

Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós-Graduação em Química

Mestrado em Química

Camila Guimarães de Almeida

**SÍNTESE DE AMINOÁLCOIS E AMINAS DERIVADOS DO FURANO E DO
TIOFENO COM POTENCIAL AÇÃO IMUNOSSUPRESSORA E
ANTIMICROBIANA**

Juiz de Fora

2010

Camila Guimarães de Almeida

**SÍNTESE DE AMINOÁLCOOIS E AMINAS DERIVADOS DO FURANO E DO
TIOFENO COM POTENCIAL AÇÃO IMUNOSSUPRESSORA E
ANTIMICROBIANA**

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

Orientadora: Profa. Dra. Mireille Le Hyaric.

Juiz de Fora

2010

Almeida, Camila Guimarães de.

Síntese de aminoálcoois e amins derivados do furano e do
tiofeno com potencial ação imunossupressora e antimicrobiana. –
2010.

95 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de Juiz

A você minha mãe, Rose Mary, que sempre alimentou meus ideais. Ao meu pai, Roberto, que não está mais entre nós, mas que sempre esteve em meus pensamentos. Ao meu namorado, Felipe, que sempre me incentivou a prosseguir nesta jornada superando todos os obstáculos. A vocês, dedico esta conquista com amor e muito respeito.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por mais essa oportunidade e conquista.

A Profa. Mireille Le Hyaric, pela orientação, ensinamento, apoio e incentivo nos momentos de dificuldade e pela amizade demonstrada durante esses anos.

Ao Prof. Mauro Vieira de Almeida, pelos ensinamentos e pela atenção despendida sempre que precisava, muitas vezes sem hora marcada.

A Profa. Mara Rubia, pelos conselhos e pela ajuda.

Ao Prof. Cláudio Gallupo Diniz pelos testes microbiológicos.

A todos os amigos do NUPEQ, em especial aos do laboratório de orgânica pelas horas de alegria e muito trabalho.

Ao Celso, Tais, Paty, Cris, Lucas, João, Bianca, Samira, Willian, Mafra, Angelina, Tati, Nelson, Vanessa, Humberto e Isabela pelas brincadeiras na hora do almoço, pela ajuda sempre que precisei e pela amizade dentro e fora da UFJF.

Ao Prof. Adilson David da Silva, por ter me acolhido em seu laboratório logo no início de minha graduação.

Ao amigo Gustavo Senra de Carvalho, por ter permitido que eu o acompanhasse, por seus ensinamentos, pela paciência e amizade de todos esses anos.

A Angelina e Sandra pela realização dos testes biológicos.

Ao Maurício, pela amizade e realização dos espectros de massa de alta resolução no período em que estive na França.

Aos professores e funcionários do Instituto de Química.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES-REUNE) pela bolsa concedida.

A Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento da pesquisa realizada.

A minha mãe, Rose Mary, pela dedicação e carinho todos esses anos. A minha família pelo apoio.

Ao meu amor, Felipe, pelo carinho, incentivo e por estar ao meu lado sempre, mesmo que a alguns quilômetros.

A todos meu carinho e agradecimento sincero.

“Quando nada parece dar certo, vou ver o cortador de pedras a martelar numa rocha talvez 100 vezes, sem que uma única rachadura apareça. Mas na centésima primeira martelada a pedra abre-se em duas e eu sei que não foi aquela que conseguiu isso, mas todas as que vieram antes”.

(Jacob Riis)

RESUMO

Os aminoálcoois constituem uma importante classe de compostos orgânicos, devido a sua ocorrência comum na natureza, além de serem versáteis blocos construtores para a síntese orgânica. Isto pode ser confirmado pelo grande número de moléculas sintetizadas a cada ano contendo esse grupamento, dando destaque aos compostos com atividade imunossupressora ou antimicrobiana. Neste trabalho são descritas as sínteses de aminoálcoois e aminas derivados de heterociclos aromáticos tais como o furano e o tiofeno, usando o FTY720 como composto protótipo. Uma primeira série de compostos foi obtida por aminação redutiva do furfuraldeído, do 5-bromo-furfuraldeído e do tiofenocarboxialdeído com aminoálcoois ou octilamina. A segunda série de compostos foi obtida em duas etapas por reação dos alcoóis 2-furfurílico, 5-bromo-furfurílico e 2-tiofenílico com a epicloridrina, seguida pelo tratamento dos éteres glicídicos obtidos com aminoálcoois ou octilamina, fornecendo os aminoalcoóis correspondentes. Após purificação e caracterização dos compostos através dos métodos espectroscópicos usuais (RMN ^1H e ^{13}C , infravermelho) suas propriedades biológicas foram avaliadas *in vitro*. A atividade antiinflamatória foi estudada através da capacidade dos compostos em inibir a produção de óxido nítrico por macrófagos ativados. Foram também avaliados a citotoxicidade, pelo método do MTT, e o potencial antimicrobiano contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e contra *M. Tuberculosis*. Os resultados mostraram que a atividade depende da lipofilicidade das moléculas, já que os compostos mais ativos possuem a cadeia octilamina.

Palavras-chave: aminoálcoois, heterociclos, imunossupressão, antibacteriano.

ABSTRACT

Amino alcohols are an important class of organic compounds due to their common occurrence in nature, and they are versatile building blocks for organic synthesis. This can be confirmed by the large number of molecules synthesized each year containing this group, emphasizing compounds with immunosuppressive or antimicrobial activity. This work describes the synthesis of aminoalcohols and amines derivatives of aromatic heterocycles such as furan and thiophene, using FTY720 as a prototype compound. A first series of compounds was obtained by reductive amination of furfural, 5-bromo-furfural and thiophene-2-aldehyde with aminoalcohols or octylamine. The second series of compounds was obtained in two steps by reaction of 2-furfuryl, 5-bromo-furfuryl and 2-thiophen methyl alcohols with epichlorohydrin, followed by the treatment of the obtained glycidic ethers with amino alcohols or octylamine, furnishing the corresponding amino alcohols.

After purification and characterization of the compounds through the usual spectroscopic methods (^1H and ^{13}C NMR, infrared), their biological properties were evaluated *in vitro*. The antiinflammatory activity was studied through the ability of the compounds to inhibit the production of nitric oxide by activated macrophages. We also evaluated the cytotoxicity by the MTT method and the antimicrobial potential against *M. tuberculosis*, Gram-positive and Gram-negative bacteria. The results showed that the activity depends on the lipophilicity of the molecules, since the most active compounds carry the octylamine chain.

Keywords: aminoalcohols, heterocycles, immunosuppressive, antimicrobial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1.1.1 Estrutura química da sulfassalazina e da ciclosporina A..... | 16 |
| Figura 1.1.2 Estrutura da miriocina e do FTY720..... | 17 |
| Figura 1.1.3 Aminoálcoois sintetizados por Reis e col..... | 18 |
| Figura 1.2.1 Parede celular das bactérias Gram-negativas e Gram-positivas..... | 20 |
| Figura 1.2.2 Mecanismo de resistência bacteriana..... | 21 |
| Figura 1.2.3 Estrutura química do cloranfenicol e seus análogos..... | 23 |
| Figura 1.2.4 Anisomicina..... | 24 |
| Figura 1.2.5 Etambutol..... | 24 |
| Figura 1.2.6 Estrutura química de alguns aminoálcoois utilizados no tratamento de doenças bacterianas..... | 25 |
| Figura 1.2.7 Estrutura química da ranitidina e da nitrofurazona..... | 26 |
| Figura 1.2.8 Cefalotina e Ticarcilina..... | 27 |
| Figura 2.1 Plano de síntese..... | 29 |
| Figura 3.1.1 Mecanismo simplificado da síntese de iminas..... | 30 |
| Esquema 3.1.1 Síntese dos compostos da série A | 31 |
| Figura 3.1.2 Representação esquemática da reação de aminação reductiva..... | 32 |
| Figura 3.1.3 Espectro de IV do composto 31b | 34 |
| Figura 3.1.4 Espectro de RMN de ^1H do composto 31a | 35 |
| Figura 3.1.5 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 31a | 35 |
| Figura 3.1.6 Espectro de RMN de ^1H do composto 31b | 36 |
| Figura 3.1.7 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 31b | 37 |
| Figura 3.1.8 Espectro de RMN de ^1H do composto 31c | 38 |
| Figura 3.1.9 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 31c | 38 |
| Esquema 3.1.2 Tentativa de síntese do derivado 34 | 39 |
| Figura 3.2.1 Proposta mecanística de abertura do epóxido em meio ácido..... | 41 |

| | |
|--|----|
| Figura 3.2.2 Proposta mecanística de reação de abertura de epóxido..... | 41 |
| Esquema 3.2.1 Proposta de síntese dos derivados da série B..... | 42 |
| Esquema 3.2.2 Metodologia de síntese dos éteres glicídicos heteroaromáticos..... | 43 |
| Esquema 3.2.3 Síntese dos éteres glicídicos heteroaromáticos pelo método de transferência de fase..... | 44 |
| Figura 3.2.3 Espectro de RMN de ^1H do composto 40 | 46 |
| Figura 3.2.4 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 40 | 46 |
| Esquema 3.2.4 Síntese dos aminoálcoois heterociclos por abertura de epóxido e seus respectivos rendimentos..... | 47 |
| Figura 3.2.5 Espectro na região de infravermelho do composto 41a | 48 |
| Figura 3.2.6 Espectro de RMN de ^1H do composto 41a | 49 |
| Figura 3.2.7 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 41a | 50 |
| Figura 3.2.8 Espectro de RMN de ^1H do composto 41b | 51 |
| Figura 3.2.9 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 41b | 51 |
| Figura 3.2.10 Espectro de RMN de ^1H do composto 42c | 52 |
| Figura 3.2.11 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 42c | 53 |
| Figura 3.2.12 Espectro de RMN de ^1H do composto 43d | 54 |
| Figura 3.2.13 Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto 43d | 54 |
| Figura 3.2.14 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 43d | 55 |
| Esquema 3.2.5 Primeira tentativa de síntese da diamina heteroaromática alquilada 44 | 55 |
| Esquema 3.2.6 Síntese da diamina heteroaromática 45 | 56 |
| Esquema 3.2.7 Segunda tentativa de síntese da diamina heteroaromática alquilada 44 | 56 |
| Figura 3.3.1.1 Experimento para determinação da viabilidade celular pelo método colorimétrico MTT..... | 58 |
| Figura 3.3.1.2 Experimento para determinação da produção de NO..... | 59 |
| Figura 3.3.2.1 Infecção causada por <i>S.aureus</i> em corte na pele..... | 60 |
| Figura 3.3.2.2 Imagem <i>E.coli</i> capturada por microscopia eletrônica..... | 60 |
| Figura 3.3.2.3 <i>S.epidermides</i> | 61 |
| Figura 3.3.2.4 <i>P.aeruginosa</i> | 61 |
| Figura 3.3.2.5 Halo de inibição..... | 62 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 3.3.1.1 Resultados de citotoxicidade (%)..... | 56 |
| Tabela 3.3.1.2 Resultados da Produção (μM) e inibição de NO (%)..... | 57 |
| Tabela 3.3.2.1 Medida do halo de inibição formado pelas amins e aminoálcoois obtidos pelo método de aminação redutiva..... | 62 |
| Tabela 4.2.1 Estequiometria e rendimento das reações de aminação redutiva..... | 66 |
| Tabela 4.3.1 Estequiometria e rendimento das reações redução dos aldeídos heteroaromáticos 23 e 25 | 71 |
| Tabela 4.4.1 Condições empregadas na reação de formação de éteres glicídicos..... | 73 |
| Tabela 4.5.1 Condições empregadas nas reações de abertura de epóxido..... | 75 |

LISTA DE ABREVEATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|------------------------|--|
| CCD | cromatografia em camada delgada |
| CCS | cromatografia em coluna de sílica |
| δ | deslocamento químico |
| d | duplete |
| dd | duplo-duplete |
| F.M. | fórmula molecular |
| Hz | Hertz |
| IFN- γ | Interferon gama |
| IV | infravermelho |
| <i>J</i> | constante de acoplamento |
| m | multiplete |
| MHz | mega Hertz |
| M.M. | massa molecular |
| MTT | 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio |
| P.A | para análise |
| ppm | partes por milhão |
| RHT | reação de hipersensibilidade tardia |
| RMN de ^1H | ressonância magnética nuclear de hidrogênio |
| RMN de ^{13}C | ressonância magnética nuclear de carbono |
| s | simpleto |
| sl | sinal largo |
| t | triplete |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1 ATIVIDADE IMUNOSSUPRESSORA..... | 16 |
| 1.2 RESISTÊNCIA BACTERIANA E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DERIVADOS AMINOÁLCOOIS E HETEROCICLOS..... | 21 |
| 1.2.1 O fenômeno de resistência bacteriana..... | 21 |
| 1.2.2 Aminoálcoois com atividade antibacteriana..... | 24 |
| 1.2.3 Compostos heteroaromáticos..... | 28 |
| 2 OBJETIVOS | 30 |
| 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 32 |
| 3.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AMINAS E AMINOÁLCOOIS DERIVADAS DO FURANO E TIOFENO PELO MÉTODO DE AMINAÇÃO REDUTIVA..... | 32 |
| 3.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AMINOÁLCOOIS DERIVADOS DO FURANO E DO TIOFENO OBTIDOS POR ABERTURA DE EPÓXIDO..... | 41 |
| 3.3 ENSAIOS BIOLÓGICOS..... | 57 |
| 3.3.1 Avaliação do efeito dos derivados aminas/aminoálcoois do furano e do tiofeno em linhagens de macrófagos murinos estimulados com LPS e IFN- γ | 57 |
| 3.3.2 Avaliação da atividade antibacteriana dos derivados aminas/aminoálcoois do furano e do tiofeno contra <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>S.</i> <i>epidermidis</i> e <i>P. aeruginosa</i> | 60 |
| 4 PARTE EXPERIMENTAL | 66 |
| 4.1 MÉTODOS GERAIS..... | 67 |
| 4.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA REAÇÃO DE AMINAÇÃO REDUTIVA..... | 67 |
| 4.2.1 2-[N-(Hidroxietil)aminometil]furano 30a | 69 |
| 4.2.2 2-[N-(2-Metil)hidroxipropil]aminometilfurano 30b | 69 |
| 4.2.3 2-(Octilaminometil)furano 30c | 69 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4.2.4 | 5-Bromo-2- <i>N</i> -(hidroxietil)aminometilfurano 31a | 70 |
| 4.2.5 | 5-Bromo-2- <i>N</i> -{(2-metil)hidroxipropil}aminometilfurano 31b | 70 |
| 4.2.6 | 5-Bromo-2-(octilaminometil)furano 31c | 71 |
| 4.2.7 | 5-Metoxi-2-(octilaminometil)furano 32 | 71 |
| 4.2.8 | 2- <i>N</i> -(Hidroxietil)aminometiltiofeno 33a | 72 |
| 4.2.9 | 2-[(Tiofen-2-il)metilamino]-2-metilpropan-1-ol 33b | 72 |
| 4.2.10 | <i>N</i> -[(Tiofen-2-il)metil]octan-1-amina 33c | 72 |
| 4.3 | PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS ALCOÓIS HETEROAROMÁTICOS..... | 73 |
| 4.3.1 | 5-Bromo-2-furfuol 36 | 74 |
| 4.3.2 | 2-(Hidroximetil)tiofeno 37 | 74 |
| 4.4 | SÍNTESE DOS ÉTERES GLICÍDICOS..... | 74 |
| 4.4.1 | 2-[(Oxiran-2-il)metoximetil]furano 38 | 75 |
| 4.4.2 | 2-[(Oxiran-2-il)metoximetil]5-bromofurano 39 | 75 |
| 4.4.3 | 2-[(Oxiran-2-il)metoximetil]tiofeno 40 | 76 |
| 4.5 | PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE AMINOÁLCOOIS POR ABERTURA DO EPÓXIDO..... | 76 |
| 4.5.1 | 1-[(Furan-2-il)metoxi]-3-(2-hidroxietilamino)propan-2-ol 41a | 78 |
| 4.5.2 | 2-[3-{(Furan-2-il)metoxi}-2-hidroxipropilamino]-2-metilpropan-1-ol 41b | 78 |
| 4.5.3 | 1-[(Furan-2-il)metoxi]-3-(octilamino)propan-2-ol 41c | 78 |
| 4.5.4 | 1-[(Furan-2-il)metoxi]-3-[bis(2-hidroxietil)amino]propan-2-ol 41d | 79 |
| 4.5.5 | 1-((5-Bromofuran-2-il)metoxi)-3-(2-hidroxietilamino)-propan-2-ol 42a | 79 |
| 4.5.6 | 2-[3-{(5-Bromofuran-2-il)metoxi}-2-hidroxipropilamino]-2-metilpropan-1-ol 42b | 80 |
| 4.5.7 | 1-[(5-Bromofuran-2-il)metoxi]-3-(octilamino)propan-2-ol 42c | 80 |
| 4.5.8 | 1-{(Bromofuran-2-il)metoxi}-3-[bis(2-hidroxietil)amino]propan-2-ol 42d | 81 |
| 4.5.9 | 1-[(Tiofen-2-il)metoxi]-3-(2-hidroxietilamino)propan-2-ol 43a | 81 |
| 4.5.10 | 2-[3-{(Tiofen-2-il)metoxi}-2-hidroxipropilamino]-2-metilpropan-1-ol 43b | 81 |
| 4.5.11 | 1-[(Tiofen-2-il)metoxi]-3-(octilamino)propan-2-ol 43c | 82 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4.5.12 | 1-[(Tiofen-2-il)metoxi]-3-[bis(2-hidroxietyl)amino]propan-2-ol 43d | 82 |
| 4.5.13 | 1-[(Furan-2-il)metoxi]-3-(2-aminoetylamino)propan-2-ol 44 | 83 |
| 4.6 | ENSAIOS BIOLÓGICOS..... | 84 |
| 5 | CONCLUSÕES | 87 |
| 6 | REFERÊNCIAS | 88 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 ATIVIDADE IMUNOSSUPRESSORA

A resposta imune é o modo como o corpo se defende dos microorganismos, células cancerosas e outras substâncias potencialmente prejudiciais. O sistema imune sadio deve manter o balanço entre a capacidade de responder a agentes infecciosos e de sustentar a auto-tolerância (Cruvinel *et al*, 2008).

O sistema imune atua numa rede envolvendo a participação de muitos componentes estruturais, moleculares e celulares. Uma perturbação neste sistema pode ocasionar uma maior susceptibilidade a infecções, alergias, doenças auto-imunes ou tumores, entre outros (Ferreira e Teixeira, 2005).

O conhecimento dos principais mecanismos de defesa permite a compreensão da resposta imune do organismo contra várias patologias. A resposta imune é também muito importante nos mecanismos de rejeição de órgãos e tecidos (Izar, 2005).

Algumas características que determinam a imunogenicidade na resposta imune são: tamanho celular, complexidade estrutural, determinantes antigênicos, constituição genética do hospedeiro, dosagem, via de administração e cronologia da administração do antígeno (Jawets, Melnick e Adelberg, 1991).

A resposta imune específica, que ocorre por reconhecimento específico de substâncias estranhas (antígenos), pode ser do tipo celular, mediada principalmente por linfócitos T, ou humoral, mediada por anticorpos ou imunoglobulinas secretados pelos linfócitos B (Ferreira e Teixeira, 2005).

As reações de hipersensibilidade – resposta imune adaptativa que ocorre de forma exagerada ou inapropriada – podem ser produzidas por vários antígenos e variam de um indivíduo para outro (Izar, 2005). Existem quatro tipos de reação de hipersensibilidade, tipos I, II, III e IV. Os primeiros três tipos são mediados por

anticorpos, enquanto o quarto é mediado por células T e macrófagos (Batkhuu *et al*, 2002) (células de grandes dimensões do tecido conjuntivo, ricos em lisossomos, que fagocitam elementos estranhos ao corpo). A reação de hipersensibilidade tardia (RHT), ou tipo IV, é uma forma de imunidade celular na qual a célula efetora final é o fagócito mononuclear (macrófago) ativado. Esse tipo de imunidade celular é parte do mecanismo de defesa primário contra bactérias intracelulares. Se o antígeno não for um microorganismo, as RHT produzirão lesão tecidual sem proporcionar uma função protetora (hipersensibilidade) (Abbas, Lichtman e Pober, 2000).

In vitro, a ação anti-inflamatória pode ser avaliada através da capacidade do composto em inibir a ativação de macrófagos sendo caracterizada através da produção de óxido nítrico (NO), enquanto a reação de hipersensibilidade tardia à ovoalbumina é um modelo muito utilizado para avaliação *in vivo* do efeito imunossupressor de determinados compostos (Ferreira *et al*, 1995; Wang, 2007).

O óxido nítrico, um radical livre altamente tóxico e reativo (Beckman e Koppenol, 1996), é um excelente mensageiro intercelular devido a sua alta permeabilidade em membranas. Em contato com receptores da membrana celular ele desencadeia uma série de sinais intracelulares que promove modificações na célula. Desta forma, faz parte da primeira linha de defesa do organismo, já que penetra nas células sem auxílio de intermediários membranosos. Outra característica é sua ação antimicrobiana. Para exercer tal função atua em concentrações superiores a de mensageiro. Quando ocorrem situações de sobrecarga exagerada do organismo bem como doenças autoimunes, o óxido nítrico é liberado em concentrações tóxicas para as células do hospedeiro (Filho e Zilberstein, 2000).

Os fármacos imunossupressores são utilizados para diminuir a resposta imune em processos alérgicos, em várias doenças auto-imunes (lúpus eritematoso, artrite reumatóide e psoríase) e em transplantes de órgãos bloqueando a sinalização de linfócitos T. Eles podem atuar na ativação dos linfócitos T, na proliferação celular e na produção tanto de interleucina 2 quanto de moléculas co-estimulatórias (Abbas, Lichtman e Pober, 2000; Ferreira *et al*, 1995; Wang, 2007). Podem, ainda, inibir a expressão dos genes das citocinas,

atuando através de mecanismos citotóxicos e inibindo a síntese de purinas ou pirimidinas (Hang *et al*, 2001).Entretanto, essas terapias requerem tratamentos de longo prazo e supressão inespecífica de todo o sistema imunitário, expondo os doentes a risco considerável de infecções e cancro.

Na década de 40 foi introduzido no mercado farmacêutico a sulfassalazina **1** (Figura 1.1.1), molécula híbrida proveniente da união do ácido 5-aminossalicílico com a sulfapiridina, como primeiro composto utilizado na intervenção da resposta imune. Por ser lipofílica, a sulfapiridina é facilmente absorvida pelo organismo, enquanto o ácido 5-aminossalicílico, metabólito biologicamente ativo, é liberado por clivagem reductiva do fármaco por ação de bactérias da flora intestinal (Goodman e Gilman, 1996).

Em 1976, a introdução da ciclosporina A **2** (Figura 1.1.1) na terapêutica como fármaco imunossupressor proporcionou grandes benefícios na sobrevivência de pacientes e de enxertos após transplantes de órgãos, assim como no tratamento de doenças auto-imunes (Curvelo, Costa e Burddman, 2000). Entretanto, a nefrotoxicidade vem como fator limitante do seu uso (Mendes e Burdman, 2002).

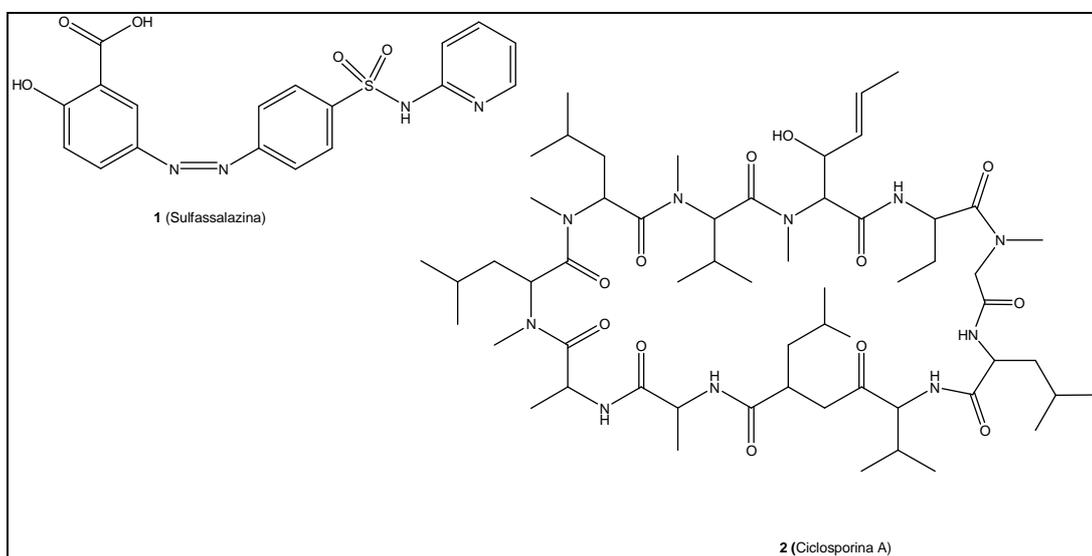


Figura 1.1.1 Estrutura química da sulfassalazina e da ciclosporina A.

A miriocina **3** (Figura 1.1.2) é um metabólito isolado do fungo *Isaria sinclairii*, muito utilizado na medicina chinesa (Chen, Lane e Schreiber, 1999), que possui uma estrutura análoga a esfingosina (um constituinte

dos esfingolípidos, uma classe de lipídios de membranas celulares). O composto natural apresenta uma atividade imunossupressora de 10 a 100 vezes mais potente que a ciclosporina A, até então o fármaco mais utilizado no tratamento de doenças auto-imunes, mas a redução da citotoxicidade foi considerada insatisfatória (Chen, Lane e Schreiber, 1999; Fujita *et al*, 1995).

O FTY720 **4** (Figura 1.1.2) foi sintetizado a partir da simplificação da estrutura da miriocina, incluindo a remoção da funcionalidade da cadeia lateral (grupo carbonila) bem como a diminuição do número dos centros quirais (Adachi *et al*, 1995) a fim de reduzir ainda mais a ação citotóxica. Parte da cadeia alquila foi substituída pelo grupo fenila, mais volumoso, na intenção de modificar as propriedades físico-químicas e farmacológicas (toxicológicas e farmacocinéticas). É um imunossupressor que tem apresentado efeito promissor em estudos para transplantes e tratamento de doenças auto-imune (Adachi *et al*, 1995; Fujita *et al*, 1995).

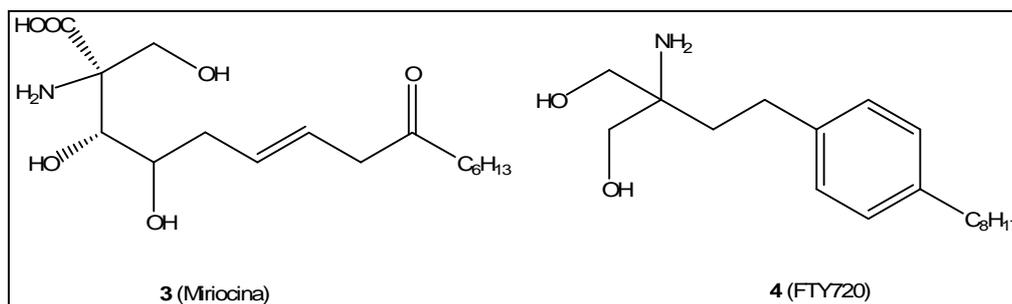


Figura 1.1.2 Estrutura da miriocina e do FTY720.

Ao contrário da miriocina, que inibe a proliferação de células CTLL-2 (linha de linfócitos T citotóxicos) (Chen, Lane e Schreiber, 1999) o FTY720 inibe a emigração de linfócitos dos órgãos linfóides até a corrente sanguínea (Chu, 2008) bem como a atividade da fosfolipase A2, uma enzima necessária para a produção de eicosanóides (mediadores inflamatórios), podendo assim interromper inteiramente a via inflamatória (Payne, 2007).

Estudos de relação estrutura-atividade mostraram que o grupo aminoálcool e a cadeia alifática lipofílica que conferem ao composto caráter anfifílico são

necessários para potencializar a atividade biológica (Fujita *et al*, 1995; Adachi *et al*, 1995).

Recentemente, o FTY720 teve seu uso aprovado para o tratamento de esclerose múltipla. Entretanto, estudos mostraram diversos efeitos colaterais provocados por este medicamento, como: dormência ou fraqueza em um ou mais membros, perda parcial ou total da visão, formigamento ou dor, uma sensação de choque elétrico com certos movimentos da cabeça, tremores e uma marcha instável. Como resultado, o FDA pediu um prazo para revisão e estudo dos dados clínicos fornecidos pela Novartis para a aprovação da substância no tratamento oral da esclerose múltipla. Mesmo assim, o prazo pedido foi menor que o habitual (10 meses) devido à importância do medicamento, que será comercializado pelo nome de Gilenia®. Desta forma o FTY720, será submetido a mais três meses de pesquisas (www.msrc.co.uk e www.novartis.com).

Encontram-se no mercado uma série de outros imunossuppressores, como por exemplo: rapamicina, azatioprina, tacrolimus, que apesar da eficiência apresentam efeitos colaterais aos pacientes.

Neste contexto, vários grupos de pesquisa vêm trabalhando com a síntese de novos aminoálcoois e obtendo resultados promissores em testes realizados *in vitro* e *in vivo* para atividade imunossupressora, a citar, os sintetizados por REIS e colaboradores (2008) (Figura 1.1.3).

