

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
MESTRADO EM SAÚDE**

GISELE BARBOSA

**SÍNTESE DE DERIVADOS ADAMANTÓIDES DIAMINADOS E AMINO
ÁLCOOIS, POTENCIAIS AGENTES FARMACOLÓGICOS**

Juiz de Fora

2014

GISELE BARBOSA

**SÍNTESE DE DERIVADOS ADAMANTÓIDES DIAMINADOS E AMINO
ÁLCOOIS, POTENCIAIS AGENTES FARMACOLÓGICOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida.

Juiz de Fora

2014


GISELE BARBOSA

**SÍNTESE DE DERIVADOS ADAMANTÓIDES DIAMINADOS E AMINO
ÁLCOOIS, POTENCIAIS AGENTES FARMACOLÓGICOS.**


Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em 11 de julho de 2014.


BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Aloísio Antônio Alves Benício
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Maurício Frota Saraiva
Universidade Federal de Itajubá

Dedico este trabalho à minha família e amigos que sempre estiveram comigo me apoiando e estimulando a concretização dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado refúgio e forças para alcançar essa vitória e realizar este grande sonho.

Agradeço aos meus familiares pela força e compreensão e por terem acreditado em mim e por ter sempre me ajudado sem medir esforços. Agradeço aos meus amigos pela paciência, compreensão e pelos incentivos. Por me dar força e o apoio.

Agradeço ao Prof. Mauro Vieira de Almeida pelo seu apoio, incentivo e paciência. Por ter confiado no meu potencial e estar ao meu lado como professor e orientador. Muito obrigada pelos ensinamentos.

Aos funcionários do Departamento de Química e da Faculdade de Medicina por estarem sempre prontos a ajudar.

Aos professores Dr. Aloísio Benício, Dr. Richard M. Grazul, Dra. Mara Rúbia C. Couri, Dra. Nádia R. B. Rezende, Dr. Marcus V. N. de Souza e ao Dr. Hugo C. C. Faria Neto pelas contribuições e importantes colaborações feitas e pelos ensinamentos, pois estas foram extremamente importantes para a realização deste trabalho. A todos os professores do Departamento de Química e Faculdade de Farmácia que também contribuíram.

Aos alunos Raquel N. Gomes, Mariana G. Amarante e César A. Caneschi pela realização dos testes biológicos e por permitirem acompanhar a realização dos mesmos, dando-me a oportunidade de aprender parte do trabalho por eles desenvolvido.

Aos meus queridos amigos e colegas de trabalho Taís A. Corrêa, Joana D'Arc, Mariana Fouraux, Lucas S. Franco, Lucas V. de Faria, Débora Barcellos, Arturene Carmo, João Vítor de Assis, e Camila G. de Almeida, obrigada pela amizade, pelos momentos de diversão, alegria e companheirismo de sempre, e, pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho, por sua amizade e pelos bons momentos que vivemos no laboratório.

Aos colegas de trabalho: Fernanda, Tharcila, Balbino, Isabela, Tamyres, Celso, Cláudia, Marcelo, Maurício e a todos os amigos que fiz obrigada pela oportunidade de conviver e aprender com vocês.

A CAPES, CNPq, e FAPEMIG pelo apoio financeiro.

A todos que, de alguma forma, compartilham dessa conquista.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.

CHARLES CHAPLIN

“A imaginação é mais importante que a ciência, porque a ciência é limitada, ao passo que a imaginação abrange o mundo inteiro”.

ALBERT EINSTEI

RESUMO

Compostos adamantóides têm sido alvo de interesse desde a virada do século 20, devido a sua analogia com a estrutura do diamante. A estrutura única do adamantano é refletida em suas propriedades físicas e químicas altamente diferenciadas, que podem ter muitas aplicações, incluindo a concepção de medicamentos e carreação de fármacos. Estes estão presentes numa grande variedade de compostos bioativos, mostrando atividade contra alguns agentes infecciosos e em muitos distúrbios fisiológicos. Juntamente com as aminas e, principalmente, as poliaminas que são substâncias que ocorrem amplamente em materiais biológicos podendo estar envolvidas em muitos aspectos como crescimento, divisão e diferenciação celular, os compostos adamantóides são considerados um alvo potencial para a quimioterapia de várias doenças, principalmente as infecciosas. Nesse contexto, esse trabalho tem como proposta a preparação de novos derivados adamantóides diaminados e amino álcoois, que sejam potenciais agentes farmacológicos. Para obtenção dos compostos almejados, o 1-adamantano metanol teve o grupo hidroxila transformado em um melhor grupo abandonador e em seguida substituído por diferentes aminas e amino álcoois. E, para a síntese dos derivados da 2-adamantanona foi realizada a aminação redutiva da mesma com as diaminas e amino álcoois utilizados. Obteve-se 19 compostos, sendo 12 inéditos, os quais foram caracterizados por espectroscopia na região do Infravermelho e Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Foram realizados diferentes ensaios biológicos e o composto **7** apresentou maior destaque nos testes realizados.

Palavras-chave: Adamantano. Diamina. Amino álcool. Carreadores de fármacos. Antibacterianos.

ABSTRACT

Adamantoids compounds have been the subject of interest since the turn of the 20th century due to its analogy with the diamond structure. The unique structure of adamantane is reflected in their highly differing physical and chemical properties, which can have many applications, including drug design and drug delivery, and is present in a variety of bioactive compounds showing activity against several infectious agents, and in many physiological disorders. Along with amines and especially polyamines which are substances that widely occur in biological material may be involved in many aspects such as growth, cell division and differentiation been considered a potential target for chemotherapy for several, especially infectious diseases. In this context, this paper aims at the preparation of new diamines and amino alcohols adamantoids derivatives, which are potential pharmacological agents. To obtain the desired compounds, 1-adamantane methanol has the hydroxyl group converted into a better leaving group, and then replaced by different amines and amino alcohols. For the synthesis of the 2-adamantanone derivatives it was employed reductive amination with diamines and amino alcohols followed by the reduction with NaBH_3CN . It was prepared in this work 19 compounds, including 12 previously unpublished, which were characterized by infrared spectroscopy and ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance. Preliminary biological evaluations were performed and compound **7** showed the best activity on the realized biological assays.

Keywords: Adamantane. Diamine. Amino alcohol. Drug delivery. Antibacterial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fórmula estrutural do a) Adamantano; e do b) Diciclopentadieno.....	15
Figura 2 - Fármacos usados no tratamento da <i>Influenza A</i>	16
Figura 3 – Estrutura da memantina - Fármaco usado no tratamento da Doença de Alzheimer..	17
Figura 4 – Estrutura do composto SQ 109.....	17
Figura 5 - Estrutura das poliaminas putrescina, espermidina e espermina formadas no ciclo da ornitina	19
Figura 6 - Agente da tuberculose: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	21
Figura 7 - Fármacos usados no tratamento da tuberculose.....	22
Figura 8 - Fungos causadores de dermatopatias.....	23
Figura 9 - Dermatofitoses em unha e pele.....	23
Esquema 1 - Síntese dos compostos intermediários 2-4	27
Esquema 2 - Síntese dos derivados do 1-adamantano-metanol.....	27
Esquema 3 - Síntese dos derivados da 2-adamantanona.....	27
Esquema 4 - Metodologia de síntese para obtenção do mesilato 2 e tosilato 3 a partir do 1-adamantano metanol.....	29
Esquema 5 - Metodologia de síntese para obtenção do derivado iodado 4 a partir do 1-adamantano metanol.....	30
Figura 10 - Espectro de RMN ¹ H dos compostos 1, 2 e 3 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	34
Figura 11 - Espectro de RMN de ¹³ C dos compostos 1, 2 e 3 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	34
Figura 12 - Espectro de RMN ¹ H dos compostos 1 e 4 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	37
Figura 13 - Espectro no infravermelho (NaCl) dos compostos 1 e 4	37
Esquema 6 - Reação de Obtenção do composto 5	38
Figura 14 - Espectro de RMN ¹ H do composto 5 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	39
Figura 15 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto 5 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	40
Figura 16 - Espectro no infravermelho (NaCl) do composto 5	40
Esquema 7 - Representação da reação de aminação reductiva.....	48
Figura 17 - Espectro no infravermelho (KBr) do composto 19	49
Figura 18 - Espectro de RMN de ¹ H do composto 19 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	50
Figura 19 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto 19 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	50
Esquema 8 - Tentativa de obtenção do composto 21	51
Esquema 9 - Tentativa de obtenção do composto 22	51
Figura 20 - Espectro de RMN de ¹ H do 2-adamantanol (CDCl ₃ , 300 MHz).....	52
Figura 21 - Espectro de RMN de ¹³ C do 2-adamantanol (CDCl ₃ , 75 MHz).....	53

Figura 22 - Espectro no infravermelho (KBr) do 2-adamantanol.....	53
Gráfico 1 - Efeito direto dos compostos contra <i>E. coli</i>	65
Gráfico 2 - Efeito direto dos compostos contra <i>K. pneumoniae</i>	65
Gráfico 3 - Padrão de deslocamento dos animais em campo aberto.....	67
Gráfico 4 - Efeito PPI com pré-pulso de 75 dB.....	67
Figura 23 - Estrutura da Cetamina.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - A atividade in vitro dos compostos 5-16 e 18-20 contra a cepa <i>M. tuberculosis</i> H37Rv (ATCC 27294, suscetíveis à rifampicina).....	59
Tabela 2 - A atividade in vitro dos compostos 5-16 e 18-20 contra cepas de <i>Tricophyton mentagrophytes</i> e <i>Epidermophyton floccosum</i>	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CLP	Ligadura e perfuração cecal
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DA	Doença de Alzheimer
DAS	Ágar sabouraud dextrose
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Doença de Parkinson
EMB	Etambutol
ESBL	Beta-lactamase de espectro ampliado
EUA	Estados Unidos da América
F.M.	Fórmula molecular
F.F.	Faixa de fusão
h	Hora
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
INH	Isoniazida
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multipleto
MDR	Resistente a múltiplas drogas
MeOH	Metanol
MFC	Concentração fúngica mínima
MHz	Mega-hertz
MIC	Concentração inibitória mínima
M.M.	Massa molar
mmol	Milimols
MsCl	Cloreto de mesila
NMDA	N-metil-D-aspartato
ODC	Ornitina descarboxilase
OMS	Organização Mundial da Saúde
ppm	Partes por milhão
PZA	Pirazinamida

qui	Quinteto
R_f	Fator de retenção
RIP	Rifampicina
RMN de ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RNA	Ácido ribonucleico
rRNA	Ácido ribonucleico ribossômico
s	Simpleto
SBQ	Sociedade Brasileira de Química
sl	Sinal largo
S_N2	Substituição nucleofílica bimolecular
SNC	Sistema nervoso central
t.a.	Temperatura ambiente
TB	Tuberculose
TB-MDR	Tuberculose multidroga resistente
TB-XDR	Tuberculose extensivamente resistente
TMS	Tetrametilsilano
UFC	Unidade formadora de colônia
U.V.	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	COMPOSTOS ADAMANTÓIDES E POLIAMINAS.....	15
1.2	TUBERCULOSE.....	20
1.3	DERMATOPATIAS FÚNGICAS.....	22
1.4	DEFICIT COGNITIVO E INFECÇÃO GRAVE.....	24
2	OBJETIVOS	26
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	26
2.2	PLANO DE SÍNTESE.....	26
3	MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1	MATERIAIS E MÉTODOS GERAIS.....	28
3.2	PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS DERIVADOS SULFONATOS 2 E 3.....	29
3.3	PROCEDIMENTO PARA OBTENÇÃO DO DERIVADO IODADO 4.....	30
3.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS DERIVADOS 5-16....	30
3.5	PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS DERIVADOS 18-22..	31
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 2 E 3.....	33
4.1.1	Caracterização dos derivados sulfonatos de alquila 2 e 3	35
4.2	PREPARAÇÃO DA DIAMINA 5 A PARTIR DOS SULFONATOS 2 E 3.....	35
4.3	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO IODETO 4.....	36
4.2.1	Caracterização do derivado iodado 4	38
4.4	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO DERIVADO 5 A PARTIR DO IODETO 4.....	38
4.4.1	Caracterização do derivado 5	41
4.5	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 6-16.....	41
4.5.1	Caracterização dos derivados 6-16	42
4.6	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS AMINO ÁLCOOIS 18-22.....	47
4.6.1	Caracterização dos derivados amino álcoois 18-22 e do adamantanol 23	54
5	ENSAIOS BIOLÓGICOS	56
5.1	TUBERCULOSE.....	56
5.1.1	Método	56

5.1.2	Resultados	57
5.2	DERMATOPATIAS FÚNGICAS.....	59
5.2.1	Método	59
5.2.2	Resultados	61
5.3	DEFICIT COGNITIVO E INFECCÃO GRAVE.....	63
5.3.1	Método	63
5.3.1.1	Animais.....	63
5.3.1.2	Teste campo aberto.....	63
5.3.1.3	Inibição pré-pulso (PPI).....	63
5.3.1.4	Determinação do número de Unidades Formadoras de Colônias (UFC).....	64
5.3.1.5	Efeito direto.....	64
5.3.1.6	Análise Estatística.....	64
5.3.2	Resultados	64
6	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICE A - COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS E ARTIGOS PUBLICADOS RELACIONADOS A ESTE TRABALHO	78
	APÊNDICE B - LISTA DE ESTRUTURAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	79
	APÊNDICE C - SEÇÃO DE SEPCETROS	80

1 INTRODUÇÃO

1.1 COMPOSTOS ADAMANTÓIDES E POLIAMINAS

Compostos adamantóides têm sido alvo de interesse desde a virada do século 20, devido a sua analogia com a estrutura do diamante. Em 1905, a nova família de estrutura de cadeias fundidas de anéis de cicloalcanos começava a ser pesquisada com atenção especial à construção de hidrocarbonetos que teriam a estrutura do diamante (FORT *et al*, 1964).

O adamantano foi isolado pela primeira vez a partir do petróleo nafta, um hidrocarboneto intermediário derivado da refinação do petróleo bruto (SCHLEYER, 1957). Em 1924, Dekker e colaboradores propuseram a síntese de um hidrocarboneto tricíclico que teria a mesma estrutura do diamante e seria altamente simétrico, o adamantano (tricyclo [3.3.1.1^{3,7}] decano - C₁₀H₁₆) (**Figura 1a**), a partir do dicitlopentadieno (**Figura 1b**), e, a partir disto, inúmeros derivados começaram a ser preparados.



Figura 1 - Fórmula estrutural do a) Adamantano; b) Dicitlopentadieno.

Esta família de compostos, com mais de 20.000 derivados, representa um dos melhores candidatos a modelos de blocos de construção moleculares para síntese de polímeros em alta temperatura para a nanotecnologia, carreação de fármacos, segmentação de drogas, montagem dirigida de DNA, formação de nanoestruturas e em química “host-guest”, a qual engloba reconhecimento molecular e interações através de ligação não covalente (MANSOORI, 2007).

A estrutura única do adamantano é refletida em suas propriedades físicas e químicas altamente diferenciadas, que podem ter muitas aplicações, incluindo a concepção de medicamentos e carreação de fármacos. O esqueleto carbônico do adamantano compreende uma estrutura de gaiola, que pode ser utilizada para a encapsulação de muitos compostos ou drogas (MANSOORI, 2007).

Geralmente as partículas com tamanho menor que 100 nm podem entrar nas células, enquanto os adamantóides são ainda menores que 10 nm, o que torna possível a entrada destas moléculas nas células durante o transporte de fármaco. Além disso, a elevada estabilidade e solubilidade destes compostos no plasma sanguíneo se fazem importante no futuro dos sistemas de distribuição de drogas (RAMEZANI *et al.*, 2006).

O grupamento adamantila está presente numa grande variedade de compostos bioativos (HORVAT *et al.*, 2012). Dekker e Fort (1976) relataram que numerosos compostos baseados no adamantano mostraram atividade biológica contra alguns agentes infecciosos como bactérias e vírus, câncer e doença de Parkinson (DP), bem como uma alternativa em tratamentos de doenças cardíacas, circulatórias, vasculares, depressão e reações induzidas por drogas extrapiramidais.

Em farmacologia, dois derivados de adamantano, a amantadina (1-amino adamantano) e a rimantadina (α -metil-1-adamantano metilamina) (**Figura 2**) foram descritos devido à sua atividade antiviral, e são usadas no tratamento da gripe *Influenza* do tipo A (BARR, 2008). Tais compostos são, também, utilizados no tratamento de Parkinson e na inibição do vírus da hepatite C (MANSOORI, 2007).

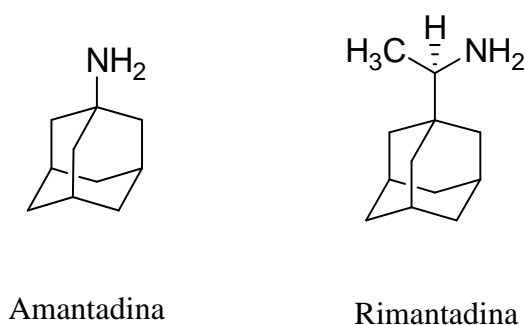


Figura 2 - Fármacos usados no tratamento da *Influenza* A.

A memantina (1-amino-3,5-dimetiladamantano) (**Figura 3**), outro fármaco adamantóide, é usada no tratamento da doença de Alzheimer (DA) moderada a grave, e doença de Parkinson (DP) (GELDENHUYS *et al.*, 2005).

Este medicamento é um antagonista não-competitivo dos canais iônicos associados a um tipo de receptor glutamatérgico, o receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), de afinidade moderada e dependente de voltagem, promovendo ativação persistente destes receptores no sistema nervoso central (SNC), mostrando-se promissor como uma droga neuroprotetora, impedindo o influxo excessivo de células neuronais (GELDENHUYS *et al.*, 2005).

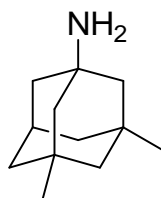


Figura 3 - Estrutura da Memantina - Fármaco usado no tratamento da doença de Alzheimer.

Atualmente o núcleo adamantano é considerado um carreador de drogas dirigidas ao SNC, proporcionando uma alta lipofilicidade, baixa toxicidade e alta permeabilidade na barreira hemato-encefálica assegurando que grupos de drogas com baixa hidrofobicidade possam ser levados com um aumento substancial da solubilidade de drogas em membranas lipídicas, aumentando assim, a sua absorção (MANSOORI, 2007).

Alguns derivados adamantilftalimida têm sido investigados quanto a sua atividade antiviral como anti-influenza, anti-HIV e atividade antimicrobiana como contra Cocos Gram-positivos e diferentes cepas de *Bacillus* (ONAJOLE *et al.*, 2011).

Na última década, pesquisadores identificaram potentes candidatos antituberculose, os quais possuem uma unidade diamina ligada a uma unidade adamantóide como no composto SQ109 (**Figura 4**) (ONAJOLE *et al.*, 2011).

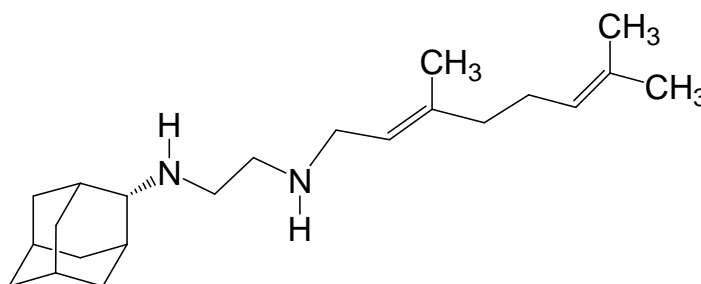


Figura 4 - Estrutura do composto SQ109.

Lee e colaboradores (2003) foram os primeiros a relatar o composto SQ109 (*N*-Geranyl-*N'*-2-adamantyl-etano-1,2-diamina), o qual possui uma notável atividade contra cepas do *Mycobacterium tuberculosis* multi-resistentes a fármacos (TB-MDR) e a cepas desse bacilo extensivamente resistentes a fármacos (TB-XDR).

Dentre as moléculas ativas apresentadas, observa-se a presença do grupo funcional amino. De acordo com a literatura este grupo apresenta uma importante atividade biológica em diferentes moléculas disponíveis no mercado farmacêutico atual.

As aminas e, principalmente, as poliaminas são substâncias que ocorrem amplamente em materiais biológicos podendo estar envolvidas em muitos aspectos como crescimento, divisão e diferenciação celular. Por causa das diferenças metabólicas entre as células hospedeiras e parasitárias, o metabolismo das poliaminas tem sido considerado um alvo potencial para a quimioterapia de doenças parasitárias (FERNANDES *et al*, 2013).

A putrescina, a espermidina e a espermina (**Figura 5**) são poliaminas naturais de baixa massa molar, encontradas até em concentrações milimolares em células eucariotas e procariontas, sendo essenciais para o crescimento, diferenciação celular e biossíntese macromolecular a nível celular (YAMANAKA *et al.*, 2013).

Dentro das células as poliaminas são na sua maioria associados com macromoléculas ácidas, como DNA genômico e rRNA. Estas podem afetar a susceptibilidade de *Pseudomonas aeruginosa* a antibióticos, uma vez que dentro das células estes antibióticos ainda podem ser extrudidos pela operação das bombas de efluxo, a qual é um dos principais mecanismos de resistência a múltiplas drogas, como foi verificado em um estudo realizado por Kwon e Lu (2007) em bactérias resistentes.

Esta classe de substância exerce um papel importante na regulação de eventos genéticos ligados à proliferação celular e expressão gênica. O nível de poliaminas no metabolismo é altamente regulado, assim como o nível de seus aminoácidos precursores, sendo que a sua formação ocorre intracelularmente durante o ciclo da ornitina, o qual ocorre na fase de transformação, em que as substâncias se convertem em outras para serem empregadas na energia necessária para o metabolismo celular (SBQ, 2014).

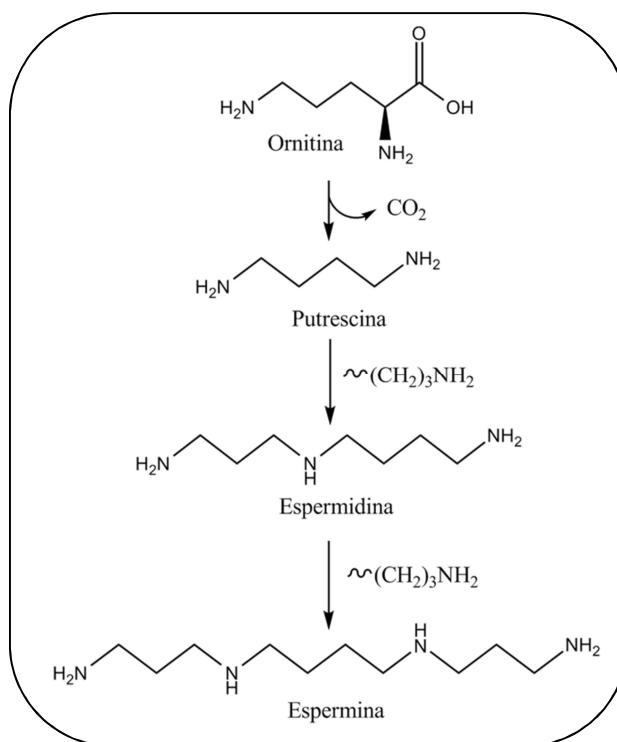


Figura 5 - Estrutura das poliaminas putrescina, espermidina e espermina formadas no ciclo da ornitina (Fonte: SBQ, 2014).

Compostos que interferem no metabolismo das poliaminas ou na função terapêutica são potenciais agentes de proteção para doenças graves, incluindo câncer e doenças parasitárias como malária, leishmaniose e tripanossomíase, as quais têm um grande impacto global sobre a saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil (YAMANAKA *et al.*, 2013).

A síntese e o transporte das poliaminas foram descritas em células de mamíferos e de microrganismos, fazendo-os potenciais alvos quimioterápicos, para o tratamento de doenças parasitárias, como inibidores da biossíntese de poliaminas. Porém, seus efeitos terapêuticos podem ser bloqueados devido à simultânea regulação positiva da captação destas mesmas poliaminas (TAVARES *et al.*, 2005; DA COSTA *et al.*, 2009).

Em contraste, análogos de poliaminas *N*-alquiladas são inibidores multisítios, que podem influenciar várias etapas do metabolismo e função de poliaminas, podendo superar mecanismos compensatórios para diminuir uma nova formação de poliamina (DA COSTA *et al.*, 2009).

Protozoários pertencentes à família *tripanossomatídeo*, tais como *Leishmania*, têm metabolismo poliaminas diferentes quando comparados às poliaminas de células de mamíferos, interferindo especificamente nesta via metabólica, tendo consequências mais graves para o parasita do que para o hospedeiro (DA COSTA *et al.*, 2009). Da

Costa (2009) e Coimbra (2010), demonstraram que aminoálcoois lipofílicos exibem efeitos inibidores sobre formas promastigotas de *Leishmania chagasi* e *Leishmania amazonenses*.

Diaminas e amino álcoois *N*-alquilados têm sido, também, relatados, inclusive pelo nosso grupo de pesquisa, por possuir uma vasta gama de atividades biológicas incluindo antibacteriana, leishmanicida e tripanocida (JUNIOR *et al.*, 2010; FERNANDES *et al.*, 2013).

A lipofilicidade é um parâmetro importante na concepção de novos medicamentos antiparasitários com base em poliaminas e em derivados de amino álcoois. A introdução de cadeias alquila longa, assim como a cadeia adamantila pode aumentar a capacidade dos compostos em interagir com os lipídeos da membrana celular de microorganismos, permitindo a sua penetração e, conseqüentemente, alterar o transporte de poliaminas, e, conseqüentemente, seu metabolismo (FERNANDES *et al.*, 2013).

A falta de alternativas terapêuticas adequadas contra vários microorganismos e o aparecimento de patógenos resistentes aos agentes antimicrobianos convencionais, torna essencial os esforços para descobrir novos fármacos não tóxicos, eficazes e de baixo custo para o tratamento dessas doenças, motivando vários grupos de pesquisa na busca por novas substâncias.

Alguns destes patógenos como bactérias multirresistentes causadores de sepse, tuberculose e fungos resistentes aos tratamentos convencionais são alvos de novas pesquisas para ampliar as opções terapêuticas existentes. Estes microorganismos e suas referidas doenças serão abordadas a seguir.

Nesse contexto, esse trabalho tem como proposta a síntese, purificação, caracterização e avaliação biológica de novos derivados adamantóides diaminais e amino álcoois, que sejam potenciais compostos antimicrobianos e que, possivelmente, possuam ação neuroprotetora, devido à capacidade de permearem a barreira hematoencefálica.

1.2 TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) foi declarada em 1993 um problema de saúde global pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2013), em que 80% dos casos relatados da doença em 22 países em 2012, eram casos de Tuberculose multi-droga resistente (TB-MDR) (DA COSTA *et al.*, 2012; OMS, 2013). O Brasil é o país em décimo sétimo

lugar em número de casos entre os 22 países com maior incidência, com 70.000 novos casos de tuberculose notificados em 2012 (MS, 2013).

A doença é transmitida através do ar e é causada por uma bactéria Gram-positiva, a *Mycobacterium tuberculosis* (**Figura 6**), que foi identificado pela primeira vez em 1882, pelo cientista alemão Robert Koch, ficando conhecida como bacilo de Koch (DE SOUZA *et al.*, 2005).

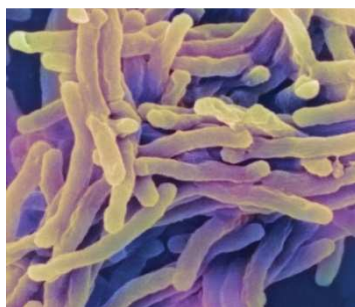


Figura 6 - Agente da tuberculose: *Mycobacterium tuberculosis* (JABADO *et al.*, 2005).

A TB afeta principalmente os pulmões, podendo afetar, também, outros órgãos como o cérebro, estômago, ossos, pele, intestino, fígado, rins, medula espinal e seios. Em geral, a doença TB nessas partes do corpo ocorre mais frequentemente em crianças e em pessoas com um sistema imunológico fraco, como pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (JABADO *et al.*, 2005; CARDOSO *et al.*, 2009).

Normalmente, os sintomas da tuberculose pulmonar são tosse crônica, durante mais de duas semanas, tosse com sangue, perda de peso, febre, dor no peito, fadiga e sudorese noturna (DE SOUZA *et al.*, 2005; CARDOSO *et al.*, 2009).

Atualmente, o tratamento contra a tuberculose envolve diferentes tipos de antimicrobianos administrados em combinação ao longo de seis a nove meses. Estes são isoniazida (INH), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB) e rifampicina (RIP) (**Figura 7**). Várias combinações são necessárias para evitar o surgimento de cepas multirresistentes (MDR), o que levaria ao fracasso do tratamento (DE SOUZA *et al.*, 2005; CARDOSO *et al.*, 2009; LLANGO *et al.*, 2011).

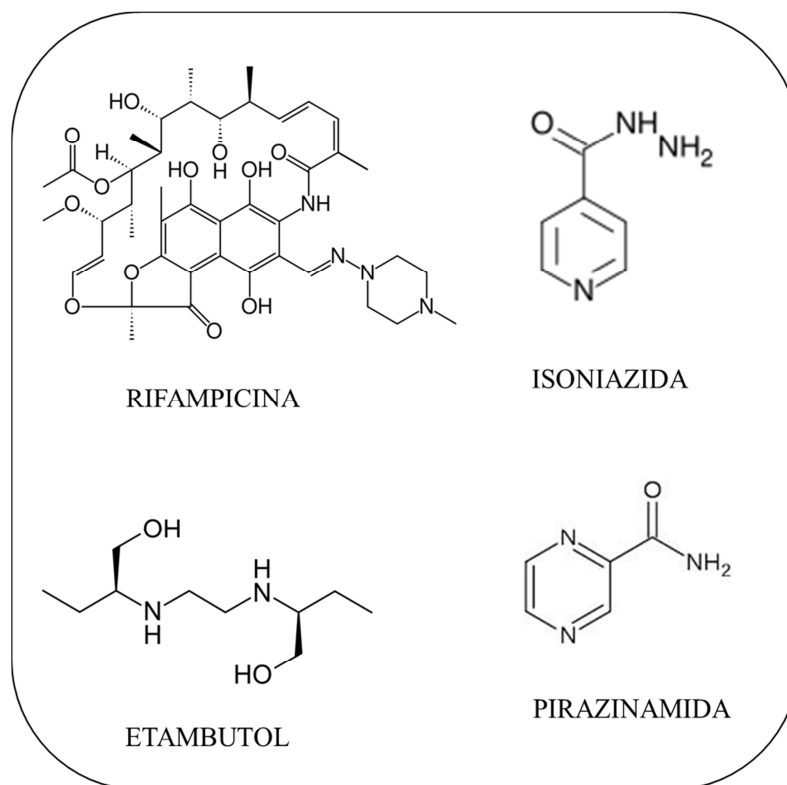


Figura 7 - Fármacos usados no tratamento da tuberculose (De Souza *et al.*, 2005).

Atualmente é necessário um tratamento eficaz para reduzir os casos de TB multirresistente (MDR-TB), e com amplo desempenho para a tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB), além de compatível com a terapia anti-retroviral, o que tem grande importância na prevenção, tratamento e controle desta doença (DE LA VIA *et al.*, 2011; GANDHI *et al.*, 2010).

É necessário criar novas diretrizes de tratamento que sejam tão ou mais eficazes do que a atual, para encurtar a duração do tratamento e melhorar a adesão do paciente (DE LA VIA *et al.*, 2011), como, por exemplo o composto SQ 109 (**Figura 4, pág. 17**) relatado por Lee e Colaboradores (2003), que tem a atividade notável contra a tuberculose multirresistente (MDR) e extensivamente resistente (XDR) (PROTOPOPOVA *et al.*, 2005; ONAJOLE *et al.*, 2011; BRANCO *et al.*, 2012).

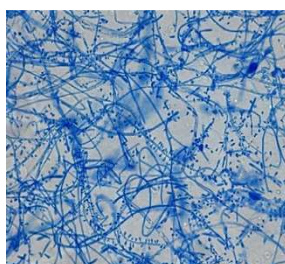
1.3 DERMATOPATIAS FÚNGICAS

Os fungos são ubíquos na natureza, podendo subsistir no solo, água e vegetação, tendo grande versatilidade em se adaptar e conseqüentemente alta capacidade de contaminação/infecção, tendo mais de 300 espécies relatadas como patógenos de

animais, causando micoses, hipersensibilidades, micotoxicoses e micetismos (GOMES *et al.*, 2012).

A crescente utilização de terapias imunossupressivas e o surgimento de infecções retrovirais, tanto em humanos como em animais, foram decisivas para a emergência das doenças oportunistas, em grande parte fúngicas (CANESCHI, 2013). Estas doenças afetam tecidos queratinizados como unhas, pele e pêlos, sendo causada por fungos dermatófitos pertencentes aos gêneros *Trichophyton spp*, *Microsporum spp* e *Epidermophyton spp* (**Figura 8**) (SEKER *et al.*, 2011; WISSELINK *et al.*, 2011), os quais são considerados como a principal causa de micoses superficiais (**Figura 9**) (KHOSRAVI *et al.*, 2013; PELEGRINI *et al.*, 2009).

As hifas vegetativas são septadas e hialinas, possuem a capacidade de penetrar no extrato córneo da pele e das unhas produzindo enzimas como proteases queratinofílicas que são capazes de degradar queratina (KHOSRAVI *et al.*, 2013).



Trichophyton spp.



Microsporum spp.



Epidermophyton spp.

Figura 8 - Fungos causadores de dermatopatias (Canadian National Centre for Mycology, 2014).



Figura 9 - Dermatofitoses em unha e pele (Canadian National Centre for Mycology, 2014).

A incidência de dermatofitoses tem tido um crescimento significativo nos últimos anos, principalmente entre indivíduos com sistema imunológico deprimido, além de crianças e idosos, sendo considerado um problema de saúde pública (KHOSRAVI *et al.*, 2013).

Diversos problemas relacionados à sua toxicidade, reduzida eficácia e penetração e inúmeros casos de recidivas estão relacionados com o tratamento

disponível para as dermatofitoses (CANESCHI, 2013), o que tem impulsionado o desenvolvimento de inúmeras pesquisas em busca de novas drogas com ação antifúngica.

1.4 DÉFICIT COGNITIVO E INFECÇÃO GRAVE

A sepse é uma das principais causas de morte em todo o mundo, aproximadamente 750.000 casos de sepse ocorrem anualmente nos EUA, com uma taxa de mortalidade de 28,6%. Usando a base de dados do Hospital Nacional dos EUA Discharge Survey, Martin e colaboradores (2003) relataram um aumento na frequência de sepse grave de 83 casos por 100.000 habitantes em 1979 para 240 casos por 100.000 habitantes em 2000 (DA CUNHA *et al.*, 2013; GOMES *et al.*, 2013).

A sepse continua a ser a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva cirúrgica, apesar do uso de antibióticos específicos e cuidados monitorados do paciente. Uma ampla gama de organismos microbianos pode produzir sepse, incluindo membros da família *Enterobacteriaceae*, como *Escherichia coli*, e da família *Pseudomonadaceae* como *Klebsiella pneumoniae* (WICHTERMAN *et al.*, 1980).

Diversos mecanismos de resistência aos antimicrobianos têm sido estudados, devido a uma grande variedade de mecanismos de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos, no qual um dos mecanismos mais importantes é o da produção de betalactamases, que são enzimas capazes de hidrolizar o anel beta-lactâmico de penicilinas, cefalosporinas, entre outros, tornando-os inativos (SOUZA JUNIOR *et al.*, 2004; RODRÍGUEZ-BAÑO *et al.*, 2004).

Entre estes destacamos a produção de betalactamases de espectro ampliado - Extended-Spectrum Beta-lactamase (ESBL) - principalmente em algumas espécies de bactérias como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, que são algumas das espécies bacterianas mais comumente encontradas produzindo ESBL. Tais fatos mostram a necessidade de ampliar as alternativas terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes (SOUZA JUNIOR *et al.*, 2004; RODRÍGUEZ-BAÑO *et al.*, 2004).

Sabe-se devido à observação clínica, que a sepse e a inflamação sistêmica afetam a função do cérebro. A presença da disfunção aguda cerebral é um fator determinante para deficiências cognitivas, a longo prazo, entre os sobreviventes da sepse. Estudos clínicos demonstraram que até 60 % dos sobreviventes a sepse apresentam déficits cognitivos e perda de memória permanentes (HERNANDES *et al.*,

2014), implicando em várias doenças neurodegenerativas futuras como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP).

Segundo Wu e colaboradores (2009), estudos clínicos têm demonstrado os efeitos benéficos do uso da memantina (**Figura 3, pág 17**) no tratamento de DA, DP e demência vascular, como inibidor dos receptores NMDA.

Assim, como proposto no presente trabalho, devido à semelhança estrutural com a memantina, derivados adamantóides diaminados e amino álcoois tem potencial para atuarem como antibacterianos e neuroprotetores, atuando em casos de infecções graves como a sepse, contribuindo para a proteção das células neuronais.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVOS

A necessidade do desenvolvimento de fármacos adequados que sejam efetivos e de baixo custo, a fim de ampliar as opções terapêuticas a custos menores e de baixa toxicidade, tem impulsionado novas e incessantes pesquisas em síntese orgânica.

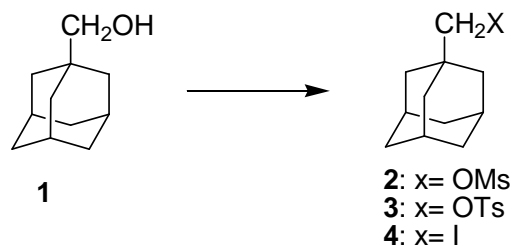
Dando continuidade ao projeto iniciado em nosso grupo de pesquisa sobre a preparação e a avaliação biológica de derivados diaminais e amino álcoois, os quais têm mostrado uma atividade biológica promissora, no presente trabalho trataremos da síntese de novas substâncias dessas classes de compostos contendo o núcleo adamantano.

Nesse contexto, este trabalho propõe a síntese, purificação e caracterização de 20 diferentes derivados do 1-adamantano metanol e da 2-adamantanona, avaliação de suas atividades tuberculostática, leishmanicida e fungicida *in vitro*, assim como avaliar o déficit cognitivo após doenças infecciosas graves *in vivo*. Estes ensaios de atividade biológica serão realizados através de colaborações com outros laboratórios parceiros do nosso grupo de pesquisa.

