



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO
PRETO**



Instituto de Ciências Exatas e Biológicas

Dissertação

**Síntese e Avaliação anti T. cruzi e
Antimicrobiana de Derivados do Xilitan**

Paula Regina Elias

**Programa de Pós-Graduação em Química
PPGQUIM**

Ouro Preto



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PAULA REGINA ELIAS

**Síntese e Avaliação anti *T. cruzi* e Antimicrobiana de
Derivados do Xilitan**

Ouro Preto/MG

Junho de 2016



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
Universidade Federal de Ouro Preto
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Química



Síntese e Avaliação anti *T. cruzi* e Antimicrobiana de Derivados do Xilitan

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química no Programa de Pós-Graduação em Química pela Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientador: **Prof. Dr. Jason Guy Taylor**

Coorientadora: **Prof^a. Dr^a. Flaviane Francisco Hilário**

Ouro Preto/MG

Junho de 2016

E422s Elias, Paula Regina.
 Síntese e avaliação Anti T. Cruzi e antimicrobiana de derivados do Xilitan
 [manuscrito] / Paula Regina Elias. - 2016.
 116f.: il.: color; tabs.

Orientador: Prof. Dr. Jason Guy Taylor.
Coorientadora: Profa. Dra. Flaviane Francisco Hilário.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Instituto de Ciências Exatas e Biológicas. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Química.

1. Scheelita. 2. Tripanossoma cruzi. 3. Agentes antiinfeciosos. I. Taylor, Jason Guy. II. Hilário, Flaviane Francisco . III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU: 604.4:615.33

Catálogo: www.sisbin.ufop.br



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
Universidade Federal de Ouro Preto
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Química



**“SÍNTESE DE DERIVADOS DE 3,5-O-ISOPROPIDILENO-1,4-
XILITAN E A AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA
SOBRE O T. CRUZI E ANTIMICROBIANA”**

Autora: Paula Regina Elias

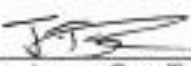
Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, em 10 de junho de 2016,
pela comissão examinadora composta pelos membros:



Prof. Dr. Gustavo Henrique Ribeiro Viana
UFSJ



Prof. Dr. Jorge Luiz Humberto
UFOP



Prof. Dr. Jason Guy Taylor
UFOP

Sumário

1. Introdução.....	1
2. Revisão bibliográfica: substâncias com atividade anti <i>T. cruzi</i>	5
3. Anidropentitois	11
3.1. Síntese de xilitan	12
4. Objetivos.....	15
4.1. Objetivo geral	15
4.2. Objetivos específicos	15
5. Parte Experimental	16
5.1. Materiais e Métodos: Aspectos Gerais	16
5.2. Descrição dos experimentos de síntese	17
5.2.1. Síntese do (±)-3,5-O-fenilborano-1,4-xilitan (±)-(35)	17
5.2.2. Metodologia geral para a síntese de aril sulfonatos derivados de xilitan (±)-(36) a (±)-(42).....	18
5.2.3. Metodologia geral para a síntese dos ésteres derivados de xilitan (±)-(46) a (±)- (51)	25
5.3. Síntese do (±)-2-(2-carboxi-benzoil)-3,5- <i>O</i> -isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(52)	29
5.4. Síntese do (±)-2-benzil-3,5- <i>O</i> -isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(54).....	30
5.5. Síntese do (±)-2-propenil-3,5- <i>O</i> -isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(55).....	30
5.6. Metodologia geral para a síntese das azidas aromáticas (56) a (59)	31
5.7. Metodologia geral para a síntese de 1,2,3-triazóis (±)-(60) a (±)-(63).....	32
6. Resultados e discussão	36
6.1. Síntese do derivado insaturado de xilitan (±)-(45) e tentativa de síntese de adutos de <i>Heck</i> 36	
6.2. Síntese do (±) 3,5- <i>O</i> -fenilborano-1,4-xilitan (35).....	37
6.3. Síntese de derivados de xilitan acetonídeo (±)-(34).....	39
6.4. Síntese de aril sulfonatos derivados de xilitan (±)-(36) a (±)-(42).....	39
6.5. Desproteção das hidroxilas do acetal do composto (±)-(42).....	46

6.6. Ésteres derivados de xilitan (\pm)-(46) a (\pm)-(51)	46
6.7. Síntese de éteres derivados de xilitan (\pm)-(54) e (\pm)-(55)	48
6.8. Síntese de azidas aromáticas	51
6.9. Síntese dos 1,2,3-triazóis derivados de xilitan (\pm)-(60) a (\pm)-(63).....	52
7. Testes biológicos	58
7.1. Teste de atividade anti <i>T. cruzi</i>	58
7.1.1. Resultados	58
7.2. Introdução: Teste de atividade antimicrobiana.....	63
7.3. Resultados.....	64
8. Considerações Finais	66
9. Referências Bibliográficas.....	68
Anexo I	72
1. Teste de atividade tripanocida adotando a transfecção da β -galactosidase na cepa <i>T. cruzi</i> Tulahuen	73
2. Teste citotóxico em células L929 utilizando Alamar Blue.....	74
3. Ensaio antibacteriano e antifúngico.....	75
3.1.1. Linhagens celulares	75
3.1.2. Cultura celular	75
3.1.3. Ensaio antimicrobiano	75
Anexo II – Espectros	77

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Compostos testados contra o <i>T. cruzi</i>	6
Tabela 2 - Resultados dos testes in vitro anti <i>T cruzi</i>	58
Tabela 3 - Atividade antimicrobiana e antifúngica de derivados de xilitan (CIM)	63

Lista de Figuras

Figura 1 - Ciclo biológico do <i>Tripanossoma cruzi</i>	2
Figura 2 - Estrutura química dos fármacos Benzonidazol e Nifurtimox.....	3
Figura 3 - Estrutura química de pentitois e seus respectivos anidropentitois.....	12
Figura 4 - Espectro de RMN de ¹ H do composto (±)-(35)	38
Figura 5 - Estrutura química do xilitan protegido (±)-(34)	39
Figura 6 - Espectro de massas do composto (±)-(42)	40
Figura 7 - Espectro de IV do composto (±)-(42)	40
Figura 8 - Espectro de RMN de ¹ H do composto (±)-(42) (CDCl ₃ , 300 MHz)	40
Figura 9 - Mapa de contorno homonuclear COSY de (±)-(42) (CDCl ₃ , 300 MHz)	39
Figura 10 - Mapa de contorno heteronuclear HSQC de (±)-(42) (CDCl ₃ , 300 MHz)	44
Figura 11 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto (±)-(42) (CDCl ₃ , 75 MHz)	45
Figura 12 - Espectro de RMN de ¹ H do composto (±)-(55) (CDCl ₃ , 300 MHz)	48
Figura 13 - Espectro de RMN de ¹ H do composto (±)-(62) (CDCl ₃ , 400 MHz)	54
Figura 14 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto (±)-(62) (CDCl ₃ , 100 MHz)	55

Lista de Esquemas

Esquema 1 - Mecanismo de ação proposto para os fármacos Benzonidazol e Nifurtimox.	4
Esquema 2 - Mecanismo de desidratação do xilitol	12
Esquema 3 - Síntese do intermediário 1,4-anidro- <i>L</i> -xilitol (24)	13
Esquema 4 - Síntese estereosseletiva do derivado 1,4-anidro- <i>L</i> -xilitol (28).....	14
Esquema 5 - Síntese do intermediário 1,4-anidro- <i>L</i> -xilitol (32)	14
Esquema 6 - Derivados de xilitan sintetizados.....	15
Esquema 7 - Síntese do derivado insaturado de xilitan (\pm)-(45)	36
Esquema 8 - Tentativa de síntese de adutos de <i>Heck</i> usando a olefina (\pm)-(45) e sais de arenodiazônio.....	36
Esquema 9 - Síntese do composto (\pm)-(35)	38
Esquema 10 - Síntese de aril sulfonatos derivados de xilitan.....	39
Esquema 11 - Remoção do grupo cetal de (\pm)-(42).....	46
Esquema 12 - Síntese de ésteres derivados de xilitan	47
Esquema 13 - Síntese do derivado de anidrido ftálico (\pm)-(52)	48
Esquema 14 - Síntese do éter derivado de xilitan (\pm)-(54).....	48
Esquema 15 - Síntese do alcino derivado de xilitan (\pm)-(55)	50
Esquema 16 - Tentativa de síntese de azida derivada de xilitan	51
Esquema 17 - Síntese de aril azidas a partir de sais de arenodiazônio.....	51
Esquema 18 - Síntese de 1,2,3-triazóis derivados de xilitan	52
Esquema 19 - Proposta mecanística para a reação do tipo “click”.....	53

Abreviaturas, Siglas e Símbolos

ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
ATR	Reflectância Total Atenuada
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CG/MS	Cromatógrafo a gás acoplado a espectrometria de massas
CIM	Concentração inibitória mínima
CPRG	<i>Chloro Phenol Red Glicoside</i>
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
s	Singleto
sl	singleto largo
d	duplete
dd	duplo duplete
m	multiplete
t	tripleto
DBU	1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEPT-135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer 135</i>
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
Et₃SiH	Trietilsilano
Hz	Hertz
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
CI₅₀	Concentração Inibitória
IS	Índice de Seletividade
IV	Infravermelho
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MHz	Mega-hertz
mL	Mililitro

mmol	milimol
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
n-Bu₂SnO	Óxido de dibutil estanho
n-Bu₄NI	Iodeto de tetra n-butilamônio
NaAsc	Ascorbato de sódio
Nm	Nanômetro
Ppm	Partes por milhão
Rf	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute</i>
t.a	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSOTf	Triflato de trimetilsilila
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
UV/VIS	Ultravioleta-Visível
δ	Deslocamento químico
mL	Microlitro

Agradecimentos

A Deus por tudo.

Aos meus pais o meu agradecimento pelo apoio, paciência e incentivo em todos os momentos.

Às minhas irmãs Danila e Josiane pela imensurável paciência, conselhos, amizade e torcida em todos os momentos da minha vida.

Ao Prof. Dr. Jason Taylor pela oportunidade, orientação, ensinamentos, dedicação, paciência e atenção durante a realização desse trabalho. Muito obrigada.

À Prof^a. Dr^a. Flaviane Hilário pela co-orientação, pelo incentivo, conversas e em especial à sua dedicação para a correção da parte escrita. Muito obrigada.

À Prof^a. Dr^a. Viviane Martins por ter me dado a primeira oportunidade de me iniciar na carreira científica, como aluna de iniciação científica e pelo incentivo para que eu ingressasse em uma pós-graduação.

Aos amigos do Laboratório de Catálise Homogênea e Síntese Orgânica: Aline, Gleicekelly, Viviane, Josierika, Marlon e Wellington, e aos agregados do laboratório Ana Paula Resende e Diego o meu muito obrigada pela amizade, pelos momentos de descontração dentro e fora do laboratório e também pelos momentos de trabalho árduo durante esses dois anos. Nunca vou me esquecer de vocês.

À Aline Nunes pela convivência no laboratório e familiar, pela amizade, infinita paciência, pelo companheirismo, conselhos e incentivo dedicados durante esses anos de ótimo convívio. Obrigada por ter me ajudado a crescer como pessoa e como profissional. Foi uma grande honra ter conquistado a sua amizade. Muito obrigada por tudo.

Às melhores alunas de IC do mundo Gleicekelly e Viviane por estarem comigo durante toda a execução dos trabalhos práticos, pela disposição em sempre ajudar, pela amizade e cooperação. Sem vocês, seria impossível.

À Ana Paula pela amizade, pelos anos agradáveis de convivência, pelo companheirismo e pela contribuição nesse trabalho. Muito obrigada.

Aos amigos e colaboradores da UFMG Luiza, Marcus e Marina pela disposição e imediatismo em ajudar sempre que precisei. Muito obrigada por tudo.

Aos amigos que fiz durante esses anos de UFOP o meu muito obrigada.

Aos Departamentos de Química das Universidades UFV, UNICAMP e UFMG pelas análises de RMN, e ao Departamento de Química da UFMG pelas análises de IV.

Ao Laboratório de Caracterização Molecular/Espectrometria de Massas da Universidade Federal de Ouro Preto pelas análises de CG/MS.

Ao Centro de Pesquisas René Rachou (Fiocruz - Belo Horizonte) pelos testes de atividade anti *T. cruzi*.

Às doutorandas Janaína Seibert e Tatiane Roquete (Laboratório de Fitotecnologia do CIPHARMA) - (UFOP) e à aluna de iniciação Viviane Flores pelos testes de atividade antimicrobiano e antifúngico.

Ao Prof. Dr. Nilton Soares da UNICAMP pela leitura e pelas sugestões valiosas para esse trabalho e por fornecer o xilitan.

À Universidade Federal de Ouro Preto pela concessão da bolsa.

Resumo

A Doença de chagas, ou Tripanossomíase Americana, é uma infecção causada pelo protozoário *Tripanossoma cruzi* (*T. cruzi*). Na América Latina, essa doença acomete cerca de 18 milhões de pessoas e no Brasil, aproximadamente 3 milhões de indivíduos encontram-se infectados com o *T. cruzi*. O tratamento da doença de chagas é feito através do emprego dos fármacos Benzonidazol ou Nifurtimox e objetiva erradicar a infecção ainda na sua fase aguda, onde a eficácia de cura pelos medicamentos é cerca de 70%. Na fase crônica, o potencial de cura por esses medicamentos cai para cerca de 20%, o que reforça a necessidade de se encontrar fármacos que possam atuar sobretudo na fase crônica da doença. O tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias e fungos também continua a ser um desafio para a saúde pública. Apesar de existirem inúmeros antibióticos disponíveis para uso clínico, a resistência dos micro-organismos a esses agentes quimioterapêuticos, nas últimas décadas, reforça a necessidade substancial de novas classes de agentes antimicrobianos com novos mecanismos de ação ou que sejam mais seguros e mais eficazes do que os já existentes. Neste trabalho, foi realizada a síntese de uma série de derivados de (\pm) 3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan, um anidropentitol obtido a partir da ciclização catalisada por ácido do xilitol, um conhecido álcool de açúcar, utilizado como adoçante na indústria de alimentos. Os derivados de xilitan foram obtidos por meio de reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) para obtenção de derivado mesilado, reações de esterificação e *O*-alquilação e reações de cicloadição CuAAC, (reação “click”) para a síntese de 1,2,3-triazóis derivados de xilitan. A maioria dos compostos sintetizados foram submetidos a ensaios *in vitro* para a avaliação das suas atividades biológicas (anti *T. cruzi* e antimicrobiana). O derivado de xilitan mais potente contra *T. cruzi* foi um éster de aril sulfonato contendo um grupo nitro no anel aromático cujo valor de CI_{50} foi 2.69 μM e ligeiramente mais ativo do que Benzonidazol. No caso da atividade antimicrobiana, muitos dos derivados xilitan foram mediamente ativos contra diferentes estirpes bacterianas e fúngica. Em particular, o éster de boronato e alguns triazóis derivados de xilitan exibiram seletividade interessante para determinadas estirpes e outros não. Os resultados foram muito promissores e novos estudos devem ser realizados para estabelecer relações de atividade estruturais e determinar o mecanismo de ação, a fim de otimizar os melhores candidatos.

Abstract

Title: Synthesis, Anti *T. cruzi* and Antimicrobial Evaluation of Xylitan Derivatives

Chagas' disease, or American trypanosomiasis, is an infection caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). In Latin America, this disease affects about 18 million people and in Brazil, about 3 million people are infected with *T. cruzi*. Treatment of Chagas' disease relies mainly on the use of drugs Benznidazole or Nifurtimox which have only proven to be effective at eradicating the infection still in its acute phase with a recovery rate of around 70%. In the chronic phase, recovery rate with the use of the aforementioned drugs falls to about 20%, which reinforces the need to find medicines that can act in the chronic phase of the disease. The treatment of infectious diseases caused by bacteria and fungi also remains a challenge to public health. Although there are numerous antibiotics available for clinical use, the resistance of microorganisms to these chemotherapeutic agents, in recent decades, reinforces the substantial need for new classes of antimicrobial agents with new mechanisms of action or which are safer and more effective than those already available. In this work, we carried out the synthesis of a series of 3,5-O-isopropidilene-1,4-xylitan derivatives, an anhydropentitol obtained from the acid catalyzed cyclization of xylitol, a known sugar alcohol used as a sweetener in the food industry. Xylitan derivatives were obtained by bimolecular nucleophilic substitution reaction (S_N2) to obtain a mesylated derivative, carboxylic acid esters, sulfonate esters, ethers and cycloadditions reactions ("click chemistry") for the synthesis of 1,2,3- triazoles xylitan derivatives. Most of the synthesized compounds were submitted to *in vitro* assays for evaluation of their biological activities (anti *T. cruzi* and antimicrobial). The most potent xylitan derivative against *T. Cruzii* was a sulfonate ester containing a nitro group at the aromatic ring and measured an IC₅₀ was 2.69 μM and slightly more active than Benznidazole. In the case of the antimicrobial activity, many of the xylitan derivatives were mildly active against different bacterial and fungal strains. In particular, the boronate ester and some triazole xylitan derivatives displayed interesting selectivity for certain strains and not others. The results were very promising and further studies should be carried out to establish structural activity relationships and determine the mechanism of action in order to optimise the best lead candidates.

1. Introdução

A doença de Chagas, ou Tripanossomíase Americana, é uma infecção causada pelo protozoário *Tripanossoma cruzi* (*T. cruzi*). Essa doença é transmitida ao homem através do contato direto com as fezes contaminadas com *T. cruzi* dos insetos popularmente conhecidos como barbeiro, bicudo ou chupança, pertencentes aos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* ou *Panstrongylus*¹. Essa doença acomete cerca de 18 milhões de pessoas na América Latina, onde é considerada endêmica em 21 países. No Brasil, aproximadamente 3 milhões de indivíduos encontram-se infectados, com o predomínio dos casos crônicos da doença¹. Segundo o Ministério da Saúde Brasileiro, no período de 2000 a 2013 foram registrados 1510 casos da doença no país. A transmissão oral foi a mais frequente em todos os anos, totalizando 1081 casos, seguida de transmissão acidental, transfusional e ignorada que juntas totalizaram 329 registros e a transmissão vetorial com 100 casos².

A região norte do Brasil liderou o *ranking* de regiões com o maior percentual de registros de contaminação (91%), com destaque para o estado do Pará, responsável por 75% dos casos. A principal forma de transmissão nessa região, foi por ingestão de alimentos contaminados (caldo de cana e suco de açaí) tendo sido registrados 812 casos no período mencionado². As principais hipóteses que explicariam os surtos causados por esses alimentos seriam: a deposição de fezes infectadas com o *T. cruzi* na superfície de alimentos ou de ingredientes alimentícios ou, eventualmente, a trituração de insetos durante o processamento das frutas³.

O ciclo do *T. cruzi* (Figura 1, p. 2) é caracterizado pela entrada dos tripomastigotas metacíclicos, que são as formas infectantes presentes nas fezes de barbeiros (1), na corrente sanguínea do hospedeiro humano (2). Após a entrada no sangue, os tripomastigotas metacíclicos se transformam em tripomastigotas sanguíneos e iniciam a infecção das células do sistema fagocitário da pele e das mucosas. No interior das células, ocorre a transformação dos tripomastigotas sanguíneos em amastigotas, que são as formas infectantes intracelulares do hospedeiro vertebrado, e que se multiplicam por divisão binária simples (3 - 4). De 4 a 6 dias após a infecção, as formas amastigotas e tripomastigotas lisam as células hospedeiras (5) e caem na circulação sanguínea ou linfática. As formas tripomastigotas sanguíneos irão invadir novas células, retomando o ciclo de infecção, e as formas amastigotas se alojam em órgãos e outras regiões do organismo do hospedeiro humano⁴.

Caso o homem infectado seja picado novamente por outro triatomíneo, esse inseto poderá ingerir os tripomastigotas sanguíneos (6) e, em seu intestino as formas tripomastigotas se transformarão em epimastigotas; as formas epimastigotas se transformarão em tripomastigotas metacíclicos, retomando o ciclo⁴.

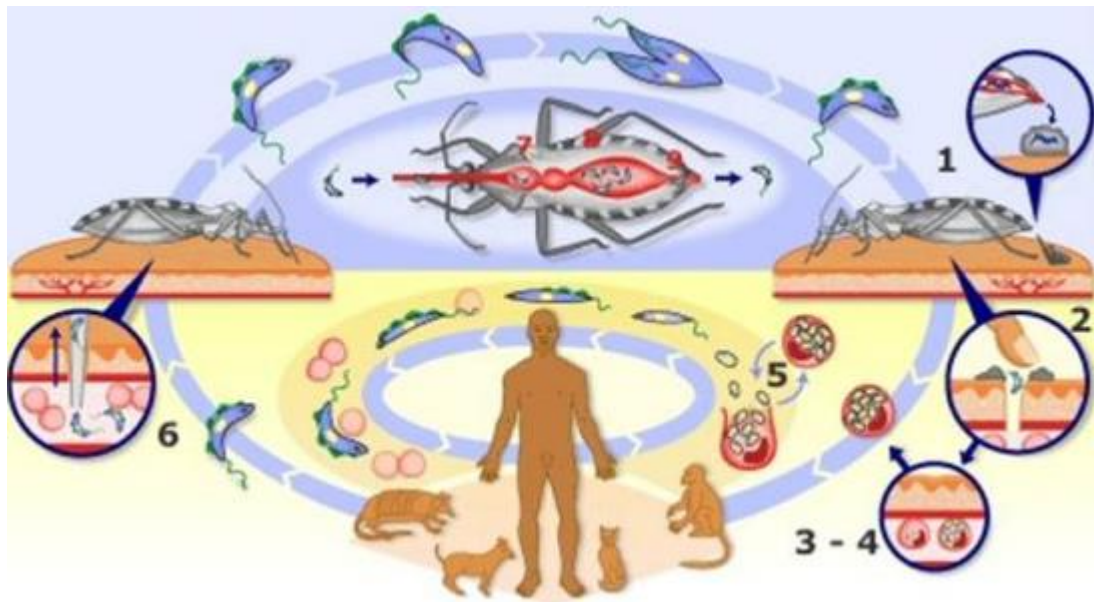


Figura 1: Ciclo biológico do *Tripanossoma cruzi*

Fonte: <http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Reinos/DoencadeChagas.php>

(1) Fezes do barbeiro contaminada com tripomastigotas metacíclicos; (2) entrada dos tripomastigotas na corrente sanguínea, (3-4) transformação das formas tripomastigotas em amastigotas; (5) lise celular e liberação das formas amastigotas e tripomastigotas na corrente sanguínea; (6) tripomastigotas sanguíneos livres na corrente sanguínea.

Os indivíduos acometidos pela doença de Chagas podem apresentar, na fase aguda sintomática, manifestações clínicas como febre, dor de cabeça, aumento dos gânglios linfáticos, palidez, dor muscular, tosse, dificuldade de respirar, aumento do fígado, inchaço generalizado do corpo, diarreia, inflamação do coração (com dor no peito) e, menos frequentemente, meningoencefalite (inflamação que atinge o encéfalo e as meninges). Na fase crônica da doença, os doentes manifestam complicações cardíacas e/ou digestivas. Nessa fase, observa-se uma reativação intensa do processo inflamatório, com danos ao coração e ao sistema digestivo^{5,6}.

O tratamento aplicado aos pacientes infectados com o *T. cruzi*, consiste no emprego dos fármacos tripanocidas benzonidazol ou nifurtimox (Figura 2, p. 3). Esses medicamentos objetivam erradicar a infecção ainda na fase aguda e, assim, evitar a evolução da doença para o estágio crônico, fase que ainda não dispõe de quimioterápicos específicos e a eficácia de cura pelo tratamento com os fármacos disponíveis não é satisfatória⁷.

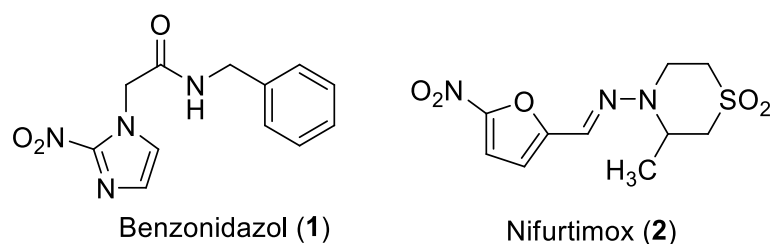
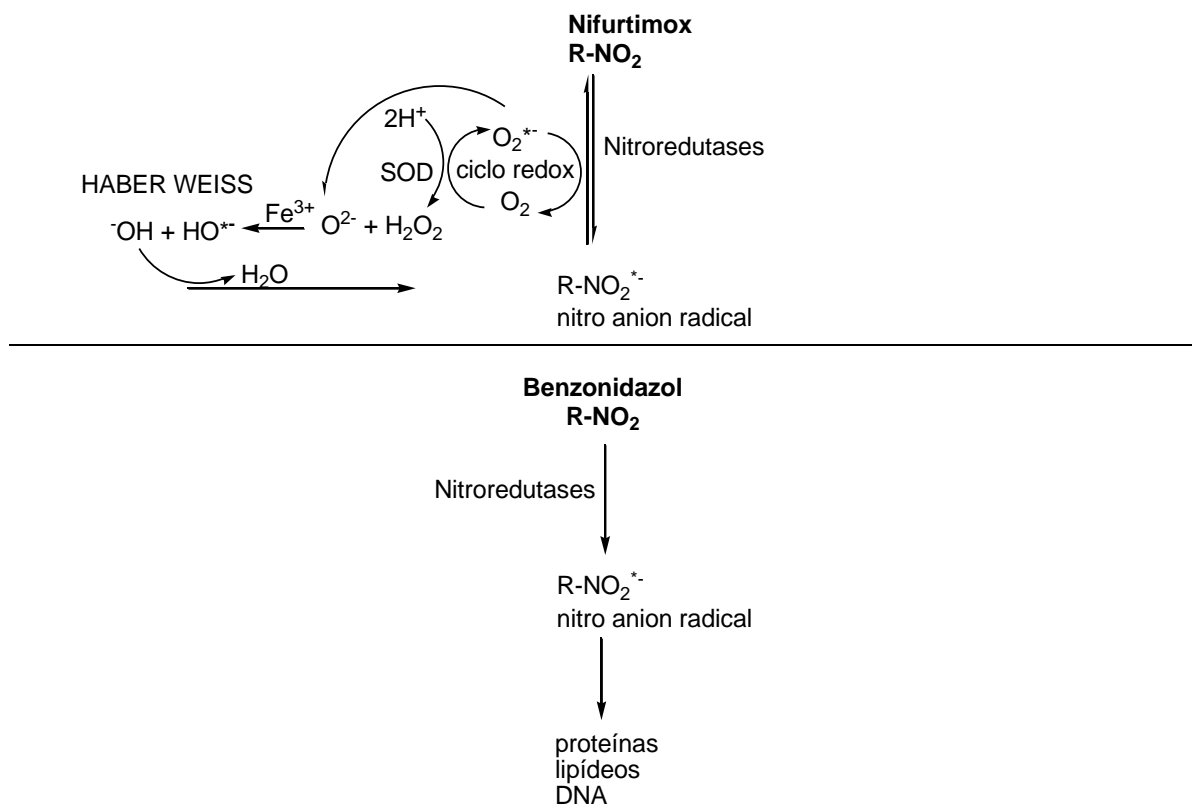


Figura 2: Estrutura química dos fármacos Benzonidazol e Nifurtimox

O Benzonidazol (*N*-benzil-2-nitro-1*H*-imidazolacetamida) é um derivado nitroimidazólico, o qual foi produzido e comercializado pela farmacêutica Roche, com o nome de Rochagan[®],⁷ até o final dos anos 90. Em 2003, a Roche passou para o governo brasileiro os direitos e a tecnologia de fabricação do Rochagan[®], e atualmente esse medicamento é produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), que desde então tornou-se o único laboratório do mundo a produzir esse fármaco⁸.

O Nifurtimox (1,1-dióxido-Tetrahydro-3-metil-4-[(5-nitrofurilideno)amino]-2*H*-1,4-tiazina), é um derivado nitrofurano comercializado pela farmacêutica Bayer com o nome Lampit[®]. Há vários anos esse medicamento deixou de ser comercializado no Brasil, Chile, Uruguai e na Argentina, principalmente devido à alta toxicidade para o homem⁷.

A esses medicamentos estão associados efeitos adversos tais como anorexia, perda de peso, vertigens, dermatites, cefaleia, sonolência, dores abdominais, hiperexcitabilidade, depressão medular, entre outros, que segundo Dias *et al.*⁹ podem estar associados à formação de radicais livres durante o mecanismo de ação desses fármacos (Esquema 1, p.4).



