

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
MESTRADO EM QUÍMICA

Lorena de Barros Sousa

**Síntese e caracterização de derivados alquilados do 2- aminoetanotiol, potenciais
agentes antiparasitários**

Juiz de Fora

2019

Lorena de Barros Sousa

**Síntese e caracterização de derivados alquilados do 2- aminoetanotiol, potenciais
agentes antiparasitários**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

Juiz de Fora

2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à minha família pelo apoio que permanece, conforto, força, compreensão e amor incondicional. Eu amo vocês.

Ao prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida por sua orientação, gentileza e apoio, confiança, disponibilidade e disposição em me ensinar. Muito obrigada!

Aos professores do Departamento de Química da UFJF que contribuíram de forma direta e indireta para a minha formação acadêmica.

Aos colegas de laboratório, especialmente aos meus queridos amigos: Larissa, Nerilson, Raiana, Camila, Gustavo, José Aleixo e Luis Fernando pela presença, colaboração, generosidade no apoio e na confiança e todas as demonstrações de carinho memoráveis.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e a UFJF pelo suporte financeiro.

À todos que compartilham de algum modo desta conquista.

RESUMO

A síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de moléculas bioativas se constituem como uma área de grande interesse em nosso grupo pesquisa. Os aminotióis são uma classe de moléculas utilizadas em algumas terapias, como no tratamento da cistinose nefropática, citoproteção no tratamento de câncer e utilizado em radiofármacos. Outras propriedades biológicas também vêm sendo reportadas na literatura, a saber: atividade antiparasitária e antibacteriana. Neste trabalho são descritas a síntese de compostos alquilados derivados do aminoetanotiol obtidos a partir da reação de substituição nucleofílica com o reagente cloridrato de 2- aminoetanotiol. Os substratos utilizados foram: haletos de alquila com cadeias saturadas de 10 e 12 carbonos, cloretos de benzila substituídos e derivados iodados da galactose e do adamantanometanol (**5** e **8**). Os haletos de alquila utilizados foram comerciais e para a reação com os cloretos de benzila foram preparados dois cloretos (**2c** e **2d**), derivados dos respectivos álcoois benzílicos. As hidroxilas da D- galactose foram protegidas formando o produto **4**. Os compostos intermediários **5** e **8** foram obtidos a partir da substituição nucleofílica pelo átomo de iodo no carbono C-6 para o derivado **5** e no carbono C-1 para o derivado **8**. Os compostos derivados do aminoetanotiol **1a- 1f**, **3a-3d**, **6**, **7** e **10** foram obtidos a partir do tratamento dos substratos com o cloridrato de 2- aminoetanotiol na presença de base fraca em etanol. Os produtos obtidos tiveram suas estruturas elucidadas pela obtenção e análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , infravermelho e mapas de contorno homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) e heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC).

Palavras-chave: Aminoetanotiol. Antiparasitários. Alquilados.

ABSTRACT

The synthesis, characterization and biological activity evaluation of bioactive molecules constitute an area of great interest in our research group. Aminoethiols are a class of molecules used in some therapies such as nephropathic cystinosis, cytoprotection in cancer treatment and use in radiopharmaceuticals. Other biological properties have also been reported in the literature such as antiparasitic and antibacterial activity. In this work, the synthesis of alkylated compounds derived from aminoethanethiol obtained from nucleophilic substitution reaction with the 2-aminoethanethiol hydrochloride reagent is described. The substrates used were: alkyl halides with saturated chains of C-10 and C-12 carbon atoms, substituted benzyl chlorides and iodinated derivatives of adamantane and D-galactose (**5** and **8**). Were used commercial alkyl halides and for the reaction with the benzyl chlorides were prepared two chlorides (**2c** and **2d**), derived from the respective benzyl alcohols. The hydroxyls from D-galactose were protected to form the product **4**. The intermediate compounds **5** and **8** were obtained from nucleophilic substitution by the iodo atom on C-6 carbon for derivative **5** and on carbon C-1 for derivative **8**. Compounds derived from aminoethanethiol **1a-1f**, **3a-3d**, **6**, **7** and **10** were obtained from reactions of substrates with 2-aminoethanethiol hydrochloride in the presence of weak base in ethanol. The products obtained had their structures elucidated by analysis of Infrared spectra, ^1H and ^{13}C NMR, COSY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) and HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) maps.

Keywords: 2- aminoethanethiol. Antiparasitic. Alkylated.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Estruturas químicas do glucantime®, miltefosina, anfotericina B e pentamidina.	14
Figura 2	- Estruturas químicas do nifurtimox e do benzonidazol.	15
Figura 3	- Estrutura química dos compostos A , B e C	18
Figura 4	- Estrutura química do 2- aminoetanotiol e da amifostina	19
Figura 5	- Estrutura química dos compostos D e E	20
Figura 6	- Espectro de RMN de ^1H do composto 1a (CDCl_3 , 500 MHz).	28
Figura 7	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1a (CDCl_3 , 125 MHz).	29
Figura 8	- Espectro de RMN de ^1H do composto 1e (CDCl_3 , 500 MHz).....	30
Figura 9	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1e (CDCl_3 , 125 MHz).....	31
Figura 10	- Espectro de RMN de ^1H do composto 2c (CDCl_3 ; 500 MHz).....	32
Figura 11	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2c (CDCl_3 ; 125 MHz)	33
Figura 12	- Espectro de RMN de ^1H do composto 2d (CDCl_3 ; 500 MHz).....	34
Figura 13	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2d (CDCl_3 ; 125 MHz).....	34
Figura 14	- Espectro de IV do composto 3a	36
Figura 15	- Espectro de RMN de ^1H do composto 3a (CDCl_3 ; 500 MHz)	36
Figura 16	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3a (CDCl_3 ; 125 MHz)	37
Figura 17	- Espectro de RMN de ^1H do composto 3b (CDCl_3 ; 500 MHz)	38
Figura 18	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3b (CDCl_3 ; 125 MHz).	38
Figura 19	- Espectro de IV do composto 3c	39
Figura 20	- Espectro de RMN de ^1H do composto 3c (CDCl_3 ; 500 MHz).....	40
Figura 21	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3c (CDCl_3 ; 125 MHz).	41
Figura 22	- Espectro de IV para o composto 3d	41
Figura 23	- Espectro de RMN de ^1H do composto 3d (CDCl_3 ; 500 MHz).	42
Figura 24	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3d (CDCl_3 ; 125 MHz).	43
Figura 25	- Espectro de RMN de ^1H do composto 4 (CDCl_3 ; 500 MHz)	44
Figura 26	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4 (CDCl_3 ; 125 MHz).	45
Figura 27	- Espectro de RMN de ^1H do composto 5 (CDCl_3 ; 500 MHz).	46
Figura 28	- Espectro de RMN de ^1H expandido na região de δ 3,15- 4,00 ppm para o composto 5 (CDCl_3 ; 500 MHz).	47

Figura 29	- Espectro de RMN de ^1H expandido na região de δ 4,25- 5,60 ppm para o composto 5 (CDCl_3 ; 500 MHz).....	47
Figura 30	- Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5 (CDCl_3 ; 125 MHz).	48
Figura 31	- Espectro de RMN de ^1H de 6 (CDCl_3 , 500 MHz).	49
Figura 32	- Espectro de RMN de ^1H expandido na região de δ 1,9- 3,9 ppm de 6 (CDCl_3 , 500 MHz).....	49
Figura 33	- Espectro de RMN de ^{13}C de 6 (CDCl_3 , 125 MHz).	50
Figura 34	- Mapa de contorno COSY de 6	51
Figura 35	- Mapa de contorno COSY expandido de 6	51
Figura 36	- Mapa de contorno HSQC para 6	52
Figura 37	- Espectro de RMN de ^1H para o composto 7 (CDCl_3 ; 500 MHz).	53
Figura 38	- Espectro de RMN ^1H expandido de δ 1,75- 3,05 ppm para o composto 7 (CDCl_3 ; 500 MHz).	53
Figura 39	- Espectro de RMN de ^1H expandido de δ 3,80- 4,70 ppm para o composto 7 (CDCl_3 ; 500 MHz).	54
Figura 40	- Espectro de RMN de ^{13}C de 7 (CDCl_3 , 125 MHz).	55
Figura 41	- Mapa de contorno COSY para 7	55
Figura 42	- Mapa de contorno COSY expandido para 7	56
Figura 43	- Mapa de contorno HSQC de 7	57
Figura 44	- Mapa de contorno HSQC expandido de 7	57
Figura 45	- Espectro de RMN de ^1H para o adamantanometanol e iodeto de adamantila 8 (CDCl_3 ; 500 MHz)	59
Figura 46	- Espectro de RMN de ^{13}C para o adamantanometanol e iodeto de adamantila 8 (CDCl_3 ; 125 MHz).....	59
Figura 47	- Espectro de IV para o composto 10	61
Figura 48	- Espectro de RMN de ^1H para o composto 10 (CDCl_3 , 500 MHz).....	61
Figura 49	- Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 10 (CDCl_3 , 125 MHz).	62
Figura 50	- Mapa de contorno COSY para o composto 10	63
Figura 51	- Mapa de contorno COSY expandido para o composto 10	63
Figura 52	- Mapa de contorno HSQC para o composto 10	64
Figura 53	- Mapa de contorno HSQC expandido para o composto 10	64

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Plano de síntese obtenção dos compostos derivados dos brometos de alquila.....	22
Esquema 2- Plano de síntese para obtenção dos derivados aromáticos	23
Esquema 3- Plano de obtenção dos derivados 4 e 5	24
Esquema 4- Plano de obtenção dos compostos 6 e 7	24
Esquema 5- Síntese dos derivados adamantilados 9 e 10	24
Esquema 6- Sínteses dos compostos de cadeia saturada mono e dissustituídos.	26
Esquema 7- Síntese dos compostos 2c e 2d	31
Esquema 8- Obtenção dos compostos 3a- 3d	32
Esquema 9- Síntese do composto 4	43
Esquema 10- Síntese do composto 5	45
Esquema 11- Síntese dos compostos 6 e 7	48
Esquema 12- Síntese do composto 8	58
Esquema 13- Síntese do composto 10	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia em coluna delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
CIM	Concentração Inibitória Mínima
COSY	Espectrometria de correlação: Mapa de contorno $^1\text{H} \times ^1\text{H}$
d	duplete
dd	duplo duplete
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
DN	Doenças Negligenciadas
FF	Faixa de fusão
HSQC	Espectrometria de correlação: Mapa de contorno $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$
IC ₅₀	Dose necessária para inibir o crescimento das células em 50%
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
IV	Infravermelho
m	multiplete
OMS	Organização Mundial da Saúde
rend.	rendimento
<i>R_f</i>	Fator de retenção
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	simpleto
TMS	Tetrametilsilano
t	tripleto
t. a.	Temperatura ambiente
td	tripleto de dupletos
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	12
1.1.1	Leishmaniose	12
1.1.2	Doença de Chagas	14
1.2	AMINOTIÓIS E ATIVIDADE TERAPÊUTICA.....	18
2	OBJETIVOS	21
3	PLANO DE SÍNTESE	22
3.1	PLANO DE SÍNTESE DOS DERIVADOS DE CADEIA LONGA SATURADA 1a- 1d	22
3.2	PLANO DE SÍNTESE DA SÉRIE DOS DERIVADOS AROMÁTICOS 2 e 3 ..	22
3.3	PLANO DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS DERIVADOS da D- GALACTOSE 6 e 7	23
3.4	PLANO DE SÍNTESE DOS DERIVADOS DO IODETO DE ADAMANTILA 9 e 10	24
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DE CADEIA LONGA SATURADA 1a- 1f	25
4.2	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA SÉRIE DE COMPOSTOS DERIVADOS AROMÁTICOS 2 e 3	31
4.3	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 4, 5, 6 e 7	43
4.4	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 8 e 10	58
5	PARTE EXPERIMENTAL	65
5.1	MATERIAIS E MÉTODOS GERAIS	65
5.2	SÍNTESES	65
5.2.1	Sínteses dos compostos 1a- 1f	65
5.2.2	Sínteses dos compostos 2c e 2d	67
5.2.3	Síntese dos compostos 3a- 3d	68
5.2.4	Síntese e caracterização do composto 4	71
5.2.5	Síntese do composto 5	71

5.2.6	Síntese dos compostos 6 e 7	72
5.2.7	Síntese do composto 8	74
5.2.8	Síntese do composto 10	75
6	CONCLUSÕES	76
	REFERÊNCIAS	77

1 INTRODUÇÃO

Nesta seção serão descritas as doenças tropicais negligenciadas: doença de Chagas e malária.

1.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

As doenças tropicais negligenciadas (DTN's) são definidas como um conjunto de 20 doenças causadas por agentes infecciosos ou parasitários, que atingem majoritariamente a população de baixa renda situada em regiões tropicais e subtropicais, tais como América Latina, Ásia e África. Atualmente, estima-se que um bilhão de pessoas são afetadas pelas DTN's, causando invalidez e morte nas populações atingidas (OMS, 2018).

As medidas de combate as DTN's se baseiam em 1) ação preventiva, cujas principais práticas são: saneamento básico adequado, acesso à água potável, controle vetorial a partir da utilização de inseticidas, monitoramento e erradicação de criadouros dos vetores; 2) tratamento adequado com quimioterapias; 3) pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos. Ainda hoje, as políticas públicas voltadas para a erradicação das DTN's são menores do que a demanda real e isto se deve, principalmente, à falta de poder político e aquisitivo das populações atingidas (BRASIL, 2013; BATALHA & MOROSINI, 2013; OMS, 2018).

Dentre as doenças negligenciadas estão: malária, tuberculose, doença de Chagas, leishmaniose, dengue e hanseníase, as quais compõem o grupo de doenças que são prioridade em pesquisa no Brasil (BATALHA & MOROSINI, 2013).

1.1.1 Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença causada pelo protozoário do gênero *Leishmania* que atinge cerca de 2 milhões de pessoas anualmente. A doença se apresenta sob três formas: cutânea, mucocutânea e visceral. As formas cutânea e mucocutânea são caracterizadas por lesões geralmente indolores na pele e mucosas, já a forma visceral afeta órgãos como fígado, baço e medula óssea e pode levar ao óbito caso não seja tratada. A transmissão dos três tipos de leishmaniose ao homem ocorre por meio da picada dos insetos infectados dos gêneros

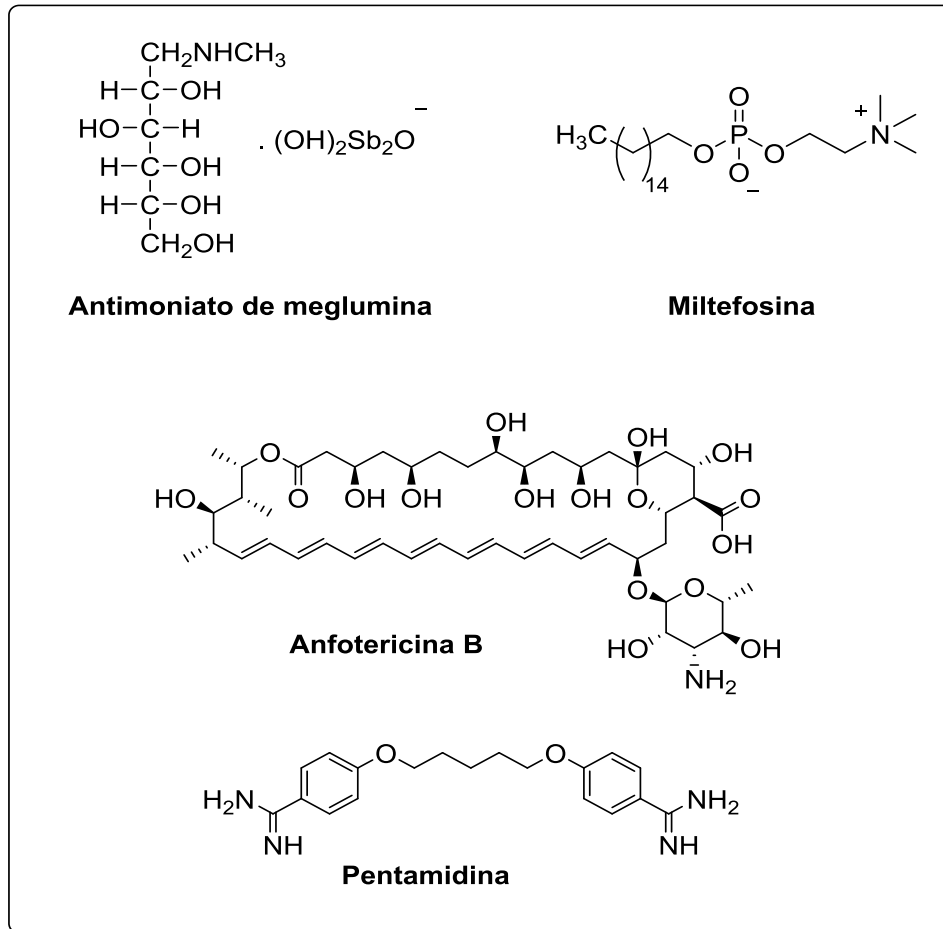
Phlebotomus e *Lutzomyia* (SILVA-JARDIM *et al.*, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; OMS, 2018).

Segundo o Ministério da Saúde (2017), as medidas preventivas em relação ao combate da leishmaniose se restringem a limpeza de locais que possam servir de criadouro dos vetores e utilização de mosquiteiros e inseticidas, pois não há vacina contra a doença.

Tradicionalmente, o tratamento dos indivíduos infectados ocorre por meio de quimioterapias realizadas com antimoniais pentavalentes, como o antimoniato de meglumina, conhecido comercialmente como glucantime[®] e o estibogliconato de sódio (**Figura 1**). Os antimoniais são utilizados há mais de 90 anos e estudos sugerem que o mecanismo de ação destes envolve a conversão do antimônio pentavalente para a forma trivalente logo após a administração, e a sua atuação como inibidor de proteínas envolvidas nos processos de glicólise e oxidação de ácidos graxos. No entanto, este mecanismo ainda está pouco esclarecido e devido à alta toxicidade do antimônio na forma trivalente, a utilização dos antimoniais acarretam diversos efeitos colaterais tais como: dores abdominais e de cabeça, complicações no fígado, no coração e mialgia, além de longo período de administração causado pela rápida excreção pelos rins. Por último, existem relatos sobre a resistência de algumas cepas de protozoários a esta terapia (RATH *et al.*, 2003; SILVA-JARDIM *et al.*, 2014; SINGH *et al.*, 2012).

Outro composto utilizado frequentemente quando o tratamento com antimoniais apresenta resistência ou em grupos sensíveis ao tratamento é a anfotericina B (**Figura 1**). Algumas formas lipídicas do composto foram desenvolvidas com o objetivo de reduzir a elevada toxicidade apresentada por este fármaco como, por exemplo, a anfotericina lipossomal. Todavia, algumas cepas de protozoários do gênero *Leishmania* têm apresentado resistência e alguns efeitos indesejáveis como convulsões, febre, anemia e nefrotoxicidade são observados nos pacientes. Miltefosina, molécula derivada de alquilfosfolipídios e a pentamidina são outros dois fármacos utilizados como segunda escolha de tratamento, porém apresentam elevada toxicidade e uma série de efeitos adversos (RATH *et al.*, 2003; SILVA-JARDIM *et al.*, 2014; SINGH *et al.*, 2012).

Figura 1- Estruturas químicas do glucantime®, miltefosina, anfotericina B e pentamidina.



Fonte: Elaborado pela autora.

1.1.2 Doença de Chagas

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana é uma enfermidade causada pelo protozoário *Trypanossoma cruzi* que provoca cerca de 7000 mortes por ano e afeta cerca de 7 milhões de pessoas. As formas de contaminação variam entre a principal, que ocorre a partir do contato com as fezes ou urina do vetor infectado, conhecido popularmente como barbeiro, ou por meio da transfusão de sangue infectado, gravidez, contaminação de alimentos e doação de órgãos (BRASIL, 1989; FONSECA- BERZAL *et al.*, 2018).

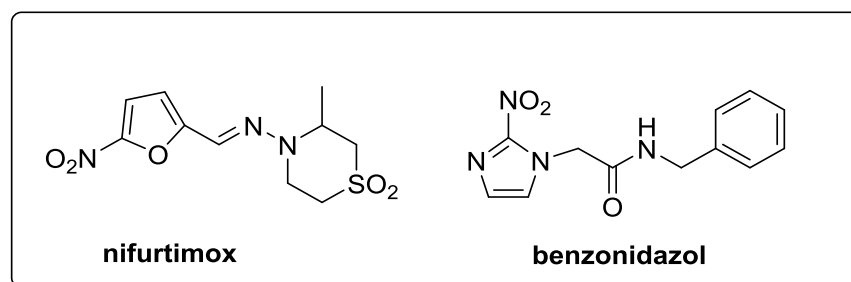
A tripanossomíase americana é caracterizada por duas fases: aguda e crônica. A fase aguda ocorre uma semana após o contato com as fezes e/ou urina do barbeiro e é muitas vezes assintomática, mas é possível que uma pequena parcela dos indivíduos contaminados desenvolva uma infecção no local de entrada do protozoário na pele, conhecida popularmente como chagoma. Após cerca de dois meses, os sintomas da fase aguda desaparecem e o estágio denominado fase crônica é iniciado, onde cerca de 60 à 70% dos infectados não manifestam

sintomas durante toda vida, enquanto 30 à 40% destes apresentam alterações nos órgãos como cardiomiopatias, problemas digestivos, no colón e no esôfago (SILVA-JARDIM *et al.*, 2014; BRASIL, 1989).

A contaminação pela doença de Chagas pode ser evitada por meio do controle vetorial do inseto barbeiro e mediante a aplicação rigorosa das práticas sanitárias recomendadas pelo Ministério da Saúde em relação a transfusão de sangue e doação de órgãos. Quando infectados pelo protozoário *Trypanossoma cruzi*, os indivíduos são submetidos a terapias que empregam dois compostos nitro-heterocíclicos nifurtimox e benzonidazol (**Figura 2**). A utilização destes dois medicamentos é realizada desde a década de 1970 e se mostra bem-sucedida na fase aguda, mas na fase crônica da doença a eficácia é diminuída e dependente de condições específicas, como origem geográfica, idade dos pacientes e período de tratamento.

O mecanismo de ação do nifurtimox está relacionado com a formação de radicais livres no grupo nitro e subsequente reação com oxigênio produzindo intermediários que são tóxicos ao parasita. Devido à baixa especificidade, os dois fármacos apresentam toxicidade elevada, acarretando diversos efeitos colaterais. Para o nifurtimox, os principais efeitos adversos são: anorexia, problemas intestinais e sonolência. Já para o benzonidazol, as reações adversas incluem: dermatite, problemas associados a medula óssea e ao sistema nervoso periférico (SILVA-JARDIM *et al.*, 2014; DIAS *et al.*, 2009, URBINA, 2010; COURA & CASTRO, 2002; FONSECA- BERZAL, 2018).

Figura 2 - Estruturas químicas do nifurtimox e do benzonidazol.



Fonte: Elaborado pela autora.

O combate às DTN's contribui para o aceleramento do desenvolvimento dos países, pois a erradicação destas doenças melhora diretamente a qualidade de vida das populações atingidas. Desta forma, a OMS atua em relação a prevenção, tratamento adequado e pesquisa sobre as doenças tropicais negligenciadas. No tocante a prevenção, é extremamente importante a presença de condições adequadas de saneamento básico, tais como água potável e controle

vetorial. A doença de Chagas, por exemplo, conseguiu ser reduzida em grandes proporções em cinco países latinos devido o controle vetorial por inseticidas (HOTEZ *et al.*, 2007). Já em relação ao tratamento, diversas parcerias entre indústrias farmacêuticas, ONG's e países desenvolvidos têm sido firmadas, resultando em contribuição financeira e doação de medicamentos para os países mais afetados pelas DTN's (OMS, 2018).

No que se refere à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, Dias *et al.* (2013) apresentam números preocupantes sobre o volume de pesquisas mundiais realizadas em inovação de medicamentos para as DTN's. Apesar das doenças negligenciadas corresponderem a 10% da carga global de doenças, durante os anos de 2000 e 2011 apenas 29 dos 756 novos fármacos aprovados foram atribuídos para o tratamento das doenças negligenciadas.

Neste contexto, a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos contra as doenças negligenciadas se tornam essenciais devido às poucas alternativas existentes, resistência às terapias pelos parasitas e a toxicidade dos tratamentos disponíveis atualmente (SILVA-JARDIM *et al.*, 2014; DIAS *et al.*, 2009).

As pesquisas sobre desenvolvimento de fármacos incluem a descoberta e aprimoramento de novas moléculas bioativas, o estudo da bioquímica dos parasitas e identificação de mecanismos de ação e células alvo. No que condiz a química medicinal, as contribuições se orientam na otimização estrutural de moléculas bioativas, cujo objetivo é a modificação das propriedades químicas e melhoria da capacidade de ação farmacológica destes compostos. Dentre as propriedades farmacológicas que podem ser modificadas estão a absorção, toxicidade, potência e afinidade (DIAS *et al.*, 2009).

Uma característica química reconhecidamente importante para o aumento da ação farmacológica é a lipofilicidade, definida como a afinidade de uma substância interagir com moléculas lipídicas e medida a partir do coeficiente de partição. A lipofilicidade influencia na absorção, afinidade e biodisponibilidade do fármaco. Uma vez que o fármaco deve se inserir no interior da célula, torna-se essencial que ocorra a interação do mesmo com a membrana plasmática. Por sua vez, a membrana celular é composta basicamente por fosfolipídios de caráter anfifílico e, desta forma, fármacos que apresentem em sua estrutura porções hidrofóbicas possuem facilidade de transpô-la. É importante ressaltar o equilíbrio entre a relação lipofilicidade/hidrofilicidade nos compostos, pois fármacos muito lipofílicos podem ser pouco hidrossolúveis e os pouco lipofílicos possuem a tendência de serem pouco absorvidos.

A lipofilicidade de uma molécula bioativa pode ser aumentada, por exemplo, a partir da introdução de grupos alquilados em sua estrutura. Estes grupos podem ser derivados de hidrocarbonetos, tais como cadeias carbônicas longas saturadas ou outros que possuem

característica hidrofóbica, como os carboidratos e anéis aromáticos. Além disto, o aumento da atividade biológica de algumas moléculas bioativas tem sido associado ao aumento do caráter lipofílico destas (CORRÊA *et al.*, 2010).

Diante disto, diversos estudos realizados por nosso grupo de pesquisa propõem a otimização das estruturas de moléculas bioativas, avaliação biológica destas, assim como investigações sobre as relações entre a estrutura e atividade biológica. Dentre as classes de moléculas estudadas estão as poliaminas.

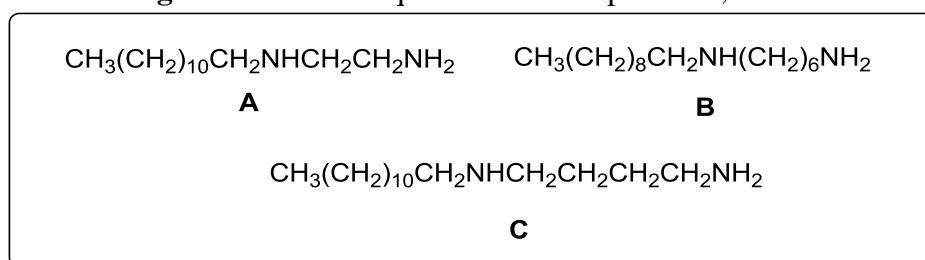
As poliaminas apresentam atividade antiparasitária, e neste âmbito, o conceito chave que impulsiona as pesquisas sobre otimização estrutural da classe de moléculas supracitada está no conhecimento sobre a diferença entre o metabolismo das poliaminas nos mamíferos e nos parasitas (AVERY *et al.*, 2004). Relatos de síntese e avaliação de derivados das poliaminas são encontrados na literatura, tais como o estudo realizado por Li *et al.* (2000), em que são descritas a síntese e relato da atividade tripanocida de derivados das poliaminas naturais espermina e espermidina acoplados com o grupo *N*-fenil-propila em diferentes proporções e localização nas moléculas.

As poliaminas modificadas a partir da introdução de grupos lipofílicos apresentam atividade biológica promissora, sendo relatada, por exemplo, no estudo realizado por Costa *et al.* (2009). Nesta pesquisa, foram sintetizados 24 compostos monoalquilados derivados das diaminas 1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina e 1,6-hexanodiamina e foram avaliadas as atividades *in vitro* contra *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi*. Foi relatada a melhor atividade antileishmania para os compostos cuja cadeia alquilada se estende entre dez e doze átomos de carbonos, sendo que o derivado *N*-dodecil 1,2-etilenodiamina (**A**) apresentou os valores de IC₅₀ de 0,94 µM e 0,26 µM para *L. amazonensis* e *L. chagasi*, respectivamente. Tal derivado demonstrou-se mais ativo do que o fármaco de referência anfotericina B, que apresenta os valores de IC₅₀ 0,9 µM e 1,9 µM para estes protozoários (**Figura 3**).

Na mesma perspectiva de estudo, Yamanaka *et al.* (2011) sintetizaram uma série de diaminas *N*-alquiladas, derivadas da 1,2-etanodiamina, 1,4-butanodiamina e 1,6-hexanodiamina e avaliaram a atividade tripanocida e antichagásica contra as espécies de protozoários *T. cruzi*, *L. brasilienses* e *L. chagasis* (**Figura 3**). O composto **B**, derivado da 1,4-butanodiamina apresentou concentração inibitória mínima (CIM) de 1,6 µM quando testado contra *T. cruzi*, sendo seis vezes mais ativo do que o medicamento usado como referência, benzonidazol (31,2 µM).

Giordani *et al.* (2009) sintetizaram uma série de derivados das poliaminas 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina e um derivado alquilado do aminoálcool 3-amino-1-propanol e relataram as atividades antiparasitária contra *Trichomonas vaginalis*. Segundo os autores, o composto derivado da 1,4-butanodiamina, cuja cadeia carbônica apresentou doze átomos de carbono (composto **C**) mostrou atividade inibitória próxima a droga de referência, metronidazol (**Figura 3**).

