

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Departamento de Química

# **Síntese e Avaliação Biológica de Derivados de 6-Mercaptopurina, Carboidratos e Aminoálcoois**

Roberta Cristina Novaes Reis Corrales

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Adilson David da Silva  
Co-orientadora: Profa. Dra. Elaine Soares Coimbra

Juiz de Fora  
2011

Corrales, Roberta Cristina Novaes Reis.

Síntese e avaliação biológica de derivados de 6-Mercaptopurina, carboidratos e aminoálcoois / Roberta Cristina Novaes Reis Corrales. – 2011.

250 f. : il.

Tese (Doutorado em Química)—Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.

1. Química. 2. Aminoálcoois. 3. Atividade biológica. 4. Carboidratos. I. Título.

CDU 54

*Dedico este trabalho ao Emerson por sempre me incentivar, apoiar minhas decisões, me dar valiosos conselhos nos momentos que mais preciso, por toda paciência e companheirismo. Tenho você como exemplo de profissional responsável que não mede esforços para alcançar seus objetivos com coragem, dedicação e humildade. Te amo!!!*

## **Agradecimentos**

A Deus, por estar sempre comigo, me protegendo, iluminando meus caminhos, me dando saúde e sabedoria para vencer os obstáculos e alcançar meus objetivos.

Aos meus pais, Rogério e Rita, pelo amor incondicional, por estarem sempre dispostos a me ajudar. Amo vocês!

A Renata, Hamilton, Rogéria e Oronício pelo incentivo, apoio e carinho.

A minha avó Maria José (saudades) pela força e proteção mesmo estando ausente.

Ao Emerson, pelo amor, carinho, companheirismo e amizade. Te amo!

Aos familiares e amigos pelas orações e palavras de incentivo contribuindo para alcançar mais um objetivo.

Ao Prof. Adilson por ser sempre atencioso e capaz de esclarecer minhas dúvidas. Pela confiança, conselhos e também pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa. Obrigada por tudo!!!

À Profa. Elaine pelos ensinamentos, atenção e carinho. Obrigada também por me proporcionar a oportunidade de conhecer e aprender parte de seu trabalho realizado no Laboratório de Parasitologia (ICB – UFJF). Foi uma experiência excelente e que com certeza ajudará de alguma forma em minha vida profissional.

Aos professores do Departamento de Química da UFJF que contribuíram no meu aprendizado.

Aos amigos: Gustavo, pela ajuda sempre que foi preciso, pela amizade e companheirismo durante estes anos (desde a iniciação científica). Arturene, por ser sincera e uma grande amiga; admiro muito sua força, coragem e dedicação. Juliana, sempre responsável, organizada, disposta a ajudar a todos com muita humildade. Rafael Mafra (Zim), obrigada pelas palavras de incentivo, conselhos e apoio. Rafael Carvalhaes (Zão) pelos momentos de descontração e pela ajuda concedida. Marcos por ser sempre divertido e sincero. Aos novos integrantes do laboratório: Isabela e Larissa, obrigada pelo carinho; Pedro, obrigada pela dedicação e por dar continuidade ao trabalho.

A Gláucia pela amizade verdadeira, força e incentivo.

A Simone (secretária da pós-graduação em Química - UFJF), por sempre esclarecer minhas dúvidas e solucionar questões burocráticas com muita atenção e boa

vontade.

A todos do Laboratório de Parasitologia (ICB – UFJF) pela atenção e ajuda, em especial, Dani, Lidiane, Mariana, Ayla, Patrícia, Luciana, Cristina e Ivone.

Aos professores e pesquisadores Elaine Soares Coimbra (UFJF), Clarice Abramo (UFJF), Cláudio Gallupo Diniz (UFJF), Clarice Queico F. Leite (UNESP), Ana Paula Ferreira (UFJF) pela realização dos testes biológicos.

A Profa. Dra. Ana Paula Soares Fontes, Prof. Dr. Richard M. Grazul e Arthur G. Carpanez por dar continuidade ao trabalho com a síntese de complexos com antimônio.

A Profa Dra. Pascale Clivio (Universidade de Reims – França) e a doutoranda Arturene M. L. Carmo (UFJF) pela aquisição dos espectros de massas e RMN  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  (COSY).

## Resumo

A tese de doutorado intitulada **Síntese e Avaliação Biológica de Derivados de 6-Mercaptopurina, Carboidratos e Aminoálcoois** está apresentada em três capítulos que descrevem a síntese e caracterização de compostos com potencial atividade antiparasitária (*Leishmania*, *Plasmodium berghei*), antibacteriana (bactérias Gram positiva e negativa, *Mycobacterium tuberculosis*) e em macrófagos peritoneais de mamíferos.

Foram obtidos 53 compostos neste trabalho, sendo 30 inéditos, a saber: no capítulo 1 foi descrita a síntese de 27 compostos, sendo 14 derivados inéditos de 6-mercaptopurina (6-MP); no capítulo 2 foi descrita a síntese de 14 compostos, sendo 6 derivados inéditos da D-glicose e 1 derivado inédito da D-ribonolactona; no capítulo 3 foi descrita a síntese de 14 compostos, sendo 9 aminoálcoois inéditos.

O primeiro capítulo mostra a síntese de derivados de 6-MP contendo 1,2,3-triazol e derivados de esteróides. Os derivados triazólicos de 6-MP foram obtidos através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar tipo “click” usando um alcino terminal e um grupo azido. Os derivados de 6-MP contendo esteróides, sem o espaçador triazólico, foram obtidos através de uma reação de substituição nucleofílica entre o sal de 6-MP e mesilatos do ácido cólico e do ácido desoxicólico. Dentre os compostos submetidos à avaliação biológica, os derivados de 6-MP conjugados com esteróides apresentaram melhor atividade em *Leishmania* e a maioria apresentou importante atividade em *P. berghei*. Nenhum composto testado apresentou citotoxicidade *in vitro* para macrófagos peritoneais de camundongos até a máxima concentração de 48 µg/mL.

O segundo capítulo mostra a síntese e caracterização de derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol, obtidos através de reação tipo “click” e de derivados da D-gliconolactona e D-ribonolactona. Apesar dos compostos testados não terem apresentado atividade antiparasitária e antibacteriana efetiva, nenhum apresentou toxidez para os macrófagos de mamíferos.

O terceiro capítulo descreve a síntese e caracterização de derivados aminoálcoois aromáticos com variada extensão de cadeia e de função química e apresentaram importante atividade biológica, principalmente em *L. major*.

As estruturas dos produtos obtidos foram elucidadas pelos seus espectros na

região do infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , Mapa de contornos homonuclear COSY, faixa de fusão e espectros de massas de alta resolução.

**Palavras chave:** 6-mercaptopurina, carboidratos, 1,2,3-triazol, aminoálcoois, atividade biológica.

## Abstract

The doctoral thesis entitled **Synthesis and Biological Evaluation of Derivatives of 6-Mercaptopurine, Carbohydrates and Aminoalcohol** is presented in three chapters that describe the synthesis and characterization of compounds with potential antiparasitic activity (*Leishmania*, *Plasmodium berghei*), antibacterial (bacteria Gram positive and negative, *Mycobacterium tuberculosis*) and peritoneal macrophages of mammals.

53 compounds were obtained in this work, with 30 firsts, namely: Chapter 1 was described in the synthesis of compounds 27, 14 novel derivatives of 6-mercaptopurine (6-MP), was described in Chapter 2 the synthesis of compounds 14, 6 being derived from unpublished 1 D-glucose and derived novel D-ribonolactona, was described in Chapter 3 the synthesis of compounds 14, 9 amino unpublished.

The first chapter shows the synthesis of derivatives of 6-MP containing 1,2,3-triazole derivatives and steroids. The triazole derivatives of 6-MP were obtained by a reaction of type 1,3-dipolar cycloaddition "click" using a terminal alkyne and an azide group. Derivatives of 6-MP containing steroids, without the spacer triazole, was obtained through a nucleophilic substitution reaction between the salt of 6-MP and mesylates cholic acid and deoxycholic acid. Among the compounds subjected to biological evaluation, derivatives of 6-MP in conjunction with steroids showed better activity in *Leishmania* and most showed a significant activity in *P. berghei*. No compound tested showed cytotoxicity in vitro for mouse peritoneal macrophages to  $g / mL$ .  $\mu$ the maximum concentration of 48  $\mu g/mL$ .

The second chapter shows the synthesis and characterization of D-glucose derivatives containing 1,2,3-triazole, obtained by reaction type "click" derivatives of D-gliconolactona and D-ribonolactona. Although the compounds tested did not show effective antibacterial and antiparasitic activity, showed no toxicity to mammalian macrophages.

The third chapter describes the synthesis and characterization of aromatic amino derivatives with varied chain length and chemical function and had significant biological activity, especially in *L. Major*.

The structures of the products obtained were elucidated by their spectra in the

infrared,  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$ , homonuclear COSY contour map, melting point and mass spectra with high resolution.

Keywords: 6-mercaptopurine, carbohydrates, 1,2,3-triazole, amino, biological activity.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b>	Eritrócitos parasitados com <i>P. falciparum</i> .....	23
<b>Figura 2</b>	Estruturas dos compostos antimaláricos isolados da Cinchona.....	24
<b>Figura 3</b>	Fórmulas estruturais de alguns agentes antimaláricos.....	24
<b>Figura 4</b>	Fórmulas estruturais dos conjugados astemizol/derivado quinolínico e 2,3-dioxindol/ derivado quinolínico.....	25
<b>Figura 5</b>	Macrófago infectado com amastigotas de <i>Leishmania</i> sp.....	26
<b>Figura 6</b>	Formas promastigotas de <i>Leishmania</i> sp.....	26
<b>Figura 7</b>	Fórmulas estruturais dos antimoniais Tártaro emético <sup>®</sup> e Glucantime <sup>®</sup> .....	27
<b>Figura 8</b>	Fórmulas estruturais da Anfotericina B e da Pentamidina.....	29
<b>Figura 9</b>	Fórmulas estruturais do cetoconazol, fluconazol e itraconazol.....	29
<b>Figura 10</b>	Estrutura química do alopurinol.....	30
<b>Figura 11</b>	Fórmulas estruturais da isoniazida, pirazinamida e rifampicina.....	31
<b>Figura 12</b>	Fórmulas estruturais de derivados de carboidratos bioativos.....	33
<b>Figura 13</b>	Estrutura química do 13-metil-17-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-1 <i>H</i> -ciclopentan[ $\alpha$ ]fenentren-3-ol (antitumoral).....	34
<b>Figura 14</b>	Esquema de síntese de cicloadição 1,3-dipolar.....	35
<b>Figura 15</b>	Exemplos de 1,3-dipolos.....	35
<b>Figura 16</b>	Tipos de interações entre os orbitais moleculares HOMO e LUMO em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar.....	36
<b>Figura 17</b>	Representação esquemática de cicloadição 1,3-dipolar.....	37
<b>Figura 18</b>	Exemplos de metodologias para obtenção de 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído.....	37
<b>Figura 19</b>	Estrutura química da 6-mercaptopurina.....	39
<b>Figura 20</b>	Estruturas de derivados de 6-MP, com atividade biológica, sintetizadas recentemente pelo grupo de pesquisa.....	39

<b>Figura 21</b>	Estrutura química dos derivados de 6-MP conjugados triazol, ácido cólico e quinolina.....	40
<b>Figura 22</b>	Estruturas químicas de derivados de 6-MP conjugados com 1,2,3-triazol, ácido carboxílico, éster, álcool e derivados arilas.....	41
<b>Figura 23</b>	Estruturas químicas de derivados de 6-MP conjugados com ácido cólico e ácido desoxicólico.....	41
<b>Figura 24</b>	Esquema de síntese para obtenção do alcino terminal <u>2</u> .....	42
<b>Figura 25</b>	Espectro no IV do composto <u>2</u> (KBr).....	43
<b>Figura 26</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <u>2</u> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz).....	44
<b>Figura 27</b>	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <u>2</u> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 75 MHz).....	44
<b>Figura 28</b>	Esquema de síntese para obtenção dos alcinos terminais <u>3</u> e <u>4</u> .....	45
<b>Figura 29</b>	Espectro no IV do composto <u>3</u> (KBr).....	46
<b>Figura 30</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <u>3</u> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz).....	47
<b>Figura 31</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <u>4</u> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 300 MHz).....	47
<b>Figura 32</b>	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <u>3</u> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 75 MHz).....	48
<b>Figura 33</b>	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <u>4</u> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 75 MHz).....	48
<b>Figura 34</b>	Esquema de síntese dos mesilatos <u>9</u> , <u>10</u> e <u>11</u> derivados do ácido cólico e desoxicólico.....	53
<b>Figura 35</b>	Esquema de síntese para obtenção dos azidos intermediários.....	54
<b>Figura 36</b>	Esquema de síntese dos compostos <u>21</u> , <u>22</u> , <u>23</u> , <u>24</u> , <u>25a-c</u> , <u>26</u> e <u>27</u> derivados de 6-mercaptopurina contendo 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído.....	56
<b>Figura 37</b>	Esquema de síntese do composto <u>21</u> derivado de 6-MP.....	57
<b>Figura 38</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <u>21</u> (CD <sub>3</sub> OD, 300 MHz).....	58
<b>Figura 39</b>	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <u>21</u> (CD <sub>3</sub> OD, 75 MHz).....	59
<b>Figura 40</b>	Espectro de massas (ESI-MS) do composto <u>21</u> .....	60
<b>Figura 41</b>	Espectro de massas HRMS do composto <u>21</u> .....	60
<b>Figura 42</b>	Esquema de síntese dos compostos <u>22</u> e <u>23</u> .....	61
<b>Figura 43</b>	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <u>22</u> (D <sub>2</sub> O, 300 MHz).....	63

<b>Figura 44</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>23</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).....	63
<b>Figura 45</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>22</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	64
<b>Figura 46</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>23</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).....	64
<b>Figura 47</b>	Esquema de síntese dos derivados de 6-MP <b>24</b> e <b>25a-c</b> .....	66
<b>Figura 48</b>	Espectro no IV do composto <b>24</b> (KBr).....	67
<b>Figura 49</b>	Espectro no IV do composto <b>25b</b> (KBr).....	67
<b>Figura 50</b>	Espectro de massas (ESI-MS) do composto <b>24</b> .....	69
<b>Figura 51</b>	Espectro de massas HRMS do composto <b>24</b> .....	69
<b>Figura 52</b>	Espectro de massas (ESI-MS) do composto <b>25a</b> .....	70
<b>Figura 53</b>	Espectro de massas HRMS do composto <b>25a</b> .....	70
<b>Figura 54</b>	Espectro de massas (ESI-MS) do composto <b>25b</b> .....	71
<b>Figura 55</b>	Espectro de massas HRMS do composto <b>25b</b> .....	71
<b>Figura 56</b>	Espectro de massas (ESI-MS) do composto <b>25c</b> .....	72
<b>Figura 57</b>	Espectro de massas HRMS do composto <b>25c</b> .....	72
<b>Figura 58</b>	Esquema de síntese do composto <b>26</b> derivado de 6-MP conjugado com 1,2,3-triazol e quinolina.....	74
<b>Figura 59</b>	Espectro no IV do composto <b>26</b> (KBr).....	74
<b>Figura 60</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>26</b> ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz).....	75
<b>Figura 61</b>	Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>26</b> ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz).....	76
<b>Figura 62</b>	Mapa de contornos (COSY) do composto <b>26</b> ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz).....	76
<b>Figura 63</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>26</b> ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz).....	77
<b>Figura 64</b>	Esquema de síntese do composto <b>27</b> derivado de 6-MP.....	78
<b>Figura 65</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>27</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	78
<b>Figura 66</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>27</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	79
<b>Figura 67</b>	Esquema de síntese dos derivados de 6-MP <b>28</b> , <b>29</b> e <b>30</b> conjugados com esteróides.....	80
<b>Figura 68</b>	Espectro no IV do composto <b>28</b> (KBr).....	82
<b>Figura 69</b>	Espectro no IV do composto <b>29</b> (KBr).....	82
<b>Figura 70</b>	Espectro no IV do composto <b>30</b> (KBr).....	82

<b>Figura 71</b>	Espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>28</b> , <b>29</b> e <b>30</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).....	84
<b>Figura 72</b>	Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>28</b> , <b>29</b> e <b>30</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).....	85
<b>Figura 73</b>	Espectro no IV do composto <b>4</b> (KBr).....	95
<b>Figura 74</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>24</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).....	108
<b>Figura 75</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>24</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).....	108
<b>Figura 76</b>	Espectro no IV do composto <b>25a</b> (KBr).....	110
<b>Figura 77</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>25a</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz).....	110
<b>Figura 78</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>25a</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz).....	111
<b>Figura 79</b>	Espectro no IV do composto <b>25b</b> (KBr).....	112
<b>Figura 80</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>25b</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz).....	113
<b>Figura 81</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>25b</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz).....	113
<b>Figura 82</b>	Espectro no IV do composto <b>25c</b> (KBr).....	115
<b>Figura 83</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>25c</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz).....	115
<b>Figura 84</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>25c</b> ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz).....	116
<b>Figura 85</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>28</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).....	121
<b>Figura 86</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>28</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).....	121
<b>Figura 87</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>29</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).....	123
<b>Figura 88</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>29</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).....	123
<b>Figura 89</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>30</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).....	125
<b>Figura 90</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>29</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).....	125
<b>Figura 91</b>	Derivados de triazóis farmacologicamente ativos.....	128
<b>Figura 92</b>	Estrutura química do antimonial pentavalente antimoniato de <i>N</i> -metilglucamina (Glucantime <sup>®</sup> , Antimoniato de meglumina).....	129
<b>Figura 93</b>	Estrutura química do derivado da D-glicose conjugado com triazol e ácido cólico.....	129
<b>Figura 94</b>	Estrutura química de derivados da D-glicose conjugados com triazol, ácido carboxílico, álcool e derivados arilas.....	130
<b>Figura 95</b>	Derivados da D-gliconolactona e da D-ribonolactona.....	130
<b>Figura 96</b>	Esquema de síntese dos alcinos intermediários derivados da D-glicose.....	131

<b>Figura 97</b>	Espectro no IV do composto <b>33</b> (CsI).....	132
<b>Figura 98</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>33</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	133
<b>Figura 99</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>33</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	133
<b>Figura 100</b>	Esquema de síntese dos derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol.....	135
<b>Figura 101</b>	Espectro no IV do composto <b>34</b> (KBr).....	137
<b>Figura 102</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>34</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).....	138
<b>Figura 103</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>34</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).....	139
<b>Figura 104</b>	Espectro de massa (IES-EM) do composto <b>34</b> .....	140
<b>Figura 105</b>	Espectro de massas (ESI-MS) do composto <b>35</b> .....	142
<b>Figura 106</b>	Espectro de massas HRMS do composto <b>35</b> .....	142
<b>Figura 107</b>	Espectro de massas (ESI-MS) do composto <b>36</b> .....	143
<b>Figura 108</b>	Espectro de massas HRMS do composto <b>36</b> .....	143
<b>Figura 109</b>	Espectro de massas (ESI-MS) do composto <b>37a</b> .....	144
<b>Figura 110</b>	Espectro de massas HRMS do composto <b>37a</b> .....	144
<b>Figura 111</b>	Espectro de massas (ESI-MS) do composto <b>37b</b> .....	145
<b>Figura 112</b>	Espectro de massas HRMS do composto <b>37b</b> .....	145
<b>Figura 113</b>	Esquema de síntese dos derivados de carboidrato <b>39</b> e <b>42</b> .....	147
<b>Figura 114</b>	Esquema de síntese dos derivados de carboidrato <b>40</b> e <b>43</b> .....	147
<b>Figura 115</b>	Espectro no IV do composto <b>42</b> (KBr).....	148
<b>Figura 116</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>42</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	149
<b>Figura 117</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>42</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	150
<b>Figura 118</b>	Espectro Raman do composto <b>32</b> .....	154
<b>Figura 119</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>32</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	155
<b>Figura 120</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>32</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	155
<b>Figura 121</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>35</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	160
<b>Figura 122</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>35</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	160
<b>Figura 123</b>	Espectro no IV do composto <b>36</b> (CsI).....	162
<b>Figura 124</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>36</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	162
<b>Figura 125</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>36</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	163
<b>Figura 126</b>	Espectro no IV do composto <b>37a</b> (CsI).....	165

<b>Figura 127</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>37a</b> (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).....	166
<b>Figura 128</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>37a</b> (DMSO- $d_6$ , 75 MHz).....	166
<b>Figura 129</b>	Espectro no IV do composto <b>37b</b> (CsI).....	168
<b>Figura 130</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>37b</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	168
<b>Figura 131</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>37b</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	169
<b>Figura 132</b>	Espectro no IV do composto <b>37c</b> (CsI).....	170
<b>Figura 133</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>37c</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	171
<b>Figura 134</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>37c</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	171
<b>Figura 135</b>	Espectro no IV do composto <b>39</b> (KBr).....	173
<b>Figura 136</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>39</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	174
<b>Figura 137</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>39</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	175
<b>Figura 138</b>	Espectro no IV do composto <b>40</b> (KBr).....	176
<b>Figura 139</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>40</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	177
<b>Figura 140</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>40</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	177
<b>Figura 141</b>	Espectro no IV do composto <b>43</b> (KBr).....	179
<b>Figura 142</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>43</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).....	180
<b>Figura 143</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>43</b> ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).....	181
<b>Figura 144</b>	Fórmula estrutural de aminoálcoois farmacologicamente ativos.....	183
<b>Figura 145</b>	Estrutura química de aminoálcoois aromáticos.....	184
<b>Figura 146</b>	Esquema de síntese dos aminoálcoois <b>46a-d</b> .....	185
<b>Figura 147</b>	Esquema de síntese do epóxido <b>48</b> .....	186
<b>Figura 148</b>	Esquema de síntese dos aminoálcoois <b>49a-d</b> .....	186
<b>Figura 149</b>	Espectro no IV do composto <b>49b</b> (CsI).....	187
<b>Figura 150</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>49b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	188
<b>Figura 151</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>49b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	189
<b>Figura 152</b>	Esquema de síntese dos aminoálcoois <b>51a-d</b> .....	191
<b>Figura 153</b>	Espectro no IV do composto <b>51c</b> (KBr).....	192
<b>Figura 154</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>51c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	193
<b>Figura 155</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>51c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	193
<b>Figura 156</b>	Esquema de síntese dos aminoálcoois <b>53a-b</b> .....	195
<b>Figura 157</b>	Espectro no IV do composto <b>53b</b> (CsI).....	196

<b>Figura 158</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>53b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	197
<b>Figura 159</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>53b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	198
<b>Figura 160</b>	Espectro no IV do composto <b>46a</b> (CsI).....	201
<b>Figura 161</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>46a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	202
<b>Figura 162</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>46a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	202
<b>Figura 163</b>	Espectro no IV do composto <b>46b</b> (CsI).....	203
<b>Figura 164</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>46b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	204
<b>Figura 165</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>46b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	204
<b>Figura 166</b>	Espectro no IV do composto <b>46c</b> (KBr).....	205
<b>Figura 167</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>46c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	206
<b>Figura 168</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>46c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	206
<b>Figura 169</b>	Espectro no IV do composto <b>46d</b> (CsI).....	207
<b>Figura 170</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>46d</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	208
<b>Figura 171</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>46d</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	208
<b>Figura 172</b>	Espectro no IV do composto <b>48</b> (CsI).....	210
<b>Figura 173</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>48</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	210
<b>Figura 174</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>48</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	211
<b>Figura 175</b>	Espectro no IV do composto <b>49a</b> (CsI).....	213
<b>Figura 176</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>49a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	214
<b>Figura 177</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>49a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	214
<b>Figura 178</b>	Espectro no IV do composto <b>49c</b> (KBr).....	217
<b>Figura 179</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>49c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).....	217
<b>Figura 180</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>49c</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).....	218
<b>Figura 181</b>	Espectro no IV do composto <b>49d</b> (CsI).....	219
<b>Figura 182</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>49d</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	219
<b>Figura 183</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>49d</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	220
<b>Figura 184</b>	Espectro no IV do composto <b>51a</b> (KBr).....	222
<b>Figura 185</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>51a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	223
<b>Figura 186</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>51a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	223
<b>Figura 187</b>	Espectro no IV do composto <b>51b</b> (KBr).....	225
<b>Figura 188</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>51b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	225

<b>Figura 189</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>51b</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	226
<b>Figura 190</b>	Espectro no IV do composto <b>53a</b> (KBr).....	229
<b>Figura 191</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>53a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).....	230
<b>Figura 192</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>53a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).....	230

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Deslocamentos químicos $\delta$ (ppm) e multiplicidade no espectro de RMN de $^1\text{H}$ dos compostos <b>2</b> , <b>3</b> e <b>4</b> (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).....	50
<b>Tabela 2</b>	Deslocamentos químicos $\delta$ (ppm) no espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>2</b> , <b>3</b> e <b>4</b> (DMSO- $d_6$ , 75 MHz).....	51
<b>Tabela 3</b>	Dados da reação de obtenção do composto <b>21</b> e sua característica física.....	57
<b>Tabela 4</b>	Dados da reação de obtenção do composto <b>22</b> e sua característica física.....	61
<b>Tabela 5</b>	Dados das reações de obtenção dos compostos <b>24</b> e <b>25a-c</b> , suas características físicas e faixa de fusão.....	65
<b>Tabela 6</b>	Principais deslocamentos químicos $\delta$ (ppm) nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>24</b> e <b>25a-c</b> .....	68
<b>Tabela 7</b>	Dados dos espectros de massas (HMRS) dos compostos <b>24</b> e <b>25a-c</b> .....	73
<b>Tabela 8</b>	Dados da reação de obtenção do composto <b>26</b> , sua característica física e faixa de fusão.....	73
<b>Tabela 9</b>	Dados da reação de obtenção do composto <b>27</b> , sua característica física e faixa de fusão.....	77
<b>Tabela 10</b>	Faixa de fusão dos compostos <b>28</b> , <b>29</b> e <b>30</b> .....	81
<b>Tabela 11</b>	Deslocamentos químicos $\delta$ (ppm) dos principais sinais nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>28</b> , <b>29</b> e <b>30</b> (CD $_3$ OD, 300 MHz)....	87
<b>Tabela 12</b>	Atividade leishmanicida em promastigotas de três espécies de <i>Leishmania</i> e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos dos derivados de 6-MP.....	89
<b>Tabela 13</b>	Porcentagem da inibição da multiplicação (IMP) de <i>P. berghei</i> em camundongos infectados com o parasito.....	90
<b>Tabela 14</b>	Nomenclatura, fórmula molecular e massa molar dos derivados do ácido cólico e ácido desoxicólico <b>7-11</b> .....	98
<b>Tabela 15</b>	Quantidade dos brometos <b>17a-c</b> utilizada e rendimento das reações.....	101
<b>Tabela 16</b>	Nomenclatura, fórmula molecular e massa molar dos azidos <b>18a-c</b> .....	101
<b>Tabela 17</b>	Estequiometria das reações de obtenção dos derivados de 6-MP contendo	

	1,2,3-triazol e rendimento.....	103
<b>Tabela 18</b>	Quantidade de 6-mercaptopurina (6-MP), NaH e mesilato utilizada e rendimento das reações.....	119
<b>Tabela 19</b>	Dados das reações de obtenção dos compostos <b>34</b> , <b>35</b> , <b>36</b> e <b>37a-c</b> e suas características físicas.....	136
<b>Tabela 20</b>	Faixa de fusão e medida do poder rotatório dos compostos <b>34</b> , <b>35</b> , <b>36</b> e <b>37a-c</b> .....	136
<b>Tabela 21</b>	Principais deslocamentos químicos $\delta$ (ppm) nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>35</b> , <b>36</b> e <b>37a-c</b> .....	141
<b>Tabela 22</b>	Dados dos espectros de massas (HMRS) dos compostos <b>35</b> , <b>36</b> , <b>37a-b</b> .....	146
<b>Tabela 23</b>	Faixa de fusão e medida do poder rotatório dos compostos <b>39</b> , <b>40</b> , <b>42</b> e <b>43</b> .....	148
<b>Tabela 24</b>	Atividade antileishmania dos derivados de D-glicose em promastigotas de <i>Leishmania</i> e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos .....	151
<b>Tabela 25</b>	Atividade em <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dos derivados de D-glicose.....	152
<b>Tabela 26</b>	Estequiometria das reações de obtenção dos derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol e rendimento.....	157
<b>Tabela 27</b>	Estequiometria e rendimento das reações de obtenção dos compostos <b>39</b> , <b>40</b> , <b>42</b> e <b>43</b> .....	172
<b>Tabela 28</b>	Rendimento das reações e faixa de fusão dos compostos <b>46a-d</b> .....	185
<b>Tabela 29</b>	Rendimento das reações e faixa de fusão dos compostos obtidos <b>49a-d</b> .....	187
<b>Tabela 30</b>	Principais deslocamentos químicos $\delta$ (ppm) nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>49a-d</b> .....	190
<b>Tabela 31</b>	Rendimento das reações e faixa de fusão dos aminoálcoois <b>51a-c</b> .....	191
<b>Tabela 32</b>	Principais deslocamentos químicos $\delta$ (ppm) nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>51a-c</b> .....	194
<b>Tabela 33</b>	Rendimento das reações e faixa de fusão dos aminoálcoois <b>53a</b> e <b>53b</b> .....	195
<b>Tabela 34</b>	Principais deslocamentos químicos $\delta$ (ppm) nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ e RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>53a-b</b> .....	198
<b>Tabela 35</b>	Atividade antileishmania dos aminoálcoois em promastigotas de	

	<i>Leishmania</i> .....	199
<b>Tabela 36</b>	Quantidade dos aminoálcoois <b><u>45a-d</u></b> utilizada e rendimento das reações.....	200
<b>Tabela 37</b>	Quantidade dos aminoálcoois <b><u>45a-d</u></b> utilizada e rendimento das reações.....	212
<b>Tabela 38</b>	Quantidades das amidas <b><u>7a-c</u></b> e do epóxido <b><u>5</u></b> utilizadas e rendimento das reações.....	221
<b>Tabela 39</b>	Quantidade das aminas <b><u>52a-b</u></b> utilizada e rendimento das reações.....	228

## Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

<b>AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>CCDS</b>	cromatografia em camada delgada de sílica
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	clorofórmio deuterado
<b>CD<sub>3</sub>OD</b>	metanol deuterado
<b>COSY</b>	“Homonuclear Correlation Spectroscopy”
<b>d</b>	duplete
<b>dd</b>	duplete duplo
<b>DMF</b>	dimetilformamida
<b>D<sub>2</sub>O</b>	água deuterada
<b>DMSO</b>	dimetilsulfóxido
<b>ESI</b>	“Electrospray Ionization”
<b>FF</b>	faixa de fusão
<b>FM</b>	fórmula molecular
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HOMO</b>	“highest occupied molecular orbital”
<b>HRMS</b>	“High Resolution Mass Spectroscopy”
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IV</b>	infravermelho
<b><i>J</i></b>	constante de acoplamento
<b>LUMO</b>	“lowest unoccupied molecular orbital”
<b>m</b>	multipleto
<b>MM</b>	massa molar
<b>mmol</b>	milimol
<b>6-MP</b>	6-mercaptopurina
<b>MsCl</b>	cloreto de metanossulfonila
<b>m/z</b>	razão massa/carga
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde

<b>ppm</b>	partes por milhão
<b>qn</b>	quinteto
<b>RF</b>	fator de retenção
<b>RMN de <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze
<b>RMN de <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b>s</b>	simpleto
<b>sl</b>	simpleto largo
<b>t</b>	triplete
<b>t.a.</b>	temperatura ambiente
<b>TB</b>	tuberculose
<b>UV</b>	ultravioleta
<b>[α]<sub>D</sub></b>	poder rotatório específico
<b>δ</b>	deslocamento químico

## Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	22
<b>2 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE DERIVADOS DE 6-MERCAPTOPURINA.....</b>	<b>39</b>
2.1 JUSTIFICATIVA.....	39
2.2 OBJETIVOS.....	40
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
2.3.1 Síntese e caracterização do 6-(prop-2-iniltio)-9 <i>H</i> -purina <b>2</b> .....	42
2.3.2 Síntese e caracterização do 9-(prop-2-inil)-6-(prop-2-iniltio)-9 <i>H</i> -purina <b>3</b> e 7-(prop-2-inil)-6-(prop-2-iniltio)-7 <i>H</i> -purina <b>4</b> .....	45
2.3.3 Síntese e caracterização do metil-3 $\alpha$ -mesiloxi-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colano-24-oato <b>9</b> , butil-3 $\alpha$ -mesiloxi-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colano-24-oato <b>10</b> e ácido-3 $\alpha$ -mesiloxi-desoxicólico <b>11</b> .....	53
2.3.4 Síntese e caracterização dos azidos intermediários <b>12</b> , <b>14</b> , <b>16</b> , <b>18a-c</b> e <b>20</b> .....	54
2.3.5 Síntese e caracterização dos derivados de 6-mercaptopurina contendo 1,2,3-triazol..55	
2.3.5.a Síntese e caracterização do 4-(3-(4-((9 <i>H</i> -purin-6-iltio)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-7,12-dihidroxi-10,13-dimetil-1 <i>H</i> -ciclopentafenantren-17-il)pentanoato de metila <b>21</b> .....	57
2.3.5.b Síntese e caracterização do ácido-2-(4-((9 <i>H</i> -purin-6-iltio)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)acético <b>22</b> e acetato-2-(4-((9 <i>H</i> -purin-6-iltio)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)de metila <b>23</b> ....	61
2.3.5.c Síntese e caracterização dos compostos <b>24</b> e <b>25a-c</b> derivados de 6-mercaptopurina contendo 1,2,3-triazol.....	65
2.3.5.d Síntese e caracterização do 4-(4-((9 <i>H</i> -purin-6-iltio)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-7-cloroquinolina <b>26</b> .....	73
2.3.5.e Síntese e caracterização do 6,9-(diácido-2-(4-metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)acético)purina <b>27</b> .....	77
2.3.6 Síntese e caracterização dos derivados de 6-mercaptopurina conjugados com esteróides <b>28</b> , <b>29</b> e <b>30</b> .....	80
2.3.7 Avaliação biológica dos derivados de 6-MP.....	88

2.4 PARTE EXPERIMENTAL.....	91
2.4.1 Síntese dos alcinos terminais <u>2</u> , <u>3</u> e <u>4</u> , derivados de 6-MP.....	92
2.4.2 Síntese dos mesilatos <u>9</u> , <u>10</u> e <u>11</u> , derivados de esteróides.....	96
2.4.3 Síntese dos intermediários azidos <u>12</u> , <u>14</u> , <u>16</u> , <u>18a-c</u> e <u>20</u> .....	99
2.4.4 Síntese dos derivados de 6-mercaptopurina contendo 1,2,3-triazol ( <u>21</u> , <u>22</u> , <u>23</u> , <u>24</u> , <u>25a-c</u> , <u>26</u> e <u>27</u> ).....	103
2.4.5 Síntese dos derivados de esteróides conjugados com 6-mercaptopurina <u>28</u> , <u>29</u> e <u>30</u> .....	119
2.4.6 Atividade antiparasitária e citotoxicidade dos compostos em macrófagos peritoneais de mamíferos.....	126
<b>3 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE DERIVADOS DE AÇÚCARES</b> .....	128
3.1 JUSTIFICATIVA.....	128
3.2 OBJETIVOS.....	129
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	131
3.3.1 Síntese e caracterização de 3,4,5,6-tetrahidro-2-(hidroximetil)-6-(prop-2-iniloxi)-2H-piran-3,4,5-triol ( <u>32</u> ) e 3,4,5,6-tetrahidro-2-(hidroximetil)-6-(prop-2-iniloxi)-2H-piran-3,4,5-triol-per- <i>O</i> -acetilado ( <u>33</u> ).....	131
3.3.2 Síntese e caracterização dos derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol <u>34</u> , <u>35</u> , <u>36</u> e <u>37a-c</u> .....	134
3.3.3 Síntese e caracterização dos derivados de açúcares <u>39</u> , <u>40</u> , <u>42</u> e <u>43</u> .....	146
3.3.4 Avaliação biológica dos derivados da D-glicose.....	150
3.4 PARTE EXPERIMENTAL.....	153
3.4.1 Síntese dos alcinos intermediários derivados da D-glicose <u>32</u> e <u>33</u> .....	153
3.4.2 Síntese dos derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol <u>34</u> , <u>35</u> , <u>36</u> e <u>37a-c</u> .....	157
3.4.3 Síntese dos derivados da D-gliconolactona ( <u>39</u> e <u>40</u> ) e da D-ribonolactona ( <u>42</u> e <u>43</u> ).....	172
3.4.4 Atividade antibacteriana.....	181

<b>4 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE AMINOÁLCOOIS AROMÁTICOS.....</b>	<b>183</b>
4.1 JUSTIFICATIVA.....	183
4.2 OBJETIVOS.....	184
4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	185
4.3.1 Síntese e caracterização dos aminoálcoois <b>46a-d</b> .....	185
4.3.2 Síntese e caracterização do 2-((feniletiloxi)metil)oxirano <b>48</b> .....	186
4.3.3 Síntese e caracterização dos aminoálcoois <b>49a-d</b> .....	186
4.3.4 Síntese e caracterização dos aminoálcoois <b>51a-c</b> derivados de amidas alifáticas.....	191
4.3.5 Síntese e caracterização dos aminoálcoois <b>53a-b</b> derivados de amins alifáticas.....	194
4.3.6 Avaliação biológica dos aminoálcoois aromáticos.....	199
4.4 PARTE EXPERIMENTAL.....	200
4.5.1 Síntese dos aminoálcoois <b>46a-d</b> .....	200
4.4.2 Síntese de 2-((feniletiloxi)metil)oxirano <b>48</b> .....	209
4.4.3 Síntese dos aminoálcoois <b>49a-d</b> .....	212
4.4.4 Síntese dos aminoálcoois <b>51a-c</b> .....	220
4.4.5 Síntese dos aminoálcoois <b>53a</b> e <b>53b</b> .....	228
CONCLUSÕES.....	232
REFERÊNCIAS.....	234
APÊNDICE 1 Relação dos compostos sintetizados	
APÊNDICE 2 Publicações	



## 1- Introdução

Doenças infecciosas são causadas por microorganismos patogênicos como as bactérias, vírus, parasitos e fungos<sup>1</sup>. A grande maioria destas doenças é encontrada em países em desenvolvimento, localizados em regiões tropicais, sendo intimamente relacionadas à populações com baixas condições sócio-econômica-cultural. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, dentre as dez principais causas de morte, quatro são atribuídas às doenças infecciosas e estima-se que 14 milhões de pessoas morram anualmente. Dentre estas doenças, vale a pena destacar aquelas causadas por parasitos como a malária e leishmanioses, e a por bactéria, como tuberculose (TB). Malária e tuberculose estão incluídas entre as “três grandes matadoras do mundo”, juntamente com a AIDS. Leishmanioses são consideradas pela OMS como uma das principais “Doenças Tropicais Negligenciadas”, as quais estão concentradas em países com menores índices de desenvolvimento humano, intimamente relacionadas com a pobreza, falta de investimento de novas drogas e vacinas e também pela pouca eficácia dos programas de controle<sup>1</sup>.

### *Malária*

A malária é uma doença infecciosa aguda ou crônica causada por protozoários parasitos do gênero *Plasmodium*. São quatro espécies de *Plasmodium* que infectam os seres humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. Destes, o *P. falciparum* é o mais nocivo, responsável por cerca de 500 milhões de casos anualmente com um número de mortes entre 1,5 a 2 milhões<sup>2-4</sup>. Manifestações clínicas da doença caracterizam-se inicialmente por sintomas como dores de cabeça, fadiga, febre, calafrios, prostração e anemia que coincidem com a destruição maciça de hemácias e com a descarga de substâncias imunogênicas tóxicas na corrente sangüínea ao fim de cada ciclo reprodutivo do parasito. Estas crises são seguidas de tremores e febre, terminando em vermelhidão da pele e suores abundantes<sup>5</sup>. Os casos mais severos da doença incluem delírio e falência múltipla dos órgãos podendo seguir por coma e morte<sup>6</sup>. É a principal parasitose de áreas tropicais e subtropicais. O maior foco de transmissão é a África, onde ocorrem 90% dos casos no mundo. Sendo endêmica em 53 países na África, em 21 países nas Américas,

quatro países na Europa e 14 na região leste do Mediterrâneo, e sudeste Asiático. A malária é uma das mais frequentes causas de morte em crianças nessas áreas<sup>2,3</sup>.

A transmissão se deve pela picada das fêmeas do inseto *Anopheles*, que se contaminam com o parasito causador da doença ao picar os portadores, tornando-se assim o principal vetor de transmissão<sup>7</sup>. Na corrente sanguínea, os parasitos (Figura 1) chegam ao fígado, onde se multiplicam e ao romper a célula hepática tem acesso ao sangue onde atacam os eritrócitos, causando anemia intensa e, em alguns casos, a morte<sup>5,8</sup>. Como os plasmódios ficam presentes na circulação sanguínea durante a infecção, a transmissão da malária também pode ocorrer de forma induzida a partir de transfusões de sangue, de transplantes de órgãos, da utilização compartilhada de seringas por usuários de drogas endovenosas ou da gestante para o filho<sup>8</sup>.

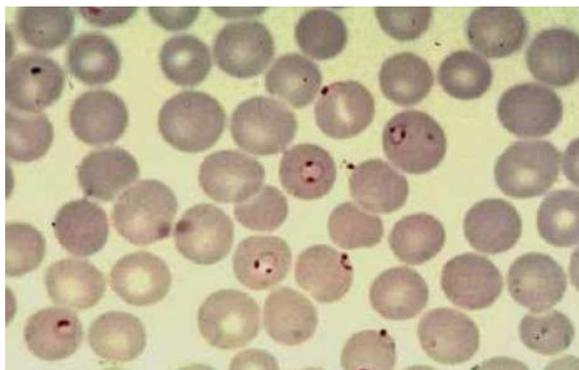


Figura 1- Eritrócitos parasitados com *P. falciparum*<sup>5</sup>.

Os medicamentos antimaláricos são usados principalmente para controlar a doença e também podem ser usados para preveni-la no caso de alguns grupos de alto risco, tais como mulheres grávidas, portadores de anemia das células falciformes e os visitantes em regiões endêmicas que não possuem nenhuma imunidade natural<sup>9</sup>. No século XVII observou-se que o extrato de uma planta originária dos Andes, a *Cinchona*, era usado por nativos para o tratamento da malária, e logo o seu uso se espalhou pela Europa. Porém, só em 1820 que seus princípios ativos foram isolados, a quinidina e principalmente a quinina (Figura 2). No entanto, a maioria dos parasitos já é resistente à suas ações.

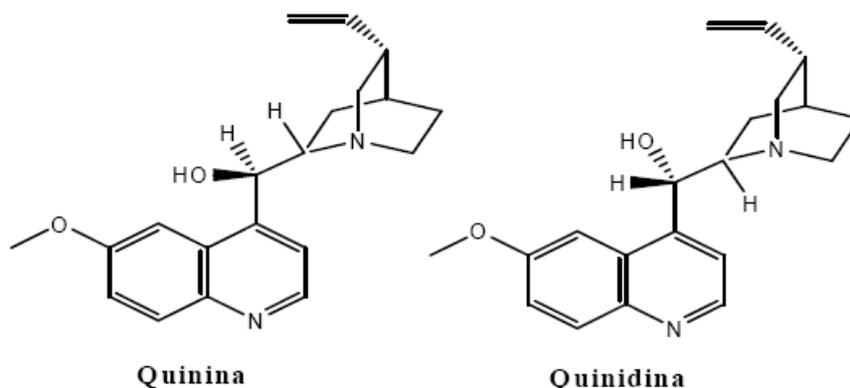


Figura 2- Estruturas dos compostos antimaláricos isolados da Cinchona.

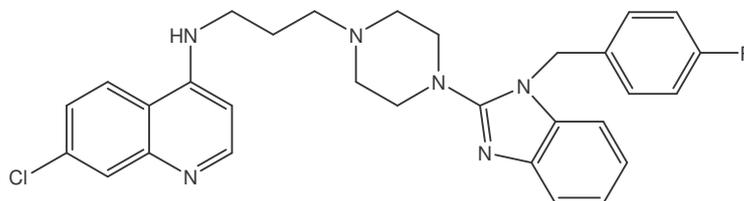
A quinina ou seu isômero quinidina, foi suplantada por drogas sintéticas mais eficientes, como compostos derivados de pamaquina, mepacrina e principalmente de cloroquina (Figura 3). Estes foram, por muito tempo, bem aceitos para o tratamento da malária.



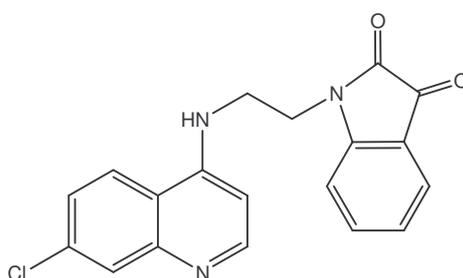
Figura 3- Fórmulas estruturais de alguns agentes antimaláricos.

Recentes abordagens mostram que para superar a resistência dos plasmódios aos medicamentos usados, a hibridação molecular vem sendo uma alternativa atrativa<sup>10,11</sup>. Por exemplo, pode-se destacar a hibridação entre derivados quinolínicos e o astemizol (Figura 4), ambos com ação antiparasitária. O composto obtido através de tal hibridação vem apresentando resultados mais interessantes em comparação com a cloroquina<sup>10</sup>. Há também estudos feitos com a hibridação entre derivados quinolínicos (antiparasitário) e o 2,3-dioxindol (Figura 4) que apresenta propriedades antifúngica, antibacteriana e anti-HIV.

Estes compostos baseados na estratégia multi-terapêutica vem apresentando importantes resultados contra plasmódios<sup>11</sup>.



(1)



(2)

Figura 4- Fórmulas estruturais dos conjugados astemizol/derivado quinolínico (1) e 2,3-dioxindol/ derivado quinolínico (2).

### *Leishmanioses*

As leishmanioses são doenças infecto-parasitárias, não contagiosas, de transmissão vetorial, causada por diferentes espécies de protozoários flagelados pertencentes ao gênero *Leishmania*. Existem cerca de 30 espécies de *Leishmania* que podem infectar o homem e, a partir da interação entre os parasitos e o sistema imune do hospedeiro, a doença pode variar desde a uma simples lesão cutânea à forma visceral, que é mais grave.

As leishmanioses atingem cerca de 12 milhões de pessoas no mundo, sendo que são estimados aproximadamente 2 milhões de novos casos e 70.000 mortes a cada ano. Destes dois milhões de novos casos estimados no mundo, apenas 600 mil são declarados. A notificação dos casos é obrigatória em apenas 32 dos 88 países onde as leishmanioses são prevalentes<sup>12</sup>. As leishmanioses apresentam distribuição heterogênea, sendo encontradas na

Ásia, Europa, África e Américas<sup>13</sup>. No Brasil, as leishmanioses ocorrem em todo o território, sendo que mais de 90% dos casos humanos da doença se concentra na região nordeste, havendo ainda focos importantes na região Centro-Oeste, Norte e Sudeste.

As leishmanioses são transmitidas ao homem (ou outros hospedeiros vertebrados) principalmente pela picada do inseto infectado, popularmente conhecido como mosquito palha, birigui ou tatuquira. Estes insetos são de várias espécies dos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus*<sup>14</sup>. Entretanto, outras possibilidades de transmissão já foram descritas, tais como: via cutânea, placentária, venérea e transfusão de sangue<sup>15</sup>.

Durante o ciclo biológico, independente da espécie envolvida, a *Leishmania* se reproduz por divisão binária, adquirindo nos hospedeiros as formas evolutivas: amastigotas em hospedeiros vertebrados e promastigotas nos insetos vetores. As formas amastigotas (Figura 5) têm como hábitat o vacúolo parasitóforo (fagolisossomo) no interior de macrófagos que fagocitam os parasitos. As formas promastigotas (Figura 6) são formas flageladas encontradas no trato digestório do hospedeiro invertebrado.

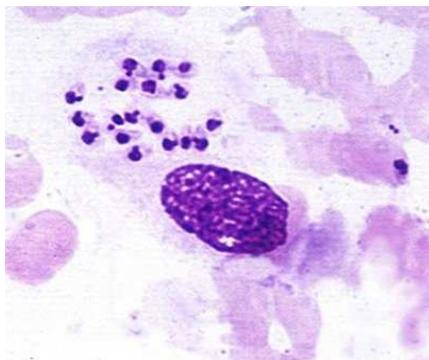


Figura 5- Macrófago infectado com amastigotas de *Leishmania* sp. ([www.med-chem.com](http://www.med-chem.com))



Figura 6- Formas promastigotas de *Leishmania* sp. ([www.susanamendez.com/Leishmania](http://www.susanamendez.com/Leishmania))

Ao picar o animal ou o homem infectado, o inseto suga, juntamente com o sangue, macrófagos parasitados ou amastigotas (livres no sangue ou tecidos), onde dentro do intestino se transformam em formas promastigotas, que irão se multiplicar e migrar para o parênto sugador/picador do inseto vetor. Ao picar o homem ou outro animal sadio o vetor inocula as formas promastigotas, que irão ser fagocitadas principalmente pelos macrófagos, onde se diferenciarão em amastigotas<sup>14,16</sup>.

Um dos aspectos mais intrigantes na patogenia das leishmanioses é a grande variedade de manifestações clínicas. Classicamente podem ser divididas em manifestações cutâneas, mucocutânea e visceral. Destas, a leishmaniose visceral, também conhecida como calazar ou febre dum dum é a mais grave, tem um período de incubação de vários meses a anos. A *Leishmania* danifica os órgãos ricos em macrófagos como baço, fígado e medula óssea. Caracteriza-se por início de febre, por tremores violentos, diarreia, suores, mal estar, fadiga, anemia, leucopenia e, por vezes, manifestações cutâneas como úlceras. Se não tratada é fatal<sup>14,16,17</sup>.

Existem poucos compostos classificados como fármacos com ação antileishmania que podem ser utilizados pelo homem<sup>15</sup>. A escolha do tratamento adequado depende da espécie do parasito, da sensibilidade aos fármacos, do tipo e estágio da doença e do estado imunológico do paciente. Os medicamentos à base de antimônio são empregados como fármacos de primeira escolha na terapêutica de doenças parasitárias como a leishmaniose. Em 1912, Gaspar Vianna relatou que o tártaro emético<sup>®</sup> era eficaz no tratamento da leishmaniose<sup>18</sup>. Devido aos efeitos tóxicos e graves efeitos colaterais, a partir de 1920, os complexos de antimônio trivalente ( $Sb^{III}$ ) foram substituídos por complexos de antimônio pentavalente ( $Sb^V$ )<sup>19</sup> como o antimoniato de *N*-metil glucamina ou antimoniato de meglumina (Glucantime). Antimoniais pentavalentes são geralmente 10 vezes menos tóxicos em células de mamíferos, quando comparados aos antimoniais trivalentes<sup>20,21</sup> (Figura 7).

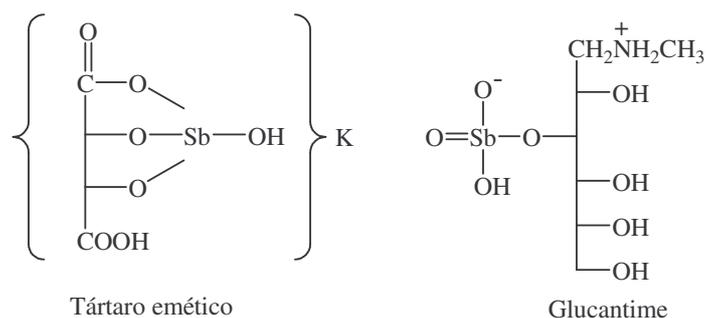


Figura 7- Fórmulas estruturais dos antimoniais Tártaro emético<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup>.

Os compostos de antimônio pentavalente exercem pouco efeito sobre as formas promastigotas, porém, têm efeito sobre amastigotas intracelulares. O acentuado contraste

entre as atividades do composto em promastigotas e amastigotas sugere que para exercer a atividade leishmanicida é necessária a redução de antimônio pentavalente para antimônio trivalente. Tal fato leva a imaginar que os antimoniais pentavalentes são pró-fármacos, que são convertidos em antimoniais trivalentes após administração, sendo, neste caso, o antimônio trivalente, o elemento tóxico a *Leishmania* no estágio intracelular<sup>22</sup>. O mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes ainda não está bem estabelecido. Acredita-se que o antimonial trivalente forme complexos estáveis com tióis intracelulares, o que levaria a um aumento da susceptibilidade celular ao estresse oxidativo, desencadeando a apoptose celular<sup>23</sup>.

A terapia com antimoniais pentavalentes é longa, possui alto custo, a via de administração é intra-muscular e está relacionada a vários efeitos colaterais<sup>24,25</sup>. A ineficácia deste tratamento é observada particularmente na co-infecção HIV-*Leishmania*, onde a eficácia terapêutica diminui durante as recidivas da leishmaniose<sup>26</sup>. Apesar do valor clínico da terapia com os antimoniais estar ameaçado por causa da resistência de alguns parasitos quanto a esse medicamento, a eficácia dos antimoniais é cerca de 70% em todas as manifestações clínicas das leishmanioses<sup>27</sup>.

Têm-se como drogas de segunda escolha a anfotericina B e a pentamidina<sup>23</sup> para o tratamento das leishmanioses (Figura 8). A anfotericina B é um composto usado desde 1960, em pacientes não responsivos ao tratamento com antimoniais pentavalentes. Apesar da anfotericina B apresentar uma excelente atividade leishmanicida com pequeno número de casos de recorrência e melhor ação do que os antimoniais, as dificuldades encontradas no uso fora do ambiente hospitalar e o seu alto potencial nefrotóxico inibe o seu uso como droga de primeira escolha<sup>28</sup>. A pentamidina demonstrou ser efetiva no tratamento das leishmanioses, indicada para os casos não responsivos aos antimoniais. Devido ao alto custo, maior toxicidade quando comparada aos antimoniais, surgimento de resistência e à necessidade de monitoramento por causa dos efeitos colaterais, esse fármaco tem sido pouco utilizado na terapêutica das leishmanioses<sup>29</sup>.

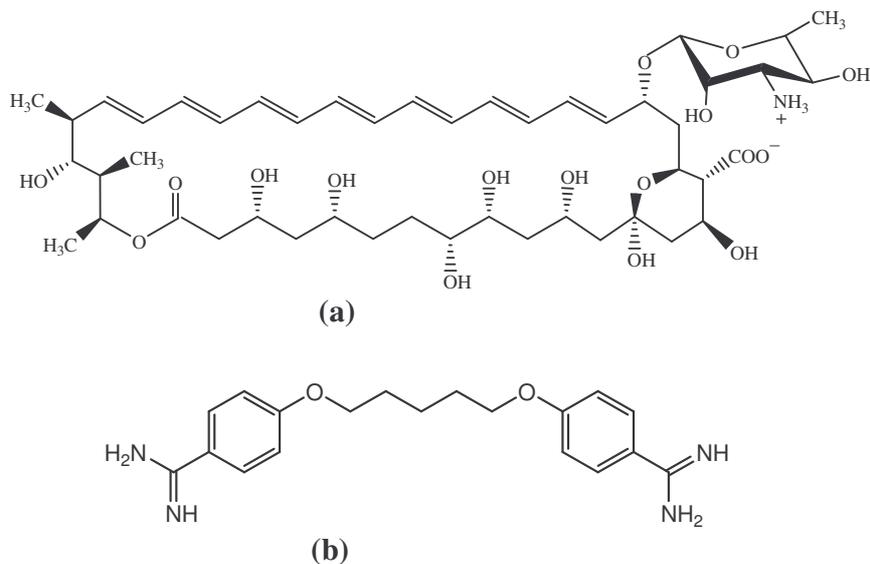


Figura 8- Fórmulas estruturais da Anfotericina B (a) e da Pentamidina (b).

Outras drogas, por exemplo, os azóis, como cetoconazol, itraconazol e fluconazol (Figura 9), têm sido avaliadas quanto sua atividade leishmanicida<sup>30</sup>.

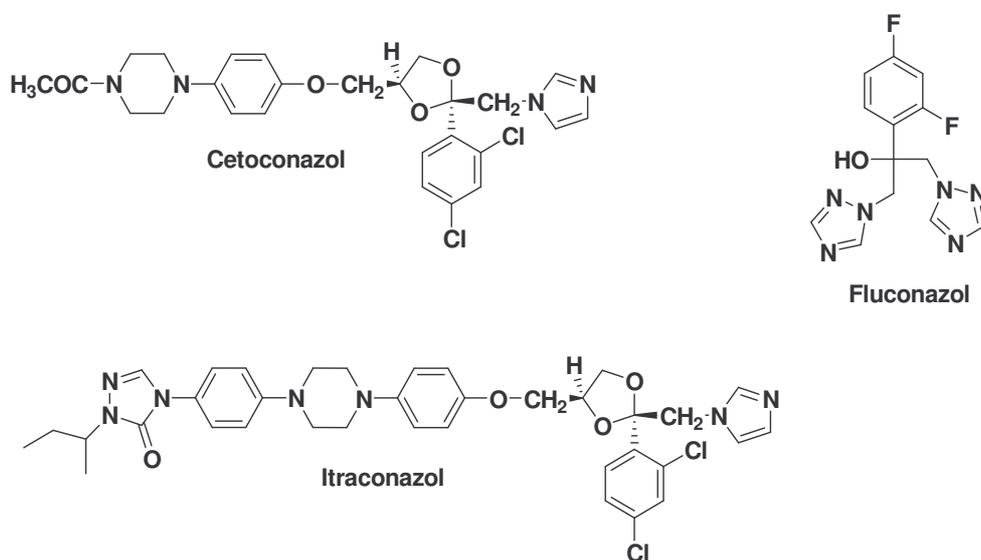


Figura 9- Fórmulas estruturais do cetoconazol, fluconazol e itraconazol.

Os antimetabólitos de purinas e pirimidinas têm sido altamente ativos em muitas infecções virais e mostram ser uma ótima alternativa ao combate de doenças

parasitárias<sup>15,17,31</sup>. O alopurinol (Figura 10) é um análogo de base purínica usado por décadas para o tratamento de leishmaniose, sendo vantajoso especialmente por sua administração oral e baixa toxicidade, porém existem muitas controvérsias quanto a ação desta droga no controle da infecção<sup>14,15,17,32</sup>.

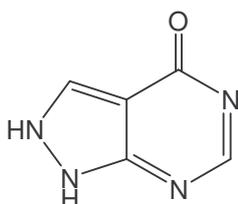


Figura 10- Estrutura química do alopurinol.

As poliaminas também são de grande importância biológica, uma vez que, são substâncias cruciais em processos celulares como proliferação, diferenciação e biossíntese de macromoléculas. Protozoários, como *Leishmania*, produzem em seu metabolismo diferentes poliaminas. Assim, a inibição da biossíntese dessas poliaminas tem sido um interessante caminho quimioterapêutico para o desenvolvimento de novas drogas antiparasitárias<sup>33</sup>.

## *Tuberculose*

A tuberculose (TB) está entre as infecções bacterianas mais comuns, sendo considerada como uma das principais causas de morte em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento<sup>34</sup>. É uma doença contagiosa grave causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, um bacilo exclusivamente humano, de crescimento lento no interior de macrófagos. Embora seja transmitido por via respiratória, o *M. tuberculosis* pode causar doença em vários órgãos, entretanto, a TB pulmonar é a forma mais comum.

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 1,7-2,0 milhões de óbitos. Entre os casos de incidência de TB, 14,8% são HIV positivos<sup>34</sup>. Os países pobres e em

desenvolvimento são as maiores vítimas da doença; o Brasil ocupa o 19º lugar no ranking dos 22 países que concentram 80% dos casos de TB no mundo<sup>35</sup>.

A terapia atual para a TB é insatisfatória, principalmente devido ao problema de multiresistência (MDR-TB) do *M. tuberculosis* à rifampicina, isoniazida e pirazinamida, que são as principais drogas utilizadas no tratamento da TB<sup>36</sup> (Figura 11). Além da MDR-TB, também têm ocorrido cepas de *M. tuberculosis* resistentes não somente às drogas habituais, mas também incluem outras drogas como fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e capreomicina. Tem sido estimados mais de 400.000 casos de resistência no mundo, o que aumenta a necessidade do encontro de novas drogas para a terapia para a TB<sup>36</sup>.

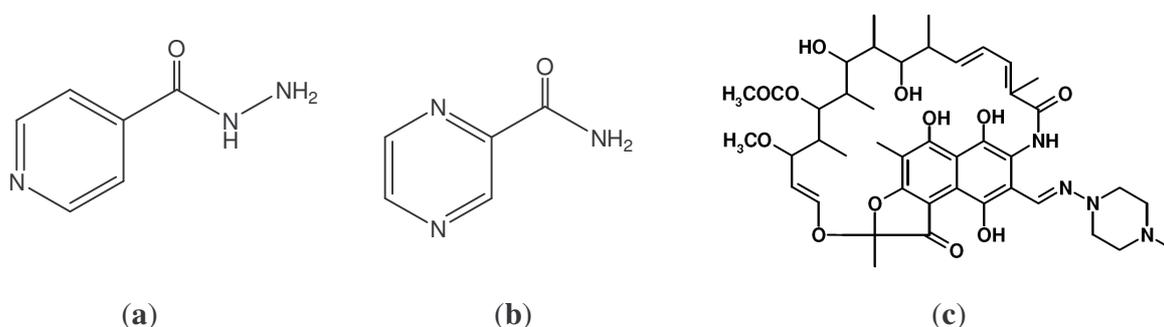


Figura 11- Fórmulas estruturais da isoniazida (a), pirazinamida (b) e rifampicina (c).

A parede celular do *M. Tuberculosis*, possui uma estrutura complexa contendo três classes de polímeros: peptidoglicanas, arabinogalactanas e lipoarabinomananas. Pesquisas recentes buscam encontrar novos compostos que atuem como inibidores das glicosiltransferases envolvidas na síntese dessas macromoléculas<sup>35,37</sup>.

Muitos compostos farmacologicamente ativos são moléculas anfifílicas que podem agir de diferentes maneiras. No organismo interagem principalmente com a membrana celular, atuando na solubilização de enzimas membranares<sup>38,39</sup>. Antes da penetração no meio intracelular ocorre interação bastante efetiva entre o composto derivado de carboidrato e a parede celular. Isto é possível, pois a parede celular é constituída principalmente por fosfolipídeos que são moléculas anfifílicas e, também, pelo fato de muitos receptores da membrana serem derivados de carboidratos<sup>40</sup>.

A capacidade de compostos anfifílicos em formar agregados é vista como etapa chave do processo de interação com a parede celular e esses agregados atuam na membrana

promovendo lise, solubilização e extração de componentes específicos (proteínas ou lipídeos)<sup>41,42</sup>. Conseqüentemente ocorre a penetração do composto anfifílico no meio intracelular, podendo provocar ruptura da parede celular quando a mesma perde a estrutura de bicamada<sup>43</sup>, pois ocorre a diminuição da tensão superficial da membrana, provocando a entrada de água na célula e a lise celular.

Os principais objetivos no desenvolvimento de fármacos anti-TB são: diminuição da duração total do tratamento e/ou redução do número de doses a serem administradas; melhoria no tratamento da TB multiresistente; 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).

Relatos recentes da literatura apontam que a conjugação de derivados de carboidratos com anéis triazólicos e derivados de carboidratos com compostos lipofílicos origina compostos com atividade biológica diversificada, destacando-se como antitumorais, agentes anti-tripanosossômicos, antivirais, anti-histamínicos, anti-inflamatórios e como antibacterianos<sup>44-47</sup> (Figura 12).

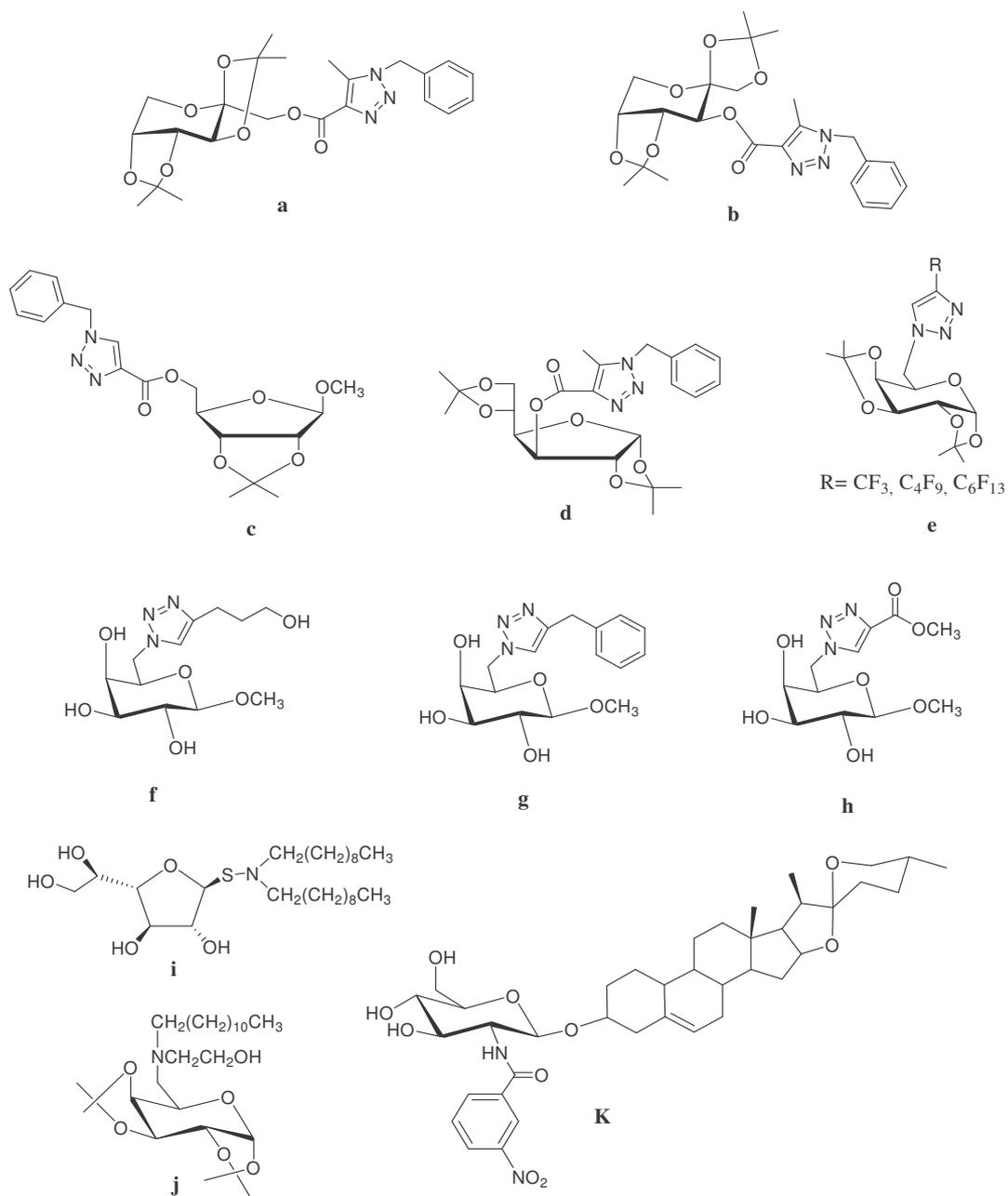


Figura 12- Fórmulas estruturais de derivados de carboidratos bioativos (**a-d**: antiviral; **e, k**: antitumoral; **f-h**: anti-tripansomômicos; **i, j**: antibacterianos).

Vale ressaltar a importância dos compostos heterocíclicos no que se refere ao uso em medicamentos. Os triazóis, classe dos azóis citada anteriormente, têm despertado grande interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde seu uso como explosivos, até como agroquímicos e fármacos<sup>48</sup>. O interesse em derivados 1,2,3-triazólicos se deve ao fato destes compostos serem bioisómeros dos anéis heterocíclicos imidazólicos encontrados em substâncias com atividades farmacológicas diversas, como antifúngica, antidepressiva, antiviral, antitumoral e anti-hipertensiva<sup>48</sup>. Cabe ainda destacar a atividade inibitória de esteróides ligados a 1,2,3- triazóis (Figura 13) em cultura de células humanas de câncer de próstata.

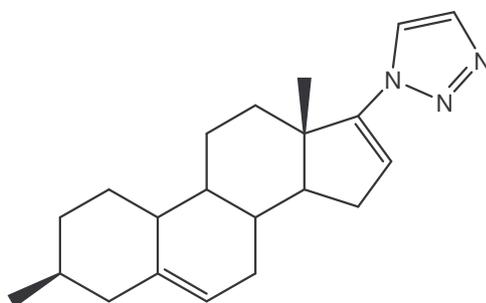


Figura 13- Estrutura química do 13-metil-17-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-ciclopentan[ $\alpha$ ]fenentren-3-ol (antitumoral).

Sabe-se que alguns derivados esteroidais apresentam importantes atividades antibacteriana, anti-cancerígena, anti-HIV, anti-parasitária, etc. Esteróides como colesterol, lanosterol, ácidos cólico e desoxicólico vêm atuando como importantes carreadores e transportadores de fármacos, como anfotericina B e fluconazol, resultando na diminuição da toxicidade e aumento da eficácia terapêutica<sup>49-52</sup>.

## Reação de Cicloadição 1,3-dipolar

Reação de cicloadição 1,3-dipolar tem sido muito utilizada para obtenção de compostos heterocíclicos. Substâncias classificadas como 1,3-dipolos e um sistema  $\pi$  (dipolarófilo) reagem entre si, envolvendo um estado de transição de seis elétrons, formando um aduto-cíclico (Figura 14).

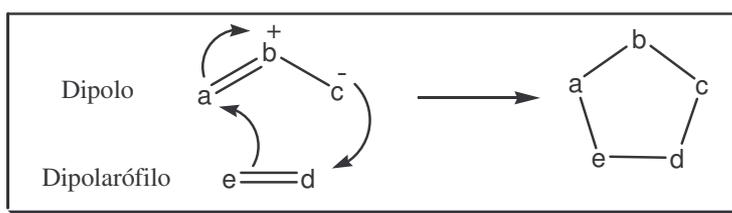


Figura 14- Esquema de síntese de cicloadição 1,3-dipolar.

Uma reação de cicloadição consiste na união de dois sistemas  $\pi$  que resultam na formação de ligações sigma ( $\sigma$ ) e quebra de ligação  $\pi$ , sendo descritas como adições  $[m + n]$ . Esta classificação para reações pericíclicas se baseia no número de elétrons envolvidos, de acordo com a IUPAC. O dipolarófilo pode ser uma molécula que possua pelo menos dois elétrons  $\pi$ , podendo ser um alceno, um alcino ou um grupo com ligações múltiplas. O 1,3-dipolo contém quatro elétrons  $\pi$  distribuídos em três átomos. A Figura 15 mostra alguns 1,3-dipolos mais conhecidos em síntese.

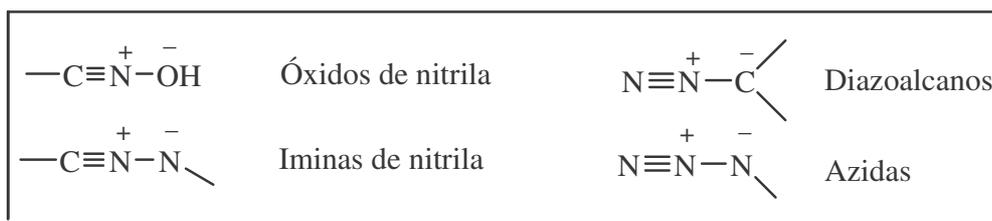


Figura 15- Exemplos de 1,3-dipolos.

Compostos contendo 1,2,3-triazol são obtidos através de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas (dipolo) e alcinos (dipolarófilo), sendo classificadas como  $[4 + 2]$ .

As reações de cicloadição 1,3-dipolar têm sido estudadas desde 1883<sup>53</sup>. A aplicação de 1,3-dipolos em química orgânica iniciou-se em 1960 por Huisgen<sup>54</sup>. De

acordo com Woodward e Hoffmann<sup>55,56</sup>, uma reação pericíclica somente pode acontecer se a simetria dos orbitais moleculares do reagente for a mesma dos orbitais moleculares do produto. Baseado neste conceito é possível prever a reatividade e a regioseletividade de reações de cicloadição 1,3-dipolar<sup>57,58</sup>. Sobre o mecanismo desta reação, vários dados experimentais são conhecidos (velocidade, entropia, etc.), no entanto, o que melhor justifica estes dados é um mecanismo concertado no qual a geometria do estado de transição coloca dipolo e dipolarófilo em planos paralelos, em posição favorável a formação de novas ligações do tipo sigma. Esta interação pode ocorrer de duas formas: orbitais moleculares  $\text{HOMO}_{\text{dipolo}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$  e  $\text{LUMO}_{\text{dipolo}} - \text{HOMO}_{\text{dipolarófilo}}$ <sup>59</sup> (Figura 16).

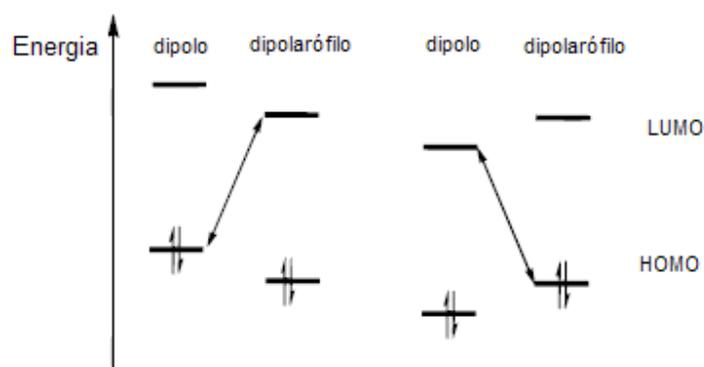


Figura 16- Tipos de interações entre os orbitais moleculares HOMO e LUMO em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar.

A regioseletividade da reação de cicloadição 1,3-dipolar pode ser controlada usando um metal como catalisador. A reação de cicloadição 1,3-dipolar desenvolvida por Huisgen entre azida orgânica e alcino ganhou, a partir de 2001, considerável atenção com os estudos de Tornøe, Meldal, Sharpless e Fokin sobre o emprego de Cu(I) como catalisador<sup>60a-d</sup>. Desta forma o uso de Cu(I) permite a formação de apenas o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído<sup>61</sup> (Figura 17).

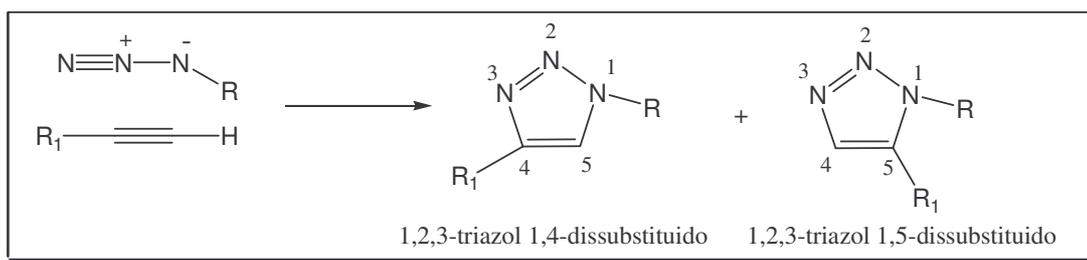


Figura 17- Representação esquemática de cicloadição 1,3-dipolar.

Os 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos podem ser sintetizados por diversas metodologias utilizando Cu(I) como catalisador. Alguns exemplos estão descritos na Figura 18.

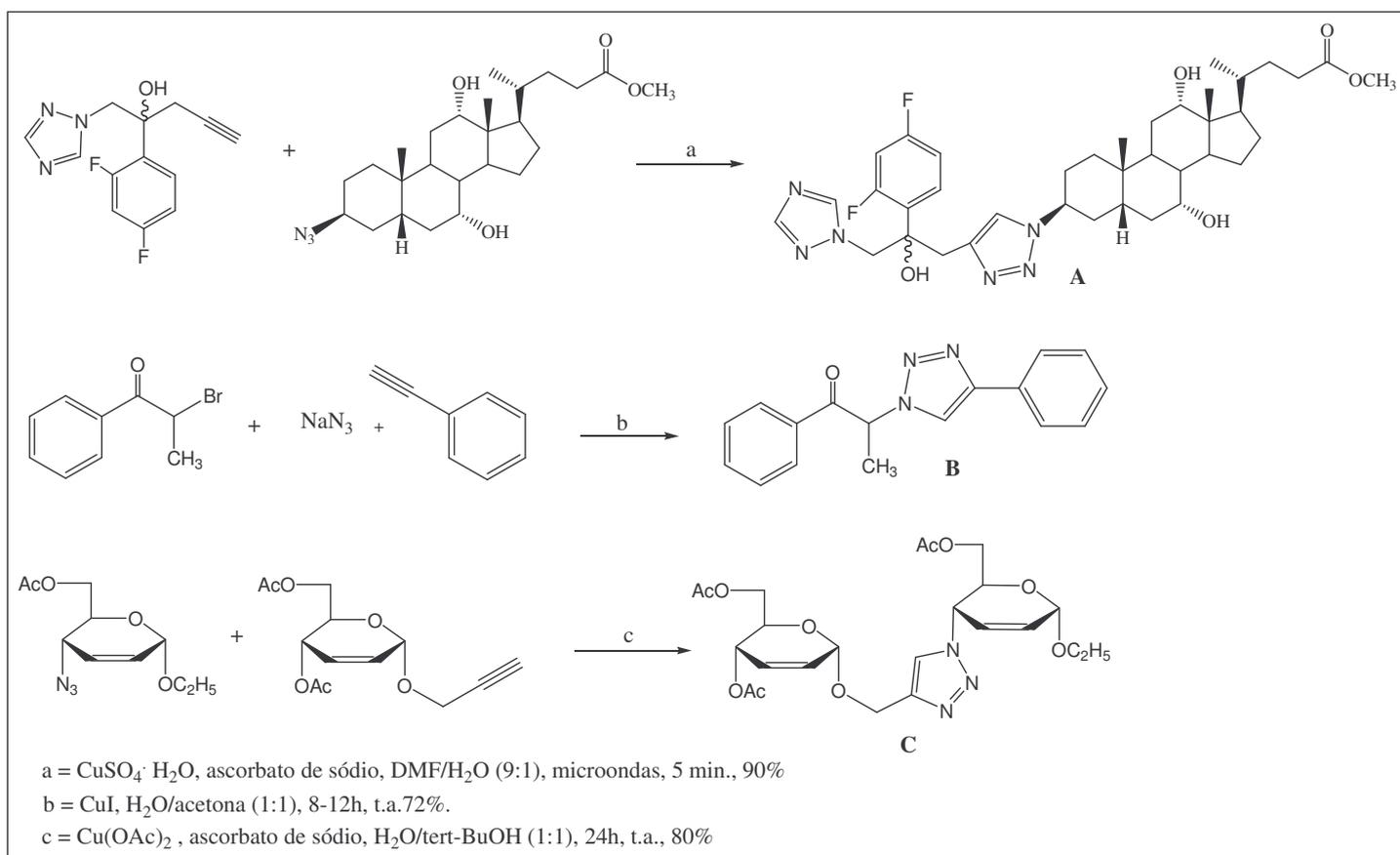


Figura 18- Exemplos de metodologias para obtenção de 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído:

**A:** 1,2,3-triazol contendo esteróide<sup>51</sup>; **B:** 1,2,3-triazol contendo anel aromático<sup>62</sup> e **C:** 1,2,3-triazol contendo carboidrato<sup>63</sup>.

Estas reações que envolvem pequenas unidades para formação de novos compostos contendo heteroátomos, tem sido chamadas de reações tipo “click chemistry”. Elas devem apresentar bons rendimentos, gerar apenas subprodutos inofensivos (quando gerar), economia de átomos, ser estereoespecífica, envolver condições simples de reação, materiais de partida de fácil obtenção, produtos estáveis e de fácil purificação<sup>64</sup>.

## 2- Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Derivados de 6-Mercaptopurina

### 2.1- Justificativa

Justifica-se a síntese de análogos de 6-mercaptopurina (6-MP) (Figura 19) pelo fato da mesma apresentar vasta atividade biológica (imunossupressoras, antineoplásica, antileucêmica, antiviral, antibacteriana e antifúngica)<sup>65</sup>, e de que seus análogos vêm apresentando resultados mais promissores que seu precursor. Com isto, a síntese de derivados de purinas tem mostrado ser uma estratégia racional para o tratamento e prevenção de doenças parasitárias<sup>66,67</sup>.

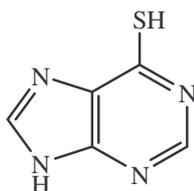


Figura 19- Estrutura química da 6-mercaptopurina.

A experiência do grupo de pesquisa é bem definida na obtenção de derivados de 6-MP com atividades antileishmania, antiinflamatória e imunossupressora<sup>65,68</sup> (Figura 20).

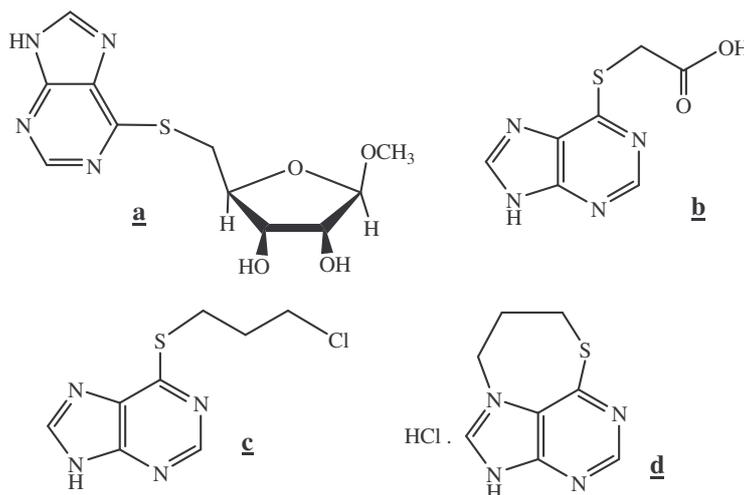


Figura 20- Estruturas de derivados de 6-MP, com atividade biológica, sintetizadas recentemente pelo grupo de pesquisa.

## 2.2- Objetivos

Objetivou-se sintetizar derivados da 6-MP conjugados com triazol, ácido cólico e quinolina (Figura 21). Para tal, utilizou-se reação de cicloadição 1,3-dipolar tipo “click”.

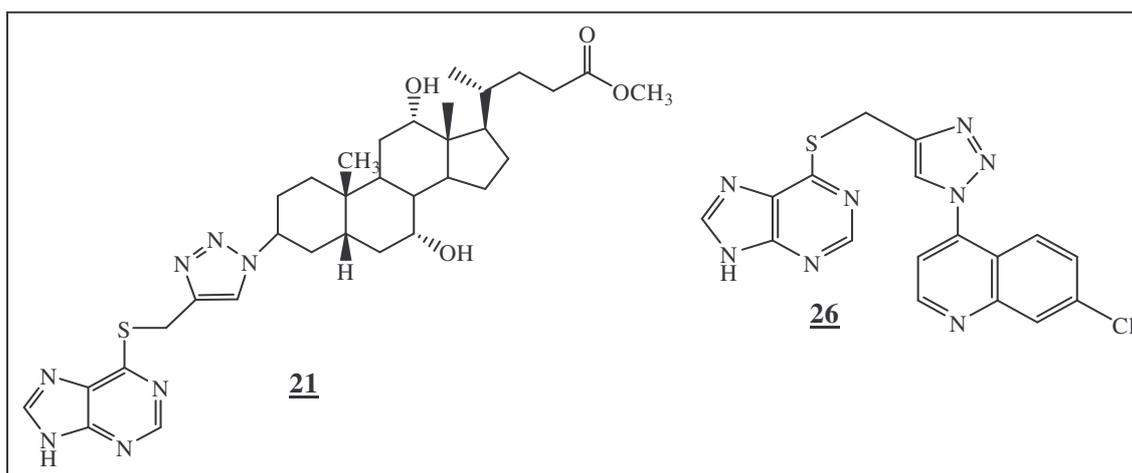


Figura 21- Estrutura química dos derivados de 6-MP conjugados triazol, ácido cólico e quinolina.

Objetivou-se também sintetizar análogos de 6-MP conjugados com triazol, variando a porção da molécula ligada diretamente ao 1,2,3-triazol com grupamento ácido carboxílico, éster, álcool e arilas (Figura 22), bem como sintetizar derivados da 6-MP ligados diretamente a derivados de ácido cólico e ácido desoxicólico (Figura 23) não contendo o triazol como espaçador, a fim de verificar a atividade antiparasitária (*Leishmania*, *Plasmodium berghei*) e a citotoxicidade em macrófagos peritoneais de mamíferos.

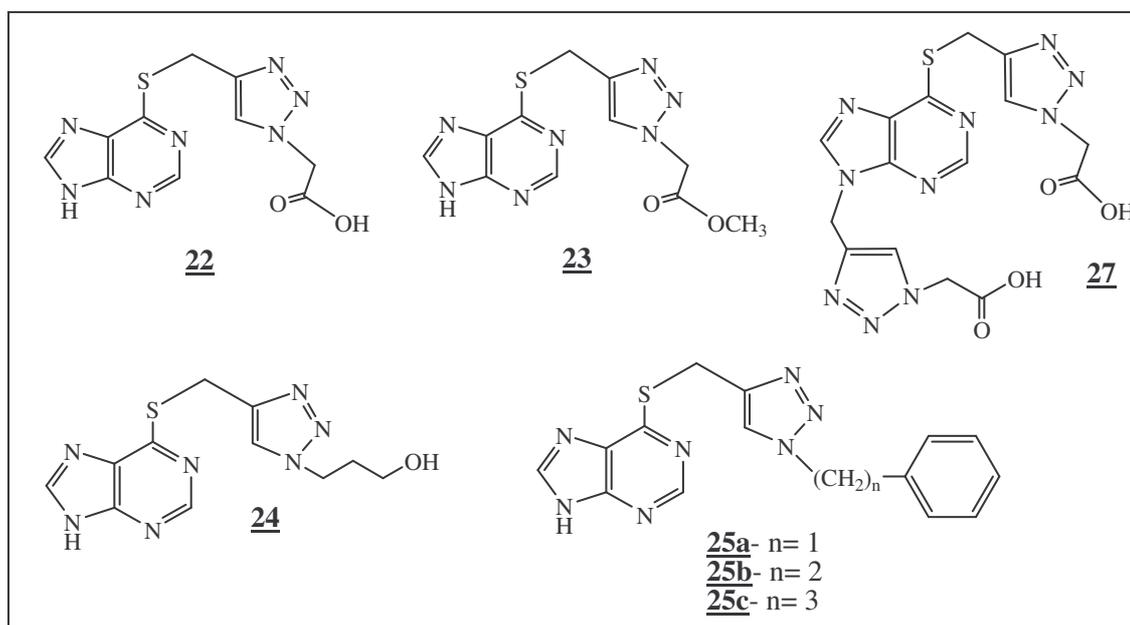


Figura 22- Estruturas químicas de derivados de 6-MP conjugados com 1,2,3-triazol, ácido carboxílico, éster, álcool e derivados arilas.