Esquema 1: Mecanismo de ação proposto para os fármacos Nifurtimox e Benzonidazol

O mecanismo proposto para a ação do nifurtimox é iniciado pela redução do grupo nitro (NO_2) a grupo ($\text{NO}_2^{\cdot-}$) por meio da ação da enzima nitrorredutase que atua especificamente em sistemas moleculares do tipo R-NO_2 . O intermediário nitro radicalar ($\text{R-NO}_2^{\cdot-}$) reduz o oxigênio molecular (O_2) a íons superóxidos ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Esses íons superóxidos são captados pela enzima superóxido dismutase (SOD), gerando peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que através da reação de *Haber-Weiss* na presença de íons Fe^{3+} , geram radicais hidroxila ($\cdot\text{OH}$). A esses radicais tem sido atribuído o efeito tripanocida do fármaco. Já no mecanismo de ação do Benzonidazol possivelmente há geração de metabólitos ativos nitrorreduzidos por enzimas específicas do parasito. Esses radicais são capazes de se ligarem covalentemente a lipídios e proteínas, tanto do parasito quanto do hospedeiro humano, causando o efeito tripanocida nos protozoários e citotóxico no hospedeiro vertebrado⁷.

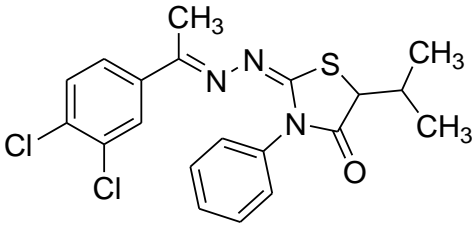
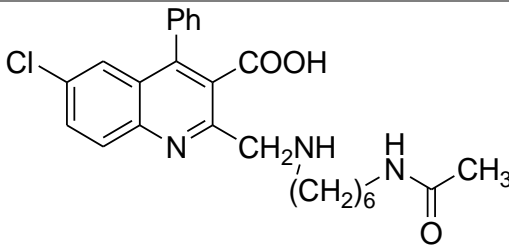
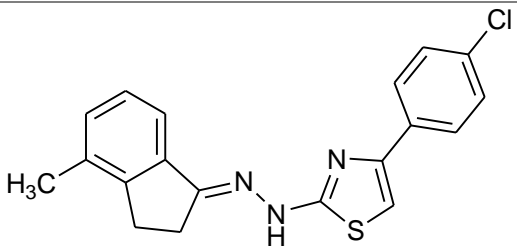
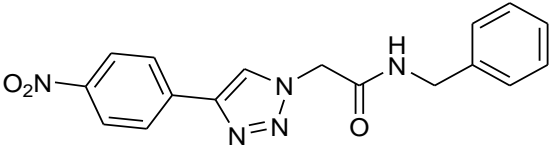
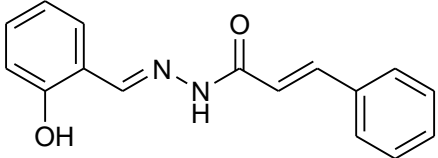
Estudos apontam que a eficácia de cura desses fármacos é de até 70% na fase aguda e de menos de 20% na fase crônica da doença, o que reforça a necessidade de encontrar novos fármacos que possam atuar sobretudo na fase crônica da doença, e que não causem efeitos citotóxicos em humanos⁷.

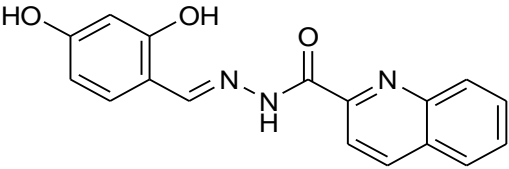
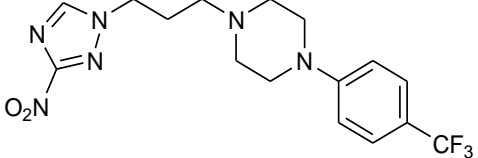
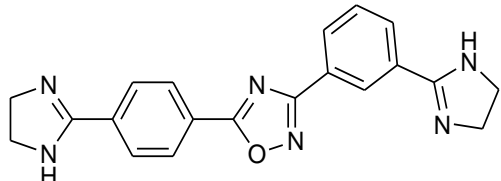
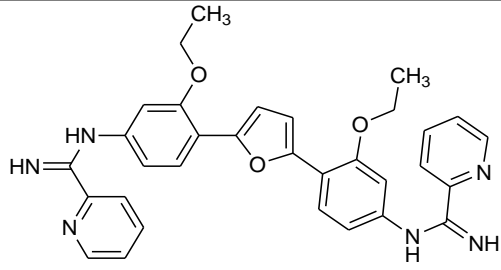
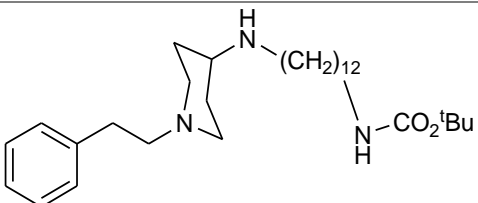
2. Revisão bibliográfica: substâncias com atividade anti *T. cruzi*

Poucos compostos em estudo têm alcançado o estágio de ensaio clínico contra a doença de Chagas e as perspectivas para uma quimioterapia efetiva contra a doença ainda estão distantes. O aumento considerável nos custos para o desenvolvimento de novos fármacos, aliado à perspectiva de retornos financeiros insuficientes, tem como resultado os baixos investimentos em pesquisa e desenvolvimento na área de doenças parasitárias, sobretudo por parte das principais companhias farmacêuticas do mundo⁹.

Diante desse fato, essa revisão apresenta alguns dos estudos relatados na literatura recente, com foco na triagem de compostos sintéticos testados *in vitro*, para a avaliação da atividade anti *T. cruzi* sobre as formas infectantes do hospedeiro humano (tripomastigota e amastigota) e ensaios de citotoxicidade em células de mamíferos, com o objetivo de desenvolver novos candidatos a fármaco para tratar a doença de Chagas. Os resultados dos ensaios *in vitro* são apresentados na Tabela 1, p.6.

Tabela 1: Compostos testados contra o *T. cruzi*

N ^o	Estrutura	CI ₅₀ (μM)		IS	
		Tripomastigota	Amastigota	Tripomastigota	Amastigota
3		1,7	3,1	-	>58
Ref	Benzonidazol	10	13,9	-	9,4
4		3,1	12,8	-	248,7
Ref	Benzonidazol	51,3	37,9	-	20,70
5		20,01	0,09	-	-
Ref	Benzonidazol	30,26	-	-	-
6		7	-	114,3	-
Ref	Benzonidazol	34	-	32,2	-
7		5,9	6,6	71	-
Ref	Benzonidazol	10,8	-	-	-

N ^o	Estrutura	CI ₅₀ (μM) * Tripomastigota	CI ₅₀ (μM) Amastigota	IS [†] Tripomastigota	IS Amastigota
8		-	4,6	-	11,6
Ref	Benzonidazol	-	40,3	-	17
9		0,04	-	1320	-
Ref	Benzonidazol	1,85	-	-	-
10		> 32	0,1	3,0	>960
Ref	Benzonidazol	-	-	-	-
11		0,015	0,03	2133	353
Ref	Benzonidazol	12,94	2,77	77	360
12		-	3,16	-	2,59
Ref	Benzonidazol	-	1,97	-	-

~Concentração inibitória (CI₅₀): concentração do composto que reduz em 50% o crescimento parasitário.

*Índice de seletividade (IS): Este parâmetro reflete a quantidade de composto que é ativo contra o patógeno, mas não é tóxico para a célula hospedeira. É determinado por meio do cálculo da razão entre a Concentração Citotóxica (CC₅₀) para células e o CI₅₀ para parasitos.

Ref: Fármaco de Referência

Nº3 - Derivados de 4-tiazolidinonas

Filho *et al.*¹⁰ sintetizaram quatorze derivados de 4-tiazolidinonas, que foram submetidos a ensaios contra as formas infectantes tripomastigotas sanguíneas e amastigotas (cepa Y). O derivado (3) foi o mais seletivo dentre os derivados testados, apresentando um índice de seletividade (IS) sobre a forma infectante amastigota, superior ao benzonidazol, sendo recomendado para testes *in vivo* (IS>50). Os autores desse trabalho sugeriram que o grupo fenil ligado ao anel heterocíclico pode ter contribuído para a atividade anti *T. cruzi* apresentada por essa molécula.

Nº4 - Derivados de Quinolina

Quinolinas têm sido investigadas como compostos potenciais contra a doença de chagas desde os anos cinquenta¹¹. No trabalho de Muscia *et al.*¹², dez derivados 2-alkilaminometilquinolina foram sintetizados e testados contra as formas epimastigotas do *T. cruzi*. Seis desses compostos exibiram atividade antiparasitária e foram conduzidos para ensaios contra as formas infectantes do homem, utilizando a cepa RA. O derivado (4) foi mais ativo que o benzonidazol, sobre as duas formas infectantes, e apresentou um índice de seletividade (IS) sobre a forma amastigota doze vezes superior ao fármaco de referência (Bz). Isso é particularmente importante uma vez que um IS > 50 é necessário para que fármacos tripanocidas em desenvolvimento sejam indicados para testes *in vivo*¹².

Nº 5 - Derivados de tiazolil-hidrazonas (TZHs)

Estudos têm mostrado a importância biológica de substâncias contendo o núcleo tiazol ou triazol, sobretudo no tratamento de doenças provocadas por fungos. As TZHs também têm despertado grande interesse dos químicos medicinais, devido às suas aplicabilidades biológicas como agentes antibacterianos, antifúngicos e anti-inflamatórios¹³. Caputto *et al.*¹³ relataram a síntese de uma série de dezessete novos derivados de 4-aryl-tiazolil-hidrazonas que foram submetidos a testes de atividade anti *T. cruzi*. Dentre os compostos testados, o derivado (5) foi mais ativo do que o benzonidazol contra a forma infectante tripomastigota sanguínea (cepa Tulahuen). Os autores do trabalho não informaram os índices de seletividade para o composto (5) e para o fármaco de referência, o que torna desconhecida a citotoxicidade do composto (5) sobre as células de hospedeiros vertebrados.

Nº 6 - Derivados de triazóis

A presença de anéis triazóis tem sido observada em um grande número de compostos biologicamente ativos (antifúngicos, antibacterianos, antivirais e outros), sugerindo que essa unidade é capaz de interagir com vários alvos nos sistemas vivos¹⁴.

Andrade *et al.*¹⁴ realizaram a síntese de novas moléculas análogas ao benzonidazol, por meio da substituição do grupo nitro-1*H*-imidazol, presente na estrutura do fármaco, pelo grupo 1,2,3-triazol ligado a anéis aromáticos substituídos. O derivado (**6**) foi o mais ativo e seletivo contra a forma infectante tripomastigota comparativamente ao fármaco Bz. Nesses testes foi utilizada a cepa Tulahuen. Segundo os autores do trabalho, a presença do grupo nitro no anel aromático interfere diretamente na morte do parasito e a substituição da unidade 1*H*-imidazol pela unidade 1,2,3-triazol se mostrou uma estratégia atrativa na síntese de análogos do benzonidazol com atividade anti *T. cruzi*.

Nº 7 - Derivados *N*-acil-hidrazonas

Carvalho *et al.*¹⁵ relataram um estudo sobre o perfil tripanocida de uma nova classe de derivados (*E*)-cinamico-*N*-acil-hidrazona (NAH), obtidos por hibridização molecular entre diferentes *N*-acil-hidrazonas e chalconas. O derivado (**7**) foi duas vezes mais ativo do que o benzonidazol contra a forma infectante tripomastigota sanguíneo (cepa Tulahuen) e apresentou um IS > 50. No entanto, não foi informado o valor de seletividade para o fármaco de referência para comparação dos dados. O estudo sugere que a atividade apresentada pelo composto (**7**) pode estar relacionada a interações a nível enzimático do *T. cruzi*, sendo necessárias mais investigações sobre os mecanismos de ação desses derivados.

Nº 8 - Derivados de Quinolina-Hidrazonas

Um núcleo quinolínico é uma característica estrutural de vários compostos bioativos com ação antimicrobiana, anticonvulsivante, anti-inflamatória, antitumoral, cardiovascular, leishmanicida e tripanocida. As hidrazonas, por sua vez, possuem uma elevada capacidade para induzir a ação tripanocida e leishmanicida de moléculas com esse núcleo¹⁶. A síntese de uma série de derivados quinolina-hidrazonas, obtidos por hibridização molecular, foi explorada no trabalho de Coa *et al.*¹⁶ Dentre os compostos sintetizados, o derivado (**8**) foi mais ativo que o benzonidazol contra a forma infectante amastigota (cepa Tulahuen), apesar de ser menos seletivo que o fármaco de referência.

Nº 9 - Derivados de nitrotriazóis

A síntese de compostos nitro heterocíclicos com potencial para atuarem como agentes anti chagásicos foi explorada no trabalho de Papadopoulou *et al.*¹⁷ O derivado 1*H*-1,2,4-nitrotriazol-*p*-trifluormetil-1-fenil-piperazina (**9**) foi 46 vezes mais ativo que o fármaco de referência Bz, sobre a forma infectante tripomastigota (cepa Tulahuen). A seletividade do benzonidazol não foi apresentada nesse estudo, mas o índice de seletividade do derivado nitrotriazol (**9**) (IS = 1320) o torna recomendado para ensaios *in vivo*.

Nº 10 - Compostos aromáticos dicatiônicos

Compostos aromáticos dicatiônicos representam uma classe de ligantes do DNA que exibem alta atividade contra uma variedade de patógenos, tais como bactérias, fungos e protozoários. No trabalho de Silva *et al.*¹⁸ a atividade anti *T. cruzi* de dez compostos aromáticos dicatiônicos foi investigada e os resultados demonstraram que esses compostos exibiram atividade tripanocida. Sete desses compostos foram mais ativos contra as formas amastigotas em comparação às formas tripomastigotas sanguíneos (cepa Y). Essa diferença na atividade sobre as duas formas infectantes, segundo os autores, pode ser devido a diferenças na absorção da substância e/ou devido a diferenças nos mecanismos de ação nos estágios não multiplicativos e altamente multiplicativos do parasita, o que ainda não foi completamente elucidado. Sobre os índices de seletividade, os autores do estudo não forneceram os dados referentes ao fármaco Bz, não sendo possível avaliar de forma comparativa os resultados desse trabalho.

Nº11 - Derivados de amidinas aromáticas

Silva *et al.*¹⁹ investigaram a ação de cinco novos derivados de amidinas aromáticas contra as formas infectantes do *T. cruzi* no homem. O derivado (**11**) foi mais ativo que o benzonidazol contra as formas infectantes tripomastigota e amastigota (cepa Y), e exibiu seletividade 27 vezes superior ao fármaco benzonidazol contra a forma tripomastigota, o que garantiu o início dos estudos *in vivo* com esse derivado utilizando modelos experimentais agudos e crônicos da infecção pelo *T. cruzi*.

Nº12 - Derivados de 4-aminopiperidina

O primeiro relato na literatura sobre a atividade anti *T. cruzi* de moléculas contendo a unidade 4-aminopiperidina foi apresentado no trabalho de Dardonville *et al.* ²⁰. Sete dos derivados testados contra a forma infectante amastigota intracelular (cepa Tulahuen) foram ativos, com destaque para o derivado (**12**), que apesar da atividade, não exibiu seletividade contra o *T. cruzi*.

3. Anidropentitois

Anidropentitois são hidroxiéteres obtidos a partir da ciclização de diferentes álcoois de açúcar, conhecidos como pentitois (Figura 3, p. 12). O xilitol (**13**) é um conhecido álcool de açúcar utilizado como adoçante na indústria de alimentos e o seu uso enquanto substrato para a síntese de anidropentitois reside no fato desse ser um reagente de baixo valor comercial e de grande disponibilidade no mercado²¹. Trata-se de um carboidrato natural com características sensoriais parecidas com o do açúcar de mesa e que pode ser extraído a partir de vegetais fibrosos como espigas de milho. O xilitol também ocorre livremente no corpo humano e uma pessoa adulta pode produzir até 15 gramas de xilitol por dia com o metabolismo funcionando de forma normal²¹.

Por apresentar plano de simetria, o xilitol é um composto meso, e a configuração *D* e *L* não existe para esse pentitol. A convenção da estereoquímica *D* e *L* para anidropentitois é análoga à furanose: quando o grupo CH₂OH está para cima, o açúcar tem configuração *D*, e quando esse mesmo grupo está para baixo, a configuração do açúcar é *L*²².

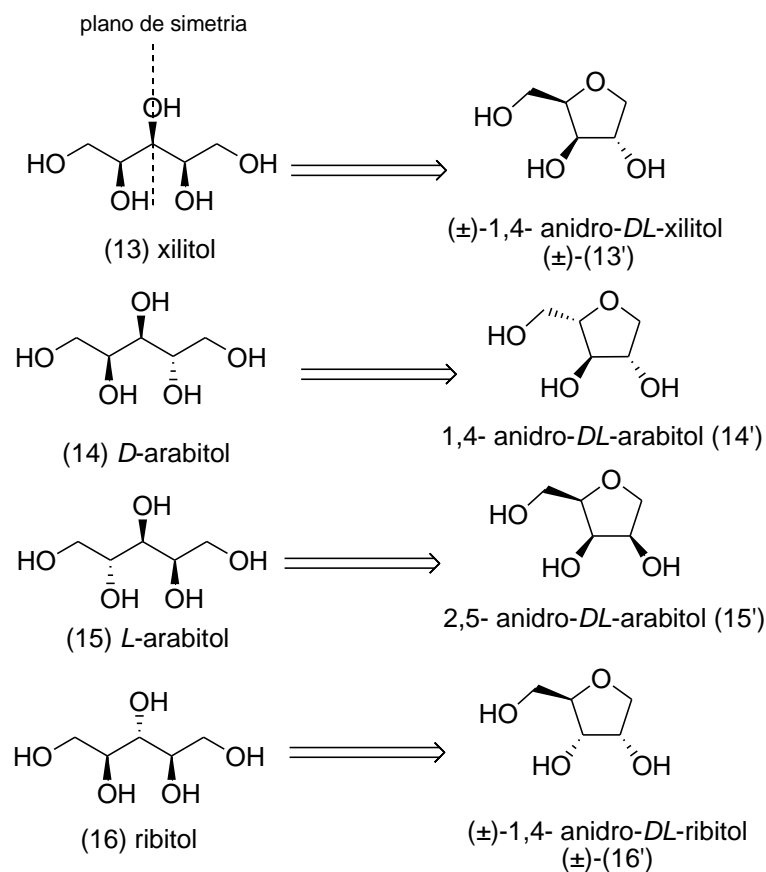
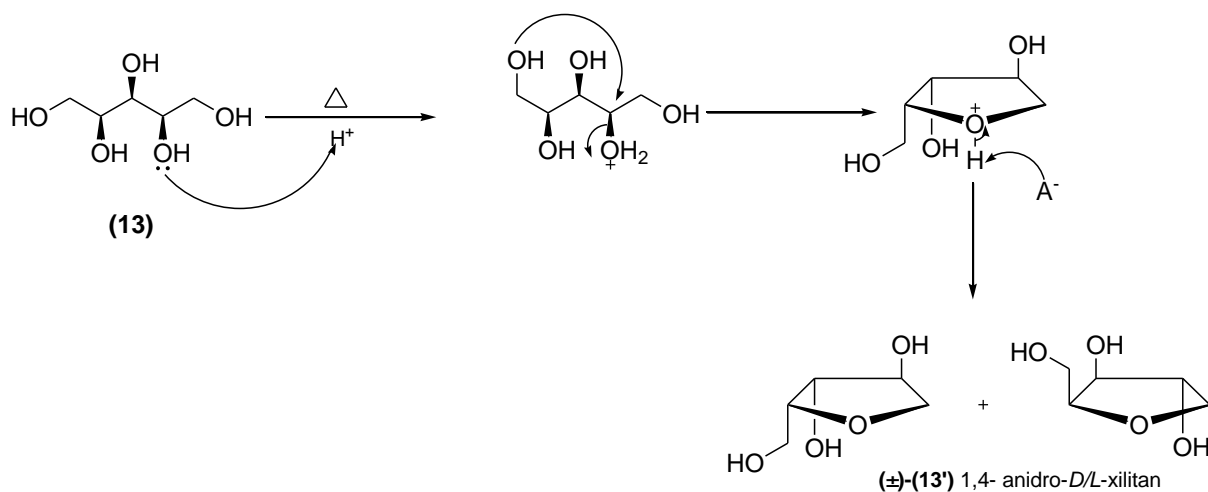


Figura 3: Estrutura química de pentitóis e seus respectivos anidropentitóis

3.1. Síntese de xilitan

O xilitan pode ser obtido por desidratação do xilitol, mediante utilização de um catalizador ácido em quantidade subestequiométrica e aquecimento. O produto resulta na mistura racêmica dos derivados anidro e opticamente inativos (\pm)-(13')²³ (Esquema 2, p.12).

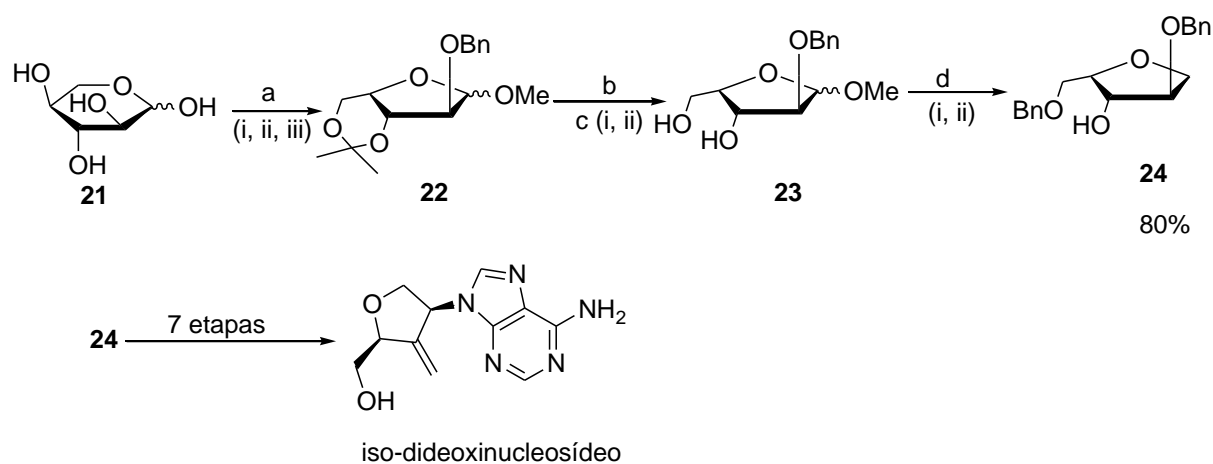


Esquema 2: Mecanismo de desidratação do xilitol

Outras metodologias de síntese para a obtenção desse derivado anidro foram descritas na literatura, principalmente nas abordagens de sínteses de compostos com potencial para aplicação antiviral (Mereyala *et al.*, Yoo *et al.*, Zhang *et al.*, Bravo *et al.*)^{24, 25, 26, 27} e antitumoral (Mereyala *et al.*, Zhang *et al.*)^{24, 26}.

Um exemplo foi relatado no trabalho de Yoo *et al.*²⁵ que realizaram a síntese de iso-dideoxinucleosídeos, uma nova classe de moléculas com potencial para aplicação antiviral, utilizando um derivado anidropentitol como intermediário chave de síntese. Conforme mostrado no Esquema 3, p. 13, a *L*-xilose (**21**) foi convertida no composto (**22**) em três etapas, a partir de reações clássicas de conversão de hidroxilas em grupos de proteção, conforme condições reacionais descritas nos itens a, b e c, resultando no intermediário diol (**23**).

A última etapa para a obtenção do derivado (**24**) consistiu na remoção do grupo metoxi da posição C1 de (**23**) em duas etapas (itens d (i) e (ii)), resultando no intermediário de interesse (**24**) após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

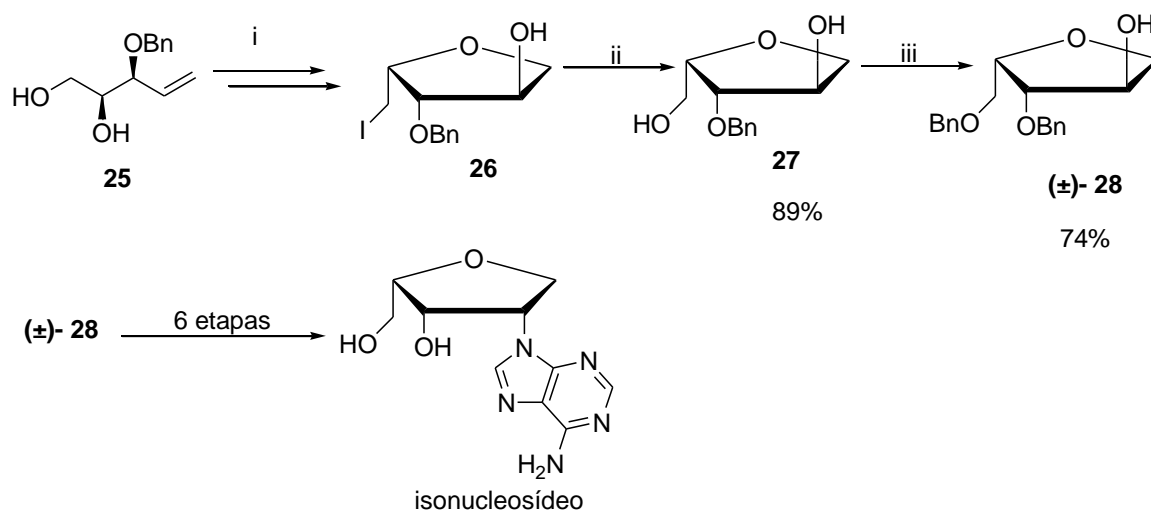


Reagentes e condições reacionais: a) (i) HCl, MeOH, t.a. (ii) CH₃COCH₃, *p*-TsOH, CuSO₄, (iii) BnBr, NaH, *n*-Bu₄NI. b) AcOH, 60⁰C. c) (i) *n*-Bu₂SnO, tolueno, refluxo. (ii) *n*-Bu₄NBr, BnBr, 100⁰C. d) (i) HMDS, refluxo. (ii) Et₃SiH, TMSOTf, t.a.

Esquema 3: Síntese do intermediário 1,4-anidro-*L*-xilitol (**24**)

Outro exemplo da síntese de um derivado anidropentitol para ser utilizado como intermediário na síntese de isonucleosídeos foi relatado por Bravo *et al.*²⁷. Conforme o Esquema 4, p.14, o intermediário (**26**) foi obtido a partir da ciclização do 2-benzoil-3,4-diol-1-penteno (**25**). Na etapa seguinte, o intermediário (**26**) foi tratado com superóxido de potássio em DMSO

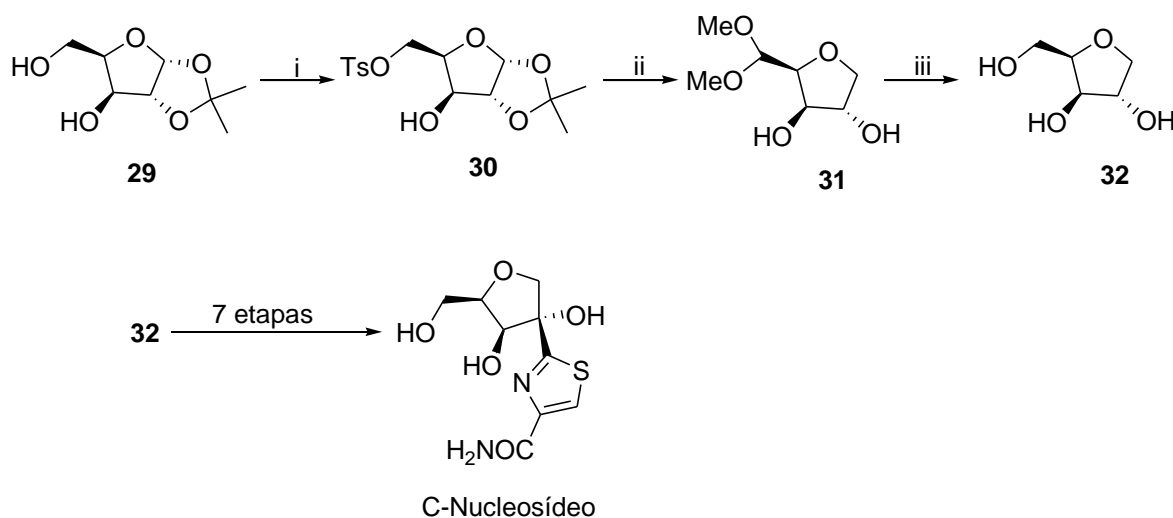
resultando no composto (27). A proteção do álcool primário por reação com cloreto de benzoíla resultou no intermediário de interesse (28).