Figura 3- Estrutura química dos compostos **A**, **B** e **C**.



Fonte: elaborado pela autora, adaptado de Costa *et al.*, 2009; Yamanaka *et al.*, 2013 e Giordani *et al.*, 2009.

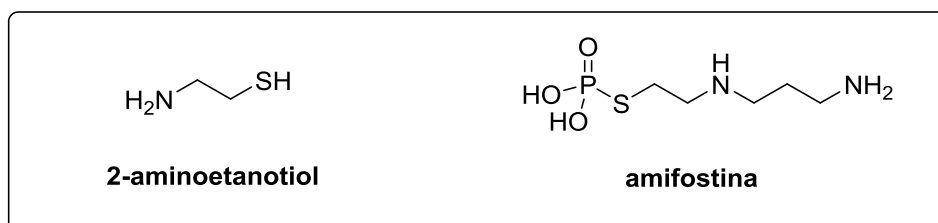
A otimização das moléculas bioativas como poliaminas também pode ocorrer por meio da troca de um grupo funcional desta por outro, cuja as características eletrônicas e estéreas são semelhantes. Por exemplo, os aminoálcoois apresentam semelhança estrutural com as poliaminas, e se diferem destas pela substituição de um ou mais grupos amina por uma ou mais hidroxilas e se constituem como uma classe de compostos alvo de estudos sobre modificação estrutural e atividade biológica. Foi descrita na literatura a atividade antichagásica de aminoálcoois de cadeia longa saturada em testes *in vitro* contra as formas amastigotas e tripomastigota, assim como a atividade imunossupressora de aminoálcoois alquilados acoplados a carboidratos desprotegidos (SALES Jr., *et al.* 2014; CORRÊA *et al.*, 2010)

1.2 AMINOTIÓIS E ATIVIDADE TERAPÊUTICA.

Os aminotióis são uma classe de compostos cuja estrutura básica é formada por dois grupos funcionais tiol e amina, sendo o 2- aminoetanotiol ou cisteamina, o aminotiol mais simples e encontrado nos mamíferos, proveniente da degradação da coenzima A. A principal aplicação dos aminotióis está na utilização da cisteamina no tratamento da cistinose nefropática há mais de 25 anos (**Figura 4**). Esta doença é caracterizada pela deficiência da cistinosina, proteína transportadora da cistina, o que causa o armazenamento de cistina no lisossomo e

diversos problemas em órgãos como rins, córnea e tireoide. O mecanismo de ação da cisteamina no lisossomo compreende, de forma geral, a entrada desse aminotiol no lisossomo e a transformação da cistina em cisteína e dissulfeto misto de cisteína e cisteamina, que por sua vez são capazes de sair do lisossomo (GAHL, 2003; VAISBICH *et al.*, 2018).

Figura 4- Estrutura química do 2- aminoetanotiol e da amifostina



Fonte: elaborado pela autora.

A amifostina, fármaco derivado do grupo aminotiol, é utilizada para proteger as células normais dos efeitos tóxicos da quimioterapia com cisplatina (**Figura 4**). O alto nível de fosfatase alcalina e o pH elevado das células normais permitem a entrada seletiva da amifostina nestas células, onde atua como antioxidante, otoprotetor e diminui a nefrotoxicidade (SOUZA, C. A. *et al.*, 2000; HYPPOLITO *et al.*, 2005).

Derivados da classe dos aminotióis também possuem potencial empregabilidade como radiofármacos, que são compostos formados por moléculas ligadas a um elemento que possui atividade radioativa, utilizados pela medicina nuclear no tratamento e diagnóstico de doenças. Devido as estruturas dos derivados dos aminotióis possuírem pares de elétrons ligantes, estes podem atuar como ligantes do tecnécio, nuclídeo mais utilizado em diagnósticaçã (JOHN *et al.*, 1992; KUNG *et al.*, 1984).

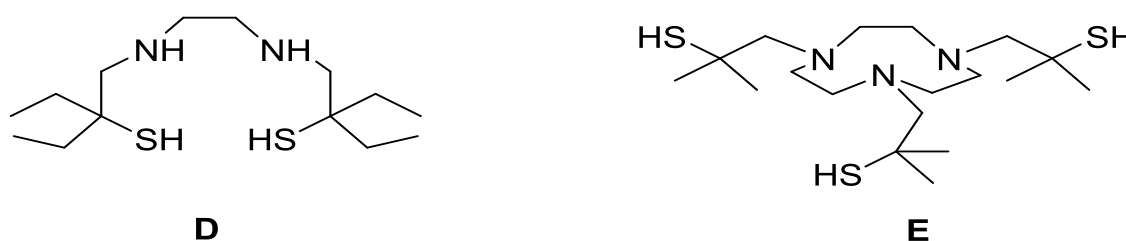
Os aminotióis possuem uma estrutura química semelhante à das poliaminas e aminoálcoois, se diferenciando destas duas classes de moléculas pelo fato de apresentar o grupo tiol, ao invés de somente o grupo amino, no caso das poliaminas, ou o grupo hidroxila e amino, como os aminoálcoois.

A semelhança estrutural apresentada entre os aminotióis e moléculas que apresentam atividade biológica torna esta classe de compostos um potencial alvo de pesquisa sobre modificação estrutural e melhoramento da atividade farmacológica de moléculas bioativas. Já são encontradas na literatura pesquisas que apontam resultados promissores de derivados de aminotióis quando usados em testes biológicos contra bactérias e parasitas. Por exemplo, em 2011, Min-Oo *et al.* relataram o efeito antimalarial *in vivo* da cisteamina, e o efeito sinérgico

quando combinada com a artemisinina, fato que contribui para a redução da resistência dos parasitas a este medicamento.

A lipofilicidade em derivados de aminotióis é apontada como uma característica favorável ao aumento da atividade biológica. Loyeusk *et al.* (1997) reportaram atividade antipalúdica de dois derivados lipofílicos (**D** e **E**) de aminotióis. Complementarmente, estes mesmos compostos foram avaliados frente ao seu potencial antichagásico (DEHARO *et al.* 2000) (**Figura 5**).

Figura 5- Estrutura química dos compostos **D** e **E**.



Fonte: elaborado pela autora, adaptado de Loyeusk *et al.*, 1997

O mecanismo de ação dos derivados de aminotióis em parasitas não está totalmente esclarecido, no entanto os estudos realizados por Loyeusk *et al.* (1997) e Deharo *et al.* (2000) citados anteriormente apontam que os aminotióis alquilados podem atuar como quelantes de ferro e desse modo privar o metabolismo dos parasitas deste elemento, sendo estes menos resistentes a privação de ferro do que as células mamíferas.

Os aminotióis também têm demonstrado atividade antibacteriana, sendo relatada no estudo realizado por Fraser- Pitt *et al.* (2018), onde foi observado que a cisteamina potencializou os efeitos da ciprofloxacina contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, aumentou os efeitos antibióticos da colistina contra cepas de algumas bactérias de *E. Coli*, *S. Aureus*, *N. gonorrhoeae* assim como potencializou o efeito da azitromicina contra gonorréia.

2 OBJETIVOS

Tendo em vista os relatos sobre as diferentes atividades biológicas dos compostos derivados de poliaminas, aminoálcoois e aminotióis no combate a doenças parasitárias e infecciosas, assim a semelhança estrutural apresentada por estas moléculas, aliadas a urgente necessidade de pesquisas sobre novas opções terapêuticas, este projeto pretende dar continuidade aos estudos do nosso grupo de pesquisa sobre a atividade de moléculas bioativas derivadas de poliaminas e aminoálcoois, as quais têm demonstrado resultados promissores. Deste modo o presente trabalho propõe a síntese e caracterização de 16 compostos derivados da molécula aminoetanotiol a partir de reações de substituição nucleofílica entre o cloridrato de 2- aminoetanotiol com brometos de alquila, cloretos de benzila e derivados iodados da D-galactose e do adamantano.

Os compostos obtidos serão avaliados quanto as suas atividades antipalúdica, antileishmania, antichagásica e antibacteriana. Além disto, será investigada a relação estrutura-atividade biológica por meio da variação do tamanho da cadeia carbônica saturada nos compostos derivados de haletos de alquila e da modificação dos substituintes no anel aromático dos derivados benzílicos.

3 PLANO DE SÍNTESE

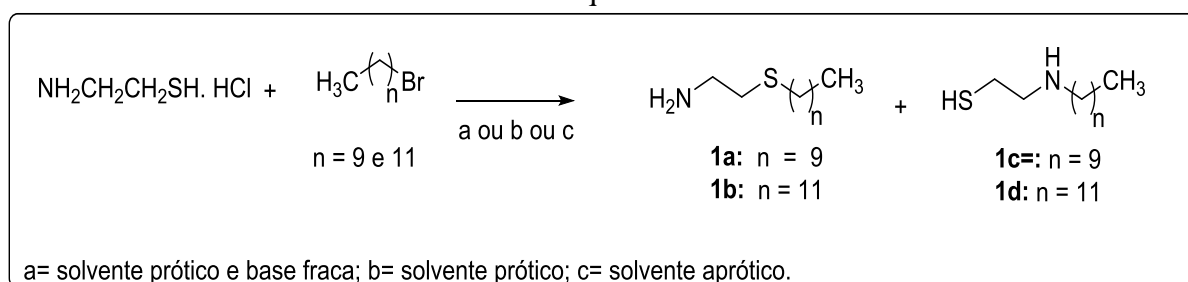
As reações de substituição nucleofílica, a partir da molécula de aminoetanotiol, descritas a seguir foram planejadas por meio do tratamento dos compostos halogenados com cloridrato de 2- aminoetanotiol, tendo-se como base a metodologia descrita por Ghosh & Trochtop (2009) e anteriormente utilizada por nosso grupo de pesquisa (CHAVES, 2014).

Em todas as séries de reações propostas, é considerado que ocorrerá uma competição entre a *N*- substituição e a *S*- substituição, sendo possível, inclusive haver a formação de derivados *N*, *S*- dialquilados.

3.1 PLANO DE SÍNTESE DOS DERIVADOS DE CADEIA LONGA SATURADA **1a- 1d**.

Primeiramente, a síntese dos compostos derivados de cadeia saturada de tamanhos diferentes **1a- 1d** foi planejada de forma a reagir os brometos de alquila com cloridrato de 2- aminoetanotiol. Com o objetivo de estudar quais as melhores condições reacionais favoráveis para a formação dos produtos de síntese, foi planejado o tratamento dos brometos de alquila propostos com o cloridrato de 2- aminoetanotiol por meio de três condições iniciais: a) solvente prótico em presença de base fraca; b) solvente prótico na ausência de base fraca e c) solvente aprótico na ausência de base (**Esquema 1**).

Esquema 1- Plano de síntese para obtenção dos compostos derivados dos brometos de alquila.



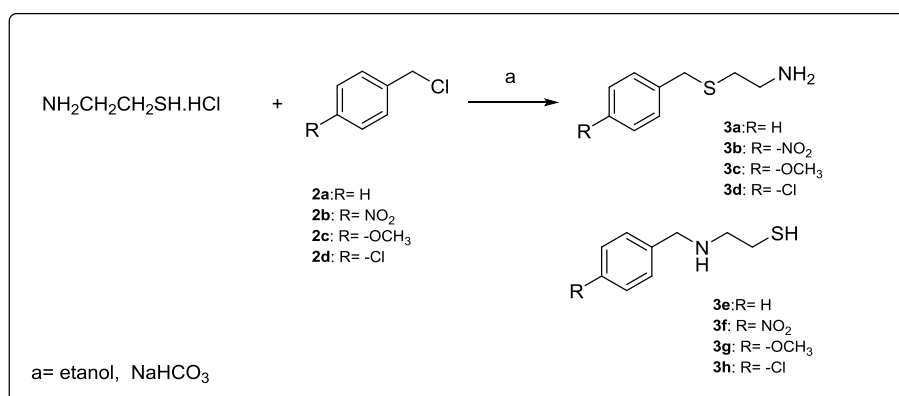
Fonte: Elaborado pela autora.

3.2 PLANO DE SÍNTESE DA SÉRIE DOS DERIVADOS AROMÁTICOS **2 e 3**.

Para a obtenção da série de derivados aromáticos **3a- 3h**, os cloretos de benzila **2a- 2d** foram tratados com o cloridrato de 2- aminoetanotiol, à temperatura ambiente (**Esquema 2**). Os cloretos de benzila **2a** e **2b** utilizados estavam disponíveis no laboratório, enquanto os

cloretos **2c** e **2d** foram obtidos a partir do tratamento dos respectivos álcoois benzílicos com ácido clorídrico 37%. Esta série de compostos, com exceção do composto **2c** e da série **3e- 3h**, já foi sintetizada anteriormente por nosso grupo de pesquisa (CHAVES, 2014), porém não foi realizada a avaliação da atividade biológica. Frente a esta informação, os compostos desta série foram novamente sintetizados e caracterizados e serão avaliados em relação a atividade biológica.

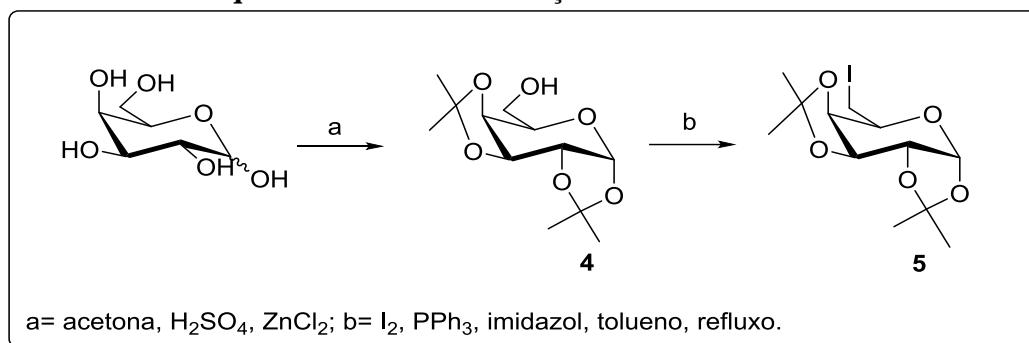
Esquema 2- Plano de síntese para obtenção dos derivados aromáticos.



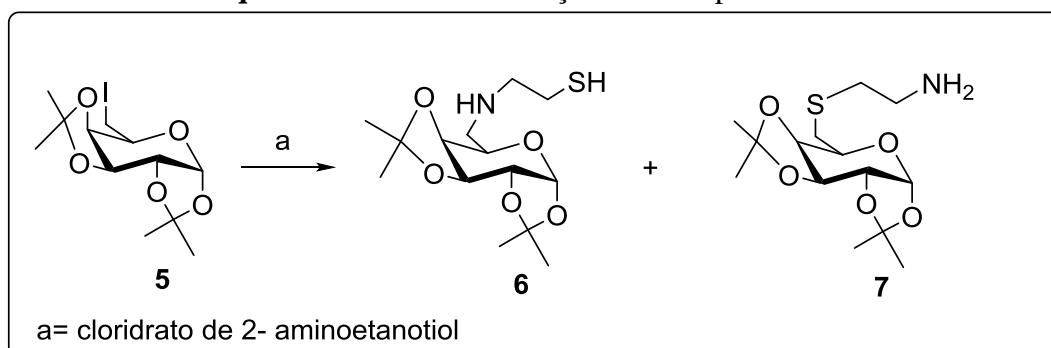
Fonte: Elaborado pela autora.

3.3 PLANO DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS DERIVADOS da D- GALACTOSE **6** e **7**.

Inicialmente, as hidroxilas das posições C-1, C-2 C-3 e C-4 da D- galactose foram protegidas, tendo como base a metodologia descrita na literatura (SCHMIDT, 1963) e anteriormente usada por nosso grupo de pesquisa (AMARANTE, 2005). Após a primeira etapa de síntese, a hidroxila primária do anel piranosídico foi transformada em um melhor grupo de saída por meio do tratamento do composto **4** com iodo, imidazol e trifetilfosfina em tolueno, sendo obtido o iodeto **5**, conforme metodologia descrita por GAREGG (1984). Já a obtenção dos derivados da D- galactose **6** e **7** foi planejada por meio do tratamento do iodeto **5** com o cloridrato de 2-aminoetanotiol (**Esquemas 3 e 4**).

Esquema 3- Plano de obtenção dos derivados **4** e **5**.

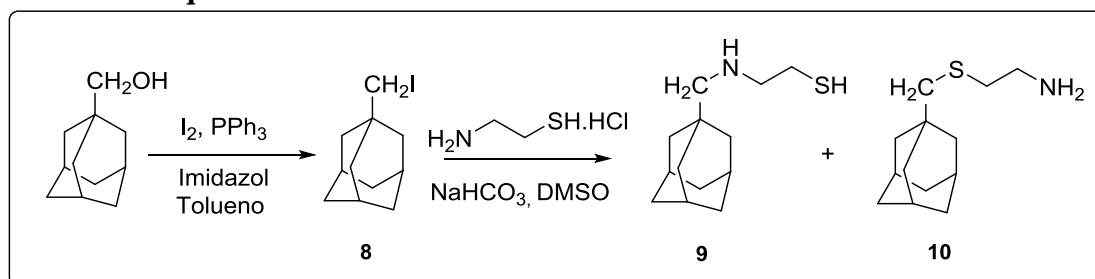
Fonte: Elaborado pela autora.

Esquema 4- Plano de obtenção dos compostos **6** e **7**.

Fonte: Elaborado pela autora.

3.4 PLANO DE SÍNTESE DOS DERIVADOS DO IODETO DE ADAMANTILA **9** e **10**.

Para a síntese dos derivados adamantilados, foi planejada a transformação do grupo hidroxila do 1-adamantanometanol em um melhor grupo de saída a partir de uma reação de iodação. De posse do iodeto **8**, foi planejado o tratamento deste com o cloridrato de 2-aminoetanotiol, sendo assim obtidos os derivados **9** e **10**, como mostra o **Esquema 5**.

Esquema 5- Síntese dos derivados adamantilados **9** e **10**.

Fonte: Elaborado pela autora.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD).

A purificação dos produtos obtidos foi realizada por extração líquido- líquido e cromatografia em coluna de sílica (CCS).

A elucidação das estruturas químicas dos compostos foi realizada a partir de espectroscopia na região do infravermelho (IV) e por ressonância magnética nuclear (RMN), faixa de fusão para os compostos sólidos e espectrometria de massa. Para a caracterização por RMN, os compostos foram solubilizados em clorofórmio deuterado (CDCl_3).

Por razões didáticas, a numeração utilizada para a atribuição dos sinais de ^1H e ^{13}C neste trabalho podem não corresponder à numeração usada na nomenclatura IUPAC.

4. 1 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DE CADEIA LONGA SATURADA **1a- 1f**.

Inicialmente, com o objetivo de avaliar qual seria o solvente mais favorável e outras condições reacionais, os brometos de alquila foram, respectivamente, submetidos à reação com o cloridrato de 2- aminoetanotiol nas proporções estequiométricas 1:1 em três diferentes condições reacionais sendo a primeira condição: a) solvente prótico, a saber, etanol na presença de base fraca (bicarbonato de sódio) sob refluxo e agitação magnética durante o período de 24 horas. Já a segunda condição foi b) etanol sob refluxo e agitação magnética por 72 horas, e por fim a terceira condição foi c) solvente aprótico (DMSO) à 120 °C sob agitação magnética durante 94 horas (**Esquema 6**).

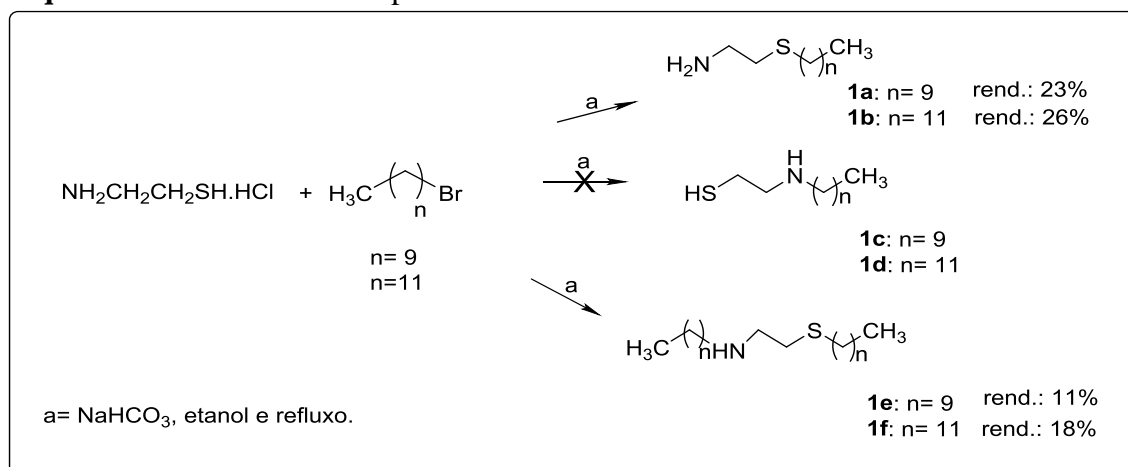
Para a condição reacional b, foi possível observar a partir de CCD utilizando o eluente hexano, duas manchas, sendo uma atribuída a um produto reacional de baixo rendimento e a outra associada aos reagentes brometos de decila ou dodecila. Uma das hipóteses sobre a presença dos brometos após 72 horas de reação é a não utilização de uma base nesta condição reacional. O 2- aminoetanotiol utilizado estava sob a forma de cloridrato, e para reagir com os brometos de alquila, a cisteamina deveria ser liberada para o meio reacional. Isto poderia ser obtido, por exemplo, utilizando uma espécie básica, que seria capaz de subtrair o HCl do reagente.

A reação c com DMSO foi a de maior tempo reacional. Conforme disposto na literatura, era esperado que o DMSO fosse o solvente mais favorável para reações de substituição

nucleofílica de segunda ordem, todavia a purificação por cromatografia em coluna foi de difícil execução e possibilitou a separação de um produto em baixo rendimento que não se tratava do composto almejado pela proposta de síntese (**Esquema 1**).

Na reação onde foi utilizado o etanol em presença de bicarbonato de sódio (condição a), o tempo de reação foi menor do que o das reações anteriores e após a purificação por cromatografia em coluna, foram isolados os dois produtos de interesse, a saber, os compostos *S*-substituídos (**1a** e **1b**), e os produtos dissustituídos (**1e** e **1f**) (**Esquema 6**), cujos rendimentos foram de 23 e 18%, respectivamente. Os baixos rendimentos obtidos podem estar relacionados a formação de ligações de dissulfeto no próprio reagente, que é favorecida pela presença de oxigênio atmosférico, base e luz, sendo estas as condições utilizadas na síntese (SMITH e MARCH, 2007). Outra circunstância que pode ter interferido nos rendimentos é a proximidade dos fatores de retenção (*R_f*) dos dois produtos isolados, fato que dificultou a purificação por cromatografia em coluna.

Esquema 6- Sínteses dos compostos de cadeia saturada mono e dissustituídos.



Fonte: Elaborado pela autora.

Não foi observada a formação do produto *N*-alquilado, conforme proposto pelo **Esquema 1**. O 2-aminoetanotiol é uma molécula com dois sítios nucleofílicos, sendo estes o grupo tiol $-\text{SH}$ e o grupo amino $-\text{NH}_2$. Desta forma, foi considerada que a utilização desta molécula pudesse configurar em uma competição entre a *-N* e a *-S* substituição e acarretar a presença dos dois produtos substituídos, o *-N* e o *-S* substituído e o produto dissustituído no meio reacional, sendo o produto majoritário definido pelo grupo mais nucleofílico.

Em reações nucleofílicas de segunda ordem, os nucleófilos interferem na velocidade das reações pois participam da etapa limitante da reação. Um nucleófilo que pode reagir com um

eletrófilo com alta taxa de conversão em produtos é considerado um bom nucleófilo. Por sua vez, a nucleofilicidade de uma espécie não é uma medida absoluta e pode se distinguir em relação a cada reagente e é influenciada por diversos fatores, tais como basicidade, eletronegatividade, polarizabilidade, volume do nucleófilo e solvatação. Segundo a teoria HSAB (hard and soft acids and bases), que leva em consideração efeitos como polarizabilidade e eletronegatividade, bases moles reagem com ácidos moles e bases duras reagem com ácidos duros. O grupo tiol é classificado como um nucleófilo mole, já o grupo amino é considerado uma base dura e o grupo R-CH₂-X é, por sua vez, um eletrófilo mole. Desta forma, a formação do produto *S*-substituído seria favorecida, conforme pode ser observado na prática (CAREY e SUNDBERG, 2007).

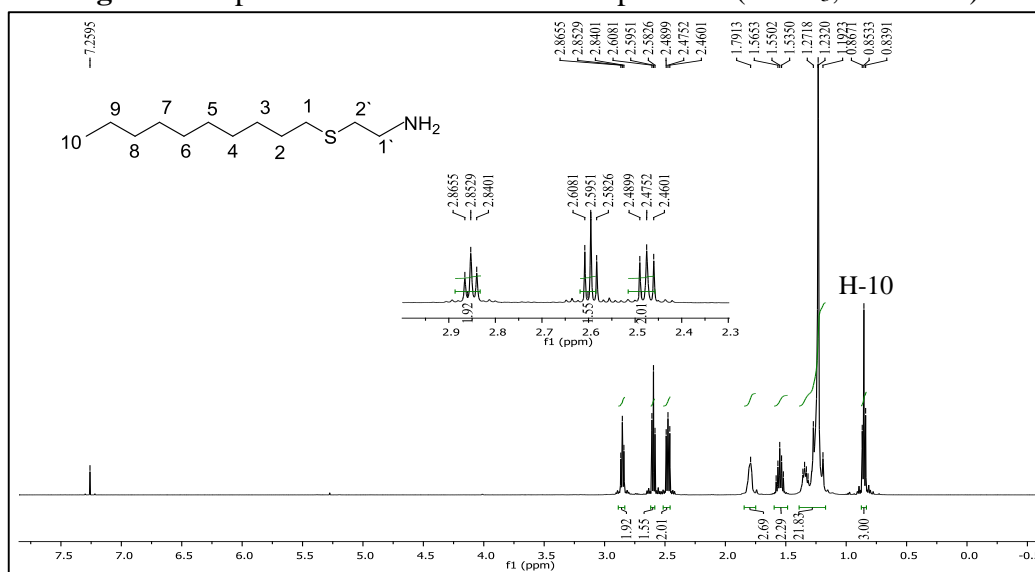
Outro fator que pode ter contribuído para a *S*-substituição em relação a *N*-substituição é a utilização do solvente prótico. É possível que o etanol tenha formado interações do tipo ligação de hidrogênio com o grupo -NH₂, que precisa ser dessolvatado para reagir. As interações entre o solvente e o grupo tiol são mais fracas do que as interações realizadas entre o solvente e o grupo amino e, desta forma, o grupo tiol estava mais susceptível para realizar o ataque nucleofílico do que o grupo -NH₂.

A presença do produto dissustituído pode ser explicada também pela presença de dois grupos nucleofílicos no aminoetanotiol. Pressupõe-se que houve primeiramente a formação do composto *S*-substituído e logo após ocorreu a substituição no átomo de nitrogênio (**Esquema 6**).

As estruturas dos compostos **1a**, **1b** e **1e** e **1f** foram elucidadas por Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Tendo em vista que as moléculas sintetizadas e caracterizadas nesta série possuem cadeias carbônicas semelhantes, foi optada pela análise e discussão dos dois produtos derivados da reação entre o bromodecano e cloridrato de aminoetanotiol (**1a** e **1e**).

No espectro de RMN de ¹H do derivado **1a** (**Figura 6**) são observados dois tripletos centrados em δ 2,85 e 2,59 ppm. As constantes de acoplamento calculadas para os dois tripletos (*J*= 6,3 Hz) revelam que estes acoplam entre si, fato que permite atribuir os sinais aos hidrogênios metilênicos H-2' e H-1'. São observados também um tripleto em δ 2,48 ppm referente ao H-1 (*J*_{1,2}= 7,6 Hz) e um quinteto em δ 1,56 ppm, correspondente ao H-2 (*J*_{2,1}= 7,6 Hz).

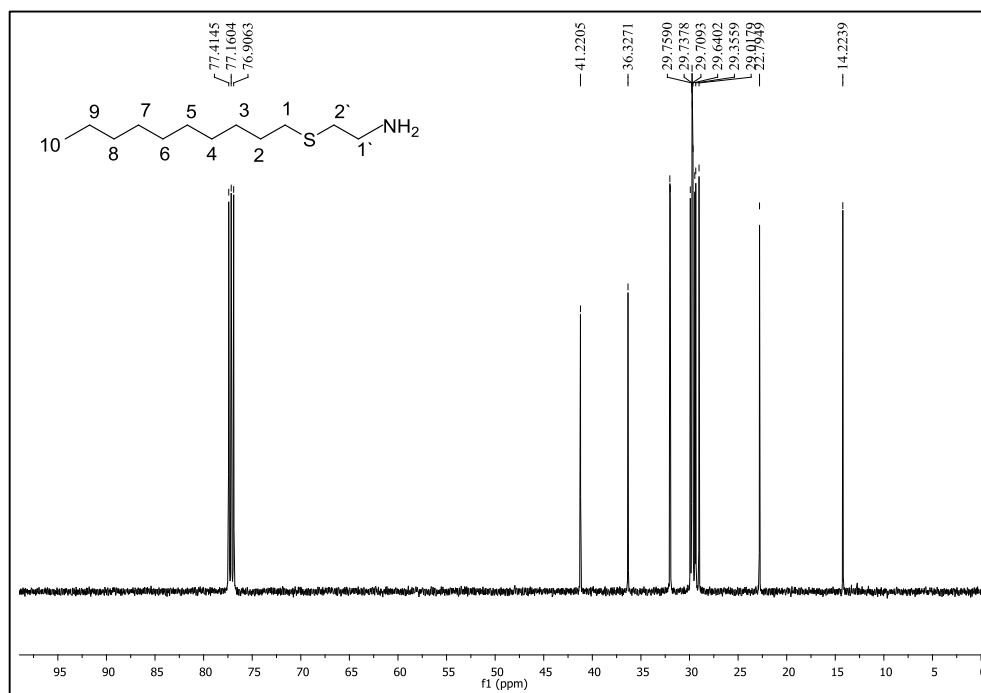
Figura 6- Espectro de RMN de ^1H do composto **1a** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C de **1a** (**Figura 7**) são observados, além dos sinais característicos dos carbonos da cadeia saturada, presentes na faixa de deslocamento químico entre δ 14,2 e 29,9 ppm, dois sinais encontrados em δ 41,2 e 36,4 ppm. Segundo a literatura, os carbonos metilênicos ligados diretamente aos grupos amino secundários ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$) possuem deslocamentos químicos em torno de δ 44,0 à 55,0 ppm, já os carbonos ligados ao enxofre, como o CH_2SH , possuem deslocamento em torno de 23,0 à 36,0 ppm. Quanto aos carbonos ligados as aminas primárias (CH_2NH_2), os deslocamentos estão em torno de δ 42,0 ppm e os carbonos ligados ao átomo de enxofre dissubstituído estão na faixa de δ 34,0 ppm. Segundo estas informações é possível atribuir os sinais em δ 41,2 e 36,4 ppm para os C-1' e C-2' da molécula e inferir que ocorreu a ligação no átomo de enxofre, pois na ocorrência de uma ligação entre o nitrogênio e a cadeia carbônica o esperado seria dois sinais na região de δ 44 à 52 ppm, o que não foi observado no espectro de RMN de ^{13}C .

