

Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“Síntese de amino-álcoois derivados de carboidratos, potenciais agentes antituberculose”

Taís Arthur Corrêa

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

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

Juiz de Fora - Fevereiro de 2009

“Foi o tempo que perdeste com a tua rosa, que fez a tua rosa tão importante.”

Antoine Saint Exupèry

Este trabalho é dedicado à minha amada mãe e meus avós Terezinha e Jesus. Vocês sempre acreditaram que eu era capaz de conquistar meus objetivos, sempre me incentivaram e nunca pouparam esforços para que eu realizasse meus sonhos. Vocês são exemplos de vida, amor e dignidade. Obrigada pelas orações, pela presença em todos os momentos, pelo grande amor dedicado e por tornar isso tudo realidade.

AGRADECIMENTOS

Á Deus por estar sempre ao meu lado, por tudo aquilo que já consegui realizar, pelas nossas conversas, pelo prazer de viver mais um dia e estar junto das pessoas que tanto amo.

A minha mãe Aparecida pelo seu exemplo de mulher, amor, apoio e presença em todos os momentos. Aos meus avós Terezinha e Jesus por serem felizes quando me vêem contente, por sempre me apontar para Deus, pelo imenso carinho e preocupação com o meu bem estar. Aos meus tios José Expedito, Maria Auxilidora e Dóra pelo grande incentivo e por estarem sempre orando pelo meu sucesso. Vocês são muito importantes em minha vida, obrigada por estarem sempre comigo.

As minhas irmãs Tamara e Tânia pelo companheirismo, alegria e amizade. Amo muito vocês.

Ao meu orientador Mauro Vieira de Almeida, pela competência, apoio, incentivo, paciência e amizade. Agradeço muito pela enorme dedicação.

A Mara pela amizade conquistada durante todo esse tempo, pela paciência, pelos conselhos, conversas e por sempre estar disposta a ajudar, em todos os momentos. Você foi muito importante para a realização desse trabalho, serei eternamente grata, minha amiga.

Aos meus grandes amigos Daniela, Aniel, Tatiana, Marinez, Maira, Elaine, Patrícia e Luciano, que alguns, mesmo distantes, me ajudaram muito e são importantes demais em minha vida para serem esquecidos. Sei que estão vibrando por mais esta conquista.

Aos meus amigos de laboratório João Vítor, Maurício, Cristiane, Lucas e Débora, que me ajudaram de diversas maneiras, pela compreensão, por aturarem as brincadeiras e transformarem a rotina numa agradável companhia.

Aos demais amigos do Nupeq: Camila, Arturene, Celso, Gustavo, Luana, Rafael, Vanessa, Vanda, Elgte, Humberto, Tatiana, Roberta, Lippy, Carlos Eduardo (Kadu), Melina, Aline, Sílvia, Fernando e Mariana. Os momentos compartilhados com vocês enriqueceram muito a minha vida.

Aos amigos antigos e com certeza os novos: Gilmara (Bebel), Denise, Maira, Fabiana, Clóvis, Roseane, Rosana, Valdilei, Ederson e Harlem, pelos conselhos, alegria, companhia e amizade.

À professora Dra. Rosemeire Brondi Alves (UFMG) pelas análises dos poderes rotatórios específicos e pela aquisição dos mapas de contornos COSY e HSQC apresentados neste trabalho.

A pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço (FIOCRUZ), a Dra. Ana Paula Ferreira (ICB-UFJF) e ao National Institute of Allergy and Infectious Diseases (‘NIAID’- EUA) pela disponibilidade na realização dos ensaios biológicos.

Aos professores do Departamento de Química (UFJF), em especial ao Adilson David da Silva pela boa vontade e ajuda nas análises espectroscópicas.

As secretárias do Departamento de Química, Simone e Alice, por sempre estarem dispostas a ajudar.

A FAPEMIG e UFJF pelo apoio financeiro.

A todos que, de alguma forma, compartilharam esta conquista.

SUMÁRIO

Resumo	7
Abstract	8
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	9
Relação dos compostos preparados neste trabalho	11
1. Introdução	
1.1 Histórico	12
1.2 Agente etiológico	14
1.3 Transmissão e infectividade	16
1.4 Diagnóstico	17
1.5 Prevenção e tratamento	18
1.6 Tuberculose resistente	22
1.7 Compostos promissores no combate a tuberculose	23
1.8 Perspectivas	26
2. Objetivo e Plano de Síntese	27
3. Resultados e Discussões	
3.1 Síntese e caracterização dos derivados da D-arabinose	31
3.2 Síntese e caracterização dos derivados da D-galactose	41
3.3 Síntese e caracterização dos derivados da D-glicose	48
3.4 Síntese e caracterização dos amino-álcoois monoalquilados <u>29a</u> , <u>30a</u> e dialquilados <u>29b</u> e <u>30b</u> .	52
3.5 Síntese e caracterização dos amino-álcoois C-alquilados <u>35</u> e <u>36</u>	55
3.6 Síntese e caracterização dos amino-álcoois lipofílicos derivados da D-arabinose <u>38</u> a <u>41</u>	63
4. Ensaio Biológico	69
5. Conclusões	71
6. Parte Experimental	
6.1 Materiais e métodos	72
6.2 Síntese e Caracterização	
6.2.1 Obtenção do α -D-arabinofuranosídeo de metila <u>4</u>	73

6.2.2 Obtenção do 6- <i>O</i> -metanossulfonil- α -D-arabinofuranosídeo de metila <u>7</u>	81
6.2.3 Obtenção do 6- <i>O-p</i> -toluenossulfonil- α -D-arabinofuranosídeo de metila <u>11</u>	84
6.2.4 Síntese dos amino-álcoois <u>12</u> a <u>15</u> e do anidro açúcar <u>16</u> derivados da D-arabinose	87
6.2.5 Síntese dos amino-álcoois <u>18</u> a <u>22</u> derivados da D-galactose	98
6.2.6 Síntese dos amino-álcoois <u>24</u> a <u>27</u> e do anidro açúcar <u>28</u> derivados da D-glicose	111
6.2.7 Síntese dos amino-álcoois monoalquilados <u>29a</u> e <u>30a</u> e diaquilados <u>29b</u> e <u>30b</u>	123
6.2.8 Síntese dos iodetos <u>31</u> e <u>32</u> derivados do 1,2-dodecanodiol	129
6.2.9 Síntese das azidas <u>33</u> e <u>34</u>	134
6.2.10 Síntese dos amino-álcoois <u>35</u> e <u>36</u> a partir das azidas <u>33</u> e <u>34</u>	139
6.2.11 Síntese dos amino-álcoois lipofílicos <u>38</u> , <u>39</u> e <u>40</u> derivados da D-arabinose	144
6.2.12 Síntese do amino-álcool <u>41</u> derivado da D-arabinose	155
7. Referências Bibliográficas	160

RESUMO

O amino-álcool etambutol é um dos poucos e confiáveis agentes quimioterapêuticos antitubercular seguro de primeira escolha. Aminas e amino-álcoois glicosilados são conhecidos pelas suas atividades antimicobacterianas.

Este trabalho trata da síntese de derivados de amino-álcoois das séries D-galactose, D-arabinose e D-glicose, resultando na obtenção de dezoito novos compostos.

Em um primeiro momento foram preparados vários amino-álcoois *N*-alquilados com cadeias carbônicas de diferentes tamanhos. Os amino-álcoois obtidos foram acoplados com derivados iodados ou tosilados da D-arabinose, D-galactose ou D-glicose. Para a preparação do derivado tosilado da D-arabinose, este foi tratado inicialmente com o metanol em meio ácido (Amberlite IR-120) fornecendo o composto α -D-arabinofuranosídeo de metila, que foi tosilado posteriormente na posição C-5, gerando o precursor 6-*O*-tosil- α -D-arabinofuranosídeo de metila. Os derivados iodados ou tosilados da D-galactose e da D-glicose foram previamente preparados por meio de reações clássicas da química de carboidratos. Os compostos finais foram obtidos através da substituição do grupo tosila ou do átomo de iodo desses derivados pelos amino-álcoois comerciais (2-amino-etanol, 3-amino-propanol, dietanolamina ou 2-amino-2-metil-propanol) ou pelos amino-álcoois lipofílicos previamente preparados. Diversos destes compostos estão sendo submetidos a avaliação de suas atividades antituberculose e imunossupressora.

Os compostos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de absorção na região do infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , espectrometria de massas e α_D .

ABSTRACT

Ethambutol (amino-alcohol) is one of the few long-known and reliable first-line antitubercular chemotherapeutic agents. Glycosylated amino-alcohol and amines are known for their antimycobacterial activity.

This work describes the synthesis of amino-alcohols derived from D-galactose, D-arabinose and D-glucose which resulted in eighteen new compounds.

Initially we report the preparation of several *N*-alkyl amino-alcohols with alkyl chains of different lengths. The amino-alcohols obtained were condensed with iodo or tosyl derivatives of D-arabinose, D-galactose or D-glucose. For the preparation of the tosyl derivative of D-arabinose, the latter was initially treated with methanol under acidic conditions (Amberlite IR-120) leading to methyl- α -D-arabinofuranoside, which was subsequently tosylated at the C-5 position, furnishing 6-*O*-tosyl-methyl- α -D-arabinofuranoside. The iodo or tosyl derivatives of D-galactose and D-glucose had previously been prepared by classical sugar reactions. The final compounds were obtained via substitution of the tosyl group or iodine atom of these derivatives by commercial amino-alcohols (ethanolamine, 3-amino-propanol, 2-amino-2-methyl-propanol and diethanolamine) or by the previously prepared lipophilic amino-alcohols. Several of these compounds have been submitted for biological assays in order to evaluate their immunosuppressive and antitubercular activities.

These compounds were characterized by infrared spectroscopy, ^1H and ^{13}C NMR, mass spectroscopy and α_{D} .

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BK: Bacilo de Koch

TB: Tuberculose

PPD: teste tuberculínico

CIM: Concentração Inibitória Mínima

Pi: piridina

IV: infravermelho

UV: ultravioleta

RMN de ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN de ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

COSY: Correlated Spectroscopy

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation

MHz: megaHertz

Hz: Hertz

KRS-5: Mistura Eutética de Brometo e Iodeto de Tálcio

mmol: milimol

Rend: Rendimento

CCD: Cromatografia em Camada Delgada

CCS: Cromatografia em Camada de Sílica

δ: deslocamento químico

J: constante de acoplamento

d: duplete

dd: duplete duplo

s: simpleto

sl: simpleto largo

m: multiplete

t: tripleto

qui: quinteto

v/v: volume por volume

FM: fórmula molecular

MM: massa molar

ppm: parte por milhão

FF: Faixa de fusão

PD/C: paládio em carvão

$[\alpha]_D$: poder rotatório específico

***R_f*:** fator de retenção

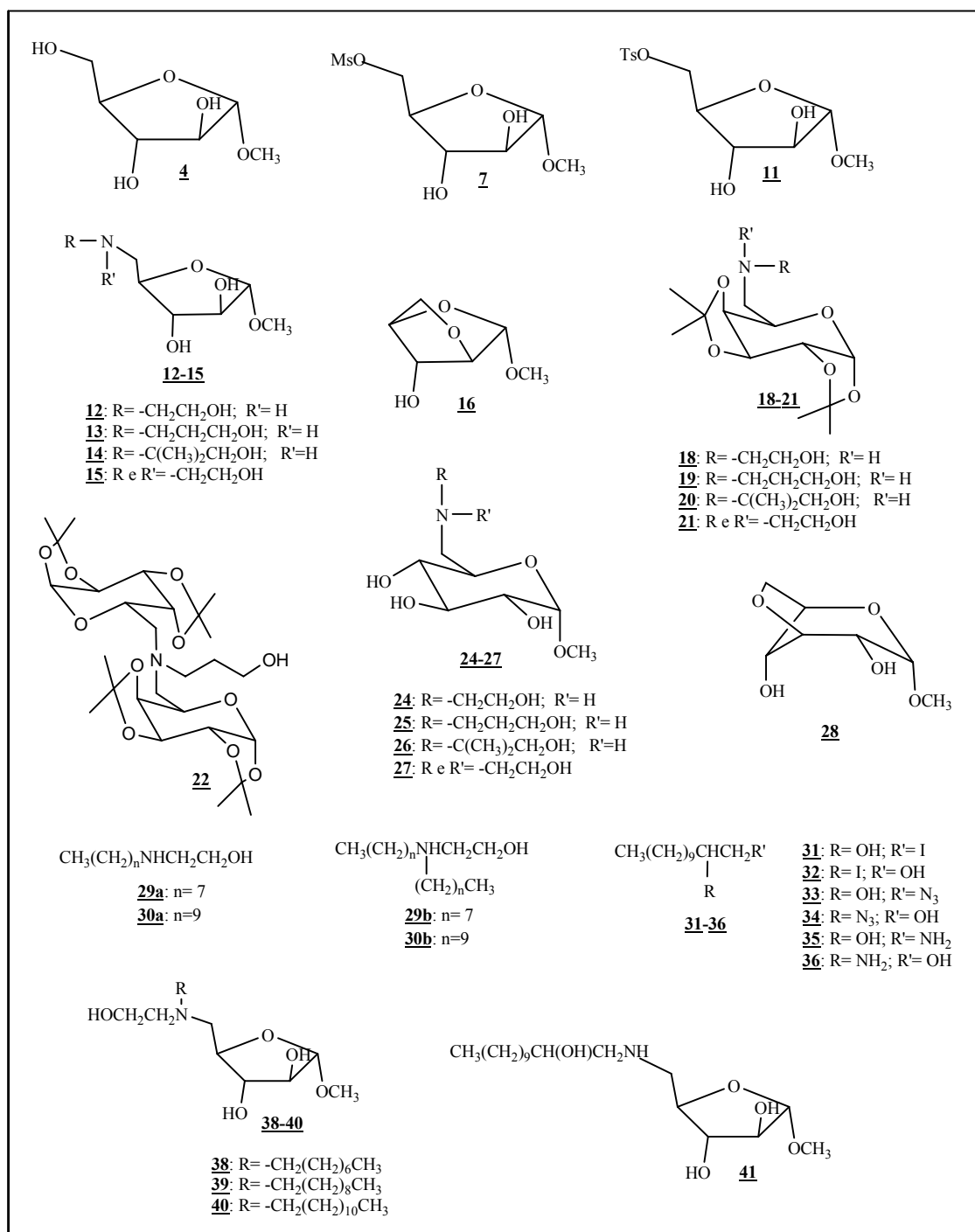
ν : número de onda

DMF: Dimetilformamida

Ms: mesila

Ts: tosila

RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO



1. INTRODUÇÃO

1.1. Histórico

A tuberculose é uma doença infecciosa crônica, grave e muito antiga. Acredita-se que esta doença já era conhecida desde o Egito antigo.¹ O micróbio responsável pela doença, o *Mycobacterium tuberculosis*, denominado também de Bacilo de Koch, foi isolado pelo bacteriologista alemão Robert Koch, que divulgou a sua descoberta em 24 de março de 1882, recebendo em 1905 o prêmio Nobel de Medicina.

A partir dos últimos anos do século XVIII, associou-se à tuberculose pelo menos duas representações. A primeira, definia como uma “doença romântica”, idealizada nas obras literárias e artistas ao estilo do romantismo e identificada como uma doença característica de poetas e intelectuais. A segunda, gerada em fins do século XIX, qualificava como “mal social” e firmou-se, claramente, no decorrer do século XX.² Personalidades da nossa história morreram precocemente de TB, como o imperador D. Pedro I, Castro Alves, José de Alencar, Augusto dos Anjos, Manoel Bandeira e Álvares de Azevedo.³

Somente após 1946, com o desenvolvimento do antibiótico estreptomicina, é que o tratamento, e não apenas a prevenção, se tornou possível. Antes disso, somente a intervenção cirúrgica era possível como tratamento, além dos sanatórios. Esperanças de que a doença pudesse ser completamente eliminada foram frustradas desde o surgimento, nos anos 80, de cepas de bacilos resistentes aos antibióticos.³

Após ter sido considerada sobre controle, a tuberculose ressurgiu na década de 1990 como uma das principais doenças infecciosas letais, resultando em 1993 na declaração de uma emergência médica global pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

A tuberculose é causada por várias espécies de bactérias álcool-ácido-resistentes do gênero *Mycobacterium*. A forma clínica mais frequente da doença é a tuberculose pulmonar, mas podem ocorrer lesões cerebrais (neurotuberculose), osteoarticulares, cutâneas (lúpus) e ganglionares, produzidas ora pelo bacilo de origem humana ora pelo bacilo de procedência bovina.⁴ O bacilo de Koch (BK) é uma bactéria bastante pequena e resistente, em forma de bastonete (Figuras 1.1 e 1.2), podendo viver em condições de aridez por meses seguidos, conseguindo resistir a desinfetantes de ação moderada.

A contaminação ocorre de duas formas: pela via respiratória (aspiração de bactérias expelidas pelo doente) ou pela ingestão de leite contaminado por

Mycobacterium bovis (via gastrointestinal). A disseminação que acontece pelo ar, na maioria das vezes, é causada pelo espirro de uma pessoa infectada que libera milhões de bacilos. Pela tosse, cerca de 3,5 mil partículas são liberadas. Esses bacilos são capazes de permanecer várias horas em suspensão no ar. Uma pessoa que inale essas gotículas pode ser infectada.



Figura 1.1. Foto de microscopia eletrônica da *Mycobacterium tuberculosis*.³

As pessoas com tuberculose pulmonar apresentam tosse com quantidades variáveis de escarro, que podem ou não conter sangue, por três semanas ou mais. Podem apresentar também dor no tórax e falta de ar, perda lenta e progressiva do peso, sudorese noturna, febre e adinamia (falta de disposição). Análises de amostras de escarro e culturas microbiológicas devem ser feitas para detectar o bacilo, caso o paciente esteja produzindo secreção. O bacilo pode ser cultivado, apesar de crescer lentamente, e então observado ao microscópio óptico.



Figura 1.2. Colônias de *M. tuberculosis* podem ser vistas nitidamente nesta cultura.³

A TB permanece, ainda neste milênio, como a doença infecciosa que mais mata no mundo, especialmente em países em desenvolvimento, voltando a ocupar papel de destaque entre as principais doenças infectocontagiosas. Muitos foram os fatores que contribuíram para isso, podendo-se destacar a desigualdade social, o empobrecimento, a aglomeração populacional, o envelhecimento da população, o aparecimento cada vez mais comum de cepas de bacilos resistentes aos fármacos conhecidos e o surgimento da Síndrome de Imunodeficiência adquirida (SIDA) ou “Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS)”^{5,6}.

Estima-se que cerca de 1,7 bilhões de indivíduos em todo mundo estejam infectados pelo *M. tuberculosis*, correspondendo a 30% da população mundial. Entretanto, a rede de serviço de saúde notifica apenas 80 a 90 mil casos clínicos⁷. Aproximadamente 8 milhões dessas pessoas infectadas desenvolvem a doença, havendo de 2,0 a 3,0 milhões de óbitos. Calcula-se que um novo doente infecta, em média, dez indivíduos antes de ser tratado.

O Brasil encontra-se em 13º lugar no ranking dos 22 países que concentram 80% dos casos de TB do mundo,⁶ sendo o país que apresenta o mais elevado número de casos da América Latina (53,4 novos casos/100 mil habitantes).⁷ Dados oficiais do Ministério da Saúde mostram que cerca de 50 milhões de pessoas estão infectadas com o bacilo de Koch, mas não desenvolveram a doença, sendo os estados do Rio de Janeiro e Amazonas os que apresentam maior incidência desta doença. No Rio de Janeiro, por exemplo, ocorreram 19 mil novos casos em 2004.⁸

A taxa de cura da TB no Brasil, de 77%, é considerada baixa. Na Índia e no Congo a taxa é de 85% e na China de 94%. Por todos esses motivos, a partir de 2003, o governo tornou o enfrentamento à tuberculose uma das prioridades do Ministério da Saúde. O combate à doença, no qual foram investidos R\$120 milhões até 2007, faz parte do pacto de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS). A terapia padrão é totalmente gratuita.⁹

1.2. Agente etiológico

O Bacilo de Koch pertence à família das *Mycobacteriaceae* do gênero *Mycobacterium*. O complexo tuberculose é constituído por várias espécies: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. microti*. Apresenta bacilos finos e retos, ou levemente curvados, aeróbios estritos, imóveis, não esporulados, Gram-positivos, sendo o homem seu reservatório principal.

O BK é rapidamente morto pelo calor, luz solar, raios ultravioleta e necessita de oxigênio para a sua reprodução, que é lenta, de 18 a 24 horas.

Caracteriza-se por ser álcool-ácido-resistentes (BAAR) que, durante os procedimentos de coloração pela fucsina, não se deixa descolorir por uma mistura de álcool e ácido clorídrico (9,7:0,3 v/v). Essa resistência é atribuída a certos lipídeos de altos pesos moleculares, denominados ácidos micólicos, encontrados na parede celular.¹⁰

A estrutura básica da parede celular da micobactéria (Figura 1.3) é conhecida há algum tempo. Entretanto possui estrutura complexa, sendo caracterizada por um envelope altamente hidrofílico que atua como uma barreira de permeabilidade para muitos componentes e possui um sistema de efluxo de fármacos bem desenvolvido.⁷

A célula da micobactéria é constituída por três classes de polímeros que compõem a parede celular: arabinogalactanas, peptoglicanas e lipoarabinomanas. Sua baixa permeabilidade a substâncias hidrofílicas, capazes de entrar na célula apenas através de canais de porina, é decorrente das grandes quantidades de ácidos graxos contendo 60 a 90 átomos de carbono (ácidos micólicos) presentes na parede celular.¹¹ Esses ácidos micólicos fazem parte do complexo micolilato arabinogalactana peptoglicana mAGP e são alvo potencial das drogas antituberculose.^{12, 13}

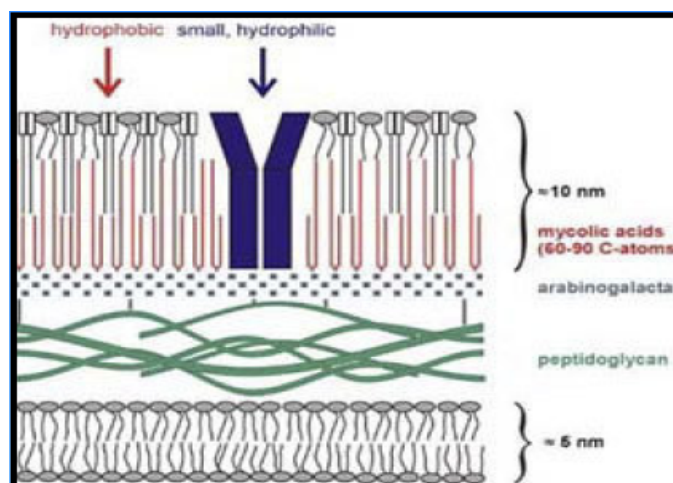


Figura 1.3. Estrutura da parede celular das micobactérias.¹⁴

As peptoglicanas são cadeias lineares de polissacarídeos, unidas em toda a sua extensão a pequenos peptídeos através de ligações cruzadas. Essas estruturas estão ligadas ao próximo polímero da parede celular, a arabinogalactana.

A arabinogalactana é formada por um esqueleto de galactose com ramificações de arabinose. Sua estrutura é incomum, uma vez que tanto a arabinose como a galactose encontram-se na forma furanosídica. As micobactérias são os únicos patógenos conhecidos que contêm arabinofuranose e galactofuranose em sua estrutura celular.¹⁵

Dessa forma, o interesse por novos fármacos que atuem interrompendo a formação da parede celular da *M. tuberculosis* representa uma das principais linhas de pesquisa da atualidade nesta área. Muitos compostos farmacologicamente ativos são anfífilicos (surfactantes derivados de carboidratos) ou moléculas hidrofóbicas, as quais podem sofrer diferentes tipos de associações e, no organismo, atuam frequentemente na membrana plasmática¹⁶ (Figura 1.4). A capacidade dos surfactantes derivados de carboidratos em interagir com a membrana plasmática e o fato de muitos receptores da membrana serem derivados de carboidratos, sugere que esta interação possa levar a novas formas de tratamento.

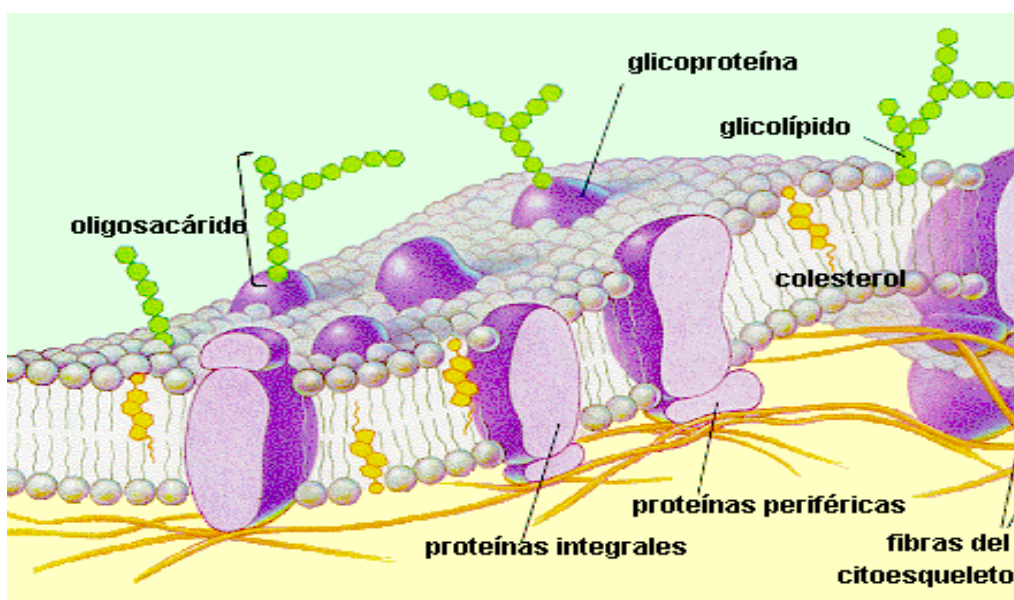


Figura 1.4. Representação de uma membrana plasmática.¹⁷

1.3 Transmissão e infectividade

A tuberculose é transmitida de pessoa a pessoa através de gotículas ou aerossóis, lançados ao ar, contendo os bacilos expelidos por um doente portador de tuberculose pulmonar, ao tossir, espirrar ou falar em voz alta. Quando um indivíduo inala as gotículas contendo os bacilos de Koch, muitas delas ficam no trato respiratório superior (garganta e nariz), onde a infecção é improvável de acontecer. Contudo, quando os

bacilos atingem os alvéolos pulmonares a infecção pode se iniciar. Em primeiro lugar, os bacilos se multiplicam nos alvéolos e um pequeno número entra na circulação sanguínea disseminando-se por todo o corpo. Os bacilos que se depositam nas roupas, lençóis, copos e outros objetos dificilmente se dispersarão em aerossóis e, por isso, não desempenham papel importante na transmissão.

A infecção tuberculosa, sem doença, significa que os bacilos estão no corpo da pessoa, mas a imunidade está mantendo-os sob controle. Uma vez infectada, a pessoa pode desenvolver a tuberculose doença em qualquer fase da vida. Isso acontece quando o sistema imune não pode mais manter os bacilos “sob controle” e eles começam a se multiplicar rapidamente. Todos os órgãos podem ser acometidos pelo bacilo da tuberculose, porém ocorre mais freqüentemente nos pulmões, gânglios, pleura, rins, cérebro e ossos.¹⁸

A maioria dos novos casos de doença pulmonar ocorre em torno de 12 meses após a infecção inicial. A probabilidade de o indivíduo vir a ser infectado e de que essa infecção evolua para doença depende de múltiplas causas como, por exemplo, as condições sócio-econômicas, virulência do bacilo e das características genéticas do indivíduo infectado.

1.4. Diagnóstico

Todas as pessoas que apresentam tosse com escarro por mais de três semanas, acompanhadas ou não por outros sintomas da doença, devem ser investigadas se estão infectadas pelo bacilo causador da tuberculose. A tuberculose é diagnosticada geralmente através da detecção de bacilos de Koch no exame microscópico da cultura de escarro, urina, lavagens gástricas e do fluido cérebro-espinhal. Uma radiografia de tórax pode revelar sombras características das lesões produzidas pela doença.

A baciloscopia de escarro (pesquisa de BAAR) é o exame mais utilizado no diagnóstico da tuberculose pulmonar, pois identifica os casos epidemiologicamente importantes, os bacilíferos.¹⁸ A cultura do escarro é o método mais específico e sensível para detectar o bacilo da TB, sendo o melhor método de escolha para o diagnóstico por micobactérias, pois, além de permitir o diagnóstico específico, possibilita o isolamento da bactéria para a realização de testes de sensibilidade aos antibióticos. É indicada na confirmação de casos de tuberculose pulmonar, sobretudo nos que apresentam baciloscopia negativa.

Outro método de diagnóstico é a pesquisa de hipersensibilidade tardia que é realizada geralmente pelo teste de Mantoux. Esse teste pode identificar o contato prévio com o bacilo, a partir de seis a oito semanas a exposição inicial. É injetada uma quantidade mínima de tuberculina ou PPD (*Purified Protein Derivative*), proteína produzida em meio artificial de cultura no decorrer do crescimento de *M. tuberculosis*, na face anterior do antebraço do paciente. Uma reação alérgica produzida em até 48 horas revela que o indivíduo já esteve no passado exposto ao bacilo, mas não está necessariamente infectado. A desvantagem desse teste é que o resultado positivo não indica a doença, mas apenas a hipersensibilidade tardia, que pode ter sido originado por uma infecção primária (assintomática) ou pelo contato com qualquer tipo de bactéria, podendo dar falso positivo para a tuberculose. O teste negativo indica que o indivíduo não deve ter tido contato com o bacilo da tuberculose ou teve contato e nunca desenvolveu a doença.

1.5. Prevenção e Tratamento

A prevenção da tuberculose consiste na vacinação infantil e na detecção e tratamento precoce das pessoas portadoras da doença. A vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin), composta por bacilos atenuados, aplicada nos primeiros 30 dias de vida, é capaz de proteger contra as formas mais graves da doença.

Fleming, em 1928, realizou uma importante descoberta. A partir da cultura do fungo *Penicillium* descobriu o primeiro antibiótico que o homem teve acesso, a penicilina (Figura 1.5). Apesar da penicilina ser um fármaco extremamente eficaz contra diversas doenças causadas por bactérias, mostrou-se curiosamente ineficaz contra tuberculose. Por décadas, a busca de novos antibióticos naturais provenientes de bactérias e fungos foi intensificada.¹⁹

Somente em 1944, quinze anos após a descoberta de Fleming, foi descoberto por Selman Waksman o primeiro antibiótico capaz de atuar de maneira eficaz no combate a tuberculose, a estreptomicina (SM) (Figura 1.5), produzida também por um microorganismo, a bactéria *Streptomyces griseus*.

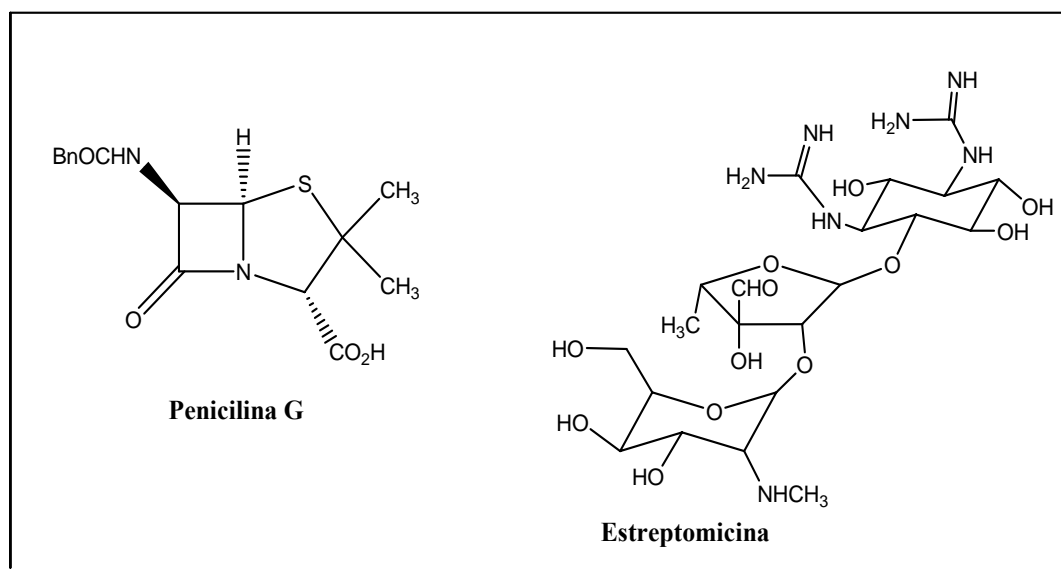


Figura 1.5. Estrutura da penicilina G e estreptomicina.

Após a descoberta da SM, novos fármacos foram utilizados com sucesso, destacando-se a isoniazida (INH), em 1952; a rifampicina (RPM), em 1965; o etambutol (EMB), sintetizado em 1960, empregado somente em 1968 e a pirazinamida (PZA), sintetizada em 1936, porém só utilizada em 1970⁶ (Figura 1.6).

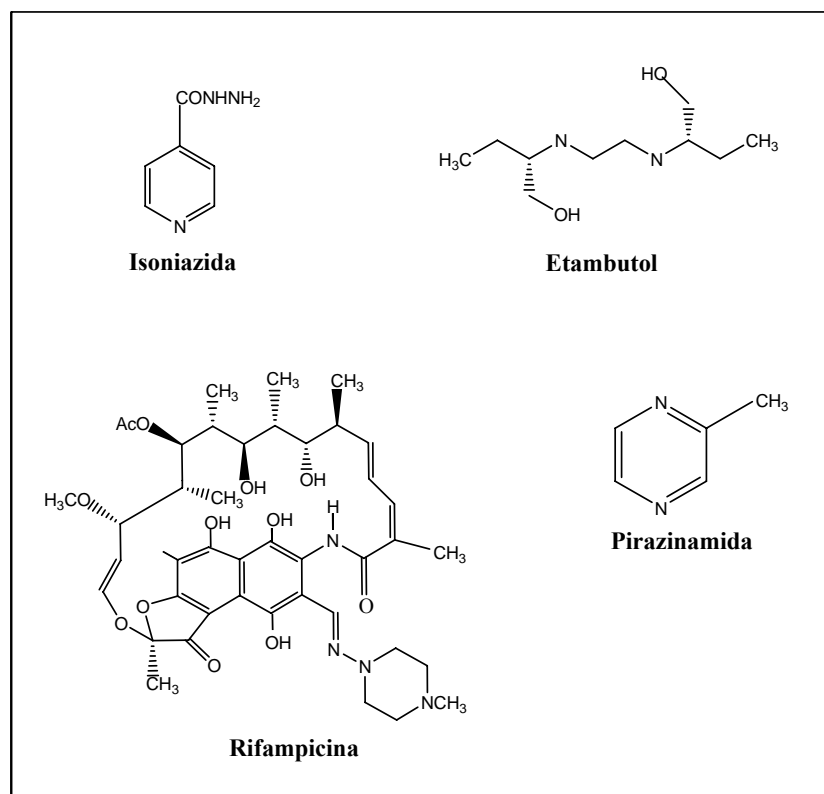


Figura 1.6. Fármacos comumente utilizados no tratamento da TB.

Os fármacos empregados no tratamento dos pacientes com tuberculose podem ser divididos em suas principais categorias: os fármacos de primeira e de segunda escolha. Os fármacos de “primeira escolha”, linha de frente no tratamento da TB, podem ser exemplificados pela isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Esses compostos mostraram-se eficazes no tratamento da maioria dos pacientes. Os fármacos conhecidos como os de “segunda escolha” são uma alternativa ao tratamento da TB a partir do surgimento da resistência bacteriana, que ocorre normalmente pela não adesão do paciente ao tratamento completo. Os fármacos de segunda linha são: etionamida, ácido *p*-aminosalicílico, cicloserina, amicacina, tioacetazona, terizidona e ofloxacina, esta última recentemente incluída na lista (Figura 1.7).²⁰

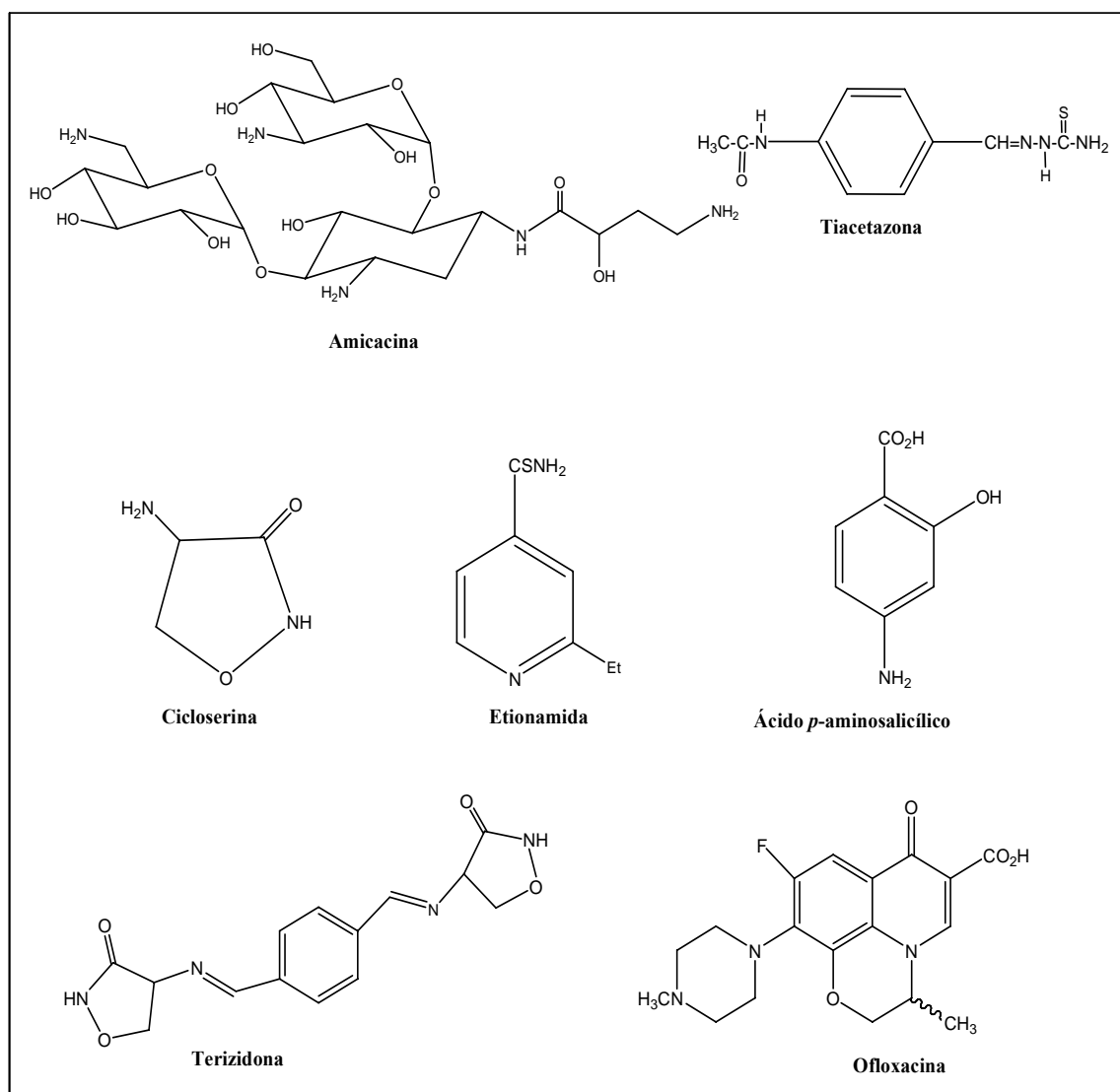


Figura 1.7. Estrutura de fármacos de 2ª linha usados no tratamento da TB.

O tratamento preferencial é baseado na associação de medicamentos específicos no combate ao bacilo da tuberculose como, por exemplo, a combinação da isoniazida, pirazinamida e rifampicina (Tabela 1.1), que são utilizados por um período de 6 à 9 meses. O tratamento envolvendo esses fármacos é comumente conhecido como esquema I e é indicado para pacientes que ainda não usaram nenhum tipo de tratamento contra TB, consistindo na administração da rifampicina, da isoniazida e da pirazinamida nos dois primeiros meses, seguido pela utilização da rifampicina e da isoniazida por mais quatro meses.

A razão de combinar esses fármacos deve-se primeiramente ao fato da isoniazida ser um fármaco com alto potencial bacteriostático, sendo ativa contra toda a população bacteriana e capaz de eliminar cerca de mais de 90% da população total dos bacilos da TB durante os primeiros dias de tratamento.²¹ A rifampicina é também um fármaco com potente atividade esterilizante, capaz de destruir bacilos não eliminados pela isoniazida como, por exemplo, os bacilos persistentes. Isso torna a combinação extremamente eficaz, possibilitando a redução do tempo de tratamento e a prevenção à resistência a outros tipos de fármacos anti TB. A combinação da pirazinamida no esquema terapêutico é também importante. Apesar de ser um fármaco de baixa potência bacteriana, ele é um bom esterilizante, já que é capaz de eliminar bacilos presentes no interior das células onde o meio é ácido como, por exemplo, os macrófagos.²¹ Esse tratamento, quando utilizado da forma recomendada, é capaz de curar mais de 95% dos pacientes. Apesar do tratamento ser eficaz e barato, custando entre US\$ 10 e 20 por um período de 6 meses, a taxa de abandono é muito elevada. Isto se deve, principalmente, aos efeitos colaterais como náuseas, vômitos, icterícia, perda de equilíbrio, asma, alterações visuais, diminuição da audição, neuropatia periférica, cegueira e à falta de informação e de acompanhamento dos pacientes.²²

Tabela 1.1. Fármacos utilizados no tratamento inicial da tuberculose

Fármaco	Dosagem diária recomendada em mg/Kg	Forma utilizada
Isoniazida (I)	5	Tablete de 100 e 300 mg
Rifampicina (R)	10	Tablete ou cápsula de 150 e 300 mg
Pirazinamida (P)	25	Tablete de 400 mg

Fonte: ref. 22

Outro fármaco eficaz utilizado no tratamento da tuberculose é um amino-álcool conhecido como etambutol (Figura 1.8). Seu espectro de ação abrange todas as cepas de *M. tuberculosis*, associando alta atividade com baixa toxicidade.

A primeira síntese do (*S,S*)-etambutol foi descrita em 1961 por Wilkinson e colaboradores.²³ O etambutol é empregado amplamente no esquema primário de tratamento da tuberculose. Sua forma de atuação parece estar relacionada à síntese de arabinose na parede celular do *M. tuberculosis*. Seu mecanismo de ação permanece desconhecido,²⁴ mas pesquisas relacionam sua atividade à inibição da incorporação do ácido micólico, essencial para a formação da parede micobacteriana ou à capacidade de formar complexos com metais, interferindo em sistemas enzimáticos das bactérias.^{11,25}

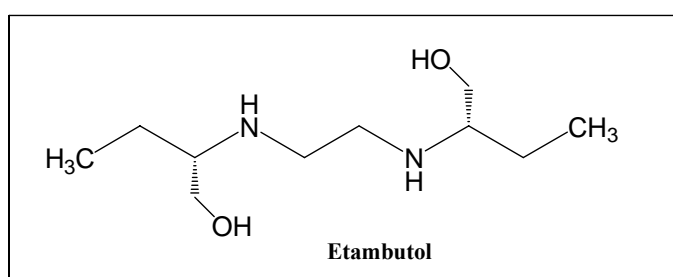


Figura 1.8. Estrutura do etambutol.

1.6. Tuberculose resistente

A terapia utilizada atualmente para o tratamento de pacientes contaminados pela TB é longa e apresenta diversos efeitos colaterais, sendo os mais frequentes: intolerância gástrica (40%), alterações cutâneas (20%), icterícia (15%) e dores articulares (4%), resultando assim em altas taxas de abandono ao tratamento. Como consequência tem-se o desenvolvimento de bactérias multirresistentes aos fármacos, tornando assim o tratamento ineficaz.

Análises genéticas e moleculares de bacilos resistentes sugerem que a resistência é adquirida usualmente por alterações no alvo do fármaco como consequência de mutações no gene que codifica esse alvo.

A TB multirresistente é identificada quando o paciente não reage ao tratamento com a isoniazida e a rifampicina. Nesses casos será necessário o uso de medicamentos mais tóxicos e mais caros, e com duração mais prolongada.

O aumento de linhagens resistentes tem causado muita preocupação dos especialistas em saúde pública, pois contribui para o aumento do número de mortes por

tuberculose que, frequentemente, está associado a outros problemas como infecções oportunistas causadas por micobactérias ou vírus como, por exemplo, o HIV.

1.7. Compostos promissores no combate à tuberculose

A busca de compostos bioativos, que se baseia em modificações de fármacos conhecidos ou na descoberta de novas classes de compostos, é de fundamental importância. Dessa forma, fármacos de diferentes classes de compostos estão sendo desenvolvidos, apresentando potencial atividade contra o bacilo de Koch como, por exemplo, as fluorquinolonas, as rifamicinas e os imidazóis.

As fluorquinolonas são uma importante classe de antibióticos sintéticos da atualidade, estando sob investigação como fármacos de primeira escolha, devido ao seu amplo espectro de ação. As primeiras gerações de fluorquinolonas foram obtidas a partir da descoberta da norfloxacin, que foi patenteada em 1978, sendo a primeira fluorquinolona que apresentou potente atividade antibacteriana. Após essa importante descoberta, inúmeras quinolonas foram sintetizadas e avaliadas, merecendo destaque o ciprofloxacina, a ofloxacina, a sparfloxacin, a gatifloxacina e a moxifloxacina⁶(Figura 1.9).

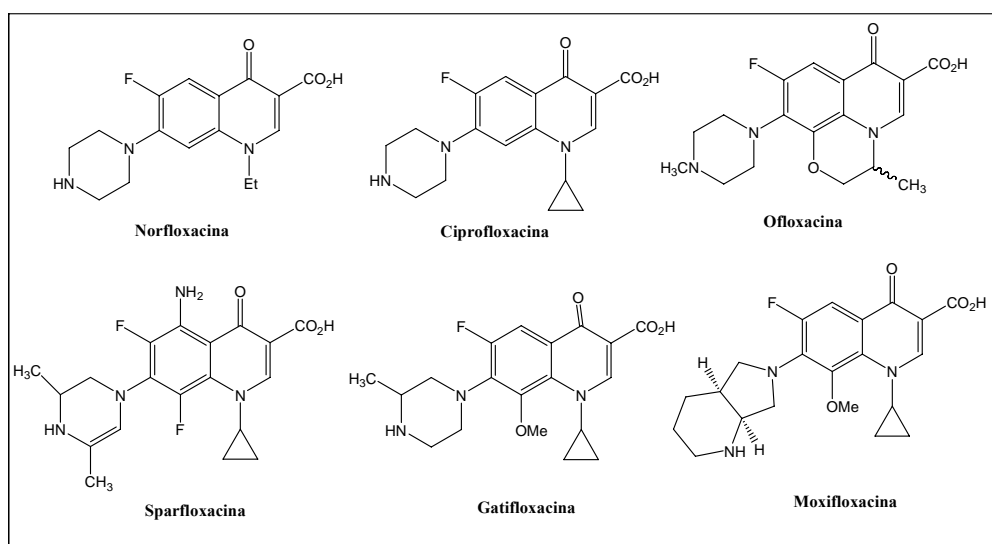


Figura 1.9. Estruturas de fluorquinolonas, uma nova geração de fármacos contra TB.

Pesquisas vêm sendo desenvolvidas no intuito de aumentar a atividade das fluorquinolonas como, por exemplo, o acoplamento de cadeias lipofílicas que, na

maioria dos casos, facilita o processo de solubilização do fármaco pela parede celular do bacilo. Em nosso grupo de pesquisa²⁶ foram preparadas algumas fluorquinolonas lipofílicas que apresentaram atividade biológica promissora, *in vitro*, contra o *M. tuberculosis* (Figura 1.10).

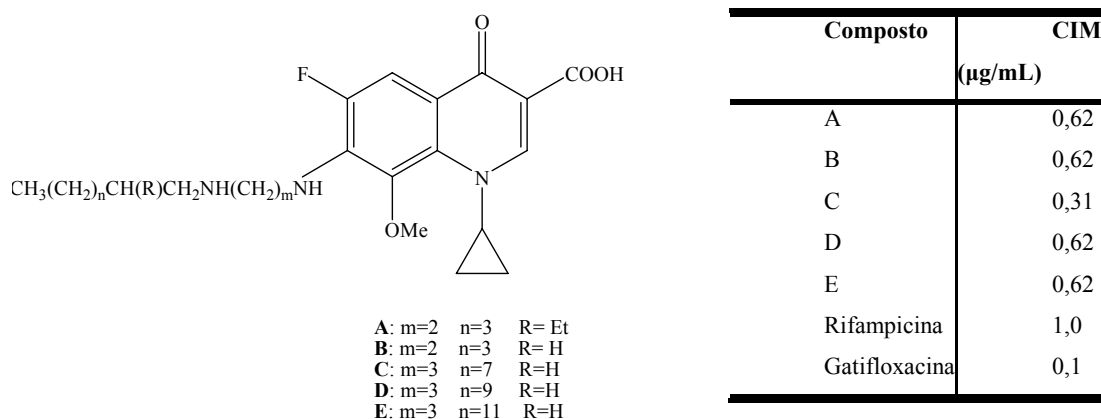


Figura 1.10. Fluorquinolonas com ação antituberculose sintetizadas em nosso grupo de pesquisa.²

As rifamicinas constituem-se em um grupo de antibióticos macrocíclicos, estruturalmente relacionados, obtidos a partir do *Streptomyces mediterranei*. Algumas substâncias incluídas nessa classe de compostos tornou-se poderosos agentes antibacterianos devido a sua ação esterilizante, sendo capaz de reduzir consideravelmente o tempo de tratamento dos pacientes com tuberculose.²⁷ Como representantes dessa classe de compostos pode-se citar a rifapentina, aprovada para o tratamento de TB em 1998, a rifabutina, recomendada para o tratamento de pacientes também co-infectados com o vírus HIV e o rifalazil, que se mostrou mais ativo que a rifampicina e a rifabutina, tanto *in vitro* como *in vivo*, em ratos, mas apresentou severos efeitos colaterais em fase clínica (Figura 1.11).

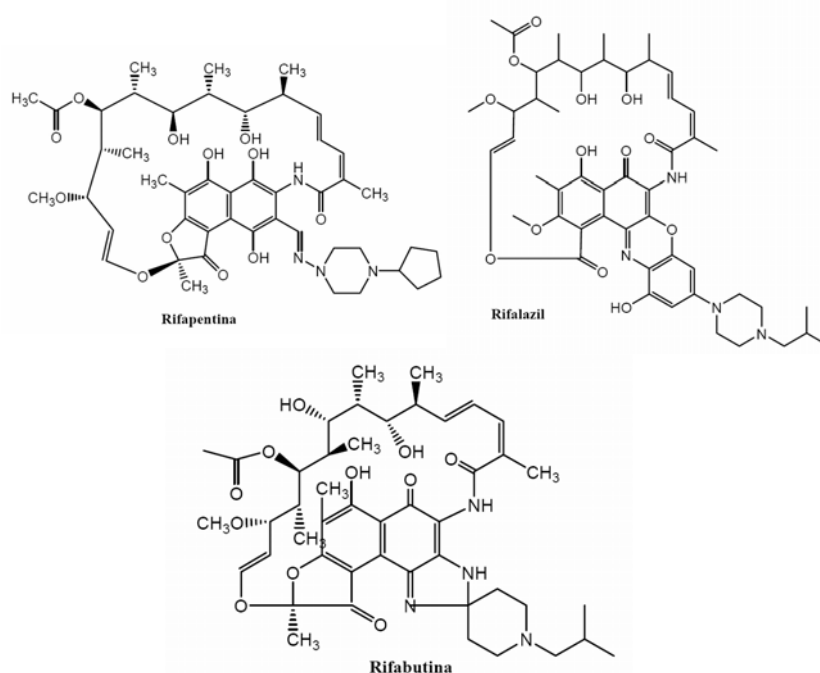


Figura 1.11. Compostos bioativos no combate à TB derivados da rifamicina.

Os nitroimidazóis são uma classe de compostos descoberta recentemente que pode exercer sua atividade antibacteriana através da inibição da síntese de proteínas e lipídeos da parede bacteriana. O composto PA-824 (Figura 1.12), o mais promissor dessa classe, possui potente atividade contra o BK com valores de CIM entre 0,03-0,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Esse composto apresentou excelente atividade antibacteriana e nenhuma toxicidade nos modelos testados até o momento, além do fato de ser ativo também contra cepas resistentes e latentes do *M. tuberculosis*.²⁷

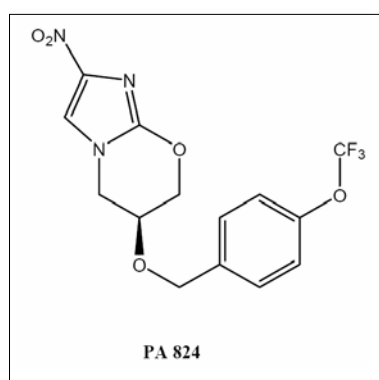


Figura 1.12. Estrutura do PA-824.

1.8. Perspectivas

Tendo em vista a evidente necessidade da de novos compostos bioativos no combate a tuberculose, em particular novos métodos para facilitar a penetração dos fármacos na parede celular do bacilo, uma vez que esta é uma das principais dificuldades na atuação dos medicamentos já utilizados, instituições vêm investindo em pesquisas afins.

Os surfactantes derivados de carboidratos são considerados como o local de fixação celular do hospedeiro para vários organismos patogênicos e toxinas bacterianas. Portanto, o desenvolvimento de novos fármacos anfifílicos que atuem na parede celular, bem como na inibição das enzimas envolvidas na biossíntese da parede (glicosiltransferases), poderá ser uma boa estratégia no combate à tuberculose.

São descritos na literatura compostos derivados de carboidratos que apresentaram bons espectros de atividade *in vitro* contra o BK. Trabalhos realizados por Tripathi e colaboradores²⁸⁻³¹ com amino-álcoois derivados de carboidratos, cuja diferença principal entre os mesmos está no tamanho da cadeia lipofílica, demonstraram possuir uma significativa atividade antibacteriana e antifúngica (Figura 1.13).

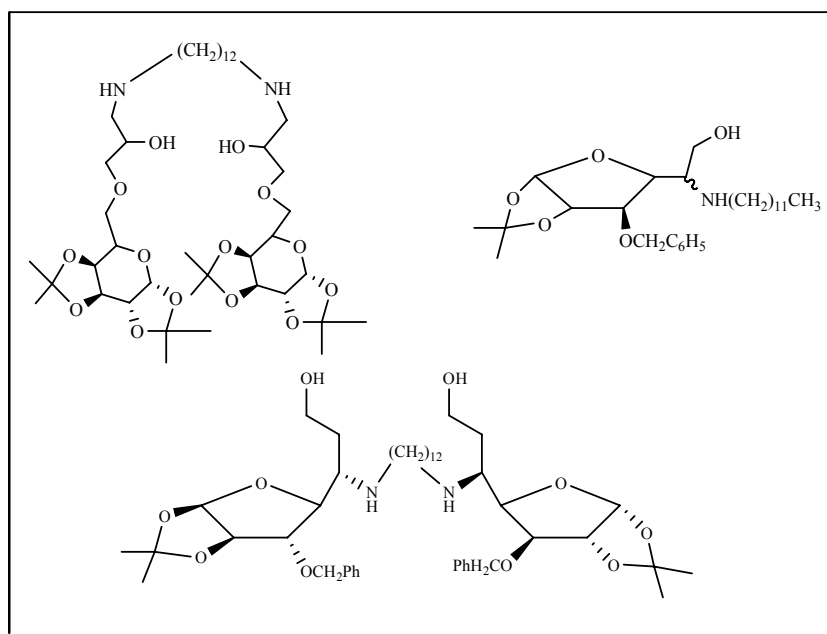


Figura 1.13. Compostos com ação antituberculose sintetizados por Tripathi e colaboradores.²⁸⁻³¹

Nosso grupo de pesquisa deu início a um programa de síntese e avaliação antituberculose de diaminas e amino-álcoois lipofílicos, assim como de seus derivados ligados a uma porção açúcar.^{32,33} Recentemente foram preparados em nosso grupo de pesquisa diferentes amino-álcoois lipofílicos que foram condensados a derivados da D-glicose e da D-galactose (Figura 1.14). Alguns desses compostos demonstraram possuir concentração inibitória mínima (CIM), medidas *in vitro* contra a *M. tuberculosis*, inferior a 3,5 µg/mol.^{11,16,32,33}

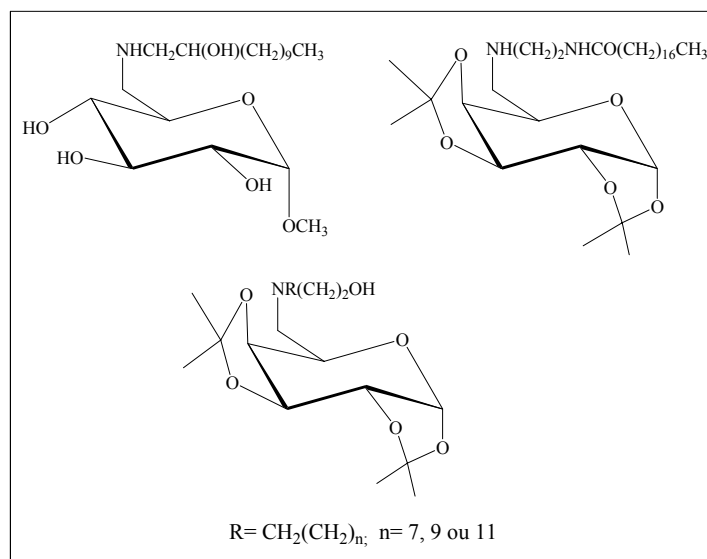


Figura 1.14. Amino-álcoois e diaminas lipofílicos com ação antituberculose sintetizados por nosso grupo de pesquisa.

2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

Atualmente tem se observado um grande interesse no desenvolvimento em novos fármacos com ação antituberculose que sejam eficazes, menos tóxicos e com baixo custo. Em particular, novos métodos para facilitar a penetração destes na parede celular do bacilo, interrompendo sua síntese, representam um das principais linhas de pesquisa da atualidade.

Nesse contexto, esse trabalho tem como proposta a preparação de novos compostos antituberculose derivados da D-arabinose **1**, D-galactose **2** e D-glicose **3** (Figura 2.1) acoplados a diferentes amino-álcoois, alguns dos quais contendo uma cadeia carbônica lipofílica.