Condições reacionais: (i) H^+ , I_2 , $NaHCO_3$, (ii) KO_2 , éter 18-coroa-6, DMSO, (iii) $BzCl$, piridina, $t = -20^\circ C$

Esquema 4: Síntese estereosseletiva do derivado 1,4-anidro-*L*-xilitol (28)

Zhang *et al.*²⁶ apresentaram a síntese em três etapas do 1,4-anidro-*L*-xilitol (32), um importante intermediário para a síntese de novos C-nucleosídeos com a configuração *L*. Esses C-nucleosídeos foram relatados como potentes agentes quimioterápicos contra os vírus HIV, HVB e algumas formas de câncer. De acordo com o Esquema 5, p. 14, o intermediário 1,4-anidro-*L*-xilitol (32) foi obtido a partir da tosilatação da hidroxila primária do substrato 1,2-isopropidileno- α -*D*-xilose (29) resultando no intermediário tosilado (30) que, após tratamento com solução de ácido trifluoracético em metanol, seguido da reação com borohidreto de sódio, resultou no intermediário (32).



(i) $TsCl$, piridina, t.a; (ii) TFA 1%, CH_3OH , $80^\circ C$; (iii) TFA 0,3%, H_2O , $80^\circ C$; $NaBH_4$, H_2O , t.a

Esquema 5: Síntese do intermediário 1,4-anidro-*L*-xilitol (32)

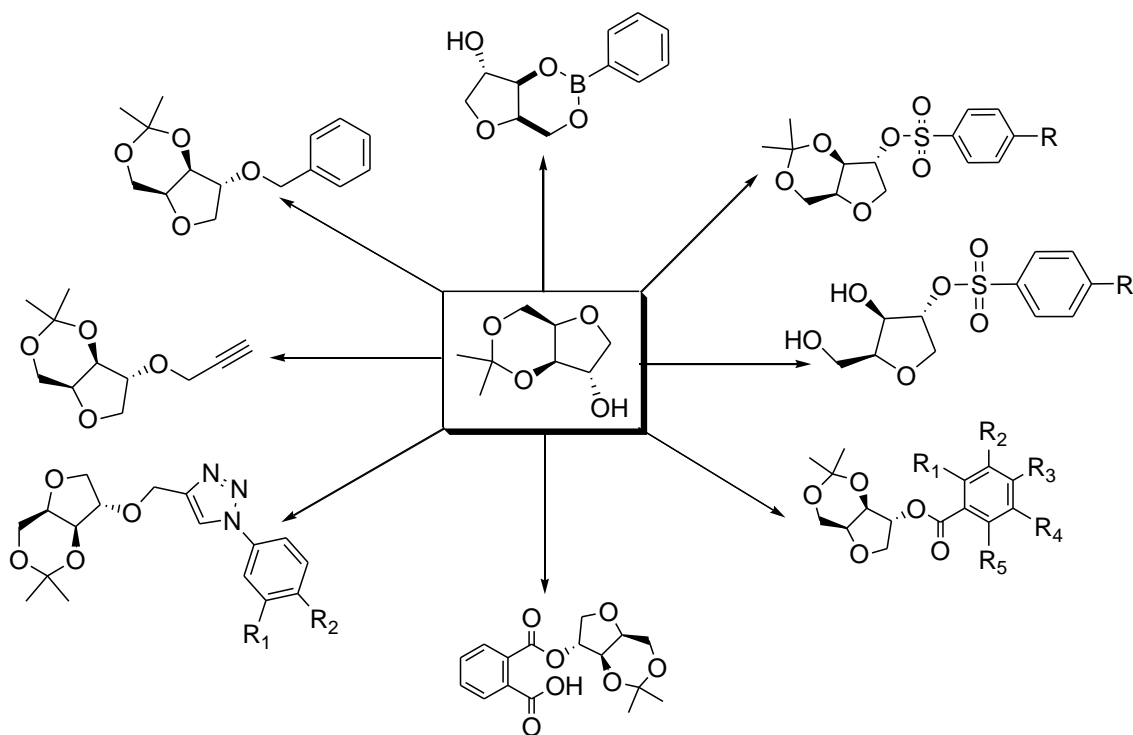
4. Objetivos

4.1. Objetivo geral

O presente trabalho teve como objetivo a utilização do xilitol como material de partida para a síntese do xilitan e o emprego desse para a obtenção de uma variedade de derivados. Os derivados de xilitan sintetizados foram avaliados *in vitro* quanto a atividades biológicas.

4.2. Objetivos específicos

- Síntese de ésteres derivados de xilitan (ésteres aril sulfonatos; ésteres a partir de diferentes cloretos de benzoíla e éster derivado de anidrido ftálico);
- Síntese de éteres derivados de xilitan;
- Síntese de éster fenil boronato derivado de xilitan;
- Síntese de 1,2,3-triazóis derivados de xilitan;



Esquema 6: Derivados de xilitan sintetizados

- Caracterização dos compostos obtidos por meio de métodos espectroscópicos e espectrométricos (IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , massas);
- Avaliação da atividade anti *T. cruzi* e antimicrobiana dos compostos obtidos.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e Métodos: Aspectos Gerais

Os espectros na região do Infravermelho (IV) foram registrados em aparelho Thermo Scientific Nicolet 380 FT-IR, região de alta frequência (4000 a 600 cm^{-1}). A amostragem foi realizada por Refletância Total Atenuada (ATR), em cristal de ZnSe (Departamento de Química, UFMG).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono foram registrados em espectrômetros Bruker Avance 300 MHz (Departamento de Química, UFV), Bruker 400 MHz e 500 MHz (Departamento de Química, UNICAMP), Bruker Avance DRX 400 MHz e Bruker Avance DPX 200 MHz (Departamento de Química, UFMG). As amostras foram analisadas em solução, à temperatura ambiente.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (Hz). As multiplicidades estão abreviadas da seguinte forma: singlete (s), duplete (d), duplo duplete (dd), tripleto (t) e multiplete (m). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS) presente no clorofórmio deuterado (δ_{H} e δ_{C} 0,00 ppm) ou dimetilsulfóxido. A numeração adotada para os átomos de todos os compostos não corresponde à numeração da nomenclatura IUPAC. Isso foi feito para que compostos com estruturas análogas pudessem ter os seus dados de RMN comparados, quando necessário.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Buchi e não foram corrigidos (Laboratório de Síntese Orgânica Catalítica, UFOP).

Os espectros de massas foram obtidos em cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas CG/MS, modelo Shimadzu QP 2010-Plus. As amostras foram solubilizadas em acetato de etila ou diclorometano.

Para a cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60 (70-230 mesh, E. Merck). Para a cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas folhas de alumínio pré-revestidas de sílica-gel 60 com indicador de UV (F254) adquiridas da EMD chemicals, Inc. Como revelador, foram utilizados luz UV 365 nm, solução de ácido fosfomolibdico e solução de vanilina, seguido de aquecimento.

Solução de ácido fosfomolibdico: 1,20 g de ácido fosfomolibdico dissolvidos em 25 mL de etanol e 0,25 mL de ácido sulfúrico.

Solução de vanilina: 7,50 g de vanilina dissolvidos em 125 mL de etanol e 2,5 mL de ácido sulfúrico concentrado.

5.2. Descrição dos experimentos de síntese

5.2.1. Síntese do (±)-3,5-O-fenilborano-1,4-xilitan (±)-(35)

Em um balão foram adicionados xilitol (20 g; 131 mmol) e 5,60 mL de solução aquosa de ácido sulfúrico (5% v/v). Em seguida, a mistura reagente foi aquecida a 135°C e mantida sob agitação magnética durante 45 minutos. Obteve-se como produto um óleo amarelo pálido (±)-(13') (16,40 g; 0,12 mmol; 82% de rendimento) que não foi purificado. Em um balão foram adicionados ácido fenilborônico (0,874 g; 7,16 mmol) e 80 mL de benzeno. O composto (±)-(13') (0,800 g; 5,97 mmol) foi solubilizado em 20 mL de metanol e a solução obtida foi adicionada lentamente à mistura reagente, por meio de um funil de adição. A mistura foi mantida sob refluxo a 80°C até a completa adição da solução do composto (±)-(13'). Após essa adição, a temperatura foi elevada para 100°C e o tempo de reação foi de 1 hora. Então, o benzeno foi evaporado à pressão reduzida e obteve-se o produto bruto com aspecto oleoso. Esse produto foi triturado com uma mistura de acetato de etila/hexano e o produto sólido obtido (±)-(35) foi filtrado e secado sob vácuo.

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: C₁₁H₁₃BO₄

Massa molar: 220 g.mol⁻¹

PF: 103°C

Rendimento: 47% (m = 0,472 g; 2,14 mmol)

Rf: 0,48 (AcOEt/Hex - 60/40)

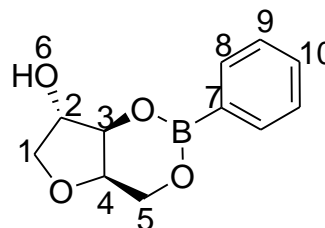
Revelador: luz UV (365 nm)

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) (Figura 3, p. 78): δ (ppm) = 1,91 (s, 1H, OH); 3,80 (d, 1H, H2, J = 10 Hz); 4,22-4,51 (m, 6H, H1, H1', H3, H4, H5, H5'); 7,34 (t, 1H, H10, J_{10,9} = 7,5 Hz); 7,43 (t, 2H, H9, J_{9,8} = 7,5 Hz); 7,78 (d, 2H, H8, J_{8,9} = 10 Hz)

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) (Figura 4, p. 78): δ (ppm) = 61,20 (C5); 74,57 (C1); 74,67 (C3); 77,00 (C4); 77,40 (C2); 127,59 (C10); 130,99 (C9); 133,82 (C8)

IV (cm⁻¹) (Figura 5, p. 79): 3441(O-H álcool), 1595, 1448 (C=C aromático), 1310 (B-O)

EM m/z (%) (Figura 70, p. 113): 57 (40%), 149 (100%)



5.2.2. Metodologia geral para a síntese de aril sulfonatos derivados de xilitan (±)-(36) a (±)-(42)

Em um balão foram adicionados o composto (±)-(34), cloreto de benzenosulfonila substituído, diclorometano, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) em quantidade catalítica e piridina. A reação foi mantida sob agitação magnética durante 12 horas. O produto da reação foi extraído com diclorometano (2 x 15 mL) e os extratos orgânicos reunidos foram lavados com solução aquosa de carbonato de sódio saturada (15 mL) e secados com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano. Os produtos que se apresentaram sólidos, à temperatura ambiente, foram recristalizados em uma mistura de acetato de etila e hexano.

5.2.2.1. Síntese do (±)-2-[(4-metoxi-benzeno)-sulfonil]-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(36)

Reagentes: cloreto de 4-metoxi-benzenossulfonila (0,651 g; 3,16 mmol), composto (±)-(34) (0,275 g; 1,58 mmol), DMAP (0,019 g; 5 mol %), 7 mL de diclorometano e 1,5 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 30/70

Aspecto físico: óleo amarelo

Fórmula molecular: C₁₅H₂₀O₇S

Massa molar: 344 g.mol⁻¹

Rendimento: 19% (0,196 g; 0,57 mmol)

R_f = 0,45 (AcOEt/Hex - 30/70)

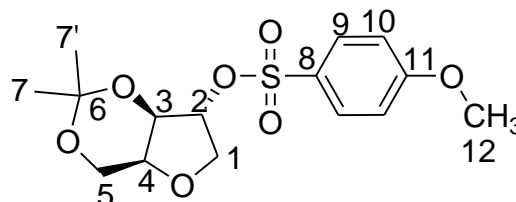
Revelador: luz UV (365 nm)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 6, p. 79): δ (ppm) = 1,31 (s, 3H, CH₃); 1,36 (s, 3H, CH₃); 3,75-4,33 (m, 10H, H1, H1', H3, H4, H5, H5' H12); 4,80 (m, 1H, H2); 7,00 (d, 2H, H10, J_{10,9} = 6Hz); 7,82 (d, 2H, H9, J_{9,10} = 6Hz)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (Figura 7, p. 80): δ (ppm) = 19,71 (CH₃); 29,03 (CH₃); 56,27 (s, C12); 60,78 (C5); 72,07 (C1); 72,57 (C3); 74,00 (C4); 84,68 (C2); 98,22 (C6); 115,15 (C10); 128,00 (C11); 130,60 (C9); 164,56 (C8)

EM m/z (%) (Figura 71, p. 113): 328 (50%), 188 (70%), 171 (100%), 107(30%), 81 (70%), 59 (60%)

IV (cm⁻¹) (Figura 8, p. 80): 1601, 1502 (C=C), 1369 S (=O)₂, 898, 809 (anel aromático)



5.2.2.2. Síntese do (±)-2-[(4-nitro-benzeno)-sulfonil]-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan

(±)-(37)

Reagentes: cloreto de 4-nitro-benzenosulfonila (1,40 g; 6,32 mmol), composto (±)-(34) (0,550 g; 3,16 mmol), DMAP (0,019 g (5 mol %)), 7 mL de diclorometano e 1,5 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 40/60

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: C₁₄H₁₇O₈S

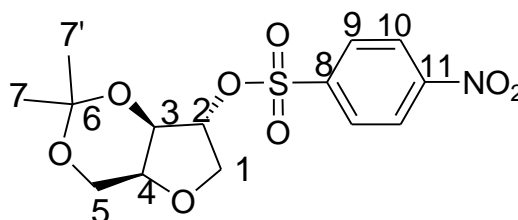
Massa molar: 359 g.mol⁻¹

Rendimento: 20 % (0,207 g; 0,58 mmol)

PF: 116^oC

R_f = 0,52 (AcOEt/Hex - 20/80)

Revelador: luz UV (365 nm)



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 9, p. 81): δ (ppm) = 1,34 (s, 3H, CH₃); 1,40 (s, 3H, CH₃); 3,82-4,07 (m, 4H, H1, H1', H5, H5'); 4,27 (m, 1H, H4); 4,40 (dd, 1H, H3, J_{3,2}= 3Hz); 4,95 (m, 1H, H2); 8,12 (d, 2H, H9, J_{9,10} = 9Hz); 8,42 (d, 2H, H10, J_{10,9} = 9Hz)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (Figura 10, p. 81): δ (ppm) = 19,48 (CH₃); 28,57 (CH₃); 60,31 (C5); 71,59 (C1); 72,29 (C3); 73,65 (C4); 85,68 (C2); 98,07 (C6); 124,80 (C10); 129,34 (C9); 142,10 (C11); 151,12 (C8)

EM m/z (%) (Figura 72, p. 113): 344 (10%), 69 (100%)

IV (cm⁻¹) (Figura 11, p. 82): 3117, 2983 (CH₃), 1602, 1529 (C=C), 1356 S (=O)₂, 1314 (NO₂), 1193, 1099, 1039 (C-O), 894, 732, 686 (anel aromático)

5.2.2.3. Síntese do (±)-2-(8-quinolina-sulfonil)-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(38)

Reagentes: cloreto de 8-quinolinosulfonila (1,44 g; 6,32 mmol), composto (±)-34 (0,550 g; 3,16 mmol), DMAP (0,019 g; 5 mol %), 7 mL de diclorometano e 1,5 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 40/60

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: C₁₇H₂₀NO₆S

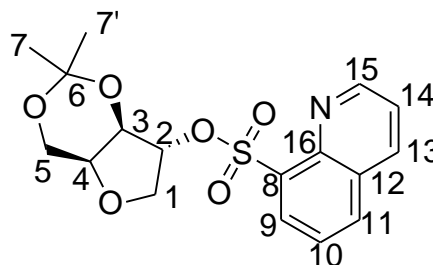
Massa molar: 366 g.mol⁻¹

Rendimento: 32% (0,336 g; 0,92 mmol)

PF: 129 - 131^oC

R_f = 0,24 (AcOEt/Hex - 40/60)

Revelador: luz UV (365 nm)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (Figura 12, p. 82): δ (ppm) = 1,34 (s, 3H, CH_3); 1,36 (s, 3H, CH_3); 3,84-4,04 (m, 4H, H1, H1', H5, H5'); 4,28 (dd, 1H, H3, $J_{3,2} = J_{3,4} = 3\text{Hz}$); 4,46 (sl, 1H, H4); 5,52 (m, 1H, H2); 7,54-7,67 (m, 2H, H10, H14); 8,13 (d, 1H, H13, $J_{13,14} = 4,5\text{Hz}$); 8,27 (d, 1H, H11, $J_{11,10} = 6\text{Hz}$); 8,50 (d, 1H, H15, $J_{15,14} = 6\text{Hz}$); 9,08 (s, 1H, H9)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (Figura 13, p. 83): δ (ppm) = 19,73 (CH_3); 29,14 (CH_3); 60,88 (C5); 72,41 (C1); 72,65 (C3); 74,33 (C4); 86,60 (C2); 98,18 (C6); 123,04 (C14); 125,90 (C11); 129,53 (C10); 133,71 (C9); 134,66 (C12); 135,47 (C8); 137,15 (C13); 144,23 (C16); 152,27 (C15)

EM m/z (%) (Figura 73, p. 113): 210 (50%), 192 (20%), 129 (100%), 101 (20%), 81 (20%), 59 (20%)

IV (cm^{-1}) (Figura 14, p. 83): 2997, 2934, 2904 (CH_3), 1561, 1499, 1455 ($\text{C}=\text{C}$), 1362 S ($=\text{O}$)₂, 1278, 1176, 1088 (C-O), 910, 840, 797, 743, 668 (anel aromático).

5.2.2.4. Síntese do (\pm)-2-(benzeno-sulfonil)-3,5-*O*-isopropidileno-1,4-xilitan (\pm)-(39)

Reagentes: cloreto de benzenossulfonila (1,5 mL; 11,51 mmol), composto (\pm)-(34) (1 g; 5,75 mmol), DMAP (0,035 g; 5 mol %), 7 mL de diclorometano e 1,5 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 40/60

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$

Massa molar: $314 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Rendimento: 24% (0,427 g; 1,36 mmol)

PF: 62°C

Rf = 0,19 (AcOEt/Hex - 60/40)

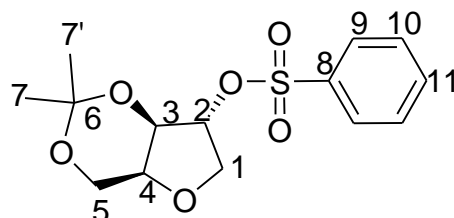
Revelador: luz UV (365 nm)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (Figura 15, p. 84): δ (ppm) = 1,31(s, 3H, CH_3); 1,35 (s, 3H, CH_3); 3,76-4,04 (m, 4H, H1, H1', H5, H5'); 4,20 (dd, 1H, H3, $J_{3,2} = 9 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 3 \text{ Hz}$); 4,33 (sl, 1H, H4); 4,86 (m, 1H, H2), 7,54-7,70 (m, 3H, H10, H11); 7,90 (d, 2H, H9, $J = 9 \text{ Hz}$)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (Figura 16, p. 84): δ (ppm) = 19,29 (CH_3); 28,58 (CH_3); 60,31 (C5); 71,60 (C1); 72,15 (C3); 73,53 (C4); 84,64 (C2); 97,83 (C6); 127,89 (C10); 129,55 (C11); 134,27 (C9); 136,36 (C8)

EM m/z (%) (Figura 74, p. 113): 299 (20%), 141 (30%), 81 (80%), 69 (100%), 59 (40%)

IV (cm^{-1}) (Figura 17, p. 85): 1440 ($\text{C}=\text{C}$), 1356 S ($=\text{O}$)₂, 910, 826, 756, 684 (anel aromático)



5.2.2.5. Síntese do (±)-2-[(4-cloro-benzeno)-sulfonil]-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan

(±)-(40)

Reagentes: cloreto de 4-cloro-benzenosulfonila (1,33 g; 6,32 mmol), composto (±)-34 (0,550 g; 3,16 mmol), DMAP (0,019 g; 5 mol %), 7 mL de diclorometano e 1,5 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 20/80

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: C₁₄H₁₇ClO₆S

Massa molar: 348 g.mol⁻¹

Rendimento: 47 % (0,514 g; 1,48 mmol)

PF: 74,3^oC

Rf = 0,37 (AcOEt/Hex - 20/80)

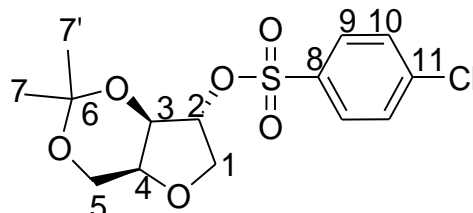
Revelador: luz UV (365 nm)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 18, p. 85): δ (ppm) = 1,33 (s, 3H, CH₃); 1,39 (s, 3H; CH₃), 3,78-4,05 (m, 4H, H1, H1', H5, H5'); 4,24 (dd, 1H, H3, J_{3,2} = 7,5 Hz, J_{3,4} = 3Hz), 4,36 (sl, 1H, H4), 4,86 (m, 1H, H2), 7,55 (d, 2H, H10, J_{10,9} = 6Hz), 7,85 (d, 2H, H9, J_{9,10} = 6Hz)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (Figura 19, p. 86): δ (ppm) = 19,34 (CH₃), 28,62 (CH₃), 60,33 (C5), 71,62 (C1), 72,18 (C3), 73,58 (C4), 84,90 (C2), 97,93 (C6), 129,39 (C10), 129,95 (C9), 134,79 (C11), 141,10 (C8)

EM m/z (%) (Figura 75, p. 114): 333 (20%), 175 (30%), 111 (30%), 69 (100%), 59 (60%)

IV (cm⁻¹) (Figura 20, p. 86): 2909 (CH₃), 1699, 1574, 1485 (C=C), 1360 S (=O)₂, 889, 800 (anel aromático)



5.2.2.6. Síntese do (±)-2-[(4-fluor-benzeno)-sulfonil]-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan

(±)-(41)

Reagentes: cloreto de 4-fluor-benzenosulfonila (1,29 g; 6,61 mmol), composto (±)-34 (0,575 g; 3,30 mmol), DMAP (0,020 g; 5 mol %), 7 mL de diclorometano e 1,5 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 10/90

Aspecto físico: óleo amarelo

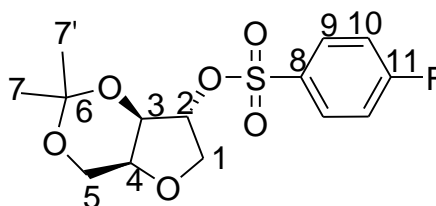
Fórmula molecular: C₁₄H₁₇FO₆S

Massa molar: 332 g.mol⁻¹

Rendimento: 67% (0,740 g; 2,23 mmol)

Rf = 0,24 (AcOEt/Hex - 30/70)

Revelador: luz UV (365 nm)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (Figura 21, p. 87): δ (ppm) = 1,27 (s, 3H, CH_3); 1,33 (s, 3H, CH_3); 3,73-4,00 (m, H1, H1', H5, H5'); 4,18 (dd, 1H, H3, $J_{3,2} = 7,5$ Hz, $J_{3,4} = 4,5$ Hz); 4,31 (sl, 1H, H4); 4,82 (m, 1H, H2); 7,21(t, 1H, H10, $J = 7,5$ Hz); 7,87-7,92 (m, 2H, H9)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (Figura 22, p. 87): δ (ppm) = 19,18 (CH_3); 28,44 (CH_3); 60,15 (C5); 71,42 (C1); 72,03 (C3); 73,42 (C4); 84,67 (C2); 97,72 (C6); 116,85 (d, C10-F, $J = 23,25$ Hz); 130,71 (d, C9-F, $J = 9,71$ Hz); 132,26 (d, C8-F, $J = 3$ Hz); 165,89 (d, C11-F, $J = 255,75$ Hz)

EM m/z (%) (Figura 76, p. 114): 317 (20%), 159 (30%), 95 (40%), 69 (100%)

IV (cm^{-1}) (Figura 23, p. 88): 2918 (CH_3), 1699, 1592, 1502 (C=C), 1369 S(=O)_2 , 1114, 1102, 960 (C-O), 898, 844 (anel aromático).

5.2.2.7. Síntese do (\pm)-2-[(4-metil-benzeno)-sulfonil]-3,5-*O*-isopropidileno-1,4-xilitan

(\pm)-(42)

Reagentes: cloreto de tosila (1,20 g; 6,29 mmol), composto (\pm)-34 (0,550 g; 3,16 mmol), DMAP (0,012 g; 5 mols %), 5 mL de diclorometano e 1,5 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 40/60

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$

Massa molar: $328 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendimento: 73 % (0,758 g; 2,31 mmol)

PF: 82°C

Rf = 0,48 (AcOEt/Hex - 60/40)

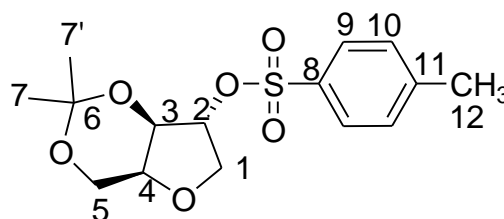
Revelador: luz UV (365 nm)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (Figura 24, p. 89): δ (ppm) = 1,33 (s, 3H, CH_3); 1,38 (s, 3H, CH_3); 2,45 (s, 3H, CH_3); 3,76-4,05 (m, 4H, H1, H1, H5, H5'); 4,20 (dd, 1H, H3, $J_{3,2} = 7,5$ Hz, $J_{3,4} = 4,5$ Hz); 4,35 (sl, 1H, H4); 4,84 (m, 1H, H2); 7,36 (d, 2H, H10, $J_{10,9} = 6$ Hz); 7,79 (d, 2H, H9, $J_{9,10} = 6$ Hz)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (Figura 25, p. 89): δ (ppm) = 19,34 (CH_3); 21,80 (CH_3); 28,64 (CH_3); 60,39 (C5); 71,68 (C1); 72,20 (C3); 73,62 (C4); 84,48 (C2); 97,87 (C6); 128,00 (C10); 130,19 (C9); 133,39 (C11); 145,46 (C8)

EM m/z (%) (Figura 77, p. 114): 312 (20%), 155 (60%), 91 (70%), 81 (60%), 68 (100%)

IV (cm^{-1}) (Figura 29, p. 91): = 3004 (C-H aromático), 2912 (CH_3), 1592 (C=C), 1355 S(=O)_2 , 1188, 1099, 1050 (C-O-C), 894, 809, 778, 667 (anel aromático)



5.2.2.8. Síntese do (±)-2-[(4-metil-benzeno)-sulfonil]-3,5-dihidroxi-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(43)

Em um balão adicionaram-se o composto (±)-(42) (0,100 g; 0,30 mmol), 5 mL de diclorometano e 0,90 mL de ácido trifluoracético. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente durante 1 hora. Após esse tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel (eluente: AcOEt/Hex - 70/30). O produto (±)-(43) foi obtido como um líquido.

Aspecto físico: líquido

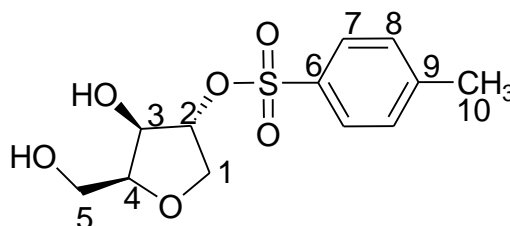
Fórmula molecular: C₁₂H₁₆O₆S

Massa molecular: 288 g.mol⁻¹.