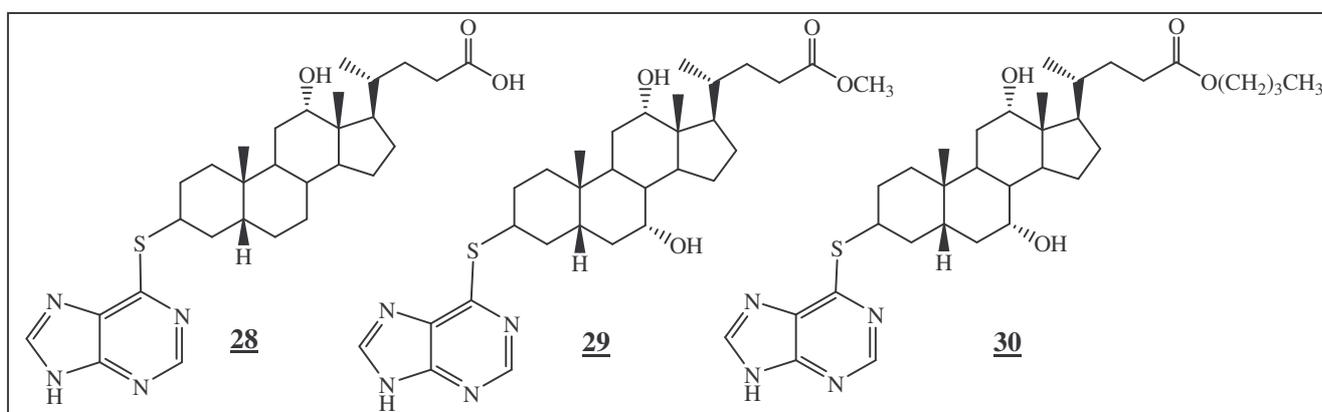


Figura 23- Estruturas químicas de derivados de 6-MP conjugados com ácido cólico e ácido desoxicólico.

## 2.3- Resultados e Discussão

Esta etapa do trabalho consistiu em realizar reações de funcionalização da 6-mercaptapurina (6-MP) com alcino terminal para posteriores reações de cicloadição 1,3-dipolar com derivados azidos para obtenção de triazóis. O sal de 6-MP foi usado nas reações de formação dos alcinos e preparado com hidreto de sódio.

### 2.3.1- Síntese e caracterização do 6-(prop-2-inoil)-9H-purina 2

A síntese do alcino terminal 2 ocorreu através da reação entre uma solução do sal sódico da 6-MP (previamente preparada) com brometo de propargila (Figura 24). Obteve-se um sólido branco mais apolar que o material de partida, posteriormente caracterizado como o alcino 2 com 40% de rendimento<sup>69</sup>.

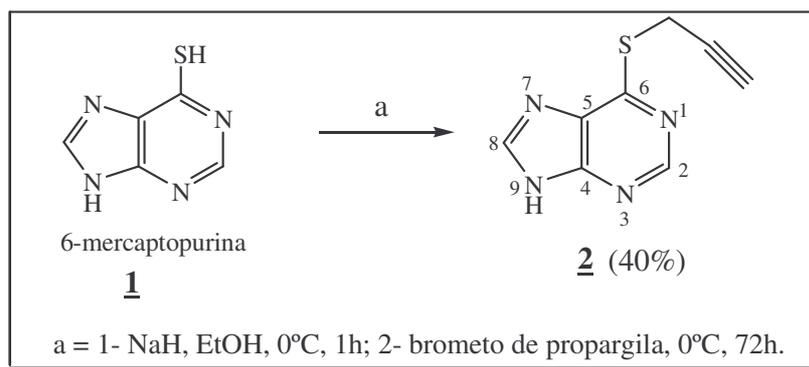


Figura 24- Esquema de síntese para obtenção do alcino terminal 2.

O composto 2 foi caracterizado através de faixa de fusão (FF= 235-237°C), espectroscopia na região do infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C.

No espectro no infravermelho do composto 2 (Figura 25) observou-se a presença da banda de absorção referente ao estiramento da ligação N-H na região de 3416 cm<sup>-1</sup>. Observou-se também em 3230 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C-H de alcino e uma banda de intensidade fraca em 2120 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C≡C, evidenciando desta forma a presença da porção derivada do alcino. Em 1572 cm<sup>-1</sup>

observou-se uma banda referente ao estiramento da ligação C=N e em  $642\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-S.

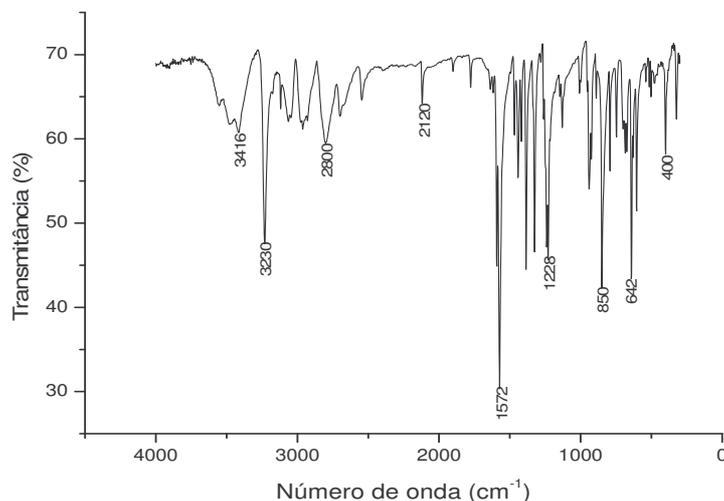


Figura 25- Espectro no IV do composto 2 (KBr).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2 (Figura 26) observou-se além dos sinais referentes à 6-MP em  $\delta$  7,82 ppm e  $\delta$  7,56 ppm atribuídos aos hidrogênios H-2 e H-8, respectivamente, dois simpletos em  $\delta$  2,22 ppm e  $\delta$  1,58 ppm referentes aos hidrogênios do alcino H-1' e H-3', respectivamente, o que sugere a obtenção do composto desejado.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 2 (Figura 27), observou-se além de dois sinais em  $\delta$  151,6 ppm e  $\delta$  143,6 ppm referentes aos carbonos C-2 e C-8, respectivamente, três sinais em  $\delta$  80,2 ppm,  $\delta$  73,4 ppm e  $\delta$  16,3 ppm referentes aos carbonos C-2', C-3' e C-1', respectivamente, evidenciando a presença da porção alcino na estrutura do composto.

**Erro!**

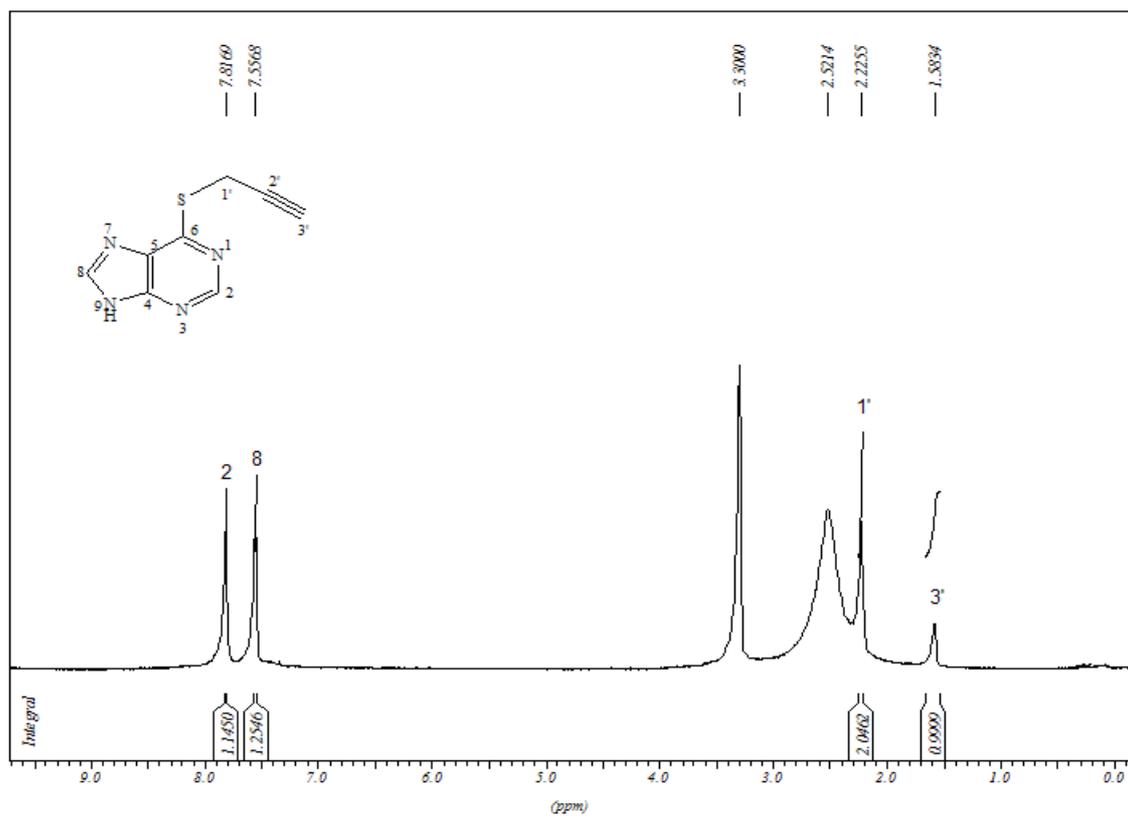


Figura 26- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2** (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).

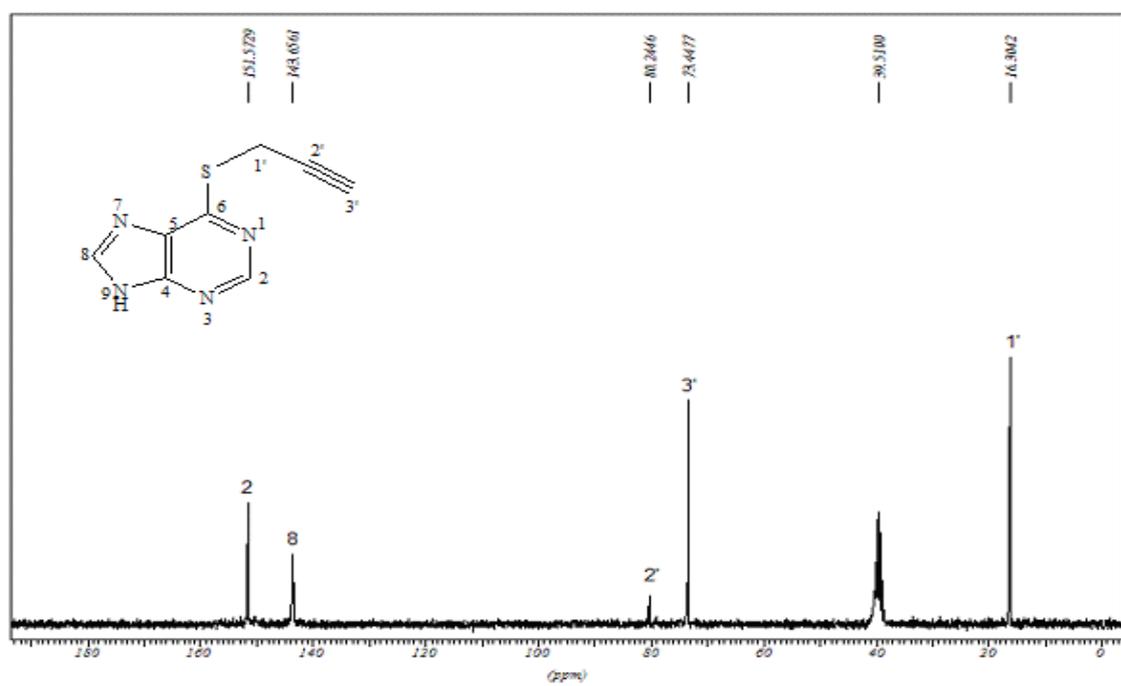


Figura 27- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2** (DMSO- $d_6$ , 75 MHz).

### 2.3.2- Síntese e caracterização do 9-(prop-2-inil)-6-(prop-2-iniltio)-9*H*-purina **3** e 7-(prop-2-inil)-6-(prop-2-iniltio)-7*H*-purina **4**

Para obtenção dos dialcinos **3** e **4** utilizou-se um procedimento semelhante à obtenção do composto **2**, porém neste caso a reação foi realizada à 25°C para facilitar a obtenção dos dialcinos (Figura 28). Observou-se por CCDS a formação de dois compostos com polaridades diferentes. Após purificação, foram feitas as caracterizações destes produtos tendo como referência derivados de 6-MP com substituintes nas posições *N*-7 e *N*-9 do anel purínico descritos na literatura<sup>70-73</sup>. Desta forma, sugere-se que o composto menos polar seja o composto **3** (sólido branco, 56% de rendimento) e o composto mais polar (sólido marrom, 32% de rendimento).

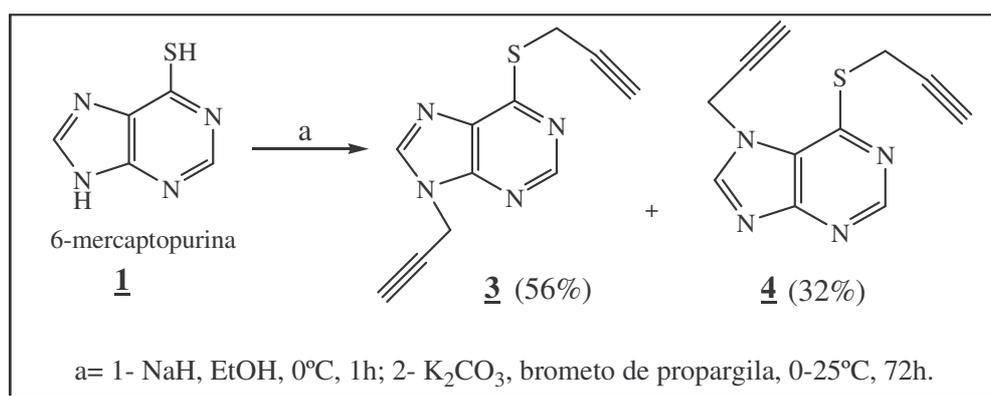


Figura 28- Esquema de síntese para obtenção dos alcinos terminais **3** e **4**.

Os compostos **3** e **4** foram caracterizados através de ponto de fusão, espectroscopia no infravermelho, RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C.

FF (**3**)= 170-172°C

FF (**4**)= 132-135°C

Devido a semelhança dos espectros dos compostos **3** e **4** será mostrado o espectro no IV do alcino **3**.

No espectro no infravermelho do composto **3** (Figura 29) observou-se uma banda de absorção referente ao estiramento da ligação C-H de alcino em 3279 cm<sup>-1</sup>, uma banda de intensidade fraca em 2129 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C≡C, em 1568 cm<sup>-1</sup>

uma banda referente ao estiramento da ligação C=N e em  $634\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-S.

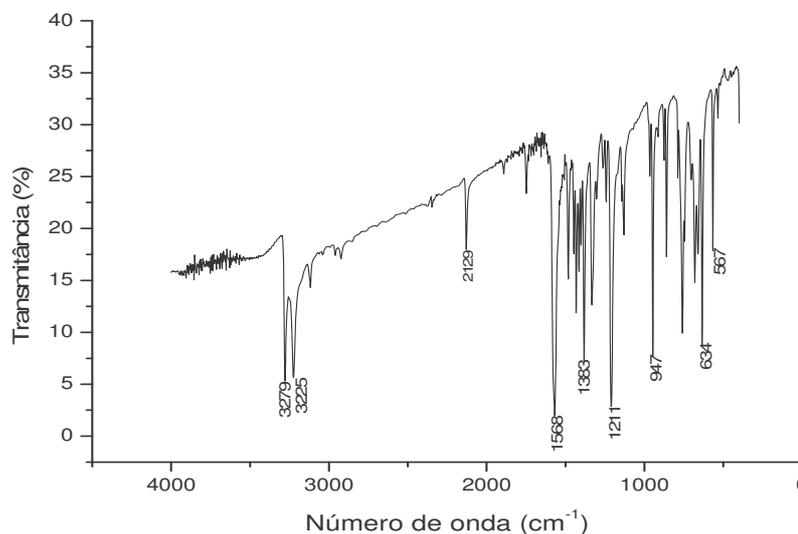


Figura 29- Espectro no IV do composto **3** (KBr).

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **3** e **4** (Figuras 30 e 31) observou-se além de sinais referentes aos hidrogênios H-2 e H-8 da base purínica, quatro simpletos entre  $\delta$  4,41 ppm e  $\delta$  2,25 ppm referentes aos hidrogênios H-4', H-1', H-6' e H-3', referentes a porção alcino, evidenciando a formação dos compostos desejados.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3** e **4** (Figuras 32 e 33) observou-se sinais referentes aos carbonos do anel purínico entre  $\delta$  158,5 ppm e  $\delta$  122,2 ppm e entre  $\delta$  80,1 ppm e  $\delta$  16,4 ppm observou-se sinais referentes aos seis carbonos C-5', C-2', C-6', C-3', C-4' e C-1' da porção alcino, desta forma sugere-se a formação dos dialcinos desejados.

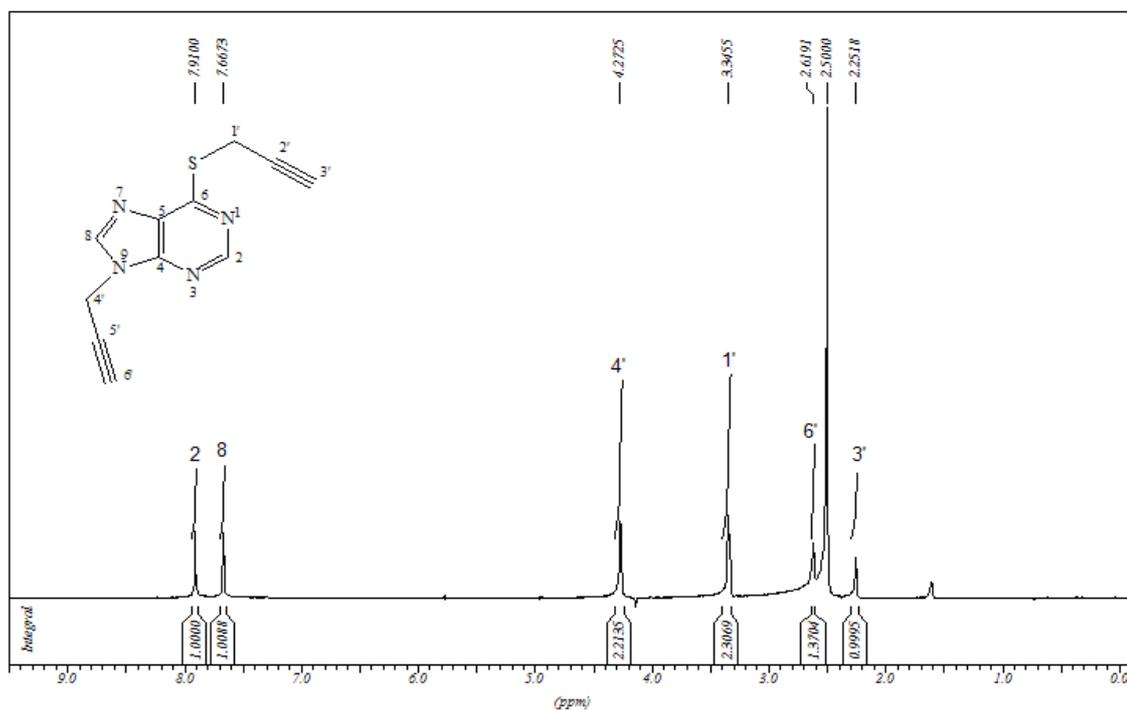


Figura 30- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3** (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).

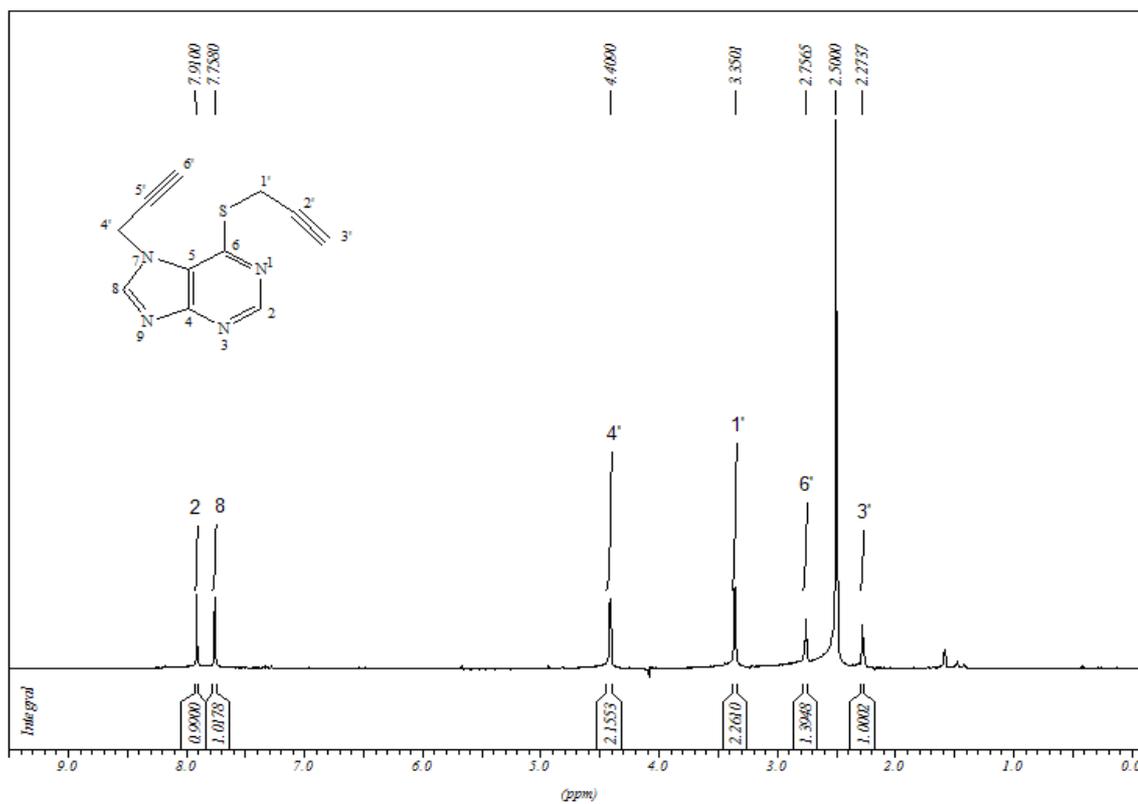


Figura 31- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4** (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).

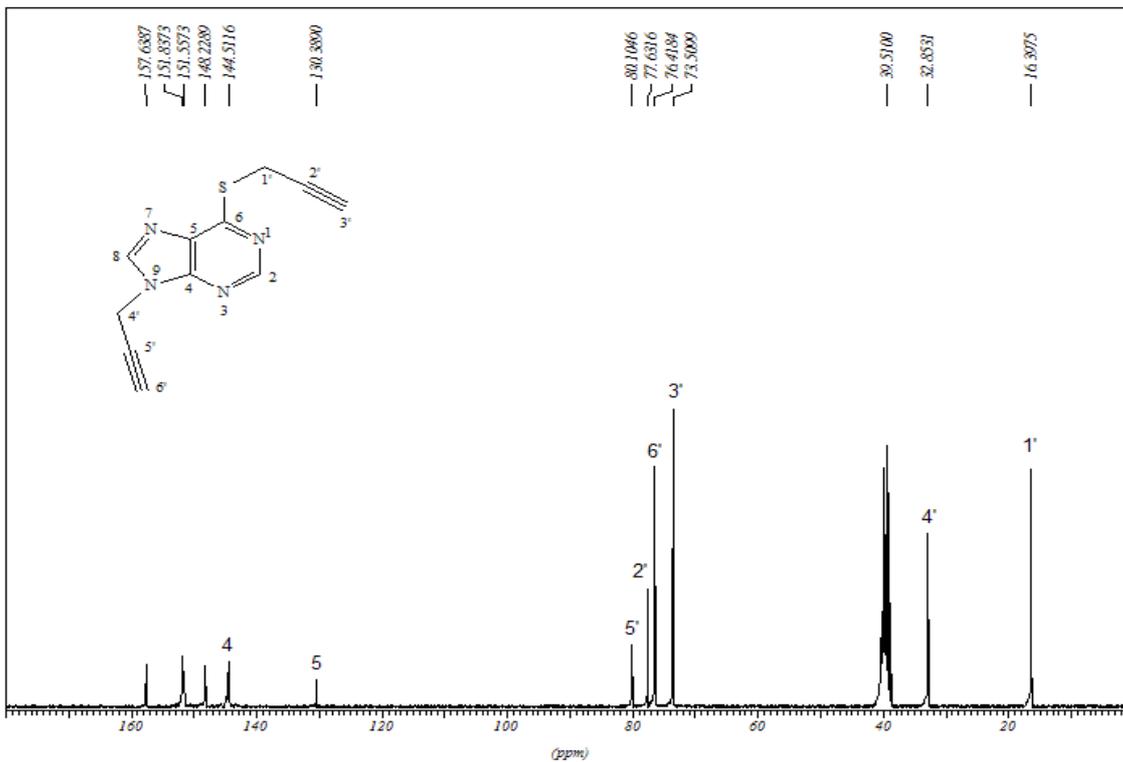


Figura 32- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz).

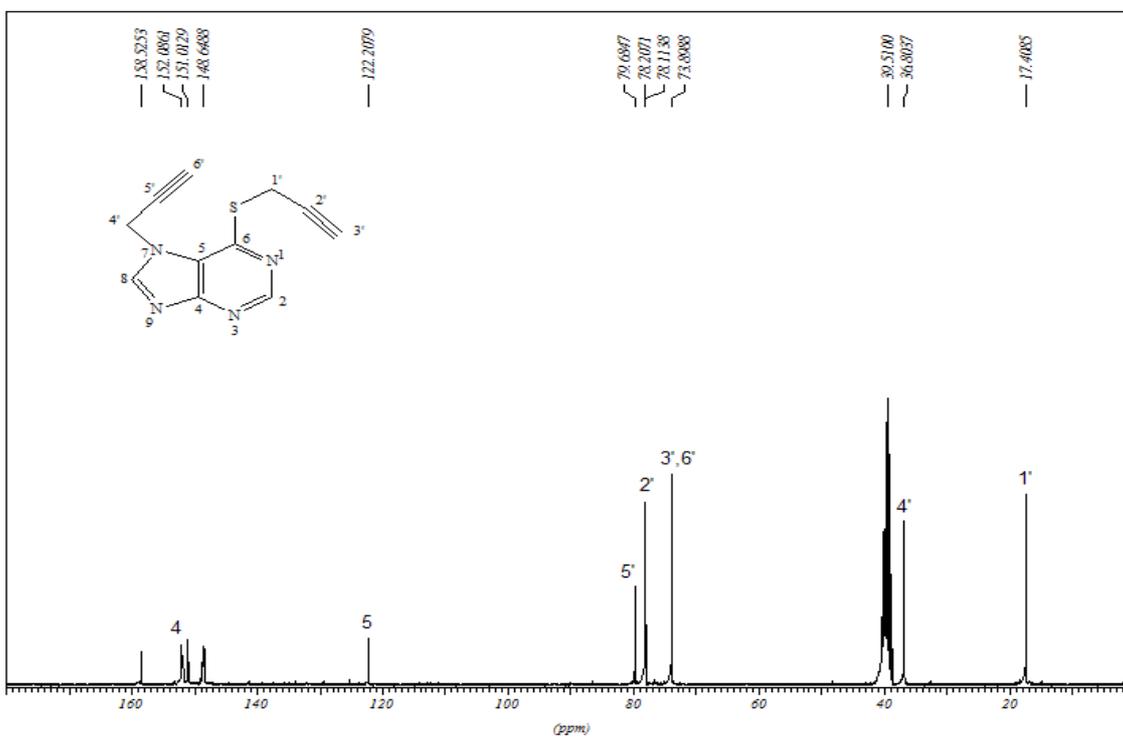
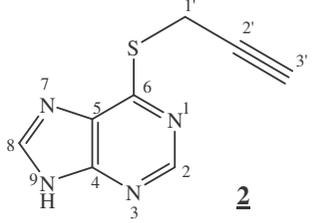
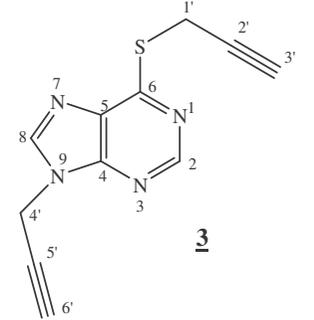
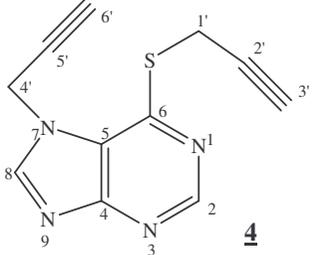


Figura 33- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **4** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz).

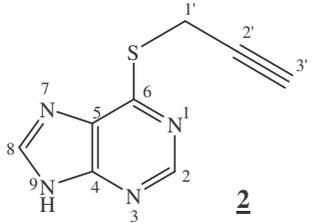
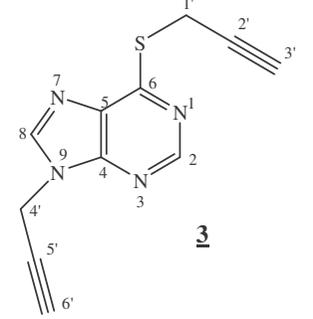
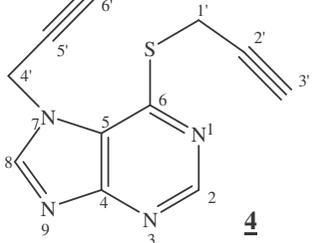
As tabelas 1 e 2 a seguir resumem os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  para os alcinos **2**, **3** e **4** derivados de 6-mercaptopurina.

Para a diferenciação dos dialcinos **3** (N-9) e **4** (N-7) levou-se em consideração os dados descritos na literatura de derivados de 6-MP<sup>70-73</sup> sobre o deslocamento dos carbonos C-4 e C-5, bem como a diferença de polaridade destes compostos sendo o composto **3** menos polar que o composto **4**. Também levou-se em consideração o fato de que normalmente obtém-se em maior quantidade o isômero N-9 (composto **3** – 56% de rendimento) do que o N-7 (composto **4** – 32% de rendimento).

COMPOSTO	H-2	H-8	H-1'	H-4'	H-3'	H-6'
 <p><b>2</b></p>	7,81 (s)	7,56 (s)	2,22 (s)	-	1,58 (s)	-
 <p><b>3</b></p>	7,91 (s)	7,67 (s)	3,34 (s)	4,27 (s)	2,25 (s)	2,62 (s)
 <p><b>4</b></p>	7,91 (s)	7,76 (s)	3,35 (s)	4,41 (s)	2,27 (s)	2,76 (s)

**Tabela 1-** Deslocamentos químicos  $\delta$  (ppm) e multiplicidade no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **2**, **3** e **4** (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).

A presença dos sinais referentes aos hidrogênios H-4' e H-6' nos espectros dos compostos **3** e **4** sugere a formação dos dialcinos, uma vez que no espectro do alcino **2** estes sinais não são observados, conforme se pode notar na Tabela 1.

COMPOSTO	C-4	C-5	C-5'	C-2'	C-6'	C-3'	C-4'	C-1'
 <b>2</b>	-	-	-	80,2	-	73,4	-	16,3
 <b>3</b>	<b>144,5</b>	<b>130,4</b>	77,6	80,1	76,4	73,5	32,8	16,4
 <b>4</b>	<b>152,1</b>	<b>122,2</b>	78,2	79,7	73,9	73,9	36,8	17,4

**Tabela 2-** Deslocamentos químicos  $\delta$  (ppm) no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **2**, **3** e **4** (DMSO- $d_6$ , 75 MHz).

A presença dos sinais referentes aos carbonos C-4', C-5' e C-6' dos compostos **3** e **4** sugere a formação dos dialcinos, uma vez que no espectro do alcino **2** estes sinais não são observados. Destaca-se também a diferença de deslocamento químico entre os carbonos C-4 e C-5, dito anteriormente, para os dialcinos **3** e **4** sendo possível a caracterização destes por comparação com a literatura<sup>70-73</sup>.

**2.3.3- Síntese e caracterização do metil-3 $\alpha$ -mesiloxi-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colano-24-oato **9**, butil-3 $\alpha$ -mesiloxi-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colano-24-oato **10** e ácido-3 $\alpha$ -mesiloxi-desoxicólico **11**.**

Para conjugação dos esteróides a 6-MP, inicialmente foram preparados os mesilatos do ácido cólico e desoxicólico para serem submetidos à reação com o sal sódico de 6-MP. Para obtenção dos 1,2,3-triazóis derivados do ácido cólico e 6-MP, os mesilatos foram submetidos a reação de azidação para posterior reação com alcino terminal derivado de 6-MP. Desta forma esta etapa do trabalho consistiu na mesilação da hidroxila na posição 3 do ácido desoxicólico **6** e dos ésteres do ácido cólico **7** e **8**. Inicialmente foi feita a esterificação do ácido cólico **5** usando os álcoois metanol e 1-butanol (Figura 33). Depois os ésteres **7** e **8** e o ácido desoxicólico **6** foram solubilizados em diclorometano e submetidos a uma reação com trieliamina e cloreto de metanossulfonila para obtenção dos mesilatos **9**, **10** e **11**, respectivamente (Figura 34). A purificação dos compostos obtidos foi feita através de coluna cromatográfica usando como eluente diclorometano e metanol.

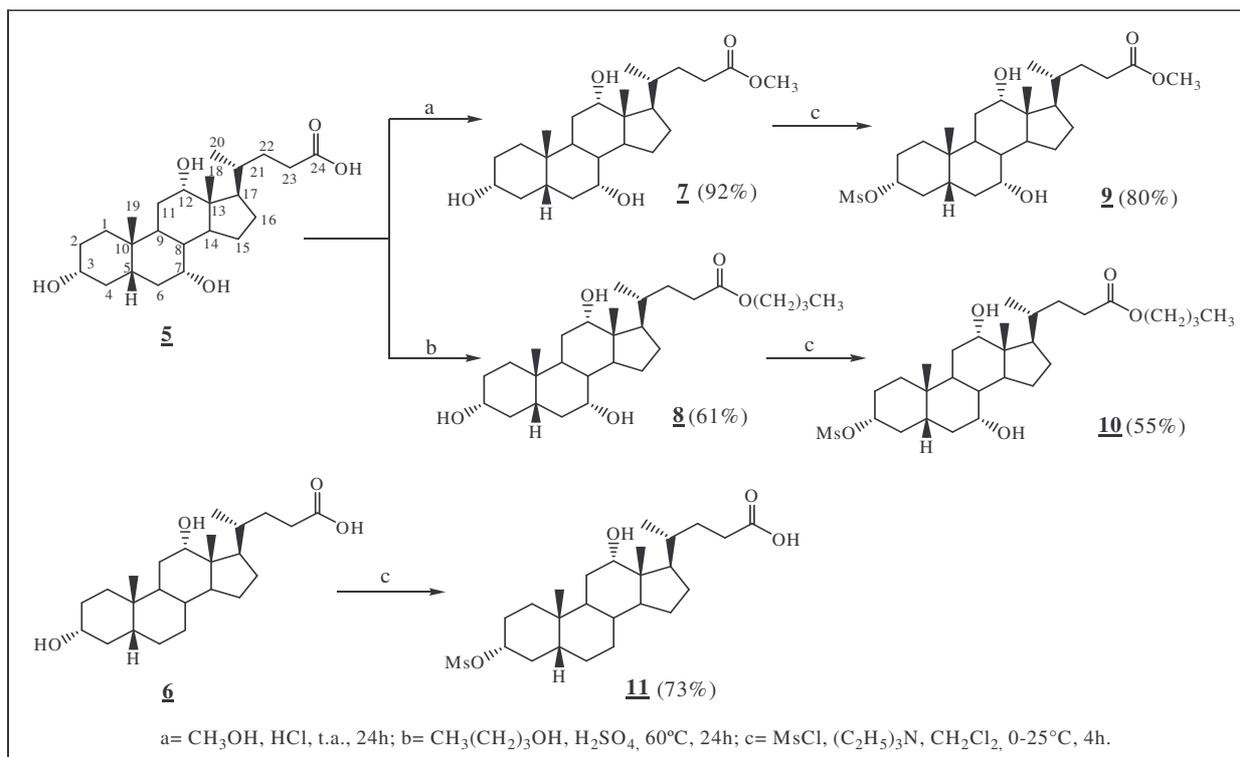


Figura 34- Esquema de síntese dos mesilatos **9**, **10** e **11** derivados do ácido cólico e desoxicólico.

Os procedimentos experimentais foram realizados conforme a literatura, com pequenas modificações e as caracterizações dos compostos **7**, **8**, **9**, **10** e **11** estão de acordo com os descritos na literatura<sup>51,74,75</sup>.

### 2.3.4- Síntese e caracterização dos azidos intermediários **12**, **14**, **16**, **18a-c** e **20**.

Os compostos **12**, **14**, **16**, **18a-c** e **20** (Figura 35) são conhecidos e estão descritos na literatura<sup>51,76-79</sup>, suas caracterizações por RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e espectroscopia no IV correspondem às estruturas esperadas.

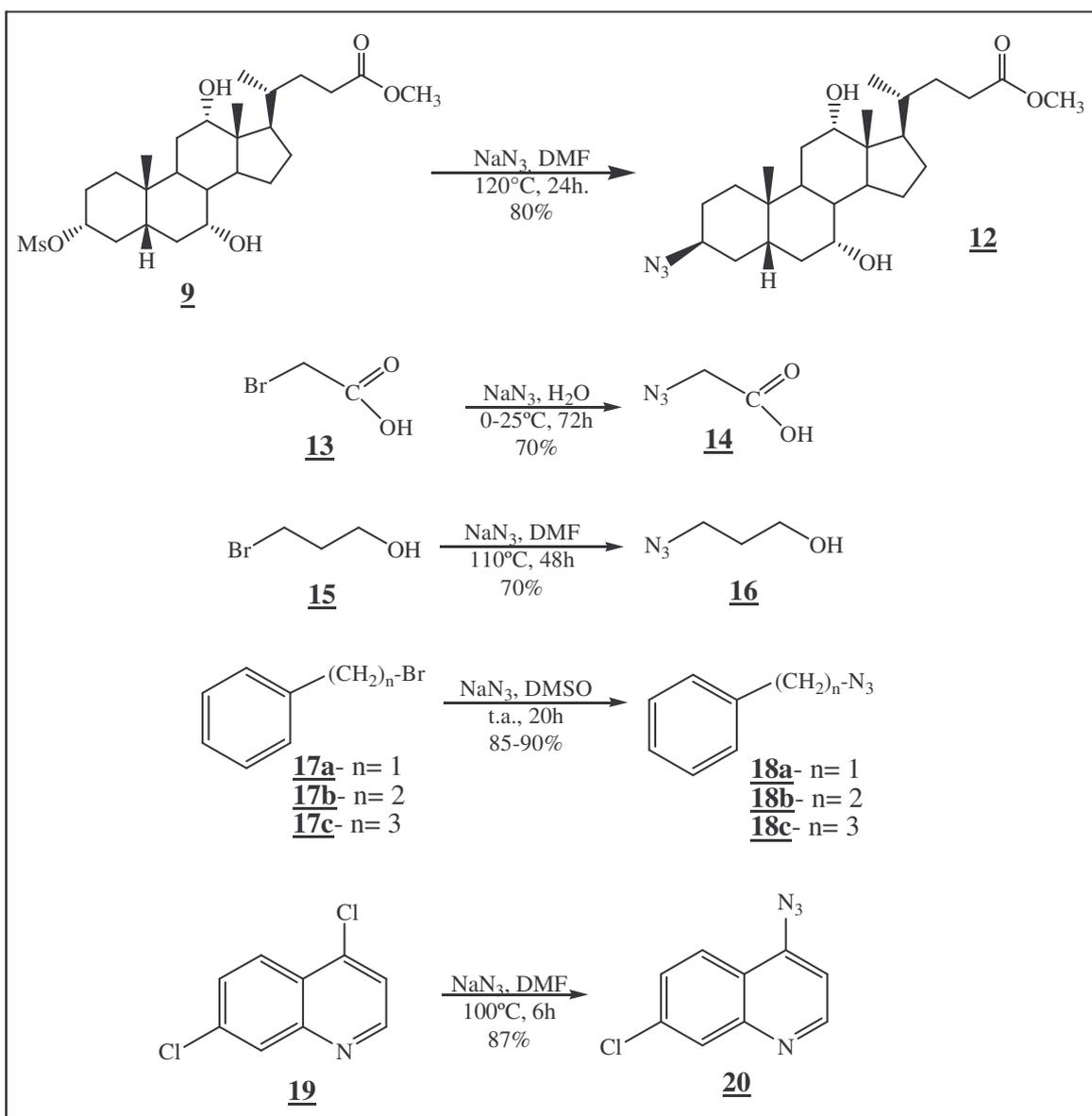


Figura 35- Esquema de síntese para obtenção dos azidos intermediários.

### 2.3.5- Síntese e caracterização dos derivados de 6-mercaptapurina contendo 1,2,3-triazol.

#### **Procedimento geral da reação de cicloadição 1,3-dipolar**

A reação de cicloadição 1,3-dipolar para obtenção dos 1,2,3-triazóis consiste na metodologia que utiliza um alcino terminal (dipolarófilo) e uma azida (dipolo). O alcino (2 ou 3) derivado de 6-mercaptapurina e o intermediário azido (12, 14, 16, 18a-c ou 20) foram solubilizados em DMSO, em seguida, à esta solução foram adicionados H<sub>2</sub>O, CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O e ascorbato de sódio (Figura 36). A mistura reagente foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 72h. O consumo dos reagentes e a formação do produto foram verificados por CCDS usando como eluente diclorometano, metanol e solução de hidróxido de amônio. A purificação dos produtos foi feita por coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de diclorometano e metanol.

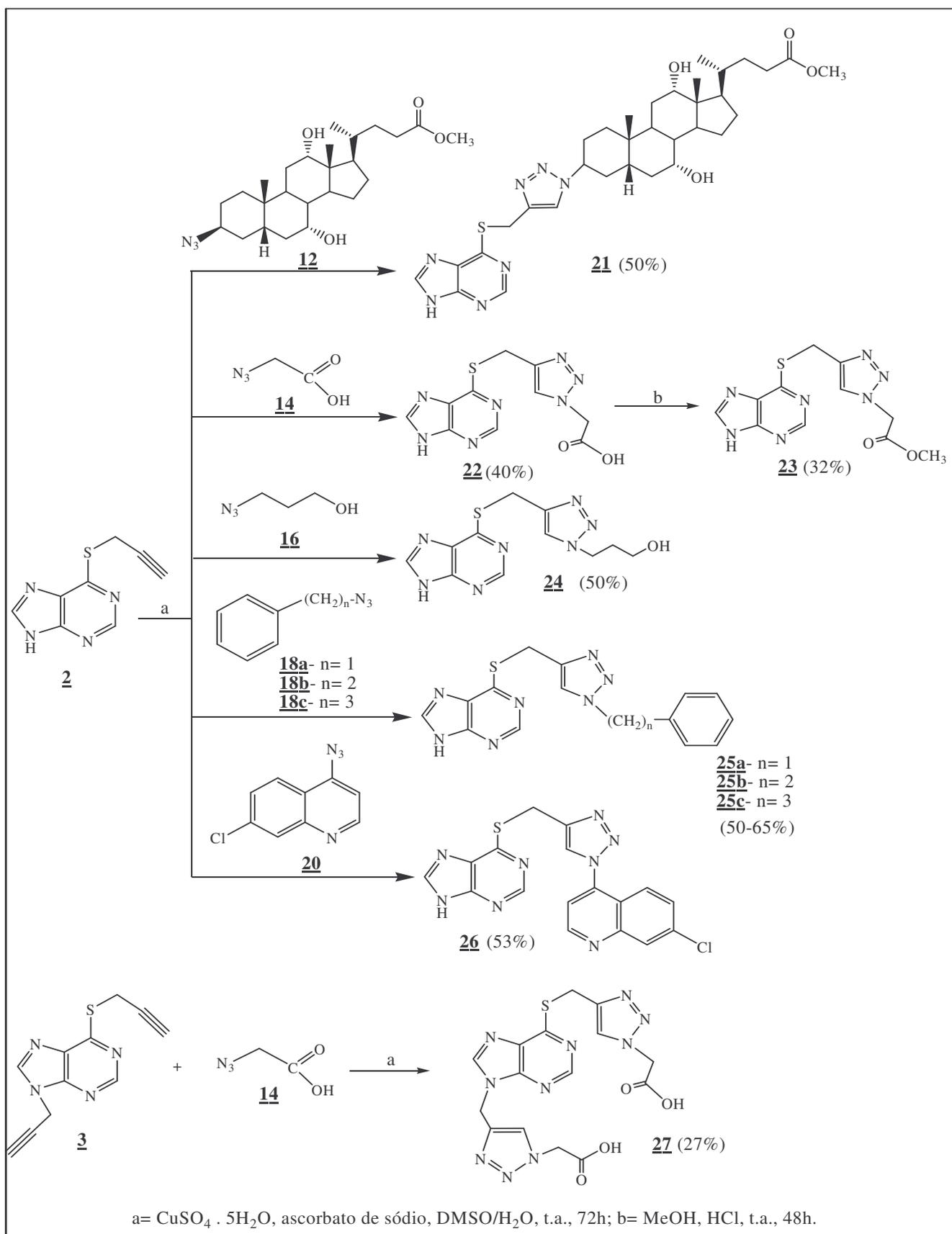


Figura 36- Esquema de síntese dos compostos **21**, **22**, **23**, **24**, **25a-c**, **26** e **27** derivados de 6-mercaptopurina contendo 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído.

**2.3.5.a- Síntese e caracterização do 4-(3-(4-((9*H*-purin-6-iltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-7,12-dihidroxi-10,13-dimetil-1*H*-ciclopentafenantren-17-il)pentanoato de metila 21**

Os dados da reação de obtenção do composto 21 (reagentes utilizados, eluente, revelador e RF para CCDS, eluente para coluna cromatográfica) e sua característica física estão descritos na Tabela 3.

**Tabela 3-** Dados da reação de obtenção do composto 21 e sua característica física.

Produto	alcino	azida	CCDS (eluente; revelador; RF)	coluna cromatográfica (eluente)	característica física
<u>21</u>	<u>2</u>	<u>12</u>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9:1:0,5 mL; UV; 0,4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 92:8	óleo marrom

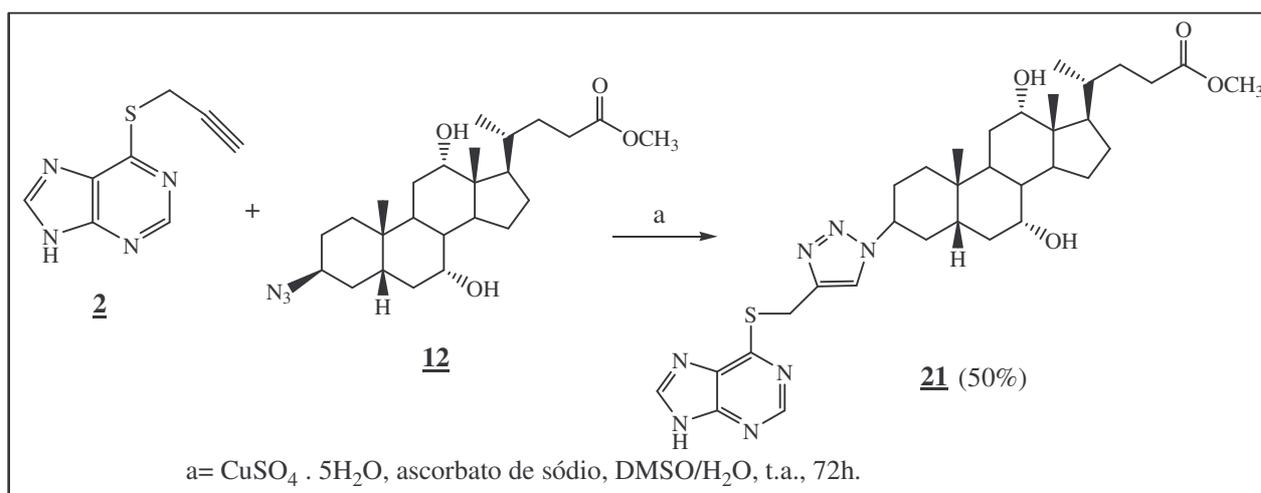


Figura 37- Esquema de síntese do composto 21 derivado de 6-MP.

A caracterização do composto 21 foi feita por RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C e espectrometria de massas.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 21 (Figura 38) observou-se além dos sinais esperados da porção 6-MP e da porção ácido cólico um sinal em δ 8,03 ppm referente ao H-5'' que sugere a formação do anel triazólico. Observou-se também em δ 3,64 ppm um multiplete referente ao hidrogênio H-3, sendo que este núcleo foi mais blindado em relação ao material de partida.

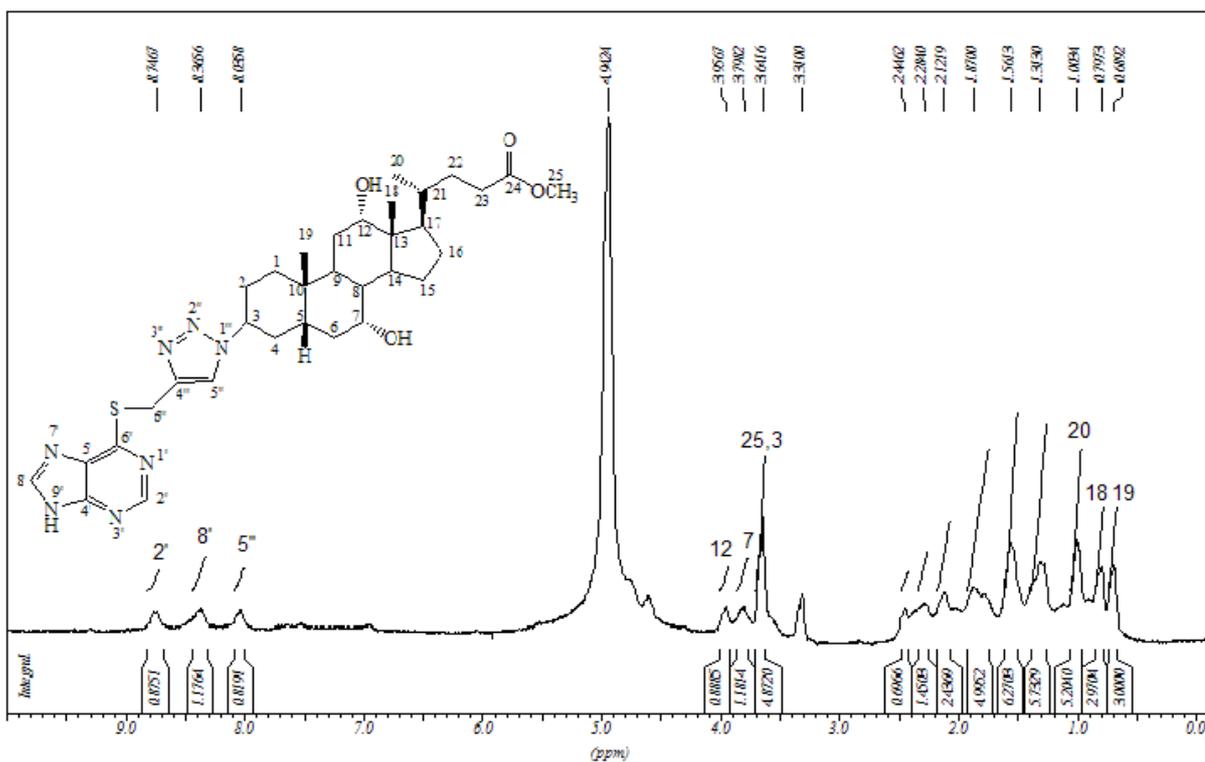


Figura 38- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **21** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **21** (Figura 39) observou-se além dos sinais esperados da parte da 6-MP e do ácido cólico, um sinal em  $\delta$  124,5 ppm referente ao C-5'' que sugere a formação do anel triazólico. Observou-se também em  $\delta$  64,5 ppm um sinal referente ao carbono C-3, sendo que este núcleo encontra-se mais blindado em relação ao material de partida.

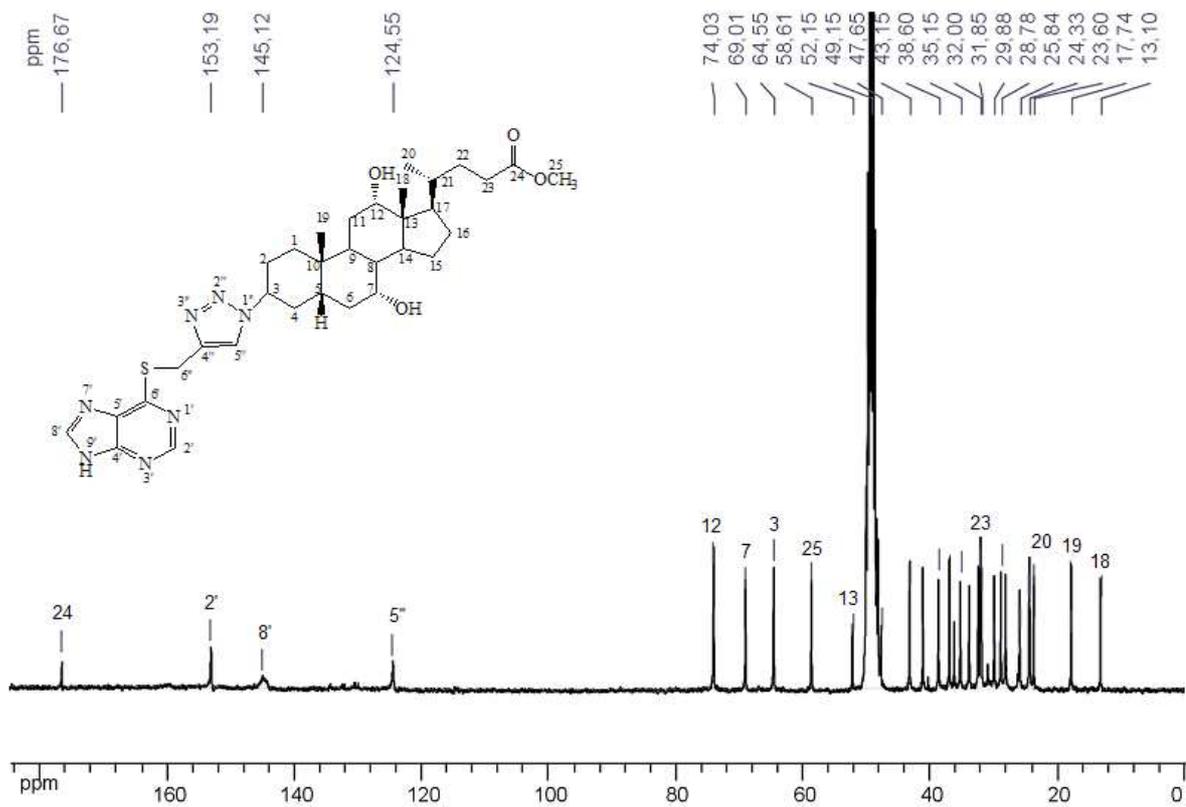


Figura 39- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **21** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

O espectro de massas (ESI-MS) do composto **21** (Figura 40) apresentou sinais em  $[M + H]^+$  igual a 638 m/z e  $[M + Na]^+$  igual a 660 m/z que estão de acordo com os valores teóricos, o que confirma a massa molar do composto **21**.

O espectro de massas (HRMS) do composto **21** (Figura 41) mostrou sinal em  $[M + H]^+$  igual a 638,3494 m/z (calculado 638,3489 m/z) confirmando a massa molar do composto **21**.

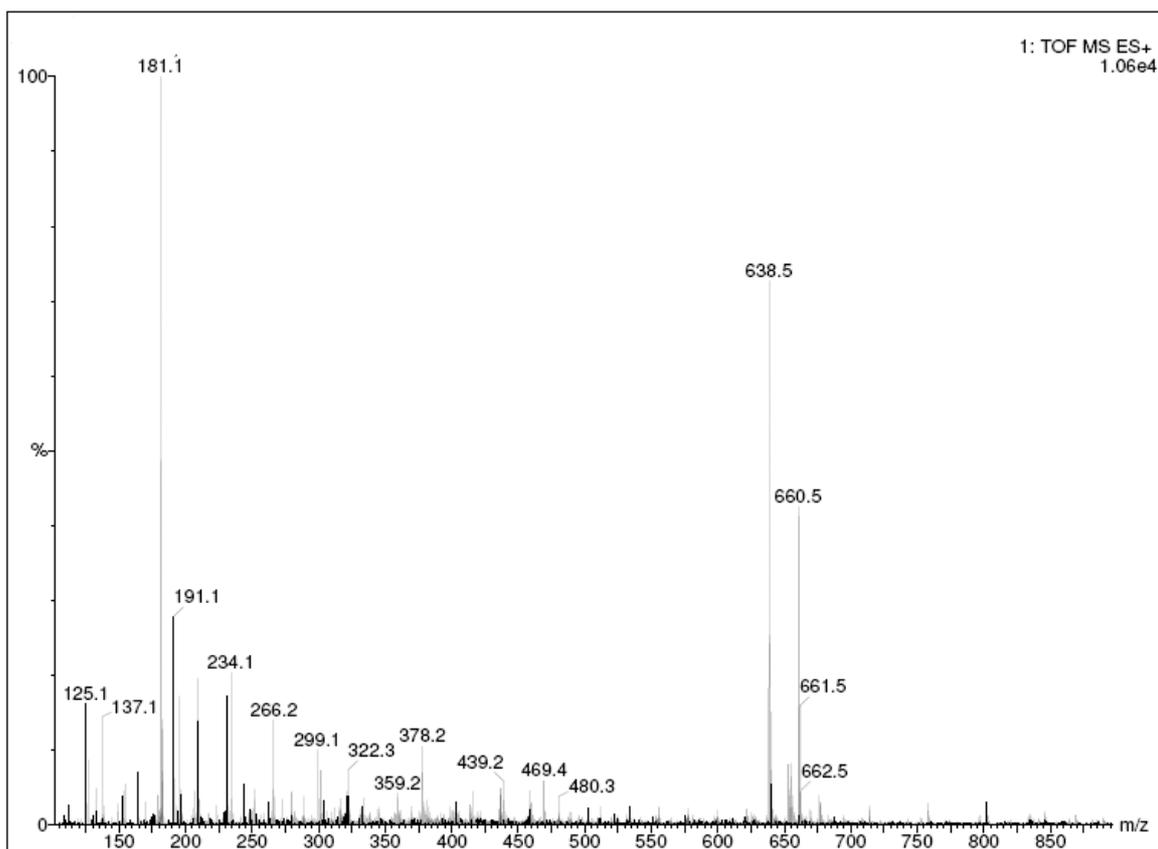


Figura 40- Espectro de massas (ESI-MS) do composto **21**.

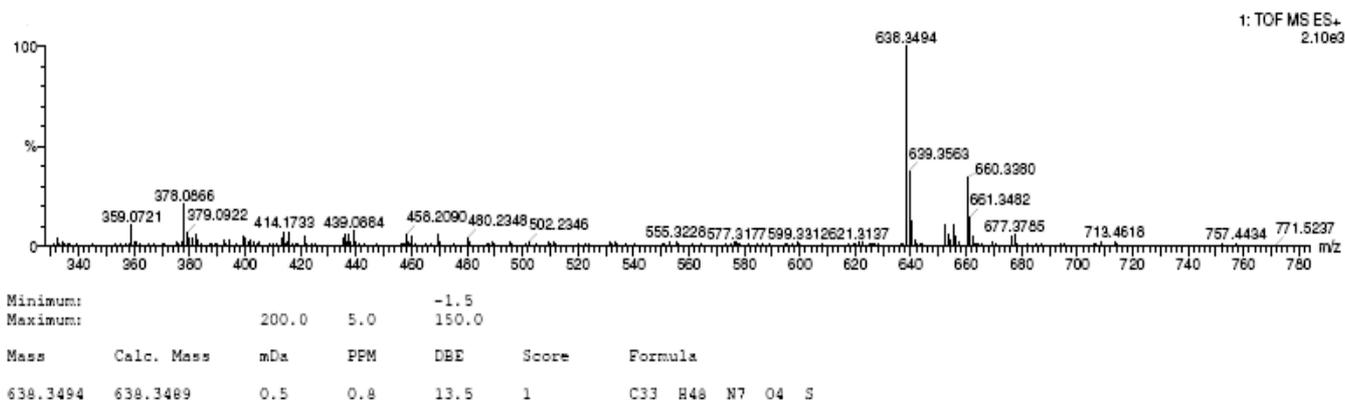


Figura 41- Espectro de massas HRMS do composto **21**.

**2.3.5.b-** Síntese e caracterização do ácido-2-(4-((9H-purin-6-iltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético **22** e acetato-2-(4-((9H-purin-6-iltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)de metila **23**.

Os dados da reação de obtenção do composto **22** (reagentes utilizados, eluente, revelador e RF para CCDS, eluente para coluna cromatográfica) e sua característica física estão descritos na Tabela 4.

**Tabela 4-** Dados da reação de obtenção do composto **22** e sua característica física.

Produto	alcino	azida	CCDS (eluente; revelador; RF)	coluna cromatográfica (eluente)	característica física
<b>22</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 7:3:0,5 mL; UV; 0,4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 20:80	óleo marrom

Para obtenção do composto **23** foi feita a reação de esterificação entre o ácido **22** em metanol e ácido clorídrico a temperatura ambiente por 48h (Figura 42). A reação foi acompanhada por CCDS (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 7:3:0,5 mL; revelador: UV; RF= 0,8) e a purificação foi feita por coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10).

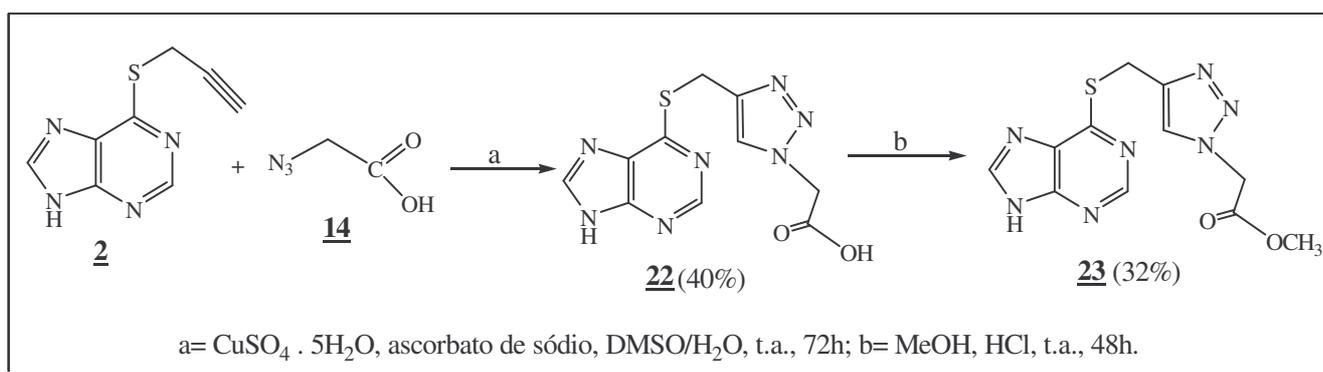


Figura 42- Esquema de síntese dos compostos **22** e **23**.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **22** (Figura 43) observou-se além dos sinais esperados da parte da 6-MP e do ácido acético, um sinal em δ 7,91 ppm referente ao hidrogênio H-3' que sugere a formação do anel triazólico. Observou-se também em δ 4,45 ppm um simpleto atribuído ao hidrogênio H-1', tal núcleo apresentou-se mais desblindado do que no material de partida. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **23**

(Figura 44) observou-se além dos sinais esperados da porção da 6-MP e do triazol, um simpleto em  $\delta$  3,75 ppm atribuído aos hidrogênios do grupo metila da função éster, evidenciando que a reação de esterificação ocorreu.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **22** (Figura 45) observou-se além dos sinais esperados da parte da 6-MP e do ácido acético, um sinal característico em  $\delta$  126,4 ppm referente ao C-3' que sugere a formação do anel triazólico. Observou-se também em  $\delta$  23,7 ppm um sinal referente ao carbono C-1', tal núcleo apresentou-se mais desblindado do que no material de partida. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **23** (Figura 46) observou-se além dos sinais esperados da porção da 6-MP e do triazol, um sinal em  $\delta$  51,7 ppm atribuído ao carbono do grupo metila e em  $\delta$  169,0 ppm um sinal referente ao carbono da carbonila da função éster, evidenciando que a reação de esterificação ocorreu.

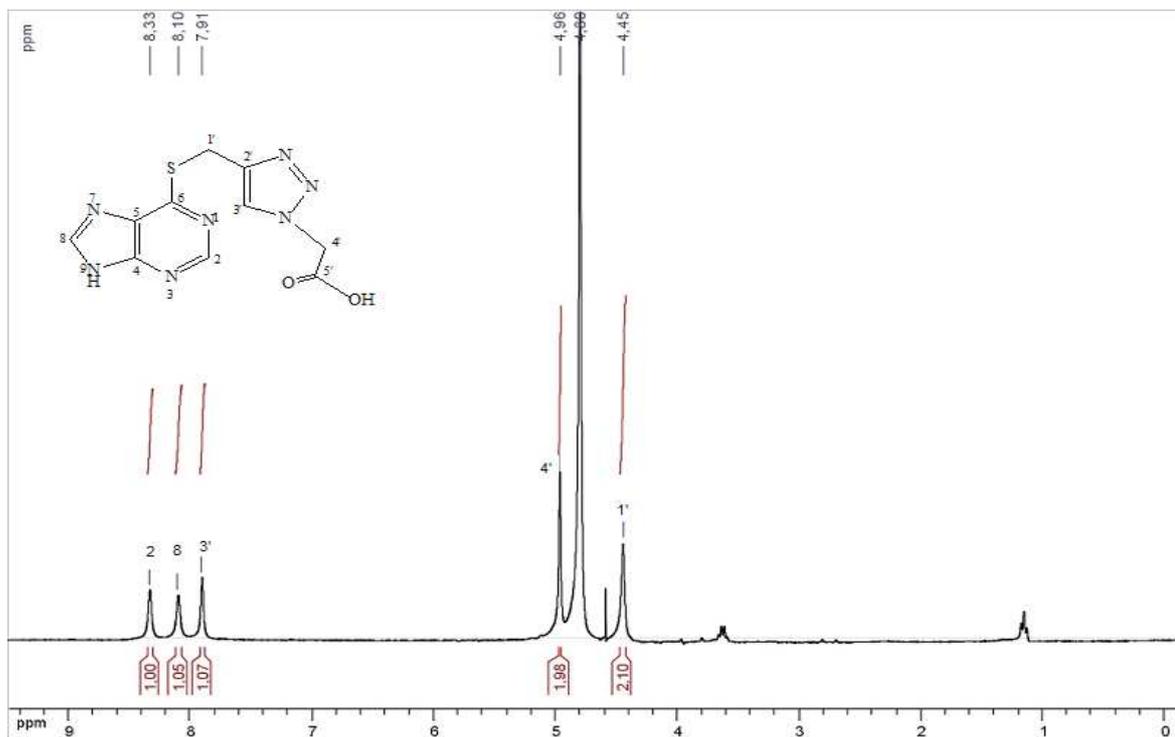


Figura 43- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **22** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

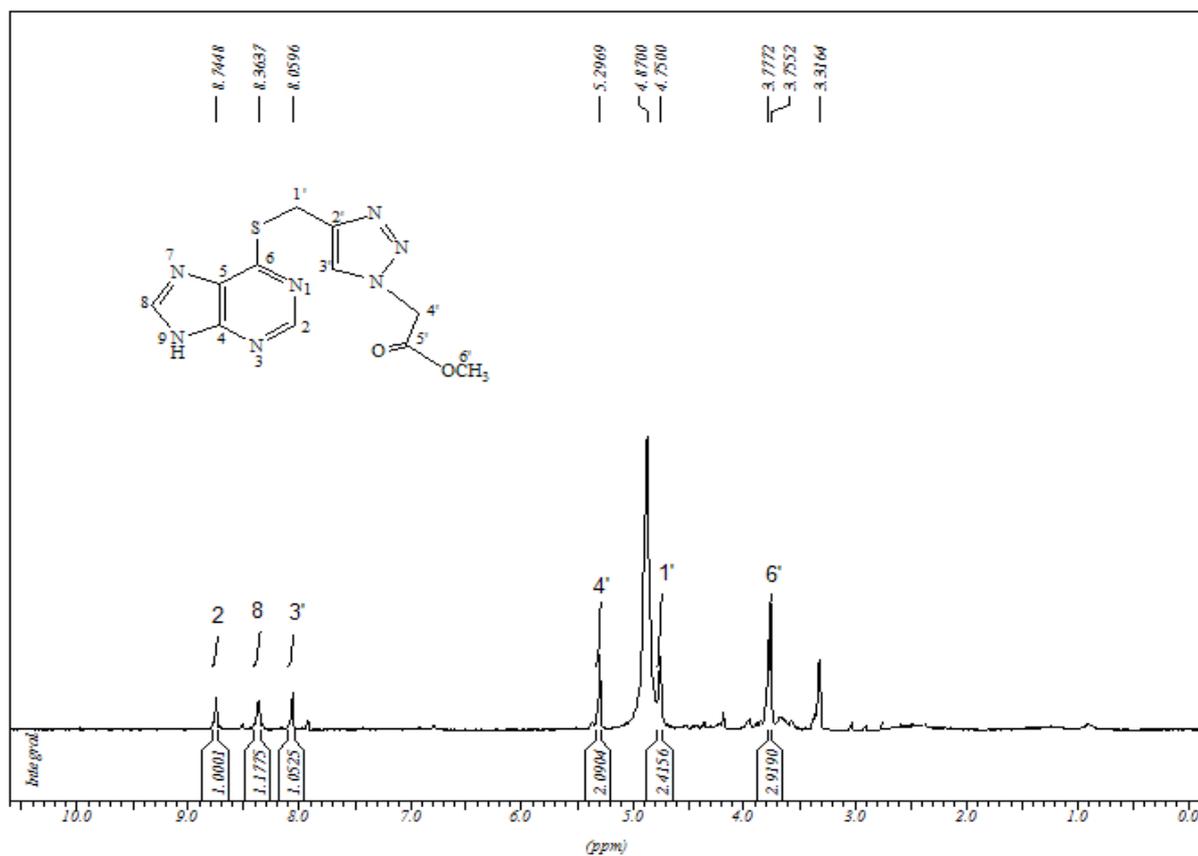


Figura 44- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **23** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

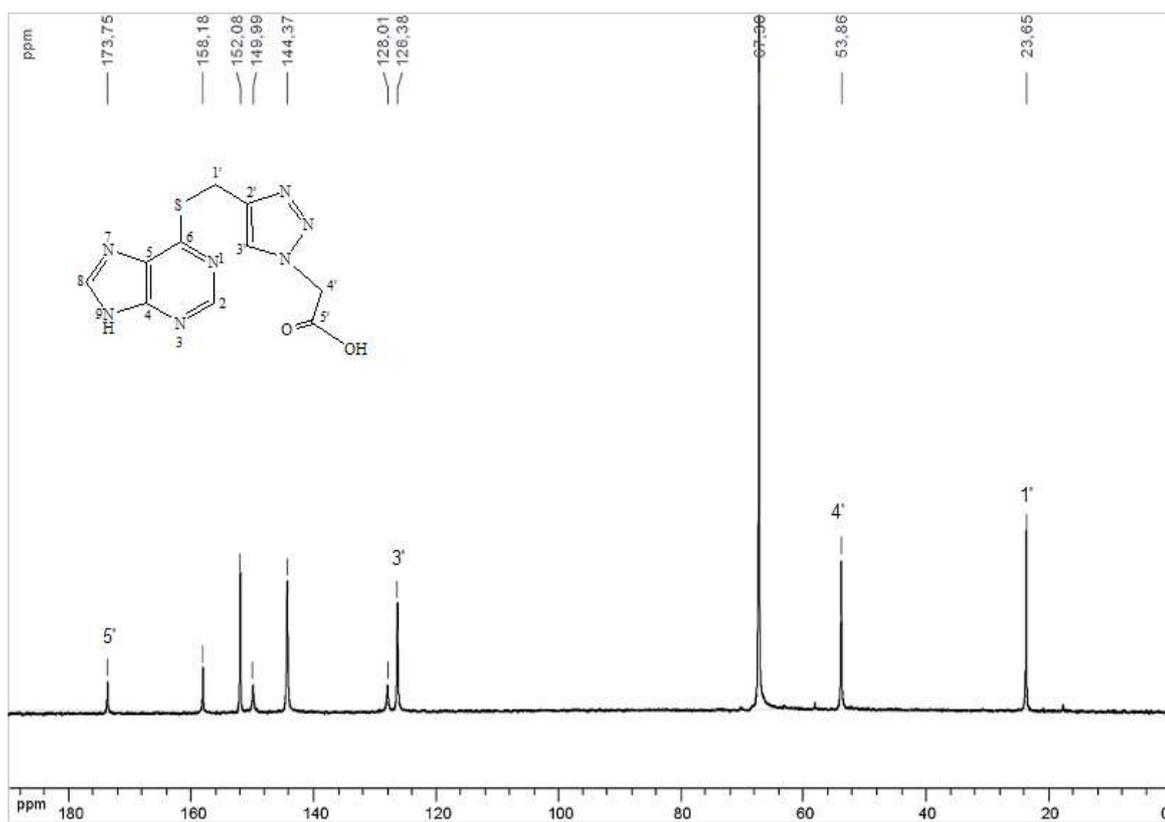


Figura 45- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **22** (D<sub>2</sub>O, 75 MHz).

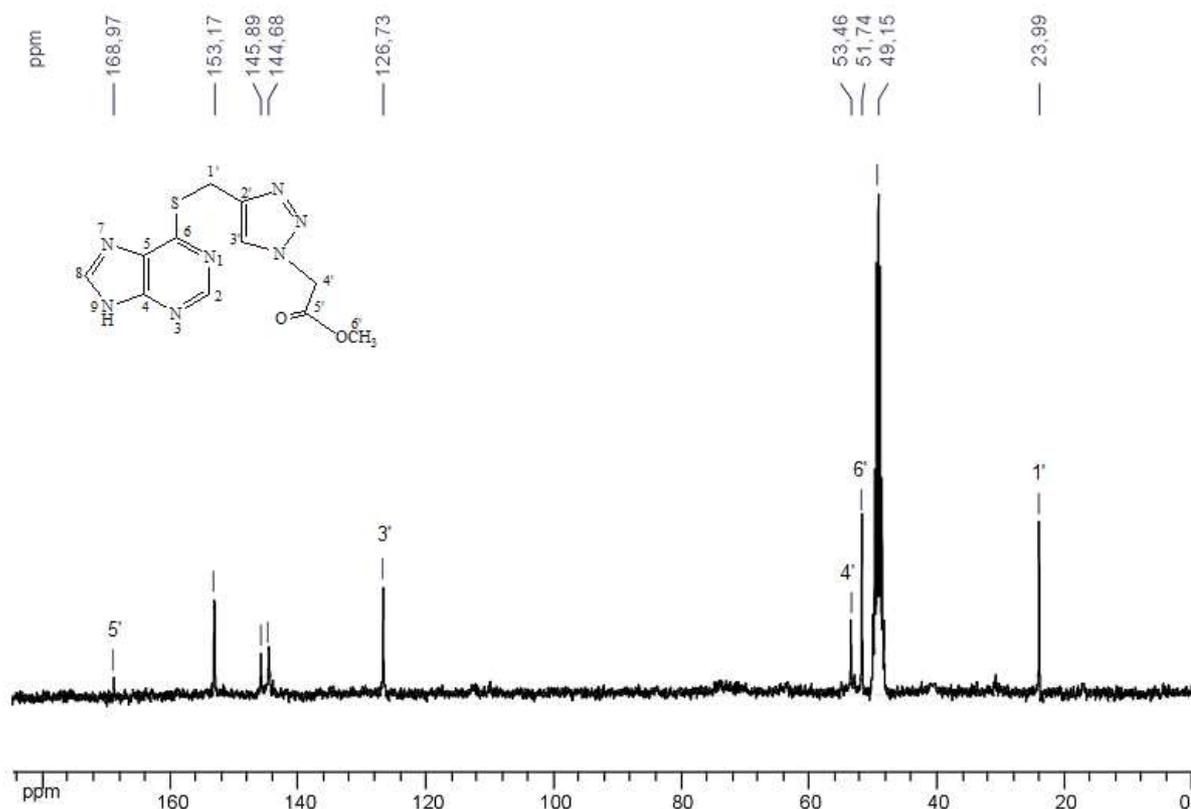


Figura 46- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **23** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz).

O espectro de massas (HRMS) do composto **23** mostrou sinal em  $[M + Na]^+$  igual a 328,0592 m/z (calculado 328,0593 m/z) confirmando a massa molar do composto **23**.

### 2.3.5.c- Síntese e caracterização dos compostos **24** e **25a-c** derivados de 6-mercaptapurina contendo 1,2,3-triazol.

Os dados das reações de obtenção dos compostos **24** e **25a-c** (reagentes utilizados, eluente, revelador e RF para CCDS, eluente para coluna cromatográfica), suas características físicas e faixa de fusão estão descritos na Tabela 5.

**Tabela 5-** Dados das reações de obtenção dos compostos **24** e **25a-c**, suas características físicas e faixa de fusão.

Produto	alcino	azida	CCDS (eluente; revelador; RF)	coluna cromatográfica (eluente)	característica física	Faixa de fusão
<b>24</b>	<b>2</b>	<b>16</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9:1:0,5 mL; UV; 0,3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 90:10	sólido cinza	75-78,2°C
<b>25a</b>	<b>2</b>	<b>18a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9:1:0,5 mL; UV; 0,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 95:5	sólido branco	91,0-93,5°C
<b>25b</b>	<b>2</b>	<b>18b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9:1:0,5 mL; UV; 0,7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 95:5	sólido branco	140,0-142,0°C
<b>25c</b>	<b>2</b>	<b>18c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9:1:0,5 mL; UV; 0,8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 97:3	sólido cinza	177,5-180,0°C

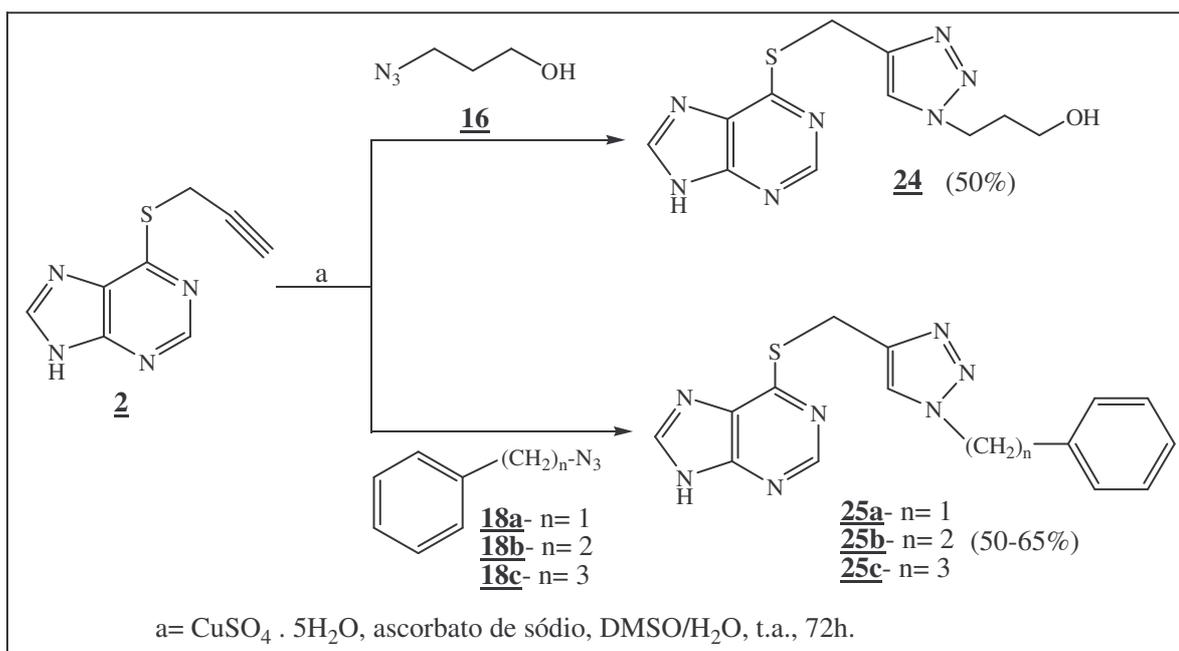


Figura 47- Esquema de síntese dos derivados de 6-MP **24** e **25a-c**.

Os compostos **24** e **25a-c** foram caracterizados por espectroscopia na região do IV, faixa de fusão, RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas.

No espectro na região do IV do composto **24** (Figura 48) observou-se entre outras bandas de absorção, uma banda em  $3385\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento das ligações N-H e O-H, em  $2926\text{ cm}^{-1}$  uma banda de absorção referente ao estiramento da ligação C-H alifático, em  $1572\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=N, em  $1385\text{ cm}^{-1}$  uma banda de absorção referente ao estiramento da ligação N=N e em  $1059\text{ cm}^{-1}$  e  $642\text{ cm}^{-1}$  bandas referentes ao estiramento das ligações C-O e C-S, respectivamente. Devido à semelhança dos espectros no IV dos compostos **25a-c** será mostrado apenas o espectro do composto **25b** (Figura 49). Observou-se no espectro do composto **25b** uma banda de absorção em  $3063\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação axial C-H aromático, em  $2931\text{-}2769\text{ cm}^{-1}$  bandas referentes à deformação axial C-H alifático e em  $1568\text{ cm}^{-1}$ ,  $1383\text{ cm}^{-1}$  e  $648\text{ cm}^{-1}$  bandas de absorção referentes aos estiramentos C=N, N=N e C-S, respectivamente.

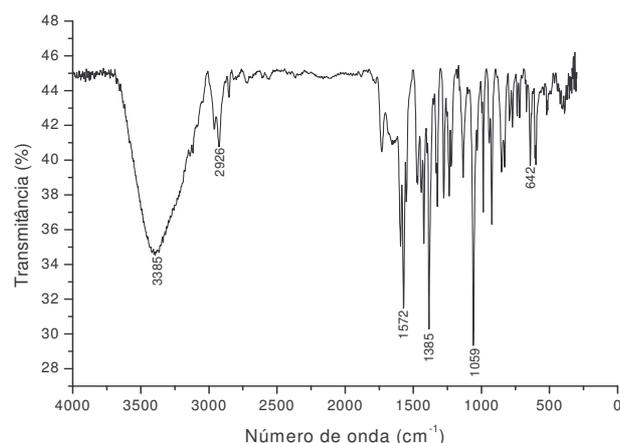


Figura 48- Espectro no IV do composto **24** (KBr).

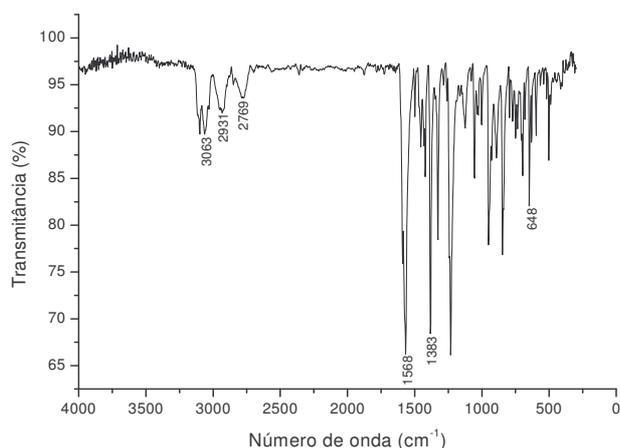


Figura 49- Espectro no IV do composto **25b** (KBr).

A Tabela 6 a seguir mostra os principais deslocamentos químicos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  para compostos **24** e **25a-c**.

A análise dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  da Tabela 6 mostra principalmente a presença dos sinais referentes aos hidrogênios e carbonos da porção 6-MP (H-2/C-2 e H-8 e C-8) e sinais referentes aos hidrogênios e carbonos H-3'/C-3' do anel triazólico, evidenciando que as reações de cicloadição entre o alcino terminal e os derivados azidos ocorreram.

COMPOSTO	H-2/C-2	H-8/C-8	H-3'/C-3'	H-1'/C-1'	H-4'/C-4'	H-5'/C-5'	Outros	Solvente
 <b>24</b>	8,67 (s)/153,2	8,30 (s)/144,6	<b>7,95</b> (s)/ <b>125,4</b>	4,66 (s)/24,0	4,40 (m)/48,4	2,02 (m)/ 34,1	3,47 (m, H- 6')/59,4 (C-6')	CD <sub>3</sub> OD
 <b>25a</b>	8,73 (s)/151,3	8,45 (s)/142,9	<b>8,12</b> (s)/ <b>123,6</b>	4,67 (s)/22,3	5,53 (s)/52,5	-	7,31-7,26 (m, H- ph)/135,8-127,6 (C-ph)	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>
 <b>25b</b>	8,73 (s)/151,4	8,46 (s)/143,3	<b>7,91</b> (s)/ <b>123,7</b>	4,64 (s)/22,7	4,54 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz)/50,5	3,09 (t, <i>J</i> =7,1 Hz)/ 35,7	7,15-7,08 (m, H- ph)/137,6-126,5 (C-ph)	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>
 <b>25c</b>	8,76 (s)/151,3	8,46 (s)/143,1	<b>8,08</b> (s)/ <b>123,3</b>	4,69 (s)/22,4	4,31 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz)/48,6	2,08 (m)/31,5	7,25-7,15 (m, H- ph); 2,47 (m, H- 6')/140,4-125,7 (C-ph); 31,0 (C- 6')	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>

**Tabela 6-** Principais deslocamentos químicos  $\delta$  (ppm) nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **24** e **25a-c**.

