoplada a <i>R/S</i> epicloridrina	<b>59</b>
<b>Esquema 4.3.8:</b> Rota de síntese para a obtenção das diaminas e aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-galactose .....	<b>59</b>
<b>Esquema 4.4.1:</b> Obtenção do diacetoniídeo <b>23</b> .....	<b>60</b>
<b>Esquema 4.5.1:</b> Mecanismo proposto para reação de abertura da epicloridrina .....	<b>62</b>
<b>Esquema 4.5.2:</b> Reação de acoplamento da <i>R</i> e <i>S</i> -epicloridrina ao composto <b>23</b> .....	<b>69</b>
<b>Esquema 4.5.3:</b> Reação de abertura do anel epóxido da mistura <b>24</b> com LAH.....	<b>69</b>
<b>Esquema 4.5.4:</b> Abertura hidrolítica da ( <i>R/S</i> ) epicloridrina realizada por Jacobsen e representação da esquemática do mecanismo de ação do complexo Co(salen) .....	<b>71</b>
<b>Esquema 4.5.5:</b> HKR de epóxidos benzílicos com mais de um centro quiral .....	<b>72</b>
<b>Esquema 4.5.6:</b> Tentativa de resolução hidrolítica da mistura <b>24</b> com <i>R,R</i> -Co(salen) .....	<b>72</b>
<b>Esquema 4.6.1:</b> Benzoilação da mistura <b>30</b> .....	<b>83</b>
<b>Esquema 4.6.2:</b> Tentativa de formação de sais da mistura <b>30</b> com ácidos orgânicos.....	<b>86</b>
<b>Esquema 4.6.3:</b> Abertura do anel epóxido dos compostos <b>24b</b> e <b>24c</b> com o aminoálcool <b>1c</b> ..	<b>88</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Principais absorções no IV para o composto <b>5a</b> .....	<b>31</b>
<b>Tabela 2:</b> Condições de reação para as tentativas de abertura dos epóxidos <b>8</b> e <b>9</b> com os aminoalcoóis <b>1b</b> e <b>1d</b> .....	<b>52</b>
<b>Tabela 3:</b> Rendimento e $\alpha_D$ dos aminoalcoóis <b>27-39</b> .....	<b>76</b>
<b>Tabela 4:</b> Medida do halo de inibição .....	<b>91</b>
<b>Tabela 5:</b> Resultados obtidos para os testes de CIM.....	<b>92</b>
<b>Tabela 6:</b> Resultados dos ensaios antituberculose para as misturas <b>27-30</b> e <b>36-38</b> .....	<b>94</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$\alpha_D$	Poder Rotatório Específico
AcCl	Cloreto de Acila
ADC	Arginina
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
BK	Bacilo de Koch
BnBr	Brometo de Benzila
BzCl	Cloreto de Benzoíla
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
$CDCl_3$	Clorofórmio Deuterado
CIM	Concentração Inibitória Mínima
$(COCl)_2$	Cloreto de Oxalila
$\delta$	Deslocamento Químico
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFC	Dose Fixa Combinada
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
EMB	Etambutol
EtOH	Etanol
FF	Faixa de Fusão
FM	Fórmula Molecular
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
INH	Isoniazida
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
M	Multiplete
m AGP	Micolilato Arabinogalactana Peptidoglicana
MeOH	Metanol
MeONa	Metóxido de Sódio
MHz	MegaHertz
MM	Massa Molecular
MsCl	Cloreto de Metanossulfonila
NO	Óxido Nítrico
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
ODC	Ortinina Descarboxilase
Pi	Piridina
Ppm	Partes por Milhão
PZA	Pirazinamida
$R_f$	Fator de Retenção
RMN de $^1H$	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN de $^{13}C$	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
RNA	Ácido Desoxiribonucleico
S	Simpleto
SI	Simpleto largo
$S_N2$	Substituição Nucleofílica de 2ª Ordem
TB	Tuberculose
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
THF	Tetraidrofurano
$\Delta$	Aquecimento

# SUMÁRIO

<b>1 - INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 - AMINAS .....	1
1.1.1 – Aspectos Químicos e Biológicos .....	1
1.1.2 – Compostos biologicamente ativos derivados de aminas .....	4
1.2 - AMINOÁLCOOIS.....	8
1.2.1 – Aspectos Químicos e Biológicos .....	8
1.2.2 – Compostos biologicamente ativos derivados de aminoalcoóis .....	11
1.3 – TUBERCULOSE.....	16
<b>2 - OBJETIVOS</b> .....	19
<b>3 – PLANO DE SÍNTESE</b> .....	20
<b>4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	22
4.1 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DOS AMINOÁLCOOIS LIPOFÍLICOS ( <b>1a-d</b> E <b>2d-f</b> ) E DAS DIAMINAS LIPOFÍLICAS ( <b>3a-f</b> ) .....	22
4.1.1 – Obtenção dos aminoalcoóis ( <b>1a-d</b> ) e das diaminas ( <b>3a-f</b> ) .....	22
4.1.2 – Obtenção dos aminoalcoóis ( <b>2d-f</b> ) derivados dos monomesilatos .....	25
4.2 – SÍNTESE DOS AMINOÁLCOOIS LIPOFÍLICOS ACOPLADOS A D-ARABINOSE .....	30
4.2.1 – Obtenção do $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila ( <b>5a</b> ).....	30
4.2.2 – Obtenção do 5-O-benzil- $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila ( <b>6</b> ) .....	32
4.2.3 – Obtenção do 5-O-benzil-2,3-di-mesil- $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila ( <b>7a</b> ).....	35
4.2.4 – Obtenção do 2,3-anidro-5-O-benzil- $\alpha$ -D-lixofuranosídeo de metila ( <b>8</b> ) e do 2,3-anidro-5-O-benzil- $\alpha$ -D-ribofuranosídeo de metila ( <b>9</b> ).....	38
4.3 – TENTATIVAS DE ACOPLAMENTOS DOS AMINOÁLCOOIS LIPOFÍLICOS <b>1b-c</b> 2,3-ANIDRO-5-O-BENZIL- $\alpha$ -D-LIXOFURANOSÍDEO DE METILA ( <b>8</b> ) E DO 2,3-ANIDRO-5-O-BENZIL- $\alpha$ -D-RIBOFURANOSÍDEO DE METILA ( <b>9</b> ) .....	49
4.4 – OBTENÇÃO DO 1,2:3,4-DI-O-ISOPROPILEDENO- $\alpha$ -D-GALACTOPIRANOSÍDEO ( <b>23</b> ) .....	59
4.5 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO 6-O-[(2 <i>R</i> , <i>S</i> )-2,3-EPOXIPROPIL]-1,2-3,4-DI-O-ISOPROPILIDENO- $\alpha$ -D-GALACTOPIRANOSÍDEO ( <b>24</b> ) .....	59
4.6 – SÍNTESE DOS AMINOÁLCOOIS LIPOFÍLICOS ACOPLADOS A D-GALACTOSE ( <b>27-39</b> ).....	74
<b>5 – AVALIAÇÃO BIOLÓGICA</b> .....	88
5.1 – AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA .....	88
5.2 – AVALIAÇÃO ANTITUBERCULOSE.....	92
<b>6 – PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>96</b>

6.1 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	96
6.2 – PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS AMINOÁLCOOIS <b>1a-d</b> E DAS DIAMINAS <b>3a-f</b> .....	98
<i>N</i> -octil-aminoetanol <b>1a</b> .....	98
<i>N</i> -decil-aminoetanol <b>1b</b> .....	99
<i>N</i> -dodecil-aminoetanol <b>1c</b> .....	99
<i>N</i> -tetradecil-aminoetanol <b>1d</b> .....	100
<i>N</i> -decil-1,2-etanodiamina <b>3a</b> .....	100
<i>N</i> -dodecil-1,2-etanodiamina <b>3b</b> .....	100
<i>N</i> -tetradecil-1,2-etanodiamina <b>3c</b> .....	100
<i>N</i> -decil-1,3-propanodiamina <b>3d</b> .....	101
<i>N</i> -dodecil-1,3-propanodiamina <b>3e</b> .....	101
<i>N</i> -tetradecil-1,3-propanodiamina <b>3f</b> .....	101
6.3 – PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS MONOMETANOSSULFONATOS <b>2a-c</b> .....	102
1- <i>O</i> -metassulfonil-1,2-decanodiol <b>2a</b> .....	102
1- <i>O</i> -metassulfonil-1,2-dodecanodiol <b>2b</b> .....	102
1- <i>O</i> -metassulfonil-1,2-tetradecanodiol <b>2c</b> .....	103
6.4 – PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS AMINOÁLCOOIS <b>2d-f</b> A PARTIR DOS MONOMETANOSSULFONATOS <b>2a-c</b> .....	103
2-(2-Hidrodecilamino)-1-etanol <b>2d</b> .....	104
2-(2-Hidroxdodecilamino)-1-etanol <b>2e</b> .....	104
2-(2-Hidroxtetradecilamino)-1-etanol <b>2f</b> .....	104
6.5 – PROCEDIMENTO PARA OBTENÇÃO DO $\alpha$ -D-ARABINOFURANOSÍDEO DE METILA ( <b>5a</b> ).....	105
6.6 – PROCEDIMENTO PARA OBTENÇÃO DO 5- <i>O</i> -BENZIL- $\alpha$ -D-ARABINOFURANOSÍDEO DE METILA ( <b>6</b> ) .....	105
6.7 – PROCEDIMENTO PARA OBTENÇÃO DO 5- <i>O</i> -BENZIL-2,3-DI-MESIL- $\alpha$ -D-ARABINOFURANOSÍDEO DE METILA ( <b>7a</b> ) .....	106
6.8 – PROCEDIMENTO PARA OBTENÇÃO DO 5- <i>O</i> -BENZIL-2,3-ANIDRO- $\alpha$ -D-LIXOFURANOSÍDEO DE METILA ( <b>8</b> ) E DO 5- <i>O</i> -BENZIL-2,3-ANIDRO- $\alpha$ -D-RIBOFURANOSÍDEO DE METILA ( <b>9</b> ) .....	108
5- <i>O</i> -benzil-2,3-anidro- $\alpha$ -D-lixofuranosídeo de metila ( <b>8</b> ).....	108
5- <i>O</i> -benzil-2,3-anidro- $\alpha$ -D-ribofuranosídeo de metila ( <b>9</b> ) .....	109
6.9 – PROCEDIMENTO PARA OBTENÇÃO DO 5- <i>O</i> -BENZIL-3- <i>N</i> -[AMINOETANOL]- $\alpha$ -D-ARABINOFURANOSÍDEO DE METILA ( <b>10a</b> ).....	109
6.10 – PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DO 1,2:3,4- <i>DI-O</i> -ISOPROPILEDENO- $\alpha$ -D-GALACTOPIRANOSÍDEO ( <b>23</b> ) .....	110

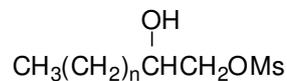
6.11 – PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DO 6-O-[2',3'-EPOXIPROPIL]-1,2-3,4-DI-ISOPROPILIDENO- $\alpha$ -D-GALACTOPIRANOSÍDEO .....	111
6-O-[(2 <i>R,S</i> )-2,3-epoxipropil]-1,2-3,4- <i>di</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo ( <b>24</b> )	112
6-O-[(2 <i>R</i> )-2,3-epoxipropil]-1,2-3,4- <i>di</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo ( <b>24b</b> )	112
6-O-[(2 <i>S</i> )-2,3-epoxipropil]-1,2-3,4- <i>di</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo ( <b>24c</b> )	113
6.12 – PROCEDIMENTO PARA A RECRISTALIZAÇÃO DO 6-O-[(2 <i>R,S</i> )-2'-HIDROXI-PROPILO]-1,2-3,4-DI-ISOPROPILIDENO- $\alpha$ -D-GALACTOPIRANOSÍDEO ( <b>24</b> ).....	113
6.13 – 6-O-[(2 <i>R,S</i> )-2'-HIDROXI-PROPILO]-1,2-3,4-DI-ISOPROPILIDENO- $\alpha$ -D-GALACTOPIRANOSÍDEO ( <b>25</b> ) .....	113
6.14 - PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO 6-O-[(2 <i>RS</i> )-2',3'-DI-HIDROXI-PROPILO]-1,2-3,4-DI-ISOPROPILIDENO- $\alpha$ -D-GALACTOPIRANOSÍDEO ( <b>26</b> ).....	114
6.14.1 – Procedimento geral para a obtenção do <i>R,R</i> -Co(III)salen.....	114
6.14.2 – Procedimento geral para a resolução hidrolítica do composto ( <b>24</b> ).....	115
6.15 - PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS AMINOÁLCOOIS ( <b>27-33</b> )	116
6-O-[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxi-3'- <i>N</i> -octil-aminoetanol]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>27</b> .....	116
6-O-[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxi-3'- <i>N</i> -decil-aminoetanol]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>28</b> .....	117
6-O-[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxi-3'- <i>N</i> -dodecil-aminoetanol]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>29</b> .....	117
6-O-[( <i>R</i> )-2'-hidroxi-3'- <i>N</i> -dodecil-aminoetanol]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>29b</b> .....	118
6-O-[( <i>S</i> )-2'-hidroxi-3'- <i>N</i> -dodecil-aminoetanol]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>29c</b> .....	119
6-O-[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxi-3'- <i>N</i> -tetradecil-aminoetanol]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>30</b> .....	119
6-O-[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxi-3'- <i>N</i> -2''-hidroxi-decilamino)- <i>N</i> -etanol]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>31</b> .....	120
6-O-[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxi-3'- <i>N</i> -2''-hidroxi-dodecilamino)- <i>N</i> -etanol]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>32</b> .....	120
6-O-[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxi-3'- <i>N</i> -2''-hidroxi-tetradecilamino)- <i>N</i> -etanol]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>33</b> .....	121
6.16 - PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS AMINOÁLCOOIS ( <b>34-39</b> )	121
6-O-[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxipropil-3'- <i>N</i> -decil-1'',2''-etilenodiamina]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>34</b> .....	122
6-O-[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxipropil-3'- <i>N</i> -dodecil-1'',2''-etilenodiamina]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>35</b> .....	123
6-O-[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxipropil-3'- <i>N</i> -tetradecil-1'',2''-etilenodiamina]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>36</b> .....	123

6- <i>O</i> -[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxipropil-3'- <i>N</i> -decil-1'',3''-propanodiamina]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>37</b> .....	124
6- <i>O</i> -[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxipropil-3'- <i>N</i> -dodecil-1'',3''-propanodiamina]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>38</b> .....	124
6- <i>O</i> -[( <i>R,S</i> )-2'-hidroxipropil-3'- <i>N</i> -tetradecil-1'',3''-propanodiamina]-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo <b>39</b> .....	125
6.17 - PROCEDIMENTO PARA A OBTENÇÃO DO 6- <i>O</i> -[( <i>R,S</i> )-2'-HIDROXIPROPIL-3'- <i>N</i> -TETRADECILAMINO-2''-ETANOBENZOIL]-1,2:3,4-DI- <i>O</i> -ISOPROPILIDENO- $\alpha$ -D-GALACTOPIRANOSÍDEO <b>40</b> .....	126
6.18 - PROCEDIMENTO PARA A FORMAÇÃO DO SAL DERIVADO DO COMPOSTO <b>30</b> .....	127
<b>7 – CONCLUSÕES</b> .....	128
<b>8 – REFERÊNCIAS</b> .....	132
<b>9 – ESPECTROS</b> .....	138

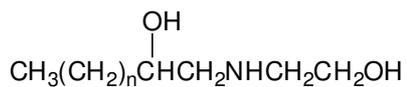
## RELAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTE TRABALHO



n=7 (**1a**)  
 n=9 (**1b**)  
 n=11 (**1c**)  
 n=13 (**1d**)



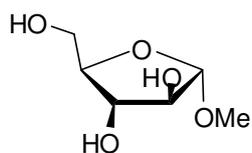
n=7 (**2a**)  
 n=9 (**2b**)  
 n=11 (**2c**)



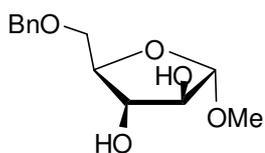
n=7 (**2d**)  
 n=9 (**2e**)  
 n=11 (**2f**)



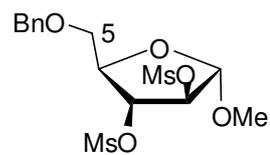
m=2 n=9 (**3a**)  
 m=2 n=11 (**3b**)  
 m=2 n=13 (**3c**)  
 m=3 n=9 (**3d**)  
 m=3 n=11 (**3e**)  
 m=3 n=13 (**3f**)



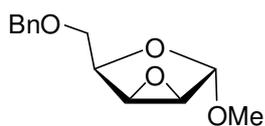
**5a**



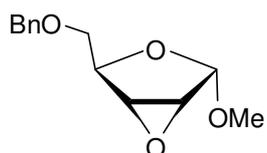
**6**



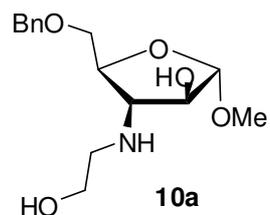
**7a**



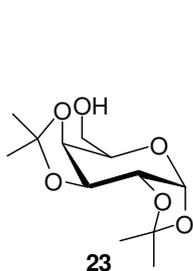
**8**



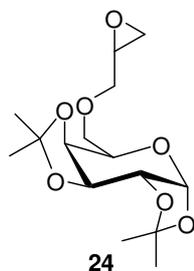
**9**



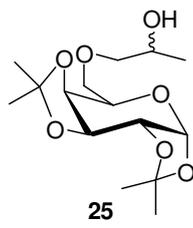
**10a**



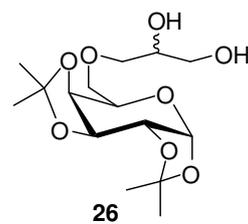
**23**



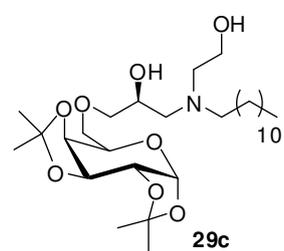
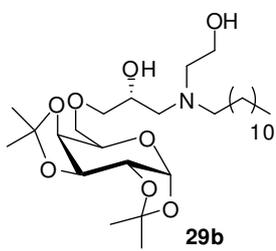
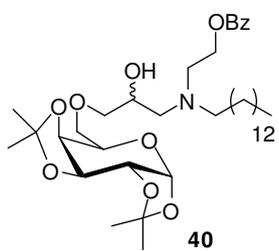
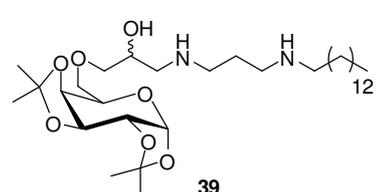
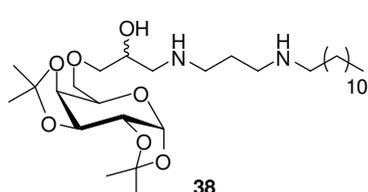
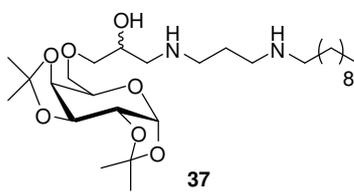
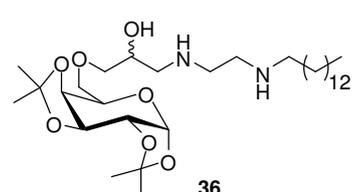
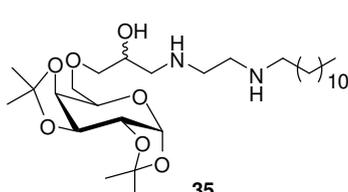
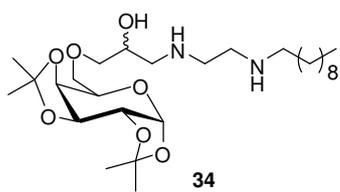
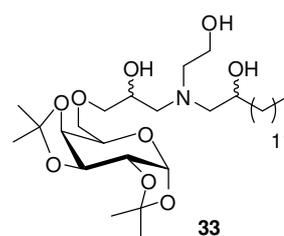
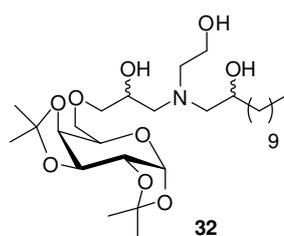
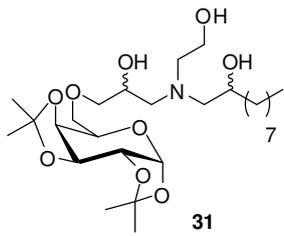
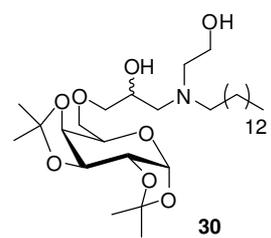
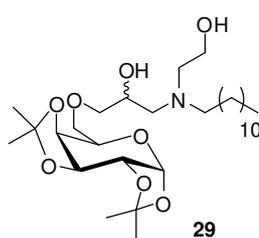
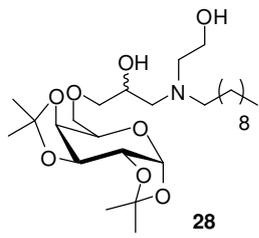
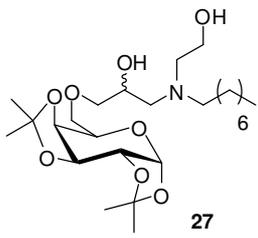
**24**



**25**



**26**



# 1-INTRODUÇÃO

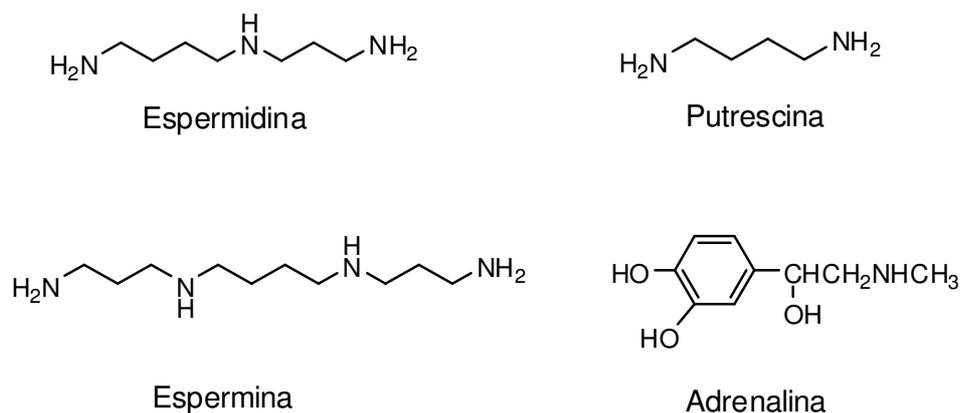
## 1.1 –AMINAS

### 1.1.1 – Aspectos Químicos e Biológicos

As aminas são compostos derivados da amônia pela substituição de um ou mais átomos de hidrogênio por um grupo alquila. Quando apenas um grupo amina encontra-se inserido na molécula têm-se as aminas, no caso de dois grupos presentes, têm-se as diaminas e mais de dois as poliaminas.

Esta classe química pertence a um grupo de moléculas bioativas e estão presentes em baixas concentrações nos organismos vivos e, conseqüentemente nos alimentos. São essenciais por desempenharem importantes funções metabólicas como: no crescimento e proliferação celular, síntese de proteínas e ácidos nucléicos, ação antioxidante, adesão e reparação da matriz celular e em certos processos de sinalização (BARDÓCZ, 1995; LIMA & GLÓRIA, 1999). Além disso, as diaminas desempenham importantes funções fisiológicas nas células por meio de interações eletrostáticas com DNA e RNA, interagem com proteínas, atua sobre os radicais livres, complexa-se com cátions e também realiza a formação de ligações covalentes que alteram as funções das proteínas terciárias (BRINK *et al.*, 1990, MENDONÇA, 2009). Os níveis intracelulares das aminas são mantidos dentro de um limite muito estreito, e a diminuição nos níveis podem interferir no crescimento celular, enquanto um excesso pode ser tóxico (DAVIS, 1990).

Dentre as aminas que apresentam importante atividade biológica merecem destaque a espermidina [*N*-(3-aminopropil)-1,4-butanodiamina ou aminopropil-tetrametilenodiamina], a espermina [*N,N'*-bis(3-aminopropil)-1,4-butanodiamina ou diaminopropil-tetrametilenodiamina], e a diamina putrescina [1,4-butanodiamina ou tetrametilenodiamina] (**Figura 1.1**, p.2). Estas poliaminas endógenas encontram-se presentes em altas concentrações no sistema nervoso central, atuando na modulação de diversos canais iônicos (GUERRA, 2006). Já a amina aromática adrenalina [4-(1-hidroxi-2-(metilamino)etil)benzeno-1,2-diol] (**Figura 1.1**, p.2) é um hormônio produzido na glândula suprarrenal, que também atua no sistema nervoso como um neurotransmissor (WINTER, 2007).

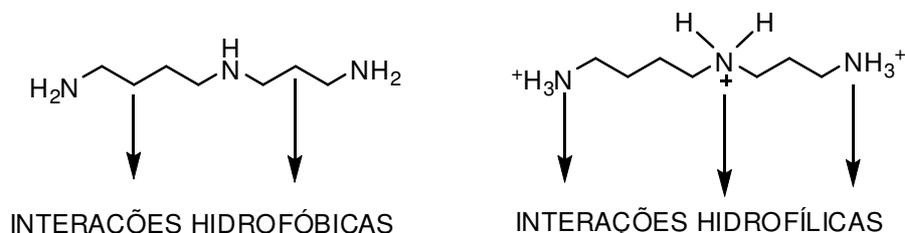


**Figura 1.1:** Estrutura da espermidina, espermina, putrescina e adrenalina.

As poliaminas espermidina, espermina e putrescina são formadas a partir da descarboxilação da ornitina e da arginina pelas respectivas enzimas ornitina descarboxilase (ODC) e arginina descarboxilase (ADC) (MEDINA *et al.*, 2003). A descoberta inicial destas poliaminas data de 1678 quando Antonie Van Leeuwenhoek isolou alguns cristais do sêmen humano. Contudo, apenas em 1924 foi deduzida a fórmula empírica desses cristais, e só dois anos mais tarde esses compostos foram sintetizados. Os nomes das primeiras poliaminas descobertas, espermidina e espermina, refletem a descoberta inicial (GUERRA, 2006).

Segundo BARDÓCZ (1995), a função de maior importância destas poliaminas, é exercerem o papel de mensageiras secundárias, mediando à ação de todos os hormônios conhecidos e dos fatores de crescimento (BARDÓCZ, 1995). As poliaminas afetam a expressão em nível de transcrição e esse efeito é mais provável devido à interação das poliaminas com o DNA e/ou proteínas (LINDEMOSE *et al.*, 2005).

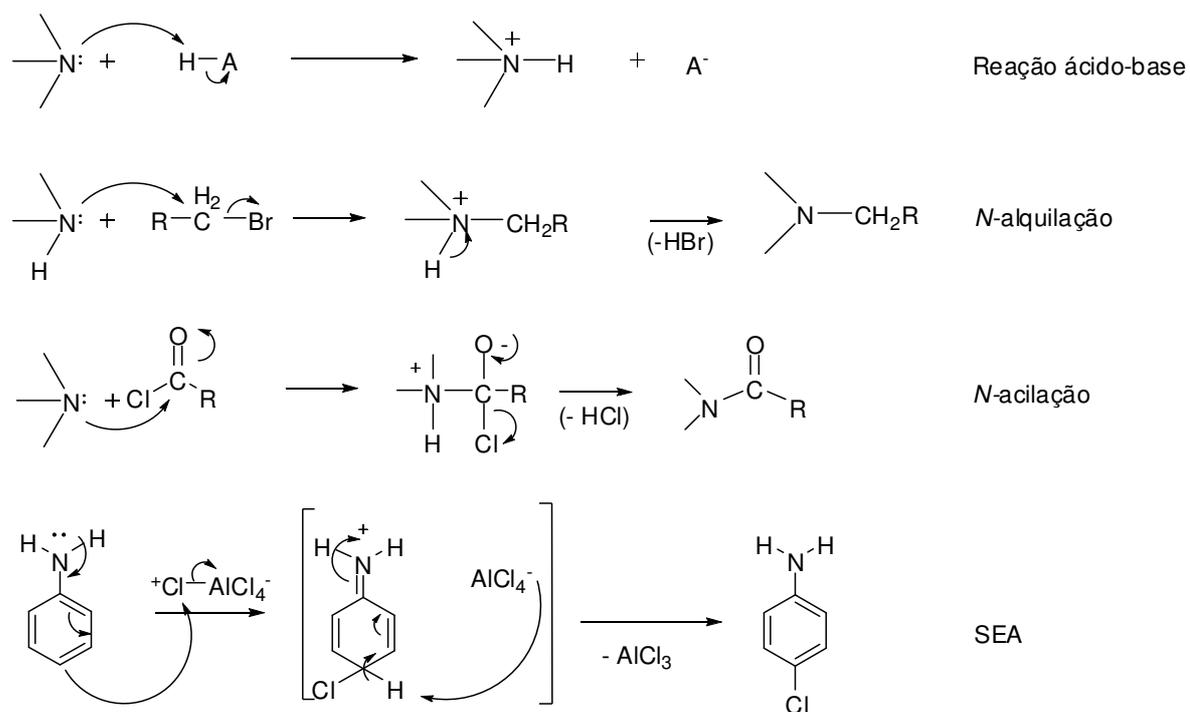
As aminas possuem importantes propriedades químicas (**Figura 1.2**), como a sua solubilidade tanto em meio orgânico, onde irão prevalecer as interações hidrofóbicas com os carbonos metilênicos, como em meio aquoso, sendo que em pH fisiológico apresentam-se protonadas, prevalecendo as interações hidrofílicas (MENDONÇA, 2009).



**Figura 1.2:** Estrutura da espermidina em interações hidrofóbicas e hidrofílicas (TETI *et al.*, 2002).

As poliaminas são policátions flexíveis e exibem 2, 3 ou 4 cargas positivas em condições fisiológicas. Ao contrário de íons metálicos, os quais têm cargas localizadas, as poliaminas possuem cargas positivas distribuídas ao longo de suas cadeias carbônicas que podem interagir formando pontes com estruturas de cargas negativas (BARDÓCZ, 1995). Assim sendo, no meio biológico, as poliaminas podem agir como ligantes em múltiplos sítios do DNA (aumentando a estabilidade da dupla hélice frente à desnaturação térmica e às condições ácidas e alcalinas), RNA, proteínas, fosfolipídios e nucleotídeo trifosfato. Enquanto algumas dessas interações podem ser puramente eletrostáticas, outras são específicas para o comprimento da cadeia carbônica alifática (LOOVAS, 1997).

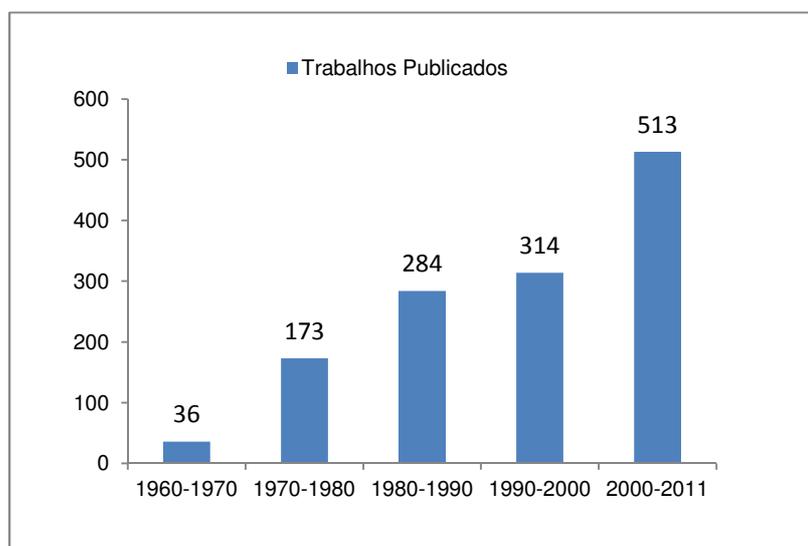
Outra importante propriedade química das aminas é a propriedade nucleofílica que o átomo de nitrogênio possui, pela doação do seu par de elétrons para um reagente eletrofílico (**Figura 1.3**), em reações ácido base, alquilação, acilação e substituição eletrofílica aromática (SOLOMONS, 2006).



**Figura 1.3:** Exemplos da propriedade nucleofílica do átomo de nitrogênio, em reações de ácido-base, *N*-alquilação, *N*-acilação e SEA.

Devido a estas características estes compostos nitrogenados são muito utilizados na síntese orgânica o que permite que os mesmos façam parte da estrutura de vários compostos biologicamente ativos, como blocos construtores. (GUIGEN LI *et al.*, 2006).

Uma pesquisa feita na “Web of Science” indicou que entre 1960-2011 foram publicados cerca de 1220 trabalhos contendo o termo “aminas biologicamente ativas”, dos quais cerca de 513 trabalhos foram publicados na última década (**Gráfico 1**).



**Gráfico 1:** Produtividade científica sobre aminas biologicamente ativas entre 1960 e 2011 (fonte Web of Science).

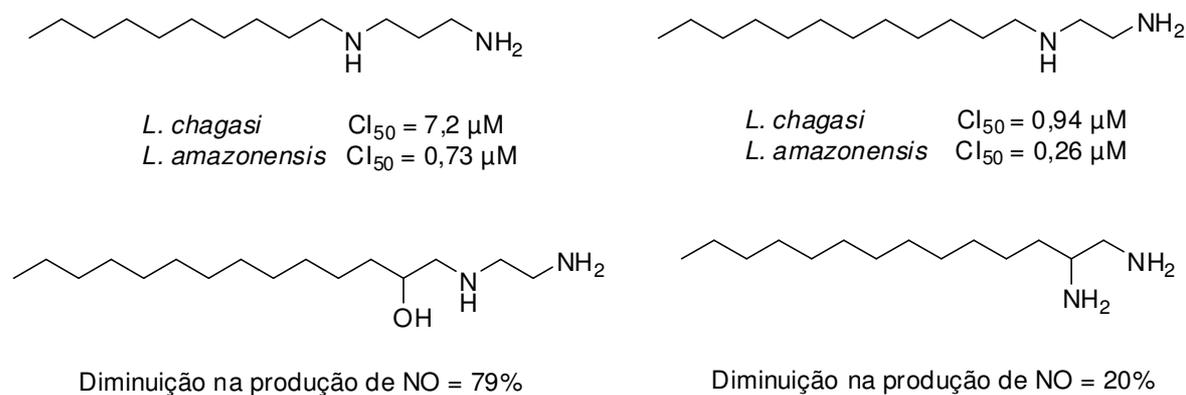
### 1.1.2 – Compostos biologicamente ativos derivados de aminas

A importância das aminas, em termos biológicos, é inegável como já descrito anteriormente. As diversas funções apresentadas para esta classe de compostos os tornam bastante atrativos dentro da química medicinal. Desta forma, vários trabalhos de síntese orgânica se propõem em realizar o acoplamento de aminas à estrutura de várias substâncias, afim de que as mesmas possuam atividade biológica.

LABADIE e colaboradores (2004) realizaram a síntese de poliaminas aromáticas derivadas da 1,3-propanodiamina e 1,4-butanodiamina (**Figura 1.4**, p.5), que apresentaram atividade contra Malária e *Leishmania donovani*. Esta síntese foi realizada a partir da reação das diaminas em resina de 2-clorotritila (suporte polimérico) na presença da base de Hunings e DMF. Posteriormente foi feita a aminação redutiva com diferentes aldeídos aromáticos, seguido de clivagem do suporte com solução de ácido trifluoroacético 10% (**Esquema 1.1**).



COSTA e colaboradores (2007) sintetizaram uma série de diaminas lipofílicas derivadas de 1,2-etilenodiamina e 1,3-propanodiamina sendo que algumas delas apresentaram atividade contra *Leishmania amazonensis* e *chagasi* (COSTA, 2007) (**Figura 1.5**). REIS e colaboradores (2008) realizaram a síntese de diaminas lipofílicas derivadas de diol alquilados, que resultou na formação de compostos que diminuíram a produção de óxido nítrico na concentração de 0,5 µg/mL (REIS *et al.*, 2008) (**Figura 1.5**).



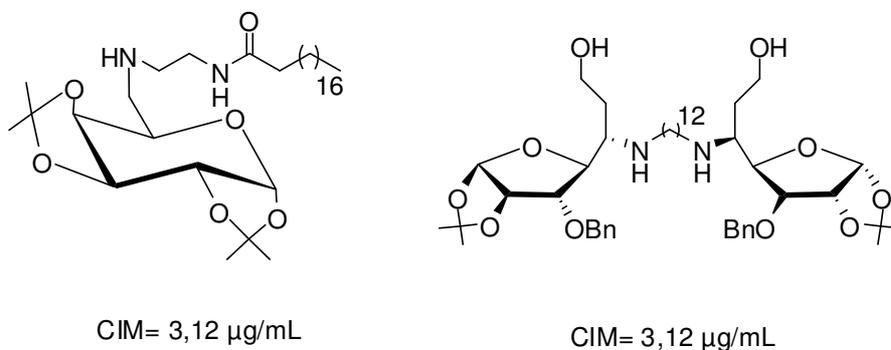
**Figura 1.5:** Diaminas derivadas de cloretos de cadeia longa com atividade contra *Leishmania amazonensis* e *chagasi* e atividade imunossupressora.

Uma vez que, alguns trabalhos relataram a atividade biológica de diaminas lipofílicas (COSTA 2007, REIS *et al.*, 2008 e JÚNIOR *et al.*, 2009) e também trabalhos que relatam que a parede celular da maioria das micobactérias possui uma estrutura contendo vários monossacarídeos ligados entre si (BRENNAN *et al.*, 1991 e BENSRA *et al.*, 1995). ALMEIDA e colaboradores (2007) e TRIPHATI e colaboradores (2005), descreveram a síntese de diaminas lipofílicas acopladas a carboidratos (ALMEIDA *et al.*, 2007 e TRIPHATI *et al.*, 2005). Estes surfactantes *N*-glicosilados têm como característica serem compostos anfílicos não iônicos, pois tem uma porção carboidrato ligada a uma cadeia lipofílica (**Figura 1.6**, p.7).

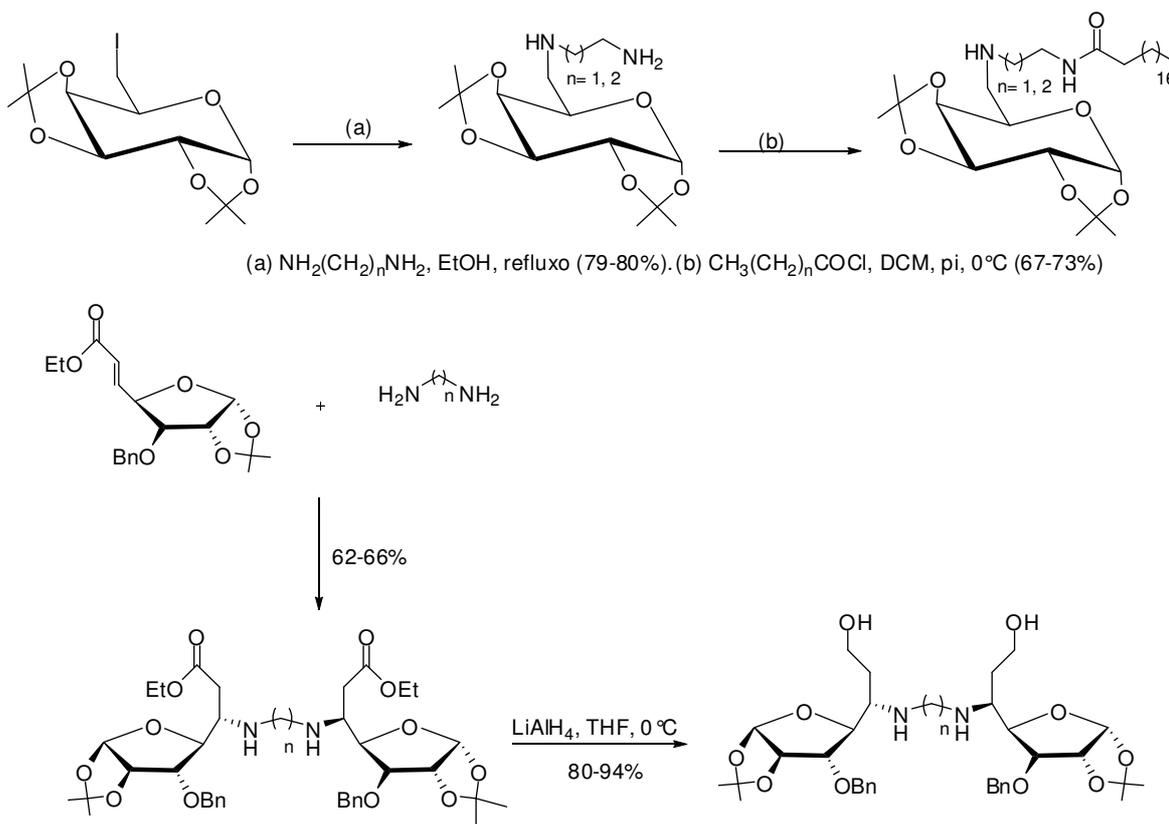
Além disso, nos últimos anos esta classe de compostos tem despertado o interesse de pesquisadores por serem biodegradáveis e não tóxicos, podendo ser usados em diversas áreas como: indústria de alimentos, detergente, biológica, glicobiológica dentre outras (AKOH *et al.*, 1992, VARKI *et al.*, 1993 e FRANCO *et al.*, 1995).

Em diversos trabalhos esta classe de compostos sintetizados mostraram possuir atividade anti-inflamatória, imunomodulatória, antiviral e antifúngica (TRIPHATI *et al.*, 1995, KHAN *et al.*, 2001 e RANA *et al.*, 2001).

Os produtos finais sintetizados por ALMEIDA e TRIPHATI através do acoplamento de diaminas a carboidratos como a galactose e xilose, mostraram uma atividade antituberculose relevante, quando comparado com o aminoálcool etambutol (CIM=3,12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (**Figura 1.6**).



**Figura 1.6:** Diaminas acopladas a carboidratos com atividade antituberculose.



**Esquema 1.2:** Rota sintética para o acoplamento das diaminas a carboidratos (ALMEIDA *et al.*, 2007 e TRIPHATI *et al.*, 2005).

A síntese das diaminas acopladas a galactose realizada por ALMEIDA e colaboradores, foi feita através do acoplamento tanto da 1,2-etilenodiamina como da 1,3-propanodiamina ao 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo seguido da *N*-acilação com cloretos de cadeia longa (**Esquema 1.2**, p.7). Já a síntese das diaminas acopladas a xilose realizado por TRIPHATI e colaboradores, foi feita através da adição conjugada das diaminas à ésteres olefínicos derivados da xilose, seguido da redução dos aminoésteres (**Esquema 1.2**, p.7).

## 1.2-AMINOALCOÓIS

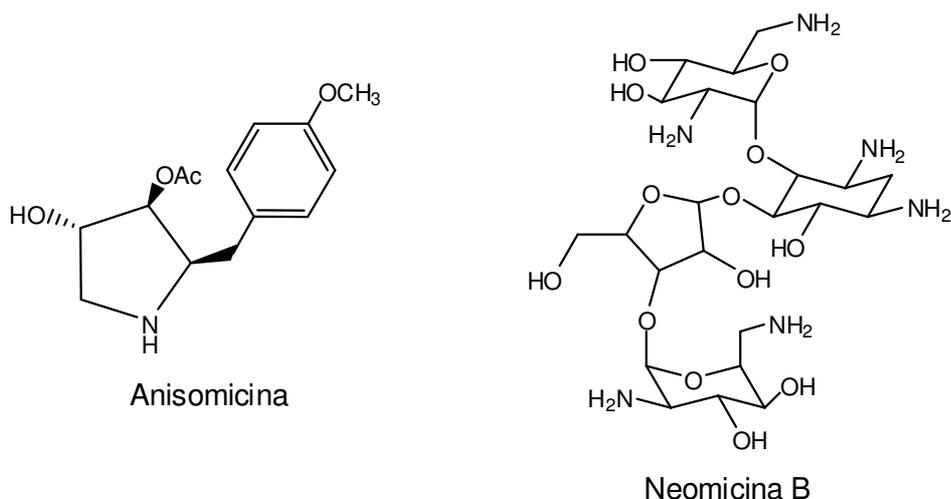
Os aminoalcoóis são uma importante classe química que se encontra presente em um vasto grupo de substâncias de ocorrência natural e sintética que possuem atividade biológica. A presença dessa porção em uma molécula permite que ambos os grupos funcionais nela inseridos (amina e álcool) possam ser quimicamente manipulados através de reações de alquilação, acilação, oxidação dentre outras (MATEUS, 2004).

### 1.2.1 – Aspectos Químicos e Biológicos

Dentre os 1,2-aminoalcoóis obtidos a partir de produtos naturais (**Figura 1.7**, p.9), podemos destacar a bestanina, um inibidor de aminopeptase que exibe atividade imunomodulatória e é usado clinicamente em quimioterapia no combate contra o câncer (OLIVERIA, 2005). Já a estanina é um inibidor de proteases como a pepsina e renina, e é muito utilizada para reduzir os níveis de colesterol e o risco de doenças cardíacas (NEBOIS *et al.*, 1996). Os 1,2-aminoalcoóis também podem ser encontrados em produtos naturais conjugados a lipídios (**Figura 1.7**, p.9) como na esfingosina que é um lipídio muito importante encontrado nos mamíferos, que desempenha um importante papel no sinal da transdução e regulação celular (KANG *et al.*, 1998). Os derivados da esfingosina mais conhecidos são a sulfobacina B que é um importante agente antitrombótico e a miriocina que é um importante agente imunossupressor (OLIVEIRA, 2005).

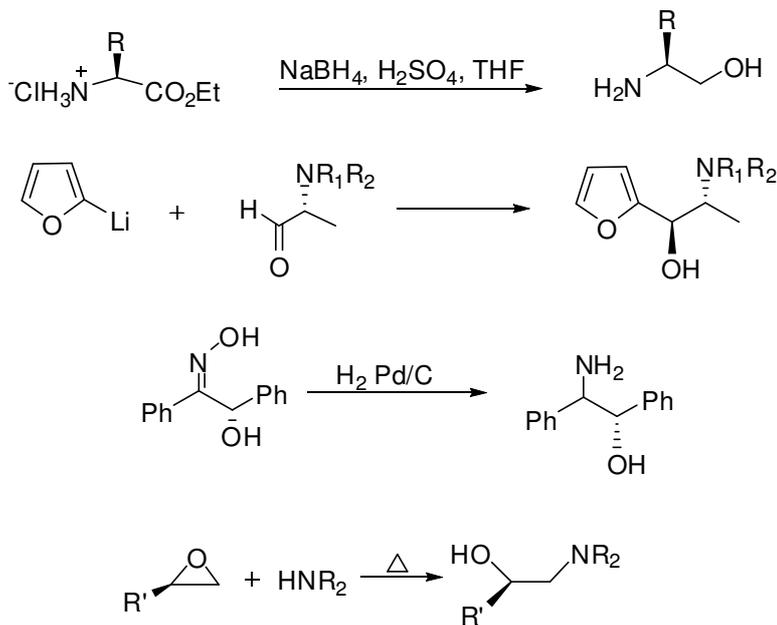


p.10), é um antibiótico muito utilizado no tratamento contra infecções causadas por bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (KOBAYASHI *et al.*, 1999).



**Figura 1.9:** Aminoalcoóis obtidos a partir de produtos naturais (OLIVEIRA, 2005 e KOBAYASHI *et al.*, 1999).

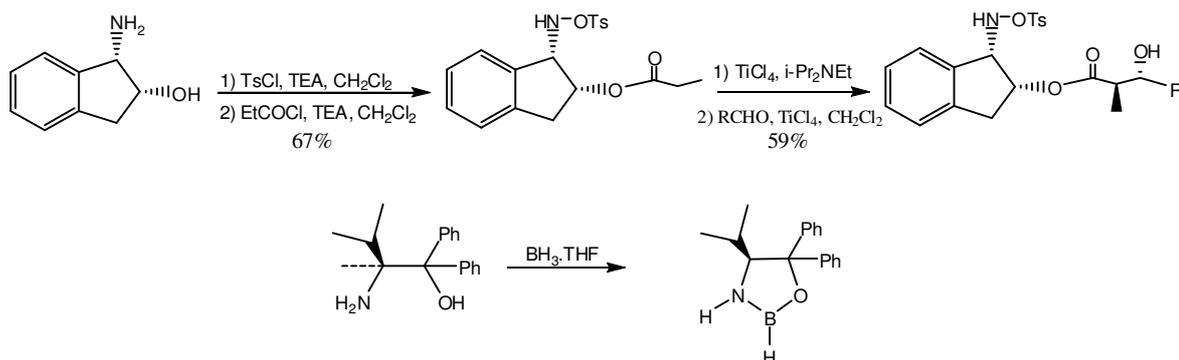
Várias são as estratégias descritas na literatura (AGER *et al.*, 1996) para a preparação de aminoalcoóis. Dentre as formas mais usuais estão à obtenção a partir de aminoácidos, compostos  $\alpha$ -amino carbonilados, oximas e epóxidos (**Esquema 1.3**).



**Esquema 1.3:** Principais métodos de obtenção de 1,2-aminoalcoóis (AGER *et al.*, 1996).

Os aminoalcoóis apresentam-se como uma classe de compostos que possui várias funções na química orgânica e inorgânica, como a de auxiliares quirais na formação de novos estereocentros (**Esquema 1.4**, p.11) em uma ampla gama de transformações sintéticas (OLIVEIRA, 2005) e como ligantes sendo os átomos de

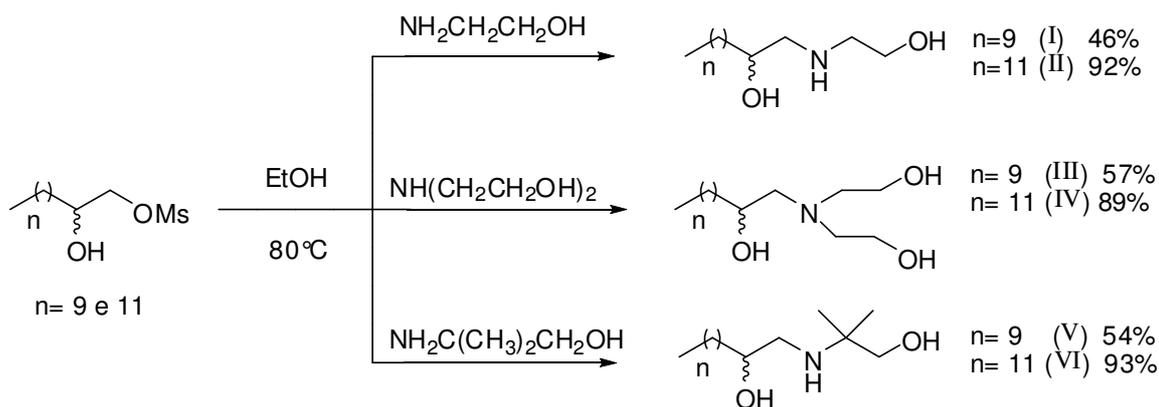
nitrogênio e oxigênio utilizados para a formação de complexos (**Esquema 1.4**) com centros metálicos (COREY *et al.*, 1987).



**Esquema 1.4:** 1,2-aminoalcoóis como auxiliares quirais e como ligantes.

### 1.2.2 – Compostos biologicamente ativos derivados de aminoalcoóis

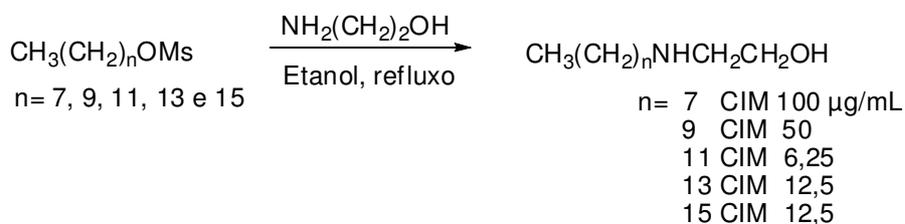
REIS e colaboradores (2008), assim como, JÚNIOR e colaboradores (2009) realizaram a síntese de aminoalcoóis lipofílicos derivados do 2-amino-etanol (monoetanolamina), da dietanolamina e do 2-metil-2-amino-propanol (**Esquema 1.5**), usando como estratégia de síntese a substituição nucleofílica de compostos monomesilatos de cadeia longa, por estes aminoalcoóis. Os compostos **II** e **VI** apresentaram um CIM de 12,5 µg/mL para atividade antituberculose, sendo um resultado relevante quando comparado com aminoálcool etambutol (CIM 3,12 µg/mL). Já o composto **III** apresentou atividade imunossupressora, uma vez que, diminuiu a produção de óxido nítrico em 15% na concentração de 0,05 µg/mL.



**Esquema 1.5:** Aminoalcoóis lipofílicos com atividade imunossupressora e antituberculose (REIS *et al.*, 2008 e JÚNIOR *et al.*, 2009).

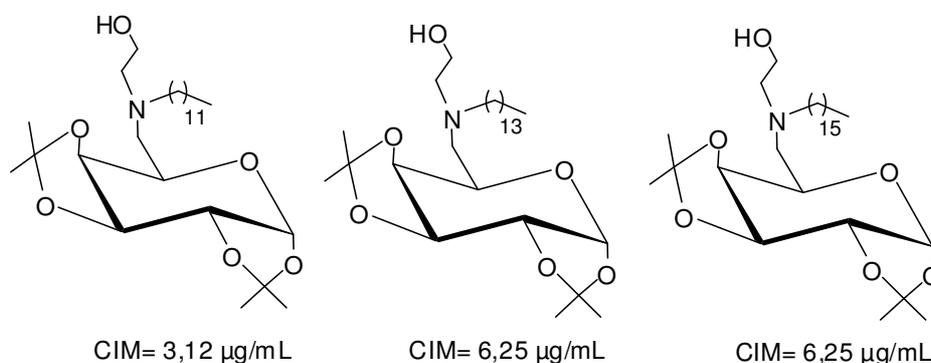
TAVEIRA e colaboradores (2007) realizaram a síntese de aminoalcoóis lipofílicos derivados da monoetanolamina, através da *N*-alquilação dos mesmos com

monomesilados de cadeia longa em rendimentos moderados (50-55%). Dentre os compostos sintetizados os aminoalcoóis com cadeia de 12, 14 e 16 carbonos apresentaram bons valores de concentração mínima inibitória (CIM) contra a *M. tuberculosis* (**Esquema 1.6**), quando comparado com o aminoalcoól etambutol (CIM = 3,12 µg/mL). Este trabalho teve uma importância significativa por ter mostrado que a lipofilicidade possui uma influência na atividade desta classe de compostos antituberculose (TAVEIRA *et al.*, 2007).



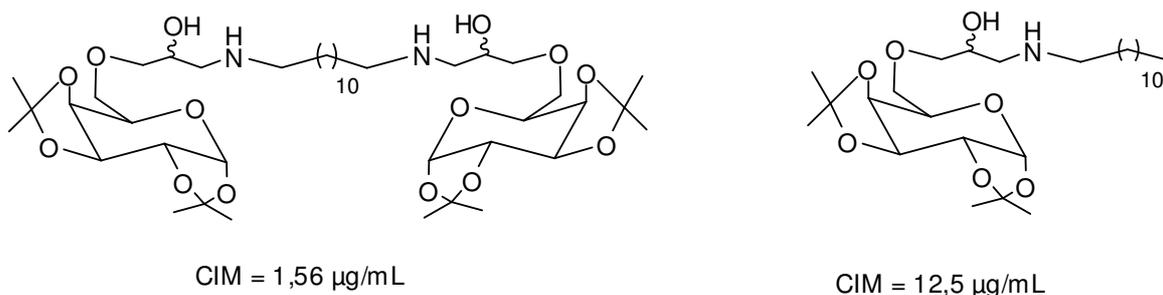
**Esquema 1.6:** Aminoalcoóis lipofílicos com atividade antituberculose.

Neste mesmo trabalho, desenvolvido por TAVEIRA e colaboradores (2007), os aminoalcoóis lipofílicos (**Esquema 1.6**) foram acoplados a D-galactose. Os compostos contendo os aminoalcoóis de 12, 14 e 16 átomos de carbono (**Figura 1.10**) acoplados a D-galactose, apresentaram valores de CIM contra a *M. tuberculosis* menores do que àqueles apresentados pelos respectivos aminoalcoóis isolados, mostrando que a associação entre carboidratos e aminoalcoóis lipofílicos é uma estratégia interessante para a obtenção de novos agentes antituberculose.



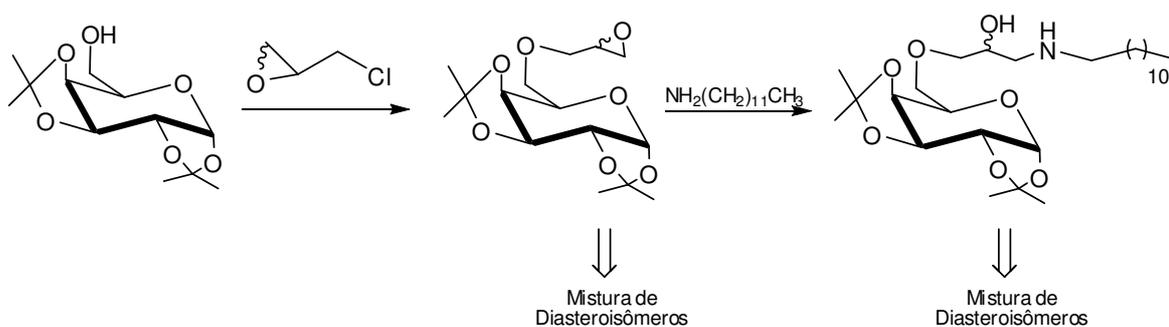
**Figura 1.10:** Aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-galactose sintetizados por Taveira e colaboradores com atividade antituberculose.

TEWARI e colaboradores (2004) descreveram o acoplamento de aminas e diaminas lipofílicas a D-galactose (**Figura 1.11**, p.13). Os produtos foram obtidos como uma mistura de diastereoisômeros que apresentaram atividade significativa contra tuberculose quando comparado com o etambutol (TEWARI *et al.*, 2004).



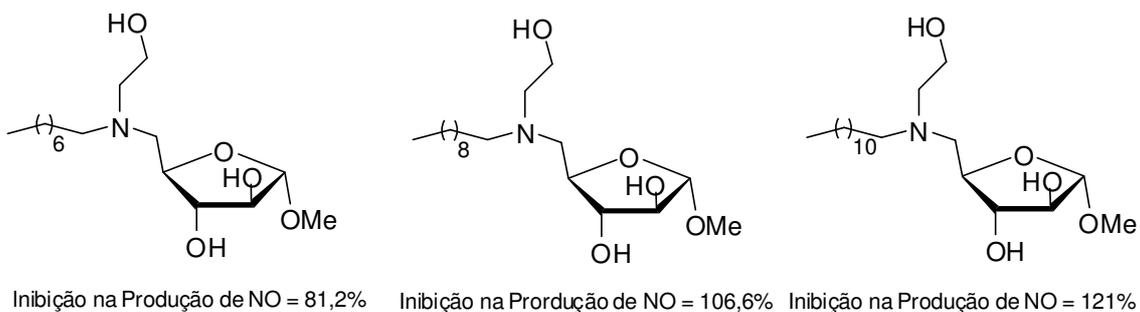
**Figura 1.11:** Diastereoisômeros sintetizados por Tewari e colaboradores que apresentaram atividade antituberculose.

A formação desta mistura de diastereoisômeros, ocorreu através do acoplamento da *R/S* epiclorigrina ao 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galctopiranosídeo (**Esquema 1.7**). Mesmo após a abertura do anel epóxido com aminas e diaminas lipofílicas os compostos obtidos ainda se encontravam como uma mistura de diastereoisômeros.



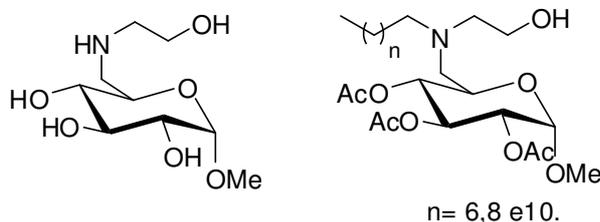
**Esquema 1.7:** Rota sintética para obtenção dos diastereoisômeros com atividade antituberculose.

O acoplamento de aminoalcoóis lipofílicos a D-arabinose, já foi descrito na literatura (CORRÊA, *et al.*, 2010). Os compostos sintetizados (**Figura 1.12**) mostraram inibição significativa na produção de NO (> 80% na concentração de 5 µg/mL), sendo esta significativamente influenciada pelo caráter anfifílico dos compostos. Neste trabalho também foi feito o acoplamento de aminoalcoóis comerciais a D-arabinose e os compostos foram avaliados quanto a sua atividade imunossupressora, no entanto, estes não apresentaram nenhuma atividade.



**Figura 1.12:** Aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-arabinose sintetizados por Corrêa e colaboradores com atividade imunossupressora.

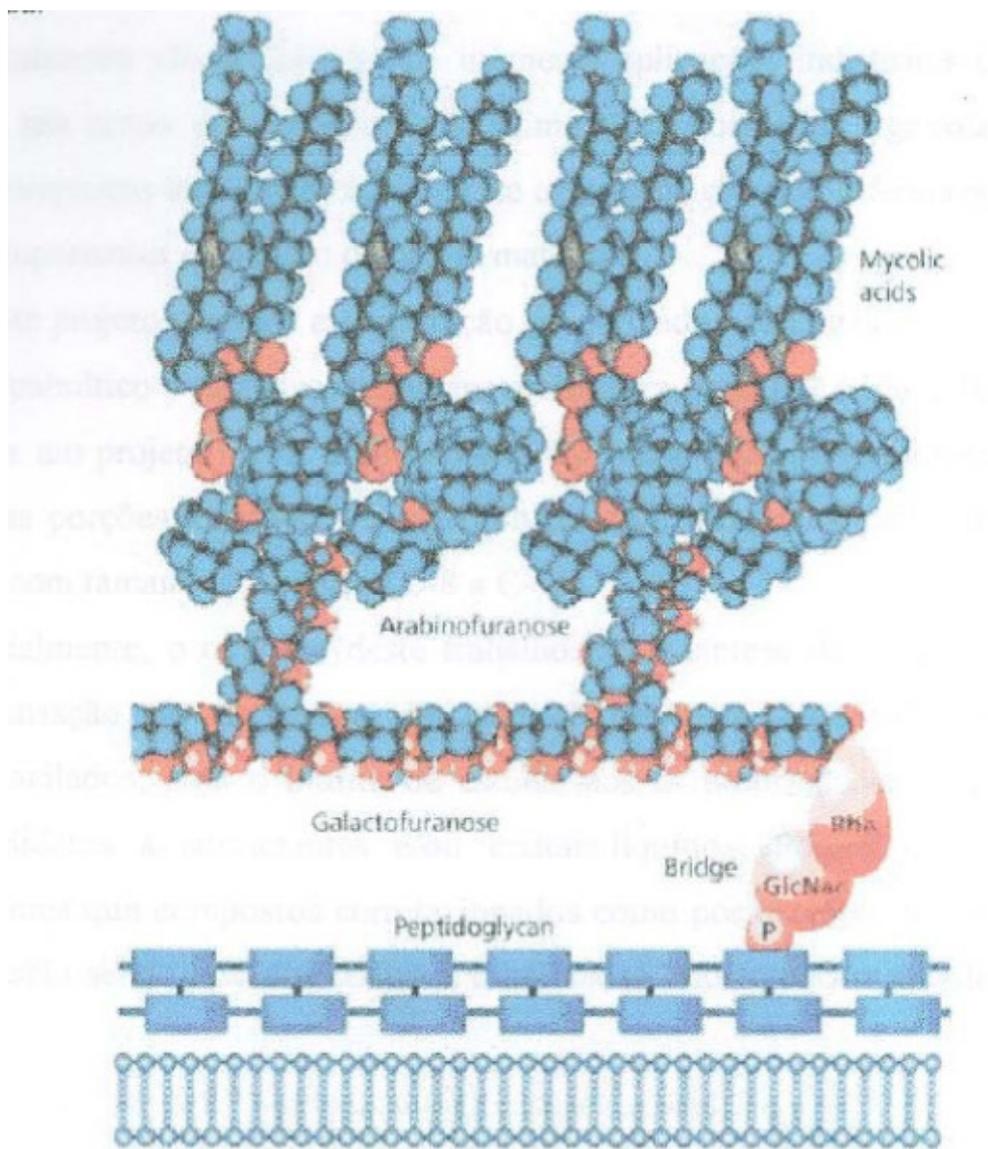
O acoplamento de aminoalcoóis à D-glicose (**Figura 1.13**) mostrou que para esta classe de compostos houve uma diminuição no potencial da atividade imunossupressora quando comparado com os aminoalcoóis lipofílicos acoplados da D-arabinose (CORRÊA *et al.*, 2010). Taveira e colaboradores (2007), também realizaram o acoplamento de aminoalcoóis lipofílicos a D-glicose (**Figura 1.13**). Os resultados obtidos quanto ao teste antituberculose, foram menos significativos para esta classe de compostos quando comparados à série galactose (TAVEIRA, 2007). Em ambos os trabalhos pode-se concluir a influência que o carboidrato possui na atividade imunossupressora e antituberculose.



**Figura 1.13:** Aminoalcoóis acoplados a D-glicose sintetizados por Taveira e colaboradores e Corrêa e colaboradores.

Associação entre aminoalcoóis e carboidratos, na busca por novos compostos que apresentem uma atividade antituberculose melhor do que os compostos já existentes têm sido realizado por vários grupos de pesquisa. Recentemente, alguns trabalhos descritos na literatura (TRIPATHI *et al.*, 1995, TRIPHATI *et al.*, 2002, TRIPHATI *et al.*, 2005, TRIPATHI *et al.*, 2007, TEWARI *et al.*, 2004, TAVEIRA *et al.*, 2007), onde se realizou o acoplamento de aminoalcoóis lipofílicos derivados da monoetanolamina e de diaminas comerciais lipofílicas à carboidratos como galactose e xilose demonstraram possuir significativa atividade contra a tuberculose, visto que os valores de CIM obtidos foram muito próximos e em alguns compostos até menor do que o valor apresentado pelo etambutol (3,12 µg/mL).

Devido ao fato, da parede celular da *M. tuberculosis* (**Figura 1.14**) ser composta por carboidratos como arabinogalactana e arabinomanana, que compõem o complexo micolilato arabinogalactana peptidoglicana (mAGP), enzimas como a glicosil transferase, D-alanina racemase e a micolil transferase estão envolvidas na biossíntese dessas macromoléculas do complexo mAGP (EVANS, 1998). Assim, aminoalcoóis e diaminas lipofílicas quando acoplados a carboidratos demonstraram possuir uma significativa atividade contra tuberculose (TEWARI *et al.*, 2004 e TAVEIRA *et al.*, 2007), justamente por atuarem impedindo a atividade destas enzimas, tornando-as inativas na biossíntese das macromoléculas do complexo mAGP.

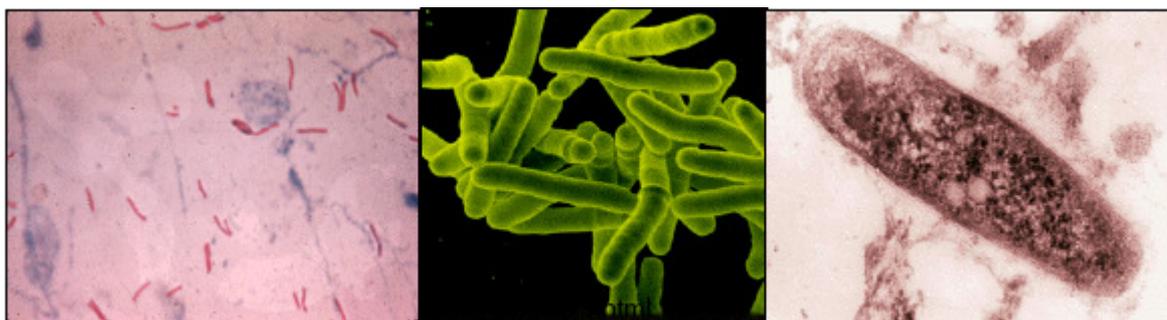


**Figura 1.14:** Estrutura da parede celular das micobactérias.

Desta forma, a síntese de novos aminoalcoóis derivados da D-galactose e D-arabinose, que possam ser capazes de interagir com a membrana plasmática aumentando a eficácia do tratamento torna-se extremamente interessante.

### 1.3-TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) é uma doença crônica causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, conhecida como bacilo de Koch (BK) (**Figura 1.15**), nome dado em homenagem ao cientista alemão Robert Koch que em 1882 isolou e identificou a micobactéria (MUNCH, 2003).



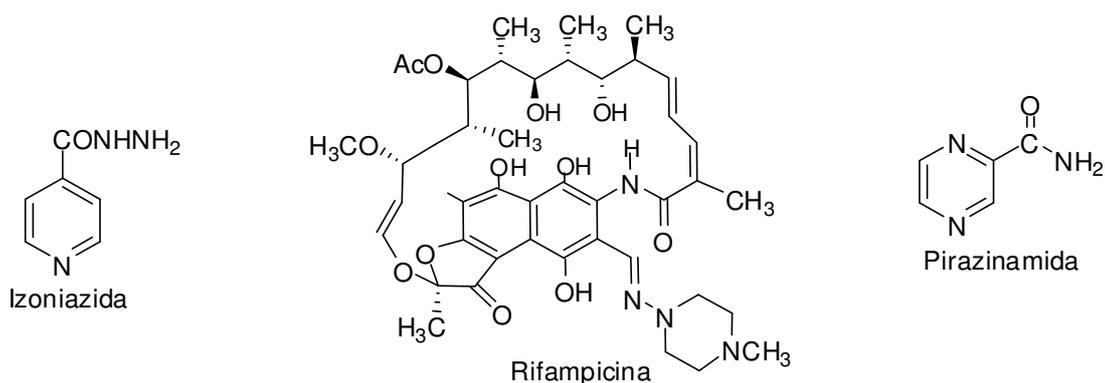
**Figura 1.15:** Imagens do bacilo de Koch.

A TB é transmitida basicamente pelo ar (através da tosse ou espirro), atingindo todos os órgãos do corpo, sendo o pulmão o principal órgão em que o BK se reproduz devido a alta concentração de oxigênio presente (DE SOUZA *et al.*, 2005). Os principais sintomas da tuberculose são: febre, tosse crônica, suor noturno, dor no tórax, perda de apetite e falta de disposição.

Atualmente segundo o ministério da saúde o Brasil figura na lista dos 22 países do mundo que concentram 80% dos casos de tuberculose, ocupando a 15<sup>a</sup> posição com uma média anual de 85 mil novos casos ([http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=31115](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31115)).

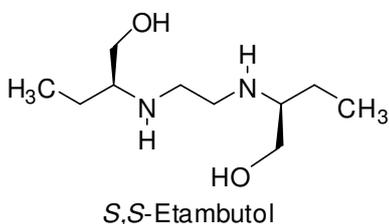
Nas últimas décadas com a disseminação da AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida) no Brasil, houve um aumento significativo nos casos de TB. Segundo o boletim epidemiológico de 2010 emitido pelo Ministério da Saúde foram diagnosticados 38,5 mil novos casos (JAMAL *et al.*, 2007), sendo que, em pessoas infectadas com o vírus da AIDS, o risco de se adquirir a TB é de 10% ao ano (JAMAL *et al.*, 2007).

No caso, de contaminação por TB têm-se duas formas de tratamento. A primeira consiste na combinação de três fármacos, rifampicina (RPM), isoniazida (INH) e pirazinamida (PZA) (**Figura 1.16**) denominada dose fixa combinada (DFC). Neste tratamento estes três fármacos são utilizados por um período de 6 a 8 meses. Nos primeiros dois meses o esquema terapêutico inclui os três fármacos, seguidos da utilização de rifampicina e isoniazida nos últimos quatro meses (CARDOSO, 2008). Apesar de eficaz, dependendo do país a taxa de abandono é muito elevada. Isto se deve principalmente aos efeitos colaterais como, náuseas, vômitos, perda de equilíbrio, cegueira, asma entre outros (DE SOUZA *et al.*, 2006).



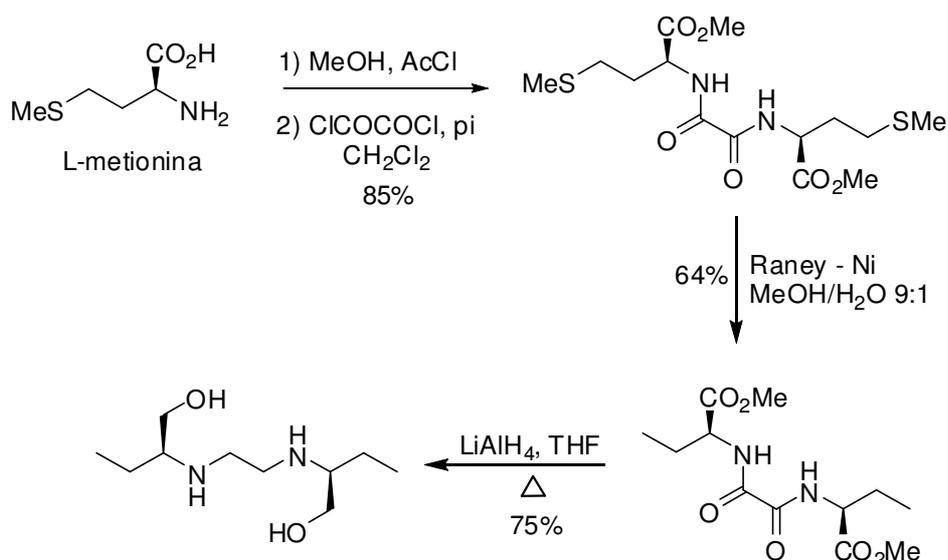
**Figura 1.16:** Fármacos utilizados no tratamento da TB.