Rendimento: 15% (0,047 g; 0,16 mmol)

R_f = 0,55 (AcOEt/Hex - 30/70)

Revelador: luz UV (365 nm)



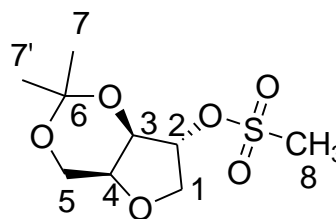
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 30, p. 92): δ (ppm) = 2,46 (s, 3H, CH₃); 3,83-4,23 (m, 5H, H1, H1', H3, H5, H5'); 4,41 (sl, 1H, H4); 4,81 (m, 1H, H2); 7,36 (d, 2H, H8, J_{8,7} = 9Hz); 7,79 (d, 2H, H7, J_{7,8} = 9Hz)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (Figura 31, p. 92): δ (ppm) = 21,43 (CH₃); 61,19 (C5); 70,59 (C1); 78,58 (C3); 85,12 (C4); 109,73 (C2); 127,60 (C8); 129,82 (C7); 132,83 (C9); 145,12 (C6)

5.2.2.9. Síntese do (±)-2-(metano-sulfonil)-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(44)

Em um balão foram adicionados o composto (±)-(34) (3,6 g; 20,7 mmol), 25 mL de diclorometano e 9 mL de trietilamina. A solução de cloreto de metanossulfonila (3,5 mL; 44,5 mmol) em 10 mL de diclorometano foi adicionada lentamente ao balão e a mistura reagente foi mantida sob agitação magnética, a 0°C durante 2 horas. Após esse período, o produto orgânico foi extraído com acetato de etila (2 x 20mL), os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de ácido clorídrico 1M (10mL) e em seguida com 10 mL de solução aquosa de carbonato de sódio saturada. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. O produto oleoso resultante foi cristalizado em uma mistura de acetato de etila e hexano.

Aspecto físico: sólido amarelo
Fórmula molecular: C₉H₁₇O₆S
Massa molecular: 253 g.mol⁻¹
Rendimento: 92 % (4,796 g; 0,019 mmol)
PF: 93°C



Rf = 0,75 (AcOEt/Hex – 30/70)

Revelador: luz UV (365 nm)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (Figura 32, p. 93): δ (ppm) = 1,35 (s, 3H, CH₃); 1,43 (s, 3H, CH₃); 3,05 (s, 3H, CH₃); 3,88-4,09 (m, 4H, H1, H1', H5, H5'); 4,35 (dd, 1H, H3, $J_{3,2} = 12$ Hz, $J_{3,4} = 8$ Hz); 4,48 (s, 1H, H4); 5,03 (m, 1H, H2)

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (Figura 33, p. 93): δ (ppm) = 19,31 (CH₃)₂; 28,52 (CH₃); 38,50 (CH₃); 60,26 (C5); 71,83 (C1); 72,09 (C3); 73,52 (C4); 83,69 (C2); 97,83 (C6)

EM m/z (%) (Figura 78, p. 114): 81 (90%), 69 (100%), 59 (60%), 57 (40%)

5.2.2.10. Síntese do (±)-3,5-isopropidileno-1,4-anidro-2-desoxi-pent-1-enitol (±)-(45)

Em um tubo de Schelenk foram adicionados 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (3 mL; 20 mmol) e o composto (±)-(44) (1 g; 3,95 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética, a 150^o C durante 30 minutos. Após esse período, o produto orgânico foi extraído com diclorometano (2 x 25 mL) e a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo que foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 20/80

Aspecto físico: óleo amarelo

Fórmula molecular: C₈H₁₂O₃

Massa molar: 156 g.mol⁻¹

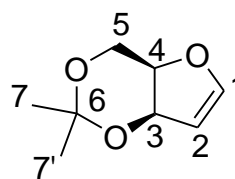
Rendimento: 56% (0,345 g; 2,21 mmol)

Rf = 0,43 (AcOEt/Hex – 30/70)

Revelador: solução de vanilina

EM m/z (%) (Figura 79, p. 114) = 81 (100%), 68 (35%)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (Figura 34, p. 94): δ (ppm) = 1,38 (s, 3H, CH₃); 1,41 (s, 3H, CH₃); 4,00-4,08 (m, 2H, H5); 4,30-4,37 (m, 1H, H4); 4,93 (dd, 1H, H3, $J_{3,2} = 6$ Hz, $J_{3,4} = 3$ Hz); 5,17 (t, 1H, H2, $J = 6$ Hz); 6,67 (d, 1H, H1, $J = 3$ Hz)



5.2.3. Metodologia geral para a síntese dos ésteres derivados de xilitan (±)-(46) a (±)-(51)

Em um balão resfriado a 0°C, foram adicionados o composto (±)-(34), diclorometano e piridina. A solução obtida foi homogeneizada e então foi adicionado lentamente cloreto de benzoíla substituído. Após essa adição, a mistura reagente foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 12 horas. A elaboração da reação foi realizada por meio de extração líquido-líquido. A fase orgânica foi extraída com diclorometano (2 x 25mL), e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada (2 x 15 mL) e secados com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel. Os produtos obtidos como sólidos foram recristalizados em uma mistura de acetato de etila e hexano.

5.2.3.1. Síntese do (±)-2-(4-metoxi-benzoil)-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(46)

Reagentes: cloreto de *p*-tolueno benzoíla (0,40 mL; 3,16 mmol), composto (±)-(34) (0,550 g; 3,16 mmol), 5 mL de diclorometano e 2 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 10/90

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: C₁₆H₂₀O₆

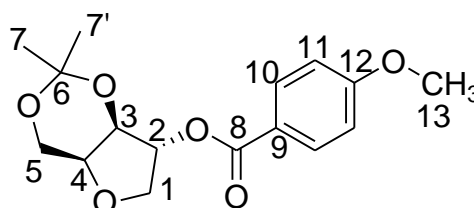
Massa molar: 308 g.mol⁻¹.

Rendimento: 25% (0,226 g; 0,73 mmol)

PF: 102- 104°C

Rf = 0,48 (AcOEt/Hex - 20/80)

Revelador: luz UV (365 nm)



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 35, p. 94): δ (ppm) = 1,33 (s, 3H, CH₃); 1,38 (s, 3H, CH₃); 3,76-4,37 (m, 7H, H1, H1', H2, H3, H4, H5, H5'); 6,82 (d, 2H, H11, *J*_{11,10} = 9Hz); 7,87 (d, 2H, H10, *J*_{10,11} = 9Hz)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (Figura 36, p. 95): δ (ppm) = 19,13 (CH₃); 28,50 (CH₃); 55,29 (CH₃); 60,33 (C5); 72,04 (C1); 72,36 (C3); 73,29 (C4); 78,79 (C2); 97,52 (C6); 113,49 (C11); 121,66 (12); 131,60 (C10); 163,58 (C9); 165,04 (C8)

EM *m/z* (%) (Figura 80, p. 115): 207 (30%), 135 (100%), 101 (60%)

5.2.3.2. Síntese do (±)-2-(3-nitro-benzoil)-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(47)

Reagentes: cloreto de 3-nitrobenzoíla (0,585 g; 3,16 mmol), composto (±)-(34) (0,550 g; 3,16 mmol), 5 mL de diclorometano e 2mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 30/70

Aspecto físico: sólido amarelo

Fórmula molecular: C₁₅H₁₇NO₇

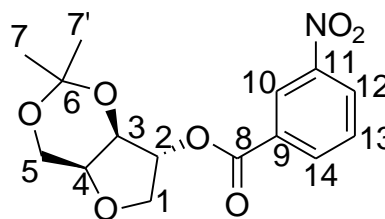
Massa molar: 323 g.mol⁻¹

Rendimento: 63 % (0,646 g; 2 mmol)

PF: 110^oC - 117 ^oC

Rf = 0,30 (AcOEt/Hex – 20/80)

Revelador: luz UV (365 nm)



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 37, p. 95): δ (ppm) = 1,40 (s, 3H, CH₃); 1,46 (s, 3H, CH₃); 3,96-4,48 (m, 6H, H1, H1', H2, H3, H5, H5'); 5,40 (d, 1H, H4, J = 3 Hz); 7,66 (t, 1H, H13, J_{13,12} = J_{13,14} = 9Hz); 8,33 (d, 1H, H12, J_{12,13} = 9Hz); 8,41 (d, 1H, H14, J_{14,13} = 9Hz); 8,78 (s, 1H, H10)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (Figura 38, p. 96): δ (ppm) = 19,45 (CH₃); 28,64 (CH₃); 60,48 (C5); 72,09 (C1); 72,67 (C3); 73,41 (C4); 80,32 (C2); 97,92 (C6); 124,65 (C13); 127,92 (C14); 129,92 (C12); 131,33 (C9); 135,45 (C10); 148,37 (C11); 163,53 (C8)

EM m/z (%) (Figura 81, p. 115): 104 (30%), 81 (100%)

IV (cm⁻¹) (Figura 39, p. 96): 2882 (CH₃), 1716 (C=O), 1610, 1520 (C=C), 969, 827, 719 (anel aromático)

5.2.3.3. Síntese do (±)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan(±)-(48)

Reagentes: cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla (0,727 g; 3,16 mmol), composto (±)-(34) (0,550 g; 3,16 mmol), 7 mL de diclorometano e 2 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 30/70

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: C₁₈H₂₄O₈

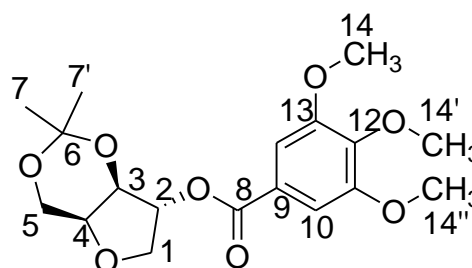
Massa molar: 368 g.mol⁻¹

Rendimento: 12 % (0,143 g; 0,39 mmol)

PF: 120^oC - 125^oC

Rf = 0,45 (AcOEt/Hex – 30/70)

Revelador: luz UV (365 nm)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (Figura 40, p. 97): δ (ppm) = 1,44 (s, 3H, CH_3); 1,49 (s, 3H, CH_3); 3,92-4,51(m, 15H, H1, H1', H2, H3, H5, H5', H14, H14', H14''); 5,40 (sl, 1H, H4); 7,29 (s, 2H, H10)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (Figura 41, p. 97): δ (ppm) = 19,46 (CH_3); 28,73 (CH_3); 56,43 (C14, C14'); 60,59 (C14); 61,07 (C5); 72,26 (C1); 72,70 (C3); 73,49 (C4); 79,51 (C2); 97,87 (C6); 107,11 (C13); 124,51 (C10); 142,84 (C12); 153,11 (C9) 165,28 (C8)

EM m/z (%) (Figura 82, p. 115): 167 (25%), 95 (100%), 68 (60%)

IV (cm^{-1}) (Figura 42, p. 98): 2989, 2945 (CH_3 alifático), 1699 (C=O), 1592, 1449 (C=C), 1227 (C-O-C), 995, 862, 756 (anel aromático)

5.2.3.4. Síntese do (\pm)-2-(4-cloro-benzoil)-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (\pm)-(49)

Reagentes: cloreto de 4-cloro-benzoíla (0,72 mL; 3,16 mmol), composto (\pm)-(34) (0,550 g; 3,16 mmol), 5mL de diclorometano e 2 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt /Hex – 30/70.

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_5$

Massa molar: $312\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendimento: 14 % (0,142 g; 0,45 mmol)

PF: $198^\circ\text{C} - 233^\circ\text{C}$

Rf = 0,48 (AcOEt/Hex - 20/80)

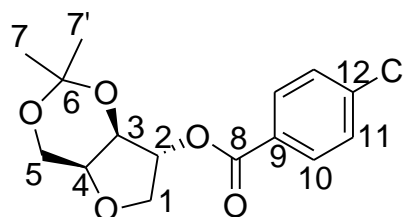
Revelador: luz UV (365 nm)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (Figura 43, p. 98): δ (ppm) = 1,25 (s, 3H, CH_3); 1,41 (s, 3H, CH_3); 3,95-5,38 (m, 7H, H1, H1', H2, H3, H4, H5, H5'); 7,41 (d, 2H, H11, $J_{11,10} = 9$ Hz); 7,94 (d, 2H, H10, $J_{10,11} = 9$ Hz)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (Figura 44, p. 99): δ (ppm) = 19,41 (CH_3); 28,72 (CH_3); 60,58 (C5); 72,27 (C1); 72,63 (C3); 73,52 (C4); 79,32 (C2); 97,81 (C6); 113,65 (C11); 121,72 (12); 131,66 (C10); 163,64 (C9); 165,10 (C8)

EM m/z (%) (Figura 83, p. 115): 313 (1%), 91 (100%), 68 (90%)

IV (cm^{-1}) (Figura 45, p. 100): 1681 (C=O), 1583, 1414 (C=C), 916, 844, 800, 765, 684 (anel aromático)



5.2.3.5. Síntese do (±)-2-benzoil-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(50)

Reagentes: cloreto de benzoíla (0,37 mL; 3,16mmol), composto (±)-(34) (0,550 g; 3,16 mmol), 5 mL de diclorometano e 2 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hex - 30/70

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: C₁₅H₁₈O₅

Massa molar: 278 g.mol⁻¹

Rendimento: 37,5% (0,329 g; 1,18 mmol)

PF: 80,3^oC – 82,6^oC

Rf = 0,15 (AcOEt/Hex – 20/80)

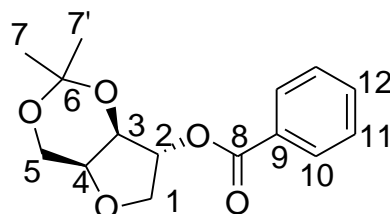
Revelador: luz UV (365 nm)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 46, p. 100): δ (ppm) = 1,41 (s, 3H, CH₃); 1,46 (s, 3H, CH₃); 3,96-4,48 (m, H1, H1', H2, H3, H5, H5'), 5,39 (d, 1H, H4, J = 3 Hz); 7,43 (t, 2H, H11, J = 7,5 Hz); 7,57 (t, 1H; H12, J = 7,5Hz); 8,01 (d, 2H, H10, J = 6Hz)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (Figura 47, p. 101): δ (ppm) = 19,41 (CH₃); 28,72 (CH₃); 60,58 (C5); 72,27 (C1); 72,63 (C3); 73,52 (C4); 79,32 (C2); 97,81 (C6); 129,60 (C11, C12); 129,77 (C10); 133,50 (C9); 165,55 (C8)

EM m/z (%) (Figura 84, p. 116): 177 (30%), 105 (100%), 77 (40%), 69 (50%)

IV (cm⁻¹) (Figura 48, p. 101): 1725 (C=O), 1449 (C=C), 1263, 1174, 1102 (C-O), 924, 782, 710 (anel aromático)



5.2.3.6. Síntese do (±)-2-(4-metil-benzoil)-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(51)

Reagentes: cloreto de 4-metilbenzoíla (0,42 mL; 3,16 mmol), composto (±)-(34) (0,550 g; 3,16 mmol), 5 mL de diclorometano e 2 mL de piridina.

Purificação: eluente AcOEt/Hexano - 20/80

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: C₁₆H₂₁O₅

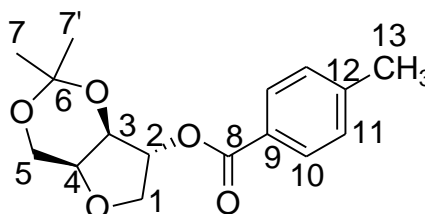
Massa molar: 293 g.mol⁻¹

Rendimento: 32% (0,209 g; 0,71 mmol)

PF: 85^oC – 87,6^oC

Rf = 0,25 (AcOEt/Hex - 20/80)

Revelador: luz UV (365 nm)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (Figura 49, p. 102): δ (ppm) = 1,41 (s, 3H, CH_3); 1,46 (s, 3H, CH_3); 2,40 (s, 3H, CH_3); 3,95-4,48 (m, 6H, H1, H1', H2, H3, H5, H5'); 5,37 (d, 1H, H4, $J = 6$ Hz); 7,23 (d, 2H, H11, $J = 6$ Hz); 7,90 (d, 2H, H10, $J = 9$ Hz)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (Figura 50, p. 102): δ (ppm) = 19,85 (CH_3); 22,24 (CH_3); 29,18 (CH_3); 61,05 (C5); 72,76 (C1); 73,07 (C3); 73,98 (C4); 79,58 (C2); 98,24 (C6); 127,31 (C12); 129,72 (C11); 130,25 (C10); 144,73 (C9); 166,08 (C8)

EM m/z (%) (Figura 85, p. 116): 119 (100%), 91 (30%), 81 (30%), 69 (40%)

IV (cm^{-1}) (Figura 51, p. 103): 2971 (CH_3), 1708 (C=O), 1111 (C-O-C), 969, 827, 746, 666 (anel aromático)

5.3. Síntese do (\pm)-2-(2-carboxi-benzoil)-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (\pm)-(52)

Em um balão foram adicionados o composto (\pm)-(34) (0,609 g; 3,53 mmol), anidrido ftálico (0,518 g; 3,67 mmol), 15 mL de 1,2-dicloroetano, DMAP (0,043 g; 10 mol %) e trietilamina (0,54 mL; 3,97 mmol). A mistura reagente foi mantida sob refluxo a 80°C durante 12 horas. Após esse tempo, adicionou-se água destilada (10 mL) à reação, a mistura obtida foi extraída com diclorometano (2 x 30 mL) e, na sequência, lavada com solução de ácido clorídrico 1M (2 x 10 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida, sendo obtido o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 40/60

Aspecto físico: óleo amarelo

Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_7$

Massa molar: $322 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

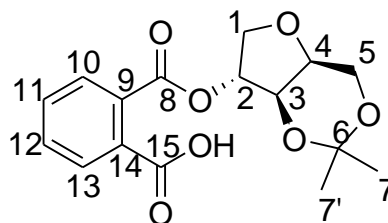
Rendimento: 35% (0,111 g; 0,34 mmol)

Rf = 0,46 (AcOEt/Hex – 20/80)

Revelador: luz UV (365 nm)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (Figura 52, p. 103): δ (ppm) = 1,40 (s, 3H, CH_3); 1,45 (s, 3H, CH_3); 3,77-4,10 (m, 6H, H1, H1', H2, H3, H5, H5'); 4,40-4,58 (m, 1H, H2); 5,37 (d, 1H, H4, $J = 3$ Hz); 7,55-7,58 (m, 2H, H11); 7,70-7,77 (m, 2H, H10)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (Figura 53, p. 104): δ (ppm) = 19,50 (CH_3); 28,68 (CH_3); 60,57 (C5); 71,82 (C1); 72,57 (C3); 73,23 (C4); 80,07 (C2); 97,84 (C6); 129,21 (C10); 131,64 (C11); 166,38 (C8); 167,00 (C15).



5.4. Síntese do (\pm)-2-benzil-3,5-*O*-isopropidileno-1,4-xilitan (\pm)-(54)

Em um balão resfriado a 0°C, foram adicionados o composto (\pm)-(34) (0,840 g; 5 mmol), 15 mL de tetrahydrofurano e hidreto de sódio (0,288 g; 6 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa durante 10 minutos. Então, brometo de benzila (0,72 mL; 6 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente durante 24 horas. Após esse tempo, adicionou-se água destilada (15 mL) à reação, e a mistura obtida foi extraída com acetato de etila (2 x 20mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio anidro. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 20/80

Aspecto físico: óleo amarelo

Fórmula molecular: C₁₅H₂₀O₄

Massa molar: 264 g.mol⁻¹

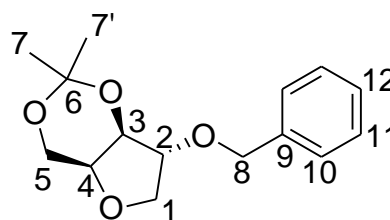
Rendimento: 15% (0,085 g; 0,32 mmol)

R_f = 0,31 (AcOEt/Hex – 20/80)

Revelador: luz UV (365 nm)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 54, p. 104): δ (ppm) = 1,37 (s, 3H, CH₃); 1,44 (s, 3H, CH₃); 3,86-4,33 (m, 7H, H1, H1', H2, H3, H4, H5, H5'); 4,57 (s, 2H, H8); 7,33 (s, 5H, H10, H11, H12)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (Figura 55, p. 105): δ (ppm) = 19,37 (CH₃); 28,81 (CH₃); 60,76 (C5); 71,69 (C1); 72,11 (C3); 72,36 (C4); 73,49 (C2); 84,19 (C8); 97,54 (C6); 127,75 (C10); 127,96 (C9); 128,58 (C12); 137,73 (C11)



5.5. Síntese do (\pm)-2-propenil-3,5-*O*-isopropidileno-1,4-xilitan (\pm)-(55)

Em um balão resfriado a 0°C, foram adicionados 1 g de peneira molecular, o composto (\pm)-(34) (0,550 g; 3,16 mmol), *tert*-butóxido de sódio (0,607 g; 6,32 mmol) e 35 mL de acetonitrila. Na sequência, a solução de cloreto de propargila (0,30 mL; 0,32 mmol) em 7,5 mL acetonitrila foi adicionada lentamente e a mistura reagente foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reagente foi filtrada sob vácuo para retirada da peneira molecular. Adicionou-se água destilada (20 mL) à reação, a mistura obtida foi extraída com acetato de etila (3 x 25 mL), tratada com solução aquosa de carbonato de sódio saturada (20mL) e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 10/90

Aspecto físico: óleo amarelo

Fórmula molecular: C₁₅H₁₈O₅

Massa molar: 212 g.mol⁻¹

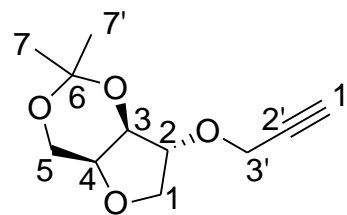
Rendimento: 86% (0,538 g; 2,54 mmol)

Rf = 0,36 (AcOEt/Hex – 10/90)

Revelador: solução de ácido fosfomolibdico

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 56, p. 105): δ (ppm) = 1,34 (s, 3H, CH₃); 1,42 (s, 3H, CH₃); 2,45 (s, 1H, H110); 3,80-4,31 (m, 8H, H1, H1', H2, H3, H4, H5, H5', H8, H8')

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (Figura 57, p. 106): δ (ppm) = 19,34 (CH₃); 28,72 (CH₃); 56,95 (C5); 60,63 (C3'); 71,81(C1); 72,28 (C3); 73,24 (C4); 75,06 (C2); 79,27 (C6); 83,76 (C1'); 97,56 (C2')



5.6. Metodologia geral para a síntese das azidas aromáticas (56) a (59)

Em um balão, resfriado a 0^oC, foram adicionados anilina (3 mmol), água (5 mL) e ácido clorídrico concentrado (5 mL). Na sequência, foi adicionada solução aquosa de nitrito de sódio e manteve-se a mistura reagente sob agitação magnética, a 0^oC durante 1 hora, para obtenção do sal de arenodiazônio. Então, azida de sódio (6 mmol) foi adicionada à mistura reagente, contendo o sal de arenodiazônio, e manteve-se a mistura obtida sob agitação magnética durante 2 horas, para obtenção da aril azida correspondente. A mistura reagente foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando no produto desejado. As azidas não foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel; logo, os rendimentos apresentados abaixo se referem ao produto bruto. As azidas foram utilizadas na próxima etapa de síntese.

(56) 1-azido-4-metoxi-benzeno: 96% de rendimento (0,300 g; 2,07 mmol), óleo.

(57) 1-azido-4-cloro-benzeno: 65% de rendimento (0,135 g; 0,88 mmol), óleo.

(58) 1-azido-3,4-dimetil-benzeno: 68% de rendimento (0,147 g; 1,36 mmol), óleo.

(59) 1-(4-azido-fenil) etanona: 36% de rendimento (0,117 g; 0,73 mmol), sólido.

5.7. Metodologia geral para a síntese de 1,2,3-triazóis (±)-(60) a (±)-(63)

Em um balão contendo a azida aromática sintetizada anteriormente, foram adicionadas a solução aquosa de sulfato de cobre penta hidratado e solução de ascorbato de sódio. Essa mistura reagente foi mantida sob agitação magnética vigorosa, então, o alcino (±)-(55) solubilizado em etanol (ou em diclorometano) foi adicionado à mistura reagente, que foi mantida sob agitação magnética durante 24 horas. Na elaboração, a mistura reagente foi extraída com diclorometano (2 x 25mL) e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

5.7.1. Síntese do (±)-2-[(1'-(4-metoxi-fenil)-2-O-metil-1H-1,2,3-triazol]-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(60)

Reagentes: azida **56** (0,398 g; 2,73 mmol), sulfato de cobre pentahidratado (0,070 g; 0,44 mmol) em 3 mL de água, ascorbato de sódio (0,111 g; 0,56 mmol) em 3mL de água, alcino (±)-(55) (0,300 g; 1,41 mmol) em 6 mL de diclorometano.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 60/40

Aspecto físico: sólido marrom

Fórmula molecular: C₁₈H₂₃N₃O₅

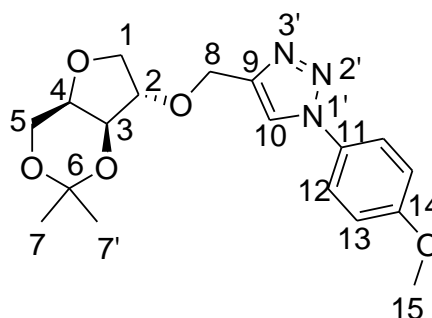
Massa molar: 361 g.mol⁻¹

Rendimento: 85% (0,434 g; 1,20 mmol)

Rf = 0,29 (AcOEt/Hex – 20/80)

PF: 106^oC – 111^oC

Revelador: Luz UV (365 nm)



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (Figura 58, p. 106): δ (ppm) = 1,35 (s, 3H, CH₃); 1,43 (s, 3H, CH₃); 3,84-4,37 (m, 7H, H1, H1', H2, H3, H4, H5, H5'); 4,74 (s, 2H, H8); 6,99 (d, 1H, H12, J = 6 Hz); 7,58 (d, 1H, H13, J = 9 Hz); 7,88 (s, 1H, H10)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (Figura 59, p. 107): δ (ppm) = 19,38 (CH₃); 28,75 (CH₃); 55,70 (CH₃); 60,68 (C5); 63,14 (C8); 72,02 (C1); 72,33 (C3); 73,24 (C4); 84,45 (C2); 97,57 (C6); 114,85 (C13); 121,15 (C14); 122,27 (C12); 130,43 (C9); 144,98 (C11); 159,93 (C10)

EM m/z (%) (Figura 86, p. 116): 361 (1%), 167 (25%), 149 (100%), 57 (60%)

IV (cm⁻¹) (Figura 60, p. 107): 2936 (CH₃), 1494 (C=C), 1201, 1102, 1031 (C-O), 969, 836, 746 (anel aromático)

5.7.2. Síntese do (±)-2-[(1'-(4-cloro-fenil)-2-O-metil-1H-1,2,3-triazol]-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(61)

Reagentes: azida **57** (0,146 g; 0,95 mmol), sulfato de cobre pentahidratado (0,032 g; 0,20 mmol) em 3 mL de água, ascorbato de sódio (0,057 g; 0,29 mmol) em 3 mL de água, alcino (±)-(55) (0,157 g; 1,35 mmol) em 6 mL de etanol.

Purificação: eluente AcOEt/Hex – 20/80

Aspecto físico: sólido amarelo

Fórmula molecular: C₁₇H₂₀ClN₃O₄

Massa molar: 365 g.mol⁻¹

Rendimento: 41% (0,125 g; 0,34 mmol)

R_f = 0,52 (AcOEt/Hex – 10/90)

Revelador: luz UV (365 nm)

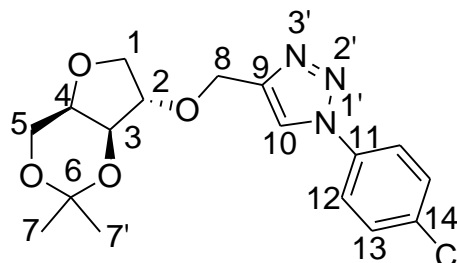
PF: 134,2– 140,5⁰C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (**Figura 61, p. 108**): δ (ppm) = 1,37 (s, 3H, CH₃); 1,45 (s, 3H, CH₃); 3,86-4,38 (m, 7H, H1, H1', H2, H3, H4, H5, H5'); 4,77 (s, 2H, H8); 7,48-7,52 (m, 1H, H13); 7,66-7,70 (m, 1H, H12); 7,95 (s, 1H, H10)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (**Figura 62, p. 108**): δ (ppm) = 19,51 (CH₃); 28,74 (CH₃); 60,72 (C5); 63,16 (C8); 72,03 (C1); 72,47 (C3); 73,34 (C4); 83,90 (C9); 84,67 (C2); 97,54 (C6); 120,69 (C10); 121,69 (C13); 129,96 (C13); 134,67 (C11); 135,41 (C14)

EM m/z (%) (**Figura 87, p. 116**): 167 (30%), 149 (80%), 71 (60%), 57 (100%)

IV (cm⁻¹) (**Figura 63, p. 109**): 3007 (C-H aromático), 2909 (CH₃ alifático), 1520, 1449 (C=C), 1272, 1209, 1111, 1040 (C-O), 978, 827 (anel aromático)



5.7.3. Síntese do (±)-[(1'-(3,4-dimetil-fenil)-2-O-metil-1H-1,2,3-triazol]-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(62)

Reagentes: azida **58** (0,437 g; 3,00 mmol), sulfato de cobre pentahidratado (0,216 g; 1,35 mmol) em 3 mL de água, ascorbato de sódio (0,257 g; 1,30 mmol) em 3 mL de água, alcino (±)-(55) (0,459 g; 2,16 mmol) em etanol 6 mL.

