
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“SÍNTESE DE AMINO-ÁLCOOIS ACOPLADOS COM DERIVADOS DA D-GALACTOSE E DA D-GLICOSE, POTENCIAIS AGENTES ANTITUBERCULOSE”

Aline Ferreira Taveira

ORIENTADOR: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Mireille Le Hyaric

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 – Março de 2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

*“Com as mãos, principalmente com várias mãos,
podemos tudo, juntas em um mesmo ideal criam
um só momento e transformam o mundo”*

*“ O valor das coisas não está no tempo que elas duram,
mas na intensidade com que acontecem. Por isso,
existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis
e pessoas incomparáveis”*

Fernando Pessoa

Este trabalho é dedicado aos meus pais,
Hervê e Sueli, pelo amor, força e incentivo,
por estarem ao meu lado em todos os momentos:
Amo muito vocês!!

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, ao meu grandioso Deus, que renova minhas forças a cada dia, e sem o qual nada faria sentido.

Aos meus pais, Hervê e Sueli, que durante toda a vida representaram o meu porto seguro, e cujo incentivo, amor e compreensão foram a força necessária para prosseguir sem medos e superar as incertezas.

Ao meu orientador Mauro Vieira de Almeida, pelo exemplo de sabedoria, paciência para ensinar e, principalmente, pela amizade conquistada durante todos esses anos.

Ao Marcus Vinícius Nora de Souza, “Marquinhos”, pela amizade, competência e pela grande colaboração neste trabalho.

À professora Mireille Le Hyaric pela co-orientação.

Aos meus queridos avós: Marides e Hamilton, pelo carinho, amor e apoio por mais esta nova conquista.

As minhas eternas amigas, Pollyanne, Renata e Talita, que mesmo distantes, estão vibrando por mais esta conquista.

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

Ao meu leais companheiros e ex-companheiros de laboratório: João Vitor, Thaís, Maurício, Marcos, Simone, Sílvia, Giovanni, Mara e Joana, que me ajudaram de diversas maneiras e transformaram a rotina numa agradável companhia.

Aos amigos do Nupeq: Gustavo, Arturene, Isabela, Cristiane, Roberta, Lígia, Heveline, Alexandre, Lippy, Charlane, Vanessa, Vanda e aos ex-Nupeq: Daniela, Clébio, Régis, Gilson, Inácio e Bárbara, pela amizade.

Aos meus irmãos de coração, Bruno e Marisa, pela sincera e forte amizade; sei que sempre vou poder contar com vocês.

A pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço (FIOCRUZ), pela aquisição dos ensaios biológicos.

À secretária do curso de Pós-graduação em Química, Simone, pela boa vontade e favores prestados.

A todos os professores do Departamento de Química que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho.

A Capes e a UFJF pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	iii
Relação dos compostos preparados neste trabalho	v
1.Introdução	1
1.1 Estatísticas sobre a tuberculose	2
1.2 Agente etiológico	3
1.3 Transmissão e Infectividade	6
1.4 Diagnóstico	7
1.5 Histórico das drogas no combate à tuberculose	8
1.6 Tratamento da doença	12
1.7 Objetivos no desenvolvimento de fármacos anti-TB	15
1.8 Fármacos promissores no combate à tuberculose	17
1.9 Etambutol	19
1.10 Relação dos amino-álcoois acoplados com carboidratos na atividade antituberculose	20
1.11 Objetivos deste trabalho	24
2.Resultados e Discussão	26
2.1 Síntese e caracterização da 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-galactopiranosose <u>1</u>	26
2.2 Síntese e caracterização da 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-galactopiranosose <u>2</u>	28
2.3 Síntese e caracterização dos mesilatos de alquila (<u>4a-f</u>)	31
2.4 Síntese e caracterização dos amino-álcoois monoalquilados <u>5a-h</u> e dialquilados <u>6a-f</u>	35

2.5 Síntese dos produtos finais (7a-g): acoplamento dos amino-álcoois com 2	45
2.6 Síntese e caracterização do 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila 8	51
2.7 Síntese dos produtos finais (9a-c): acoplamento dos amino-álcoois com o 8	54
2.8 Síntese do produto final 11 : acoplamento do amino-álcool 5h com o 6- <i>O</i> -tosil- α -D-glicopiranosídeo de metila 10	60
3. Ensaaios biológicos	64
3.1 Teste de atividade antituberculose	65
3.2 Teste de atividade contra <i>leishmania amazonensis</i> e <i>leishmania chagasi</i>	68
4 Conclusões	71
5. Parte experimental	72
5.1 Métodos gerais	72
5.2 Síntese do 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-galactopiranosose 1	73
5.3 Síntese do 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno- α -D-galactopiranosose 2	75
5.4 Síntese dos mesilatos de alquila 4a-f	77
5.5 Síntese dos amino-álcoois monoalquilados 5a-f e 5h e dos dialquilados 6a , 6b , 6d-f	87
5.5.1 Síntese dos amino-álcoois monoalquilados 5a-d e dos dialquilados 6a-b , 6d a partir de seus respectivos mesilatos 4a-d	87
5.5.2 Síntese dos amino-álcoois monoalquilados 5e-f e dialquilados 6e-f a partir dos respectivos cloretos de alquila	98
5.5.3 Síntese da azida 5g e do seu amino-álcool correspondente 5h	105
5.6 Síntese dos produtos finais (7a-g): acoplamento dos amino-álcoois com 2	109
5.7 Síntese do 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila 8	122
5.8 Síntese dos produtos finais (9a-c): acoplamento dos amino-álcoois 5a , 5b e 5e com 8	124

5.9 Síntese do produto final <u>11</u> : acoplamento do amino-álcool <u>5h</u> com <u>10</u>	130
6.Referências bibliográficas	133
Espectros de RMN de ^1H	136
Espectros de RMN de ^{13}C	169
Espectros de infravermelho	204

RESUMO

A tuberculose (TB), uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, continua sendo a maior causa de morte por doenças infecciosas. O tratamento contra TB é baseado na combinação de fármacos como a isoniazida, rifampicina e pirazinamida e pacientes que não terminam o tratamento são responsáveis pelo aparecimento da tuberculose multi-resistente as drogas. Assim, há uma grande interesse de se desenvolver novos candidatos a drogas antituberculose, que permitam reduzir o tempo de tratamento, permitindo tratar pacientes portadores da TB multi-resistente às drogas existentes.

Nesse trabalho relata-se a síntese de vários amino-álcoois, *N*-alquilados com cadeias carbônicas de diferentes tamanhos, pela reação de mesilatos ou cloretos de alquila com o 2-amino-etanol em etanol a 80°C. Os amino-álcoois assim obtidos foram acoplados com derivados iodados ou tosilatos da D-galactose e da D-glicose. Para a preparação do derivado iodado da D- galactose, esta foi inicialmente tratada com acetona em meio ácido fornecendo o composto 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranoose **1**, que foi posteriormente iodado na posição C-6 gerando o precursor 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranoose **2**. Na obtenção do derivado iodado da D-glicose, o α -D-glicopiranosídeo de metila foi inicialmente iodado em C-6 e uma posterior acetilação das demais hidroxilas forneceu o precursor 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila **8**. Os produtos finais foram obtidos pela substituição do átomo de iodo de **2** ou **8**, ou do grupo tosilato de **10**, pelo grupamento *N*-alquil-etanolamino, através da reação desses carboidratos com os amino-álcoois *N*-alquilados sintetizados. Muitos desses compostos foram realizados ensaios biológicos contra a *Mycobacterium tuberculosis*, apresentando uma relevante atividade antituberculose. Essas moléculas também foram testadas contra a *Leishmania amazonensis* e *chagasi*, fornecendo resultados promissores.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB), an infection of *Mycobacterium tuberculosis*, still remains the leading cause of world death among infectious diseases. The current standard regimen of isoniazid, rifampin, and pyrazinamid and patients failures to complete the therapy was responsible for emergence of multidrug-resistant tuberculosis. Consequently, there is an urgent need to discover new drugs allowing the treatment of multidrug-resistant patients.

In this work we describe the synthesis of the several amino-alcohols *N*-alkylded with different alkyl chains, by the reaction of alkyl mesylates or of alkyl chloride with 2-amino-ethanol in ethanol at 80 °C. The amino-alcohol obtained were condensated with iodided or tosylated derivatives of the D-galactose or D-glucose. For the preparation of the iodinated derivative of D-galactose, this sugar was initially treated with acetone in acid conditions leading to 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranose **1**, which was posteriorly iodinated in the C-6 position, furnishing 6-deoxy-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranose **2**. For the obtention of the iodinated derivative of D-glucose, methyl α -D-glucopyranoside was initially iodinated in C-6 position, and acetylation of the others hydroxyl groups furnished methyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoxy-6-iodo- α -D-glucopyranoside **8**. The final compounds were obtained via substitution of the iodine atom of **2** or **8**, or tosyl group of **10**, by the *N*-alkyl ethanolamino group, by the reaction of these carbohydrates with *N*-alkylated amino-alcohols previously prepared. Several of these compounds showed promising activity against *Mycobacterium tuberculosis* and *Leishmania amazonensis* and *chagasi*.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Me: metila

Et: etila

Ac: Acetila

BK: bacilo de Koch

TB: tuberculose

PPD: teste tuberculínico

Pi: piridina

IV: infravermelho

RMN ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono 13

COSY: Correlated Spectroscopy

MHz: megahertz

Hz: hertz

mmol: milimol

Rend: rendimento

CCD: cromatografia em camada delgada

Ms: mesila

δ: deslocamento químico

J: constante de acoplamento

dd: duplete duplo

s: simpleto

m: multiplete

t: tripleto

qui: quinteto

sl: simpleto largo

d: dupleto

ddd: duplo dupleto duplo

v/v: volume por volume

FM: fórmula molecular

MM: massa molar

ppm: parte por milhão

FF: faixa de fusão

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

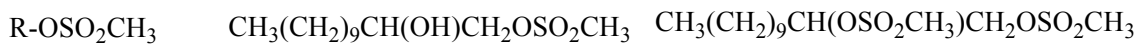
Pd/C: paládio em carvão ativo

Calc: calculado

Enc: encontrado

UV: ultra-violeta

RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO



4a-d

4e

4f



5a-d

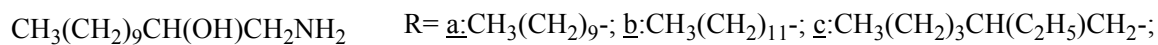
5e-f

5g

6a-f

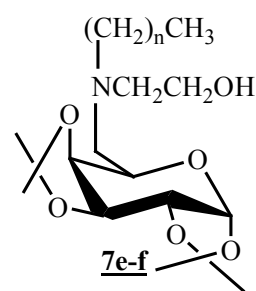
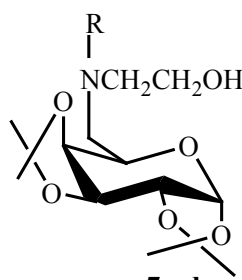
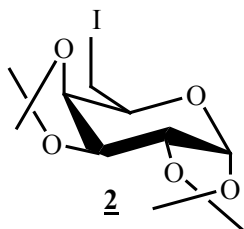
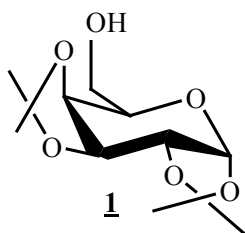
5e: n=7

5f: n=13



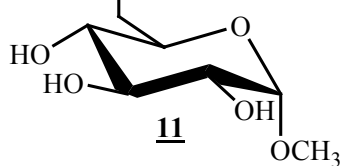
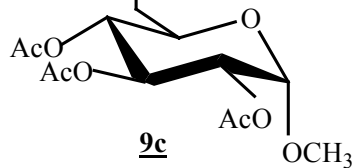
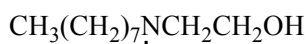
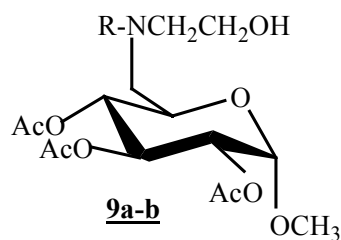
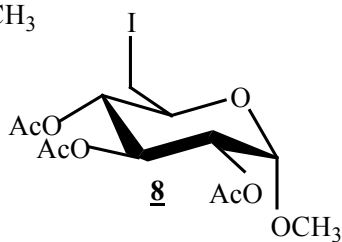
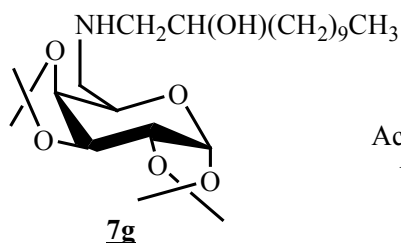
5h

d: $CH_3(CH_2)_{15}$ -



7e: n=7

7f: n=13



Capítulo: 1

1-INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença contagiosa grave muito antiga, com relatos de médicos na Grécia e na Roma antiga e, atualmente, acredita-se que esta doença já era conhecida no Egito antigo, já que pesquisadores encontraram lesões da tuberculose em múmias. No entanto, somente em 1882 o micróbio responsável pela doença, o *Mycobacterium tuberculosis*, foi isolado pelo cientista alemão Robert Koch, que em sua homenagem o bacilo da tuberculose ficou conhecido como bacilo de Koch (BK)¹ (Figura 1.1). Deste então, vários estudos vêm sendo feitos com o objetivo de se obter drogas que venham atuar não somente na parede, mas também no DNA bacteriano². A TB é transmitida basicamente pelo ar, e pode atingir todos os órgãos do corpo, no entanto como o BK se reproduz e desenvolve rapidamente em áreas do corpo com muito oxigênio, o pulmão é o principal órgão atingido pela tuberculose². O espirro ou tosse de uma pessoa infectada joga no ar cerca de dois milhões de bacilos que permanecem em suspensão durante horas, assim sendo quem respira em um ambiente por onde passou um tuberculoso pode se infectar. Geralmente, os sintomas da tuberculose são tosse crônica, febre, suor noturno, dor no tórax, anorexia (perda de apetite) e adinamia (falta de disposição)². Os exames usados na tentativa do diagnóstico de certeza são a baciloscopia do escarro, a radiologia do tórax, o teste tuberculínico (PPD), que evidencia o contato prévio com o bacilo, e a cultura do escarro ou outros líquidos em meios apropriados².

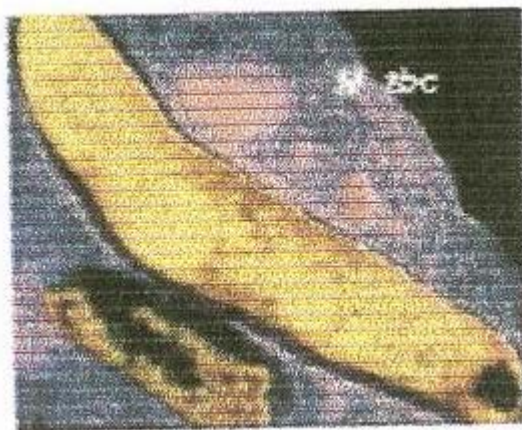


Figura 1.1: Foto de microscopia eletrônica do *Mycobacterium tuberculosis*¹

1.1-Estatísticas sobre a tuberculose

A tuberculose se tornou mais freqüente nas maiores cidades brasileiras a partir do século XIX. Personalidades da nossa história morreram precocemente de TB, como o ex-imperador D. Pedro I, Castro Alves e Álvares de Azevedo³.

A incidência de TB no século XX tomou proporções alarmantes, tanto em países em desenvolvimento como nos considerados desenvolvidos. Com isso, a doença passou a integrar a pauta central da saúde pública no mundo, sendo declarada pela OMS, em 1993, uma emergência mundial. Com perspectivas de ser erradicada até a década de 1970, recrudesceu em todo mundo no final da década seguinte, constituindo-se, hoje, numa das principais causas de mortes entre as doenças infecciosas³.

Estima-se que cerca de 30% da população mundial (1,7 bilhões de pessoas) está infectada com TB e que, anualmente, aproximadamente 8,0 milhões dessas pessoas infectadas desenvolvem a doença, havendo cerca de 2,0-3,0 milhões de óbitos. Em países pobres, a estimativa é que 70% da população estejam infectada, contrastando com a estimativa de casos de tuberculose em países ricos que não passa dos 10%. Só na Índia,

uma pessoa morre de TB a cada minuto. O Brasil ocupa o 13^o lugar no ranking dos 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo. Dados oficiais do Ministério da Saúde mostram que existem cerca de 50 milhões de pessoas infectadas no país, sendo os estados do Rio de Janeiro e do Amazonas os que apresentam maior incidência desta doença. No Rio, por exemplo, ocorreram cerca de 19 mil novos casos em 2004⁴.

As estatísticas nacionais e internacionais não deixam dúvida e servem de alerta para o problema. Devido ao fato de serem os países pobres e em desenvolvimento as maiores vítimas, pouco se tem investido no combate a esta doença.

1.2- Agente etiológico

O *Mycobacterium tuberculosis* é um agente eminentemente patogênico. Ele vive parasitando o ser humano – o seu único reservatório. Por ser um microorganismo aeróbico estrito, o bacilo de Koch procura microambientes aerados, contendo altas concentrações de O₂, daí a preferência pelo tecido pulmonar.

O gênero *Mycobacterium* apresenta bastonetes delgados, retos ou ligeiramente curvados. Se caracterizam por serem álcool – ácido – resistentes (BAAR) em colorações feitas no exame de escarro ou outros líquidos. Isso refere-se ao fato de que, após as células serem coradas (o que requer o uso de corantes fortes como a carbolfeicsina, aquecido na lâmina), dificilmente são descoradas com solução de álcool – acidificada. Essa resistência é atribuída a certos lipídeos de alto peso molecular, denominados ácidos micólicos, encontrados na parede celular⁵.

A célula da micobactéria possui estrutura complexa, contendo três classes de polímeros que compõe a parede celular: peptidoglicanas, arabinogalactanas e

lipoarabinomananas. A estrutura básica da parede celular (Figuras 1.2 e 1.3), já é conhecida há algum tempo, mas os processos biossintéticos envolvidos na sua construção só começaram a ser determinados recentemente. Sua baixa permeabilidade a substâncias hidrofílicas, capazes de entrar na célula apenas através dos canais de porina, é decorrente das grandes quantidades de ácidos graxos de cadeia longa ($C_{60} - C_{90}$) presentes na parede celular, o que contribui para a sua resistência a vários agentes terapêuticos⁶.

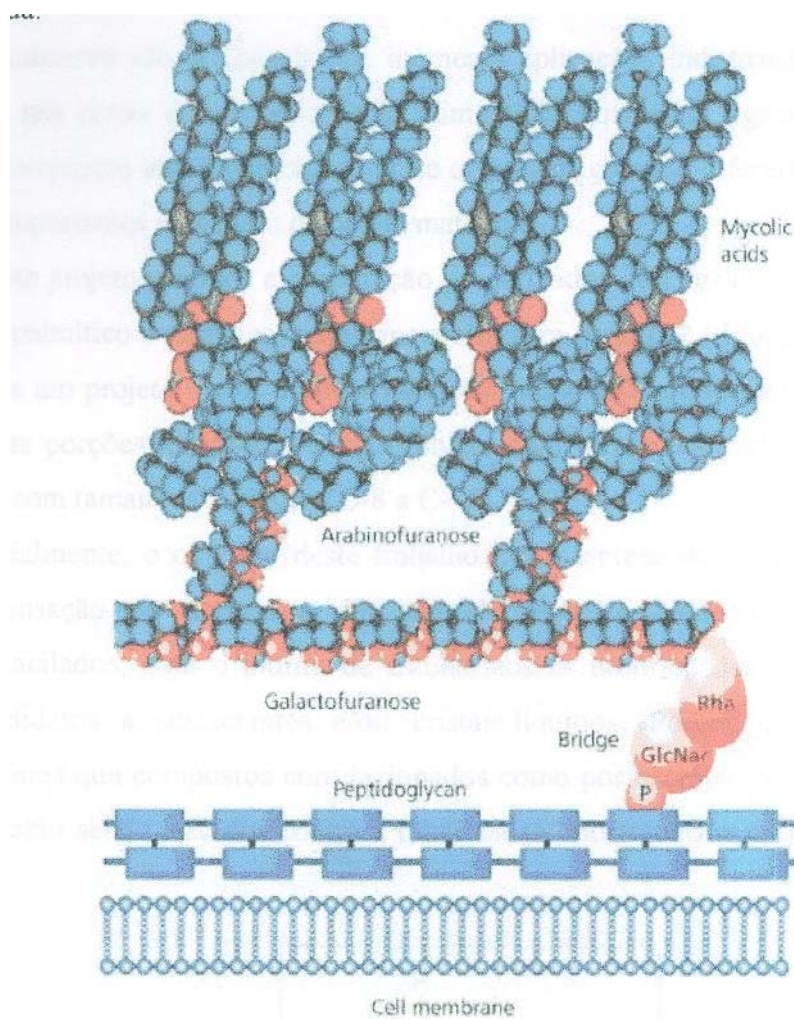


Figura 1.2: estrutura da parede celular das micobactérias⁷

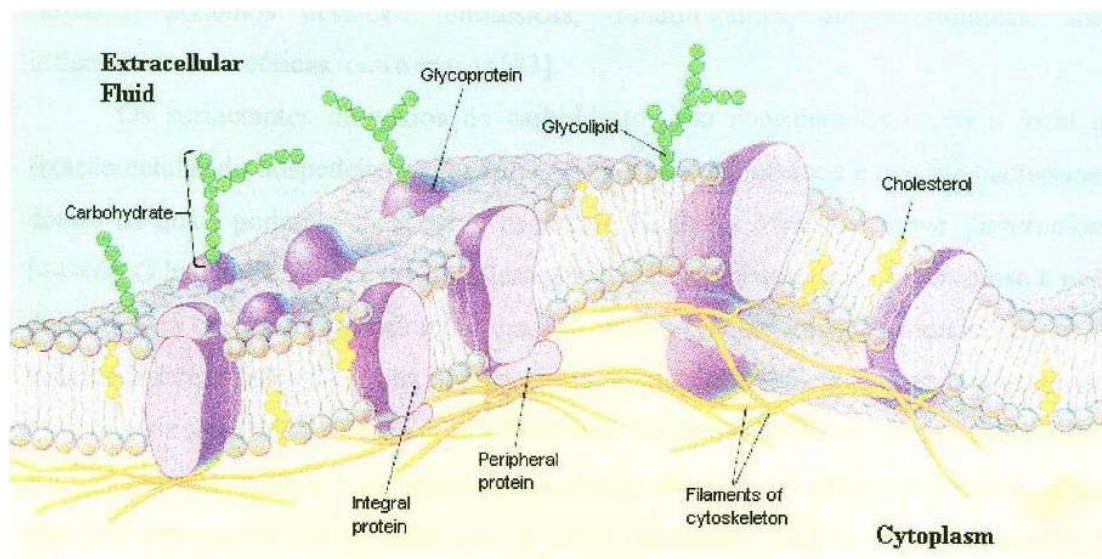


Figura 1.3: representação de uma membrana plasmática⁸

As peptidoglicanas do *M. tuberculosis* são similares às encontradas em outras bactérias, e consistem em cadeias lineares de polissacarídeos, unidas em toda a sua extensão por pequenos peptídeos através de ligações cruzadas. Essas estruturas estão ligadas ao próximo polímero da parede celular, a arabinogalactana, por uma única ponte de diglicosilfosforila, contendo ramnose e *N*-acetil-glicosamina.

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 furanosídica⁹. As micobactérias são os únicos patógenos conhecidos que contêm galactofuranose e arabinofuranose em sua estrutura celular.

Os ácidos micólicos representam cerca de 30% do peso seco do *M. tuberculosis*. São ácidos graxos β -hidroxilados e alquilados na posição α , contendo 60 a 90 átomos de carbono. Não possuem uma estrutura única, assumindo várias formas, ligados covalentemente à arabinogalactana.

As micobactérias contêm substâncias relacionadas com a inibição da resposta imunológica do hospedeiro, como as arabinomananas. No caso do *M. tuberculosis*, essa função é exercida pela lipoarabinomanana, que permite que a bactéria sobreviva, mesmo quando ingerida pelas células de defesa do hospedeiro¹⁰.

Pesquisas recentes buscam encontrar novos produtos no tratamento da tuberculose. Em particular, novos métodos para facilitar a entrada de fármacos na parede celular do bacilo, interrompendo sua síntese, representam uma das principais linhas de pesquisa da atualidade. Por incorporar um grande número de açúcares como a L-ramnose, a D-arabinofuranose e a D-galactofuranose, que não encontram equivalentes em células de mamíferos, supõe-se que a inibição da biossíntese de uma dessas estruturas pode levar a novas formas de tratamento.

1.3- Transmissão e infectividade

A fala, o espirro e, principalmente, a tosse de um doente com tuberculose pulmonar bacilífera lançam no ar gotículas contaminadas de tamanhos variados (gotículas de Flugge). As gotículas mais pesadas se depositam rapidamente e as mais leves permanecem em suspensão no ar. Somente as gotículas desidratadas, com pequeno diâmetro (de até 5 micra), contendo 1 a 2 bacilos em suspensão, podem atingir os bronquíolos e alvéolos e aí iniciar o processo infeccioso. Estas partículas infectantes são chamadas núcleos de Wells. As partículas médias são, na sua maioria, retidas pela mucosa do trato respiratório superior e removidas dos brônquios através do mecanismo muco-ciliar. Os bacilos assim removidos são deglutidos, inativados pelo suco gástrico e eliminados nas fezes. 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 chance de uma pessoa se infectar após contato com um paciente bacilífero depende da concentração de bacilos expelidos pelo paciente tuberculoso, da intensidade e frequência do contato, de condições ambientais e da resistência natural do indivíduo exposto.

1.4- Diagnóstico

Uma forma prática e viável de se determinar quem são as pessoas infectadas pelo bacilo da tuberculose é através do teste tuberculínico ou teste PPD, que é uma fração protéica purificada do extrato de cultura do bacilo de Koch (PPD=*Purified Protein Derivative*). O PPD, na verdade, representa os principais antígenos do *M. tuberculosis*.

O teste tuberculínico pode identificar o contato prévio do indivíduo com o bacilo, a partir de seis a oito semanas após a exposição inicial. A substância padrão para o teste, o PPD, é injetado no antebraço por via subcutânea. Uma induração palpável, 48 horas após a administração, significa que a pessoa pode ter entrado em contato com o bacilo, não tendo necessariamente a doença na forma ativa. A desvantagem desse teste é que ele sugere o contato com qualquer tipo de micobactéria, podendo dar falso-positivo para tuberculose. Da mesma forma, um teste tuberculínico negativo não exclui um diagnóstico de TB.

Outros testes são utilizados para identificar a TB, como exames bacteriológicos e radiológicos. A bacteriologia é dividida em dois procedimentos: a baciloscopia e a cultura. A baciloscopia é um exame mais utilizado no diagnóstico da tuberculose pulmonar. Seu uso é praticamente restrito ao exame de escarro, devido à sua baixa sensibilidade. A cultura é o método mais específico e sensível para detectar o bacilo da TB, sendo indicada na confirmação de casos de tuberculose pulmonar, sobretudo nos que apresentam baciloscopia negativa. É também utilizada no diagnóstico da TB extra-pulmonar e no diagnóstico

diferencial com outras doenças respiratórias. A cultura é essencial para a determinação de quais fármacos devem ser eficientes contra a cepa que o indivíduo possui. O diagnóstico laboratorial requer, aproximadamente, quatro semanas. Cerca de duas a três semanas adicionais são necessárias à susceptibilidade do bacilo aos fármacos¹¹.

1.5- Histórico das drogas no combate a tuberculose

Até a descoberta e desenvolvimento das drogas contra tuberculose, o tratamento dessa doença baseava-se no repouso ao ar livre em sanatórios especializados, onde metade dos pacientes faleciam.

O primeiro antibiótico a que o homem teve acesso foi a Penicilina (Figura 1.4), descoberta em 1928 por Alexander Fleming numa cultura do fungo *Penicillium*, um tipo de mofo de cor verde, que é considerado um dos maiores acontecimentos científicos do século XX¹². No entanto, foram necessários 13 anos para aparecer no mercado a sua primeira forma injetável para uso terapêutico, em 1941. Apesar da Penicilina ser um medicamento extremamente eficaz contra diversas doenças, e a primeira defesa real contra infecções causadas por bactérias, esse fármaco mostrou-se curiosamente ineficaz contra a tuberculose que, no decorrer do século XIX e até meados do século XX, era uma doença comum entre artistas e intelectuais, sendo relacionada a um estilo de vida boêmio, considerada uma "doença romântica".

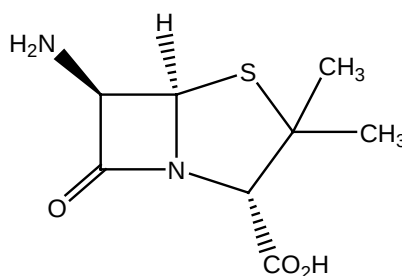


Figura 1.4: estrutura da penicilina

No entanto, foram necessários quinze anos após a importante descoberta de Fleming para que Selman Waksman descobrisse, em 1944, a estreptomicina (SM) (Figura 1.5), produzida também por um microorganismo, a bactéria *Streptomyces griseus*, sendo o primeiro antibiótico capaz de atuar de maneira eficaz no combate a tuberculose¹³.

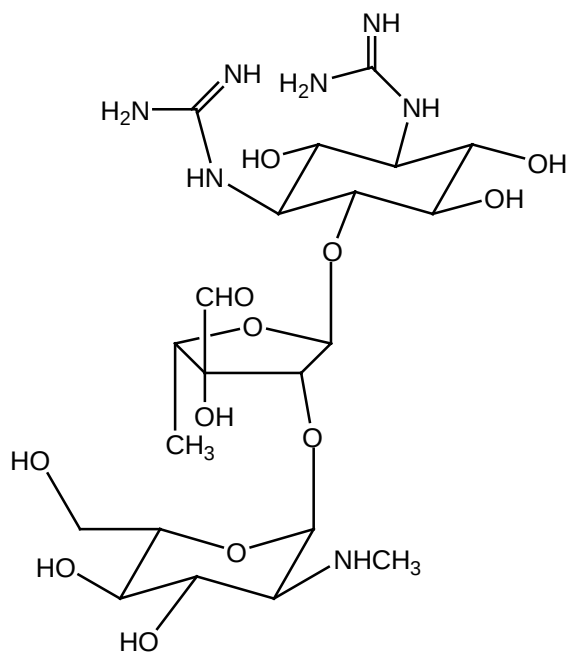


Figura 1.5: estrutura da estreptomicina (SM)

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 e empregado somente em 1968 e a pirazinamida (PZA), sintetizada em 1936, porém só utilizada em 1970¹⁴ (Figura 1.6).

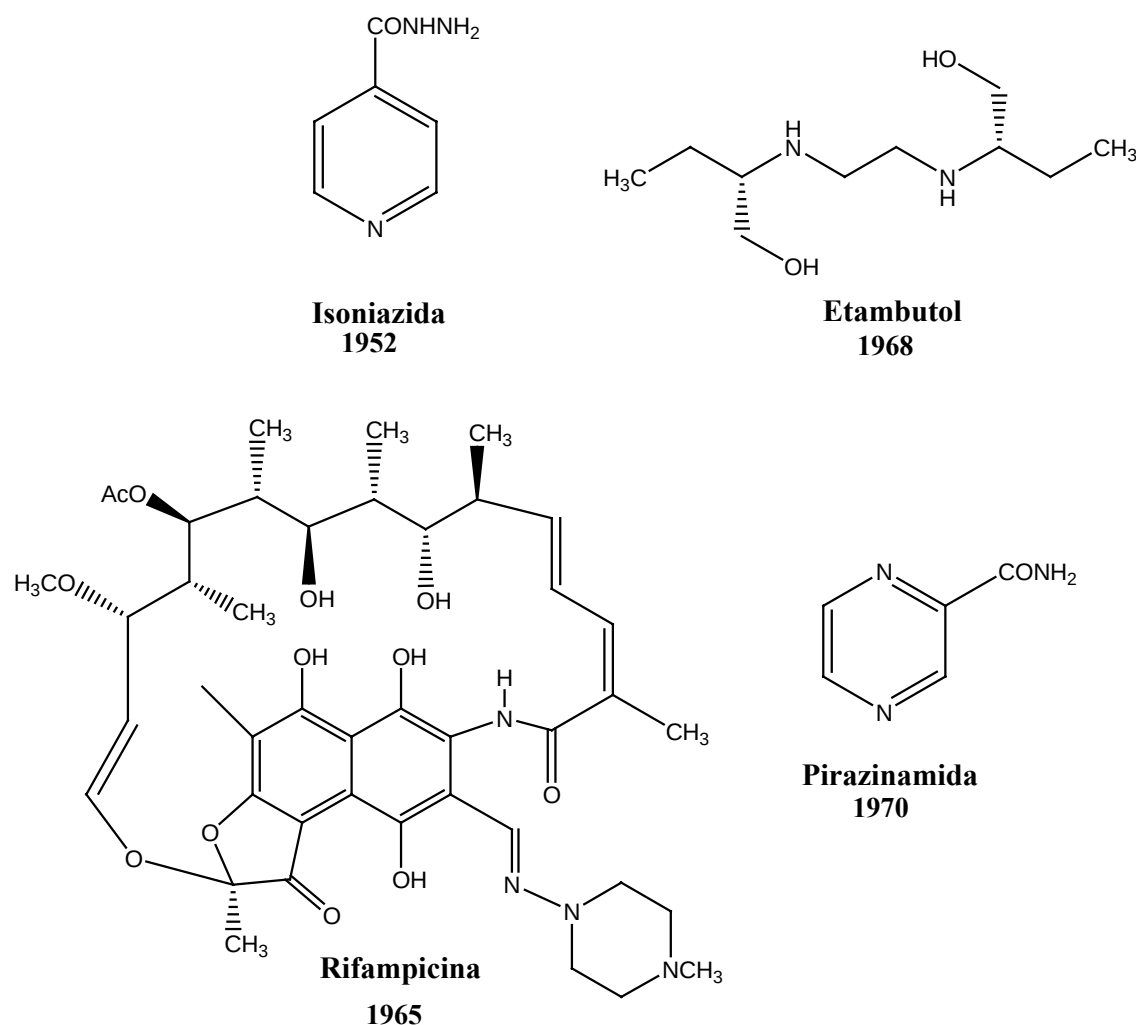


Figura 1.6: estruturas de outros fármacos usados no tratamento da TB

Podemos classificar os fármacos utilizados no combate à TB em duas principais categorias, os fármacos de primeira e segunda linha. Os fármacos comumente chamados de primeira linha são a primeira opção no tratamento, podendo ser empregados com sucesso na grande maioria dos pacientes e incluem a INH, RPM, PZA e EMB (Figura 1.6). Os fármacos conhecidos como os de segunda linha são normalmente utilizados em caso de falência aos fármacos de primeira linha, administrando-se a SM e a etionamida, ou devido à resistência do bacilo, empregando-se canamicina, cicloserina, ácido *p*-amino salicílico (PAS), amicacina, etionamida, tioacetazona, clorofazimina e terizidona (Figura 1.7)¹⁴.

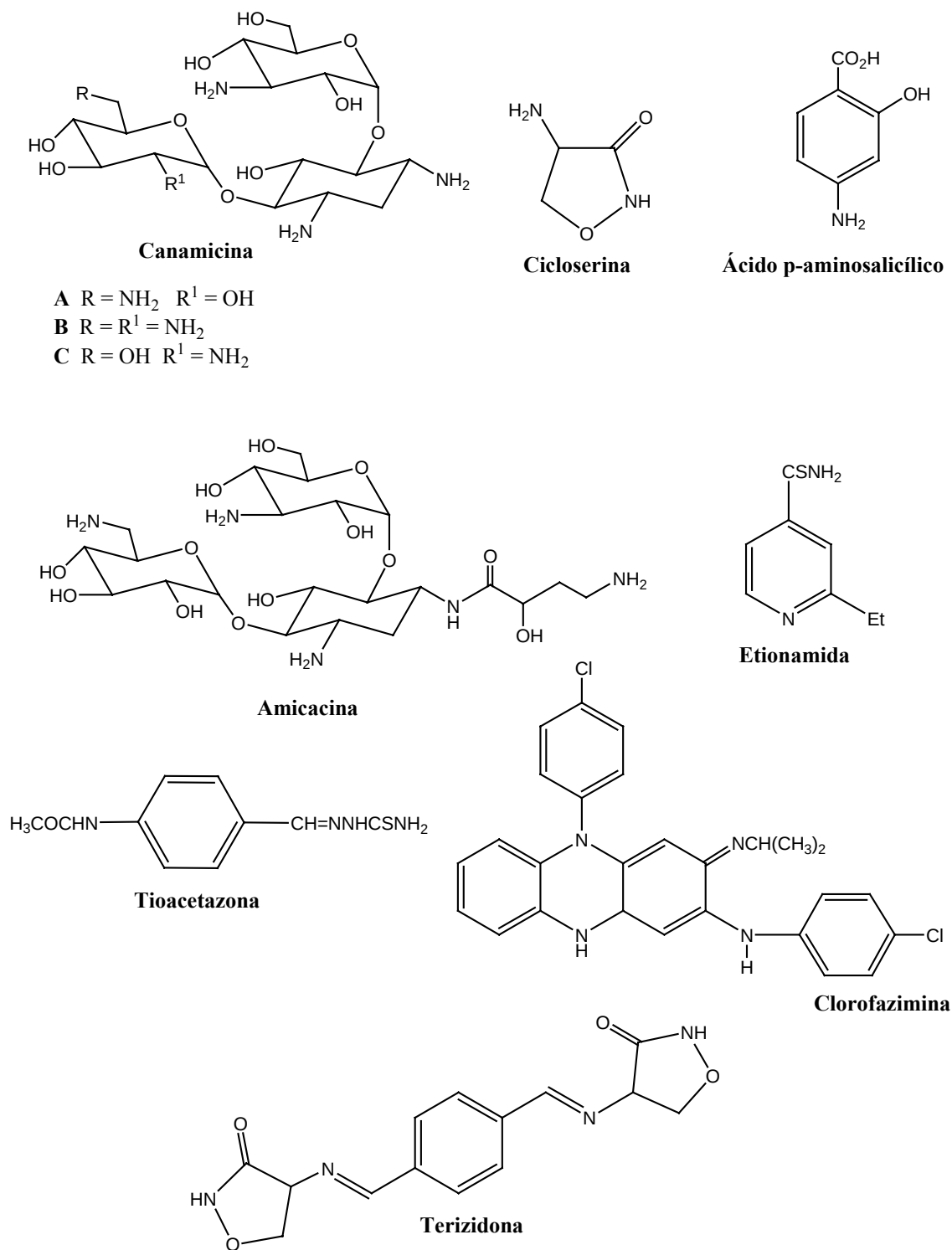


Figura 1.7: estruturas dos fármacos de segunda linha usados no tratamento da TB

1.6- Tratamento da doença

Atualmente, o tratamento da TB, bem como a de outras doenças como AIDS, malária, câncer dentre outras é baseado na combinação de medicamentos denominada dose fixa combinada (DFC), que apresenta inúmeras vantagens em relação à monoterapia¹⁵:

1) reduzir o surgimento de organismos multi-resistentes a diferentes tipos de medicamentos, já que os fármacos empregados atuam sobre diferentes etapas do ciclo do agente etiológico

2) padronização da terapia, que facilita a prescrição;

3) o tratamento é mais fácil de ser seguido, com melhor adesão do paciente, já que o número de comprimidos é bem menor;

4) redução no tempo e custo do tratamento;

5) proporcionar também facilidade no armazenamento, distribuição e transporte das drogas.

A utilização e a padronização da combinação de diferentes fármacos no tratamento da TB começou efetivamente em 1964, com o esquema estreptomicina, isoniazida e ácido *p*-aminosalicílico, com duração no tratamento de 18 meses, tempo este reduzido posteriormente para 12 meses em 1965¹⁵. Em 1979, a rifampicina foi introduzida em esquemas terapêuticos e administrada conjuntamente com a isoniazida e a pirazinamida, sendo esta combinação responsável pela redução no tratamento de 12 para 6 meses e adotado pelo Ministério da Saúde brasileiro até os dias de hoje. O tratamento envolvendo esses três fármacos é comumente conhecido como esquema I e indicado para pacientes que

ainda não usaram nenhum tipo de tratamento contra a 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 meses¹⁵. A razão de se combinar esses fármacos se deve primeiramente ao fato da isoniazida ser um fármaco com alto potencial bactericida, 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 tratamento¹⁶. 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-TB¹⁶. A combinação da pirazinamida no esquema terapêutico é também importante. Apesar de ser um fármaco de baixa potência bacteriana é um bom fármaco esterilizante, já que é capaz de eliminar bacilos presentes no interior das células onde o pH do meio é ácido, como por exemplo os macrófagos. A pirazinamida é utilizada apenas nos dois primeiros meses do tratamento, porque é durante esse período de tempo que esse fármaco atinge seu máximo efeito esterilizante, existindo muito pouco benefício em seu uso prolongado. A combinação desses três fármacos anteriormente mencionados é tão eficaz que, após duas semanas de tratamento, o paciente infecioso deixa de propagar a TB, além de ser capaz de curar a TB por completo em mais de 95% dos casos (Tabelas 1.1 e 1.2).

Tabela 1.1: fármacos utilizados no tratamento inicial da tuberculose

Fármacos	Dosagem diária recomendada em mg/Kg	Forma utilizada
Isoniazida	5	tablete 100, 300 mg
Rifampicina	10	tablete ou cápsula 150, 300 mg
Pirazinamida	25	tablete 400 mg

Tabela 1.2: fármacos de segunda escolha no tratamento da tuberculose

Fármaco	Modo de ação	Dose Diária Recomendada		
		Quantidade (mg/Kg)	Mínima (mg)	Máxima (mg)
Amicacina	bactericida	15	750	1000
Capreomicina	bactericida	15	750	1000
Ciprofloxacina	bactericida	10-20	1000	1500
Cicloserina	bacteriostático	10-20	500	750
Etionamida	bactericida	10-20	500	750
Canamicina	bactericida	15	750	1000
Ofloxacina	bactericida	7.5-15	600	800
Ácido <i>p</i>-				
Aminosalicílico	bacteriostático	150	8g	12g
Protionamida	bactericida	10-20	500	750

Fonte: ref: 17

1.7- Objetivos no desenvolvimento de fármacos anti-TB

Um novo tratamento para TB deveria oferecer pelo menos uma das seguintes melhorias sobre o regime existente:

- diminuição da duração total do tratamento e/ou redução do número de doses a serem administradas;
- melhoria no tratamento da TB multiresistente, especialmente em pacientes resistentes a izoniazida e a rifampicina;
- definição de um tratamento mais efetivo para tratar infecção latente de TB (pessoas que são assintomaticamente infectadas, havendo assim um risco contínuo de ativação da doença).

A descoberta de drogas mais potentes que diminuiriam a duração total do tratamento é de grande importância. A terapia hoje utilizada requer pelo menos 6 meses de tratamento. A maior parte dos benefícios do tratamento ocorre durante os primeiros dois meses, quando as quatro drogas são administradas ao mesmo tempo, numa fase intensiva ou bactericida. Durante esta fase, a infecção diminui consideravelmente, e os pacientes se tornam não infectantes. Nos quatro a seis meses de continuação, a fase de esterilização é necessária para eliminar o bacilo persistente e diminuir o risco de falha no tratamento de 30 para 5%.

Diminuição da duração do tratamento

A descoberta de drogas mais potentes capazes de diminuir a duração total do tratamento com menores efeitos colaterais é de grande importância. A terapia hoje utilizada é longa, além de apresentar severos efeitos colaterais, tais como náuseas, vômitos, asma, alterações visuais, cegueira entre outros, resultando assim em altas taxas de abandono ao

tratamento. Como consequência tem-se o desenvolvimento de bactérias multiresistentes a esses fármacos, tornando assim o tratamento ineficaz.

Melhorando o tratamento da TB multiresistente

Há uma necessidade crescente de fármacos que melhorem o tratamento da TB multiresistente¹⁶. Por definição, a TB multiresistente é identificada quando o paciente não reage ao tratamento com a izoniazida e a rifampicina, os principais fármacos de primeira escolha. Assim sendo, estes pacientes devem ser tratados com uma combinação de fármacos de segunda linha que são significativamente mais caros e tóxicos.

Melhorando o tratamento da TB latente

A pesquisa de novos fármacos para tratar TB latente recebeu pouca atenção até recentemente. Estima-se que cerca de um terço da população mundial, 1,7 bilhões de pessoas, estejam com TB latente no mundo, e destas entre 100 e 200 milhões desenvolverão a doença durante sua vida. De todos os fatores responsáveis pela progressão da TB latente à ativa, a infecção por HIV é o mais importante. Por exemplo, em países de baixa incidência da doença, como nos Estados Unidos, a izoniazida tem sido usada para tratar TB latente em pessoas com alto risco de progressão da doença, como pessoas co-infectadas por HIV, mas esta intervenção tem limitações significativas.

1.8- Fármacos promissores no combate à tuberculose

Atualmente, fármacos promissores de diferentes classes de compostos estão em desenvolvimento, apresentado potencial aplicação no combate à tuberculose, destacando-se os fármacos mencionados na tabela 1.3 cujas estruturas estão representadas na figura 1.8 que, dentre em breve, poderão vir a ser introduzidos no mercado no combate à TB.

Tabela 1.3: importantes compostos em fase de testes clínicos contra TB

Fármaco	Classe	Laboratório	Fase Clínica
Rifalazila	Rifamicina	Kaneka Corporation	fase II
Rifametano	Rifamicina	Societa Prodotti Antibiotici	fase I
Moxifloxacina	Fluorquinolona	Bayer	fase II
Sitafloxacina	Fluorquinolona	Daiichi Pharmaceutical	fase III
Gemifloxacina	Fluorquinolona	LG Chem-SmithKline Beecham	fase III
Linezolida	Oxazolidinona	Pharmacia Corporation, Peapack, NJ	fase I
PA-824	Nitromidazol	PathoGenesis Inc	fase I
R207910	Quinolona	Johnson and Johnson	fase I

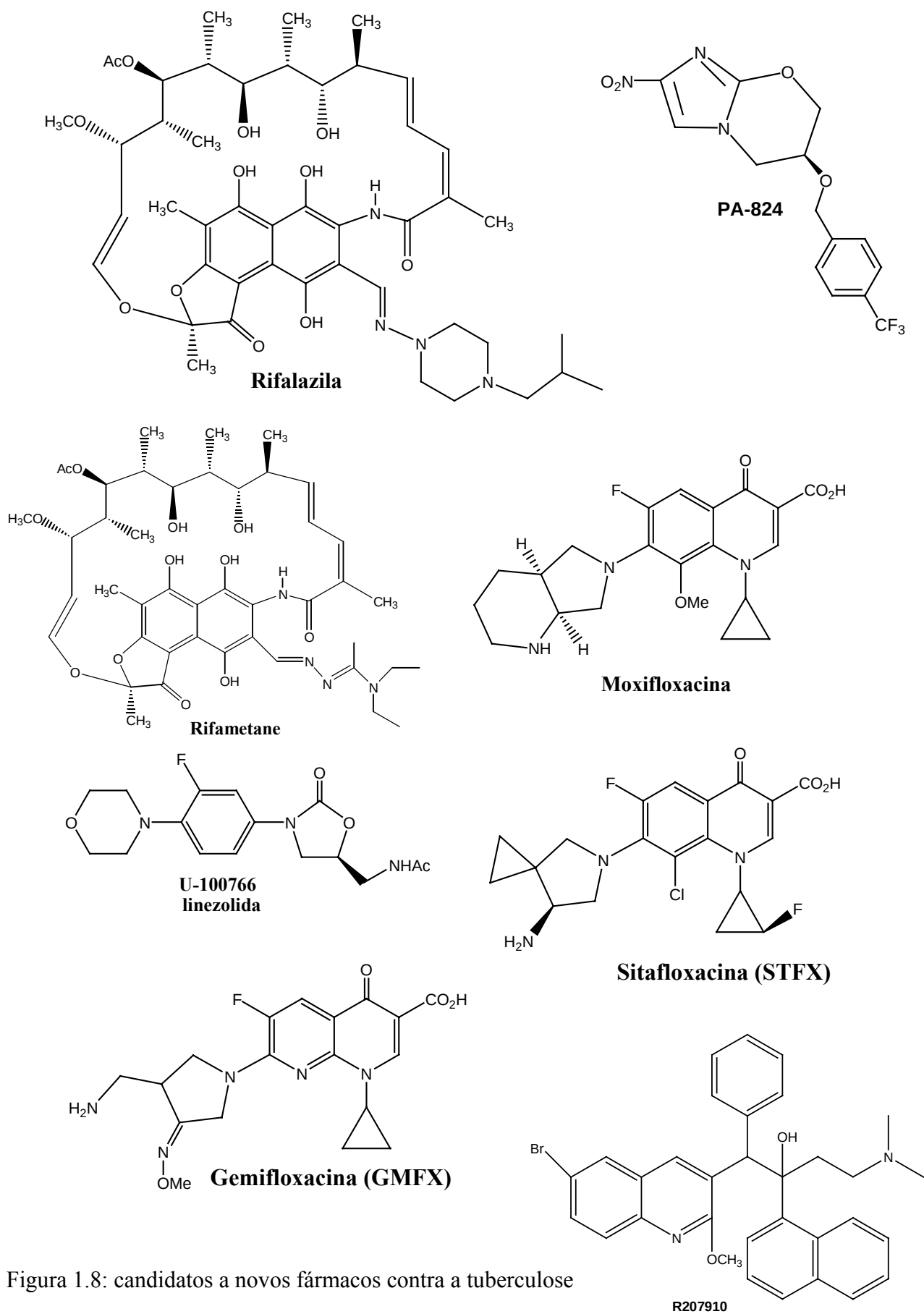


Figura 1.8: candidatos a novos fármacos contra a tuberculose

1.9- Etambutol

O etambutol (2S)-2-({2-[(1S)-1-etil-2-hidroxietil]amino}etil)amino)-1-butanol (Figura 1.9) é uma fármaco de primeira linha muito usado no tratamento da tuberculose. Seu espectro de ação abrange quase todas as cepas de *M. tuberculosis*. A resistência a este fármaco desenvolve-se lentamente.

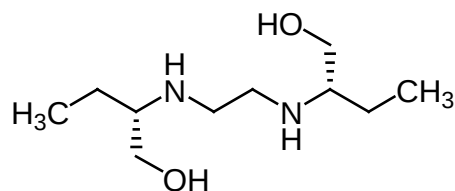
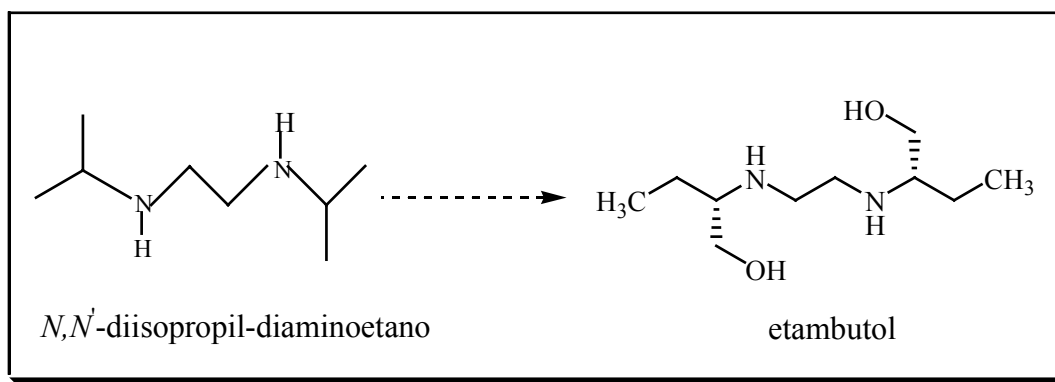


Figura 1.9: estrutura do etambutol

O etambutol surgiu da triagem de várias moléculas derivadas do *N,N'*-diisopropil-diaminoetano (Esquema 1.1) efetuada por Shepherd e colaboradores^{18,19}. A eficácia do *N,N'*-diisopropil-diaminoetano contra o bacilo da tuberculose foi comprovada através de teste *in vitro* e *in vivo*. Mesmo requerendo doses 30 a 80 vezes maiores do que a isoniazida, a molécula é menos tóxica. O etambutol foi o derivado que melhor associou alta atividade com menor toxicidade¹⁸.



Esquema 1.1: estruturas do *N,N'*-diisopropil-diaminoetano e do etambutol

Mecanismo de ação do etambutol

Embora existam estudos realizados nessa área deste 1962²⁰, o modo preciso do mecanismo de ação do etambutol permanece desconhecido. Entretanto, avanços recentes têm contribuído para sua elucidação, demonstrando a ação desse composto na parede celular da micobactéria em processos relacionados à complexação com metais e inibição enzimática.

Shepherd e colaboradores¹⁹ sugerem que a capacidade do etambutol de formar complexos com metais estaria diretamente associada à sua atividade, interferindo em sistemas enzimáticos das bactérias que contêm metais. Essa capacidade estaria também relacionada com sua entrada na célula bacteriana, evitando o risco de inativação pelo metabolismo ou facilitando a absorção intestinal.

1.10- Amino-álcoois acoplados com carboidratos na atividade antituberculose

A parede celular da bactéria é um alvo potencial das drogas antituberculosas. A espessura e a impermeabilidade dessa parede impedem a passagem efetiva das drogas para dentro do organismo. Carboidratos, como a arabinogalactana e a arabinomanana, fazem parte do complexo micolilato arabinogalactana peptidoglicano (mAGP) que está presente na parede celular bacteriana. Algumas enzimas, incluindo a glicosil transferase, a D-alanina racemase e a micolil transferase estão envolvidas na biossíntese dessas macromoléculas do complexo mAGP. Assim, alguns inibidores dessas enzimas como a D-ciclosserina e a fludalanina são conhecidos como compostos biológicos ativos contra a tuberculose.²¹

Recentemente, açúcares derivados da glicofuranose demonstraram possuir uma significativa atividade contra a tuberculose^{21,22}. Esses compostos glicofuranosilados podem

atuar impedindo a atividade da enzima glicosil transferase, fazendo com que esta seja inativa na biossíntese das macromoléculas do complexo mAGP.

Tripathi e colaboradores²¹ sintetizaram amino-álcoois derivados da D-galactose cuja diferença principal entre os mesmos está no tamanho da cadeia alifática. Esses produtos demonstraram possuir atividade antituberculose e antifúngica²¹. A título de ilustração, alguns dos compostos representados nas Figuras 1.10 e 1.11, que foram sintetizados por estes pesquisadores, possuem uma atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis* maior do que aquela do etambutol.

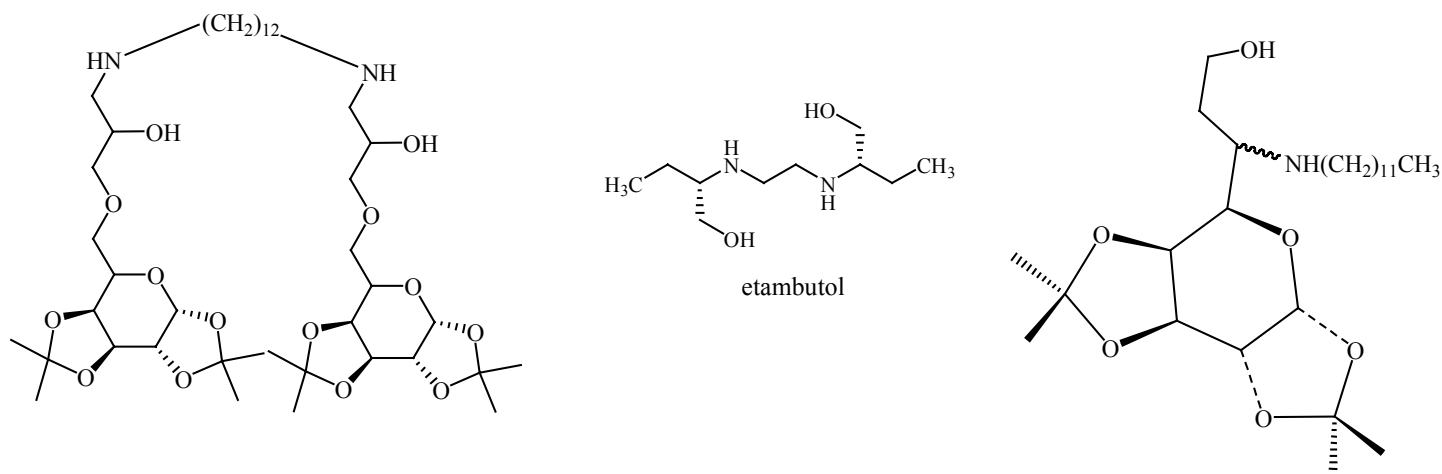
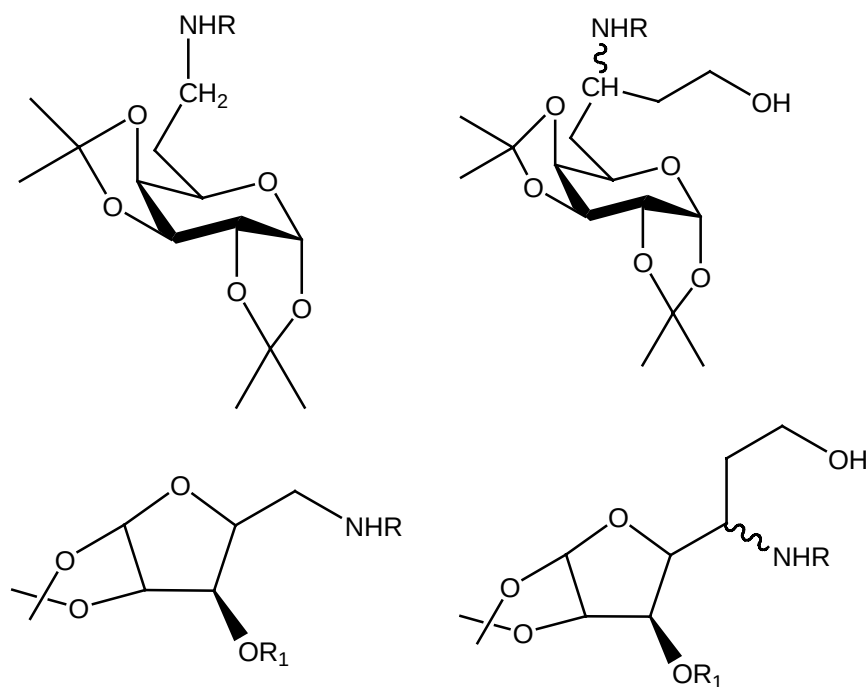


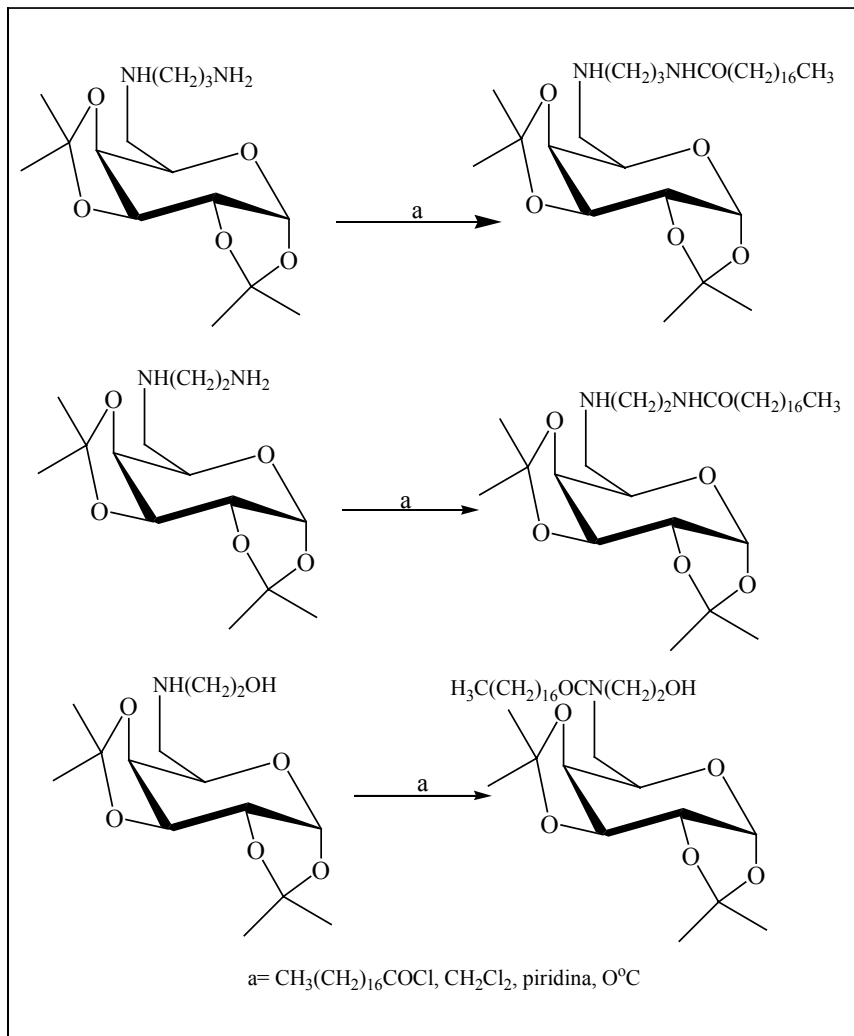
Figura 1.10: etambutol e compostos com ação antituberculostática sintetizados por Tripathi e colaboradores.²¹



R= cadeia hidrofóbica; R₁= CH₃ ou CH₂Ph

Figura 1.11:aminas e amino-álcoois derivados de carboidratos com ação antituberculose²³

Baseados nas informações acima, nosso grupo de pesquisa deu início a um programa de síntese e avaliação antituberculose de diaminas e amino-álcoois *N*-acilados ligados a uma porção açúcar. Amarante e colaboradores^{24,25} descreveram a preparação de diaminas e amino-álcoois *N*-acilados e acoplados com a D-galactose (Esquema 1.2).



Esquema 1.2: moléculas sintetizadas por Amarante e colaboradores²⁵ que apresentaram atividades antituberculose promissoras

Assim, dando continuidade a este projeto, nesse trabalho serão descritas a preparação, caracterização e avaliação biológica de novos derivados de amino-álcoois *N*- ou *C*-alquilados ligados a carboidratos (galactose ou glicose).

1.11- Objetivos desse trabalho

O nosso grupo de pesquisa tem como objetivo nesse trabalho a busca de novos compostos bioativos que possam atuar contra doenças provocadas por bactérias e/ou fungos, principalmente a tuberculose.

Assim, esse trabalho tem por objetivo a preparação de novos compostos derivados da D-galactose e da D-glicose contendo na posição 6 do açúcar unidades 1,2-amino-álcoois *N*- ou *C*-alquilados com diferentes cadeias carbônicas alifáticas, conforme ilustrado na Figura 1.12. 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 aquele realizado por Amarante e cols.^{24,25} visando uma melhor compreensão da ação dessas moléculas contra o *M. tuberculosis* e outras doenças.

Desta forma, serão preparados nesse trabalho diferentes amino-álcoois *N*- ou *C*-alquilados com cadeias alifáticas diferentes, os quais serão condensados com os carboidratos derivados da D-galactose e da D-glicose (Esquema 1.3).

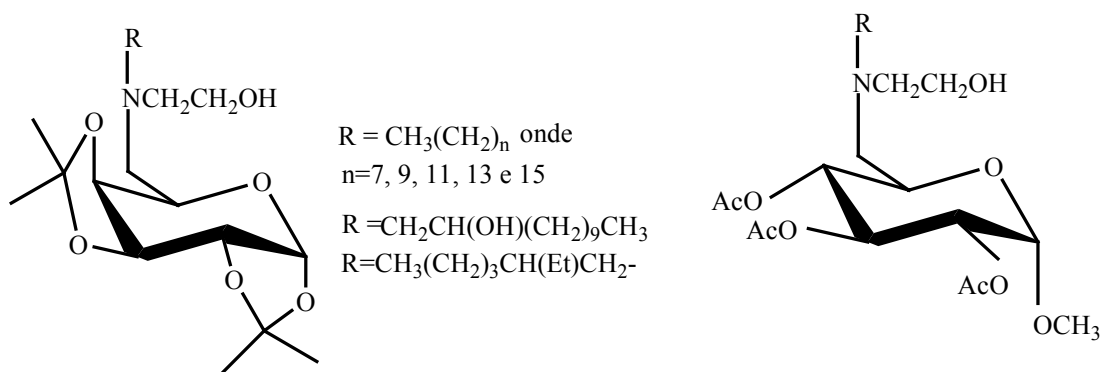
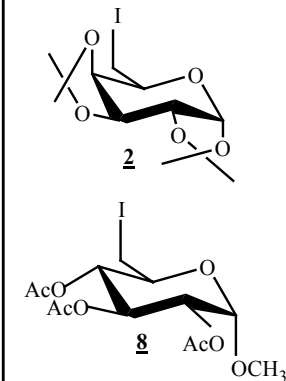


Figura 1.12: moléculas-alvo desse trabalho



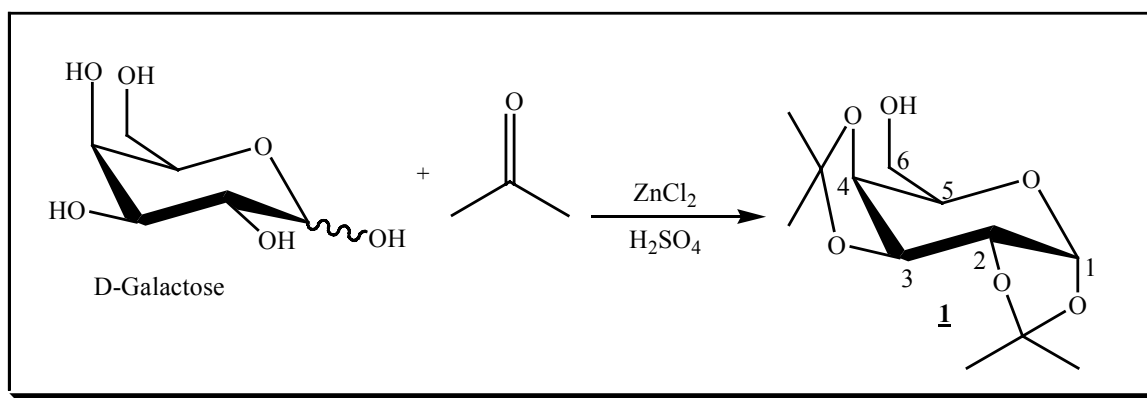
Esquema 1.3: rota sintética das moléculas preparadas nesse trabalho

Capítulo: 2

2 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1- Síntese e caracterização da 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose **1**

A reação de proteção das hidroxilas em C-1, C-2, C-3 e C-4 da D-galactose foi realizada pelo tratamento deste carboidrato com acetona anidra, cloreto de zinco anidro e ácido sulfúrico concentrado durante 6 horas a temperatura ambiente (rend: 58%); (Esquema 2.1)²⁶.



Esquema 2.1: síntese da 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose **1**

O composto **1** foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/ acetato de etila 9:1) e caracterizado pela análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C .

No espectro de infravermelho de **1** (Figura 2.1) verificou-se a presença de uma banda larga, porém menos intensa que aquela presente no açúcar de partida, em 3483 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H. As bandas em 2987 cm^{-1} e 2936 cm^{-1} correspondem a deformação axial das ligações C-H alifático. Verifica-se ainda uma banda intensa em 1070 cm^{-1} que pode ser atribuída ao estiramento assimétrico das ligações C-O-C do carboidrato.

Analisando o espectro de RMN de ^1H de **1** (Figura 2.2), observou-se a existência de três simples entre δ 1,52 e 1,32 referentes aos 12 hidrogênios CH_3 dos grupos isopropilideno evidenciando, assim, a ocorrência da reação de proteção.

No espectro de RMN de ^{13}C de **1** (Figura 2.3) verificou-se a existência de dois sinais em δ 109,6 ppm e δ 108,9 ppm referentes aos carbonos não hidrogenados do grupo isopropilideno, quatro sinais entre δ 26,2 e 24,5 atribuíveis aos carbonos dos grupos metila, além dos outros sinais correspondentes ao anel piranosídico.

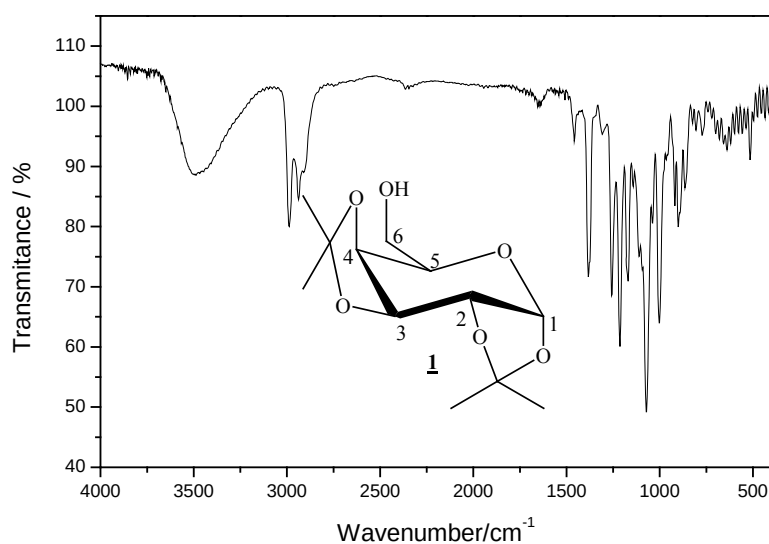


Figura 2.1: espectro de IV do composto **1**

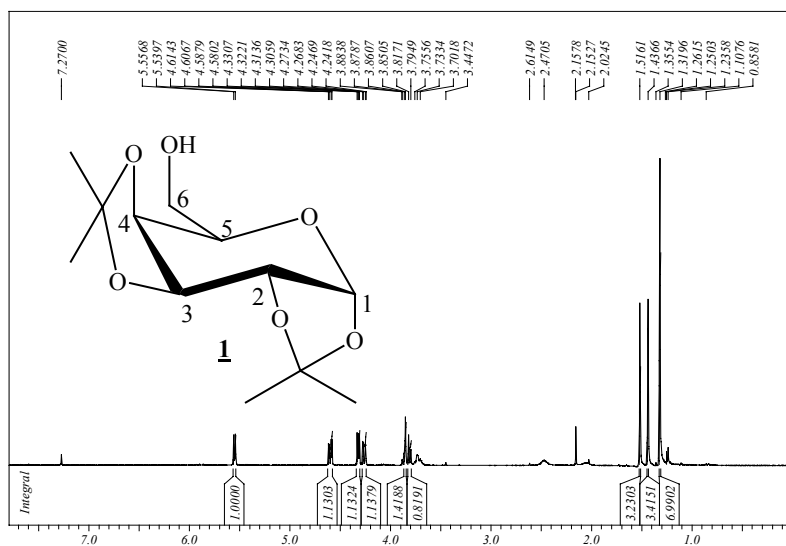


Figura 2.2: espectro de RMN de ^1H do composto **1** (CDCl_3 , 300 MHz)

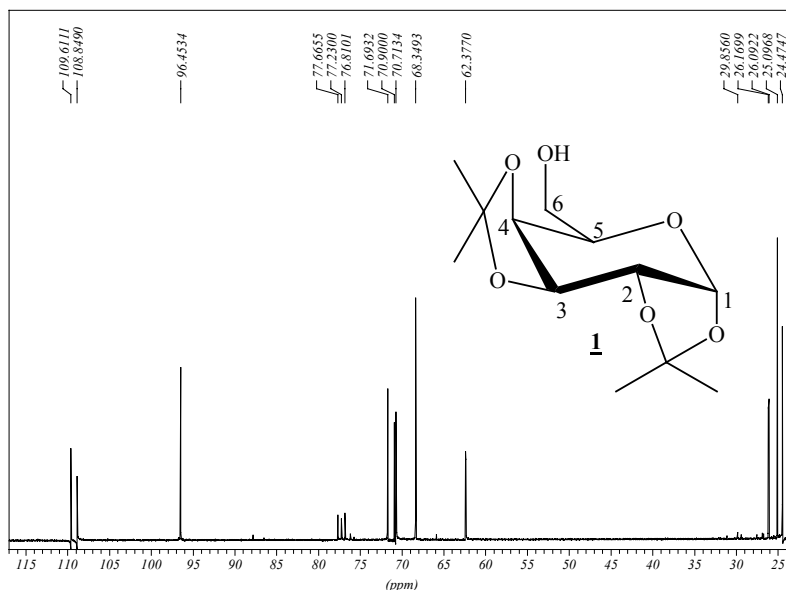
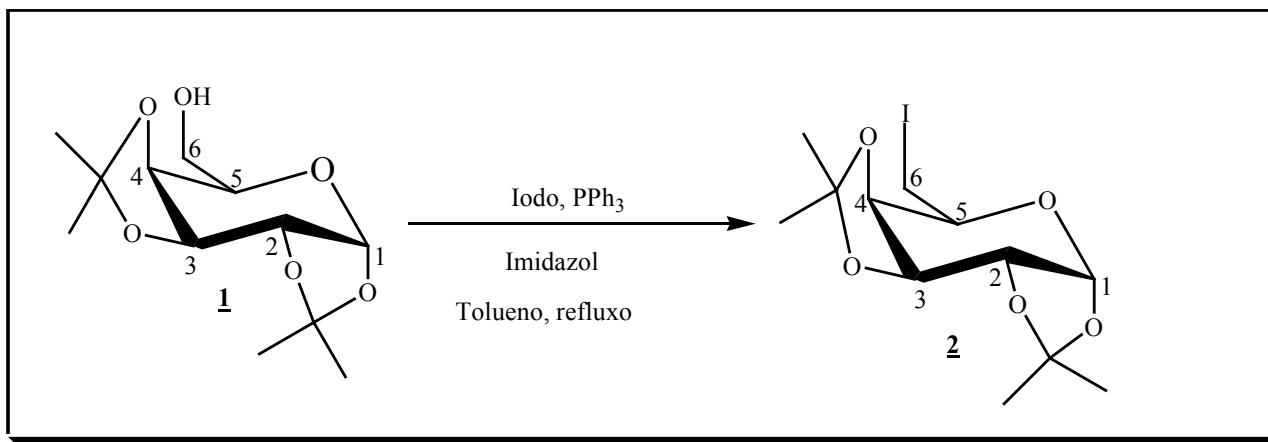


Figura 2.3: espectro de RMN de ^{13}C do composto **1** (CDCl_3 , 75 MHz)

2.2 - Síntese e caracterização da 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosse **2**

A partir do composto protegido **1** sintetizamos o iodeto **2** pela substituição da hidroxila em C-6 do carboidrato por iodo. A reação foi feita utilizando-se trifenilfosfina, imidazol e iodo em tolueno sob refluxo por 24 horas.²⁷ (rend: 90%) (Esquema 2.2)



Esquema 2.2: síntese da 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosse

O composto **2** foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano puro) e caracterizado pelos espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C . Faixa de fusão: $72\text{-}73^\circ\text{C}$; literatura²⁷: 72°C .

No espectro de infravermelho de **2** (Figura 2.4), observou-se a ausência da banda larga de absorção relativa ao estiramento da ligação O-H, presente no material de partida, evidenciando a substituição da hidroxila pelo átomo de iodo.

No espectro de RMN de ^1H de **2** (Figura 2.5), pode-se observar na região de δ 3,29 - 3,17 dois dupletos duplos correspondentes aos hidrogênios H-6 e H-6', sugerindo a substituição desejada.

No espectro de RMN de ^{13}C de **2** (Figura 2.6), verificou-se a presença de um sinal em δ 2,5 ppm referente ao carbono da posição C-6 ligado ao átomo de iodo, anteriormente em δ 62,4 ppm no composto de partida **1**, evidenciando a transformação desejada.