Figura 7- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1a** (CDCl_3 , 125 MHz).

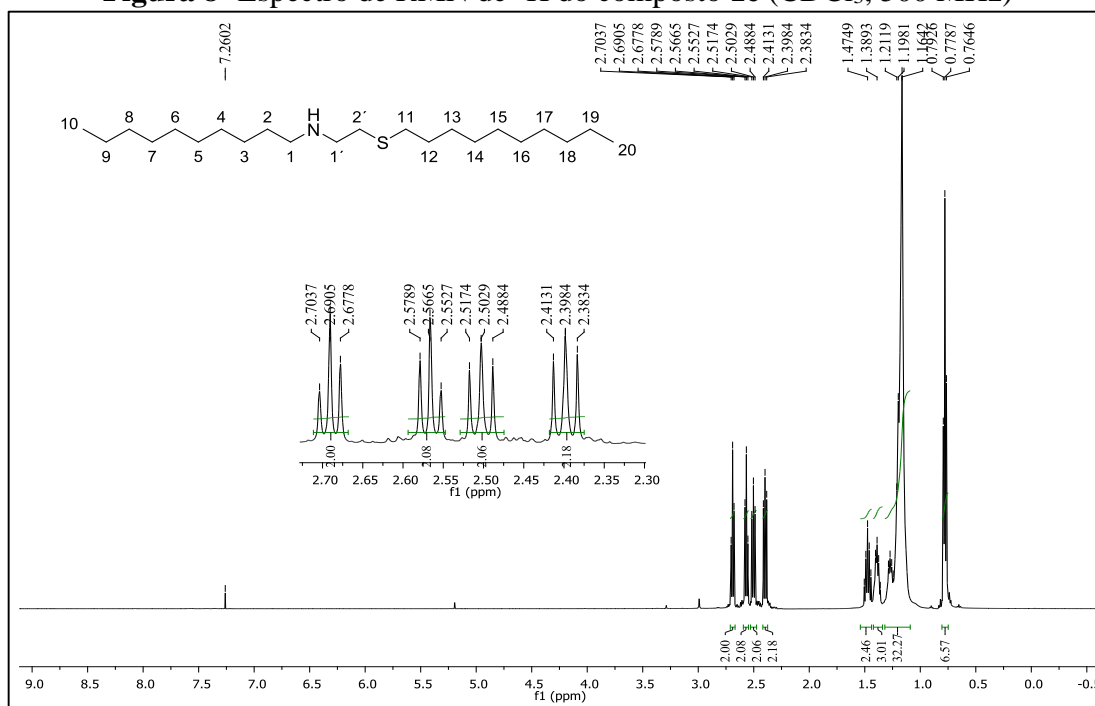


Fonte: Elaborado pela autora.

O espectro de RMN de ^1H de **1e** (**Figura 8**) mostra a presença de quatro tripletos centrados em δ 2,69, 2,57, 2,50 e 2,40 ppm, que são atribuídos aos hidrogênios H-1', H-2', H-2 e H-11, respectivamente.

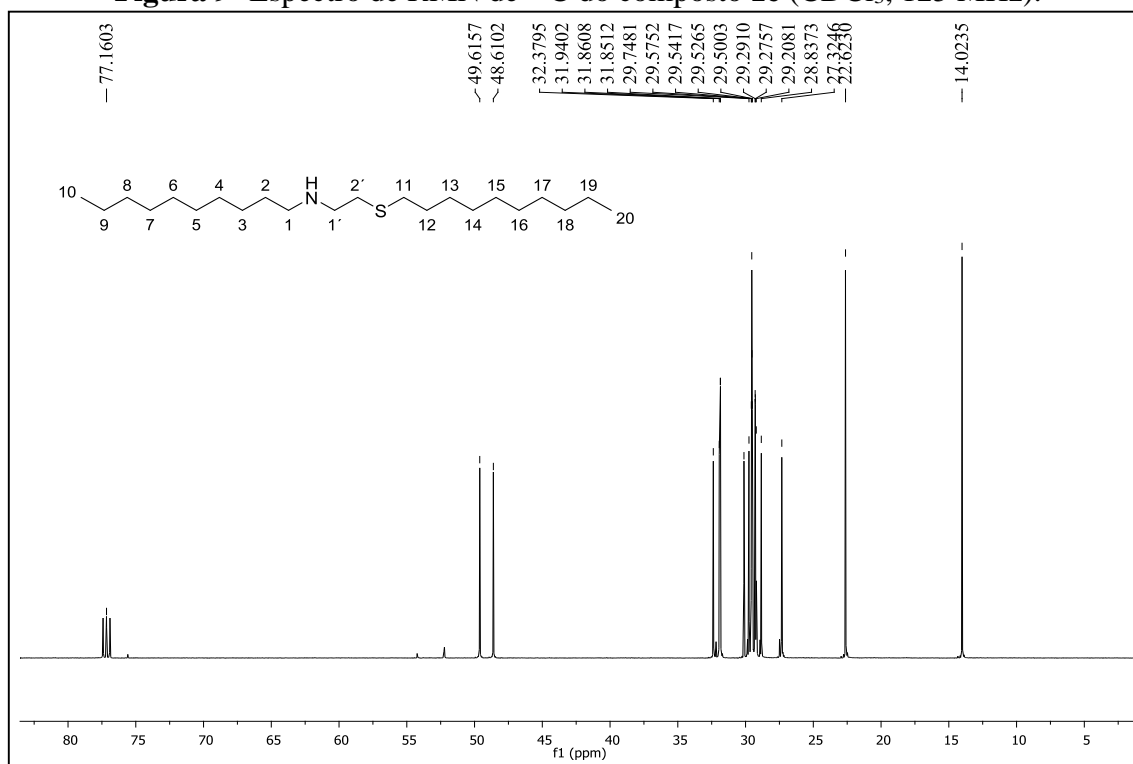
O quinteto centrado em δ 1,47 ppm e o multipletto na faixa de δ 1,31- 1,40 ppm podem ser atribuídos aos hidrogênios H-2 e H-12. A comparação deste espectro com o espectro de RMN de ^1H de **1a** (**Figura 6**) revela que a presença de um tripleto a mais no espectro de RMN de ^1H de **1e**, com integral para dois hidrogênios, e o aparecimento de dois quintetos ao invés de somente um são indícios de formação de duas novas ligações, neste caso, a *N, S*-substituição entre a cadeia carbônica e cada grupo nucleofílico presente na molécula de aminoetanotiol.

Figura 8- Espectro de RMN de ^1H do composto **1e** (CDCl_3 , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora.

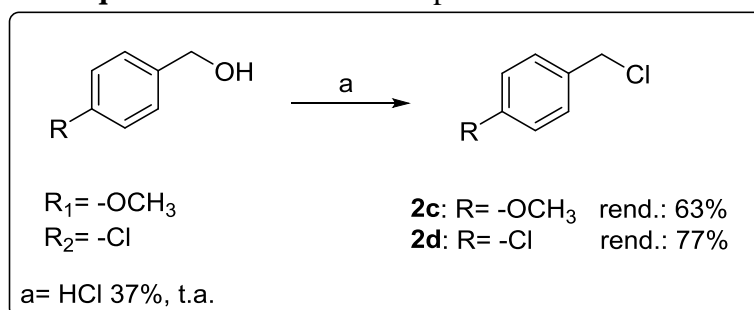
O espectro de RMN de ^{13}C de **1e** (**Figura 9**) apresenta dois sinais em δ 49,6 e 48,6 ppm, atribuídos aos dois carbonos ligados ao átomo de nitrogênio, C-1' e C-1, evidenciando a formação da ligação entre a cadeia carbônica e o átomo de nitrogênio. Novamente, a comparação entre espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **1a** e **1e** permite a observação de uma maior ocorrência de sinais na região do espectro entre δ 32,1 à 27,3 ppm para o composto **1e**, dado que demonstra a presença da *N, S*-substituição.

Figura 9- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1e** (CDCl_3 , 125 MHz).

Fonte: Elaborado pela autora.

4.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA SÉRIE DE COMPOSTOS DERIVADOS AROMÁTICOS **2** e **3**.

Primeiramente, foi realizada a preparação dos dois cloretos **2c** e **2d**, que ocorreu a partir do tratamento dos respectivos álcoois destes derivados aromáticos com ácido clorídrico 37%, à temperatura ambiente, cujos rendimentos foram 63 e 77%, respectivamente (CHAVES, 2014) (**Esquema 7**).

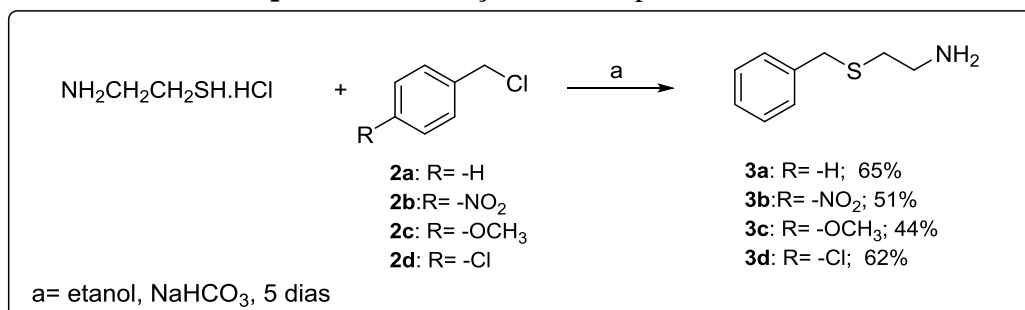
Esquema 7- Síntese dos compostos **2c** e **2d**.

Fonte: Elaborado pela autora.

Os compostos **3a**, **3b**, **3c** e **3d** foram preparados em 44- 65% de rendimento a partir do tratamento do cloridrato de 2- aminoetanotiol com os cloretos de benzila (**2a**), 4- nitrobenzila

(**2b**), 4- metoxibenzila (**2c**) e 4- clorobenzila (**2d**) na presença de bicarbonato de sódio em etanol à temperatura ambiente, sob agitação magnética por 5 dias (**Esquema 8**).

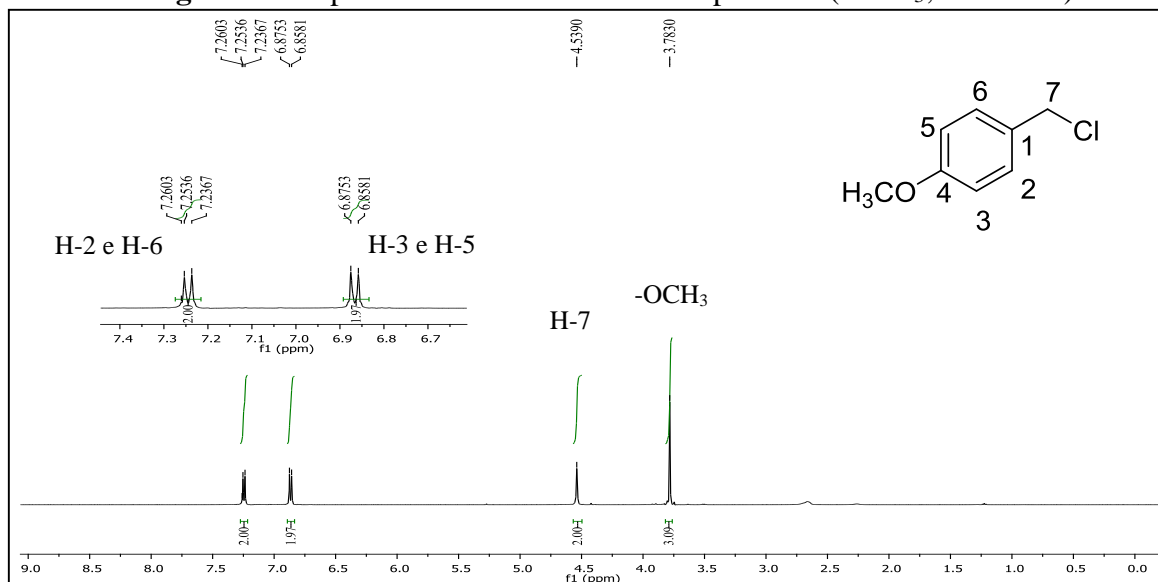
Esquema 8- Obtenção dos compostos **3a- 3d**.



Fonte: Elaborado pela autora.

Os cloretos **2c** e **2d** foram caracterizados por espectroscopia de RMN. O espectro de RMN de ¹H (**Figura 10**) para o composto cloreto de 4- metoxibenzila **2c** apresenta um simpleto em δ 3,78 ppm, atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo metoxila, simpleto em δ 4,54 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos H-7 e dois dupletos centrados em δ 6,87 e 7,24 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos.

Figura 10- Espectro de RMN de ¹H do composto **2c** (CDCl₃; 500 MHz)

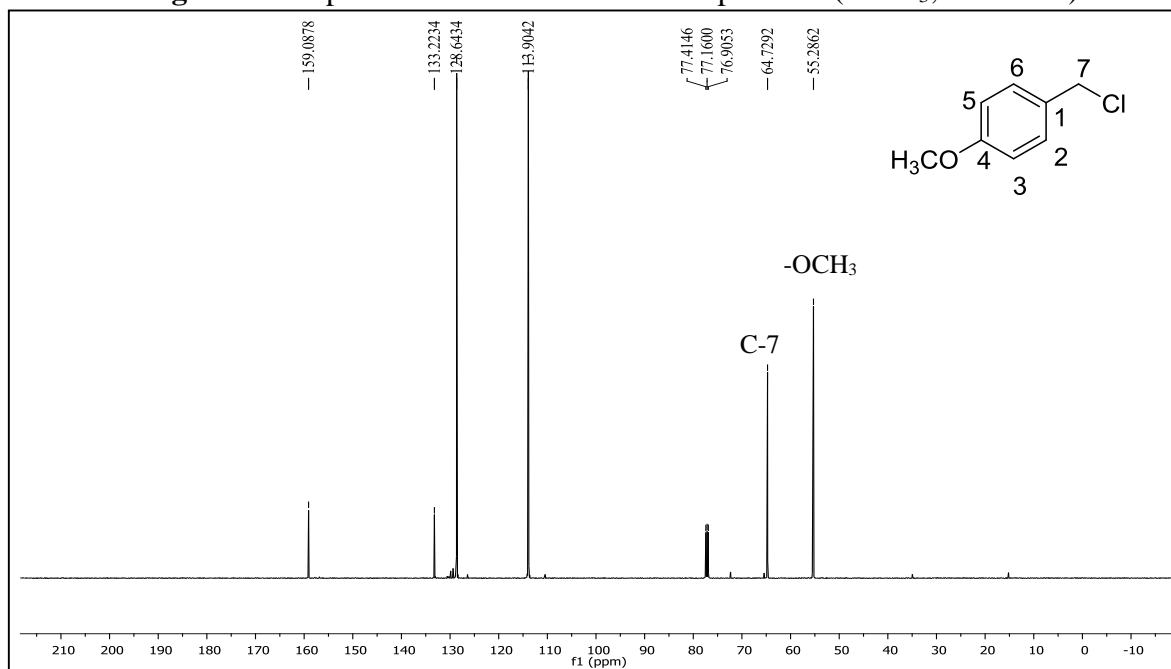


Fonte: Elaborado pela autora.

A análise do espectro de RMN de ¹³C para o cloreto **2c** (**Figura 11**) permite a atribuição dos sinais em δ 55,3 e 64,7 ppm ao carbono do grupo metoxílico e ao carbono benzílico,

respectivamente. Os outros quatro sinais observados no espectro presentes em δ 113,9; 128,6; 133,2 e 159,1 ppm, correspondem aos sinais dos carbonos do anel aromático.

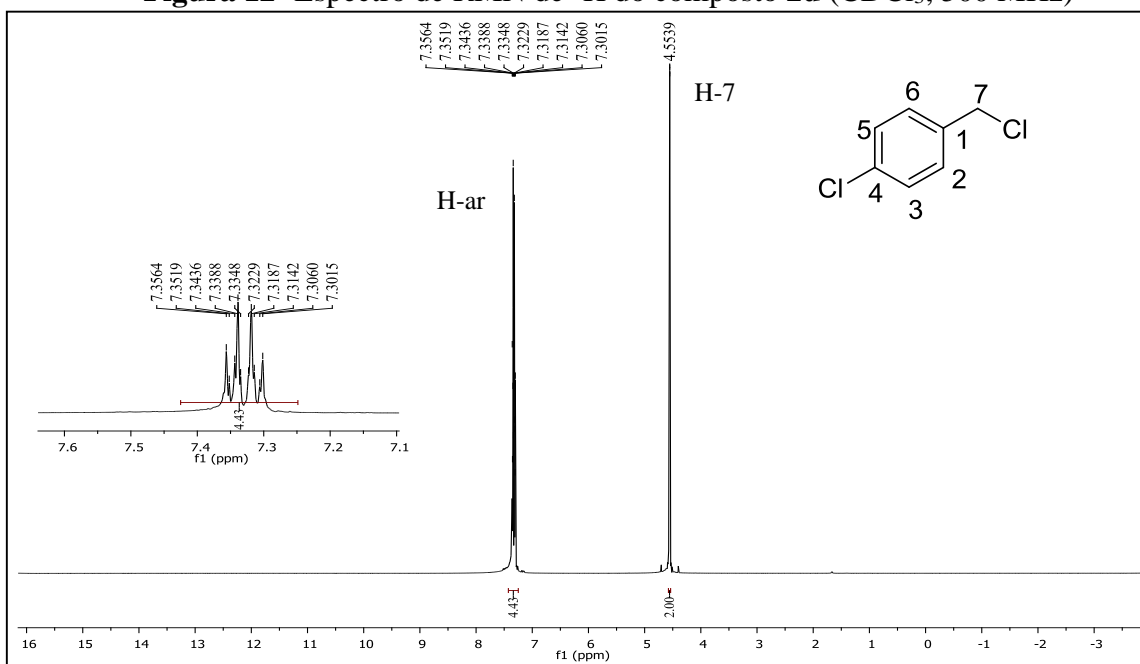
Figura 11- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2c** (CDCl_3 ; 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora.

A **Figura 12** mostra o espectro de RMN de ^1H para o cloreto de 4- clorobenzila **2d**. O espectro apresenta dois sinais sendo descritos como um simpleto centrado em δ 4,55 ppm, atribuído aos hidrogênios metilênicos H-7 e um multipletto entre δ 7,30 a 7,36 ppm, cuja integral foi calculada para 4 hidrogênios, sendo estes pertencentes ao anel benzênico.

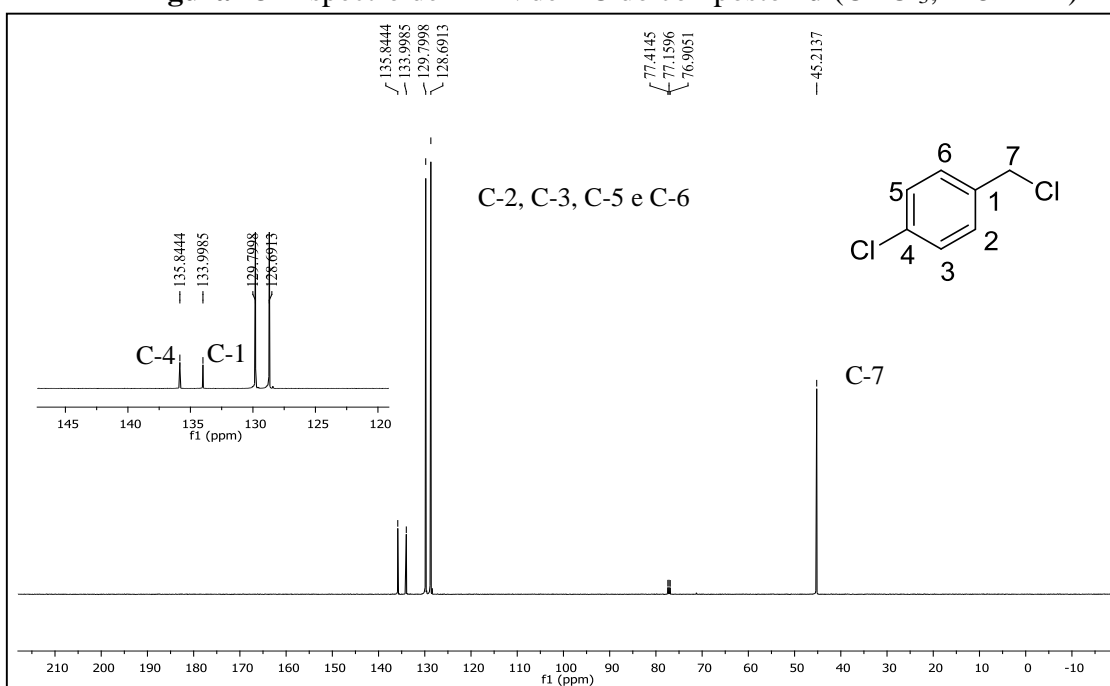
Figura 12- Espectro de RMN de ^1H do composto **2d** (CDCl_3 ; 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **2d** (**Figura 13**) é possível observar a presença de quatro sinais dispostos nos deslocamentos químicos δ 128,7; 129,8; 133,9; 135, 8 ppm que são correspondentes aos carbonos do anel aromático e um sinal em δ 45,2 ppm, região característica de sinais de carbono ligados ao átomo de cloro (SILVERSTEIN *et al.* 2007).

Figura 13- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2d** (CDCl_3 ; 125 MHz)



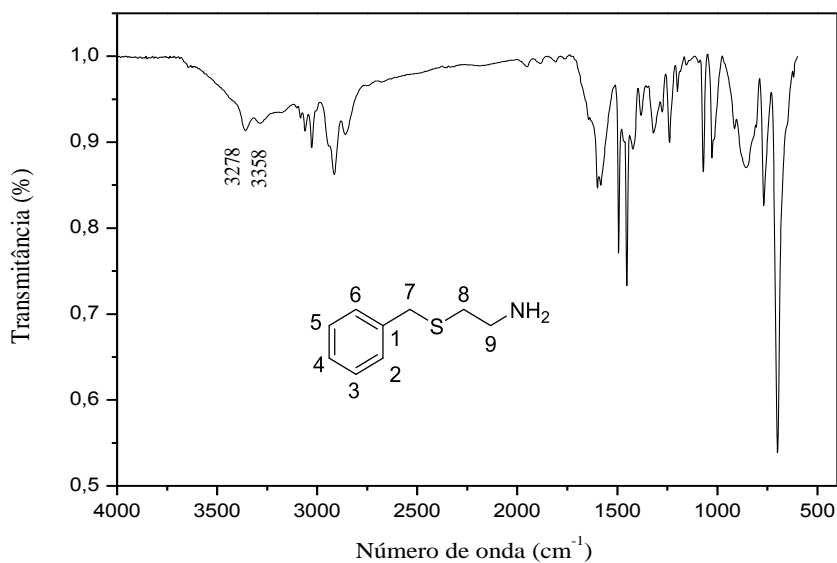
Fonte: Elaborado pela autora.

A partir da purificação por cromatografia em coluna (eluentes: diclorometano/ metanol), foi possível isolar os compostos **3a**, **3b**, **3c** e **3d** cujos os rendimentos foram de 65%, 51%, 44% e 62%, respectivamente. Os produtos monossubstituídos no átomo de nitrogênio (**Esquema 2**) não foram isolados. Uma das condições reacionais que poderiam favorecer a formação dos produtos *N*-alquilados seria o aumento da temperatura. Como consequência, os rendimentos dos produtos *S*-alquilados seriam menores e também seria favorecida, conforme discutido anteriormente, a dimerização do reagente cloridrato de 2-aminoetanotiol. Além disto, os possíveis produtos para esta reação de substituição seriam de polaridade próxima e isto dificultaria a observação por CCD e separação por CCS. Devido ao bom rendimento dos produtos *S*-substituídos, a modificação da metodologia não foi levada em consideração. Além disto, os produtos *S*-substituídos apresentam outro sítio nucleofílico que, conseqüentemente, podem ser um substrato a ser utilizado posteriormente para a formação de outras moléculas com possíveis atividades biológicas.

No espectro de IV de **3a** (**Figura 14**) são observadas além das bandas de absorção do anel aromático, apresentados na região de 3069 cm^{-1} , duas bandas de absorção em 3358 e 3278 cm^{-1} , que foram atribuídas a deformação axial das ligações N-H. A observação destas bandas sugere que houve a reação entre o cloreto de benzila e o 2- aminoetanotiol, no entanto não é possível afirmar em qual sítio nucleofílico da molécula de 2- aminoetanotiol ocorreu a reação.

Segunda a literatura consultada, a banda de deformação axial da ligação S-H ocorre entre 2600 a 2550 cm^{-1} , no entanto é uma banda muito fraca e de difícil determinação em soluções diluídas. Além disto, as absorções da ligação C-S também são fracas e susceptíveis a deslocamentos no espectro, fazendo com que estas deformações não sejam conclusivas na elucidação das estruturas. Desta forma, análise do espectro de IV não permite a atribuição de qual grupo nucleofílico reagiu com o cloreto de benzila (SILVERSTEIN *et al.*, 2007).

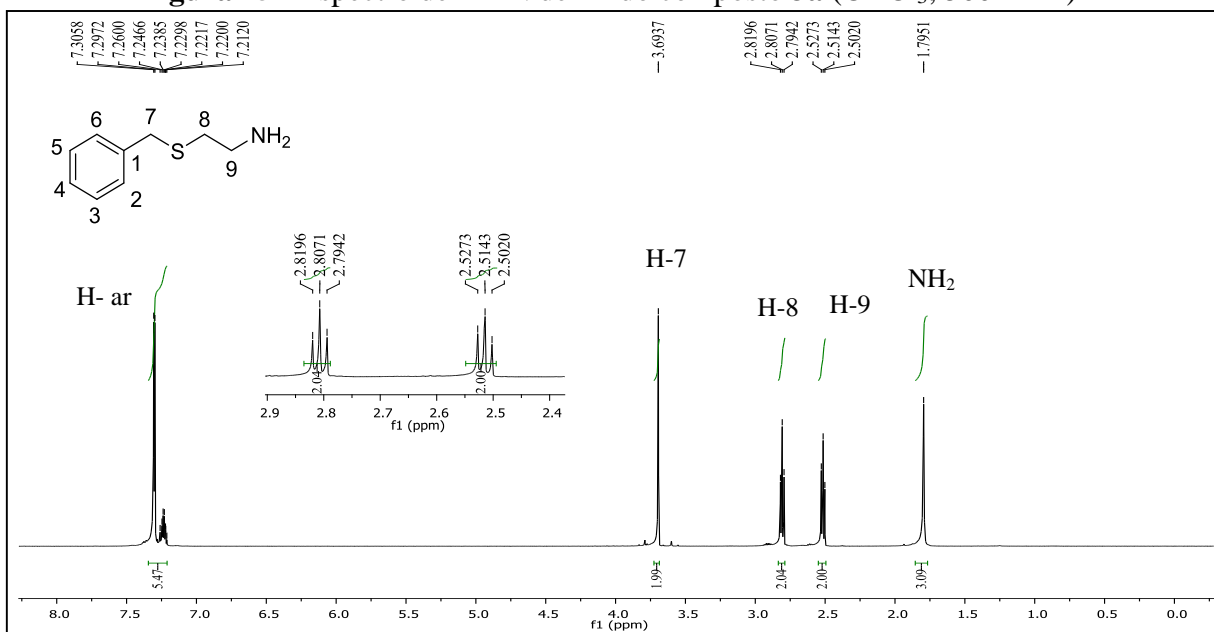
Figura 14- Espectro de IV do composto **3a**.



Fonte: Elaborado pela autora.

No espectro de RMN de ¹H de **3a** (**Figura 15**) são observadas a presença de um multipletto entre δ 7,30- 7,21 ppm referentes aos H-2 à H-6 do anel aromático e um simpleto em δ 3,69 ppm, atribuído ao H-7. Os dois tripletos centrados em δ 2,80 e 2,51 ppm são referentes aos hidrogênios metilênicos H-9 e H-8, evidenciando a formação do composto substituído.