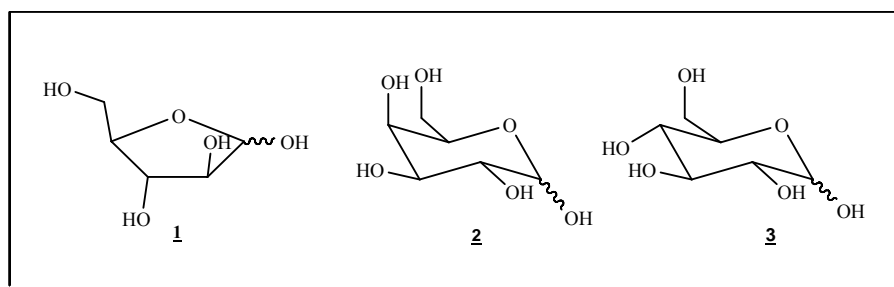
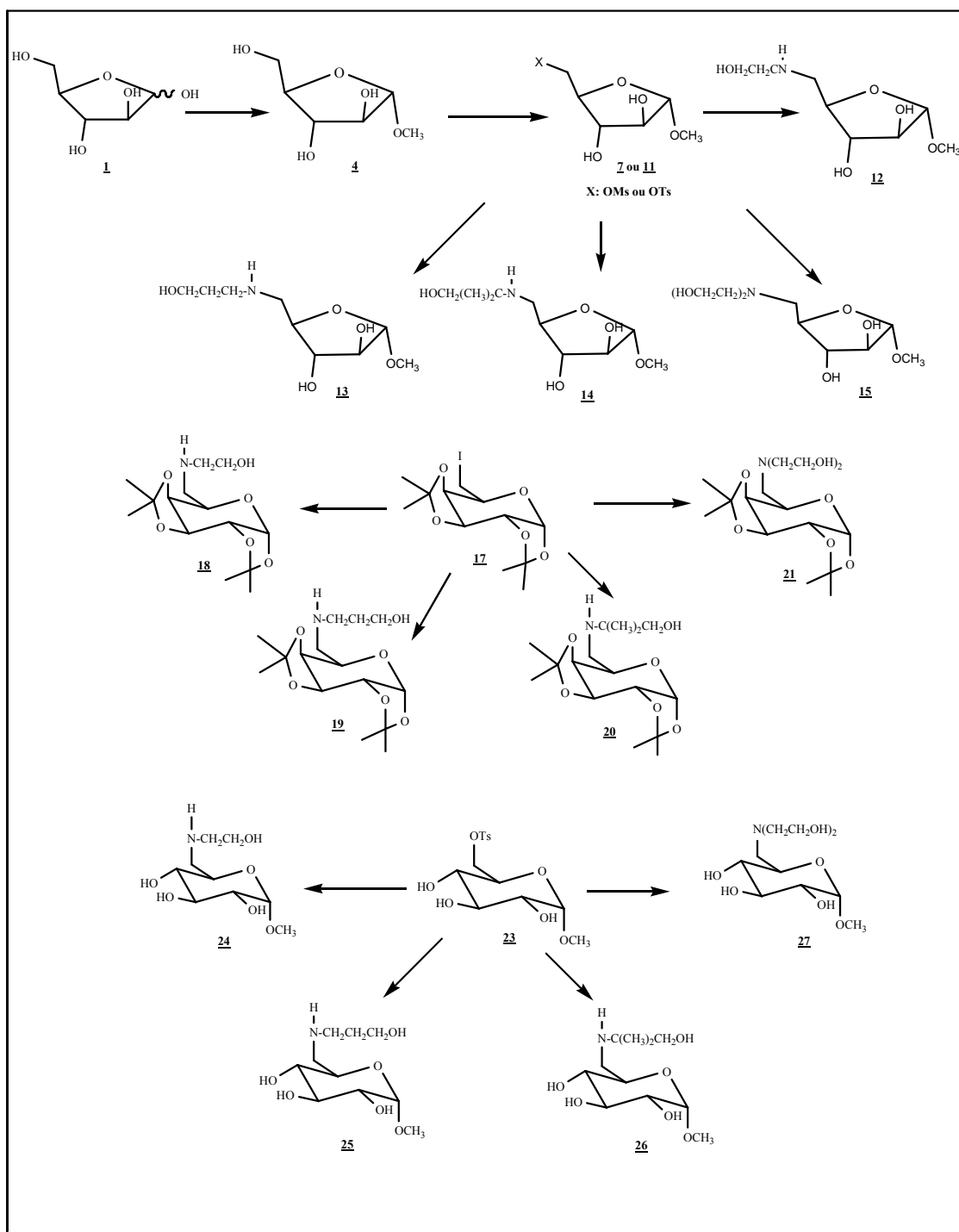


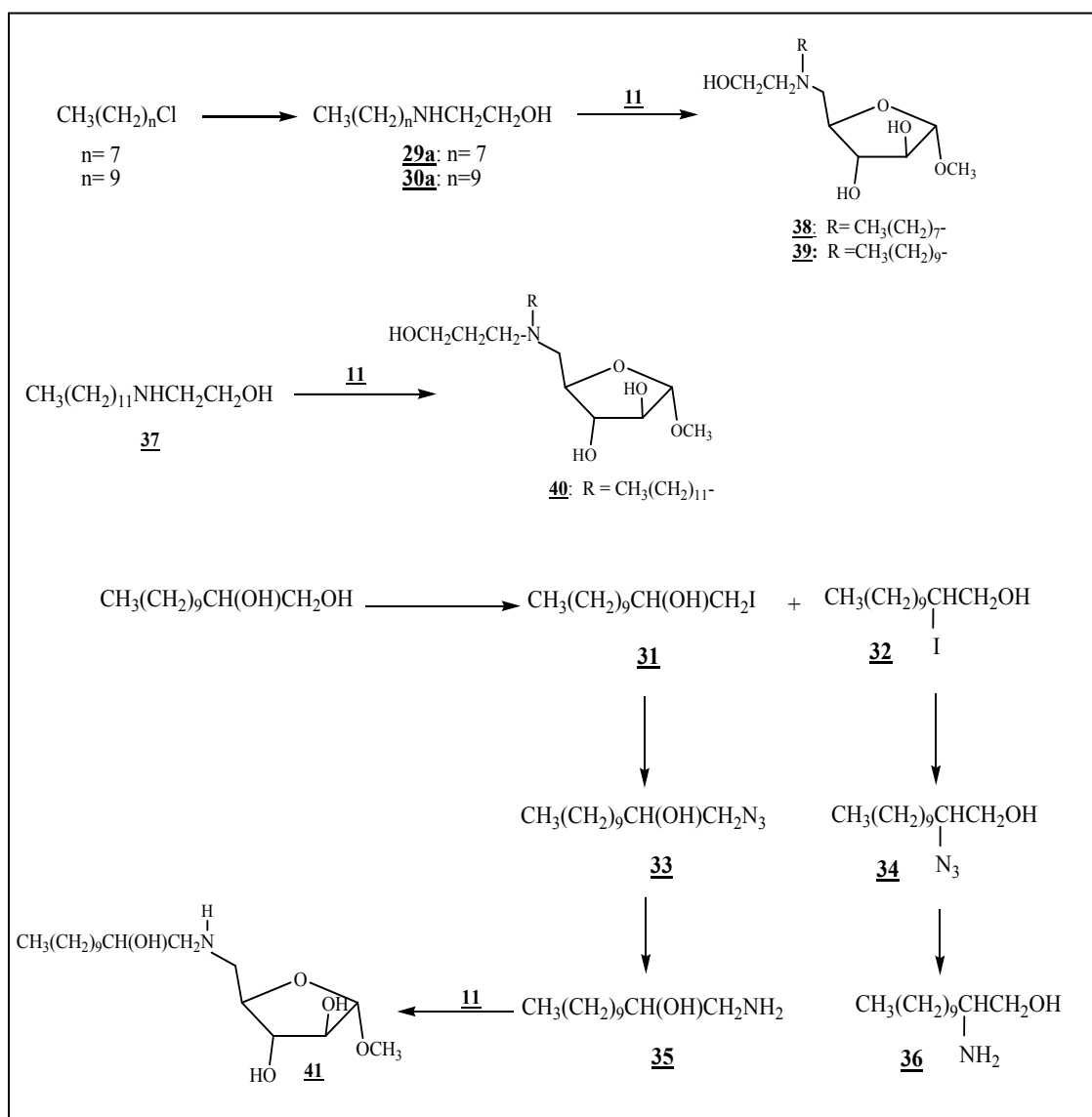
Figura 2.1 - Representação dos carboidratos utilizados neste trabalho, D-arabinose 1, D-galactose 2 e D-glicose 3.

O objetivo dessa síntese seria estudar a relação estrutura-atividade destes diferentes compostos contra o *Mycobacterium tuberculosis*, principalmente no que tange à interferência do tamanho da cadeia carbônica ou do açúcar utilizado na atividade biológica. Esse estudo será comparado com aqueles anteriormente realizados por nosso grupo,^{32,33} visando uma melhor compreensão da ação dessas moléculas contra a tuberculose e outras doenças.

Para a síntese dos derivados mencionados acima foi proposta a transformação das hidroxilas primárias dos carboidratos utilizados em bons grupos abandonadores (sulfonatos ou iodetos) para, posteriormente, serem acoplados a diferentes amino-álcoois, alguns dos quais *N*-alquilados com cadeias carbônicas variadas (Esquemas 2.1 e 2.2). Alguns desses amino-álcoois seriam também preparados de acordo com técnicas previamente utilizadas em nosso laboratório.



Esquema 2.1. Plano de síntese de amino-álcoois acoplados a derivados da D-arabinose, D-galactose e da D-glicose.

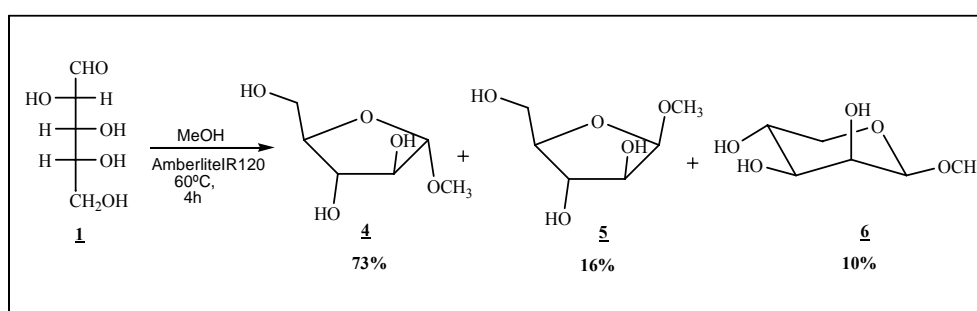


Esquema 2.2. Plano de síntese de amino-álcoois lipofílicos acoplados a D-arabinose.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

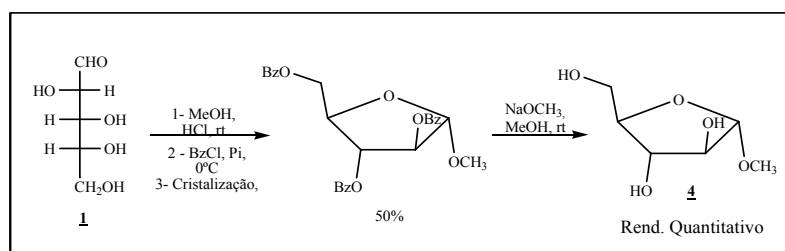
3.1. Síntese e caracterização dos derivados da D-arabinose

A primeira etapa da síntese envolveu a proteção da hidroxila anomérica da D-arabinose **1** pelo grupo metila, por tratamento com metanol, em presença de resina ácida (Amberlite IR 120). Após 4 h de reação a temperatura de 60 °C, foram obtidos os compostos **4**, **5** e **6** (Esquema 3.1) com os rendimentos de 73%, 16% e 10%, respectivamente. Os compostos foram separados por coluna cromatográfica, utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila e metanol, e caracterizados pela análise de seus espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e ponto de fusão para o composto **6**.



Esquema 3.1. Síntese do α-D-arabinofuranosídeo de metila **4**

Ness e Fletcher³⁴ foram os primeiros a descrever a obtenção do α-D-arabinofuranosídeo de metila **4** utilizando-se D-arabinose e metanol em meio ácido (solução metanólica de ácido clorídrico, Esquema 3.2). As desvantagens desse método estão na necessidade de neutralização do ácido remanescente e das várias etapas até a obtenção do α-D-arabinofuranosídeo de metila **4**. De acordo com esses autores, o derivado **4** foi obtido por meio de reação de glicosidação da D-arabinose, benzoilação das hidroxilas livres, separação do intermediário tribenzoilado por cristalização fracionada e posterior hidrólise dos grupos protetores em C-2, C-3 e C-5, levando ao composto com 50% de rendimento.^{34,35}

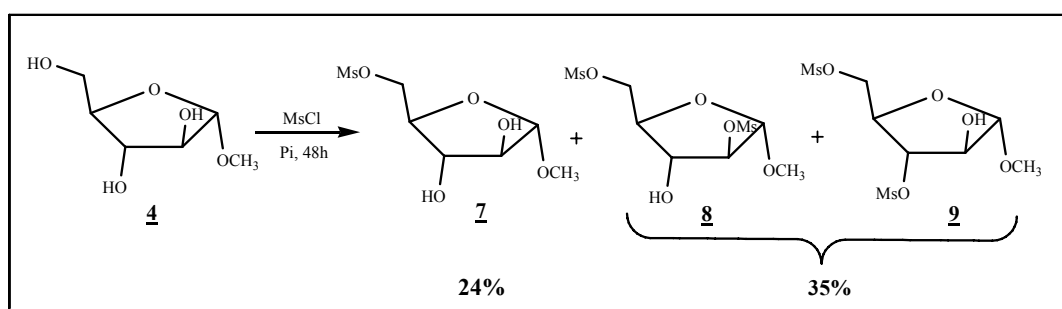


Esquema 3.2. Síntese do α-D-arabinofuranosídeo de metila **4** realizada por Ness e Fletcher.^{34,35}

A metodologia desse trabalho empregou resina ácida (Amberlite IR120) ao invés de ácido clorídrico. Embora mais laboriosa no que concerne a separação dos derivados formados, por cromatografia, mostrou-se mais rápida e eficiente que a metodologia convencional, permitindo então a obtenção do derivado **4** em maior rendimento (73%), em relação aquela realizada pelo método clássico (50%).

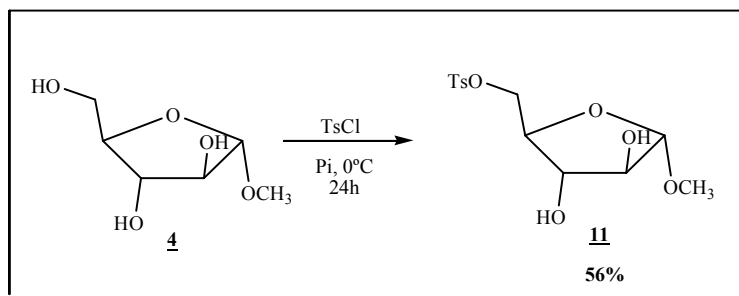
A próxima etapa sintética consistiu na transformação da hidroxila do carbono 5 do composto **4** em um bom grupo abandonador. Esta foi realizada utilizando-se duas diferentes metodologias.

Uma metodologia utiliza a reação de **4** com cloreto de metanossulfonila em piridina a 0 °C. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética por 48 h a temperatura ambiente. Foi observado por CCD a formação de uma mistura de compostos. Os compostos foram separados por coluna cromatográfica (eluente: acetato de etila/metanol) e seus espectros analisados, constatando a formação de três derivados mesilados **7**, **8** e **9** (Esquema 3.3). Os dois últimos compostos possuem o mesmo *R_f* (eluente: acetato de etila) e não foram isolados, todavia pelos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, pode-se verificar que se tratava de uma mistura de dois derivados dimesilados.



Esquema 3.3. Síntese do 6-*O*- metanossulfonil- α -D-arabinofuranosídeo de metila **7** e dos derivados dimesilados **8** e **9**.

Como não foi obtido um alto rendimento de formação do composto **7**, devido a formação de subprodutos, optou-se pela tentativa de preparação do composto tosilado **11**. Este composto foi preparado pela adição de cloreto de *p*-toluenossulfonila a uma solução do composto **4** em piridina a 0° C. Após o término da reação foi realizada uma extração líquido-líquido em acetato de etila e água³⁶ e a fase orgânica submetida à purificação por CCS (eluente: acetato de etila/metanol). O composto **11** foi obtido com 56% de rendimento (Esquema 3.4) e caracterizado pela análise dos seus espectros no IV e RMN de ¹H e de ¹³C.



Esquema 3.4. Síntese do 6-*O*-toluenossulfonil- α -D-arabinofuranosídeo de metila **11**.

No espectro de infravermelho do composto **11** (Figura 3.1) verificou-se a presença de uma banda larga e intensa em 3435 cm^{-1} correspondente a deformação da ligação O-H, uma banda em 2925 cm^{-1} referente à deformação axial de C-H alifático, em 1396 cm^{-1} uma banda característica de deformação axial de S=O e duas bandas na região de $800\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ associadas à deformação angular C-H aromático no plano.

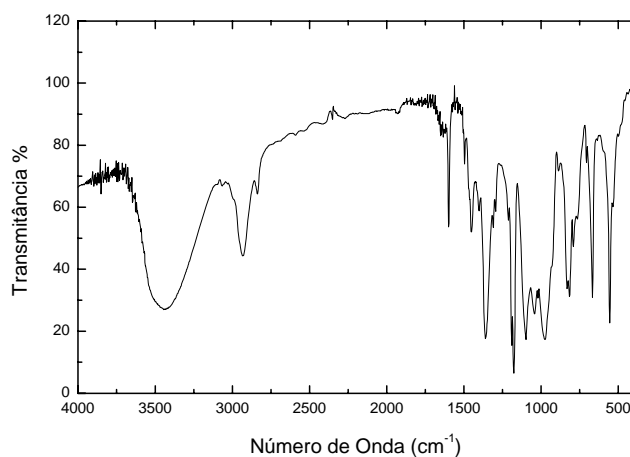


Figura 3.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto tosilado **11**.

A análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 3.2) confirma a formação do tosionato pela presença de dois dupletos na região de hidrogênios aromáticos, um em $\delta_{\text{H}} 7,80$ e o outro em $\delta_{\text{H}} 7,35$, além dos sinais de ressonância dos hidrogênios provenientes da porção carboidrato e um simpleto em $\delta_{\text{H}} 2,44$ referente aos hidrogênios metílicos H-10.

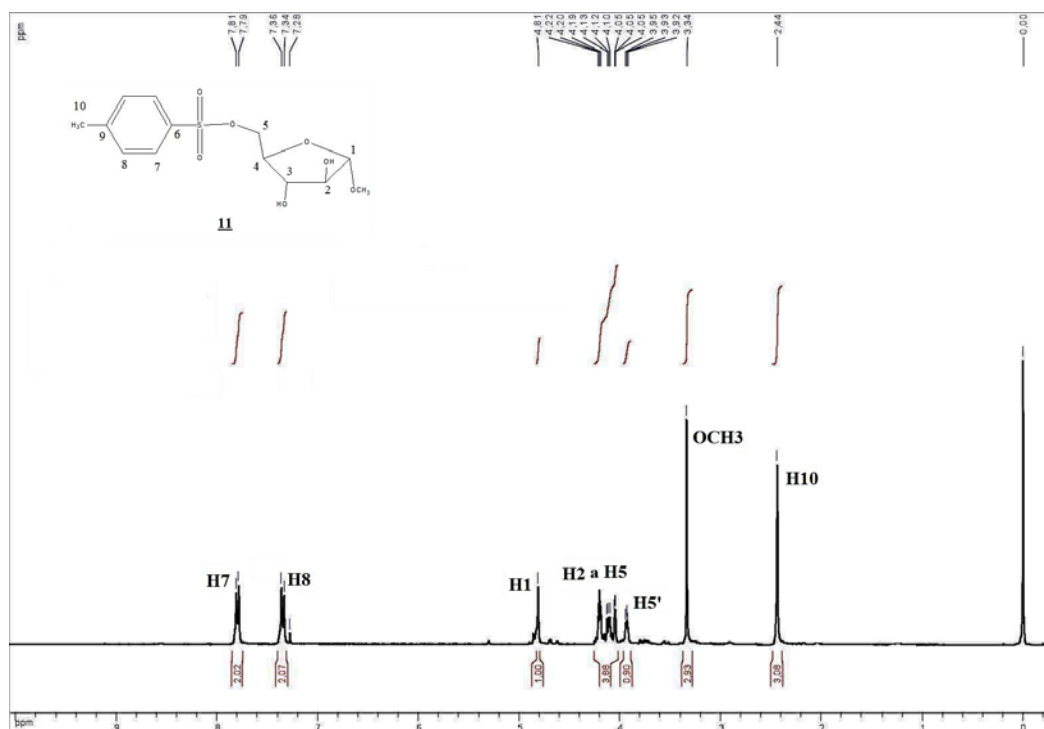


Figura 3.2 - Espectro de RMN de ^1H do derivado tosilato **11** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **11** (Figura 3.3) observam-se os sinais de carbonos aromáticos (C-6 a C-9), anomérico (C-1), metílico (C-10) e metoxílico (OCH_3), além dos outros sinais referentes aos carbonos C-2 a C-5 provenientes do anel furanosídico.

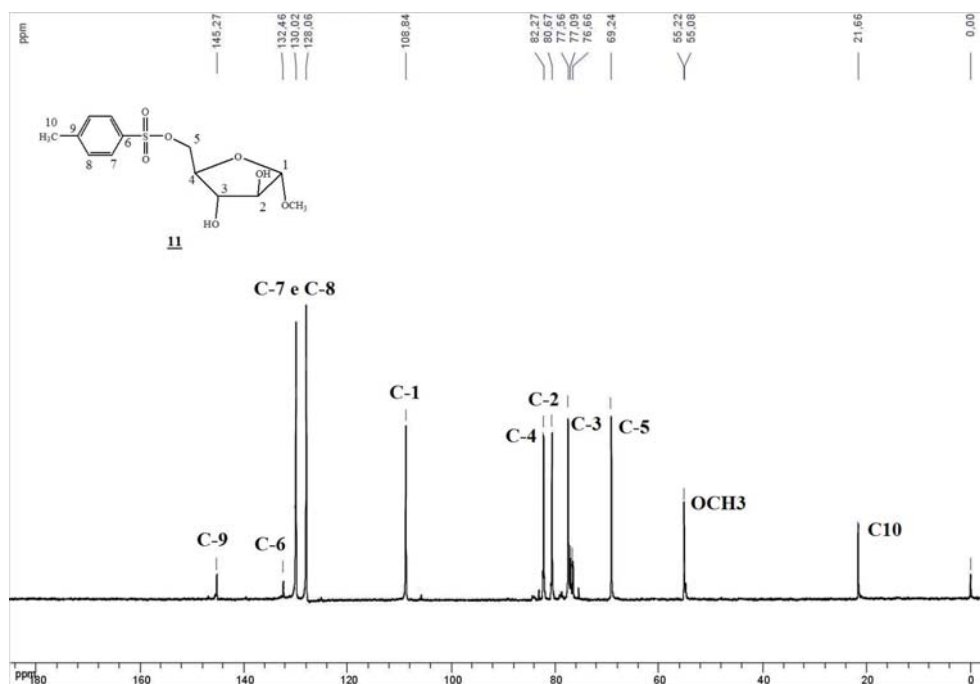
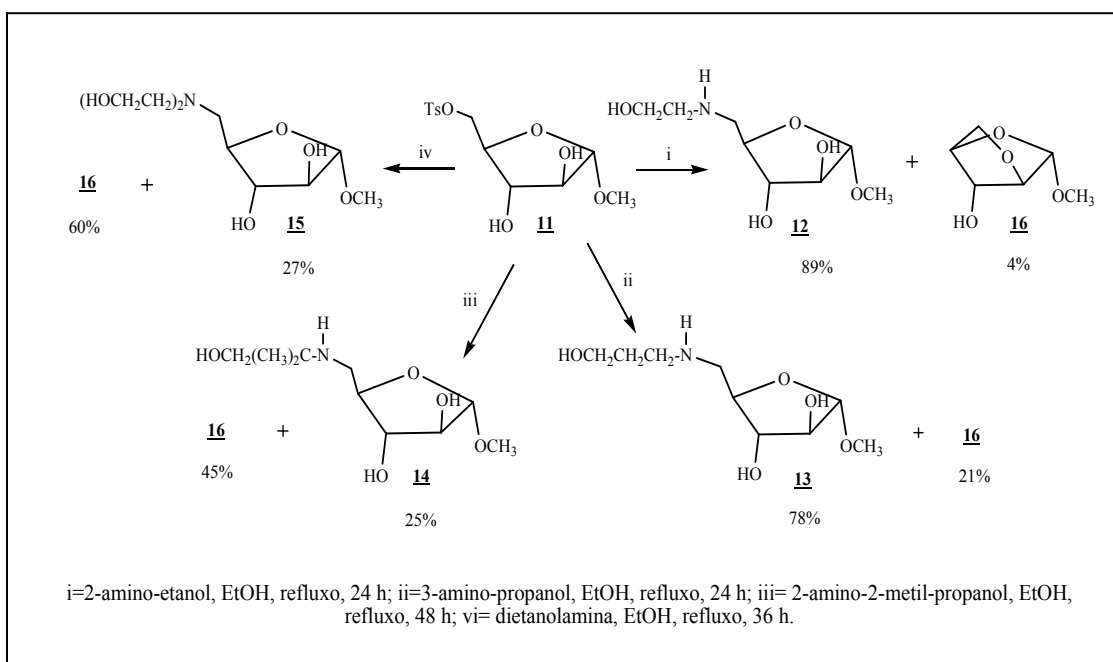


Figura 3.3 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado tosilato **11** (CDCl_3 , 75 MHz).

As duas reações descritas, a mesilação e a tosilação, mostraram-se eficientes. No entanto, a reação de tosilação teve a vantagem de se completar mais rapidamente (24 h) do que a reação de mesilação (48 h), além do produto tosilado **11** ser obtido em maior rendimento (56%) em relação ao produto mesilado **7** (24%).

A segunda etapa da síntese envolveu a substituição do grupo tosilato da substância **11** pelos diferentes amino-álcoois comerciais (2-amino-etanol, 3-amino-propanol, 2-amino-2-metil-propanol e dietanolamina), em etanol sob refluxo formando os compostos **12** a **15** (Esquema 3.5).



Esquema 3.5. Síntese dos amino-álcoois derivados da D-arabinose

Os amino-álcoois foram obtidos com rendimentos moderados a satisfatórios, conforme dispostos no Esquema 3.5. Isto se deve à dificuldade de purificação destes compostos e à formação de um produto secundário que, pela análise dos seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , seria o anidro açúcar **16** (2,5-anidro- α -D-arabinofuranosídeo de metila). Os baixos rendimentos obtidos na preparação dos compostos **14** e **15** podem ser atribuídos ao maior impedimento estérico sobre o nitrogênio nucleofílico. Vale ressaltar que para a formação dos compostos **12** e **13** foram utilizadas duas rotas sintéticas, empregando como materiais de partida os intermediários **7** ou **11**. Quando foi utilizado o composto mesilato **7** aumentou-se a formação de **16** (anidro açúcar), conseqüentemente obteve-se menores rendimentos dos compostos **12** e **13**, comparados

quando o material de partida foi o intermediário **11**. Os rendimentos estão dispostos na Tabela 3.1. Todos os compostos foram purificados por CCS (eluente: acetato de etila/metanol) e as estruturas evidenciadas através da análise de seus espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C .

Tabela 3.1. Rendimentos dos derivados **12**, **13** e **16** utilizando os intermediários **7** e **11**

Intermediário	Rendimento (%)			
	Compostos formados			
	12	16	13	16
7	47	32	55	31
11	89	4	78	11

Os espectros no IV e RMN de ^1H e RMN de ^{13}C dos compostos *N*-substituídos derivados da D-arabinose são muito semelhantes entre si, onde os sinais podem ser observados em regiões muito próximas para todos os derivados acima descritos. Assim, apenas os espectros do composto **12** (Figuras 3.3 a 3.7) e do anidro açúcar **16** (Figuras 3.8 a 3.10) serão discutidas.

A análise do espectro no infravermelho de **12** (Figura 3.3) permitiu atribuir a absorção em 3.390 cm^{-1} , uma banda forte e larga, a ligação de hidrogênio e/ou deformação axial de N-H; em 2.937 cm^{-1} deformação axial de C-H alifático; em 1624 cm^{-1} deformação angular simétrica de N-H e em 1.067 cm^{-1} deformação axial referente às ligações C-O-C.

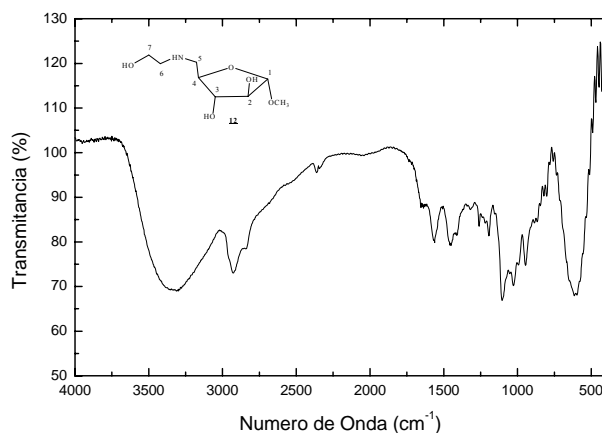


Figura 3.3. Espectro de infravermelho (KRS-5) do composto **12**

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **12** (Figura 3.4) confirma a formação do amino-álcool pela presença de dois multipletos, um entre δ_{H} 3,65 e 3,52 referente aos hidrogênios H-7 (CH_2OH) e outro entre δ_{H} 2,99 e 2,75 referente aos hidrogênios H-6. A atribuição dos sinais referentes aos hidrogênios do anel furanosídico foram determinados com o auxílio do mapa de contornos COSY (Figura 3.5).

No espectro de RMN de ^{13}C de **12** (Figura 3.6) observou-se, com o auxílio do mapa de contornos HSQC (Figura 3.7), além dos cinco sinais referentes aos carbonos da porção carboidrato (C-1 a C-5) e do carbono metoxílico (OCH_3),³⁷ a presença de dois sinais em δ_{C} 60,6 referente a C-7 e em δ_{C} 52,2 referente a C-6 provenientes da porção amino-álcool.

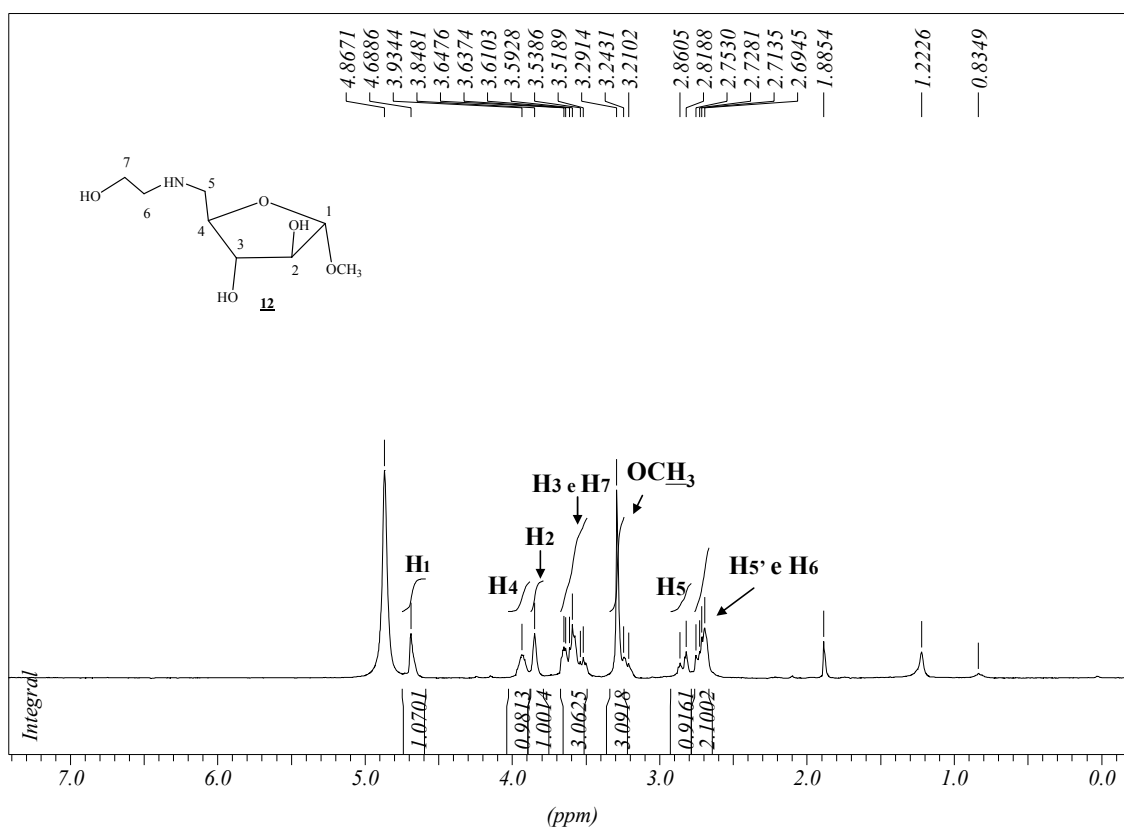


Figura 3.4. Espectro de RMN de ^1H de **12** (CD_3OD , 300 MHz).

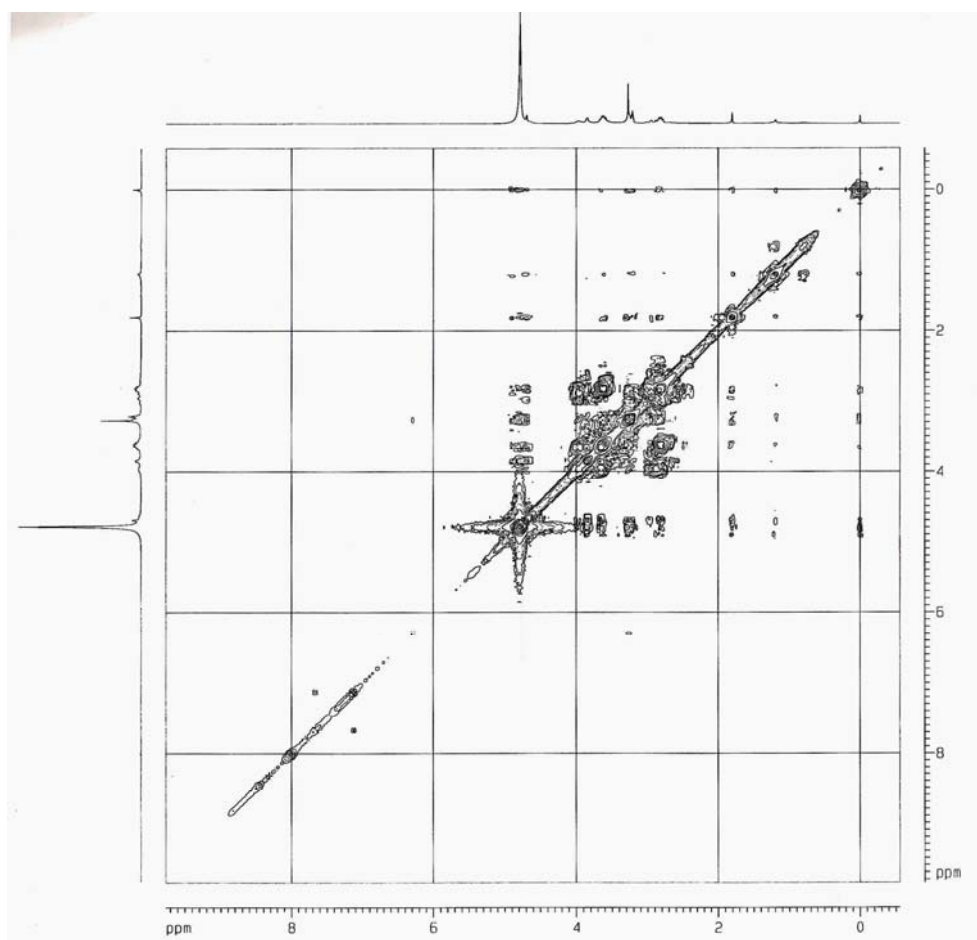


Figura 3.5. Mapa de contornos COSY de **12** (200 MHz, CD₃OD).

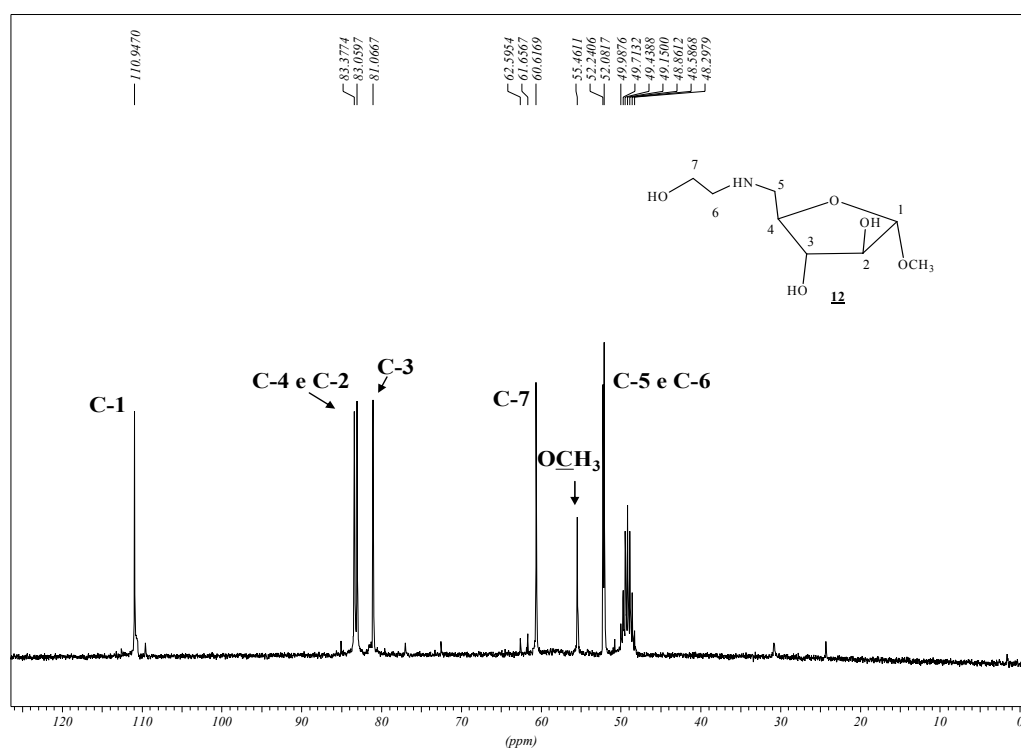


Figura 3.6. Espectro de RMN de ¹³C de **12** (CD₃OD, 75 MHz).

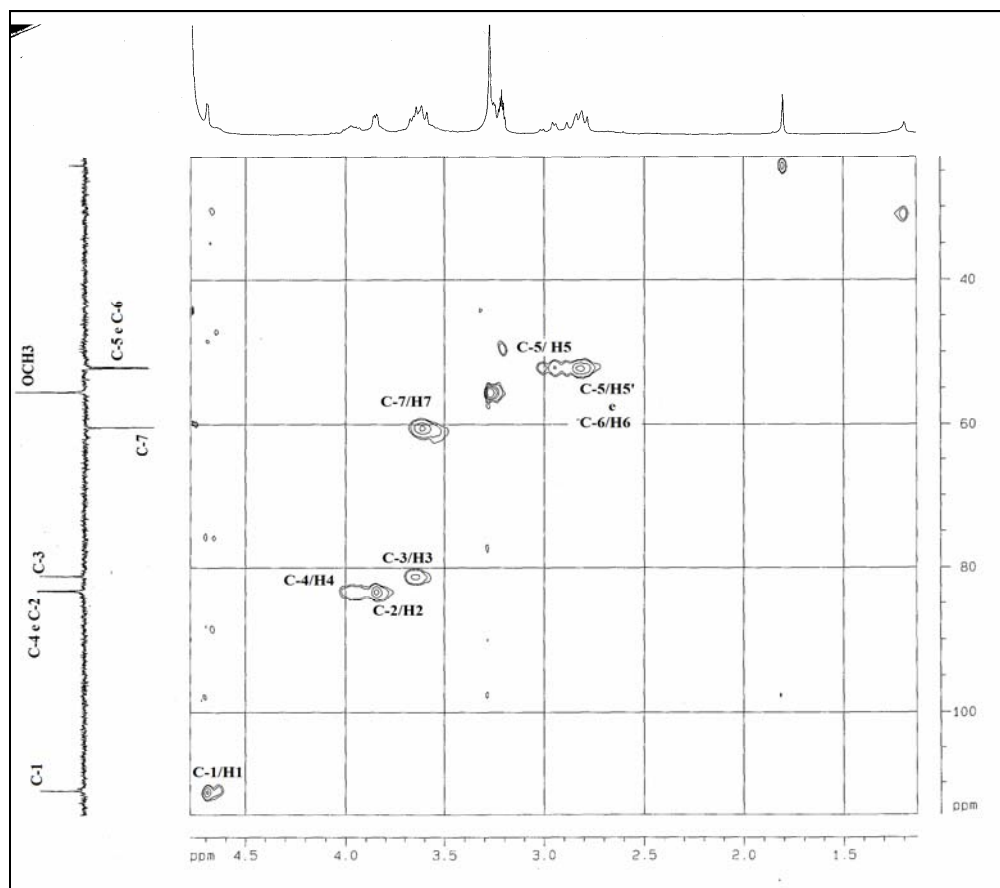


Figura 3.7. Mapa de contornos HSQC de **12** (CD_3OD , 200 MHz).

No espectro no infravermelho do anidro açúcar **16** (Figura 3.8), observam-se, entre outras bandas, aquela referente ao estiramento da ligação O-H em 3364 cm^{-1} , a de estiramento das ligações C-H alifáticos em 2918 cm^{-1} e a de estiramento C-O-C em 1032 cm^{-1} .

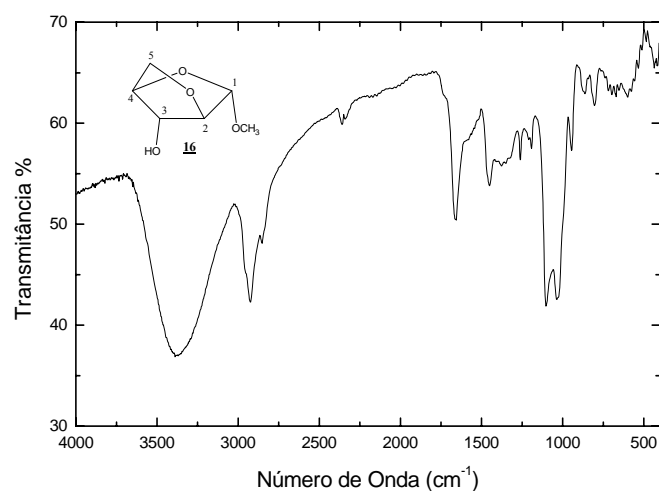


Figura 3.8. Espectro de absorção no infravermelho (KRS-5) do anidro-açúcar **16**.

Uma das evidências para a formação do anidro **16** foi obtida pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 3.9), no qual se observou a presença do sinal do hidrogênio de OH, ligado ao C-3, em δ_{H} 3,99, além da presença de dois simpletos referentes aos hidrogênios H-4 e H-2 em δ_{H} 4,59 e 4,35, respectivamente, e em forma de dois dupletos ($J = 7,9$ Hz), os sinais de ressonância dos hidrogênios H-5 e H-5' em δ_{H} 3,57 e 3,38.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** (Figura 3.10) observaram-se, além da presença dos sinais dos carbonos C-1, C-3, C-4 e do carbono metoxílico, a presença dos sinais de ressonância dos carbonos C-2 e C-5 em δ_{C} 75,0 e 72,7, respectivamente.

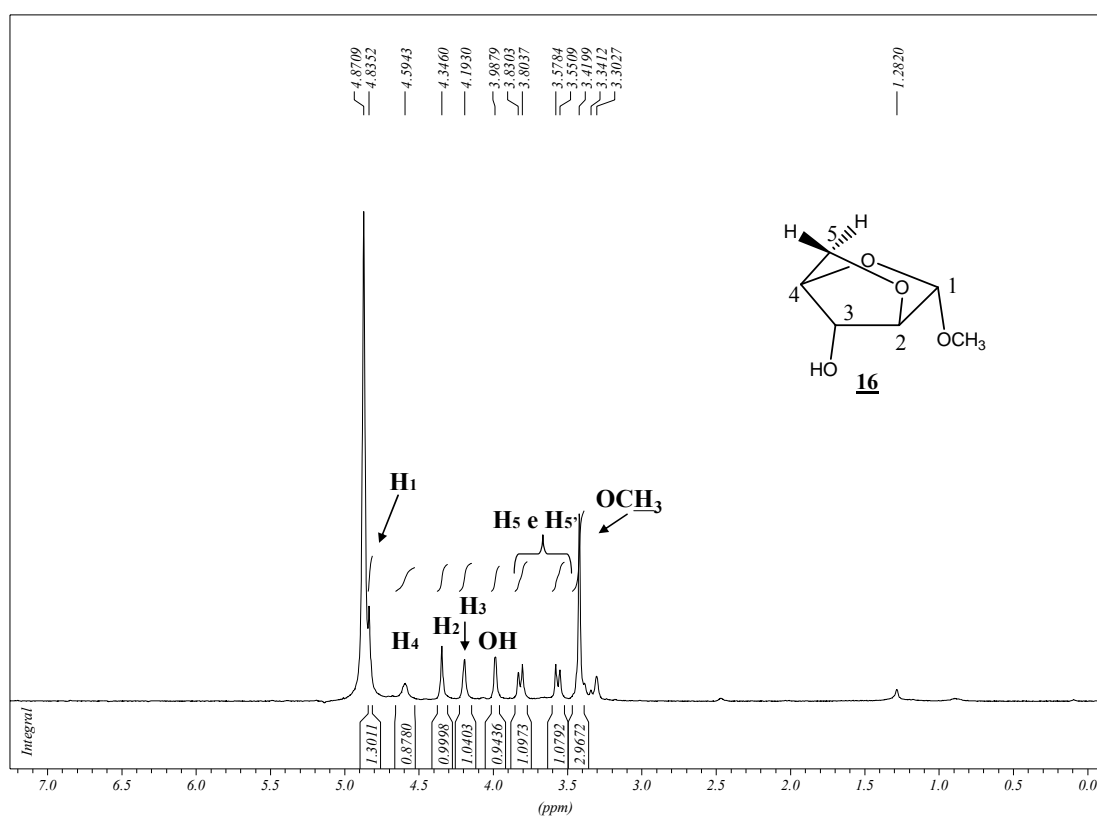


Figura 3.9. Espectro de RMN de ^1H do anidro açúcar **16** (CD_3OD , 300 MHz).

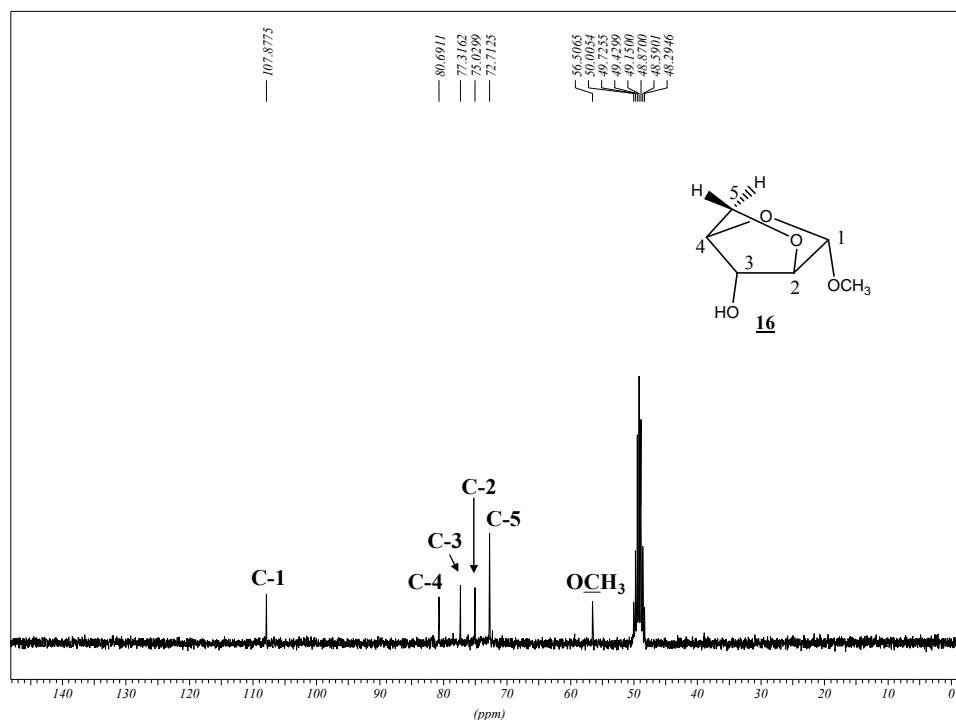
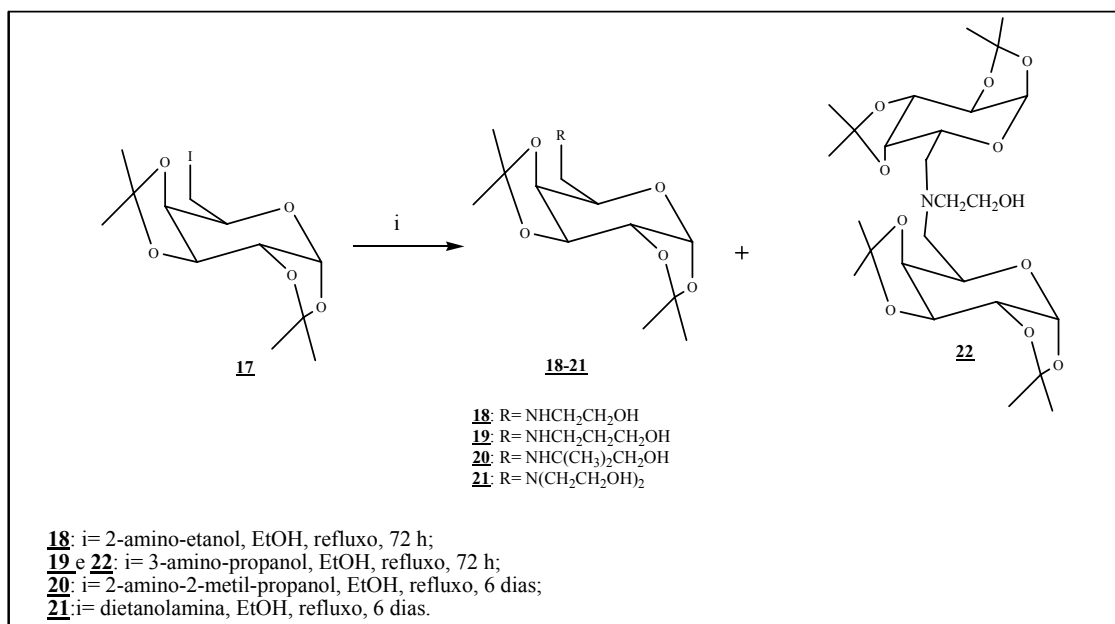


Figura 3.10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** (CD_3OD , 75 MHz).

3.2 Síntese e caracterização dos derivados da D-galactose

Essa síntese envolveu a substituição do átomo de iodo do composto 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose **17**,³⁸ previamente preparado,^{11,16} por quatro diferentes amino-álcoois comerciais (2-amino-etanol, 3-amino-propanol, 2-amino-2-metil-propanol e dietanolamina) (Esquema 3.6) conduzindo a formação dos derivados **18-21** em 68-87% de rendimento (Tabela 3.2). Os amino-álcoois *N*-substituídos foram purificados por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol) e caracterizados pela análise de seus espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , COSY e HSQC para o composto **18** e ponto de fusão para os compostos **18** e **20**.

Observou-se que nas reações utilizando-se como nucleófilos os amino-álcoois 2-amino-etanol e 3-amino-propanol houve a formação de um subproduto com *R_f* superior aos produtos de interesse. Na reação utilizando-se o 3-amino-propanol foi isolado o subproduto **22**, sendo então obtido em 12% de rendimento. Este foi caracterizado pela análise de seus espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e espectro de massas.



Esquema 3.6. Síntese dos amino-álcoois derivados da D-galactose.

Tabela 3.2. Rendimentos e faixas de fusão dos derivados *N*-substituídos.

Derivados <i>N</i> -substituídos		
Composto	Rend (%)	Faixa de Fusão (°C)
18	87	85,7-87,9
19	68	Óleo
20	74	78,5-79,6
21	73	Óleo

Os compostos **18** a **21** possuem estruturas bem semelhantes, logo será discutida aqui apenas a caracterização dos compostos **18** (Figuras 3.11 a 3.15) e **22** (Figuras 3.16 a 3.19).

No espectro de absorção na região do infravermelho do derivado **18** (Figura 3.11), pode observar, além de outras bandas, a presença das absorções em 3312 e 3175 cm⁻¹ referentes aos estiramentos das ligações N-H e/ou O-H; bandas características de ligação C-H alifático em 2988 e 2928 cm⁻¹; além da banda de estiramento C-O-C em 1074 cm⁻¹.

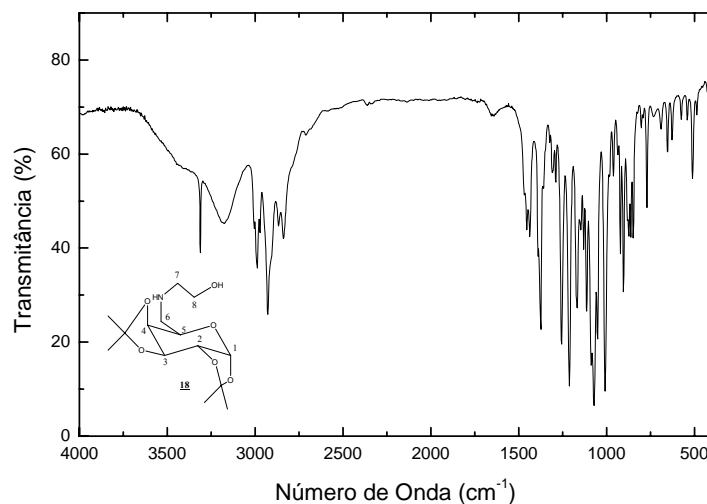


Figura 3.11. Espectro de infravermelho (KBr) do amino-álcool **18**.

A Figura 3.12 apresenta o espectro de RMN de ^1H do composto **18**. Pode-se observar, além dos sinais dos hidrogênios referentes ao anel piranosídico, dois simpletos largos, um em δ_{H} 3,63 referente a H-8 e outro sinal em δ_{H} 2,79 referente aos sinais dos hidrogênios H-7 e H-6 ou H-6'. Os demais sinais foram pelas correlações no mapa de contornos COSY (Figura 3.13) e por comparação com os dados descritos na literatura.^{11,16}

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **18** (Figura 3.14), foram atribuídos os sinais, com o auxílio das correlações observadas no mapa de contornos HSQC (Figura 3.15) que evidenciam a ocorrência da reação: um sinal atribuído ao carbono C-8 em δ_{C} 60,8, além dos sinais em δ_{C} 51,1 e 49,2 referentes aos carbonos ligados ao nitrogênio C-6 e C-7.

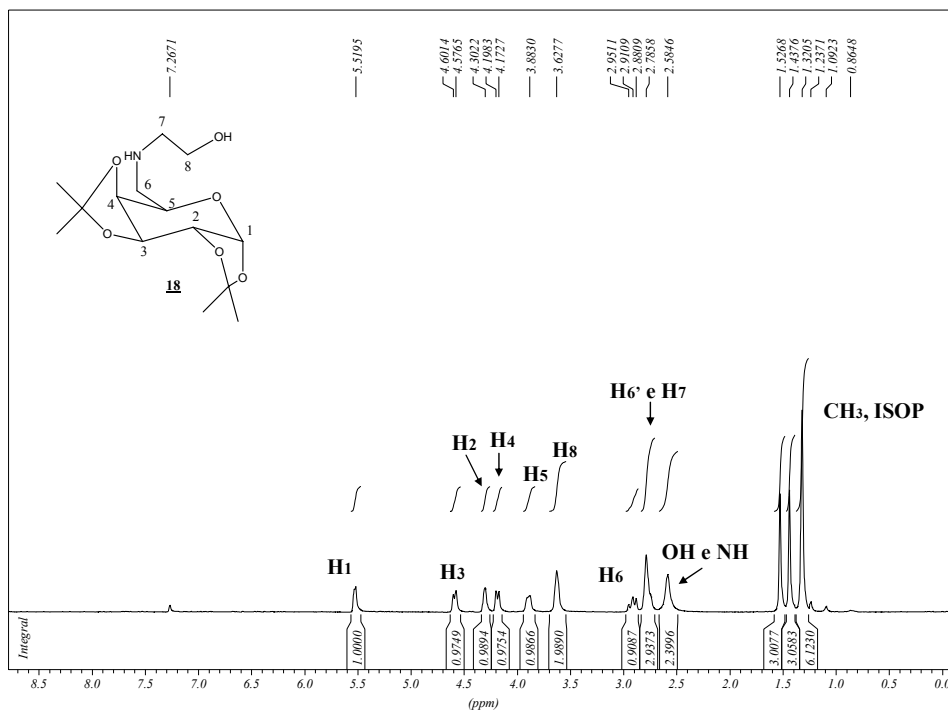


Figura 3.12. Espectro de RMN de ^1H de **18** (CDCl₃, 300 MHz).

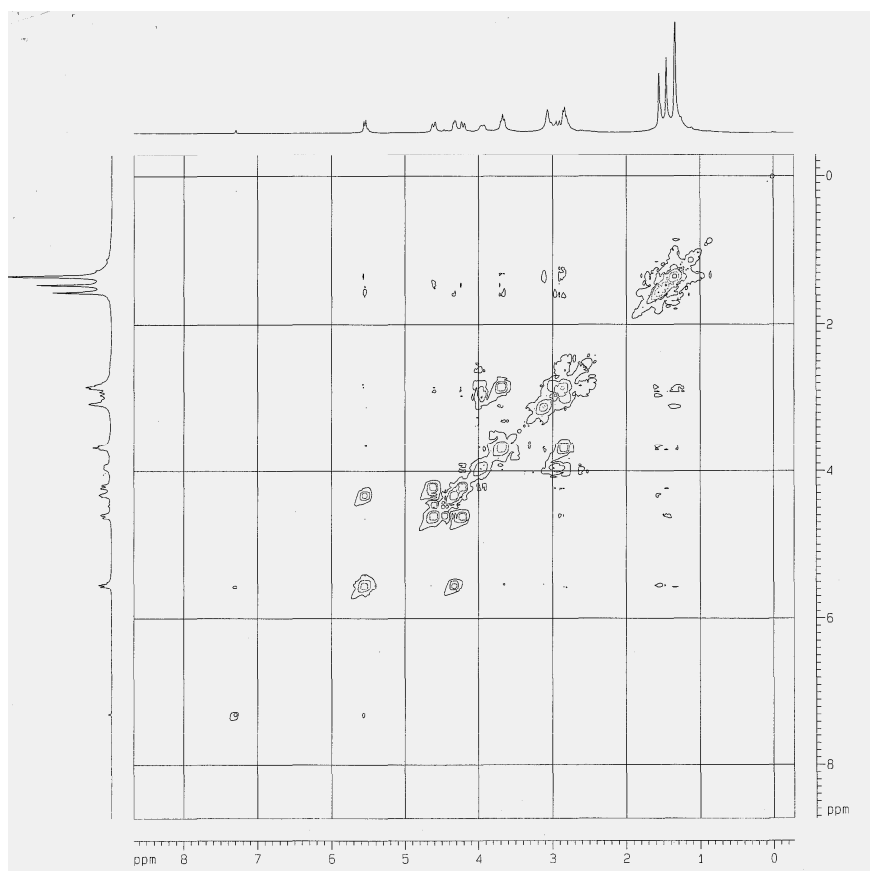


Figura 3.13. Mapa de contornos COSY de **18** (CDCl₃, 200 MHz).

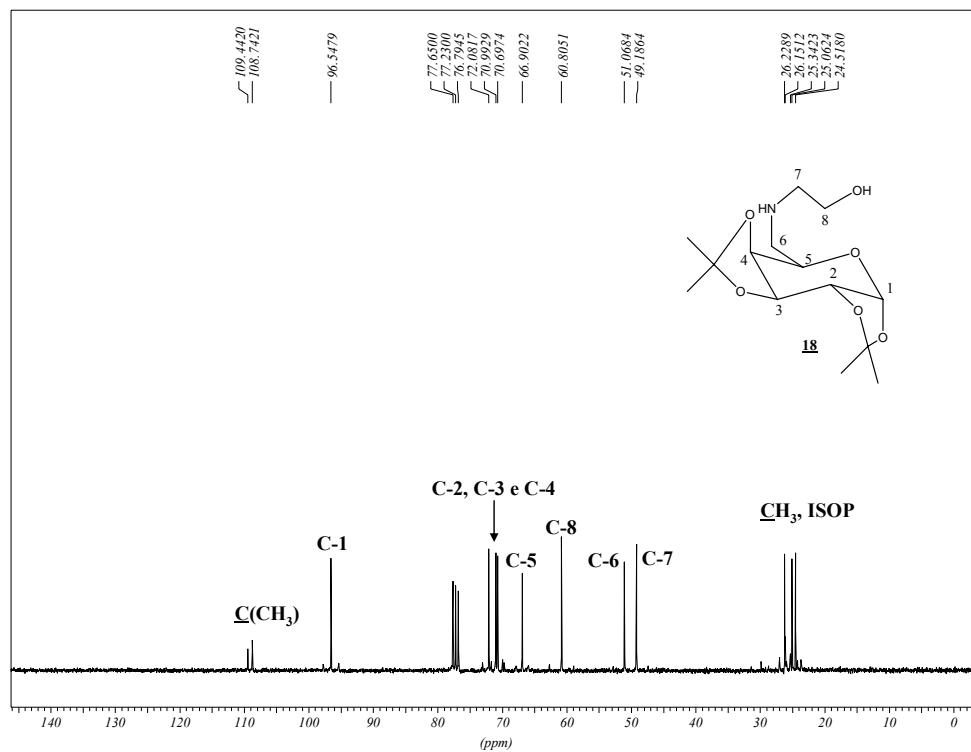


Figura 3.14. Espectro de RMN de ^{13}C de **18** (CDCl_3 , 75 MHz).