O espectro de massas (ESI-MS) do composto **24** (Figura 50) apresentou sinal em  $[M+H]^+$  igual a 292 m/z que está de acordo com os valores teóricos, o que confirma a massa molar do composto **24**.

O espectro de massas (HRMS) do composto **24** (Figura 51) mostrou sinal em  $[M + H]^+$  igual a 292,0973 m/z (calculado 292,0981 m/z) confirmando a massa molar do composto **24**.

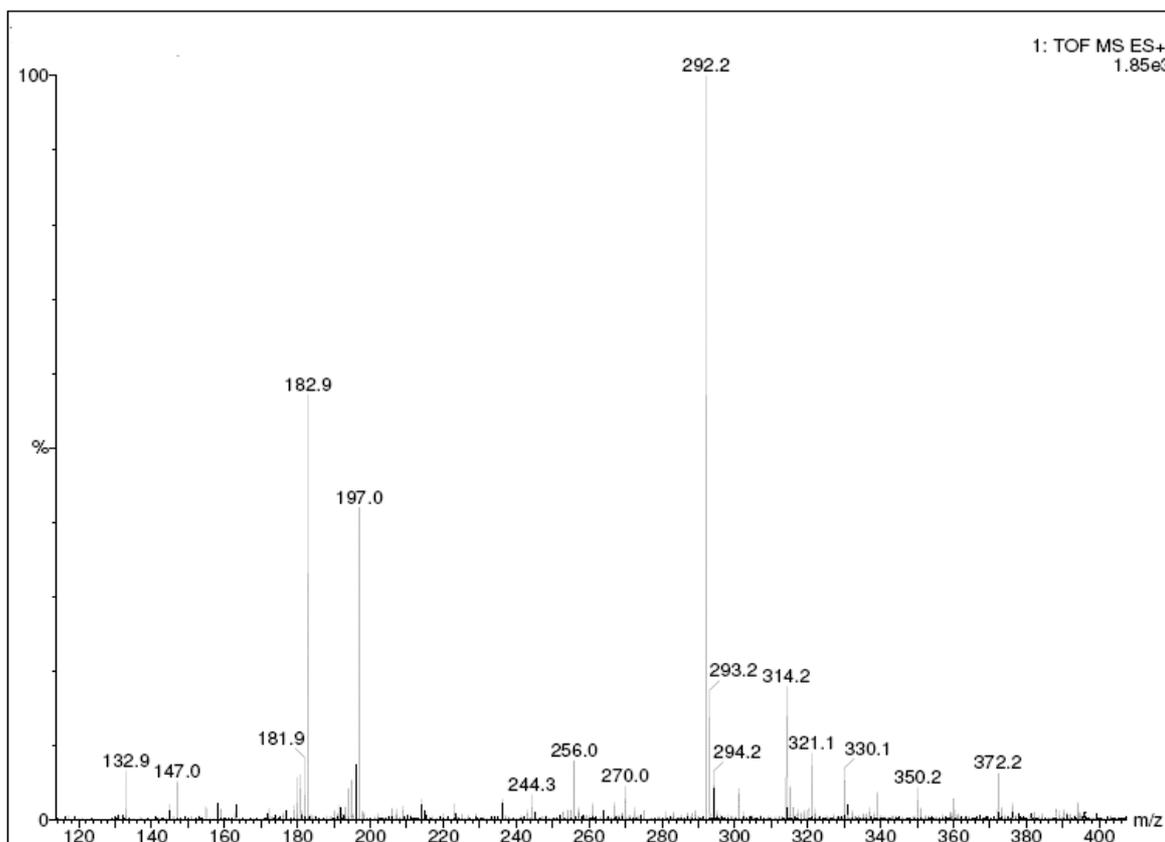


Figura 50- Espectro de massas (ESI-MS) do composto **24**.

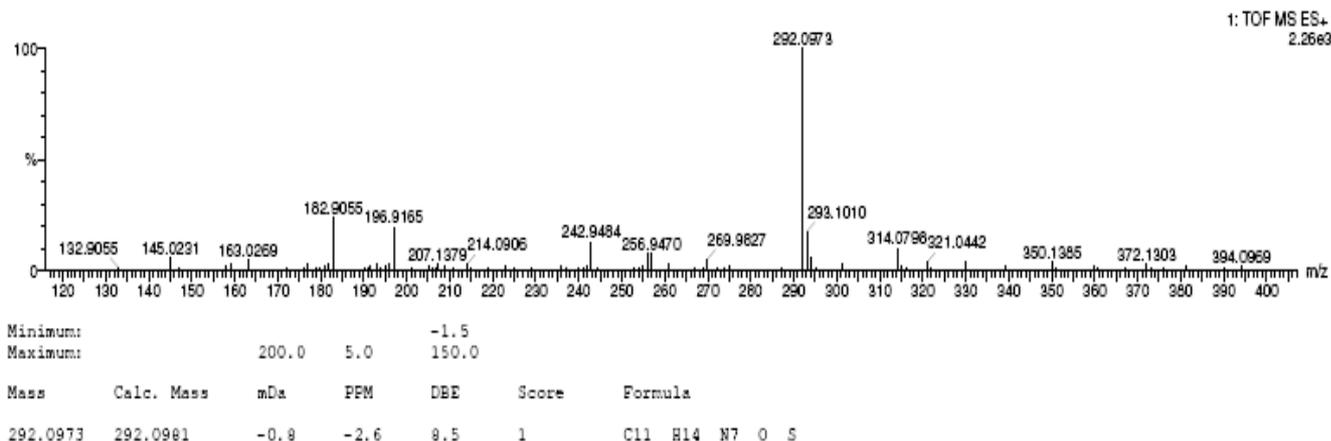


Figura 51- Espectro de massas HRMS do composto **24**.

O espectro de massas (ESI-MS) do composto **25a** (Figura 52) apresentou sinais em  $[M + H]^+$  igual a 324 m/z e  $[M + Na]^+$  igual a 346 m/z que estão de acordo com os valores teóricos, o que confirma a massa molar do composto **25a**.

O espectro de massas (HRMS) do composto **25a** (Figura 53) mostrou sinal em  $[M + H]^+$  igual a 324,1025 m/z (calculado 324,1031 m/z) confirmando a massa molar do composto **25a**.

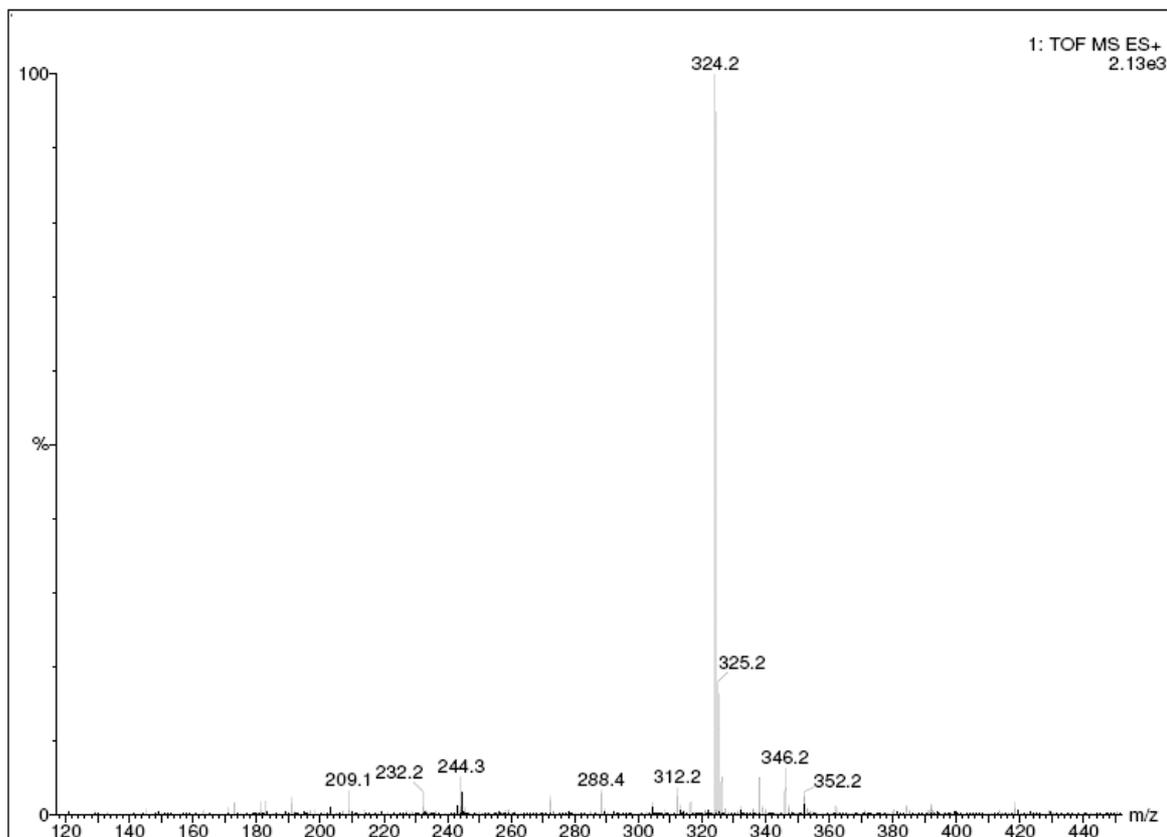


Figura 52- Espectro de massas (ESI-MS) do composto **25a**.

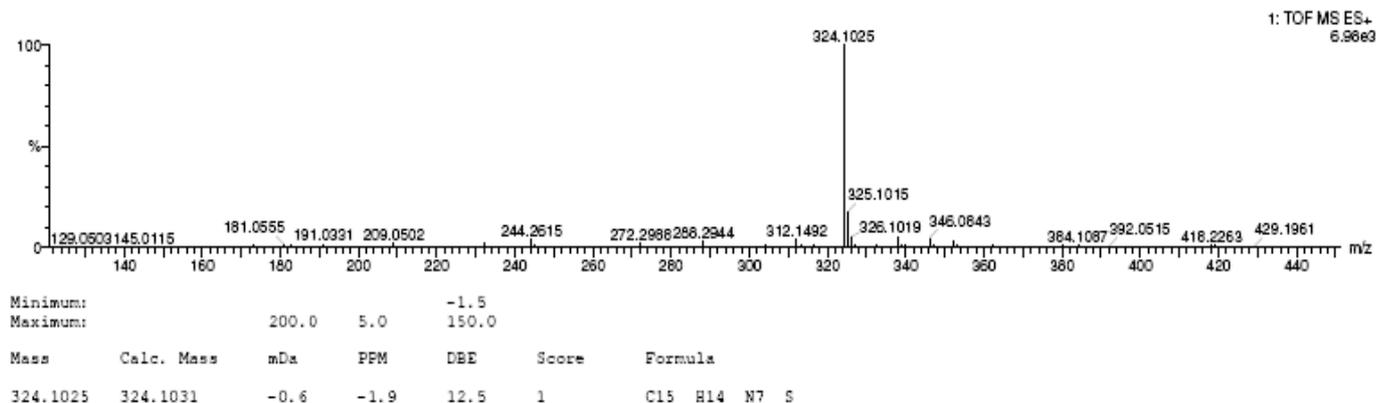


Figura 53- Espectro de massas HRMS do composto **25a**.

O espectro de massas (ESI-MS) do composto **25b** (Figura 54) apresentou sinais em  $[M + H]^+$  igual a 338 m/z e  $[M + Na]^+$  igual a 360 m/z que estão de acordo com os valores teóricos, o que confirma a massa molar do composto **25b**.

O espectro de massas (HRMS) do composto **25b** (Figura 55) mostrou sinal em  $[M + H]^+$  igual a 338,1184 m/z (calculado 338,1188 m/z) confirmando a massa molar do composto **25b**.

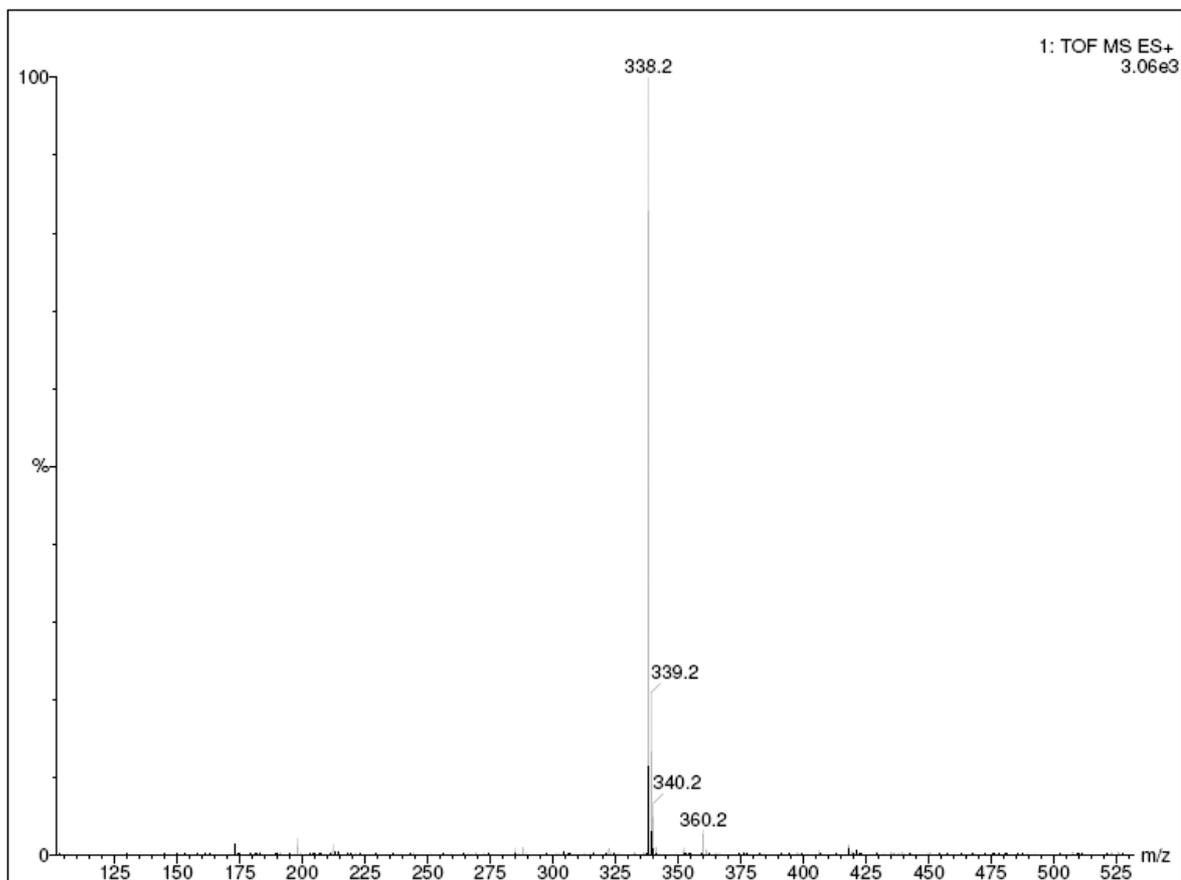
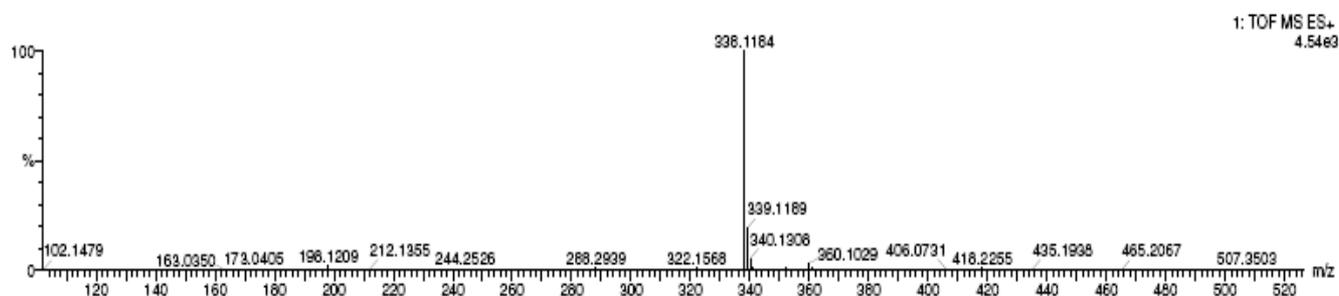


Figura 54- Espectro de massas (ESI-MS) do composto **25b**.



Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
338.1184	338.1188	-0.4	-1.2	12.5	1	C16 H16 N7 S

Figura 55- Espectro de massas HRMS do composto **25b**.

O espectro de massas (ESI-MS) do composto **25c** (Figura 56) apresentou sinais em  $[M + H]^+$  igual a 352 m/z e  $[M + Na]^+$  igual a 374 m/z que estão de acordo com os valores teóricos, o que confirma a massa molar do composto **25c**.

O espectro de massas (HRMS) do composto **25c** (Figura 57) mostrou sinal em  $[M + H]^+$  igual a 352,1352 m/z (calculado 352,1344 m/z) confirmando a massa molar do composto **25c**.

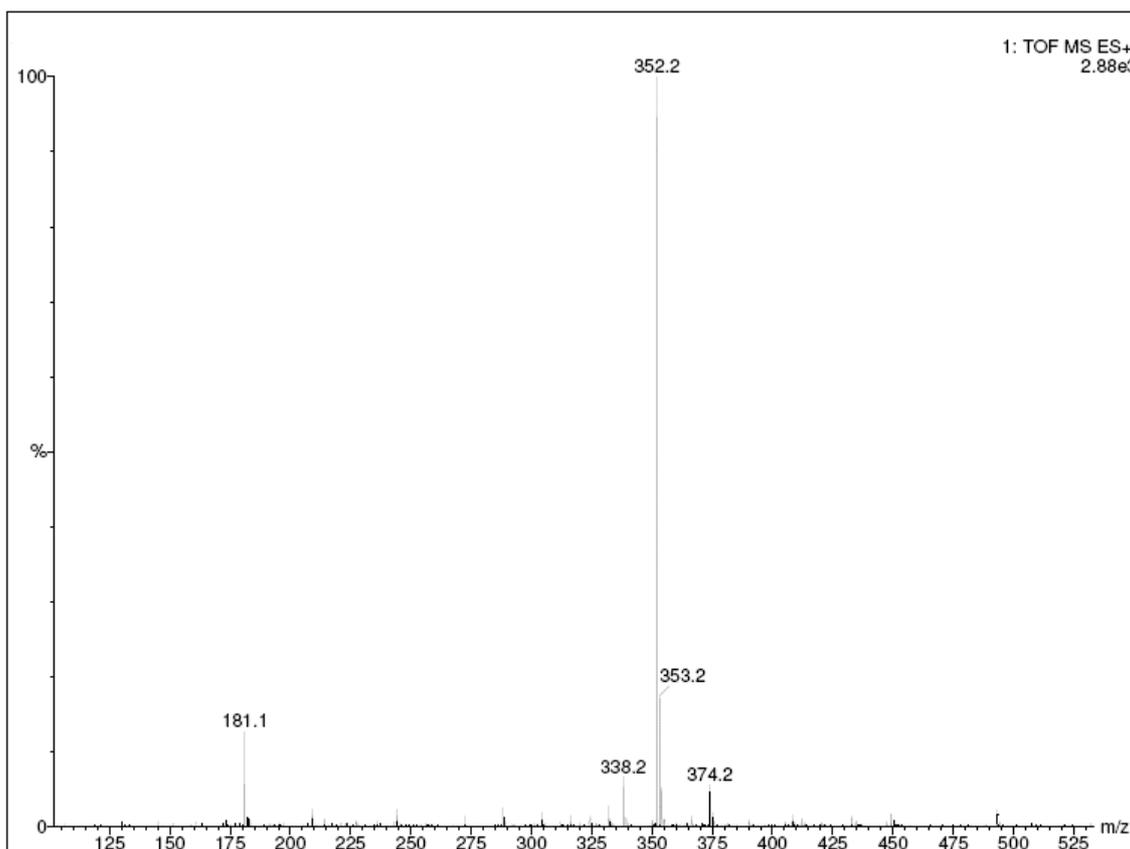


Figura 56- Espectro de massas (ESI-MS) do composto **25c**.

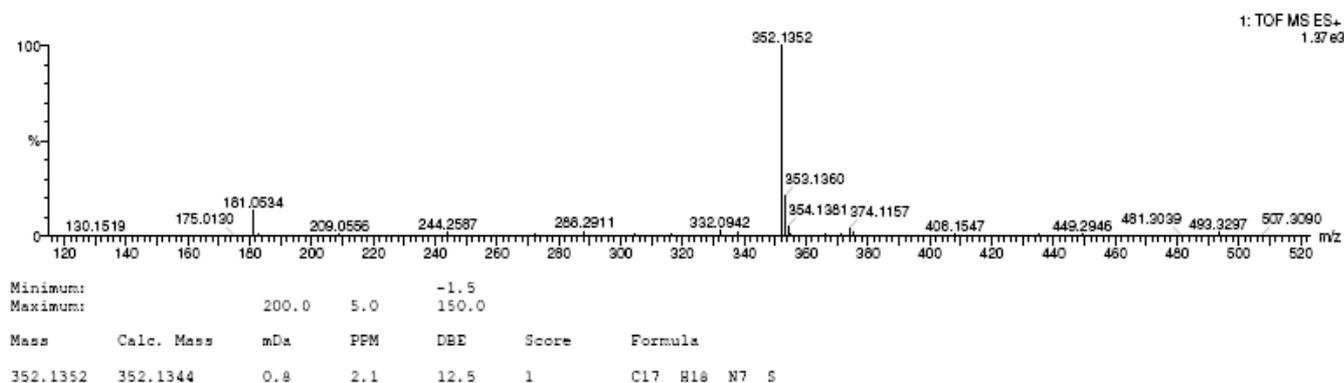


Figura 57- Espectro de massas HRMS do composto **25c**.

A Tabela 7 mostra os principais picos observados nos espectros de massas de alta resolução dos compostos **24**, **25a**, **25b** e **25c**. Pode-se observar que o valor experimental de  $[M + H]^+$  está condizente com o valor calculado o que evidencia a obtenção dos compostos desejados.

**Tabela 7-** Dados dos espectros de massas (HRMS) dos compostos **24** e **25a-c**.

Composto		Experimental	Calculado
		(m/Z)	(m/Z)
<b>24</b>	$[M + H]^+$	292,0973	292,0981
<b>25a</b>	$[M + H]^+$	324,1025	324,1031
<b>25b</b>	$[M + H]^+$	338,1184	338,1188
<b>25c</b>	$[M + H]^+$	352,1352	352,1344

### 2.3.5.d- Síntese e caracterização do 4-(4-((9H-purin-6-iltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-cloroquinolina **26**

Os dados da reação de obtenção do composto **26** (reagentes utilizados, eluente, revelador e RF para CCDS, eluente para coluna cromatográfica), sua característica física e faixa de fusão estão descritos na Tabela 8.

**Tabela 8-** Dados da reação de obtenção do composto **26**, sua característica física e faixa de fusão.

Produto	alcino	azida	CCDS (eluente; revelador; RF)	coluna cromatográfica (eluente)	característica física	faixa de fusão
<b>26</b>	<b>2</b>	<b>20</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 9:1:0,5 mL; UV; 0,7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 95:5	sólido amarelo	224,3- 228,0°C

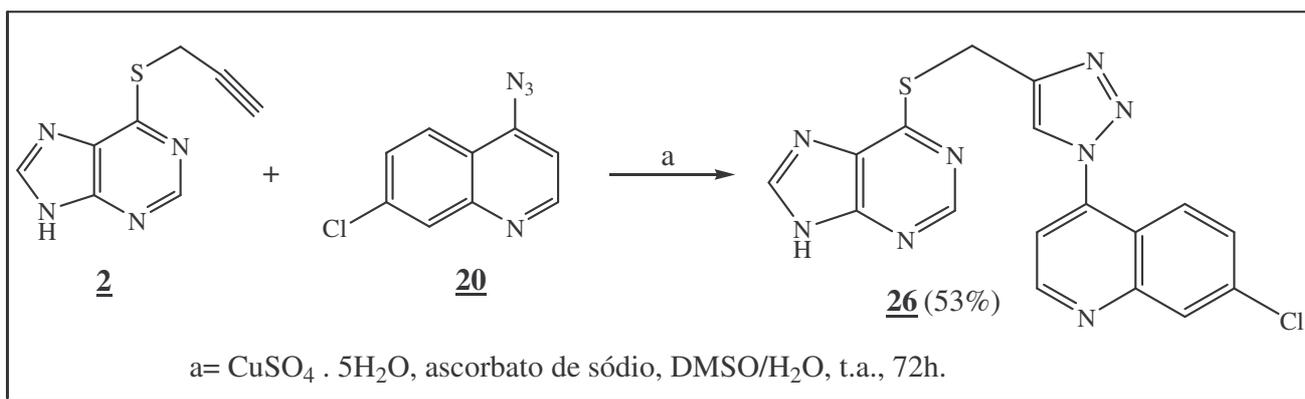


Figura 58- Esquema de síntese do composto **26** derivado de 6-MP conjugado com 1,2,3-triazol e quinolina.

O composto **26** foi caracterizado por espectroscopia no IV, faixa de fusão, RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e RMN em 2D (COSY <sup>1</sup>H x <sup>1</sup>H).

No espectro no infravermelho do composto **26** (Figura 59) observou-se a presença da banda de absorção referente à deformação axial N-H em 3402 cm<sup>-1</sup>. Observou-se também uma banda de absorção em 3088 cm<sup>-1</sup> referente à deformação axial C-H aromático, em 2975-2812 cm<sup>-1</sup> uma banda referente a deformação axial C-H alifático, em 1568 cm<sup>-1</sup> uma banda atribuída ao estiramento C=N. Em 1323 cm<sup>-1</sup> observou-se uma banda de absorção referente ao estiramento N=N, o que sugere a formação do anel triazólico, e em 644 cm<sup>-1</sup> uma banda referente ao estiramento C-S.

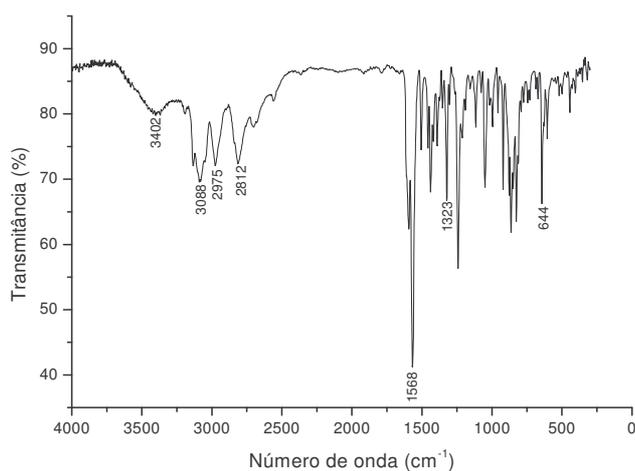


Figura 59- Espectro no IV do composto **26** (KBr).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **26** (Figura 60) observou-se além de sinais referentes ao anel purínico e quinolínico, um simpleto em  $\delta$  8,81 ppm referente ao hidrogênio H-3' o que sugere a formação do triazol. Observou-se também em  $\delta$  4,89 ppm um simpleto referente ao hidrogênio H-1', este núcleo apresentou-se mais desblindado que no material de partida.

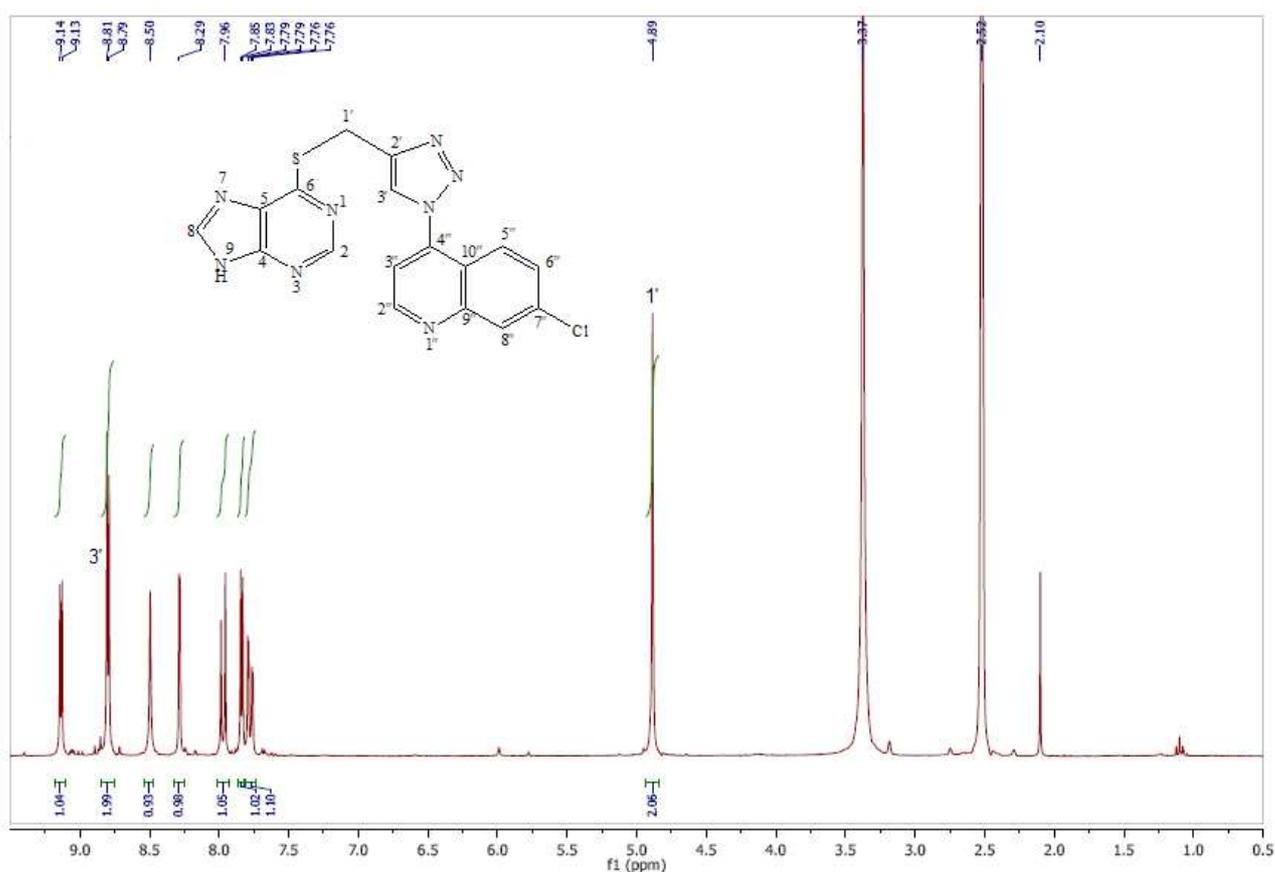


Figura 60- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **26** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz).

Através da expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 61) e do espectro 2D (COSY) (Figura 62) foi possível sugerir atribuições para cada hidrogênio presente na estrutura do composto **26**. Observou-se no mapa de contornos  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$  (COSY) o acoplamento de H-2'' com H-3'', de H-3' com H-1' e de H-6'' com H-8'' e H-5'', onde o sinal deste último encontra-se como duplete duplo.

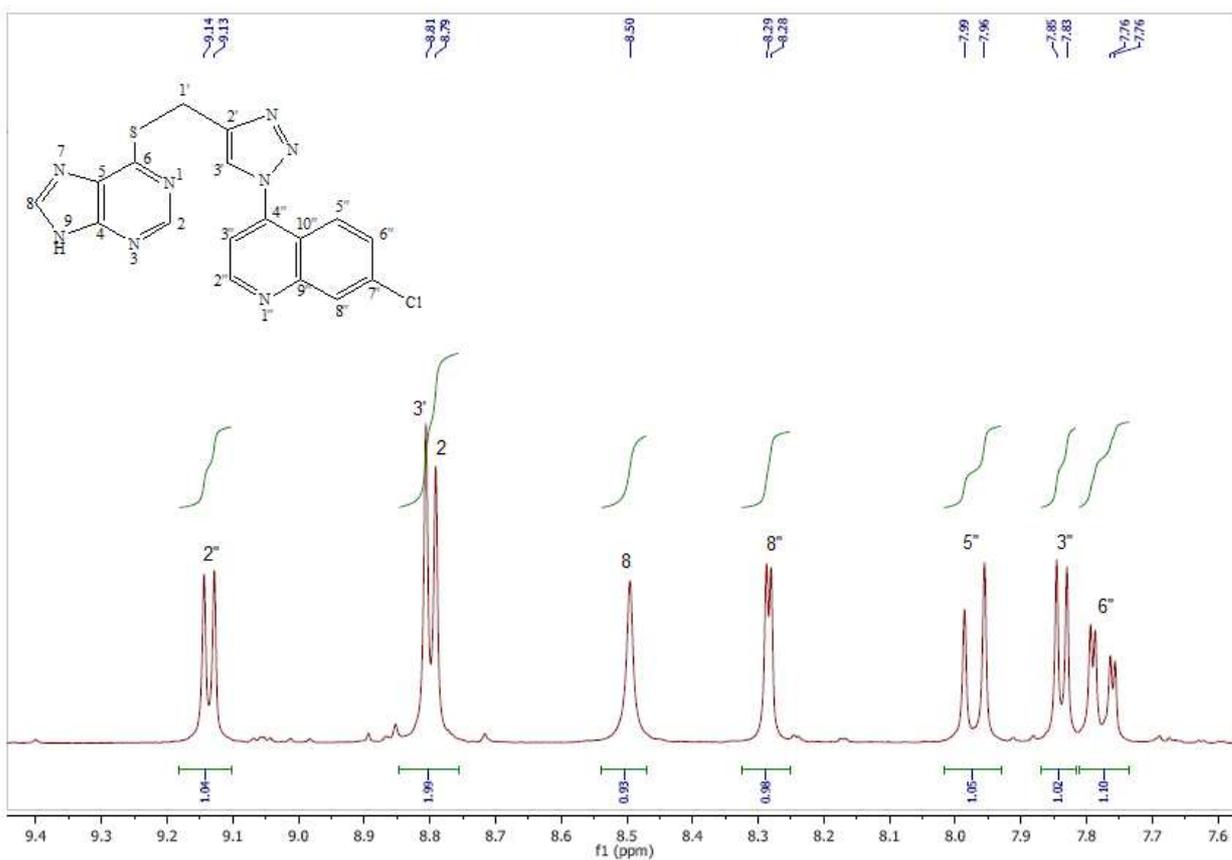


Figura 61- Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **26** (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).

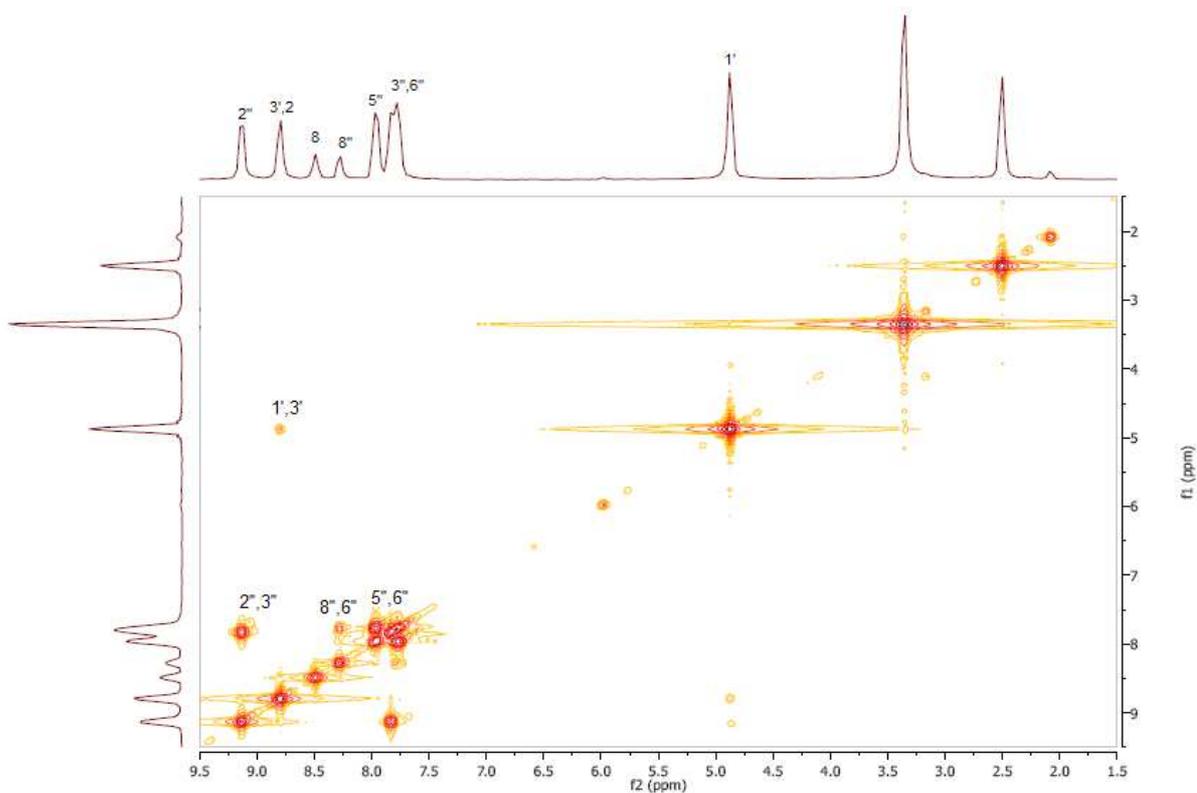


Figura 62- Mapa de contornos (COSY) do composto **26** (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **26** (Figura 63) observou-se além dos sinais esperados da parte da 6-MP e da quinolina, um sinal em  $\delta$  117,0 ppm referente ao C-3' que sugere a formação do anel triazólico. Observou-se também em  $\delta$  22,4 ppm um sinal referente ao carbono C-1', sendo que este núcleo foi mais desblindado do que no material de partida.

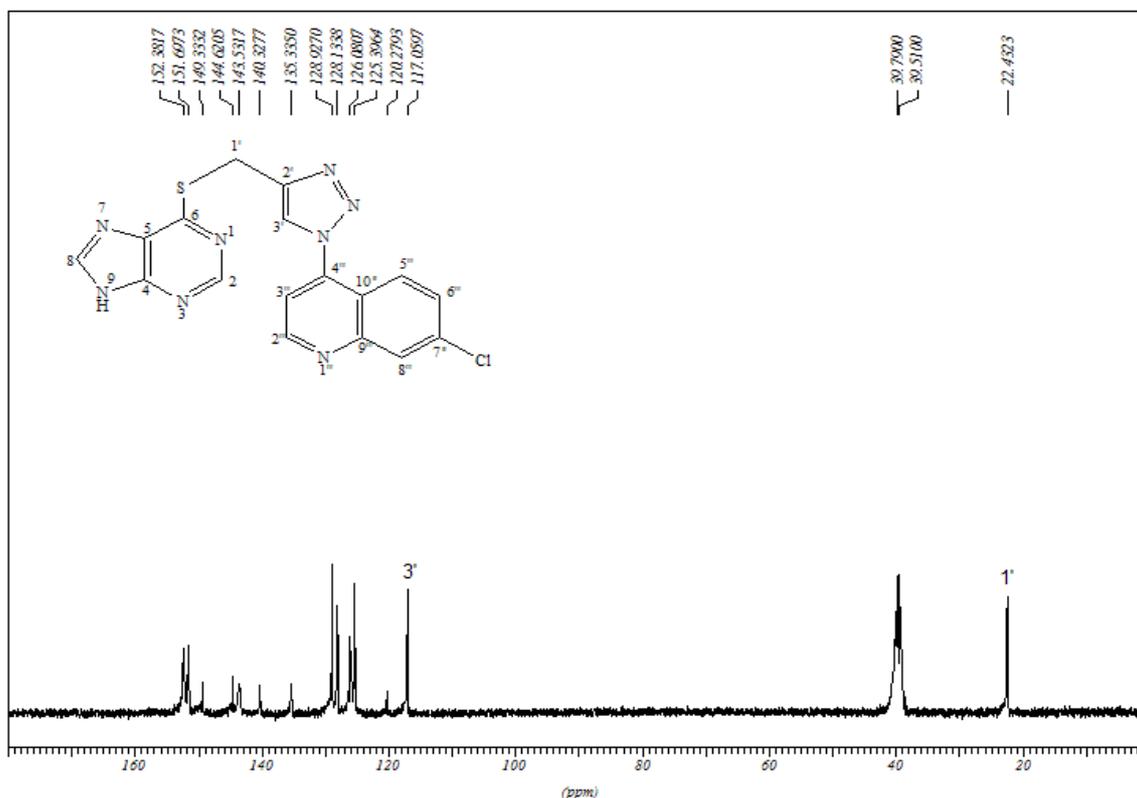


Figura 63- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **26** (DMSO- $d_6$ , 75 MHz).

### 2.3.5.e- Síntese e caracterização do 6,9-(diácido-2-(4-metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético)purina **27**

Os dados da reação de obtenção do composto **27** (Figura 64) (reagentes utilizados, eluente, revelador e RF para CCDS, eluente para coluna cromatográfica), sua característica física e faixa de fusão estão descritos na Tabela 9.

**Tabela 9-** Dados da reação de obtenção do composto **27**, sua característica física e faixa de fusão.

Produto	alcino	azida	CCDS (eluente; revelador; RF)	coluna cromatográfica (eluente)	característica física	faixa de fusão
<b>27</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 7:3:0,5 mL; UV; 0,2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:80	sólido preto	268- 272,0°C

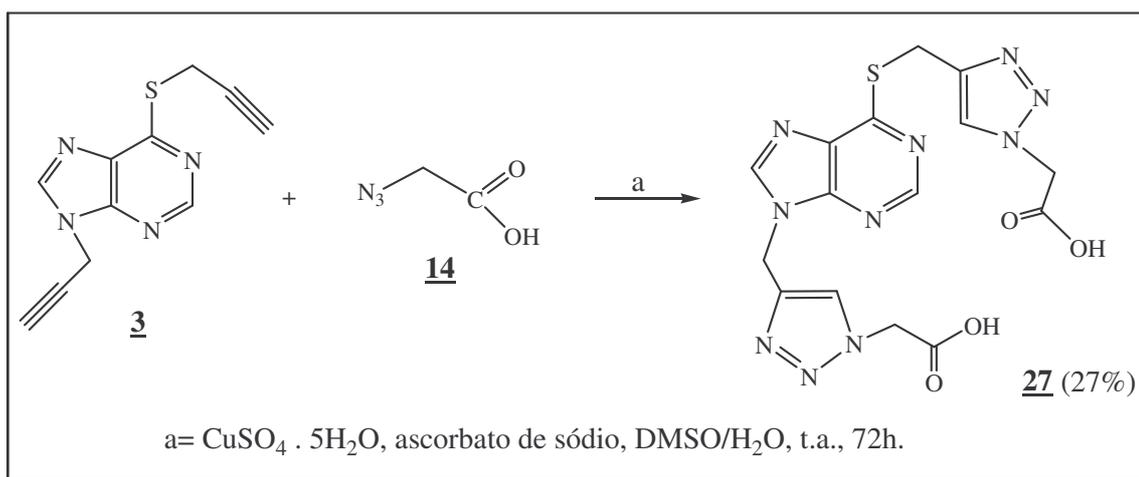


Figura 64- Esquema de síntese do composto **27** derivado de 6-MP.

A caracterização do composto **27** foi feita por RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e faixa de fusão.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **27** (Figura 65) observou-se além de sinais referentes ao anel purínico e a porção ácido acético dois simpletos em δ 8,08 ppm e δ 7,96 ppm referentes aos hidrogênios H-3' e H-8' o que sugere a formação dos anéis triazólicos. Observou-se também em δ 5,58 ppm e δ 4,57 ppm dois simpletos referentes aos hidrogênios H-6' e H-1', sendo que tais núcleos apresentaram-se mais desblindados do que no material de partida.

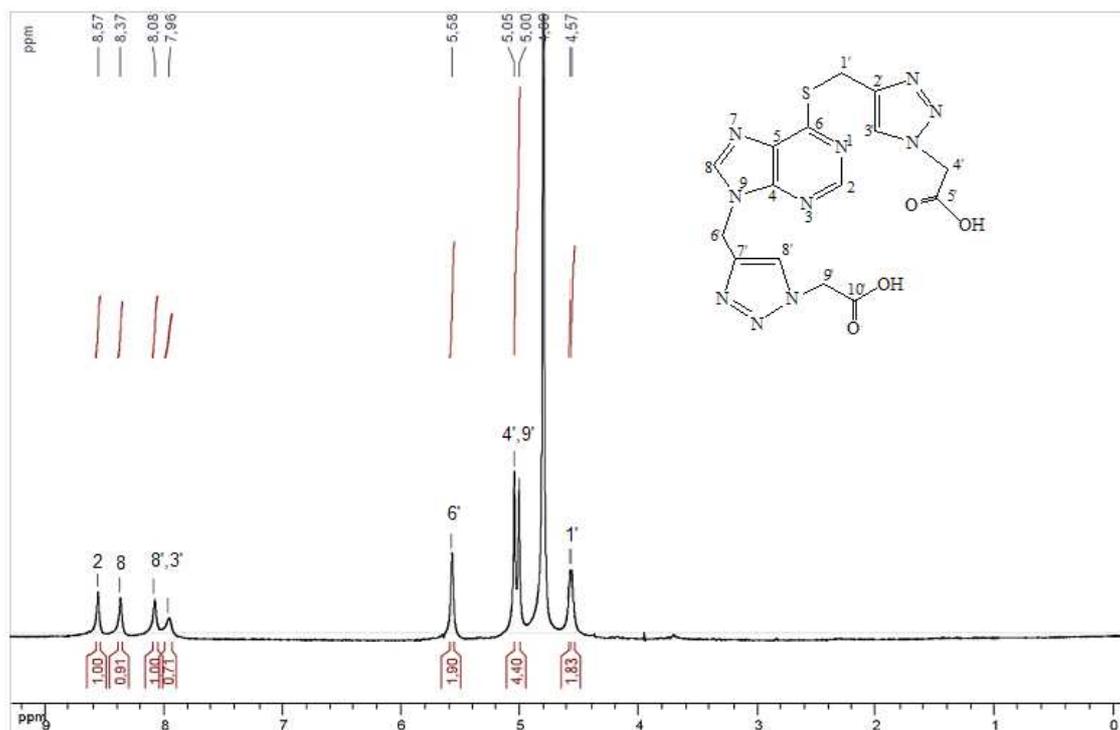


Figura 65- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **27** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **27** (Figura 66) observou-se além dos sinais esperados da parte da 6-MP e do ácido acético, um sinal em  $\delta$  126,4 ppm referente aos carbonos C-3' e C-8' que sugere a formação dos anéis triazólicos.

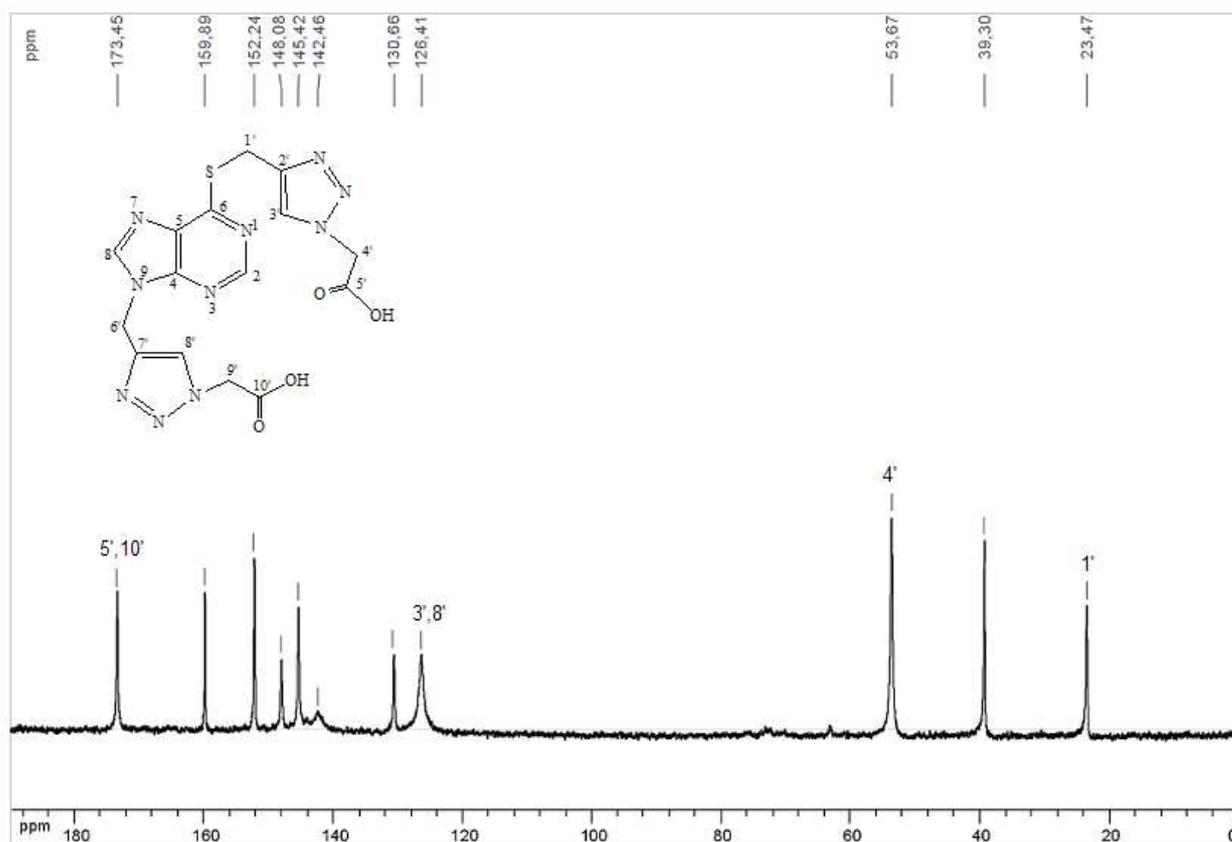


Figura 66- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **27** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).

### 2.3.6- Síntese e caracterização dos derivados de 6-mercaptopurina conjugados com esteróides **28**, **29** e **30**.

Esta etapa consistiu na introdução dos derivados de ácido cólico e desoxicólico diretamente a 6-MP, com intuito de verificar a influência do anel triazólico na atividade biológica destes compostos, já que no composto **21** o 1,2,3-triazol está presente como espaçador entre a porção 6-MP e o esteróide. Utilizou-se a metodologia descrita na literatura<sup>51</sup> com algumas modificações, para obtenção desses compostos (Figura 67).

Os produtos obtidos em rendimentos satisfatórios foram purificados por coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de diclorometano e metanol.

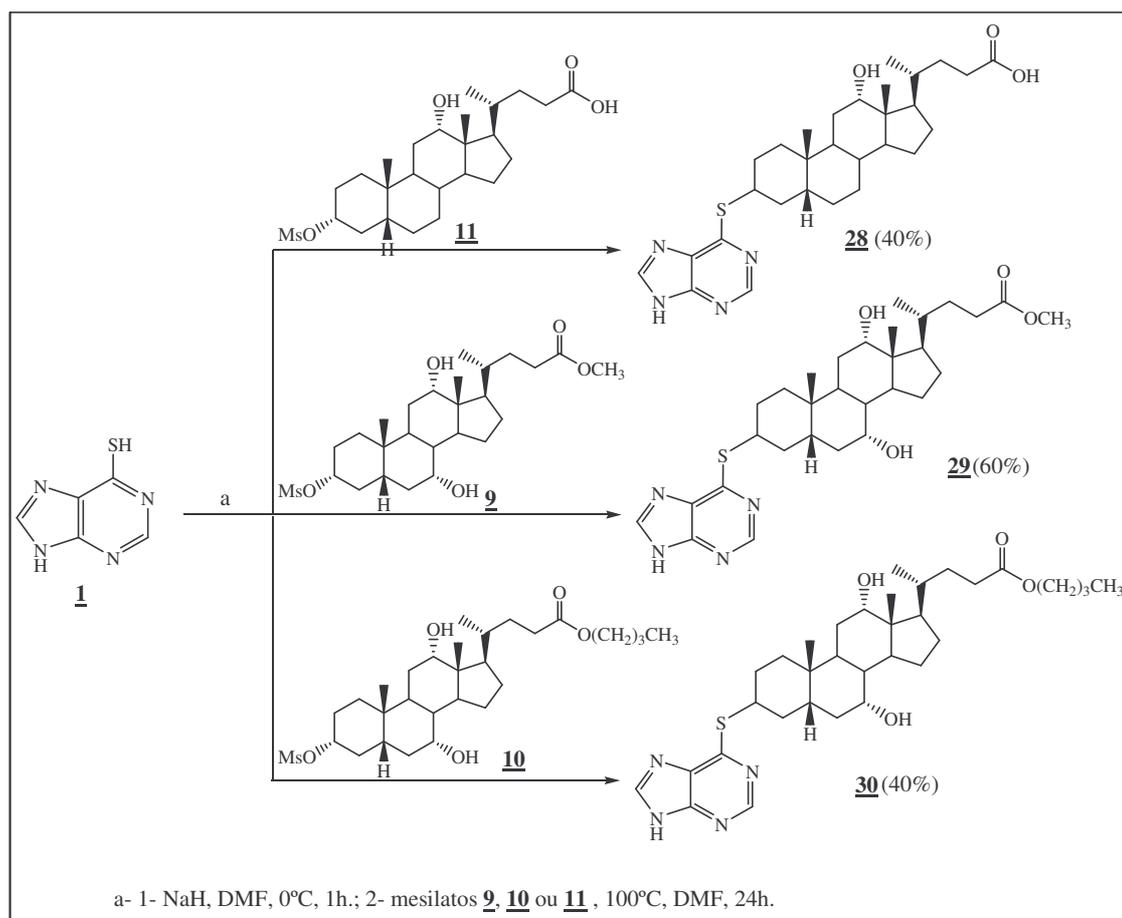


Figura 67- Esquema de síntese dos derivados de 6-MP **28**, **29** e **30** conjugados com esteróides.

Os compostos **28**, **29** e **30** foram caracterizados por faixa de fusão (Tabela 10), espectroscopia na região do infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas.

**Tabela 10-** Faixa de fusão dos compostos **28**, **29** e **30**.

Composto	Faixa de fusão
<b>28</b>	160,0-163,0°C
<b>29</b>	167,0-171,0°C
<b>30</b>	170,5-173,0°C

No espectro na região do infravermelho do composto **28** (Figura 68) observou-se a presença da banda de absorção referente ao estiramento das ligações N-H e O-H na região de  $3402\text{ cm}^{-1}$ , em  $2926\text{-}2854\text{ cm}^{-1}$  uma banda referente ao estiramento da ligação C-H alifático, em  $1697\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O da função ácido

carboxílico. Observou-se também uma banda em  $1560\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=N, em  $1120\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-O e em  $620\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-S.

Nos espectros na região do infravermelho dos compostos **29** e **30** (Figura 69 e Figura 70) observou-se, além de bandas de absorção também presentes no espectro do composto **28** (exceto a banda referente a carbonila do ácido carboxílico), uma banda de absorção referente a carbonila da função éster em  $1738\text{ cm}^{-1}$  e em  $1732\text{ cm}^{-1}$ .

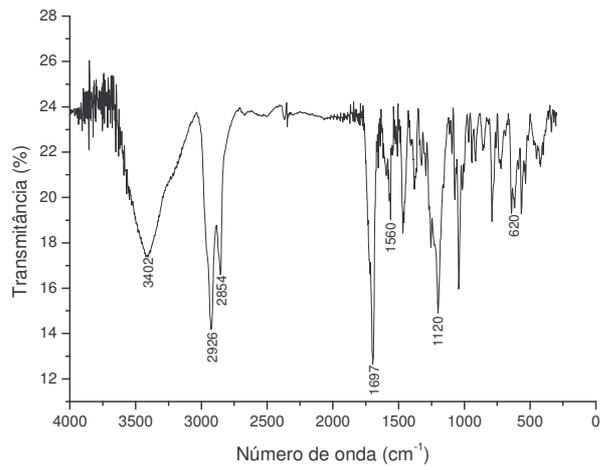


Figura 68- Espectro no IV do composto **28** (KBr).

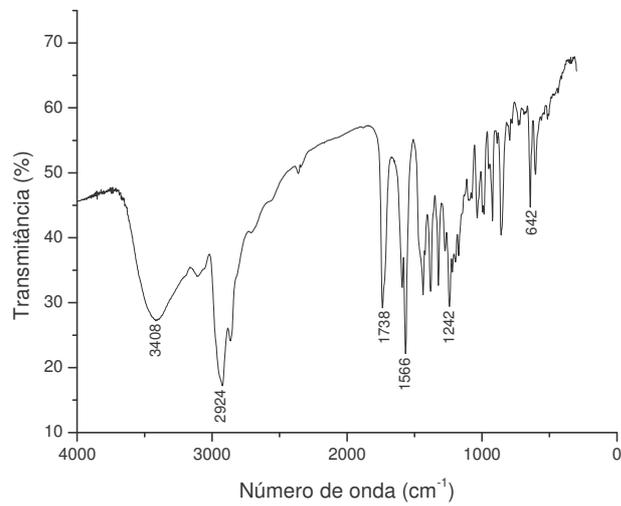


Figura 69- Espectro no IV do composto **29** (KBr).

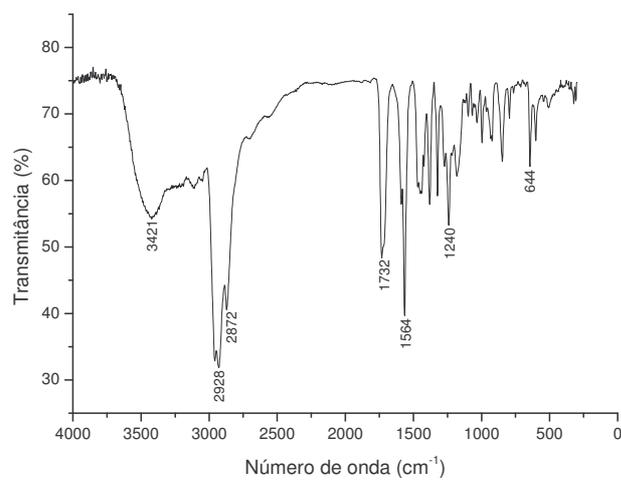


Figura 70- Espectro no IV do composto **30** (KBr).

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **28**, **29** e **30** (Figura 71) foram observados tanto sinais referentes à porção 6-MP quanto sinais referentes à porção esteróide. É interessante destacar a presença dos picos referentes aos hidrogênios H-25 da parte derivada do éster nos espectros dos compostos **29** e **30**, sendo que este sinal no espectro do composto **30**, este núcleo se apresenta mais desblindado do que no espectro do composto **29**. Foram observados nos espectros dos compostos **28**, **29** e **30** multipletos na região de  $\delta$  2,34 ppm referentes aos hidrogênios H-3, sendo que este núcleo se encontra mais blindados do que no material de partida, o que sugere a formação dos compostos desejados.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **28**, **29** e **30** (Figura 72) observou-se sinais referentes à porção 6-MP e à porção esteróide. Nos espectros dos compostos **29** e **30** observou-se um sinal referente ao C-25 da parte derivada do éster, sendo que este sinal no espectro do composto **30** está mais desblindado em relação ao sinal do composto **29**. Observou-se no espectro do composto **28** um pico em  $\delta$  178,1 ppm referente ao C-24 da função ácido carboxílico, nos espectros dos compostos **29** e **30** observou-se um sinal referente ao C-24 da função éster em  $\delta$  176,6 ppm e  $\delta$  176,5 ppm, respectivamente. Foram observados nos três espectros da Figura 72 sinais na região de  $\delta$  43,5 ppm atribuídos aos carbonos C-3, sendo que estes núcleos se encontram mais blindados do que no material de partida, o que sugere a formação dos compostos desejados.

A Tabela 11 mostra os principais deslocamentos químicos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **28**, **29** e **30**.

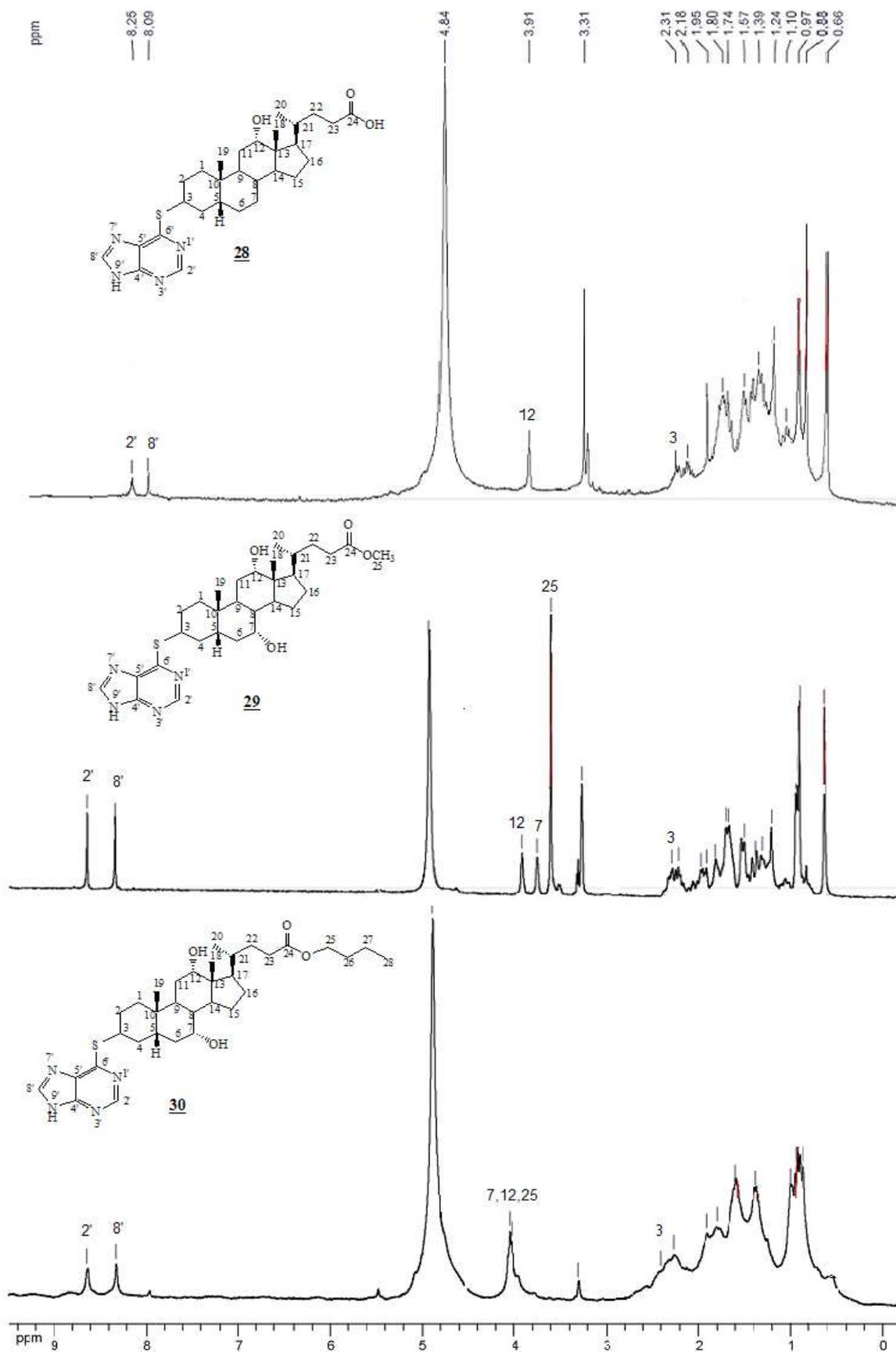


Figura 71- Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **28**, **29** e **30** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

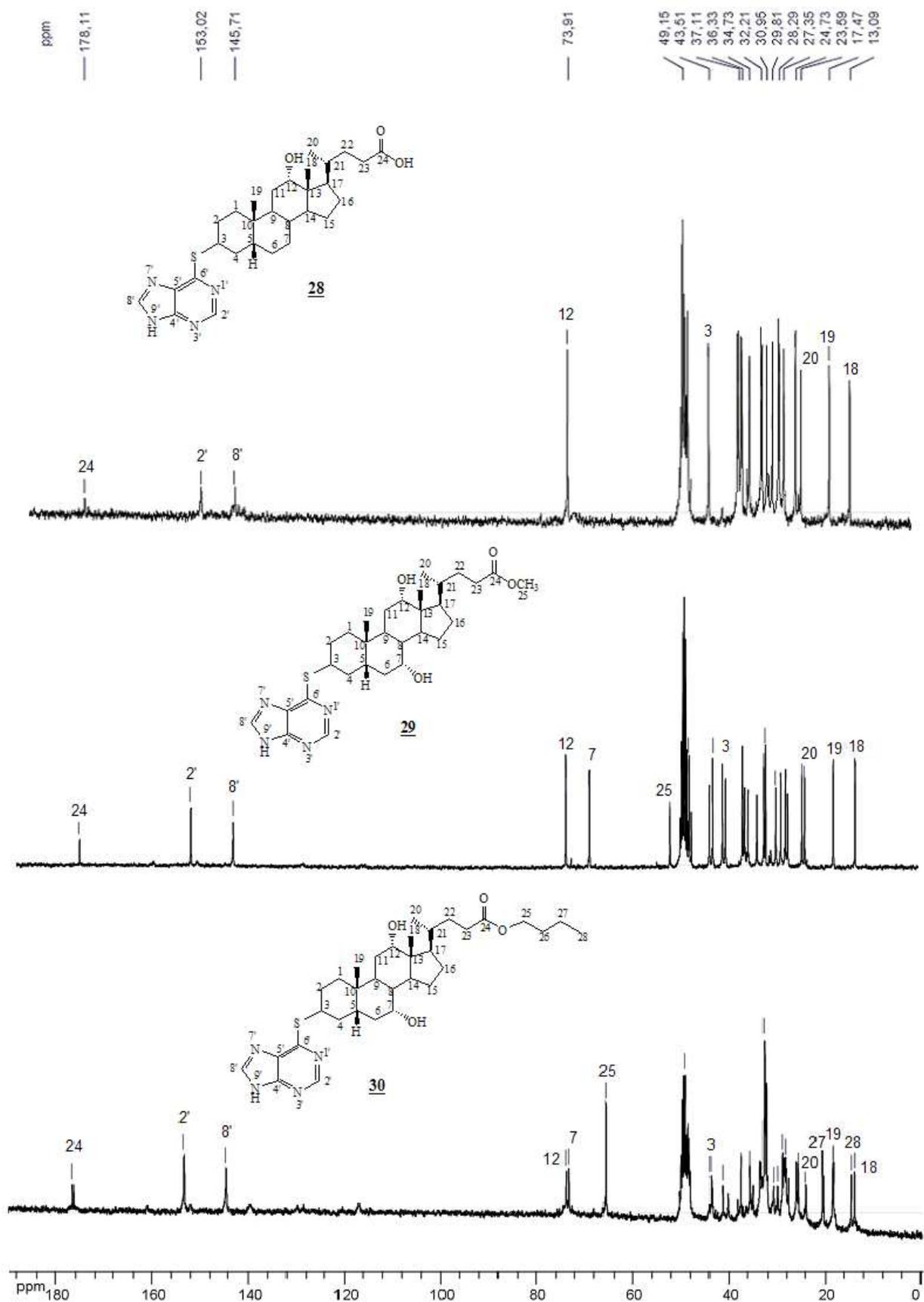
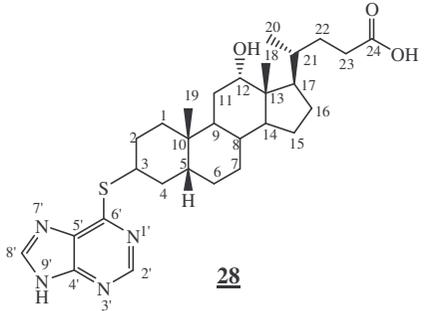
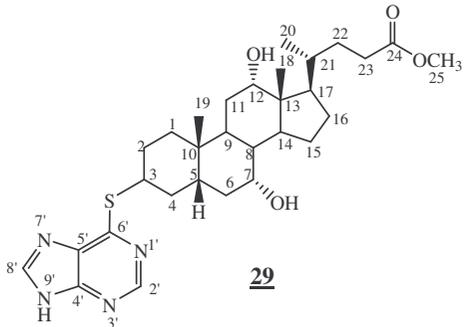
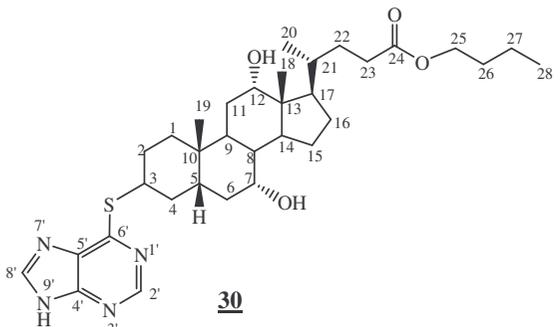


Figura 72- Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **28**, **29** e **30** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

COMPOSTO	H-2'/C-2'	H-8'/C-8'	H-12/C-12	H-7/C-7	H-25/C-25	H-3/C-3
 <p><b>28</b></p>	8,25 (s)/153,0	8,09 (s)/145,7	3,91 (s)/73,9	1,39 (m)/32,2	-	<b>2,31(m)/43,5</b>
 <p><b>29</b></p>	8,64 (s)/153,2	8,34 (s)/144,3	3,96 (sl)/74,1	3,79 (s)/69,1	<b>3,65 (s)/52,2</b>	<b>2,34 (m)/43,1</b>
 <p><b>30</b></p>	8,56 (s)/153,5	8,33 (s)/144,6	4,05 (m)/74,0	4,05 (m)/73,4	<b>4,05 (m)/65,7</b>	<b>2,40 (m)/43,7</b>

O espectro de massas (HRMS) do composto **29** mostrou sinal em  $[M + H]^+$  igual a 557,3168 m/z (calculado 557,3162 m/z) confirmando a massa molar do composto **29**.

### 2.3.7- Avaliação biológica dos derivados de 6-mercaptopurina.

#### Atividade antiparasitária e citotoxicidade em células de mamíferos

A atividade biológica dos compostos foi avaliada em *Leishmania*, *Plasmodium berghei* e em macrófagos peritoneais de camundongos.

Em relação à atividade leishmanicida foram utilizadas três espécies de *Leishmania*, após três dias de tratamento com os compostos **2**, **3**, **4**, **21-30**, os resultados dos testes estão expressos na Tabela 12. Apesar de todas estas espécies estarem relacionadas à manifestações cutâneas da doença, diferenças bioquímicas no parasito podem refletir variações de sensibilidade frente aos derivados de 6-MP. Pode ser observado que dentre os compostos testados, três deles apresentaram boa atividade em *L. amazonensis*, *L. major* e *L. braziliensis*. O composto **26** apresentou atividade em apenas uma (*L. major*) das três espécies de *Leishmania* testadas. Em relação aos compostos **28**, **29** e **30** contendo esteróide, pode-se observar que o composto **28** derivado do ácido desoxicólico apresentou melhor atividade nas três espécies de *Leishmania*. Logo, sugere-se que a esterificação do ácido cólico ou a presença da hidroxila (-OH) na posição 7 nos derivados **29** e **30** diminuiu a atividade biológica destes compostos. Também se observa que a extensão de cadeia influenciou na atividade em *L. amazonensis* e *L. braziliensis*, uma vez que o composto **30**, contendo quatro carbonos na porção derivada do butanol (álcool de partida na esterificação), apresentou melhor atividade que o composto **29**, contendo apenas um carbono na porção derivada do metanol. Destaca-se também a influência do triazol na atividade destes compostos, uma vez que o composto **21**, contendo triazol como espaçador entre a porção 6-MP e esteróide não apresentou atividade até a máxima concentração testada (40 µg/mL), já os compostos **28**, **29** e **30** que não possuem o anel triazólico em sua estrutura, apresentaram atividade significativa nas espécies de *Leishmania* testadas.

Vale a pena ressaltar que nenhum dos compostos testados apresentou citotoxicidade *in vitro* para macrófagos peritoneais de camundongos (até a máxima concentração testada: 48 µg/mL).

**Tabela 12-** Atividade leishmanicida em promastigotas de três espécies de *Leishmania* e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos.

Composto	Atividade antileishmania IC <sub>50</sub> (µg/mL)			Macrófagos CC <sub>50</sub> (µg/mL)
	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. major</i>	<i>L. braziliensis</i>	
<u>2</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC*
<u>3</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<u>4</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<u>21</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<u>22</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<u>23</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<u>24</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<u>25a</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<u>25b</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<u>25c</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<u>26</u>	> 40,0	13,43 ± 0,07	> 40,0	NC
<u>27</u>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<u>28</u>	6,65 ± 0,52	4,47 ± 0,28	3,83 ± 0,31	NC
<u>29</u>	12,69 ± 0,86	9,63 ± 0,04	7,74 ± 0,20	NC
<u>30</u>	10,24 ± 0,88	N.T.**	7,29 ± 0,45	NC
Anfotericina B	0,37 ± 0,05	0,29 ± 0,09	1,75 ± 0,25	NC

\*NC: Não citotóxica (concentração máxima testada: 48µg/mL). \*\*NT: não testada. Valores de IC<sub>50</sub> (concentração que inibe 50% do crescimento parasitário).

Em relação à atividade antimalárica, os testes foram realizados *in vivo* em camundongos infectados com formas sanguíneas de *Plasmodium berghei* e tratados com os compostos na concentração de 10 mg/Kg do animal. Apesar desta espécie de *Plasmodium*

não ser infectante para humanos, a OMS apoia este modelo para ensaios *in vivo* de testes antimaláricos. De acordo com os resultados descritos na Tabela 13 pode-se observar que a maioria dos derivados de 6-MP testados apresentou boa atividade em *P. berghei*. O composto **25a** apresentou IMP melhor que a droga de referência (cloroquina) no 5º, 9º e 12º dia de experimento. No 7º dia de experimento os compostos **24**, **25b** e **26** apresentaram porcentagem de IMP maior que a cloroquina. No 9º dia os compostos **22**, **23**, **25b**, **26** e **29** e no 12º dia de experimento quase todos os compostos testados, exceto o composto **25c**, apresentaram atividade contra *P. berghei* melhor que a droga de referência. Em relação aos compostos **22**, **23**, **24** e **27** pode-se observar que o composto **22** com função ácido carboxílico apresentou melhor atividade do que o éster **23**, o álcool **24** e o composto **27** que apresenta 2 anéis triazólicos em sua estrutura. Em relação aos derivados **25a-c** pode-se observar que quanto menor o espaçador entre o anel aromático e a porção triazol/6-MP, melhor a atividade contra *P. berghei* uma vez que o composto **25a** apresentou melhor atividade entre os três compostos. O derivado **26** apresentou boa atividade contra *P. berghei*, sugere-se que este resultado se deve ao fato deste composto ser um derivado da 6-MP, contendo triazol e quinolina, já que a cloroquina também é um derivado quinolínico. Análise preliminar da toxidez dos compostos, não demonstrou alterações de baço e fígado, quando comparado os tratados com o controle (sem tratamento).

**Tabela 13-** Porcentagem da inibição da multiplicação (IMP) de *P. berghei* em camundongos infectados com o parasito.

Composto	Dosagem (mg/Kg)	IMP (%) 5º dia	IMP (%) 7º dia	IMP (%) 9º dia	IMP (%) 12º dia
Controle	0	0	0	0	0
<b>22</b>	10	64	31	82	58
<b>23</b>	10	0	0	72	58
<b>24</b>	10	0	58	28	60
<b>25a</b>	10	94	38	44	88
<b>25b</b>	10	61	54	78	50
<b>25c</b>	10	0	0	0	0
<b>26</b>	10	65	78	64	88
<b>27</b>	10	51	0	37	37
<b>28</b>	10	E.A.*	E.A.	E.A.	E.A.
<b>29</b>	10	50	31	54	65
<b>30</b>	10	E.A.	E.A.	E.A.	E.A.
<b>Cloroquina</b>	10	89	50	43	23

\*E.A.: teste em andamento.

## 2.4- Parte Experimental

### Métodos Gerais

As medidas das faixas de fusão foram obtidas em aparelho digital MQAPF-Microquímica no Departamento de Química, UFJF.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM-FTIR MB-102, no Departamento de Química, UFJF.

Os espectros obtidos pelo método de espalhamento Raman foram registrados em RAMAN Bruker modelo FRS com Ft, linha de excitação 1064 nm, no Departamento de Química, UFJF.

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

As medidas do poder rotatório específico  $[\alpha]_D$  foram feitas em polarímetro digital Bellingham Stanley – ADP 410, no Departamento de Química, UFJF.

Os espectros de massas (ESI-MS) e RMN em 2D (COSY  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) foram obtidos com um “LCT Micromass spectrometer”, no Instituto de Química Molecular de Reims da Universidade de Reims Champagne Ardene – França.

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

Para a cromatografia em camada fina de sílica utilizou-se sílica-gel 60G MERCK, em lâminas de vidro.

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

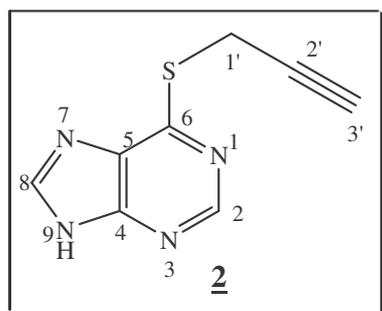
Como reveladores para cromatografia em camada delgada foram utilizados vapor de iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico a 20% v/v e lâmpada ultravioleta.

Obs.: A numeração nas estruturas dos compostos obtidos neste trabalho foi adotada por questões didáticas e não corresponde com a numeração usada para nomenclatura.

#### 2.4.1- Síntese dos alcinos terminais 2, 3 e 4, derivados de 6-MP.

##### Síntese de 6-(prop-2-inoil)-9H-purina 2

A uma solução etanólica (10 mL) contendo 0,50 g (3,3 mmol) de 6-mercaptapurina 1 foi adicionado à 0°C 0,12 g (4,9 mmol; 1,5 eq./mol) de NaH. A mistura reagente foi mantida em agitação magnética à temperatura ambiente por 1h. Em seguida foi adicionado 0,3 mL (3,3 mmol; 1,0 eq./mol) de brometo de propargila em banho de gelo e a reação foi mantida à 0°C (no freezer) por 72h, sendo acompanhado seu desenvolvimento por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5; revelador: UV; RF= 0,4). Ao final da reação, verificado pelo consumo do material de partida e formação de uma substância mais apolar, o solvente foi removido sob pressão reduzida no rotavapor. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol 96:4), fornecendo um sólido branco (0,25 g; rendimento de 40%).



Nomenclatura: 6-(prop-2-inoil)-9H-purina

FM: C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S

MM: 190,22 g/mol

FF= 235-237°C (sólido branco)

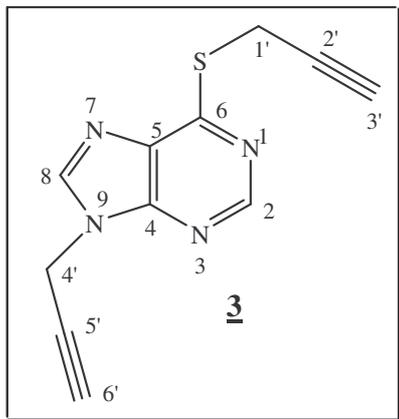
IV (KBr);  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3416 (estiramento N-H), 3230 (estiramento C-H<sub>(alcino)</sub>), 2800 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 2120 (estiramento C $\equiv$ C), 1572 (estiramento C=N), 642 (estiramento C-S).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7,82 (s, 1H, H-2); 7,56 (s, 1H, H-8); 2,22 (s, 2H, H-1'); 1,58 (s, 1H, H-3').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 151,6 (C-2); 143,6 (C-8); 80,2 (C-2'); 73,4 (C-3'); 16,3 (C-1').

Síntese de 9-(prop-2-inil)-6-(prop-2-iniltio)-9*H*-purina **3** e 7-(prop-2-inil)-6-(prop-2-iniltio)-7*H*-purina **4**

A uma solução etanólica (30 mL) contendo 1,0 g (7,0 mmol) de 6-mercaptopurina foi adicionado, à 0°C, 0,34 g (14,0 mmol; 2,0 eq./mol) de NaH. A mistura reagente foi mantida em agitação magnética à temperatura ambiente por 1h. Em seguida foram adicionados 2,32 g (8,4 mmol; 1,2 eq./mol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 1,2 mL (14,0 mmol; 2,0 eq./mol) de brometo de propargila em banho de gelo. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1; revelador: UV; RF= 0,8 (**3**) e 0,6 (**4**)), observou-se que após 72h o material de partida tinha sido consumido. O solvente foi removido sob pressão reduzida no ratavapor. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol 97:3), fornecendo os compostos mais apolares, **3** (0,84 g; rend. 56%) e **4** (0,48 g; rend. 32%), que o material de partida.



Nomenclatura: 9-(prop-2-inil)-6-(prop-2-iniltio)-9*H*-purina

FM: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S

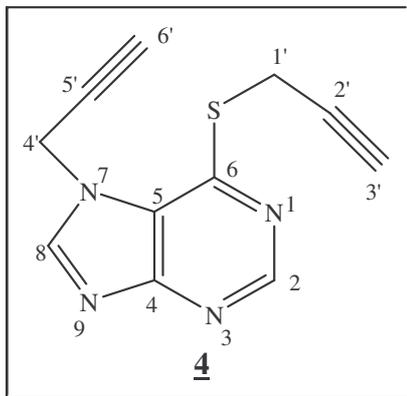
MM: 228,27 g/mol

FF= 170-172°C (sólido branco)

IV (KBr);  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3279 (estiramento C-H (alcino)), 2129 (estiramento C≡C), 1568 (estiramento C=N), 634 (estiramento C-S).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,91 (s, 1H, H-2); 7,67 (s, 1H, H-8); 4,27 (s, 2H, H-4'); 3,34 (s, 2H, H-1'); 2,62 (s, 1H, H-6'); 2,25 (s, 1H, H-3').

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 157,6 (C-6); 151,8 (C-2); 148,2 (C-8); 144,5 (C-4); 130,4 (C-5); 80,1 (C-2'); 77,6 (C-5'); 76,4 (C-6'); 73,5 (C-3'); 32,8 (C-4'); 16,4 (C-1').



Nomenclatura: 7-(prop-2-inil)-6-(prop-2-iniltio)-7H-purina

FM:  $C_{11}H_8N_4S$

MM: 228,27 g/mol

FF= 132-135°C (sólido marrom)

IV (KBr);  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3279 (estiramento C-H (alcino)), 2130 (estiramento  $C\equiv C$ ), 1564 (estiramento C=N), 635 (estiramento C-S), Figura 73.

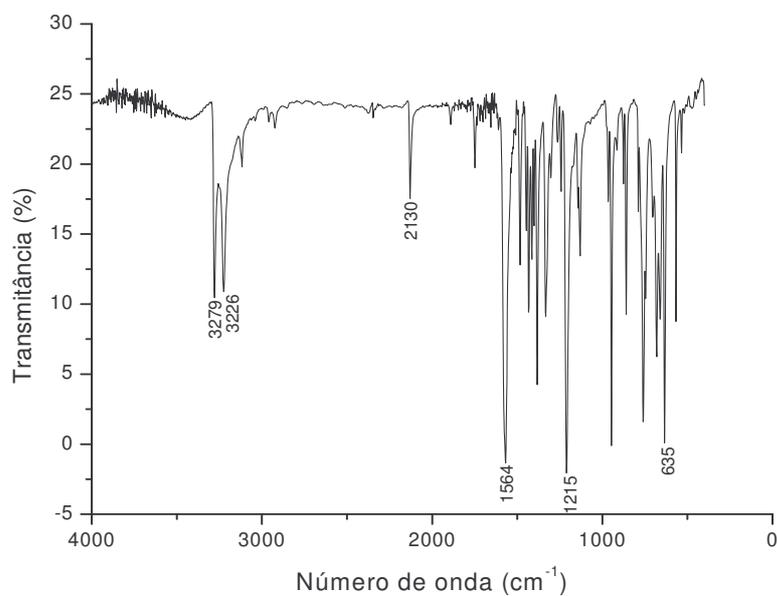


Figura 73- Espectro no IV do composto **4** (KBr).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7,91 (s, 1H, H-2); 7,76 (s, 1H, H-8); 4,41 (s, 2H, H-4'); 3,35 (s, 2H, H-1'); 2,76 (s, 1H, H-6'); 2,27 (s, 1H, H-3').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 158,5 (C-6); 152,1 (C-4); 151,0 (C-2); 148,6 (C-8); 122,2 (C-5); 79,7 (C-2'); 78,2 (C-5'); 73,9 (C-3' e C-6'); 36,8 (C-4'); 17,4 (C-1').

#### 2.4.2- Síntese dos mesilatos **9**, **10** e **11**, derivados de esteróides.

Para obtenção do mesilato **9** primeiramente foi feita a esterificação do ácido cólico **5** usando 2,0 g (4,9 mmol) desse ácido solubilizado em 30 mL de metanol e 4,0 mL de ácido clorídrico. A mistura reagente foi mantida em agitação constante à temperatura ambiente por 24h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%; RF= 0,3). Após o material de partida ter sido consumido, realizou-se a neutralização da solução usando NaOH (1 mol/L), em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida no rotavapor. O resíduo obtido foi purificado através de recristalização em metanol. Obteve-se 1,9 g de sólido branco (4,5 mmol; 92% de rendimento). A segunda etapa consistiu na reação de mesilação de 1,7 g (4,0 mmol) do composto **7**. A uma solução do éster **7** em diclorometano (15,0 mL) foram adicionados lentamente 1,0 mL (8,0 mmol) de trietilamina e 0,3 mL (4,8 mmol) de cloreto de metanossulfonila, estando o balão da reação imerso em banho de gelo sob agitação magnética. Após 4h em agitação constante à temperatura ambiente, foi verificado através de CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%; RF= 0,6) que todo material de partida tinha sido consumido. Em seguida foi realizada uma extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e NaCl (3 x 40 mL), foi feita a remoção do solvente da fase orgânica sob pressão reduzida no rotavapor. Obteve-se 1,6 g de óleo transparente mais apolar que o material de partida (3,2 mmol; 80% de rendimento) Tabela 14.