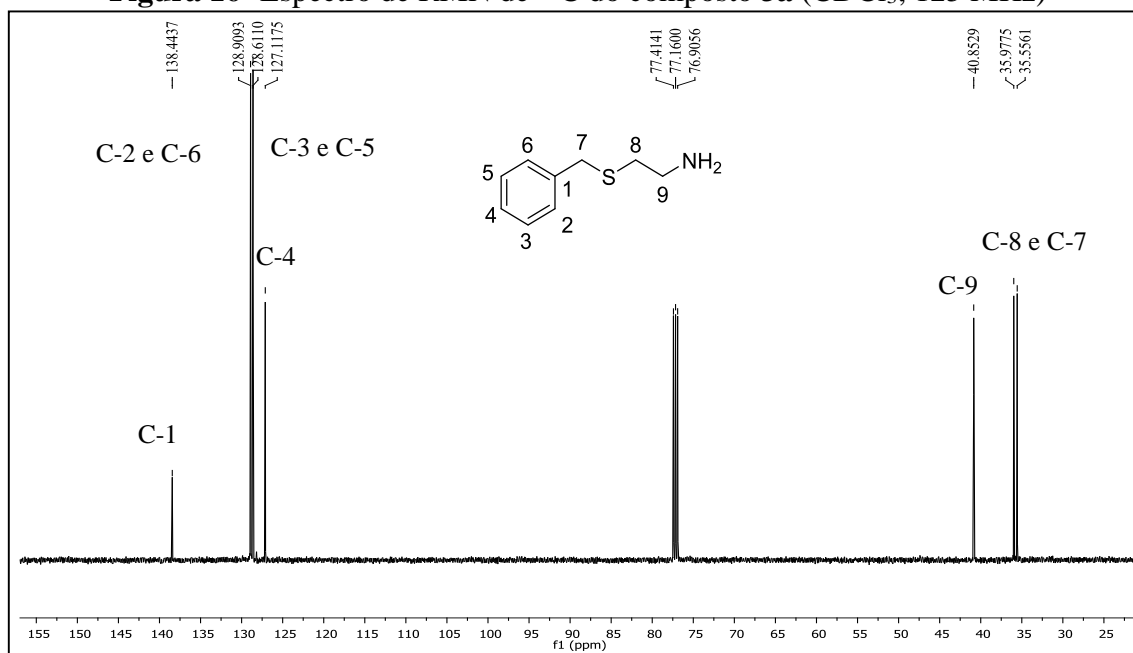
Figura 15 - Espectro de RMN de ¹H do composto **3a** (CDCl₃; 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora.

O espectro de RMN de ^{13}C do derivado **3a** (Figura 16) mostra os sinais entre 127,1 e 138,4 ppm, referentes aos carbonos do anel aromático. O sinal em δ 40,8 ppm foi atribuído ao carbono C-9 e a presença de dois sinais em δ 35,9 e 35,6 ppm sugerem a presença da ligação entre o átomo de enxofre e o C-7, pois caso a ligação tivesse ocorrido com o grupo amino, o esperado seria a presença de dois sinais referentes aos carbonos ligados ao átomo de nitrogênio de aminas secundárias, com deslocamentos em torno de δ 45-55 ppm (SILVERTEIN *et al.*, 2007).

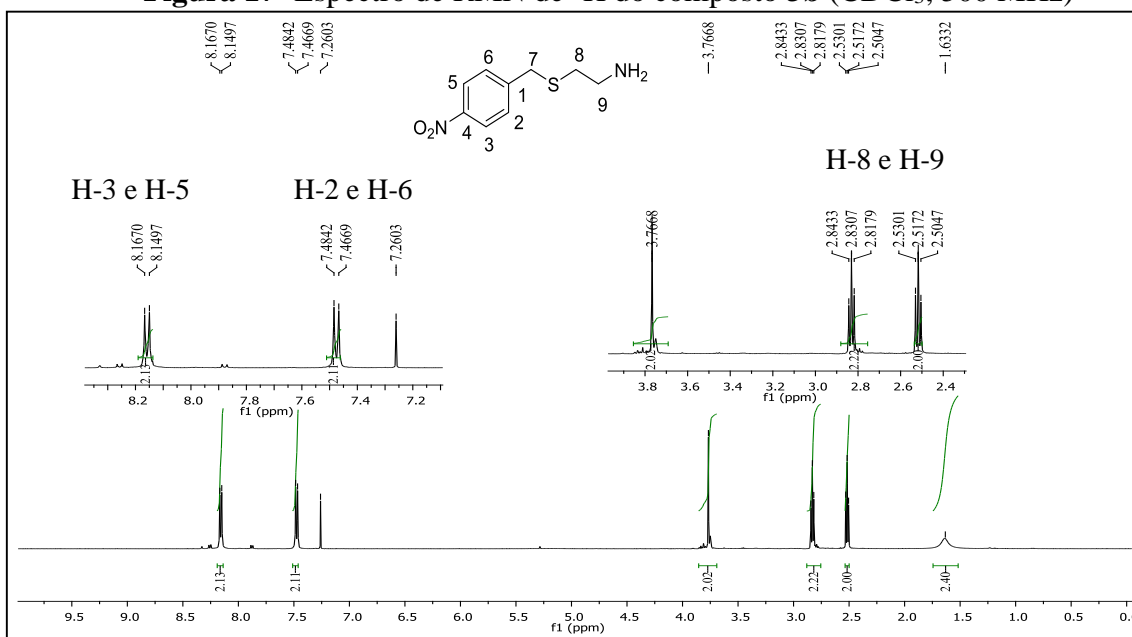
Figura 16- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** (CDCl_3 ; 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora.

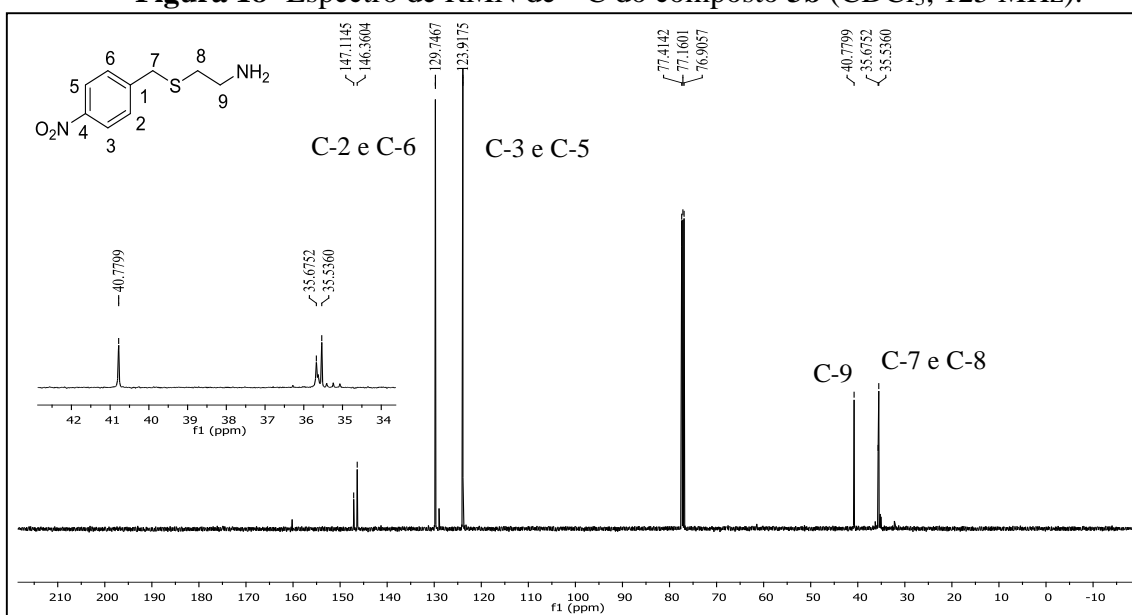
No espectro de RMN de ^1H para a molécula **3b** (Figura 17) é possível observar, além dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos H-2, H-3, H-4 e H-6, a presença de dois tripletos centrados em δ 2,51 e 2,83 ppm, que são indícios de formação do composto substituído. Da mesma forma, no espectro de RMN de ^{13}C para o composto **3b** (Figura 18), os dois sinais presentes em δ 35,7 e 35,5 foram atribuídos aos carbonos $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ e se constituem como evidência de ligação pelo átomo de enxofre.

Figura 17- Espectro de RMN de ^1H do composto **3b** (CDCl_3 ; 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora.

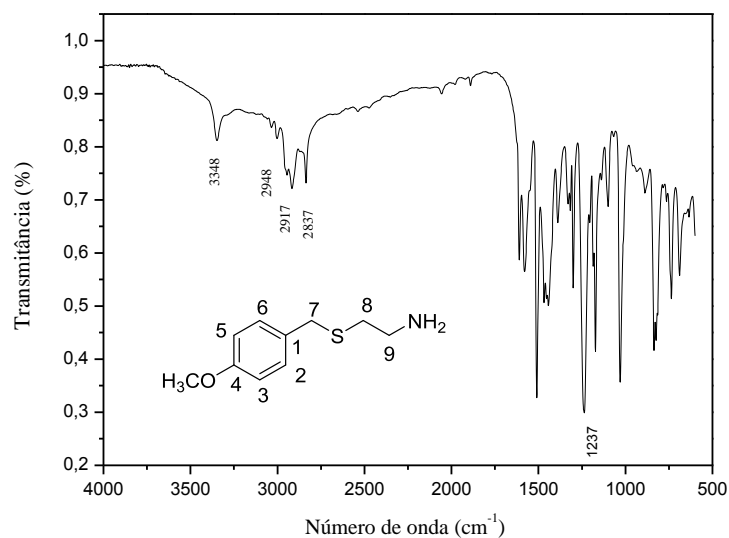
Figura 18- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b** (CDCl_3 ; 125 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

O tratamento do composto **2c** com cloridrato de 2-aminoetanotiol e bicarbonato de sódio em etanol à temperatura ambiente conduziu a formação da molécula **3c** que foi isolada por cromatografia em coluna e o rendimento calculado em 44 %.

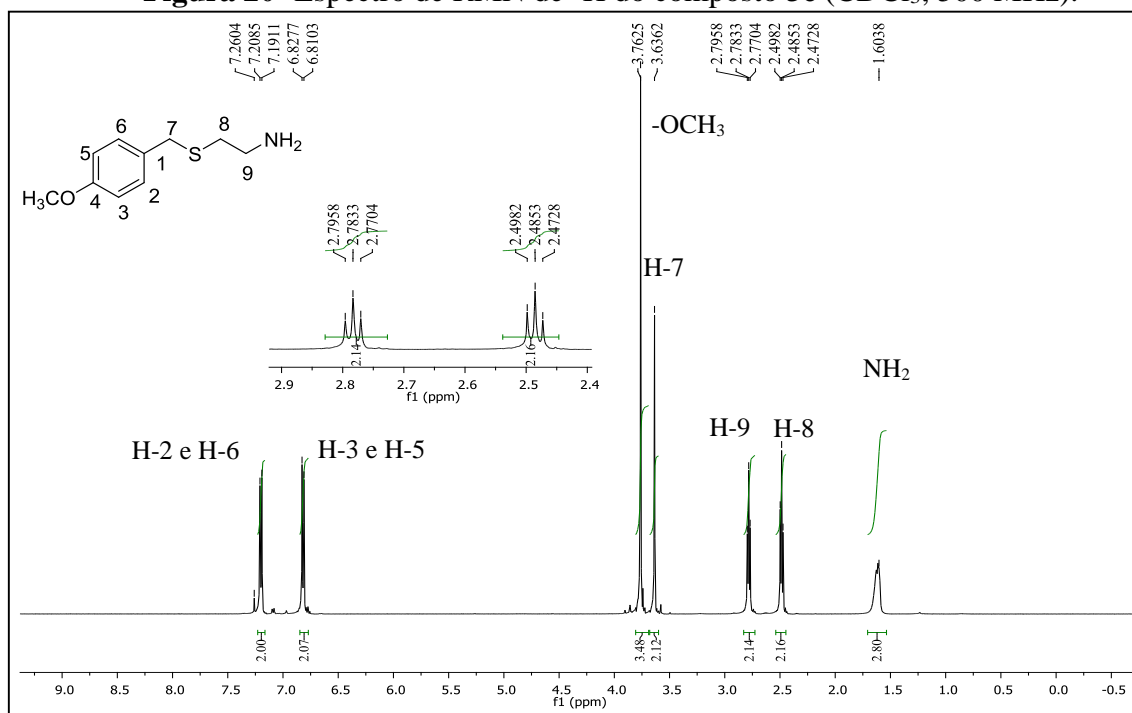
O espectro no IV do composto **3c** (**Figura 19**) apresenta uma banda de absorção em 3348 cm^{-1} referente a deformação axial da ligação N-H.

Figura 19- Espectro de IV do composto **3c**.

Fonte: Elaborado pela autora.

A **Figura 20** mostra o espectro de RMN de ¹H do composto **3c**. Podem ser observados no espectro a presença de um sinal largo e um simpleto em δ 1,60 e 3,64 ppm, sendo o primeiro atribuído aos hidrogênios do grupo amino e o segundo aos hidrogênios H-7, assim como os tripletos pertencentes aos hidrogênios H-8 e H-9, que estão centrados, respectivamente, nos seguintes deslocamentos químicos: 2,49 e 2,78 ppm.

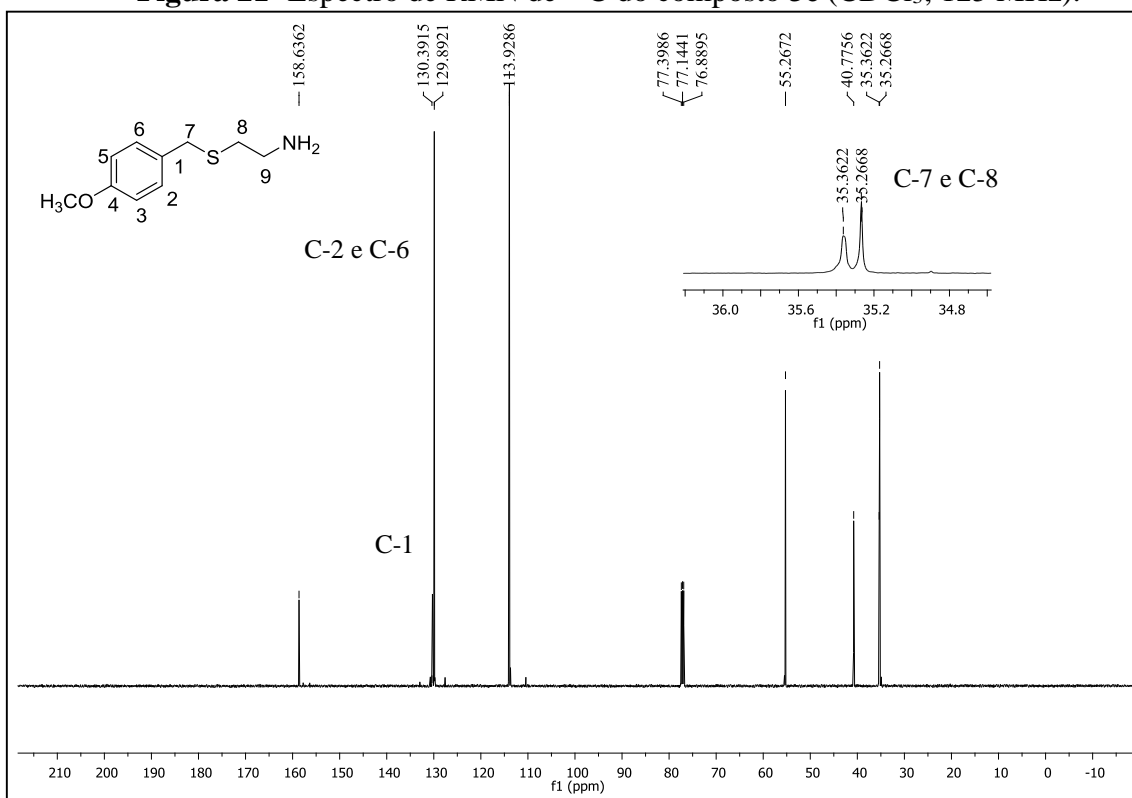
Figura 20- Espectro de RMN de ^1H do composto **3c** (CDCl_3 ; 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

Além dos sinais dos carbonos referentes ao anel aromático, o carbono benzílico e o carbono do grupo metoxila, o espectro de RMN de ^{13}C de **3c** (**Figura 21**) apresenta os sinais presentes em δ 35,2, 35,3 e 40,8 ppm, que são atribuídos aos dois carbonos $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ e ao carbono $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, respectivamente.

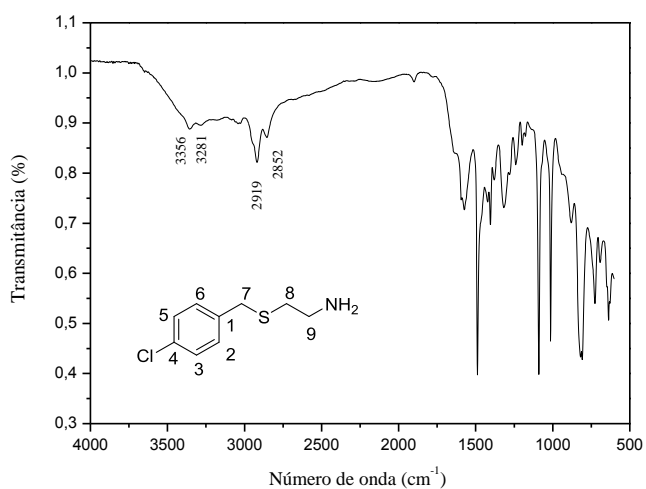
Figura 21- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3c** (CDCl_3 ; 125 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

No espectro de IV para o composto **3d** (**Figura 22**) observa-se duas bandas de absorção em 3356 e 3281 cm^{-1} referentes a deformação axial da ligação N-H.

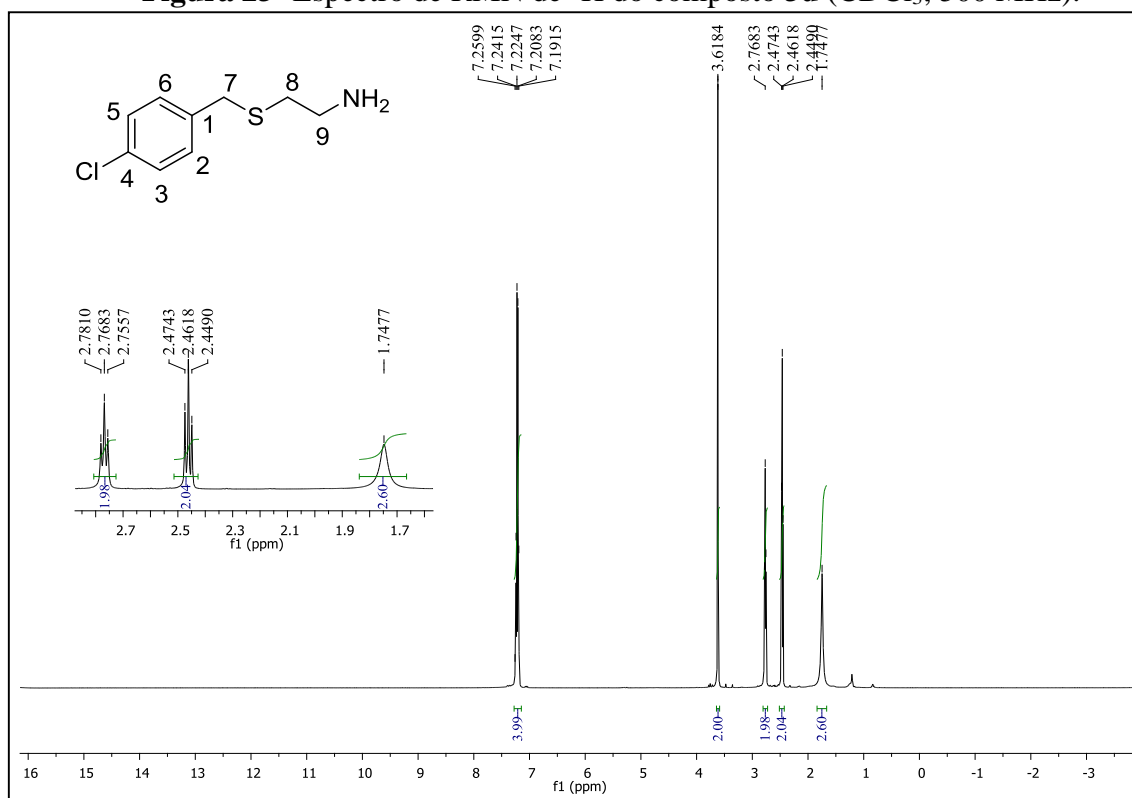
Figura 22- Espectro de IV para o composto **3d**.



Fonte: Elaborado pela autora.

A **Figura 23** mostra o espectro de RMN de ^1H obtido para a molécula **3d**. Mediante a comparação do espectro de RMN de ^1H do composto de partida **2d** com o espectro da molécula **3d** é possível observar o deslocamento do sinal referente ao H-7 de δ 4,55 ppm no material de partida para uma região mais próxima ao TMS, δ 3,62 ppm, para a molécula **3d**. Esta mudança na região do sinal pode ser considerada como evidência da ocorrência de reação de substituição. Nota-se ainda, como outras evidências de reação de substituição, a presença de um sinal largo em δ 1,75 ppm, referente aos hidrogênios do grupo amino e dois tripletos centrados em δ 2,46 e 2,77 ppm, cujas as constantes de acoplamento foram calculadas e obtidas no valor de $J= 6,5$ Hz, sugerindo o acoplamento destes hidrogênios metilênicos entre si, fato que permite a atribuição destes sinais aos hidrogênios H-8 e H-9, nesta ordem citada.

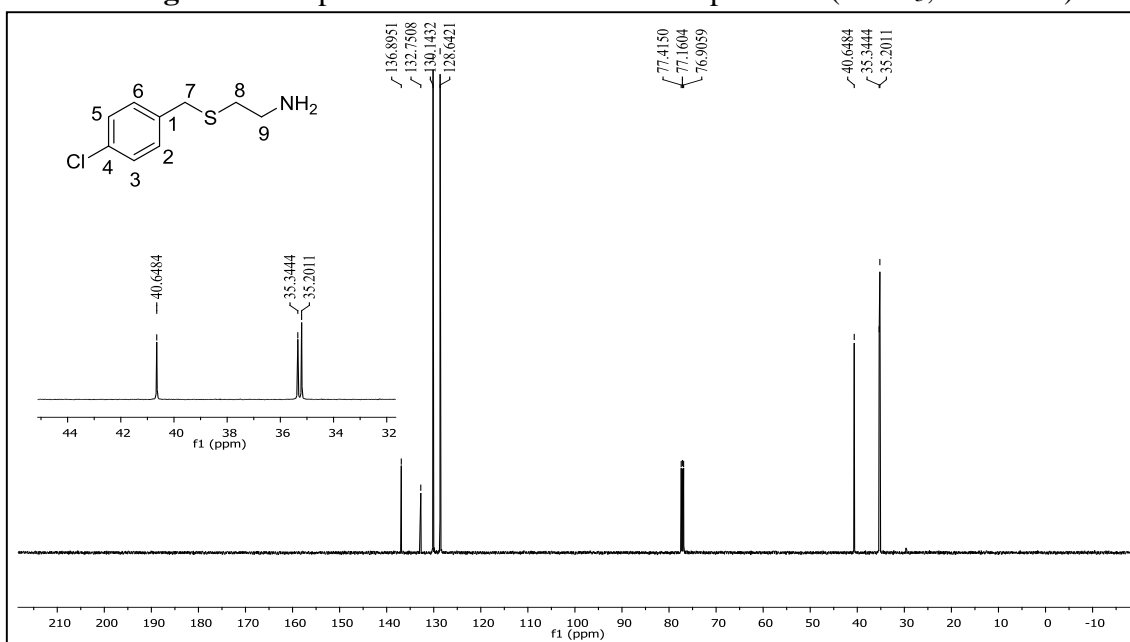
Figura 23- Espectro de RMN de ^1H do composto **3d** (CDCl_3 ; 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

O espectro de RMN de ^{13}C para a molécula **3d** (**Figura 24**) demonstra a presença dos sinais dos carbonos do anel aromático, dispostos em δ 128,6; 130,1; 132, 8 e 136,9 ppm, que também são observados no espectro de RMN de ^{13}C do respectivo material de partida **2d** (**Figura 13**). Os dois sinais presentes em δ 35,2 e 35,3 ppm podem ser atribuídos os aos carbonos C-7 e C-8 e são constituídos como evidência de substituição pelo átomo de enxofre.

Figura 24- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3d** (CDCl_3 ; 125 MHz).

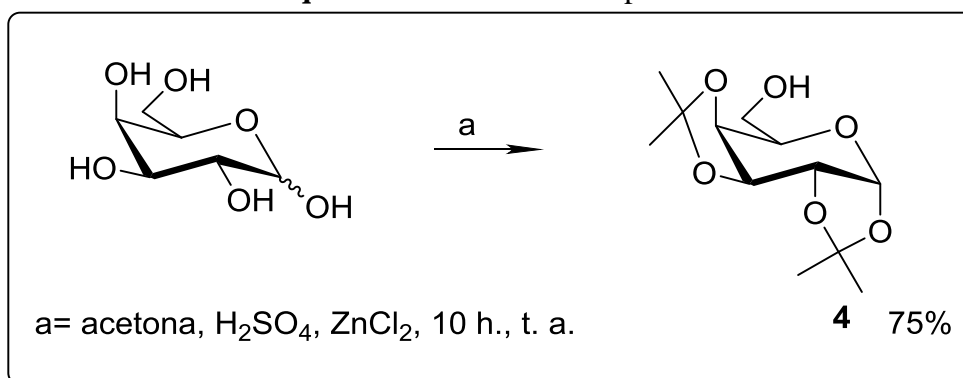


Fonte: Elaborado pela autora.

4. 3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS **4**, **5**, **6** e **7**

Primeiramente, as hidroxilas dos carbonos C-1, C-2, C-3 e C-4 da D- galactose foram protegidas fazendo-a reagir com cloreto de zinco anidro, acetona anidra e ácido sulfúrico sob agitação magnética em temperatura ambiente, durante o período de 10 horas (AMARANTE, 2005) (**Esquema 9**).

Esquema 9- Síntese do composto **4**.

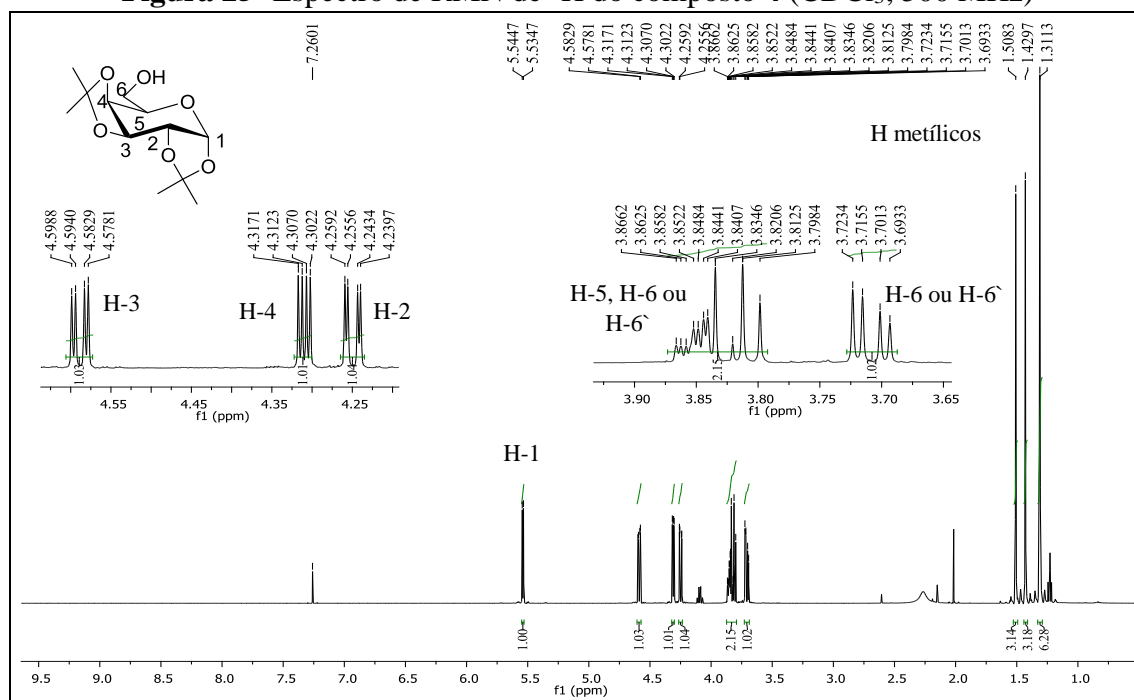


Fonte: Elaborado pela autora.

A reação foi purificada a partir de cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etila como eluentes, obtendo-se o composto **4** com o rendimento de 75%.

A **Figura 25** representa o espectro de RMN de ^1H de **4**. São observados os sinais característicos do anel piranosídico e a presença de três simples, cujos deslocamentos são encontrados na região entre δ 1,51 a 1,31 ppm, equivalentes aos 12 hidrogênios ligados aos carbonos isopropilidênicos, evidenciando a ocorrência da proteção das hidroxilas.