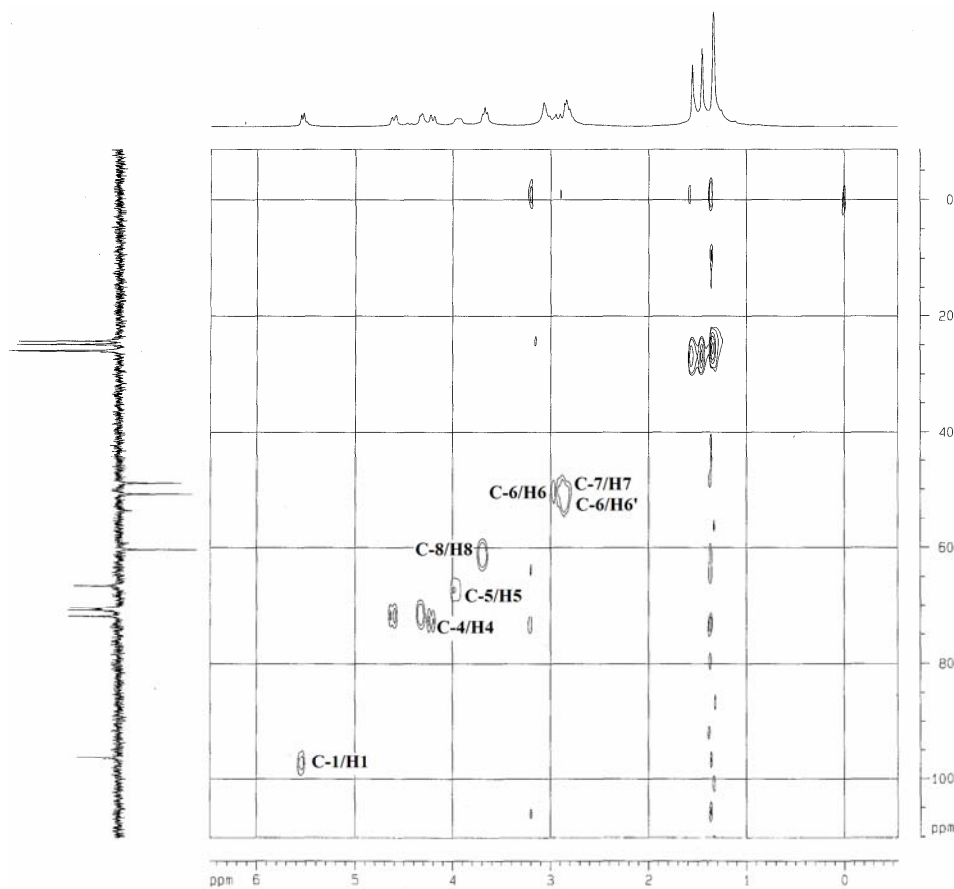


Figura 3.15. Mapa de contornos HSQC de **18** (CDCl_3 , 200 MHz).

O espectro no infravermelho do composto **22** (Figura 3.16) mostra uma banda de absorção em 3365 cm^{-1} correspondente ao estiramento de O-H. Observou-se, ainda, a presença de bandas de absorção características do estiramento C-H alifático em 2983 e 2935 cm^{-1} e do estiramento da ligação C-O-C em 1068 cm^{-1} .

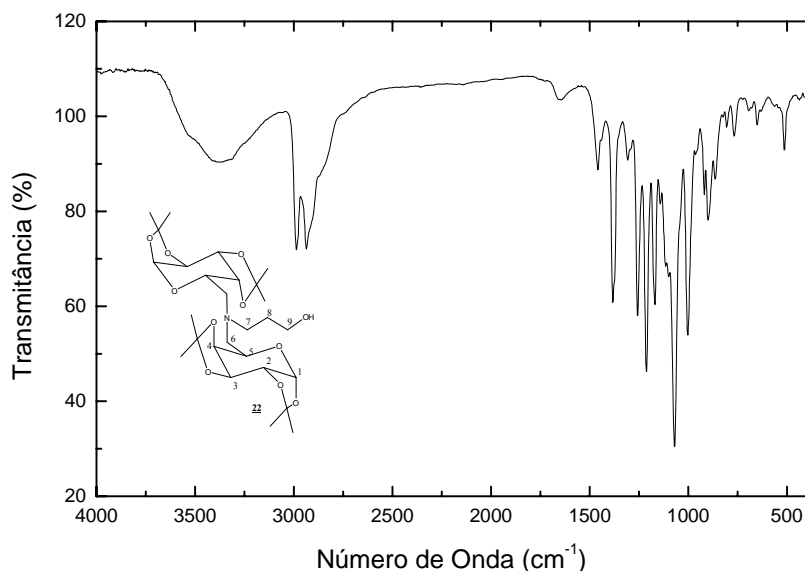


Figura 3.16. Espectro de infravermelho (KRS-5) de **22**.

No espectro de RMN de ^1H de **22** (Figura 3.17) observou-se, dentre outros sinais, a presença de um duplete em δ_{H} 5,49 referente aos hidrogênios anoméricos H-1, dois simpletos largos referentes aos sinais dos hidrogênios H-9 e H-7 em δ_{H} 3,71 e 2,67 e um multiplete centrado em δ_{H} 1,60 referente ao sinal do hidrogênio H-8. A integração dos sinais correspondentes a H-7, H-8 e H-9, em comparação àquela obtida para H-1, sugerem a presença de dois anéis piranosídicos ligados ao átomo de nitrogênio do amino-propanol.

No espectro de RMN de ^{13}C de **22** (Figura 3.18) observou-se em δ_{C} 62,4, 54,0 e 29,1 os sinais correspondentes aos carbonos da porção amino-álcool C-9, C-7 e C-8, respectivamente, além dos sinais correspondentes aos carbonos C-1 a C-6 do anel piranosídico. Esses últimos sinais são bem mais intensos que aqueles citados acima devido a presença dos dois anéis piranosídicos.

No intuito de confirmar a formação do derivado *N,N*-dissubstituído proposto foi obtido o espectro de massas de **22** (Figura 3.19), que mostra a presença do pico base

(m/z) em 560,3069 (massa calculada: 560,3071) que pode ser atribuído à massa do composto, além do sinal do pico de massa acrescida de um próton $[M + H^+]$.

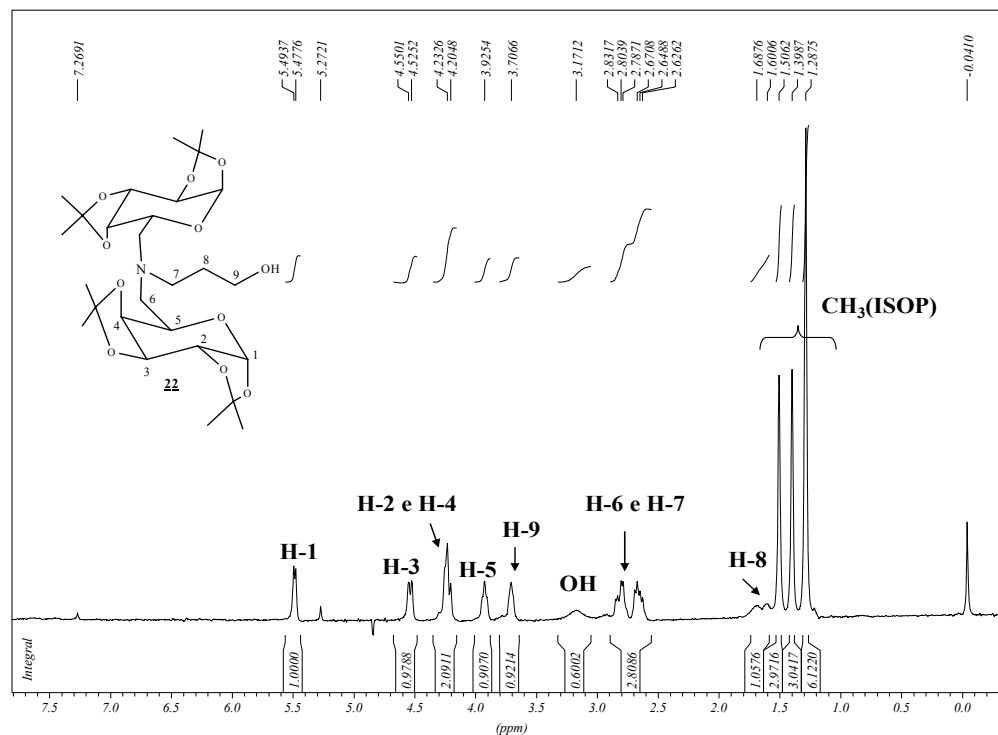


Figura 3.17. Espectro de RMN de ^1H do composto **22** (CDCl₃, 300 MHz).

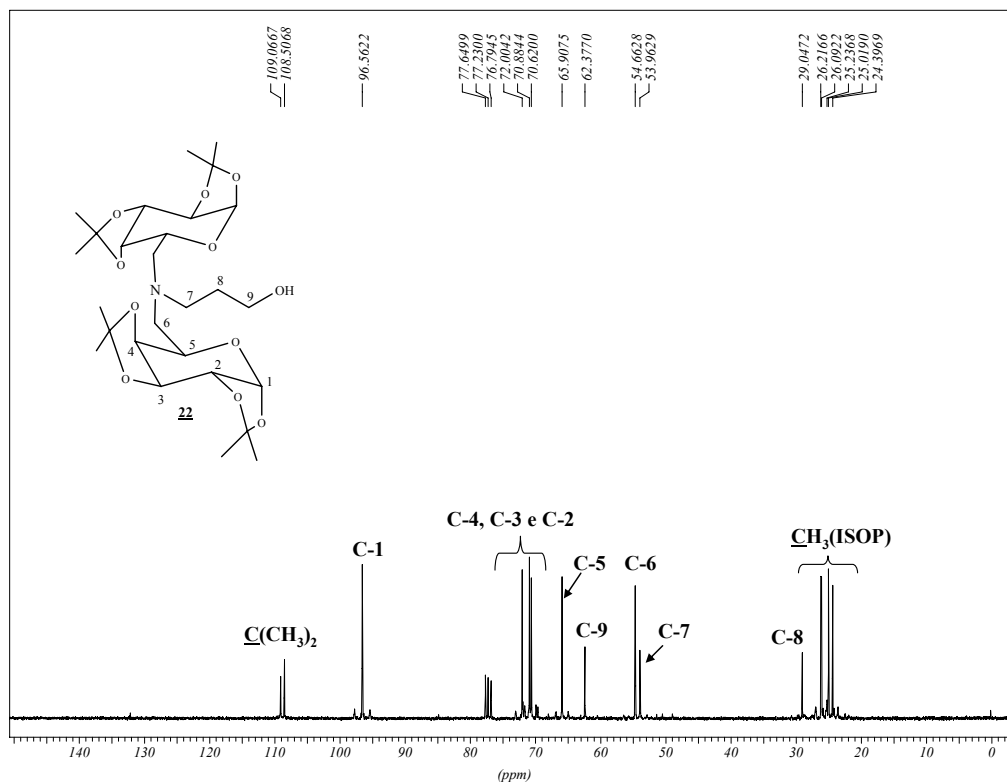


Figura 3.18. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22** (CDCl₃, 75 MHz).

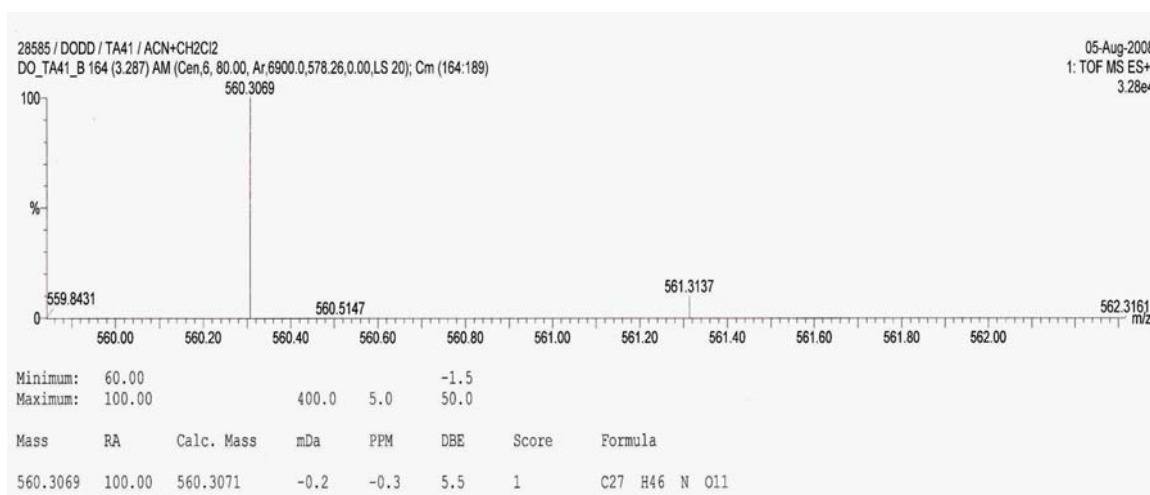
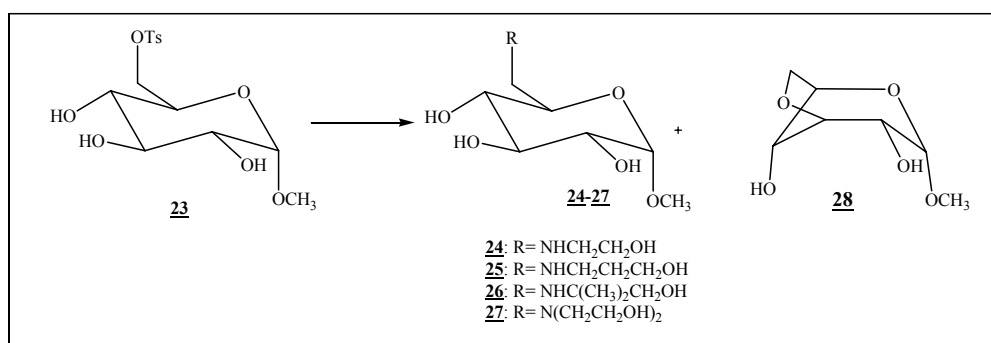


Figura 3.19. Espectro de massas ES+ de 22.

3.3. Síntese e caracterização dos derivados da D-glicose

Essa síntese envolveu a substituição do grupo abandonador tosilato, na posição C-6, do composto 6-*O*-tosil- α -D-glicopiranosídeo de metila 23, previamente preparado por nosso grupo de pesquisa,²⁷ pelos diferentes amino-álcoois comerciais (2-amino-etanol, 3-amino-propanol, 2-amino-2-metil-propanol e dietanolamina), em etanol sob refluxo formando os amino-álcoois *N*-alquilados 24 a 27 (Esquema 3.7). A primeira evidência de formação dos produtos desejados foi verificada nos espectros de RMN de ^1H , no qual foi observada a presença dos sinais referentes aos hidrogênios provenientes da porção amino-álcool e a ausência dos sinais na região característica de aromáticos presentes no material de partida 23.



Esquema 3.7. Síntese dos amino-álcoois derivados da D-glicose.

Foi observada também, em todas as sínteses dessa série, a formação de um subproduto com *R_f* superior (eluente: diclorometano/metanol) aos compostos de interesse. Através da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C desse composto e

por comparação com a literatura,^{39,40} foi sugerido o 3,6-anidro- α -D-glicopiranosídeo de metila **28**, formado pelo ataque nucleofílico intramolecular do átomo de oxigênio em C-3 ao carbono C-6 ligado ao grupo tosila.

Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol) e caracterizados pela análise de seus espectros no IV e RMN de ^1H e de ^{13}C para os compostos de **24** a **28** e COSY, espectro de massas e ponto de fusão para o composto **26**.

Faixa de fusão de **26**: 98-99,6 °C

Os compostos **24** a **27** possuem estruturas bem semelhantes, logo será discutida aqui apenas a caracterização do composto **26** (Figuras 3.20 a 3.23).

No espectro de IV do composto **26** (Figura 3.20) observam-se bandas de absorção intensa entre 3543 e 3202 cm^{-1} referente à deformação das ligações O-H e/ou N-H; duas bandas em 2970 e 2906 cm^{-1} correspondentes às deformações axiais simétricas de C-H alifático e em 1037 cm^{-1} sinal referente à deformação axial assimétrica C-O-C e C-O.

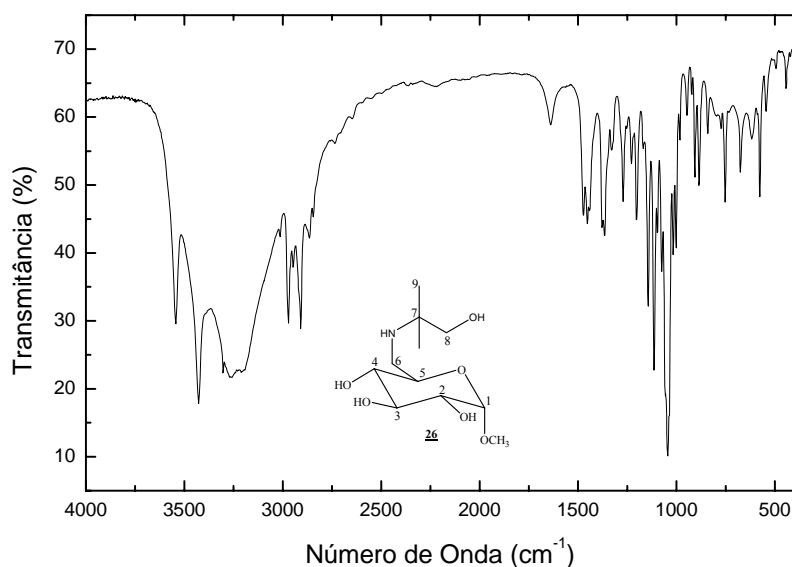


Figura 3.20. Espectro de infravermelho (KBr) do amino-álcool **26**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **26** (Figura 3.21), observam-se um multipletto na faixa de δ_{H} 3,56-3,62 correspondente a H-3 e H-5, um dupletto em δ_{H} 3,29 atribuído aos sinais dos hidrogênios H-8 ($J_{8,8'} = 9,9$ Hz), um duplo dupletto entre δ_{H} 2,90-2,94 referente a H-6 ou H-6' e um simpleto em δ_{H} 1,04 referente aos sinais dos hidrogênios metílicos H-9. Para elucidação dos acoplamentos entre os hidrogênios e,

conseqüentemente, a atribuição dos mesmos, foi feito um mapa de contorno $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) do composto **26** (Figura 3.22).

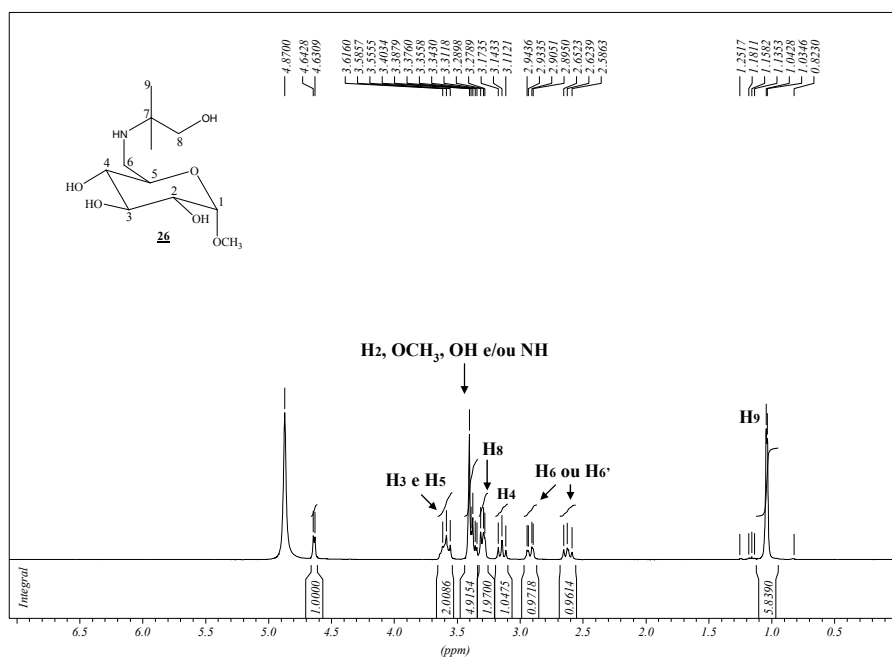


Figura 3.21. Espectro de RMN de ^1H do composto **26** (CD₃OD, 300 MHz).

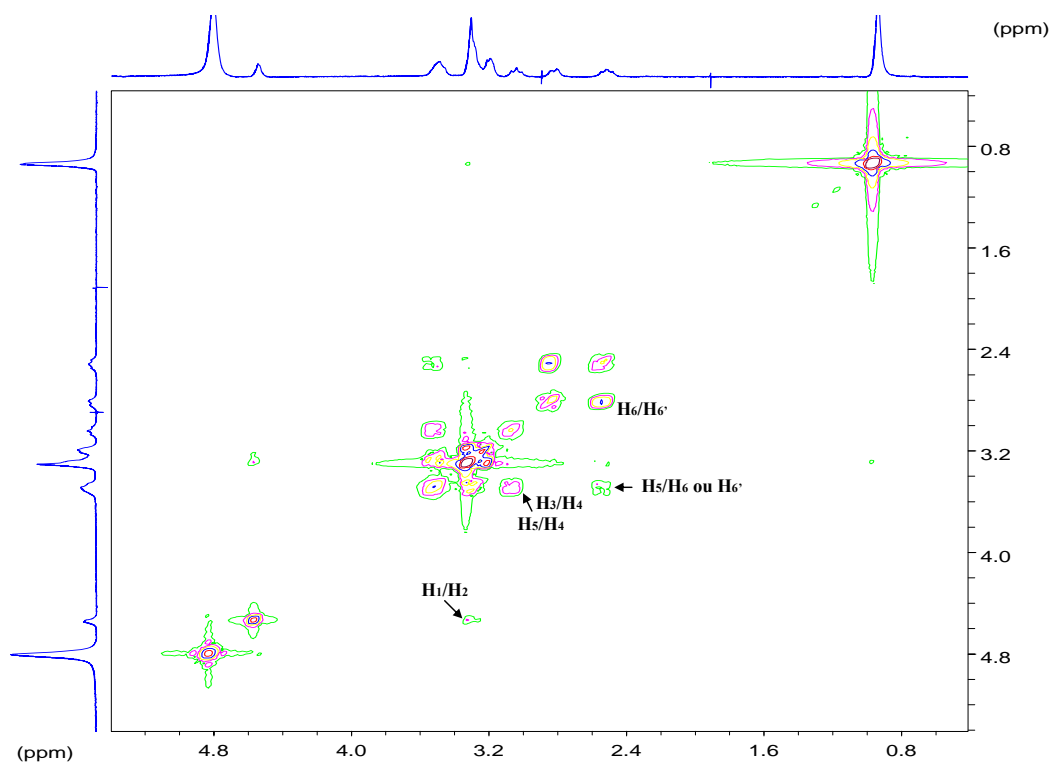


Figura 3.22. Mapa de contornos COSY de **26** (CD₃OD, 300 MHz).

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto **26** (Figura 3.23) observam-se: quatro sinais entre δ_{C} 72,0-75,0 referentes aos carbonos do anel piranosídico^{11,33} (C-2 a C-5), um sinal em δ_{C} 69,4 atribuído ao carbono metilênico C-8, um sinal em δ_{C} 54,8 referente ao carbono C-7, além de outros sinais correspondentes ao restante da molécula.

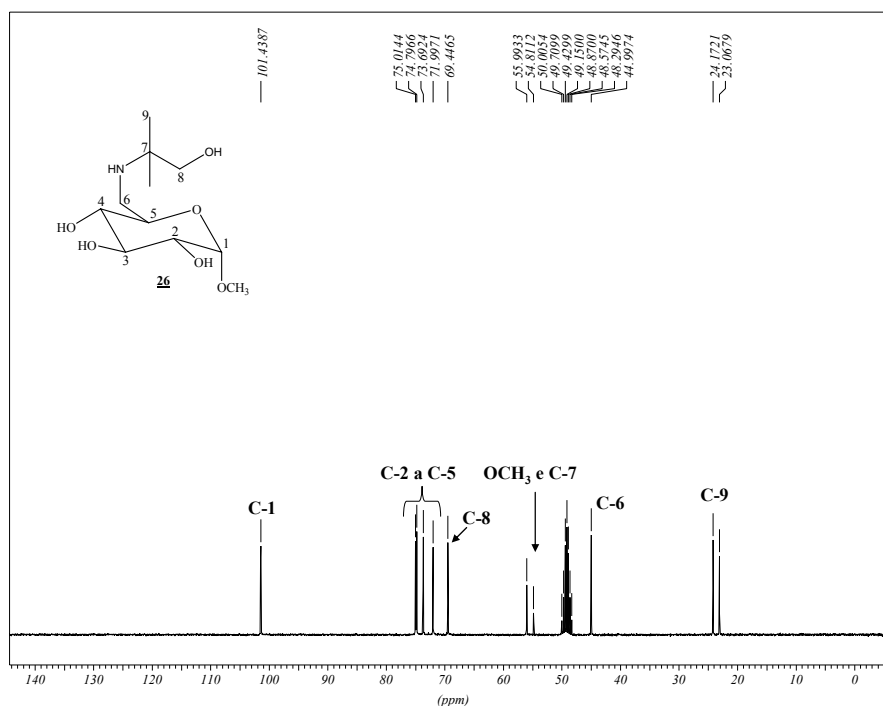


Figura 3.23. Espectro de RMN do composto **26** (CD₃OD, 75 MHz).

O espectro de massas de alta resolução do composto **26** (Figura 3.24) mostra o sinal do pico do íon molecular de massa (m/z) 266,1605 (massa calculada: 266,1604) que corresponde a fórmula mínima C₁₁H₂₄NO₆.

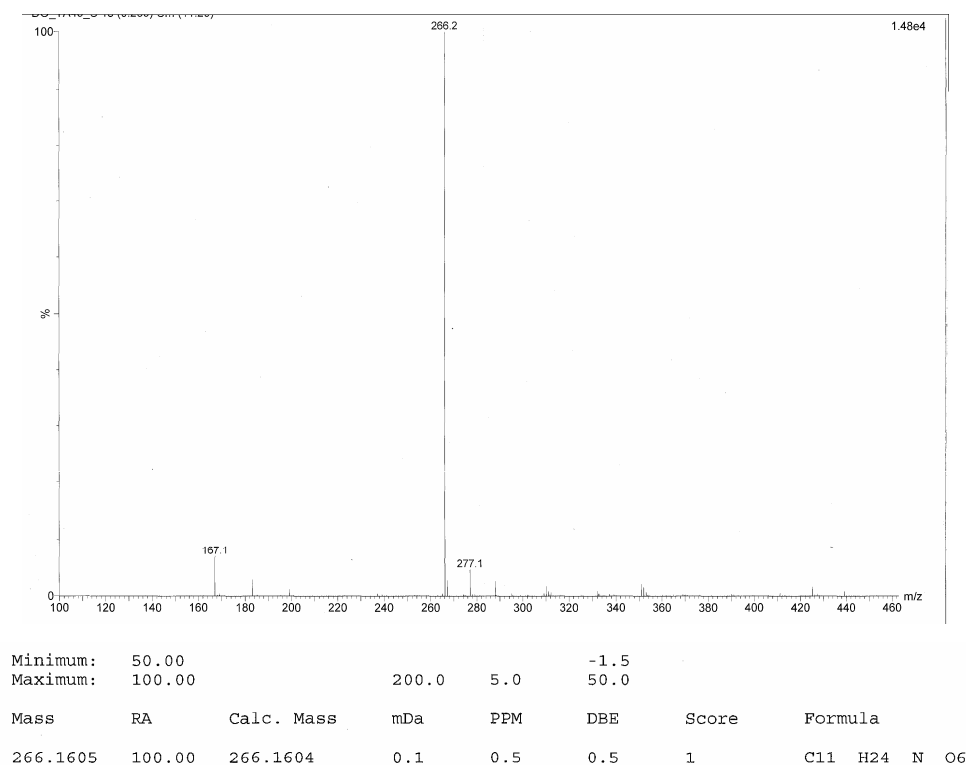
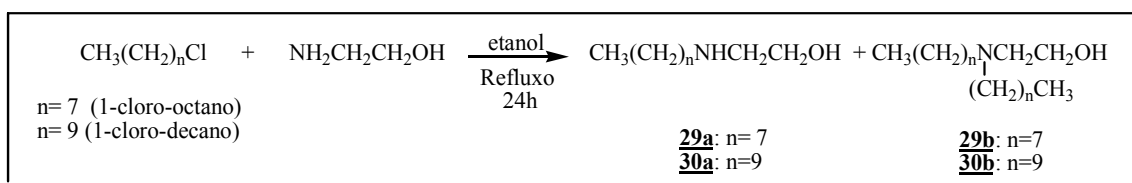


Figura 3.24. Espectro de massas ES+ de **26**.

3.4. Síntese e caracterização dos amino-álcoois monoalquilados **29a**, **30a** e dialquilados **29b** e **30b**

Para a preparação dos diferentes amino-álcoois lipofílicos que serão descritos a seguir foram utilizados precursores contendo cadeia alifática constituída por 8 e 10 átomos de carbonos pois cadeias carbônicas de 8 a 12 átomos de carbonos apresentam melhores atividades biológicas contra o *M. tuberculosis*.^{32,33}

Partindo-se dos haletos de alquila 1-cloro-octano ou 1-cloro-decano, foram obtidos os amino-álcoois *N*-alquilados **29a**, **29b**, **30a** e **30b** através de substituição do átomo de cloro pelo amino-álcool 2-amino-etanol sob refluxo em etanol (Esquema 3.8). Foi usado excesso do amino-álcool de partida no intuito de minimizar a formação dos respectivos derivados *N,N*-dissubstituídos. A Tabela 3.3 possui os rendimentos para obtenção dos compostos **29a**, **29b**, **30a** e **30b**.



Esquema 3.8. Síntese dos amino-álcoois alifáticos.

Tabela 3.3 - Valores de rendimentos dos amino-álcoois **29a**, **29b**, **30a** e **30b**.

Composto	Rendimento
29a	37%
29b	17%
30a	40%
30b	18%

Todos os amino-álcoois *N*-alquilados foram caracterizados pela análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Como os espectros desses compostos são bastante semelhantes apenas a caracterização do composto **29a** será discutida. No espectro de infravermelho desse composto (Figura 3.25), além de outras bandas, observam-se aquela referente ao estiramento da ligação O-H em 3296 cm^{-1} e a de deformação axial da ligação C-H alifático em 2923 e 2852 cm^{-1} .

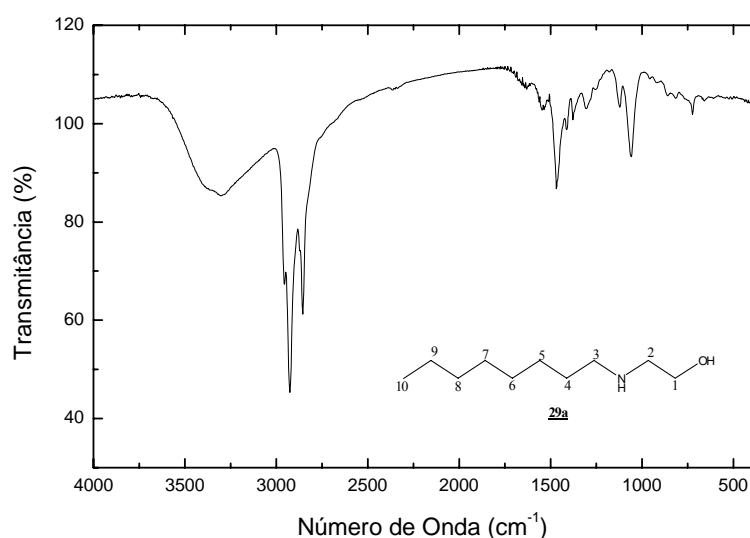


Figura 3.25. Espectro de infravermelho (KRS-5) do amino-álcool **29a**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 3.26), observa-se a presença de diferentes sinais em forma de tripleto centrados em: δ_{H} 3,56 referente aos hidrogênios metilênicos H-1; em δ_{H} 2,63 e 2,50 aos hidrogênios H-2 e H-3 vizinhos ao nitrogênio (CH_2N) e em δ_{H} 0,77 referente aos hidrogênios metílicos H-10.

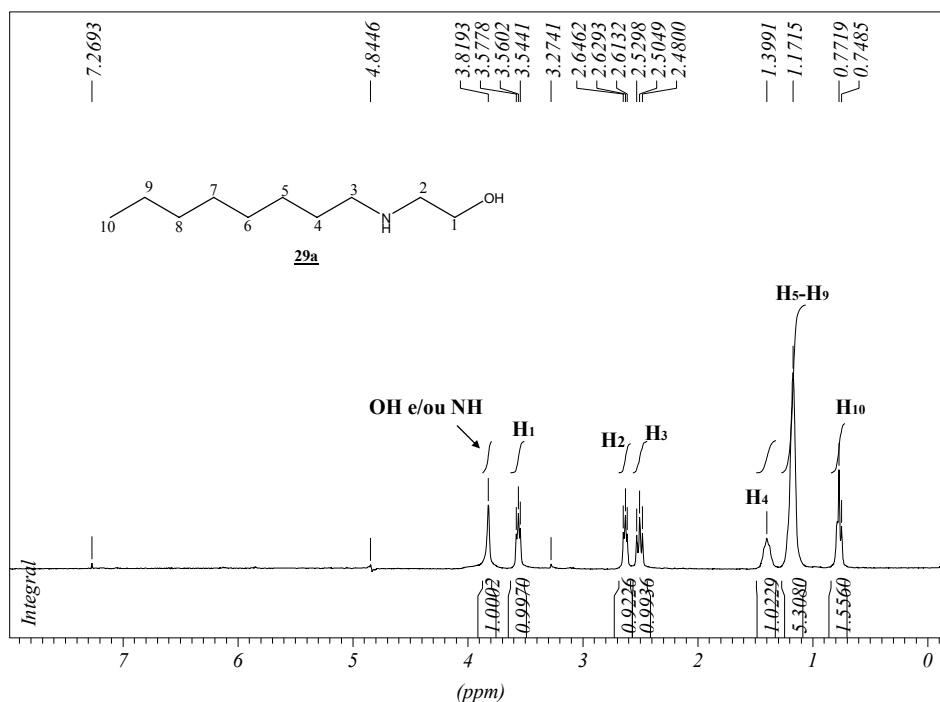


Figura 3.26. Espectro de RMN de ^1H do composto **29a** (CDCl_3 , 300 MHz).

Analisando-se o espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **29a** (Figura 3.27), observam-se sinais de ressonância referentes aos carbonos C-1, C-2 e C-3 em δ_{C} 60,30, 51,3 e 49,6; na região entre δ_{C} 22,5-31,7 sinais correspondentes aos carbonos metilênicos C-4 a C-9 e em δ_{C} 13,9 sinal do carbono metílico C-10. Todos os sinais foram atribuídos por comparação com a literatura.³³

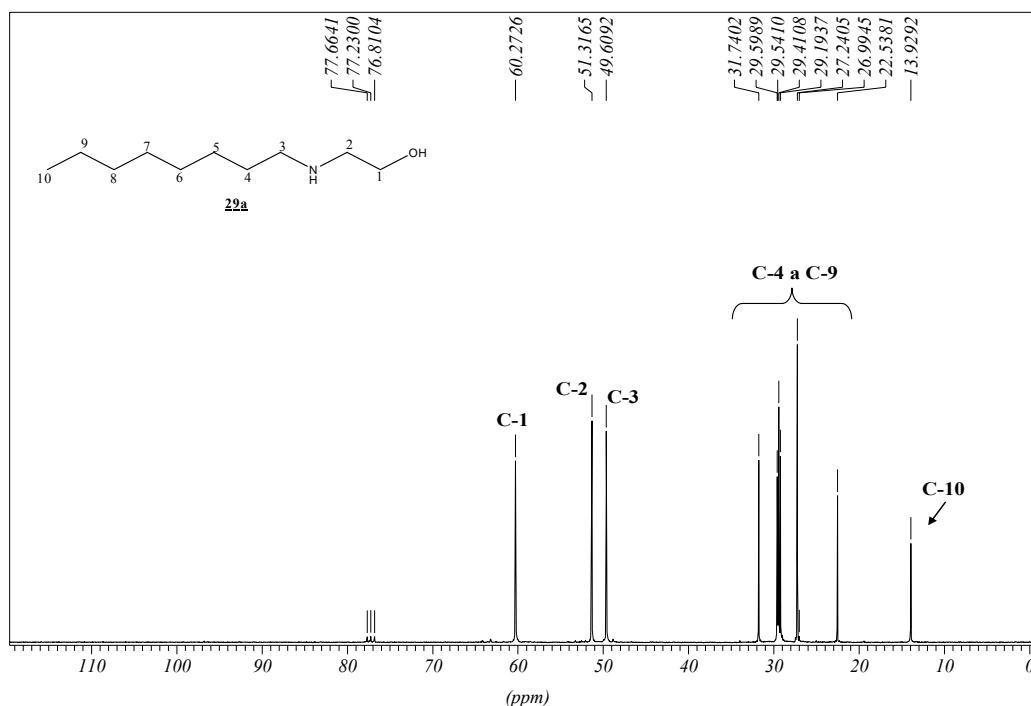
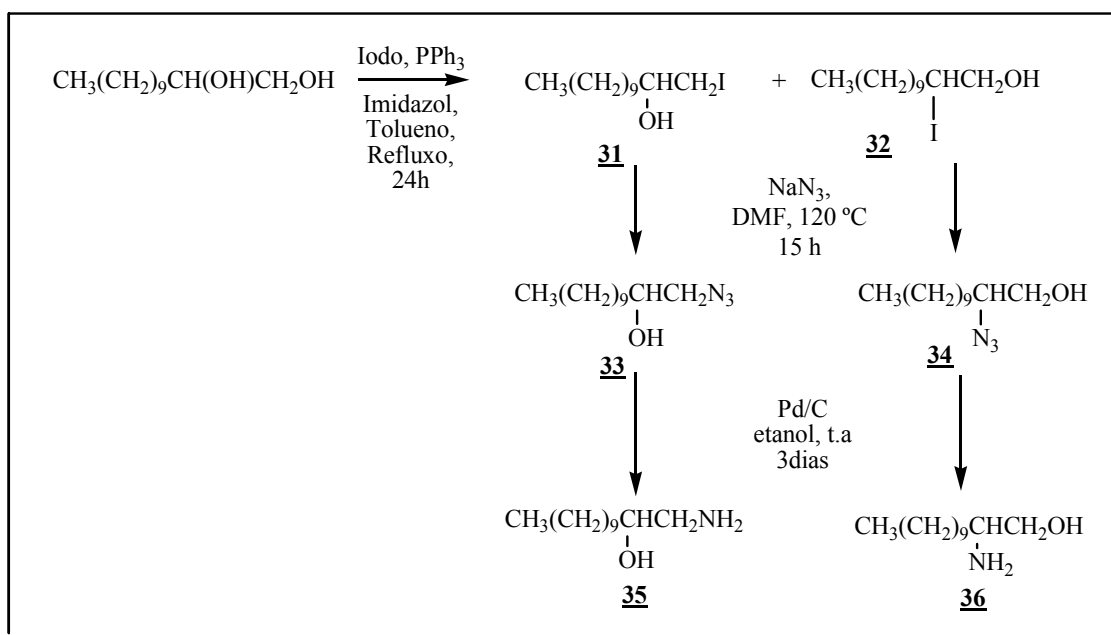


Figura 3.27. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **29a** (CDCl₃, 75 MHz).

3.5. Síntese e caracterização dos amino-álcoois **35** e **36**

Amino-álcoois com 12 carbonos apresentaram uma boa atividade leishmanicida, antituberculose^{32,33,41} e imunossupressora.^{42,43} Dessa forma, com o intuito de averiguar se quando acoplados a diferentes carboidratos essa atividade sofreria alteração, foram sintetizados os amino-álcoois **35** e **36**. Esses amino-álcoois possuem cadeia carbônica ligada a um átomo de carbono da porção 1,2-amino-álcool, enquanto os preparados anteriormente possuem tal cadeia ligada ao átomo de nitrogênio. Essa síntese foi realizada em três etapas (Esquema 3.9).

A primeira etapa dessa rota sintética envolveu uma reação de iodação do diol 1,2-dodecanodiol, utilizando-se trifetilfosfina, imidazol e iodo em tolueno sob refluxo, a fim de transformar a(s) hidroxila (s) em um bom grupo abandonador.³⁸ Após 24 h, foi realizada uma extração utilizando-se solução aquosa saturada de bissulfito de sódio. A concentração da fase orgânica conduziu a uma mistura dos compostos **31** e **32**. Para isolá-los utilizou-se CCS (eluente: hexano/acetato de etila) fornecendo os iodetos **31** e **32** em 26% e 13%, respectivamente.



Esquema 3.9. Síntese dos amino-álcoois C-alkilados derivados do 1,2-dodecanodiol.

Os compostos **31** e **32** foram caracterizados pela análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e ^{13}C . Por apresentarem estruturas semelhantes, será discutida a seguir apenas a caracterização do composto **32**.

No espectro de IV do composto **32** (Figura 3.28) observa-se uma banda larga de absorção 3359 cm^{-1} referente ao estiramento O-H; bandas em 2922 e 2852 cm^{-1} correspondentes às deformações axiais simétricas de C-H alifático e em 1461 cm^{-1} absorção referente à deformação angular de CH_2 .

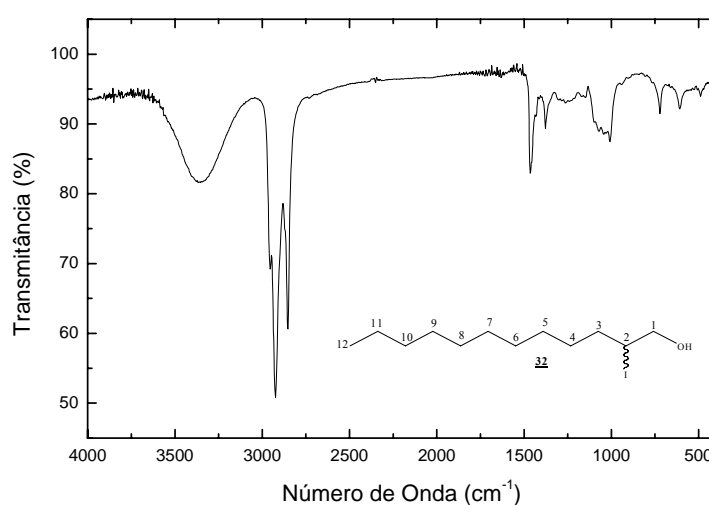


Figura 3.28. Espectro de infravermelho (KRS-5) do iodeto **32**.

No espectro de RMN de ^1H de **32** (Figura 3.29) observam-se dois sinais em forma de multipletos, referentes aos sinais dos hidrogênios H-1 e H1', entre δ_{H} 4,18-4,27 e δ 3,67-3,79; além dos sinais referentes aos hidrogênios provenientes da cadeia alquila H-4 a H-11 em δ_{H} 1,27 e de um triploto centrado em δ_{H} 0,88 referente aos hidrogênios metílicos H-12.

No espectro de RMN de ^{13}C de **32** (Figura 3.30) observa-se um sinal referente a C-1 (CH_2OH) em δ_{C} 68,8 e um sinal de ressonância em δ_{C} 42,3 referente ao carbono C-2 ligado ao átomo de iodo, além dos demais sinais provenientes do restante da cadeia carbônica. Vale ressaltar que no espectro de RMN de ^{13}C de **31** o sinal referente ao carbono C-1 (CH_2I) é observado em δ_{C} 16,9, permitindo a diferenciação entre esses dois compostos.

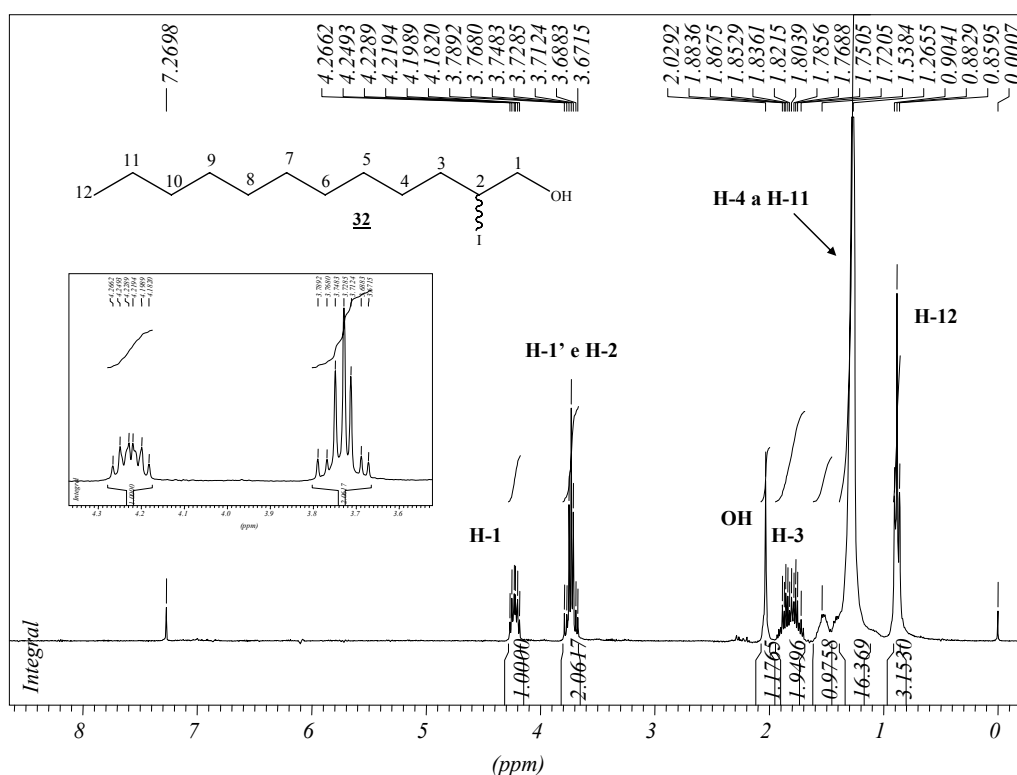


Figura 3.29. Espectro de RMN de ^1H do composto **32** (CDCl_3 , 300 MHz).

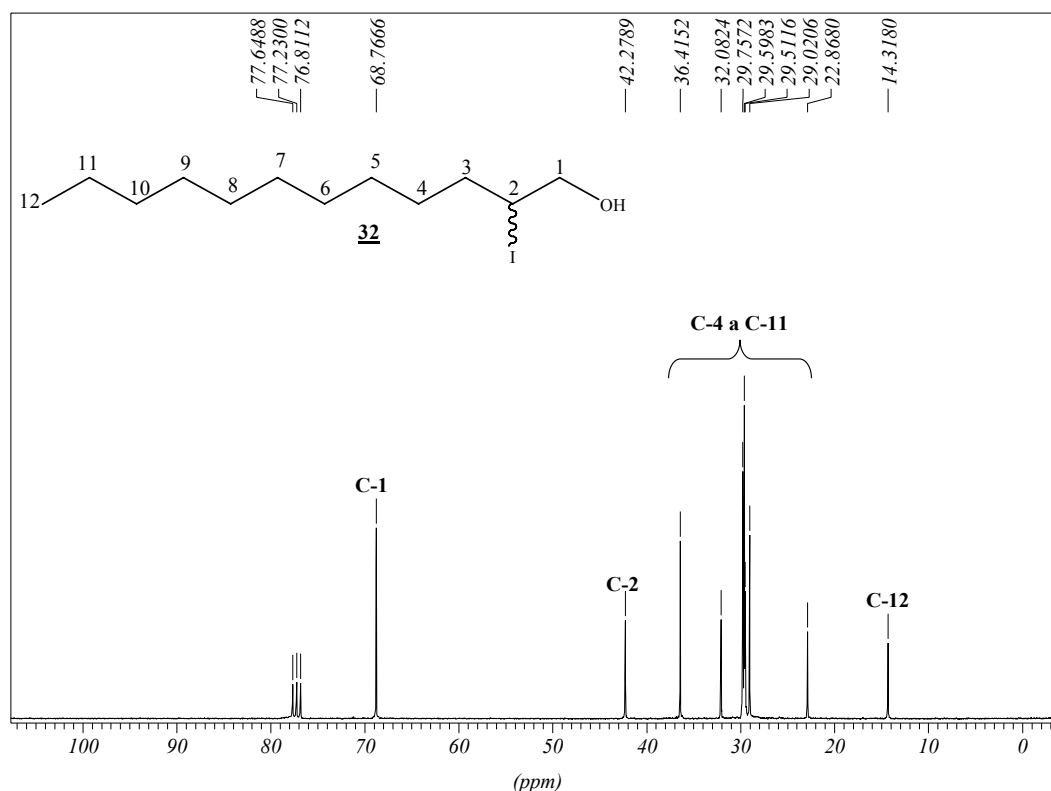


Figura 3.30. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **32** (CDCl_3 , 75 MHz).

Para a obtenção dos intermediários **33** e **34** foi feito o tratamento dos compostos **31** e **32**, com azida de sódio em dimetilformamida a 120 °C. Após 15 h de reação, os produtos foram purificados por CCS utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila. As azidas **33** e **34** foram obtidas com 99% e 93% de rendimento, respectivamente.

Os compostos **33** e **34** foram caracterizados pela análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C . Por apresentarem estruturas semelhantes, será discutida a seguir apenas a caracterização do composto **34**.

Ao analisar o espectro de IV do composto **34** (Figura 3.31) observa-se a presença de uma banda intensa e estreita em 2102 cm^{-1} característica do estiramento da ligação C-N_3 , evidenciando a formação da azida almejada, e uma banda em 3361 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação O-H . A presença da cadeia alifática nesse composto pode ser evidenciada pelas bandas intensas em 2928 e 2855 cm^{-1} referentes ao estiramento de C-H alifático.

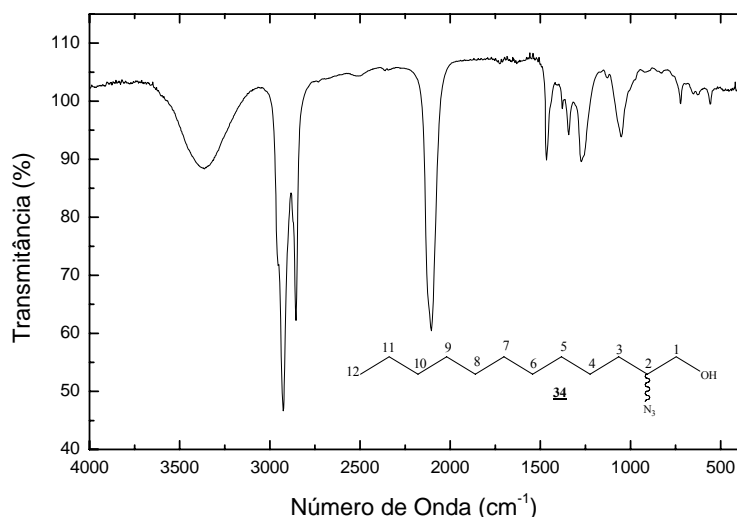


Figura 3.31. Espectro de absorção no infravermelho (KRS-5) do composto **34**.

No espectro de RMN de ^1H da azida **34** (Figura 3.32) foram observados os seguintes sinais: um duplete em δ_{H} 3,69 referente a um dos hidrogênios do grupo CH_2OH (H-1), um multiplete entre δ_{H} 3,46-3,67 referente aos hidrogênios H-1' e H-2 (CHN_3), um tripeto centrado em δ_{H} 0,88 referentes aos hidrogênios metílicos H-12, além dos outros sinais referentes a cadeia alquílica e ao hidrogênio hidroxílico.

No espectro de RMN de ^{13}C de **34** (Figura 3.33) observam-se na região de δ_{C} 22,8-32,1 sinais correspondentes aos carbonos C-3 a C-11 da cadeia alquílica, um sinal em δ_{C} 14,3 correspondente ao sinal do carbono do grupo metila C-12; um sinal em δ_{C} 64,6 referente ao carbono C- N_3 (C-2) e um sinal em δ_{C} 65,4 inerente ao carbono ligado à hidroxila (C-1). Comparando-se esse espectro com o do material de partida observa-se o deslocamento do sinal do carbono halogenado em δ_{C} 42,3, evidenciando a introdução do grupo azido nesse carbono.

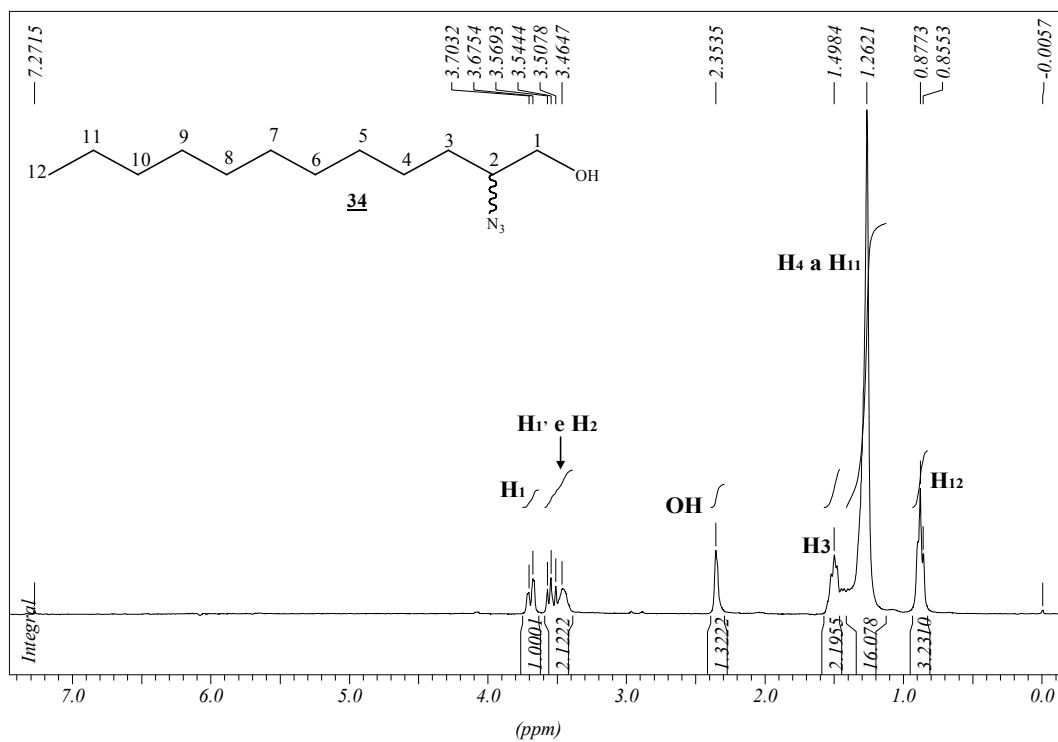


Figura 3.32. Espectro de RMN de ^1H do 2-azido-1-dodecanol **34** (CDCl_3 , 300 MHz).

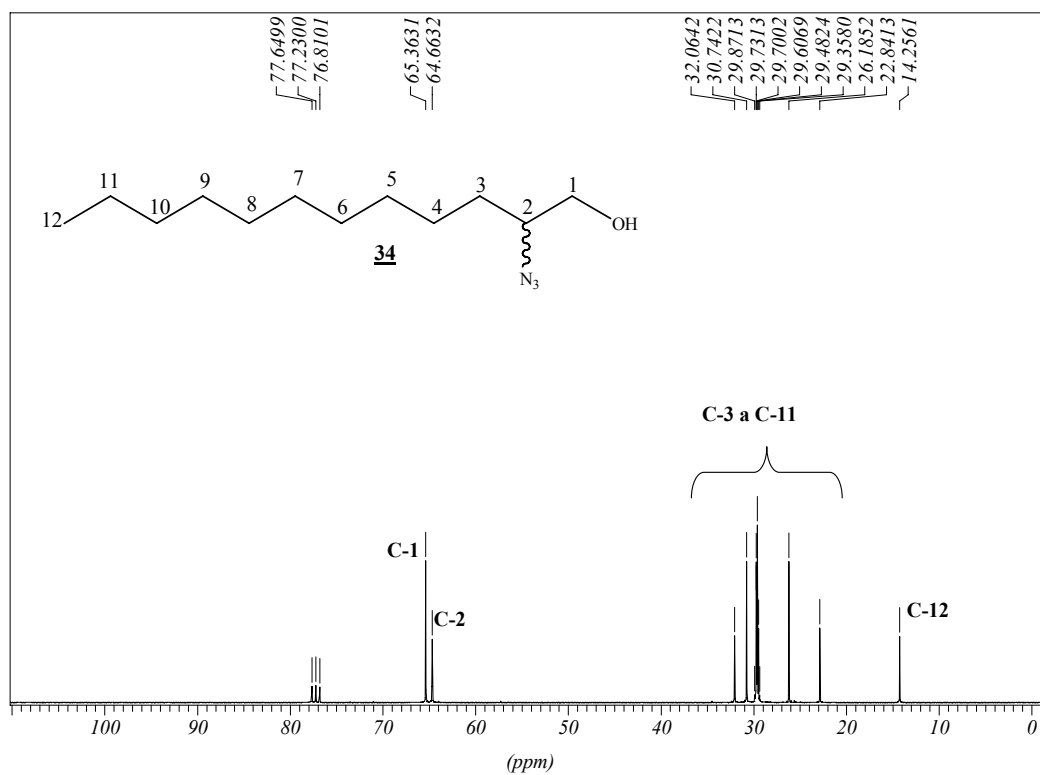


Figura 3.33. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **34** (CDCl_3 , 75 MHz).

Dando seqüência a rota sintética, a última etapa consistiu na hidrogenação das azidas **33** e **34**. Os compostos foram solubilizados em etanol e adicionou-se paládio em carvão 10%. Em seguida foi colocado na entrada do recipiente de reação um balão contendo hidrogênio, e as reações foram mantidas sob agitação por um período de três dias nessas condições. Os materiais foram filtrados e os resíduos foram submetidos à purificação por CCS (eluente: diclorometano/metanol). Os rendimentos e as faixas de fusão dos amino-álcoois obtidos são apresentados na Tabela 3.4.

Tabela 3.4. Valores de rendimento e faixa de fusão dos amino-álcoois **35** e **36**.

Composto	Rendimento	Faixa de Fusão
35	62%	84,9-86,4°C
36	48%	66,7-67,4°C

Os compostos **35** e **36** foram caracterizados pela análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e faixa de fusão (Tabela 3.4). Por apresentarem estruturas semelhantes, será discutida a seguir apenas a caracterização do composto **36**.

No espectro de IV do amino-álcool **36** (Figura 3.34) observa-se a inexistência da banda de absorção característica do estiramento da ligação C-N₃, presente no material de partida em 2102 cm⁻¹, evidenciando a redução desse grupo a amino. Verifica-se também uma banda intensa em 3356 cm⁻¹ atribuída ao estiramento das ligações N-H e/ou OH e bandas em 3922 e 2853 cm⁻¹ referentes ao estiramento de ligação C-H.

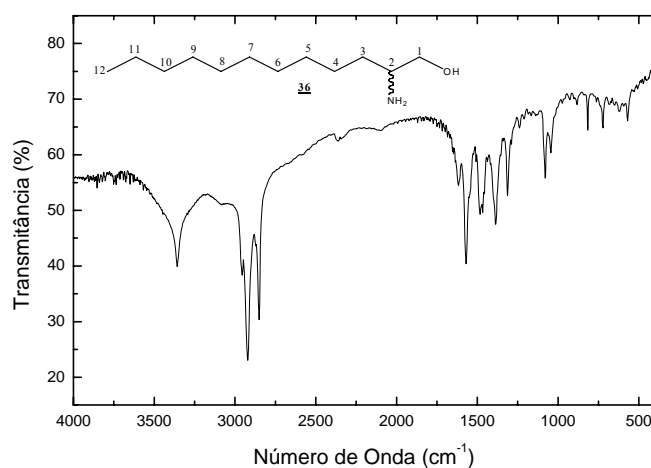


Figura 3.34. Espectro de absorção no infravermelho (KBr) do composto **36**.

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **36** (Figura 3.35), com a devida expansão, sugere a formação do amino-álcool pela presença de dois dupletos duplos, um entre δ_{H} 3,56-3,61 e outro entre δ_{H} 3,25-3,31, ambos correspondentes aos hidrogênios metilênicos H-1 e H-1' do grupo CH_2OH e um sinal largo em δ_{H} 2,85 referente aos hidrogênios H-2, NH_2 e OH ; além dos demais sinais atribuídos aos hidrogênios da cadeia alquila.

No espectro de RMN de ^{13}C de **36** (Figura 3.36) observam-se a existência de um sinal em δ_{C} 66,4 referente ao carbono hidroxilado C-1 e um sinal em δ_{C} 53,1 correspondente ao carbono nitrogenado C-2. Verificam-se a presença dos sinais dos carbonos da cadeia alquila: um sinal em δ_{C} 14,3 (CH_3) e sinais na região de δ_{C} 22,8-34,2 oriundos de carbonos metilênicos.