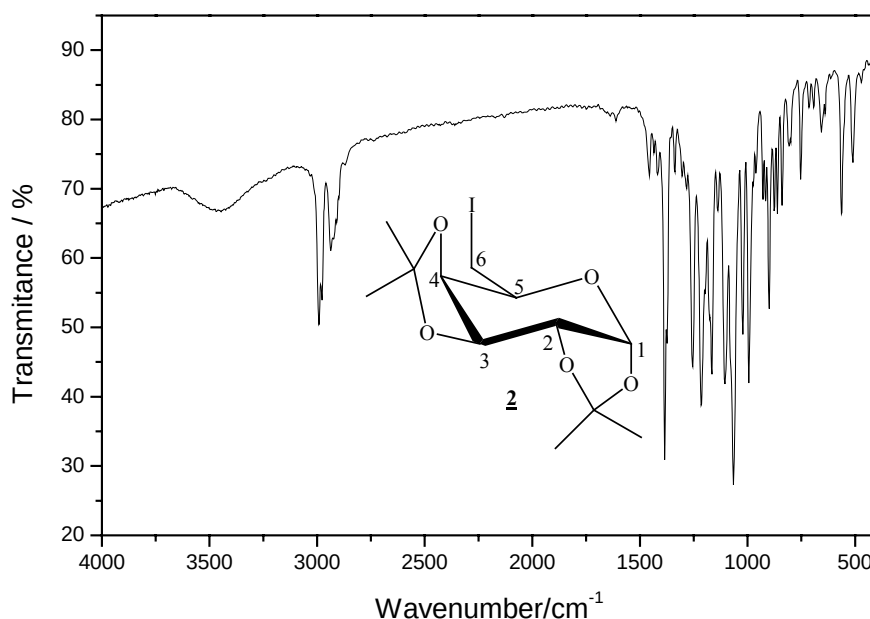


Figura 2.4: espectro de IV do composto **2**

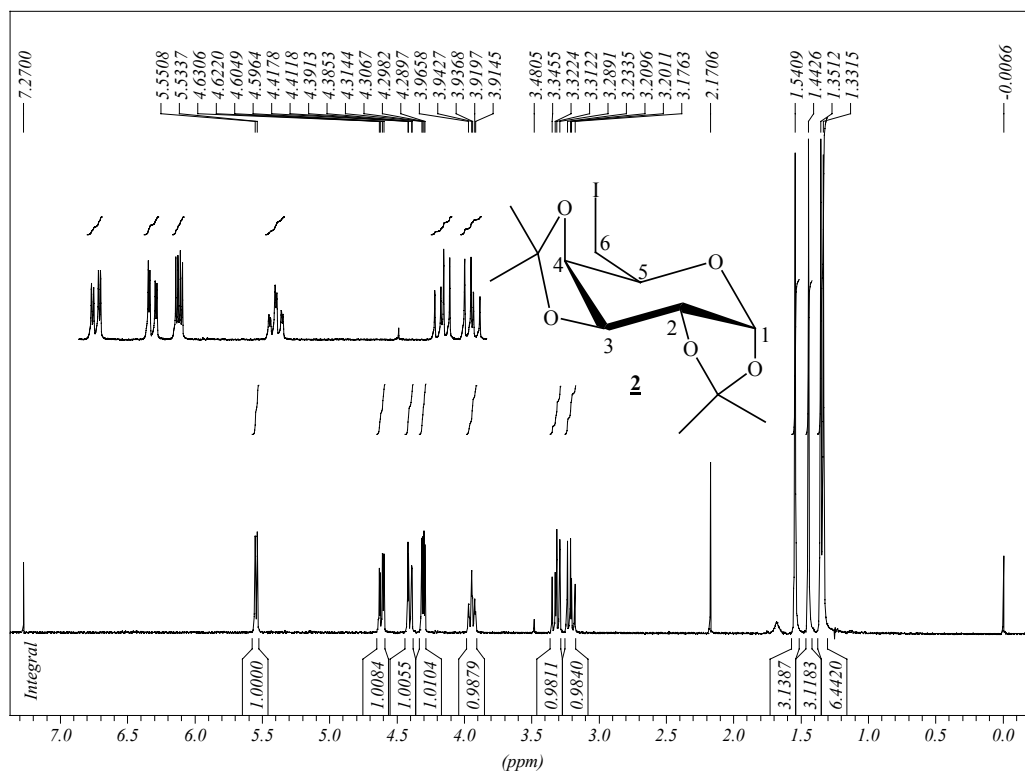


Figura 2.5: espectro de RMN de ¹H do composto **2** (CDCl₃, 300 MHz)

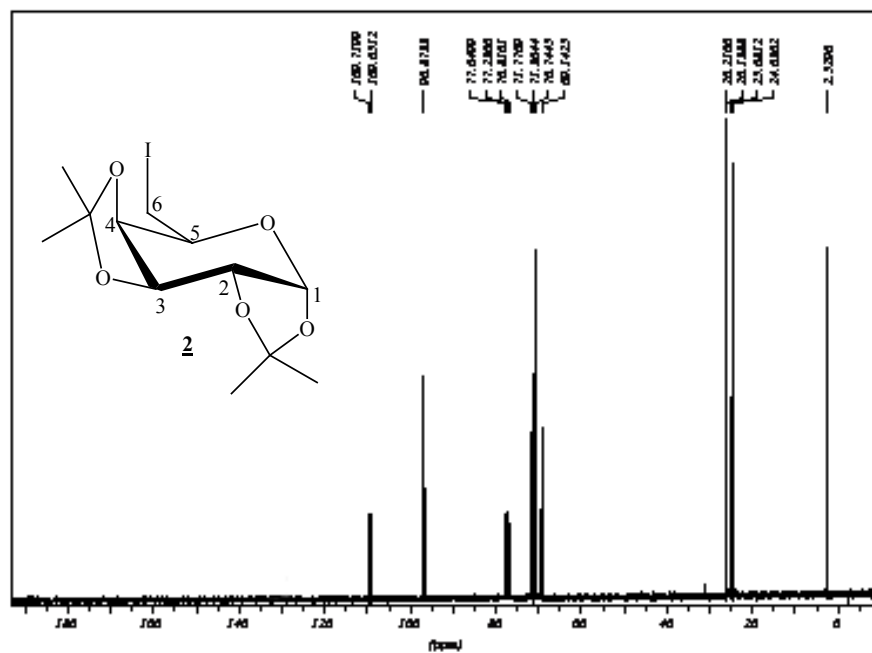
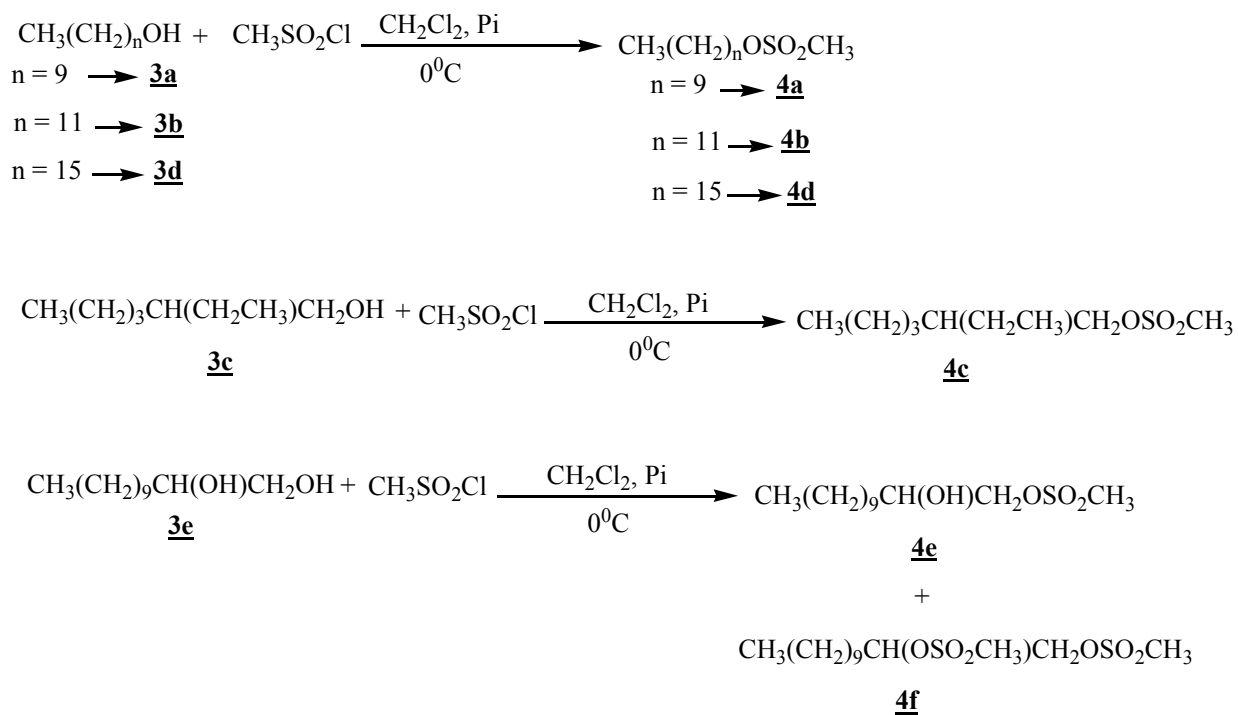


Figura 2.6: espectro de RMN de ¹³C do composto **2** (CDCl₃, 75 MHz)

2.3- Síntese e caracterização dos mesilatos de alquila (**4a-f**)

Para a substituição do grupo hidroxila pelo grupo 2-amino-etanol necessitava-se, inicialmente, da transformação do mesmo em um grupo melhor abandonador. Desta forma, essa etapa da síntese consistiu na mesilação dos álcoois n-decanol, n-dodecanol, 2-etil-hexanol, n-hexadecanol e 1,2-dodecanodiol, **3a-e** pelo tratamento dos mesmos com cloreto de metanossulfonila em diclorometano e piridina à 0°C (Esquema 2.3).



Esquema 2.3: síntese dos mesilatos de alquila **4a-f**

Os mesilatos **4a-f** foram obtidos em rendimentos satisfatórios e caracterizados pela análise de suas faixas de fusão (tabela 2.1), espectroscopia na região do infravermelho, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Como os espectros destes compostos são bastante similares, discutiremos abaixo a caracterização de apenas um deles, **4a**.

Tabela 2.1-Faixas de fusão e rendimentos dos compostos **4a-f**

Composto	Faixa de fusão $^{\circ}\text{C}$	Rendimento
4a	Óleo	90%
4b	29,2 – 30,8	93%
4c	Óleo	96%
4d	48,6 – 50,9	82%
4e	67,8 – 68,3	50%
4f	53,0-54,0	30%

No espectro de infravermelho do composto **4a** (Figura 2.7), verificou-se duas bandas intensas entre 2961 cm^{-1} e 2862 cm^{-1} , referentes a deformação axial das ligações C-H alifático. Além disso, observou-se uma banda de absorção intensa em 1354 cm^{-1} correspondente a ligação R-SO₂. Evidenciou-se, igualmente, a ausência neste espectro de uma banda de absorção referente ao grupo O-H, presente no álcool de partida.

A análise do espectro de RMN ^1H do composto **4a** (Figura 2.8), permitiu atribuir os seguintes sinais de ressonância: um tripleto em δ 4,22 referente aos hidrogênios do grupo CH₂ ligado diretamente ao átomo de oxigênio, mostrando um deslocamento desses sinais em relação aos hidrogênios do álcool de partida, indicando um efeito de desblindagem provocado pelo grupo mesilato; um simpleto em δ 3,00 correspondente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao átomo de enxofre, além dos sinais correspondentes aos hidrogênios

metilênicos da cadeia alifática, que podem ser observados na região entre δ 1,25 e δ 1,77, e do tripleto em δ 0,86 referente aos hidrogênios do grupo metila da cadeia carbônica.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a** (Figura 2.9) observou-se dois sinais em δ 70,3 e δ 37,5 ppm atribuídos, respectivamente, ao carbono do grupo CH_2O e ao carbono do grupo CH_3 ligado diretamente ao átomo de enxofre. Os sinais entre δ 32,8 – δ 22,7 ppm correspondem aos carbonos CH_2 da cadeia carbônica. Além disso, observa-se um sinal em δ 14,4 ppm referente ao carbono do grupo metila da cadeia alifática.

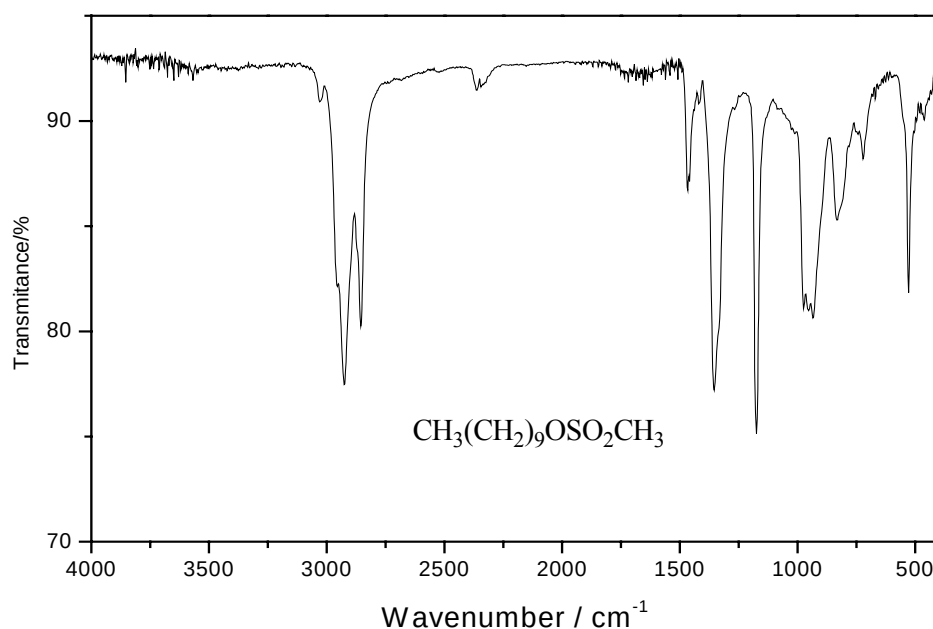


Figura 2.7: espectro de IV do composto **4a**

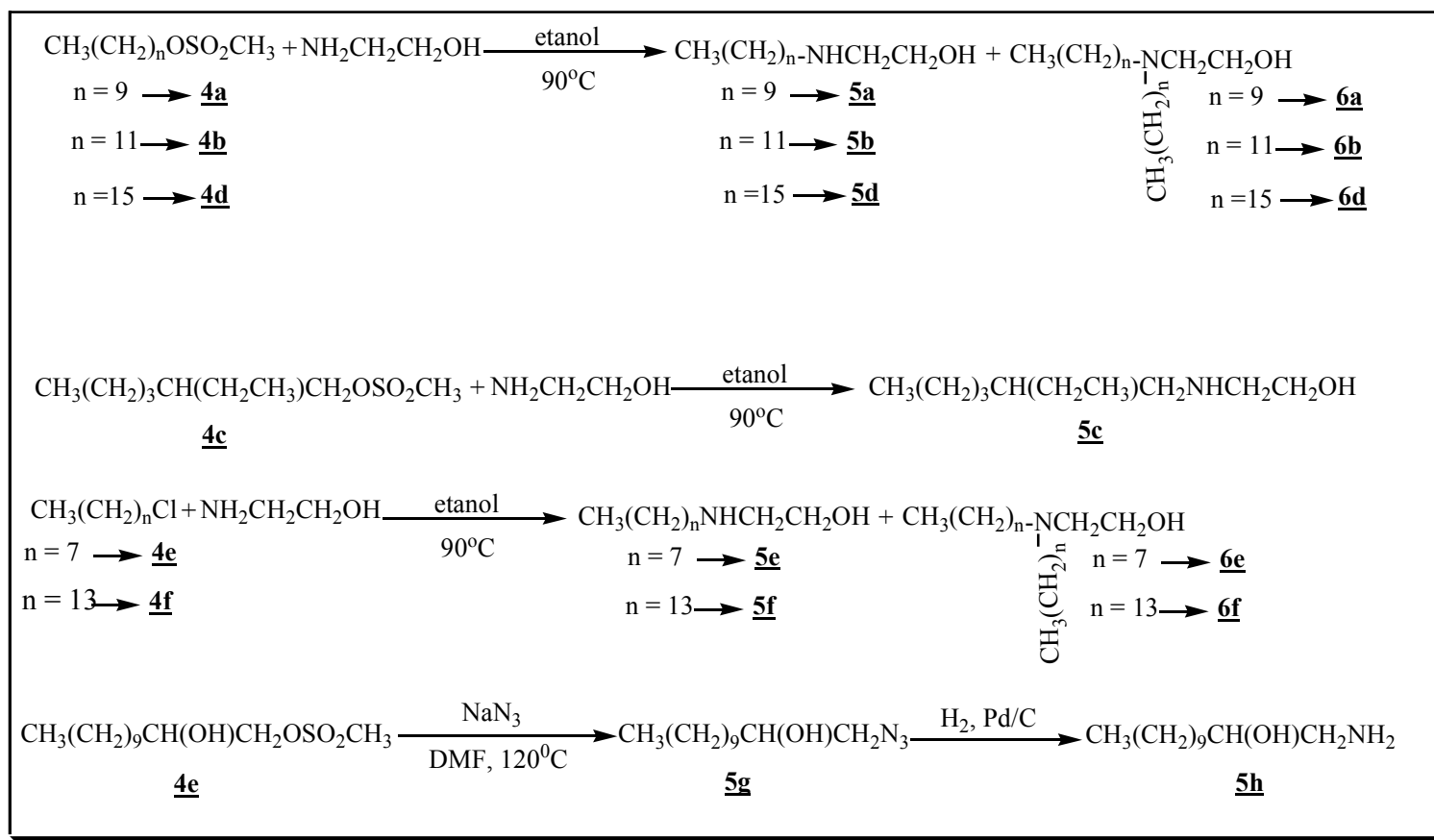
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{OSO}_2\text{CH}_3$

77.6344
77.2743
76.7789
78.3563
45.2824
37.4433
32.7773
32.6653
29.6643
29.4736
29.1264
29.3765
29.2365
29.1373
20.9973
26.9923
28.1769
22.7664
14.1963

Figura 2.9: espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a** (CDCl_3 , 75 MHz)

2.4- Síntese e caracterização dos amino-álcoois monoalquilados 5a-h e dialquilados 6a, 6b, 6d-f

Os amino-álcoois 5a-d e 6a,b,d foram sintetizados a partir da reação dos seus respectivos mesilatos de alquila 4a-d com 2-amino-etanol (1,2 mol/eq), à 90⁰C, em etanol (Esquema 2.4). Os amino-álcoois 5e,f e 6e,f foram obtidos pela reação direta do 1-cloro-octano ou do 1-cloro-tetradecano comerciais com o 2-amino-etanol sob as mesmas condições descritas acima. O amino-álcool C-alquilado 5h foi sintetizado através da reação do mesilato correspondente 4e com azida de sódio em DMF, à 120⁰C, fornecendo a azida 5g em 94% de rendimento. Em seguida, foi realizada uma hidrogenação desta última em etanol e presença de Pd/C fornecendo o composto desejado 5h (Esquema 2.4).



Esquema 2.4: síntese dos amino-álcoois

Todos estes amino-álcoois foram obtidos em rendimentos de moderados a satisfatórios e caracterizados por espectroscopia na região do IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e faixa de fusão (Tabela 2.2).

Tabela 2.2-Faixas de fusão e rendimentos dos compostos **5a-h** e **6a,b,d-f**

Composto	Faixa de fusão $^{\circ}\text{C}$	Rendimento
5a	Óleo	45%
5b	Óleo	40%
5c	Óleo	43%
5d	59,0 – 60,5	30%
5e	Óleo	36%
5f	53,1 – 53,4	35%
5h	Óleo	70%
6a	Óleo	8%
6b	40,8 – 41,7	17%
6d	51,0 – 53,0	10%
6e	Óleo	10%
6f	Óleo	10%

Como os amino-álcoois monoalquilados **5a-f** possuem estruturas bastante semelhantes, discutiremos abaixo apenas a caracterização do composto **5a**. Discutiremos igualmente, a seguir, a caracterização da monoazida **5g** e do amino-álcool **5h**, assim como a do amino-álcool dialquilado **6a**.

No espectro de infravermelho do composto **5a** (Figura 2.10), observa-se, além de outras bandas, aquela referente ao estiramento da ligação O-H em 3303 cm^{-1} e a de estiramento da ligação C-H alifático em 2924 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (Figura 2.11), percebemos a presença de diferentes sinais sob a forma de triplete em: δ 3,65 referente aos hidrogênios do grupo

CH_2O (H-1; $J_{1-2} = 4,3\text{Hz}$); em δ 2,71 correspondente aos hidrogênios metilênicos do grupo CH_2N mais próximo à hidroxila (H-2; $J_{2-1} = 4,3\text{Hz}$); em δ 2,57 correspondente aos 2H do grupo CH_2 da cadeia carbônica ligado ao nitrogênio (H-3; $J_{3-4} = 7,2\text{Hz}$) e em δ 0,87 referente aos hidrogênios do grupo metila da cadeia carbônica (H-12; $J_{12-11} = 5,8\text{Hz}$). Além disso, verifica-se dois multipletos na região de δ 1,47 e δ 1,27 correspondente aos hidrogênios dos grupos metilênicos da cadeia carbônica presente na molécula.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do amino-álcool **5a** (Figura 2.12), observa-se um sinal em δ 60,8 ppm correspondente ao carbono ligado diretamente a hidroxila. Em δ 51,4 e 49,8 observamos dois sinais referentes aos grupos CH_2N , enquanto que em δ 14,2 ppm há um sinal referente ao grupo metila, além de outros sinais presentes no espectro referentes aos carbonos metilênicos da cadeia carbônica.

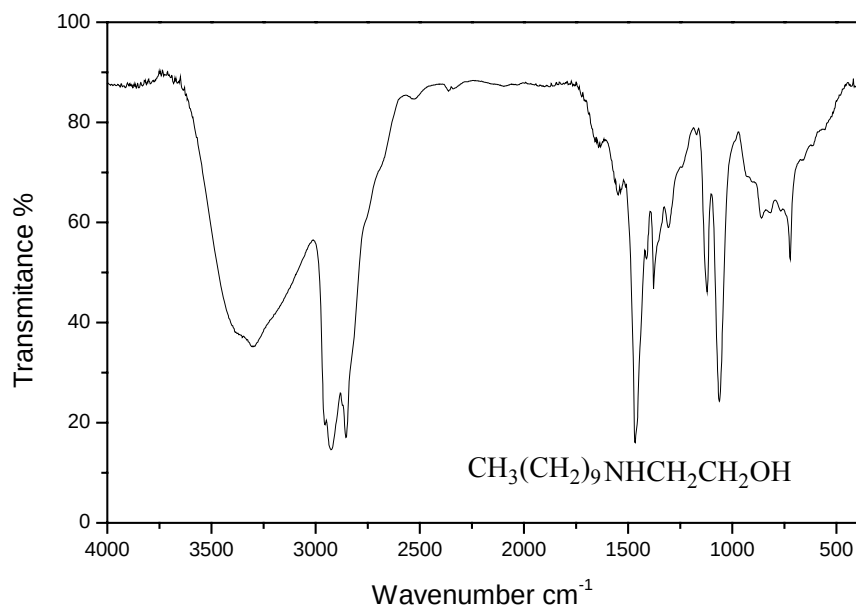


Figura 2.10: espectro de IV do composto **5a**

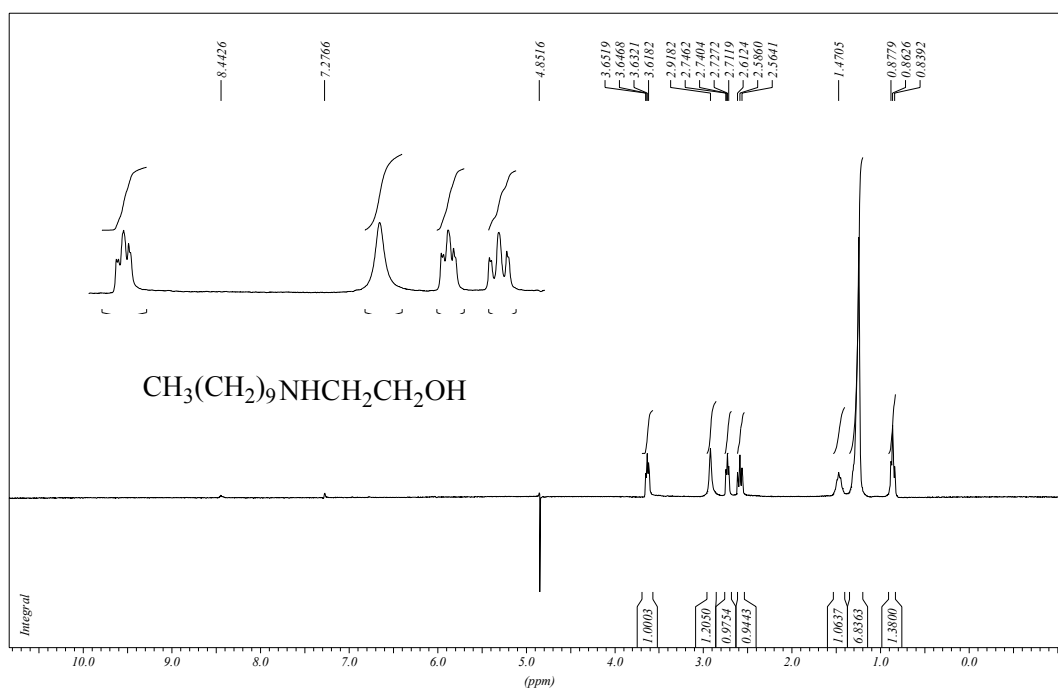


Figura 2.11: espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (CDCl_3 , 300 MHz) e expansão da região de δ 2,50 a 3,70

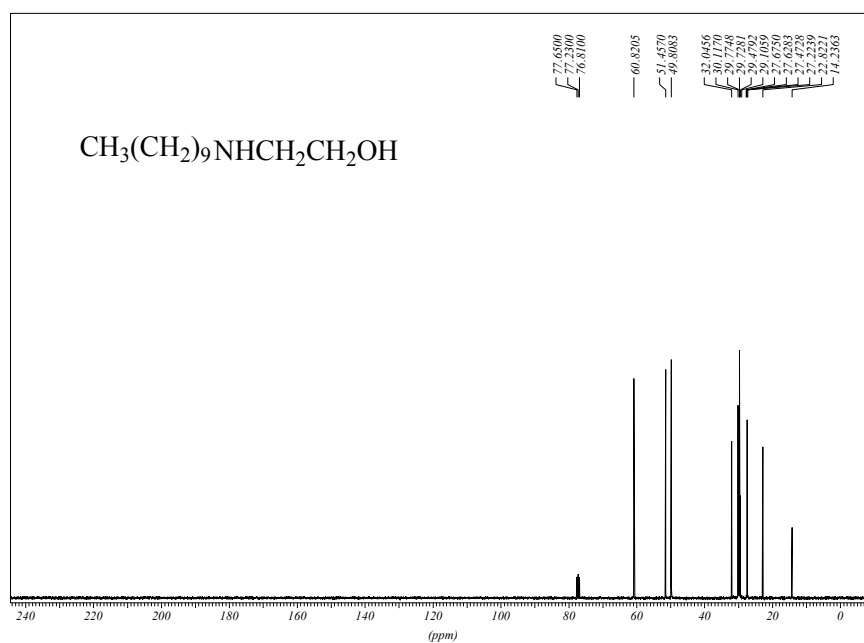


Figura 2.12: espectro de RMN de ^{13}C do composto **5a** (CDCl_3 , 75 MHz)

No espectro no infravermelho do composto **5g** (Figura 2.13), observou-se uma banda de absorção larga referente ao estiramento da ligação O-H em 3368 cm^{-1} . Verificou-se ainda bandas referentes ao estiramento da ligação C-H alifático em 2924 cm^{-1} e 2853 cm^{-1} . Percebe-se ainda uma banda intensa em 2101 cm^{-1} correspondente à presença do grupamento azido no composto, sugerindo a ocorrência reação de substituição. A ausência da banda de absorção referente ao grupo RSO_2 , presente no material de partida, evidencia igualmente a formação do composto **5g**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 2.14) da monoazida **5g** foram observados os seguintes sinais: um multipeto em $\delta\ 3,77$ referente ao hidrogênio do grupo CHOH ; dois dupletos duplos em $\delta\ 3,36$ e $\delta\ 3,22$ correspondentes aos dois hidrogênios do grupo CH_2N_3 ; um dupeto referente ao grupo O-H em $\delta\ 2,90$; um multipeto em $\delta\ 1,28$ referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia carbônica e um tripleto em $\delta\ 0,87$ correspondente ao grupo metila.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 2.15), observa-se um sinal em $\delta\ 71,0\text{ ppm}$ referente ao carbono hidroxilado, outro em $\delta\ 57,2\text{ ppm}$ correspondente ao carbono do grupo CH_2N_3 , além de outros sinais entre $\delta\ 34,5\text{--}22,8\text{ ppm}$ referentes aos carbonos metilênicos da cadeia alifática. Em $\delta\ 14,2\text{ ppm}$ existe um sinal correspondente ao carbono do grupamento metila.

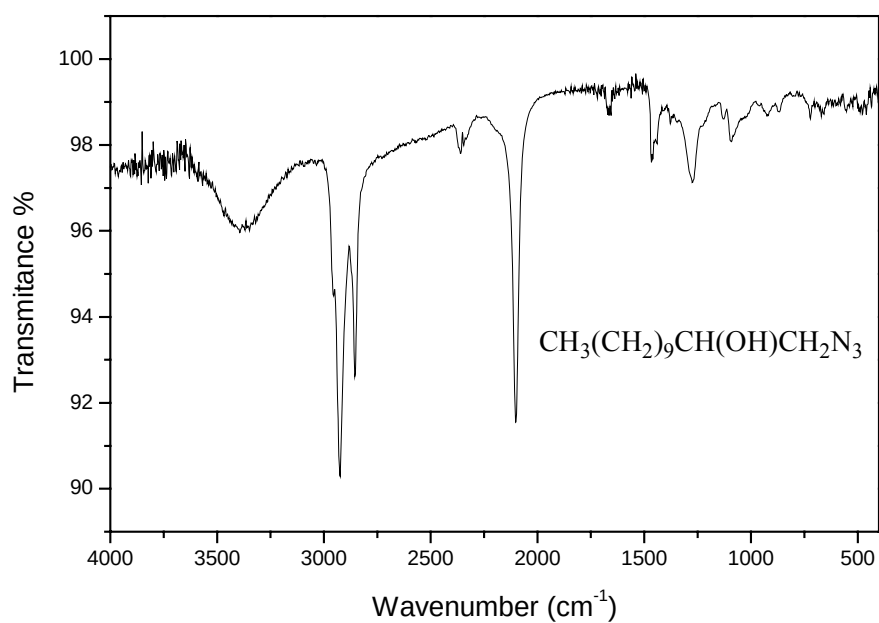


Figura 2.13: espectro de IV do composto **5g**

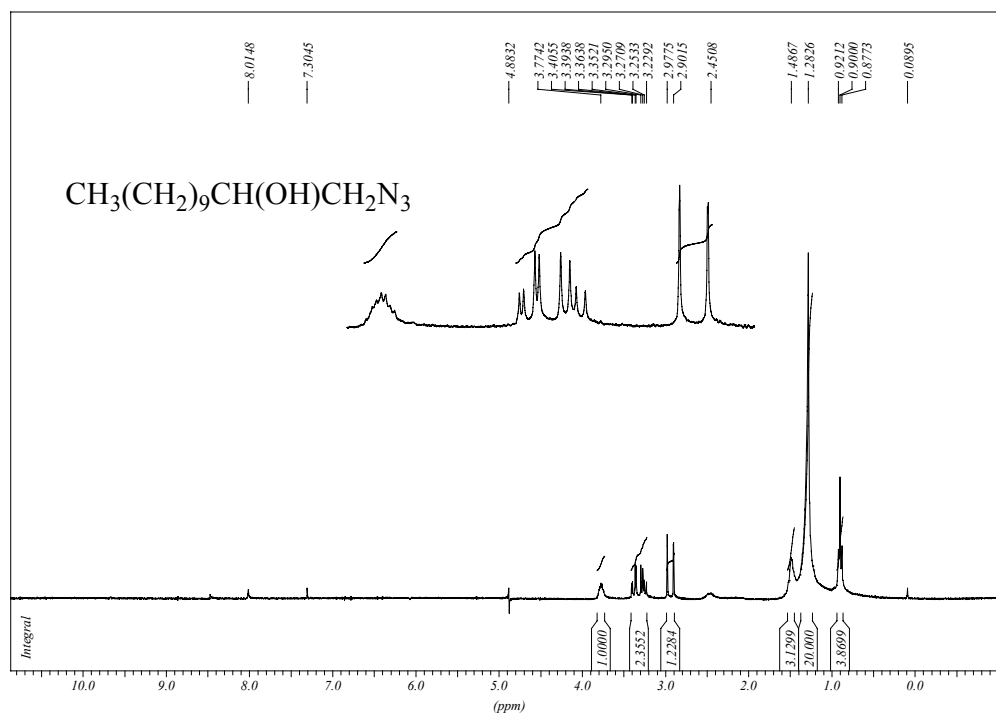


Figura 2.14: espectro de RMN de ¹H do composto **5g** (CDCl₃, 300 MHz) e expansão na região de δ 3,80 – 2,40

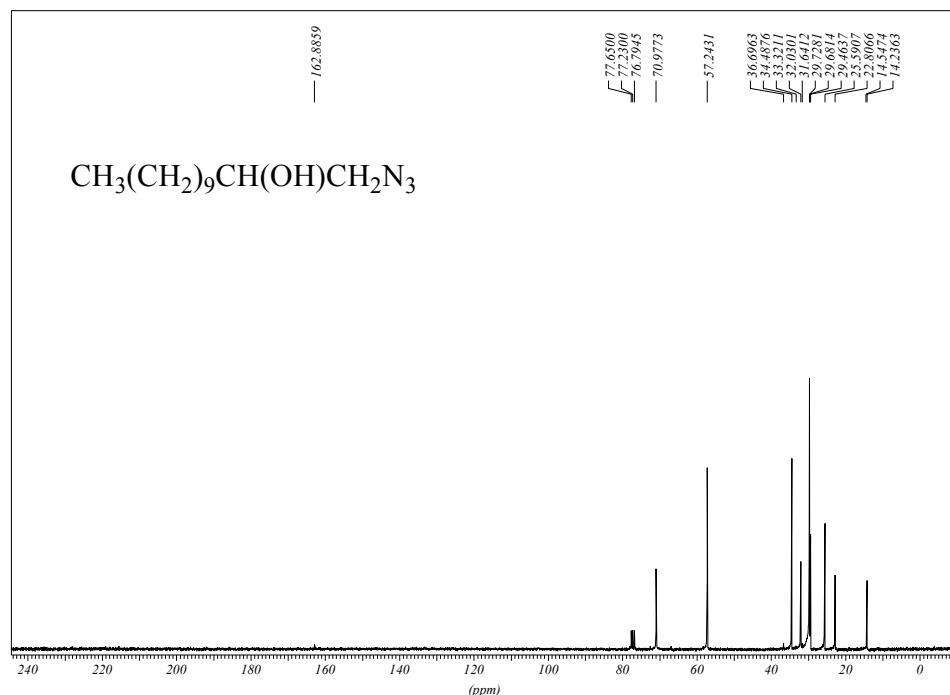


Figura 2.15: espectro de RMN de ^{13}C do composto **5g** (CDCl_3 , 75 MHz)

No espectro de infravermelho do amino-álcool **5h** (Figura 2.16), observa-se a inexistência da banda de absorção referente ao grupamento azido presente no material de partida, em 2101 cm^{-1} , evidenciando a redução do composto **5g** no amino-álcool **5h**.

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **5h** (Figura 2.17) permitiu atribuir os seguintes sinais de ressonância: um multipeto em δ 3,30 referente ao hidrogênio do grupo CHOH ; um dupeto duplo em δ 2,42 e um outro em δ 2,30 correspondentes aos 2 hidrogênios do grupo CH_2NH_2 e um triplete em δ 0,85 referente aos hidrogênios do grupo metila, além de um multipeto em δ 1,20 correspondente aos hidrogênios metilênicos da cadeia carbônica.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **5h** (Figura 2.18), observou-se a presença de um sinal em δ 72,2 ppm referente ao carbono diretamente ligado à hidroxila (CHOH); um sinal em δ 47,5 ppm correspondente ao carbono nitrogenado (CH_2NH_2); um sinal em

δ 14,3 ppm referente ao carbono do grupamento metila, além de outros sinais entre δ 35,0-22,9 ppm correspondentes aos outros carbonos metilênicos presentes na molécula.

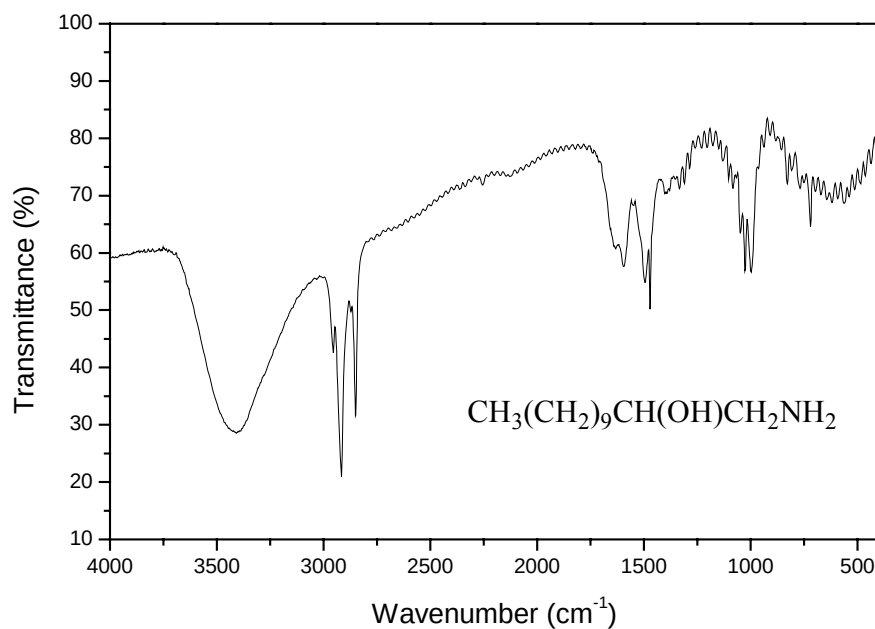


Figura 2.16: espectro de IV do composto **5h**

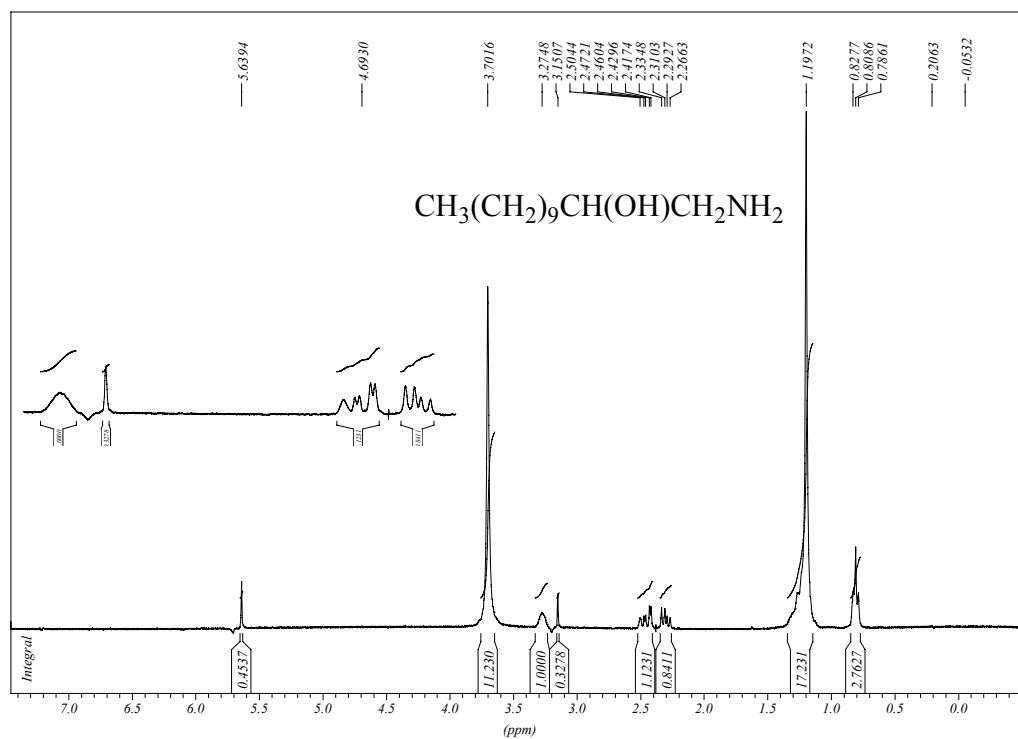


Figura 2.17: espectro de RMN de ^1H do composto **5h** (DMSO e D_2O , 300 MHz) com expansão na região de δ 3,40 – 2,20

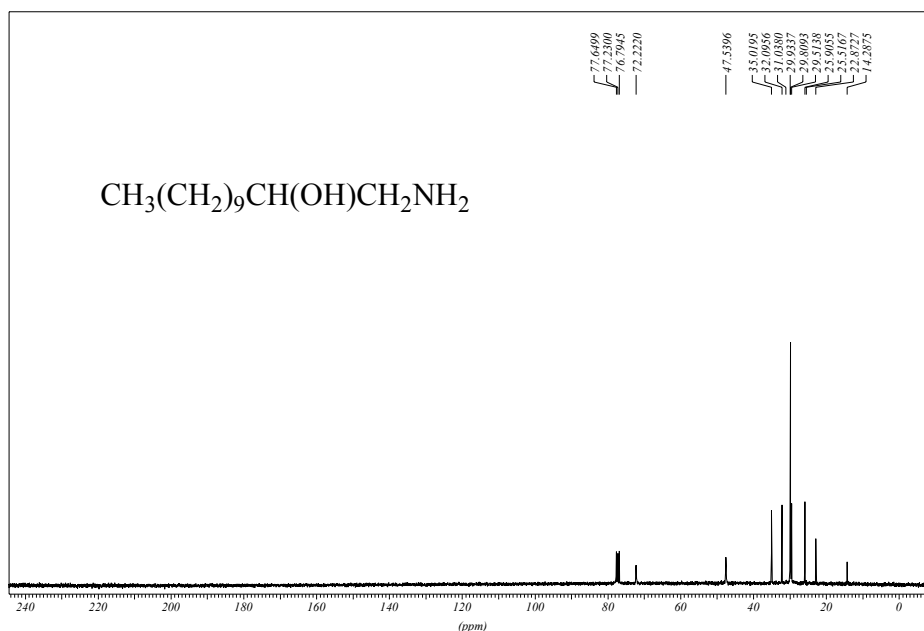


Figura 2.18: espectro de RMN de ^{13}C do composto **5h** (CDCl_3 , 75 MHz)

No espectro de infravermelho do composto **6a** (Figura 2.19), observa-se, além de outras bandas, aquela referente ao estiramento da ligação O-H em 3.413 cm^{-1} e a de estiramento da ligação C-H alifático em 2922 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H (Figura 2.20) do composto **6a** foram observados os seguintes sinais de absorção: um tripleto (2H) em δ 3,55 referente aos dois hidrogênios do grupo CH_2OH ; um simpleto largo em δ 3,28 correspondente ao hidrogênio da hidroxila; dois tripletos em δ 2,59 (2H) e δ 2,47 (4H) referentes aos grupos CH_2N , dois multipletos centrados em δ 1,43 e δ 1,27 referentes aos outros hidrogênios metilênicos presentes na molécula, além de um sinal sob a forma de um tripleto em δ 0,88 correspondente aos seis hidrogênios dos grupos metila. A principal diferença entre os espectros de RMN de ^1H dos derivados mono- e di- substituídos está na integração dos sinais, principalmente aqueles referentes aos grupos CH_2N .

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 2.21) do composto **6a** observa-se um sinal em δ 58,5 ppm referente ao carbono hidroxilado, outros dois sinais em δ 55,7 e 54,0 ppm

correspondentes ao carbonos dos grupos CH_2N , além de sinais na região entre δ 32,0–22,8 ppm referente aos outros carbonos metilênicos existente na molécula. Há também um sinal em δ 14,2 referente aos carbonos dos dois grupos CH_3 da molécula.

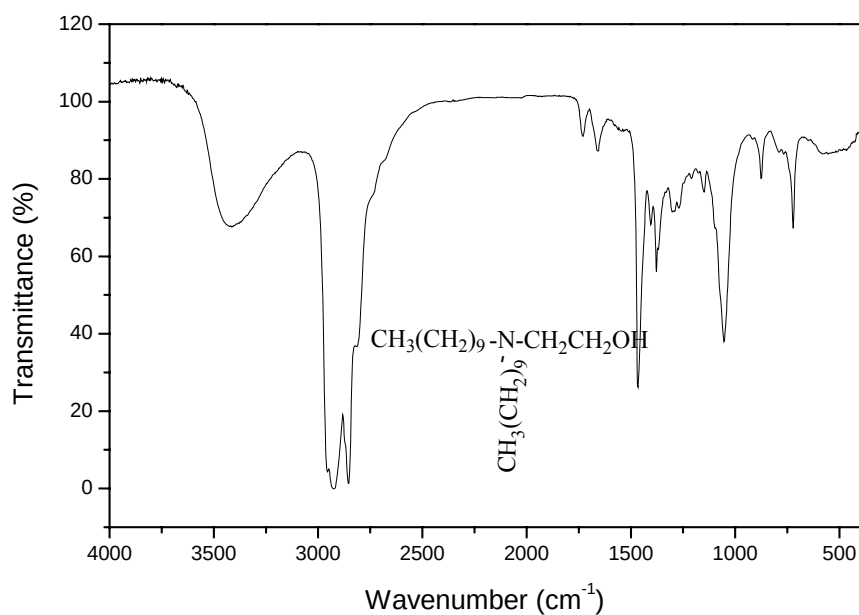


Figura 2.19: espectro de IV do composto **6a**

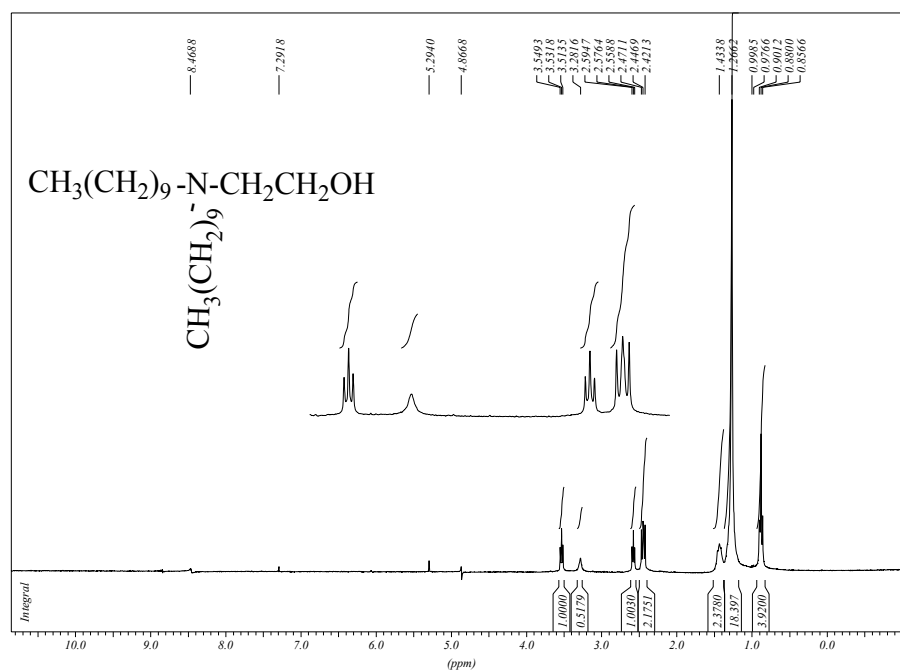


Figura 2.20: espectro de RMN de ^1H do composto **6a** (CDCl_3 , 300 MHz) e expansão na região de δ 3,60 – 2,40

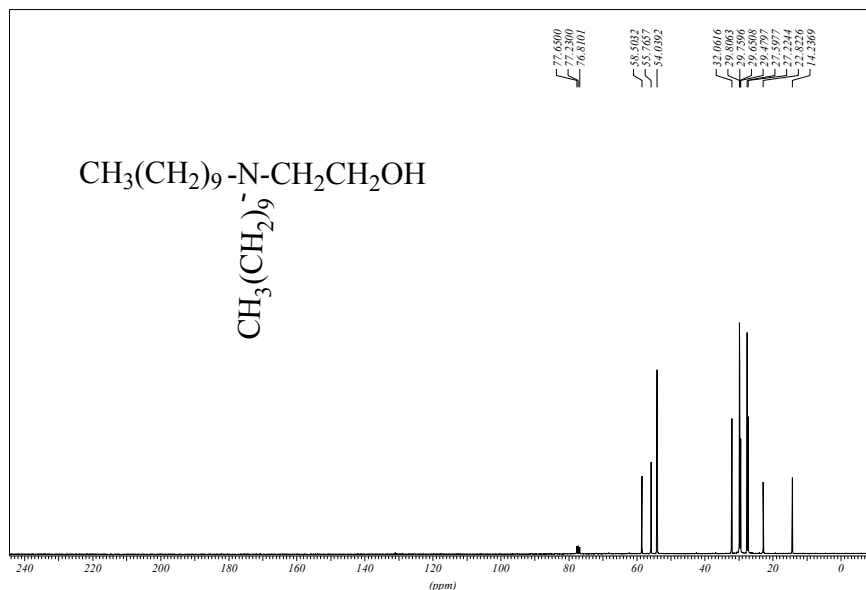
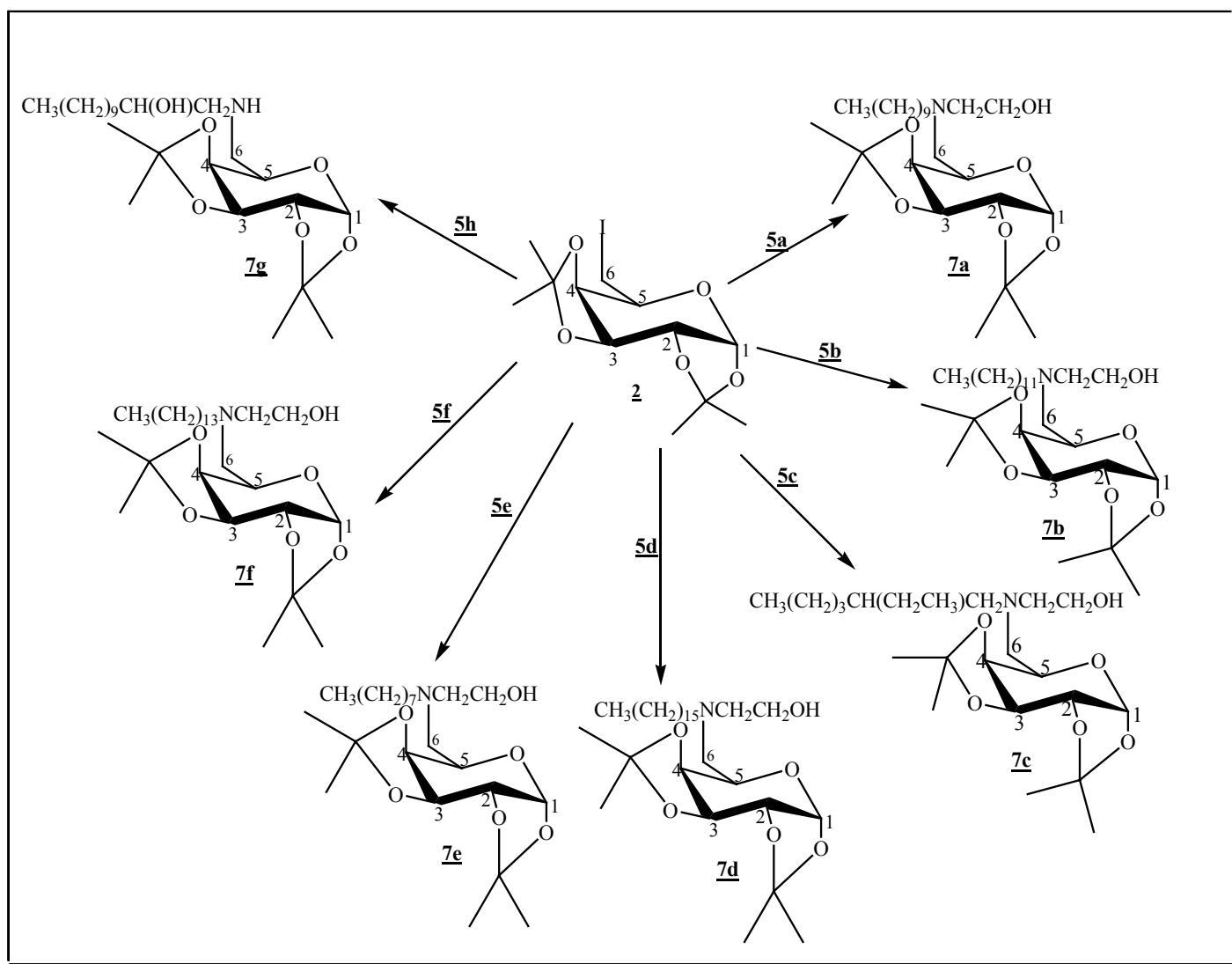


Figura 2.21: espectro de RMN de ^{13}C do composto **6a** (CDCl_3 , 75 MHz)

2.5- Síntese dos produtos finais (**7a-g**): acoplamento dos amino-álcoois com a 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose **2**.

Essa etapa da síntese consistiu na substituição do átomo de iodo da posição C-6 do derivado iodado **2** por amino-álcoois monoalquilados já sintetizados (**5a-f** e **5h**).

Os produtos finais **7a-g** foram obtidos através da reação do precursor iodado **2** com os amino-álcoois, em DMSO a 90°C , durante 48 h (Esquema 2.5).



Esquema 2.5: acoplamento do iodeto **2** com os amino-álcoois

Todos esses produtos foram purificados por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila) e caracterizados pela análise de seus espectros no infravermelho, de RMN ¹H, do espectro 2D COSY ¹H x ¹H, de RMN de ¹³C e por análise elementar para os compostos **7a**, **7c**, **7e** e **7g**.

Os resultados das análises elementares dos compostos **7a**, **7c**, **7e** e **7g** estão condizentes com as fórmulas mínimas dessas substâncias (Tabela 2.3)

Tabela 2.3-Dados de análise elementar dos compostos **7a**, **7c**, **7e** e **7g**

Composto	%C Calc; (Enc)	%H; Calc; (Enc)	%N Calc; (Enc)
7a	64,98; (70,22)	10,22; (10,44)	3,16; (2,71)
7c	63,58; (63,97)	9,94; (9,83)	3,37; (4,76)
7e	63,58; (63,02)	9,94; (9,91)	3,37; (3,17)
7g	64,98; (68,45)	10,22; (10,61)	3,16; (3,18)

Todos os produtos finais **7a-g** são óleos e seus respectivos rendimentos estão apresentados na tabela 2.4.

Tabela 2.4- Rendimentos dos compostos **7a-g**

Composto	Rendimento
7a	40%
7b	53%
7c	56%
7d	45%
7e	45%
7f	40%
7g	41%

Como os produtos finais **7a-g** possuem estruturas bastante semelhantes, discutiremos abaixo, a título de ilustração, apenas a caracterização do composto **7e**.

No espectro no infravermelho do composto **7e** (Figura 2.22), observa-se uma banda de absorção larga referente ao estiramento da ligação O-H em 3488 cm^{-1} . Verifica-se ainda uma banda intensa referente ao estiramento da ligação C-H alifático em 2928 cm^{-1} e uma banda em 1070 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C-O-C da unidade carboidrato protegida.

No espectro de RMN de ^1H do composto **7e** (Figura 2.23), observa-se, dentre outros sinais, a presença de um duplete em $\delta\ 5,53$ correspondente ao H-1 do carboidrato

($J_{1-2}=5,0\text{Hz}$), um duplete duplo em δ 4,60 referente ao H-3 ($J_{3-2}=2,4\text{Hz}$; $J_{3-4}=7,9\text{Hz}$), um duplete duplo em δ 4,30 referente ao H-2 e um outro duplete duplo em δ 4,25 correspondente ao H-4 do anel piranosídico ($J_{4-5}=1,7\text{Hz}$). Verifica-se ainda um tripleto em δ 3,90, referente ao H-5 do carboidrato. Observa-se, ainda, dois multipletos em δ 3,58 e δ 2,77 referentes aos dois hidrogênios metilênicos do grupo CH_2OH e aos seis hidrogênios dos grupos CH_2N presentes na molécula. Além disso, entre δ 1,52-1,32 existem sinais sob a forma de simpletos referentes aos doze hidrogênios CH_3 dos grupos isopropilideno; centrado em δ 1,25 há um multiplete correspondente aos outros hidrogênios metilênicos existentes no composto. Existe ainda um tripleto em δ 0,89 referente aos três hidrogênios do grupo metila da cadeia carbônica.

Para elucidação dos acoplamentos entre os diferentes hidrogênios e conseqüente atribuição dos mesmos foi feito um mapa de contornos $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) (Figura 2.24) do composto **7e**. Para este composto observam-se as seguintes correlações:

- o duplete a δ 5,53 (H-1) apresenta correlações com o duplete duplo a δ 4,30 correspondente ao H-2;
- o duplete duplo a δ 4,60 (H-3) correlaciona-se com os dupletos duplos a δ 4,30 e δ 4,25 correspondentes a H-2 e H-4, respectivamente;
- o multiplete a δ 2,77 referente aos grupos CH_2N e, portanto, aos hidrogênios H_6 e H_6' , apresenta correlação com o tripleto em δ 3,90 correspondente ao H-5 e com o multiplete em δ 3,58 referente ao grupo CH_2OH .

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C referente ao composto **7e** (Figura 2.25), observamos, dentre outros sinais de absorção, um sinal em δ 96,7 ppm referente ao C-1 e um outro sinal em δ 56,0 ppm correspondente ao C-6, ambos da porção carboidrato,

evidenciando assim o acoplamento do amino-álcool com o açúcar, além de outros sinais correspondentes à porção açúcar e à cadeia carbônica presente no composto.

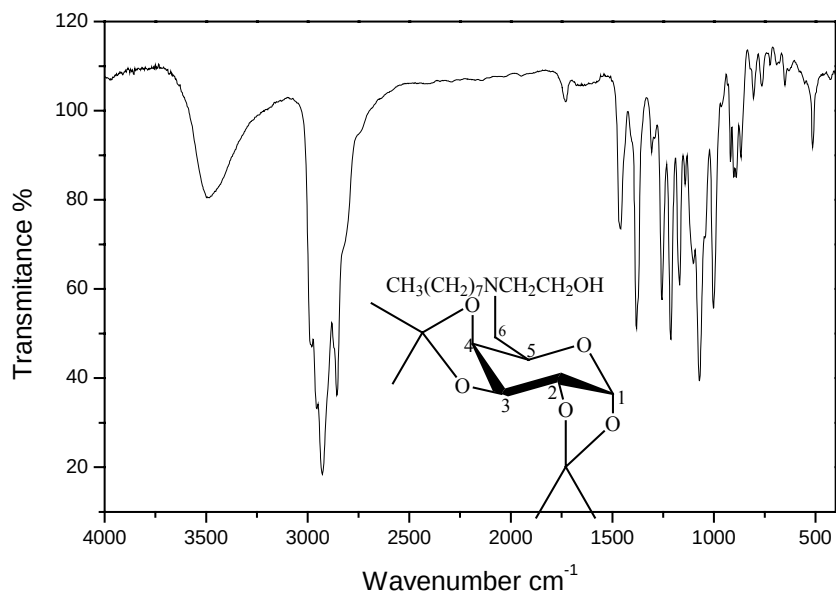


Figura 2.22: espectro de IV do composto **7e**

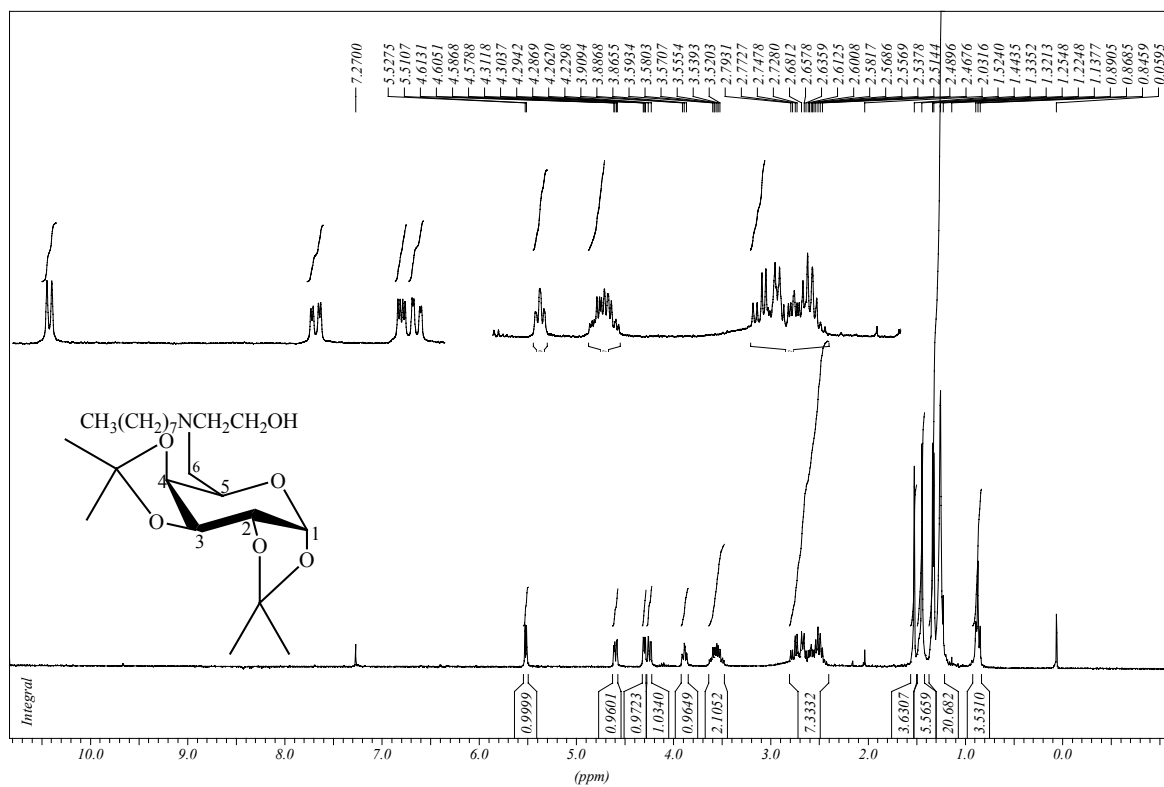
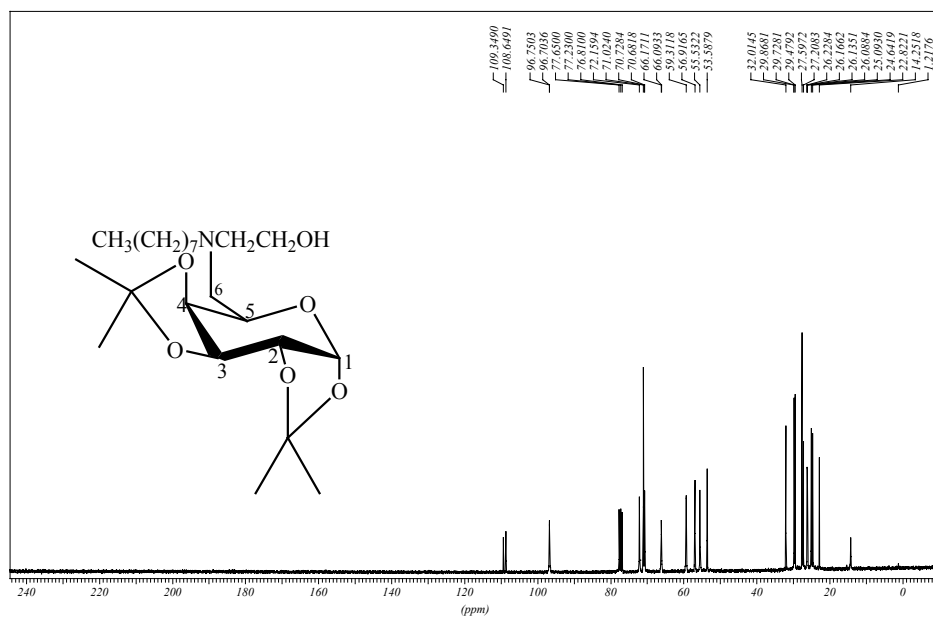
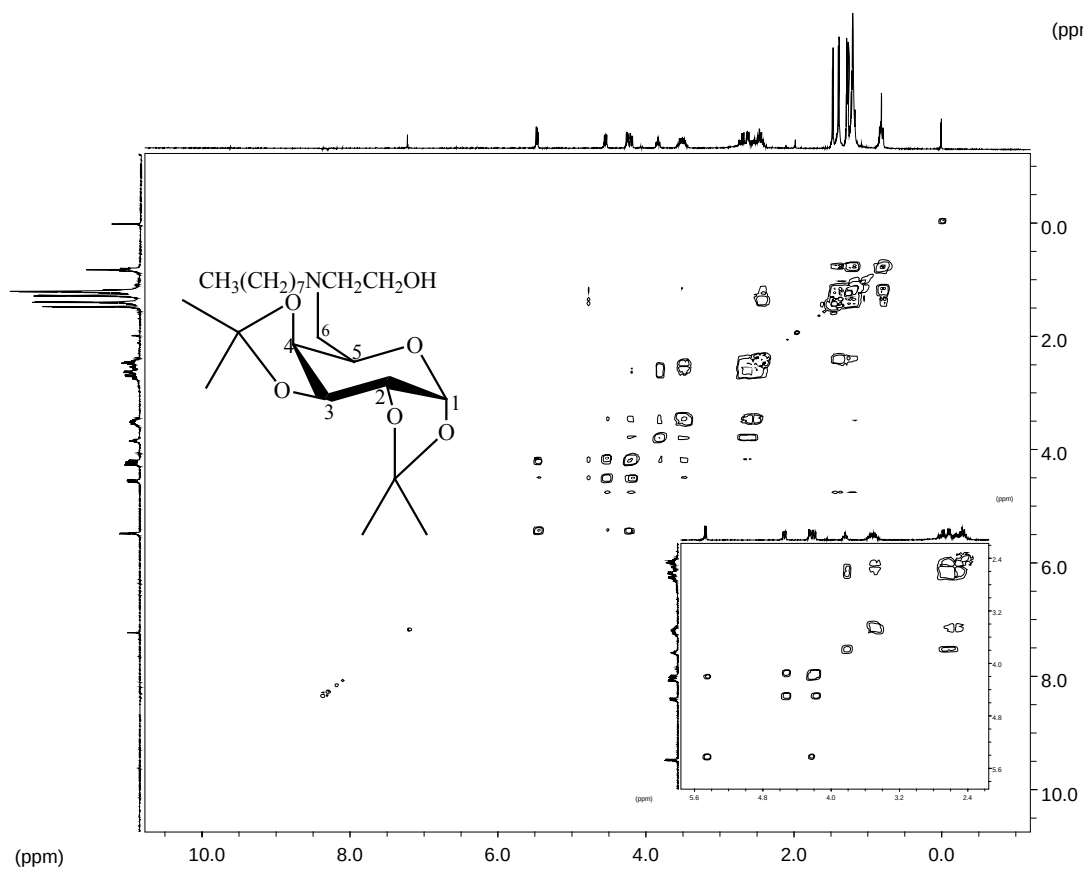
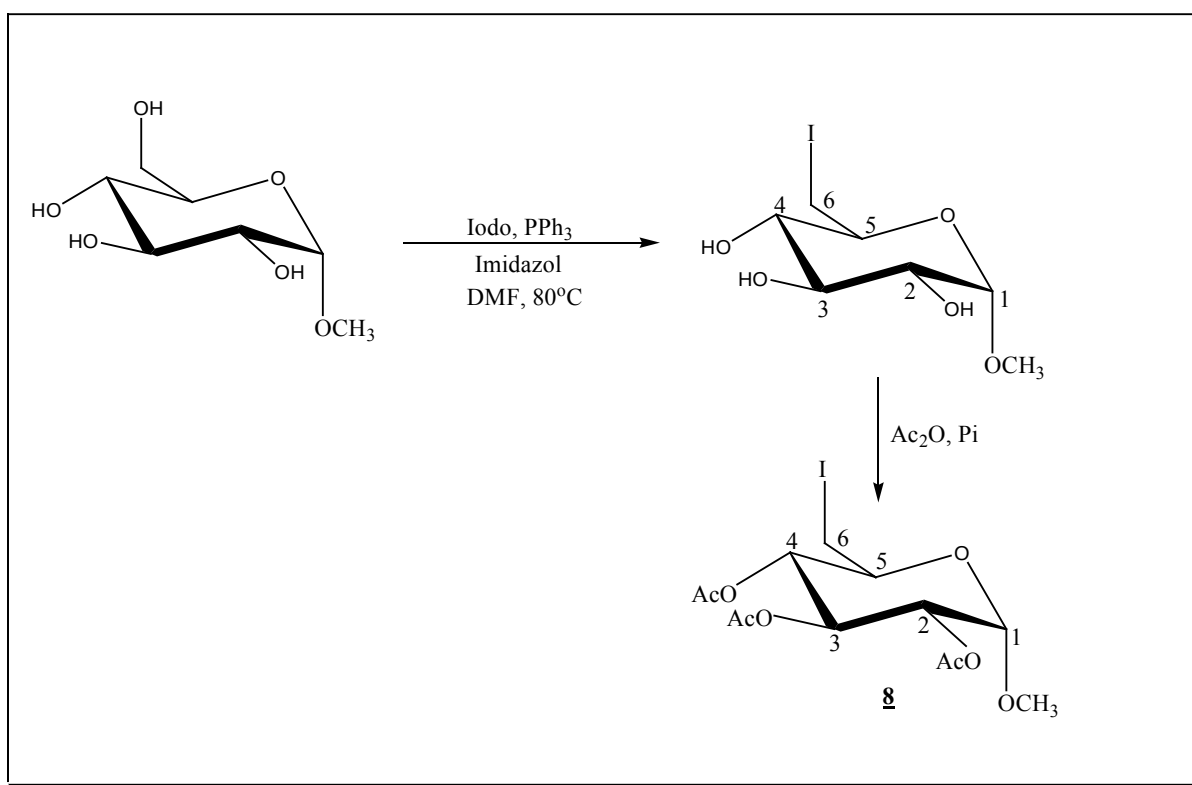


Figura 2.23: espectro de RMN de ^1H do composto **7e** (CDCl_3 , 300 MHz) e expansão na região de δ 5,60 – 2,30



2.6- Síntese e caracterização do 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila 8

Essa síntese envolveu a substituição da hidroxila em C-6 do glicopiranosídeo de metila por um átomo de iodo, pelo tratamento deste açúcar com imidazol, trifetilfosfina e iodo em DMF a 80°C. O iodeto formado não foi purificado e teve suas hidroxilas livres protegidas pela adição de piridina e anidrido acético (peracetilação), com o objetivo de se facilitar a purificação e a caracterização do mesmo. O composto 8 foi obtido, após purificação em coluna cromatográfica, na forma de um sólido branco em 46% de rendimento (Esquema 2.6).



Esquema 2.6: síntese do 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila 8

O iodeto acetilado **8** foi caracterizado pela análise de seus espectros no infravermelho, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e faixa de fusão (faixa de fusão $140,9^0\text{-}141,1^0\text{C}$, literatura^{28,29} $148^0\text{-}149^0\text{C}$).

No espectro no infravermelho referente ao composto **8** (Figura 2.26), foi possível observar bandas em 2938 e 2909 cm^{-1} referentes aos estiramentos da ligação C-H, além da banda em 1740 cm^{-1} atribuível ao estiramento da ligação C=O. Observa-se também a banda em 489 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-I.

Através da análise do espectro de RMN de ^1H do composto **8** (Figura 2.27), observou-se um tripleto em δ 5,45 referente ao hidrogênio H-3 e um duplete em δ 4,94 correspondente ao H-1 ($J_{1,2}=3,7\text{Hz}$). Os sinais correspondentes a H-2 e H-4 aparecem como um multiplete (mistura de um tripleto e um duplete duplo) entre δ 4,90-4,80. O sinal relativo a H-5 aparece como um duplo duplete duplo em δ 3,80, enquanto um simpleto em δ 3,48 foi atribuído aos hidrogênios do grupo CH_3O . Os sinais referentes a H-6 e H-6' aparecem como dupletos duplos entre δ 3,30 – 3,08, enquanto os três simpletos em δ 2,05, δ 2,03, δ 1,97 se referem aos hidrogênios do grupo CH_3CO .

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** (Figura 2.28) observa-se sinais em δ 170,2 ppm, δ 170,1 ppm e δ 169,8 ppm referentes aos carbonos carbonílicos e um sinal em 96,6 ppm referente ao C-1. Os sinais correspondentes aos carbonos C-2, C-3, C-4 e C-5 aparecem entre δ 72,6-68,8 ppm, enquanto que os sinais referentes aos carbonos CH_3 dos grupos metoxila e acetila são observados em δ 55,9 ppm e δ 20,8 ppm, respectivamente. O sinal correspondente ao carbono iodado C-6 pode ser observado em δ 3,8 ppm, evidenciando a introdução do átomo de iodo.

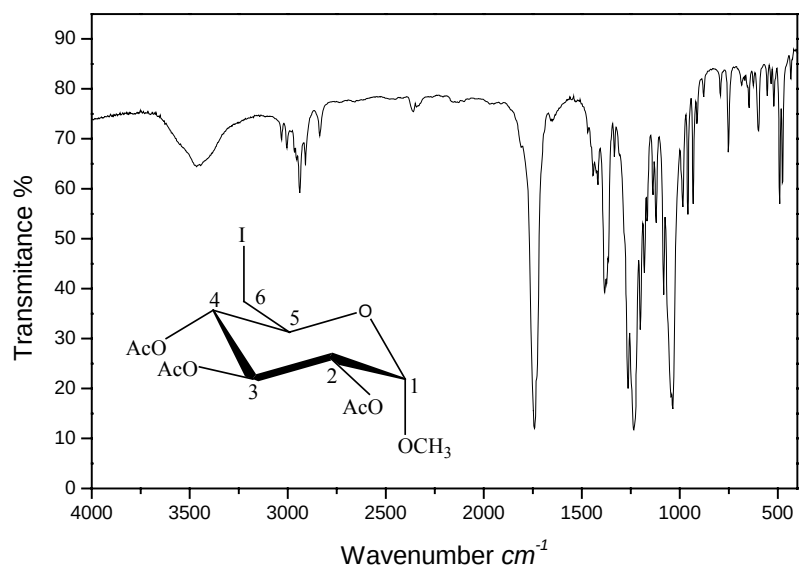


Figura 2.26: espectro de IV do composto **8**

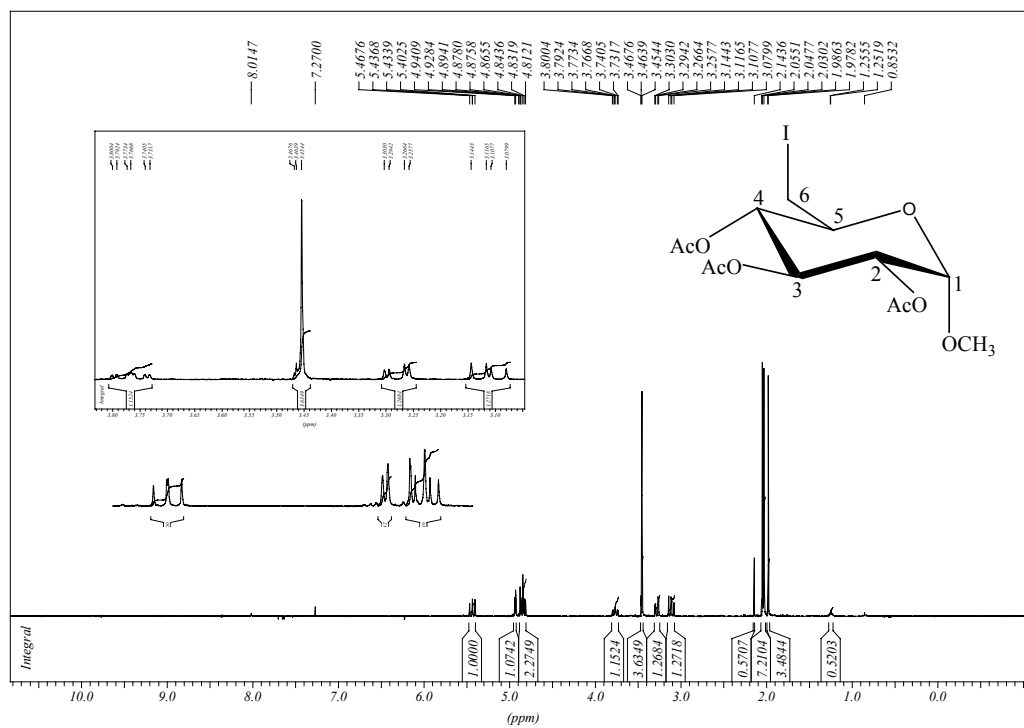


Figura 2.27: espectro de RMN de ^1H do composto **8** (CDCl_3 , 300MHz) e expansão entre δ 5,50 – 4,80 e entre δ 3,80 – 3,00

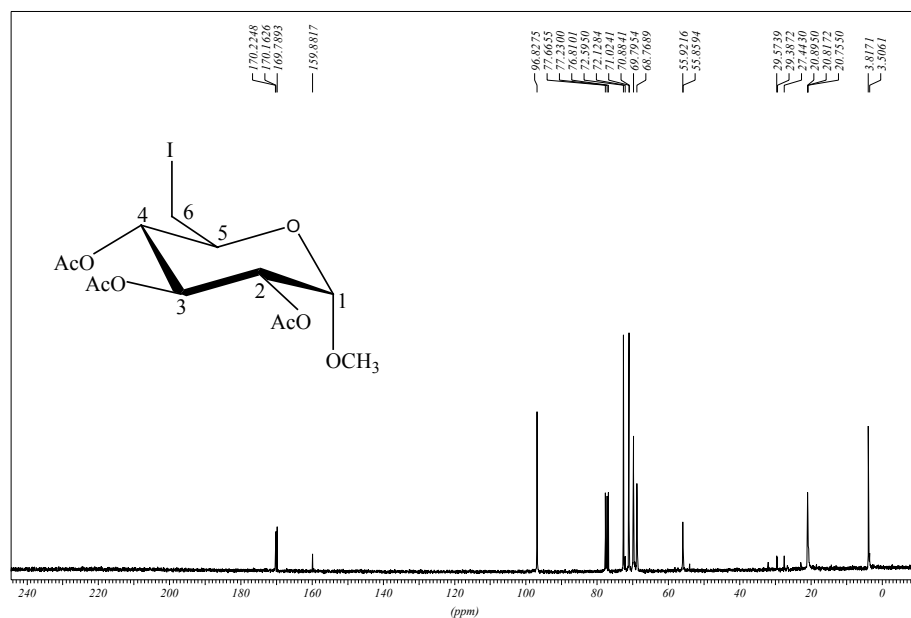
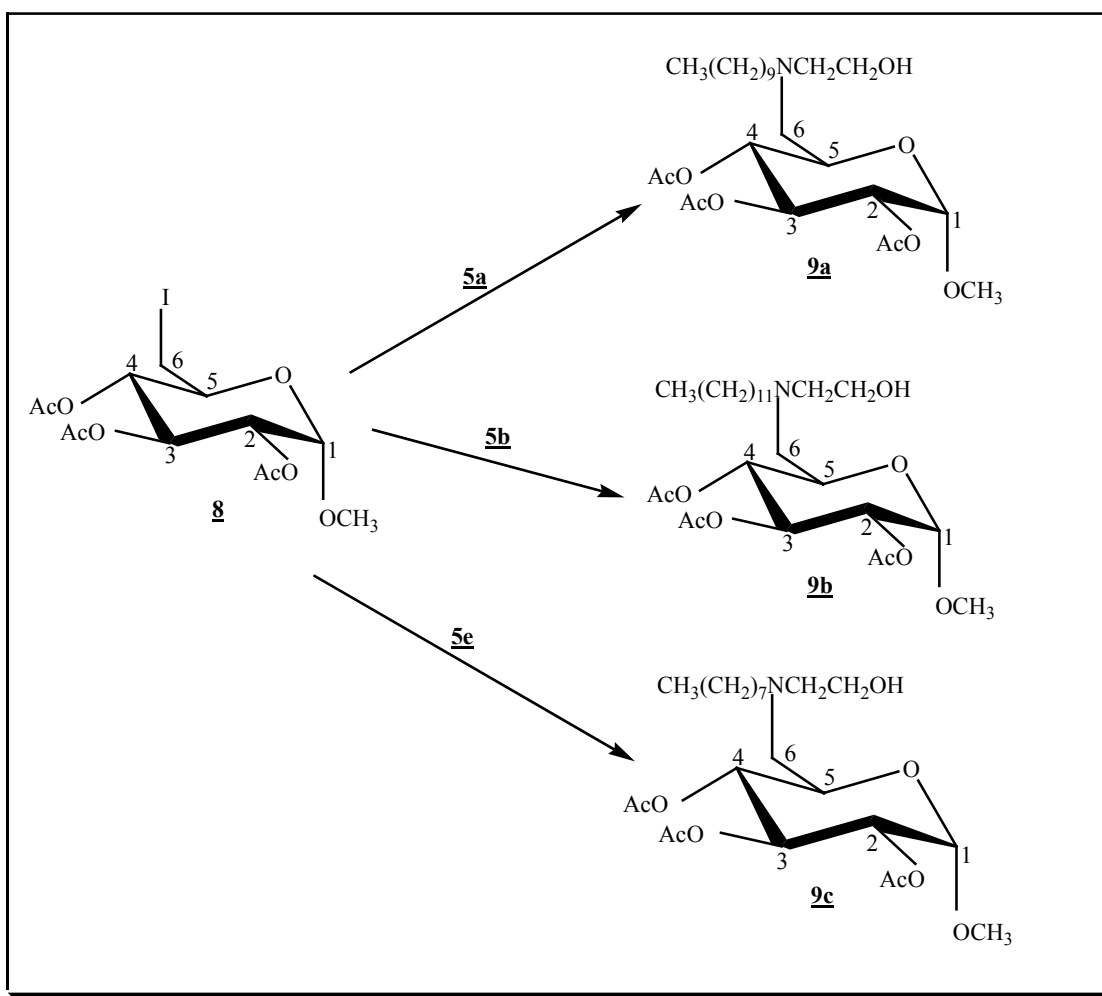


Figura 2.28: espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** (CDCl_3 , 75 MHz)

2.7- Síntese dos produtos finais **9a-c**: acoplamento dos amino-álcoois com o 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila **8**

Os compostos **9a-c** foram preparados, respectivamente, pelo tratamento dos amino-álcoois **5a**, **5b** e **5e** com o composto iodado **8** em DMSO a 90°C , por 48 horas (Esquema 2.7).