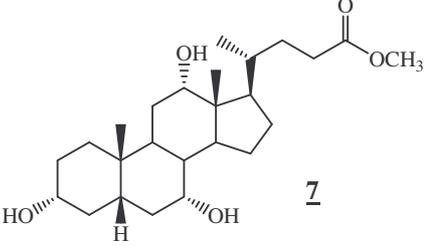
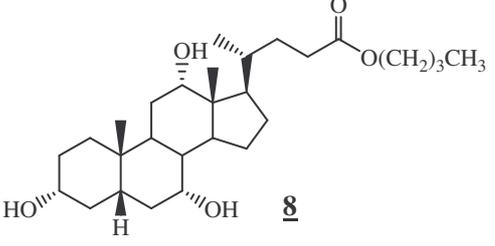
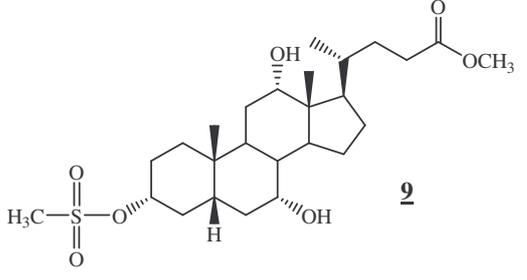
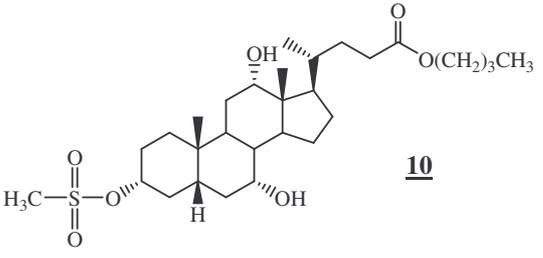
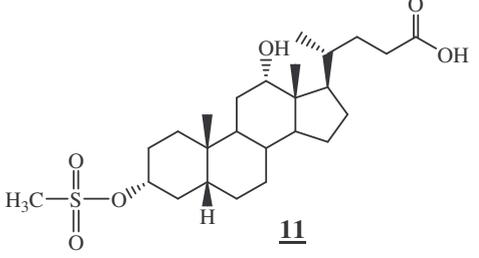
Para obtenção do mesilato **10** primeiramente foi feita a reação de esterificação do ácido cólico **5** usando 1,14 g (2,8 mmol) desse ácido, 1,0 mL de 1-butanol e 0,5 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . A mistura reagente foi mantida em agitação constante à 60°C por 24h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCDS (eluente: diclorometano/metanol

9:1; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,7). Após o material de partida ter sido consumido, realizou-se a neutralização da solução usando NaOH (1 mol/L), em seguida foi feita a purificação do resíduo obtido através de coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol 95:5). Obteve-se 0,80 g de óleo amarelo (1,7 mmol; 61% de rendimento). A segunda etapa consistiu na reação de mesilação de 0,7 g (1,5 mmol) do composto **8**. A uma solução do éster **8** em diclorometano (5,0 mL) foram adicionados lentamente 0,4 mL (3,0 mmol) de trietilamina e 0,3 mL (1,8 mmol) de cloreto de metanossulfonila, estando o balão da reação imerso em banho de gelo e sob agitação magnética. Após 4h em agitação constante à temperatura ambiente, foi verificado através de CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9,5:0,5; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,9) que todo material de partida tinha sido consumido. Em seguida foi realizada uma extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 mL), foi feita a remoção do solvente da fase orgânica sob pressão reduzida no rotavapor. Em seguida foi feita a purificação do resíduo obtido através de coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol 98:2). Obteve-se 0,45 g de óleo amarelo mais apolar que o material de partida (0,8 mmol; 55% de rendimento) Tabela 14.

Para obtenção do mesilato **11**, à uma solução de 1,0 g (2,5 mmol) de ácido desoxicólico **6** em diclorometano (8,0 mL) foram adicionados lentamente 0,7 mL (5,0 mmol) de trietilamina e 0,2 mL (3,0 mmol) de cloreto de metanossulfonila, estando o balão da reação imerso em banho de gelo e sob agitação magnética. Após 4h em agitação constante à temperatura ambiente, foi verificado através de CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,8) que todo material de partida tinha sido consumido. Em seguida foi realizada uma extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 mL), foi feita a remoção do solvente da fase orgânica sob pressão reduzida no rotavapor. A purificação do resíduo obtido foi feita através de coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol 97:3). Obteve-se 0,7 g de óleo amarelo mais apolar que o material de partida (1,4 mmol; 73% de rendimento) Tabela 14.

As caracterizações dos compostos **7**, **8**, **9**, **10** e **11** estão de acordo com a literatura<sup>51,74,75</sup>.

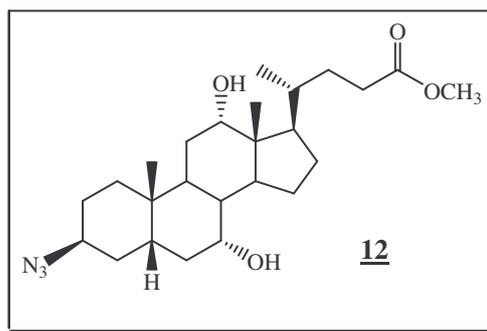
**Tabela 14-** Nomenclatura, fórmula molecular e massa molar dos derivados do ácido cólico e ácido desoxicólico **7-11**.

Composto	Nomenclatura	FM	MM (g/mol)
 <p style="text-align: center;"><b>7</b></p>	metil-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -tri- hidroxi-5 $\beta$ -colano-24- oato	C <sub>25</sub> H <sub>42</sub> O <sub>5</sub>	422,58
 <p style="text-align: center;"><b>8</b></p>	butil-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -tri- hidroxi-5 $\beta$ -colano-24- oato	C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	464,68
 <p style="text-align: center;"><b>9</b></p>	metil-3 $\alpha$ -mesiloxi- 7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -di-hidroxi-5 $\beta$ - colano-24-oato	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> O <sub>7</sub> S	500,58
 <p style="text-align: center;"><b>10</b></p>	butil-3 $\alpha$ -mesiloxi- 7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -di-hidroxi-5 $\beta$ - colano-24-oato	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>7</sub> S	542,77
 <p style="text-align: center;"><b>11</b></p>	ácido-3 $\alpha$ -mesiloxi- desoxicólico	C <sub>25</sub> H <sub>42</sub> O <sub>6</sub> S	470,66

### 2.4.3- Síntese dos intermediários azidos 12, 14, 16, 18a-c e 20.

#### Síntese do metil-3 $\beta$ -azido-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -di-hidroxi-5 $\beta$ -colano-24-oato 12

Para a síntese da azida 12, o mesilato 9 (1,5 g; 3,0 mmol) foi solubilizado em 10,0 mL de DMF. Em seguida foi adicionado 0,58 g (9,0 mmol) de azida de sódio. A mistura reagente foi mantida em agitação constante à 120°C. Após 24h foi verificado através de CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,8) que todo material de partida tinha sido consumido. O solvente foi removido sob pressão reduzida no rotavapor. O resíduo obtido foi purificado por recristalização em metanol. Obteve-se 1,07 g de sólido branco (2,4 mmol; 80% de rendimento) Tabela 1.



Nomenclatura: metil-3 $\beta$ -azido-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -di hidroxi-5 $\beta$ -colano-24-oato

FM: C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>

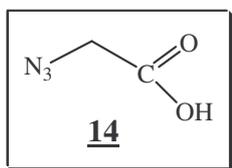
MM: 447,61 g/mol

A caracterização do compostos 12 está de acordo com a literatura<sup>51</sup>.

#### Síntese do ácido azido-acético 14

A uma solução aquosa (10,0 mL) de azida de sódio (0,9 g; 15,0 mmol) foi adicionado 1,0 g (7,5 mmol) de ácido bromoacético 13. Inicialmente, a mistura reagente foi mantida em agitação constante à 0°C, em banho de gelo, por 2h. Em seguida e reação foi levada a temperatura ambiente por 70h. Após o término da reação, a mistura foi acidificada

até pH 5 com solução aquosa de HCl 1 mol/L, em seguida foi feita extração do produto com éter etílico (5 x 30 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se 0,53 g de um óleo amarelo (5,2 mmol; 70% de rendimento).



Nomenclatura: ácido 2-azido-acético

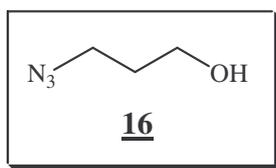
FM: C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

MM: 101,06 g/mol

A caracterização do produto **14** está de acordo com a literatura<sup>76</sup>.

### Síntese do 3-azido-1-propanol **16**

A uma solução contendo 1,87 g (28,8 mmol) de azida de sódio e 10,0 mL de DMF foi adicionado 1,3 mL (14,4 mmol) de 3-bromo-1-propanol **15**. A mistura reagente foi mantida em agitação magnética à 110°C por 48h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 8:2; reveladores: I<sub>2</sub> e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,6). Foi feita extração do produto com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL), obtendo 1,01 g de um óleo amarelo (10,0 mmol; 70% de rendimento).



Nomenclatura: 3-azido-1-propanol

FM: C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>ON<sub>3</sub>

MM: 101,11 g/mol

A caracterização do produto **16** está de acordo com a literatura<sup>77</sup>.

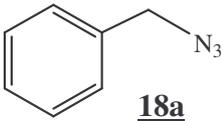
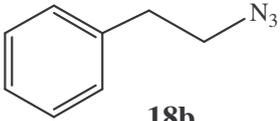
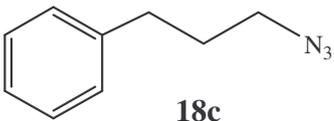
Síntese do 1-(azidometil)benzeno **18a**, 1-(2-azidoetil)benzeno **18b** e 1-(3-azidopropil)benzeno **18c**

A uma solução contendo azida de sódio (1,5 eq./mol) e 10,0 mL de DMSO foi adicionado brometo de fenilmetila **17a**, brometo de feniletila **17b** ou brometo de fenilpropila **17c** (Tabela 15). A mistura reagente foi mantida em agitação constante a temperatura ambiente por 20h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCDS (eluente: hexano 100%; reveladores: I<sub>2</sub> e solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,8). Foi feita extração em H<sub>2</sub>O (30 mL) e éter etílico (4 x 50 mL). Os compostos **18a-c** foram obtidos em bons rendimentos (85-90%).

**Tabela 15-** Quantidade dos brometos **17a-c** utilizada e rendimento das reações

Produto	brometo utilizado (mL; mmol)	produto (g; mmol; rendimento)
<b>18a</b>	<b>17a</b> - 0,7; 5,8	0,68; 5,1; 88%
<b>18b</b>	<b>17b</b> - 1,5; 10,8	1,35; 9,2; 85%
<b>18c</b>	<b>17c</b> - 0,8; 5,0	0,73; 4,5; 90%

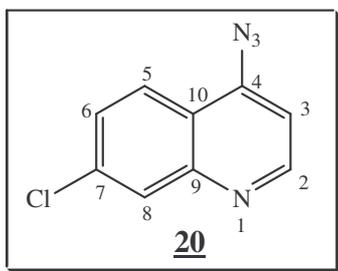
**Tabela 16-** Nomenclatura, fórmula molecular e massa molar dos azidos **18a-c**

Composto	Nomenclatura	FM	MM (g/mol)
 <b>18a</b>	1-(azidometil)benzeno	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub>	133,15
 <b>18b</b>	1-(2-azidoetil)benzeno	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub>	147,18
 <b>18c</b>	1-(3-azidopropil)benzeno	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>	161,20

As caracterizações dos compostos **18a-c** estão de acordo com a literatura<sup>78</sup>.

## Síntese do 4-azido-7-cloroquinolina **20**

Uma mistura de 4,7-dicloroquinolina **19** (1,0 g; 5,0 mmol), azida de sódio (1,0 g; 15,0 mmol) e DMF (10,0 mL) foi mantida em agitação constante à 100°C por 6h. A reação foi acompanhada por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 9:1; reveladores: UV e I<sub>2</sub>; RF= 0,3). O excesso de azida de sódio foi removido por filtração. Em seguida foi adicionado H<sub>2</sub>O (30 mL) e o produto extraído com éter etílico (4 x 50 mL). O solvente da fase orgânica foi evaporado sob pressão reduzida no rotavapor. O resíduo obtido foi purificado através de recristalização em metanol. Obteve-se 0,90 g de um sólido amarelo (4,4 mmol; 87% de rendimento).



Nomenclatura: 4-azido-7-cloroquinolina

FM: C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>4</sub>

MM: 204,61 g/mol

A caracterização do composto **20** está de acordo com a literatura<sup>79</sup>.

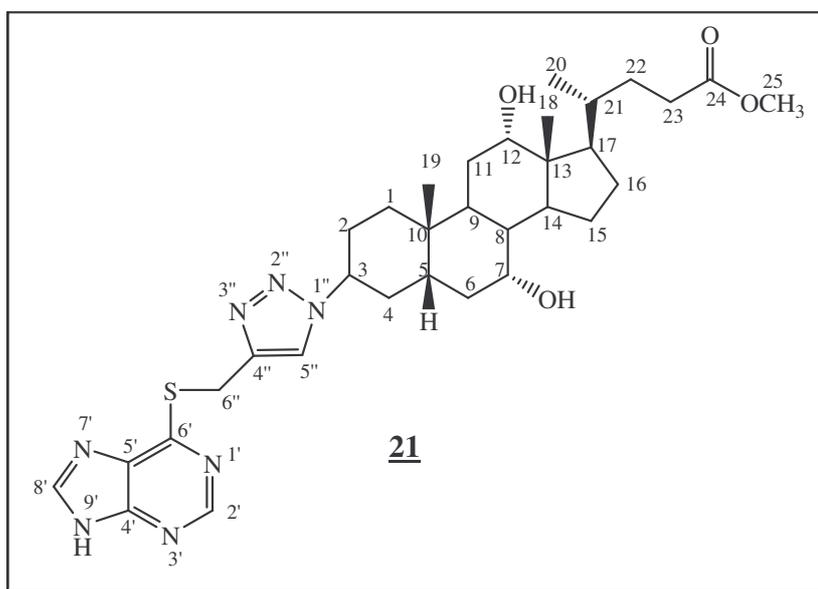
**2.4.4- Síntese dos derivados de 6-mercaptopurina contendo 1,2,3-triazol 21, 22, 23, 24, 25a-c, 26 e 27.**

**Procedimento geral da reação de cicloadição 1,3-dipolar**

Os derivados alcino (1,0 eq./mol) e azido (1,3 eq./mol) foram solubilizados em DMSO (6,0 mL), em seguida, a esta solução foram adicionados H<sub>2</sub>O (2,0 mL), CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (0,05 eq./mol) e ascorbato de sódio (0,4 eq./mol) (Tabela 17). A mistura reagente foi mantida em agitação constante à temperatura ambiente por 72h. Os solventes foram removidos e a purificação foi feita por coluna cromatográfica usando como eluente gradiente de diclorometano e metanol.

**Tabela 17-** Estequiometria das reações de obtenção dos derivados de 6-MP contendo 1,2,3-triazol e rendimento

<b>Produto</b>	<b>alcino utilizado (g; mmol)</b>	<b>azida utilizada (g; mmol)</b>	<b>Produto obtido (g; mmol; rendimento)</b>
<u>21</u>	<u>2</u> – 0,10; 0,52	<u>12</u> – 0,30; 0,68	0,17; 0,26; 50%
<u>22</u>	<u>2</u> – 0,18; 0,95	<u>14</u> – 0,12; 1,23	0,11; 0,39; 40%
<u>24</u>	<u>2</u> – 0,15; 0,79	<u>16</u> – 0,10; 1,0	0,11; 0,39; 50%
<u>25a</u>	<u>2</u> – 0,16; 0,87	<u>18a</u> – 0,15; 1,13	0,14; 0,43; 50%
<u>25b</u>	<u>2</u> – 0,15; 0,79	<u>18b</u> – 0,15; 1,0	0,17; 0,51; 65%
<u>25c</u>	<u>2</u> – 0,12; 0,63	<u>18c</u> – 0,13; 0,82	0,12; 0,34; 54%
<u>26</u>	<u>2</u> – 0,22; 1,18	<u>20</u> – 0,31; 1,54	0,25; 0,63; 53%
<u>27</u>	<u>3</u> – 0,20; 0,88	<u>14</u> – 0,11; 1,14	0,10; 0,24; 27%



Nomenclatura: 4-(3-(4-((9*H*-purin-6-iltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-7,12-di-hidroxi-10,13-dimetil-1*H*-ciclopentafenantren-17-il) pentanoato de metila

FM: C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S

MM: 637,84 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,5 mL; revelador: UV; RF= 0,4; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92:8).

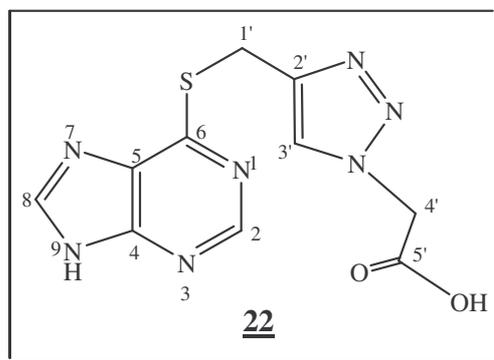
Óleo marrom

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm): 8,75 (s, 1H, H-2'); 8,36 (s, 1H, H-8'); 8,03 (s, 1H, H-5''); 3,96 (s, 1H, H-12); 3,80 (s, 1H, H-7); 3,64 (m, 4H, H-25, H-3); 1,00 (s, 3H, H-20); 0,80 (m, 3H, H-18); 0,69 (m, 3H, H-19).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm): 176,7 (C-24); 153,2 (C-2'); 145,1 (C-8'); 124,5 (C-5''); 74,0 (C-12); 69,0 (C-7); 64,5 (C-3); 58,6 (C-25); 52,1 (C-13); 31,8 (C-23); 23,6 (C-20); 17,7 (C-19); 13,1 (C-18).

ESI-MS: [M+H]<sup>+</sup> 638,3 m/z (calculado), 638,5 m/z (experimental); [M+Na]<sup>+</sup> 660,3 m/z (calculado), 660,5 m/z (experimental).

ESI-MS (HRMS): [M+H]<sup>+</sup> 638,3489 m/z (calculado), 638,3494 m/z (experimental).



Nomenclatura: ácido-2-(4-((9*H*-purin-6-iltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético

FM: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S

MM: 291,29 g/mol

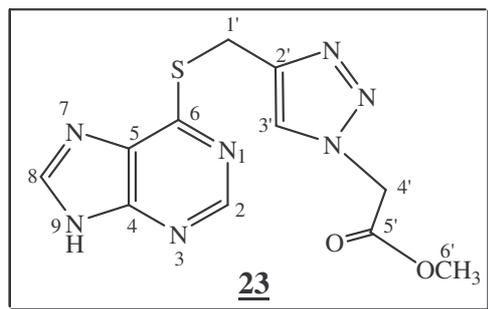
CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 7:3:0,5 mL; revelador: UV; RF= 0,4; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:80).

Óleo marrom

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 8,33 (s, 1H, H-2); 8,10 (s, 1H, H-8); 7,91 (s, 1H, H-3'); 4,96 (s, 2H, H-4'); 4,45 (s, 2H, H-1').

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 173,7 (C-5'); 158,2 (C-6); 152,1 (C-2); 150,0 (C-4); 144,4 (C-8); 128,0 (C-5); 126,4 (C-3'); 53,9 (C-4'); 23,7 (C-1').

Para obtenção do éster **23**, o ácido **22** (0,10 g, 0,34 mmol) foi solubilizado em 5,0 mL de metanol e adicionado 2,0 mL de HCl. A mistura reagente foi mantida em agitação constante à temperatura ambiente por 48h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCDS (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 7:3:0,5 mL; revelador: UV; RF= 0,8). Inicialmente foi feita a neutralização com solução de NaOH 1 mol/L, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10). Obteve-se 0,03 g (0,11 mmol; 32% rendimento) de um óleo marrom que corresponde ao éster **23**.



Nomenclatura: acetato-2-(4-((9*H*-purin-6-iltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)de metila

FM: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S

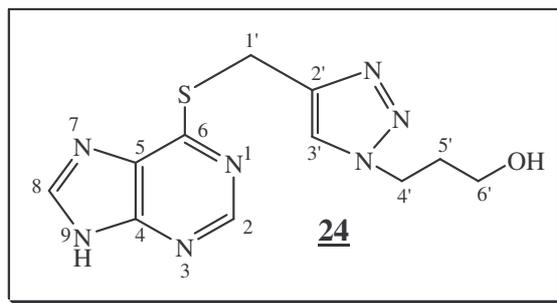
MM: 305,31 g/mol

Óleo marrom

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm): 8,74 (s, 1H, H-2); 8,36 (s, 1H, H-8); 8,06 (s, 1H, H-3'); 5,30 (s, 2H, H-4'); 4,75 (s, 2H, H-1'); 3,75 (s, 3H, H-6').

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm): 169,0 (C-5'); 153,2 (C-2); 145,9 (C-8); 144,7 (C-2'); 126,7 (C-3'); 53,5 (C-4'); 51,7 (C-6'); 24,0 (C-1').

ESI-MS (HMRS): [M+Na]<sup>+</sup> 328,0593 m/z (calculado), 328,0592 m/z (experimental).



Nomenclatura: 3-(4((9*H*-purin-6-iltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)1-propanol

FM: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>OS

MM: 291,33 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,5 mL; revelador: UV; RF= 0,3; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10).

FF= 75-78,2°C (sólido cinza)

IV (KBr);  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3385 (estiramento N-H e O-H), 2926 (estiramento C-H (alifático)), 1572 (estiramento C=N), 1385 (estiramento N=N), 1059 (estiramento C-O), 642 (estiramento C-S).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 8,67 (s, 1H, H-2); 8,30 (s, 1H, H-8); 7,95 (s, 1H, H-3'); 4,66 (s, 2H, H-1'); 4,40 (m, 2H, H-4'); 3,47 (m, 2H, H-6'); 2,02 (m, 2H, H-5'),  
Figura 74.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 153,2 (C-2); 144,6 (C-8); 125,4 (C-3'); 59,4 (C-6'); 48,4 (C-4'); 34,1 (C-5'); 24,0 (C-1'), Figura 75.

ESI-MS: [M+H]<sup>+</sup> 292,1 m/z (calculado), 292,2 m/z (experimental).

ESI-MS (HRMS): [M+H]<sup>+</sup> 292,0981 m/z (calculado), 292,0973 m/z (experimental).

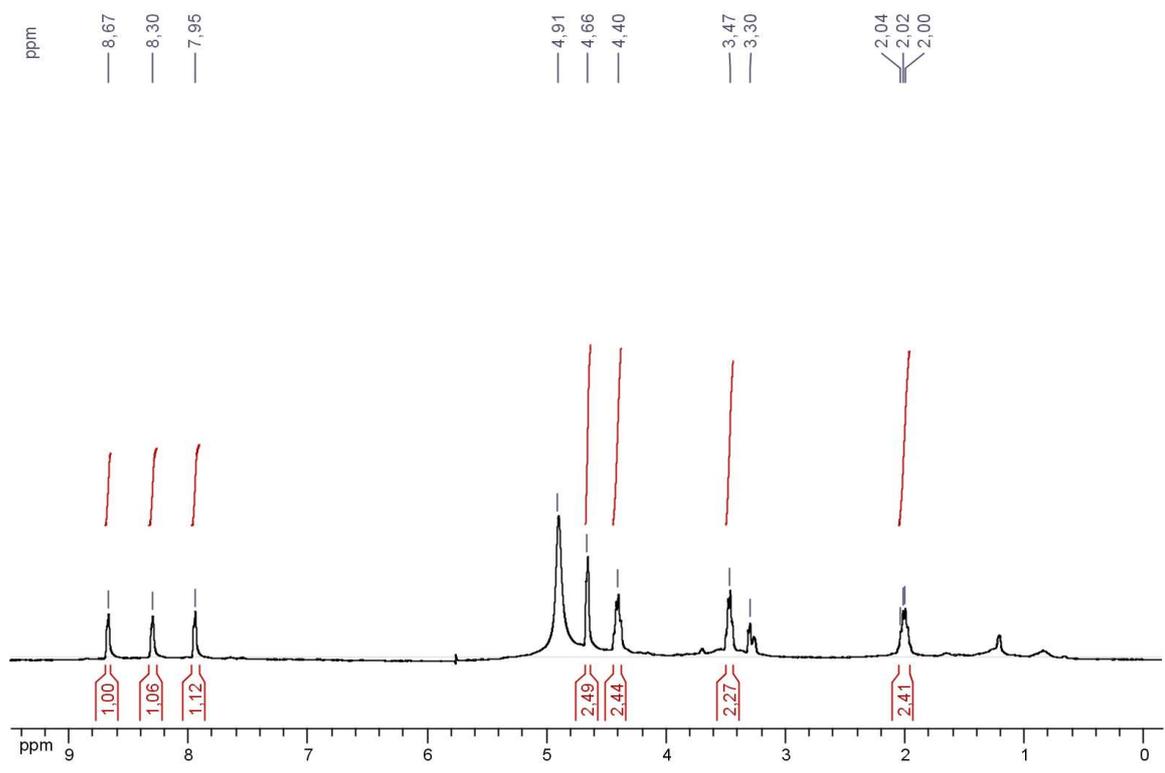


Figura 74- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **24** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

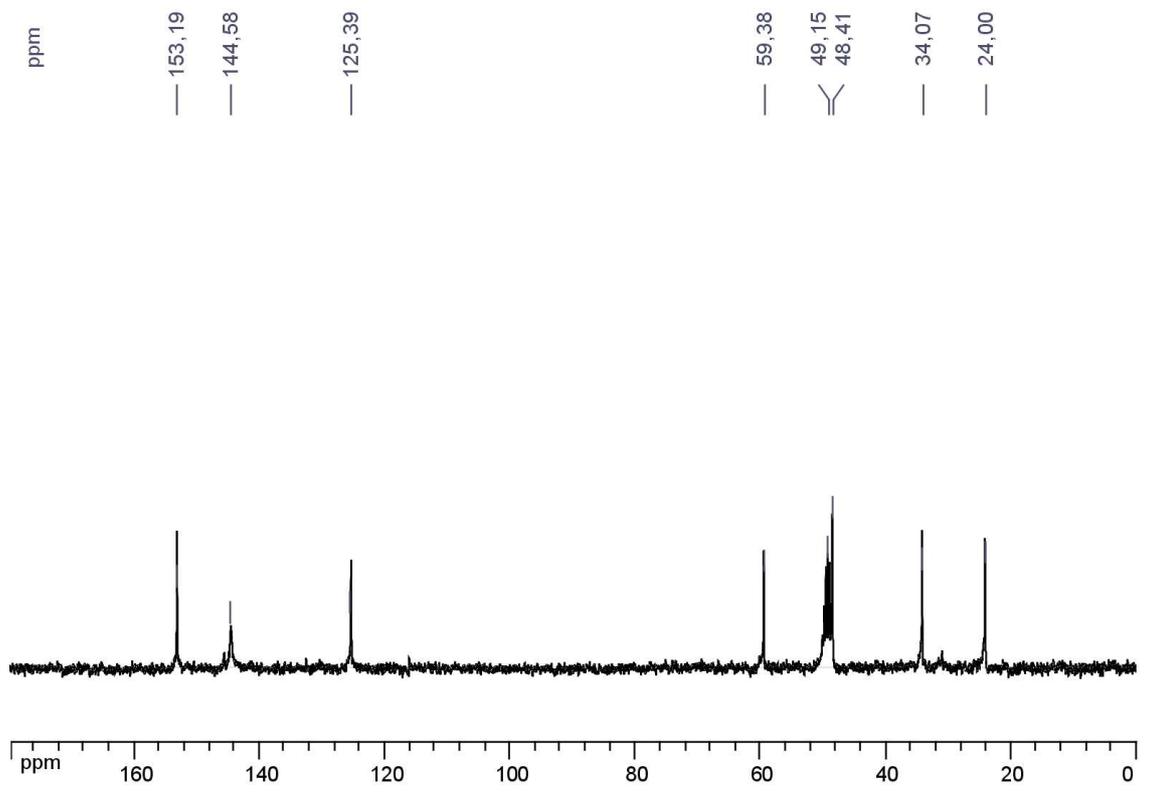
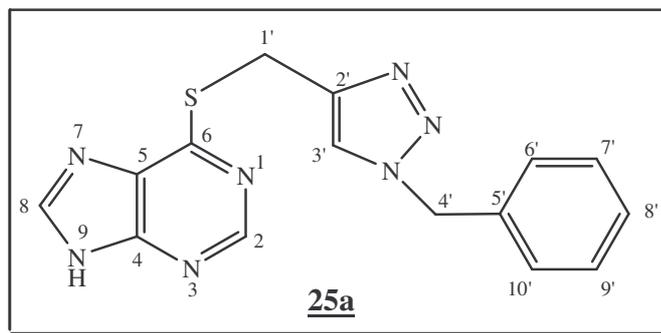


Figura 75- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **24** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metiltio)-9*H*-purina

FM: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>S

MM: 323,37 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,5 mL; revelador: UV; RF= 0,5; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5).

FF= 91-93,5°C (sólido branco)

IV (KBr);  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3410 (estiramento N-H), 3066 (estiramento C-H<sub>(aromático)</sub>), 2926 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1570 (estiramento C=N), 1385 (estiramento N=N), 640 (estiramento C-S), Figura 76.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8,73 (s, 1H, H-2); 8,45 (s, 1H, H-8); 8,12 (s, 1H, H-3'); 7,31-7,26 (m, 5H, H-6', H-7', H-8', H-9' e H-10'); 5,53 (s, 2H, H-4'); 4,67 (s, 2H, H-1'), Figura 77.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 151,3 (C-2); 142,9 (C-8); 135,8 (C-5'); 128,5-127,6 (C-6', C-7', C-8', C-9' e C-10'); 123,6 (C-3'); 52,5 (C-4'); 22,3 (C-1'), Figura 78.

ESI-MS: [M+H]<sup>+</sup> 324,1 m/z (calculado), 324,2 m/z (experimental); [M+Na]<sup>+</sup> 346,1 m/z (calculado), 346,2 m/z (experimental).

ESI-MS (HRMS): [M+H]<sup>+</sup> 324,1031 m/z (calculado), 324,1025 m/z (experimental).

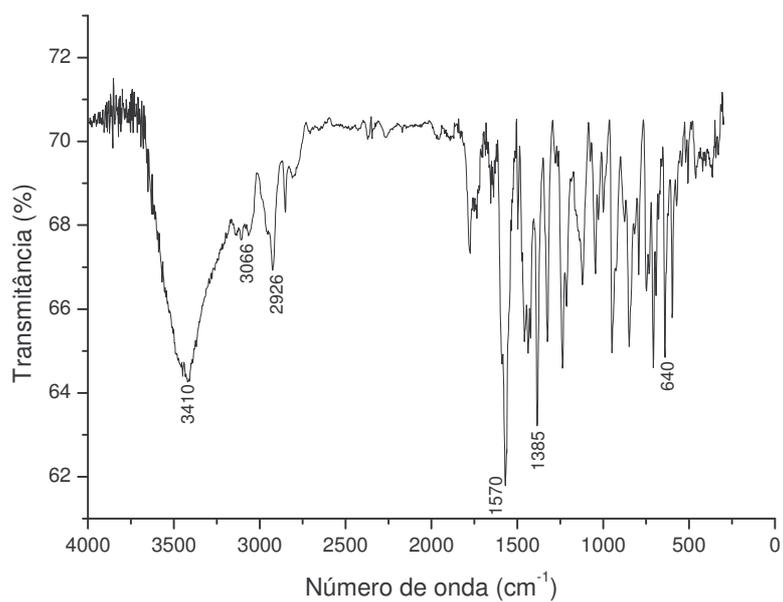


Figura 76- Espectro no IV do composto **25a** (KBr).

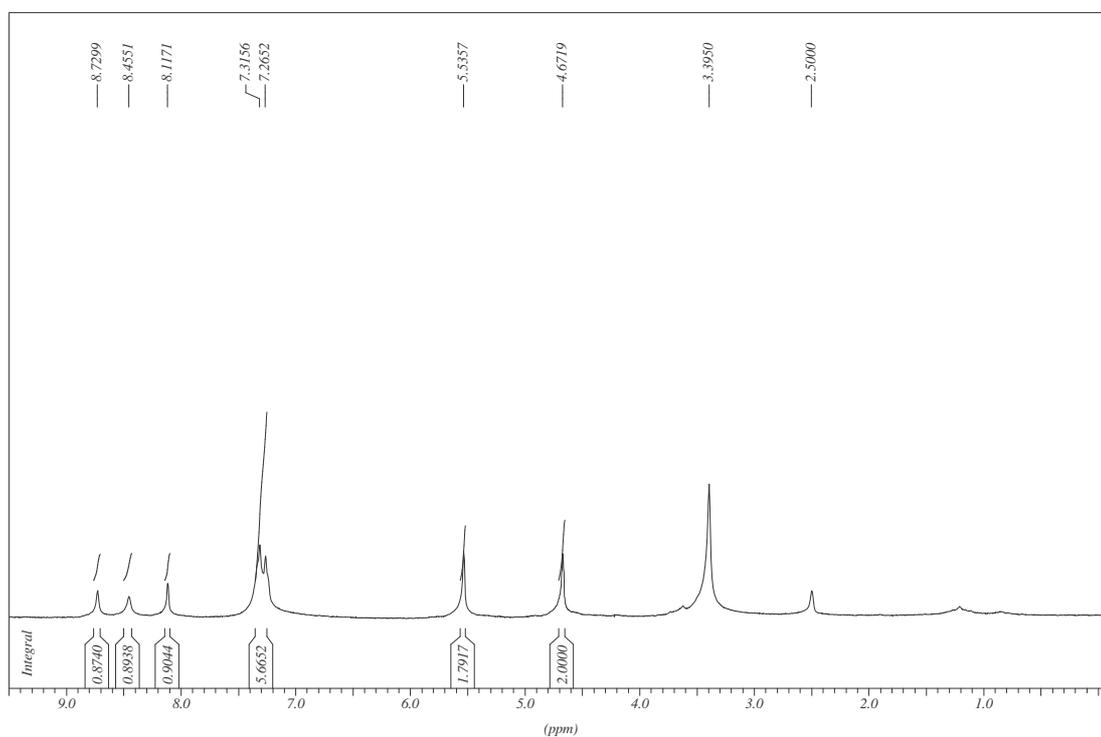


Figura 77- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **25a** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz).

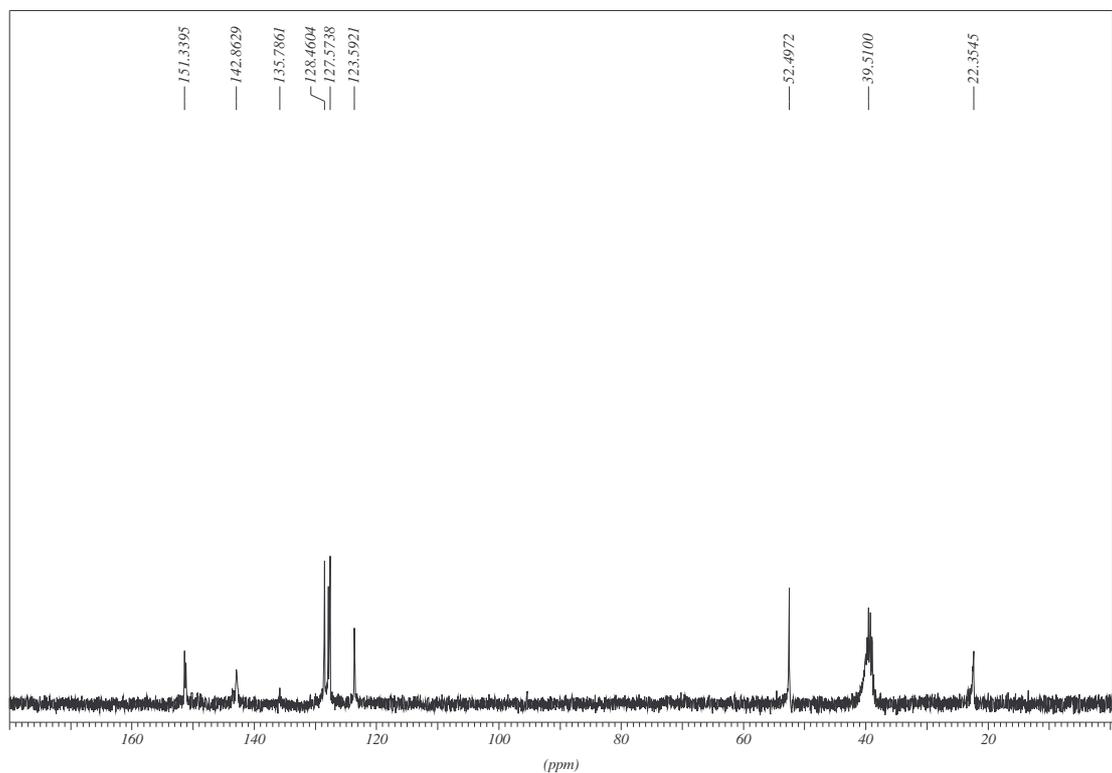
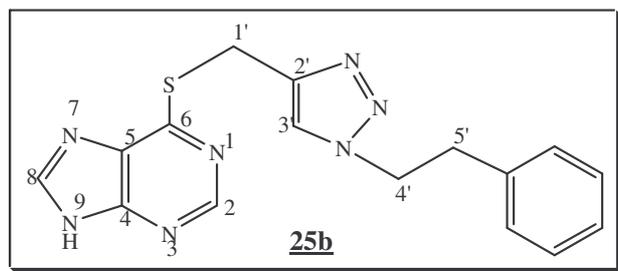


Figura 78- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **25a** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 6-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metiltio)-9H-purina

FM:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{S}$

MM: 337,29 g/mol

CCDS - eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  9:1:0,5 mL; revelador: UV; RF= 0,7; coluna cromatográfica (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5).

FF= 140,0-142,0°C (sólido branco)

IV (KBr);  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3063 (estiramento C-H (aromático)), 2931-2769 (estiramento C-H (alifático)), 1568 (estiramento C=N), 1383 (estiramento N=N), 648 (estiramento C-S), Figura 79.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 8,73 (s, 1H, H-2); 8,46 (s, 1H, H-8); 7,91 (s, 1H, H-3'); 7,15-7,08 (m, 5H, H-7', H-8', H-9', H-10' e H-11'); 4,64 (s, 2H, H-1'); 4,54 (t, 2H,  $J=7,1$  Hz, H-4'); 3,09 (t, 2H,  $J=7,1$  Hz, H-5'), Figura 80.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 151,4 (C-2); 143,3 (C-8); 137,6 (C-6'); 128,6-128,3 (C-7', C-8', C-10' e C-11'); 126,5 (C-9'); 123,7 (C-3'); 50,5 (C-4'); 35,7 (C-5'); 22,7 (C-1'), Figura 81.

ESI-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338,1 m/z (calculado), 338,2 m/z (experimental);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  360,1 m/z (calculado), 360,2 m/z (experimental).

ESI-MS (HRMS):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338,1188 m/z (calculado), 338,1184 m/z (experimental).

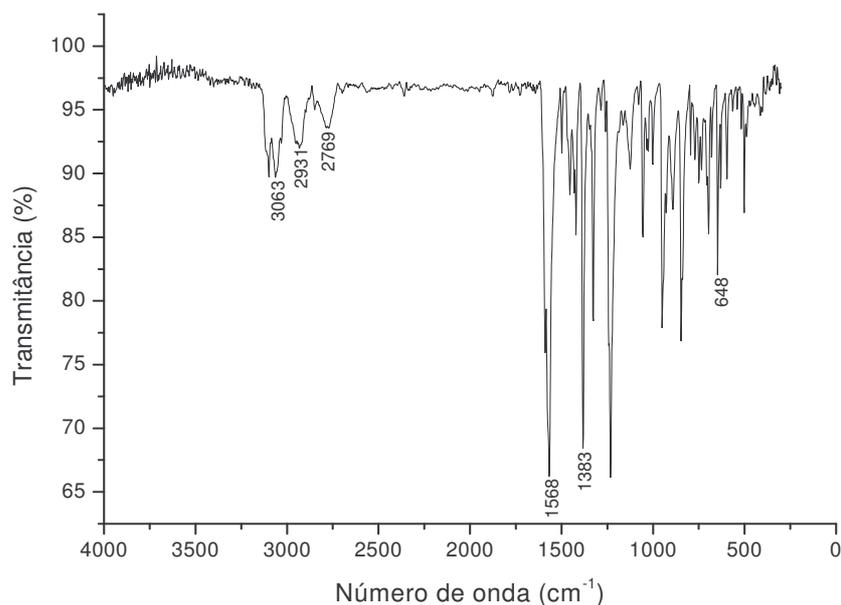


Figura 79- Espectro no IV do composto **25b** (KBr).

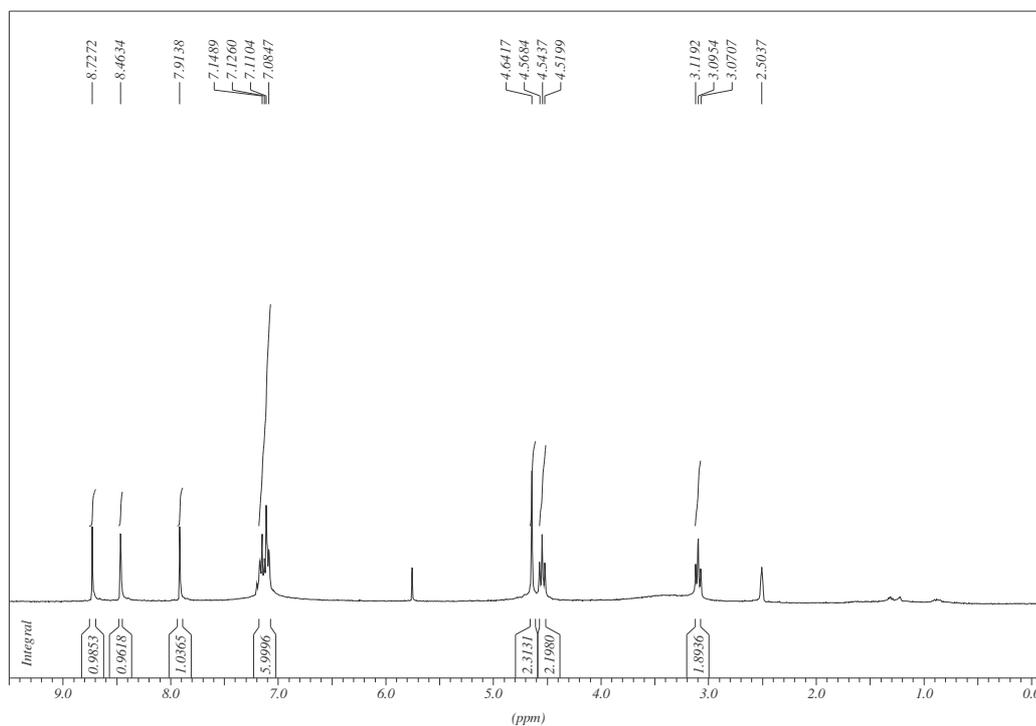


Figura 80- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **25b** (DMSO- $d_6$ , 300 MHz).

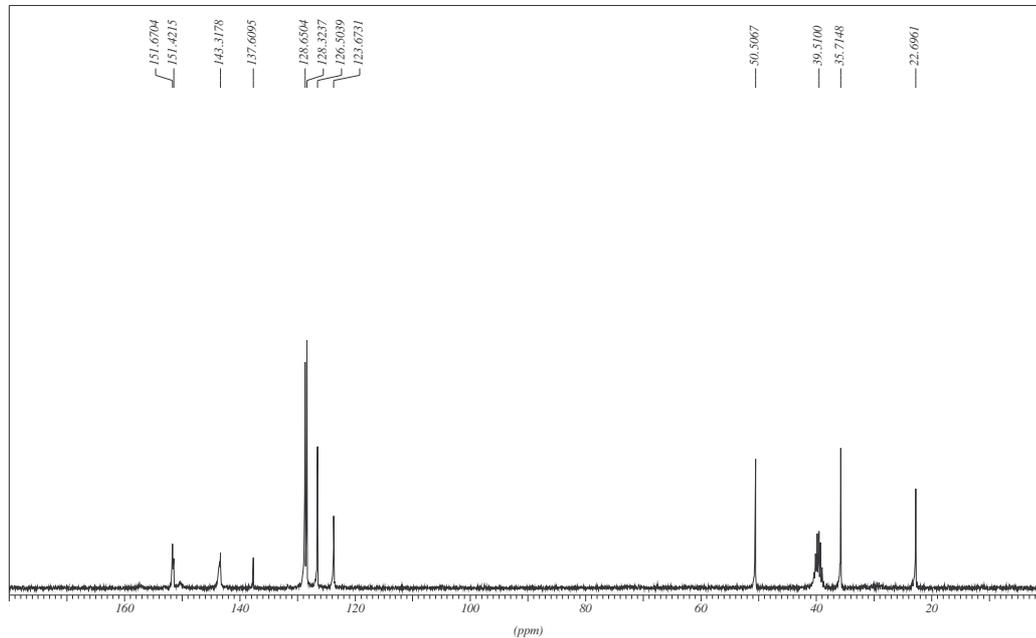
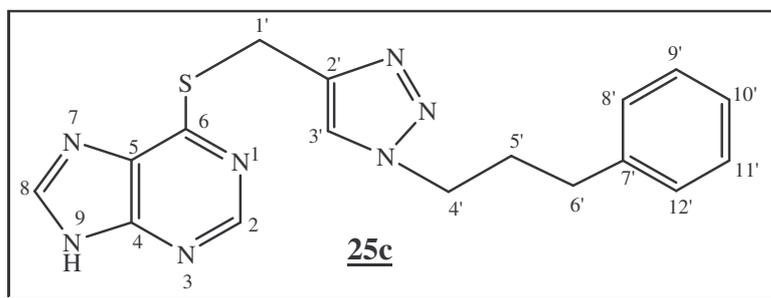


Figura 81- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **25b** (DMSO- $d_6$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 6-((1-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metiltio)-9H-purina

FM: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>S

MM: 351,43 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,5 mL; revelador: UV; RF= 0,8; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3).

FF= 177,5-180,0°C (sólido cinza)

IV (KBr);  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3418 (estiramento N-H), 3124 (estiramento C-H<sub>(aromático)</sub>), 2926 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1568 (estiramento C=N), 1383 (estiramento N=N), 648 (estiramento C-S), Figura 82.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8,76 (s, 1H, H-2); 8,46 (s, 1H, H-8); 8,08 (s, 1H, H-3'); 7,25-7,15 (m, 5H, H-8', H-9', H-10', H-11' e H-12'); 4,69 (s, 2H, H-1'); 4,31 (t, 2H, *J*=6,9Hz, H-4'); 2,47 (m, 2H, H-6'); 2,08 (m, 2H, H-5'), Figura 83.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 151,3 (C-2); 143,1 (C-8); 140,4 (C-7'); 128,0 (C-8', C-9', C-11' e C-12'); 125,7 (C-10'); 123,3 (C-3'); 48,6 (C-4'); 31,5 (C-5'); 31,0 (C-6'); 22,4 (C-1'), Figura 84.

ESI-MS: [M+H]<sup>+</sup> 352,1 m/z (calculado), 352,2 m/z (experimental); [M+Na]<sup>+</sup> 374,1 m/z (calculado), 374,2 m/z (experimental).

ESI-MS (HRMS): [M+H]<sup>+</sup> 352,1344 m/z (calculado), 352,1352 m/z (experimental).

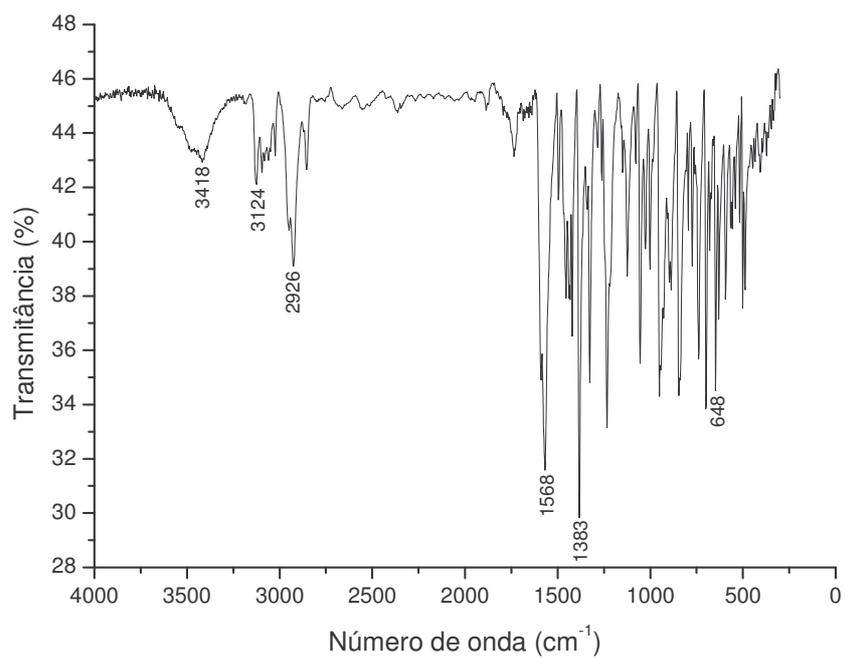


Figura 82- Espectro no IV do composto **25c** (KBr).

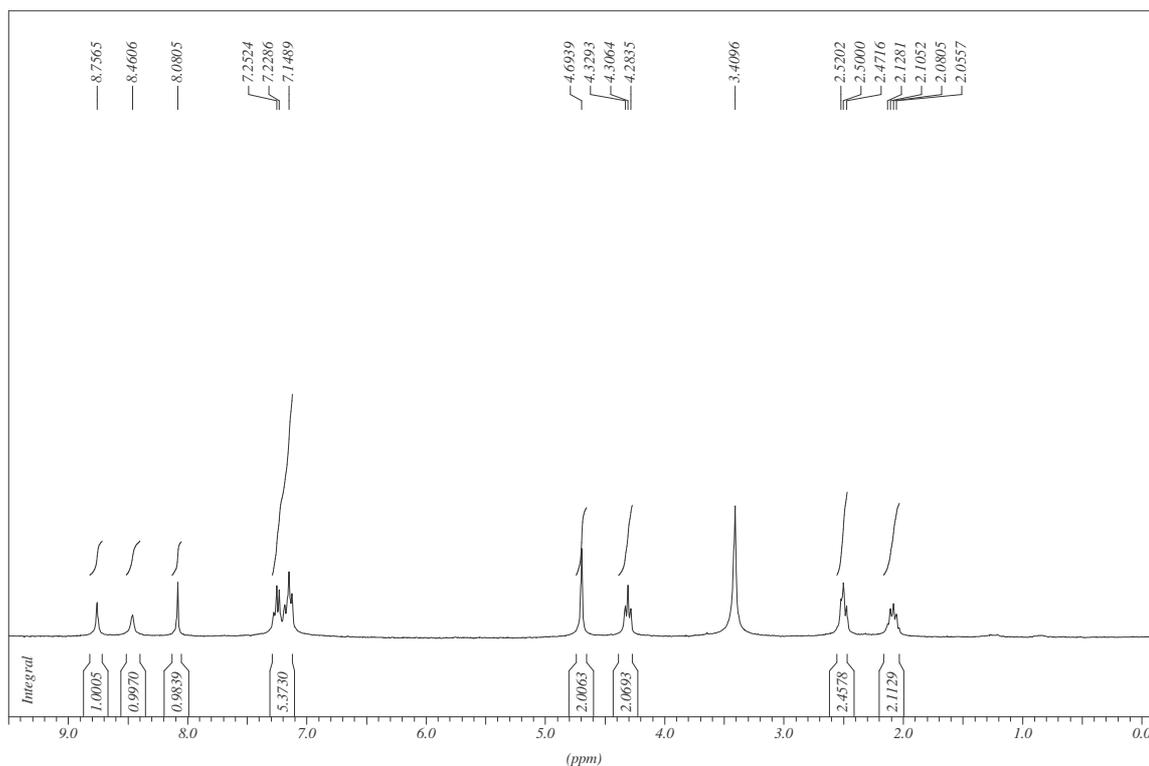


Figura 83- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **25c** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz).

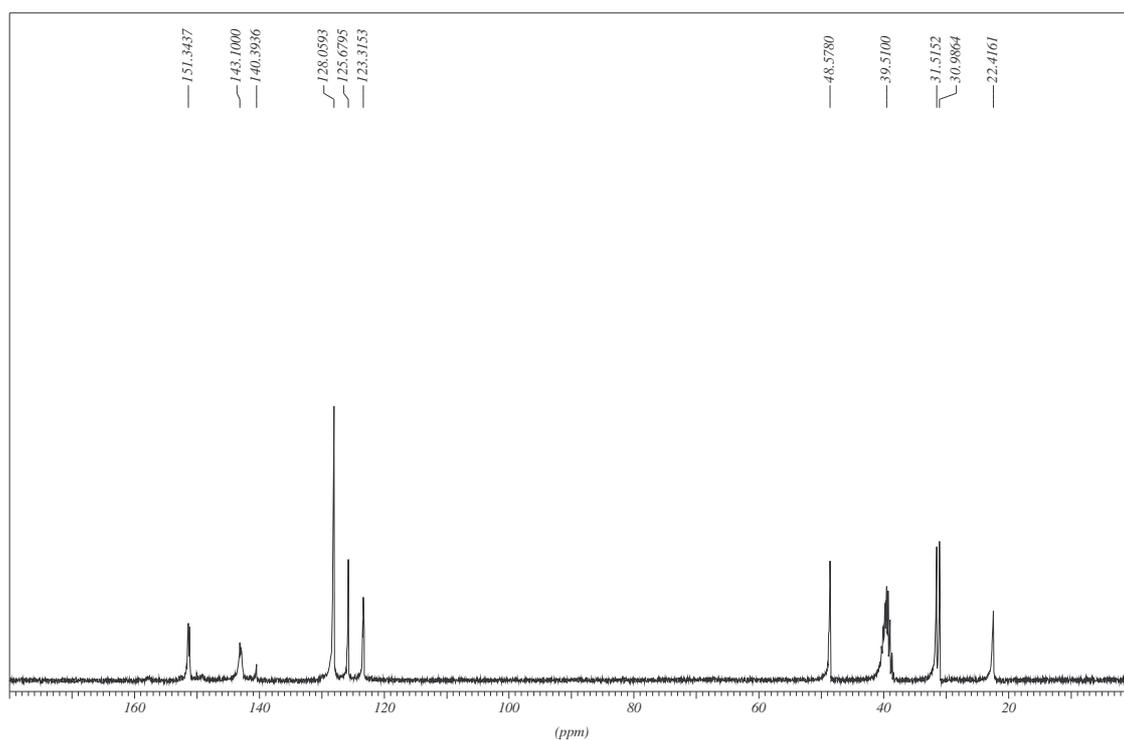
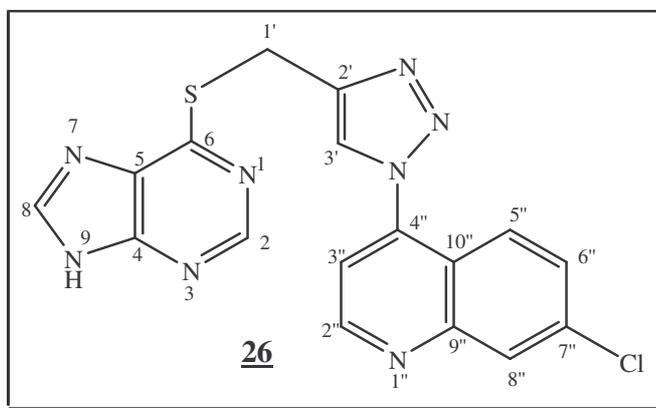


Figura 84- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **25c** (DMSO- $d_6$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 4-(4-((9H-purin-6-iltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-cloroquinolina

FM:  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_8\text{S}$

MM: 394,84 g/mol

CCDS - eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  9:1:0,5 mL; revelador: UV; RF= 0,7; coluna cromatográfica (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5).

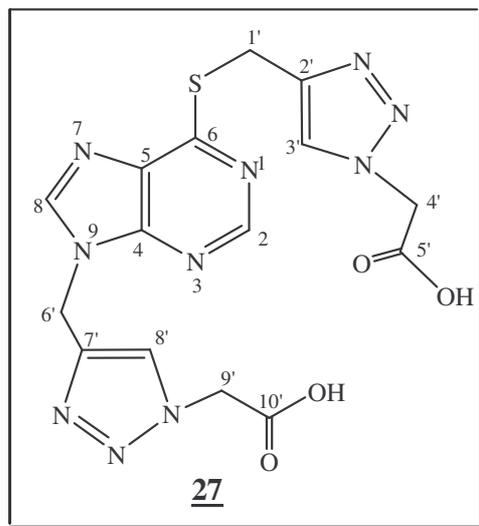
FF= 224,3-228°C (sólido amarelo)

IV (KBr);  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3402 (estiramento N-H), 3088 (estiramento C-H<sub>(aromático)</sub>), 2975-2812 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1568 (estiramento C=N), 1323 (estiramento N=N), 634 (estiramento C-S).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9,13 (d, 1H, H-2''); 8,81 (sl, 1H, H-3'); 8,79 (s, 1H, H-2); 8,50 (s, 1H, H-8); 8,29 (d, 1H,  $J_{8'',6''}=3,0$  Hz, H-8''); 7,96 (d, 1H,  $J_{5'',6''}=9,0$  Hz, H-5''); 7,83 (d, 1H, H-3''); 7,76 (dd, 1H, H-6''); 4,89 (sl, 2H, H-1').

Mapa de contornos  $^1\text{H}$  x  $^1\text{H}$  (COSY, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9,13 (H-2'') x 7,83 (H-3''); 8,81 (H-3') x 4,89 (H-1'); 8,29 (H-8'') x 7,76 (H-6''); 7,96 (H-5'') x 7,76 (H-6'').

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 152,4 (C-2''); 149,3 (C-2); 143,5 (C-8); 143,5-120,3 (C-2', C-7'', C-5'', C-8'', C-6'', C-10'', C-3'', C-3'); 22,4 (C-1').



Nomenclatura: 6,9-(di-ácido-2-(4-metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acético)purina

FM: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S

MM: 430,40 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 7:3:0,5 mL; revelador: UV; RF= 0,2; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:80).

FF= 268-272°C (sólido preto)

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 8,57 (s, 1H, H-2); 8,37 (s, 1H, H-8); 8,08 (s, 1H, H-8' ou H-3'); 7,96 (s, 1H, H-3' ou H-8'); 5,58 (s, 2H, H-6'); 5,00 (m, 4H, H-4' e H-9'); 4,57 (s, 2H, H-1').

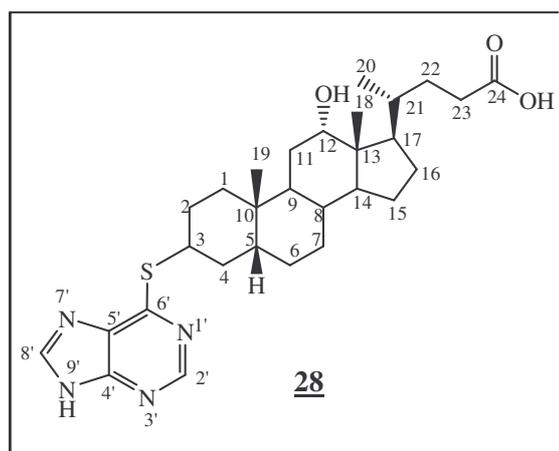
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 173,4 (C-5' e C-10'); 159,9 (C-6); 152,2 (C-2); 148,1 (C-4); 145,4 (C-8); 142,5 (C-2' e C-7'); 130,7 (C-5); 126,4 (C-3' e C-8'); 53,7 (C-4', 9' e 6'); 23,5 (C-1').

#### 2.4.5- Síntese dos derivados de esteróides conjugados com 6-mercaptopurina 28, 29 e 30.

Para síntese dos compostos 28, 29 e 30, a uma solução contendo 6-mercaptopurina 1 (2,0 eq./mol) e 5,0 mL de DMF foi adicionado a 0°C hidreto de sódio (3,0 eq./mol) Tabela 18. A mistura reagente foi mantida em agitação constante à temperatura ambiente por 1h. Em seguida foi adicionado o mesilato 11, 9 ou 10 (1 eq./mol). A reação foi deixada em agitação constante à 100°C por 24h e foi acompanhada por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1, revelador: UV). Após o término da reação foi realizada a extração com acetato de etila (4 x 30 mL) e solução saturada de NaCl. O solvente da fase orgânica foi removido sob pressão reduzida, no rotavapor, e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol).

**Tabela 18-** Quantidades de 6-mercaptopurina (6-MP), NaH e mesilato utilizadas e rendimentos das reações

<b>Produto</b>	<b>6-MP (g; mmol)</b>	<b>NaH (g; mmol)</b>	<b>mesilato (g; mmol)</b>	<b>Produto (g; mmol; rendimento)</b>
<u>28</u>	0,21; 1,4	0,05; 2,1	<u>11</u> (0,33; 0,7)	0,15; 0,3; 40%
<u>29</u>	0,12; 0,8	0,03; 1,2	<u>9</u> (0,20; 0,4)	0,12; 0,2; 60%
<u>30</u>	0,06; 0,4	0,02; 0,6	<u>10</u> (0,09; 0,2)	0,10; 0,2; 40%



Nomenclatura: ácido 4- (3-(9*H*-purin-6-iltio)-12-hidroxi-10,13-dimetil-1*H*-ciclopentafenantren-17-il)pentanóico

FM: C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

MM: 526,73 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1; revelador: UV; RF= 0,5; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 93:7).

FF= 160-163°C (sólido amarelo)

IV (KBr);  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3402 (estiramento N-H e O-H), 2926-2854 (estiramento C-H (alifático)), 1697 (estiramento C=O (ácido carboxílico)), 1560 (estiramento C=N), 1120 (estiramento C-O), 620 (estiramento C-S).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 8,25 (s, 1H, H-2'); 8,09 (s, 1H, H-8'); 3,91 (s, 1H, H-12); 2,31 (m, 1H, H-3); 2,18 (m, 1H, H-23); 0,97 (m, 3H, H-18); 0,88 (s, 3H, H-19); 0,66 (s, 3H, H-20), Figura 85.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 178,1 (C-24); 153,0 (C-2'); 145,7 (C-8'); 73,9 (C-12); 43,5 (C-3); 34,7 (C-23); 32,2 (C-7); 23,6 (C-20); 17,5 (C-19); 13,1 (C-18), Figura 86.

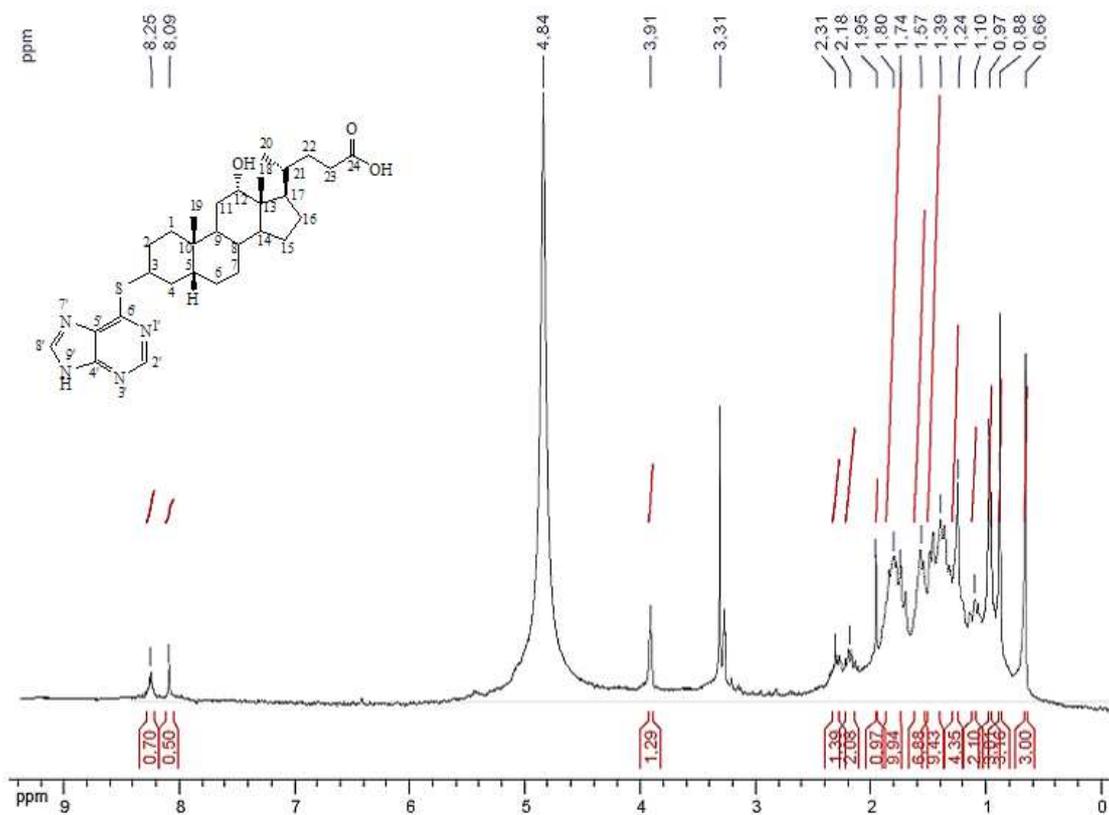


Figura 85- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **28** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz).

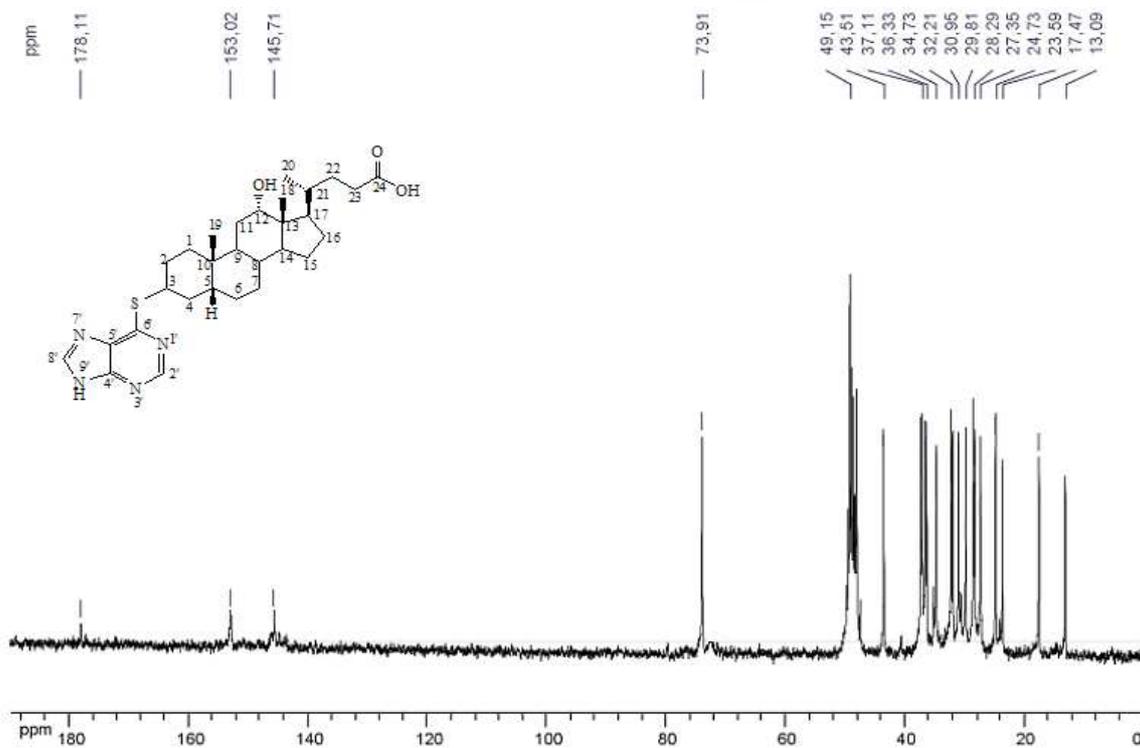
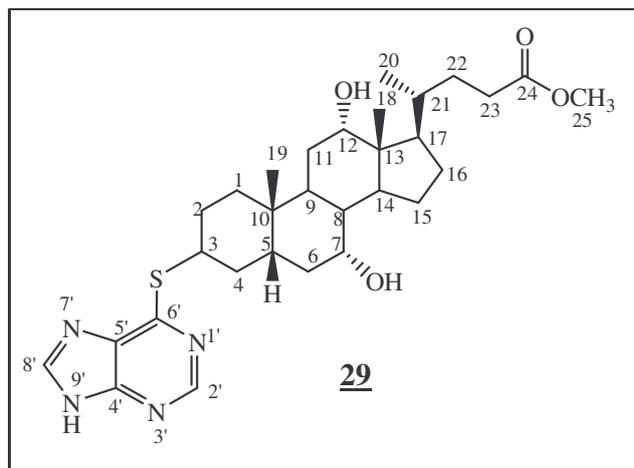


Figura 86- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **28** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz).



Nomenclatura: 4-metil-(3-(9*H*-purin-6-iltio)-7,12-di-hidroxi-10,13-dimetil-1*H*-ciclopentafenantren-17-il) pentanoato de metila

FM: C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

MM: 556,76 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1; revelador: UV; RF= 0,6; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5).

FF= 167-171°C (sólido amarelo)

IV (KBr);  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3408 (estiramento N-H e O-H), 2924 (estiramento C-H (alifático)), 1738 (estiramento C=O (éster)), 1566 (estiramento C=N), 1242 (estiramento C-O), 642 (estiramento C-S).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 8,64 (s, 1H, H-2'); 8,34 (s, 1H, H-8'); 3,96 (s, 1H, H-12); 3,79 (s, 1H, H-7); 3,65 (s, 3H, H-25); 2,34 (m, 2H, H-3, H-23); 0,97 (m, 6H, H-18 e H-19); 0,70 (s, 3H, H-20), Figura 87.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 176,6 (C-24); 153,2 (C-2'); 144,3 (C-8'); 74,1 (C-12); 69,1 (C-7); 52,2 (C-25); 43,1 (C-3); 32,0 (C-23); 23,8 (C-20); 17,7 (C-19); 13,1 (C-18), Figura 88.

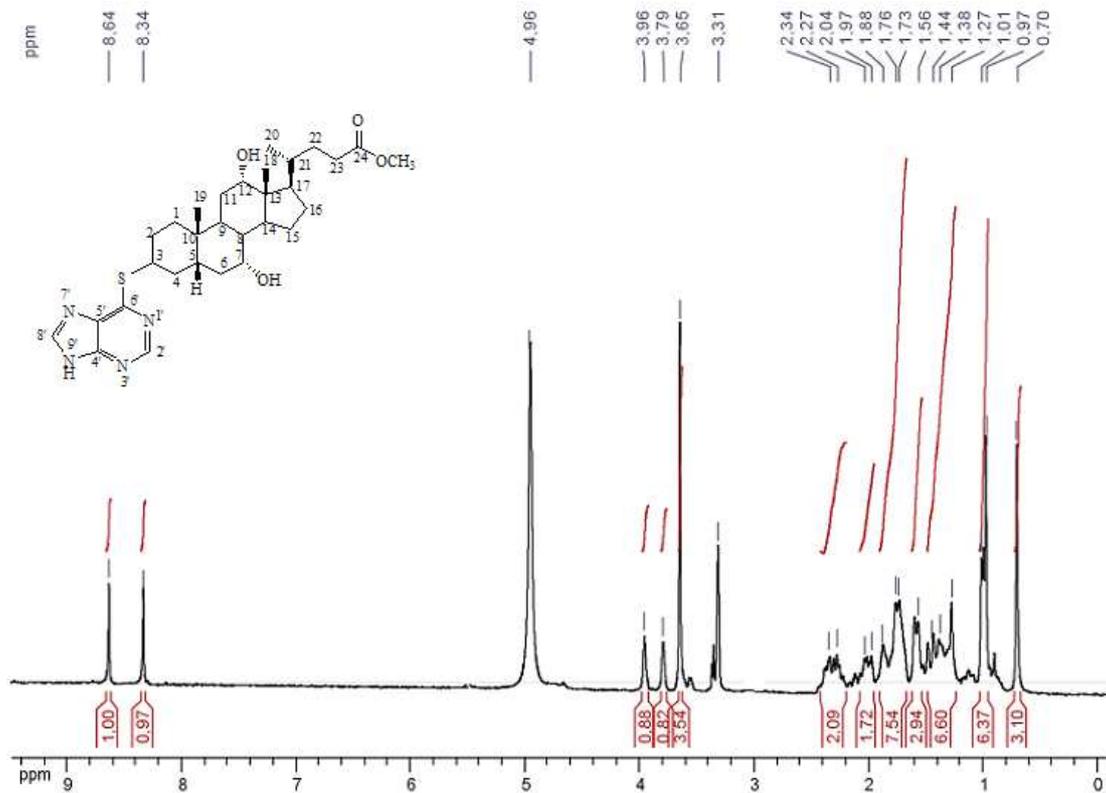


Figura 87- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **29** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz).

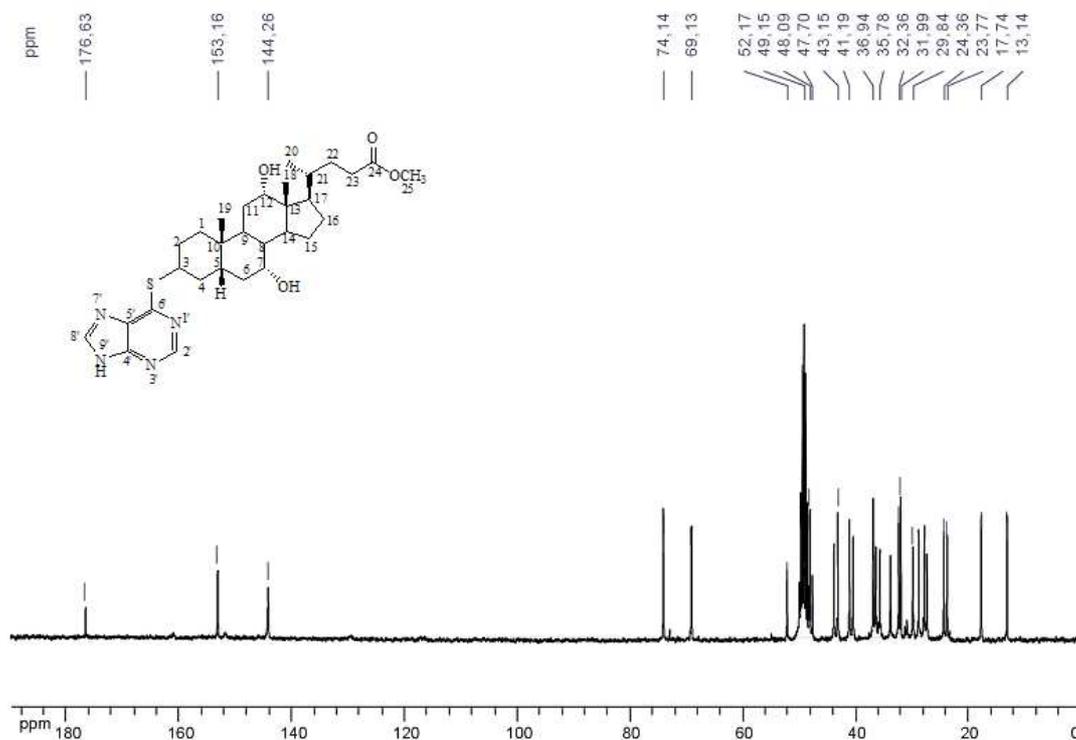
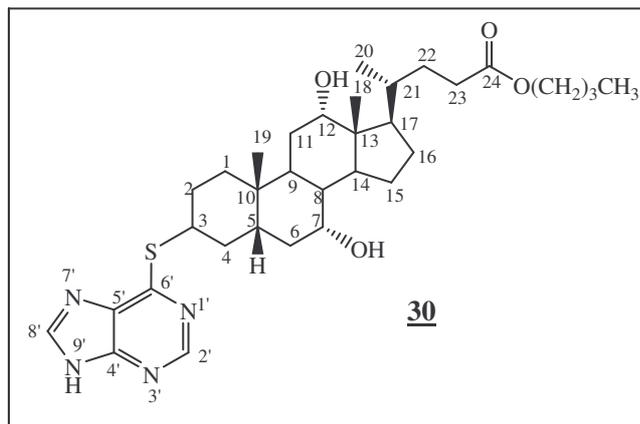


Figura 88- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **29** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz).



Nomenclatura: 4-(3-(9*H*-purin-6-iltio)-7,12-di-hidroxi-10,13-dimetil-1*H*-ciclopentafenantren-17-il) pentanoato de butila

FM: C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

MM: 598,84 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1; revelador: UV; RF= 0,8; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3).

FF= 170,5-173°C (sólido amarelo)

IV (KBr);  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3421 (estiramento N-H e O-H), 2928-2872 (estiramento C-H (alifático)), 1732 (estiramento C=O (éster)), 1564 (estiramento C=N), 1240 (estiramento C-O), 644 (estiramento C-S).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 8,64 (s, 1H, H-2'); 8,33 (s, 1H, H-8'); 4,05 (m, 4H, H-7, H-12 e H-25); 2,40 (m, 2H, H-3, H-3); 0,94 (m, 12H, H-18, H-19, H-20 e H-28),  
Figura 89.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 176,5 (C-24); 153,5 (C-2'); 144,6 (C-8'); 74,0 (C-12); 73,4 (C-7); 65,7 (C-25); 43,7 (C-3); 32,7 (C-23); 23,9 (C-20); 18,4 (C-27), 18,3 (C-19); 14,4 (C-28); 13,8 (C-18), Figura 90.

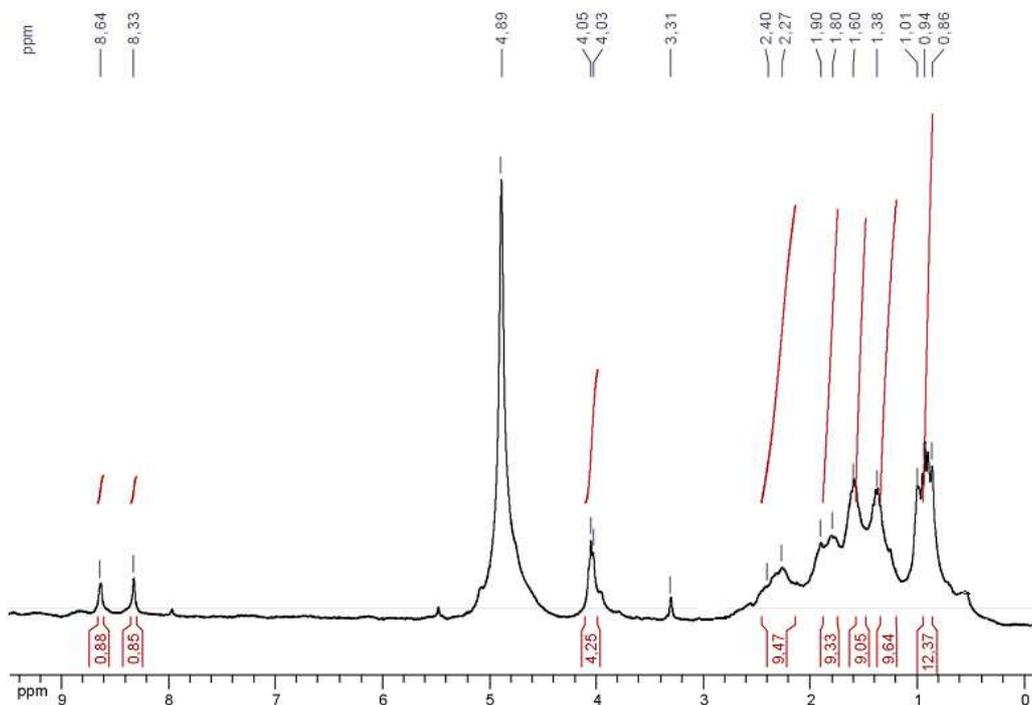


Figura 89- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **30** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

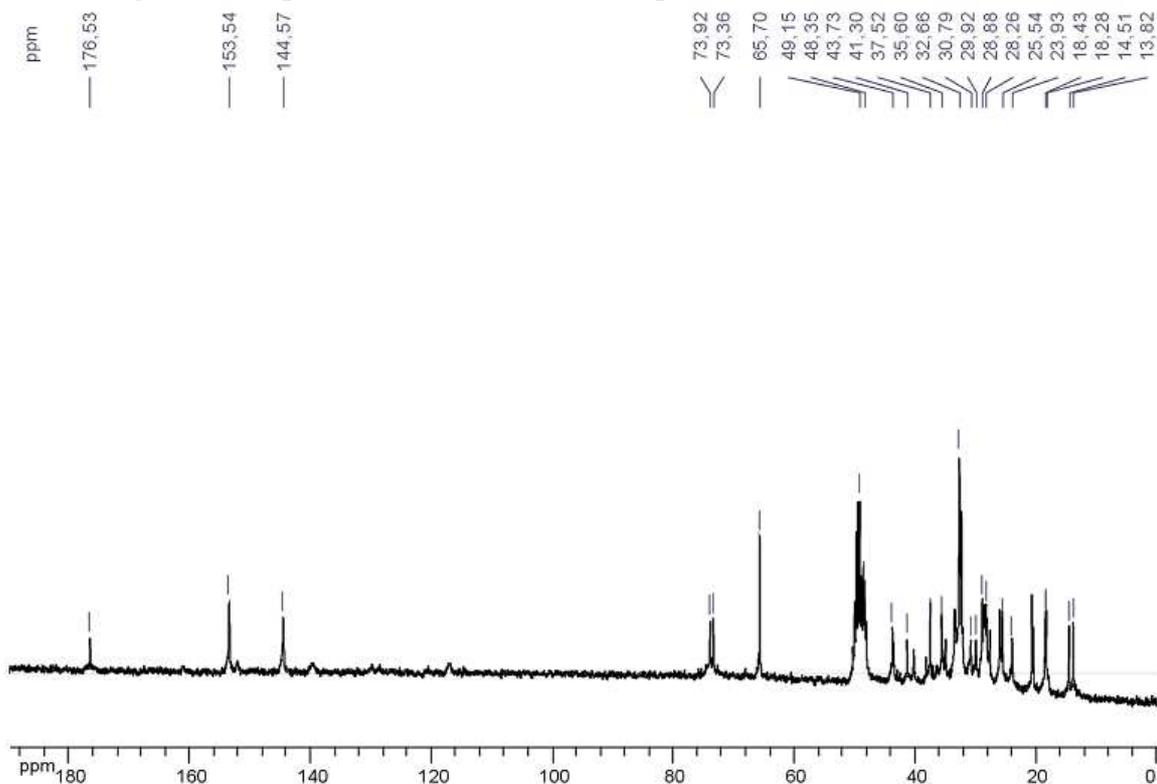


Figura 90- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **29** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

## 2.4.6- Atividade antiparasitária e citotoxicidade dos compostos em macrófagos peritoneais de mamíferos.

### - Antileishmania

Foram utilizadas formas promastigotas de quatro espécies de *Leishmania*: *L. major* (MRHO/SU/59/P), *L. braziliensis* (MHOM/BR/M2903), *L. amazonensis* (IFLA/BR/67/PH8) e *L. chagasi* (MHOM/BR/PP75). Após três dias de tratamento a atividade leishmanicida foi avaliada através do teste colorimétrico do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-5 difenil tetrazólico ou MTT (Sigma Chemical Co-St. Louis, MO, USA), onde o sal tetrazólico de cor amarela e solúvel em água é convertido em formazan, insolúvel e de cor lilás pela atividade das desidrogenases mitocondriais das células vivas, se tornando posteriormente solúvel com a adição de isopropanol<sup>80</sup>. Em resumo: As formas promastigotas de *Leishmania*, obtidas a partir da fase logarítmica de crescimento foram incubadas em placa de 96 poços, à 26°C e os compostos foram adicionados em concentrações variadas, diluídas em série (40,0; 22,0; 12,0; 6,9; 3,9; 2,1; 1,2; 0,69; 0,39; 0,22; 0,13 µg/mL) em DMSO (dimetilsulfóxido- Sigma Chemical Co- St. Louis, MO, USA), sendo que a maior concentração utilizada de DMSO foi de 0,5% (v/v), que não é citotóxica para os parasitos. Em alguns poços não houve adição de nenhum composto (controle). Os testes foram realizados em três experimentos independentes, e cada concentração foi testada em duplicata. Após 72 horas de incubação em estufa a 26°C, adicionou-se 10 µL de MTT à 5 mg/mL, e após quatro horas, a reação foi interrompida pela adição de 100 µL de isopropanol/ácido clorídrico (solução de isopropanol/HCl a 0,4%). A leitura foi feita em espectrofotômetro a 570 nm (Multiskan EX-Thermo Electron Corporation, Vantaa, Finlândia). A partir do teste de viabilidade celular foi determinada a concentração inibitória (IC<sub>50</sub>) para cada composto que representa a concentração molecular que inibe 50% do crescimento parasitário. Os valores de IC<sub>50</sub> foram estimados por interpolação gráfica utilizando o programa estatístico Gráfit 5 (Erithacus Software Ltd., Horley, U.K). Anfotericina B (Cristália- São Paulo, Brasil) foi utilizada como fármaco de referência.

### **- Antimalárica**

Os compostos foram testados “*in vivo*” em camundongos infectados com formas sanguíneas de *Plasmodium berghei* cepa NK65, usando o teste supressivo<sup>81</sup>. Foram usados camundongos Suíços outbreak, fêmeas de 19 a 22 g, obtidos do Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o processo aprovado no Comitê de Ética nº063/2007-CEEA. Esses camundongos foram infectados com  $1,0 \times 10^6$  hemácias parasitadas por via intraperitoneal. As substâncias testadas foram preparadas em solução aquosa ou diluídas de acordo com sua solubilidade, utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) a 5%. Os camundongos infectados foram divididos ao acaso em grupos de 4 animais e os grupos-teste receberam doses orais das drogas em concentrações de 10 mg/Kg. Foi administrada uma dose por dia, durante 4 dias consecutivos, a partir do dia da inoculação. Dois grupos controle foram utilizados, um recebendo a droga padrão cloroquina na dose de 10 mg/Kg e outro não tratado, que recebeu solução de DMSO a 5%. Nos dias 5, 7, 9 e 12 após a inoculação dos parasitos foram feitos esfregaços sanguíneos, fixados em metanol, corados por Giemsa e examinados em microscopia de imersão para determinação da parasitemia. A atividade dos análogos foi estabelecida com base na porcentagem de inibição da multiplicação dos parasitos (IMP) nos grupos tratados com os compostos, em comparação com o grupo controle não tratado.