Pretende-se ainda estudar a relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados no tocante à interferência do tamanho da cadeia carbônica como espaçador entre os grupos funcionais e das diferenças das posições dos grupos no esqueleto adamantóide.

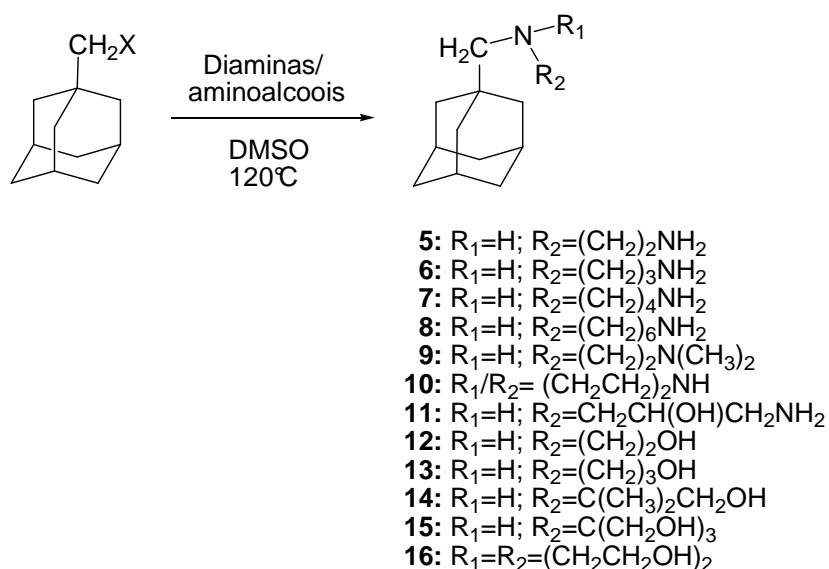
2.2 PLANO DE SÍNTESE

Com o intuito de se obter derivados adamantóide diaminais e amino álcoois, inicialmente será realizada uma transformação do grupo funcional hidroxila em um melhor grupo de saída, sulfonato (compostos **2** e **3**) e iodeto **4** (**Esquema 1**), a fim de verificar quais desses compostos se formarão em melhor rendimento e quais possibilitarão uma melhor substituição.



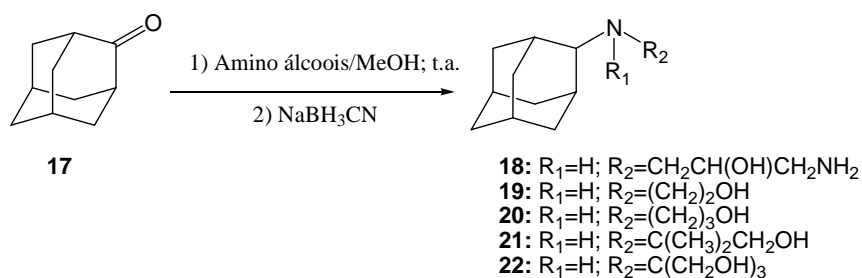
Esquema 1 - Síntese dos compostos intermediários **2-4**.

Posteriormente, os grupos abandonadores dos compostos intermediários serão substituídos pelas diaminas e amino álcoois para obtenção dos compostos **5-16** (**Esquema 2**).



Esquema 2 - Síntese dos derivados do 1-adamantano-metanol.

Para a obtenção dos derivados adamantóides diaminados e amino álcoois na posição 2, será realizada reações de aminação redutiva (**Esquema 3**) para obtenção dos compostos **18-22**.



Esquema 3 - Síntese dos derivados da 2-adamantanona.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS GERAIS

Para a análise de pureza dos compostos e andamento das reações foi utilizada a cromatografia em camada delgada. Utilizou-se sílica gel 60G suportada em lâminas de vidro ou placas de alumínio de Kieselgel (cromatofolhas 60F254). Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica gel 60G (0,063-0,200mm /70-230 mesh ASTM) ou florisil.

Os reagentes e os solventes P.A. utilizados para a síntese e purificação dos compostos são das marcas: Merck, Vetec, Sigma Aldrich, Isofar e Nuclear.

Como reveladores foram utilizados luz ultravioleta (UV), vapores de iodo e solução etanólica de ácido sulfúrico a 20%.

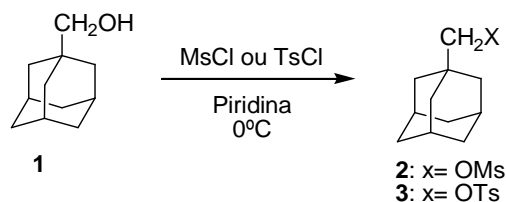
Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB-120 no Departamento de Química da UFJF.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 foram obtidos a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em um espectrômetro BRUKER AVANCE DRX/300 no Departamento de Química da UFJF usando como referência interna o tetrametilsilano (TMS) ou o hidrogênio residual do solvente deuterado. Os valores de deslocamento químico (δ) foram referidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica, e suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: s- simpleto; sl- sinal largo; d- duplete; t- tripleto; m- multiplete; qui- quinteto.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital de ponto de fusão da Microquímica, modelo MQAPF do Departamento de Química da UFJF.

Por razões didáticas, para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , foram utilizadas neste trabalho numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono dos compostos sintetizados, as quais podem não corresponder àquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

3.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS DERIVADOS SULFONATOS 2 E 3



Esquema 4 - Metodologia de síntese para obtenção do mesilato **2** e tosilato **3** a partir do 1-adamantano-metanol.

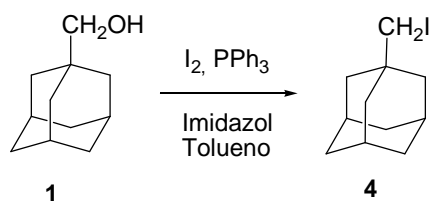
Inicialmente, o grupo hidroxila do 1-adamantano metanol (**1**) foi transformado em um grupo de saída para posterior tratamento com as respectivas diaminas e aminoalcoois. Desse modo, o mesilato **2** e o tosilato **3** foram obtidos a partir da reação entre o 1-adamantano metanol com os respectivos cloretos de mesila ou tosila, em piridina (**Esquema 4**) (FERNANDES, *et al.*; 2013).

Assim, para a síntese dos compostos intermediários **2** e **3**, o 1-adamantano metanol (10 mmol) foi dissolvido em piridina (10 mL) e adicionado o cloreto de metanossulfonila (15 mmol) ou o cloreto de *p*-toluenosulfonila (15 mmol).

A reação foi mantida sob agitação magnética por 24 horas a temperatura de 0°C. Por meio de cromatografia em camada delgada (CCD) (eluente: Hexano:CH₂Cl₂ 9,5:0,5 v/v; revelador: solução etanólica de H₂SO₄ 20%, seguido de aquecimento) verificou-se o consumo total do material de partida.

Posteriormente, foi realizada uma extração utilizando diclorometano e água. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por coluna cromatográfica e acompanhado por CCD (eluente: Hexano:CH₂Cl₂ 9,5:0,5 v/v; revelador: solução etanólica de H₂SO₄ 20%, seguido de aquecimento) a fim de isolar os derivados almejados.

3.3 PROCEDIMENTO PARA OBTENÇÃO DO DERIVADO IODADO 4

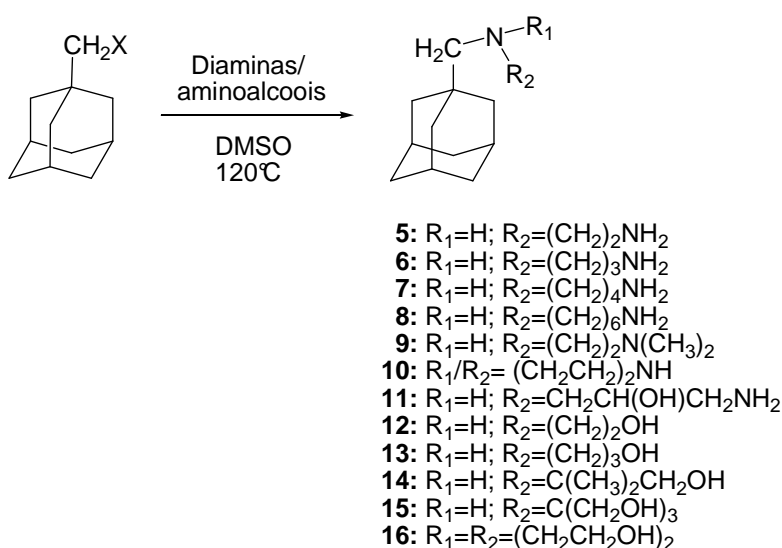


Esquema 5 - Metodologia de síntese para obtenção do derivado iodado **4** a partir do 1-adamantano metanol.

Para a síntese do iodeto (**4**), foram adicionados a um balão de fundo redondo o 1-adamantano metanol (1,0 mmol), a trifenilfosfina (1,5 mmol), o imidazol (1,5 mmol) e o iodo molecular (1,5 mmol), usando o tolueno (10 mL) como solvente (**Esquema 5**), a reação permaneceu sob agitação e refluxo por 8 horas (GAREGG, 1984).

Após o término da reação, verificou-se por CCD (eluente: hexano:CH₂Cl₂, 9,5:0,5 v/v; reveladores: iodo e solução etanólica de H₂SO₄ 20%, seguido de aquecimento), o consumo completo do material de partida. A mistura reacional foi submetida à extração utilizando solução aquosa de bissulfito de sódio e tolueno. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por coluna cromatográfica e acompanhado por CCD (eluente: hexano, revelador: iodo).

3.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS DERIVADOS 5-16



Esquema 2 - Metodologia de síntese para obtenção dos derivados diaminaados amino álcoois **5-16**.

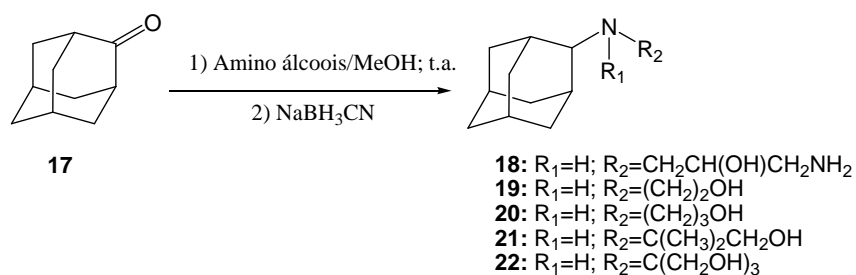
Inicialmente, tratou-se os compostos **2**, **3** ou **4** (1 mmol) com as diaminas (10 mmol) ou amino álcoois (10 mmol) em DMSO a 120 °C, como realizado por Da Costa (2009) com algumas adaptações (**Esquema 2**).

As diaminas utilizadas foram: 1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina, 1,6-hexanodiamina, *N,N'*-dimetiletilenodiamina, piperazina; e, o diaminoalcool, 1,3-diamino-2-hidroxiopropano. Os amino álcoois usados foram: etanolamina, 3-aminopropanol, 2-amino-2-metil-propanol, tris(hidroxiometil)aminometano e dietanolamina.

As reações permaneceram sob agitação em torno de 8-12 horas a 120 °C em DMSO, e o término da reação verificado por CCD (eluente: CH₂Cl₂, revelador: iodo).

Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo gerado foi submetido a uma extração utilizando diclorometano e solução aquosa bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por coluna cromatográfica e acompanhado por CCD (eluente: CH₂Cl₂:CH₃OH 7:3 v/v; revelador: iodo) para fornecer os produtos desejados.

3.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS DERIVADOS **18-22**



Esquema 3 - Metodologia de síntese para obtenção dos amino álcoois derivados **18-22**.

A mistura de 2-adamantanona (**17**) e sulfato de sódio anidro em metanol anidro (8 mL) (0,9g) foram adicionados os amino álcoois 1,2-etanolamina, 3-aminopropanol, 2-amino-2-metil-propanol, tris(hidroxiometil)aminometano, ou, o diamino álcool 1,3-diamino-2-hidroxiopropanol, em temperatura ambiente sob agitação magnética. Deixando agitar por um período de 3 horas (**Esquema 3**), quando observou-se por CCD (CH₂Cl₂ 100%) o consumo de todo o material de partida (BORCH *et al*, 1971).

Ao meio reacional foi adicionado 2 equivalentes de cianoborohidreto de sódio (NaBH₃CN), em pequenas porções (**Esquema 3**). A mistura permaneceu em agitação a

temperatura ambiente, até que por CCD (eluente: CH_2Cl_2 , revelador: iodo) constatou-se o fim da reação.

O sulfato de sódio foi filtrado e o volume de metanol reduzido por destilação sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o resíduo gerado submetido a uma extração utilizando diclorometano/bicarbonato de sódio aquoso.

A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por coluna cromatográfica, ou recristalização (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$, v/v) a fim de fornecer os derivados almejados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando diferentes eluentes e reveladores. Os produtos foram purificados por recristalização e/ou cromatografia em coluna. A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi feita com base nas propriedades físico-químicas (ponto de fusão), nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C , e, espectroscopia na região do infravermelho.

4.1 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 2 E 3

Iniciou-se o trabalho com a preparação de derivados adamantóides sulfonatos contendo os grupos mesila ou toсила, preparados a partir do 1-adamantano metanol (**1**), visando transformar o grupo hidroxila em um melhor grupo de saída para posterior tratamento inicial com a 1,2-etanodiamina, a fim de se avaliar o melhor rendimento na preparação dos derivados diaminados em relação a escolha do melhor grupo de saída para a entrada do grupamento amino.

Nas duas reações realizadas houve a formação de um produto mais apolar que, através das análises do RMN de ^1H e de ^{13}C pode-se verificar que se tratavam dos compostos intermediários almejados, obtendo o intermediário **2** com 59% de rendimento e o intermediário **3** com 82% de rendimento.

A verificação da formação destes produtos pode ser observada através das análises espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , como por exemplo, pode-se observar os espectros do derivado **2** nas figuras **10** e **11**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **2**, observa-se um sinal em δ 3,76 atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo CH_2 diretamente ligado ao núcleo adamantóide. Observa-se, também, um sinal em δ 2,97 correspondente aos hidrogênios metilênicos CH_2OMs , além de um sinal em δ 2,00, correspondente aos hidrogênios do grupo metileno CH , entre outros sinais do núcleo adamantila.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **2** (**Figura 11**) observa-se um sinal em δ 79,58 atribuído ao carbono metilênico CH_2 diretamente ligado ao núcleo adamantano, um sinal em δ 79,5 referente ao carbono metilênico do grupo CH_2OMs , além de sinais na região entre δ 27,9 e 38,8 referentes aos carbonos do núcleo adamantóide.

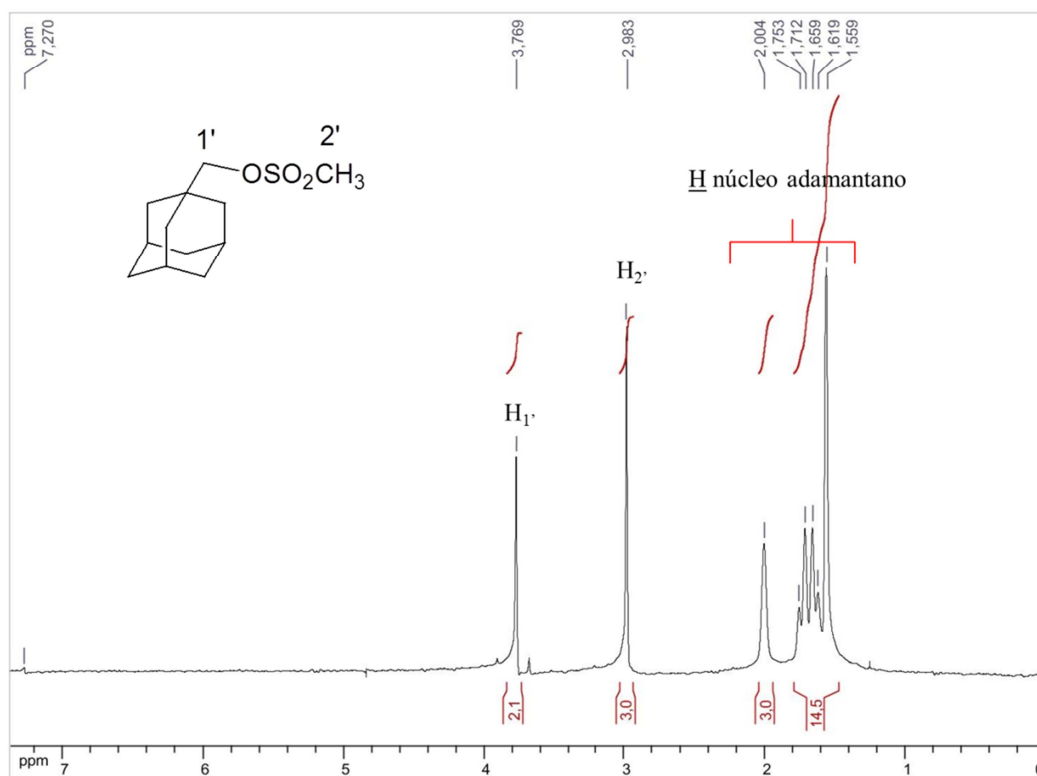


Figura 10 - Espectro de RMN ¹H do composto 2 (CDCl₃, 300 MHz).

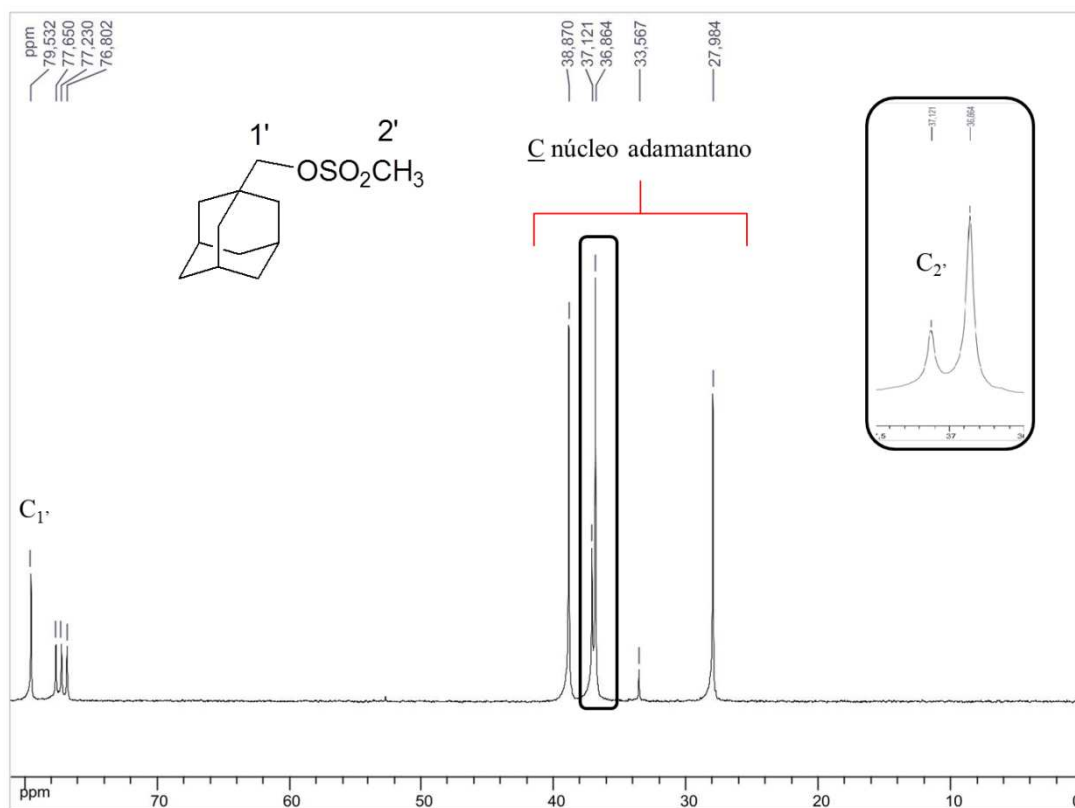
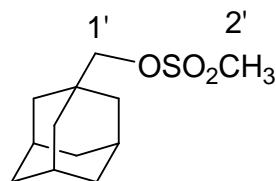


Figura 11 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 2 (CDCl₃, 75 MHz).

4.1.1 Caracterização dos derivados sulfonatos de alquila 2 e 3

Metanossulfonato de 1-adamantano-metila (2)



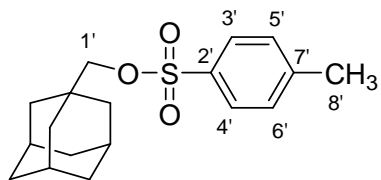
Tempo reacional: 24 horas
Rendimento: 59 %
Aspecto físico: sólido branco
FF: 74,4-74,8 °C
FM: C₁₂H₂₀SO₃
MM: 244,35 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 2916 (deformação axial C-H alifático); 1463 (deformação angular C-H alifático); 1353 (estiramento -SO₂-); 846 (estiramento SO).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,76 (s, 2H, H_{1'}); 2,98 (s, 3H, H_{2'}); 2,00 (s, 3H, hidrogênios adamantila); 1,75-1,55 (m, 12H, hidrogênios adamantila).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 79,5 (C_{1'}); 37,1 (C_{2'}); 38,8-27,9 (carbonos adamantila).

p-toluenosulfonato de 1-adamantano-metila (3)



Tempo reacional: 24 horas
Rendimento: 82 %
Aspecto físico: sólido branco
FF: 79,4-80,2 °C
FM: C₁₈H₂₄SO₃
MM: 320,45 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 2893 (deformação axial C-H alifático); 1463 (deformação angular C-H alifático); 1353 (estiramento -SO₂-); 846 (estiramento SO).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,77(d, 2H, H_{3'}, H_{4'}); 7,31 (d, 2H, H_{5'}, H_{6'}); 3,54 (s, 2H, H_{1'}); 2,43 (s, 3H, H_{8'}); 1,93 (s, 3H, hidrogênios adamantila); 1,45-1,70 (m, 12H, hidrogênios adamantila).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144,6 (C_{7'}); 133,2 (C_{2'}); 129,8 (C_{3'}, C_{4'}); 127,9 (C_{5'}, C_{6'}); 79,8 (C_{1'}); 38,7-27,9 (carbonos adamantila); 21,7 (C_{8'}).

4.2 PREPARAÇÃO DA DIAMINA 5 A PARTIR DOS SULFONATOS 2 E 3.

A etapa sintética seguinte envolveu uma reação de substituição nucleofílica (S_N2) de um grupo sulfonato por uma diamina. A 1,2-etanodiamina foi tratada com os

derivados mesilado **2** ou tosilado **3**, em DMSO a 120 °C por 12 horas. Observou-se que a reação gerou vários subprodutos com R_f muito próximos, dificultando a separação e purificação do produto almejado. Os intermediários **2** e **3** forneceram a diamina **5** em rendimentos de 32% e 25%, respectivamente.

Com o intuito de obter melhores rendimentos para a preparação das diaminas, além da tentativa de obter menos subprodutos na reação e, conseqüentemente, facilitar a purificação, optou-se por sintetizar o derivado iodado **4**, uma vez que o iodeto (I^-) é um bom grupo de saída e poderia fornecer melhores rendimentos para a formação das diaminas almejadas (MARCH, 1992).

4.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO IODETO **4**.

Para a obtenção do derivado iodado (**4**), foi realizada uma reação de iodação pelo tratamento do material de partida com iodo, trifetilfosfina e imidazol em tolueno. A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 8h, em presença de tolueno sob refluxo, fornecendo o composto **4**, com 90% de rendimento.

Através do espectro de RMN de 1H (**Figura 12**) verificou-se a formação do composto iodado, no qual observa-se um sinal em δ 3,02 correspondente aos hidrogênios metilênicos CH_2I , em região ligeiramente diferente do sinal observado em δ 3,10 referente aos hidrogênios metilênicos do grupo CH_2OH . No espectro de RMN de ^{13}C de **4** (**Figura 13**) observa-se um sinal em δ 27,0 referente ao carbono metilênico iodado.

No espectro de RMN de ^{13}C desse mesmo composto observa-se um sinal em δ 27,0 referente ao carbono do grupo CH_2I , verificando, conforme esperado, um grande deslocamento desse sinal para região mais próxima do TMS quando comparado àquele do material de partida. Observa-se, também, sinais na região entre δ 28,6 e 42,2 correspondentes aos carbonos do núcleo adamantóide.

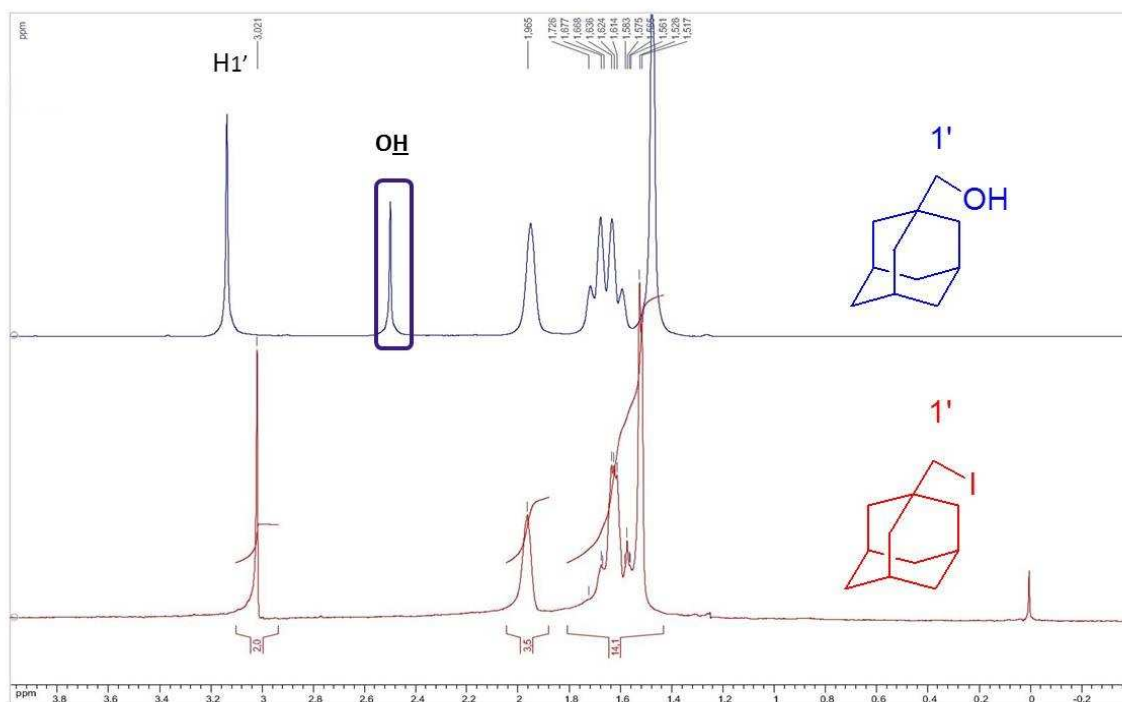


Figura 12 - Espectro de RMN ^1H dos compostos **1** e **4** (CDCl_3 , 300 MHz).

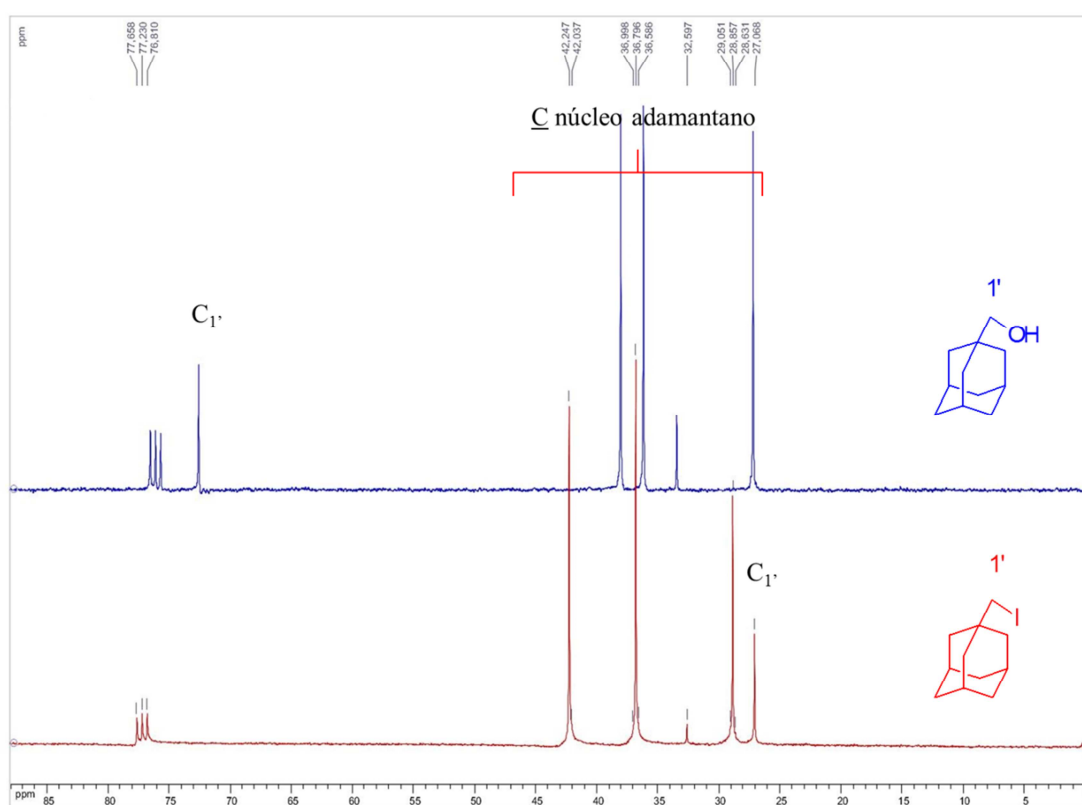
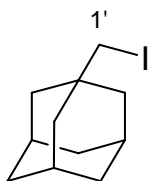


Figura 13 - Espectro de RMN ^{13}C dos compostos **1** e **4** (CDCl_3 , 75 MHz).

4.3.1 Caracterização do derivado iodado 4

1-(Iodometil)adamantano (4)



Tempo reacional: 8 horas

Rendimento: 90 %

Aspecto físico: sólido branco

FF: 53,5-54,3 °C

FM: C₁₁H₁₇I

MM: 276,16 g mol⁻¹

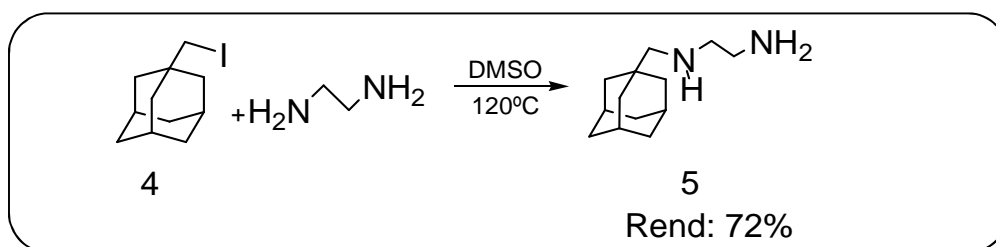
IV (KBr) δ (cm⁻¹): 2894 (deformação axial C-H alifático); 1447 (deformação axial de ligação simples C-C); 575 (deformação axial C-I).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,02 (s, 2H, H_{1'}); 1,96 (s, 3H, hidrogênios adamantila); 1,67-1,51 (m, 12H, hidrogênios adamantanila).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 42,2-28,8 (carbonos adamantila); 27,0 (C_{1'}).

4.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO DERIVADO 5 A PARTIR DO IODETO 4

De posse do iodeto 4, este foi tratado com a 1,2-etanodiamina em DMSO por 8h a 120°C, de acordo com metodologia previamente estabelecida (**Esquema 6**). Após 8 horas de reação, a mistura reacional foi submetida à extração e purificação por coluna cromatográfica, fornecendo a diamina 5 em 72% de rendimento.



Esquema 6 - Reação de Obtenção do composto 5.

Devido à semelhança estrutural entre os derivados diamina obtidos serão discutidos apenas os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, e o espectro de infravermelho do composto 5.

Na análise do espectro de RMN de ¹H do composto 5 (**Figura 14**) observou-se a presença de dois tripletos em δ 2,82 e 2,68 ($J=6$ Hz) correspondentes aos hidrogênios

metilênicos CHN da unidade etilenodiamina inserida. Observou-se igualmente um sinal em δ 2,27, correspondente aos hidrogênios metilênicos do grupo CH_2N ligado ao núcleo adamantano, além dos sinais referentes aos hidrogênios desse núcleo.

No espectro de RMN de ^{13}C de **5** (**Figura 15**) observou-se a formação do produto devido a presença dos sinais em δ 62,8, 53,5 e 41,6 referentes aos carbonos metilênicos CH_2N , além dos sinais referentes aos carbonos do núcleo adamantano.

No intuito de se ter outras evidências da formação do composto *N*-substituído proposto, foi obtido o espectro na região do infravermelho (**Figura 16**), que mostra bandas de absorção em 3297 cm^{-1} , correspondente a deformação axial de NH alifático, em 2904 cm^{-1} , referente a deformação axial de ligação C-H de alifáticos, e, próximo a 1573 cm^{-1} , uma banda característica de deformação angular de grupo amino, e, em 1457 cm^{-1} , uma banda característica de deformação axial de ligação simples C-C .

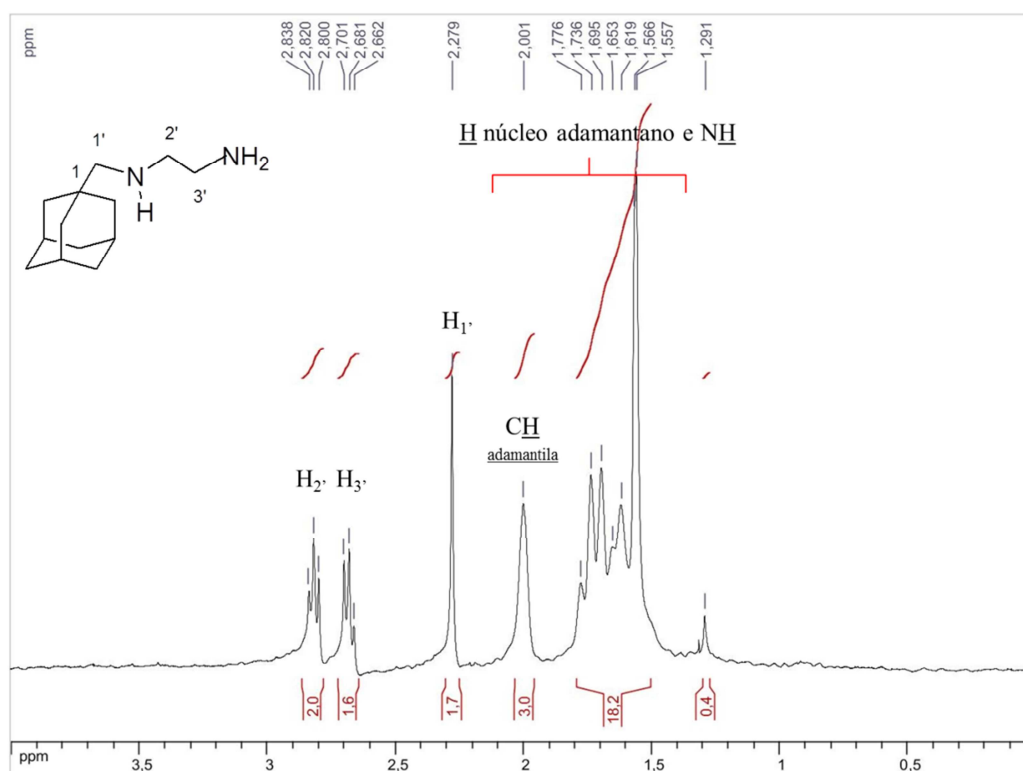


Figura 14 - Espectro de RMN ^1H do composto **5** (CDCl_3 , 300 MHz).

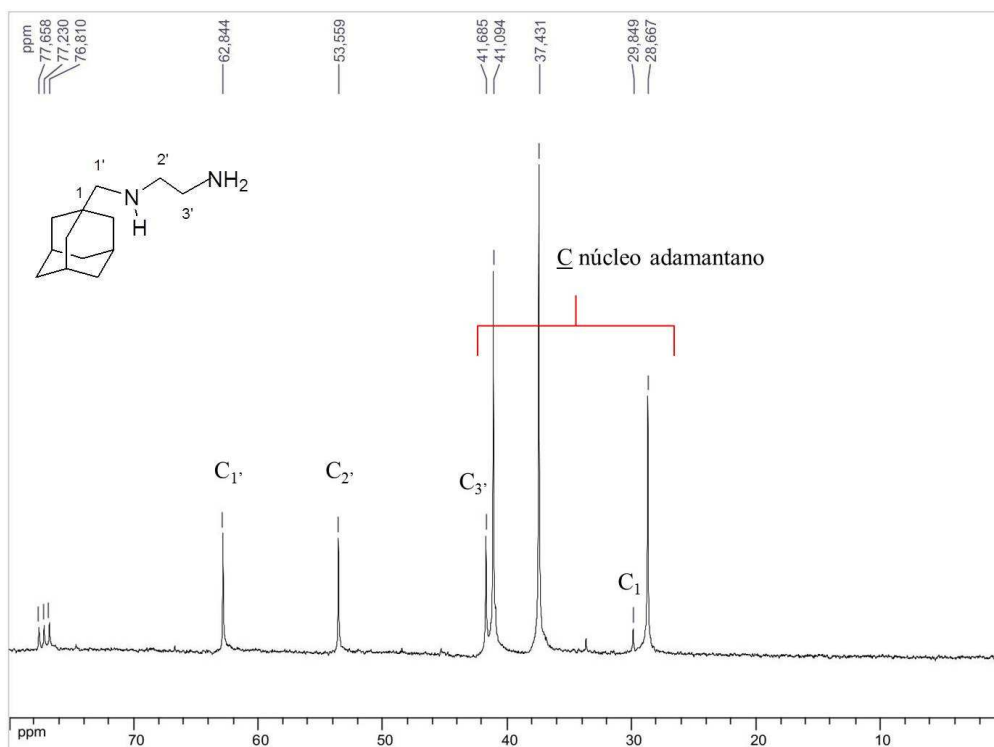


Figura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5** (CDCl_3 , 75 MHz).