Esquema 2.7: síntese dos derivados da D-glicose acoplados aos amino-álcoois

Os produtos **9a-c** foram purificados por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila). Suas caracterizações foram realizadas pela análise de seus espectros no IV, no RMN de ^1H , no RMN de ^{13}C e por análise elementar. Os resultados das análises elementares desses compostos estão condizentes com suas fórmulas mínimas. (Tabela 2.5).

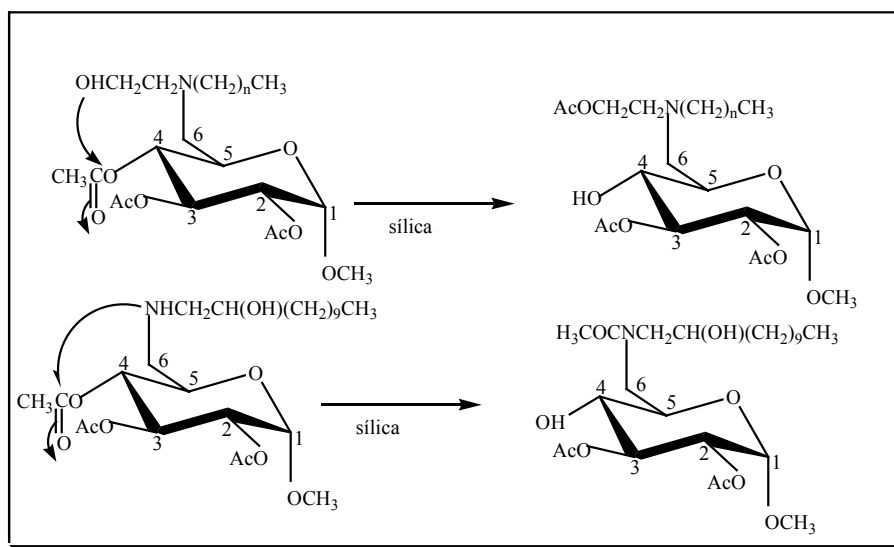
Tabela 2.5-Dados de análise elementar dos compostos **9a-c**

Composto	%C Calc; (Enc)	%H; Calc; (Enc)	%N Calc; (Enc)
9a	58,55; (58,47)	9,17; (8,80)	2,78; (2,70)
9b	60,99; (61,20)	9,29; (9,38)	2,63; (3,07)
9c	58,09; (57,49)	8,69; (8,48)	2,95; (3,00)

Todos os produtos finais **9a-c** são óleos e foram obtidos em 30% de rendimento.

Esses baixos rendimentos podem ser justificados pela ocorrência da migração dos grupos acetila. Ao tentarmos purificar os produtos **9a-c** percebemos que, em presença de sílica, ocorria uma decomposição do composto formado. Acredita-se que a hidroxila do grupamento etanolamino ataca a carbonila do grupo acetila da posição 4, ocorrendo assim a migração desse grupo acetila (Esquema 2.8). Por isso, tivemos uma grande dificuldade na purificação desses derivados e foi necessário fazer uso da cromatografia “flash”.

Na reação do composto **8** com o amino-álcool **5h** percebemos que houve a formação de uma mistura de produtos de difícil separação. Nesse caso, há nesse amino-álcool um grupo amino secundário que ataca a carbonila do grupo acetila levando à migração desse grupo (Esquema 2.8). Para certificarmos dessa hipótese fizemos uma hidrólise, em meio básico, da mistura de produtos formados e, analisando os espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C dos compostos obtidos, percebemos a existência do grupamento acetamido em um deles. Para minimizar este problema usamos, nesta reação, o 6-*O*-tosil- α -D-glicopiranosídeo de metila desprotegido em vez do composto **8**, conforme será descrito adiante.



Esquema 2.8: migração do grupo acetila nos compostos derivados do composto **8**

Como os produtos finais **9a-c** possuem estruturas bastante semelhantes, discutiremos abaixo apenas a caracterização do composto **9a**.

No espectro de IV do composto **9a** (Figura 2.29), observou-se um sinal de absorção em 3481 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo O-H. Verificou-se ainda a presença de sinais de absorção correspondentes às deformações axiais simétricas e assimétricas de C-H alifático na região de $2927\text{-}2854\text{ cm}^{-1}$; um sinal intenso de absorção em 1751 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=O do grupo acetila e um sinal em 1046 cm^{-1} referente ao estiramento C-O-C da porção carboidrato.

No espectro de RMN de ^1H do composto **9a** (Figura 2.30) observou-se a presença de um tripleto em $\delta\ 5,53$ correspondente ao H-3, um multipeto em $\delta\ 4,93$ referente aos hidrogênios H-1, H-2 e H-4 e um duplo dupeto duplo em $\delta\ 3,96$ referente ao H-5. Observa-se, ainda, um multipeto centrado em $\delta\ 3,55$ referente aos dois hidrogênios do grupo CH_2OH ; um simpleto em $\delta\ 3,48$ referente aos três hidrogênios do grupo OCH_3 ; um multipeto centrado em $\delta\ 2,70$ correspondente aos seis hidrogênios dos grupos CH_2N e três simpletos na região entre $\delta\ 2,12\text{-}2,05$ correspondentes aos nove hidrogênios dos grupos acetila presentes na molécula. Além disso, centrado em $\delta\ 1,31$ existe um multipeto referente a dezesseis hidrogênios metilênicos da cadeia carbônica presente no composto e em $\delta\ 0,92$ há um tripleto correspondente aos hidrogênios (3H) do grupo metila dessa mesma cadeia.

Para elucidação dos acoplamentos entre hidrogênios e conseqüente atribuição dos mesmos foi feito um mapa de contornos $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) (Figura 2.31) do composto **9a**. Para esse composto observam-se, dentre outras, as seguintes correlações:

- um tripleto em $\delta\ 5,53$ (H-3) apresenta correlações com o multipeto a $\delta\ 4,93$ correspondente a H-1, H-2 e H-4;

- um duplo duplo duplo a δ 3,96 (H-5) correlaciona-se com os multipletos a δ 4,93 e a δ 2,77 correspondentes a H-4, H-6 e H-6', respectivamente;

- um multipeto em δ 3,55 correspondente ao grupo CH_2OH correlaciona-se com o multipeto a δ 2,70 devido ao acoplamento com os hidrogênios metilênicos CH_2N vizinhos ao CH_2OH .

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto **9a** (Figura 2.32) observa-se, dentre outros sinais de absorção, um sinal em δ 170,3 ppm referente às carbonilas dos grupos acetila e um sinal em δ 96,8 ppm correspondente ao carbono anomérico. Há ainda sinais na região de δ 55,8-54,7 ppm referentes aos carbonos OCH_3 e CH_2N , evidenciando assim o acoplamento do amino-álcool com o açúcar.

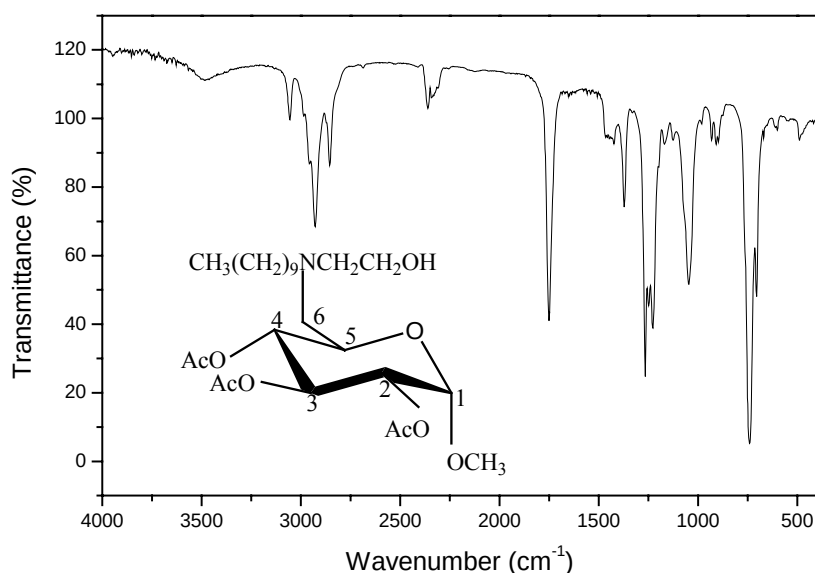


Figura 2.29: espectro de IV do composto **9a**

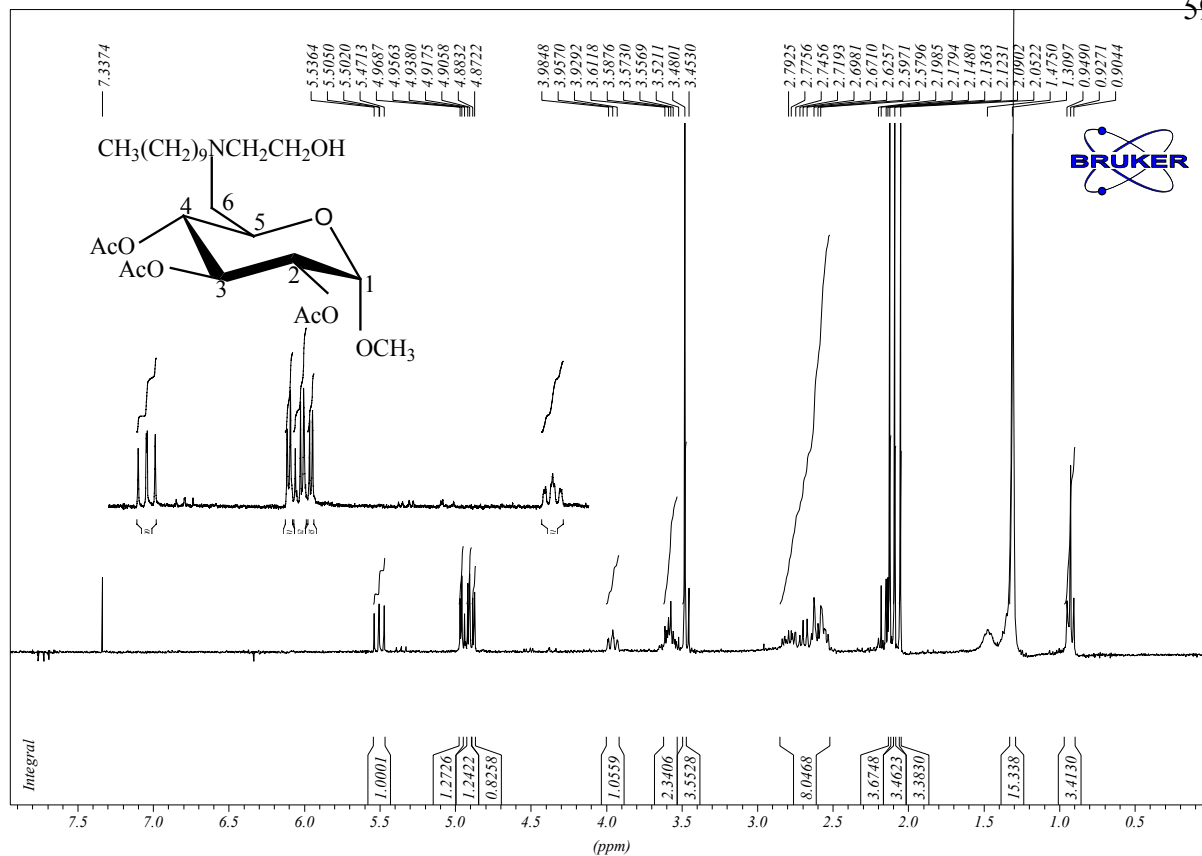


Figura 2.30: espectro de RMN de ^1H do composto **9a** (CDCl_3 , 300MHz) e expansão entre δ 5,60 – 3,90

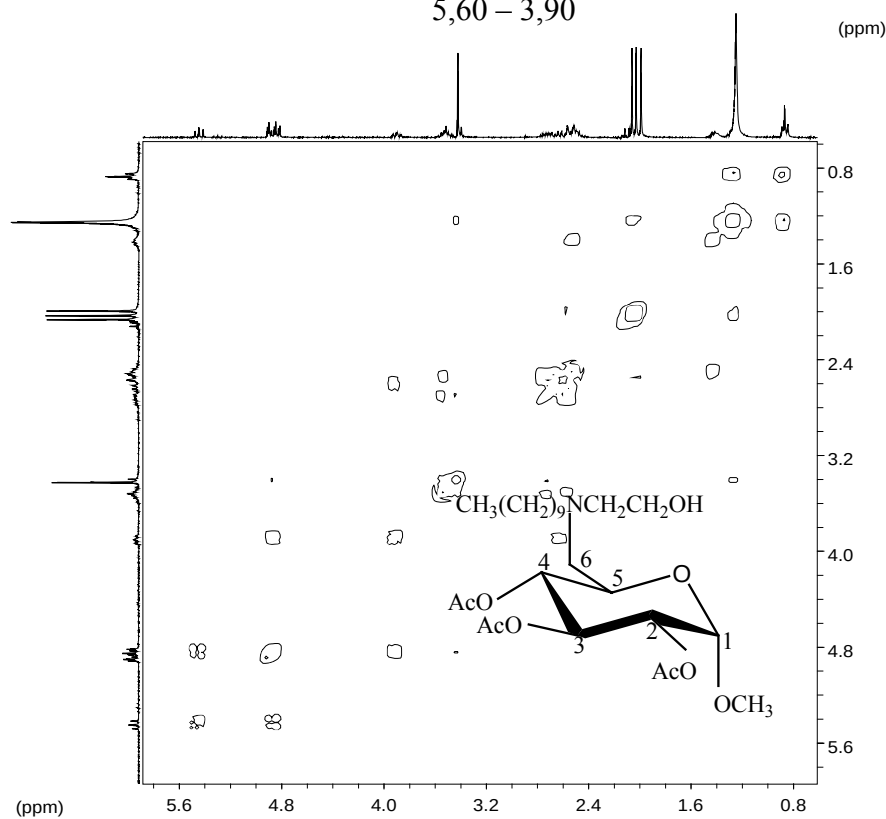


Figura 2.31: espectro COSY do composto **9a** (CDCl_3 , 300 MHz)

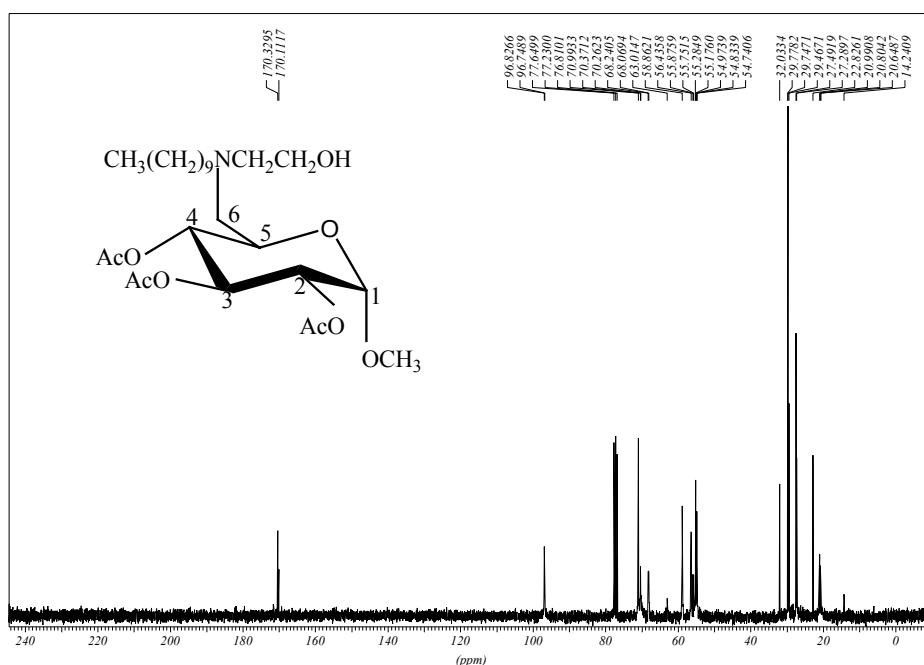
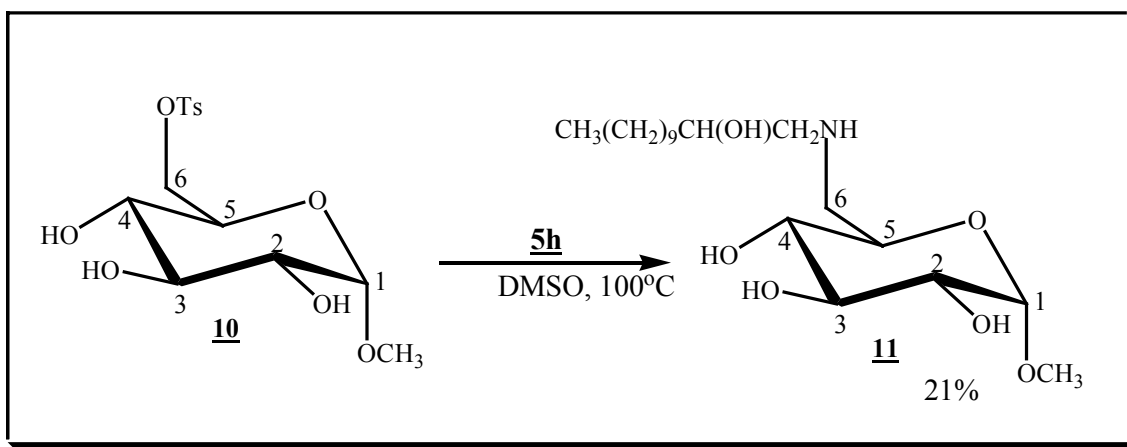


Figura 2.32: espectro de RMN de ^{13}C do composto **9a** (CDCl_3 , 75 MHz)

2.8- Síntese do produto final **11**: acoplamento do amino-álcool **5h** com o 6-tosil-O- α -D-glicopiranosídeo de metila **10**

Devido ao fato de ocorrer a migração do grupo acetila, conforme descrito anteriormente, ao tentarmos reagir o amino-álcool **5h** com o composto **8**, não obtivemos com sucesso tal reação. Como tínhamos em nosso laboratório o 6-O-tosil- α -D-glicopiranosídeo de metila **10**, resolvemos reagi-lo com o composto **5h** ao invés do iodeto **8**, evitando assim a ocorrência da migração, já que não existe grupos acetila nessa molécula.

Essa síntese envolveu a reação do 6-O-tosil- α -D-glicopiranosídeo de metila **10** com o amino-álcool monoalquilado **5h**, em DMSO a 100°C durante 48 horas (Esquema 2.9).



Esquema 2.9: síntese do composto **11**

O produto **11** foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol). Sua caracterização foi realizada pela análise de seu espectro no IV, no RMN de ^1H , no RMN de ^{13}C e sua faixa de fusão foi de $89 - 90^\circ\text{C}$.

No espectro de IV do composto **11** (Figura 2.33), observou-se uma banda de absorção intensa em 3481 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo O-H. Verificou-se ainda, na região de $2927\text{-}2854\text{ cm}^{-1}$, a presença de sinais de absorção correspondentes às deformações axiais simétricas e assimétricas de C-H alifático e em 1046 cm^{-1} sinal referentes ao estiramento C-O-C de carboidrato.

No espectro de RMN de ^1H do composto **11** (Figura 2.34), observou-se a presença de um duplete em $\delta\ 4,69$ correspondente a H-1, um multipeto na região de $\delta\ 3,70\text{-}3,30$ referente aos hidrogênios H-2, H-3, H-4, e CHOH , um duplo duplete duplo em $\delta\ 3,98$ referente a H-5 e um multipeto na região de $\delta\ 2,92\text{-}2,66$ correspondente aos quatro hidrogênios do grupo CH_2N . Além disso, centrado em $\delta\ 1,28$ existe um multipeto referente aos outros dezoito hidrogênios metilênicos presentes no composto e em $\delta\ 0,88$ há um tripeto correspondente aos hidrogênios do grupo metila da cadeia carbônica.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** (Figura 2.35) observamos, dentre outros sinais de absorção, um sinal em δ 101,5 ppm correspondente ao carbono anomérico. Há ainda sinais na região de δ 74,8-70,6 ppm referentes aos carbonos CHOHCH_2N , C-2, C-3, C-4 e C-5. Na região de δ 56,5-49,5 ppm existem sinais correspondentes aos CH_2N e ao carbono do grupo OCH_3 , além de outros sinais correspondentes à cadeia carbônica presente no composto.

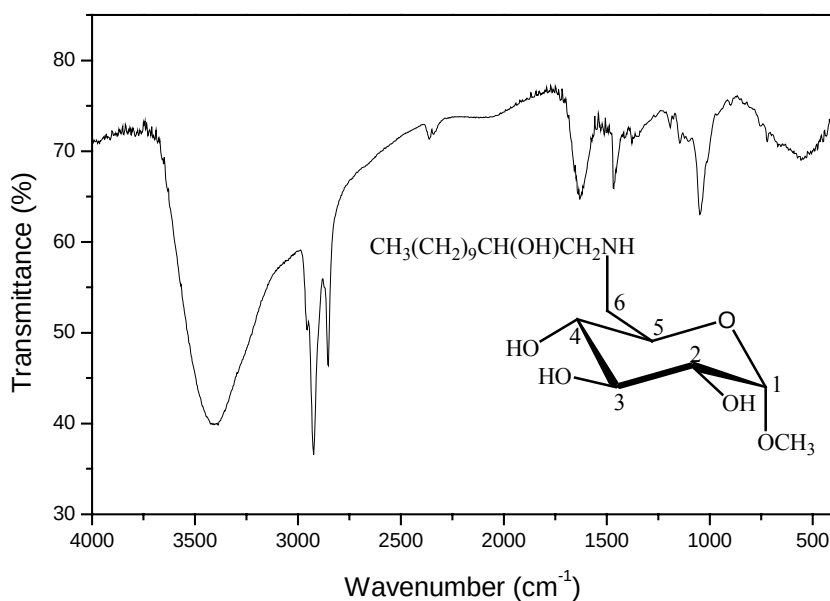


Figura 2.33: espectro de IV do composto **11**

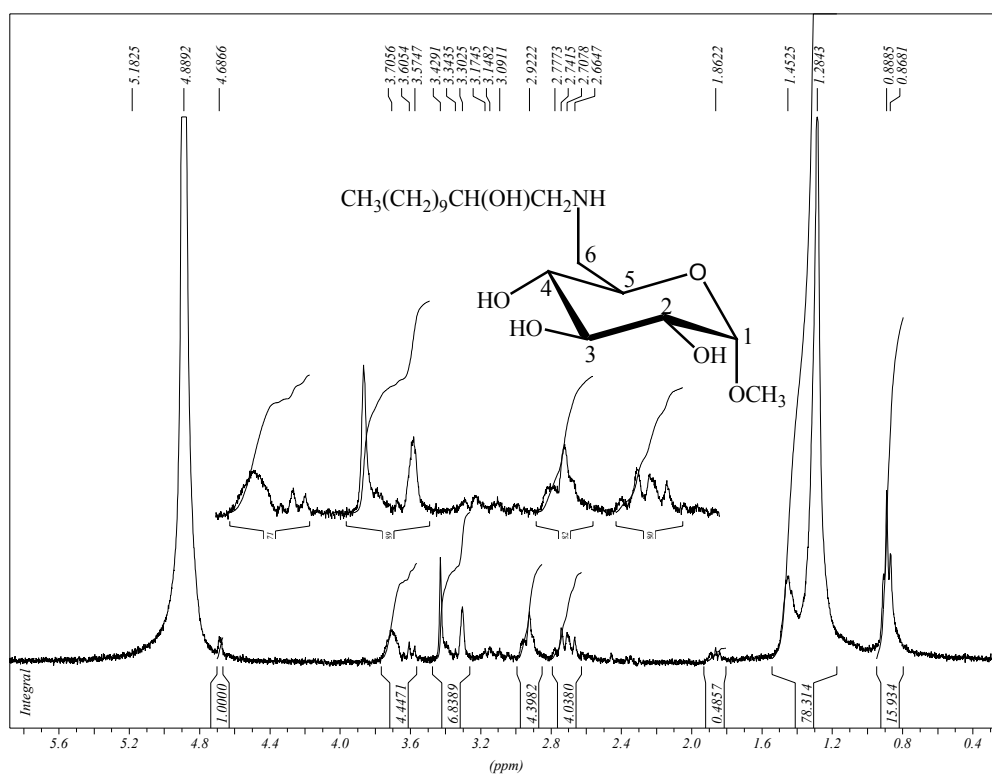


Figura 2.34: espectro de RMN de ^1H do composto **11** (CD₃OD, 300MHz)

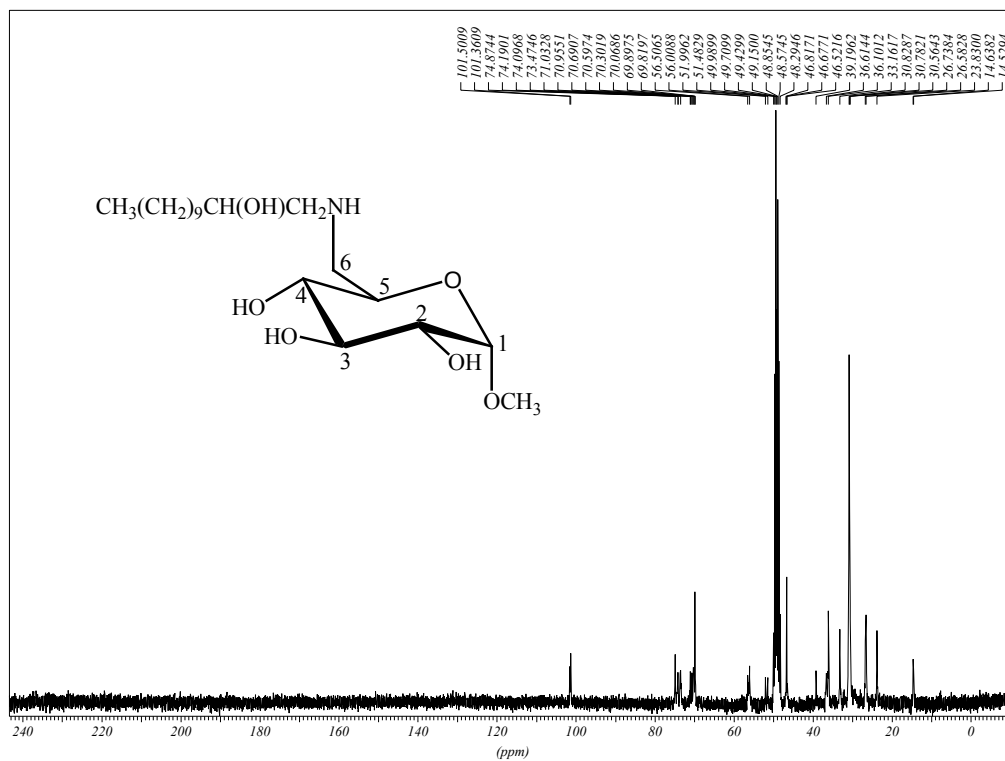


Figura 2.35: espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** (CD₃OD, 75 MHz)

Capítulo: 3

3- ENSAIOS BIOLÓGICOS

Em todo mundo ocorre uma busca incessante por novos compostos que apresentem atividade terapêutica, sejam eles produtos naturais ou substâncias sintéticas. Os candidatos a fármacos devem seguir algumas etapas que resumidamente se subdividem em: testes de atividade biológica “*in vitro*”, experimentos “*in vivo*” e ensaios clínicos. A primeira etapa consiste numa triagem de substâncias novas, sendo que se o composto não apresentar atividade nesta etapa não seria submetido aos testes subsequentes.

Nesse contexto, existem diferentes processos que levam à descoberta de novos fármacos, entre eles a contribuição do “acaso” (como ocorreu com a penicilina) e o planejamento racional, método cada vez mais utilizado. Uma situação intermediária seria então submeter substâncias inéditas a um ensaio de atividade biológica escolhendo-se um alvo biológico, mas sabendo-se que outros compostos similares mostraram atividade comprovada. Seguindo essa premissa, e o relatado na introdução desse trabalho, alguns dos compostos sintetizados foram submetidos aos ensaios biológicos para avaliação de suas atividades contra o *M. tuberculosis*. No decorrer desse trabalho, foi publicado na literatura por Avery e colaboradores³⁰ um artigo que descreve a preparação e a atividade contra *Leishmania amazonensis* e contra *Leishmania chagasi* de diferentes diaminas e amino-álcoois análogos aos preparados no nosso trabalho. Assim, alguns dos compostos preparados em nosso grupo foram também submetidos à avaliação contra *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi*.

3.1- Teste de atividade antituberculose:

Os compostos avaliados quanto á atividade antituberculose foram os amino-álcoois monoalquilados **5b**, **5c**, **5e** e **5h**; os produtos finais derivados da galactose **7a**, **7b**, **7c**, **7e** e **7g**, além dos produtos finais derivados da glicose **9a** e **9c** (Figura 3.1). Os testes foram realizados nos laboratórios de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC da FioCruz-RJ pela pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço.

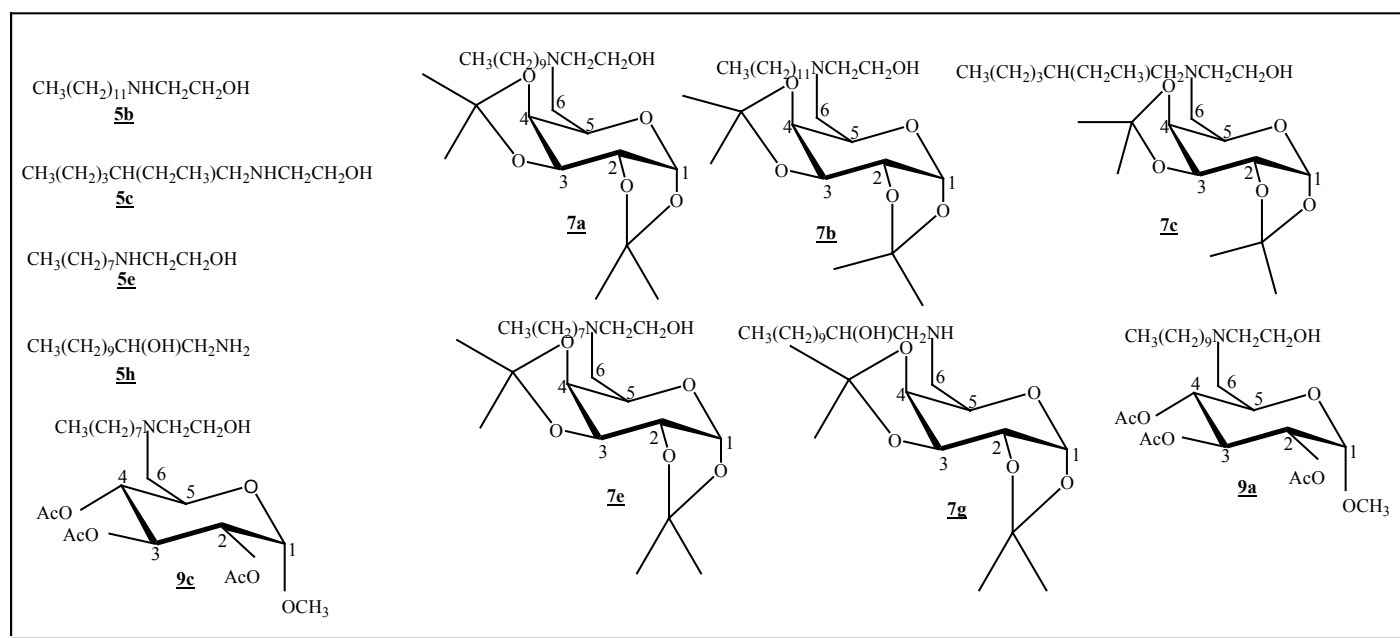


Figura 3.1: moléculas submetidas ao teste antituberculose

Para este ensaio, foi utilizada uma cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇ RvATCC 27294 que cresceu em meio Loweinstein-Jensen a 37°C por três semanas e depois foi pré-incubada em meio líquido Middlebrook 7H9 a 37°C por dez dias, até que a densidade bacteriana correspondesse a 1,0 na escala de turbidez McFarland. As suspensões foram então diluídas na proporção 1:25 no mesmo meio (Middlebrook 7H9) antes da inoculação (4.10⁵ micobactérias/mL).

As soluções estoques de cada composto foram preparadas em DMSO, esterilizadas pela passagem em filtro PFTE 0,22 μm e armazenadas a -80°C . As diluições foram feitas em meio líquido Middlebrook 7H9. A rifampicina foi utilizada como fármaco de referência.

Os testes foram desenvolvidos de acordo com o ensaio de microdiluição em placa utilizando como revelador o corante Alamar Blue. Primeiramente, 100 μL de suspensão de micobactérias foram acrescentados à microplaca contendo 100 μL de uma série de diluições dos compostos (0,5 a 1000 $\mu\text{mol/L}$). Após a incubação a 37°C por seis dias, adicionaram-se 25 μL de uma mistura 1:1 (v/v) de Alamar Blue e 10% de twen 80 e as placas foram incubadas a 37°C por 24 horas. Uma mudança de cor de azul para rosa foi observada nas placas onde a micobactéria cresceu (Figura 3.2). As concentrações mínimas inibitórias (MIC) foram definidas como as menores concentrações das substâncias que impediram a mudança de cor e os resultados se encontram na Tabela 3.1.



Figura 3.2: exemplo do teste Alamar Blue

Tabela 3.1: resultados dos ensaios biológicos

Compostos	100µg/mL	50µg/mL	25µg/mL	12,5µg/mL	6,25µg/mL	3,12µg/mL
<u>5b</u>	Sen	Sen	Sen	Sen	Sen	Res
<u>5c</u>	Res	Res	Res	Res	Res	Res
<u>5e</u>	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
<u>5h</u>	Sen	Sen	Sen	Sen	Sen	Sen
<u>7a</u>	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
<u>7b</u>	Sen	Sen	Sen	Sen	Sen	Sen
<u>7c</u>	Res	Res	Res	Res	Res	Res
<u>7e</u>	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
<u>7g</u>	Sen	Sen	Sen	Sen	Res	Res
<u>9a</u>	Res	Res	Res	Res	Res	Res
<u>9c</u>	Res	Res	Res	Res	Res	Res

Sen: Sensível / Res: Resistente

Controle interno: 7H9, cepa padrão e rifampicina - 1µg/mL

Controle de crescimento: 7H9 e cepa padrão

Avaliando os resultados acima em relação a potência de inibição do crescimento dos bacilos, percebe-se que entre os amino-álcoois monoalquilados (**5b**, **5c**, **5e** e **5h**), o composto **5h** é o que apresenta uma maior atividade. Acreditamos que essa maior atividade deva-se ao fato de que na sua estrutura existe um grupo amino primário que certamente é mais reativo e menos impedido estericamente do que o grupo amino secundário presente nos outros amino-álcoois. Além disso, observa-se que o tamanho da cadeia alifática e/ou a presença de ramificações pode interferir na atividade antituberculose, ou seja, quanto maior a cadeia

carbônica maior a atividade antibacteriana. Isso também pode ser verificado analisando os resultados biológicos dos compostos derivados da galactose (**7a**, **7b**, **7c**, **7e** e **7g**), onde nota-se que o composto **7b** apresenta maior atividade por possuir uma maior cadeia alifática. Nota-se ainda que ao ser acoplado ao carboidrato, os amino-álcoois perderam um pouco da sua potência de inibição. Essas conclusões são ainda preliminares e baseadas nos resultados obtidos até o momento.

Já os produtos finais derivados da D-glicose (**9a** e **9c**) foram resistentes em todas concentrações, evidenciando assim, a interferência do carboidrato escolhido e/ou dos grupos protetores presentes no mesmo frente à atividade antituberculose.

3.2- Teste de atividade contra *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi*

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por protozoários. Os agentes etiológicos da leishmaniose são dípteros da família *Psychodida*, pertencentes aos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia*, com vasta distribuição nos climas quentes e temperados³¹.

Os flebótomos, dos gêneros *Lutzomyia* e *Psychopopygus*, infectam-se ao picar o animal portador da doença e podem, assim, transmitir a doença ao homem³². No Brasil, os mais importantes reservatórios animais são o cão e a raposa, sendo que grande parte das lesões nesses animais não é aparente³³.

Vários derivados de poliaminas e de amino-álcoois com atividade antiparasitária têm sido preparados e isolados de fontes naturais. Estudos mostraram que as poliaminas podem interferir ou bloquear o crescimento celular de parasitas, tendo conseqüências mais severas para o parasita do que para o hospedeiro. O bloqueio da biosíntese dos parasitas pelas poliaminas tem sido relatado como uma terapêutica válida, logo a síntese de moléculas com tais características se mostra bastante promissora^{34,35}.

Conforme relatado anteriormente, Avery e cols³⁰ descreveram recentemente a preparação e a avaliação antiparasitária de diferentes diaminas ligadas a um anel aromático. Baseados no estudo desses autores e na analogia dos compostos preparados no nosso trabalho em relação aqueles sintetizados no referido artigo, os derivados **5a**, **5b**, **5e**, **5h** e **7e** (Figura 3.3) foram submetidos a teste contra a *Leishmania amazonensis* e contra a *Leishmania chagasi*, nos laboratórios de pesquisa do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) – UFJF, usando a anfotericina como fármaco de referência. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 3.2.

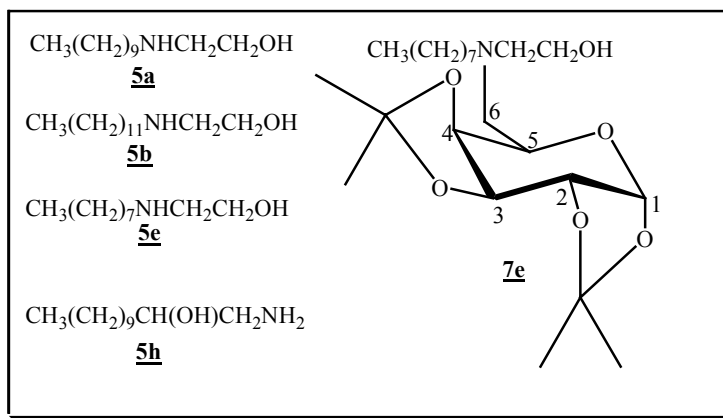


Figura 3.3: moléculas testadas contra Leishmania

Tabela 3.2: resultados biológicos contra a *Leishmania amazonensis* e *chagasi*

Compostos	<i>Leishmania amazonensis</i> IC ₅₀ (μM)	<i>Leishmania chagasi</i> IC ₅₀ (μM)
5a	11,74	5,5
5b	8,57	5,42
5e	76,38	9,65
5h	26	14,58
7e	maior que 227	maior que 227
anfotericina	0,9	1,9

Através da análise do teste biológico, conclui-se que todos os compostos testados possuem atividade contra a *Leishmania amazonensis* e contra a *Leishmania chagasi*, exceto o composto 7e.

Observando esses resultados preliminares, percebe-se que o tamanho da cadeia alifática pode estar influenciando na atividade, ou seja, quanto maior a cadeia carbônica da molécula maior a atividade do composto, haja visto que o composto contendo doze átomos de carbono na cadeia foi significativamente o mais ativo. Aparentemente, a presença de um grupo volumoso ligado ao átomo de nitrogênio, no caso de um derivado da galactose e/ou a ausência do grupo NH, influenciaria consideravelmente a atividade leishmanicida.

Capítulo: 4

4- CONCLUSÕES

Neste trabalho descrevemos a síntese de dez substâncias inéditas, a saber: sete derivados da D-galactose (7a-f e 7h) e três derivados da D-glicose (9a-c). Além disso sintetizamos oito amino-álcoois monoalquilados (5a-h), cinco amino-álcoois dialquilados (6a, 6b, 6d, 6e e 6f), cinco mesilatos de alquila (4a-e), além dos derivados de carboidratos 1, 2 e 8.

Os amino-álcoois mono e dialquilados foram obtidos utilizando-se um procedimento experimental que demonstrou ser simples e bastante eficiente. A metodologia usada para obtenção dos compostos finais (7a-g e 9a-c) foi conduzida de maneira simples e sob condições brandas, em rendimentos de moderados a satisfatórios. Todos os compostos foram purificados por coluna cromatográfica e caracterizados devidamente através de técnicas espectroscópicas adequadas, sendo os compostos 7e e 9a os únicos a serem caracterizados pela técnica de RMN de ^1H em 2D (COSY $^1\text{H} \times ^1\text{H}$).

Os compostos 5b, 5c, 5e, 5h, 7a, 7b, 7c, 7e, 7h, 9a e 9c foram testados quanto a sua atividade antibacteriana contra o *Mycrobacterium tuberculosis* H₃₇RvATCC 27294. Os compostos 5a, 5b, 5e, 5h e 7e foram testados contra a *Leishmania amazonensis* e contra a *Leishmania chagasi*. Os resultados obtidos nesses testes foram bastantes promissores, sugerindo a relevância da continuidade desse trabalho.

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

Capítulo: 5**5 – PARTE EXPERIMENTAL****5.1 – Métodos gerais**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 foram obtidos em um espectrômetro BRUKER AVANCE DRX300 no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os pontos de fusão realizados foram obtidos em aparelho digital MQAPF – Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros de infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM – FTIMB – 102 no Departamento de Química, ICE, UFJF.

As análises elementares foram executadas em aparelho na central analítica do Instituto de Química da USP.

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

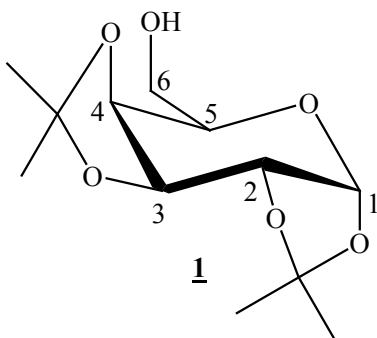
Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica – gel 60G 0,063 – 0,200mm (70 – 230 mesh ASTM) MERCK.

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

Como reveladores foram utilizados vapores de iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico a 20% v/v e solução de ninidrina a 0,5% p/v

5.2 – Síntese do 1,2:3,4-Di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose 1

A um balão de fundo redondo foram adicionados 50 g (366,9 mmol) de cloreto de zinco anidro (previamente secado sob aquecimento em mufla) e 500 mL de acetona anidra. Em seguida foram adicionados à solução 45 g (250 mmol) de D-galactose e após adicionou-se, lentamente, 4,0 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 10 h. O acompanhamento da reação foi feito por CCD, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila 8:2. Após o término da reação adicionou-se solução saturada de carbonato de cálcio, sob agitação magnética, até a neutralidade. Em seguida a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por CCS (hexano/acetato de etila) e foram obtidos 37,8 g (145 mmol) do produto protegido 1 (rend: 58%).



FM: C₁₂H₂₀O₆

MM: 260 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.1

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75,0 MHz): tabela 5.2

IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.3

Tabela 5.1-Dados de RMN de ^1H de 1

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	5,54	d	5,1 ($J_{1,2}$)	1H
H-3	4,59	dd	2,3 ($J_{3,2}$) 7,9 ($J_{3,4}$)	1H
H-2	4,32	dd	2,3 ($J_{3,2}$) 5,1 ($J_{2,1}$)	1H
H-4	4,26	dd	1,5 ($J_{4,5}$) 7,9 ($J_{4,3}$)	1H
H-5, H-6 e H-6'	3,80	m	—	3H
4CH ₃ isop.	1,51, 1,43, 1,32	s	—	12H

Tabela 5.2- Dados de RMN de ^{13}C de 1

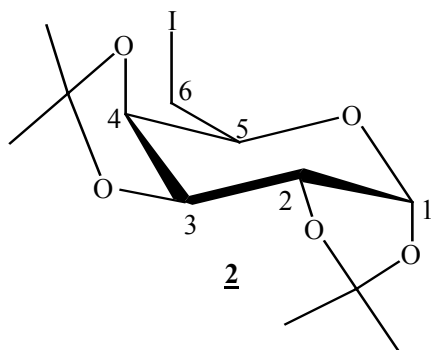
δ / ppm	Atribuição
109,6; 108,8	$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$
96,4	C-1
71,7; 70,9; 70,7	C-2, C-3 e C-4
68,3	C-5
62,4	C-6
26,7; 26,1; 25,1; 24,5	$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$

Tabela 5.3- Alguns dados de IV de **1**

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3483	Estiramento O-H
2987 e 2936	Estiramento C-H alifático
1070	Estiramento C-O-C

5.3 - Síntese do 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose **2**

A um balão de fundo redondo foram adicionados 17 g (65 mmol) de **1** juntamente com 300 mL de tolueno, 25,7 g (98 mmol) de trifenilfosfina, 6,7 g (98 mmol) de imidazol e 24,9 g (98 mmol) de iodo. A mistura permaneceu sob agitação magnética e refluxo por 24 h. A reação foi acompanhada por CCD, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1. Após o término da reação foi adicionado uma solução aquosa saturada de bissulfito de sódio e em seguida foi feita uma extração com diclorometano/água (3x 100 mL). A fase orgânica, de ambas extrações, foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido a CCS usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1. Foram obtidos 21,6 g (59 mmol) do produto iodado desejado (rend: 90%).



FM: C₁₂H₁₉IO₅

MM: 370 g/mol

FF: 75-73°C (obtido); literatura²⁷: 72°C

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.4

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75,0 MHz): tabela 5.5

IV (ν , cm⁻¹, KBr): tabela 5.6

Tabela 5.4-Dados de RMN de ^1H de 2

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	5,50	d	4,9 ($J_{1,2}$)	1H
H-3	4,60	dd	2,5 ($J_{3,2}$), 7,8 ($J_{3,4}$)	1H
H-4	4,37	dd	1,8 ($J_{4,5}$), 7,8 ($J_{4,3}$)	1H
H-2	4,27	dd	2,5 ($J_{2,3}$), 4,9 ($J_{2,1}$)	1H
H-5	3,90	dt	1,8 ($J_{5,4}$), 7,0 ($J_{5,6}$)	1H
H-6	3,29	dd	6,9 ($J_{6,5}$), 10,0 ($J_{6,6'}$)	1H
H-6'	3,17	dd	7,1 ($J_{6',5}$), 10,0 ($J_{6',6}$)	1H
4CH ₃ isop.	1,54, 1,44, 1,35, 1,33	s	—	12H

Tabela 5.5- Dados de RMN de ^{13}C de 2

δ / ppm	Atribuição
109,5; 108,5	$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$
96,5	C-1
71,7; 71,0; 70,5	C-2; C-3; C-4
69,0	C-5
26,0; 25,0; 24,5	$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$
2,5	C-6

Tabela 5.6- Dados de IV de **2**

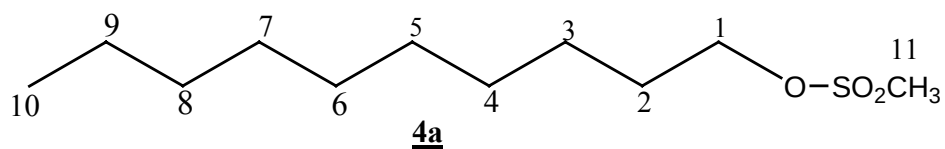
v (cm⁻¹)	Atribuição
2993 e 2929	Estiramento C-H alifático
1070	Estiramento C-O-C

5.4- Síntese dos mesilatos de alquila **4a-f**

A uma solução dos álcoois n-decanol, n-dodecanol, 2-etil-hexanol, n-hexadecanol e 1,2-dodecanodiol (50-150 mmol) em 25 mL de diclorometano foi adicionado cloreto de metanosulfonila (70-240 mmol). O meio reacional foi resfriado a uma temperatura de 0°C e 5 mL de piridina foram adicionados. Após 24 h sob agitação magnética, foi verificado que todo material de partida havia sido consumido através de CCD (eluente: diclorometano, revelador: iodo). Em seguida, foi realizada uma extração hexano/água e o solvente da fase orgânica foi removido sob pressão reduzida, fornecendo os mesilatos **4a-f**. A estequiometria e os rendimentos das reações estão na tabela 5.7.

Tabela 5.7- Estequiometria das reações de obtenção e rendimentos dos compostos **4a-f**

Composto	Quantidade do álcool	MsCl (mL/mmol)	Rend. (g; mmol; %)
4a	100 mmol (19,1 mL) de n-decanol	9,3/120	22,7; 96,2; 96%
4b	100 mmol (18 g) de n-dodecanol	9,3/120	24,4; 92,4; 93%
4c	150 mmol (23,8 mL) de 2-etil-hexanol	14,0/180	29,8; 149,3; 96%
4d	50 mmol (12,1 g) de n-hexadecanol	5,4/70	18,2; 56,9; 82%
4e	100 mmol (20 g) de 1,2-dodecanodiol	11,6/150	2,9; 3,0; 83%
4f	100 mmol (20 g) de 1,2-dodecanodiol	11,6/150	1,0; 1,0; 30%



FM: C₁₁H₂₄O₃S

MM: 236,3 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.8

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.9

IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.10

Tabela 5.8-Dados de RMN de ¹H de **4a**

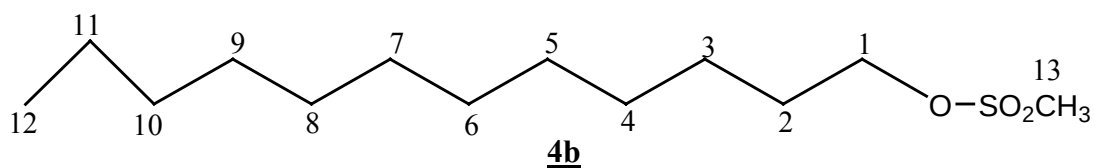
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
H-1	4,22	t	6,6	2H
H-11	3,00	s	—	3H
H-2	1,77	qui	6,6	2H
H3-9	1,25	m	—	14H
H-10	0,86	t	7,2	3H

Tabela 5.9- Dados de RMN de ¹³C de **4a**

δ / ppm	Atribuição
70,3	C-1
37,5	C-11
32,8 – 25,5	C-3 – C-8
22,7	C-9
14,4	C-10

Tabela 5.10- Alguns dados de IV de **4a**

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2961 e 2862	Estiramento C-H alifático
1466	Deformação angular C-H alifático
1354	Estiramento R-SO ₂ -OR
831	Estiramento S-O

FM: C₁₃H₂₈O₃S

MM: 264,28 g/mol

FF: 29,2-30,8°C

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.11RMN de ¹³C (CDCl₃, 75,0 MHz): tabela 5.12IV (ν , cm⁻¹, KBr): tabela 5.13Tabela 5.11- Dados de RMN de ¹H de **4b**

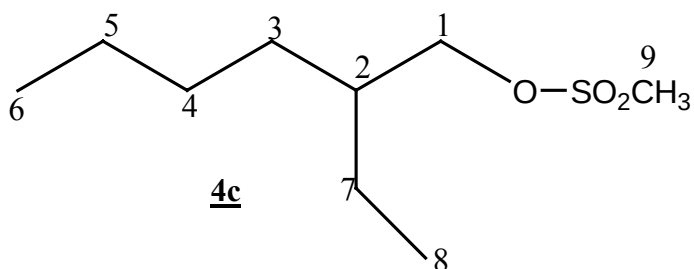
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J (Hz)	Integral
H-1	4,20	t	6,6	2H
H-13	3,00	s	—	3H
H-2	1,70	qui	6,6	2H
H3-11	1,30	m	—	18H
H-12	0,90	t	7,0	3H

Tabela 5.12- Dados de RMN de ^{13}C de **4b**

δ / ppm	Atribuição
70,4	C-1
37,5	C-13
32,1 – 25,6	C-2 – C-10
22,9	C-11
14,3	C-12

Tabela 5.13- Alguns dados de IV de **4b**

ν (cm^{-1})	Atribuição
2981 e 2852	Estiramento C-H alifático
1474	Deformação angular C-H alifático
1343 e 1168	Estiramento R-SO ₂ -OR
852	Estiramento S-O

FM: C₉H₂₀O₃S

MM: 208,3 g/mol

Óleo

RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.14RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.15IV (ν , cm^{-1} , CsI): tabela 5.16

Tabela 5.14- Dados de RMN de ^1H de **4c**

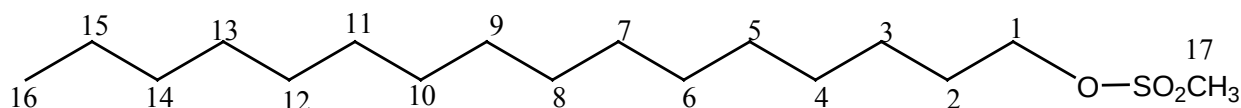
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	4,13	d	5,8	1H
H-1'	4,10	d	3,8	1H
H-9	3,00	s	—	3H
H-2	1,65	m	—	1H
H-3, H-4, H-5, H-7	1,31	m	—	8H
H-6, H-8	0,89	m	—	6H

Tabela 5.15- Dados de RMN de ^{13}C de **4c**

δ / ppm	Atribuição
72,3	C-1
39,4	C-2
37,3	C-9
30,0	C-3
28,9	C-4
23,4	C-7
23,0	C-5
14,2	C-6
11,0	C-8

Tabela 5.16- Dados de IV de **4c**

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
2961 e 2863	Estiramento C-H alifático
1464	Deformação angular C-H alifático
1355 e 1176	Estiramento R-SO ₂ -OR
848 e 819	Estiramento S-O

**4d**FM: C₁₇H₃₆O₃S

MM: 320,46 g/mol

FF: 48,6-50,9^oCRMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.17RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.18IV (ν , cm⁻¹, KBr): tabela 5.19Tabela 5.17- Dados de RMN de ¹H de **4d**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J (Hz)	Integral
H-1	4,20	t	6,6	2H
H-17	3,00	s	—	3H
H-2	1,70	qui	6,6	2H
H3-15	1,20	m	—	26H
H-16	0,87	t	7,5	3H

Tabela 5.18- Dados de RMN de ^{13}C de **4d**

δ / ppm	Atribuição
70,4	C-1
37,4	C-17
32,1	C-14
29,8	C-4 - C-8
29,7 – 29,2	C-2; C-9 – C-13
25,6	C-3
22,8	C-15
14,2	C-16

Tabela 5.19- Alguns dados de IV de **4d**

ν (cm^{-1})	Atribuição
2979 e 2851	Estiramento C-H alifático
1474	Deformação angular C-H alifático
1344 e 1168	Estiramento R-SO ₂ -OR
853	Estiramento S-O

FM: C₁₃H₂₈O₄S

MM: 280 g/mol

FF: 67,8-68,3⁰C

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): tabela 5.20

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): tabela 5.21

IV (ν , cm^{-1} , KBr): tabela 5.22

Tabela 5.20- Dados de RMN de ^1H de **4e**

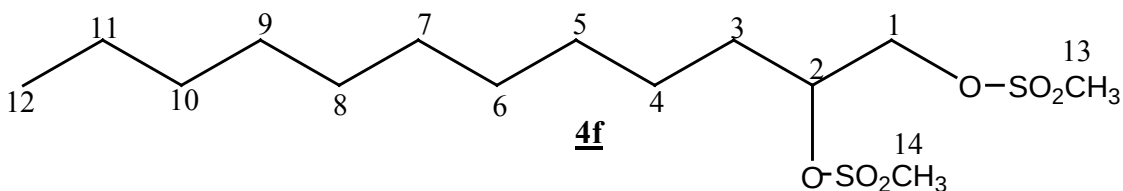
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	4,21	dd	2,8 ($J_{1,2}$); 10,5($J_{1,1'}$)	1H
H-1'	4,05	d	7,4 ($J_{1',2}$) 10,5 ($J_{1,1'}$)	1H
H-2	3,90	m		1H
H-13	3,10	s		3H
O- <u>H</u>	2,40	m	7,5	1H
H-3	1,47	m		2H
(<u>CH</u> ₂) ₈	1,24	m		16H
<u>CH</u> ₃ (CH ₂) ₉	0,86	t	6,7	3H

Tabela 5.21- Dados de RMN de ^{13}C de **4e**

δ / ppm	Atribuição
74,0	C-1
70,0	C-2
37,5	C-13
33,0 – 25,5	C-3 – C-10
22,8	C-11
14,3	C-12

Tabela 5.22- Alguns dados de IV de **4e**

ν (cm^{-1})	Atribuição
2919 e 2851	Estiramento C-H alifático
1468	Deformação angular C-H alifático
1347 e 1173	Estiramento R-SO ₂ -OR
855	Estiramento S-O

FM: C₁₄H₂₉O₆S₂

MM: 358 g/mol

FF: 53,0-54,0°C

RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.23RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.24IV (ν , cm^{-1} , KBr): tabela 5.25

Tabela 5.23- Dados de RMN de ^1H de **4f**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-2	4,84	m	—	1H
H-1	4,41	dd	2,8 ($J_{1,2}$) 11,6 ($J_{1,1'}$)	1H
H-1'	4,28	dd	6,4 ($J_{1',2}$)	1H
H-13 e 14	3,00	s	—	6H
H-3	1,78	m	—	2H
H-4	1,42	m	—	2H
(CH_2) ₇	1,25	m	—	14H
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$	0,88	t	6,6	3H

Tabela 5.24- Dados de RMN de ^{13}C de **4f**

δ / ppm	Atribuição
79,5	C-2
69,7	C-1
38,8 e 37,7	C-13 e 14
31,9 – 24,9	C-3 – C-10
22,7	C-11
14,3	C-12

Tabela 5.25- Alguns dados de IV de **4f**

v (cm⁻¹)	Atribuição
2917 e 2851	Estiramento C-H alifático
1468	Deformação angular C-H alifático
1355 e 1171	Estiramento R-SO ₂ -OR
861	Estiramento S-O

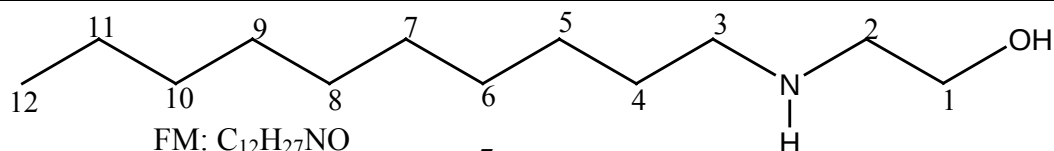
5.5 –Síntese dos amino-álcoois monoalquilados 5a-f e 5h e dos dialquilados 6a, 6b, 6d-f

5.5.1 –Síntese dos amino-álcoois monoalquilados 5a-d e dos dialquilados 6a-b, 6d a partir de seus respectivos mesilatos 4a-d

Os mesilatos **4a-d** (15-50μmol) foram adicionados lentamente a uma solução etanólica contendo o composto 2-amino-etanol (30-60 mmol). A reação foi mantida em refluxo por 24 h, sob agitação magnética. A evolução da reação foi acompanhada por CCD, utilizando-se como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1 e uma mistura de diclorometano/metanol 9:1 (revelador: iodo). Após o término da reação, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi extraído com diclorometano e água. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo gerado foi purificado por coluna cromatográfica (diclorometano/metanol), fornecendo os compostos monoalquilados **5a-d** e os derivados dialquilados **6a,b,d** (Tabela 5.26)

Tabela 5.26-Estequiometria das reações de obtenção e rendimentos dos compostos **5a-d** e **6a,b,d**

Composto	2-amino-etanol (g/mmol)	Mesilato (g/mmol)	Rend. (g; mmol; %)
5a e 6a	1,8/30	4a : 4,7/20	5a : 1,81; 9,00; 45% 6a : 0,46; 1,42; 12%
5b e 6b	3,7/60	4b : 13,2/50	5b : 1,30; 5,68; 40% 6b : 0,30; 0,75; 17%
5c	1,8/30	4c : 4,2/20	1,65; 9,54; 52%
5d e 6d	1,8/30	4d : 4,8/15	5d : 0,90; 3,18; 41% 6d : 0,24; 0,46; 10%



FM: C₁₂H₂₇NO

MM: 201,0 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.27

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.28

IV (v, cm⁻¹, CsI): tabela 5.29

Tabela 5.27- Dados de RMN de ¹H de **5a**

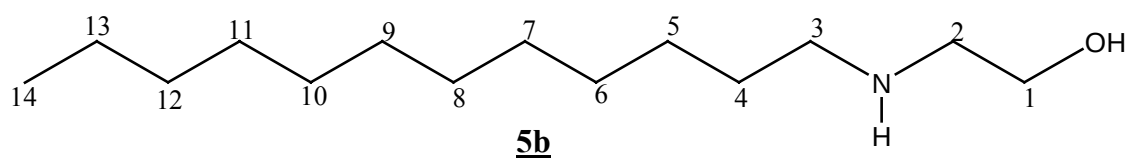
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
CH ₂ OH	3,65	t	4,3	2H
NH e OH	2,91	m	—	2H
H-2	2,71	t	4,3	2H
H-3	2,57	t	7,2	2H
H-4	1,47	m	—	2H
(CH ₂) ₇	1,27	m	—	14H
CH ₃ (CH ₂) ₉	0,87	t	5,8	3H

Tabela 5.28- Dados de RMN de ^{13}C de **5a**

δ / ppm	Atribuição
60,8	C-1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$)
51,4	C-2
49,8	C-3
32,0	C-4
30,1 – 27,6	C-5 – C-10
22,8	C-11
14,2	C-12

Tabela 5.29- Alguns dados de IV de **5a**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3303	Estiramento O-H e N-H
2924 e 2853	Estiramento C-H alifático

FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NO}$

MM: 229,0 g/mol

Óleo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): tabela 5.30RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): tabela 5.31IV (ν , cm^{-1} , CsI): tabela 5.32

Tabela 5.30- Dados de RMN de ^1H de **5b**

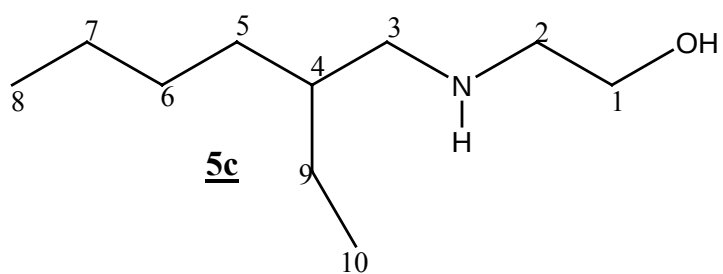
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
CH_2OH	3,58	t	5,2	2H
NH e OH	3,48	m	—	2H
H-2	2,66	t	5,3	2H
H-3	2,54	t	7,3	2H
H-4	1,41	m	—	2H
$(\text{CH}_2)_9$	1,18	m	—	18H
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$	0,82	t	6,8	3H

Tabela 6.31- Dados de RMN de ^{13}C de **5b**

δ / ppm	Atribuição
60,4	C-1 (CH_2OH)
51,5	C-2
49,8	C-3
31,9	C-4
29,9 – 27,3	C-5 – C-10
22,7	C-11
14,0	C-14

Tabela 6.32- Dados de IV de **5b**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3270	Estiramento O-H e N-H
2915 e 2852	Estiramento C-H alifático

FM: C₁₀H₂₂NO

MM: 173,0 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.33RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.34IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.35Tabela 5.33-Dados de RMN de ¹H de 5c

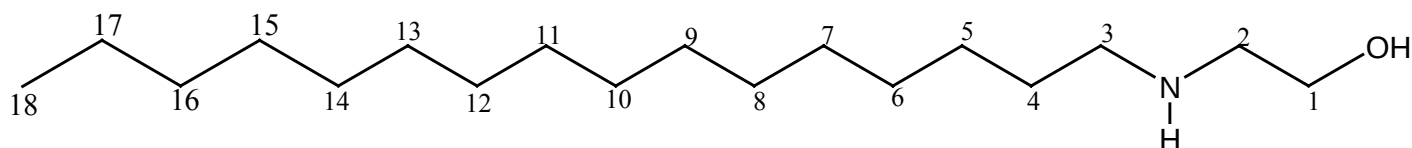
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
CH ₂ OH	3,62	t	5,2	2H
NH e OH	3,21	m	—	2H
H-2	2,72	t	5,2	2H
H-3	2,48	d	6,1 (<i>J</i> _{3,4})	2H
H4-7, H-9	1,21	m	—	9H
H-8, H-10	0,84	t	7,2	6H

Tabela 5.34- Dados de RMN de ^{13}C de 5c

δ / ppm	Atribuição
60,4	C-1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$)
52,8	C-2
51,6	C-3
39,0	C-4
31,2	C-9
28,9	C-5
24,3	C-6
23,1	C-7
14,1	C-10
10,7	C-8

Tabela 5.35- Alguns dados de IV de 5c

ν (cm^{-1})	Atribuição
3369	Estiramento O-H e N-H
2923	Estiramento C-H alifático

5dFM: $\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{NO}$

MM: 285,0 g/mol

FF: 59,0-60,5 $^{\circ}\text{C}$ RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): tabela 5.36RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): tabela 5.37IV (ν , cm^{-1} , KBr): tabela 5.38

Tabela 5.36-Dados de RMN de ^1H de **5d**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	3,71	t	5,0	2H
H-2	2,80	t	5,3	2H
H-3	2,66	t	7,3	2H
H-4	1,55	m		2H
(CH_2) ₁₃	1,28	m		26H
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}$	0,89	t	6,6	3H

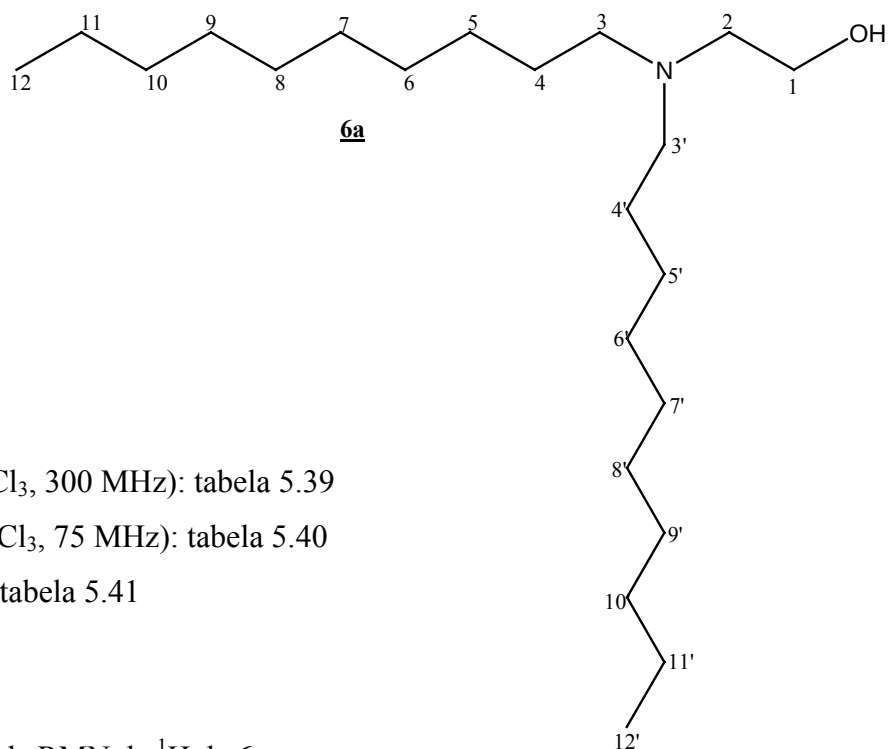
Tabela 5.37- Dados de RMN de ^{13}C de **5d**

δ / ppm	Atribuição
60,7	C-1 (CH_2OH)
49,7	C-2*
49,5	C-3*
32,1	C-4
30,8 – 27,4	C-5 – C-16
29,9	C-6*
29,8	C-7* e C-8*
22,9	C-17
14,2	C-18

* δ e atribuição intercambiáveis

Tabela 5.38- Dados de IV de **5d**

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3250	Estiramento O-H e N-H
2950 e 2900	Estiramento C-H alifático

FM: C₂₂H₄₇NO

MM: 325,0 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.39RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.40IV (ν , cm⁻¹, CsI): tabela 5.41Tabela 5.39- Dados de RMN de ¹H de **6a**

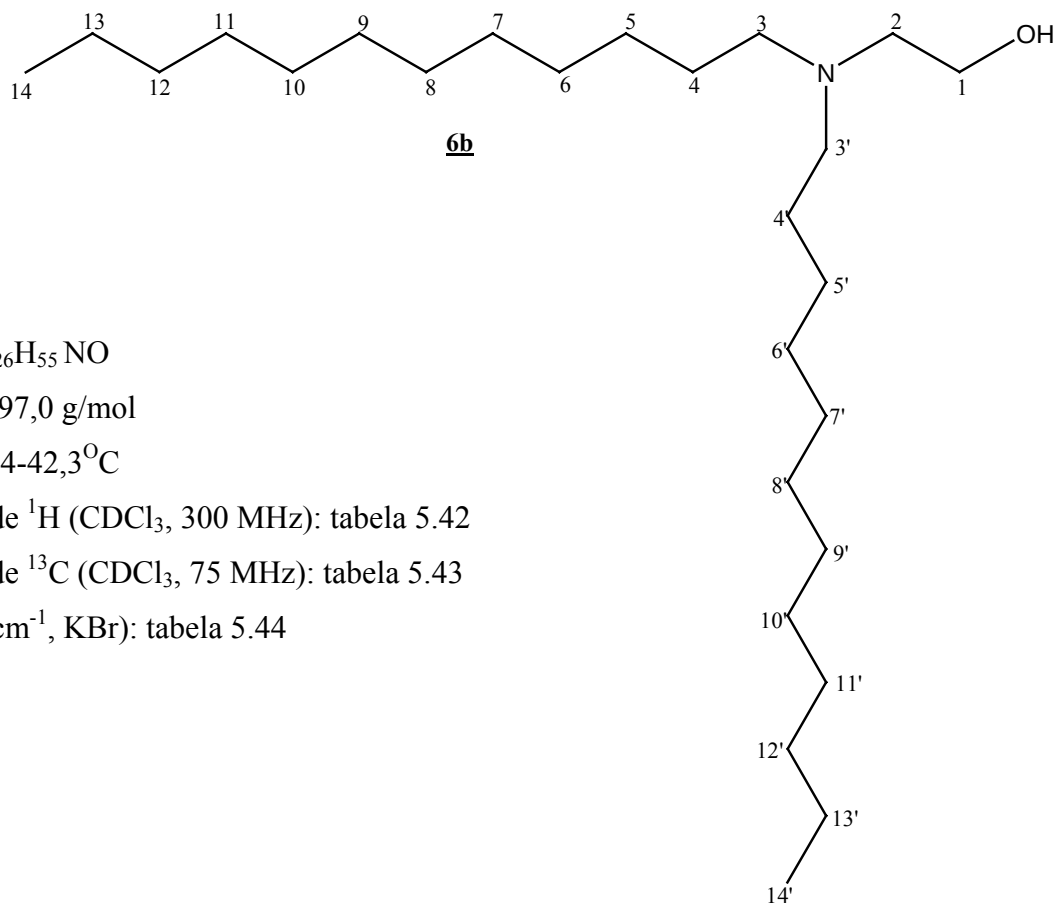
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J (Hz)	Integral
H-1	3,55	t	5,4	2H
OH	3,28	sl	—	1H
H-2	2,59	t	5,4	2H
H-3, H-3'	2,47	t	7,5	4H
H-4, H-4'	1,43	m	—	4H
(CH ₂) _n	1,27	m	—	28H
CH ₃ (CH ₂) _n	0,88	t	6,7	6H

Tabela 5.40- Dados de RMN de ^{13}C de **6a**

δ / ppm	Atribuição
58,5	C-1
55,7	C-2
54,0	C-3, C-3'
32,0 – 27,2	C-4, C-4' – C-10, C-10'
22,8	C-11, C-11'
14,2	C-12, C-12'

Tabela 5.41- Alguns dados de IV de **6a**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3413	Estiramento O-H
2922 e 2852	Estiramento C-H alifático

FM: $\text{C}_{26}\text{H}_{55}\text{NO}$

MM: 397,0 g/mol

FF: 41,4-42,3 $^{\circ}\text{C}$ RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): tabela 5.42RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): tabela 5.43IV (ν , cm^{-1} , KBr): tabela 5.44

Tabela 5.42- Dados de RMN de ^1H de **6b**

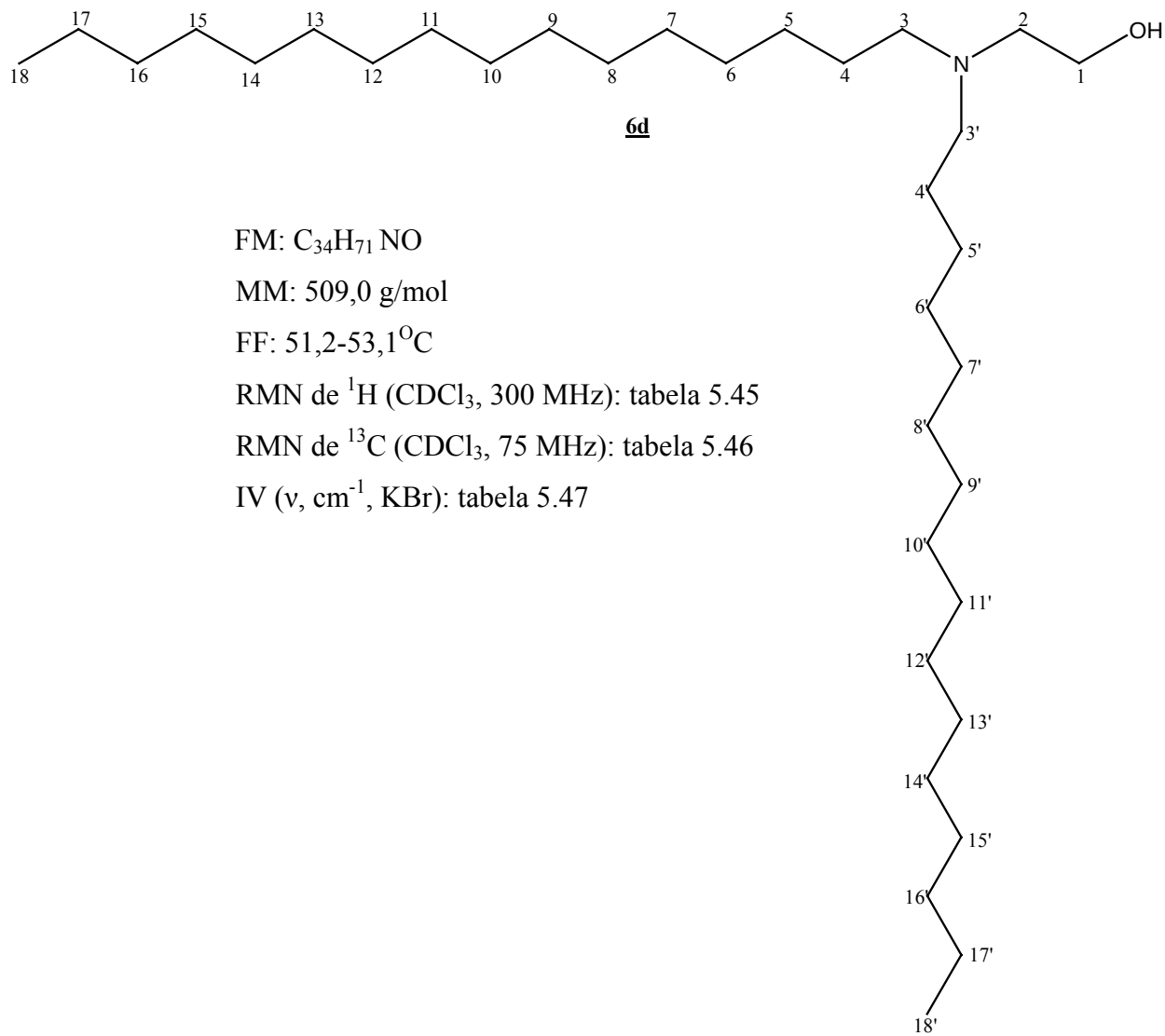
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1, H-1'	3,54	t	5,4	2H
H-2, H-2'	2,54	t	5,4	2H
H-3, H-3'	2,46	t	7,3	4H
H-4, H-4'	1,41	m	—	2H
$(\text{CH}_2)_n$	1,25	m	—	40H
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$	0,89	t	6,0	6H

Tabela 5.43- Dados de RMN de ^{13}C de **6b**

δ / ppm	Atribuição
58,5	C-1
55,7	C-2
54,0	C-3 e C-3'
32,0	C-4 e C-4'
29,8 – 27,2	C-5, C-5' a C-12, C-12'
22,8	C-13 e C-13'
14,4	C-14 e C-14'

Tabela 5.44- Alguns dados de IV de **6b**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3421	Estiramento O-H
2923 e 2853	Estiramento C-H alifático

Tabela 5.45- Dados de RMN de ¹H de **6d**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
H-1	3,63	t	5,16	2H
H-2	2,71	t	5,16	2H
H-3, H-3'	2,58	t	7,57	4H
H-4, H-4'	1,51	m	—	4H
(CH ₂) _n	1,27	m	—	52H
CH ₃ (CH ₂) _n	0,89	t	6,70	6H

Tabela 5.46- Dados de RMN de ^{13}C de **6d**

δ / ppm	Atribuição
58,5	C-1
56,0	C-2
54,1	C-3 e C-3'
32,1	C-4 e C-4'
29,9 – 26,5	C-5, C-5' a C-16, C-16'
22,9	C-17 e C-17'
14,4	C-18 e C-18'

Tabela 5.47- Alguns Dados de IV de **6d**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3427	Estiramento O-H
2923 e 2853	Estiramento C-H alifático

5.5.2- Síntese dos amino-álcoois monoalquilados **5e-f** e dialquilados **6e-f** a partir dos respectivos cloretos de alquila

À uma solução de 2-amino-etanol (40-50 mmol) em 20mL de etanol foi adicionado lentamente o haleto de alquila (30-40 mmol) (Tabela 5.48). A reação foi aquecida sob refluxo e mantida sob agitação magnética por 24 h. Sua evolução foi acompanhada por CCD, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1 e diclorometano/metanol 9:1 (revelador: iodo). Com o término da reação, o solvente foi evaporado e o resíduo formado extraído com diclorometano e água. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por coluna

cromatográfica, usando diclorometano/metanol como eluente. O produto **5f** foi repurificado por recristalização em metanol/água.