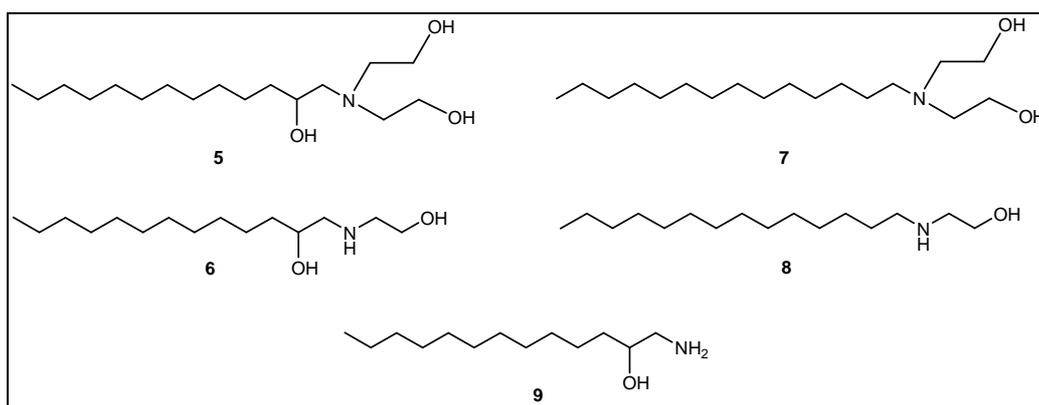


Figura 1.1.3 Aminoálcoois sintetizados por Reis e col.

1.3 RESISTÊNCIA BACTERIANA E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DERIVADOS AMINOÁLCOIS E HETEROCICLOS

1.3.1 O fenômeno de resistência bacteriana

O termo quimioterapia foi introduzido em 1907 por Paul Ehrlich para descrever o método que utiliza compostos químicos, naturais ou sintéticos, chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças provocadas por células cancerosas, bem como por substâncias produzidas por microorganismos com capacidade de destruir ou inibir o crescimento de outros organismos, sendo neste caso também chamado de antibióticos.

Os antibióticos podem ser classificados como *bacteriostáticos*, quando agem contra os microorganismos inibindo o crescimento e a duplicação, mas não provocam a destruição podendo o microorganismo voltar a crescer com a suspensão do uso do antibiótico; ou ainda, como *bactericidas*, quando agem com efeito letal e irreversível sobre os microorganismos sensíveis (Trabulsi e Alterthum, 2004).

Os agentes quimioterápicos ideais devem ser tóxicos para os micróbios invasores, mas inofensivo para o organismo humano, sendo necessário o conhecimento das diferenças estruturais e bioquímicas entre o microorganismo e o hospedeiro.

De acordo com a técnica de Gram, as bactérias podem ser classificadas como Gram-positivas, quando coradas pelo método, ou Gram-negativas, as não coradas pelo método. A coloração ou não destes microorganismos é dependente das diferenças estruturais entre as bactérias. (Trabulsi e Alterthum, 2004).

A parede celular das bactérias Gram-negativas é muito mais complexa, sendo constituída de peptoglicanos, espaço periplasmático contendo enzimas, dupla camada lipídica, bem como de polissacarídeos complexos que formam componentes importantes da superfície externa (Figura 1.2.1). A dificuldade em penetrar nesta camada externa complexa é a razão pela qual alguns antibióticos são menos ativos contra essas bactérias (Trabulsi e Alterthum, 2004).

O fenômeno de resistência bacteriana a diversos antibióticos e agentes quimioterápicos impõe limitações às opções para o tratamento de infecções, tornando imprescindível a descoberta de novos agentes antibacterianos (Weston, 1998).

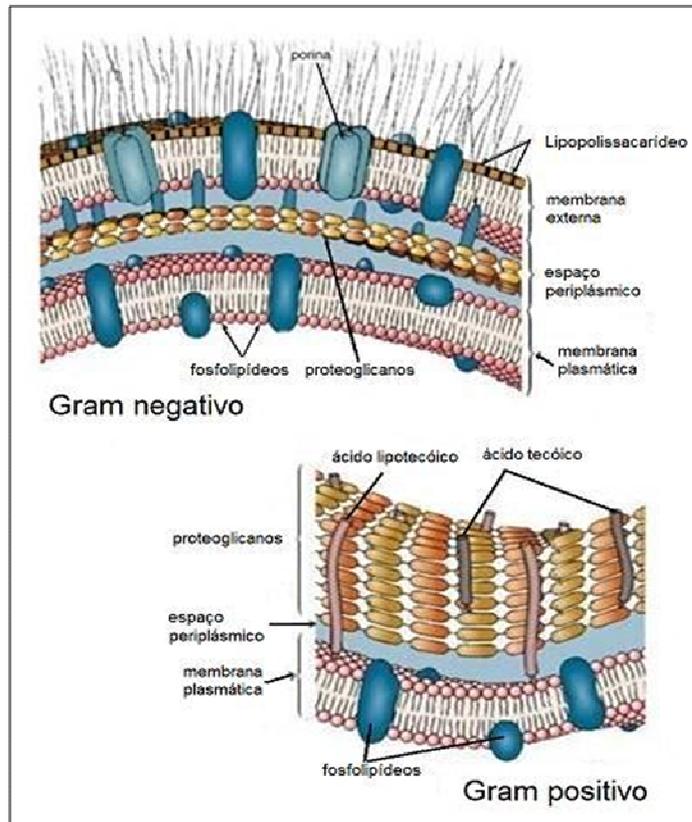


Figura 1.2.1 Parede celular das bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (www.medicinageriatrica.com.br).

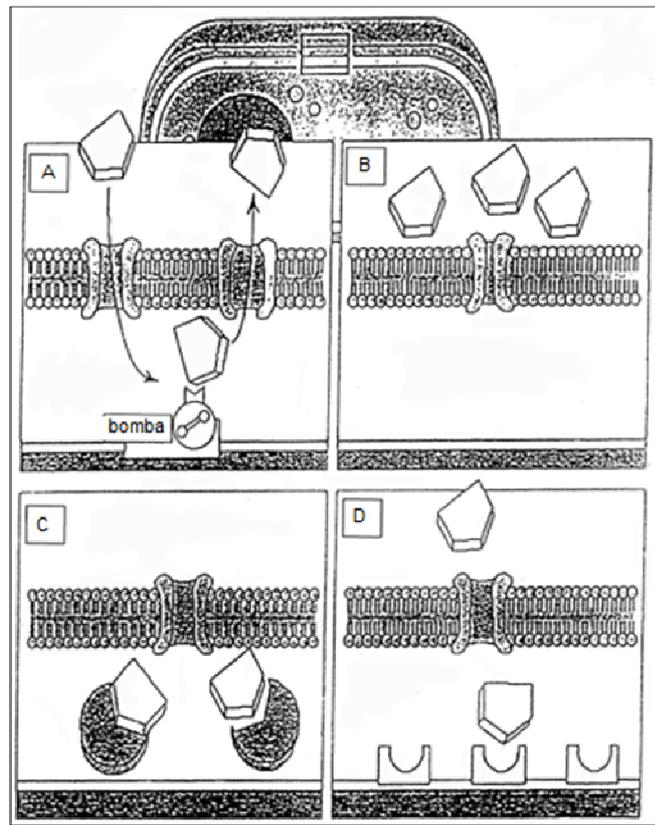
Em qualquer grande população de bactérias, algumas células irão possuir características que lhes permitirão sobreviver na presença de uma substância antes nociva, enquanto os organismos suscetíveis serão eliminados deixando apenas as populações resistentes.

Uma vez que as bactérias são consideradas microorganismos de alta capacidade de adaptação (Guimarães, Momesso e Pupo, 2010), os mecanismos de resistência podem estar associados a quatro fatores principais: bomba de efluxo, diminuição na permeabilidade celular bacteriana, mutação e destruição.

O primeiro deles consiste no uso de uma bomba excretora própria da célula bacteriana por onde o antibiótico pode ser expelido com consequente diminuição

da concentração do mesmo no interior microbiano (A). O segundo se deve a diminuição da permeabilidade da parede celular devido à diminuição ou modificação dos canais de entrada (B) (Riveron *et al*, 2003).

No processo de destruição, as bactérias possuem os genes que produzem enzimas capazes de degradar quimicamente os antibióticos, tornando-os ineficazes antes que eles possam chegar ao alvo e causar danos a célula bacteriana (C). No mecanismo de mutação, o DNA bacteriano pode sofrer alteração no gene alvo do antimicrobiano. Quando as mutações (D) espontâneas ocorrem em áreas específicas dos genes que codificam essas enzimas, antibióticos já não ligam de forma eficiente o que permite que a bactéria continue a replicação do DNA (www.fda.gov). Os mecanismos podem ser representados pela figura 1.2.2.



| | |
|--|----------------------|
| A. Bomba de efluxo | C. Destruição |
| B. Diminuição na permeabilidade | D. Mutação |

Figura 1.2.2 Mecanismo de resistência bacteriana (adaptado de Riveron *et al*, 2003).

Esse fenômeno bacteriano pode estar associado ao amplo uso de antibióticos e a presença do mesmo no ambiente (Levy, 2002). O uso extensivo e inapropriado de antibióticos, bem como más condições de higiene, e demora no diagnóstico de infecções bacterianas tem favorecido o aumento da resistência destes microorganismos (Guimarães, Momesso e Pupo, 2010). Nem sempre é possível determinar qual microorganismo vai ser influenciado por um antibiótico, já que a resistência pode ser adquirida por um patógeno que não seja inicialmente o alvo do tratamento (Hiramatsu *et al*, 1997).

O uso de vacinas bem como o uso racional de antibióticos, descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos são algumas das estratégias utilizadas para a prevenção do fenômeno de resistência bacteriana (Dizidic *et al*, 2008).

São várias as classes de antibióticos em uso atualmente, entretanto, neste trabalho daremos destaque aos derivados aminoálcoois e aos heterociclos aromáticos.

1.3.2 Aminoálcoois com atividade antibacteriana

Os aminoálcoois constituem uma importante classe de compostos orgânicos, devido sua ocorrência comum na natureza (Kwon e Ko, 2002) além de serem versáteis blocos construtores para a síntese de produtos naturais e sintéticos. Isto pode ser confirmado pelo número expressivo de moléculas sintetizadas a cada ano contendo o grupamento aminoálcool (Oliveira *et al*, 2008).

Vários desses compostos se mostraram efetivos no tratamento da doença de Alzheimer (Maillard e Trucker, 2002), em processos inflamatórios (Berger *et al*, 2006), doenças cardiovasculares (Albert *et al*, 2007) e ainda agindo como: adrenoceptores, analgésicos, antifúngicos, acaricidas e antibacterianos. Alguns antibacterianos pertencentes a esta classe serão descritos a seguir.

1.3.2.1 Cloranfenicol

O cloranfenicol **10** (Figura 1.2.3) (Goodman e Gilman, 1996), um antibiótico de ampla ação que pode ser utilizado no tratamento de doenças causadas por

bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, foi isolado do microorganismo *Streptomyces venezuelae* pela primeira vez em 1947.

Após a elucidação de sua estrutura química, o Cloranfenicol se tornou o primeiro antibiótico a ser produzido sinteticamente em grande escala (Ehrlich, Smith e Penner, 1949), sendo muito usado inicialmente, por sua eficiência contra uma grande variedade de microorganismos e por seu baixo preço, como por exemplo, no tratamento de tifo numa epidemia na Bolívia, em 1947. Entretanto, após três anos seu uso foi abandonado por provocar anemia aplásica. Por esta razão, o medicamento é reservado para pacientes com infecções graves, como meningite, febre maculosa e infecções nos olhos e na pele.

O mecanismo de ação apresentado por este composto consiste na inibição da produção de proteínas em bactérias, onde penetra rapidamente por um processo que se acredita ser de difusão facilitada (Goodman e Gilman, 1996).

Vários são seus análogos sintéticos como, por exemplo: aminocloranfenicol **11**, azidamfenicol **12**, tianfenicol **13** (Figura 1.2.3).

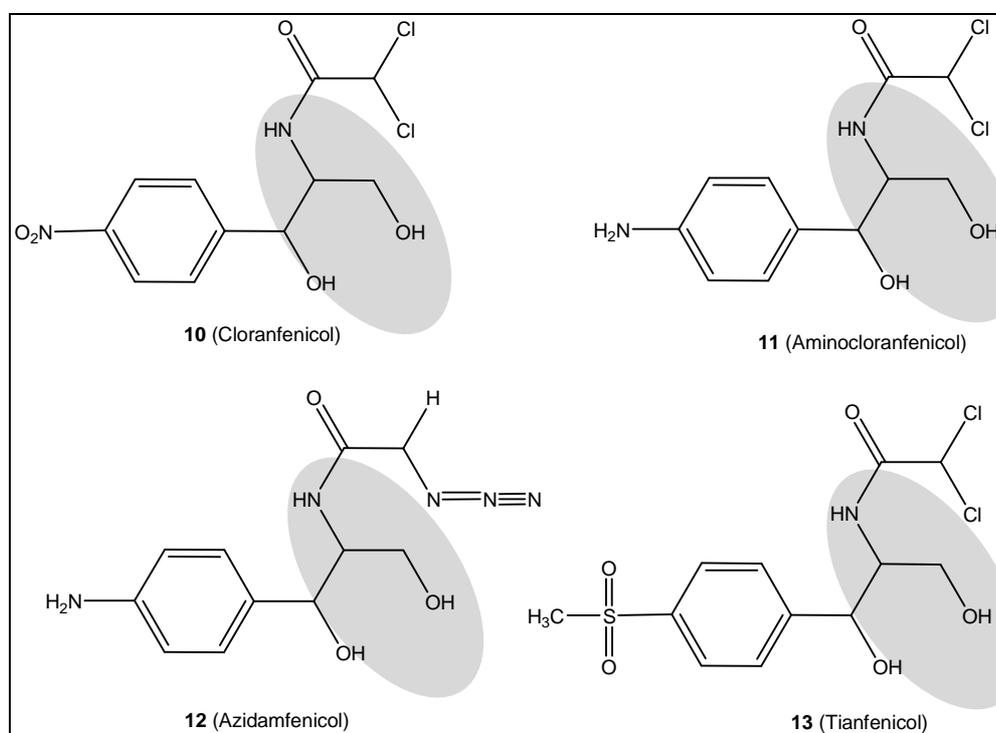


Figura 1.2.3 Estrutura química do cloranfenicol e seus análogos.

1.3.2.2 Aminoálcoois cíclicos

Outro grupo de aminoálcoois, também muito ativo, são os aminoálcoois cíclicos, onde o nitrogênio do grupo amino está inserido em um anel. Um exemplo é a anisomicina **14** (Figura 1.2.4) substância natural que pode ser isolada da cultura do *Streptomyces griseolus*. O composto apresenta-se como um potente inibidor da síntese protéica possuindo também atividade antitumoral (Corey e Choi, 2000).

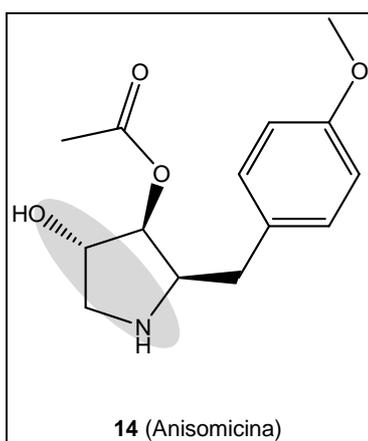


Figura 1.2.4 Anisomicina.

1.3.2.3 Etambutol

O etambutol **17** (Figura 1.2.6) é uma das drogas mais utilizadas na clínica médica contra a tuberculose. É fármaco de primeira escolha no tratamento por atuar diretamente sobre a síntese da arabinose em *M. tuberculosis*, bactéria responsável pela doença, e outras micobactérias. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da incorporação do ácido micólico, essencial para a formação da parede micobacteriana (Khoo, 1996).

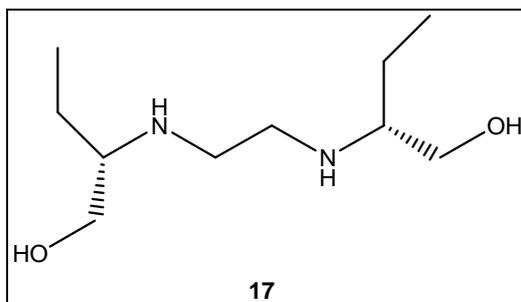


Figura 1.2.5 Etambutol.

1.3.2.4 Aminoglicosídeos

Os antibióticos aminoglicosídicos também possuem em suas estruturas a porção aminoálcool e são muito usados para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Koneman *et al*, 1999). Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da síntese protéica das bactérias (Guimarães, Momesso e Pupo, 2010). São mais ativos em pH levemente alcalino, onde encontram-se protonados facilitando a penetração dos mesmos nas células bacterianas do tipo Gram-negativas (Patrick, 2005).

A neomicina B **15** e a estreptomicina **16** (Figura 1.2.5) são antibióticos de uso comum pertencentes a esta classe.

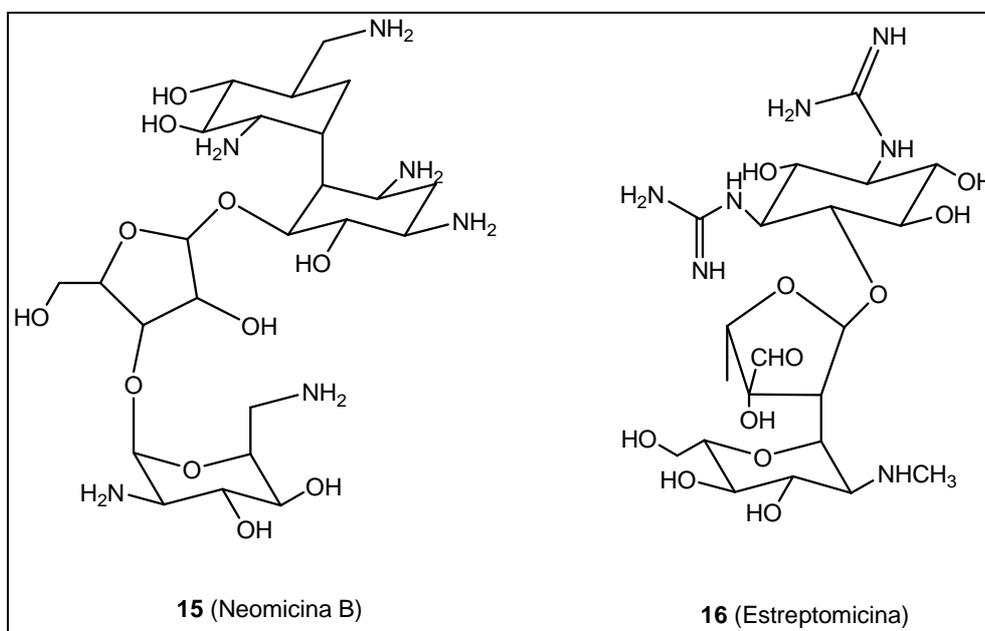


Figura 1.2.6 Estrutura química de alguns aminoálcoois utilizados no tratamento de doenças bacterianas.

1.2.3 Compostos heteroaromáticos

Um grande número de substâncias reconhecidamente bioativas em variadas situações ou mesmo essenciais ao funcionamento do organismo possuem em sua estrutura anéis heterocíclicos (Paula, Serrano e Tavares, 2009),

ressaltando os fármacos, vitaminas e princípios ativos de plantas. Substâncias naturais ou fármacos sintéticos como os derivados do furano e tiofeno possuem grande destaque neste grupo.

Devido ao grande espectro de atividade biológica desta classe de compostos, já conhecido, o interesse neles manteve-se bastante elevado, novos derivados foram sintetizados e novas formas ativas foram descobertas (Monasterius, Escorche e Avendaño, 2005).

A ranitidina **18** (Figura 1.2.7), descoberta em 1988, apresenta ação bactericida *in vitro* contra o *Helicobacter pylori*, microorganismo causador da gastrite, bem como ação protetora da mucosa estomacal.

A nitrofurazona **19** (Figura 1.2.7) é um antimicrobiano pertencente à classe dos nitrofuranos que possui um largo espectro de ação (Monasterius, Escorche e Avendaño, 2005) permitindo que seja utilizado como fármaco e aditivo em alimentos para humanos e animais (Chu *et al*, 2008). Entretanto, pesquisas mostram que o grupo nitro pode promover a mutação em cromossomos de cultura de células humanas o que torna alguns derivados nitrados cancerígenos (Yahagi *et al*, 1974).

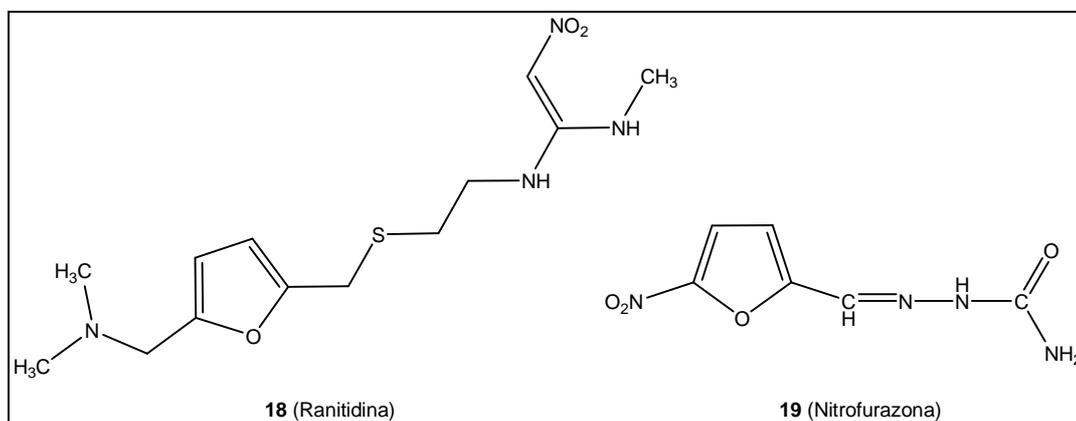


Figura 1.2.7 Estrutura química da ranitidina e da nitrofurazona.

Assim como nos derivados do furano, nota-se a presença do heterociclo aromático tiofeno em diversas estruturas de antimicrobianos, como por exemplo, a cefalotina **20** (Figura 1.2.8) (Christensen *et al*, 1974). Esse composto pertence à classe das cefalosporinas de primeira geração possui ação bactericida e atua

inibindo a síntese da parede celular bacteriana, podendo ser utilizado em infecções respiratórias, da pele e gastrointestinais bem como no tratamento da meningite. A ticarcilina **21** (Figura 1.2.8), assim como o composto anterior pertence à classe dos antibióticos beta-lactâmicos. Ela age interrompendo a biossíntese da parede celular bacteriana e é muito utilizada no tratamento de doenças causadas por bactérias do tipo Gram-negativas (Brian e Naylor, 1963).

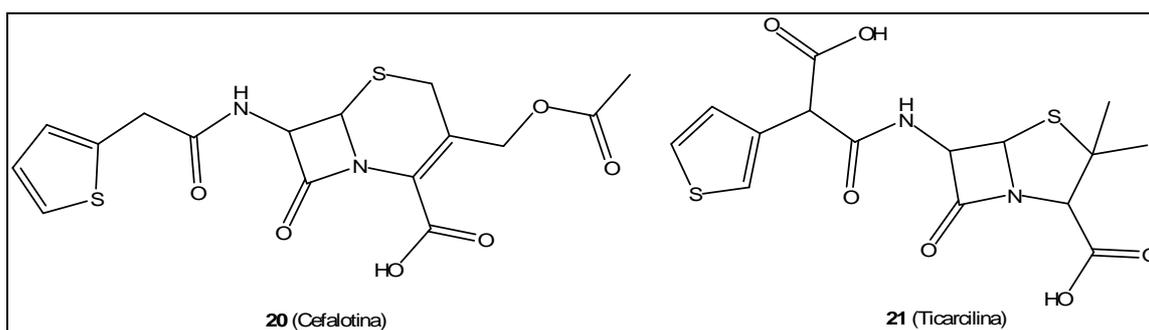


Figura 1.2.8 Cefalotina e Ticarcilina.

Neste trabalho serão descritas as sínteses de derivados aminoálcoois de heterociclos como o furano e o tiofeno obtidos por diferentes metodologias bem como a avaliação biológica quanto à atividade imunossupressora e antimicrobiana dos mesmos.

2 OBJETIVOS

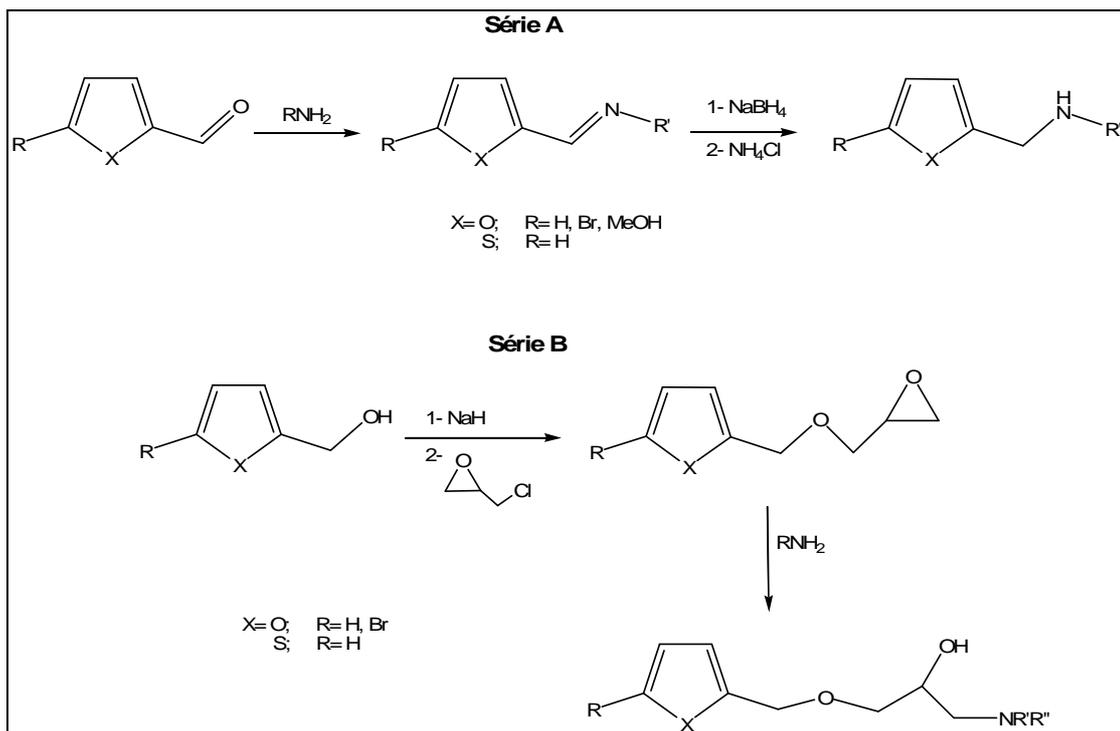
No presente trabalho tem-se como objetivo a síntese e avaliação biológica de aminoálcoois e aminas que possuem em sua estrutura heterociclos aromáticos tais como o furano e o tiofeno (Esquema 2.1), usando o FTY720 como composto protótipo. No final do estudo será apresentada uma avaliação de relação estrutura-atividade, baseada nas modificações estruturais: troca do anel benzílico pelo furano ou tiofeno; substituição do hidrogênio no C5 do furano por grupos atratores de elétrons, tais como o bromo e o metoxi; variação da porção aminoálcool em C2 e introdução de uma função éter também em C2.

A radiação em microondas será usada na síntese de alguns dos compostos uma vez que a mesma proporciona reações rápidas. Para a escolha do modo de aquecimento (irradiação de microondas ou aquecimento convencional) será levada em consideração a reatividade e a estrutura dos nucleófilos utilizados.

Enquanto a série A (Figura 2.1) será obtida pela reação de aminação redutiva dos aldeídos heteroaromáticos com aminoálcoois/amina, a série B será obtida pelo tratamento de éteres glicídicos heteroaromáticos com os mesmos aminoálcoois/amina.

A avaliação antiinflamatória será realizada através da capacidade dos compostos em inibir a ativação de macrófagos, que será caracterizada através da produção de óxido nítrico (NO). A capacidade de inibição da ativação do macrófago será acompanhada da avaliação da citotoxicidade destas células através do método do MTT.

A avaliação antibacteriana será realizada através da análise do halo de inibição (método de difusão em Agar) formado pelos compostos sintetizados neste trabalho contra bactérias do tipo Gram-positivas (*S.aureus* e *S. epidermides*) e Gram-negativas (*E.coli* e *P.aeruginosa*).



Esquema 2.1 Plano de síntese.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AMINAS E AMINOÁLCOIS DERIVADAS DO FURANO E TIOFENO PELO MÉTODO DE AMINAÇÃO REDUTIVA

A aminação redutiva de compostos carbonílicos é um método muito utilizado para a síntese de amins e seus derivados (Abdel-Magid, 1996).

Nas reações diretas, a substância carbonílica, a amina e o agente redutor são adicionados ao mesmo tempo no meio reacional. Já nas reações indiretas, em um primeiro momento é formada a imina, por reação da amina com o composto carbonílico e a redução é efetuada em uma etapa subsequente (Spring 1940; Crouch *et al*, 1998). Quando a amina utilizada é uma amina primária, a imina formada recebe o nome de base de Schiff.