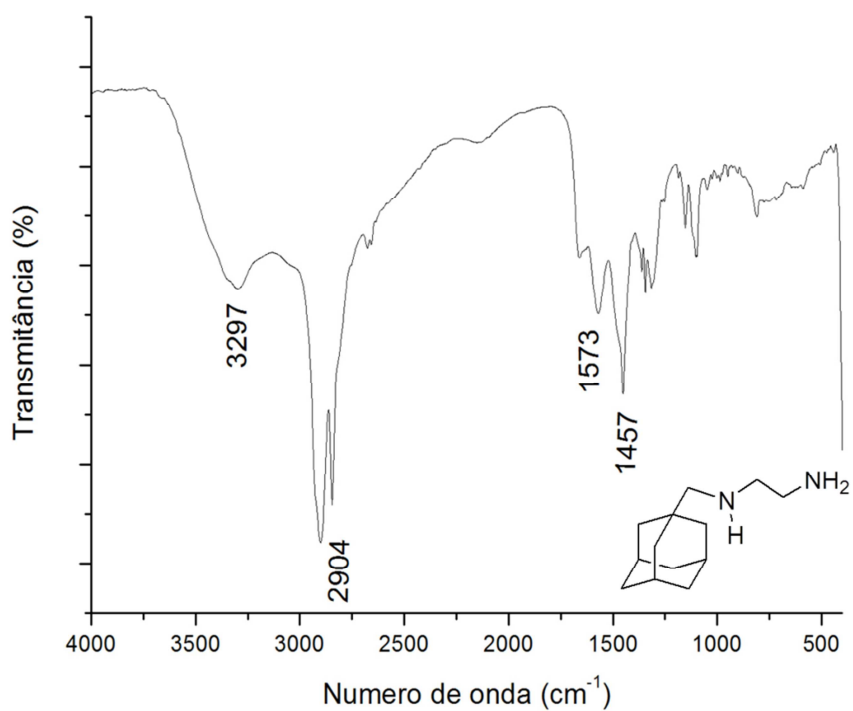
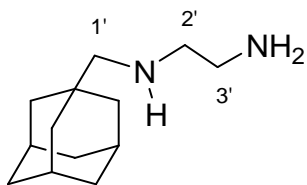


Figura 16 - Espectro no infravermelho (NaCl) do composto

4.4.1 Caracterização do derivado 5

N-(Adamantan-1-ilmetil)1',2'-etilenodiamina (5)



Tempo reacional: 10 horas

Rendimento: 72 %

Aspecto físico: óleo castanho

FM: C₁₃H₂₄N₂

MM: 208,34 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3297 (deformação axial NH); 2904 (deformação axial C-H alifático); 1573 (deformação angular de grupo amino NH); 1457 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,82 (t, 2H, H_{2'}, *J*=6 Hz); 2,68 (t, 2H, H_{3'}, *J*=6 Hz); 2,27 (s, 2H, H_{1'}); 2,00 (s, 3H, hidrogênios adamantila); 1,77-1,55 (m, 15H, hidrogênios adamantila e hidrogênios dos grupos amino).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 62,8 (C_{1'}); 53,5 (C_{2'}); 41,6 (C_{3'}); 41,0-28,6 (carbonos adamantila).

4.5 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 6-16

De acordo com o exposto anteriormente, os derivados **6-16** foram sintetizados a partir do composto intermediário **4**, seguindo a mesma metodologia utilizada para obtenção do derivado (**5**). As reações foram acompanhadas por CCD (eluente: Hexano, CH₂CL₂:MeOH, v/v, 7:3; reveladores: iodo), e os tempos das reações variaram entre 8-24 horas e os rendimentos considerados baixos a satisfatórios, variaram entre 25-75% (**Esquema 2**).

Por se tratar de uma série de compostos análogos, os dados de RMN de ¹H e de ¹³C e infravermelho das diaminas e aminoalcoois alquilados **5-16** estão apresentados anexos (**APÊNDICE C - SEÇÃO DE ESPECTROS, pág. 80**), no final do presente trabalho.

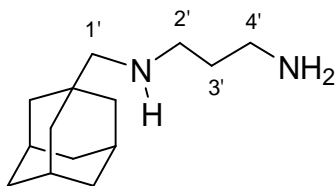
Devido a instabilidade das diaminas sintetizadas, cuja degradação foi observada por CCD, optou-se por fazer cloridratos dos compostos **5-10**, por dissolução dos mesmos em éter etílico e adição de solução etérea saturada de HCl até pH próximo a 3.

Com a constatação de que os compostos **5-16** sintetizados são polares, observou-se que houve hidratação dos mesmos, o que interferiu na observação das bandas

características de deformação axial de N-H em alguns de seus espectros na região de infravermelho em diaminas. Nos amino álcoois estas mesmas bandas foram encobertas pelas bandas características de O-H de álcool. Tais espectros podem ser vistos em anexo.

4.5.1 Caracterização dos derivados 6-16.

N-(Adamantan-1-ilmetil)1',3'-propanodiamina (6)



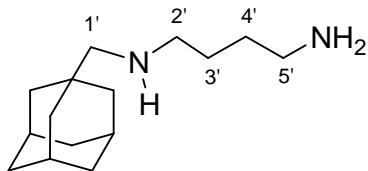
Tempo reacional: 10 horas
Rendimento: 75,7 %
Aspecto físico: óleo castanho
FM: C₁₄H₂₆N₂
MM: 222,37 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3326 (deformação axial NH); 2899 (deformação axial C-H alifático); 1671 (deformação angular de grupo amino NH); 1451 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,75 (t, 2H, H_{4'}, *J*=6 Hz); 2,63 (t, 2H, H_{2'}, *J*=6 Hz); 2,22 (s, 2H, H_{1'}); 1,93 (s, 3H, hidrogênios adamantila); 1,81 (s, 2H, H_{3'}); 1,66-1,43 (m, 15H, hidrogênios adamantila e hidrogênios dos grupos amino).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 63,1 (C_{1'}); 49,3 (C_{2'}); 41,4 (C_{4'}); 41,1-37,4 (carbonos adamantila), 33,5 (C_{3'}); 28,6-27,3 (carbonos adamantila).

N-(Adamantan-1-ilmetil)1',4'-butanodiamina (7)



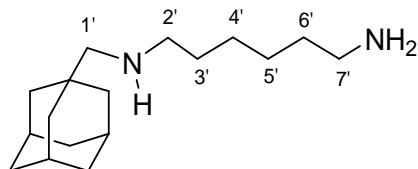
Tempo reacional: 12 horas
Rendimento: 75 %
Aspecto físico: óleo castanho
FM: C₁₅H₂₈N₂
MM: 236,40 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3429 (deformação axial NH); 2800 (deformação axial C-H alifático); 1600 (deformação angular de grupo amino N-H); 1400 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,98 (d, 2H, H_{2'}, *J*= 9 Hz); 2,92 (d, 2H, H_{5'}, *J*=6 Hz) 2,64 (s, 2H, H_{1'}); 1,89 (s, 3H, hidrogênios adamantila); 1,66-1,47 (m, 19H, hidrogênios adamantila e hidrogênios dos grupos amino).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 63,1 ($\text{C}_{1'}$); 51,8 ($\text{C}_{2'}$); 42,8 (carbono adamantila); 42,6 ($\text{C}_{5'}$); 39,6-31,3 (carbonos adamantila); 27,7 ($\text{C}_{3'}$); 26,0 ($\text{C}_{4'}$).

***N*-(Adamantan-1-ilmetil)1',6'-hexanodiamina (8)**



Tempo reacional: 12 horas

Rendimento: 75 %

Aspecto físico: óleo castanho

FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2$

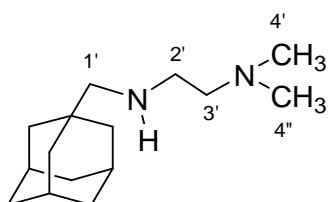
MM: $264,45 \text{ g mol}^{-1}$

IV (KBr) δ (cm^{-1}): 3429 (deformação axial NH); 2915 (deformação axial C-H alifático); 1641 (deformação angular de grupo amino NH); 1406 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,50 (d, 2H, $\text{H}_{2'}$, $J=6$ Hz); 2,36 (t, 2H, $\text{H}_{7'}$, $J=6$ Hz); 2,04 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$); 1,77 (s, 3H, hidrogênios adamantila); 1,54-1,12 (m, 23H, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$, $\text{H}_{5'}$, hidrogênios adamantila e hidrogênios dos grupos amino).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 62,7 ($\text{C}_{1'}$); 50,7 ($\text{C}_{2'}$); 41,4 ($\text{C}_{7'}$); 40,7-26,6 (carbonos metilênicos e adamantila).

***N*-(Adamantan-1-ilmetil) *N,N'*-dimetiletenodiamina (9)**



Tempo reacional: 12 horas

Rendimento: 25 %

Aspecto físico: óleo castanho

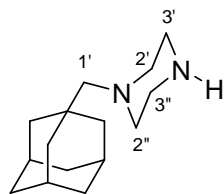
FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2$

MM: $236,40 \text{ g mol}^{-1}$

IV (KBr) δ (cm^{-1}): 3428 (deformação axial NH); 2895 (deformação axial C-H alifático); 1659 (deformação angular de grupo amino NH); 1445 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,97 (t, 2H, $\text{H}_{2'}$, $J=6$ Hz); 2,72 (t, 2H, $\text{H}_{3'}$, $J=6$ Hz); 2,56 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$); 2,50 (s, 6H, $\text{H}_{4'}$, $\text{H}_{4''}$); 2,23 (s, 1H, CH adamantila); 2,00-1,80 (m, 15H, hidrogênios adamantila e hidrogênio do grupo amino).

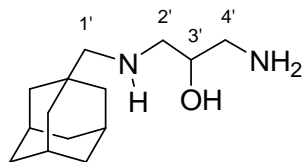
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 62,5 ($\text{C}_{3'}$); 58,2 ($\text{C}_{2'}$); 57,9 ($\text{C}_{1'}$); 47,7 (carbono adamantila); 45,0 ($\text{C}_{4'}$); 44,7 ($\text{C}_{4''}$); 40,3-27,9 (carbonos adamantilas).

N-(Adamantan-1-ilmetil)piperazina (10)**Tempo reacional:** 24 horas**Rendimento:** 25 %**Aspecto físico:** óleo castanho**FM:** C₁₅H₂₆N₂**MM:** 234,38 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3418 (deformação axial NH); 2982 (deformação axial C-H alifático); 2902 (deformação axial C-H alifático); 1629 (deformação angular de grupo amino NH); 1399 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,83 (t, 4H, H_{3'}, H_{3''}, J=6 Hz); 2,43 (t, 4H, H_{2'}, H_{2''}, J=6 Hz); 1,91 (s, 2H, H_{1'}); 1,90 (s, 1H, CH adamantila); 1,70-1,23 (m, 15H, hidrogênios adamantila e hidrogênios do grupo amino).

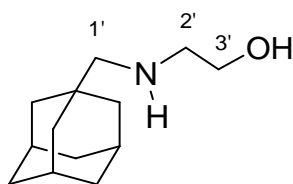
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 71,9 (C_{1'}); 57,3 (C_{2'}, C_{2''}); 46,5 (C_{3'}, C_{3''}); 41,2-28,7 (carbonos adamantila).

N-(Adamantan-1-ilmetil)2'-hidroxi-1',3'-diamina (11)**Tempo reacional:** 8 horas**Rendimento:** 75 %**Aspecto físico:** óleo amarelo**FM:** C₁₄H₂₆N₂O**MM:** 238,37 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3412 (deformação axial de ligação OH); 2905 (deformação axial C-H alifático); 1578 (deformação angular de grupo amino NH); 1455 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,46 (s, 1H, H_{3'}); 2,55 (s, 4H, NH, OH); 2,39 (m, 4H, H_{1'}, H_{2'}); 2,08 (m, 2H, H_{4'}); 1,78 (s, 3H, CH adamantila); 1,55-1,34 (m, 12H, hidrogênios adamantila).

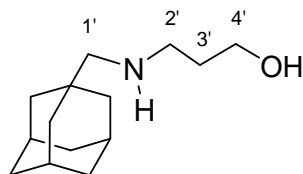
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 70,3 (C_{3'}); 62,7 (C_{1'}); 54,1 (C_{2'}), 45,9 (C_{4'}); 40,7-28,3 (carbonos adamantila).

***N*-(Adamantan-1-ilmetil)1',2'-aminoetanol (12)****Tempo reacional:** 8 horas**Rendimento:** 64 %**Aspecto físico:** sólido amarelo**FF:** 60-63°C**FM:** C₁₃H₂₃NO**MM:** 209,33 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3432 (deformação axial de ligação OH); 2904 (deformação axial C-H alifático); 1649 (deformação angular de grupo amino NH); 1447 (deformação axial de ligação simples C-C); 750 (deformação angular de grupo etila).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,60 (t, 2H, H_{3'}, *J*=6 Hz); 2,73 (t, 2H, H_{2'}, *J*=6 Hz); 2,37 (sl, 2H, NH, OH); 2,24 (s, 2H, H_{1'}); 1,95 (s, 3H, CH adamantila); 1,70-1,50 (m, 12H, hidrogênios adamantila).

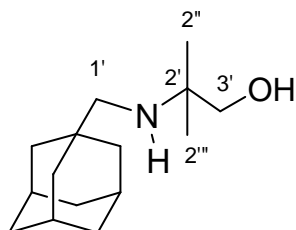
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 62,3 (C_{3'}); 60,5 (C_{2'}); 51,9 (C_{1'}); 41,0-28,6 (carbonos adamantila).

***N*-(Adamantan-1-ilmetil)1'-aminopropan-3'-ol (13)****Tempo reacional:** 8 horas**Rendimento:** 64 %**Aspecto físico:** óleo amarelo**FM:** C₁₄H₂₅NO**MM:** 223,35 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3412 (deformação axial de ligação OH); 2904 (deformação axial C-H alifático); 1648 (deformação angular de grupo amino NH); 1447 (deformação axial de ligação simples C-C); 748 (deformação angular de grupo propila).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,62 (t, 2H, H_{4'}, *J*=6 Hz); 2,68 (t, 2H, H_{2'}, *J*=6 Hz); 2,10 (s, 2H, H_{1'}); 1,80 (s, 3H, hidrogênios adamantila); 1,46 (m, 16H, H_{3'}, hidrogênios adamantila e hidrogênios dos grupos amino e hidroxila).

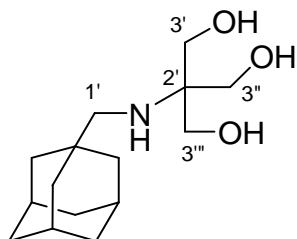
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 63,8 (C_{4'}); 62,6 (C_{1'}); 50,6 (C_{2'}); 40,6 e 36,9 (carbonos adamantila); 32,9 (C_{3'}); 30,3-28,2 (carbonos adamantila).

N-(1-Adamantanometil)-2'-dimetil-1',3'-aminoetanol (14)**Tempo reacional:** 8 horas**Rendimento:** 30 %**Aspecto físico:** sólido branco**FF:** 86-88°C**FM:** C₁₃H₂₃NO**MM:** 237,38 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3316 (deformação axial NH₂ livre); 3114 (deformação axial de ligação O-H); 2895 (deformação axial C-H alifático); 1631 (deformação angular de grupo amino N-H); 1449 (deformação axial de ligação simples C-C); 1064 (vibração axial de NH); 748 750 (deformação angular de grupo pirrolidina).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,22 (s, 2H, H_{3'}); 2,11 (s, 2H, H_{1'}); 1,96 (a, 3H, hidrogênios adamantila); 1,65-1,50 (m, 10H, hidrogênios do núcleo adamantano e hidrogênios dos grupos amino e hidroxila); 1,04 (s, 6H, H_{2''}, H_{2'''}).

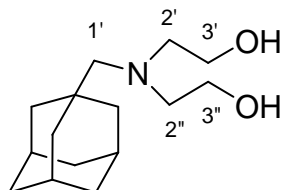
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 67,7 (C_{3'}); 54,1 (C_{2'}); 53,1 (C_{1'}); 41,0-28,6 (carbonos adamantila); 24,6 (C_{2''}, C_{2'''}).

N-(Adamantan-1-ilmetil)tris(hidroximetil)aminometano (15)**Tempo reacional:** 8 horas**Rendimento:** 75 %**Aspecto físico:** sólido amarelo**FF:** 159-163°C**FM:** C₁₅H₂₇NO₃**MM:** 269,38 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3393 (deformação axial de ligação OH); 2905 (deformação axial C-H alifático); 1639 (deformação angular de grupo amino NH); 1400 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,51 (s, 6H, H_{3'}, H_{3''}, H_{3'''}); 2,90 (s, 4H, NH, OH); 2,18 (s, 2H, H_{1'}); 1,97 (s, 3H, hidrogênios adamantila); 1,74-1,24 (m, 12H, hidrogênios adamantila).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 63,0 (C_{3'}); 59,6 (C_{2'}); 53,1 (C_{1'}); 40,8-28,4 (carbonos adamantila).

N-(Adamantan-1-ilmetil)N'-dietanolamina (16)**Tempo reacional:** 8 horas**Rendimento:** 67 %**Aspecto físico:** óleo rosado**FM:** C₁₇H₂₇NO₂**MM:** 253,38 g mol⁻¹

IV (KBr) δ (cm⁻¹): 3363 (deformação axial de ligação OH); 2805 (deformação axial C-H alifático); 1647 (deformação angular de grupo amino NH); 1457 (deformação axial de ligação simples C-C).

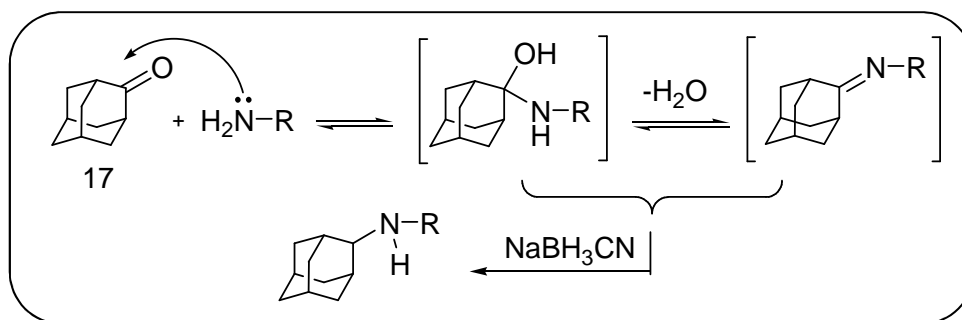
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,62 (sl, 2H, OH); 3,53 (t, 4H, H_{3'}, H_{3''}, J=6 Hz); 2,61 (t, 4H, H_{2'}, H_{2''}, J=6 Hz); 2,14 (s, 2H, H_{1'}); 1,89 (s, 3H, hidrogênios adamantila); 1,61-1,44 (m, 12H, hidrogênios adamantila e hidrogênios dos grupos amino).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 69,8 (C_{1'}); 59,8 (C_{3'}, C_{3''}); 59,0 (C_{2'}, C_{2''}); 41,3-28,4 (carbonos adamantila).

4.6 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS AMINO ÁLCOOIS 18-22

Para a síntese dos derivados amino álcoois 18-22 a partir da 2-adamantanona, foi utilizado o método de aminação redutiva *in situ* e uso de sulfato de sódio anidro como agente dessecante. A redução de Borch utilizando cianoboroidreto de sódio (NaBH₃CN) (BORCH *et al*, 1971) é um dos métodos mais empregados para a redução de iminas (**Esquema 3**).

Nesta reação, em um primeiro momento, ocorre a formação de uma imina, por reação da amina com o composto carbonílico, e, a redução é efetuada em uma etapa subsequente. Na formação da imina, após o ataque nucleofílico da amina a carbonila da 2-adamantanona com conseqüente formação de um intermediário tetraédrico instável há a eliminação de água. Uma proposta mecanística está representada no **esquema 7**:



Esquema 7 - Representação da reação de aminação redutiva.

A fim de obter os compostos desejados a uma mistura de 2-adamantanona em metanol anidro e sulfato de sódio anidro foram adicionados os amino álcoois 1,3-diamino-isopropanol, etanolamina, 3-aminopropanol, 2-amino-2-metil-propanol ou tris(hidroximetil)aminometano. As reações duraram em torno de 2-3h, a temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado o agente redutor NaBH₃CN, fornecendo os derivados amino álcoois desejados com rendimentos que variaram de 46-72%.

Através da análise dos espectros na região do infravermelho, RMN de ¹H e de ¹³C observou-se que o mesmo se tratava de uma molécula que apresentava em sua estrutura um grupo nitrogenado diretamente ligado ao núcleo adamantano, ou seja, houve a reação de aminação redutiva da cetona a amina na posição 2 do núcleo adamantano (**Esquema 3**) transformando a cetona na posição 2 do núcleo adamantano em uma amina.

Devido a semelhança estrutural entre os derivados amino álcoois obtidos na posição 2 do núcleo adamantano, serão discutidos apenas os espectros de infravermelho, RMN de ¹H e de ¹³C do composto **19** (**Figuras 17 a 19**).

O espectro na região do infravermelho do referido composto (**Figura 17**), apresenta bandas de absorção em 3421 cm⁻¹, correspondente a deformação axial de ligação OH, em 3268 cm⁻¹, deformação axial de ligação NH, em 2904 cm⁻¹, referente a deformação axial de ligação C-H de alifáticos, e, em 1602 cm⁻¹, uma banda característica de deformação axial de grupo amino NH.

A análise do espectro de RMN de ¹H do composto **18** (**Figura 17**) permitiu observar a presença de dois tripletos em δ 3,60 e 2,73 (J=6 Hz) correspondentes aos hidrogênios metilênicos CH₂N e CH₂O da unidade etanolamina inserida. Observou-se igualmente um sinal em δ 2,24, correspondente aos hidrogênios metilênicos do grupo CH₂N ligado ao núcleo adamantano. Observa-se em sinal largo em δ 2,37 referentes aos hidrogênios dos grupos amino e álcool, além dos sinais referentes aos hidrogênios do núcleo adamantano.

No espectro de RMN de ^{13}C de **19** (**Figura 18**) observou-se a formação do produto devido a presença do sinal em δ 61,7 referente ao carbono ligado à hidroxila do álcool, e, a presença dos sinais em δ 61,5 e 48,5 referentes aos carbonos metilênicos CH_2N , além de observamos os sinais dos carbonos do núcleo adamantano.

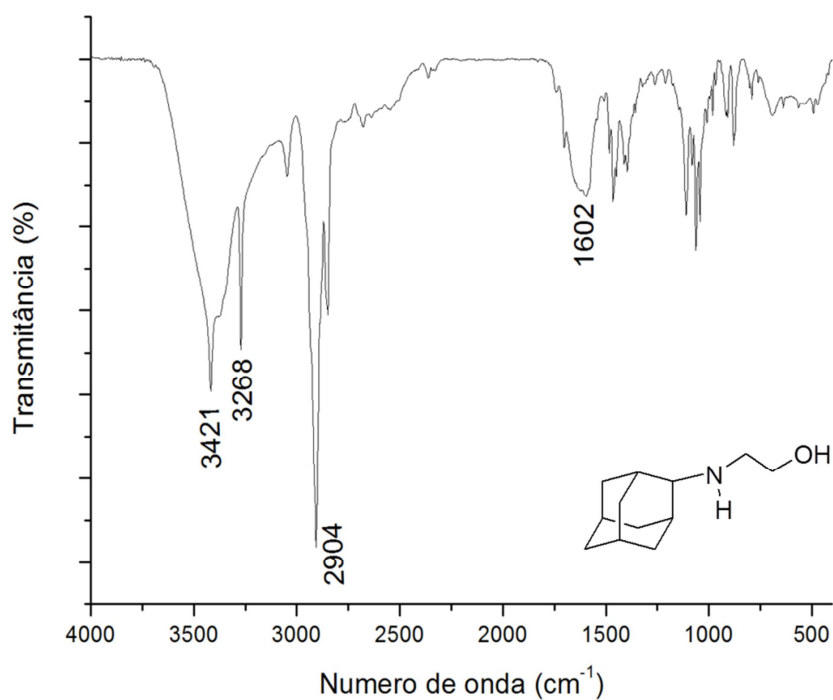


Figura 17. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **19**.

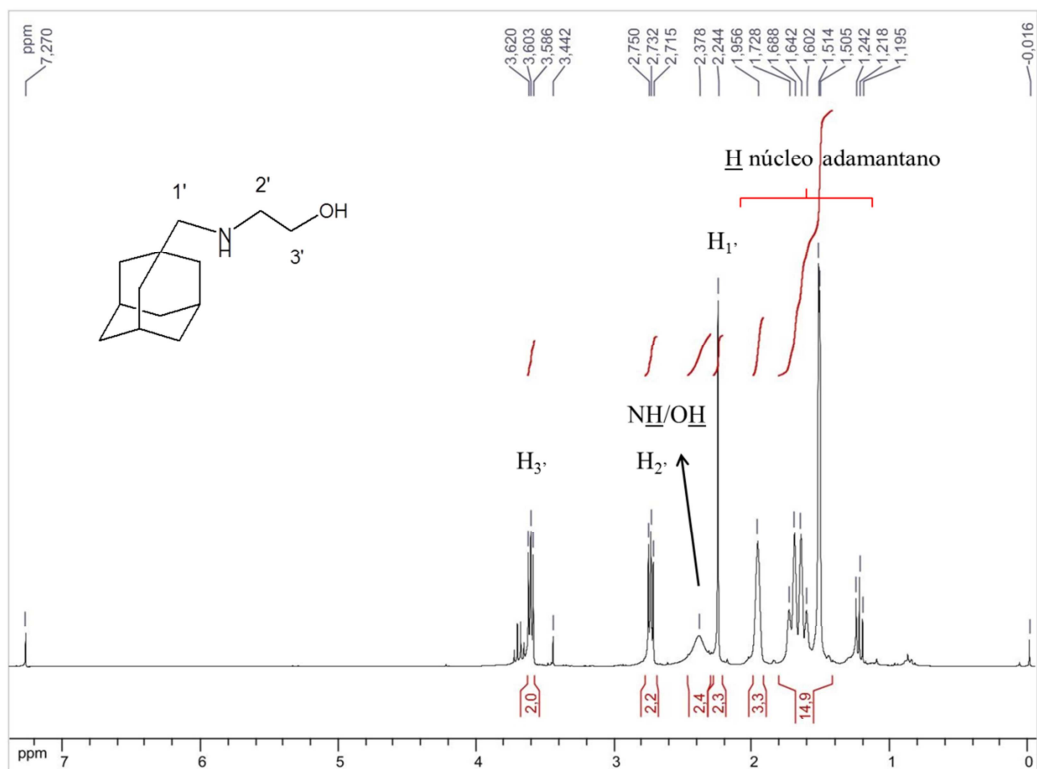


Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H do composto **19** (CDCl_3 , 300 MHz).

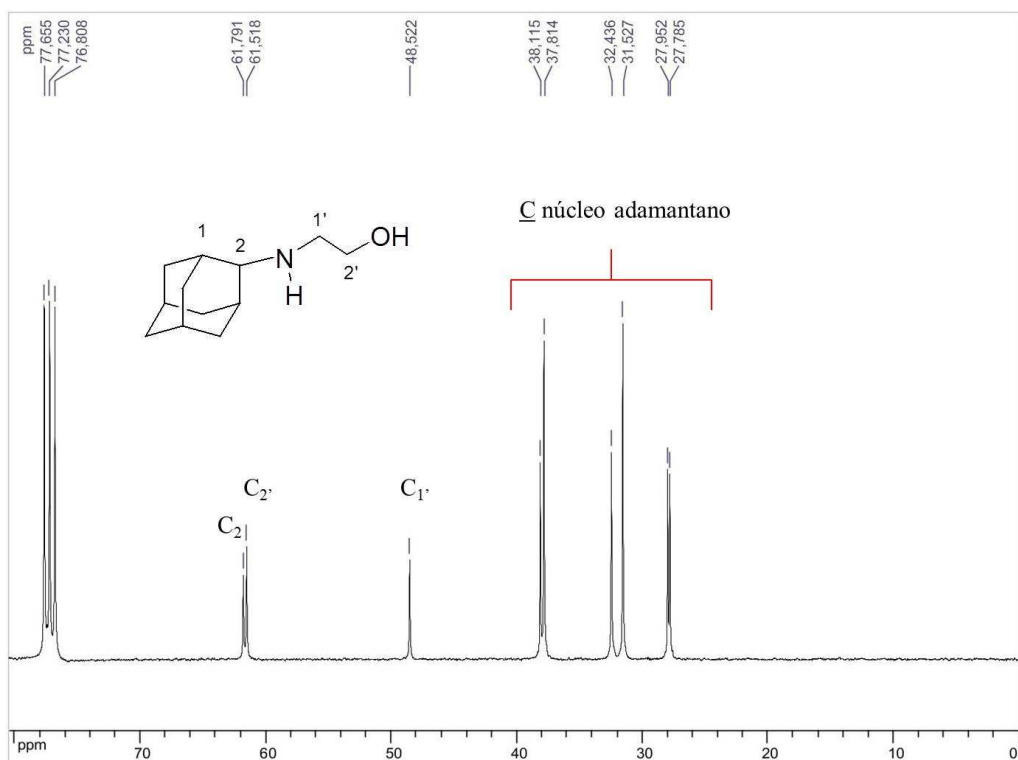
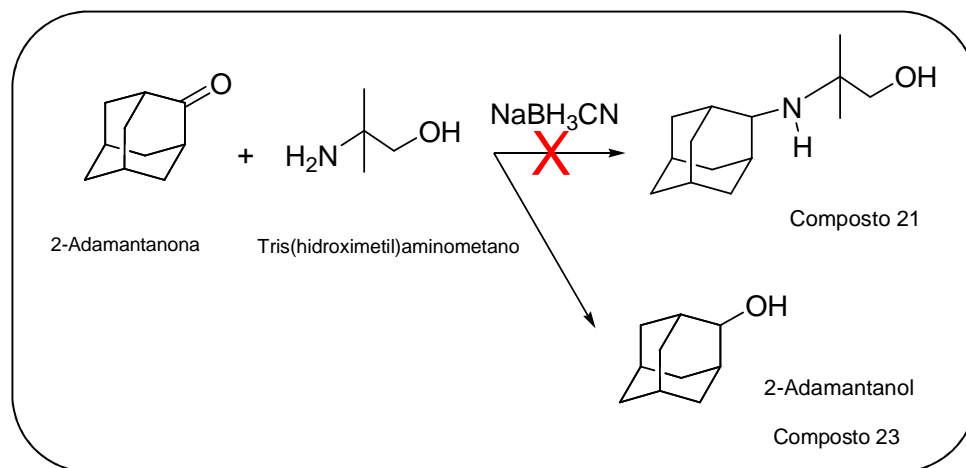


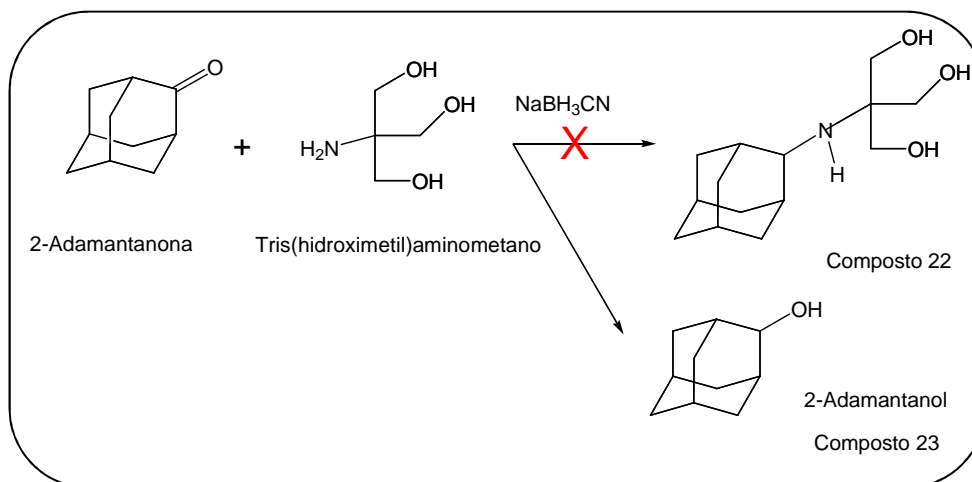
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **19** (CDCl_3 , 375 MHz).

Ao realizar as reações entre a 2-adamantanona e os amino álcoois 2-amino-2-metil-propanol ou tris(hidroximetil)aminometano, e posterior adição de NaBH_3CN , observou-se que não houve a formação da amina, embora o material de partida **17** houvesse sido consumido.

Após a elaboração da reação, o produto foi purificado por recristalização ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$) e através da análise dos espectros na região do infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C (**Figuras 20 a 22**) observou-se que o produto da reação se tratava de um composto que apresentava em sua estrutura um grupo hidroxila ligado diretamente ao núcleo adamantano, ou seja, houve a redução do grupo cetona da 2-adamantanona em álcool, formando o 2-adamantanol. Tal fato ocorreu, provavelmente, devido ao impedimento estéreo eletrônico observado nas fórmulas estruturais dos amino álcoois utilizados nesta reação (**Esquemas 8 e 9**).



Esquema 8 - Tentativa de obtenção do composto **21**.



Esquema 9 - Tentativa de obtenção do composto **22**.

A análise do espectro de RMN de ^1H deste composto (**Figura 20**) permitiu observar um sinal característico do hidrogênio do grupo CHOH em δ 3,86, além dos sinais característicos dos hidrogênios do núcleo adamantano.

No espectro de RMN de ^{13}C deste composto (**Figura 21**) observou-se a redução da carbonila devido a presença do sinal referente a carbono ligado a hidroxila de álcool em δ 74,73, além dos sinais referentes aos carbonos do núcleo adamantano. Não se observa nesse espectro o sinal correspondente ao carbono carbonílico.

No espectro no infravermelho (**Figura 22**) observam-se bandas de absorção em 3432 cm^{-1} referente a deformação axial de ligação OH, de grande intensidade possivelmente devido à formação de ligação de hidrogênio intermolecular; em 2902 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H, uma banda em 1639 cm^{-1} , referente a deformação angular de ligação C-O, e, em 1400 cm^{-1} , uma banda característica de deformação angular de CH_2 .

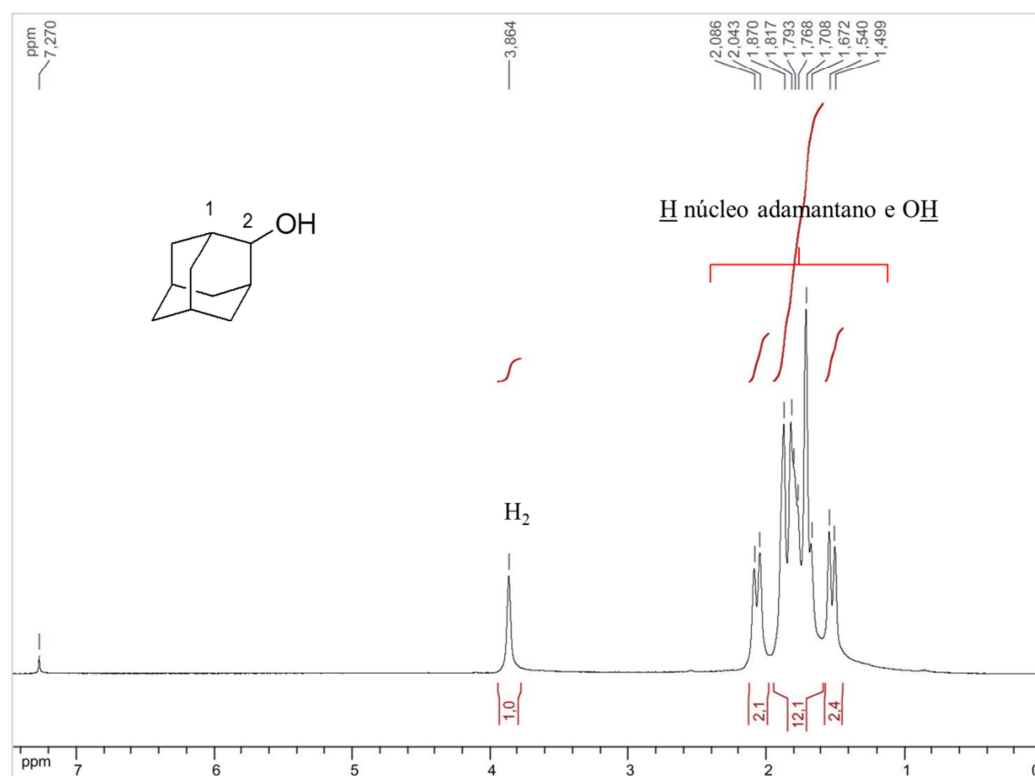


Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H do 2-adamantanol (CDCl_3 , 300 MHz).

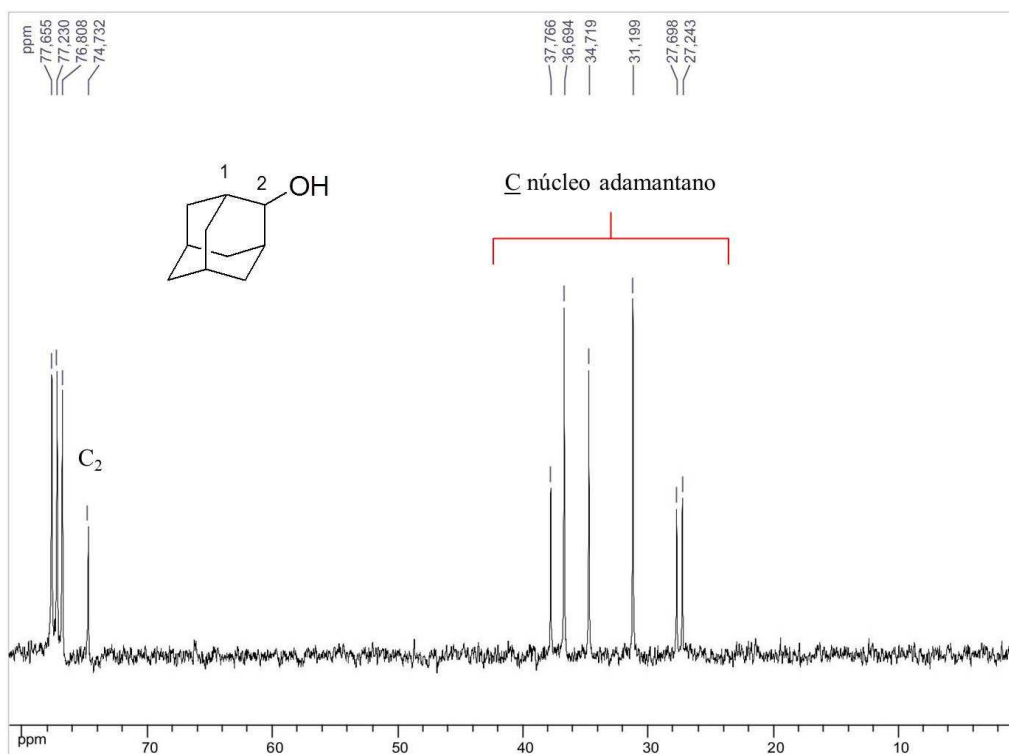


Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C do 2-adamantanol (CDCl_3 , 75 MHz).