Tabela 5.48-Estequiometria e rendimentos dos compostos **5e-f** e **6e-f**

Composto	2-amino-etanol (g/mmol)	Haletto de alquila (g/mmol)	Rend. (g; mmol; %)
5e e 6e	3,0/50	40 mmol (6,8 mL) de 1-cloro-octano	5e : 2,48; 14,33; 36% 6e : 0,90; 3,16; 10%
5f e 6f	2,4/40	30mmol (6,96 g) de 1-cloro-tetra-decano	5f : 0,57; 2,22; 40% 6f : 0,30; 0,67, 10%

FM: C₁₀H₂₂NO

MM: 173,0 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.49

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.50

IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.51

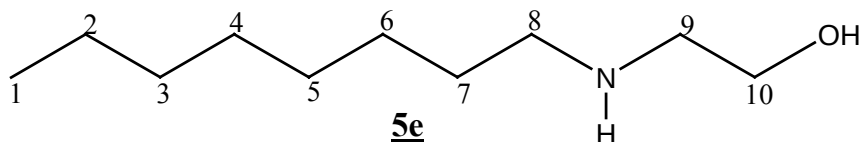


Tabela 5.49- Dados de RMN de ¹H de **5e**

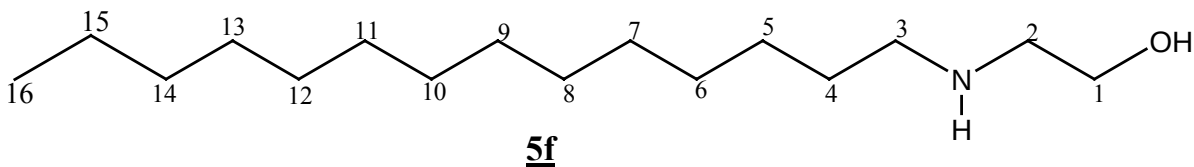
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
N-H	4,83	s	—	1H
H-10	3,60	t	5,1	2H
O-H	3,20	m	—	1H
H-9	2,70	t	5,1	2H
H-8	2,57	t	7,3	2H
H-7	1,44	m	—	2H
H2-6	1,22	m	—	10H
CH ₃ (CH ₂) ₇	0,82	t	6,7	3H

Tabela 5.50- Dados de RMN de ^{13}C de **5e**

δ / ppm	Atribuição
60,6	C-1 (CH_2OH)
51,4	C-2
49,8	C-3
31,9 – 27,4	C-4 – C-8
22,7	C-9
14,1	C-10

Tabela 6.51- Alguns dados de IV de **5e**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3366	Estiramento O-H e N-H
2925 e 2855	Estiramento C-H alifático

FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{NO}$

MM: 257,0 g/mol

FF: 53,1-53,4 $^{\circ}\text{C}$ RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): tabela 5.52RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,0 MHz): tabela 5.53IV (ν , cm^{-1} , KBr): tabela 5.54

Tabela 5.52- Dados de RMN de ^1H de **5f**

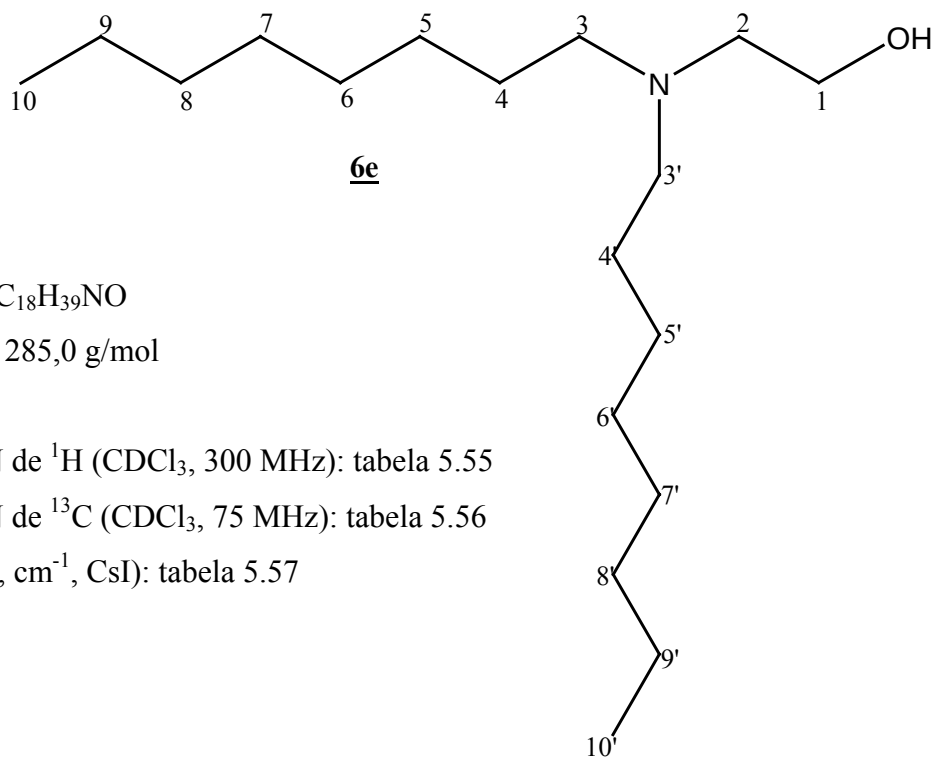
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	3,66	t	5,00	2H
O-H, N-H	3,54	m	—	2H
H-2	2,76	t	5,0	2H
H-3	2,62	t	7,3	2H
H-4	1,48	m	—	2H
H5-15	1,22	m	—	22H
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}$	0,85	t	6,5	3H

Tabela 5.53- Dados de RMN de ^{13}C de **5f**

δ / ppm	Atribuição
60,4	C-1 (CH_2OH)
51,2	C-2
49,5	C-3
32,0 – 27,2	C-4 – C-14
23,0	C-15
14,5	C-16

Tabela 5.54- Alguns dados de IV de **5f**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3480	Estiramento O-H e N-H
2925 e 2855	Estiramento C-H alifático



FM: C₁₈H₃₉NO

MM: 285,0 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.55

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.56

IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.57

Tabela 5.55-Dados de RMN de ¹H de **6e**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
H-1	3,56	t	5,4	2H
H-2	2,61	t	5,4	2H
H-3, H-3'	2,48	t	7,3	4H
H-4, H-4'	1,45	m	—	4H
(CH ₂) _n	1,29	m	—	20H
CH ₃ (CH ₂) _n	0,92	t	6,4	6H

Tabela 5.56- Dados de RMN de ^{13}C de **6e**

δ / ppm	Atribuição
58,5	C-1
55,8	C-2
54,1	C-3 e C-3'
32,1 – 27,3	C-4 e C-4' a C-8 e C-8'
22,8	C-9 e C-9'
14,2	C-10 e C-10'

Tabela 5.57- Alguns dados de IV de **6e**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3409	Estiramento O-H
2954 e 2925	Estiramento C-H alifático

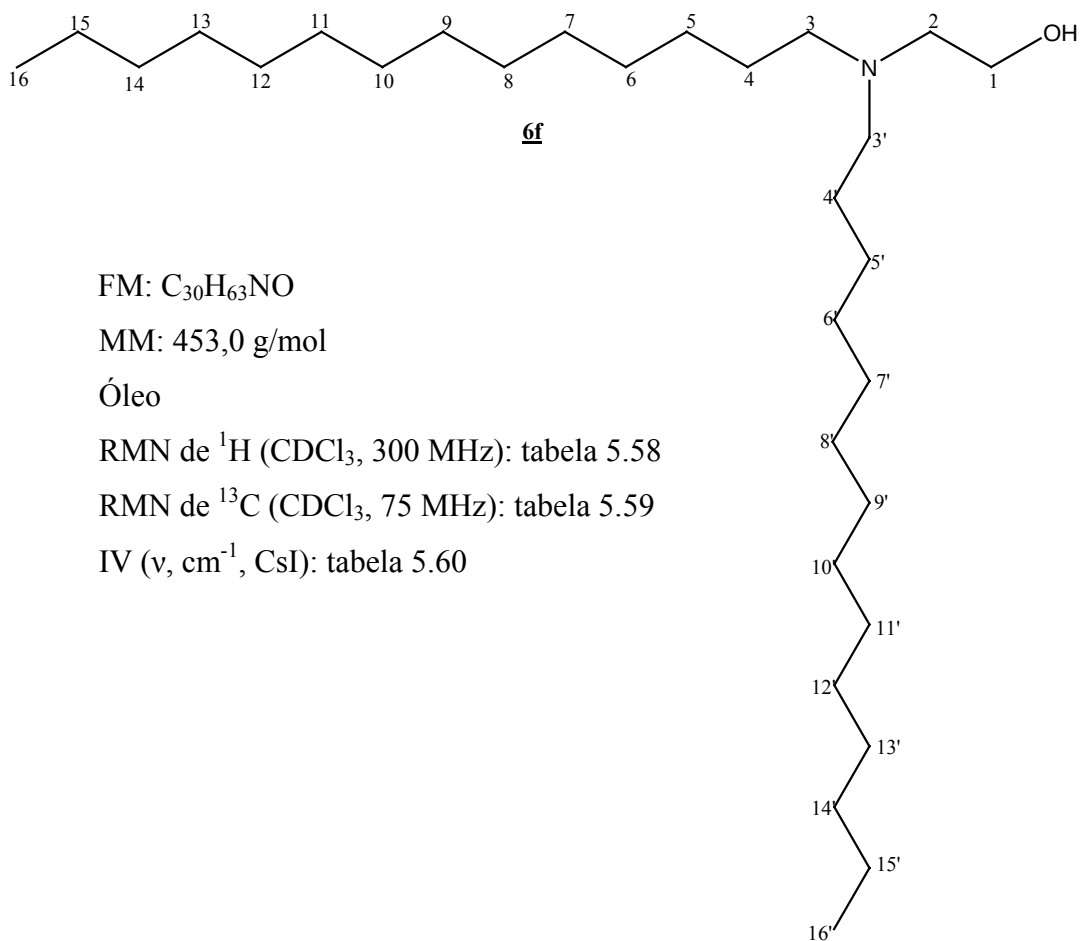


Tabela 5.58- Dados de RMN de ^1H de **6f**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	3,55	t	5,3	2H
H-2	2,60	t	5,3	2H
H-3, H-3'	2,47	t	7,3	4H
H-4, H-4'	1,43	m	—	4H
$(\text{CH}_2)_n$	1,25	m	—	44H
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$	0,84	t	6,5	6H

Tabela 5.59- Dados de RMN de ^{13}C de **6f**

δ / ppm	Atribuição
58,5	C-1
55,5	C-2
53,0	C-3 e C-3'
32,1	C-4 e C-4'
29,9 – 27,1	C-5, C-5' a C-14, C-14'
22,8	C-15, C-15'
14,0	C-16, C-16'

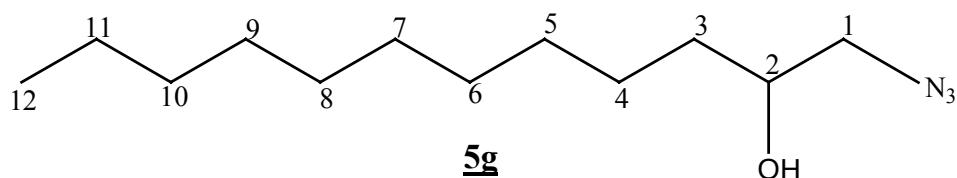
Tabela 5.60- Alguns dados de IV de **6f**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3480	Estiramento O-H
2954 e 2925	Estiramento C-H alifático

5.5.3- Síntese da azida **5g** e do seu amino-álcool correspondente **5h**

5.5.3a- Síntese da azida **5g**

Uma mistura de azida de sódio (0,75 g; 10,45 mmol) e do mesilato **4e** (1,47 g; 5,22 mmol) em DMF (10 mL) foi mantida sob agitação a 120°C por 24 h. A evolução da reação foi acompanhada por CCD, usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1 (revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico). Após o consumo do material de partida foi realizada uma extração hexano/água. A fase hexânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 9:1) fornecendo **5g** em 94% de rendimento.



FM: C₁₂H₂₅N₃O

MM: 227,0 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.61

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.62

IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.63

Tabela 5.61- Dados de RMN de ^1H de **5g**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-2	3,77	m	—	1H
H-1	3,36	dd	3,5 ($J_{1,2}$) 12,5 ($J_{1,1'}$)	1H
H-1'	3,22	dd	7,2 ($J_{1',2}$)	1H
O-H	2,90	m	—	1H
H-3	1,48	m	—	2H
H4-11	1,28	m	—	16H
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$	0,87	t	6,6	3H

Tabela 5.62- Dados de RMN de ^{13}C de **5g**

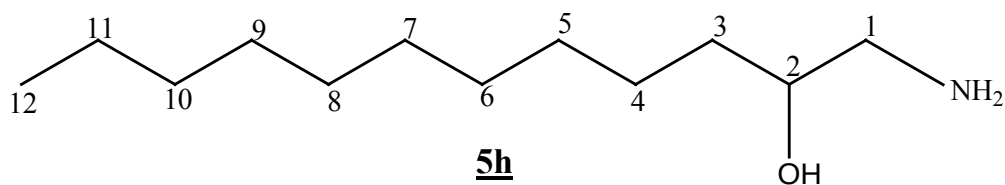
δ / ppm	Atribuição
71,0	C-2 (CHOH)
57,2	C-1 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$)
34,5	C-3
32,0 – 22,8	C-4 a C-11
14,5	C-12

Tabela 5.63- Alguns dados de IV de **5g**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3368	Estiramento O-H
2924 e 2853	Estiramento C-H alifático
2101	Estiramento C-N ou C-N ₃

5.5.3.b- Síntese do amino-álcool **5h** a partir da azida **5g**

A um balão de fundo redondo foi solubilizado 0,681 g (3 mmol) da azida **5g** em etanol (10 mL) e, em seguida, foi adicionado o catalisador Pd/C (Paládio em carvão ativo 10%). A mistura permaneceu sob agitação magnética e sob atmosfera de hidrogênio durante 48 h à temperatura ambiente. A evolução da reação foi acompanhada por CCD, usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1 (reveladores: solução etanólica de ácido sulfúrico 20% v/v e solução etanólica de ninidrina). Após o término da reação, foi feita uma filtração para eliminar o catalisador e a água-mãe foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se o eluente diclorometano/metanol, obtendo assim o amino-álcool **5h** (0,555g; rend: 70%).



FM: C₁₂H₂₇NO

MM: 201,0 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (DMSO e D₂O, 300 MHz): tabela 5.64

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.65

IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.66

Tabela 5.64- Dados de RMN de ^1H de **5h**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-2	3,30	m	—	1H
H-1	2,42	dd	3,5 ($J_{1,2}$) 12,7 ($J_{1,1'}$)	1H
H-1'	2,30	dd	7,3 ($J_{1',2}$)	1H
H3-11	1,20	m	—	18H
H-12	0,81	t	6,2	3H

Tabela 5.65- Dados de RMN de ^{13}C de **5h**

δ / ppm	Atribuição
72,2	C-2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$)
47,5	C-1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}_3$)
35,0 - 25,9	C-3 a C-10
22,9	C-11
14,3	C-12

Tabela 5.66- Alguns dados de IV de **5h**

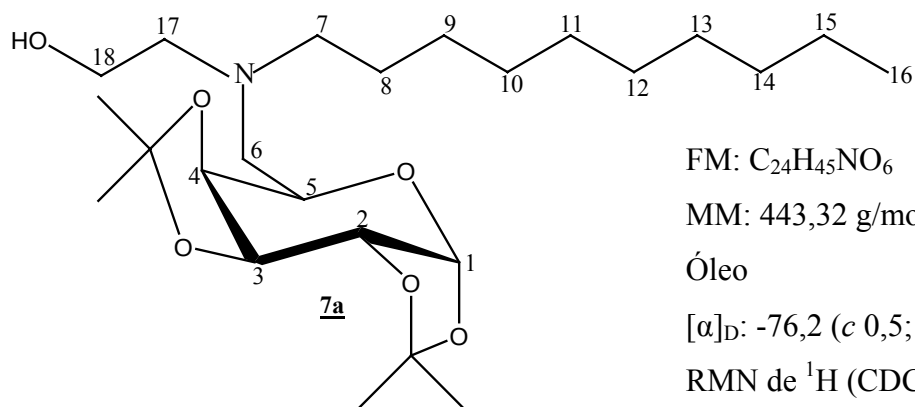
ν (cm^{-1})	Atribuição
3408	Estiramento O-H e N-H
2914 e 2849	Estiramento C-H alifático

5.6- Síntese dos produtos finais (**7a-g**): acoplamento dos amino-álcoois com a 6-desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose **2**.

Às soluções dos amino-álcoois monoalquilados sintetizados (**5a-g**) em DMSO (10 mL) sob agitação magnética à 90°C, foi adicionado lentamente o composto **2**. As misturas permaneceram sob agitação nessas condições por 48 h. A evolução das reações foi acompanhada por CCD, utilizando-se como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila 6:4 e uma outra mistura de diclorometano/metanol 9:1 (reveladores: solução etanólica de ácido sulfúrico 20% v/v e iodo). Após o término das reações foi realizada uma extração usando diclorometano e água. As fases orgânicas foram reunidas, secas e concentradas sob pressão reduzida e os resíduos formados foram purificados por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila) fornecendo os produtos finais (**7a-g**) puros cujos rendimentos estão na Tabela 5.67.

Tabela 5.67- Estequiometria das reações de obtenção e rendimentos dos compostos **7a-g**

Composto	Iodeto da galactose 2 (g/mmol)	Amino-álcool monoalquilado (g/mmol)	Rend. (g; mmol; %)
7a	0,37/1,0	5a : 0,24/1,2	0,153; 0,35; 40%
7b	0,74/2,0	5b : 0,55/2,4	0,500; 1,06; 53%
7c	0,37/1,0	5c : 0,21/1,2	0,230; 0,55; 56%
7d	0,37/1,0	5d : 0,57/2,0	0,234; 0,44; 44%
7e	0,74/2,0	5e : 0,40/2,4	0,312; 0,75; 45%
7f	0,19/0,5	5f : 0,26/1,0	0,100; 0,20; 40%
7g	0,20/1,0	5h : 0,20/1,0	0,18; 0,41; 41%



FM: C₂₄H₄₅NO₆

MM: 443,32 g/mol

Óleo

[α]_D: -76,2 (*c* 0,5; CHCl₃)

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.68

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.69

IV (v, cm⁻¹, CsI): tabela 5.70

Análise Elementar: C₂₄H₄₅NO₆

Calc.: C 64,98%, H 10,22%, N 3,16%

Enc.: C 70,22%, H 10,44%, N 2,71%

Tabela 5.68- Dados de RMN de ¹H de **7a**

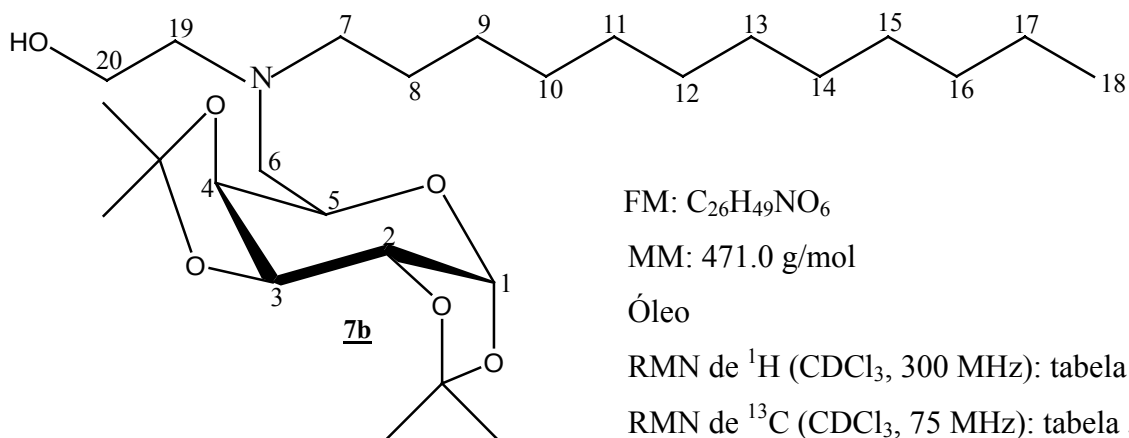
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral
H-1	5,52	d	5,0 (<i>J</i> _{1,2})	1H
H-2	4,61	dd	2,4 (<i>J</i> _{3,2}), 7,9 (<i>J</i> _{3,4})	1H
H-3	4,30	dd	2,4 (<i>J</i> _{2,3}), 5,0 (<i>J</i> _{1,2})	1H
H-4	4,25	dd	1,7 (<i>J</i> _{4,5}), 7,9 (<i>J</i> _{4,3})	1H
H-5	3,88	t	—	1H
CH ₂ OH	3,55	m	—	2H
CH ₂ N	2,76	m	—	6H
2CH ₃ isop	1,51; 1,43	2s	—	6H
2CH ₃ isop	1,33; 1,31	2s	—	6H
(CH ₂) ₈	1,24	m	—	16H
CH ₃ (CH ₂) ₉	0,88	t	6,7	3H

Tabela 5.69- Dados de RMN de ^{13}C de **7a**

δ / ppm	Atribuição
109,3 e 108,6	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$
96,1	C-1
71,4; 71,0; 70,7	C-4, C-3 e C-2
66,1	C-5
59,3	C-18
56,9 – 53,6	CH_2N
32,0 – 22,8	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$ e $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
14,3	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$

Tabela 5.70- Alguns dados de IV de **7a**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3480	Estiramento O-H
2914 e 2849	Estiramento C-H alifático
1070	Estiramento C-O-C

FM: $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{NO}_6$

MM: 471.0 g/mol

Óleo

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): tabela 5.71RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): tabela 5.72IV (ν , cm^{-1} , CsI): tabela 5.73

Tabela 5.71- Dados de RMN de ^1H de **7b**

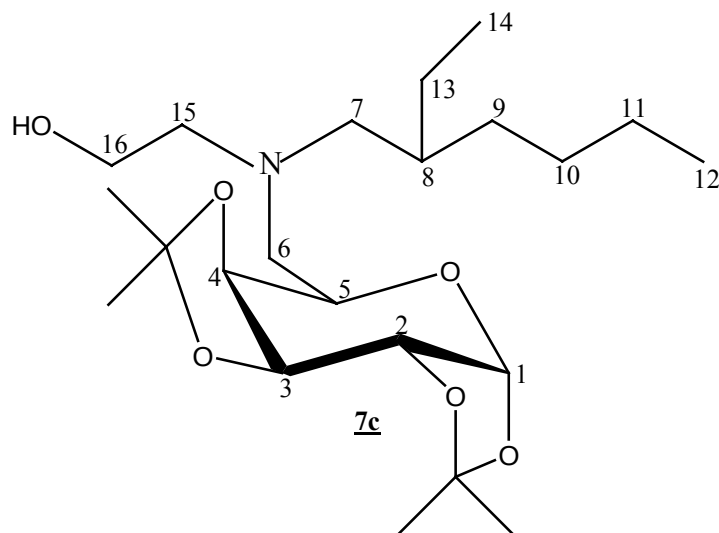
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	5,54	d	5,0 ($J_{1,2}$)	1H
H-3	4,63	dd	2,0 ($J_{3,2}$), 7,7 ($J_{3,4}$)	1H
H-2	4,33	dd	2,0 ($J_{2,3}$)	1H
H-4	4,28	dd	—	1H
H-5	3,93	t	6,2	1H
CH_2OH	3,61	m	—	2H
OH	3,26	m	—	1H
CH_2N	2,82	m	—	6H
2 CH_3 isop	1,54; 1,46	2s	—	6H
2 CH_3 isop	1,35; 1,34	2s	—	6H
$(\text{CH}_2)_{10}$	1,26	m	—	20H
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$	0,90	t	6,6	3H

Tabela 5.72- Dados de RMN de ^{13}C de **7b**

δ / ppm	Atribuição
109,2 e 108,5	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$
96,6	C-1
72,0; 70,8; 70,4	C-4, C-3 e C-2
66,0	C-5
60,3	C-20
56,1 – 55,5	CH_2N
31,9 – 22,7	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$ e $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$

Tabela 5.73- Alguns dados de IV de **7b**

v (cm⁻¹)	Atribuição
3488	Estiramento O-H
2925e 2853	Estiramento C-H alifático
1072	Estiramento C-O-C

FM: C₂₂H₄₁NO₆

MM: 415,29 g/mol

Óleo

[α]_D: -35,1 (c 0,5; CHCl₃)RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.74RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.75IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.76Análise Elementar: C₂₂H₄₁NO₆

Calc.: C 63,58%, H 9,94%, N 3,37%

Enc.: C 63,97%, H 9,83%, N 4,76%

Tabela 5.74- Dados de RMN de ^1H de **7c**

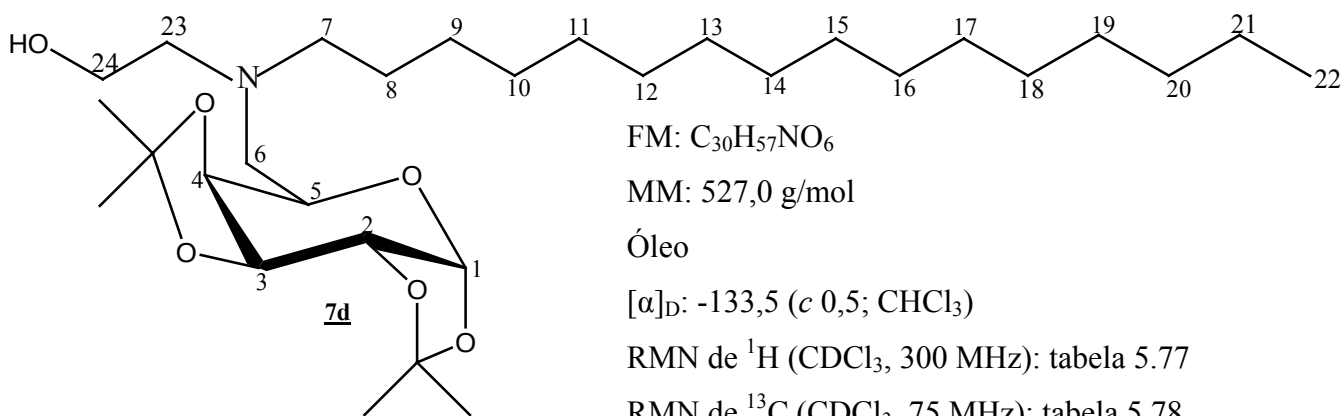
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	5,47	d	5,0 ($J_{1,2}$)	1H
H-3	4,54	dd	—	1H
H-2	4,25	dd	2,4 ($J_{2,3}$), 5,3 ($J_{1,2}$)	1H
H-4	4,20	dd	—	1H
H-5	3,84	t	5,8	1H
CH_2OH	3,52	m	—	2H
H-6, H-15	2,75	m	—	4H
H-7	2,27	m	—	2H
2CH_3 isop	1,46; 1,38	2s	—	6H
2CH_3 isop	1,28; 1,26	2s	—	6H
$(\text{CH}_2)_n$ e CHet	1,19	m	—	9H
$2\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$	0,84	m	—	6H

Tabela 5.75- Dados de RMN de ^{13}C de **7c**

δ / ppm	Atribuição
109,3 e 108,6	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$
96,7	C-1
72,2 – 70,6	C-4, C-3, C-2
66,0	C-5
60,4	CH_2OH
59,2; 57,5; 54,5	CH_2N
37,5	C-8
31,4 – 23,1	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$ e $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$
14,2 – 11,0	$(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$

Tabela 5.76- Alguns dados de IV de **7c**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3494	Estiramento O-H
2928 e 2858	Estiramento C-H alifático
1071	Estiramento C-O-C

FM: $\text{C}_{30}\text{H}_{57}\text{NO}_6$

MM: 527,0 g/mol

Óleo

 $[\alpha]_D$: -133,5 (c 0,5; CHCl_3)RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): tabela 5.77RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): tabela 5.78IV (ν , cm^{-1} , CsI): tabela 5.79

Tabela 5.77- Dados de RMN de ^1H de **7d**

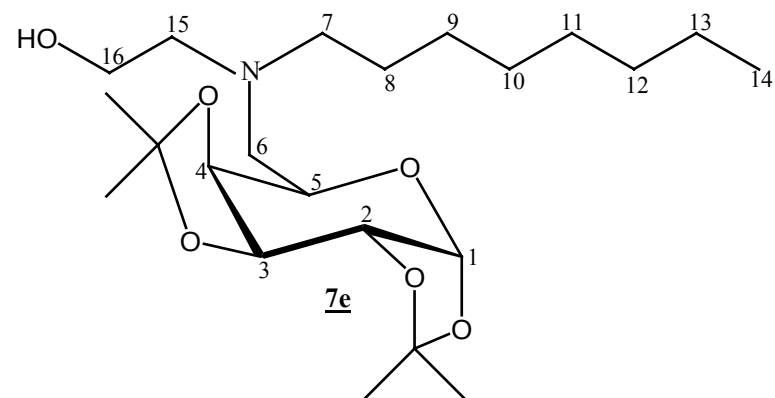
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	5,55	d	4,3 ($J_{1,2}$)	1H
H-3	4,63	dd	—	1H
H-2	4,34	dd	2,4 ($J_{2,3}$), 5,0 ($J_{1,2}$)	1H
H-4	4,29	dd	—	1H
H-5	3,93	t	6,2	1H
$\underline{\text{CH}_2}\text{OH}$	3,65	m	—	2H
$\underline{\text{CH}_2}\text{N}$	2,95	m	—	6H
2 $\underline{\text{CH}_3}$ isop	1,55; 1,47	2s	—	6H
2 $\underline{\text{CH}_3}$ isop	1,36; 1,34	2s	—	6H
$(\underline{\text{CH}_2})_{14}$	1,27	m	—	28H
$\underline{\text{CH}_3}(\text{CH}_2)_{15}$	0,89	t	7,0	3H

Tabela 5.78- Dados de RMN de ^{13}C de **7d**

δ / ppm	Atribuição
109,4; 108,7	$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$
96,8	C-1
72,2; 71,0; 70,6	C-4, C-3, C-2
66,2	C-5
59,2	$\underline{\text{CH}_2}\text{OH}$
56,9; 55,5; 53,6	$\underline{\text{CH}_2}\text{N}$
32,1 – 22,9	$\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$ e $(\underline{\text{CH}_2})_{14}\underline{\text{CH}_3}$
14,4	$(\text{CH}_2)_{15}\underline{\text{CH}_3}$

Tabela 5.79- Dados de IV de **7d**

v (cm ⁻¹)	Atribuição
3494	Estiramento O-H
1071	Estiramento C-O-C

FM: C₂₂H₄₁NO₆

MM: 415,29 g/mol

Óleo

[α]_D: -2,3 (c 0,5; CHCl₃)RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.80RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.81IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.82Análise Elementar: C₂₂H₄₁NO₆

Calc.: C 63,58%, H 9,94%, N 3,37%

Enc.: C 63,02%, H 9,91%, N 3,17%

Tabela 5.80- Dados de RMN de ¹H de **7e**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
H-1	5,53	d	5,0 (J _{1,2})	1H
H-3	4,60	dd	2,4 (J _{3,2}), 7,9 (J _{3,4})	1H
H-2	4,30	dd	2,4 (J _{2,3}), 5,3 (J _{1,2})	1H
H-4	4,25	dd	1,7 (J _{4,5}), 7,9 (J _{4,3})	1H
H-5	3,90	t	6,6	1H
CH ₂ OH	3,58	m	—	2H
CH ₂ N	2,77	m	—	6H
2CH ₃ isop	1,52; 1,44	2s	—	6H
2CH ₃ isop	1,33; 1,32	2s	—	6H
(CH ₂) ₆	1,25	m	—	12H

Tabela 5.81- Dados de RMN de ^{13}C de 7e

δ / ppm	Atribuição
109,3 e 108,6	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$
96,7	C-1
72,1; 71,0; 70,7	C-4, C-3, C-2
66,1	C-5
59,3	CH_2OH
56,0; 55,5; 53,5	CH_2N
32,0 – 22,8	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$ e $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
14,2	$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$

Tabela 5.82- Alguns dados de IV de 7e

ν (cm^{-1})	Atribuição
3488	Estiramento O-H
2928 e 2856	Estiramento C-H alifático
1070	Estiramento C-O-C

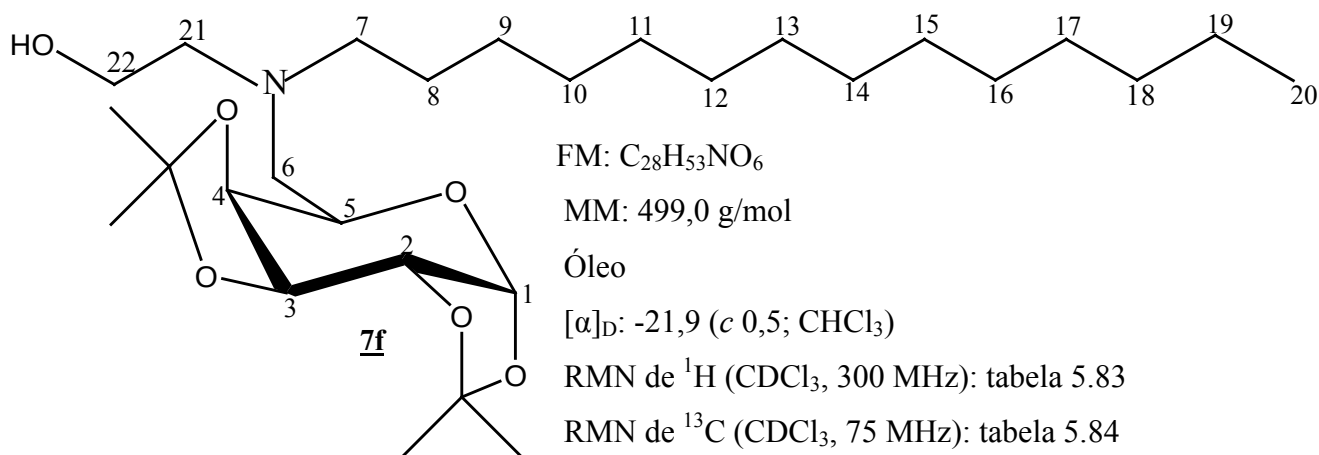


Tabela 5.83- Dados de RMN de ^1H de **7f**

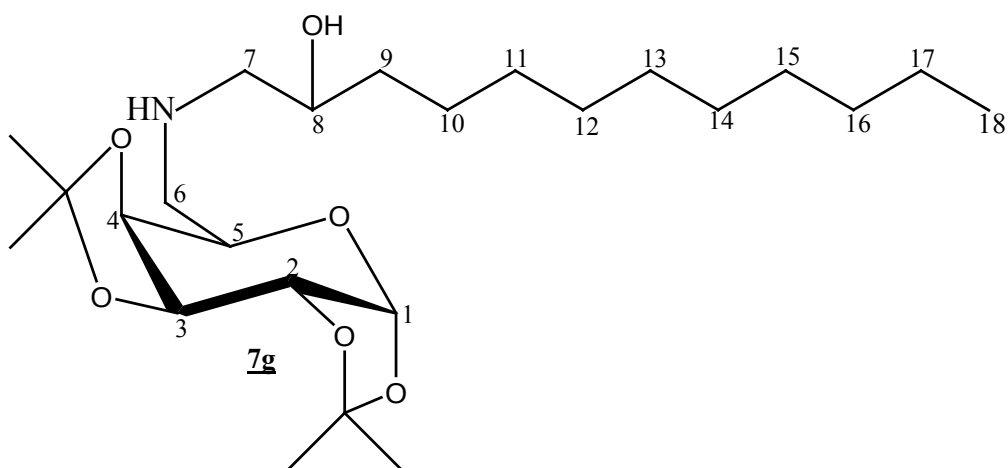
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	5,54	d	5,0 ($J_{1,2}$)	1H
H-3	4,62	dd	2,4 ($J_{3,2}$), 7,9 ($J_{3,4}$)	1H
H-2	4,32	dd	2,4 ($J_{2,3}$), 5,2 ($J_{1,2}$)	1H
H-4	4,27	dd	2,2 ($J_{4,5}$), 7,9 ($J_{4,3}$)	1H
H-5	3,90	t	—	1H
$\underline{\text{CH}_2}\text{OH}$	3,61	m	—	2H
$\underline{\text{CH}_2}\text{N}$	2,64	m	—	6H
2 $\underline{\text{CH}_3}$ isop	1,53; 1,45	2s	—	6H
2 $\underline{\text{CH}_3}$ isop	1,34; 1,33	2s	—	6H
$(\underline{\text{CH}_2})_{12}$	1,26	m	—	24H
$\underline{\text{CH}_3}(\text{CH}_2)_{13}$	0,88	t	6,7	3H

Tabela 5.84- Dados de RMN de ^{13}C de **7f**

δ / ppm	Atribuição
109,3; 108,7	$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$
96,8	C-1
72,2; 70,9; 70,7	C-4, C-3, C-2
66,1	C-5
60,5	$\underline{\text{CH}_2}\text{OH}$
56,2; 56,9; 55,5	$\underline{\text{CH}_2}\text{N}$
32,0 – 22,8	$\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$ e $(\underline{\text{CH}_2})_{12}\underline{\text{CH}_3}$
14,3	$(\text{CH}_2)_{13}\underline{\text{CH}_3}$

Tabela 5.85- Alguns dados de IV de **7f**

v (cm⁻¹)	Atribuição
3488	Estiramento O-H
2928e 2856	Estiramento C-H alifático
1070	Estiramento C-O-C

FM: C₂₄H₄₅NO₆

MM: 443,32 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.86RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.87IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.88Análise Elementar: C₂₄H₄₄NO₆

Calc.: C 64,98%, H 10,22%, N 3,16%

Enc.: C 68,45%, H 10,61%, N 3,18%

Tabela 5.86- Dados de RMN de ^1H de **7g**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-1	5,50	d	4,8 ($J_{1,2}$)	1H
H-3	4,58	dd	2,4 ($J_{3,2}$), 7,9 ($J_{3,4}$)	1H
H-2	4,28	dd	—	1H
H-4	4,16	dd	—	1H
H-5	3,85	m	—	1H
H-6	2,94	m	—	2H
CHOH	2,86	m	—	1H
H-7	2,73	m	—	2H
2CH_3 isop	1,49; 1,41	2s	—	6H
2CH_3 isop	1,29	2s	—	6H
$(\text{CH}_2)_9$	1,22	m	—	18H
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$	0,84	t	6,6	3H

Tabela 5.87- Dados de RMN de ^{13}C de **7g**

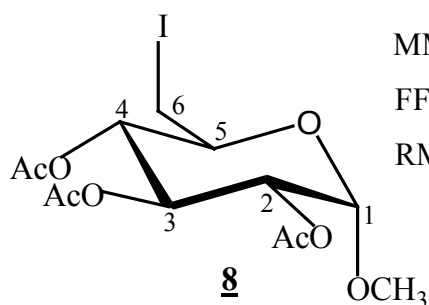
δ / ppm	Atribuição
109,3; 108,6	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$
96,5	C-1
72,0; 70,9; 70,7	C-4, C-3, C-2
66,8	C-5
55,2	CHOH
49,3 e 35,1	CH_2N
32,0 – 22,7	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$ e $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$

Tabela 5.88- Alguns dados de IV de **7g**

ν (cm ⁻¹)	Atribuição
3434	Estiramento O-H
2925 e 2853	Estiramento C-H alifático
1070	Estiramento C-O-C

5.7- Síntese do 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila **8**

Em uma balão, adaptado a uma condensador de refluxo, contendo 3,90 g (20 mmol) de α -D-glicopiranosídeo de metila em 180 mL de DMF foram adicionados trifenilfosfina (15,74 g; 60 mmols), imidazol (4,08 g; 60 mmols) e iodo (15,24 g; 60 mmols). A mistura foi mantida sob agitação magnética à 85°C por 3 horas, quando se observou o consumo completo do material de partida por CCD (eluente: acetato de etila, revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico 20% v/v). À mistura reacional foi adicionado, à 0°C, piridina (20 mL) e anidrido acético (10,80 mL; 106 mmols). Manteve-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 5 horas adicionais, quando se observou a peracetilação do iodeto intermediário. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 8:2; reveladores: UV/ solução etanólica de ácido sulfúrico 20% v/v). À mistura foi adicionado água e extraiu-se com éter etílico (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas e concentradas em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi submetido a uma coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila) que forneceu 3,380 g do composto acetilado **8** (40% de rendimento).

FM: C₁₃H₁₉O₈IRMN de ¹³C (CDCl₃, 75MHz): tabela 5.90

MM: 430,0 g/mol

IV (ν , cm⁻¹, KBr): tabela 5.91FF: 140,9-141,1°C (FF: 148-149°C)^{28,29}RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.89

Tabela 5.89- Dados de RMN de ^1H de **8**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	$J(\text{Hz})$	Integral
H-3	5,45	t	9,8	1H
H-1	4,94	d	3,7 ($J_{1,2}$)	1H
H-2, H-4 ₄	4,87	m	—	2H
H-5	3,80	m	—	1H
OCH ₃	3,48	s	—	3H
H-6	3,30	dd	2,6 ($J_{6,5}$), 10,9 ($J_{6,6'}$)	1H
H-6'	3,08	dd	8,3 ($J_{6',5}$)	1H
3COCH ₃	2,05; 2,03; 1,97	3s	—	9H

Tabela 5.90- Dados de RMN de ^{13}C de **8**

δ / ppm	Atribuição
170,2; 170,1; 169,8	C=O
96,6	C-1
72,6; 71,1; 68,8	C-4, C-3, C-2
68,8	C-5
55,9	OCH ₃
20,8	CH ₃ CO
3,8	C-6

Tabela 5.91- Alguns dados de IV de **8**

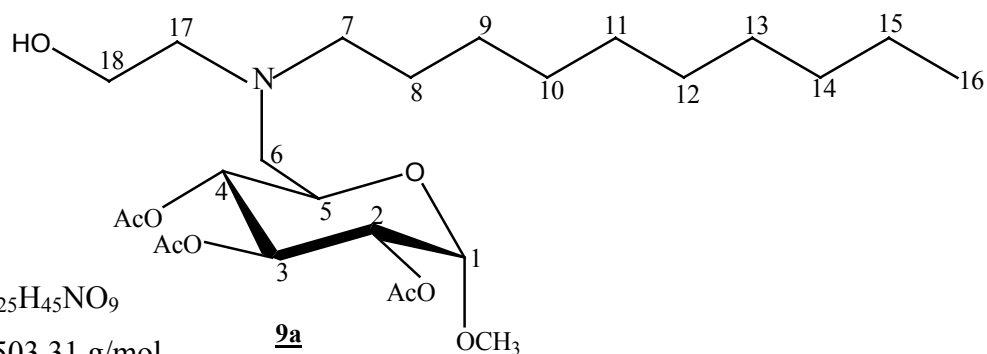
v (cm⁻¹)	Atribuição
2938 e 2909	Estiramento C-H alifático
1740	Estiramento C=O
1034	Estiramento C-O-C
489	Estiramento C-I

5.8- Síntese dos produtos finais (9a-c**): acoplamento dos amino-álcoois **5a**, **5b** e **5e** com o 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila **8****

Às soluções dos amino-álcoois monoalquilados (**5a**, **5b** e **5e**) em DMSO (20 mL) foi adicionado lentamente, durante o período de 10h, o composto **8**. As reações permaneceram à 90°C sob agitação magnética durante 48 h. A evolução das reações foram acompanhadas por CCD, utilizando-se como eluentes uma mistura de hexano/acetato de etila 6:4 e uma outra mistura de diclorometano/metanol 9:1 (reveladores: solução etanólica de ácido sulfúrico 20% v/v e iodo). Após o término das reações foi adicionado água (20 mL) e feita extração com diclorometano (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas e concentradas sob pressão reduzida e os resíduos formados foram purificados por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila) fornecendo os produtos finais (**9a-c**) (Tabela 5.92).

Tabela 5.92- Estequiometria das reações de obtenção e rendimentos dos compostos **9a-c**

Composto	Composto 8 (g/mmol)	Amino-álcool monoalquilado (g/mmol)	Rend. (g; mmol; %)
9a	0,86/2,0	5a : 0,5/2,5	0,260; 0,52; 30%
9b	0,43/1,0	5b : 0,57/2,5	0,107; 0,20; 30%
9c	0,86/2,0	5e : 0,43/2,5	0,230; 0,48; 30%



FM: C₂₅H₄₅NO₉

MM: 503,31 g/mol

Óleo

[α]_D: + 98,5 (c 0,5; CHCl₃)

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.93

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.94

IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.95

Análise Elementar: C₂₅H₄₅NO₉.0,5H₂O

Calc.: C 58,55%, H 9,17%, N 2,78%

Enc.: C 58,47%, H 8,80%, N 2,70%

Tabela 5.93- Dados de RMN de ¹H de **9a**

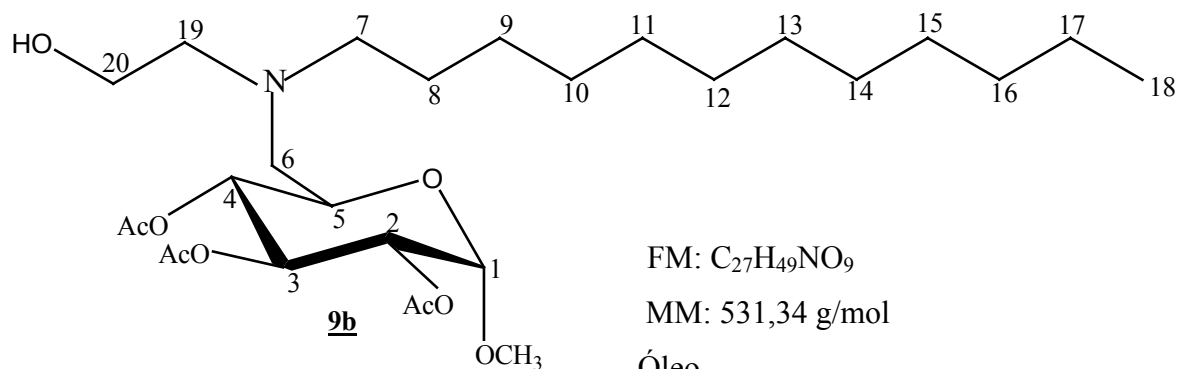
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
H-3	5,53	t	9,8	1H
H-1, H-2, H-4	4,93	m	—	3H
H-5	3,96	ddd	—	1H
CH ₂ OH	3,55	m	—	2H
OCH ₃	3,48	s	—	3H
CH ₂ N	2,70	m	—	6H
3COCH ₃	2,12; 2,09; 2,05	3s	—	9H
(CH ₂) ₈	1,31	m	—	16H
CH ₃ (CH ₂) ₉	0,92	t	6,8	3H

Tabela 5.94- Dados de RMN de ^{13}C de **9a**

δ / ppm	Atribuição
170,3	C=O
96,8	C-1
70,9; 70,3; 68,2	C-4; C-3; C-2
63,0	C-5
58,9	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$
56,4	$\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
55,8; 55,2; 54,7	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$
32,0 – 20,9	$(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_8$; $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$
14,2	$(\text{CH}_2)_8\underline{\text{C}}\text{H}_3$

Tabela 5.95- Alguns dados de IV de **9a**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3481	Estiramento O-H
2927 - 2854	Estiramento C-H alifático
1751	Estiramento C=O
1046	Estiramento C-O-C



[α]_D: + 271,8 (*c* 0,5; CHCl₃)

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.96

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.97

IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.98

Análise Elementar: C₂₇H₄₉NO₉

Calc.: C 60,99%, H 9,29%, N 2,63%

Enc.: C 61,20%, H 9,38%, N 3,07%

Tabela 5.96- Dados de RMN de ¹H de **9b**

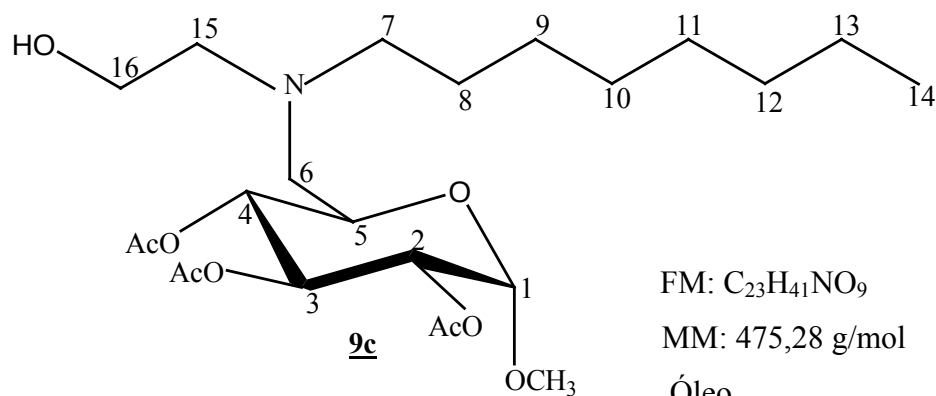
Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
H-3	5,49	t	9,7	1H
H-1, H-2, H-4	4,92	m	—	3H
H-5	3,92	m	—	1H
CH ₂ OH	3,49	m	—	2H
OCH ₃	3,47	s	—	3H
CH ₂ N	2,69	m	—	6H
3COCH ₃	2,08; 2,04; 2,00	3s	—	9H
(CH ₂) ₁₀	1,26	m	—	20H
CH ₃ (CH ₂) ₁₁	0,88	t	6,8	3H

Tabela 5.97- Dados de RMN de ^{13}C de **9b**

δ / ppm	Atribuição
170,3	C=O
96,8	C-1
71,0; 70,3; 68,3	C-4; C-3; C-2
58,9	C-5
56,4	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$
55,9	$\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
55,0; 54,4; 55,5	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$
32,0 – 21,0	$(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{10}$; $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C=O}$
14,3	$(\text{CH}_2)_{11}\underline{\text{C}}\text{H}_3$

Tabela 5.98- Alguns dados de IV de **9b**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3481	Estiramento O-H
2927 - 2854	Estiramento C-H alifático
1750	Estiramento C=O
1046	Estiramento C-O-C



FM: C₂₃H₄₁NO₉

MM: 475,28 g/mol

Óleo

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.99

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.100

IV (ν, cm⁻¹, CsI): tabela 5.101

Análise Elementar: C₂₃H₄₁NO₉

Calc.: C 58,90%, H 8,69%, N 2,95%

Enc.: C 57,49%, H 8,48%, N 3,00%

Tabela 5.99- Dados de RMN de ¹H de **9c**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
H-3	5,46	t	9,8	1H
H-1, H-2, H-4	4,89	m	—	3H
H-5	3,92	ddd	—	1H
CH ₂ OH	3,50	m	—	2H
OCH ₃	3,41	s	—	3H
CH ₂ N	2,60	m	—	6H
3COCH ₃	2,05; 2,02; 2,00	m	—	9H
(CH ₂) ₆	1,23	m	—	12H
CH ₃ (CH ₂) ₇	0,88	t	6,8	3H

Tabela 5.100- Dados de RMN de ^{13}C de **9c**

δ / ppm	Atribuição
170,4	C=O
96,8	C-1
71,0; 70,4; 68,2	C-4; C-3; C-2
58,9	C-5
56,5	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$
55,8	$\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
55,2; 55,7; 54,7	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$
31,9 – 21,0	$(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_6$; $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}=\text{O}$
14,2	$(\text{CH}_2)_7\underline{\text{C}}\text{H}_3$

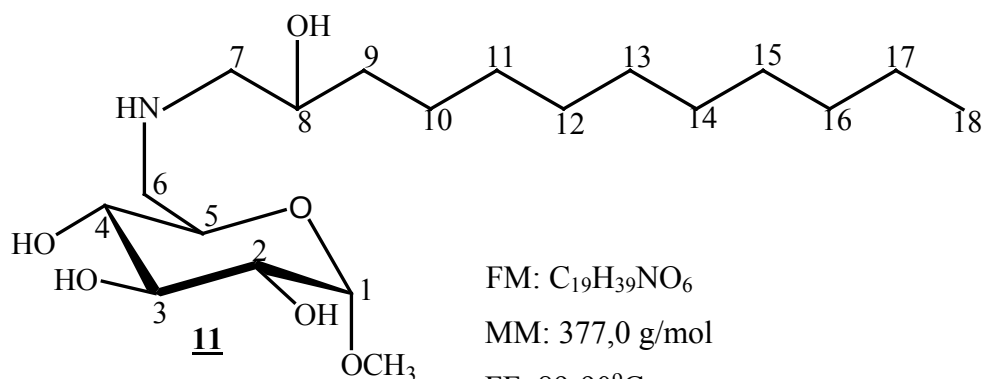
Tabela 5.101- Alguns dados de IV de **9c**

ν (cm^{-1})	Atribuição
3480	Estiramento O-H
2928 - 2854	Estiramento C-H alifático
1752	Estiramento C=O
1043	Estiramento C-O-C

5.9- Síntese do produto final **11**: acoplamento do amino-álcool **5h** com o 6-*O*-tosil- α -D-glicopiranosídeo de metila **10**

À solução do amino-álcool monoalquilado **5h** (0,20 g; 1,0 mmol) em DMSO (10 mL) foi adicionado, lentamente, 0,35 g (1,0 mmol) do tosilato **10**. A mistura permaneceu sob agitação magnética à 100°C durante 48 h. A evolução da reação foi acompanhada por

CCD, utilizando-se como eluentes acetato de etila puro e uma mistura de diclorometano/metanol 9:1 (reveladores: solução etanólica de ácido sulfúrico 20% v/v e iodo). Após o término da reação foi adicionado água (20 mL) e extraído com diclorometano (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas e concentradas sob pressão reduzida e o resíduo formado foi purificado por coluna cromatográfica (diclorometano/metanol), fornecendo o produto final **11** (0,080 g; 0,2 mmol; 22% de rendimento).



FM: C₁₉H₃₉NO₆

MM: 377,0 g/mol

FF: 89-90°C

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): tabela 5.102

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): tabela 5.103

IV (ν, cm⁻¹, KBr): tabela 5.104

Tabela 5.102- Dados de RMN de ¹H de **11**

Atribuição	δ / ppm	Multiplicidade	J(Hz)	Integral
H-1	4,69	d	—	1H
H-2, H-3, H-4, H-5, CHOH e OCH ₃	3,70-3,30	m	—	8H
CH ₂ N	2,92-2,66	m	—	4H
(CH ₂) ₉	1,28	m	—	18H
CH ₃ (CH ₂) ₉	0,88	t	—	3H

Tabela 5.103- Dados de RMN de ^{13}C de **11**

δ / ppm	Atribuição
101,5	$\underline{\text{C}}\text{-1}$
74,8-70,6	C-2, C-3, C-4 e C-5
56,5 e 51,9	$\underline{\text{CH}}_2\text{N}$
39,1-23,8	$(\underline{\text{CH}}_2)_n$
14,5	$(\text{CH}_2)_n\underline{\text{C}}\text{H}_3$

Tabela 5.104- Alguns dados de IV de **11**

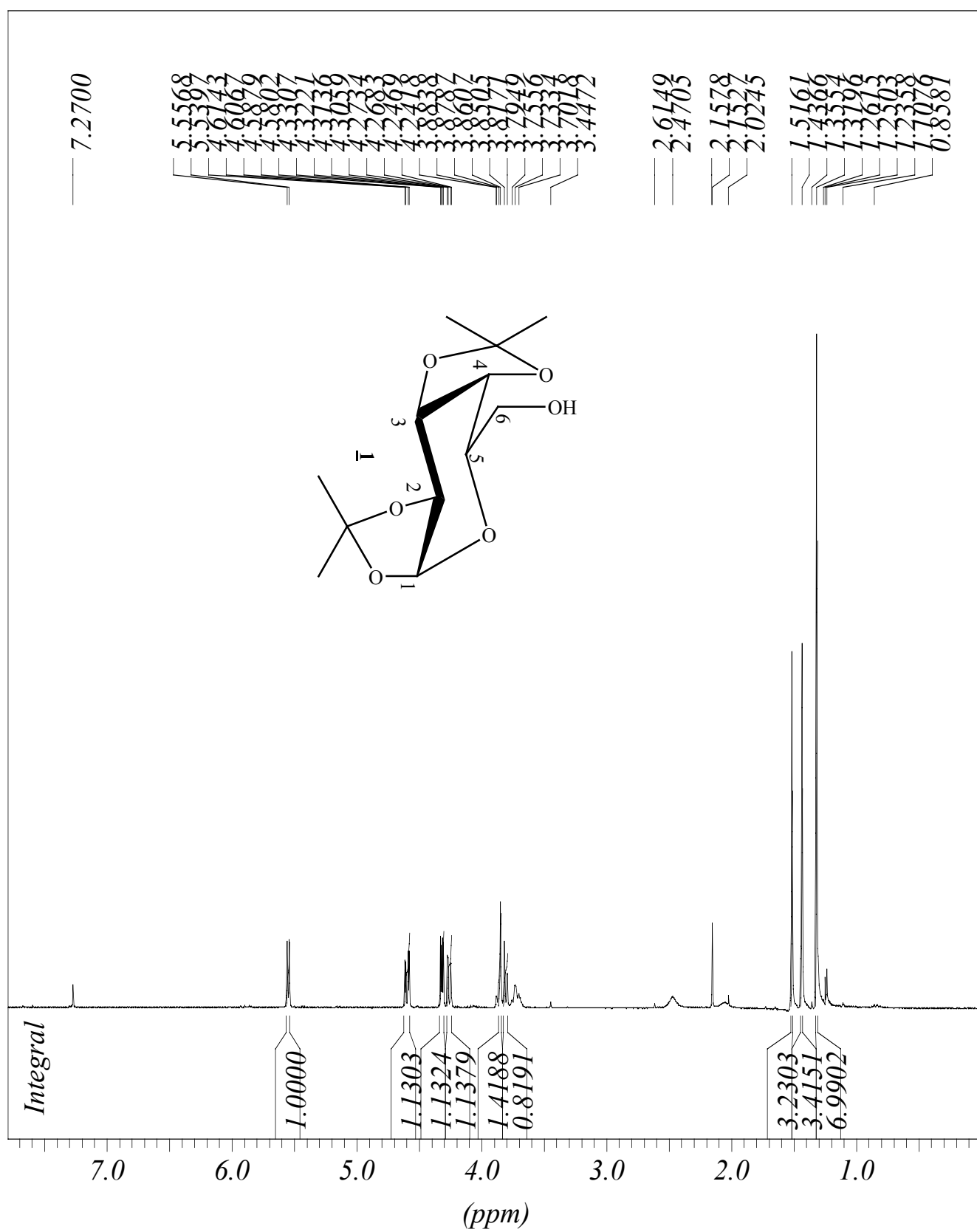
ν (cm^{-1})	Atribuição
3480	Estiramento O-H
2928 - 2854	Estiramento C-H alifático
1043	Estiramento C-O-C

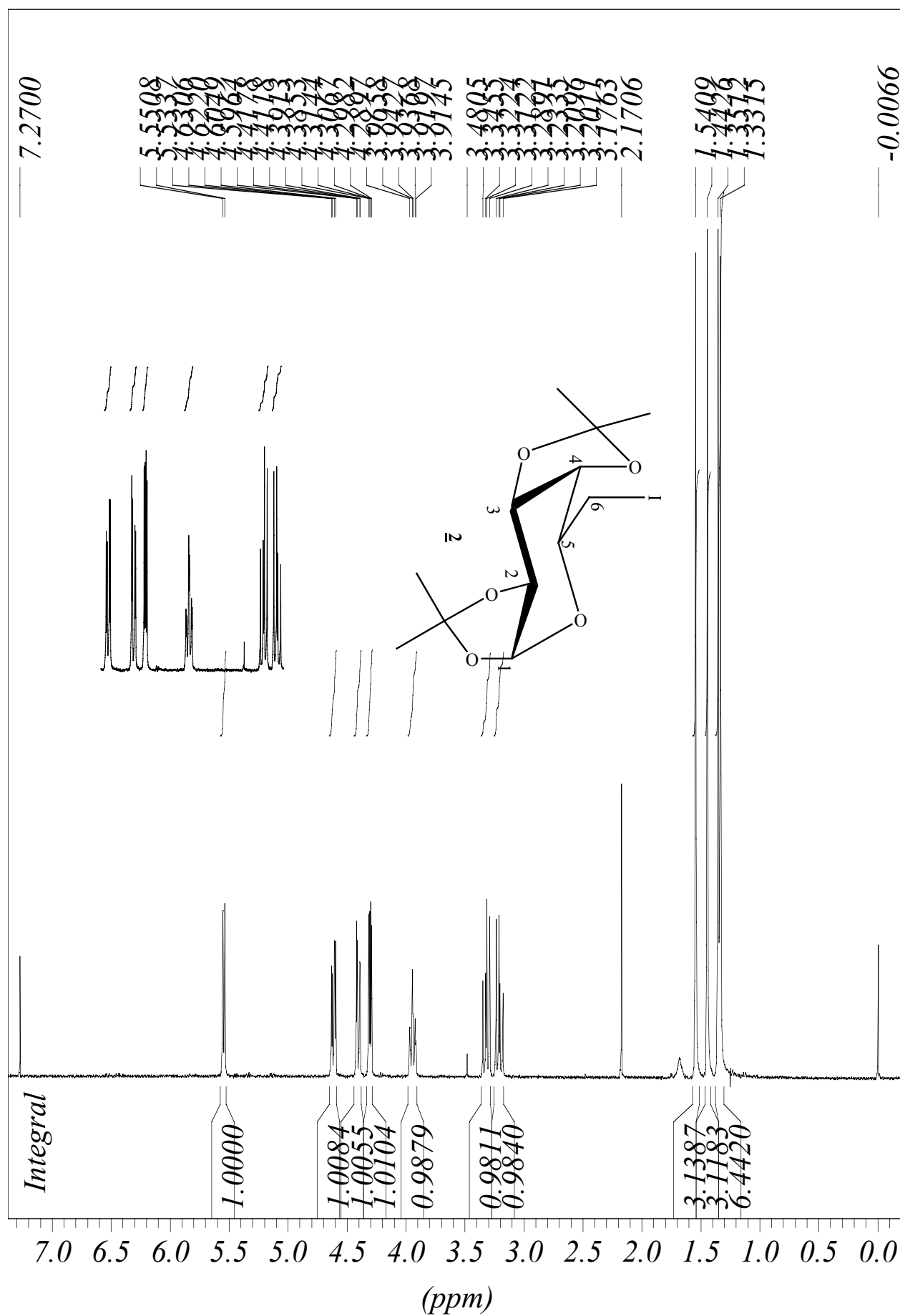
Capítulo: 6**6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

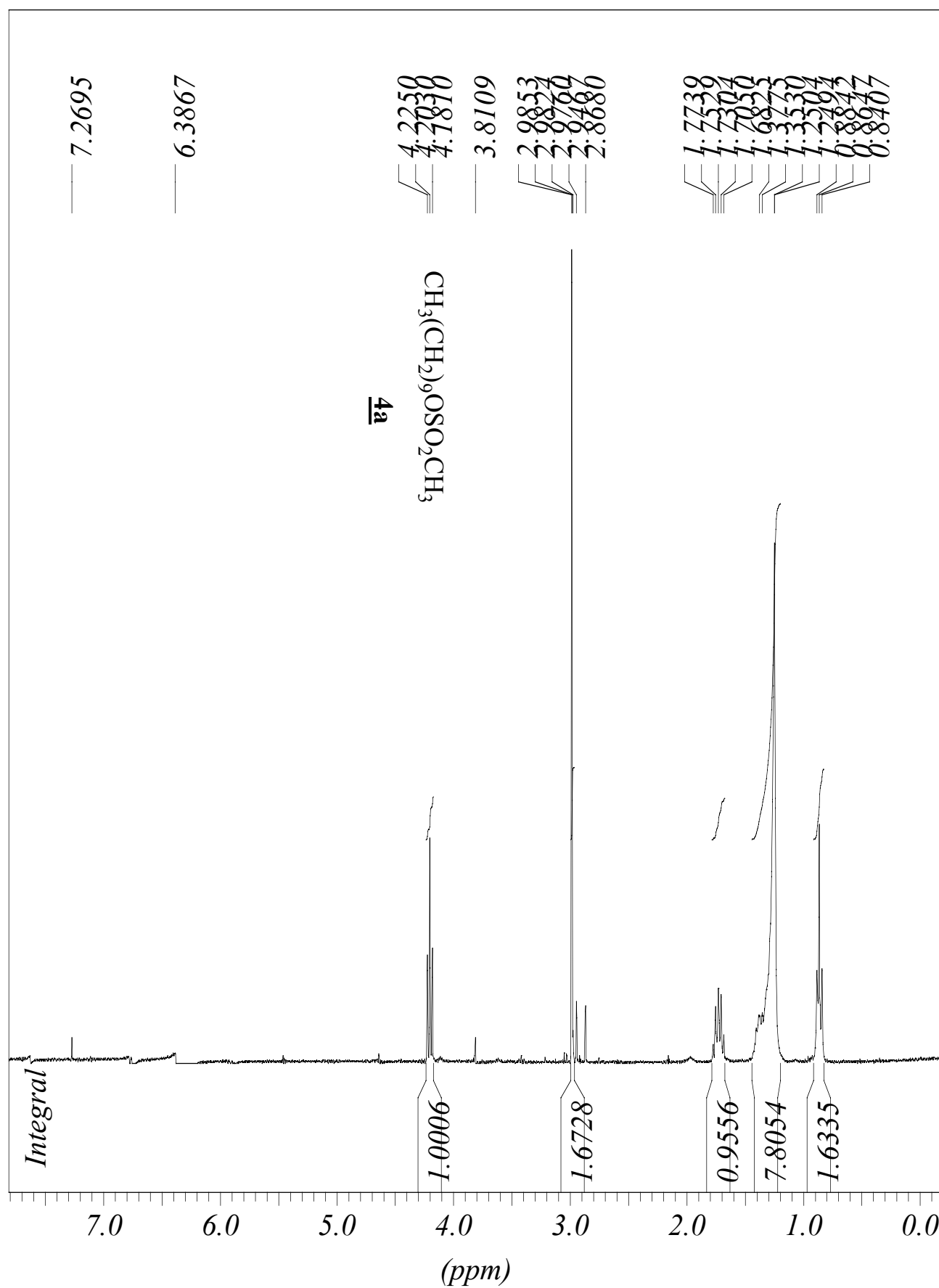
1. Munch, R.; *Microb. Infec.*, **2003**, 69, 74.
2. De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A.; *Quím. Nova*, **2005**, 28, 678.
3. Leite, C. Q. F.; Talarolli, R. Jr.; *Rev. Ciênc. Farm.*, **1997**, 18, 17.
4. De Souza, M. V. N.; *Rev. Bras. Farm.*, **2006**, 87, 42.
5. Brennan, P. J.; *Tuberculosis*, **2003**, 83, 91.
6. Weston, A.; Stern, R. J.; Lu, R. E.; Nassau, P. M.; Monsey, D.; Martin, S. L.; Scherman, M. S.; Besra, G. S.; Duncan, K.; Mcneil, M. R.; *Tubercle and Lung Disease*, **1998**, 78, 123.
7. Reinert, C.; Seminário de Dept de Anal. Clín e Toxic, USP, SP
8. Yves, J.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, no prelo.
9. Evans, J.; *Chem. in Britain*, **1998**, 34, 38.
10. Khoo, K.; Douglas, E.; Azadi, P.; Inamina, J. M.; Besra, G. S.; Mikusová, K.; Brennan, P. J.; Chatterju, D. J.; *Biol. Chem.*, **1996**, 271, 28682.
11. Da Silva, T. C.; Tuberculose: estudos iniciais visando a obtenção de análogos do etambutol, Dissertação de Mestrado, UFRJ, Rio de Janeiro, **2000**.
12. Frieden, T. R.; Driver, C. R.; *Tuberculosis*, **2003**, 83, 82.
13. <http://www.ambiojovem.org.br/historia04.htm>; acessada 04 de julho de 2006
14. <http://www.iqsc.usp.br/iqsc/ensino/pet/docts/monoTATI.PDF>.
15. De Souza, M. V. N.; *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, **2006**, 1, 33.
16. De Souza, M. V. N.; *Ver. Bras. Farm.*, **2005**, 86, 92.

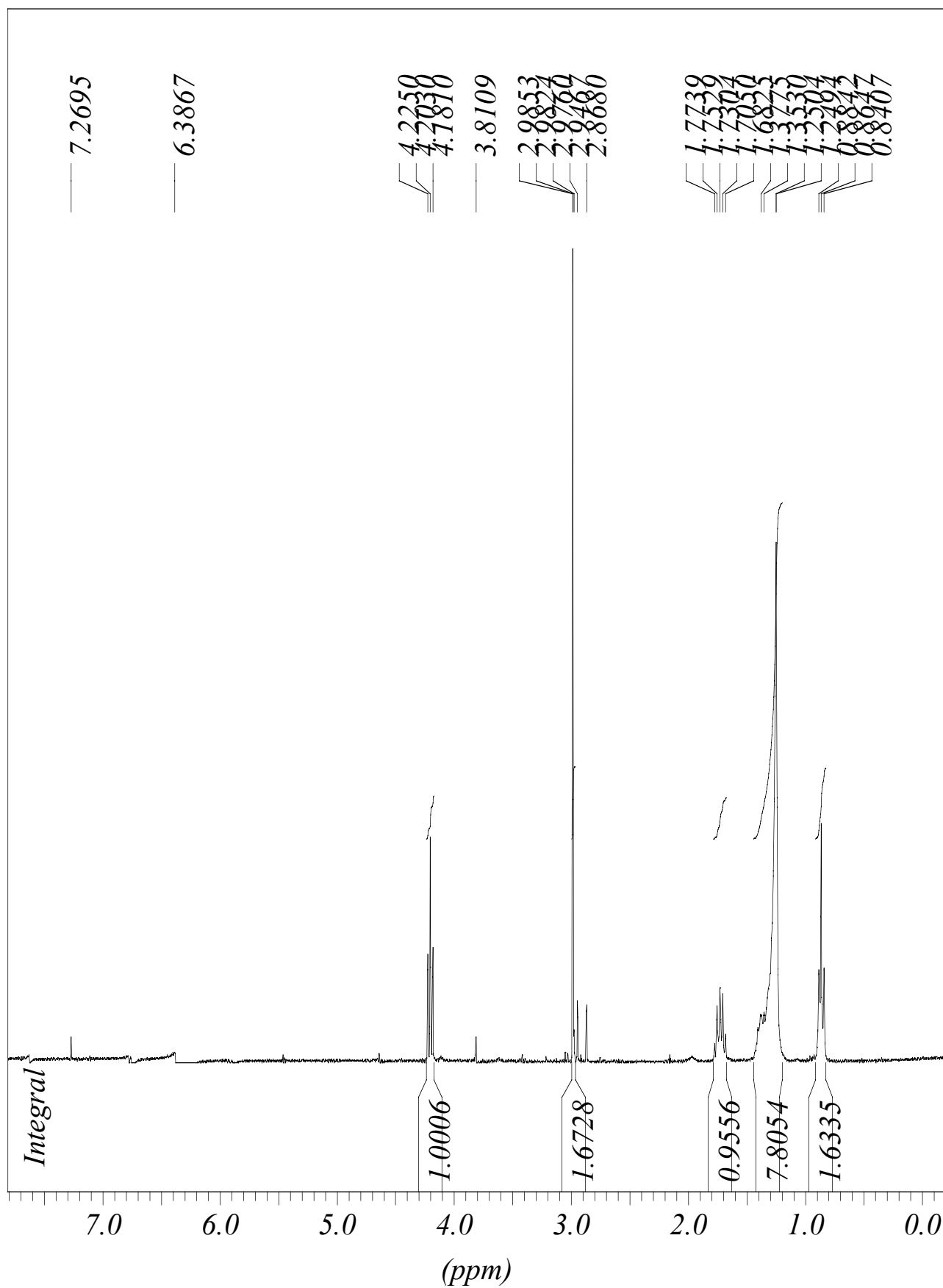
17. WHO/CDS/TB/2003, Tratamento da tuberculose: guia para programa nacional, terceira edição, junho de 2004.
18. Wilkinson, R. G.; Shepherd, R. G.; Goodstein, B.; Thomas, J. P.; Baughn, C. A.; *Ann. Rev. Resp. Dis.*, **1961**, 83, 891.
19. Sherperd, R. G.; Baughn, C.; Cantrall, M. L.; Goodestein, B.; Thomas, J. P.; Wilkinson, R. G.; *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1966**, 135, 686.
20. Forbes, M.; Kuch, N. A.; Peets, E. A.; *J. Bacteriol*, **1962**, 84, 1099.
21. Katujar, D.; Tiwari, K. V.; Tewari, N.; Verma, S. S.; Sinha, S.; Gaikwad, A.; Srivastava, A.; Chaturvedi, V.; Srivastava, A.; Serivastava, S. B.; Tripathi, P. R.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, 40, 351.
22. Triphati, R. P.; Tiwari, V. K.; Laxmi, B.; Sinha, S.; Srivastava, A.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, 37, 773.
23. Helenius, A.; Simon, K.; *Biochim. Biophys. Acta.*, **1975**, 415, 29.
24. Amarante, W. G.; Síntese de compostos anfífilos derivados da D-galactose, potenciais agentes surfactantes, Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, **2005**.
25. De Almeida, V. M.; Le Hyaric. M.; Amarante, W. G.; Lourenço, S. M. C.; Brandão, L. L. M.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, no prelo.
26. Schmidt, O. T.; *Methods in Carbohydr. Chem.*, **1963**, 2, 318.
27. Garegg, J. P.; *Pure&Appl. Chem.*, **1984**, 56, 845.
28. Garegg, J. P.; Samuelson, B.; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I.*, **1980**, 12, 2866.
29. Couri, C. R. M.; Síntese de poilaminas e de seus complexos de platina (II), Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, **2003**.
30. Labadie, G. R.; Choi, S. R.; Avery, M. A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 615.
31. http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/leish_visc/texto-leish-visc-pro.htm.

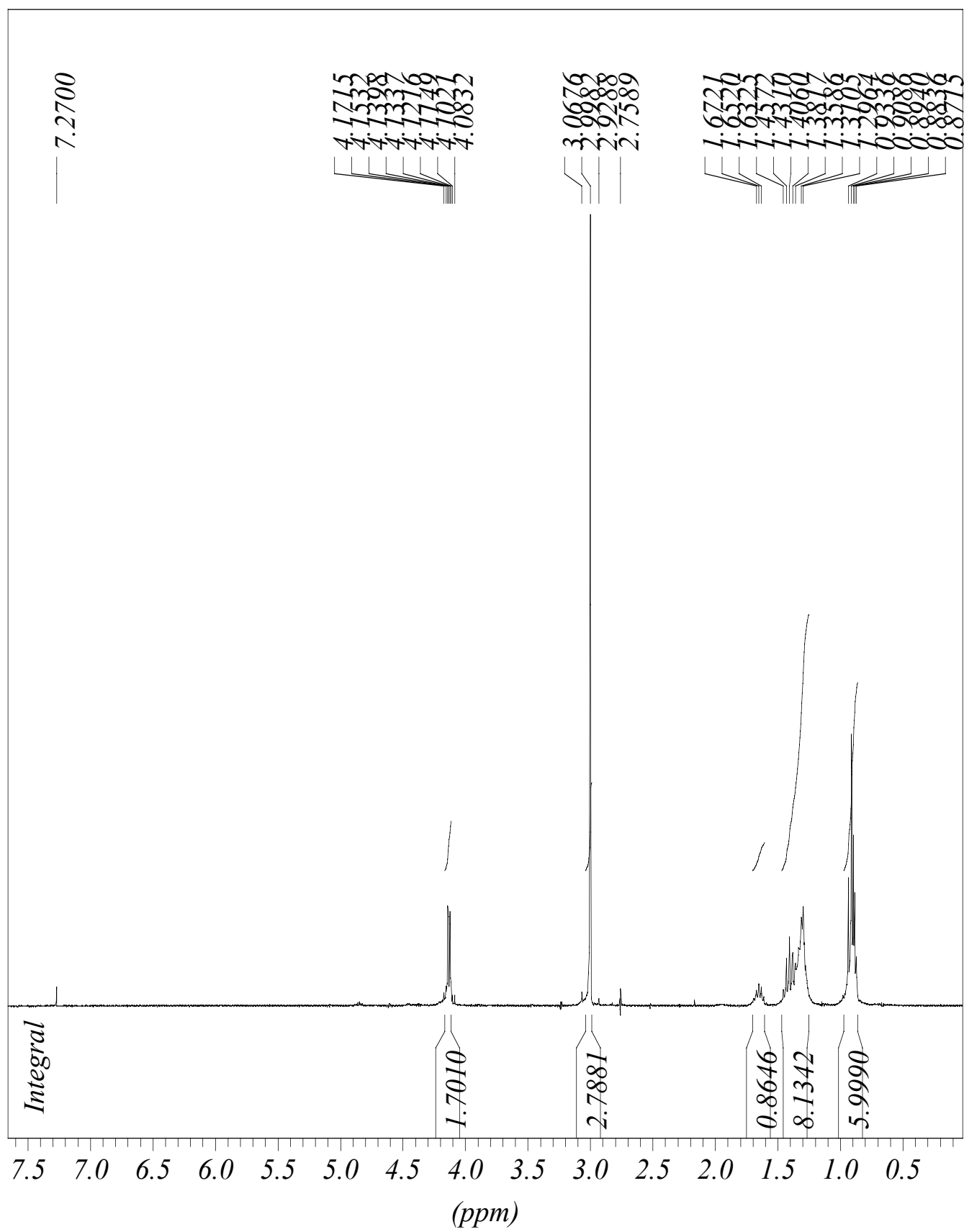
- 32. Berman, J. D.; *Rev. Infect. Dis.*, **1988**, *10*, 560.
- 33. <http://www.funasa.gov.br/pub/GVE/GVE0517A.htm>.
- 34. Heby, O.; Roberts, S. C.; Ullman, B.; *Biochem. Soc. Trans.*, **2003**, *31*, 415.
- 35. Kaiser, A. E.; Gottawald, A. M.; Weirsh, C. S.; Maier, W. A.; Seitz, H. M.; *Folia Parasit.*, **2003**, *50*, 3.