A segunda forma de tratamento está na utilização do aminoalcoól *S,S*-etambutol (EMB) (**Figura 1.17**), um fármaco cujo espectro de ação abrange quase todas as cepas de *M. tuberculosis* tendo alta atividade e menor toxicidade (WILKINSON *et al.*, 1961). A sua ação está relacionada à capacidade de formar complexos com metais e inibição da enzima arabinosil transferases envolvida na biossíntese da parede celular da bactéria (SHERPERD *et al.*, 1966). É importante ressaltar que o isômero *R,R*-etambutol não é usado clinicamente, uma vez que, o mesmo pode causar cegueira (DE SOUZA *et al.*, 2007).



**Figura 1.17:** Estrutura química do *S,S*-etambutol.

Apesar da sua síntese já ter sido descrita na década de 60 (WILKINSON *et al.*, 1961), em 2002 Datta e Stauffer descreveram uma nova rota para a síntese do *S,S*-etambutol partindo de um composto enantiomericamente puro, o aminoácido L-metionina, e com um pequeno número de etapas . As reações chaves envolvem a dimerização do éster metílico da L-metionina pela reação com cloreto de oxalila, remoção do grupo terminal tiometil pelo Nickel de Raney e finalizando com a redução dos grupos amida e éster com hidreto de lítio e alumínio (**Esquema 1.8**).



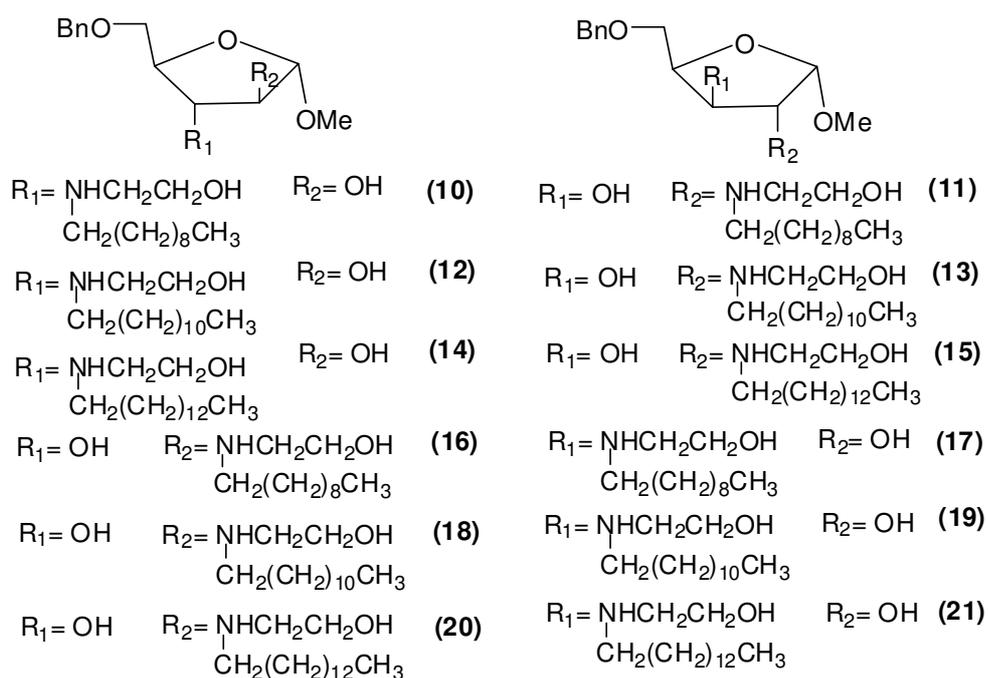
**Esquema 1.8:** Síntese do *S,S*-etambutol a partir a L-metionina.

Por não serem mais protegidos por patentes, os fármacos de primeira escolha (RPM, INH, PZA e EMB), apresentam um baixo custo no tratamento. Aliado a este fato, um grande problema na utilização de tais fármacos são os pacientes portadores de bacilos multiresistentes, cada vez mais frequentes e dos fracassos na cura da doença, seja por abandono ou erros na administração dos medicamentos (TAVEIRA, 2007). Assim, faz-se necessário a busca por novos fármacos que se apresentem mais eficazes e com menores efeitos colaterais.

## 2-OBJETIVOS

Nesse contexto, esse projeto tem com proposta planejar, sintetizar e caracterizar aminas e aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-arabinose (**Figura 2.1**), podendo assim, estabelecer um estudo sobre a relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados. Os compostos finais terão uma variação no comprimento da cadeia carbônica com o intuito de estudar a influência da lipofilicidade na ação biológica destes compostos.

Além da síntese, tem-se como objetivo neste trabalho averiguar às ações dos compostos sintetizados como antibacterianos. Sendo que os testes para a avaliação da atividade antituberculose dos compostos sintetizados serão realizados no laboratório de pesquisa clínica Evandro Chagas – IPEC da FioCruz-RJ sob a supervisão da pesquisadora Maria Cristina Lourenço. Pretende-se também avaliar as atividades desses compostos frente às bactérias *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Esses testes serão realizados no laboratório de Fisiologia e Genética Molecular Bacteriana (UFJF) sob supervisão do Prof. Dr. Cláudio Galuppo.

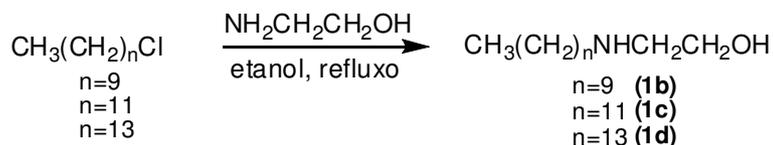


**Figura 2.1:** Estrutura dos aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-arabinose propostos neste trabalho.

### 3-PLANO DE SÍNTESE

#### 3.1. Plano de síntese para obtenção dos aminoalcoóis lipofílicos

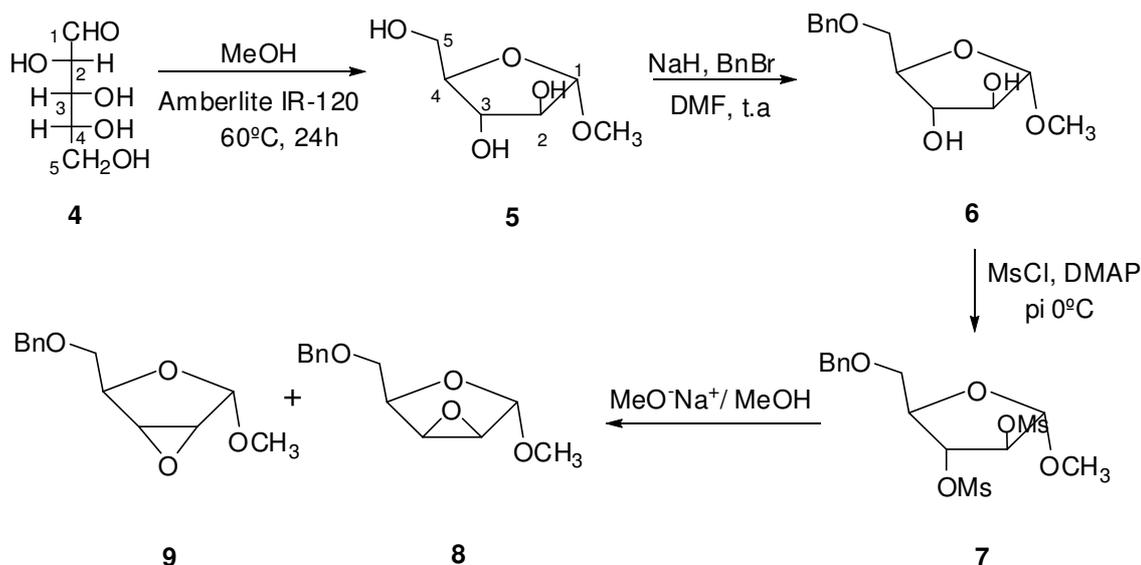
Inicialmente será realizada a síntese dos aminoalcoóis lipofílicos **1b-d** (TAVEIRA 2007, CORRÊA, 2009) pela *N*-alquilação da monoetanolamina com os cloretos de cadeia como mostrado no (**Esquema 3.1**).



**Esquema 3.1:** Rota de síntese para obtenção dos aminoalcoóis lipofílicos.

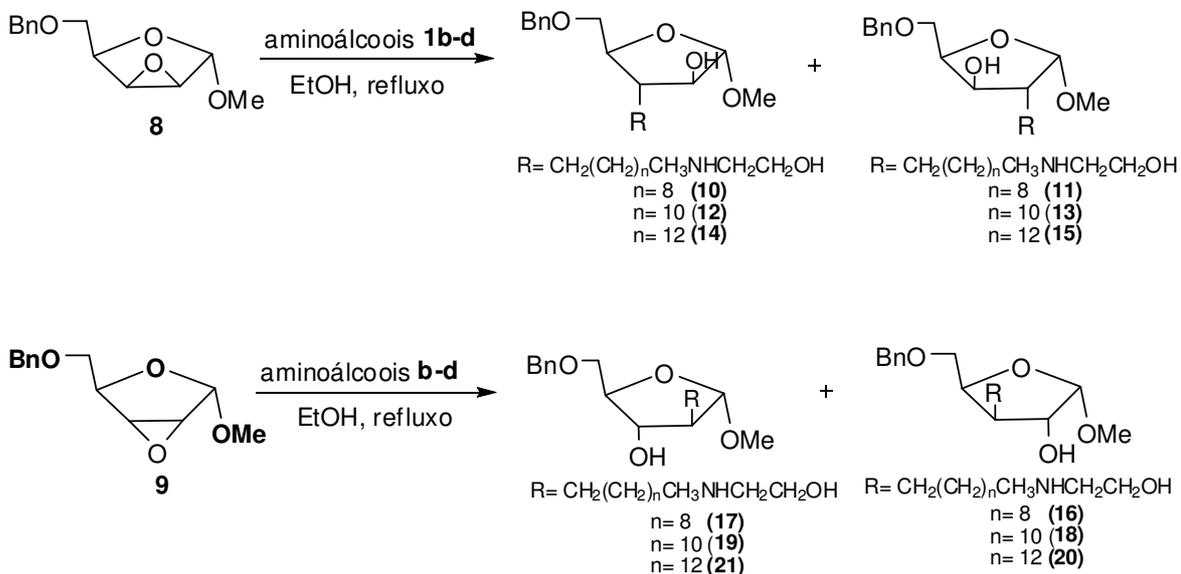
#### 3.2. Plano de síntese para obtenção dos aminoalcoóis derivados da D-arabinose

Para a obtenção dos epóxidos derivados da D-arabinose **5** e **6** (intermediários chave), inicialmente será feita a metilação (adaptado de NESS; FLETCHER, 1958) da D-arabinose **4** na posição 1, por tratamento com metanol em presença de resina ácida (Amberlite IR 120). Posteriormente, a benzilação (RILEY *et al.*, 2002) da hidroxila 5 do composto **5**, através da reação deste com hidreto de sódio (NaH) e brometo de benzila (BnBr), levará a formação do derivado benzilado **6**. Subseqüente mesilação (VOGEL, 1984) das hidroxilas em C-2 e C-3 com cloreto de metanossulfonila (MsCl), *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) e piridina levarão a obtenção do derivado dimesilado **7**. Na etapa seguinte os epóxidos **8** e **9** serão obtidos utilizando-se solução de metóxido de sódio (COURI, 2007) em metanol (**Esquema 3.2**).



**Esquema 3.2:** Rota sintética para obtenção dos epóxidos **8** e **9**.

Os aminoalcoóis lipofílicos derivados da D-arabinose serão obtidos por meio da abertura dos epóxidos (previamente separados por cromatografia em coluna de sílica) pelo grupo amino (**Esquema 3.3**) dos aminoalcoóis lipofílicos 2-decadecilamino-etanol (**1b**), 2-dodecilamino-etanol (**1c**) e 2-tetradecilamino-etanol (**1d**) em etanol, sob refluxo (TAVEIRA, 2007).



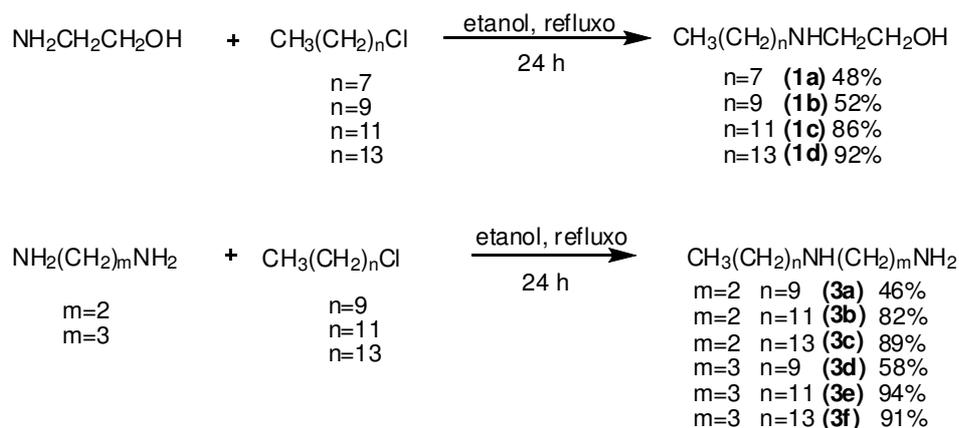
**Esquema 3.3:** Rota de síntese para a obtenção dos aminoalcoóis **10** à **21**.

## 4-Resultados e Discussão

### 4.1. Síntese e Caracterização dos aminoalcoóis (1a-d e 2d-f) e das diaminas (3a-f).

#### 4.1.1. Obtenção dos aminoalcoóis (1a-d) e das diaminas (3a-f).

Dando início ao programa de síntese, os aminoalcoóis *N*-alquilados **1a-d** e as diaminas *N*-alquiladas **3a-f**, foram obtidos a partir da reação de substituição nucleofílica do grupo amino da monoetanolamina, 1,2-etilenodiamina e da 1,3-propanodiamina pelo átomo de cloro dos cloretos: 1-cloro-octano, 1-cloro-decano, 1-cloro-dodecano e 1-cloro-tetradecano, em etanol sob refluxo (**Esquema 4.1.1**).



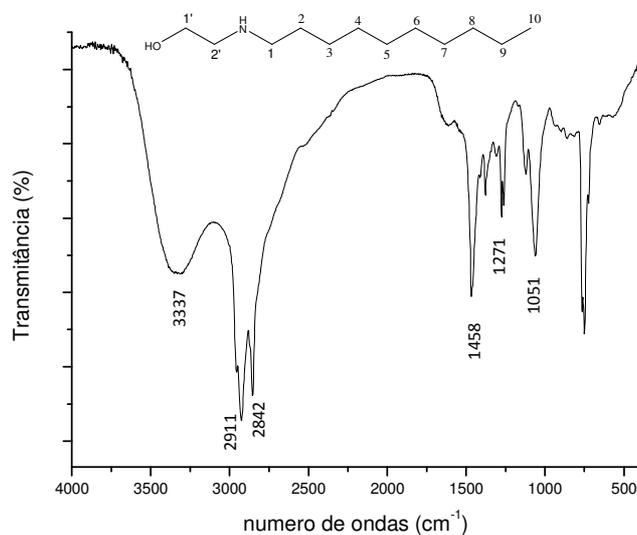
**Esquema 4.1.1:** Síntese dos aminoalcoóis e diaminas alquiladas.

Os produtos alquilados **1c**, **1d**, **3b**, **3c**, **3e** e **3f** foram purificados por recristalização em hexano. Os demais compostos foram purificados por CCS (8% metanol em diclorometano com aumento gradual na porcentagem de metanol). Os produtos **1a-d**, **3a** e **3d** foram obtidos como óleo, os demais como sólidos.

Devido ao fato destes produtos já terem sido sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa (COSTA, 2007, TAVEIRA, 2007 e REIS, 2008), a elucidação estrutural dos aminoalcoóis **1a-d** e das diaminas **3a-f** obtidas neste trabalho foi realizada por meio da comparação com os dados da literatura de deslocamento químico nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , bandas de absorção no espectro de IV e faixa de fusão para os produtos que se apresentaram como sólidos. Em decorrência da semelhança estrutural existente entre os compostos sintetizados serão apresentados a seguir as caracterizações no IV e RMN de  $^1\text{H}$  do aminoalcool **1b** e da diamina **3c**. Os dados de caracterização dos compostos **1a**, **1c**, **1d**, **3a**, **3b**, **3d**, **3e** e **3f** encontram-se descritos na parte experimental.

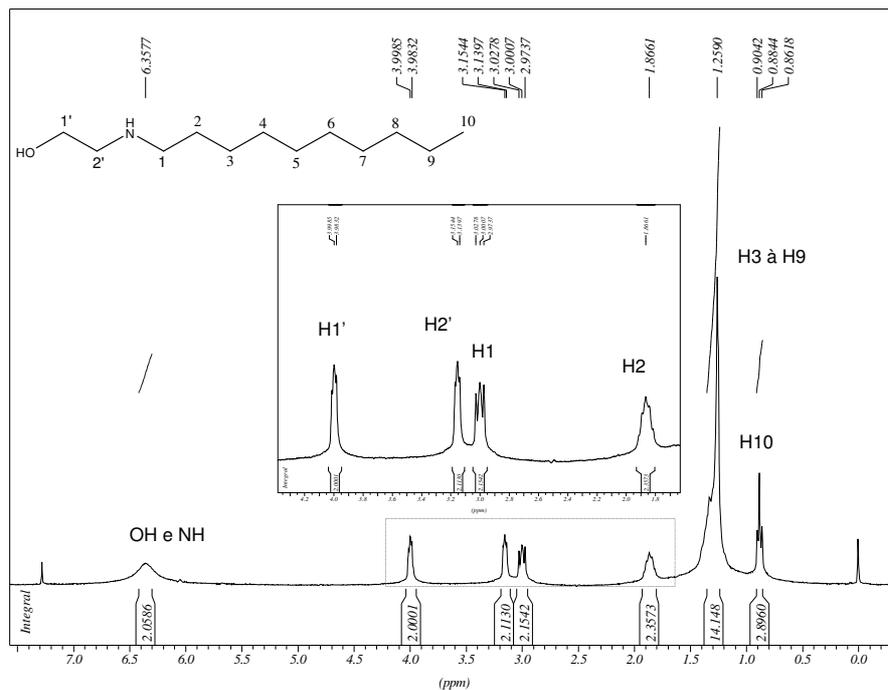
No espectro no IV do aminoalcool **1b** (**Figura 4.1.1**) observou-se uma banda de absorção em  $3337 \text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação O-H, bandas entre  $2911-$

2842  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento das ligações C-H, uma banda em 1458  $\text{cm}^{-1}$  referente a deformação angular das ligações C-H e uma banda de absorção em 1271  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-N.



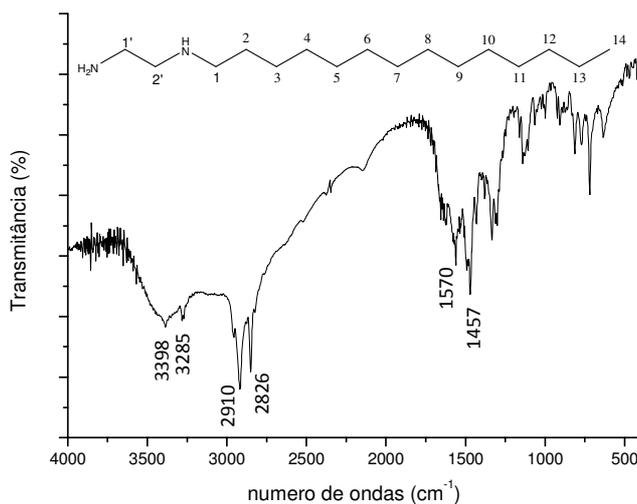
**Figura 4.1.1:** Espectro no IV do composto **1b** em KBr.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1b** (**Figura 4.1.2**) observam-se sinais de ressonância como um tripleto em 0,88 ppm ( $J= 6,0$  Hz) atribuído aos hidrogênios metílicos H10, um simpleto largo em 1,25 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos H3 à H9, um multiplete centrado em 1,86 ppm atribuído a H2, um tripleto em 3,00 ppm ( $J= 8,1$  Hz) atribuído a H1, um tripleto em 3,15 ppm ( $J= 4,6$  Hz) atribuído ao hidrogênio H2', um tripleto em 3,99 ppm ( $J= 4,6$  Hz) atribuído H1' e um sinal largo em 6,36 ppm atribuído aos hidrogênios OH e NH.

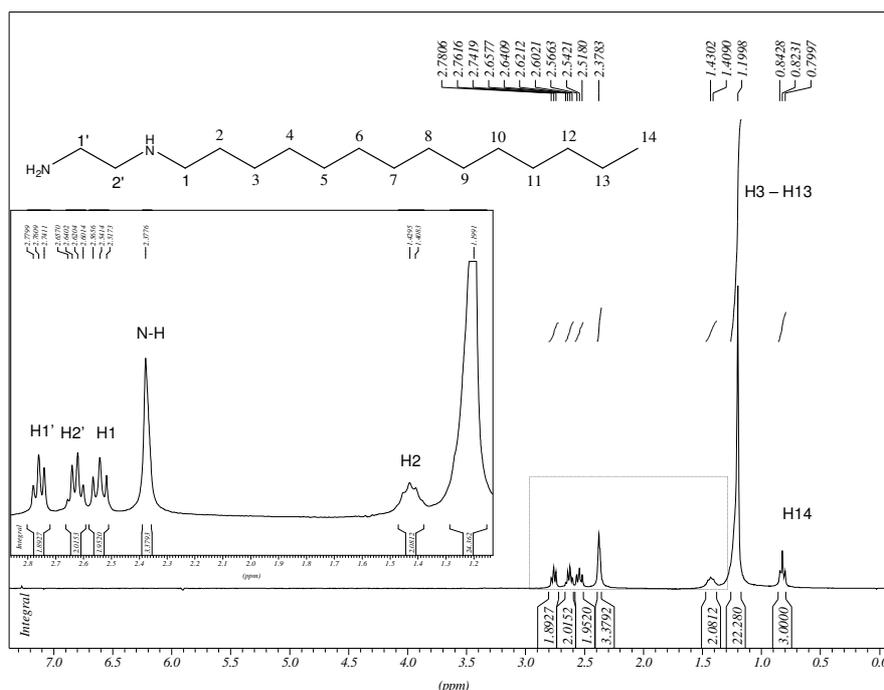


**Figura 4.1.2:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

No espectro no IV da diamina **3c** (**Figura 4.1.3**) observam-se bandas de absorção entre  $3398\text{-}3285\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação N-H, bandas de absorção entre  $2910\text{-}2826\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento das ligações C-H, uma banda em  $1570\text{ cm}^{-1}$  referente a deformação angular da ligação  $\text{NH}_2$  e uma banda de absorção em  $1457\text{ cm}^{-1}$  referente a deformação angular das ligações C-H.



**Figura 4.1.3:** Espectro no IV do composto **3c** em KBr.

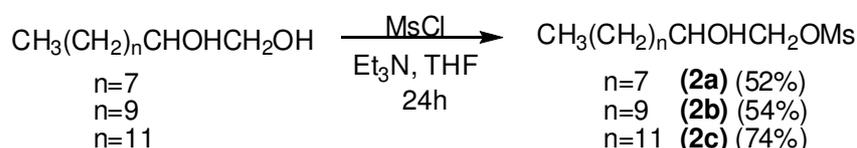


**Figura 4.1.4:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3c** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3c** (**Figura 4.1.4**), observam-se sinais de ressonância como um tripleto em 0,82 ppm ( $J= 7,3$  Hz) atribuído aos hidrogênios metílico H14, um sinal largo em 1,19 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos H3-H13, um multiplete entre 1,40-1,43 ppm atribuído a H2, um simpleto em 2,37 ppm atribuído ao hidrogênios NH<sub>2</sub> e NH, um tripleto em 2,54 ppm ( $J= 7,0$  Hz) atribuído a H1, um tripleto em 2,64 ppm ( $J= 5,7$  Hz) atribuído a H2', um tripleto em 2,76 ppm ( $J= 5,7$  Hz) atribuído a H1'.

#### 4.1.2 Obtenção dos aminoalcoóis (2d-f) derivados de monomesilatos.

A partir dos dióis 1,2-decanodiol, 1,2-dodecanodiol e 1,2-tetradecanodiol, realizou-se a reação de mesilação da hidroxila primária, com o objetivo de transformá-la em um bom grupo abandonador (**Esquema 4.1.2**).

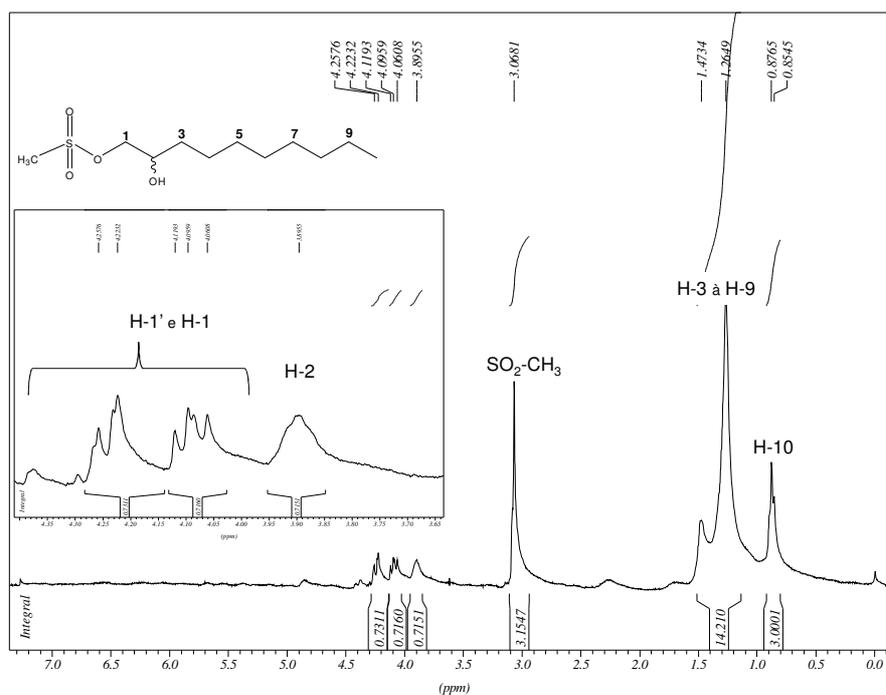


**Esquema 4.1.2:** Obtenção dos aminoalcoóis lipofílicos derivados dos dióis.

A adição do cloreto de metanossulfonila (MsCl) foi feita com o auxílio de um funil de adição em solução de tetraidrofurano (THF), o que garantiu uma adição lenta e diluída deste reagente. Visto que a reatividade da hidroxila primária é maior comparado com a hidroxila secundária (COLLINS; FERRIER, 1995), esta forma de adição garantiu uma

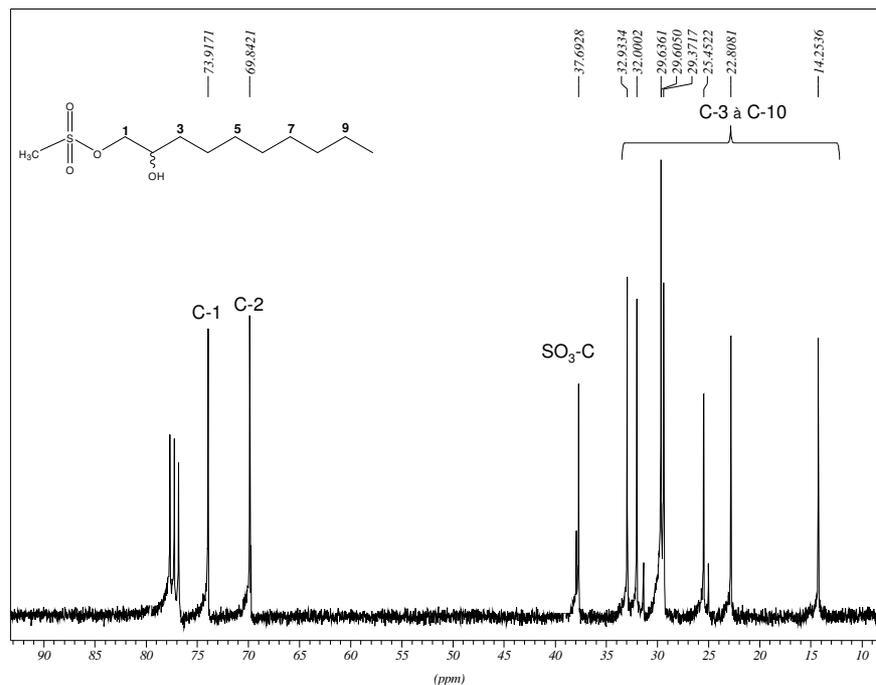
maior seletividade da reação. Este fato foi evidenciado pela obtenção de rendimentos maiores (52-74%, **Esquema 4.1.3**) do que descritos na literatura (34-40%) (COSTA 2007 e REIS, 2008). Como estes produtos já foram sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa, com exceção do monomesilato **2a**, a elucidação estrutural foi realizada por meio da análise de seus espectros na região do IV, RMN de  $^1\text{H}$ , faixa de fusão e por comparação com os dados da literatura (COSTA, 2007 e REIS, 2008). Os dados dos demais monomesilatos encontram-se na parte experimental deste trabalho.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do monomesilato **2a** (**Figura 4.1.5**) observam-se sinais de ressonância como um multipletto entre 0,85-0,87 ppm atribuído a H10, um multipletto entre 1,26-1,47 ppm atribuído ao hidrogênios metilênicos H3 à H9, um simpleto 3,07 ppm atribuído ao hidrogênio metílico do grupo mesila, um sinal largo em 3,89 ppm atribuído a H2, um dupletto duplo em 4,12 ppm ( $J= 7,0$  e  $10,1$  Hz) atribuído a H1' e um dupletto duplo em 4,26 ppm ( $J= 10,1$  Hz) referente a H1.



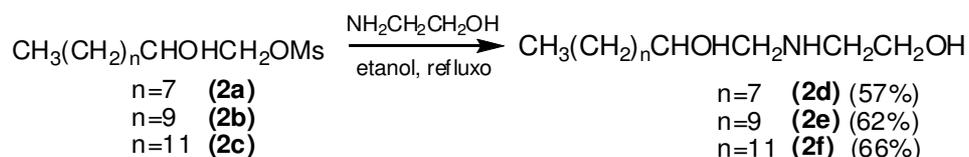
**Figura 4.1.5:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 4.1.6**, p.27) observam-se sinais de ressonância entre 14,2-32,9 ppm atribuído aos carbonos C-3 à C-10, um sinal em 37,7 ppm atribuído ao carbono metílico do grupo mesila, um sinal em 69,8 ppm atribuído ao carbono C-2 e um sinal em 73,9 ppm atribuído ao carbono C-1.



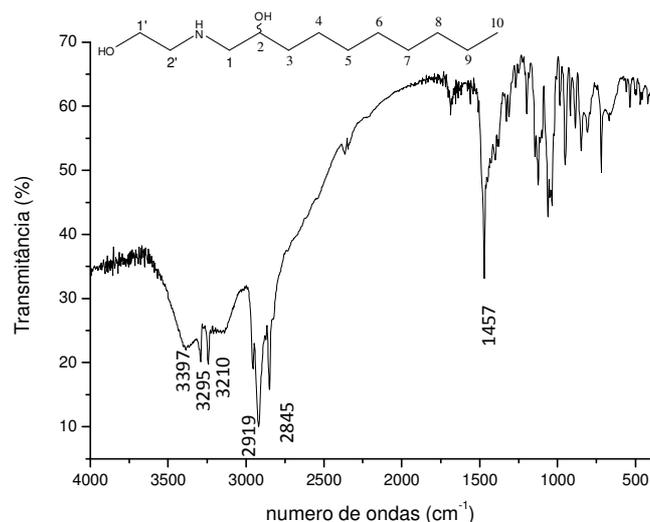
**Figura 4.1.6:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

Uma vez que os monometassulfonatos **2a-c** foram sintetizados pôde-se realizar o tratamento dos mesmos com excesso de monoetanolamina, em etanol sob refluxo, a fim de gerar os aminoalcoóis lipofílicos **2d-f** (**Esquema 4.1.4**). Todos os aminoalcoóis foram obtidos como sólidos após recristalização em hexano em rendimentos que variaram entre 57-66%. Como o produto **2d** é inédito serão discutidos seus espectros no IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os demais foram, caracterizados por meio da análise de seus espectros na região no IV, RMN de  $^1\text{H}$  e faixa de fusão e os dados encontram-se de acordo com os valores já descritos em trabalhos anteriores (COSTA, 2007 e REIS, 2008). Os dados de caracterização para os compostos **2e** e **2f** encontram-se descritos na parte experimental.



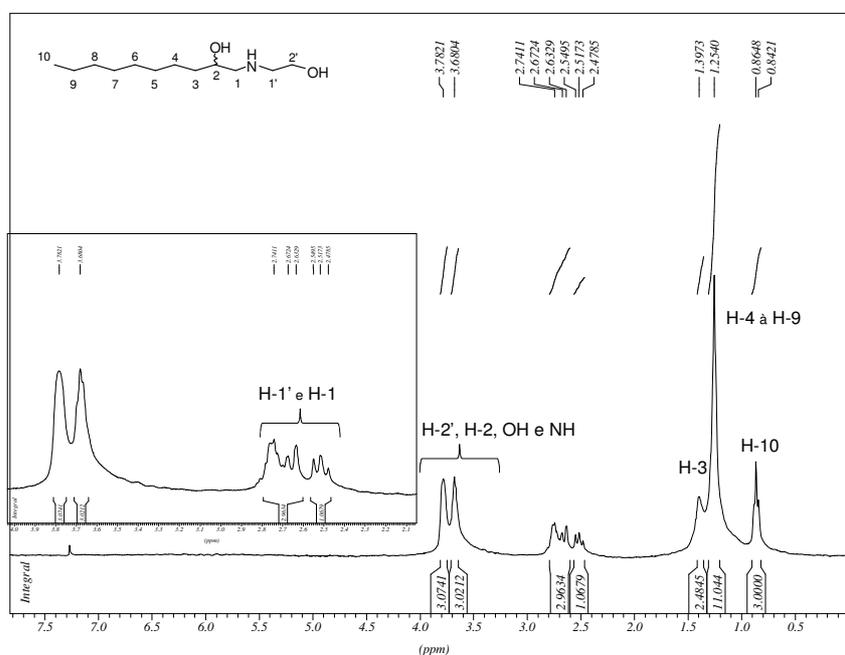
**Esquema 4.1.3:** Síntese dos aminoalcoóis lipofílicos derivados da monomesilatos.

No espectro no IV do composto **2d** (**Figura 4.1.7**) observou-se uma banda de absorção em  $3397\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento das ligações O-H, bandas entre  $3295\text{--}3210\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação N-H, bandas entre  $2919\text{--}2845\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento das ligações C-H e uma banda de absorção em  $1457\text{ cm}^{-1}$  referente a deformação angular da ligação C-H.

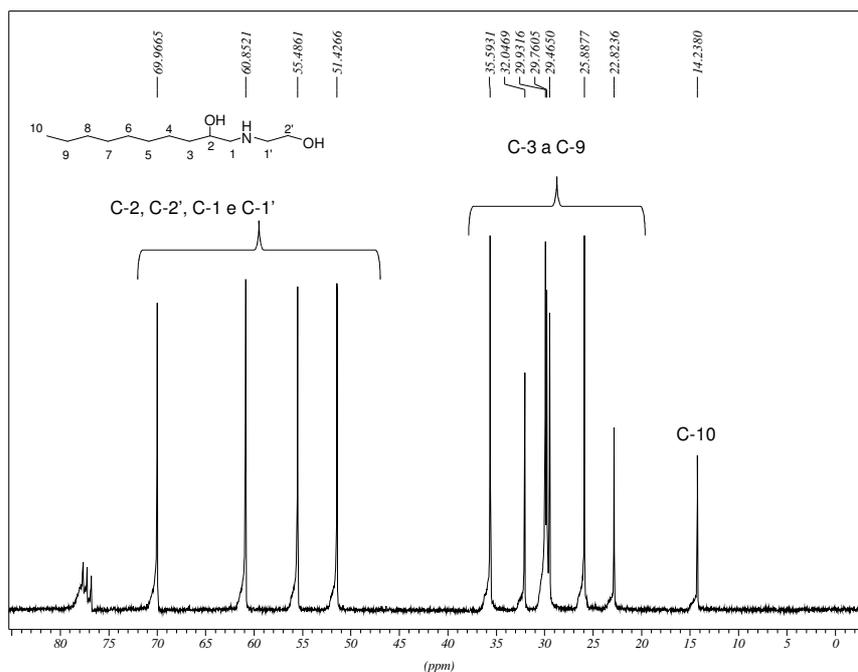


**Figura 4.1.7:** Espectro no IV do composto **2d** em KBr.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d** (**Figura 4.1.8**), observam-se os sinais de ressonância como um tripleto em 0,86 ppm ( $J= 6,8$  Hz) atribuído ao hidrogênio H10, um multiplete entre 1,25 e 1,39 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H3 à H9, um multiplete entre 2,47-2,74 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H1 e H2' e um multiplete entre 3,68-3,78 ppm referente ao hidrogênio metínico H2, metilênicos H-1' e hidrogênios de OH e NH.



**Figura 4.1.8:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

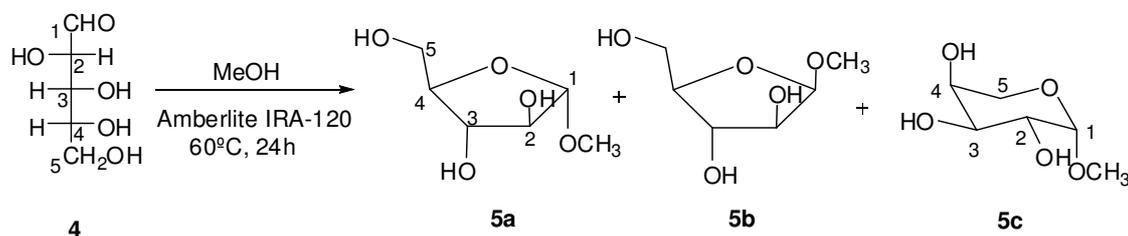


**Figura 4.1.9:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

Analisando-se o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o mesmo composto (**Figura 4.1.9**) observou-se um sinal em 14,2 ppm referente ao carbono C10, sinais entre 22,8-35,6 ppm atribuídos aos carbonos metilênicos C3 à C9 e sinais entre 51,4 e 69,9 ppm atribuídos aos carbonos C-1', C1, C-2' e C-2.

## 4.2. Síntese dos aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-arabinose.

### 4.2.1 Obtenção do $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila **5a**.



A primeira etapa da síntese consistiu na metilação da hidroxila anomérica da D-arabinose (**1**) utilizando-se metanol em presença de amberlite IRA-120, fornecendo como produtos os isômeros  $\alpha$  e  $\beta$ -arabinofuranosídeo de metila e  $\alpha$ -arabinopiranosídeo de metila como descrito na literatura (CÔRREA, 2009), em rendimentos de 55, 16, 10% respectivamente. Para a formação dos anéis arabinofurano (**5a** e **5b**) e arabinopirano (**5c**) nestas condições de reação, a D-arabinose tem o oxigênio da carbonila protonado já que a reação é feita em meio ácido (resina amberlite IRA-120). Isso torna a carbonila mais susceptível ao ataque intramolecular das hidroxilas C4 e C5 formando os anéis arabinofurano e arabinopirano, respectivamente. Por conseguinte, a hidroxila anomérica (C-1) é transformada em um bom grupo abandonador pela protonação da mesma seguido de substituição pelo metanol, para a formação dos produtos citados acima. O composto **5a-c** foram isolados por coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente acetato de etila e metanol. Embora, os compostos **5b** e **5c** sejam interessantes para a realização deste trabalho, optou-se, a princípio para a utilização na rota síntese apenas do derivado **5a** por ter sido isolado em rendimento superior (55%) quando comparado com o derivado **5b** (16%). A tabela 1 mostra as principais bandas de absorção obtidas na região do infravermelho para a  $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila **5a**.

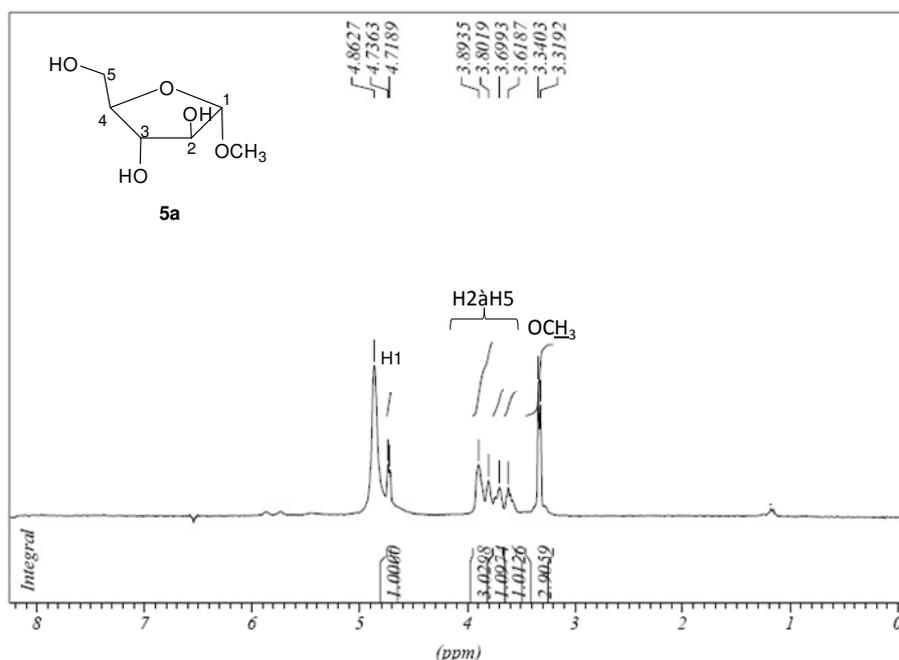
**Tabela 1:** Principais absorções no IV para o composto **5a**.

Atribuição	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	
	Observado	Referência <sup>*</sup>
Estiramento O-H	3383	3371
Estiramento C-H alifático	2922	2931
Estiramento C-O alcoóis	1114	1107
Estiramento C-O-C	1058	1073

\* Correa, 2009.

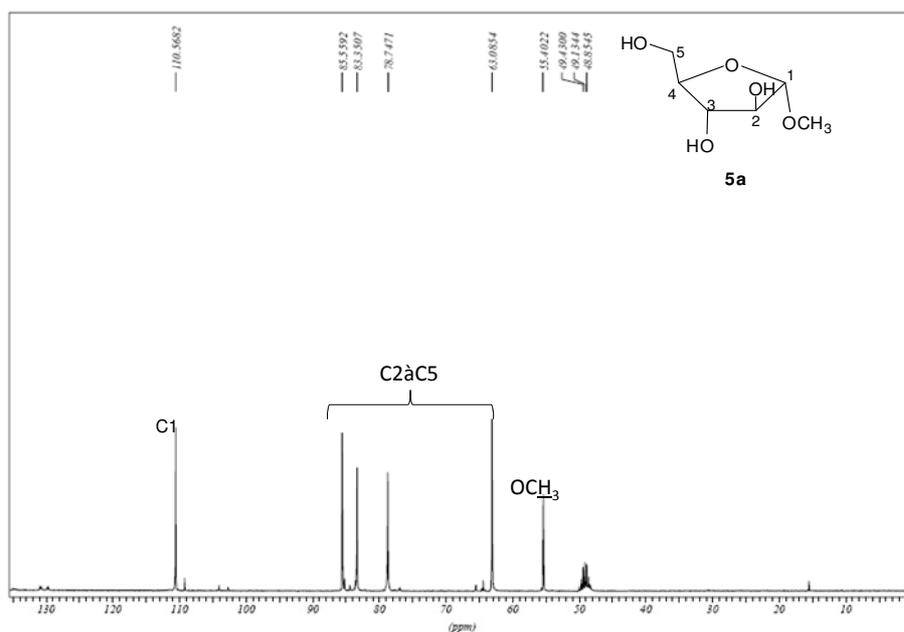
No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **5a** (Figura 4.2.1, p.31) observam-se sinais de ressonância como um multipletto entre 3,31-3,34 ppm atribuído aos hidrogênios

metoxílicos, multipletos entre 3,6-3,9 ppm atribuídos aos hidrogênios H2, H3, H4 e H5 e um duplete em 4,73 ppm ( $J= 5,2$  Hz) atribuído ao hidrogênio anomérico.



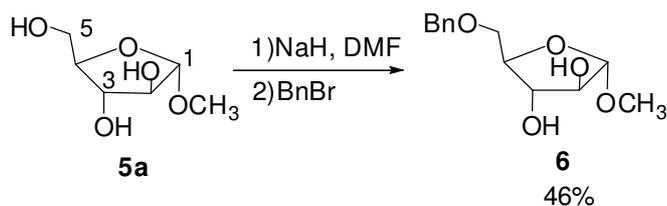
**Figura 4.2.1:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5a** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** (**Figura 4.2.2**) observam-se sinais de ressonância como um sinal em 55,4 ppm atribuído ao carbono metoxílico, um sinal em 63,1 ppm atribuído ao carbono C5 um sinal em 78,7 ppm atribuído ao carbono C3, um sinal em 83,4 ppm atribuído ao carbono C2, um sinal em 85,6 ppm atribuído ao carbono C4 e um sinal em 110,6 ppm atribuído ao carbono anomérico.



**Figura 4.2.2:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

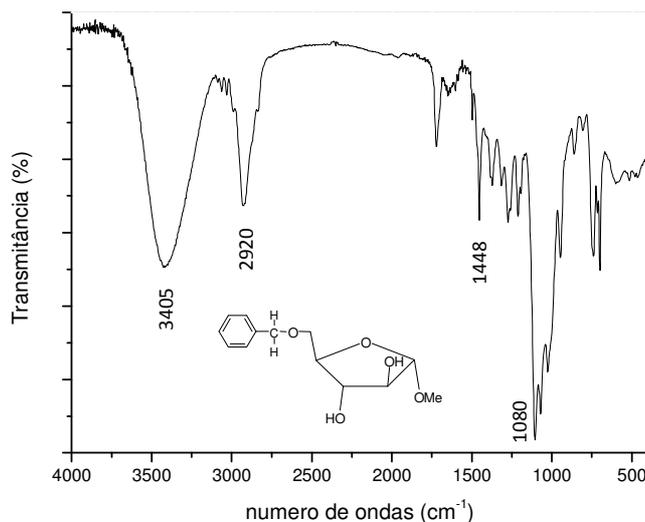
#### 4.2.2 Obtenção do 5-O-benzil- $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila **6**.



Na etapa seguinte, foi realizada a transformação da hidroxila primária em C5 em um éter benzílico (composto **6**), mediante a benzilação da mesma com o objetivo de protegê-la. Éteres benzílicos são grupos protetores estáveis em diversas condições, incluindo meio ácido e básico, por isso são freqüentemente utilizados em síntese, particularmente na obtenção de derivados de carboidratos (COLLINS & FERRIER, 1995).

Na metodologia empregada neste trabalho (RILEY *et al.*, 2002), inicialmente foi realizada a reação do composto **5a** com hidreto de sódio (NaH), o que fez necessária a utilização de um solvente aprótico e anidro, como a dimetilformamida (DMF). Após a adição do NaH o meio reacional foi mantido sob agitação e à 0°C por aproximadamente 2h, tempo necessário para o desprendimento de todo o gás (hidrogênio) e formação do íon alcóxido derivado do carboidrato. Posteriormente à esta solução, foi feita a adição lenta de brometo de benzila (BnBr). Mesmo sendo utilizada uma quantidade estequiometricamente controlada de BnBr, pode-se verificar por CCD (cromatografia em camada delgada) a formação, embora de forma minoritária, de compostos dibenzilados. Após o término da reação a mistura foi purificada por CCS (acetato / hexano) obtendo-se o composto **6** com 46% de rendimento sob a forma de um óleo marrom.

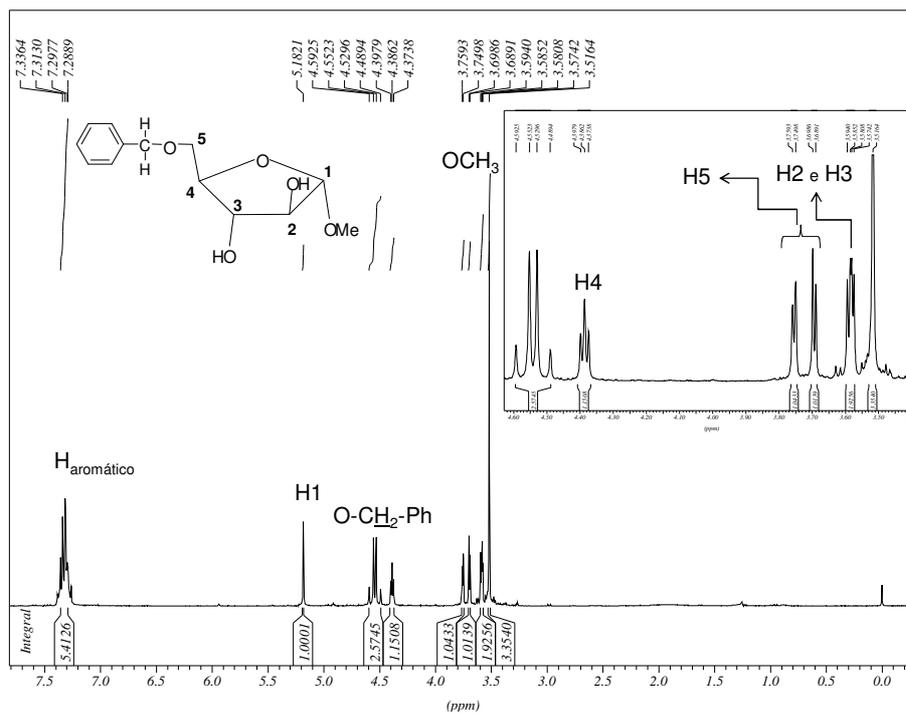
No espectro absorção na região do IV do composto **6** (Figura 4.2.3, p.34) observou-se uma banda de absorção em 3405 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento das ligações O-H, um banda em 2920 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento axial da ligação axial C-H, uma banda em 1448 cm<sup>-1</sup> referente a deformação angular da ligação C-H além de uma banda de absorção em 1080 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C-O-C.



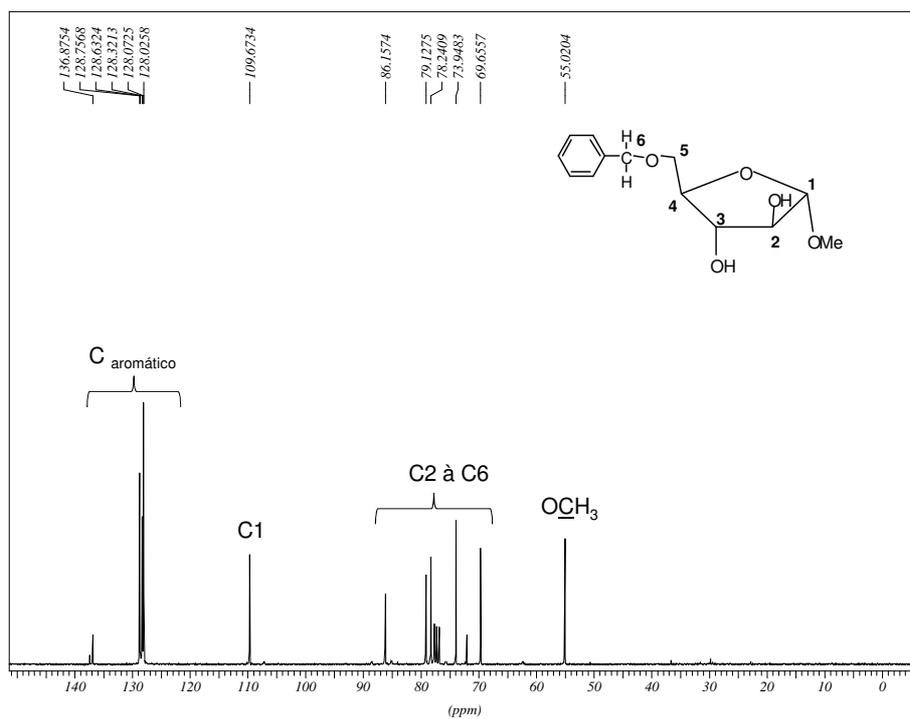
**Figura 4.2.3:** Espectro no IV do composto **6** em KBr.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** (**Figura 4.2.4**, p.34), observam-se sinais de ressonância como um simpleto em 3,51 ppm atribuídos aos hidrogênios metoxílicos em C1, um multipletto entre 3,57-3,59 ppm atribuído aos hidrogênios metínicos H2 e H3, um dupletto duplo em 3,72 ppm ( $J= 3,5$  e 12 Hz) atribuído ao hidrogênio metilênico H5, um triplete centrado em 4,38 ppm ( $J= 3,5$  Hz) atribuído ao hidrogênio metínico H4, dois dupletos em 4,59 e 4,53 ppm ( $J= 12$  Hz) atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila, um simpleto em 5,18 ppm atribuído ao hidrogênio anomérico e um multipletto entre 7,28-7,33 ppm atribuído aos hidrogênios aromáticos do grupo benzila.

Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** (**Figura 4.2.5**, p.34) observam-se um sinal em 55,0 ppm atribuído ao carbono metoxílico, sinais entre 69,6-86,1 ppm atribuídos aos carbonos C2 à C6, um sinal em 109,6 ppm atribuído ao carbono anomérico C1, além de sinais entre 128-136,2 ppm atribuídos aos carbonos aromáticos do grupo benzila.

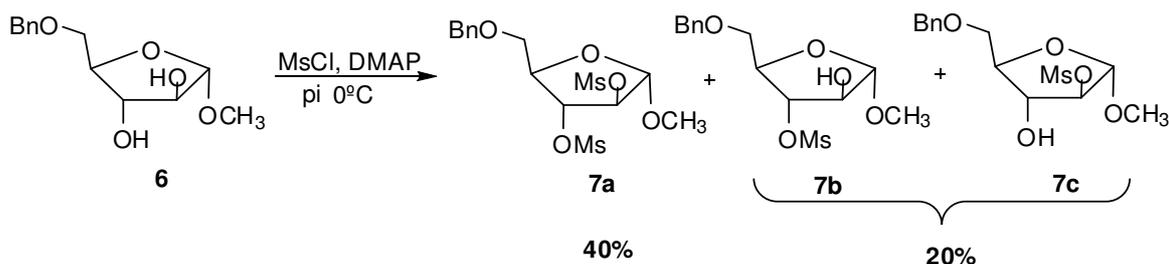


**Figure 4.2.4:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 6 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



**Figure 4.2.5:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6 ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

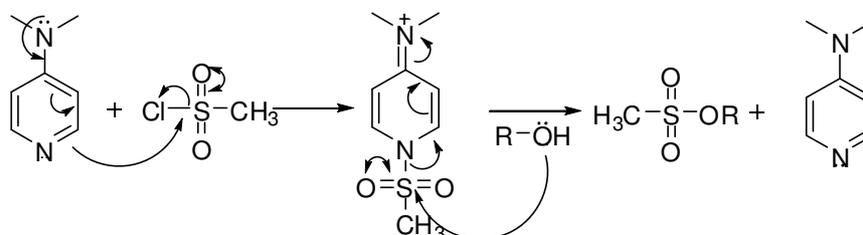
### 4.2.3 Obtenção do 5-*O*-benzil-2,3-di-*O*-metassulfonil- $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila **7a**.



Na terceira etapa de síntese desta rota, promoveu-se a mesilação das hidroxilas livres do composto **6** com cloreto de metanossulfonila (MsCl), *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) e piridina à 0°C, de acordo com a metodologia descrita por VOGEL (1984) para a formação do respectivo diéster metanossulfônico **7a**.

O cloreto de metanossulfonila corresponde a uma importante classe de sulfonatos muito utilizados na química de carboidratos como bons grupos abandonadores em reações de substituição nucleofílica (COLLINS & FERRIER, 1995) e também em reações de quebra da ligação oxigênio-enxofre sem realizar nenhuma alteração química no átomo de carbono do carboidrato. Estes sulfonatos são estáveis em condições ácidas, no entanto, facilmente clivados em condições básicas (COLLINS & FERRIER, 1995).

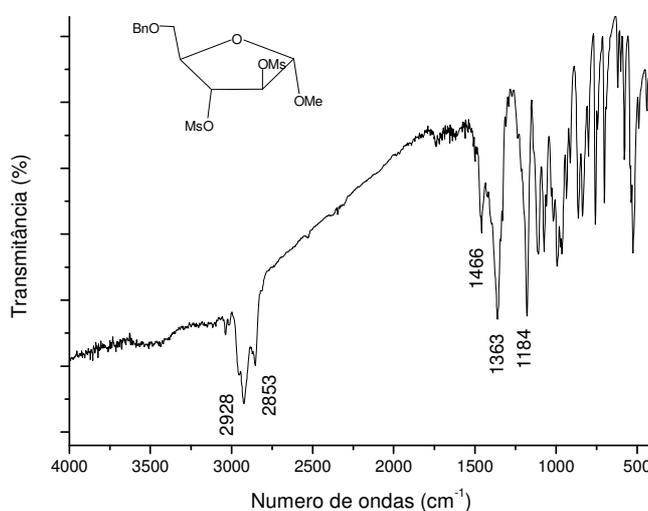
Esta etapa é chave para a subsequente formação dos epóxidos **8** e **9**. A formação destes éteres sulfônicos é possível pela reação das hidroxilas livres dos açúcares com cloreto de metanossulfonila em presença de piridina, que atua como base, neutralizando o cloreto de hidrogênio e deslocando o equilíbrio no sentido de formação dos produtos. Quando há dificuldade de sulfonilação, outra base mais forte que a piridina, como a 4-(*N,N*-dimetilaminopiridina) (DMAP), é adicionada ao meio reacional (BINKLEY, 1988). Como proposta para explicar como o DMAP catalisa a reação de sulfonilação (Xu *et al.*, 2005), o nitrogênio do DMAP promove ataque no enxofre do agente sulfonilante e, em seguida, ocorre ataque da hidroxila no enxofre do íon sulfonilpiridínio (**Esquema 4.2.1**).



**Esquema 4.2.1:** Proposta de mecanismo de reação de sulfonilação catalisada por DMAP (XU *et al.*, 2005).

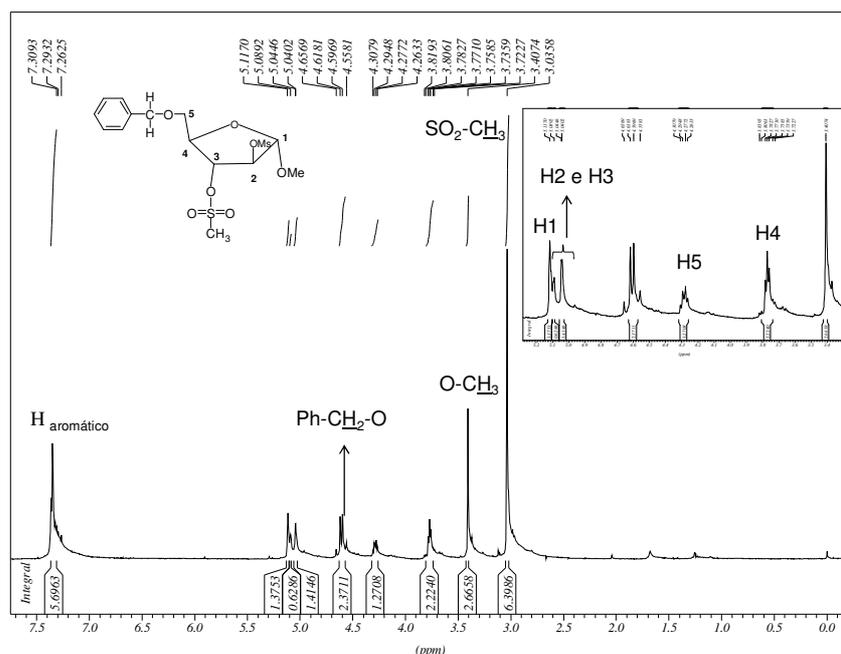
Assim o composto **6** foi submetido a reação com MsCl e piridina em quantidades catalíticas de DMAP por 24h. Foram obtidos os produtos monomesilado e dimesilado (**7a**) com rendimentos de 20 e 40% respectivamente, após purificação por CCS (eluente: hexano / acetato de etila) na forma de um óleo amarelo.

No espectro de absorção na região do IV (**Figura 4.2.6**) do composto **7a** não observou-se a banda referente ao estiramento O-H presente no espectro do derivado hidroxilado **6**. Foi possível observar bandas em 2928 e 2853  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação C-H e em 1466  $\text{cm}^{-1}$  referentes à deformação angular da ligação C-H, além das bandas em 1363 e 1184  $\text{cm}^{-1}$  referentes à deformação axial S=O.



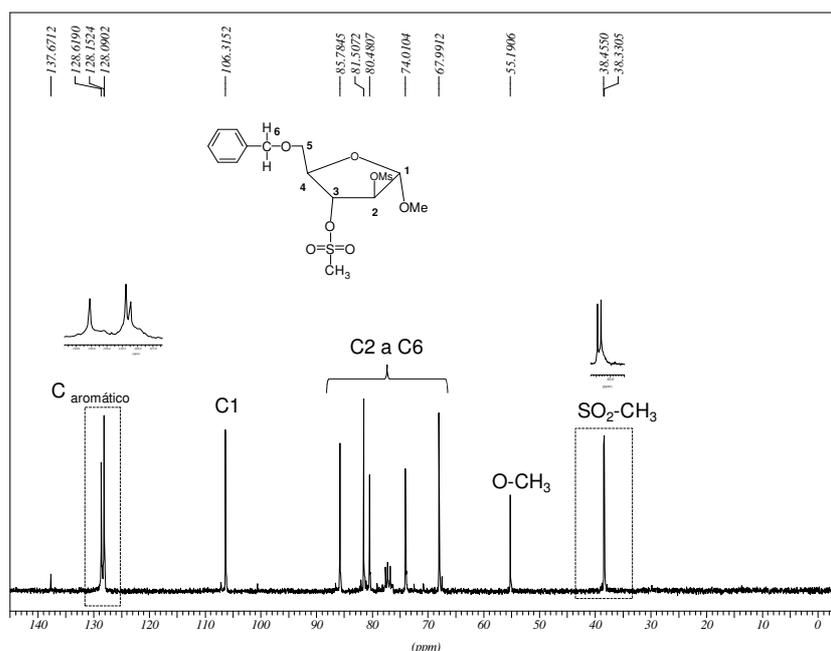
**Figura 4.2.6:** Espectro no IV do composto **7a** em KBr.

No espectro de RMN de  $\text{H}^1$  do composto **7a** (**Figura 4.2.7**, p.37) observam-se um simpleto em 3,04 ppm atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo mesila, um simpleto em 3,40 ppm atribuído aos hidrogênios metoxílicos, um tripleto centrado em 3,73 ppm ( $J=3,9$  Hz) atribuídos aos hidrogênios metínicos H4, um duplete duplo em 4,29 ppm ( $J=3,9$  e 9,2 Hz) atribuído aos hidrogênios metilênicos H5, dois dupletos em 4,65 e 4,69 ppm ( $J=12$  Hz) atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila, um multipletto entre 5,04-5,08 ppm atribuídos aos hidrogênios metínicos H2 e H3, um simpleto em 5,11 ppm atribuído ao hidrogênio anomérico e um multipletto entre 7,26-7,30 ppm atribuído aos hidrogênios aromáticos do grupo benzila.



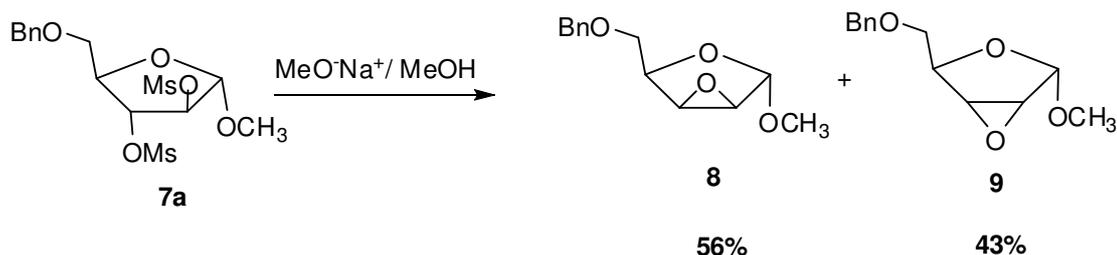
**Figura 4.2.7:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7a** (**Figura 4.2.8**) observam-se, sinais de ressonância em 38,3 e 38,4 ppm atribuídos aos carbonos metílicos do grupo mesila, sinal em 55,2 ppm atribuído ao carbono metoxílico, sinais entre 67,9 a 85,7 ppm atribuídos a porção carboidrato e ao carbono metilênico C6, sinal em 106,3 ppm atribuído ao carbono C1 e sinais entre 128,0 a 137,7 ppm atribuídos aos carbonos aromáticos do grupo benzila.



**Figura 4.2.8:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7a** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

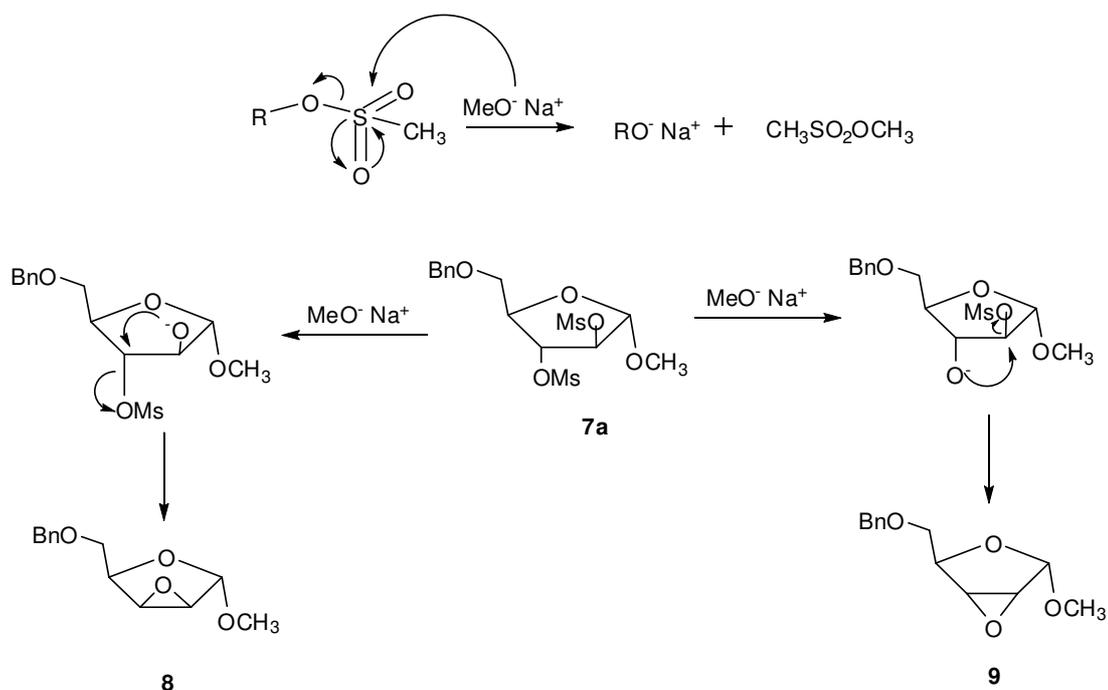
#### 4.2.4 Obtenção do 2,3-anidro-5-O-benzil- $\alpha$ -D-lixofuranosídeo de metila (8) e 2,3-anidro-5-O-benzil- $\alpha$ -D-ribofuranosídeo de metila (9).



A obtenção de epóxidos na química de carboidratos é de suma importância devido à reatividade desses anéis de três membros frente a diversos nucleófilos disponíveis, o que possibilita obter uma grande variedade de açúcares modificados (COURI, 2007). Estes compostos são usualmente preparados por reações de substituição nucleofílica intramolecular envolvendo a participação de grupos hidroxilas (COLLINS; FERRIER, 1995). Uma das metodologias utilizadas para formação dos compostos anidros na química de carboidratos é o tratamento de seus ésteres sulfônicos com uma base forte, sendo necessário que o grupo hidroxila adjacente esteja em uma orientação *trans* em relação ao grupo éster. Este grupo hidroxila pode estar livre, acetilado, benzoilado ou sulfonilado (COURI, 2007).

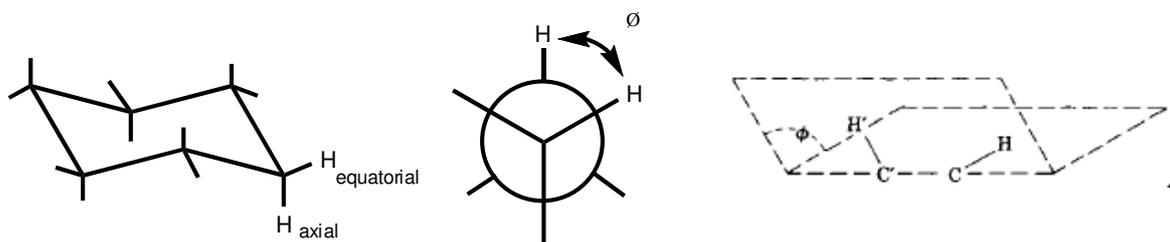
Neste trabalho a obtenção dos epóxidos **8** e **9** foi realizada utilizando-se solução de metóxido de sódio em metanol como base a partir do composto dimesilado **7a**. Após 24 horas de reação, foi verificado por CCD, o consumo de todo material de partida e a formação de dois produtos mais apolares, como esperado. Os mesmos foram purificados por CCS usando como eluente hexano/acetato de etila com aumento gradual na concentração de acetato, sendo os produtos obtidos na forma de óleos com 56 e 43% de rendimento.

O mecanismo desta reação, proposto por VOGEL (1987), envolve inicialmente uma clivagem seletiva da ligação enxofre-oxigênio do éster em C-2 ou C-3 com a formação de um alcóxido. Em seguida esse intermediário promove um ataque intramolecular ao carbono contendo o grupo mesila, deslocando-o e formando os compostos anidros, com inversão da configuração do centro onde ocorreu a substituição nucleofílica intramolecular (**Esquema 4.2.2**, p.39).



**Esquema 4.2.2:** Proposta de mecanismo para formação dos epóxidos **8** e **9**.

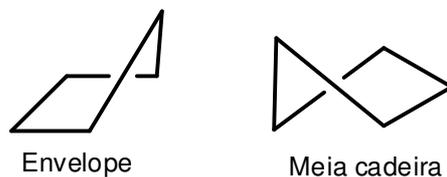
Quando os átomos do ciclohexano ou de outros anéis de seis membros encontram-se em forma de cadeira, os átomos associados a eles são denominados segundo as posições equatoriais (ligações dirigidas para o exterior do centro anel) ou axiais (perpendiculares ao plano que passa pelo centro do anel) que adotam (**Figura 4.2.9**). Neste caso, o acoplamento entre os hidrogênios vicinais depende do ângulo diedro entre os mesmos e este ângulo pode ser visualizado pela projeção de Newman (**Figura 4.2.9**). KARPLUS e colaboradores (1959) verificaram uma relação entre este ângulo diedral e as constantes de acoplamento destes hidrogênios vicinais, possibilitando a atribuição das posições dos átomos de hidrogênio no anel através dos valores de constante de acoplamento encontrado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .



**Figura 4.2.9:** Conformação em cadeira do ciclohexano e projeção de Newman.

Sabe-se que ciclopentanos e outros anéis de cinco membros, existem em duas conformações não planares de menor energia que são a de envelope e meia cadeira (MORELLI *et al.*, 2006) (**Figura 4.2.10**, p.40). Nestas conformações os átomos associados a este anel passam a adotar as posições pseudo equatorial ou pseudo axial. No caso dos compostos **8** e **9**, por serem carboidratos na conformação do anel

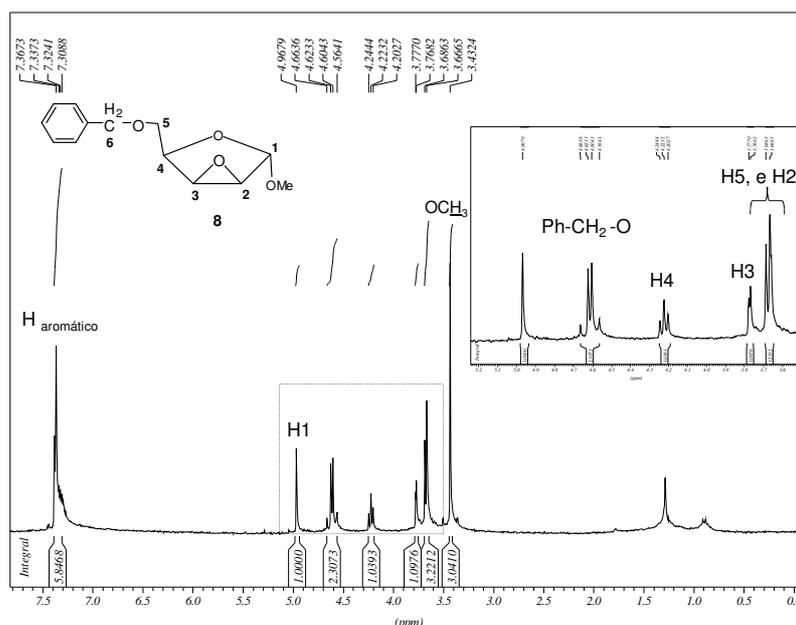
furanosídeo, este fato impossibilita a identificação dos dois diastereoisômeros apenas pela análise do RMN em uma dimensão (1D). Assim, apenas com o auxílio de técnicas avançadas de RMN em duas dimensões (2D), como HMBC e NOESY, torna-se possível prever qual a estrutura que condiz com os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a serem apresentados.