### **- Citotoxicidade dos compostos em macrófagos peritoneais de camundongos BALB/C.**

A fim de se verificar a citotoxicidade em células de mamíferos, utilizou-se macrófagos peritoneais de camundongos Balb/c estimulados com 1,0 mL de tioglicolato estéril (3%) por 72 horas antes de serem eutanasiados. Os macrófagos foram obtidos após lavado peritoneal com 5 mL de solução de Hank´s estéril incubados em placa de 96 poços em meio RPMI-1640 (Sigma Chemical Co- St. Louis, MO, USA), na concentração de  $2 \times 10^5$  células/mL em estufa com 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Após 24 horas, foram adicionados os compostos nas mesmas concentrações utilizadas no ensaio antipromastigota de *Leishmania*. Após 72 horas de tratamento, a viabilidade dos macrófagos foi determinada pela adição de MTT (como descrito anteriormente) e confirmada pela comparação da morfologia dos macrófagos tratados com o grupo controle, via microscópio óptico invertido. Cada concentração dos compostos foi avaliada em duplicata e em alguns poços não houve adição de compostos (controle).

### 3- Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Derivados de Açúcares

#### 3.1- Justificativa

Sabe-se que triazóis conjugados com açúcares e esteróides (Figura 91) apresentam importante atividade biológica, como por exemplo, atividade antitumoral, antifúngica, antidepressiva, antiviral e anti-hipertensiva<sup>82-86</sup>, e que esteróides como o ácido cólico são importantes carreadores e transportadores de fármacos<sup>64,87,88</sup>. Derivados anfifílicos de carboidratos vêm se destacando como antibacterianos devido à interação com a parede celular bacteriana, isto é possível, pois a parede celular é constituída principalmente por fosfolipídeos que são moléculas anfifílicas e também, pelo fato de muitos receptores serem derivados de carboidratos (Figura 91)<sup>40</sup>.

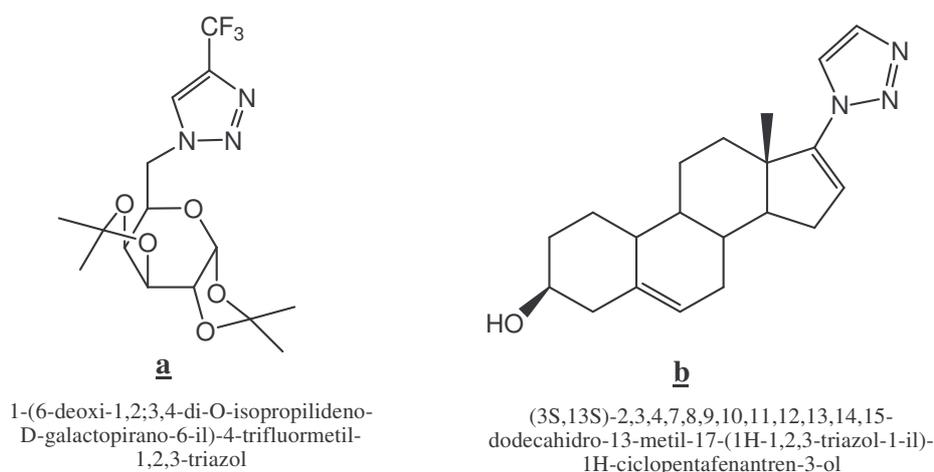


Figura 91- Derivados de triazóis farmacologicamente ativos: **a**- acoplado a carboidrato; **b**- acoplado a esteróide.

Justifica-se então, neste trabalho, sintetizar novos derivados da D-glicose conjugados com triazol e ácido cólico. Para estudar a atividade desses derivados propôs-se sintetizar açúcares conjugados com triazol e derivados arilas, ácido carboxílico e álcool.

Sabendo-se do longo curso de tratamento para leishmaniose e da resistência adquirida aos medicamentos utilizados (Pentostan<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup>), torna-se necessário o desenvolvimento de fármacos mais eficazes para o tratamento desta doença<sup>89-91</sup>.

Com isto e aproveitando o conhecimento adquirido na obtenção de derivados de açúcares pelo grupo, justifica-se sintetizar derivados da D-gliconolactona e D-ribonolactona contendo em suas estruturas etilenodiamina e aminoálcool, potenciais ligantes para complexação com antimônio, drogas usadas no tratamento da leishmaniose (Figura 92).

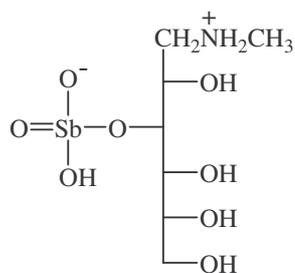


Figura 92- Estrutura química do antimonial pentavalente antimoniato de *N*-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>, Antimoniato de meglumina).

### 3.2- Objetivos

Objetivou-se sintetizar um derivado da D-glicose conjugado com triazol e ácido cólico (Figura 93). Para tal, utilizou-se reação de cicloadição 1,3-dipolar tipo “click”. Desta forma, a D-glicose foi funcionalizada com alcino usando álcool propargílico e posteriormente condensada com derivado azido do ácido cólico.

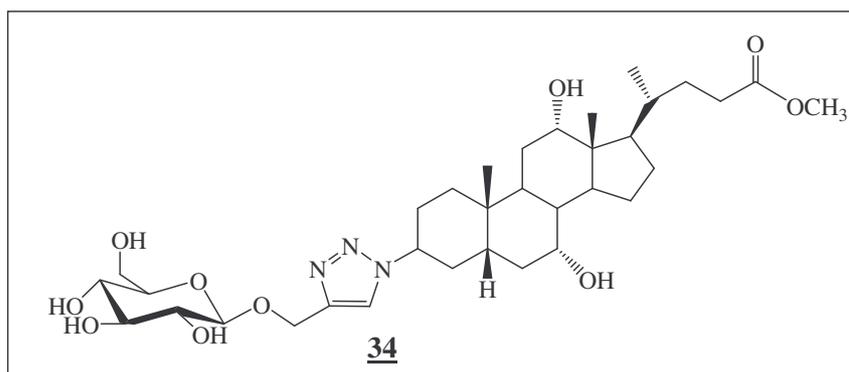


Figura 93- Estrutura química do derivado da D-glicose conjugado com triazol e ácido cólico.

Objetivou-se também sintetizar análogos da D-glicose conjugados com triazol, variando a porção da molécula ligada diretamente ao 1,2,3-triazol com grupamento ácido carboxílico, álcool e arilas (Figura 94), a fim de verificar a atividade antiparasitária (*Leishmania*), antibacteriana (Gram positiva e negativa, *Mycobacterium tuberculosis*) e a citotoxicidade em macrófagos peritoneais de mamíferos destes compostos.

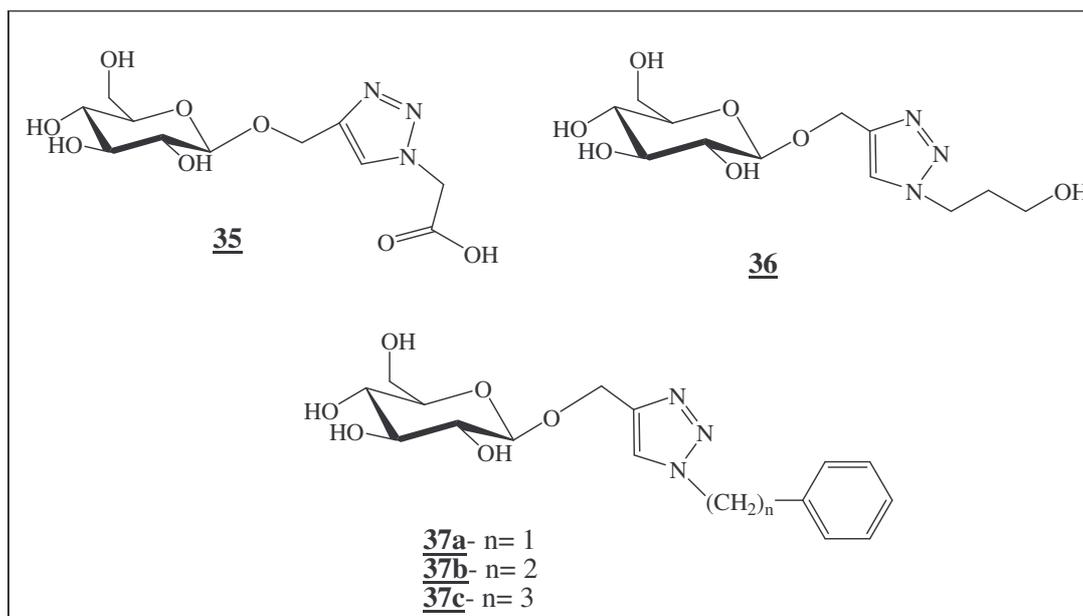


Figura 94- Estrutura química de derivados da D-glicose conjugados com triazol, ácido carboxílico, álcool e derivados arilas.

Objetivou-se também sintetizar derivados da D-gliconolactona e da D-ribonolactona (Figura 95), potenciais ligantes para reação de complexação com antimônio e avaliar suas propriedades terapêuticas no tratamento de leishmaniose.

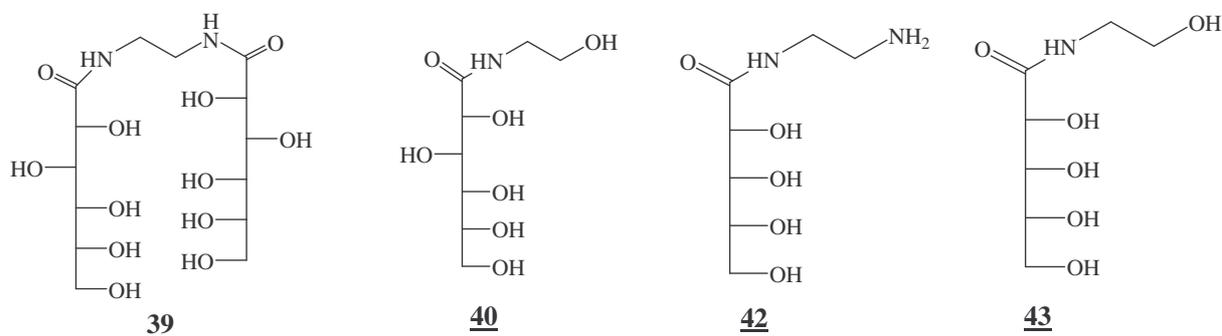


Figura 95- Derivados da D-gliconolactona e da D-ribonolactona.

### 3.3- Resultados e Discussão

#### 3.3.1- Síntese e caracterização de 3,4,5,6-tetra-hidro-2-(hidroximetil)-6-(prop-2-iniloxi)-2H-piran-3,4,5-triol (**32**) e 3,4,5,6-tetra-hidro-2-(hidroximetil)-6-(prop-2-iniloxi)-2H-piran-3,4,5-triol-per-O-acetilado (**33**)

Esta etapa do projeto consistiu na funcionalização da D-glicose com um alcino na posição anomérica para ser posteriormente submetido a uma reação do tipo “click” com um derivado azida resultando na formação de um 1,2,3-triazol. Desta forma o alcino **32** foi obtido seguindo a metodologia descrita na literatura<sup>92</sup> (Figura 96). A purificação do produto obtido foi feita através de coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 94:6) resultando em um óleo marrom, posteriormente caracterizado como o alcino terminal **32**, com 60% de rendimento.

Para auxiliar na caracterização do alcino **32** foi feita sua per-O-acetilação. O composto **32** foi solubilizado em piridina e a esta solução foi adicionado anidrido acético (Figura 96). Obteve-se um óleo amarelo com 71% de rendimento.

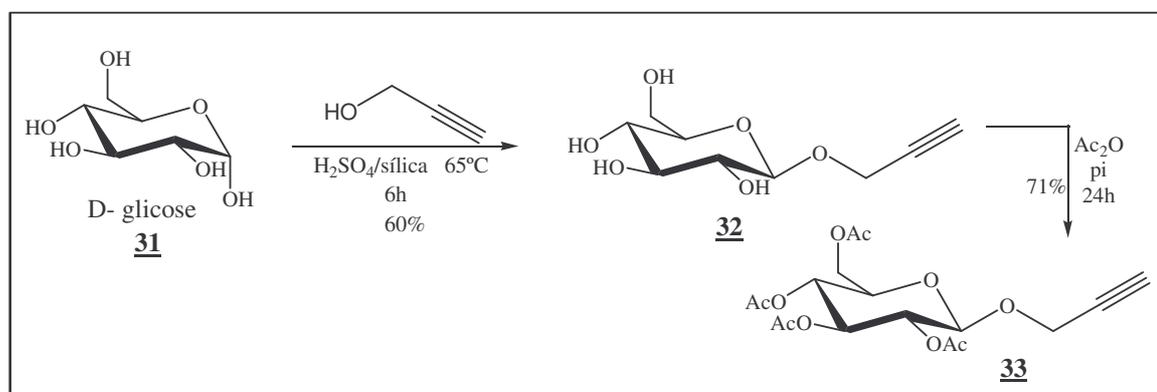


Figura 96- Esquema de síntese dos alcinos intermediários derivados da D-glicose.

Estes compostos foram caracterizados por espectroscopia na região do IV, RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C.

No espectro na região do infravermelho do composto **33** (Figura 97) observou-se a presença da banda de absorção referente ao estiramento da ligação C-H de alcino em 3279 cm<sup>-1</sup> e em 2960 cm<sup>-1</sup> ao estiramento da ligação C-H alifático. Observou-se também uma banda de intensidade fraca em 2120 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento C≡C, em 1741 cm<sup>-1</sup>

uma banda de absorção referente ao estiramento C=O de éster e em  $1032\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C-O.

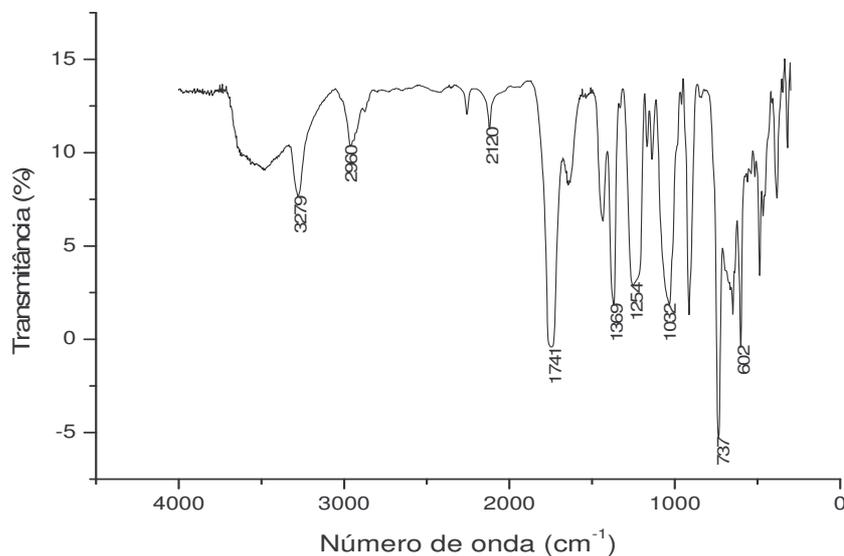


Figura 97- Espectro no IV do composto **33** (CsI).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **33** (Figura 98) observou-se um duplete em  $\delta$  5,49 ppm atribuído ao hidrogênio anomérico H-1 com constante de acoplamento  $J_{1,2} = 9,7\text{ Hz}$ , o que sugere a formação do alcino na posição equatorial ( $\beta$ ). Além de sinais referentes a porção açúcar verificou-se sinais em  $\delta$  4,09 ppm e em  $\delta$  2,47 ppm atribuídos aos hidrogênios H-1' e H-3', respectivamente, do grupo alcino. Em  $\delta$  2,02 ppm observou-se um sinal referente aos hidrogênios (-COOCH<sub>3</sub>) correspondentes aos acetatos evidenciando a per-O-acetilação do produto.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do alcino **33** (Figura 99), observou-se 4 sinais referentes aos carbonos C-7 carbonílicos da função éster em  $\delta$  170,8-169,7 ppm o que sugere a per-O-acetilação do produto, além de sinais referentes a porção açúcar e a porção alcino.

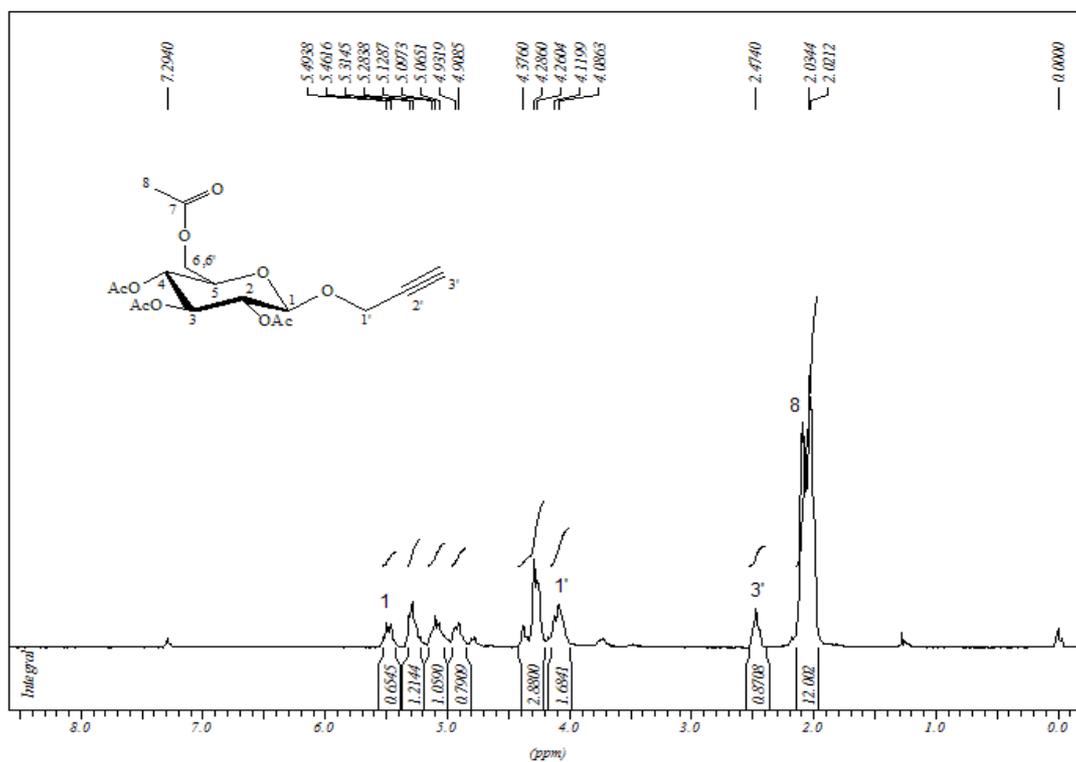


Figura 98- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

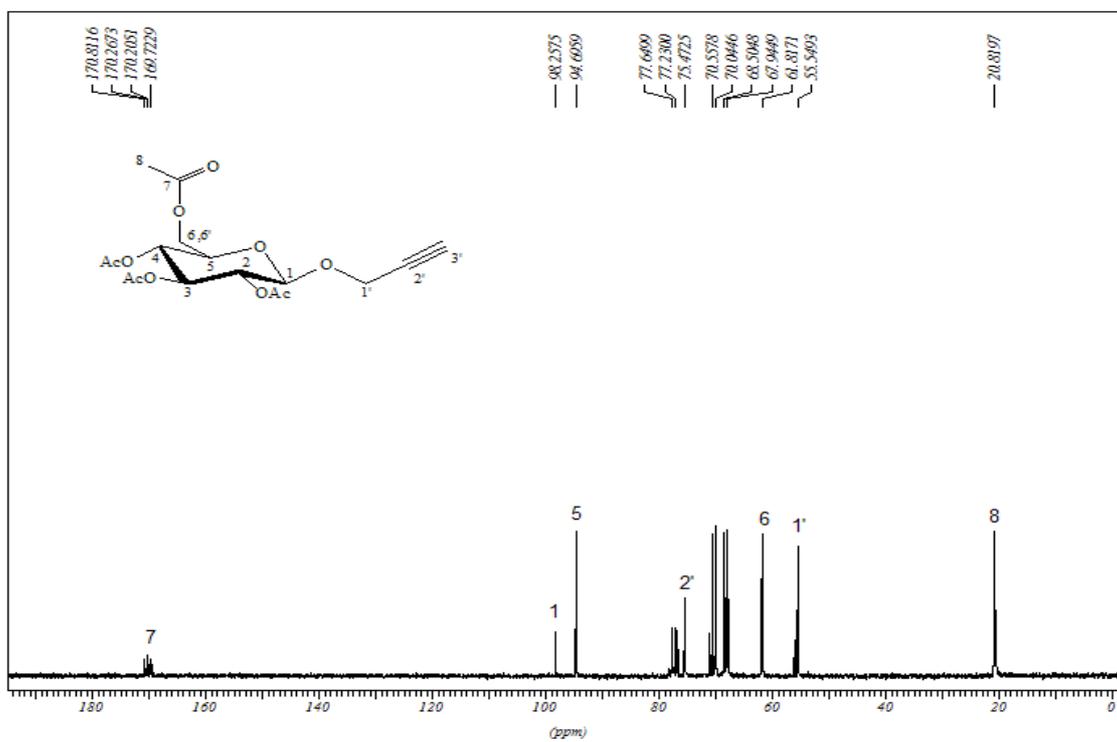


Figura 99- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

A síntese e caracterização dos intermediários azidos **12**, **14**, **16** e **18a-c** estão descritos na sessão 2.4.3 do capítulo 1 (pág. 99).

### **3.3.2- Síntese e caracterização dos derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol **34**, **35**, **36** e **37a-c**.**

Para obtenção dos derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído foi utilizada a metodologia geral para reação de cicloadição 1,3-dipolar descrita no capítulo 1, trocando-se o solvente DMSO por diclorometano.

#### **Procedimento geral da reação de cicloadição 1,3-dipolar**

O alcino (**32**) derivado da D-glicose e o intermediário azido (**12**, **14**, **16** ou **18a-c**) foram solubilizados em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, em seguida, à esta solução foram adicionados H<sub>2</sub>O, CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O e ascorbato de sódio (Figura 100). A mistura reagente foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 72h. O consumo dos reagentes e a formação do produto foram verificados por CCDS usando como eluente diclorometano, metanol e solução de hidróxido de amônio. A purificação dos produtos foi feita por coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de diclorometano e metanol.

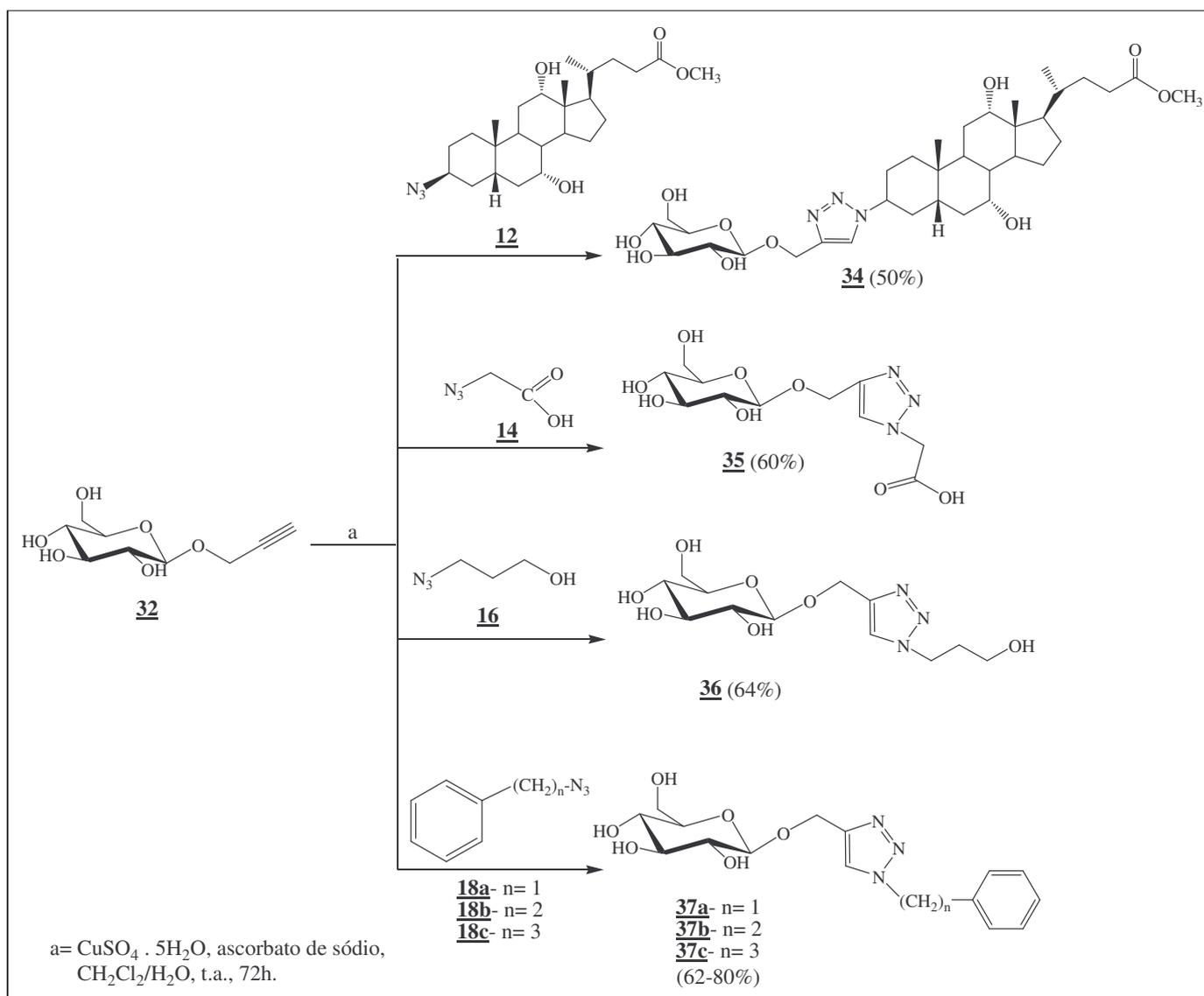


Figura 100- Esquema de síntese dos derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol.

A Tabela 19 relaciona alguns dados dos compostos obtidos, tais como: reagentes utilizados, eluente, revelador e RF para CCDS, eluente para coluna cromatográfica e característica física.

**Tabela 19-** Dados das reações de obtenção dos compostos **34**, **35**, **36** e **37a-c** e suas características físicas

Produto	alcino	azida	CCDS (eluente; RF; revelador*)	coluna cromatográfica (eluente: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH)	característica física
<b>34</b>	<b>32</b>	<b>12</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 8:2; 0,8	92:8	sólido amarelo
<b>35</b>	<b>32</b>	<b>14</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 7:3:0,5 mL; 0,3	85:15	óleo amarelo
<b>36</b>	<b>32</b>	<b>16</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 8:2:0,5 mL; 0,3	88:12	óleo amarelo
<b>37a</b>	<b>32</b>	<b>18a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 8:2:0,5 mL; 0,7	92:8	óleo amarelo
<b>37b</b>	<b>32</b>	<b>18b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 8:2:0,5 mL; 0,7	92:8	óleo marrom
<b>37c</b>	<b>32</b>	<b>18c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH/NH <sub>4</sub> OH 8:2:0,5 mL; 0,8	92:8	óleo amarelo

\* revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%

As caracterizações dos compostos **34**, **35**, **36** e **37a-c** foram feitas por espectroscopia na região do IV, RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C, medida do poder rotatório específico [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> e para alguns produtos também ponto de fusão e espectrometria de massas.

A Tabela 20 mostra a faixa de fusão e os valores da medida do poder rotatório específico dos compostos **34**, **35**, **36** e **37a-c**.

**Tabela 20-** Faixa de fusão e medida do poder rotatório específico dos compostos **34**, **35**, **36** e **37a-c**.

Produto	faixa de fusão	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> (20°C; MeOH)
<b>34</b>	105,5-108°C	+ 32,4 (c 0,4 g/mL)
<b>35</b>	-	+ 10,5 (c 0,6 g/mL)
<b>36</b>	-	+ 58,3 (c 0,7 g/mL)
<b>37a</b>	-	+ 21,8 (c 1,1 g/mL)
<b>37b</b>	-	+ 33,9 (c 0,5 g/mL)
<b>37c</b>	-	+ 61,1 (c 0,4 g/mL)

Dos compostos obtidos elegeu-se, devido à complexidade, o composto **34** para ser discutida a caracterização.

No espectro na região do infravermelho do composto **34** (Figura 101) observou-se a presença da banda de absorção referente ao estiramento da ligação O-H em  $3387\text{ cm}^{-1}$  e em  $2926\text{ cm}^{-1}$  ao estiramento da ligação C-H alifático. Observou-se também uma banda de absorção em  $1736\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O de éster, em  $1649\text{ cm}^{-1}$  uma banda referente ao estiramento da ligação C=C, em  $1439\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação N=N, evidenciando a formação do anel triazólico, e em  $1039\text{ cm}^{-1}$  uma banda de absorção referente ao estiramento da ligação C-O.

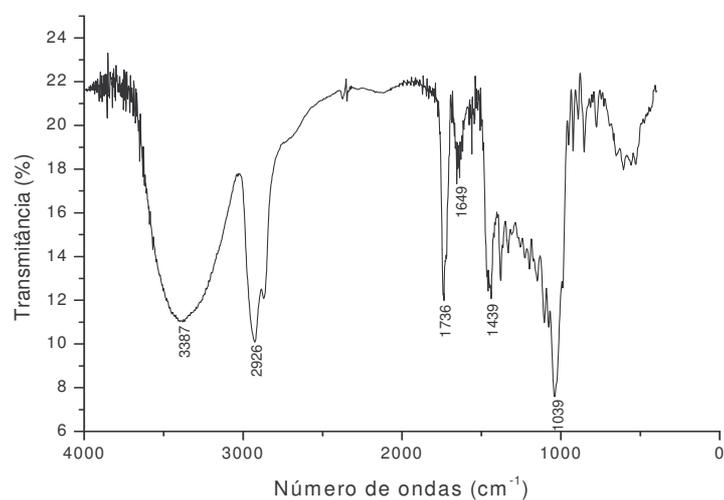


Figura 101- Espectro no IV do composto **34** (KBr).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **34** (Figura 102) observou-se além dos sinais esperados da porção açúcar e da porção ácido cólico um sinal em  $\delta$  8,12 ppm referente ao H-5' que sugere a formação do anel triazólico. Observou-se também em  $\delta$  3,65 ppm um multipletto referente ao hidrogênio H-3, tal núcleo apresentou-se mais blindado do que no material de partida.

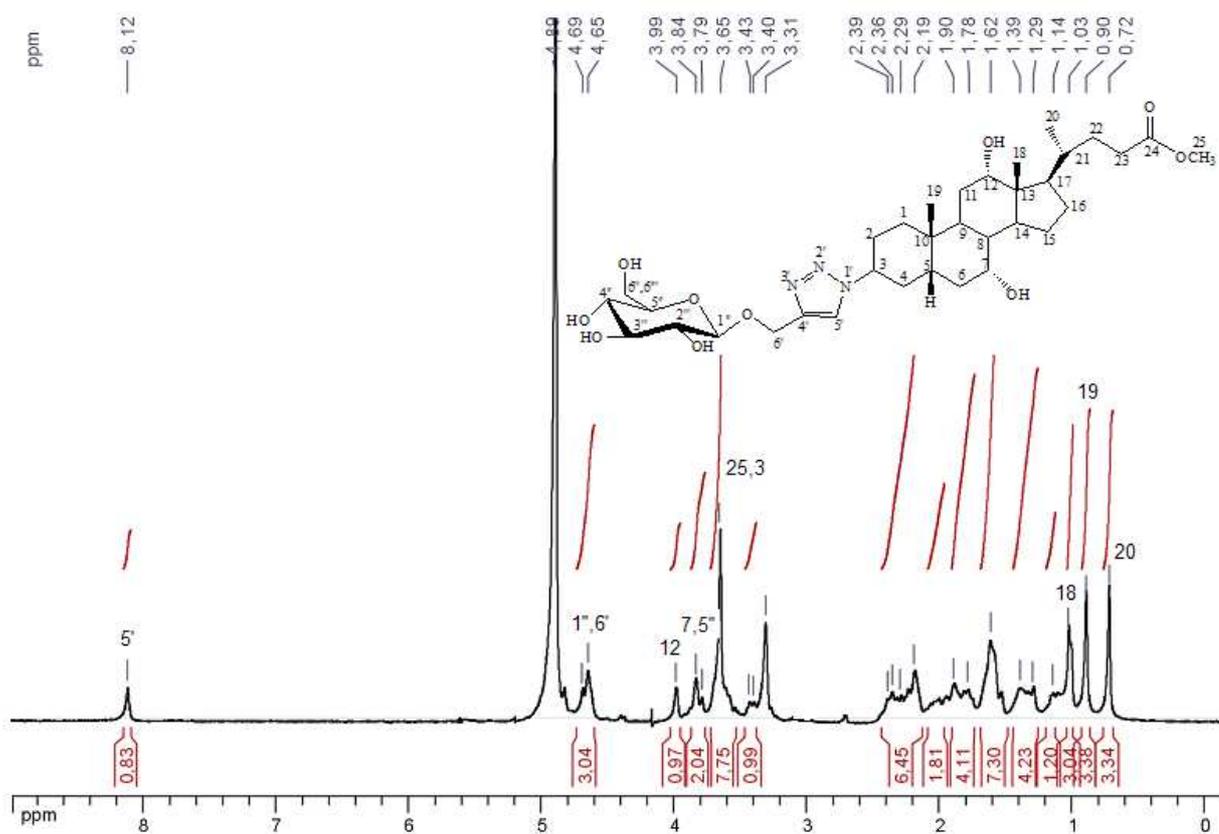


Figura 102- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **34** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **34** (Figura 103) observou-se além dos sinais esperados da parte da D-glicose e do ácido cólico, um sinal em  $\delta$  124,8 ppm e um sinal  $\delta$  145,1 ppm referentes aos carbonos C-5' e C-4', respectivamente, que sugere a formação do anel triazólico. Observou-se também em  $\delta$  52,1 ppm um sinal referente ao carbono C-3, tal núcleo apresentou-se mais blindado do que no material de partida.

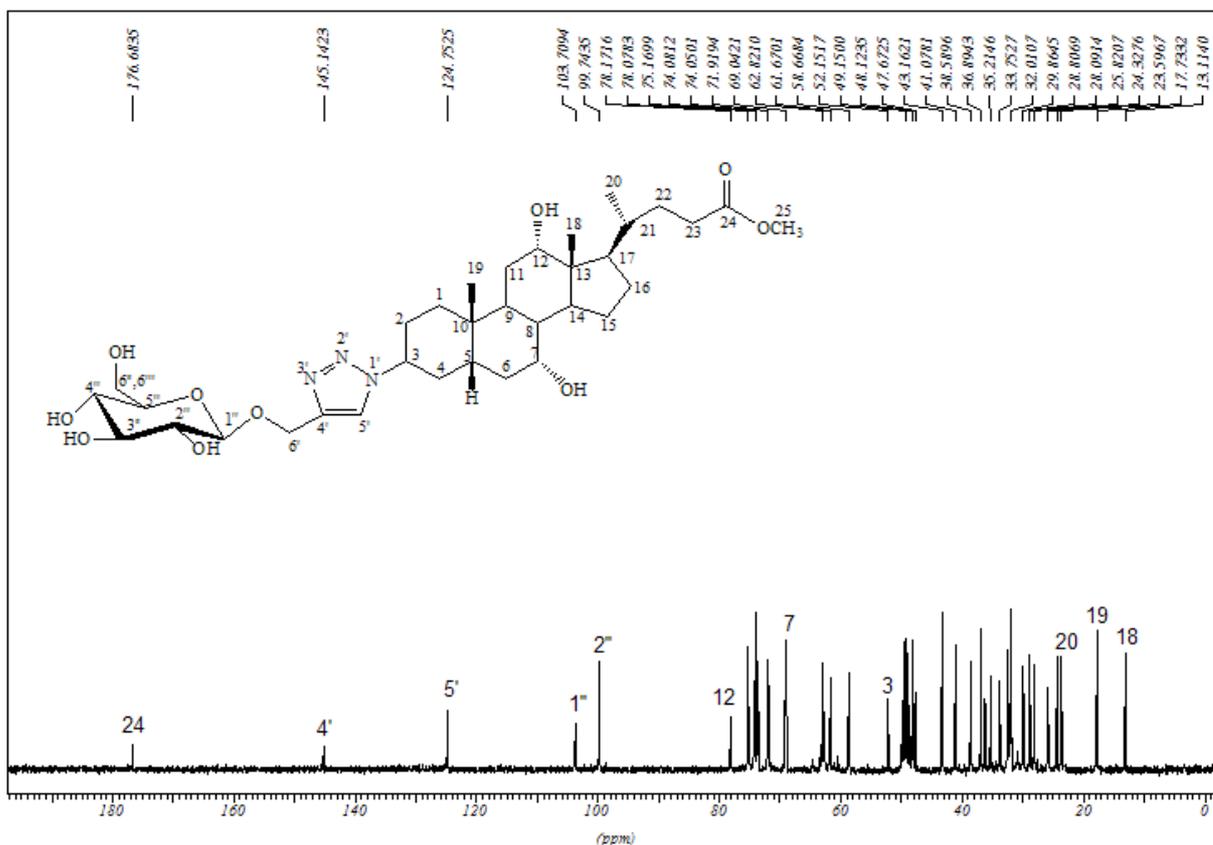


Figura 103- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **34** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz).

O espectro de massas (ESI-MS) mostrou picos em  $[M + H]^+$  igual a 666,4 m/z (teórico 666,4 m/z) e  $[M + Na]^+$  igual a 688,4 (teórico 688,4 m/z) confirmando a massa molar do composto **34** (Figura 104).

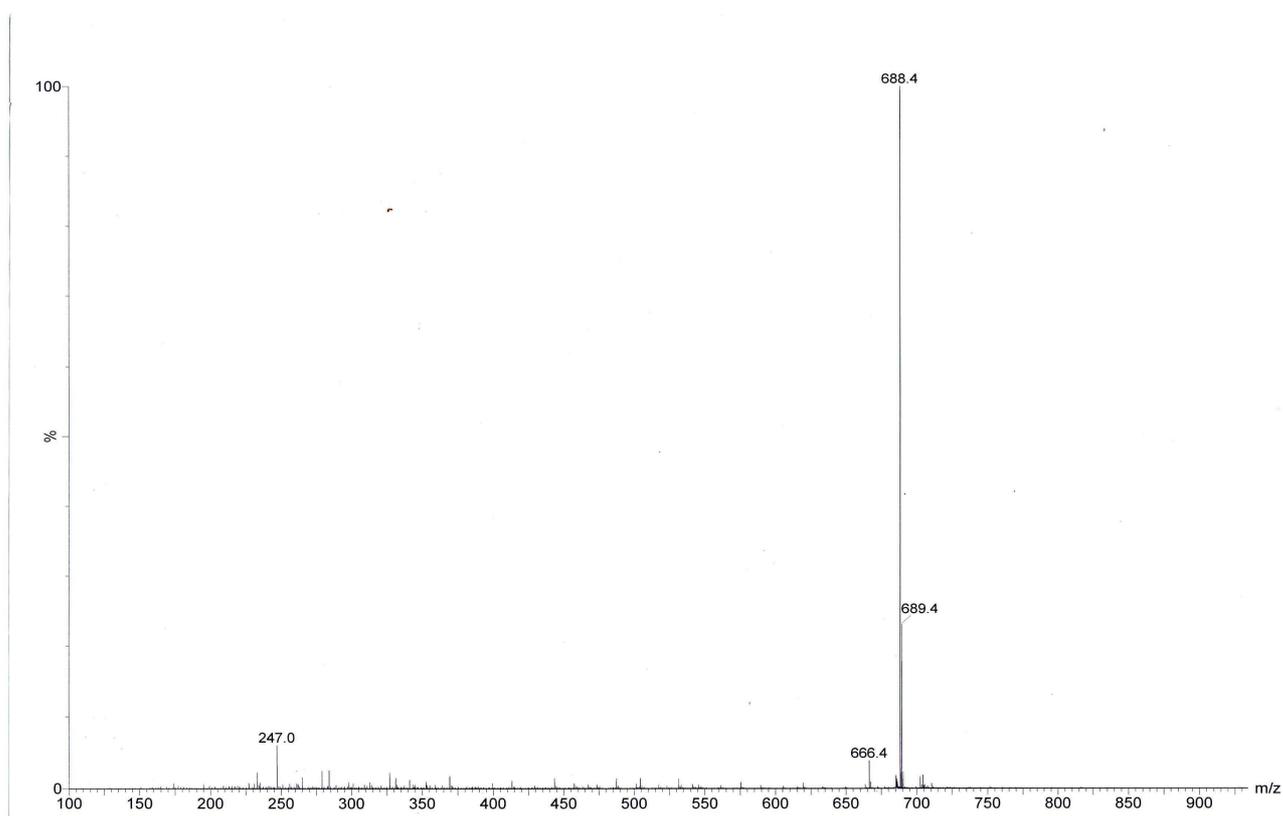
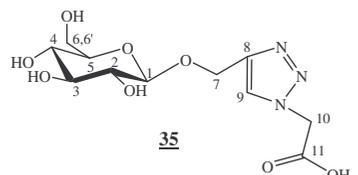
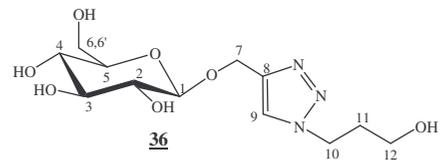
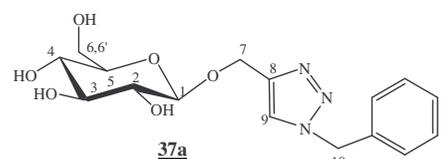
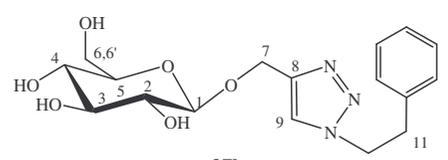
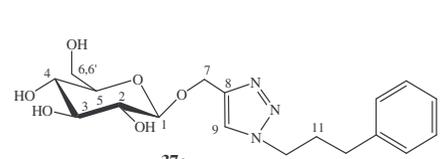


Figura 104- Espectro de massa (IES-EM) do composto **34**.

A Tabela 21 mostra as principais atribuições de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **35**, **36** e **37a-c**, onde pode-se observar os deslocamentos de H-9/C-9 do triazol e de alguns sinais dos grupos substituintes no anel triazólico.

COMPOSTO	H-1/C-1	H-7/C-7	H-9/C-9	H-10/C-10	H-11/C-11	Outros	Solvente
 <b>35</b>	5,03 (m)/102,3	4,80 (m)/61,1	8,02(s)/ 127,4	5,05 (m)/52,1	- /171,7	3,73-3,17 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6')	D <sub>2</sub> O
 <b>36</b>	5,00 (d, <i>J</i> =3,6Hz)/ 102,2	4,50 (m)/62,6	8,05 (s)/125,9	3,40 (m)/48,0	2,11 (qn, <i>J</i> = 6.0Hz)/32,6	3,71-3,36 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6', H- 12)/58,8(C-12)	D <sub>2</sub> O
 <b>37a</b>	4,86 (m)/102,3	4,86 (m)/61,6	8,15 (s)/124,4	5,58 (s)/52,9	-	7,35-7,33 (m, H-ph), 4,76-4,24 (m, H-2, H-5, H-6, H-6'), 3,31-3,07 (m, H-3, H-4)/ 136,1-128,0 (C-ph)	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>
 <b>37b</b>	4,59 (m)/101,7	4,59 (m)/62,2	7,70 (s)/126,1	3,31 (m)/52,3	3,09 (m)/36,4	7,20-7,01 (m, H-Ph), 3,75-3,31 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6')/ 138,1-127,7 (C-ph)	D <sub>2</sub> O
 <b>37c</b>	4,95 (m)/102,3	4,22 (s)/61,2	7,84 (s)/126,9	3,40 (m)/50,5	2,03 (m)/31,5	7,15-7,03 (m, H-ph), 3,69-3,39 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 2,43 (m, H-12)/ 129,3- 129,2 (C-ph); 32,6 (C-12)	D <sub>2</sub> O

**Tabela 21-** Principais deslocamentos químicos  $\delta$  (ppm) observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **35**, **36** e **37a-c**

O espectro de massas (ESI-MS) do composto **35** (Figura 105) apresentou picos em  $[M + H]^+$  igual a 320 m/z e  $[M + Na]^+$  igual a 342 m/z que estão de acordo com os valores teóricos, o que confirma a massa molar do composto **35**.

O espectro de massas (HRMS) do composto **35** (Figura 106) mostrou pico em  $[M + Na]^+$  igual a 342,0906 m/z (calculado 342,0913 m/z) confirmando a massa molar do composto **35**.

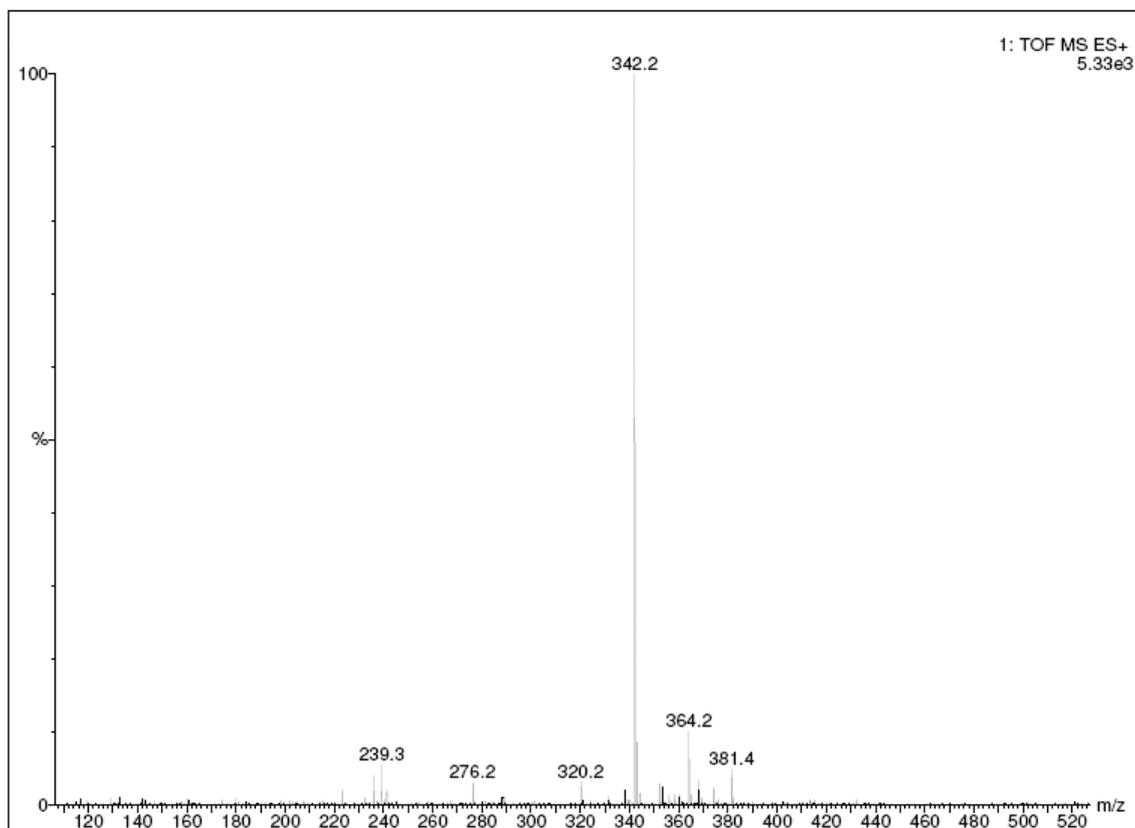


Figura 105- Espectro de massas (ESI-MS) do composto **35**.

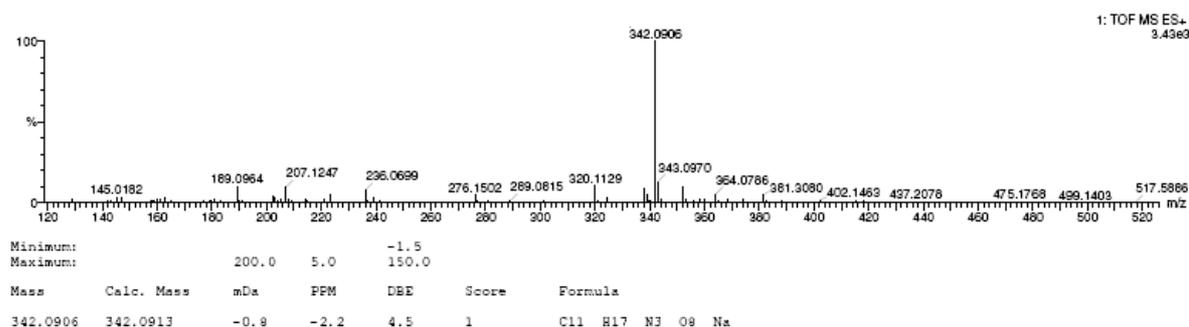


Figura 106- Espectro de massas HRMS do composto **35**.

O espectro de massas (ESI-MS) do composto **36** (Figura 107) apresentou picos em  $[M + H]^+$  igual a 320 m/z e  $[M + Na]^+$  igual a 342 m/z que estão de acordo com os valores teóricos, o que confirma a massa molar do composto **36**.

O espectro de massas (HRMS) do composto **36** (Figura 108) mostrou pico em  $[M + Na]^+$  igual a 342,1270 m/z (calculado 342,1277 m/z) confirmando a massa molar do composto **36**.

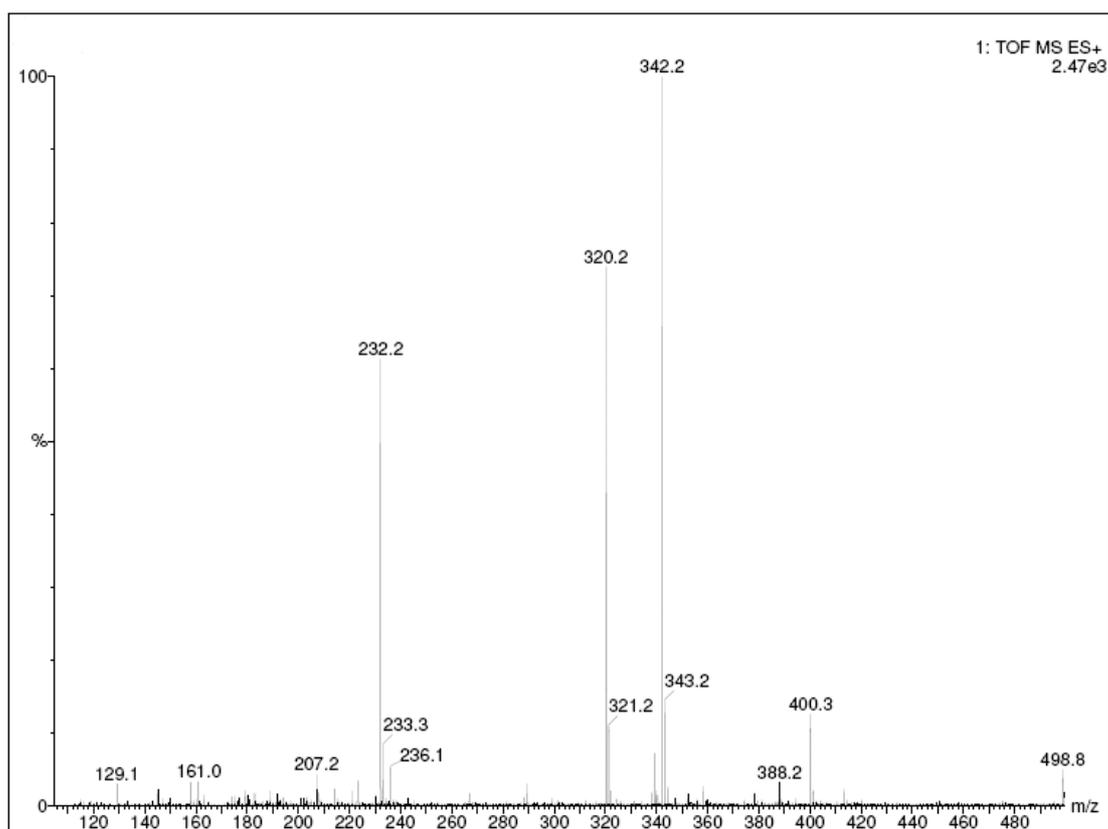


Figura 107- Espectro de massas (ESI-MS) do composto **36**.

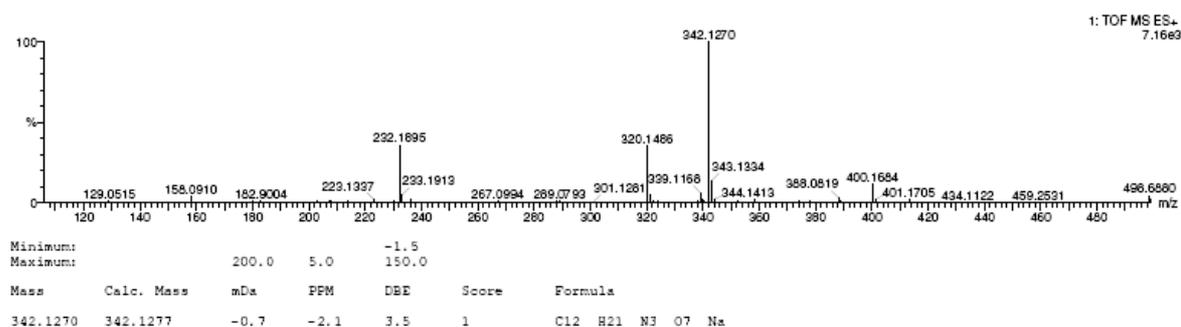


Figura 108- Espectro de massas HRMS do composto **36**.

O espectro de massas (ESI-MS) do composto **37a** (Figura 109) apresentou picos em  $[M + H]^+$  igual a 352 m/z e  $[M + Na]^+$  igual a 374 m/z que estão de acordo com os valores teóricos, o que confirma a massa molar do composto **37a**.

O espectro de massas (HRMS) do composto **37a** (Figura 110) mostrou pico em  $[M + H]^+$  igual a 352,1513 m/z (calculado 352,1509 m/z) confirmando a massa molar do composto **37a**.

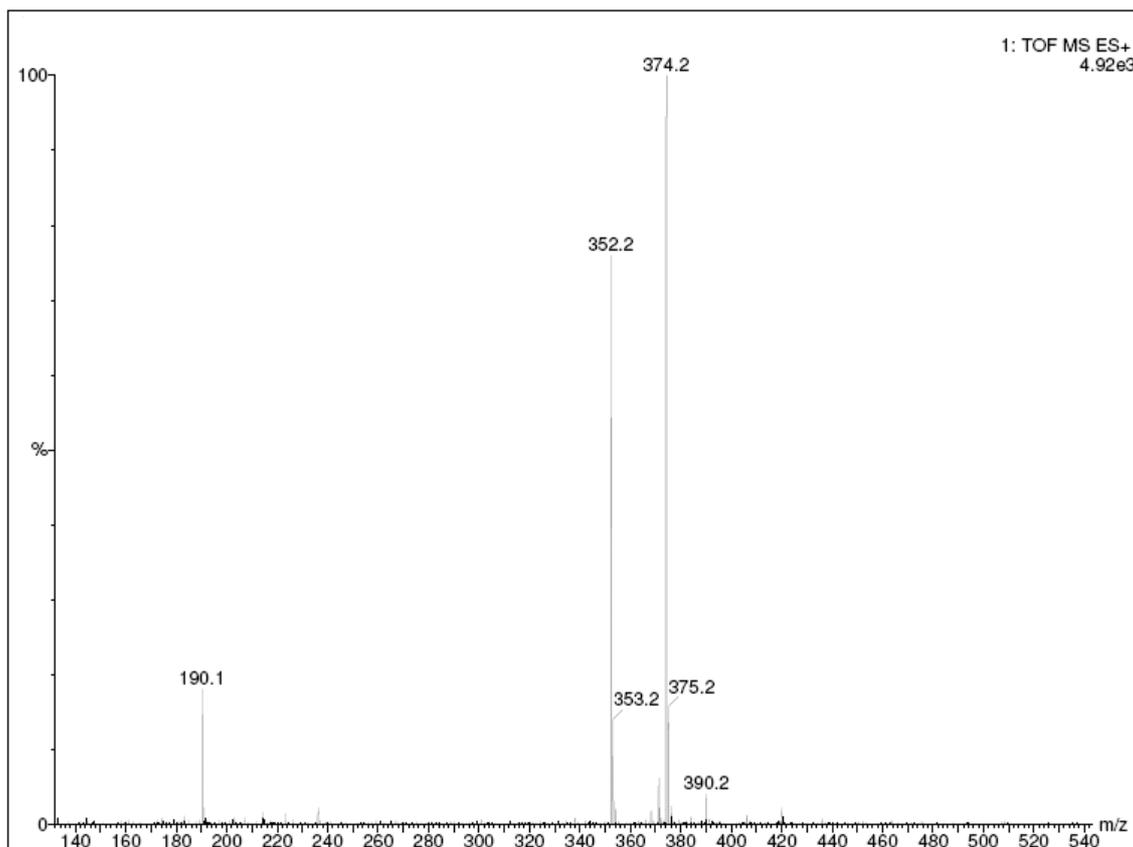


Figura 109- Espectro de massas (ESI-MS) do composto **37a**.

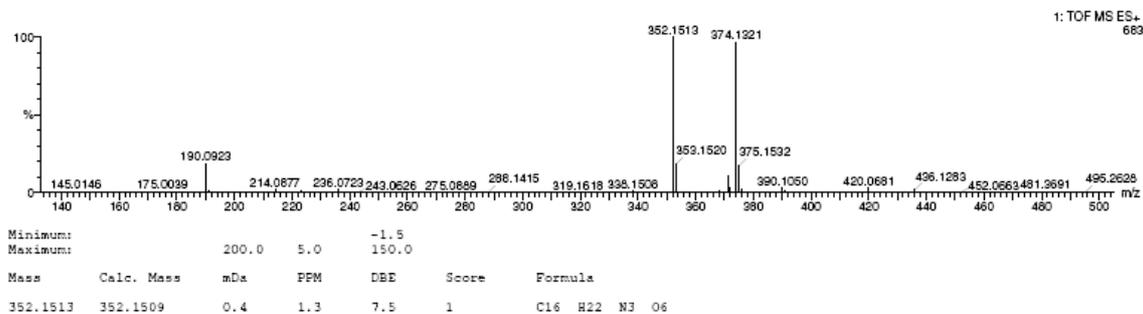


Figura 110- Espectro de massas HRMS do composto **37a**.

O espectro de massas (ESI-MS) do composto **37b** (Figura 111) apresentou picos em  $[M + H]^+$  igual a 366 m/z e  $[M + Na]^+$  igual a 388 m/z que estão de acordo com os valores teóricos, o que confirma a massa molar do composto **37b**.

O espectro de massas (HRMS) do composto **37b** (Figura 112) mostrou pico em  $[M + H]^+$  igual a 366,1674 m/z (calculado 366,1665 m/z) confirmando a massa molar do composto **37b**.

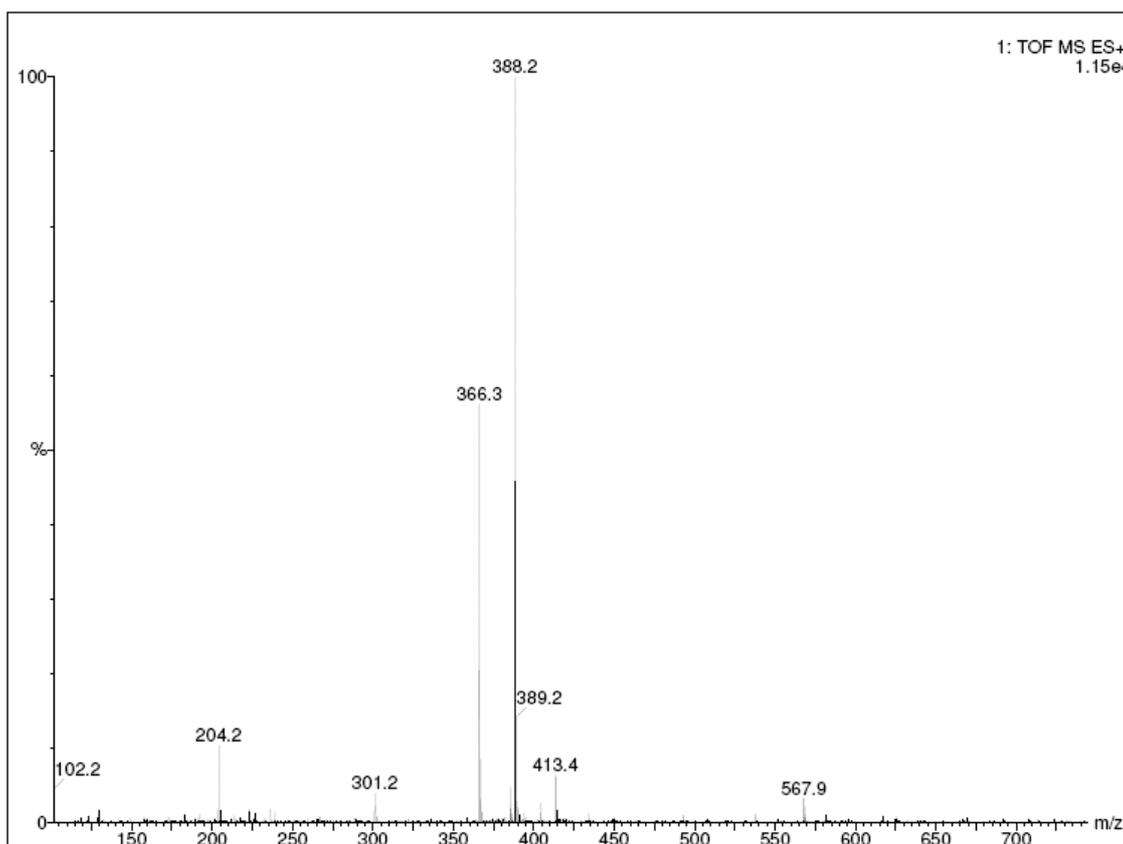


Figura 111- Espectro de massas (ESI-MS) do composto **37b**.

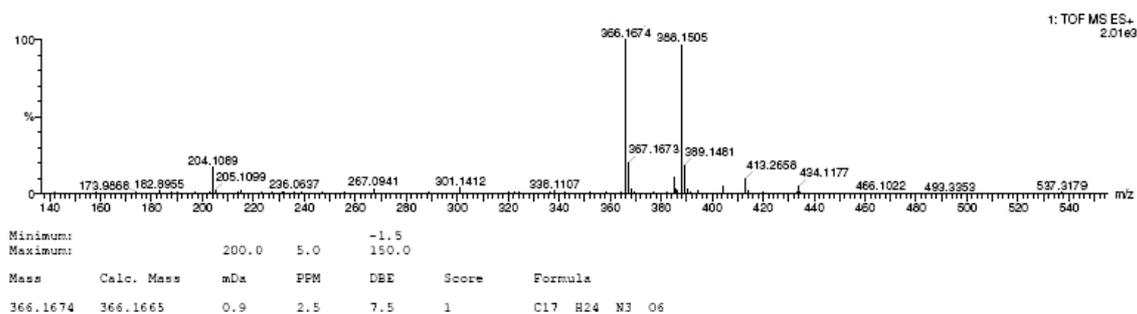


Figura 112- Espectro de massas HRMS do composto **37b**.

A Tabela 22 mostra os principais picos observados nos espectros de massas de alta resolução dos compostos **35**, **36**, **37a** e **37b**. Pode-se observar que os valores experimentais estão condizentes com os valores calculados o que confirma a massa molar dos compostos obtidos.

**Tabela 22-** Dados dos espectros de massas (HRMS) dos compostos **35**, **36**, **37a-b**

Composto		Experimental (m/Z)	Calculado (m/Z)
<b>35</b>	[M + Na] <sup>+</sup>	342,0906	342,0913
<b>36</b>	[M + Na] <sup>+</sup>	342,1270	342,1277
<b>37a</b>	[M + H] <sup>+</sup>	352,1513	352,1509
<b>37b</b>	[M + H] <sup>+</sup>	366,1674	366,1665

### 3.3.3- Síntese e caracterização dos derivados de açúcares **39**, **40**, **42** e **43**.

Para obtenção dos derivados **39**<sup>93</sup> e **42**, foi feita a reação entre a etilenodiamina e a D-gliconolactona, **38** e D-ribonolactona **41**, respectivamente (Figura 113). As reações foram acompanhadas por CCDS usando como eluente uma mistura de diclorometano e metanol. A purificação dos sólidos foi feita através de recristalização em acetona. Obteve-se os produtos, posteriormente caracterizados como os compostos **39** e **42**, com rendimento de 40% e 83%, respectivamente.

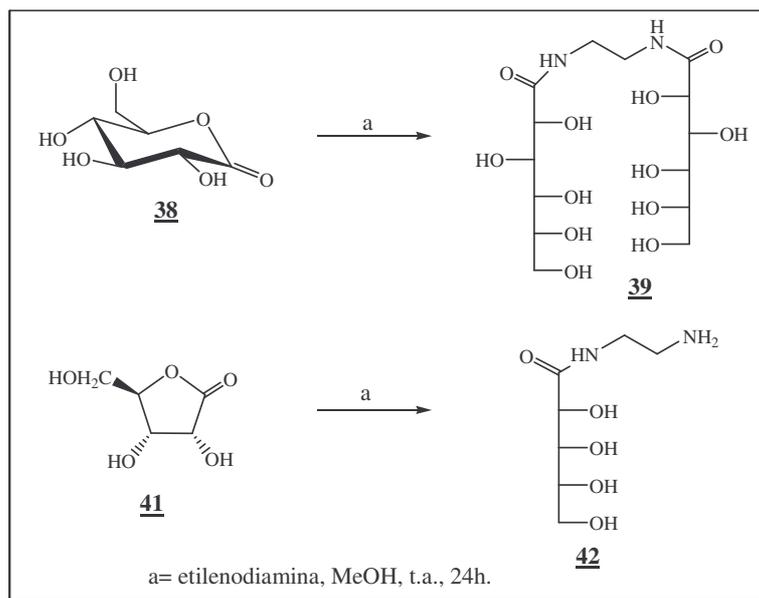


Figura 113- Esquema de síntese dos derivados de carboidrato **39** e **42**.

Para obtenção dos derivados **40**<sup>94</sup> e **43**<sup>95</sup> foi utilizada a mesma metodologia descrita acima usando a aminoálcool em presença das lactonas **38** e **41** (Figura 114). Obteve-se os compostos **40** e **43** com rendimento de 77% e 87%, respectivamente.

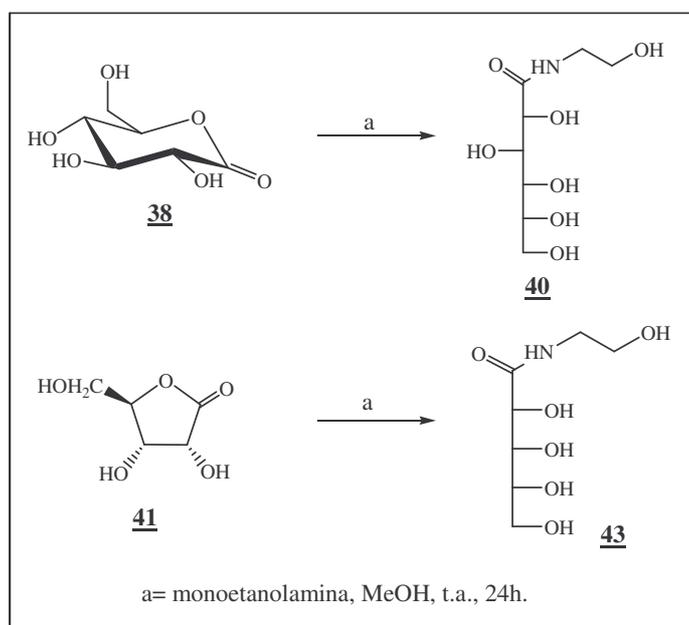


Figura 114- Esquema de síntese dos derivados de carboidrato **40** e **43**.

Para caracterização destes compostos foram feitos ponto de fusão, espectroscopia na região do IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  e medida do poder rotatório específico  $[\alpha]_D$ .

A Tabela 23 mostra a faixa de fusão e os valores da medida do poder rotatório específico dos compostos **34**, **35**, **36** e **37a-c**.

**Tabela 23-** Faixa de fusão e medida do poder rotatório específico dos compostos **39**, **40**, **42** e **43**

Produto	Faixa de fusão	$[\alpha]_D$ (20°C; H <sub>2</sub> O)
<b>39</b>	171,5-174,0°C	+ 60,0 (c 0,4 g/mL)
<b>40</b>	99,1-101,4°C	+ 40,9 (c 0,4 g/mL)
<b>42</b>	127,0-129,0°C	+ 9,0 (c 0,4 g/mL)
<b>43</b>	113,0-115,0°C	+ 30,0 (c 0,4 g/mL)

A título de exemplo serão mostrados os espectros do *N*-(2-aminoetil)-D-ribonamida **42**.

No espectro no infravermelho do composto **42** (Figura 115) foram observados a presença de bandas de absorção referentes aos estiramentos das ligações N-H e O-H entre 3458-3381  $\text{cm}^{-1}$ , 2943  $\text{cm}^{-1}$  uma banda referente ao estiramento da ligação C-H alifático, em 1639  $\text{cm}^{-1}$  uma banda referente ao estiramento da ligação C=O da função amida e em 1032 uma banda de absorção referente ao estiramento da ligação C-O.

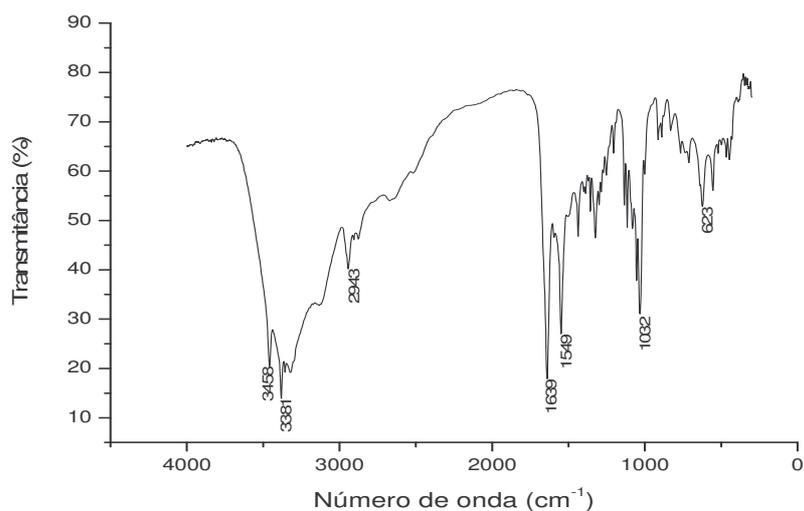


Figura 115- Espectro no IV do composto **42** (KBr).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **42** (Figura 116) observaram-se além dos sinais referentes a porção açúcar, dois sinais, um em  $\delta$  3,32 ppm e outro em  $\delta$  2,78 ppm referentes aos hidrogênios H-1' e H-2', respectivamente, da porção diamina o que sugere a formação do produto desejado.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **42** (Figura 117), foram observados além dos sinais referentes a porção açúcar, um sinal em  $\delta$  175,2 ppm atribuído ao carbono C-1 da função amida, e dois sinais em  $\delta$  42,0 ppm e  $\delta$  40,6 ppm atribuídos aos carbonos C-1' e C-2', respectivamente, o que sugere a formação do composto **42**.

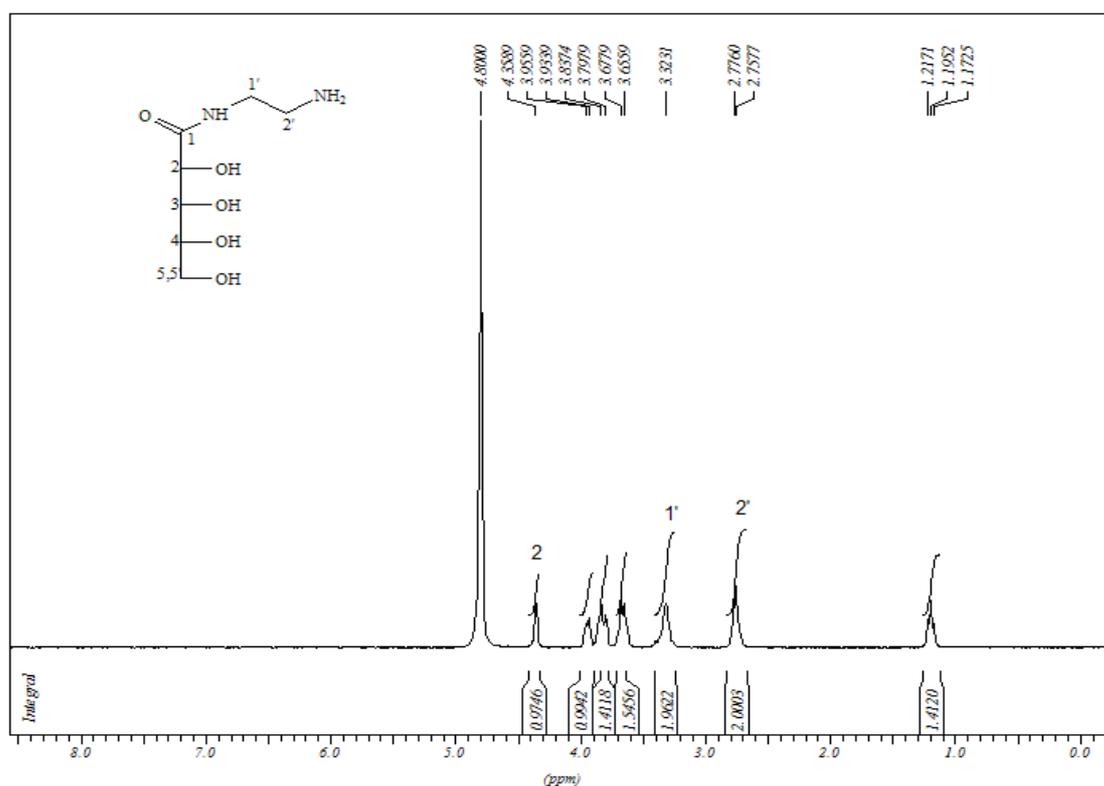


Figura 116- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **42** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

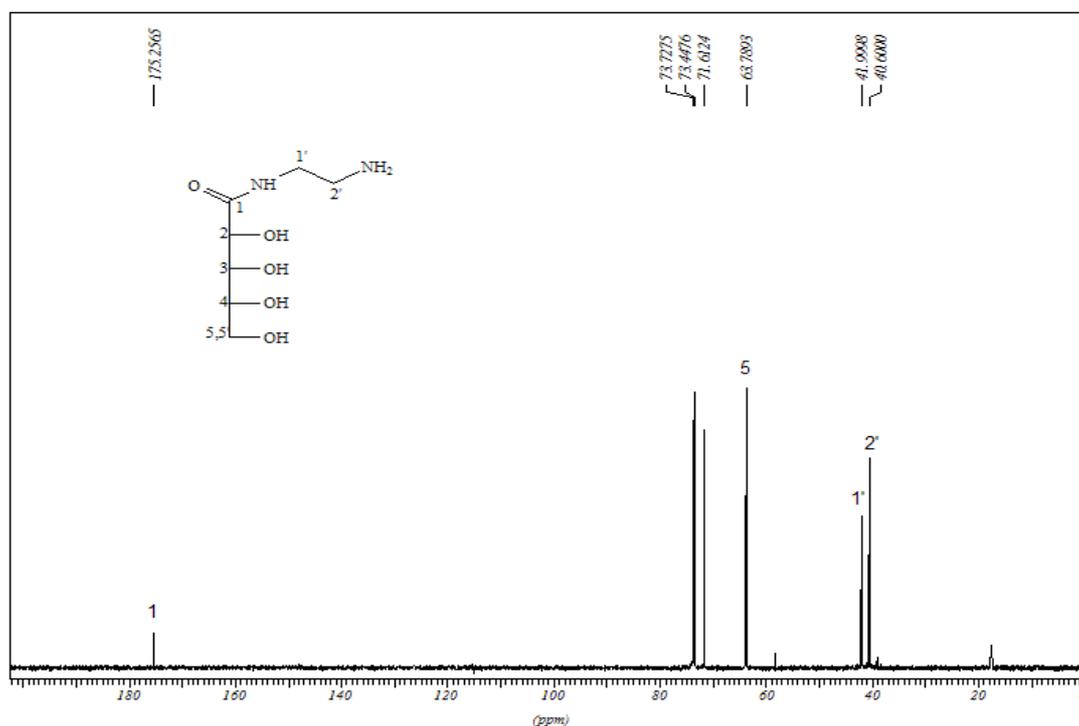


Figura 117- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **42** (D<sub>2</sub>O, 75 MHz).

### 3.3.4- Avaliação biológica dos derivados da D-glicose

#### Atividade antiparasitária, antibacteriana e citotoxicidade em células de mamíferos

Os compostos foram avaliados em *Leishmania*, bactérias Gram positivas e negativas, *Mycobacterium tuberculosis* e em macrófagos peritoneais de camundongos.

Em relação à atividade leishmanicida, foram utilizadas três espécies de *Leishmania*: *L. amazonensis*, *L. major* e *L. braziliensis* (Tabela 24). Pode-se verificar que os derivados da D-glicose não apresentaram atividade leishmanicida em nenhuma das espécies testadas até a concentração máxima testada (40 µg/mL).

Em relação a citotoxicidade em células de mamíferos, nenhum dos compostos apresentou toxidez para os macrófagos.

**Tabela 24-** Atividade antileishmania dos compostos em promastigotas de *Leishmania* e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de camundongos.

Composto	Atividade antileishmania			Macrófagos CC <sub>50</sub> (µg/mL)
	IC <sub>50</sub> (µg/mL)			
	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. major</i>	<i>L. braziliensis</i>	
<b><u>32</u></b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC*
<b><u>33</u></b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<b><u>34</u></b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<b><u>35</u></b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<b><u>36</u></b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<b><u>37a</u></b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<b><u>37b</u></b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
<b><u>37c</u></b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0	NC
Anfotericina B	0,37 ± 0,05	0,29 ± 0,09	1,75 ± 0,25	NC

\*NC: Não citotóxica (concentração máxima testada: 48 µg/mL). Valores de IC<sub>50</sub> (concentração que inibe 50% do crescimento parasitário).

Quanto a atividade em bactérias, os compostos foram testados *in vitro* em cinco bactérias: *M. tuberculosis*, Gram negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e Gram positivas (*Staphylococcus epidermidis* e *S. aureus*). Em relação à atividade antituberculose, pode-se observar na Tabela 25 que a concentração inibitória mínima (CIM) de todos os compostos testados não foi alcançada devido ao limite de ensaio com intervalo de diluições 0,15-250 µg/mL. Baseado neste fato, os resultados são apresentados maior que 250 µg/mL. De acordo com a TB Alliance, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o National Institutes of Health (NHI), novos candidatos anti-tuberculose devem mostrar valores de CIM ≤ 6,25 µg/mL (ou o equivalente molar) contra culturas padrão MTB. Portanto, de acordo com essas diretrizes das organizações, estes compostos não apresentaram atividade em *M. tuberculosis*, como esperado.

Quanto a atividade antimicrobiana em bactérias Gram negativas e positivas, nenhum dos compostos testados (**34**, **35**, **36** e **37a-c**) apresentou qualquer atividade potencial, pois não foram observados os halos de inibição necessários para se definir atividade.

**Tabela 25-** Atividade em *Mycobacterium tuberculosis* dos derivados de D-glicose

<b>Composto</b>	<b>CIM (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>
<b><u>34</u></b>	>250
<b><u>35</u></b>	>250
<b><u>36</u></b>	>250
<b><u>37a</u></b>	>250
<b><u>37b</u></b>	>250
<b><u>37c</u></b>	>250
isoniazida	0,03

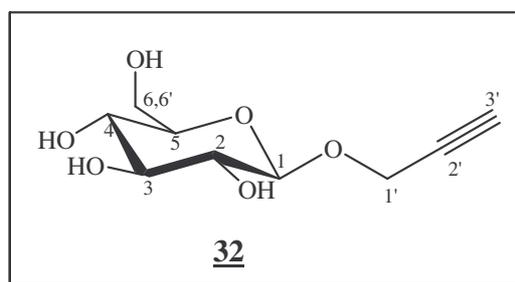
### 3.4- Parte Experimental

Métodos Gerais (Vide página 91)

#### 3.4.1- Síntese dos alcinos intermediários derivados da D-glicose 32 e 33.

Síntese de 3,4,5,6-tetrahidro-2-(hidroximetil)-6-(prop-2-iniloxi)-2*H*-piran-3,4,5-triol 32

Em um balão de 50 mL foi colocado 0,6 mL (10,0 mmol) de álcool propargílico e 0,36g (2,0 mmol) de D-glicose 31. A mistura reacional foi aquecida à 65°C. Em seguida foi adicionado 10,0 mg de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> imobilizado em sílica. A reação foi mantida em agitação constante por 6h e acompanhada por CCDS (eluente: diclorometano/metanol 9:1, revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, RF= 0,5). Foi feita a purificação por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol 94:6), obteve-se 0,26 g de um óleo marrom, mais apolar que o material de partida (60% de rendimento).



Nomenclatura: 3,4,5,6-tetrahidro-2-(hidroximetil)-6-(prop-2-iniloxi)-2*H*-piran-3,4,5-triol

FM: C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>

MM: 218,20 g/mol

Óleo marrom

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: + 77,8 (*c* 0,5; 20°C; MeOH)

Raman, P= 300 mW, 700 scans,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3251 (estiramento O-H), 2942 (estiramento C-H (alifático)), 2121 (estiramento C≡C), 1025 (estiramento C-O), Figura 118.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 5,09 (s, 1H, H-1); 4,33 (m, 2H, H-1'); 3,83-3,34 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 2,89 (s, 1H, H-3'), Figura 119.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 101,3 (C-1); 97,9 (C-5); 76,7 (C-2'); 73,7-70,1 (C-2, C-3, C-4 e C-3'); 61,1 (C-6); 55,5 (C-1'), Figura 120.

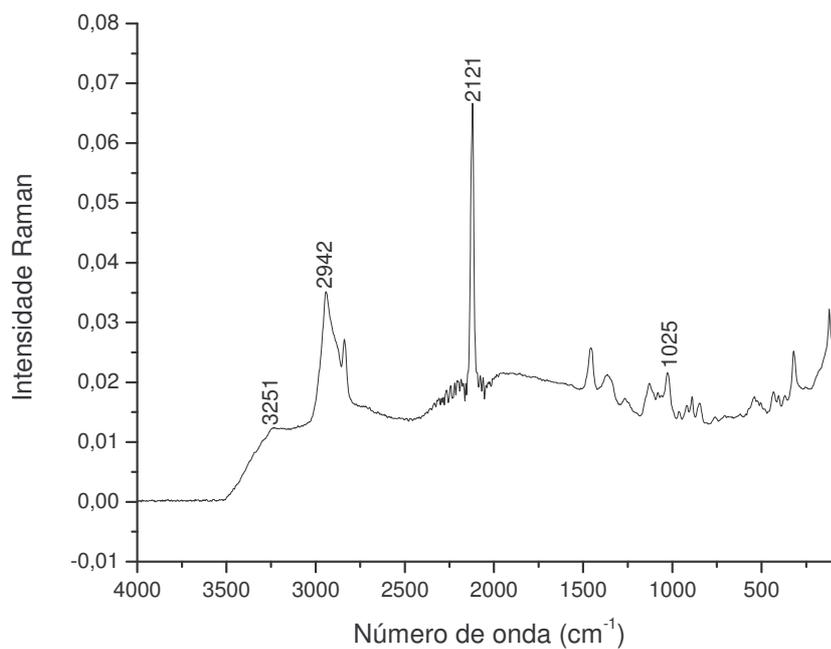


Figura 118- Espectro Raman do composto 32.