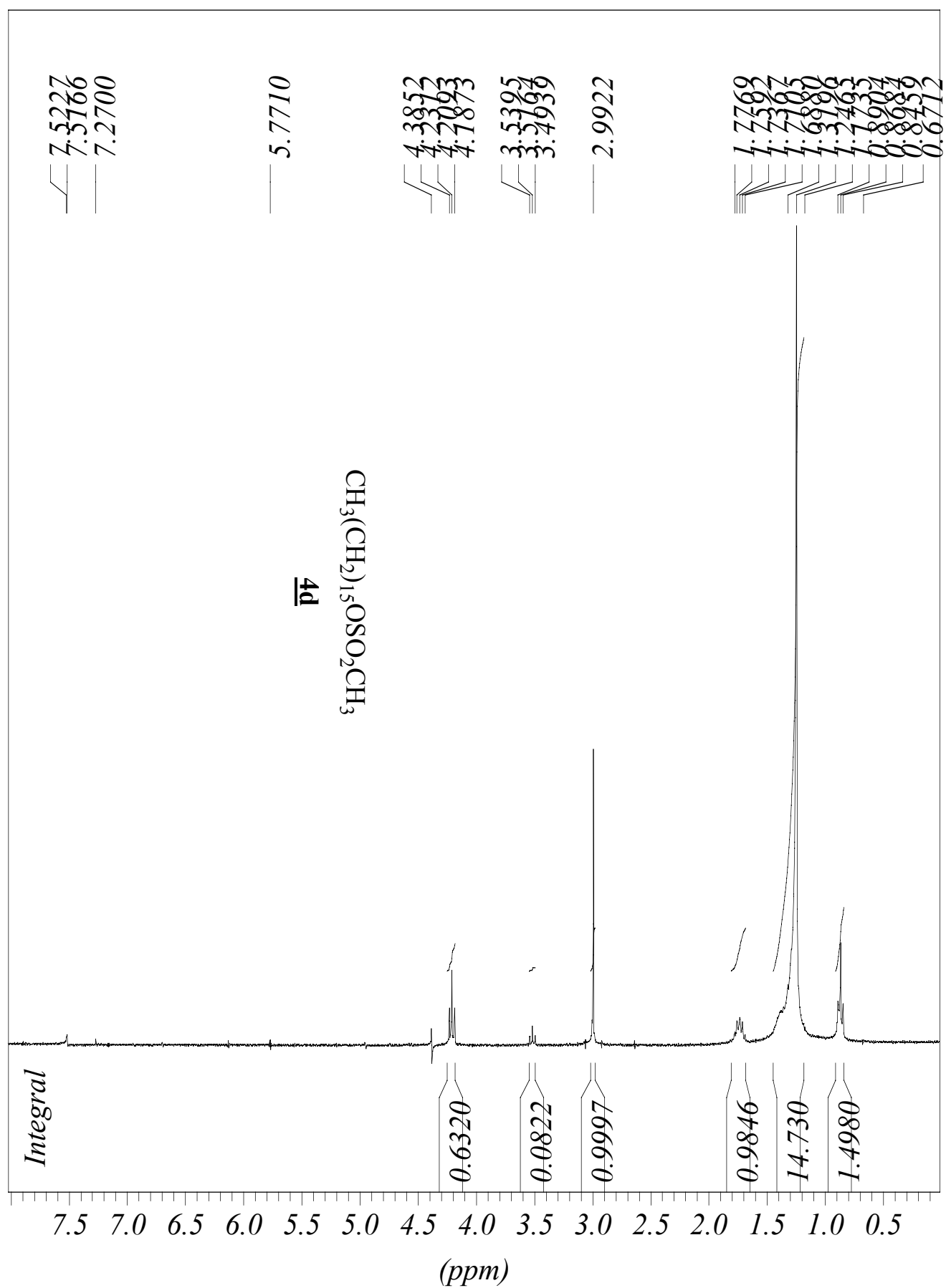
Espectros de RMN de ^1H 

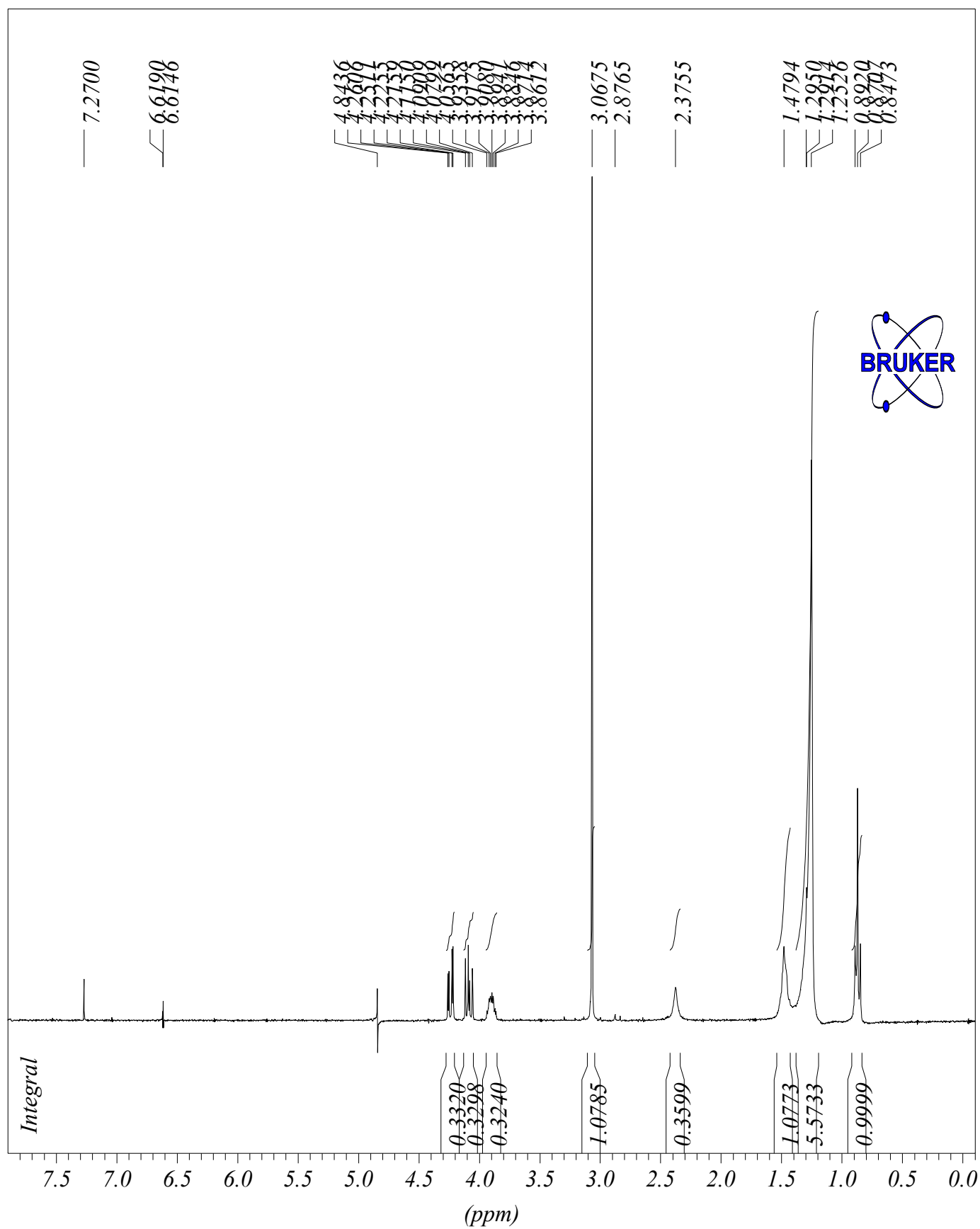


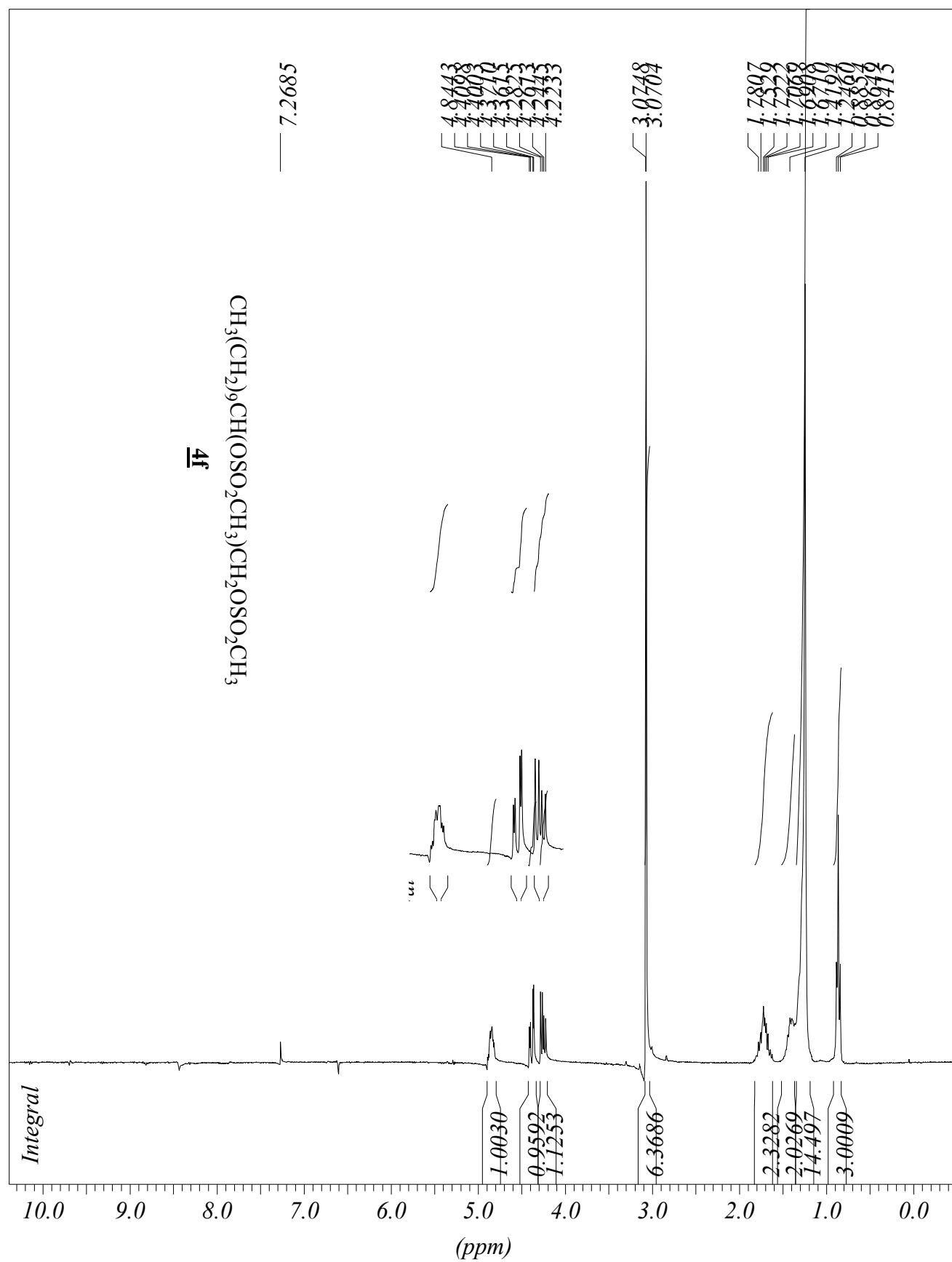


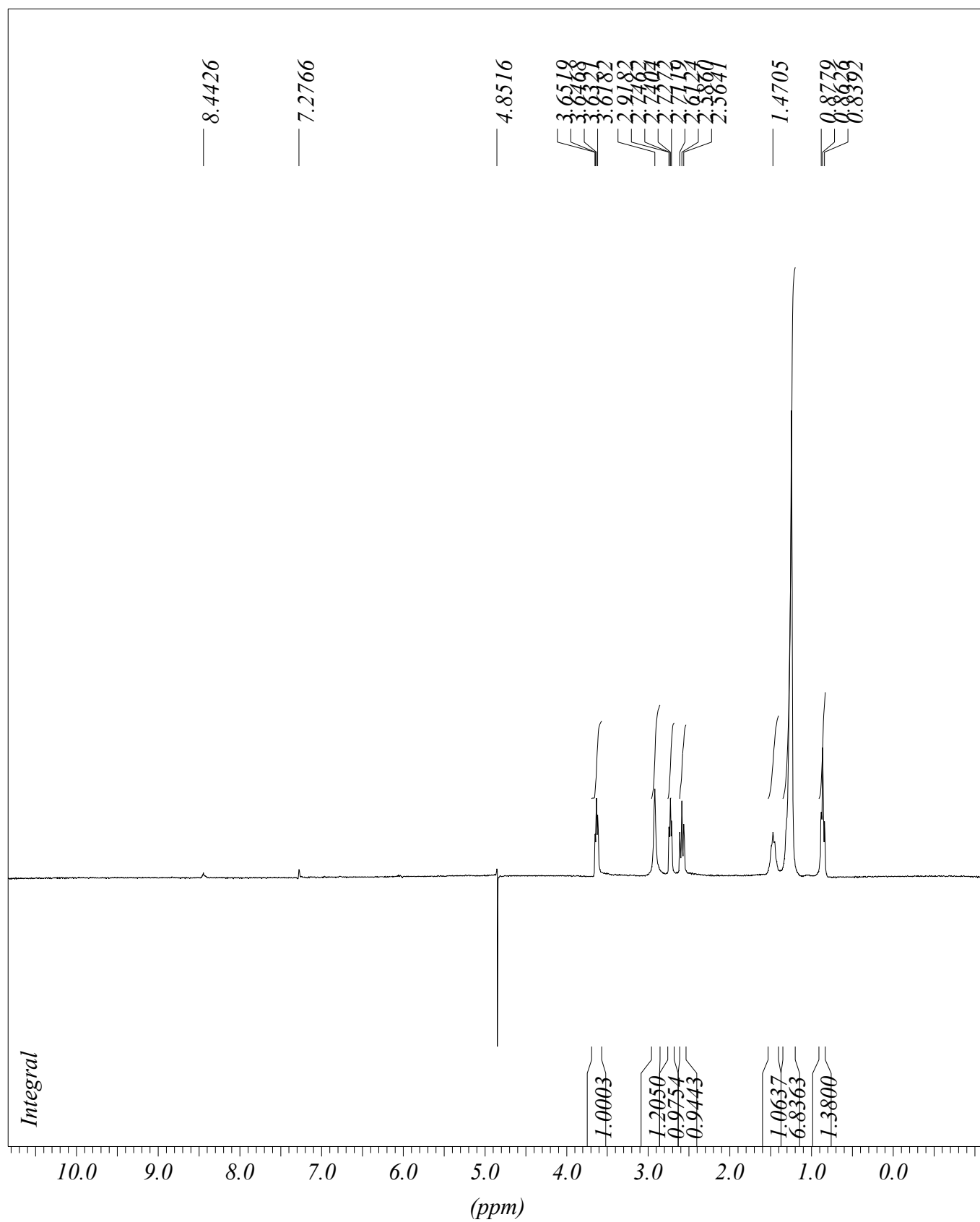


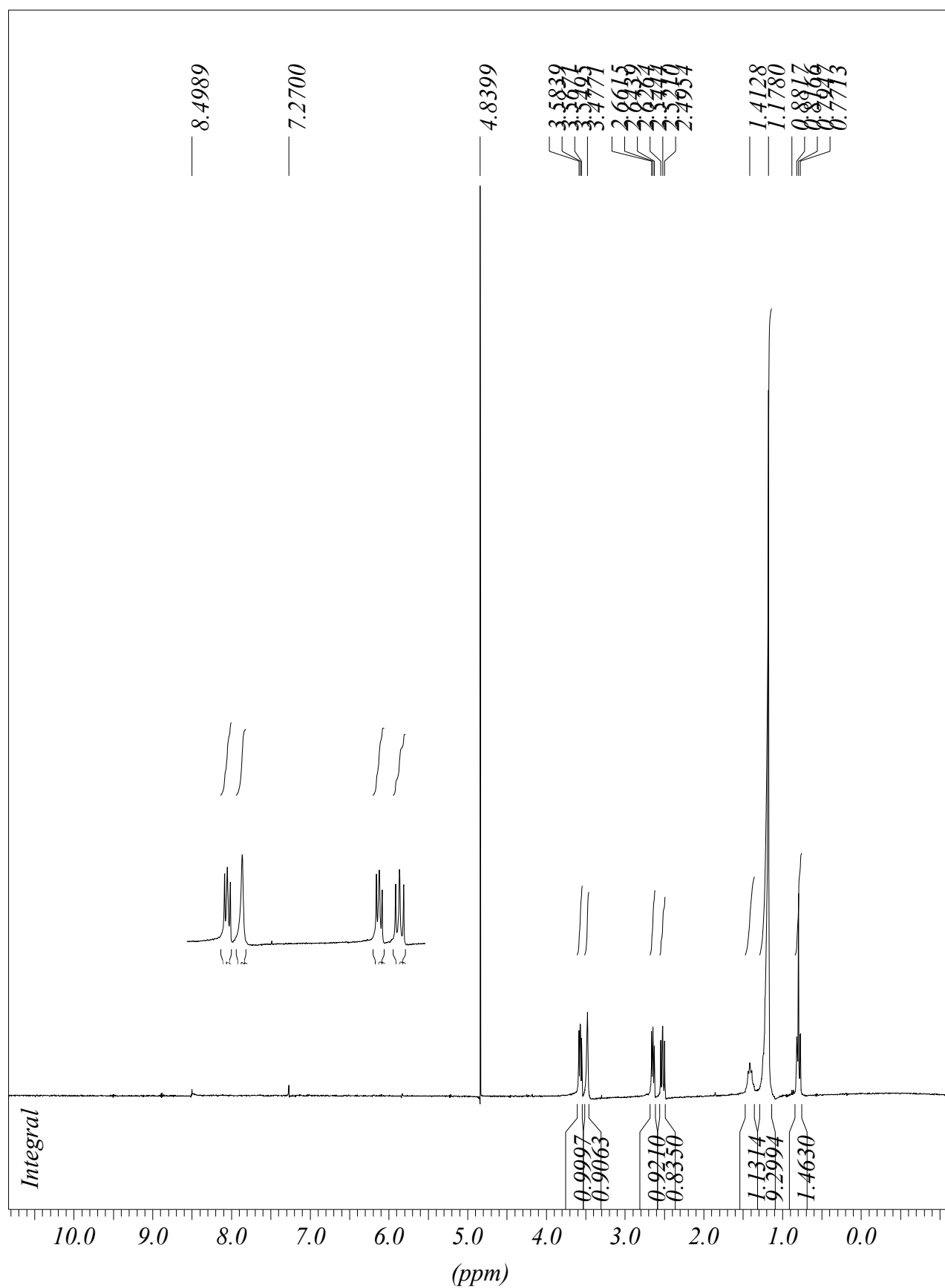


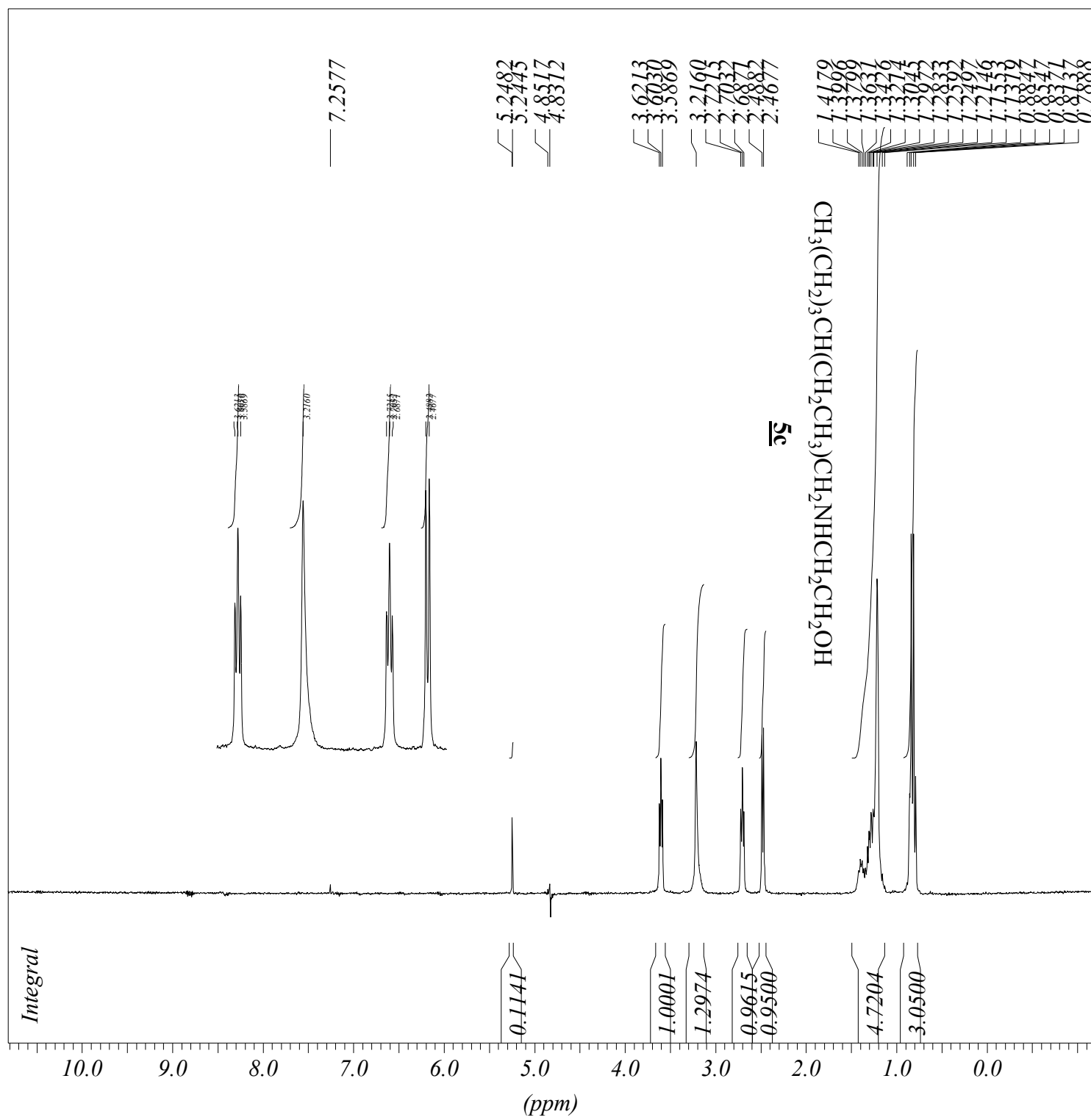


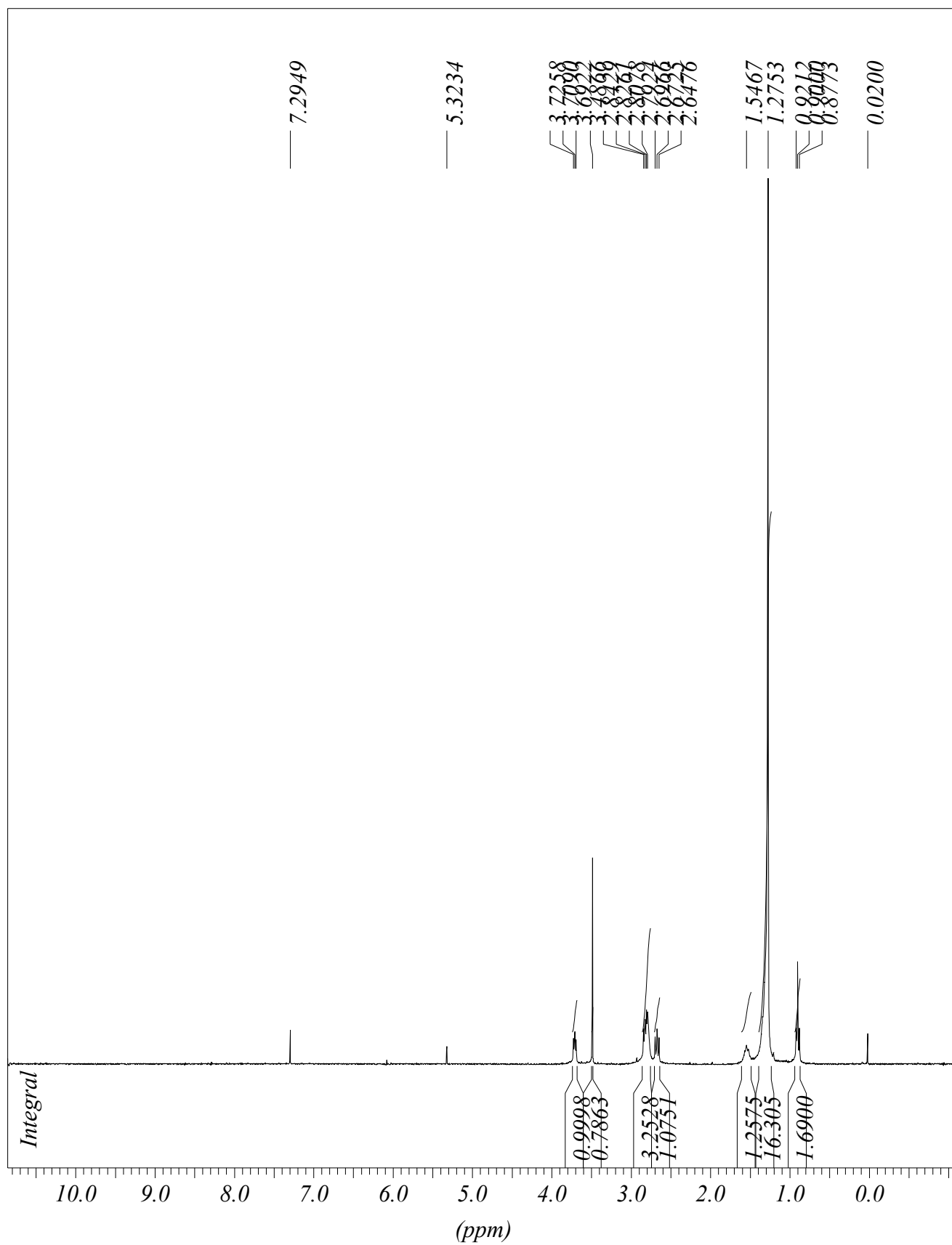


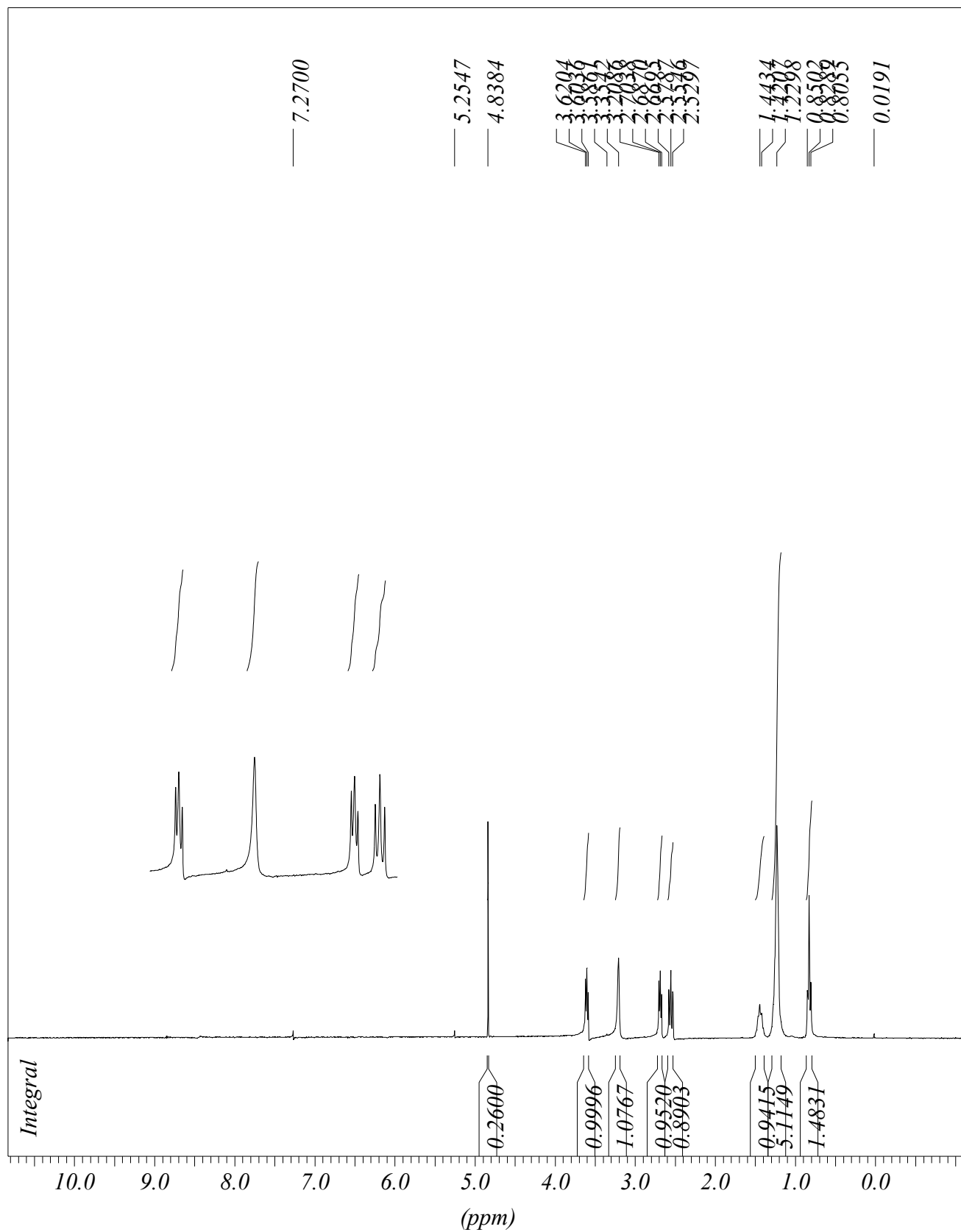


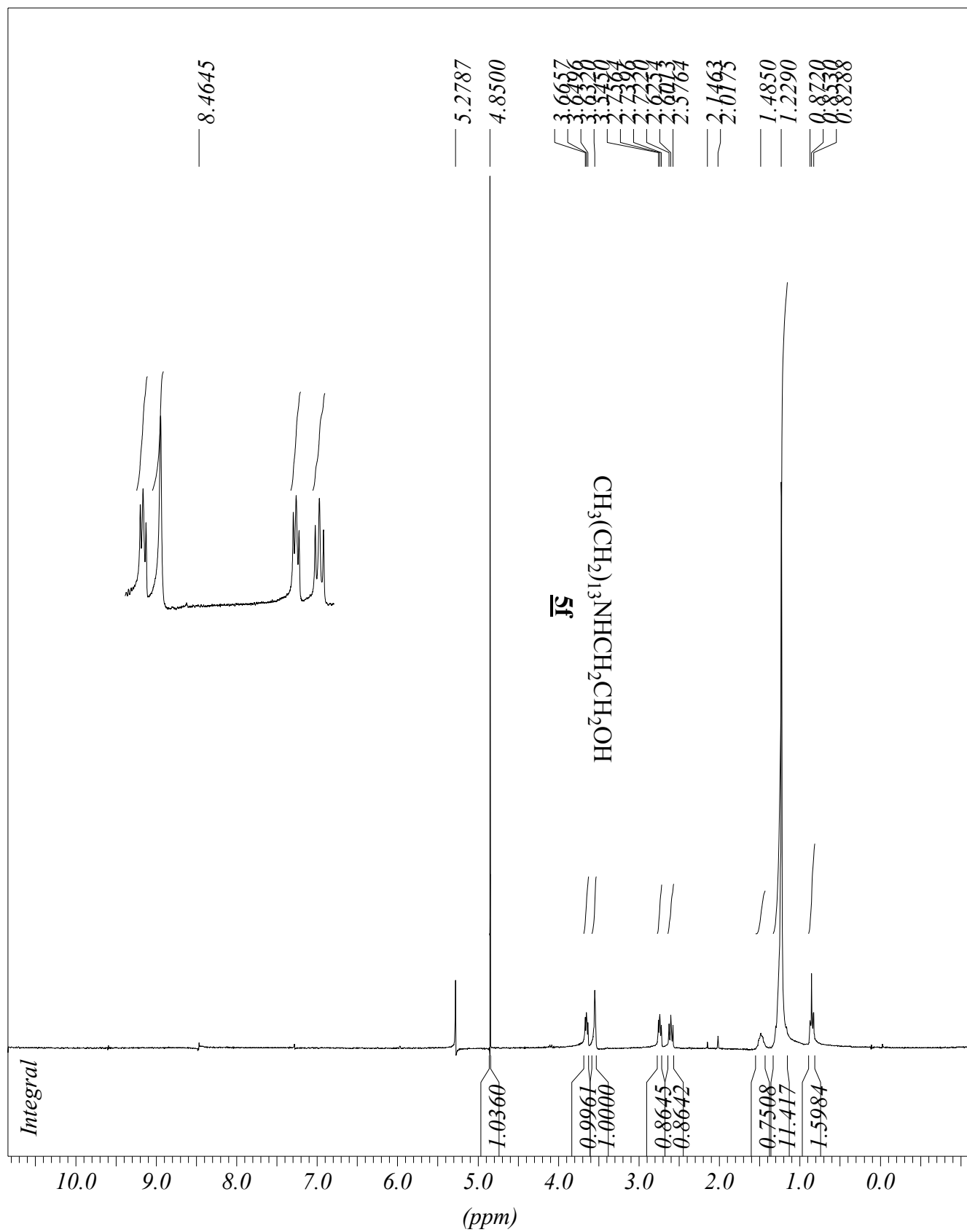


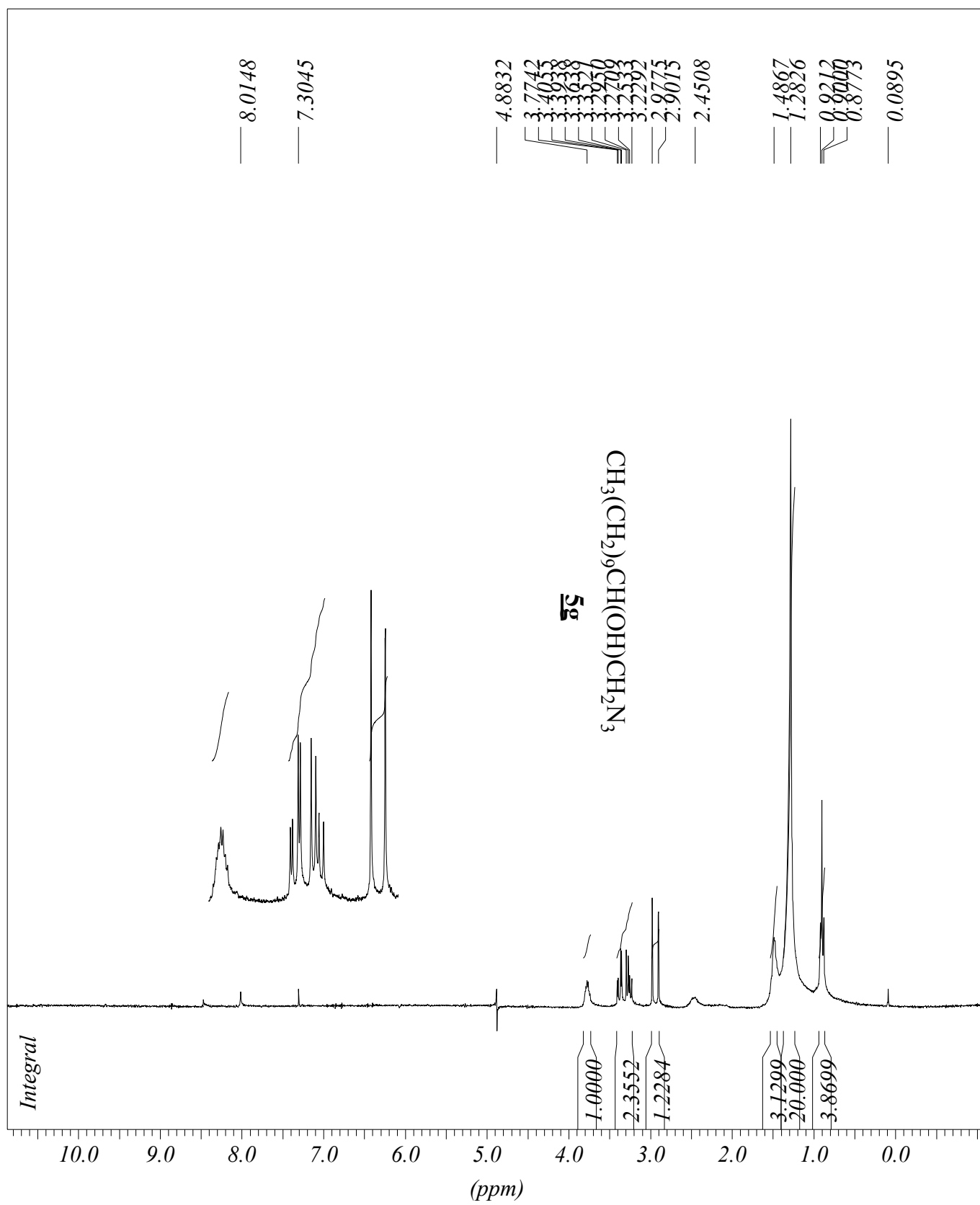


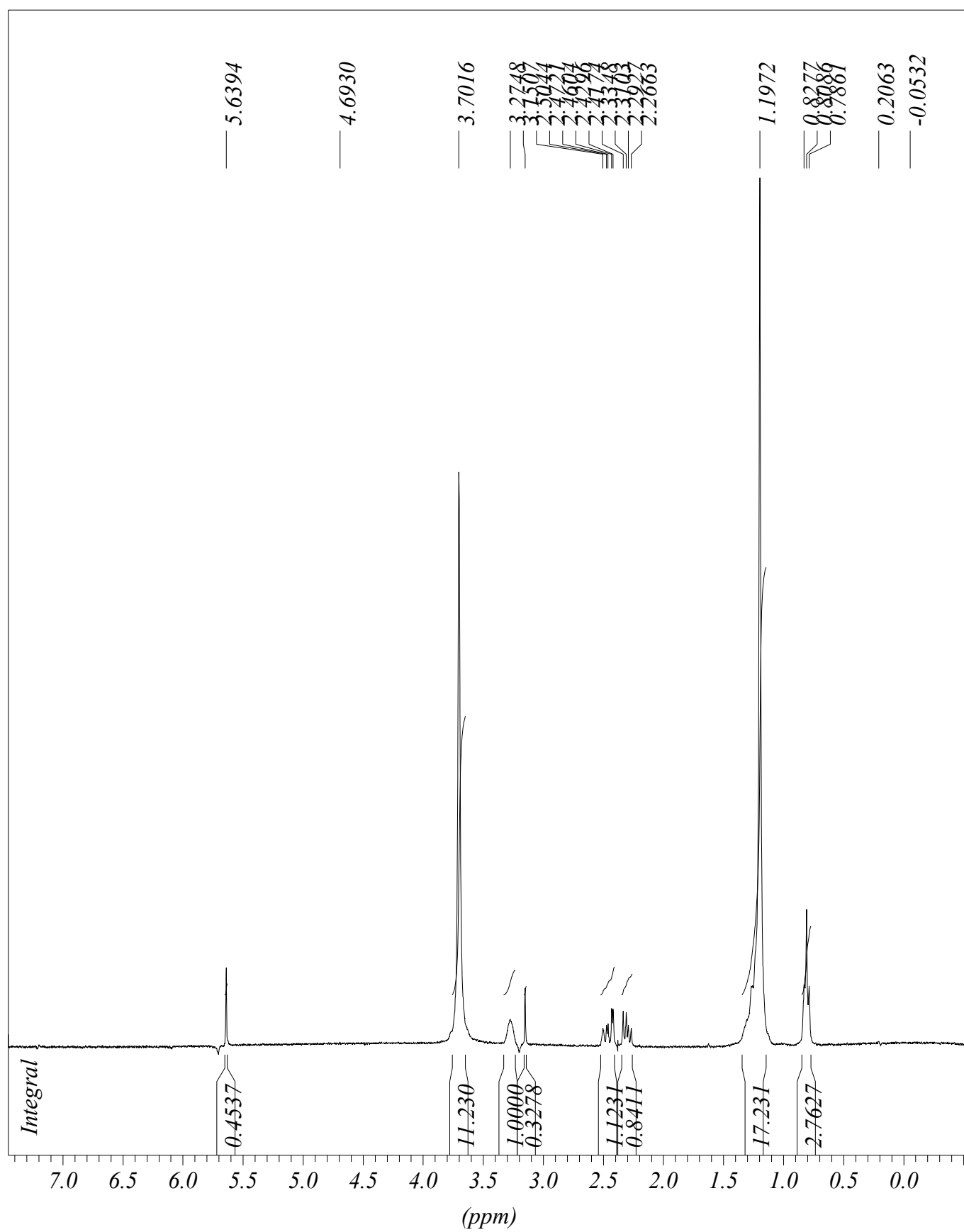


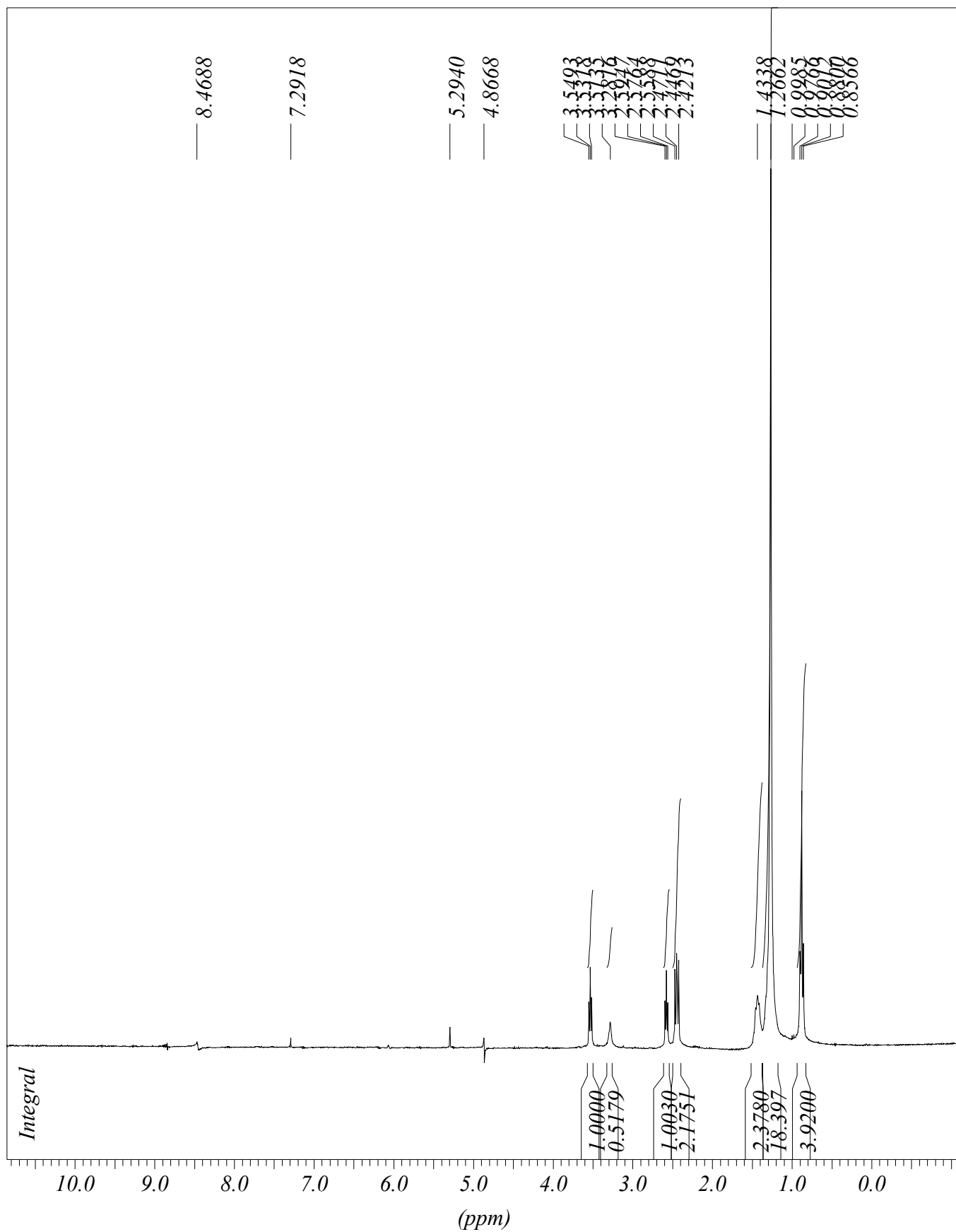


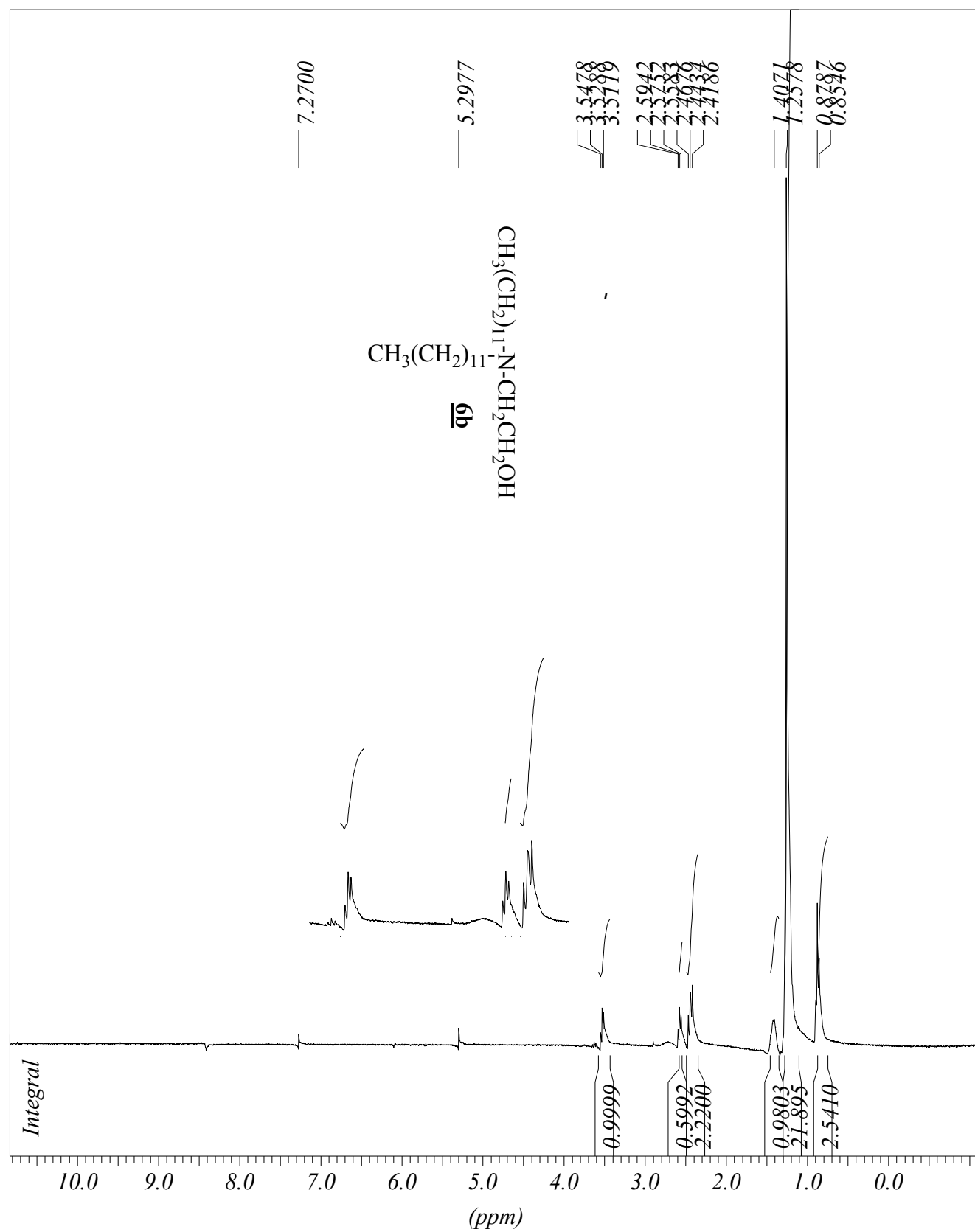


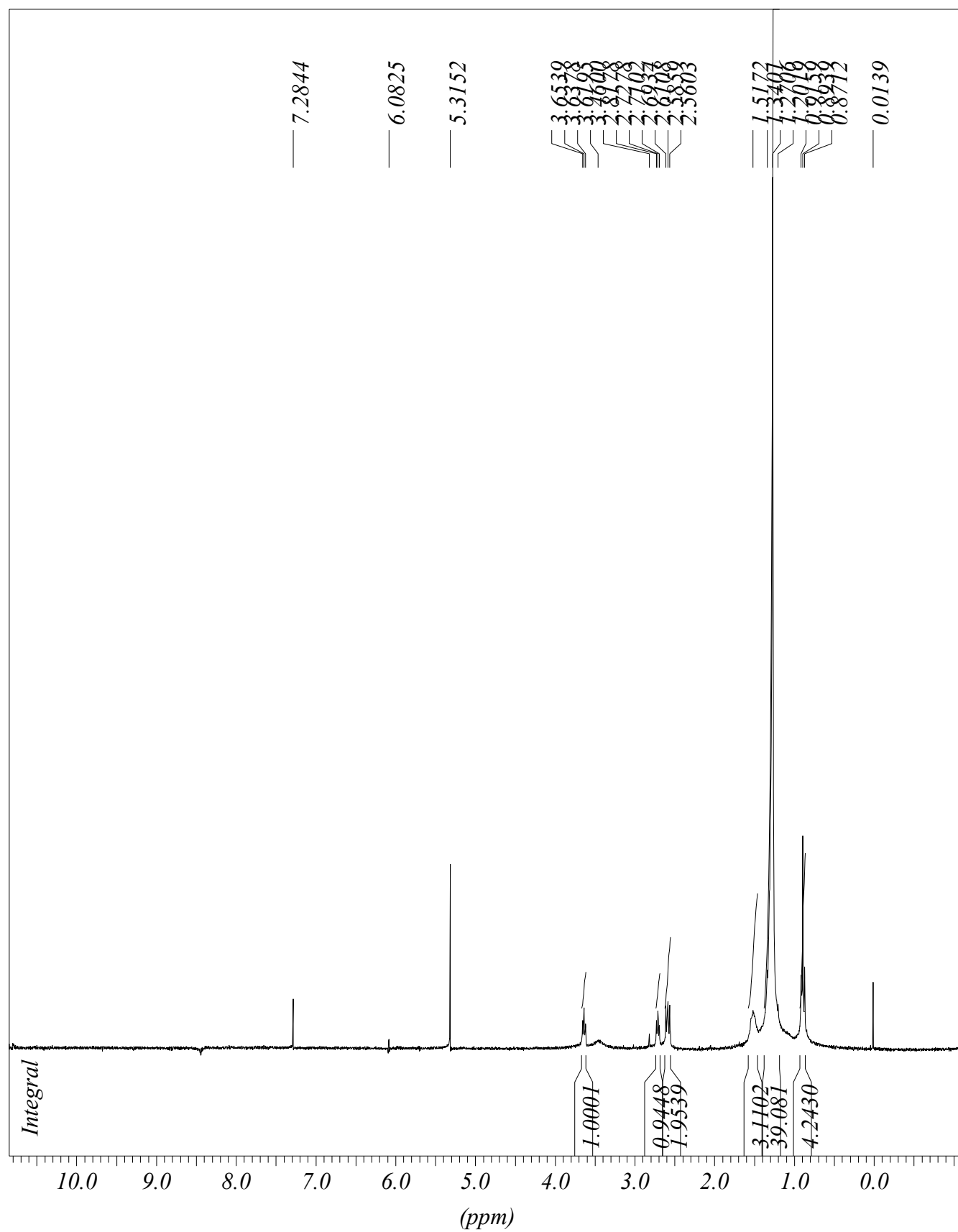


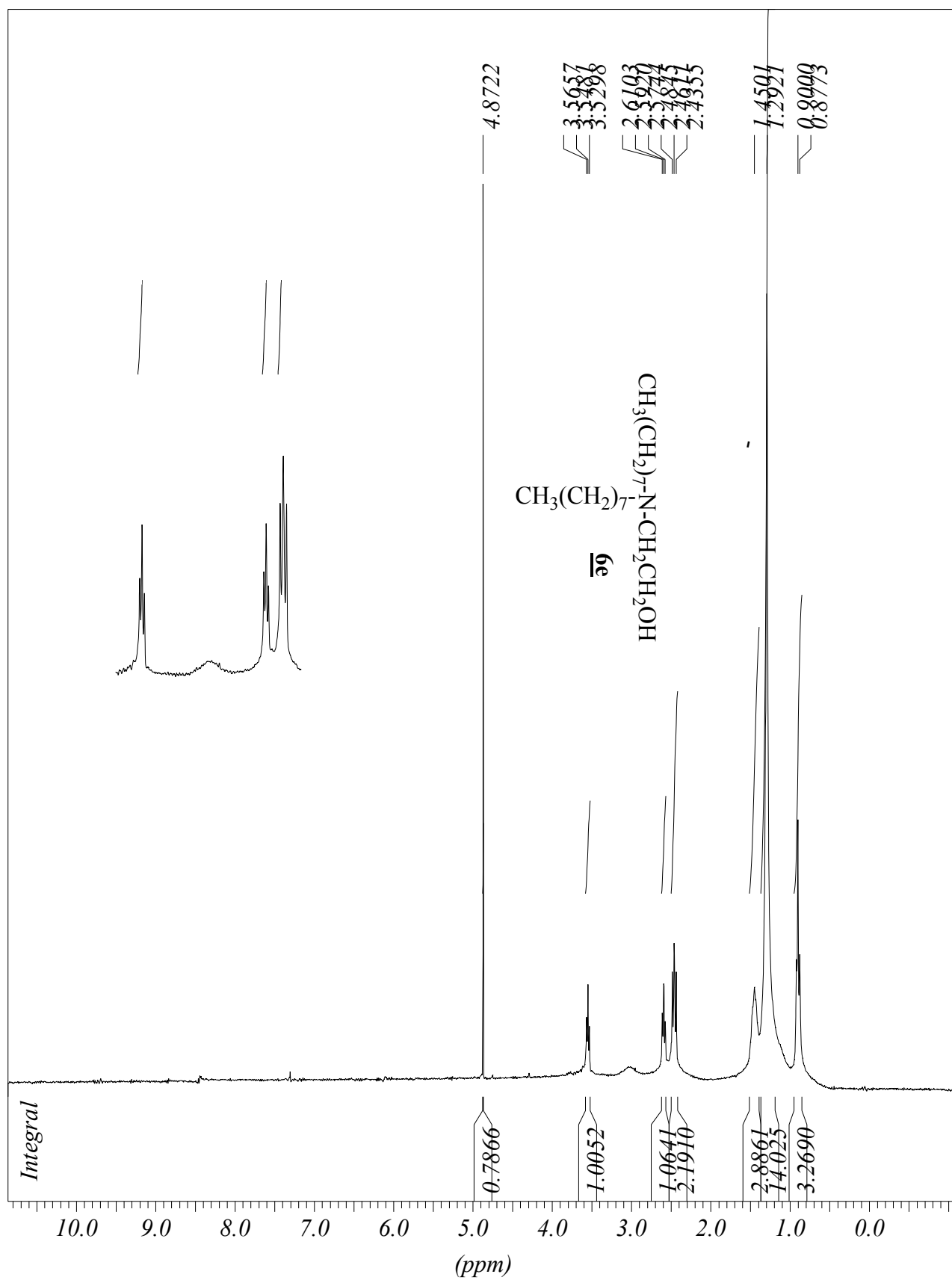


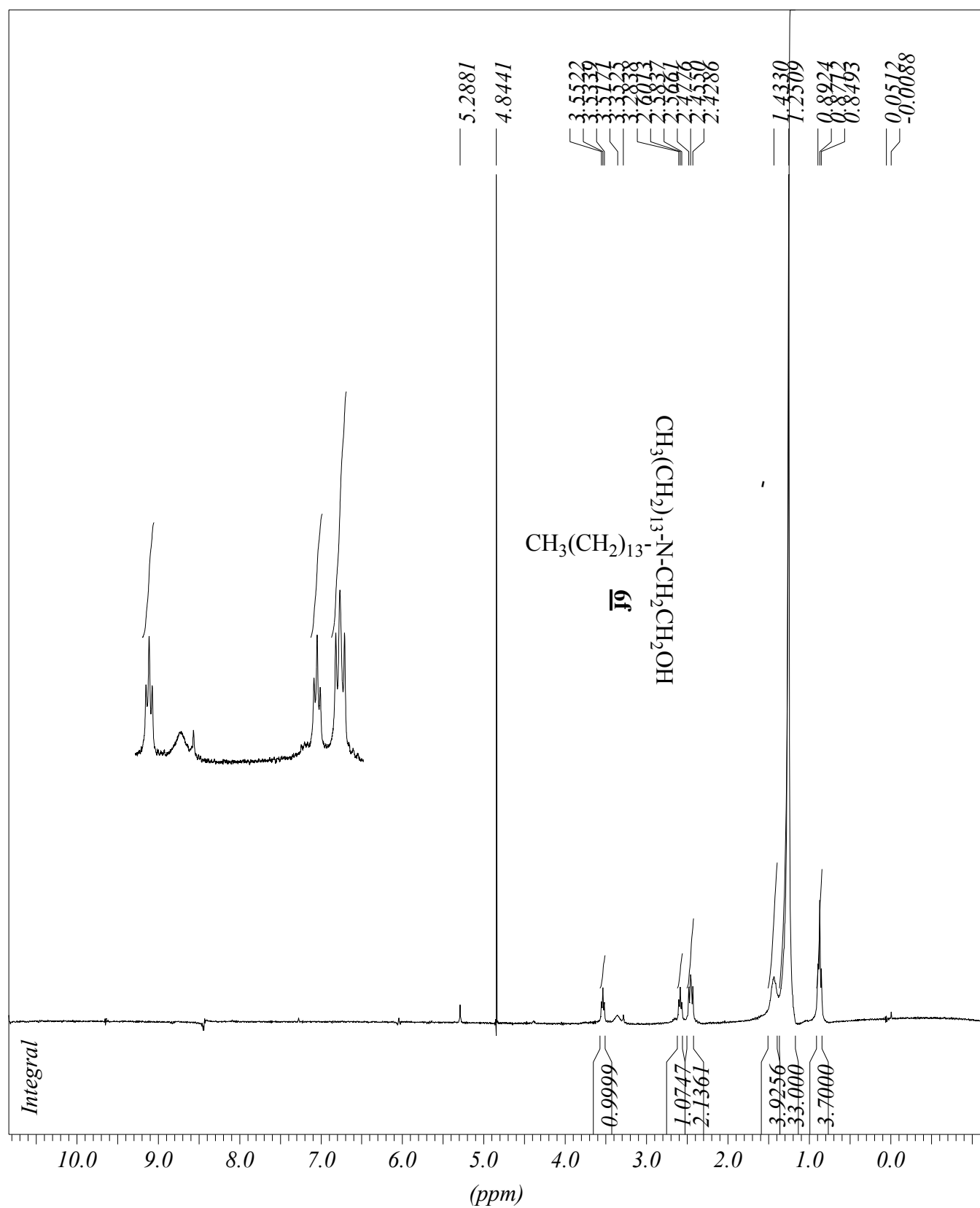


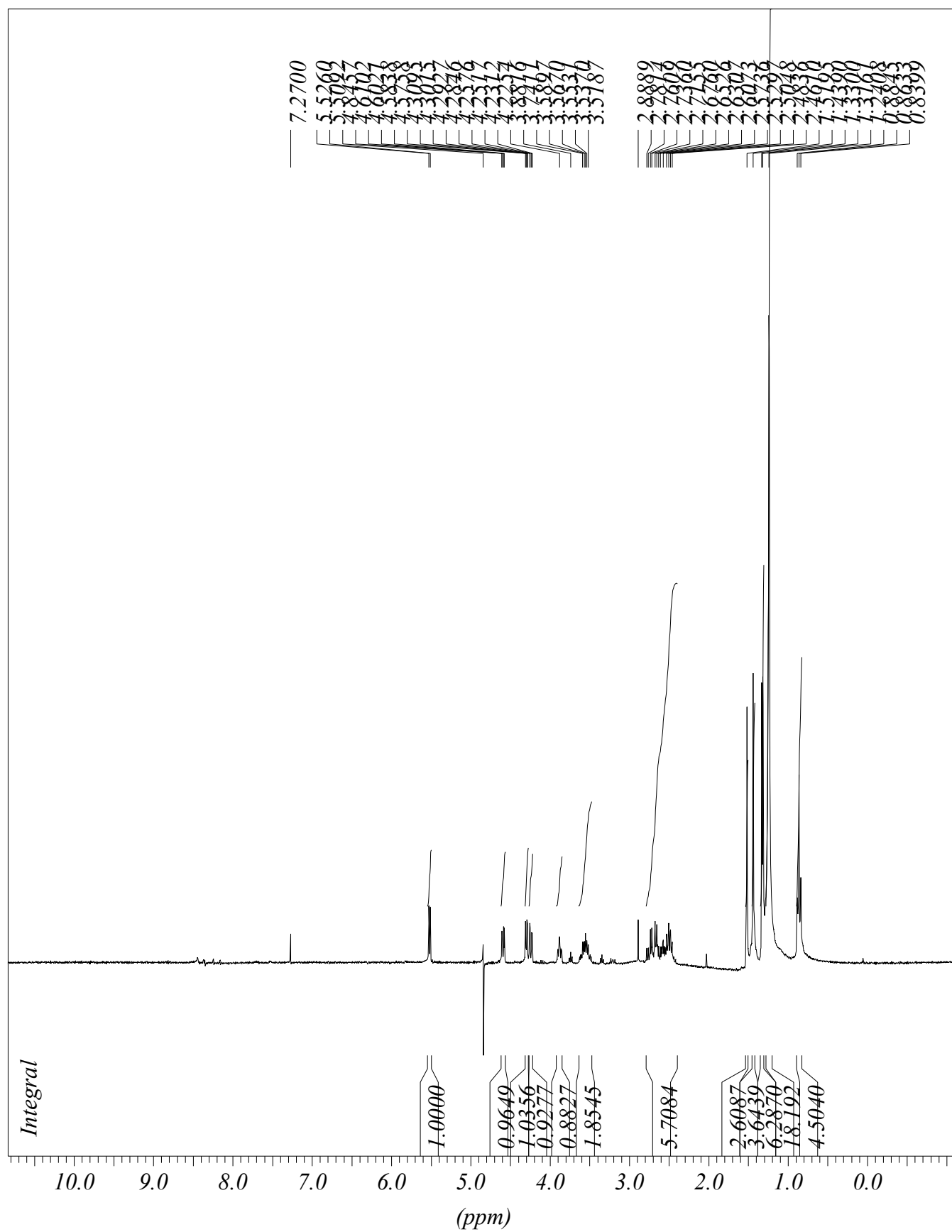


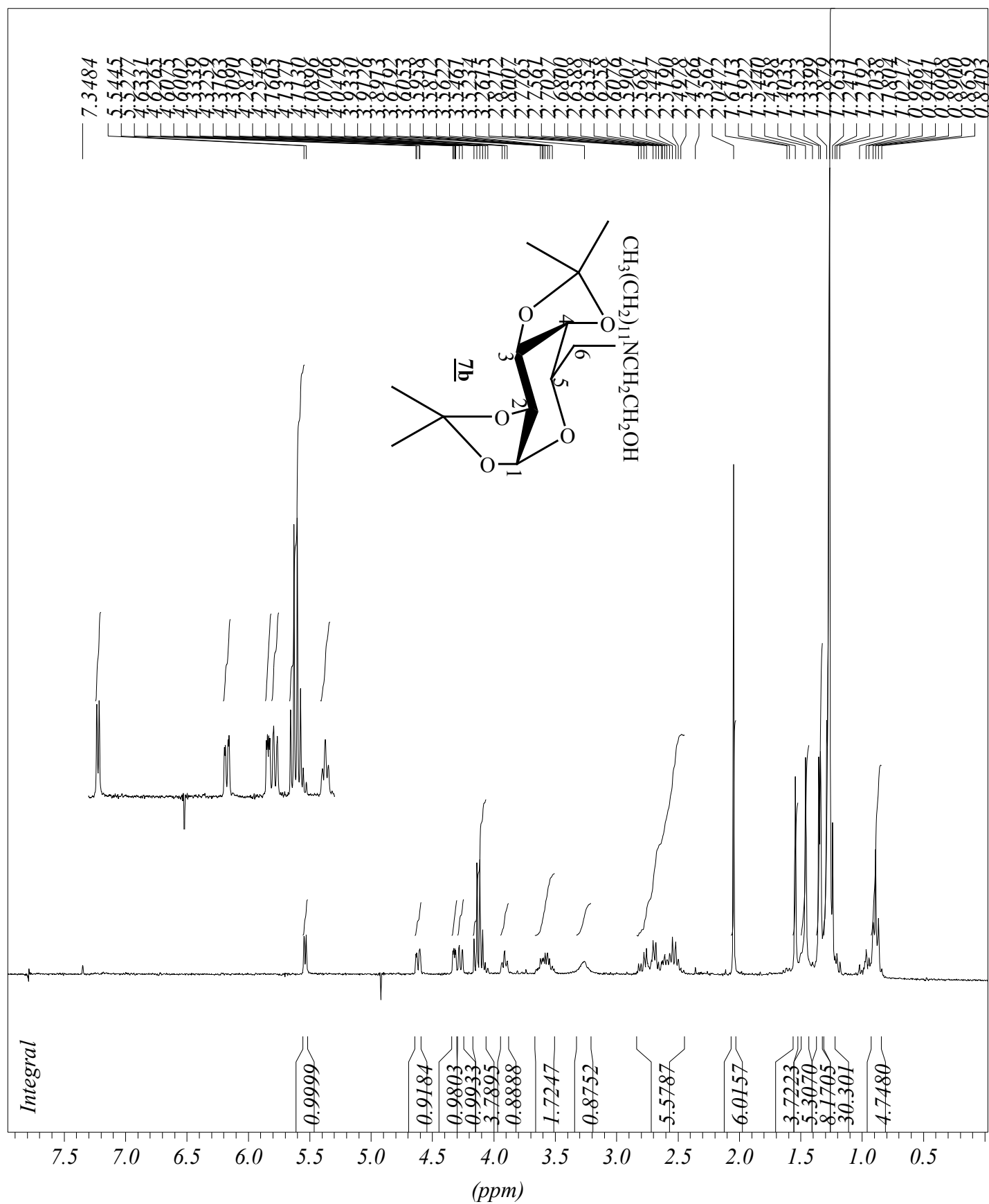


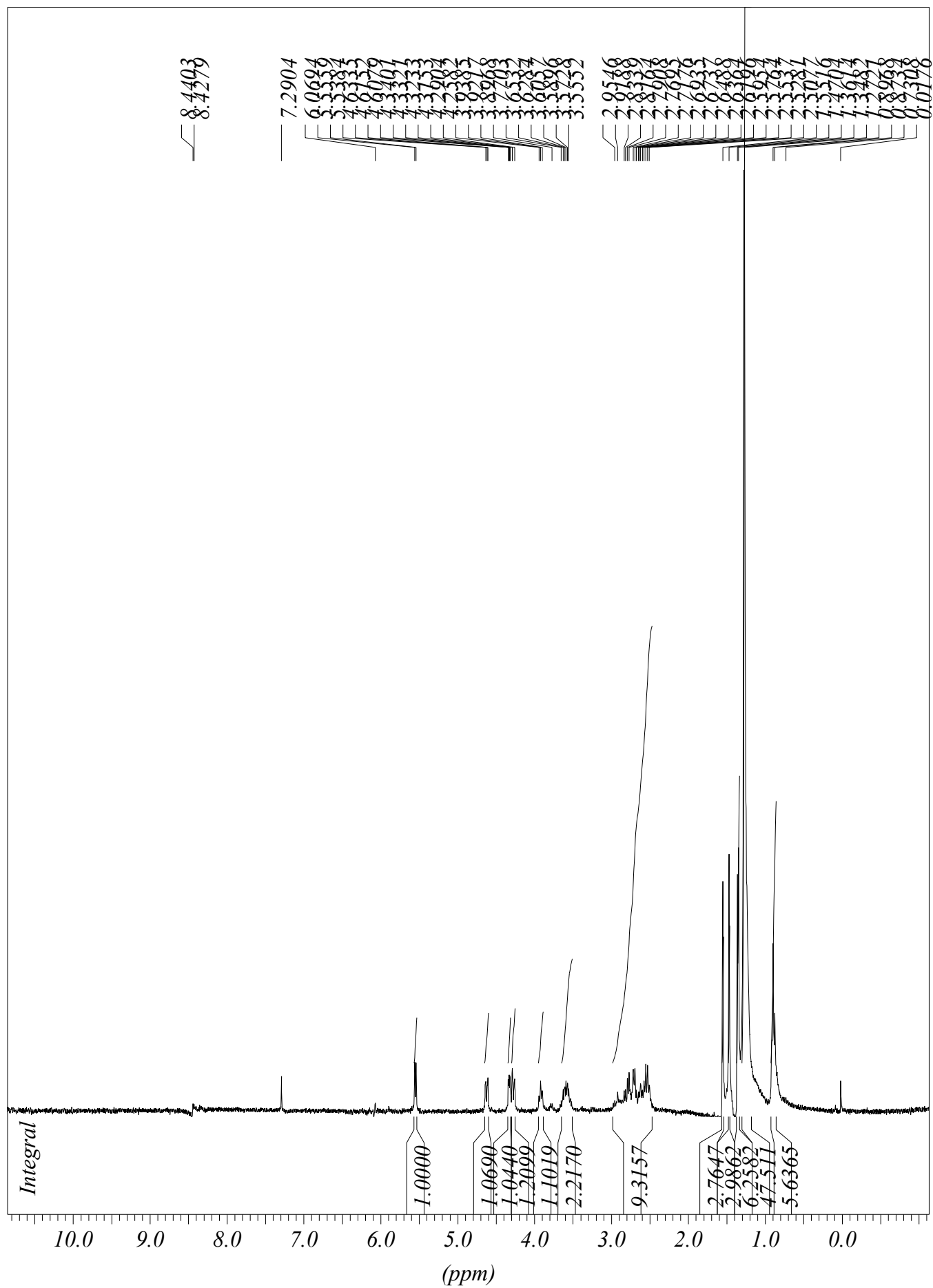


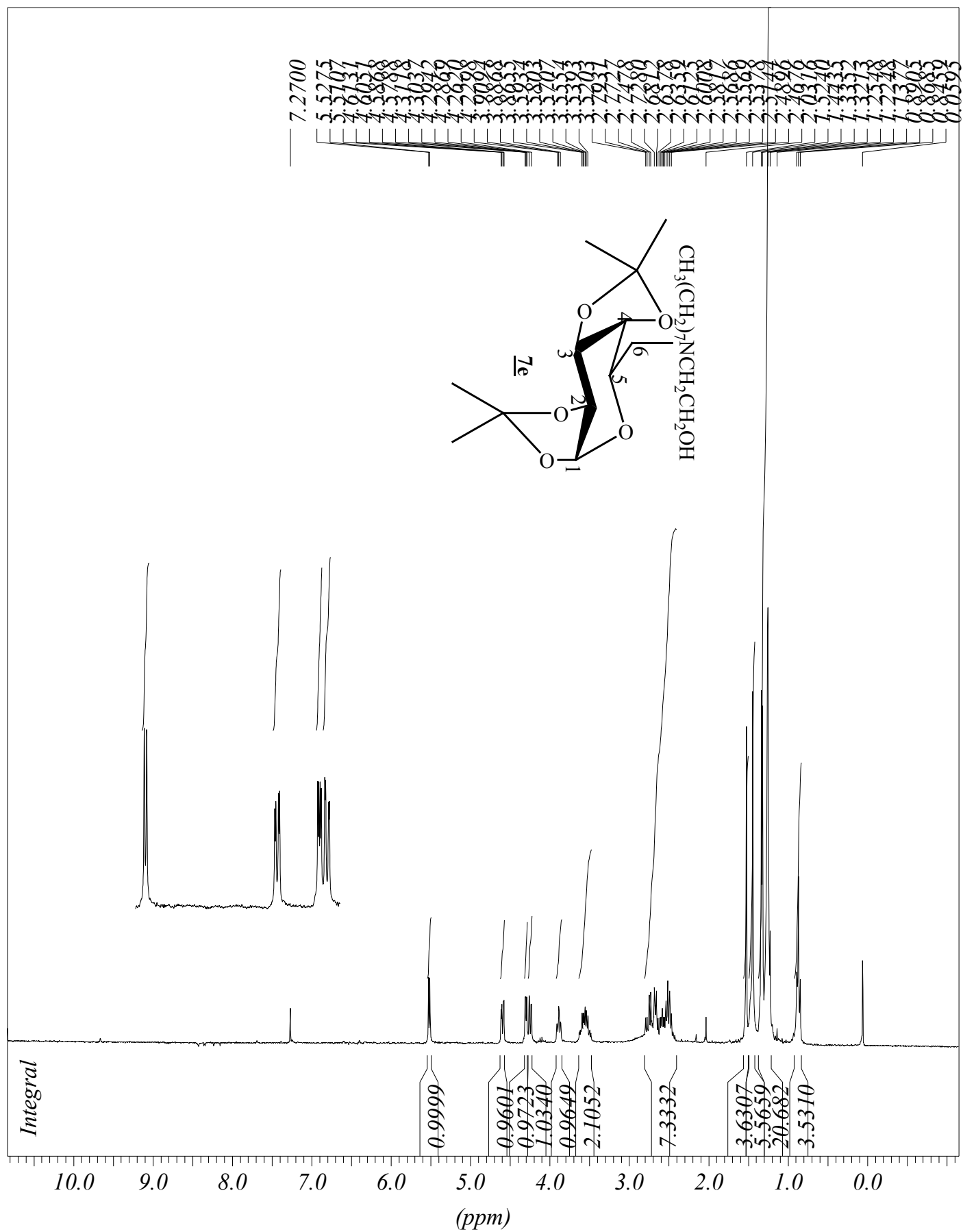


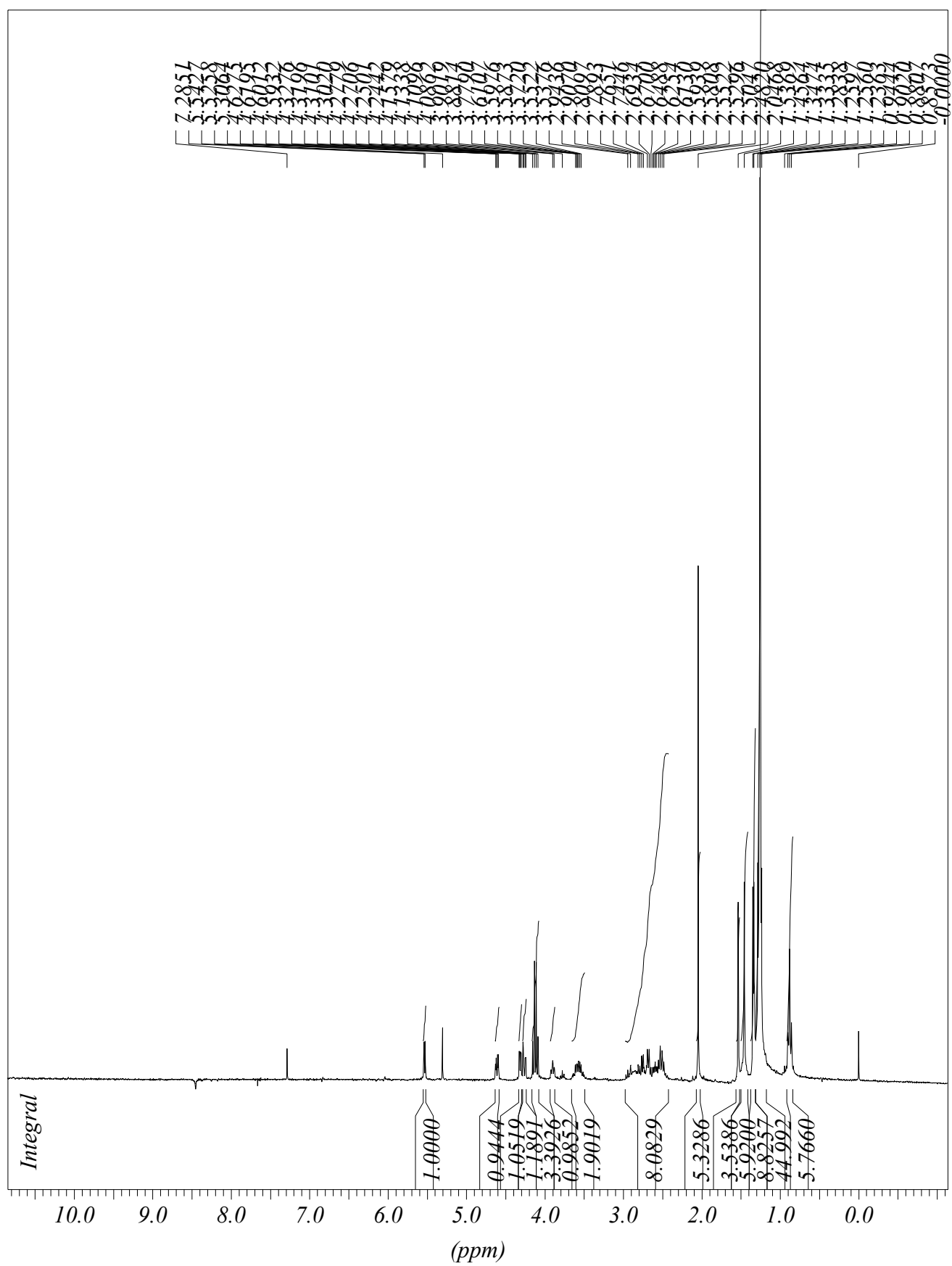


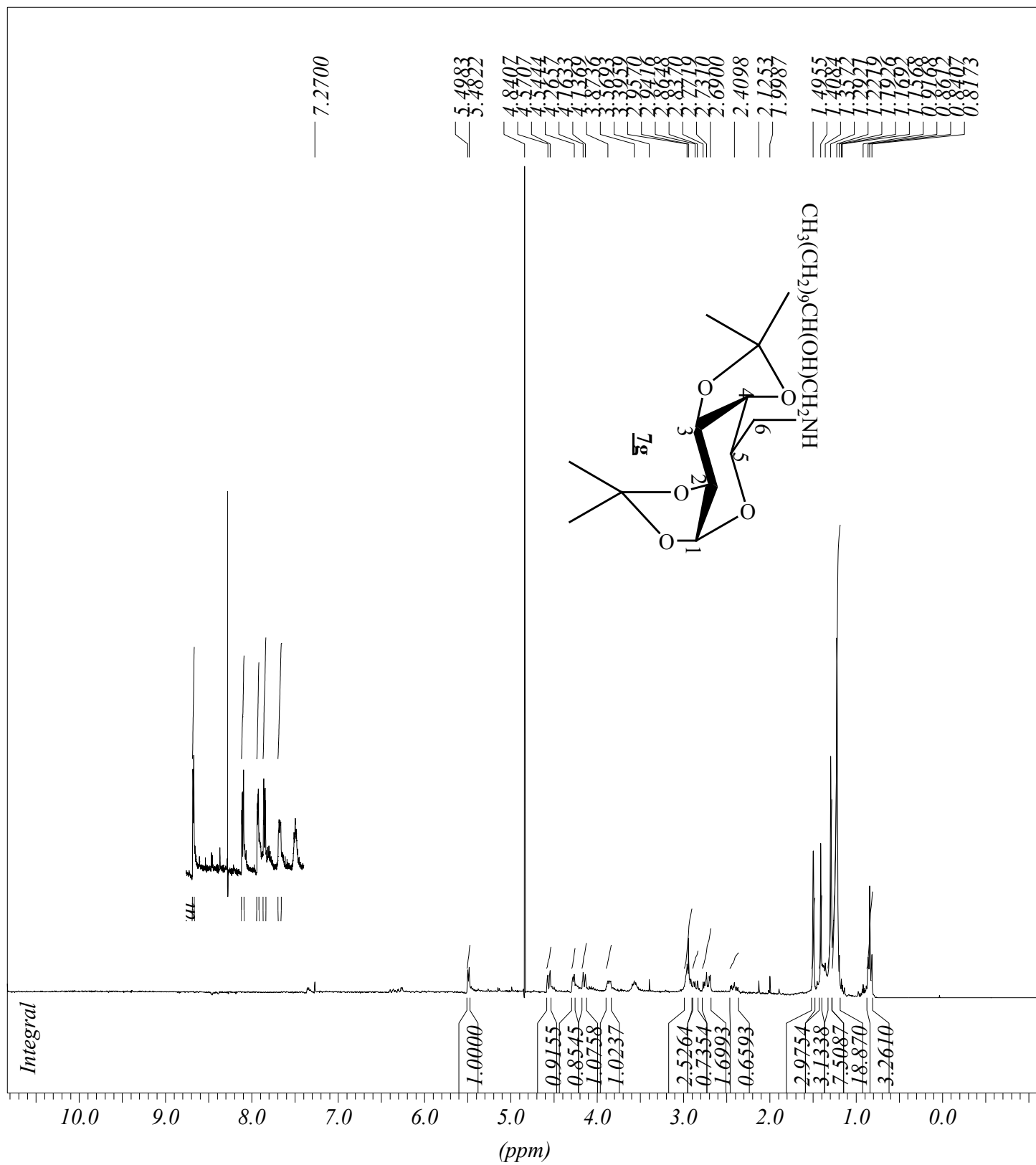