Purificação: eluente AcOEt/Hex - 60/40.

Aspecto físico: sólido marrom

Fórmula molecular: C₁₉H₂₅N₃O₄

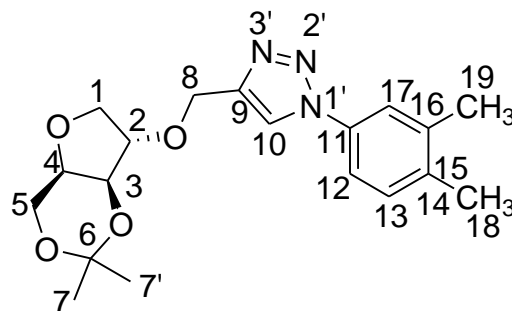
Massa molar: 359 g.mol⁻¹.

Rendimento: 34% (0,363 g; 1,01 mmol)

Rf = 0,13 (AcOEt/Hex – 20/80)

Revelador: luz UV (365 nm)

PF: 110⁰C – 115,7⁰C



RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) (**Figura 64, p. 110**): δ (ppm) = 1,23 (s, 3H, CH₃); 1,39 (s, 3H, CH₃); 2,28 (s, 3H, CH₃); 2,31 (s, 3H, CH₃); 3,68-4,07 (m, 6H, H1, H1', H3, H4, H5, H5'); 4,39 (m, 1H, H2); 4,68 (s, 2H, H8); 7,33 (d, 1H, H13, *J* = 8 Hz); 7,59 (d, 1H, H12, *J* = 4 Hz); 8,74 (s, H17).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO) (**Figura 65, p. 110**): δ (ppm) = 19,14 (CH₃); 19,59 (CH₃); 28,85 (CH₃); 60,15 (C5); 62,15 (C8); 71,43 (C1); 71,89 (C3); 72,70 (C4); 83,66 (C2); 96,92 (C6); 117,46 (C13); 121,08 (C15); 122,34 (C14); 130,71 (C12); 134,73 (C16); 137,18 (C9); 138,27 (C11); 144,81 (C10)

EM *m/z* (%) (**Figura 88, p. 116**): 202 (40%), 158 (100%), 145 (51%), 105 (70%)

IV (cm⁻¹) (**Figura 66, p. 111**): 2936 (CH₃ alifático), 1601, 1440 (C=C), 1378, 1201, 1066 (C-O), 960, 827, 756 (anel aromático)

5.7.4. Síntese do (±)-2-[(1'-(4-oxoetil-fenil)-2-O-metil-1H-1,2,3-triazol]-3,5-O-isopropidileno-1,4-xilitan (±)-(63)

Reagentes: azida **59** (0,435 g; 2,74 mmol), sulfato de cobre pentahidratado (0,089 g; 0,56 mmol) de 3 mL de água, ascorbato de sódio (0,149 g; 0,75 mmol) em 3 mL de água, alcino (±)-(55) (0,266 g; 1,25 mmol) em 6 mL de etanol.

Purificação: eluente AcOEt/Hex - 40/60

Aspecto físico: Sólido amarelo

Fórmula molecular: C₁₉H₂₃N₃O₅

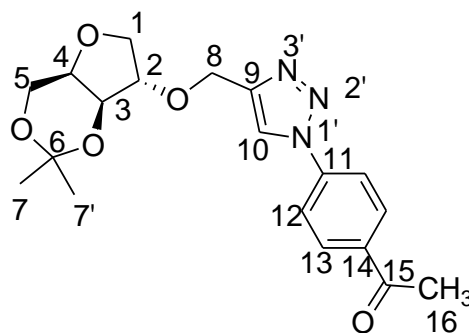
Massa molar: 373 g.mol⁻¹

Rendimento: 29% (0,292 g; 0,78 mmol)

Rf = 0,29 (AcOEt/Hex - 20/80)

Revelador: luz UV (365 nm)

PF: 135⁰C



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (Figura 67, p. 112): δ (ppm) = 1,37 (s, 3H, CH_3); 1,45 (s, 3H, CH_3); 2,65 (s, 3H, CH_3); 3,75-4,39 (m, 7H, H1, H1', H2, H3, H4, H5, H5'); 4,78 (s, 2H, H8); 7,86 (d, 1H, H12, $J = 8$ Hz); 8,05 (s, 1H, H10); 8,12 (d, 1H, H13, $J = 8$ Hz)

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (Figura 68, p. 112): δ (ppm) = 19,90 (CH_3); 27,12 (CH_3); 29,06 (CH_3); 61,04 (C5); 63,47 (C8); 72,35 (C1); 72,80 (C3); 73,66 (C4); 85,05 (C2); 98,01 (C6); 120,52 (C13); 121,03 (C11); 130,57 (C12); 137,41 (C14); 140,40 (C9); 146,35 (C10); 196,96 (C15)

EM m/z (%) (Figura 89, p. 116): 207 (50%), 73 (100%)

IV (cm^{-1}) (Figura 69, p. 112): 2900 (CH_3 alifático), 1502, 1440 (C=C), 960, 809, 756 (anel aromático)

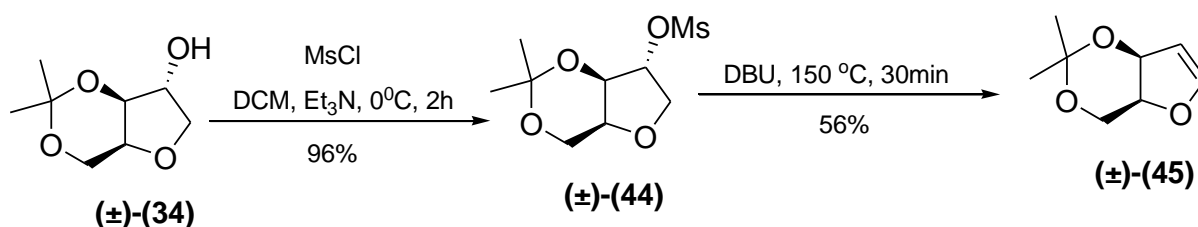
6. Resultados e discussão

6.1. Síntese do derivado insaturado de xilitan (\pm)-(45) e tentativa de síntese de adutos de Heck

Um derivado insaturado de xilitan foi obtido a partir da mesilação da hidroxila livre do composto (\pm)-(34) seguindo metodologia descrita por Schulze *et al.*²⁸

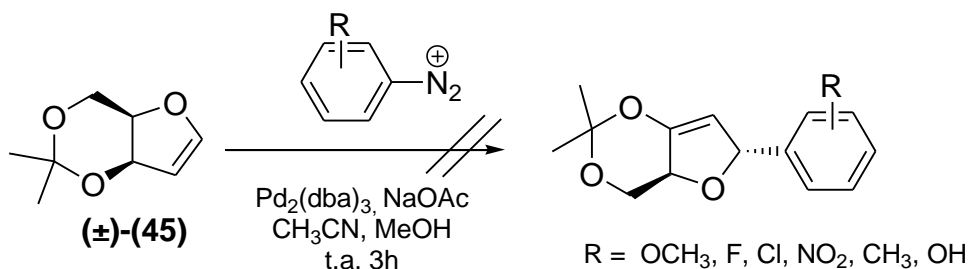
O composto mesilado (\pm)-(44) foi obtido a partir da reação de (\pm)-(34) com cloreto de metanossulfonila, um reagente muito utilizado para converter grupos hidroxila em bons grupos abandonadores, uma vez que a eliminação do grupo mesila ocorre facilmente²⁹.

O composto (\pm)-(44) foi submetido à reação de eliminação bimolecular, empregando-se DBU como base e alta temperatura, para a obtenção da olefina (\pm)-(45) (Esquema 7, p. 36), conforme metodologia adaptada de Popsavian *et al.*³⁰



Esquema 7: Síntese do derivado insaturado de xilitan (\pm)-(45)

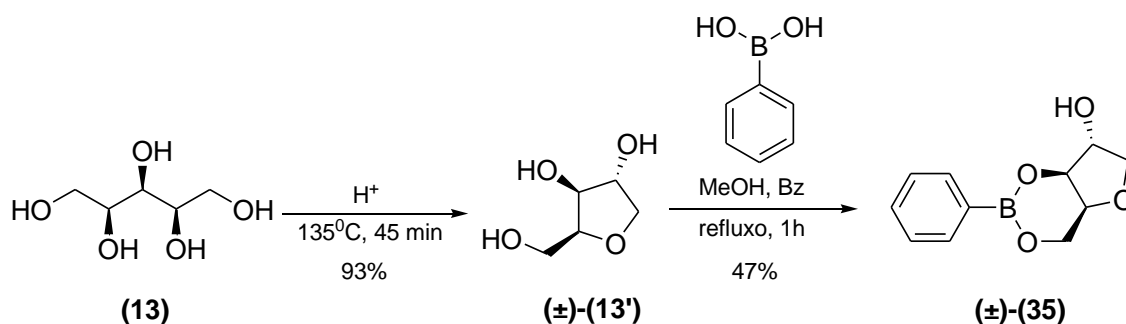
O derivado insaturado (\pm)-(45) foi utilizado nas tentativas de síntese de adutos de Heck por meio de reações de arilação (*Heck-Matsuda*) com diferentes sais de arenodiazônio, utilizando catalisador de paládio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) e os solventes acetonitrila/metanol, conforme metodologia descrita por Taylor *et al.*³¹ (Esquema 8, p.36). No entanto, não foram obtidos os resultados esperados, e apenas o material de partida foi recuperado ao final dos experimentos.



Esquema 8: Tentativa de síntese de adutos de Heck usando a olefina (\pm)-(45) e sais de arenodiazônio

6.2. Síntese do (±) 3,5-O-fenilborano-1,4-xilitan (35)

As hidroxilas vicinais do composto (±)-(13') foram exploradas empregando-se uma metodologia adaptada de Trivedi *et al.*³² para a síntese do composto (±)-(35) a partir da reação entre o composto (±)-(13') e ácido fenilborônico, empregando benzeno como solvente e refluxo durante 1 hora (Esquema 9, p.37). O ácido fenilborônico atua como um ácido de Lewis e como tal pode formar um “complexo” com as hidroxilas vicinais de açúcares (bases de Lewis) resultando na formação de um éster. O produto (±)-(35) foi sintetizado com o objetivo de avaliar, frente aos ensaios de atividade biológica, a influência do grupo fenilborônico, como grupo de proteção das hidroxilas nas posições 3,5 do xilitan (±)-(13').



Esquema 9: Síntese do derivado (±)-(35)

No espectro de RMN de ¹H do composto (±)-(35) (Figura 4, p. 38) destacam-se o multiplete (δ 4,22 - 4,51 ppm) referente a todos os hidrogênios da estrutura do xilitan e os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos em δ 7,78 ppm. Esses sinais indicam a obtenção do éster fenilborônico derivado de xilitan (±)-(35).

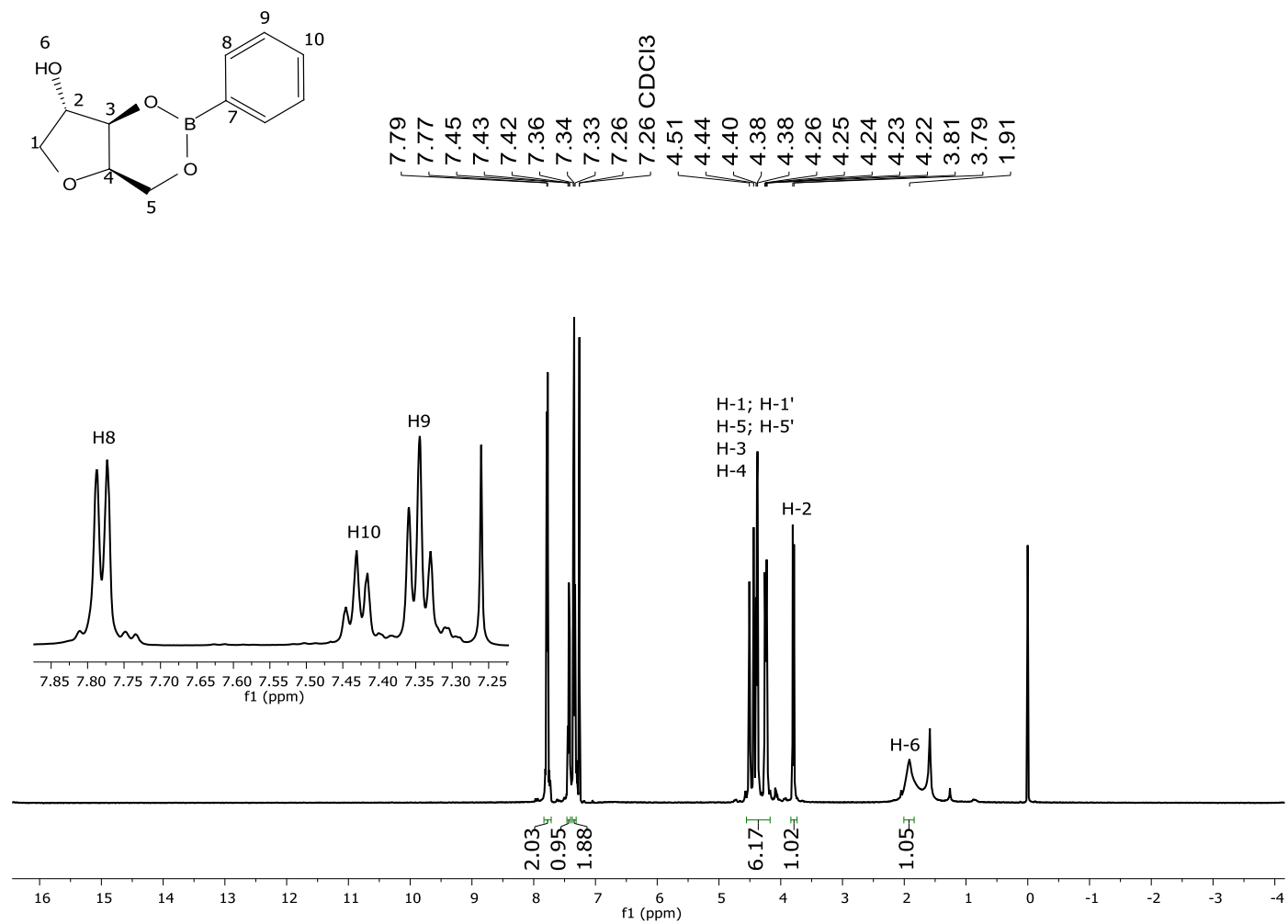


Figura 4: Espectro de RMN de ^1H do composto (±)-**(35)** (CDCl₃, 500 MHz)

6.3. Síntese de derivados de xilitan acetonídeo (±)-(34)

O reagente xilitan protegido (±)-(34) (Figura 5, p. 39) foi fornecido por um colaborador (UNICAMP), em quantidade suficiente para a realização de todas as sínteses descritas nesse trabalho.

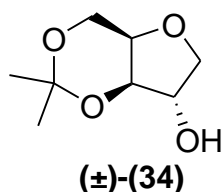
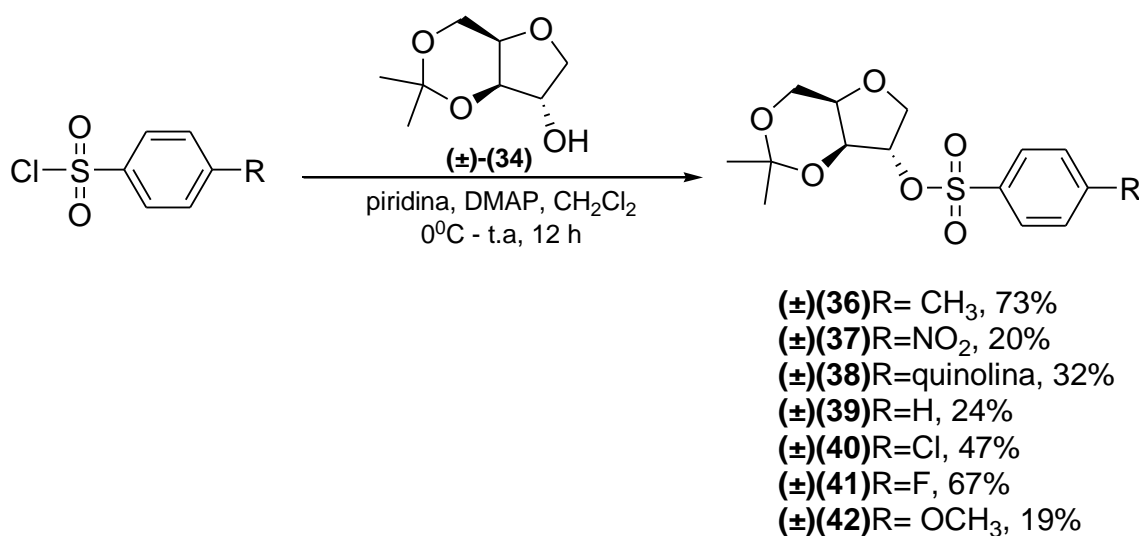


Figura 5: Estrutura química do xilitan protegido (±)-(34)

A hidroxila livre de (±)-(34) possibilitou, no presente trabalho, explorar reações de: esterificação, eterificação, mesilação e cicloadição alcino azida catalisada por cobre(I), para a obtenção de compostos inéditos, como será descrito a seguir.

6.4. Síntese de aril sulfonatos derivados de xilitan (±)-(36) a (±)-(42)

Aril sulfonatos derivados de xilitan foram obtidos a partir da esterificação do composto (±)-(34) com diferentes cloretos de benzenosulfonila substituídos (Esquema 10, p. 39), seguindo metodologia descrita por Cho *et al*³³. A reação para obtenção dos ésteres acontece *via* substituição nucleofílica bimolecular (S_N2).



Esquema 10: Síntese de aril sulfonatos derivados de xilitan (±)-(34)

Os aril sulfonatos foram caracterizados por espectrometria de massas, IV e RMN de ^1H e de ^{13}C . Como exemplo, será descrita a caracterização do aril sulfonato (\pm)-(42).

A cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas foi uma importante ferramenta utilizada na identificação dos produtos formados. No espectro do composto (\pm)-(42) (Figura 6, p. 40) foi possível identificar o pico do íon molecular [$m/z = 329$].

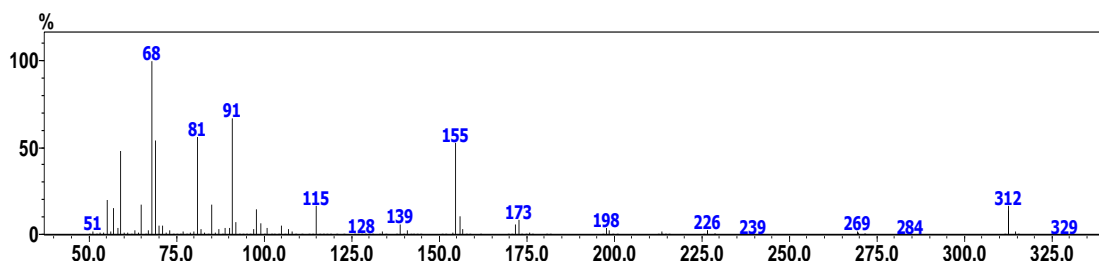


Figura 6: Espectro de massas do composto (\pm)-(42)

No espectro de infravermelho do composto (\pm)-(42) (Figura 7, p.40) a banda localizada na região de 1592 cm^{-1} foi atribuída a ligações $\text{C}=\text{C}$ de anéis aromáticos. Em 1355 cm^{-1} observou-se uma banda referente ao estiramento assimétrico do grupo $\text{S}(=\text{O})_2$ e entre $1150\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$ observaram-se bandas referentes ao estiramento das ligações C-O-C características de éteres cíclicos. Bandas referentes ao anel aromático com padrão *para*-substituído foram encontradas entre $954\text{-}809\text{ cm}^{-1}$.

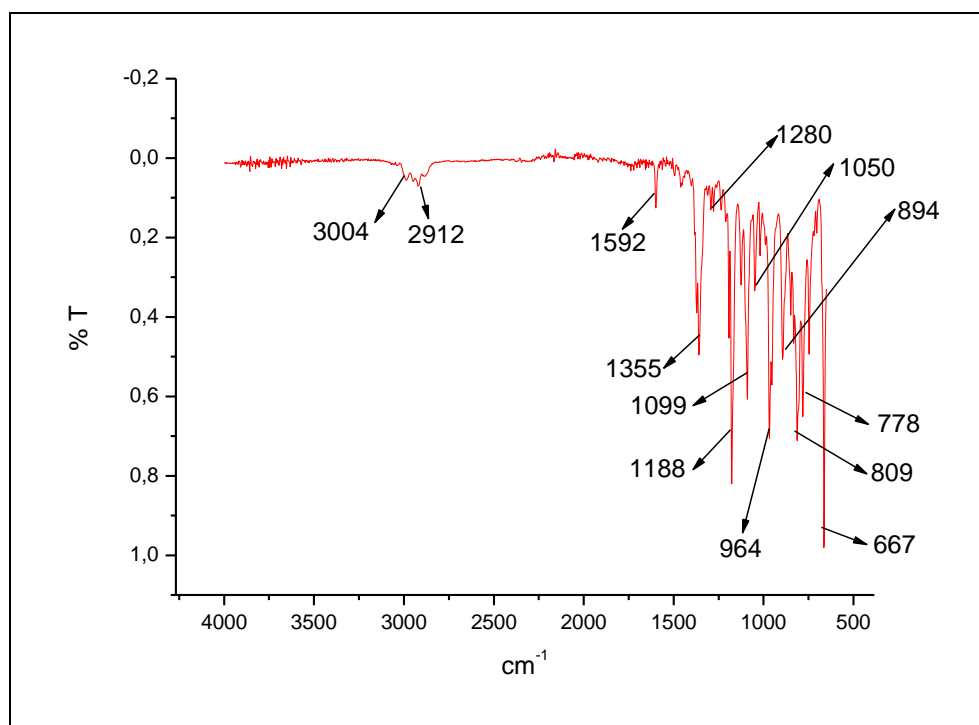


Figura 7: Espectro de IV do composto (\pm)-(42)

Na caracterização por RMN do composto (\pm)-(42) a atribuição dos sinais de ^{13}C foi realizada com auxílio do sub-espectro DEPT-135 (Figura 26, p. 90). Foi realizada a correlação entre alguns dos sinais de ^{13}C e de ^1H por meio do espectro bidimensional HSQC. A correlação entre os sinais de ^1H no espectro bidimensional COSY permitiu a atribuição do acoplamento entre os prótons.

A similaridade estrutural dos aril sulfonatos derivados de xilitan, (diferenciados apenas pelo grupo substituinte no anel aromático), resultou em um padrão de multiplicidade e deslocamento dos sinais de ^1H e de ^{13}C nos espectros de RMN. Dessa forma, aqui são discutidas apenas as atribuições dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C para o composto (\pm)-(42), como um exemplo. As atribuições de sinais para os demais aril sulfonatos (\pm)-(37) a (\pm)-(42) estão descritas na parte experimental desse trabalho.

Na elucidação por RMN de ^1H do composto (\pm)-(42) (Figura 8, p. 42) observaram-se como sinais dois singletos (δ 1,33 ppm e 1,38 ppm) referentes aos hidrogênios metílicos e um singlete (δ 2,45 ppm) que foi atribuído aos hidrogênios do grupo metila diretamente ligado ao anel aromático. Também foram observados dois dupletos (δ 7,36 ppm e 7,79 ppm) correspondentes aos hidrogênios do anel aromático e um multiplete (δ 3,76 - 4,01 ppm) que foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H1 e H5. O acoplamento entre os prótons H3 (δ 4,19 ppm) e H2 (δ 4,84 ppm) foi observado por meio da correlação H-H no espectro COSY, onde também foi observada a correlação entre os hidrogênios aromáticos H9 e H10 e os prótons H5 e H4 (Figura 9, p. 43).

A análise do espectro bidimensional HSQC (Figura 10, p. 44) demonstrou a correlação entre os prótons H2 (δ 4,84 ppm) e H4 (δ 4,35 ppm) com os respectivos carbonos C2 (δ 84,48 ppm) e C4 (δ 73,62 ppm).