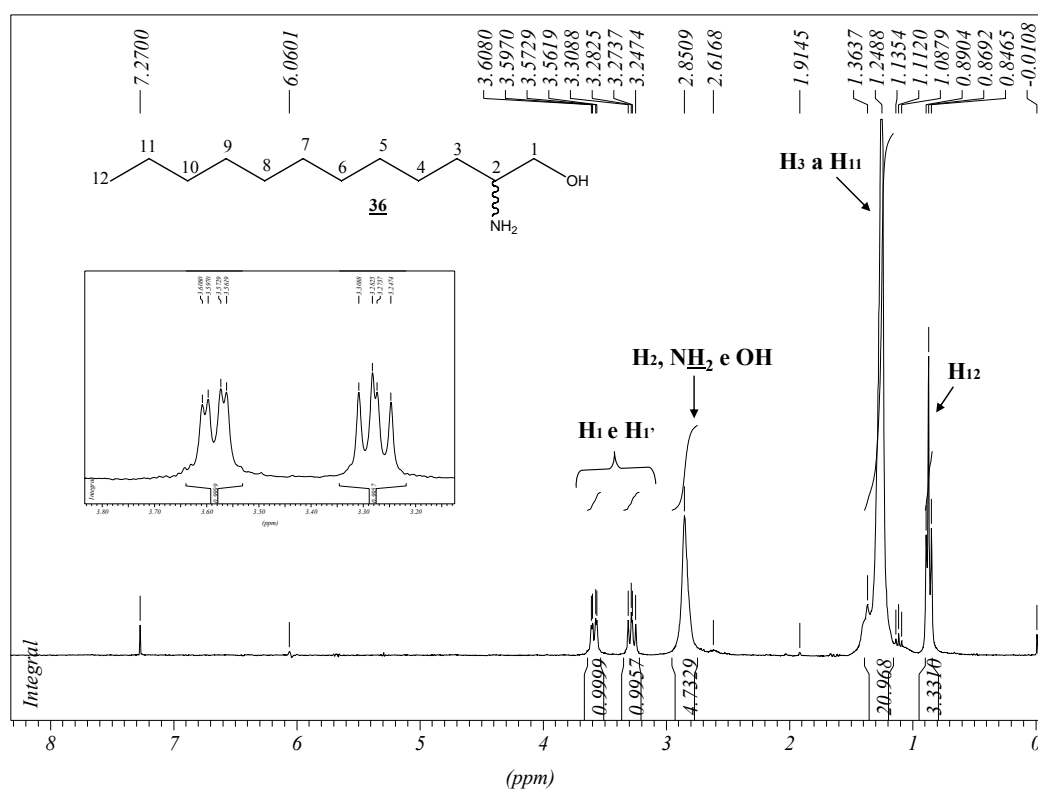


Figura 3.35. Espectro de RMN de ^1H do 2-amino-1-dodecanol **36** (CDCl_3 , 300 MHz)

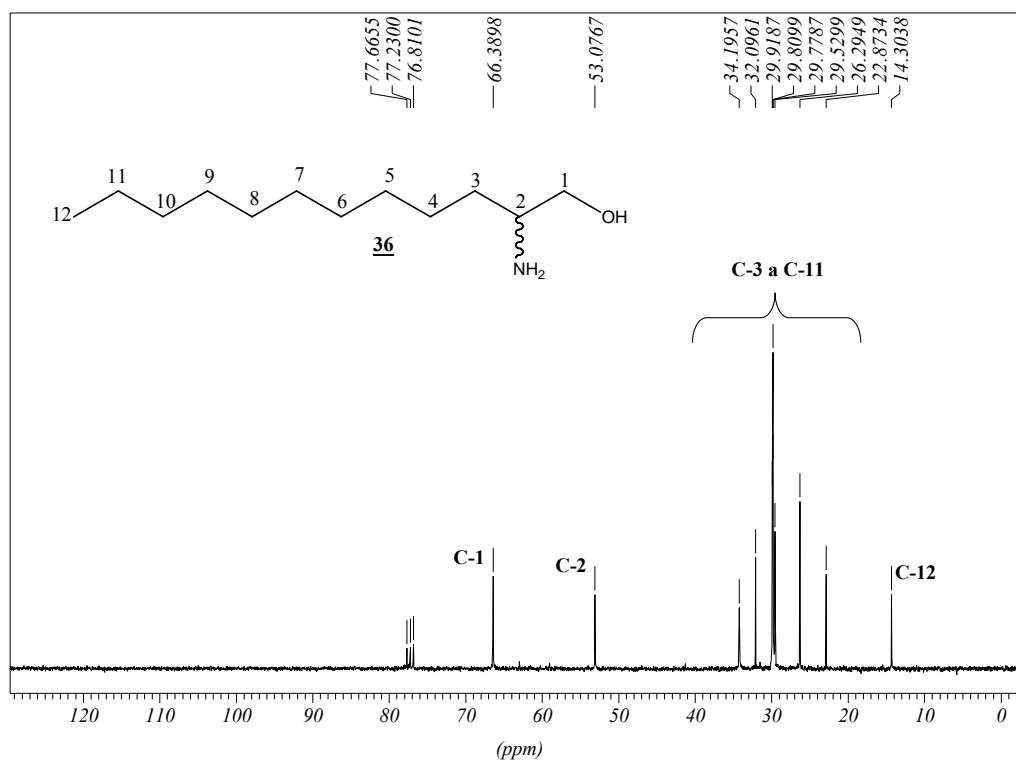


Figura 3.36. Espectro de RMN de ¹³C do composto **36** (CDCl₃, 75 MHz).

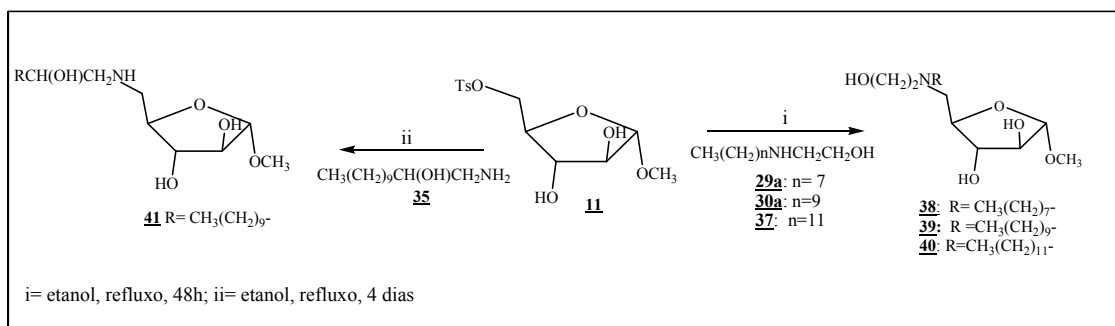
3.6. Síntese e caracterização de amino-álcoois lipofílicos derivados da D-arabinose

Esta etapa consistiu na preparação dos derivados lipofílicos *N*-alquilados derivados da D-arabinose. O intuito dessa síntese foi estudar a relação estrutural-atividade destes diferentes compostos, no que tange à interferência do tamanho da cadeia carbônica ou do açúcar utilizado na atividade biológica contra o *Mycobacterium tuberculosis*.^{32,33}

Para a síntese dos diferentes amino-álcoois lipofílicos derivados da D-arabinose, foram utilizados os seguintes compostos: o 6-*O*-toluenossulfonil- α -D-arabinofuranosídeo de metila **11**; os amino-álcoois **29a**, **30a** e **35** e o amino-álcool **37**.^{11,33}

A obtenção dos amino-álcoois envolveu a substituição nucleofílica do grupo tosila do composto **11** pelos diferentes amino-álcoois lipofílicos, em refluxo de etanol (Esquema 3.10). Após o término das reações, foram realizadas extrações utilizando-se diclorometano e solução aquosa de carbonato de potássio para eliminar o ácido tosílico gerado. Os produtos **38-41** foram purificados por CCS (eluente: diclorometano/metanol)

obtendo rendimentos moderados (Tabela 3.5). Esses rendimentos são relativamente baixos devido à formação competitiva de **16**.



Esquema 3.10. Síntese de amino-álcoois lipofílicos derivados da D-arabinose.

Os compostos **38**, **39** e **40** possuem estruturas bem semelhante, logo será discutida aqui apenas a caracterização dos compostos **38** (Figuras 3.37 a 3.39) e **41** (Figuras 3.40 a 3.42).

Tabela 3.5. Valores de rendimento dos compostos **38** a **41**.

Composto	Rendimento
38	32%
39	39%
40	30%
41	30%

A análise do espectro no infravermelho do derivado **38** (Figura 3.37) permite propor as seguintes atribuições aos sinais observados: em 3379 cm^{-1} uma banda forte e larga resultante de associação por ligação de hidrogênio e/ou deformação axial de N-H; em 2924 e 2853 cm^{-1} deformação axial de C-H alifático; em 1466 cm^{-1} deformação angular de CH_2 e em 1.020 cm^{-1} deformação axial referente às ligações C-O-C e C-O.

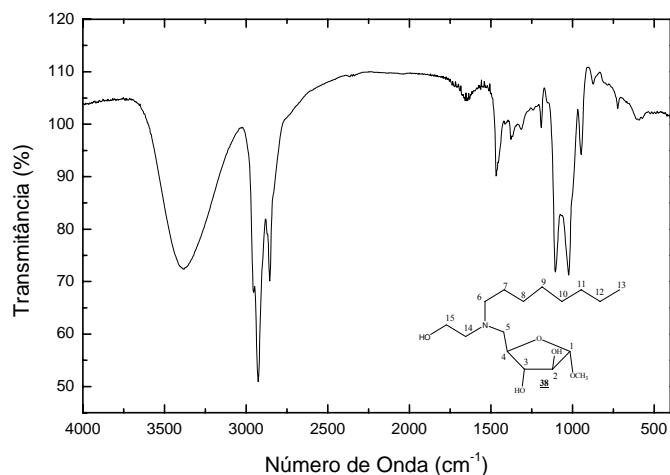


Figura 3.37. Espectro de infravermelho (KRS-5) do composto **38**

No espectro de RMN de ^1H do composto **38** (Figura 3.38) observam-se a presença de um tripleto centrado em δ_{H} 3,68 referente aos hidrogênios H-15 (CH_2OH); três multipletos entre δ_{H} 2,47 a 2,92 referentes aos hidrogênios H-6, H-5 e H-14, vizinhos ao nitrogênio (CH_2N); além dos demais sinais provenientes dos hidrogênios do anel furanosídico e da cadeia alquílica.

No espectro de RMN de ^{13}C de **38** (Figura 3.39) observam-se cinco sinais referentes aos carbonos da porção carboidrato (C-1 a C-4) e do carbono metoxílico (OCH_3),³⁷ a presença de quatro sinais de ressonância na região de δ_{C} 55,2 e 60,4 ppm referentes aos carbonos C-5, C-6, C-14 e C-15 (CH_2N e CH_2OH); além dos demais sinais dos carbonos metilênicos e do carbono metílico da cadeia alquílica.

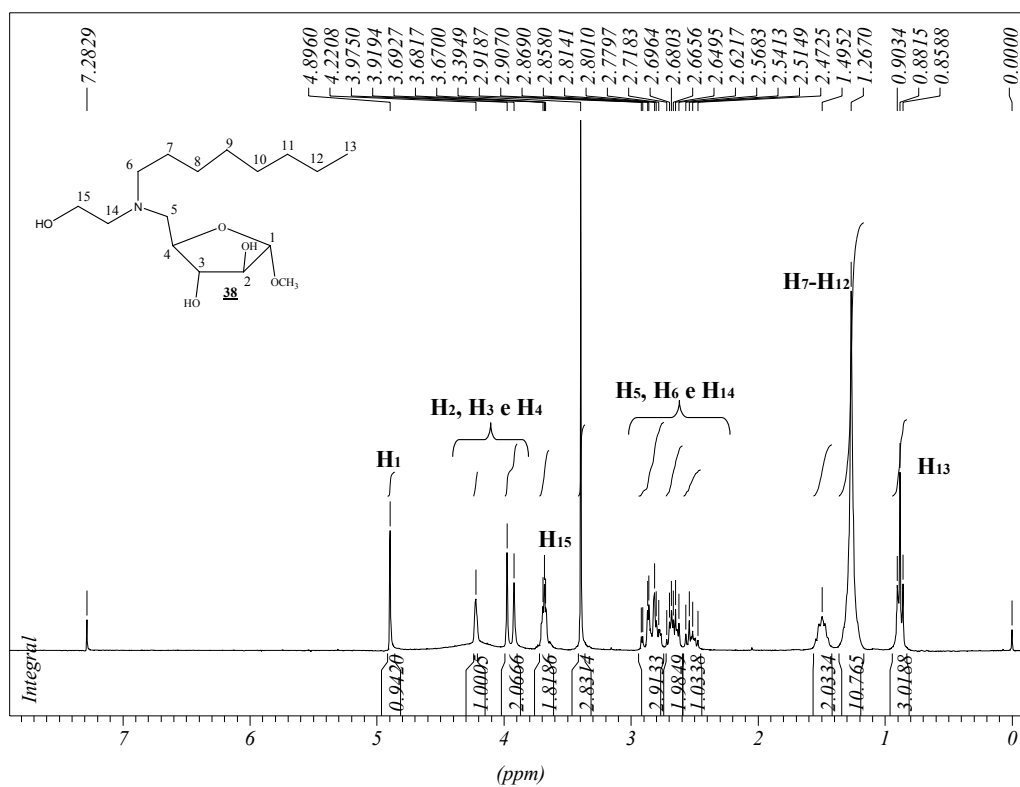


Figura 3.38. Espectro de RMN de ^1H do amino-álcool **38** (CDCl₃, 300 MHz)

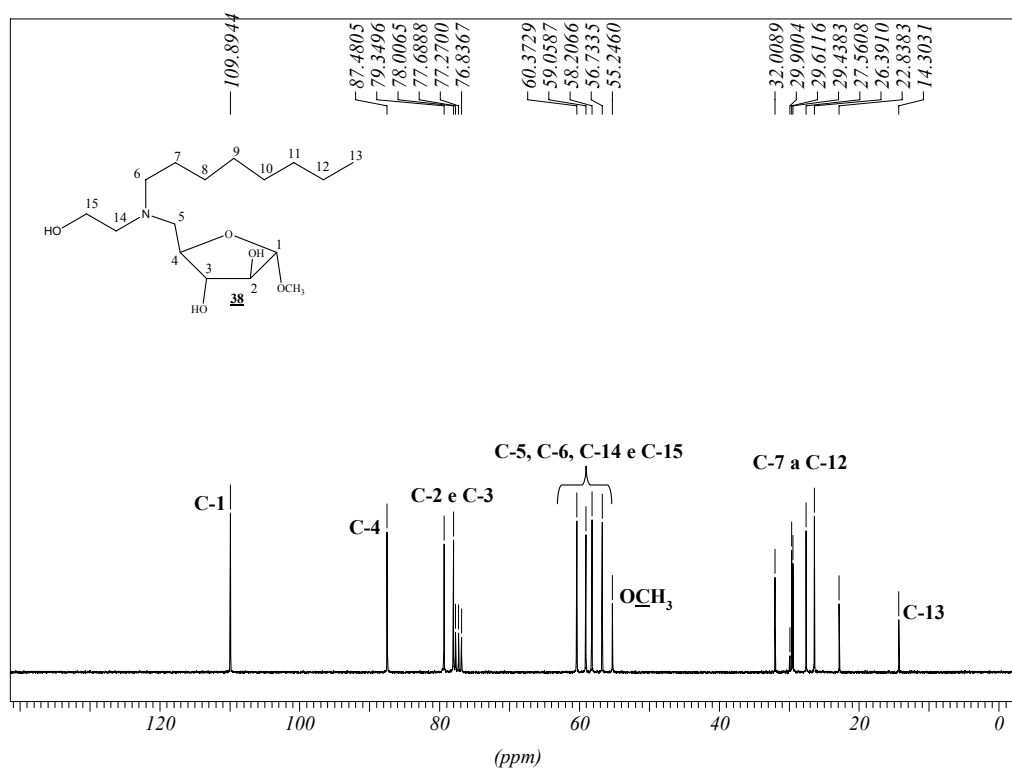


Figura 3.39. Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **38** (CDCl₃, 75 MHz).

Ao analisar os espectros do composto **41**, verificamos que essa amostra se tratava de uma mistura de diastereoisômeros devido à duplicidade de alguns sinais, verificados principalmente no seu espectro de RMN de ^{13}C . Tal mistura se deve ao fato do amino-álcool **35** ser uma mistura racêmica.

No espectro de IV do composto **41** (Figura 3.40) observam-se uma banda intensa em 3366 cm^{-1} atribuída a deformação da ligação O-H e/ou NH; bandas intensas 2928 e 2855 cm^{-1} referentes à deformação axial simétrica e assimétrica de C-H alifático, o que evidencia a presença da cadeia carbônica; e em 1099 cm^{-1} a presença de uma banda característica da deformação das ligações C-O-C e C-O.

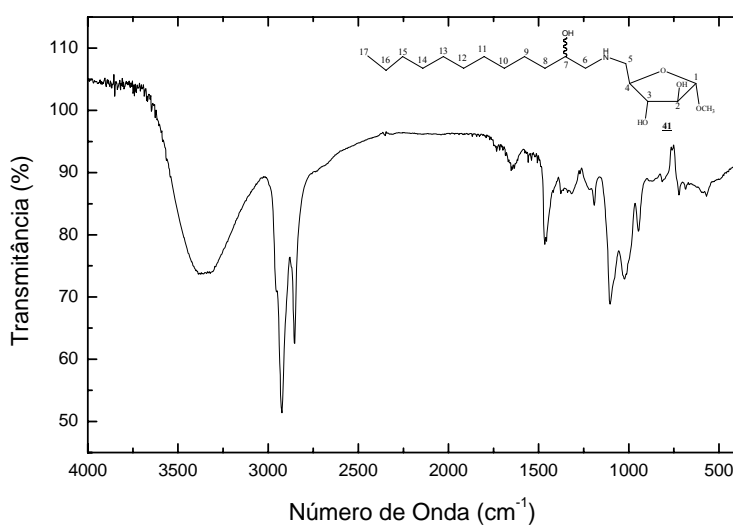


Figura 3.40. Espectro de absorção no infravermelho (KRS-5) do composto **41**.

No espectro de RMN de ^1H de **41** (Figura 3.41) observam-se quatro multipletos que podem ser atribuídos aos sinais dos hidrogênios H-1, H-3, H-7, OH e NH entre δ_{H} 3,71-3,98; e três outros multipletos referentes aos hidrogênios H-5, H-5', H-6, e H-6' (CH_2N) entre δ_{H} 2,59-3,13. O tripleto centrado em δ_{H} 0,88 correspondente aos hidrogênios do grupo metila H-17 e em δ_{H} 1,25 um simpleto largo atribuído aos hidrogênios metilênicos da cadeia carbônica.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C de **41** (Figura 3,42) sugere que essa amostra se tratava de uma mistura de diastereoisômeros devido à duplicidade de alguns sinais referentes aos carbonos da porção carboidrato (C-2, C-3, C-4 e OCH_3) e dos carbonos C-6 e C-7 da porção amino-álcool. Na região de δ_{C} 14,3 e 35,5 observam-se sinais correspondentes aos carbonos da cadeia alquila.

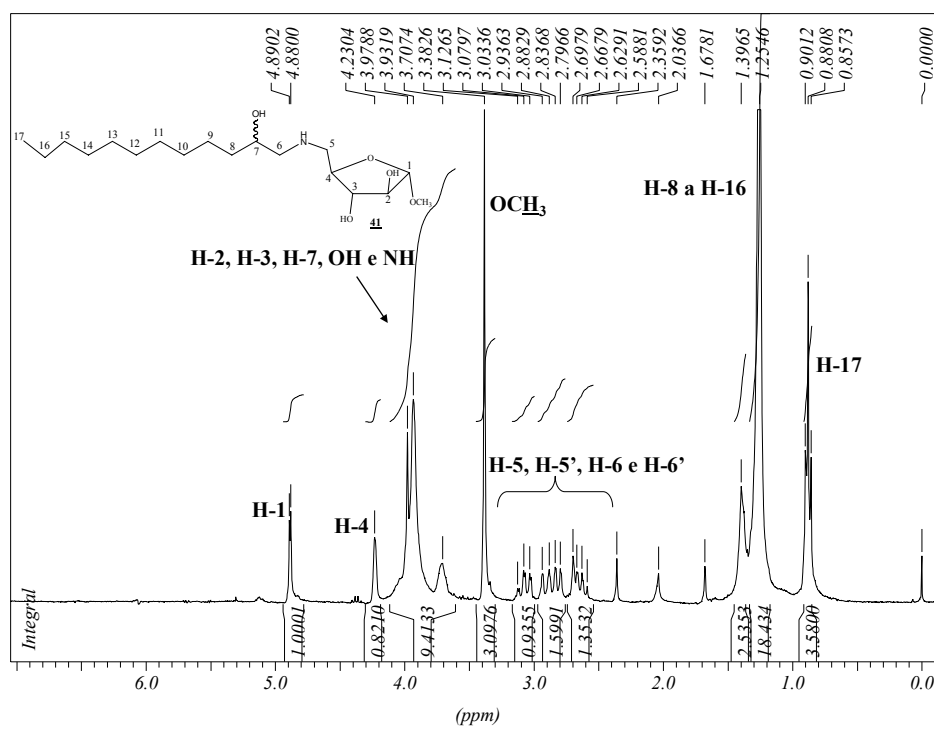


Figura 3.41. Espectro de RMN de ^1H do composto **41** (CDCl_3 , 300 MHz)

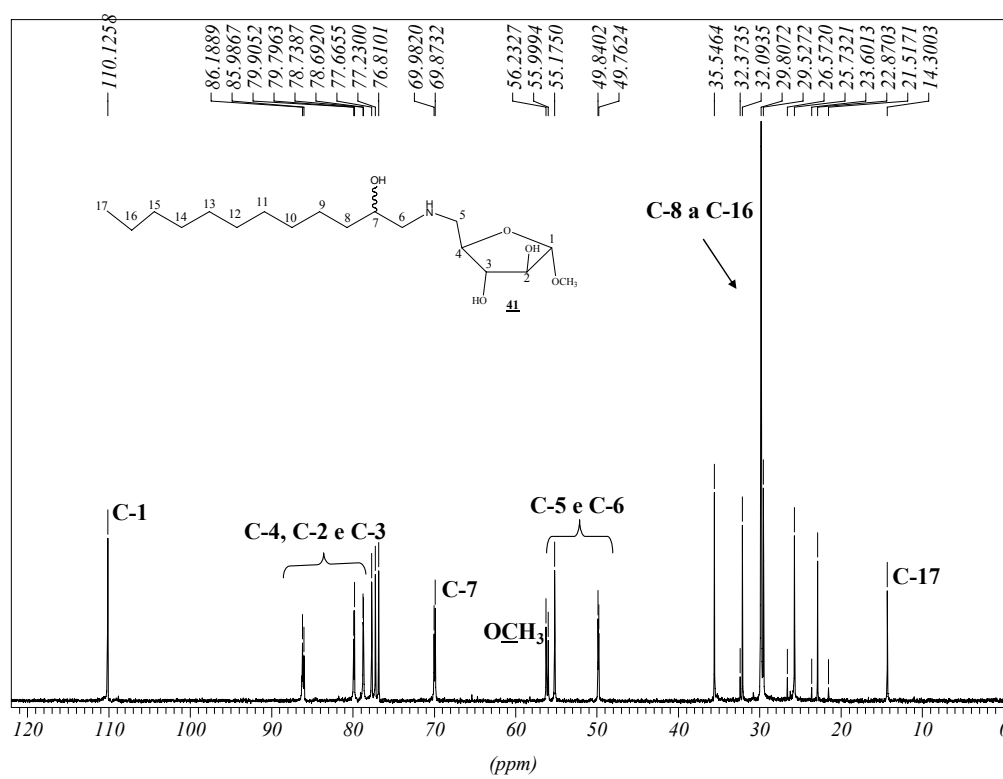


Figura 3.42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **41** (CDCl_3 , 75 MHz).

4. ENSAIOS BIOLÓGICOS

A necessidade do desenvolvimento de novos compostos vem despertando crescente interesse na comunidade científica com o objetivo de se conseguir substâncias com potencial terapêutico que possam minimizar ou acabar com doenças que afetam o ser humano.⁴⁰ Os candidatos a fármacos passam por um processo muito longo, complexo e de alto custo e devem seguir algumas etapas até a comercialização, como teste de atividade *in vitro*, experimentos *in vivo* e ensaios clínicos. Nesse contexto, alguns dos compostos sintetizados foram submetidos aos ensaios biológicos para a avaliação de suas atividades contra o *M. tuberculosis* e avaliação de atividade imunossupressora.

Tripathi e colaboradores²⁸⁻³¹ descreveram a síntese e a avaliação antituberculose de diferentes amino-álcoois. Baseado no estudo realizado por esses autores e outros trabalhos previamente publicados^{32,33} os produtos finais derivados da D-arabinose (**12**, **15**, **38**, **39** e **40**), D-galactose (**19**, **20**, **21** e **22**); D-glicose (**24**, **25**, **26** e **27**) e o amino-álcool **36** (Figura 3.43) estão sendo avaliados quanto a atividade antituberculose, no intuito de estudar a relação estrutura-atividade destes diferentes compostos contra o *M. tuberculosis* no que diz respeito à interferência do amino-álcool, do tamanho da cadeia carbônica ou do açúcar utilizado na atividade biológica. Os testes estão sendo realizados nos laboratórios de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC da FioCruz-RJ pela pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço e pelo National Institute of Allergy and Infectious Diseases (“NIAID”)- EUA.

No decorrer desse trabalho, foram também estudados a preparação e a atividade imunossupressora de diferentes amino-álcoois análogos aos descritos nesse trabalho.^{42,43} Assim, os compostos derivados da D-arabinose (**12**, **38**, **39** e **40** e **41**), D-galactose (**18**, **19**, **20**, **21** e **22**); D-glicose (**25** e **26**) e o amino-álcool **36** (Figura 4.1) estão sendo avaliados quanto suas atividades imunossupressora no laboratório de Imunologia-ICB-UFJF pela professora Dra. Ana Paula Ferreira.

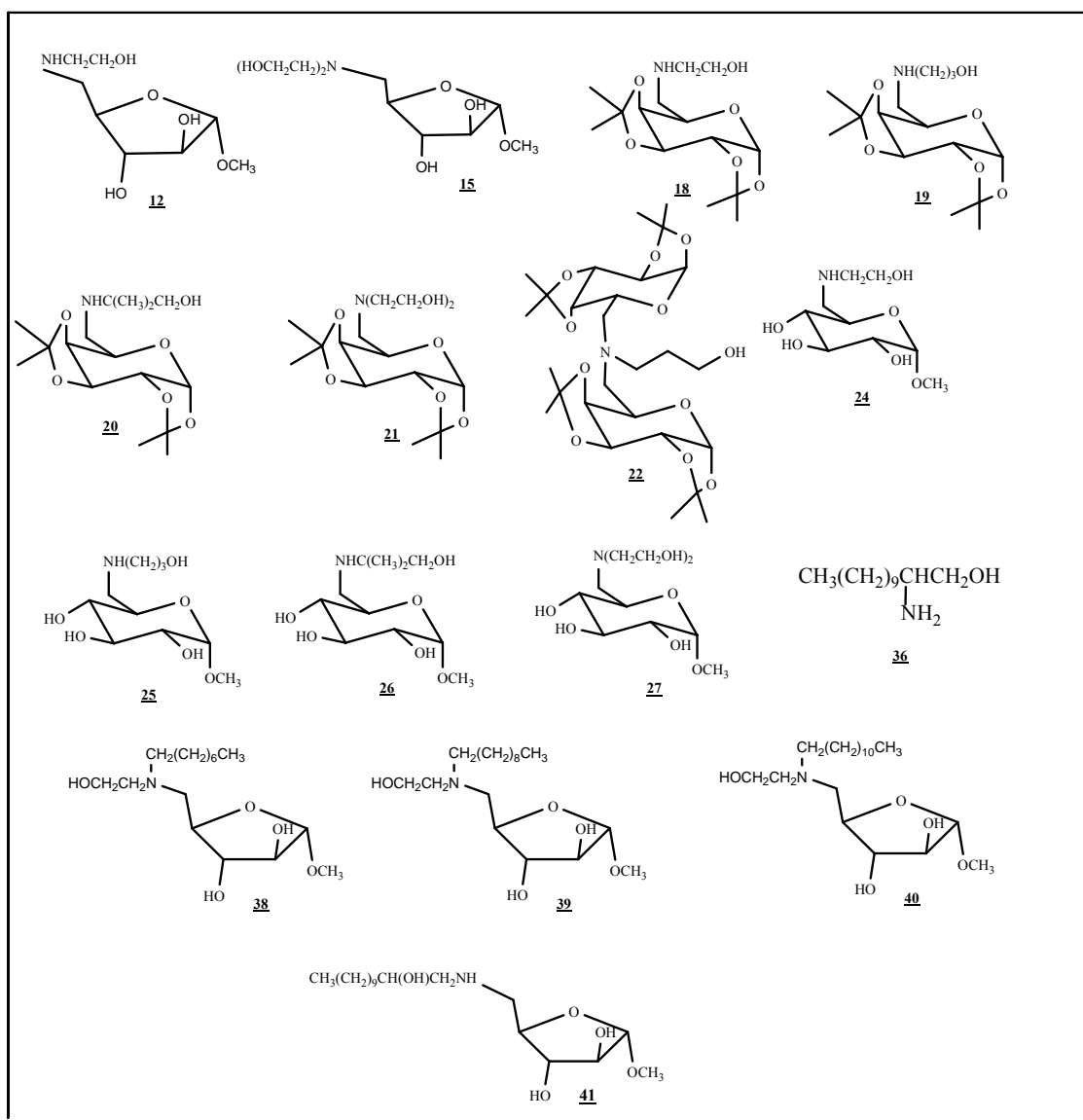


Figura 4.1. Moléculas submetidas a testes de atividades antimicrobianas (contra a *M. tuberculosis*) e imunossupressoras.

5. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi descrita a síntese de 29 substâncias, a saber: doze derivados da D-arabinose (**4**, **7**, **11-16** e **38-41**), cinco derivados da D-galactose (**18-22**), quatro derivados da D-glicose (**24-27**), dois iodeto (**31** e **32**), duas azidas (**33** e **34**), dois amino-álcoois (**35** e **36**) e quatro amino-álcoois *N*-alquilados (**29a-b** e **30a-b**). Desses, 18 são inéditos, a saber: **7**, **11-16**, **19-22**, **32**, **34**, **36** e **38-41**

A metodologia proposta para a obtenção do precursor **4**, derivado da D-arabinose, mostrou-se mais simples e mais eficiente que a descrita na literatura, obtendo o composto desejado em 73% de rendimento.

Os amino-álcoois lipofílicos (**29a-b**, **30a-b**, **35** e **36**) e os novos amino-álcoois acoplados a carboidratos foram sintetizados utilizando-se um procedimento experimental simples e eficaz. Todos os compostos foram purificados por coluna cromatográfica e devidamente caracterizados através de técnicas espectroscópicas adequadas, sendo os compostos **12**, **18** e **26** caracterizados também pelas técnicas de 2D COSY; **12** e **18** caracterizados também por HSQC e **22** e **26** por espectrometria de massas.

Além disso, vários compostos sintetizados nesse trabalho estão sendo avaliados quanto as suas atividades antimicrobianas (contra *M. tuberculosis*) e imunossupressoras para averiguar a importância do amino-álcool, da cadeia alquila e da influência do carboidrato na atividade biológica.

Assim, este trabalho permitiu o aprendizado em síntese orgânica e espectroscopia, com a preparação, purificação e com as análises espectrais dos compostos obtidos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Materiais e Métodos

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

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM-FTIRMB-102 (Departamento de Química, UFJF) e foram usadas pastilhas de KBr como suporte para os produtos sólidos e janela de KRS-5 para os oleosos.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX300 (Departamento de Química, ICE, UFJF) e em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX400 (Departamento de Química, ICEx, UFMG), utilizando-se como referência interna o tetrametilsilano (TMS), ou o hidrogênio residual do solvente deuterado.

As leituras óticas $[\alpha]_D$ foram feitas em polarímetro Perkin-Elmer 341, caminho ótico de 1,0 dm, temperatura interna de 20 °C (Departamento de Química, ICEx, UFMG), e os espectros de massas de alta resolução (ESI-HRMS) foram obtidos no ICSN (França) com aparelho Kratos MS-80 *Spectrometer* por injeção direta das amostras.

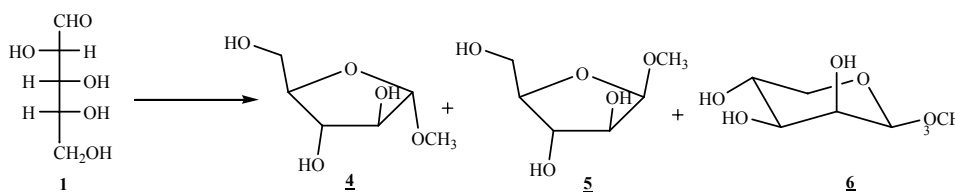
Para CCD utilizou-se sílica gel 60G Macherey-Nagel sobre lâmina de vidro. As espessuras da camada de sílica foram de 0,25 mm ou 0,50 mm. Para cromatografia em coluna de sílica foi utilizada sílica gel 60G (0,063-0,200 mm/70-230 mesh ASTM) Vetec.

Como reveladores foram utilizados vapores de iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico a 20% v/v seguido por aquecimento, lâmpada Ultravioleta (UV) e solução de ninidrina a 1% p/v.

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

6.2 Síntese e Caracterização

6.2.1 Obtenção de α -D-arabinofuranosídeo de metila 4



Em um balão de fundo redondo, acoplado a um condensador de refluxo, solubilizaram-se 50,1 g (334 mmol) de D-arabinose em 500 mL de metanol. A esta solução foram acrescentados 25,00 g de resina ácida (Amberlite IR120) e deixou-se a mistura sob agitação magnética e a temperatura de 60 °C por 4 h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: acetato de etila/metanol 9,7:0,3 v/v, revelador solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido por aquecimento). Após o término da reação, o volume de metanol foi reduzido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo foi deixado em geladeira e então observada a formação de cristais que foram filtrados em papel de filtro, sendo este o piranosídeo 6. O restante do material foi submetido à CCS (acetato de etila/metanol), conduzindo aos derivados 4, 5 e 6.

Tabela 6.1 – Dados físico-químicos de 4 e 5

F.M.	C ₆ H ₁₂ O ₅	C ₆ H ₁₂ O ₅
M.M.	164 g/mol	164 g/mol
Quantidade obtida do produto	39,9 g (243,5 mmol)	8,75 g (53,4 mmol)
Rendimento	73%	16%
Estado físico	óleo	óleo

Tabela 6.2 - Dados do espectro no IV (KRS-5) dos derivados **4** e **5**

Atribuição	ν (cm ⁻¹)	
	4	5
Estiramento O-H	3371	3377
Estiramento C-H alifático	2931	2924
Estiramento C-O de álcoois	1107	1189
Estiramento C-O-C	1073	1035

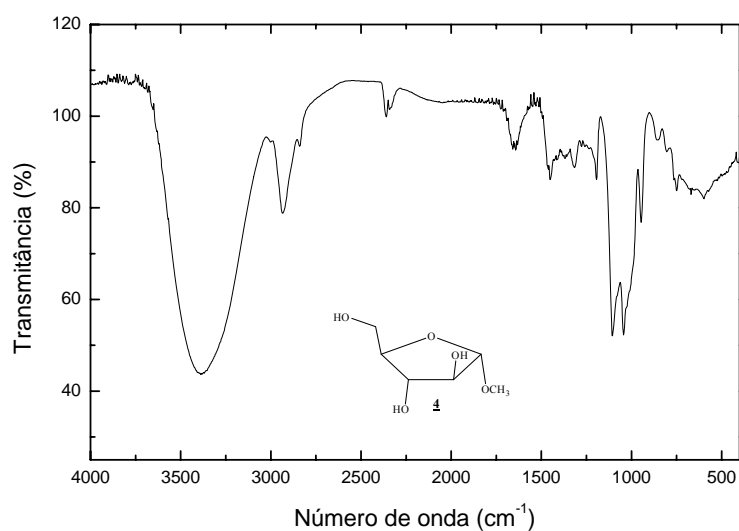
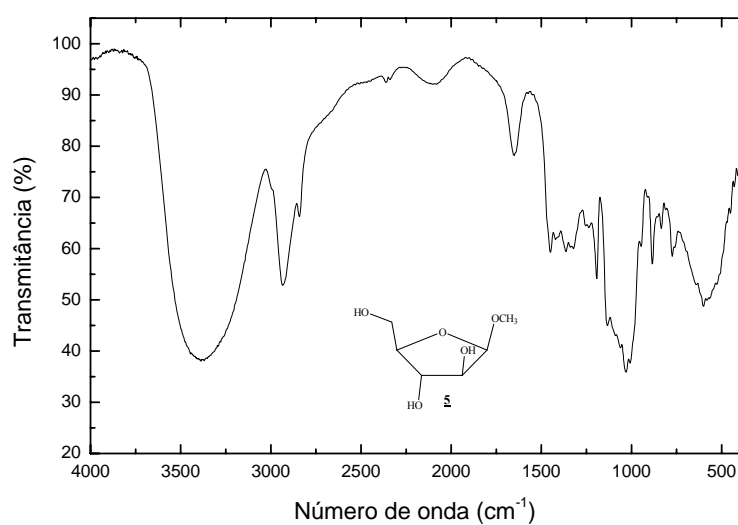
**Figura 6.1** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do α -D-arabinofuranosídeo de metila **4****Figura 6.2** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do β -D-arabinofuranosídeo de metila **5**

Tabela 6.3 - Dados do espectro de RMN de ^1H de 4 e 5 (CD_3OD , 300MHz).

	δ/ppm		M		J(Hz)	
	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
H-1	4,72	4,66	d	d	5,2 ($J_{1,2}$)	4,1 ($J_{1,2}$)
H-2	3,80-3,89	3,80-3,89	m	m	---	---
H-3	3,80-3,89	3,70	m	sl	---	---
H-4	3,80-3,89	3,80-3,89	m	m	---	---
H-5 ou H-5'	3,70	3,63-3,59	sl	m	---	---
H-5 ou H-5'	3,62	3,44-3,50	sl	m	---	---
<u>OCH</u> ₃	3,34	3,33	s	s	---	---

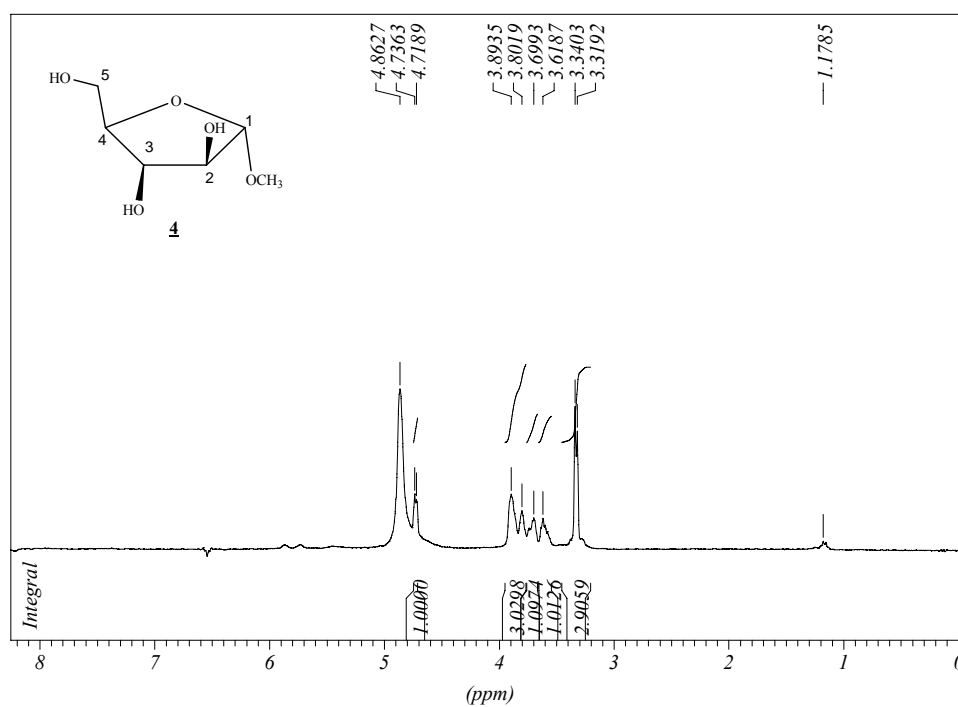


Figura 6.3 - Espectro de RMN de ^1H de $\alpha\text{-D-arabinofuranosídeo de metila 4}$ (CD_3OD , 300 MHz).

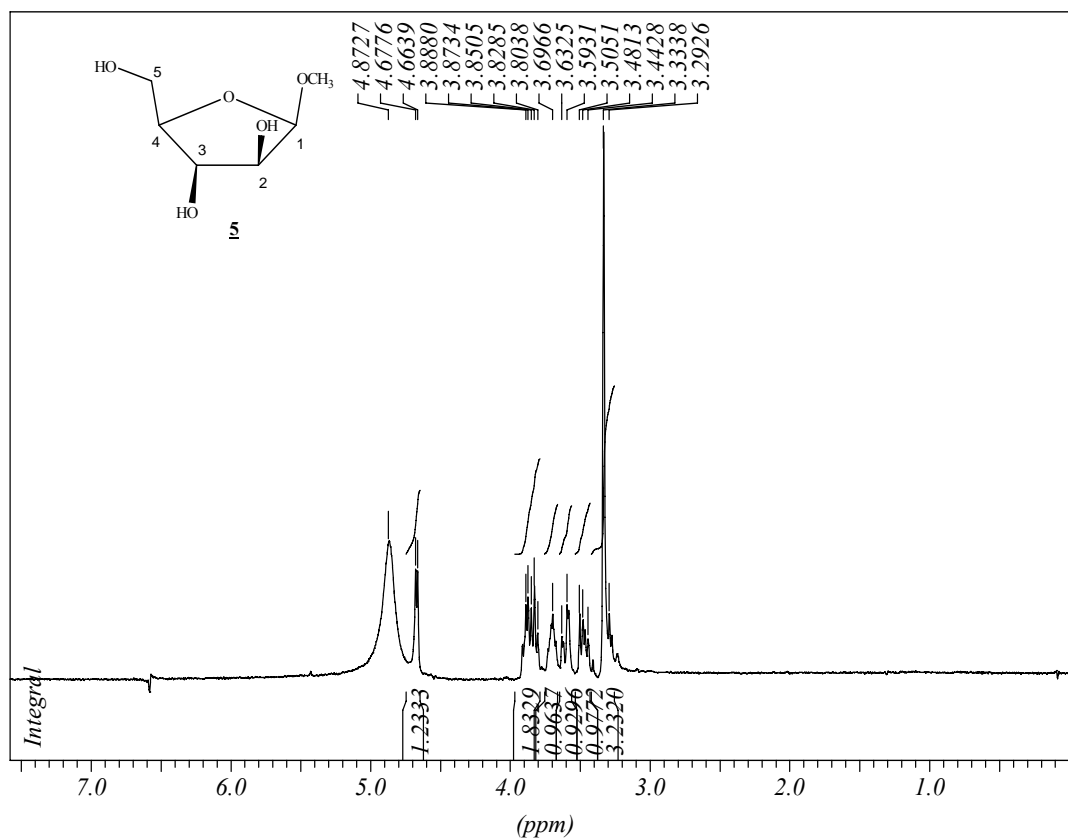


Figura 6.4 - Espectro de RMN de ^1H de β -D-arabinofuranosídeo de metila **5** (CD_3OD , 300 MHz).

Tabela 6.4 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **4** e **5** (75MHz, CD_3OD).

Atribuição	δ/ppm			
	Derivado 4	Literatura (25 MHz, D_2O) ³⁷	Derivado 5	Literatura (25MHz, D_2O) ³⁷
C-1	110,6	109,3	104,1	103,2
C-4	85,6	84,9	84,5	83,1
C-2	83,4	81,9	79,1	77,5
C-3	78,7	77,5	76,9	75,7
C-5	63,1	62,4	63,1	64,2
OCH₃	55,4	56,1	55,7	56,3

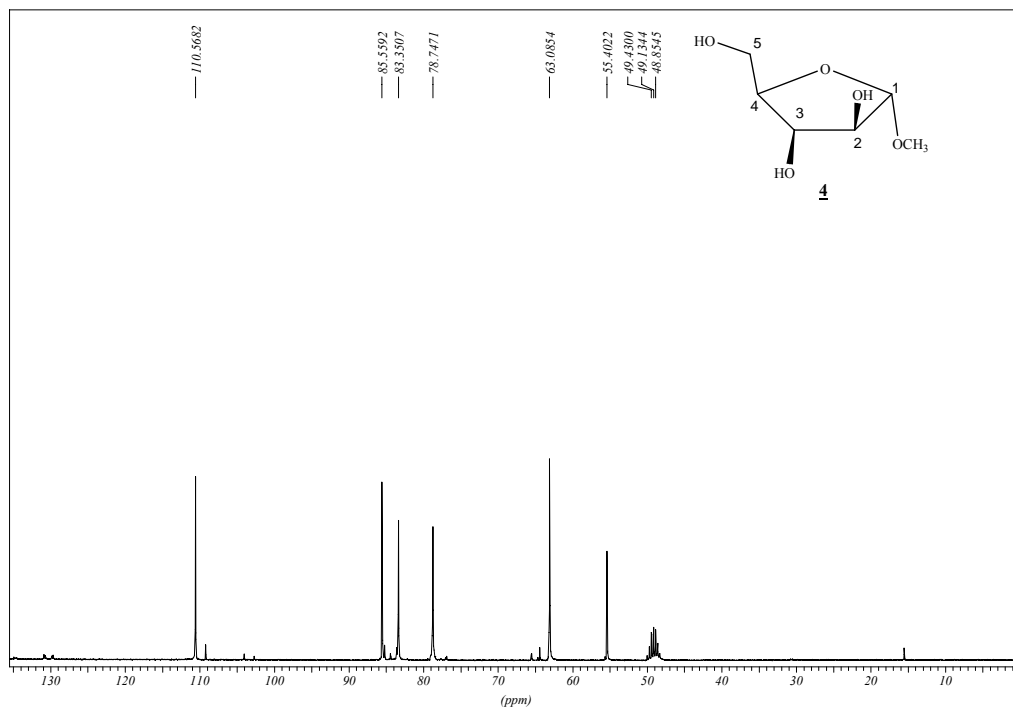


Figura 6.5 - Espectro de RMN de ¹³C do α-D-arabinofuranosídeo de metila **4** (CD₃OD, 75 MHz).

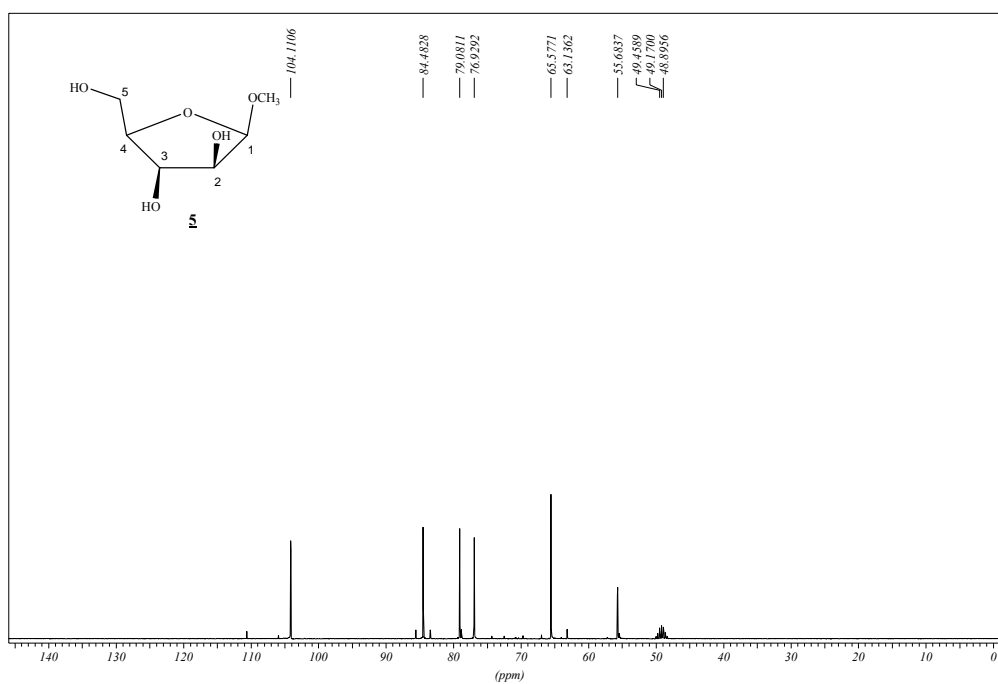
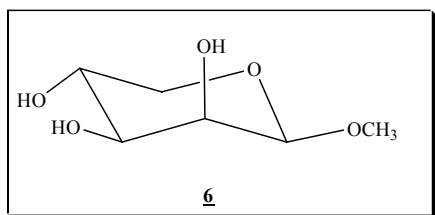


Figura 6.6 - Espectro de RMN de ¹³C do β-D-arabinofuranosídeo de metila **5** (CD₃OD, 75 MHz).

β -D-arabinopiranosídeo de metila**Rendimento:** 10% (5,46g, 33,3 mmol)**Aspecto Físico:** Sólido**M.M:** 164g/mol**F.M:** C₆H₁₂O₅**F.F:** 171,9-173,7 °C**Tabela 6.5** - Dados do espectro no IV (KBr) do composto **6**

Atribuição	ν (cm ⁻¹)
Estiramento O-H	3357 e 3232
Estiramento C-H alifático	2971 e 2913
Estiramento C-O de álcoois	1130
Estiramento C-O-C	1041

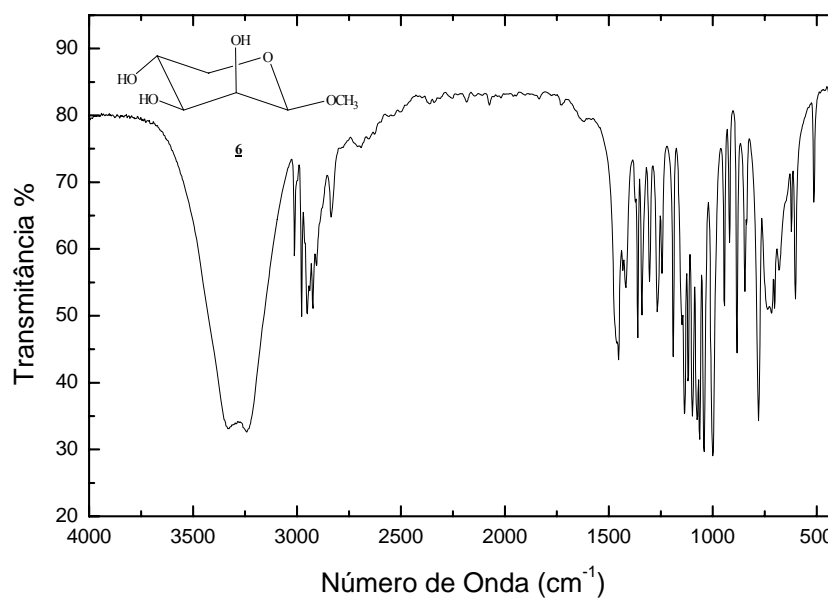
**Figura 6.7** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do composto **6**

Tabela 6.6 - Dados do espectro de RMN de ^1H de **6** (CD_3OD , 300MHz).

Atribuição	δ/ppm	M
H-1	4,62	sl
H-2, H-3 e H-4	3,69-3,79	m
H-5 ou H-5'	3,42-3,49	m
H-5 ou H-5' e OCH_3	3,25-3,32	m
OH	4,62	sl

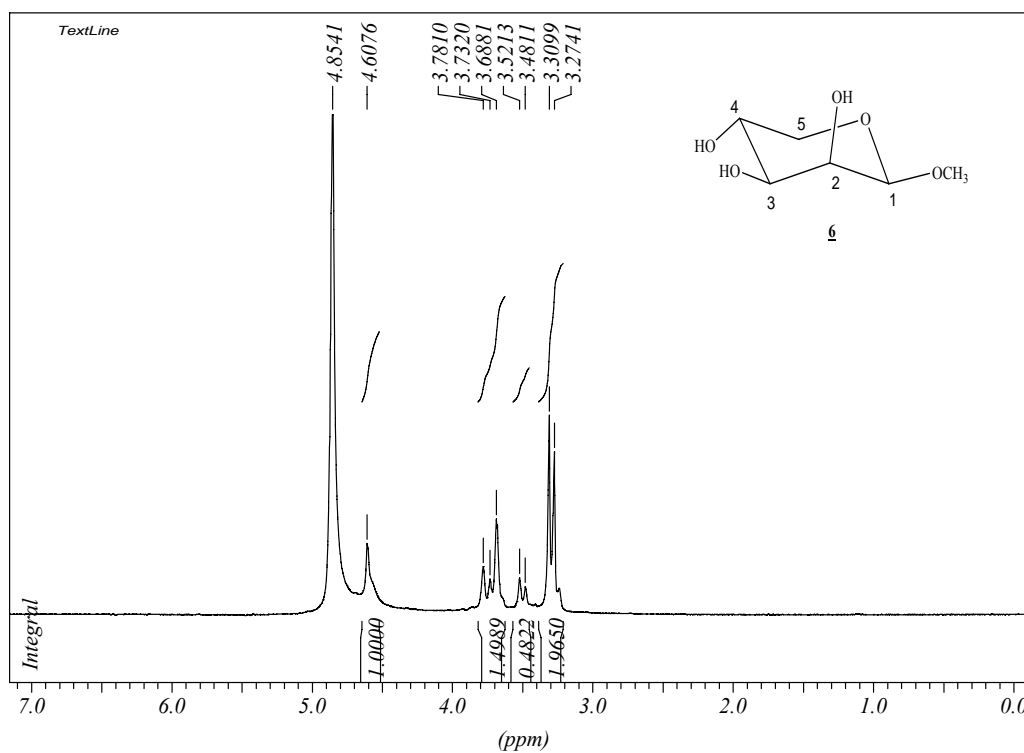


Figura 6.8 - Espectro de RMN de ^1H do β -D-arabinopiranosídeo de metila **6** (CD_3OD , 300 MHz).

Tabela 6.7 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **6** (75MHz, CD_3OD).

Atribuição	δ/ppm	
	Derivado 6	Literatura (25 MHz, D_2O) ³⁷
C-1	103,1	102,8
C-4	71,9	70,9
C-2	71,4	70,4
C-3	71,8	70,8
C-5	65,0	64,05
OCH₃	56,9	55,9

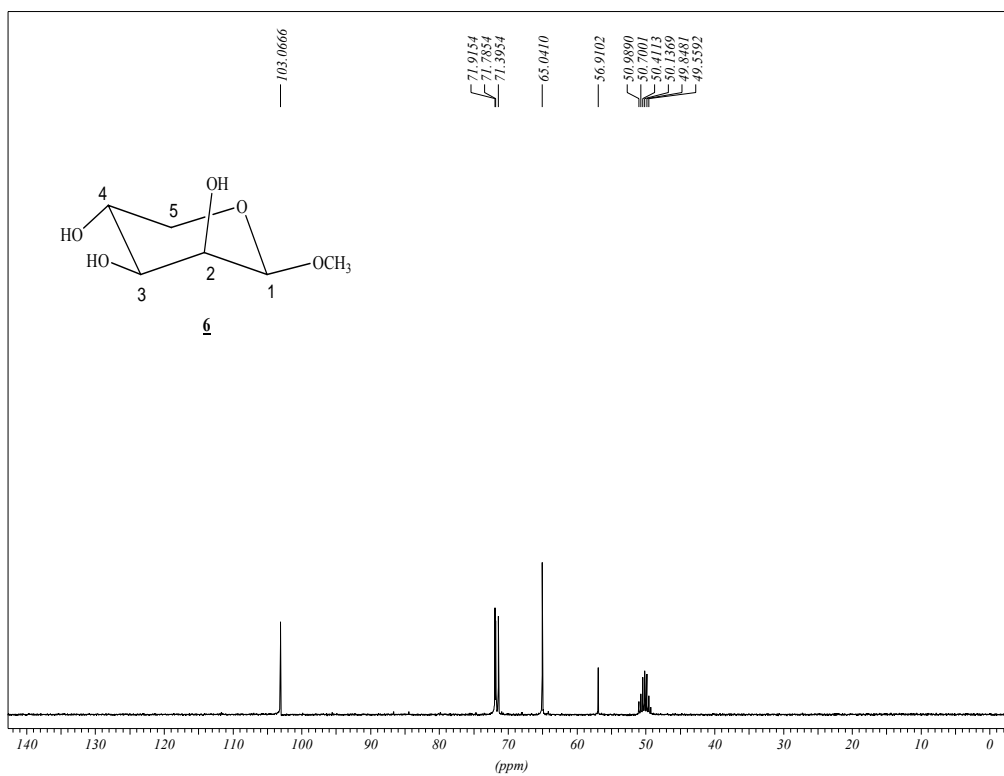
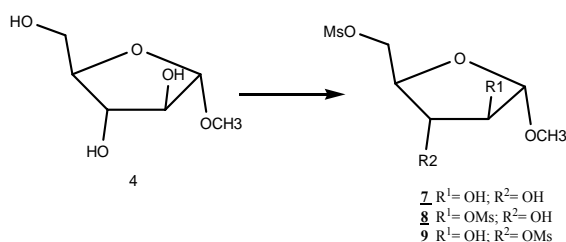


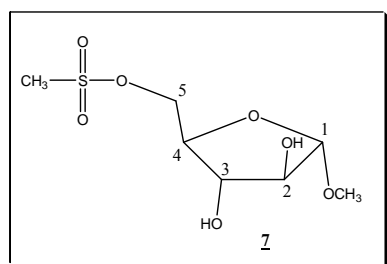
Figura 6.9 - Espectro de RMN de ^{13}C do β -D-arabinopiranosídeo de metila **6** (CD_3OD , 75 MHz).

6.2.2 Obtenção do 6-*O*-metanossulfonil- α -D-arabinofuranosídeo de metila 7



Em um balão de fundo redondo foram solubilizados 8,05 g (49,1 mmol) de α -D-arabinofuranosídeo de metila 4 em 8 mL de piridina. Adicionaram-se, lentamente, sob banho de gelo, 4,6 mL (59,5 mmol) de cloreto de metanossulfonila. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 24 h. Análises por intermédio de CCD (eluente: acetato de etila; revelado em solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido por aquecimento), indicaram que a reação não evoluía. Adicionaram-se, então, mais 1,2 mL (15,5 mmol) de cloreto de metanossulfonila e 5 mL de piridina mantendo a mistura sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas adicionais. O excesso de piridina foi eliminado por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi submetido à CCS (eluente: acetato de etila/hexano). Foram obtidos os derivados mesilados 7, 8, 9.

Observação: Os compostos 8 e 9 possuem o mesmo *R_f* (eluente: acetato de etila) e, portanto, não foram isolados. Todavia pela análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C pode-se verificar uma mistura desses dois derivados dimesilados.



Rendimento: 23,5% (2,37 g; 9,8 mmol)

Aspecto Físico: óleo

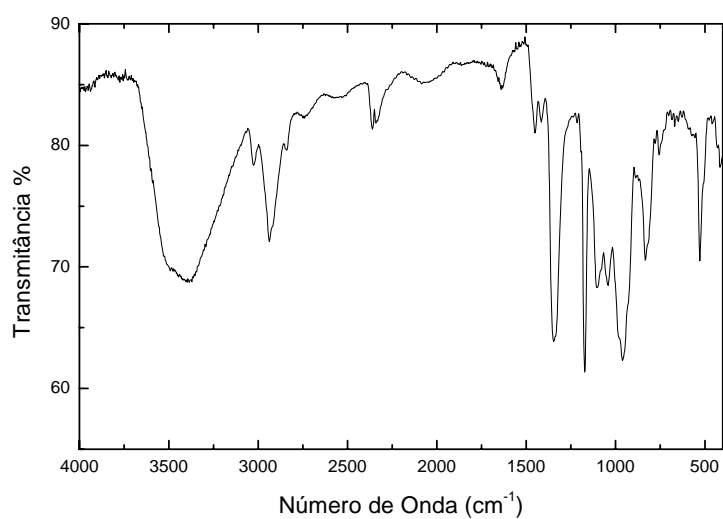
FM: C₇H₁₄O₇S

MM: 242g/mol

[α]_D: +0,25 (*c* 0,40; MeOH)

Tabela 6.8 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do mesilato **7**

Atribuição	ν (cm ⁻¹)
Deformação O-H	3396
Deformação axial de C-H alifático	2937
Deformação axial S=O	1346
Deformação axial de C-O álcoois e éteres	1171

**Figura 6.10** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) de **7****Tabela 6.9** - Dados do espectro de RMN de ¹H de **7** (CDCl₃, 300 MHz).