Na formação da imina, após o ataque nucleofílico da amina a carbonila dos aldeídos ou cetonas com conseqüente formação de um intermediário tetraédrico instável há a eliminação de água. Uma proposta mecanística está representado na figura 3.1.1:

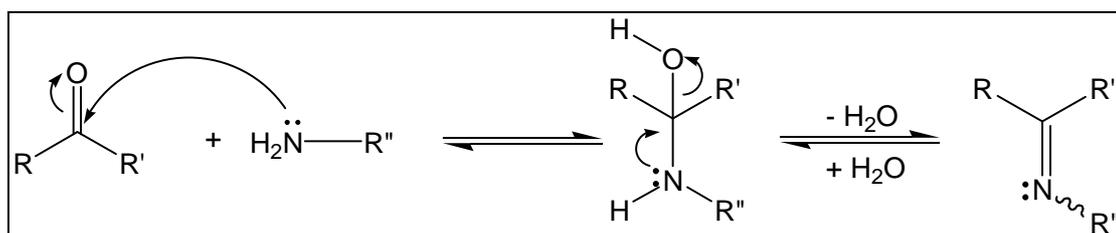
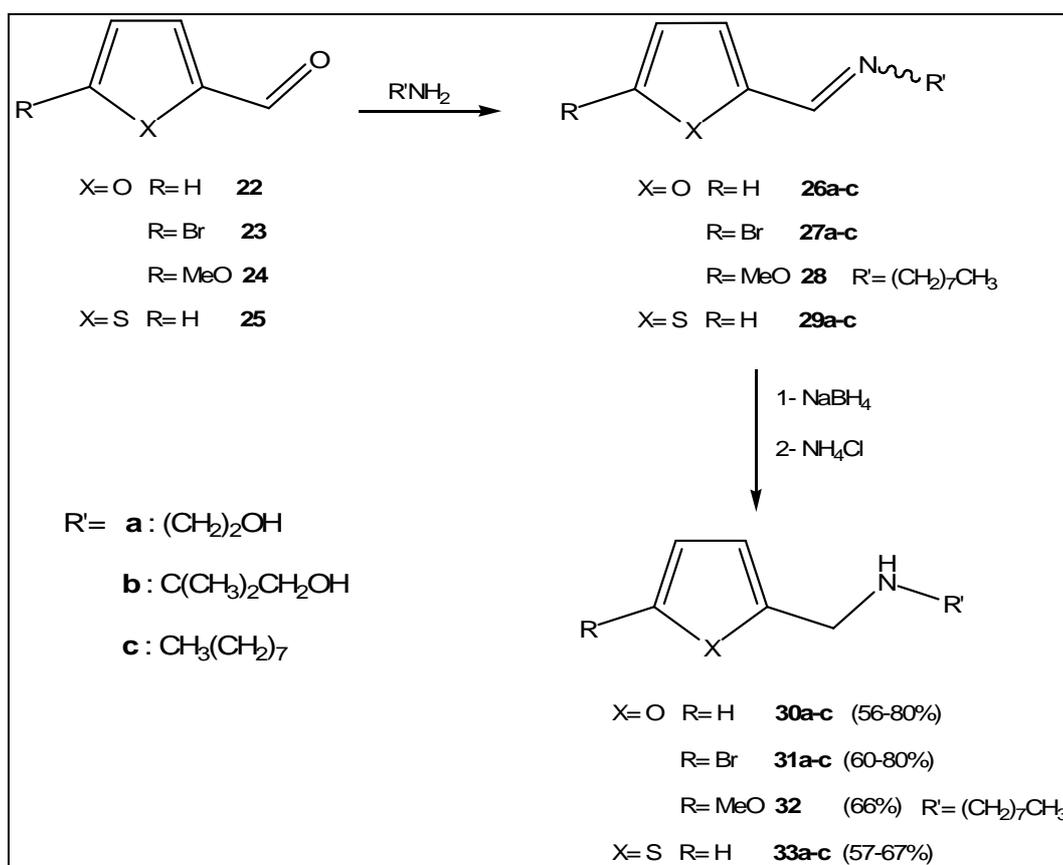


Figura 3.1.1 Mecanismo simplificado da síntese de iminas.

Por esse motivo, as iminas são muito instáveis em contato com umidade, já que a água desloca o equilíbrio na direção dos reagentes.

Para a síntese dos compostos da série A, seguindo o princípio da aminação redutiva, o furfuraldeído **22**, 5-bromo-furfuraldeído **23** e

tiofenocarboxaldeído **25** foram condensados com os aminoálcoois **a-b** e com a amina **c** formando as iminas **26a-c**, **27a-c** e **29a-c**. O 5-metoxi-2-furfuraldeído **24** foi condensado apenas com a amina **c**, levando a formação da imina **28**, em presença de metanol e sulfato de sódio anidro, a temperatura ambiente. As bases de Schiff assim obtidas foram então reduzidas *in situ* com boroidreto de sódio fornecendo as aminas **30a-c**, **31a-c**, **32** e **33a-c**, respectivamente (Esquema 3.1.1).



Esquema 3.1.1 Síntese dos compostos da série A.

Dentre os métodos clássicos de formação de iminas está o uso de tolueno para fornecer uma mistura azeotrópica com a água, permitindo a retirada da água formada no meio reacional através de um tubo *Dean-Stark*. Esse método foi empregado inicialmente na síntese de algumas iminas, sem sucesso, já que a elevada temperatura da mistura azeotrópica água-tolueno provocou decomposição do produto desejado.

Optamos então por outro método que consiste na utilização de um agente secante, o sulfato de sódio anidro, que ao se hidratar retira água do meio reacional deslocando o equilíbrio para direção do produto. A mistura pode permanecer á temperatura ambiente e o sulfato de sódio, após o término da reação, retirado por de filtração.

Outros métodos para síntese de iminas são descritos na literatura, como por exemplo, o uso de irradiação por microondas (Varma, dahiya e Kumar, 1997) ou ainda, de ultrassom (Guzen *et al*, 2007).

A redução de Borch utilizando cianoboroidreto de sódio (NaBH₃CN) (Borch, *et al*, 1971) e a hidrogenação catalítica são dois métodos muito utilizados para a redução de iminas. Entretanto, no primeiro método são formados resíduos de cianeto, enquanto o segundo envolve um método de redução não seletivo, podendo afetar outros grupos presentes na molécula, como grupos nitro, nitrila, azido, alquenos e alquino. O boridreto de sódio (Esteves–Souza, Eschevarria e Sant’anna, 2004) é um reagente que apresenta vantagens por ser menos reativo que os outros hidretos, por isso quimiosseletivo, de baixo custo e por não exigir solventes anidros e apróticos para que a reação ocorra, o que justifica a escolha do mesmo neste trabalho.

O controle do pH na mistura reacional é de grande importância para a obtenção da amina desejada tanto na formação da imina quanto em sua redução (Figura 3.1.2). A formação do intermediário imínio é necessária para obtenção do produto e pode ocorrer por dois mecanismos: o de migração intramolecular de hidrogênio ou pelo uso de catálise ácida (Lawer, 1963). Caso o pH esteja abaixo de 4, os íons hidrogênio podem protonar, além do oxigênio da carbonila, o nitrogênio da amina e assim diminuir sua nucleofilicidade. Condições de pH’s acima de oito também desequilibram a reação já que a deficiência de íons hidrogênio dificulta a eliminação de água (Crouch, Holden e Weaver, 1998).

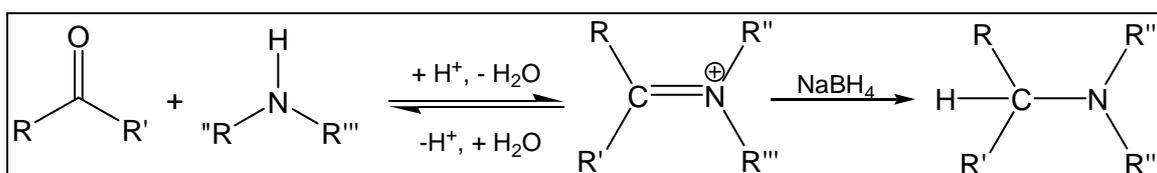


Figura 3.1.2 Representação esquemática da reação de aminação redutiva.

Quando a redução é realizada diretamente o cátion imínio é a espécie reduzida pelo hidreto e a formação desse intermediário é favorecida em pH de 6-8, intervalo no qual sua redução é preferencial à redução do composto carbonílico de origem.

As bases de Schiff derivadas dos aldeídos **26-29** mostraram-se instáveis quando purificadas por coluna cromatográfica em sílica gel e optou-se pelo método de redução *in situ*.

O uso de peneira molecular como agente secante bem como o uso de atmosfera inerte de nitrogênio a fim de evitar a oxidação do material de partida com conseqüente aumento no rendimento reacional não foram satisfatórios. O método de redução *in situ* e uso de sulfato de sódio anidro como agente secante foi o que apresentou melhores rendimentos e uma mistura reacional mais limpa.

As reações de aminação redutiva ocorreram com rendimentos variados, sendo dependente principalmente do método de purificação utilizado. Os derivados **30b** e **30c**, **31b**, **33b** e **33c** foram purificados por recristalização em acetato de etila/hexano 2:1, levando a rendimentos superiores aos demais produtos obtidos por purificação em coluna cromatográfica usando sílica gel como fase estacionária, o qual promove decomposição parcial destes compostos.

Após a síntese e purificação os compostos **30a-c** (Yur'ev, Novitskii e Bolesov, 1959; Schirok *et al*, 2009; Galletti *et al*, 2009), **31a-c** (Kumpaty *et al*, 2003), **32** e **33a-c** (Kyrides *et al*, 1950; Fujieda *et al*, 2007; Baxter e Reitz, 2002 e Blicke e Leonard, 1952) foram devidamente caracterizados por ponto de fusão, infravermelho e RMN de ^1H e de ^{13}C . Diante da similaridade dos compostos, somente a caracterização dos derivados **31a-c** será descrita abaixo.

No espectro na região de infravermelho dos compostos **31a-b** (Figura 3.1.3), podemos observar bandas de absorção em 3696 cm^{-1} correspondente ao estiramento de N-H de aminas, em 3054 cm^{-1} e 2982 cm^{-1} bandas referentes aos estiramentos O-H e C-H de alifáticos respectivamente, em 1254 cm^{-1} uma banda intensa correspondente ao estiramento C-N de aminas e em aproximadamente 756 cm^{-1} , uma banda referente ao estiramento C-Br.

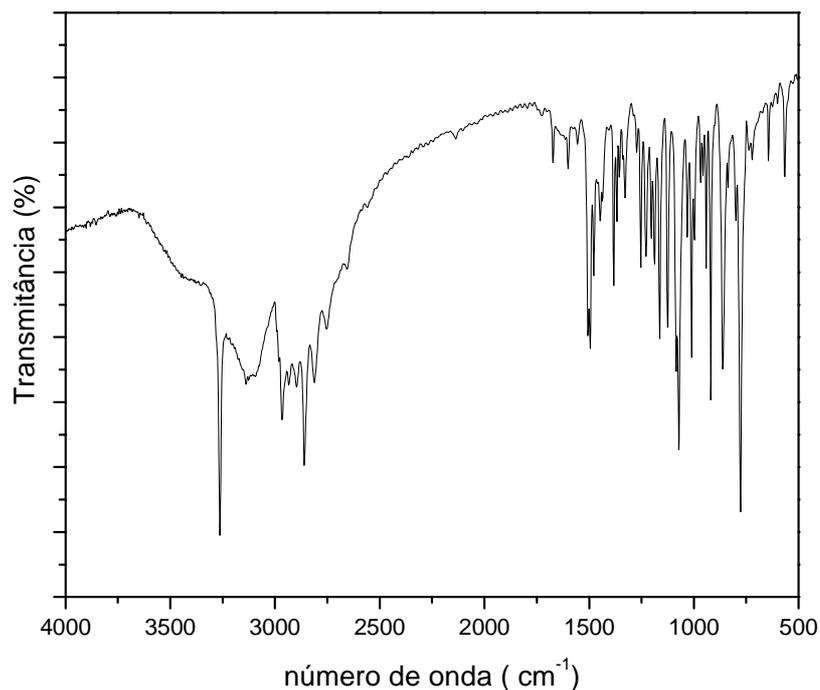


Figura 3.1.3 Espectro de IV do composto **31b**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 3.1.4) do composto **31a** observa-se em δ 2,23 um sinal largo referente aos dois prótons dos grupos hidroxila e amino, um tripleto centrado em δ 2,77 de constante de acoplamento de 5,2 Hz correspondente ao acoplamento dos hidrogênios metilênicos ligados ao grupo amino com os hidrogênios do grupo metileno vizinho; outro tripleto centrado em δ 3,65 de constante de acoplamento de 5,2 Hz referente aos hidrogênios do grupo metileno também da porção aminoálcool, agora ligados ao grupo hidroxila. O simpleto em δ 3,77 corresponde aos hidrogênios do grupo metileno ligado ao heterociclo, e em δ 6,17 e δ 6,23 observamos dois dupletos de constante de acoplamento de 3,0 Hz, que correspondem aos dois prótons do heterociclo aromático.

No espectro de RMN de ^{13}C de **31a** (Figura 3.1.5) observam-se sinais em δ 45,9 e δ 61,1 correspondente aos carbonos metilenos ligados aos grupos amino e hidroxila, respectivamente, em δ 50,4 um sinal correspondente ao carbono metileno ligado ao heterociclo e na região de δ 110,0 a δ 155,9 quatro sinais correspondentes aos carbonos do heterociclo aromático.

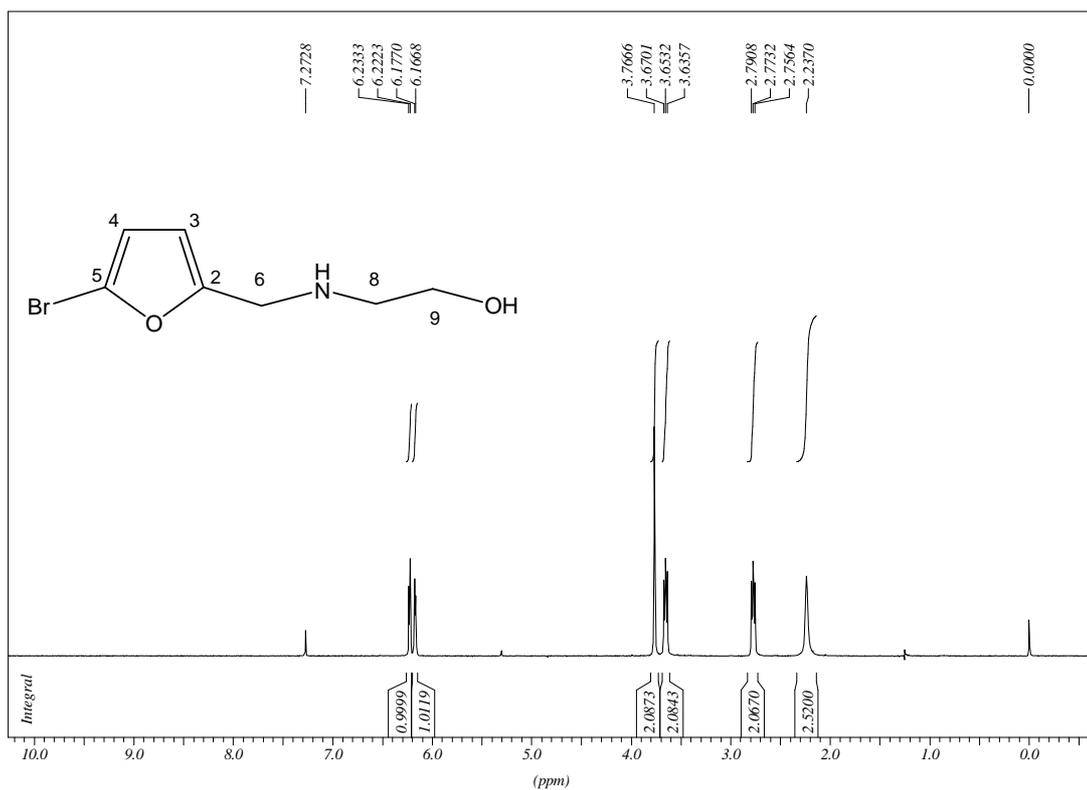


Figura 3.1.4 Espectro de RMN de ^1H do composto **31a** (CDCl_3 , 300 MHz) .

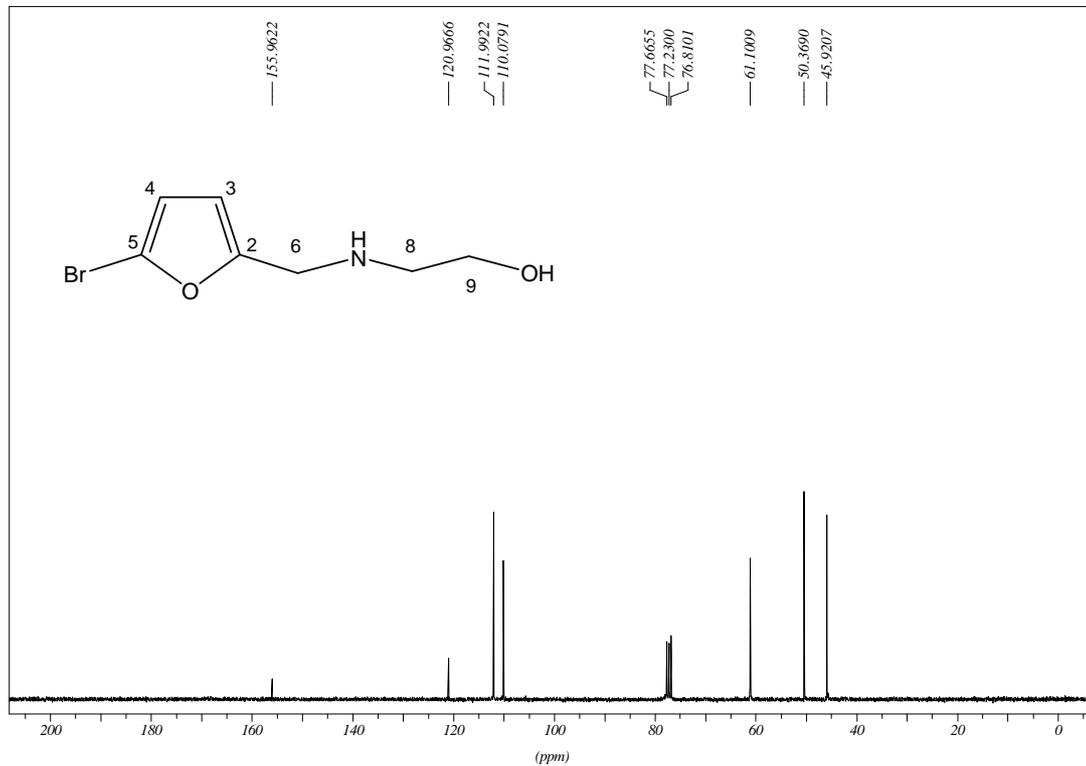


Figura 3.1.5 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31a** (CDCl_3 , 75 MHz) .

No espectro de RMN ^1H do composto **31b** (Figura 3.1.6), pode-se observar três simples em δ 1,10; δ 3,32 e δ 3,67 referentes aos hidrogênios dos grupos metilas, do grupo metileno ligados ao grupo hidroxila e do grupo metileno ligados ao heterociclo, respectivamente. Em campo mais desblindado, pode-se notar, dois dupletos de constante de acoplamento de 3,0 Hz, referentes aos dois hidrogênios heteroaromáticos.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.1.7) deste mesmo composto, observa-se um sinal na região de δ 24,0 referente aos carbonos dos grupos metila; em δ 39,6 um sinal referente ao carbono ligado ao heterociclo; em δ 54,1 e δ 68,7 sinais referentes ao carbono quaternário e ao metileno do aminoálcool, respectivamente; de δ 109,3 a δ 156,4 sinais referentes ao heterociclo aromático.

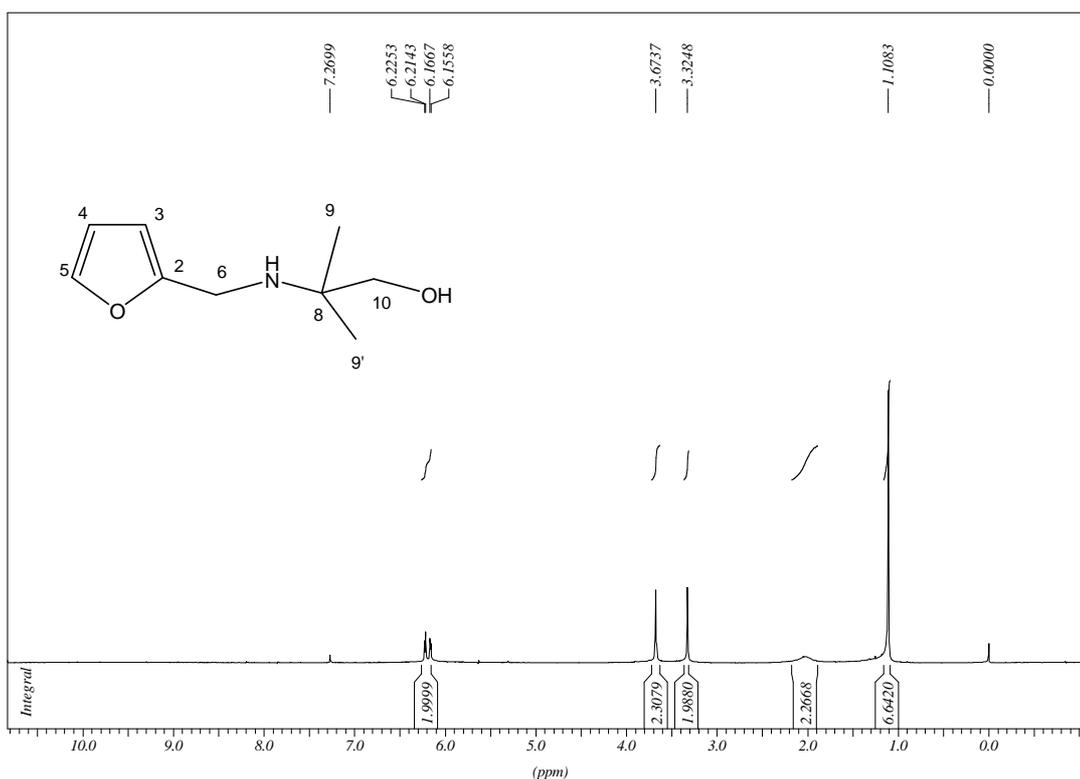


Figura 3.1.6 Espectro de RMN de ^1H do composto **31b** (CDCl_3 , 300 MHz) .

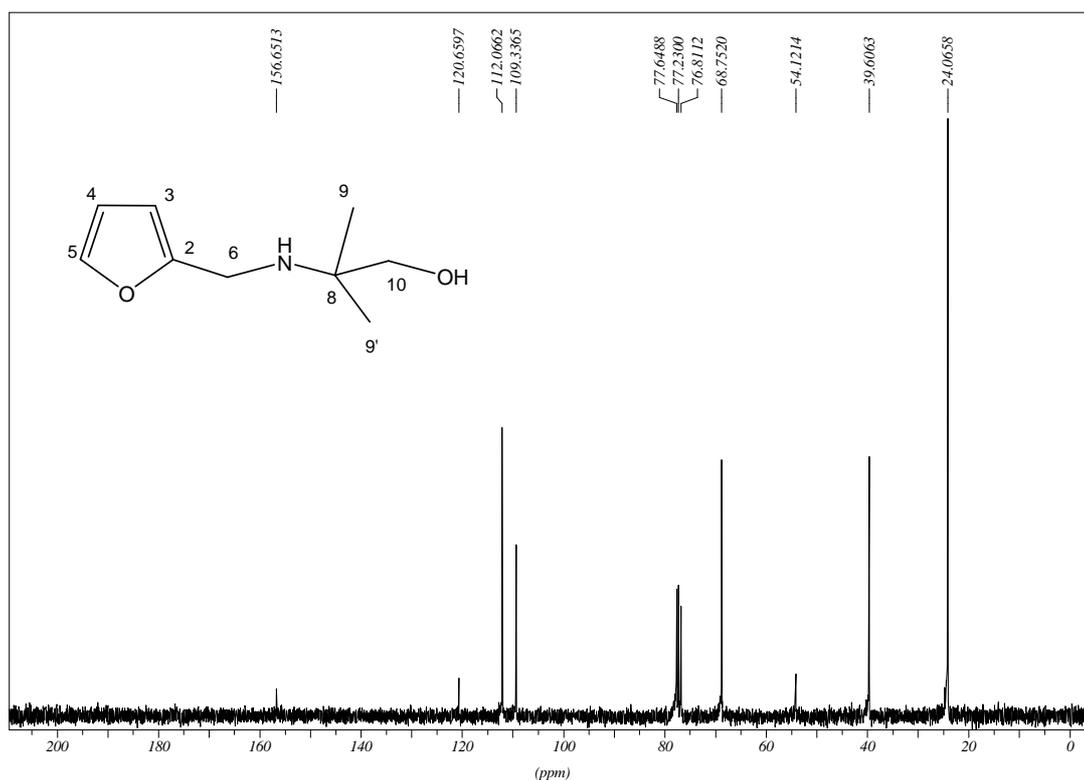


Figura 3.1.7 Espectro de RMN de ¹³C do composto **31b** (CDCl₃, 75 MHz) .

No espectro na região de infravermelho do composto **31c**, podemos observar uma banda em 3250 cm⁻¹ referente ao estiramento N-H de aminas, em 2989 cm⁻¹ correspondente ao estiramento C-H de alifático, em 1151 cm⁻¹ correspondente ao C-N de aminas e em 749 cm⁻¹ uma banda referente ao estiramento entre carbono e halogênio.

Para a amina **31c**, pode-se observar em seu espectro de RMN de ¹H (Figura 3.1.8), um tripleto centrado em δ 0,87 de constante de acoplamento 6,2 Hz referente ao grupo metila, dois multipletos centrados em δ 1,27 e δ 1,47 referentes aos hidrogênios da porção alquila, um tripleto centrado em δ 2,58 de constante de acoplamento 6,9 Hz referente aos hidrogênios metilênicos da porção alquila ligado ao grupo amino, em δ 3,73 um simpleto referente aos hidrogênios metilênicos ligados ao heterociclo e em campo mais desblindado, dois dupletos de constante de acoplamento de 3,3 Hz correspondentes aos hidrogênios da porção heteroaromática.

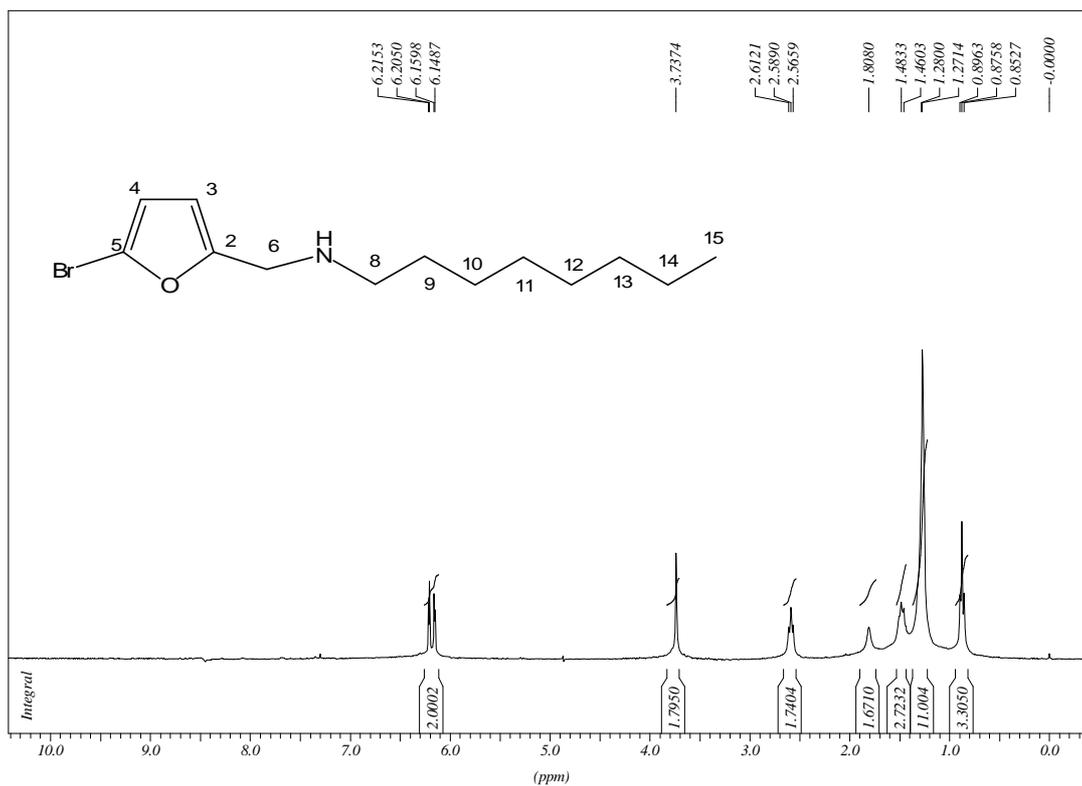


Figura 3.1.8 Espectro de RMN de ^1H do composto **31c** (CDCl_3 , 300 MHz).