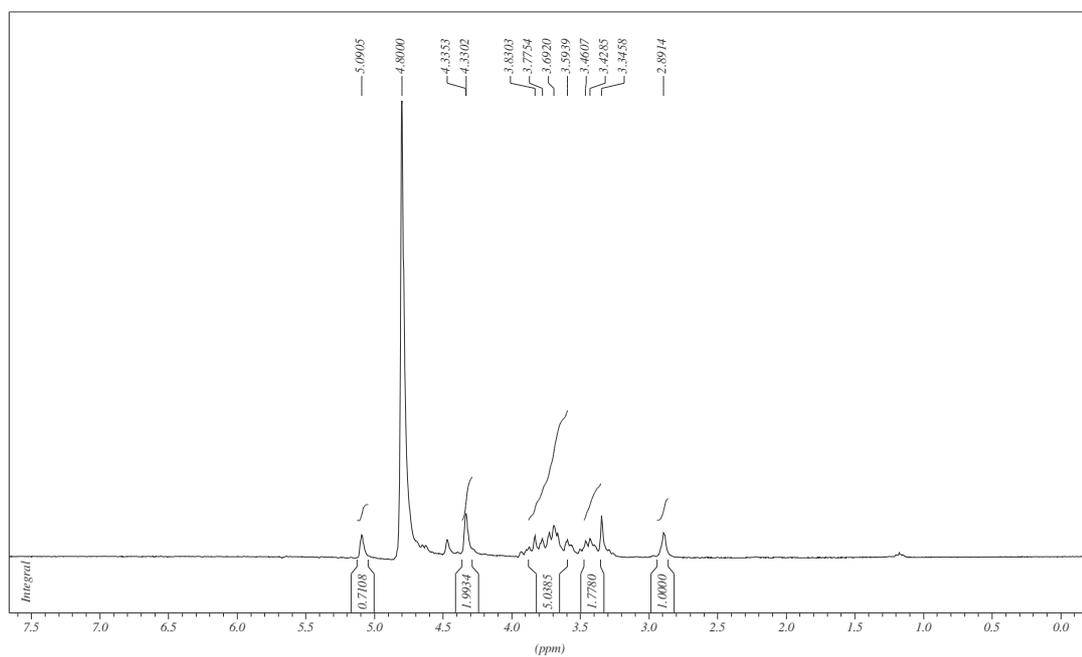


Figura 119- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **32** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

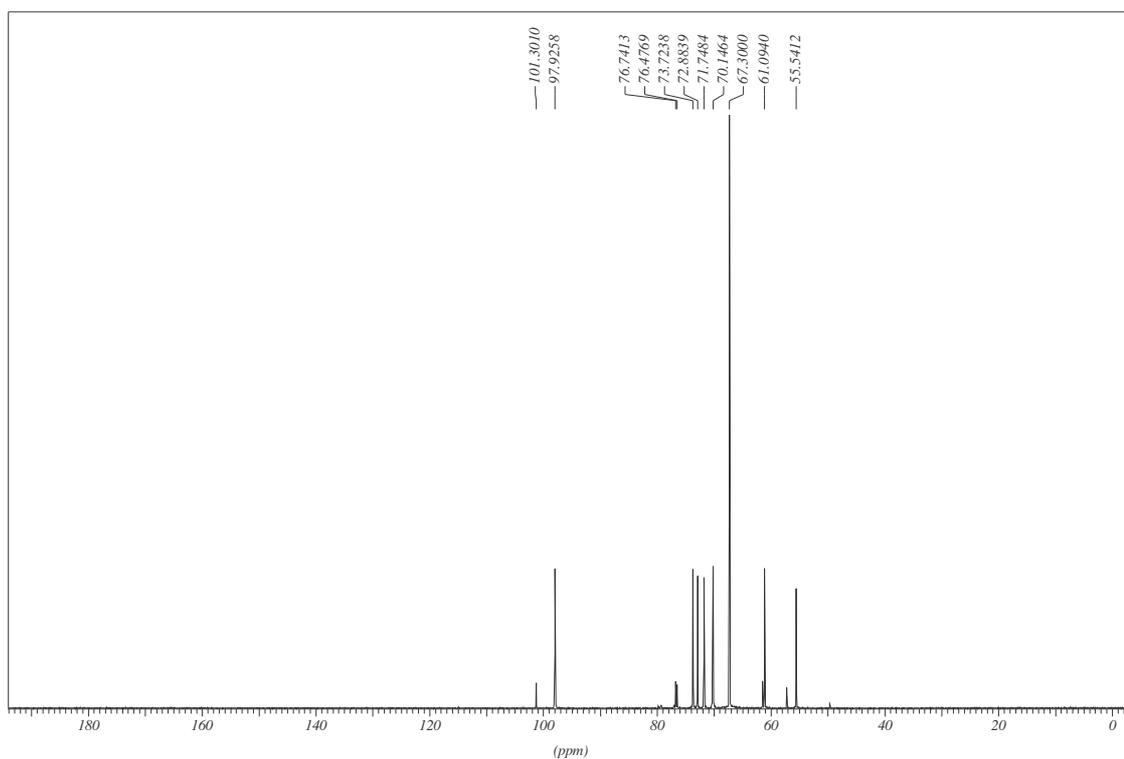
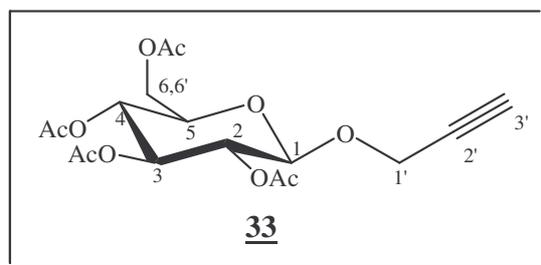


Figura 120- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **32** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).

## Síntese de 3,4,5,6-tetrahidro-6-(prop-2-iniloxi)-2*H*-piran-3,4,5-triol-per-*O*-acetilado **33**

O alcino **32** (0,10 g; 0,46 mmol) foi solubilizado em 3,0 mL de piridina, à esta solução foi adicionado 0,52 mL (5,5 mmol; 12 eq./mol) de anidrido acético à 0°C. A mistura reagente foi mantida em agitação magnética à temperatura ambiente por 24h. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%, RF= 0,7). Após o material de partida ter sido consumido, o solvente foi removido sob pressão reduzida no rotavapor, obtendo-se o alcino per-*O*-acetilado **33** (0,12 g; 71% de rendimento).



Nomenclatura: 3,4,5,6-tetrahidro-6-(prop-2-iniloxi)-2*H*-piran-3,4,5-triol-per-*O*-acetilado

FM: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>

MM: 386,35 g/mol

Óleo amarelo

IV (CsI);  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3279 (estiramento C-H<sub>(alcino)</sub>), 2960 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 2121 (estiramento C≡C), 1741 (estiramento C=O<sub>(éster)</sub>), 1032 (estiramento C-O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 5,49 (d, 1H, *J*=9,7 Hz, H-1); 5,31-4,91 (m, 3H, H-2, H-3 e H-5); 4,38-4,26 (m, 3H, H-4, H-6 e H-6'); 4,09 (m, 2H, H-1'); 2,47 (s, 1H, H-3'); 2,02 (m, 12H, -CH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 170,8-169,7 (C=O); 98,2 (C-1); 94,7 (C-5); 75,5 (C-2'); 70,5-67,9 (C-2, C-3, C-4 e C-3'); 61,8 (C-6); 55,5 (C-1'); 20,8 (-CH<sub>3</sub>).

A síntese dos azidos intermediários **12**, **14**, **16** e **18a-c** foi descrita na sessão 2.4.3 do capítulo 1 (pág. 99).

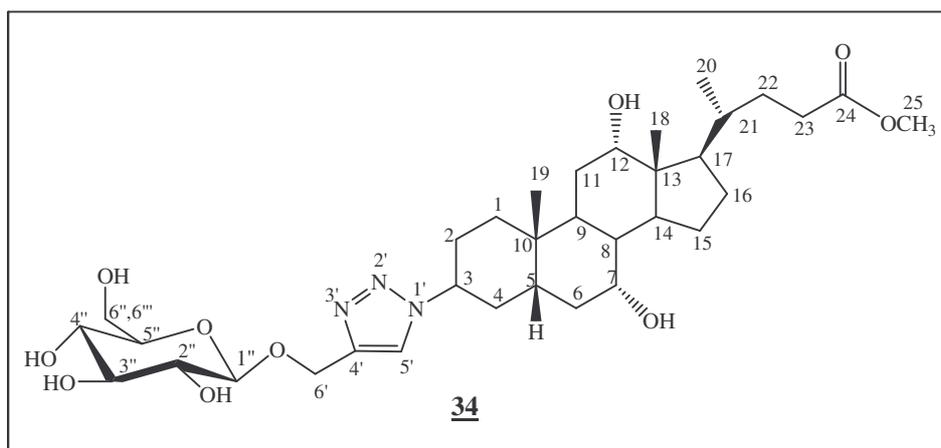
### 3.4.2- Síntese dos derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol **34**, **35**, **36** e **37a-c**.

#### Procedimento geral da reação de cicloadição 1,3-dipolar

Os derivados alcino (1,0 eq./mol) e azido (1,3 eq./mol) foram solubilizados em DMSO (3,0 mL), em seguida a esta solução foram adicionados H<sub>2</sub>O (3,0 mL), CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (0,05 eq./mol) e ascorbato de sódio (0,4 eq./mol) (Tabela 26). A mistura reagente foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 72h. Os solventes foram removidos e a purificação foi feita por coluna cromatográfica usando como eluente gradiente de diclorometano e metanol.

**Tabela 26-** Estequiometria das reações de obtenção dos derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol e rendimento

<b>Produto</b>	<b>alcino utilizado (g; mmol)</b>	<b>azida utilizada (g; mmol)</b>	<b>quantidade de produto (g; mmol; rendimento)</b>
<b><u>34</u></b>	<b><u>32</u></b> – 0,10; 0,46	<b><u>12</u></b> – 0,27; 0,59	0,15; 0,22; 50%
<b><u>35</u></b>	<b><u>32</u></b> – 0,20; 0,92	<b><u>14</u></b> – 0,12; 1,19	0,17; 0,55; 60%
<b><u>36</u></b>	<b><u>32</u></b> – 0,23; 1,05	<b><u>16</u></b> – 0,14; 1,37	0,14; 0,44; 64%
<b><u>37a</u></b>	<b><u>32</u></b> – 0,15; 0,69	<b><u>18a</u></b> – 0,12; 0,89	0,15; 0,42; 62%
<b><u>37b</u></b>	<b><u>32</u></b> – 0,15; 0,69	<b><u>18b</u></b> – 0,17; 0,89	0,20; 0,55; 80%
<b><u>37c</u></b>	<b><u>32</u></b> – 0,20; 0,92	<b><u>18c</u></b> – 0,19; 1,19	0,23; 0,60; 66%



Nomenclatura: Metil-3 $\beta$ -(4-(3,4,5,6-tetrahidro-2-(hidroximetil)-2*H*-piran-3,4,5-triol-1-oximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colano-24-oato.

FM: C<sub>34</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>

MM: 665,81 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 8:2; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,8; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92:8).

FF= 105,5-108°C (sólido amarelo)

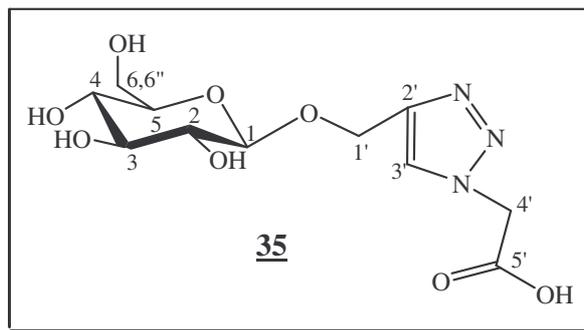
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: + 32,4 (*c* 0,4; 20°C; MeOH)

IV (KBr);  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3387 (estiramento O-H), 2926 (estiramento C-H (alifático)), 1736 (estiramento C=O (éster)), 1649 (estiramento C=C), 1439 (estiramento N=N), 1039 (estiramento C-O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 8,12 (s, 1H, H-5'); 4,65 (m, 3H, H-1'' e H-6'); 3,99 (s, 1H, H-12); 3,84 (m, 2H, H-7 e H-5''); 3,65 (m, 8H, H-25, H-3, H-3'', H-2'', H-6'' e H-6'''); 3,43 (m, 1H, H-4''); 1,03 (s, 3H, H-18); 0,90 (s, 3H, H-19); 0,72 (s, 3H, H-20).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 176,7 (C-24); 145,1 (C-4'); 124,7 (C-5'); 103,7 (C-1''); 99,7 (C-5''); 78,2 (C-12); 78,1-74,1 (C-3'', C-4'' e C-2''); 69,0 (C-7); 61,7 (C-6''); 52,1 (C-3); 23,6 (C-20); 17,7 (C-19); 13,1 (C-18).

ESI-MS: [M+H]<sup>+</sup> 666,4 m/z (calculado), 666,4 m/z (experimental); [M+Na]<sup>+</sup> 688,4 m/z (calculado), 688,4 m/z (experimental).



Nomenclatura: 2-(((3,4,5,-trihidroxi-6-(hidroximetil)-2*H*-piran-2-iloxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ácido acético

FM: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>

MM: 319,27 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 7:3:0,5 mL; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,3; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 85:15).

Óleo amarelo

[α]<sub>D</sub>: + 10,5 (c 0,6; 20°C; MeOH)

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 8,02 (s, 1H, H-3'); 5,03 (m, 3H, H-1 e H-4'); 3,73-3,17 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 e H-6'), Figura 121.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 171,7 (C-5'); 144,9 (C-2'); 127,4 (C-3'); 102,3 (C-1); 98,8 (C-5); 76,7 (C-3); 73,8 (C-2); 72,7 (C-4); 70,2 (C-6); 61,1 (C-1'); 52,1 (C-4'), Figura 122.

ESI-MS: [M+H]<sup>+</sup> 320,1 m/z (calculado), 320,2 m/z (experimental); [M+Na]<sup>+</sup> 342,1 m/z (calculado), 342,2 m/z (experimental).

ESI-MS (HRMS): [M+Na]<sup>+</sup> 342,0913 m/z (calculado), 342,0906 m/z (experimental).

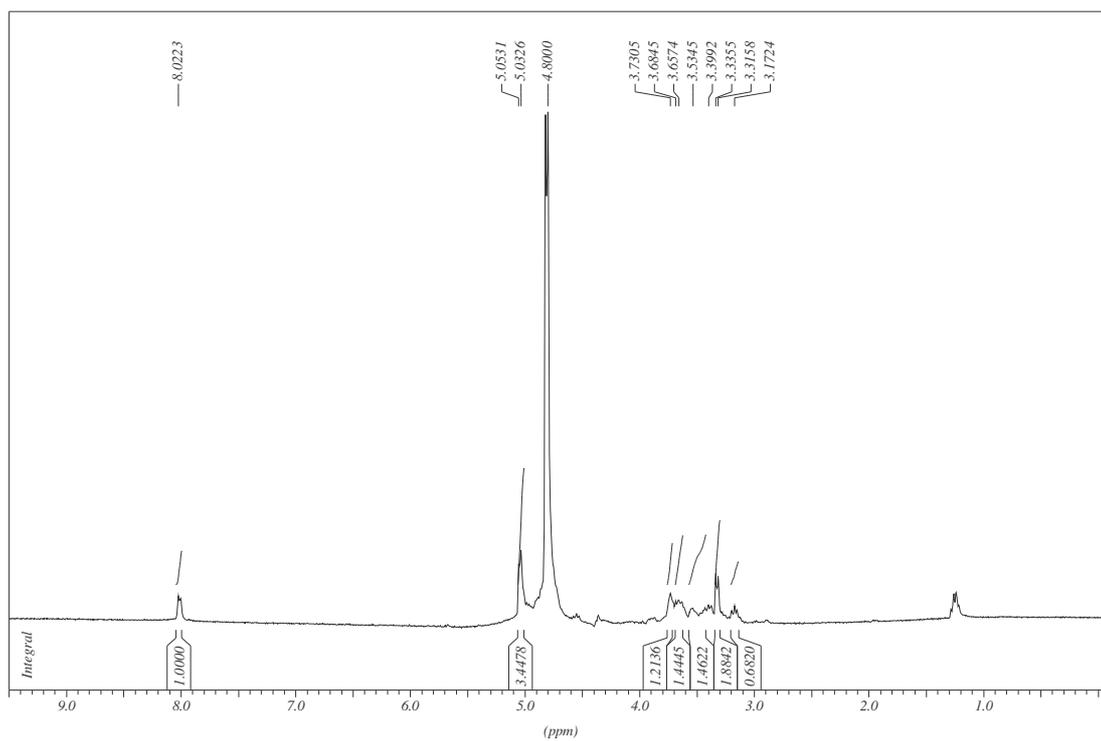


Figura 121- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **35** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

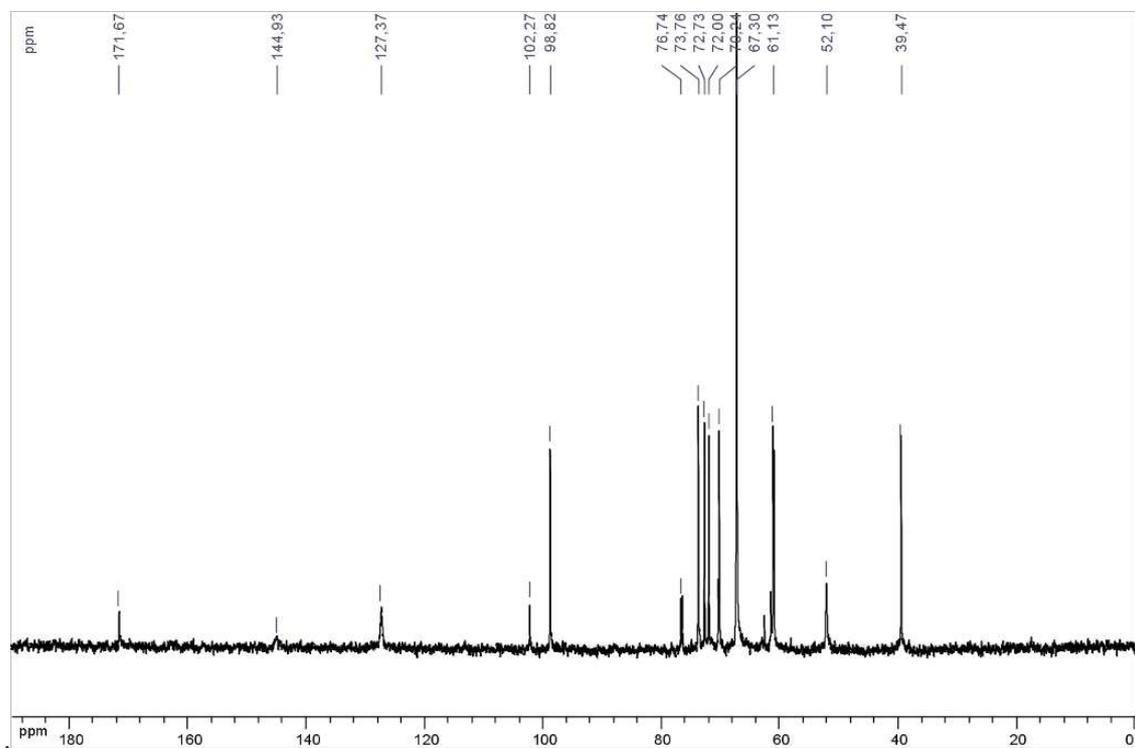
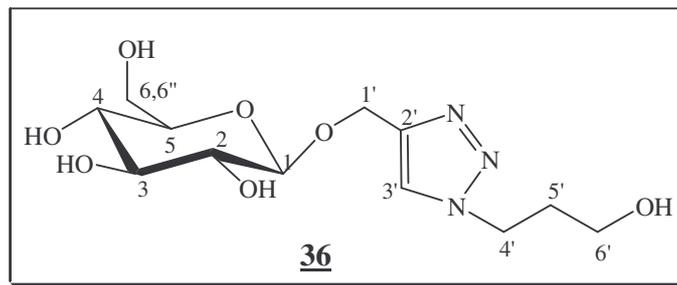


Figura 122- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **35** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 2-((1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-6-(hidroximetil)-2*H*-piran-3,4,5-triol

FM: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

MM: 319,31 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 8:2:0,5 mL; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,3; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 88:12).

Óleo amarelo

[α]<sub>D</sub>: + 58,3 (*c* 0,7; 20°C; MeOH)

IV (CsI); ν (cm<sup>-1</sup>): 3437 (estiramento O-H), 2974 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1647 (estiramento C=C), 1456 (estiramento N=N), 1055 (estiramento C-O), Figura 123.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 8,05 (s, 1H, H-3'); 5,00 (d, 1H, *J*= 3,6Hz, H-1); 4,50 (m, 2H, H-1'); 3,71-3,36 (m, 10H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'', H-4' e H-6'); 2,11 (qn, 2H, *J*= 6,0Hz, H-5'), Figura 124.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 144,6 (C-2'); 125,9 (C-3'); 102,2 (C-1); 98,7 (C-5); 76,5 (C-3); 73,7 (C-2); 70,2 (C-4); 62,6 (C-7); 61,1 (C-6); 58,8 (C-6'); 48,0 (C-4'); 32,6 (C-5'), Figura 125.

ESI-MS: [M+H]<sup>+</sup> 320,1 m/z (calculado), 320,2 m/z (experimental); [M+Na]<sup>+</sup> 342,1 m/z (calculado), 342,2 m/z (experimental).

ESI-MS (HRMS): [M+Na]<sup>+</sup> 342,1277 m/z (calculado), 342,1270 m/z (experimental).

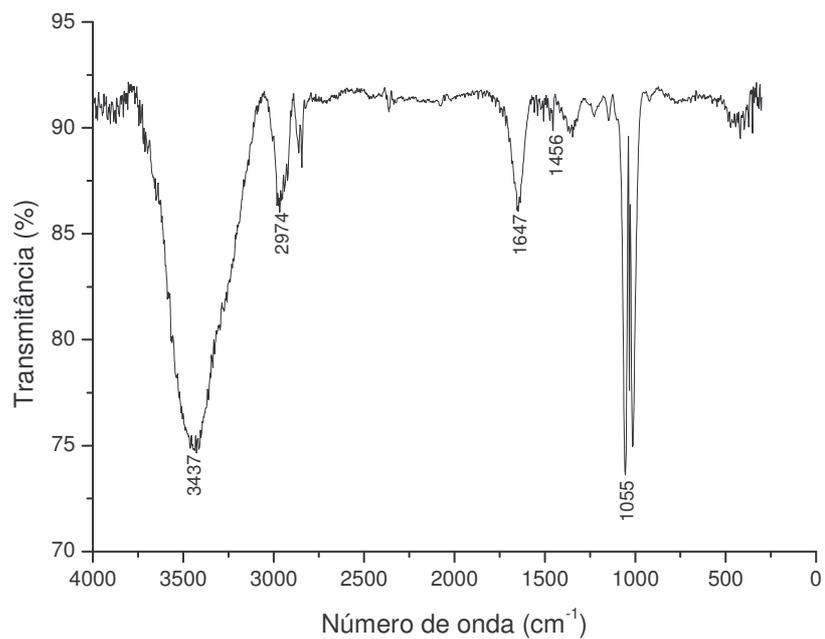


Figura 123- Espectro no IV do composto **36** (CsI).

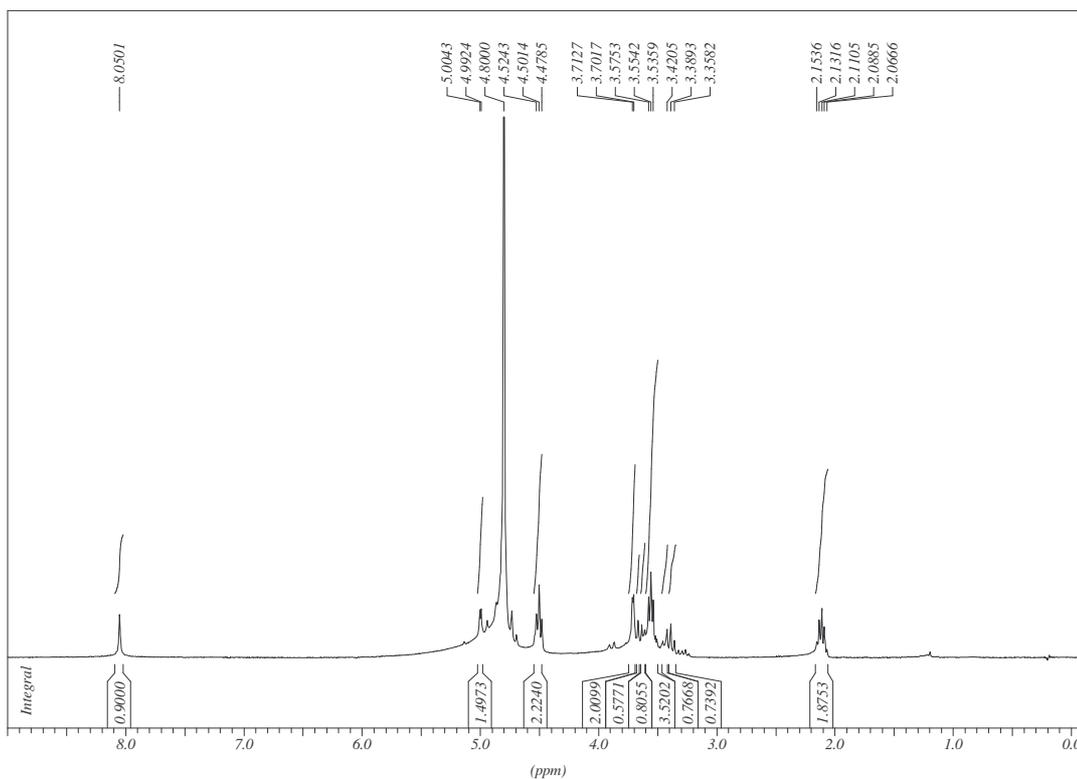


Figura 124- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **36** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz).

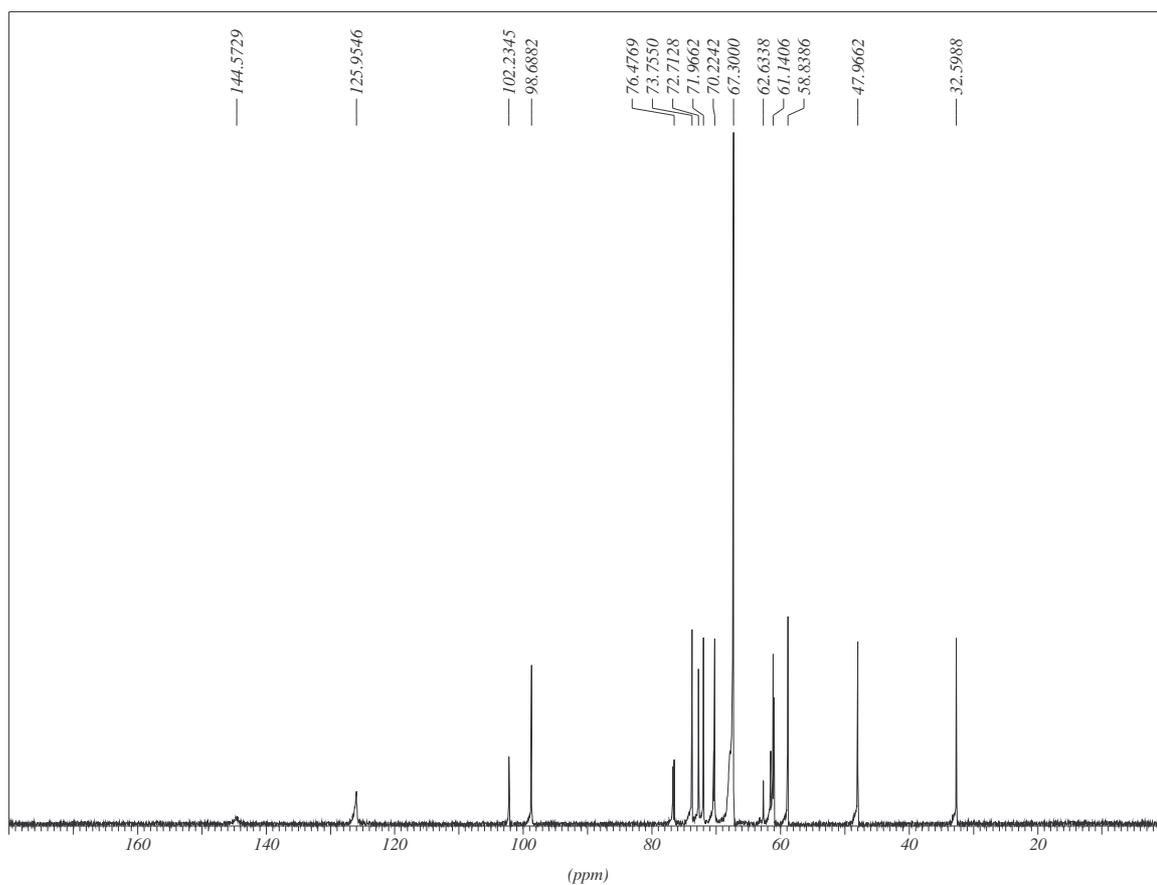
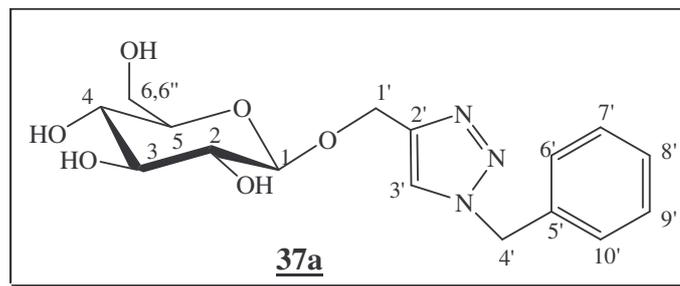


Figura 125- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **36** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 2-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-6-(hidroximetil)-2*H*-piran-3,4,5-triol

FM: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

MM: 351,35 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 8:2:0,5 mL; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,7; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92:8).

Óleo amarelo

[α]<sub>D</sub>: + 21,8 (c 1,1; 20°C; MeOH)

IV (CsI); ν (cm<sup>-1</sup>): 3385 (estiramento O-H), 2945 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1645 (estiramento C=C), 1454 (estiramento N=N), 1024 (estiramento C-O), Figura 126.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ (ppm): 8,15 (s, 1H, H-3'); 7,35-7,33 (m, 5H, H-6', H-7', H-8', H-9' e H-10'); 5,58 (s, 2H, H-4'); 4,86 (m, 2H, H-1 e H-1'); 4,76-4,24 (m, 4H, H-2, H-5, H-6, H-6''); 3,31-3,07 (m, 2H, H-3, H-4), Figura 127.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ (ppm): 144,2 (C-2'); 136,1-128,0 (C-6', C-7', C-8', C-9' e C-10'); 124,4 (C-3'); 102,3 (C-1); 98,1 (C-5); 76,7 (C-3); 73,3 (C-2); 70,3 (C-4); 61,6 (C-1'); 61,0 (C-6); 52,9 (C-4'), Figura 128.

ESI-MS: [M+H]<sup>+</sup> 352,1 m/z (calculado), 352,2 m/z (experimental); [M+Na]<sup>+</sup> 374,1 m/z (calculado), 374,2 m/z (experimental).

ESI-MS (HRMS): [M+H]<sup>+</sup> 352,1509 m/z (calculado), 352,1513 m/z (experimental).

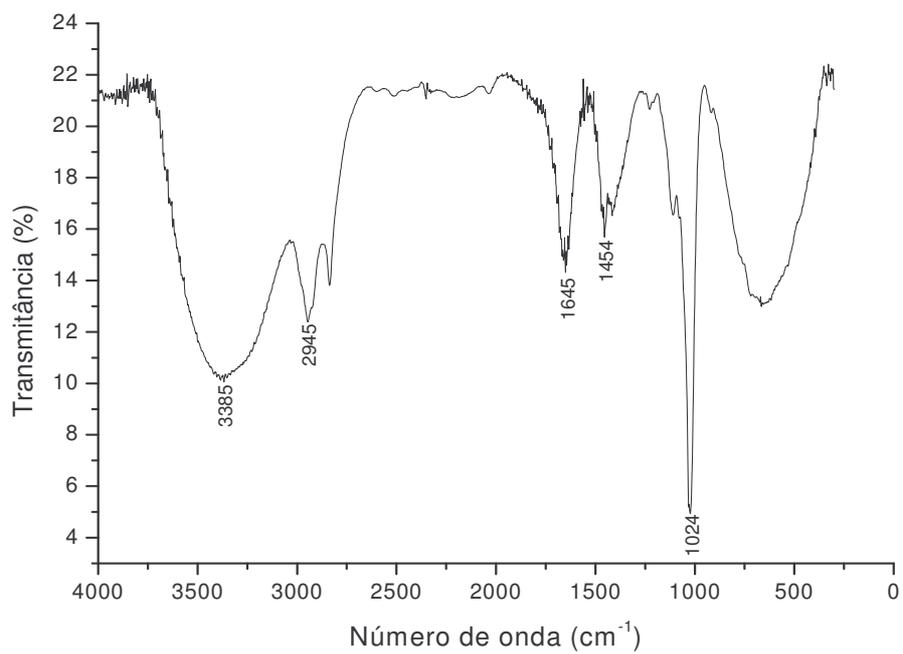


Figura 126- Espectro no IV do composto **37a** (CsI).

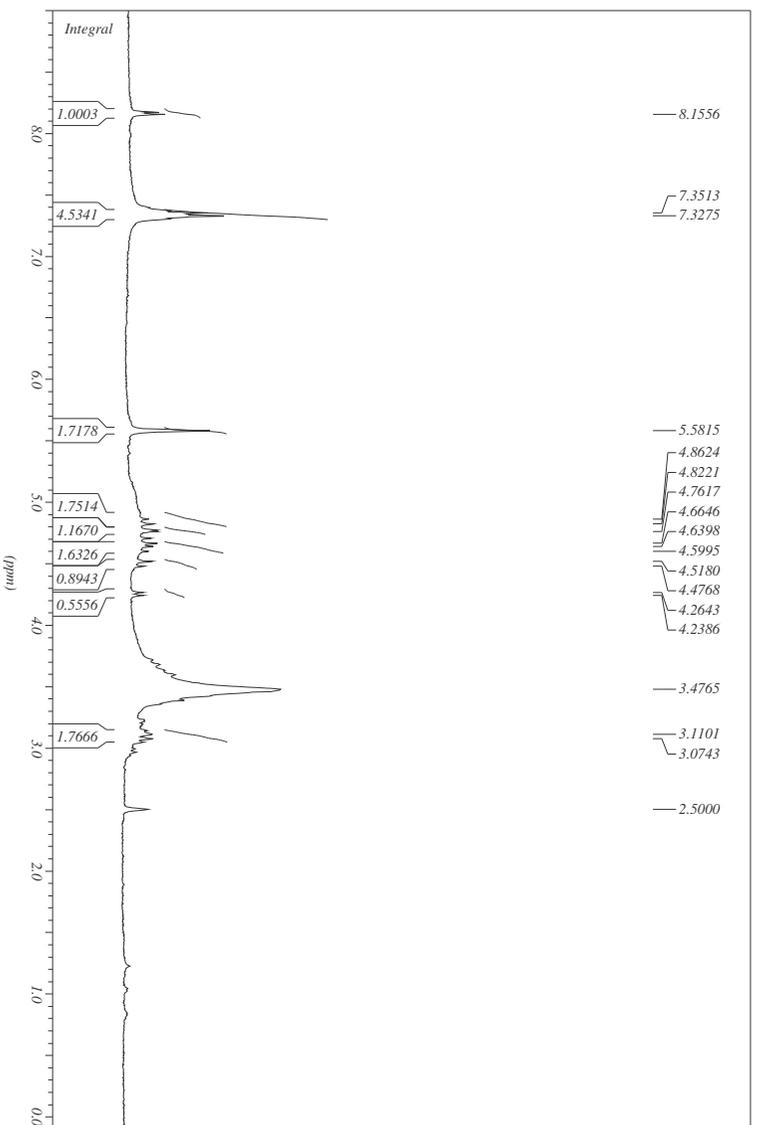


Figura 127 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **37a** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz).

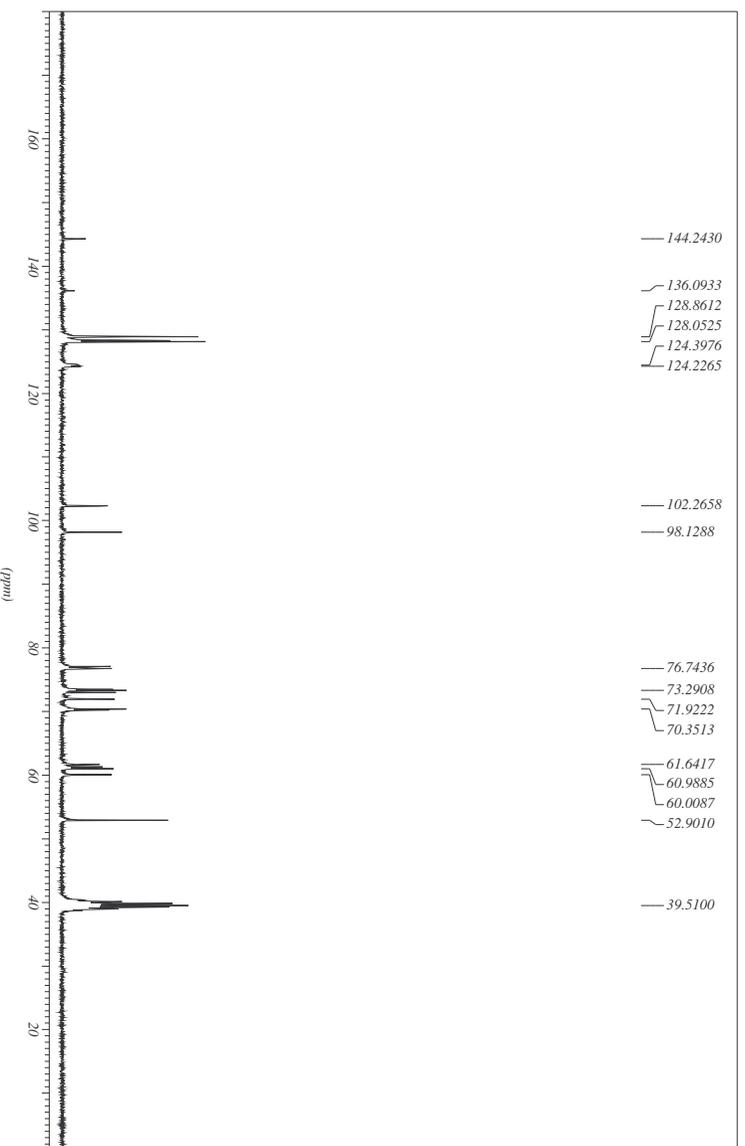
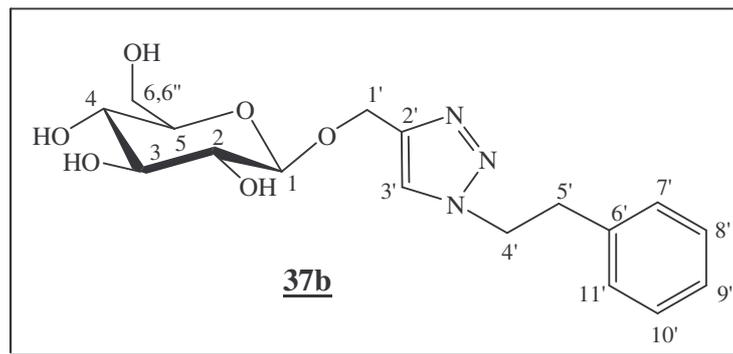


Figura 128 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **37a** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 2-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-6-(hidroximetil)-2*H*-piran-3,4,5-triol

FM: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

MM: 365,38 g/mol

CCDS - eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 8:2:0,5 mL; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,7; coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92:8).

Óleo marrom

[α]<sub>D</sub>: + 33,9 (c 0,5; 20°C; MeOH)

IV (CsI); ν (cm<sup>-1</sup>): 3395 (estiramento O-H), 2933 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1645 (estiramento C=C), 1456 (estiramento N=N), 1022 (estiramento C-O), Figura 129.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,70 (s, 1H, H-3'); 7,20-7,01 (m, 5H, H-7', H-8', H-9', H-10' e H-11'); 4,59-4,57 (m, 3H, H-1 e H-1'); 3,75-3,31 (m, 8H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'' e H-4'); 3,09 (m, 2H, H-5'), Figura 130.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 138,1 (C-6'); 129,5 (C-7', C-8', C-10' e C-11'); 127,7 (C-9'); 126,1 (C-3'); 101,7 (C-1); 98,3 (C-5); 76,7 (C-3); 73,8 (C-2); 70,2 (C-4); 62,2 (C-1'); 61,1 (C-6); 52,3 (C-4'); 36,4 (C-5'), Figura 131.

ESI-MS: [M+H]<sup>+</sup> 366,16 m/z (calculado), 366,3 m/z (experimental); [M+Na]<sup>+</sup> 388,16 m/z (calculado), 388,2 m/z (experimental).

ESI-MS (HRMS): [M+H]<sup>+</sup> 366,16654 m/z (calculado), 366,1674 m/z (experimental).

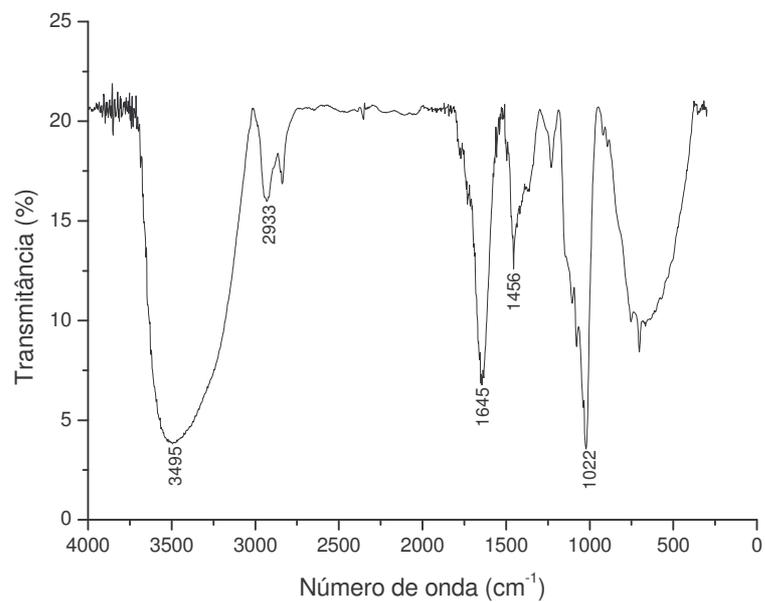


Figura 129- Espectro no IV do composto **37b** (CsI).

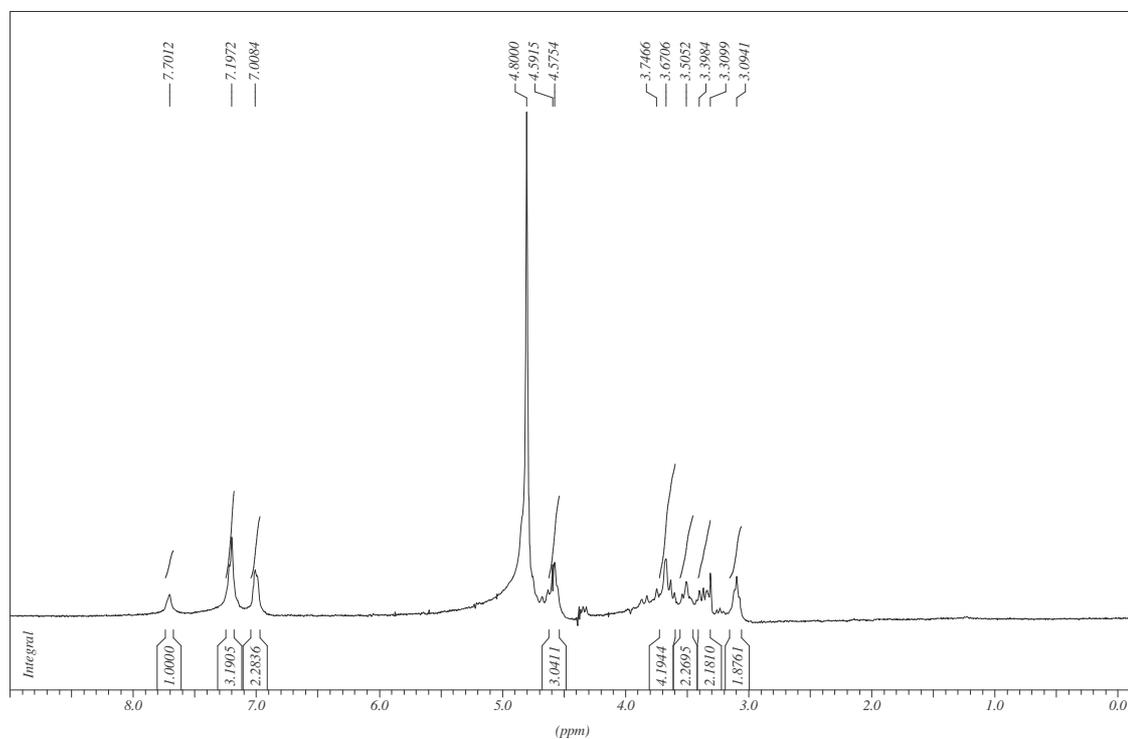


Figura 130- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **37b** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz).

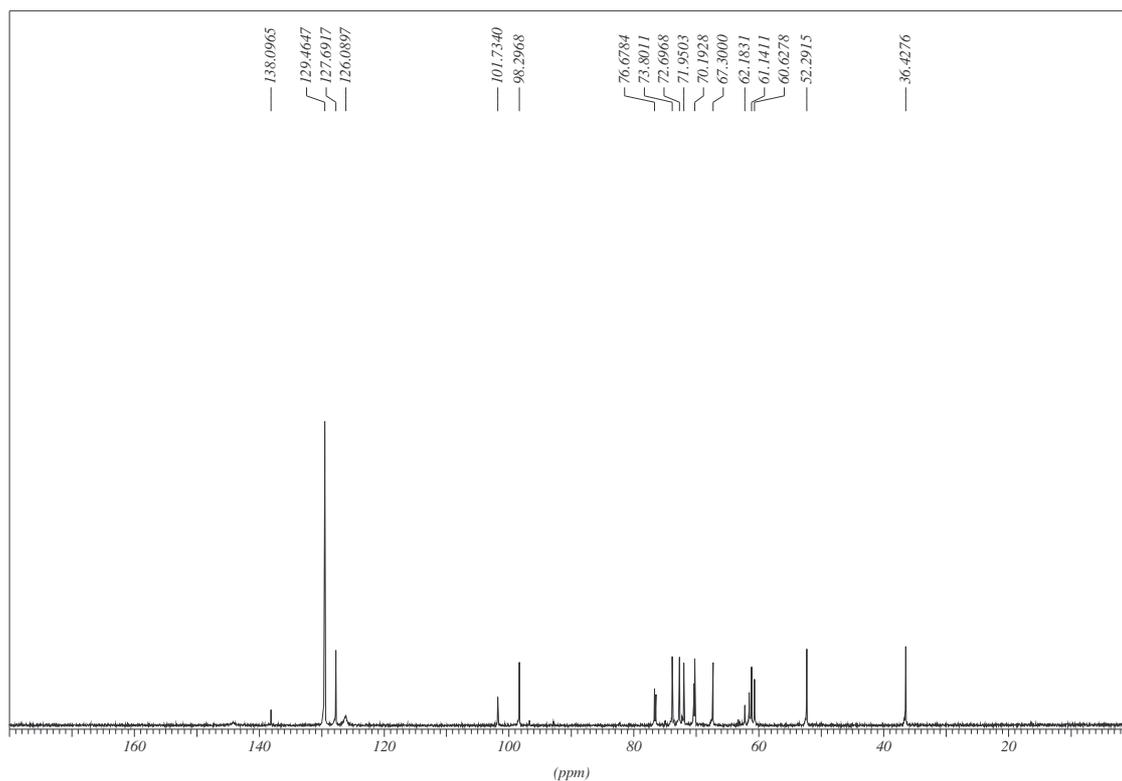
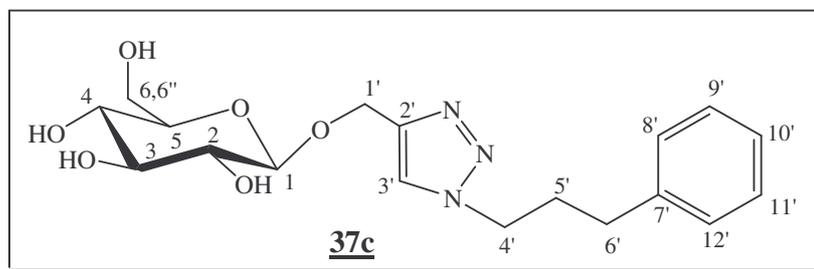


Figura 131- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **37b** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 2-((1-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-6-(hidroximetil)-2H-piran-3,4,5-triol

FM:  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$

MM: 379,41 g/mol

CCDS - eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  8:2:0,5 mL; revelador: solução etanólica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20%; RF= 0,8; coluna cromatográfica (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92:8).

Óleo amarelo

$[\alpha]_{\text{D}}$ : + 61,1 ( $c$  0,4;  $20^\circ\text{C}$ ; MeOH)

IV (CsI);  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3369 (estiramento O-H), 2945 (estiramento C-H (alifático)), 1452 (estiramento N=N), 1032 (estiramento C-O), Figura 132.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 7,84 (s, 1H, H-3'); 7,15-7,03 (m, 5H, H-8', H-9', H-10', H-11' e H-12'); 4,95 (m, 1H, H-1); 4,22 (sl, 2H, H-1'); 3,69-3,39 (m, 8H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6' e H-4'); 2,43 (m, 2H, H-6'); 2,03 (m, 2H, H-5'), Figura 133.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 141,6 (C-2'); 129,3-129,2 (C-8', C-9', C-10', C-11' e C-12'); 126,9 (C-3'); 102,3 (C-1); 98,7 (C-5); 76,8 (C-3); 73,8 (C-2); 72,0 (C-4); 70,2 (C-6); 61,0 (C-1'), 50,5 (C-4'), 32,6 (C-6'); 31,5 (C-5'), Figura 134.

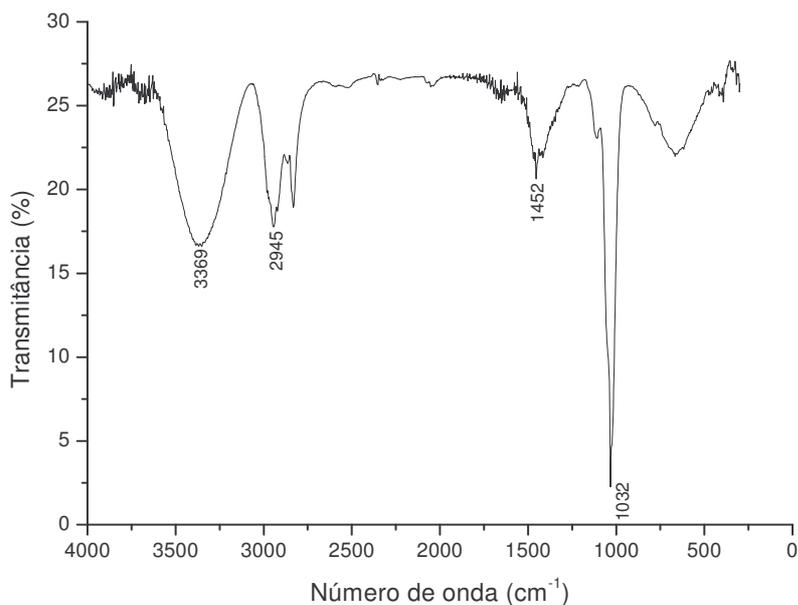


Figura 132- Espectro no IV do composto **37c** (CsI).

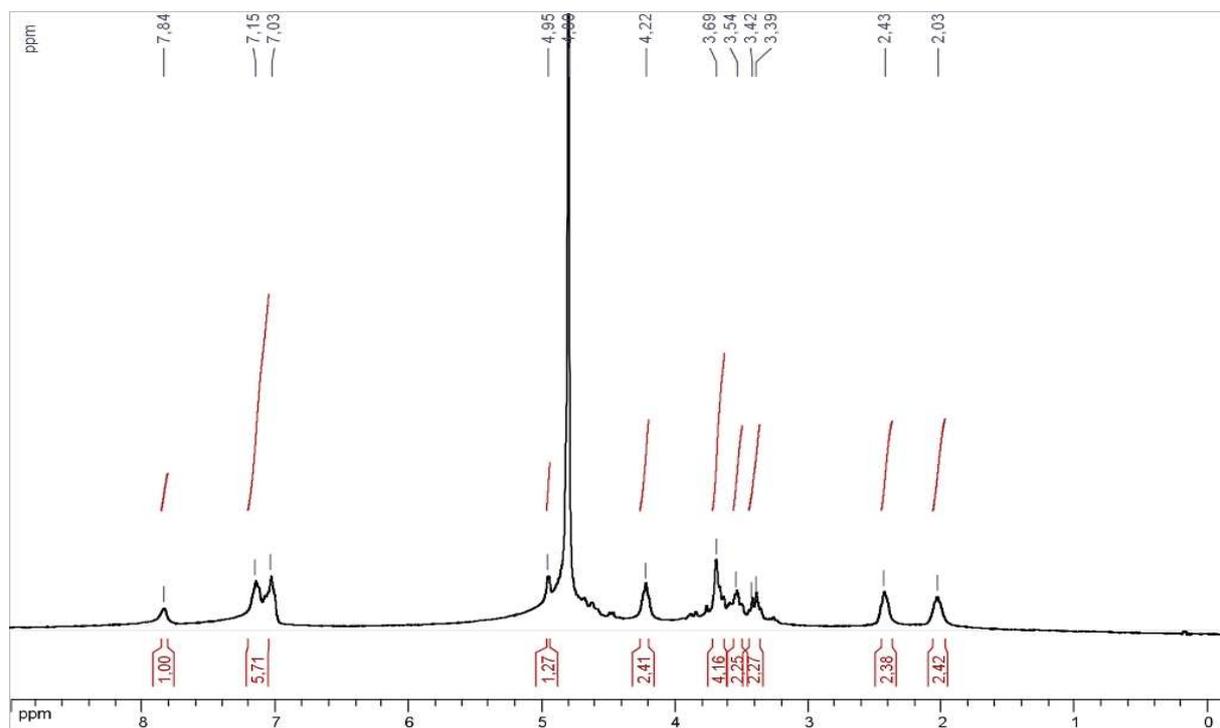


Figura 133- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **37c** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

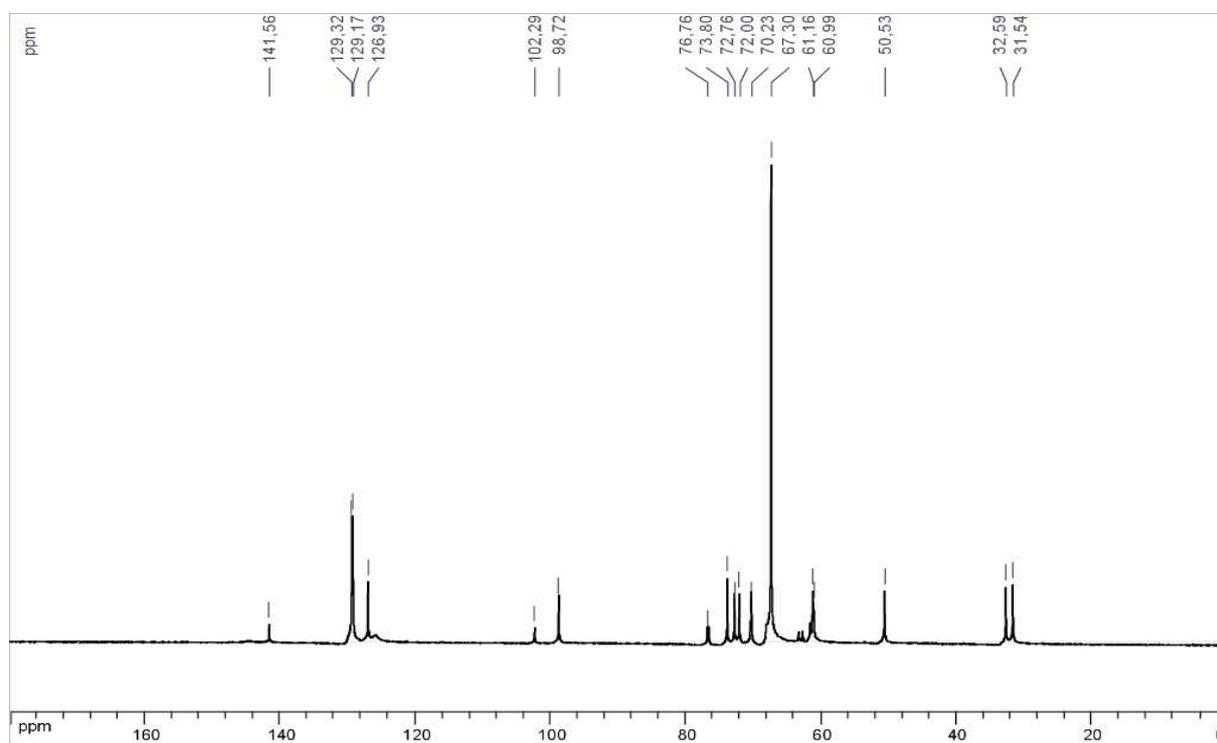


Figura 134- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **37c** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).

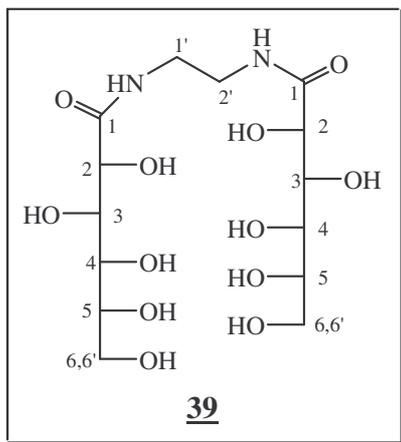
### 3.4.3- Síntese dos derivados da D-gliconolactona (**39** e **40**) e da D-ribonolactona (**42** e **43**).

Para obtenção dos derivados da etilenodiamina **39**<sup>93</sup> e **42**, foi adicionado à solução da etilenodiamina (3,0 eq./mol) em metanol, a D-gliconolactona **38** e D-ribonolactona **41**, respectivamente. A mistura reagente foi mantida em agitação constante à temperatura ambiente por 24h. O desenvolvimento das reações foi acompanhado por CCDS (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 1:1:0,5 mL; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,3 **39** e RF= 0,4 **42**). Verificou-se a formação de um sólido branco. Em seguida foi feita a filtração deste sólido e sua recristalização em acetona. Obteveram-se os compostos **39** e **42** com rendimentos satisfatórios (Tabela 27).

Para obtenção dos derivados de aminoálcool **40**<sup>94</sup> e **43**<sup>95</sup>, foi adicionado à solução de monoetanolamina (3,0 eq./mol) em metanol, os açúcares **38** e **41**, respectivamente. A mistura reagente foi mantida em agitação constante à temperatura ambiente por 24h. O desenvolvimento das reações foi acompanhado por CCDS (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 1:1:0,5 mL; revelador: solução etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20%; RF= 0,4 **40** e RF= 0,5 **43**). O solvente foi removido sob pressão reduzida no rotavapor e em seguida foi feita recristalização dos produtos em acetona/etanol 5:1. Obteveram-se os compostos **40** e **43** com rendimentos satisfatórios (Tabela 27).

**Tabela 27-** Estequiometria e rendimento das reações de obtenção dos compostos **39**, **40**, **42** e **43**

Produto	carboidrato (g; mmol)	etilenodiamina (mL; mmol)	monoetanolamina (mL; mmol)	quantidade obtida (g; rendimento)
<b>39</b>	1,0; 5,6	1,1; 16,9	-	0,94; 40%
<b>40</b>	1,0; 5,2	-	1,0; 16,9	1,0; 77%
<b>42</b>	1,0; 6,7	1,4; 20,3	-	1,2; 83%
<b>43</b>	0,50; 3,4	-	0,61; 10,1	0,6; 87



Nomenclatura: *N,N'*(2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexanamida)etanodiamina

FM:  $C_{14}H_{18}N_2O_{12}$

MM: 416,38 g/mol

FF: 171,5-174,0°C (sólido branco)

$[\alpha]_D$ : + 60,0 (*c* 0,4; 20°C;  $H_2O$ )

IV (KBr),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3311 (estiramento N-H e O-H), 2935 (estiramento C-H (alifático)), 1662 (estiramento C=O (amida)), 1078 (estiramento C-O), Figura 135.

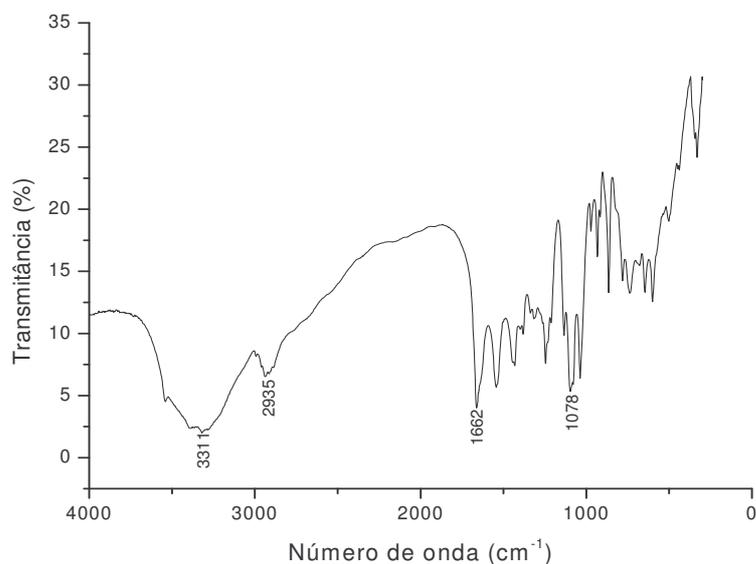


Figura 135- Espectro no IV do composto **39** (KBr).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 4,30 (d, 2H,  $J=2,8$  Hz, H-2); 4,08 (m, 2H, H-3); 3,83-3,63 (m, 8H, H-4, H-5, H-6 e H-6'); 3,42 (m, 4H, H-1' e H-2'), Figura 136.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 175,9 (C-1); 74,4-71,4 (C-2, C-3, C-4 e C-5); 63,6 (C-6); 39,5 (C-1' e C-2'), Figura 137.

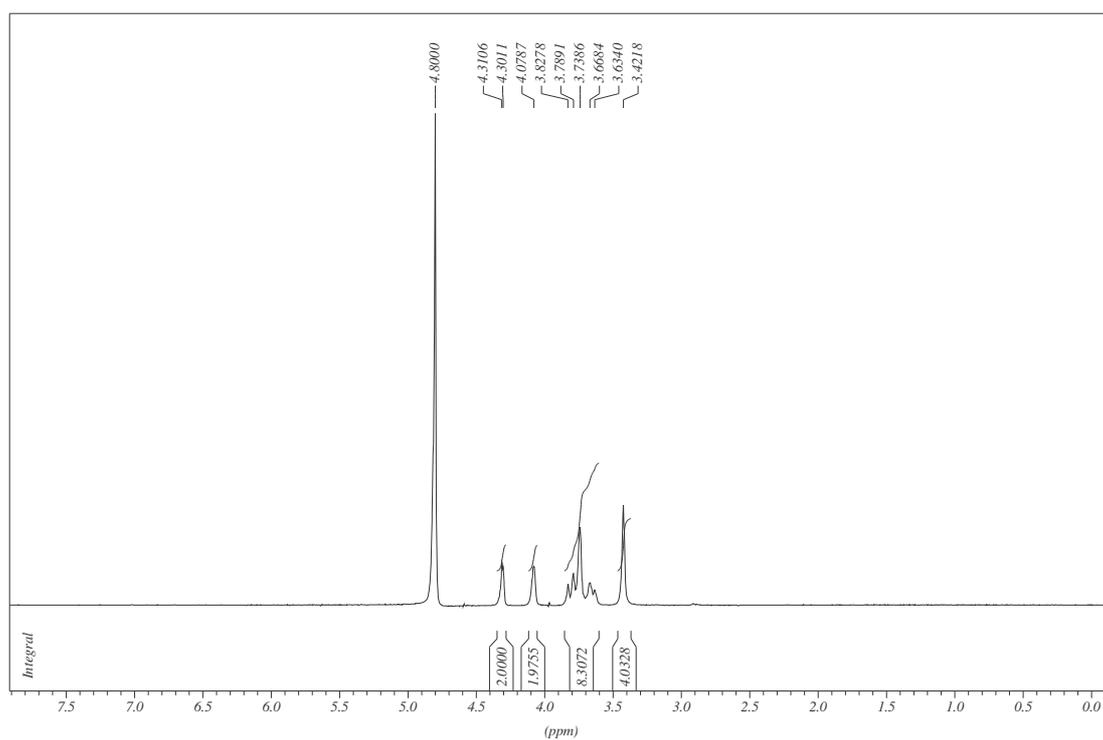


Figura 136- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **39** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

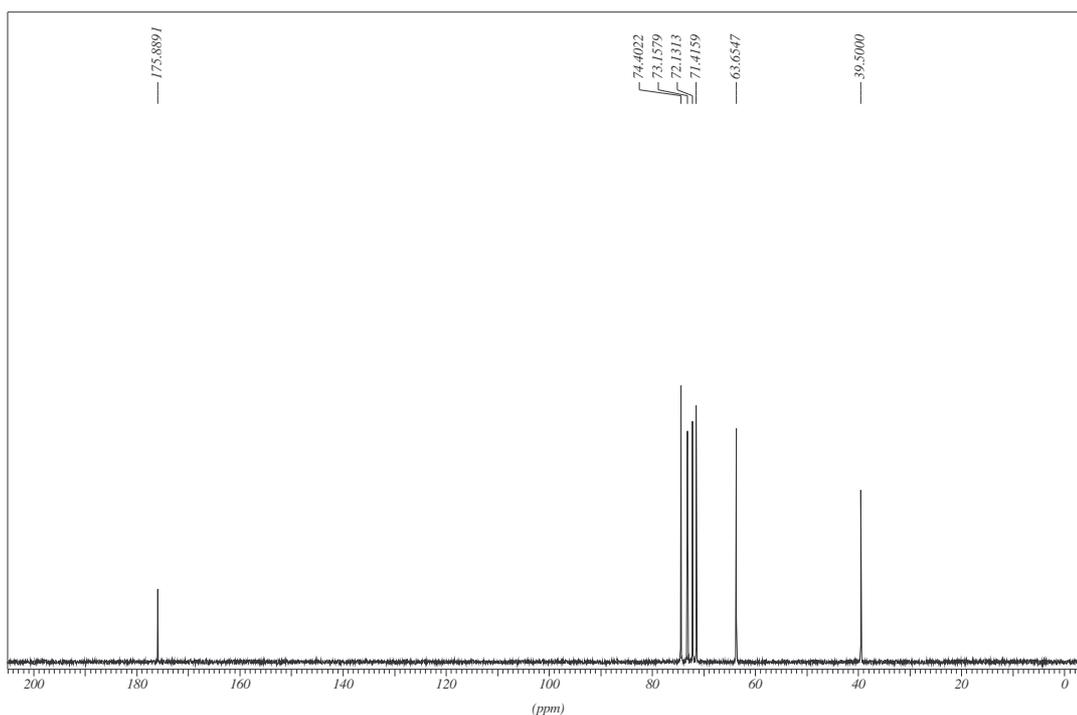
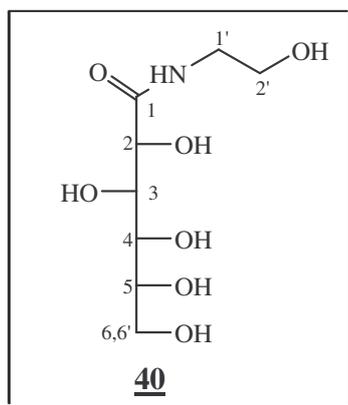


Figura 137- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **39** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 2,3,4,5,6-penta-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)hexanamida

FM:  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_7$

MM: 239,22 g/mol

FF: 99,1-101,4°C (sólido branco)

$[\alpha]_{\text{D}}$ : + 40,9 (*c* 0,4; 20°C;  $\text{H}_2\text{O}$ )

IV (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3387 (estiramento N-H e O-H), 2941 (estiramento C-H (alifático)), 1655 (estiramento C=O (amida)), 1078 (estiramento C-O), Figura 138.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 4,34 (d, 1H,  $J=6,0\text{Hz}$ , H-2); 4,11 (m, 1H, H-3); 3,86-3,66 (m, 6H, H-4, H-5, H-6, H-6' e H-2'); 3,42 (m, 2H, H-1'), Figura 139.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 175,3 (C-1); 74,1-71,0 (C-2, C-3, C-4 e C-5); 63,3 (C-6); 60,7 (C-2'); 41,9 (C-1'), Figura 140.

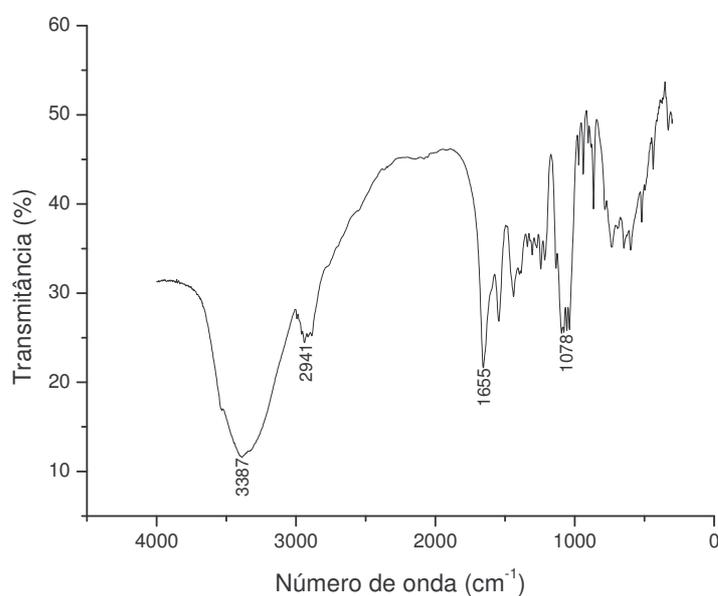


Figura 138- Espectro no IV do composto **40** (KBr).

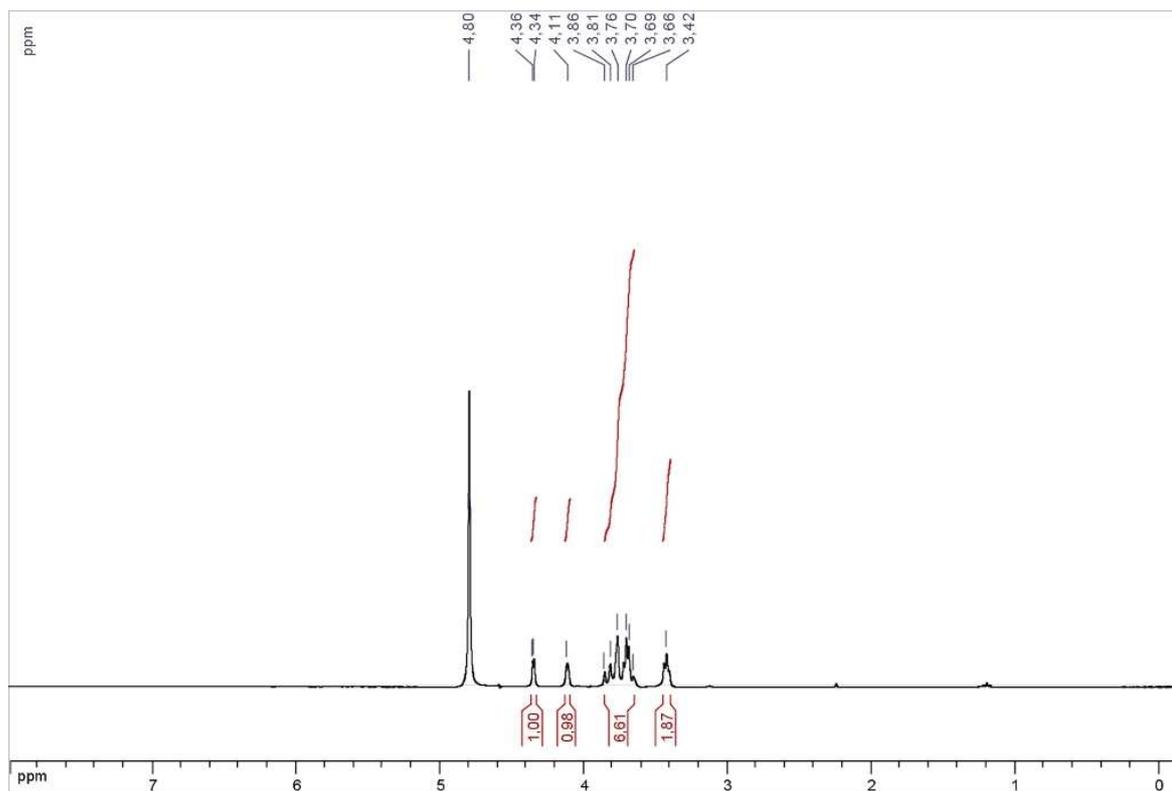


Figura 139- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **40** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

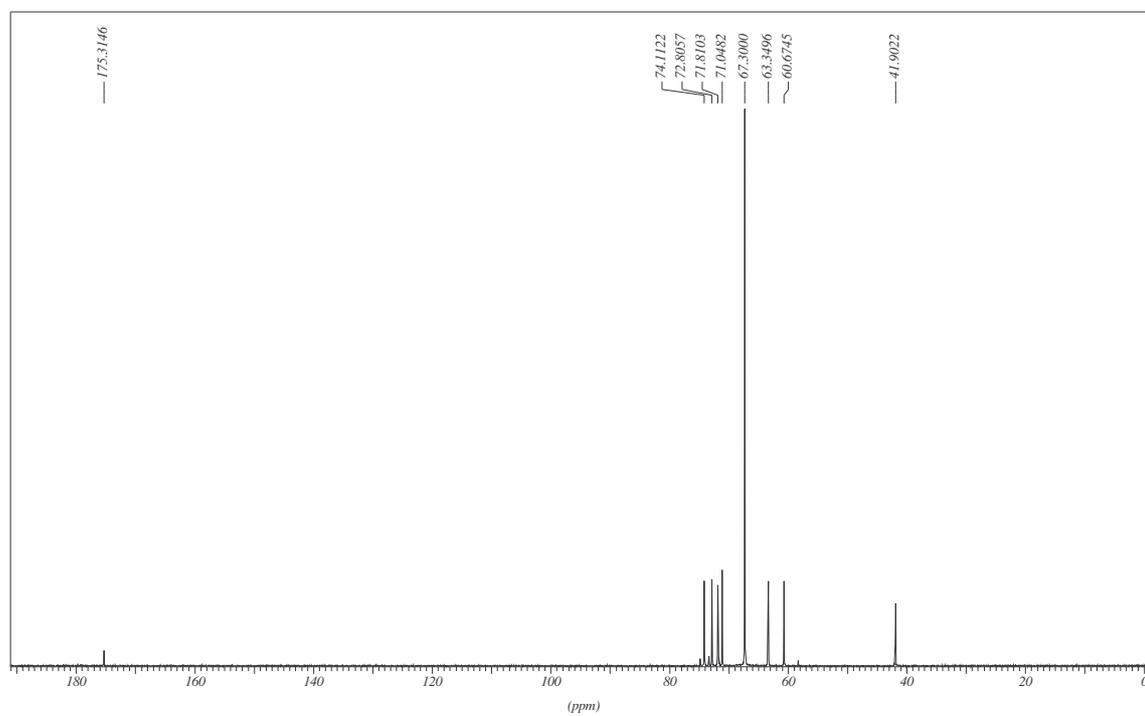
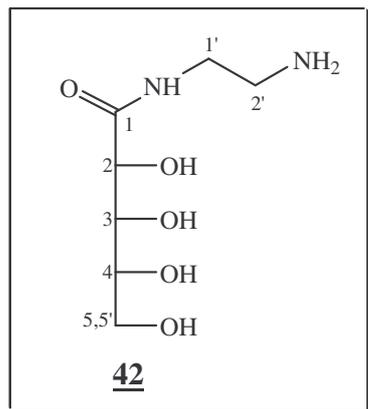


Figura 140- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **40** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).



Nomenclatura: *N*-(2-aminoetil)-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanamida

FM: C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

MM: 208,21 g/mol

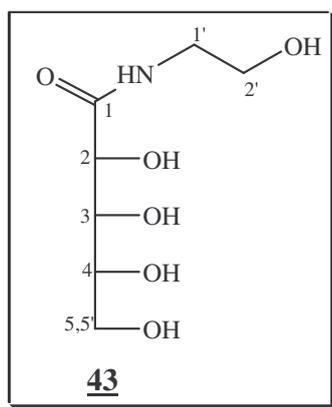
FF: 127,0-129,0°C (sólido branco)

[α]<sub>D</sub>: + 9,0 (c 0,4; 20°C; H<sub>2</sub>O)

IV (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>): 3458-3381 (estiramentos O-H e N-H), 2943 (estiramento C-H (alifático)), 1639 (estiramento C=O (amida)), 1032 (estiramento C-O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 4,36 (s, 1H, H-2); 3,95 (m, 1H, H-3); 3,93 (m, 1H, H-4); 3,68 (m, 2H, H-5 e H-5'); 3,32 (m, 2H, H-1'); 2,78 (m, 2H, H-2'); 1,19 (m, 2H, NH (amina)).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 175,2 (C-1); 73,7-71,6 (C-2, C-3 e C-4); 63,8 (C-5); 42,0 (C-1'); 40,6 (C-2').



Nomenclatura: *N*-(2-hidroxi-etil)-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanamida

FM: C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>

MM: 209,20 g/mol

FF: 113,0-115,0°C (sólido branco)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: + 30,0 (*c* 0,4; 20°C; H<sub>2</sub>O)

IV (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3425-3327 (estiramentos O-H e N-H), 2953 (estiramento C-H (alifático)), 1630 (estiramento C=O (amida)), 1049 (estiramento C-O), Figura 141.

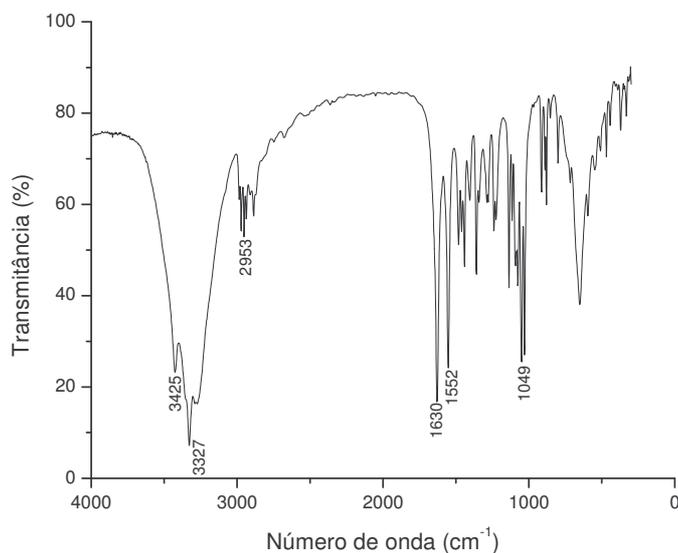


Figura 141- Espectro no IV do composto **43** (KBr).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 4,32 (d, 1H,  $J=2,6$  Hz, H-2); 3,91 (m, 1H, H-3); 3,74 (m, 2H, H-2'); 3,63-3,58 (m, 3H, H-4, H-5 e H-5'); 3,34 (m, 2H, H-1'), Figura 142.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 175,0 (C-1); 73,4-71,6 (C-2, C-3 e C-4); 63,7 (C-5); 60,7 (C-2'); 41,7 (C-1'), Figura 143.

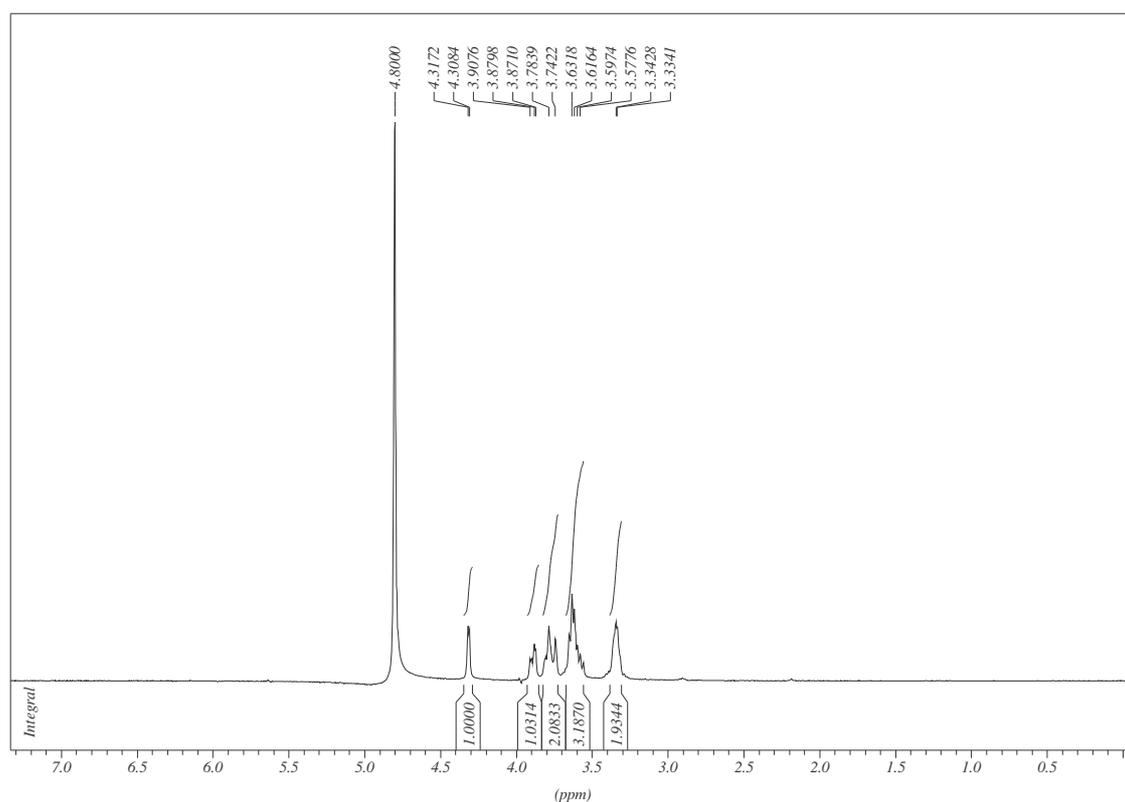


Figura 142- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **43** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

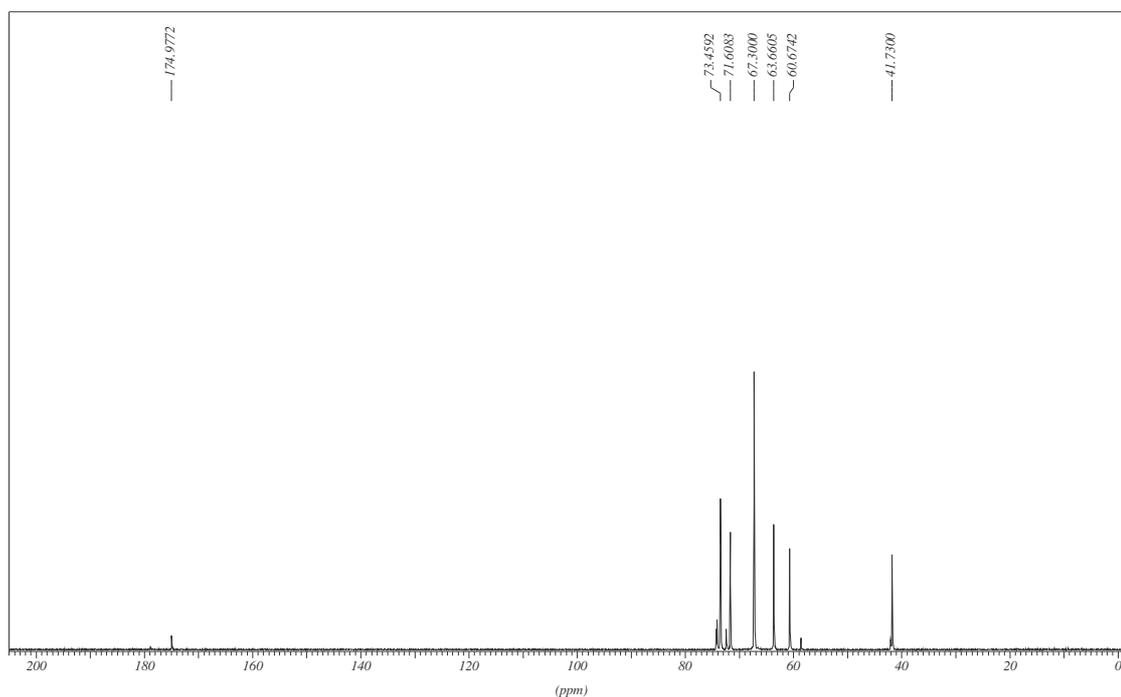


Figura 143- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **43** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz).

### 3.4.4- Atividade antibacteriana

#### - *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)

A atividade anti-MTB dos compostos foi determinada pelo método Microtiter Resazurina<sup>96</sup>. Soluções estoque dos compostos foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO) e diluídas em caldo Middlebrook 7H9 (Difco), suplementado com ácido oléico, albumina, dextrose e catalase (OADC - BBL / Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), para obter intervalos de concentração final de 0,15-250  $\mu\text{g/mL}$  da droga. A isoniazida foi solubilizada em água destilada e usada como droga padrão. MTB H37Rv (ATCC 27294) foi descongelado e somados com os compostos do teste, gerando um volume de ensaios de 200  $\mu\text{L}$  com  $2 \times 10^4$  UFC/mL. Microplacas foram incubadas por sete dias a 37°C. Resazurina foi adicionada para a leitura, sendo que nos poços onde a coloração passou de azul para rosa, com o desenvolvimento de fluorescência, indicou crescimento de células bacterianas, enquanto que a manutenção da cor azul indicou inibição bacteriana. A fluorescência foi lida (530 nm de excitação do filtro de emissão e 590 nm filtro) em um Plus SPECTRAfluor (Tecan<sup>®</sup>)

microfluorímetro. A concentração inibitória mínima (CIM) foi definida como a menor concentração que resulta em inibição de 90% de crescimento do MTB. O intervalo aceitável da CIM isoniazida é 0,015-0,06 µg/mL. Cada teste foi feito em triplicata.

#### **- Bactérias Gram-positiva e Gram-negativa**

O perfil de suscetibilidade aos compostos foi investigado *in vitro* em 4 bactérias American Type Culture Collection (ATCC): duas Gram-negativas (*Escherichia coli* ATCC 11229 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) e duas Gram-positivas (*Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 e *S. aureus* ATCC 25923). Potencial inibitório foi avaliado pela metodologia de difusão em agar (Kirby-Bauer), de acordo com as orientações do “Clinical Laboratory Standards Institute”, com algumas modificações<sup>96,97</sup>. Cada cepa testada foi previamente cultivada em “Tríptic Soy Agar” - TSA (Difco), à 35,5°C por 24 horas. Uma suspensão bacteriana foi obtida e ajustada para turbidez de 0,5 McFarland ( $1,5 \times 10^8$  UFC/mL) com solução salina estéril (0,85% NaCl). Com cotonetes estéreis, cada suspensão bacteriana foi distribuída uniformemente em placas de TSA. Além disso, foram perfurados poços de 5 mm com pipetas Pasteur estéreis, onde foram colocados os compostos a serem testados numa concentração de 5 mg/mL. Os sistemas foram deixados em repouso por 24h a 35,5°C e o potencial de atividade antibacteriana foi determinado após a observação e medição das zonas de inibição de crescimento em torno dos poços que contêm os compostos.