Atribuição	δ /ppm	M
H-1	4,89	s
H-2 e H-4	4,49-4,36	m
OH, H-3 e H-5 ou H-5'	4,21-3,98	m
H-5 ou H-5'	3,80-3,78	m
OH	3,71	sl
OCH₃	3,41	s
SCH₃	3,11	s

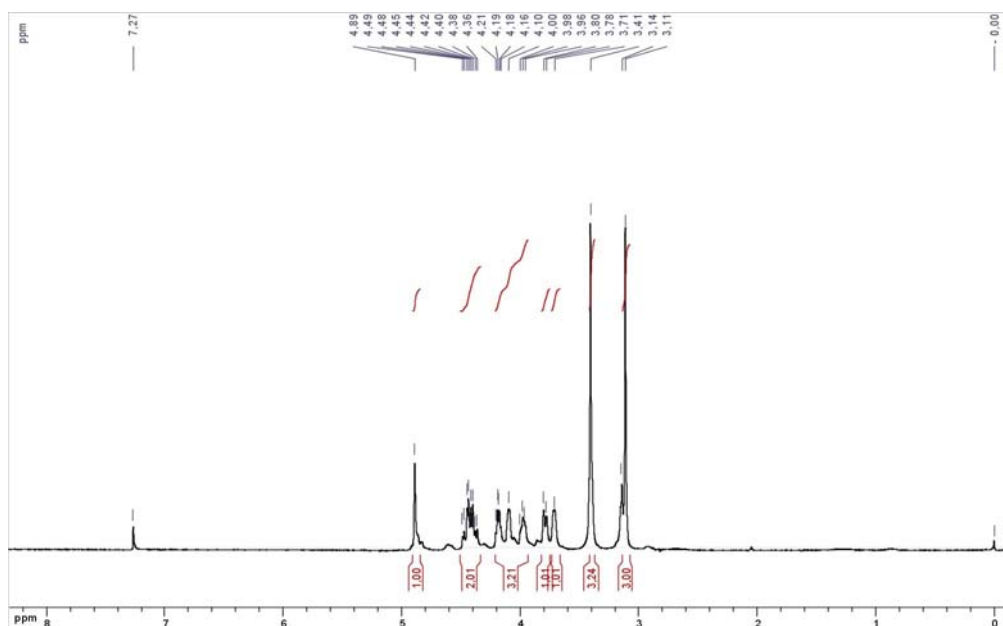


Figura 6.11 - Espectro de RMN de ^1H de **7** (CDCl_3 , 300 MHz).

Tabela 6.10 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **7** (CDCl_3 , 75 MHz)

Atribuição	δ/ppm	Atribuição	δ/ppm
C-1	108,8	C-5	69,1
C-4	82,1	OCH_3	55,3
C-3	80,9	SCH_3	37,7
C-2	77,5		

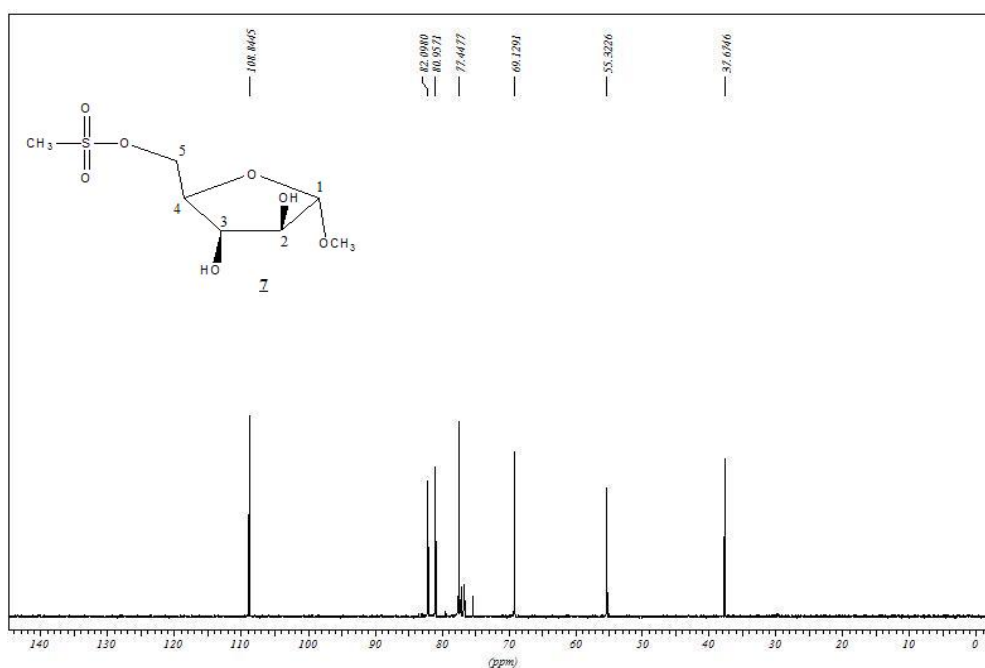
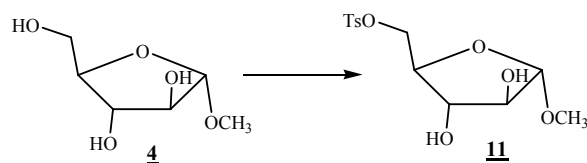
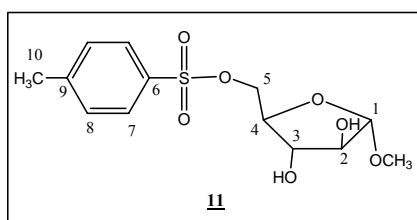


Figura 6.12 - Espectro de RMN de ^{13}C de **7** (CDCl_3 , 75 MHz).

6.2.3 Obtenção do 6-O-*p*-toluenossulfonil- α -D-arabinofuranosídeo de metila **11**



Em balão de fundo redondo foram adicionados 3,06 g (18,7 mmol) do α -D-arabinofuranosídeo de metila **4** em 15 mL de piridina. Após completa solubilização em banho de gelo, foram adicionados lentamente 3,9 g (20,4 mmol) de cloreto de *p*-toluenossulfonila. Após agitação magnética a temperatura ambiente por 24 h análises por CCD (eluente: acetato/hexano 8:2, revelador: solução etanólica de H₂SO₄ 20% v/v, seguido por aquecimento) indicaram o término da reação. Em seguida, foi realizada uma extração líquido-líquido em acetato de etila/água e o solvente da fase orgânica foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila), fornecendo o composto tosilado **11**.



Rendimento: 56% (3,33 g; 10,5 mmol)

Aspecto Físico: óleo

FM: C₁₃H₁₈O₇S

MM: 318 g/mol

[α]_D: +3,0 (C 0,69; CH₂Cl₂)

Tabela 6.11 - Dados do espectro no IV (KRS-5) de **11**

Atribuição	ν (cm ⁻¹)
Deformação O-H	3435
Deformação axial de C-H alifático	2925
Deformação axial S=O	1396
Deformação angular C-H aromático	863 e 665

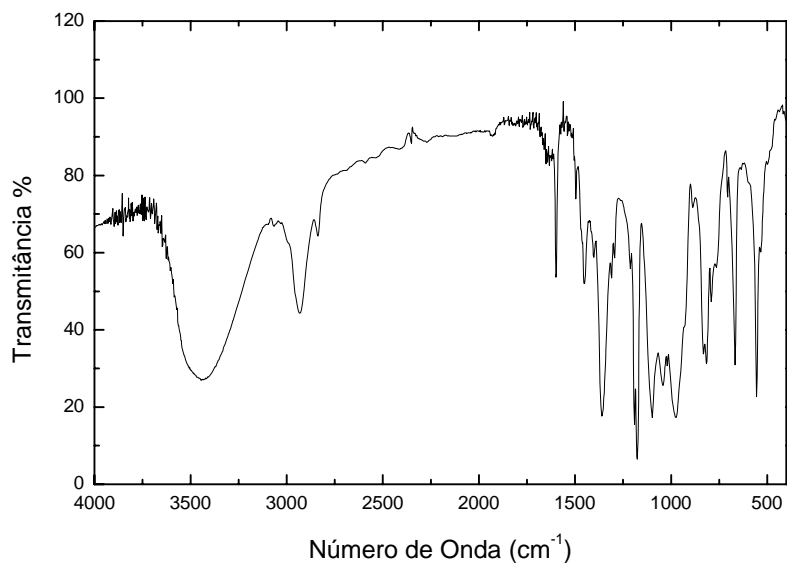


Figura 6.13 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) composto **11**

Tabela 6.12 - Dados do espectro de RMN de ^1H de **11** (CDCl_3 , 300 MHz)

Atribuição	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-7 e H-7'	7,80	d	6,0 ($J_{7,8}$)
H-8 e H-8'	7,35	d	6,0 ($J_{8,7}$)
H-1	4,81	s	---
H-2, H-3, H-4 e H-5 ou H-5'	4,22-4,05	m	---
H-5 ou H-5'	3,95-3,92	m	---
OCH_3	3,34	s	---
H-10	2,44	s	---

Tabela 6.13 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **11** (CDCl_3 , 75 MHz)

Atribuição	δ/ppm	Atribuição	δ/ppm
C-9	145,3	C-2, C-3 e C-4	82,3, 80,7 e 77,6
C-6	132,5	C-5	69,4
C-7 e C-8	130,0 e 128,1	OCH_3	55,2
C-1	108,8	C-10	21,7

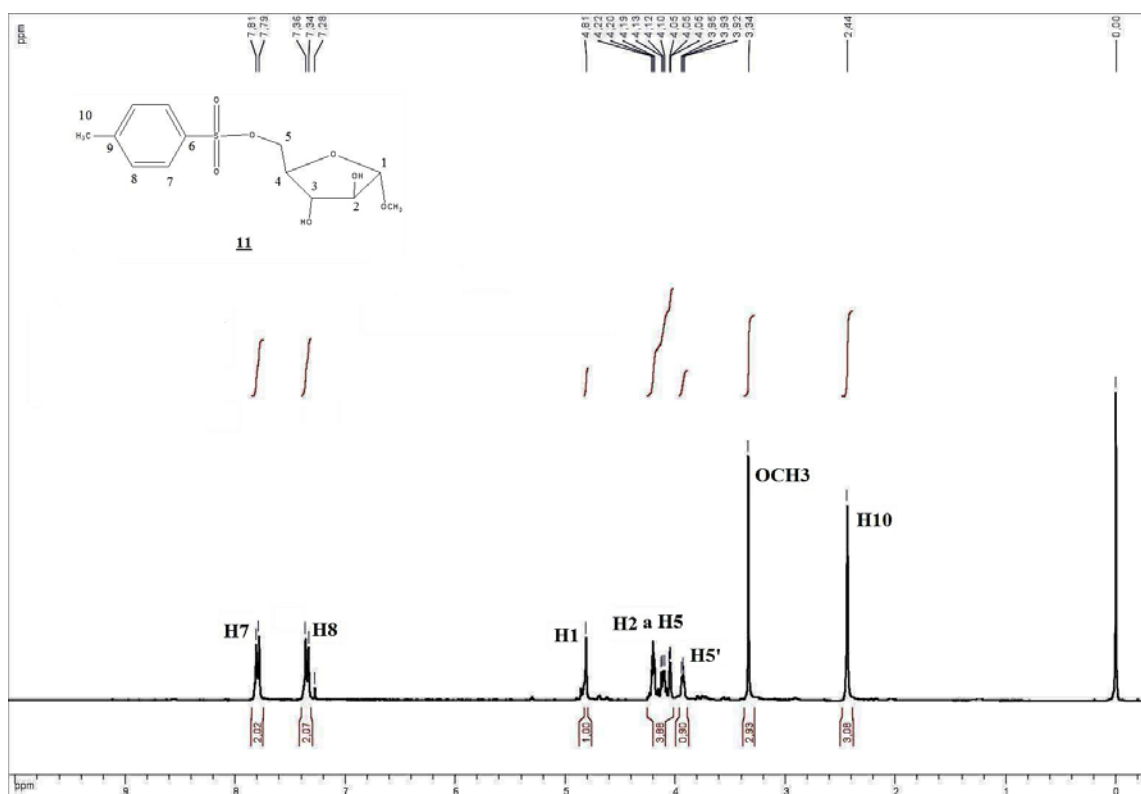


Figura 6.14 - Espectro de RMN de ^1H do derivado tosilato **11** (CDCl₃, 300 MHz).

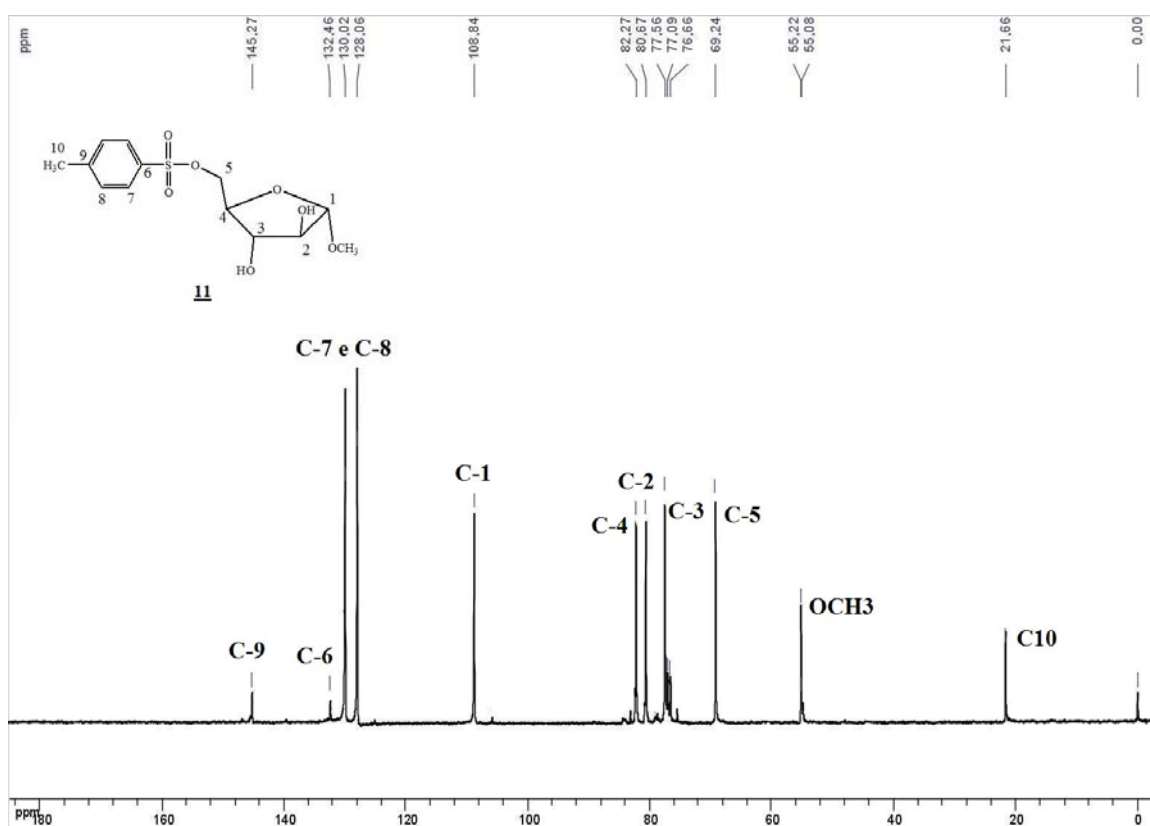
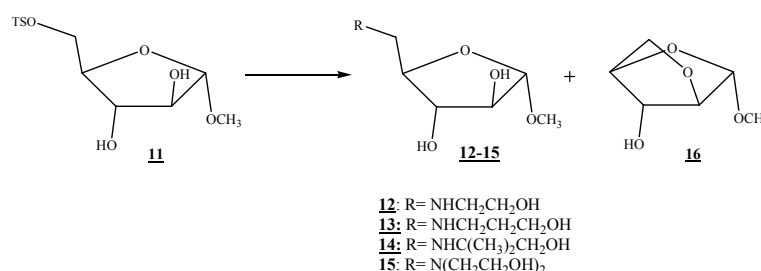


Figura 6.15 - Espectro de RMN de ^{13}C do derivado tosilado **11** (CDCl₃, 75 MHz).

6.2.4 Obtenção dos amino-álcoois (12-15) e do anidro açúcar 16 derivados da D-arabinose



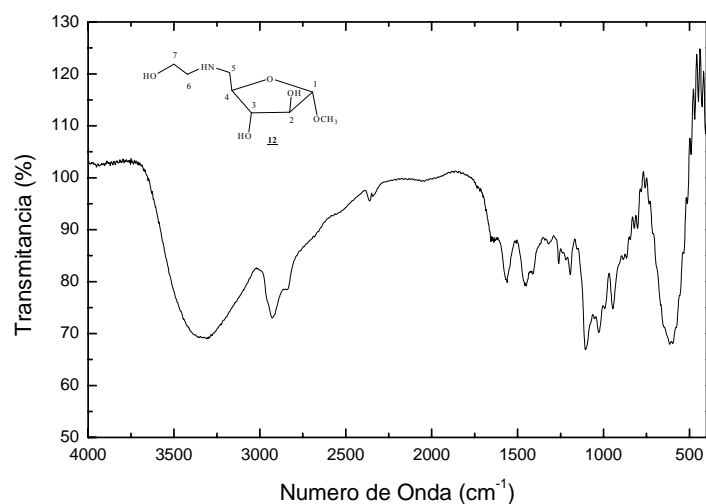
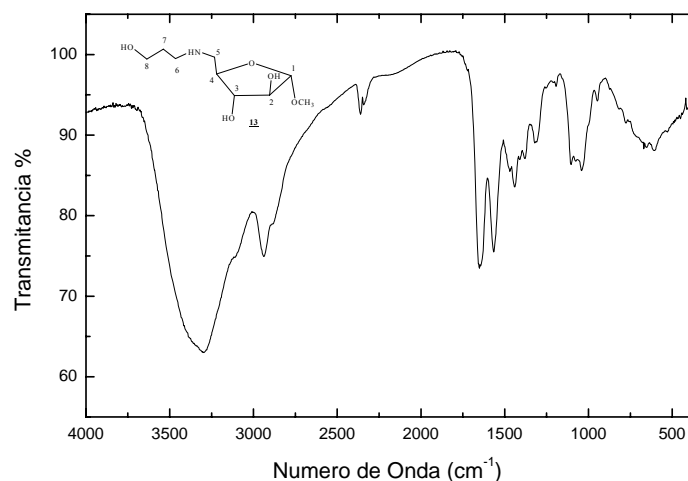
Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, solubilizaran-se, em diferentes reações, os amino-álcoois comerciais 2-amino-etanol, 3-amino-propanol, 2-amino-2-metil-propanol ou dietanolamina (Tabela 6.11) em etanol (3 mL). Em seguida acrescentou-se o composto tosilado **11**. A mistura foi aquecida sob refluxo e agitação magnética. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluentes: acetato de etila/hexano 9:1 v/v e diclorometano/metanol/NH₄OH 8:1,5:0,5; reveladores: UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação o etanol foi eliminado por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: acetato de etila/metanol), fornecendo os amino-álcoois **12-15** e o anidro açúcar **16**.

Tabela 6.14. Condições de reação e dados físico-químicos dos compostos **12 a 15**.

	12	13	14	15
Tosilato 11 (g/ mmol)	0,63/2,0	0,55/1,7	0,32/1,0	0,32/1,0
Amino-álcool (g; mmol)	0,26; 4,0	0,29; 3,9	0,20; 2,3	0,24; 2,3
Tempo de reação	24h	24h	48h	36h
Quantidade (g; mmol)	0,4; 1,8	0,3; 1,3	0,05; 0,4	0,12; 0,5
Rendimento	89%	78%	25%	27%
F.M.	C ₈ H ₁₇ NO ₅	C ₉ H ₁₉ NO ₅	C ₁₀ H ₂₁ NO ₅	C ₁₀ H ₂₁ NO ₆
M.M	207g/mol	221g/mol	235g/mol	251g/mol
Aspecto físico	Óleo	óleo	óleo	óleo
[α]_D (MeOH)	+37,3 (c 0,50)	+38,7 (c 0,50)	+57,4 (c 0,50)	+34,2 (c 0,59)
Anidro açúcar 16 (g; mmol; %)	0,01; 0,1; 4	0,05; 0,4; 21	0,07; 0,5; 45	0,17; 1,1; 60

Tabela 6.15 - Dados do espectro no IV (KRS-5) dos compostos **12** a **15**

Atribuição	ν (cm ⁻¹)			
	12	13	14	15
Deformação O-H e/ou N-H	3390	3280	3332	3388
Deformação C-H alifático	2937	2950	2931	2941
Deformação angular N-H	1624	1650	1638	1620
Deformação axial C-O-C	1067	1050	1073	1032

**Figura 6.16** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **12**.**Figura 6.17** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **13**.

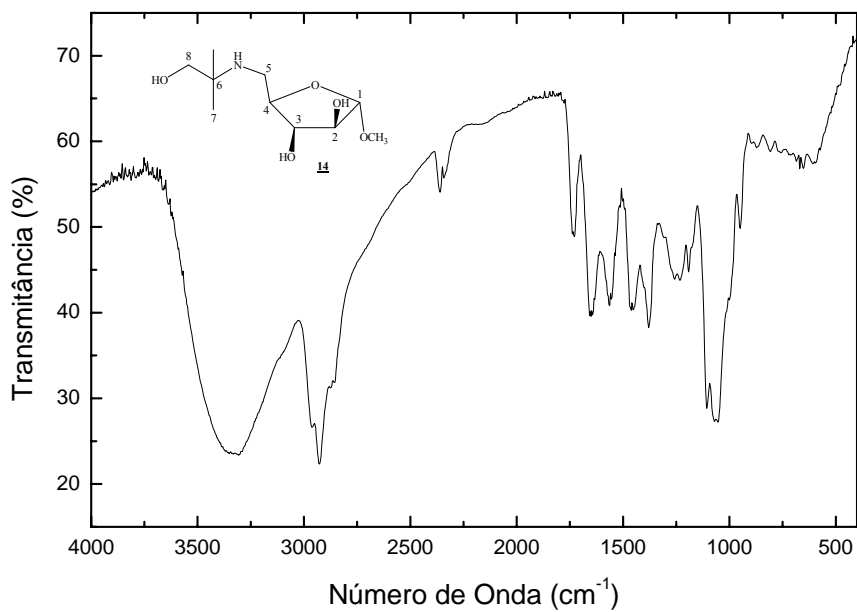


Figura 6.18 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **14**.

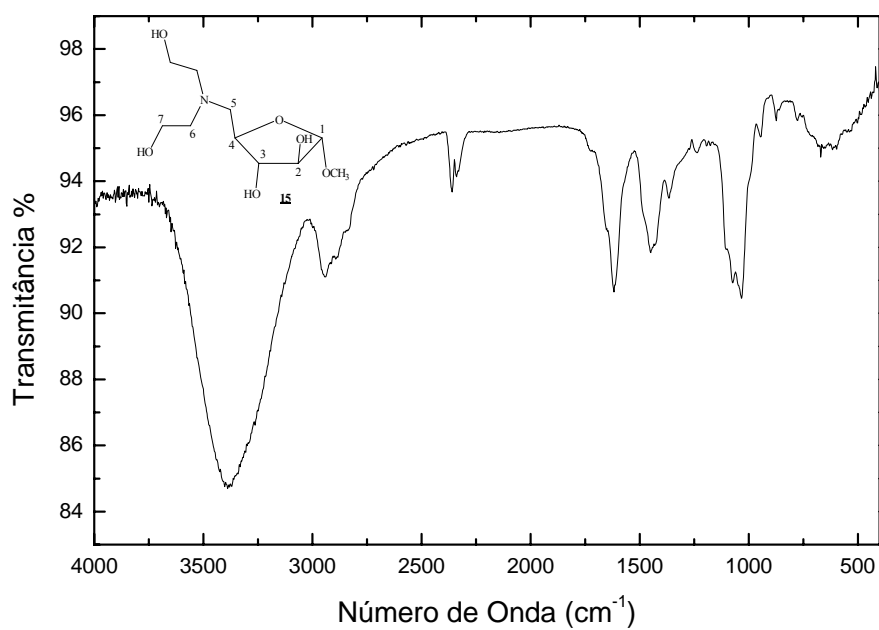
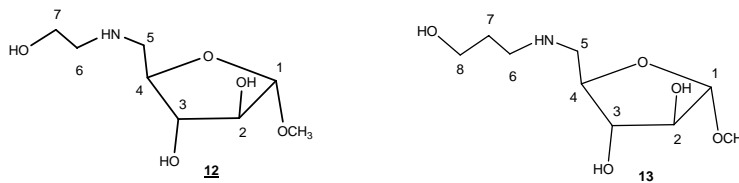
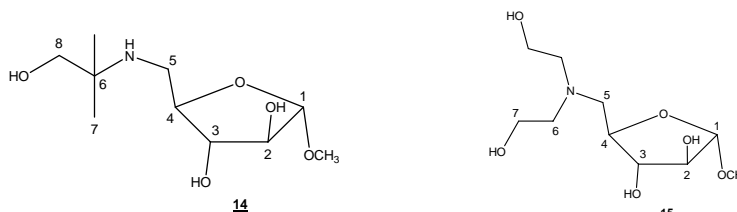


Figura 6.19 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **15**.

Tabela 6.16a – Dados de RMN de ^1H dos amino-álcoois **12** e **13** (300 MHz, CD_3OD).

Amino-álcool 12				Amino-álcool 13		
Hidrogênio	δ	M	J (Hz)	δ	M	J (Hz)
H-1	4,69	s	---	4,63	s	---
H-2	3,85	sl	---	3,79	sl	---
H-3	3,52-3,65	m	---	3,58	sl	---
H-4	3,93	sl	---	3,88	sl	---
H-5	2,82-2,86	m	---	2,77	m	---
H-5' e H-6	2,69-2,75	m	---	2,61-2,69	m	---
H-7	3,52-3,65	m	---	1,61	t	6,0 ($J_{7,8}$)
H-8	---	---	---	3,50	t	6,0 ($J_{8,7}$)
OH e/ou NH	---	---	---	3,17-3,22	m	---
OCH_3	3,29	s	---	3,17-3,22	m	---

Tabela 6.16b – Dados de RMN de ^1H dos amino-álcoois **14** e **15** (300 MHz, CD_3OD).

Amino-álcool 14				Amino-álcool 15		
Hidrogênio	δ	M	J (Hz)	δ	M	J (Hz)
H-1	4,66	s	---	4,59	s	---
H-2	3,80	s	---	3,76	sl	---
H-3	3,65	sl	---	3,32-3,56	m	---
H-4	3,93	sl	---	3,83	sl	---
H-5	2,86-2,91	m	---	2,90	sl	---
H-5'	2,73-2,75	m	---	2,59-2,63	m	---
H-6	---	---	---	2,59-2,63	m	---
H-7	1,01	s	---	3,32-3,56	m	---
H-8	3,23-3,29	m	---	---	---	---
OH e/ou NH	3,23-3,29	m	---	3,32-3,56	m	---
OCH_3	3,23-3,29	m	---	3,20	s	---

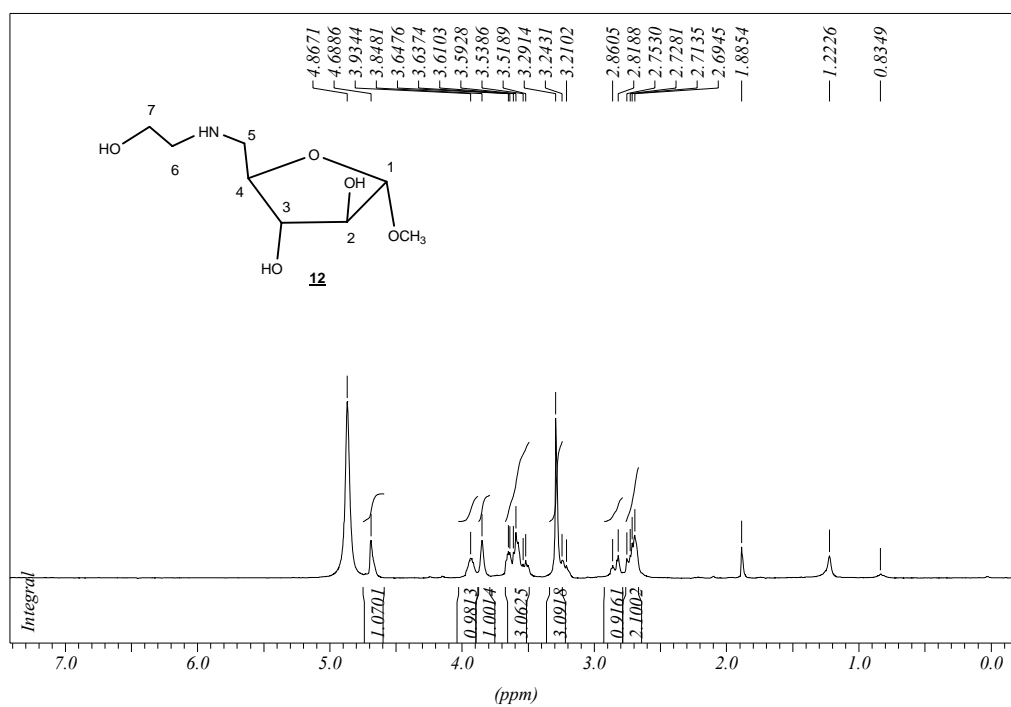


Figura 6.20 - Espectro de RMN de ^1H de 5-desoxi-5-(2-hidroxi-etilamino)- α -D-arabinofuranosídeo de metila **12** (CD₃OD, 300 MHz).

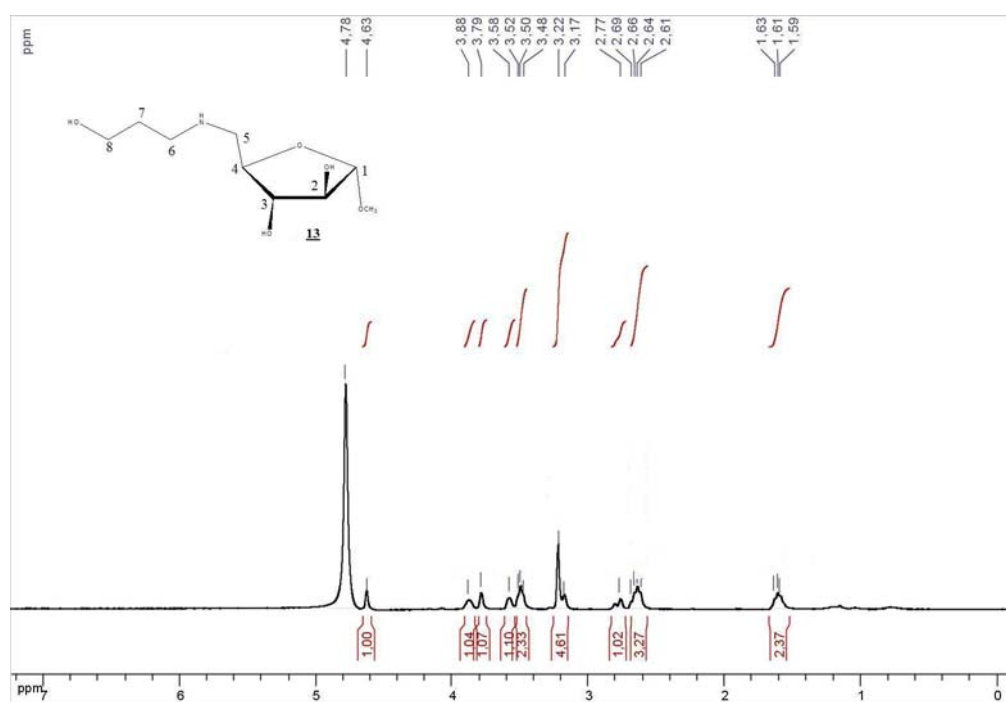


Figura 6.21 - Espectro de RMN de ^1H de 5-desoxi-5-(3-hidroxi-n-propilamino)- α -D-arabinofuranosídeo de metila **13** (CD₃OD, 300 MHz).

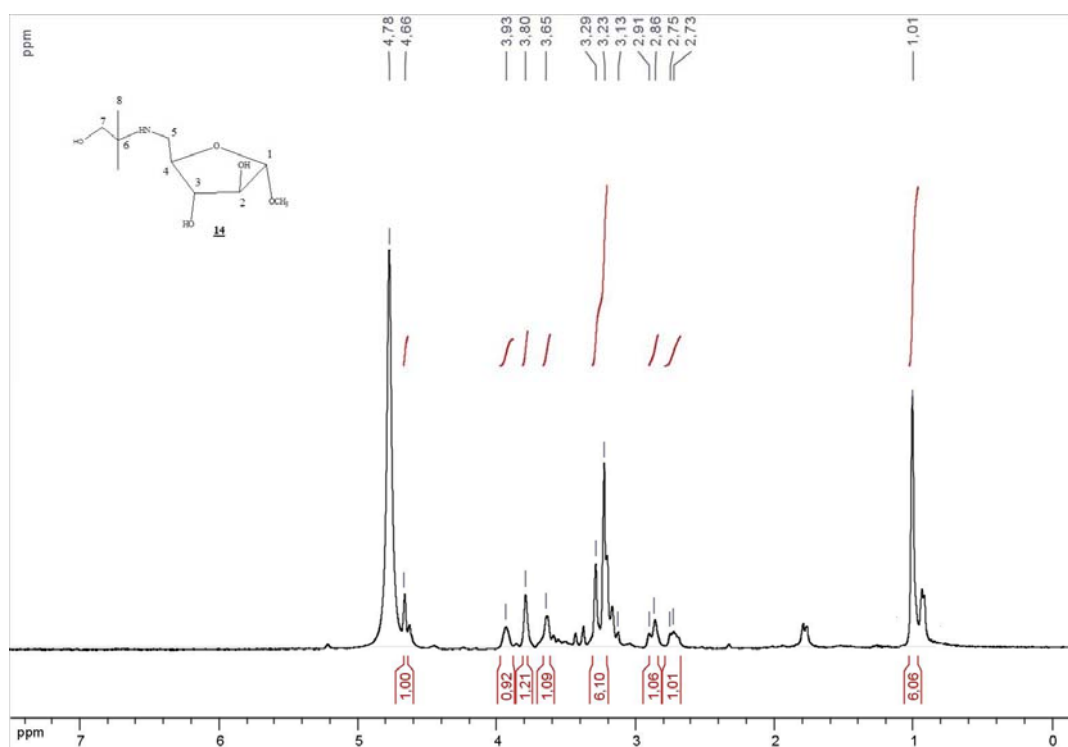


Figura 6.22 - Espectro de RMN de ^1H de 5-desoxi-5-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilamino)- α -D-arabinofuranosídeo de metila **14** (CD₃OD, 300 MHz).

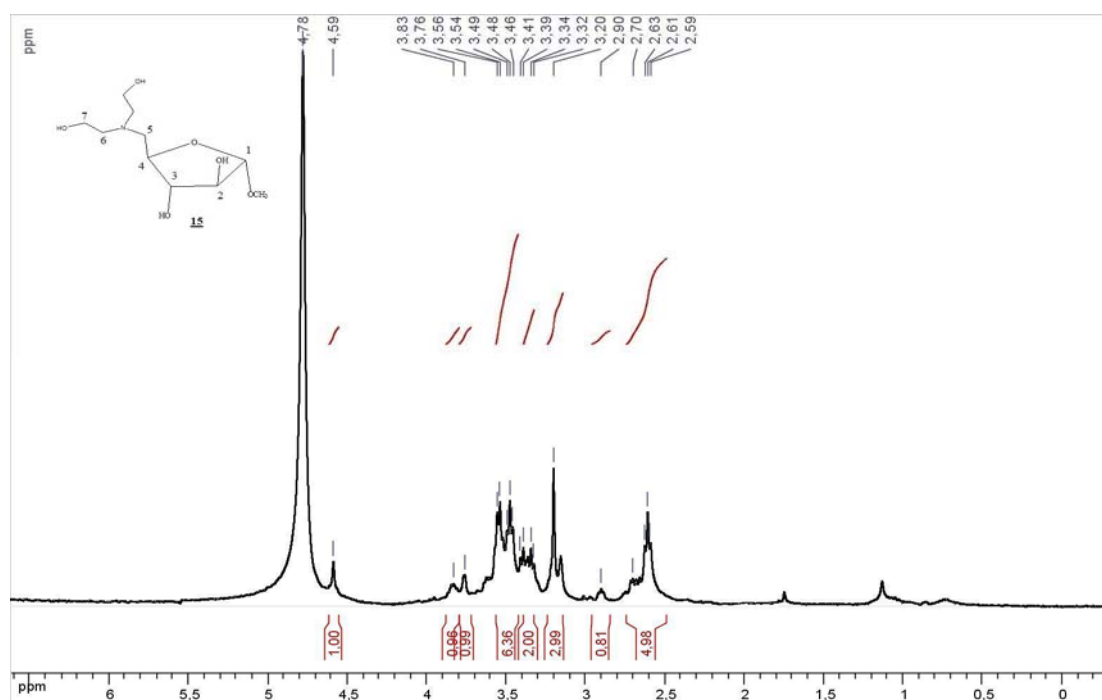
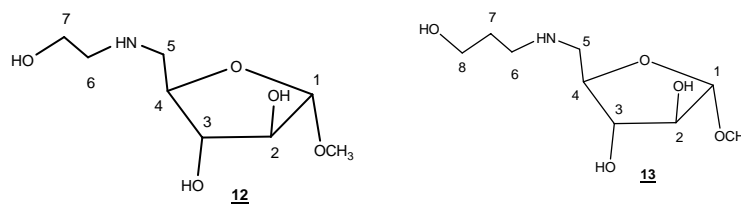


Figura 6.23 - Espectro de RMN de ^1H de 5-desoxi-5-(dietanolamino)- α -D-arabinofuranosídeo de metila **15** (CD₃OD, 300 MHz).

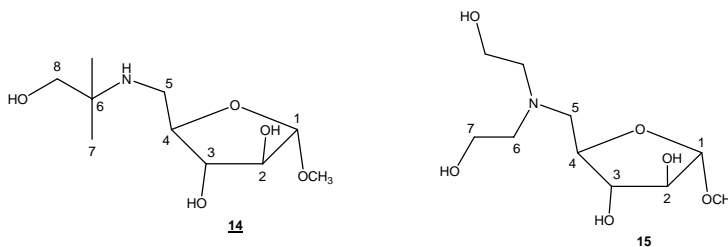
Tabela 6.17a – Dados de RMN de ^{13}C dos amino-álcoois **12** e **13** (75 MHz, CD_3OD).



Atribuição	Amino-álcool 12	Amino-álcool 13
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1	110,9	110,9
C-2	83,1	83,1
C-3	81,1	81,2
C-4	83,4	84,0
C-5	52,2*	52,6*
C-6	52,1*	48,3*
C-7	60,6	32,9
C-8	---	61,5
<u>O</u> CH_3	55,5	55,4

* δ e atribuição intercambiáveis

Tabela 6.17b – Dados de RMN de ^{13}C dos amino-álcoois **14** e **15** (75 MHz, CD_3OD).



Atribuição	Amino-álcool 14	Amino-álcool 15
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1	111,1	110,7
C-2	82,4	83,1
C-3	81,0	81,6
C-4	84,1	83,4
C-5	45,0	53,5
C-6	57,2	58,6
C-7	22,7	60,8
C-8	68,1	---
<u>O</u> CH_3	55,4	55,4

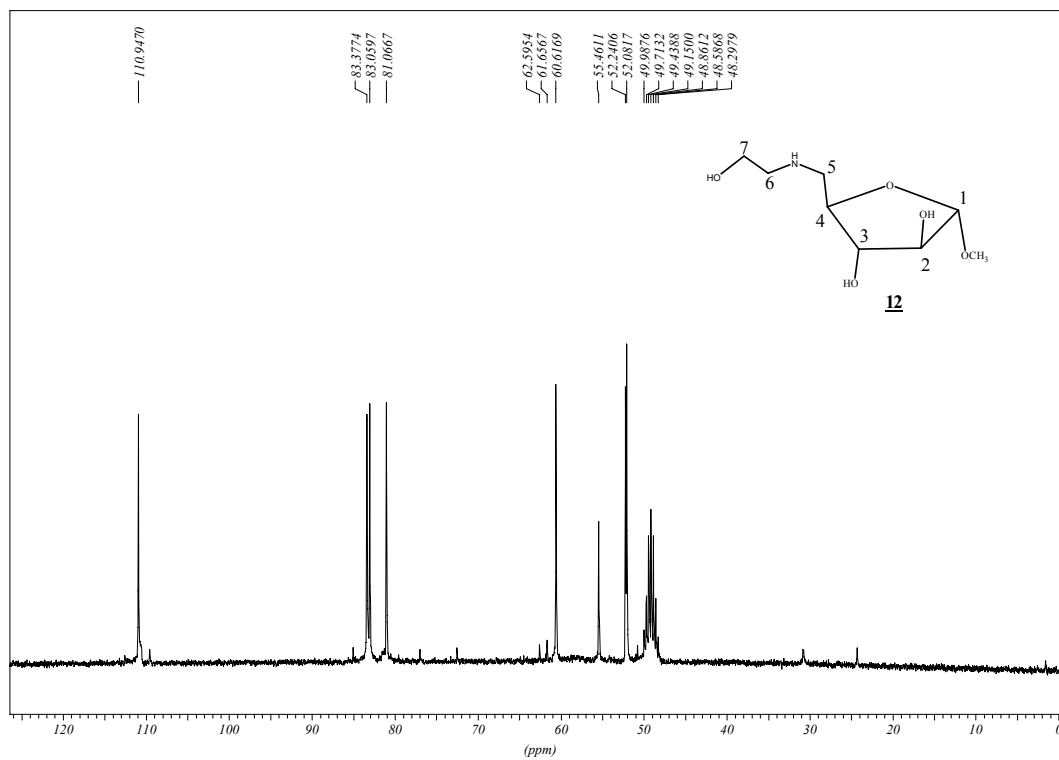


Figura 6.24 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **12** (CD_3OD , 75 MHz).

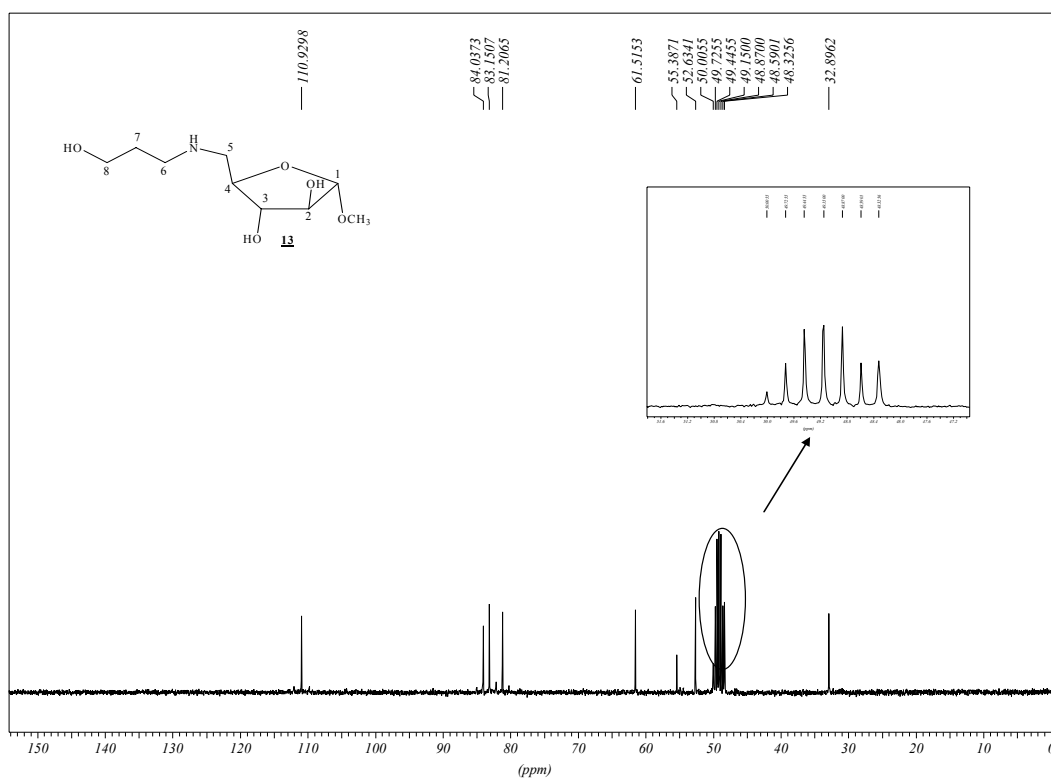


Figura 6.25 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **13** (CD_3OD , 75 MHz).

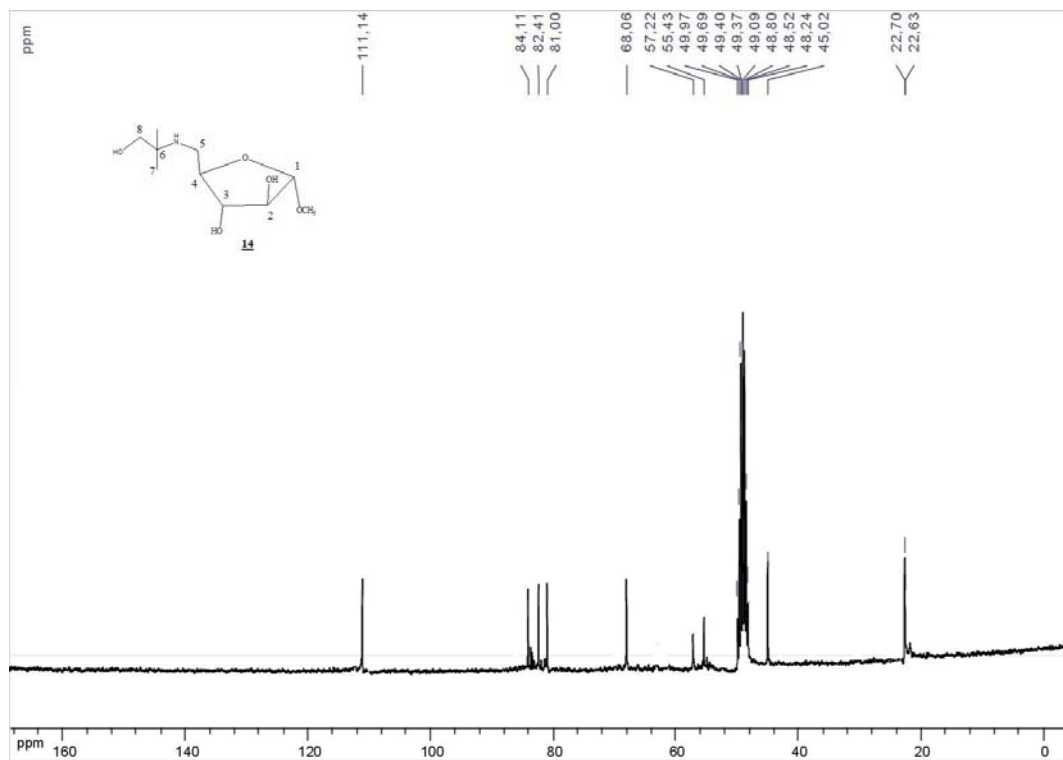


Figura 6.26 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **14** (CD_3OD , 75 MHz).

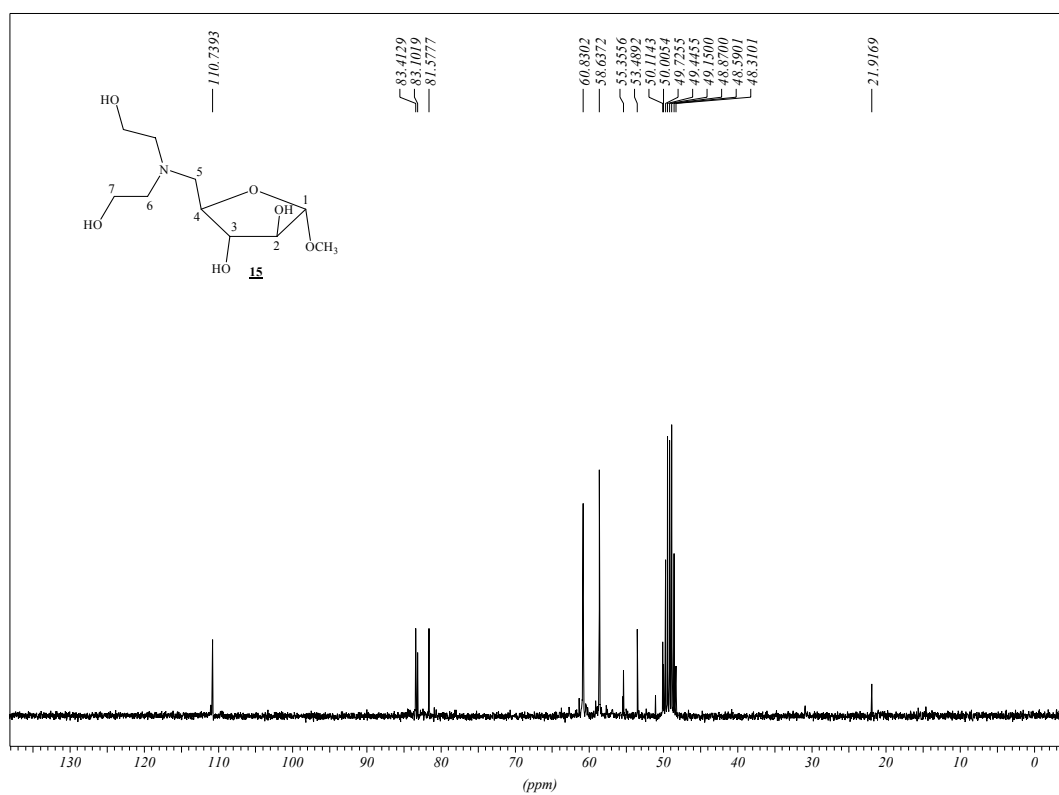
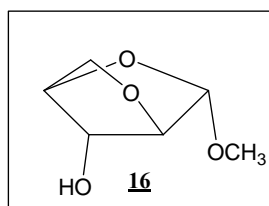


Figura 6.27 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **15** (CD_3OD , 75 MHz).

2,5-anidro- α -D-arabinofuranosídeo de metila 16**Aspecto Físico:** óleo**FM:** C₆H₁₀O₄**MM:** 146 g/mol**[α]_D:** -11 (c 0,84, MeOH)**Tabela 6.18** - Dados do espectro no IV (KRS-5) do anidro-açúcar **16**

Atribuição	ν (cm ⁻¹)
Deformação O-H	3364
Deformação C-H alifático	2918
Deformação axial C-O-C	1032

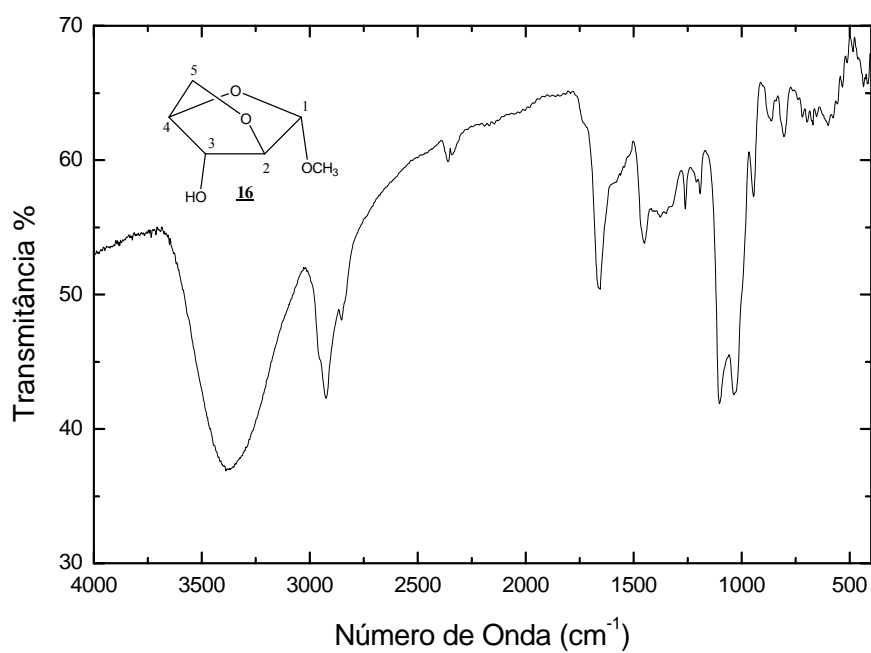
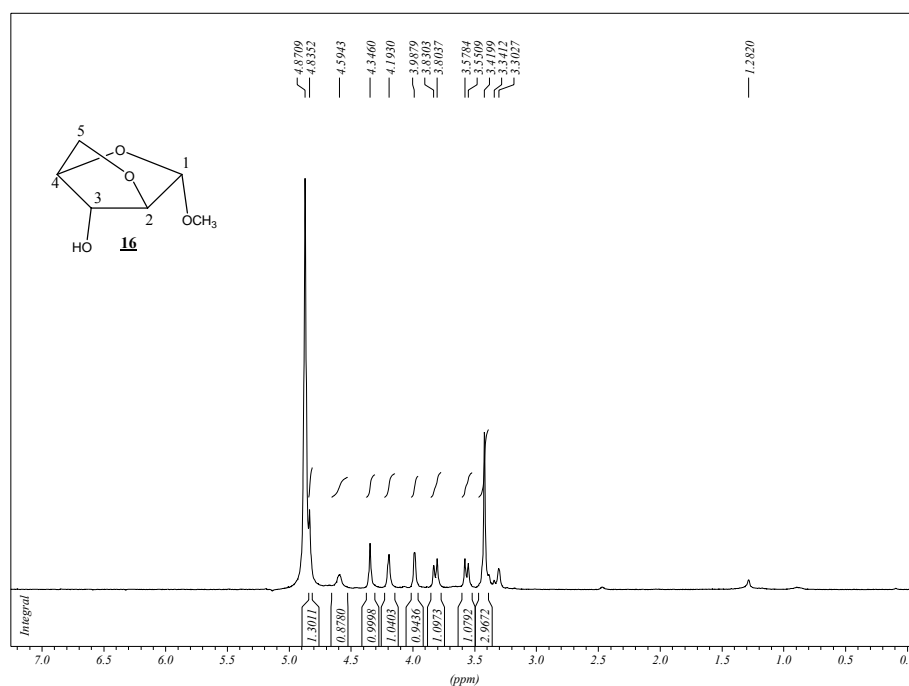
**Figura 6.28** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do anidro-açúcar **16**.

Tabela 6.19 - Dados do espectro de RMN de ^1H de **16** (CD_3OD , 300 MHz)

Atribuição	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
OCH_3	3,34	s	---
H-5	3,56	d	$8,0(J_{5,5'})$
H-5'	3,82	d	$8,0(J_{5',5})$
OH	3,99	s	---
H-3	4,19	s	---
H-2	4,35	s	---
H-4	4,59	sl	---
H-1	4,84	s	---

Figura 6.29 - Espectro de RMN de ^1H do composto **16** (CD_3OD , 300 MHz).Tabela 6.20 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **16** (CD_3OD , 75 MHz).

Atribuição	δ/ppm	Atribuição	δ/ppm
C-1	107,9	C-4	80,7
C-2	75,0	C-5	72,7
C-3	77,3	OCH_3	56,5

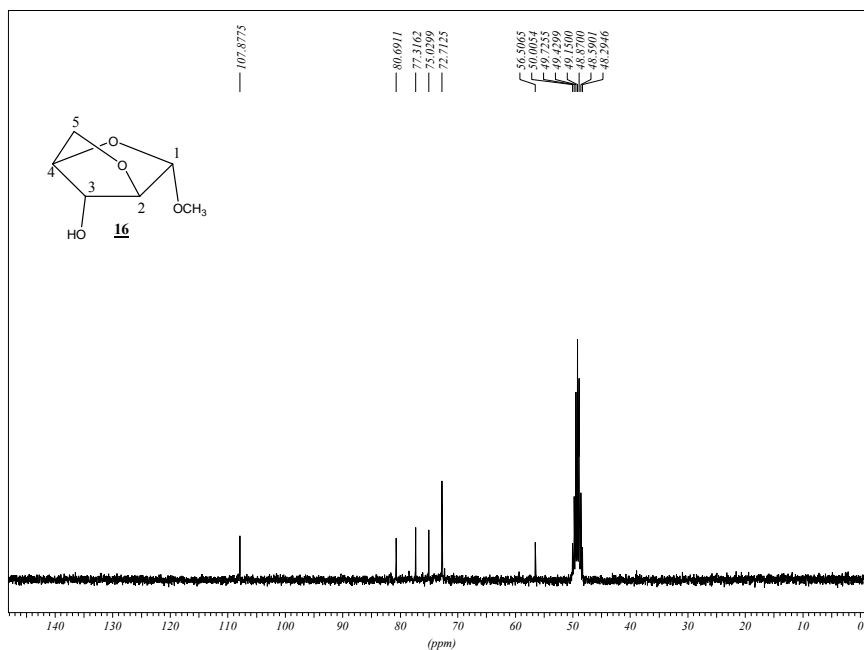
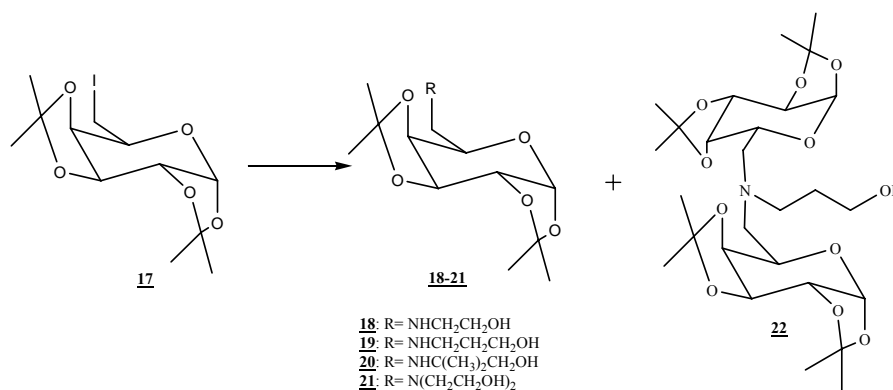


Figura 6.30 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **16** (CD₃OD, 75 MHz).

6.2.5 Obtenção dos amino-álcoois **18-21** e **22** derivados da D-galactose



Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, solubilizaram-se, em diferentes reações, os amino-álcoois comerciais 2-amino-etanol, 3-amino-propanol, 2-amino-2-metil-propanol ou dietanolamina (Tabela 6.18) em etanol (3 mL). Posteriormente foi acrescentado o intermediário iodado **17** (0,74g; 2 mmol.), previamente preparado por nosso grupo de pesquisa^(16,33). A mistura foi aquecida sob refluxo e agitação magnética. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5 v/v; reveladores iodo e solução etanólica de H₂SO₄ 20%, seguido de aquecimento).

Após o término da reação o etanol foi eliminado por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o resíduo formado foi solubilizado em diclorometano e lavado 3 vezes com água destilada. Após secagem em sulfato de sódio, a fase orgânica foi evaporada em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi submetido à CCS (diclorometano/metanol), sendo obtidos os amino-álcoois **18-21** e **22**.

OBS: Apenas nas reações utilizando-se como nucleófilos os amino-álcoois 2-amino-etanol e 3-amino-propanol foi observada a formação de subprodutos com *R_f* superior aos produtos de interesse. Entretanto, somente na reação utilizando-se o 3-amino-propanol foi isolado o subproduto formado, sendo este o composto **22**.

Tabela 6.21. Condições de reação e dados físico-químicos dos compostos **18 a 21**.

	18	19	20	21
Amino-álcool (g/mmol)	0,24/4,0	0,30/4,0	0,46/5,0	0,53/5,0
Tempo de reação	72h	72h	6 dias	6 dias
Quantidade de produto (g; mmol)	0,51; 1,5	0,43; 1,4	0,49; 1,5	0,51; 1,5
Rendimento	70%	68%	74%	73%
F.M.	C ₁₄ H ₂₅ NO ₆	C ₁₅ H ₂₇ NO ₆	C ₁₆ H ₂₉ NO ₆	C ₁₆ H ₂₉ NO ₇
M.M (g/mol)	303	317	331	347
Aspecto físico	sólido	óleo	sólido	óleo
F.F	85,7- 87,9 °C	---	78,5-79,6 °C	---
F.F. lit.¹⁶	85,5-87,5 °C	---	---	---
[α]_D (CH₂Cl₂)	-54,6 (c 0,6)	-33,6 (c 0,5)	-60,5 (c 0,6)	-47,8 (c 0,5)
[α]_D lit.(CH₂Cl₂)¹⁶	- 54,5 (c 0,46)	---	---	---

Tabela 6.22 - Dados do espectro no IV dos compostos **18 a 21**

Atribuição	ν (cm⁻¹)			
	18	19	20	21
Deformação O-H e/ou N-H	3312; 3175	3305	3294; 3211	3417
Deformação C-H alifático	2988; 2928	2985; 2933	2910; 2871	2983; 2931
Deformação axial C-O-C	1074	1064	1067	1066

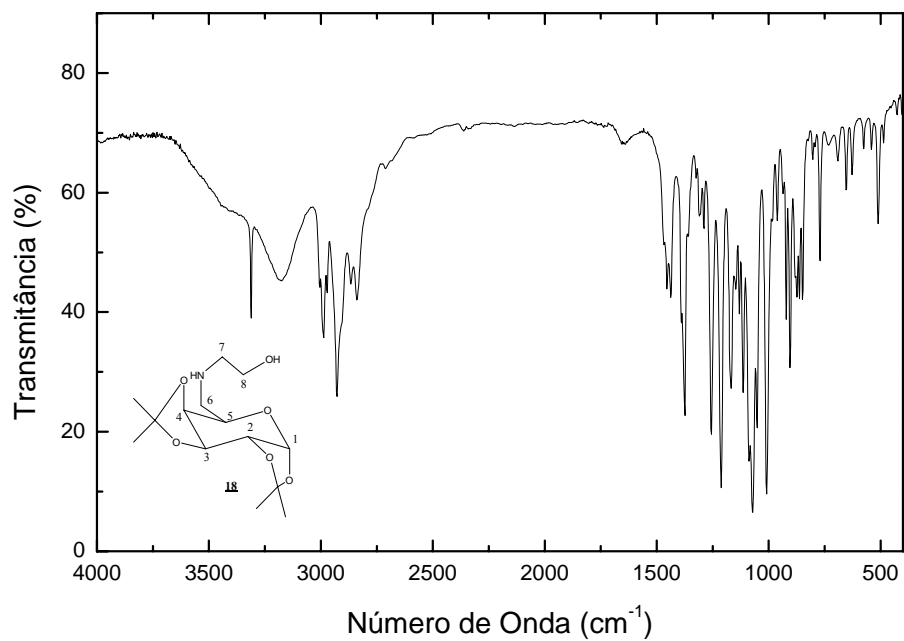


Figura 6.31 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do amino-álcool **18**.