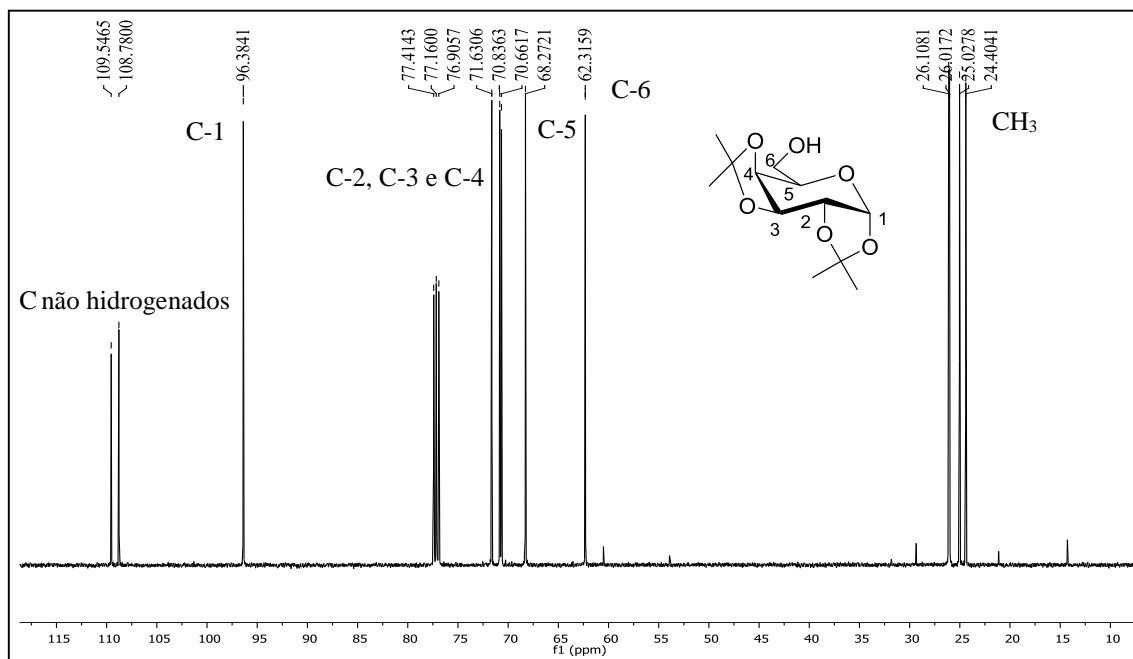
Figura 25- Espectro de RMN de ^1H do composto **4** (CDCl_3 ; 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 26**) mostra os sinais entre δ 26,1- 24,4 ppm, que são atribuídos aos carbonos isopropilidênicos. Os dois sinais presentes na região entre δ 109,5 e 108,8 ppm compreendem os dois carbonos não hidrogenados presentes na molécula de D-galactose protegida **4**.

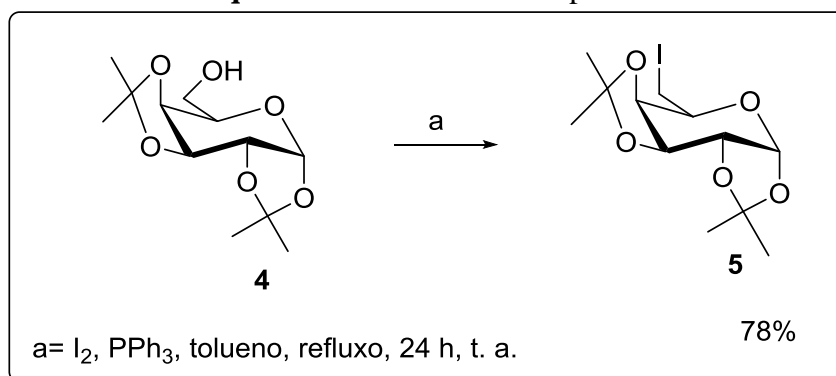
Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** (CDCl_3 ; 125 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

O iodeto **5** foi obtido por meio da reação entre o derivado **4** com iodo, trifenilfosfina e imidazol em tolueno sob refluxo e agitação magnética, durante 24 horas (AMARANTE, 2005) (Esquema 10).

Esquema 10- Síntese do composto **5**.



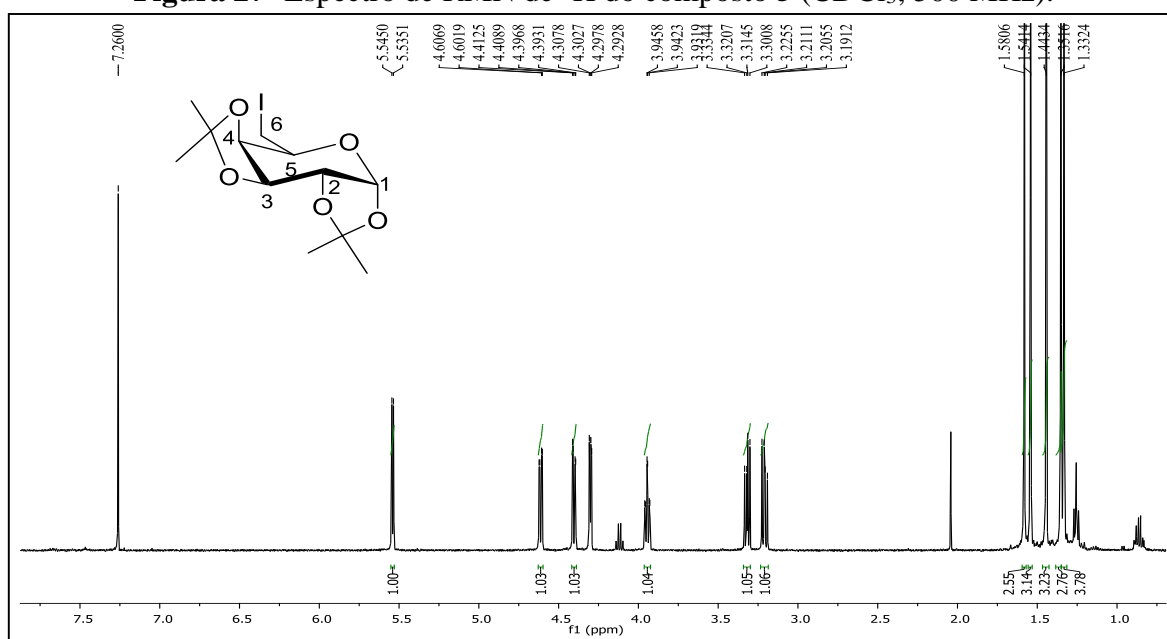
Fonte: Elaborado pela autora.

Após o término da reação, a mesma foi submetida a extração líquido-líquido e o resíduo orgânico foi evaporado à pressão reduzida e em seguida foi purificado por cromatografia em coluna de sílica utilizando a mistura de eluentes hexano e acetato de etila, fornecendo **5** em 78% de rendimento.

A partir da comparação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados **4** e **5**, é possível observar a presença de sinais semelhantes, característicos do anel piranosídico e do grupamento

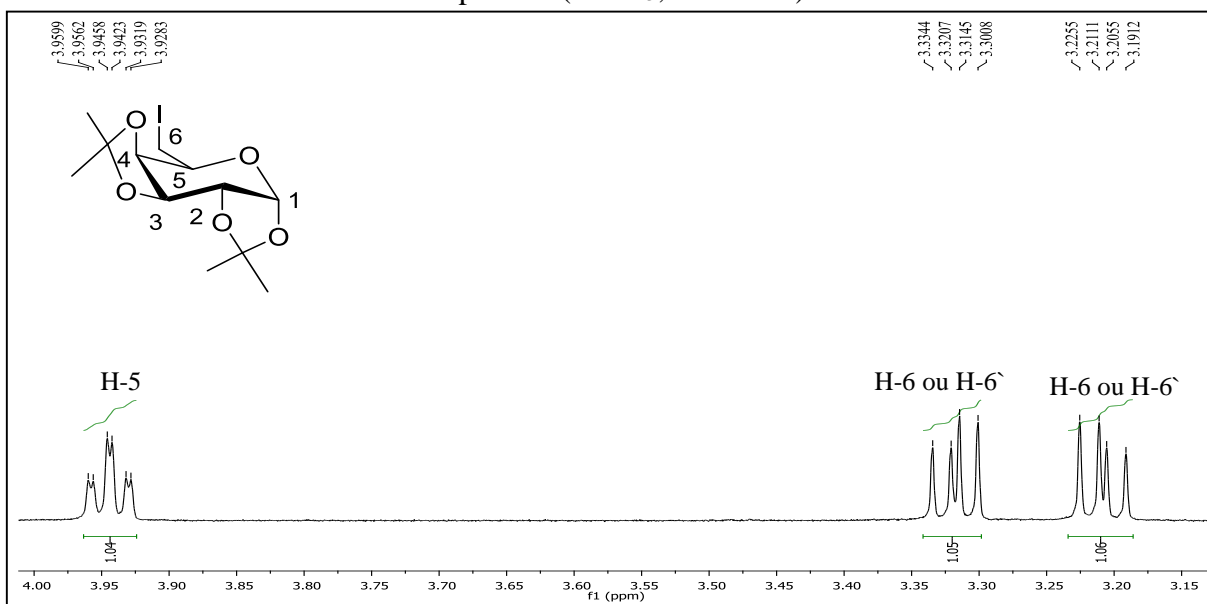
isopropilidênico. Já as diferenças presentes nos espectros estão relacionadas aos sinais referentes ao H-6 e C-6. No espectro de RMN de ^1H de **5** (Figuras 27, 28 e 29), os dois duplos dupletos em δ 3,32 e 3,21 ppm são atribuídos aos hidrogênios H-6 e H-6' e sugerem a substituição da hidroxila pelo átomo de iodo. Para o espectro de RMN de ^{13}C de **5** (Figura 30), foi observado um sinal em δ 2,46 ppm, atribuído ao C-6, que evidencia a troca do grupo hidroxila por um átomo de iodo, já que no espectro de RMN de ^{13}C da molécula **4** (Figura 26) o sinal atribuído ao C-6 está localizado em δ 62,3 ppm.

Figura 27- Espectro de RMN de ^1H do composto **5** (CDCl_3 ; 500 MHz).



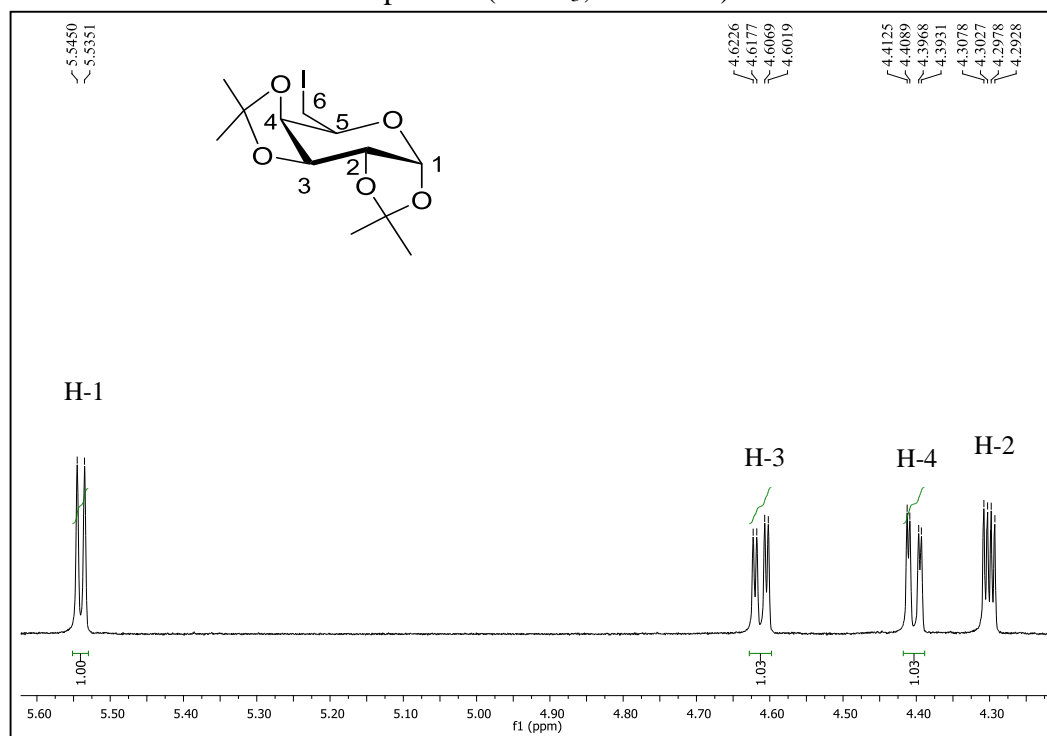
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 28- Espectro de RMN de ^1H expandido na região de δ 3,15- 4,00 ppm para o composto **5** (CDCl_3 ; 500 MHz).



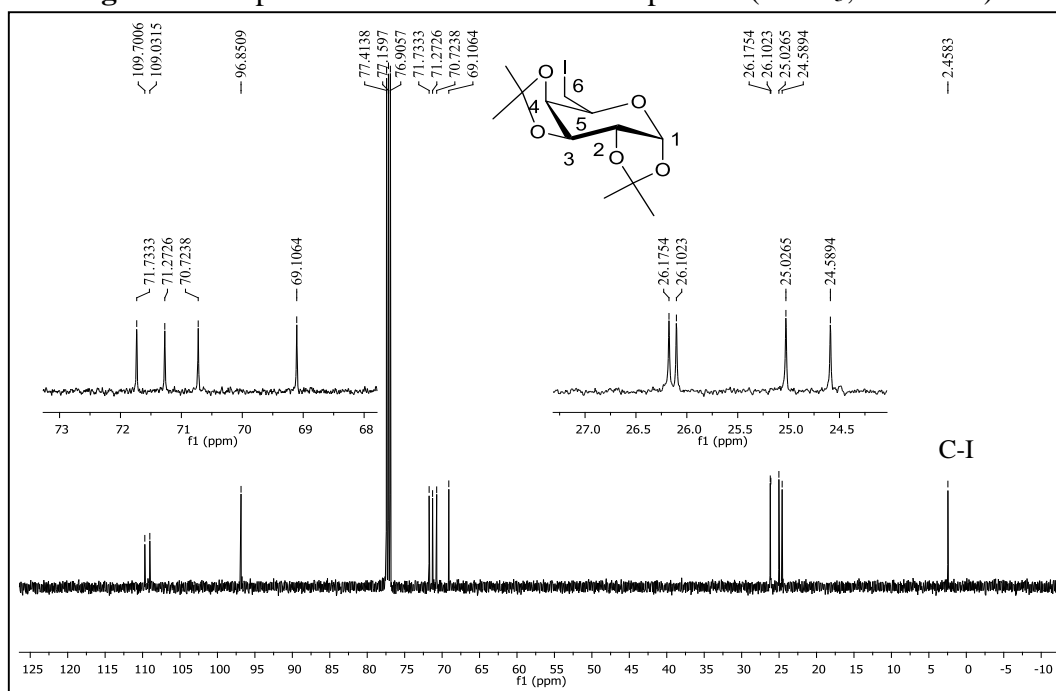
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H expandido na região de δ 4,25- 5,60 ppm para o composto **5** (CDCl_3 ; 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora

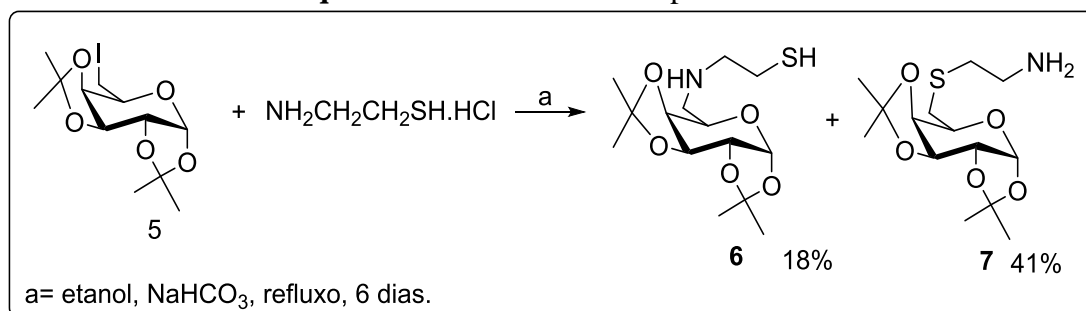
Figura 30- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5** (CDCl_3 ; 125 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

A síntese dos derivados de aminoetanotiol, contendo a unidade D-galactose (**6** e **7**) foi realizada a partir do tratamento do iodeto **5** com o cloridrato de 2-aminoetanotiol, bicarbonato de sódio em etanol sob refluxo, durante o período de 6 dias (**Esquema 11**).

Esquema 11- Síntese dos compostos **6** e **7**.

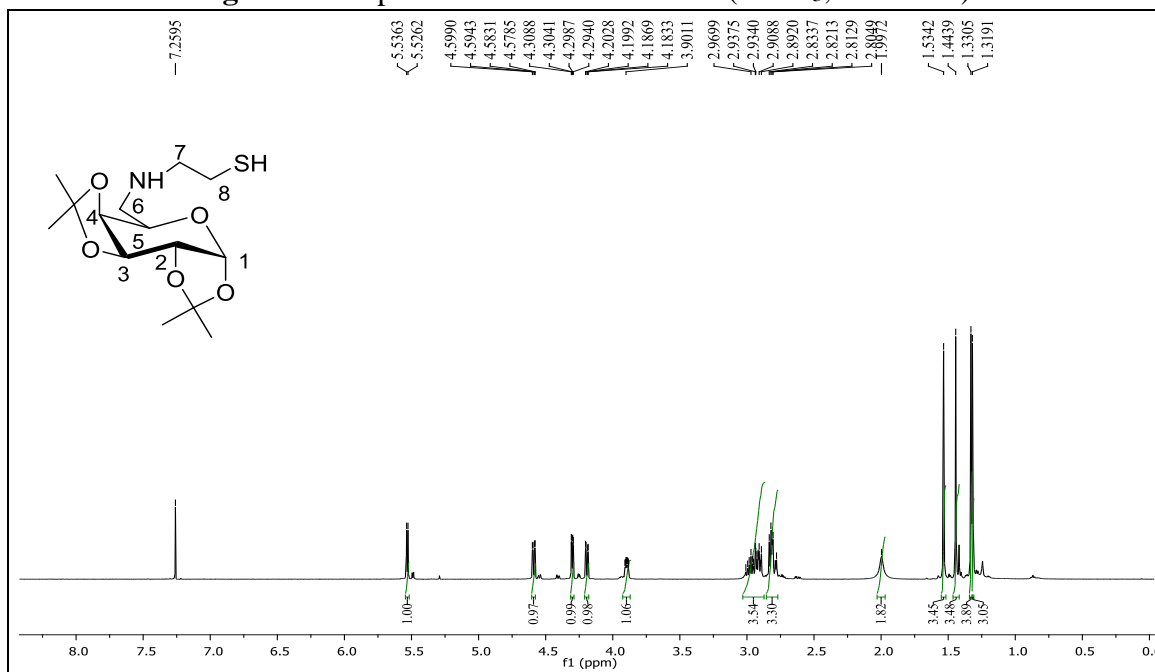


Fonte: Elaborado pela autora.

A purificação por cromatografia em coluna (eluente: diclorometano/metanol) possibilitou a separação de dois produtos majoritários **6** e **7**, cujos os rendimentos foram quantificados em 18 e 41%, respectivamente. A elucidação das estruturas foi realizada a partir da análise dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e mapas de contorno $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC).

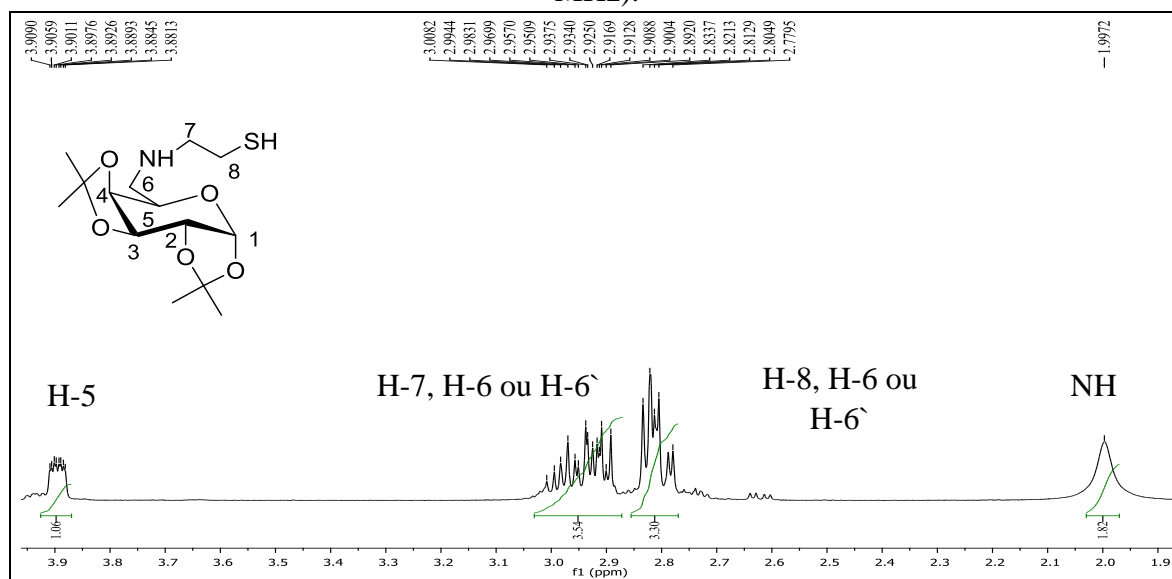
No espectro de RMN de ^1H de **6** (Figuras 31 e 32) são observados dois multipletos em δ 2,90- 3,00 e 2,78- 2,83 ppm, com integrais para três hidrogênios cada um, atribuíveis aos hidrogênios H-6, H-6', H-7 e H-8.

Figura 31- Espectro de RMN de ^1H de **6** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

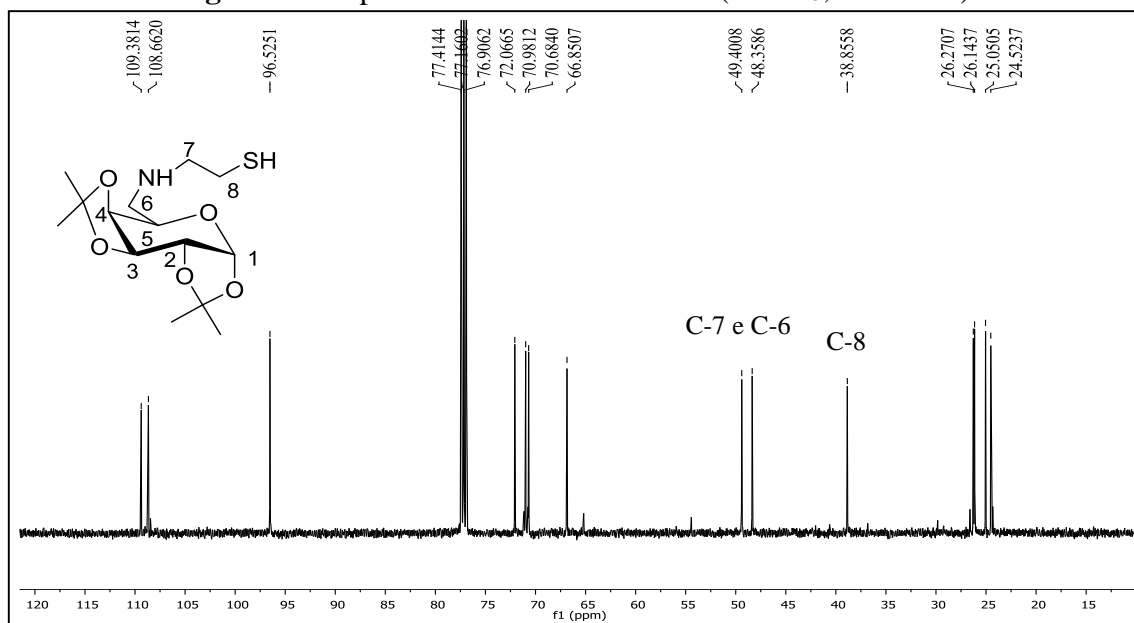
Figura 32- Espectro de RMN de ^1H expandido na região de δ 1,9- 3,9 ppm de **6** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

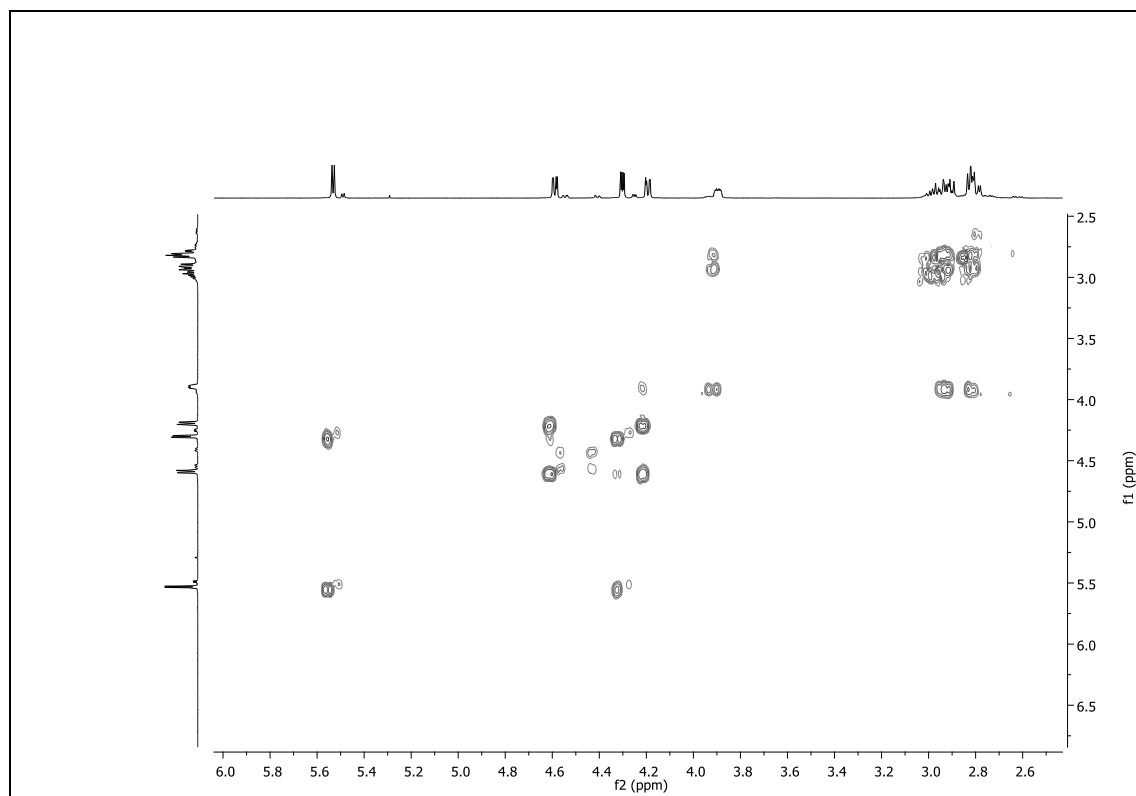
O espectro de RMN de ^{13}C para o derivado **6** (**Figura 33**) apresenta dois sinais em 48, 3 e 49, 4 ppm. Estes dois sinais se encontram na região do espectro de RMN de ^{13}C característica de sinais de carbonos ligados a aminas secundárias e desta forma sugerem que a houve a *N*-substituição, sendo atribuídos aos carbonos C-7 e C-8.

Figura 33- Espectro de RMN de ^{13}C de **6** (CDCl_3 , 125 MHz).

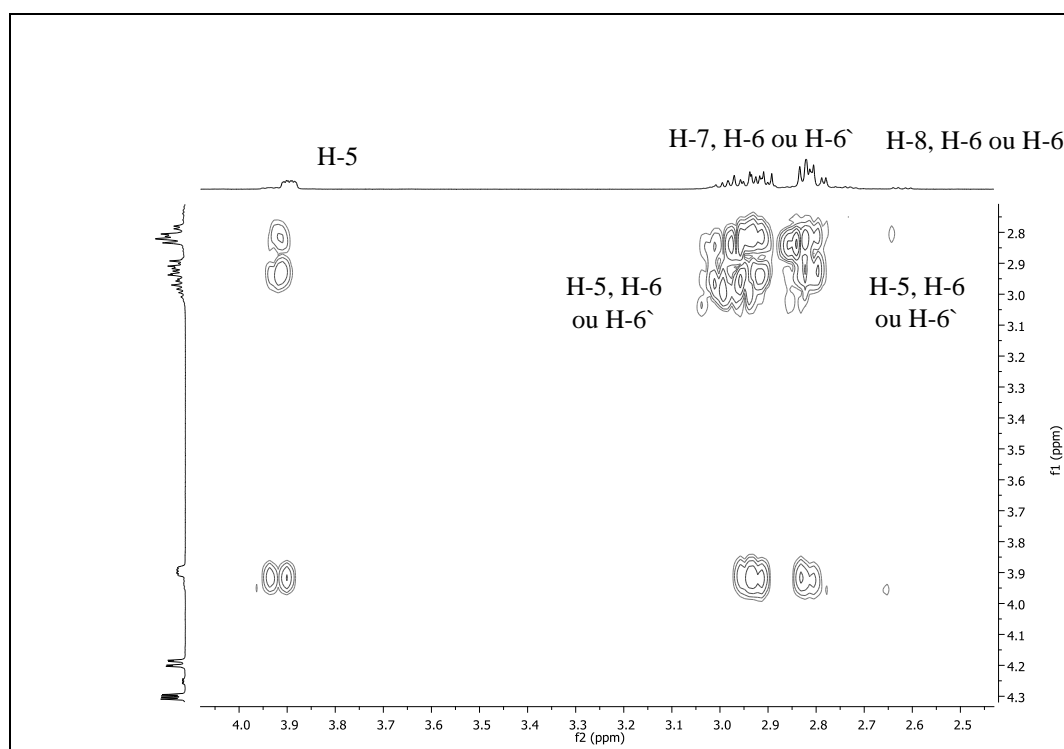


Fonte: Elaborado pela autora.

Para este composto foram realizados dois mapas de contorno $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) (**Figura 34 e 35**) e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) (**Figura 36**), que permitiram a atribuição específica dos hidrogênios H-6, H-6', H-7 e H-8 e dos carbonos C-6, C-7 e C-8. Conforme observado no mapa de contorno $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY), os dois multipletos se correlacionam com o multipletto em δ 3,88-3,91 ppm, referente ao H-5, permitindo identificar que cada um dos multipletos situados em δ 2,90- 3,00 e 2,78- 2,83 ppm se relacionam com H-6 e ou outro com o H-6', ou vice-versa.

Figura 34- Mapa de contorno COSY de **6**.