**Figura 4.2.10:** Conformações possíveis para anéis de cinco membros.

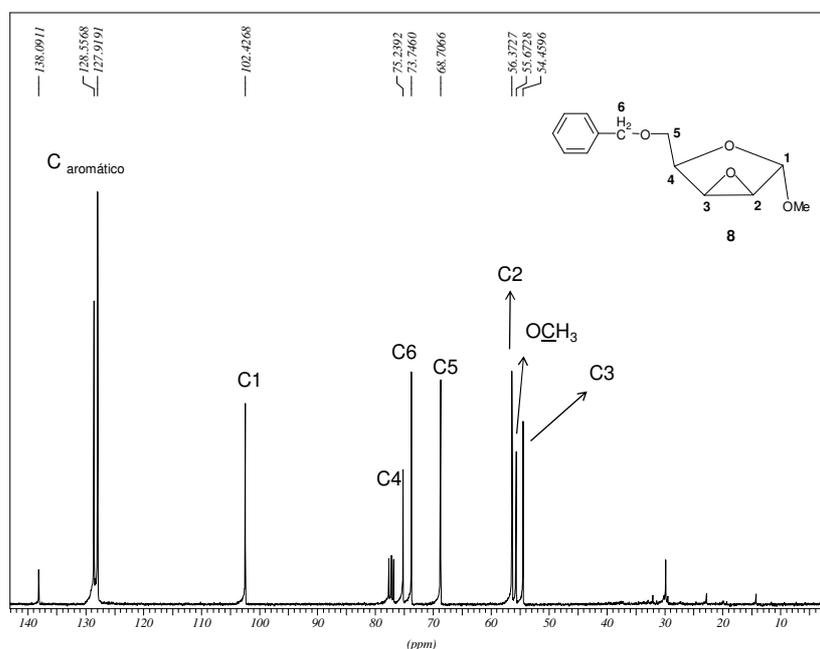
As técnicas de RMN em 2D utilizadas para a elucidação estrutural dos dois diastereoisômeros formados são sem dúvida uma das mais poderosas técnicas espectroscópicas no estudo de aspectos estruturais e dinâmicos de moléculas orgânicas. Dentre as técnicas utilizadas, podemos destacar técnicas heteronucleares como HMBC (*Heteronuclear MultipleBond Coherence*) que permitem realizar os cruzamentos entre os sinais de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos grupos  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$ , além da correlação entre estes grupos há longa distância de acordo com a intensidade dos sinais (KAISER *et al.*, 2000). Já a técnica chamada de *Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy* (NOESY), tem o aspecto de um COSY (*Homonuclear Correlation Spectroscopy*), mas inclui, além de várias correlações entre os hidrogênios que estão acoplados por  $^{2-3}J_{\text{H,H}}$  (acoplamentos geminais e vicinais, mensuráveis no espectro em 1D), correlações que envolvem interações entre os hidrogênios que estão espacialmente próximos (em geral menor que 5Å) (KAISER *et al.*, 2000). Como os picos cruzados em espectros de NOESY surgem de interações espaciais (PAIVA *et al.*, 2010), foi realizado um experimento NOESY para os epóxidos **8** e **9**, a fim de auxiliar na determinação da configuração de cada um dos compostos.

Assim, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8** (Figura 4.2.11, p.41) observam-se sinais de ressonância como um simpleto em 3,43 ppm atribuídos aos hidrogênios metoxílicos, multipletos entre 3,66 e 3,68 ppm referentes aos hidrogênios H2 e H5, um multipletos entre 3,76-3,77 ppm atribuído ao hidrogênio H3, um tripleto em 4,22 ppm ( $J=6,4$  Hz) atribuído ao hidrogênio H4, dois dupletos em 4,60 e 4,66 ppm ( $J=12,1$  Hz) atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila, um simpleto em 4,96 ppm atribuído ao hidrogênio anomérico e um multipletos entre 7,30-7,36 ppm atribuído aos hidrogênios aromáticos do grupo benzila. Os sinais de hidrogênio foram atribuídos baseando-se nas multiplicidades auxiliados pelos mapas de contornos HSQC (Figura 4.2.14, p.43), HMBC (Figura 4.2.15, p.44), e NOESY (Figura 4.2.16, p.45).



**Figura 4.2.11:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

Observando-se o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 4.2.12**) auxiliado pelo subespectro DEPT 135 (**Figura 4.2.13**, p.42), observam-se sinais de ressonância entre 54,4 e 56,3 ppm atribuídos aos carbonos C2/C3 e o carbono metoxílico, sinais de ressonância entre 68,7 e 75,2 ppm atribuídos aos carbonos C4, C5 e ao carbono metilênico do grupo benzila, um sinal em 102,4 ppm atribuído ao carbono anomérico e sinais entre 127,9 e 138,0 ppm atribuídos aos carbonos aromáticos do grupo benzila.



**Figura 4.2.12:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

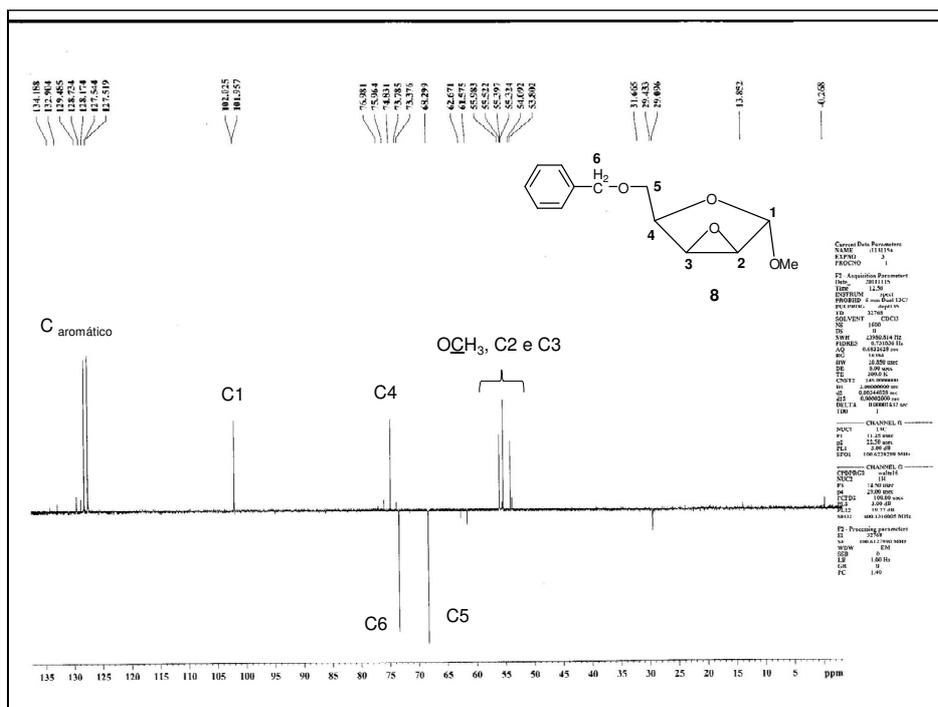


Figura 4.2.13: Subespectro DEPT 135 do composto 8 (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz).

Os sinais de carbono foram atribuídos também com o auxílio do mapa de contornos HSQC (Figura 4.2.14), por meio das correlações desses com seus respectivos hidrogênios.

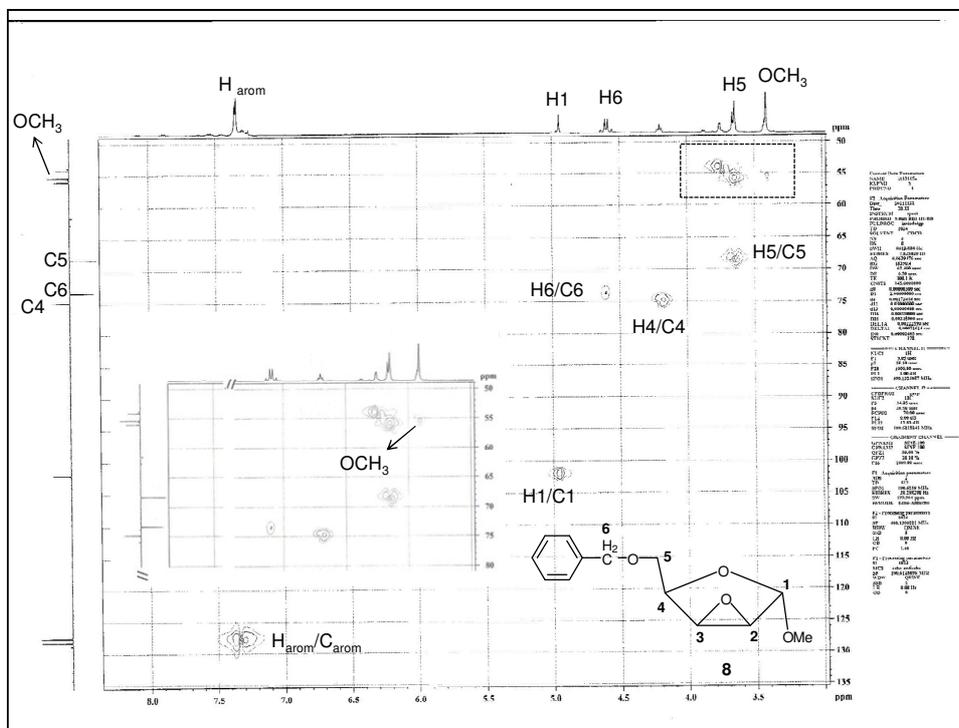
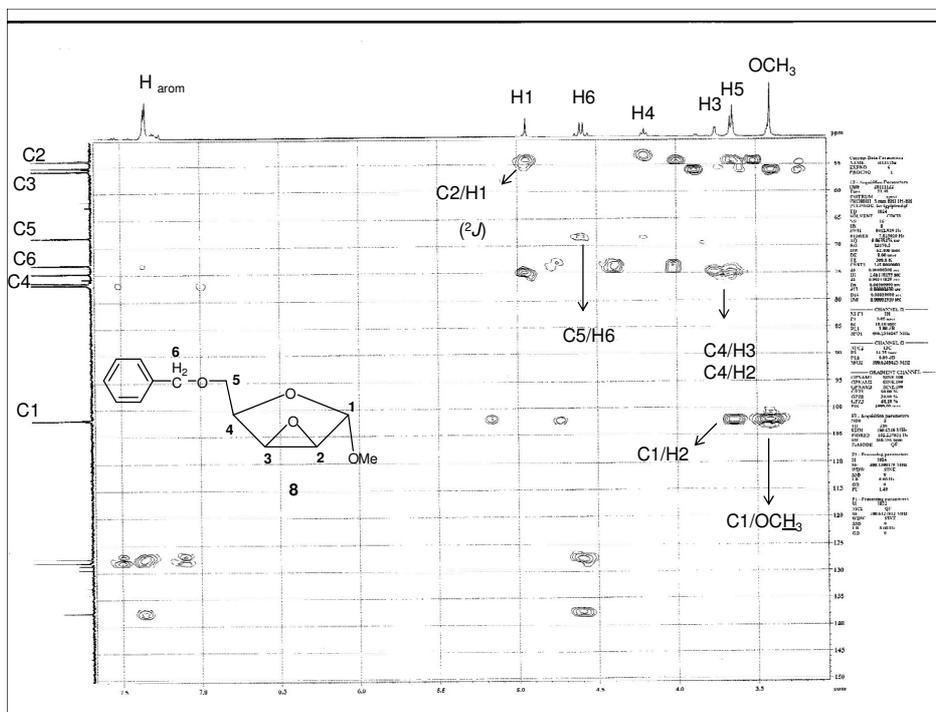


Figura 4.2.14: Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 8.

No mapa de contornos HMBC (**Figura 4.2.15**) do composto **8**, observa-se uma correlação entre o hidrogênio H1 com um dos carbonos do anel epóxido (C2 ou C3). A intensidade da correlação e a maior proximidade entre os átomos permitem atribuir esta correlação ao carbono C2 em 54 ppm. O mapa de contornos HMBC (**Figura 4.1.15**) também permitiu atribuir uma correlação do carbono C4 com ambos os hidrogênios do anel epóxido H2 e H3.

No mapa de contornos NOESY do composto **8** (**Figura 4.2.16**, p.44) observa-se uma correlação entre os hidrogênios H4/H2, mostrando que ambos estão espacialmente próximos. Uma mancha de correlação importante, porém pouco intensa entre os hidrogênios H1/H5 também pode ser observada. Esta correlação também permite dizer que estes hidrogênios encontram-se espacialmente próximos. A ausência de manchas de correlação entre H1/H2, H1/H3 e H1/H4 também auxiliam na elucidação estrutural do composto **8**.



**Figura 4.2.15:** Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **8**.

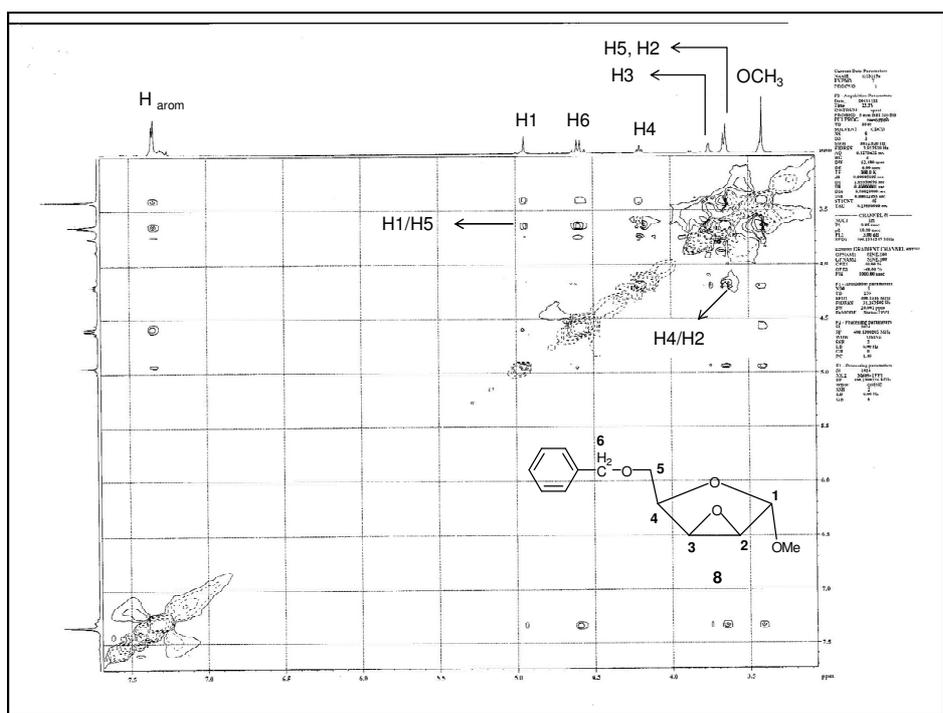


Figura 4.2.16: Mapa de contornos NOESY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 8.

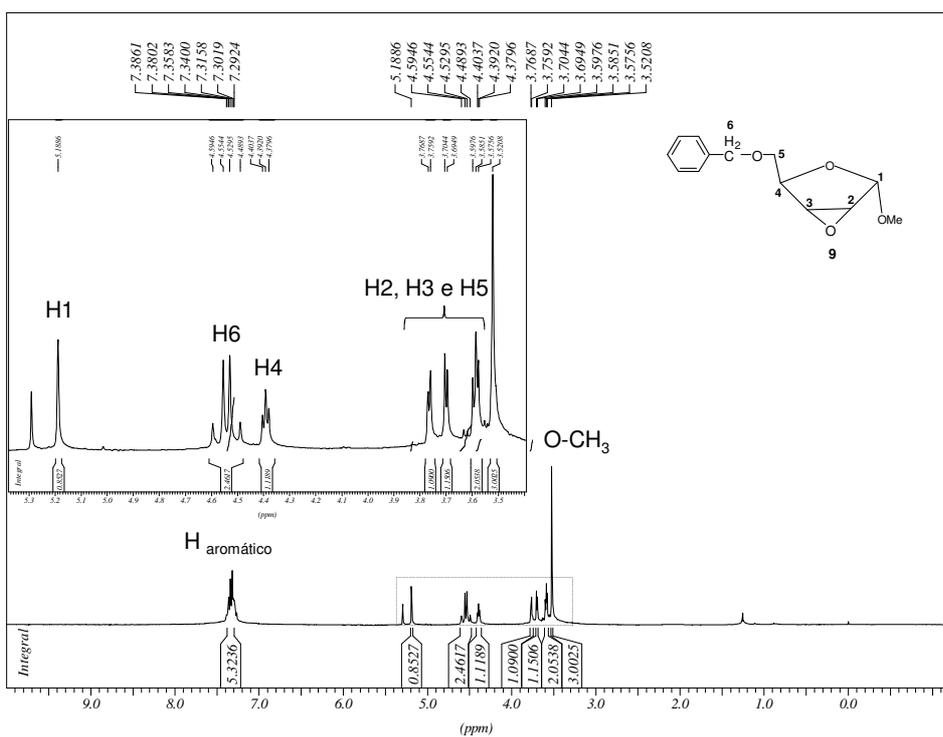
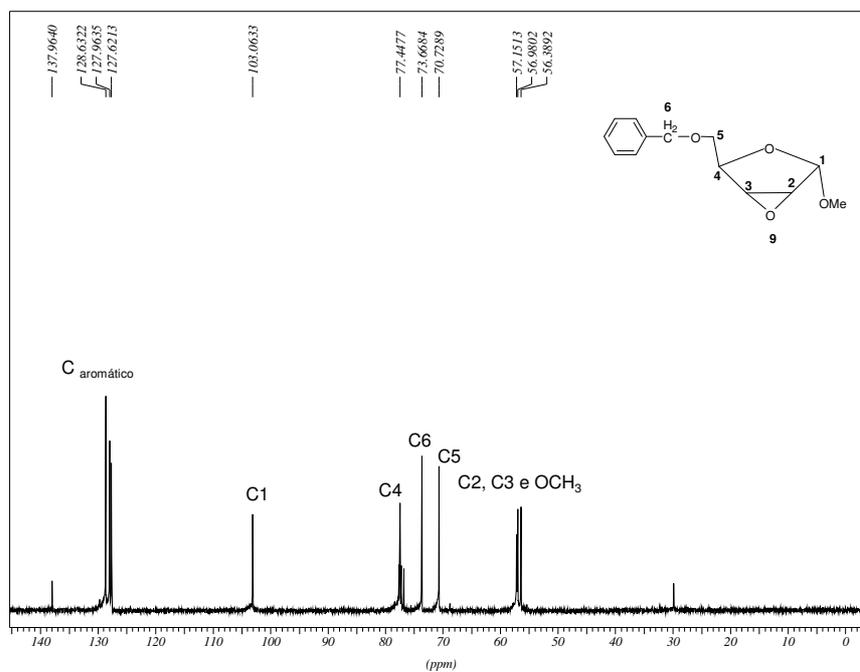


Figura 4.2.17: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 9 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

Já com relação ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 4.1.17) do composto 9 observam-se sinais de ressonância como um simpleto em 3,52 ppm atribuído aos hidrogênios metoxílicos, um duplete em 3,76 ppm ( $J=2,85$  Hz) atribuído ao hidrogênio H2, um duplete em 3,70 ppm ( $J=2,85$  Hz) atribuído ao hidrogênio H3, um tripleto em 3,58 ppm

( $J = 3,5$  Hz) atribuído ao hidrogênio H5, um tripleto em 4,39 ppm ( $J = 3,5$  Hz) atribuído ao hidrogênio H4, dois dupletos em 4,52 e 4,59 ppm ( $J = 12,0$  Hz) atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila, um simpleto em 5,18 ppm atribuído ao hidrogênio anomérico e um multiplete entre 7,29-7,38 ppm atribuídos aos hidrogênios aromáticos do grupo benzila. Os sinais de hidrogênio foram atribuídos baseando-se nas multiplicidades auxiliados pelos mapas de contornos HSQC (**Figura 4.2.20**, p.46), HMBC (**Figura 4.2.21**, p.47) e NOESY **Figura 4.2.22**, p.48).

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  referente do isômero **9** (**Figura 4.2.18**), auxiliado pelo subespectro DEPT 135 (**Figura 4.2.19**, p.46), observam-se sinais de ressonância entre 56,3 à 57,6 atribuído aos carbonos C2, C3 e o carbono metoxílico, sinais entre 70,7 à 77,4 ppm atribuído aos carbonos C4, C5 e C6, um sinal em 103,0 ppm atribuído ao carbono anomérico e sinais entre 127,6 e 137,9 ppm atribuído aos carbonos aromáticos do grupo benzila.



**Figura 4.2.18:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **9** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

O mapa de contornos HSQC do composto **9** (**Figura 4.2.20**, p.46), auxiliou na atribuição dos seguintes sinais de ressonância: em 73,2 ppm ao carbono C6 e em 70,3 ppm ao carbono C5. O mapa de contornos HSQC também auxiliou na atribuição do tripleto em 4,39 ppm ( $J = 3,5$  Hz), uma vez que, há uma correlação deste hidrogênio com o carbono C4 em 77,0 ppm.

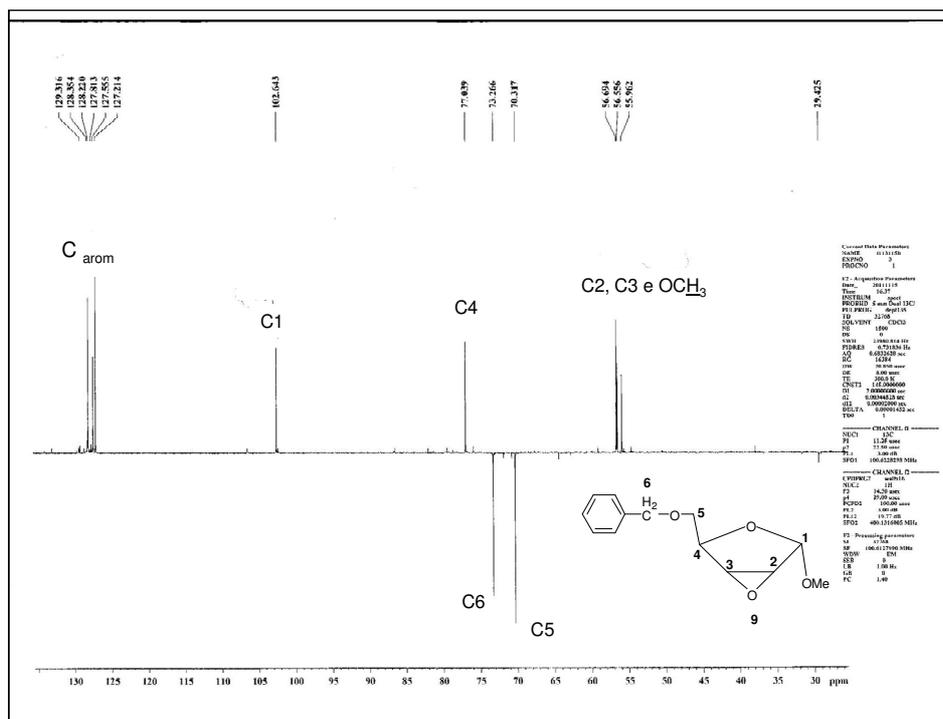


Figura 4.2.19: Subespectro DEPT 135 do composto **9** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

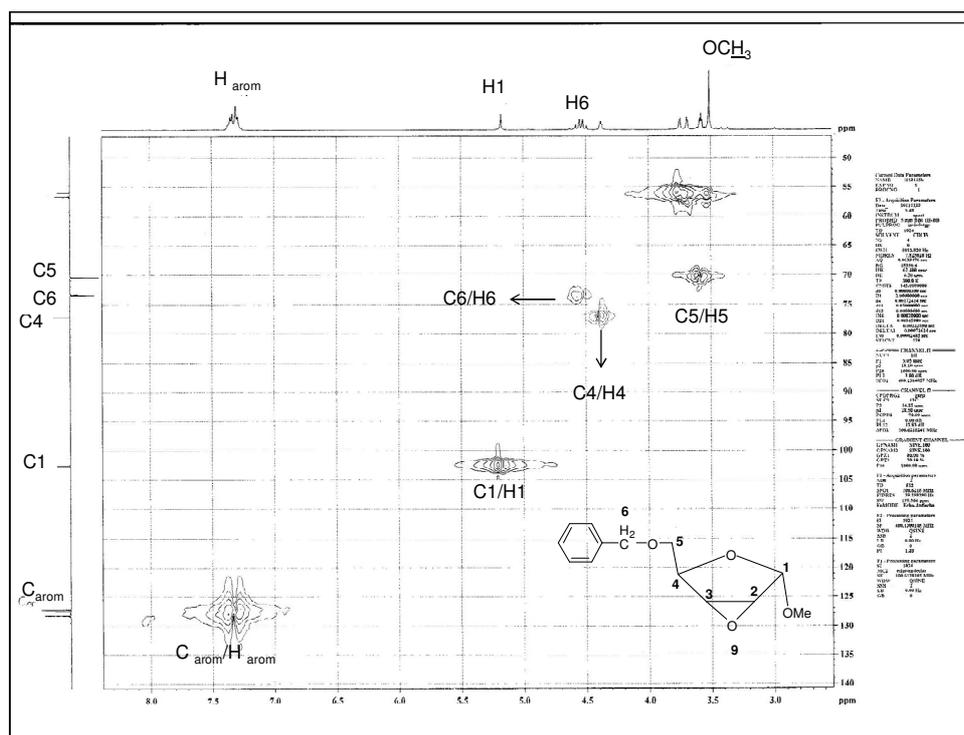
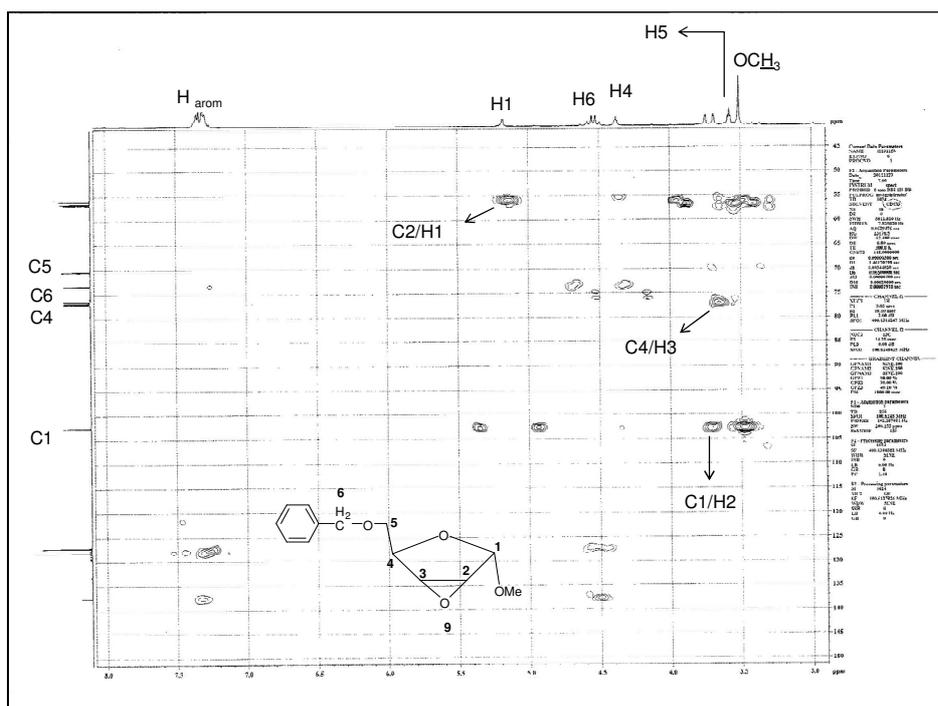


Figura 4.2.20: Mapa de contornos HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9**.

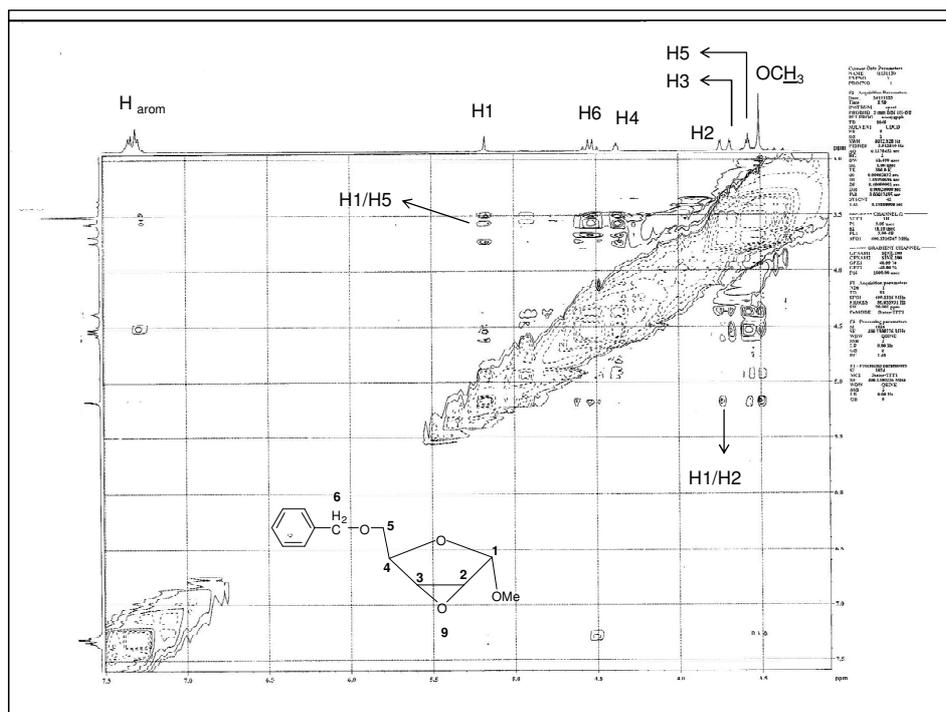
No mapa de contornos HMBC (Figura 4.2.21, p.47) do composto **9**, observa-se uma correlação entre o sinal do hidrogênio H1 com um dos carbonos do anel epóxido (C2 ou C3). A intensidade da correlação e a maior proximidade entre os átomos permite

atribuir esta correlação ao carbono C2 em 55,9 ppm. Pode-se observar uma correlação intensa entre o carbono C4 com um dos hidrogênios do anel epóxido (H2 ou H3). A intensidade da mancha de correlação e a maior proximidade entre os átomos permitem atribuir esta correlação com o hidrogênio H3, que se apresenta como um duplete em 3,70 ppm ( $J= 2,9$  Hz) (**Figura 4.2.17**, p.44). O carbono C1 de acordo com o que pode ser observado no mapa de contornos HMBC (**Figura 4.2.21**) está correlacionado com o hidrogênio H2 em 3,76 ppm ( $J= 2,9$  Hz) (**Figura 4.2.17**, p.44) devido a intensidade da correlação e da maior proximidade entre os átomos.



**Figura 4.2.21:** Mapa de contornos HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9**.

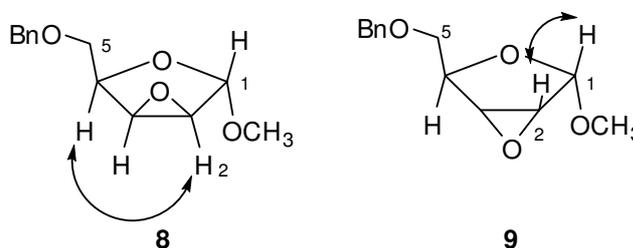
No mapa de contornos NOESY (**Figura 4.2.22**, p.48) pode-se observar uma correlação entre os hidrogênios H1/H2, mostrando que ambos estão espacialmente próximos. Uma correlação importante, porém pouco intensa entre os hidrogênios H1/H5 também pode ser observada. Esta correlação também permite dizer que estes hidrogênios estão próximos no espaço.



**Figura 4.2.22:** Mapa de contornos NOESY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **9**.

Na estrutura do epóxido **8** (**Figura 4.2.23**), o hidrogênio H2 está mais próximo espacialmente ao hidrogênio H4 quando comparado ao epóxido **9**. Foi possível observar então, no espectro NOESY, um pico cruzado correlacionado ao sinal de H2 em 3,66-3,68 ppm com o sinal de H4 em 4,22 ppm determinando a configuração relativa do epóxido **8**.

Na estrutura do epóxido **9** (**Figura 4.2.23**), o hidrogênio H1 está mais próximo espacialmente ao hidrogênio H2 quando comparado ao epóxido **8**. Observou-se, então, no espectro NOESY desse composto, um pico cruzado correlacionado ao sinal de H1 em 5,18 ppm com o sinal de H2 em 3,76 ppm. Deve-se ressaltar que este pico de correlação não é observado no espectro NOESY para epóxido **8**.

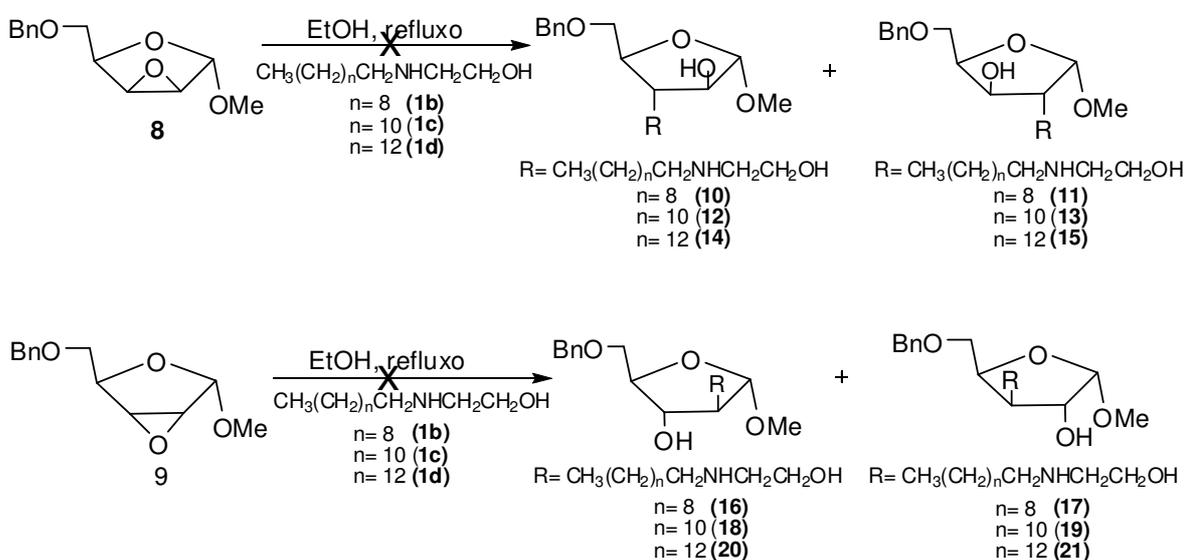


**Figura 4.2.23:** Correlações importantes observadas no mapa de contorno NOESY que permitiram distinguir os epóxidos **8** e **9**.

### 4.3 Tentativas de acoplamento dos aminoalcoóis lipofílicos 1b-c ao 2,3-anidro-5-O-benzil- $\alpha$ -D-lixofuranosídeo de metila 8 e ao 2,3-anidro-5-O-benzil- $\alpha$ -D-ribofuranosídeo de metila 9.

Como etapa final da rota sintética proposta, foi realizada a tentativa de abertura do anel epóxido dos compostos **8** e **9** para conduzir aos aminoalcoóis lipofílicos derivados da arabinose. Os epóxidos podem ser facilmente abertos sob várias condições e as reações são usualmente regioseletivas e envolvem substituição nucleofílica de segunda ordem com inversão de configuração do átomo de carbono que sofre o ataque nucleofílico (BLINKLEY, 1988). A abertura do anel de um epóxido é dependente de fatores estéricos e eletrônicos e envolve a presença de intermediários que adotam conformações adequadas para uma melhor aproximação do nucleófilo (COLLINS, FERRIER, 1995).

Inicialmente foi proposto neste trabalho, que os produtos finais seriam obtidos a partir da abertura do anel epóxido dos compostos **8** e **9** sob refluxo de etanol com os aminoalcoóis lipofílicos **1b-d** (**Esquema 4.3.1**). No entanto, não ocorreu a formação de nenhum produto quando esta metodologia foi empregada utilizando-se os aminoalcoóis **1b** e **1d** para ambos os epóxidos.

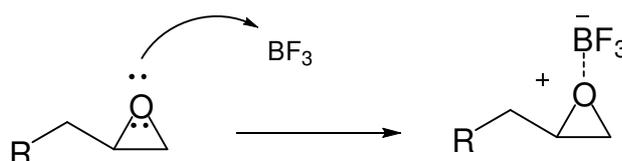


**Esquema 4.3.1:** Rota de síntese para a obtenção dos aminoalcoóis acoplados do  $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila.

Como forma de aperfeiçoar esta reação, no sentido de formação dos produtos pretendidos, fez-se uma segunda tentativa utilizando-se agora cloreto de amônio como catalisador da reação, uma vez que, este sal em solução dissocia-se formando íons amônio que ao protonar o anel epóxido, aumenta a sua reatividade e facilita o ataque do nucleófilo. No entanto, não houve sucesso nesta tentativa para ambos os epóxidos. Ainda

como uma terceira tentativa de abertura do anel, em meio ácido, fez-se a adição de uma solução de ácido clorídrico 0,5 M ao meio reacional. No entanto, novamente, não houve a formação de nenhum produto que pudesse ser isolado para ambos os epóxidos.

Acerca da teoria ácido-base proposta por Lewis, base é toda aquela substância doadora de par de elétrons, e o ácido é toda aquela substância receptora de par de elétrons. Uma reação ácido-base, de acordo com a teoria de Lewis pode ser representada pela a formação de uma ligação covalente entre as substâncias. Compostos como, por exemplo,  $\text{AlCl}_3$  e  $\text{BF}_3$  podem ser classificados como ácidos de Lewis por apresentarem os orbitais  $p$  sem estarem completamente preenchidos, ou seja, orbitais vagos para receberem elétrons (SMITH & MARCH, 2007). Em consequência desta característica estes compostos são amplamente utilizados nas reações químicas no intuito de catalisarem várias reações. Como uma quarta tentativa de obtenção dos produtos pretendidos, fez-se a utilização do ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  com o objetivo do mesmo se complexar com o oxigênio do anel epóxido, deixando-o mais reativo para o ataque do nucleófilo (**Esquema 4.3.2**). No entanto, novamente não foi observada a formação de produtos.



**Esquema 4.3.2:** Ácido de Lewis complexando-se com epóxido (SMITH & MARCH, *et al.*, 2007).

A *N,N*-dimetilformamida (DMF) é um solvente polar aprótico, capaz de dissolver compostos iônicos e solvatar de maneira eficaz os cátions (COURI, 2007), solvatando-os da mesma forma que os solventes próticos, porém não podem doar ligações de hidrogênio. Assim, dentro desta linha de raciocínio, fez-se a tentativa de abertura do anel epóxido utilizando-se os solventes apróticos DMF e dimetilsulfóxido (DMSO) na temperatura de 100 e 120°C, respectivamente, na presença e ausência de cloreto de amônio. Novamente, não houve a formação de nenhum produto que pudesse ser isolado e identificado, para ambos os epóxidos.

As condições de reação utilizadas nas tentativas da abertura dos epóxidos **8** e **9** com os aminoalcoóis **1b** e **1d** encontram-se descritas na tabela 2.

**Tabela 2:** Condições de reação usadas para as tentativas de abertura dos epóxidos **8** e **9** com os aminoalcoóis **1b** e **1d**.

Reação	Aminoálcool (Equiv.)	Tempo de Reação (h)	Solvente/Temperatura (°C)	Catalisadores
1	1,2	24	EtOH – 78	-
2	1,5	24	EtOH – 78	NH <sub>4</sub> Cl
3	1,5	24	EtOH – 78	HCl
4	1,5	24	EtOH – 78	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O
5	1,5	24	DMF – 100	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O
6	1,5	48	DMF – 100	-
7	1,5	48	DMF – 100	NH <sub>4</sub> Cl
8	1,5	48	DMSO – 120	NH <sub>4</sub> Cl

A fim de se confirmar se a não obtenção dos produtos de abertura dos epóxidos com os aminoalcoóis de cadeia longa está relacionada a fatores estéreos, fez-se a abertura do anel epóxido do composto **8** com a monoetanolamina. A reação foi realizada sob refluxo de etanol na presença de NH<sub>4</sub>Cl. Após 24 horas de reação observou-se, por CCD, o consumo do material de partida e a formação de dois produtos. Apenas o composto majoritário foi isolado. Por meio da análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, do composto majoritário, juntamente com o subespectro DEPT 135 e os mapas de contorno HSQC e HMBC obtiveram-se evidências de que este composto seria o produto de abertura em C3 (**10a**).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **10a** (**Figura 4.3.1**, p.52), possibilitou atribuir prontamente sinais de ressonância como um multipeto entre 2,69-2,90 ppm atribuídos aos hidrogênios H1' da porção aminoálcool, um simpleto em 3,35 ppm atribuído aos hidrogênios metoxílicos, dois dupletos em 4,57 e 4,67 ppm ( $J = 11,9$  Hz) ppm atribuídos aos hidrogênios H6 do grupo benzila, um simpleto em 4,86 ppm atribuído ao hidrogênio anomérico e um multipeto entre 7,29-7,32 ppm atribuído aos hidrogênios aromáticos do grupo benzila.

Já no espectro de RMN de <sup>13</sup>C (**Figura 4.3.2**, p.52) do composto **10a** auxiliado pelo subespectro DEPT 135 (**Figura 4.3.3**), observam-se sinais de ressonância em 49,5; 60,9; 70,3 e 74,0 ppm que podem ser atribuídos aos carbonos metilênicos C1', C2', C5 e C6, sinais de ressonância em 54,9; 66,5; 76,9 e 84,3 ppm que podem ser atribuídos aos carbonos metínicos C2, C3, C4 e metoxílico, além de sinais que podem ser atribuídos

prontamente em 110,1 ppm ao carbono anomérico, sinais entre 128,7-128 ppm atribuídos aos carbonos aromáticos, além de um sinal em 137 ppm atribuído ao carbono *ipso*.

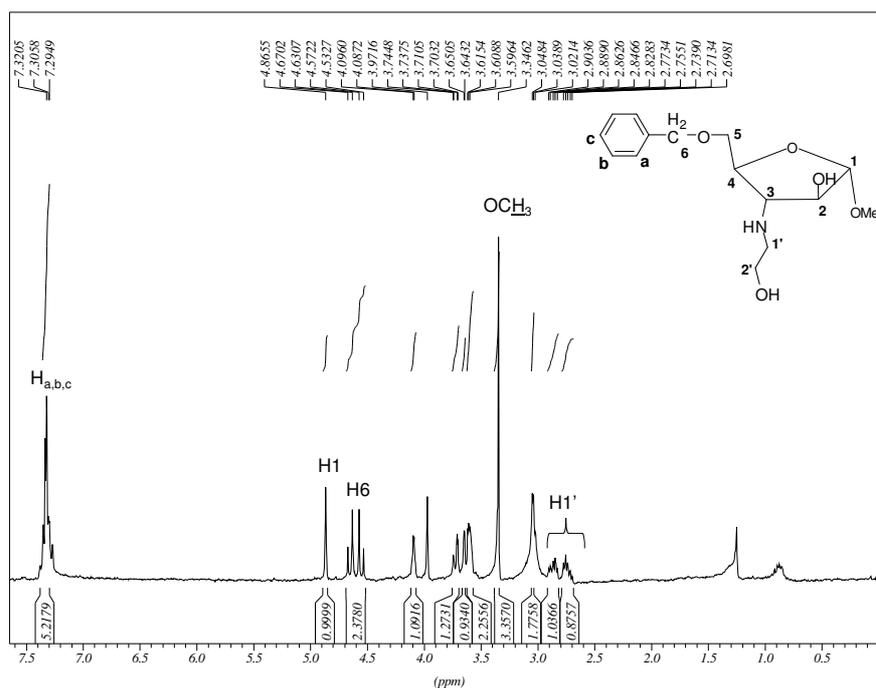


Figura: 4.3.1: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 10a (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

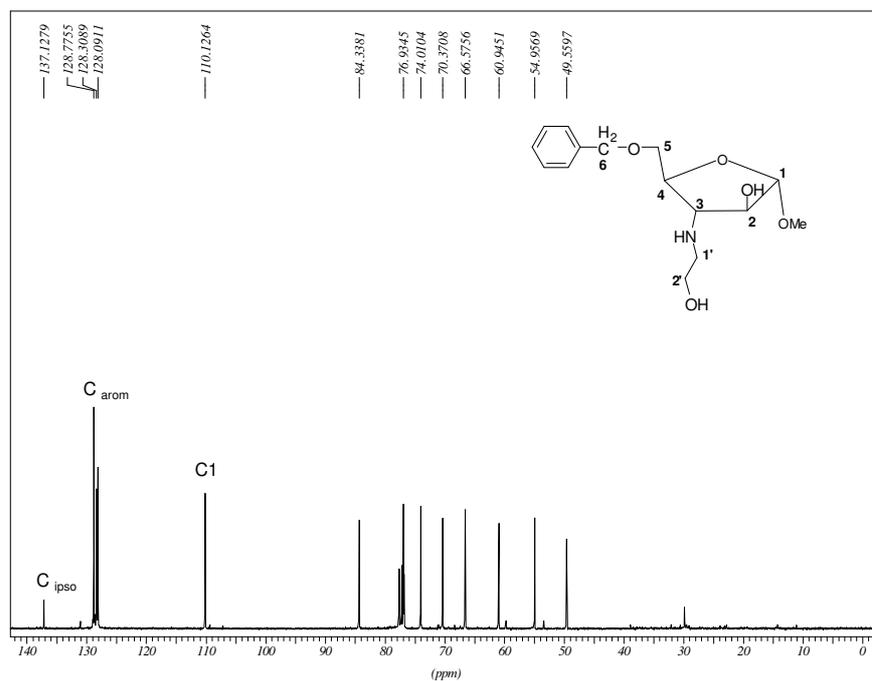
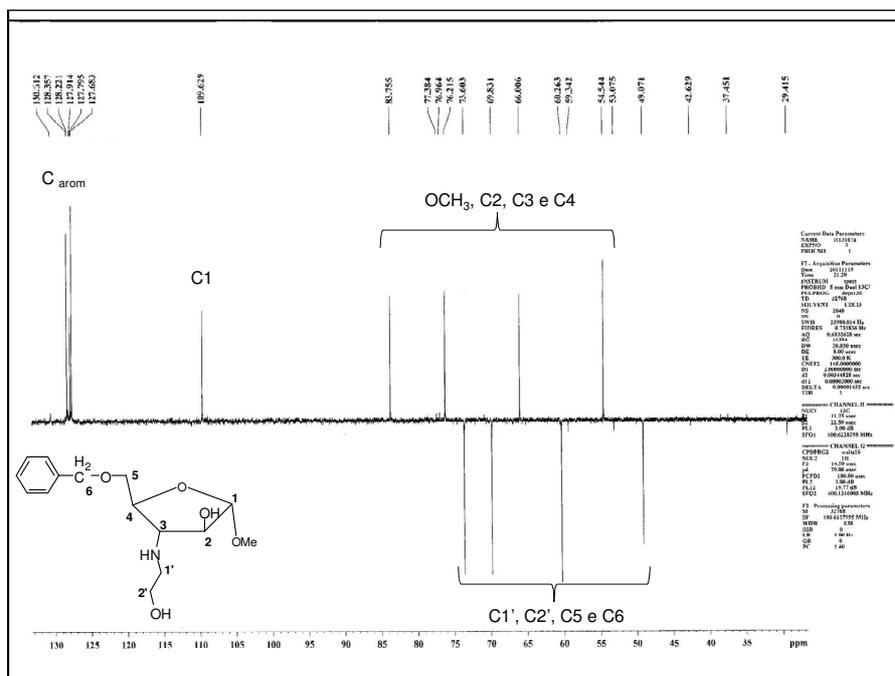


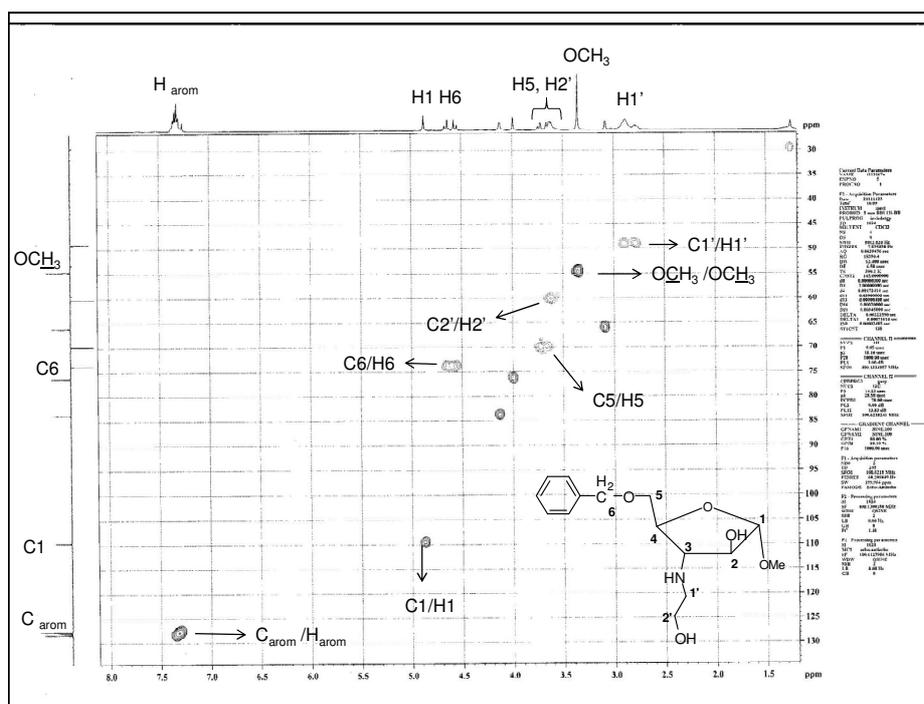
Figura: 4.3.2: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 10a (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).



**Figura 4.3.3:** Subespectro DEPT 135 do composto **10a** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 4.3.1**) possibilitou a atribuição dos hidrogênios  $\text{H1}'$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{H6}$  e  $\text{H1}$  por meio dos valores de deslocamento químico (característico do ambiente químico do hidrogênio), integração e da constante de acoplamento. Conseqüentemente, os sinais de  $\text{C1}'$  (49,5 ppm),  $\text{OCH}_3$  (54,9 ppm) e  $\text{C6}$  (74,0 ppm) puderam ser atribuídos por meio de suas conectividades com os respectivos hidrogênios no mapa de contorno HSQC ( $^1\text{J}_{\text{C}, \text{H}}$ , **Figura 4.3.4**, p.54).

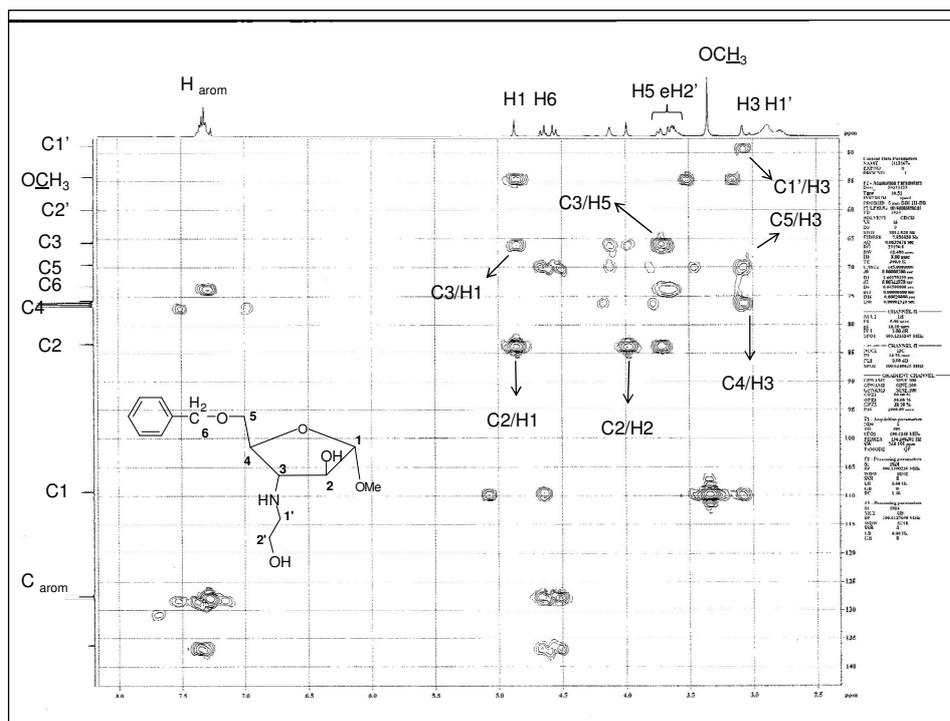
Levando-se em consideração que o carbono metilênico  $\text{C5}$  pertencente à porção carboidrato do composto, têm que ser mais desblindado que o carbono metilênico  $\text{C2}'$ , o mapa de contorno HSQC (**Figura 4.3.4**) também permitiu atribuir que o sinal de ressonância em 70,3 ppm refere-se ao carbono  $\text{C5}$ ; e conseqüentemente o multipletto entre 3,59-3,74 ppm refere-se ao hidrogênio  $\text{H5}$ . Assim, o sinal de carbono metilênico em 60,9 ppm refere-se ao carbono  $\text{C2}'$ ; e conseqüentemente o multipletto entre 3,59-3,74 ppm refere-se ao hidrogênio  $\text{H2}'$ .



**Figura 4.3.4:** Mapa de contornos HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **10a**.

Até o momento com exceção dos carbonos C2, C3 e C4 e dos hidrogênios seus respectivos hidrogênios, todos os outros núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  já foram atribuídos. Por meio da análise do mapa de contorno HMBC (**Figura 4.3.5**, p.55) do composto **10a**, pode-se observar uma correlação entre o hidrogênio H1 com os carbonos C2 e C3. Analisando a intensidade das correlações e a proximidade entre os dois átomos de carbono com H1, permite atribuir que em 84,3 ppm encontra-se o carbono C2 ( $^2J_{\text{C,H}}$ ) e em 66,5 ppm encontra-se o carbono C3 ( $^3J_{\text{C,H}}$ ). Desta forma o sinal de ressonância em 76,9 ppm pode ser atribuído ao carbono C4. Pode-se ainda observar a correlação C4/H3 ( $^2J_{\text{C,H}}$ ) e C5/H3 ( $^3J_{\text{C,H}}$ ).

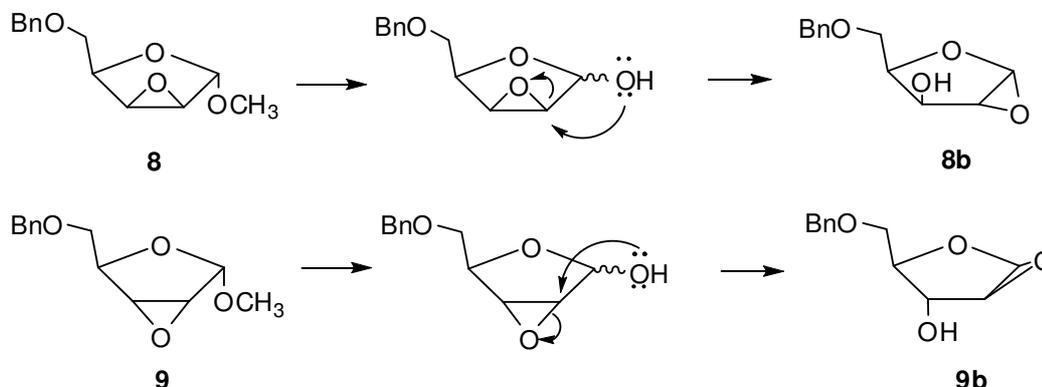
Esse experimento possibilitou ainda determinar que a abertura do epóxido **8** pela monoetanolamina ocorreu em C3 e não em C2, visto que se observa a correlação C1'/H3 e não a correlação C1'/H2.



**Figura 4.3.5:** Mapa de contorno HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **10a**.

Assim, a obtenção do composto **10a**, bem como, a identificação do mesmo pelo uso das técnicas de RMN disponíveis, mostrou que o fator preponderante que impediu a formação dos produtos inicialmente propostos está relacionado ao efeito estéreo, uma vez, que a monoetanolamina não está alquilada.

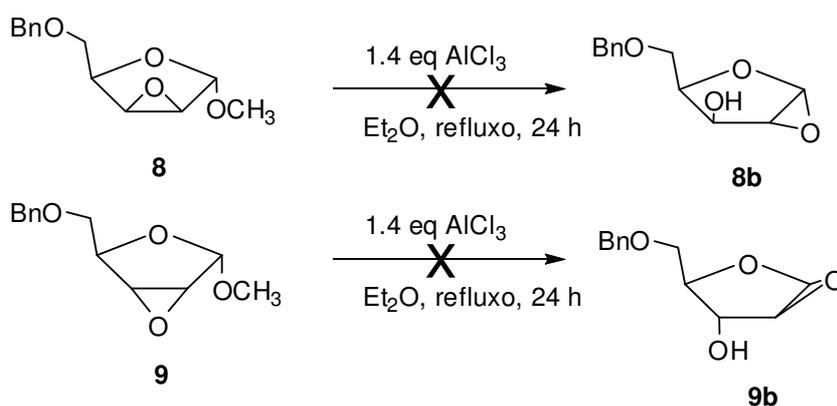
Considerando-se que todas as tentativas de abertura dos epóxidos com os aminoalcoóis de cadeia longa não conduziram à formação dos produtos desejados, optou-se por realizar uma reação de transepoxidação dos compostos **8** e **9** (**Esquema 4.3.3**). A clivagem do grupo metoxílico seguido ataque intramolecular da hidroxila anomérica ao carbono C2 poderá levar a formação de dois novos epóxidos **8b** e **9b** (**Esquema 4.3.3**).



**Esquema 4.3.3:** Possíveis produtos da transepoxidação dos compostos **8** e **9**.

Esses novos epóxidos possivelmente serão mais reativos que os epóxidos **8** e **9** devido ao fato do anel estar na posição anomérica. Assim, os aminoalcoóis lipofílicos poderiam ser acoplados no carbono C1 da D-arabinose.

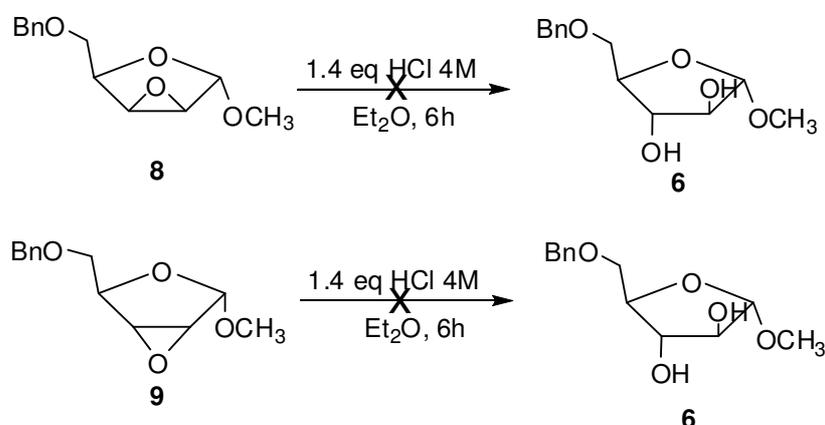
A primeira tentativa de clivagem do grupo metóxi e transepoidação foi utilizando um ácido de Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ) em éter etílico e sob refluxo (WANG, *et al.*, 2010) (**Esquema 4.3.4**).



**Esquema 4.3.4:** Primeira tentativa de transepoidação.

Após 12 horas de reação verificou-se por CCD que o material de partida não havia sido consumido. Foram adicionados ao meio reacional 0,5 equivalente de água, sendo a reação mantida sob refluxo por mais 12 horas. Novamente a análise de CCD mostrou não ter ocorrido a formação de nenhum produto para ambos os epóxidos, sendo o material de partida recuperado.

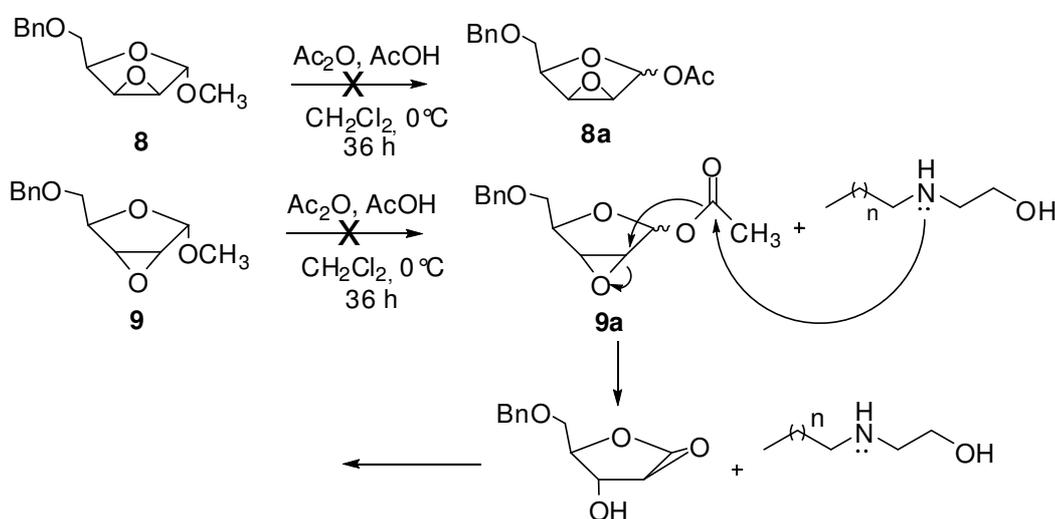
Uma segunda tentativa de clivagem do grupo metoxílico foi realizada através do tratamento dos epóxidos **8** e **9** com uma solução 4M de HCl (McDONNELL *et al.*, 2004) (**Esquema 4.3.5**).



**Esquema 4.3.5:** Tentativa de transepoidação usando HCl.

Após 6 horas de reação, foi verificado por CCD a formação de apenas um produto para ambos os epóxidos. Uma comparação, por CCD, do produto obtido com o padrão do composto **6**, sugeriu a ocorrência da clivagem do anel epóxido e não do grupo metoxílico como inicialmente pretendido. Por meio da análise de espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtiveram-se as evidências de que o produto obtido na tentativa de clivagem do grupo metoxílico em ambos os epóxidos seria o 5-*O*-benzil- $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila **6**.

Uma terceira alternativa de clivagem do grupo metoxílico dos epóxidos **8** e **9** foi realizada, através da tentativa de substituição do grupo metoxílico, por um grupo acetil (DE CARVALHO, 2007) (**Esquema 4.3.6**). A obtenção de um grupo acetila na posição anomérica, torna possível a clivagem do mesmo pela da reação com um excesso dos aminoalcoóis formando os novos epóxidos pretendidos. Por conseguinte, novamente os aminoalcoóis *in situ* poderiam abrir este novo epóxido formado.

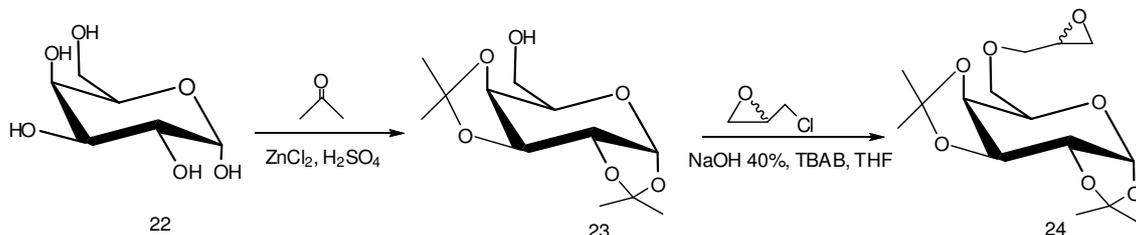


**Esquema 4.3.6:** Tentativa de clivagem do grupo metoxílico com  $\text{Ac}_2\text{O}$ .

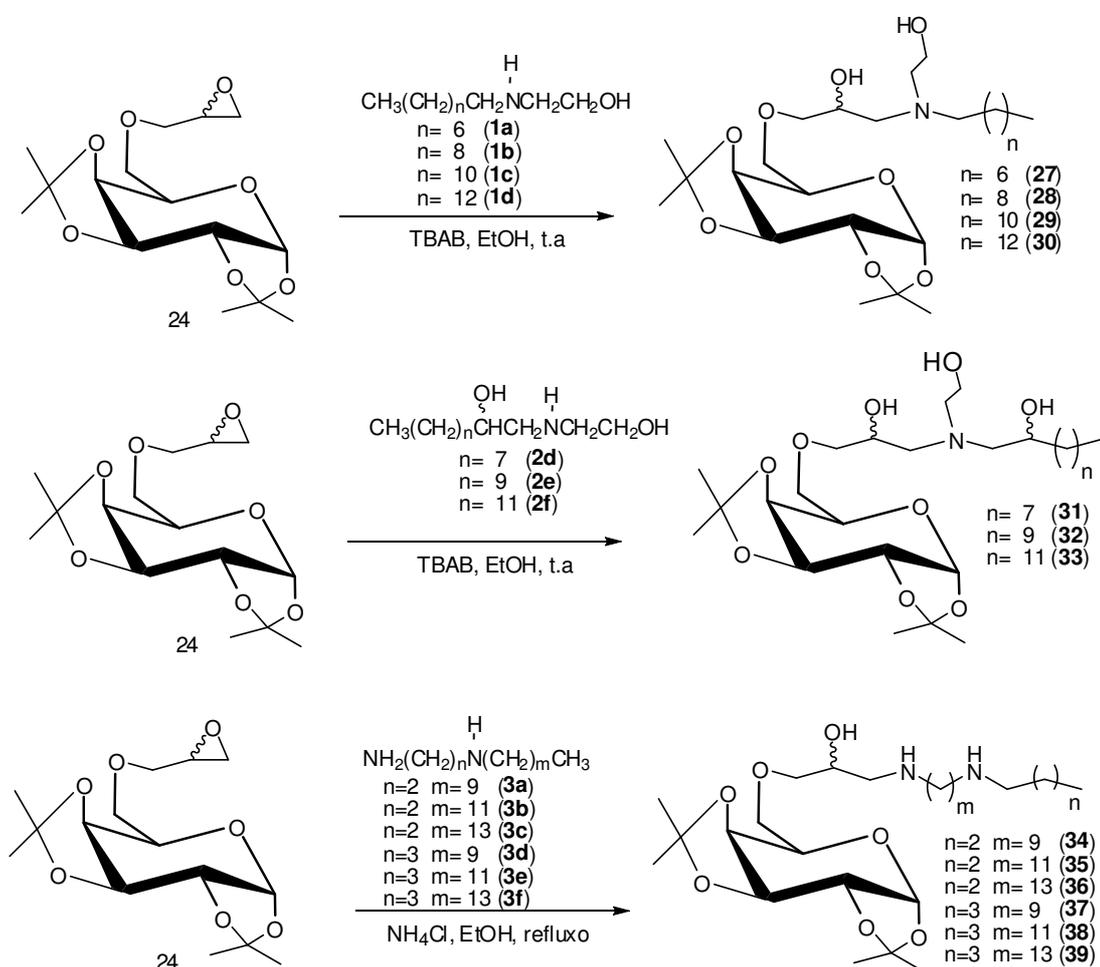
Inicialmente fez-se a opção de uma condição de reação mais branda com a utilização de ácido acético, pois se trata de um ácido mais fraco, dessa forma não correria o risco de clivar o anel epóxido em C2/C3. Após 24 horas de reação verificou-se por CCD que a reação não ocorreu. Então foi adicionado ao meio reacional 0,1 equivalente de ácido sulfúrico concentrado. Após 12 horas verificou-se que a mistura reagente foi carbonizada.

Assim, após algumas tentativas frustradas na obtenção dos aminoalcoóis derivados da D-arabinose por meio da reação de abertura dos epóxidos **8** e **9**, optou-se por interromper as rotas de síntese inicialmente propostas.

Desta forma, foi feita uma nova proposta de síntese para a obtenção de aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-galactose.



**Esquema 4.3.7:** Rota de síntese para a obtenção da D-galactose acoplada a *R/S* epicloridrina.



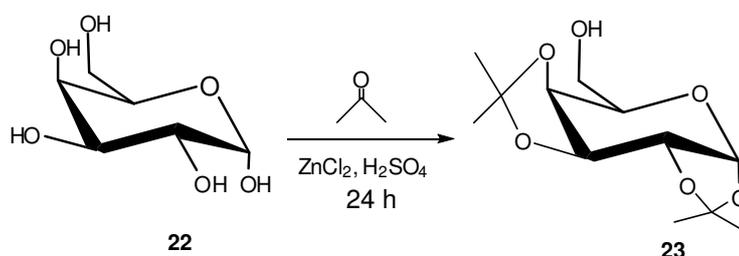
**Esquema 4.3.8:** Rota de síntese para a obtenção das diaminas e aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-galactose.

Aminoalcoóis de cadeia longa derivados da monoetanolamina (2-dodecilamino-etanol, 2-tetradecilamino-etanol e 2-hexadecilamino-etanol) quando acoplados a  $\alpha$ -D-

galactose apresentaram alta atividade biológica contra *M. tuberculosis* (TAVEIRA *et al.*, 2007). Já a síntese das diaminas 1,2-etanodiamina e 1,3-propanodiamina derivadas de álcoois e haletos de cadeia longa (como 1,2-dodecanodiol, 1,2-tetradecanodiol, 1-clorodecano, 1-cloro-tetradecano) exibiram atividade imunossupressora (REIS *et al.*, 2008), antituberculose (ALMEIDA *et al.*, 2007) e também contra *Leishmanias* (COSTA, 2007).

Nesta nova proposta partindo-se da D-galactose (**22**) será realizada a proteção das hidroxilas em C-1/C-2 e C-3/C-4 seguido da reação do diacetoneo (**23**) com a (*R/S*) epicloridrina (**Esquema 4.3.7**) e subsequente abertura do anel epóxido do intermediário (**24**) com os aminoalcoóis lipofílicos **1a-d** (**Esquema 4.1.1**), **2d-f** (**Esquema 4.1.4**, p.28) e as aminas **3a-f** (**Esquema 4.1.1**, p.21), previamente preparadas, para conduzir aos produtos finais **27-39** (**Esquema 4.3.8**, p.58).

#### 4.4. Obtenção do 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosose **23**



**Esquema 4.4.1:** Obtenção do diacetoneo **23**.

Uma característica importante da D-galactose que a torna bastante atrativa na síntese orgânica, está na posição de suas hidroxilas. As hidroxilas 1 e 2 ; 3 e 4 encontram-se em *cis*, o que permite que na reação com acetona na presença de ácido sulfúrico e cloreto de zinco (ácido de Lewis) como catalisador ocorra a formação do isopropilideno, composto **23**, que possui todas as hidroxilas, com exceção da localizada na posição C6 protegidas em uma única etapa. Assim, a síntese do composto **16** foi feita de acordo com a metodologia descrita por TAVEIRA, 2007. O produto foi obtido com 58% de rendimento, na forma de um óleo. Os dados de caracterização para este composto encontram-se descritos na parte experimental deste trabalho.

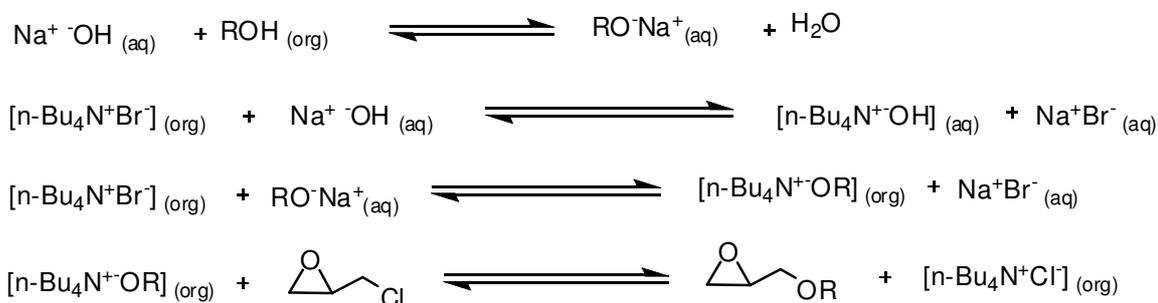
#### 4.5. Obtenção do 6-*O*-[(2*RS*)-2,3-epoxipropil]-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo **24**.

Após a obtenção do composto **23** pode-se dar seguimento a síntese planejada, a fim de se obter o intermediário chave **24**. A epicloridrina é um composto que apresenta o

grupo glicila em sua estrutura, também chamado de grupo epóxi, muito utilizado como resinas epóxi na síntese de polímeros (TURCHETTE e FELISBERTI *et al.*, 2000).