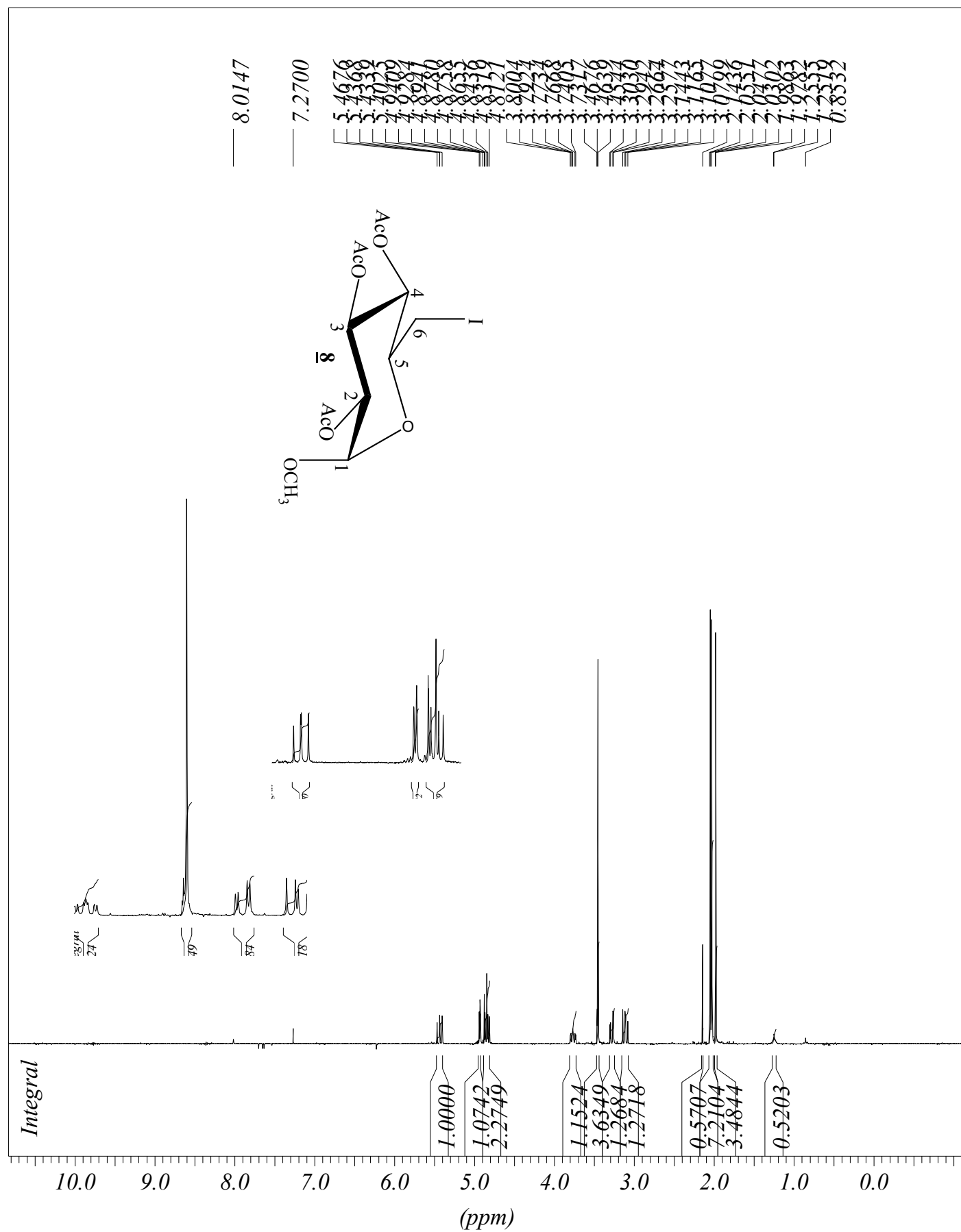


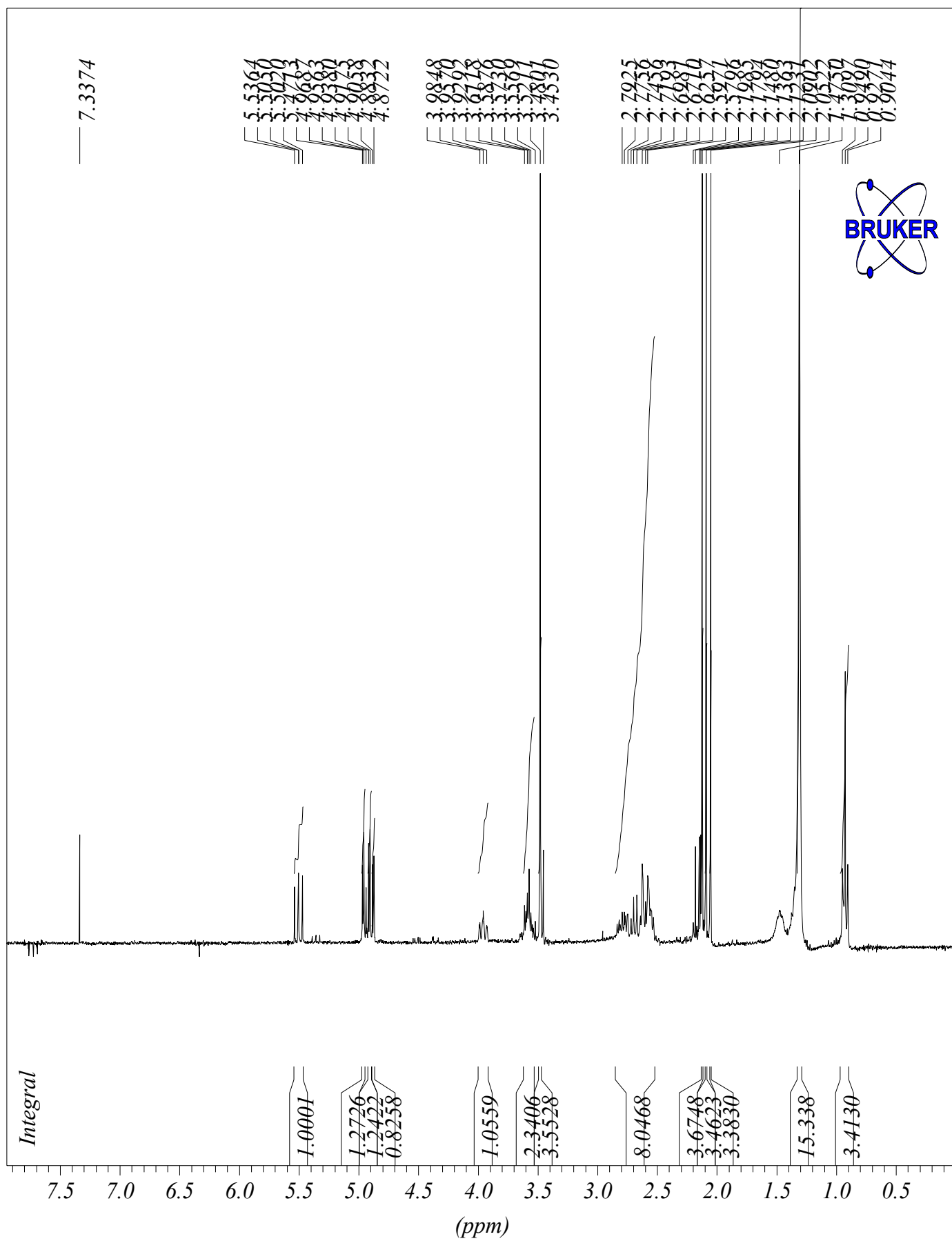


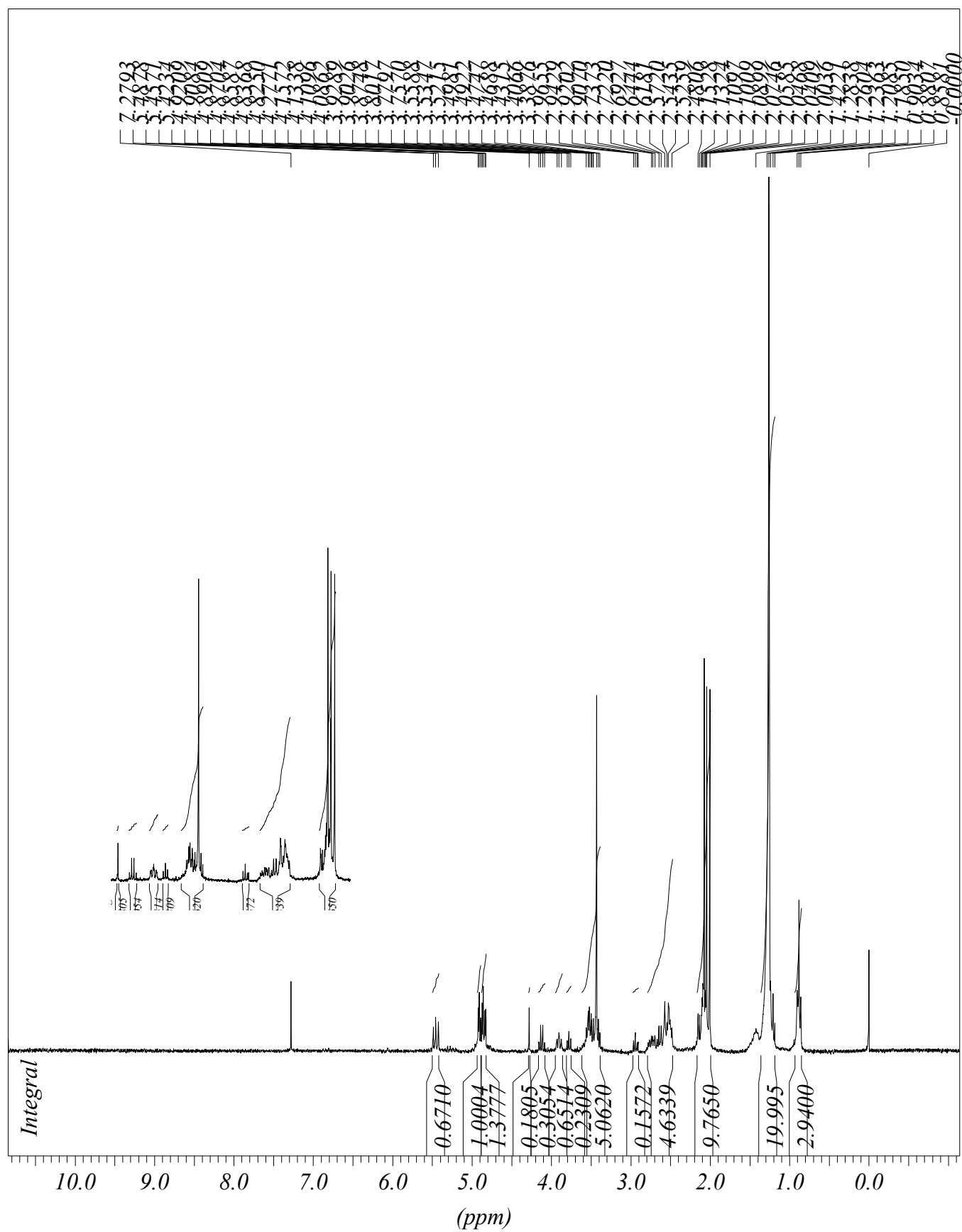


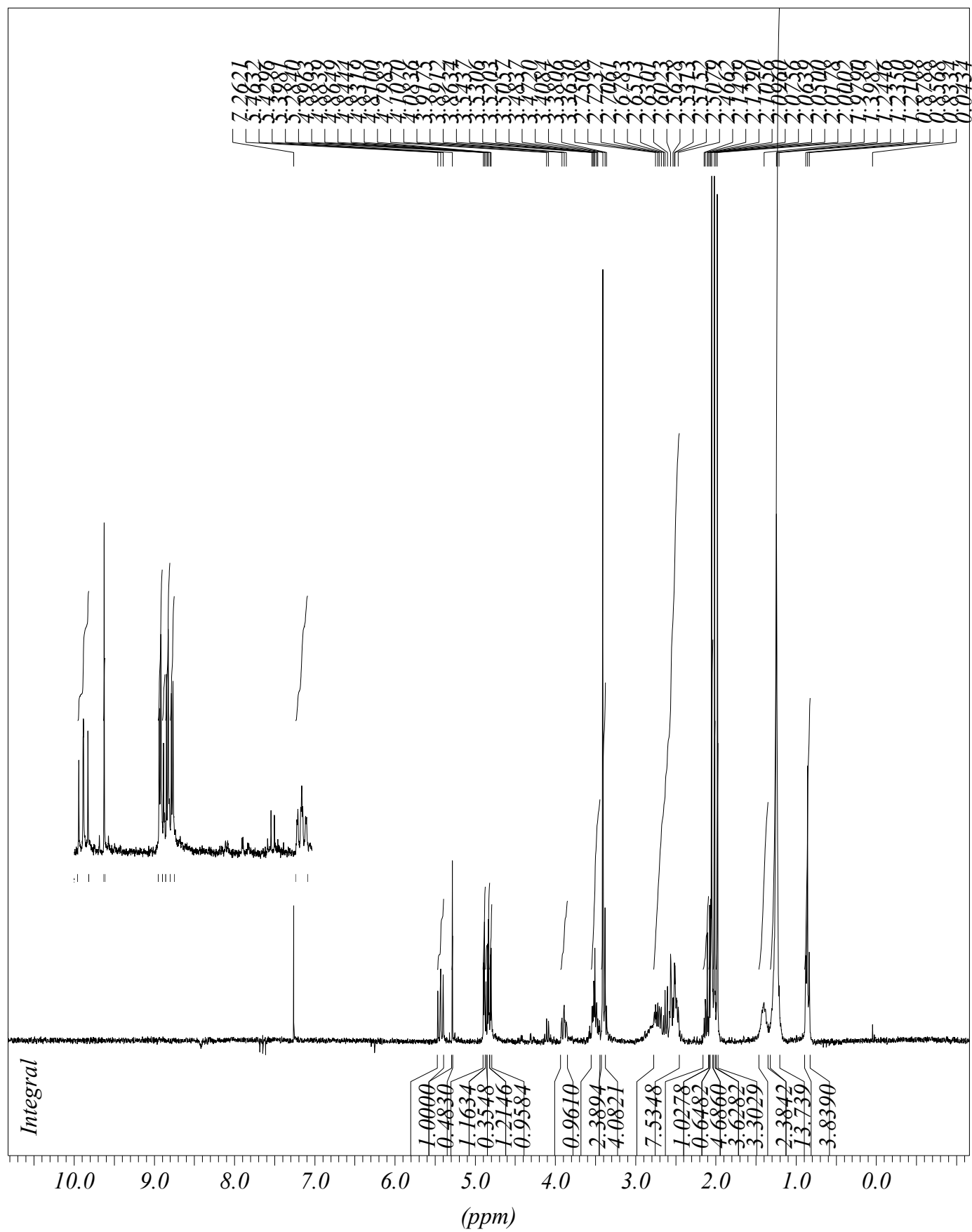


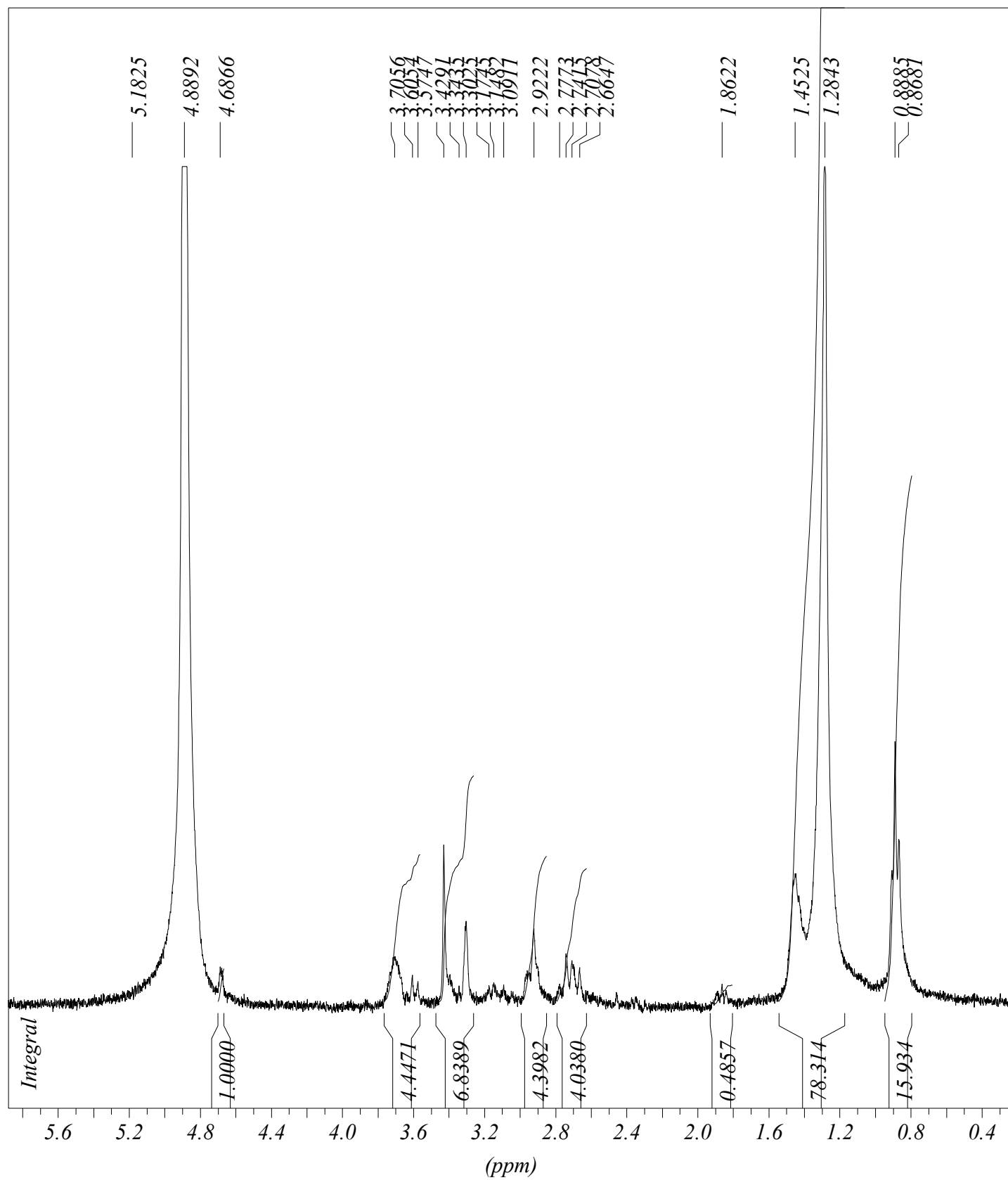


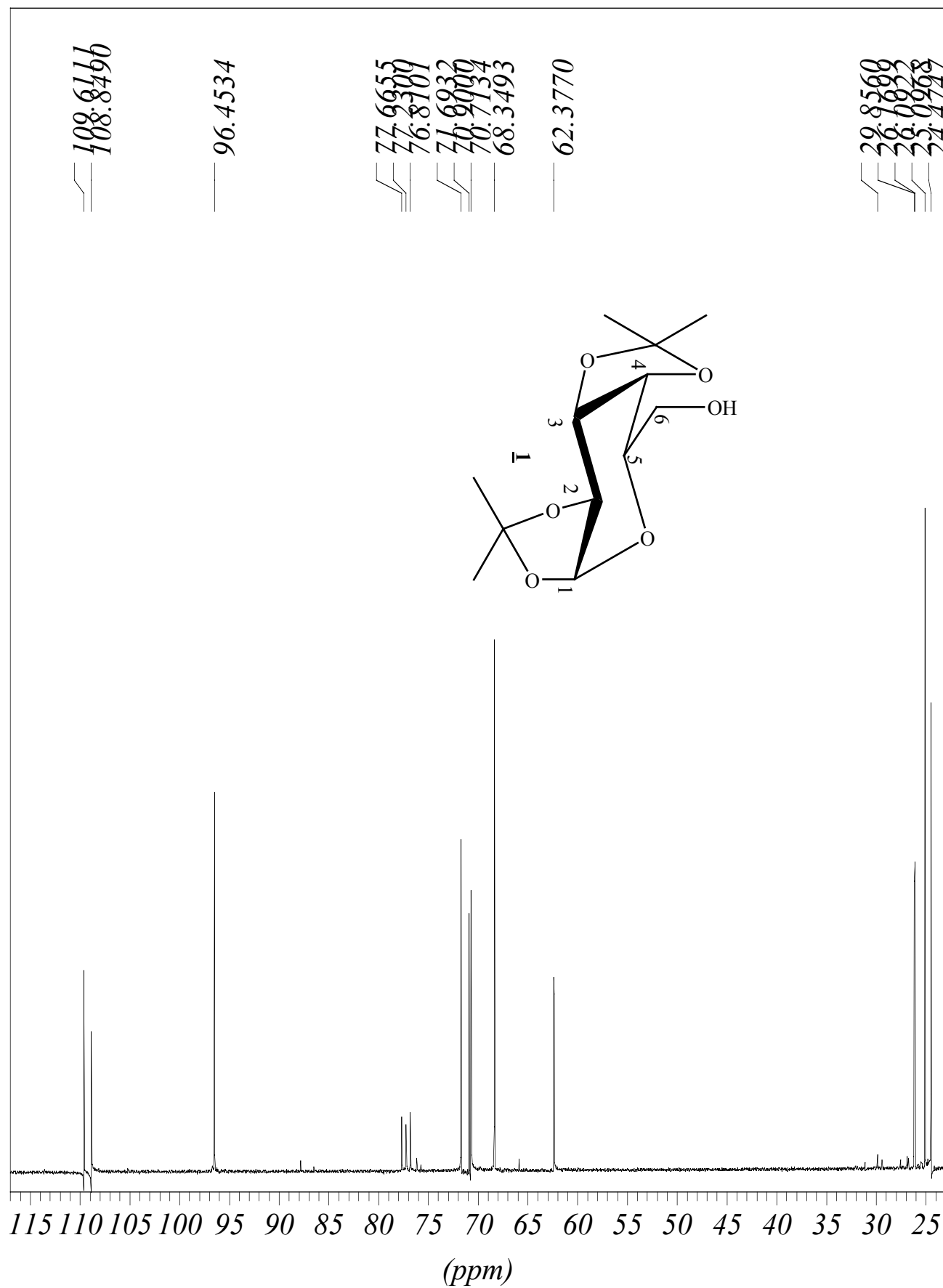


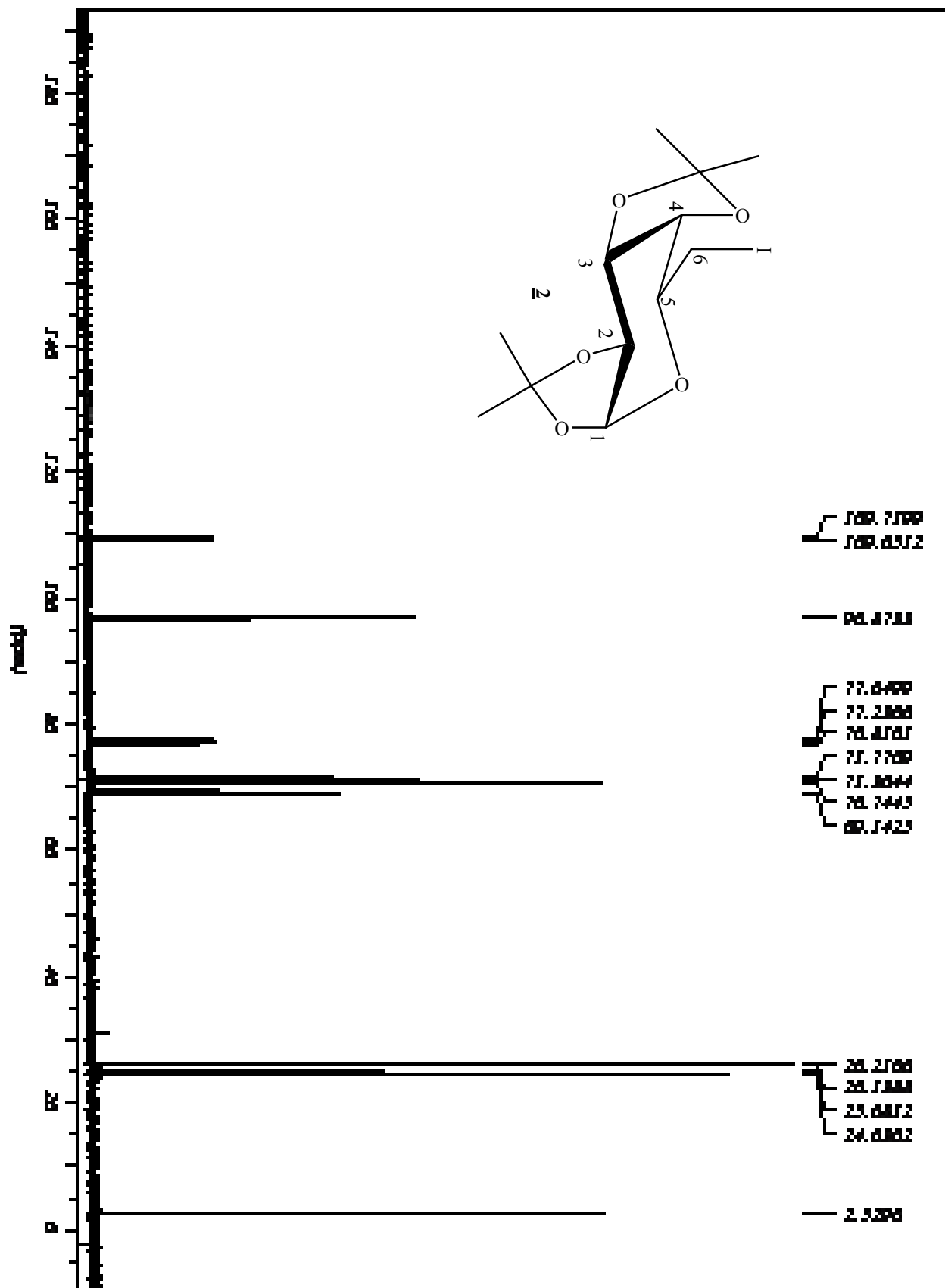


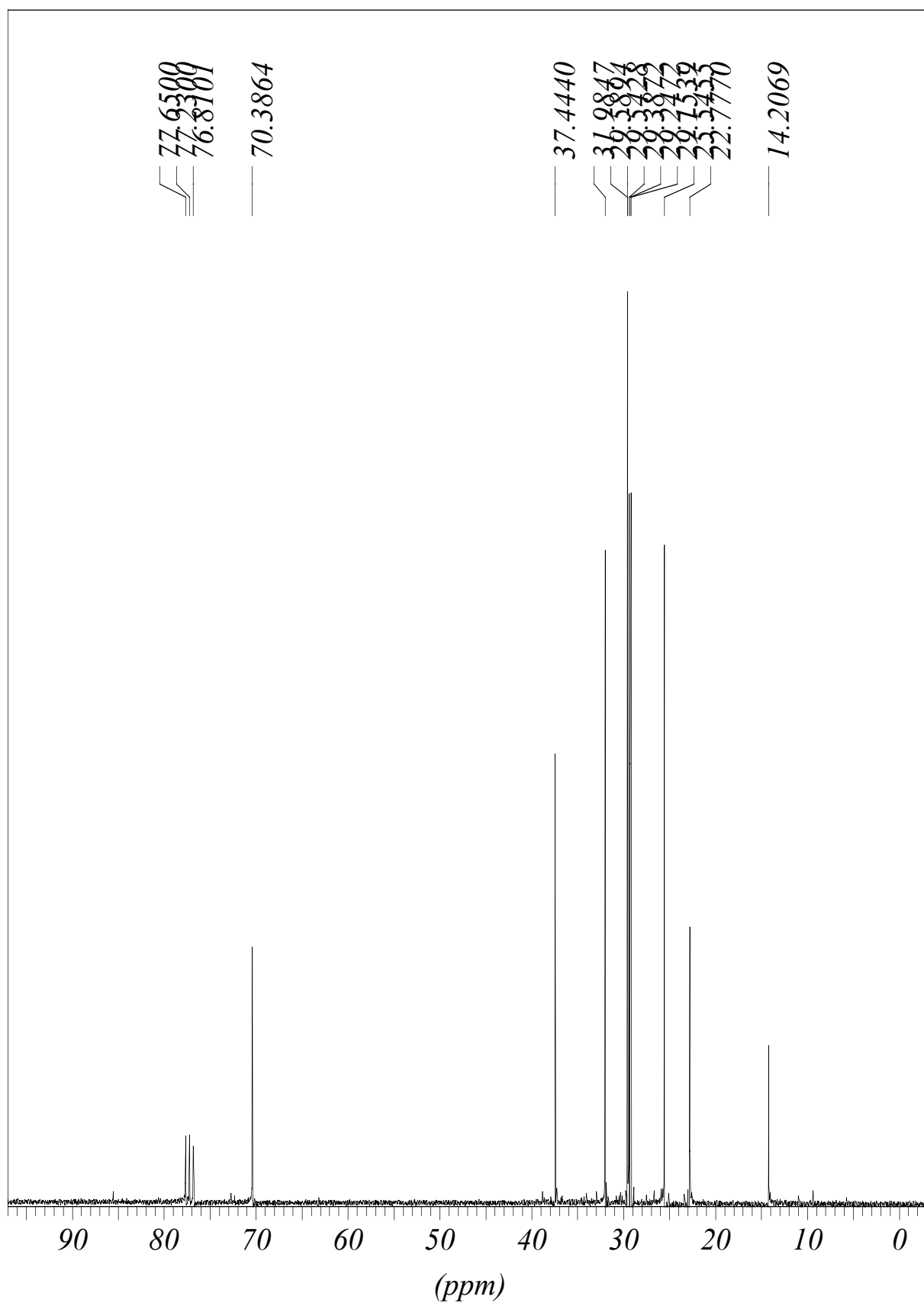




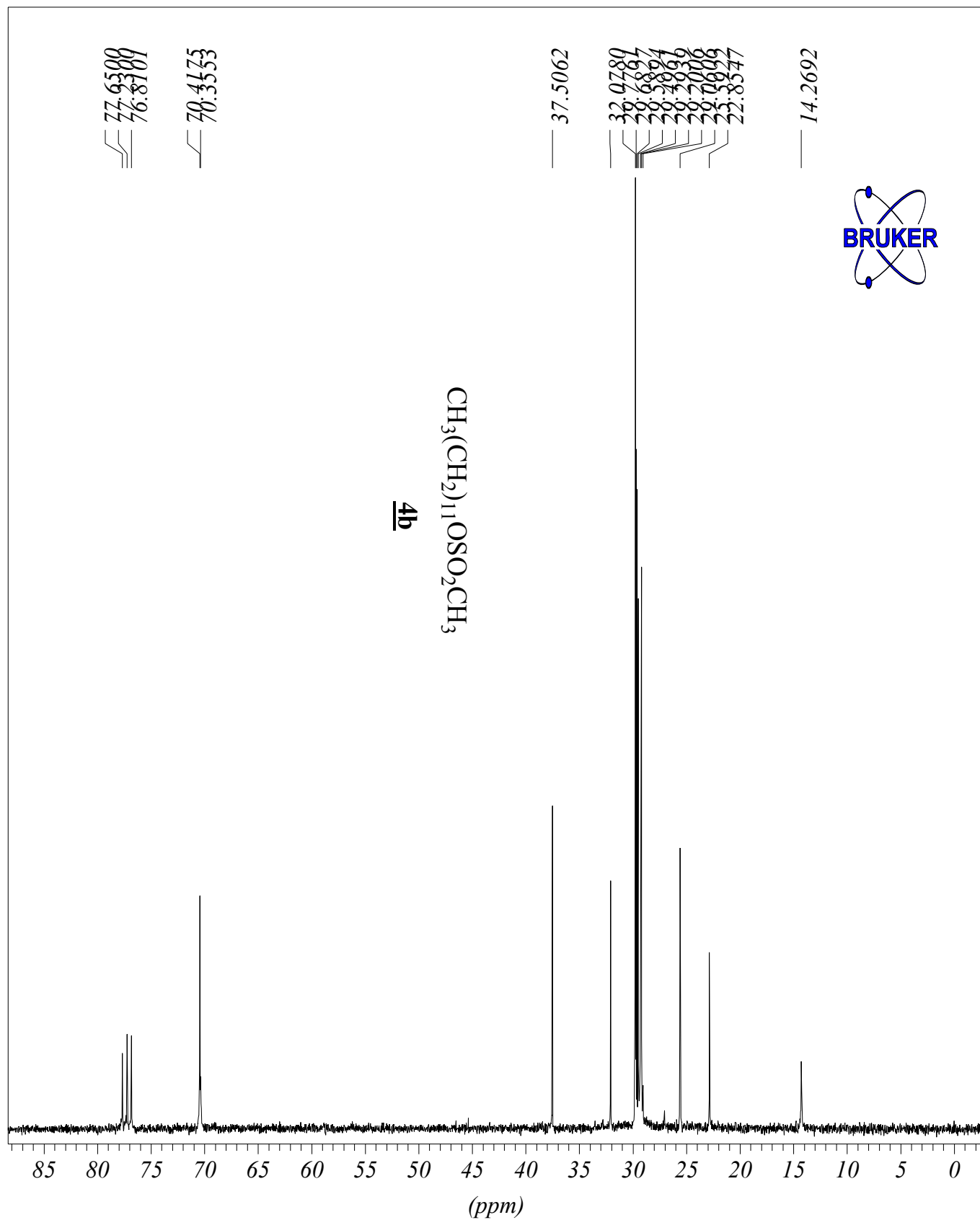


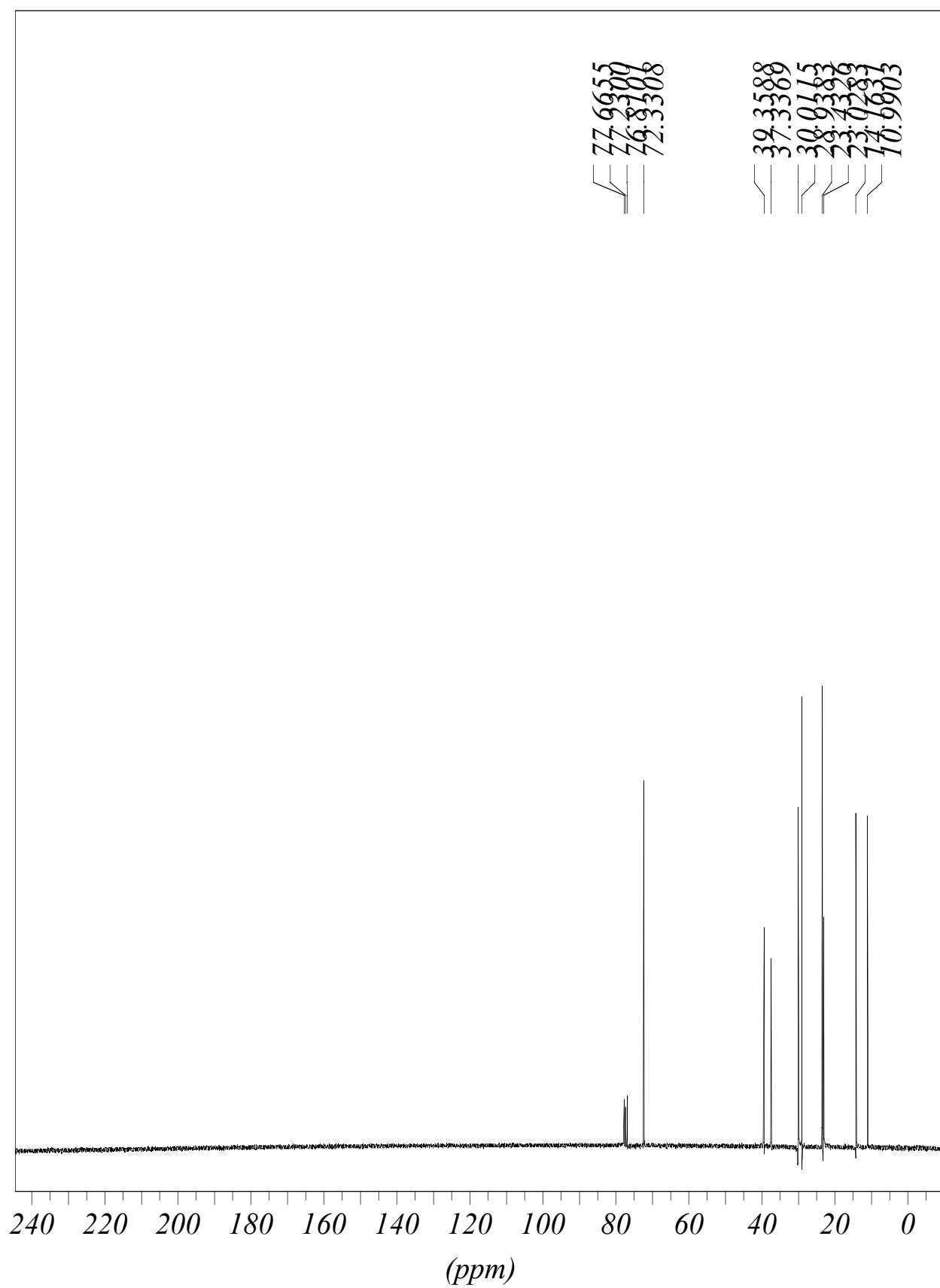
Espectros de RMN de ^{13}C 

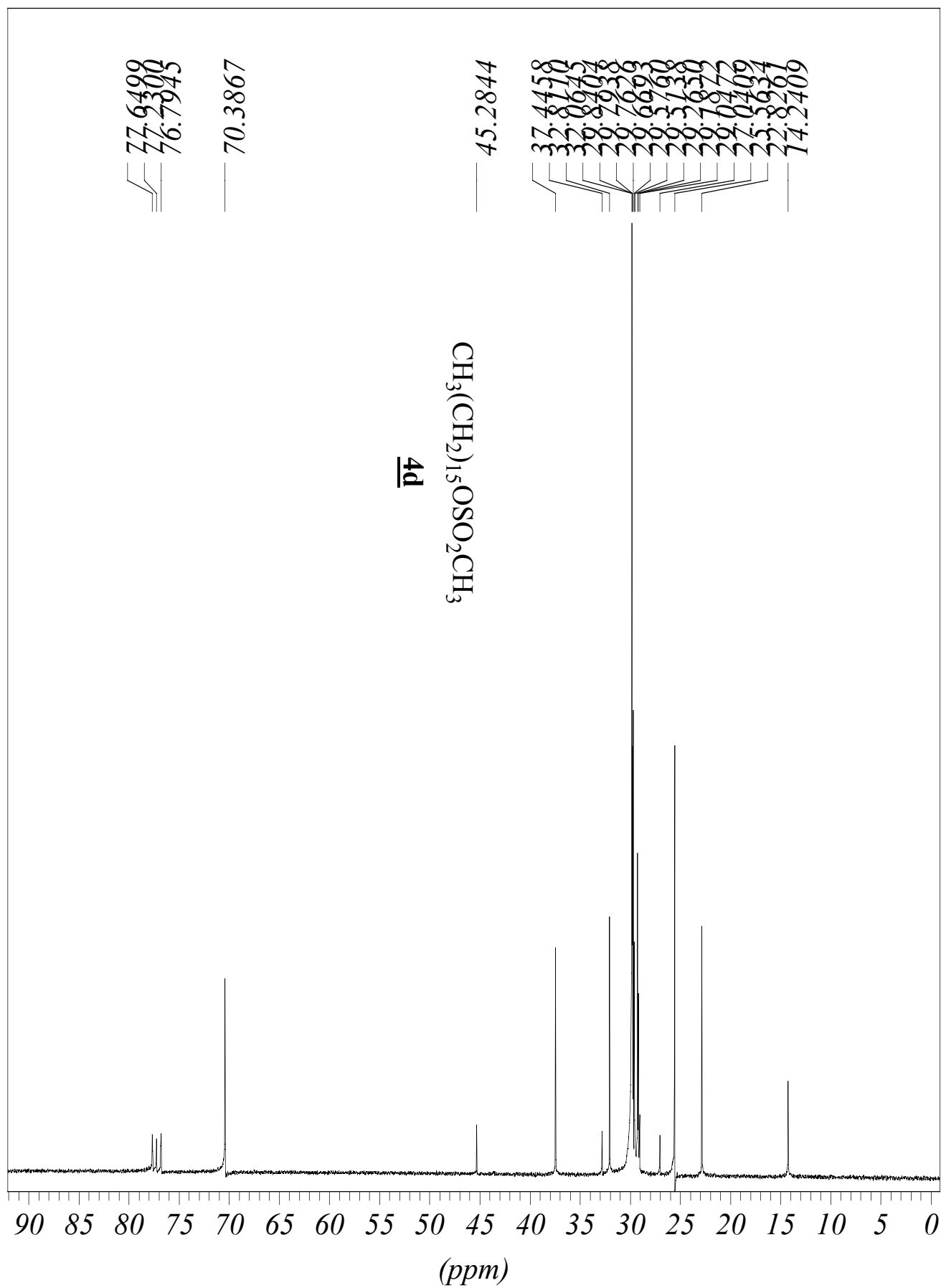




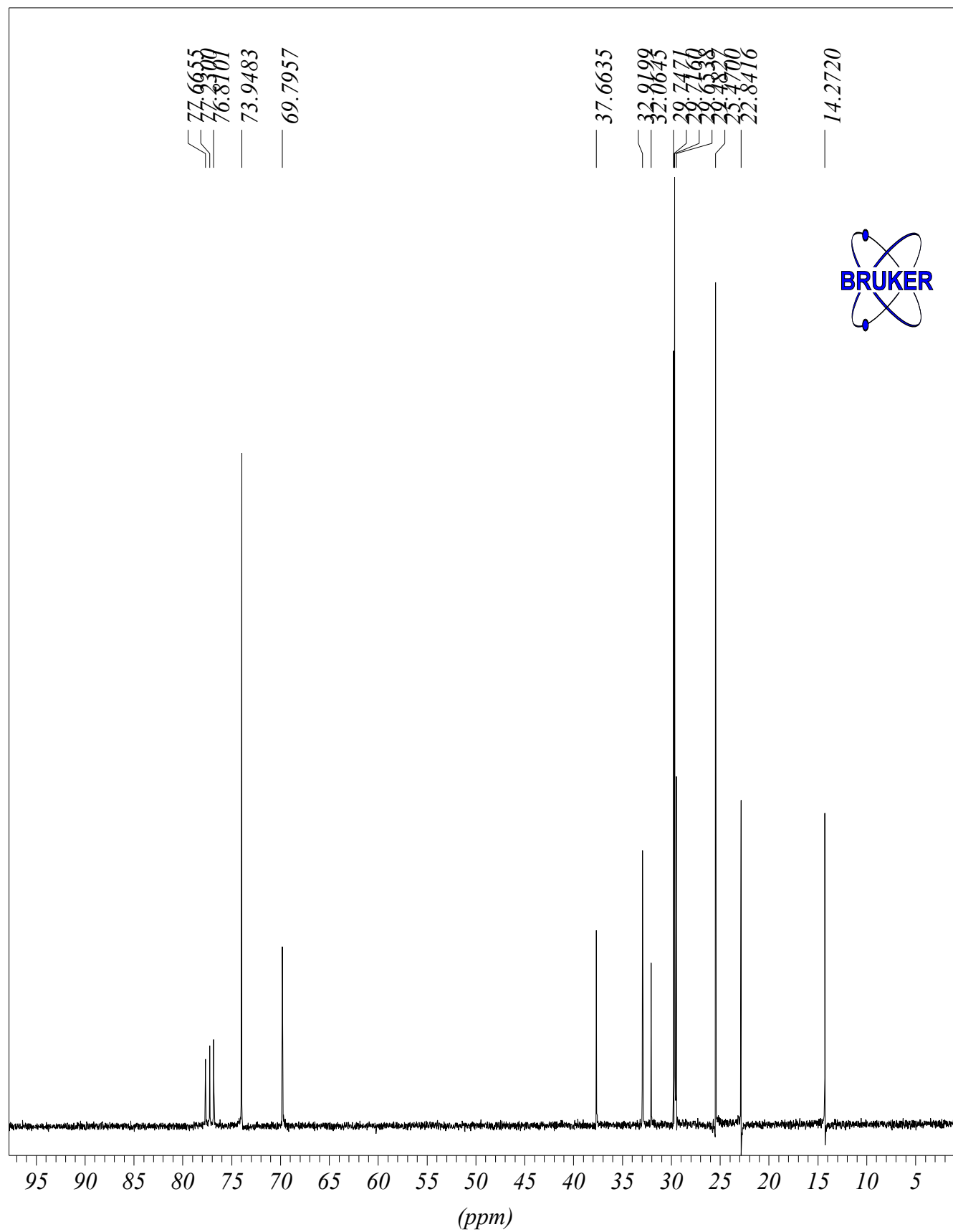
SIL2

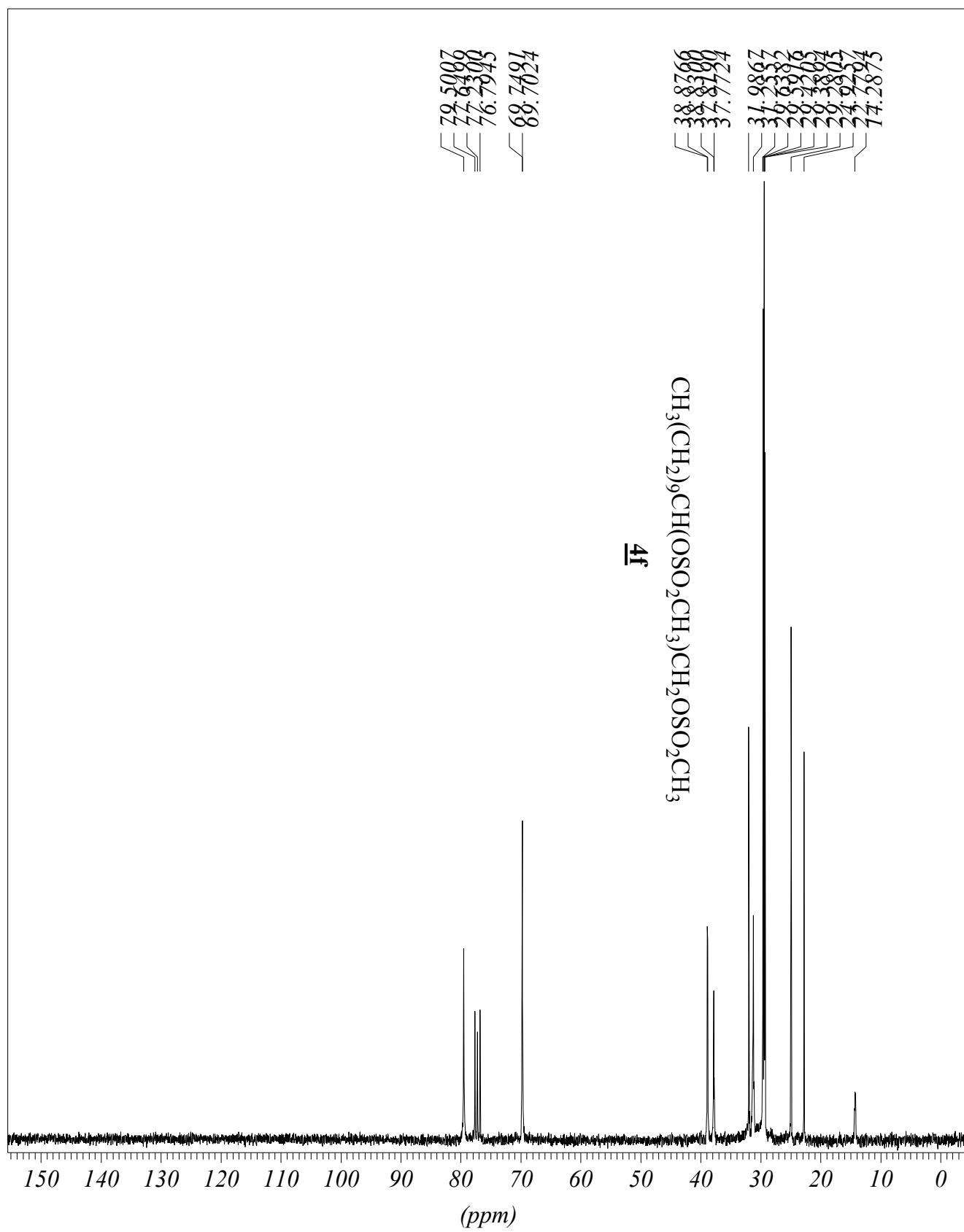


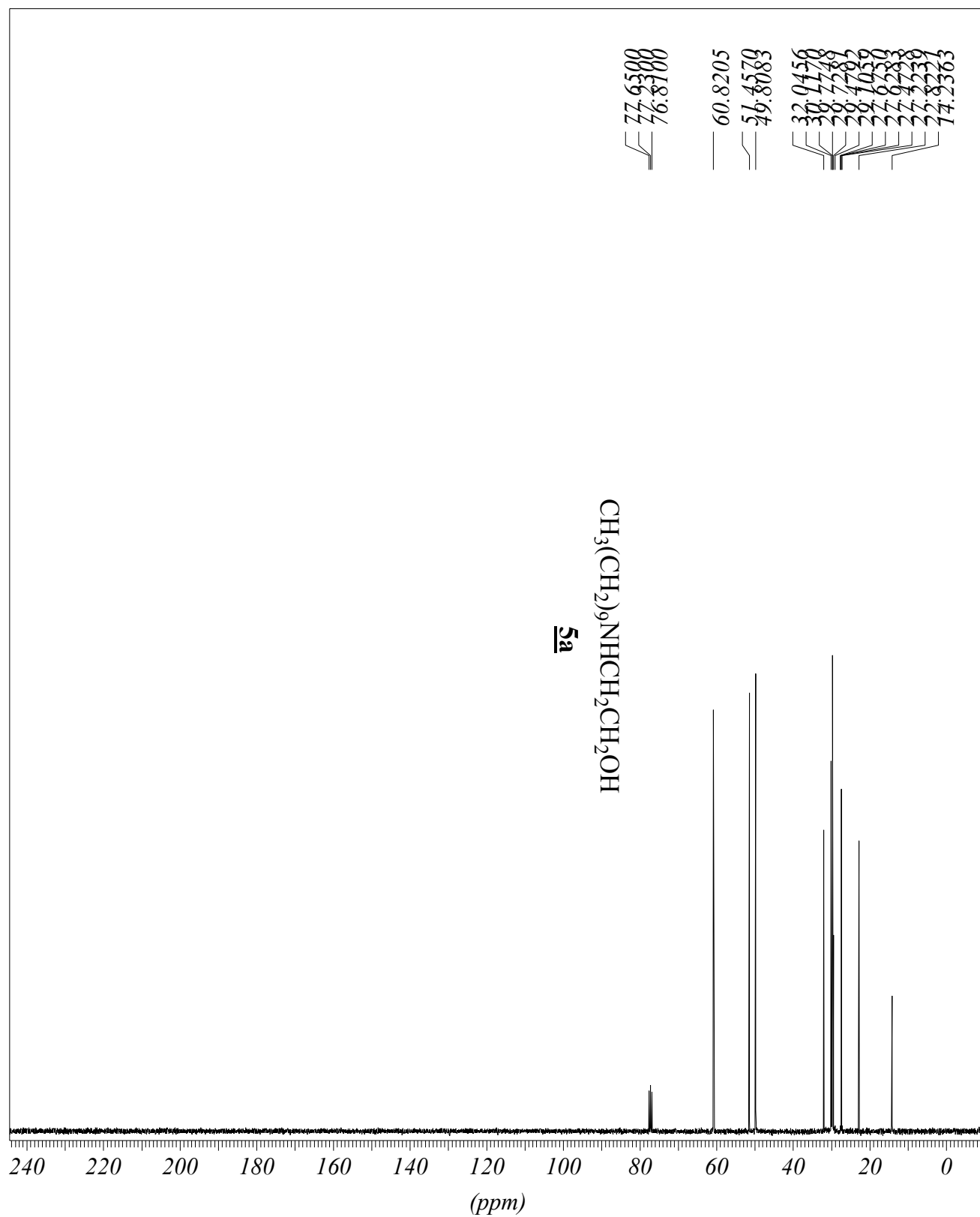


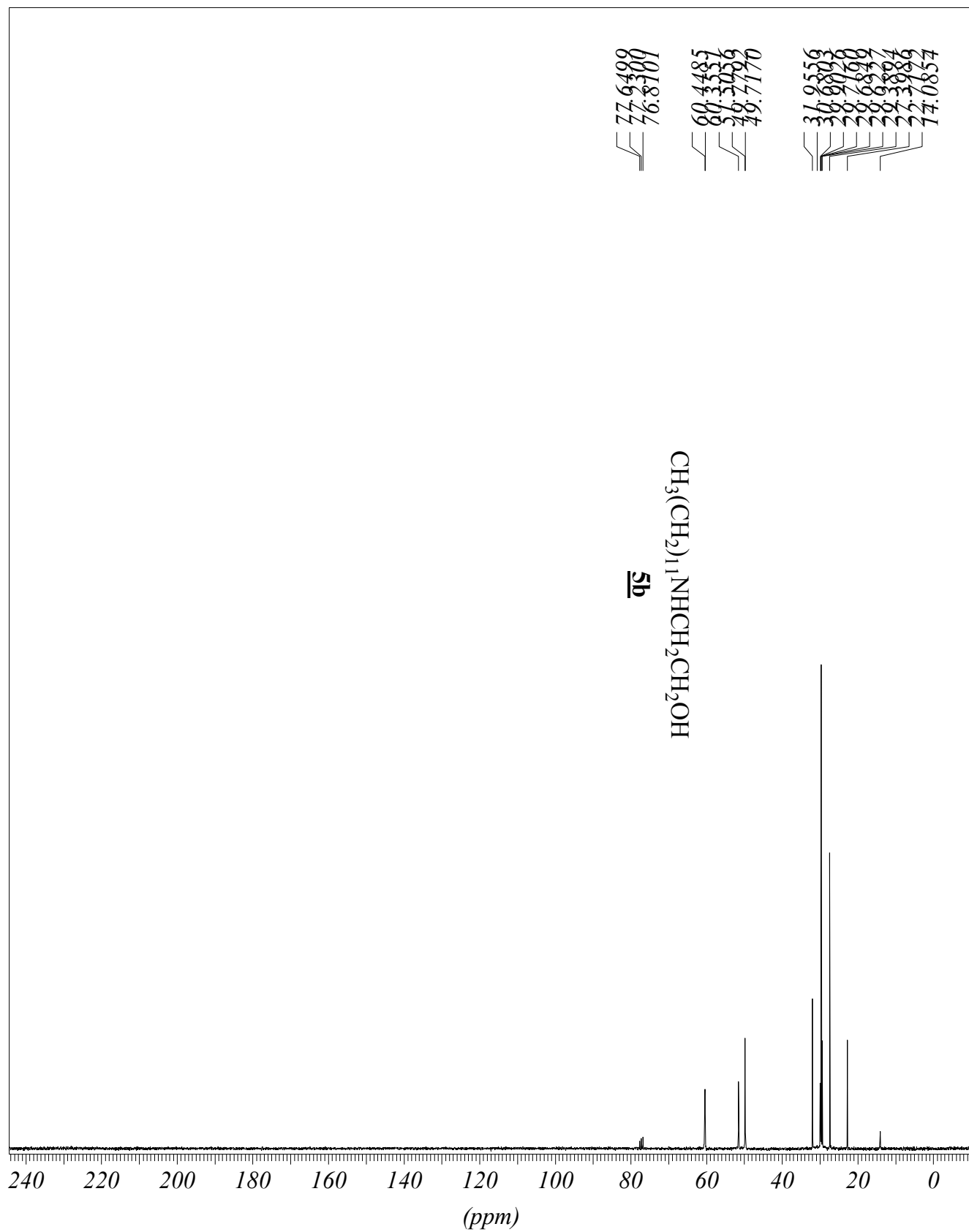


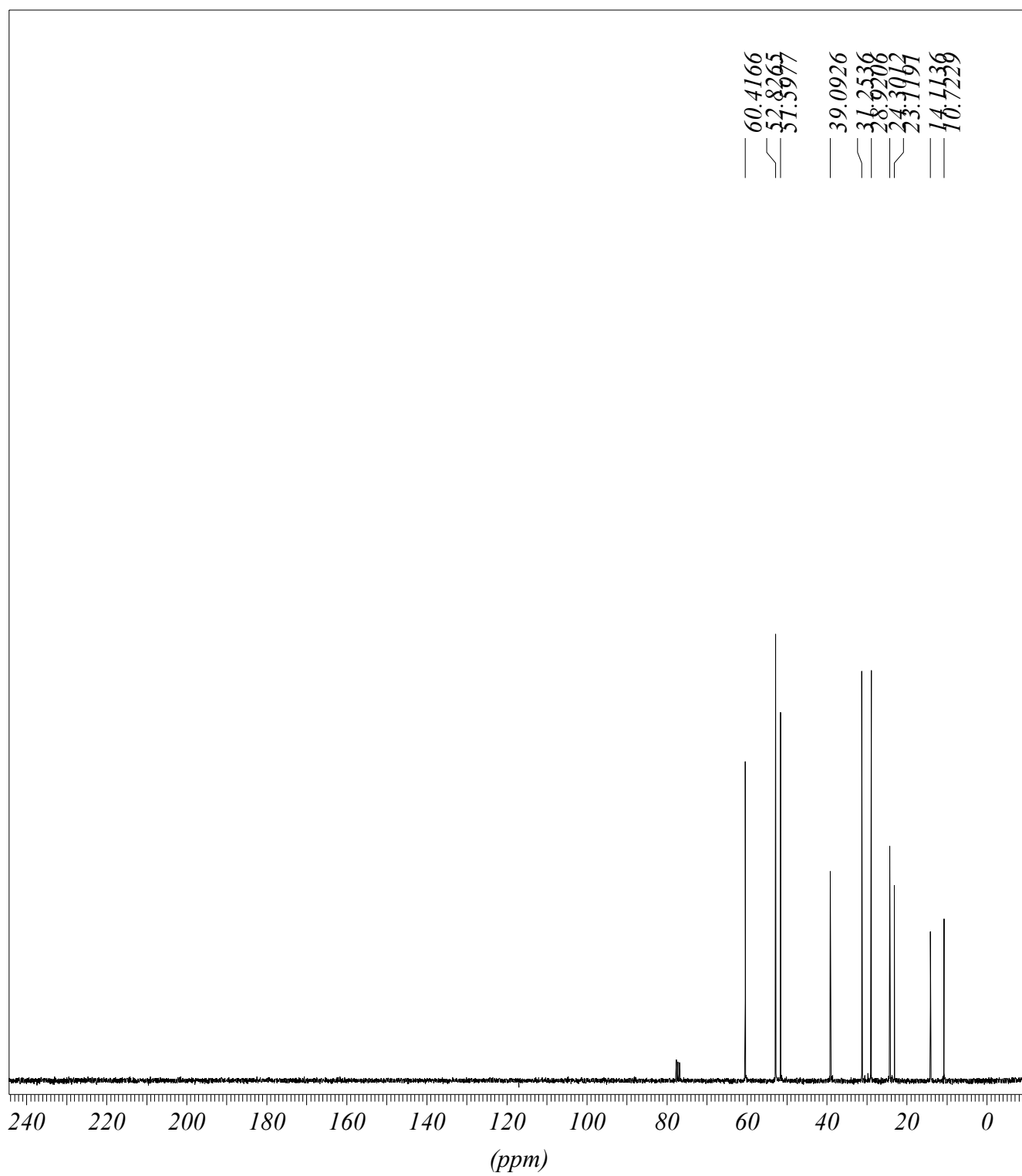
SIL2

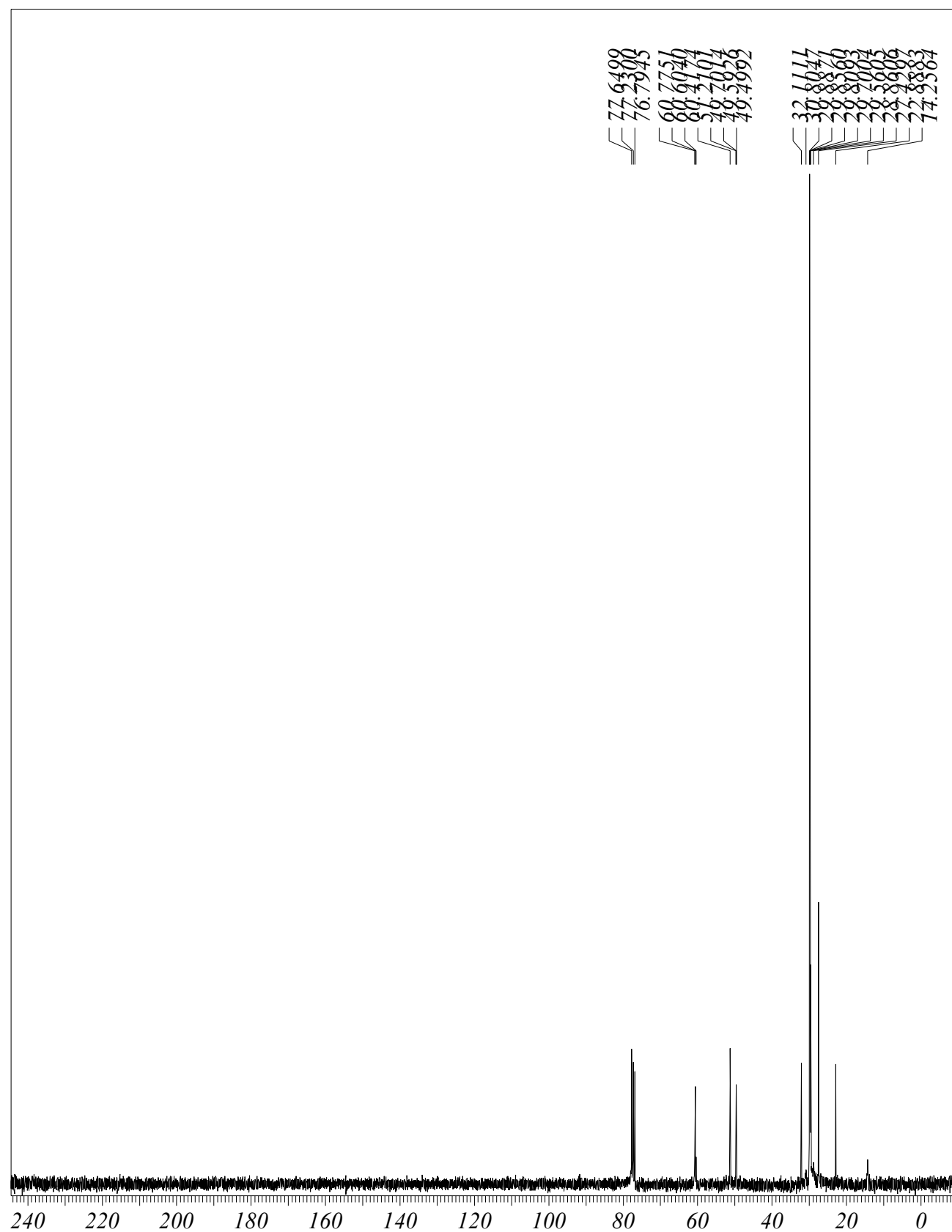


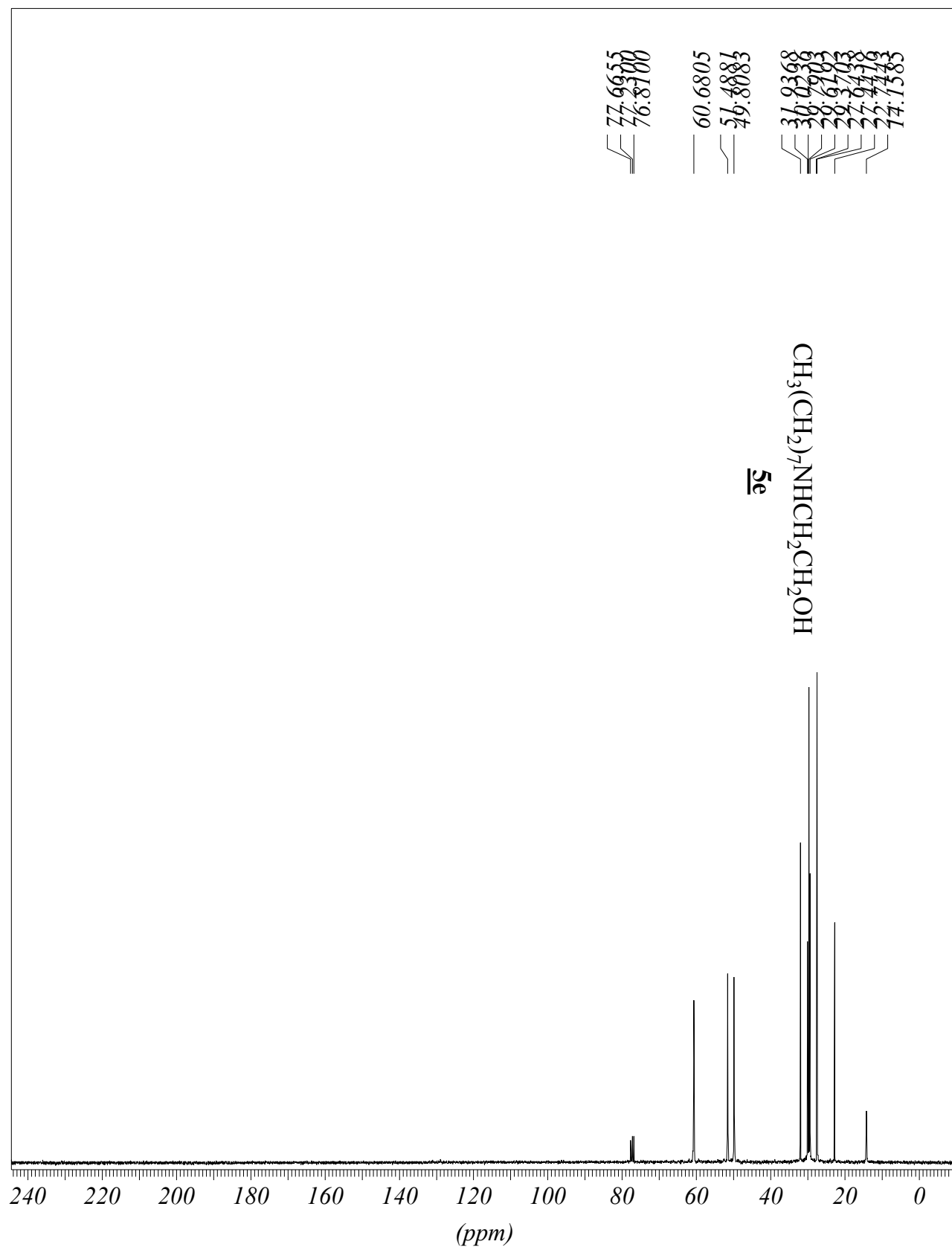


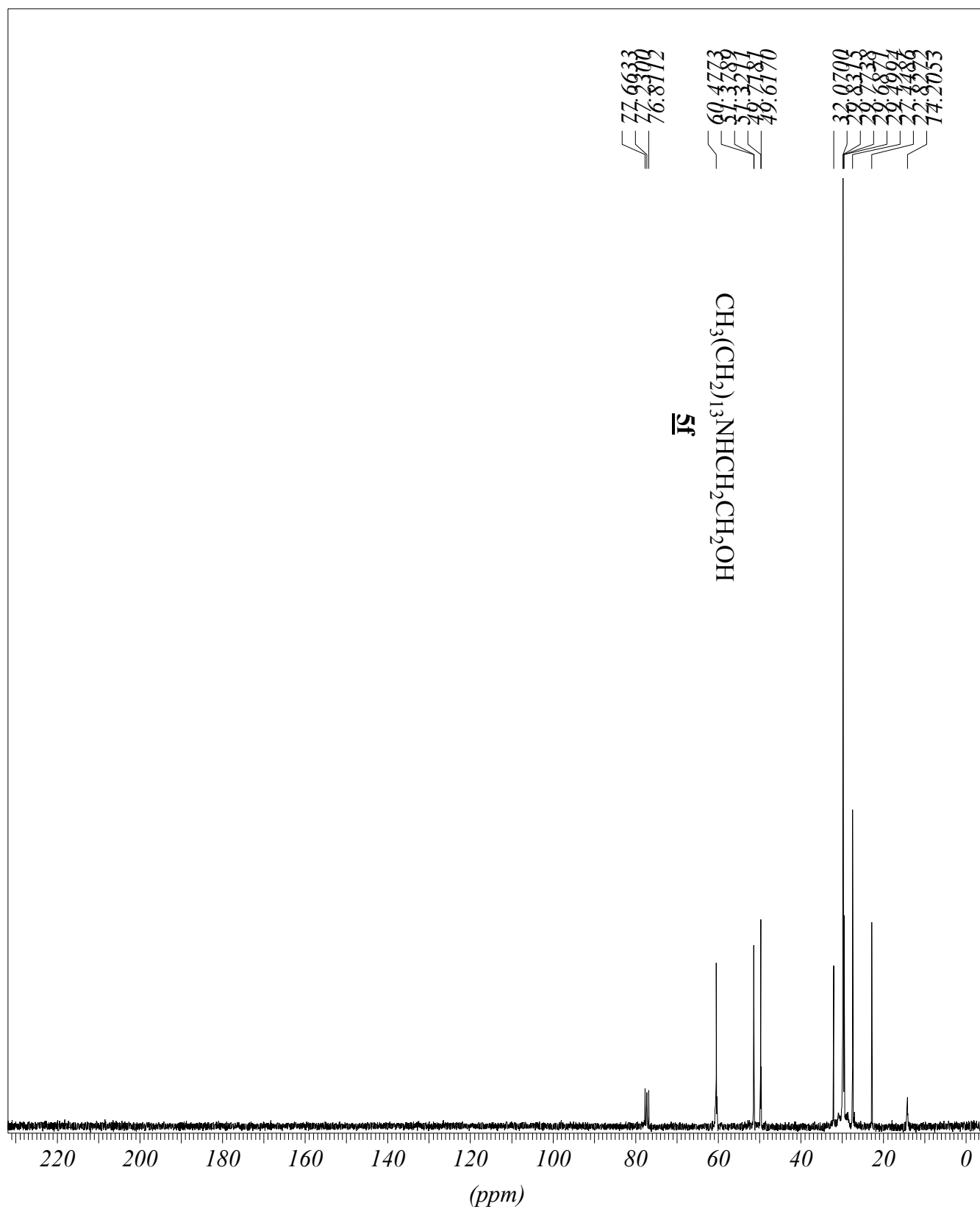


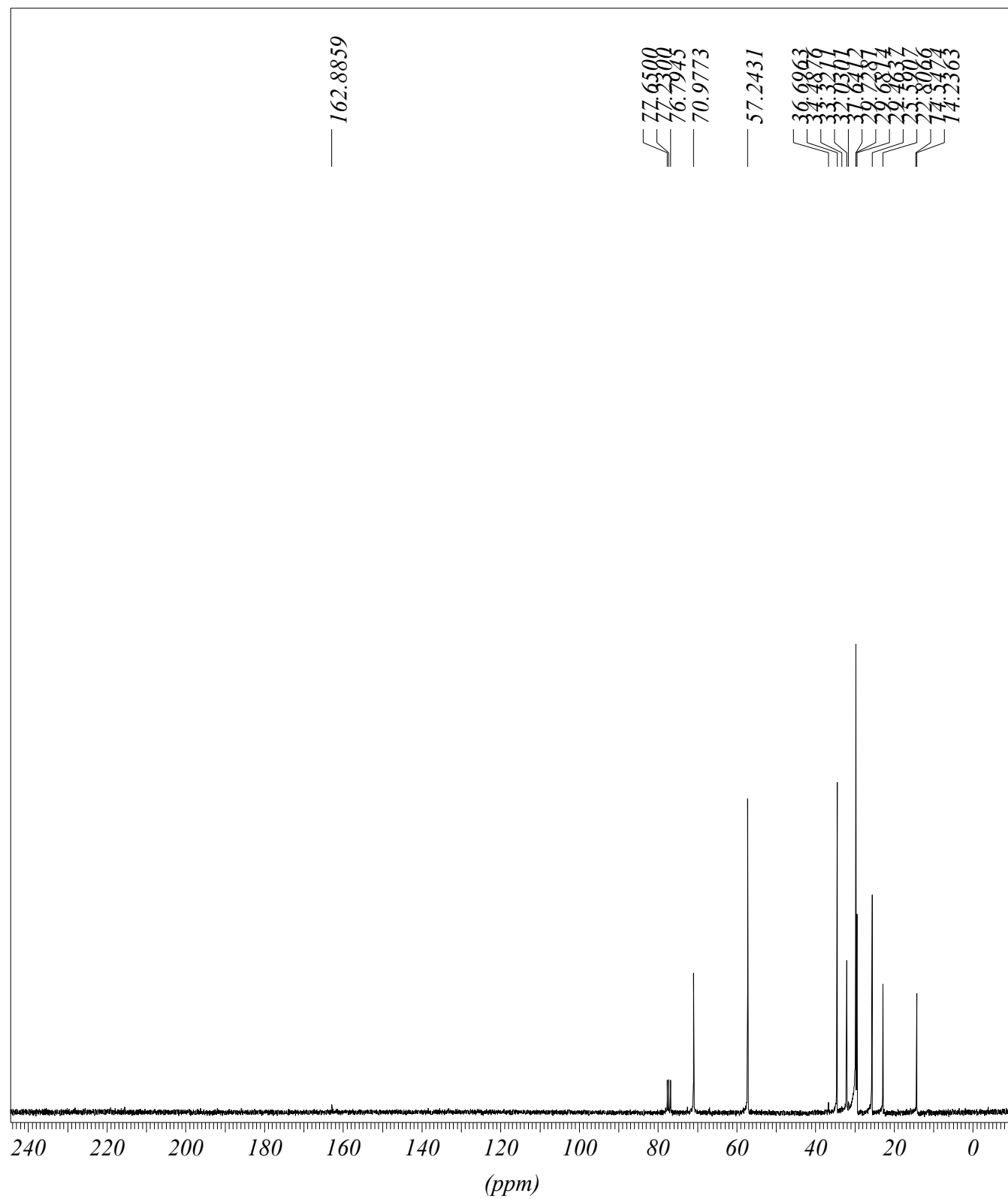


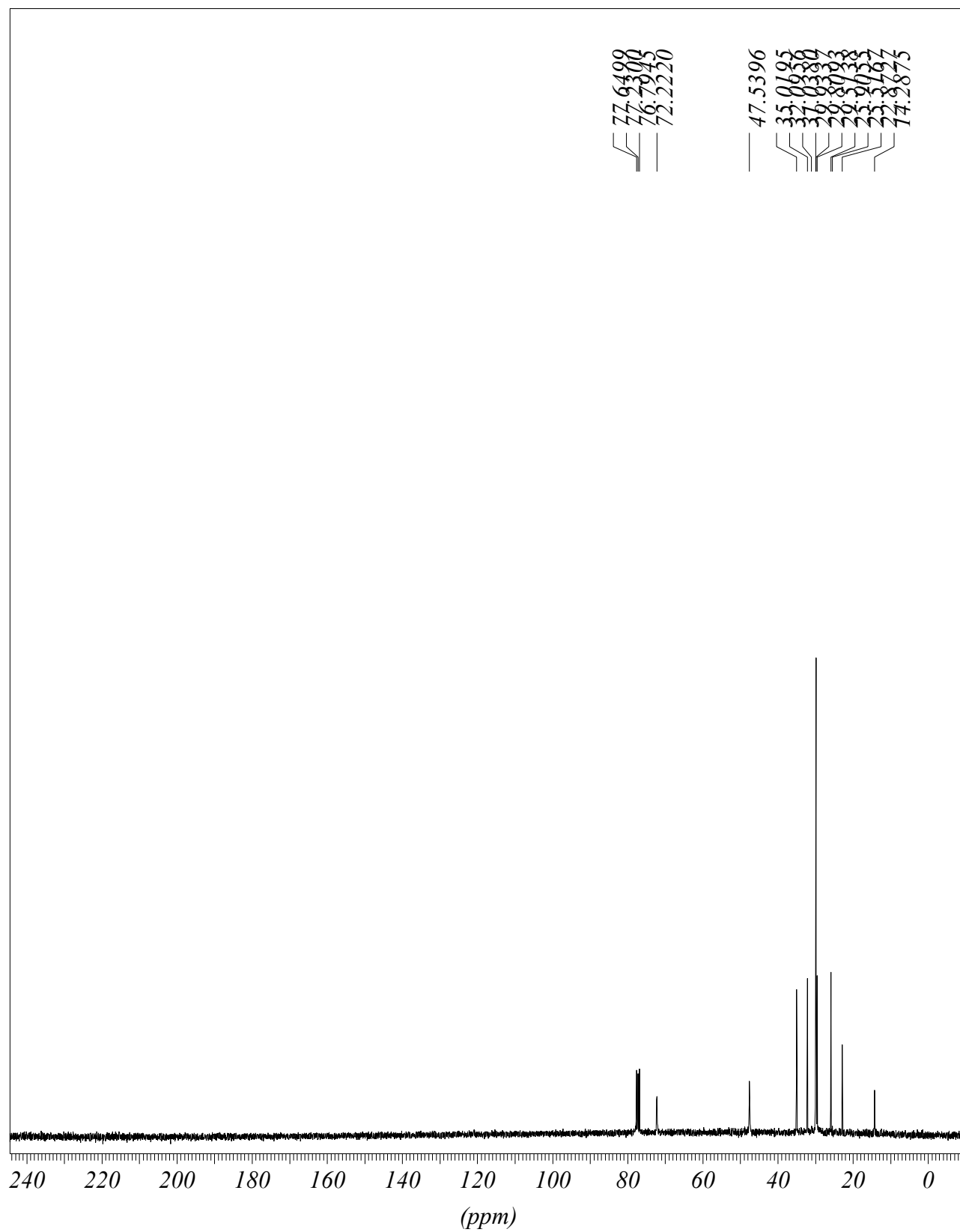


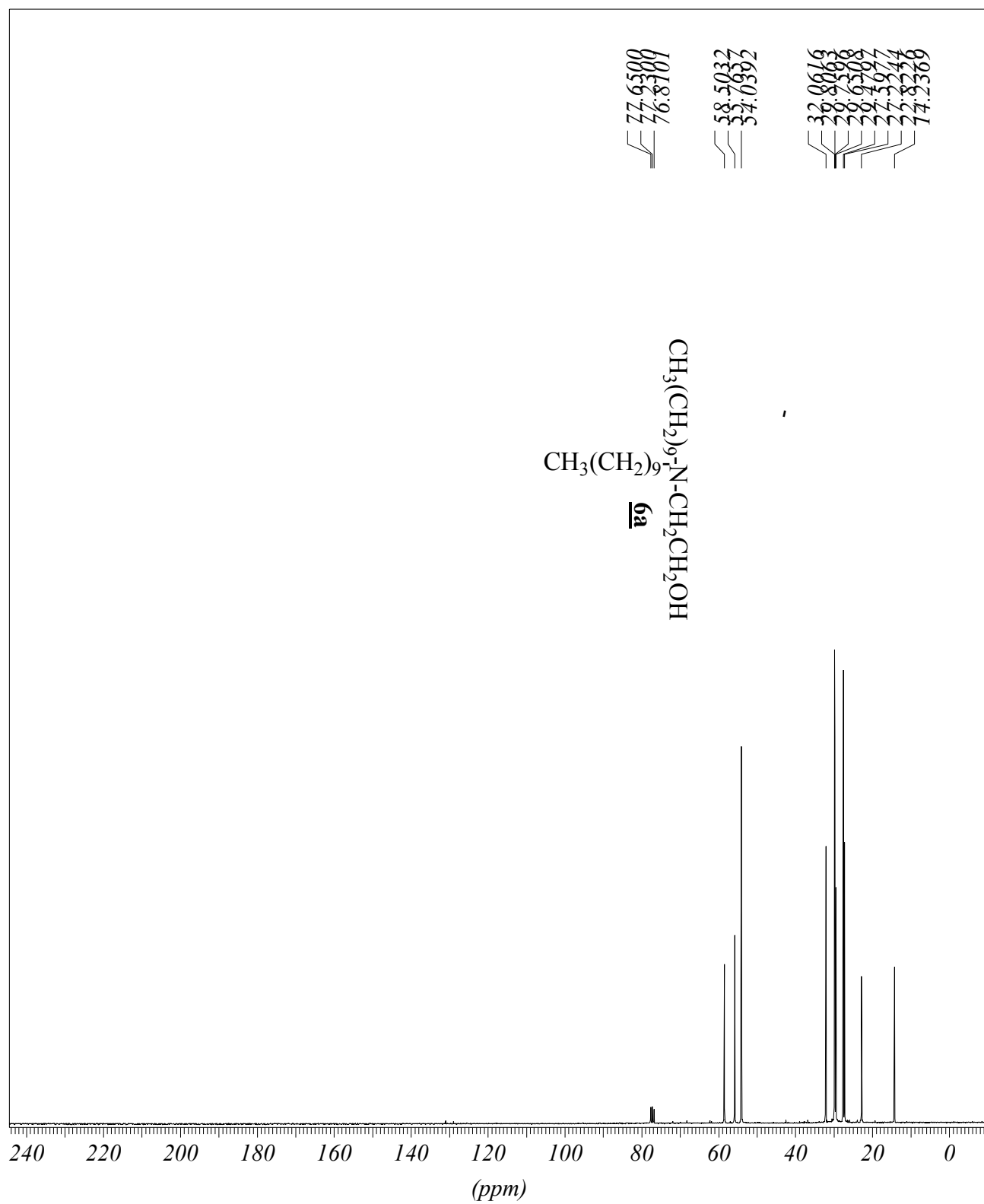


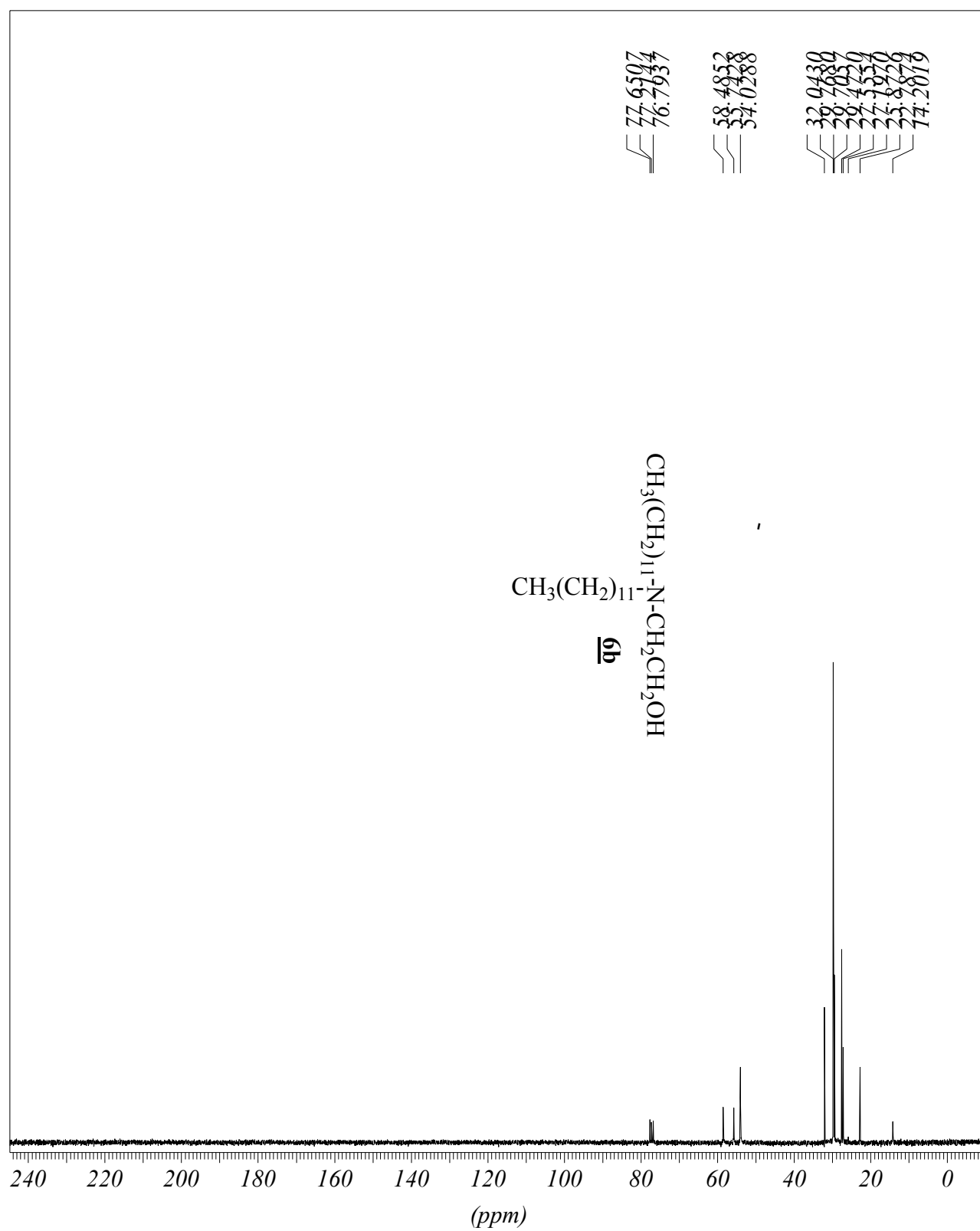