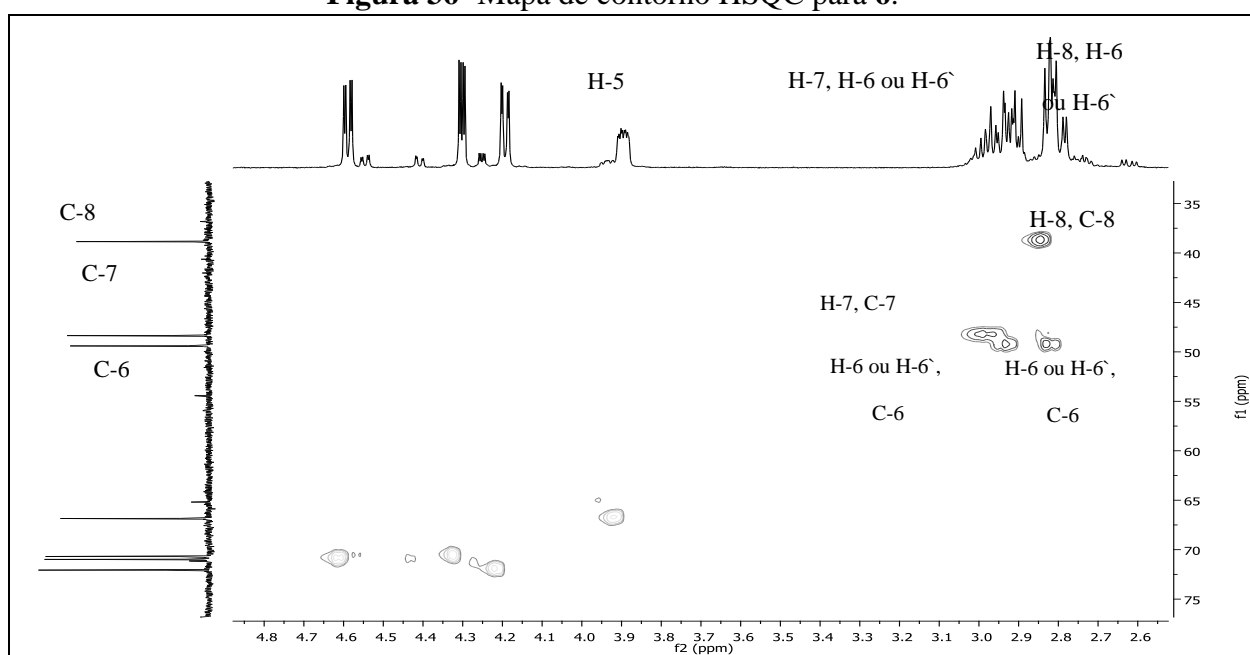
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 35- Mapa de contorno COSY expandido de **6**.

Fonte: Elaborado pela autora.

O mapa de contorno $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) mostra o acoplamento entre os dois multipletos do espectro de RMN de ^1H com o sinal do espectro de RMN de ^{13}C em δ 49,4 ppm, sugerindo que este sinal seja atribuído ao C-6. Já a correlação apresentada entre o sinal do espectro de RMN de ^{13}C em δ 48,3 ppm e o multipletto do espectro de ^1H em δ 2,90- 2,98 ppm permite a atribuição destes sinais ao carbono C-7 e aos hidrogênios H-7. Finalmente, a mancha de correlação entre os sinais do espectro de RMN de ^{13}C em δ 38,9 ppm e o multipletto do espectro de RMN de ^1H em δ 2,78- 2,83 ppm sugere que estes dois sinais estão relacionados ao C-8 e H-8, respectivamente.

Figura 36- Mapa de contorno HSQC para **6**.

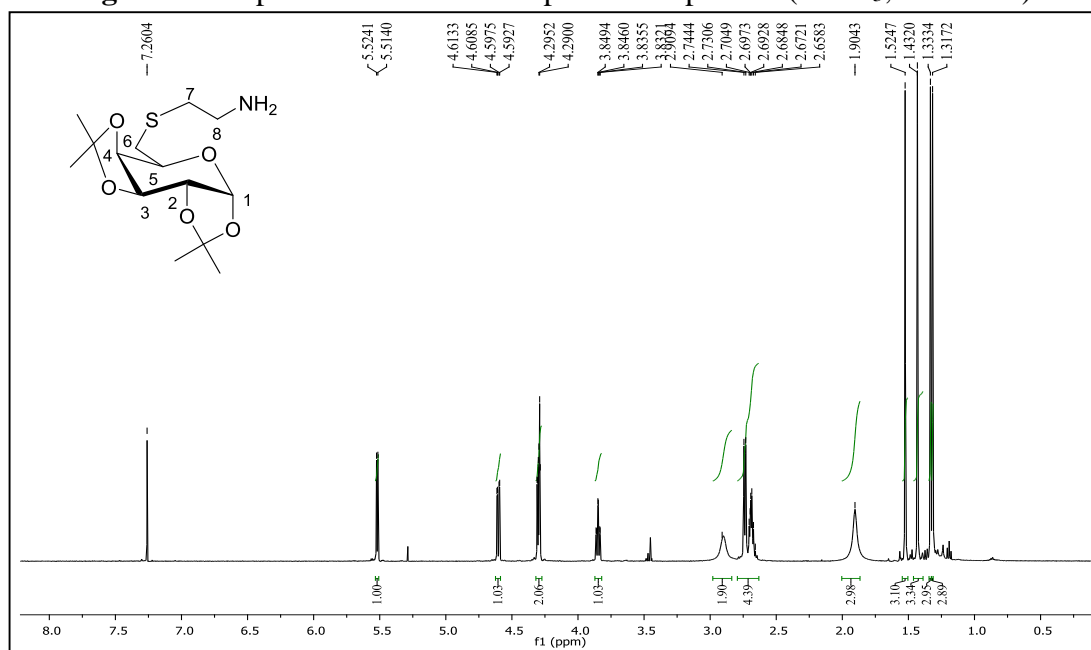


Fonte: Elaborado pela autora.

O composto **7** foi obtido como produto majoritário da reação entre o iodeto **5** e o cloridrato de 2- aminoetanotiol e a sua estrutura foi elucidada pela espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e dos mapas de contorno $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) (**Figuras 41 e 42**) e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) (**Figuras 43 e 44**).

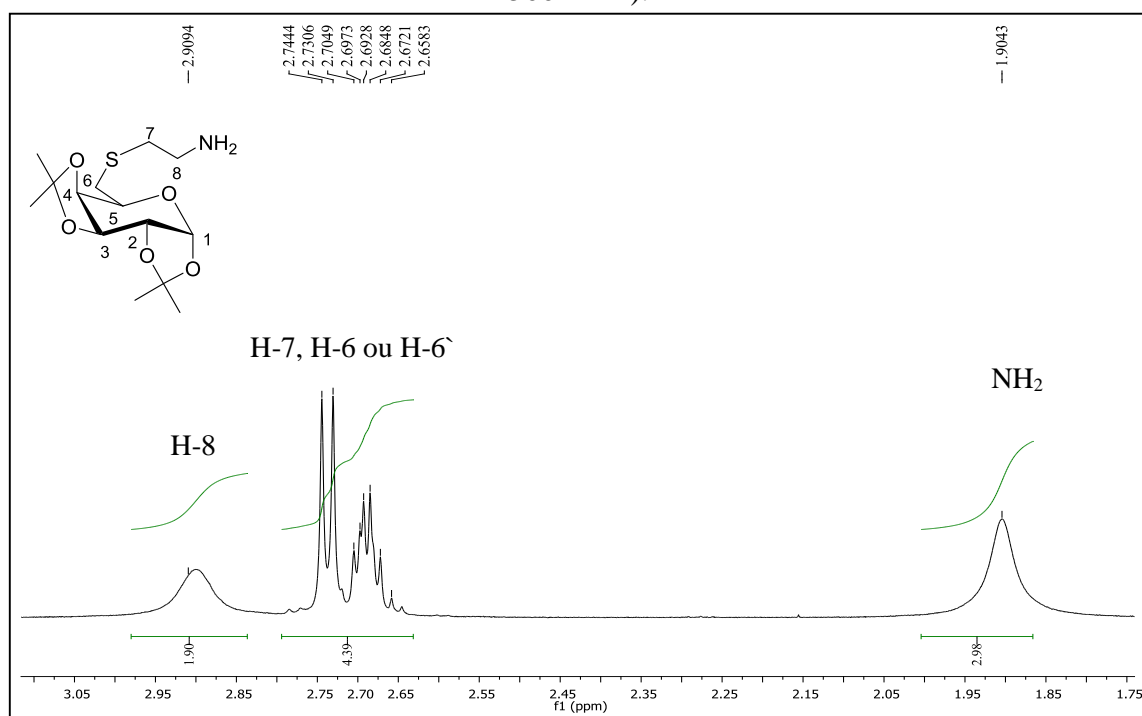
O espectro de RMN de ^1H (**Figuras 37, 38 e 39**) para a molécula **7** possui, dentre os sinais característicos do anel piranosídico, um multipletto entre δ 2,66-2,74 ppm e um sinal largo presente em δ 2,90 ppm, que são referentes aos hidrogênios metilênicos da unidade aminoetanotiol e do anel piranosídico.

Figura 37- Espectro de RMN de ^1H para o composto **7** (CDCl_3 ; 500 MHz).



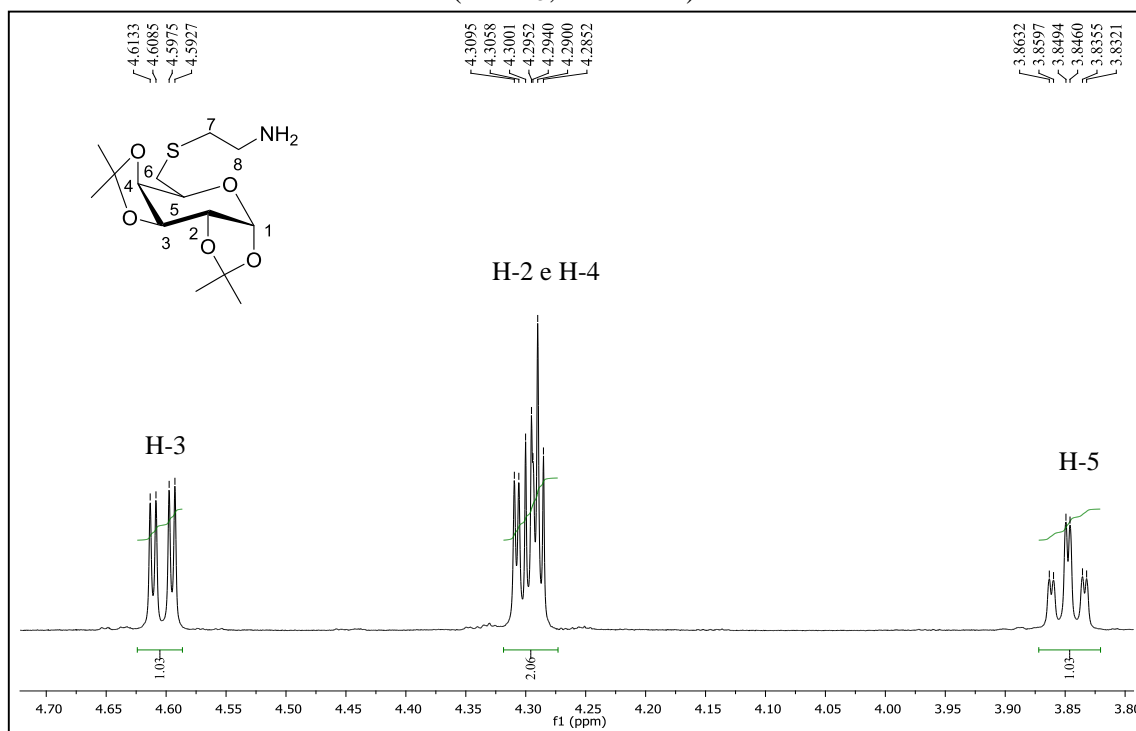
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 38- Espectro de RMN ^1H expandido de δ 1,75- 3,05 ppm para o composto **7** (CDCl_3 ; 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

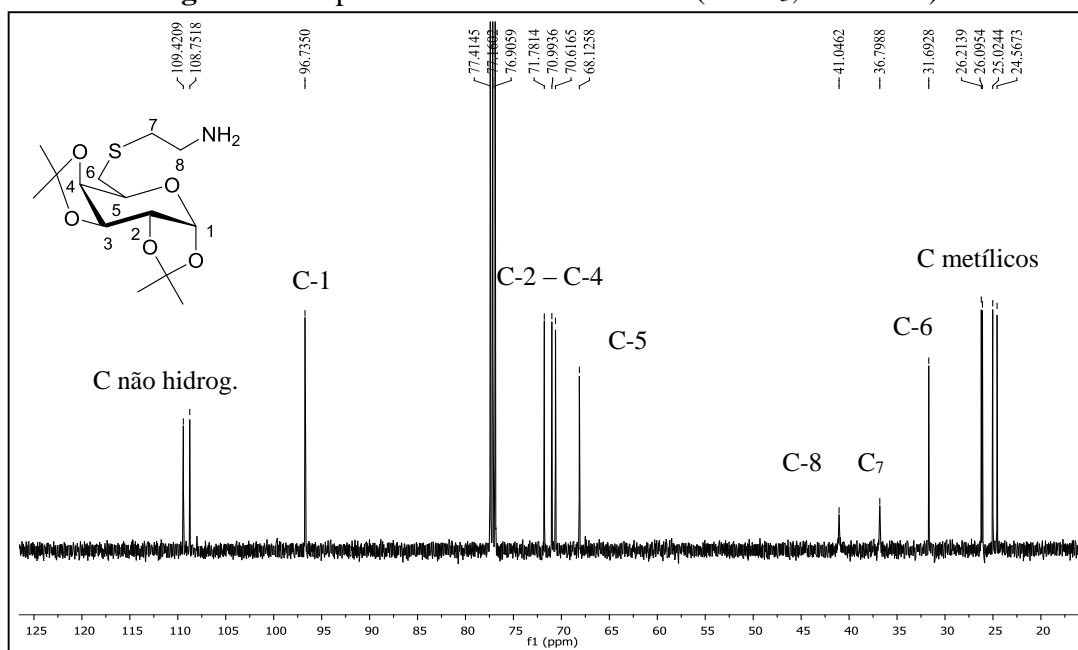
Figura 39- Espectro de RMN de ^1H expandido de δ 3,80- 4,70 ppm para o composto **7** (CDCl_3 ; 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

No espectro de RMN ^{13}C de **7** (**Figura 40**) é possível observar a presença de três sinais na região em δ 31,7, 36,8 e 41,0 ppm. A presença dos dois primeiros sinais aponta que houve a *S*-substituição, sendo estes sinais atribuídos aos carbonos ligados ao átomo de enxofre - CH_2SCH_2 . Já o sinal em δ 42,0 ppm é referente ao C-8, carbono ligado no grupo amino.

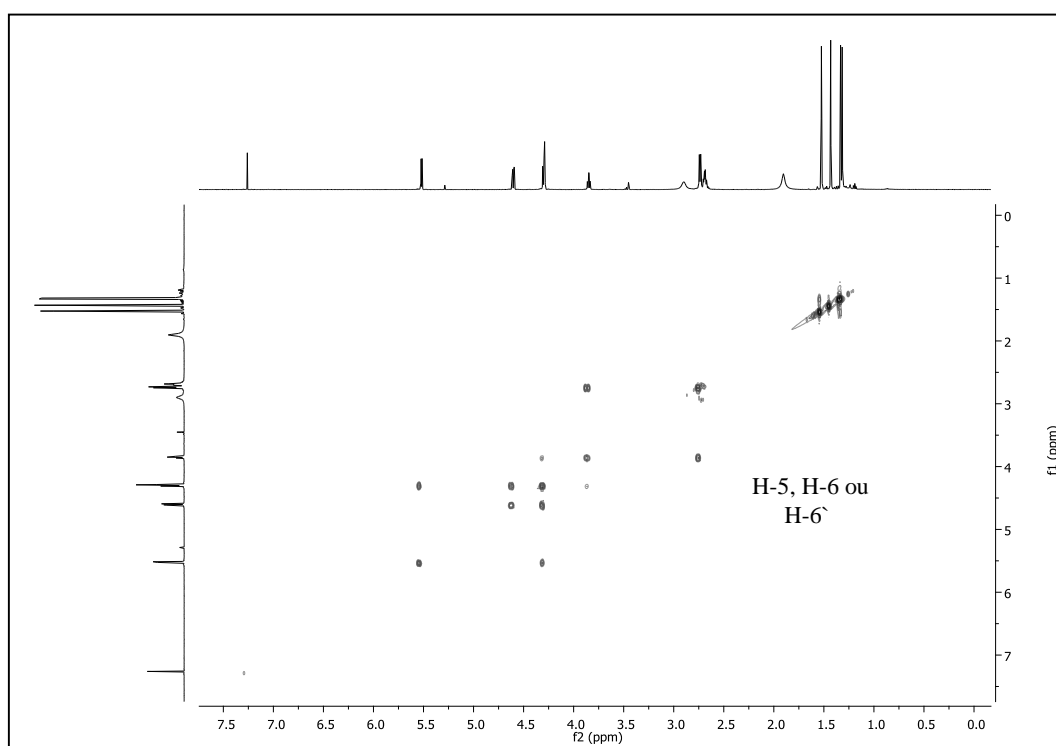
Figura 40- Espectro de RMN de ^{13}C de **7** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

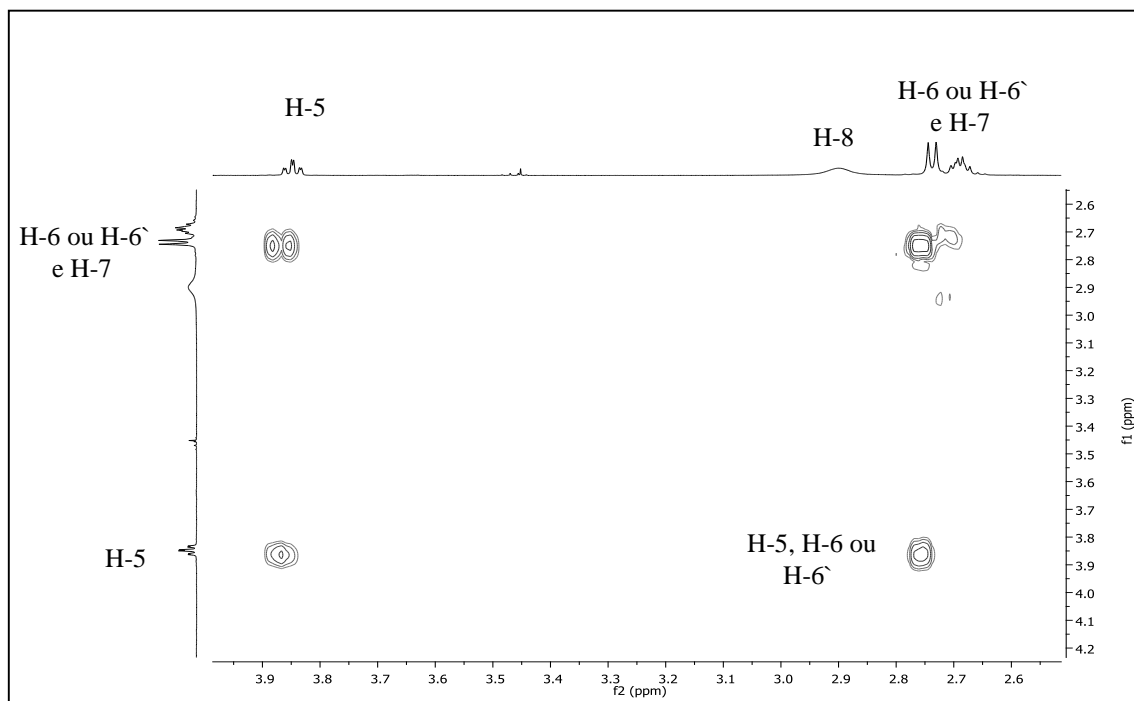
O mapa de contorno $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) apresenta uma mancha de correlação entre o multipletto em δ 2,66- 2,74 ppm e o triplo de dupletos em δ 3,85 ppm, atribuído ao H-5, que sugere a atribuição destes sinais aos hidrogênios metilênicos H-6 e H-6'.

Figura 41- Mapa de contorno COSY para **7**.



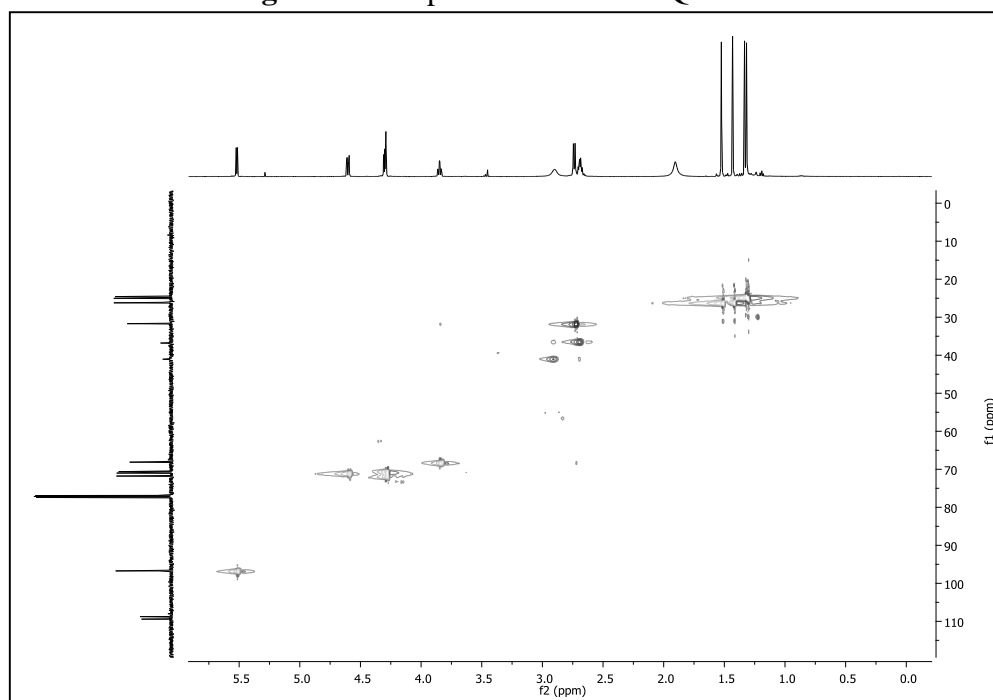
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 42- Mapa de contorno COSY expandido para **7**.

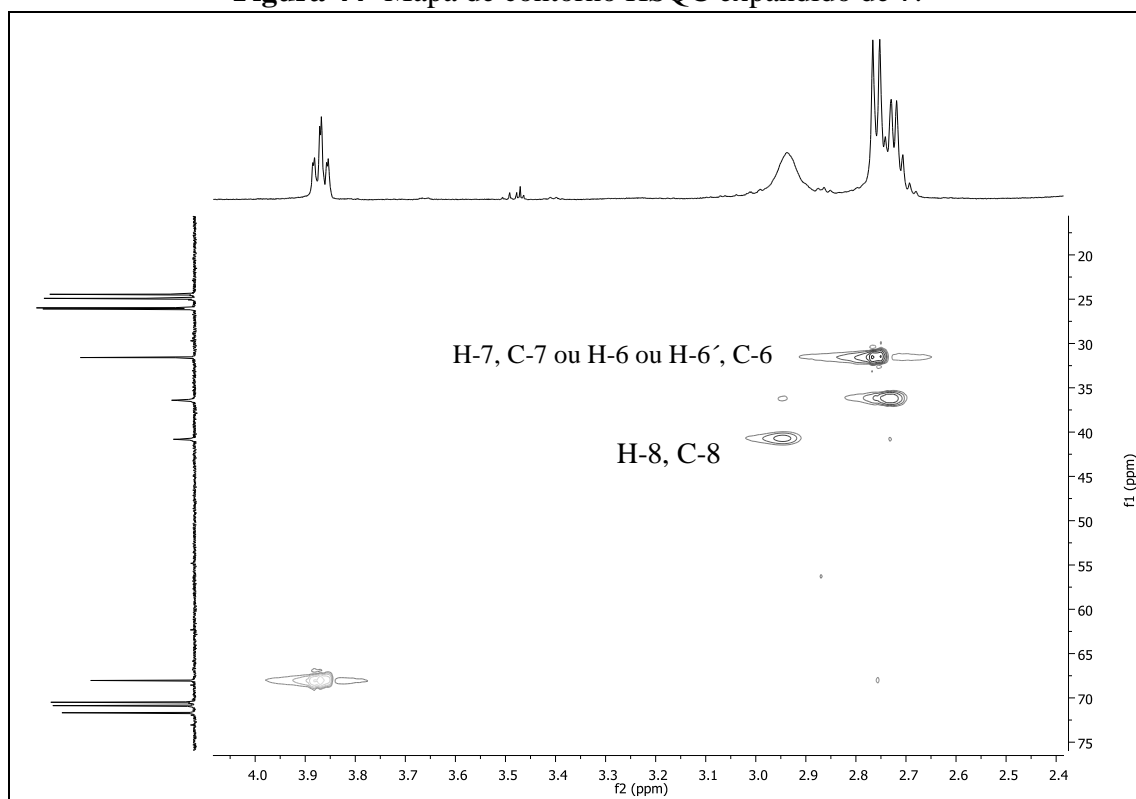


Fonte: Elaborado pela autora.

No mapa de contorno $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (**Figuras 43 e 44**) é observada a presença de uma mancha de correlação entre o carbono C-8 em δ 41,0 ppm e o sinal largo presente em 2,90 ppm, fato que sugere que o sinal largo seja referente aos hidrogênios H-8. A mancha de correlação entre o multipletto em δ 2,66- 2,74 ppm e os sinais entre 31,7 e 36,8 ppm permite a atribuição do H-7 neste multipletto.

Figura 43- Mapa de contorno HSQC de **7**.

Fonte: Elaborado pela autora.

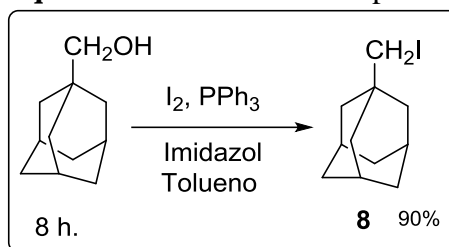
Figura 44- Mapa de contorno HSQC expandido de **7**.

Fonte: Elaborado pela autora.

4.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS **8** e **10**.

Inicialmente, o derivado iodado **8** foi preparado a partir do tratamento do 1-adamantanometanol com iodo molecular, trifetilfosfina e imidazol em tolueno, sob agitação magnética durante o período de 8 horas (**Esquema 12**) (BARBOSA, 2014).

Esquema 12- Síntese do composto **8**.



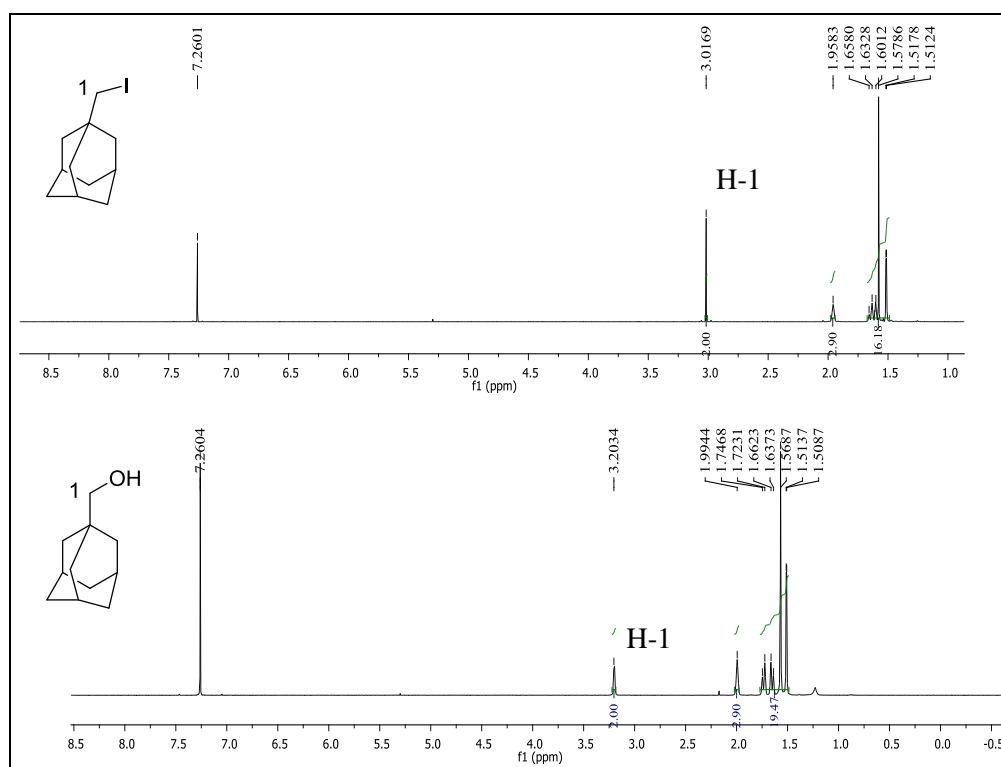
Fonte: Elaborado pela autora.

O composto iodado foi obtido com 90% de rendimento e caracterizado por espectroscopia de RMN.

A partir da comparação entre espectro de RMN de ^1H do material de partida e do produto (**Figura 45**) é possível observar, além da presença dos sinais semelhantes pertencentes ao núcleo adamantóide, o sinal em δ 3,20 ppm no espectro de RMN de ^1H para o material de partida 1- adamantanometanol, atribuído aos hidrogênios metilênicos H-1 ligados a hidroxila. Já para o derivado iodado **8**, os hidrogênios metilênicos H-1 estão situados em δ 3,02 ppm.