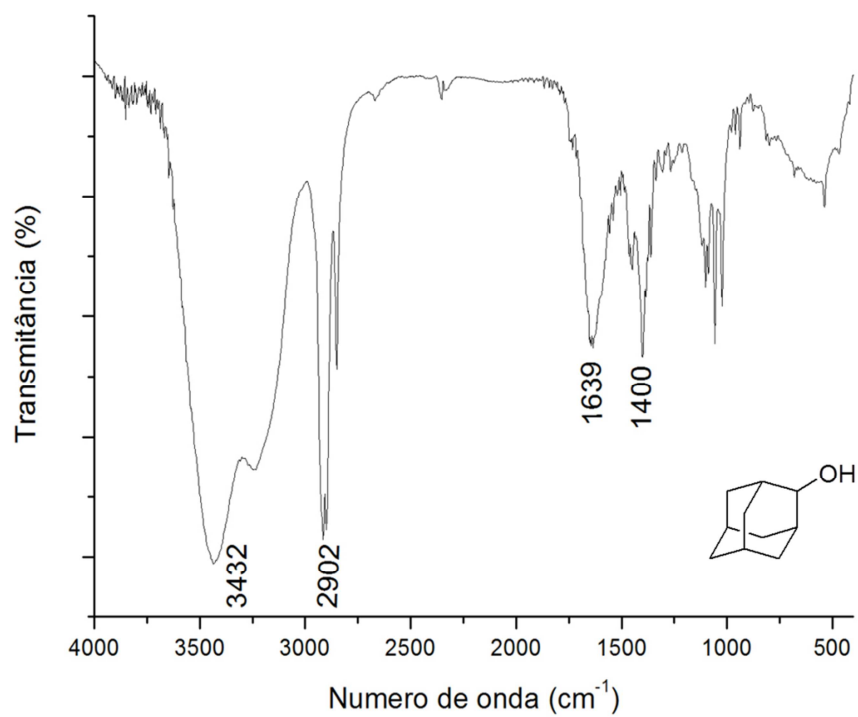
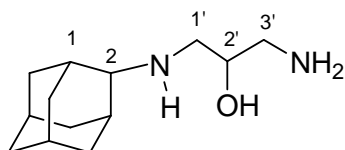


Figura 22 - Espectro no infravermelho (KBr) do 2-adamantanol.

Devido à semelhança estrutural dos compostos derivados da 2-adamantona, os espectros de infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C , dos compostos 18-20 estão anexos no final do presente trabalho (APÊNDICE C - SEÇÃO DE ESPECTROS, pág. 80).

4.6.1 Caracterização dos derivados aminoalcoois 18-20 e do 2-adamantanol 23

N-(2-Adamantil)2'-hidroxi-1',3'-propanodiamina (18)



Tempo reacional: 2,5 horas

Rendimento: 63 %

Aspecto físico: semi-sólido rosado

FM: $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

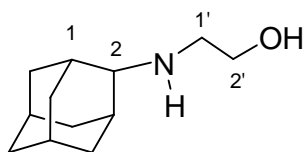
MM: $224,34 \text{ g mol}^{-1}$

IV (KBr) δ (cm^{-1}): 3391 (deformação axial de ligação OH); 2904 (deformação axial C-H alifático); 1583 (deformação angular de grupo amino NH); 1457 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,70 (sl, 1H, OH); 3,58 (qui, 1H, $\text{H}_{2'}$); 2,56 (m, 5H, H_2 , $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{3'}$); 1,88-1,18 (m, 15H, hidrogênios adamantila e hidrogênios dos grupos amino).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 71,0 ($\text{C}_{2'}$); 61,8 (C_2); 50,4 ($\text{C}_{1'}$); 46,0 ($\text{C}_{3'}$); 37,9-27,5 (carbonos adamantila).

N-(2-Adamantil)aminoetanol (19)



Tempo reacional: 2,5 horas

Rendimento: 46 %

FF: 115-118°C

Aspecto físico: sólido branco

FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$

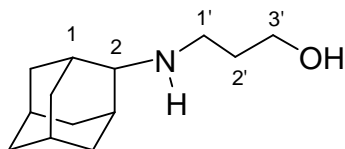
MM: $195,30 \text{ g mol}^{-1}$

IV (KBr) δ (cm^{-1}): 3421 (deformação axial de ligação OH); 3268 (deformação axial de ligação NH); 2904 (deformação axial C-H alifático); 1602 (deformação angular de grupo amino N-H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,62 (t, 2H, $\text{H}_{2'}$, $J=6\text{Hz}$); 2,75 (t, 2H, $\text{H}_{1'}$, $J=6\text{Hz}$); 2,70 (s, 1H, H_2); 2,38 (sl, 1H, OH); 1,93-1,49 (m, 15H, hidrogênios adamantila e hidrogênio do grupo amino).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 61,7 ($\text{C}_{2'}$); 61,5 (C_2); 48,5 ($\text{C}_{1'}$); 38,1-27,5 (carbonos adamantila).

***N*-(2-Adamantil)aminopropan-3'-ol (20)**



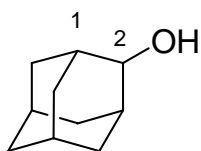
Tempo reacional: 2,5 horas
Rendimento: 72 %
Aspecto físico: óleo amarelo
FM: $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$
MM: 209,33 g mol^{-1}

IV (KBr) δ (cm^{-1}): 3306 (deformação axial de ligação OH); 2904 (deformação axial C-H alifático); 1659 (deformação angular de grupo amino N-H); 1447 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,76 (sl, 1H, OH); 3,77 (t, 2H, $\text{H}_{3'}$, $J=6\text{Hz}$); 3,12 (s, 1H, NH); 2,82 (t, 2H, $\text{H}_{1'}$, $J=6\text{Hz}$); 2,66 (s, 2H, H_2); 2,01-1,26 (m, 15H, H_2 e hidrogênios adamantila).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 64,2 ($\text{C}_{3'}$); 62,0 (C_2); 47,2 ($\text{C}_{1'}$); 37,7-27,4 ($\text{C}_{2'}$, carbonos adamantila).

2-Adamantanol (23)



Tempo reacional: 4 horas
Rendimento: 97 %
Aspecto físico: sólido branco
FF: 126-129°C
FM: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$
MM: 152,23 g mol^{-1}

IV (KBr) δ (cm^{-1}): 3432 (deformação axial de ligação O-H); 2904 (deformação axial C-H alifático); 1639 (deformação axial de ligação C-O); 1400 (deformação axial de ligação simples C-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,86 (s, 1H, H_2); 2,08-1,49 (m, 15H, hidrogênios adamantila).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 74,73 (C_2); 37,76-27,24 (carbonos adamantila).

5 ENSAIOS BIOLÓGICOS

5.1 TUBERCULOSE

5.1.1 Método

Atualmente, substâncias promissoras de diferentes classes de compostos estão sendo pesquisadas como potenciais agentes contra o *Micobacterium tuberculosis*.

Baseado na similaridade estrutural dos aminoalcoois e diaminas com compostos de reconhecida ação antituberculose, tendo como exemplo o composto SQ109 (*N*-geranil-*N'*-(2-adamantil)-etano-1,2-diamina), as moléculas sintetizadas no presente trabalho foram submetidas a avaliação da atividade anti-tuberculose.

Esta avaliação foi realizada no Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz, em colaboração com a pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço.

As atividades antimicobacterianas dos compostos **5-16** e **18-20** foram avaliadas contra o *M. tuberculosis* **H₃₇Rv ATCC 27294** (CANETTI *et al.*, 1963) usando a placa de micro ensaio Alamar Blue (MABA) (FRANZBLAU *et al.*, 1998). Esta metodologia não é tóxica e utiliza reagentes termicamente estáveis, mostrando boa correlação com os métodos radiométricos proporcionais e BACTEC (VANITTA *et al.*, 2004; REIS *et al.*, 2004).

Resumidamente, duzentos microlitros de água deionizada esterilizada foram adicionados a todos os poços de perímetro exterior - placas de 96 poços estéreis (Falcon, 3072: Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ) para minimizar a evaporação do meio dos poços de teste durante a incubação. As placas de 96 poços receberam 100 µL de caldo Middlebrook 7H9 (Disco Laboratories, Detroit, MI, EUA) e uma diluição em série dos compostos foi feita diretamente na placa. As concentrações finais de droga testadas foram 0,01 até 10,0 µL/mL.

As placas foram cobertas e seladas com parafilme e incubadas a 37 ° C durante cinco dias. Após este tempo, 25 µL de uma mistura 1:1 preparada de fresco de Alamar azul (Accumed International, Westlake Ohio) reagente e 10 % de Tween 80 foram adicionados à placa e incubou-se durante vinte e quatro horas.

A cor azul no poço foi interpretada como ausência de crescimento bacteriano e uma cor rósea foi classificada como de crescimento. A MIC (Concentração Inibitória Mínima) foi definida como a menor concentração de droga para se obter 90% de

inibição do crescimento bacteriano, o que impediu uma mudança de cor de azul para rosa.

5.1.2 Resultados

Os compostos **5-16** e **18-20** foram testados contra o *M. tuberculosis*, nas concentrações de 3,12 a 100 µg/mL. Os compostos **18-20** mostraram-se ineficazes e resistentes a cepas de *M. tuberculosis*, enquanto os compostos **5-18** exibiram certa atividade contra este microorganismo, como se pode observar na **Tabela 1**. O melhor resultado foi obtido com o composto **7**, que exibiu uma MIC90 de 6,25 µg/mL. Os compostos **6** e **8** apresentaram atividade maior do que 12,5 µg/mL em comparação com drogas de primeira linha, como a rifampicina (RIP). Os compostos **5**, **8** e **10** não apresentaram uma MIC90 muito alta em relação a rifapicina. As cepas de *M. tuberculosis* se mostraram resistentes aos amino álcoois testados em todas as concentrações. Os compostos **9** e **20** ainda estão em teste.

O envolvimento de poliaminas biogênicas, tais como 1,4-butanodiamina, em diferentes funções biológicas, tem sido amplamente estudadas em numerosas funções celulares. Estas são essenciais para o crescimento e diferenciação celular por interferência com os inibidores do metabolismo e da biossíntese de organismos (KWON *et al.*, 2007; DA COSTA *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2012). Portanto, poliaminas são potenciais agentes terapêuticos para proteção contra várias doenças graves, como as doenças bacterianas e parasitárias (YAMANAKA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2012), Avery e colaboradores (2004) relataram a atividade antiparasitária de diaminas. Análogos de poliaminas *N*-alquiladas, conforme vistas no presente trabalho são inibidoras de vários sítios metabólicos, que podem influenciar várias etapas do metabolismo e na função de poliaminas biogênicas.

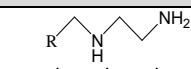
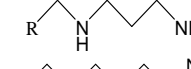
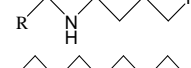

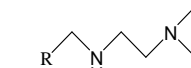
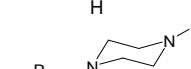
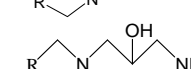
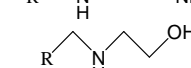
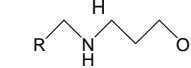
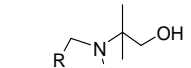
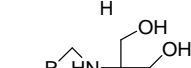
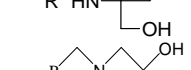
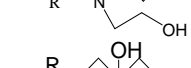

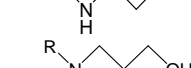
No entanto, devido à complexidade do sistema metabólico da poliamina, os seus efeitos terapêuticos podem ser bloqueados devido à regulação positiva de absorção simultânea de poliamina (YAMANAKA *et al.*, 2013). Devido a esta evidência, nossos resultados sugerem que esta é a razão pela qual o derivado adamantila ligado à 1,4-butanodiamina apresentou melhor resultado no teste anti-tuberculose conduzidos de acordo com as evidências científicas apresentadas.

Acredita-se que a lipofilicidade seja importante na busca de novos medicamentos antimicrobianos, para que, a porção hidrofóbica da molécula interaja com a membrana lipídica, permitindo a penetração da droga para o citoplasma, onde irá

interferir com a via metabólica de poliaminas (DA COSTA *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2012).

A unidade lipídica adamantóide pode carrear a droga mais facilmente para dentro da célula uma vez que cadeias policíclicas são úteis como carreadores de fármacos em barreiras celulares seletivas, bem como suporte para a ligação da cadeia lateral e aumentam a lipofilicidade da molécula, aumentando assim a sua afinidade com os receptores nas regiões lipofílicas. Além disso, os policiclos proporcionam estabilidade metabólica, prolongando o efeito farmacológico de um fármaco, o que pode conduzir a uma redução da frequência de dosagem, ajudando a melhorar a aderência do paciente ao tratamento (GELDENHUYS *et al.*, 2004).

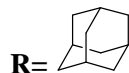
Tabela 1 - Atividade *in vitro* dos compostos **5-16** e **18-20** contra a cepa *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294, suscetíveis à rifampicina).

Amostra	Estrutura Molecular	100 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$	25 $\mu\text{g/mL}$	12,5 $\mu\text{g/mL}$	6,25 $\mu\text{g/mL}$	3,12 $\mu\text{g/mL}$
5		Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
6		Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
7		Sen	Sen	Sen	Sen	Sen	Res
8		Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
9		Res	Res	Res	Res	Res	Res
10		Sen	Res	Res	Res	Res	Res
11		Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
12		Res	Res	Res	Res	Res	Res
13		Res	Res	Res	Res	Res	Res
14		Res	Res	Res	Res	Res	Res
15		Res	Res	Res	Res	Res	Res
16		Res	Res	Res	Res	Res	Res
18		Res	Res	Res	Res	Res	Res
19		Res	Res	Res	Res	Res	Res
20		Res	Res	Res	Res	Res	Res

Sen- Sensível / Res- Resistente

Controle interno: 7H9, cepa padrão e Rifampicina – 1,0 $\mu\text{g/mL}$

Controle do crescimento: 7H9 e cepa padrão



5.2 DERMATOPATIAS FÚNGICAS

5.2.1 Método

A atividade antifúngica foi realizada no Núcleo de Identificação e Quantificação Analítica (NIQUA) da Universidade Federal de Juiz de Fora. Foram empregadas linhagens padrão de fungos filamentosos dermatófitos: *Tricophyton mentagrophytes*

ATCC 11481 e *Epidermophyton floccosum* CCF-IOC-3757, fornecidas pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz.

A triagem antifúngica foi realizada de acordo com Souza e colaboradores (2002) e adaptações. Fragmentos de fungos dermatófitos (2 mm) foram inoculados em meio ágar Sabouraud dextrose (SDA) acrescido de 0,05% de cloranfenicol previamente incorporado com os compostos **5-16** e **18-20** na concentração de $1.000 \mu\text{g mL}^{-1}$ em placas estéreis de 24 poços para cultura de células. Posteriormente, estas foram incubadas a $28 \pm 2^\circ\text{C}$ por sete dias. A atividade antifúngica foi determinada pela inibição total do crescimento fúngico visualmente detectado. As moléculas que apresentaram esta propriedade foram submetidas à nova análise para determinação da concentração inibitória mínima (MIC).

A MIC para as referidas moléculas foi realizada de acordo com o protocolo M38-A do Clinical and Laboratory and Standards Institut (CLSI) (2002), adaptado conforme estabelecido por Almeida e colaboradores (2009). A MIC é considerada a menor concentração de um agente antifúngico capaz de inibir o crescimento, visualmente detectado, do micro-organismo (CLSI, 2002).

Foi empregado meio de cultura RPMI-1640 (Sigma-Aldrich Inc, St. Louis, MO, USA) tamponado com ácido 3(*N*-morfolino) propanossulfônico (MOPS) (JT Baker, Griesheim, Germany) em pH 7,0 e microplacas estéreis de 96 poços para cultura de células. Culturas de dermatófitos de sete dias, mantidas em SDA a $28 \pm 2^\circ\text{C}$, foram utilizadas para obtenção do inóculo, o qual foi preparado empregando 5 mL de salina estéril (0,9%, p/v) e 20 μL da solução Tween 80: Dimetilsulfóxido (DMSO) (1:1, v/v). A densidade da suspensão formada foi ajustada em espectrofotômetro (Libra S12, Biochrom, Cambridge, UK) e transmitância na faixa de 68-70% em comprimento de onda fixo de 530 nm (ALMEIDA *et al.*, 2009).

A suspensão do inóculo foi diluída (1:50, v/v) em RPMI-1640 tamponado com MOPS. Posteriormente uma alíquota de 100 μL foi transferida para a microplaca e utilizada para a determinação da MIC. As moléculas foram solubilizadas em meio de cultura especificado e avaliadas até a concentração de $1.000 \mu\text{g/mL}$.

Os fármacos de referência, terbinafina e cetoconazol, foram solubilizados com o auxílio de DMSO (CLSI, 2002) e avaliados nas faixas de $0,0234$ a $12 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $0,0313$ a $16 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, em meio RPMI-1640 tamponado com MOPS (CLSI, 2002; ALMEIDA *et al.*, 2009). As microplacas foram incubadas a $28 \pm 2^\circ\text{C}$ por sete dias.

A concentração fungicida mínima (MCF) foi obtida após a determinação da MIC, de acordo com Magagnim e colaboradores (2011) e Pereira (2009). A MCF corresponde à menor concentração da substância testada na qual a linhagem fúngica não apresenta capacidade de crescimento, quando inoculada em meio de cultura microbiológica sem antifúngicos (PEREIRA, 2009). Para esta, uma alíquota de 10 µL foi retirada dos poços onde não houve crescimento fúngico e transferida para uma nova microplaca, previamente contendo 200 µL de caldo Sabouraud dextrose (SDB). As microplacas foram incubadas a $28 \pm 2^\circ\text{C}$ por sete dias.

5.2.2 Resultados

Os compostos **5-16** e **18-20** foram testados contra *Tricophyton mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*, com um MIC de 1000 a 7,8 µg/mL. Os compostos 18-20 mostraram-se ineficazes e resistentes a cepas dos dois microorganismos, como mastram os resultados da **tabela 2**.

Os melhores resultados foram obtidos com os compostos **7** e **8**, os quais apresentaram uma concentração inibitória mínima (MIC) de 62,5 e 31,25 µg/mL para *Tricophyton mentagrophytes*, e uma concentração fungicida mínima (MFC) de 500 e 62,5, respectivamente. Para *Epidermophyton floccosum* o composto **7** se mostrou mais eficaz que o composto **8**, apresentando uma MIC de 125 µg/mL e um MFC de 500 µg/mL.

As dermatofitoses ou onicomicoses são causadas por *Trichophyton rubrum* e *Epidermophyton floccosum*, e, são capazes de invadir a queratina normal e infectar unhas e pele, onde por vezes permanece quente e úmido, favorecendo o desenvolvimento destes patógenos, assim como são favorecidos por doenças vasculares periféricas. Estas infecções são particularmente de natureza crônica e recorrente (ANDRE *et al.*, 1987; HANEKE, 1991).

Dentre as micoses de pele, estas são as mais difíceis de tratar, além de nos últimos anos, a incidência de infecções fúngicas terem aumentado consideravelmente, apesar de um número considerável de antifúngicos eficazes, o tratamento manteve-se difícil devido ao fato de os fatores predisponentes, geralmente, não serem alteráveis à terapia. Além da toxicidade e limitações de dosagem de algumas drogas, e, poucas alternativas terapêuticas, houve o desenvolvimento de cepas com resistência secundária ou espécies com resistência intrínseca (ANDRE *et al.*, 1987; HANEKE, 1991).

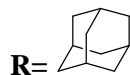
Neste contexto, as poliaminas e amino álcoois podem se apresentar como uma nova alternativa terapêutica usada no combate a estes microorganismos, uma vez que são moléculas catiônicas presentes nas células, as quais ligam-se a macromoléculas polianiónicas como DNA, RNA e fosfolipídeos, interagindo com os grupos fosfato de ácidos nucleicos (ROSS *et al.*, 2004).

Assim, acredita-se que o composto **7**, contendo a unidade putrescina (1,4-butanodiamina) e, também, o composto **8** podem causar uma variedade de mudanças morfológicas nestas células, as quais podem alterar seu crescimento normal, sendo potenciais inibidores da enzima biossintética ornitina descarboxilase (ODC), inibindo, assim, o crescimento de hifas nos fungos (HAVIS *et al.*, 1997; ROSS *et al.*, 2004).

Tabela 2 - A atividade *in vitro* de compostos **5-16** e **18-20** contra cepas de *Tricophyton mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*.

COMPOSTO	Estrutura Molecular	<i>Tricophyton mentagrophytes</i>		<i>Epidermophyton floccosum</i>	
		MIC*	MFC*	MIC*	MFC*
5		1.000	1.000	1.000	1.000
6		250	1.000	62,5	1.000
7		62,5	500	125	500
8		31,25	62,5	62,5	1.000
9		1.000	1.000	1.000	1.000
11		500	1.000	1.000	1.000
12		1.000	1.000	>1.000	1.000
13		1.000	1.000	>1.000	1.000
14		>1.000	1.000	>1.000	1.000
15		1.000	1.000	>1.000	1.000
16		1.000	1.000	>1.000	1.000
18		>1.000	1.000	>1.000	1.000
19		>1.000	1.000	>1.000	1.000
20		>1.000	1.000	>1.000	1.000

MFC 1.000 µg/mL: composto fungistático.



5.3 DÉFICIT COGNITIVO E INFECÇÃO GRAVE

5.3.1 Método

5.3.1.1 Animais

Foram utilizados 30 camundongos machos suíços pesando 20 a 25 g, 6-8 anos semanas, a partir da unidade de criação da Fundação Oswaldo Cruz. Os animais foram mantidos a uma temperatura constante (25°C) com livre acesso à comida e água em um quarto com uma de 12h ciclo claro/escuro. Este estudo foi aprovado pelo comitê de animais (CEUA), Fundação Oswaldo Cruz, com o número de licença LW-36/10. Em todos os testes, o GIB foi aplicado i.p. 10 minutos antes, nas doses indicadas.

5.3.1.2 Teste campo aberto

Os animais foram expostos a uma arena de 30 x 30 x 40 cm, e a atividade motora foi analisada pelo software anymaze durante 30 minutos. Os resultados foram expressos como o deslocamento em metros dos animais, divididos em 6 blocos de 5 minutos.

5.3.1.3 Inibição por pré-pulso (PPI)

Os animais são colocados num animal holder bem ventilado no interior de uma caixa de isolamento acústico (Panlab, Espanha, Barcelona), que restringe a sua movimentação. Os animais ficaram sobre uma plataforma sensível à força, que é captada pela plataforma e transformada em unidades arbitrárias. Nos primeiros 10 min, os animais se habituariam ao barulho de fundo de 65 dB de ruído branco. Depois, são apresentados a 5 pulsos de 120 dB com duração de 40 ms, mas que não entram na análise, pois evocam respostas muito variáveis. Então, os animais entram numa série em que podem receber nenhum estímulo; somente o pulso de 120 dB; o pulso precedido por 100 ms do pré-pulso de 75 dB de 20 ms de duração. Todos os eventos (nenhum estímulo, pulso, pulso + pré-pulso de 75 dB) foram repetidos 10 vezes, com intervalo de 12s a 30s, de forma pseudo-randômica, para evitar que os animais fossem capazes de prever o próximo estímulo. O pulso e os pré-pulsos foram constituídos de ruído branco. A PPI foi expressa como a porcentagem de inibição da amplitude de sobressalto em resposta a múltiplas apresentações do pulso (P) precedido pelo pré-pulso (PP), em função da amplitude da resposta apenas ao pulso (P), que se traduz pela fórmula: $\%PPI=100-[(PP+P/P)\times 100]$.

5.3.1.4 Determinação do número de Unidades Formadoras de Colônias (UFC)

Após 6 horas, a cavidade peritoneal foi lavada, e o fluido de lavagem foi recolhido para a determinação de Níveis de UFC. Doze microlitros de lavado peritoneal de cada rato foram colocados em gelo e diluídos em série com solução salina estéril e semeados em placas de ágar e incubadas durante a noite a 37°C, após o número de colônias foi contado.

5.3.1.5 Efeito direto

Para este experimento, a estirpe de *E. coli* ATCC 25922 e *K. pneumoniae* ATCC 700603 obtidas da Coleção de Culturas de Bactérias Hospitalares da FIOCRUZ, foram cultivadas em caldo de Luria-Bertani (Caldo Miller; Sigma-Aldrich) por 24 horas a 37°C para obter a fase de crescimento estacionário das culturas. As bactérias foram em seguida centrifugadas (200 rpm) durante 5 min, e os sedimentos foram ressuspensos em PBS a uma DO de 0,1 a 660 nm, o que corresponde a 108 UFC/mL.

Um microlitro da suspensão foi diluída em 999 µL de solução salina contendo 1 mg/mL dos compostos selecionados em placa de 24 poços, e, a placa foi colocada em estufa de CO₂ por 2 horas. Após este tempo, cada poço foi diluído em série com solução salina estéril contendo um volume final de 20 µL, semeados em placas de ágar, e, incubadas durante a noite a 37°C, em seguida, o número de colônias foi contado.

5.3.1.6 Análise Estatística

Os dados foram analisados estatisticamente por meio do teste t não pareado com o software Graph Pad Prism. Os dados foram considerados estatisticamente significativos se os valores de P foram inferiores a 0,05.

5.3.2 Resultados

O controle da carga bacteriana é um evento chave na gestão de pacientes sépticos, e, a terapêutica antibacteriana, por conseguinte, é necessária logo após o diagnóstico, e seu atraso tem um claro impacto sobre a mortalidade, devido ao controle da propagação da infecção e a colonização dos tecidos do organismo patogénico (DA CUNHA *et al.*, 2013; GOMES *et al.*, 2013).

Assim, foi realizado o efeito direto dos compostos sintetizados no presente trabalho na concentração de 1 mg/mL sobre duas das principais bactérias causadoras de sepsis *E. coli* e *K. pneumoniae*, a fim de verificar seus efeitos antibacterianos. Os

resultados apresentados nos **gráficos 1 e 2** mostram que os compostos testados possuem grande potencial contra essas bactérias, confirmando o efeito antimicrobiano dos derivados adamantóides diaminados e amino álcoois.

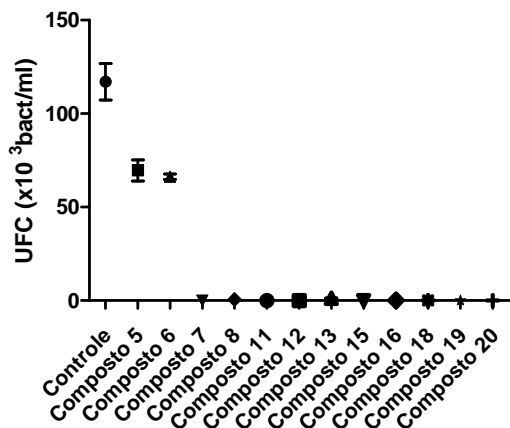


Gráfico 1 - Efeito direto dos compostos contra *E. coli*.

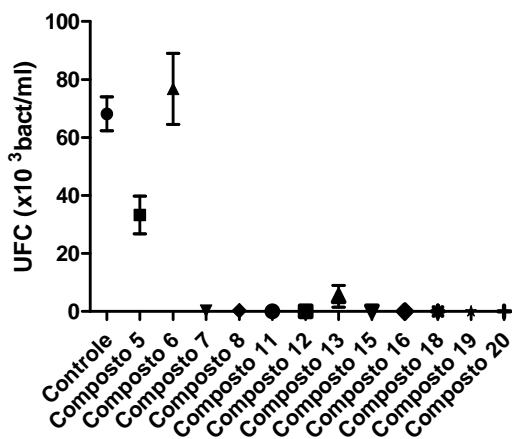


Gráfico 2 - Efeito direto dos compostos contra *K. pneumoniae*.

De acordo com os resultados observados nos **gráficos 1 e 2**, a eliminação dos microorganismos invasores foi bem sucedida em comparação ao grupo controle, sugerindo que os compostos testados, possuem uma considerável ação antibacteriana, principalmente os derivados amino álcoois, que inibiram as bactérias em até 100%, de acordo com que já é descrito pela literatura, derivados do adamantano e poliaminas possuem ação antimicrobiana reconhecida, bem como derivados amino álcoois que constituem uma importante família de compostos orgânicos de interesse farmacológico (DE ALMEIDA *et al*, 2011).

Segundo De Almeida e colaboradores (2011) estudos sobre derivados amino álcoois e a sua atividade antimicrobiana, sugerem que uma cadeia lipofílica e pelo menos um grupo hidroxila seja necessário para exercer esta atividade biológica.

Os resultados do efeito direto na atividade antibacteriana sugerem que os compostos que contém o grupo amino álcool são mais ativos do que os seus análogos diaminados, mostrando uma inibição significativa das bactérias testadas.

De acordo com estudos de Gomes e colaboradores (2013) a mortalidade e lesões de órgãos associado com sepse grave são principalmente devido a uma resposta inflamatória exacerbada. Esta inflamação sistêmica afeta a função do cérebro, causando uma disfunção aguda cerebral, determinante para deficiências cognitivas a longo prazo (HERNADES *et al*, 2014).

Em vista das evidências anteriormente, foi realizado o experimento de inibição pré-pulso (PPI) com o composto **5** a fim de verificar seu potencial como antagonista de receptor NMDA, uma vez que este seria um análogo a memantina, fármaco usado no tratamento da DA.

Um efeito conhecido como inibição pré-pulso (PPI) é um processo neuro comportamental em que a experiência de um estímulo sensorial inicial atenua um sobressalto motor em resposta a um estímulo sensorial acompanhado de um fenômeno que pode ser usado como uma medida operacional de propagação sensório-motor, ou seja, causa uma redução na magnitude da resposta de alarme que, quando comparado com a produzida pelo estímulo surpreendente. A resposta de sobressalto é a reação motora reflexa semelhante provocada por estímulo sensorial acústico, tátil ou visual (FRAU *et al*, 2007; LAURRAURI *et al*, 2012).

Este fenômeno fisiológico pode ser tipicamente interrompido em animais através de vários tratamentos farmacológicos, principalmente os antagonistas do receptor de NMDA e agonistas dopaminérgicos, os quais reduzem PPI (FRAU *et al*, 2007; LAURRAURI *et al*, 2012). Portanto este experimento foi usado para verificar se o composto **5** ultrapassa a barreira hemato encefálica, sendo possivelmente carregado pelo núcleo adamantano e se esta molécula é um potencial antagonista dos receptores NMDA.

Os receptores NMDA são mediadores essenciais da plasticidade do cérebro e são capazes de conversão de padrões específicos de atividade neuronal em mudanças de longo prazo na estrutura da sinapse e função que são pensados para ser a base cognitiva superior (PAOLETTI *et al*, 2013), e estão, particularmente, envolvidos em processos de memória, demência, e patogênese da doença de Alzheimer. A memantina, antagonista não competitivo do receptor NMDA, é usada na terapia da doença de Alzheimer, tendo efeito neuroprotetor (REISBERG *et al*, 2003).

Os resultados do teste de comportamento realizado em campo aberto em que se avaliou a locomoção ou a reatividade emocional dos animais tratados com o composto **5**, utilizando grupo controle e os grupos tratados com droga nas concentrações de 5 e 50 mg/kg, pode ser observado no **gráfico 3**, no qual podemos notar que não houveram diferenças significativas entre os deslocamentos do grupo controle e do grupo tratado com 5 mg/kg da droga. Mas podemos observar um aumento do deslocamento no grupo tratado com 50 mg/kg, apresentando ligeira agitação dos animais, como esperado em ensaios que pretendem avaliar se drogas dessa classe atingem o SNC. Os resultados do teste PPI estão apresentados nos **gráfico 4**.

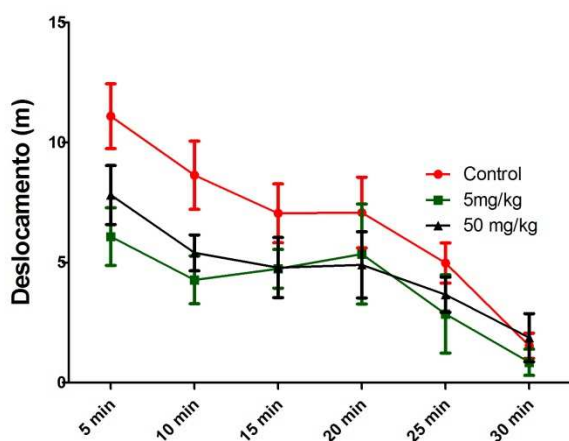


Gráfico 3 - Padrão de deslocamento dos animais em campo aberto.

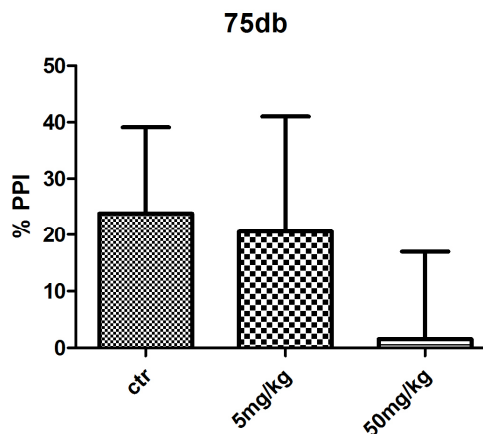


Gráfico 4 - Efeito PPI com pré-pulso de 75 dB

Os resultados mostra uma redução da PPI em 50 mg/kg, o que aponta que a droga penetrou no SNC, e pode ser um potencial antagonista dos receptores, porém em observações durante o teste notamos uma certa queda no estado de alerta dos animais. Este fato sugere que o composto estudado talvez não seja uma boa opção para o tratamento da DA, usado como análogo da memantina, mas que possui efeito analgésico e, até mesmo, anestésico, como a cetamina (**FIGURA 23**).

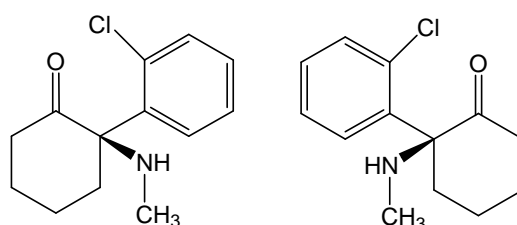


Figura 23 – Estrutura da Cetamina

Assim como a cetamina, que possui efeitos diversos devido ao antagonismo dos receptores NMDA, um anestésico dissociativo com uma vasta gama de aplicações clínicas e uma margem ampla de segurança, com ampla pesquisa no estudo da esquizofrenia, tendo influência significativa sobre a neurotransmissão glutaminérgica (WOLFF & WINSTOC, 2006), o composto **5**, sendo um derivado adamantóide, possui a capacidade de atravessar a barreira hemato encefálica e, também, pode ser utilizado como carreador de drogas para o SNC.

Além disso, sendo um antagonista dos receptores NMDA, podendo atuar nas disfunções destes receptores, estando envolvidos em várias desordens neurológicas e psiquiátricas, incluindo acidente vascular cerebral, dor patológica, outras doenças neurodegenerativas e esquizofrenia (PAOLETTI *et al*, 2013), destacando a diversidade funcional do receptor NMDA e o envolvimento da molécula em questão nestas funções.

Em vista dos resultados apresentados, será necessário a realização de novos experimentos em modelo animal de sepse, a saber, ligadura e punção cecal (CLP), a fim de confirmar o potencial antibiótico de alguns compostos *in vivo*. Assim como, dosar a concentração de droga que chega ao SNC de ratos, dosando sua concentração no líquido cefalorraquidiano por microdiálise cerebral.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados dezenove compostos, entre estes os intermediários **2**, **3** e **4**, sendo doze inéditos, a saber: oito derivados diaminados (5-11, 18) e nove derivados aminoalcoois (12-16, 19-21, 23), nas posições 1 e 2 da cadeia adamantano.

Os derivados adamantóides foram preparados utilizando-se procedimentos simples e foram obtidos em uma ampla faixa de rendimentos entre 25-90%, sendo que os baixos rendimentos podem ser justificados devido à formação de vários subprodutos e pela dificuldade de purificação.

Foram realizados ensaios biológicos, nos quais o composto **7** apresentou maior inibição contra os microorganismos testados, tendo assim um grande potencial para uma possível atividade antimicrobiana, assim como os derivados amino álcoois apresentaram relevante atividade antimicrobiana. Além de verificarmos grande potencial das moléculas como antagonistas dos receptores NMDA, devido sua capacidade de penetração no SNC, permitida pelo anel adamantano.

Os compostos inéditos sintetizados neste trabalho já foram enviados para avaliação antiparasitária, imunossupressora e análise espectrométrica de massas.