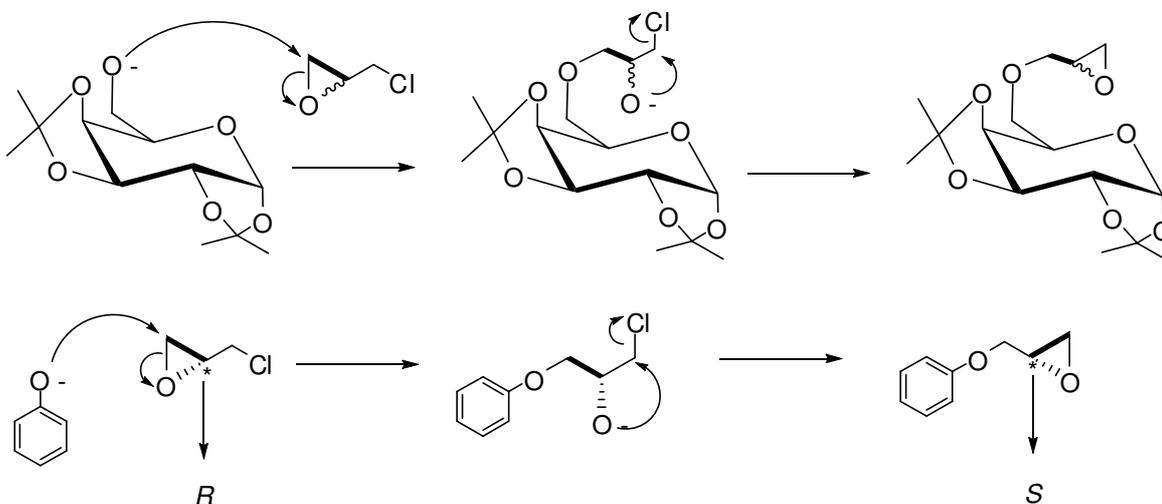
Existem trabalhos descritos na literatura de acoplamento da epícloridrina a carboidratos pelo tratamento do açúcar com hidreto em solvente anidro, seguido da adição da epícloridrina. No entanto, este método mostrou pouco eficiente, visto que os rendimentos obtidos foram muito menores (HOMEL *et al.*, 1990) quando comparado com a mesma reação em catálise por transferência de fase (TEWARI *et al.*, 2004), que é utilizada para promover a reação entre substâncias que estão em diferentes fases, auxiliado por um transferidor (LUCCHESSE e MARZORATI, 2000). Assim o 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosose foi tratado com hidróxido de sódio e epícloridrina na presença de um catalisador de transferência de fase, brometo de tetrabutílamônio (TBAB) (SUN *et al.*, 2006). O composto **24** foi obtido com 94% de rendimento após extração líquido-líquido em diclorometano e água. A reação por transferência de fase apresenta algumas vantagens em relação ao método clássico como a utilização de solventes sem o tratamento prévio para torná-los anidros, uso de hidróxidos e carbonatos alcalinos em lugar de hidretos, amidetos e alcóxidos, além da simplicidade na elaboração da reação.

Esta reação envolve primeiramente os seguintes equilíbrios (LUCCHESSE e MARZORATI, 2000; LANG e COMASSETO, 1998):



Outro ponto que merece destaque nesta etapa de reação é quanto ao mecanismo de acoplamento da *R/S* epícloridrina ao carboidrato. Aliando as evidências da tensão existente do anel epóxido com o fato do átomo oxigênio é mais eletronegativo que o átomo de cloro, uma vez que, o oxigênio apresenta um menor raio atômico (60 pm, enquanto que, o cloro têm 99 pm), maior energia de ionização (1681 KJ/mol, enquanto que, o cloro têm 1251 KJ/mol) e menor afinidade eletrônica (141 KJ/mol, enquanto que, o cloro 349 KJ/mol), a ligação C-O é mais fraca e portanto, mais polarizável do que a ligação C-Cl. Assim sendo, a abertura do anel epóxido ocorre através da quebra da ligação C-O, seguido de um ataque intramolecular do átomo de oxigênio há ligação C-Cl, regenerando o anel epóxido novamente (CLAYDEN, GREEVES, WARREN e WOTHERS,

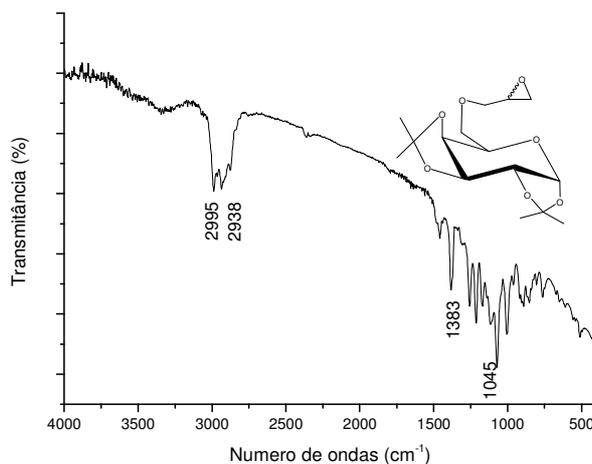
2009) (**Esquema 4.5.1**). Experimentalmente, uma forma bastante simples de se verificar este mecanismo é através da abertura da epiclоридrina pura (CLAYDEN, GREEVES, WARREN e WOTHERS, 2009, **Esquema 4.5.1**).



**Esquema 4.5.1:** Mecanismo proposto para reação de abertura da epiclоридrina.

O composto **24** foi caracterizado por espectroscopia na região do IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e por comparação com os dados da literatura (TEWARI *et al.*, 2004).

No espectro de absorção na região do IV (**Figura 4.5.1**) do composto **24**, verificou-se a ausência de uma banda acima de  $3300\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação O-H e a presença de bandas em  $2995$  e  $2938\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento das ligações C-H e uma banda em  $1383\text{ cm}^{-1}$  referente a deformação angular das ligações C-H, além de uma banda em  $1045\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento das ligações C-O-C.



**Figura 4.5.1:** Espectro no IV do composto **24** em KBr.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **24** (Figura 4.5.2), observam-se três simples em 1,52, 1,42 e 1,31 ppm atribuídos aos hidrogênios metílicos dos grupos isopropilideno evidenciando que ocorreu a proteção. Além disso, foram observados dois sinais largos em 2,76 e 2,59 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos  $\text{H}3'_a$  e  $\text{H}3'_b$ , um sinal largo em 3,14 ppm atribuído ao hidrogênio metínico  $\text{H}2'$ , multipletos entre 3,40 e 3,71 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos  $\text{H}6$ ,  $\text{H}1'_a$  e  $\text{H}1'_b$ , um sinal largo em 3,96 ppm atribuído a  $\text{H}5$ , um multipletto entre 4,24 e 4,28 ppm atribuído aos hidrogênios  $\text{H}2$  e  $\text{H}4$ , um duplete em 4,58 ppm ( $J=5,7$  Hz) atribuído ao hidrogênio  $\text{H}3$  e um duplete em 5,51 ppm ( $J=3,7$  Hz) atribuído ao hidrogênio  $\text{H}1$ .

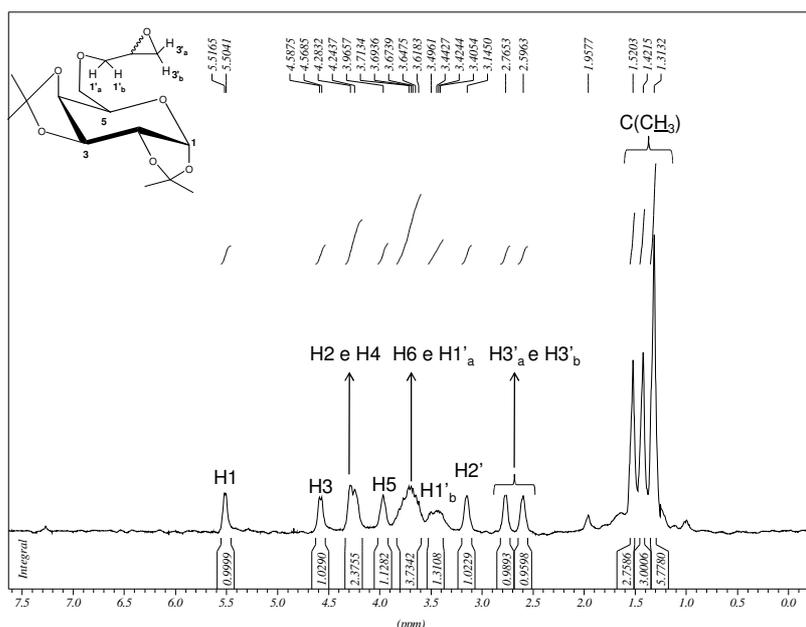


Figura 4.5.2: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **24** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

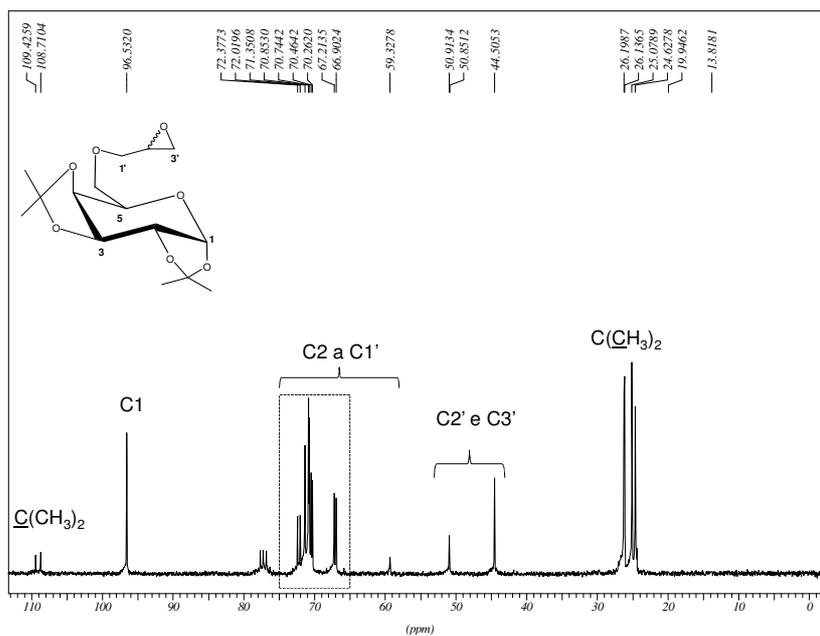
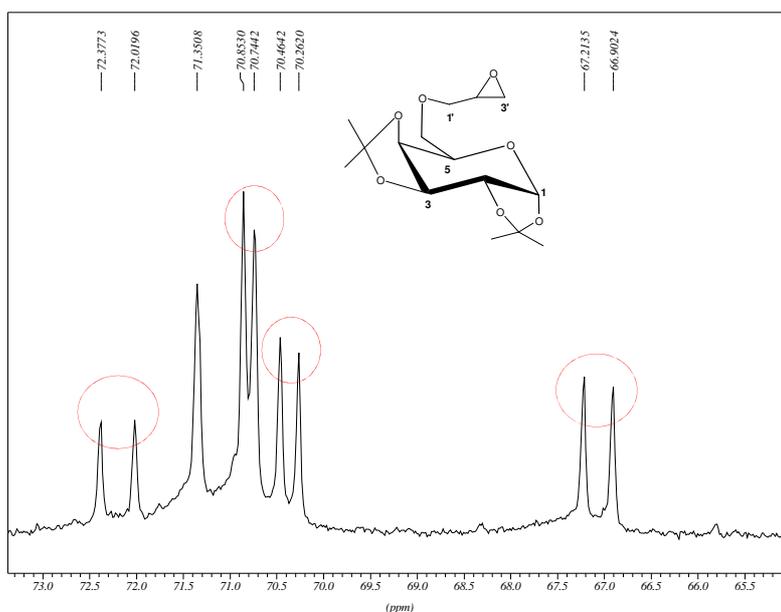


Figura 4.5.3: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **24** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

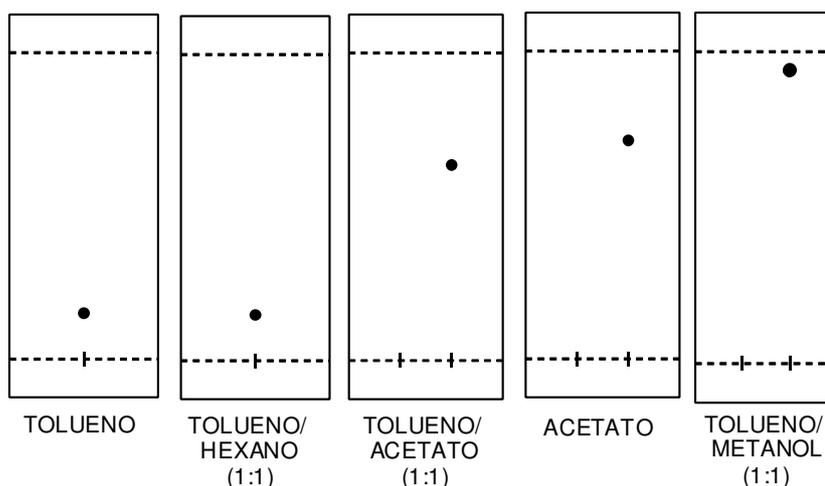
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para do composto **24** (**Figura 4.5.3**, p.62) observam-se sinais de ressonância entre 24,6 e 26,2 ppm atribuídos aos carbonos do grupo isopropilideno, dois sinais em 44,5 e 50,9 ppm atribuídos aos carbonos C2' e C3', sinais entre 59,3 e 72,3 ppm atribuídos aos carbonos da porção carboidrato, um sinal em 96,5 ppm atribuído ao C1 e sinais em 109,4 e 108,7 ppm atribuídos aos carbonos não hidrogenados do grupo isopropilideno.

Analisando a região expandida entre 66,9-72,3 ppm do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **24** (**Figura 4.5.4**), podemos observar que na região referente aos carbonos da porção carboidrato há alguns sinais que aparecem duplicados. Isso indica que do composto **24** encontra-se como uma mistura de diastereoisômeros, embora após o término da reação, verificou-se por meio de CCD apenas a presença de um único produto mais apolar em relação ao material de partida, o que indica que os dois produtos formados possuem o mesmo fator de retenção.



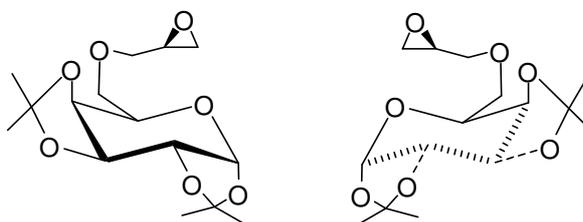
**Figura 4.5.4:** Seção expandida do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  entre 66-72 ppm do composto **24** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

Na tentativa de verificar a existência de dois produtos, foi realizada a cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se várias misturas de eluentes (**Figura 4.5.5**, p.64). No entanto, em nenhum dos sistemas de eluentes foi verificada a presença de uma mistura.



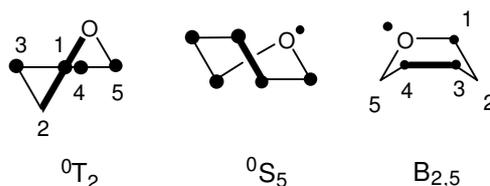
**Figura 4.5.5:** Esquema das CCD realizadas para a mistura **24**.

Os carboidratos apresentam uma quiralidade por natureza, pois possuem vários centros quirais presentes (FERREIRA *et al.*, 1995). Além disso, observando o carboidrato na forma de cadeia, a própria disposição dos átomos de carbono no espaço já descreve uma quiralidade. Assim, o acoplamento de um carboidrato com um reagente que se apresenta como uma mistura racêmica (*R/S* epicloridrina), de fato irá resultar na formação de dois diastereoisômeros (**Figura 4.5.6**). Analisando os dois produtos formados percebemos que não são um a imagem especular do outro.



**Figura 4.5.6:** Diastereoisômeros que formam a mistura **24**.

KÖLL e colaboradores (1994) isolaram a partir de várias recristalizações com éter etílico e heptano o isômero *S* (obtido com 30% de rendimento) da mistura 1:1 destes diastereoisômeros, sendo a sua configuração absoluta estabelecida através de cristalografia em Raio-X. A conformação deste anel pirano apresentou-se altamente distorcida adotando uma conformação entre “screw-boat  ${}^{\circ}S_5$ ” e “twist-boat  ${}^{\circ}T_2$ ” com desvios na conformação de bote  $B_{2,5}$  (Figura 4.4.7).



**Figura 4.5.7:** Conformações adotadas pelo isômero *S* estabelecidas por cristalografia.

Assim, com o objetivo de se realizar neste trabalho, a separação por recristalização do isômero *S* a partir da mistura dos diastereoisômeros **24**, realizou-se seis recristalizações desta mistura em éter etílico, seguido de mais três recristalizações em heptano, sendo obtido um sólido branco, assim com descrito na literatura (KÖLL, *et al.*, 1994), com 23% de rendimento. O tempo médio de cada recristalização foi de 1 semana.

Analisando as expansões do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto recristalizado (Figura 4.5.8) pode-se perceber que os sinais tanto da porção carboidrato como do anel epóxido ainda encontram-se duplicados, embora numa proporção diferente de 1:1 como era do composto **24**. Isso mostra que apesar da recristalização realizada não ter sido 100% eficiente mostrou seletividade para a separação do isômero *S*.

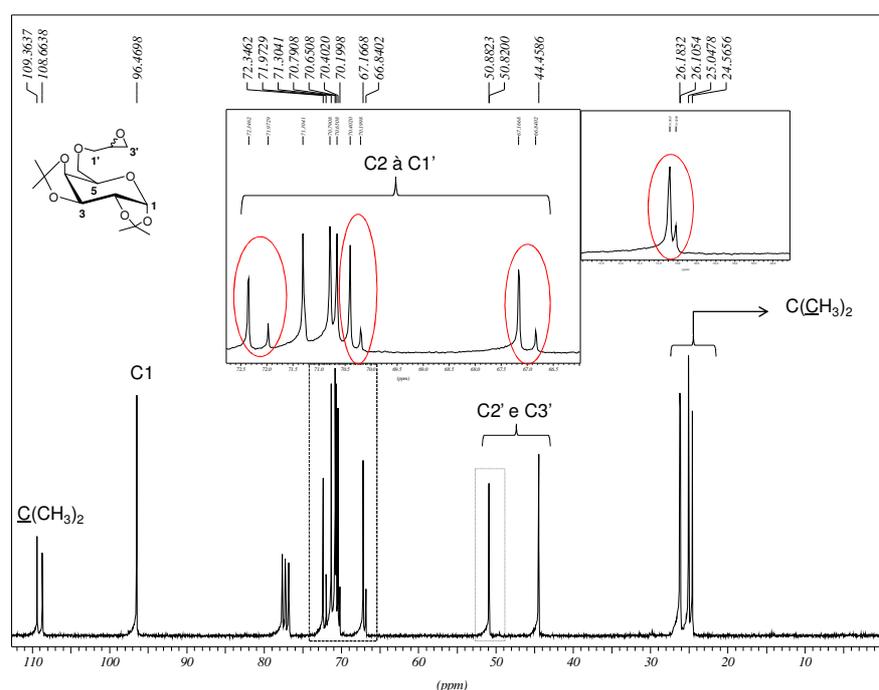
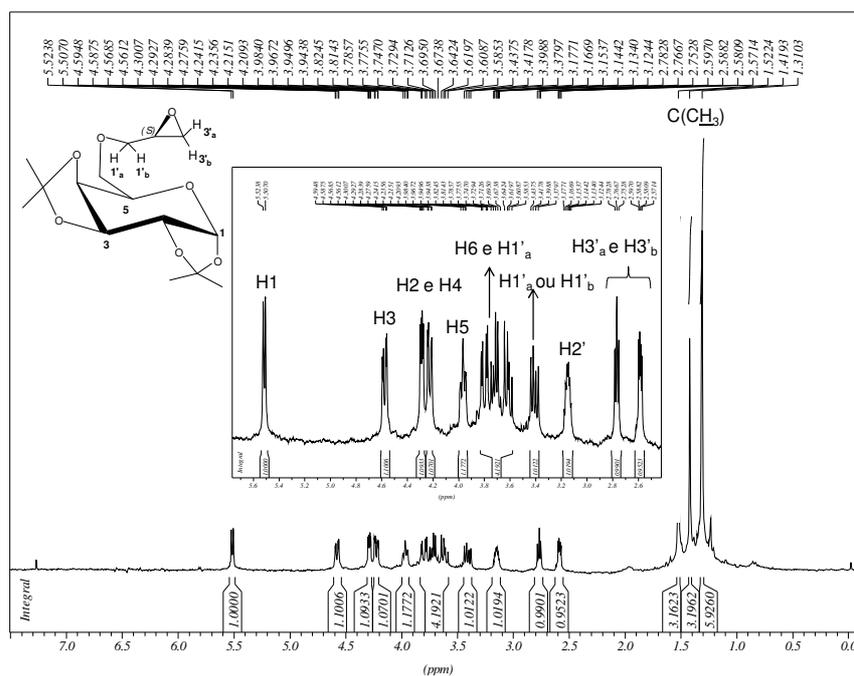


Figura 4.5.8: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto recristalizado **24a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

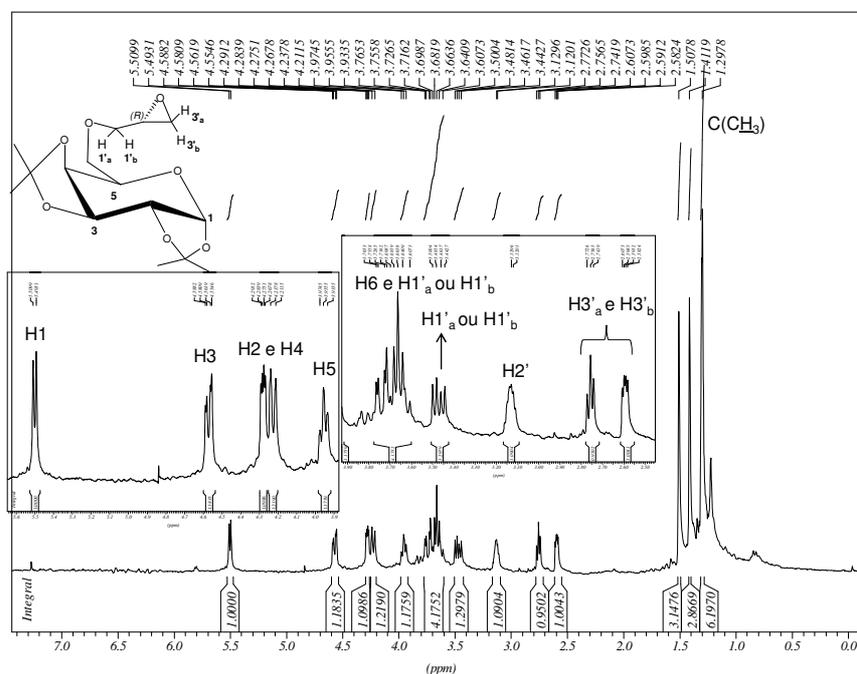
A fim de se atribuir e diferenciar os deslocamentos químicos para cada um dos diastereoisômeros presentes no composto **24**, realizou-se o acoplamento da *R*-epicloridrina (composto **24b**) e da *S*-epicloridrina (composto **24c**) separadamente ao composto **23**, utilizando-se a metodologia de transferência de fase. Após purificação por CCS os compostos **24b** e **24c** foram obtidos com 87% e 91% de rendimento, respectivamente.

Pela análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de cada isômero não foi possível diferenciá-los uma vez que os mesmos apresentaram hidrogênios com a mesma frequência de ressonância.

A **Figura 4.5.9** corresponde ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do isômero **24b**, obtido pela reação entre a *R*-epicloridrina e o composto **23**. Conseqüentemente, a **Figura 4.5.10** corresponde ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do isômero **24c** obtido a partir da *S*-epicloridrina.



**Figura 4.5.9:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **24b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

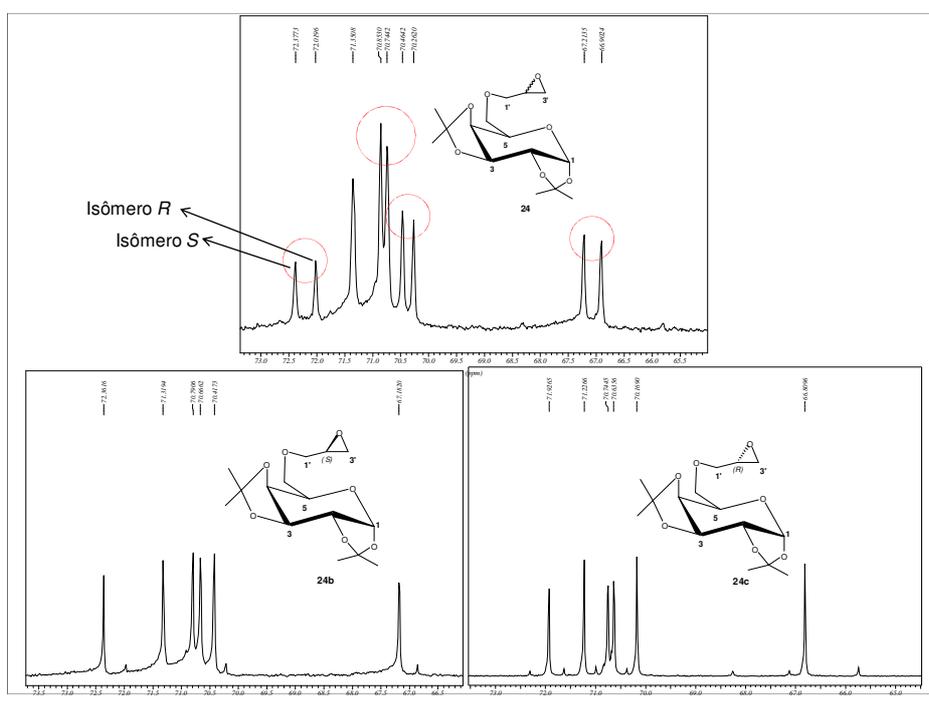


**Figura 4.5.10:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **24c** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

Esta comparação só foi possível pela análise dos seus espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Sabe-se que o deslocamento químico para os átomos de carbono-13 aparece sobre uma faixa (0-220 ppm) muito maior do que a que se observa para os hidrogênios (0-12 ppm).

Por causa da faixa de valores muito grandes quase todo átomo de carbono-13 não equivalente em uma molécula orgânica gera um sinal com um deslocamento químico distinto. Sinais raramente se sobrepõem, diferente do que acontece em um RMN de hidrogênio.

Analisando as expansões dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **24** e dos isômeros **24b** e **24c** (Figura 4.5.11), na região referente à porção carboidrato, pode-se perceber que os sinais de deslocamento químico para o isômero *S* (**24b**) são mais afastados do sinal do carbono do clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) em comparação ao isômero *R*. Isto nos leva a crer que dentre os sinais duplicados do espectro da mistura, o primeiro sinal corresponde ao isômero *S* e o segundo ao isômero *R*.



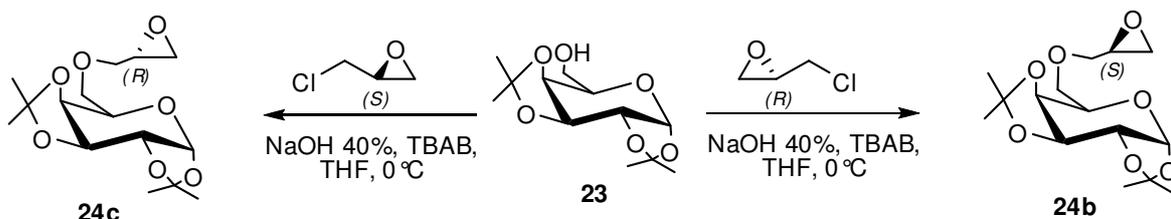
**Figura 4.5.11:** Expansões do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **24** e dos isômeros **24b** e **24c** na região de 66-72 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

Estes resultados corroboram com aquele obtido por Koll e colaboradores (1994) ao isolar e caracterizar por recristalização o isômero *S*, onde o mesmo apresenta valores de deslocamentos químicos para carbono-13 mais afastados do sinal do carbono do  $\text{CDCl}_3$  quando comparado ao isômero *R*.

Como discutido na página 61, o mecanismo de reação da epícloridrina, enantiomericamente pura, com qualquer nucleófilo ocorre primeiramente, via formação de um alcóxido. Em seguida, este alcóxido promove um ataque intramolecular ao átomo de carbono contendo o átomo de cloro, deslocando-o e formando um novo epóxido, com inversão da configuração do centro onde ocorreu a substituição. Assim, partindo-se da

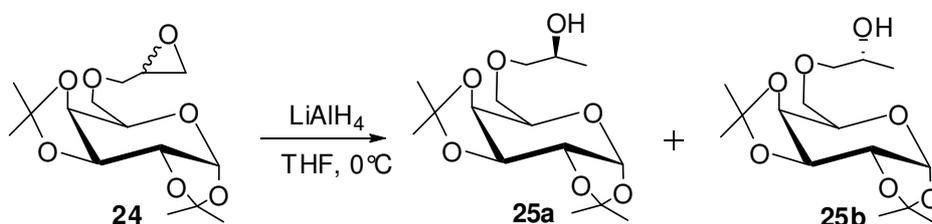
reação da *R*-epicloridrina com o intermediário **23**, o produto formado (**24b**) seria o isômero *S* e enquanto que para a *S*-epicloridrina o produto formado (**24c**) seria o isômero *R*.

Estes fatos podem ser evidenciados (**Esquema 4.5.2**) pela análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de cada isômero (**24b** e **24c**), onde o composto **24b** apresenta valores de deslocamento químico de carbono-13 mais afastados do sinal do carbono do  $\text{CDCl}_3$  (isômero *S*) quando comparado ao espectro do composto **24c** (isômero *R*).



**Esquema 4.5.2:** Reação de acoplamento da *R* e *S*-epicloridrina ao composto **23**.

Com o objetivo de se confirmar a presença de uma mistura de diastereoisômeros e separá-los por CCS, foi feita a abertura do composto **24** com hidreto de lítio e alumínio (LAH) em THF anidro (**Esquema 4.5.3**). Após 24 horas de reação verificou-se, por CCD, o término da reação. Adicionou-se acetato de etila, para consumir todo o  $\text{LiAlH}_4$ , eliminando-se todo o solvente em evaporador rotatório. Após extração o resíduo obtido com 99% de rendimento foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



**Esquema 4.5.3:** Reação de abertura do anel epóxido da mistura **24** com LAH.

Observando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto bruto da reação (**Figura 4.5.12**) observam-se sinais de ressonância como um duplete em 1,03 ppm ( $J=6,1$  Hz) atribuídos aos hidrogênios metílicos  $\text{H}3'$ , três simpletos entre 1,24 e 1,43 ppm atribuídos aos hidrogênios metílicos do grupo isopropilideno, um simpleto em 3,03 ppm atribuído aos hidrogênios  $\text{OH}$ , um multiplete entre 3,12 e 3,58 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos  $\text{H}1'$  e  $\text{H}6$ , um multiplete centrado em 3,88 ppm atribuído aos hidrogênios metínicos  $\text{H}5$  e  $\text{H}2'$ , um multiplete entre 4,18 e 4,23 ppm atribuídos aos hidrogênios  $\text{H}4$  e  $\text{H}2$ , um duplete em 4,53 ppm ( $J=7,3$  Hz) atribuído aos hidrogênio  $\text{H}3$  e um duplete em 5,44 ppm ( $J=5,1$  Hz) atribuído ao hidrogênio  $\text{H}1$ . Observando os valores das integrações

entre 3,19 e 3,37 ppm podemos perceber que os mesmos encontram-se dobrados, o que sugere a presença de uma mistura.

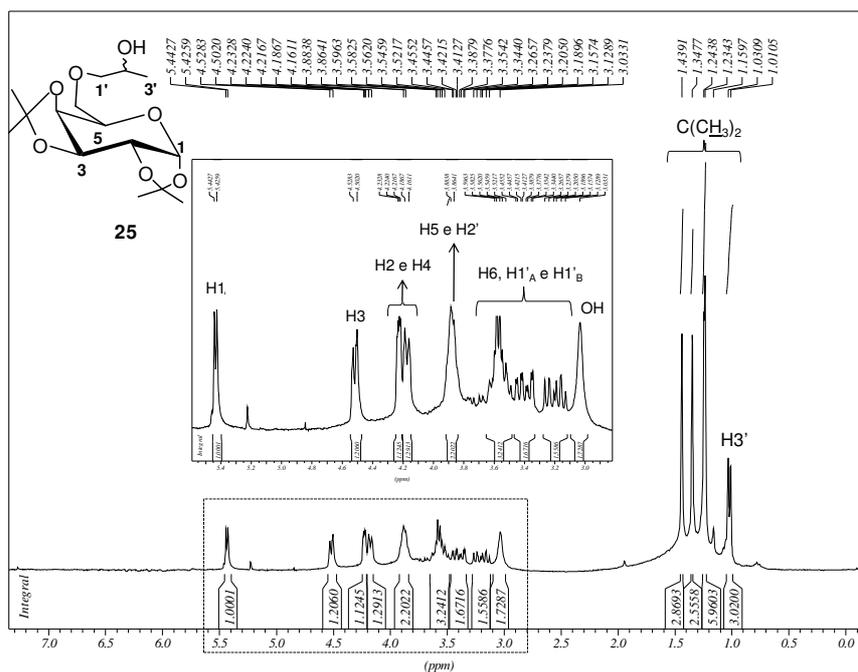


Figura 4.5.12: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura **25** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

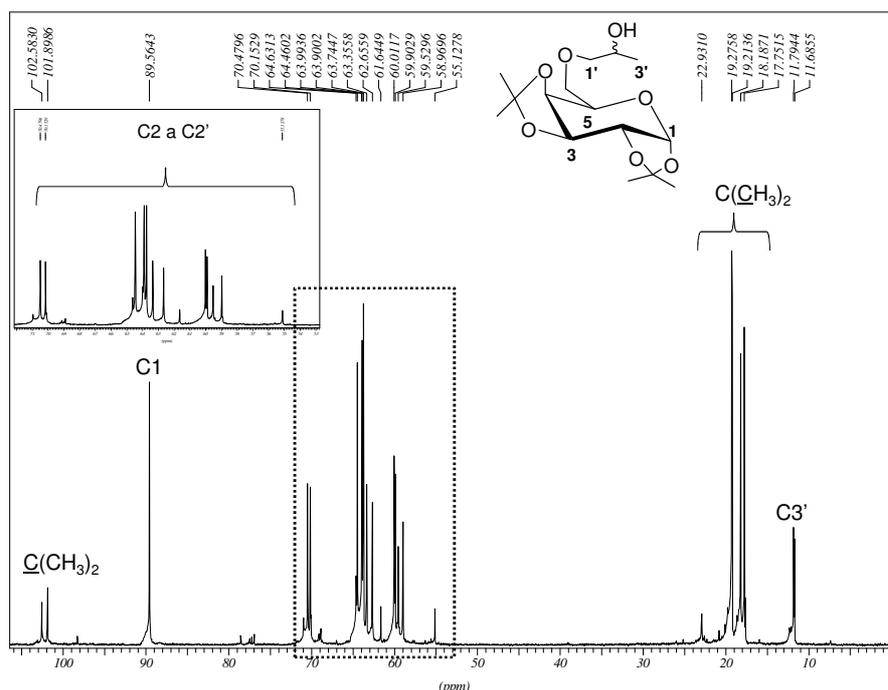


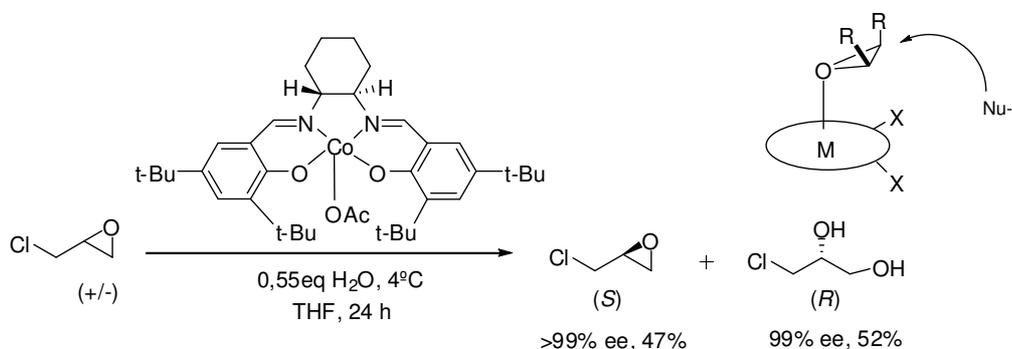
Figura 4.5.13: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **25** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto de abertura do epóxido com LAH (Figura 4.5.13) podem-se observar sinais em 11,6 e 11,7 ppm atribuídos ao carbono C3', sinais entre 22,9 e 17,5 ppm referentes aos carbonos do grupo isopropilideno, sinais entre 55,1 e 70,4 ppm atribuído a porção carboidrato além dos carbonos C1' e C2', um sinal em 89,5

ppm atribuído ao carbono anomérico e dois sinais em 102,5 e 101,8 ppm atribuídos aos carbonos não hidrogenados dos grupos isopropilideno.

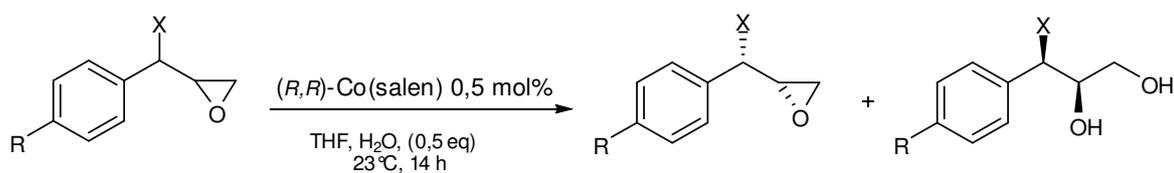
Observando-se assim a região em expansão, do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  entre 55,1 e 70,5 ppm, pôde-se verificar que os sinais na região de carboidrato encontram-se duplicados o que sugere que apesar de ter ocorrido à abertura do anel epóxido, o composto ainda apresenta-se como uma mistura dos diastereoisômeros.

Jacobsen e colaboradores (1998) descreveram a resolução cinética hidrolítica (HKR) da *R/S* epiclorigrina usando como catalisador o complexo Co(salen) (**Esquema 4.5.4**), que demonstrou ser muito eficiente na preparação de epóxidos enantiomericamente puros. Este complexo atua de duas formas: o metal age como um ácido de Lewis complexando-se ao átomo de oxigênio do anel ativando o epóxido (**Esquema 4.5.4**) e os ligantes agem deixando uma das faces do epóxido impedida, assim, por efeito estéreo o nucleófilo atacará seletivamente uma única face (JACOBSEN *et al.*, 2000). Usando como condições reacionais: 0,55 equivalentes de água e 2 mol% do complexo (*R,R*)-Co(salen), em THF a 4°C por 24 horas obteve-se a (*S*)-epiclorigrina com 99% de excesso enantiomérico e 47% de rendimento (**Esquema 4.5.4**). Quando o complexo (*S,S*)-Co(salen) foi utilizado, sob as mesmas condições, após 16 horas de reação obteve-se a (*R*)-epiclorigrina também com 99% de excesso enantiomérico.



**Esquema 4.5.4:** Abertura hidrolítica da (*R/S*) epiclorigrina realizada por Jacobsen e representação da esquemática do mecanismo de ação do complexo Co(salen).

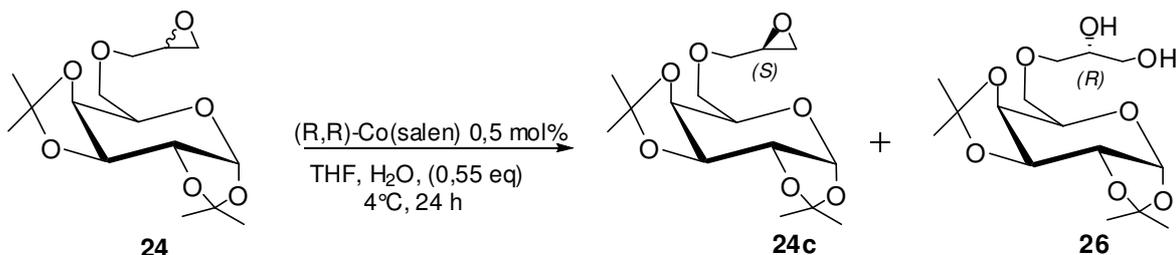
Assim, a utilização destes catalisadores na abertura hidrolítica da (*R/S*) epiclorigrina acoplada ao carboidrato torna-se extremamente interessante neste trabalho, uma vez que, fornece uma das formas enantiomericamente pura (>99% ee). REDDY e colaboradores (2010) realizaram HKR de epóxidos benzílicos com mais de um centro quiral e com substituintes com grupos OMe, SMe e CHOBn no anel aromático, através da utilização do complexo Co(salen), obtendo altos excessos enantiomérico (98-96% ee) e rendimentos satisfatórios (44-49%) (**Esquema 4.5.5**).



R = OMe, SMe, H, Br, Cl e Me  
X = OBn, OMe e N<sub>3</sub>

**Esquema 4.5.5:** HKR de epóxidos benzílicos com mais de um centro quiral.

Com base nestes dados, fez-se uma nova tentativa de separação da mistura dos diastereoisômeros por meio da resolução hidrolítica do composto **24** com o auxílio do catalisador *R,R*-Co(salen). Após 24 horas de reação utilizando-se as mesmas condições descritas acima, foi verificada por CCD, a formação de um produto mais polar, além da presença do material de partida (**Esquema 4.5.6**). A mistura foi purificada por CCS (diclorometano/metanol), e o produto mais polar **26** foi obtido com 25% de rendimento.



**Esquema 4.5.6:** Tentativa de resolução hidrolítica da mistura **24** com *R,R*-Co(salen).

A análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o composto mais polar sugeriu que o mesmo deve ser o produto da abertura do epóxido com uma molécula de água (composto **26**), como já descrito por (JACOBSEN *et al.*, 2000).

Assim, no espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **26** (**Figura 4.5.14**, p.72), observam-se sinais de ressonância como três simples em 1,52, 1,43 e 1,32 ppm atribuídos aos hidrogênios metílicos dos grupos isopropilideno, um multiplete entre 3,45 e 3,68 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos e metínico H1', H2' e H3', um multiplete entre 3,95 e 4,11 ppm atribuído aos hidrogênios H5 e H6, um multiplete entre 4,21 e 4,30 ppm atribuído aos hidrogênios H2 e H4, um simpleto em 4,58 ppm atribuído ao hidrogênio H3 e um simpleto em 5,51 ppm atribuído ao hidrogênio anomérico.

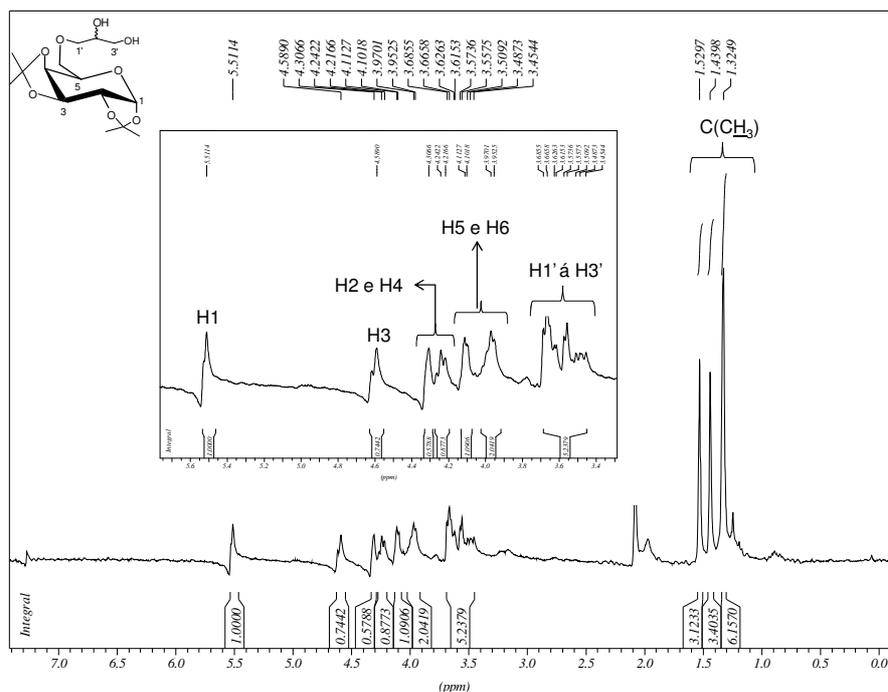


Figura 4.5.14: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **26** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

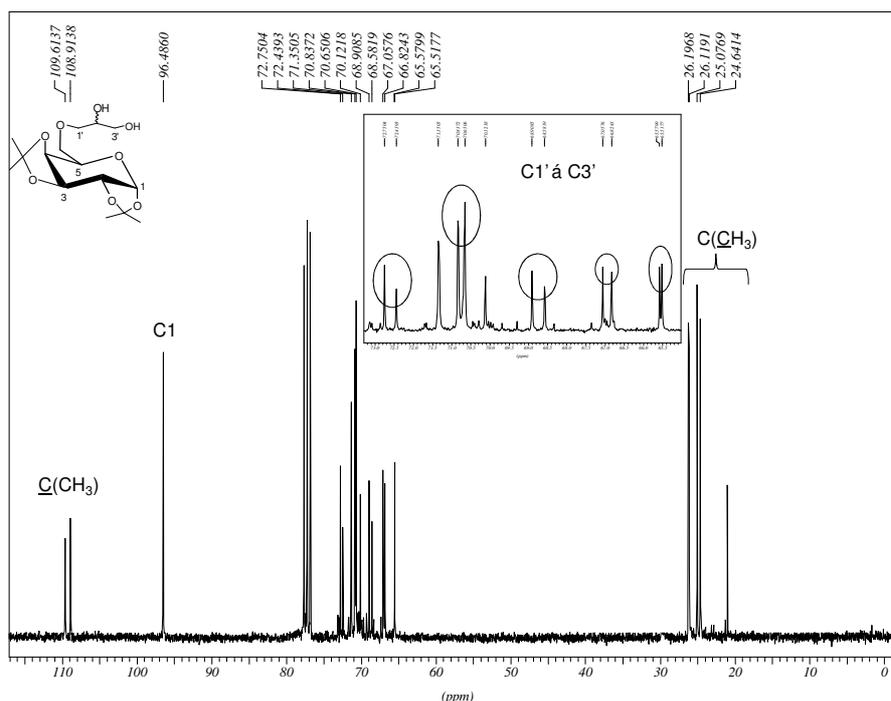
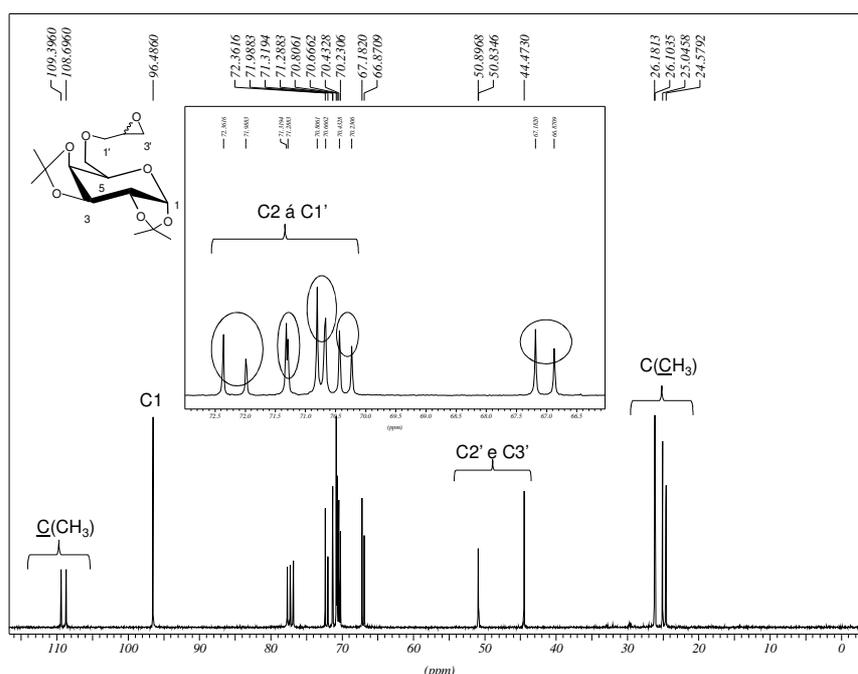


Figura 4.5.15: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **26** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o mesmo composto (**Figura 4.5.15**), observam-se sinais de ressonância entre 24,6 e 26,1 ppm atribuídos aos carbonos do grupo isopropilideno, sinais entre 65,5 e 72,7 ppm atribuídos aos carbonos da porção carboidrato juntamente com os carbonos C1', C2' e C3', sinal em 96,4 ppm atribuído ao carbono anomérico e sinais em 109,6 e 108,9 ppm atribuídos aos carbonos não

hidrogenados dos grupos isopropilideno, a ausência de sinais entre 50 e 44 ppm referentes aos carbonos do anel epóxido sugere que o mesmo tenha sofrido a abertura. A presença de sinais duplicados na região da porção carboidrato mostra que o composto, apresenta-se como uma mistura de diastereoisômeros.

Como o composto **26** foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros acredita-se que a resolução cinética hidrolítica para a mistura **24** não tenha ocorrido. Isto foi verificado pela análise do seu espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 4.5.16**) que evidenciou a presença de dois diastereoisômeros sendo isômero *S* majoritário.

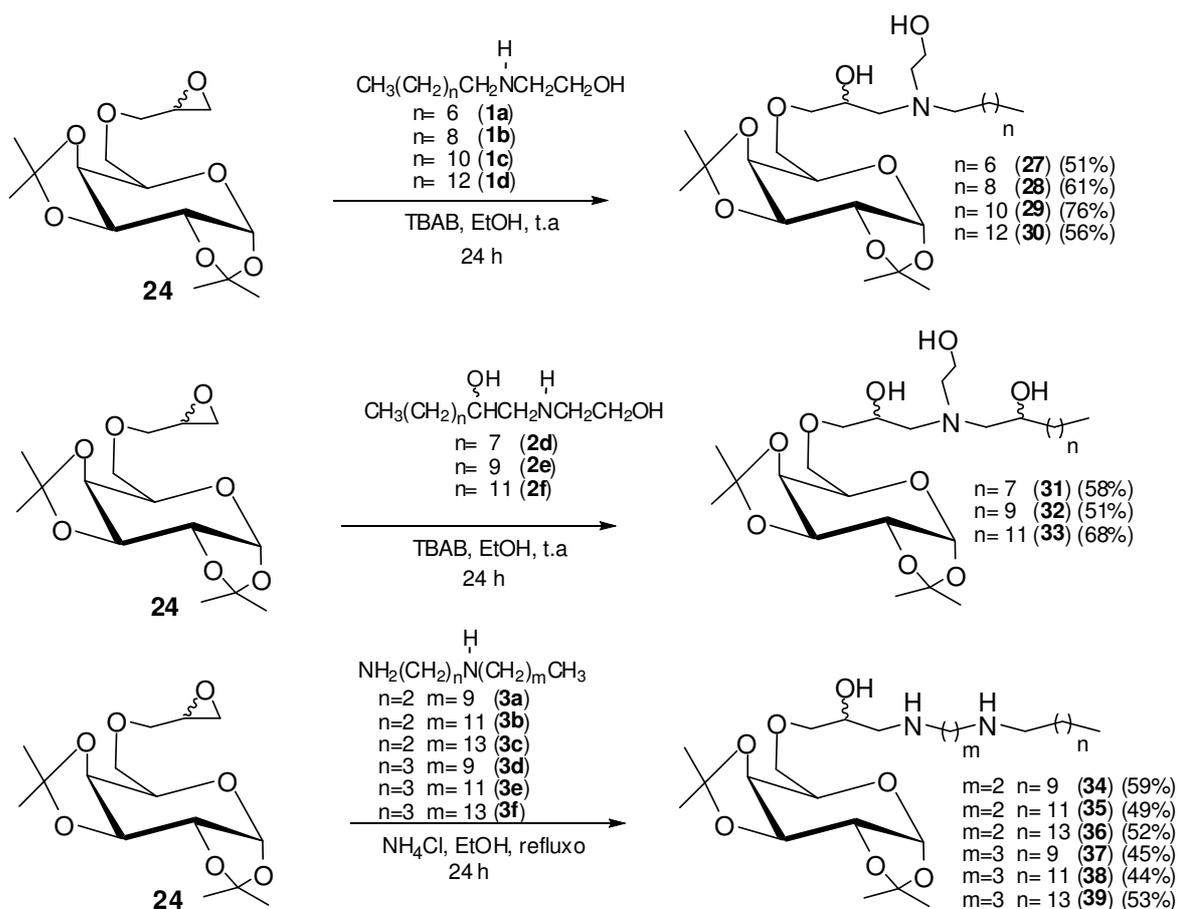


**Figura 4.5.16:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **24a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

Acredita-se que a presença de vários átomos de oxigênio no composto **24** tenha influência neste resultado, pois, como citado anteriormente, o catalisador  $\text{Co}(\text{salen})$  complexa como o oxigênio do epóxido. Alternativamente, essa complexação pode estar ocorrendo em outros átomos de oxigênio deste composto.

Frente a estes resultados, mais estudos serão necessários, a fim de se encontrarem as condições ideais para a resolução hidrolítica dessa mistura. Além disso, outros experimentos podem ainda ser realizados, como por exemplo, a resolução da *R/S* epicloridrina, já descrita na literatura (JACOBSEN *et al.*, 2000), e posterior acoplamento da mesma com o carboidrato. Uma alternativa que pode ser empregada, no sentido de se resolver o problema da mistura de diastereoisômeros, é a utilização da epicloridrina com o centro quiral já definido, porém este reagente possui um custo bastante elevado (isômero *R* ou *S*: R\$ 2038,00/ 25g; *R/S* epicloridrina: 546,00/ 25g) ([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com)).

#### 4.6. Síntese dos aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-galactose (27-39).



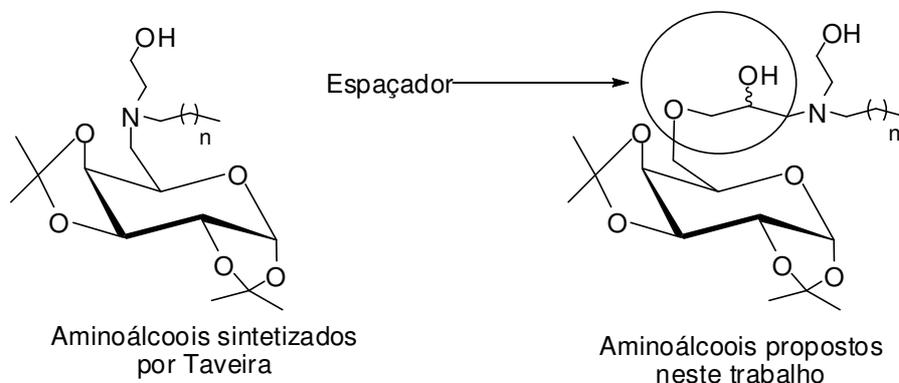
**Esquema 4.3.8:** Rota de síntese para obtenção dos aminoalcoóis lipofílicos da D-galactose.

Uma vez que o intermediário **24** foi obtido ainda que como uma mistura de diastereoisômeros a abertura do anel epóxido com aminoalcoóis e diaminas como nucleófilos foi realizada, como já descrito na literatura (ALMEIDA, 2010 e TEWARI, *et al.*, 2004). Sendo assim, o composto **24** foi submetido à reação com os aminoalcoóis e as diaminas lipofílicas (**1a-d**, **2d-f** e **3a-f**) previamente sintetizados.

Os produtos **27-33** foram obtidos por meio da abertura do anel epóxido pela amina secundária dos aminoalcoóis lipofílicos (**1a-d** e **2d-f**), enquanto que os produtos **34-39** foram obtidos por meio da abertura do anel epóxido pela amina primária das diaminas lipofílicas (**3a-f**). Todos os produtos foram obtidos na forma de óleos, após purificação por CCS (eluente: diclorometano/metanol).

Vale ressaltar que, todos os produtos (**27-39**) foram obtidos como uma mistura de diastereoisômeros.

Deve-se ressaltar que, após a abertura do epóxido a estrutura dos produtos finais será muito similar aos aminoalcoóis derivados da D-galactose que apresentaram atividade antituberculose descritos por TAVEIRA e colaboradores como já comentado na introdução deste trabalho (página 12), tendo apenas como diferença um espaçador, que é o produto da abertura do anel do epóxido (**Figura 4.6.1**).



**Figura 4.6.1:** Comparação entre as estruturas dos aminoalcoóis sintetizados por Taveira e colaboradores com os aminoalcoóis sintetizados neste trabalho.

A tabela **3** mostra os rendimentos e valores de  $\alpha_D$  (em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), obtidos para os aminoalcoóis **27-39**.

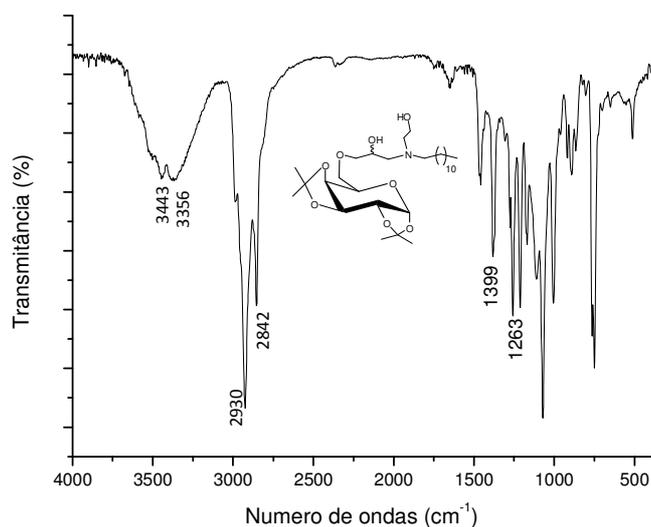
**Tabela 3:** Rendimento e  $\alpha_D$  dos aminoalcoóis **27 – 39**.

Composto	Rendimento (%)	$\alpha_D /$ (concentração em 100 mL)	Composto	Rendimento (%)	$\alpha_D /$ (concentração em g/100 mL)
<b>27</b>	51	-8,3 <sup>o</sup> /0,24	<b>34</b>	59	-22,72 <sup>o</sup> /0,44
<b>28</b>	61	-21,5 <sup>o</sup> /0,37	<b>35</b>	49	0,0 <sup>o</sup> /0,21
<b>29</b>	76	-66,6 <sup>o</sup> /0,23	<b>36</b>	52	-10,0 <sup>o</sup> /0,20
<b>30</b>	56	-18,52 <sup>o</sup> /0,32	<b>37</b>	45	-33,3 <sup>o</sup> /0,24
<b>31</b>	58	-21,5 <sup>o</sup> /0,37	<b>38</b>	44	-45,4 <sup>o</sup> /0,22
<b>32</b>	51	-5,12 <sup>o</sup> /0,39	<b>39</b>	53	-12,0 <sup>o</sup> /0,5
<b>33</b>	48	-37,73 <sup>o</sup> /0,21	-	-	-

Devido à semelhança estrutural entre os compostos **27-39**, discutiremos apenas a caracterização para os aminoalcoóis **29** e **33** e da diamina **35**.

Para os demais produtos, os dados de caracterização encontram-se descritos na parte experimental deste trabalho.

Observando o espectro no IV da mistura **29** (**Figura 4.6.2**) observam-se bandas em 3443 e 3356  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento das ligações O-H e N-H, bandas de absorção em 2930 e 2842  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento das ligações C-H, uma banda de absorção em 1399  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento C-N e uma banda de absorção em 1263  $\text{cm}^{-1}$  referente à deformação angular ligações C-H.



**Figura 4.6.2:** Espectro no IV da mistura **29** em KBr.

Observando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura **29** (**Figura 4.6.3**, p.77) observam-se sinais de ressonância como um tripleto centrado em 0,88 ppm ( $J= 5,3$  Hz) atribuído aos hidrogênios metílicos da cadeia alifática, quatro simplesos entre 1,25 e 1,53 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos alifáticos e aos hidrogênios metínicos do grupo isopropilideno, um multipletto entre 2,69 e 2,51 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos H3', H1'' e CH<sub>2</sub>N, um simpleto em 3,0 ppm atribuído as hidroxilas, um multipletto entre 3,6 e 3,4 ppm atribuído aos hidrogênios H6, H1' e H2'', dois multiplettos entre 3,87 e 3,97 ppm atribuídos aos hidrogênios H2' e H5, um multipletto entre 4,29 e 4,24 ppm atribuído aos hidrogênios H2 e H4, um dupletto em 4,62 ppm ( $J= 7,5$  Hz) atribuído ao hidrogênio H3 e um dupletto em 5,52 ppm ( $J= 4,8$  Hz) atribuído ao hidrogênio anomérico.

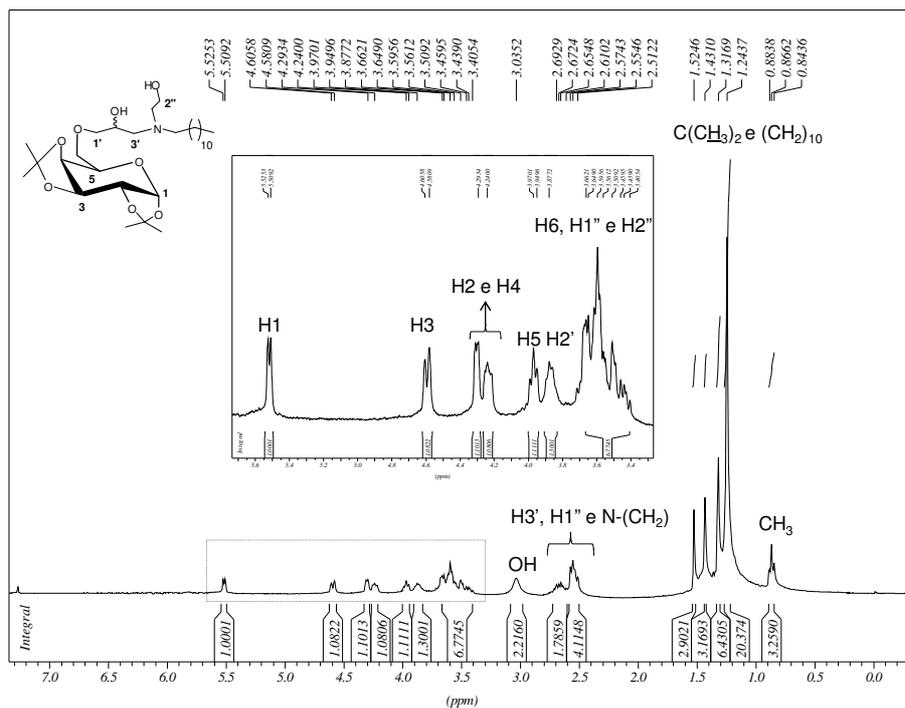


Figura 4.6.3: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura **29** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

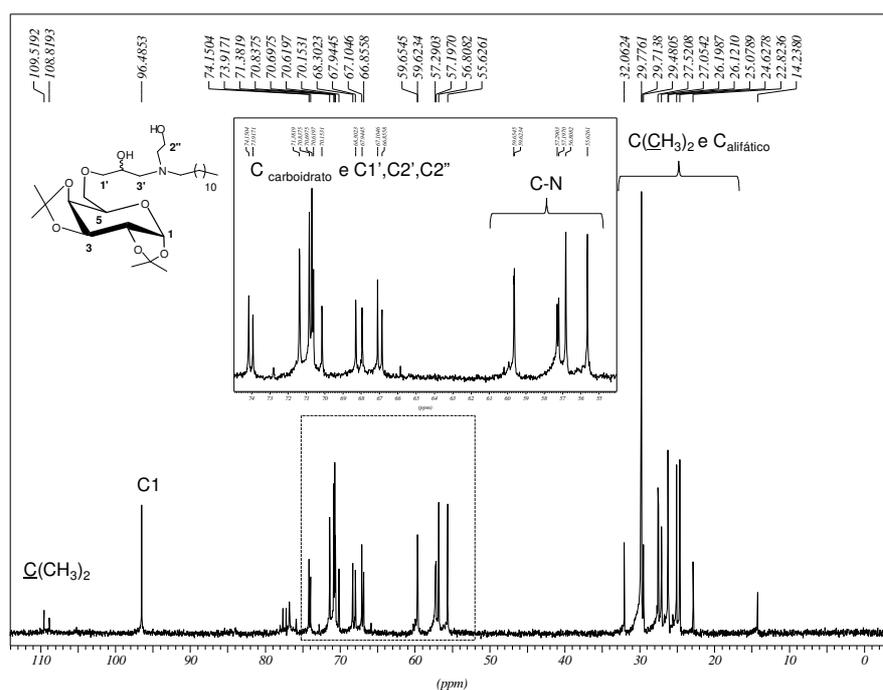
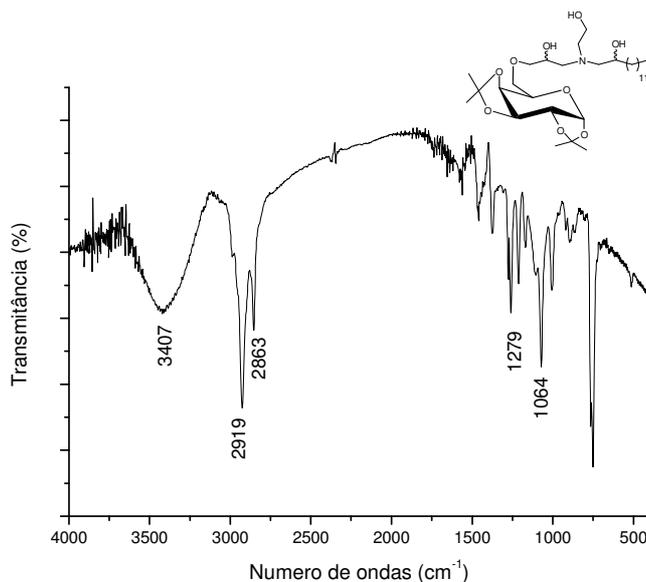


Figura 4.6.4: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **29** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **29** (Figura 4.6.4), observam-se sinais de ressonância entre 14,2 e 32,0 ppm atribuídos aos carbonos da porção alifática e do grupo isopropilideno, sinais entre 55,6 e 59,6 ppm atribuídos aos carbonos ligados a nitrogênio, sinais entre 66,8 e 75,8 ppm atribuídos aos carbonos ligados a oxigênios e da porção

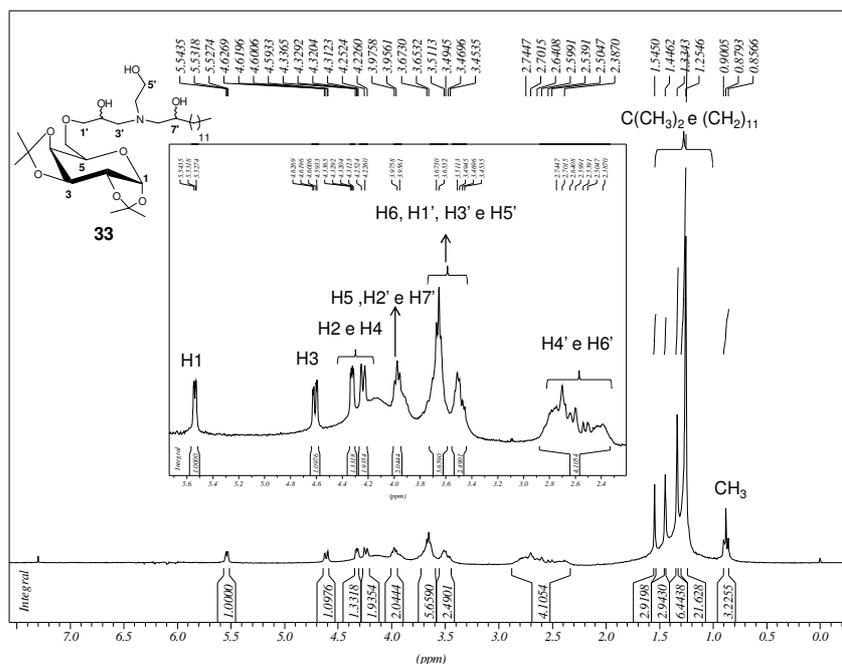
carboidrato, um sinal em 96,4 ppm atribuído ao carbono anomérico e dois sinais em 108,8 e 109,5 ppm atribuídos aos carbonos não hidrogenados do grupo isopropilideno.

Analisando o espectro de IV (**Figura 4.6.5**), da mistura **33**, podem-se observar uma banda de absorção em  $3407\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento das ligações O-H, bandas de absorção em  $2919$  e  $2863\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos das ligações C-H, uma banda de absorção em  $1279\text{ cm}^{-1}$  referente a deformação angular das ligações C-H, além de uma banda de absorção em  $1064\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramento da ligação C-O-C.



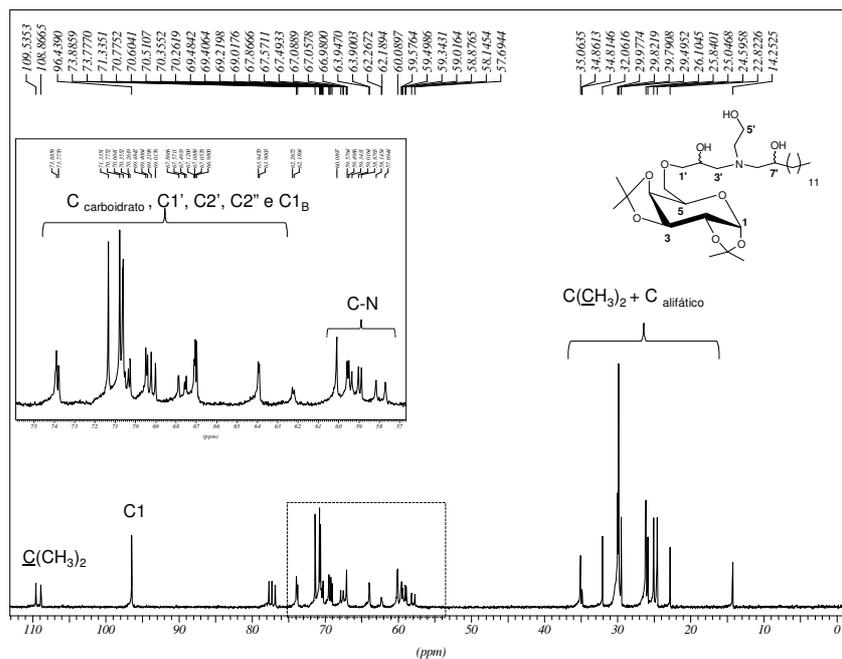
**Figura 4.6.5:** Espectro no IV da mistura **33** em KBr.

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 4.6.6**, p.79) para a mistura **33**, observam-se sinais de ressonância como um tripleto em 0,87 ppm ( $J= 6,4\text{ Hz}$ ) atribuído ao hidrogênio metílico da porção alifática, quatro simpletos entre 1,25 e 1,54 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos da cadeia alifática e aos hidrogênios metílicos do grupo isopropilideno, um multiplete entre 2,38 e 2,74 ppm atribuído aos hidrogênios  $\text{H}4'$  e  $\text{H}6'$ , um multiplete entre 3,49 e 3,67 ppm atribuído aos hidrogênios  $\text{H}6$ ,  $\text{H}1'$ ,  $\text{H}3'$  e  $\text{H}5'$   $\text{H}7'$ , um multiplete entre 3,95 e 3,97 ppm atribuído aos metínicos  $\text{H}5$ ,  $\text{H}2'$  e  $\text{H}7'$ , um duplete em 4,25 ppm ( $J= 7,9\text{ Hz}$ ) atribuído ao hidrogênio  $\text{H}4$ , um duplete duplo em 4,32 ppm ( $J= 2,2$  e  $4,8\text{ Hz}$ ) atribuído ao hidrogênio  $\text{H}2$ , um duplete duplo em 4,61 ppm ( $J= 2,2$  e  $7,9\text{ Hz}$ ) atribuído ao hidrogênio  $\text{H}3$  e um duplete duplo em 5,54 ppm ( $J= 4,8\text{ Hz}$ ) atribuído ao hidrogênio anomérico.



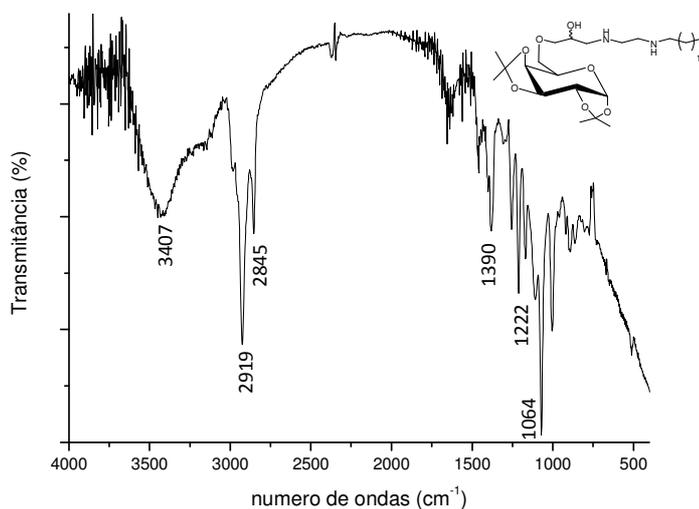
**Figura 4.6.6:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **33** (**Figura 4.6.7**), observam-se sinais de ressonância entre 14,2 e 35 ppm atribuídos aos carbonos da cadeia alifática e do grupo isopropilideno, sinais entre 57,6 e 60,0 ppm atribuídos aos carbonos metilênicos  $\text{CH}_2\text{N}$ , sinais entre 62,1-73,9 ppm atribuídos aos carbonos  $\text{C1}'$ ,  $\text{C5}'$ ,  $\text{C2}'$ ,  $\text{C7}'$  e aos carbonos da porção carboidrato, um sinal em 96,4 ppm atribuído ao carbono anomérico e dois sinais em 108,8 e 109,5 ppm atribuídos aos carbonos não hidrogenados do grupo isopropilideno.



**Figura 4.6.7:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

Na análise do espectro no IV para da mistura **35** (**Figura 4.6.8**), podem-se observar uma banda de absorção em  $3407\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação O-H, bandas de absorção em  $2919$  e  $2845\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação C-H, bandas de absorção em  $1372$  e  $1222\text{ cm}^{-1}$  referente a deformação angular da ligação C-H e uma banda de absorção em  $1064\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento das ligações C-O-C.