## 4- Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Aminoálcoois Aromáticos

### 4.1- Justificativa

Justifica-se a síntese de aminoálcoois variando a porção lipofílica da molécula pelo fato de que vários pesquisadores têm descrito a síntese de diaminas e aminoálcoois<sup>33,98-100</sup> (Figura 144) com interessante atividade contra algumas espécies de *Leishmania*. Sabe-se que protozoários, como *Leishmania*, produzem em seu metabolismo diferentes poliaminas, assim, a inibição da biossíntese dessas poliaminas tem sido um interessante caminho para o desenvolvimento de novas drogas antiparasitárias. Deste modo, É importante levar em consideração a lipofilicidade dessas moléculas, porque a porção hidrofóbica pode interagir com a membrana celular lipídica do parasito, permitindo a penetração da droga no citoplasma, onde ela irá interferir no metabolismo das poliaminas.

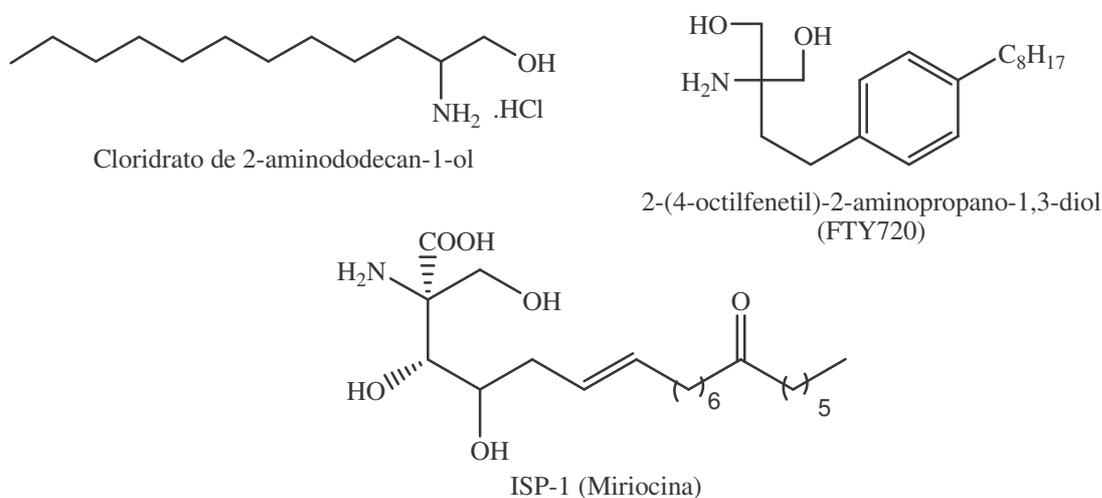


Figura 144- Fórmula estrutural de aminoálcoois farmacologicamente ativos.



## 4.3- Resultados e Discussão

### 4.3.1- Síntese e caracterização dos aminoálcoois **46a-d**.

Esta etapa consiste na substituição do bromo no composto **44** por aminoálcoois. Desta forma, a obtenção dos compostos **46a-d** ocorreu adicionando a uma solução etanólica dos aminoálcoois (2-amino-1-etanol **45a**; 3-amino-1-propanol **45b**; 2-amino-2-metil-1-etanol **45c** e *N,N*-dietanolamina **45d**), uma solução etanólica de 2-bromo-etil-benzeno **44**, respectivamente (Figura 146). Os produtos obtidos foram purificados por coluna cromatográfica utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e metanol. Obteveram-se os compostos **46a-d** com rendimento de 63-80% (Tabela 28).

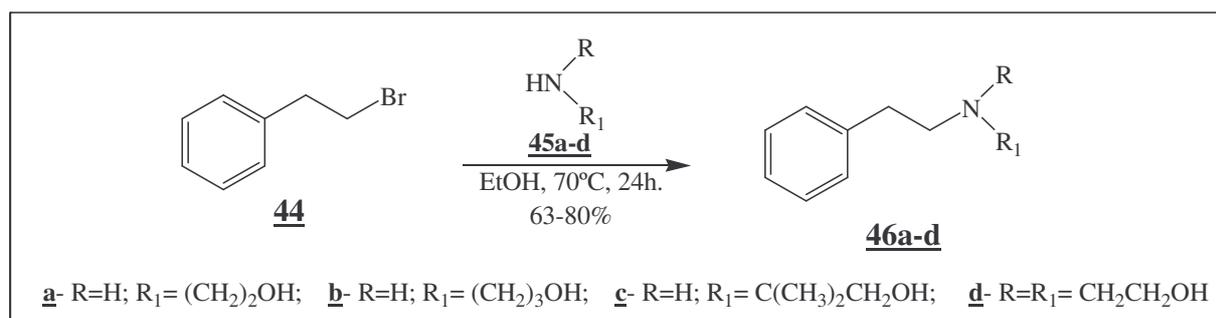


Figura 146- Esquema de síntese dos aminoálcoois **46a-d**.

Os compostos **46a-d** são conhecidos e estão descritos na literatura<sup>101-104</sup>, suas caracterizações por RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e espectroscopia no IV correspondem às estruturas esperadas.

**Tabela 28-** Rendimento das reações e faixa de fusão dos compostos **46a-d**

aminoálcool	rendimento	Faixa de fusão
<b>46a</b>	70%	-
<b>46b</b>	80%	-
<b>46c</b>	63%	111,0-113,5°C
<b>46d</b>	73%	-

#### 4.3.2- Síntese e caracterização do 2-((feniletiloxi)metil)oxirano **48**.

O epóxido **48** foi obtido segundo a metodologia descrita na literatura<sup>105</sup> (Figura 147), que consiste primeiramente na reação entre o álcool **47** e hidreto de sódio em THF para formação do sal sódico, para posterior substituição do cloro da epícloridrina.

A caracterização do composto **48** foi feita por espectroscopia no IV, RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C e está de acordo com a literatura<sup>105</sup>.

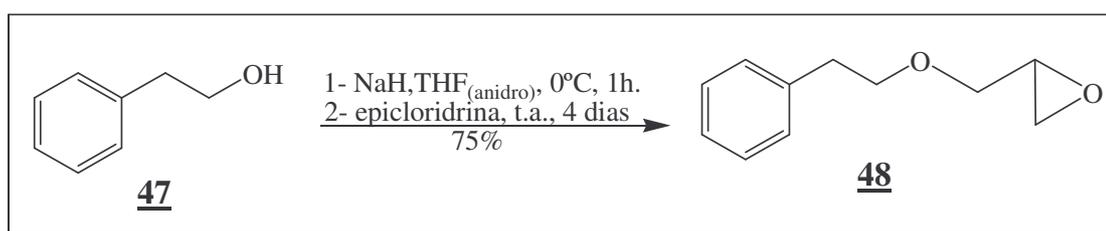


Figura 147- Esquema de síntese do epóxido **48**.

#### 4.3.3- Síntese e caracterização dos aminoálcoois **49a-d**.

Nesta etapa do projeto foi feita a abertura do epóxido **48** com os aminoálcoois, para isto, a uma solução etanólica dos aminoálcoois **45a-d** foi adicionada uma solução etanólica do epóxido **48** (Figura 148). Os produtos obtidos foram purificados através de coluna cromatográfica utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e metanol. Obteveram-se os produtos, posteriormente caracterizados como sendo os compostos **49a-d**, com rendimentos de 56-84% (Tabela 29).

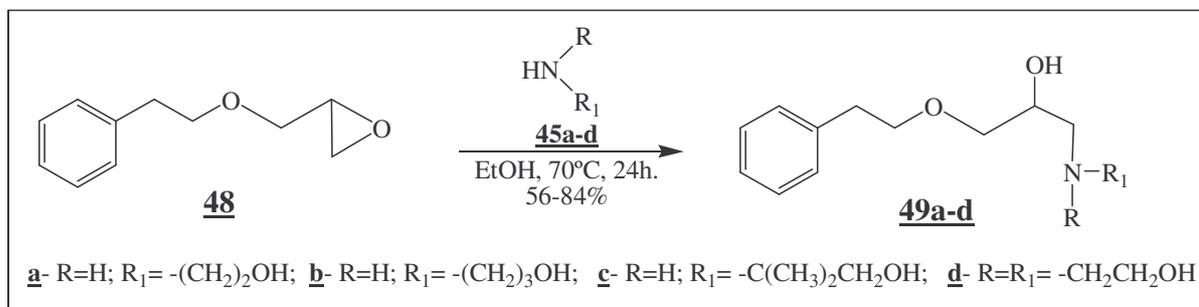


Figura 148- Esquema de síntese dos aminoálcoois **49a-d**.

As caracterizações dos compostos **49a-d** foram feitas por ponto de fusão, espectroscopia na região do IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ .

**Tabela 29-** Rendimento das reações e faixa de fusão dos compostos obtidos **49a-d**

aminoálcool	rendimento	Faixa de fusão
<b>49a</b>	67%	-
<b>49b</b>	56%	-
<b>49c</b>	84%	67,0-70,5°C
<b>49d</b>	78%	-

A título de exemplo serão mostrados os espectros do composto 3-(2-hidroxi-3-(feniletilo)propilamino)-1-propanol **49b**.

No espectro na região do infravermelho do composto **49b** (Figura 149) observou-se a presença da banda de absorção referente ao estiramento das ligações N-H e O-H na região de  $3387\text{ cm}^{-1}$ , em  $3053\text{ cm}^{-1}$  e  $2866\text{ cm}^{-1}$  bandas referentes ao estiramento da ligação C-H aromático e C-H alifático, respectivamente. Em  $1115\text{ cm}^{-1}$  observou-se uma banda referente ao estiramento C-O.

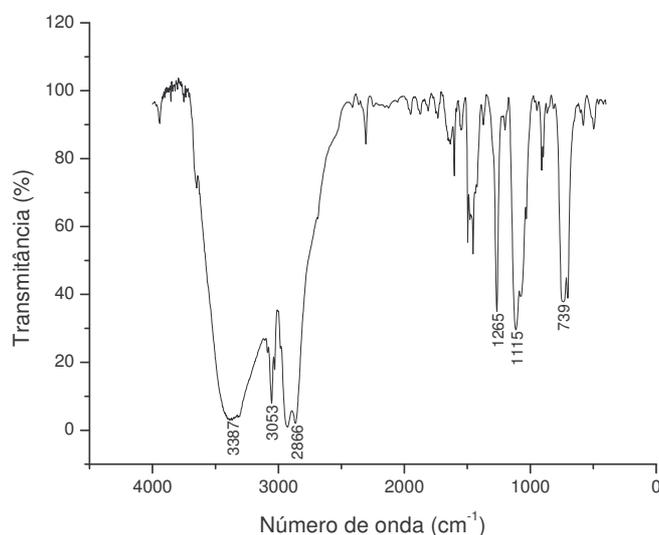


Figura 149- Espectro no IV do composto **49b** (CsI).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **49b** (Figura 150) observou-se além de sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático, um simpleto em  $\delta$  3,87 ppm referente ao H-10, em  $\delta$  3,75 ppm um tripleto ( $J_{8,7} = 5,5$  Hz) atribuído ao hidrogênio H-8, em  $\delta$  3,67 ppm um multipletto referente a H-9 e H-9', em  $\delta$  3,42 ppm um multipletto referente aos hidrogênios H-3' e H-7, em  $\delta$  2,88 ppm um sinal atribuído aos hidrogênios H-1' e H-11 ou H-11', em  $\delta$  2,62 ppm um multipletto referente ao H-11 ou H-11' e em  $\delta$  1,69 ppm um quinteto ( $J = 5,5$  Hz) atribuído ao H-2' o que sugere a formação do produto esperado.

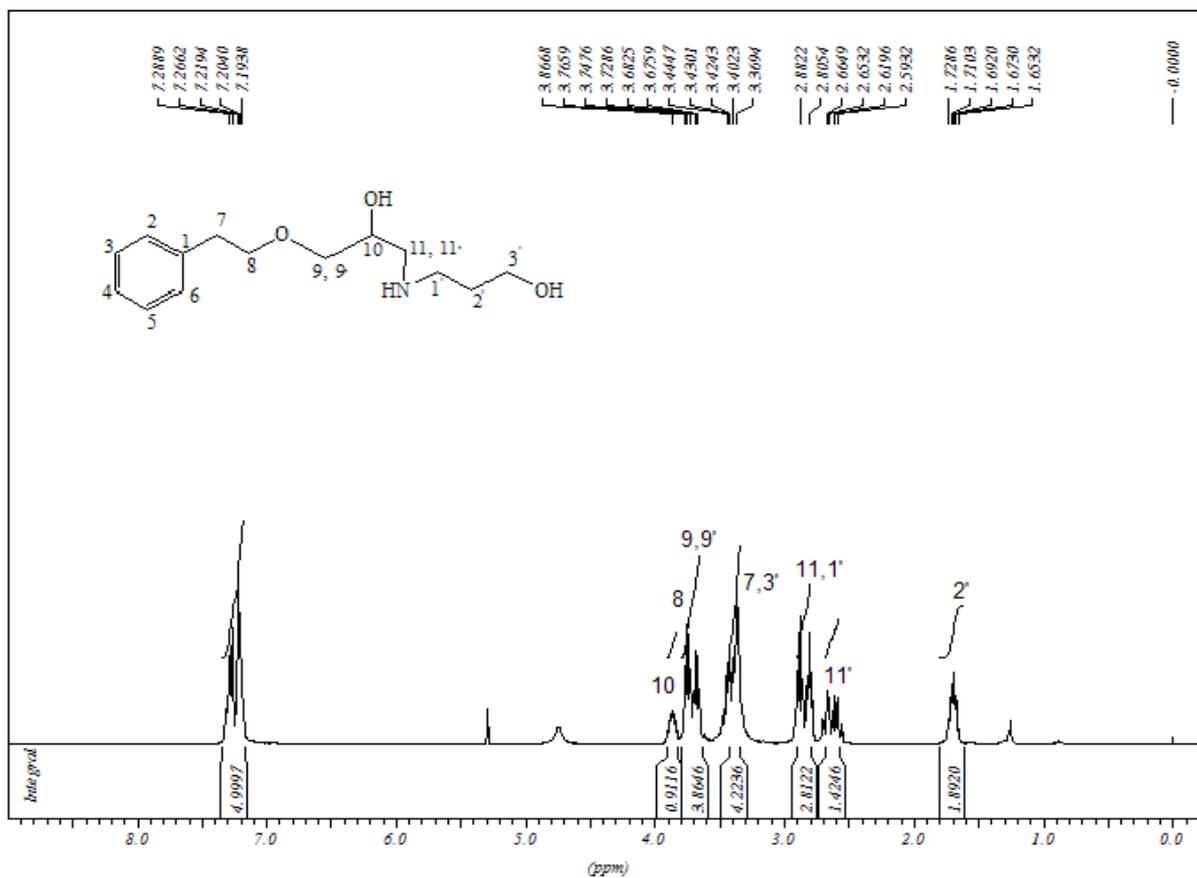


Figura 150- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **49b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **49b** (Figura 151), observou-se além de sinais referentes aos carbonos da porção do anel aromático e do aminoálcool, um sinal em  $\delta$  72,4 ppm referente ao carbono C-9, em  $\delta$  68,9 ppm observou-se um sinal referente ao C-10, e em  $\delta$  52,2 ppm sinal referente ao C-11 o que sugere a formação do produto desejado.

**Erro!**

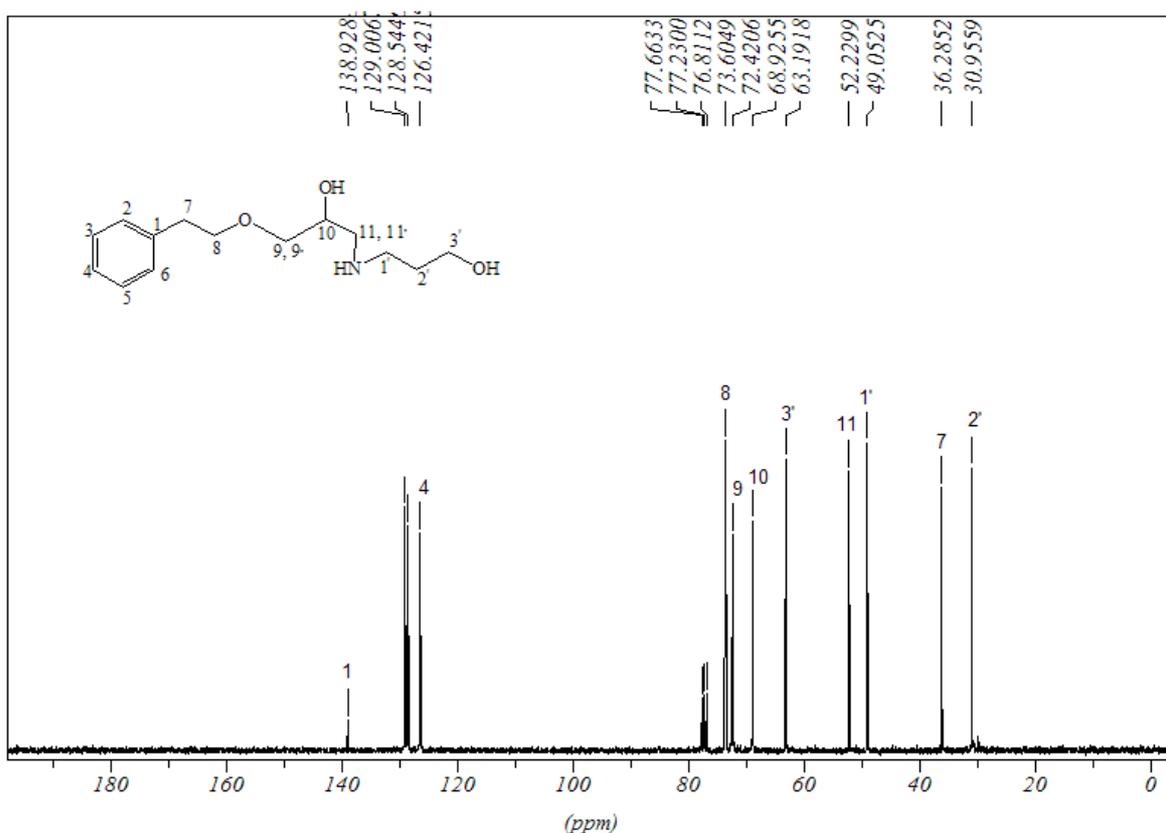
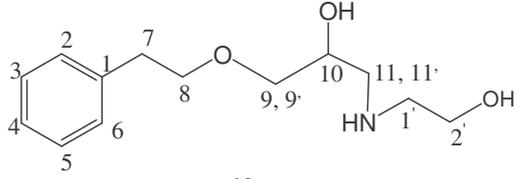
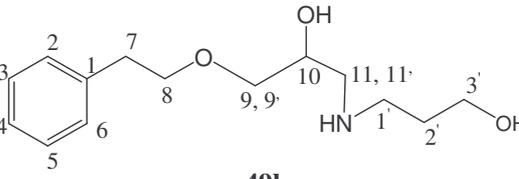
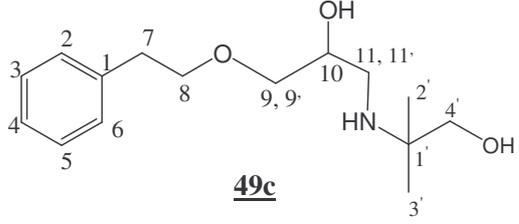
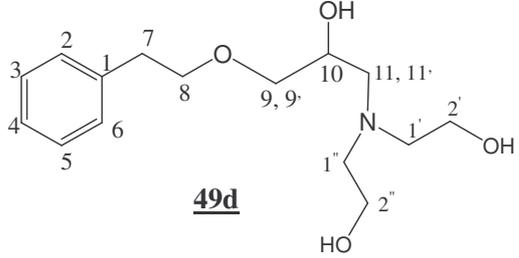


Figura 151- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **49b** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

A Tabela 30 mostra os principais deslocamentos químicos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **49a-d** em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 30-** Principais deslocamentos químicos  $\delta$  (ppm) nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **49a-d**

Composto	H-10/C-10	H-1'/C-1'
 <p><b>49a</b></p>	3,89 (s) / 69,4	2,88 (s) / 51,5
 <p><b>49b</b></p>	3,87 (s) / 68,9	2,88 (m) / 49,0
 <p><b>49c</b></p>	3,80 (s) / 68,6	- / 53,6
 <p><b>49d</b></p>	3,90 (s) / 68,0	2,45 (m) / 58,4

#### 4.3.4- Síntese e caracterização dos aminoálcoois **51a-c** derivados de amidas alifáticas.

A obtenção dos aminoálcoois **51a-c** ocorreu adicionando a uma solução etanólica das amidas **50a-c** (previamente preparadas)<sup>106</sup> uma solução etanólica do epóxido **48** (Figura 152). Foi usado excesso das amidas **50a-c** no intuito de minimizar a formação dos respectivos derivados *N,N'*-dissubstituídos. Os produtos obtidos foram purificados através de coluna cromatográfica utilizando como eluente uma mistura de diclorometano e metanol. Obteve-se os produtos, posteriormente caracterizados como sendo os compostos **51a-c**, com rendimentos de 56-80% (Tabela 31).

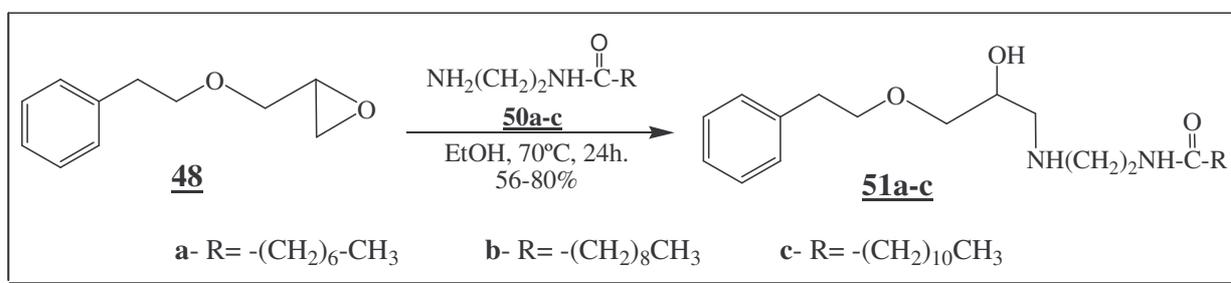


Figura 152- Esquema de síntese dos aminoálcoois **51a-d**.

As caracterizações dos compostos **51a-c** foram feitas por ponto de fusão, espectroscopia na região do IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ .

**Tabela 31-** Rendimento das reações e faixa de fusão dos aminoálcoois **51a-c**

<b>aminoálcool</b>	<b>rendimento</b>	<b>Faixa de fusão</b>
<b>51a</b>	80%	87,5-91,0°C
<b>51b</b>	56%	86,0-88,5°C
<b>51c</b>	70%	89,0-92,0°C

A título de exemplo serão mostrados os espectros do composto *N*-(2-(2-hidroxi-3-(feniletiloxi)propilamino)etil)dodecanamida **51c**.

No espectro no infravermelho do composto **51c** (Figura 153) observou-se a presença da banda de absorção referente ao estiramento das ligações N-H e O-H na região de  $3290\text{ cm}^{-1}$ , em  $3094\text{ cm}^{-1}$  e  $2920\text{-}2850$  bandas referentes ao estiramento das ligações C-H aromático e C-H alifático, respectivamente. Em  $1639\text{ cm}^{-1}$  observou-se uma banda referente ao estiramento C=O da função amida e em  $1124\text{ cm}^{-1}$  uma banda referente ao estiramento C-O.

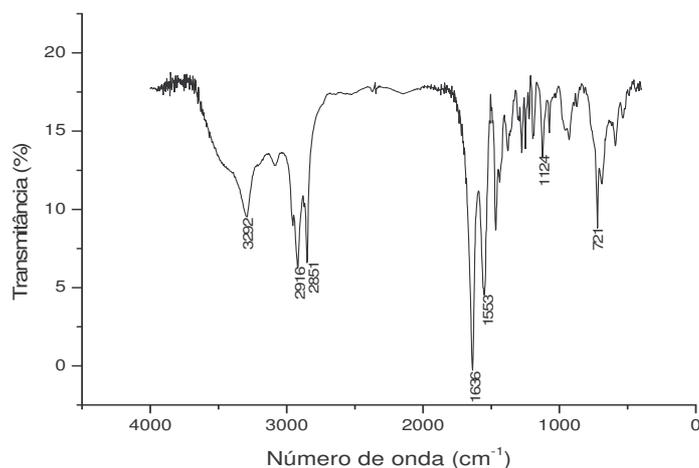


Figura 153- Espectro no IV do composto **51c** (KBr).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **51c** (Figura 154) foram observados além de sinais referentes aos hidrogênios da parte aromática e da parte da amida, um sinal em  $\delta$  3,93 ppm um sinal atribuído ao hidrogênio H-10, em  $\delta$  3,68 ppm um multipletto referente a H-8 e H-9 ou H-9' e em  $\delta$  3,39 ppm um multipletto referente a H-13 e H-9' ou H-9, em  $\delta$  2,88 ppm um triplete ( $J_{12,13} = 6,6\text{ Hz}$ ) atribuído ao H-12 e em  $\delta$  2,80 ppm um sinal referente aos hidrogênios H-11 e H-11' o que sugere a formação do produto desejado.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **51c** (Figura 155), foram observados além de sinais referentes a porção aromática e a porção derivada da amida de partida, um sinal em  $\delta$  73,4 ppm referente ao C-8, em  $\delta$  72,5 ppm um sinal referente ao C-9, em  $\delta$  68,4 ppm observou-se um sinal referente ao C-10, em  $\delta$  51,9 ppm um sinal referente ao C-11, em  $\delta$  49,0 ppm um sinal referente ao C-12 e em  $\delta$  38,5 ppm observou-se um sinal atribuído ao C-13, o que sugere a formação do aminoálcool desejado.

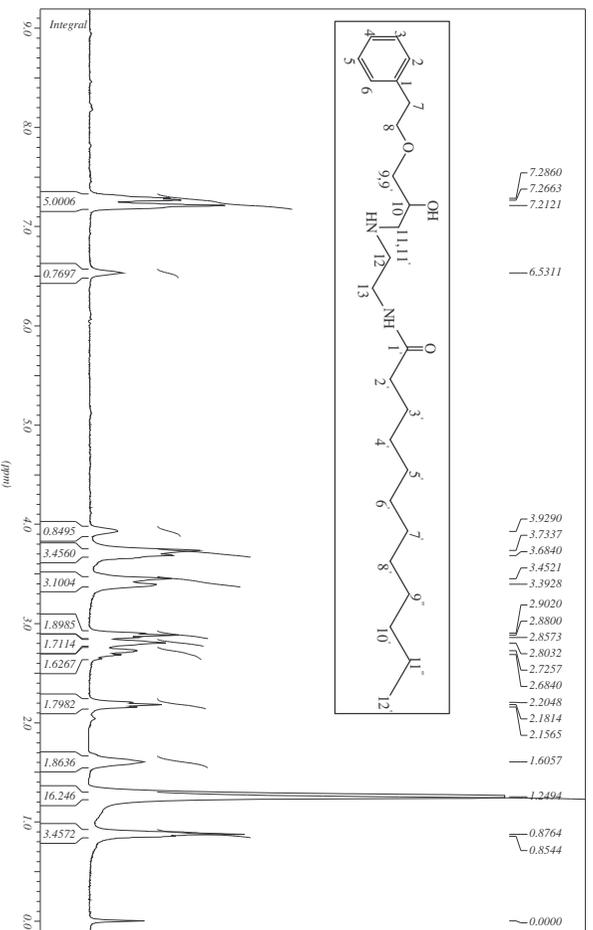


Figura 154- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **51c** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

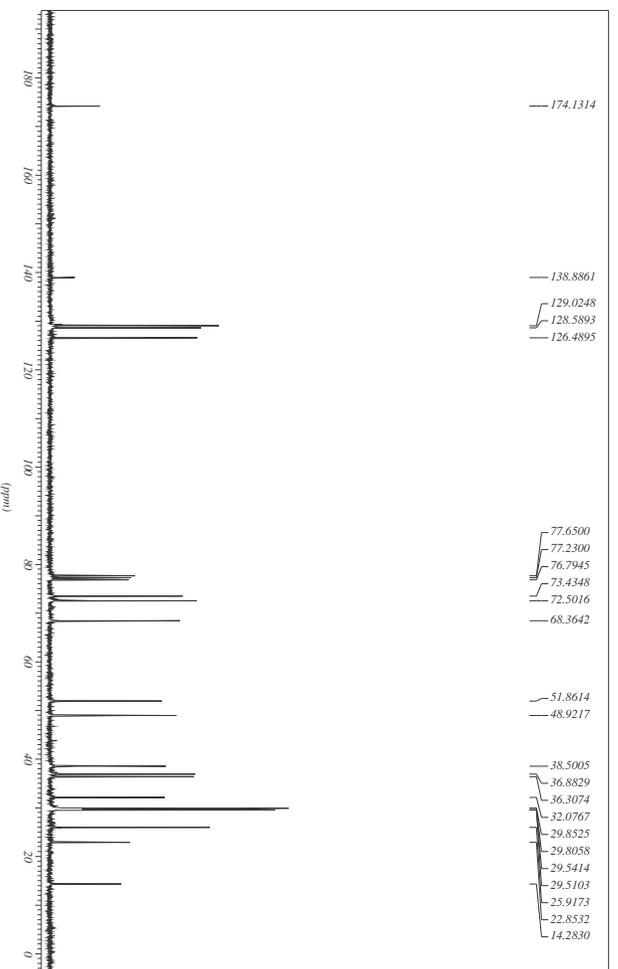


Figura 155- Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **51c** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz).



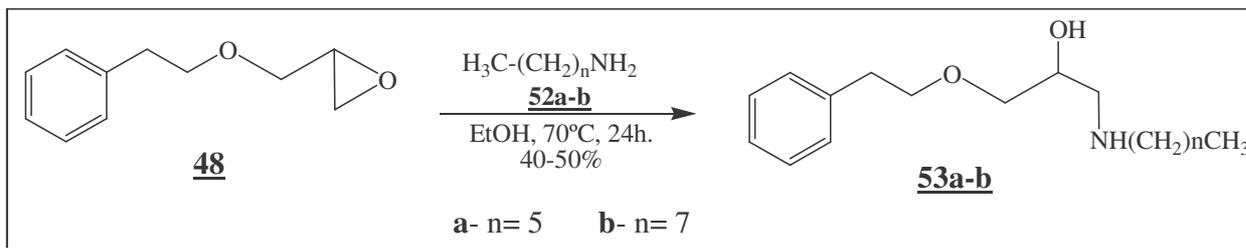


Figura 156- Esquema de síntese dos aminoálcoois **53a-b**.

As caracterizações dos compostos **53a-b** foram feitas por ponto de fusão, espectroscopia na região do IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ .

**Tabela 33-** Rendimento das reações e faixa de fusão dos aminoálcoois **53a** e **53b**

aminoálcool	rendimento	Faixa de fusão
<b>53a</b>	40%	39-41°C
<b>53b</b>	50%	-

A título de exemplo serão mostrados os espectros do composto 1-(octilamino)-3-(feniletioxi)-2-propanol **53b**.

No espectro na região do infravermelho do composto **53b** (Figura 157) observou-se a presença da banda de absorção referente ao estiramento das ligações N-H e O-H na região de  $3294\text{ cm}^{-1}$ , em  $3050\text{ cm}^{-1}$  e  $2858$  bandas referentes ao estiramento das ligações C-H aromático e C-H alifático, respectivamente. Em  $1119\text{ cm}^{-1}$  observou-se uma banda referente ao estiramento C-O.

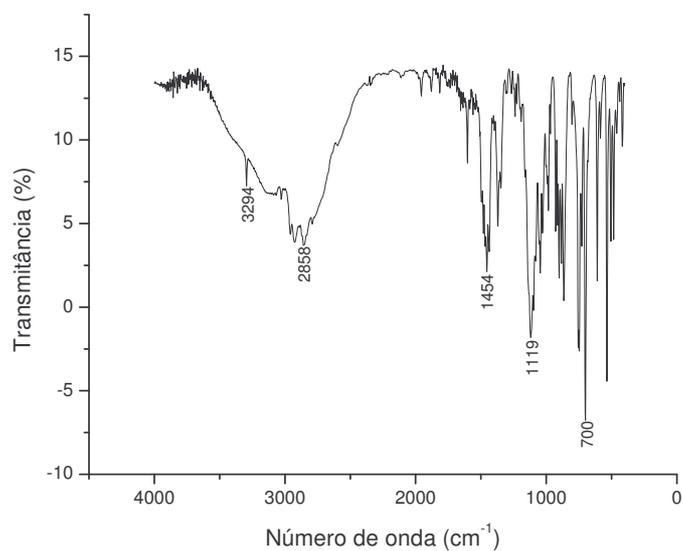


Figura 157- Espectro no IV do composto **53b** (CsI).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **53b** (Figura 158) foram observados além de sinais referentes à porção aromática e à porção da amina de partida, um sinal em  $\delta$  3,69 ppm referente ao hidrogênio H-10, em  $\delta$  3,44 ppm um sinal referente ao H-8, em  $\delta$  3,42 ppm sinais referentes aos hidrogênios H-9 e H-9' e em  $\delta$  2,63 ppm um multipletto referente aos hidrogênios H-1', H-11 e H-11', o que sugere a reação de abertura do epóxido com a amina ocorreu.

**Erro!**

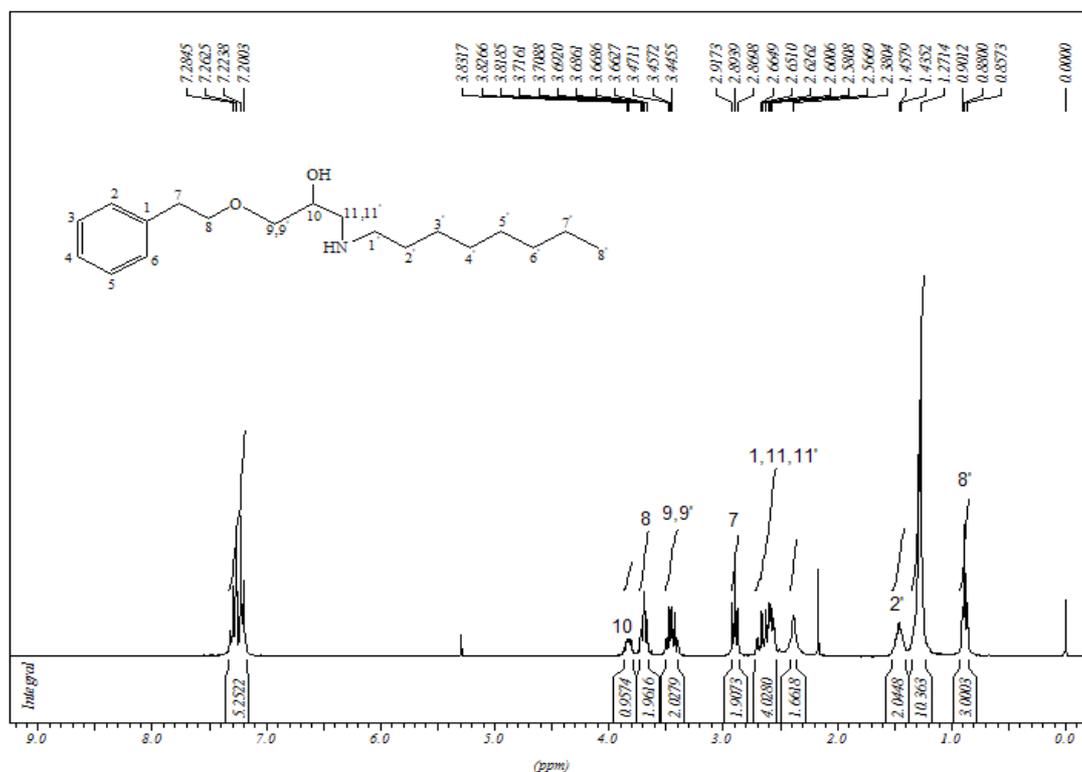


Figura 158- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **53b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

**Erro!**

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **53b** (Figura 159), foram observados além se sinais referentes à porção aromática e à porção da amina de partida, um sinal em  $\delta$  73,4 ppm sinal referente ao carbono C-8, em  $\delta$  72,5 ppm referente ao C-9 e em  $\delta$  69,5 ppm um sinal referente ao carbono C-10 o que sugere a formação do produto desejado.

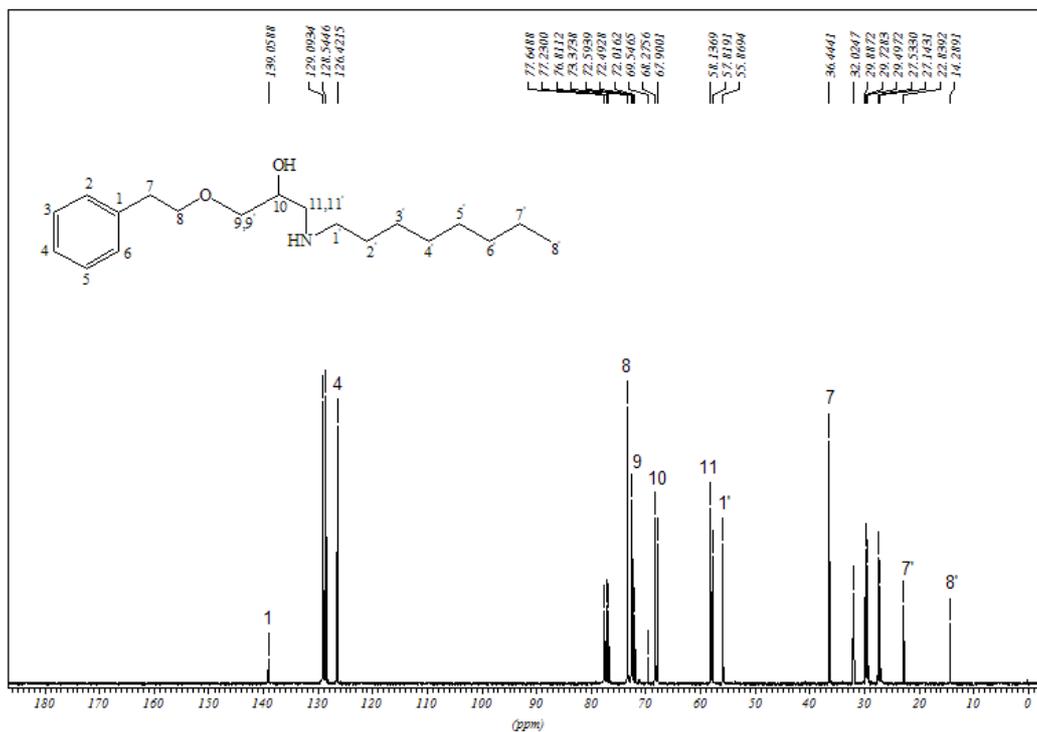


Figura 159- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **53b** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

A Tabela 34 mostra os principais deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **53a** e **53b** em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 34-** Principais deslocamentos químicos  $\delta$  (ppm) observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **53a-b**.

Composto	H-10/C-10	H-1'/C-1'
<p><b>53a</b></p>	3,83 (m) / 68,8	2,28 (s) / 50,1
<p><b>53b</b></p>	3,69 (m) / 69,5	2,63 (m) / 55,9

#### 4.3.6- Avaliação biológica dos aminoálcoois aromáticos

Os aminoálcoois foram testados em três espécies de *Leishmania*: *L. amazonensis*, *L. major* e *L. chagasi*. De acordo com os resultados descritos na Tabela 35, pode-se observar que cinco compostos (**51a-c** e **53a-b**) apresentaram boa atividade em *L. amazonensis*; sete compostos (**49a**, **49c**, **51a-c** e **53a-b**) foram ativos em *L. major* e somente dois (**53a** e **53b**) foram ativos contra *L. chagasi*. Os resultados mostraram que a lipofilicidade do aminoálcool é de grande importância para atividade antileishmania, pois os compostos **51b** e **53b**, contendo 10 e 8 carbonos na porção alifática, respectivamente, mostraram melhor atividade contra *L. amazonensis* ( $7,32 \pm 4,63 \mu\text{g/mL}$ ,  $5,69 \pm 2,97 \mu\text{g/mL}$ ) e *L. major* ( $2,04 \pm 0,37 \mu\text{g/mL}$ ,  $0,40 \pm 0,01 \mu\text{g/mL}$ ).

**Tabela 35-** Atividade antileishmania dos aminoálcoois em promastigotas de *Leishmania*.

Aminoálcool	IC <sub>50</sub> (μg/mL)		
	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. major</i>	<i>L. chagasi</i>
<b>46a</b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0
<b>46b</b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0
<b>46c</b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0
<b>46d</b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0
<b>49a</b>	> 40,0	$3,26 \pm 2,20$	> 40,0
<b>49b</b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0
<b>49c</b>	> 40,0	$1,24 \pm 5,38$	> 40,0
<b>49d</b>	> 40,0	> 40,0	> 40,0
<b>51a</b>	$17,87 \pm 0,78$	$5,25 \pm 1,48$	N.T.*
<b>51b</b>	$7,32 \pm 4,63$	$2,04 \pm 0,37$	> 40,0
<b>51c</b>	$18,84 \pm 2,08$	$8,01 \pm 2,98$	> 40,0
<b>53a</b>	$10,43 \pm 3,02$	$3,18 \pm 0,22$	$7,69 \pm 0,39$
<b>53b</b>	$5,69 \pm 2,97$	$0,40 \pm 0,01$	$9,24 \pm 0,28$
Anfotericina B	$0,40 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,09$	$1,90 \pm 0,25$

\*N.T. – Não testado.

## 4.4- Parte Experimental

Métodos Gerais (Vide página 91)

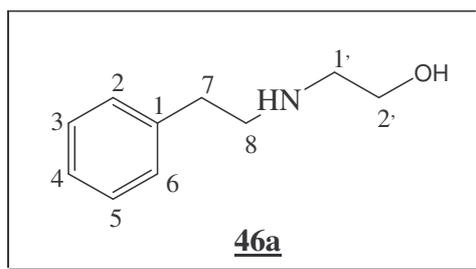
### 4.5.1- Síntese dos aminoálcoois 46a-d.

A uma solução etanólica (10 mL) dos aminoálcoois 45a-d (100 mmol), sob refluxo (70°C), foi adicionada lentamente (10 gotas a cada 15 minutos) uma solução de 2-bromoetil-benzeno 44 (25 mmol; 3,4 mL) em etanol (5 mL) para obtenção dos aminoálcoois 46a-d, respectivamente (Tabela 36)<sup>101-104</sup>.

O desenvolvimento das reações foi acompanhado por CCDS (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1, RF= 0,4, reveladores: UV e iodo). Em 24h todo material de partida foi consumido, então o solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rotavapor. O resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e realizou-se a extração com água (4 x 20 mL). A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida no rotavapor e purificada por coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 80:20).

**Tabela 36-** Quantidades dos aminoálcoois 45a-d utilizada e rendimento das reações

Aminoálcool de partida	Quantidade utilizada (mL)	Rendimento
<u>45a</u>	6,0	70%
<u>45b</u>	7,6	80%
<u>45c</u>	9,6	63%
<u>45d</u>	8,4	73%



Nomenclatura: 2-(feniletilamino) etanol

FM: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO

MM: 165,24 g/mol

Óleo amarelo

IV (CsI),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3387 (estiramentos N-H e O-H), 3055 (estiramento C-H<sub>(aromático)</sub>), 2845 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1454 (estiramento C-N), 1059 (estiramento C-O), Figura 160.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,21 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,94 (m, 2H, H-2'); 3,67 (m, 2H, H-1'); 2,84 (m, 4H, H-7 e H-8), Figura 161.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 139,7 (C-1); 128,6 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,4 (C-4); 60,7 (C-2'); 51,2 (C-1'); 50,7 (C-8); 36,2 (C-7), Figura 162.

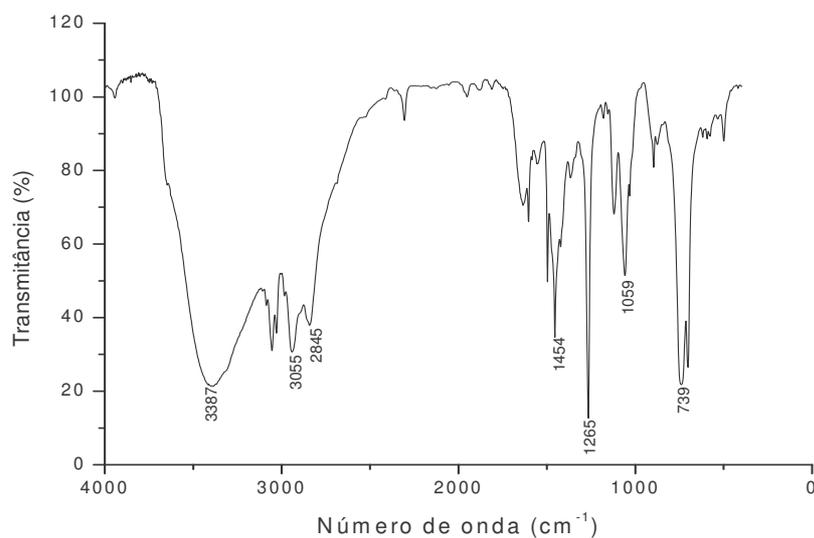


Figura 160- Espectro no IV do composto **46a** (CsI).

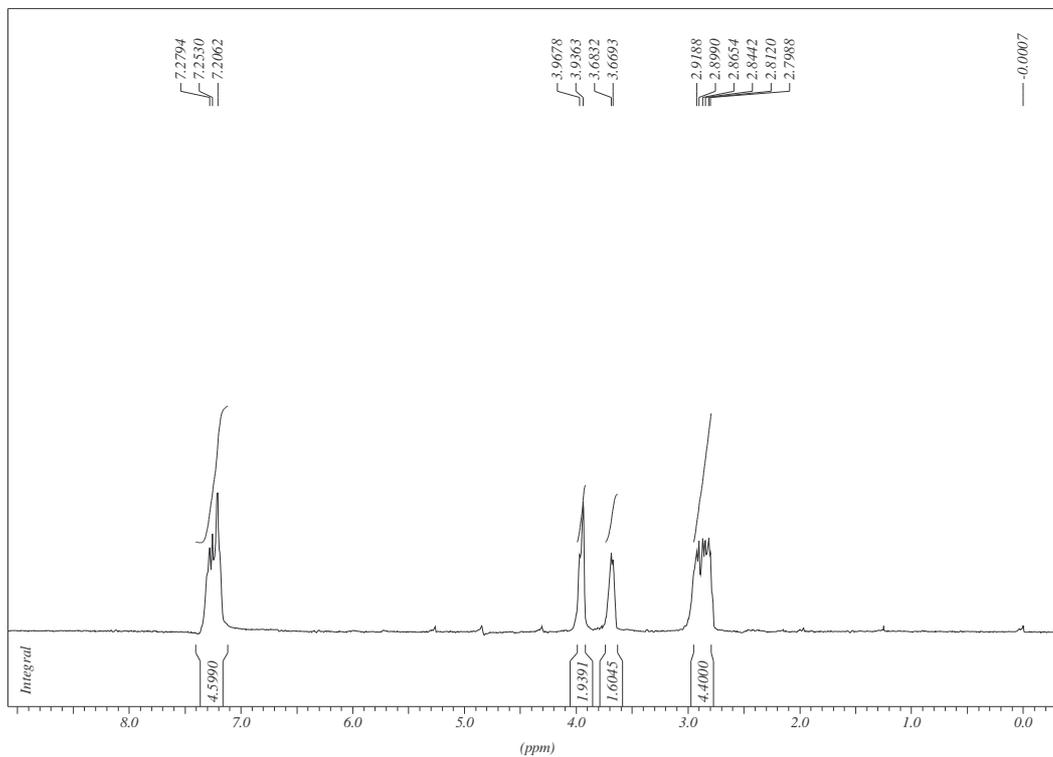


Figura 161- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **46a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

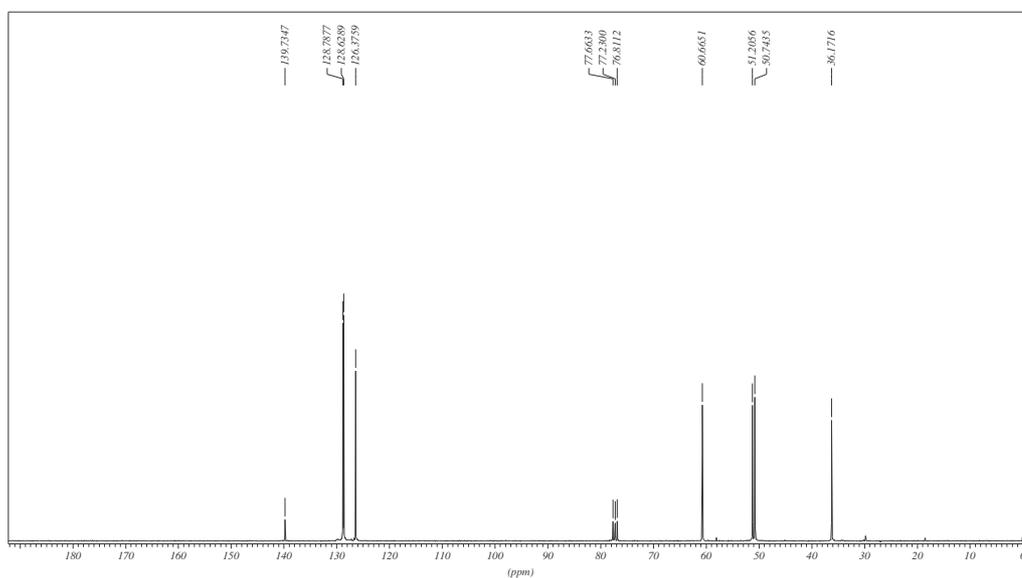
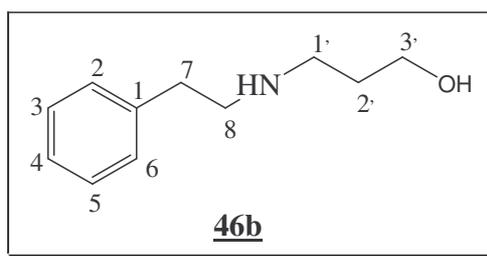


Figura 162- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **46a** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 3-(feniletilamino)-1-propanol

FM: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO

MM: 179,26 g/mol

Óleo amarelo

IV (CsI),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3387 (estiramentos N-H e O-H), 3026 (estiramento C-H (aromático)), 2937 (estiramento C-H (alifático)), 1454 (estiramento C-N), 1068 (estiramento C-O), Figura 163.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,19 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,73 (t, 2H,  $J_{3',2'}=5,5$  Hz, H-3'); 3,27 (s, 2H, H-7); 2,82 (m, 4H, H-1' e H-8); 1,66 (m, 2H, H-2'), Figura 164.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 139,7 (C-1); 128,5 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,3 (C-4); 63,4 (C-3'); 50,9 (C-1'); 49,1 (C-8); 36,2 (C-7); 31,1 (C-2'), Figura 165.

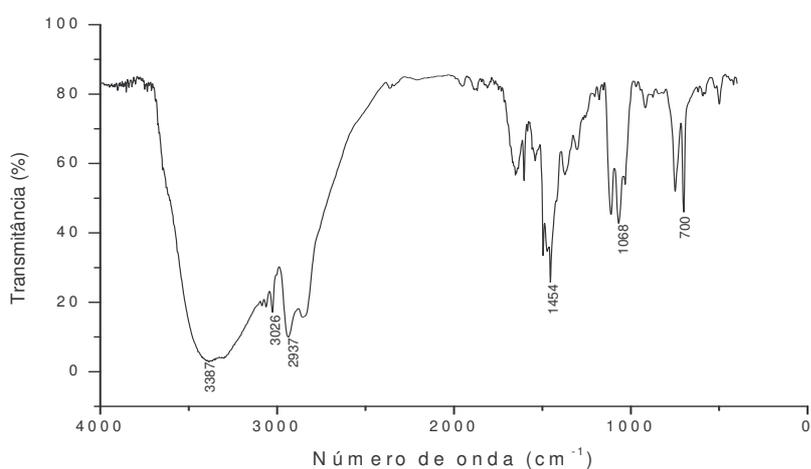


Figura 163- Espectro no IV do composto **46b** (CsI).

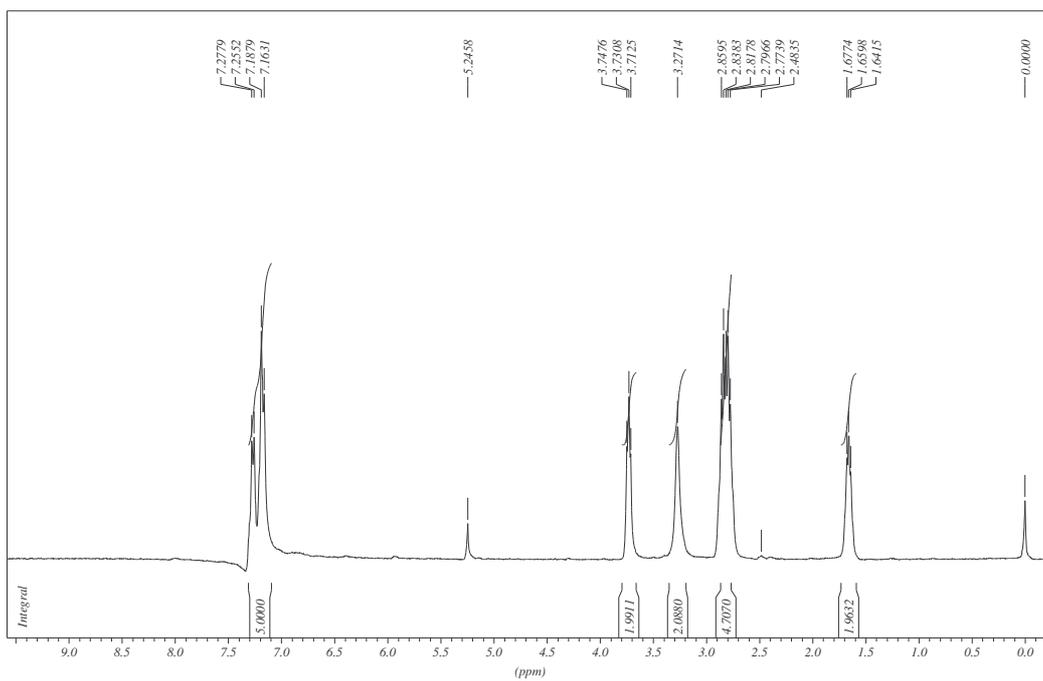


Figura 164- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **46b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

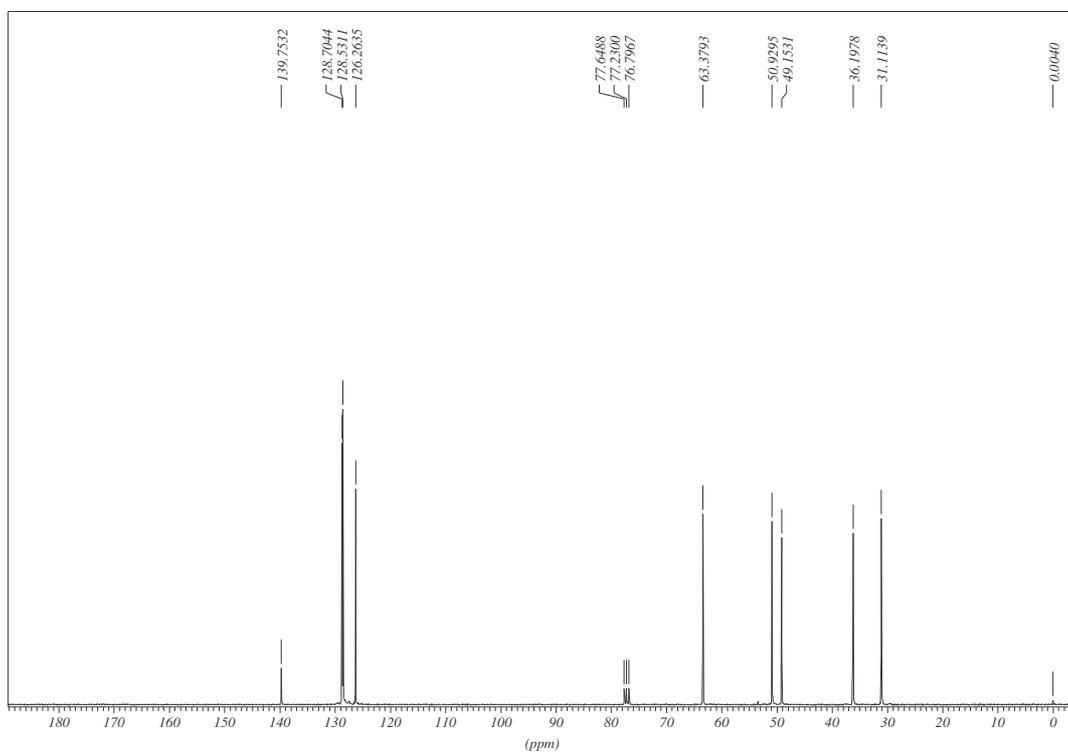
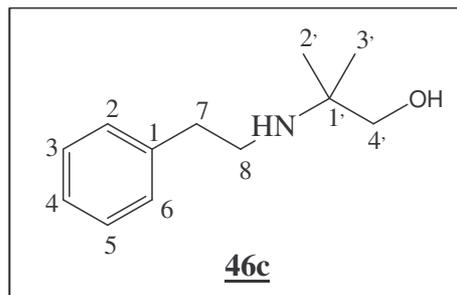


Figura 165- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **46b** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 2-metil-2-(feniletilamino)-1-propanol

FM: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO

MM: 193,29 g/mol

FF= 111,0-113,5°C (sólido amarelo)

IV (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3275 (estiramentos N-H e O-H), 3026 (estiramento C-H<sub>(aromático)</sub>), 2868 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1493 (estiramento C-N), 1072 (estiramento C-O), Figura 166.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,22 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,25 (s, 2H, H-4'); 2,76 (s, 4H, H-7 e H-8); 1,03 (s, 6H, H-2' e H-3'), Figura 167.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 140,2 (C-1); 128,7 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,4 (C-4); 68,4 (C-4'); 53,6 (C-1'); 43,3 (C-8); 37,4 (C-7); 24,2 (C-2' e C-3'), Figura 168.

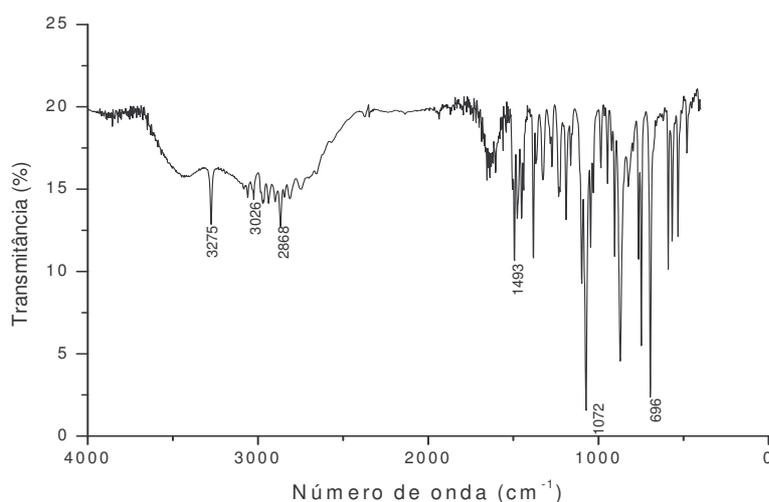


Figura 166- Espectro no IV do composto **46c** (KBr).

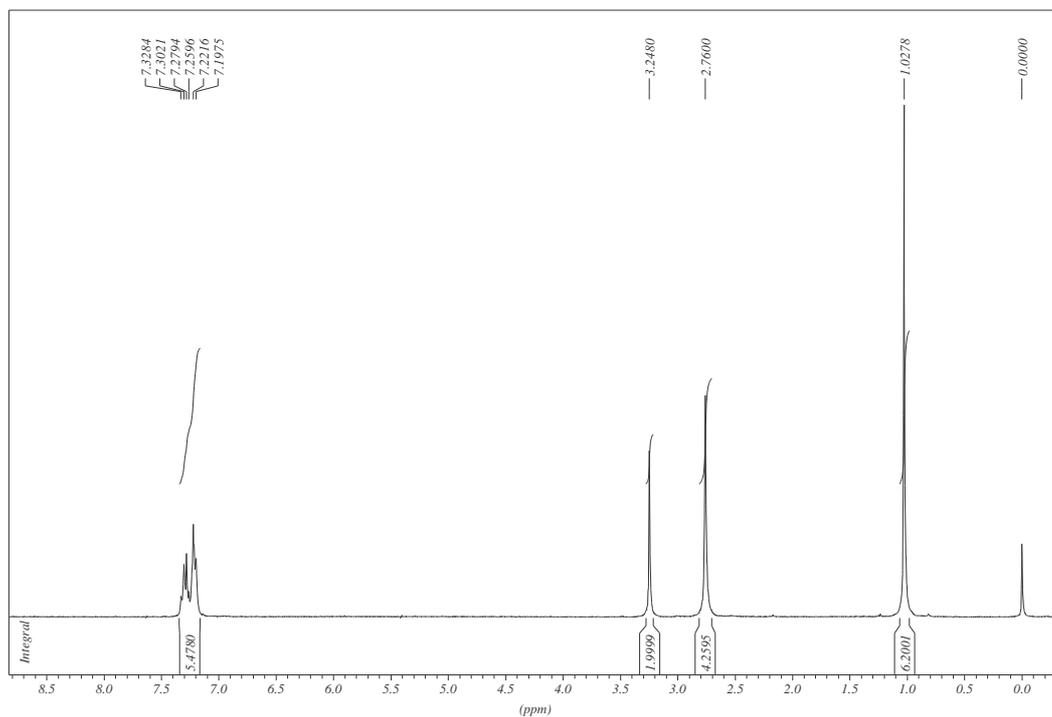


Figura 167- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **46c** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

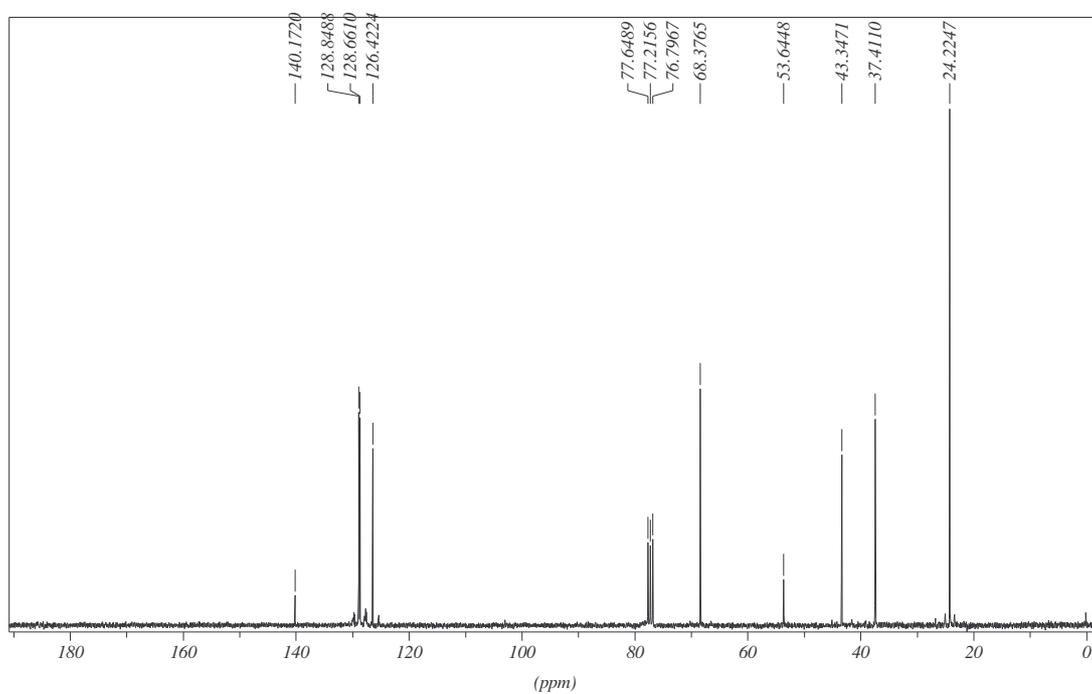
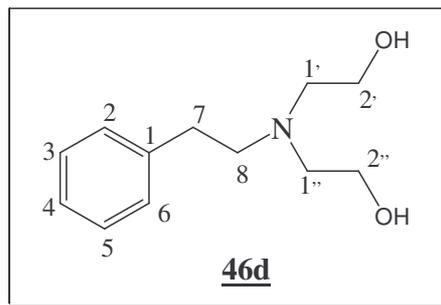


Figura 168- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **46c** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



Nomenclatura: *N,N*-(bis-2-etanol)feniletilamino

FM:  $C_{12}H_{19}NO_2$

MM: 209,29 g/mol

Óleo

IV (CsI),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3396 (estiramento O-H), 3055 (estiramento C-H (aromático)), 2953 (estiramento C-H (alifático)), 1454 (estiramento C-N), 1047 (estiramento C-O), Figura 169.

RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,21 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,57 (m, 4H, H-2' e H-2''); 2,79 (s, 4H, H-1' e H-1''); 2,71 (m, 4H, H-7, H-8), Figura 170.

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 140,3 (C-1); 127,7 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,4 (C-4); 59,7 (C-2' e C-2''); 56,4 (C-8); 56,0 (C-1' e C-1''); 33,7 (C-7), Figura 171.

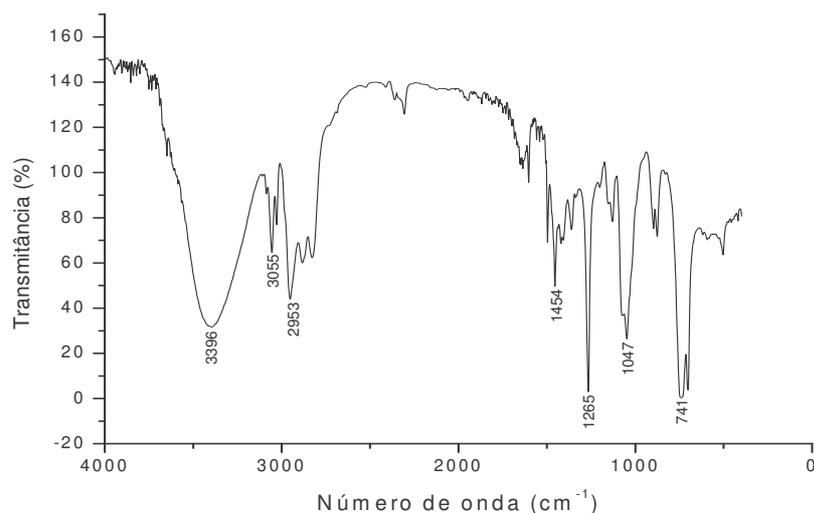


Figura 169- Espectro no IV do composto **46d** (CsI).

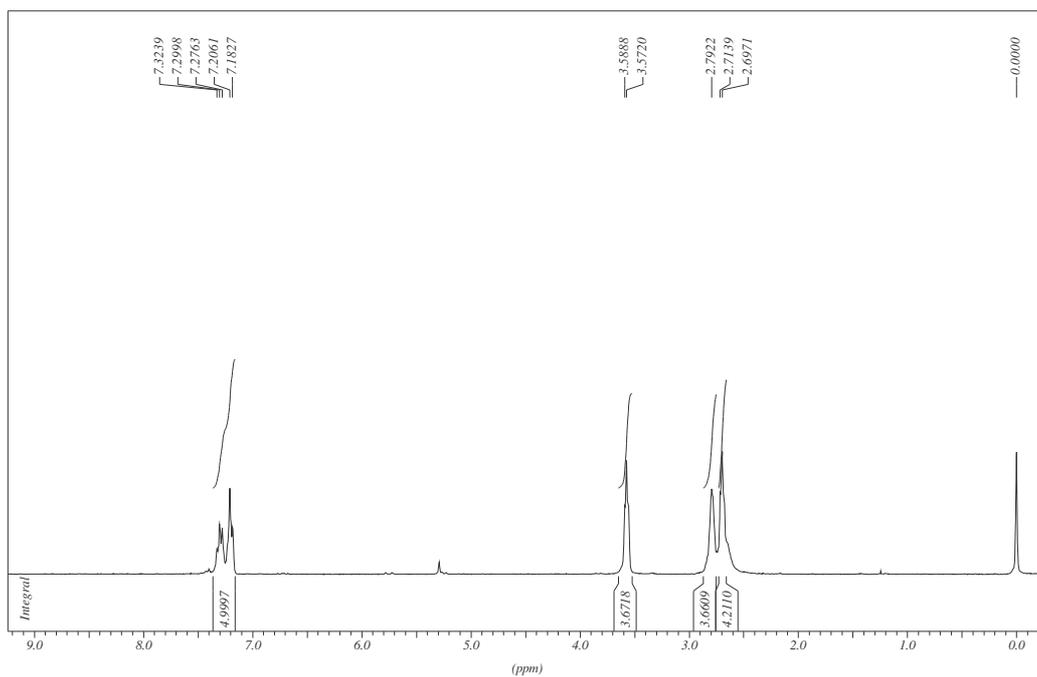


Figura 170- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **46d** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

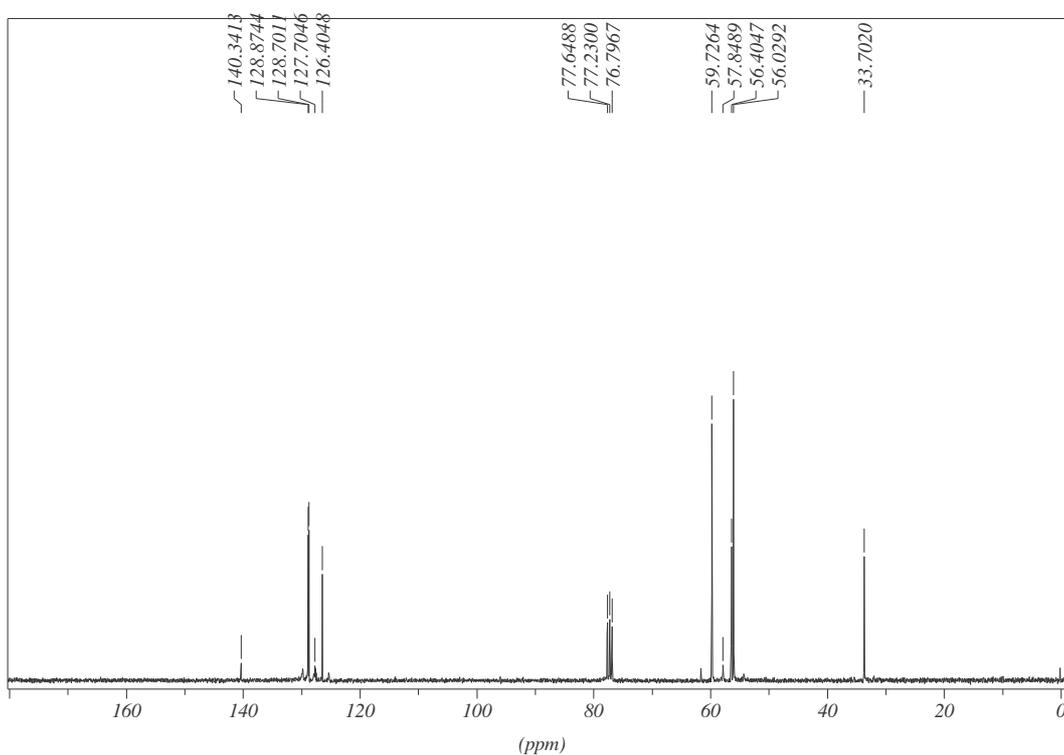
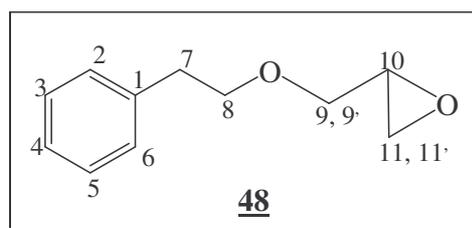


Figura 171- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **46d** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

#### 4.4.2- Síntese de 2-((feniletiloxi)metil)oxirano **48**.

Foi adicionado feniletil-álcool **47** (100 mmol; 12 mL) à uma solução de NaH (200 mmol; 4,8 g) em THF anidro (20 mL). A mistura reagente foi deixada em agitação constante em banho de gelo por 1h, para formação do sal de sódio. Em seguida, epicloridrina (100 mmol; 8,0 mL) foi adicionada lentamente<sup>105</sup>. A mistura foi mantida em agitação constante a temperatura ambiente por 4 dias para obtenção do epóxido **48**. A reação foi acompanhada por CCDS (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1, RF= 0,8, reveladores: UV e iodo). Foi feita a extração do produto com hexano (20 mL) e água (4 x 30 mL). A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzada no rotavapor e purificada por coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5). Foi obtido 13,35 g do produto puro (óleo incolor) com rendimento de 75%.



Nomenclatura: 2-((feniletiloxi)metil)oxirano

FM: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

MM: 178,23 g/mol

IV (CsI),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3408 (estiramento C-O-C), 3030 (estiramento C-H<sub>(aromático)</sub>), 2872 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1047-1265 (estiramento C-O), Figura 172.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,22 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,71 (m, 3H, H-8 e H-9' ou H-9); 3,38 (m, 1H, H-9' ou H-9); 3,11 (s, 1H, H-10); 2,89 (m, 2H, H-7); 2,75 (s, 1H, H-11 ou H-11'); 2,57 (s, 1H, H-11 ou H-11'), Figura 173.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 138,7 (C-1); 127,2-129,4 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,2 (C-4); 72,4 (C-8); 71,5 (C-9); 50,8 (C-10); 44,2 (C-11); 29,7 (C-7), Figura 174.

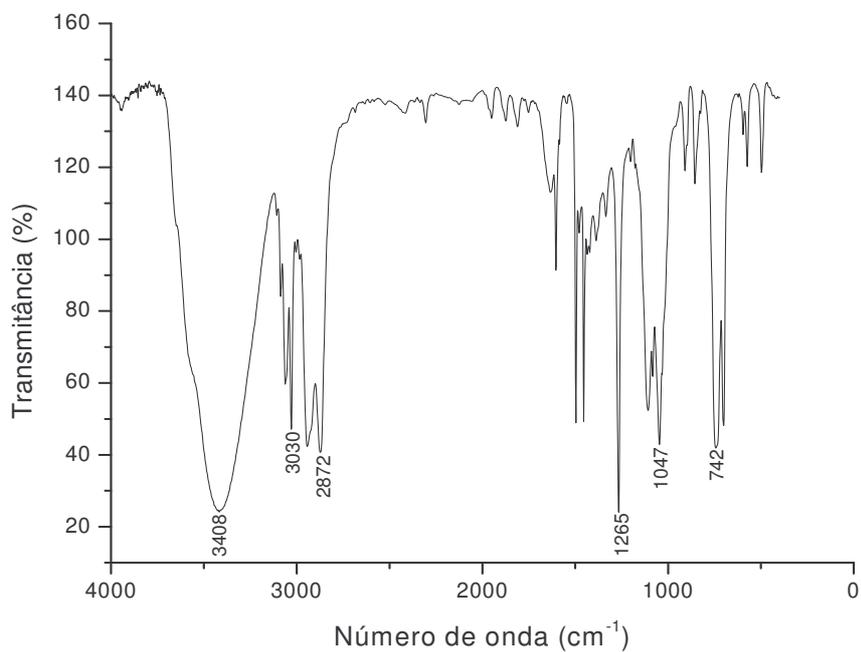


Figura 172- Espectro no IV do composto **48** (CsI).

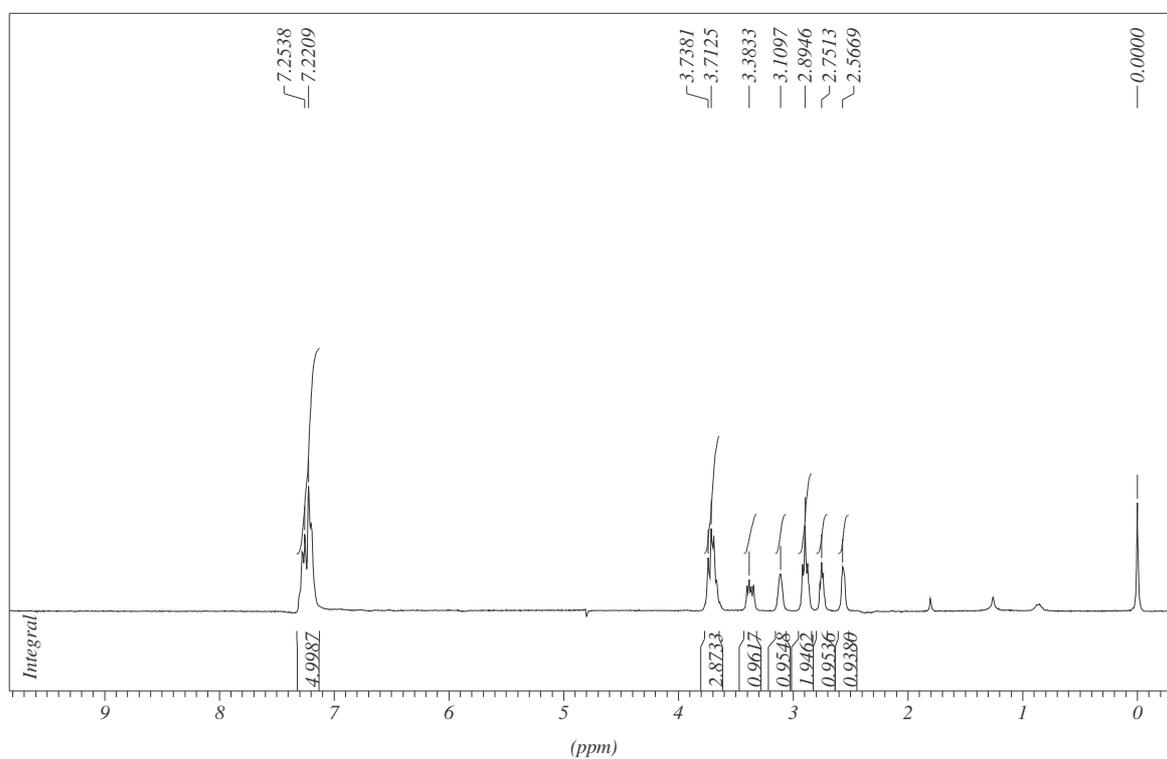


Figura 173- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **48** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

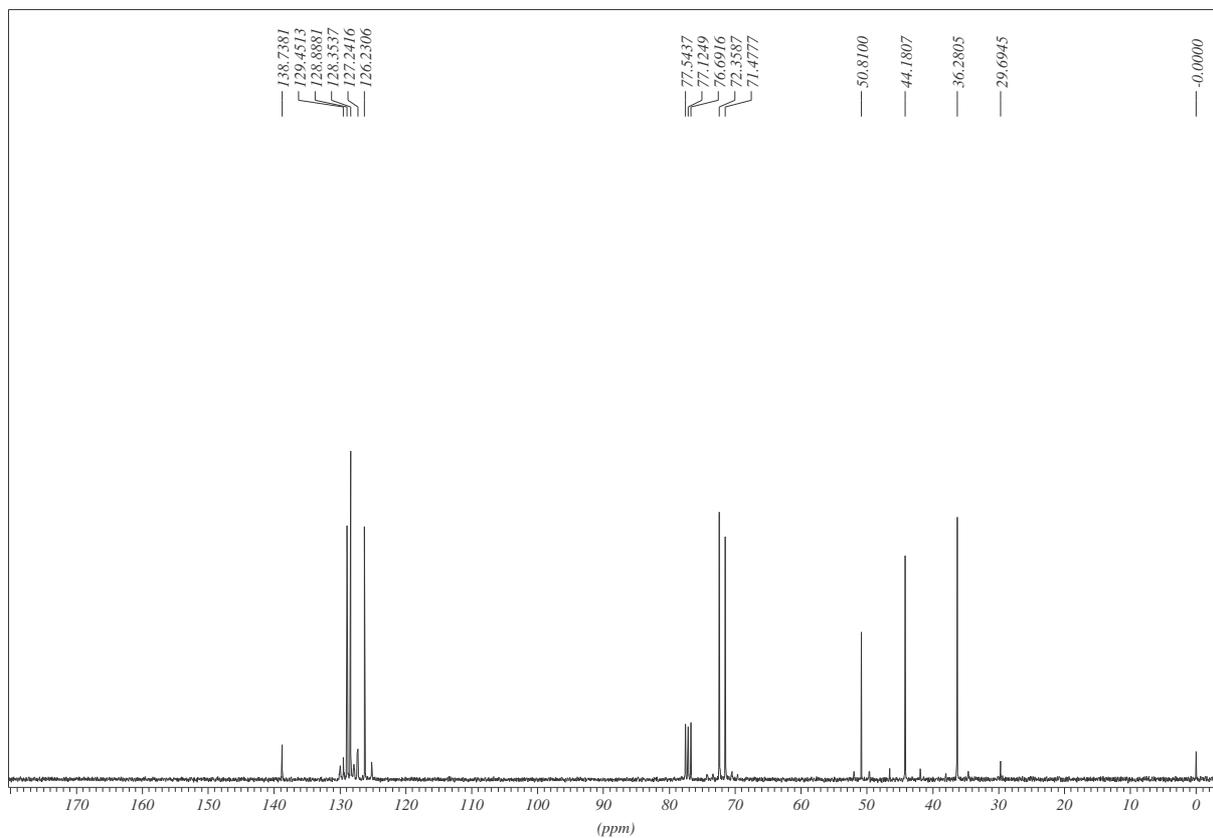


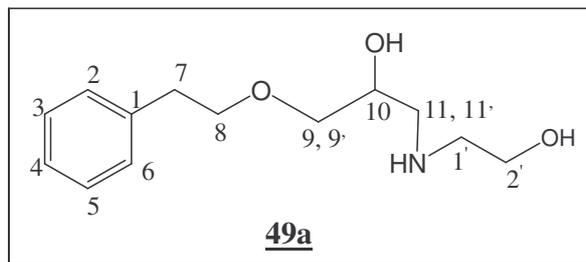
Figura 174- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **48** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

#### 4.4.3- Síntese dos aminoálcoois **49a-d**.

A uma solução etanólica (10 mL) dos aminoálcoois **45a-d** (12 mmol) foi adicionada lentamente (10 gotas a cada 15 minutos) uma solução do epóxido **5** (4 mmol; 0,71g) em etanol (5 mL) para obtenção dos aminoálcoois **49a-d**, respectivamente (Tabela 37). A mistura reagente foi mantida sob refluxo (70°C) em agitação constante por 24h. O desenvolvimento das reações foi acompanhado por CCDS (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1, RF= 0,6, reveladores: UV e iodo). Após 24h o solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rotavapor e o resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (20 mL) realizando-se a extração com água (4 x 20 mL) para retirada do excesso de aminoálcool de partida. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10).

**Tabela 37-** Quantidade dos aminoálcoois **45a-d** utilizada e rendimento das reações.

<b>Aminoálcool de partida</b>	<b>Quantidade utilizada (mL)</b>	<b>Rendimento</b>
<b>45a</b>	0,73	67%
<b>45b</b>	0,91	56%
<b>45c</b>	1,15	84%
<b>45d</b>	1,15	78%



Nomenclatura: 1-(2-hidroxiethylamino)-3-(feniletiloxi)2-propanol

FM: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N

MM: 239,31 g/mol

Óleo amarelo

IV (CsI),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 (estiramentos N-H e O-H), 3055 (estiramento C-H (aromático)), 2924 (estiramento C-H (alifático)), 1421 (estiramento C-N), 1113-1265 (estiramento C-O), Figura 175.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,21 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,89 (s, 1H, H-10); 3,66 (m, 4H, H-8, H-2'); 3,39 (m, 4H, H-9, H-9', H-11 e H-11'); 2,88 (s, 2H, H-1'); 2,67(m, 2H, H-7), Figura 176.

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 139,1 (C-1); 128,6-129,1 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,5 (C-4); 73,7 (C-8); 72,5 (C-9); 69,4 (C-10); 61,3 (C-2'); 52,1 (C-11); 51,5 (C-1'); 36,4 (C-7), Figura 177.

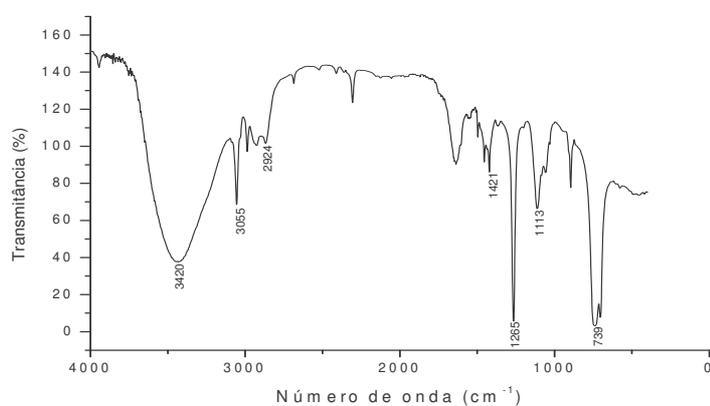


Figura 175- Espectro no IV do composto **49a** (CsI).