REFERÊNCIAS

- ANDRE, J.; ACHTEN, G. Onychomycosis. **International Journal of Dermatology**, v. 26, n. 8, p. 481-490, 1987.
- ALMEIDA, L. M. M.; SOUZA, E. A. F.; BIANCHIN, D. B.; SVIDZINSKI, T. I. Resposta in vitro de fungos agentes de micoses cutâneas frente aos antifúngicos sistêmicos mais utilizados na dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 3, p. 249-255, 2009.
- AVERY, M.A.; LABADIE, G.R.; CHOI, S.R. Diamine derivatives with antiparasitic activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 615-619, 2004.
- BARR, I. G.; DENG, Y. M.; IANNELLO, P.; HURT, A. C.; KOMADINA, N. Adamantane resistance in *Influenza A* (H1N1) viruses increased in 2007 in south east Asia but decreased in Australia and some other countries. **Antiviral research**, v.80, p.200-205, 2008.
- BORCH, R. F.; BERNSTEIN, M. D.; DURST, H. D. Cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, p. 2897-2904, 1971.
- BRANCO, F. S. C.; PINTO, A. C.; BOECHAT, N. A Química Medicinal de Novas Moléculas em fase clínica para o tratamento da tuberculose. **Revista Virtual Química**, v. 4, n. 3, p. 287-328, 2012.
- CANADIAN NATIONAL CENTRE FOR MYCOLOGY. *Dermatopatias*. Disponível em: <<http://www2.provlab.ab.ca/bugs/webbug/mycology/dermhme.htm>>. Acesso em: 14 mar 2014.
- CANETTI, J.; RIST, E.; GROSSET, R. Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. **Revue de Tuberculose et de Pneumologie**, v. 27, p. 217-272, 1963.

CANESCHI, C.A. Potencial antifúngico do óleo essencial de *Baccharis trimera* Less (D.C.) Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013.

CARDOSO, S. H.; DE ASSIS, J. V.; DE ALMEIDA, M. V. Synthesis and antitubercular activity of isoniazid condensed with carbohydrate derivatives. **Quimica Nova**, v. 32, n. 6, p. 1557-1560, 2009.

CLINICAL AND LABORATORY AND STANDARDS INSTITUTE. Method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved Standard M38-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, **Wayne**, 2002.

COIMBRA, E. S.; DE ALMEIDA, M. V.; JUNIOR, C. O. R.; TAVEIRA, A. F.; DA COSTA, C. F.; DE ALMEIDA, A. C.; REIS, E. F. C.; DA SILVA, A. D. Synthesis and antileishmanial activity of lipidic amino alcohols. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 75, p. 233-235, 2010.

DA COSTA, C. F.; COIMBRA, E. S.; BRAGA, G. B.; DOS REIS, R. C. N.; DA SILVA, A. D.; DE ALMEIDA, M. V. Preparation and antileishmanial activity of lipophilic *N*-alkyl diamines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 63, p. 40-42, 2009.

DA COSTA, C. F.; PINHEIRO, A. C.; DE ALMEIDA, M. V.; LOURENÇO, M. C. S.; DE SOUZA M. V. N. Synthesis and antitubercular activity of novel amino acid derivatives. **Chemical Biological Drug Design**, v. 79, p. 216-222, 2012.

DA CUNHA, M. G. A. T.; GOMES, R. N.; ROEHRS, N.; BOZZA, F. A.; PRESCOTT, S. M.; STAFFORINI, D.; *et al.* Bacterial clearance is improved in septic mice by platelet-activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH) administration. **Plos one**, v. 8, n. 9, p. e74567- e74574, 2013.

DE ALMEIDA, C. G.; REIS, S. G.; DE ALMEIDA, A. M.; DINIZ, C. G.; DA SILVA, V. L.; LE HYARIC M. Synthesis and antibacterial activity of aromatic and heteroaromatic amino alcohols. **Chemical Biological Drug Design**, v. 78, p. 876-880, 2011.

DE LA VÍA, E.; BARÓN, R.; MOLINSC, E.; ARRIERO, J.M. Tuberculosis. **Archives Bronconeumology**, v. 47, n. 8, p. 10-14, 2011.

DE SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Química Nova**, v. 28(4), p. 678-682, 2005.

DECKER, H. Versammlung deutscher naturforscher und ärzte. *Angewandte Chemie*, v. 37, n. 41, p. 795, 1924.

DEKKER, M.; JR FORT, R. C. The chemistry of diamond molecules: adamantane. New York: Inc; 1976.

FERNANDES, F. S.; JÚNIOR, C. O. R.; FERNANDES, T. S.; SILVEIRA, L. S.; REZENDE, C. A. M.; DE ALMEIDA, M. V., *et al.* Anthelmintic effects of alkylated diamines and amino alcohols against *Schistosoma mansoni*. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1-9, 2013.

FRANZBLAU, S. G.; WITZIG, R. S.; MCLAUGHLIN, J. C.; TORRES, P.; MADICO, G.; HERNANDEZ, A. Rapid, low-technology MIC determination with clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates by using the Microplate Alamar Blue Assay. **Clinical Microbiology**, v. 36, p. 362-366, 1998.

FRAU, R.; ORRU, M.; FA, M.; CASTI, A.; MANUNTA, M.; FAIS, N.; *et al.* Effects of topiramate on the prepulse inhibition of the acoustic startle in rats. **Neuropsychopharmacology**, v. 32, p. 320-331, 2007.

FORT, R. C.; SCHLEYER P. R. Adamantane: consequences of the diamondoid structure. **Chemical Reviews**, v. 64, n. 3, p. 277-300, 1964.

FORT, R. C. Adamantane: the chemistry of diamond molecules. New York: Marcel Dekker Inc; p. 327-357, 1976.

GAREGG, P. J. Some aspects of region-, stereo- and chemoselective reactions in carbohydrate chemistry. **Pure and Applied Chemistry**, v. 56, p. 845-858, 1984.

GELDENHUYS, W. J.; MALAN S. F.; BLOOMQUIST, J. R.; MARCHAND, A. P.; VAN DER SCHYF, C. J. Polycyclic cage compounds: a focus on pentacycloundecane derivatives. **Medicinal Research Reviews**, v. 25, n. 1, p. 21-48, 2005.

GHANDI, N. R.; NUNN, P.; DHEDA, K.; SCHAAF, H. S.; ZIGNOL, M.; SOOLINGEN, D. V.; JENSEN, P; BAYONA, J. Multidrug-resistant and extensively

drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. **Lancet**, v. 375, p. 1830-1843, 2010.

GOMES, A. R. G.; MADRID, I. M.; MATOS, C. B.; TELLES, S. A. J.; WALLER, S. B.; NOBRE, M. O.; MEIRELES, M. C. A. Dermatopatias fúngicas: aspectos clínicos, Diagnósticos e terapêuticos. *Acta Veterinaria Brasilica*, v. 6, n. 4, p. 272-284, 2012.

GOMES, R. N.; TEIXEIRA-CUNHA, M. G. A.; FIGUEIREDO, R. T.; ALMEIDA, P. E.; ALVES, S. C.; BOZZA, P. T.; *et al.* Bacterial clearance in septic mice is modulated by MCP-1/CCl₂ and nitric oxide. **Shock**, v. 39, n. 1, p. 63-69, 2013.

HANEKE, E. Fungal infections of the nail. **Seminars in Dermatology**, v. 10, n. 1, p. 41-53, 1991.

HAVIS, N. D.; WALTERS, D. R.; COOK, F. M.; ROBINS, D. J. Synthesis, fungicidal activity, and effects on fungal polyamine metabolism of novel cyclic diamine. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 45, p. 2341-2344, 1997.

HERNANDEZ, M. S.; D'AVILA, J. C.; TREVELIN, S. C.; REIS, P. A.; KINJO, E. R.; LOPES, L. R.; *et al.* The role of Nox2-derived ROS in the development of cognitive impairment after sepsis. **Journal of Neuroinflammation**, v. 11, p. 36-48, 2014.

HORVAT, M.; LIDIJA, U.; MARJANOVIC, M.; CINDRO, N.; FRANKOVIC, O.; MAJERSKI, K.M.; *et al.* Evaluation of antiproliferative effect of *N*-(alkyladamantyl)phthalimides *In vitro*. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 79, p. 497-506, 2012.

JABADO, N.; GROS, P. Tuberculosis: the genetics of vulnerability. **Nature**, v. 434, p. 709-11, 2005.

JUNIOR, C. O. R.; ALVES, R. O.; REZENDE, C. A. M.; DA COSTA, C. F.; SILVA, H. LE HYARIC, M.; *et al.* Trypanocidal activity of lipophilic diamines and amino alcohols. **Biomed Pharmacotherapy**, v. 64, p. 624-626, 2010.

KHOSRAVI, A. R.; SHOKRI, H.; FARAHNEJAT, Z.; CHALANGARI, R.; KATALIN, M. Antimycotic efficacy of Iranian medicinal plants towards: dermatophytes obtained from patients with dermatophytosis. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 11, n. 1, p. 43-48, 2013.

KWON, D. H., LU, C. D. Polyamine effects on antibiotic susceptibility in bacteria. **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 51, n. 6, p. 2070-2077, 2007.

LARRAURI, J. A.; LEVIN, E. D. The α 2-adrenergic antagonist idazoxan counteracts prepulse inhibition deficits caused by amphetamine or dizocilpine in rats. **Psychopharmacology**, v. 219, p. 99–108, 2012.

LLANGO, K., ARUNKUMAR, S. Synthesis, antimicrobial and antitubercular activities of some novel trihydroxy benzamido azetidino-2-one derivatives. **Trop J Pharm Res**, v. 10, n. 2, p. 219-229, 2011.

LEE, R. E.; PROTOPOPOVA, M.; CROOKS, E.; SLAYDEN R.A.; TERROT M.; BARRY 3rd C. E. Combinatorial lead optimization of [1,2]-diamines based on ethambutol as potential antituberculosis preclinical candidates. **Journal of Combinatorial Chemistry** v. 5, p. 172-187, 2003.

MAGAGNIN, C. M.; STOPIGLIA, C. D. O.; VIEIRA, F. J.; HEIDRICH, D.; MACHADO, M.; VETORATTO, G.; LAMB, F. M.; SCROFERNEKER, M. L. Perfil de suscetibilidade a antifúngicos de dermatófitos isolados de pacientes com insuficiência renal crônica. **Anais Brasileiros Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 694-701, 2011.

MANSOORI, G. A. Diamondoid molecules. **Advances in Chemical Physics**, v. 136, p. 207-58, 2007.

MARCH, J. Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure. 4^a edição. Nova York: John Wiley & Sons, 1992, p. 349-356.

MARTIN, G.S.; MANNINO, D.M.; EATON, S.; MOSS, M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **New England Journal of Medicine**, v. 348, p. 1546-1554, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tuberculosis. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs>. Acesso em: 20 dez 2013.

ONAJOLE, O. K.; GOVENDER, P.; VAN HELDEN, P. D.; KRUGER, H. G.; MAGUIRE, G. E. M., WIID, I., GOVENDER, T. Synthesis and evaluation of SQ109

analogues as potential anti-tuberculosis candidates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 2075–2079, 2010.

ONAJOLE, O. K.; SOSIBO, S.; GOVENDER, P.; GOVENDER, T.; HELDEN, P. D.; MAGUIRE, G.E.M.; *et al.* Novel linear diamine disubstituted polycyclic ‘cage’ derivatives as potential antimycobacterial candidates. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 78, p. 1022–1030, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Tuberculosis. Disponível em: <<http://www.who.int/tb/en/>>. Acesso em: 20 dez 2013.

PAOLETTI, P.; BELLONE, C.; ZHOU, Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. **Nature**, v. 14, p. 383-400, 2013.

PELEGRINI, A.; TAKAHASHI, J. P.; PEREIRA, C. Q. M; PESSONI, R. B.; SOUZA, M. C. Incidence of dermatophytosis in a public hospital of São Bernardo do Campo, São Paulo State, Brazil. **Revista Ibero americana Micology**, v. 26, n. 2, p. 118-20, 2009.

PEREIRA, F. O. Atividade antifúngica do óleo essencial de *Cymbopogon winterianus* Jowitt ex Bor sobre dermatófitos do gênero *Trichophyton*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2009.

PROTOPOPOVA, M.; HANRAHAN, C.; NIKONENKO, B.; SAMALA, R.; CHEN, P.; GEARHART, J., *et al.* Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56, p. 968-74, 2005.

RAMEZANI, H.; MANSOORI, G.A. Diamondoids as molecular building block for nanotechnology, drug targeting and gene delivery, cap. 3, p. 44-71, 2006.

REIS, R. S.; Jr NEVES, I.; LOURENÇO, S. L. S.; FONSECA, L. S.; LOURENÇO, M.C.S. Comparison of flow cytometric and alamar blue tests with the proportional method for testing susceptibility of mycobacterium tuberculosis to rifampin and isoniazid. **Clinical Microbiology**, v. 42, n. 5, p. 2247-8, 2004.

REISBERG, B.; DOODY, R.; STÖFFLER, A.; SCHMITT, F.; FERRIS, S.; MÖBIUS, H. J. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *The new england journal of medicine*, v. 348, p. 1333-1341, 2003.

ROGRIGUEZ-BAÑO, J.; NAVARRO, N. D.; ROMERO, L.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.; MUNIAIN, M. A.; PEREA, E. J. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. **Journal of clinical microbiology**, v. 42, n. 3, p. 1089-1094, 2004.

ROSS, W. F.; WALTERS, D. F.; ROBINS, J.D. Synthesis and antifungal activity of five classes of diamines. **Pest Management Science**, v. 60, p. 143-148, 2004.

SCHLEYER, P. V. R. A simple preparation of adamantane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 12, p. 3292, 1957.

SEKER, E.; DOGAN, N. Isolation of dermatophytes from dogs and cats with suspected dermatophytosis in Western Turkey. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 98, p. 46-51, 2011.

SILVA, A. L. N.; ADADE, C. M.; SHOYAMA, F. M.; NETO, C. P. S.; PADRÓN, T. S.; DE ALMEIDA, M. V.; *et al.* *In vitro* leishmanicidal activity of N-dodecyl-1,2-ethanediamine. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 66, p. 180-6, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA. Tuberculosis. Disponível: <[http://qnint.s bq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=Y9QZ4xsQpA2yljctwZmVXIXCygVauFuYgl3K-Qm1OQCirCRv0WesyJgnqIq4Yx_hKUOTHlIPNFyxP3HF3rgupA==](http://qnint.s bq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=Y9QZ4xsQpA2yljctwZmVXIXCygVauFuYgl3K-Qm1OQCirCRv0WesyJgnqIq4Yx_hKUOTHlIPNFyxP3HF3rgupA==>)>. Acesso em: 14 mar 2014.

SOUZA JUNIOR, M. A.; FERREIRA, E. S.; DA CONCEIÇÃO, G. C. Betalactamases de espectro ampliado (ESBL): um importante mecanismo de resistência bacteriana e sua detecção no laboratório clínico. **NewsLab**, 63^a ed., p. 152-174, 2004.

TAVARES, J.; OUAISSI, A.; LIN, P. K. T.; TOMA'S, A.; DA SILVA, A. C. Differential

effects of polyamine derivative compounds against *Leishmania infantum* promastigotes and axenic amastigotes. **International Journal for Parasitology**, v. 35, p. 637-646, 2005.

VANITHA, J.D., PARAMASIVAN, C.N. Evaluation of microplate Alamar blue assay for drug susceptibility testing of Mycobacterium avium complex isolates. **Diagnostic Microbiology & Infectious Disease**, v. 49, n. 3, p. 179-182, 2004.

WICHTERMAN, K. A.; BAUE, A. E.; CHAUDRY, R. H. Sepsis and septic shock - a review of laboratory models and a proposal. **Journal of surgical research** v. 29, p. 189-201, 1980.

WISSELINK, G. J.; ZANTEN, E. V.; KOOISTRA-SMID, A., M., D. Trapped in keratin; a comparison of dermatophyte detection in nail, skin and hair samples directly from clinical samples using culture and real-time PCR. **Journal of Microbiological Methods**, v. 85, p. 62-66, 2011.

WOLFF, K.; WINSTOCK, A. R. Ketamine. **Central Nervous System Drugs**, v. 20(3), p. 199-218, 2006.

WU H. M.; TZENG³, N. S.; QIAN, L.; WEI, S. J.; HU, X.; CHEN, S.H.; *et al.* Novel neuroprotective mechanisms of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, p. 2344–2357, 2009.

YAMANAKA, C.N., GIORDANI, R.B., REZENDE, JR C.O., EGER, I., KESSLER, R.L., TONINI, M.L., *et al.* Assessment of leishmanicidal and trypanocidal activities of aliphatic diamine derivatives. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 82, p. 697-704, 2013.

**APÊNDICE A - COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS E ARTIGOS PUBLICADOS
RELACIONADOS A ESTE TRABALHO**

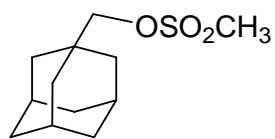
- ✓ **BARBOSA, G.;** Lourenço, M. C. S.; Saraiva, M. F.; De Almeida, M.V. Synthesis and antitubecular evaluation of adamantyl diamine derivatives. Submitted in Chemical Biology and Drug Design.

- ✓ **BARBOSA, G.;** De Almeida, M. V. Síntese de derivados adamantóides amino álcoois, potenciais agentes farmacológicos. VI Encontro da Rede Mineira de Química, Itajubá-MG, 2013.

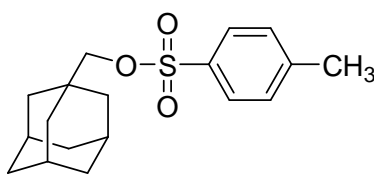
- ✓ **BARBOSA, G.;** De Almeida, M. V. Síntese de derivados adamantóides diaminaados, novos candidatos a agentes antiparasitários. IV Congresso de Ciências Farmacêuticas de Ouro Preto e I Feira de Ciências Farmacêuticas, Ouro Preto-MG, 2013.

- ✓ **BARBOSA, G.;** De Almeida, M. V. Síntese de derivados amino álcoois adamantóides, novos candidatos a agentes antiparasitários. XXVII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, São João del-Rei-MG, 2013.

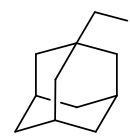
APÊNDICE B - LISTA DE ESTRUTURAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS



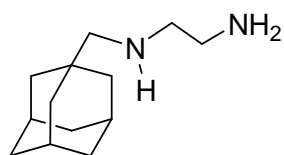
(2)



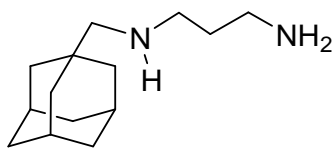
(3)



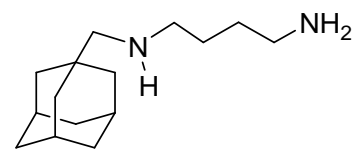
(4)



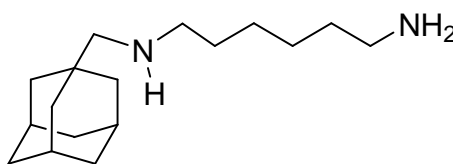
(5)



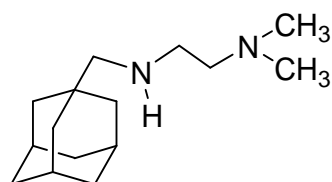
(6)



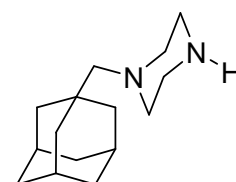
(7)



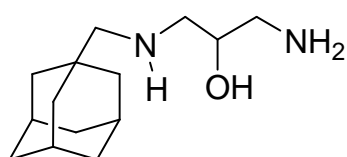
(8)



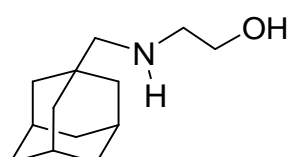
(9)



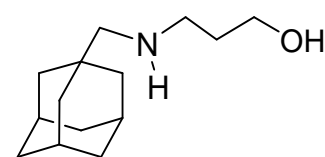
(10)



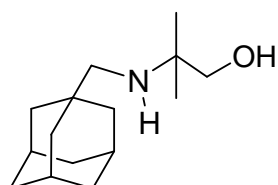
(11)



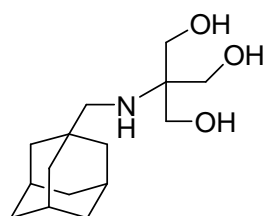
(12)



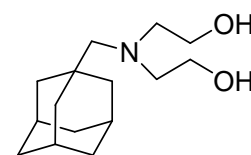
(13)



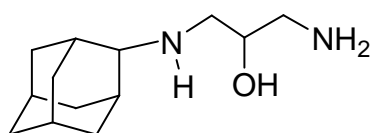
(14)



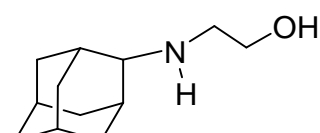
(15)



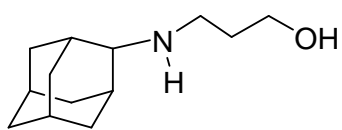
(16)



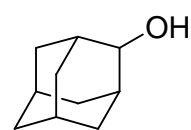
(18)



(19)



(20)



(23)

APÊNDICE C - SEÇÃO DE ESPECTROS

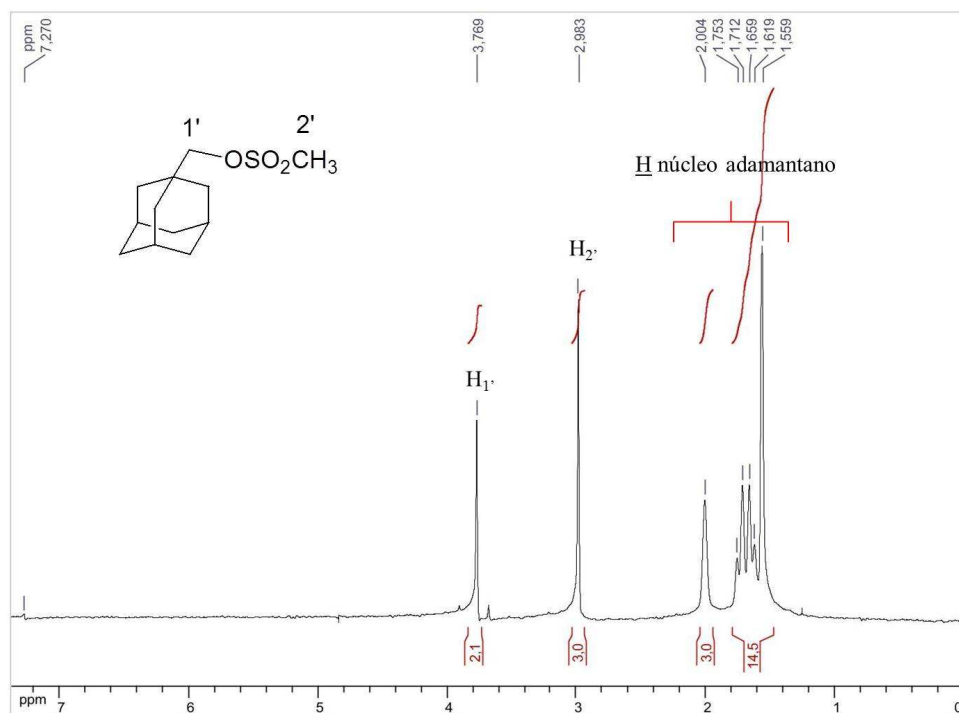


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **2**.

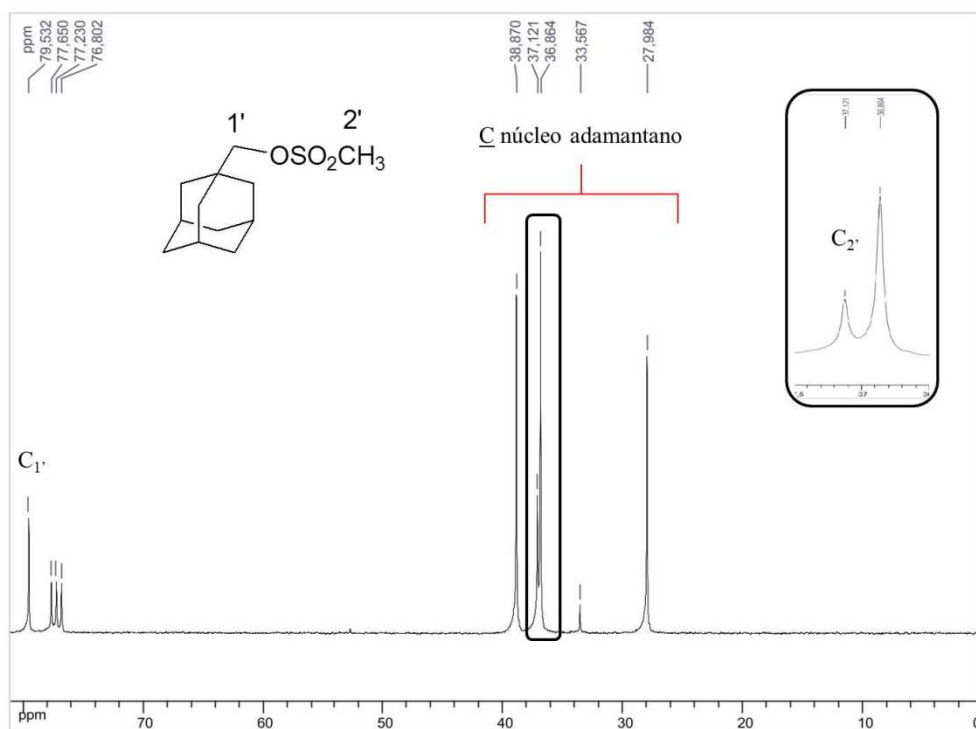


Figura 2. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do composto **2**.

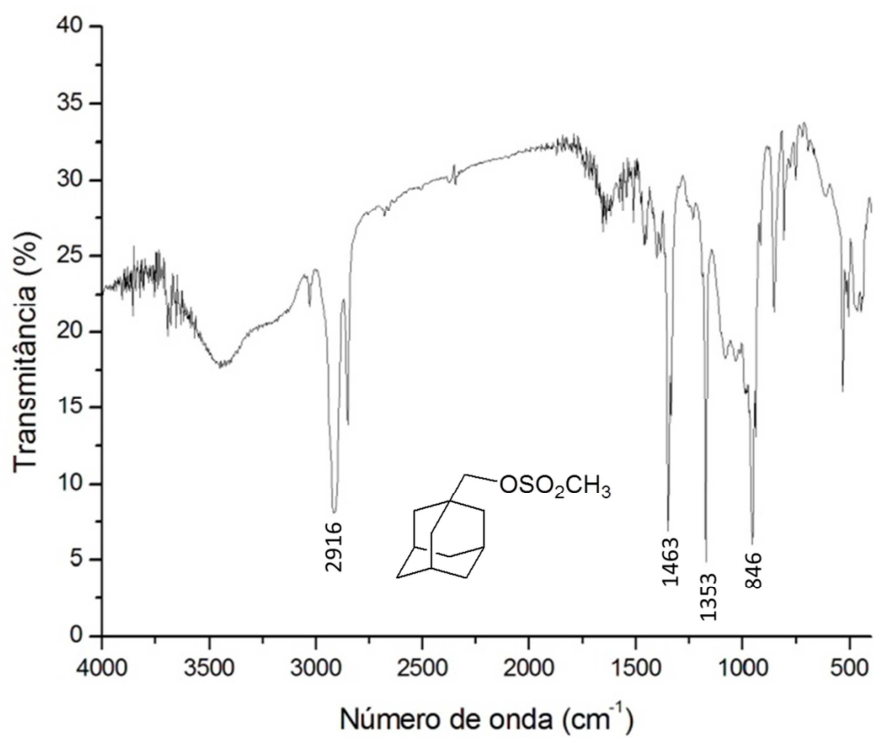


Figura 3. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **2**.

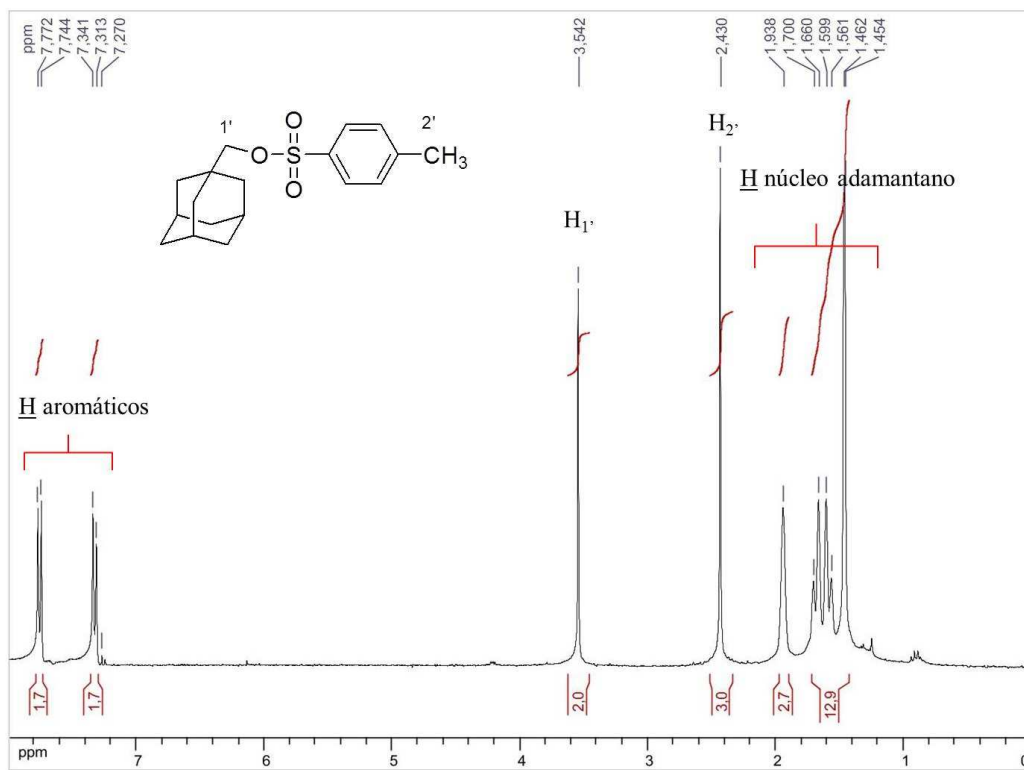


Figura 4. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **3**.

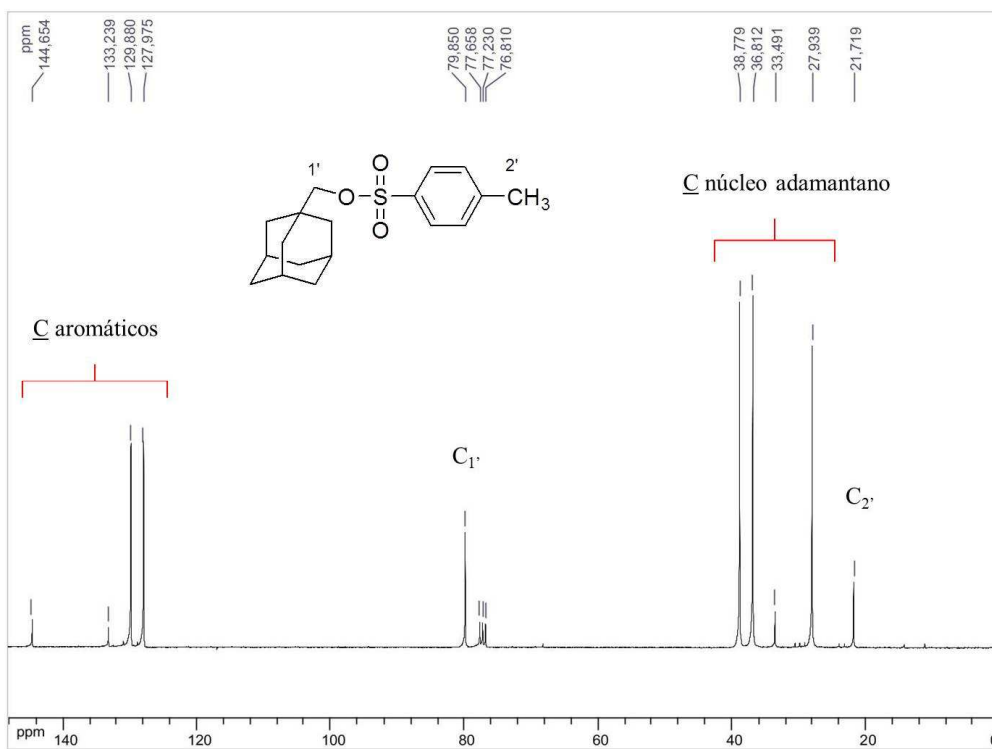


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 3.

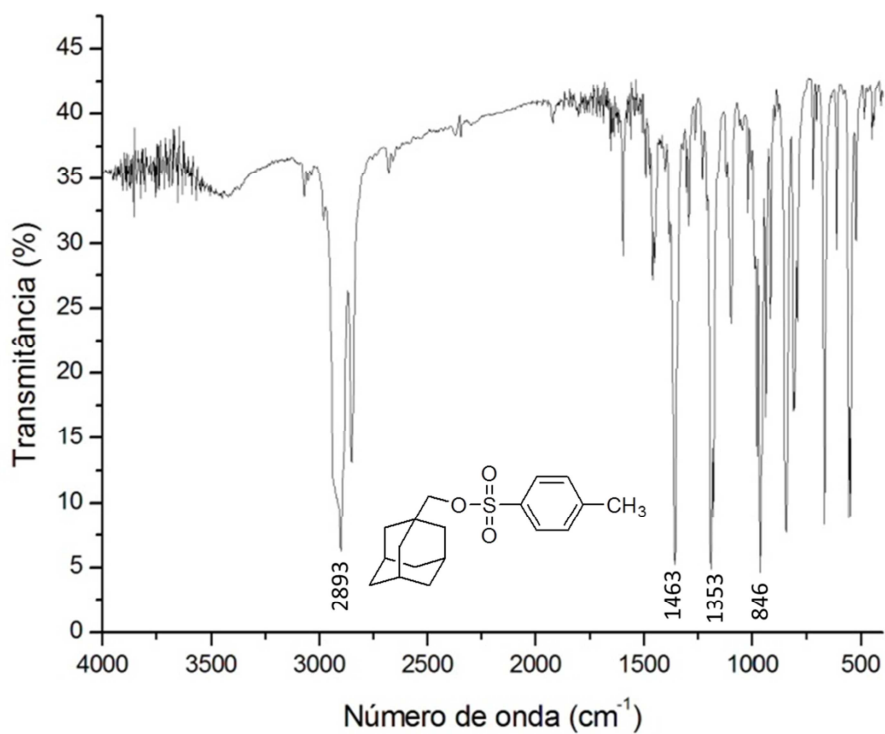


Figura 6. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 3.

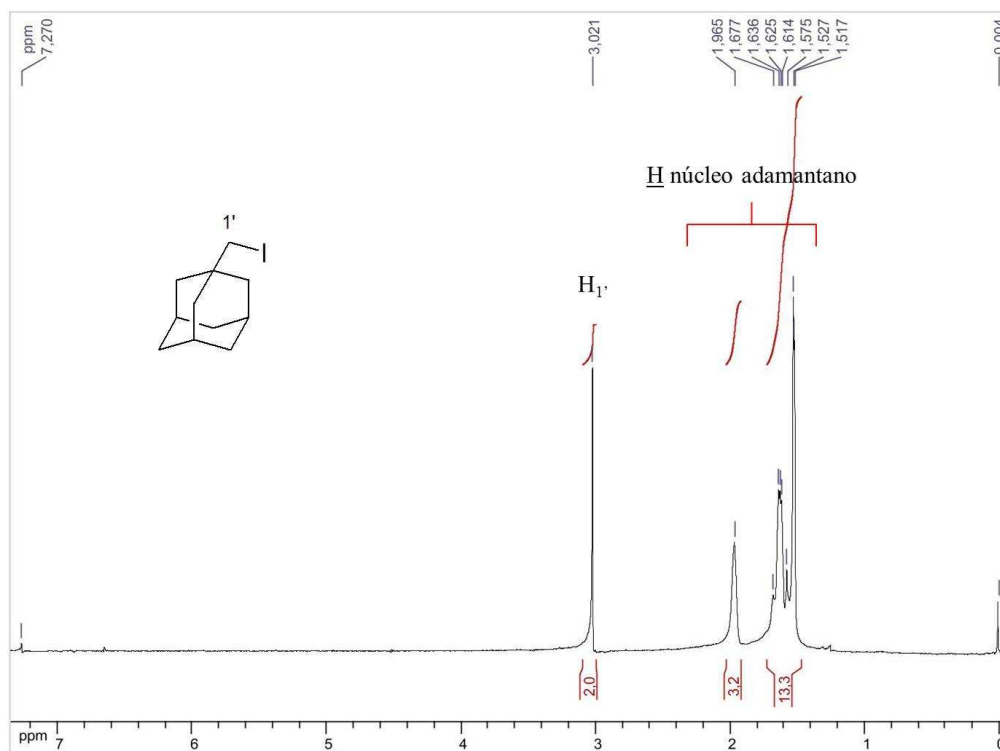


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **4**.

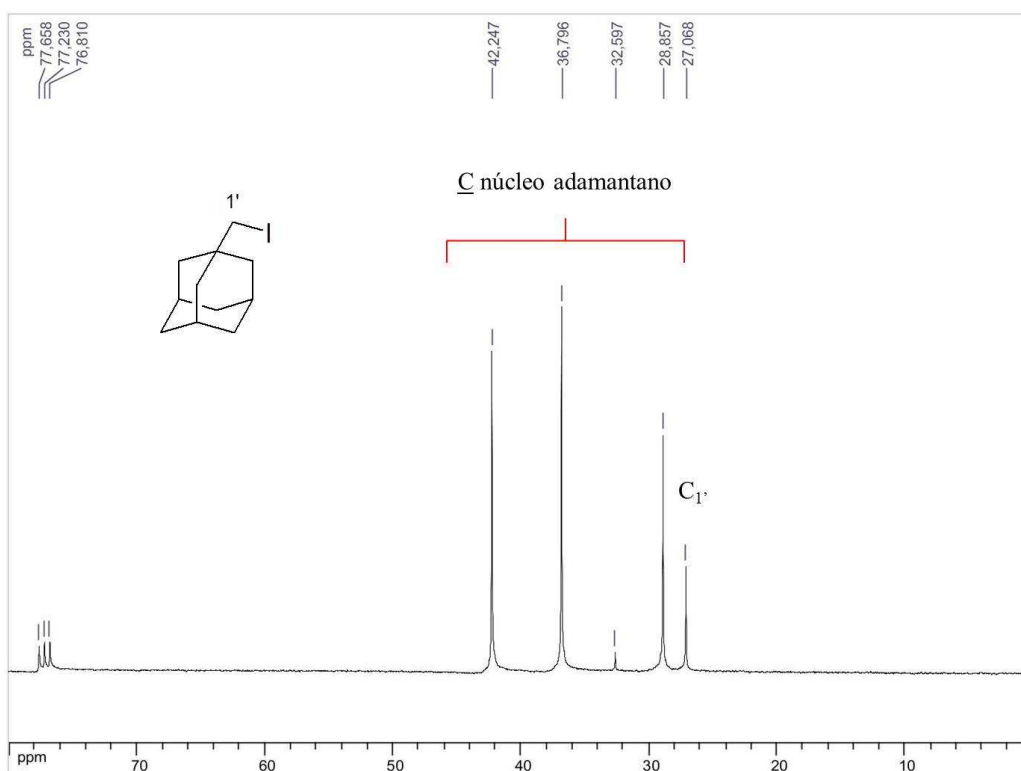


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **4**.