**Figura 4.6.8:** Espectro no IV da mistura **35** em KBr.

No espectro de RMN de  $\text{H}^1$  da mistura **35** (**Figura 4.6.9**), observam-se sinais de ressonância como um sinal largo em  $0,78\text{ ppm}$  atribuído aos hidrogênios metílicos da cadeia alifática, quatro simpletos entre  $1,1$  e  $1,4\text{ ppm}$  atribuídos aos hidrogênios metilênicos da cadeia alifática e aos hidrogênios metílicos do grupo isopropilideno, um multiplete entre  $2,47$  e  $2,97\text{ ppm}$  atribuído aos hidrogênios  $\text{H}1''$ ,  $\text{H}2''$  e  $\text{H}3''$ , um multiplete entre  $3,39$  e  $3,56\text{ ppm}$  atribuído aos hidrogênios  $\text{H}3'$ ,  $\text{H}1'$  e  $\text{H}6$ , um sinal largo em  $3,87\text{ ppm}$  atribuído aos hidrogênios  $\text{H}5$  e  $\text{H}2'$ , um multiplete entre  $4,14$  e  $4,22\text{ ppm}$  atribuído aos hidrogênios  $\text{H}2$  e  $\text{H}4$ , um duplete em  $4,51\text{ ppm}$  atribuído ao hidrogênio  $\text{H}-3$  ( $J= 6,1\text{ Hz}$ ), um multiplete entre  $5,36$  e  $5,44\text{ ppm}$  atribuído ao hidrogênio anomérico, além dos hidrogênios OH e NH.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **35** (**Figura 4.6.10**, p.81), observam-se sinais entre  $14$  e  $31,8\text{ ppm}$  atribuídos aos carbonos do grupo isopropilideno e da cadeia alifática, sinais entre  $46,7$  e  $58,9\text{ ppm}$  atribuídos aos carbonos metilênicos  $\text{CH}_2\text{N}$ , sinais entre  $66,8$  e  $73,7\text{ ppm}$  atribuídos aos carbonos da porção carboidrato e aos carbonos  $\text{C}1'$ ,  $\text{C}2'$  e  $\text{C}3'$ , um sinal em  $96,2\text{ ppm}$  referente ao carbono anomérico e dois sinais em  $108,5$  e  $109,2\text{ ppm}$  atribuídos aos carbonos não hidrogenados do grupo isopropilideno.

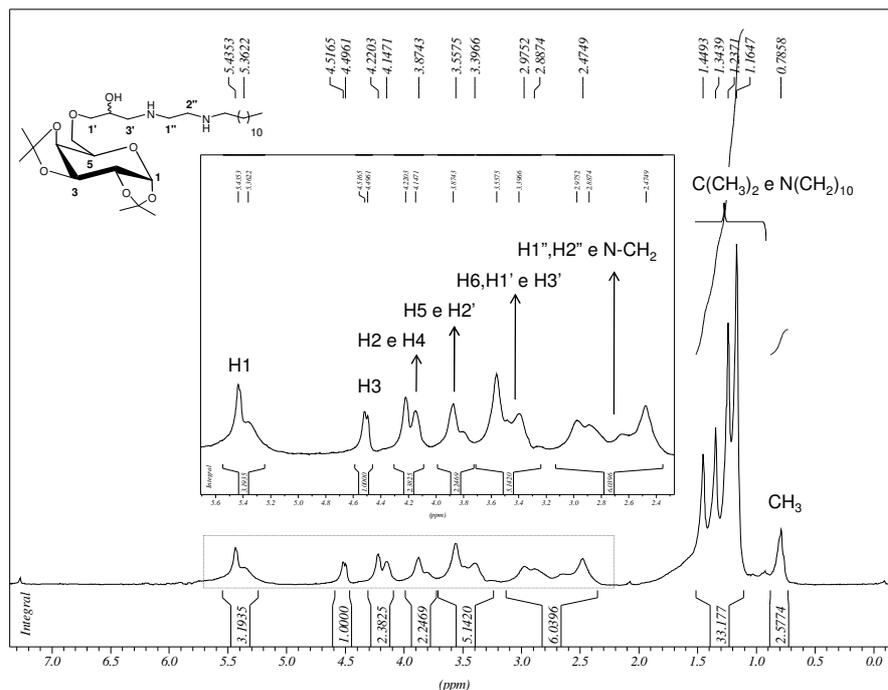


Figura 4.6.9: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura **35** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

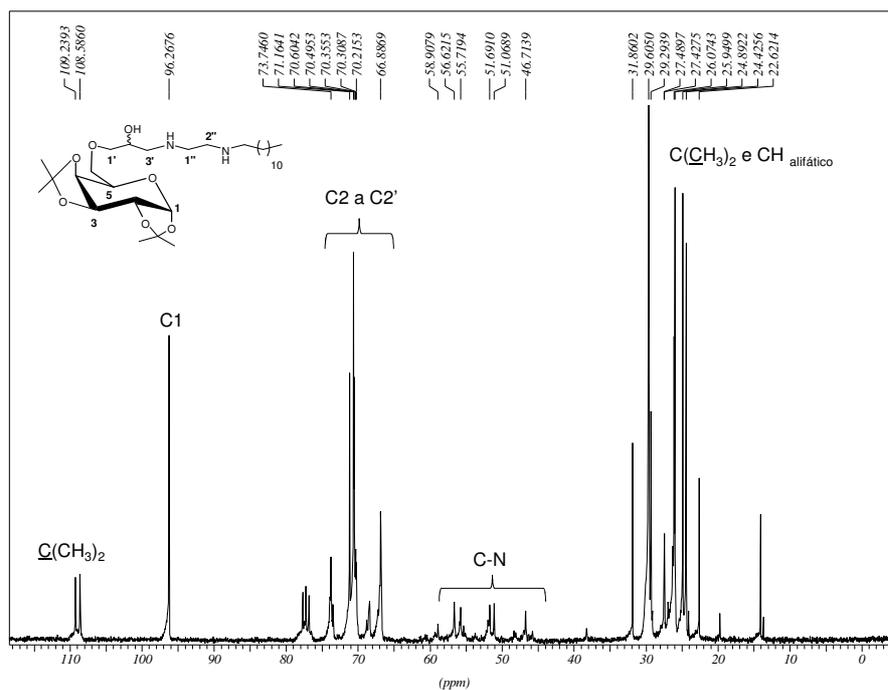
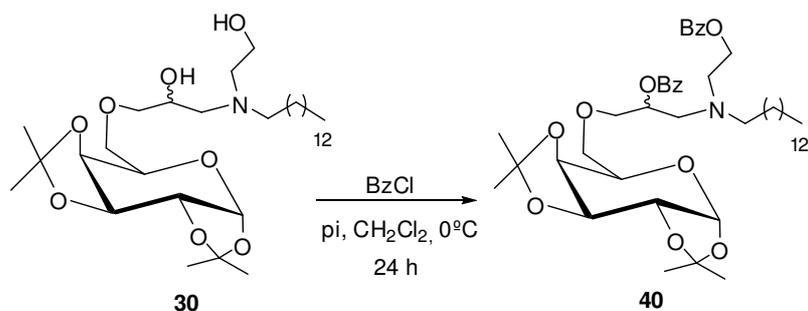


Figura 4.6.10: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **35** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

Uma vez que os produtos **27-40** foram obtidos como mistura de diastereoisômeros foi feita a benzoilação das hidroxilas da mistura **30** (Esquema 4.6.1), afim de que os compostos formados apresentassem, por CCD, um fator de retenção diferente, tornando possível a separação dos mesmos seja por recristalização ou por CCS.

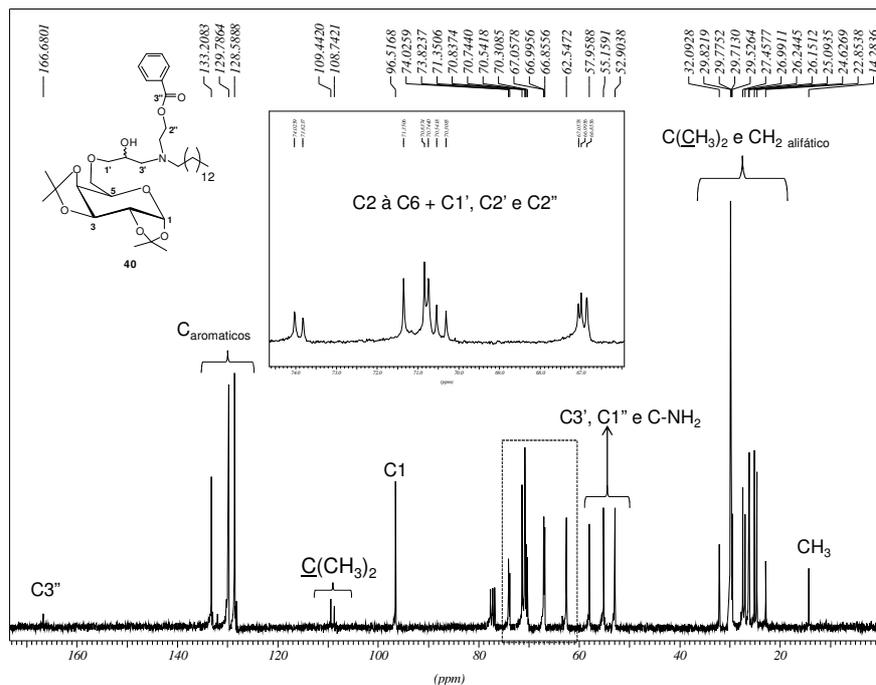


**Esquema 4.6.1:** Benzoilação da mistura **30**.

Assim, a mistura **30** foi submetida à reação com excesso de cloreto de benzoíla na presença de piridina. Após 24 horas de reação foi verificado por CCD a formação de apenas um produto mais apolar que o composto **30**, sendo o produto isolado por meio de CCS (eluente: diclorometano/metanol), com 54% de rendimento. A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  sugeriu que o composto formado foi o monobenzoilado embora tenha sido utilizado excesso de cloreto de benzoíla.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura **40** (**Figura 4.6.11**, p.83) observam-se sinais de ressonância como o tripleto em 0,87 ppm ( $J= 6,8$  Hz) referente ao hidrogênio metílico da porção alifática, três simpletos entre 1,21 e 1,52 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos da cadeia alifática e aos hidrogênios metílicos do grupo isopropilideno, um multiplete entre 2,62 e 3,04 ppm atribuído aos hidrogênios H3', H1'' e CH<sub>2</sub>N, um multiplete entre 3,54 e 3,69 ppm atribuído aos hidrogênios H1' e H6, um multiplete entre 3,91 e 3,98 ppm atribuído aos hidrogênios metínicos H2' e H5, um duplete em 4,25 ppm ( $J= 7,9$  Hz) atribuído ao hidrogênio H4, um multiplete entre 4,29 e 4,30 ppm atribuído ao hidrogênio H2, um tripleto em 4,43 ppm ( $J= 5,0$  Hz) atribuído ao hidrogênio H2'', um duplete em 4,60 ppm ( $J= 7,9$  Hz) atribuído ao hidrogênio H3, um duplete em 5,54 ppm ( $J= 4,8$  Hz) atribuído ao hidrogênio anomérico e um multiplete entre 7,40 e 8,01 ppm atribuído ao anel aromático do grupo benzoíla. O total de hidrogênios aromáticos obtidos na integração sugere que o produto formado foi o composto monobenzoilado.

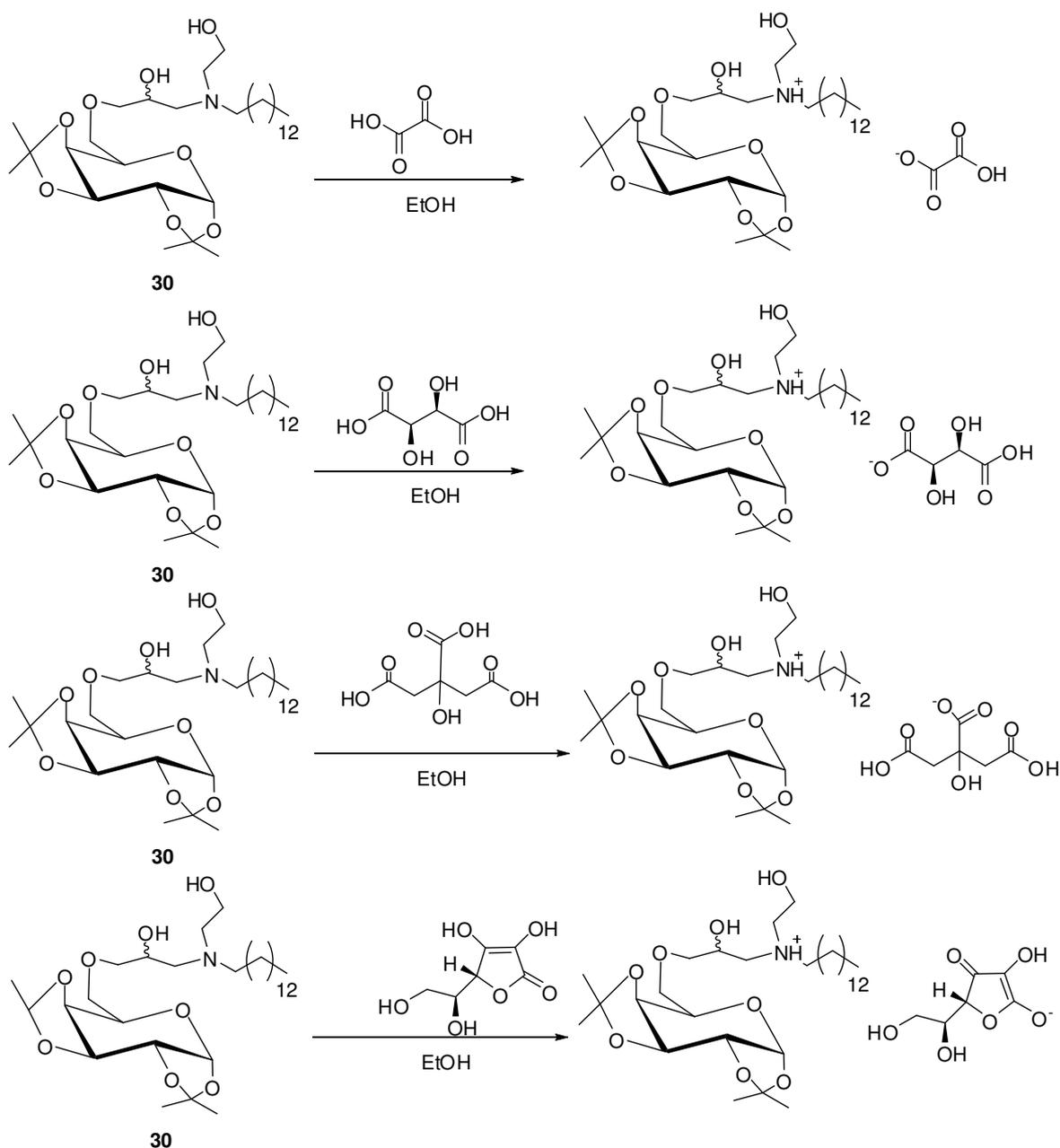




**Figura 4.6.12:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da mistura **40** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

Uma segunda tentativa de separação dos diastereoisômeros a partir dos produtos finais foi por meio da reação da mistura **30** com ácidos orgânicos como, oxálico, tartárico, cítrico e ascórbico (**Esquema 4.6.2**). A escolha destes ácidos orgânicos, se deve ao fato dos mesmos apresentarem valores de *K<sub>a</sub>* baixos, em relação a outros ácidos como clorídrico, trifluoroacético e sulfúrico, o que garante apenas a formação do sal de um ou ambos os diastereoisômeros como cristais diferentes e não a hidrólise do grupo isopropilideno.

Tanto a mistura **30** (100 mg) quanto os ácidos orgânicos utilizados foram solubilizados, separadamente, utilizando-se a menor quantidade possível de etanol 95%. Por conseguinte, a solução com os ácidos foram adicionadas, gota à gota, nas soluções contendo a mistura **30**. Em nenhuma das soluções ocorreu turvação. Os tubos de ensaio foram deixados por 48 h em repouso à temperatura ambiente, com o objetivo de ter-se a formação dos cristais na parede do tubo pela evaporação do solvente, o que também não ocorreu.

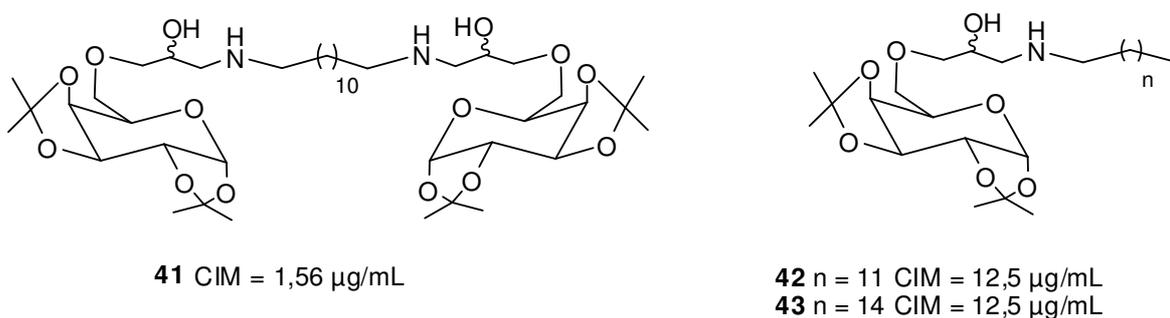


**Esquema 4.6.2:** Tentativa de formação de sais da mistura **30** com ácidos orgânicos.

Como foi discutido acerca dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos produtos finais, todos sem exceção encontram-se como uma mistura de diastereoisômeros (**27-39**). Todas as tentativas de separação destas misturas foram infrutíferas.

Devido ao insucesso nas separações das misturas diastereoisoméricas seja do epóxido de partida **24** seja dos produtos finais **27** à **39**, optou-se por enviar para teste antituberculose as misturas dos aminoalcoóis **27-33** e das diaminas **34-39** visto que é relatado na literatura a atividade antituberculose para a mistura de diastereoisômeros análogos aos aqui sintetizados (TEWARI *et al.*, 2004) (**Figura 4.6.13**, p.86).

Tewari e colaboradores (2004) sintetizaram uma série de aminoalcoóis derivados da D-galactose a partir da reação da mistura de diastereoisômeros **24** com uma série de aminas e diaminas (**Figura 4.6.13**)



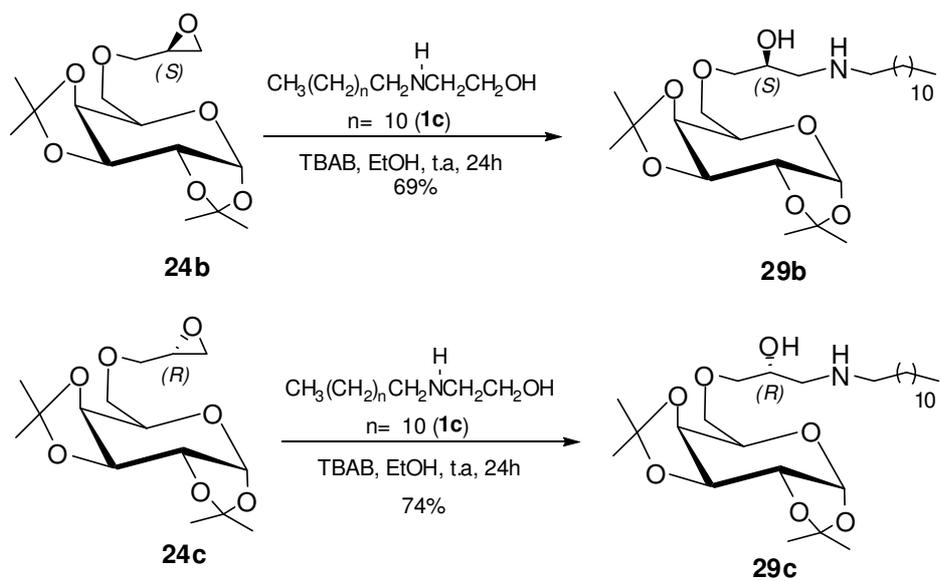
**Figura 4.6.13:** Diastereoisômeros sintetizados por Tewari e colaboradores com atividade antituberculose.

A avaliação biológica *in vitro* sobre o *Mycobacterium tuberculosis* para os diastereoisômeros sintetizados por Tewari e colaboradores (**Figura 4.6.15**), mostrou que a mistura bis-glicosilada **41** apresentou um valor de CIM duas vezes menor (CIM=1,56 µg/mL) quando comparado com o fármaco etambutol (CIM=3,12 µg/mL). As misturas **42** e **43** apresentaram valor de CIM igual a 12,5 µg/mL.

Sendo assim os aminoalcoóis aqui obtidos sob a forma de mistura foram encaminhados para teste antibacteriano, inclusive antituberculose e os resultados estão discutidos no item Avaliação Biológica.

Afim de se comparar a atividade biológica da mistura **29**, foi realizada a abertura do anel epóxido dos compostos **24b** e **24c** com o aminoalcoól **1c** (**Esquema 4.6.3**).

Os dados de caracterização encontram-se descritos na parte experimental deste trabalho.

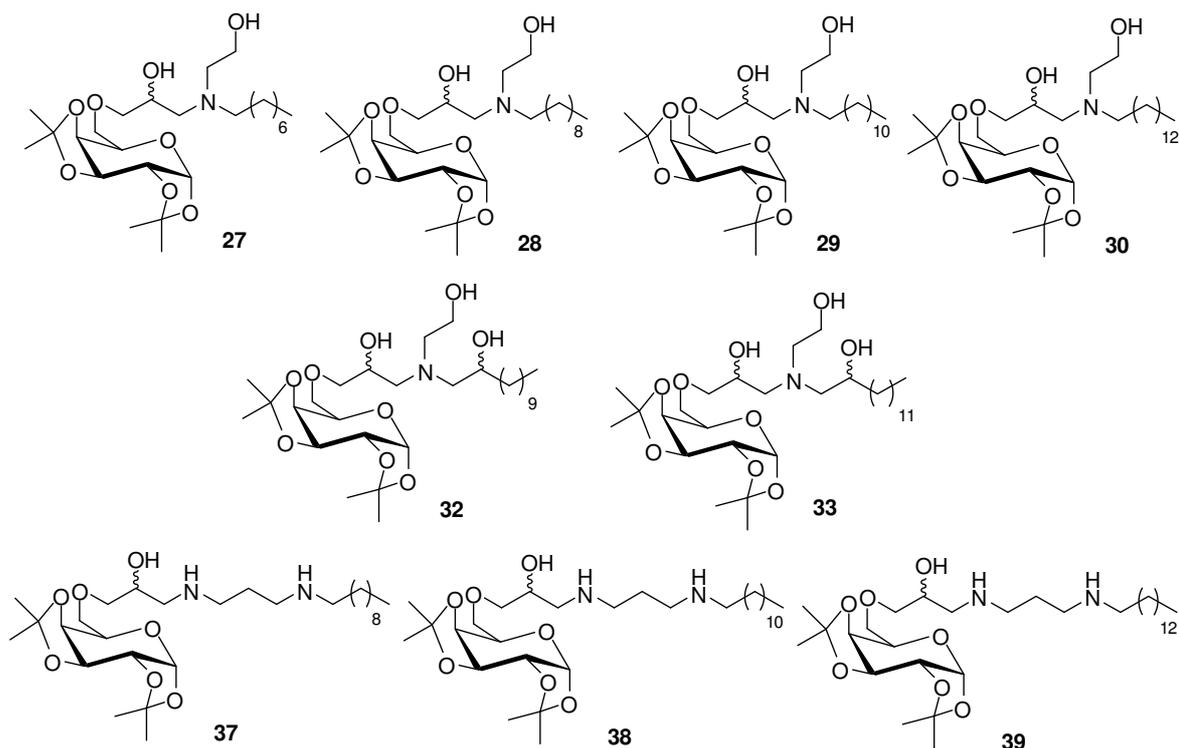


**Esquema 4.6.3:** Abertura do anel epóxido dos compostos **24b** e **24c** com o aminoálcool **1c**.

## 5-AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

### 5.1- Atividade Antibacteriana

As diaminas e aminoalcoóis lipofílicos acoplados a D-galactose (**27-39**) foram submetidas à avaliação quanto a sua atividade antibacteriana frente as bactérias: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Até o presente momento somente as misturas de diastereoisômeros **27-30**, **32**, **33** e **37-39** foram avaliadas quanto à atividade antibacteriana (**Figura 5.1**).



**Figura 5.1:** Estrutura dos compostos avaliados quanto à sua atividade antibacteriana.

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria Gram positiva das espécies patogênicas mais comuns em casos de intoxicação alimentar causando náusea, vômito e cólica abdominal. A *Escherichia coli* é uma bactéria Gram negativa que faz parte da microbiota normal do intestino. Devido a disseminação em outros órgãos do organismo ou pela ingestão de estirpes diferentes tem-se como consequência a apendicite, infecção do trato urinário, bem como infecções de feridas. O *Staphylococcus epidermidis* é uma bactéria Gram positiva, uma espécie comensal da pele e mucosas e responsável principalmente por infecções hospitalares, através de cateteres e sondas. Por último a *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram negativa, que causa infecções hospitalares devido a sua resistência natural a um grande número de antibióticos e antisépticos.

Em decorrência destas características apresentadas essas bactérias possuem um grande interesse farmacológico.

A avaliação da atividade antibacteriana das amostras **27-30**, **32**, **33** e **37-39** foi realizada no Laboratório de Fisiologia e Genética Molecular Bacteriana (ICB-UFJF) sob a supervisão do Prof. Dr. Claudio Galuppo.

A atividade antibacteriana foi realizada através do método de difusão em Agar. Esse método consiste na confecção de vários poços em meio de cultura sólido apropriado contido em uma placa de petri previamente inoculado com uma das bactérias acima citadas. Durante o período de incubação (24h/35,5°C) o composto a ser testado (10 µg/mL) sofre a difusão do poço para o meio sólido. Um dos poços contém o antibiótico nitrofurazona, o qual possui atividade contra bactérias, levando a formação de um halo de inibição. O halo de inibição é então formado ao redor de onde não há o crescimento de colônias de bactérias (ALMEIDA, 2010) (**Figura 6.1**).



**Figura 5.2:** Ilustração de uma placa de petri onde foi realizado o teste de halo de inibição.

Assim após o período de incubação as placas foram analisadas quanto à presença/ausência de halo de inibição de crescimento.

Analisando os valores da tabela **8** podemos verificar que com exceção dos compostos **39** e **27**, todos os outros mostraram inibição no crescimento de alguma bactéria, devido aos valores relevantes do halo de inibição apresentados (superiores a 10 mm).

Os compostos **38**, **28**, **30** e **33** mostraram inibição no crescimento das bactérias Gram positivas *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, destacando-se a mistura **30** por ter apresentado um valor de halo de inibição igual a 30 mm. A mistura **37**, também merece destaque por ter apresentado um halo de inibição igual a 28 mm para a

bactéria Gram negativa *Escherichia coli*, além de apresentar inibição no crescimento da bactéria *Staphylococcus aureus*. As misturas **29** e **32** mostraram inibição no crescimento das bactérias Gram negativas *Pseudomonas aeruginosa* sendo que ambos apresentaram halo de inibição igual a 20 mm, além de apresentarem inibição no crescimento do *Staphylococcus epidermides*.

A maioria dos compostos testados apresentou uma inibição mais eficiente no crescimento das bactérias Gram positivas, como já era esperado, já que de forma geral os antibióticos são mais efetivos contra as bactérias Gram positivas, devido a maior simplicidade da estrutura da sua parede celular quando comparado com as bactérias Gram negativas.

O resultado obtido para este experimento encontra-se na tabela 4.

**Tabela 4:** Medida do halo de inibição.

HALO DE INIBIÇÃO (mm)				
Bactérias				
Compostos	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermides</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<b>27</b>	-	-	-	-
<b>28</b>	20	20	-	-
<b>29</b>	-	20	-	20
<b>30</b>	18	30	-	-
<b>32</b>	-	11		20
<b>33</b>	20	18	-	-
<b>37</b>	12	-	28	-
<b>38</b>	20	19	-	-
<b>39</b>	-	-	-	-
<b>Nitrofurazona</b>	31	25	35	15

Para as misturas que apresentaram resultados significativos quanto ao halo de inibição, foram efetuadas a determinação da concentração inibitória mínima (CIM).

Cada cepa testada foi previamente cultivada em Agar Soja à 35,5°C por 24 h, e as suspensões bacterianas foram ajustadas para a turbidez de 0,5 McFarland com solução salina estéril. Foram pipetados 100µL de solução bacteriana em tubos de ensaio contendo caldo nutriente (Mueller Hinton Broth). Diferentes concentrações do composto (2, 4, 8, 16, 32, 64, 125, 256 e 512 µg/mL) em etanol foram pipetados nos tubos de ensaio contendo soluções bacterianas e meio nutriente, previamente preparado conforme especificação do fabricante. Todos os tubos foram encubados a 35,5°C por 24h. O efeito do composto foi observado perante a não turbidez do meio.

A tabela 5 mostra os resultados obtidos para os testes de concentração inibitória mínima (CIM) para os compostos testados no halo de inibição.

**Tabela 5:** Resultados obtidos para os testes de CIM.

CIM (µg/mL)				
Composto	S.aureus	S. epidermides	E.coli	P.aeruginosa
28	64 (b)	32 (a)	-	-
29	-	2 (a)	-	512 (b)
30	64 (b)	2 (a)	-	-
32	-	16 (a)	-	512 (b)
33	-	8 (a)	-	-
38	32 (b)	8 (a)	-	-
37	-	-	128 (b)	-

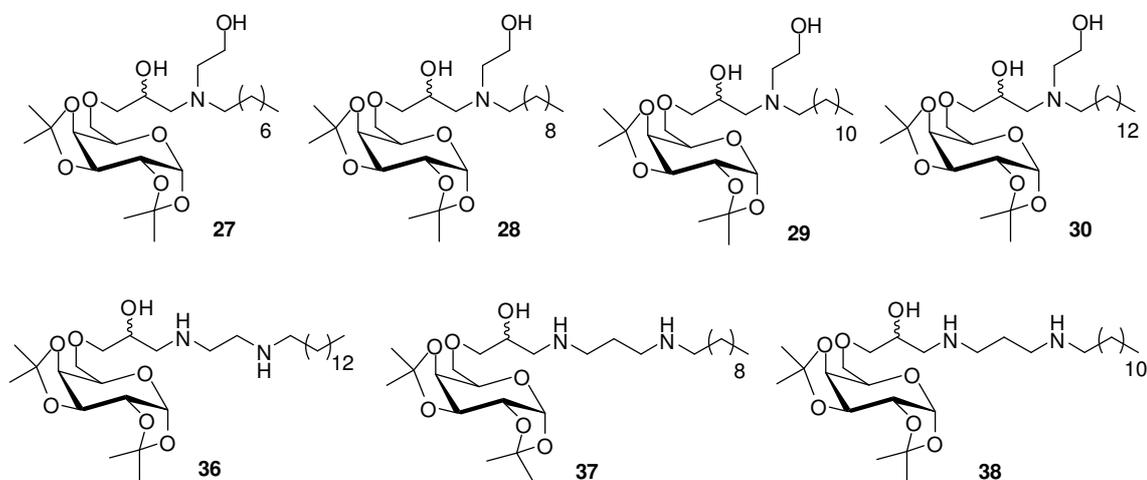
(a) = bactericida; (b) = bacteriostático

Avaliando os resultados acima em relação à potência de inibição do crescimento das bactérias, percebe-se que entre os aminoalcoóis lipofílicos as misturas **29** e **30** (CIM = 2 µg/mL), apresentaram maior atividade para o *Staphylococcus epidermides*. As misturas **28**, **32**, **33** e **38** também apresentaram valores satisfatórios para a mesma bactéria, sendo todos considerados como compostos bactericidas. Já as misturas **29** e **32** (para *Pseudomonas aeruginosa*), **28**, **30** e **38** (para *Staphylococcus aureus*), e **37** (para *Escherichia coli*), apresentaram valores de concentração mínima inibitória que os

caracterizam como compostos bacteriostáticos. De maneira geral pôde ser observado analisando os resultados acima, que a lipofilicidade foi significativa na atividade antibacteriana, visto que, com o aumento da cadeia carbônica houve uma maior atividade.

## 5.2 - Atividade Antituberculose

As misturas de diastereoisômeros **27-39** foram enviadas para avaliação de suas atividades antituberculose e estão sendo realizadas no laboratório de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC da FioCruz-RJ sob a supervisão da pesquisadora Maria Cristina Lourenço. Até o presente momento as misturas de diastereoisômeros **27-30** e **36-38** foram avaliadas quanto à atividade antituberculose.



**Figura 5.3:** Aminoalcoóis avaliados quanto à sua atividade antituberculose.

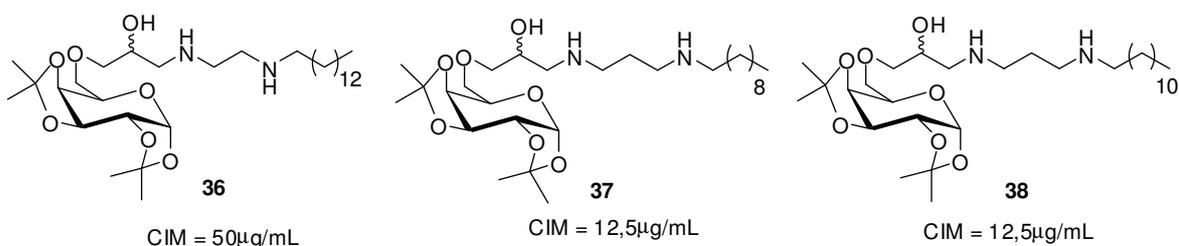
Para este ensaio, foi utilizada a cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub> RvATCC 27294 que cresceu em meio Loweinstein-Jensen a 37°C por três semanas e depois foi pré-incubada em meio líquido Middlebrook 7H9 a 37°C por dez dias, até que a densidade bacteriana correspondesse a 1,0 na escala de turbidez McFarland. As suspensões foram então diluídas na proporção 1:25 no mesmo meio (Middlebrook 7H9) antes da inoculação ( $4 \cdot 10^5$  micobactérias/mL).

As soluções estoques de cada composto foram preparadas em DMSO, esterilizadas pela passagem em filtro PFTE 0,22 µm e armazenadas a -80°C. As diluições foram feitas em meio líquido Middlebrook 7H9. O etambutol foi utilizado como fármaco de referência. Os resultados encontram-se descritos na tabela 6.

**Tabela 6:** Resultados dos ensaios antituberculose para as misturas **27-30** e **36-38**.

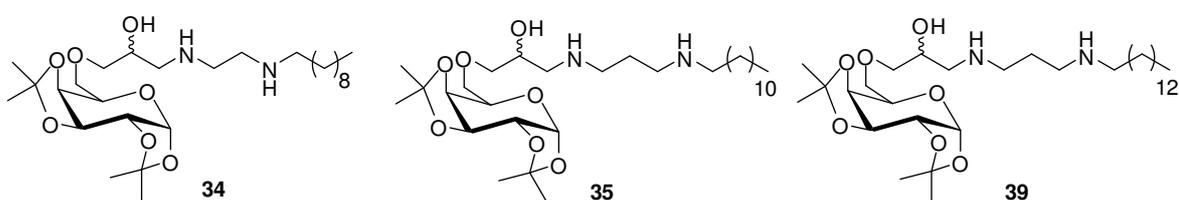
Microorganismo utilizado: <i>M.tuberculosis</i> H <sub>37</sub> Rv ATCC n° 27294						
Amostra	100µg / mL	50 µg / mL	25 µg / mL	12,5 µg / mL	6,25 µg / mL	3,12 µg / mL
27	Res	Res	Res	Res	Res	Res
28	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
29	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
30	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
36	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
37	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
38	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
Sen- Sensível / Res- Resistente / NR- Não Realizado						
Controle interno: 7H9, cepa padrão e Etambutol – 3,12 µg/mL						
Controle do crescimento: 7H9 e cepa padrão						

Avaliando os resultados em relação à potência de inibição do crescimento do bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, percebeu-se que dentre os aminoalcoóis lipofílicos **27-30** e **36-38**, as misturas **28** e **36** apresentaram menor atividade e a mistura **27** não apresentou atividade nas concentrações testadas (**Tabela 6**). Estes resultados demonstraram que, para a classe de compostos **27-30** a lipofilicidade também foi significativa na atividade antituberculosa como já concluído em trabalhos anteriores (TAVEIRA, 2007) visto que a maior atividade foi apresentada para os compostos **29** e **30** que possuem maior número de átomos de carbono em suas cadeias (12 e 14 átomos de carbono, respectivamente) quando comparados aos compostos **27** e **28** (8 e 10 átomos de carbono, respectivamente). Para a classe de compostos **36-38**, os resultados obtidos até o momento mostraram que a lipofilicidade não possui influência significativa na atividade antituberculosa, sendo o tipo de amina acoplada ao carboidrato o aspecto relevante. Como pode ser visto na **Figura 5.4** (p.94) a mistura **36** possui uma cadeia carbônica com 14 átomos de carbono derivada da etilenodiamina e apresentou menor atividade antituberculosa quando comparada às misturas **37** e **38** que possuem uma cadeia carbônica de 10 e 12 átomos de carbono, respectivamente, derivadas da 1,3-propanodiamina.



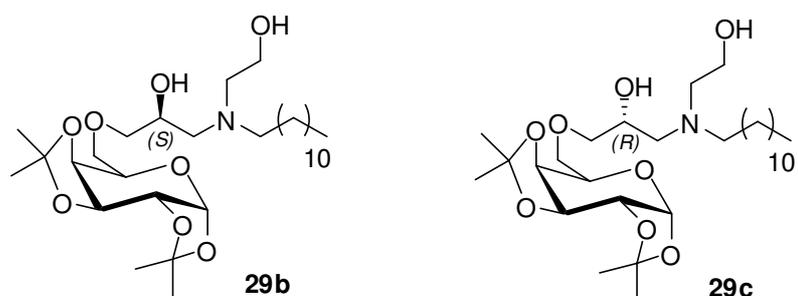
**Figura 5.4:** Diaminas lipofílicas acopladas a D-galactose submetidas à avaliação antituberculose.

Melhores conclusões acerca desta discussão serão possíveis de posse dos resultados biológicos para os compostos **34** e **35**, derivados da etilenodiamina e do composto **39**, derivado da 1,3-propanodiamina (**Figura 5.5**).



**Figura 5.5:** Diaminas lipofílicas acopladas a D-galactose a serem avaliadas quanto à sua ação antituberculose.

Analisando os resultados obtidos nos ensaios biológicos nota-se que os compostos testados até o momento são promissores agentes antibacterianos. Uma vez que todos os compostos aqui testados apresentam-se na forma de uma mistura de diastereoisômeros optou-se por realizar a síntese dos aminoalcoóis **29b** e **29c** (**Figura 5.6** p.95) a partir das epicloridrinas enantiomericamente puras *R* e *S*, a fim de se averiguar a atividade antibacteriana de cada isômero separadamente. Os reagentes *R*-epicloridrina e *S*-epicloridrina foram gentilmente cedidos pelo pesquisador Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza (FioCruz-RJ). Assim, partindo-se da *R*-epicloridrina obteve-se o aminoálcool **29b** (isômero *S*) e, conseqüentemente obteve-se o aminoálcool **29c** a partir da *S*-epicloridrina (isômero *R*). Os mesmos já estão sendo avaliados quanto suas ações como antibacterianos. Optou-se pela preparação destes aminoalcoóis já que a mistura destes isômeros (**29**) apresentou boa atividade antibacteriana (**Tabelas 4** e **5**, p.91-92) e antituberculose (**Tabela 6**, p. 93). Os dados espectrométricos dos compostos **29b** e **29c** estão detalhados na parte experimental deste trabalho.



**Figura 5.6:** Aminoalcoóis obtidos a partir de epicloridrinas enantiomericamente puras.

Como descrito anteriormente aminoalcoóis são substâncias que apresentam importantes atividades biológicas. Partindo-se desta premissa as misturas de diastereoisômeros **27-30** foram submetidas também aos ensaios biológicos para a avaliação de suas atividades imunossupressora, esquistossomicida e antitumoral.

A atividade imunossupressora está sendo realizada no laboratório de Imunologia (ICB-UFJF) sob a supervisão do Prof. Dr. Gilson Macedo. A atividade esquistossomicida está sendo avaliada no laboratório de Imunologia (Faculdade de Medicina – USP/RP) sob a supervisão do Prof. Dr. Vanderlei Rodrigues e a avaliação antitumoral está sendo realizada no laboratório de Mutagênese (UNIFRAN-Universidade de Franca) sob a supervisão da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Denise Crispim.

## 6-PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 - Materiais e Métodos

As faixas de temperatura de fusão foram determinadas em um aparelho digital MQAPF-Microquímica, no Departamento de Química da UFJF.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofômetro Bomem FT IR MB-102, no Departamento de Química da UFJF. Estes foram realizados na região de  $4000\text{ cm}^{-1}$  a  $400\text{ cm}^{-1}$  utilizando pastilhas de KBr previamente dessecada a  $500^{\circ}\text{C}$ .

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos dissolvendo-se os compostos em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{CD}_3\text{OD}$  em espectrofômetro Bruker Advance DRX 300 MHz para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , 75 MHz para os espectros de  $^{13}\text{C}$  no Departamento de Química da UFJF. Como referência interna foi utilizado tetrametilsilano. Os espectros de ressonância magnética em duas dimensões foram registrados no espectrofotômetro *BRUKER AVANCE DRX/400* (Departamento de Química, UFMG).

As leituras das rotações ópticas foram feitas em polarímetro ADP410 (Bellingham + Stanley Ltda). Sendo que para a realização das leituras foi preparada uma solução volumétrica em diclorometano de todos os produtos.

Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60G 0,063-0,2 m (70-230mesh), Merck. Para cromatografia em camada delgada foi utilizada sílica gel G Merck com fluoresceína em lâmina de vidro.

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos bem como os solventes P.A. utilizados na purificação são das marcas: Fmaia, Proquímica, Merck, Vetec e Sigma Aldrich.

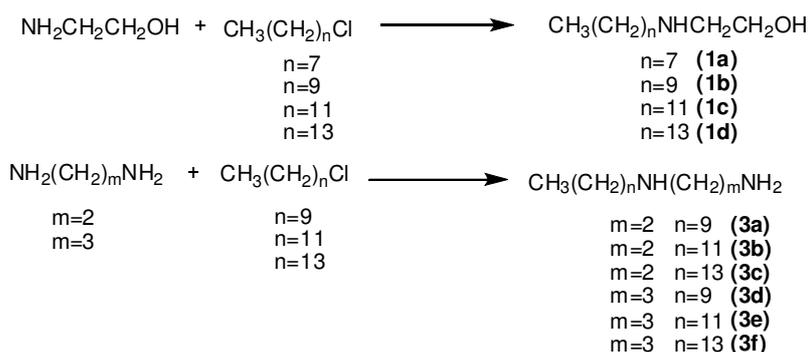
Purificação dos solventes (PERRIN *et al.*, 1980):

- Acetona anidra: Adicionou-se carbonato de potássio à cetona e deixou-se sob agitação magnética à temperatura ambiente por 6 horas. Refluxou-se por duas horas e destilou-se o solvente.
- Diclorometano (DCM): adicionaram-se, cuidadosamente, pequenas porções de hidreto de cálcio ao diclorometano. Deixou-se sob agitação magnética à temperatura

ambiente durante 12 horas. Refluxou-se por duas horas e finalmente destilou-se o solvente.

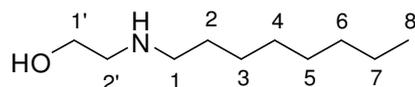
- Piridina (pi) anidra: Adicionaram-se pastilhas de hidróxido de potássio à dimetilformamida ou à piridina e deixou-se à temperatura ambiente por 24 horas. Filtrou-se e destilou-se utilizando pressão reduzida.
- Metanol anidro (MeOH): adicionaram-se 2 g de magnésio em pó e 0,3 g de iodo à 17 mL de metanol. Deixou-se a mistura sob refluxo até dissolução de todo o magnésio e o desaparecimento da coloração do iodo. Em seguida, completou-se o volume para 1 L, refluxou-se por 5 horas e finalmente destilou-se o solvente.
- Tetraidrofurano anidro (THF): em um balão montado a adaptação de uma destilação vertical, foram adicionados 1L de solvente e 1,0 g de sódio metálico. A mistura foi refluxada por 6 horas. Em seguida o solvente foi recuperado em um frasco seco contendo peneira molecular de 4Å.

## 6.2 - Procedimento geral para obtenção dos aminoalcoóis 1a-d e das diaminas 3a-f.



Em um balão de fundo redondo contendo 5 equivalentes da diamina (etilenodiamina ou 1,3-propanodiamina) ou monoetanolamina, previamente solubilizadas em 10 mL de etanol, adicionou-se gota a gota, com auxílio de um funil de adição 1 equivalente dos cloretos alifáticos previamente solubilizados em 20 mL de etanol. A reação permaneceu sob agitação magnética e refluxo. Após 24 horas, por meio de CCD (diclorometano/metanol 9:1; revelador iodo) observou-se o término da reação. Todo o solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. À fase orgânica foi evaporada e o resíduo obtido purificado por recristalização em hexano (compostos **1c**, **1d**, **3b**, **3c**, **3e** e **3f**) ou por CCS (8% metanol em diclorometano com aumento gradual na porcentagem de metanol) (compostos **1a**, **1b**, **3a** e **3d**).

### **N**-octil-aminoetanol 1a (Taveira *et al.*, 2007).

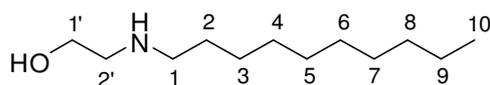


Rendimento: 48%; FM= C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>NO; MM= 173,30 g.mol<sup>-1</sup>; Aspecto físico: óleo incolor; Rf: 0,19 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3360 (deformação axial N-H), 2919-2863 (deformação axial C-H), 1566 (deformação angular N-H), 1457 (deformação angular C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,44 (sl, OH e NH), 3,82 (t, *J*= 5,0 Hz, H1'), 2,97 (t, *J*= 5,0 Hz, H2'), 2,81 (t, *J*= 7,6 Hz, H1), 1,64-1,67 (m, H2), 1,26-1,29 (m, H3-H7), 0,87 (t, *J*= 6,8 Hz, H8).

**N-decil-aminoetanol 1b (Taveira et al., 2007).**



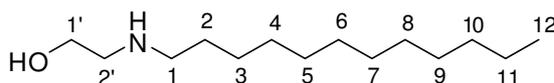
Rendimento: 52%; FM= C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>NO; MM= 201,35 g.mol<sup>-1</sup>; Aspecto físico: óleo incolor; Rf: 0,19 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3337 (deformação axial N-H), 2911-2842 (deformação axial C-H), 1566 (deformação angular N-H), 1458 (deformação angular C-H alifático), 1271 (deformação axial C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 6,36 (sl, OH e NH), 3,99 (t, *J*= 4,6 Hz, H1'), 3,15 (t, *J*= 4,6 Hz, H2'), 3,00 (t, *J*= 8,1 Hz, H1), 1,86 (m, H2), 1,25 (sl, H3-H9), 0,88 (t, *J*= 6,0 Hz, H10).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 57,5 (C1'), 50,4 (C2'), 48,6 (C1), 32,0-22,8 (C2-C9), 14,2 (C10).

**N-dodecil-aminoetanol 1c (Taveira et al., 2007).**

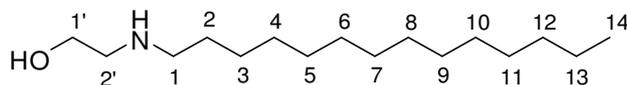


Rendimento: 86%; FM= C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>NO; MM= 229,24 g.mol<sup>-1</sup>; Aspecto físico: óleo incolor Rf: 0,24 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3356 (deformação axial N-H), 2920-2852 (deformação axial C-H), 1545 (deformação angular N-H), 1468 (deformação angular C-H alifático), 1276 (deformação axial C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,63-3,59 (m, H1'), 2,72 (sl, H2'), 2,58 (sl, H1), 1,46 (sl, H2), 1,22 (sl, H3-11), 0,84 (sl, H12).

**N-tetradecil-aminoetanol 1d (Taveira et al., 2007).**



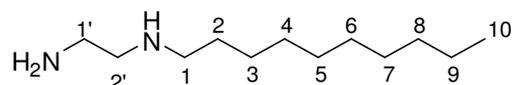
Rendimento: 92%; FM= C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>NO; MM= 257,46 g.mol<sup>-1</sup>; Aspecto físico: óleo incolor; Rf: 0,27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3343 (deformação axial N-H), 2920-2842 (deformação axial C-H), 1458 (deformação angular C-H alifático), 1274 (deformação axial C-N).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,92-3,81 (m,  $\text{H1}'$ ,  $\text{OH}$  e  $\text{NH}$ ), 3,07 (sl,  $\text{H2}'$ ), 2,92 (t,  $J=7,0$  Hz,  $\text{H1}$ ), 1,79 (sl,  $\text{H2}$ ), 1,25 (sl,  $\text{H3-H13}$ ), 0,88 (t,  $J=6,0$  Hz,  $\text{H14}$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 58,3 ( $\text{C1}'$ ), 50,7 ( $\text{C2}$ ), 48,9 ( $\text{C1}$ ), 32,1-22,9 ( $\text{C2-C13}$ ), 14,3 ( $\text{C14}$ ).

***N*-decil-1,2-etanodiamina 3a. (COSTA, 2007).**

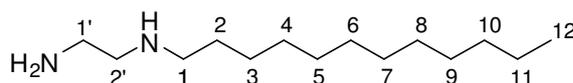


Rendimento 46%; FM=  $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}_2$ ; MM= 200,36  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Aspecto físico: óleo incolor; Rf: 0,10 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3322 (deformação axial N-H), 2918-2844 (deformação axial C-H), 1580 (deformação angular N-H) e 1487 (deformação C-H angular alifático).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,76-2,83 (m,  $\text{H1}'$ ,  $\text{NH}_2$  e  $\text{NH}$ ), 2,62-2,67 (m,  $\text{H2}'$ ), 2,52-2,54 (m,  $\text{H1}$ ), 1,45 (m,  $\text{H2}$ ), 1,22 (sl,  $\text{H3-H9}$ ), 0,84 (t,  $J=6,1$  Hz,  $\text{H10}$ ).

***N*-dodecil-1,2-etanodiamina 3b (COSTA, 2007).**

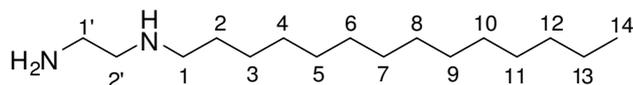


Rendimento: 82%; FM=  $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{N}_2$ ; MM= 228,26  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; FF: 39,9-40,7°C; Aspecto físico: sólido branco; Rf: 0,11 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3278-3268 (deformação axial N-H), 2910-2863 (deformação axial C-H), 1448 (deformação angular C-H alifático).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,81 (t,  $\text{H1}'$ ,  $J=5,7$  Hz), 2,66-2,69 (m,  $\text{H2}'$ ), 2,60 (t,  $J=7,0$  Hz,  $\text{H1}$ ), 2,17 (s,  $\text{NH}_2$  e  $\text{NH}$ ), 1,48-1,46 (m,  $\text{H2}$ ), 1,25 (sl,  $\text{H3-H11}$ ), 0,87 (t,  $J=7,0$  Hz,  $\text{H12}$ ).

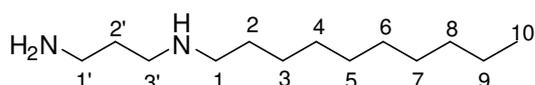
***N*-tetradecil-1,2-etanodiamina 3c (COSTA, 2007).**



Rendimento: 89%; FM=  $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{N}_2$ ; MM= 256,47  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; FF: 54,3-55,1°C; Aspecto físico: sólido branco; Rf: 0,13 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 2,76 (t,  $J=5,7$  Hz,  $\text{H1}'$ ), 2,64 (t,  $J=5,7$  Hz,  $\text{H2}'$ ), 2,56 (t,  $J=7,3$  Hz,  $\text{H1}$ ), 2,37 (s,  $\text{NH}_2$  e  $\text{NH}$ ), 1,40-1,43 (m,  $\text{H2}$ ), 1,19 (sl,  $\text{H3-H13}$ ), 0,82 (t,  $J=7,3$  Hz,  $\text{H14}$ ).

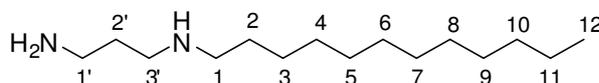
**N-decil-1,3-propanodiamina 3d (COSTA, 2007).**



Rendimento: 58%; FM=  $C_{13}H_{30}N_2$ ; MM= 214,24 g.mol<sup>-1</sup>; Aspecto físico: óleo incolor; Rf: 0,12 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,73 (t, J= 6,4 Hz, H1') 2,54-2,71 (m, H3', H1, NH<sub>2</sub> e NH), 1,59-1,66 (m, H2'), 1,42 (m, H2), 1,42 (sl, H2), 1,22(sl, H3-H9), 0,81-0,83 (m, H10).

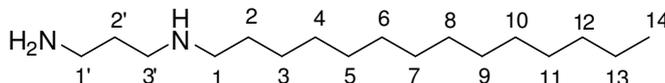
**N-dodecil-1,3-propanodiamina 3e (COSTA, 2007).**



Rendimento: 94%; FM=  $C_{15}H_{34}N_2$ ; MM= 242,44 g.mol<sup>-1</sup>; FF= 44,7-46,8°C; Aspecto físico: sólido branco; Rf: 0,14 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,74-2,50 (m, H1', H3', H1, NH e NH<sub>2</sub>), 1,62 (sl, H2'), 1,45 (sl, H2), 1,23 (sl, H3-H11), 0,85 (sl, H12).

**N-tetradecil-1,3-propanodiamina 3f (COSTA, 2007).**

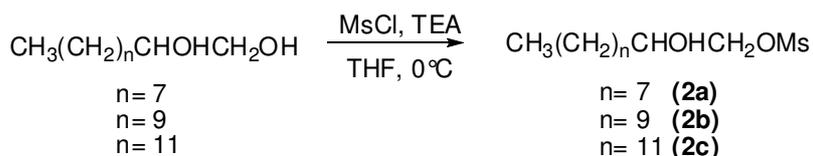


Rendimento: 91%; FM=  $C_{17}H_{38}N_2$ ; MM= 270,30 g.mol<sup>-1</sup>; FF= 47,5-48,7°C; Aspecto físico: sólido branco; Rf: 0,15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3377 (deformação axial N-H), 2914-2850 (deformação axial C-H), 1566 (deformação angular N-H), 1459 (deformação angular C-H alifático), 1252 (deformação axial C-N).

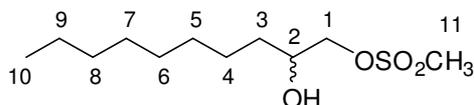
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 2,76 (t, J= 6,4 Hz, H1'), 2,67 (t, J= 6,4 Hz, H3'), 2,57 (sl, H1, NH<sub>2</sub>, NH), 1,62-1,69 (m, H2'), 1,46 (sl, H2), 1,23 (sl, H3-H13), 0,85 (m, H14).

### 6.3 - Procedimento geral para obtenção dos monometanossulfonatos 2a-c.



Em um balão de fundo redondo contendo 1,0 equivalente do diol previamente solubilizado em 10 mL de tetrahidrofurano (THF), foram adicionados à 0°C, 1,5 equivalentes de trietilamina. Em seguida adicionou-se com o auxílio de um funil de adição 1,3 equivalentes do cloreto de metanossulfonila (MsCl) previamente solubilizado em 30 mL de THF. A reação permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente. Após 24 horas, por meio de CCD (diclorometano/metanol 9,5:0,5; revelador iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento), verificou-se o término da reação. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e o óleo obtido purificado por CCS (15% acetato em hexano com aumento gradual na porcentagem de acetato).

#### 1-O-metassulfonil-2(*R,S*)-decanol 2a



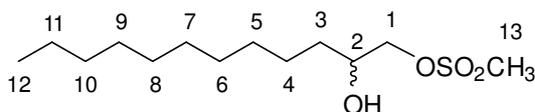
Rendimento: 52%; FM= C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S; MM= 252,37 g.mol<sup>-1</sup>; FF: 51,3-52,3°C; Aspecto físico: sólido branco; Rf: 0,54 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3413 (deformação axial O-H), 2919-2854 (deformação axial C-H), 1345 (deformação angular C-H alifático), 1176 (deformação angular C-O).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,26 (dd, J= 10,1 Hz, H1), 4,12 (dd, J= 7,0 e 10,1 Hz, H1'), 3,89 (sl, H2), 3,07 (s, H11), 1,47-1,26 (m, H3-H9), 0,85-0,87 (m, H10).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 73,9 (C1), 69,8 (C2), 37,7 (C11), 32,9-22,8 (C3-C9), 14,2 (C10).

#### 1-O-metassulfonil-2(*R,S*)-dodecanol 2b (COSTA, 2007)

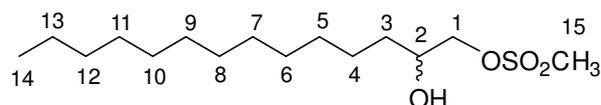


Rendimento: 54%; FM= C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S; MM= 280,17 g.mol<sup>-1</sup>; FF: 65,8-66,3°C; Aspecto físico: sólido branco; Rf: 0,67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3370 (deformação axial O-H), 2921-2849 (deformação axial C-H), 1457-1345 (deformação angular C-H alifático), 1176 (deformação angular C-O) e 1047 (deformação axial S=O).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,29-4,23 (m, H1), 4,13-4,06 (m, H1'), 3,91 (sl, H2), 3,06 (s, H13), 1,48-1,25 (m, H3-H11), 0,87-0,85 (m, H12).

#### 1-O-metassulfonil-2(*RS*)-tetradecanodiol 2c (REIS, 2008).

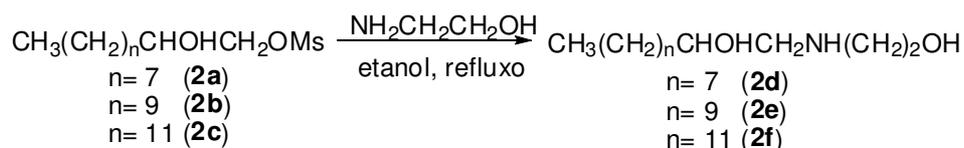


Rendimento: 74%; FM= C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>S; MM= 308,48 g.mol<sup>-1</sup>; FF: 77,3-78,9°C; Aspecto físico: sólido branco; Rf: 0,81 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9,5:0,5).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3426 (deformação axial O-H), 2910-2854 (deformação axial C-H), 1476-1345 (deformação angular C-H alifático), 1167 (deformação angular C-O) e 1017 (deformação axial S=O).

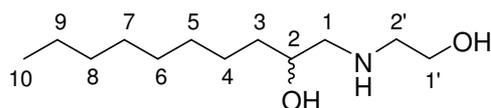
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,24 (dd, *J* = 7,0 e 10,3 Hz, H1), 4,09 (dd, *J* = 7,0 e 10,3 Hz), 3,89 (m, H2), 3,06 (s, H15), 2,27 (sl, OH), 1,48-1,25 (m, H3-H13), 0,87 (t, *J* = 7,0 Hz, H14).

#### 6.4 - Procedimento geral para obtenção dos aminoalcoóis 2d-f a partir dos monometanossulfonatos 2a-c.



Em um balão de fundo redondo contendo 5 equivalentes de monoetanolamina previamente solubilizada em 10 mL de etanol, adicionou-se gota a gota, com auxílio de um funil de adição 1 equivalente dos monometanossulfonatos previamente solubilizados em 20 mL de etanol. A reação permaneceu sob agitação magnética e refluxo. Após 24 horas, por meio de CCD (diclorometano/metanol 9:1; revelador iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento) observou-se o término da reação. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo obtido purificado por recristalização em hexano.

### 2'-(2-(*R,S*)-hidroxidecilamino)-etanol 2d



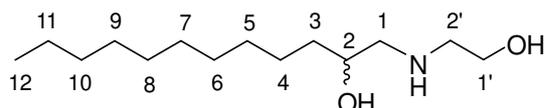
Rendimento: 57%, FM= C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>; MM= 217,35 g.mol<sup>-1</sup>; FF= 46,2-48,4°C; Aspecto físico: sólido branco; Rf: 0,15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3397 (deformação axial O-H), 3295-3219 (deformação axial N-H), 2919-2845 (deformação axial C-H), 1457 (deformação angular C-H alifático), 1154 (deformação axial C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,78-3,68 (m, H1', H2, OH e NH), 2,74-2,47 (m, H2' e H1), 1,39-1,25 (m, H3-H9), 0,86 (t, *J*= 6,8 Hz, H10).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 69,9 (C2), 60,8 (C1'), 55,4 (C1), 51,4 (C2'), 35,5-22,8 (C3-C9), 14,2 (C10).

### 2'-(2-(*R,S*)-hidroxidodecilamino)-etanol 2e (COSTA, 2007).

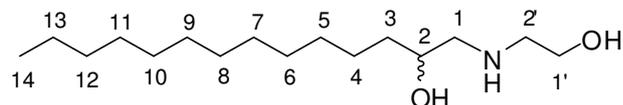


Rendimento: 62%, FM= C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>; MM= 245,40 g.mol<sup>-1</sup>; FF= 66,3-67,8°C; Aspecto físico: sólido branco; Rf: 0,19 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3384 (deformação axial O-H), 3288-3241 (deformação axial N-H), 2901-2845 (deformação axial C-H), 1457 (deformação angular C-H alifático), 1254 (deformação axial C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,67 (sl, H1', H2, OH e NH), 2,76-2,47 (m, H2' e H1), 1,40-1,24 (m, H3-H11), 0,86 (sl, H12).

### 2-(2-(*RS*)-Hidroxitetradecilamino)-etanol 2f

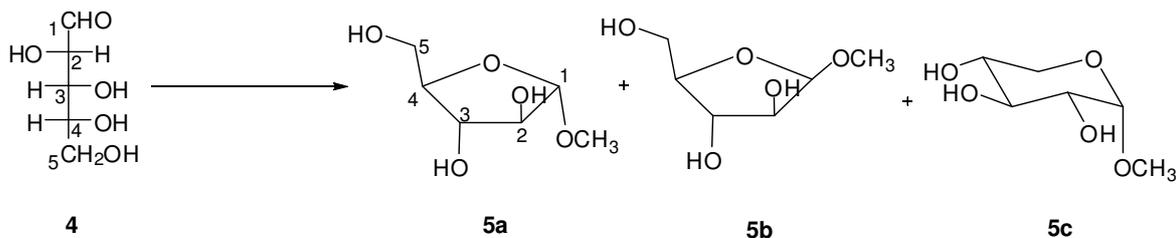


Rendimento: 66%, FM= C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>; MM= 273,45 g.mol<sup>-1</sup>; FF= 73,0-74,2°C; Aspecto físico: sólido branco; Rf: 0,26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3379 (deformação axial O-H), 3285-3219 (deformação axial N-H), 2919-2846 (deformação axial C-H), 1457 (deformação angular C-H alifático), 1274 (deformação axial C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 3,69 (sl, H1', H2), 3,32 (sl, OH, NH), 2,49-2,79 (m, H1 e H2), 1,25-1,41 (m, H3-H13), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, H14).

### 6.5 - Procedimento para obtenção do $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila **5a** (CORRÊA, 2009).



Em um balão de fundo redondo, acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados 20 g (133 mmol) de D-arabinose, 10 g de Resina ácida (amberlite IRA120) e 400 mL de metanol. A reação permaneceu sob agitação magnética à 60°C. Após 24 horas, por meio de CCD (eluente Acetato de etila/MeOH 8:2; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento) verificou-se o término da reação. O metanol foi removido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o resíduo levado à geladeira onde se observou a formação de cristais que foram filtrados em papel filtro, sendo este o piranosídeo **5c**. O filtrado foi purificado por CCS (3% de metanol em acetato de etila com aumento gradual da porcentagem de metanol), conduzindo aos intermediários  $\alpha$  (**5a**) e  $\beta$  (**5b**) arabinofuranosídeo.

Rendimento **5a**: 55% (7,65g, 46,66 mmol)

Aspecto físico: óleo marrom

FM: C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>

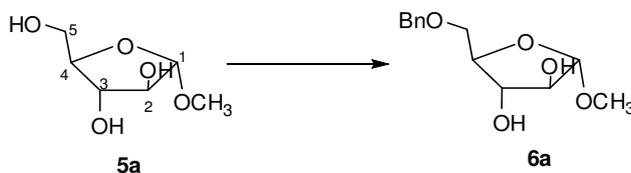
MM: 164,07 g.mol<sup>-1</sup>

Rf: 0,64 (AceOEt/MeOH 8:2)

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 4,73 (d, *J* = 5,2 Hz, H1), 3,60-3,90 (m, H4, H2, H3 e H5) e 3,31-3,34 (m, O-CH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 55,4 (O-CH<sub>3</sub>), C5 (63,1), C3 (78,7), C2 (84,4), C4 (85,6) e C1 (110,6).

## 6.6 - Procedimento para obtenção do 5-O-benzil- $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila 6 (RILEY *et al.*, 2002).



Em um balão de fundo redondo contendo uma solução de 6,64 g (40,48 mmol) do composto **5** em 30 mL de DMF foram adicionados, sob banho de gelo, 3,23 g (134 mmol) de hidreto de sódio, previamente solubilizado em 20 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Após 1 hora, adicionaram-se 8,31 g (66 mmol) do brometo de benzila (BnBr) sendo a mistura mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente. Após 24 horas, por meio de CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; reveladores: lâmpada UV e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento) observou-se o término da reação. O DMF foi removido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. À fase orgânica foi evaporada e o óleo obtido purificado por CCS (1:1 hexano/acetato), conduzindo aos compostos **6**.

Rendimento: 46% (3,7 g, 14,56mmol)

Aspecto Físico: óleo amarelo

FM: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

MM: 254,12 g.mol<sup>-1</sup>

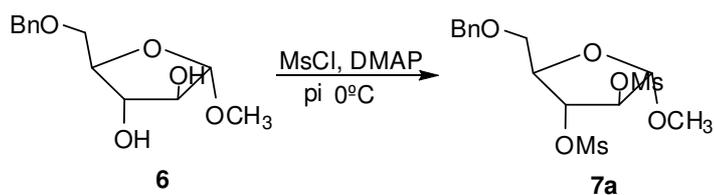
Rf: 0,21 (hexano/acetato 7:3)

IV (KBr)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>): 3405 (deformação axial O-H), 2920-2849 (deformação axial C-H) e 1448 (deformação angular C-H) e 1080 (estiramento C-O-C).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,28-7,33 (m, H aromático), 5,18 (s, H1), 4,59 (d, *J*=12 Hz, H6), 4,52 (d, *J*= 12 Hz, H6), 4,38 (t, *J*=3,5 Hz, H4), 3,72 (dd, *J*= 3,5 e 12 Hz, H5), 3,57-3,59 (m, H2 e H3) e 3,51 (s, O-CH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 55,02 (OCH<sub>3</sub>), 69,6-86,1 (C2, C3, C4, C5 e C6), 109,6 (C1) e 128-136,8 (C aromático).

**6.7 - Procedimento para obtenção do 2,3-di-metanossufonil-5-O-benzil- $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila 7a (VOGEL, 1984).**



Em um balão de fundo redondo contendo uma solução de 3,7 g (14,56 mmol) do composto **6** em 50 mL de diclorometano, adicionaram-se, sob banho de gelo, 4,7 mL (57,08 mmol) de piridina seguido de 3,74 mL (58,24 mmol) de cloreto de metanossulfonila. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente e após 24 horas por meio de CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: lâmpada UV, iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento), observou-se o término da reação. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e o óleo obtido purificado por CCS (20% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da porcentagem de acetato), conduzindo ao composto **7a**.

Rendimento: 40% (1,79 g, 4,36 mmol)

Aspecto Físico: óleo amarelo

FM: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

MM: 410,46 g.mol<sup>-1</sup>

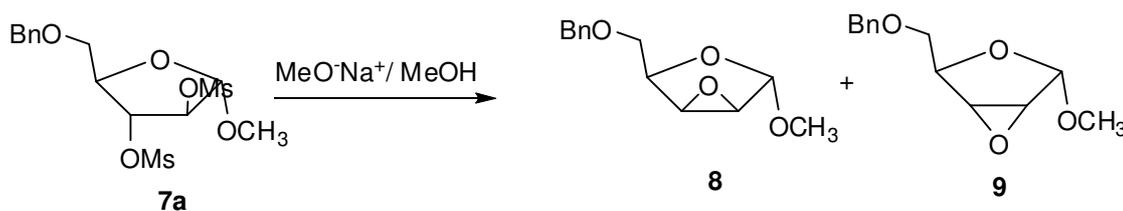
Rf: 0,81 (hexano/acetato de etila 1:1)

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2928-2853 (deformação axial C-H), 1466 (deformação angular C-H) e 1363-1184 (estiramento S=O).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,26-7,30 (m, H aromático), 5,11 (s, H1), 5,08 (s, H2 ou H3), 5,04 (s, H2 ou H3), 4,69 (d, *J*=12 Hz, H6), 4,65 (d, *J*=12 Hz, H6), 4,29 (dd, *J*=3,9 e 9,2 Hz, H5), 3,73 (t, *J*=3,9 Hz, H4), 3,40 (s, O-CH<sub>3</sub>), 3,04 (s, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 38,3 e 38,4 (SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 55,2 (O-CH<sub>3</sub>), 67,9-85,7 (C2, C3, C4, C5 e C6), 106,3 (C1), 128,0 – 137,7 (C aromático).

**6.8 - Procedimento para obtenção do 2,3-anidro-5-O-benzil- $\alpha$ -D-lixofuranosídeo de metila **8** e 2,3-anidro-5-O-benzil- $\alpha$ -D-ribofuranosídeo de metila **9** (COURI, 2007).**



Em um balão de fundo redondo contendo 12,35 mL de metanol adicionou-se, sob banho de gelo 0,902 g (39,21 mmol) de sódio metálico. Após a liberação de todo gás hidrogênio formado, adicionou-se, sob banho de gelo, a solução de metóxido de sódio previamente preparada em outro balão contendo 1,79 g (4,36 mmol) do composto **7a** previamente solubilizado em 30 mL de diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação magnética e após 24 horas por meio de CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: lâmpada UV, iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento), observou-se o término da reação. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e o óleo obtido purificado por CCS (15% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da porcentagem de acetato), conduzindo aos compostos **8** e **9**.

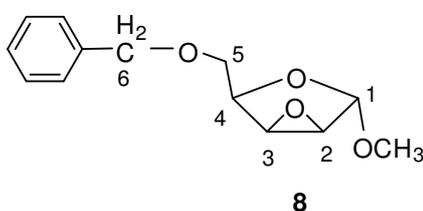
Rendimento: composto **8** 56% (0,576 g, 2,44 mmol) e composto **9** 43% (0,443 g, 1,87 mmol)

Aspecto Físico: óleo amarelo

FM: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

MM: 236,76 g.mol<sup>-1</sup>

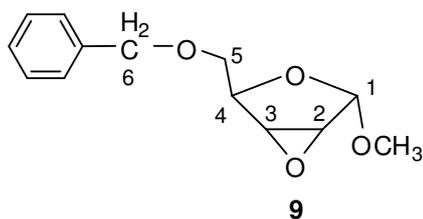
Rf: 0,83 e 0,66 (hexano/acetato 1:1), respectivamente.



IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2919-2845 (deformação axial C-H), 1457 (deformação angular C-H) e 1120-1064 (estiramento C-O-C).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,30-7,36 (m, H aromático), 4,96 (s, H1), 4,66 e 4,60 (d, *J*=12 Hz, H6), 4,22 (t, *J*=6,4 Hz, H4), 3,76 - 3,77 (m, H3), 3,66-3,68 (m, H2 e H5), 3,43 (s, O-CH<sub>3</sub>).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 54,5 (C2), 55,6 (O-CH<sub>3</sub>) 56,4 (C3), 68,7 (C5), 73,7 (C6), 75,2 (C4), 102,4 (C1), 127,9-138,0 (C aromático).

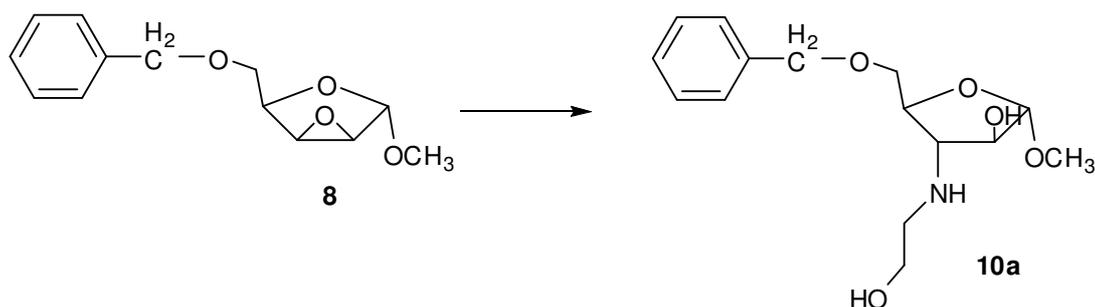


IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2937-2872 (deformação axial C-H), 1437 (deformação angular C-H) e 1287-1053 (estiramento C-O-C).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,29-7,38 (m, H aromático), 5,18 (s, H1), 4,52 e 4,59 (d,  $J=12$  Hz, H6), 4,39 (t,  $J=3,5$  Hz, H4), 3,76 (d,  $J=2,8$  Hz, H2), 3,70 (d,  $J=2,8$  Hz, H3) 3,58 (t,  $J=3,5$  Hz, H5), 3,52 (s, O-CH<sub>3</sub>).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 56,3 (C2), 56,9 (O-CH<sub>3</sub>) 57,1 (C3), 70,7 (C5), 73,6 (C6), 77,4 (C4), 103,0 (C1), 127,6-137,9 (C aromático).

### 6.9 – Procedimento para obtenção do 5-O-benzil-3-N[aminoetanol]- $\alpha$ -D-arabinofuranosídeo de metila 10a.



Em um balão de fundo redondo, solubilizou-se 0,200g (0,8 mmol) do epóxido **8** em 20 mL de etanol. A esta solução foi acrescentado 0,377g (1,2 mmol) de monoetanolamina, previamente solubilizada em 10 mL de etanol. A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo durante 24 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano/metanol; reveladores: iodo, solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20% v/v, seguido por aquecimento). Após o término da reação o etanol foi removido por destilação em evaporador rotatório, sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS (7% de metanol em diclorometano com aumento gradual na concentração de metanol) conduzindo ao aminoálcool **10a**.