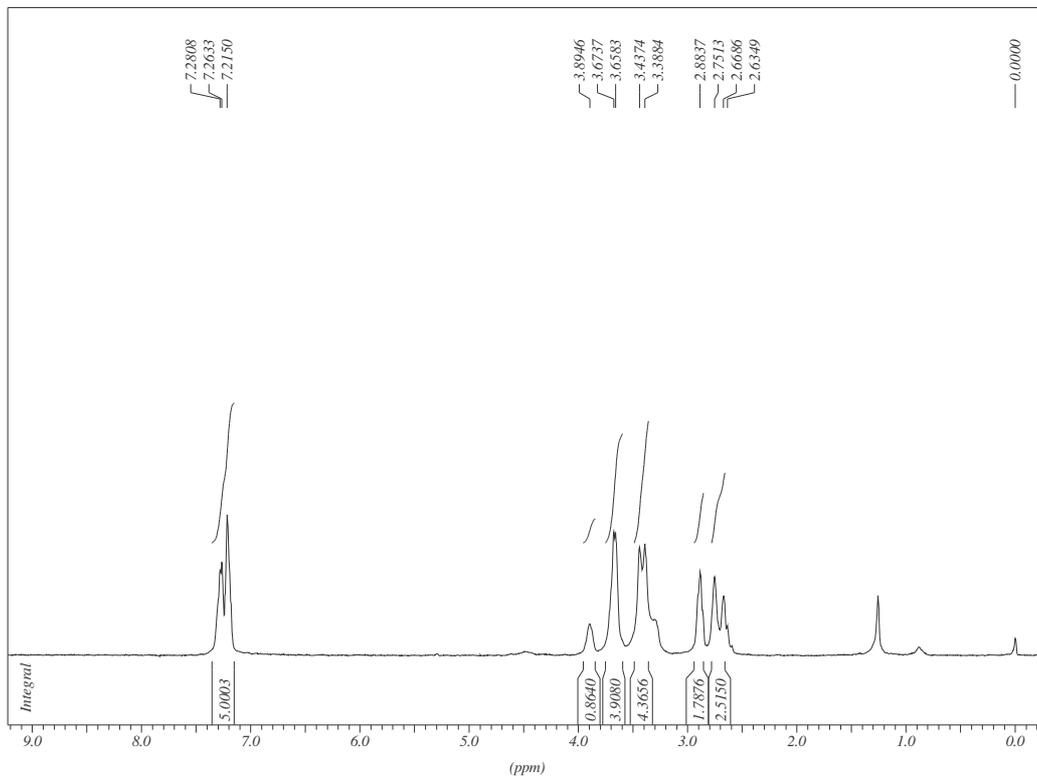


Figura 176- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **49a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

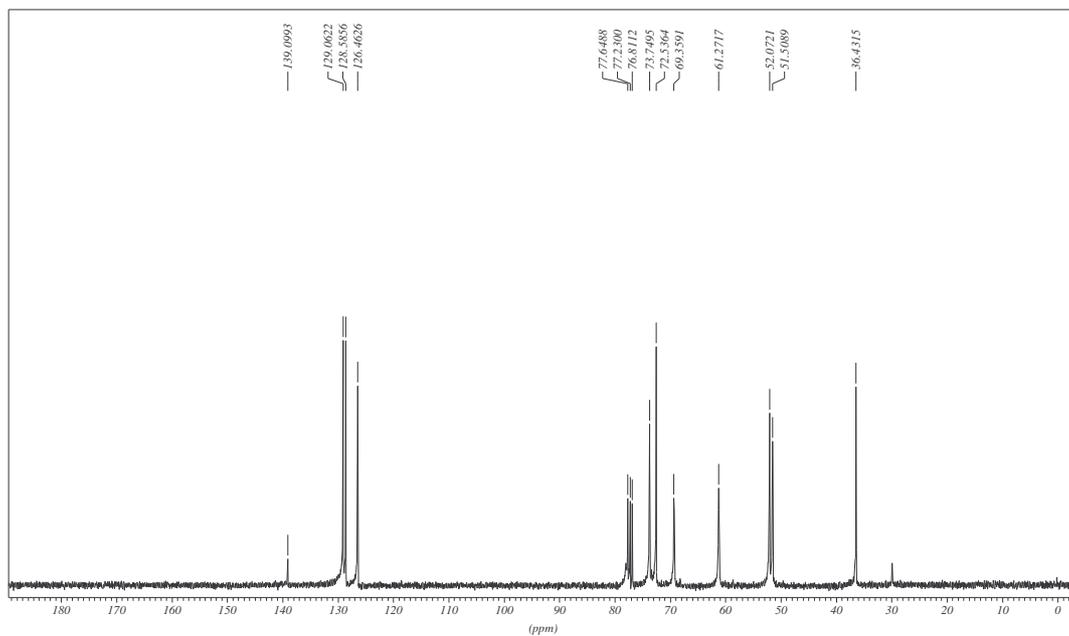
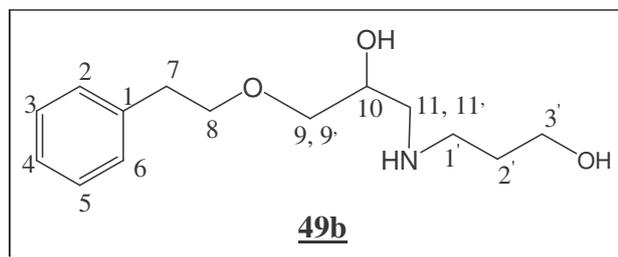


Figura 177- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **49a** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 3-(2-hidroxi-3-(feniletioxi)propilamino)-1-propanol

FM: C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

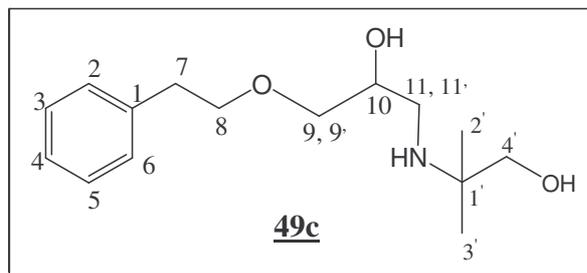
MM: 253,34 g/mol

Óleo amarelo

IV (CsI),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3387 (estiramentos N-H e O-H), 3053 (estiramento C-H<sub>(aromático)</sub>), 2866 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1454 (estiramento C-N), 1115-1265 (estiramento C-O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,22 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,87 (s, 1H, H-10); 3,75 (t, 2H,  $J_{8,7} = 5,5$  Hz, H-8); 3,67 (m, 2H, H-9 e H-9'); 3,42 (m, 4H, H-7 e H-3'); 2,88 (m, 3H, H-11 ou H-11' e H-1'); 2,62 (m, 1H, H-11' ou H-11); 1,69 (qn,  $J = 5,5$  Hz, 2H, H-2').

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 138,9 (C-1); 128,5-129,0 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,4 (C-4); 73,60 (C-8); 72,4 (C-9); 68,9 (C-10); 63,2 (C-3'); 52,2 (C-11); 49,0 (C-1'); 36,3 (C-7); 30,9 (C-2').



Nomenclatura: 2-(2-hidroxi-3-(feniloxi)propilamino)2-metil-1-propanol

FM:  $C_{15}H_{25}NO_3$

MM: 267,37 g/mol

FF= 67,0-70,5°C (sólido amarelo)

IV (KBr),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3367 (estiramentos N-H e O-H), 3020 (estiramento C-H<sub>(aromático)</sub>), 2878-2974 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1472 (estiramento C-N), 1103 (estiramento C-O), Figura 178.

RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,23 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,80 (s, 1H, H-10); 3,69 (t, 2H,  $J_{8,7} = 6,0$  Hz, H-8); 3,43 (m, 2H, H-9 e H-9'); 3,30 (s, 2H, H-4); 2,89 (t, 2H,  $J_{7,8} = 6,8$  Hz, H-7); 2,53 (m, 2H, H-11 e H-11'); 1,03 (s, 6H, H-2' e H-3'), Figura 179.

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 138,9 (C-1); 127,5-129,0 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,4 (C-4); 73,7 (C-8); 72,4 (C-9); 69,9 (C-4'); 68,6 (C-10); 53,6 (C-1'); 44,4 (C-11); 36,3 (C-7); 23,2 (C-2' e C-3'), Figura 180.

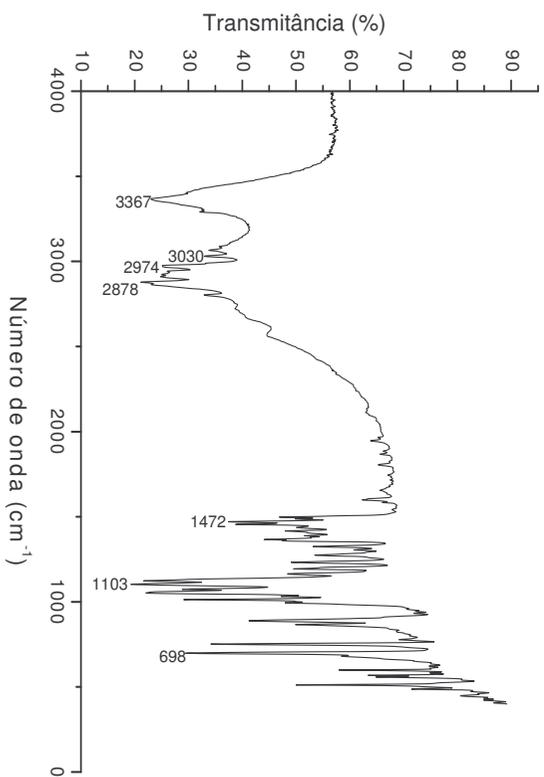


Figura 178- Espectro no IV do composto **49c** (KBr).

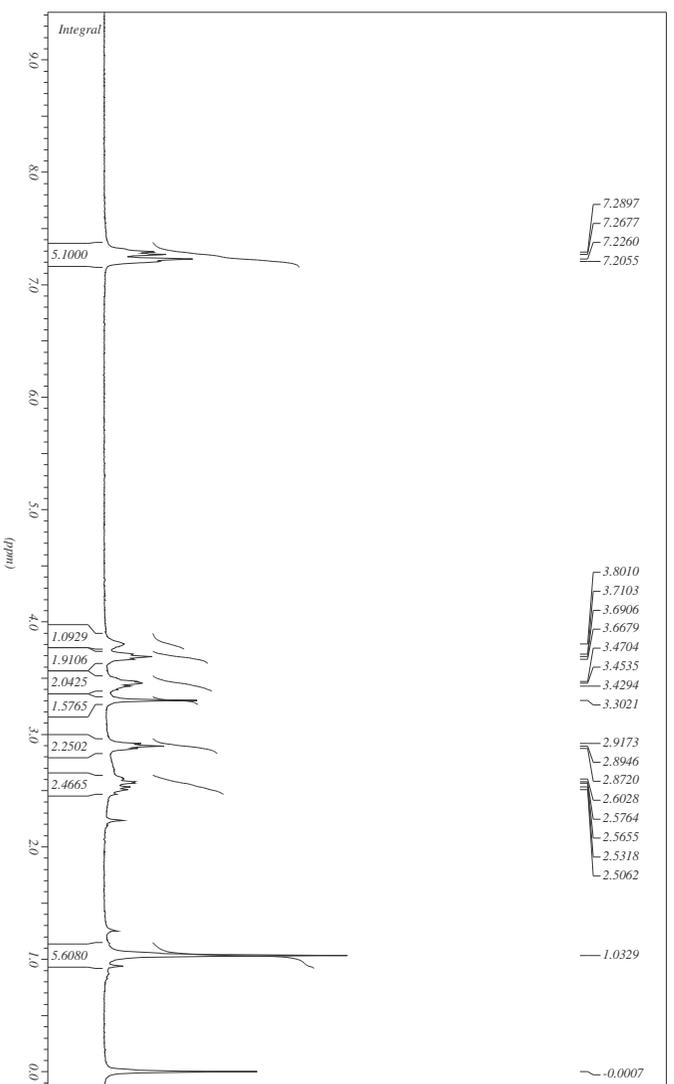


Figura 179- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **49c** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

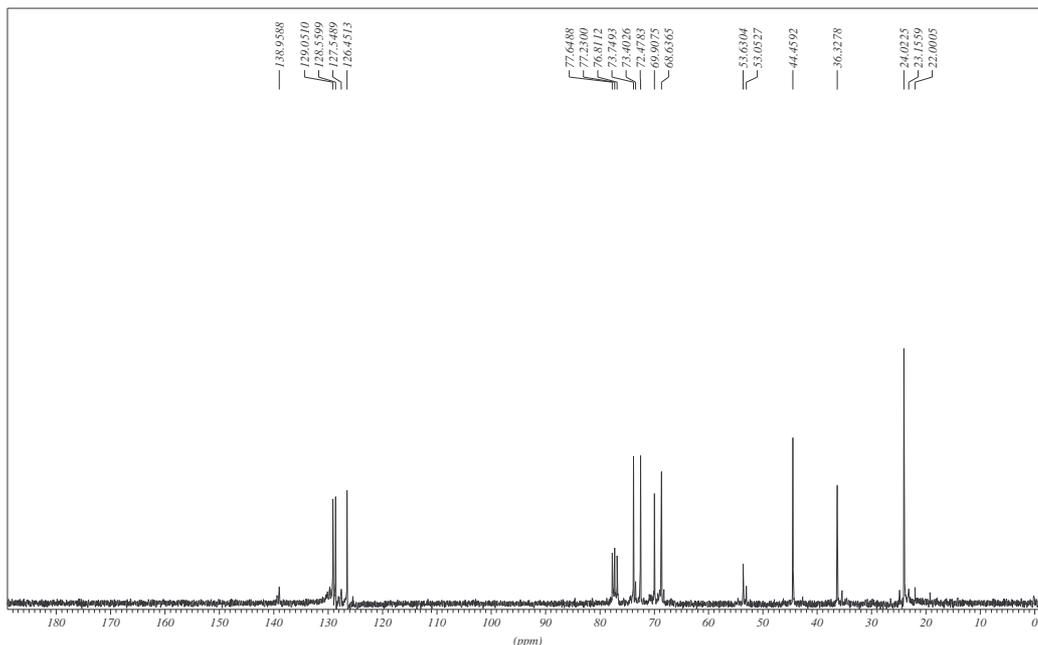
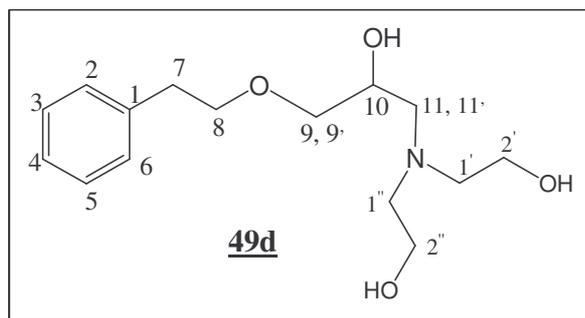


Figura 180- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **49c** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).



Nomenclatura: 1-(bis(2-hidroxietil)amino)-3-(feniletiloxi)-2-propanol

FM:  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

MM: 283,37 g/mol

IV (CsI),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (estiramento O-H), 3055 (estiramento C-H (aromático)), 2881 (estiramento C-H (alifático)), 1454 (estiramento C-N), 1078 (estiramento C-O), Figura 181.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,22 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,90 (s, 1H, H-10); 3,65 (m, 4H, H-2' e H-2''); 3,53 (m, 2H, H-8); 3,43 (s, 2H, H-9 e H-9'); 2,88 (t, 2H,  $J_{7,8} = 7,0$  Hz, H-7); 2,73 (m, 2H, H-11 e H-11'); 2,45 (m, 4H, H-1' e H-1''), Figura 182.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 139,0 (C-1); 128,5-129,1 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,4 (C-4); 73,3 (C-8); 72,6 (C-9); 68,0 (C-10); 59,5 (C-2' e C-2''); 58,4 (C-1' e C-1''); 57,6 (C-11); 36,3 (C-7), Figura 183.

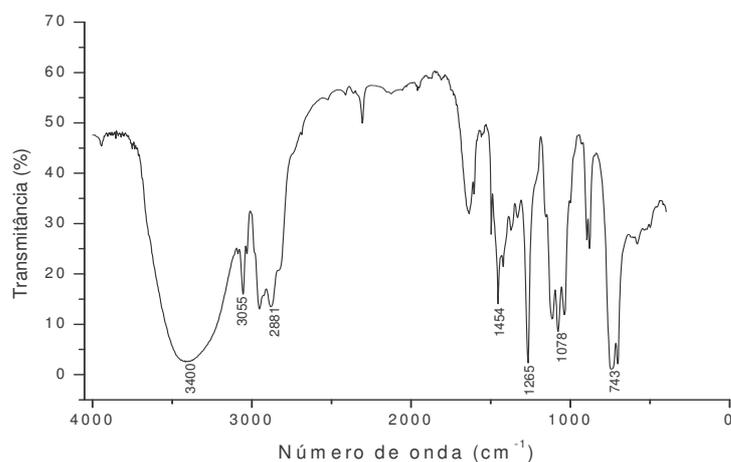


Figura 181- Espectro no IV do composto **49d** ( $\text{CSl}$ ).

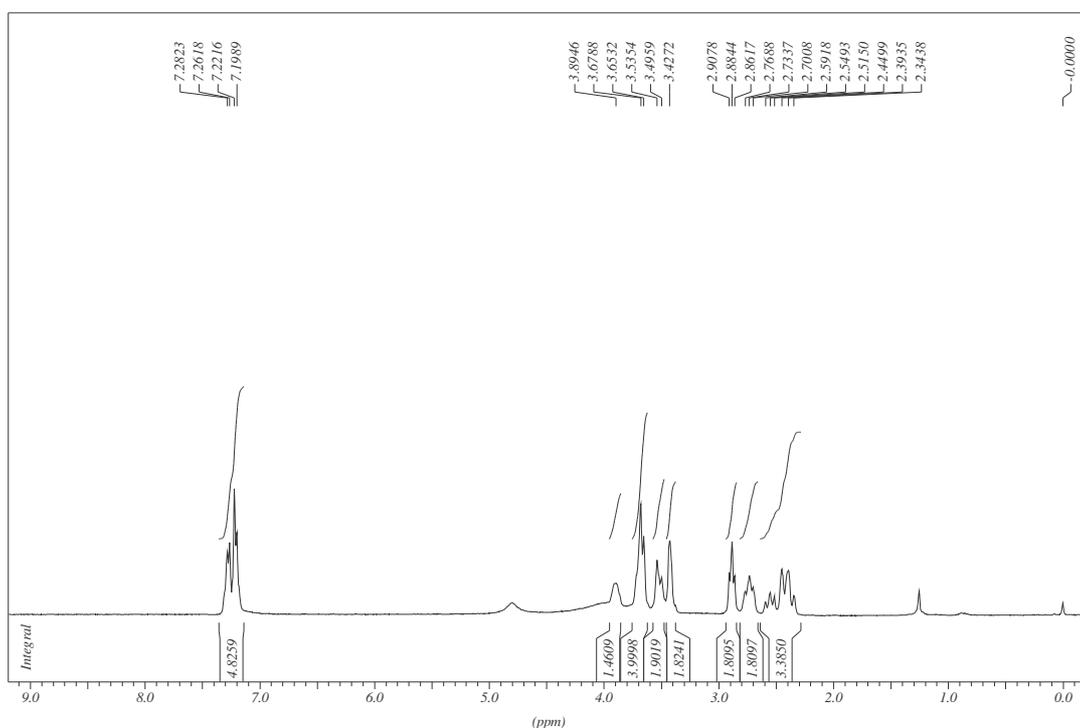


Figura 182- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **49d** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

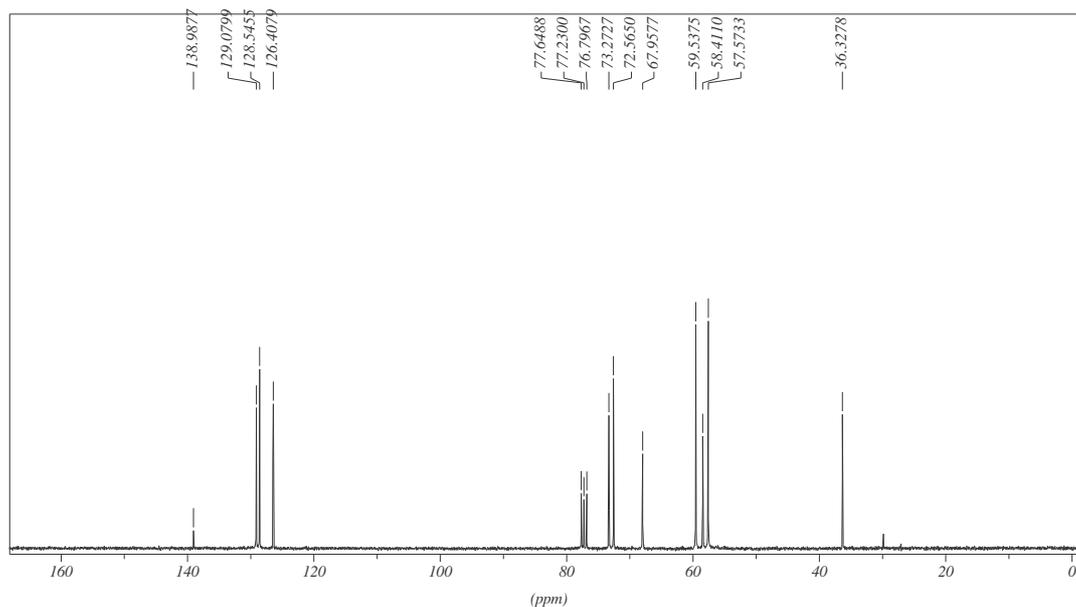


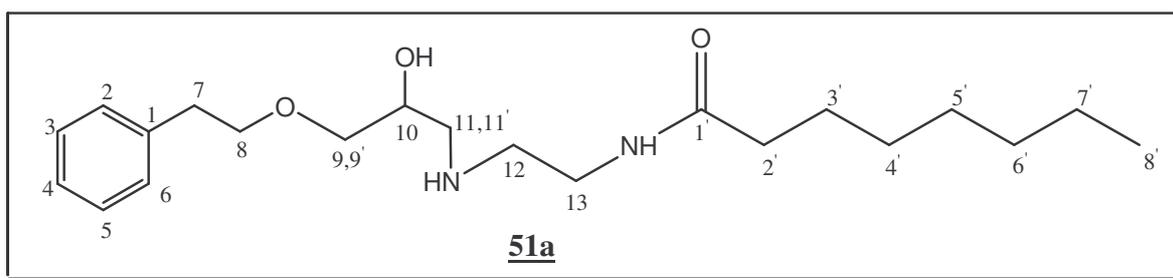
Figura 183- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **49d** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

#### 4.4.4- Síntese dos aminoálcoois **51a-c**.

A uma solução etanólica (10 mL) das amidas<sup>106</sup> **50a-c** (Tabela 38) foi adicionada lentamente (10 gotas a cada 15 minutos) uma solução do epóxido **48** (0,5 eq/mol) em etanol (5 mL) para obtenção dos aminoálcoois **51a-c**, respectivamente. A mistura reacional foi mantida sob refluxo (70°C) em agitação por 24h. O desenvolvimento das reações foi acompanhado por CCDS (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  8:2,  $\text{RF}= 0,7$ , reveladores: UV e iodo). Após 24h o epóxido de partida foi consumido, em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida no rotavapor e feita recristalização em EtOH para retirada da amida de partida em excesso. Foi feita a filtração, a água-mãe foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e foi feita a purificação por coluna cromatográfica (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3).

**Tabela 38-** Quantidades das amidas **7a-c** e do epóxido **5** utilizadas e rendimento das reações

Composto	Amida utilizada	Epóxido	Rendimento
<b>51a</b>	<b>50a</b> (1,0 g; 3,4 mmol)	0,48 g; 2,7 mmol	80%
<b>51b</b>	<b>50b</b> (0,25 g; 1,17 mmol)	0,10 g; 0,59 mmol	56%
<b>51c</b>	<b>50c</b> (0,70 g; 2,9 mmol)	0,26 g; 1,5 mmol	70%



Nomenclatura: N-(2-(2-hidroxi-3-(feniletiloxi)propilamino)etil)octanamida

FM: C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

MM: 364,10 g/mol

FF= 87,5-91,0°C (sólido amarelo)

IV (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3292 (estiramentos N-H e O-H), 3097 (estiramento C-H (aromático)), 2924 (estiramento C-H (alifático)), 1636 (estiramento (C=O (amida))), 1470 (estiramento C-N), 1126 (estiramento C-O), Figura 184.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,19-7,29 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 6,40 (s, 1H, CONH); 3,87 (s, 1H, H-10); 3,68 (m, 2H, H-8); 3,44 (t, 2H,  $J_{9,10}$  = 6,3 Hz, H-9 e H-9'); 3,34 (m, 2H, H-13); 3,09 (m, 2H, H-11 e H-11'); 2,88 (t, 2H,  $J_{12,13}$  = 7,0 Hz, H-12);

2,75 (t, 2H,  $J_{7,8} = 5,6$  Hz, H-7); 2,17 (t, 2H,  $J_{2,3} = 7,3$  Hz, H-2'); 1,61 (m, 2H, H-3'); 1,27 (m, 8H, H-4'-H-7'); 0,87 (m, 3H, H-8'), Figura 185.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 174,0 (C-1'); 138,9 (C-1); 128,6-129,0 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,5 (C-4); 73,6 (C-8); 72,5 (C-9); 68,7 (C-10); 51,9 (C-11); 48,9 (C-12); 38,8 (C-13); 36,9 (C-2'); 36,3 (C-7); 25,9-31,9 (C-3'-C-6'); 22,8 (C-7'); 14,2 (C-8'), Figura 186.

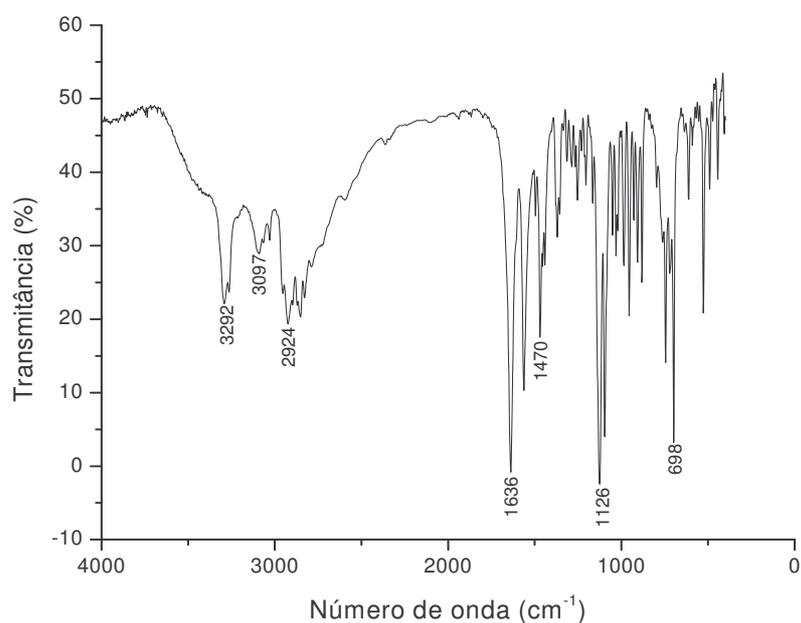


Figura 184- Espectro no IV do composto **51a** (KBr).

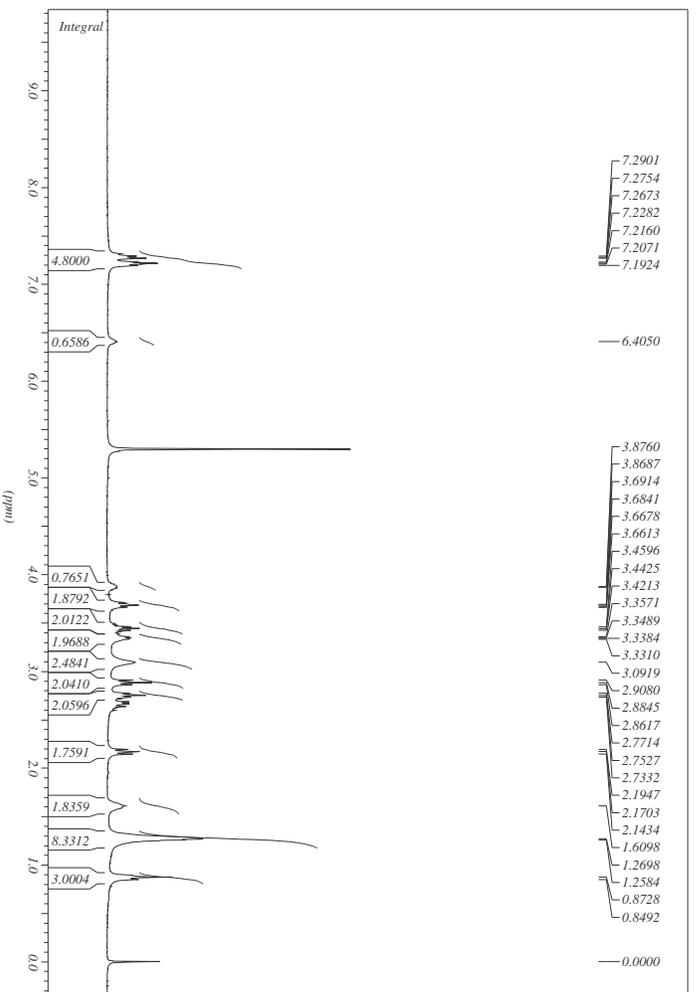


Figura 185- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **51a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

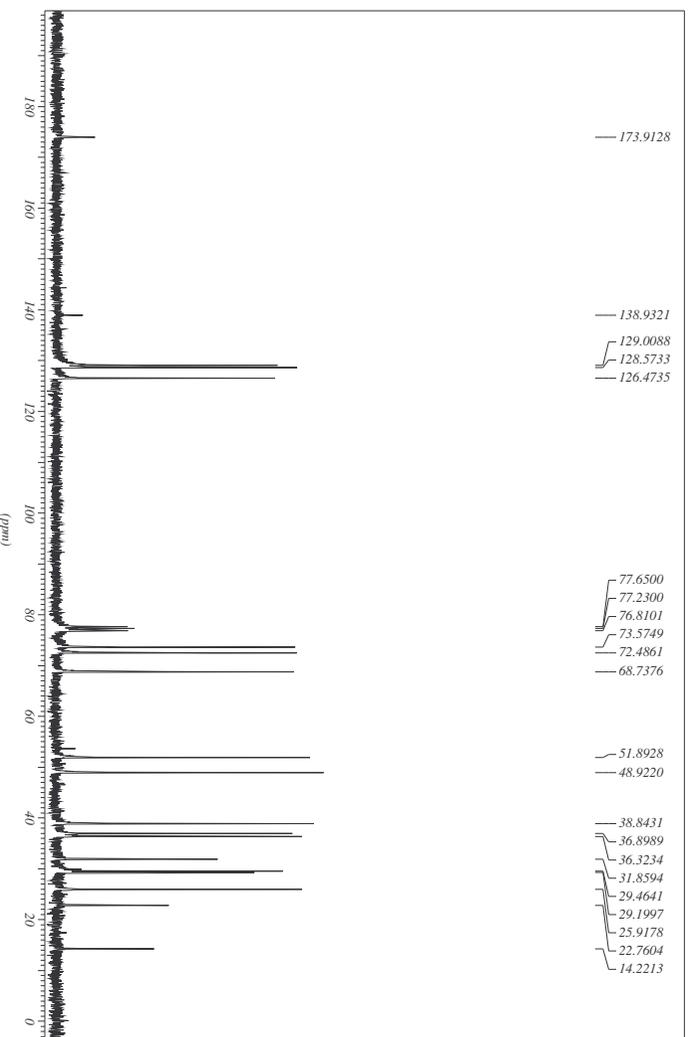
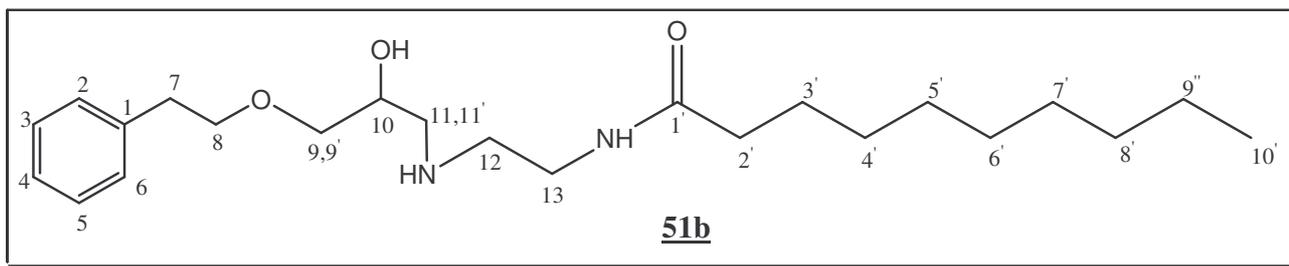


Figura 186- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **51a** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



Nomenclatura: N-(2-(2-hidroxi-3-(feniletiloxi)propilamino)etil)decanamida

FM:  $C_{23}H_{40}N_2O_3$

MM: 392,34 g/mol

FF= 86,0-88,5°C (sólido branco)

IV (KBr),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3290 (estiramentos N-H e O-H), 3086 (estiramento C-H (aromático)), 2920-2851 (estiramento C-H (alifático)), 1639 (estiramento (C=O (amida))), 1468 (estiramento C-N), 1234 (estiramento C-O), Figura 187.

RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,21-7,28 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 6,48 (s, 1H, CONH); 3,91 (s, 1H, H-10); 3,68 (m, 2H, H-8); 3,45 (m, 2H, H-9 e H-9'); 3,36 (m, 4H, H-13, H-11 e H-11'); 2,88 (t, 2H,  $J_{12,13} = 5,7Hz$ , H-12); 2,79 (m, 2H, H-7); 2,18 (t, 2H,  $J_{2',3'} = 7,0Hz$ , H-2'); 1,61 (m, 2H, H-3'); 1,25 (m, 12H, H-4'-H-9'); 0,87 (m, 3H, H-10'), Figura 188.

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 174,1 (C-1'); 138,9 (C-1); 128,6-129,0 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,5 (C-4); 73,5 (C-8); 72,5 (C-9); 68,5 (C-10); 51,9 (C-11); 48,9 (C-12); 38,6 (C-13); 36,9 (C-2'); 36,3 (C-7); 25,9-32,0 (C-3'-C-8'); 22,8 (C-9'); 14,3 (C-10'), Figura 189.

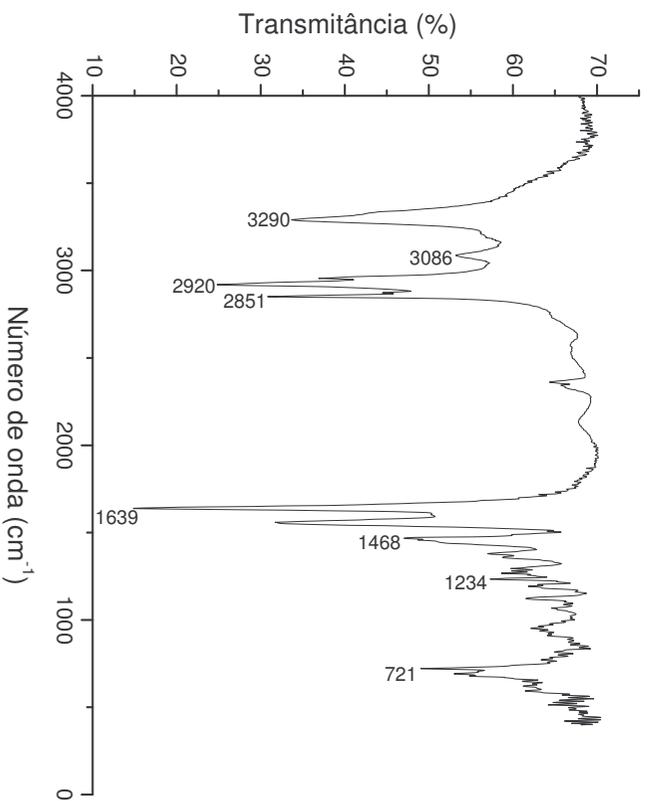


Figura 187 - Espectro no IV do composto **51b** (KBr).

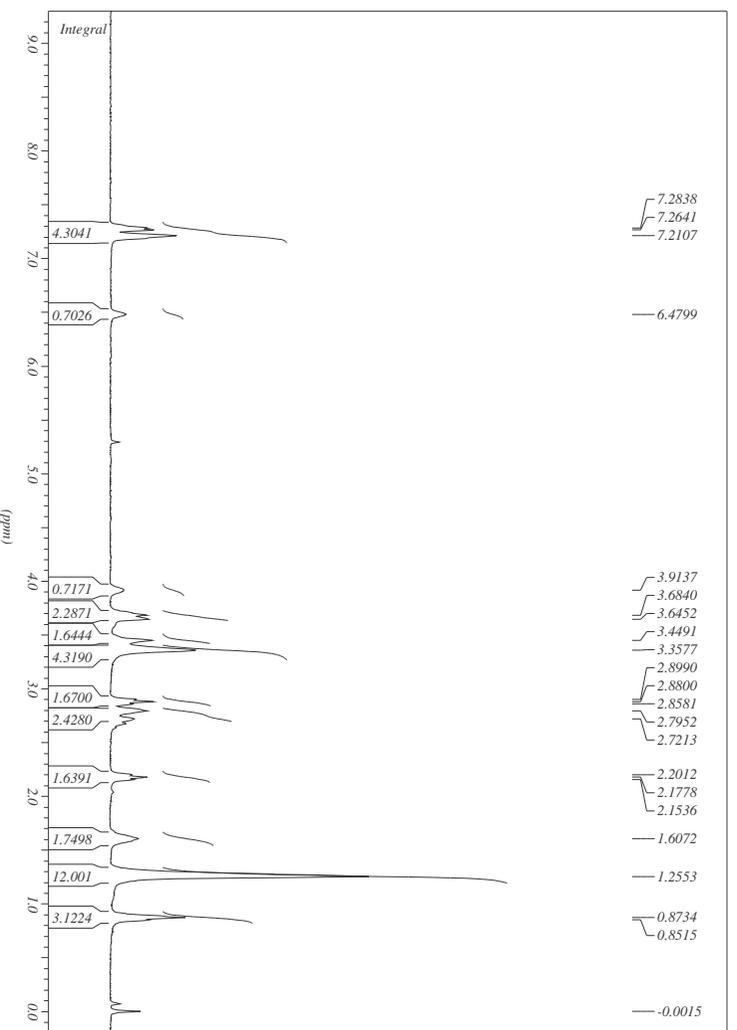


Figura 188 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **51b** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz).

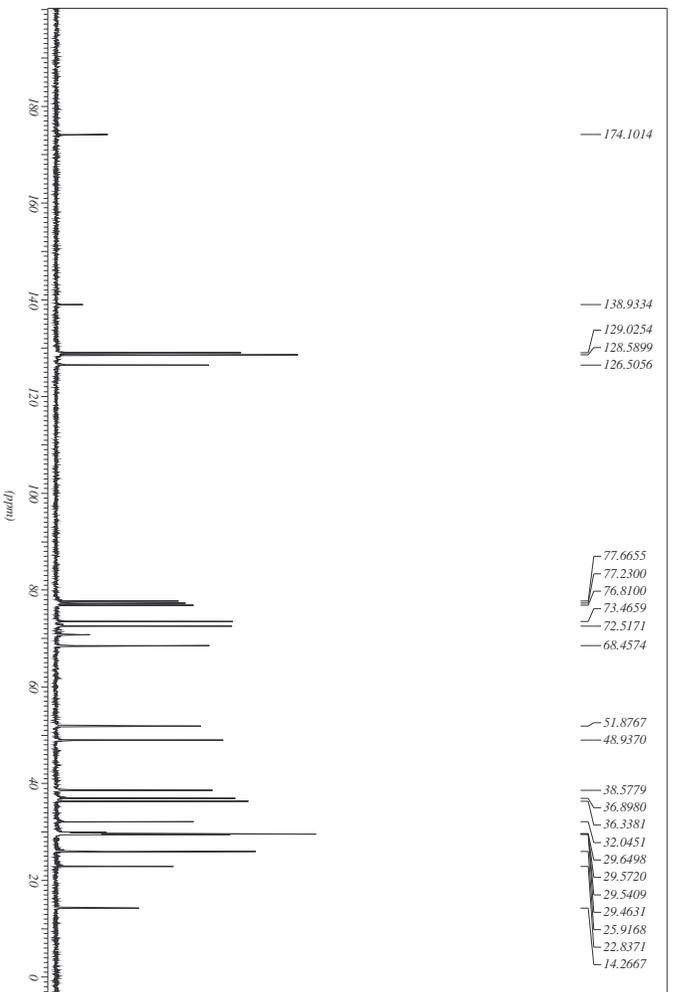
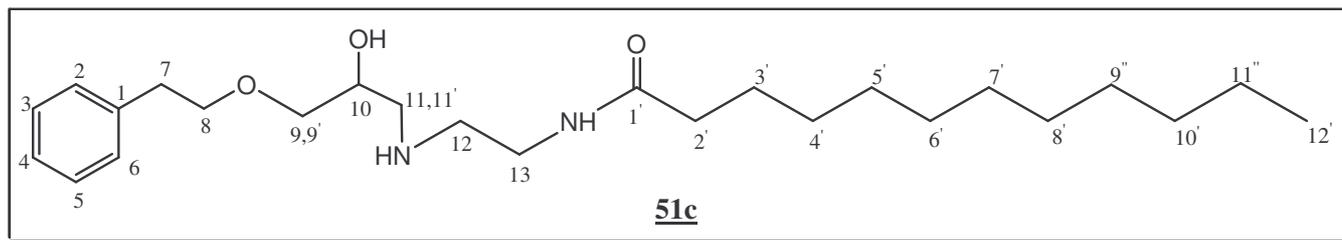


Figura 189- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **51b** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



Nomenclatura: N-(2-(2-hidroxi-3-(feniletioxi)propilamino)etil)dodecanamida

FM: C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

MM: 406,10 g/mol

FF= 89,0-92,0°C (sólido amarelo)

IV (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3290 (estiramentos N-H e O-H), 3094 (estiramento C-H<sub>(aromático)</sub>), 2920-2850 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1639 (estiramento (C=O<sub>(amida)</sub>), 1467 (estiramento C-N), 1124 (estiramento C-O).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,21-7,29 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 6,53 (s, 1H, CONH); 3,93 (m, 1H, H-10); 3,68 (m, 3H, H-8 e H-9 ou H-9'); 3,39 (m, 3H, H-9' ou H-9 e H-13); 2,88 (t, 2H,  $J_{12,13}$  = 6,6 Hz, H-12); 2,80 (m, 2H, H-11 e H-11'); 2,72 (m, 2H, H-7); 2,18 (t, 2H,  $J_{2',3'}$  = 7,0 Hz, H-2'); 1,60 (m, 2H, H-3'); 1,25 (s, 16H, H-4'-H-11''); 0,88 (t, 3H,  $J_{12',11''}$  = 6,6 Hz, H-12').

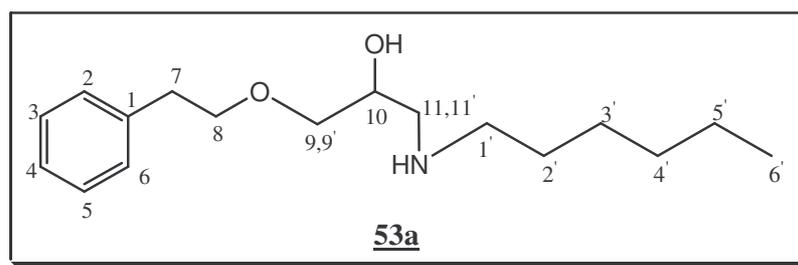
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 174,1 (C-1'); 138,9 (C-1); 128,6-129,0 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,5 (C-4); 73,4 (C-8); 72,5 (C-9); 68,4 (C-10); 51,9 (C-11); 48,9 (C-12); 38,5 (C-13); 36,9 (C-2'); 36,3 (C-7); 25,9-32,1 (C-3'-C-10'); 22,8 (C-11''); 14,2 (C-12').

#### 4.4.5- Síntese dos aminoálcoois **53a** e **53b**.

A uma solução etanólica (10 mL) das aminas **52a** e **52b** (Tabela 39) foi adicionada lentamente (10 gotas a cada 15 minutos) uma solução do epóxido **48** (0,5 eq/mol, 2,0 mmol, 0,356 g) em etanol (5 mL) para obtenção dos aminoálcoois **53a-b**, respectivamente. A mistura reagente foi mantida sob refluxo (70°C) em agitação constante por 24h. O desenvolvimento das reações foi acompanhado por CCDS (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 8:2, RF= 0,6, reveladores: UV e iodo). Após 24h o solvente foi evaporado sob pressão reduzida no rotavapor. O resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e foi feita a extração com água (4 x 20 mL). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida no rotavapor e a purificação foi feita por coluna cromatográfica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5).

**Tabela 39-** Quantidade das aminas **52a-b** utilizada e rendimento das reações.

Composto	Amina utilizada	Rendimento
<b>53a</b>	<b>52a</b> 1,12 g; 1,46 mL; 4,0 mmol	40%
<b>53b</b>	<b>52b</b> 1,23 g; 1,57 mL; 4,0 mmol	50%



Nomenclatura: 1-(hexilamino)-3-(feniletiloxi)-2-propanol

FM: C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>

MM: 279,42 g/mol

FF= 39,0-41,0°C (sólido amarelo)

IV (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3447 (estiramentos N-H e O-H), 3055 (estiramento C-H (aromático)), 2930 (estiramento C-H (alifático)), 1454 (estiramento C-N), 1265 (estiramento C-O), Figura 190.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,21-7,29 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,83 (m, 1H, H-10); 3,69 (m, 2H, H-8); 3,45 (m, 2H, H-9 e H-9'); 2,90 (m, 2H, H-11 e H-11'); 2,66 (m, 2H, H-7); 2,28 (s, 2H, H-1'); 1,46 (s, 2H, H-2'); 1,28 (s, 6H, H-3', H-4' e H-5'); 0,88 (s, 3H, H-6'), Figura 191.

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 139,1 (C-1); 128,6-129,1 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,45 (C-4); 73,8 (C-8); 72,5 (C-9); 68,8 (C-10); 52,2 (C-11); 50,1 (C-1'); 36,4 (C-7); 27,1-31,9 (C-2', C-3' e C-4'); 22,8 (C-5'); 14,3 (C-6'), Figura 192.

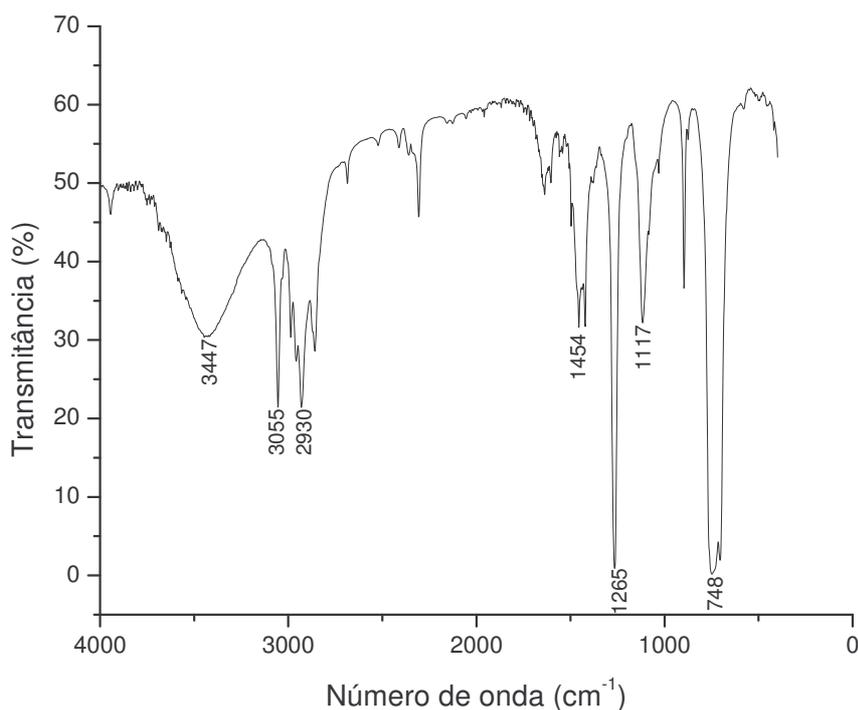


Figura 190- Espectro no IV do composto **53a** (KBr).

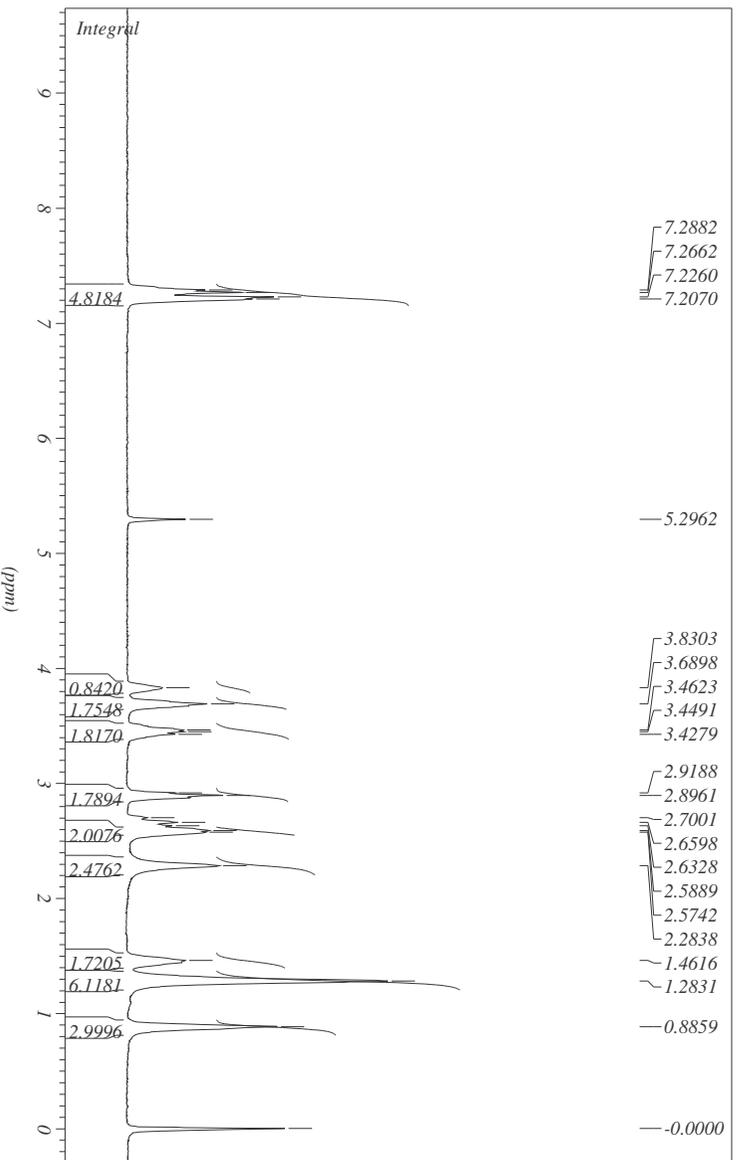


Figura 191 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **53a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

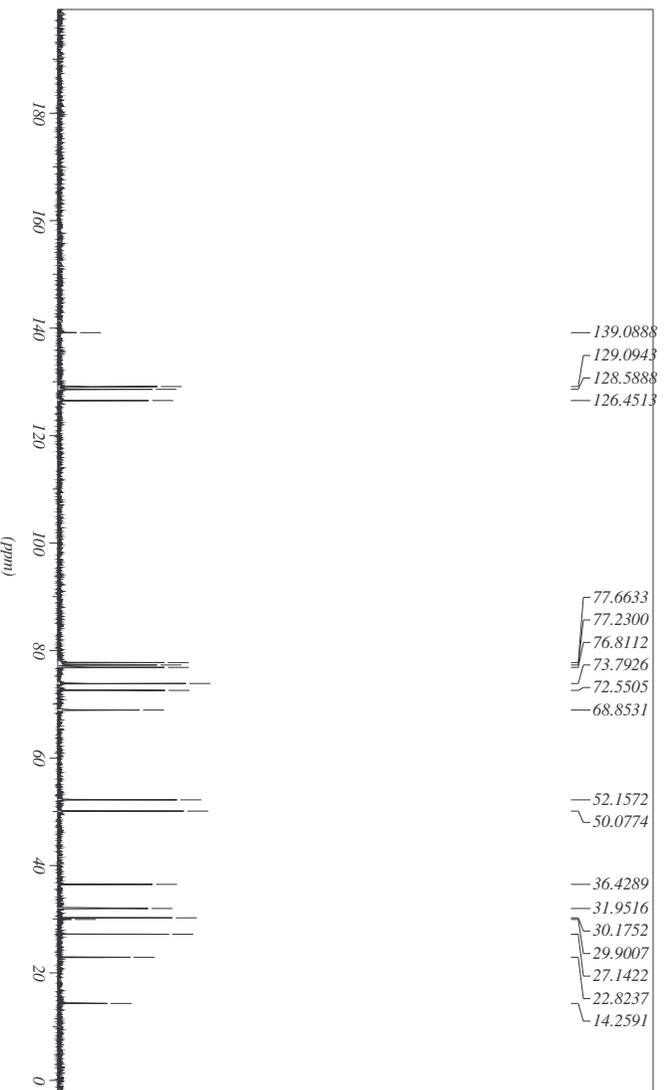
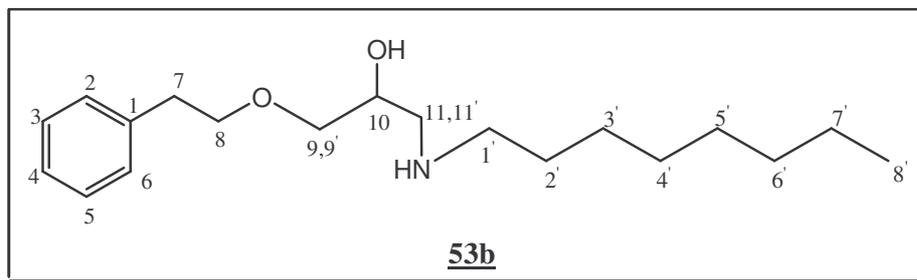


Figura 192 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **53a** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).



Nomenclatura: 1-(octilamino)-3-(feniletiloxi)-2-propanol

FM:  $C_{19}H_{33}NO_2$

MM: 307,48 g/mol

Óleo amarelo

IV (CsI),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3294 (estiramentos N-H e O-H), 3028 (estiramento C-H<sub>(aromático)</sub>), 2858 (estiramento C-H<sub>(alifático)</sub>), 1454 (estiramento C-N), 1119 (estiramento C-O).

RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,20-7,28 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 3,69 (m, 1H, H-10); 3,44 (m, 2H, H-8); 3,42 (m, 2H, H-9 e H-9'); 2,89 (t, 2H,  $J_{7,8} = 7,0$ Hz, H-7); 2,63 (m, 4H, H-1', H-11 e H-11'); 2,38 (s, 2H,  $\underline{NH}$  e  $\underline{OH}$ ); 1,46 (m, 2H, H-2'); 1,27 (s, 10H, H-3'-H-7'); 0,88 (t, 3H,  $J_{8',7'} = 6,8$  Hz, H-8').

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 139,1 (C-1); 128,5-129,1 (C-2, C-3, C-5, C-6); 126,4 (C-4); 73,4 (C-8); 72,5 (C-9); 69,5 (C-10); 58,1 (C-11); 55,9 (C-1'); 36,4 (C-7); 27,1-32,0 (C-2'-C-6'); 22,8 (C-7'); 14,3 (C-8').

## 5- Conclusões

Neste trabalho foram obtidos 53 compostos, sendo 30 inéditos, a saber: no capítulo 1 foi descrita a síntese de 27 compostos, sendo 14 derivados inéditos de 6-MP; no capítulo 2 foi descrita a síntese de 14 compostos, sendo 6 derivados inéditos da D-glicose e 1 derivado inédito da D-ribonolactona; no capítulo 3 foi descrita a síntese de 14 compostos, sendo 9 aminoálcoois inéditos.

O primeiro capítulo mostrou a síntese e caracterização de derivados de 6-MP contendo 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (**21**, **22**, **23**, **24**, **25a-c**, **26** e **27**) em rendimentos entre 27-65%. Para obtenção destes compostos foi utilizada reação de cicloadição 1,3-dipolar tipo “click” entre o alcino terminal (**2** ou **3**) derivado de 6-MP e derivados azidos (**12**, **14**, **16**, **18a-c** ou **20**), tais intermediários foram obtidos utilizando-se procedimentos experimentais simples e eficazes. Foram obtidos também derivados de 6-MP conjugados com esteróides sem o espaçador triazólico (**28**, **29** e **30**) com rendimentos entre 40-60%. Os compostos descritos foram avaliados quanto a sua atividade antileishmania (*L. amazonensis*, *L. major* e *L. brasiliensis*), antimalárica (*P. berghei*) e citotoxicidade em macrófagos peritoneais de mamíferos. Pode-se destacar entre os compostos testados os derivados **28**, **29** e **30** que apresentaram interessantes atividades em *L. brasiliensis* (IC<sub>50</sub> = 3,83 µg/mL, 7,74 µg/mL e 7,29 µg/mL, respectivamente) e os derivados **22**, **25a** e **26** que apresentaram porcentagem de inibição da multiplicação *P. berghei* no 5º dia de experimento de 64%, 94% e 65%, respectivamente. Nenhum composto testado apresentou toxidez para macrófagos de mamíferos.

O capítulo 2 mostrou a síntese e caracterização de derivados da D-glicose contendo 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (**34**, **35**, **36** e **37a-c**) em rendimentos satisfatórios (50-80%). Para obtenção destes compostos utilizou-se a reação tipo “click” entre o alcino terminal (**32**) derivado da D-glicose e derivados azidos (**12**, **14**, **16** e **18a-c**). Estes compostos foram submetidos a testes para avaliação da citotoxicidade em macrófagos peritoneais de mamíferos, das atividades antileishmania (*L. amazonensis*, *L. major* e *L. brasiliensis*) e antibacteriana (Gram positiva, Gram negativa e *Mycobacterium tuberculosis*). Nenhum composto testado apresentou atividades leishmanicida e antibacteriana até a concentração máxima testada e também não apresentaram toxicidade

em macrófagos peritoneais de camundongos. Ainda neste capítulo foi descrita a síntese de derivados da D-gliconolactona (**39** e **40**) e da D-ribonolactona (**42** e **43**), potenciais ligantes para complexação com antimônio. Utilizou-se procedimentos experimentais simples viáveis e com rendimentos satisfatórios (40-87%). Estes compostos foram encaminhados ao laboratório de Química Inorgânica (ICE – UFJF) e estão em fase de síntese dos antimoniais, posteriormente serão encaminhados ao laboratório de parasitologia (ICB – UFJF) para avaliação biológica em *Leishmania*.

No terceiro capítulo foram descritas a preparação, caracterização e avaliação biológica de aminoálcoois (**46a-d**, **49a-d**, **51a-c** e **53a-b**) obtidos por reação de derivados aromáticos com aminoálcoois, amidas e aminas com rendimentos de 40-84%. Para avaliação biológica foram utilizadas três espécies de *Leishmania* (*L. amazonensis*, *L. major* e *L. chagasi*). Sete compostos apresentaram boa atividade contra todas ou pelo menos uma espécie de *Leishmania*, pode-se destacar os compostos **49c**, **51b** e **53b** que apresentaram interessante atividade em *L. major* ( $IC_{50} = 1,24 \mu\text{g/mL}$ ,  $2,04 \mu\text{g/mL}$  e  $0,40 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente). De acordo com os resultados dos testes biológicos conclui-se que o tamanho da extensão da cadeia alquila na molécula tem importante influência em sua atividade devido a lipofilicidade do aminoálcool.

Os compostos obtidos foram caracterizados através de técnicas adequadas: IV, RAMAN, RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , RMN em 2D (COSY  $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ), faixa de fusão,  $[\alpha]_D$ , espectrometria de massas.

## 6- Referências

- 1- WHO Technical Report Series. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO *Expert Committee on the Control of leishmaniases*, Geneva, **2010**, 949, 22.
- 2- Solomon, V. R.; Puri, S. K. ; Srivastava, K. ; Katti, S. B.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 2157.
- 3- Solomon, V. R.; Haq, W.; Srivastava, K. ; Puri, K.; Katti, S. B.; *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 394.
- 4- Chiyanzu, I.; Clarkson, C.; Smith, P. J.; Lehman, J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 3249.
- 5- Madrid, P. B.; Wilson, N. T.; De Risi, J. L.; Guy, K. R.; *J. Comb. Chem.*, **2004**, *6*, 437.
- 6- Fidock, D. A.; Rosenthal, P. J.; Croft, S. L.; Brun, R.; Nwaka, S.; *Nat. Rev.*, **2004**, *3*, 509.
- 7- Ferraz, R. J. V.; Quimioterapia da malária: síntese de pró fármacos da primaquina, Faculdade de ciências, Universidade do Porto, **2002**.
- 8- [www.cives.ufjf.br/informação/malaria](http://www.cives.ufjf.br/informação/malaria) Acessado em 14/04/2011.
- 9- <http://tilz.tearfund.org/> Acessado em 04/04/2011.
- 10- Musonda, C. C.; Whitlock, G. A.; Witty, M. J.; Brun, R.; Kaiser, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 481.
- 11- Chiyanzu, I.; Clarkson, C.; Smith, P. J.; Lehman, J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale K.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 3249.
- 12- Cruz, A. K.; De Toledo, J. S.; Falade, M.; Terrão, M. C.; Kamchonwongpaisan, S.; Uthaiyibull, C.; *Current Drug Targets*. **2009**, *10*, 178.
- 13- Goldman, L.; *Arch. Dermatol.*, **1983**, *119*, 540.
- 14- Rath, S.; Trivelin, L.; Imbrunito, T. R.; Tomazela, D. M.; Jesus, M. N.; Marzal, P. C.; *Química Nova*, **2003**, *26*(4), 550.
- 15- Singh, S.; Sivakumar, R.; *Journ. Infec.t Chemot.*; **2004**, *10*, 307.
- 16- Berman, J. D.; *Rev. Infect. Dis.*, **1988**, *10*, 560.
- 17- Braga, F. G.; Coimbra, E. S.; Matos, M. De O.; Carmo, A. M. L.; Cândia, M. D.; Da Silva, A. D.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 530.

- 18- Vianna, G. O.; *Anais do 7º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia*, **1912**, 4, 426.
- 19- Marsden, P. D.; *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, **1985**, 18, 187.
- 20- Roberts, W. L.; McMurray, W. J.; Rainey, P. M.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 1076.
- 21- Demicheli, C.; Figueiredo, T. L.; Carvalho, S.; Sinesterra, R. D.; Lopes, J. C. D.; Frezard, F.; *BioMetals*, **1999**, 12, 63.
- 22- Alves, M. V. Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil: aspectos gerais. Monografia (Curso de Pós-Graduação *latu sensu* – Especialização em Parasitologia, Microbiologia e Imunologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, **2009**, 61.
- 23- Frezard, F.; Demicheli, C.; Ribeiro, R. R.; *Molecules*, **2009**, 14, 2317.
- 24- Marsden, P. D.; *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **1985**, 18, 187.
- 25- Oliveira, M.C.; Amorim, R.F.B.; Freitas, R.A.; Costa, A. L. L.; *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **2005**, 38, 258.
- 26- Fauraty-Gambarelli, F.; Piarroux, R. ; Deniau, M.; Giusiano, B.; Marty, P.; Michael, G.; Faugere, B.; Dumon, H.; *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, **1997**, 41, 827.
- 27- Solomon, M.; Baum, S.; Barzilai, A.; Scope, A.; Trau, H.; Schwartz, E.; Aviv, T.; Hashomer, T.; *Journal of the American Academy of Dermatology*, **2007**, 56, 612.
- 28- Amato, V. S.; Tuon, F. F.; Bacha, H. A.; Neto, A. V.; Nicodemo, C. A.; *Acta Tropica*, **2008**, 105, 1.
- 29- Murray, H.W.; *International Journal Infectious Disease*, **2000**, 4, 158.
- 30- Croft, S. L.; Seifert, K.; Yardley, V.; *Indian Journal Medical Research*, **2006**, 123, 399.
- 31- Soto, J.; Arana, B. A.; Toledo, J.; Rizzo, N.; et al., *Clin. Infect. Dis.*, **2004**, 38, 1266.
- 32- Al-Salabi, M. I.; Koning, H. P.; *Antimicrob. Agents Chemother*, **2005**, 49, 3682.
- 33- Fujita, T.; Kiuchi, M. et al.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2946.
- 34- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report **2009**. Available from URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- 35- <http://www.isaude.net/pt-BR/noticia/5909/artigo/tuberculose-no-brasil-um-desafio-que-ja-mostra-resultados> Artigo 24.03.2010.

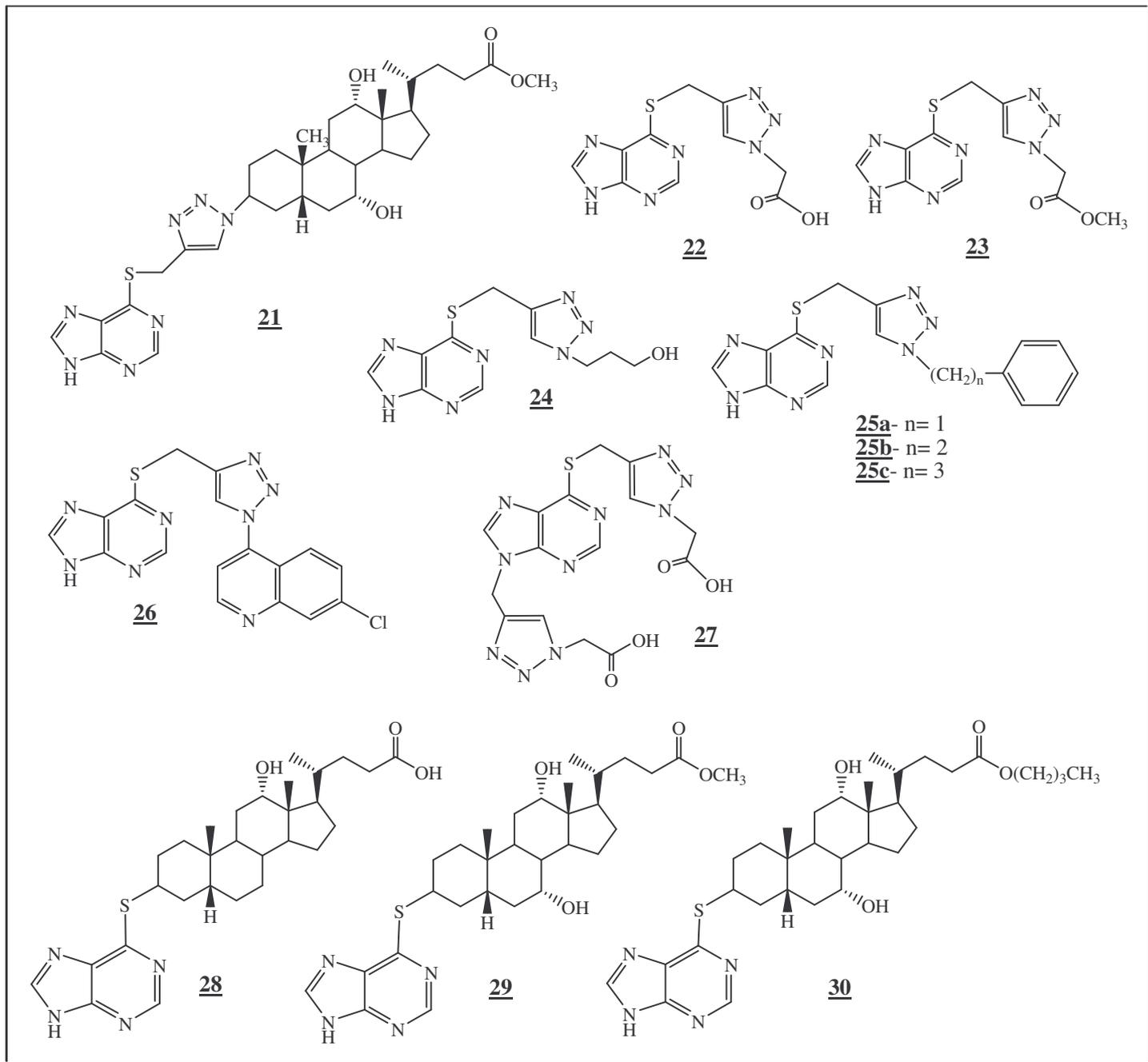
- 36- Anil, K.; Arnoult, E.; Lounis, N.; Guillemont, J.; Andries, K.; The challenge of New Drugs discovery for tuberculosis, *nature*, **2011**, *469*, 483.
- 37- De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A.; *Quím. Nova*, **2005**, *28*, 678.
- 38- Uchegbu, I.F.; Vyas, S. P.; *J. Pharm.*, **1998**, *172*, 33.
- 39- Baroon, C.; Thompson, T. E.; *Biochem. Biophys. Acta*, **1975**, *382*, 276.
- 40- Huskey, R.J. Livro *Human Biology*, **1997**.
- 41- Helenius, A.; Simon, K.; *Biochim. Biophys. Acta*, **1975**, *415*, 29.
- 42- Lasch, J.; *Biochim. Biophys. Acta*, **1995**, *1241*, 269.
- 43- Patra, S. K.; Alonso, A.; Goñi, F. M.; *Biochim. Biophys. Acta*, **1998**, *112*, 1373.
- 44- Hager, C.; Miethchen, R.; Reinke, H.; *Journal of Fluorine Chemistry*, **2000**, *104*, 135.
- 45- Carvalho, I.; Andrade, P.; Campo, V. L.; Guedes, P. M. M.; Sesti-Costa, R.; Silva, J. S.; et. al.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 2412.
- 46- Da Silva, F.C.; De Souza, M. C. B. V.; Frufulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. °; De Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, <sup>a</sup> M. T.; Abreu, P. <sup>a</sup>; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 373.
- 47- Owen, D. J.; Davis, C. B.; Hartnell, R. D.; Madge, P. D.; Thomson, R. J.; Chong, K. J.; Coppel, R. L.; Von Itzein, M.; *Bioor. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2274.
- 48- Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; De Souza, C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova*, **2006**, *3*, 569.
- 49- Fantin, G.; Ferrarini, S.; Médici, A.; Pedrini, P.; Poli, S.; *Tetrahedron*, **1997**, *54*, 1937.
- 50- Fillipin, F. B.; Souza, L. C. ; *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, **2006**, *42*.
- 51- Pore, V. S.; Aher, N. G.; Kumar, M.; Shukla, P. K.; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11178.
- 52- Burnett, J. C.; Opsenica, d.; Sriraghavan, K.; Panchal, R. G.; Ruthel, G.; Hermone, A. R.; Nguyen, T. L.; Kenny, T. A.; Lane, D. J.; McGrath, C. F.; Schmidt, J. J.; Vennerstrom, G. R.; Solaja, B. A.; Bavari, S.; *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 2127.
- 53- Curtius, T.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230.
- 54- Huisgen, R.; *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.
- 55- Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie: Weinheim, **1970**.
- 56- Woodward, R. B.; Hoffmann, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.

- 57- Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Strozier, R. W., Jr.; George, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287.
- 58- Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301.
- 59- Fleming, I.; *Frontier Orbitals and Organic Reaction*, Wiley: London, **1976**, 248.
- 60-(a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210. (b) Fokin, V. V.; Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210. (c) Ahlquist, M.; Fokin, V.; *Organometallics*, **2007**, *26*, 4389. (d) Hein, J. E.; Fokin, V. V.; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1302.
- 61- Meldal, M.; Tornøe, C. W.; *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 2952.
- 62- Vantikommu, J.; Palle, S.; Reddy, P. S.; Ramanatham, V.; Pallapothula, V. R.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *in press*.
- 63- Oliveira, R. N.; Sinou, D.; Srivastava, R. M.; *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2006**, *25*, 407.
- 64- Kolb, H.C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int.*, **2001**, *40*, 2004.
- 65- Carmo, A. M. L.; Braga, F.G.; De Paula, M. L.; Ferreira, A. P.; Teixeira, H. C.; Da Silva, A. D.; Coimbra, E. S., *Letter in Drug Des. e Disc.*; **2008**, *5*, 122.
- 66- Rath, S.; Trivelin, L.; Imbrunito, T. R.; Tomazela, D. M.; Jesus, M. N.; Marzal, P. C.; *Química Nova*, **2003**, *26*, 550.
- 67- Junior, G. G.; Tesh, R. B.; *Clin. Microb.*, **1993**, *6*, 230.
- 68- Braga, F. G.; Coimbra, E. S.; Matos, M. De O.; Carmo, A. M. L.; Cândia, M. D.; Da Silva, A. D.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 530.
- 69- Johnston, T. P.; Holum, L. B.; Montgomery, J. A., *J. Org. Chem.*, **1958**, *80*, 6265.
- 70- Zhong, M.; Robins, M. J.; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8901.
- 71- Garner, P.; Ramakanth, S.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1294.
- 72- Hanna, N. B.; Bhattacharya, B. K.; Robins, R. K.; Avery, T. L.; Revankar, G. R.; *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 177.
- 73- Borin, A. C.; Andres, L. S.; Fulscher, M. P.; Roos, B. O.; *J. Phys. Chem. A*, **1999**, *103*, 1838.
- 74- Aher, N. G.; Pore, V. S.; *Org. Chem. Synt. Div.*, **2005**, 2155.
- 75- Nonappa; Maitra, U.; *Soft Matter*, **2007**, *3*, 1428.

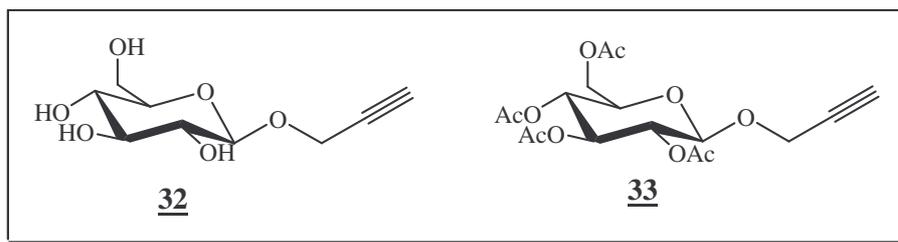
- 76- Parkhouse, S. M.; Garnett, M. C.; Chan, W. C., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 6641.
- 77- Leonad, S. E.; Reddie, K. G.; Carroll, K. S.; *ACS Chemical Biology*, **2009**, *4*, 783.
- 78- Shen, J.; Woodward, R.; Kedenburg, J. P.; Liu, X.; Chen, M.; Fang, L.; Sun, D.; Wang, P. G; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7417.
- 79- Souza, M. V. N.; Pais, K. C.; Kaiser, C. R.; Peralta, M. A.; Ferreira, M. L.; Lourenço, M. C. S.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 1474.
- 80- Mossman; *Journal of Immunological Methods*, **1983**, *65*, 55.
- 81- Peters W.; *Exp. Parasitol.*, **1965**, *17*, 80.
- 82- Talekar, R. R.; Wightman, R. H.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3831.
- 83- Hager, C.; Miethchen, R.; Reinke, H.; *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 135.
- 84- Dzhuraev, A. D.; Mkshumov, A. G.; Karimukova, K. M.; *Russ. Pharmacol. Toxicol.* **1991**, *2*, 140.
- 85- Coultan, S.; François, I.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3117.
- 86- Böhm, R.; Karov, C.; *Pharmazie* **1981**, *36*, 243.
- 87- Musonda, C. C; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Yardley, V.;de Souza, R. C. C.; Chibale, K.; *Bio. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 5605.
- 88- Peters, W.; *Parasitol.*, **1985**, *90*, 705.
- 89- Carvalho, P. B.; Arribas, M. A. G.; Ferreira, E. I.; *Braz. J. Pharmac. Scien.*, **2000**, *36*, 69.
- 90- Al-Salabi, M. I.; Koning, H. P.; *Antimicrob. Agents Chemother*, **2005**, *49*, 3682.
- 91- Croft, S. L.; Yardley, V.; *Curr. Pharm.*, **2002**, *8*, 319.
- 92- Roy, B.; Mukhopadhyay, B., *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 3783.
- 93- Dill, K.; Daman, M. E.; Decoster, E.; Lacombe, J. M.; Pavia, A. A.; *Inorganica Chimica Acta*, **1985**, *106*, 203.
- 94- Goldner, K. J.; Rogers, C. H.; *Journal of the American Pharmaceutical Association*, **1939**, *28*, 364.
- 95- Dubourg, J.; Naffa, P., *Bulletin de la Societe Chimique de France*, **1959**, 1353.
- 96- Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; *Clinical and laboratory Standards Institute*, M100 – S19; Mo2-A10; PA 19087-1898 USA, **2009**.

- 97- Alviano, W. S.; Alviano, D. S.; Diniz, C. G.; Antonioli, A. R.; Alviano, C. S.; Farias, L. M.; Carvalho, M. A.; Souza, M. M.; Bolognese, A. M.; *Arch. Oral Biol.*, **2008**, *53*, 545.
- 98- Kokotos, G.; Kokotou, V. C.; Noula, C.; Litina, D. H.; *Lipids*, **1999**, *34*.
- 99- Costa, C. F.; Coimbra, E. S.; Braga, F. G.; dos Reis, R. C. N.; Da Silva, A. D.; De Almeida, M. V.; *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2009**, *63*, 40.
- 100- del Olmo, E. et al.; *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **2002**, *12*, 659.
- 101- Alhamadsheh, M. M.; Waters, N. C.; Huddler, D. P.; Deitrick, M. K.; Florova, G.; Reynolds, K. A.; *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **2007**, *17*, 879.
- 102- Brill, H. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, *54*, 2484.
- 103- Aranapakam, V.; Davis, J. M.; Xu, Z. B.; et al.; *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2376.
- 104- Horii, Z.; Inoi, T.; Kim, S. W.; Tamura, Y.; Suzuki, A.; Matsumoto, H.; *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1965**, *13*, 1151.
- 105- Mauleón, D.; Pujol, M. D.; Rosell, G.; *Eur. J. Med. Chem.*, **1988**, *23*, 421.
- 106- Coimbra, E. S.; Almeida, C. G.; Júnior, W. V.; Dos Reis, R.C.N.; De Almeida, A.C.F.; Forezi, L.S.M.; De Almeida, M. V.; Le Hyaric, M.; *The Scientific World Journal*, **2008**, *8*, 752.

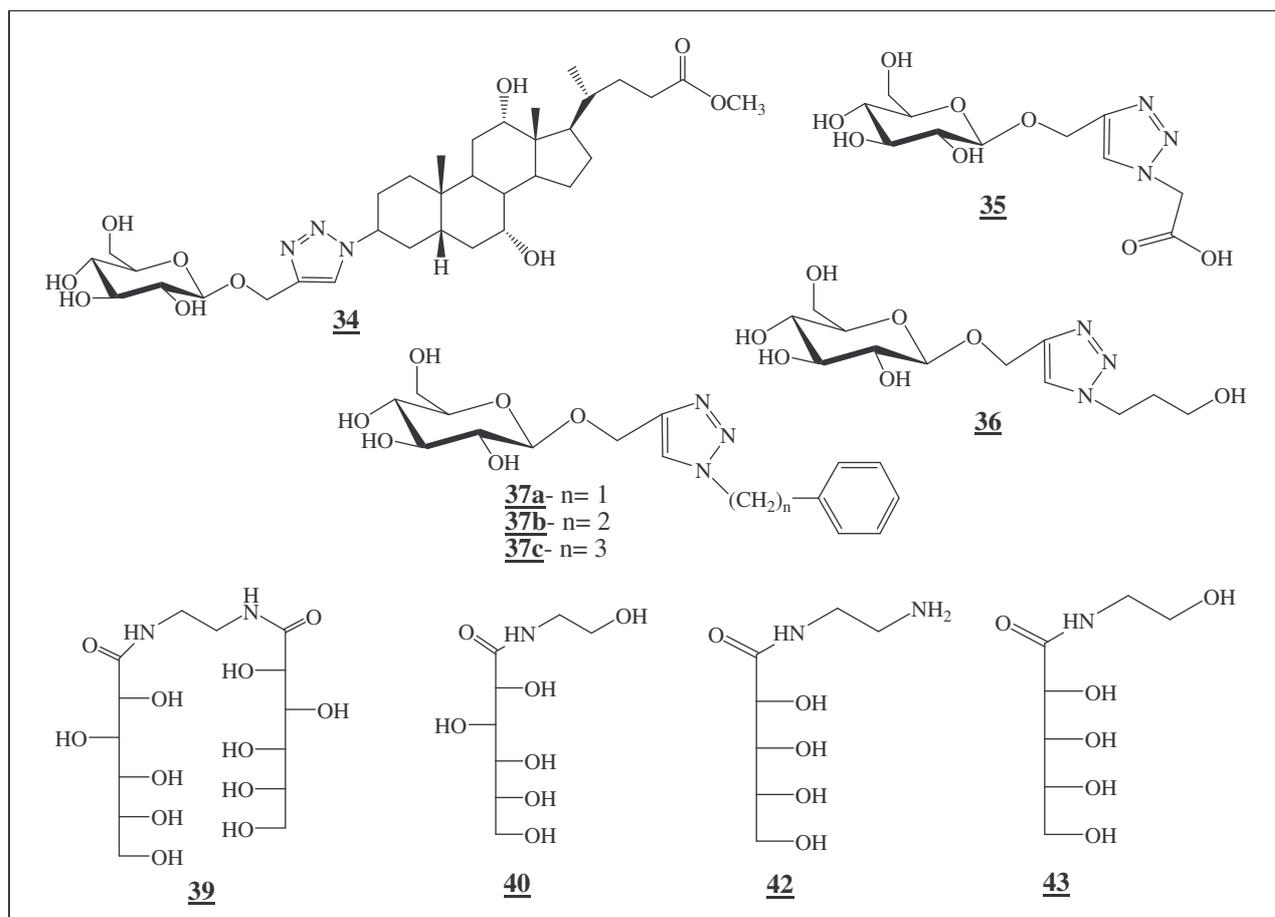




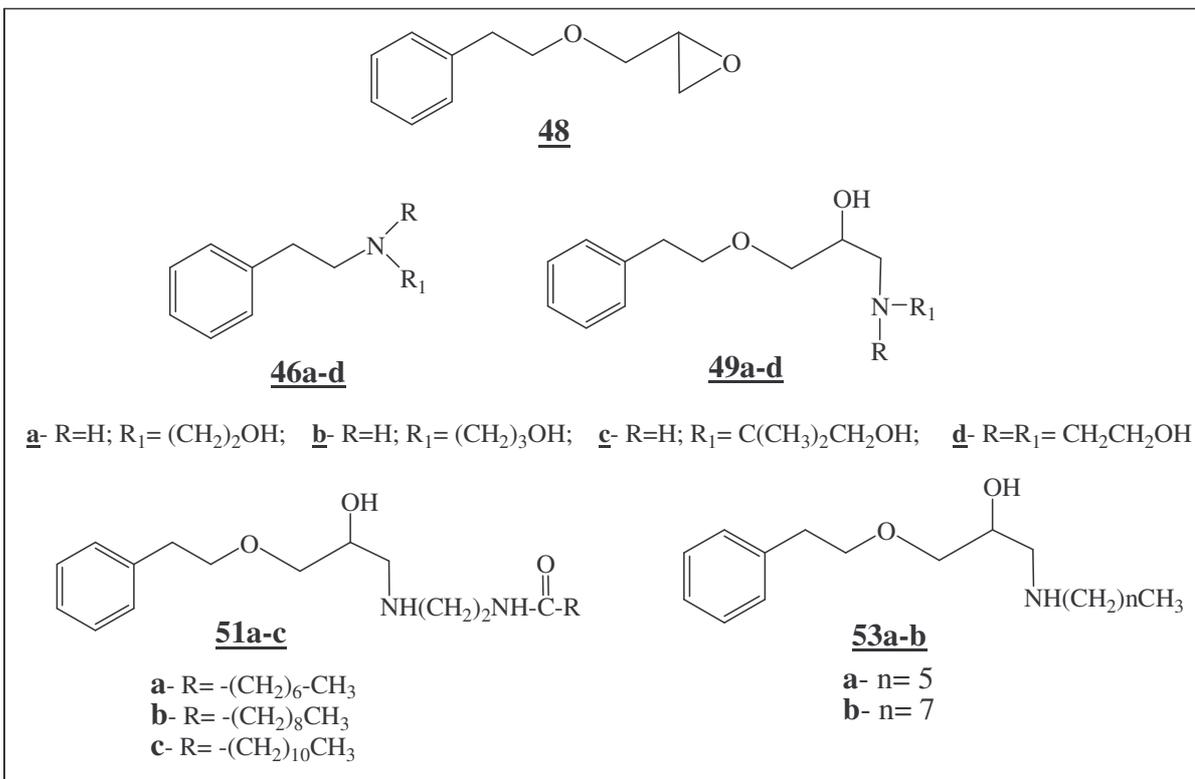
Derivados de 6-mercaptopurina descritos no capítulo 1



**Intermediários descritos no capítulo 2**



**Derivados de carboidratos descritos no capítulo 2**



**Aminoálcoois aromáticos e intermediário 48 descritos no capítulo 3**

## Apêndice 2- Publicações

### Artigos:

1- Corrales R. N. R.; Pinheiro L. S.; Coimbra E. S.; Silva, A. D.; Le Hyaric, M., Synthesis and Antileishmanial Activity of Lipophilic Aromatic Aminoalcohols; *The Scientific World Journal*, **2010**, 10, 1067.

2- [Corrales, R. N. R.](#); Souza N.B.; Pinheiro, L. S.; Abramo C.; Coimbra, E. S.; Da Silva, A. D., Thiopurine derivatives containing triazole and steroid: synthesis, antimalarial and antileishmanial activities; *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2011**, 65, 198.

3- Dos Santos, J. A.; Corrales, R. N. R.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Dias, R. M. P.; Diniz, C. G.; Silva, V. L.; Da Silva, A.; Synthesis and biological evaluation of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole linked to derivatives of D-glucose and D-fructose using “click” reaction; *Letters in Drug Design & Discovery*. (submetido em **2011**)

### Apresentação de trabalho:

1- Pinheiro, L. S.; Corrales, R. N. R.; Da Silva, A. D.; Coimbra, E. S. Antileishmanial Activity of Thiopurine Derivatives Containing Triazole and Steroid. XXVI Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology / XXXVII Annual Meeting on Basic Research in Chagas' Disease. Foz do Iguaçu – PR - **2010**.

2- Pinheiro, L. S.; Corrales, R. N. R.; Da Silva, A. D.; Le Hyaric, M.; Coimbra, E. S. Evaluation of the Antileishmanial Activity of Lipophilic Aromatic Aminoalcohols. XXVI Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology / XXXVII Annual Meeting on Basic Research in Chagas' Disease. Foz do Iguaçu – PR - **2010**.

3- Souza N. B.; [Corrales, R. N. R.](#); Da Silva, A. D.; Lagatta, D. C.; Oliveira, R. V. T.; Oliveira, L. C. P.; Alves, M. M. J.; Abramo C. Effects of thiopurine derivatives containing triazole on *Plasmodium berghei*. XII Reunião Nacional de Pesquisa em Malária. Universidade Federal de Ouro Preto – MG – **2010**.

4- Lagatta, D. C.; Abramo C.; Da Silva, A. D.; [Corrales, R. N. R.](#); Souza N. B. Investigação da Atividade Antimalárica de Derivados da 6-mercaptopurina Utilizando o Modelo Murino. IV Congresso Médico Acadêmico – IV COMA. Universidade Federal de Juiz de Fora – Juiz de Fora MG - **2010**.

5- Reis, R. C. N.; Carpanez, A. G.; Fontes, A. P. S.; Grazul, R. M.; Da Silva, A. D. Síntese de hidroxí e amino-álquil-açúcares, potenciais agentes antileishmania. 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Águas de Lindóia – SP – **2010**.