A atribuição dos sinais presentes no espectro de ^{13}C mostraram a presença de carbonos quaternários em δ 97,87 ppm, 133,39 ppm e 145,46 ppm referentes aos carbonos C6, C8 e C11, respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos metílicos C7, C7' e C12 aparecem em δ 19,34 ppm, 21,80 ppm e 28,64 ppm, respectivamente (Figura 11, p. 45)

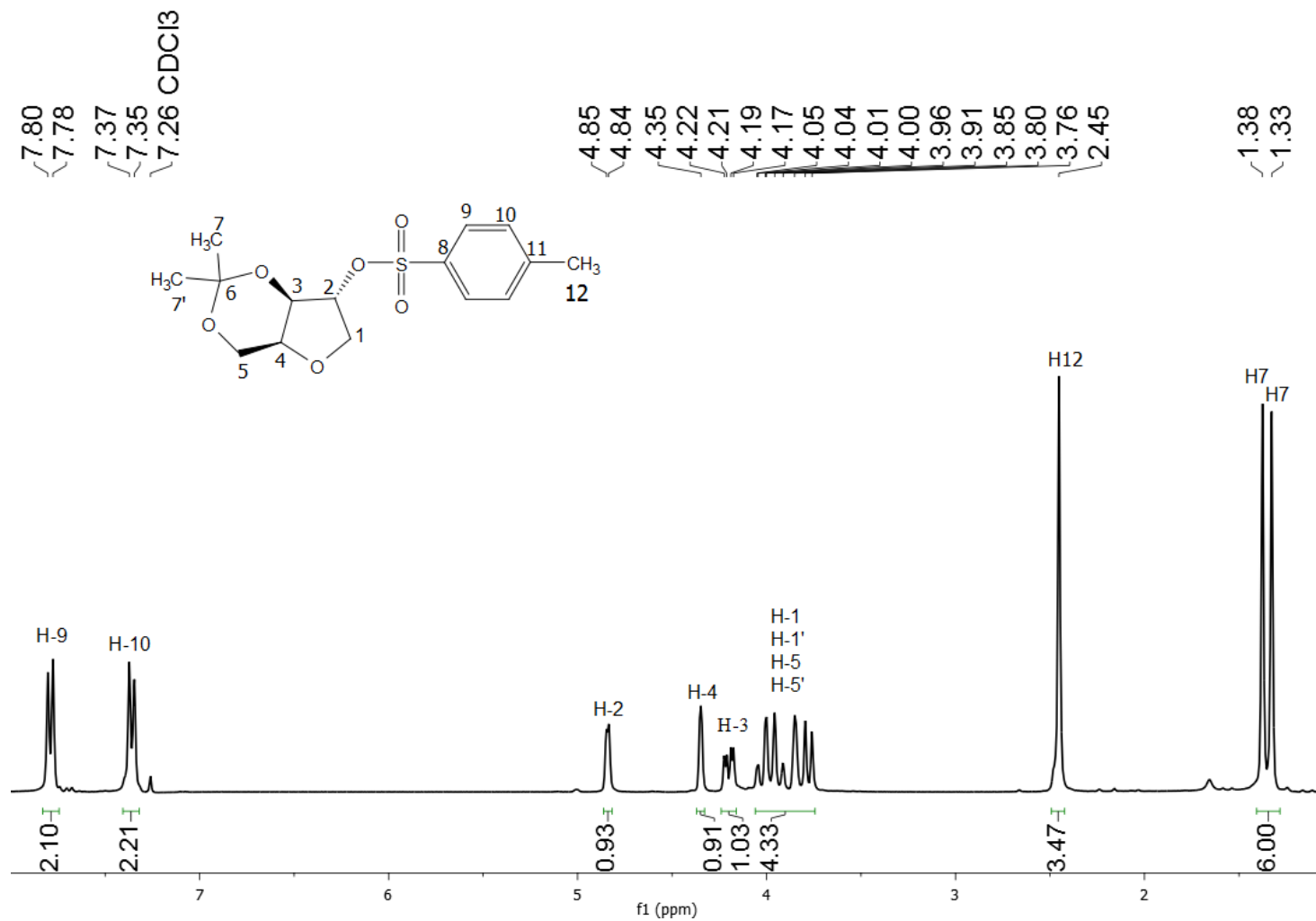


Figura 8: Espectro de RMN de ¹H do composto (±)-(42) (CDCl₃, 300MHz)

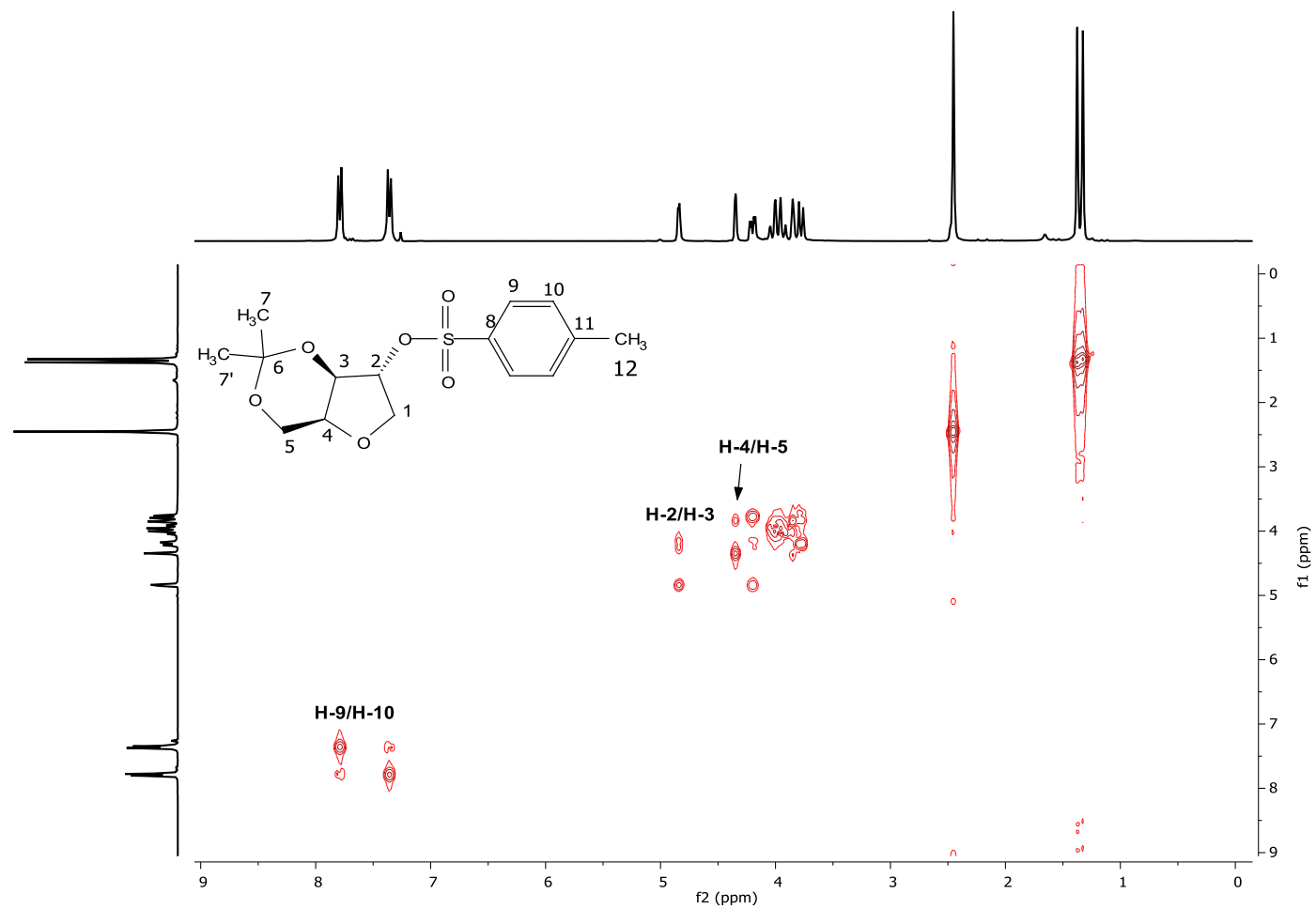


Figura 9: Mapa de contorno homonuclear COSY de (±)-(42) (CDCl₃, 300 MHz)

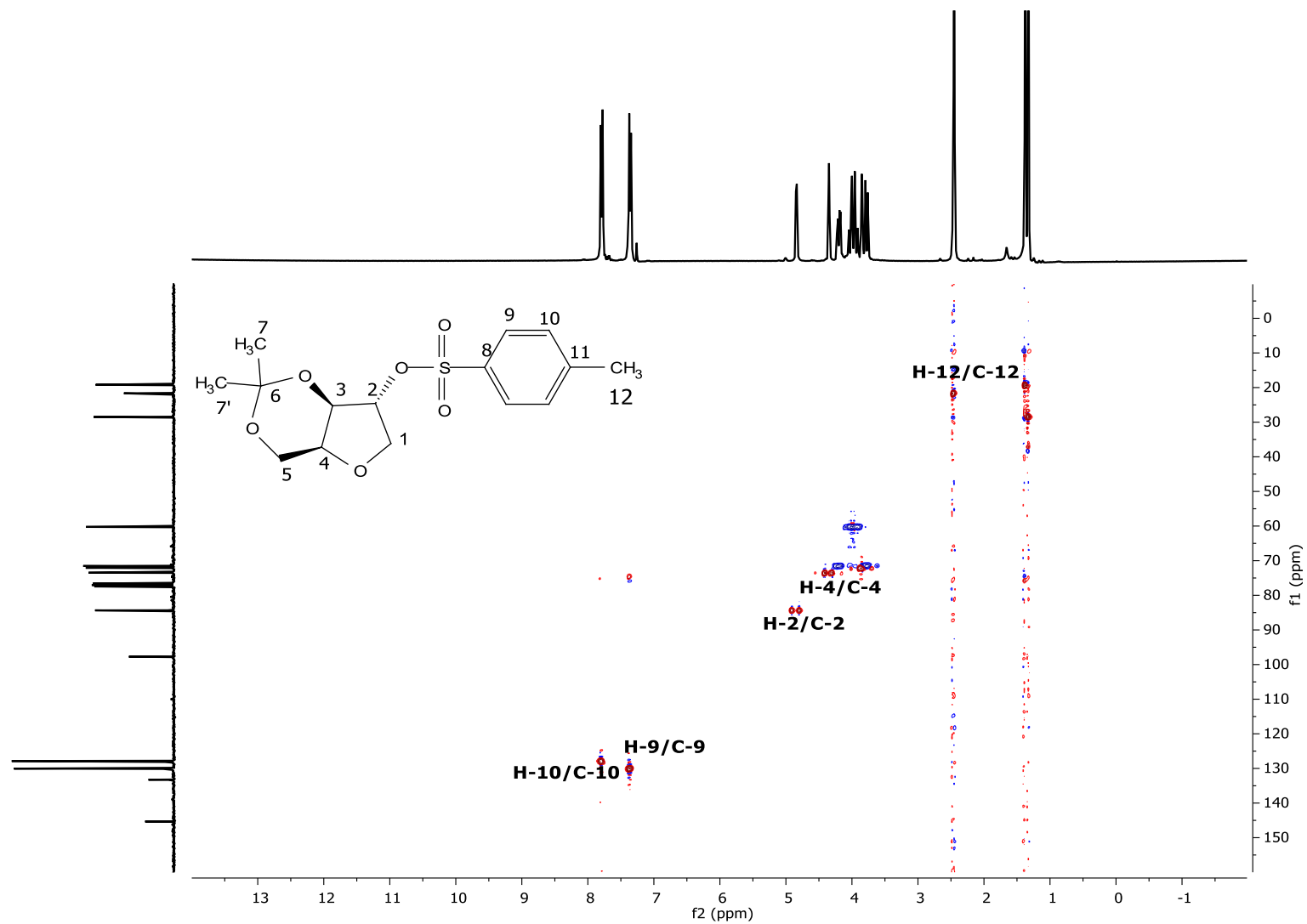


Figura 10: Mapa de contorno heteronuclear HSQC de (±)-(42) (CDCl_3 , 300 MHz)

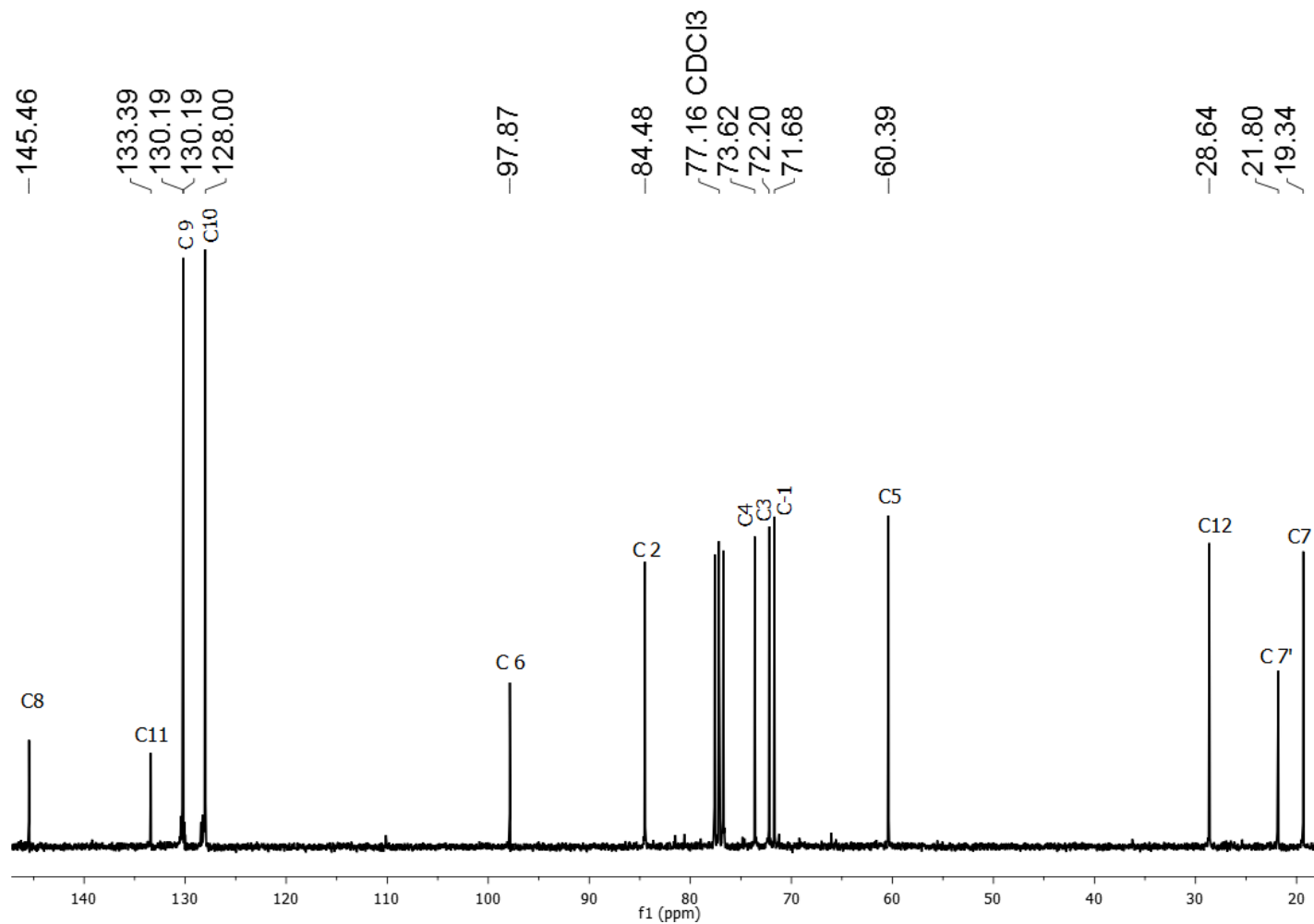
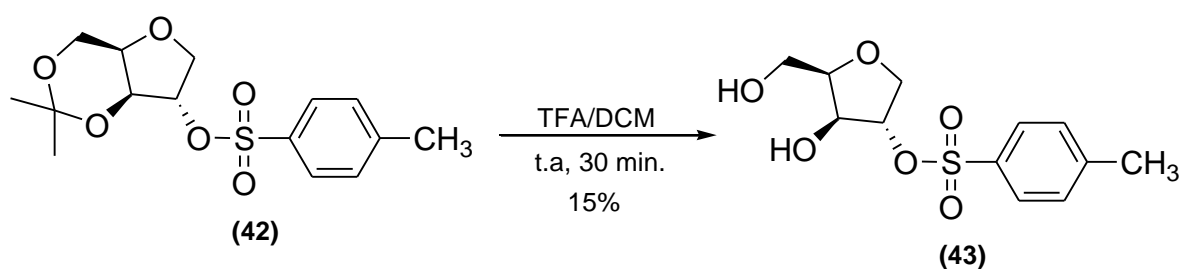


Figura 11: Espectro de RMN ¹³C do composto (±)-(42) (CDCl₃, 75 MHz)

6.5. Desproteção das hidroxilas do acetal do composto (±)-(42)

A desproteção das hidroxilas do grupo acetal de (±)-(42) teve como intuito avaliar a influência dessas hidroxilas livres sobre a atividade anti *T. cruzi* em comparação com os derivados protegidos. Foram realizadas algumas tentativas para a desproteção do grupo acetal com ácidos inorgânicos (ácido clorídrico e ácido sulfúrico em meio aquoso), e com ácidos orgânicos (ácido *p*-toluenossulfônico e ácido acético glacial) em metanol, e ácido trifluoroacético (TFA) em metanol e em diclorometano. O produto desprotegido (±)-(43) (Esquema 11, p.46) foi obtido em TFA/DCM, conforme descrito por White *et al.*³⁴.

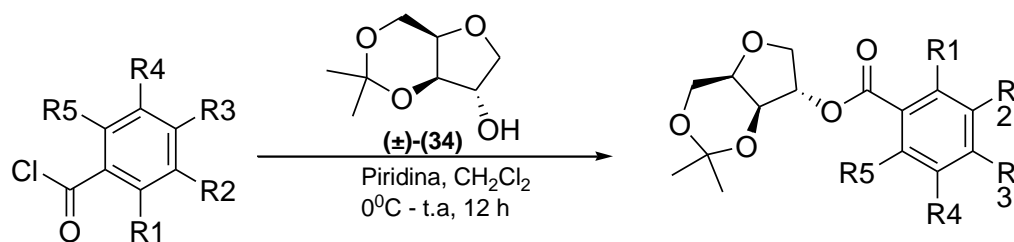


Esquema 11: Remoção do grupo acetal de (±)-(43)

A formação do produto foi confirmada por RMN de ¹H, pela ausência do sinal dos singletos correspondentes aos hidrogênios do grupos metila do acetal. Foi observado um único singlete em δ 2,46 ppm, referente ao substituinte metila ligado ao anel aromático (Figura 30, p. 92).

6.6. Ésteres derivados de xilitan (±)-(46) a (±)-(51)

Ésteres derivados de xilitan foram obtidos a partir da esterificação do composto (±)-(34) com diferentes cloretos de benzoíla substituídos (Esquema 12, p. 47), seguindo metodologia descrita por Lin *et al.*³⁵



- (46) R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = OCH₃
 (47) R1 = R3 = R4 = R5 = H, R2 = NO₂
 (48) R1 = R2 = R5 = H, R3, R4, R5 = (OCH₃)₃
 (49) R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = Cl
 (50) R1 = R2 = R3 = R4 = R5 = H
 (51) R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = C H₃

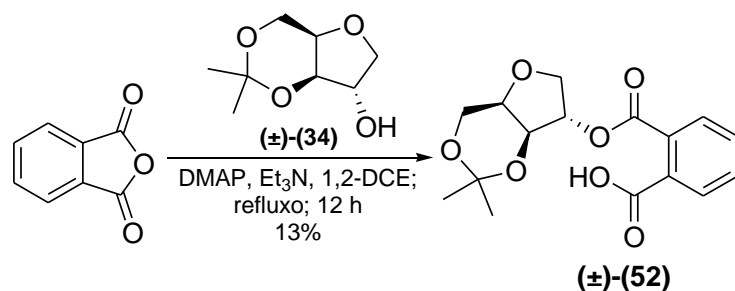
- (±)-(46) 25%
 (±)-(47) 63%
 (±)-(48) 12%
 (±)-(49) 14%
 (±)-(50) 37,5%
 (±)-(51) 15%

Esquema 12: Síntese de ésteres derivados de xilitan

A conversão de cloretos de benzoíla em éster utilizando álcoois como nucleófilos, ocorre tipicamente pelo mecanismo de Adição → Eliminação.

Os rendimentos das reações foram influenciados pela presença do grupo nitro (eletro retirador) e a ausência de grupos substituintes eletro doadores no anel aromático, influenciaram nos rendimentos dos produtos finais. A presença do substituinte nitro na posição *meta* do anel retira densidade eletrônica da carbonila do cloreto de benzoíla, aumentando o caráter eletrofílico do carbono carbonílico, e conseqüentemente a reatividade nesse sítio. A ausência de grupos doadores de densidade eletrônica também contribui para o aumento da reatividade nesse carbono (grupos doadores aumentam a densidade eletrônica sobre a carbonila, tornando-a menos reativa) o que justificaria o maior rendimento para os derivados (±) (47) e (±) (50) respectivamente.

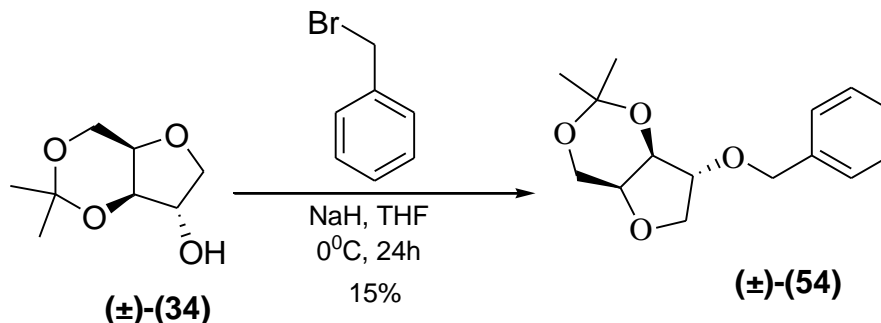
Outro éster derivado de xilitan também foi obtido após a esterificação do composto (±) (34) com anidrido ftálico, levando à formação do composto (±) (52) (Esquema 13, p. 48). Esse produto foi obtido com o objetivo de se avaliar a influência dos grupos éster e ácido carboxílico sobre a atividade biológica. Na caracterização por RMN de ¹³C (Figura 52, p. 103) do composto (±)-(52), podem ser destacados os sinais referentes às carbonilas do éster e do ácido carboxílico presentes em δ 166,24 ppm e 166,87 ppm, respectivamente.



Esquema 13: Síntese do derivado de anidrido ftálico (\pm)-(52)

6.7. Síntese de éteres derivados de xilitan (\pm)-(54) e (\pm)-(55)

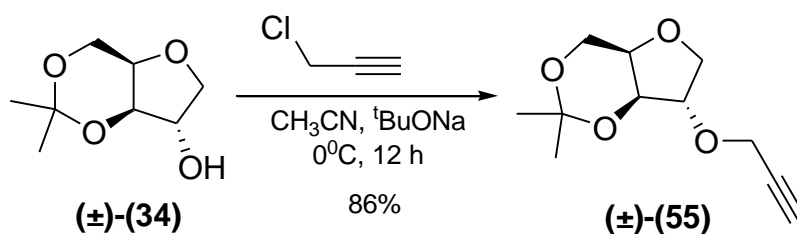
Um éter derivado de xilitan foi obtido a partir da reação de eterificação na hidroxila livre do composto (\pm)-(34) empregando-se brometo de benzila (Esquema 14, p. 48), seguindo metodologia descrita por Kazemi *et al*³⁶. Esse éter foi obtido com o intuito de se avaliar a influência do grupo alquila sobre a atividade biológica testada, e verificar a importância da carbonila dos ésteres sintetizados comparativamente ao grupo alquila do éter. Na caracterização do produto (\pm)-(54) por RMN de ¹H pode ser destacado um singlete em δ 4,57 ppm que foi atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila (Figura 54, p. 104).



Esquema 14: Síntese de éter derivado de xilitan (\pm)-(54)

A síntese de éteres *via* reação de Williamson é o método mais simples e popular de preparação desses compostos. A reação ocorre por substituição nucleofílica de halogenetos por íons alcóxido, que são obtidos a partir da remoção de um próton do álcool, utilizando hidreto de sódio³⁶.

A eterificação da hidroxila livre do composto (\pm)-**(34)** empregando-se cloreto de propargila, resultou na obtenção do alcino (\pm)-**(55)**, um “bloco construtor” para a síntese de 1,2,3-triazóis derivados de xilitan. O produto foi obtido a partir da metodologia descrita por Pereira *et al.*³⁷ (Esquema 15, p. 49).



Esquema 15: Síntese do composto (\pm)-**(55)**

Na análise de RMN de ¹H do alcino (\pm)-**(55)** pode-se destacar o singlete em δ 2,45 ppm referente ao hidrogênio H1' (Figura 12, p. 50).

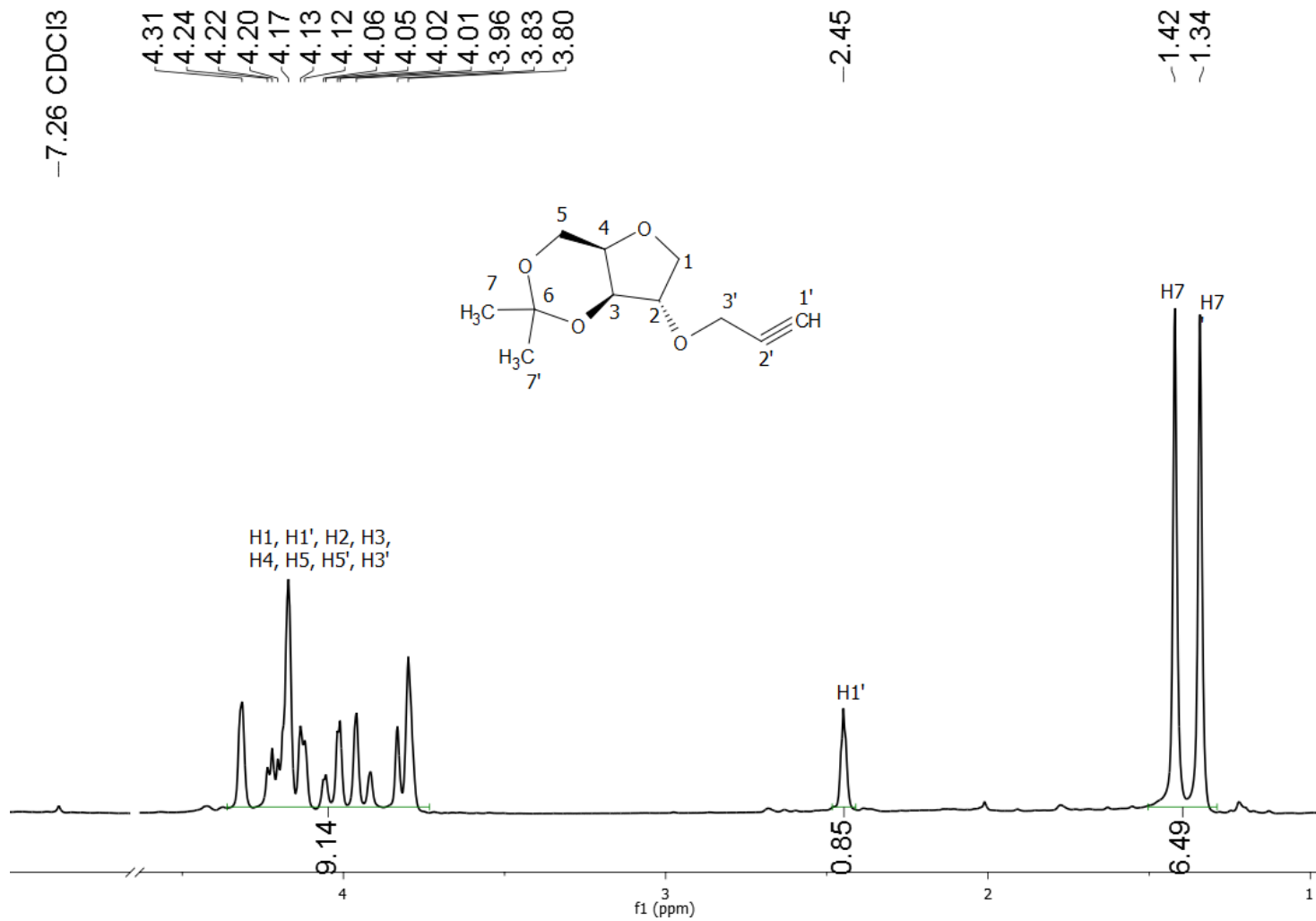
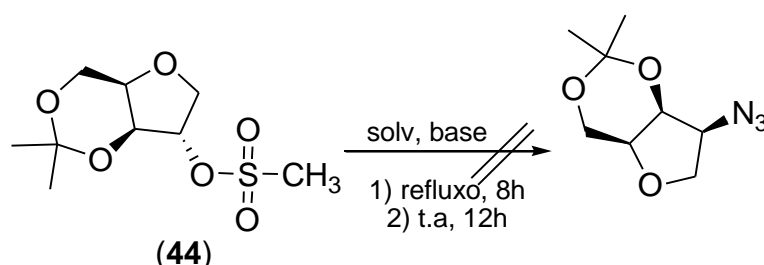


Figura 12: Espectro de RMN de ¹H do composto (±)-(55) (CDCl₃, 300 MHz)

6.8. Síntese de azidas aromáticas

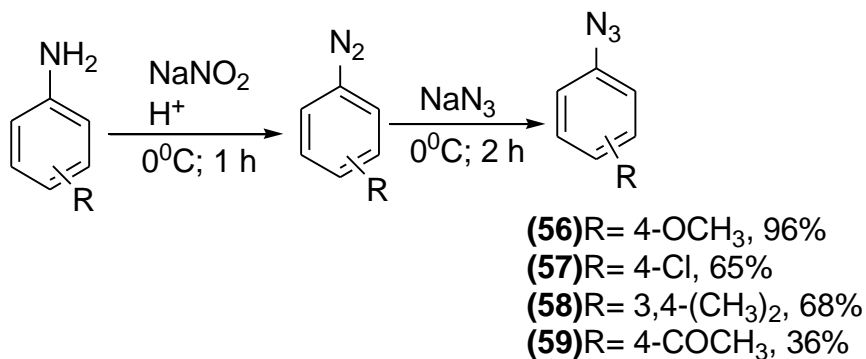
Nessa parte do trabalho, foram obtidas aril azidas para sua posterior utilização na síntese de 1,2,3-triazóis derivados de xilitan.

Na primeira tentativa de síntese, tentou-se a introdução de um grupo azida no composto (\pm)-(44) empregando-se uma reação para a substituição do grupo mesila desse composto por um grupo azida (N_3), usando uma adaptação da metodologia descrita por Kutonova *et al.*³⁸ (Esquema 16, p. 51). Diferentes bases (carbonato de potássio, *tert*-butóxido de sódio e hidróxido de potássio) e solventes (DMF e THF) foram empregados sob variação dos parâmetros temperatura e tempo de reação. Ao final de todos os experimentos, foi observada a recuperação do material de partida ou a formação da olefina (\pm)-(45).



Esquema 16: Tentativa de síntese de uma azida a partir do xilitan mesilado

Usando uma nova abordagem metodológica, os sais de arenodiazônio foram os substratos utilizados para a obtenção de azidas orgânicas. Esses sais foram facilmente preparados a partir da reação clássica de diazotação de anilinas aromáticas³⁸ e não foram isolados por serem muito instáveis. As aril azidas foram geradas *in situ*, a partir da adição de azida de sódio ao balão contendo os sais de arenodiazônio³³, resultando nos produtos desejados (Esquema 17, p.51).