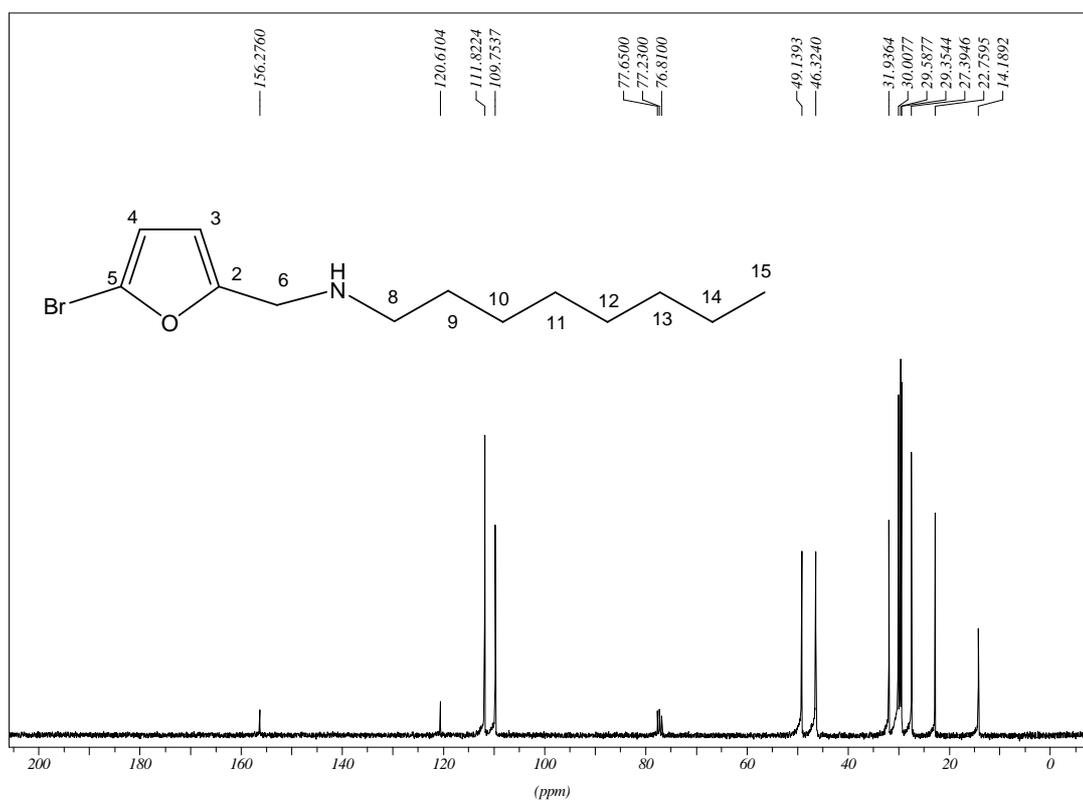
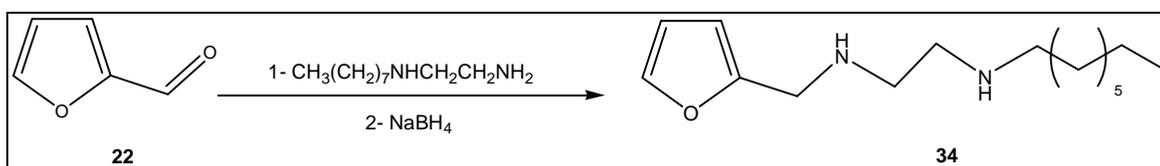


Figura 3.1.9 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31c** (CDCl_3 , 75 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.1.9) desse derivado, podemos observar sinais referentes aos carbonos da porção alquila (δ 14,2 a δ 46,3) bem como um sinal em δ 49,1 correspondente ao carbono metileno ligado ao heterociclo. Há ainda, sinais na região de δ 109,8 a δ 156,3 referentes aos carbonos da porção heteroaromática.

A tentativa de síntese da diamina heteroaromática **34** (Esquema 3.1.2) não foi realizada com sucesso uma vez que a mistura reacional obtida não foi purificada devido à presença de muitos subprodutos. Uma justificativa pode ser o fato de a diamina alquilada utilizada ser instável e poder sofrer decomposição por oxidação ao longo da reação gerando uma mistura de difícil purificação.



Esquema 3.1.2 Tentativa de síntese do derivado **34**.

Na primeira parte do trabalho foram obtidos dez compostos por meio da reação conhecida por aminação redutiva (Série A). Na segunda parte deste trabalho, serão descritos e discutidos a síntese e caracterização de aminoálcoois derivados do furano e do tiofeno, obtidos por abertura de éteres glicídicos pelo grupo amino de diferentes amina e aminoálcoois (Série B).

3.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE AMINOÁLCOOIS DERIVADOS DO FURANO E DO TIOFENO OBTIDOS POR ABERTURA DE EPÓXIDO

Epóxidos são heterociclos consideravelmente reativos devido à tensão provocada pelo anel constituído por um átomo de oxigênio e dois átomos de carbono ligados por ligação sigma.

Sua utilidade sintética reside no fato de que seu anel pode sofrer abertura por uma vasta gama de nucleófilos levando a formação de diferentes produtos 1,2-bifuncionais de grande interesse farmacológico. Diversos nucleófilos utilizados na abertura de epóxidos são relatados na literatura, como por exemplo: reagentes

de Grignard, utilizados para obtenção de alcoóis primários; hidrácidos, levando a formação de halodrininas; tióis, formando hidroxítioeteres; aminas, levando a formação de aminoálcoois, entre outras.

Existem dois modos fundamentais pelos quais essas reações podem ocorrer. O primeiro envolve ânions nucleófilos em meio básico ou neutro. Essas reações geralmente vão ocorrer em solventes próticos no qual o íon alcóxido formado será rapidamente protonado. Quando a reação ocorre por meio de substituição nucleofílica bimolecular, a inversão de configuração é observada no carbono em que ocorre a substituição.

Outro modo seria a abertura do epóxido em meio ácido, onde neste caso, o nucleófilo também será o solvente da reação.

Em epóxidos assimétricos, é importante ressaltar que a regioquímica da reação é dependente das condições utilizadas já que nucleófilos aniônicos atacam preferencialmente o carbono estericamente menos impedido, enquanto em condições de catálise ácida, a abertura ocorre preferencialmente no carbono mais impedido. Essa regioseletividade pode ser justificada pelas espécies intermediárias formadas em cada condição reacional.

Em meio básico ou neutro, o nucleófilo ataca o carbono do epóxido pelo lado oposto ao da ligação carbono-oxigênio. No estado de transição uma ligação entre o nucleófilo e o carbono é formada parcialmente enquanto a ligação carbono-oxigênio é rompida parcialmente, correspondendo a uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2). O produto inicial da substituição nucleofílica é um ânion alcóxido, que rapidamente captura um próton do solvente, levando a formação de um álcool β -substituído.

Em meio ácido, a espécie atacada pelo nucleófilo não é o epóxido e sim seu ácido conjugado e o estado de transição se assemelha a um carbocátion. O átomo de carbono mais substituído possui uma carga positiva maior (*carbocátion terciário* mais estável), configurando uma reação do tipo S_N1 (Figura 3.2.1). O nucleófilo, portanto, ataca esse átomo de carbono mesmo que ele seja mais impedido estericamente (Carey, 4ª Ed, 2001).

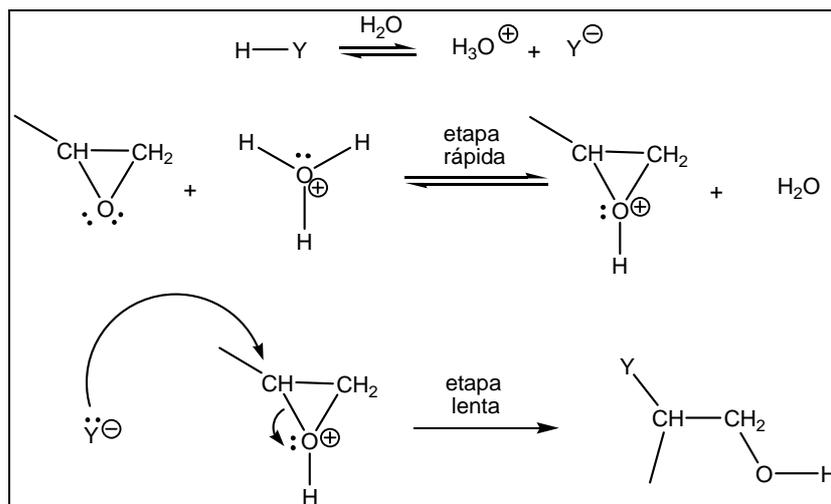


Figura 3.2.1 Proposta mecanística de abertura do epóxido em meio ácido.

Neste trabalho usamos como nucleófilos aminoálcoois e amina os quais com seu caráter básico, geram os compostos esperados resultando da abertura do epóxido pelo carbono menos substituído, seguindo o mecanismo proposto na figura 3.2.2.

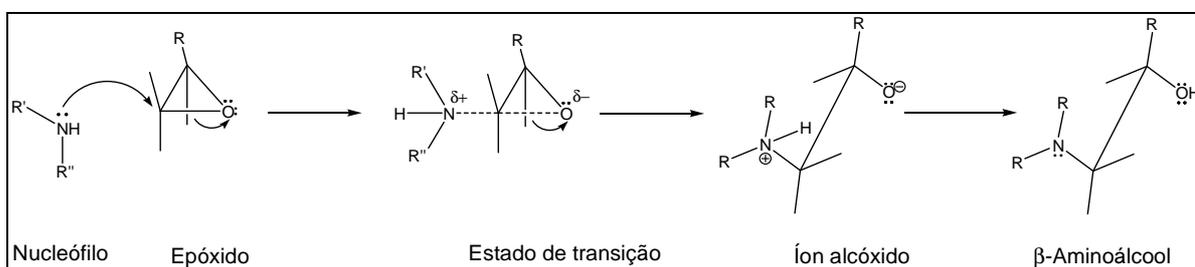
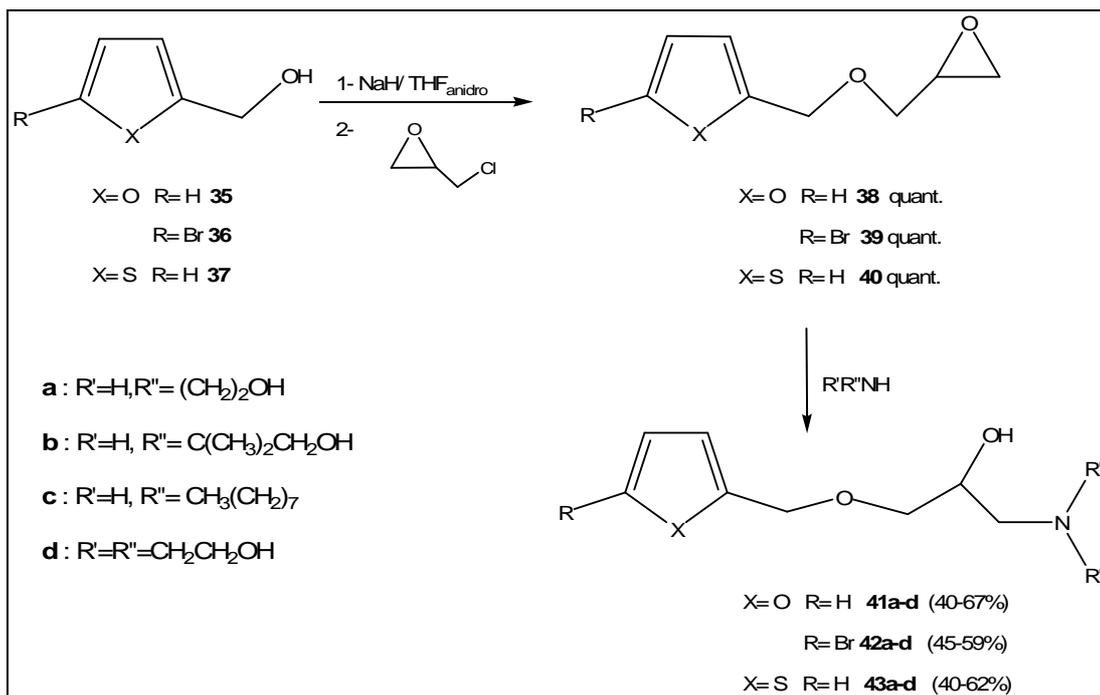


Figura 3.2.2 Proposta mecanística de reação de abertura de epóxido.

A abertura dos oxiranos **38**, **39** e **40** foi realizada após tratamento dos mesmos sob irradiação de microondas ou aquecimento convencional com os aminoálcoois **a**, **b** e **d** e com a amina **c**, levando a formação dos aminoálcoois **41a-d**, **42a-d** e **43a-d** (Esquema 3.2.1).

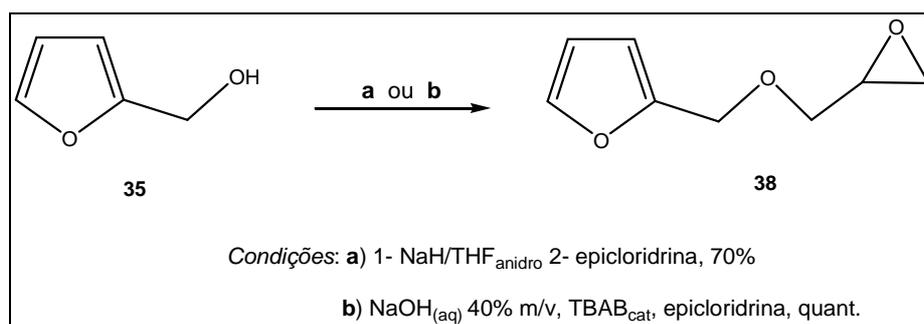
Para a síntese dos oxiranos **39** e **40**, foram usados como material de partida os alcoóis **36** e **37** obtidos respectivamente pela redução do 5-bromo-2-furfuraldeído **23** e do 2-tiofenocarboxialdeído **25**, utilizando dois equivalentes de boroidreto de sódio. Os alcoóis foram devidamente caracterizados por espectro de absorção na região de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e



Esquema 3.2.1 Proposta de síntese dos derivados da série B.

¹³C. Os dados obtidos encontram-se de acordo com os descritos na literatura (Chao *et al*, 2007; Zhang *et al*, 2010).

Para realização da síntese do éter glicídico **38** foram utilizadas duas metodologias previamente descritas (Esquema 3.2.2).



Esquema 3.2.2 Metodologias de síntese dos éteres glicídicos heteroaromáticos.

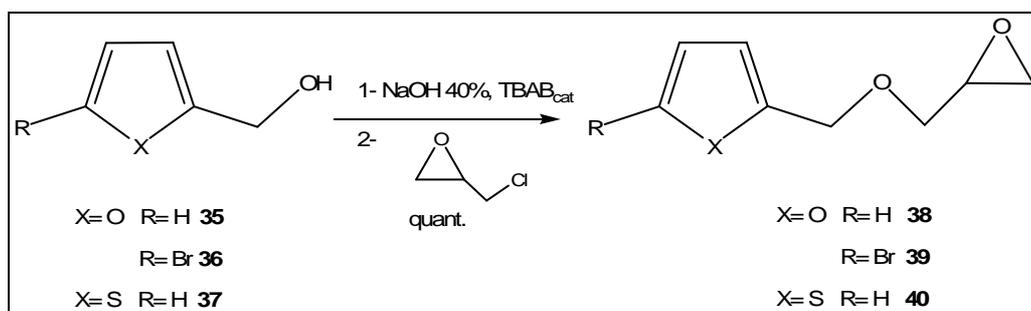
Na primeira metodologia empregada (Mauleon, Dolors e Rosell, 1988), o álcool heteroaromático **35** foi tratado com epicloridrina na presença de hidreto de sódio em THF anidro. O hidreto metálico é utilizado para formar o íon alcóxi facilitando a reação de substituição nucleofílica do cloro presente na epicloridrina,

levando assim a formação do éter glicídico **38**. O composto de interesse foi obtido após purificação em coluna cromatográfica com 70% de rendimento.

Apesar do rendimento satisfatório, os oxiranos são intermediários na rota de síntese proposta neste trabalho e um aumento no rendimento seria de grande interesse, o que levou a tentar outra metodologia: a catálise de transferência de fase.

A catálise de transferência de fase é um método utilizado para promover a reação entre substâncias que estão em diferentes fases, auxiliado por um transferidor (Lucheese e Marzorati, 2000). Assim, o álcool furfúrico **35** foi tratado com epícloridrina, na presença de solução de hidróxido de sódio e brometo de tetrabutilamônio como catalisador de transferência de fase (Sun *et al*, 2006). O composto **38** foi obtido com rendimento quantitativo após uma extração líquido-líquido em éter etílico e água.

Diante do maior rendimento, uso de solvente PA em vez de anidro e uso de hidróxidos em lugar de hidreto, bem como da simplicidade operacional quando comparado a primeira condição empregada, optou-se pelo uso da catálise de transferência de fase para a síntese deste e dos demais éteres glicídicos **39** e **40** (Esquema 3.2.3).



Esquema 3.2.3 Síntese dos éteres glicídicos heteroaromáticos pelo método de transferência de fase.

As identidades dos compostos foram estabelecidas mediante análise de seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e no infravermelho.

Somente o composto **40** terá sua estrutura analisada de forma detalhada uma vez que os demais oxiranos possuem estrutura semelhante.

No espectro de RMN de ^1H do composto **40** (Figura 3.2.3) pode-se observar um tripleto centrado em δ 2,62 de constante de acoplamento de 2,6 Hz referente a um próton diasterotópico do metileno do epóxido, o qual de acordo com a constante de acoplamento observada e a da literatura (J_{trans} 2,5 Hz), o mesmo se refere ao hidrogênio *trans* ($\text{H}_{10'}$ ou H_{10}) em relação ao hidrogênio metínico do epóxido (H_9). Um tripleto centrado em δ 2,79 de constante de acoplamento de 4,1 Hz que se refere ao outro próton diasterotópico do metileno do epóxido ($\text{H}_{10'}$ ou H_{10}), em conformação *cis* (literatura: J_{cis} 4,0 Hz) também em relação ao hidrogênio metínico do epóxido.

Observa-se também um sinal largo em δ 3,17 que se refere ao hidrogênio diasterotópico do grupo metileno ligado ao epóxido. O outro próton diasterotópico do mesmo grupo encontra-se como um duplo-duplete centrado em δ 3,76 de constantes de acoplamento de 2,8 Hz e 11,4 Hz que se referem aos acoplamentos entre os hidrogênios vicinais e geminais, respectivamente. Esses hidrogênios se apresentam como diasterotópicos devido à vizinhança com um centro quiral, o carbono metínico do epóxido. O hidrogênio metínico do epóxido é observado como um multiplete centrado em δ 3,53.

Na região de δ 4,69 a δ 4,79 podem ser notados dois dupletos referentes aos dois hidrogênios do grupo metileno ligado ao heterociclo. Em campo mais desblindado observam-se sinais dos hidrogênios do heterociclo aromático.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.2.4) do composto **40**, pode-se notar sinais em δ 44,4, δ 50,9, δ 67,8 e δ 70,5 correspondente aos carbonos metileno e metino da porção epóxido, dos metilenos ligados ao heterociclo e ao epóxido, respectivamente, assim como quatro outros sinais na região de δ 126,2 a δ 140,7 correspondendo aos carbonos do tiofeno.

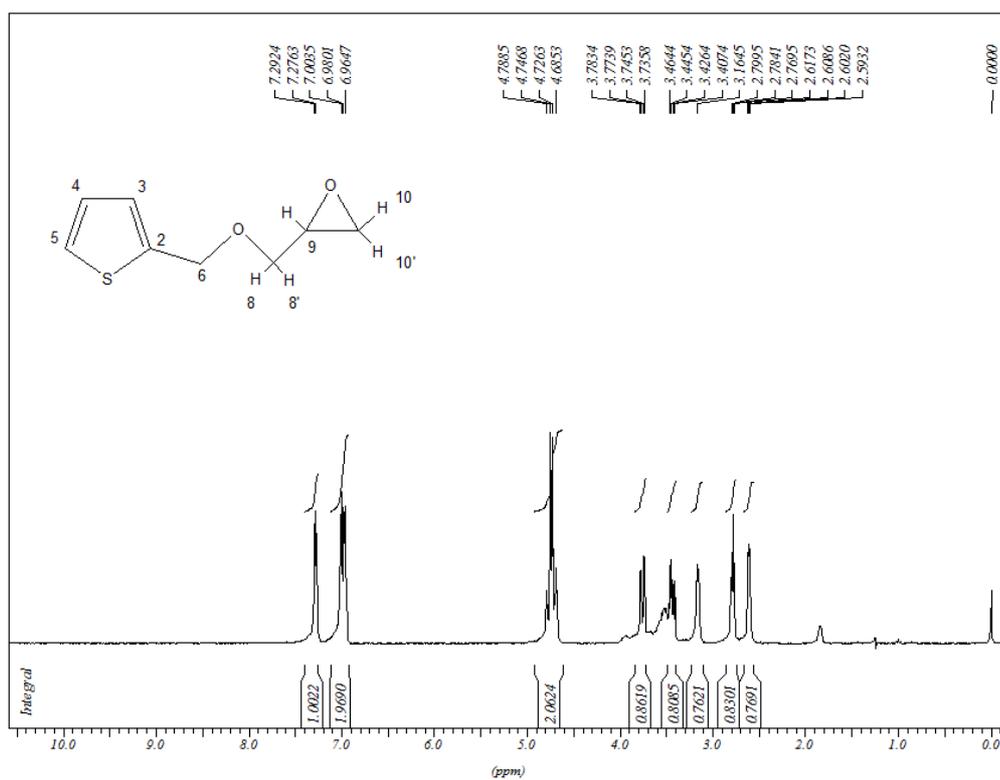


Figura 3.2.3 Espectro de RMN de ¹H do composto **40** (CDCl₃, 300 MHz) .

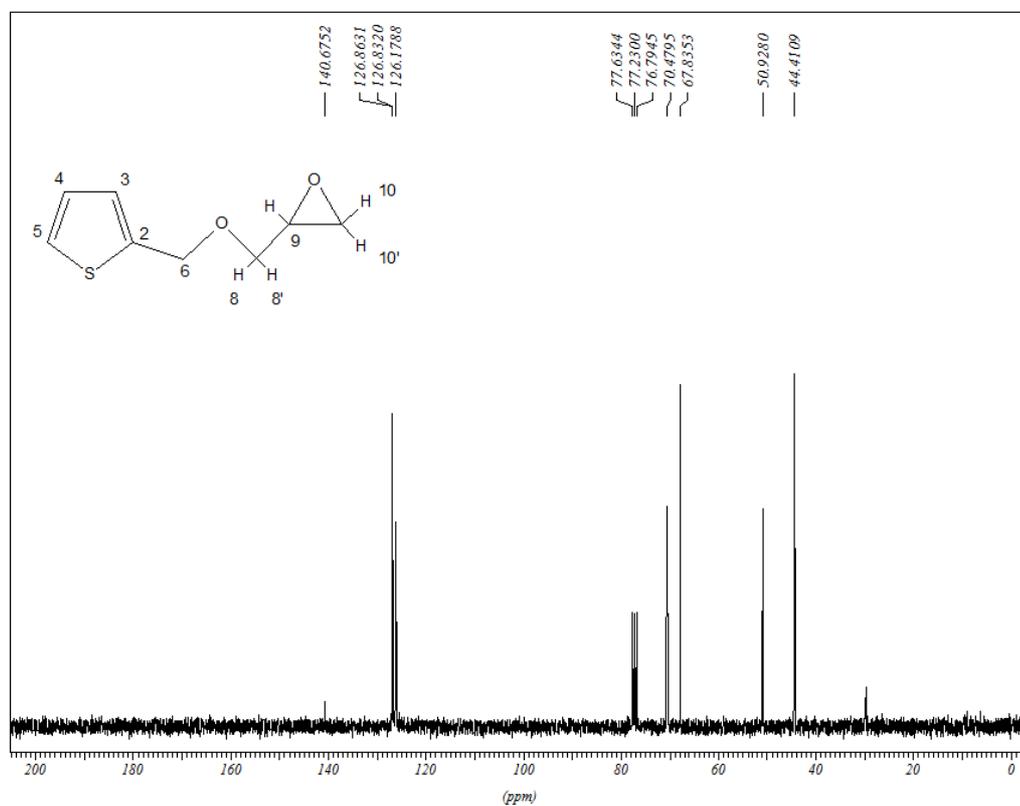
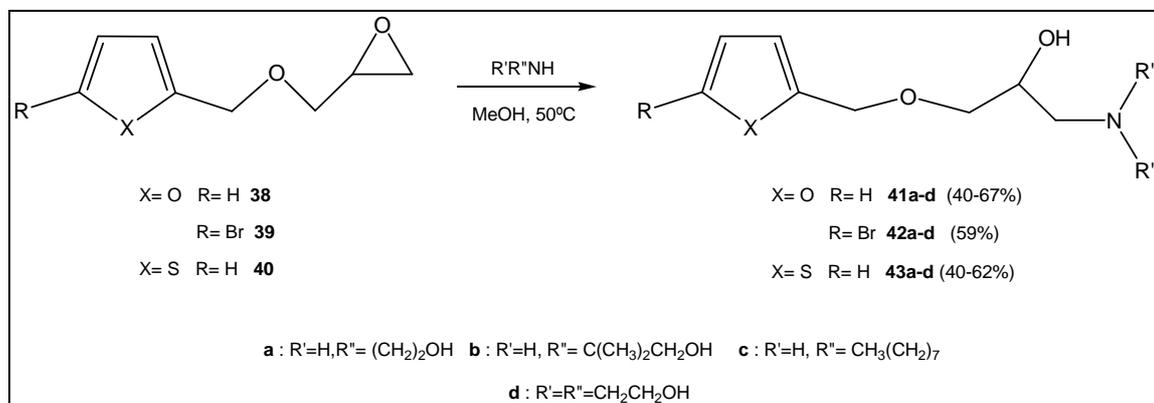


Figura 3.2.4 Espectro de RMN de ¹³C do composto **40** (CDCl₃, 75 MHz) .

A síntese dos derivados **41a-d**, **42a-d** e **43a-d** foi realizada por tratamento dos epóxidos **38**, **39** e **40** com diferentes aminoálcoois e com a octilamina (Esquema 3.2.4).



Esquema 3.2.4 Síntese dos aminoálcoois heterocíclicos por abertura de epóxido e seus respectivos rendimentos.

A uma solução metanólica de éter glicídico foi adicionado lentamente a amina ou o aminoálcool **a** e **c** a mistura reacional mantida sob aquecimento convencional a 50°C. Esse procedimento foi adotado para favorecer a abertura do epóxido no carbono menos impedido, e dificultar uma possível polialquilação.

As reações com os aminoálcoois **b** e **d** foram submetidas à irradiação de microondas em P 30 W, uma vez que esses aminoálcoois são estericamente impedidos e por isso, menos reativos.

Em um primeiro momento as sínteses dos compostos **41a-d** foram realizadas sob radiação de um microondas caseiro adaptado, em um tempo médio de 10 min (pulsos de 5 min), P 5. Entretanto, os resultados obtidos não foram reprodutíveis para **41a**, **41c** e **41d** no reator de microondas. Justifica-se por no microondas caseiro a radiação estar difusa em todo volume da cavidade (cerca de 10L) enquanto no reator de microondas a radiação incide em um volume de aproximadamente 100 mL, provocando um maior aquecimento local.

Os rendimentos são considerados moderados uma vez que os compostos se decompõem em presença de sílica durante a purificação. Para tentar solucionar o problema foram realizadas colunas rápidas.

No espectro na região do infravermelho do derivado **42a** (Figura 3.2.5) observa-se bandas de absorção em 3319 cm^{-1} referente ao estiramento O-H em ligação de hidrogênio; em 2933 cm^{-1} correspondente ao estiramento C-H de alifáticos; em 1492 cm^{-1} uma banda correspondente ao estiramento C-N de aminas, em 1285 cm^{-1} uma banda correspondente ao estiramento C-O de éter e em 742 cm^{-1} uma banda referente ao estiramento C-Br.

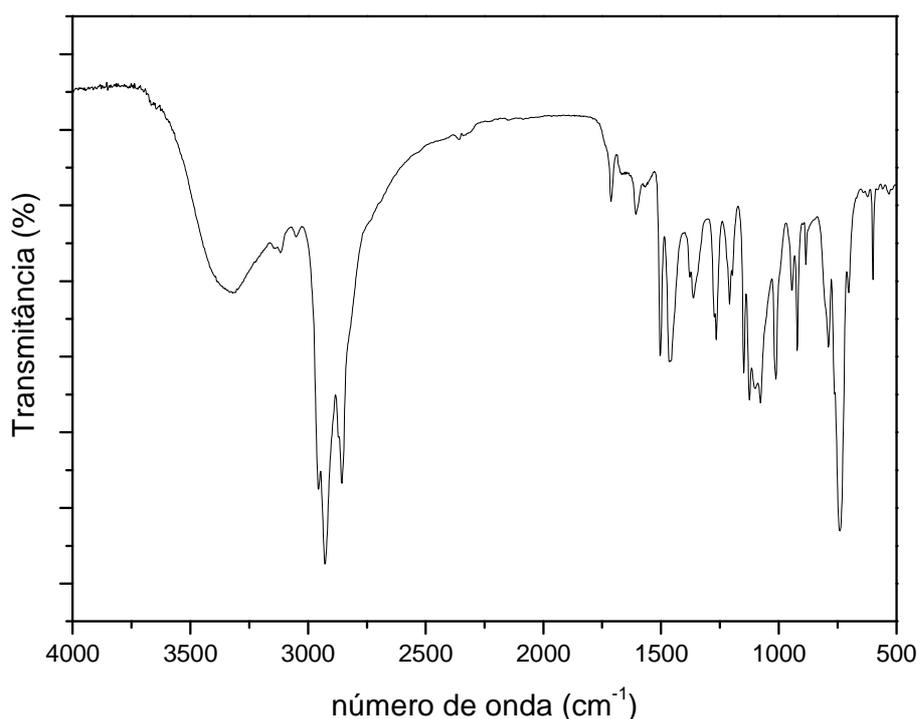


Figura 3.2.5 Espectro na região de infravermelho do composto **41a**.