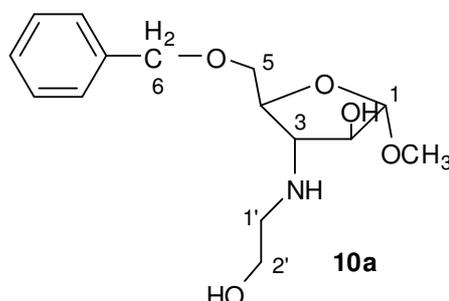
Rendimento: 21% (0,031 g, 0.01 mmol)

Aspecto Físico: óleo amarelo

FM: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>

MM: 297,35 g.mol<sup>-1</sup>

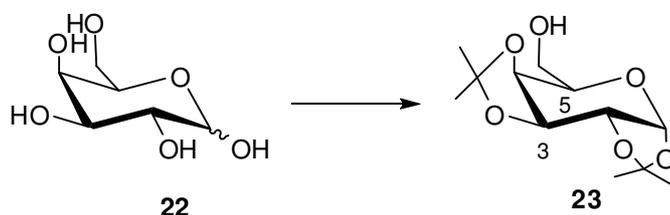
Rf: 0,15 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 9:1 + 1 gota NH<sub>4</sub>Cl)



RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 7,29-7,32 (m, H aromáticos), 4,86 (s, H1), 4,57 e 4,67 (d, *J*= 11,9 Hz, H6), 4,09-4,08 (m, H4), 3,97 (sl, H2), 3,72 (dd, *J*= 2,2 e 10,3 Hz, H5), 3,65-3,59 (m, H2'), 3,34 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,04-3,03 (m, H3), 3,02-2,69 (m, H1').

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 49,5 (C1'), 54,9 (OCH<sub>3</sub>), 60,9 (C2'), 66,5 (C3), 70,3 (C5), 74,0 (C6), 76,9 (C4), 84,3 (C2), 110,1 (C1) e 128,0-137,1 (C aromático).

#### 6.10 - Procedimento para obtenção do 1,2:3,4-*di*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosideo **23** (TAVEIRA *et al.*, 2007).



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 200 mL de acetona, 9,0 g (65,99 mmol) de cloreto de zinco e 9,0 g (50 mmol) de D-galactose. Em seguida adicionou-se, gota a gota, 0,5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. A mistura foi mantida sob agitação magnética e após 24 horas por meio de CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento) observou-se o término da reação. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e o óleo obtido purificado por CCS (20% de acetato de etila em hexano com aumento gradual da porcentagem de acetato), conduzindo ao composto **23**.

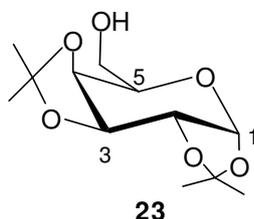
Rendimento: 58% (7,54 g, 28,99 mmol)

Aspecto Físico: óleo alaranjado.

FM: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>

MM: 260,28 g.mol<sup>-1</sup>

Rf: 0,69 (hexano/acetato 1:1)

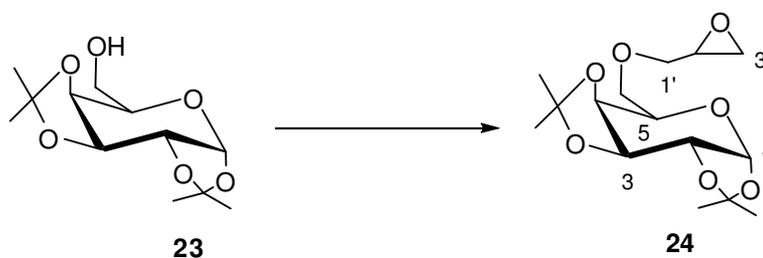


IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3483 (deformação axial OH), 2987-2936 (deformação axial C-H) e 1070 (estiramento C-O-C).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,55 (d,  $J$ = 5,1 Hz, H1), 4,61 (d,  $J$ = 2,3 Hz, H3), 4,24-4,58 (m, H2 e H4), 3,44-3,88 (m, H5 e H6), 1,51 e 1,43 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,35 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

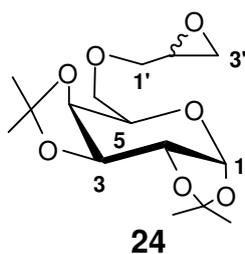
RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 24,4- 29,8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 62,3-77,6 (C2, C3, C4, C5 e C6), 96,4 (C1), 108,8 e 109,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 6.11 - Procedimento geral para obtenção do 6-O-[2',3'-epoxipropil]-1,2-3,4-di-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo (TEWARI *et al.*, 2004).



Em um balão de fundo redondo contendo 5,6 g (21,53 mmol) do composto **23** previamente solubilizado em 25 mL de tetraidrofurano (THF), foram adicionados, sob banho de gelo, 1,71 g (5,3 mmol) de brometo de tetrabutilamônio (TBAB) e 46,7 mL de solução de hidróxido de sódio 40% (18,69 g, 467,25 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética por 40 minutos e a 0°C. Logo após foram adicionados, gota a gota, 13,9 mL (177,23 mmol) de epícloridrina. Após 24 horas de reação por meio de CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento) observou-se o término da reação. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. À fase orgânica foi evaporada conduzindo ao composto pretendido.

**6-O-[(2*R,S*)-2,3-epoxipropil]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosideo 24**  
(TEWARI *et al.*, 2004).



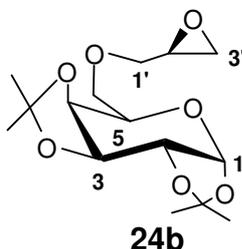
Rendimento: 94% (8,57 g, 27,08 mmol); Aspecto Físico: óleo amarelo;  $\alpha_d$ : - 49,8° ( $c$  = 0,45, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); FM: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>; MM: 316,35 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,69 (hexano/acetato 1:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2995-2938 (deformação axial C-H), 1383 (deformação angular C-H) e 1045 (estiramento C-O-C).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,51 (d,  $J$  = 3,7 Hz, H1), 4,58 (d,  $J$  = 5,7 Hz, H3), 4,24-4,28 (m, H2 e H4), 3,96 (sl, H5), 3,40-3,71 (m, H6, H1'), 3,14 (sl, H2'), 2,59-2,76 (sl, H3'), 1,52 e 1,42 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,31 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 24,6- 26,2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 44,5 e 50,9 (C2' e C3'), 59,3-72,3 (C2, C3, C4, C5, C6 e C1'), 96,5 (C1), 108,7 e 109,4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(2*S*)-2,3-epoxipropil]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosideo 24b**  
(KÖLL *et al.*, 1994).

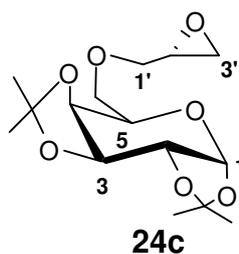


Rendimento: 87% (0,14 g, 0,45 mmol); Aspecto Físico: sólido branco;  $\alpha_d$ : - 60,4° ( $c$  = 1, MeOH); F.F: 91,3-93,7°C; FM: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>; MM: 316,35 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,69 (hexano/acetato 1:1).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,52 (d,  $J$  = 5,0 Hz, H1), 4,57 (dd,  $J$  = 2,2 e 7,9 Hz, H3), 4,29 (dd,  $J$  = 2,2 e 5,0 Hz, H2), 4,23 (d,  $J$  = 7,9 Hz, H4), 3,78-3,98 (m, H5), 3,58-3,76 (m, H6, H1'), 3,12-3,17 (m, H2'), 2,58-2,76 (m, H3'), 1,50 e 1,41 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,29 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 24,5-26,1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 44,4 (C3'), 50,8 (C2'), , 67,1 (C5), 70,4 (C3), 70,6 (C2), 70,7 (C6), 71,3 (C4), 72,3 (C1'), 96,4 (C1), 108,6 e 109,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(2R)-2,3-epoxipropil]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosideo 24c** (KÖLL *et al.*, 1994).



Rendimento: 91% (0,15 g, 0,46 mmol); Aspecto Físico: óleo amarelo;  $\alpha_D$ : + 59,9 ( $c = 1$ , MeOH); FM:  $C_{15}H_{24}O_7$ ; MM:  $316,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Rf: 0,69 (hexano/acetato 1:1) ;

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, H1), 4,57 (dd,  $J = 2,4$  e  $7,9$  Hz, H3), 4,28 (dd,  $J = 2,4$  e  $5,0$  Hz, H2), 4,23 (d,  $J = 7,9$  Hz, H4), 3,93-3,97 (m, H5), 3,44-3,76 (m, H6, H1'), 3,12-3,13 (m, H2'), 2,58-2,77 (t,  $J = 4,8$  Hz, H3'), 1,52 e 1,41 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,31 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

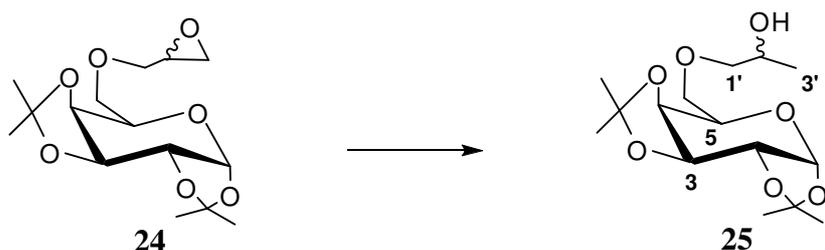
RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 24,5-26,1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 44,4 (C3'), 50,8 (C2'), , 66,8 (C5), 70,1 (C3), 70,6 (C2), 70,7 (C6), 71,2 (C4), 71,9 (C1'), 96,4 (C1), 108,6 e 109,3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

**6.12 - Procedimento para a recristalização do 6-O-[(2R,S)-2,3-epoxipropil]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosideo (KÖLL *et al.*, 1994).**

Em um erlemeyer contendo 5,0 g do composto **24**, foram adicionados 5mL de éter etílico. O erlemeyer foi aquecido em banho-maria até completa dissolução de todo o composto e posteriormente vedado com auxílio de um septo e colocado sob a bancada. Após um período em torno de 7 dias o sólido formado, foi filtrado e lavado com éter etílico. Este procedimento foi repetido por mais 5 vezes até se obter um sólido branco.

Realizou-se então a recristalização deste sólido branco com heptano nas mesmas condições anteriores por mais 3 vezes. Os cristais formados foram filtrados e lavados com heptano.

**6.13 - Procedimento para obtenção do 6-O-[(2R,S)-2'-hidroxipropil]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosideo 25.**



Em um balão de fundo redondo, contendo 0,316 g (1mmol) do composto **24**, previamente solubilizado em 10 mL de THF anidro, adicionou-se sob banho de gelo, 0,114 g (3 mmol) de hidreto de lítio alumínio (LiAlH<sub>4</sub>). Após 24 horas, por meio de CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; reveladores: iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento), observou-se o término da reação. Foi adicionado ao meio reacional acetato de etila para o consumo de todo o hidreto. O solvente foi removido por destilação, sob pressão reduzida, em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração com diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada conduzindo ao composto **25**.

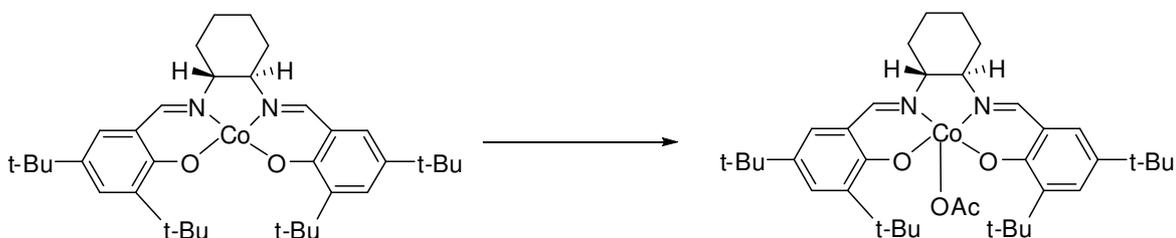
Rendimento: 99% (0,316 g, 0,99 mmol); Aspecto Físico: óleo amarelo; FM: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>; MM: 318,7 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9,7:0,3).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 5,44 (d, *J*= 5,1 Hz, H1), 4,53 (d, *J*= 7,3 Hz, H3), 4,23 - 4,18 (m, H2 e H4), 3,88-3,86 (m, H5 e H2'), 3,03 - 3,58 (m, H6, H1'), 1,43-1,24 (s, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,03 (d, *J*= 6,1 Hz, H3').

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 11,6 e 11,7 (C3'), 17,5-22,9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55,1- 70,4 (C2, C3, C4, C5, C6, C2' e C1'), 89,5 (C1), 101,8 e 102,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

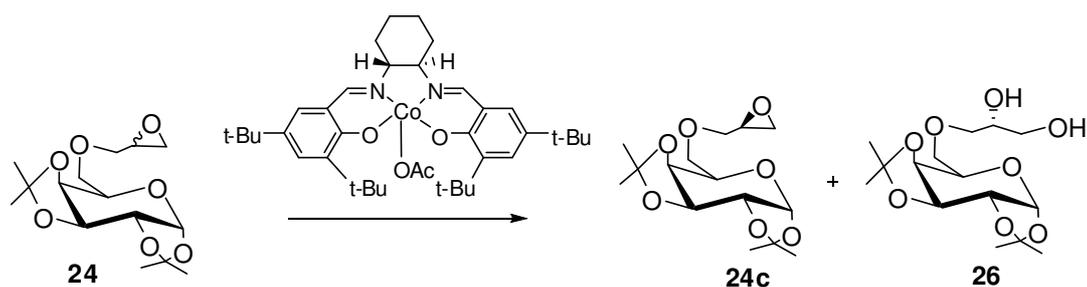
#### 6.14 - Procedimento geral para obtenção do 6-*O*-[(2*R,S*)-2',3'-di-hidroxiopropil]-1,2-3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo **26**.

##### 6.14.1 - Procedimento para a obtenção do catalisador *R,R*-Co(III)salen.

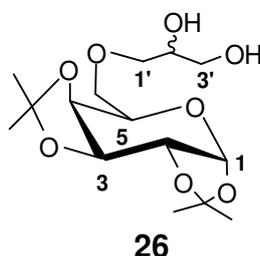


Em um balão de fundo redondo contendo 50 mg (0,083 mmol) de *R,R*-Co(II)(salen) previamente solubilizado em 3mL de diclorometano anidro, adicionou-se 19  $\mu$ L (0,329 mmol) de ácido acético glacial gerando uma solução marrom. Após 10 minutos de agitação a mistura foi concentrada por meio de destilação em evaporador rotatório acoplado à bomba de vácuo afim de gerar 54,8 mg do *R,R*-Co(III)(salen) como um sólido marrom, usado sem nenhuma purificação adicional.

### 6.14.2 - Procedimento para a resolução hidrolítica do composto 24.



Em um balão de fundo redondo contendo 54,8 mg (0,083 mmol) do  $R,R$ -Co(III)(salen) previamente solubilizado em 5 mL de THF anidro foi adicionado, sob banho de gelo, 1,19 g (3,76 mmol) do composto **24** previamente solubilizado em 10 mL de THF anidro, seguido da adição de 36  $\mu$ L (2 mmol) de água. A reação permaneceu sob agitação magnética e aproximadamente à 4 °C por 24 horas. O solvente foi removido por destilação, sob pressão reduzida, em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração com diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada e purificada por CCS (0,5% de metanol em diclorometano com aumento gradual da porcentagem de metanol), conduzindo aos compostos **24c** (75% de rendimento) e **26**.

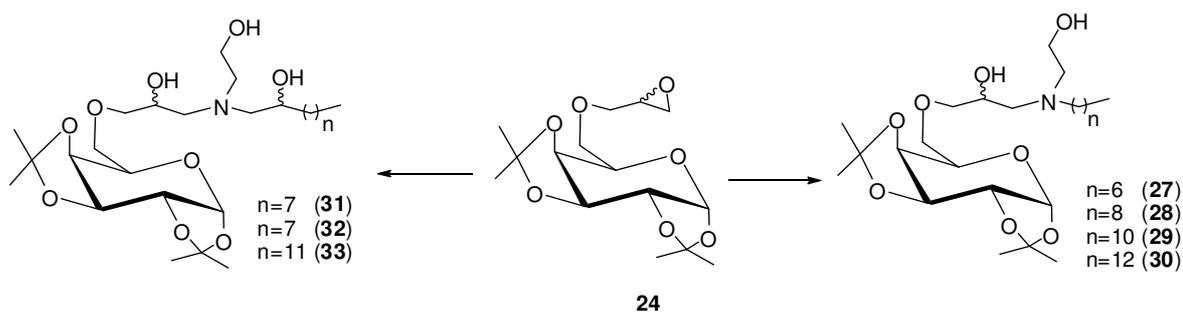


Rendimento: 25% (0,314 g, 0,94 mmol); Aspecto Físico: óleo amarelo; FM:  $C_{15}H_{26}O_8$ ; MM: 334,16  $g \cdot mol^{-1}$ ; Rf: 0,31 (hexano/acetato 1:1).

RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,51 (s, H1), 4,58 (s, H3), 4,30-4,21 (m H2 e H4), 4,11-3,95 (m, H5 e H6), 3,68-3,45 (m, H1', H2' e H3'), 1,52 e 1,43 (s,  $C(CH_3)_2$ ), 1,32 (s,  $C(CH_3)_2$ ).

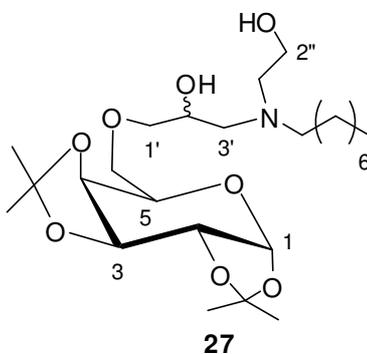
RMN de  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 24,6 – 26,1 ( $C(CH_3)_2$ ), 65,5-72,7 (C2, C3, C4, C5, C6, C1' C2' e C3'), 96,4 (C1), 108,9 e 109,6 ( $C(CH_3)_2$ ).

### 6.15 - Procedimento geral para obtenção dos aminoalcoóis 27-33.



Em um balão de fundo redondo contendo 1,0 mmol da mistura de diastereoisômeros **24**, previamente solubilizada em etanol, adicionou-se 0,01 mmol de brometo de tetrabutilamônio seguido de 1,2 mmol dos aminoalcoóis alquilados (**1a-d** e **2d-f**). A reação permaneceu, sob agitação magnética e a temperatura ambiente. Após 24 horas, por meio de CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1; reveladores: iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento), observou-se o término da reação. O solvente foi removido por destilação, sob pressão reduzida, em evaporador rotatório e o óleo obtido purificado por CCS (3% de metanol em diclorometano com aumento gradual da porcentagem de metanol), conduzindo aos compostos **27-33**.

#### 6-O-[(*R,S*)-2'-hidroxipropil-3'-*N*-octil-aminoetanol]-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo **27**.



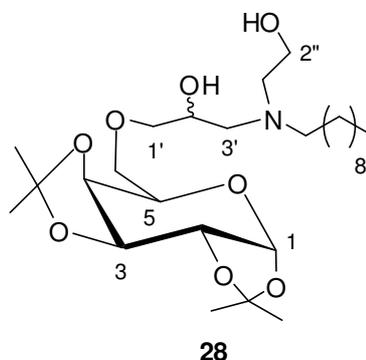
Rendimento: 51%; Aspecto físico: óleo amarelo; C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>8</sub>, MM= 489,64 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3426 (deformação axial O-H), 2938 – 2854 (deformação axial C-H), 1373 (deformação angular C-H) e 1186 (deformação axial C-O-C).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,52 (d, *J*= 5 Hz, H1), 4,60 (d, *J*= 6,8 Hz, H3), 4-22-4,31 (m, H2 e H4), 3,84-3,97 (m, H5 e H2'), 3,40-3,66 (m, H6, H1' e H2''), 2,89 (sl, OH), 2,49-2,67 (m, H3', H1'' e NCH<sub>2</sub>), 1,53, 1,43 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,32 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,25 (sl, CH<sub>2</sub> alifático), 0,87 (t, *J*= 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,2 ( $\text{CH}_3$  alifático), 22,7-31,9 ( $\text{CH}_2$  alifático e  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 55,6-59,7 ( $\text{C}3'$ ,  $\text{C}1''$  e  $\text{NCH}_2$ ), 66,8-74,2 ( $\text{C}2$ ,  $\text{C}3$ ,  $\text{C}4$ ,  $\text{C}5$ ,  $\text{C}6$ ,  $\text{C}1'$ ,  $\text{C}2'$  e  $\text{C}2''$ ), 96,5 ( $\text{C}1$ ), 108,8 e 109,5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ).

**6-O-[(*R,S*)-2'-hidroxipropil-3'-*N*-decil-aminoetanol]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 28.**



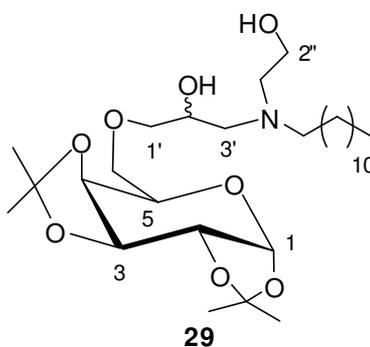
Rendimento: 61%; Aspecto físico: óleo amarelo; FM=  $\text{C}_{27}\text{H}_{51}\text{NO}_8$ ; MM=  $517,70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Rf: 0,68 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3356 (deformação axial O-H), 2911 – 2872 (deformação axial C-H), 1448 (deformação angular C-H) e 1051 (deformação axial C-O-C).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,52 (d,  $J= 4,8 \text{ Hz}$ , H1), 4,60 (d,  $J= 7,4 \text{ Hz}$ , H3), 4,23-4,30 (m, H2 e H4), 3,87-3,98 (m, H2' e H5), 3,40-3,65 (m, H6, H1' e H2''), 3,06 (sl, OH), 2,50-2,68 (m, H3', H1'' e  $\text{NCH}_2$ ), 1,52, 1,42 (s,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 1,31 (s,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 1,24 (sl,  $\text{CH}_2$  alifático), 0,86 (t,  $J= 5,9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$  alifático).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,2 ( $\text{CH}_3$  alifático), 22,8-32,0 ( $\text{CH}_2$  alifático e  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 55,6-59,7 ( $\text{C}3'$ ,  $\text{C}1''$  e  $\text{NCH}_2$ ), 66,8-74,1 ( $\text{C}2$ ,  $\text{C}3$ ,  $\text{C}4$ ,  $\text{C}5$ ,  $\text{C}6$ ,  $\text{C}1'$ ,  $\text{C}2'$  e  $\text{C}2''$ ), 96,5 ( $\text{C}1$ ), 108,8 e 109,5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ).

**6-O-[(*R,S*)-2'-hidroxipropil-3'-*N*-dodecil-aminoetanol]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 29.**



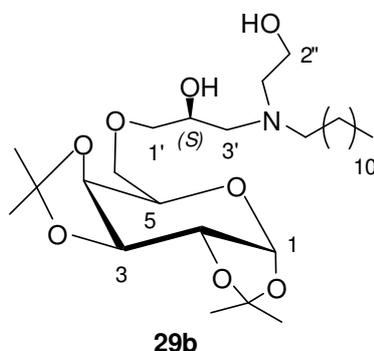
Rendimento: 61%; Aspecto físico: óleo amarelo; FM= C<sub>29</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>8</sub>; MM= 545,75 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,55 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3343 e 3356 (deformação axial O-H e N-H), 2930 – 2842 (deformação axial C-H), 1399 (deformação angular C-N) e 1263 (deformação angular C-H).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,52 (d, *J*= 4,8 Hz, H1), 4,60 (d, *J*= 7,5 Hz, H3), 4,24-4,29 (m, H2 e H4), 3,87-3,97 (m, H5 e H2'), 3,40-3,66 (m, H6, H1'' e H2''), 3,03 (sl, OH), 2,51-2,69 (m, H3', H1'' e NCH<sub>2</sub>), 1,52, 1,43 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,31 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,24 (sl, CH<sub>2</sub> alifático), 0,86 (t, *J*= 5,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub> alifático), 22,8-32,0 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55,6-59,6 (C<sub>3'</sub>, C<sub>1''</sub> e NCH<sub>2</sub>), 66,8-74,1 (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1'</sub>, C<sub>2'</sub> e C<sub>2''</sub>), 96,4 (C<sub>1</sub>), 108,8 e 109,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(S)-2'-hidroxipropil-3'-N-dodecil-aminoetanol]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 29b.**



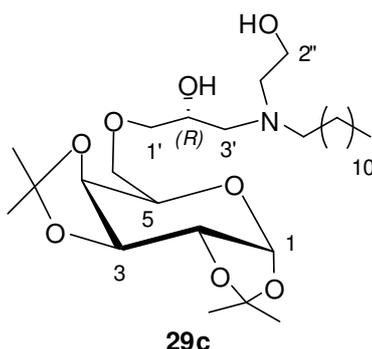
Rendimento: 69%; Aspecto físico: óleo amarelo; FM= C<sub>29</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>8</sub>; MM= 545,75 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,55 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3343 e 3356 (deformação axial O-H e N-H), 2930 – 2842 (deformação axial C-H), 1399 (deformação angular C-N) e 1263 (deformação angular C-H).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,54 (d, *J*= 4,8 Hz, H1), 4,61 (d, *J*= 6,2 Hz, H3), 4,22-4,31 (m, H2 e H4), 3,89-3,97 (m, H5 e H2'), 3,57-3,74 (m, H6, H1'' e H2''), 3,47 (sl, OH), 2,53-2,71 (m, H3', H1'' e NCH<sub>2</sub>), 1,53, 1,44 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,32 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,25 (sl, CH<sub>2</sub> alifático), 0,87 (t, *J*= 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,3 (CH<sub>3</sub> alifático), 22,8-32,1 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55,6-59,5 (C<sub>3'</sub>, C<sub>1''</sub> e NCH<sub>2</sub>), 67,1-74,1 (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1'</sub>, C<sub>2'</sub> e C<sub>2''</sub>), 96,5 (C<sub>1</sub>), 108,8 e 109,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(R)-2'-hidroxipropil-3'-N-dodecil-aminoetanol]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 29c.**



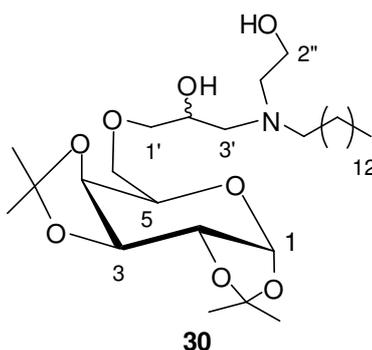
Rendimento: 74%; Aspecto físico: óleo amarelo; FM= C<sub>29</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>8</sub>; MM= 545,75 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,55 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3343 e 3356 (deformação axial O-H e N-H), 2930 – 2842 (deformação axial C-H), 1399 (deformação angular C-N) e 1263 (deformação angular C-H).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,54 (d, J= 4,3 Hz, H1), 4,62 (d, J= 5,9 Hz, H3), 4,23-4,32 (m, H2 e H4), 3,98 (sl, H5 e H2'), 3,53-3,71 (m, H6, H3', H1'' e H2''), 2,74-2,96 (m, H1'' e NCH<sub>2</sub>), 1,54, 1,45 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,33 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,24-1,25 (m, CH<sub>2</sub> alifático), 0,88 (t, J= 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub> alifático), 19,9-32,0 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55,7-59,1 (C3', C1'' e NCH<sub>2</sub>), 66,9-73,6 (C2, C3, C4, C5, C6, C1', C2' e C2''), 96,5 (C1), 108,8 e 109,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(R,S)-2'-hidroxipropil-3'-N-tetradecil-aminoetanol]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 30.**



Rendimento: 56%; Aspecto físico: óleo amarelo; FM= C<sub>31</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>8</sub>; MM= 573,80 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9,5:0,5).

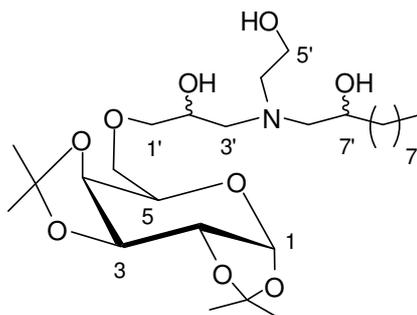
IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3343 (deformação axial O-H), 2930 – 2823 (deformação axial C-H), 1380 (deformação angular C-H) e 1080 (deformação axial C-O-C).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,53 (d, J=4,2 Hz, H1), 4,61 (d, J= 7,3 Hz, H3), 4,24-4,32 (m, H2 e H4), 3,94-3,97 (m, H5 e H2'), 3,46-3,65 (m, H6, H1' e H2''), 3,23 (sl,

H3'), 2,61-2,74 (m, H1'' e NCH<sub>2</sub>), 1,53, 1,43 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,33 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,24 (s, CH<sub>2</sub> alifático), 0,87 (t, *J*= 6,15 Hz, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub> alifático), 22,8-32,0 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55,6- 59,4 (C3', C1'' e NCH<sub>2</sub>), 66,8- 74,0 (C2, C3, C4, C5, C6, C1', C2' e C2''), 96,5 (C1), 108,8 e 109,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(*R,S*)-2'-hidroxipropil-3'-*N*-2''-hidroxi-decilamino)-*N*-etanol]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosídeo 31.**



**31**

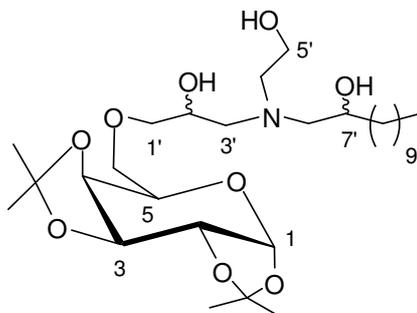
Rendimento: 58%; Aspecto físico: óleo amarelo; FM= C<sub>27</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>9</sub>; MM= 533,70 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,73 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3445 (deformação axial O-H), 2938 – 2835 (deformação axial C-H) e 1251 (deformação angular C-H).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 5,52 (d, *J*= 4,8 Hz, H1), 4,59 (d, *J*= 5,9 Hz, H3), 4,22-4,30 (m, H2 e H4), 3,95-3,96 (m, H5, H2' e H7'), 3,45-3,78 (m, H6, H1', H5', H3', H4'), 2,39-2,78 (m, H6''), 1,52 e 1,42 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,31 (sl, CH<sub>2</sub> alifático), 1,24 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,85 (t, *J*= 5,7 Hz, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub> alifático), 22,7-35,0 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 44,5- 59,5 (C3', C4' e C6'), 60,1-73,9 (C2, C3, C4, C5, C6, C1', C2', C5' e C7'), 96,5 (C1), 108,7 e 109,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(*R,S*)-2'-hidroxipropil-3'-*N*-2''-hidroxi-dodecilamino)-*N*-etanol]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno-α-D-galactopiranosídeo 32.**



**32**

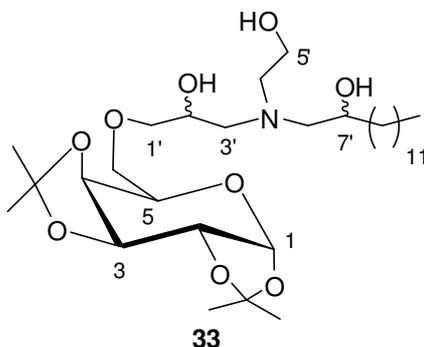
Rendimento: 51%; Aspecto físico: óleo amarelo; FM: C<sub>29</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>9</sub>; MM= 561,75 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,77 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3360 (deformação axial O-H), 2938 – 2854 (deformação axial C-H), 1383 (deformação angular C-H) e 1082 (deformação axial C-O-C).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,52 (d, *J*= 3,8 Hz, H1), 4,60 (d, *J*= 7,9 Hz, H3), 4,31 (sl, H2), 4,22 (d, *J*= 7,9 Hz, H4), 3,96 (sl, H5, H2' e H7'), 3,47-3,66 (m, H6, H1', H5' e H3'), 2,45-2,80 (m, H4' e H6'), 1,53 e 1,43 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,32 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,24 (sl, CH<sub>2</sub> alifático), 0,86 (t, *J*= 6,8 Hz, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub> alifático), 22,7-35,0 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 57,6-59,7 (C3', C4' e C6'), 60,1-73,8 (C2, C3, C4, C5, C6, C1', C2', C5' e C7'), 96,3 (C1), 108,7 e 109,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(*R,S*)-2'-hidroxipropil-3'-*N*-2''-hidroxi-tetradecilamino)-*N*-etanol]-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 33.**



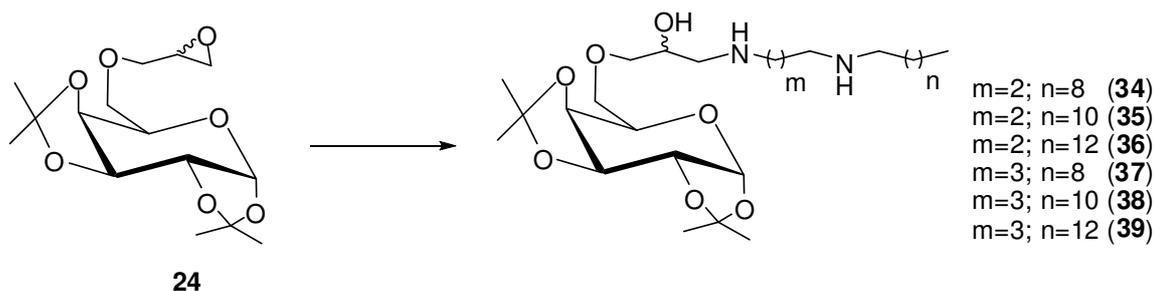
Rendimento: 68%; Aspecto físico: óleo amarelo; FM: C<sub>31</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>9</sub>; MM= 589,80 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,79 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3407 (deformação axial O-H), 2919 – 2863 (deformação axial C-H), 1279 (deformação angular C-H) e 1064 (deformação axial C-O-C).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,54 (d, *J*= 3,5 Hz, H1), 4,61 (dd, *J*= 2,2 e 7,9 Hz, H3), 4,32 (dd, *J*= 2,2 e 4,8 Hz, H2), 4,25 (d, *J*= 7,9 Hz, H4), 3,95-3,97 (m, H5, H2' e H7'), 3,45-3,67 (m, H6, H1', H5' e H3'), 2,38-2,74 (m, H4' e H6'), 1,54 e 1,44 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,33 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,25 (sl, CH<sub>2</sub> alifático), 0,87 (t, *J*= 6,4 Hz, CH<sub>3</sub> alifático).

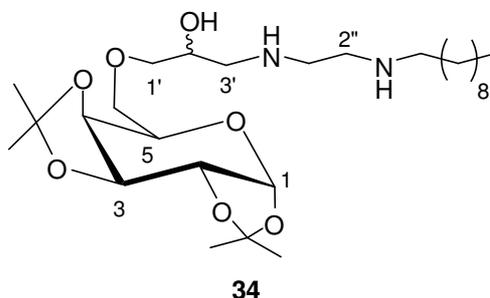
RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub> alifático), 22,8-35,0 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 57,6-59,5 (C3', C4' e C6'), 60,0-73,8 (C2, C3, C4, C5, C6, C1', C2', C5' e C7'), 96,4 (C1), 108,8 e 109,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## 6.16 - Procedimento geral para obtenção dos aminoalcoóis 34-39



Em um balão de fundo redondo contendo 1,0 mmol da mistura de diastereoisômeros **24** previamente solubilizada em etanol, adicionou-se, sob agitação magnética, 0,09 mmol de cloreto de amônio seguido de 1,2 mmol da diamina alquilada (**21a-f**). A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo. Após 24 horas por meio de CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1; reveladores: iodo e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% v/v, seguido por aquecimento), observou-se o término da reação. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o resíduo obtido purificado por CCS (4% de metanol em diclorometano com aumento gradual da porcentagem de acetato), conduzindo aos compostos **34-39**.

### 6-O-[(*R,S*)-2'-hidroxipropil-3'-*N*-decil-1'',2''-etilenodiamina]-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo **34**.



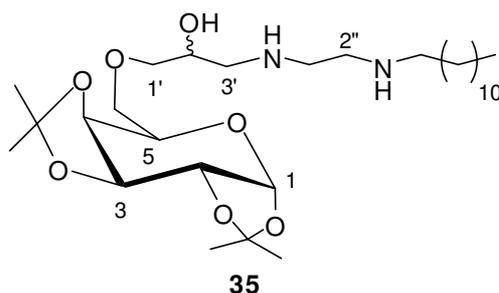
Rendimento: 59%; Aspecto físico: óleo marron; FM= C<sub>27</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>; MM= 516,71 g.mol<sup>-1</sup>; R<sub>f</sub>: 0,41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3417 (deformação axial O-H), 2938-2845 (deformação axial C-H) e 1261 (deformação angular C-H)

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,51 (d,  $J=4,8$  Hz, H1), 4,57 (d,  $J=7,7$  Hz, H3), 4,21-4,28 (m, H2 e H4), 3,78-3,95 (m, H5 e H2'), 3,43-3,63 (m, H6, H1' e H3'), 2,47-2,68 (m, H1'', H2'' e NCH<sub>2</sub>), 1,51-1,42 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,30-1,23 (m, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>alifático), 0,88 (t,  $J=6,8$  Hz, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,1 (CH<sub>3</sub> alifático), 22,7 – 31,9 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47,6- 56,3 (C3', C1'',C2'' e NCH<sub>2</sub>), 62,3-73,8 (C2, C3, C4, C5, C6, C1', C2'), 96,4 (C1), 108,8 e 109,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(R,S)-2'-hidroxipropil-3'-N-dodecil-1'',2''-etilenodiamina]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 35.**



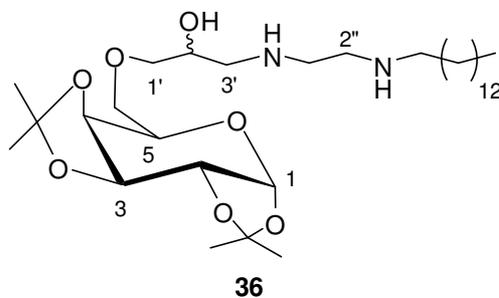
Rendimento: 49%; Aspecto físico: óleo amarelo; FM=  $C_{29}H_{56}N_2O_7$ ; MM= 544,71 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3407 (deformação axial O-H), 2919-2845 (deformação axial C-H), 1372 - 1222 (deformação angular C-H) e 1064 (deformação axial C-O-C).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,43- 5,36 (m, H1, NH e OH), 4,51 (d,  $J= 6,1$  Hz, H3), 4,22-4,14 (m, H2 e H4), 3,87 (sl, H5 e H2'), 3,55-3,39 (m, H6, H3' e H1'), 2,97-2,47 (m, H1'', H2'' e NCH<sub>2</sub>), 1,44-1,16 (m, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub> alifático), 0,78 (sl, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,1 (CH<sub>3</sub> alifático), 22,6-31,8 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 46,7- 58,9 (C3', C1'',C2'' e NCH<sub>2</sub>), 66,8-73,7 (C2, C3, C4, C5, C6, C1', C2'), 96,2 (C1), 108,5 e 109,2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(R,S)-2'-hidroxipropil-3'-N-tetradecil-1'',2''-etilenodiamina]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 36.**



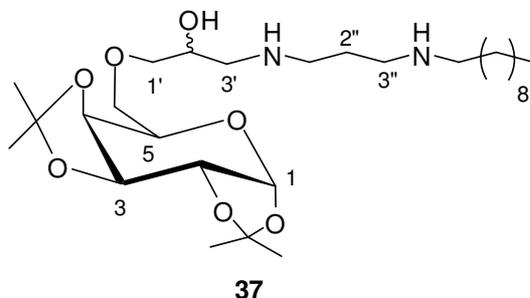
Rendimento: 52%; Aspecto físico: óleo marrom; FM=  $C_{31}H_{60}N_2O_7$ ; MM= 572,82 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,66 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3435 (deformação axial O-H), 2919-2845 (deformação axial C-H) e 1251 (deformação angular C-H)

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,51 (d,  $J= 4,8$  Hz, H1), 4,59 (d,  $J=8,1$  Hz, H3), 4,22-4,30 (m, H2 e H4), 3,79-3,96 (m, H5 e H2'), 3,43-3,65 (m, H6 e H1'), 2,77-2,47 (m, H3', H1'', H2'', e NCH<sub>2</sub>), 1,52-1,23 (m, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> alifático), 0,86 (t,  $J= 5,9$  Hz, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,2 ( $\text{CH}_3$  alifático), 22,8-32,1 ( $\text{CH}_2$  alifático e  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 47,7-57,6 ( $\text{C}3'$ ,  $\text{C}1''$ ,  $\text{C}2''$  e  $\text{NCH}_2$ ), 66,8 – 71,3 ( $\text{C}2$ ,  $\text{C}3$ ,  $\text{C}4$ ,  $\text{C}5$ ,  $\text{C}6$ ,  $\text{C}1'$ ,  $\text{C}2'$ ), 96,5 ( $\text{C}1$ ), 108,7 e 109,5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ).

**6-O-[(*R,S*)-2'-hidroxipropil-3'-*N*-decil-1'',3''-propanodiamina]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 37.**



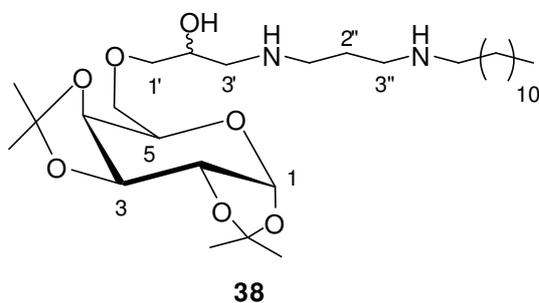
Rendimento: 45%; Aspecto físico: óleo marrom; FM=  $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_7$ ; MM= 530,74  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Rf: 0,59 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3498 (deformação axial O-H), 2929-2854 (deformação axial C-H) e 1261 (deformação angular C-H).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,50 (d,  $J= 4,8$  Hz, H1), 4,58 (d,  $J= 7,3$  Hz, H3), 4,27-4,30 (m, H2 e H4), 3,93 (sl, H5 e H2'), 3,48-3,63 (m, H6, H3' e H1'), 2,72 (sl, H1'', H3'' e  $\text{NCH}_2$ ), 1,50 e 1,41 (s,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 1,29 (s,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 1,22-1,25 (m, H2'' e  $\text{CH}_2$  alifático), 0,84 (t,  $J= 5,5$  Hz,  $\text{CH}_3$  alifático).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,2 ( $\text{CH}_3$  alifático), 22,0-32,0 ( $\text{CH}_2$  alifático e  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 48,4-57,4 ( $\text{C}3'$ ,  $\text{C}1''$ ,  $\text{C}3''$  e  $\text{NCH}_2$ ), 67,0 – 73,9 ( $\text{C}2$ ,  $\text{C}3$ ,  $\text{C}4$ ,  $\text{C}5$ ,  $\text{C}6$ ,  $\text{C}1'$ ,  $\text{C}2'$ ), 96,5 ( $\text{C}1$ ), 108,8 e 109,5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ).

**6-O-[(*R,S*)-2'-hidroxipropil-3'-*N*-dodecil-1'',3''-propanodiamina]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 38.**



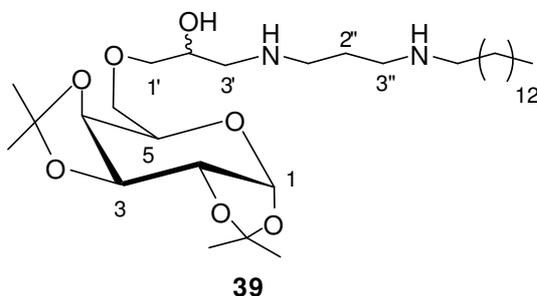
Rendimento: 44%; Aspecto físico: óleo marrom; FM= C<sub>30</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>; MM= 558,79 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3463 (deformação axial O-H), 2976-2901 (deformação axial C-H)

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,52 (m, H1), 4,59 (m, H3), 4,25-4,33 (m, H2 e H4), 3,97 (sl, H5 e H2'), 3,46-3,66 (m, H6, H3', H1', H1'' e H3''), 2,84 (sl, NCH<sub>2</sub>), 1,53 e 1,44 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,32 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,25 (sl, H2'' e CH<sub>2</sub> alifático), 0,87 (sl, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub> alifático), 22,1-32,1 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48,3-56,8 (C3', C1'', C3'' e NCH<sub>2</sub>), 66,8-74,2 (C2, C3, C4, C5, C6, C1', C2'), 96,5 (C1), 108,8 e 109,9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-O-[(R,S)-2'-hidroxipropil-3'-N-tetradecil-1'',3''-propanodiamina]-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo 39.**



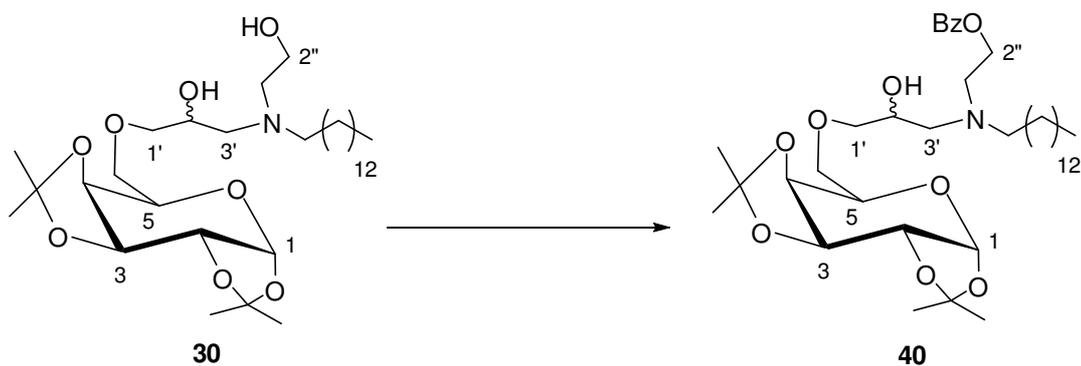
Rendimento: 53%; Aspecto físico: óleo marrom; FM= C<sub>32</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>; MM= 586,84 g.mol<sup>-1</sup>; Rf: 0,71 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3463 (deformação axial O-H), 2910 (deformação axial C-H) e 1277 (deformação angular C-H).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5,42 (d, J= 5,1 Hz, H1), 4,51 (d, J= 7,3 Hz, H3), 4,20-4,21 (m, H2), 4,13 (t, J= 7,3 Hz, H4), 3,86-3,87 (m, H5 e H2'), 3,42-3,57 (m, H6, H1' e H3'), 2,59-2,87 (m, H1'', H3'' e NCH<sub>2</sub>), 1,33-1,44 (m, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,22 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,15 (sl, H2'' e CH<sub>2</sub> alifático), 0,77 (t, J=5,46 Hz, CH<sub>3</sub> alifático).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,0 (CH<sub>3</sub> alifático), 22,1-31,8 (CH<sub>2</sub> alifático e C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48,0-57,1 (C3', C1'', C3'' e NCH<sub>2</sub>), 66,7 – 74,0 (C2, C3, C4, C5, C6, C1', C2'), 96,2 (C1), 108,5 e 109,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6.17 – Procedimento para a obtenção do 6-O-[(*R,S*)-2'-hidroxipropil-3'-*N*-tetradecilamino-2'']-etanobenzoil]-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- $\alpha$ -D-galactopiranosídeo **40**.**



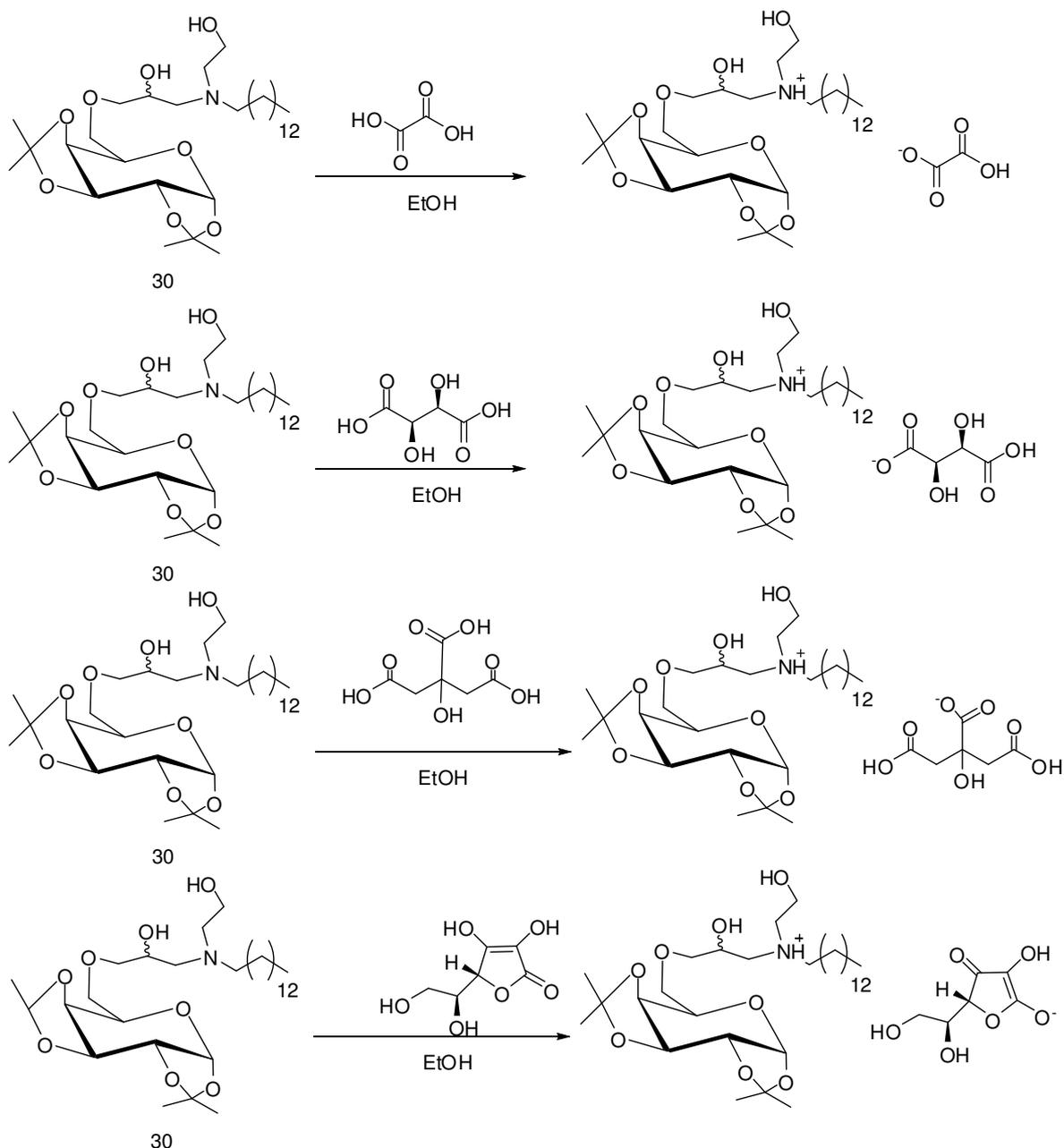
Em um balão de fundo redondo contendo 0,245 g (0,43 mmol) da mistura de diastereoisômeros **30**, previamente solubilizada em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro foi adicionado, sob banho de gelo, 0,395 g (5 mmol) de piridina anidra, seguido de 0,176 g (1,25 mmol) de cloreto de benzoíla. Após 24 horas, por meio CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5; reveladores: UV, iodo e solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20% v/v, seguido por aquecimento) observou-se o consumo de todo o material de partida. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o resíduo obtido extraído com diclorometano e solução de HCl 4M, sendo a fase orgânica evaporada e o resíduo obtido purificado por CCS (2% de metanol em diclorometano com aumento gradual da porcentagem de metanol), conduzindo ao composto **40**.

Rendimento: 54%; Aspecto físico: óleo amarelo; FM:  $\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{NO}_9$ ; MM= 677,45  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;  $\alpha_D = -23,44^\circ$  ( $c = 0,21$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Rf: 0,80 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9,5:0,5 + 1 gota de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,40-8,01 (m, H aromático), 5,54 (d,  $J = 4,8$  Hz, H1), 4,60 (d,  $J = 7,9$  Hz, H3), 4,43 (t,  $J = 5,0$  Hz, H2''), 4,29-4,30 (m, H2), 4,25 (d,  $J = 7,9$  Hz, H4), 3,91-3,98 (m, H5 e H2'), 3,54-3,69 (m, H6 e H1'), 2,62-3,04 (m, H3', H1'' e  $\text{NCH}_2$ ), 1,52, 1,43 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,31 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,21 (s,  $\text{CH}_2$  alifático), 0,87 (t,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$  alifático).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 14,2 ( $\text{CH}_3$  alifático), 22,8 – 32,0 ( $\text{CH}_2$  alifático e  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 52,9-57,9 ( $\text{C}3'$ ,  $\text{C}1''$  e  $\text{NCH}_2$ ), 62,5-74,0 ( $\text{C}2$ ,  $\text{C}3$ ,  $\text{C}4$ ,  $\text{C}5$ ,  $\text{C}6$ ,  $\text{C}1'$ ,  $\text{C}2'$  e  $\text{C}2''$ ), 96,5 ( $\text{C}1$ ), 108,7 e 109,4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 128,5-133,2 (C aromático) e 166,6 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

## 6.18 – Procedimento para tentativa de formação do sal derivado do aminoálcool 30.



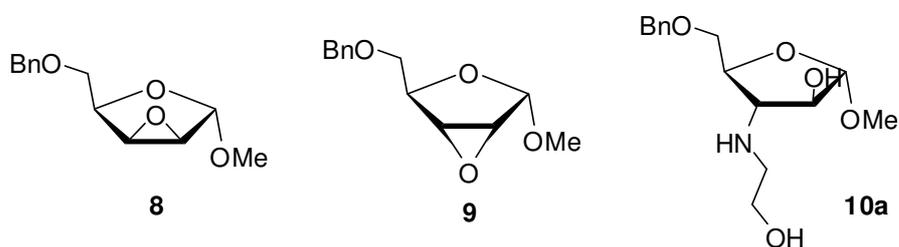
Em quatro tubos de ensaio adicionaram-se 50 mg (0,08 mmol) do composto **30**, seguido da adição, gota à gota, de etanol 95% até completa solubilização dos mesmos. Em outros quatro tubos de ensaio foram adicionados os ácidos orgânicos: oxálico, tartárico, cítrico e ascórbico, sendo os mesmos também solubilizados utilizando-se a menor quantidade de etanol 95%. Por conseguinte, a solução contendo os ácidos orgânicos foi adicionada, gota à gota, nas soluções contendo o composto **30**. Os tubos de ensaio foram tampados com algodão e deixados por 48 h à temperatura ambiente.

## 7. CONCLUSÕES

A metodologia proposta inicialmente para a obtenção dos aminoalcoóis não foi eficaz, uma vez que várias tentativas de síntese não conduziram aos produtos almejados. Diante disso, foi necessária a alteração da proposta inicial de trabalho.

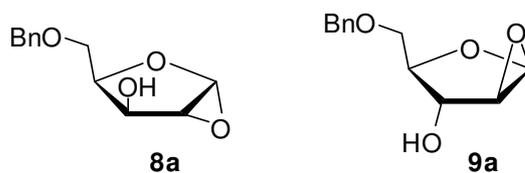
Assim, neste trabalho, foram propostas três diferentes rotas de síntese visando à preparação de aminoalcoóis acoplados à carboidratos. Entretanto, as duas primeiras rotas foram interrompidas, uma vez que não conduziram aos produtos almejados.

Na primeira rota que visava o acoplamento de aminoalcoóis lipofílicos a D-arabinose, foram obtidos os intermediários-chave **8** e **9** (**Figura 7.1**), sendo estes compostos inéditos. Foram realizadas várias tentativas de obtenção dos produtos almejados, por meio da abertura do epóxido **8** e **9** com aminoalcoóis de cadeia longa, porém nenhuma delas levou a formação do produto desejado. Quando se utilizou o aminoalcoól monoetanolamina como substrato para a reação de abertura do epóxido **8** obteve-se facilmente o produto inédito desejado **10a** (**Figura 7.1**), sugerindo que esta reação seja influenciada por fatores estéereos.



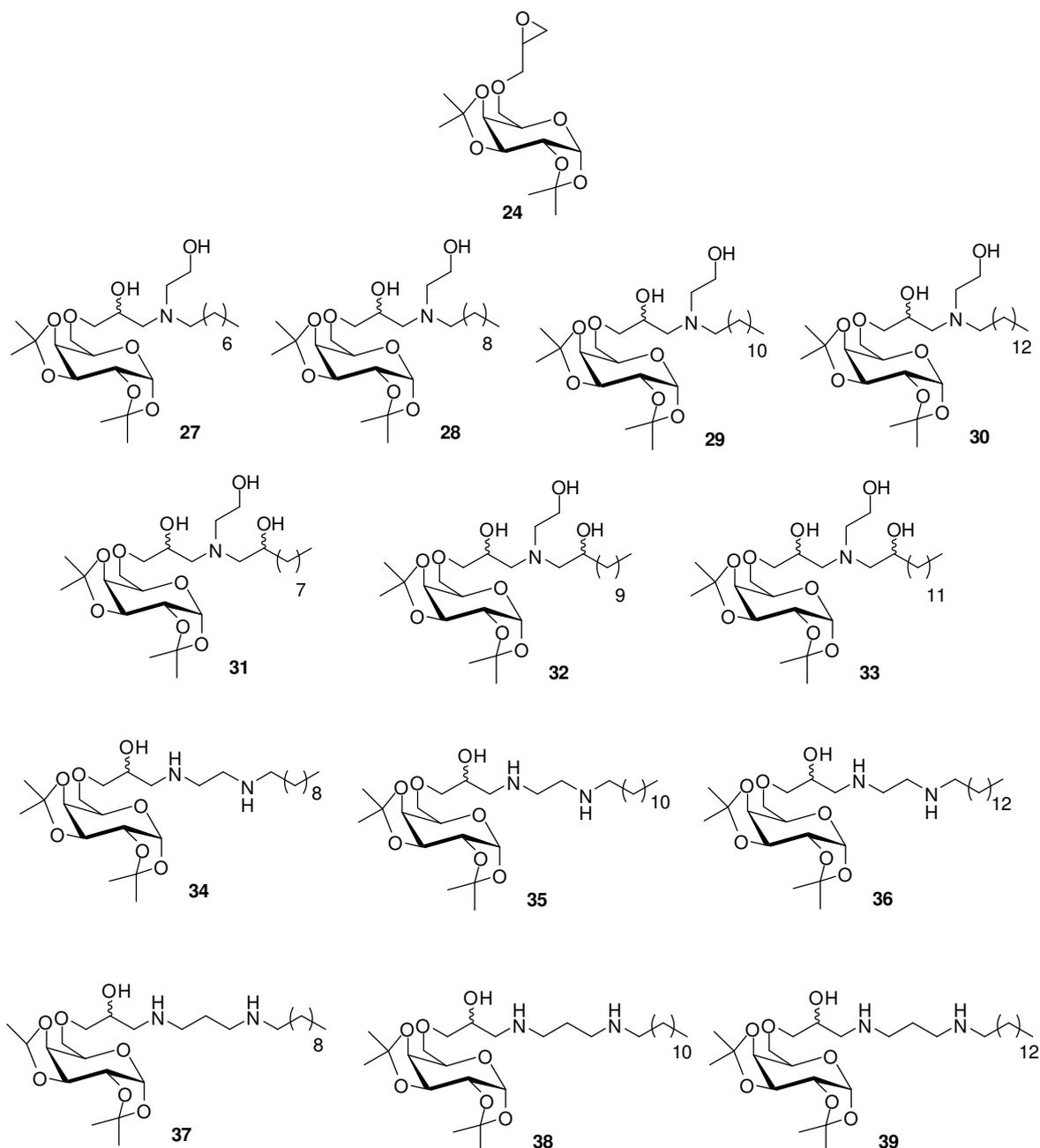
**Figura 7.1:** Epóxidos e aminoalcoól inéditos obtidos na primeira de rota de síntese planejados neste trabalho.

Na segunda rota de síntese, estudou-se a possibilidade de obtenção dos epóxidos **8a** e **9a** (**Figura 7.2**, p.12), a partir dos intermediários **8** e **9** por reação de *transepoxidação*. Estes novos epóxidos, por serem mais reativos, poderiam ser utilizados para a obtenção dos aminoalcoóis almejados. Foram utilizadas três metodologias diferentes, mas em nenhuma delas foi observada a formação de produtos que pudessem ser isolados e caracterizados.



**Figura 7.2:** Epóxidos planejados neste trabalho.

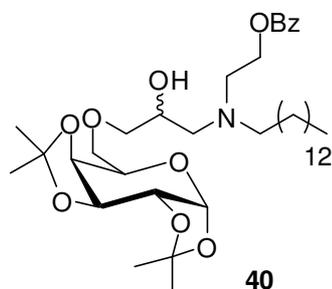
A terceira rota de síntese utilizada neste trabalho envolveu a reação de abertura do intermediário epóxido **24** (**Figura 7.3**), derivado da D-galactose, com diaminas e aminoalcoóis de cadeia longa, obtendo-se treze produtos inéditos (**Figura 7.3**). Foram utilizados seis diaminas e sete aminoalcoóis lipofílicos previamente sintetizados neste trabalho, por meio de reações de *N*- e *O*-alquilação.



**Figura 7.3:** Intermediário epóxido **24**, derivado da D-galactose, e aminoalcoóis obtidos neste trabalho.

Esta rota de síntese mostrou-se laboriosa no que concerne a separação dos isômeros formados, a começar pelo intermediário epóxido **24** que foi obtido com mistura de diastereoisômeros. Foram feitas tentativas de separação desta mistura de isômeros por método cromatográfico convencional (CCS), recristalização e resolução cinética hidrolítica, mas em nenhuma delas obteve-se êxito. Assim, todas as reações de abertura do epóxido **24** foram realizadas partindo-se da mistura diastereoisomérica, conseqüentemente, todos os produtos finais foram obtidos também como uma mistura de isômeros. Com o objetivo de se separar as misturas dos dois isômeros formados, para

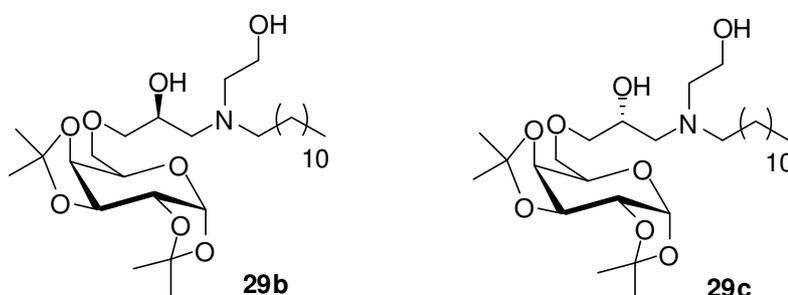
cada produto final, foram feitas tentativas de separação dos isômeros, a saber: por CCS, tentativa de formação de diferentes sais de um ou ambos os isômeros que pudessem ser separados por recristalização e benzoilação da porção aminoálcool da mistura **30** (**Figura 7.4**) com o intuito de se obter produtos benzoilados com diferentes fatores de retenção. Infelizmente, nenhum destes métodos levou a separação dos isômeros.



**Figura 7.4:** Aminoálcool benzoilado inédito obtido neste trabalho.

Foram realizados testes de avaliação antibacteriana e antituberculose para os produtos finais **27-39**. Os compostos **29 e 30** mostraram-se bastante ativos contra a bactéria *Staphylococcus epidermidis* com um valor de CIM de 2 µg/mL. Para os testes antituberculose os aminoalcoóis **29,30, 37 e 38** foram os mais ativos com um valor de CIM de 12,5 µg/mL cada. Os resultados dos testes biológicos sugerem que a lipofilicidade apresenta um papel fundamental na atividade para a classe de compostos **27-30**. Já para a classe de compostos **34-39** o tipo de amina acoplada a D-galactose apresentou um papel fundamental na atividade destes compostos.

Para investigar a ação antibacteriana e antituberculose de cada um dos isômeros separadamente o aminoálcool **29** (**Figura 7.5**) foi preparado novamente a partir da (*R*)-epicloridrina e da (*S*)-epicloridrina. Nosso objetivo é averiguar se apenas um ou ambos os isômeros são responsáveis pela atividade. Os dois isômeros já foram submetidos e estamos aguardando os resultados.



**Figura 7.5:** Isômeros inéditos obtidos neste trabalho.

Estão sendo realizados os ensaios de atividade imunossupressora, esquistossomicida e antitumoral, para os compostos **27-39**.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D.R.; **Chemical Reviews**, 1996, *96*, 835-875.

Akoh, C. C.; **Journal of American Oil Chemistry Society**, 1992, *69*, 257.

Almeida, M.V.; Le Hyaric, M.; Amarante, G.W.; Lourenço, M.C.S.; Brandão, M.L.L.; **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2007, *42*, 1076-1083.

Almeida, C.G.; Síntese de aminoalcoóis e aminas derivadas do furano e tiofeno com potencial ação imunossupressora e antimicrobiana, **Dissertação de Mestrado**, UFJF, Juiz de Fora, 2010.

Bensra, G. S.; Khoo, K.H.; McNeil, M. R.; Dell, A.; Morris, H. R.; Brenan, P.; **Journal of Biochemistry**, 1995, *34*, 4257.

Bardócz, S.; **Trends in Food Science and Technology**, 1995, *6*, 341-346.

Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers P.; **Organic Chemistry**, 2009, Oxford University Press, New York, Chapter 30, 782.

Collins, P. M.; Ferrier, R.J. **Monosaccharides. Their Chemistry and Their Roles in Natural Products**. New York: John Wiley & Sons Inc., 1995

Cardoso, S.H.; Síntese de derivados do 2-mercaptobenzotiazol, do 2-mercaptobenzoimidazol, da isoniazida e da etionamida, candidatos a novos agentes antimicrobianos, **Dissertação de Doutorado**, UFJF, 2008.

Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; **Journal of the American Chemical Society**, 1987, *109*, 551-553.

Corrêa, T.A; Síntese de aminoalcoóis derivados de carboidratos, potenciais agentes antituberculose, **Dissertação de Mestrado**, UFJF, Juiz de Fora, 2009.

Corrêa, T. A.; Reis, E. F. C; Alves, L. L.; Alves, C. C. S.; Castro, S. B. R.; Dias, A. T.; Taveira, A. F.; Le Hyaric, M.; Couri, M .R. C.; Ferreira, A. P.; Almeida, M. V.; **Chemical Biology & Drug Design**, 2010, *76*, 451-456.

Costa, C.F.; Síntese de diaminas e aminoalcoóis, potenciais agentes Leishmanicidas, **Dissertação de Mestrado**, UFJF, Juiz de Fora, 2007.

- Couri, M.R.C.; Síntese de tetrazóis e oxadiazóis a partir de glicosídeos das séries D-galactopiranosídeo e D-glicopiranosídeo, **Dissertação de Doutorado**, UFMG, Belo Horizonte, 2007.
- Davis, R. H. **Journal of Cellular Biochemistry**, 1990, 44, 199 - 205.
- De Carvalho, G. S. G.; Obtenção de derivados da 5'-metil-tioadenosina, potenciais agentes antimaláricos, **Dissertação de Mestrado**, UFJF, 2008.
- De Souza, M.V.N.; Vasconcelos, T.R.A.; **Química Nova**, 2005, 28, 678.
- De Souza, M.V.N.; **Drug Discovery**, 2006, 1, 33.
- Evans, J.; **Chemistry In Britain**, cap.34, 38-40, 1998.
- Franco, J.M.; Berjano, M.; Munoz, J.; Gallegos, C.; **Food Hydrocolloid**, 1995, 9, 111.
- Ferreira, V. F.; **Química Nova**, 1995, 18 (2), 267-273.
- Goodman, L.S.; Gilman, A.; **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill, 1996.
- Gorin, P. A. J.; Mazurek, M.; **Canadian Journal of Chemistry**, 1975, 53, 1212.
- Guerra, G.P.; Óxido nítrico modula a melhora da memória induzida por espermidina em ratos, **Dissertação de Mestrado**, UFSM, Santa Maria, 2006.
- Homel, K. R.; Hall, L. D.; **Canadian Journal of Chemistry**, 1991, 69, 585.
- Jacobsen, E. N.; Furrow, M.E.; Schaus, S.E; **Journal of Organic Chemistry**, 1998, 63, 6776-6777.
- Jacobsen, E.N.; **Accounts of Chemical Research**, 2000, 33, 421-431.
- Jamal, L.F.; Moherdoui, F.; **Revista Saúde Pública**, 2007, 41, (Supl.1):104-110.
- Júnior, C. R. O.; Le Hyaric, M.; Costa C. F.; Corrêa, T. A.; Taveira, A. F.; Araújo, D. P.; Reis, E. F. C.; Lourenço, M. C.S.; Vicente, F. R. C.; Almeida, M. V.; **Memórias Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro**, 104(5), 2009, 703-705.
- Kaiser, C.R.; **Química Nova**, 23(2), 2000, 231-236.
- Kang, S.H.; Lee S.B.; **Chemistry Communication**, 1998, 761.

- Karplus, M.; **Journal of Chemical Physics**, 1959, *30*, 11.
- Katujar, D.; Tiwari, K.V.; Tewari, N.; Verma, S.S.; Sinha, S.; Gaikwad, A.; Srivastava, A.; Chaturvedi, V.; Srivastava, S. B.; Tripathi, P.R.; **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2005, *40*, 351.
- Khan, A. R.; Tripathi, R. P.; Bahduri, A. P.; Sahai, R.; Puri, A.; Tripathi, L. M.; Srivastava, V. M. L.; **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2001, *36*, 435.
- Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; **Tetrahedron Letters**, 1999, *40*, 2175.
- Köll, P.; Saak, W.; Pohl, S.; Steiner, B.; Koóš, M.; **Carbohydrate Research**, 1994, *265*, 237.
- Kurita K.; Yoshida Y.; Umemura T; **Carbohydrate Polymers**, 2010, *81*, 434–440.
- Labadie, G.R.; Choi, S. R.; Avery, M. A.; **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2004, *16*, 615-619.
- Li, Guigen; Kotti, Saibabu, S.R.S; Timmons, Cody; **Chemistry Biologically Drug Discovery**. 2006, *v.67*, 101-114.
- Lima, A.S.; Glória, M.B.A.; **Boletim da Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos**, 1999, *33*, 70-79.
- Lindemose, S.; Niesen, P.E.; Mollegard, N.E. **Nucleic Acids Research**, 2005, *33*, 1790-1803.
- Lovaas, E.; **Advances in Pharmacology**, 1997, *38*, 119-149.
- Luchesse, A. M.; Marzorati, L.; **Química Nova**, 2000, *v.23, n. 5*, 641-652.
- Mateus, C. R; Preparação de amino álcoois a partir de adutos Baylis-Hillman. Aplicação na síntese de antibióticos de largo espectro, **Dissertação de Mestrado**, UNICAMP, Campinas, 2004.
- McDonnell, C.; Lopez, O.; Murphy, P.; Bolaños, J. P. F.; Hazell, R.; Bols, M.; **Journal of Chemical the American Society**, 2004, *39*, 126, 12374-12385.
- McNeil, M.; Brenan P.; **Journal Research Microbiologyc**, 1991, *142*, 401.
- Medina, M.A.; Urdiales, C.R.; Roríguez-Caso, C.; Ramirez, F.J.; Sánchez; Jiménez, F.; **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, 2003, *38*, 23-59.

Mendonça, A. D.; Atividade Antioxidante de poliaminas e comparação com produtos naturais e sintéticos, **Dissertação de Mestrado, UFMG**, Belo Horizonte, 2009.

Morelli, F. C.; Fiorin, B. C.; Gauze, G. F.; Basso, E. A.; Análise conformacional de derivados da cíclopentanona (OMe. Me e (N(Me)<sub>2</sub>) por cálculos teóricos; **29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2006.

Munch, R.; **Microbes and Infection**, 2003, 69, 74.

Ness, R.K.; Fletcher, H.G. **Contribution from the Biochemical Laboratory**, the Dow Chemical Company, 1958.

Nebois, P.; Greene, A.E.; **Journal of Organic Chemistry**, 1996, 61, 5210.

Oliveira, L. F.; 7,7-Dimetoxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]heptan-5-en-2-endo-ol: um versátil reagente na síntese de 1,3 aminoalcoóis e de ciclopentanoídes quirais altamente funcionalizados, **Dissertação de Doutorado**, UFRGS, Porto Alegre, 2005.

Paiva, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R.; **Introdução à Espectroscopia**, 4ª Edição, Editora Cengage Learning, 2010, 588.

Rana, N. S.; Gupta, P.; Tripathi, R. P.; Bhaduri, A. P.; **Acta Pharmacologica**, 51, 2001, 63.

Reis E. F. C.; Júnior C. O. R.; Alves L.L; Ferreira A. P.; Almeida M.V.; **Chemistry Biologically Drug Design**; 2008, 72, 596

Reis, E. F. C.; Síntese, Caracterização e avaliação de atividade imunossupressora de aminoalcoóis e diaminas lipofílicos, **Dissertação de Mestrado**, UFJF, Juiz de Fora, 2008.

Riley, A.M.; Jenkins, D.J.; Marwood, R.D.; Potter, B.V.L.; **Carbohydrate Research**, 2002, 337, 1067-1082.

Robertson, C.M.; Coopersmith, C.M.; **Microbes and Infection**, 2006, 8,1382-1389.

Smith, M.B.; March, J.; **March's Advance Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure**, Sixth Edition, John Wiley & Sons, New Jersey, 2007, 375.

Solomons, T. W.G.; Fryhle, C.B.; **Química Orgânica**, 8ª Edição, Editora LTC, 2006, Volume 2, 224.

Sherperd, R.G.; Baughn, C.; Cantrall, M.L.; Goodestein, B.; Thomas, J.P.; Wilkinson, R.G.; **Ann. New York Academic Science**, 1966, 135, 686.