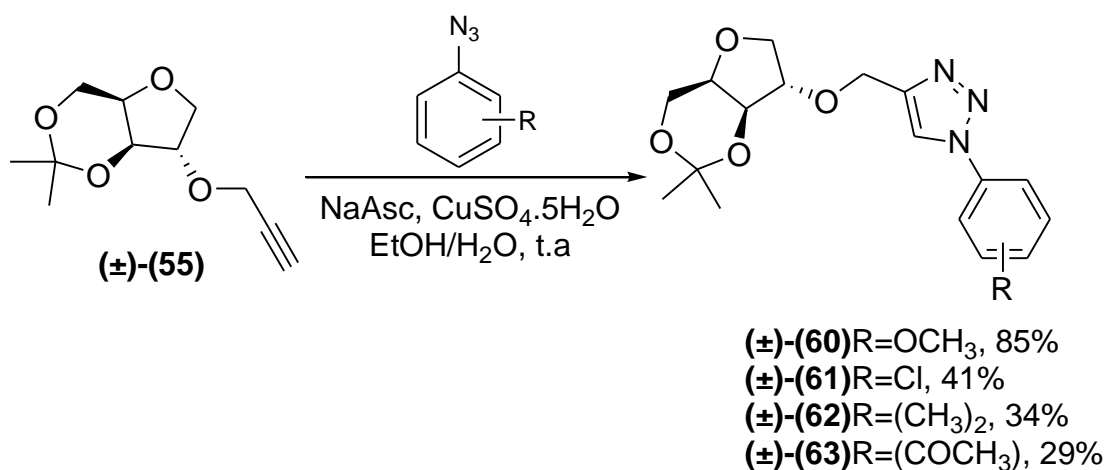
Esquema 17: Síntese de aril azidas a partir de sais de arenodiazônio

Apesar das azidas normalmente fazerem aparições de caráter transitório em síntese orgânica, esses compostos são únicos para efeito da química “click” envolvendo reações de cicloadição alcino azida catalisada por cobre(I), devido à estabilidade de azidas em água, na presença de oxigênio e na maioria das condições de síntese orgânica³⁹.

6.9. Síntese dos 1,2,3-triazóis derivados de xilitan (±)-(60) a (±)-(63)

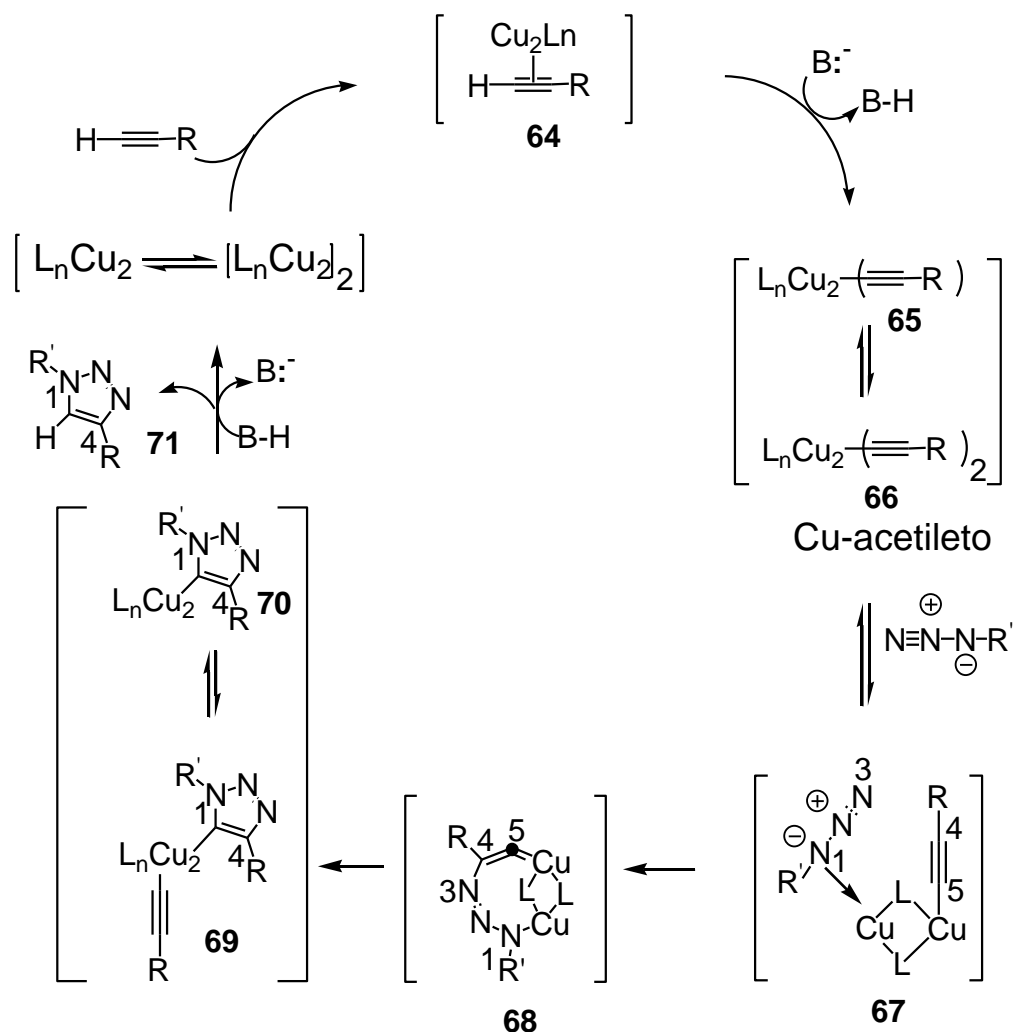
Após a obtenção do alcino (±)-(55) e das azidas aromáticas (56 a 59), procedeu-se à obtenção dos 1,2,3-triazóis derivados de xilitan via reação de cicloadição alcino - azida catalisada por cobre(I), conhecida como reação CuAAC, uma das mais versáteis reações enquadradas dentro da conhecida química “click”⁴⁰.

A metodologia empregada para a síntese dos triazóis derivados de xilitan foi adaptada de Farooq *et al.*⁴¹, que fizeram o uso de sais estáveis de cobre (I) como catalisadores, levando à formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos⁴⁰ (Esquema 18, p. 52).



Esquema 18: Síntese de 1,2,3- triazóis derivados de xilitan

Segundo Freitas *et al.*⁴⁰, a proposta mais detalhada e aceita atualmente sobre o mecanismo da reação click é a representada no ciclo catalítico do Esquema 19, p. 53.



L =ligante; B = base ou solvente.

Esquema 19: Proposta mecanística para a reação do tipo “click”.

Matematicamente, há indícios de que a complexação π entre o Cu (I) e o alcino terminal diminua o pKa do hidrogênio metínico para 9,8, o que possibilita a desprotonação em um sistema aquoso sem a necessidade de adição de bases, facilitando a formação do acetileto de cobre (65) e (66). Há evidências de que a formação do acetileto de cobre possa envolver dois centros metálicos, um ou dois alcinos ligantes e outros ligantes mais lábeis que competem pela ligação com a azida. Após a formação dos acetiletos de cobre (65) e (66), ocorre a complexação com a azida, gerando o complexo azida-acetileto (67). Nesse complexo azida-acetileto, o cobre tem um efeito sinérgico nos sítios reativos, tornando o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono do tipo β -vinilidênico mais nucleofílico, o que favorece o ataque para a formação do metalociclo (68). Esta etapa é que define a alta regioseletividade da reação.

Em seguida ocorre a contração do anel por uma associação transanular do par de elétrons não ligantes do N-1 com o orbital antiligante de C-5 fornecendo os triazóis de cobre (**69**) e (**70**), intermediários já isolados. Por fim, ocorre a protonação dos intermediários triazol de cobre (**69**) e (**70**) com a formação do produto final (**71**) e regeneração do catalisador⁴⁰.

Nesse trabalho, para a síntese dos 1,2,3-triazóis derivados de xilitan foi testado inicialmente como solvente o uso de uma mistura de diclorometano/água, na proporção 1:1, sendo observada a formação de duas fases no meio reagente. Esse fato pode ter sido responsável por se ter recuperado apenas material de partida após as reações.

Sharpless, *apud* Freitas *et al.*⁴⁰, enfatizaram em seus estudos a não necessidade dos materiais de partida estarem dissolvidos no solvente da reação observando que, na maioria dos casos, a reação acontecia de forma muito eficiente desde que fosse mantida forte agitação. Os resultados desses primeiros estudos mostravam que a reação, mesmo com os materiais de partida apenas suspensos em água, ocorria rapidamente e com excelentes rendimentos. Atualmente, muitos autores defendem que a solubilidade dos reagentes é vital para o sucesso da reação.

Assim, substituiu-se o solvente diclorometano por etanol e a mistura etanol/água foi utilizada na razão 1:1. Foi observada a formação de apenas uma fase no meio reagente e foram obtidos quatro, dentre os doze produtos que se tentou obter nessa parte do trabalho, o que nos fez concluir que a solubilidade não foi o único fator determinante para a não conversão de todas as azidas sintetizadas em 1,2,3-triazóis.

Golas *et al.*³⁹ relataram que a reatividade de alquilazidas depende tanto das propriedades eletrônicas dos substituintes quanto do efeito estérico conferido por esses. De modo geral, as reações mostram-se mais rápidas quando as azidas envolvidas apresentavam grupos retiradores de elétrons em suas estruturas e menor impedimento estérico, sendo que esse último fator revela a influência do fator estérico na coordenação terminal da azida com o cobre, para a formação do estado de transição.

As anilinas aromáticas disponíveis no laboratório possuíam, em sua maioria, substituintes na posição *orto* ao grupo azida, o que pode explicar a influência do fator estérico mencionado por Golas *et al.*³⁹ Apenas as azidas desimpedidas estericamente resultaram nos produtos 1,2,3-triazóis derivados de xilitan desejados.

Os quatro produtos obtidos foram devidamente caracterizados por RMN de ¹H, de ¹³C e IV. A seguir será discutida a caracterização do 1,2,3-triazol derivado de xilitan (\pm)-(**62**), como exemplo de como esses produtos foram caracterizados.

O espectro de **IV** do composto (\pm)-**(62)** apresentou bandas na região de 2936 cm^{-1} que foram atribuídas à ligação C-H de alifáticos (CH_3); entre $1440\text{-}1601\text{ cm}^{-1}$ que indicaram a presença de ligações C=C, referentes a anéis aromáticos (Figura 66, p. 111).

Na elucidação estrutural do composto (\pm)-**(62)** por RMN de ^1H (Figura 13, p.56) podem ser destacados os quatro singletos em δ 1,23 ppm, 1,39 ppm, 2,28 ppm e 2,31 ppm, referentes aos hidrogênios metílicos da molécula. Foram observados dois dupletos referentes aos hidrogênios H13 em δ 7,33 ppm e H12 em δ 7,60 ppm, e dois singletos com deslocamentos δ 7,70 ppm e δ 8,70 ppm referentes aos hidrogênios H16 e H10, respectivamente. Os sinais referentes aos hidrogênios do biciclo apareceram como um multiplete entre δ 3,33 - 4,39 ppm.

Os sinais de ^{13}C correspondentes aos carbonos metílicos C7 e C7' aparecem deslocados em δ 19,14 ppm e 28,85 ppm, e o sinal dos carbonos metílicos ligados ao anel aromático aparecem deslocados em δ 28,85 ppm. Os carbonos aromáticos da unidade 1,2,3-triazol C9 e C10 aparecem deslocados em δ 137,18 ppm e 144,81 ppm, respectivamente (Figura 14, p. 57).

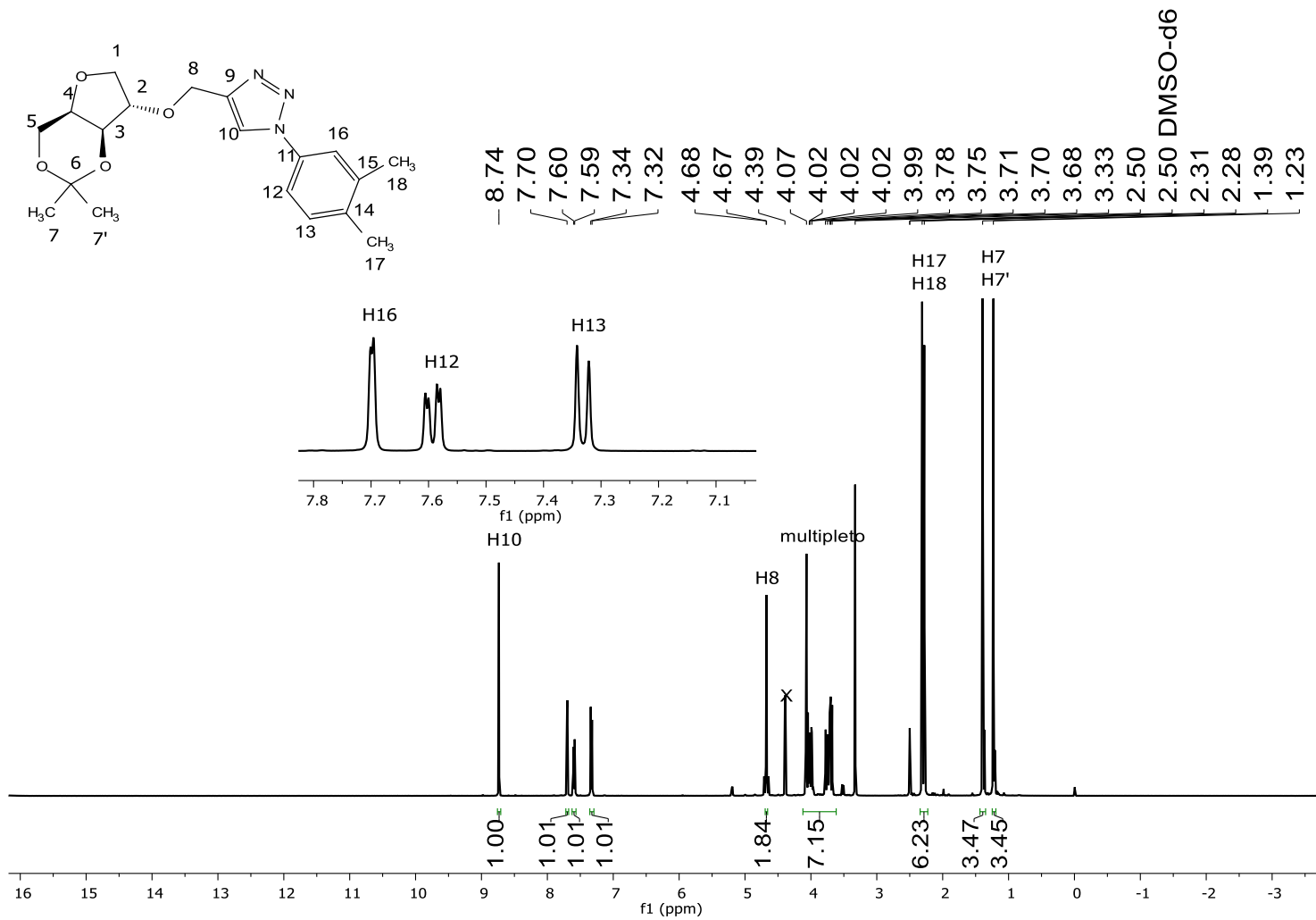


Figura 13: Espectro de RMN de ¹H de (±)-(62) (CDCl₃, 400 MHz)

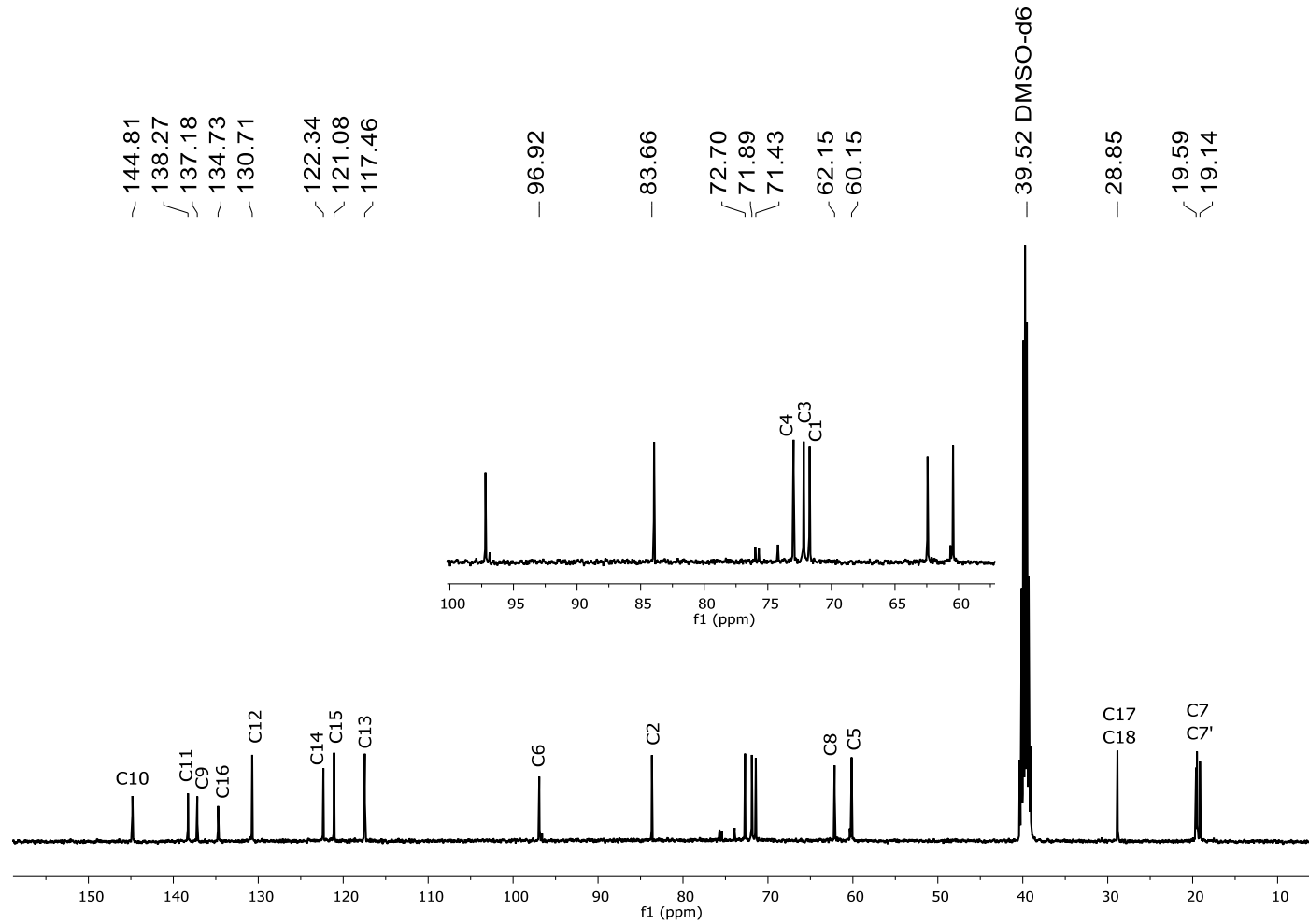


Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (\pm)-**(62)** (CDCl_3 , 100 MHz)

7. Testes biológicos

7.1. Teste de atividade anti *T. cruzi*

Os derivados de xilitan obtidos nesse trabalho foram avaliados quanto à atividade anti *T. cruzi* no Centro de Pesquisas René Rachou (Fiocruz), localizado em Belo Horizonte.

7.1.1. Resultados

Os resultados referentes à avaliação da atividade anti *T. cruzi* dos compostos (±)-(33) a (±)-(43), (±)-(45), (±)-(47) a (±)-(51), e (±)-(60) a (±)-(61) estão apresentados na Tabela 2, p.60. As seguintes informações podem ser encontradas nessa tabela: concentração inibitória (CI₅₀) sobre o parasito; concentração inibitória (CI₅₀) sobre células do hospedeiro vertebrado e índice de seletividade (IS). O valor de CI₅₀ sobre o parasito indica a concentração do composto que reduz o crescimento parasitário em 50%; os valores de CI₅₀ sobre células do hospedeiro indicam a concentração do composto que induz a morte de 50% dessas células. O índice de seletividade (IS) determina a ausência (ou não) de efeitos citotóxicos nas células do hospedeiro vertebrado. De acordo com Romanha *et al.*⁴², compostos que apresentam um índice de seletividade igual ou superior a 50 são altamente seletivos, sendo recomendados para testes *in vivo*.

A maioria dos compostos sintetizados foram submetidos a ensaios *in vitro* para a avaliação da atividade anti *T. cruzi*. O derivado de xilitan mais potente contra *T. cruzi* foi um éster de aril sulfonato contendo um grupo nitro no anel aromático cujo valor de IC₅₀ foi 2.69 µM e ligeiramente mais ativo do que Benzonidazol (CI₅₀ = 3.81 µM). Esse derivado foi mediantemente seletivo (IS = 13).

Os derivados aril sulfonatos (±)-(38), (±)-(41) e (±)-(42) também exibiram atividade contra o *T. cruzi*, ainda que em concentrações superiores ao benzonidazol. Os valores de CI₅₀ sobre o parasito foram respectivamente: > 29,2 µM, 6,64 µM e >16,4 µM. Assim como no caso do derivado (±)-(37), o melhor resultado entre esses três compostos foi conferido ao aril sulfonato contendo um grupo eletro retirador na posição *para* do anel aromático. Os compostos (±)-(38) e (±)-(42), contendo os substituintes doadores de elétrons no anel aromático foram menos potentes contra o parasito, o que sugere a influência desses grupos substituintes (retiradores e doadores de elétrons) na atividade desses compostos contra o *T. cruzi*.

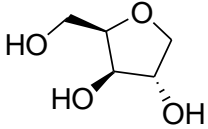
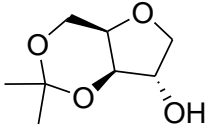
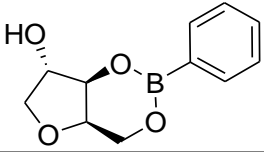
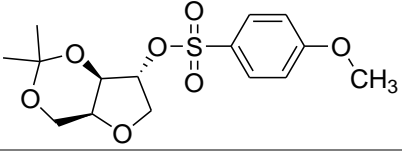
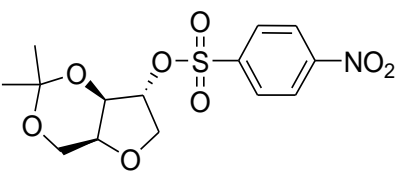
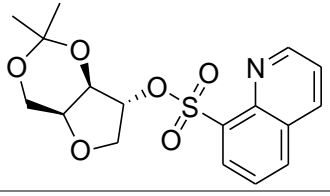
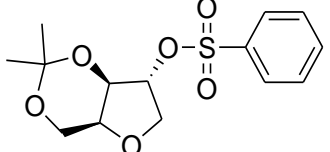
Os demais aril sulfonatos, contendo os substituintes metoxi, hidrogênio e cloro não apresentaram atividade contra o parasito, o que reforça a importância dos substituintes nitro, flúor, quinolina e metil na atividade desses compostos.

Dentre os ésteres derivados de xilitan testados, apenas o composto (\pm)-(49), contendo um substituinte cloro no anel aromático, foi ativo contra o *T. cruzi*, em concentrações superiores a 15,6 μ M. A presença dos outros substituintes (nitro, trimetoxi, hidrogênio e metil) ligados ao anel aromático não influenciou na atividade desses ésteres.

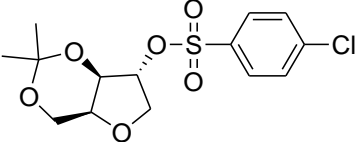
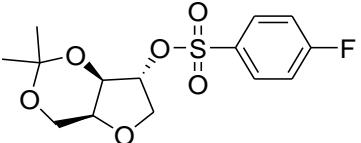
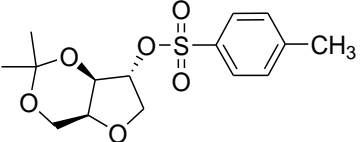
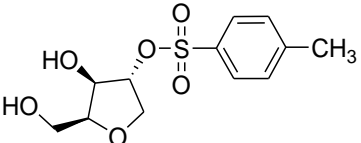
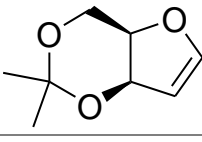
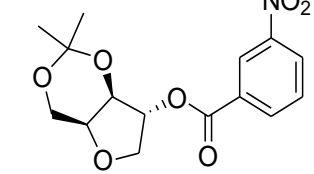
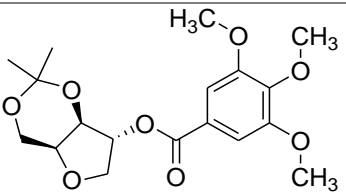
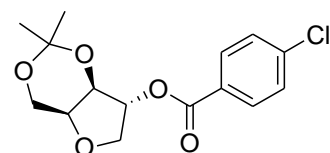
Com relação aos 1,2,3-triazóis derivados de xilitan avaliados (\pm)-(60) e (\pm)-(61), ambos se mostraram inativos contra o *T. cruzi*, o que não era esperado, dada a grande aplicação biológica de moléculas contendo a unidade triazol em suas estruturas.

Diante desses resultados pode-se sugerir a existência de uma relação entre os grupos substituintes retiradores de elétrons no anel aromático (nitro, flúor e cloro) e a atividade anti *T. cruzi*, uma vez que dentre os compostos que apresentaram alguma atividade, todos apresentam substituintes retiradores de elétrons. No entanto, são necessários estudos envolvendo o mecanismo de ação dessas moléculas sobre o parasito para melhor compreensão do efeito desses grupos.

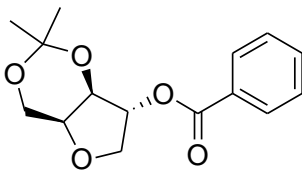
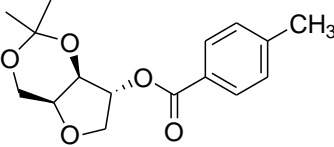
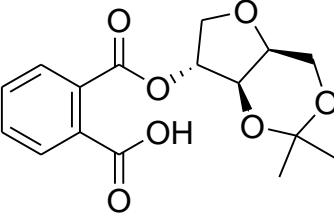
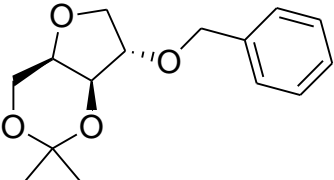
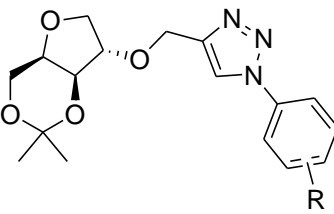
Tabela 2: Resultados dos testes *in vitro* anti *T. cruzi*

Nº (±)	Composto	C (µg/mL)	Atividade ¹ (%)	CI ₅₀ parasita ² µM	CI ₅₀ células ³ µM	SI ⁴
33		50	0	Inativo	-	-
34		50	19	Inativo	-	-
35		50	16	Inativo	-	-
36		80	14	Inativo	-	-
37		50	98	2,69 ± 2,2	35,9	13,3
		25	96			
		12,5	86			
		6,25	41			
		3,12	19			
1,56	12					
38		80	40	> 29,2 ± 3,0	-	-
		40	21			
		20	0			
39		10	Morte celular ⁵	Inativo	-	-
		5	5			
Ref	Benzonidazol	3,81 µM 1 µg/mL	-	3,81 µM 1 µg/mL	2.381 µM 625 µg/mL	625

Continua...

N ^o (±)	Composto	C (µg/mL)	Atividade ¹ (%)	CI ₅₀ parasita ² µM	CI ₅₀ células ³ µM	SI ⁴
40		80	0	Inativo	-	-
41		40 [≠] 20 [≠] 10	Morte celular [≠] 50* 3	6,64 ± 2,2	< 13,3	< 2
42		50 25 12,5 6,25 3,12	38 23 29 14 7	> 16,4 ± 2,2	-	-
43		50	22	Inativo	-	-
45		10 5	Morte celular [≠] 2	Inativo	-	-
47		80	0	Inativo	-	-
48		80	0	Inativo	-	-
49		50 25 12,5	43 27 7	> 15,6 ± 2,2	-	-
Ref	Benzonidazol	3,81 µM 1 µg/MI	-	3,81 µM 1 µg/mL	2.381 µM 625 µg/mL	625

Continua...

N ^o (±)	Composto	C (µg/mL)	Atividade ¹ (%)	CI ₅₀ parasita ² µM	CI ₅₀ células ³ µM	SI ⁴
50		80	3	Inativo	-	-
51		80	0	Inativo	-	-
52		80	0	Inativo	-	-
54		80	0	Inativo	-	-
						
	(60) R = OCH ₃	80	7	Inativo	-	-
	(61) R = Cl	80	0	Inativo	-	-
	(62) R = (CH ₃) ₂	80	0	Inativo	-	-
	(63) R = (COCH ₃)	80	0	Inativo	-	-
Ref	Benzonidazol	3,81 µM 1 µg/mL	-	3,81 µM 1 µg/mL	2.381 µM 625 µg/mL	625

¹Porcentagem de redução das formas amastigotas e tripomastigotas sob ação do composto.

²Concentração do composto que reduz o crescimento parasitário em 50%.