No espectro de RMN de ^1H de **41a** (Figura 3.2.6) observa-se a presença de um multipeto (4H) referente aos hidrogênios metilênicos ligados ao nitrogênio centrado em δ 2,66; em δ 3,22 nota-se um sinal largo correspondente aos hidrogênios dos grupos hidroxilas e amino; um tripleto centrado em δ 3,45 de constante de acoplamento 5,0 Hz correspondente ao acoplamento de H_{13} com H_{12} , um multipeto centrado em δ 3,64 correspondente aos hidrogênios H_8 e H_9 , um multipeto e um sinal largo em δ 3,87 e δ 4,47 referentes aos H_8 e H_6 , além dos multipetos em δ 6,33 e δ 7,40 correspondente aos hidrogênios da porção heteroaromática, respectivamente. O derivado **42a** apresentou espectro

semelhante. Para o derivado **43a** em δ 6,29 nota-se um multipletto corespondente aos hidrogênios H₃ e H₄ do heterociclo.

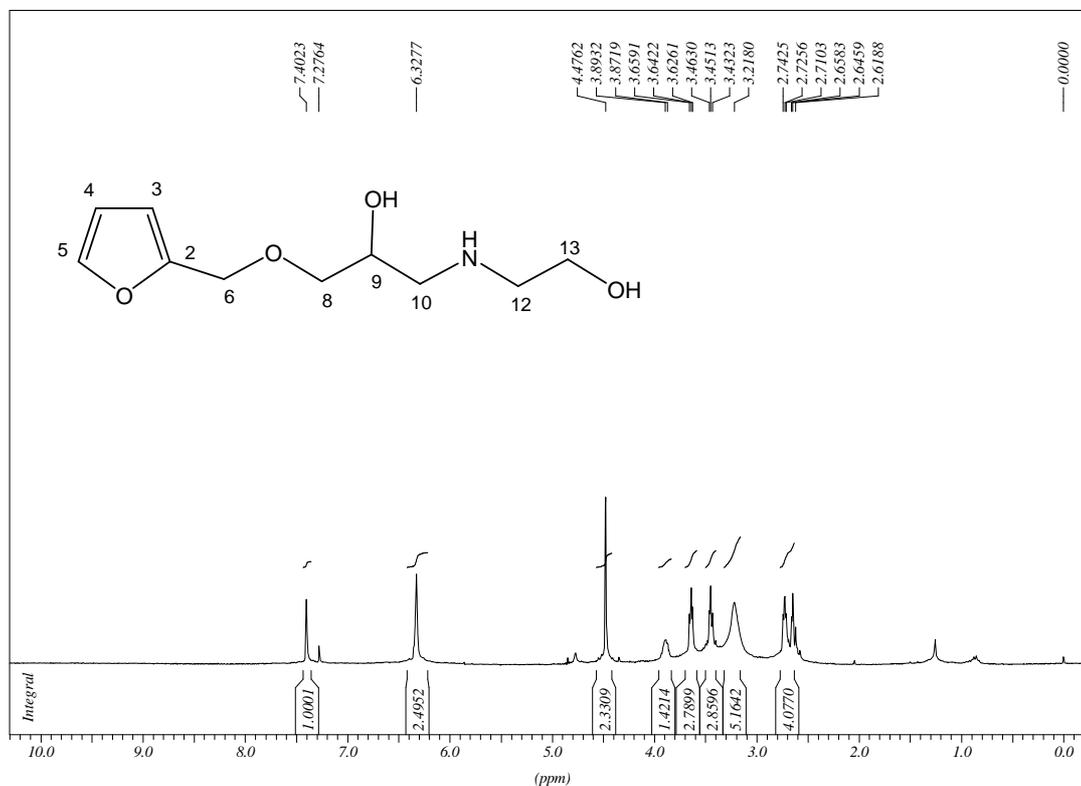


Figura 3.2.6 Espectro de RMN de ¹H do composto **41a** (CDCl₃, 300 MHz) .

No espectro de RMN de ¹³C de **41a** (Figura 3.2.7) observam-se sinais em δ 51,4 e δ 51,9 referentes aos carbonos ligados ao nitrogênio; em δ 61,1 e δ 65,3 correspondentes aos carbonos ligados aos grupos hidroxila, em δ 69,1 e δ 72,9 referentes ao C₆ e C₈, respectivamente; em δ 109,7 a δ 151,6 sinais correspondentes aos carbonos do anel heterociclo.

Os derivados **42a** e **43a** apresentaram espectros semelhantes.

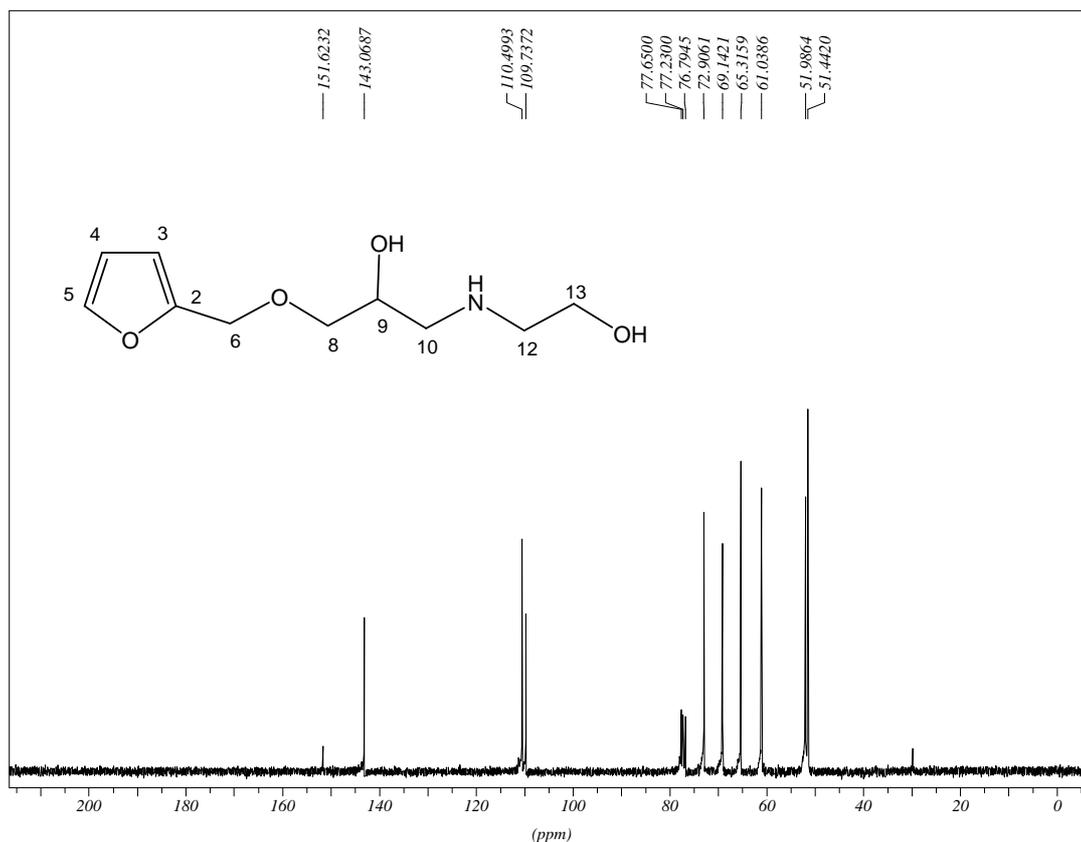


Figura 3.2.7 Espectro de RMN de ¹³C do composto **41a** (CDCl₃, 75 MHz) .

No espectro de RMN de ¹H de **41b** (Figura 3.2.8) observa-se a presença de sinais na região de δ 1,03 a δ 3,30 referentes aos hidrogênios da porção aminoálcool introduzida na molécula; em δ 3,47 um multipletto correspondente aos hidrogênios H₈ e H₉ ; um multipletto centrado em δ 3,82 correspondente ao H₈; em δ 4,48 um simpleto referente aos hidrogênios do grupo metileno ligado ao anel; um multipletto em δ 6,33 correspondente aos H₃ e H₅ e em δ 7,40 um dupletto de constante de acoplamento de 3, 0 Hz referente ao H₄ ,do anel furano.

No espectro de RMN de ¹³C de **41b** (Figura 3.17) observam-se sinais em δ 23,9 e δ 24,0 referentes aos carbonos dos grupos metila, quatro picos entre δ 44,5 e δ 69,9 correspondentes aos carbonos da porção aminoálcool; em δ 72,9 um sinal referente ao C₆, bem como na região de δ 109,8 a δ 151,6 sinais referentes aos carbonos do heterociclo furano. Espectros similares podem ser observados para os análogos **42b** e **43b**.

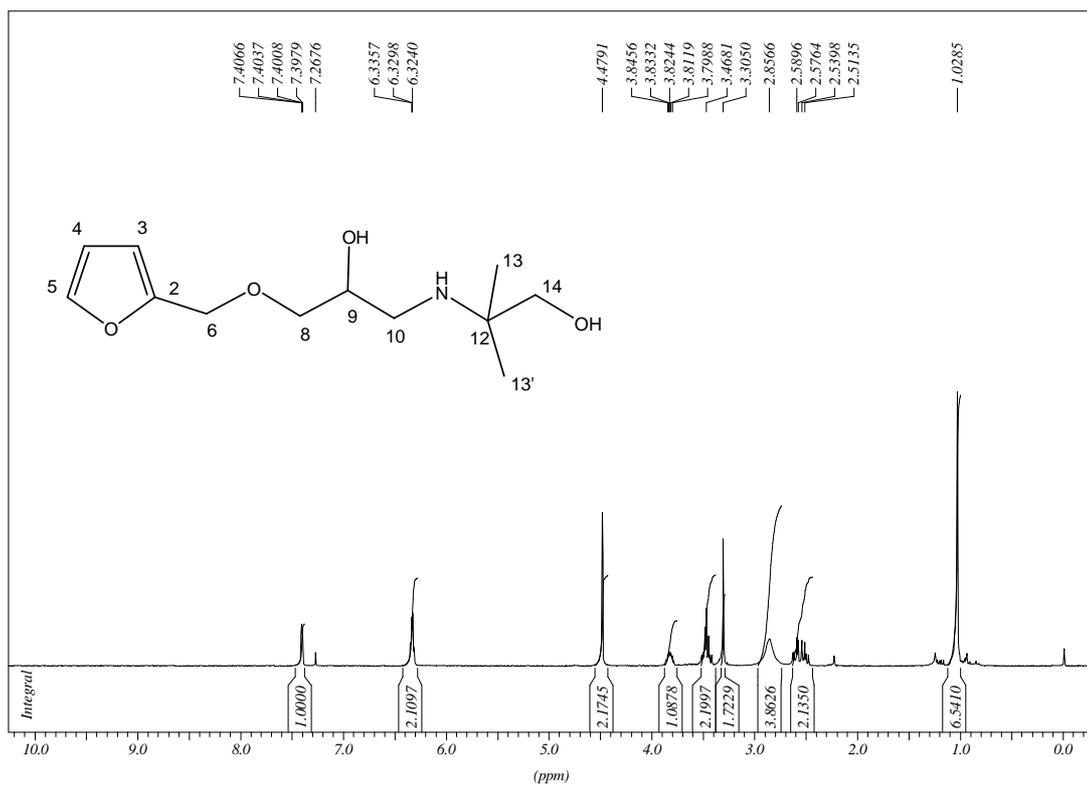


Figura 3.2.8 Espectro de RMN de ^1H do composto **41b** (CDCl_3 , 300 MHz) .

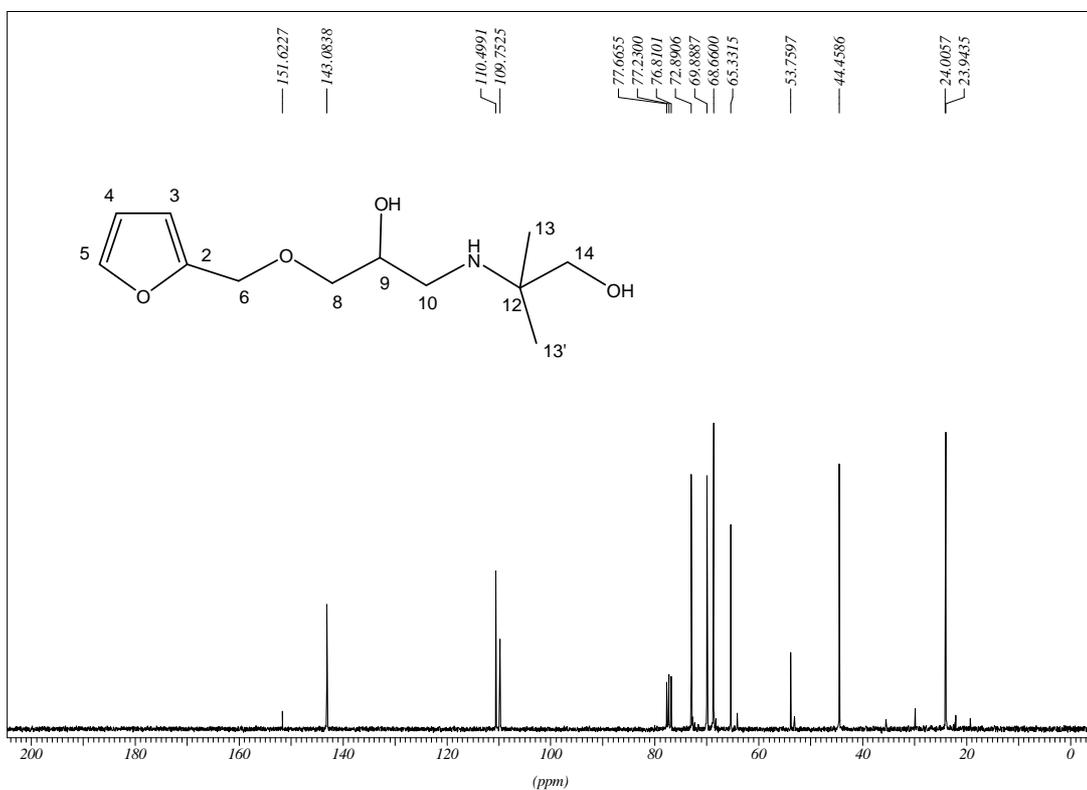


Figura 3.2.9 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **41b** (CDCl_3 , 75 MHz) .

No espectro de RMN de ^1H do aminoálcool **42c** (Figura 3.2.10) pode-se observar sinais na região de δ 0,85 a δ 2,72 correspondentes a porção alifática; um multipletto centrado em δ 3,46 correspondente aos H_8 e H_9 , um sinal em δ 3,84 referente ao H_8 , um simpleto em δ 4,45 correspondente ao grupo metileno ligado ao anel heteroaromático substituído, e dois dupletos de constante de acoplamento de 3,3 Hz centrados em δ 6,26 e δ 6,30 referentes aos prótons H_3 e H_4 do heterociclo.

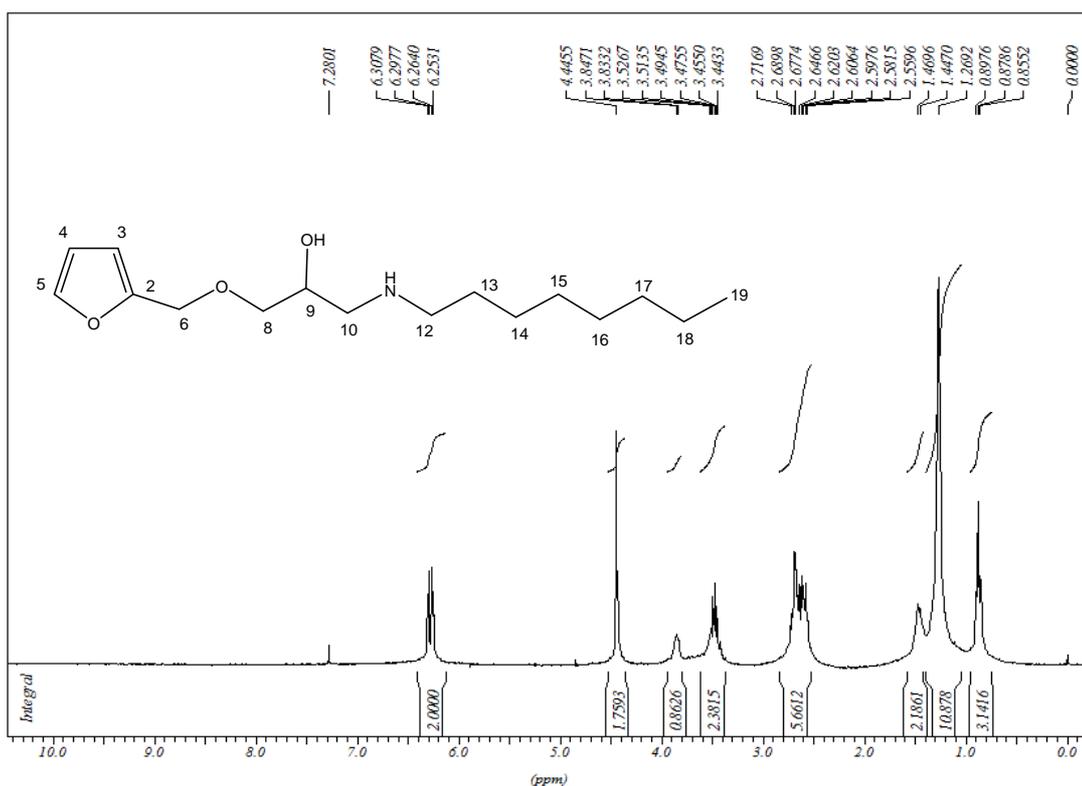


Figura 3.2.10 Espectro de RMN de ^1H do composto **42c** (CDCl_3 , 300 MHz) .

No espectro de RMN de ^{13}C do derivado **42c** (Figura 3.2.11), além dos sinais correspondentes a cadeia alquila na região de δ 14,2 a δ 50,0, podemos observar sinais em δ 52,1; δ 65,1 e δ 73,0 referentes aos carbonos C_9 , C_8 e C_7 , provenientes da abertura do epóxido e em δ 68,9 um sinal correspondente a carbono metileno ligado ao heterociclo, bem como em campo mais desblindado sinais referentes aos carbonos do heterociclo.

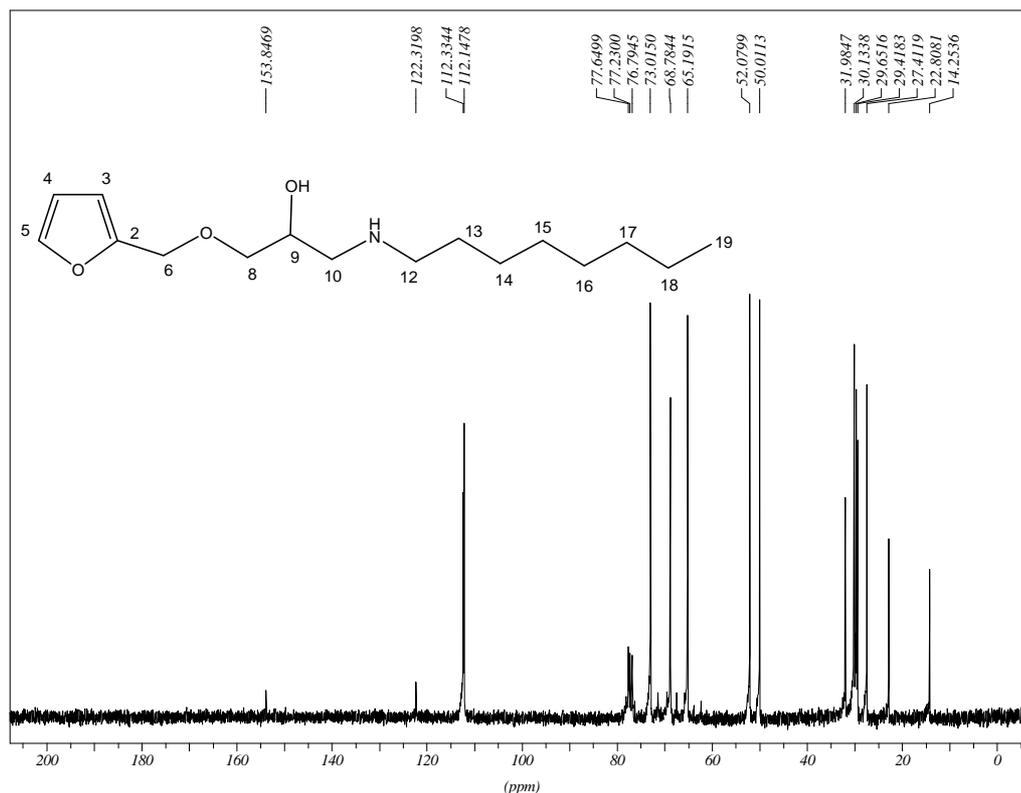


Figura 3.2.11 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **42c** (CDCl_3 , 75 MHz) .

Para o derivado **43d** podemos observar no espectro de RMN de ^1H (Figura 3.2.12) a presença de três sinais na região de δ 2,41 a δ 2,75 correspondentes aos carbonos metílicos ligados ao nitrogênio; outros três multipletos correspondentes aos hidrogênios metilênicos e metínicos ligados ao oxigênio na região de δ 3,45 a δ 3,93; e um simpleto referente aos hidrogênios do grupo metila ligados ao heterociclo. Observa-se ainda, um multipeto centrado em δ 6,97 o qual se referem aos hidrogênios H_3 e H_4 do heterociclo aromático, bem como um duplo-dupeto referente ao H_5 de constantes de acoplamento iguais a 1,32 Hz e 5,04 Hz (Figura 3.2.13). As constantes de acoplamento citadas referem-se a $J_{5,3}$ e $J_{5,4}$, onde os valores teóricos para tais constantes são iguais a 1,0 Hz e 4,1 Hz, respectivamente para os heterociclos sem substituintes (Katritzky e Pozharskii, 2000).

No espectro de RMN de ^{13}C de **43d** (Figura 3.2.14) observam-se sinais na região de δ 57,6 a δ 72,2 referentes aos carbonos da porção aminoálcool bem como

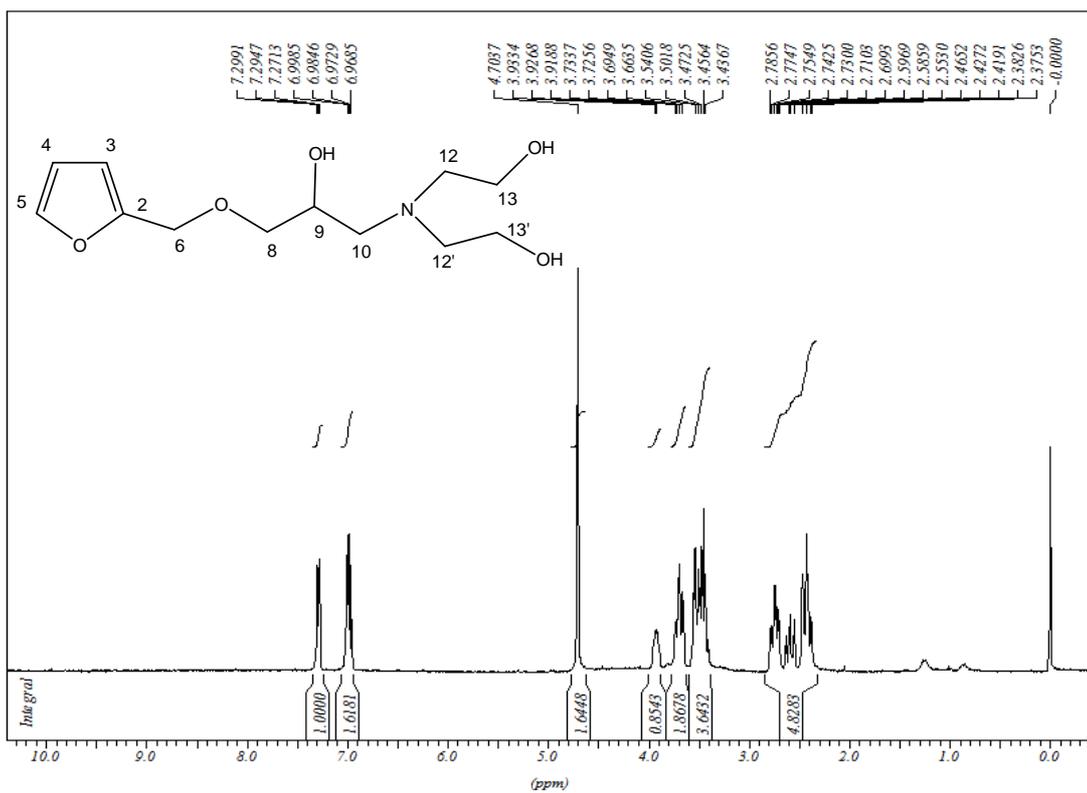


Figura 3.2.12 Espectro de RMN de ¹H do composto 43d (CDCl₃, 300 MHz) .

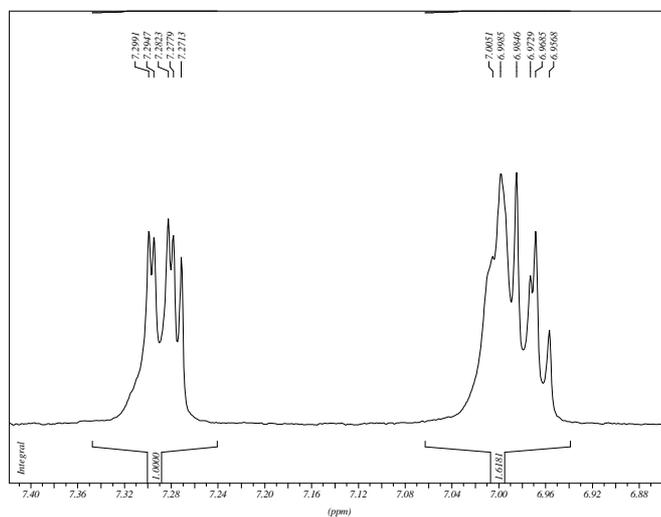


Figura 3.2.13 Expansão do espectro de RMN de ¹H do composto 43d (CDCl₃, 300 MHz) .

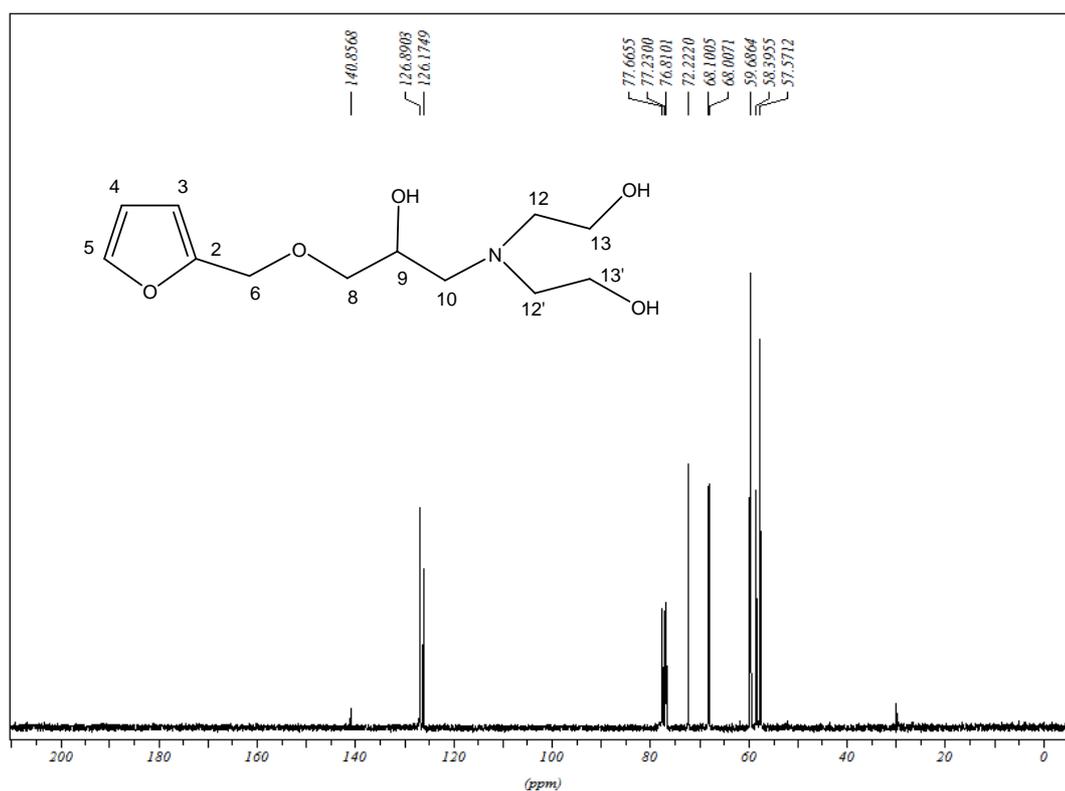
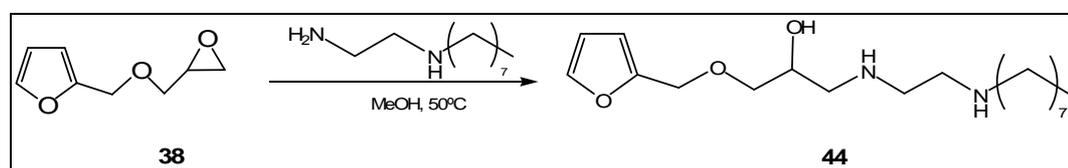


Figura 3.2.14 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **43d** (CDCl_3 , 75 MHz).

na região de δ 126,2 a δ 140,9 sinais correspondentes aos carbonos do heterociclo, confirmando a estrutura do composto obtido.