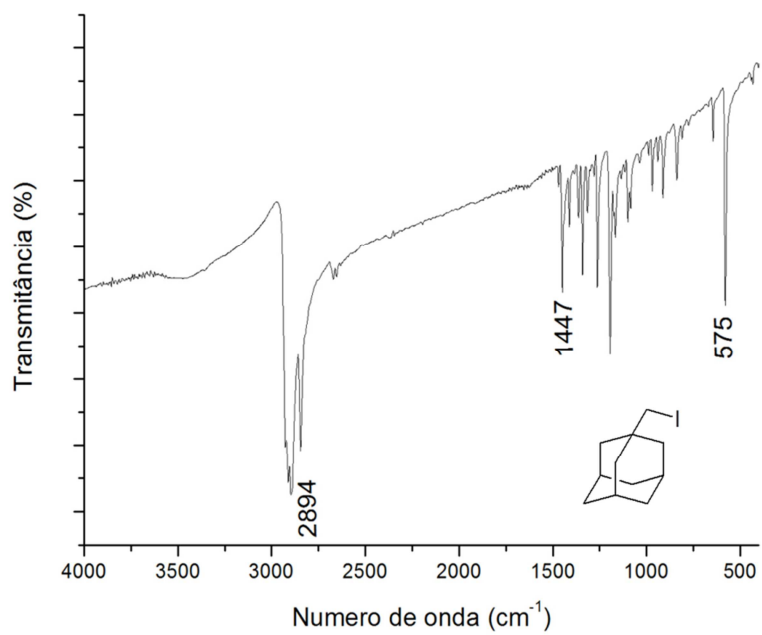


Figura 9. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 4.

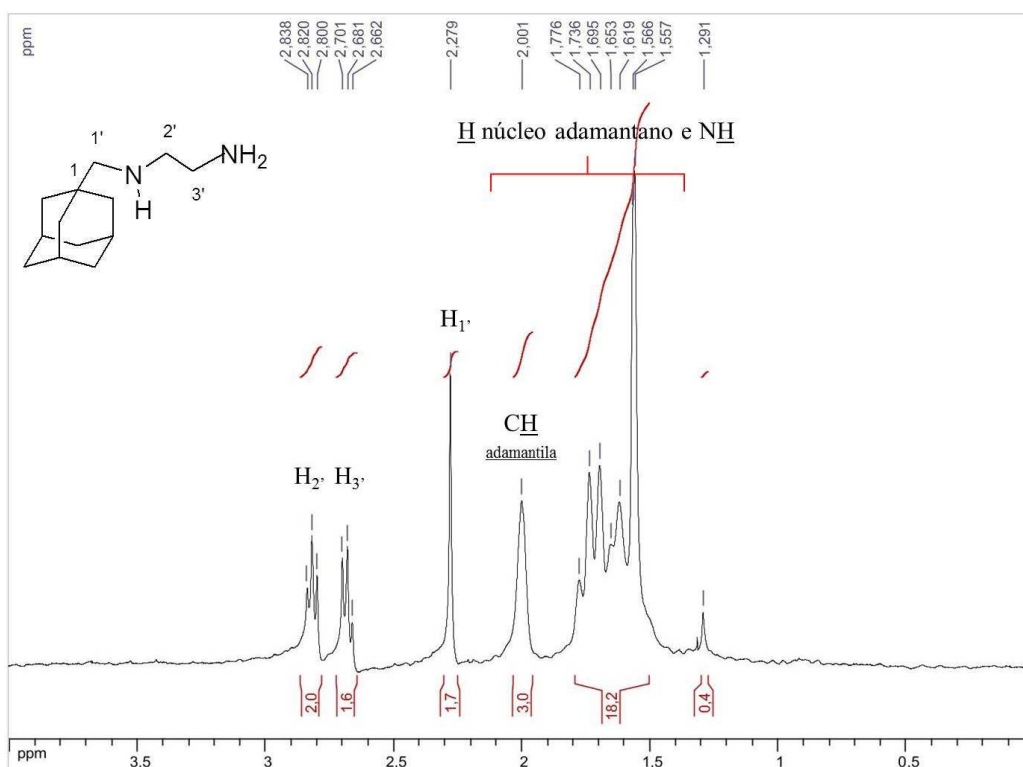


Figura 10. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 5.

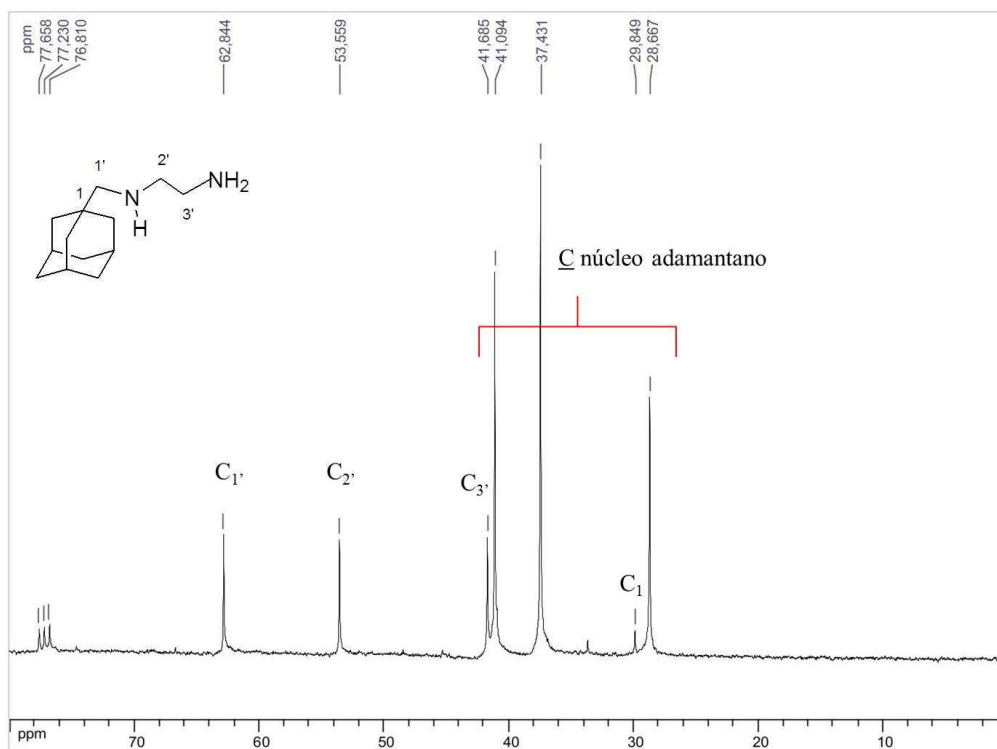


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **5**.

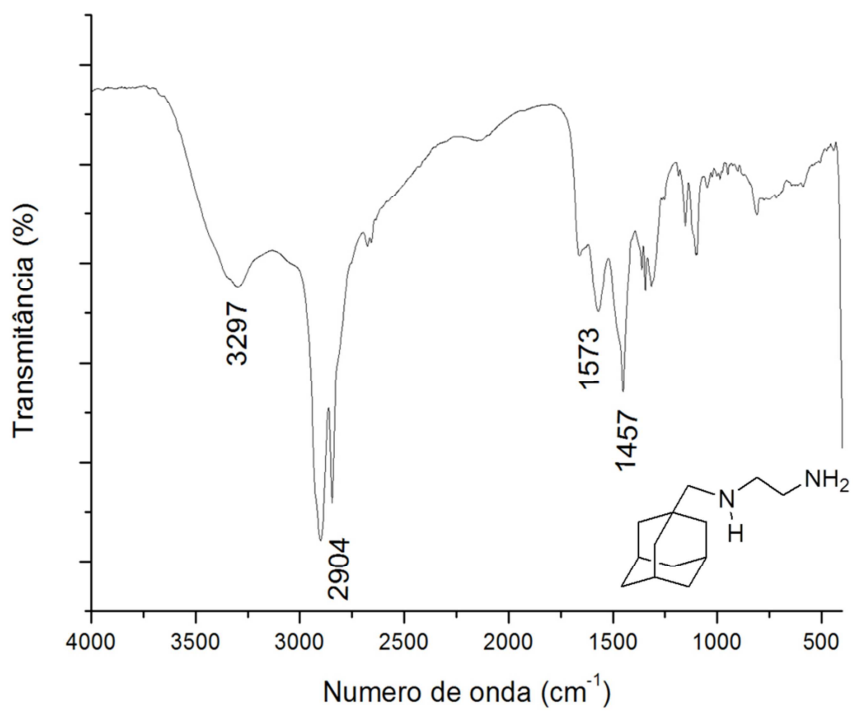


Figura 12. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto **5**.

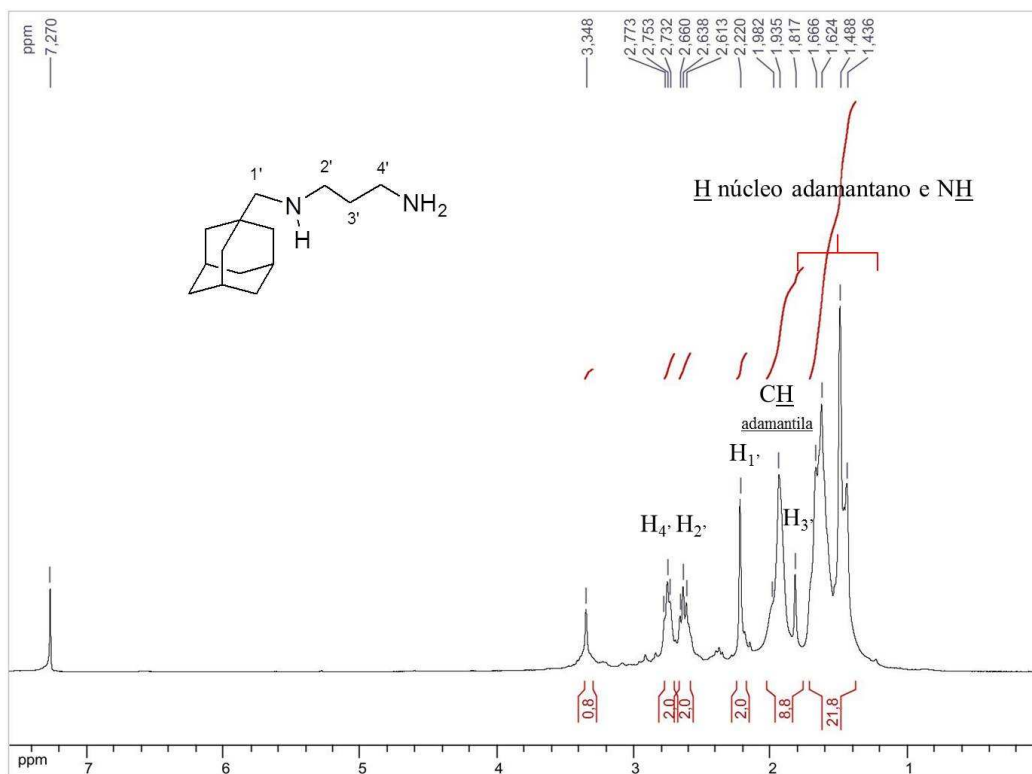


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **6**.

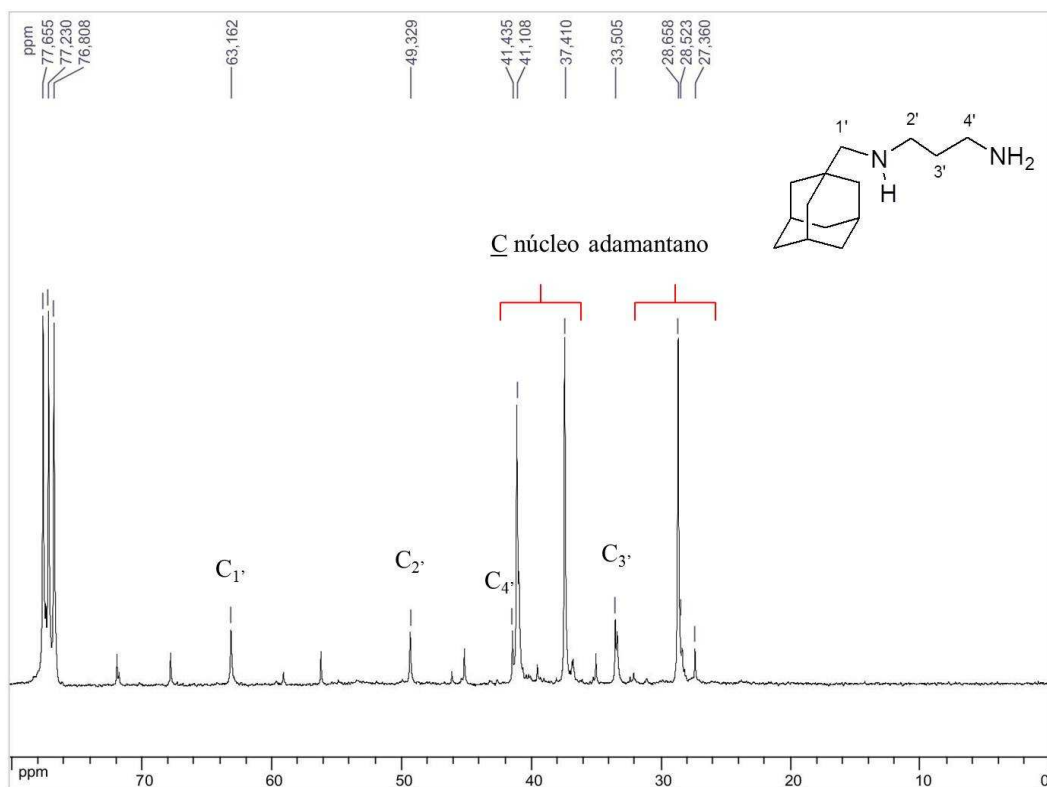


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **6**.

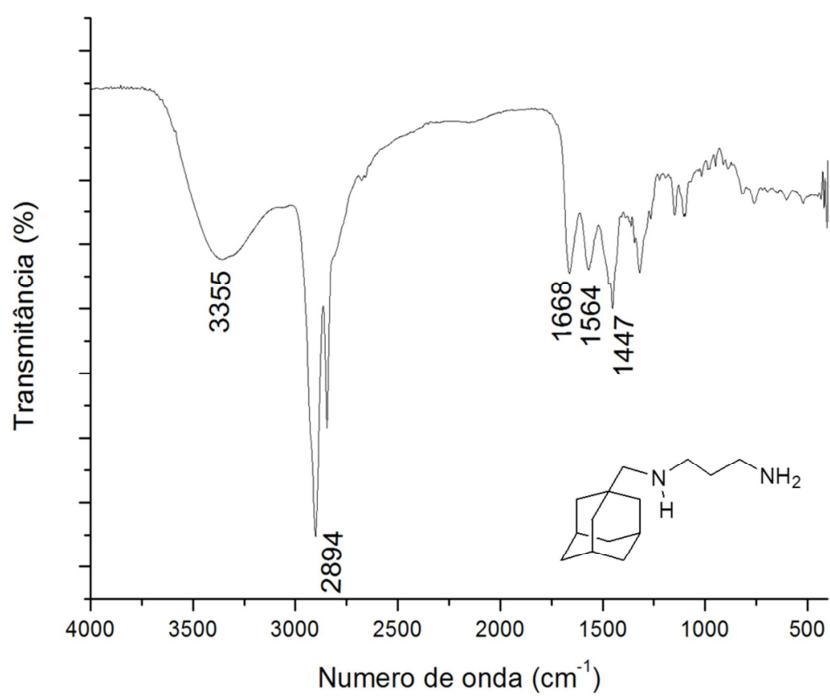


Figura 15. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto **6**.

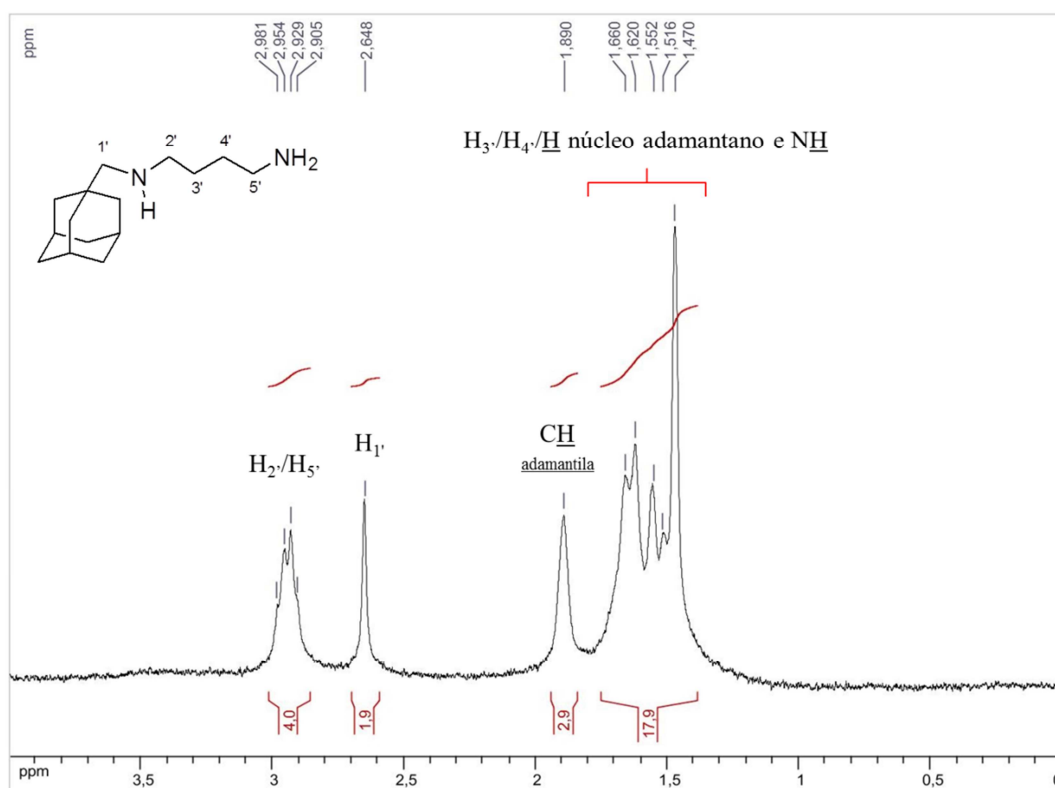


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 300 MHz) do composto **7**.

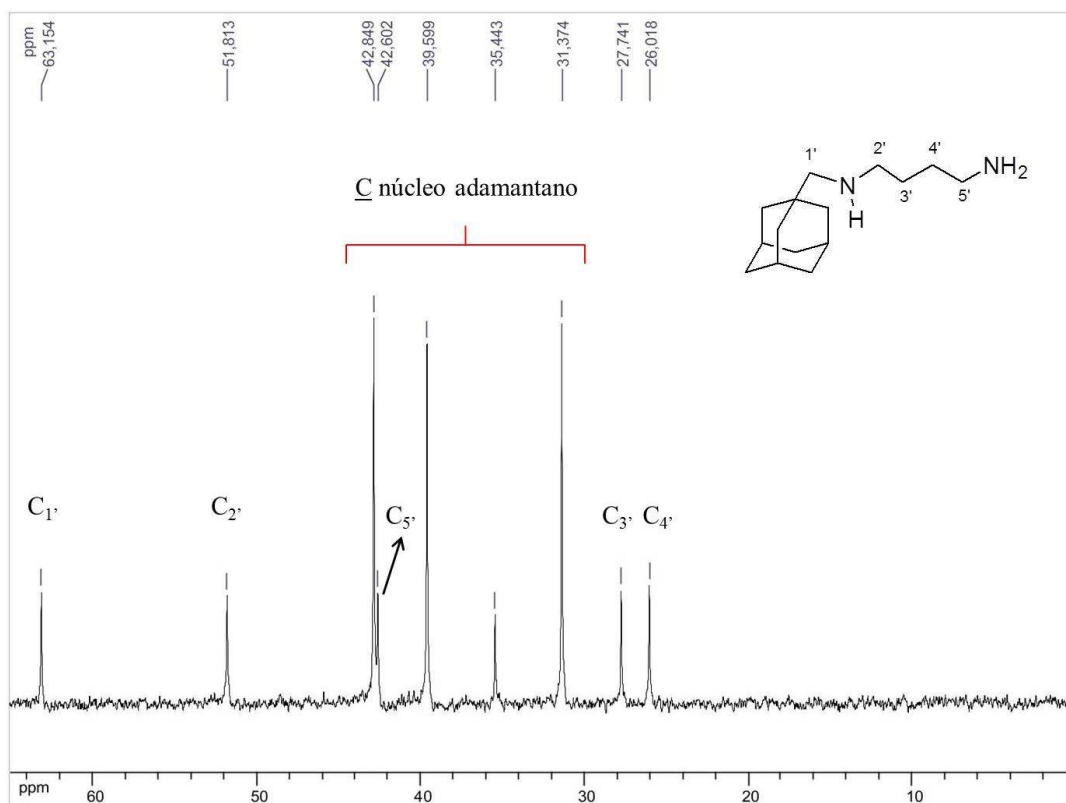


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , 75 MHz) do composto 7.

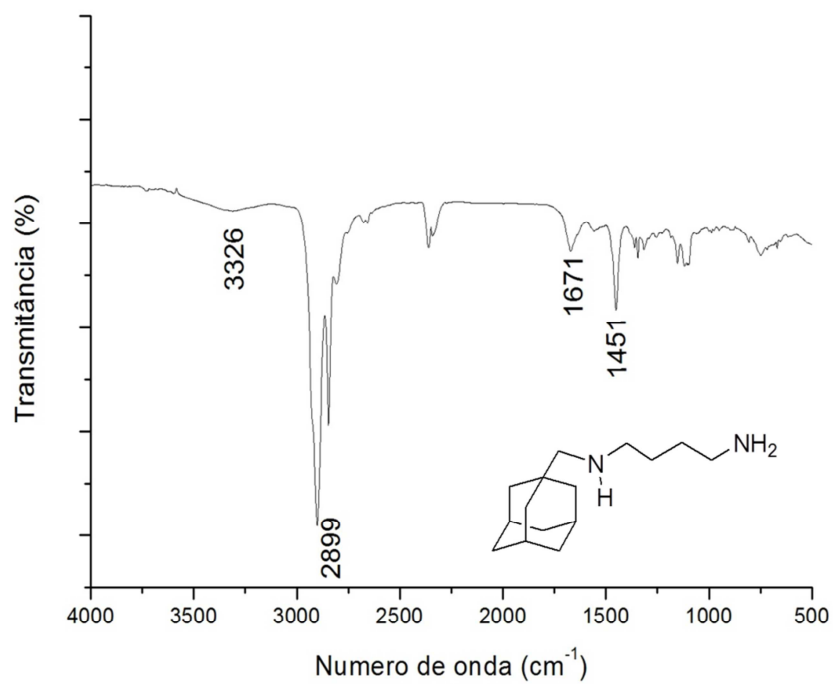


Figura 18. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto 7.

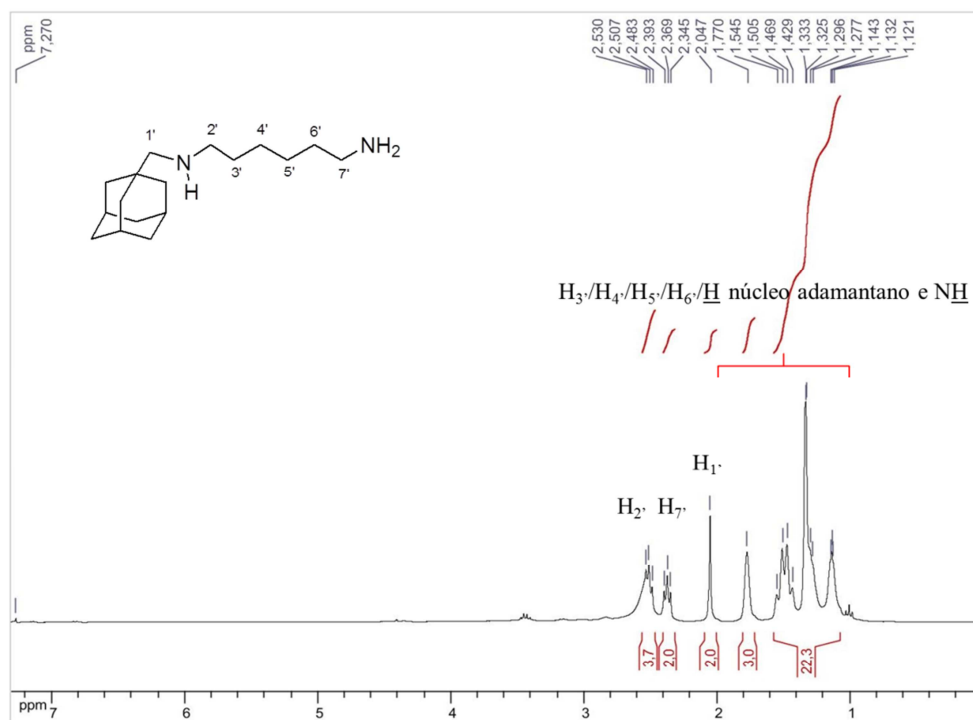


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **8**.

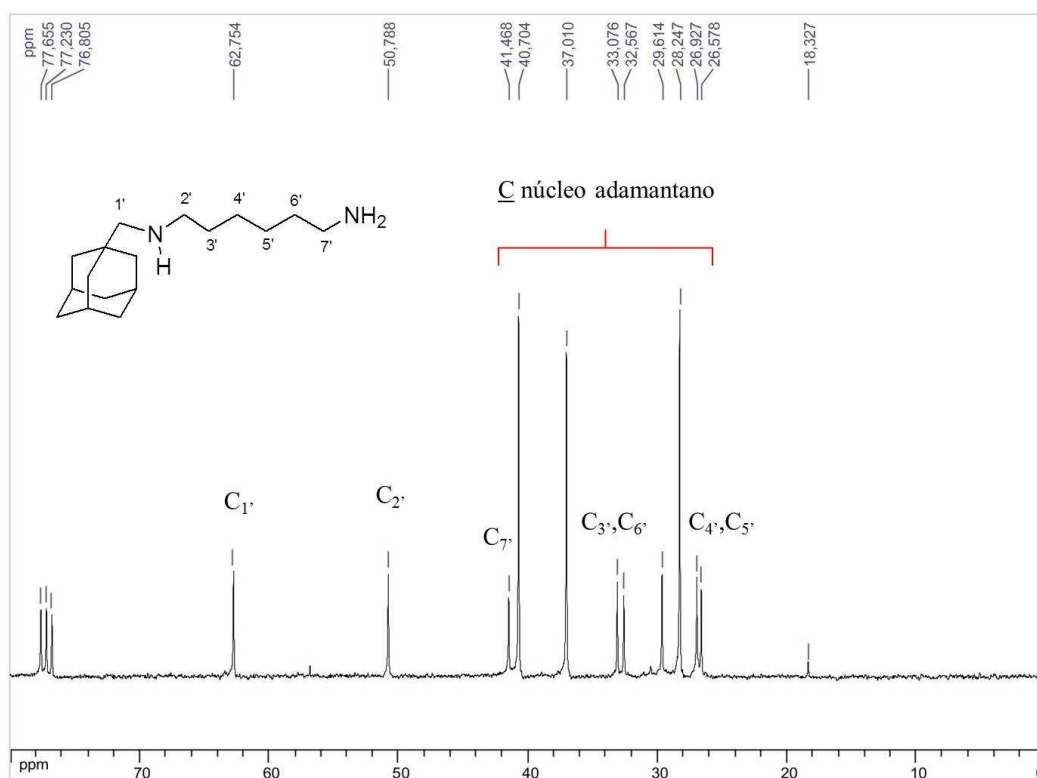


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **8**.

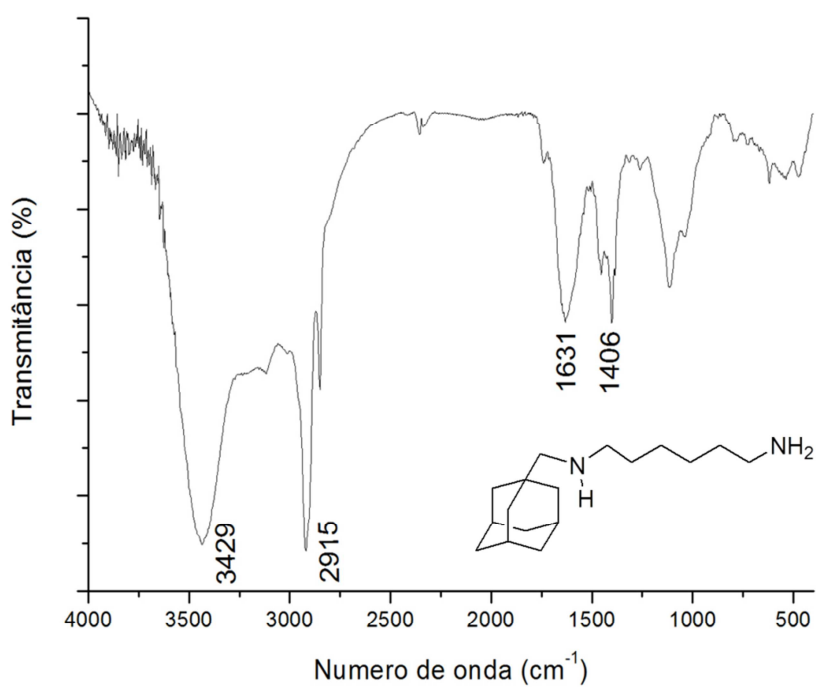


Figura 21. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto **8**.

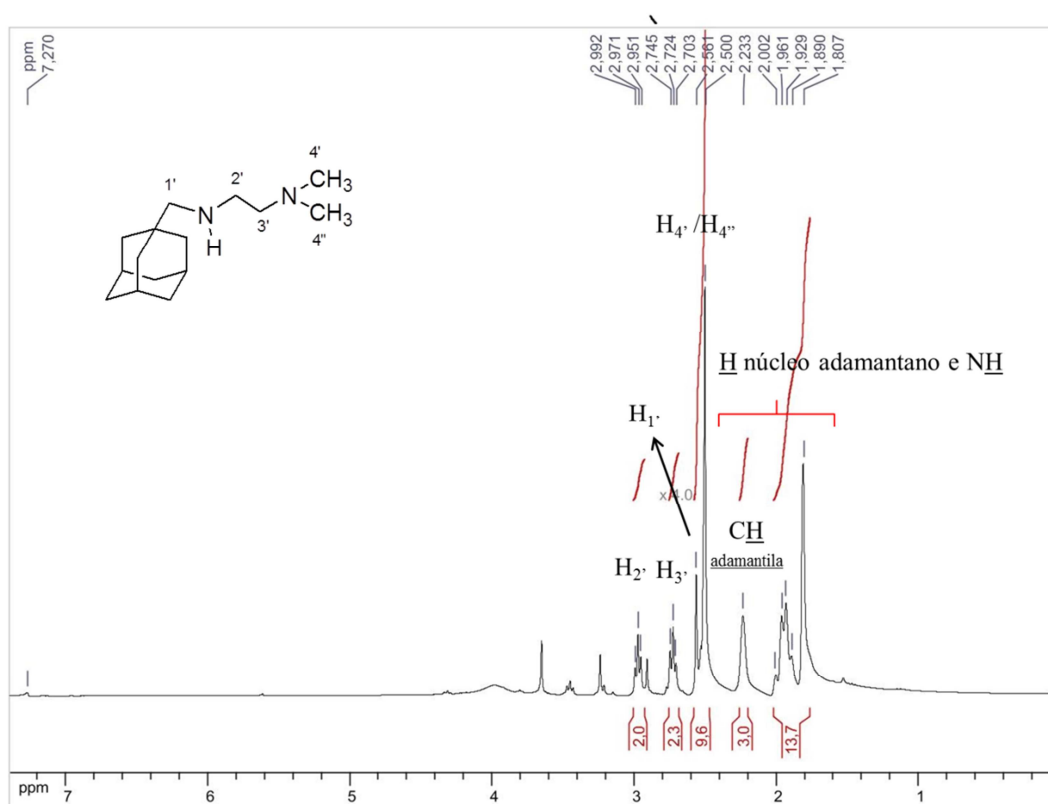


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **9**.

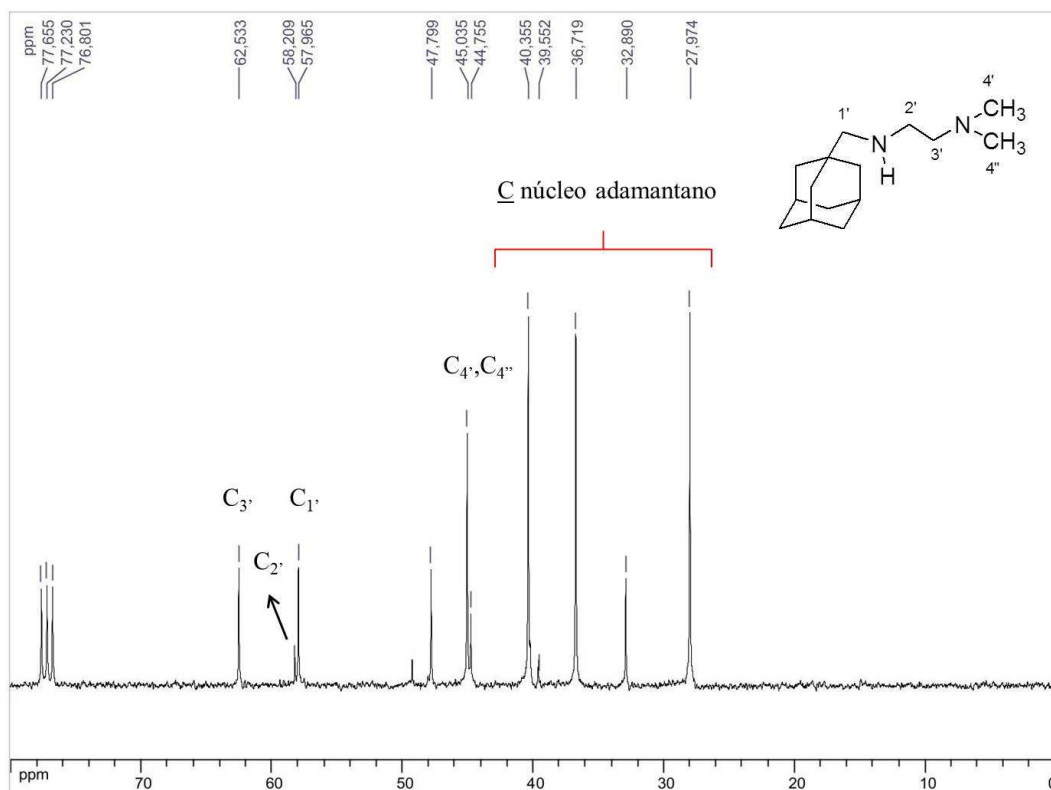


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **9**.

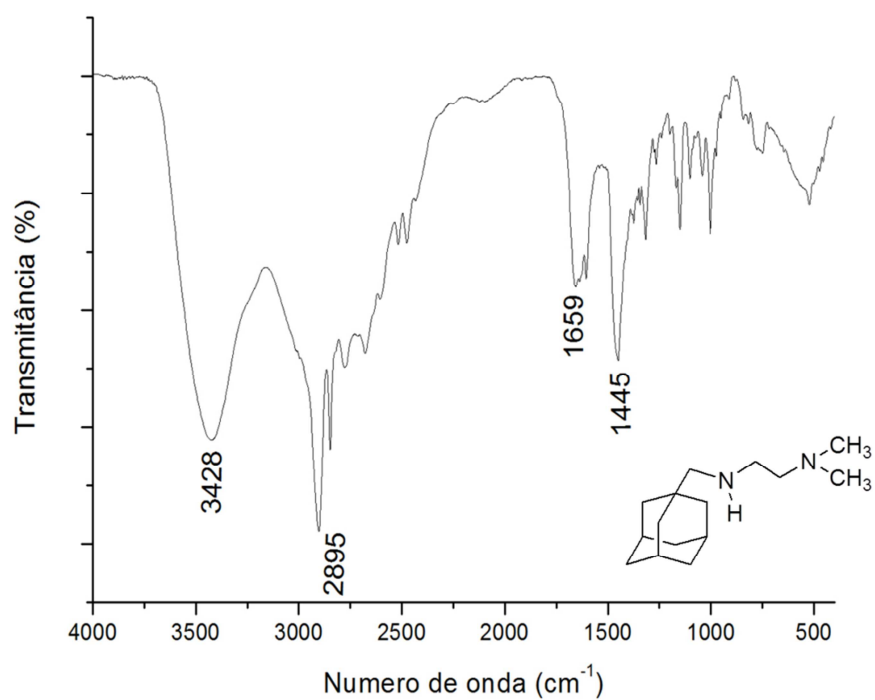


Figura 24. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto **9**.