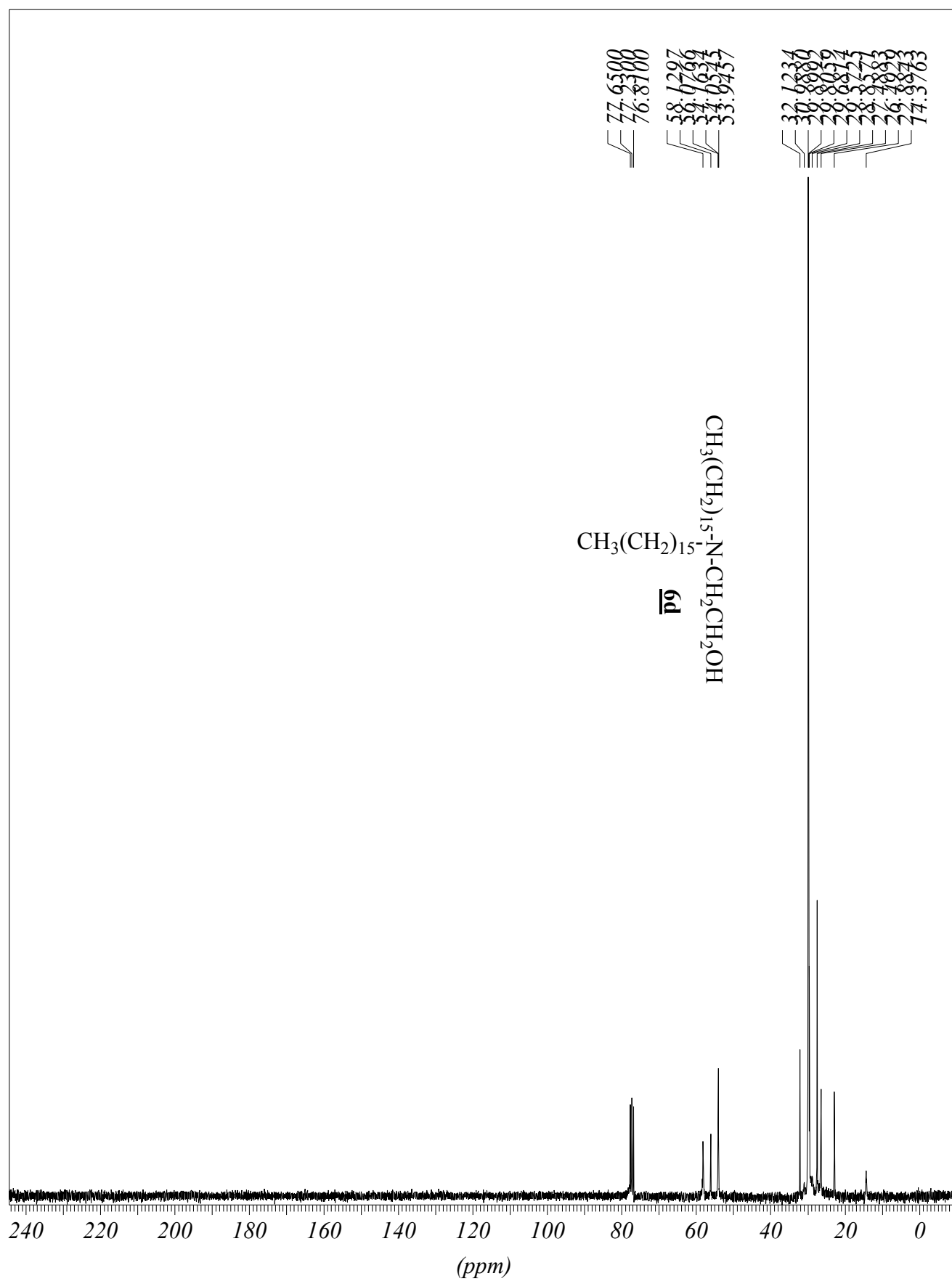


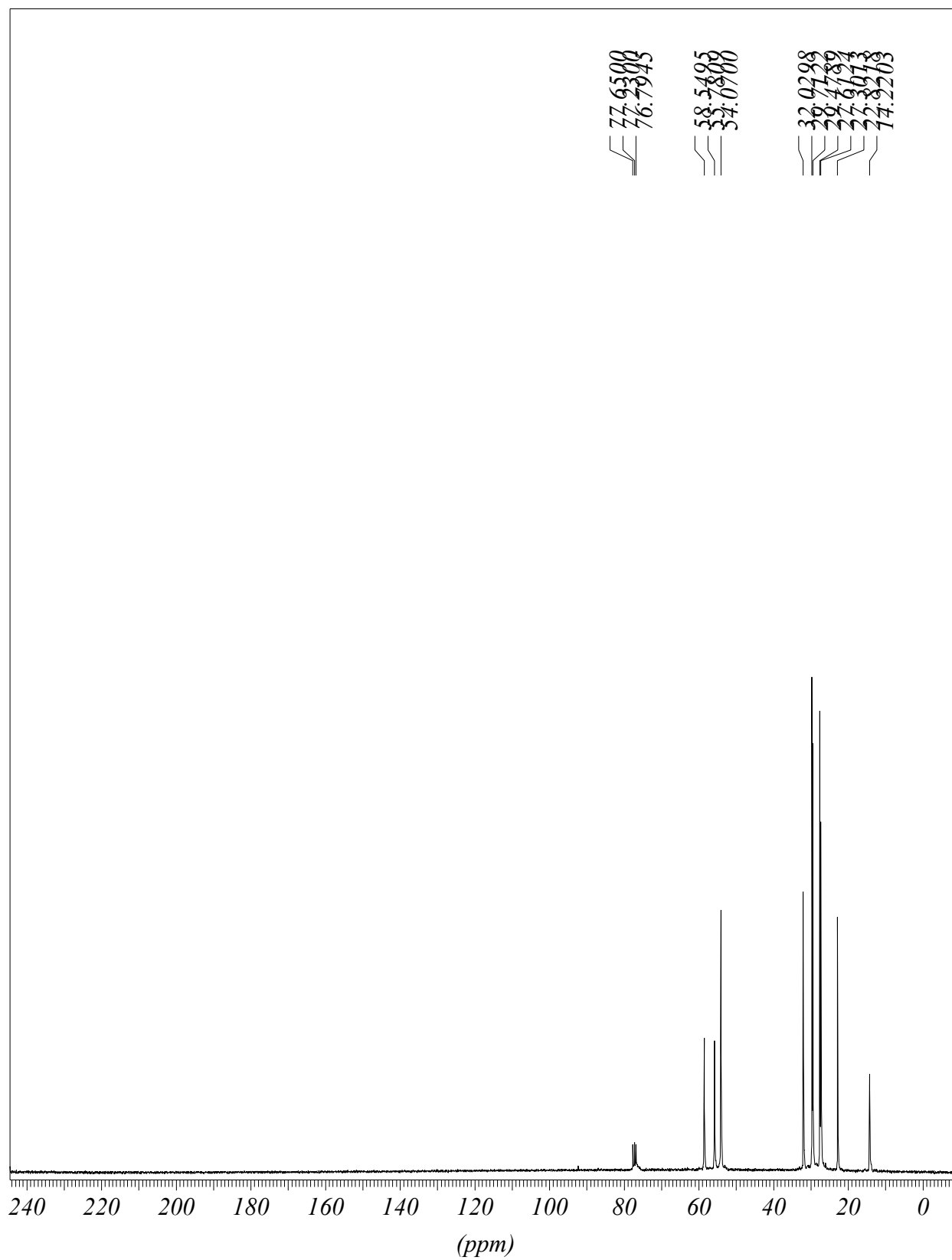


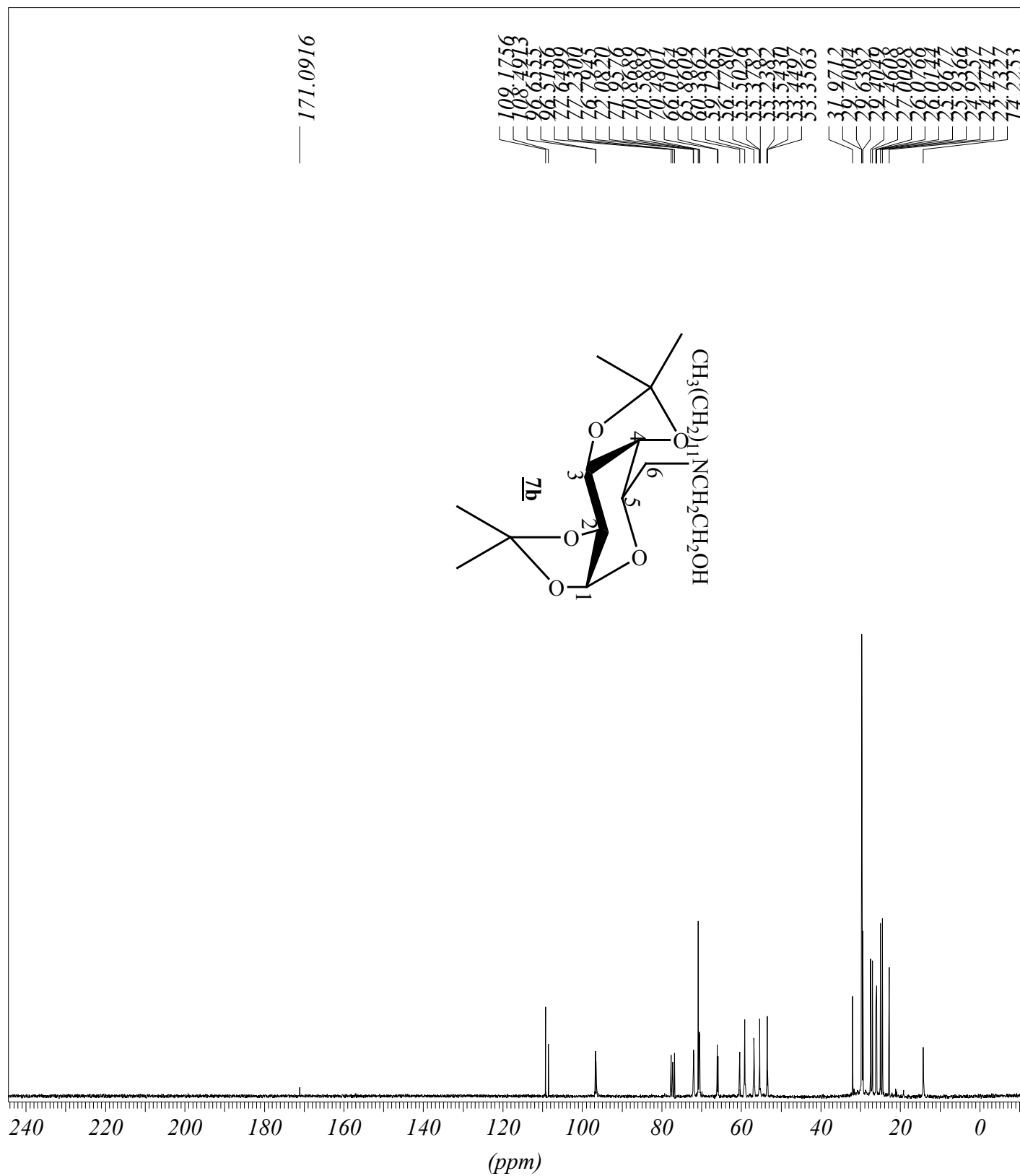


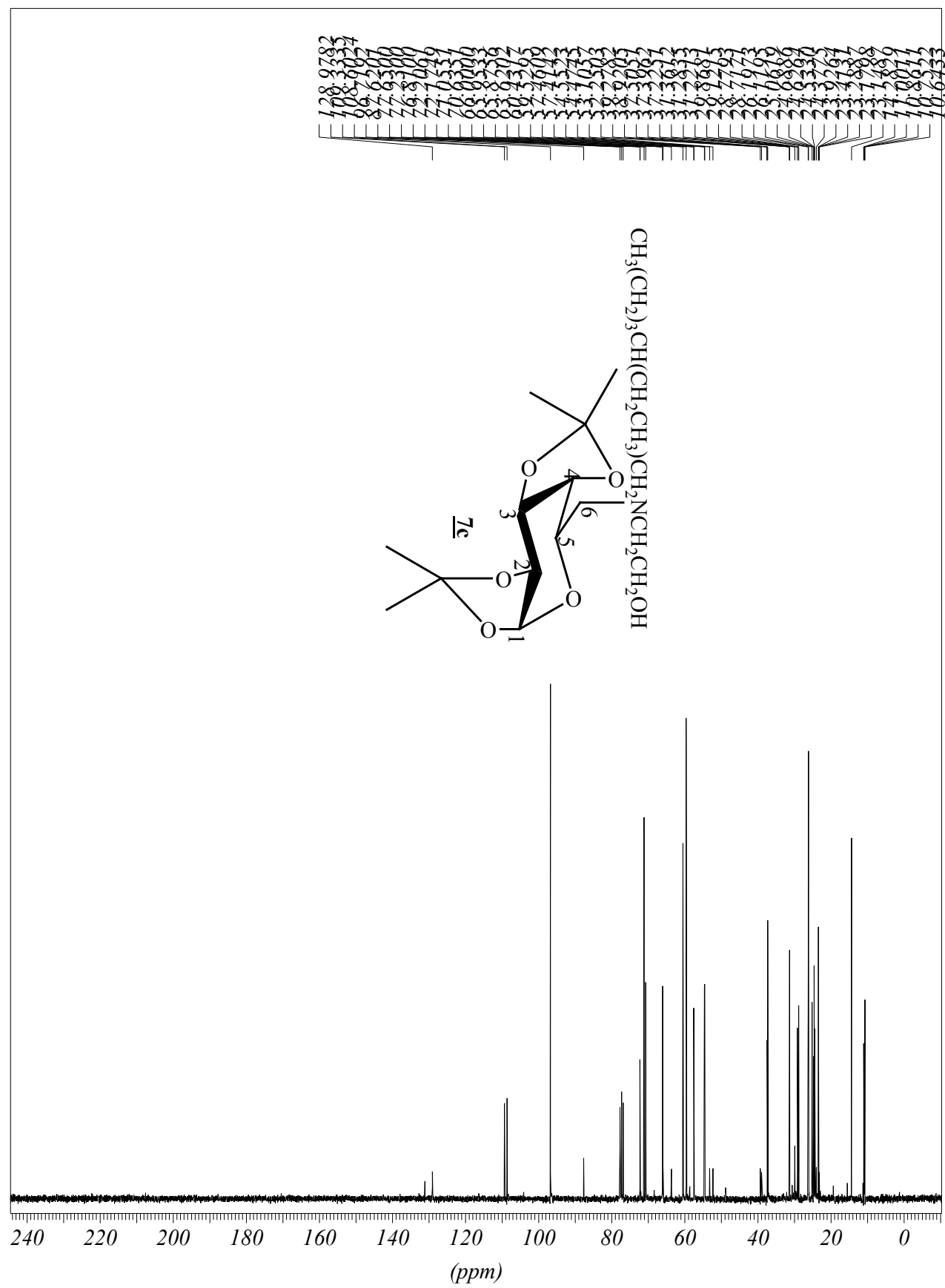


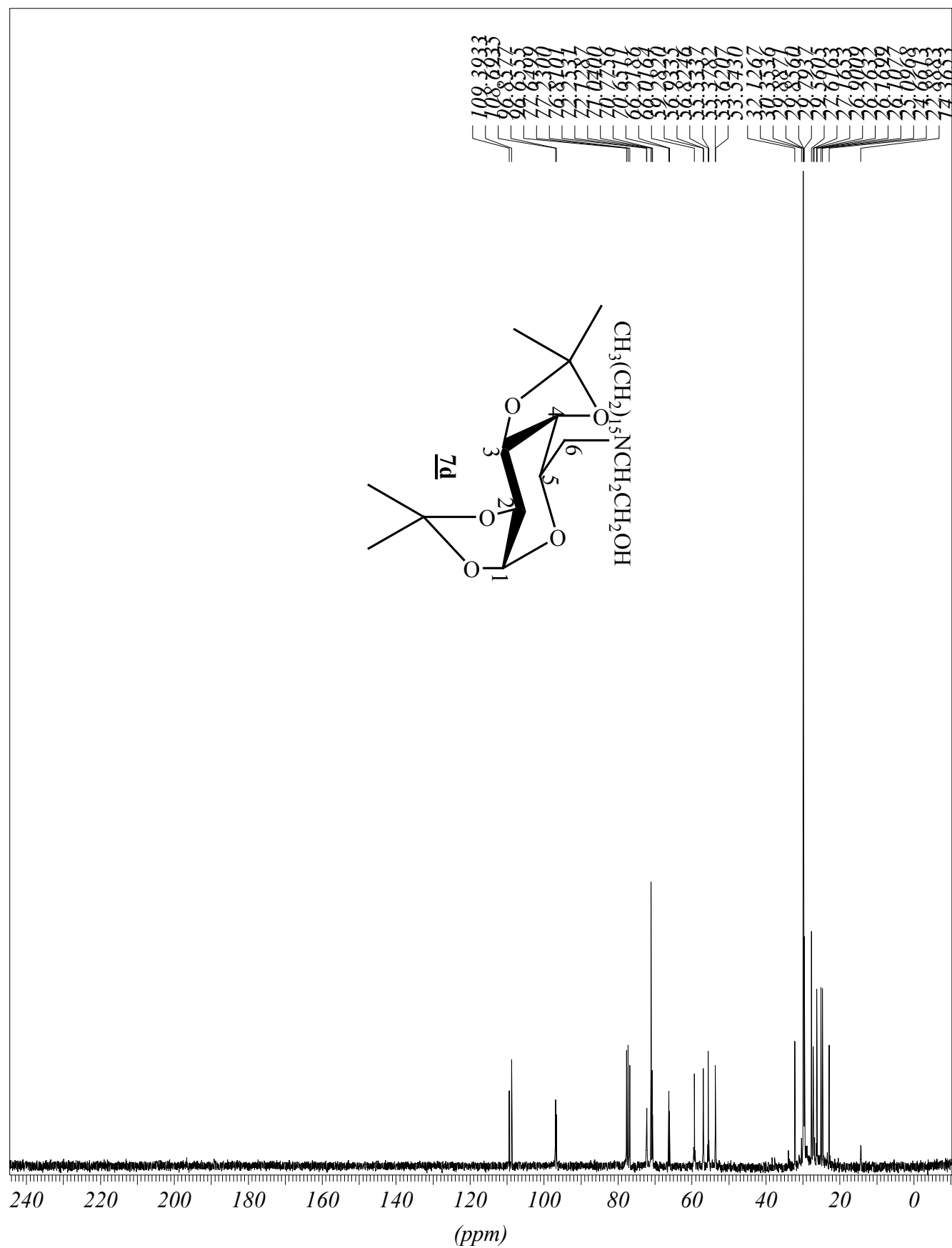


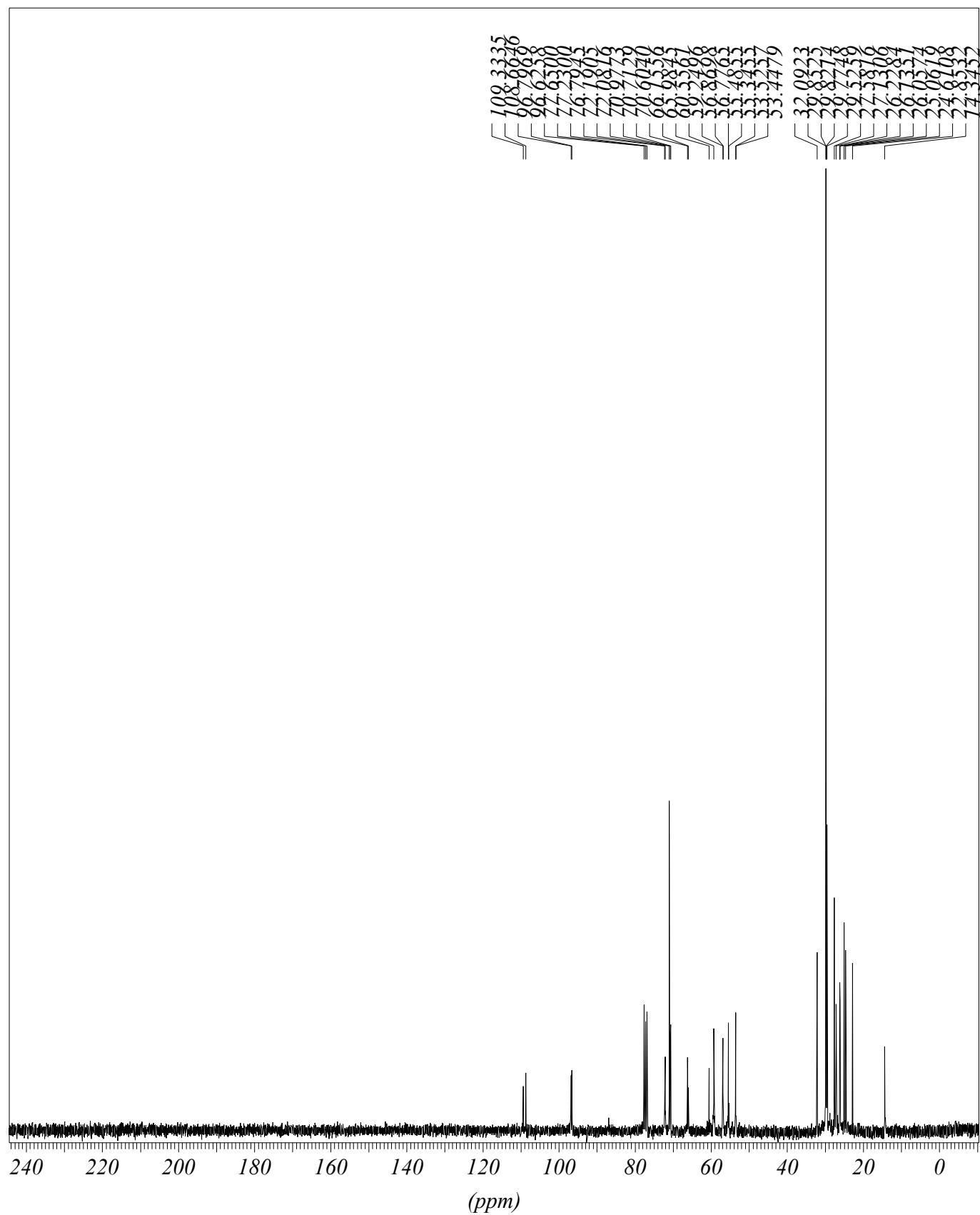


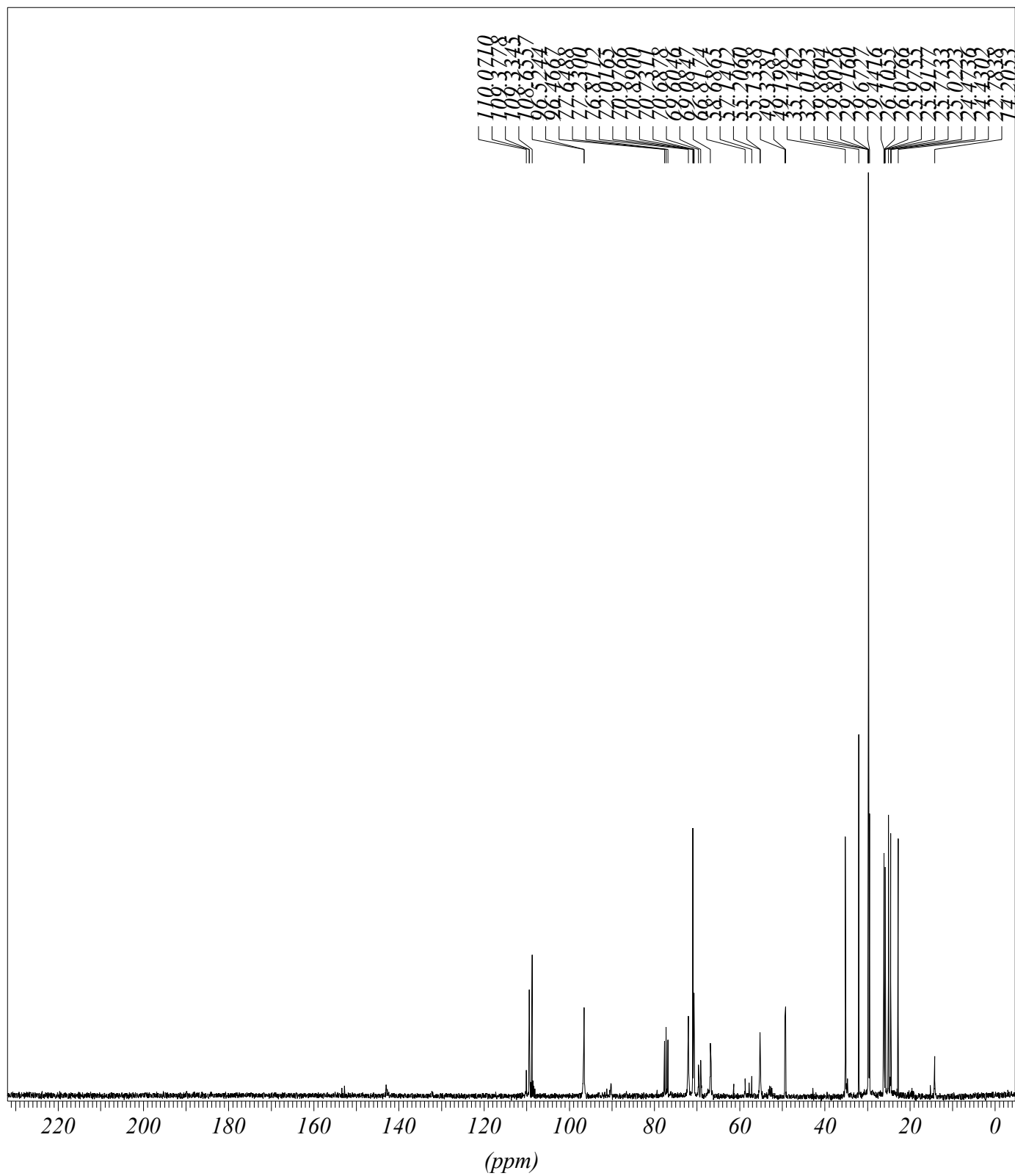


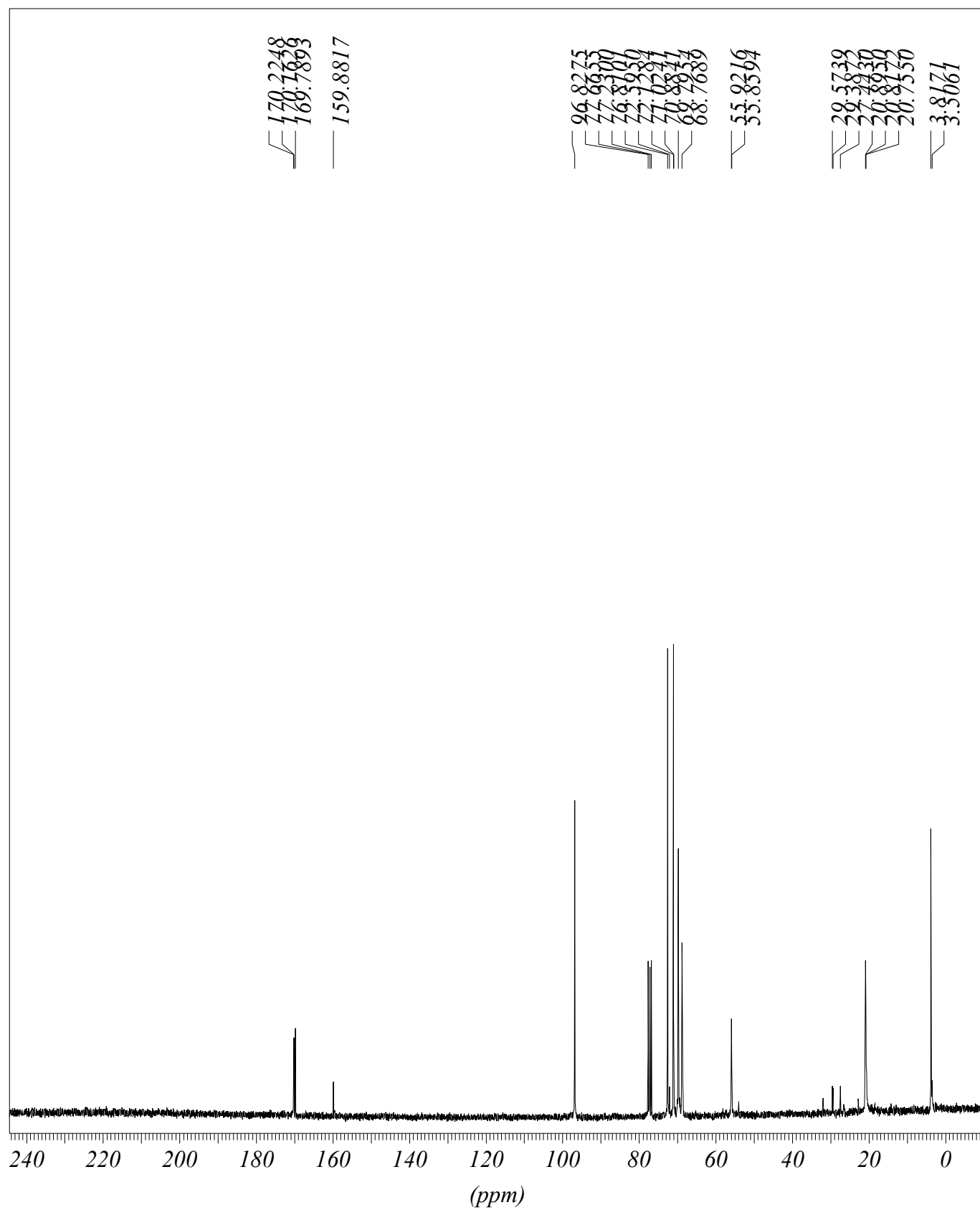


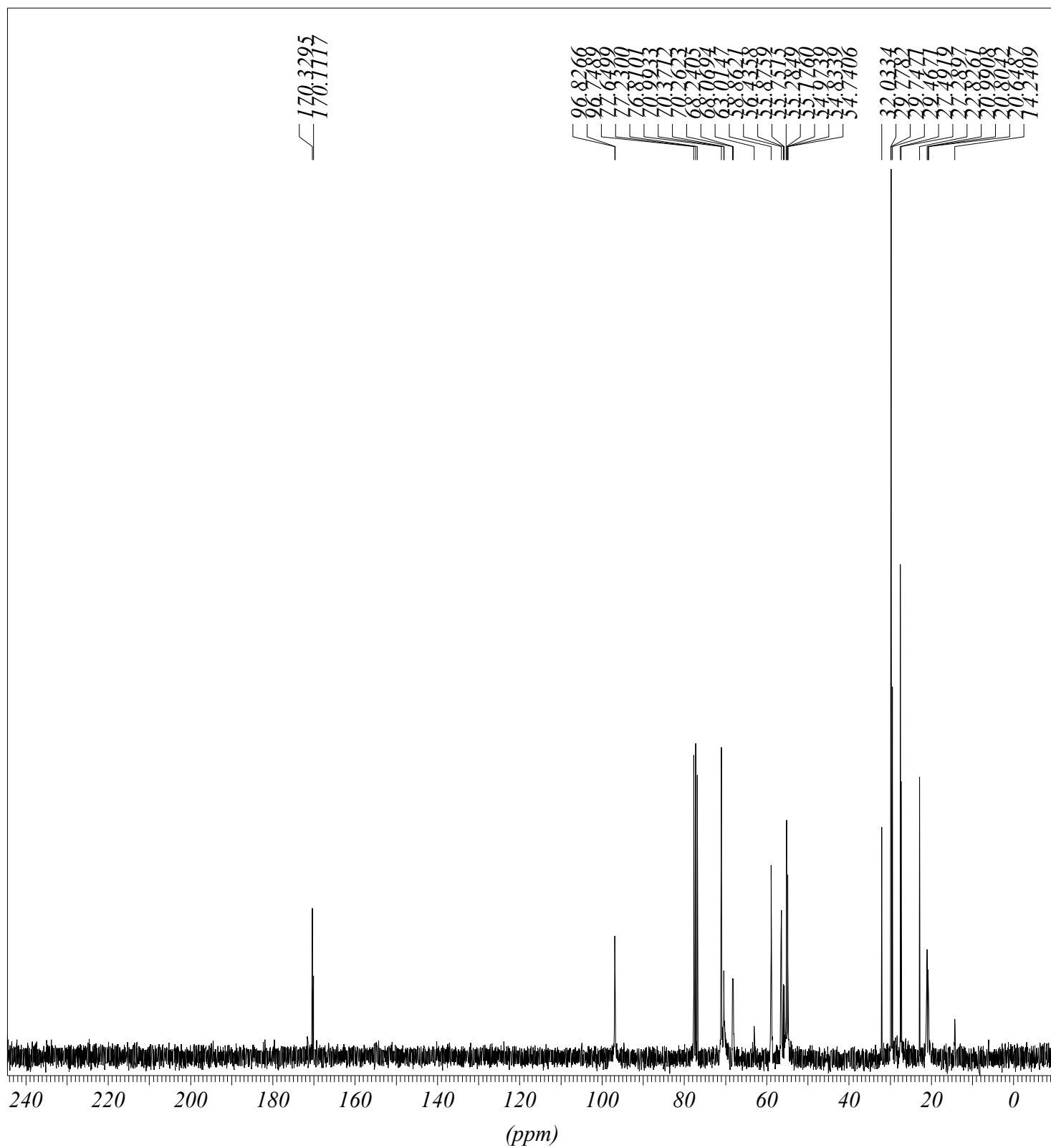


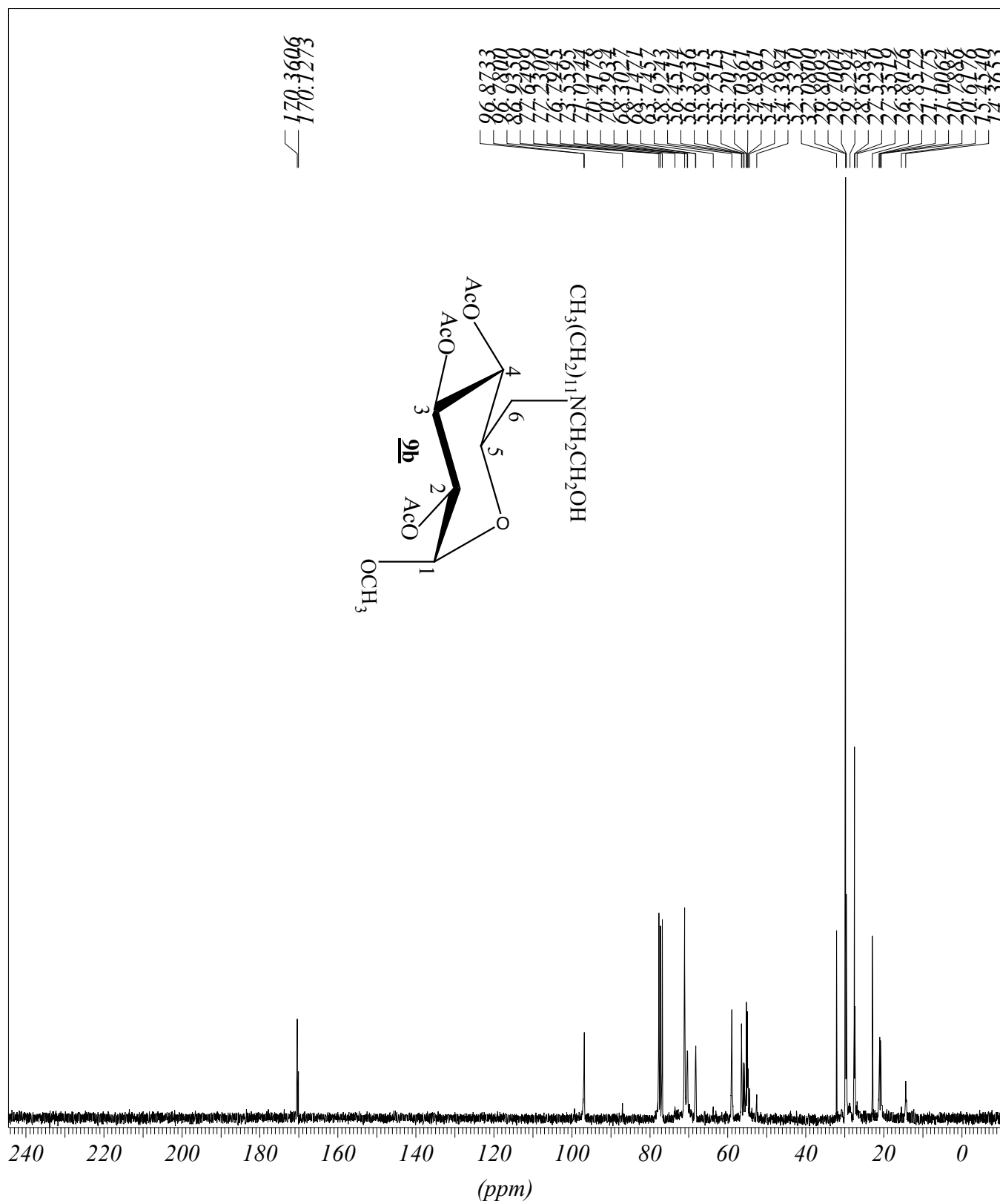


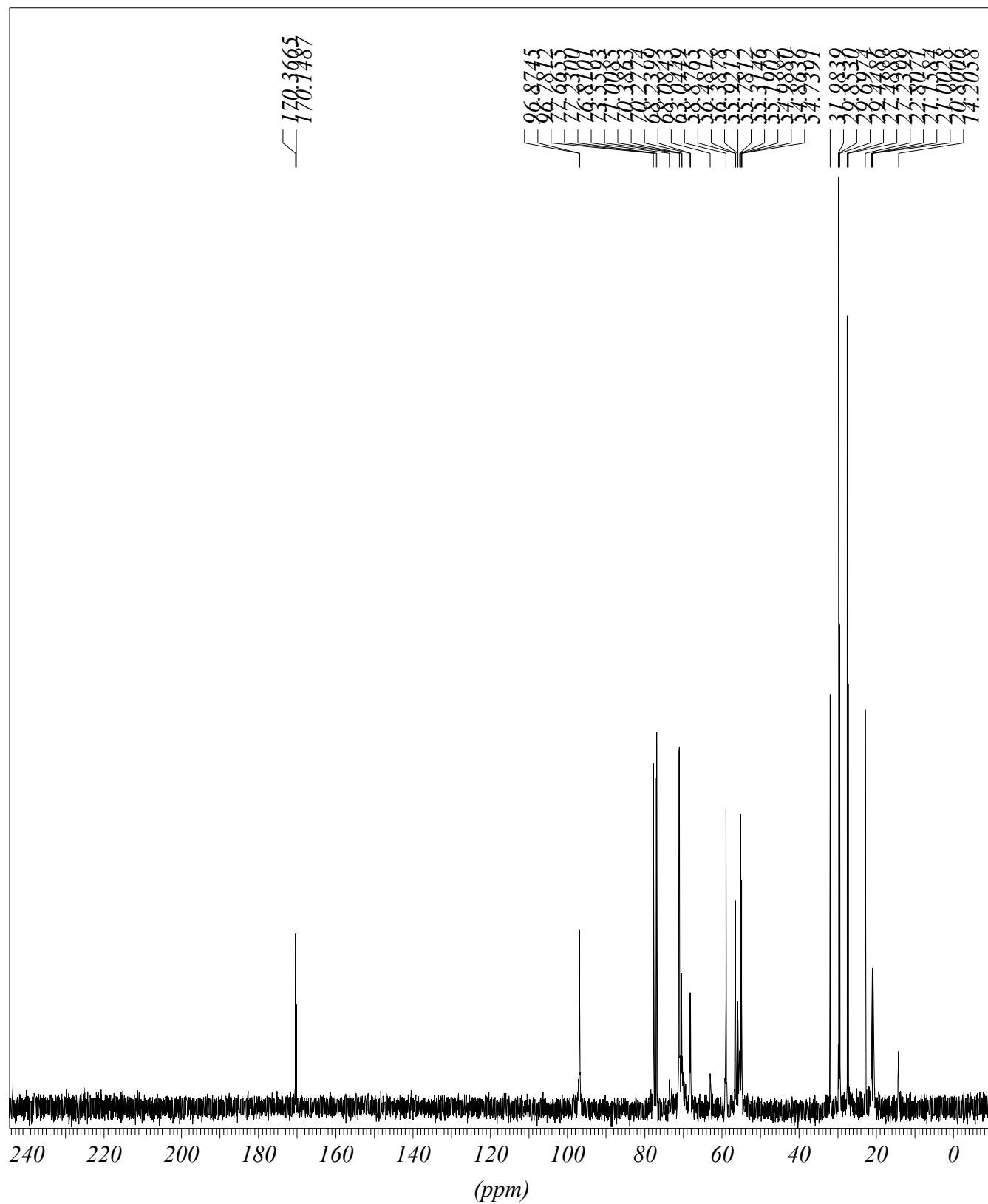


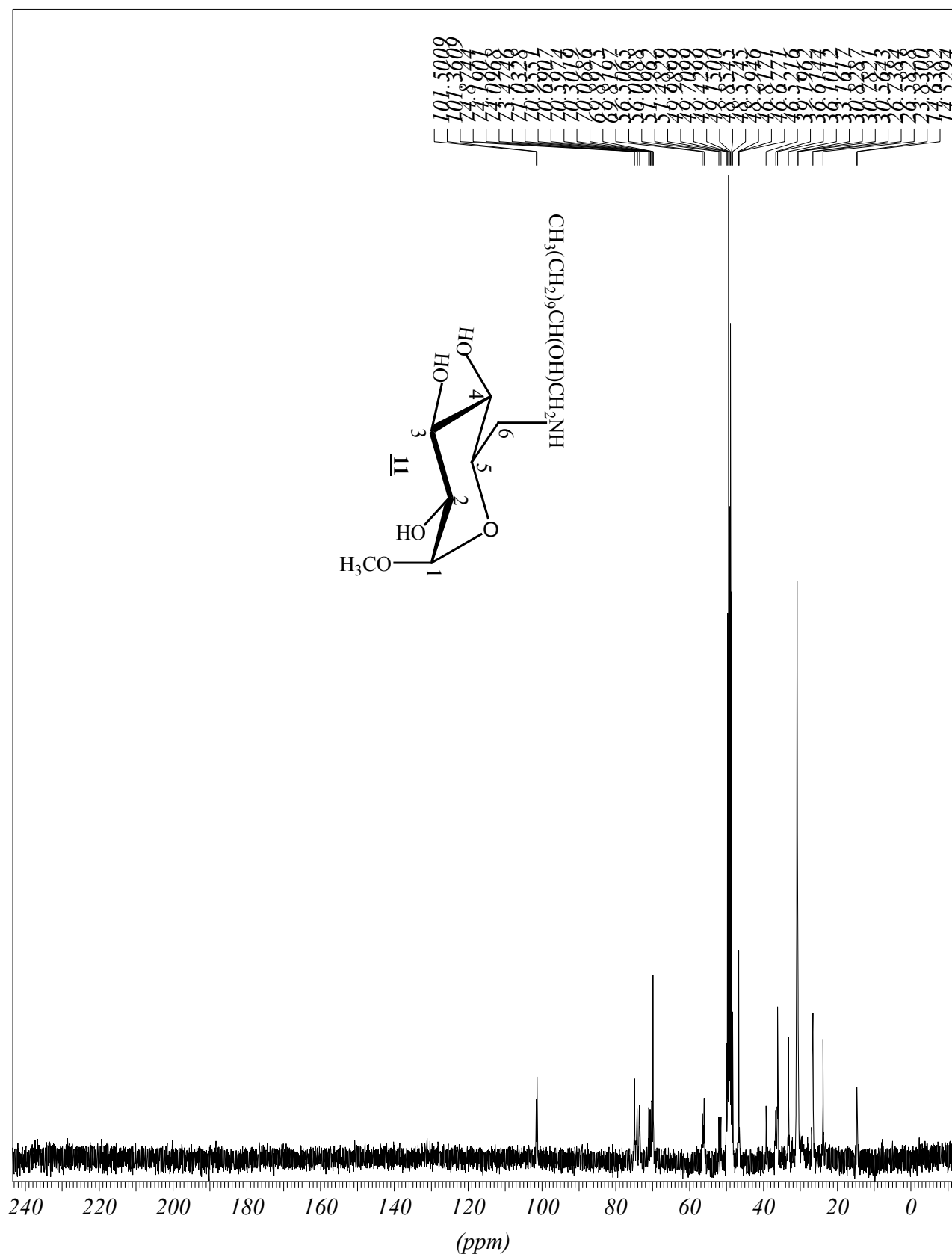


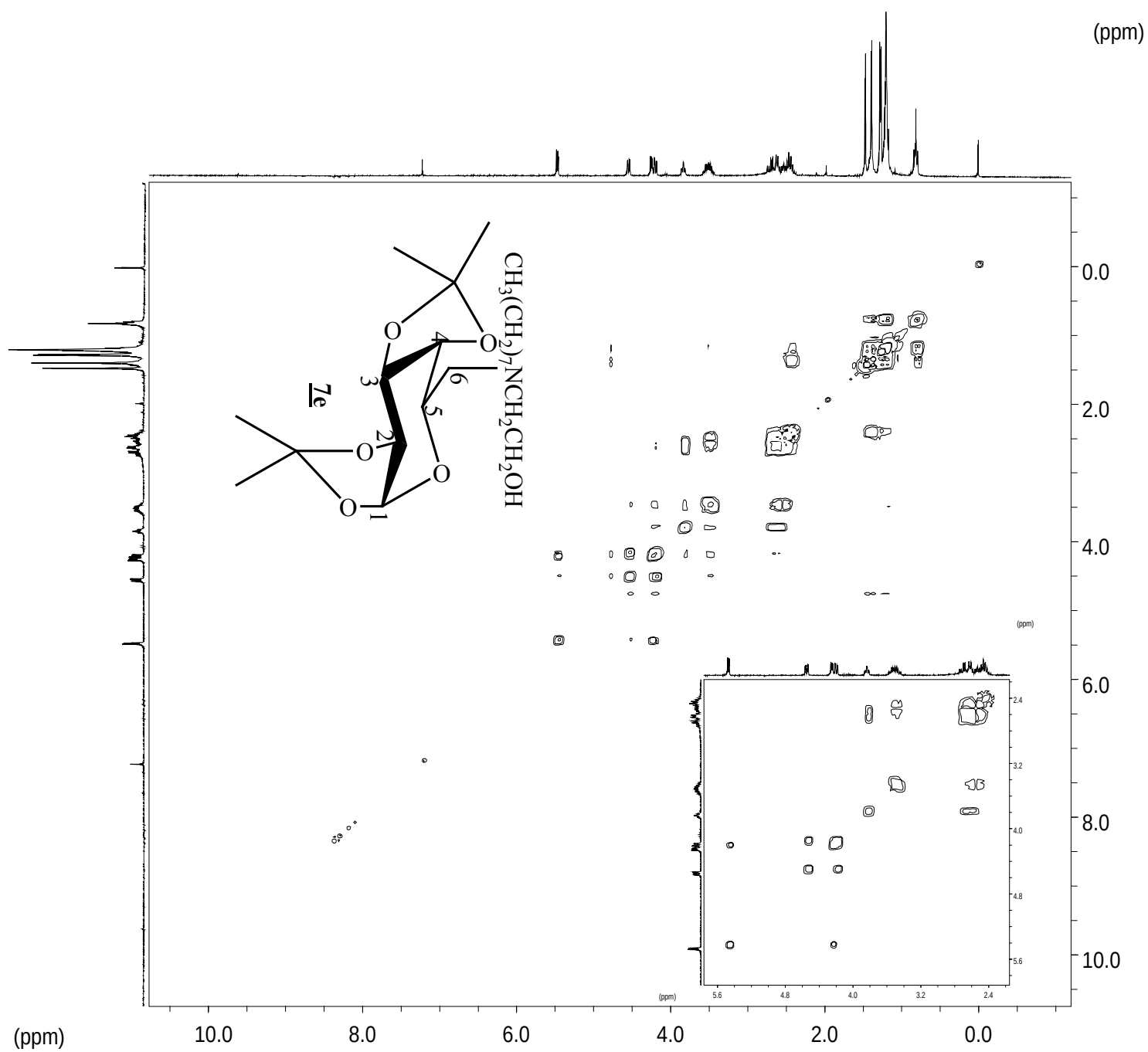


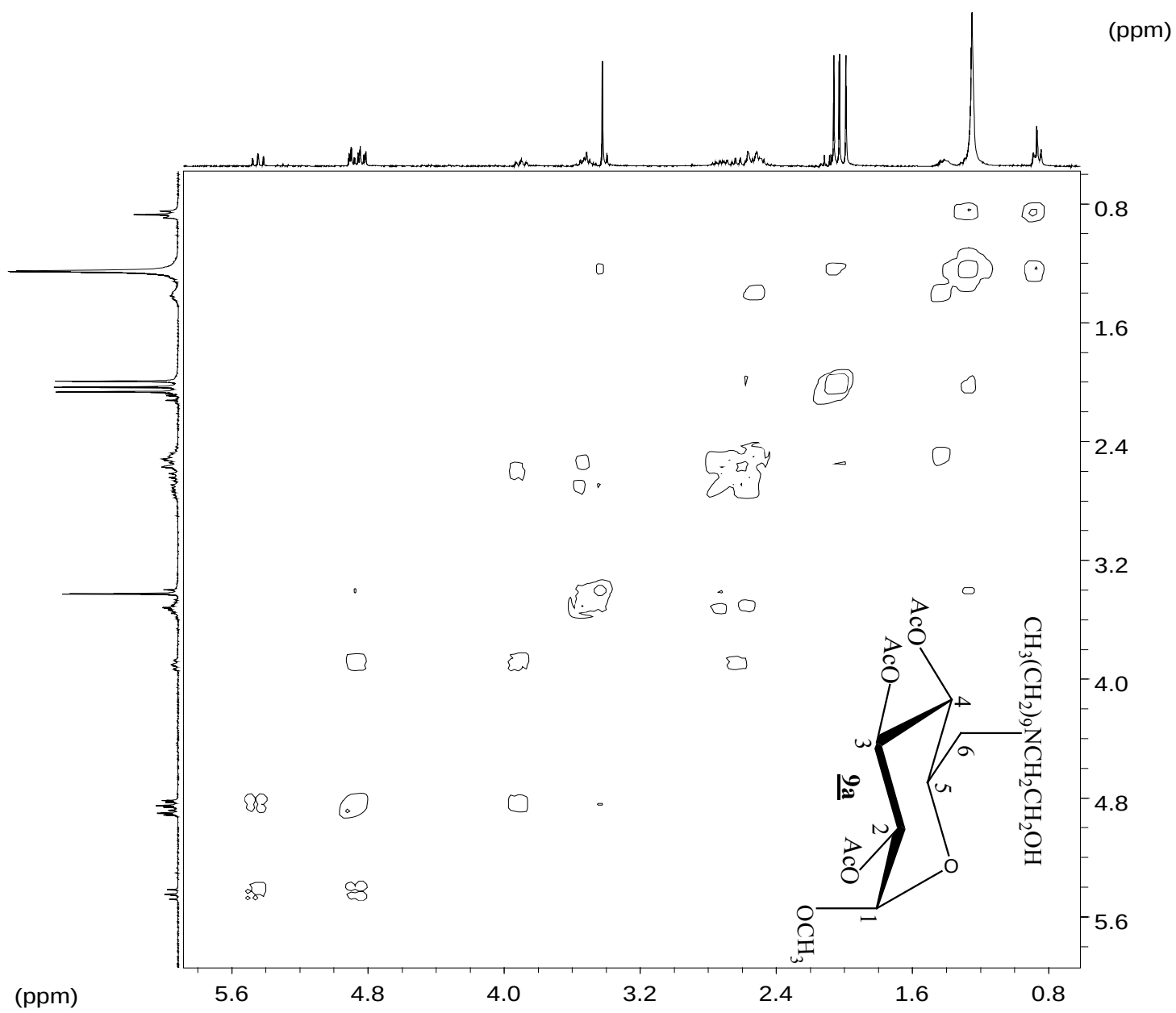




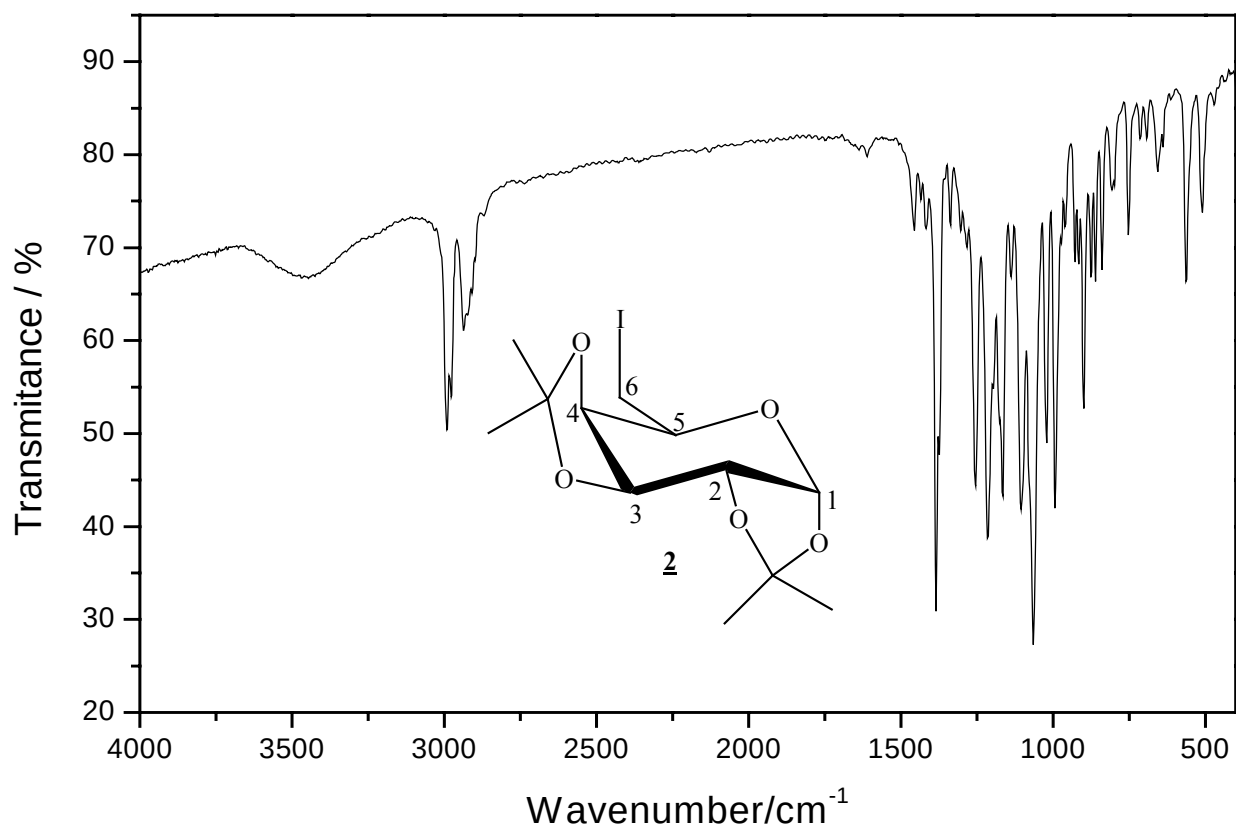
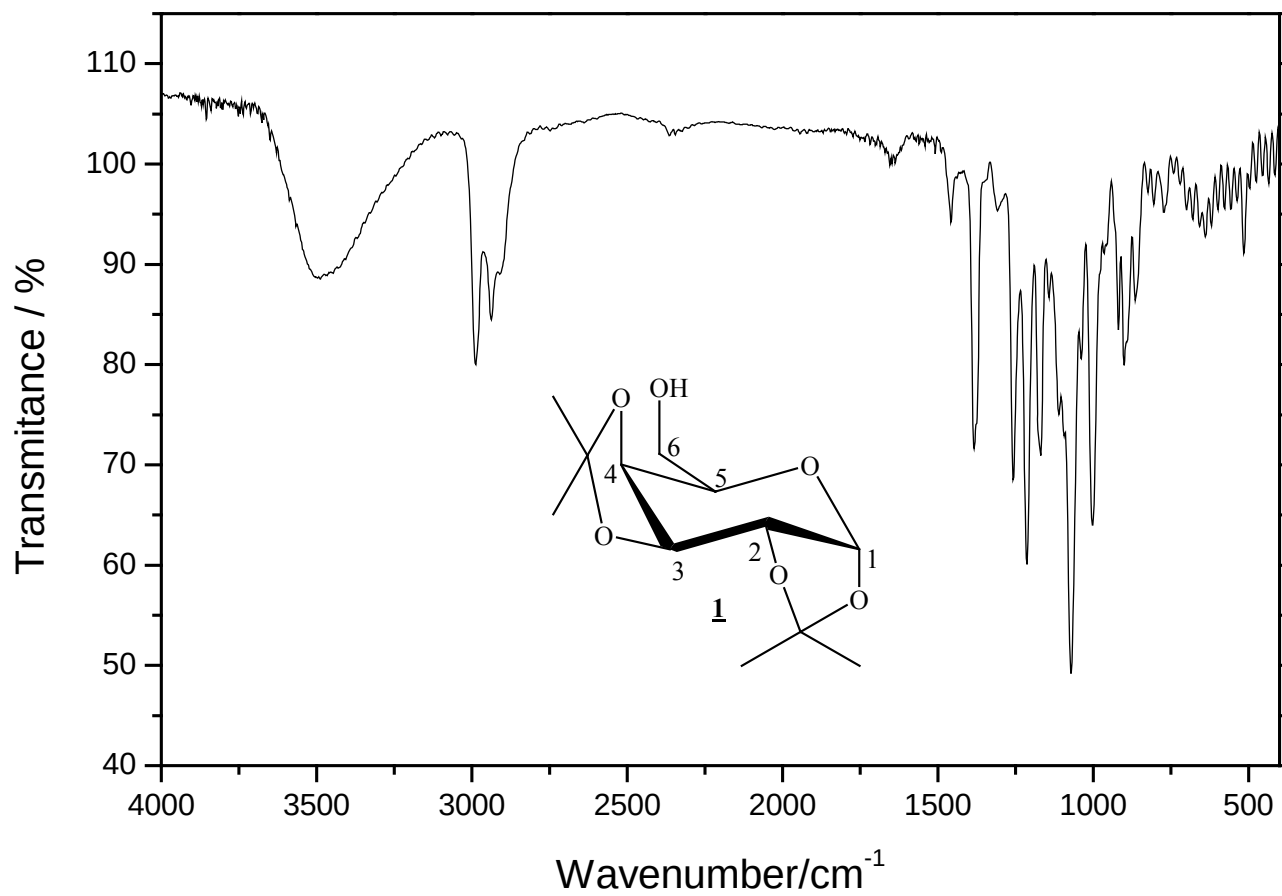


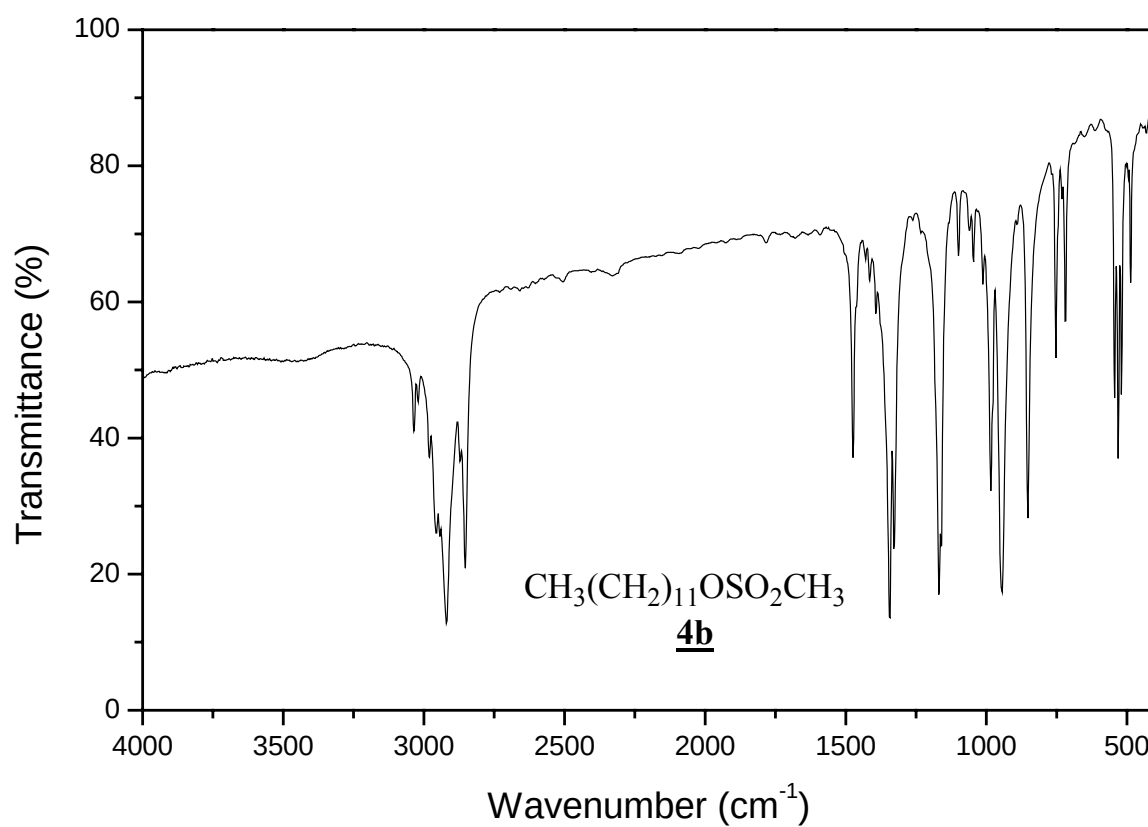
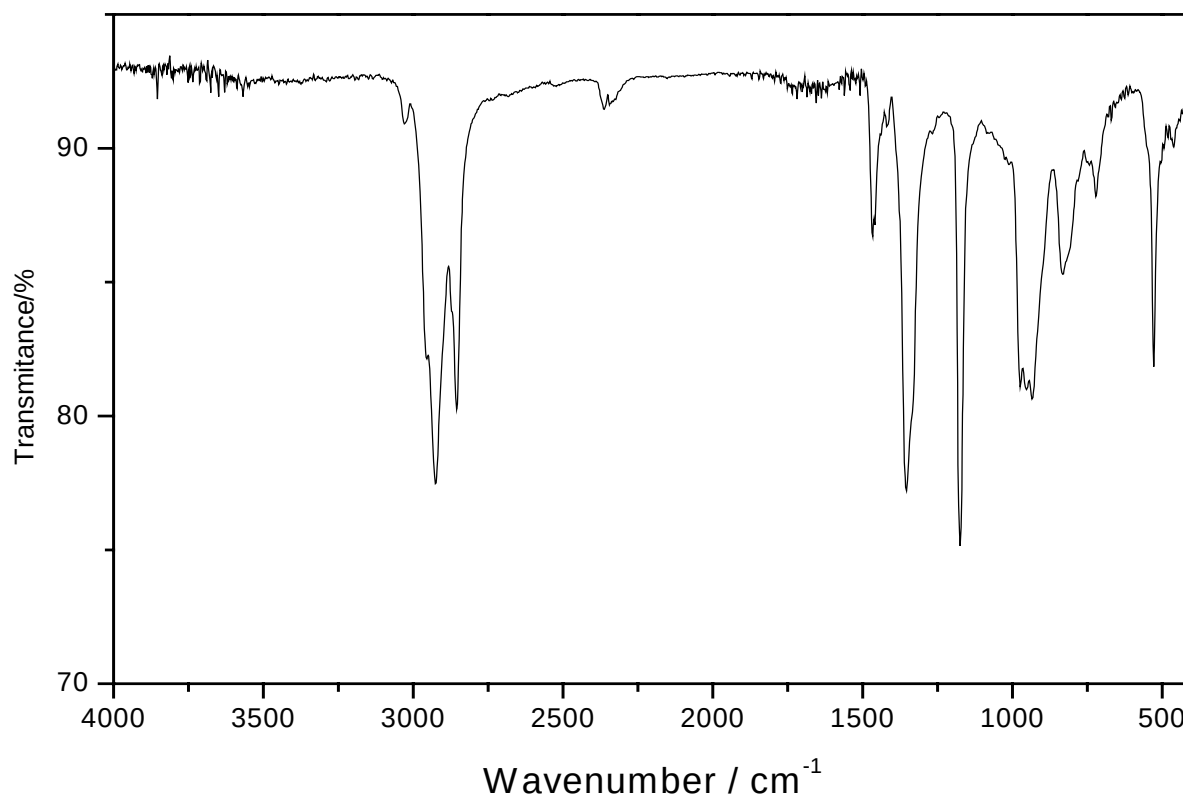


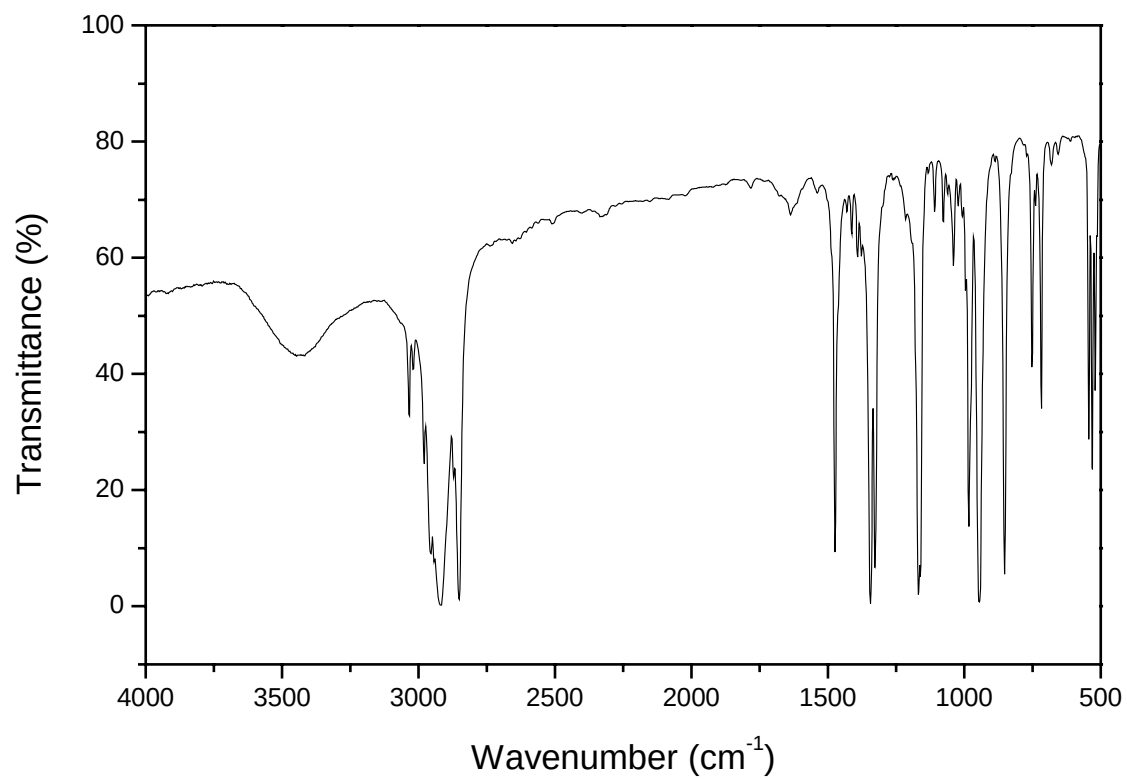
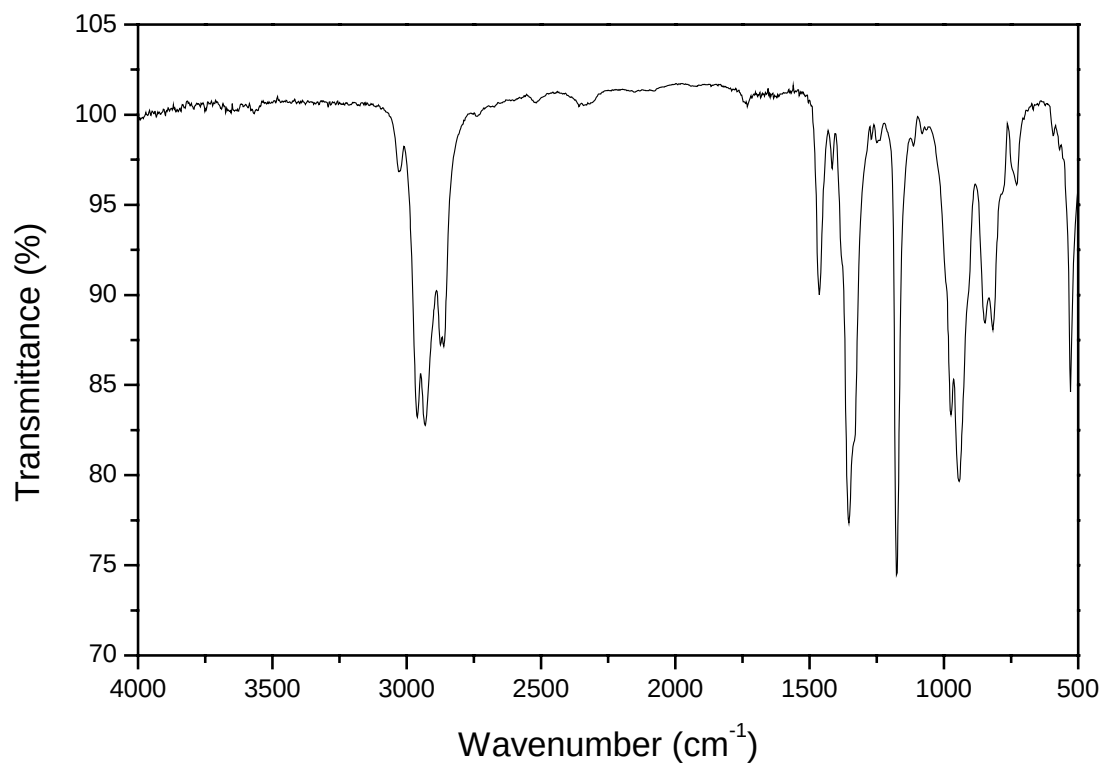
Mapas de contorno COSY ^1H x ^1H 

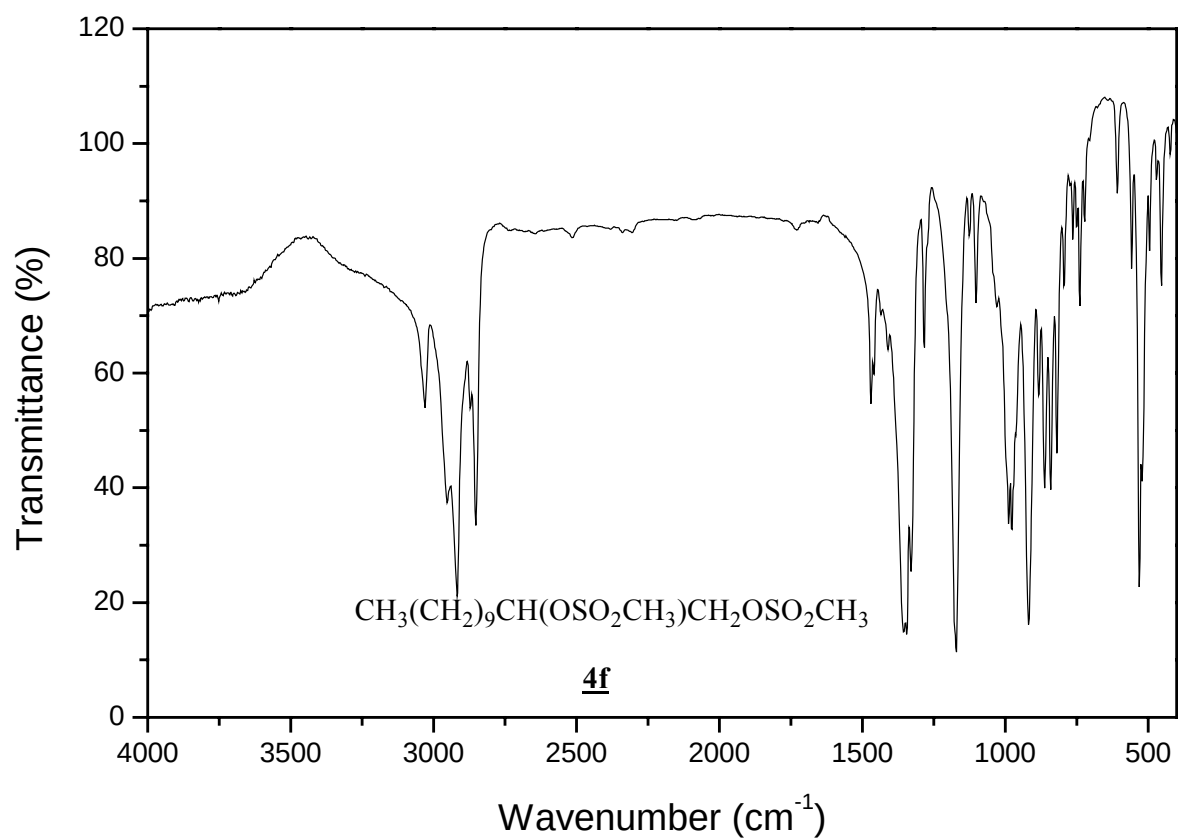
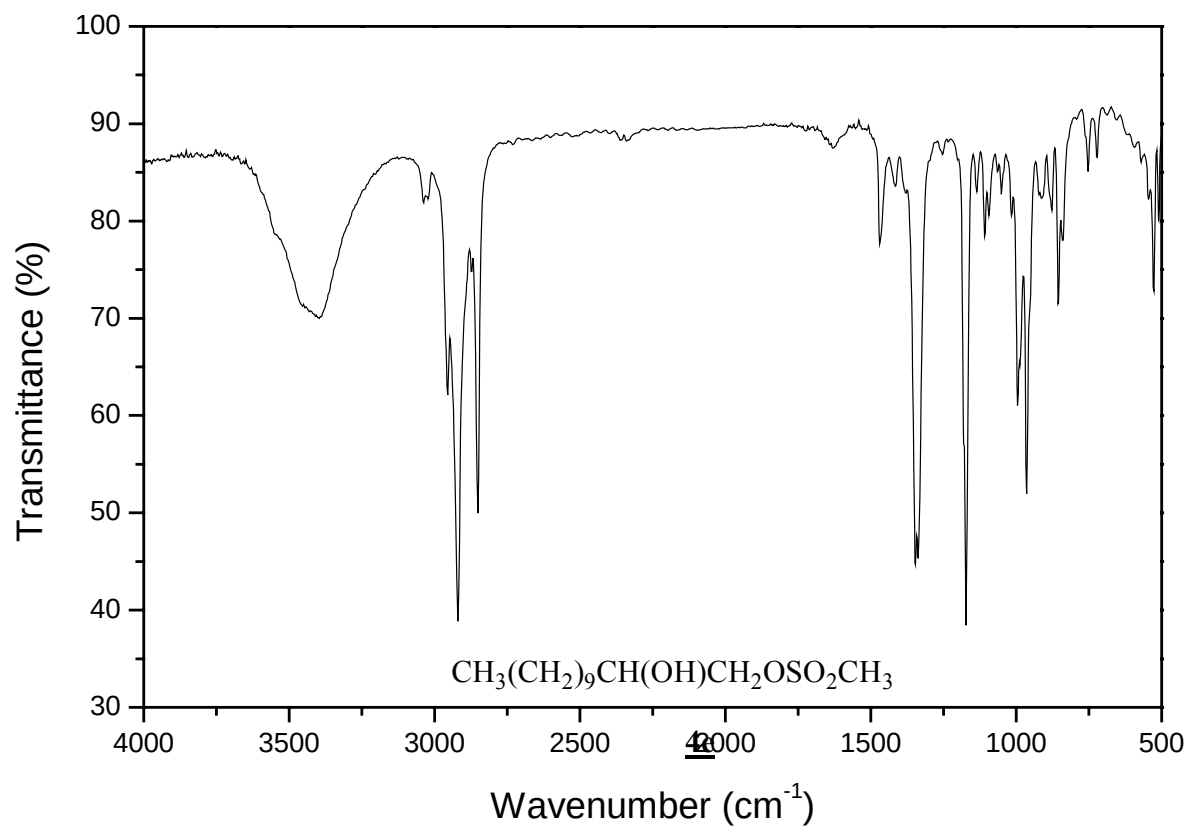