Os derivados **41d** e **43d** apresentaram espectros semelhantes.

A síntese do derivado **44** foi realizada usando a mesma metodologia dos demais derivados dessa série. Entretanto após o término da reação, notou-se a formação de vários subprodutos gerando uma mistura de difícil purificação.

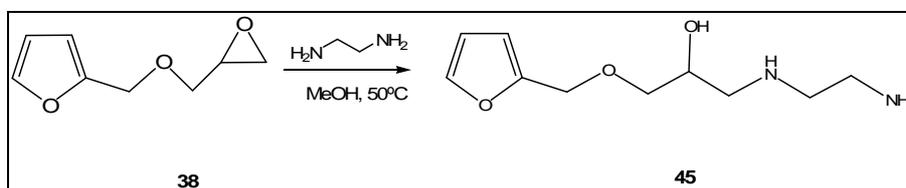


Esquema 3.2.5 Primeira tentativa de síntese da diamina heteroaromática monoalquilada **44**.

Outra metodologia foi utilizada na tentativa de obtenção do composto **44** que ocorreu em duas etapas.

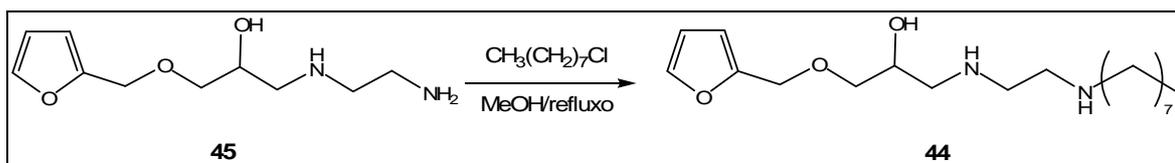
Na primeira etapa, seguindo o método geral para abertura do epóxido, usou-se um excesso de 20 equivalentes de etilenodiamina levando a formação da diamina monoalquilada **45** (Esquema 3.2.5).

Neste procedimento, o éter glicídico **38** foi adicionado a uma solução de etilenodiamina e metanol, lentamente a fim de evitar a formação de um derivado N^1, N^2 -substituído, ou ainda a formação de derivado N^1, N^1 -substituído. A purificação da mistura reacional foi feita através de CCS (diclorometano/metanol) do meio reacional concentrado. A extração líquido-líquido não pode ser realizada para retirar o excesso de diamina devido ao fato do derivado **45** ser solúvel em água (Esquema 3.2.5).



Esquema 3.2.6 Síntese da diamina heteroaromática **45**.

Em uma segunda etapa, a solução de metanol, **45** e 1-clorooctilamina foi aquecida sob refluxo e novamente houve a formação de uma mistura de difícil purificação (Esquema 3.2.6).



Esquema 3.2.7 Segunda tentativa de síntese da diamina heteroaromática alquilada **44**.

Diante dos resultados obtidos optou-se por não dar continuidade a síntese desse derivado.

3.3 ENSAIOS BIOLÓGICOS

3.3.1 Avaliação do efeito dos derivados amins/aminoálcoois do furano e do tiofeno em linhagens de macrófagos murinos.

3.3.1.1 Viabilidade celular e produção de NO.

Os ensaios foram realizados no Instituto de Imunologia da UFJF, sob orientação da Profa. Dra. Ana Paula Ferreira.

A verificação dos efeitos dos derivados na viabilidade celular foi determinada pelo método colorimétrico de MTT (Figura 3.3.1.1) após cultivo dos macrófagos por 48 horas. Foram considerados não citotóxicos os compostos que reduziram menos de 30% da viabilidade celular. Os resultados mostram que dos compostos testados não foram citotóxicos **30a**, **30b**, **30c**, **31a**, **31b**, **38**, **41a**, **41c**, **41d**, **42d** já que a viabilidade celular foi de até 17 % (Tabela 3.3.1.1).

Tabela 3.3.1.1 Resultados de citotoxicidade (%).

| CITOTOXICIDADE (%) | | | | |
|--------------------|----------|---------|-----------|------------|
| Concentração | | | | |
| Compostos | 50 µg/mL | 5 µg/mL | 0,5 µg/mL | 0,05 µg/mL |
| 30a | 4,62 | 12,93 | 14,12 | 11,08 |
| 30b | 9,89 | 15,44 | 10,82 | 14,77 |
| 30c | 0 | 2,51 | 17,02 | 5,94 |
| 31a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 31b | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 31c | 40,63 | 25,81 | 15,74 | 16,09 |
| 38 | 2,64 | 3,83 | 0 | 9,63 |
| 39 | 66,78 | 49,19 | 3,24 | 0 |
| 41a | 4,23 | 0 | 7,92 | 10,55 |
| 41c | 17,15 | 32,20 | 18,21 | 17,28 |
| 41d | 0 | 8,84 | 8,05 | 7,26 |
| 42d | 0 | 0 | 0 | 0 |

A concentração de NO (indiretamente determinada pela dosagem de nitrito) foi medida pelo método de Griess. A ação dos derivados na produção de NO (Figura 3.3.1.2) foram mais expressivos para os compostos **30c**, **39** e **41c**. O valor de 108,29% foi obtido para o composto **41c** (50µM). Entretanto, os demais derivados não apresentaram capacidade considerável de inibir a produção de NO (Tabela 3.1.1.2).

Tabela 3.3.1.2 Resultados da produção e inibição de NO.

| PRODUÇÃO de NO (μM) e INIBIÇÃO DE NO (%) | | | | | | | | |
|---|---------------------|--------|---------------------|--------|----------------------|-------|-----------------------|-------|
| Concentração | 50 $\mu\text{g/mL}$ | | 5 $\mu\text{g/mL}$ | | 0,5 $\mu\text{g/mL}$ | | 0,05 $\mu\text{g/mL}$ | |
| Compostos | Prod | Inib | Prod | Inib | Prod | Inib | Prod | Inib |
| 30a | 22,14 $\pm 0,91$ | 59,85 | 28,46 $\pm 0,66$ | 31,10 | 29,35 $\pm 0,64$ | 25,91 | 30,21 $\pm 1,04$ | 22,32 |
| 30b | 24,36 $\pm 0,67$ | 50,24 | 29,36 $\pm 0,09$ | 27,62 | 29,03 $\pm 1,07$ | 26,02 | 30,16 $\pm 1,34$ | 26,61 |
| 30c | 17,01 $\pm 2,09$ | 80,56 | 23,61 $\pm 1,77$ | 55,17 | 27,81 $\pm 1,56$ | 31,87 | 29,83 $\pm 1,44$ | 23,21 |
| 31a | 26,53 $\pm 1,19$ | 43,06 | 33,16 $\pm 0,45$ | 14,97 | 30,74 $\pm 2,00$ | 25,20 | 33,79 $\pm 3,18$ | 12,29 |
| 31b | 29,07 $\pm 0,16$ | 32,31 | 27,86 $\pm 2,89$ | 37,43 | 26,64 $\pm 2,53$ | 42,57 | 27,18 $\pm 1,52$ | 40,3 |
| 31c | 21,55 $\pm 0,30$ | 64,16 | 32,22 $\pm 2,47$ | 18,94 | 32,42 $\pm 1,64$ | 18,12 | 32,09 $\pm 1,89$ | 19,51 |
| 38 | 28,94 $\pm 2,97$ | 21,42 | 30,88 $\pm 0,36$ | 21,11 | 32,11 $\pm 0,53$ | 14,56 | 31,28 $\pm 1,13$ | 17,05 |
| 39 | 0 | 155,43 | 9,453 $\pm 1,84$ | 115,38 | 30,87 $\pm 2,47$ | 24,65 | 27,02 $\pm 1,65$ | 40,96 |
| 41a | 30,6 $\pm 0,95$ | 19,33 | 30,99 $\pm 0,78$ | 18,00 | 31,0 $\pm 0,76$ | 18,25 | 29,66 $\pm 0,87$ | 24,31 |
| 41c | 9,003 $\pm 2,80$ | 108,29 | 28,91 $\pm 0,84$ | 30,62 | 31,11 $\pm 0,93$ | 21,69 | 31,76 $\pm 2,02$ | 21,56 |
| 41d | 32,38 $\pm 3,01$ | 7,73 | 32,16 $\pm 1,59$ | 11,44 | 31,93 $\pm 4,10$ | 8,58 | 30,73 $\pm 1,25$ | 18,58 |
| 42d | 27,62 $\pm 1,27$ | 38,42 | 31,20 $\pm 1,99$ | 23,27 | 30,69 $\pm 2,43$ | 25,44 | 32,45 $\pm 2,97$ | 17,99 |

De forma geral podemos observar que o composto **30c** foi o que apresentou melhor resultado já que inibiu em 80% a produção de NO e não foi citotóxico as células. O composto **39** apresentou alto nível de inibição de NO, 155,42%, entretanto apresentou citotoxicidade. O alto nível de inibição na produção de NO apresentado por este composto pode ser associado não à eficaz do mesmo, mas sim a morte celular causada por sua elevada citotoxicidade (células mortas não produzem óxido nítrico frente ao estímulo).

A introdução do halogênio bromo na posição C5 do heterocicloaromático parece aumentar a citotoxicidade dos compostos, enquanto a cadeia lipofílica se mostra importante a manutenção da atividade biológica. Uma análise mais detalhada será realizada quando os resultados dos demais compostos sintetizados neste trabalho estiverem prontos.

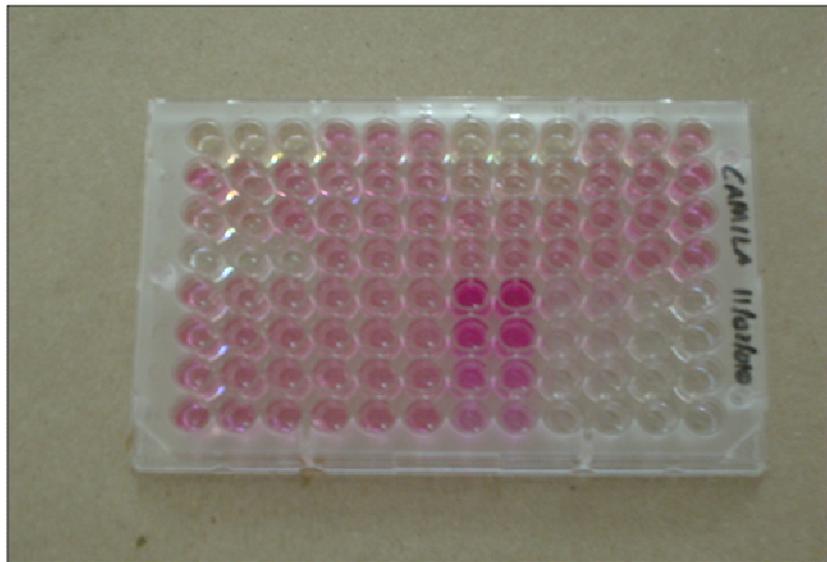


Figura 3.3.1.1 Experimento para determinação da viabilidade celular pelo método colorimétrico MTT.

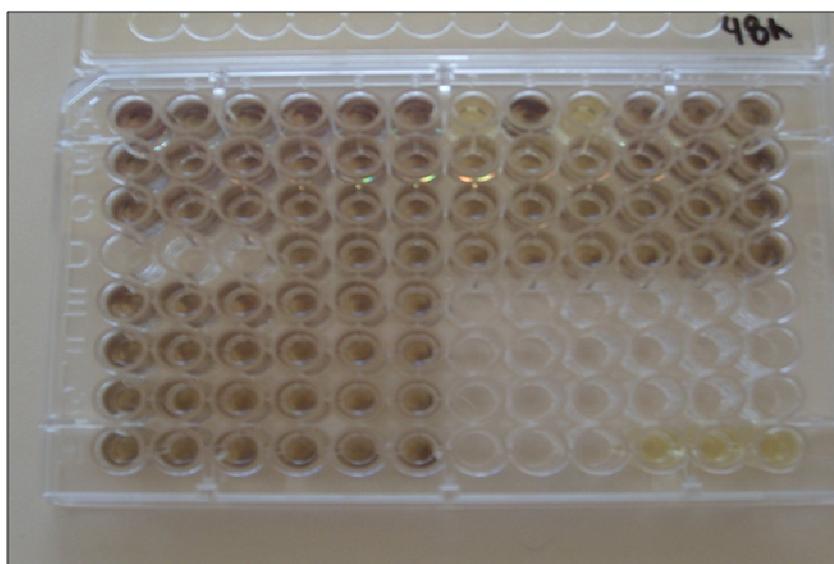


Figura 3.3.1.2 Experimento para determinação da produção de NO.

3.3.2 Avaliação da atividade antibacteriana dos derivados aminas/aminoálcoois do furano e do tiofeno contra *S. aureus*, *E. coli*, *S. epidermides* e *P. aeruginosa*.

As bactérias escolhidas para a avaliação biológica possuem grande interesse farmacológico, como descrito a seguir:

- *Staphylococcus aureus*: Gram-positiva, é uma das espécies patogênicas mais comuns. Em casos de intoxicação alimentar, o início dos sintomas aparecem rapidamente e são dependentes da saúde geral do paciente. Os sintomas mais comuns são náusea, vômito, cólica abdominal e prostração (www.fda.gov). Cerca de 15% dos indivíduos são infectados devido a pequenos cortes na pele (Figura 3.3.2.1). Pode causar eritemas (zonas vermelhas dolorosas), infecção da pele, foliculite, entre outros. A cura pode ser obtida com o tratamento com antibióticos.



Figura 3.3.2.1 Infecção causada por *S.aureus* em corte na pele (www.staphylococccusaureustreatment.com).

- *Escheria coli*: (Figura 3.3.2.2) Gram-negativa, é uma das bactérias simbiotes do homem mais comuns, já que faz parte da microbiota normal do intestino. A doença é devida à disseminação em outros órgãos, ou ainda por ingestão de estirpes diferentes daquelas normais no indivíduo. Pode causar intoxicação alimentar, infecção do tracto urinário, apendicite, peritonite (perfuração da parede intestinal ou trato urinário, índice alto de mortalidade), bem como infecções de feridas.

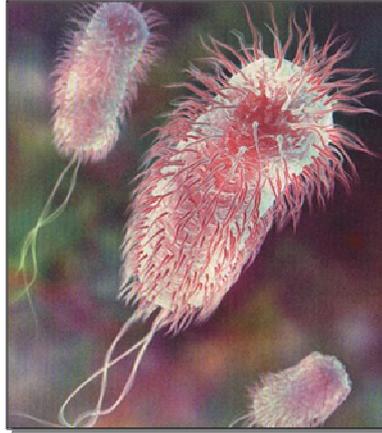


Figura 3.3.2.2 Imagem *E.coli* capturada por microscopia eletrônica (www.homepage.usask.ca).

- *Staphylococcus epidermides*: (Figura 3.3.2.3) Gram-positiva, é uma espécie comensal da pele e mucosas e responsável principalmente por infecções hospitalares, através de cateteres e sondas. A espécie não produz toxinas já que faz parte da microbiota humana, sendo suas infecções oportunistas.

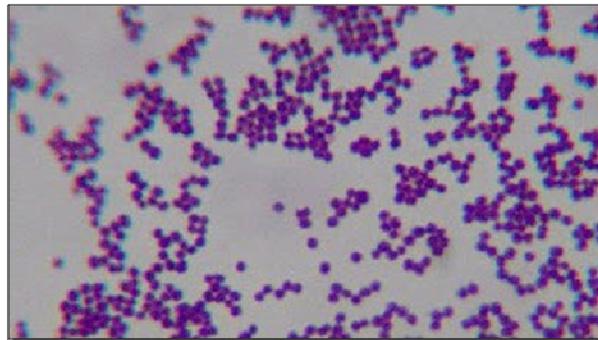


Figura 3.3.2.3 *S.epidermides* (www.2.bp.blogspot.com).

- *Pseudomonas aeruginosa*: Gram-negativa, é um patógeno oportunista. É uma importante causa de infecções hospitalar devido sua resistência natural a um grande número de antibióticos e antisépticos (Figura 3.3.2.4).

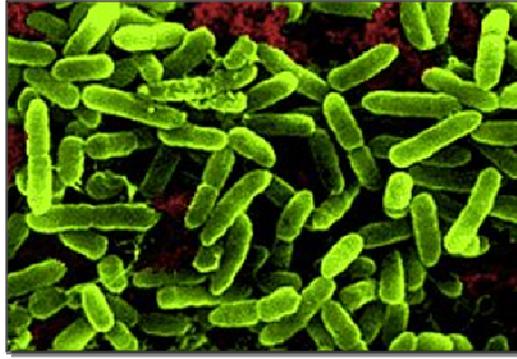


Figura 3.3.2.4 *P.aeruginosa*
(www.medicalsciences.files.wordpress.com).

A atividade antibacteriana contra *S. aureus*, *E. coli*, *S. pidermides* e *P. aruginosa* foi avaliada através do método da difusão em Agar. Esse método consiste na confecção de vários poços em um meio de cultura sólido apropriado contido numa placa de Petri previamente inoculado com uma das bactérias acima citadas. Durante o período de incubação a uma temperatura de 35,5 °C aproximadamente, o agente antimicrobiano (substância testada) sofre difusão do poço para o meio sólido. O halo de inibição é então formado onde não há o crescimento de colônias de bactérias (Figura 3.3.2.5).



Figura 3.3.2.5 Halo de inibição.

O resultado obtido neste experimento para os compostos sintetizados neste trabalho pode ser verificado na tabela 3.3.2.1.

Apesar de ainda incompletos, os resultados obtidos até o momento permitem chegar a algumas conclusões:

- de forma geral os compostos testados mostraram uma inibição mais eficiente do crescimento das bactérias Gram-negativas em relação às bactérias Gram-positivas. Esperava-se o contrário, já que de forma geral os antibióticos são mais efetivos contra as bactérias Gram-positivas, devido à maior simplicidade de sua parede celular quando comparada as Gram-negativas. Isso proporciona uma maior facilidade de penetração do antibiótico na parede lipídica, permitindo que o composto tenha acesso ao sítio ativo no interior da célula bacteriana (Guimarães *et al*, 2010). Uma exceção pode ser observada para o derivado **31b** (aminoálcool ramificado) que apresentou halo de inibição igual a 60 mm para a bactéria *E.coli*.

- aminoálcool: a presença do aminoálcool não parece ser necessária, já que o composto mais ativo foi a *N*-[(furan-2-il)metil]octan-1-amina **33c**.

- octilamina: os derivados da octilamina **30c** e **41c**, obtidos por aminação reductiva e abertura de epóxido, respectivamente, apresentaram melhores resultados quando comparados aos demais compostos, mostrando-se ativos contra as quatro bactérias testadas e com halos de inibição superiores aos observados para os demais derivados dessa série. O composto **31c**, obtido por aminação reductiva do bromofuraldeído inibiu a proliferação de três das bactérias testadas, com halos menores do que os análogos supracitados. Esses resultados evidenciam o papel provável da lipofilicidade no mecanismo de ação: a atividade biológica apresentada pelos derivados **30c** e **41c** pode estar associada ao comprimento da cadeia, que lhe confere maior lipofilicidade, bem como a presença do nitrogênio, grupo ionizável capaz de permitir a entrada do composto através dos canais protéicos de porina presentes na estrutura lipídica da membrana celular para o interior da célula bacteriana. A falta de atividade do composto **33c**, derivado de tiofeno, não confere esse fato, podendo indicar que a presença do anel tiofênico diminui a atividade biológica. Entretanto, ainda faltam dados para confirmar essa última hipótese.

Tabela 3.3.2.1 Medida do halo de inibição formado pelas aminas e aminoálcoois obtidos pelo método de aminação redutiva.

| HALO DE INIBIÇÃO (halo em mm) | | | | |
|-------------------------------|-----------------|----------------------|----------------|---------------------|
| Bactérias | | | | |
| Compostos | <i>S.aureus</i> | <i>S.epidermides</i> | <i>E. coli</i> | <i>P.aeruginosa</i> |
| 30a | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 30b | 0 | 0 | 9,0 | 0 |
| 30c | 12 | 18 | 20 | 40 |
| 31a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 31b | 0 | 0 | 60 | 4 |
| 31c | 0 | 8 | 12 | 8 |
| 33a | 0 | 0 | 12 | 10 |
| 33b | 2 | 0 | 6 | 6 |
| 33c | 0 | 14 | 0 | 0 |
| 38 | 0 | 0 | 6 | 4 |
| 41a | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 41b | 0 | 10 | 0 | 0 |
| 41c | 10 | 12 | 18 | 14 |
| 41d | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 44 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| 39 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 42a | 12 | 0 | 0 | 4 |
| 42b | 0 | 0 | 4 | 2 |
| 42d | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| 43a | 18 | 0 | 0 | 4 |
| 43d | 0 | 0 | 0 | 6 |

– Hidróxiéter: pode-se notar que a abertura do epóxido, formando o grupo hidroxí-éter (**41a-c**, **42a-b** e **43a**), promove uma redução na atividade biológica quando comparado aos éteres glicídicos (respectivamente **38**, **39** e **40**).

Comparando os compostos da série A com os da série B pode-se se notar uma diminuição da atividade biológica dos hidróxi-éteres.

– Substituinte do anel: ao compararmos os compostos derivados de furano monosubstituído (**30a-c** e **41a-d**) com os que possuem um átomo de bromo atrator de elétrons em C5 (**31a-c** e **42a-b**), nota-se que a presença do halogênio diminuiu de forma geral a atividade biológica.

– O ensaio de triagem para detecção da atividade antimicrobiana contra *M.tuberculosis* realizado mostrou que a micobactéria é resistente aos dois compostos testados **33b** e **43a**.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MÉTODOS GERAIS

REAGENTES

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos bem como os solventes P.A. utilizados na purificação são das marcas: Merck, Vetec e Sigma Aldrich. Os solventes anidros, tetrahidrofurano e metanol foram obtidos por destilação.

Tratamento dos solventes:

- Tetrahidrofurano (THF): em um balão adaptado a uma montagem de destilação vertical foram adicionados 1,0 L de solvente e 1,0 g de sódio metálico. A mistura foi refluxada por 6 h. Em seguida, o solvente foi recuperado em um frasco seco contendo peneira molecular 4Å.

- Metanol (MeOH): em um balão de 2L adaptado a uma montagem de destilação vertical combinou-se 0,2 g de magnésio em pó, 0,3 g de iodo e 17,0 mL de solvente. A mistura foi refluxada até a dissolução de todo o magnésio e o desaparecimento da coloração do iodo. Em seguida, completou-se o volume do solvente para 1,0 L e efetuou-se o refluxo por várias horas e o solvente recuperado em um frasco seco contendo peneira molecular 4Å.

CROMATOGRAFIA

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.

MICROONDAS

O aquecimento por irradiação de microondas das reações desenvolvidas neste trabalho foi realizado em um reator CEM, modelo 908005, de potencia máxima 300W.

FAIXA DE FUSÃO

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

ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

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 cm^{-1} a 400 cm^{-1} utilizando pastilhas de KBr previamente dessecada a 500°C .

ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos dissolvendo-se os compostos em CDCl_3 e Acetona- d_6 em espectrofômetro Bruker Advance DRX 300 MHz para os espectros de RMN de ^1H , 75 MHz para os espectros de ^{13}C no Departamento de Química da UFJF. Os deslocamentos químicos foram expressos em δ (ppm) a partir do padrão interno TMS (RMN de ^1H) e CDCl_3 ou Acetona- d_6 .

ESPECTRO DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO

Para obtenção dos espectros de massa de alta resolução (ESI-HRMS) foi utilizado um espectrômetro Micromass LCT (ICSN-França) e a técnica escolhida neste caso foi a ionização por eletrospray (ESI).

4.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA REAÇÃO DE AMINAÇÃO REDUTIVA

A uma mistura de metanol anidro (8 mL) e sulfato de sódio anidro (0,9 g) foram adicionados o aldeído heteroaromático (**1**, **2**, **3** ou **4**) e a amina ou aminoálcool em banho de gelo sob agitação magnética. Deixou-se agitar por

um período de 3h, quando foi observado o fim da reação por CCD (CH₂Cl₂ 100%). Ao meio reacional foram adicionados 2 equivalentes de borohidreto de sódio (NaBH₄), em pequenas porções. A mistura permaneceu em agitação a temperatura ambiente, até que por CCD (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 v/v) foi constatado o fim da reação. O sulfato de sódio foi separado por filtração e o volume de metanol foi reduzido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi submetido à extração líquido-líquido em CH₂Cl₂/solução aquosa de NH₄Cl 2:1, e a fase orgânica foi concentrada sob vácuo. O material orgânico obtido foi purificado por CCS (eluente: diclorometano/metanol) ou recristalização (EtOAc/Hex), fornecendo a/o amina/aminoálcool desejado.

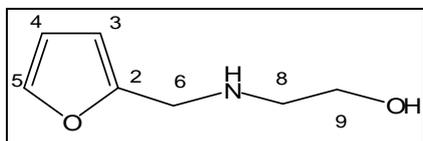
As estequiometrias dos compostos utilizados na síntese estão descritos na Tabela 4.2.1, bem como o rendimento obtido em cada reação.

Tabela 4.2.1 Estequiometria e rendimento dos compostos da série A.

| Produto | Aldeído heteroaromático | Amina/ Aminoálcool | Rendimento |
|----------------|---------------------------------|--|----------------------------|
| 30a | 1 (0,17 mL; 2,1 mmol) | a: NH ₂ (CH ₂) ₂ OH (0,13 mL; 2,1 mmol) | 56% (0,16 g; 1,2 mmol) |
| 30b | 1 (0,17 mL; 2,1 mmol) | b: NH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH (0,20 mL; 2,1 mmol) | 80% (0,281g; 1,7 mmol) |
| 30c | 1 (0,17 mL; 2,1 mmol) | c: NH ₂ CH ₃ (CH ₂) ₇ (0,34 mL; 2,1 mmol) | 60% (0,26 g; 1,3 mmol) |
| 31a | 2 (0,20 g; 1,2 mmol) | a: NH ₂ (CH ₂) ₂ OH (0,07 mL; 1,2 mmol) | 60% (0,15 g; 0,1 mmol) |
| 31b | 2 (0,20 g; 1,2 mmol) | b: NH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH (0,11 mL; 1,2 mmol) | 80% (0,21 g; 0,9 mmol) |
| 31c | 2 (0,20 g; 1,2 mmol) | c: NH ₂ CH ₃ (CH ₂) ₇ (0,19 mL; 1,2 mmol) | 64% (0,21 g; 0,7 mmol) |
| 32 | 3 (0,32 g; 2,5 mmol) | c: NH ₂ CH ₃ (CH ₂) ₇ (0,42 mL; 2,5 mmol) | 68% (0,41 g; 1,7 mmol) |
| 33a | 4 (0,17 mL; 1,8 mmol) | a: NH ₂ (CH ₂) ₂ OH (0,11 mL; 1,8 mmol) | 54% (0,15 g ; 1,0 mmol) |
| 33b | 4 (0,25 mL; 2,7 mmol) | b: NH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH (0,26 mL; 2,7 mmol) | 62% (0,31 g; 1,7 mmol) |
| 33c | 4 (0,25 mL; 2,7 mmol) | c: NH ₂ CH ₃ (CH ₂) ₇ (0,35 mL; 2,7 mmol) | 66% (0,34g; 1,5 mmol) |

4.2.1 2-[N-(HIDROXIETIL)AMINOMETIL]FURANO 30a

Ref.: Yur'ev, Novitskii e Bolesov, 1959; Schirok *et al*, 2009.



F.M.: C₇H₁₁NO₂.

M. M.: 141,17 g/mol.

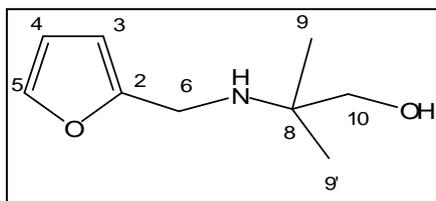
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm⁻¹): 3490, 3090, 2982, 1254.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,71 (sl, 2H, H₈); 3,11 (sl, 2H, NH e OH); 3,62 (sl, 2H, H₉); 3,76 (s, 2H, H₆); 6,17 (sl, 1H, H₃); 6,28 (m, 1H, H₄); 7,33 (sl, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 45,7 (C₈); 50,5 (C₆); 60,8 (C₉); 107,4 (C₃); 110,3 (C₄); 142,1 (C₅); 153,4 (C₂).

4.2.2 2-{N-[(2-METIL)HIDROXIPROPIL]}AMINOMETILFURANO 30b



F. M.: C₉H₁₅NO₂ .

M.M.: 169,22 g/mol.

Característica física: sólido branco.