³Concentração do composto que induz a morte celular de 50% das células viáveis.

⁴IS = CI₅₀ do composto sobre as células dividido pelo CI₅₀ do composto sobre o parasita.

*50% de morte das células hospedeiras L929.

(MC[‡])[‡] 100% de morte das células hospedeiras L929.

[‡] Precipitados na solução final, o que indica pouca solubilidade em meio aquoso.

Os valores de CI₅₀ foram calculados através de interpolação linear.

7.2. Introdução: Teste de atividade antimicrobiana

O tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias e fungos ainda persiste como um desafio para a saúde pública. Apesar de existirem inúmeros antibióticos disponíveis para uso clínico, a resistência dos microrganismos frente a esses quimioterápicos, nas últimas décadas, reforça a necessidade substancial por novas classes de agentes antimicrobianos que possuam novos mecanismos de ação ou que sejam mais seguros e efetivos do que aqueles já disponíveis.

Na etapa final do presente trabalho, foram realizados testes de atividade antimicrobiana e antifúngica para alguns dos derivados de xilitan sintetizados. O interesse para a realização desses testes foi embasado relatos na literatura sobre a síntese e avaliação do potencial antiviral e antitumoral (Zhang *et al.*)²⁶ de compostos com estrutura análoga ao xilitan. Para os testes, os micro-organismos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios:

- Doenças infecciosas mais recorrentes: Candidíase (provocada pela *Candida albicans*, Levedura); Infecção urinária, pneumonia (provocadas pela *Escherichia coli*, Gram negativa); Meningite (provocada pela *Listeria monocytogenes*, Gram positiva); Infecções de origem hospitalar (associadas a *Providencia rettgeri*, Gram negativa); Infecções cutâneas e pneumonia (provocados por *Staphylococcus aureus*, Gram positiva).
- Micro-organismos que são parte da flora normal do organismo humano;
- Micro-organismos que são muito estudados por apresentarem histórico de resistência a antimicrobianos.

Testes de atividade antimicrobiana quantitativa

A atividade antimicrobiana quantitativa foi determinada a partir do método de microdiluição seriada 1:2 para determinação da concentração inibitória mínima (CIM), ou seja, a última concentração do composto em que não houve crescimento bacteriano. Este método de microdiluição em microplacas de 96 poços gera uma relação geométrica decrescente de concentração. Dessa forma, à medida que a concentração do composto diminui, pode-se observar o momento em que há o crescimento microbiano, sendo determinada a concentração inibitória mínima, ou seja, a última concentração onde não há crescimento do micro-organismo. A CIM foi expressa em μM .

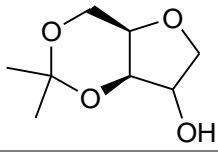
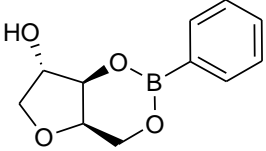
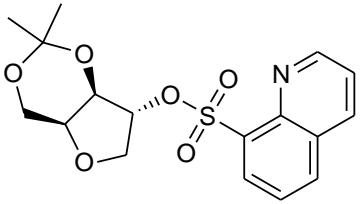
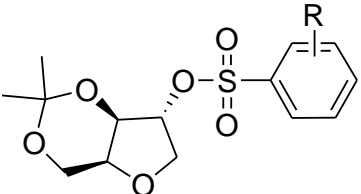
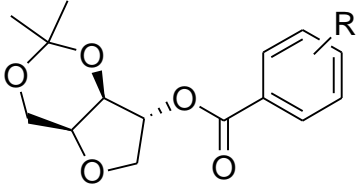
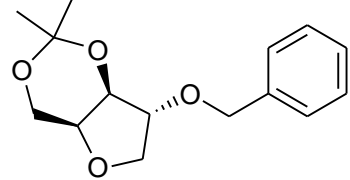
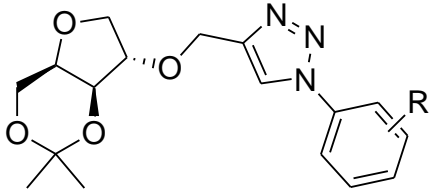
7.3. Resultados

Os resultados dos testes antimicrobiano e antifúngico estão apresentados na Tabela 3, p.65. Para a avaliação da atividade dos nossos compostos frente aos microrganismos testados, não foi utilizado nenhum fármaco de referência para efeito de comparação das atividades antimicrobiana e antifúngica, pois o foco central dos testes trabalho é a busca pela atividade biológica.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 3, muitos dos derivados xilitan foram mediantemente ativos contra diferentes estirpes bacterianas e fúngica. As melhores respostas de atividade foram exibidas para as bactérias *Providencia rettgeri* e *Listeria monocytogenes* e para o fungo *C. albicans*. Os compostos mais ativos contra a bactéria *Providencia rettgeri* com seus respectivos valores da CIM foram (±) **(35)** (6,86 µM), (±) **(38)** (5,69µM) e (±) **(40)** (5,43 µM), enquanto o composto (±) **(54)** (8,24 µM) foi o mais ativo contra a bactéria *L. monocytogenes*. Os compostos que apresentaram melhor atividade contra o fungo *C. albicans* foram (±) **(34)** (13,75 µM) e (±) **(47)** (10,08 µM).

Por se tratar de testes iniciais, os resultados para os ensaios antimicrobiano foram bastante promissores. Diante disso, novos estudos devem ser realizados para estabelecer relações de atividade estruturais e determinar o mecanismo de ação, a fim de otimizar os melhores candidatos e testa-los para outros tipos de bactérias e fungos.

Tabela 3: Atividade antimicrobiana e antifúngica (CIM em μM) de derivados de xilitan

N ^o (\pm)	Estrutura	<i>P. rettgeri</i> (μM)	<i>L. monocytogenes</i> (μM)	<i>E. coli</i> (μM)	<i>S. aureus</i> (μM)	<i>C. albicans</i> (μM)
34		>174	>174	>174	>174	>174
35		6,86	27,5	>220	>220	13,75
38		5,69	91,25	91,25	>365	91,25
						
(36)	R = 4-OCH ₃	>344	>344	>344	>344	>344
(37)	R = 4-NO ₂	>359	>359	>359	>359	179,5
(40)	R = 4-Cl	5,43	>348	>348	>348	174
(41)	R = 4-F	>332	>332	>332	>332	>332
						
(47)	R = 3-NO ₂	20,19	161,5	80,7	>323	10,08
(48)	R = 3,4,5-(OCH ₃) ₃	>368	<2,87	>368	>368	>368
54		>264	8,24	>264	>264	>264
						
(60)	R = 4-OCH ₃	< 2,82	90,25	90,25	>361	>361
(61)	R = 4-Cl	<2,85	90,25	90,25	>365	182,5
(62)	R = 3,4-(CH ₃) ₂	11,20	>359	>359	>359	22,44
(63)	R = 4-C(O)CH ₃	23,31	>373	>373	>373	93,25

8. Considerações Finais

Considerando os objetivos propostos e os resultados obtidos, algumas considerações podem ser feitas: nesse trabalho foram obtidos 24 derivados de xilitan que foram avaliados quanto ao potencial biológico.

Por meio de metodologias adaptadas da literatura, foram obtidos ésteres a partir da esterificação na hidroxila livre do xilitan empregando cloretos de benzenossulfonila e cloretos de acila com diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons. As estratégias de síntese desses compostos se mostraram satisfatórias e, no caso dos cloretos ácidos, a natureza do grupo substituinte presente no anel aromático influenciou no rendimento final dos derivados de ésteres, uma vez que substituintes retiradores de densidade eletrônica aumentam o caráter eletrofílico do carbono carbonílico e, conseqüentemente a reatividade nesse sítio, o que resultou em produtos com maiores rendimentos.

A esterificação da hidroxila livre do xilitan empregando anidrido ftálico resultou em um derivado de xilitan contendo as funções éster e ácido carboxílico. O produto foi obtido com bom rendimento e foi posteriormente avaliado quanto ao seu potencial biológico. Foi possível explorar as hidroxilas vicinais do xilitan desprotegido por meio da formação de um “complexo” entre as hidroxilas do xilitan e o ácido fenilborônico. O éster fenilboronato obtido, foi avaliado quanto ao seu potencial biológico.

Derivados de xilitan contendo a função éter foram obtidos a partir da síntese de Williamson. O éter contendo a função alcino terminal foi utilizado como “bloco construtor” na síntese de derivados 1,2,3-triazólicos, empregando diferentes sais de arenodiazônio a partir da reação de cicloadição alcino-azida catalisada por Cu (I). Os 1,2,3-triazóis derivados de xilitan foram obtidos em bons rendimentos e foram submetidos a avaliação biológica.

Outras tentativas de síntese de derivados de xilitan foram realizadas. A princípio, um derivado insaturado de xilitan foi obtido para ser utilizado na síntese de adutos de Heck, empregando diferentes sais de arenodiazônio. No entanto a estereoquímica do derivado insaturado (olefina) parece não ter contribuído para a obtenção dos adutos, sendo verificado ao final das sínteses apenas a recuperação do material de partida.

O potencial biológico dos derivados de xilitan foi avaliado por meio do teste de atividade anti *T. cruzi* e teste de atividade antimicrobiana. Alguns dos derivados de xilitan sintetizados apresentaram atividade nos testes *in vitro* contra as formas infectantes de *T. cruzi*. E apesar desses compostos não apresentarem alta seletividade, alguns dos resultados obtidos mostraram-se promissores, podendo ser utilizados em trabalhos futuros envolvendo outros tipos de doenças.

Quanto à atividade antimicrobiana, os resultados também se mostraram promissores pois muitos dos compostos sintetizados inibiram o crescimento das bactérias e do fungo testados, sendo empregada baixas concentrações dos compostos testados.

Dessa forma, esse trabalho que teve como foco a síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados de xilitan cumpriu seu objetivo. A questão do baixo rendimento observado para alguns dos derivados de xilitan, nesse momento não foi relevante, pois o objetivo do trabalho consistiu na síntese de compostos para avaliação da atividade biológica. Por se tratar de um estudo pioneiro de aplicação dessas moléculas em testes de atividade anti *T. cruzi* os resultados obtidos foram muito relevantes, servindo de base para futuras pesquisas envolvendo derivados de xilitan.

9. Referências Bibliográficas

1. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/ministerio/principal/secretarias/svs/doenca-de-chagas> > Acesso em 15/04/2016
2. Ministério da saúde. “Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013”. Boletim Epidemiológico. Secretaria de vigilância em saúde, V. 46, 1-9, **2015**.
3. Passos, L.A.C; Guaraldo, A.M.A; Barbosa, R.L; Dias, V.L; Pereira, K.S; Schimit, F.L; Franco, R.M.B; Alves, D. P. “Sobrevivência e infectividade do *Trypanosoma cruzi* na polpa de açaí: estudo in vitro e in vivo”. Epidemiologia e serviços de Saúde. vol.21, 223-232, **2012**.
4. Serafim, R. A. M. “Anti-chagásicos potenciais: Estudos sobre a síntese de pró-fármacos recíprocos de bioisómeros do hidroximetilnitrofuril e de liberador de óxido nítrico”. **2011**. 90 págs. Dissertação. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo.
5. Neves, D. P.; Melo, A. L.; Genaro. U.; Linardi, P. M. “Parasitologia Humana”. 9ª edição. Ed. Atheneu. Belo Horizonte. **1995**.
6. http://www.who.int/chagas/home_symptoms_more/en/# World Health Organization (WHO). Acesso em 12/03/2016.
7. Barbosa, A. F. S. “Descoberta de novos quimioterápicos para tratamento da doença de chagas”. **2010**. 93 págs. Dissertação. Universidade Federal de Pernambuco.
8. Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes (LAFEPE). Disponível em <<http://www.lafepe.pe.gov.br/>> acesso em 22/03/2016
9. Dias, L.C; Desso, M.A. “Quimioterapia da doença de chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos”. Química Nova. Vol.32, 2444 – 2457. **2009**.
10. Filho, G.B. O; Cardoso, M. V.O; Espíndola, J.W. P; Ferreira, L. F G. R; Simone, C. A; Ferreira, R. S; Coelho, P. L; Meira, C. S; Moreira, D. R. M; Soares, M. B. P; Leite, A. C. L. “Structural design, synthesis and pharmacological evaluation of 4-thiazolidinones against *Trypanosoma cruzi*”. Bioorganic and Medicinal Chemistry. Vol. 23, 7478 – 7486. **2015**.
11. Coura, J.R; Castro, S.L. “A critical review on chagas disease chemotherapy”. Memórias do Instituto Oswaldo cruz. Vol.97, 3-24. **2002**.
12. Muscia, G.C; Cazorla, S. I; Frank, F.M; Borosky, G.L; Buldain, G. Y; Asís, S. E; Malchiodi, E.L. “Synthesis, trypanocidal activity and molecular modeling studies of 2-alkylaminomethylquinoline derivatives”. European Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 46, 3696 – 3703. **2011**.
13. Caputto, M. E; Cicarelli, A; Frank, F; Moglioni, A. G; Moltrasio, G. Y; Vega, D; Lombardo, E; Finkielstein, L. M. “Synthesis and biological evaluation of some novel

1-indanone thiazolyldrazone derivatives as anti-Trypanosoma cruzi agentes”. European Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 55, 155 – 163. **2012**.

14. Andrade, P; Galo, O, A; Carvalho, M.R; Lopes, C.D; Carneiro, Z.A; Costa, R, S; Melo, E.B; Silva, J.S; Carvalho, I. “1,2,3-Triazole-based analogue of benznidazole displays remarkable activity against Trypanosoma cruzi”. Biorganic and Medicinal Chemistry. Vol. 23, 6815 – 6826, **2015**.

15. Carvalho, S.A; Feitosa, L.O; Soares, M; Costa, T.E.M.M; Henriques, M.G; Salomão, K; Castro, S. L; Kaiser, M; Brun, R; Wardell, J, L; Wardell, S. M. S. V; Trossini, G.H.G; Andricopulo, A,D; Silva, E.F; Fraga, C.A.M. “Design and synthesis of new (E)-cinnamic N-acylhydrazones as potente antitrypanosomal agentes”. European Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 54, 512 – 521. **2012**.

16. Coa, J.C; Castrillón, W; Cardona, W; Carda, M; Ospina, V; Muñoz, J.A; Vélez, I.D; Robledo, S.M. “Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activity of quinoline-hydrazone hybrids”. European Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 101, 746-753. **2015**.

17. Papadopoulou, M.V; Trunz, B.B; Bloomer, W.D; Mckenzie, C; Wilkson, S.R; Prasittichai, Chaiya; Brun, R; Kaiser, M; Torreele, E. “Novel 3-Nitro-1H-1,2,4-triazole-Based Aliphatic and Aromatic Amines as Anti-Chagasic Agents”. Journal medicinal Chemistry. Vol. 54, 8214-8223, **2011**.

18. Silva, C. F; Silva, P.B; Batista, M. M; Daliry, A; Tidwell, R.R; Soeiro, M. N. C. “The biological in vitro effect and selectivity of aromatic dicationic compounds on Trypanosoma cruzi”. Memórias Instituto Oswaldo Cruz. Vol. 105, 239-245. **2010**.

19. Silva, C. F; J, A; Lima, M. M; Romanha, A. J; Junior, P. A. S. Stephens, C.E; Som, P; Boykin, D.W; Soeiro, M. N. C. “In vitro trypanocidal activity of DB745B and other novel arylimidamides against Trypanosoma cruzi”. Journal Antimicrobial chemotherapy. Vol.66, 1295 –1297. **2011**.

20. Dardonville, C; Fernández, C.F; Gibbons, S.L; Jagerovic, N; Nieto, L; Ryan, G; Kaiser, M; Brun, R. “Antiprotozoal Activity of 1-Phenethyl-4-Aminopiperidine Derivatives”. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. Vol. 53, 3815–3821. **2009**.

21. kato, Lucilia. “Obtenção de aza-açúcares a partir de D-glucitol”. 1996. 215 págs. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual de Campinas.

22. Clayden, J; Warren, S; Greeves, N; Wothers, P. **2001**. “Organic chemistry” 1ª edição. Oxford. 1519 pgs

23. Wisniewski, A.; Szafxanek, J.; Sokolowski, J. “Isomerisation during dehydration of pentitols in acid media”. Carbohydrate Research. Vol. 97, 229-234. **1981**.

24. Mereyala, H. B; Mamidyala, S. K. "Simple entry into isonucleosides: synthesis of 6-amino-9-[(3S,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl]purine". *Tetrahedron Letters*. Vol. 45, 2965–2966. **2004**.
25. Yoo, S.J; Kim, H.O; Lim, Y; Kim, J; J, L. S. "Synthesis of Novel (2R,4R)- and (2S,4S)-iso Dideoxynucleosides with Exocyclic Methylene as Potential Antiviral Agents". *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. Vol.10, 215–226. **2002**.
26. Zhang, H. Y; Yu, H.W; Ma, L.T; Min, J.M; Zhang, L.H."Synthesis of 2-C-(4-aminocarbonyl-2-thiazoyl)-1,4-anhydro-Lxylitols and their fluoro derivatives". *Tetrahedron Asymmetry*. Vol.9, 141–149. **1998**.
27. Bravo, F; castillón, Dias, Y; Castillón, S. "Stereoselective synthesis of both enantiomers of 1,4-anhydro-alditols, 1,4-anhydro-2-amino-alditols and D- and L-isonucleosides from 2,3-O-isopropylidene-D-glyceraldehyde using iodine-induced cyclization as the key step". *Tetrahedron: Asymmetry*. Vol. 12, 1635–1643. **2001**.
28. Schulze, O.; Voss, J.; Adiwidjaja, G.; Olbrich, F. The thio- Mitsunobu reaction: a useful tool for the preparation of 2,5-anhydro-2-thio- and 3,5-anhydro-3-thiopentofuranosides. *Carbohydrate research*. Vol. 339, 1787 – 1802. **2004**.
29. Freitas, L. B. O. "Síntese de 1,2,3-triazóis com potencial atividade biológica e como precursores de carbenos mesoiônicos n-heterocíclicos". **2014**. 204 págs. Tese de doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais.
30. Popsavin, Velimir; Beric, Ostojica; Popasavin, M; Radic, L; Csanádi, J; Novta, V, C. "A Divergent Synthesis of (+)-Muscarine and (+)-epi-Muscarine from D-Glucose." *Tetrahedron*. Vol. 56, 5929–5940, **2000**.
31. Taylor, J.G; Moro, A. V; Correia, C. R. D. "Evolution and synthetic applications of the Heck-Matsuda reaction: The return of arenediazonium salts to prominence". *European Journal organic Chemistry*. 1403-1428. **2011**.
32. Trivedi, Rajiv.; Reddy, E, R.; Kumar, C, K.; Sridhar, B.; Kumar, K, P.; Rao, M, S. "Efficient synthesis, structural characterization and anti-microbial activity of chiral aryl boronate esters of 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose". *V*. 21, 3890-3893, **2011**.
33. Cho, C. H.; Yun, H, S.; Park, K. "Nickel (0) – catalyzed cross-coupling of Alkyl Arenesulfonates with Aryl Grignard Reagents". *Journal Chemistry Organic*, Vol. 68, 3017-3025, **2003**.
34. White, J. D; Jeffrey, S. C. "Synthesis of the Tricarbonyl Subunit (C8-C19) of Rapamycin via Tandem Chan Rearrangement-Oxidation." *Journal Of Organic Chemistry*, Vol 61, 2600 – 2601, **1996**.

35. Lin, F.; Lian, G.; Zhou, Y. "Synthesis of Foundaparinux: modular synthesis investigation for heparin synthesis". *Carbohydrate Research*, Vol.371, 32-39. **2013**.
36. Kazemia, M.; Noorib, Z.; Kohzadia, H.; Sayadia, M.; Kazemia, A. "A mild and efficient procedure for the synthesis of ethers from various alkyl halides". *Iranian Chemical Communication*, 43-50, **2013**.
37. Pereira, C. S.; Salgado, S; Aguiar, F. R.; Mera, X. G.; Borges, J. E. R. "Synthesis of new propargylated 1- pyridane derivatives as rasagiline analogues". *Synlett*, Vol 24 (7), 837 – 838, **2013**.
38. Kutonova, k, V.; Trusova, M, E.; Postnikov, P, S.; Filimonov, V, D.; Parello, J. "A simple and effective synthesis of aryl azides via arenodiazonium tosylates". *Journal Synthesis*. Vol.45, 2706-2710. **2013**.
39. Golas, P. L; Tsarevsky, N. V; Matyjaszewski, K. "Structure-Reactivity Correlation in "Click" Chemistry: Substituent Effect on Azide Reactivity". *Macromolecular Journals*. Vol. 29, 1167-1171. **2008**.
40. Freitas, L. B. O; Ruela, F. A; Pereira, G. R; Alves, R. B; Freitas, R. P; Santos, L, J. "A reação click na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações". *Química Nova*. Vol.34, 1791-1804. **2011**.
41. Farooq, S.; Rehman, S, U.; Hussain, A.; Hamid, A.; Qurishi, M, A.; Koul, S. "Click chemistry inspired synthesis and bioevaluation of novel triazolyl derivatives of osthol as potent cytotoxic agentes". *European Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 84, 545-554. **2014**.
42. Romanha, A. J; de Castro, S. L; Soeiro, M. N. C; Vieira, J. L; Ribeiro, I; Talvani, A; Bourdin, B; Blum, B; Olivieri, B; Zani, Carlos; Spadafora, C; Chiari, E; Chatelain, E; Chaves, G; Calzada, J, E; Bustamante, J, M; Junior, L, H, F; Romero, L, I; Bahia, M, T; Lotrowska, M; Soares, M; Andrade, S, G; Armstrong, T; Degraeve, W; Andrade, Z, A. "In vitro and in vivo experimental models for drug screening and development for Chagas disease." *Memória Instituto Oswaldo Cruz*, Vol. 105, 233-238, **2010**.

Anexo I

**Metodologia dos testes de atividade
biológica**

1. Teste de atividade tripanocida adotando a transfecção da β -galactosidase na cepa *T. cruzi* Tulahuen

Células L929 de fibroblastos de camundongos, cultivadas em garrafas de cultura e mantidas congeladas em 80 μ L de meio suplementado, foram adicionadas a poços de uma placa de microdiluição (placa de 96 poços) e deixadas para incubação por um período de 24 horas. Após esse tempo, foram adicionados 10 parasitas/célula, ou seja, 40.000 tripomastigotas da cepa que expressa a enzima β -galactosidase. A infecção prossegue por 2 horas para que o parasita penetre nas células e, em seguida, interrompe-se a infecção. O meio contendo os parasitas que não penetraram nas células foi substituído por 200 μ L de um novo meio, e a placa foi incubada durante 48 horas para que ocorresse a infecção. As formas infectantes tripomastigotas se transformaram em amastigotas por multiplicação celular.

O meio foi então substituído com as soluções dos compostos a serem testados, na concentração de 1 μ g/mL e a placa foi incubada durante 96 horas a 37°C. Dessa forma, a infecção continuou se desenvolvendo e os compostos agiram tanto sobre os parasitos residuais que ficaram fora das células quanto, principalmente, os parasitos que ficaram dentro das células. Após este período, foram adicionados a cada poço, 50 μ L de cloro fenol vermelho glicosídico (CPRG – *Chloro Phenol Red Glicoside*), pipetados de uma solução estoque de 500 μ M, e mais 0,5% de Nonidet P40. As placas foram incubadas a 37°C, durante 18 horas.

O CPRG é um substrato que se encaixa na enzima presente dentro do parasito. O Nonidet é um sabão utilizado para promover a quebra de tudo o que está no meio (parasito, célula) causando a liberação da enzima no meio. Essa enzima, por sua vez, reage com o CPRG fato que é perceptível devido a mudança na coloração do meio - de amarelo para violeta.

Assim quanto mais violeta ficar os poços mais parasitas estão presente, pois houve maior número de reação enzima-substrato, e dessa forma menos efetivo foi o composto testado. Os resultados foram validados após medida da absorbância em 540 nm.

Os controles das células não infectadas e das células infectadas, tratadas com benzonidazol ou não, foram executados em paralelo. Os resultados foram expressos como a porcentagem de inibição do crescimento de *T. cruzi* em células testadas com o composto, em comparação com as células infectadas e células não tratadas. Ensaios em triplicada foram executados na mesma placa.

2. Teste citotóxico em células L929 utilizando Alamar Blue

Para esse bioensaio, 4.000 células de fibroblasto de camundongos em 200 μL de meio RPMI-1640 (Gibco BRL) (pH 7,2 - 7,4) mais 10% de soro fetal bovino e glutamina 2 mM foram adicionados a cada poço de uma placa de microdiluição (placa de 96 poços) que foi incubada durante 3 dias a 37°C.

O meio de cultura foi então substituído com soluções dos compostos ativos (diluído em 200 μL de meio suplementado sem vermelho de fenol) nas concentrações 50 vezes o CI_{50} encontrado no ensaio descrito para a β -galactosidase. A placa foi incubada durante 4 dias a 37°C.

Após esse período, 20 μL de Alamar Blue foram adicionados a cada poço e a placa foi incubada de 4 h a 6 h. Após esse período a absorbância foi medida entre os comprimentos de 570 nm a 600 nm. Os controles com as células não tratadas e tratadas com o benzonidazol foram executados em paralelo e repetições foram realizadas na mesma placa. Os resultados foram expressos como a diferença percentual na redução entre células tratadas e não tratadas, por meio de tratamento matemático.

3. Ensaio antibacteriano e antifúngico

3.1.1. Linhagens celulares

Os seguintes microrganismos da *American Type Culture Collection* (ATCC, Rockville, MD, USA) foram escolhidos para os testes antimicrobiano: bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Listeria monocytogenes* ATCC 35152), bactérias Gram-negativas (*Escherichia coli* ATCC 25922 e *Providencia rettgeri* ATCC 43658) e o fungo leveduforme (*Candida albicans* ATCC 14408).

3.1.2. Cultura celular

As bactérias foram repicadas no ágar Mueller Hinton (Predimol), enquanto a levedura foi repicada em ágar Sabouraud (Predimol). As culturas de bactérias foram incubadas durante 24 horas à 37⁰C e as de levedura durante 48 horas, na mesma temperatura. O meio de cultura Mueller Hinton foi preparado de acordo com o documento M7-A6 do CLSI (clinical and Laboratory Standards Institute) para ensaio bacteriano de Concentração Inibitória Mínima (CIM).

3.1.3. Ensaio antimicrobiano

A susceptibilidade das cepas, frente os compostos testados, foi determinada pelo método de microdiluição em caldo, que foi adaptado de acordo com as diretrizes do documento do CLSI: M7-A6 para as bactérias e M27-A2 para as leveduras.

Os compostos foram solubilizados em metanol para concentração de 2 mg/mL. As diluições foram realizadas em placas de 96 poços, onde foram adicionados 25 µL de metanol a partir do segundo poço de cada duplicata. Em seguida, 50 µL da amostra solubilizada foram adicionados no primeiro poço e foram realizadas diluições seriadas 1:2, retirando 25 µL do primeiro poço e transferindo para o seguinte. Dessa forma, as amostras foram testadas em 8 concentrações, que variaram de 1000 a 7,8 µg/mL. Após a realização das diluições, 25 µL de caldo Mueller Hinton foram adicionados em cada poço, para substituir o metanol que foi evaporado sob vácuo em dessecador durante 30 minutos, e as placas foram posteriormente expostas à luz UV, em cabine de segurança biológica, durante 15 minutos para esterilização.

No controle positivo, foram adicionados 25 μL de tetraciclina (400 $\mu\text{g}/\text{mL}$) para *S. aureus* e *E. coli*, 25 μL moxifloxacina (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) para *P. rettgeri* e *L. monocytogenes* e 25 μL cetoconazol (60 $\mu\text{g}/\text{mL}$) para *C. albicans*. Como controle do meio de cultura, foram adicionados 25 μL de caldo. No controle negativo, foram adicionados 25 μL de metanol e 25 μL de caldo. Como controle do meio de cultura, foram adicionados 50 μL de caldo.

Foram adicionados 25 μL de inóculo em cada poço (exceto para o controle do meio de cultura) e as placas foram incubadas durante 24 horas (bactérias) ou 48 horas (fungo) em estufa a 37°C. Após esse período, cada poço foi repicado, com auxílio de alça bacteriológica, para placas de Petri contendo ágar Mueller Hinton (bactérias) ou Saboraud (fungo) e essas placas foram incubadas por um período de 24 horas (bactérias) e 48 horas (fungos) à 37°C. Os resultados da Concentração Inibitória mínima (CIM) consideraram a menor concentração em que não houve crescimento microbiano.