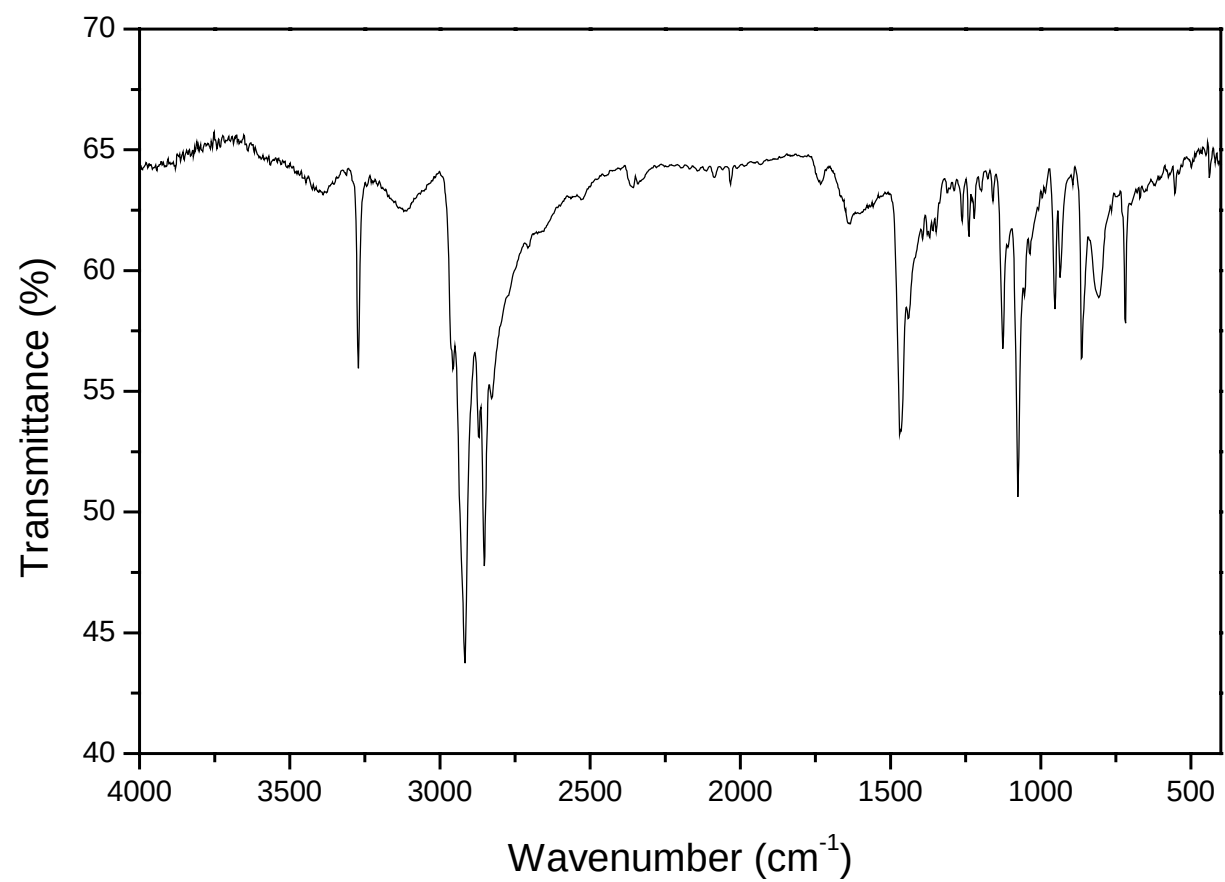
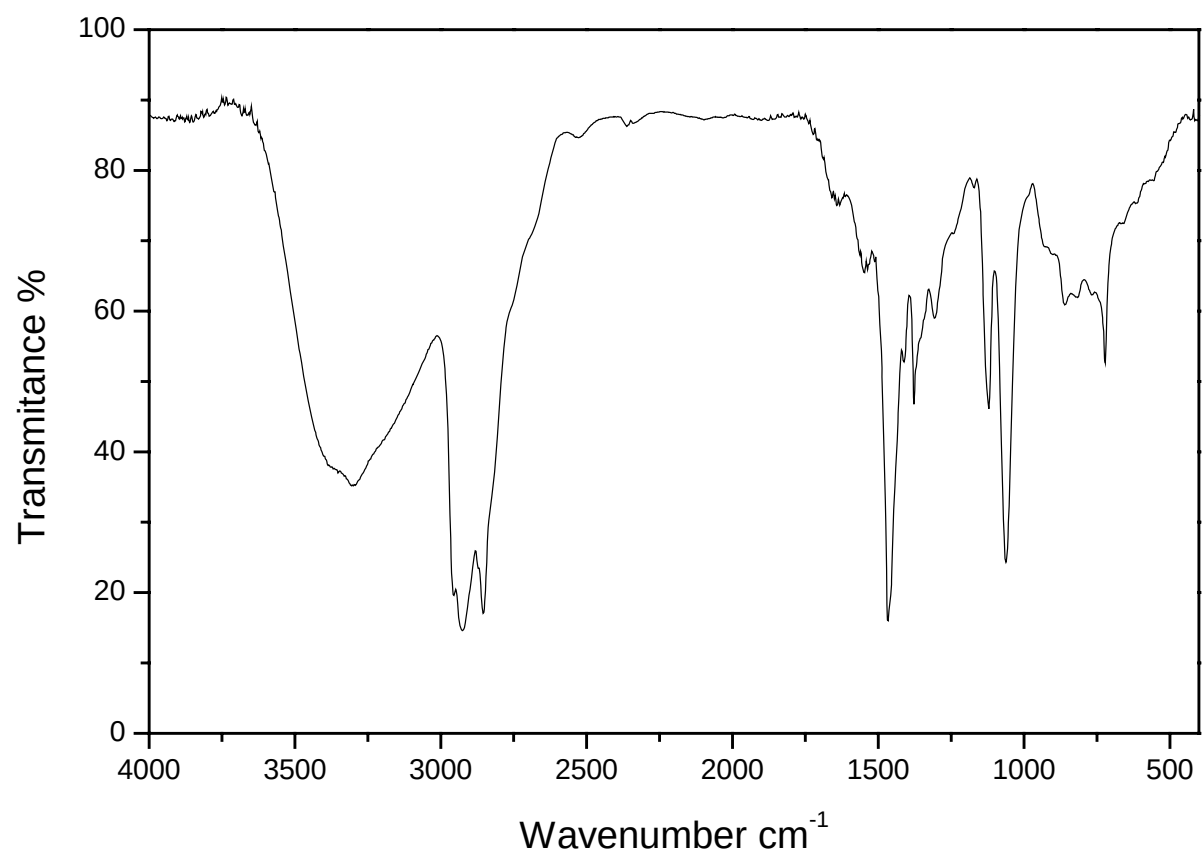
Espectros de Infravermelho

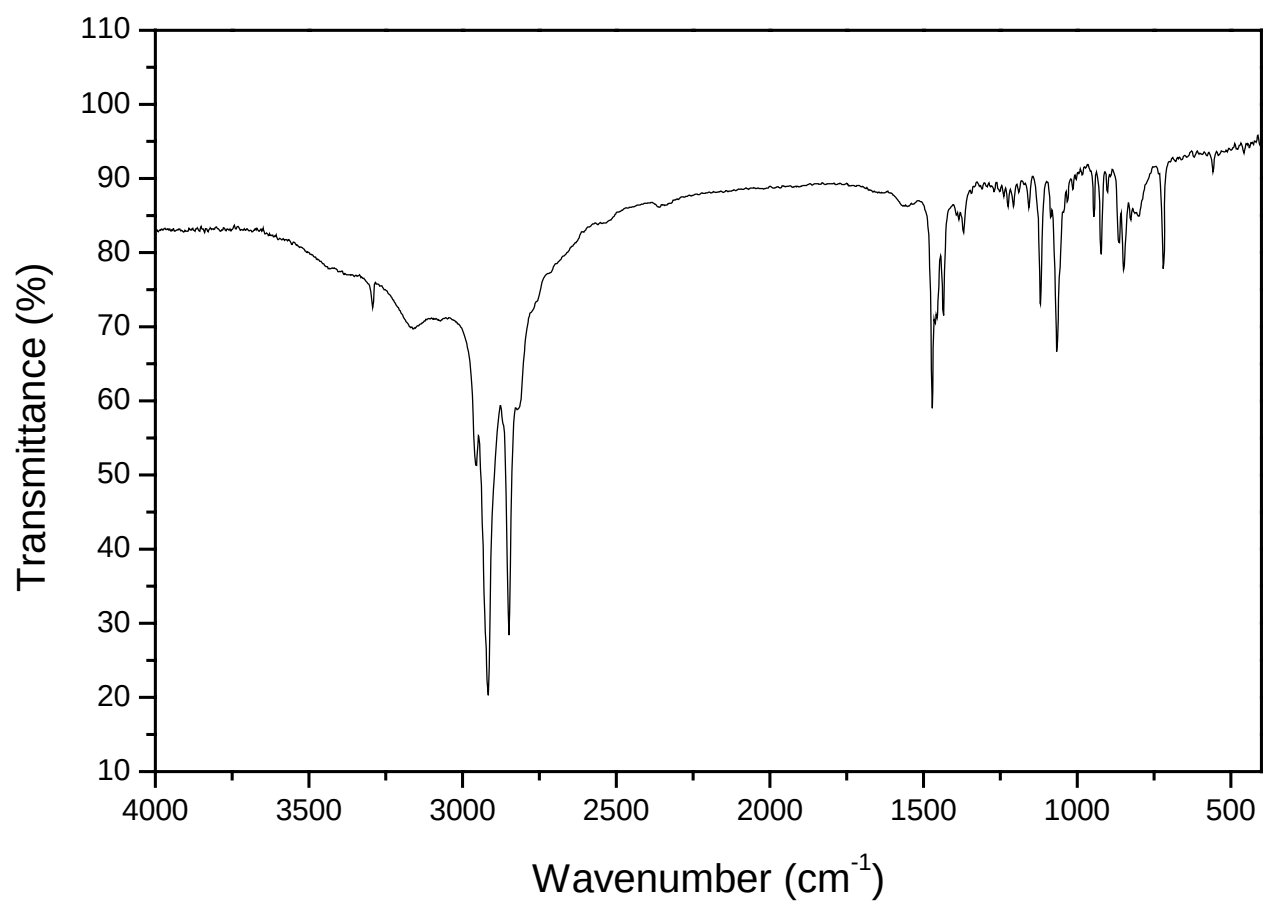
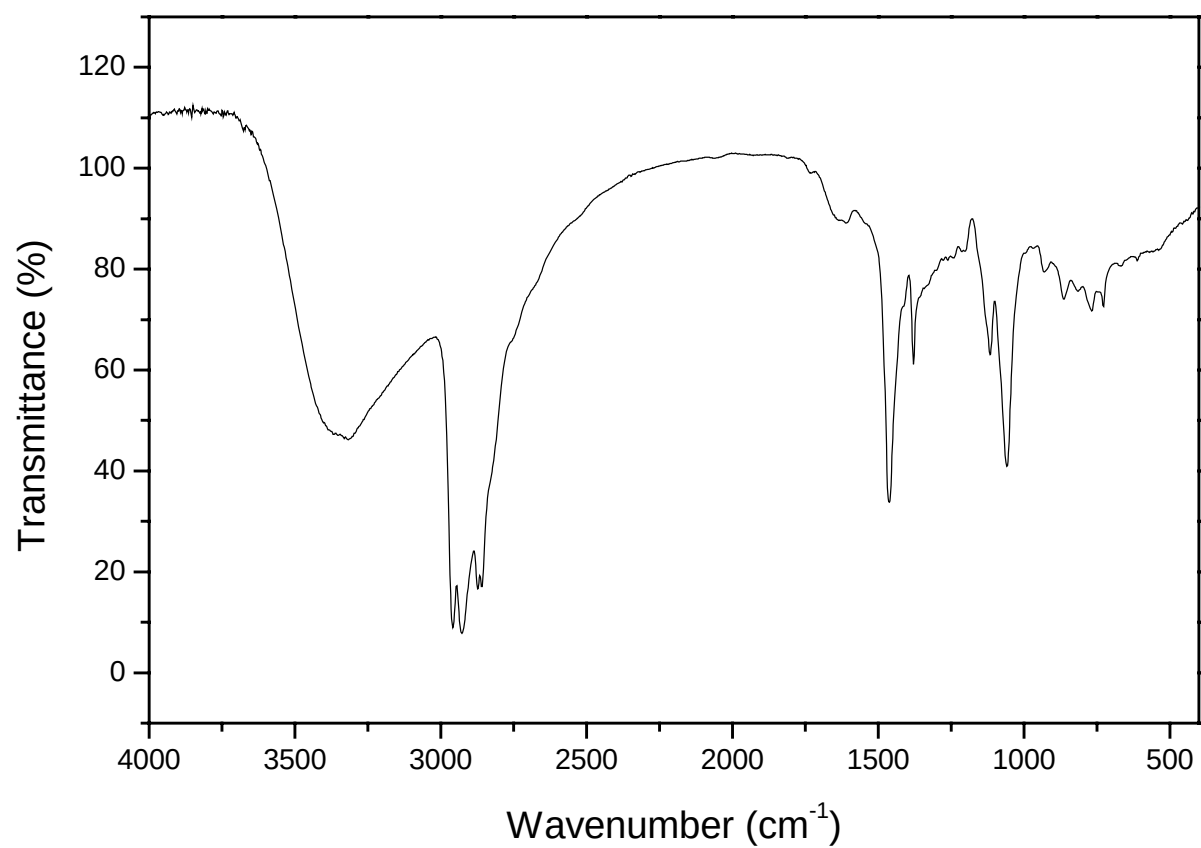


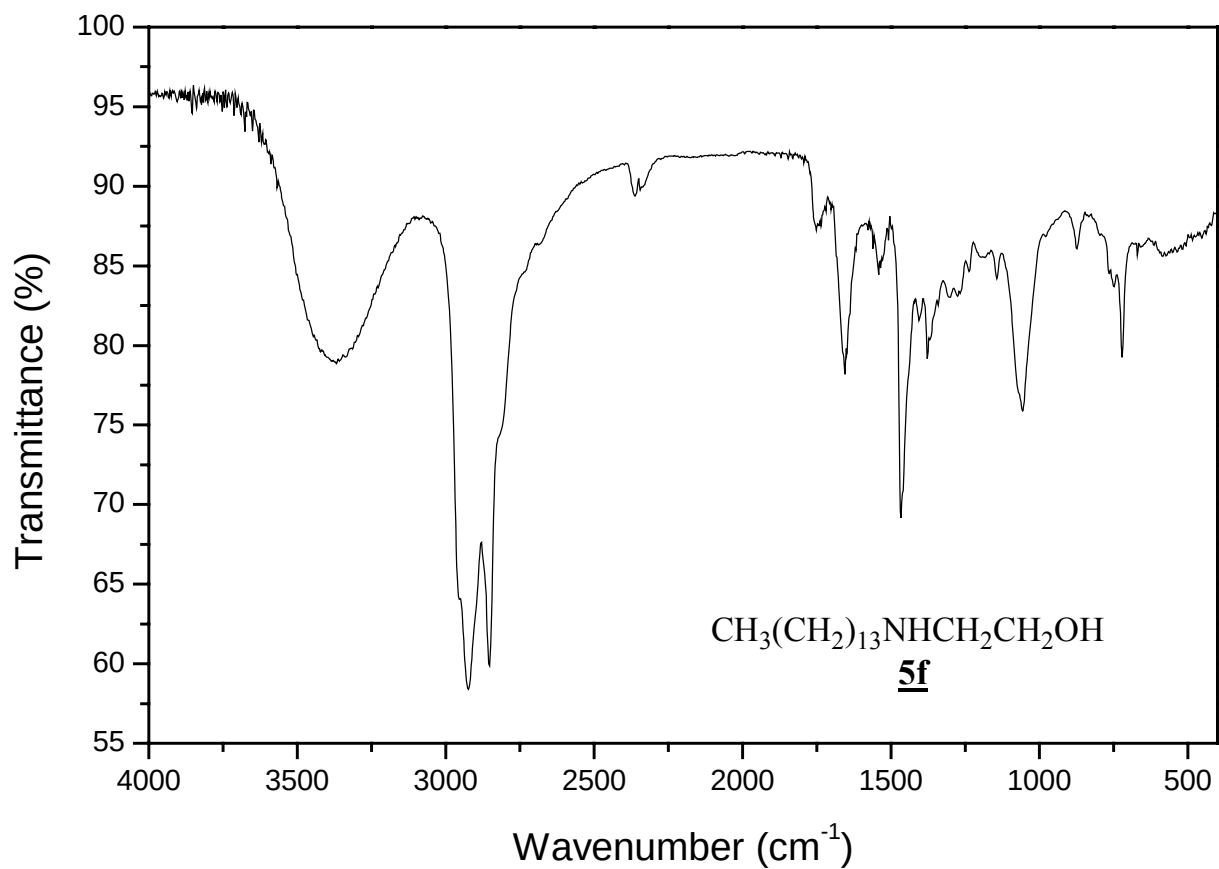
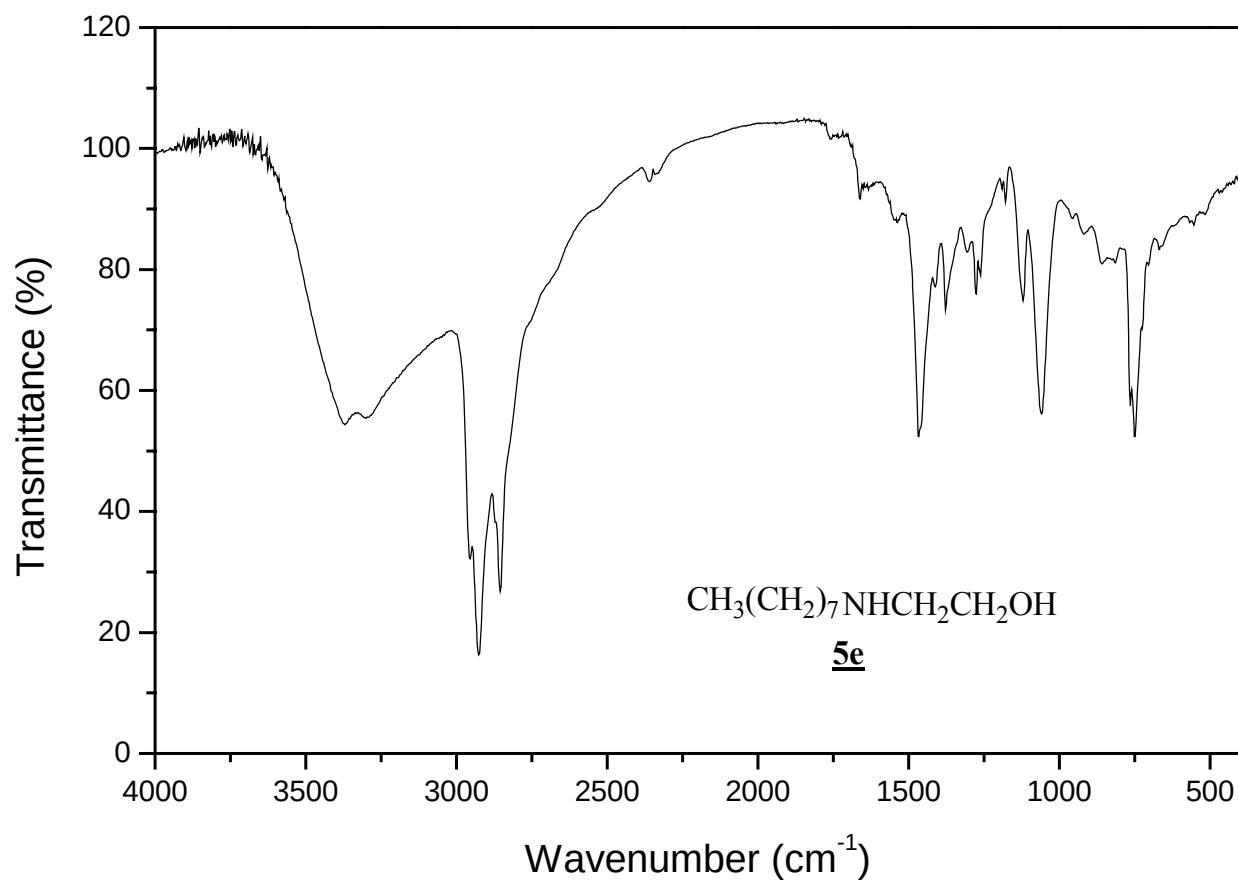


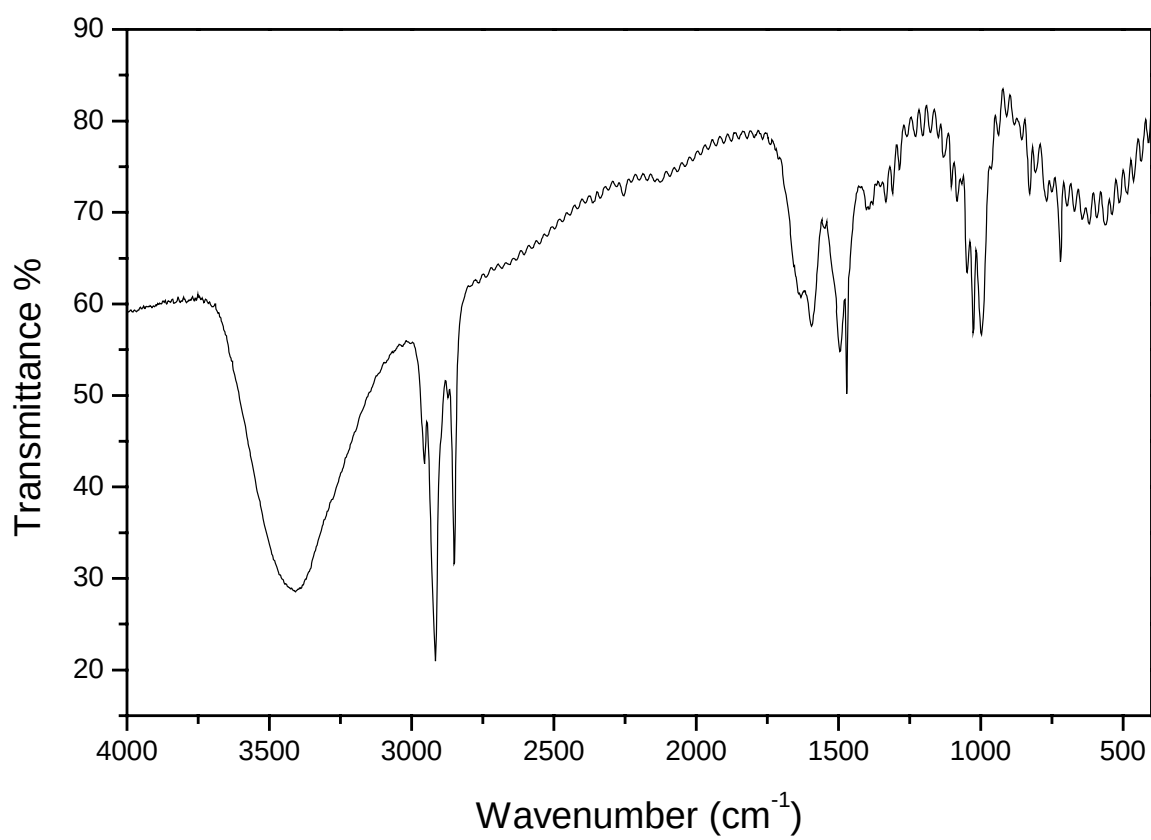
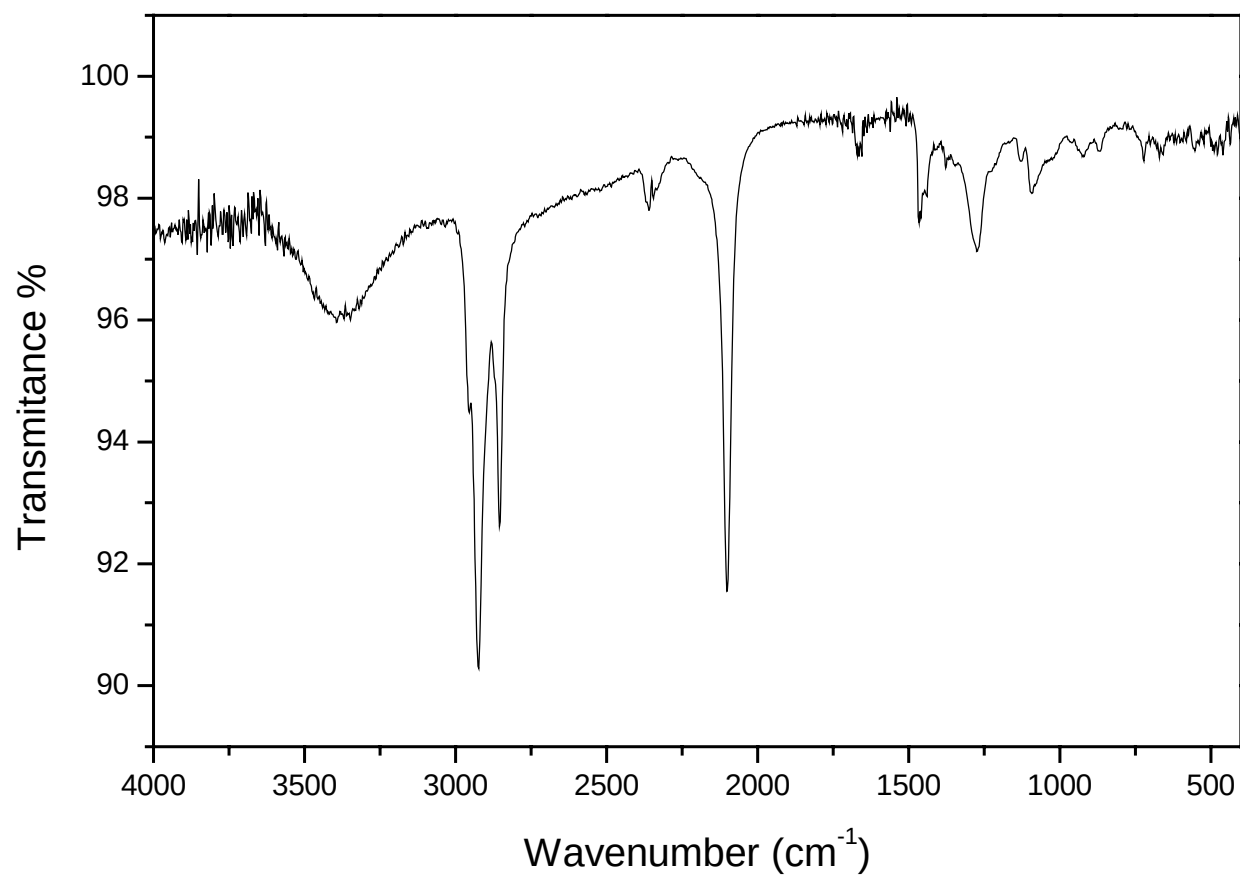


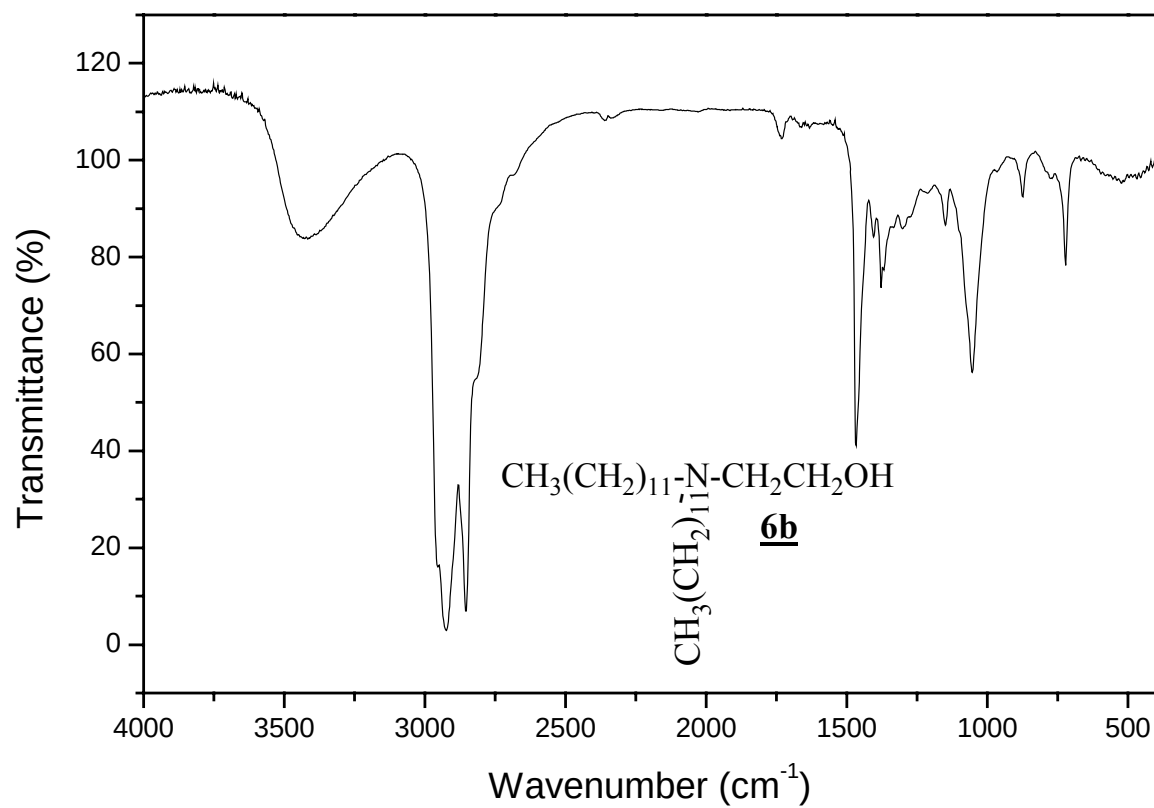
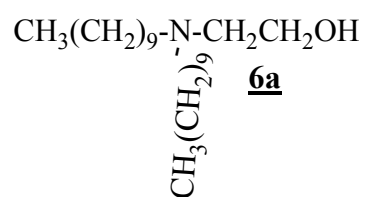


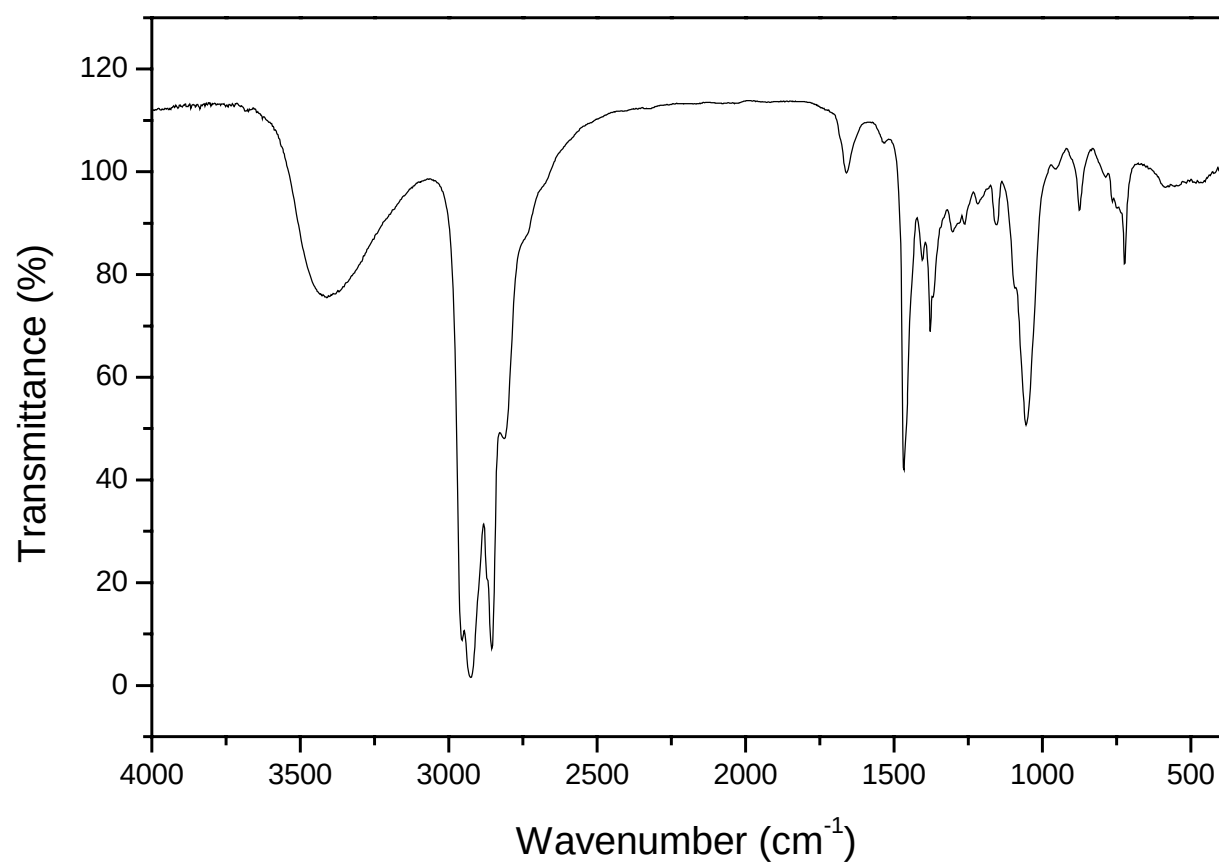
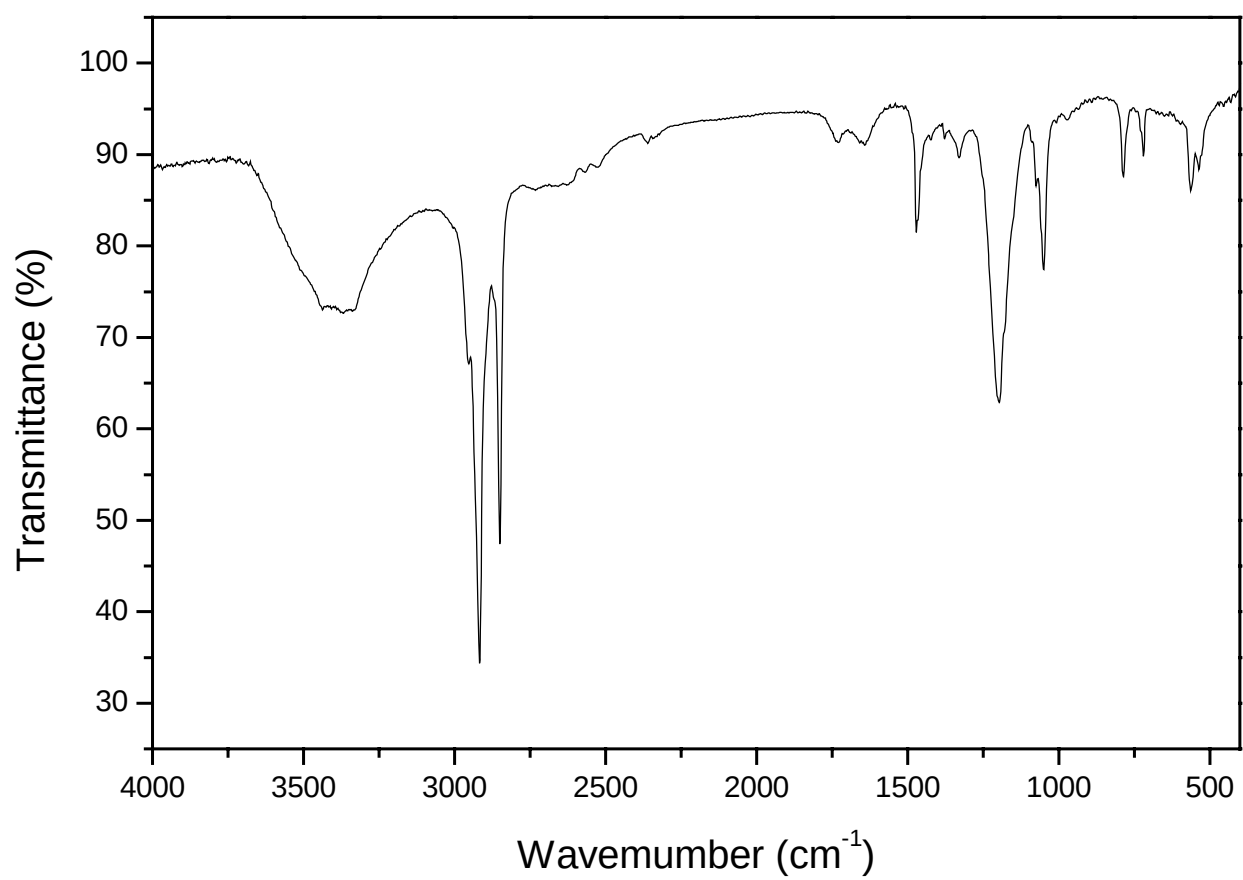


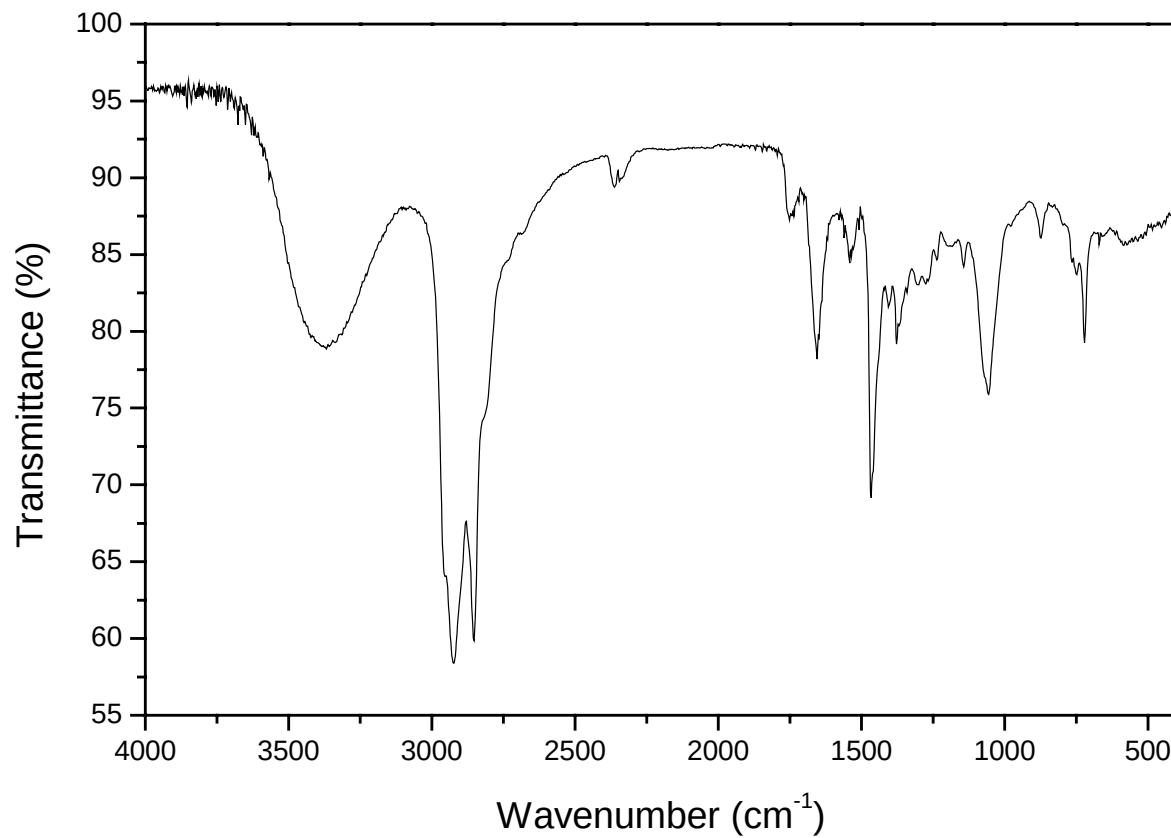


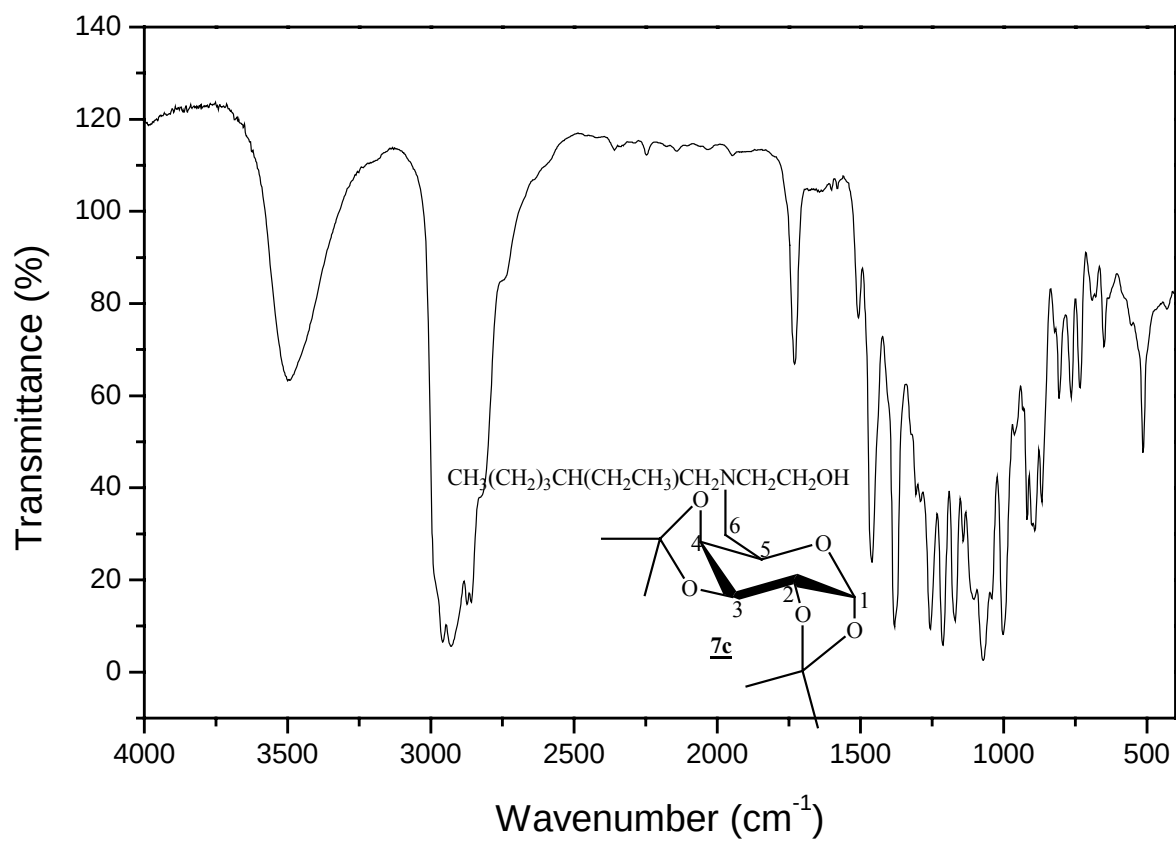
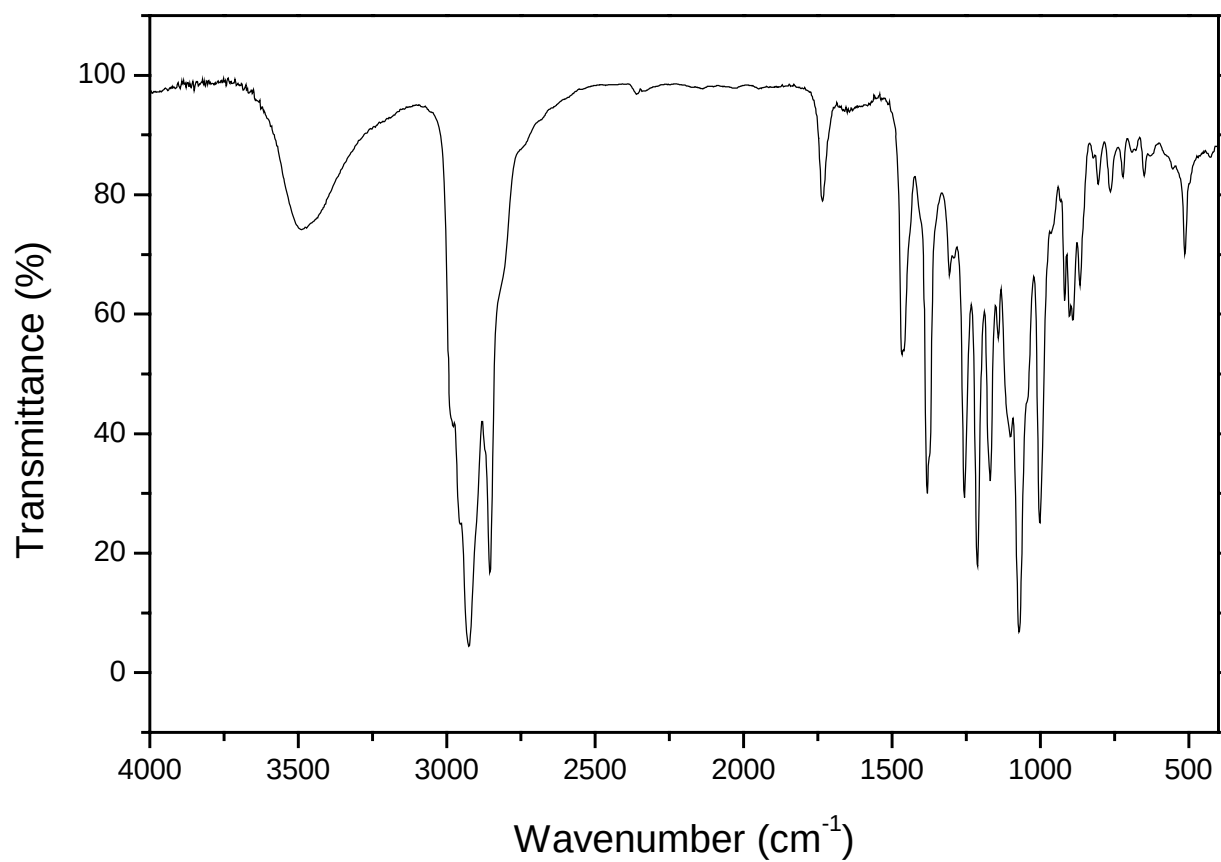


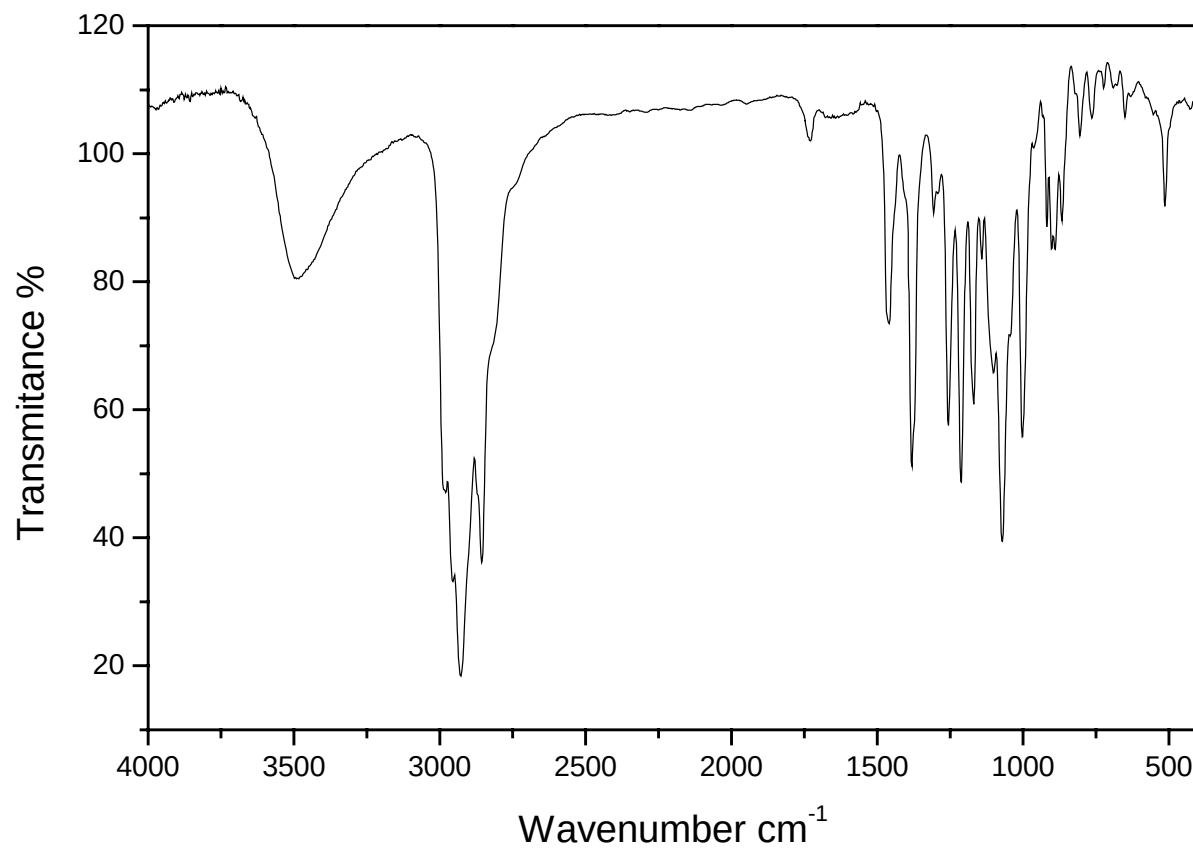
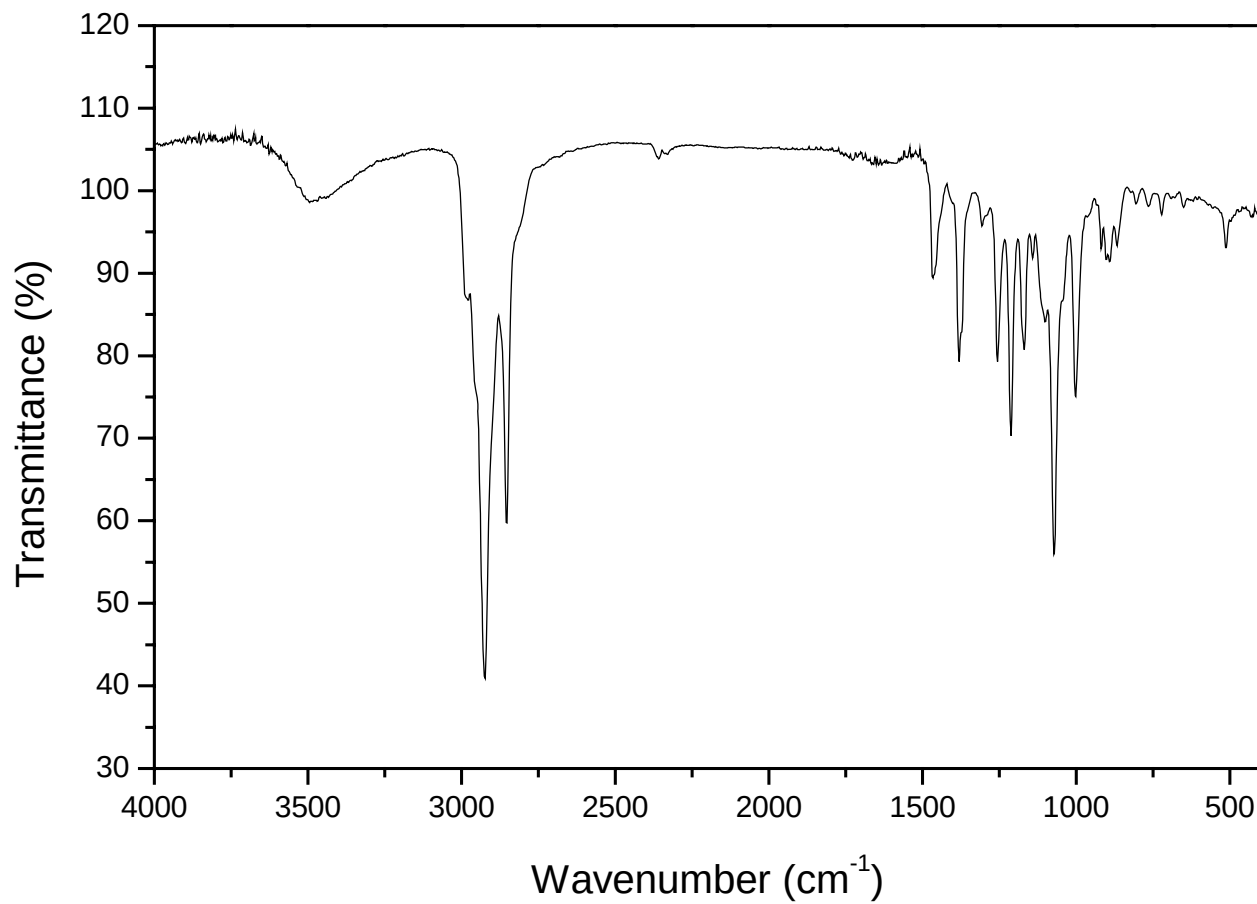


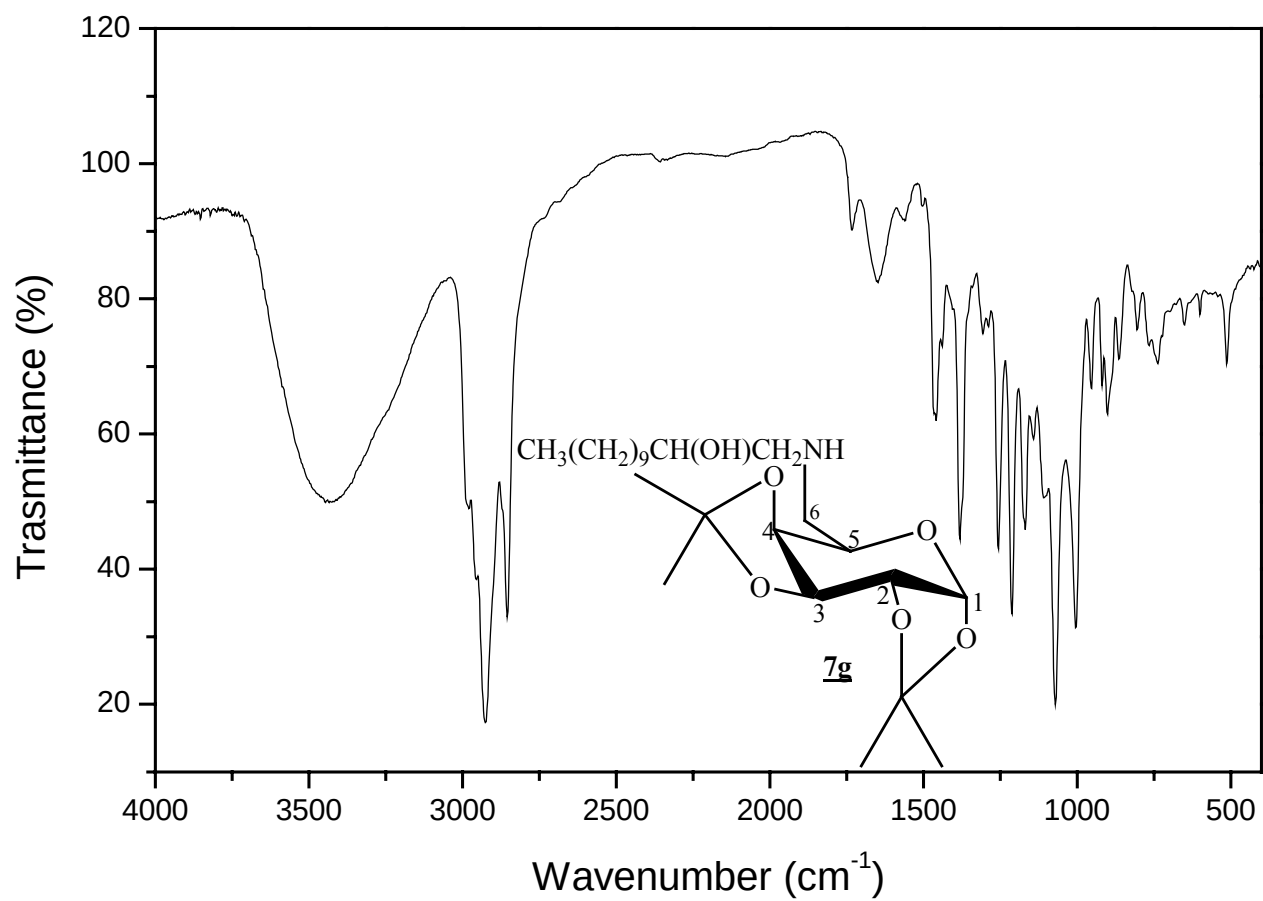
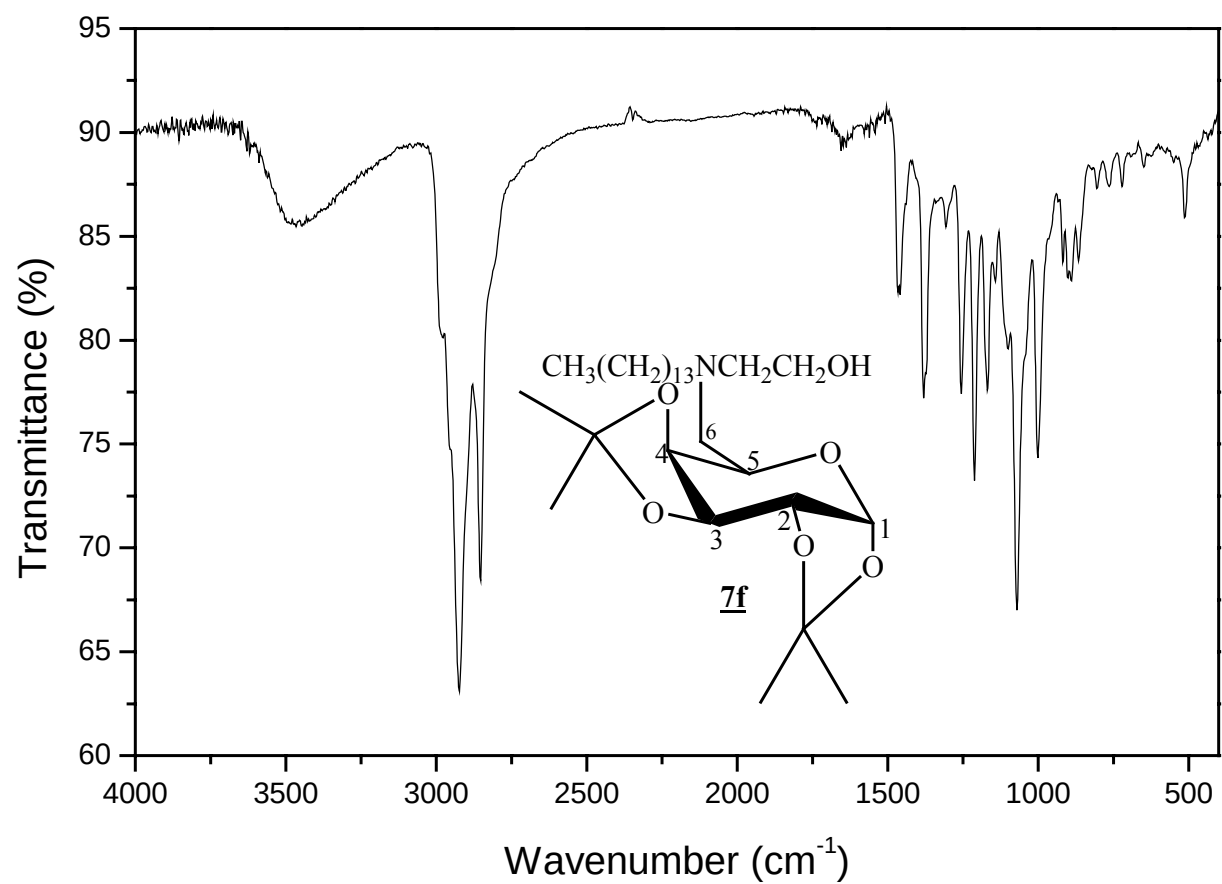


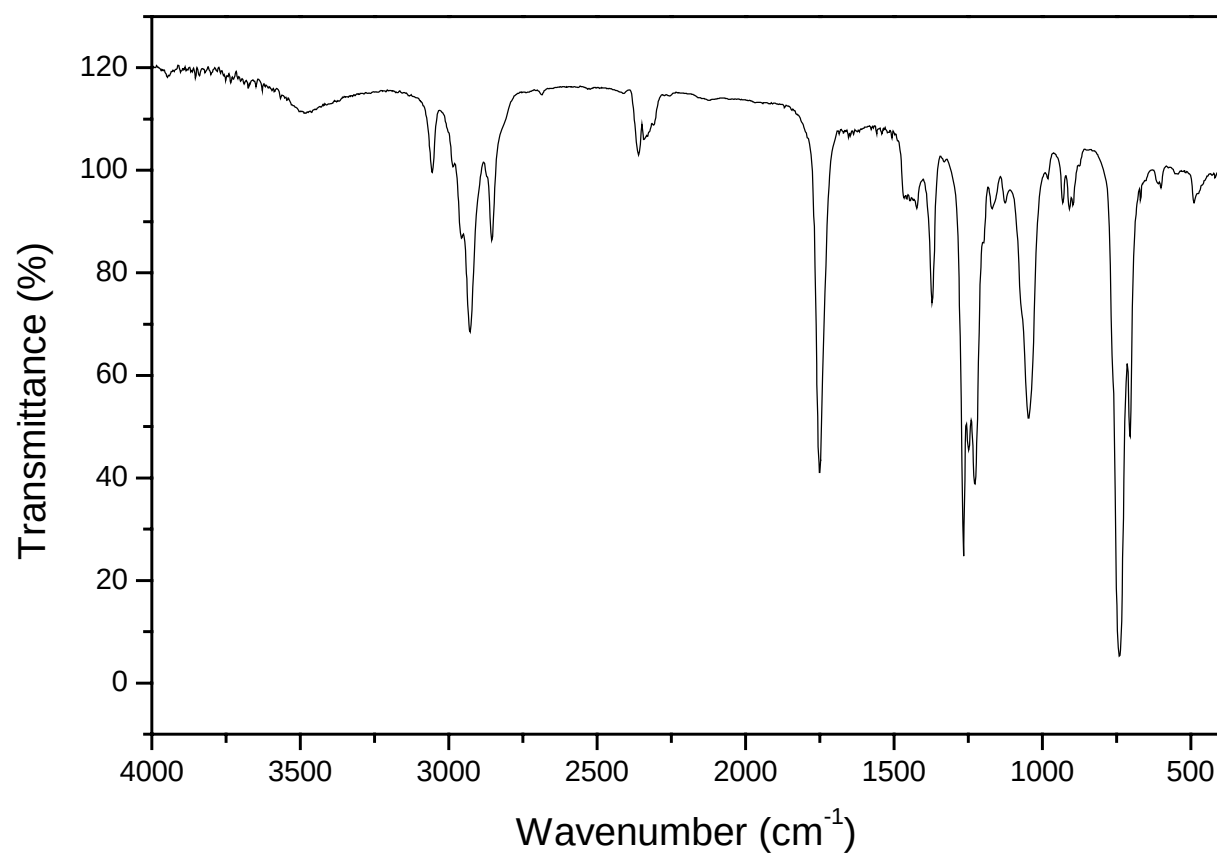
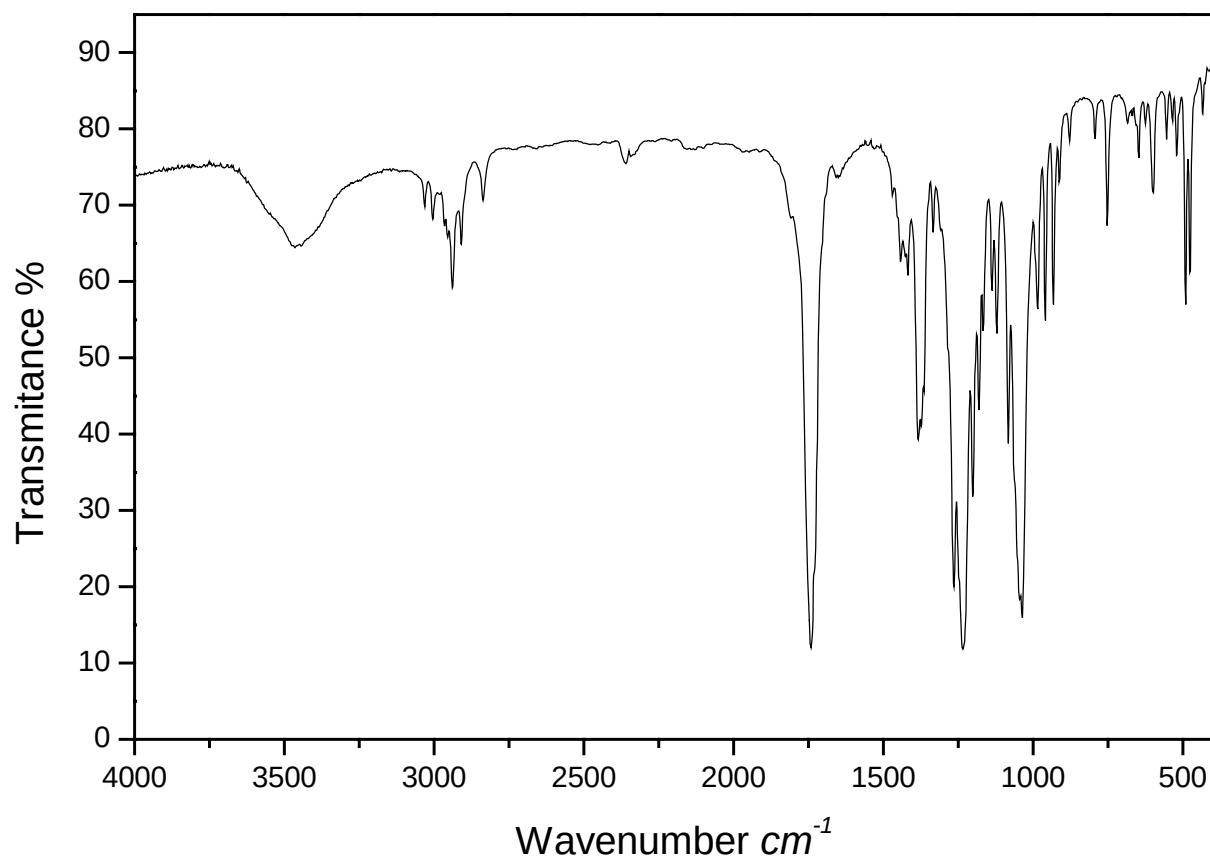


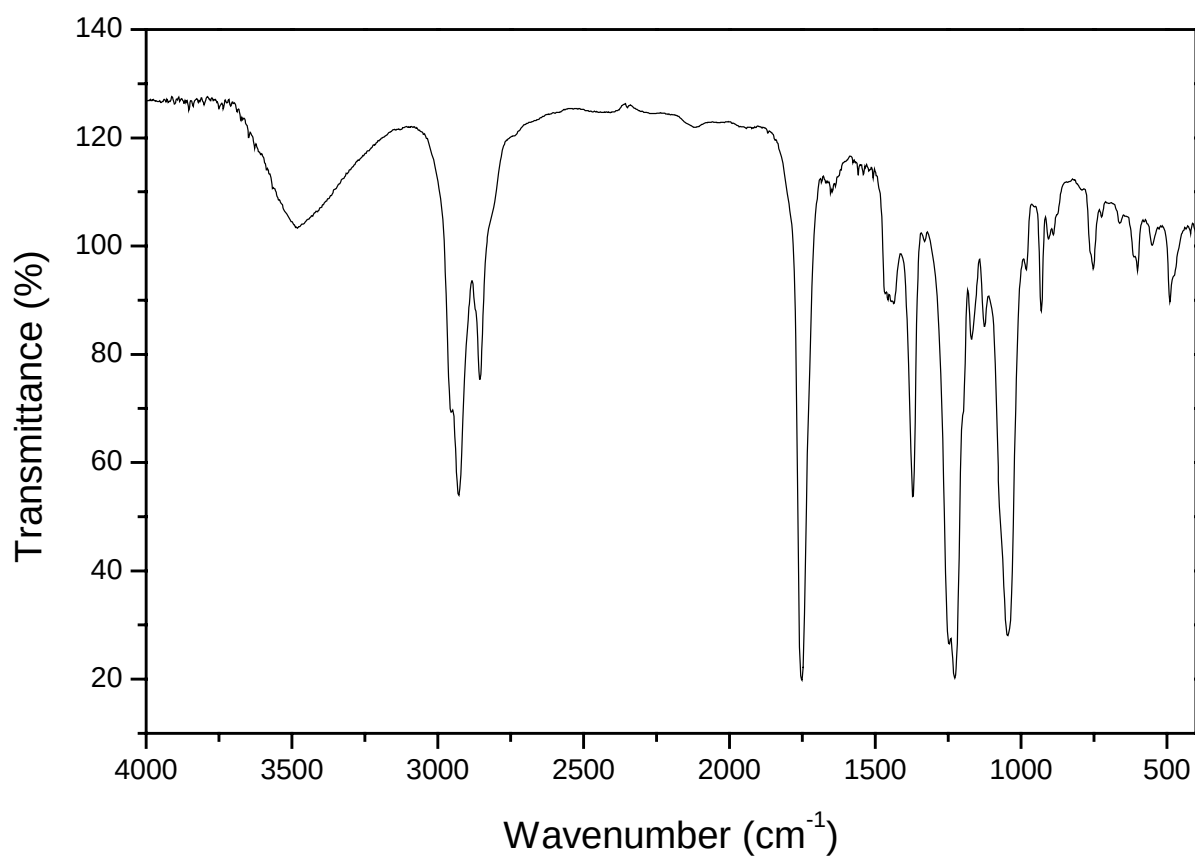
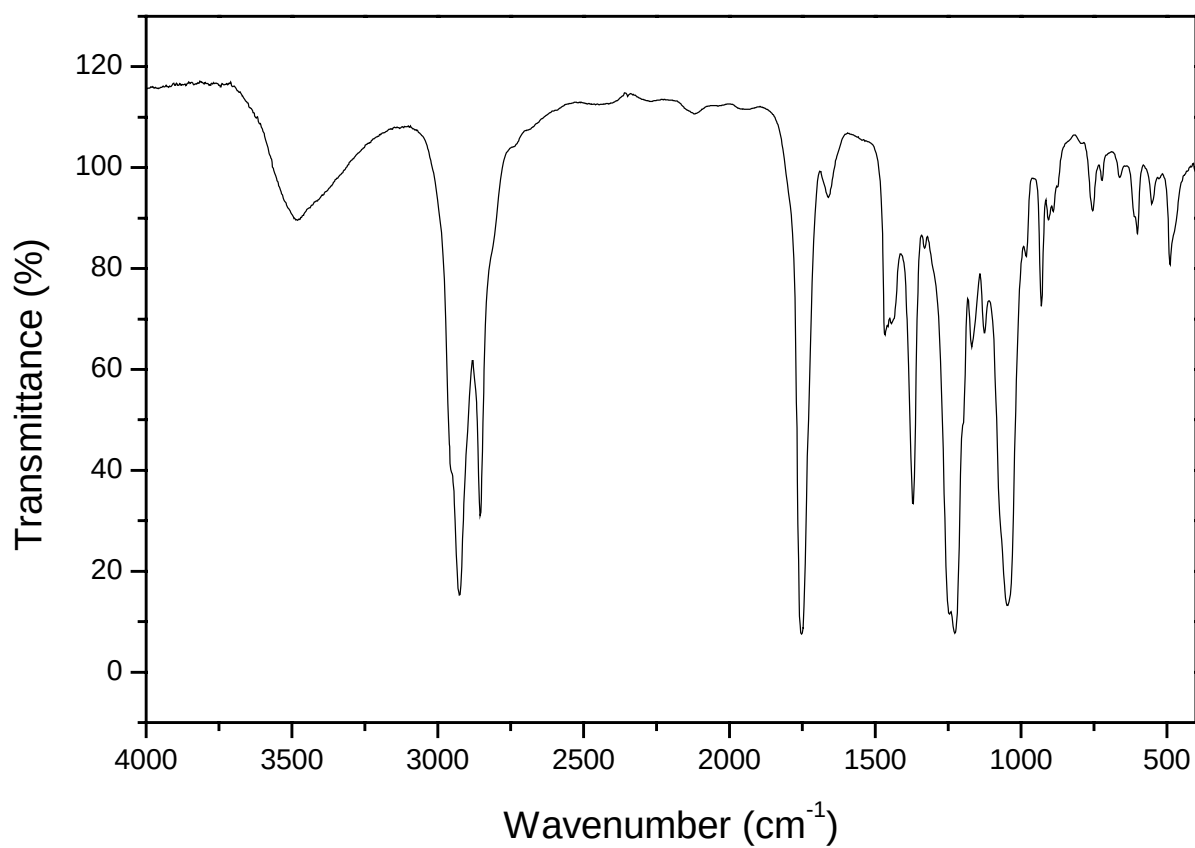


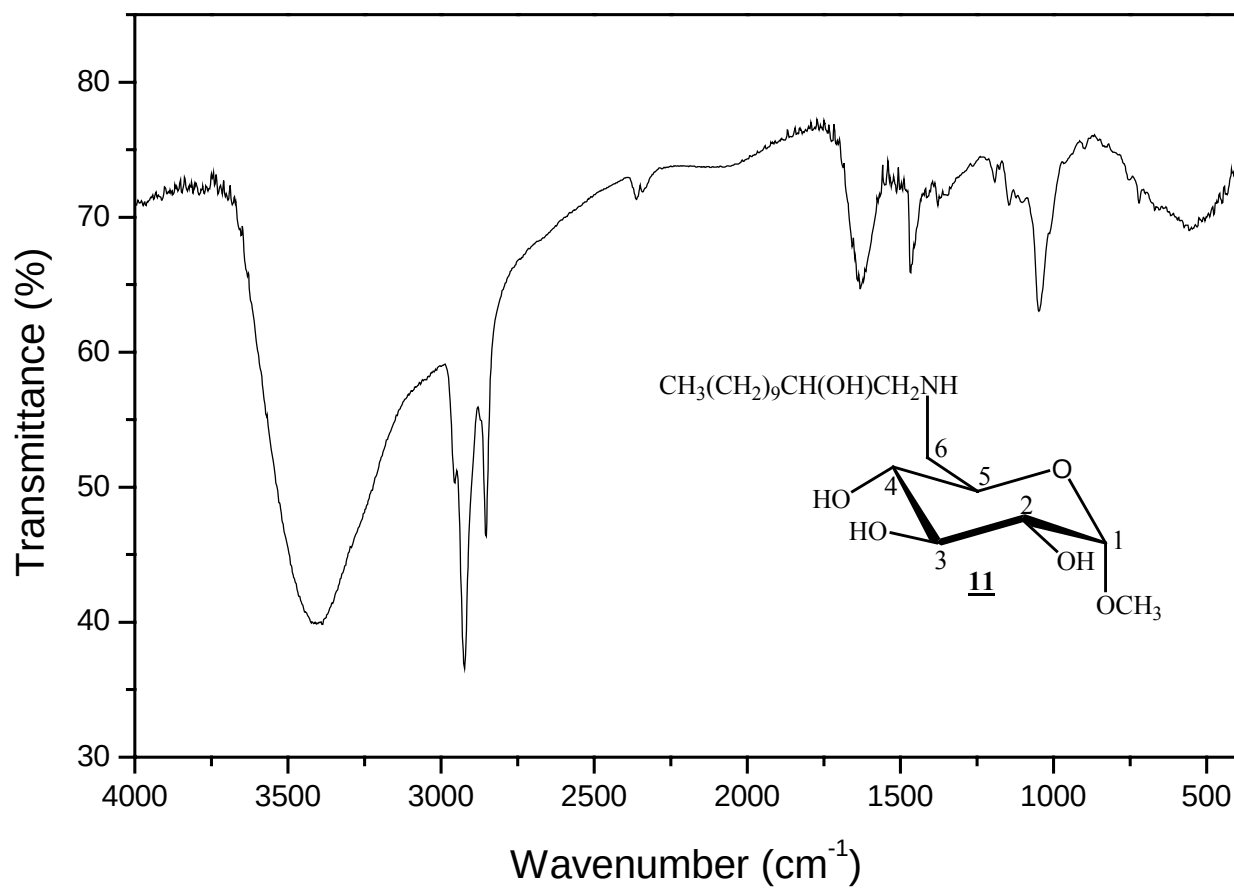












Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)