Faixa de fusão: 68,7-69,9 °C.

IV v KBr (cm⁻¹): 3696, 3054, 2982, 1252.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,11 (s, 6H, H₉ e H_{9'}); 2,17 (sl, 2H, NH e OH); 3,33 (s, 2H, H₁₀); 3,71 (s, 2H, H₆); 6,17 (sl, 1H, H₃); 6,31 (sl, 1H, H₄); 7,35 (sl, 1H, H₅).

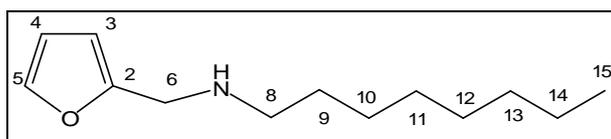
RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 23,9 (C₉ e C_{9'}); 39,4 (C₆); 54,1 (C₈); 68,7 (C₁₀); 106,6 (C₃); 110,4 (C₄); 141,9 (C₅); 154,3 (C₂).

Massa de alta resolução: C₉H₁₅NO₂⁺. Valor teórico: 170,1181 m/z.

Valor experimental: 170,1180m/z.

4.2.3 2-(OCTILAMINOMETIL)FURANO 30c

Ref.: Galletti *et al*, 2009; Alonso, Riente e Yus, 2008.



F.M.: C₁₃H₂₂NO.

M.M.: 209,33 g/mol.

Característica física: sólido branco.

Faixa de fusão: 122,2-122,8 °C.

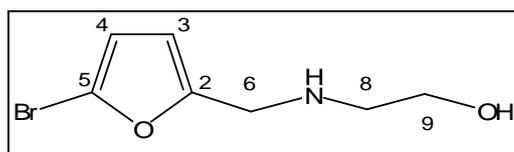
IV v KBr (cm⁻¹): 3696, 3054, 2932, 1151.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,85 (t, $J_{15,14}$ = 6,3 Hz, 3H, H₁₅); 1,27 (m, 10H, H₁₀-H₁₄); 1,48 (m, 2H, H₉); 2,59 (t, $J_{8,9}$ = 6,7 Hz, 2H, H₈); 3,76 (s, 2H, H₆); 6,16 (m, 1H, H₃); 6,301 (m, 1H, H₄); 7,34 (m, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 14,3 (C₁₅); 22,8 (C₁₄); 27,5 (C₁₃); 29,4 (C₁₂); 29,7 (C₁₁); 30,2 (C₁₀); 31,9 (C₉); 46,5 (C₈); 49,4 (C₆); 106,8 (C₃); 110,2 (C₄); 141,8 (C₅); 154,3 (C₂).

4.2.4 5-BROMO-2-N-(HIDROXIETIL)AMINOMETILFURANO 31a

Ref.: Kumpaty *et al*, 2003.



F.M.: C₇H₁₀BrNO₂.

M.M.: 220,06 g/mol.

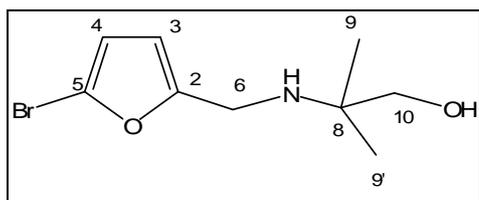
Característica física: óleo amarelo claro.

IV v KBr (cm⁻¹): 3696, 3053, 2986, 1202, 714.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,23 (sl, 2H, NH e OH); 2,77 (t, $J_{8,9}$ = 5,2 Hz, 2H, H₈); 3,65 (t, $J_{9,8}$ = 5,2 Hz, 2H, H₉); 3,77 (s, 2H, H₆); 6,17 (d, $J_{3,4}$ = 3,0 Hz, 1H, H₃); 6,23 (d, $J_{4,3}$ = 3,0 Hz, 1H, H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 45,9 (C₈); 50,6 (C₆); 61,1 (C₉); 110,0 (C₃); 111,9 (C₄); 120,9 (C₅); 155,9 (C₂).

4.2.5 5-BROMO-2-{N-[(2-METIL)HIDROXIPIPILO]}AMINOMETILFURANO 31b



F.M.: C₉H₁₄BrNO₂.

M.M.: 248,12 g/mol.

Característica física: sólido branco.

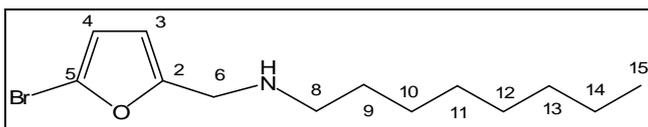
Faixa de fusão: 69,0-69,3 °C.

IV v KBr (cm⁻¹): 3257, 3125, 2855, 1252, 788 .

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,10 (s, 6H, H_9 e H_9); 3,32 (s, 2H, H_{10}); 3,67 (s, 2H, H_6); 6,16 (d, $J_{3,4} = 3,4$ Hz, 1H, H_3); 6,22 (d, $J_{4,3} = 3,4$ Hz, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 24,1 (C_9 e C_9); 39,6 (C_6); 54,1 (C_8); 68,7 (C_{10}); 109,3 (C_3); 112,0 (C_4); 120,7 (C_5); 156,6 (C_2).

4.2.6 5-BROMO-2-(OCTILAMINOMETIL)FURANO 31c



F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BrNO}$.

M.M.: 288,22 g/mol.

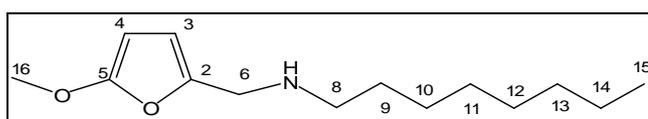
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3250, 3054, 2989, 1151, 749.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J_{15,14} = 6,1$ Hz, 3H, H_{15}); 1,27 (sl, 10H, H_{10} - H_{14}); 1,47 (m, 2H, H_9); 2,58 (t, $J_{8,9} = 6,9$ Hz, 2H, H_8); 3,73 (s, 2H, H_6); 6,15 (d, $J_{3,4} = 3,3$ Hz, 1H, H_3); 6,21 (d, $J_{4,3} = 3,3$ Hz, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 14,2 (C_{15}); 22,8 (C_{14}); 27,4 (C_{13}); 29,4 (C_{12}); 29,6 (C_{11}); 30,0 (C_{10}); 31,9 (C_9); 46,3 (C_8); 49,1 (C_6); 109,8 (C_3); 111,8 (C_4); 120,6 (C_5); 156,3 (C_2).

4.2.7 5-METOXI-2-(OCTILAMINOMETIL)FURANO 32



F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BrNO}$.

M.M.: 239,35 g/mol.

Característica física: óleo amarelo.

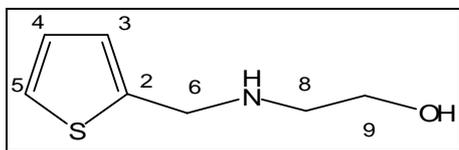
IV v KBr (cm^{-1}): 3306, 2941, 2948, 1456, 1271.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J_{15,14} = 6,1$ Hz, 3H, H_{15}); 1,26 (m, 10H, H_{10} - H_{14}); 1,47 (sl, 2H, H_9); 2,57 (t, $J_{8,9} = 7,2$ Hz, 2H, H_8); 3,72 (s, 2H, H_6); 4,51 (s, 2H, H_{16}); 6,10 (d, $J_{3,4} = 2,9$ Hz, 1H, H_3); 6,16 (d, $J_{4,3} = 2,9$ Hz, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 14,2 (C_{15}); 22,8 (C_{14}); 27,5 (C_{13}); 29,4 (C_{12}); 29,6 (C_{11}); 29,9 (C_{10}); 31,9 (C_9); 46,3 (C_8); 49,2 (C_6); 57,2 (C_{16}); 107,9 (C_3); 108,2 (C_4); 153,5 (C_5); 154,1 (C_2).

4.2.8 2-N-(HIDROXIETIL)AMINOMETILTIOFENO 33a

Ref.: Kyrides *et al*, 1950; Fujieda *et al*, 2007.



F.M.: C₇H₁₁NOS.

M.M: 157,23 g/mol.

Característica física: óleo amarelo

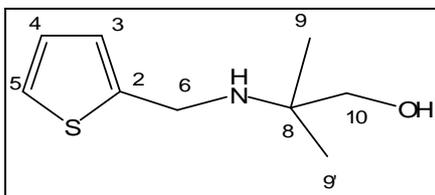
IV v KBr (cm⁻¹): 3448, 3126, 2977, 1442, 1271.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,63 (sl, 2H, NH e OH); 2,79 (t, J_{8,9}= 5,2 Hz, 2H, H₈); 3,63 (t, J_{8,9}= 5,2 Hz, 2H, H₉); 3,98 (s, 2H, H₆); 6,93 (m, 2H, H₃ e H₄); 7,20 (d, J_{5,4}= 3,0 Hz 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 48,1 (C₈); 50,6 (C₆); 61,1 (C₉); 124,7 (C₃); 125,3 (C₄); 126,8 (C₅); 143,7 (C₂).

4.2.9 2-[(TIOFEN-2-IL)METILAMINO]-2-METILPROPAN-1-OL 33b

Ref.: Baxter E Reitz, 2002; Leskovsek E Urleb, 1994.



F.M.: C₉H₁₅NOS.

M.M.: 185,29 g/mol.

Característica física: sólido branco.

Faixa de fusão: 59,9-60,4°C.

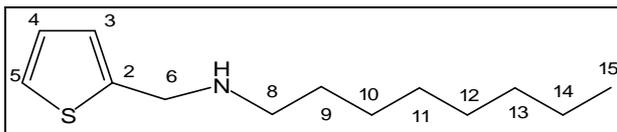
IV v KBr (cm⁻¹): 3148, 3116, 2989, 1442, 1271.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,13 (s, 6H, H₉ e H₉); 3,33 (s, 2H, H₁₀); 3,89 (s, 2H, H₆); 6,92 (m, 2H, H₃ e H₄); 7,18 (d, J_{5,4}= 2,4 Hz, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 24,0 (C₉ e C₉); 41,3 (C₆); 54,1 (C₈); 68,5 (C₁₀); 124,2 (C₃); 124,3 (C₄); 126,6 (C₅); 144,7 (C₂).

4.2.10 N-[(TIOFEN-2-IL)METIL]OCTAN-1-AMINA 33c

Ref.: Blicke e Leonard, 1952.



F.M.: C₁₃H₂₃NS.

M.M.: 225,39 g/mol.

Característica física: sólido branco.

Faixa de fusão: 152,3-152,8 °C.

IV v KBr (cm⁻¹): 3297, 3084, 2933, 2855, 1410.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,87 (t, *J*_{15,14} = 5,9 Hz, 3H, H₁₅); 1,27 (m, 10H, H₁₀-H₁₄); 1,49 (sl, 2H, H₉); 1,97 (sl, 1H, NH); 2,63 (t, *J*_{8,9} = 7,2 Hz, 2H, H₈); 3,97 (s, 2H, H₆); 6,96 (m, 2H, H₃ e H₄); 7,20 (d, *J*_{5,4} = 2,5 Hz, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 14,3 (C₁₅); 22,8 (C₁₄); 27,5 (C₁₃); 29,4 (C₁₂); 29,7 (C₁₁); 30,0 (C₁₀); 31,9 (C₉); 48,5 (C₈); 49,3 (C₆); 124,5 (C₃); 125,1 (C₄); 126,8 (C₅); 144,2 (C₂).

4.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS ALCOÓIS HETEROAROMÁTICOS

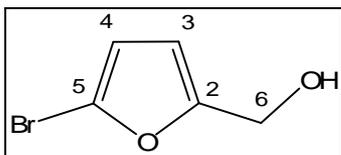
Os alcoóis foram obtidos por redução dos aldeídos, em metanol, utilizando 2 equivalentes de boroidreto de sódio adicionados em pequenas porções. Após 4h verificou-se o fim da reação através de CCD (CH₂Cl₂ 100%), notando-se a formação de um único produto.

A reação foi submetida à extração líquido-líquido utilizando CH₂Cl₂ e uma solução aquosa de NH₄OH 2:1. A fase orgânica foi então destilada sob pressão reduzida e o produto obtido com rendimento quantitativo, caracterizado por RMN de ¹H.

Tabela 4.3.1 Estequiometria e rendimento das reações redução dos aldeídos heteroaromáticos **23** e **25**.

| Produto | Aldeído | NaBH ₄ | Rendimento |
|-----------|---------------------------------|---------------------|------------|
| 36 | 23 (1,02 g; 5,8 mmol) | (0,44 g; 11,6 mmol) | Quant. |
| 37 | 25 (1,01 g; 8,9 mmol) | (0,67g; 17,8 mmol) | Quant. |

4.3.1 5-BROMO-2-FURFUROL 36



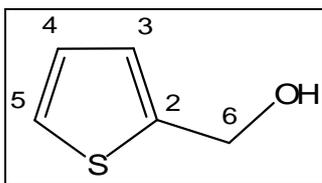
F. M.: C_4H_5BrO .

M.M.: 177,00 g/mol.

Característica física: líquido incolor.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 4,54 (s, 2H, H_6); 6,21 (m, 2H, H_3 e H_4).

4.3.2 2-(HIDROXIMETIL)TIOFENO 37



F.M.: C_5H_6SO .

M.M.: 114,1 g/mol.

Característica física: líquido incolor.

RMN 1H (Acetona d-6) δ : 4,76 (s, 2H, H_6); 6,95 (m, 2H, H_3 e H_4); 7,33 (d, $J_{5,4} = 3,2$ Hz, 1H, H_5).

4.4 SÍNTESE DOS ÉTERES GLICÍDICOS

4.4.1 Síntese do composto 38 utilizando NaH e THF_{tratado}

O álcool furfurílico **35** dissolvido em THF_{tratado} foi tratado com NaH (2 eq /molar) a 0°C por uma hora. A epicloridrina foi então adicionada lentamente e a reação foi acompanhada por CCD (eluente: CH_2Cl_2). Após 24h foi realizada uma extração do tipo líquido-líquido utilizando água e diclorometano. O material orgânico obtido após evaporação da fase orgânica foi purificado por CCS (eluente: hexano/diclorometano), fornecendo o produto desejado o qual foi devidamente caracterizado (MAULEON *et al*, 1988).

4.4.2 Procedimento geral utilizando transferência de fase

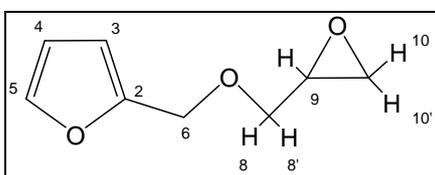
Os álcoois foram misturados com uma solução de NaOH 40% m/v, quantidade catalítica de tetrabutilamônio (0,05 mmol) em banho de gelo com

agitação vigorosa. Em seguida, foi adicionada lentamente a epicloridrina e a reação permaneceu sob agitação por 24 h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: CH₂Cl₂). Após o término da reação a fase aquosa foi extraída com éter etílico. A fase orgânica foi concentrada sob vácuo fornecendo os compostos com rendimento quantitativo (Sun *et al*, 2006).

Tabela 4.4.1 Condições empregadas na reação de formação de éteres glicídicos.

| Produto | Álcool | (TBAB) | Epicloridrina |
|-----------|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| 38 | 35 (0,9 mL; 10 mmol) | - | (0,8 mL; 10 mmol) |
| 38 | 35 (2,7 mL; 30 mmol) | (0,49 g; 1,5 mmol) | (9,6 mL, 122 mmol) |
| 39 | 36 (0,5 g, 2,7 mmol) | (0,02 g; 0,1 mmol) | (0,9 mL; 1,1mmol) |
| 40 | 37 (0,4 g, 3,5 mmol) | (0,06 g, 0,2 mmol) | (1,1 mL, 14 mmol) |

4.4.3 2-[(OXIRAN-2-IL)METOXIMETIL]FURANO 38



F.M.: C₈H₁₀O₃.

M. M.: 154,16 g/mol.

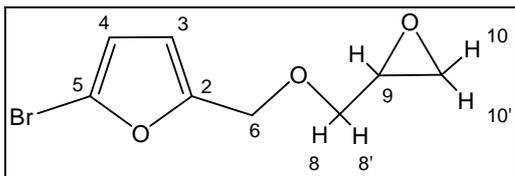
Característica física: líquido amarelo.

IV v KBr (cm⁻¹): 3116, 3050, 3013, 1244, 1016, 745.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,62 (d, 1H, *J*_{9,10 trans} = 2,4 Hz, H₁₀ ou H_{10'}); 2,79 (d, *J*_{9-10' cis} = 4,2 Hz, 1H, H₁₀ ou H_{10'}); 3,16 (sl, 1H, H₈ ou H_{8'}); 3,42 (m, 1H, H₉); 3,77 (m, 1H, H₈ ou H_{8'}); 4,52 (m, 2H, H₆); 6,34 (sl, 2H, H₃ e H₄); 7,41 (sl, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 44,4 (C₁₀); 50,8 (C₉); 65,1 (C₆); 70,7 (C₈); 109,7 (C₃), 110,4 (C₄); 143,0 (C₅); 151,5 (C₂).

4.4.4 2-[(OXIRAN-2-IL)METOXIMETIL]5-BROMOFURANO 39



F.M.: $C_8H_9BrO_3$.

M.M.: 233,06 g/mol.

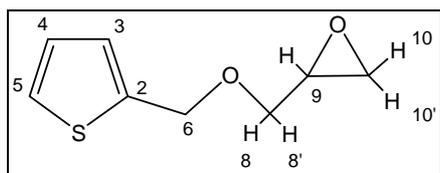
Característica física: líquido amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3116, 3050, 3013, 1244, 1016, 796, 745.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,58 (d, $J_{9,10' trans} = 2,6$ Hz, 1H, H_{10} ou $H_{10'}$); 2,77 (d, $J_{9-10 cis} = 4,1$ Hz, 1H, H_{10} ou $H_{10'}$); 3,14 (sl, 1H, H_8); 3,39 (m, 1H, H_9); 3,76 (d, $J_{8,9} = 11,6$ Hz, 1H, H_8), 4,44 (m, 2H, H_6); 6,24 (s, 1H, H_3); 6,30 (s, 1H, H_4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 44,3 (C_{10}); 50,8 (C_9); 64,9 (C_6); 70,7 (C_8); 113,1 (C_3), 112,4 (C_4); 122,3 (C_5); 153,6 (C_2).

4.4.5 2-[(OXIRAN-2-IL)METOXIMETIL]TIOFENO 40



F.M.: $C_8H_{10}O_2S$.

M.M.: 170,23 g/mol.

Característica física: líquido amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3119, 2962, 2862, 1277, 1057.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,62 (t, $J_{9,10'} = 2,6$ Hz, 1H, H_{10} ou $H_{10'}$); 2,79 (t, $J_{9-10} = 4,6$ Hz, 1H, H_{10} ou $H_{10'}$); 3,17 (sl, 1H, H_8 ou H_8'); 3,53 (m, 1H, H_9); 3,76 (dd, $J_{8-9} = 2,8$ Hz e $J_{8-8'} = 11,4$ Hz, 1H, H_8 ou H_8'), 4,69 (d, $J_{6,6} = 12,5$ Hz, 2H, H_6); 4,76 (d, $J_{6,6} = 12,5$ Hz, 2H, H_6); 6,96 (m, 2H, H_3 e H_4); 7,29 (d, $J_{5,4} = 4,8$ Hz, 1H, H_5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 44,4 (C_{10}); 50,9 (C_9); 67,8 (C_6); 70,5 (C_8); 126,2 (C_3), 126,8 (C_4); 126,8 (C_5); 140,7 (C_2).

4.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE AMINOÁLCOIS POR ABERTURA DO EPÓXIDO

A uma solução metanólica do éter glicídico foi adicionado 1 mol equivalente da amina ou do aminoálcool. Os compostos **a** e **c** foram adicionados lentamente e a mistura reacional mantida sob aquecimento convencional, a 50°C com agitação

magnética por 24h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: CH₂Cl₂ 100%).

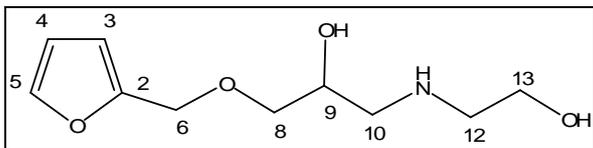
As reações com os aminoálcoois **b** e **d** foram submetidas à irradiação de microondas em P 30W, tempo de rampa de 5 min e tempo de reação variável de 10 a 15 min (pulsos de 5min). O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: diclorometano) (Tabela 4.5.1).

Após o término da reação, o volume de metanol foi reduzido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo foi então submetido à CCs (diclorometano e metanol) e os compostos obtidos devidamente caracterizados.

Tabela 4.5.1 Condições empregadas nas reações de abertura de epóxido.

| Produto | Éter glicídico | Amina/ Aminoálcool | Rendimento |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 41a | 16 (0,2 g; 1,3 mmol) | a (0,08 mL; 1,3 mmol) | 54% (0,15 g; 0,7 mmol) |
| 41b | 16 (0,2 g; 1,3 mmol) | b (0,13 mL; 1,3 mmol) | 40% (0,13 g; 0,5 mmol) |
| 41c | 16 (0,2 g; 1,3 mmol) | c (0,21 mL; 1,3 mmol) | 67% (0,25 g; 0,9 mmol) |
| 41d | 16 (0,2 g; 1,3 mmol) | d (0,12 mL; 1,3 mmol) | 59% (0,20 g; 0,8 mmol) |
| 42a | 17 (0,25 g; 1,1 mmol) | a (0,06 mL; 1,1 mmol) | 59% (0,19 g; 0,7 mmol) |
| 42b | 17 (0,25 g; 1,1 mmol) | b (0,10 mL; 1,1 mmol) | 45% (0,16 g; 0,5 mmol) |
| 42c | 17 (0,25 g; 1,1 mmol) | c (0,17 mL; 1,1 mmol) | 54% (0,20 g; 0,6 mmol) |
| 42d | 17 (0,25 g; 1,1 mmol) | d (0,10 mL; 1,1 mmol) | 59% (0,22 g; 0,7 mmol) |
| 43a | 18 (0,20 g; 1,7 mmol) | a (0,09 mL; 1,7 mmol) | 40% (0,11 g ; 0,7 mmol) |
| 43b | 18 (0,20 g; 1,7 mmol) | b (0,20 mL; 1,7 mmol) | 40% (0,11 g ; 0,7 mmol) |
| 43c | 18 (0,30 g; 1,8 mmol) | c (0,20 mL; 1,8 mmol) | 58% (0,27 g; 1,0 mmol) |
| 43d | 18 (0,20 g; 1,7 mmol) | d (1,13 mL; 1,7 mmol) | 62% (0,20 g; 1,1 mmol) |

4.5.1 1-[(FURAN-2-IL)METOXI]-3-(2-HIDROXIETILAMINO)PROPAN-2-OL 41a



F.M.: C₁₀H₁₇NO₄.

M.M.: 215,25 g/mol.

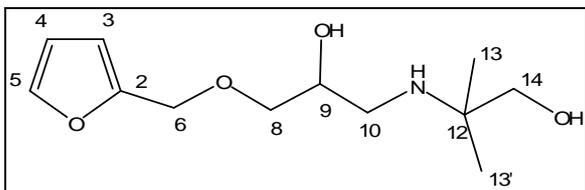
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm⁻¹): 3685, 3490, 3063, 2990, 1269.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,70 (m, 4H, H₁₀ e H₁₂); 3,22 (sl, 3H, NH e 2 OH); 3,45 (t, J_{13,12} = 5,0 Hz, 2H, H₁₃); 3,64 (m, 2H, H₈ ou H_{8'} e H₉); 3,87 (m, 1H, H₈), 4,47 (s, 2H, H₆); 6,3 (m, 2H, H₃ e H₄); 7,40 (sl, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 51,4 (C₁₀); 51,9 (C₁₂); 61,0 (C₁₃); 65,3 (C₉); 69,1 (C₆); 72,9 (C₈); 109,7 (C₃); 110,5 (C₄); 143,0 (C₅); 151,6 (C₂).

4.5.2 2-[3-[(FURAN-2-IL)METOXI]-2-HIDROXIPROPILAMINO]-2-METILPROPAN-1-OL 41b.



F.M.: C₁₂H₂₁NO₄.

M.M.: 243,30 g/mol.

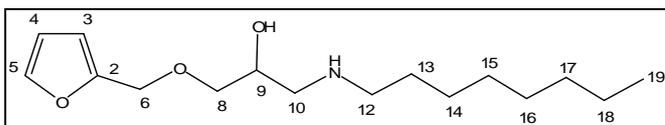
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm⁻¹): 3670, 3074, 2085, 2522, 2420, 2298, 1259, 883.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,03 (s, 6H, H₁₃ e H_{13'}); 2,54 (m, 2H, H₁₀); 2,85 (sl, 3H, NH e 2 OH); 3,30 (s, 2H, H₁₄); 3,47 (m, 2H, H₈ ou H_{8'} e H₉); 3,82 (m, 1H, H₈ ou H_{8'}); 4,48 (s, 2H, H₆); 6,33 (m, 2H, H₃ e H₄); 7,40 (sl, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 23,9 (C₁₃); 24,0 (C_{13'}); 44,5 (C₁₀); 53,8 (C₁₂); 65,3 (C₁₄); 68,7 (C₉); 69,8 (C₆); 72,9 (C₈); 109,7 (C₃); 110,5 (C₄); 143,1 (C₅); 151,6 (C₂).

4.5.3 1-[(FURAN-2-IL)METOXI]-3-(OCTILAMINO)PROPAN-2-OL 41c



F.M.: C₁₆H₂₉NO₃.

M.M.: 283,21 g/mol.

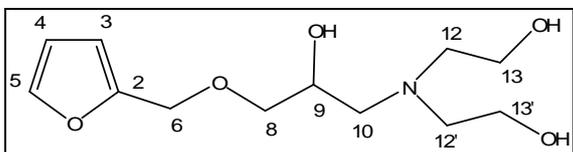
Característica física: óleo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3061, 2996, 2522, 2420, 2298, 1259, 883.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,87 (sl, 3H, H_{19}); 1,30 (m, 12H, H_{14} - H_{18}); 2,51 (sl, 2H, H_{13}); 2,51 (sl, 2H, H_{10}); 3,43 (m, 2H, H_8 ou H_8' e H_9); 3,82 (m, 1H, H_8 ou H_8'); 4,47 (s, 2H, H_6); 6,31 (m, 2H, H_3 e H_4); 7,38 (sl, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 14,2 (C_{19}); 22,8 (C_{18}); 26,9 (C_{17}); 27,4 (C_{16}); 29,4 (C_{15}); 29,6 (C_{14}); 31,9 (C_{13}); 55,8 (C_{12}); 57,7 (C_{10}); 65,3 (C_9); 67,8 (C_6); 72,5 (C_8); 109,6 (C_3); 110,4 (C_4); 142,9 (C_5); 151,7 (C_2).

4.5.4 1-[(FURAN-2-IL)METOXI]-3-[bis(2-HIDROXIETIL)AMINO]PROPAN-2-OL 41d.



F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5$.

M.M.: 259,30 g/mol.

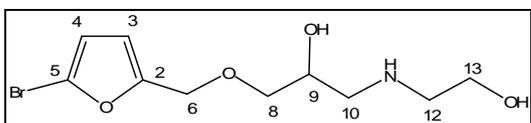
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3323, 3054, 2932, 2990, 1269.

RMN ^1H (Acetona- d_6) δ : 2,58 (m, 6H, H_{10} , H_{12} e H_{12}'); 2,30 (sl, 3H, 3 OH); 3,40 (m, 2H, H_8 ou H_8' e H_9); 3,52 (m, 5H, H_8 ou H_8' e H_{13} e H_{13}'); 4,48 (s, 2H, H_6); 6,35 (m, 2H, H_3 e H_4); 7,48 (sl, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (Acetona- d_6) δ : 58,5 (C_{12} e C_{12}'); 59,6 (C_{10}); 60,4 (C_{13} e C_{13}'); 65,2 (C_9); 69,0 (C_6); 73,3 (C_8); 110,0 (C_3 e C_4); 111,1 (C_5); 143,6 (C_2).

4.5.5 1-[(5-BROMOFURAN-2-IL)METOXI]-3-(2-HIDROXIETILAMINO)-PROPAN-2-OL 42a



F.M.: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$.

M.M.: 294,14 g/mol.

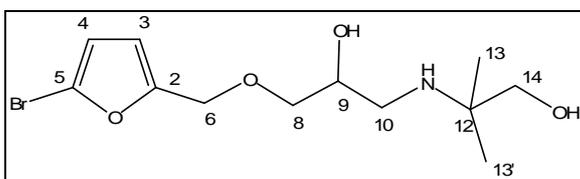
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3685, 3490, 3063, 2990, 1269, 745.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,70 (m, 4H, H_{10} e H_{12}); 3,45 (m, 3H, H_9 e H_{13}); 3,87 (sl, 2H, H_8); 4,43 (s, 2H, H_6); 6,29 (sl, 1H, H_3); 6,31 (sl, 1H, H_4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 59,6 (C_{10} e C_{12}); 65,2 (C_{13}); 67,8 (C_9); 69,2 (C_6); 72,5 (C_8); 112,20 (C_3 e C_4); 122,3 (C_5); 153,8 (C_2).

4.5.6 2-[3-((5-BROMOFURAN-2-IL)METOXI)-2-HIDROXIPROPILAMINO]-2-METILPROPAN-1-OL 42b.