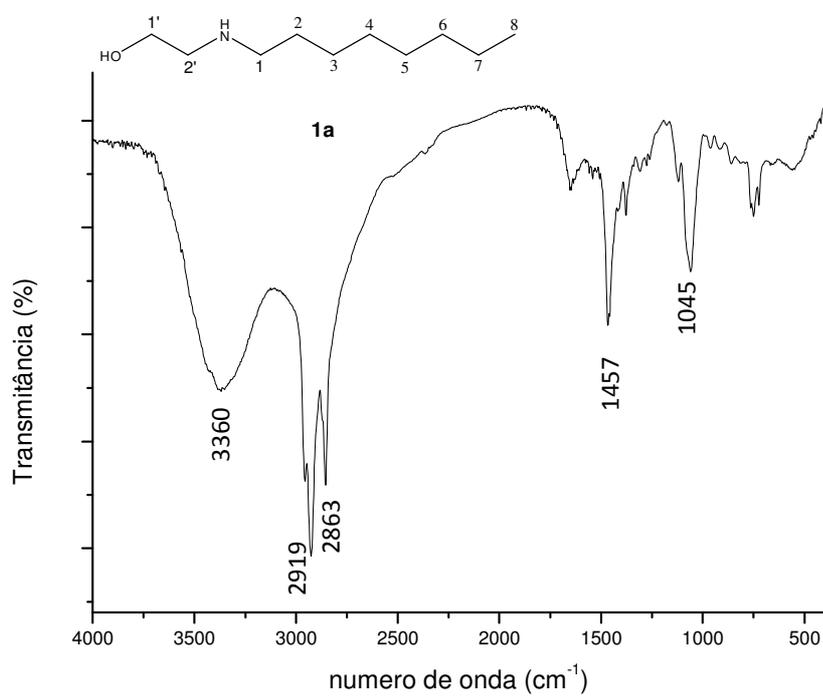
Sun, F.; **Tetrahedron: Assymetry**, 2006, 17, 2907-2913.

Taveira, A.F.; Le Hyaric, M.; Lourenço, M.C.S.; Vicente, F.R.C.; Almeida. M.V.; **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2007, 15, 7789-7794.

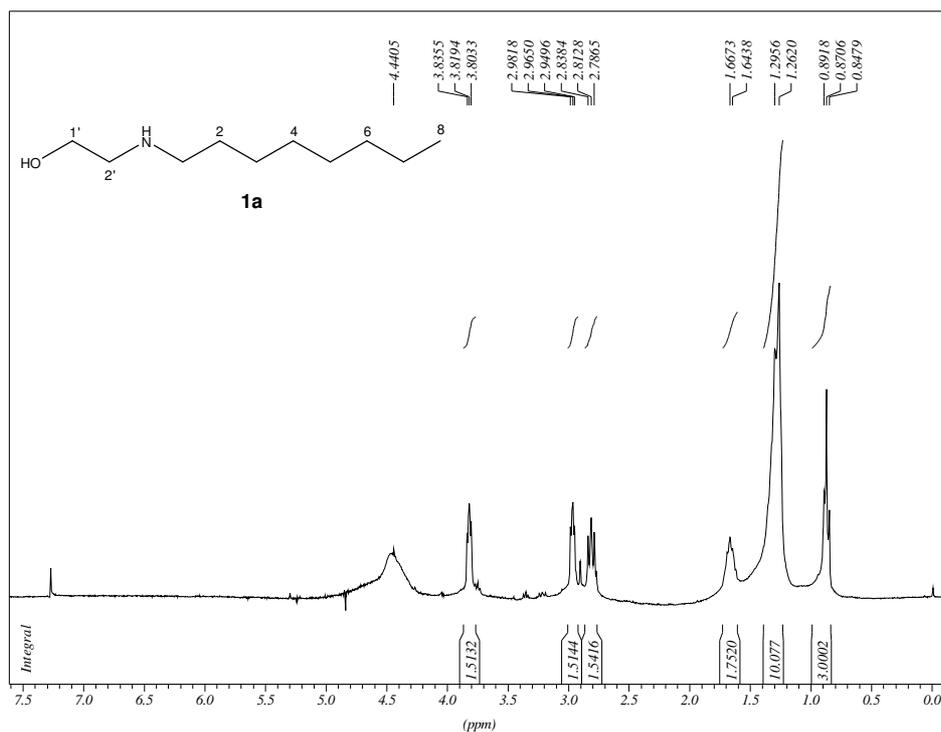
Taveira, A.F; Síntese de aminoalcoóis acoplados com derivados da D-galactose e da D-glicose, potenciais agentes antituberculose, **Dissertação de Mestrado**, UFJF, 2007.

- Teti, D.; Visalli, M. & Mcnair, H.; **Journal of Cromatography B**, 2002, *781*, 107-149.
- Tewari, N.; Tiwari, V. K.; Tripathi, R. P.; Chaturvedi, V.; Srivastava, A.; Srivastava, R.; Shukla, P. K.; Chaturvedi, A. K.; Gaikwad, A.; Sinha S.; Srivastavab B. S.; **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2004, *14*, 329-332.
- Turchette, R.; Felisberti, M. I.; **Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciências dos Materiais**, 2000, *14*, 48501 – 48509.
- Tripathi, R.P.; Singh, V.; Khan, A. R.; Bhaduri, A. P.; Saxena, G.; Chandra, K.; **Indian Journal of Chemistry 34B**, 1995, 791.
- Triphati, R. P.; Triphati, R.; Tiwari, V. K.; Bala, L.; Sinha, S.; Srivastava, A.; Srisvastava R.; Srisvastava, B. S.; **European Journal of Medical Chemistry**, 2007, *37*, 773.
- Tripathi, R. P.; Tripathi, R.; Tiwari, V. K.; Bala, L.; Sinha S.; Srivastava, A.; Srivastava, R.; Srivastava B. S.; **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2002, *37*, 773-781.
- Tripathi, R. P.; Tiwari, V. K.; Tewari, N.; Katiyar, D.; Saxena, N.; Sinha S.; Gaikwad, A.; Srivastava, A.; Chaturvedi, V.; Manju, Y. K.; Srivastava, R.; Srivastava B. S.; **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2005, *13*, 5668-5679.
- Varki, A.; **Glicobiologyc 3**, 1993, 97-130.
- Vogel, A.I.; Furniss, B.S.; Rogers, V.; Smith, P.W.G.; Tatchell, A.R; **VOGEL's Textbook of Pratical Organic Chemistry**. 4. ed. London: Longman Scientific & Technical, 1987, 1371-1374.
- Xu, S. J.; Held, I.; Kempf, B.; Mayr, H.; Steglich, W.; Zipse, H.; **Chemistry-A European Journal**, 2005, *11*, 4751-4757.
- Wang, Z. D.; Mo, Y.; Chiou Chiao-Lun.; Liu, M.; **Molecules**, 2010, *15*, 374-384.
- Weston, A.; Stern, R.J.; Lu, R.E.; Nassau, P.M.; Monsey, D.; Martins, S.L.; Scherman, M.S.; Besra, G.S.; Duncan, K.; Mcneil, M.R; **Tubercle and Lung Disease**, 1998, *78*, 123.
- Winter, E.; Influência de compostos carboxílicos e íons metálicos na degradação de neurotransmissores, **Dissertação de Doutorado**, UNICAMP, 2007.
- Yang, X.; Shen, J.; Da, C.; Wang, R.; Choi, M.C.K.; Yang, L.; Wong, K.W.; **Tetrahedron Assymmetric**, 1999, *10*, 133.
- [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=31115](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31115), acessado em 20/10/2011.
- <http://www.sigmaaldrich.com>, acessado em 07/12/2011.

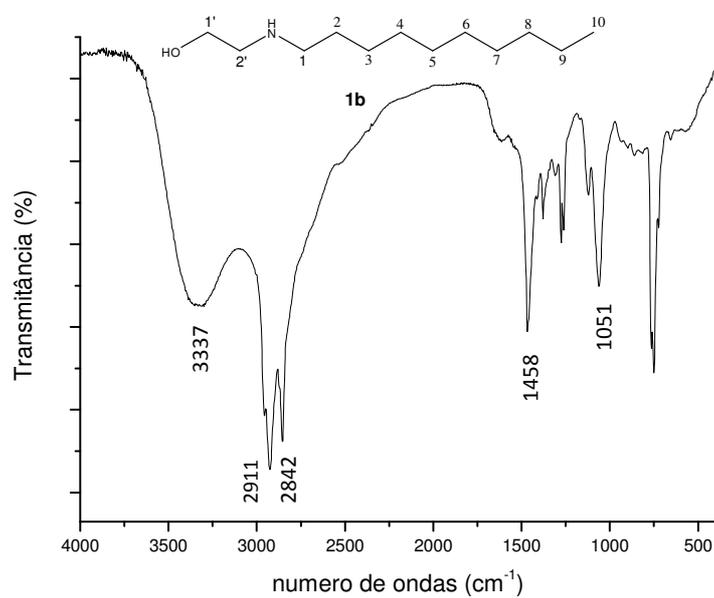
## 9. ESPECTROS



**Figura 10.1:** Espectro no IV do composto **1a** em KBr.



**Figura 10.2:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **1a** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).



**Figura 10.3:** Espectro no IV do composto **1b** em KBr.

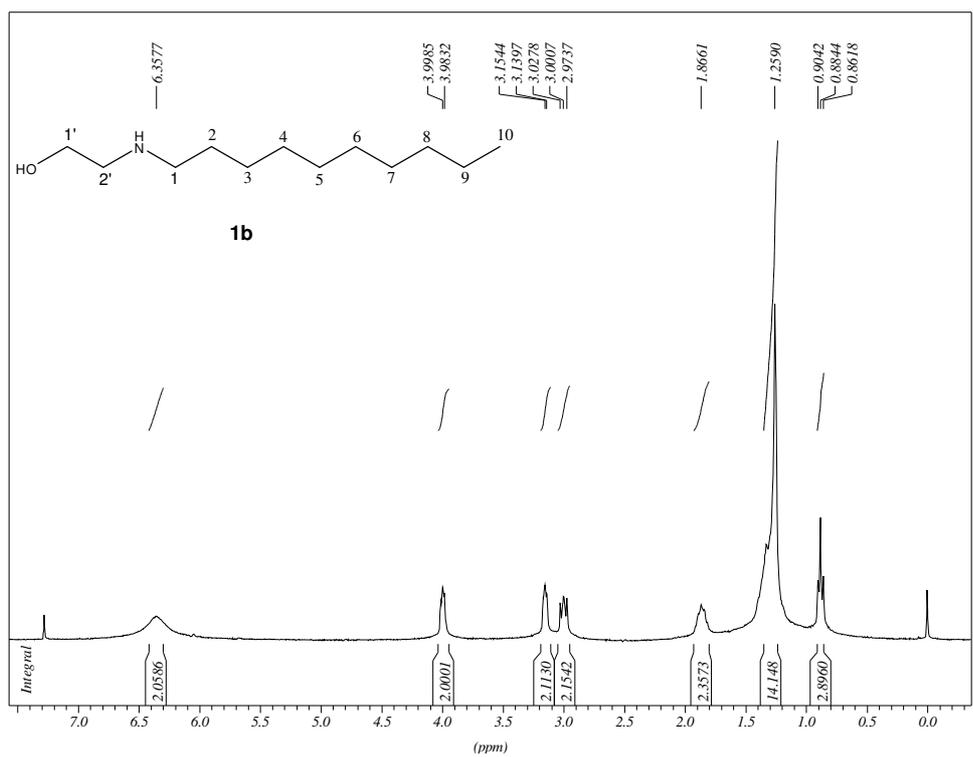


Figura 10.4: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

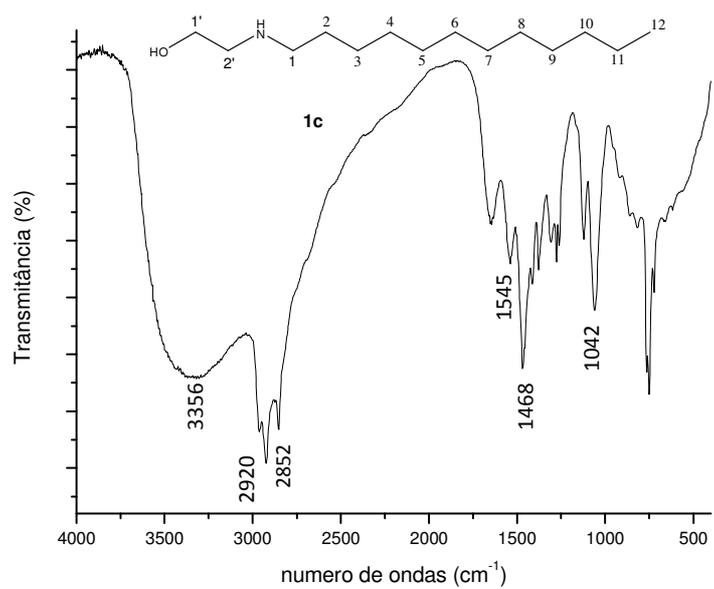
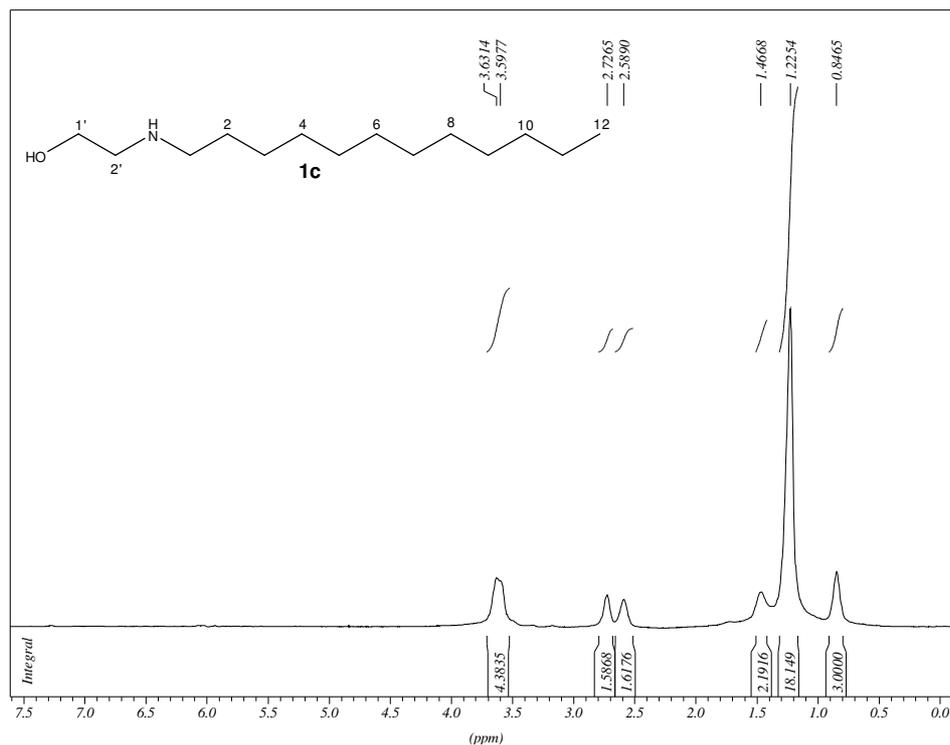
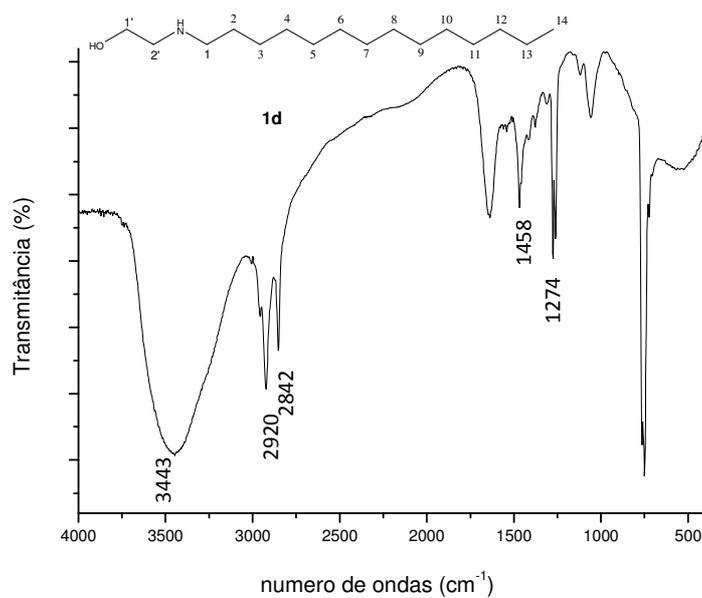


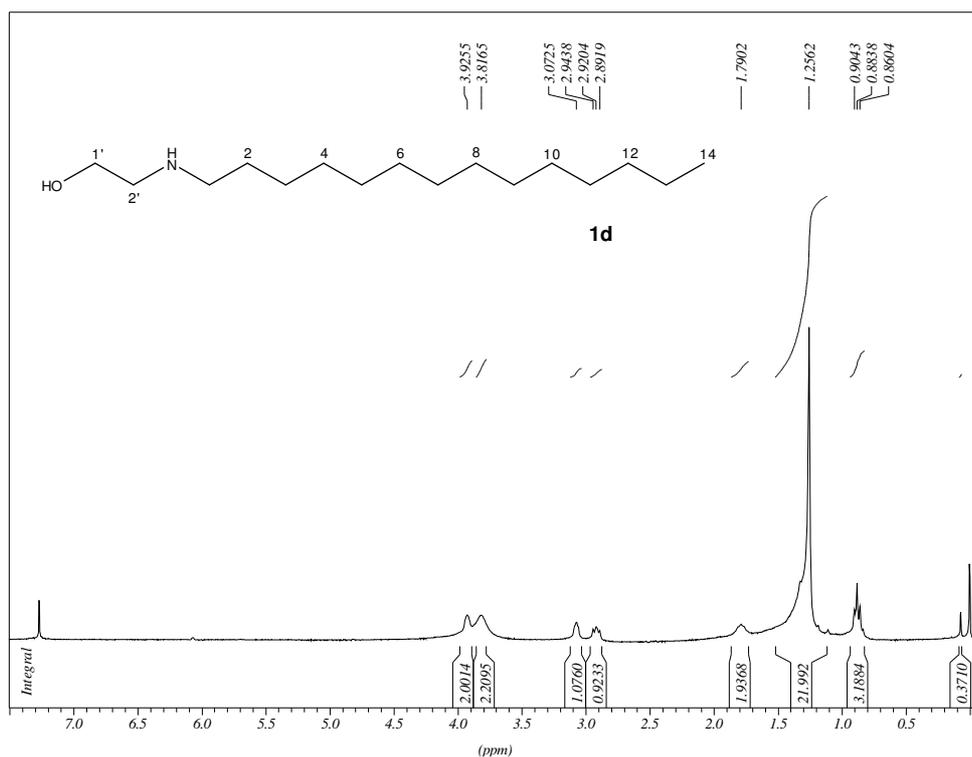
Figura 10.5: Espectro no IV do composto **1c** em KBr.



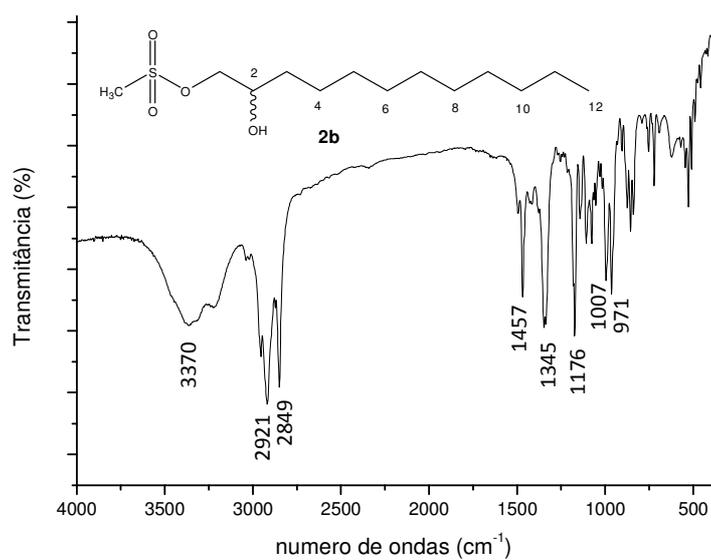
**Figura 10.6:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **1c** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).



**Figura 10.7:** Espectro no IV do composto **1d** em KBr.



**Figura 10.8:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1d** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



**Figura 10.9:** Espectro no IV do composto **2b** em KBr.

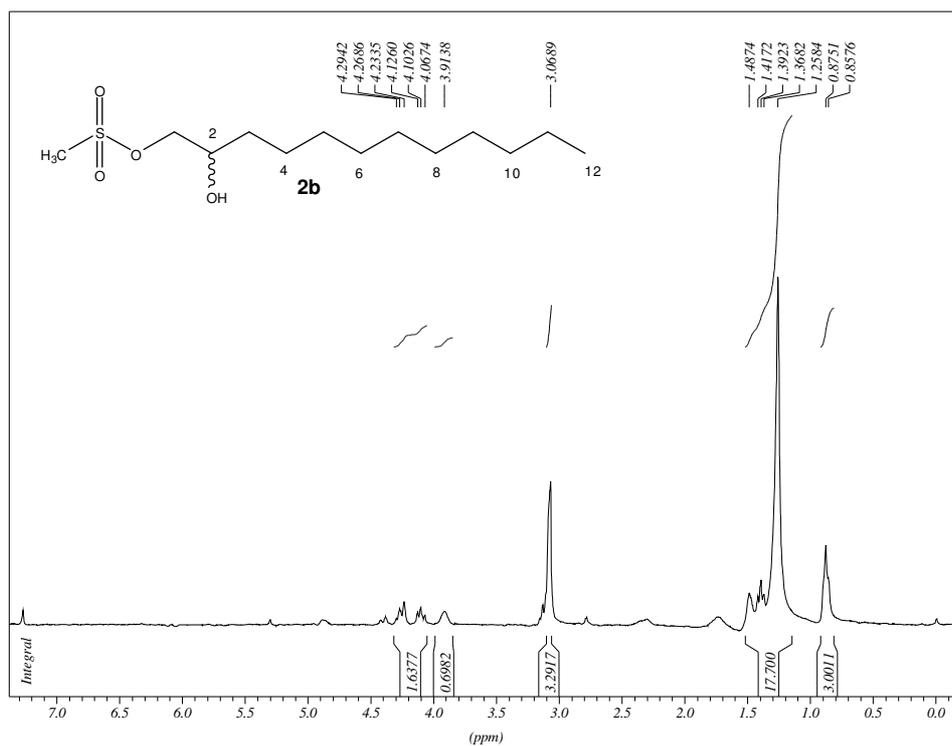


Figura 10.10: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **2b** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

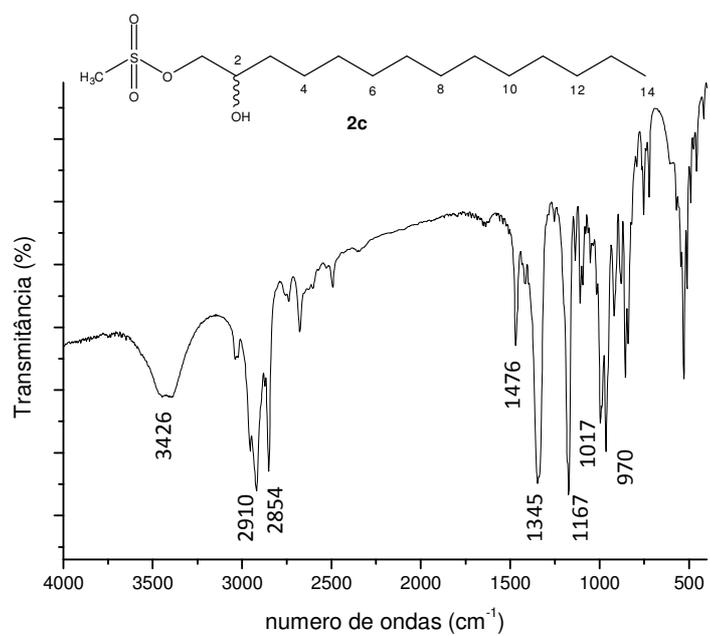


Figura 10.11: Espectro no IV do composto **2c** em KBr.

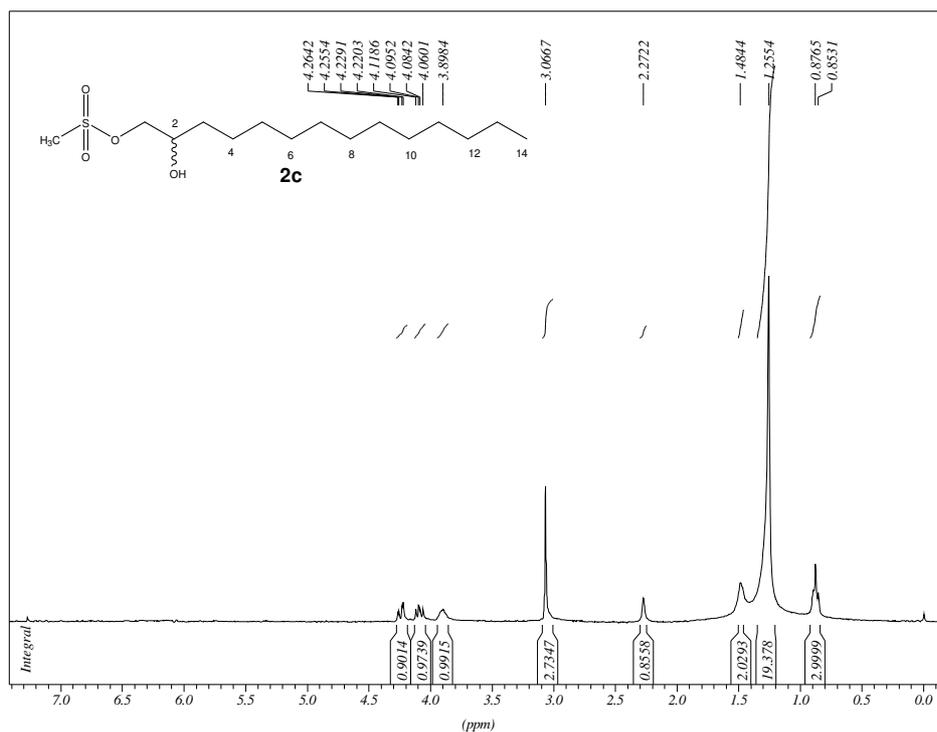


Figura 10.12: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2c** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

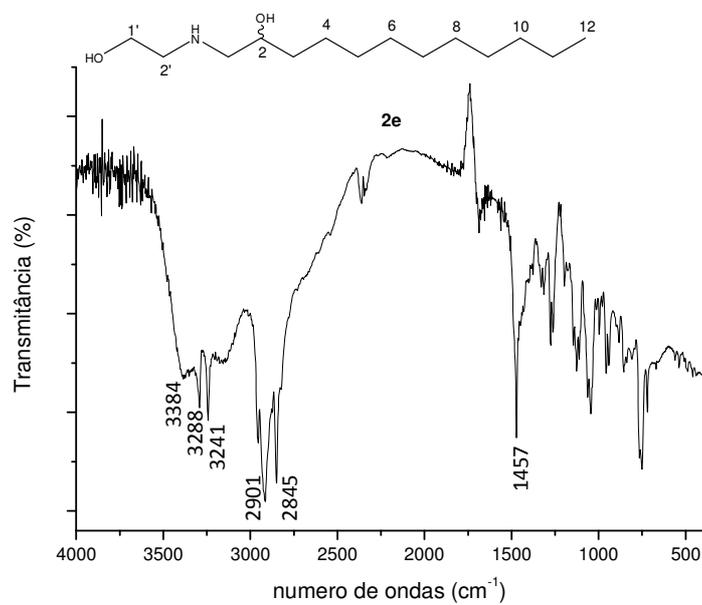


Figura 10.13: Espectro no IV do composto **2e** em KBr.

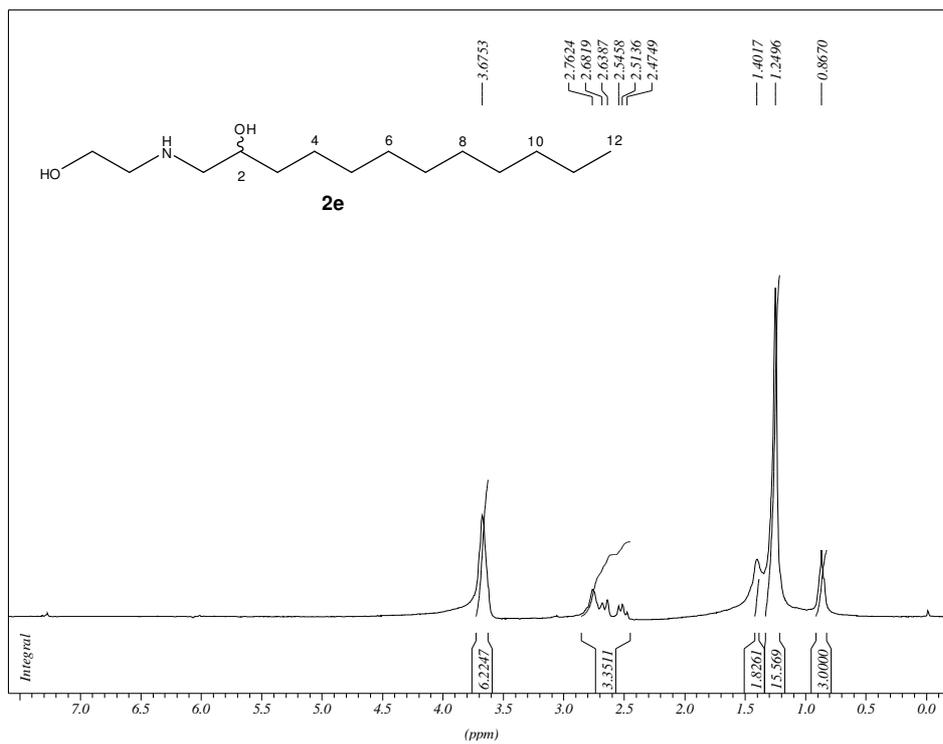


Figura 10.14: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **2e** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

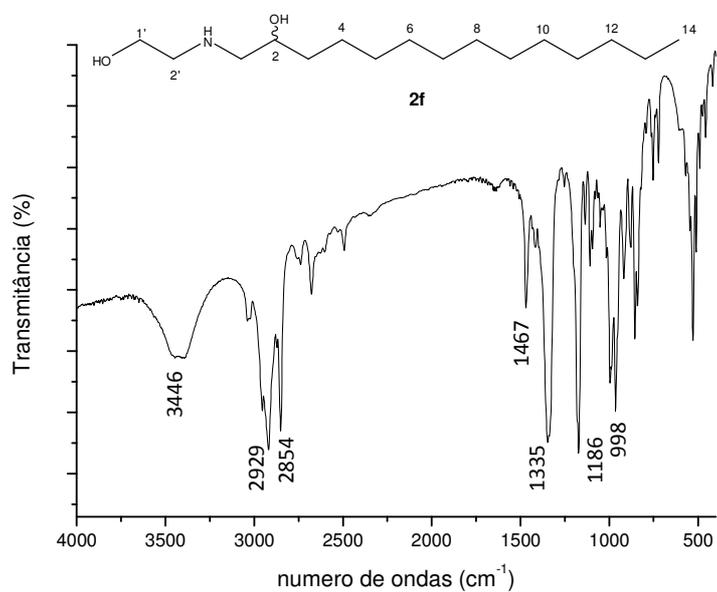


Figura 10.15: Espectro no IV do composto **2f** em KBr.

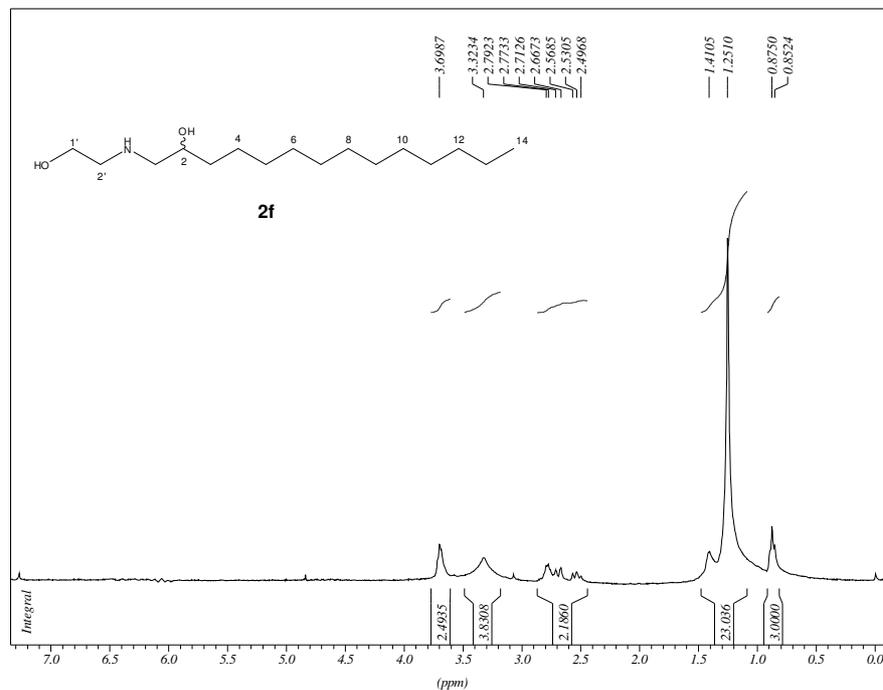


Figura 10.16: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **2f** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

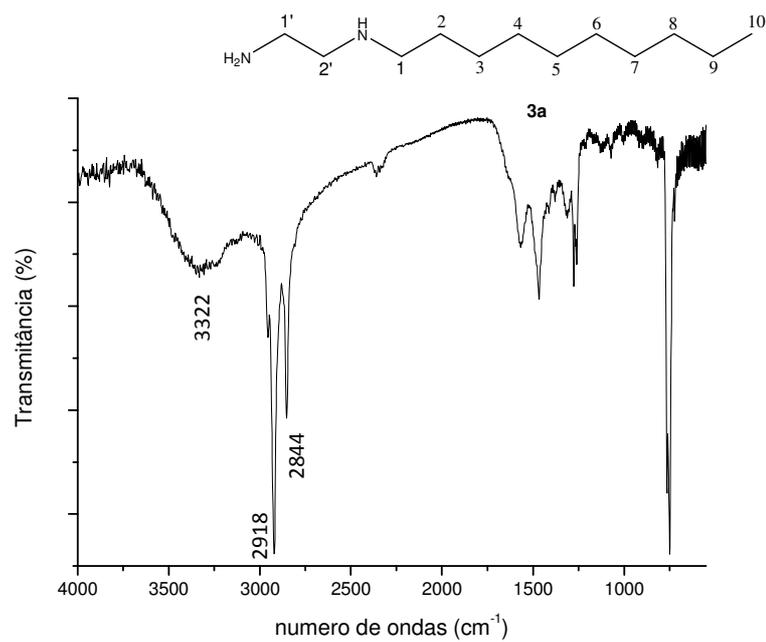


Figura 10.17: Espectro no IV do composto **3a** em KBr.

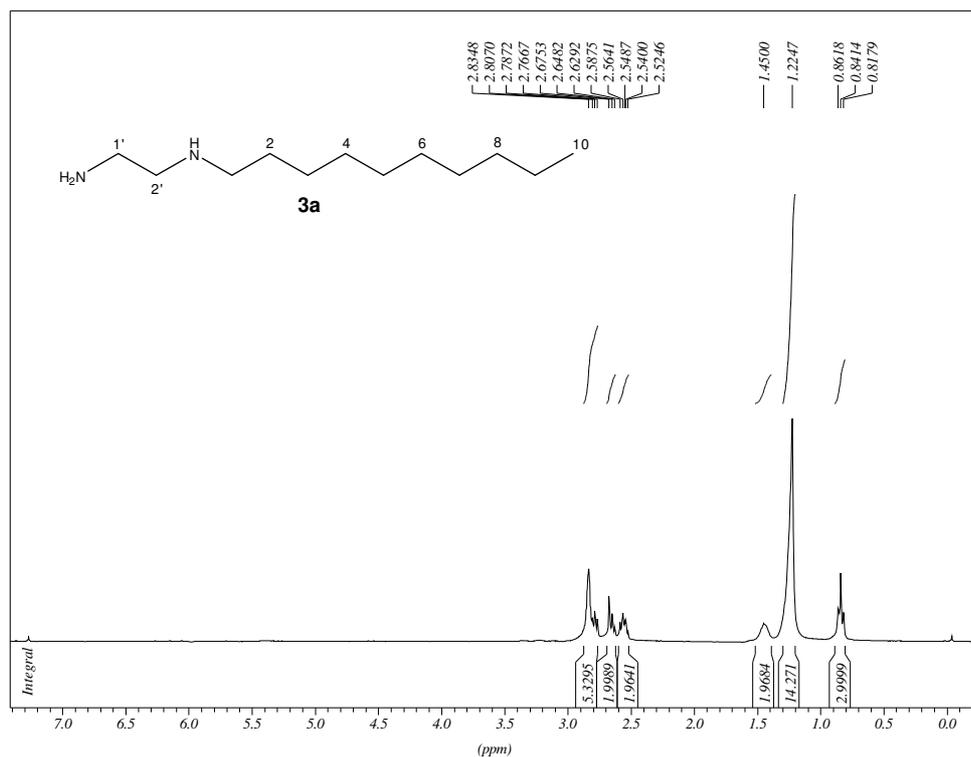


Figura 10.18: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

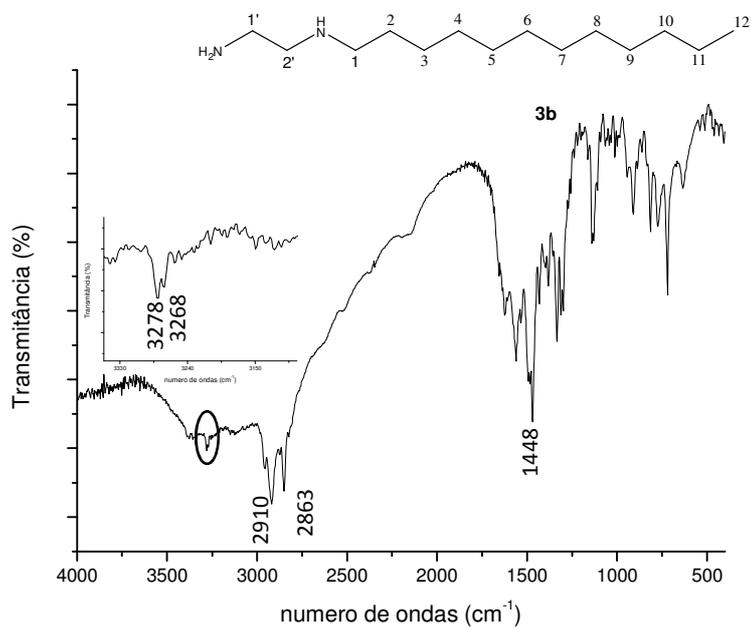


Figura 10.19: Espectro no IV do composto **3b** em KBr.

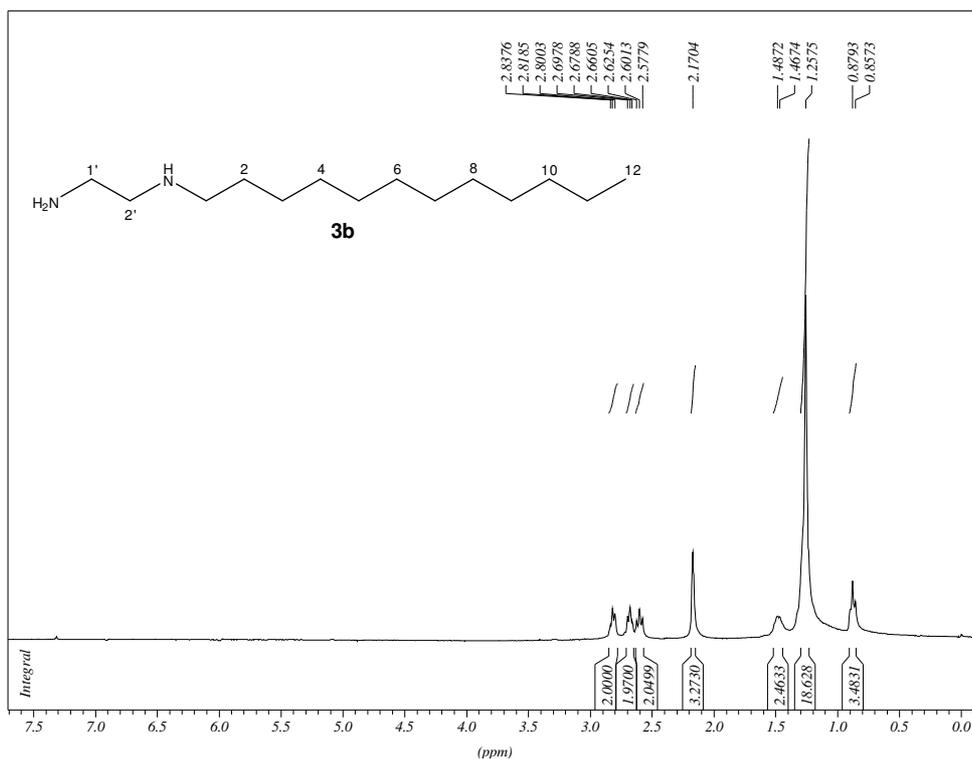


Figura 10.20: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

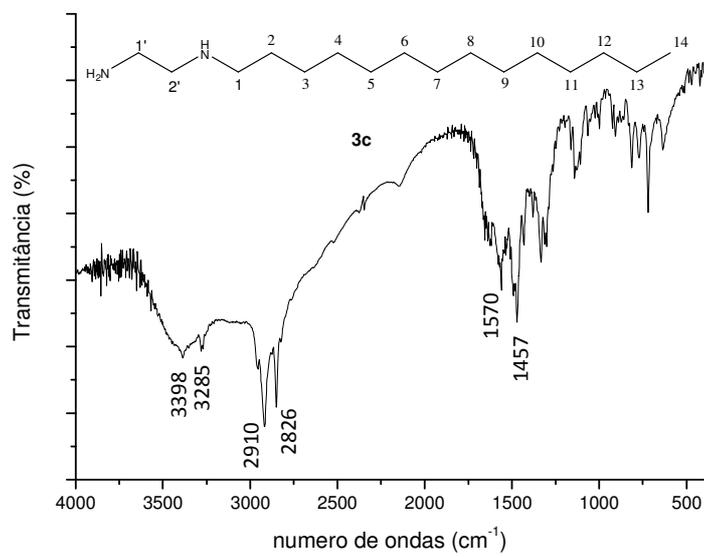


Figura 10.21: Espectro no IV do composto **3c** em KBr.

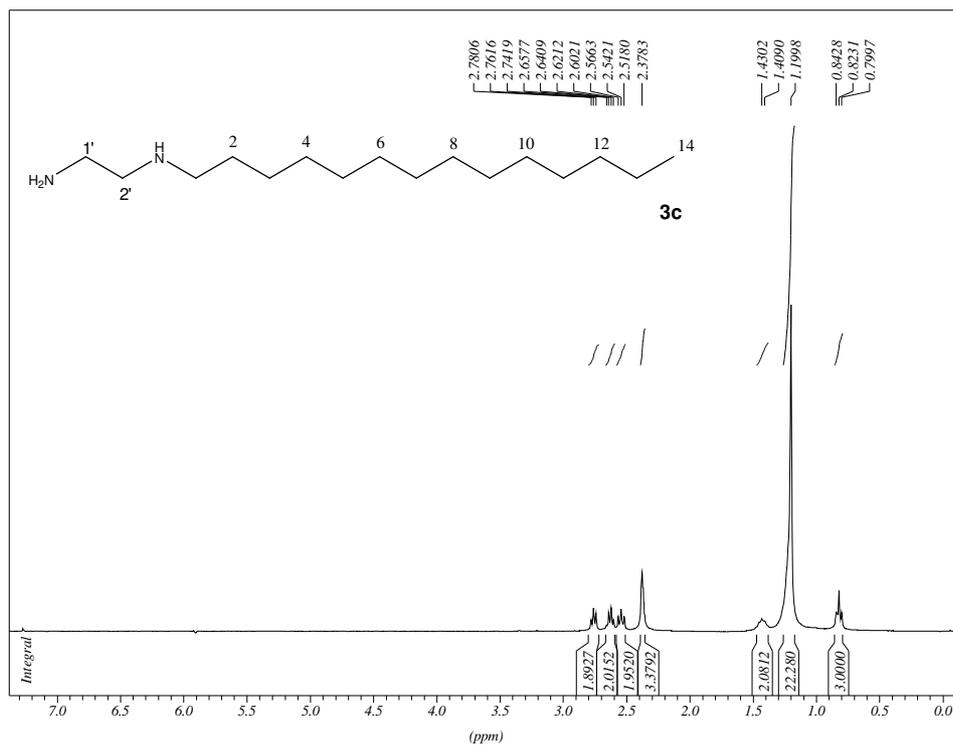
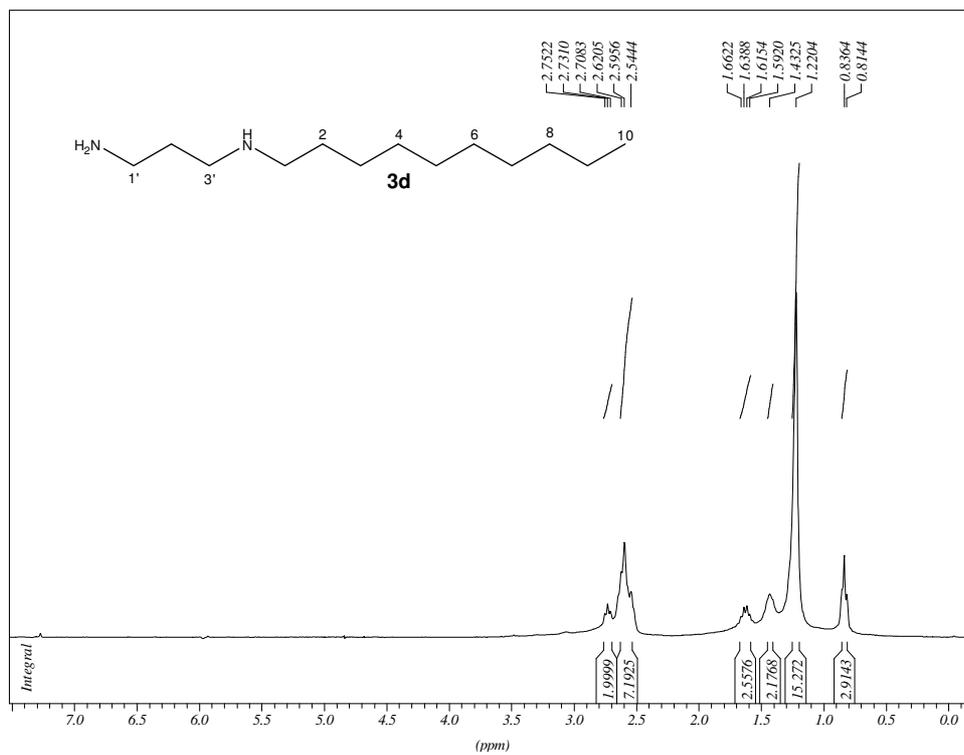


Figura 10.22: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3c** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).





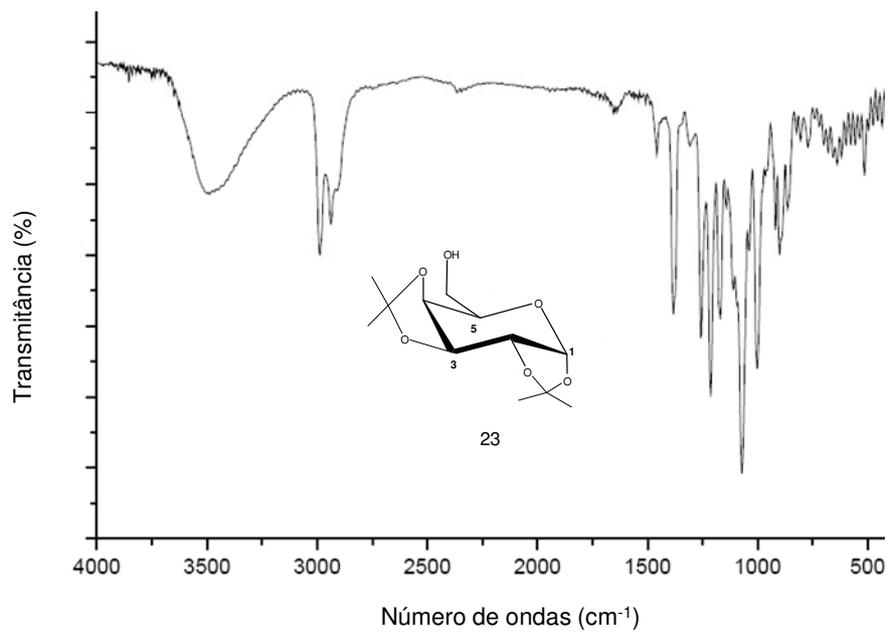


Figura 10.26: Espectro no IV do composto **23** em KBr.

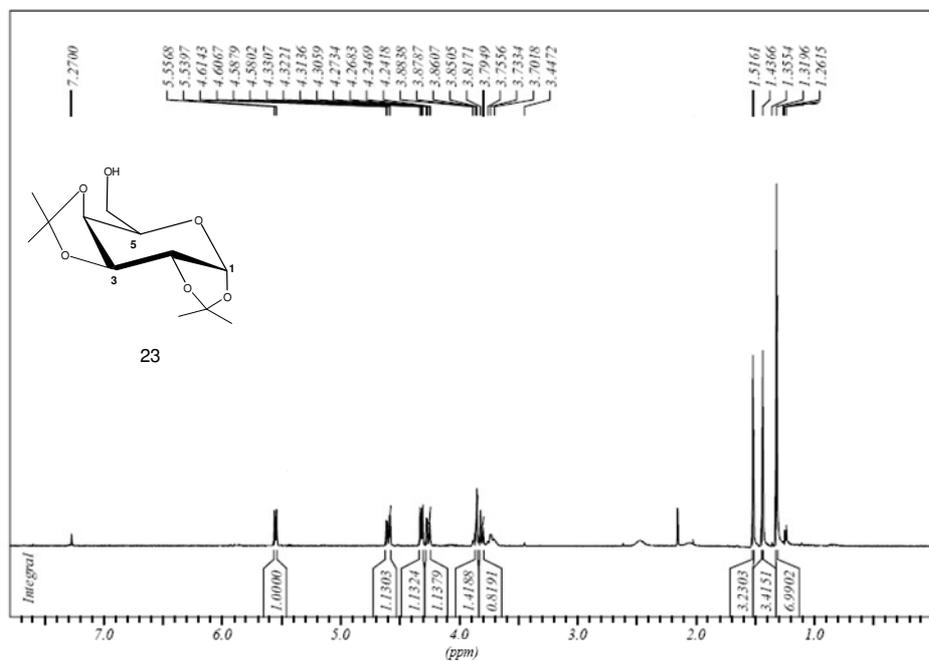


Figura 10.27: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **23** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

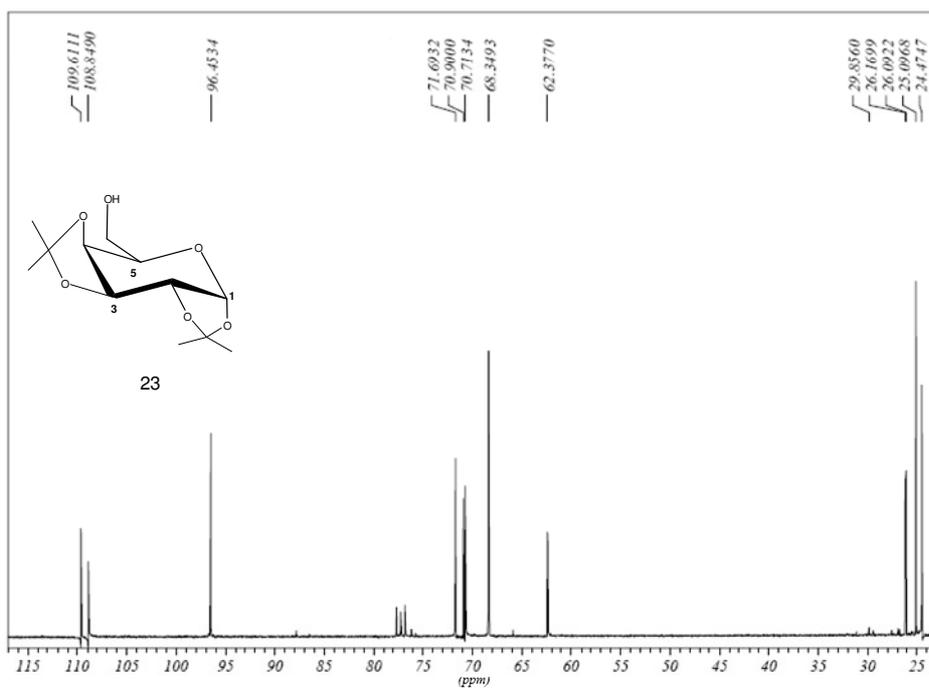
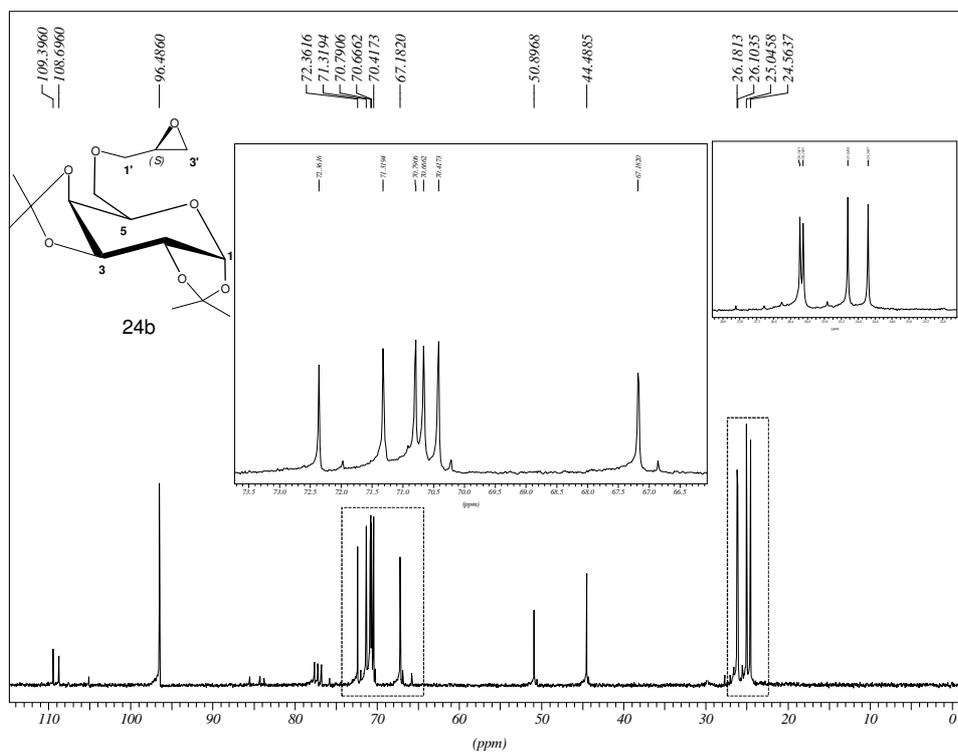
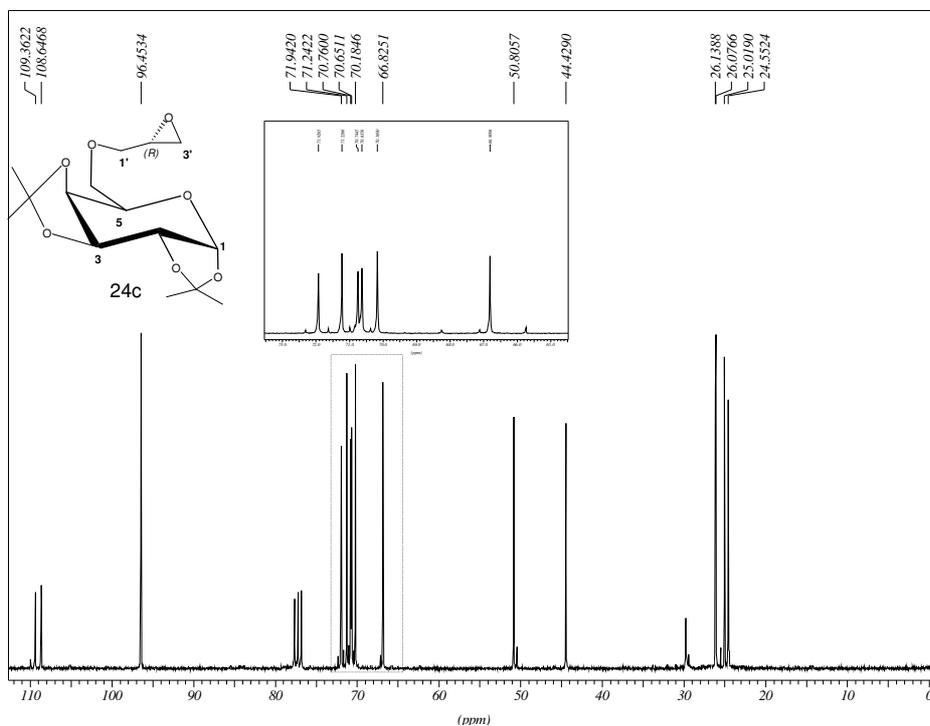


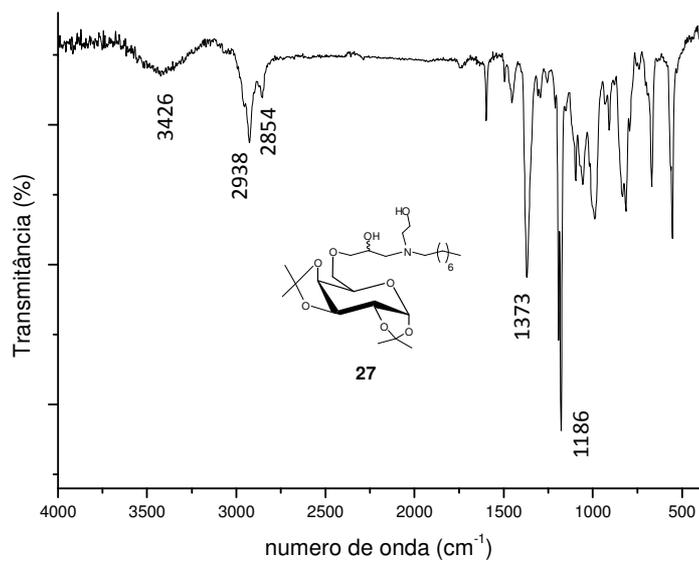
Figura 10.28: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **23** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



**Figura 10.29:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **24b** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



**Figura 10.30:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **24c** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



**Figura 10.31:** Espectro no IV do composto **27** em KBr.

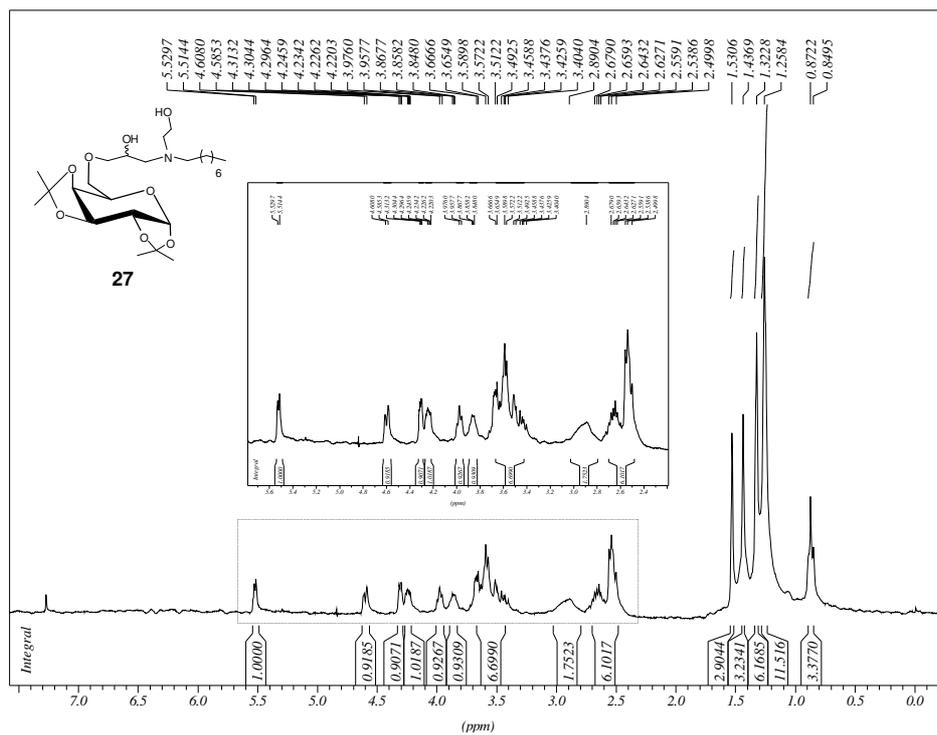


Figura 10.32: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura 27 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

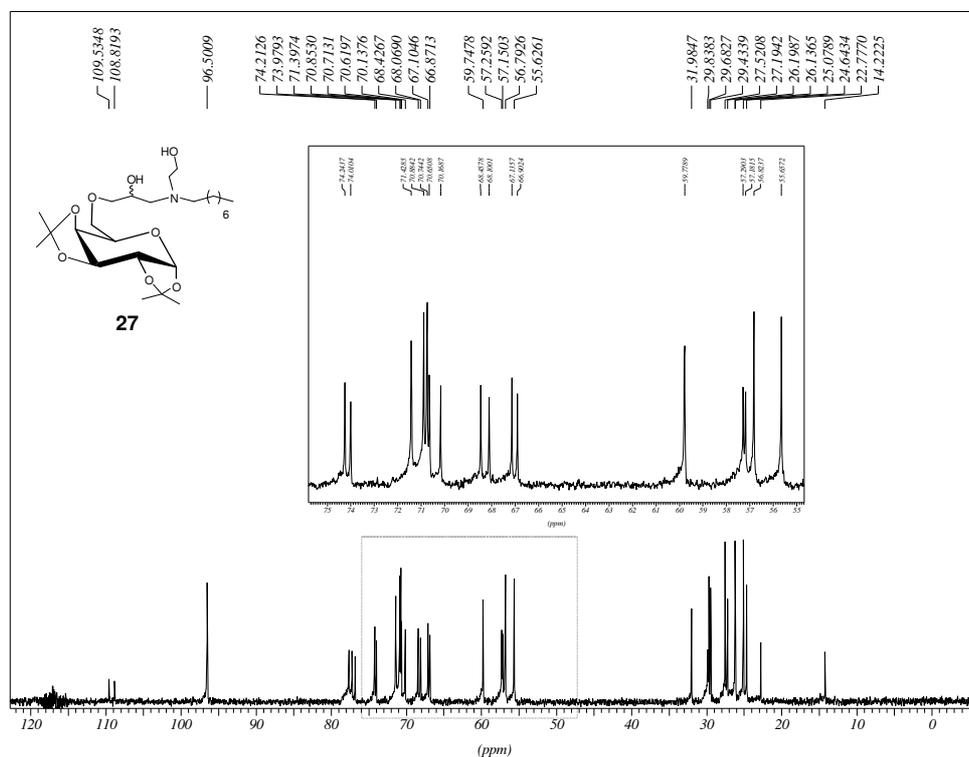


Figura 10.33: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura 27 ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

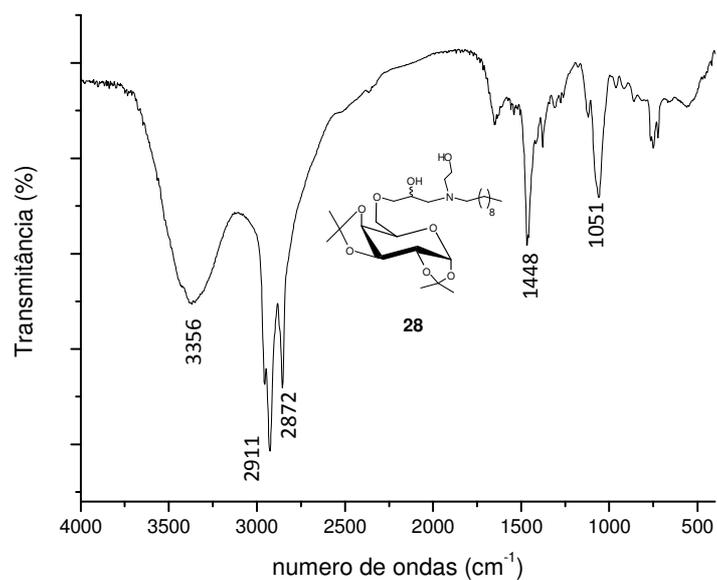


Figura 10.34: Espectro no IV do composto **28** em KBr.

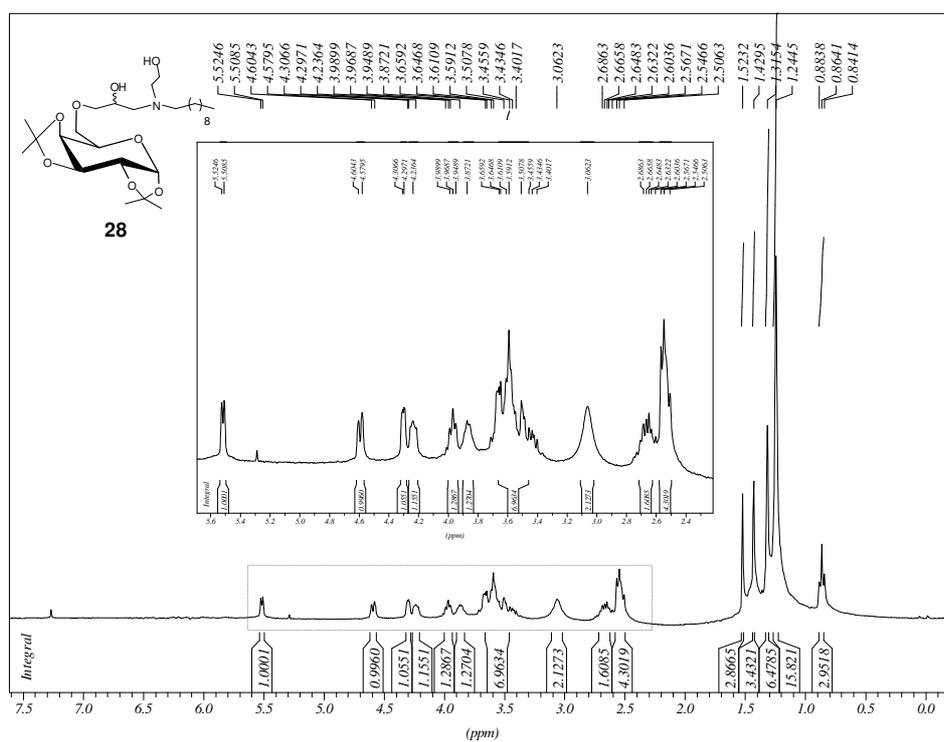


Figura 10.35: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura **28** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

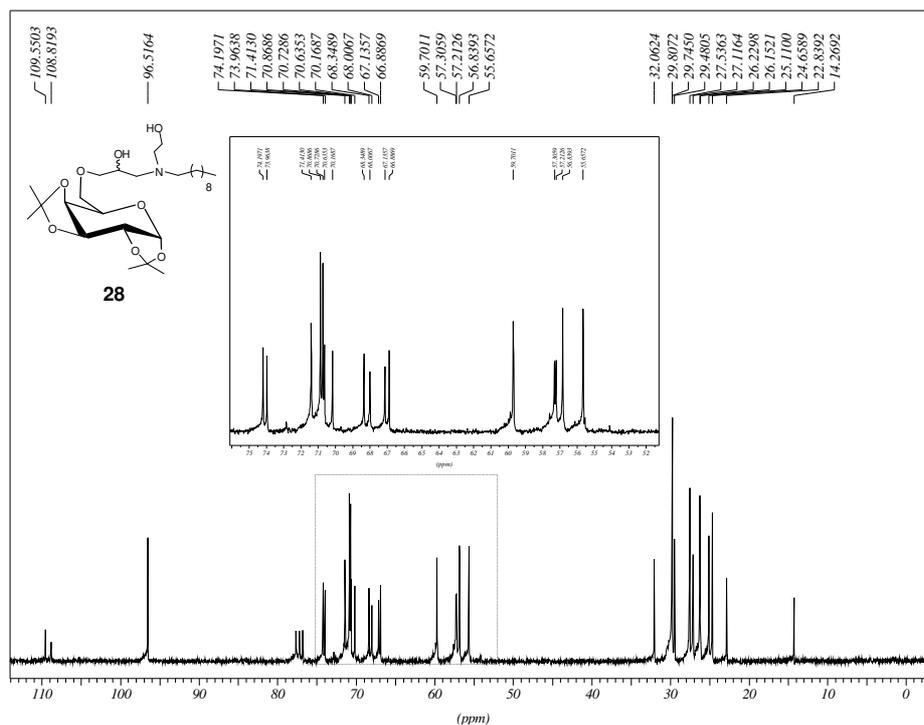


Figura 10.36: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura 28 (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

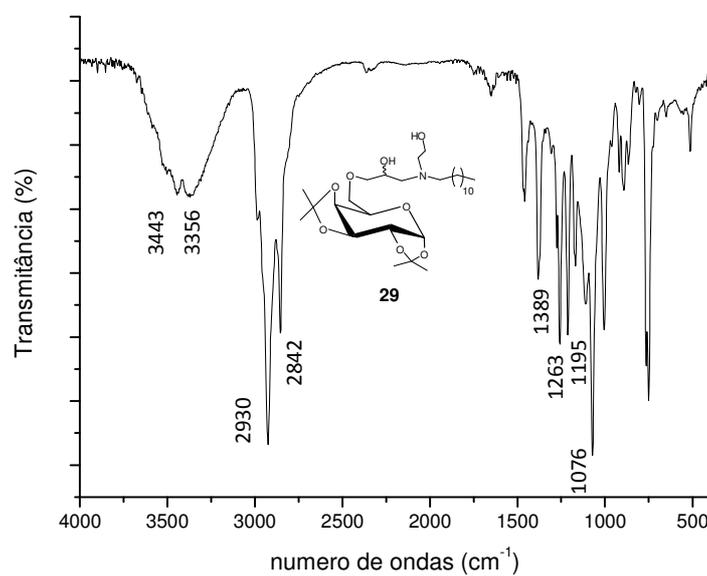


Figura 10.37: Espectro no IV do composto 29 em KBr.