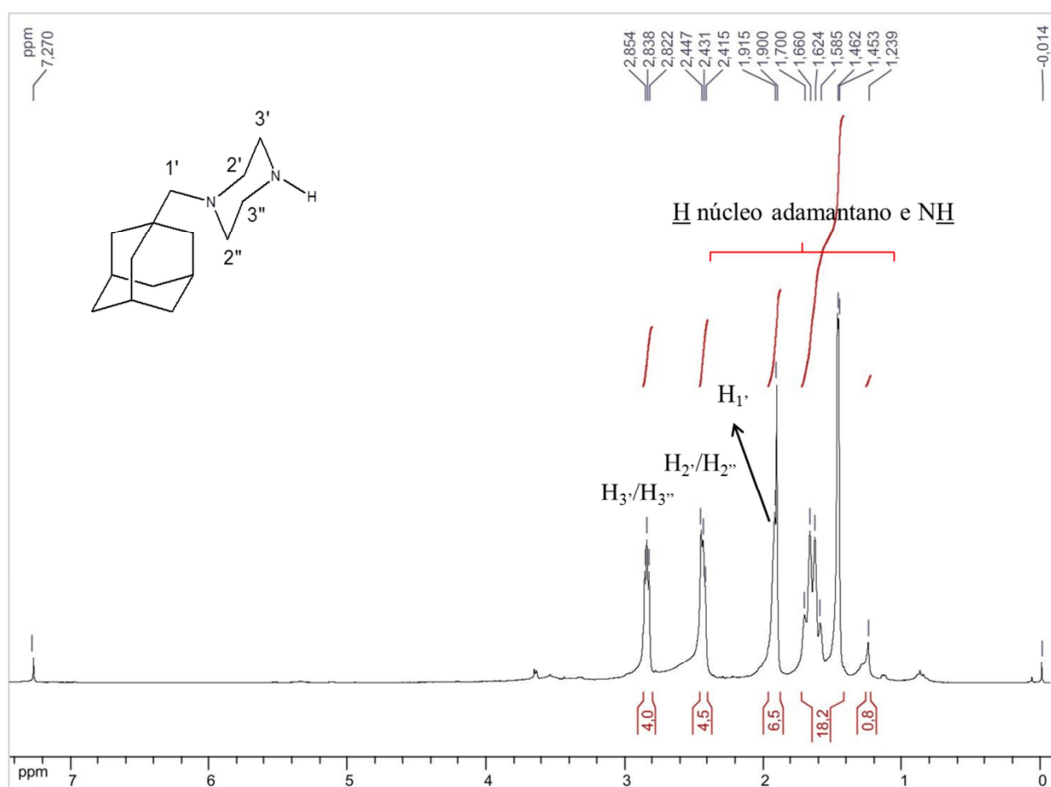


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **10**.

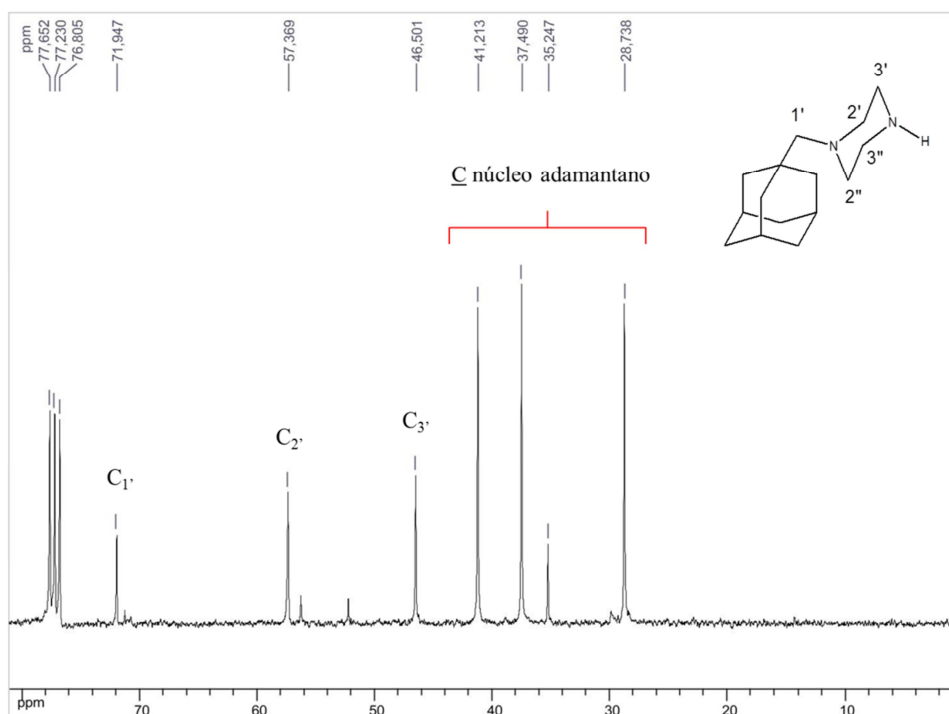


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do composto **10**.

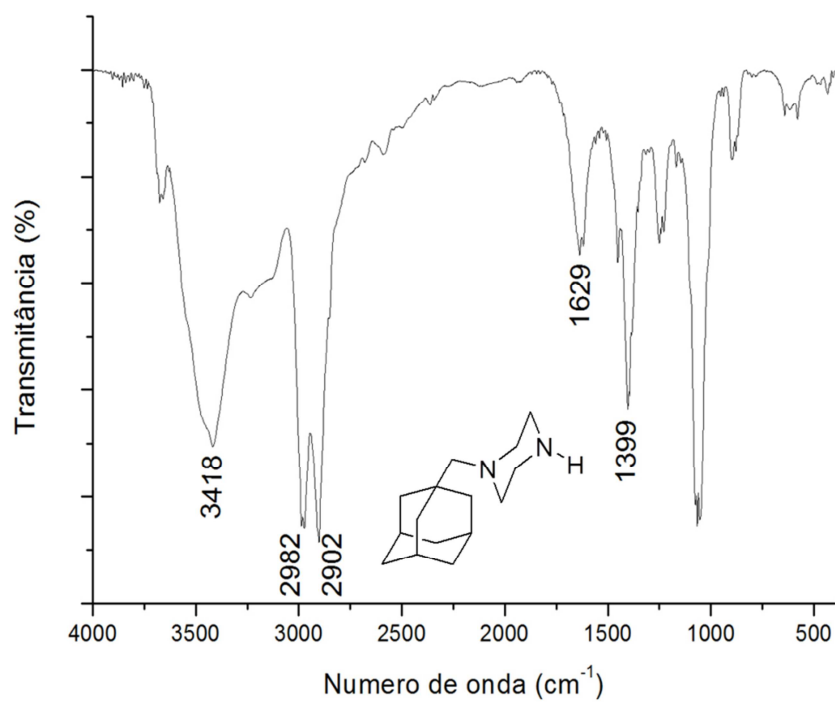


Figura 27. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto **10**.

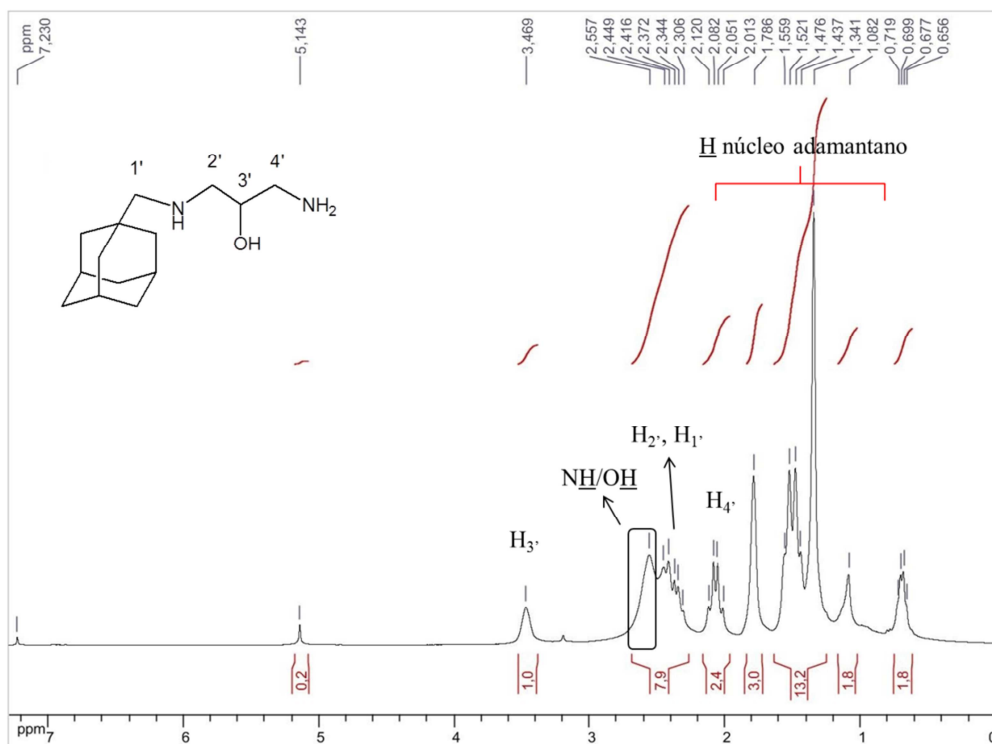


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **11**.

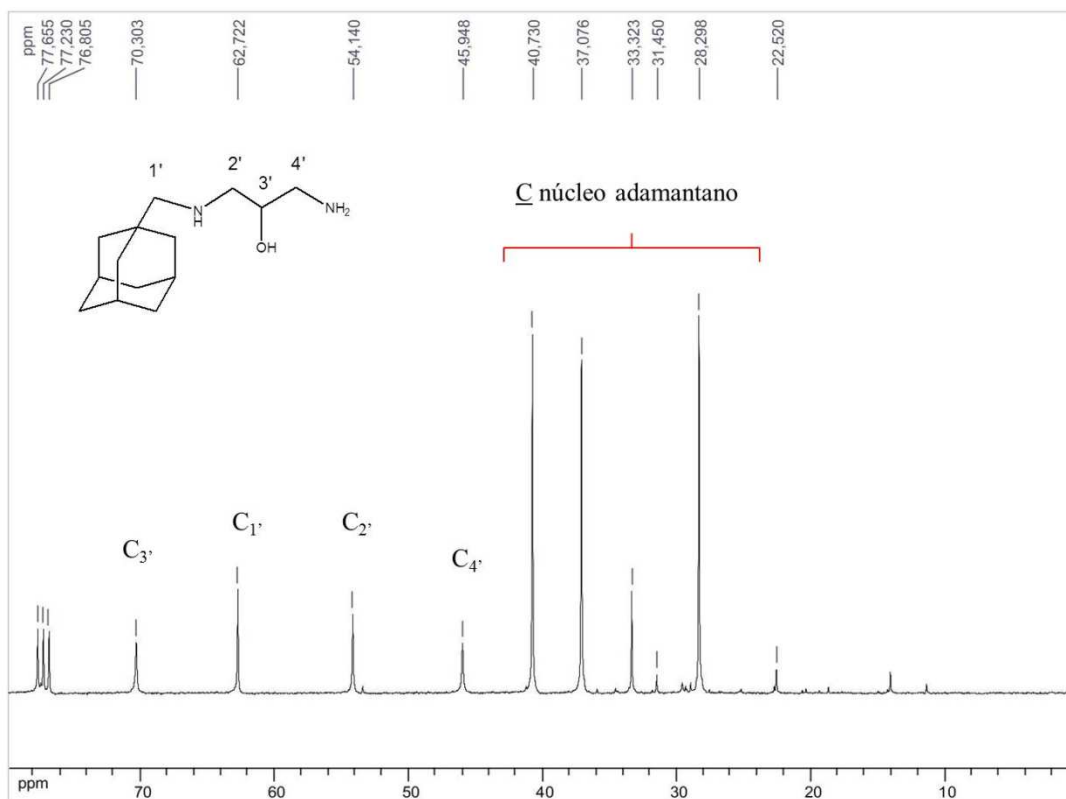


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **11**.

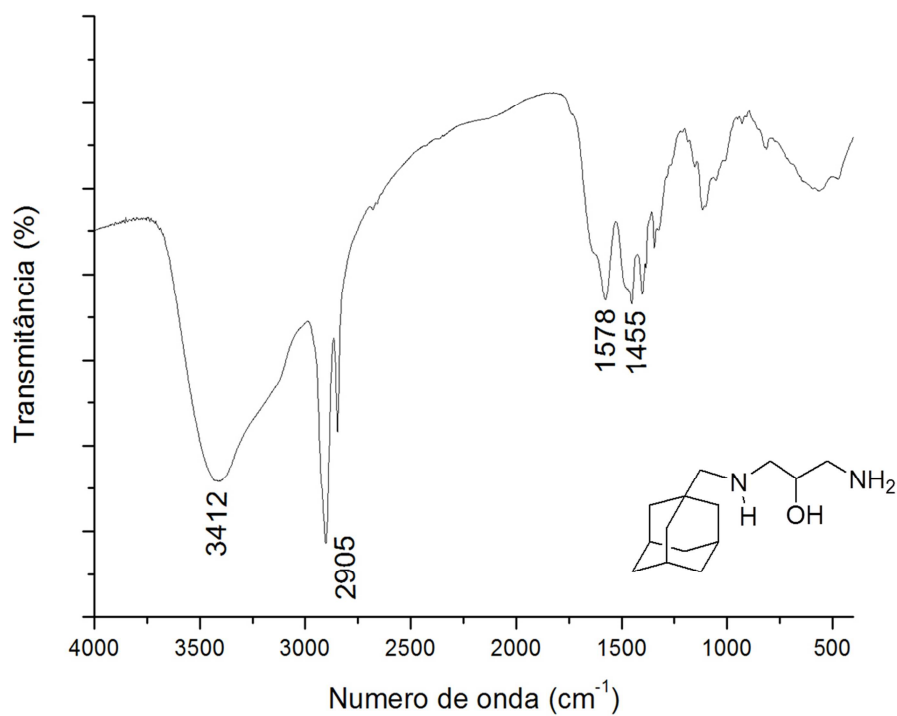


Figura 30. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto **11**.

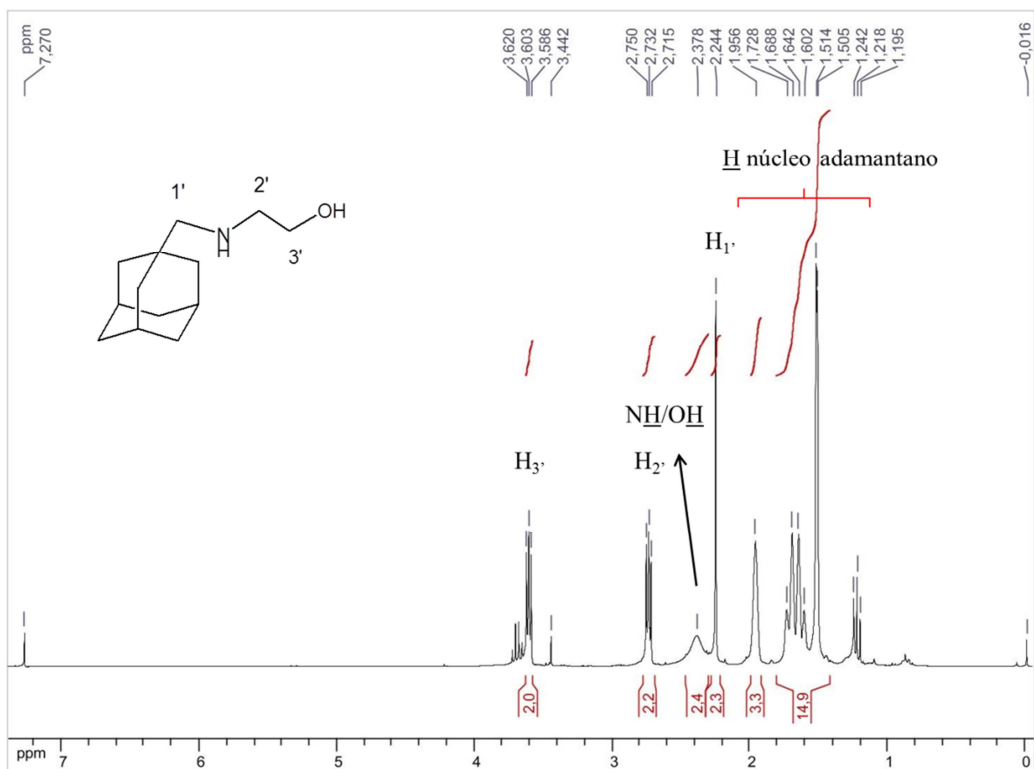


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **12**.

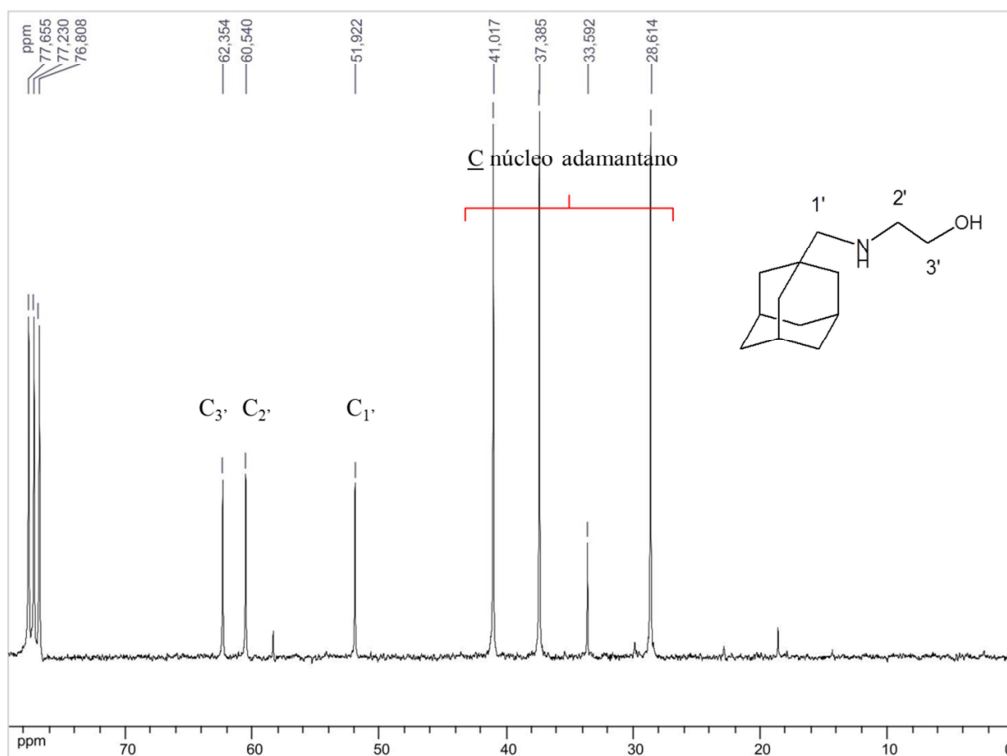


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do composto **12**.

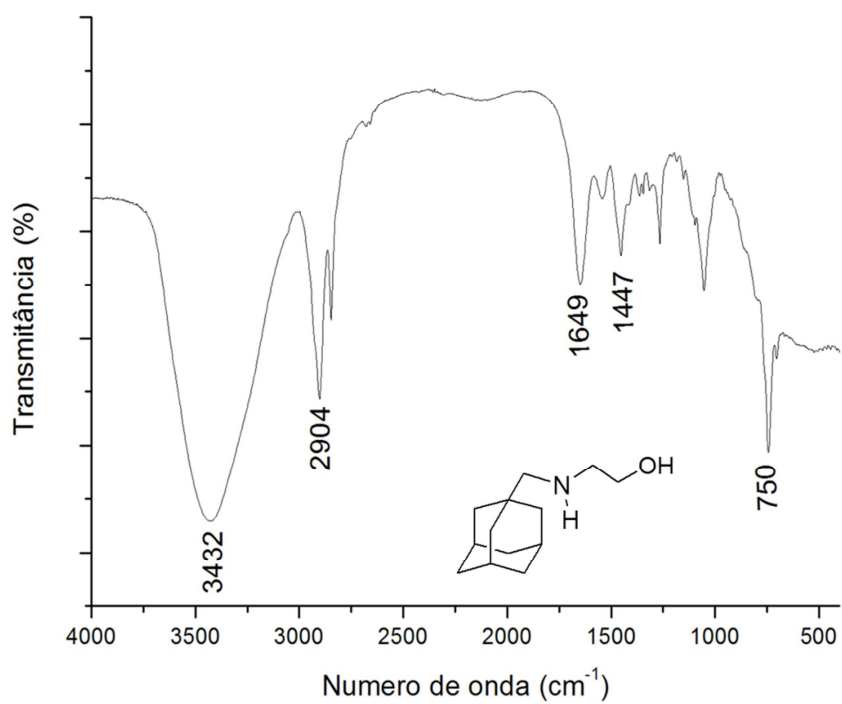


Figura 33. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **12**.

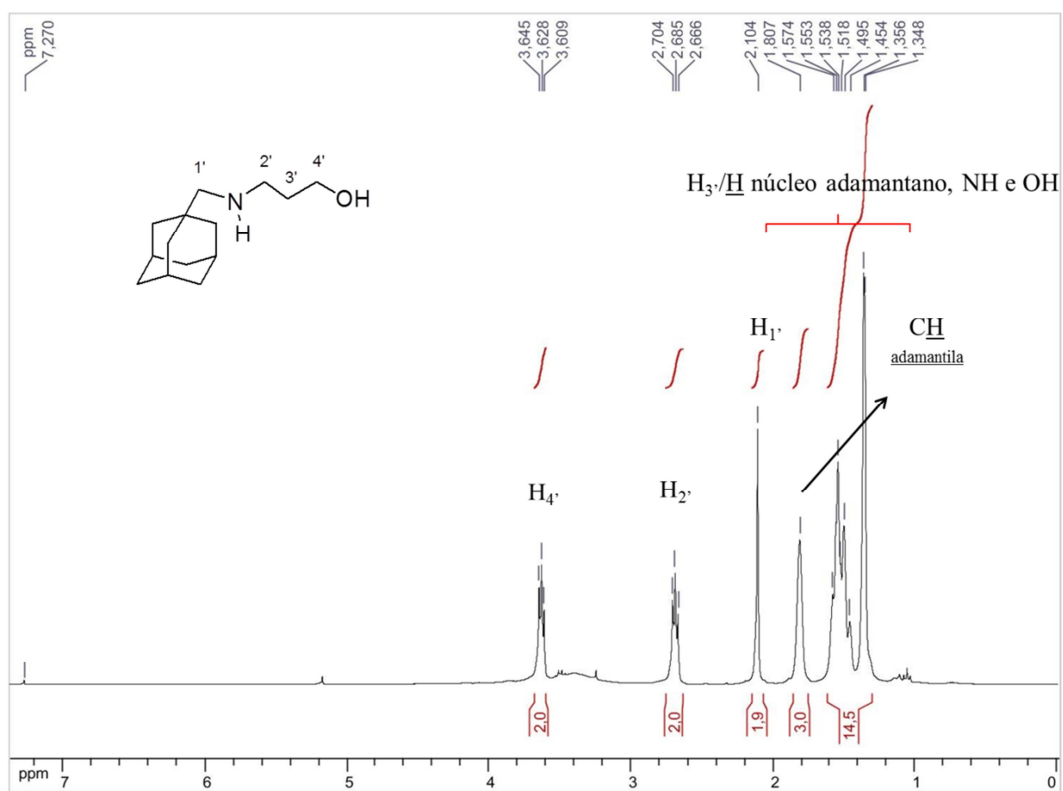


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **13**.

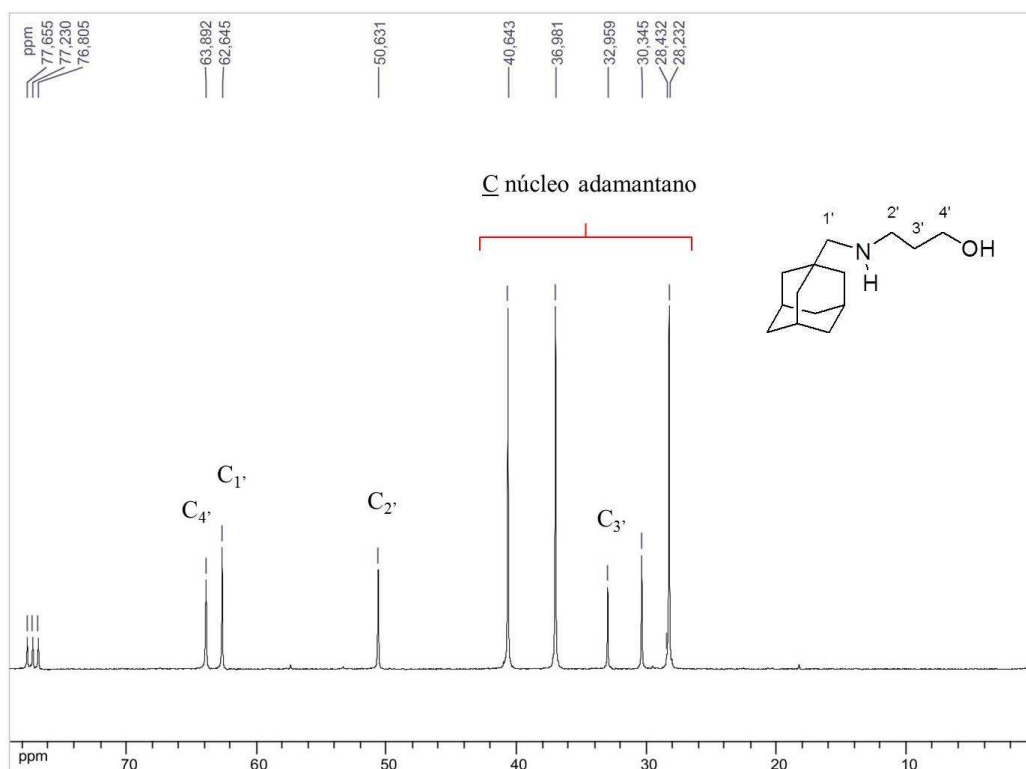


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **13**.

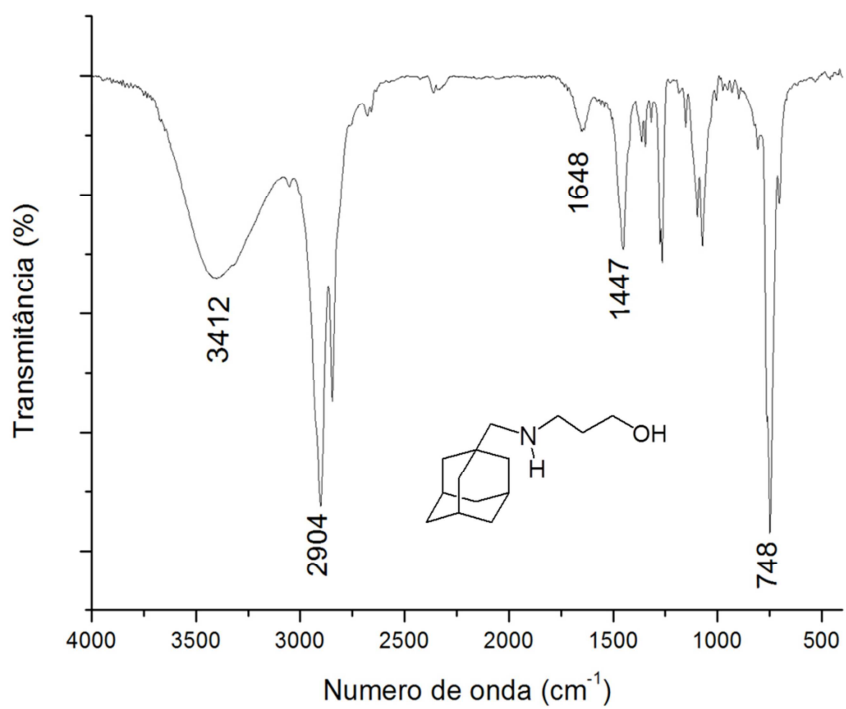


Figura 36. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto **13**.

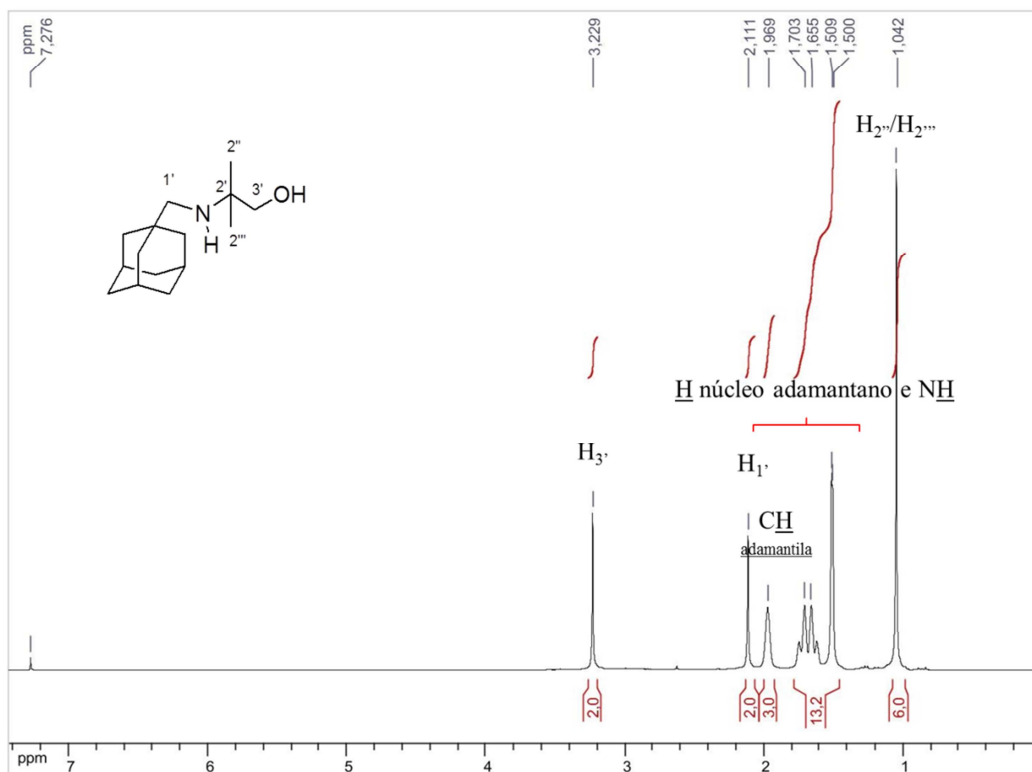


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **14**.

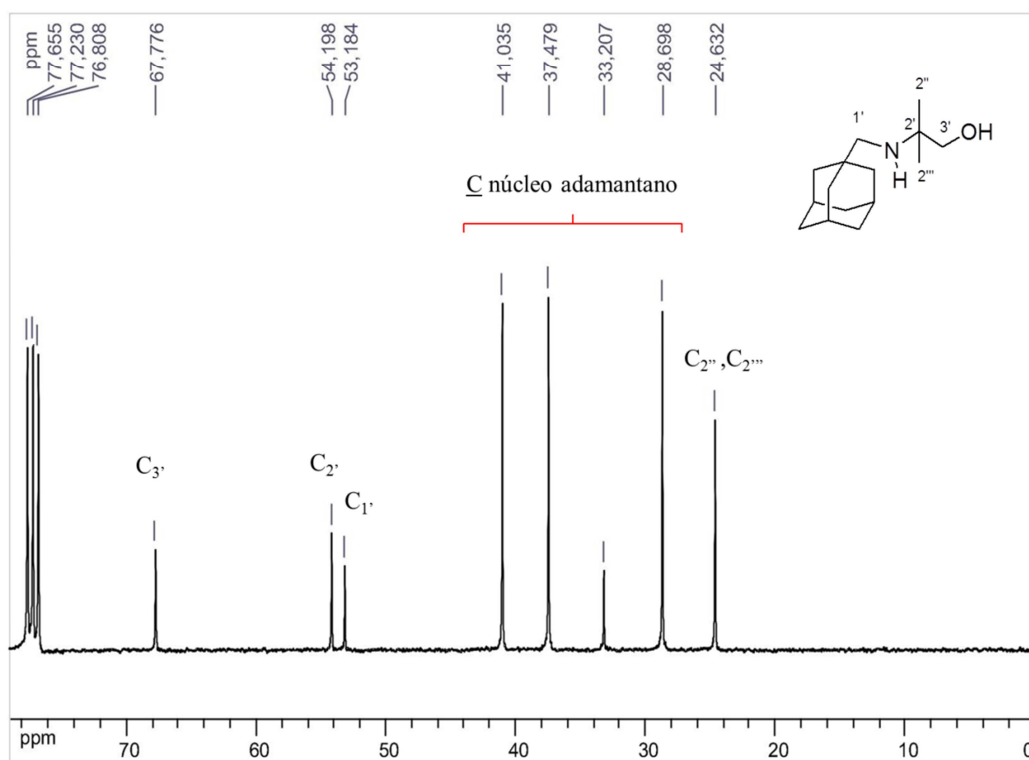


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **14**.

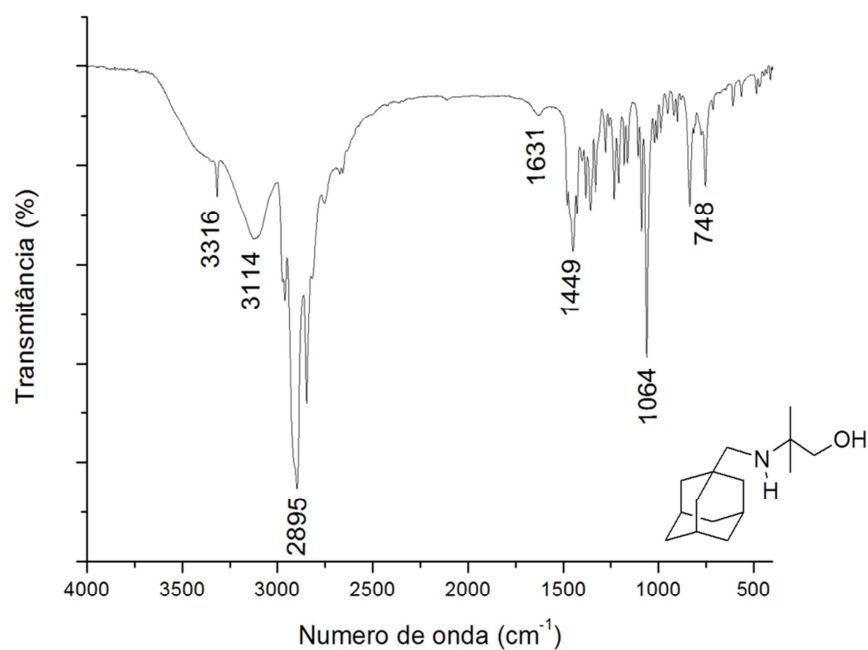


Figura 39. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **14**.

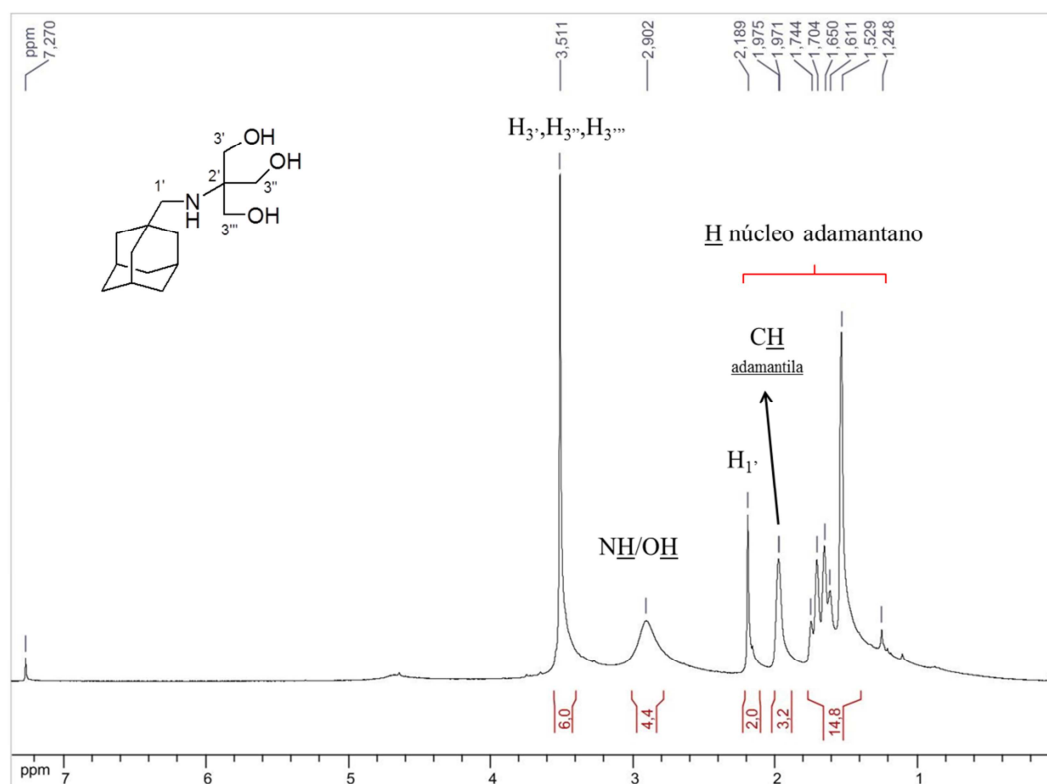


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **15**.

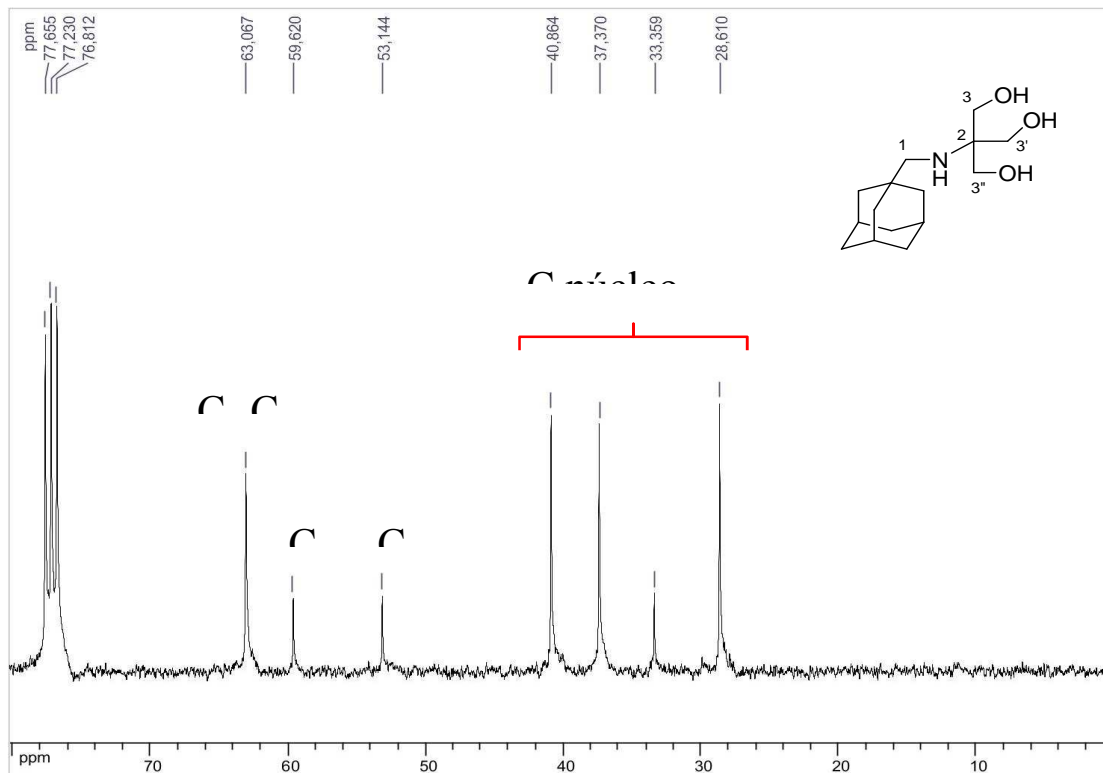


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **15**.