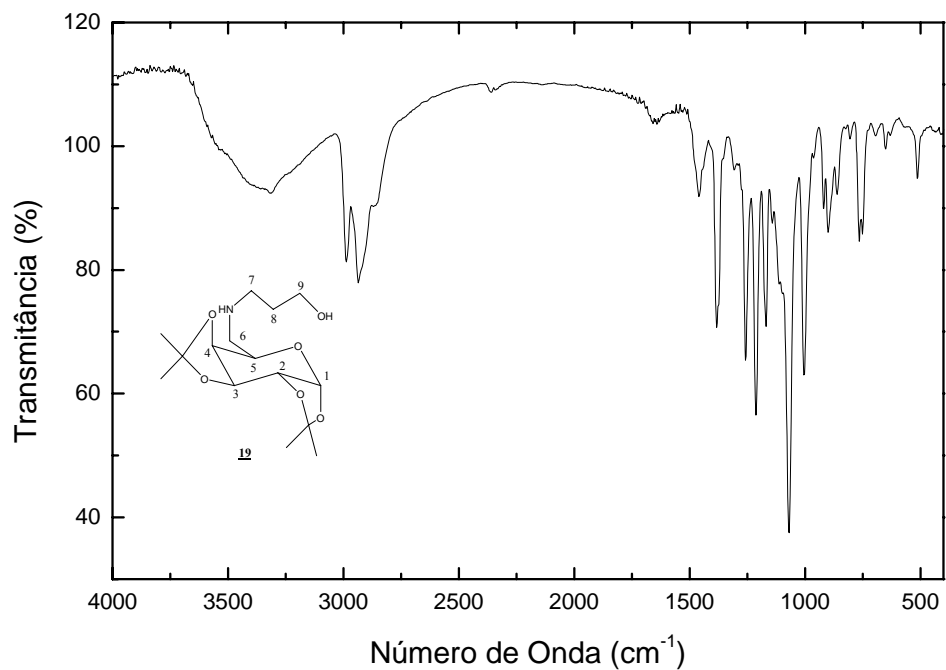


Figura 6.32 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do amino-álcool **19**.

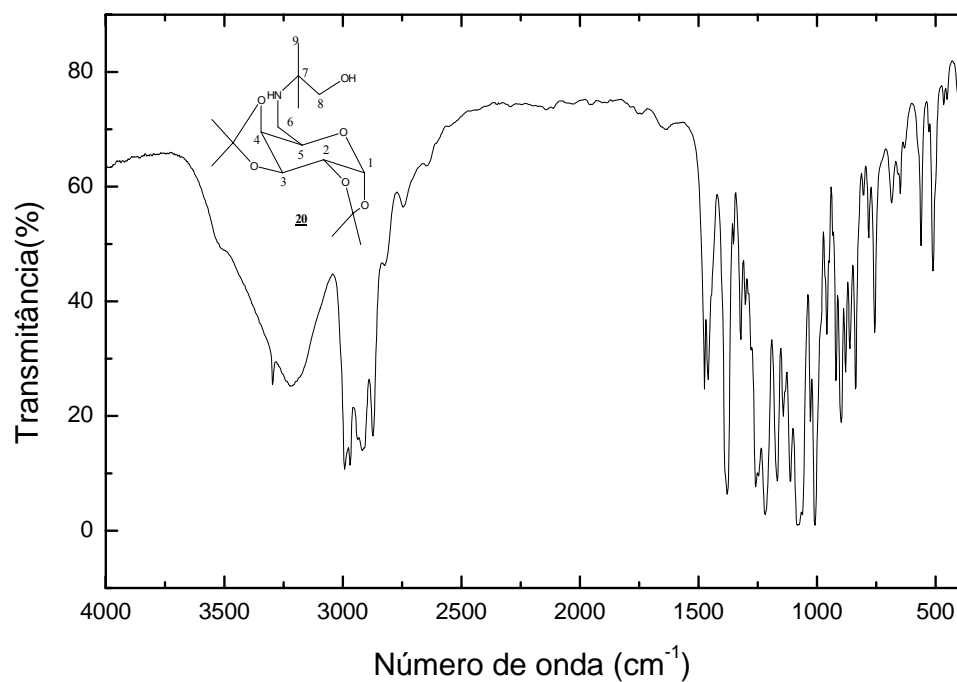


Figura 6.33 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do amino-álcool **20**.

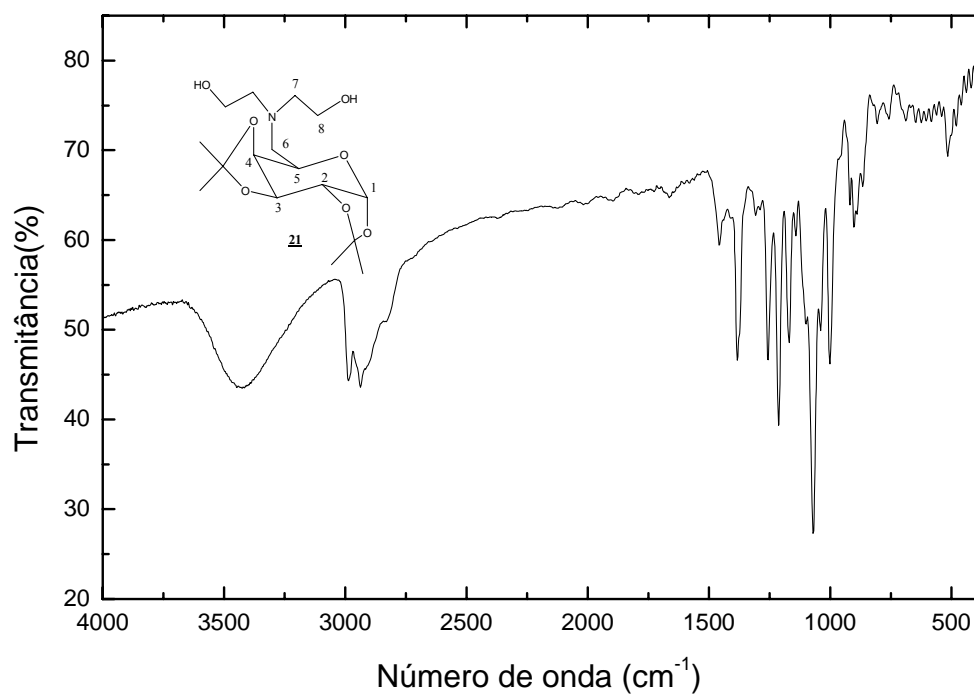
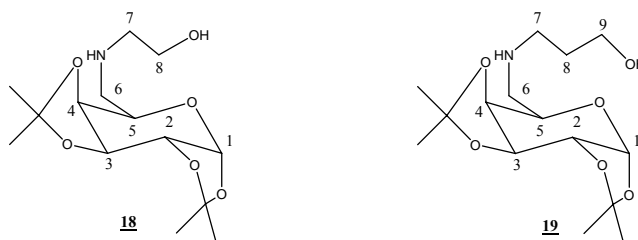
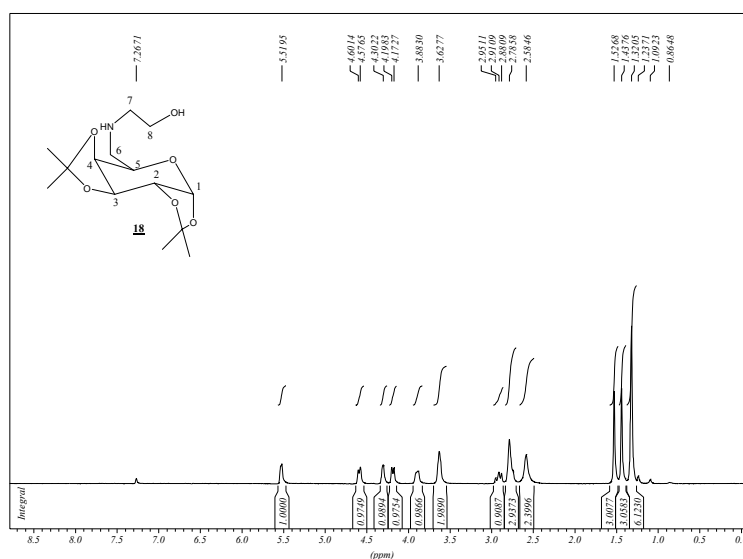


Figura 6.34 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do amino-álcool **21**.

Tabela 6.23a – Dados de RMN de ^1H dos amino-álcoois **18** e **19** (300 MHz, CDCl_3).

Amino-álcool 18				Amino-álcool 19		
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
H-1	5,52	sl	---	5,50	d	4,8($J_{1,2}$)
H-2	4,30	sl	---	4,28	sl	---
H-3	4,59	d	7,6($J_{3,4}$)	4,57	d	7,9($J_{3,4}$)
H-4	4,19	d	7,6($J_{4,3}$)	4,15	d	7,9($J_{4,3}$)
H-5	3,88	sl	---	3,87	sl	---
H-6	2,91	dd	9,0($J_{6,5}$) 12,1($J_{6,6'}$)	2,76-2,88	m	---
H-6'	2,79	sl	---	2,76-2,88	m	---
H-7	2,79	sl	---	3,06	sl	---
H-8	3,63	sl	---	1,68	sl	---
H-8'	---	---	---	---	---	---
H-9	---	---	---	3,77	m	---
CH_3 (ISOP)	1,32; 1,44; 1,53	sl	---	1,31; 1,43; 1,50	s	---
NH e/ou OH	2,58	sl	---	2,76-2,88	m	---

Figura 6.35 - Espectro de RMN de ^1H de 6-desoxi-6-(2-hidroxi-etilamino)-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranoose **18** (CDCl_3 , 300 MHz)

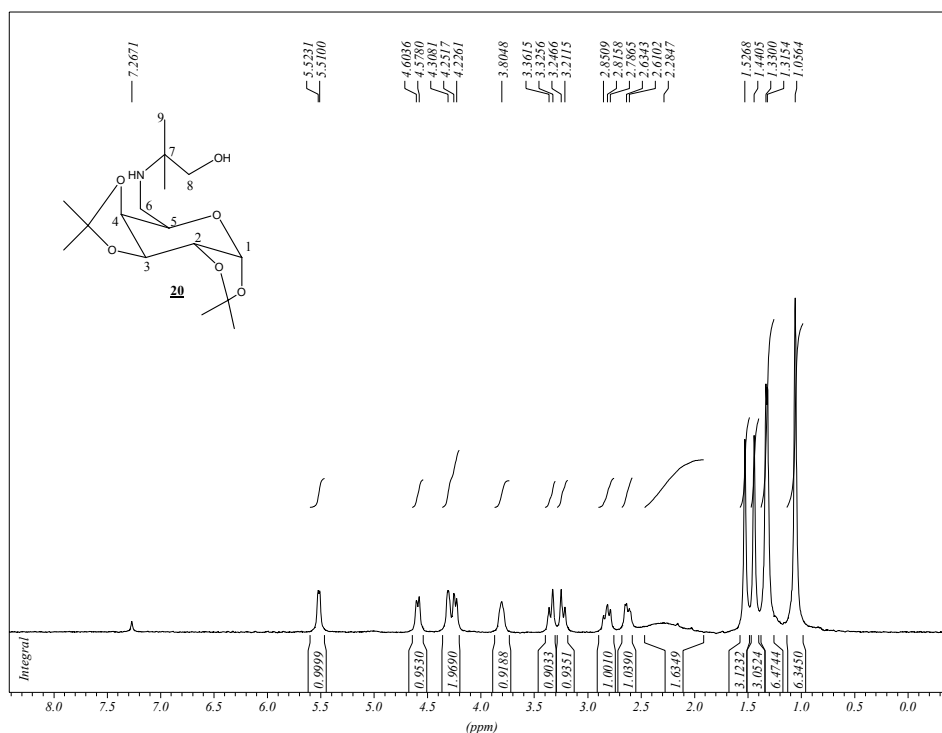


Figura 6.37 - Espectro de RMN de ^1H de 6-desoxi-6-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilamino)-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosse **20** (CDCl₃, 300 MHz).

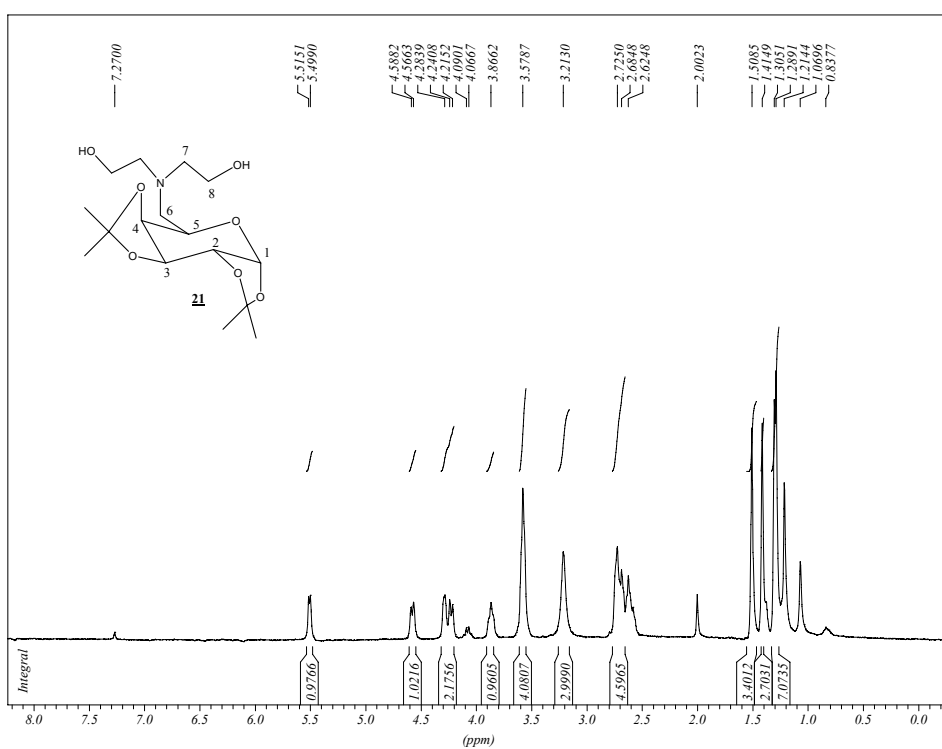
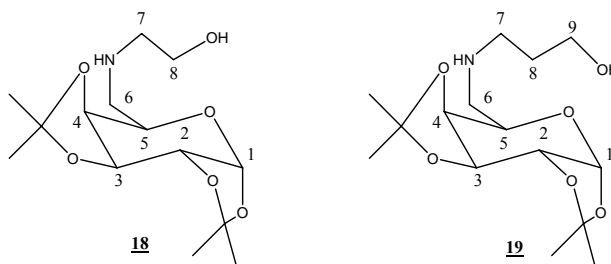
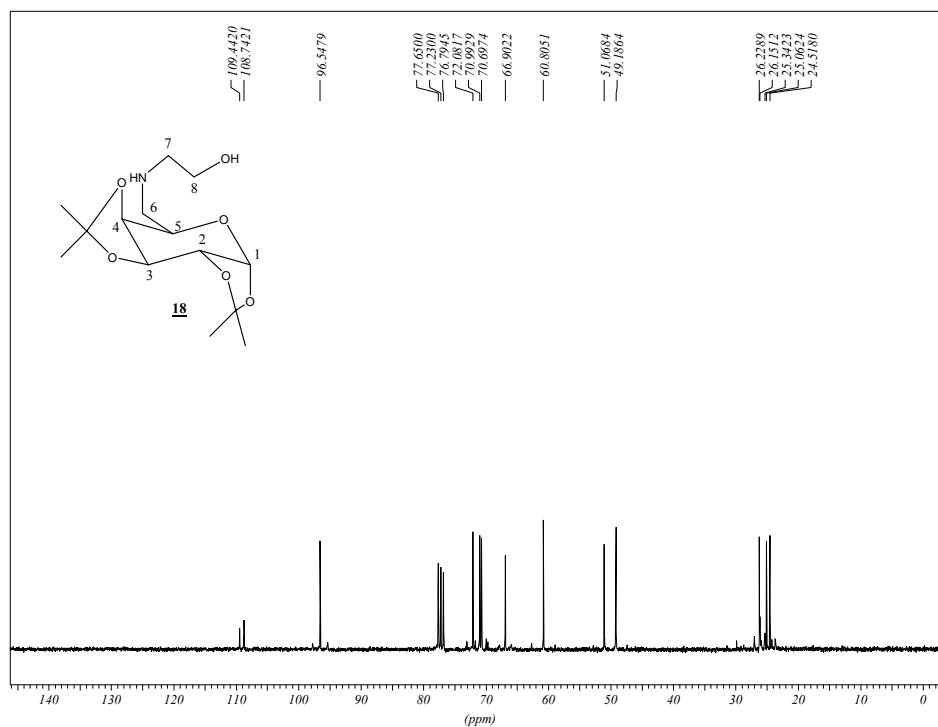


Figura 6.38 - Espectro de RMN de ^1H de 6-desoxi-6-(dietanolamino)-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosse **21** (CDCl₃, 300 MHz).

Tabela 6.24a – Dados de RMN de ^{13}C dos amino-álcoois **18** e **19** (75 MHz, CDCl_3)

Atribuição	Amino-álcool 18	Amino-álcool 19
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1	96,6	96,5
C-2, C-3 e C-4	70,7; 71,0; 72,1	70,7; 71,0; 72,1
C-5	66,9	66,8
C-6	51,1	49,5
C-7	49,2	49,4
C-8	60,8	30,7
C-9	---	64,2
$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$	109,4; 108,7	109,5; 108,8
$\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (ISOP)	23,2; 25,3; 25,1; 24,5	26,2; 26,1; 25,1; 24,5

Figura 6.39 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **18** (CDCl_3 , 75 MHz).

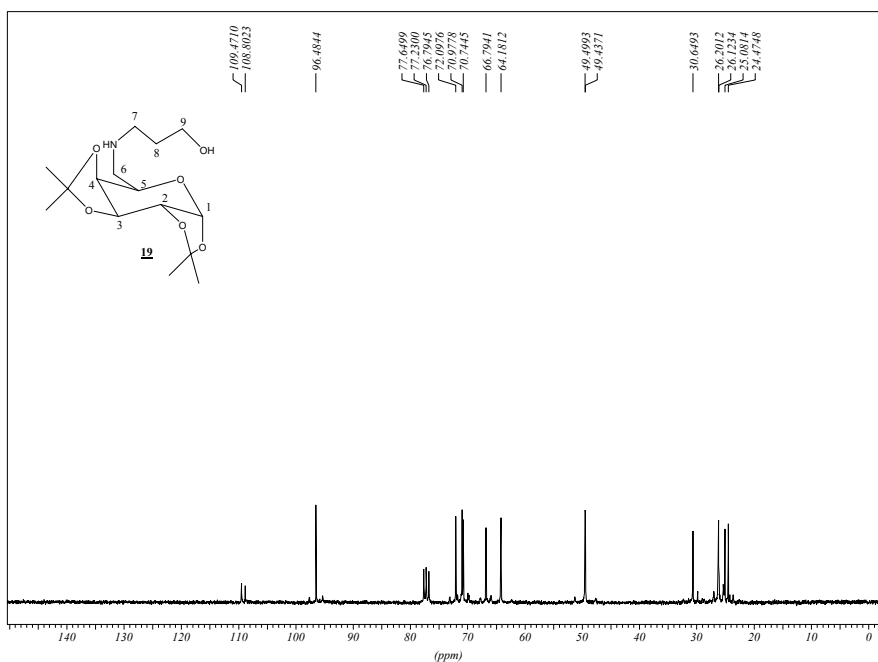
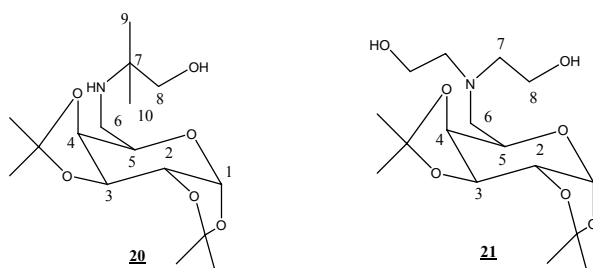


Figura 6.40 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **19** (CDCl_3 , 75 MHz).

Tabela 6.24b– Dados de RMN de ^{13}C dos amino-álcoois **20** e **21** (75 MHz, CDCl_3).



Atribuição	Amino-álcool 20	Amino-álcool 21
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1	96,5	96,6
C-2, C-3 e C-4	70,7; 70,9; 72,0	70,5; 71,0; 72,7
C-5	68,0	66,3
C-6	42,0	54,3
C-7	54,0	57,4
C-8	67,88	59,6
C-9	24,6	---
C-10	23,6	---
$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$	109,5; 108,8	109,4; 108,9
$\underline{\text{CH}}_3$ (ISOP)	26,3; 25,4; 25,1; 24,9	26,1; 25,0; 24,6

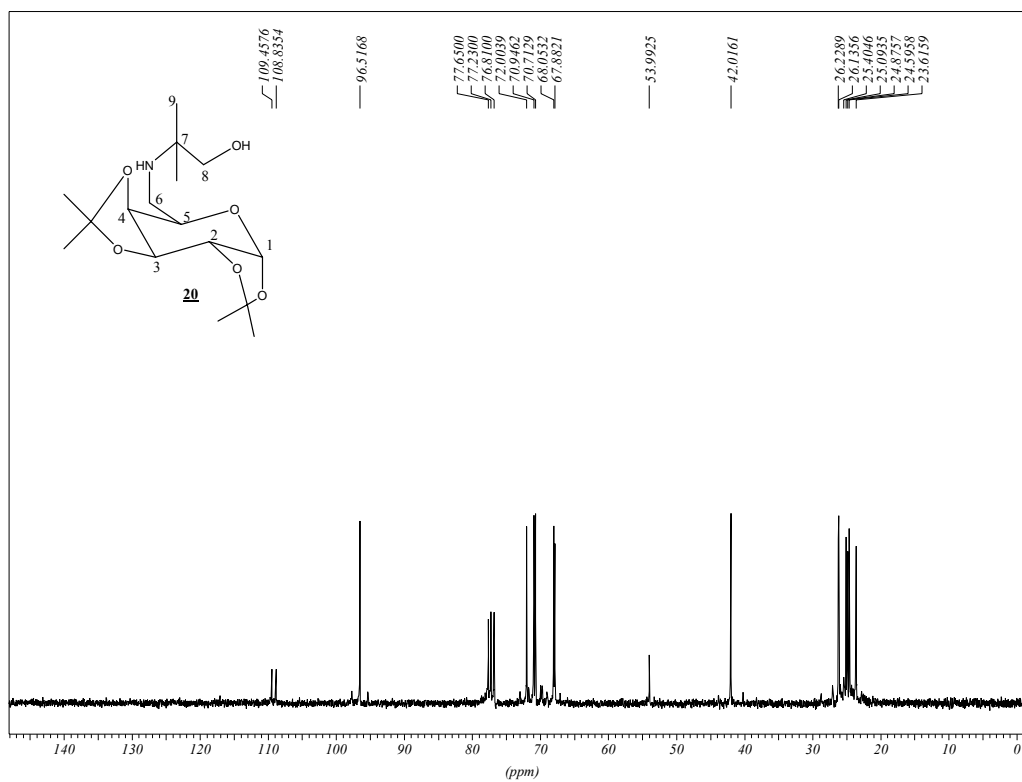


Figura 6.41 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **20** (CDCl_3 , 75 MHz).

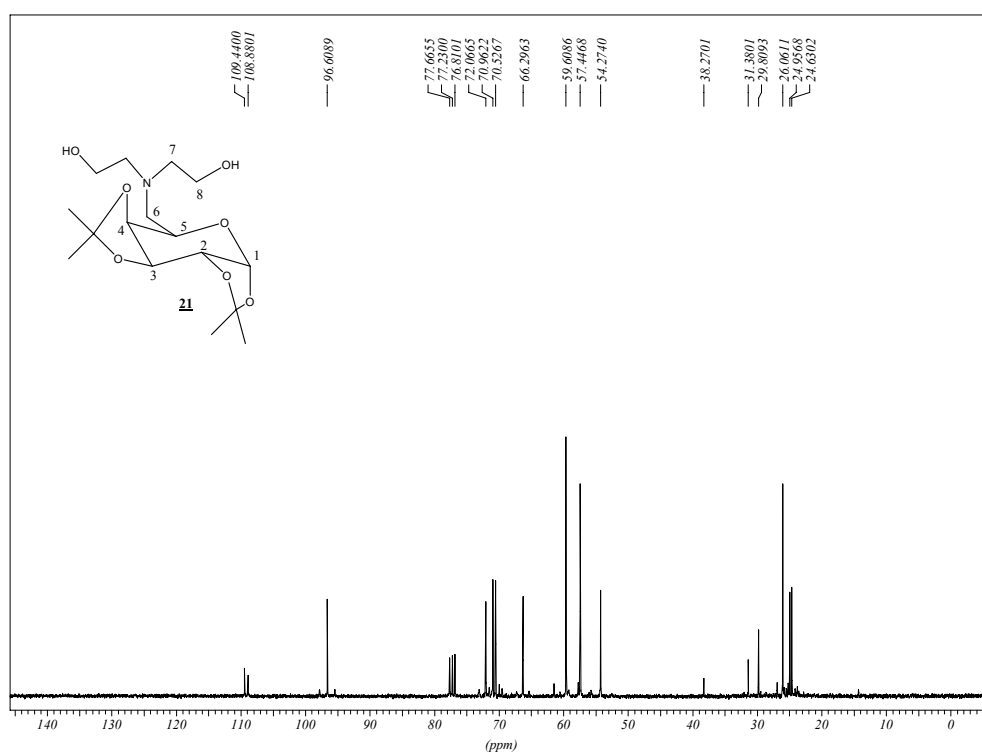
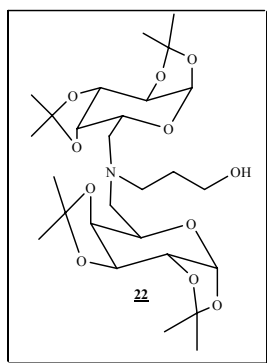


Figura 6.42 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **21** (CDCl_3 , 75 MHz).

***N,N*-Bis-(6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-iosopropilideno- α -D-galactopiranos-6-il)-3-hidroxi-propilamina 22**



Rendimento: 12% (0,13 g; 0,24 mmol)

Tempo de reação: 72h

Aspecto Físico: óleo

FM: C₂₇H₄₅NO₁₁

MM: 559g/mol

[α]_D: -69,5 (*c* 0,5; CH₂Cl₂)

Tabela 6.25 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do amino-álcool 22

Atribuição	ν (cm ⁻¹)
Deformação O-H	3365
Deformação C-H alifático	2983; 2935
Deformação axial C-O-C	1068

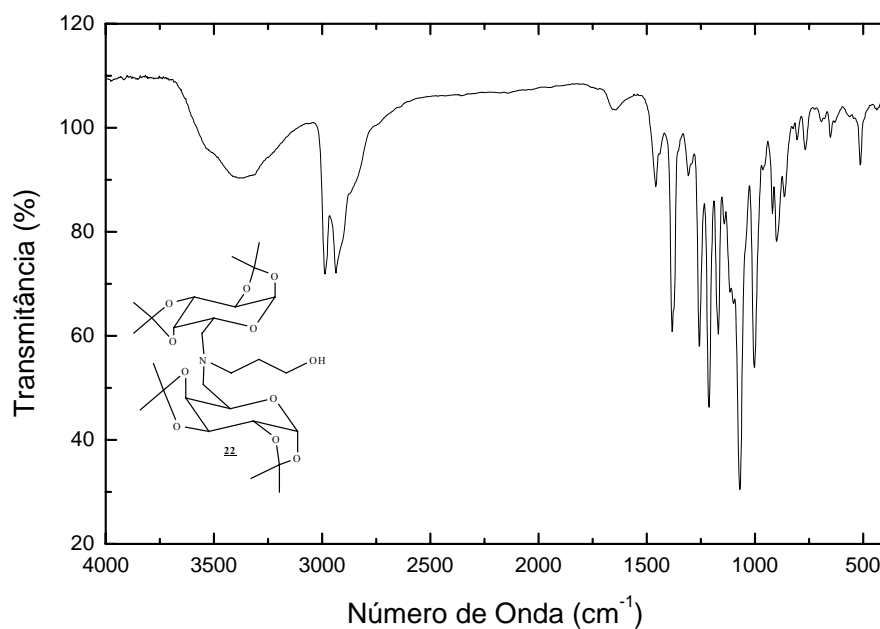


Figura 6.43 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do amino-álcool 22.

Tabela 6.26 - Dados do espectro de RMN de ^1H de **22** (CDCl_3 , 300 MHz).

Atribuição	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-1	5,49	d	4,8 ($J_{1,2}$)
H-3	4,54	d	4,5 ($J_{3,4}$)
H-2 e H-4	4,23-4,20	m	---
H-5	3,92	sl	---
H-9	3,71	sl	---
OH	3,17	sl	---
H-6 e H-7	2,63-2,83	m	---
H-8	1,64-1,73	m	---
CH_3 (ISOP)	1,33; 1,44; 1,55	s	---

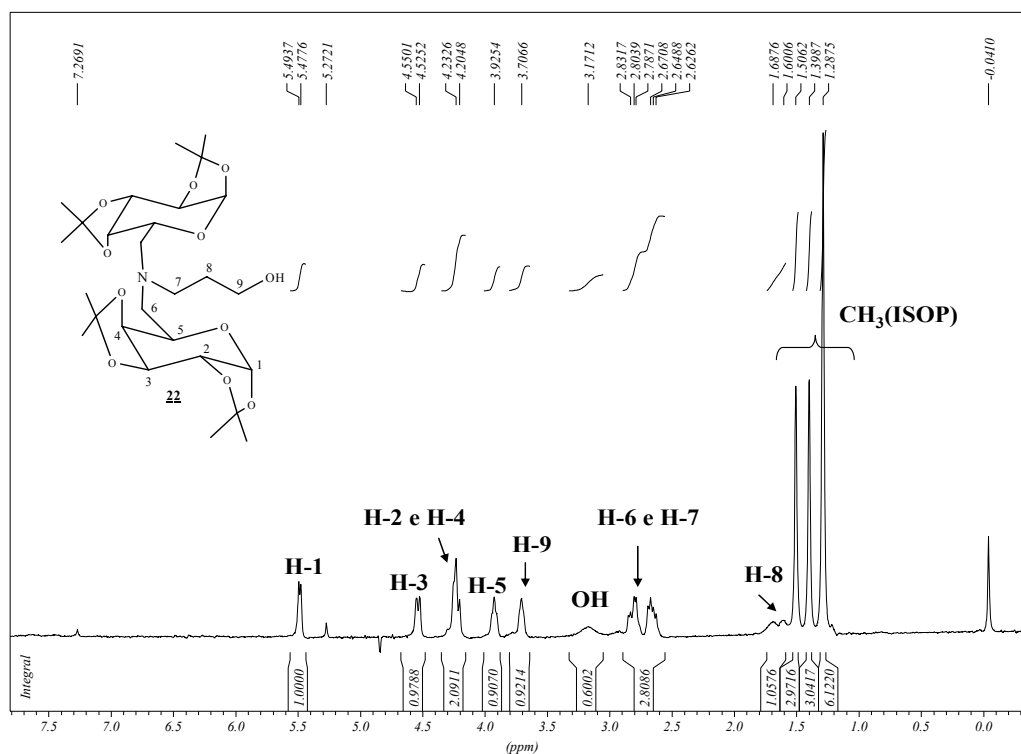
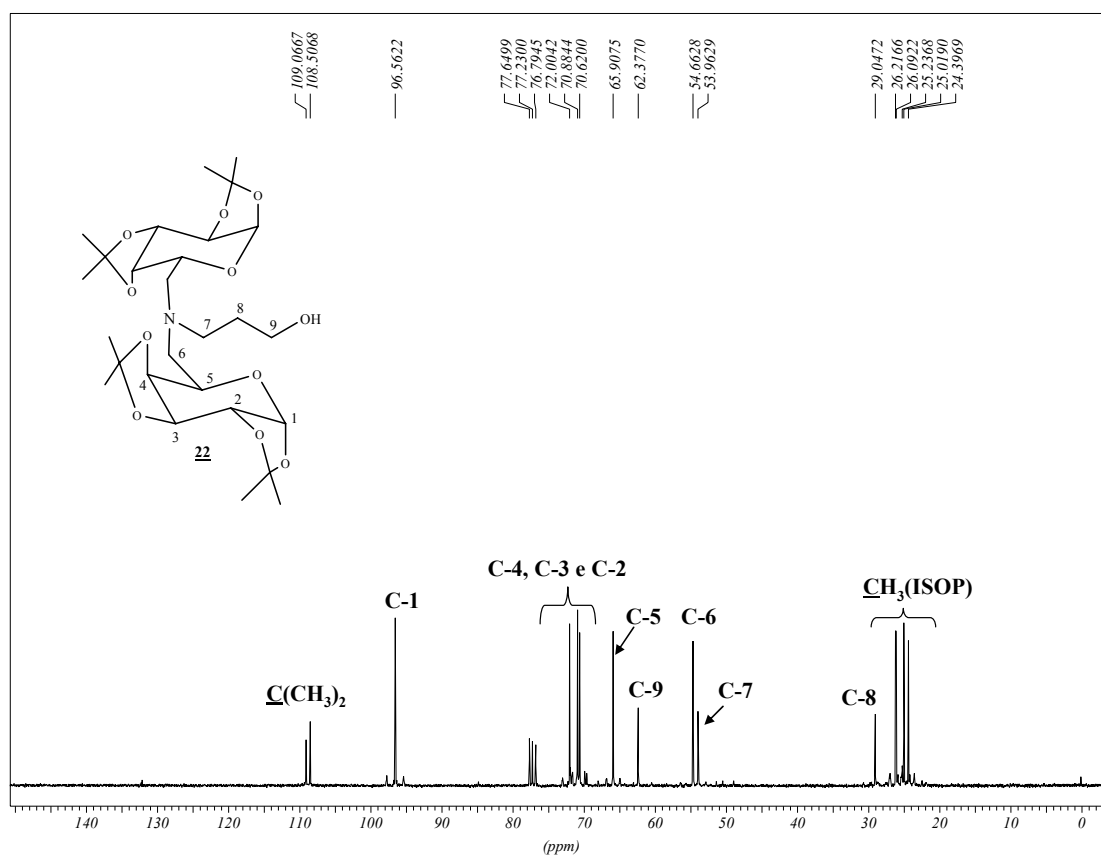


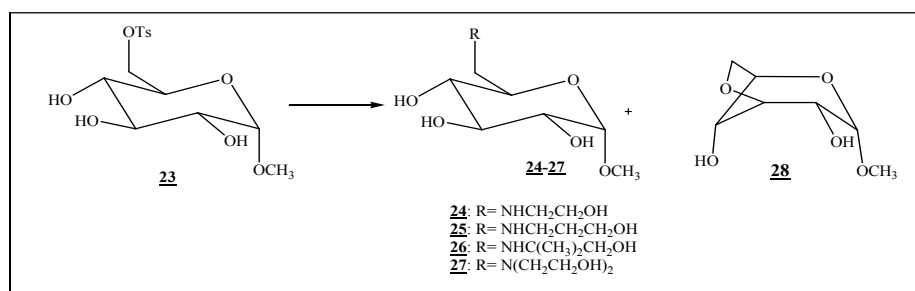
Figura 6.44 - Espectro de RMN de ^1H do composto **22** (CDCl_3 , 300 MHz).

Tabela 6.27 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **22** (CDCl_3 , 75 MHz).

Atribuição	δ/ppm	Atribuição	δ/ppm
<u>C</u> (CH_3)	109,1; 108,5	C-9	62,4
C-1	96,6	C-6	54,7
C-4	72,0	C-7	53,9
C-3	70,9	C-8	29,1
C-2	70,6	CH₃ (ISOP)	26,2; 25,2;
C-5	65,9		25,0; 24,4

Figura 6.45 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22** (CDCl_3 , 75 MHz).

5.2.6 Obtenção dos amino-álcoois (24-27) e do anidro açúcar 28 derivados da D-glicose



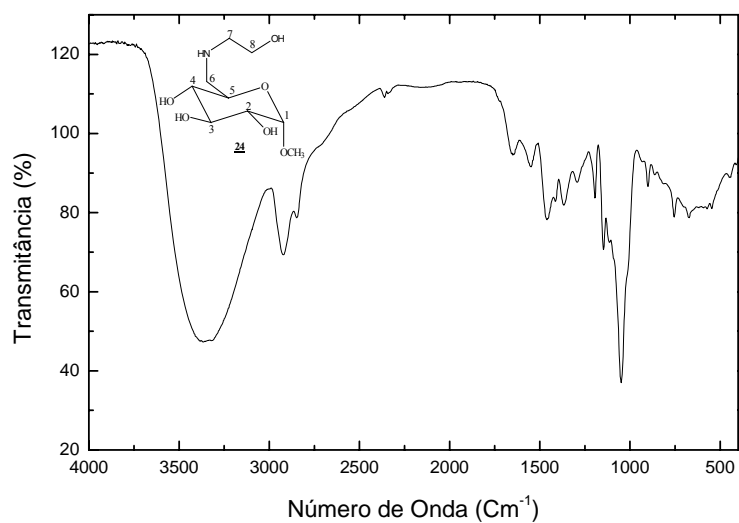
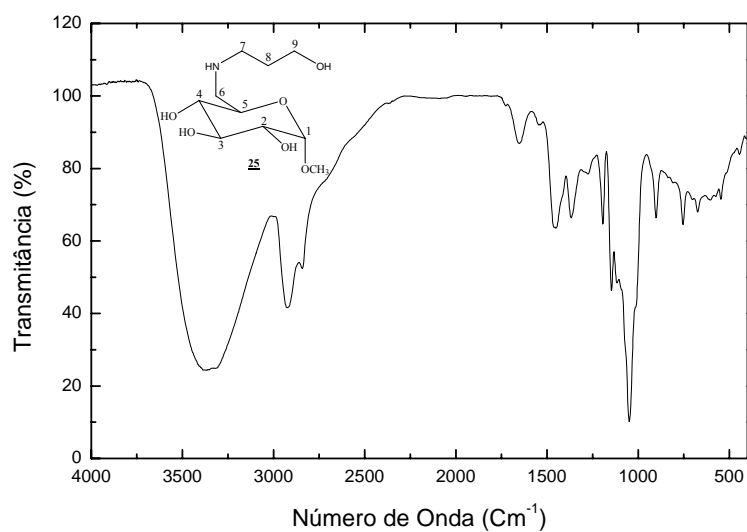
Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, solubilizaram-se, em diferentes reações, os amino-álcoois comerciais 2-amino-etanol, 3-amino-propanol, 2-amino-2-metil-propanol ou dietanolamina (Tabela 6.25) em etanol (3mL). Posteriormente foi acrescentado o composto 6-*O*-tosil- α -D-glicopiranosídeo de metila 23 (0,35g; 1mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo e agitação magnética. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluentes: diclorometano/metanol 9,3:0,7 v/v e diclorometano/metanol/NH₄OH 7:2,5:0,5; reveladores: UV, iodo e solução etanólica de H₂SO₄ 20%, seguido por aquecimento). Após o término da reação, o etanol foi eliminado por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: diclorometano/metanol), fornecendo os amino-álcoois 24-27 e o anidro açúcar 28.

Tabela 6.28. Condições de reação e dados físico-químicos dos compostos 24 a 27.

	<u>24</u>	<u>25</u>	<u>26</u>	<u>27</u>
Amino-álcool (g/mmol)	0,16/2,5	0,17/2,3	0,19/2,1	0,24/2,3
Tempo de reação	42h	42h	72h	4 dias
Quantidade de produto (g; mmol)	0,19; 0,8	0,16; 0,6	0,13; 0,5	0,10; 0,4
Rendimento	79%	62%	50%	37%
F.M.	C ₉ H ₁₉ NO ₆	C ₁₀ H ₂₁ NO ₆	C ₁₁ H ₂₃ NO ₆	C ₁₁ H ₂₃ NO ₇
M.M (g/mol)	237	251	265	281
Aspecto físico	óleo	óleo	sólido	óleo
F.F	---	---	98,0-99,6°C	---
[α]_D (MeOH)	+55 (<i>c</i> 0,20)	+128,1 (<i>c</i> 0,50)	+92,3 (<i>c</i> 0,33)	+28,2 (<i>c</i> 0,36)
Anidro açúcar <u>28</u> (g; mmol; %)	0,004; 0,02; 2	0,009; 0,05; 5	0,04; 0,25; 25	0,08; 0,5; 46

Tabela 6.29 - Dados do espectro no IV (KBr ou KRS-5) dos compostos **24** a **27**

Atribuição	ν (cm ⁻¹)			
	24	25	26	27
Deformação axial O-H e/ou N-H	3350	3361	3541; 3263	3384
Deformação C-H alifático	2916; 2846	2920; 2840	2970; 2906	2904; 2842
Deformação axial C-O-C	1045	1047	1043	1037

**Figura 6.46** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do amino-álcool **24**.**Figura 6.47** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do amino-álcool **25**.

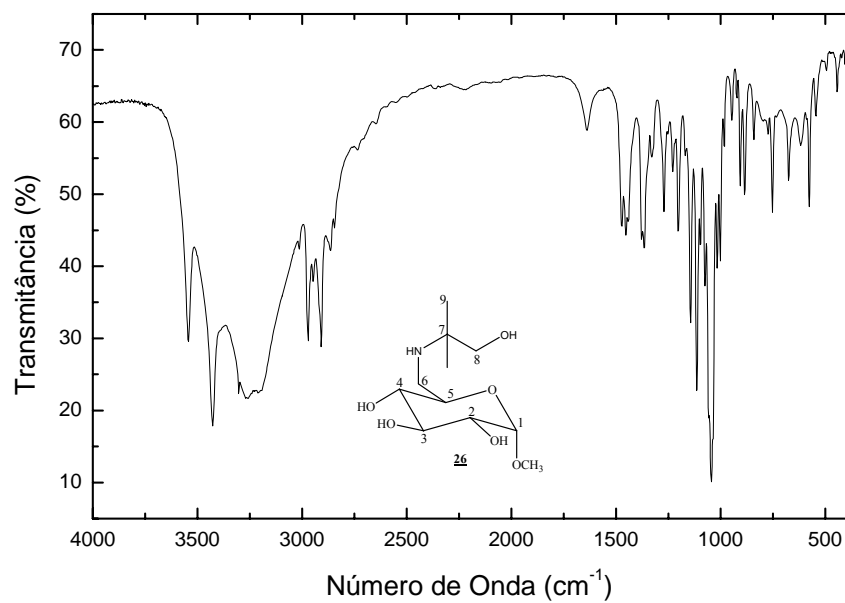


Figura 6.48 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do amino-álcool 26.

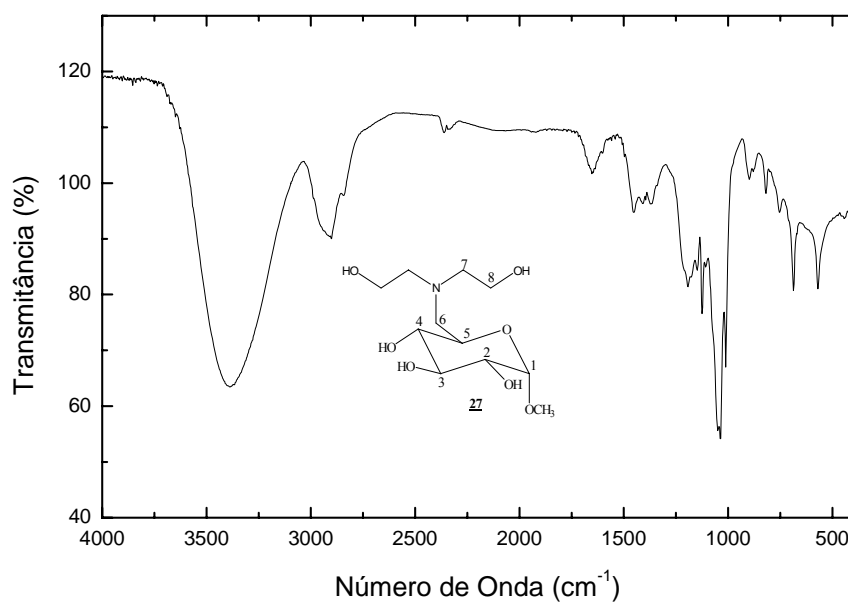
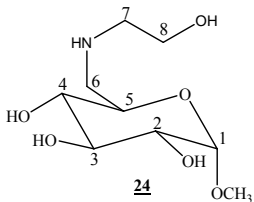
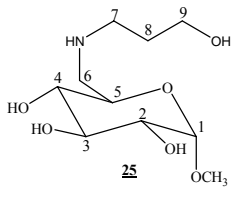


Figura 6.49 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do amino-álcool 27.

Tabela 6.30a – Dados de RMN de ^1H dos amino-álcoois **24** e **25** (300 MHz, CD_3OD).



24



25

Amino-álcool 24				Amino-álcool 25		
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
H-1	4,63	sl	---	4,53	d	6,0($J_{1,2}$)
H-2, H-3 e H-5	3,53-3,63	m	---	3,44-3,52	m	---
H-4	3,53-3,63	m	---	3,00	t	9,0($J_{4,5}$)
H-6	2,68-2,72	m	---	2,52-2,61	m	---
H-6'	---	---	---	2,82-2,87	dd	3,0($J_{6',5}$); 12,0($J_{6',6}$)
H-7	2,68-2,72	m	---	2,52-2,61	m	---
H-8	3,10	t	9,1($J_{8,7}$)	1,58-1,63	qui	---
H-8'	2,96	d	12,0($J_{8',8}$)	---	---	---
H-9	---	---	---	3,21-3,28	m	---
OCH_3	3,38	sl	---	3,21-3,28	m	---
NH e/ou OH	3,38	sl	---	1,99-2,01	m	---

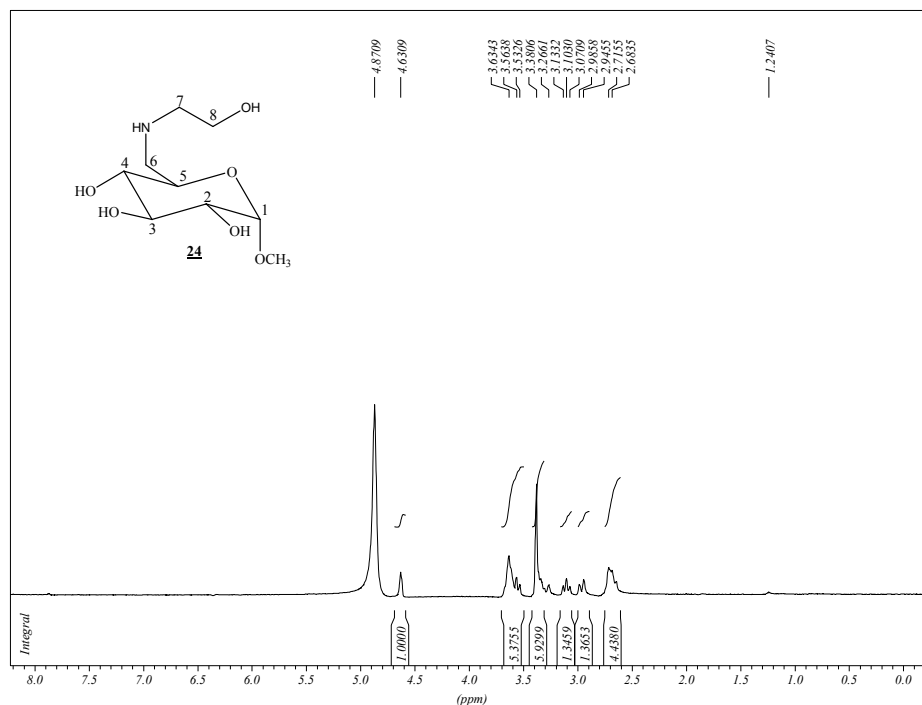


Figura 6.50 - Espectro de RMN de ^1H do 6-desoxi-6-(2-hidroxi-etilamino)- α -D-glicopiranosídeo de metila **24** (CD_3OD , 300 MHz).

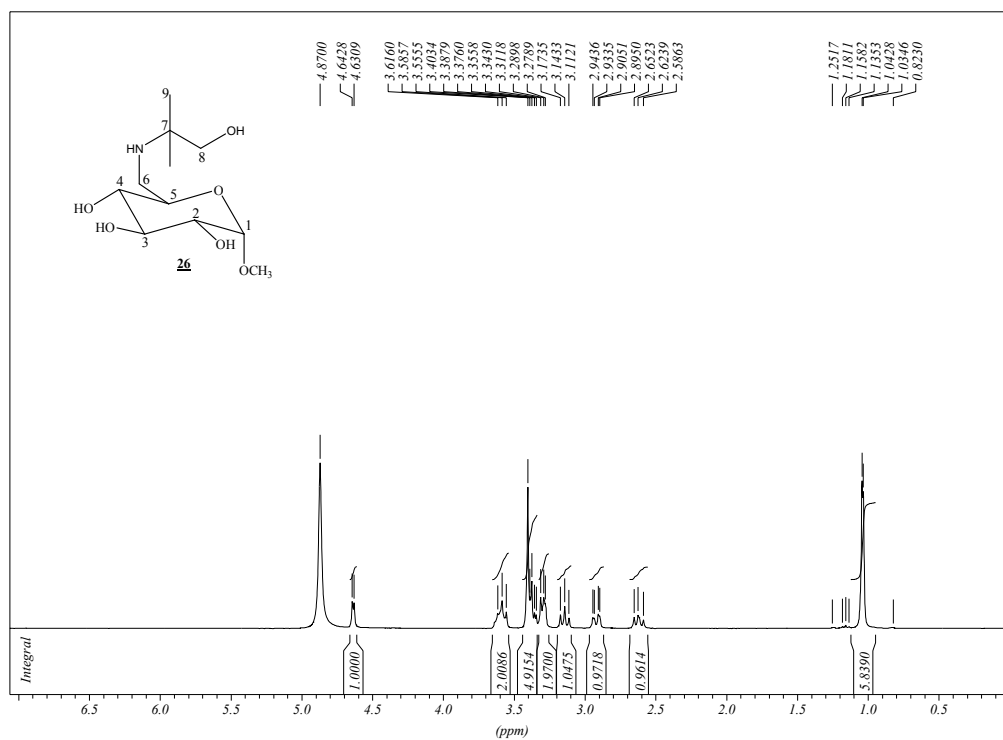


Figura 6.52 - Espectro de RMN de ^1H do 6-desoxi-6-(1,1-dimetil-2-hidroxi-amino)- α -D-glicopiranosídeo de metila **26** (CD_3OD , 300 MHz).

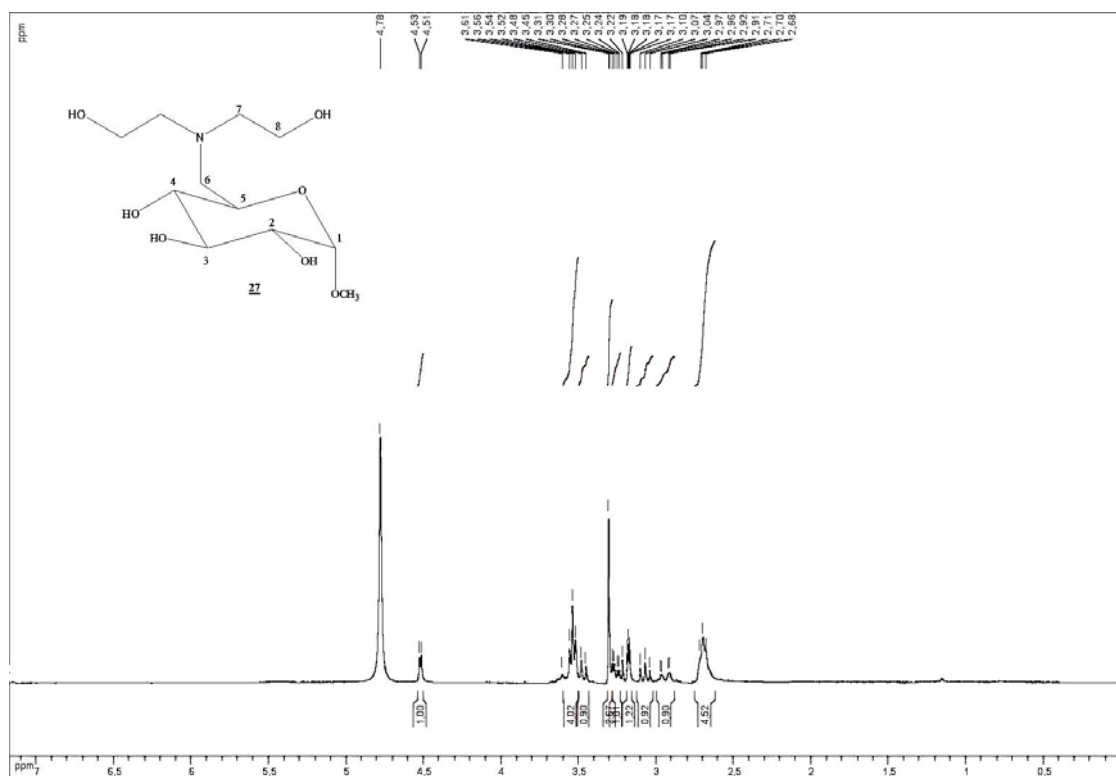
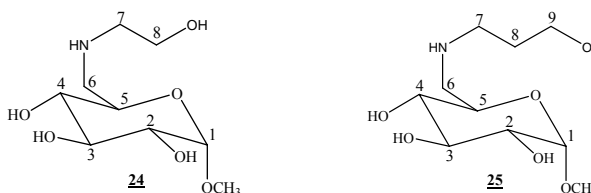
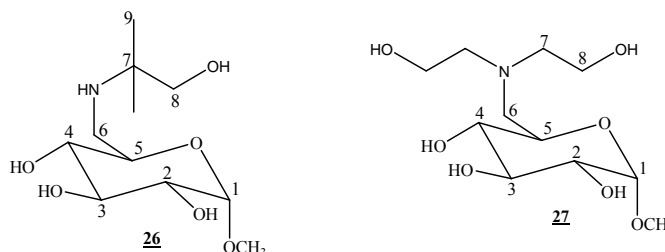


Figura 6.53 - Espectro de RMN de ^1H do 6-desoxi-6-(di-etanol-amino)- α -D-glicopiranosídeo de metila **27** (CD_3OD , 300 MHz).

Tabela 6.31a – Dados de RMN de ^{13}C dos amino-álcoois **24** e **25** (75 MHz, CD_3OD)

Carbono	Amino-álcool 24	Amino-álcool 25
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1	101,4	101,4
C-2 e C-3	73,7; 74,3	73,67; 74,4
C-4	75,0	75,1
C-5	71,2	71,1
C-6	52,5	52,2
C-7	52,0	48,2
C-8	61,5	33,1
C-9	---	61,7
OCH_3	56,0	56,0

Tabela 6.31a – Dados de RMN de ^{13}C dos amino-álcoois **26** a **27** (75 MHz, CD_3OD)

Carbono	Amino-álcool 24	Amino-álcool 25
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1	101,4	101,6
C-2 e C-3	73,7; 74,8	73,5; 74,7
C-4	75,0	74,9
C-5	72,0	70,4
C-6	45,0	57,7
C-7	54,8	58,2
C-8	69,4	60,3
C-9	24,2; 23,1	---
OCH_3	56,0	56,4

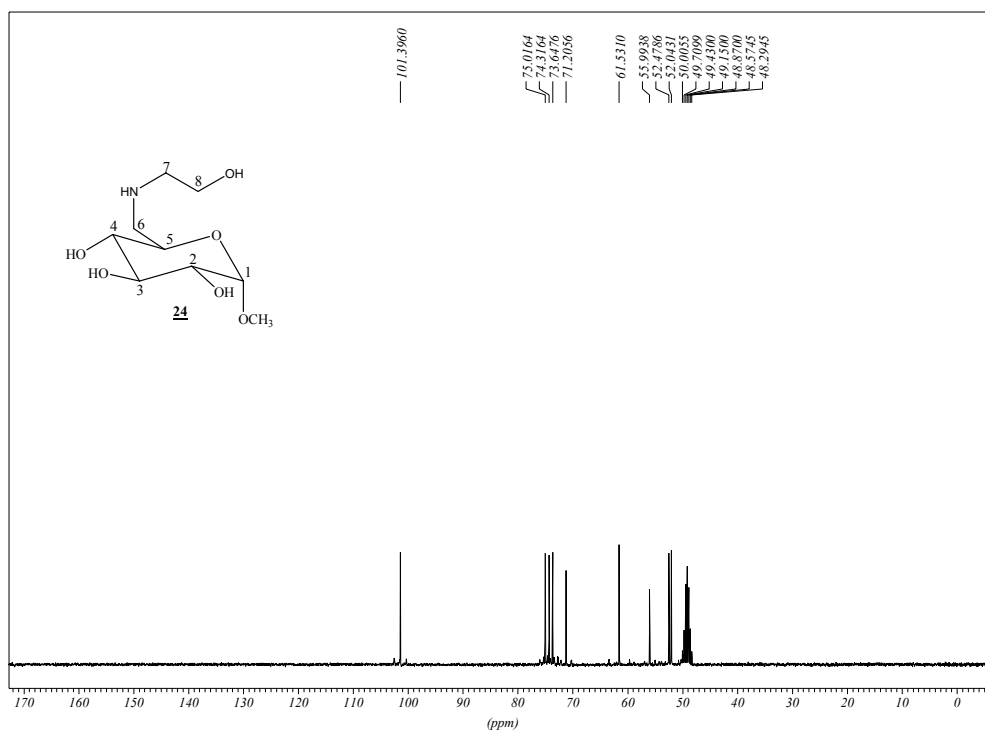


Figura 6.54 - Espectro de RMN de ¹³C do amino-álcool **24** (CD₃OD, 75 MHz).

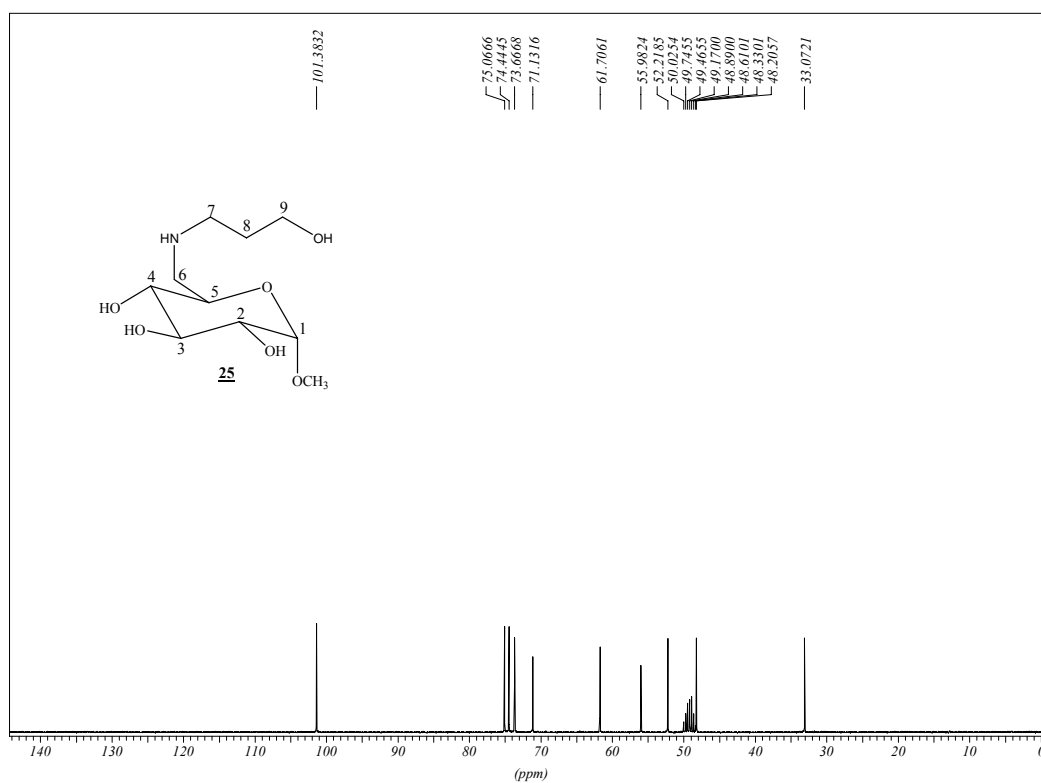


Figura 6.55 - Espectro de RMN de ¹³C do amino-álcool **25** (CD₃OD, 75 MHz).