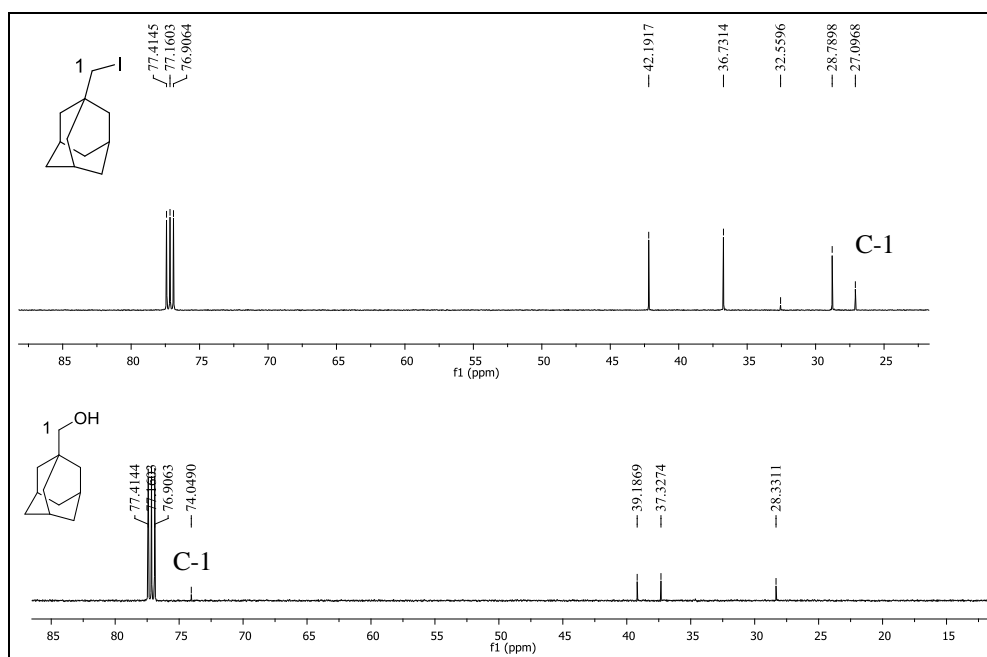
A análise e comparação entre o espectro de RMN de ^{13}C do composto de partida e do derivado iodado **8** (**Figura 46**) permite identificar a mudança de deslocamento químico do C-1, sendo este carbono atribuído ao sinal em δ 74,0 ppm no material de partida, enquanto que no espectro de RMN de ^{13}C para o derivado iodado (**Figura 46**), o sinal atribuído para o C-1 está em δ 27,1 ppm.

Figura 45- Espectro de RMN de ^1H para o adamantanometanol e iodeto de adamantila **8** (CDCl_3 ; 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora.

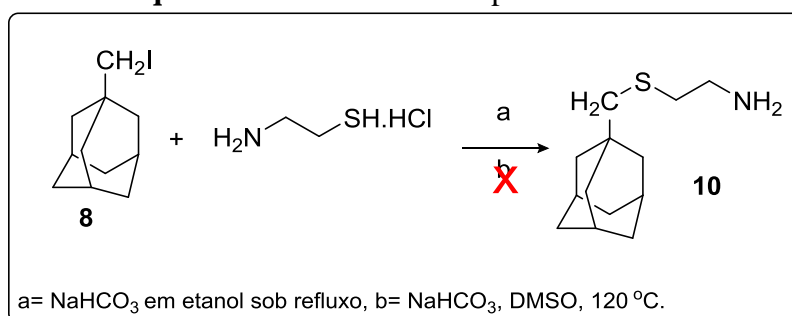
Figura 46- Espectro de RMN de ^{13}C para o adamantanometanol e iodeto de adamantila **8** (CDCl_3 ; 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela autora.

Inicialmente, foi proposta a síntese dos compostos **9** e **10** a partir do tratamento do derivado iodado **8** e cloridrato de 2- aminoetanotiol e bicarbonato de sódio utilizando o DMSO como solvente à 120 °C, pois trabalhos realizados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa empregaram essas condições, com sucesso, em reações entre diaminas e compostos adamantilados, além do fato deste ser um solvente que reconhecidamente favorece reações de substituição nucleofílica do tipo S_N2 (BARBOSA, 2014) (**Esquema 13**).

Esquema 13- Síntese do composto **10**.



Fonte: Elaborado pela autora.

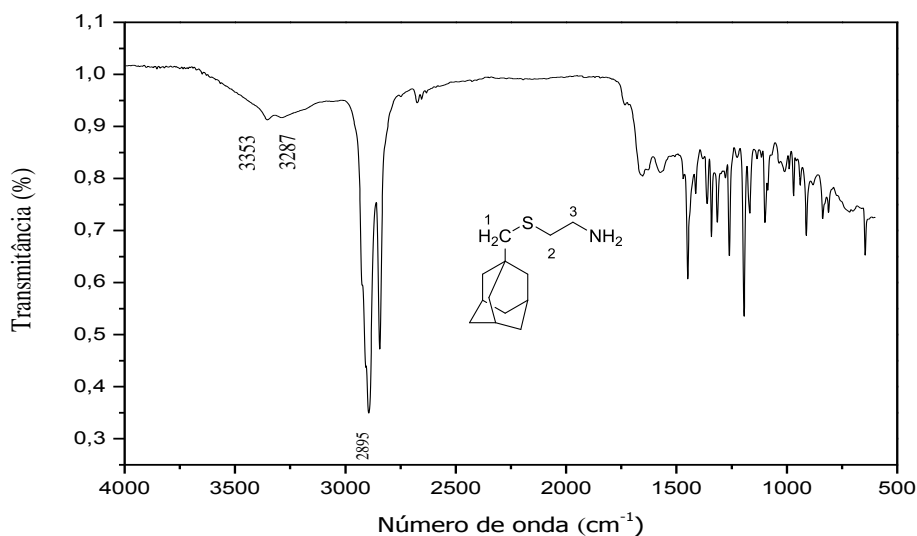
A reação empregando o DMSO como solvente foi purificada por cromatografia em coluna e a partir da caracterização por espectroscopia de RMN foi possível observar a formação de vários produtos de difícil separação e que não se tratavam dos produtos almeçados pelo plano de síntese.

Desta forma, foi proposto o tratamento do iodeto **8** em presença de cloridrato de 2- aminoetanotiol e bicarbonato de sódio utilizando solvente polar prótico, neste caso, o etanol sob refluxo, conforme descrito no **Esquema 13**. Após 5 dias, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura foi extraída com diclorometano e água saturada de cloreto de sódio e o solvente orgânico foi evaporado. A partir da CCD utilizando o eluente diclorometano/metanol 9:1 (v/v) foi possível observar a presença de um único produto reacional, que se tratava do composto S-substituído **10**, cujo rendimento foi de 41 %.

Para auxiliar a elucidação da estrutura do derivado **10**, foram realizados os espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C, os mapas de contorno ¹H x ¹H (COSY), ¹H x ¹³C (HSQC) e espectro de IV.

No espectro no IV do composto **10** (**Figura 47**) pode ser observado, além da presença da deformação axial característica da ligação C-H em 2895 cm⁻¹, a presença de duas bandas de absorção em 3353 cm e 3287 cm⁻¹, que são referentes a deformação axial da ligação N-H.

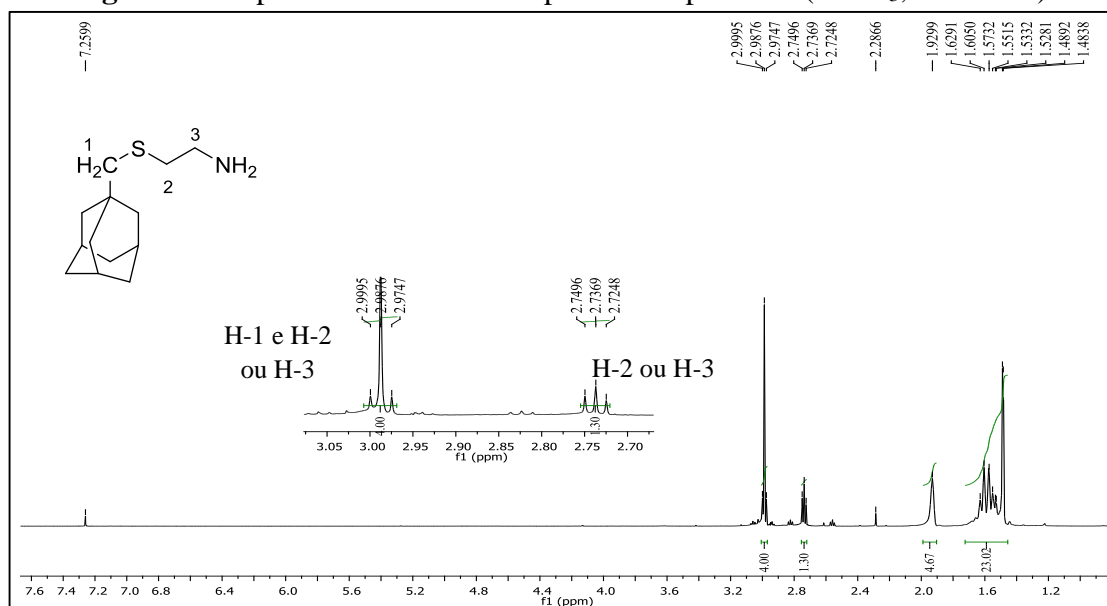
Figura 47- Espectro de IV para o composto **10**.



Fonte: Elaborado pela autora.

O espectro de RMN de ^1H para o composto **10** (**Figura 48**) mostra os sinais referentes ao núcleo adamantoide e dois sinais centrados em δ 2,74 e 2,99 ppm, pertencentes aos hidrogênios metilênicos da unidade aminoetanotiol e do H-1.

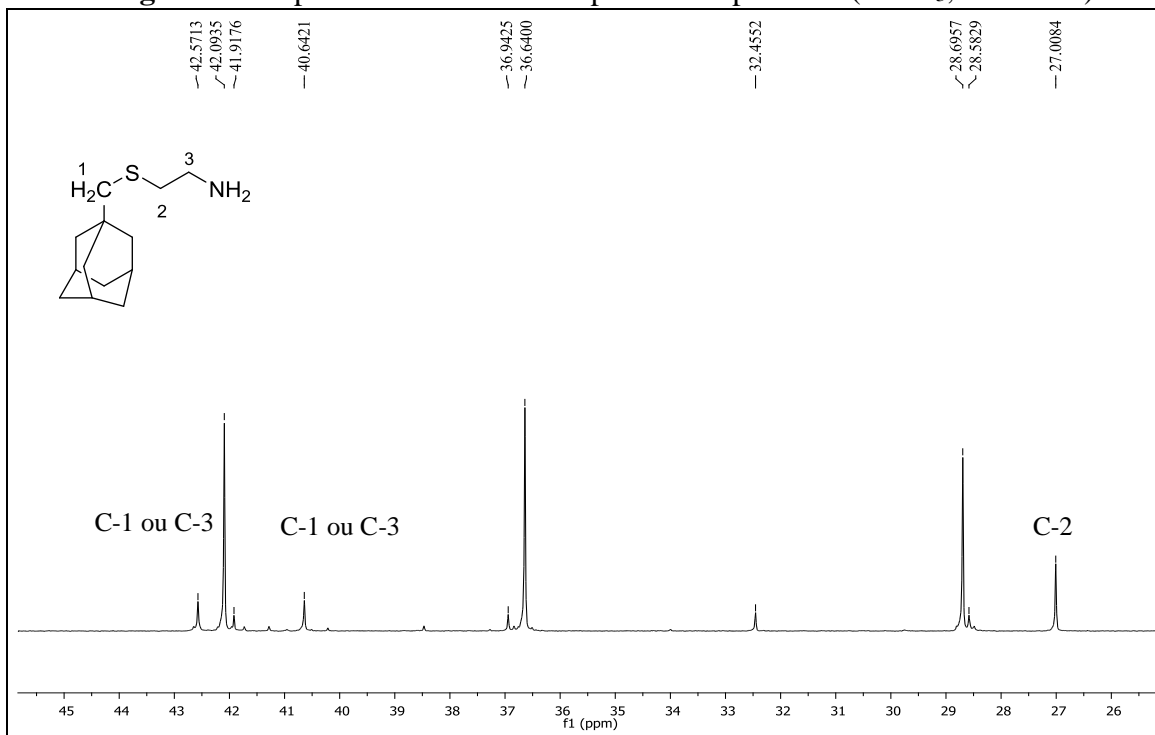
Figura 48- Espectro de RMN de ^1H para o composto **10** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela autora.

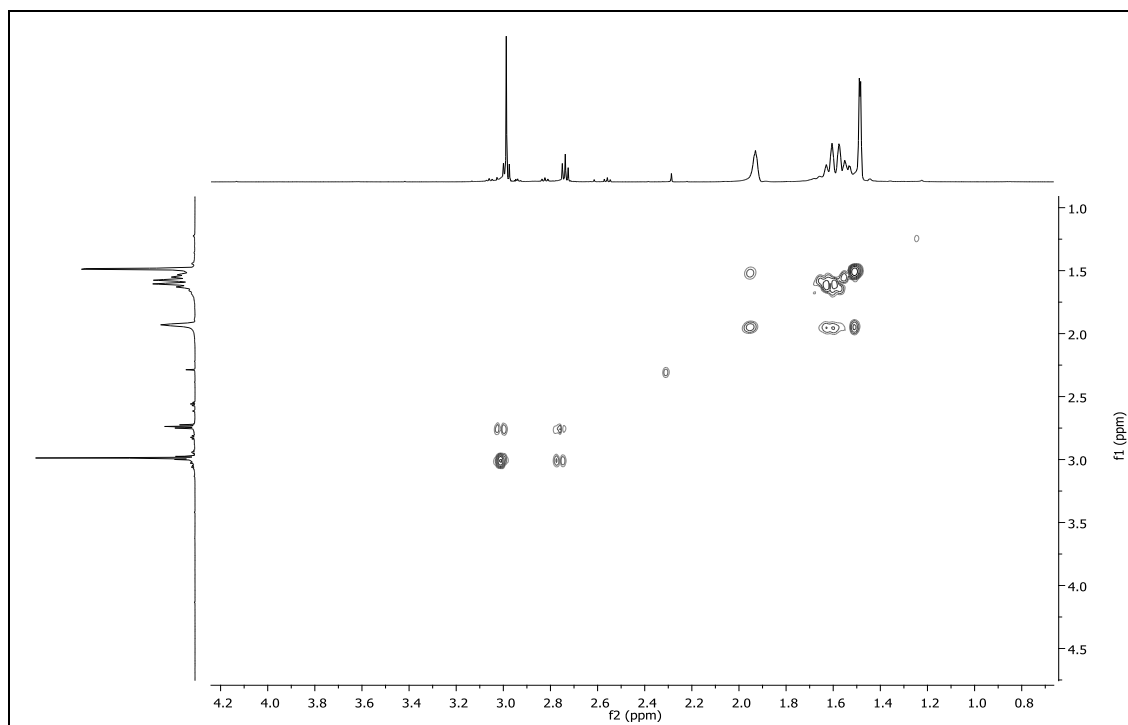
A **Figura 49** apresenta o espectro de RMN de ^{13}C , onde podem ser observados os sinais referentes aos carbonos da unidade adamantano e os sinais referentes aos carbonos da unidade aminoetanotiol.

Figura 49- Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **10** (CDCl_3 , 125 MHz).

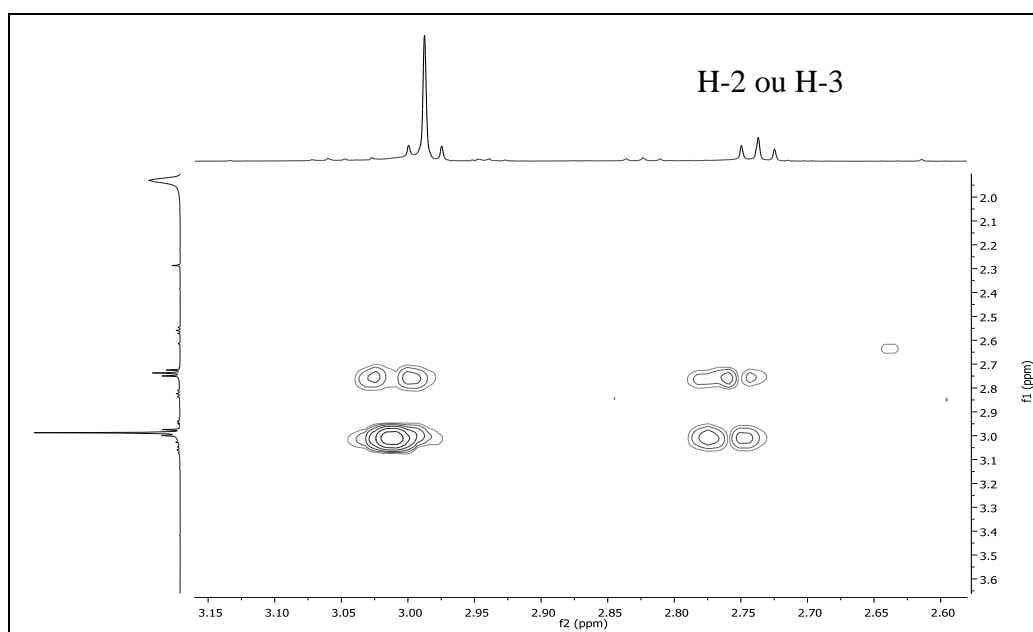


Fonte: Elaborado pela autora.

A partir da análise do mapa de contorno ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) COSY (**Figuras 50 e 51**), a correlação entre o sinal em δ 2,99 ppm com o sinal em δ 2,74 ppm, sugerindo que estes dois sinais são pertencentes aos hidrogênios metilênicos da unidade aminoetanotiol.

Figura 50- Mapa de contorno COSY para o composto **10**.

Fonte: Elaborado pela autora.

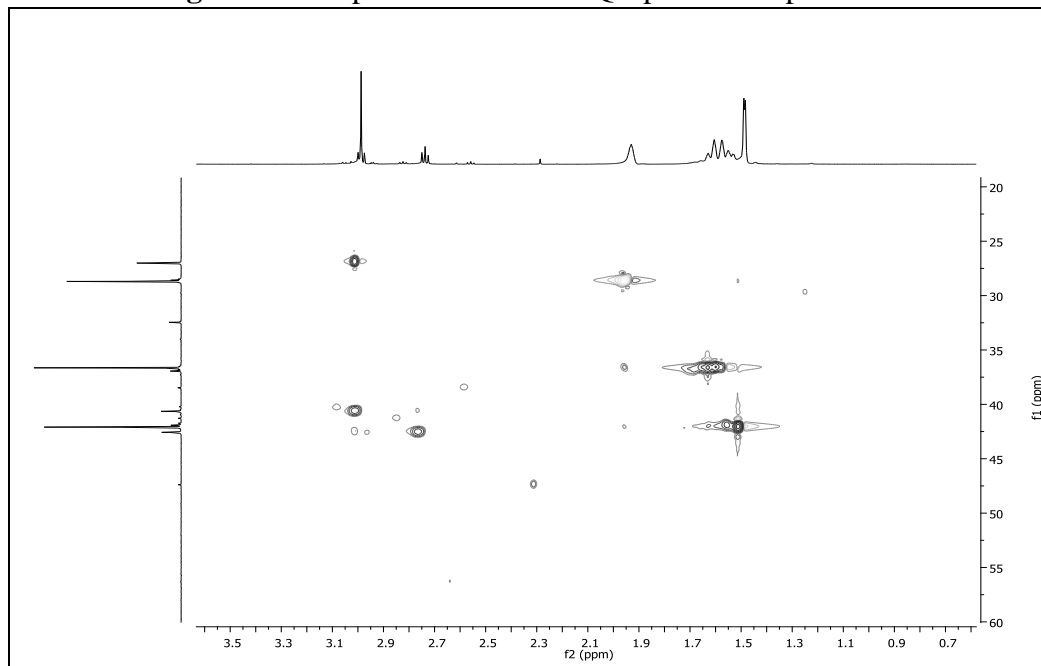
Figura 51- Mapa de contorno COSY expandido para o composto **10**.

Fonte: Elaborado pela autora.

A partir da análise do mapa de contorno HSQC (**Figuras 52 e 53**), é possível observar duas manchas de correlação entre o sinal centrado em δ 2,99 ppm do espectro de RMN de ^1H

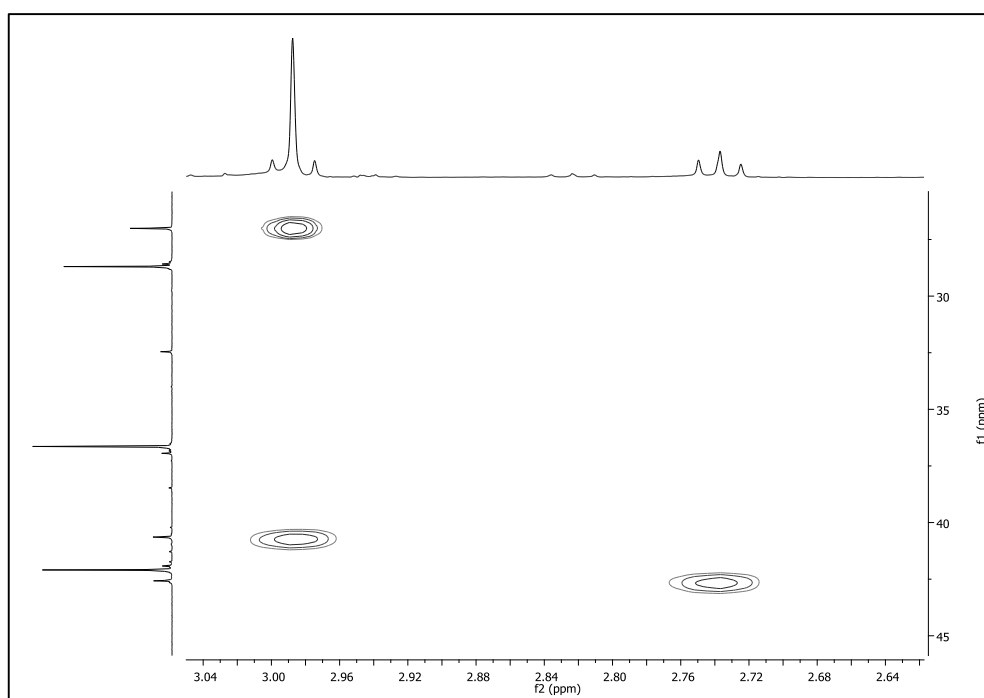
com os dois sinais em δ 27,0 e 40,6 ppm do espectro de RMN de ^{13}C , permitindo a atribuição do sinal em δ 2,99 ppm para dois grupos de hidrogênios metilênicos sendo um destes o H-1 e o outro os hidrogênios H-2 ou H-3.

Figura 52- Mapa de contorno HSQC para o composto **10**.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 53- Mapa de contorno HSQC expandido para o composto **10**.



Fonte: Elaborado pela autora.

5 PARTE EXPERIMENTAL

Nesta seção serão descritos os procedimentos experimentais.

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS GERAIS

A evolução das reações e pureza dos compostos foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Os reveladores utilizados foram: o vapor de iodo, luz ultravioleta e solução etanólica de ácido sulfúrico a 5%, seguido de aquecimento.

A purificação das reações foi realizada por extração líquido-líquido e cromatografia em coluna em sílica (CCS).

A determinação das faixas de fusão foi realizada através do aparelho digital modelo MQAPF/Microquímica do departamento de química da UFJF.

Os espectros na região do infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro Bruker alpha FT-IR Spectrometer, no modo ATR (Attenuated Total Reflectance).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e os mapas de contorno $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (COSY) e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) foram obtidos em um espectrômetro Bruker *Avance* III HD 500 MHz.

5.2 SÍNTESES

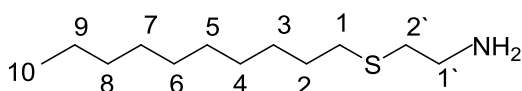
Nesta seção serão descritas detalhadamente as sínteses dos compostos obtidos neste trabalho.

5.2.1 Sínteses dos compostos 1a- 1f.

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,13 g (10,0 mmol) de cloridrato de 2-aminoetanotiol e 0,84 g (10,0 mmol) de bicarbonato de sódio, 1,0 mL de água e 30,0 mL de etanol. Em seguida foram adicionados 10,0 mmol do brometo de decila ou brometo de dodecila. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 24 horas e o consumo dos reagentes foi acompanhado por CCD, sendo utilizado como eluente o hexano 100% (reveladores vapor de iodo e UV). Os produtos reacionais foram observados por CCD empregando como eluente uma mistura de diclorometano/metanol nas proporções 9:1 v/v (reveladores vapor de iodo e luz UV). Após o término da reação, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado por meio de

evaporação sob pressão reduzida e em seguida submetido à extração com os solventes diclorometano e água saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado por meio de evaporação sob pressão reduzida e purificado por CCS utilizando os eluentes diclorometano e metanol, obtendo-se os compostos **1a- 1f**, cujos rendimentos variaram entre 11 a 26 %.

Composto 1a: 2- (deciltio)etanamina



Fórmula molecular: C₁₂H₂₇NS

Massa molar: 217, 42 g/mol

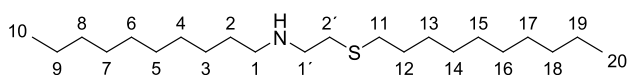
Aspecto Físico: óleo

Rendimento: 23 %

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,86 (t, 3H, H-10, $J_{10,9} = 7,0$ Hz); 1,25- 1,37 (m, 18H, H-3-9); 1,56 (qui, 2H, H-2, $J_{2,1} = J_{2,3} = 7,6$ Hz); 1,66 (sl, 3H, NH₂); 2,48 (t, 2H, H-1, $J_{1,2} = 7,6$ Hz); 2,59 (t, 2H, H-2', $J_{2',1'} = 6,3$ Hz); 2,86 (t, 2H, H-1', $J_{1',2'} = 6,3$ Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,2 (C-10); 22,8 (C-9); 29,0- 29,9 (C-3-7); 31,9 (C-2); 32,0 (C-1); 36,4 (C-2'); 41,2 (C-1').

Composto 2a: N-(2-(deciltio)etil)decanamina.



Fórmula molecular: C₂₂H₄₇NS

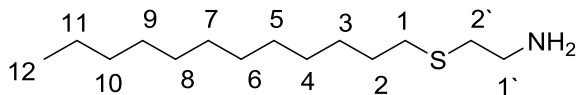
Massa molar: 357, 69 g/mol

Aspecto Físico: óleo

Rendimento: 18 %

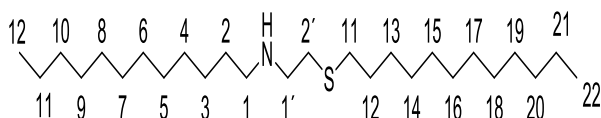
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,78 (t, 6H, H-10 e H-20, $J_{10,9} = J_{20,19} = 7,0$ Hz); 1,16- 1,21 (m, 30H, H-3-19); 1,38 (qui, 3H, H-12, $J_{12,11} = 7,1$ Hz); 1,47 (qui, 3H, H-2, $J_{2,1} = J_{2,3} = 7,1$ Hz); 2,40 (t, 2H, H-11, $J_{11,12} = 7,3$ Hz); 2,50 (t, 2H, H-1, $J_{1,2} = 7,3$ Hz); 2,57 (t, 2H, H-2', $J_{2',1'} = 6,3$ Hz); 2,69 (t, 2H, H-1', $J_{1',2'} = 6,3$ Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,0 (C_{10 e 20}); 22,6 (C_{9 e C19}); 27,3- 31,9 (C_{2-8 e C12-18}), 32,4 (C_{2'}), 48,6 (C₁); 49,6 (C_{1'}).

Composto 1b: 2- (dodeciltio)etanamina**Fórmula molecular:** C₁₄H₃₁NS**Massa molar:** 245,47 g/mol**Aspecto Físico:** sólido**Rendimento:** 26 %**Faixa de fusão:** 51,0- 54,0 °C

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,85 (t, 3H, H-12, $J_{12,11} = 7,0$ Hz); 1,19- 1,36 (m, 21H, H-3-11); 1,55 (qui, 2H, H-2, $J_{2,3} = J_{2,1} = 7,5$ Hz); 1,79 (sl, 2H, NH₂); 2,47 (t, 2H, H-1, $J_{1,2} = 7,4$ Hz); 2,59 (t, 2H, H-2', $J_{2',1'} = 6,5$ Hz); 2,85 (t, 2H, H-1', $J_{1',2'} = 6,4$ Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,2 (C-12); 22,8 (C-11); 29,0- 29,9 (C-4-10); 31,9 e 32,0 (C-2 e C-3); 36,3 (C-2'); 41,2 (C-1').

Composto 1f: N-(2-(dodeciltio)etil)decanamina.**Fórmula molecular:** C₂₆H₅₅NS**Massa molar:** 413, 79 g/mol**Aspecto Físico:** sólido**Rendimento:** 11%**Faixa de fusão:** 35- 37 °C

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,78 (t, 6H, H-12 e H-22, $J_{12,11} = J_{22,21} = 7,0$ Hz); 1,16- 1,29 (m, 29H, H-3-10 e H-13-20); 1,31-1,40 (m, 2H, H-12); 1,47 (qui, 2H, H-2, $J_{2,1} = J_{2,3} = 7,0$ Hz); 2,40 (t, 2H, H-11, $J_{11,12} = 7,4$ Hz); 2,50 (t, 2H, H-1, $J_{1,2} = 7,3$ Hz); 2,57 (t, 2H, H-2', $J_{2',1'} = 6,2$ Hz); 2,69 (t, 2H, H-1', $J_{1',2'} = 6,4$ Hz).

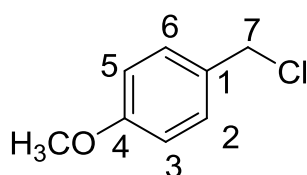
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 14,0 (C-12 e 22); 22,6 (C-11 e C-19); 27,3- 32,1 (C-2-8 e C-12 -18 e C2'); 32,7 (C-2'); 48,6 (C-1); 49,6 (C-1')

5.2.2 Sínteses dos compostos 2c e 2d.

Em um balão de fundo redondo contendo 10,0 mmol dos álcoois 4- clorobenzílico ou 4- metoxibenzílico foram adicionados 10,0 mL de solução aquosa de ácido clorídrico 37%. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 24 horas e o consumo dos reagentes foi evidenciado por CCD, sendo utilizado como eluente uma mistura de

hexano/diclorometano (9:1 v/v) (revelador: luz UV). Após o término da reação, foi realizada a extração da mistura com diclorometano e água, e a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida, sendo obtidos os compostos **2c** e **2d** em rendimentos de 63 e 77%, respectivamente.