F.M.: $C_{12}H_{20}BrNO_4$.

M.M.: 322,20 g/mol.

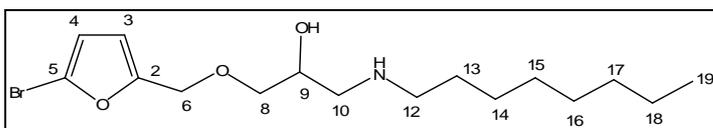
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3670, 3074, 2085, 2522, 2420, 2298, 1259, 883, 723.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1,07(s, 6H, H_{13} e $H_{13'}$); 2,60 (m, 2H, H_{10}); 3,36 (s, 2H, H_{14}); 3,49 (m, 2H, H_8 ou $H_{8'}$ e H_9); 3,87 (sl, H_8 ou $H_{8'}$); 4,45 (s, 2H, H_6); 6,27 (d, $J_{3,4} = 3,1$ Hz, 1H, H_3); 6,32 (d, $J_{4,3} = 3,1$ Hz, 1H, H_4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 23,7 (C_{13}); 29,8 (C_{10}); 44,5 (C_{12}); 65,2 (C_{14}); 68,5 (C_9); 69,5 (C_6); 72,9 (C_8); 112,2 (C_3); 112,5 (C_4); 122,5 (C_5); 153,7 (C_2).

4.5.7 1-[(5-BROMOFURAN-2-IL)METOXI]-3-(OCTILAMINO)PROPAN-2-OL 42c



F.M.: $C_{16}H_{28}BrNO_3$.

M.M.: 362,30 g/mol.

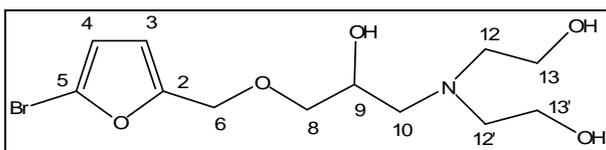
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3061, 2996, 2522, 2420, 2298, 1259, 883.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 0,87 (t, $J_{20,19} = 5,7$ Hz, 3H, H_{19}); 1,27 (sl, 10H, $H_{14}-H_{18}$); 1,45 (m, 2H, H_{13}); 2,65 (m, 6H, H_{10} , H_{12} , OH e NH); 3,46 (m, 2H, H_8 ou $H_{8'}$ e H_9); 3,84 (m, 1H, H_8 ou $H_{8'}$); 4,45 (s, 2H, H_6); 6,26 (d, $J_{3,4} = 3,3$ Hz, 1H, H_3); 6,30 (d, $J_{4,3} = 3,3$ Hz, 1H, H_4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 14,2 (C_{19}); 22,8 (C_{18}); 27,4 (C_{17}); 29,4 (C_{16}); 29,6 (C_{15}); 30,1 (C_{14}); 31,9 (C_{13}); 50,0 (C_{12}); 52,1 (C_{10}); 65,1 (C_9); 68,8 (C_6); 73,1 (C_8); 112,1 (C_3); 112,3 (C_4); 122,3 (C_5); 153,8 (C_2).

4.5.8 1-[(BROMOFURAN-2-IL)METOXI]-3-[bis(2-HIDROXIETIL)AMINO]PROPAN-2-OL 42d.



F.M.: $C_{12}H_{20}BrNO_5$.

M.M.: 338,19 g/mol.

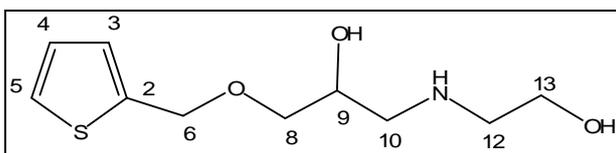
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3323, 3054, 2932, 2990, 1269, 725.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,68 (m, 6H, H_{10} , H_{12} e $H_{12'}$); 3,43 (m, 4H, H_{13} e $H_{13'}$); 3,52 (m, 2H, H_8 ou $H_{8'}$ e H_9); 3,90 (sl, 1H, H_8 ou $H_{8'}$); 4,43 (s, 2H, H_6); 6,26 (d, $J_{3-4} = 3,3$ Hz, 1H, H_3); 6,30 (d, $J_{4-3} = 3,3$ Hz, 1H, H_4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 57,6 (C_{12} e $C_{12'}$); 58,7 (C_{10}); 59,7 (C_{13} e $C_{13'}$); 65,2 (C_9); 68,0 (C_6); 72,5 (C_8); 112,2 (C_3 e C_4); 122,3 (C_5); 153,8 (C_2).

4.5.9 1-[(TIOFEN-2-IL)METOXI]-3-(2-HIDROXIETILAMINO)PROPAN-2-OL 43a.



F.M.: $C_{10}H_{17}NO_3S$.

M.M.: 231,31 g/mol.

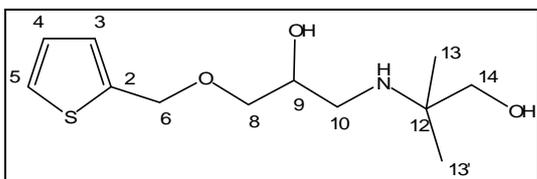
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3397, 2941, 2887, 1456, 1242.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,62 (m, 4H, H_{10} e H_{12}); 3,50 (m, 4H, H_8 ou $H_{8'}$, H_9 e H_{13}); 3,70 (sl, 2H, H_8 ou $H_{8'}$); 4,71 (sl, 1H, H_6); 4,84 (sl, 1H, H_6); 7,00 (m, 2H, H_3 e H_4); 7,29 (d, $J_{5-4} = 3,7$ Hz, H_5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 51,3 (C_{12}); 51,9 (C_{10}); 60,7 (C_{13}); 67,9 (C_9); 68,8 (C_6); 72,6 (C_8); 126,2 (C_3 e C_4); 126,8 (C_5); 140,7 (C_2).

4.5.10 2-[3-[(TIOFEN-2-IL)METOXI]-2-HIDROXIPROPILAMINO]-2-METILPROPAN-1-OL 43b.



F.M.: $C_{12}H_{21}NO_3S$.

M.M.: 259,37 g/mol.

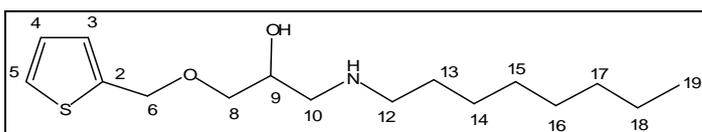
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3399, 2945, 2887, 1457, 1242.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,08 (s, 6H, H_{13} e $\text{H}_{13'}$); 2,61 (m, 2H, H_{10}); 3,43 (m, 8H, H_8 ou H_8' , H_9 , H_{10} e H_{14}); 3,92 (m, 1H, H_8 ou H_8'); 4,71 (s, 2H, H_6); 6,98 (m, 2H, H_3 e H_4); 7,29 (m, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 23,4 (C_{13}); 24,0 ($\text{C}_{13'}$); 44,6 (C_{10}); 54,9 (C_{12}); 64,1 (C_{14}); 68,0 (C_9); 68,3 (C_6); 72,5 (C_8); 126,3 (C_3); 126,9 (C_4); 127,0 (C_5); 140,7 (C_2).

4.5.11 1-[(TIOFEN-2-IL)METOXI]-3-(OCTILAMINO)PROPAN-2-OL 43c



F.M.: $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}$.

M.M.: 299,47 g/mol.

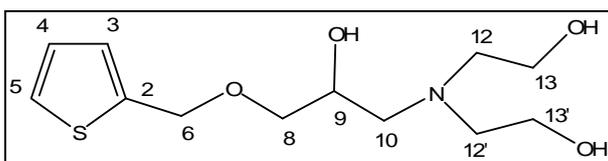
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3356, 2945, 2839, 1453, 1254.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J_{20-19} = 6,0$ Hz, 3H, H_{19}); 1,27 (sl, 10H, H_{14} - H_{18}); 1,52 (m, 2H, H_{13}); 2,65 (m, 4H, H_{10} e H_{12}); 3,50 (m, 4H, H_8 ou H_8' , H_9 , NH e OH); 3,97 (m, 1H, H_8 ou H_8'); 4,71 (s, 2H, H_6); 6,96 (m, 2H, H_3 e H_4); 7,26 (m, 1H, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 14,3 (C_{19}); 22,8 (C_{18}); 27,3 (C_{17}); 29,3 (C_{16}); 29,4 (C_{15}); 29,6 (C_{14}); 29,7 (C_{13}); 32,0 (C_{12}); 49,7 (C_{10}); 51,9 (C_9); 68,0 (C_6); 72,5 (C_8); 126,2 (C_3); 126,8 (C_4); 126,9 (C_5); 140,8 (C_2).

4.5.12 1-[(TIOFEN-2-IL)METOXI]-3-[bis(2-HIDROXIETIL)AMINO]PROPAN-2-OL 43d.



F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$.

M.M.: 275,36 g/mol.

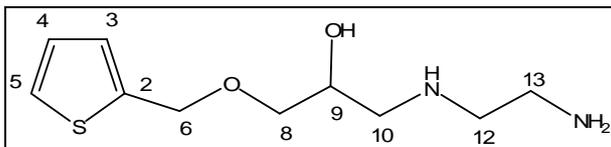
Característica física: óleo amarelo.

IV v KBr (cm^{-1}): 3391, 3176, 2962, 1406, 1256.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,59 (m, 6H, H_{-10} , H_{-12} e $\text{H}_{-12'}$); 3,35 (m, 4H, H_{-13} e $\text{H}_{-13'}$ e H_{-9}); 3,69 (m, 2H, H_{-8} ou $\text{H}_{-8'}$ e H_{-9}); 3,90 (sl, 1H, H_{-8} ou $\text{H}_{-8'}$); 4,70 (s, 2H, H_{-6}); 6,97 (m, 2H, H_{-3} e H_{-4}); 7,29 (m, 1H, H_{-5}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 57,6 (C_{12} e $\text{C}_{12'}$); 58,4 (C_{10}); 59,7 (C_{13} e $\text{C}_{13'}$); 68,0 (C_9); 68,1 (C_6); 72,2 (C_8); 126,2 (C_3 e C_4); 126,9 (C_5); 140,8 (C_2).

4.5.13 1-[(FURAN-2-IL)METOXI]-3-(2-AMINOETILAMINO)PROAN-2-OL 44



F.M.: C₁₀H₁₈N₂O₃.

M.M.: 214,26 g/mol.

Característica física: óleo vermelho.

IV v KBr (cm⁻¹): 3685, 3490, 3063, 2990, 1269.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,67 (m, 4H, H₁₂ e H₁₃); 2,67 (sl, 2H, H₁₀); 3,45 (m, 2H, H₈ ou H_{8'} e H₉); 3,45 (m, 5H, NH e OH); 3,87 (sl, 1H, H₈ ou H_{8'}), 4,47 (s, 2H, H₆); 6,32 (m, 2H, H₃ e H₄); 7,40 (sl, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 41,1 (C₁₃); 51,3 (C₁₂); 52,1 (C₁₀); 65,2 (C₉); 68,8 (C₆); 72,9 (C₈); 109,6 (C₃); 110,3 (C₄); 142,9 (C₅); 151,7 (C₂).

4.6 ENSAIOS BIOLÓGICOS

4.6.1 Teste de viabilidade celular e inibição de óxido nítrico

4.6.1.1 Linhagem celular e cultura

Macrófagos J774.A1 (2x10⁵ cell/mL) foram cultivados em placas de 96 poços em RPMI-1640 suplementado com 2mM L-glutamina, 100 µg/mL de antibiótico (estreptomicina e penicilina), 5% de soro fetal bovino, mantido a 37°C em 5% de CO₂. Os macrófagos foram cultivados por 12, 18 e 48 horas na presença ou ausência dos compostos testados nas concentrações de 52, 104 e 208 µM e estimulados com LPS (1µg/mL) e IFN-γ (0.9 ng/mL). Para controle, as seguintes culturas foram realizadas: células estimuladas sem os análogos, células não estimuladas na presença dos análogos e células não estimuladas na presença de DMSO 1%.

4.6.1.2 Viabilidade celular

A viabilidade dos macrófagos foi determinada pelo método colorimétrico do MTT (corante *Thiazol Blue Tetrazolium Bromido* - Sigma, St. Louis, MO, USA). Para o teste, 100 µL de RPMI foram adicionados em todos os poços contendo as células cultivadas por 48 horas, em seguida 10µL de MTT (5mg/mL) também foram acrescentados a cada poço. A placa foi incubada a 37°C em estufa com 5% de CO₂. Transcorrido o período de 4 horas a reação foi finalizada com o acréscimo de 100 µL de álcool isopropílico acidificado com HCL 0,4%. A absorbância foi lida a 570 nm e a citotoxicidade (%) obtida pela fórmula:

$$100 - ((x_1 / x_2) * 100)$$

considerando x_1 e x_2 a média da OD (570nm) nos poços de células tratadas com os análogos e células não tratadas, respectivamente.

4.6.1.3 Determinação da produção de NO

A concentração de NO (indiretamente determinada pela dosagem de nitrito) foi medida pelo método de Griess, no sobrenadante de 48 horas de cultura. Para realização do teste 100 µL de sobrenadante de cada poço foram transferidos para placas de 96 poços, posteriormente foi acrescentado igual volume de reagente de Griess (1% de sulfanilamida, 0,1% de *N*-(1-naftil)-etileno diamina hidrocloreto, 2,5% H₃PO₄, Sigma, St. Louis, MO, USA). A concentração de NO foi determinada por comparação com uma solução padrão de nitrito de sódio. A absorbância medida a 540 nm. O *N*^G-*n*- metil-arginina (LNMA) foi utilizado como padrão positivo do controle da inibição. A porcentagem de inibição foi calculada em relação à inibição do LMNA e células apenas estimuladas. Os resultados foram obtidos usando a fórmula:

$$100 - ((x^1 - A) / (x^2 - A)) * 100$$

considerando x^1 (a média da concentração de NO (µM) nos poços contendo os compostos) e x^2 (a média da concentração de NO (µM) de células somente estimuladas sem a presença dos compostos analisados). "A" corresponde à concentração de NO em sobrenadante de células tratadas com LNMA.

4.6.2 Avaliação da atividade antimicrobiana

A avaliação do potencial antimicrobiano dos diferentes compostos da série A e série B contra cepas de bactérias selecionadas para este estudo foram determinadas usando o método de difusão em Agar, previamente descrito (Alviano *et al*, 2008). As células bacterianas foram cultivadas em Tryptic Soy Agar (TSA- Himedia Laboratories, Mumbai, Índia), incubadas em condição aeróbica a 37°C, por 24h. Os inóculos foram ajustados na escala de turbidez 0,5 Mc Farland (10^8 CFU/mL), realizada diluição 1:100 (aproximadamente 10^6 CFU/mL) e 1mL foi disseminada em um placa de Petri contendo Agar Mueller Hinton (MHA- Himedia Laboratories, Mumbai, Índia). Após 10 minutos, foram confeccionados poços de 5 mm no Agar e 50µL da solução a ser testada (5mg/mL) foram inoculados nos mesmos. Todas as placas foram incubadas em condição aeróbica a 35,5 °C por 24 h e o halo de inibição avaliado.

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram descritas a síntese e caracterização de aminas/ aminoálcoois derivados do furano e tiofeno obtidos por aminação redutiva e abertura de epóxido, sendo 15 destes compostos inéditos.

Os compostos foram obtidos, em sua maioria, com rendimentos moderados devido a sua decomposição em presença de sílica. Tentando solucionar o problema, foram realizadas colunas rápidas.

O derivado **30c** apresentou melhores resultados tanto na inibição de produção de NO (80%) quanto na citotoxicidade (0%) quando comparado aos demais compostos testados. Uma proposta de relação estrutura-atividade será possível quando dos demais derivados forem submetidos aos testes.

Os derivados da octilamina apresentaram maiores halos de inibição frente às quatro bactérias de interesse farmacológico testadas neste trabalho. Sendo o derivado **30c** o que apresentou melhor resultado. Diante dos valores obtidos nota-se que a cadeia alquila é parece ser de grande importância para a atividade biológica assim como a presença do nitrogênio na estrutura molecular.

Outros derivados estão sendo sintetizados para avaliação biológica, que permitirão completar o estudo apresentado.

6 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Imunologia celular e molecular**, 3ªEd. Rio de Janeiro, 2000, 486.

ABDEL-MAGID. A. F. Reductions in organic synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, 1996, ACS Symposium Series 641, p. 201-216.

ADACHI, K. et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of 2-substituted-2-amino-1,3-propanediols: discovery of a novel immunosuppressant, FTY720. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letter**, 1995, v. 5, p. 853-856.

ALBERT, R.; COOKE, N. G.; NUESSELEIN-HILDESHEIM, B.; WEILER, S.; WO 2007/ 028821 **2007**.

ALMEIDA, M. V. et al. Synthesis of amphiphilic galactopyranosyl diamines and amino alcohols as antitubercular agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2007, v. 42, p. 1076-1083.

ALONSO, F.; RIENTE, P.; YUS, M. Hydrogen-transfer reductive amination of aldehydes catalysed by nickel nanoparticles. **Synlett**, 2008, v. 9, p. 1289-1292.

ALVIANO W. S. et al. In vitro antioxidant potential of medicinal plant extracts and their activities against oral bacteria based on Brazilian folk medicine. **Archives Oral of Biology**, 2008, v.53, n. 6, p. 545-552.

AUGERI, D. J. et al. Potent and orally bioavailable noncysteine-containing inhibitors of protein farnesyltransferase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 1999, v. 9, p. 1069-1074.

BATKHUU, J. et al. Suppression of NO production in activated macrophages in vitro and ex vivo by neoandrographolide isolated from *Andrographis paniculata*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, 2002, v. 25, p. 1169-1174.

BAXTER, E. W.; REITZ, A. B. Reductive aminations of carbonyl compounds with borohydride and borane reducing agents. **Organic Reactions** (Hoboken, NJ, United States), 2002, v. 59.

BECKMAN, J. S.; KOPPENOL J. H. Nitric oxid, superoxide and peroxinitrit: the god, the bad, and the ugly. **Americam Journal Phisiology**, 1996, v. 271, p. 1424-1427.

BERGER, M.; SCHMEES, N.; SCHAECKE, H.; BAEURLE, S.; REHWINKEL, H.; MENGEL, A.; KROLIKIEWICZ, K.; GROSSBACH, D.; VOIGTLAENDER, D.; WO 2006/066950 A2 2006.

BLICKE, F. F.; LEONARD, F. Antispasmodics. XII. Secondary and tertiary amines which contain an ω -(2-thienyl)alkyl group. **Journal of the American Chemical Society**, 1952, v. 74, p. 5105-5107.

BORCH, R. F.; BERNSTEIN, M. D.; DURST, H. D. Cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent. **Journal of the American Chemical Society**, 1971, v. 93, p. 2897-2904.

BRAIN, E.J.; NAYLOR, J. H. (to Beecham Group Ltd.), Brit. Pat. 1,004,670 (Apr. 23, 1963).

CARVALHO, D. T. Tese de doutorado, UFMG, 2008.

CHAO, J. et al. C(4)-Alkyl substituted furanyl cyclobutenediones as potent, orally bioavailable CXCR2 and CXCR1 receptor antagonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2007, v. 17, p. 3778-3783.

CHEN, J. K.; LANE, W. S.; SCHREIBER, S. L. The identification of miriocin-binding proteins. **Chemistry & Biology**, 1999, v.6, p. 221-235.

CHU, P. S. et al. Residue depletion of nitrofurantoin drugs and their tissue-bound metabolites in channel Catfish (*Ictalurus punctatus*) after oral dosing. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2008, v. 56, p. 8030-8034.

CHRISTENSEN, B. G. and co-workers (to Merck and Co. Inc), Brit. Pat. 1,348,984 (Mar. 27, 1974).

COREY, E.J.; CHOI, S. Efficient enantioselective syntheses of chloramphenicol and (D)-*threo*-and (D)-*erythro*-sphingosine. **Tetrahedron Letter**, 2000, v.41, p. 2765-2768.

CROUCH, R. D.; HOLDEN, M. S.; WEAVER, T.M. Reductive amination of pyruvate esters: a microscale synthesis of N-benzylalanine esters. **The Chemical Educator**, 1998, v.3.

CRUVINEL, W. M. et al. Células T Regulatórias Naturais (T_{REGS}) em Doenças Reumáticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2008, v. 48, n.6, p. 342-355.

CURVELLO NETO, A.L; COSTA, M.C.; BURDDMAN, E. A.; YU, L. Atualização em insuficiência renal aguda: Nefrotoxicidade aguda de drogas imunossupressoras. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 2000, v. 22, p. 114-120.

ESTEVEZ-SOUZA, A.; ESCHEVARRIA, A.; SANT'ANNA, C. M. R. Estudo experimental e teórico da redução de bases de Schiff derivadas da 3,3-difenilpropilamina. **Química Nova**, 2004, v. 27, n. 1, p. 72-75.

ERHLICH, J.; SMITH, R. M.; PENNER, M. A. Process for the manufacture of Chloranphenicol, USP 2, 483, 892, 4 de outubro de 1949.

FERREIRA, A. P. et al. Immunization with *Ascaris suum* extract impairs T Cell functions in mice. **Cellular Immunology**, 1995, v. 162, n. 2, p. 202-210.

FERREIRA, A. P.; TEIXEIRA, H. C. **Tópicos de Imunologia Básica**, Juiz de Fora, Próprio autor, 2005, p 74.

FILHO, R. F.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 2000, v. 26, p. 265-271.

FUJIEDA, H. et al. Phenylpropanoic acid derivatives bearing a benzothiazole ring as PPAR δ -selective agonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2007, v. 17, n. 15, p. 4351-4357.

FUJITA, T. et al. 2-Substituted 2-aminoethanol: minimum essential structure for immunosuppressive activity of ISP-1 (Miriocin). **Bioorganic Medicinal Chemistry Letter**, 1995, v. 5, p. 1857-1860.

GALLETTI, P. et al. Furan containing ammonium salts from furfural: synthesis and properties evaluation. **New Journal of Chemistry**, 2009, v. 33, p. 1859-1868.

GOODMAN, L.S; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill, 1996.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. Y.; Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e tratamento de novos agentes. **Química Nova**, 2010, v. 33, n. 3, p. 667-679.

GUSEN, K. P. et al. Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation. **Tetrahedron Letter**, 2007, v. 48, p. 1845-1848.

HEROLD, P.; STUTZ, S.; *EP 1 745 776 A1* 2007.

HIRAMATSU, K. et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant vancomycin. *Lancet*, 1997; v. 350, p. 1670–1673.

IZAR, M. C. O. Hypolipidemic treatment under special conditions: posttransplant and/or immunosuppressive therapy. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2005, suppl.5, p. 85

JAWETS, E.; MELNICK, J. L.; ADELBERG, E. A. **Microbiologia Médica**, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1991, 4ª Ed., p 519.

KATRITZKY, A. R.; ALEXANDER F. POZHARSKII, A. F. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**, 2000, 2ª Ed, Elsevier Science, p. 62.

KHOO, K. H. et al. Truncated structural variants of lipoarabinomannan in ethambutol drug-resistant strains of *Mycobacterium smigmatis*. Inhibition of arabinan biosynthesis by ethambutol. **The Journal of Biological Chemistry**, 1996, v. 271, p. 28682-28690.

KONEMAN, E. W. et al. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 5ª Ed, Buenos Aires: Mídia Panamericana, 1999.

KUMPATY, H. J. et al. Selective access to secondary amines by a highly controlled reductive mono-N-alkylation of primary amines. **Synthesis**, 2003, v. 14, p. 2206-2210.

KWON, K.; KO, S. Y. Synthesis of statine employing a general *syn*-amino alcohol building block. **Tetrahedron Letters**, 2002, v. 43, p. 639–641.

KYRIDES, L. P. et al. Antihistaminic agents containing a thiophene nucleus. **Journal of the American Chemical Society**, 1950, v. 72, p. 745-7488.

LAWER, R. W. The chemistry of imines. **Chemical Reviews**, 1963, v.63, p. 489-510.

LEVY, S. B. Antibiotic resistance: consequences of inaction. **Clinical Infectious Diseases**. 2001, v. 33, p. 124-129.

LESKOVSEK, V.; URLEB, U. A new approach to the synthesis of N-arylakyl amino alcohols. **Synthetic Communications**, 1994, v. 24, n. 10, p. 1415-1424.

LUKEVICS, E.; IGNATOVICH, L.; SHESTAKOVA, I. Synthesis, psychotropic and anticancer activity of 2,2-dimethyl-5-[5'-trialkygermyl(silyl)-2-hetarylidene]-1,3-dioxane-4,6-diones and their analogues. **Applied Organometallic Chemistry**, 2003, v.17, p. 898-905.

LUCCHESI, A. M.; MARZORATI, L. Catálise de transferência de fase. **Química Nova**, 2000, v. 23, n. 5, p. 641-652.

MAILLARD, M.; TUCKER, J. A.; *WO 02/100820 A1* 2002.

MAULEON, D., DOLORS P., M., ROSELL, G. β -Adrenergic antagonists: N-alkyl and N-amidoethyl(arylalkoxy)propranolamines related to propranolol. **European Journal of Medicine Chemistry**, 1988, v. 23, p. 421-426.

MENDES, G. E. F.; BURDMAN, E. A. Comparação da nefrotoxicidade experimental de duas formulações de microemulsão de ciclosporina A. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 2002; v. 24, supl I, p. 18-25.

MONASTERIUS, M.; ESCORCHE, M.; AVENDAÑO, M. Conformation analysis, electronic properties and molecular electrostatic potential of nitrofurans derivatives with antibacterial activity. **Journal of Molecular Structure**, 2005, v. 748, p. 49-55.

OLIVEIRA, P. S. M. et al. Síntese de aminoálcoois derivados do D-manitol. **Química Nova**, 2008, v. 31, n. 4, p. 776-780.

PAULA, R. F.; SERRANO, S. H. P.; TAVARES, L. C. Aspectos mecanísticos d bioatividade e toxicidade de nitrocompostos. **Química Nova**, 2009, v. 32, n. 4, p. 1013-1020.

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**, Oxford University Press: New York, 2005, cap.16.

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**, Oxford University Press: New York, 1995, cap. 10.

PAYNE, S. G. et al. The immunosuppressant drug FTY720 inhibits cytosolic phospholipase A2 independently of sphingosine-1-phosphate receptors. **Blood**, 2007, v. 109, p. 1077-1085.

REIS, E. F. C. et al. Synthesis and Immunosuppressive Activity of Lipophilic Amino Alcohols and Diamines. **Chemical Biology and Drug Design**, 2008, v. 72, p. 596-598.

RIVERON, F. F. et al. Resistencia Bacteriana. **Revista Cubana de Medicina Militar**. 2003, v. 32, n. 1, p. 44-48.

SCHIROK, H. et al. Preparation of tricyclic nitrogen heterocyclic compounds and related heteroanalogs for the prevention or treatment of cancer. **PCT Int. Appl.**, 2009, p. 216.

SHUKOBAYASHI, S. et al. Catalytic asymmetric synthesis of febrifugine and isofebrifugine. **Tetrahedron Letter**, 1999, v. 40, p. 2175-2178.

SPRING, M. M. A summary of the reactions of aldehydes with amines. **Chemical Reviews**, 1940, v. 26, p. 293-338.

SUN, F. et al. Efficient lipase-catalyzed kinetic resolution of 4-arylmethoxy-3-hydroxybutanenitriles: application to an expedient synthesis of a statin intermediate, **Tetrahedron: Asymmetry**, 2006, v. 17, p. 2907-2913.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. L. **Microbiologia**, Atheneu, 4^o Ed., 2004.

VARMA, R. S.; DAHIYA, R.; KUMAR, S. Clay catalyzed synthesis of imines and enamines under solvent-free conditions using microwave irradiation. **Tetrahedron Letter**, 1997, v. 38, p. 2039-2042.

YAHAGI, T. et al. Relationships between the carcinogenic and mutagenic or DNA-modifying effects of nitrofurans derivatives, including 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide, a food additive. **Cancer Research**, 1974, v. 34, p. 2266-2273.

YUR'EV, Y. K.; NOVITSKII, K. Y.; BOLESOV, I. G. Furan series. I. Synthesis of N-(β -hydroxyalkyl)furfurylamines. **Zhurnal Obshchei Khimii**, 1959, v. 29, p. 2951-2954.

WANG, J. X. Investigation of the immunosuppressive activity of artemether on T-cell activation and proliferation. **British Journal of Pharmacology**, 2007, v. 150, p. 652-661.

WESTON, A. et al. Biosynthetic origin of mycobacterial cell wall galactofuranosyl residues. **Tubercle and Lung Disease**, 1998, v.78, p. 123-131.

www.fda.gov, acessado em 25/05/2010.

<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/ucm134455.htm&sl=en&tl=pt>, acessado em 02/06/2010.

www.homepage.usask.ca, acessado em 08/06/2010.

www.medicalsciences.files.wordpress.com, acessado em 08/06/2010.

<http://www.msrc.co.uk/index.cfm/fuseaction/show/pageid/1309>, acessado em 22/02/2010.

<http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2010/1386852.shtml>, acessado em 02/6/2010.

www.staphylococcus aureus treatment.com, acessado em 08/06/2010.

ZHANG, L. et al. Aqueous electrosynthesis of carbonyl compounds and the corresponding homoallylic alcohols in a divided cell. **Tetrahedron Letters**, 2010, v. 51, n. 10, p. 1426-1429.