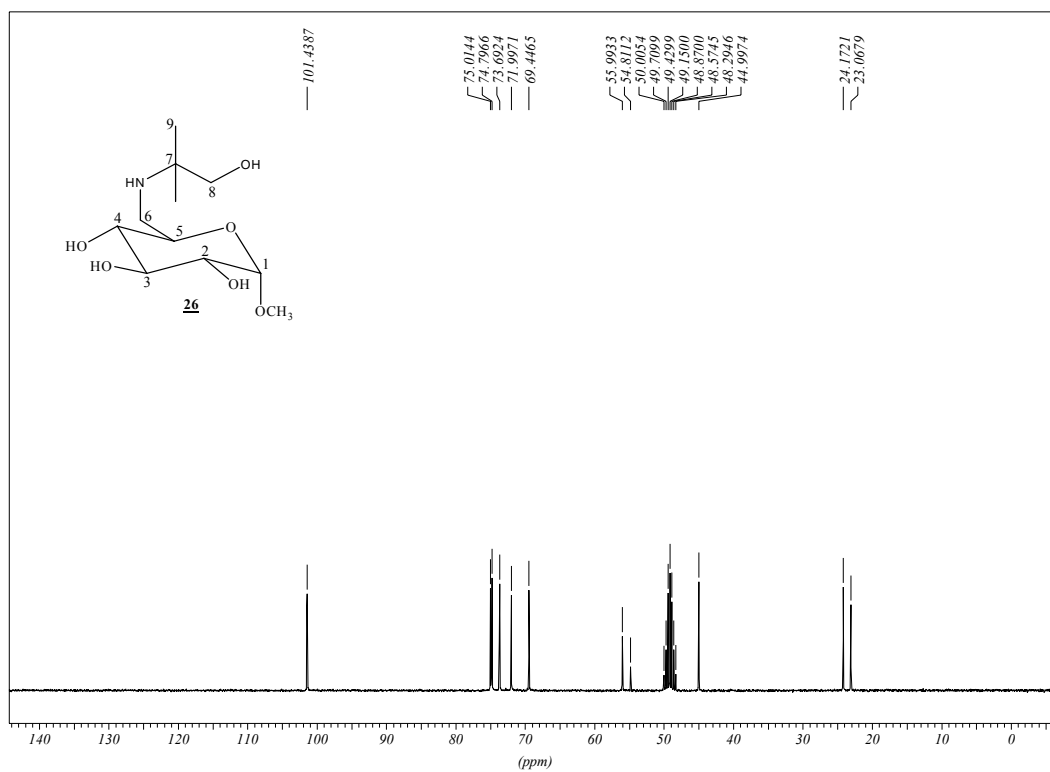


Figura 6.56 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **26** (CD_3OD , 75 MHz).

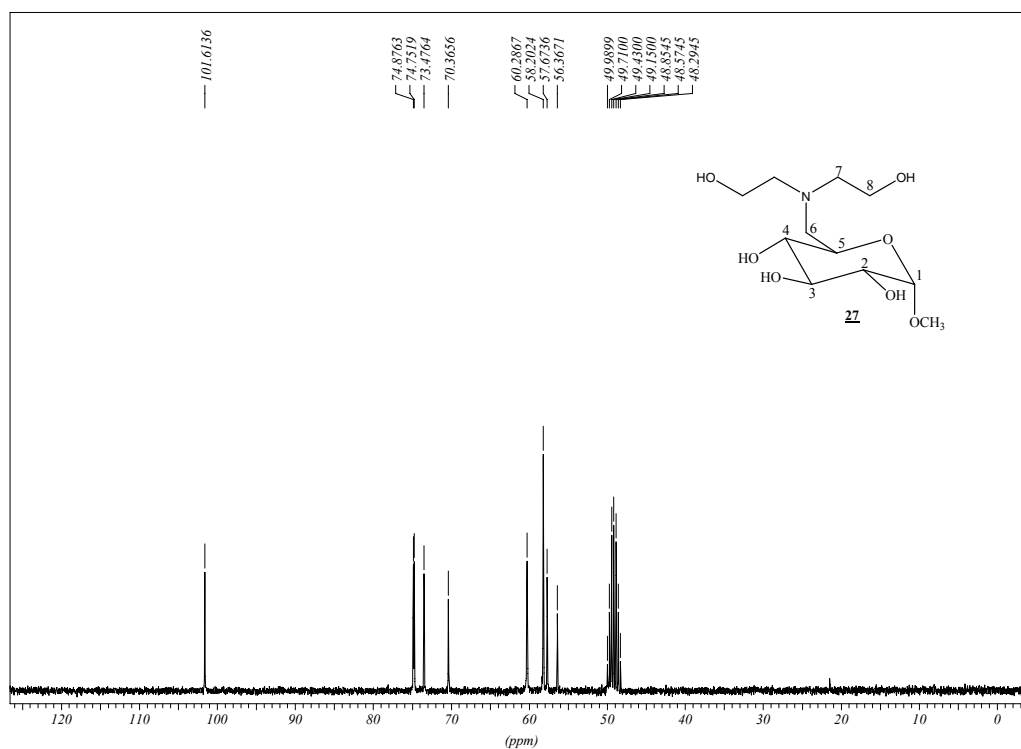
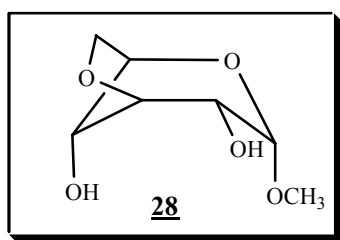


Figura 6.57 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **27** (CD_3OD , 75 MHz).

3,6-anidro- α -D-alopiranosídeo de metila**Aspecto Físico:** óleo**FM:** C₇H₁₂O₅**MM:** 176g/mol**[α]_D:** +53,3 (c 0,7; MeOH)**Tabela 6.32** - Dados do espectro no IV (KRS-5) do anidro-açúcar **28**

Atribuição	ν (cm ⁻¹)
Deformação O-H	3481
Deformação C-H alifático	2966; 2893
Deformação axial C-O-C	1134

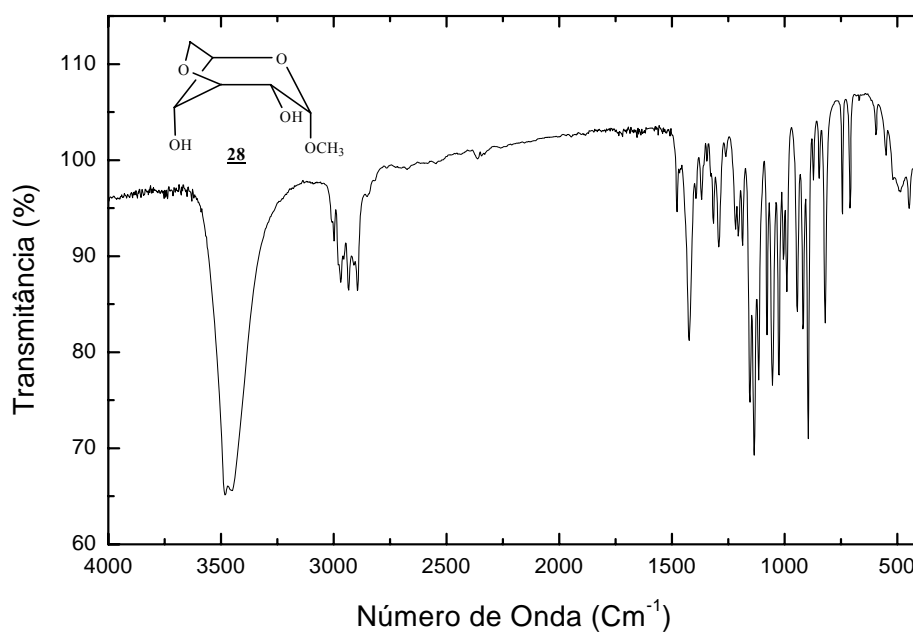
**Figura 6.58** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) de **28**.

Tabela 6.33 - Dados do espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) de **28**

Atribuição	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-1	4,83	d	$3(J_{1,2})$
H-5 e OH	4,49	sl	---
H-4	4,13-4,15	m	---
H-6' e H-3	4,06-4,03	m	---
H-6	3,86-3,81	dd	$3(J_{6,5}); 12(J_{6,6'})$
H-2	3,68	sl	---
<u>OCH</u>₃	3,45	s	---

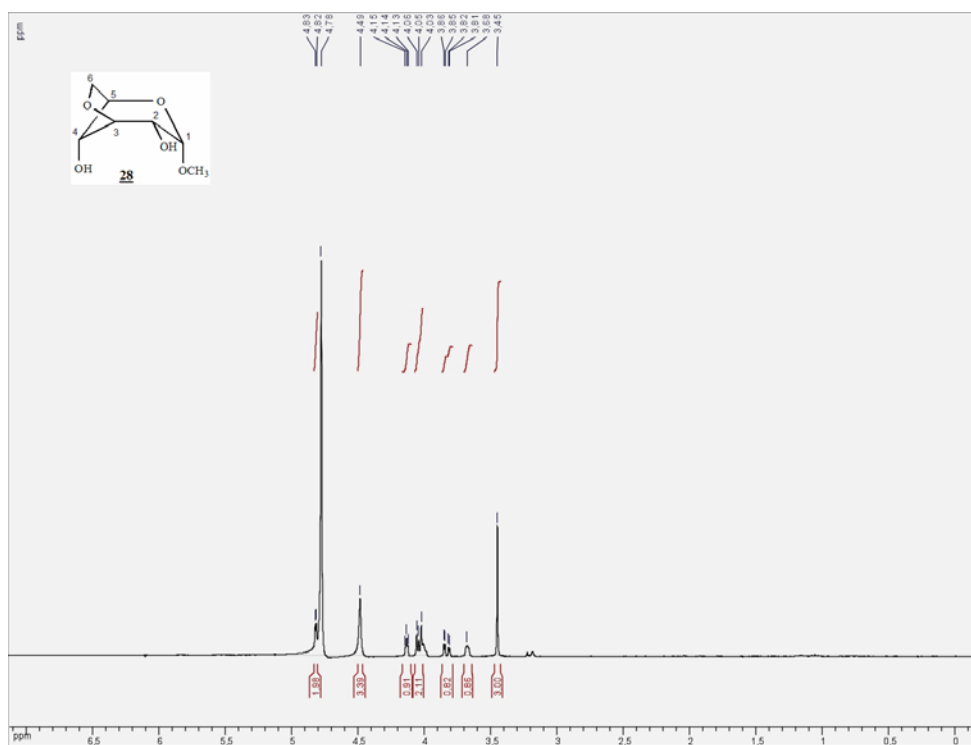
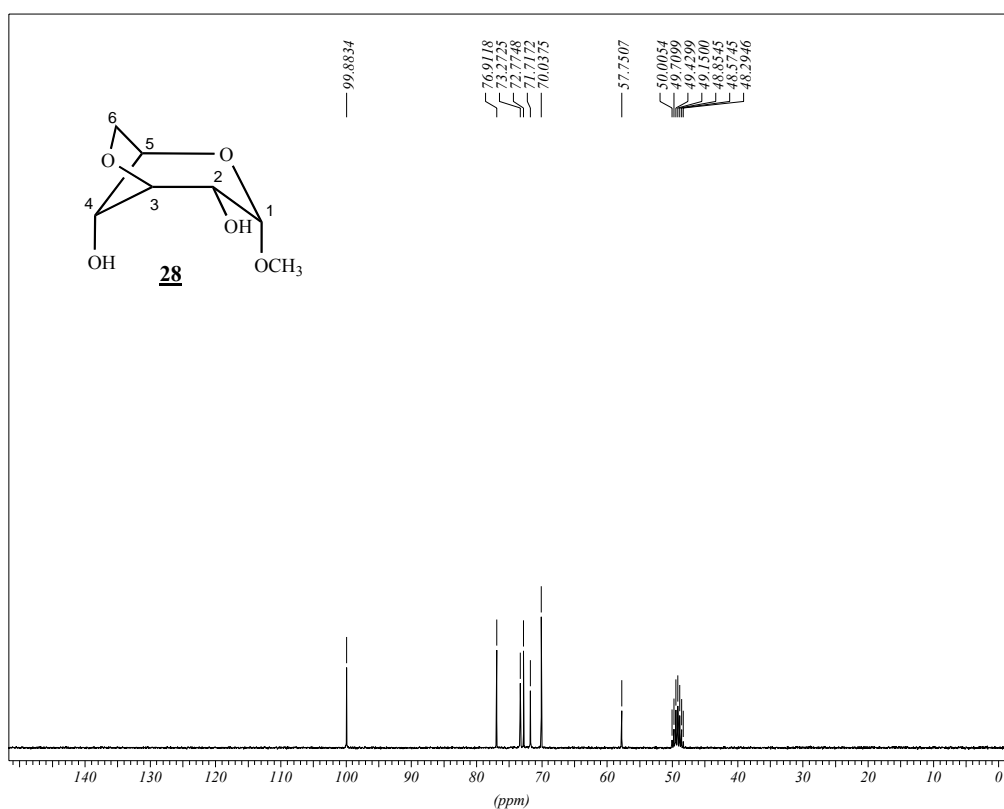


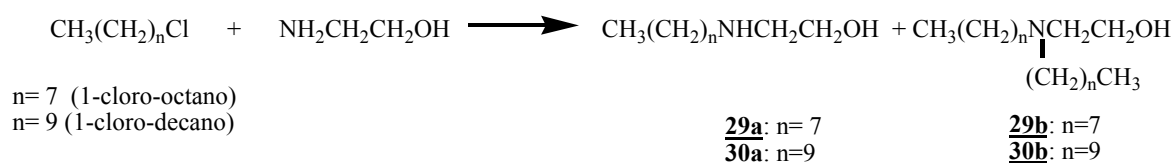
Figura 6.59 - Espectro de RMN de ^1H do composto **28** (CD_3OD , 300 MHz).

Tabela 6.34 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) de **28**

Atribuição	δ/ppm	
	Composto 28	Literatura (50 MHz, DMSO-d6) ⁴⁰
C-1	99,9	98,2
C-5	76,9	74,6
C-4	73,3	71,3
C-3	72,7	71,0
C-2	71,8	69,7
C-6	70,0	68,1
<u>O</u> CH ₃	57,8	56,2

Figura 6.60 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **28** (CD_3OD , 75 MHz).

6.2.7 Obtenção dos amino-álcoois monoalquilados (**29a** e **30a**) e diaquilados (**29b** e **30b**) a partir dos cloretos de alquila correspondentes



A uma solução etanólica (10 mL) dos 2-amino-etanol foi adicionado lentamente os haletos de alquila 1-cloro-octano ou 1-cloro-decano. A mistura foi aquecida sob refluxo e agitação magnética por 24h e acompanhada por CCD (eluentes: hexano/acetato de etila 9:1 v/v e diclorometano/metanol 9,5:0,5 v/v, reveladores: iodo e ninidrina). Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi redissolvido em diclorometano (30 mL) e realizada a extração com solução aquosa de bicarbonato de sódio (3x 30 mL). A fase orgânica foi concentrada em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol), fornecendo os amino-álcoois **29a**, **29b**, **30a** e **30b**.^{11,33}

Tabela 5.35 - Estequiometria e rendimento dos compostos **29a**, **29b**, **30a** e **30b**

Compostos	2-amino-etanol (g/mmol)	Haletos de alquila (mL; mmol)	Rend. (g; mmol; %)
29a e 29b	3,0; 50	8,2; 40	29a : 2,6; 14,8; 37
		1-cloro-octano	29b : 1,9; 6,7; 17
30a e 30b	3,0; 50	6,8; 40	30a : 3,2; 15,9; 40
		1-cloro-decano	30b : 2,38; 7,3; 18

2-octilamino-etanol **29a**



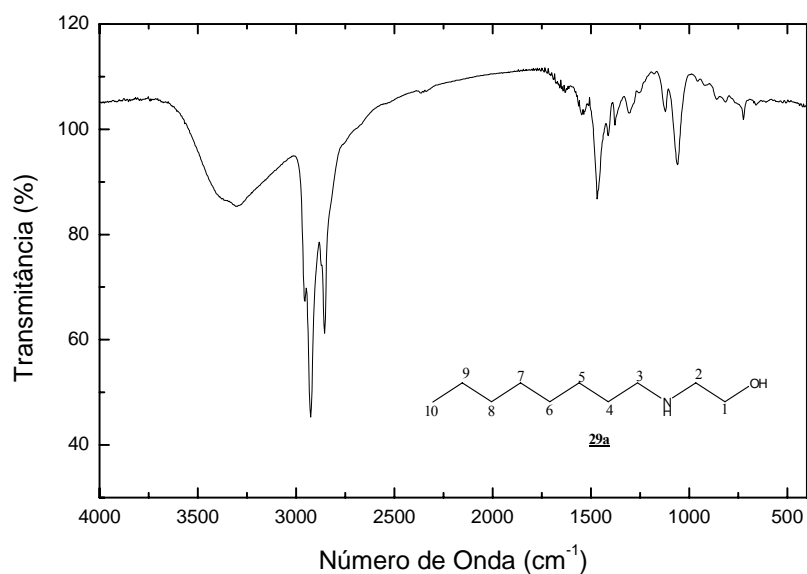
Aspecto Físico: óleo

FM: C₁₀H₂₂NO

MM: 173g/mol

Tabela 6.36 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do amino-álcool **29a**

Atribuição	ν (cm ⁻¹)
Deformação axial NH e/ou OH	3296
Deformação C-H alifático	2923; 2852
Deformação angular CH ₂	1464

**Figura 6.61** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do amino-álcool **29a**.**Tabela 6.37** - Dados do espectro de RMN de ¹H de **29a** (CDCl₃, 300 MHz)

Atribuição	δ /ppm	M	J(Hz)
H-1	3,56	t	4,8 ($J_{1,2}$)
H-2	2,63	t	4,8 ($J_{2,1}$)
H-3	2,50	t	7,5 ($J_{3,4}$)
H-4	1,39	sl	---
H-5 a H-9	1,17	s	---
H-10	0,77	t	7,0 ($J_{10,9}$)
NH e/ou OH	3,82	s	---

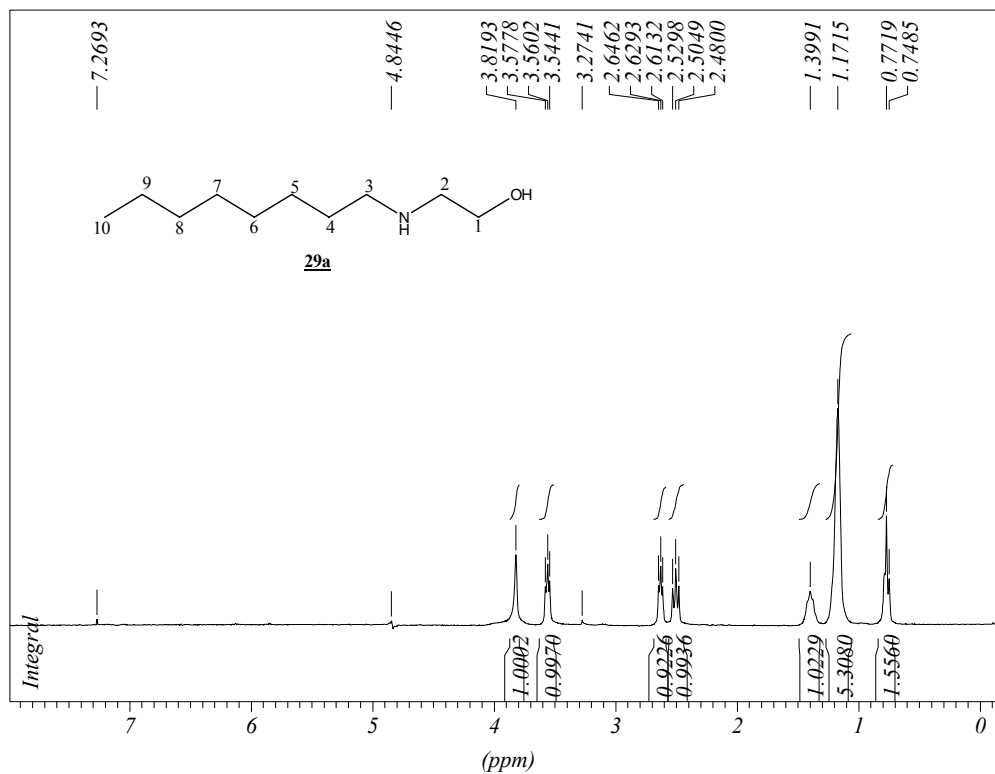


Figura 6.62 - Espectro de RMN de ^1H do composto **29a** (CDCl_3 , 300 MHz).

Tabela 6.38 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **29a** (75 MHz, CDCl_3)

Atribuição	δ/ppm	
	Composto 29a	Literatura ¹¹
C-1	60,3	60,6
C-2	51,3	51,4
C-3	49,6	49,8
C-4 a C-9	22,5-31,7	22,7-31,9
C-10	13,9	14,1

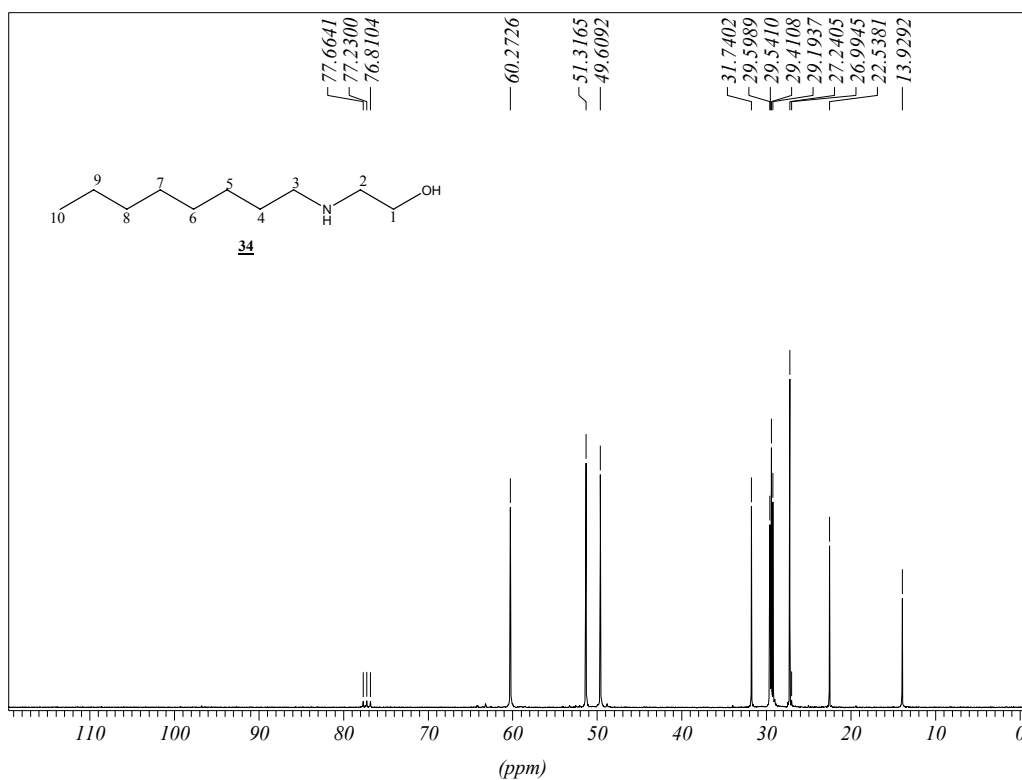
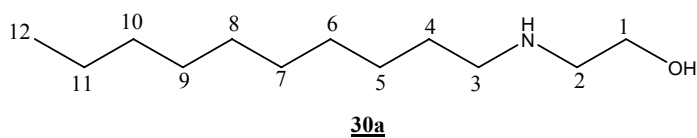


Figura 6.63 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **29a** (CDCl_3 , 75 MHz).

2-decilamino-etanol **30a**



Aspecto Físico: sólido

FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}$

MM: 201g/mol

F. F: 26,9-28,5 °C

Tabela 6.39 - Dados do espectro no IV (KBr) dos amino-álcoois e **30a**

Atribuição	ν (cm^{-1})
Deformação axial NH e/ou OH	3272; 3105
Deformação C-H alifático	2916; 2850
Deformação angular CH_2	1461

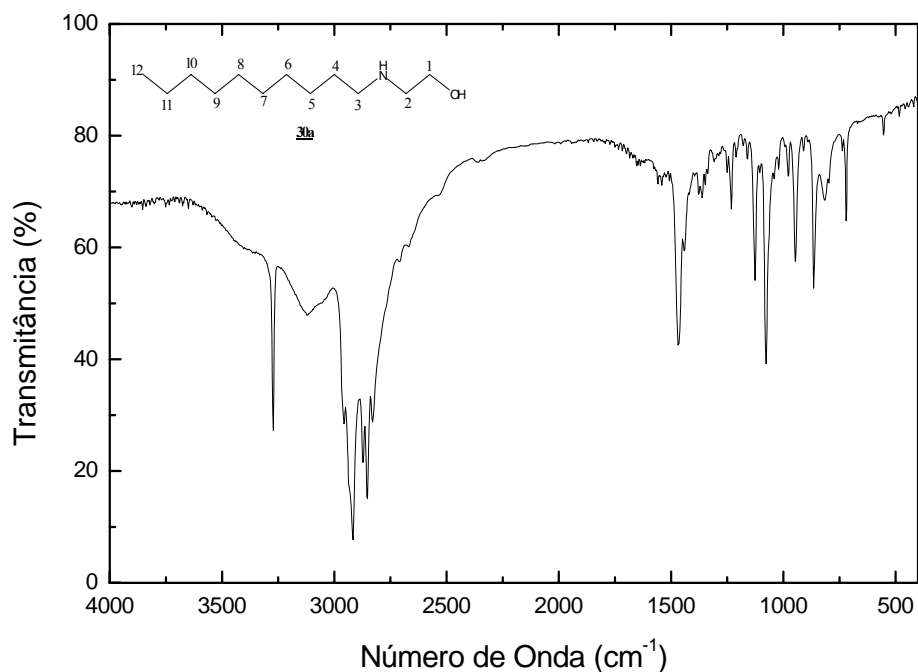


Figura 6.64 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do composto **30a**.

Tabela 6.40 - Dados do espectro de RMN de ^1H de **30a** (CDCl_3 , 300 MHz)

Atribuição	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-1	3,66	t	5,3 ($J_{1,2}$)
H-2	2,76	sl	---
H-3	2,60	t	7,2 ($J_{3,4}$)
H-4	1,48	sl	---
H-5 a H-11	1,25	s	---
H-12	0,87	t	7,0 ($J_{14,13}$)
NH e/ou OH	2,76	s	---

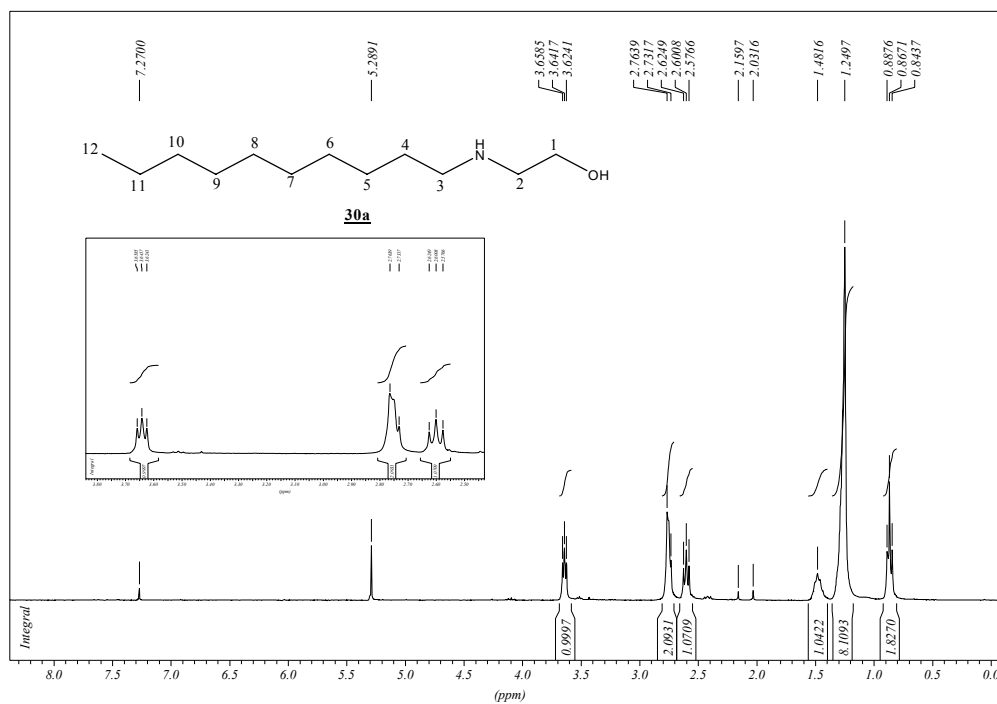


Figura 6.65 - Espectro de RMN de ^1H do composto **30a** (CDCl_3 , 300 MHz).

Tabela 6.41 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **30a** (CDCl_3 , 75 MHz)

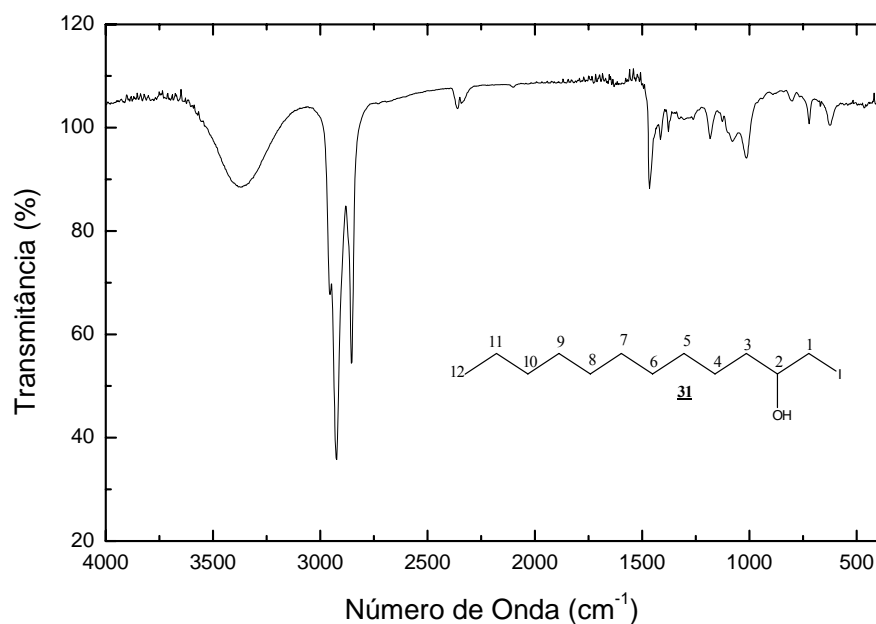
Atribuição	δ/ppm	
	Composto 29a	Literatura ¹¹
C-1	60,9	60,8
C-2	51,4	51,4
C-3	49,8	49,8
C-4 a C-11	22,9-32,1	22,8-32,0
C-12	14,3	14,2

Tabela 6.42 – Dados físico-químicos de **31** e **32**.

	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{I}$ 31	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CHCH}_2\text{OH}$ 32 I
F.M.	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{IO}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{IO}$
M.M.	312 g/mol	312 g/mol
Quantidade obtida do produto	4,1g (13,1 mmol)	2,1g (6,6 mmol)
Rendimento	26%	13%
Estado físico	óleo	óleo

Tabela 6.43 - Dados do espectro no IV (KRS-5) dos iodetos **31** e **32**.

Atribuição	ν (cm^{-1})	
	31	32
Deformação axial OH	3369	3359
Estiramento C-H alifático	2922; 2853	2922; 2852
Deformação angular CH_2	1466	1461

**Figura 6.67** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **31**.

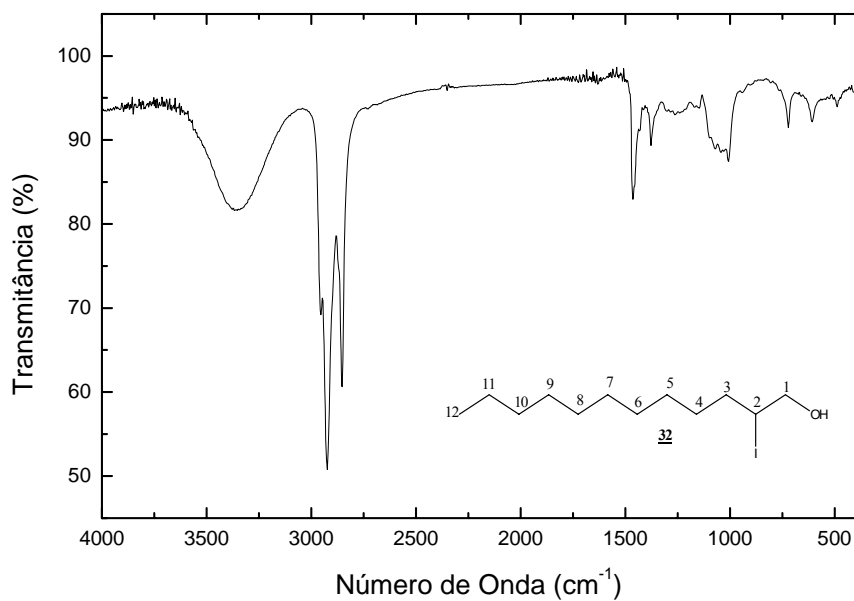


Figura 6.68 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **32**.

Tabela 6.44 - Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **31** e **32**



Atribuição	Iodeto 31			Iodeto 32		
	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-1	3,39	dd	3,5($J_{1,2}$); 10,1($J_{1,1'}$)	4,18-4,27	m	---
H-1'	3,23	dd	3,5($J_{1',2}$); 10,1($J_{1',1}$)	3,67-3,79	m	---
H-2	3,48-3,55	m	---	3,67-3,79	m	--
H-3	1,53	t	7,5($J_{3,4}$)	1,72-1,88	m	---
H-4 a H-11	1,26	s	---	1,27	s	---
H-12	0,88	t	6,4($J_{12,11}$)	0,88	t	6,3($J_{12,11}$)
OH	2,05	sl	---	2,03	sl	---

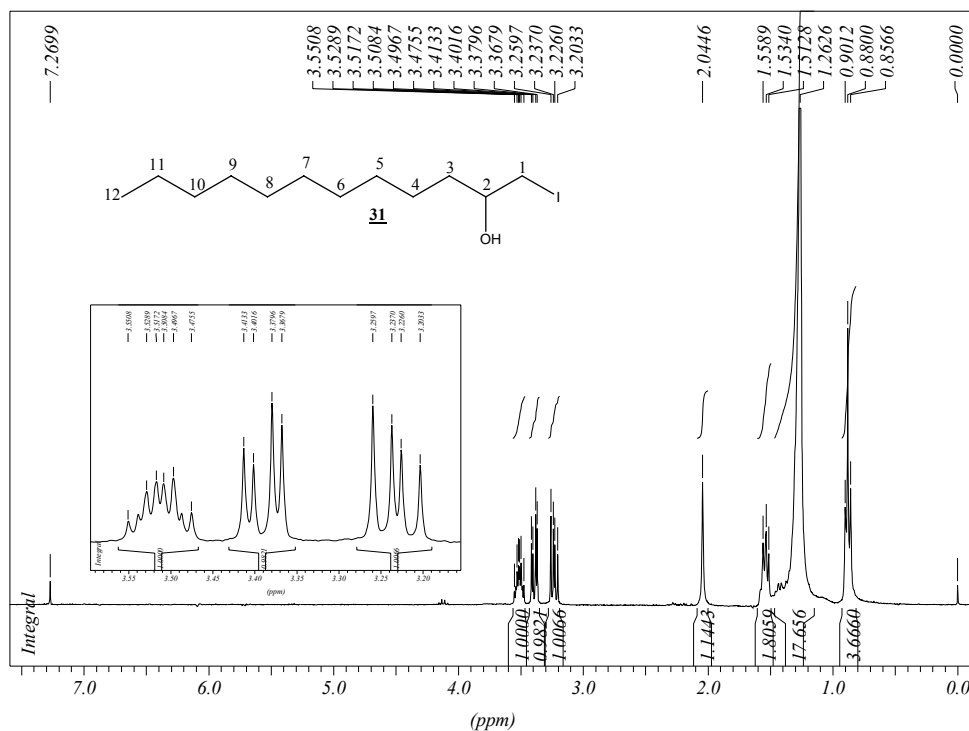


Figura 6.69 - Espectro de RMN de ^1H do composto **31** (CDCl_3 , 300 MHz).

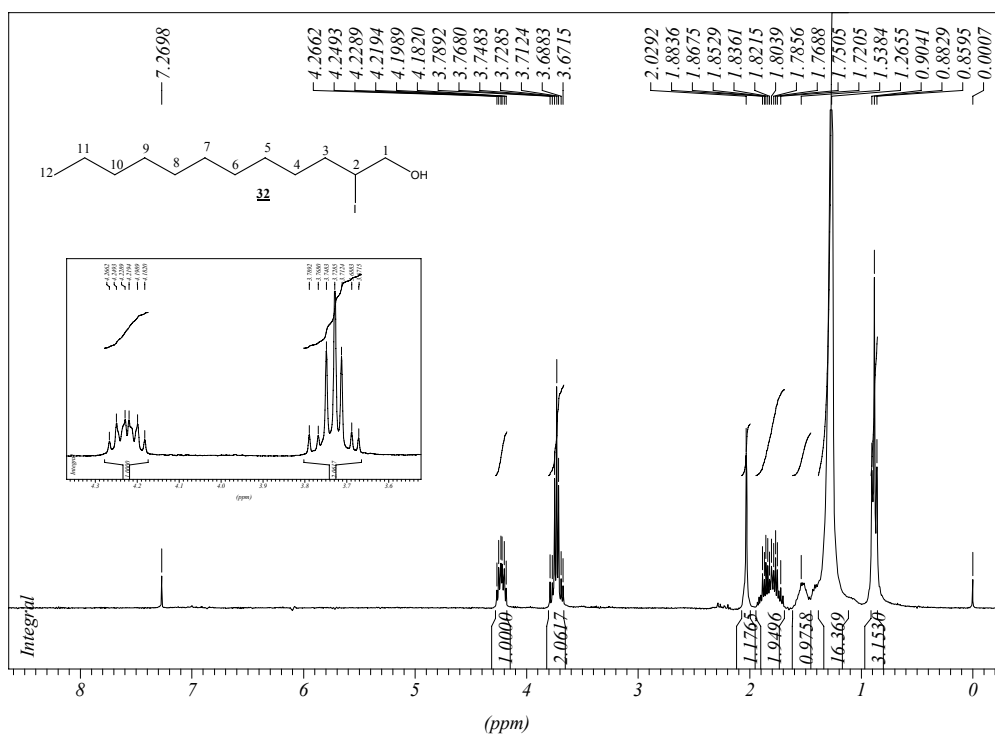
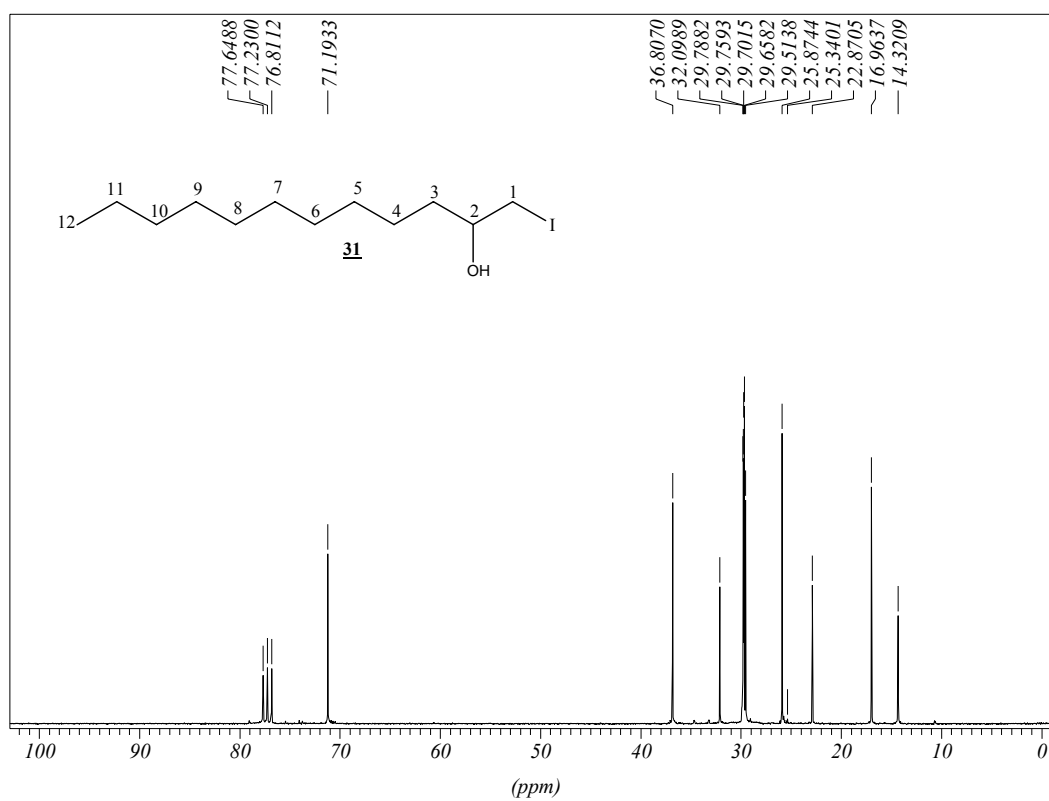


Figura 6.70 - Espectro de RMN de ^1H do composto **32** (CDCl_3 , 300 MHz).

Tabela 6.45 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **31** e **32**.

Atribuição	δ/ppm	
	31	32
C-1	17,0	68,8
C-2	71,2	36,4
C-3 a C-11	22,9-36,8	22,9-32,1 e 36,4
C-12	14,3	14,3

Figura 6.71 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31** (CDCl_3 , 75 MHz).

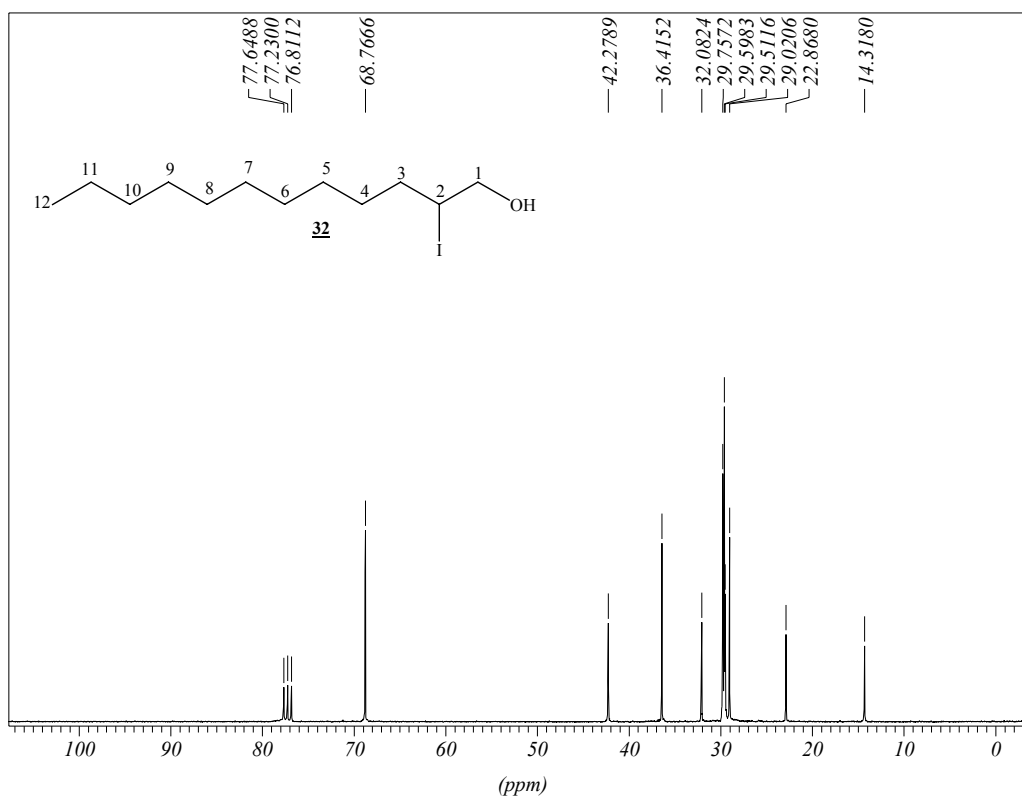
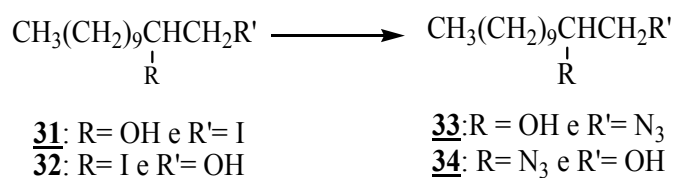


Figura 6.72 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **32** (CDCl_3 , 75 MHz)

6.2.9 Obtenção das azidas **33** e **34**



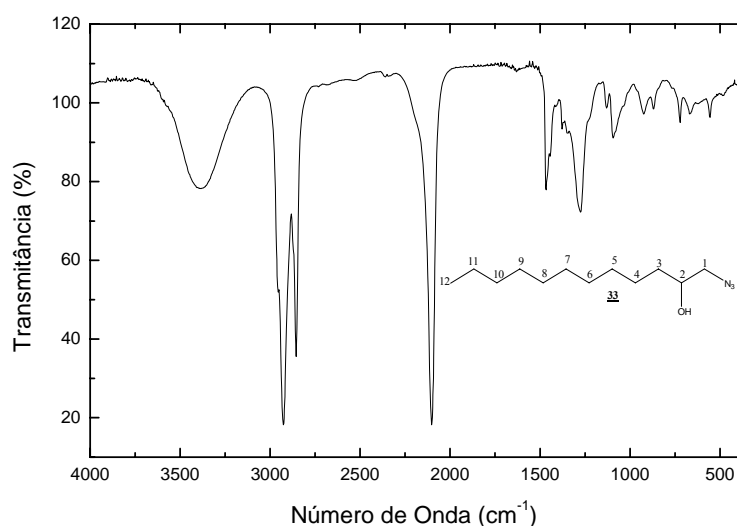
Em um balão de fundo redondo solubilizou-se os iodetos **31** ou **32** em 10 mL de DMF. A esta solução acrescentou-se azida de sódio (Tabela 6.43) e deixou-se a mistura sob agitação magnética e à temperatura de 120° C por 15 h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v, reveladores UV e solução etanólica de H₂SO₄ 20%, seguido por aquecimento). Após o término da reação foi realizada uma extração éter etílico/água e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v) fornecendo as azidas **33** e **34**.

Tabela 6.46 – Condições de reação e dados físico-químicos dos compostos **33** e **34**.

	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{N}_3$ 33	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\underset{\text{N}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{OH}$ 34
Iodeto	2,2g; 7,05 mmol (31)	1,13g; 3,6 mmol (32)
NaN₃	0,95g; 14,6 mmol	0,47g; 7,2 mmol
F.M.	C ₁₂ H ₂₅ N ₃ O	C ₁₂ H ₂₅ N ₃ O
M.M.	227 g/mol	227 g/mol
Quantidade obtida do produto	1,6g (7,0 mmol)	0,8g (3,5 mmol)
Rendimento	99%	93%
Estado físico	óleo	óleo

Tabela 6.47 - Dados do espectro no IV (KRS-5) das azidas **33** e **34**.

Atribuição	ν (cm⁻¹)	
	33	34
Deformação axial OH	3392	3361
Deformação axial C-H alifático	2926; 2854	2928; 2855
Deformação C-N ₃	2100	2102

**Figura 6.73** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **33**.

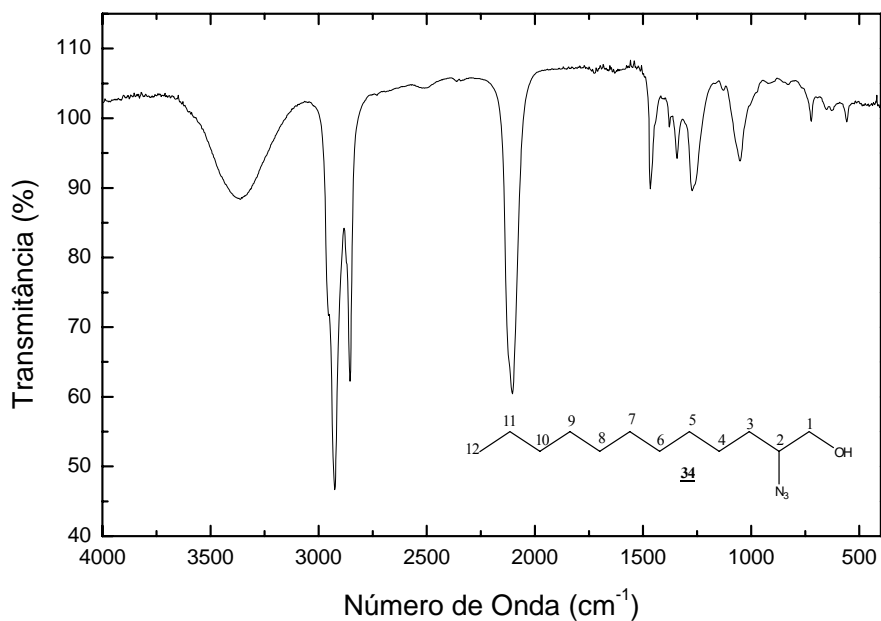
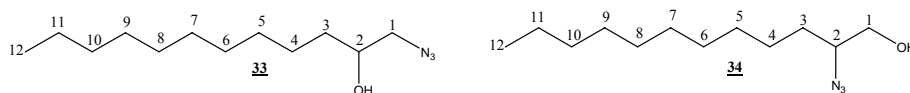


Figura 6.74 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **34**.

Tabela 6.48 - Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **33** e **34**.



Atribuição	33			34		
	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-1	3,3	dd	3,5($J_{1,2}$) 12,5($J_{1,1'}$)	3,69	d	11,0 ($J_{1,1'}$)
H-1'	3,23	dd	7,4($J_{1',2}$) 12,5($J_{1',1}$)	3,52	dd	7,5($J_{1',2}$) 11,0($J_{1',1}$)
H-2	3,74	m	---	3,46-3,51	m	--
H-3	1,45	sl	---	1,50	m	---
H-4 a H-11	1,25	s	---	1,26	s	---
H-12	0,87	t	6,4($J_{12,11}$)	0,88	t	6,6($J_{12,11}$)
OH	1,09	sl	---	2,35	sl	---

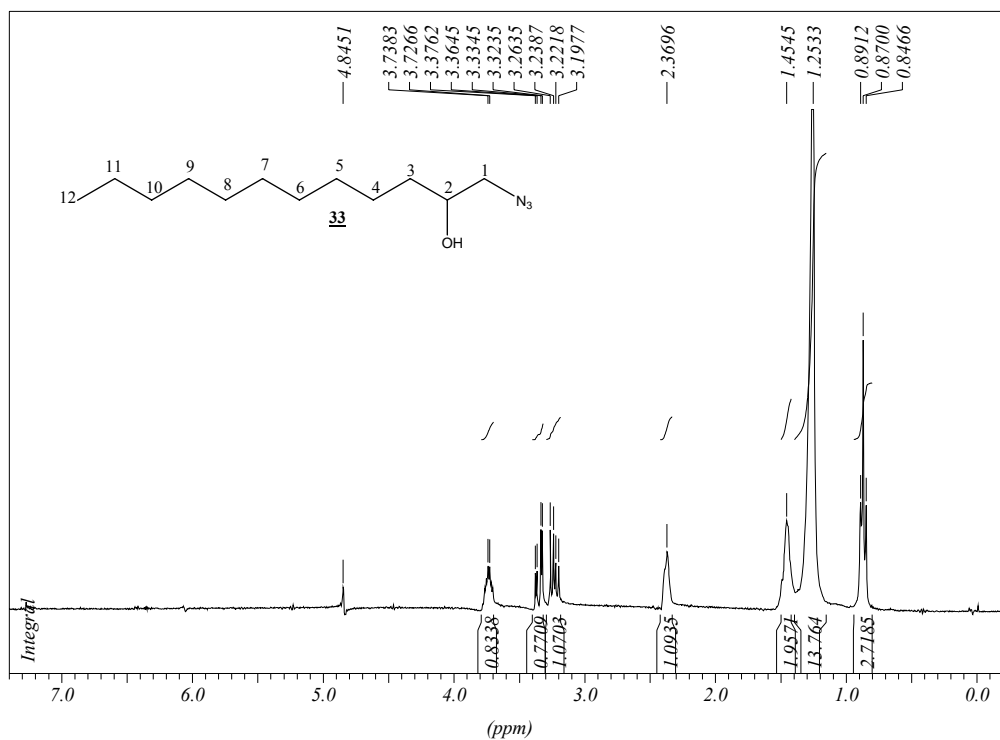


Figura 6.75 - Espectro de RMN de ¹H de 1-azido-2-dodecanol **33** (CDCl₃, 300 MHz).

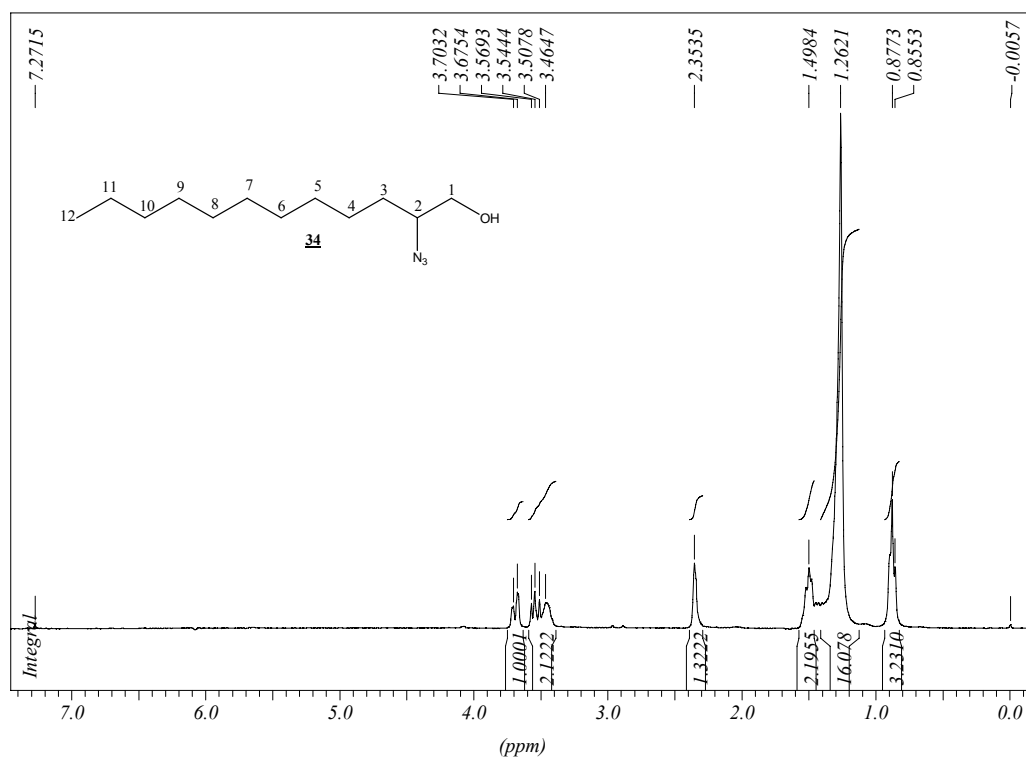


Figura 6.76 - Espectro de RMN de ¹H de 2-azido-1-dodecanol **34** (CDCl₃, 300 MHz).

Tabela 6.49 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **33** e **34** (CDCl_3 , 75MHz).

CCCCCCCC(O)C[N+]=[N-]=[N+]
33

CCCCCCCC(O)C[N+]=[N-]=[N+]
34

Atribuição	33	34
	δ/ppm	δ/ppm
C-1	57,2	65,4
C-2	71,0	64,7
C-3 a C-11	22,8-34,5	22,8-32,1
C-12	14,2	14,3

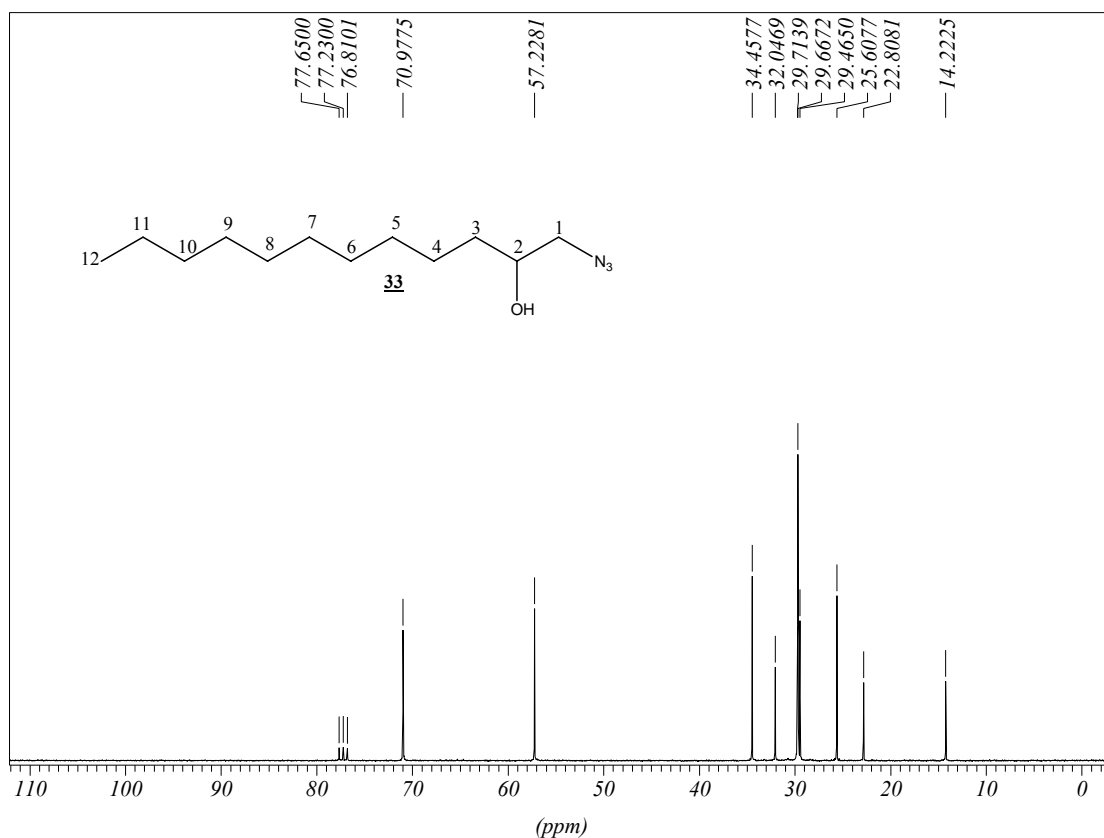


Figura 6.77 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **33** (CDCl_3 , 75 MHz).