Composto 2c: Cloreto de 4- metoxibenzila



Fórmula molecular: C₈H₉ClO

Massa molar: 156,61 g/mol

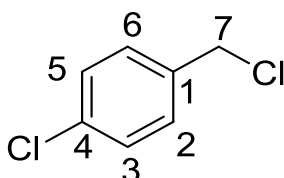
Rendimento: 63%

Aspecto físico: óleo

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,78 (s, 2H, -OCH₃); 4,54 (s, 2H, H-7); 6,87 (d, 2H, H-3 e H-5, *J*_{3,2} = 8,6 Hz); 7,24 (d, 2H, H-2 e H-6, *J*_{2,3} = 8,5 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 55,3 (-OCH₃); 64,7 (C-7); 113,9 (C-3 e C-5); 128,6 (C-2 e C-6); 133,2 (C-1); 159,1 (C-4).

Composto 2d: Cloreto de 4- clorobenzila



Fórmula molecular: C₇H₈Cl₂

Massa molar: 161,03 g/mol

Rendimento: 77 %

Aspecto físico: óleo

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4,55 (s, 2H, H-7); 7,30-7,36 (m, 4-H, H-2, H-3, H-5 e H-6).

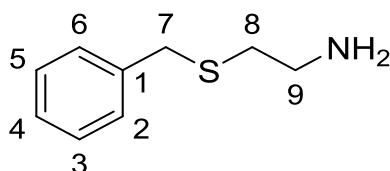
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 45,2 (C-7); 128,7 (C-2 e C-6); 129,8 (C-3 e C-5); 133,9 (C-1); 135,8 (C-4).

5.2.3 Síntese dos compostos 3a- 3d.

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,27 g (20,0 mmol) de cloridrato de 2-aminoetanotiol e 3,36 g (40,0 mmol) de bicarbonato de sódio, 35,0 mL de etanol e 5,0 mL de água. Em seguida, foram adicionados 1,27 g (10,0 mmol) dos cloretos de benzila **2a**, **2b**, **2c** ou

2d. A reação foi submetida à agitação magnética em temperatura ambiente por cerca de 5 dias. O consumo dos reagentes foi evidenciado por CCD (eluente: hexano 100%) e os produtos da reação foram observados por meio de CCD, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano/metanol 8:2 v/v, reveladores: iodo e UV). Após o término da reação, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação sob pressão reduzida e extraído com diclorometano e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado por evaporação sob pressão reduzida. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando os eluentes diclorometano e metanol, obtendo-se os compostos **3a- 3d**, com rendimentos de 44 a 65%.

Composto 3a: 2-(tiobenzil)etanamina



Fórmula molecular: C₉H₁₃NS

Massa molar: 167,27 g/mol

Rendimento: 65%

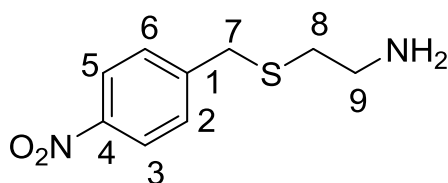
Aspecto físico: óleo

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,79 (sl, 3H, NH₂); 2,51(t, 2H, H-8, *J*_{8,9} = 6,3 Hz); 2,80 (t, 2H, H-9, *J*_{9,8} = 6,3 Hz); 3,69 (s, 2H, H-7); 7,21- 7,30 (m, H-2-6, 5H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 35,5 (C-7) e 35,9 (C-8); 40,8 (C-9); 127,1 (C-4); 128,6 (C-3 e C-5); 128,9 (C-6 e C-3); 138,4 (C-1).

IV (cm⁻¹): 3358 e 3278 (deformação axial N-H); 3069 (C-H aromático); 2913 e 2858 (estiramento C-H alifático).

Composto 3b: 2-(4- nitro-tiobenzil)etanamina



Fórmula molecular: C₉H₁₂N₂O₂S

Massa molar: 212, 27 g/mol

Rendimento: 51 %

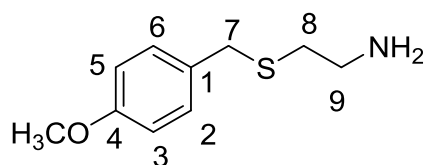
Aspecto físico: sólido

Faixa de fusão: 218, 2- 222, 4 °C

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,63 (sl, 2H, NH_2); 2,51(t, 2H, H-8, $J_{8,9} = 6,5$ Hz); 2,83 (t, 2H, H-9, $J_{9,8} = 6,4$ Hz); 3,77 (s, 2H, H-7); 7,47 (d, 2H, H-2 e H-6, $J_{2,3} = 8,7$ Hz); 8,15 (d, 2H, $J_{3,2} = 8,7$ Hz, H-3 e H5).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 35,5 (C-7) e 35,7 (C-8); 40,8 (C-9); 123,9 (C-3 e C-5); 129,7 (C-2 e C-6); 146,3(C-4), 147, 1 (C-1).

Composto 3c: 2-(4- metoxi-tiobenzil)etanamina



Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NOS}$

Massa molar: 197, 30 g/mol

Rendimento: 44 %

Aspecto físico: sólido branco

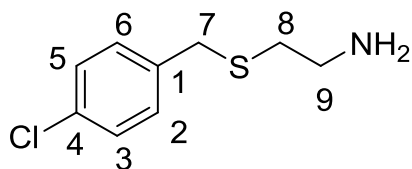
Faixa de fusão: 59,5- 62,3 °C

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,60 (sl, 3H, NH_2); 2,49 (t, 2H, H-8, $J_{8,9} = 6,5$ Hz); 2,78 (t, 2H, H-9, $J_{9,8} = 6,5$ Hz); 3,64 (s, 2H, H-7); 3,76 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 6,82 (d, 2-H, H3 e H-5, $J_{3,2} = 9$ Hz); 7,23 (d, 2H, H-2 e H6, $J_{2,3} = 8,5$ Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 35,3 (C-7); 35,4 (C-8); 40,8 (C-9); 55,3 ($-\text{CH}_3\text{O}$); 113, 9 (C-3 e C-5); 129,9 (C-2 e C-6); 130,4 (C-1); 158,6 C-4).

IV (cm^{-1}): 3348 (deformação axial N-H); 2948 e 2917 (C-H alifático); 2834 (C-H grupo metil); 1237 (deformação axial C-O-C).

Composto 3d: 2-(4- cloro-tiobenzil)etanamina



Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNS}$

Massa molar: 201,71 g/mol

Rendimento: 62 %

Aspecto físico: sólido

Faixa de fusão: 54- 56, 7 °C

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,75 (sl, 2H, NH_2); 2,46 (t, 2H, H-8, $J_{8,9} = 6,5$ Hz); 2,77 (t, 2H, H-9, $J_{9,8} = 6,5$ Hz); 3,62 (s, 2H, H-7); 7,19-7,24 (m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6).

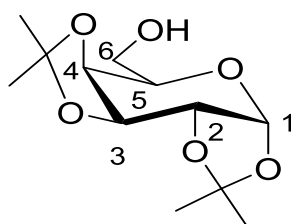
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 35,2 (C-7); 35,3 (C-8); 40,6 (C-9); 128,6 (C-2 e C-6); 130,1(C-3 e C-5); 132,8 (C-1); 136,9 (C-4).

IV (cm^{-1}): 3356 e 3281 (estiramento N-H); 2919, 2852 (C-H alifático).

5.2.4 Síntese e caracterização do composto 4.

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 12,0 g (88,0 mmol) de cloreto de zinco e 150 mL de acetona anidra. Em seguida, foram adicionados 9,03 g (50,0 mmol) de D-galactose e logo após foram adicionados, lentamente, 2,0 mL de ácido sulfúrico. A reação foi mantida sob agitação magnética durante 10 horas. O acompanhamento da reação foi realizado a partir de CCD, sendo utilizado como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 7:3 v/v e reveladores vapor de iodo e solução etanólica de H₂SO₄ 5% seguido de aquecimento. Após o consumo total do material de partida, a reação foi neutralizada, ainda sob agitação magnética, com solução saturada de carbonato de cálcio. Logo após, a reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo obtido purificado por CCD (hexano/acetato de etila), fornecendo o composto **4** com 75% de rendimento.

Composto 4: 1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosose



Fórmula molecular: C₁₂H₂₀O₆

Massa molar: 260, 29 g/mol

Rendimento: 75%

Aspecto físico: óleo

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,31 (s, 6H, H metílicos); 1,43 (s, 3H, H metílicos); 1,51 (s, 3H, H metílicos); 3,70 (dd, 1H, H-6 ou H-6', $J_{6,6'} = 11,0$ Hz e $J_{6,5}$ ou $J_{6,5} = 4,0$ Hz); 3,79-3,87 (m, 2H, H₅, H-6 ou H-6'); 4,25 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 7,9$ Hz e $J_{4,5} = 1,8$ Hz); 4,31 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 5,1$ Hz e $J_{2,3} = 2,4$ Hz); 4,59 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 8,0$ Hz ou $J_{3,2} = 2,4$ Hz); 5,53 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 5,0$ Hz).

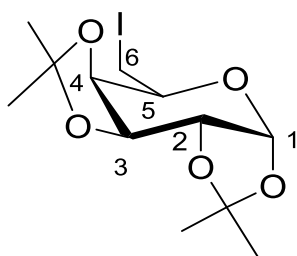
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 24,4; 25,0; 26,0 e 26,1 (4 carbonos metílicos); 62,3 (C-6); 68,3 (C-5); 70,8 (C-3); 71,6 (C-4); 96,4 (C-1); 108,8 e 109,5 (2 carbonos não hidrogenados).

5.2.5 Síntese do composto 5

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 5,02 g (19,3 mmol) do intermediário **4**, 1,97 g (28,9 mmol) de imidazol, 7,57 g (28,9 mmol) de trifetilfosfina e 7,35 g (28,95 mmol) de iodo e 200 mL de tolueno. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética durante

24 horas. O progresso da reação foi acompanhado por intermédio de CCD, sendo o eluente constituído por uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1 v/v e os reveladores vapor de iodo e solução etanólica de H₂SO₄ 5%, seguido de aquecimento. Após o término da reação, uma solução de água saturada de bissulfito de sódio foi adicionada à mistura reacional e em seguida foram realizadas três extrações utilizando diclorometano. A fase orgânica das extrações foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando a mistura de hexano/acetato de etila como eluentes, fornecendo o produto **5** com 78 % de rendimento.

Composto 5: 6-Desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-isopropilideno- α -D-galactopirranose



Fórmula molecular: C₁₂H₁₉IO₅

Massa molar: 370 g/mol

Aspecto Físico: sólido

Faixa de Fusão: 71-74 °C

Rendimento: 78%

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,33 (sl, 3H, H metílicos); 1,35 (sl, 3H, H metílicos); 1,44 (sl, 3H, H metílicos); 1,54 (sl, 3H, H metílicos); 3,21 (dd, 1H, H-6 ou H6', $J_{6,6'}$ ou $J_{6',6}$ = 10 Hz e $J_{6,5}$ ou $J_{6',5}$ = 7,0 Hz); 3,32 (dd, 1H, H-6 ou H6', $J_{6,6'}$ ou $J_{6',6}$ = 10 Hz e $J_{6,5}$ ou $J_{6',5}$ = 7,0 Hz); 3,94 (td, 1H, H-5, $J_{5,6}$ e $J_{5,6'}$ = 7,1 Hz e $J_{5,4}$ = 1,8 Hz); 4,30 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1}$ = 5,0 Hz e $J_{2,3}$ = 2,5 Hz); 4,40 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ = 7,9 Hz e $J_{4,5}$ = 1,8 Hz); 4,61 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4}$ = 7,9 Hz e $J_{3,2}$ = 2,5 Hz); 5,54 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}$ = 5,0 Hz).

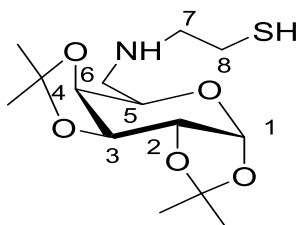
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2,46 (C₆); 24,6; 25,0; 26,1 e 26,2 (4C, carbonos metílicos); 69,1 (C₅); 70,7 (C₂); 71,3 (C₃); 71,7 (C₄); 96,8 (C₁); 109,0 e 109,7 (2C, carbonos não hidrogenados).

5.2.6 Síntese dos compostos 6 e 7

Em um balão de fundo redondo foram adicionados de 0,34 g (4,0 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,23 g (2,0 mmol) de cloridrato de 2- aminoetanotiol, 2 ml de água e 20 ml de etanol. Em seguida foram adicionados 0,37 g (1,0 mmol) do composto **5**. A reação foi mantida sob refluxo e agitação magnética durante 6 dias e o consumo dos reagentes foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD), sendo utilizado como eluentes uma mistura de

hexano/acetato de etila (8:2 v/v); mistura de diclorometano/ metanol (9:1 v/v) e o reveladores (solução etanólica de H_2SO_4 5%, seguido de aquecimento, luz UV). Após o término da reação, o solvente da mistura foi evaporada sob pressão reduzida e em seguida o resíduo foi extraído com diclorometano e água saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo formado foi purificado por cromatografia em coluna (eluentes: diclorometano e metanol), sendo obtidos os compostos **6** e **7** com rendimentos entre 18 e 41%, respectivamente.

Composto 6



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$

Massa molar: 319,42 g/ mol

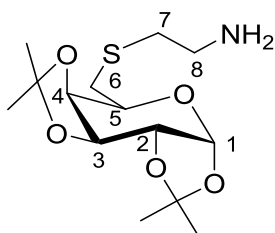
Aspecto Físico: óleo

Rendimento: 18%

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,32 (sl, 3H, H metílicos); 1,33 (sl, 3H, H metílicos); 1,44 (sl, 3H, H metílicos); 1,53 (sl, 3H, H metílicos); 2,00 (sl, 2H, NH); 2,78- 2,83 (m, 3H, H-8, H-6 ou H-6'); 2,90- 3,00 (m, 3H, H-7, H-6 ou H-6'); 3,88-3,91 (m, 1H, H-5); 4,19 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 8,0$ Hz e $J_{4,5} = 1,8$ Hz); 4,30 (dd, 1H, H-2, $J_{2,1} = 5,1$ Hz e $J_{2,3} = 2,4$ Hz); 4,59 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 8,0$ Hz e $J_{3,2} = 2,4$ Hz); 5,53 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 5,1$ Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,5; 25,0; 26,1; 26,3 (4C, carbonos metílicos); 38,9 (C-8); 48,3 (C-7); 49,4 (C-6); 66,8 (C-5); 70,7 (C-2); 71,0 (C-3); 72,1 (C-4); 96,5 (C-1); 108,6 e 109, 4 (2 C, carbonos não hidrogenados).

Composto 7



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$

Massa molar: 319 g/ mol

Aspecto físico: óleo

Rendimento: 41%

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,32 (sl, 3H, H metílicos); 1,33 (sl, 3H, H metílicos); 1,43 (sl, 3H, H metílicos); 1,52 (sl, 3H, H metílicos); 1,90 (sl, 3H, NH_2); 2,66- 2,74 (m, 4H, H-7, H-6 ou H-6'); 2,90 (sl, 2H, H-8); 3,85 (td, 1H, H-5, $J_{5,4} = 1,8$ Hz e $J_{5,6} = 7,0$ Hz);

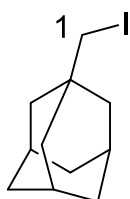
4,28- 4,31 (m, 2H, H-2 e H-4); 4,60 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4} = 8$ Hz e $J_{3,2} = 2,4$ Hz); 5,52 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 5,1$ Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 24,6; 25,0; 26,1 e 26,2 (4C, carbonos metílicos); 31,7 (C-6) e 36,8 (C-7); 41,0 (C8); 68,1 (C-5); 70,6 (C-2); 71,0 (C-3); 71,8 (C-4); 96,7 (C-1); 108,7 e 109,4 (2C, carbonos não hidrogenados).

5.2.7 Síntese do composto 8

Em um balão de fundo redondo, foram dissolvidos em 30 mL de tolueno 0,83 g (5,0 mmol) de 1-adamantanometanol 0,39 g (1,5 mmol) de trifenilfosfina, 0,10 g (1,5 mmol) de imidazol e 0,38 g (1,5 mmol) de iodo molecular. A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo durante o período de 8 horas e o acompanhamento da reação foi realizado por CCD, utilizando os eluentes hexano/ diclorometano 9,5: 0,5 v/v e os reveladores: luz UV e solução etanólica de H_2SO_4 5%. Após o término da reação, a mistura foi submetida a extração líquido-líquido com os solventes: solução aquosa de bissulfito de sódio e tolueno. O solvente da fase orgânica foi evaporado sob pressão reduzida e em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando o eluente hexano, sendo obtido o composto **8** com 90% de rendimento.

Composto 8: iodeto de adamantila



Fórmula Molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{I}$

Massa Molar: 276, 16 g/mol

Aspecto Físico: sólido branco

Rendimento: 90 %

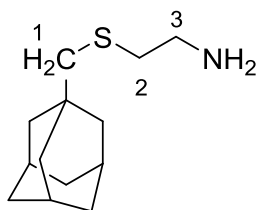
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,51- 1,66 (m, 17H, H adamantila.); 1,96 (s, 3H, H adamantila); 3,02 (s, 2H, H_1).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 27, 1 (C-1); 28,8; 32,6; 36,7 e 42, 2 (carbonos núcleo adamantila).

5.2.8 Síntese do composto 10.

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 30,0 mL de etanol, 2,0 mL de água, 0,34 g (4,0 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,23 g (2,0 mmol) de cloridrato de 2-aminoetanotiol. Em seguida foram adicionados 0,28 g (1,0 mmol) do composto **8**. A reação foi mantida sob refluxo e agitação magnética durante 6 dias e o consumo dos reagentes foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD), sendo utilizados como eluentes o hexano 100% e a mistura dos solventes diclorometano/ metanol (9:1 v/v) e reveladores luz UV e vapor de iodo. Após o término da reação, a mistura foi submetida a evaporação sob pressão reduzida e em seguida foi realizada a extração com diclorometano e água saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida, sendo obtido o composto **10** com 41 % de rendimento.

Composto 10: 2[(adamantanilmetil) sulfanil] etanamina



Fórmula molecular: C₁₃H₂₃NS

Massa Molar: 225, 39 g

Aspecto Físico: sólido

Faixa de fusão: 43,0- 48,0 °C

Rendimento: 41 %

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,48- 1,63 (m, H adamantila); 1,92 (s, H adamantila); 2,74 (t, H, H₃, J_{3,2}= 6,4 Hz); 2,98 (t, H₁ e H₂ ou H₃, J_{2,3}= 6,4 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 27, 1 (C₂); 28,8; 32, 8; 32,6; 36,7 e 42,2 (carbonos núcleo adamantila) 40,6 (C₁ ou C₃); 42,6 (C₁ ou C₃).

IV (cm⁻¹): 3353 e 3287 (deformação axial N-H); 2895 e 2840 (C-H alifático).

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram realizadas a síntese e caracterização de 16 substâncias, sendo 11 destas derivadas do 2-aminoetanotiol. Dois compostos sintetizados são inéditos, a saber: os dois compostos derivados da D-galactose **6** e **7**. Foram sintetizados também os precursores derivados de álcoois benzílicos **2a** e **2b**, o diacetal **4** e dois derivados iodados **5** e **8**.

A metodologia utilizada na síntese dos compostos de cadeia longa saturada **1a- 1f** empregou o tratamento do cloridrato de 2- aminoetanotiol com os haletos de alquila nas proporções estequiométricas 1:1, possibilitando a formação de dois produtos: um monoalquilado, ligado ao átomo enxofre e outro dialquilado.

Os compostos derivados do anel benzílico **3a-3d** foram obtidos em rendimentos moderados a satisfatórios a partir do tratamento dos respectivos cloretos com excesso de clodridrato de 2- aminoetanotiol em presença de base.

Os compostos derivados da D- galactose **6** e **7**, foram obtidos empregando-se 2 mmol de cloridrato de 2-aminoetanotiol e 1 mmol do precursor iodado **5** em presença de base. A metodologia apresentou as limitações tais como: formação de mistura de produtos com polaridade próxima e dificuldade de purificação por cromatografia em coluna. Todavia, a metodologia de síntese possibilitou a obtenção dos dois produtos inéditos **6** e **7** almejados na proposta de síntese, sendo que o composto **7** foi obtido em rendimento moderado.

O composto adamantilado **9** foi obtido em rendimento moderado utilizando a mesma metodologia empregada para a obtenção dos compostos **6** e **7**.

Os compostos derivados dos 2- aminoetanotiol estão sendo avaliados em relação a sua atividade biológica e é esperado que os resultados sejam promissores, podendo ser explorados posteriormente em outras pesquisas científicas.

Por fim, o presente trabalho permitiu o aprendizado em síntese orgânica, assim como em a espectroscopia de IV e RMN. Os compostos derivados do 2-aminoetanotiol sintetizados e caracterizados neste trabalho foram submetidos a testes biológicos, afim de avaliar seu potencial antiparasitário e antibacteriano e contribuir cientificamente na obtenção de novos protótipos de fármacos.

REFERÊNCIAS

- AVERY, M. A.; CHOI, S.; LABADIE, G.R. Diamine derivatives with antiparasitic activities. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 13 p. 615-619, 2004.
- AMARANTE, G. W. **Síntese de compostos anfílicos derivados da D- galactose, potenciais agentes surfactantes**. Dissertação (Mestrado em Química) — Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2005.
- BARBOSA, G. **Síntese de derivados adamantoídes diaminados e amino álcoois, potenciais agentes farmacológicos**. Dissertação (Mestrado em Saúde) — Programa de Pós-Graduação em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.
- BATALHA, E.; MOROSINI, L. Negligência que faz mal à saúde. **RADIS Comunicação e Saúde**, vol. 124, p. 13, jan. 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. **Doença de Chagas: textos de apoio**. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Sucam, 1989. 52 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/22doenca_chagas.pdf. Acesso em 23 jun. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência FioCruz de Notícias. **Doenças Negligenciadas**, 2013. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>. Acesso em: 23 jun. 2019.
- CAREY, F A.; SUNDBERG R. J., *Advanced Organic Chemistry Part A: structure and mechanisms*, 5ª edição, New York: Springer, 2007.
- CHAVES, J. D. S. **Síntese de complexos de ouro com ligantes sulfurados e aminados, potenciais agentes anticancerígenos e antituberculose**. 2014. Tese (Doutorado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.
- CORRÊA, T. A.; REIS, E. F. C.; ALVES, L. L.; ALVES, C. C. S.; CASTRO, S. B. R.; DIAS, A. T.; TAVEIRA, A. F.; LE HYARIC, M.; COURI, M. R. C.; FERREIRA, A.P.; ALMEIDA, M.V. de. Preparation of amino alcohols condensed with carbohydrates: evaluation of cytotoxicity and inhibitory effect on NO production. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 76, p. 451–456, 2010.
- COSTA, C. F. da; COIMBRA, E. S.; BRAGA, F. G.; REIS, R. C. N. dos; SILVA, A. D. da; ALMEIDA, M. V. Preparation and antileishmanial activity of lipophilic N-alkyl diamines. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 63, n. 1, p. 40-42, 2009.
- COURA, J. R.; CASTRO, S. L. A critical review on chagas disease chemotherapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 1, p. 3-24, 2002.
- DEHARO, E.; LOYEVSKY, M.; CHRISTY, J.; BALANZA, E.; RUIZ, G.; MUNÓZ, GORDEUK, V. R. Aminothiol multidentate chelators against Chagas Diseases. **Experimental Parasitology**, v. 94, p. 198–200, 2000.

- DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G. ANDRICOPULO, A. D. Quimioterapia da doença de chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 2009.
- DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. Doenças tropicais negligenciadas: uma nova era de desafios e oportunidades. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1552-1556, 2013.
- FONSECA-BERZAL, C.; ARÁN, V. J.; ESCARIO, J. A.; GÓMEZ-BARRIO, A. Experimental models in Chagas disease: a review of the methodologies applied for screening compounds against *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology Research**, v. 117, p. 3367-3380, 2018.
- FRASER-PITT, D. J.; MERCER, D. K.; SMITH, D.; KOWALCZUK, A.; ROBERTSON, J.; LOVIE, E.; PERENYI, P.; COLE, M.; DOUMITH, M.; HILL, R. L. R.; HOPKINS, K. L.; WOODFORD, N.; O'NEIL, D. A. Cysteamine, an endogenous aminothioliol, and cystamine, the disulfide product of oxidation, increase *Pseudomonas aeruginosa* sensitivity to reactive oxygen and nitrogen species and potentiate therapeutic antibiotics against bacterial infection. **Infection and Immunity**, v. 86, n. 6, 2018.
- GAHL, W. A. Early oral cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. **European Journal of pediatrics**, v. 162, p. 38-41, 2003.
- GAREGG, P. J. Some aspects of regio-, stereo-, and chemoselective reactions in carbohydrate chemistry. **Pure and Applied Chemistry**, v. 56, n.7, p. 845-858, 1984.
- GHOSH, S. TOCHTROP, G. A new strategy for the synthesis of B-benzilmercaptoethylamine derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 15, p. 1723- 1726, 2009.
- GIORDANI, R. B. ALMEIDA, M. V. de; FERNANDES, E.; COSTA, C. F. da; CARLI, G. A. de; TASCA, T.; ZUANAZZI, J. A. S. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of synthetic lipophilic diamine and amino alcohol derivatives. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 63, p. 613–617, n. 8, 2009.
- HOTEZ, P. J.; MOLYNEUX, D. H.; FENWICK, A.; KUMARESAN, J.; SACHS, S. E.; SACHS, J. D.; SAVIOLI, L. Control of Neglected Tropical Diseases. **The New England Journal of Medicine**, vol. 377, n. 10, p. 1018-1027, 2007.
- HYPPOLITO, M. A.; OLIVEIRA, J. A. A. de; LESSA, R. M.; ROSSATO, M. Otoproteção da amifostina aos efeitos tóxicos da cisplatina: estudo em cobaias albinas por emissões otoacústicas produtos de distorção e microscopia eletrônica de varredura. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 71, n. 3, p. 268- 273, mai/ jun. 2005.
- JOHN, C. S., COSTELLO, C. E., SCHLEMPER, E. O. Synthesis and characterization of the cationics Tin(IV) complex: relvance to nuclear medicine. **Polyhedron**, v. 11, n. 20, p. 2651-2655.

KUNG, H. F.; MOLNAR, M.; BILLINGS, J.; WICKS, R.; BLAU, M. Synthesis and biodistribution of neutral lipid-soluble Tec-99m complexes that cross the blood-brain barrier. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 25, p. 326- 332, 1984.

LI, Z.; FENNIE, M. V.; HANCOCK, M. T.; RATTENDI, D.; BACCHI, C. J.; O'SULLIVAN, M. C. Polyamines with N-(3-phenylpropyl) substituents are effective competitive inhibitors of trypanothione reductase and trypanocidal agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, vol. 11, n. 2, p. 251-254, 2001.

LOYEUSKY, M.; CHRISTY, J.; ZALOUJNYI, I.; GORDEUK, V. Aminothiols as antimalarials. **Biochemical Pharmacology**, vol. 54, p. 451-458, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Leishmaniose Visceral: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção, 2017**. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral/>. Acesso em: 04 jun. 2019.

MIN-Oo, G.; FORTIN, A.; POULIN, J. F.; GROSI, P. Cysteamine, the molecule used to treat cystinosis, potentiates the antimalarial efficacy of artemisinin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 54, n. 8, p. 3262-3270, 2010.

OMS. **Neglected Diseases**, 2019. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/. Acesso em: 23 dez. 2017.

RATH, S.; TRIVELIN, L. A.; IMBRUNITO, T. R.; TOMAZELA, D. M.; JESÚS, M. NUNES de; MARZAL, P. C.; ANDRADE JUNIOR, H. FRANCO de; TEMPONE, A. G. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

SALES JÚNIOR, P. A. *et al.* The in vitro activity of fatty diamines and amino alcohols against mixed amastigote and trypomastigote *Trypanosoma cruzi* forms. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 3, p. 362-364, 2014.

SCHMIDT, O. T. **Methods in Carbohydrate Chemistry** v. 2, p. 318, 1963.

SILVA-JARDIM, I.; THIEMANN, O.H.; ANIBAL, F. F. Leishmaniasis and chagas disease chemotherapy: a critical review. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1810-1823, 2014.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7ª edição. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

SINGH, N.; KUMAR, M.; SINGH, R. K. Leishmaniasis: Current status of available drugs and new potential drugs targets. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 5, n. 6, p. 485-497, 2012.

SMITH, M. B.; MARCH J. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. 6ª edição. New Jersey: Wiley, 2007.

SOUZA, C. A.; VIGORITO, A. C.; ARANHA, F. J. P.; OLIVEIRA, G. B.; EID, K. A. B.; RUIZ, M. A. Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia

anti neoplásica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 22, n. 2, p. 123-128, 2000.

URBINA, J. A. Specific Chemotherapy of Chagas disease relevance, current limitations and new approaches. *Acta Tropica*, v. 15, p. 55-62, 2010.

VAISBICH, M. H; SATIRO, C. A. F.; ROZ, D. NUNES, D. de A. D.; MESSA, A. C. H. L.; LANETZKI, C. FERREIRA, J. C. de O. A. Abordagem multidisciplinar para pacientes com cistinose nefropática: modelo para atendimento em uma doença renal e crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, vol. 41, n. 1, p. 131- 141, jan./mar. 2019.

YAMANAKA, C. N. GIORDANI, R. B.; REZENDE, C. O.; EGER, I.; KESSLER, R. L.; TONINI, M. L.; MORAES, M. H. de; ARAUJO, D. P.; ZUANAZZI, J. A.; ALMEIDA; STEINDEL, J. Assessment of leishmanicidal and trypanocidal activities of aliphatic diamine derivatives. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 82, p. 697–704, 2013.