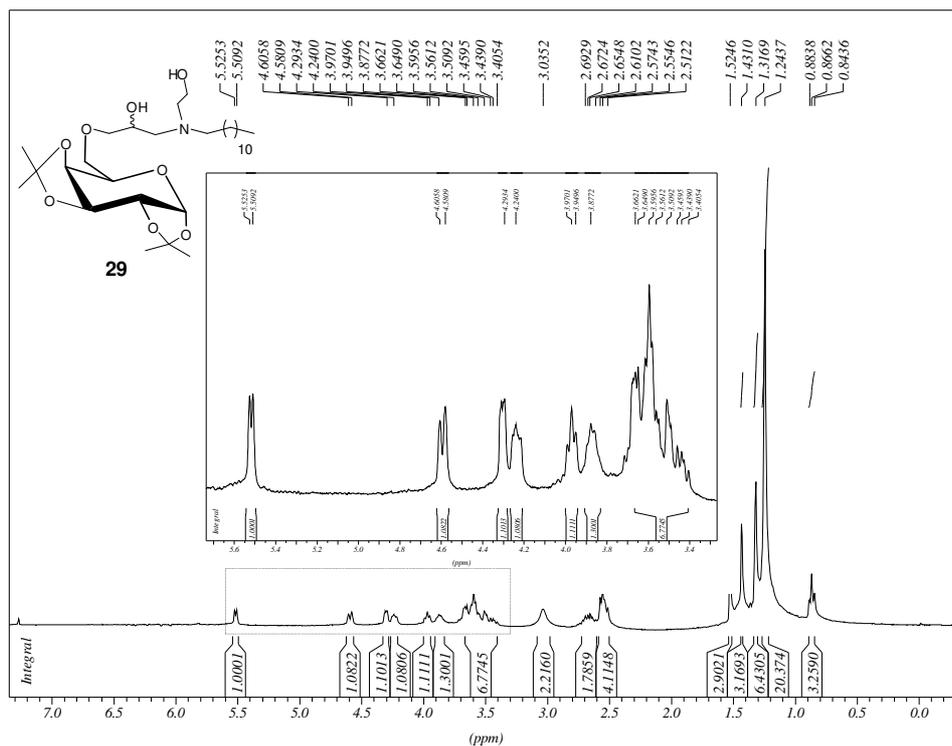


Figura 10.38: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura 29 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

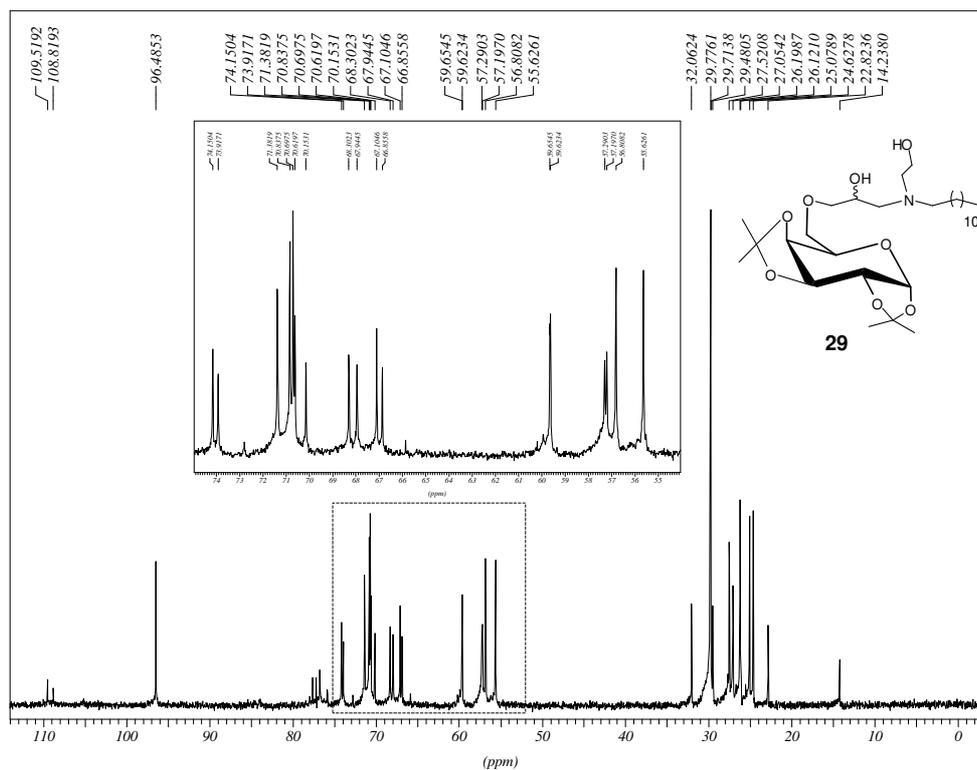


Figura 10.39: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura 29 (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

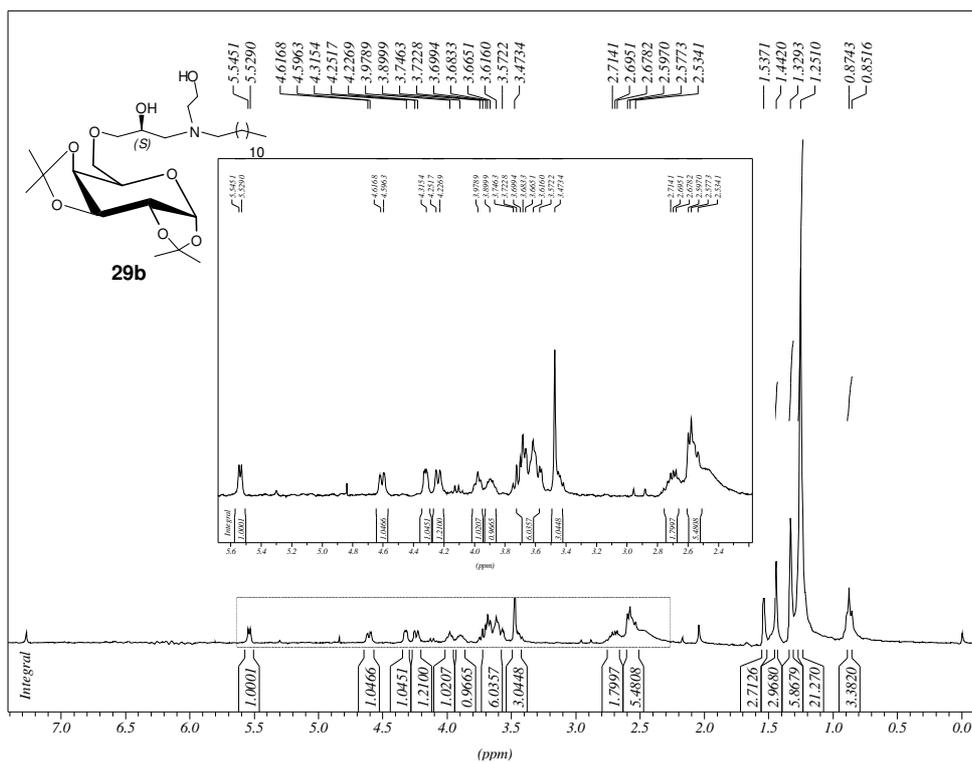


Figura 10.40: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **29b** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

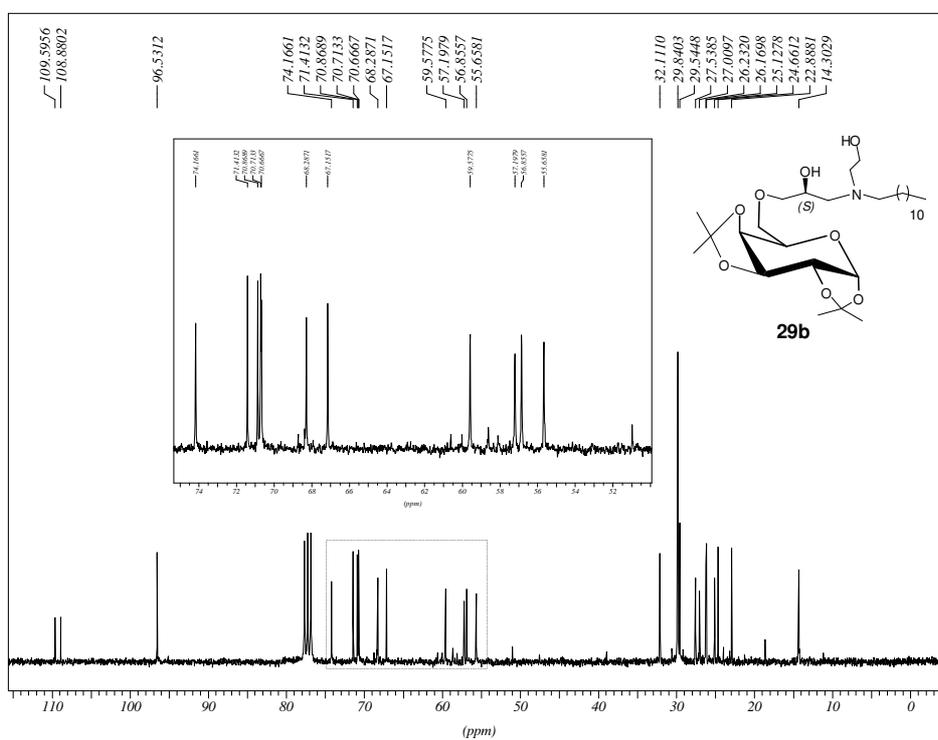


Figura 10.41: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **29b** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

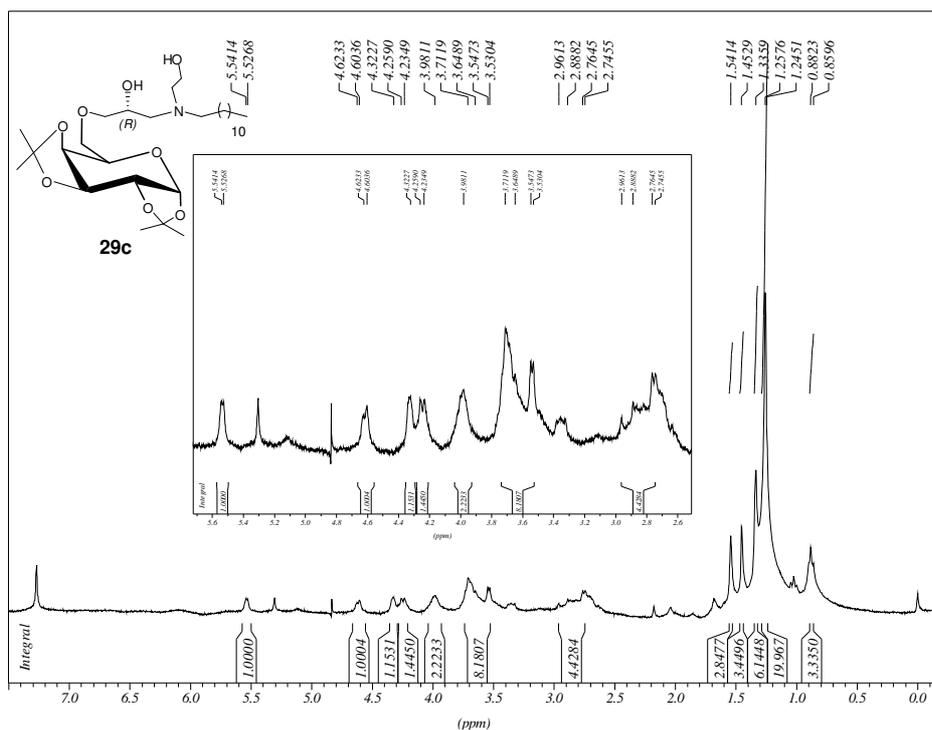


Figura 10.42: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **29c** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

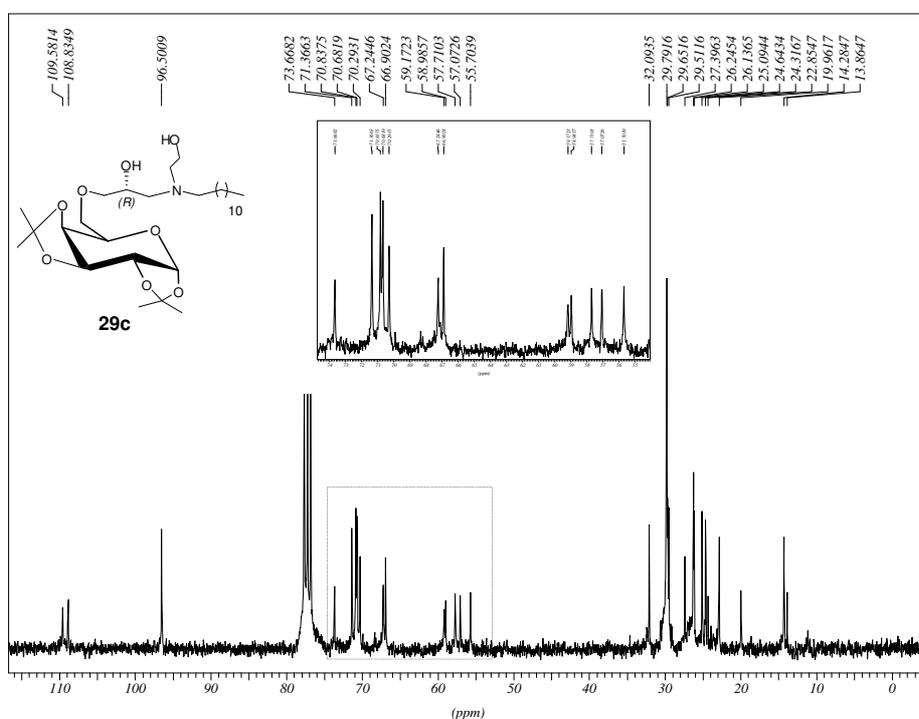


Figura 10.43: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **29c** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

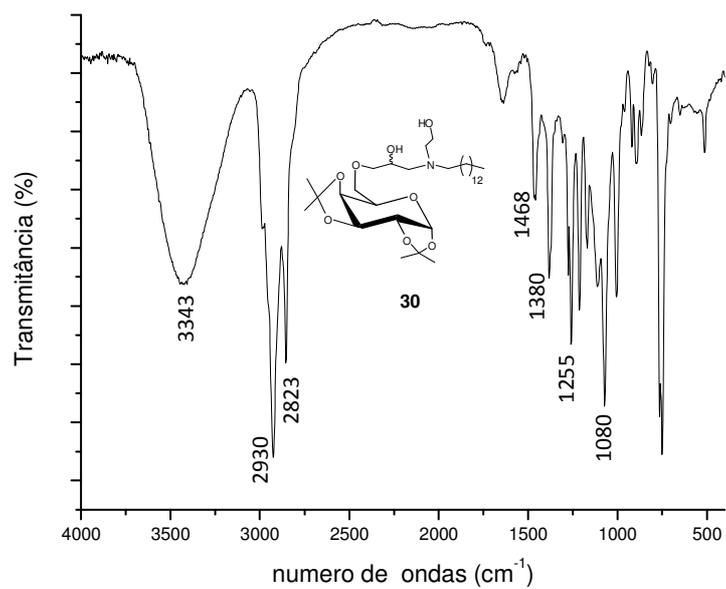


Figura 10.44: Espectro no IV do composto **30** em KBr.

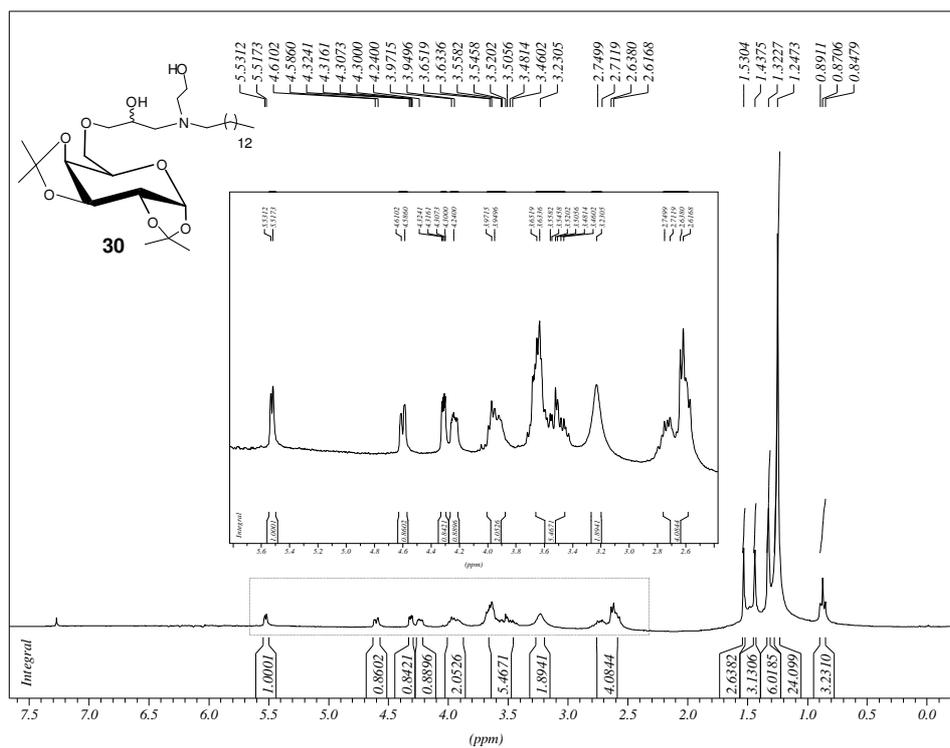


Figura 10.45: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura **30** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

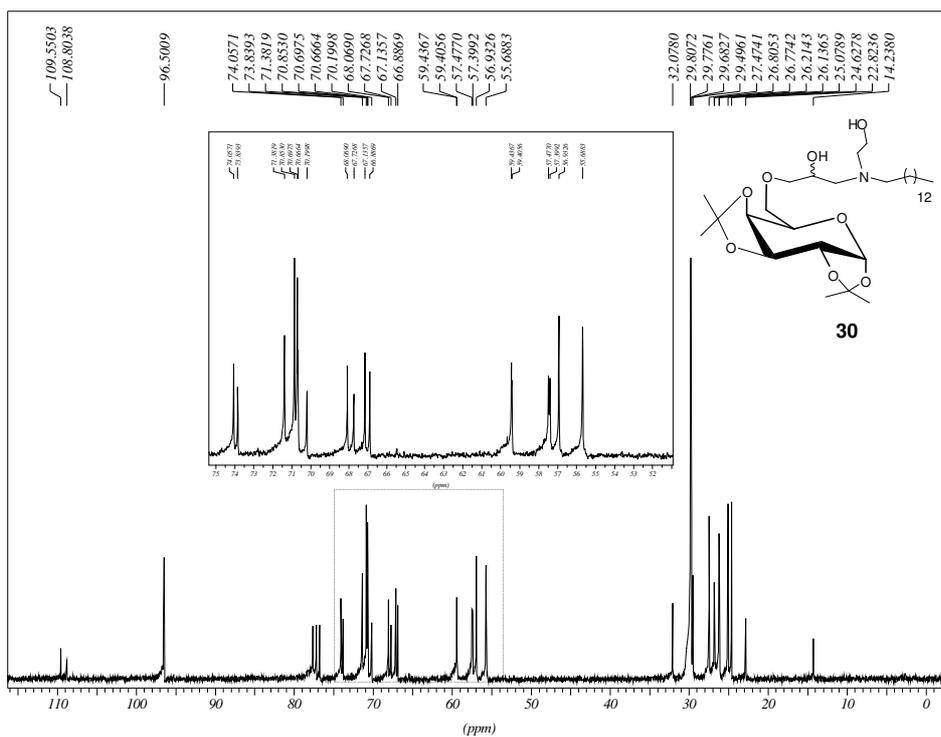


Figura 10.46: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **30** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

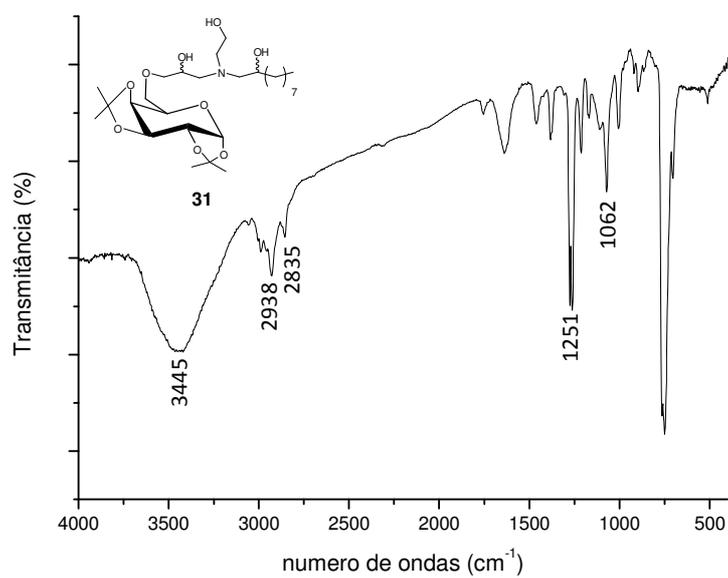


Figura 10.47: Espectro no IV do composto **31** em KBr.

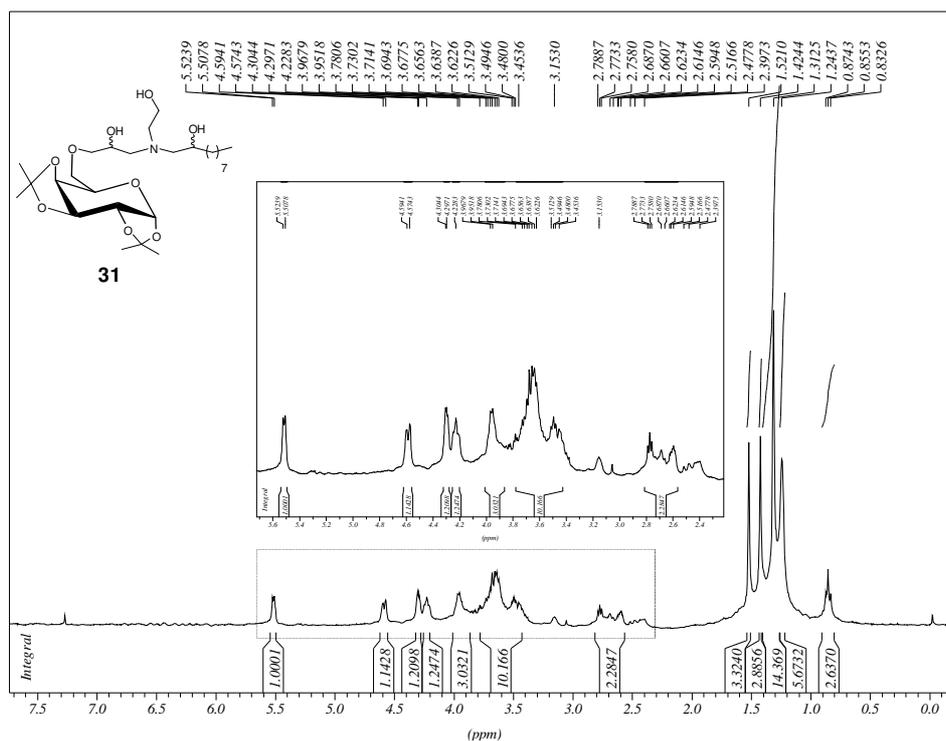


Figura 10.48: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura **31** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

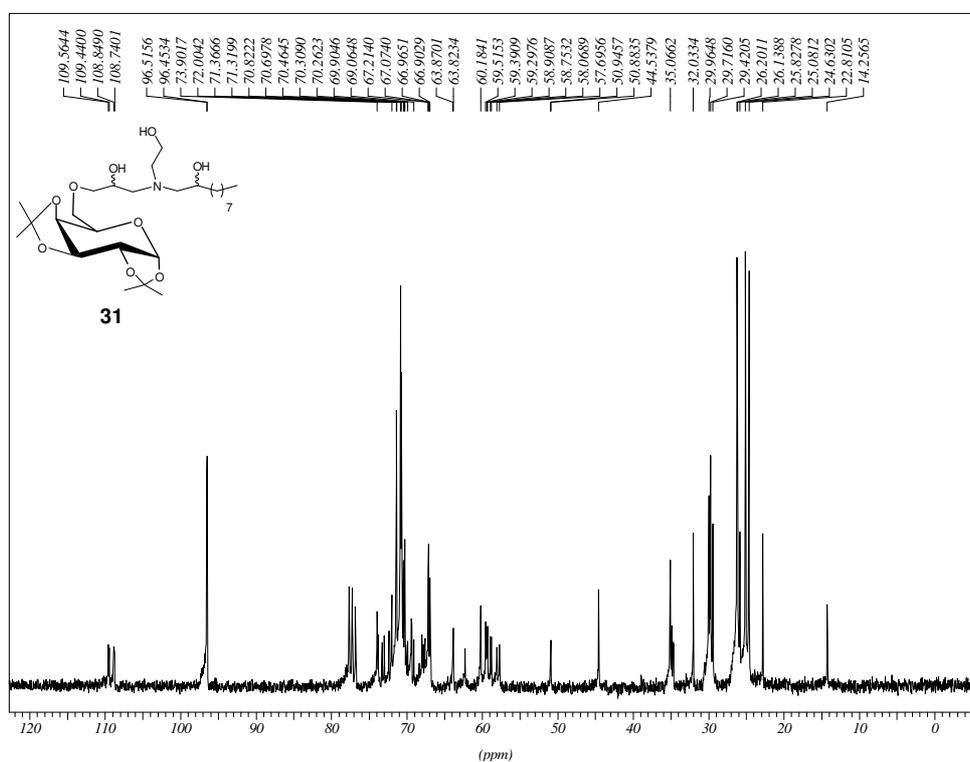


Figura 10.49: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **31** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

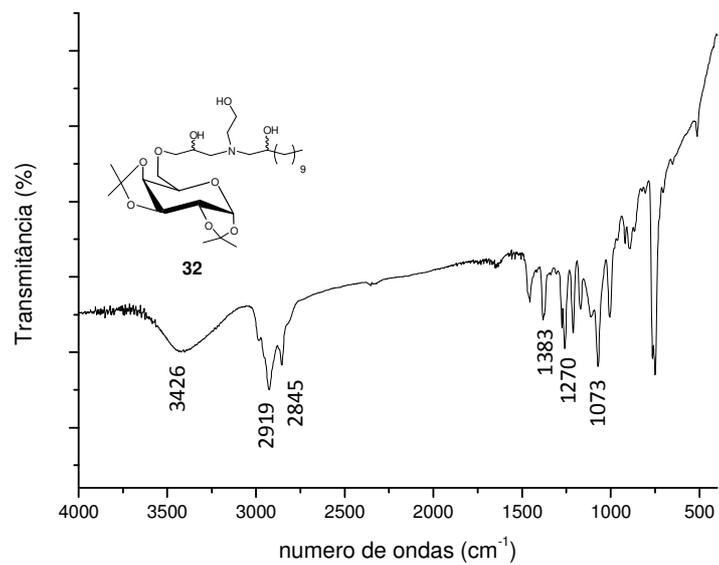


Figura 10.50: Espectro no IV do composto 32 em KBr.

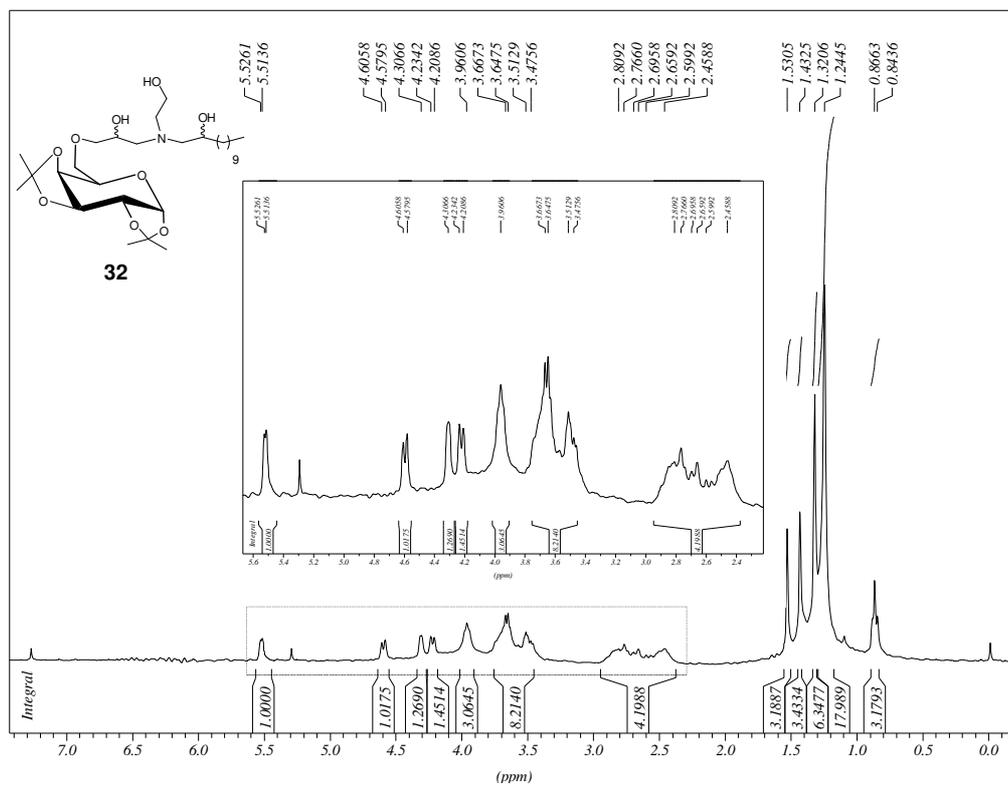


Figura 10.51: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura 32 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

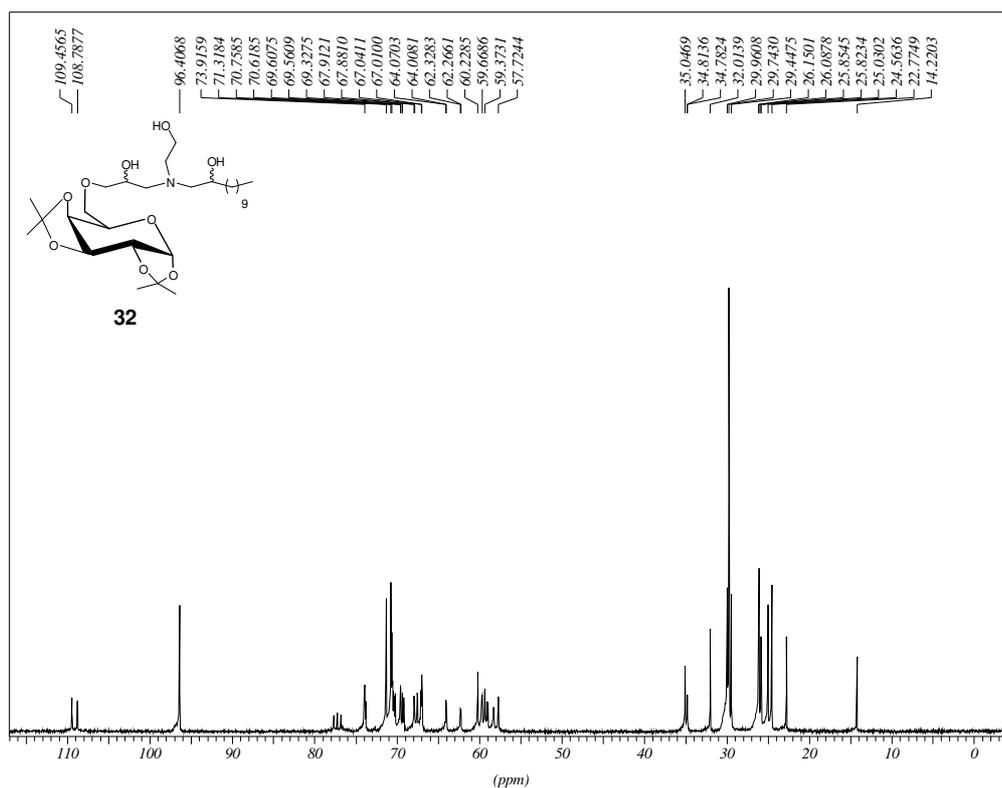


Figura 10.52: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura 32 ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

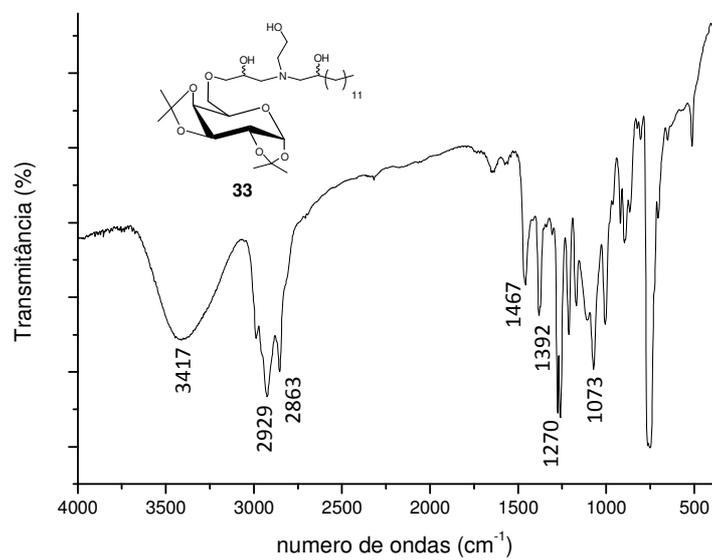


Figura 10.53: Espectro no IV da mistura 33 em KBr.

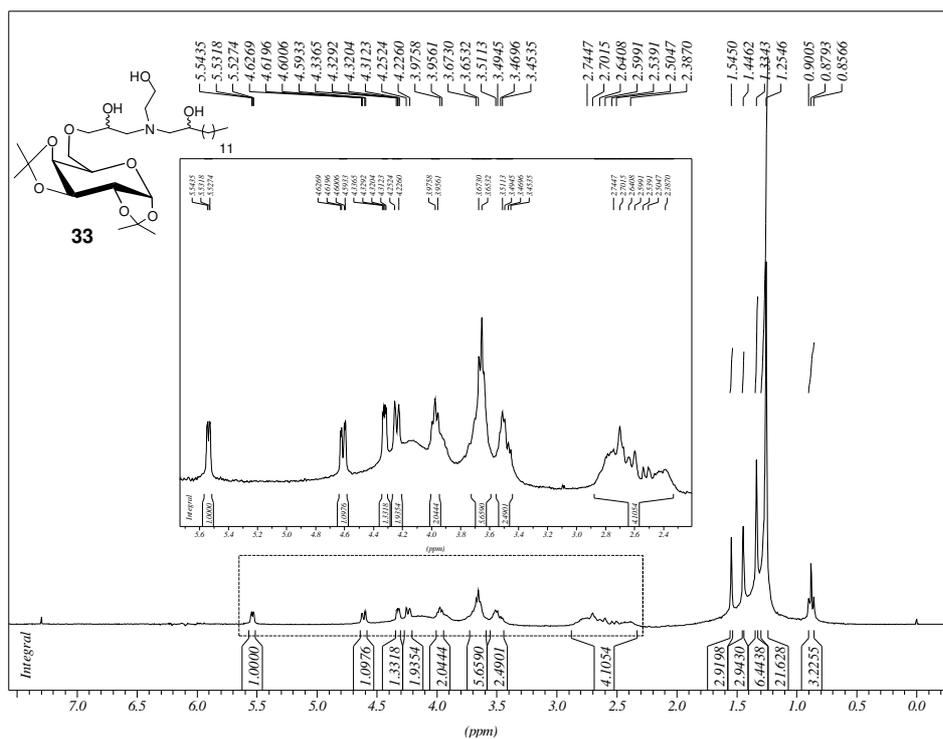


Figura 10.54: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura 33 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

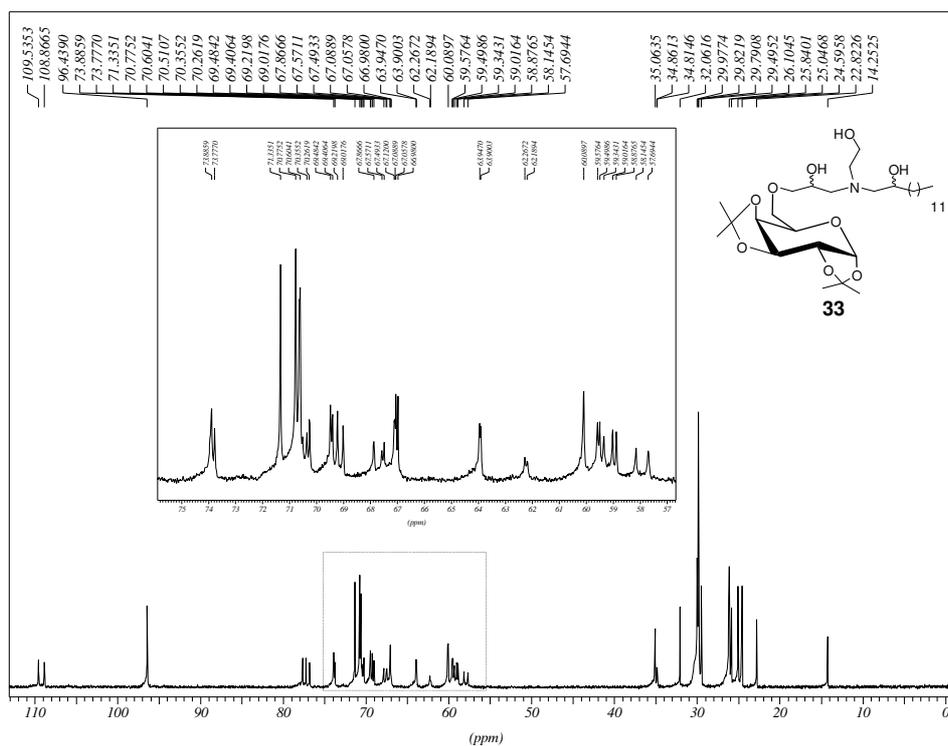


Figura 10.55: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da mistura 33 (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

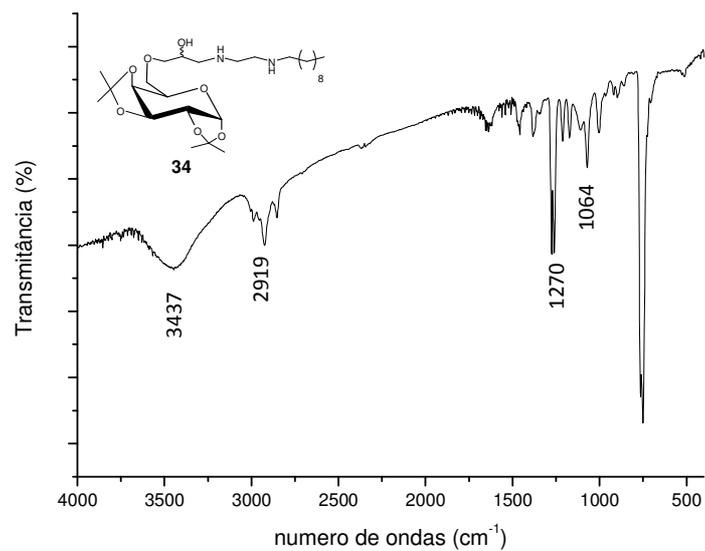


Figura 10.56: Espectro no IV da mistura **34** em KBr.

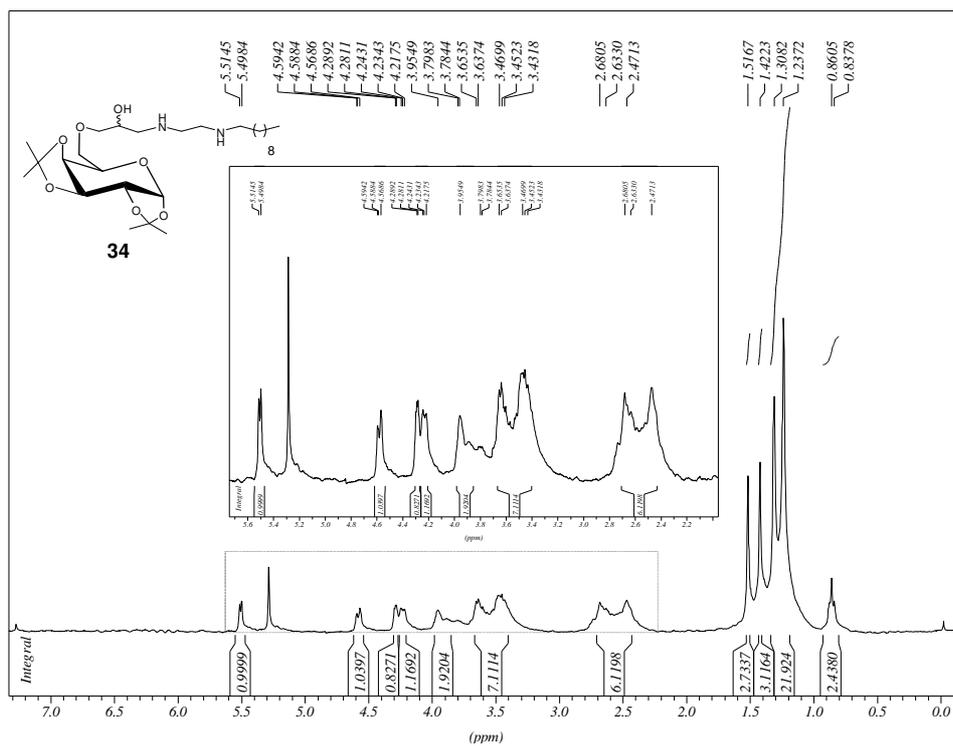


Figura 10.57: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura **34** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

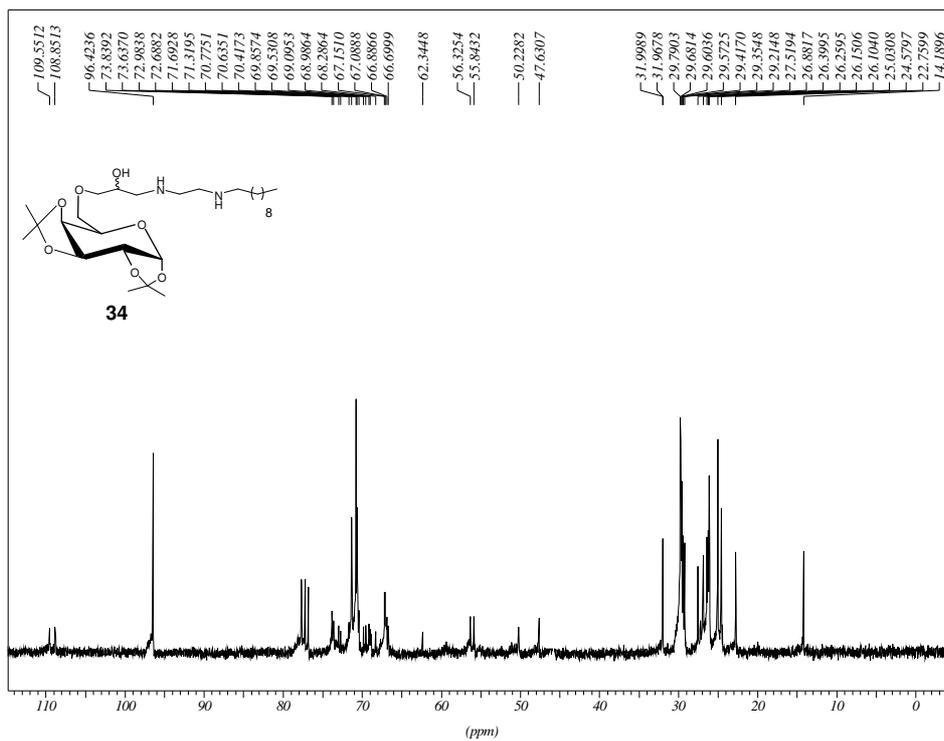


Figura 10.58: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura **34** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

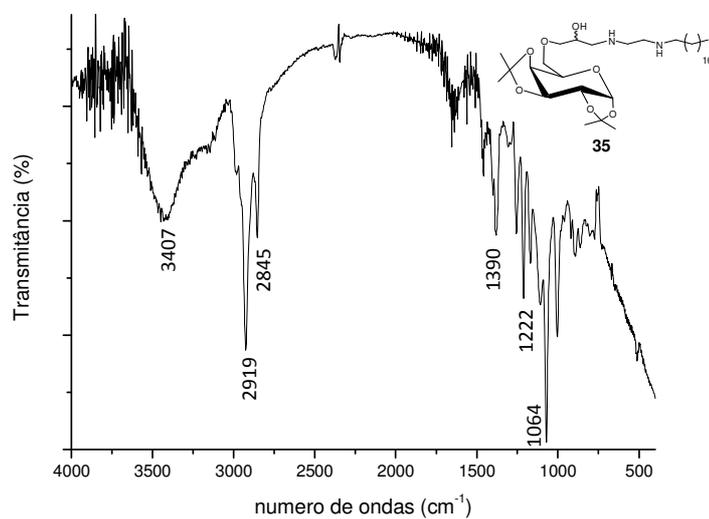


Figura 10.59: Espectro no IV da mistura **35** em KBr.

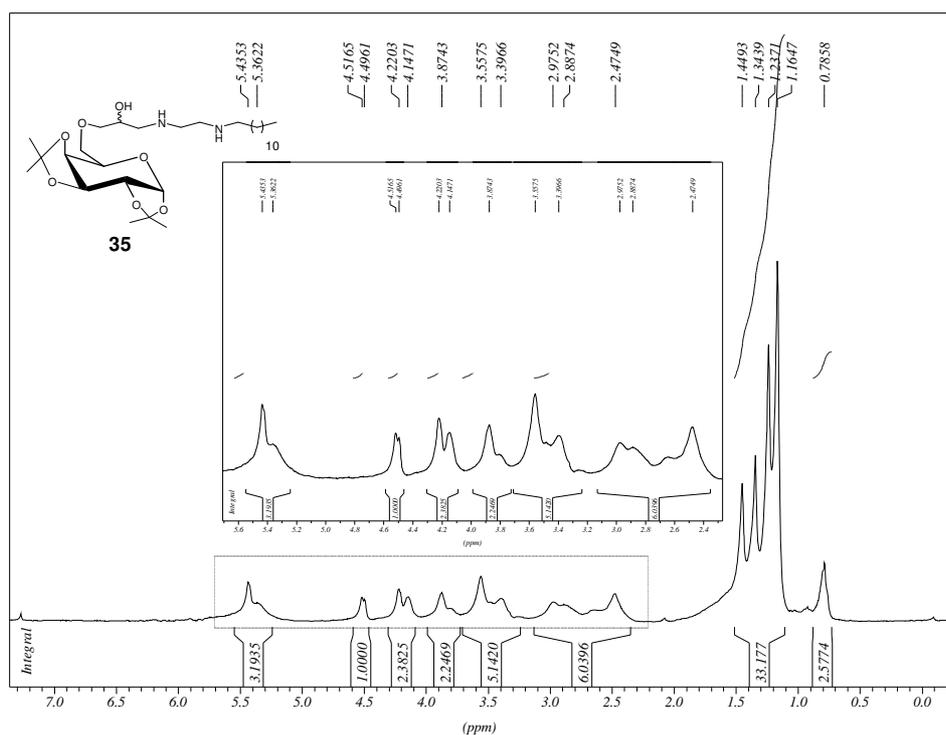


Figura 10.60: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura **35** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

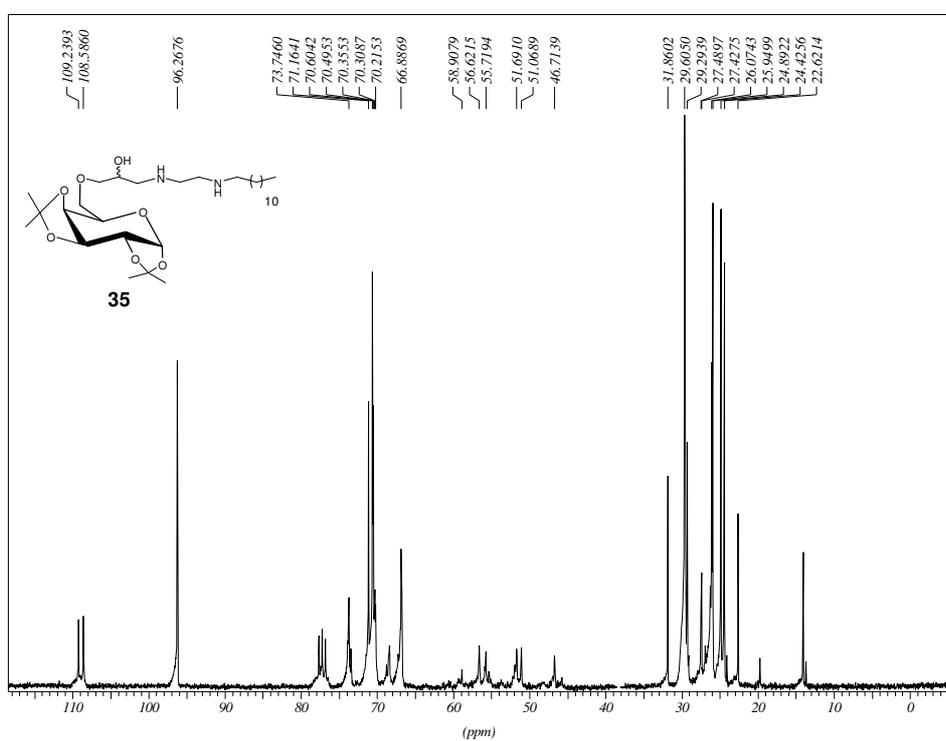


Figura 10.61: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **35** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

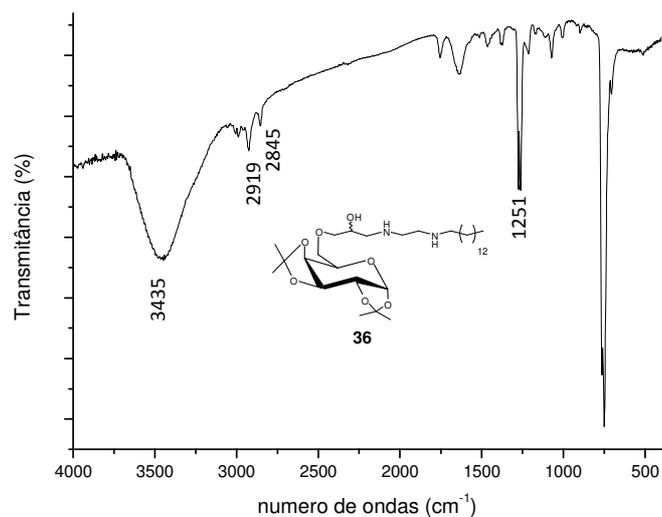


Figura 10.62: Espectro no IV da mistura **36** em KBr.

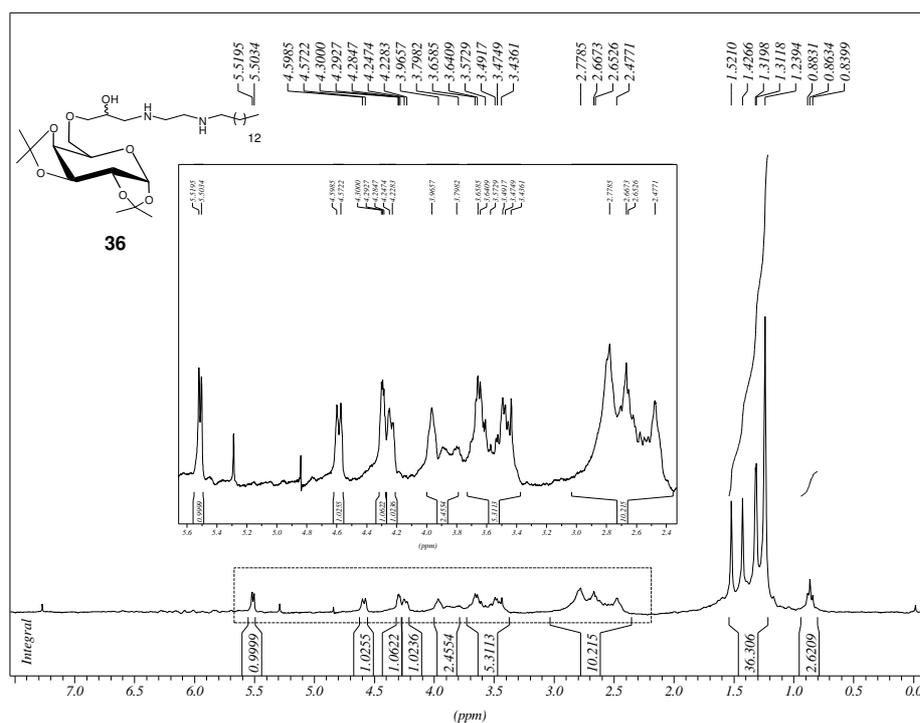


Figura 10.63: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura **36** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

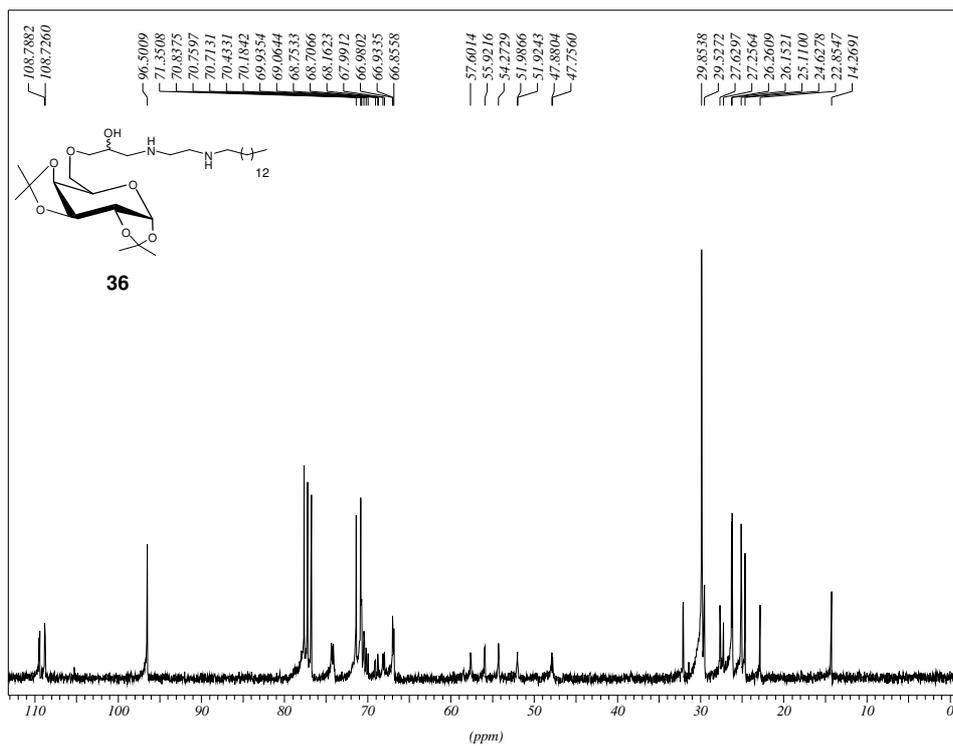


Figura 10.64: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura **36** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

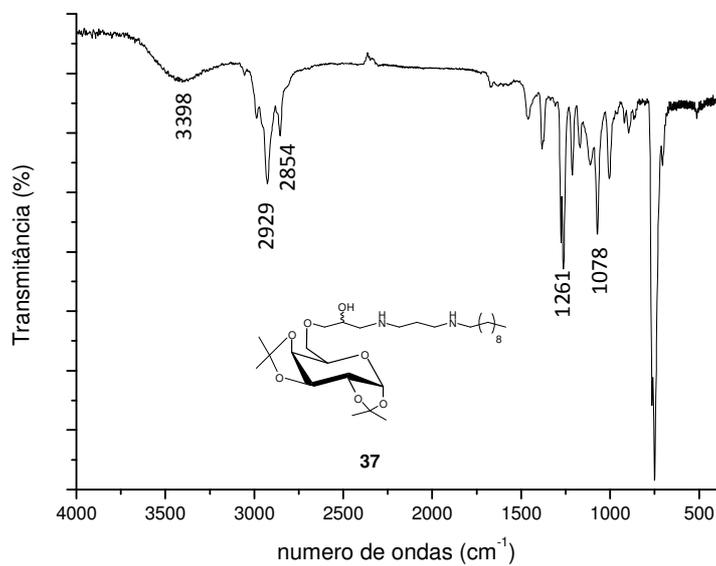


Figura 10.65: Espectro no IV da mistura **37** em KBr.

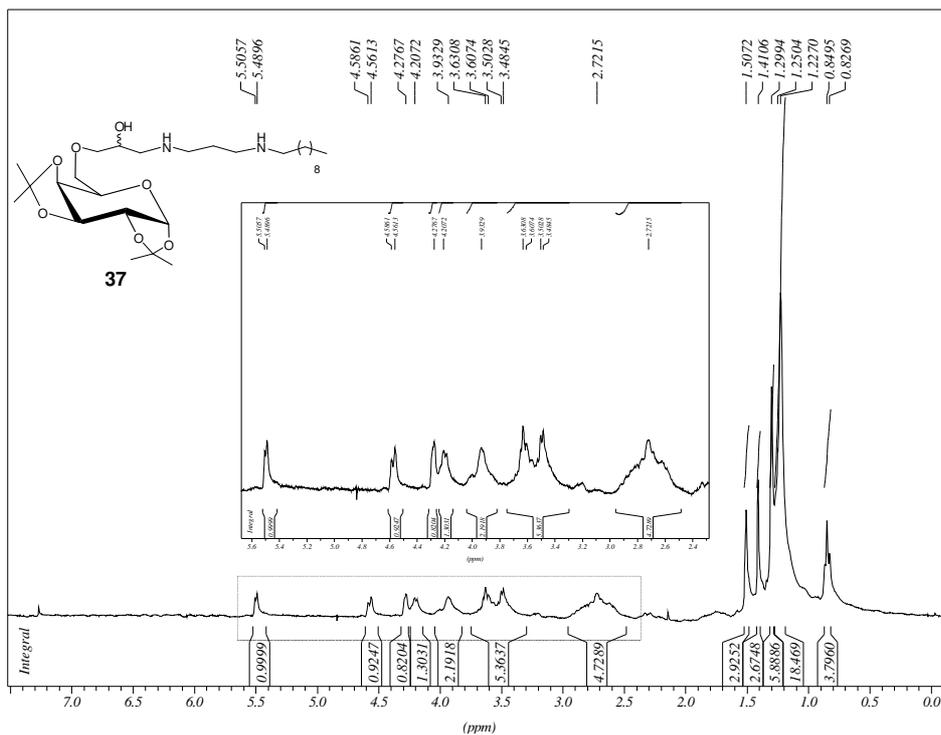


Figura 10.66: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura 37 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

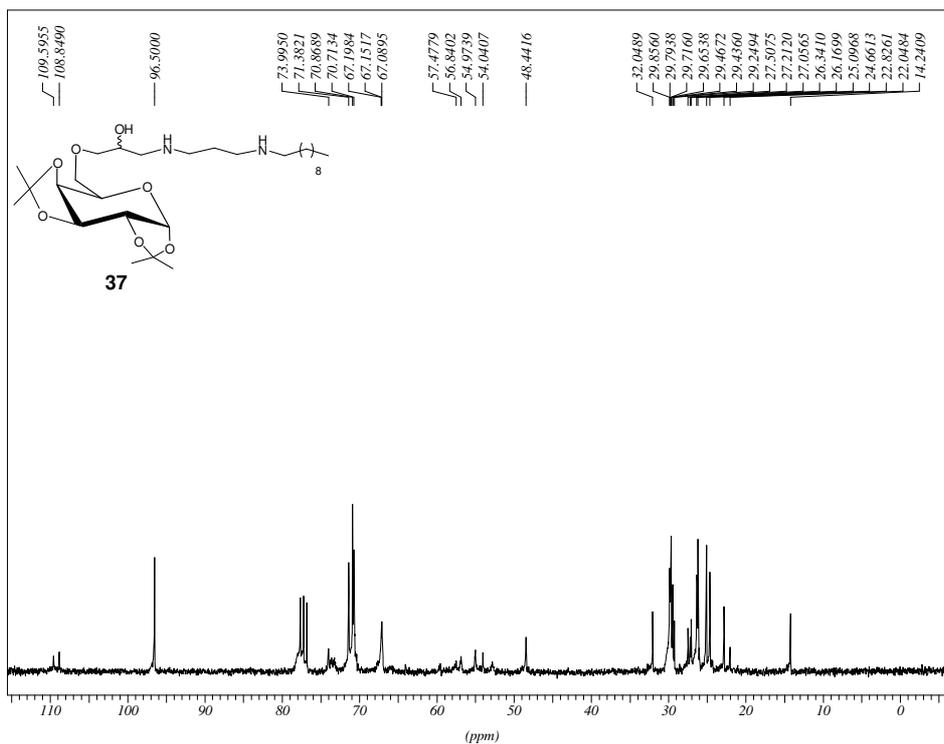


Figura 10.67: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da mistura 37 (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

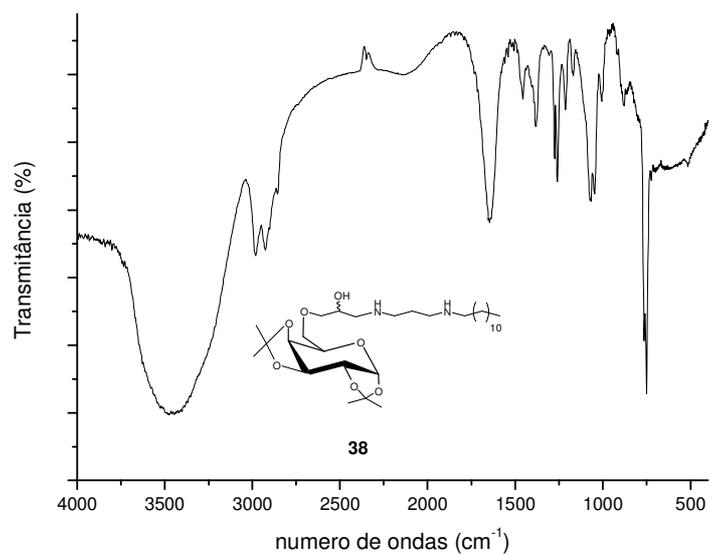


Figura 10.68: Espectro no IV da mistura **38** em KBr.

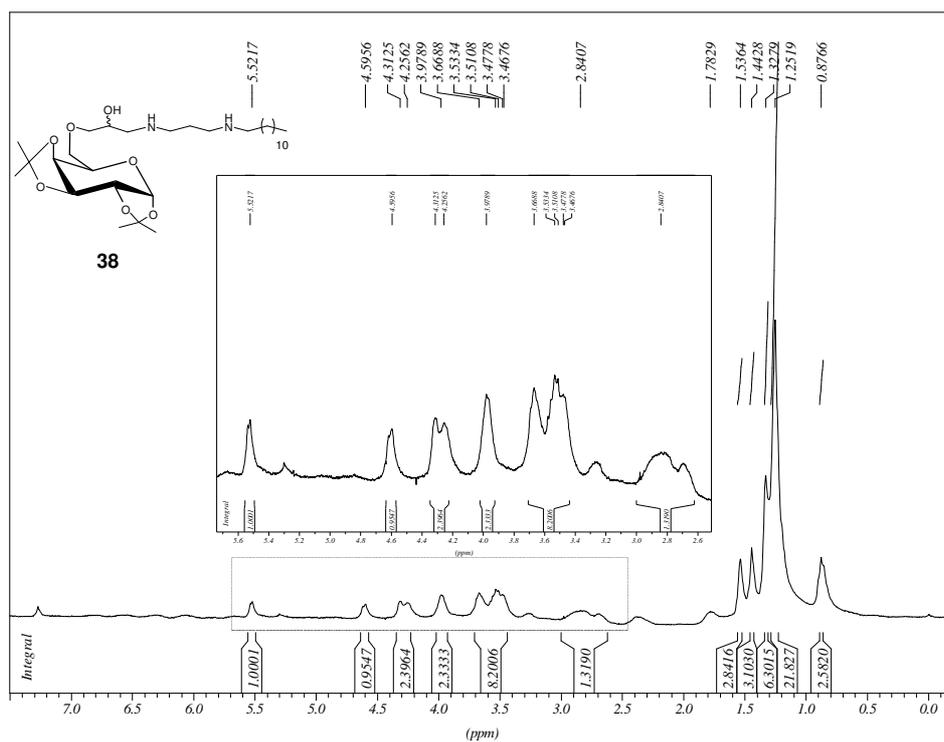


Figura 10.69: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura **38** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

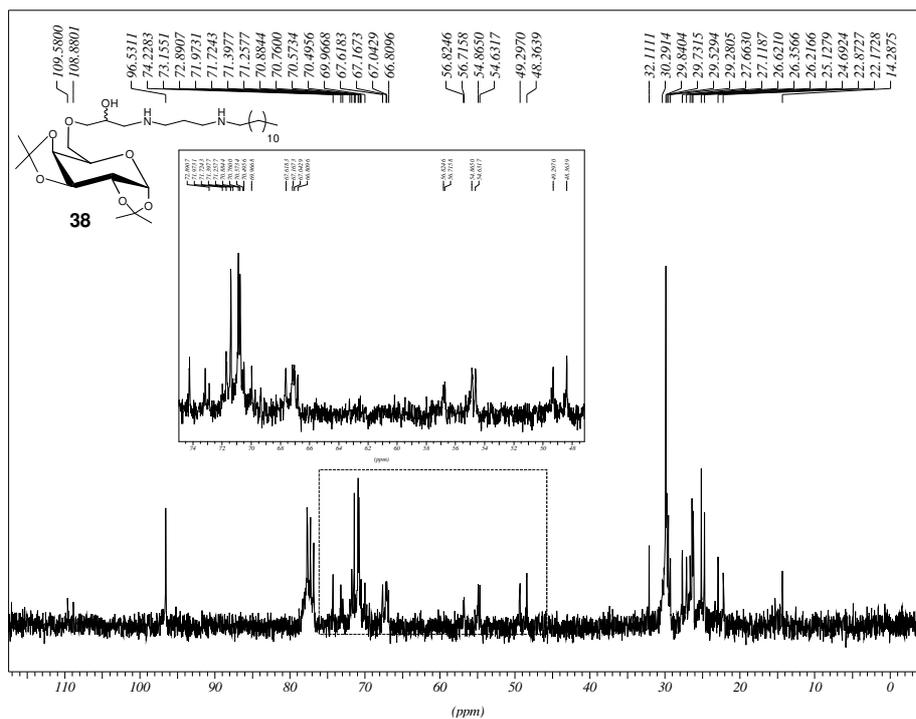


Figura 10.70: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da mistura **38** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

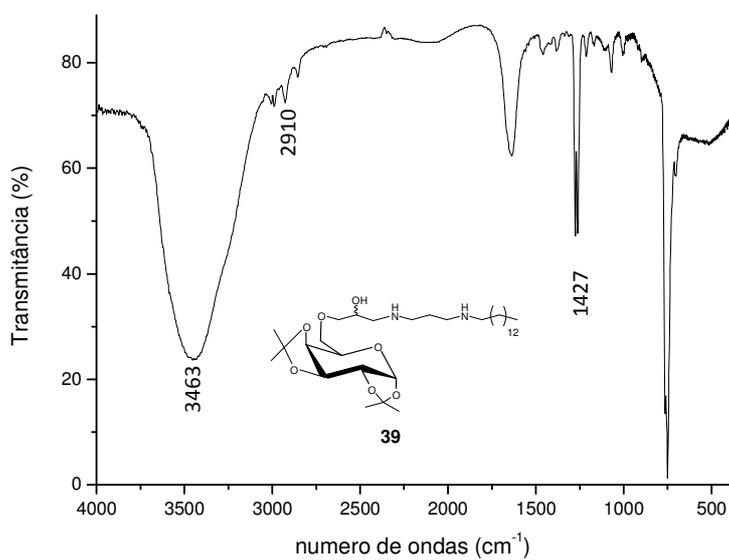


Figura 10.71: Espectro no IV da mistura **39** em KBr.

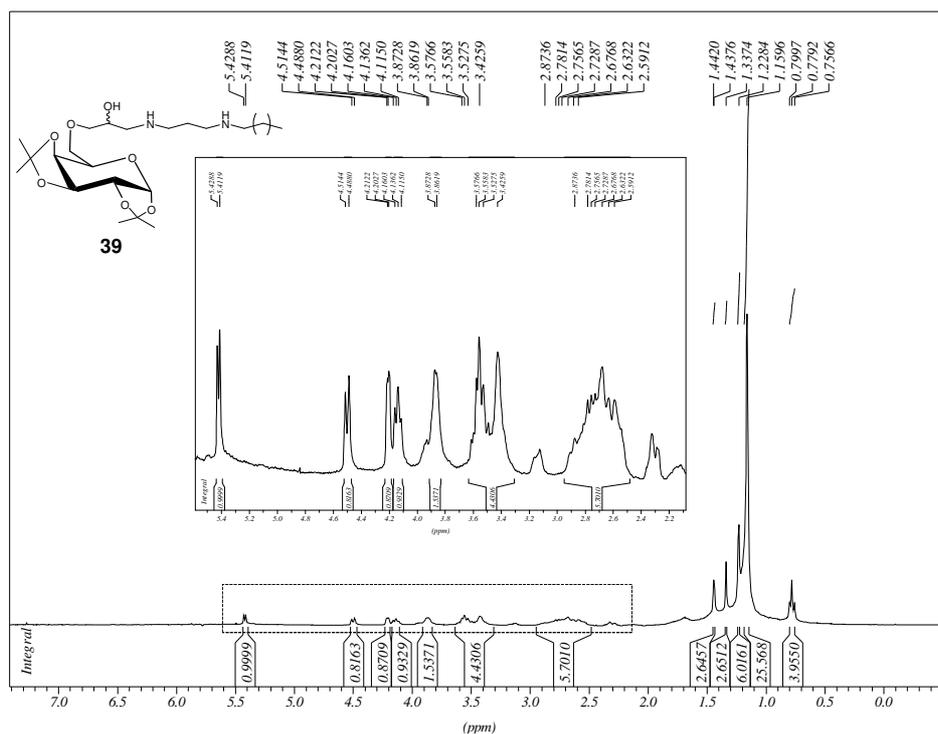


Figura 10.72: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura **39** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

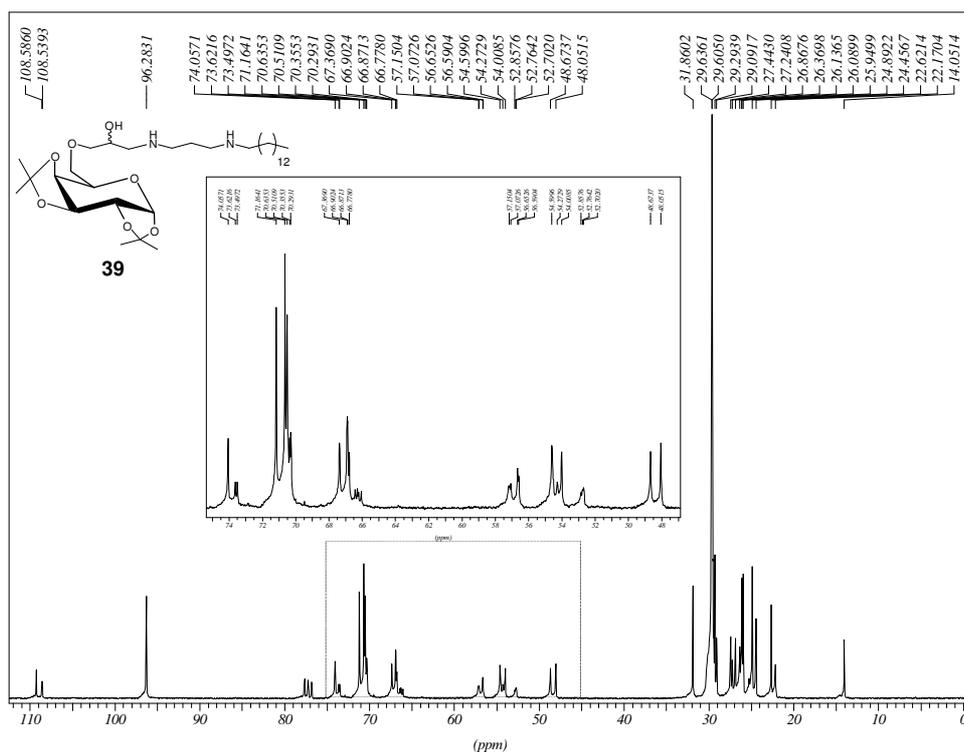


Figura 10.73: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da mistura **39** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).

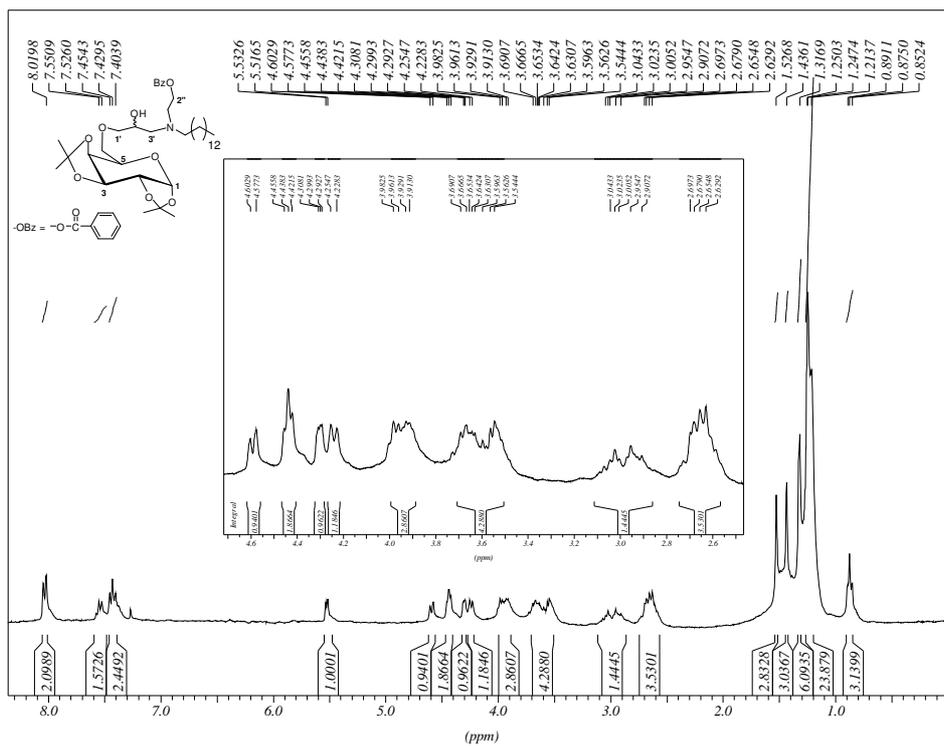


Figura 10.74: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura 40 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

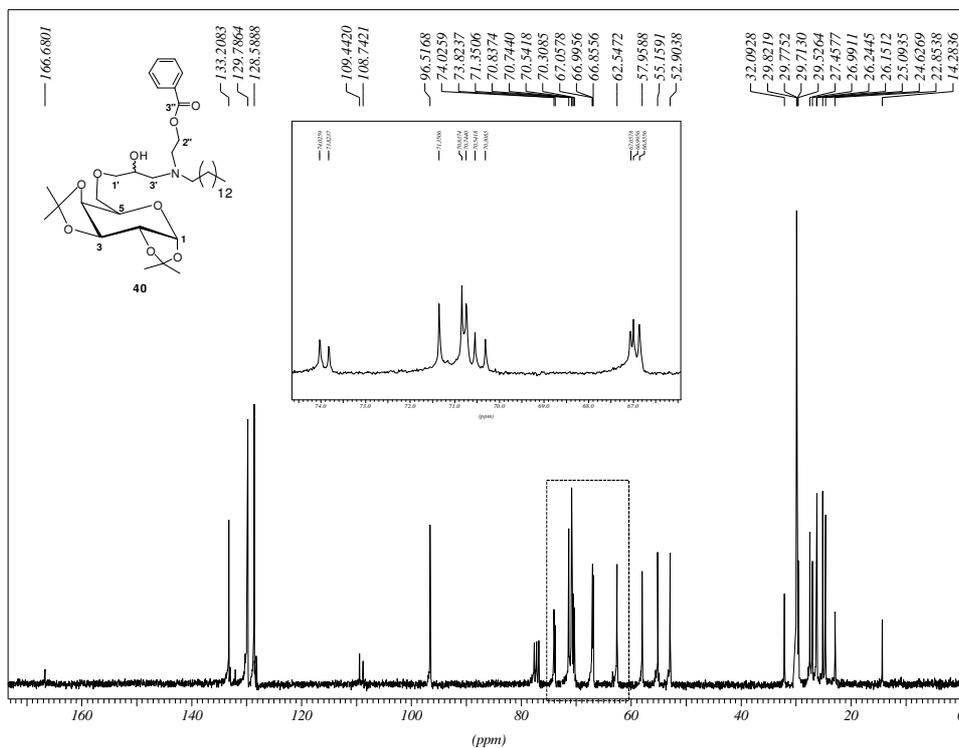


Figura 10.75: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura 40 ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).