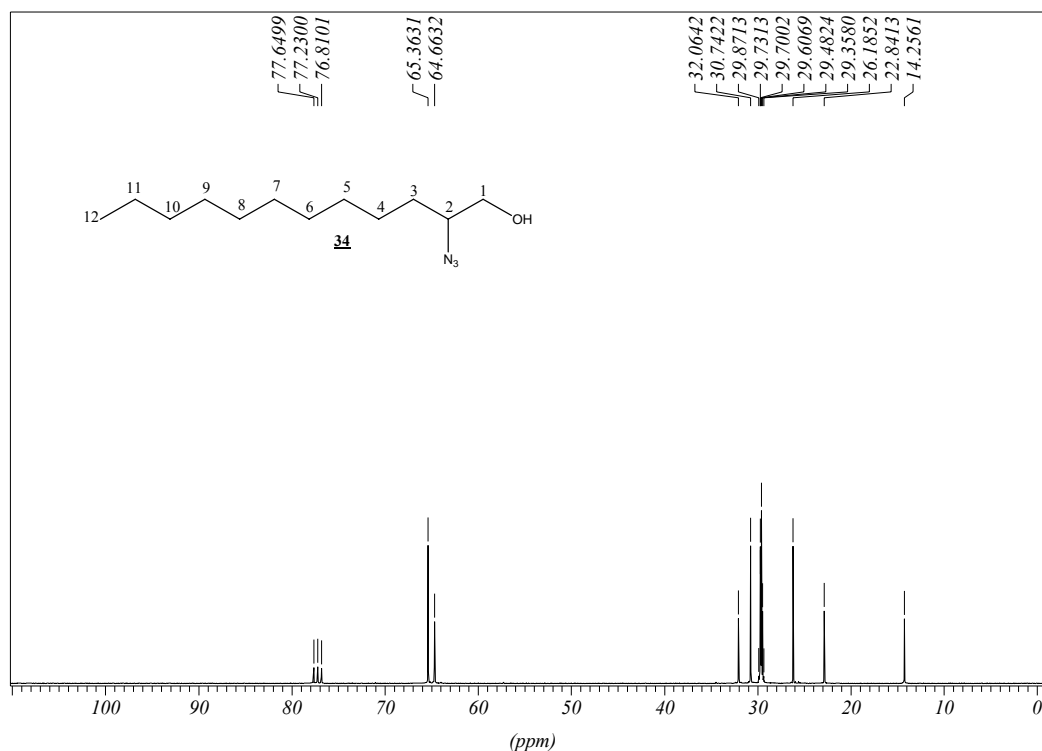
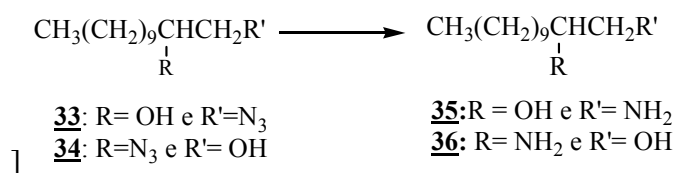


Figura 6.78 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **34** (CDCl_3 , 75 MHz)

6.2.10 Obtenção dos amino-álcoois **35** e **36** a partir das azidas **33** e **34**



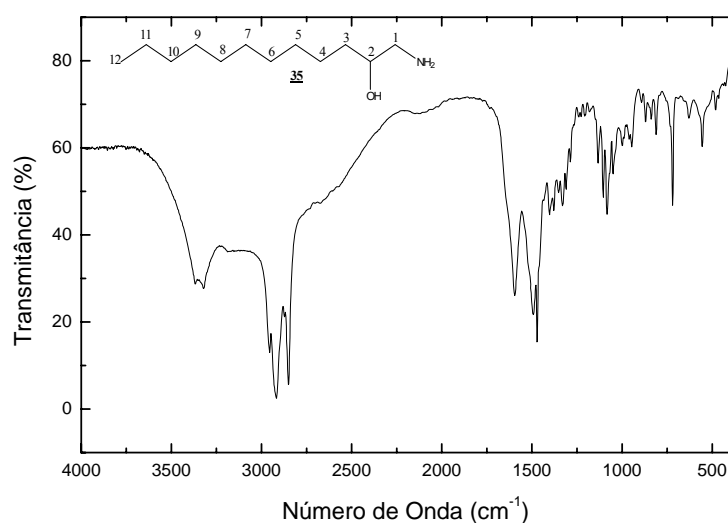
Em um balão de fundo redondo solubilizou-se as azidas **33** ou **34** em 10 mL de etanol e, em seguida, foi adicionado o catalisador Pd/C (Paládio em carvão ativo 10%). A mistura permaneceu sob agitação magnética e atmosfera de hidrogênio durante 3 dias à temperatura ambiente. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluentes: hexano/acetato de etila 9:1 v/v e diclorometano/metanol 8,5:1,5 v/v, reveladores: iodo e solução etanólica de H_2SO_4 20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação foi realizada uma filtração para eliminar o catalisador e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: diclorometano/metanol), obtendo assim os amino-álcoois **35** e **36** (Tabela 6.50).

Tabela 6.50 – Condições de reação e dados físico-químicos dos compostos **35** e **36**

	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{NH}_2$ 35	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{OH}$ 36
Azida	1,6g; 6,9 mmol (33)	0,7g; 3,0 mmol (34)
F.M.	$\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}$
M.M.	201 g/mol	201 g/mol
Quantidade obtida do produto	0,85g (4,2 mmol)	0,3g (1,4 mmol)
Rendimento	62%	48%
Estado físico	sólido	sólido
F.F	84,9-86,4°C	66,7-67,4°C

Tabela 6.51 - Dados dos espectros no IV (KBr) dos amino-álcoois **35** e **36**

Atribuição	ν (cm⁻¹)	
	35	36
Deformação axial OH e/ou NH	3366; 3317	3356
Deformação axial C-H alifático	3298; 2849	3922; 2853
Deformação angular N-H	1593	1568
Deformação axial C-O e/ou C-N	1080	1078

**Figura 6.79** - Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do composto **35**.

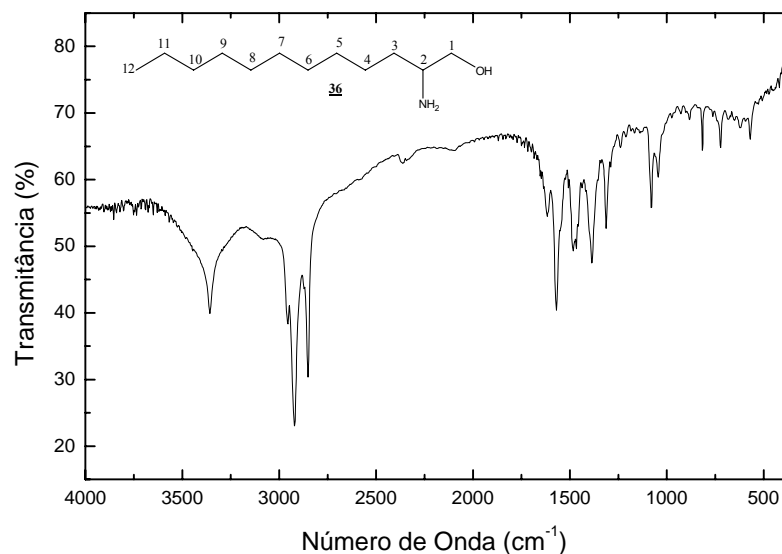
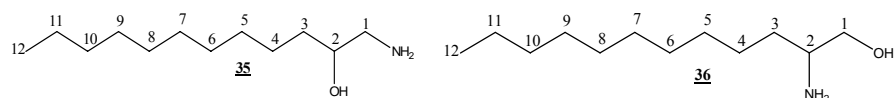


Figura 6.80 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KBr) do composto **36**.

Tabela 6.52 - Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **35** e **36**.



Atribuição	35			36		
	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-1	2,79	d	12,5($J_{1,1'}$)	3,58	dd	3,3($J_{1,2}$); 10,5($J_{1,1'}$)
H-1'	2,52	dd	8,3($J_{1',2}$); 12,5($J_{1',1}$)	3,28	dd	7,9($J_{1',2}$); 10,5($J_{1',1}$)
H-2	3,49	m	---	2,85	sl	--
H-3	1,40	m	---	1,25	m	---
H-4 a H-11	1,24	m	---	1,25	m	---
H-12	0,86	t	6,4($J_{12,11}$)	0,87	t	6,8($J_{12,11}$)
OH e NH	2,25	sl	---	2,85	sl	---

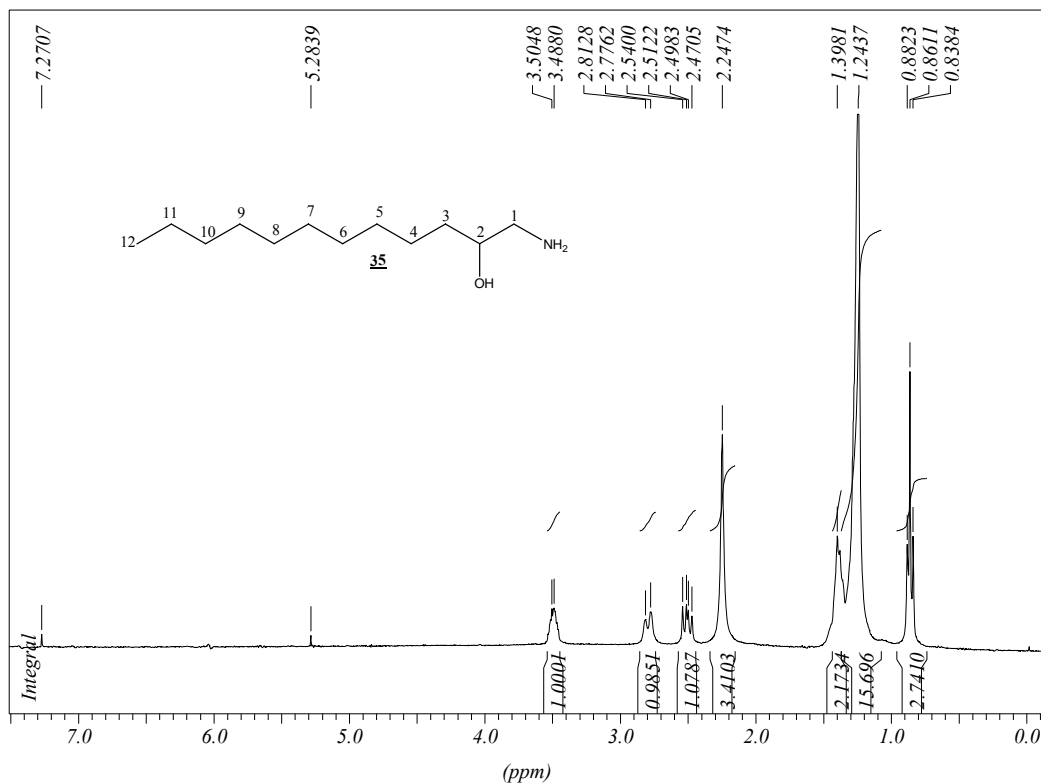


Figura 6.81 - Espectro de RMN de ^1H de 1-amino-2-dodecanol **35** (CDCl_3 , 300 MHz).

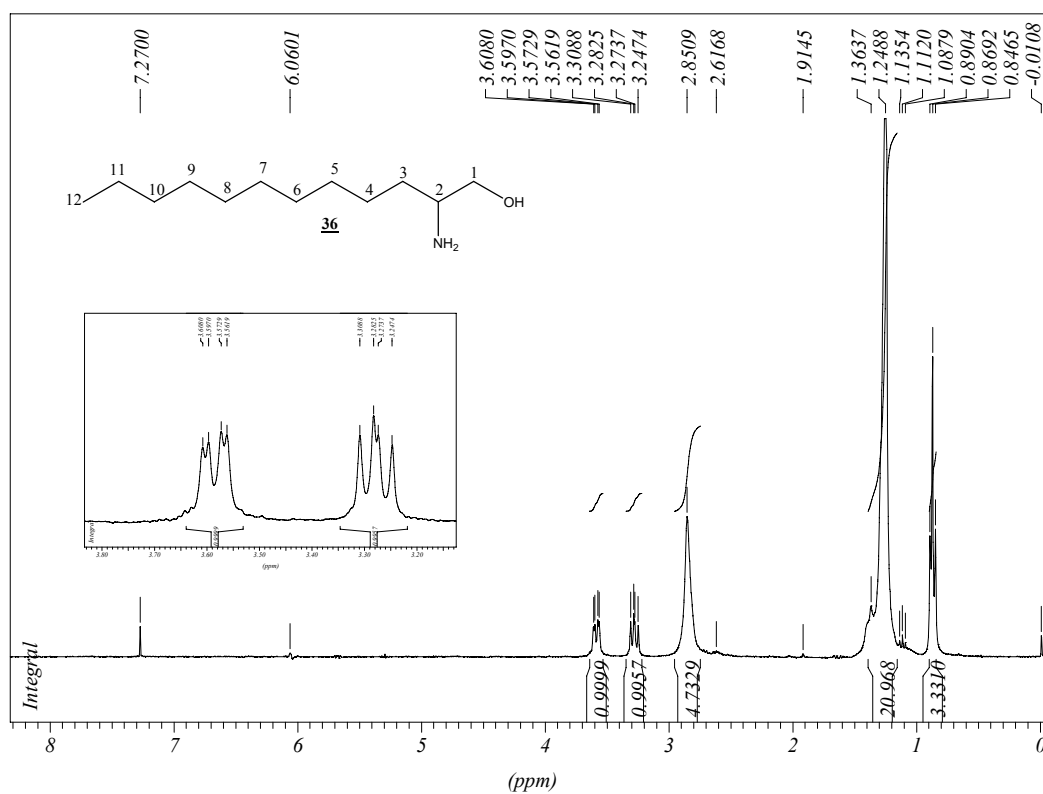
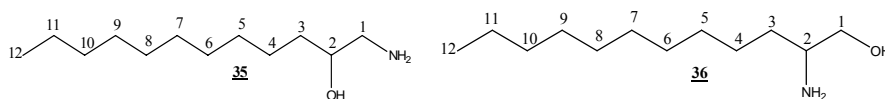


Figura 6.82 - Espectro de RMN de ^1H de 2-amino-1-dodecanol **36** (CDCl_3 , 300 MHz).

Tabela 6.53 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **35** e **36** (CDCl_3 , 75MHz).



Atribuição	δ/ppm	
	35	36
C-1	47,2	66,4
C-2	71,6	53,1
C-3 a C-11	22,9-35,1	22,9-34,2
C-12	14,3	14,3

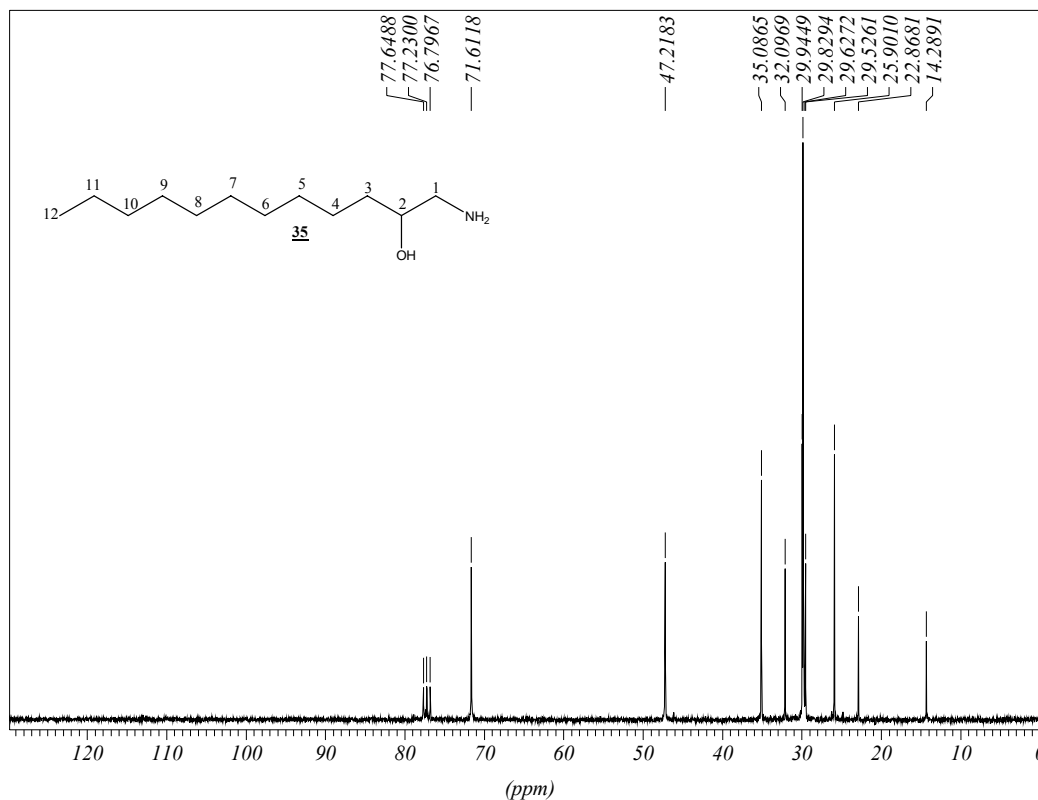


Figura 6.83 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **35** (CDCl_3 , 75 MHz).

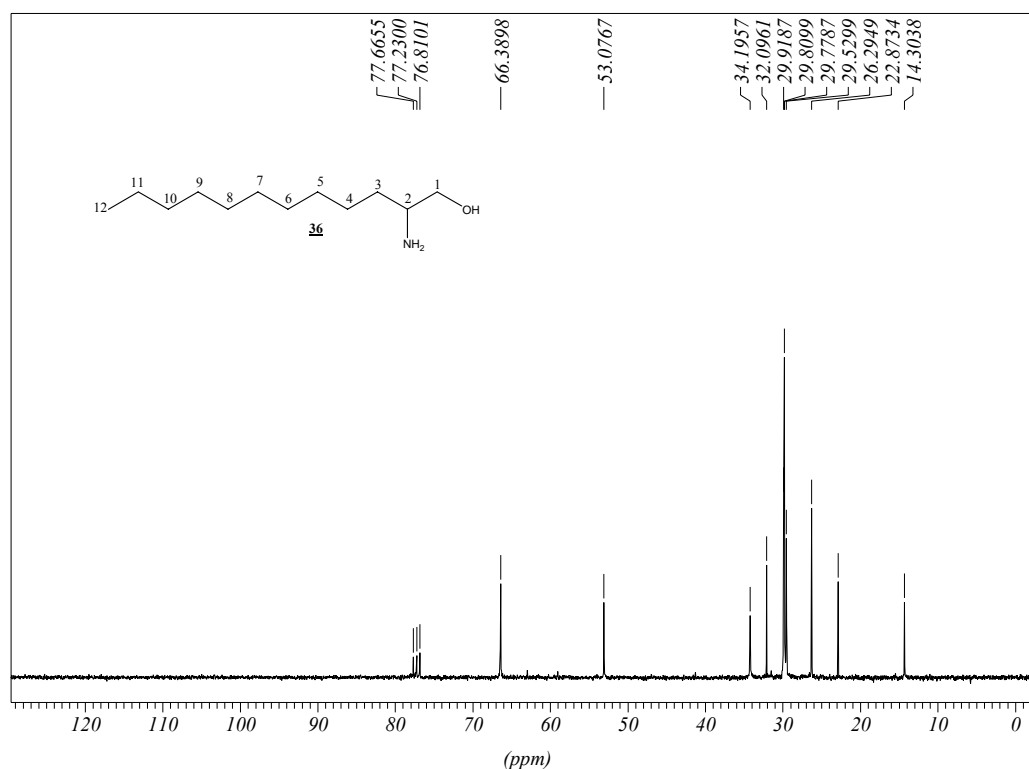
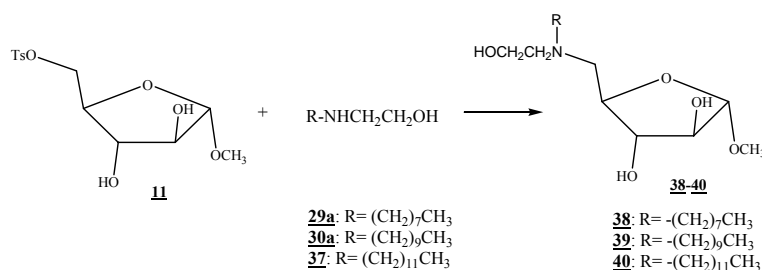


Figura 6.84 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **36** (CDCl_3 , 75 MHz).

6.2.11 Método geral para a síntese dos amino-álcoois **38**, **39** e **40**



Em um balão de fundo redondo solubilizou-se, o tosilato **11** em 3 mL de etanol. Acrescentou-se, em diferentes reações, os amino-álcoois lipofílicos **29a**, **30a** ou **37**. A mistura ficou sob refluxo e agitação magnética por 48 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v, reveladores: iodo e solução etanólica de H_2SO_4 20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação o etanol foi eliminado por destilação em evaporador rotatório e ao resíduo foi acrescentado solução aquosa de carbonato de potássio e diclorometano. As duas fases foram separadas e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: diclorometano/metanol), sendo obtidos os amino-álcoois **38**, **39** e **40** (Tabela 6.54).

Tabela 6.54 – Condições de reação e dados físico-químicos dos compostos **38** a **40**.

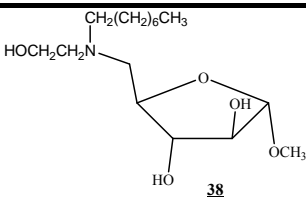
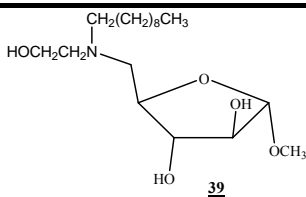
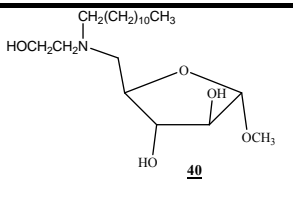
	 38	 39	 40
Amino-álcool	0,29g; 1,7 mmol (29a)	0,34g; 1,7 mmol (30a)	0,23g; 1,0 mmol (37)
Tosilato	0,48g; 1,5 mmol	0,48g; 1,5 mmol	0,25g; 0,8 mmol
F.M.	C ₁₆ H ₃₃ NO ₅	C ₁₈ H ₃₇ NO ₅	C ₂₀ H ₄₁ NO ₅
M.M.	319 g/mol	347 g/mol	375 g/mol
Produto	0,15g; 0,5 mmol	0,20g; 0,6 mmol	0,10g; 0,3 mmol
Rendimento	32%	39%	30%
Estado físico	óleo	óleo	óleo

Tabela 6.55 - Dados do espectro no IV (KRS-5) dos compostos **38**, **39** e **40**.

Atribuição	ν (cm⁻¹)		
	38	39	40
Deformação axial OH	3379	3375	3385
Deformação axial C-H alifático	2924; 2853	2922; 2853	2923; 2853
Deformação angular CH ₂	1466	1464	1466
Deformação C-O-C	1020	1024	1028

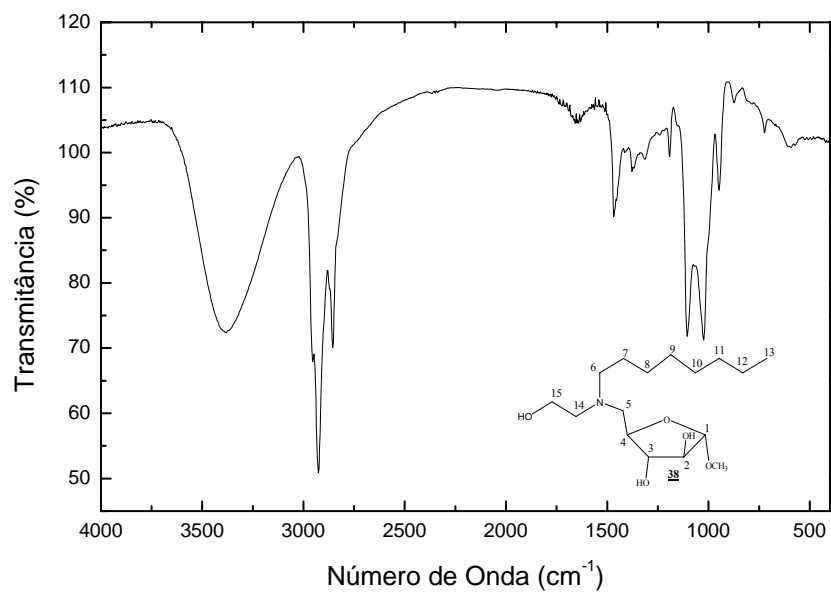


Figura 6.85 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **38**.

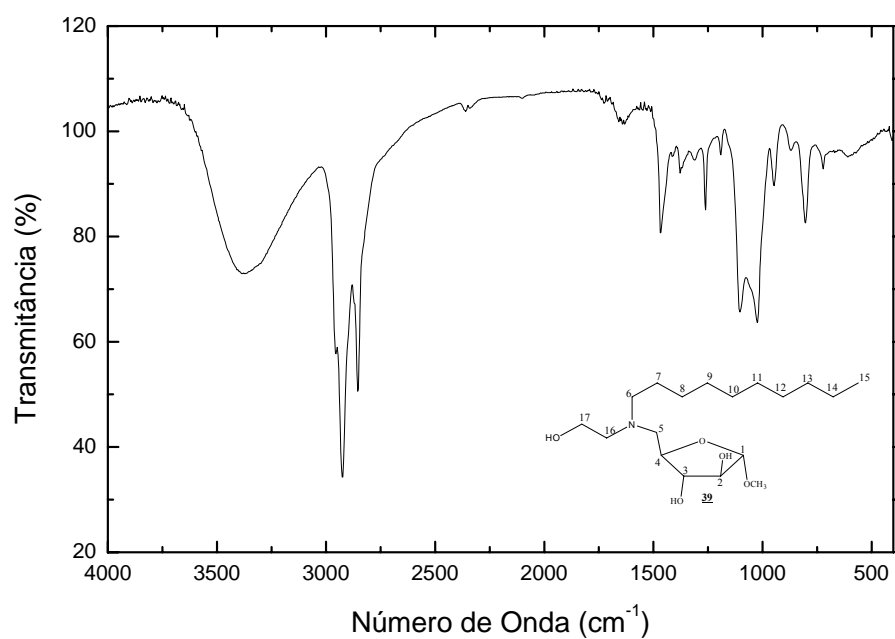


Figura 6.86 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **39**.

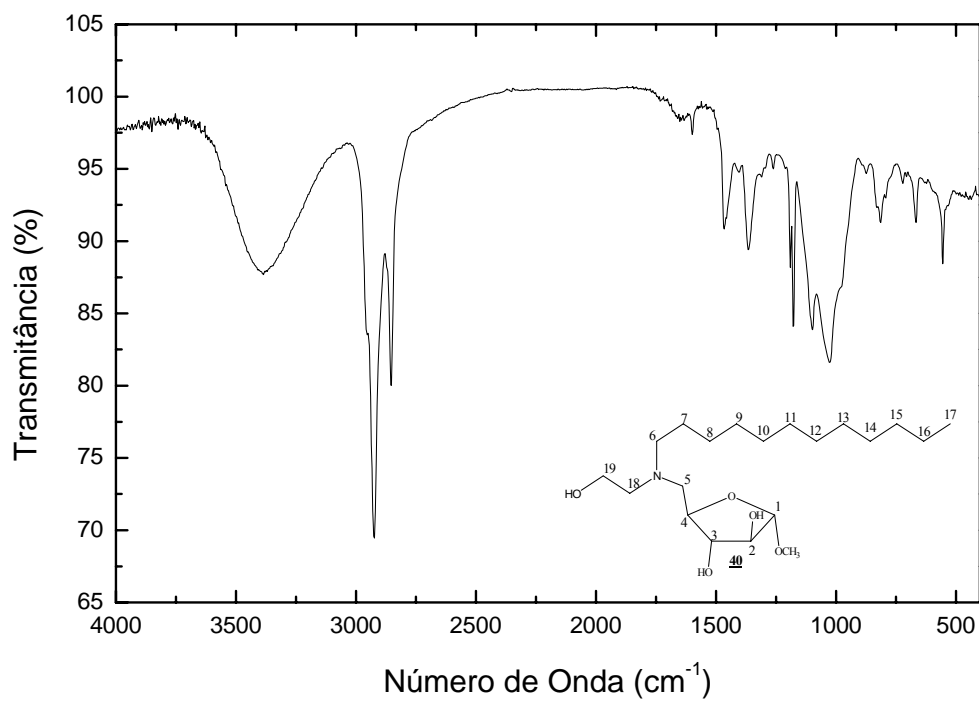
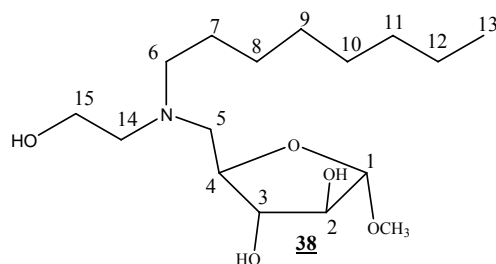


Figura 6.87 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **40**.

5-Desoxi-5-[(*N*-octil)-2-hidroxi-etilamino]- α -D-arabinofuranosídeo de metilaTabela 6.56 - Dados do espectro de RMN de ^1H de **38** (CDCl_3 , 300MHz).

Atribuição	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-1	4,90	s	---
H-2	3,92	s	---
H-3	3,98	s	---
H-4	4,22	s	---
H-5	2,47-2,63	m	---
H-5' e H-6	2,78-2,92	m	---
H-7	1,50	sl	---
H-8 a H-12	1,28	s	---
H-13	0,88	t	6,8 ($J_{13,12}$)
H-14	2,65-2,72	sl	---
H-15	3,68	t	3,5 ($J_{15,14}$)
OCH_3	3,39	s	---

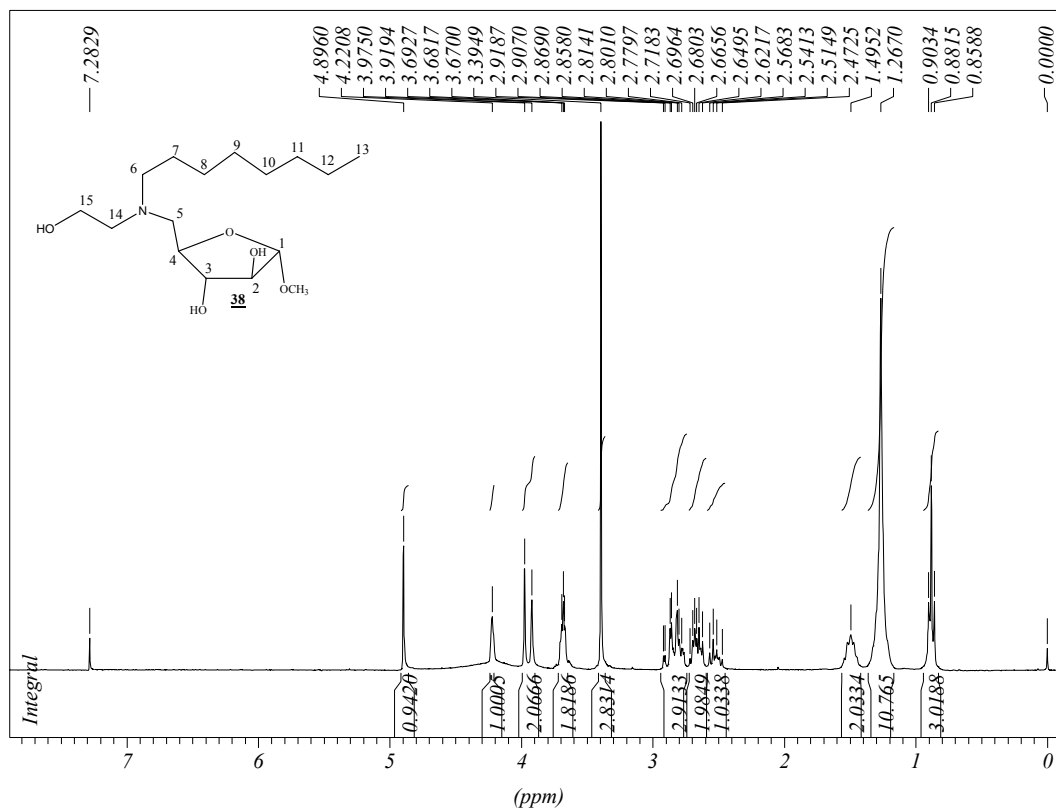


Figura 6.88 - Espectro de RMN de ^1H do amino-álcool **38** (CDCl_3 , 300 MHz).

Tabela 6.57 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **38** (CDCl_3 , 75 MHz).

Atribuição	δ/ppm
C-1	109,9
C-4	87,5
C-2	79,3
C-3	78,0
C-5, C-6, C-14 e C-15	56,7-60,4
OCH_3	55,2
C-7 a C-12	22,8-32,0
C-13	14,3

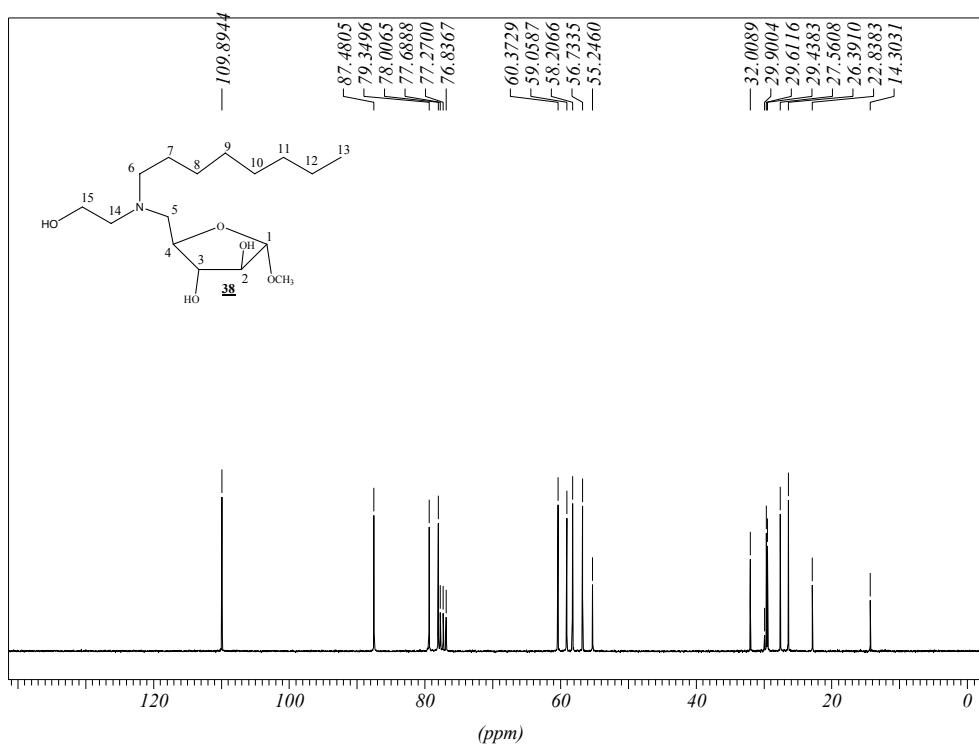


Figura 6.89 - Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **38** (CDCl_3 , 75 MHz).

5-Desoxi-5-[(N-decil)-2-hidroxi-etilamino]- α -D-arabinofuranosídeo de metila

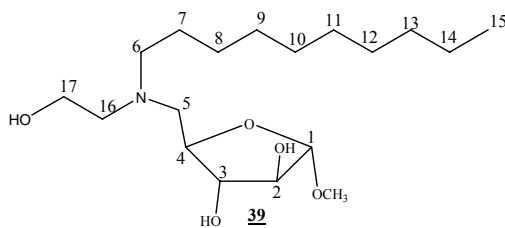
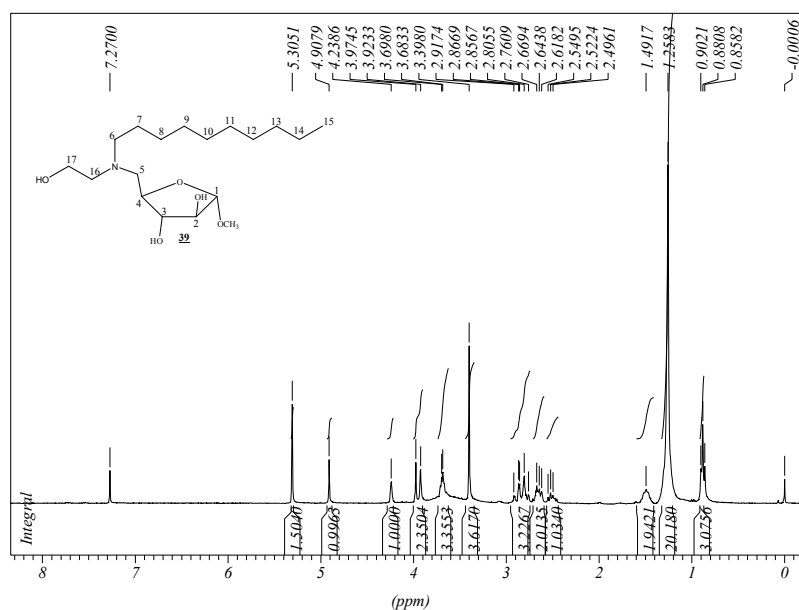


Tabela 6.58 - Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) de **39**.

Atribuição	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-1	4,91	s	---
H-2	3,92	s	---
H-3	3,97	s	---
H-4	4,24	s	---
H-5	2,50-2,55	m	---
H-5' e H-6	3,76-3,92	m	---
H-7	1,49	sl	---
H-8 a H-14	1,26	s	---
H-15	0,88	t	6,4 ($J_{15,14}$)
H-16	2,62-2,67	m	---
H-17 e OH	3,69	sl	---
OCH_3	3,40	s	---

Figura 6.90. Espectro de RMN de ^1H do amino-álcool **39** (CDCl_3 , 300 MHz).Tabela 6.59 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **39** (CDCl_3 , 75 MHz)

Atribuição	δ/ppm
C-1	109,9
C-4	88,0
C-2	79,2

C-3	77,6
C-5, C-6, C-16 e C-17	56,7-60,6
OCH ₃	55,2
C-7 a C-14	22,9-32,1
C-15	14,3

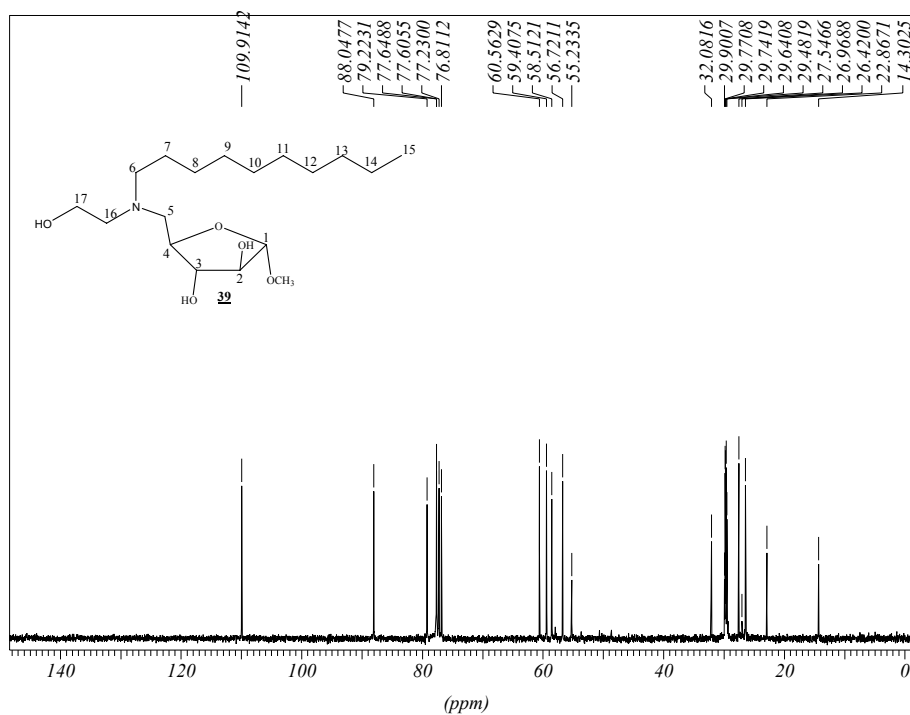


Figura 6.91. Espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **39** (CDCl_3 , 75 MHz).

5-Desoxi-5-[(*N*-dodecil)-2-hidroxi-etilamino]- α -D-arabinofuranosídeo de metila

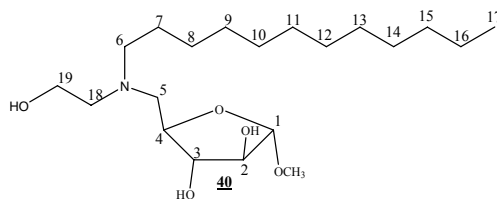


Tabela 6.60 - Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **40**.

Atribuição	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-1	4,73	s	---
H-2*	3,85	s	---
H-3*	3,90	s	---
H-14	4,16	s	---
H-5, H-5', H-6 e H-18	2,38-2,80	m	---
H-7	1,42	sl	---
H-8 a H-16	1,19	s	---
H-17	0,81	t	6,6 ($J_{18,17}$)
H-19	3,60	s	---
OCH_3	3,33	s	---

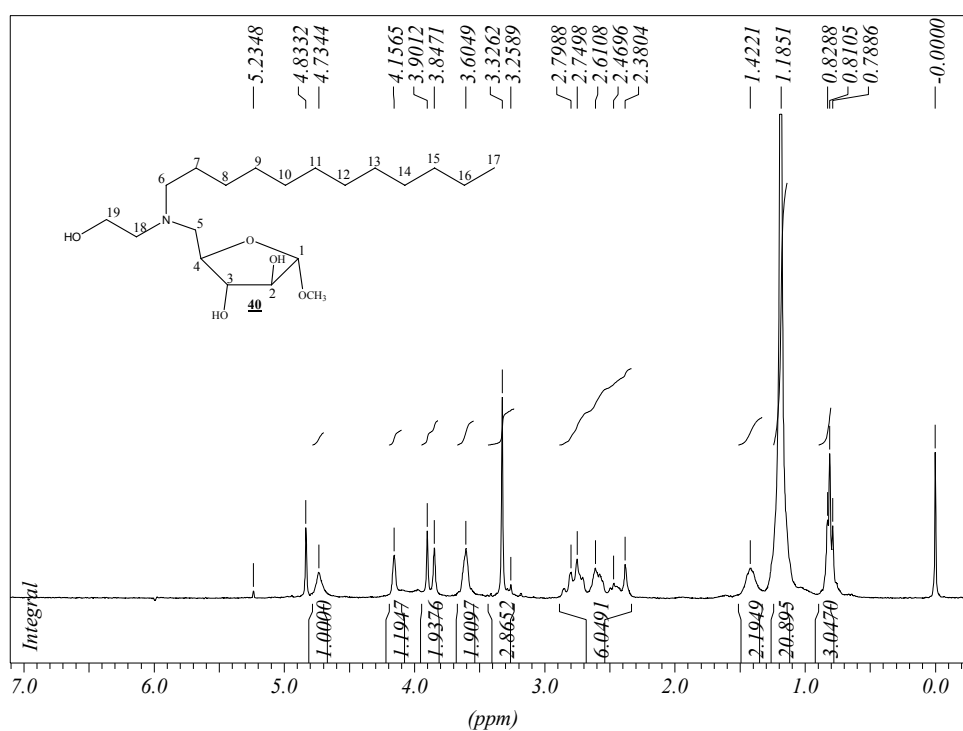
* δ e atribuição intercambiáveisFigura 6.92 - Espectro de RMN de ^1H do composto **40** (CDCl_3 , 300 MHz).

Tabela 6.61 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **40** (CDCl_3 , 75 MHz).

Atribuição	δ/ppm
C-1	109,9
C-4	87,6
C-2	79,3
C-3	77,8
C-5, C-6, C-18 e C-19	56,7-60,4
OCH ₃	55,2
C-7 a C-16	22,9-32,1
C-17	14,3

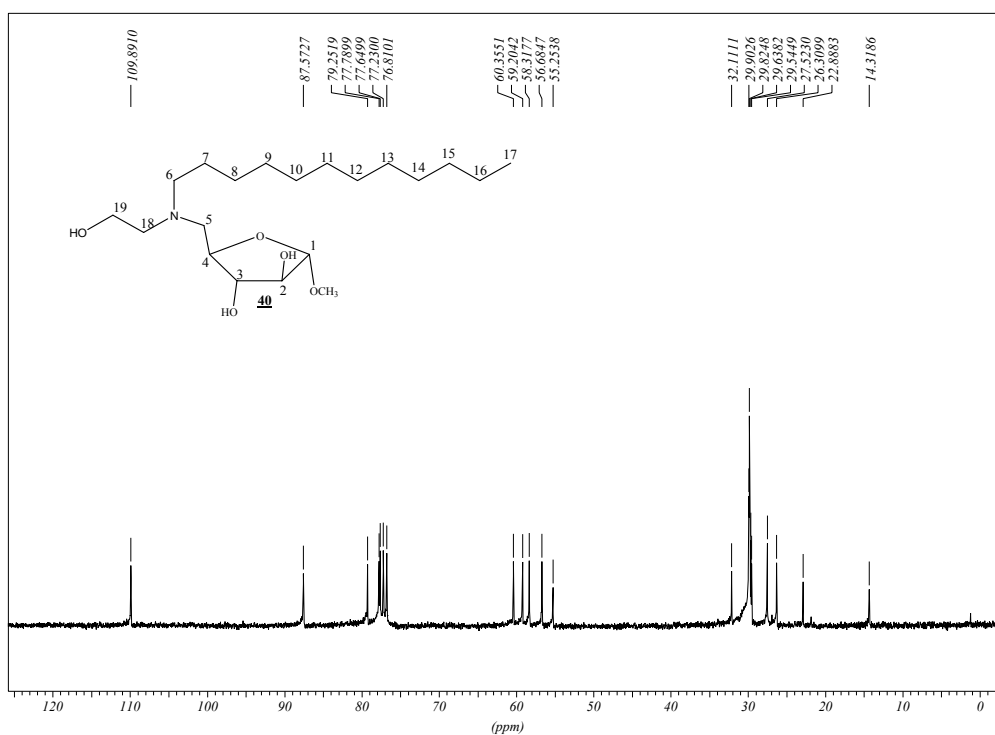
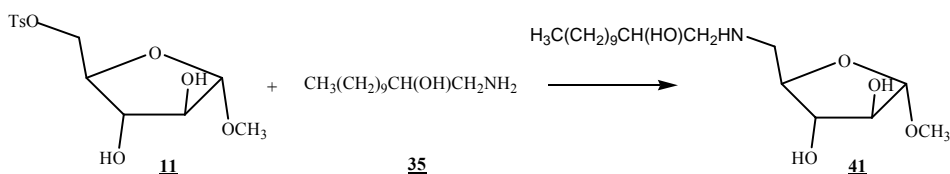


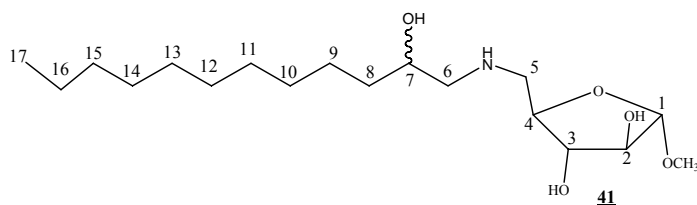
Figura 6.93 - Espectro de RMN de ^1H do amino-álcool **40** (CDCl_3 , 300 MHz).

6.2.12 Síntese do amino-álcool 41



Em um balão de fundo redondo solubilizou-se o amino-álcool lipofílico 35 em 3 mL de etanol e acrescentou-se o tosilato 11. A mistura ficou sob refluxo e agitação magnética por 4 dias. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: diclorometano/metanol 9:1 v/v, reveladores: iodo e solução etanólica de H₂SO₄ 20%, seguido de aquecimento). Após o término da reação, o etanol foi eliminado por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e ao resíduo foram acrescentados solução aquosa de carbonato de potássio e diclorometano. As duas fases foram separadas e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: diclorometano/metanol), sendo obtido o amino-álcool 41 em 30% de rendimento.

5-Desoxi-5-(2-hidroxi-dodecilamino)-α-D-arabinofuranosídeo de metila



Aspecto Físico: óleo

FM: C₁₈H₃₇NO₅

MM: 347g/mol

Tabela 6.62 - Dados do espectro no IV (KRS-5) do composto 41.

Atribuição	ν (cm ⁻¹)
Estiramento O-H	3366
Estiramento C-H alifático	2922; 2852
Deformação axial C-O-C	1099

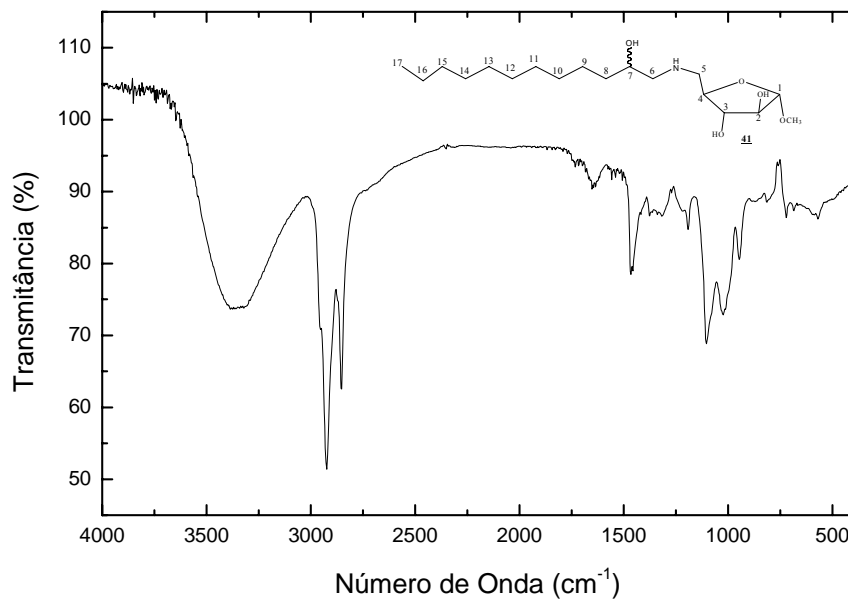


Figura 6.94 - Espectro de absorção na região do infravermelho (KRS-5) do composto **41**.

Tabela 6.63 - Dados do espectro de RMN de ^1H de **41** (CDCl_3 , 300 MHz).

Atribuição	δ/ppm	M	$J(\text{Hz})$
H-1	4,89	d	3,1($J_{1,2}$)
H-4	4,23	s	---
H-2, H-3, H-7, OH e NH	3,71-3,98	m	---
OCH_3	3,38	s	---
H-5	3,03-3,13	m	---
H-5' e H-6	2,80-2,94	m	---
H-6'	2,59-2,70	m	---
H-8	1,40	s	---
H-9 a H-16	1,25	s	---
H-17	0,88	t	6,1 ($J_{17,16}$)

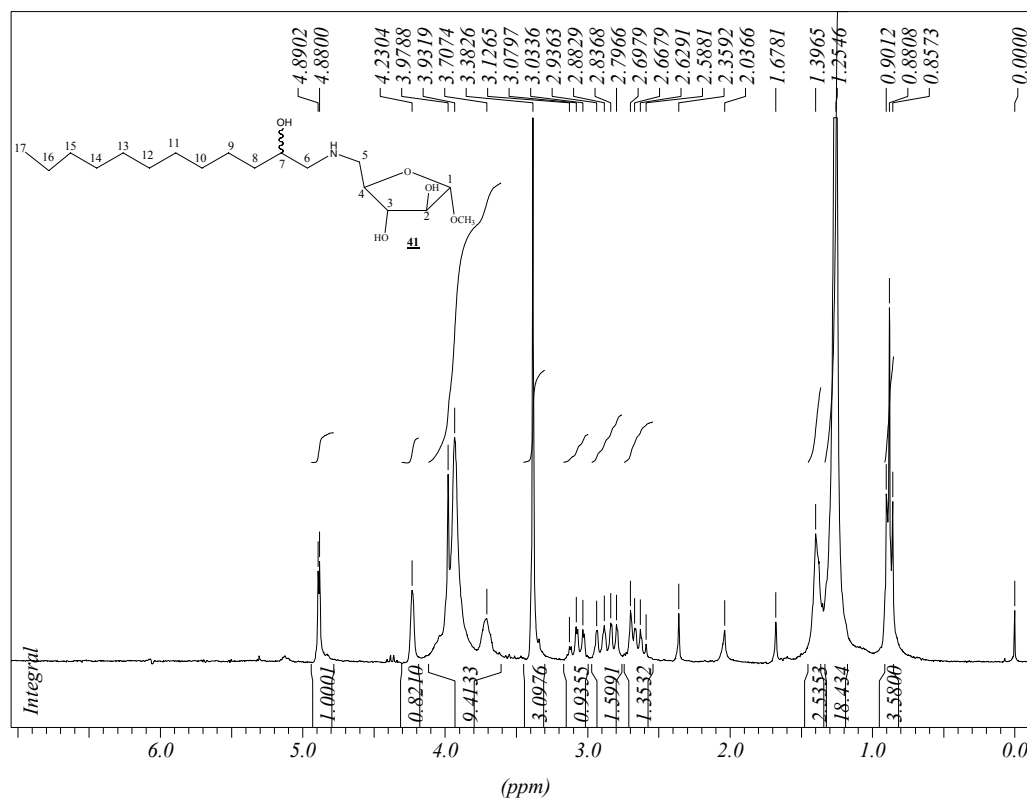


Figura 6.95 - Espectro de RMN de ^1H do composto **41** (CDCl_3 , 300 MHz).

Tabela 6.64 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C de **41** (CDCl_3 , 75MHz).

Atribuição	δ/ppm	Atribuição	δ/ppm
C-1	110,1	OCH ₃	56,0 e 56,2
C-4	86,2	C-5	55,2
C-2	79,9	C-6	49,7 e 49,8
C-3	78,7	C-8 a C-16	22,9-35,5
C-7	69,9	C-17	14,3

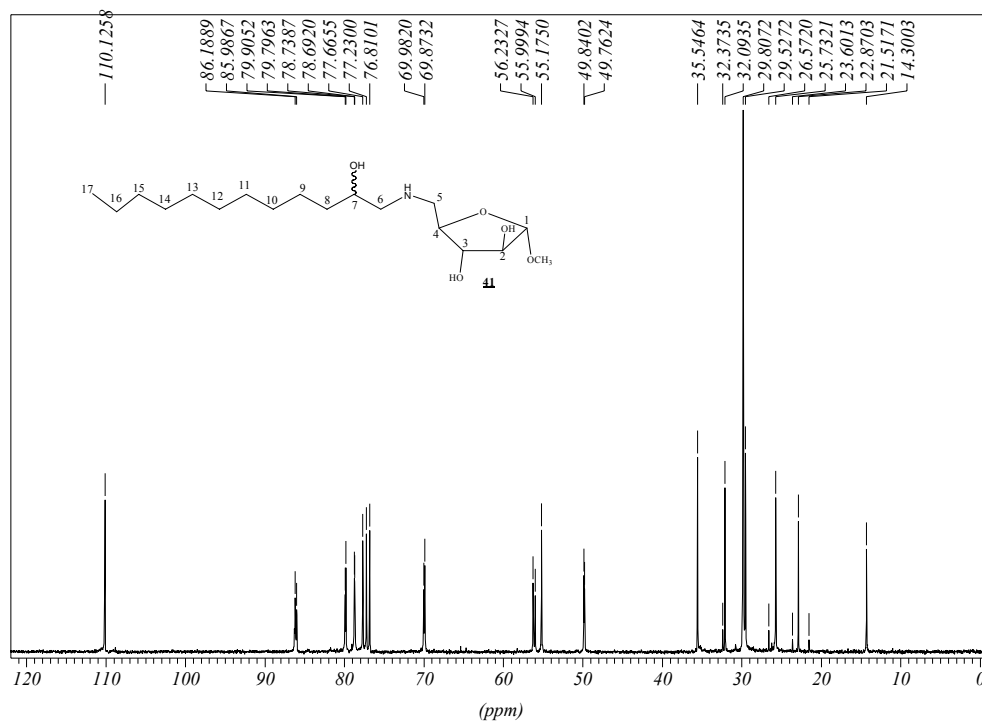


Figura 6.96 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **41** (CDCl_3 , 75 MHz).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Munch, R.; *Microb. Infec.*, **2003**, 69,74.
2. <http://www.coc.focruz.br/tuberculose/index.htm>, acessada em novembro de **2008**
3. <http://www.farmacia.com.pt/modules.php>; acessada em abril de **2008**.
4. <http://www.santalucia.com.br>; acessada em junho de **2008**.
5. Kritski, A. L.; Villa, T. S.; Trajman, A.; Silva, J. R. L.; Medronho, R. A.; Neto, A. R.; *Rev. Saúde Pública.*, **2007**, 41, 9.
6. De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A.; *Quim. Nova.*, **2005**, 28, 678.
7. Rossetti, M. L. R.; Valim, A. R. M.; Silva, M. S. N.; Rodrigues, V. S.; *Rev. Saúde Pública.*, **2002**, 36, 525.
8. De Souza, M.V.N.; *Rev. Bras. Farm.*, **2006**, 87, 42.
9. <http://www.agenciabrasil.gov.br/noticias>; acessada em novembro de **2008**
10. Brennan, P.J.; Nikaio, H.; *Annu. Rev. Biochem.*, **1995**, 64, 29.
11. Taveira, A. F.; Síntese de amino-álcoois acoplados com derivados da D-galactose e da D-glicose, potenciais agentes antituberculose, Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, **2007**.
12. Gurjar, M. K.; Nagaprasad, R.; Ramana, C. V.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7577.
13. Khoo, K.H.; Douglas, E.; Azadi, P.; Inamine, J. M.; Besra, G. S.; Mikusová, K.; Brenann, P. J.; Chatterjee, D.; *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, 28682.
14. <http://www.fcf.usp.br>; acessada em maio de **2008**.
15. Jain, R.; Nayyar, A.; *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 1873.
16. Amarante, G. W.; Síntese de compostos anfifílicos derivados da D-galactose, potenciais agentes surfactantes, Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, **2005**.
17. http://www.portalbiologia.com.br/F8C_membrana.gif; acessada em dezembro de **2008**
18. Manual de ações programáticas; Programa de Vigilância Epidemiológica de Agravos Transmissíveis, Ações de controle da Tuberculose. Prefeitura Municipal de Aracajú.
19. Bewley, C. A.; Guitierrez-Lugo, M. T.; *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 2606.

20. De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A.; De Almeida, M. V.; Cardoso, S. H.; *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13*, 455.
21. De Souza, M. V. N.; *Rev. Bras. Farm.*, **2005**, *86*, 92.
22. De Souza, M. V. N.; *Recent Pat. Anti-Infect. Drug Discov.*, **2006**, *1*, 33.
23. Datta, A.; Stauffer, C. S.; *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9765.
24. Faugueroux, V.; Génisson, Y.; Salma, Y.; Constant, P.; Baltas, M.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 5866.
25. Janin, Y. L.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 2479.
26. De Almeida, M. V.; Saraiva, M. F.; De Souza, M. V. N.; Da Costa, C. F.; Vicente, F. R. C.; Lourenço, M. C. S.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *17*, 5661.
27. Cardoso, S. H.; “Síntese de derivados do 2-mercaptobenzotiazol, do 2-mercaptobenzimidazol, da isoniazida e da etionamida, candidatos a novos agentes antimicrobianos” e “Estudos visando a síntese da alloenduracidina”, Tese de Doutorado, UFJF, Juiz de Fora, **2008**
28. Tripathi, R. P.; Tripathi, R.; Tiwari, V. K.; Bala, L.; Sinha, S.; Srivastava, A.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 773.
29. Tripathi, R. P.; Katiyar, D.; Tiwari, V. K.; Tewari, N.; Verma, S. S.; Sinha, S.; Srivastava, A.; Chatuverdi, V.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 351.
30. Tripathi, R. P.; Tewari, T. N.; Katiyar, D.; Saxena, N.; Sinha, S.; Gaikward, A.; Srivastava, A.; Chatuverdi, V.; Manju, Y. K.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 5668.
31. Tewari, N.; Tiwari, V. K.; Tripathi, R. P.; Chatuverdi, V.; Srivastava, R.; Srivastava, A.; Shukla, P. K.; Chatuverdi, A. K.; Gaikwad, A.; Sinhá, s.; Srivastava, B. S.; *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 329.
32. De Almeida, M. V.; Le Hyaric, M.; Amarante, G. W.; Lourenço, M. C. S.; Brandão, M. L. L.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 1076.
33. Taveira, F. A.; Le Hyaric, M.; Reis, E. F. C.; Araújo, D. P.; Ferreira, A. P.; De Souza, M. A.; Alves, L. L.; Lourenço, M. C. S.; Vicente, F. R. C.; De Almeida, M. V.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 7789.
34. Ness, R. K.; Fletcher, H. G. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2007.
35. Lowary, T. L.; Callam, C. S.; Gadikota, R. R.; *Carbohydr. Res.*, **2001**, *330*, 267.
36. Kobori, Y.; Myles, D. C.; Whitesides, G. M.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5905.
37. Gorin, P. A. J.; Mazurek, M.; *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 1212

38. Garreg, P. J.; *Pure Appl.Chem.*, **1984**, 56, 845.
39. Collins, P. N.; Ferrier, R. J.; *Monosaccharides. Their Chemistry and their Roles in Natural Products*. New York: John Wiley & Sons Inc., 204 p., **1995**.
40. Couri, M. R. C.; Síntese de tetrazóis e oxadiazóis de glicosídeos das séries D-galactopiranosídeo e D-glicopiranosídeo. Tese de Doutorado, UFMG, Belo Horizonte, **2007**.
41. Da Costa, C. F.; Síntese de diaminas e amino álcoois, potenciais agentes leishmanicidas. Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, **2007**.
42. Reis, F. C. E.; Junior, C. O. R.; Alves, L. L.; Ferreira, A. P.; De Almeida, M. V.; *Chem. Biol. Drug. Des.*; **2008**, 72, 596.
43. Reis, E. F.C.; Síntese, caracterização e avaliação da atividade imunossupressora de diaminas e amino álcoois lipofílicos. Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, **2008**.