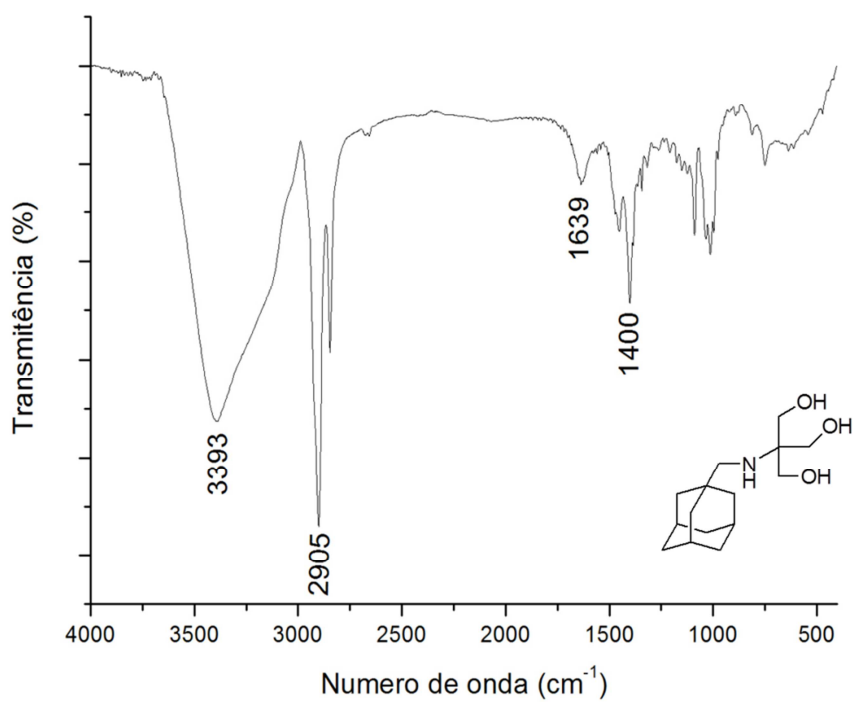


Figura 42. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **15**.

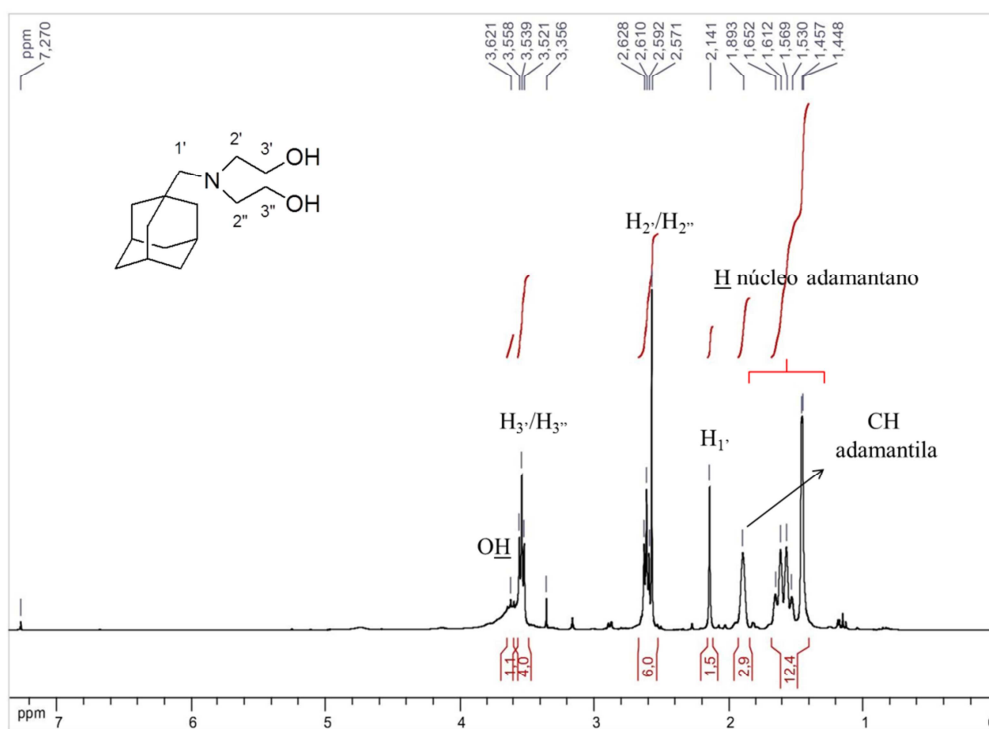


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 16.

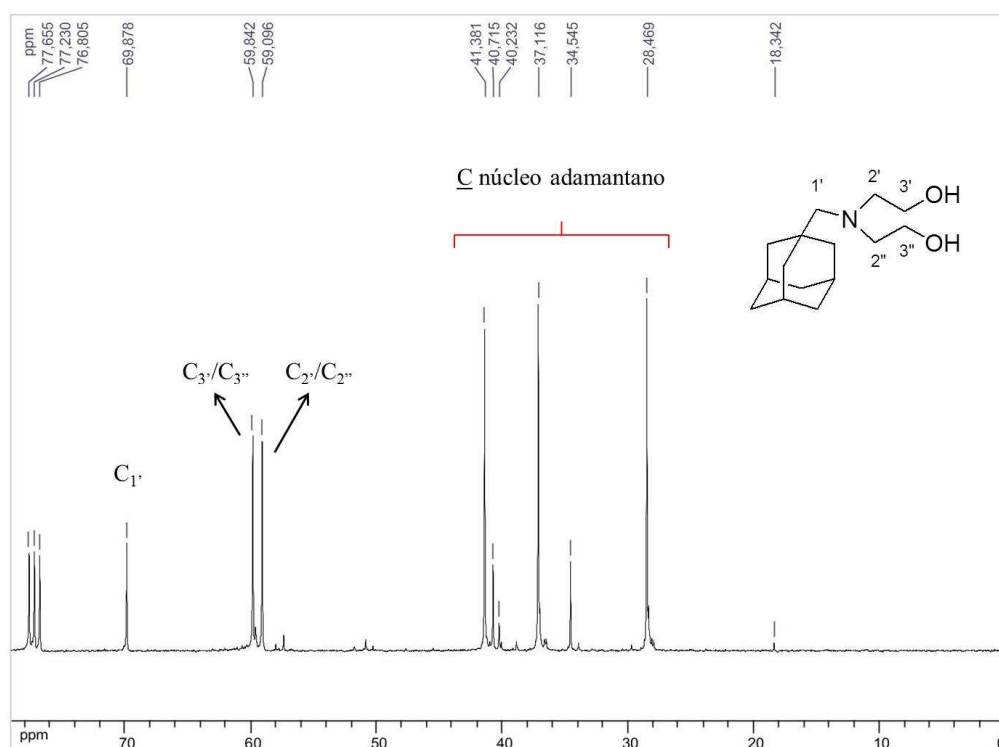


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 16.

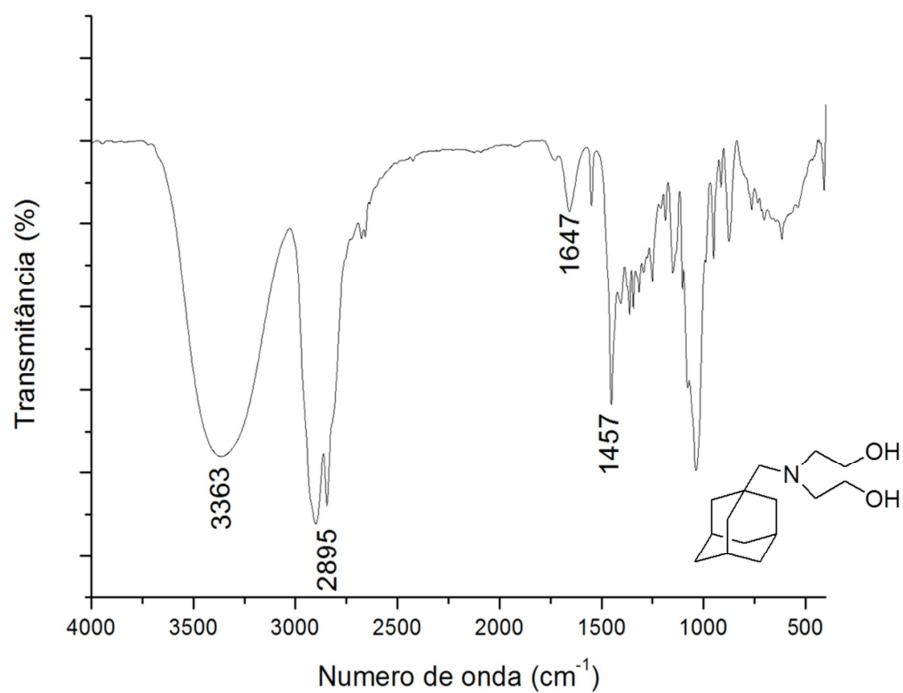


Figura 45. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto **16**.

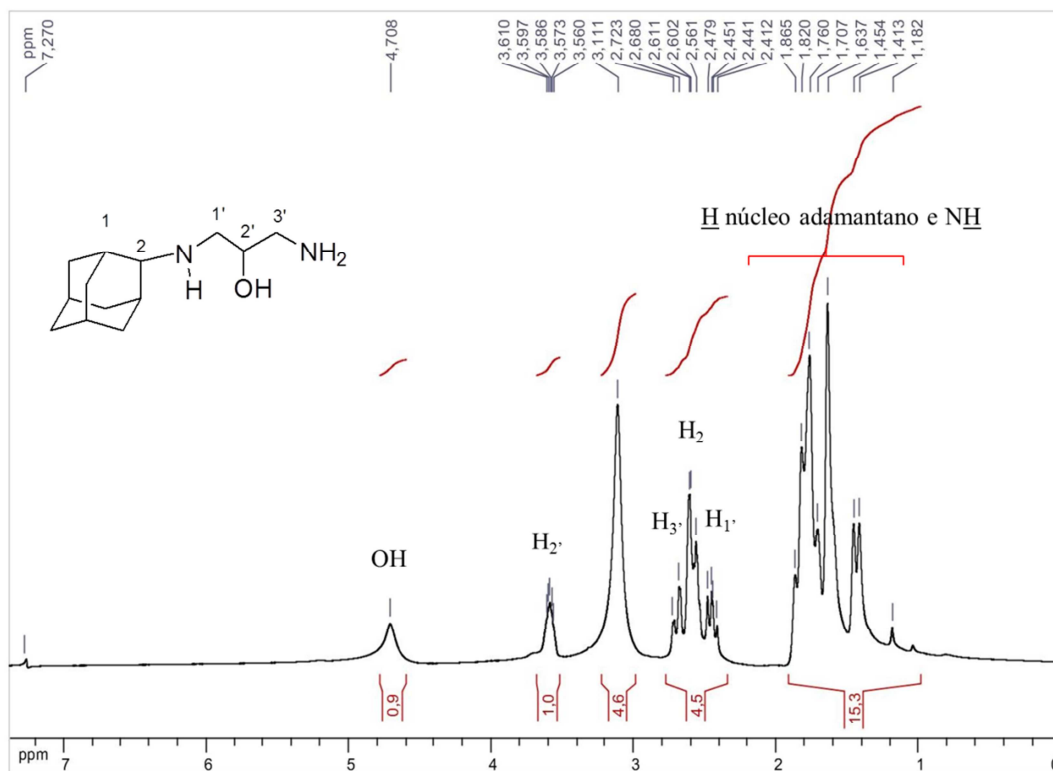


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **18**.

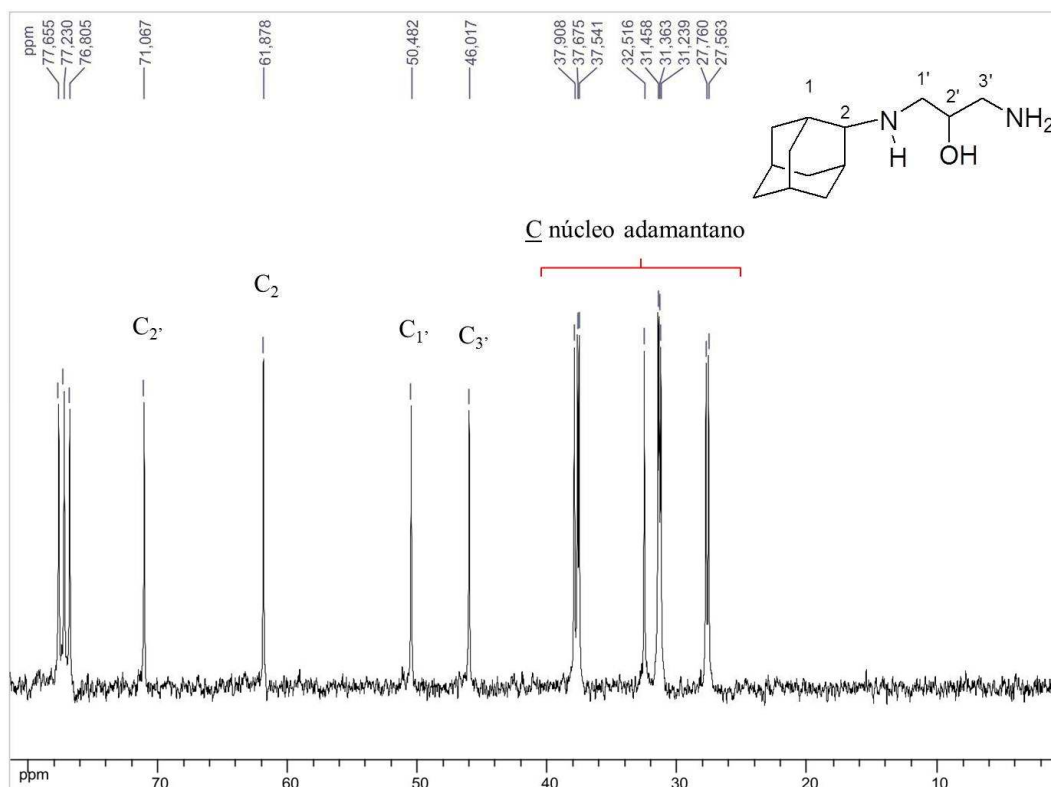


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **18**.

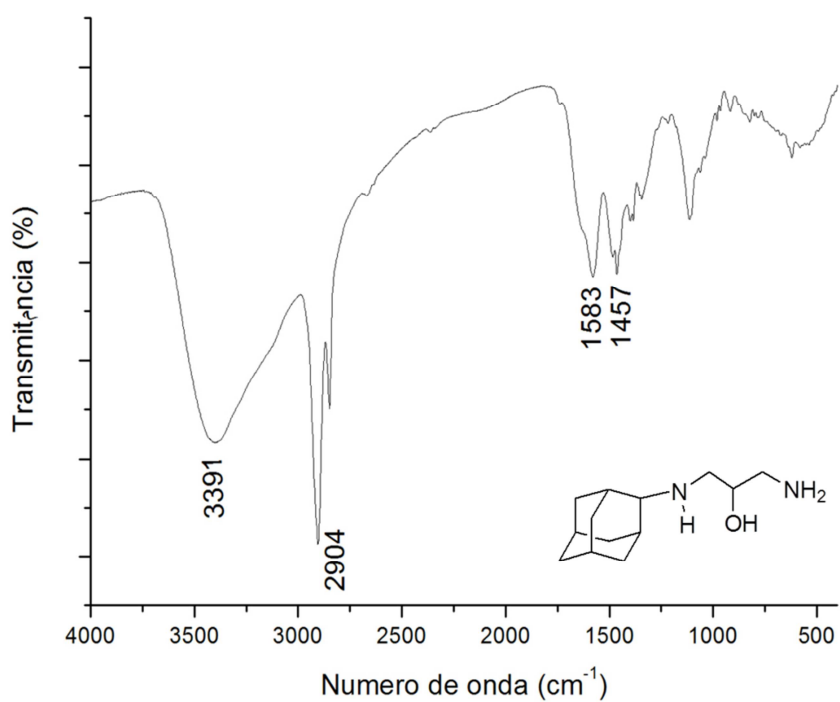


Figura 48. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto **18**.

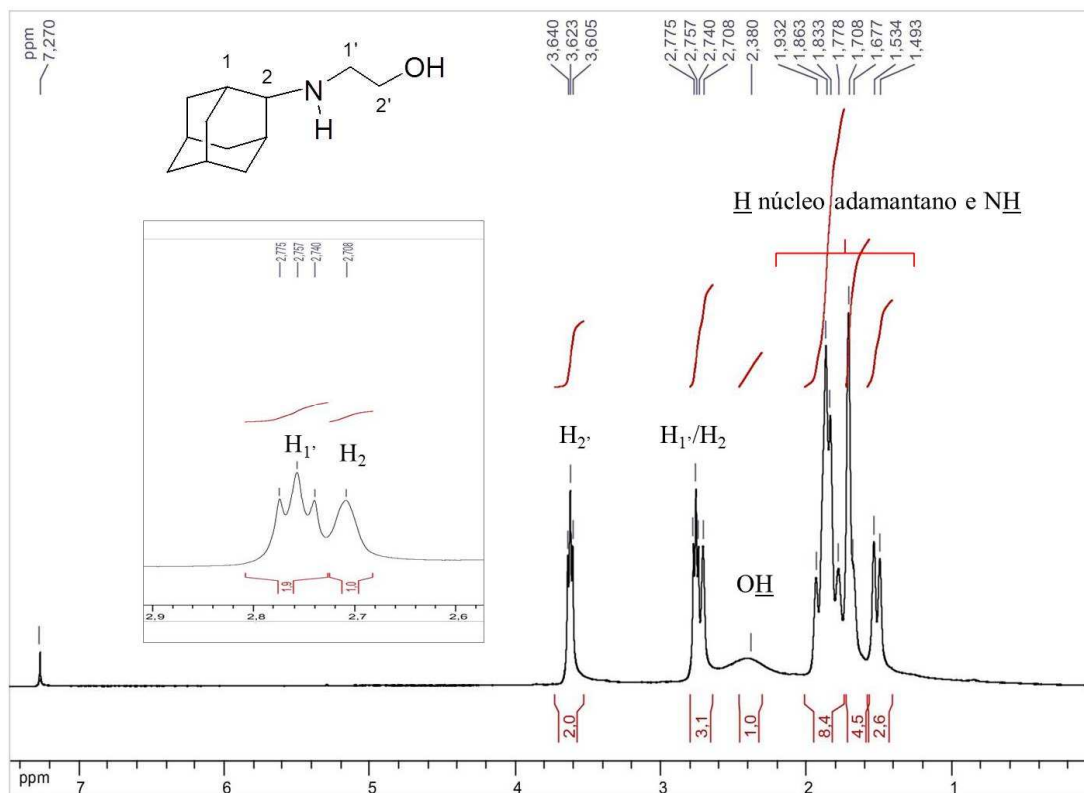


Figura 49. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **19**.

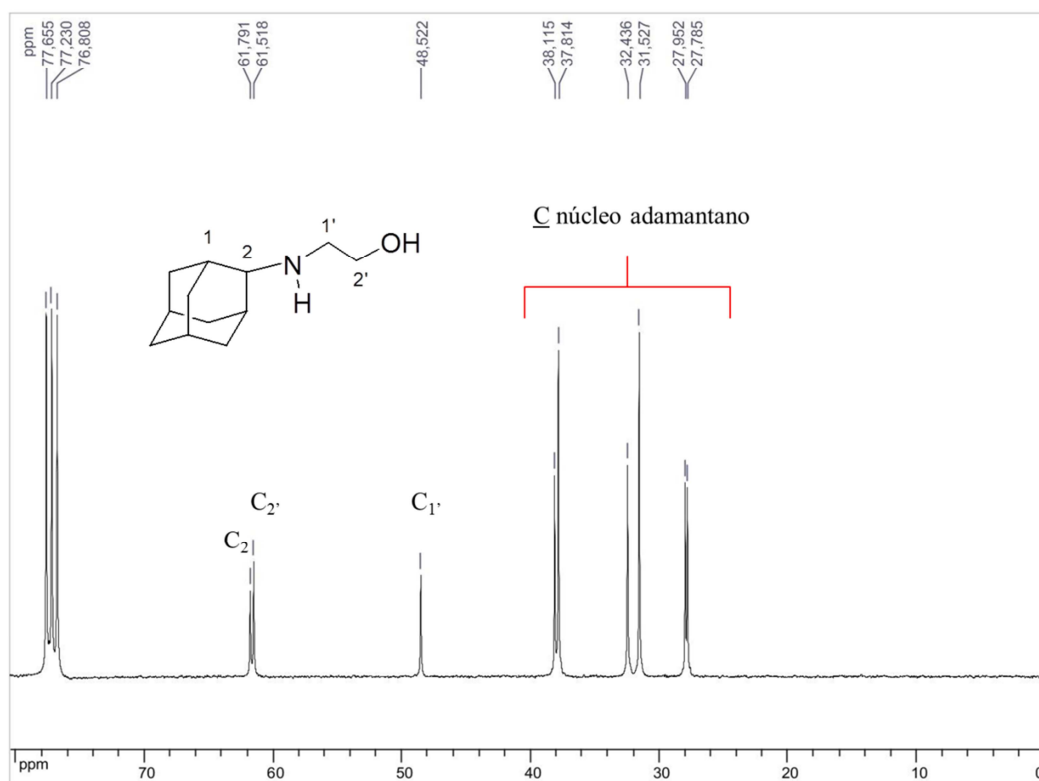


Figura 50. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto **19**.

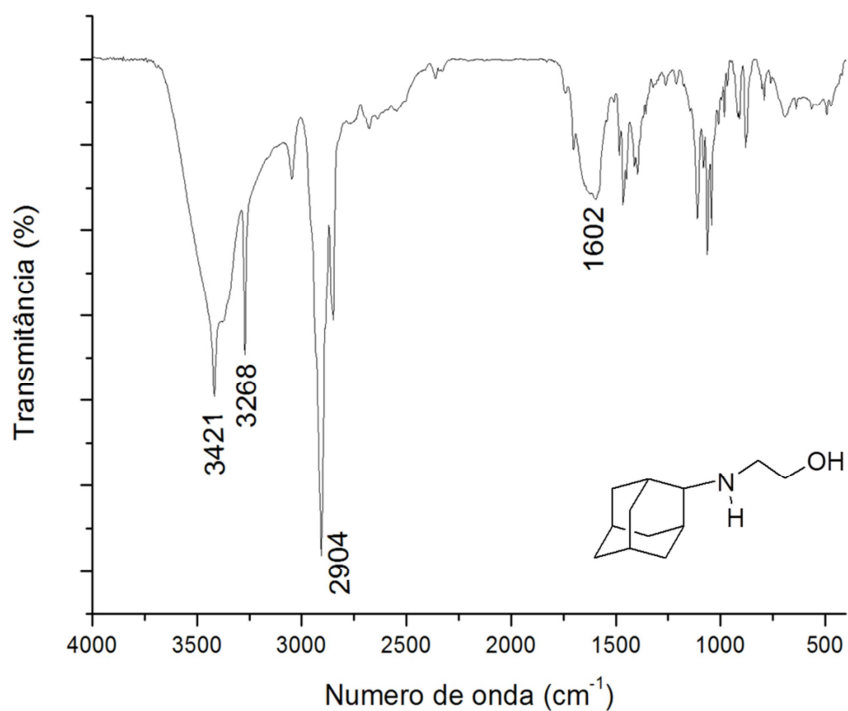


Figura 51. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **19**.

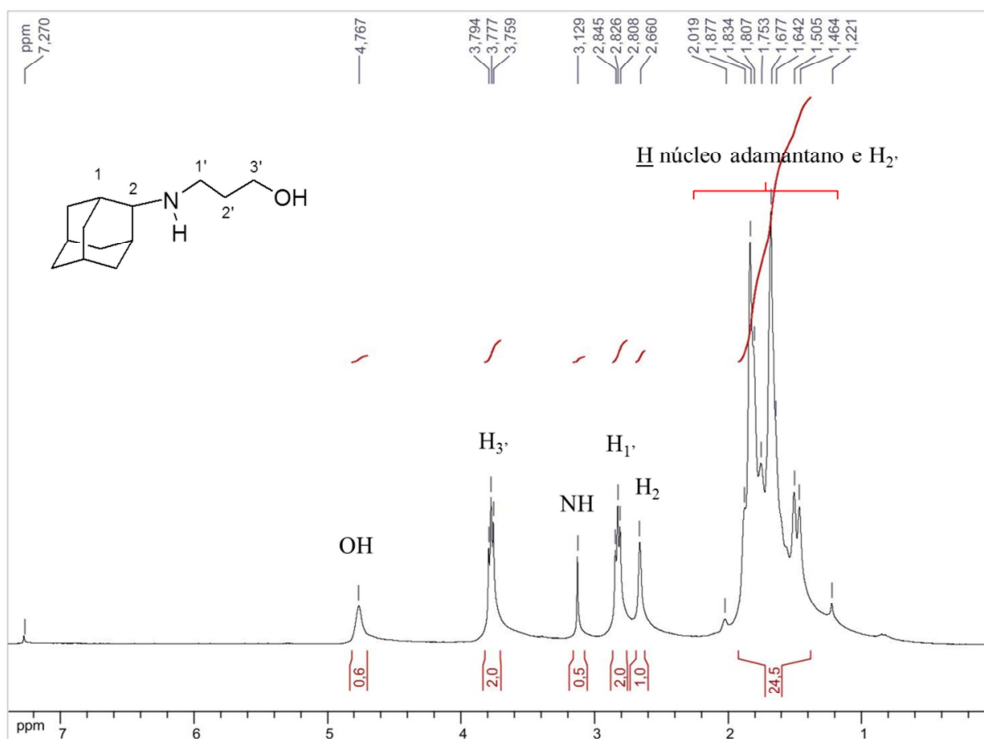


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **20**.

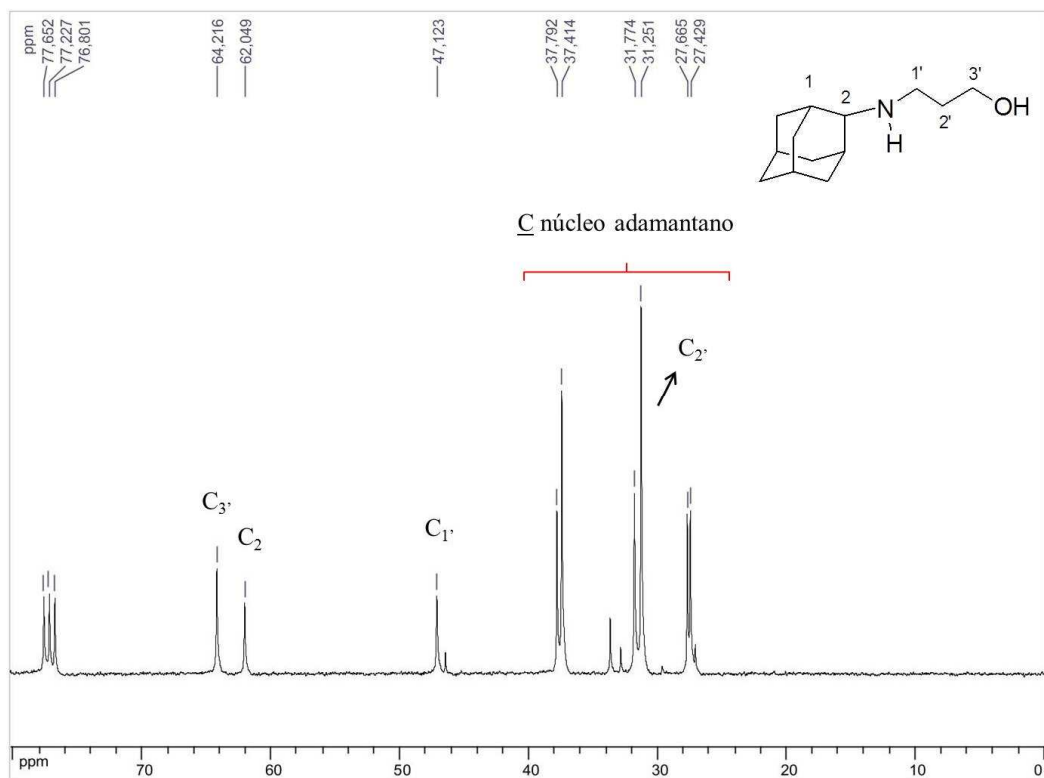


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **20**.

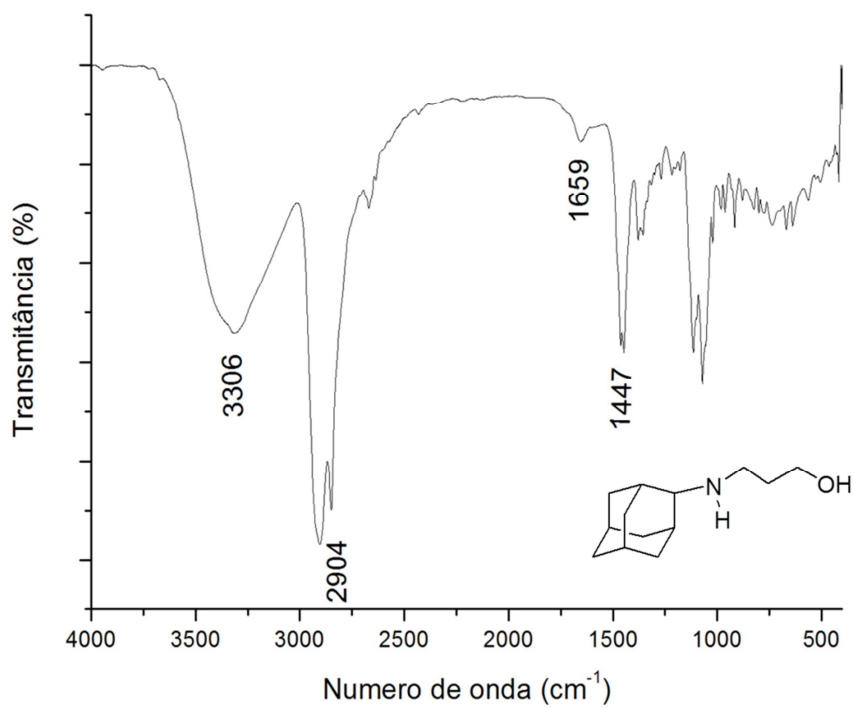


Figura 54. Espectro no infravermelho (NaCl) do composto **20**.

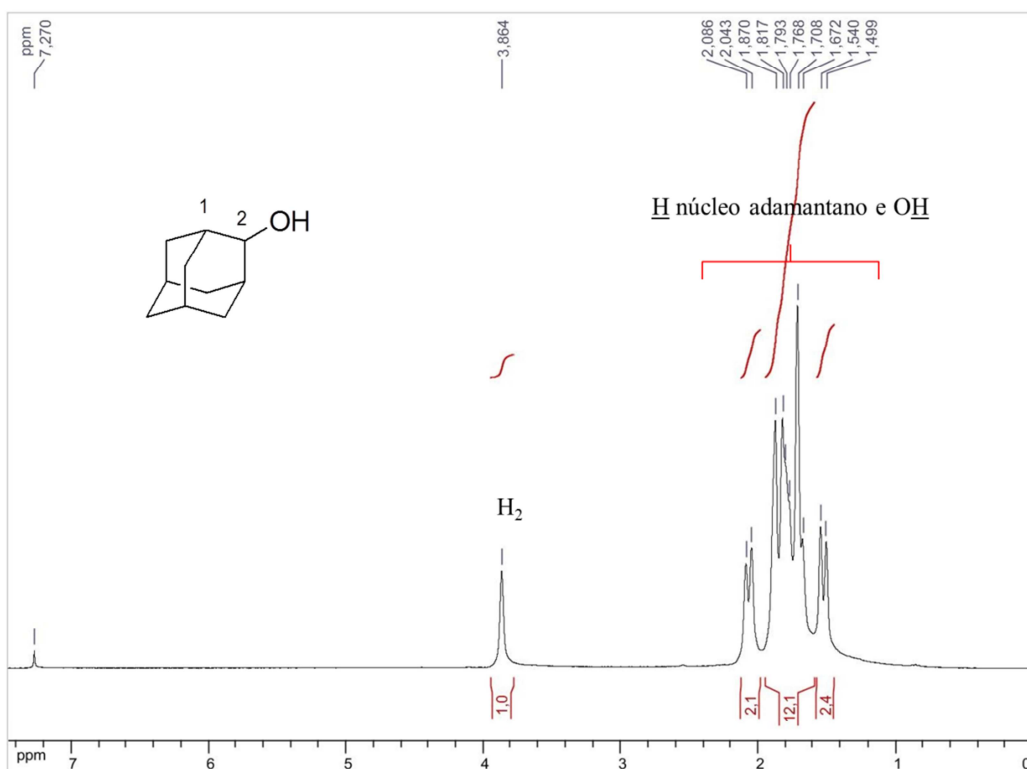


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **23**.

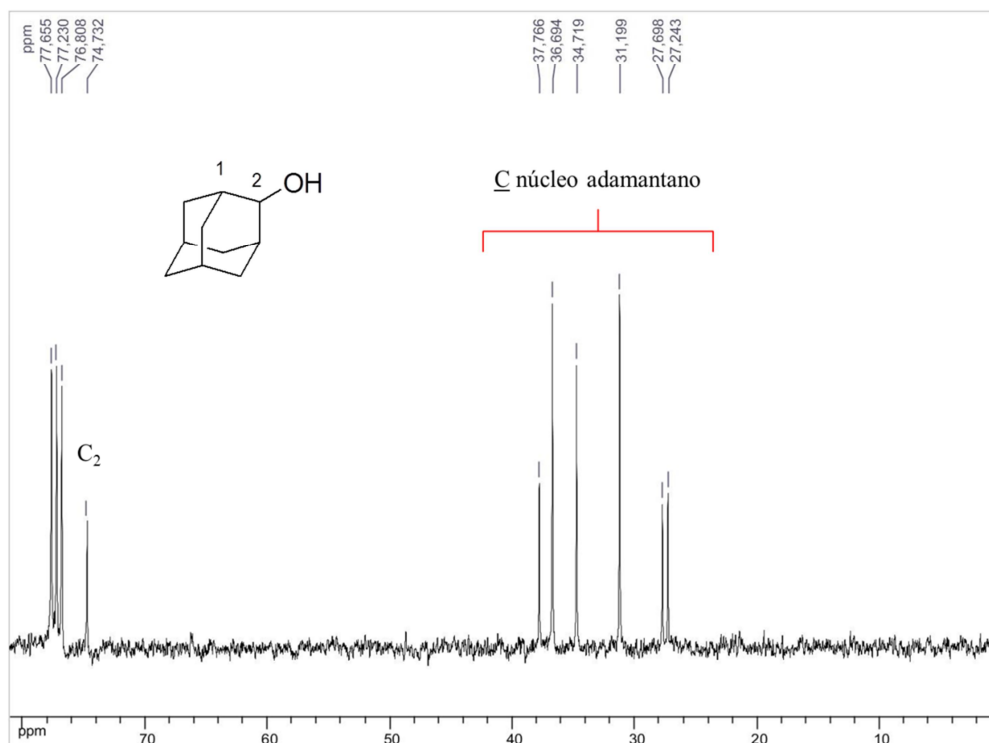


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **23**.

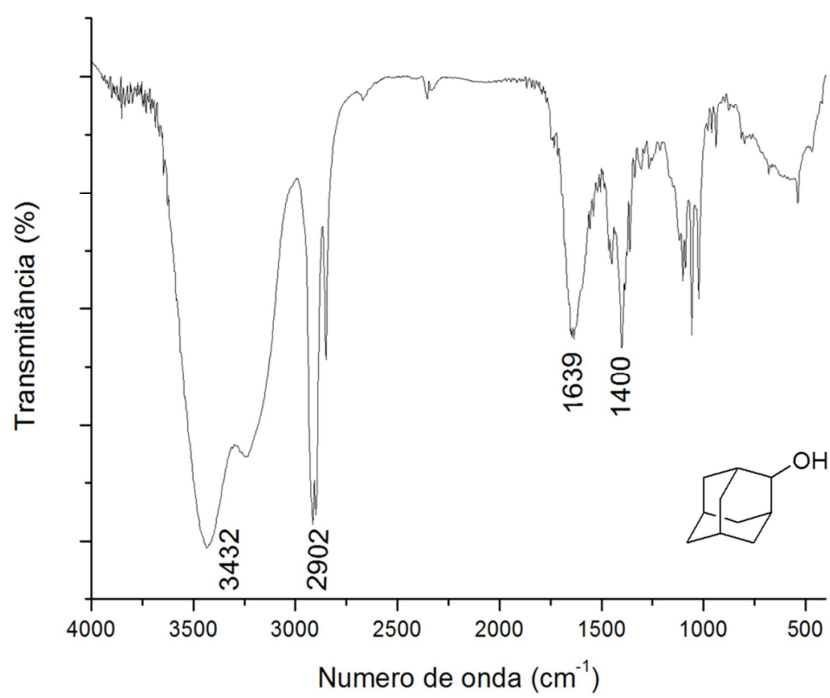


Figura 57. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **23**.