

“Síntese de Derivados *N*-(1-hidroxiálquil)-3-carboxamido-cumarinas substituídos”.

Renato W. da Silva^{1*} (IC), Cleidijane R. de Oliveira¹ (IC), Maria Priscila S. Gomes¹ (IC), Lucas S. Costa¹ (IC), Silvia H. Cardoso¹ (PQ).

¹ Universidade Federal de Alagoas (UFAL) Campus Arapiraca – Laboratório de Síntese Orgânica e Medicinal (LaSOM).

*renatowilly.quimica@yahoo.com.br

Palavras Chave: Tuberculose, Síntese de Cumarinas, Aminoálcoois.

Introdução

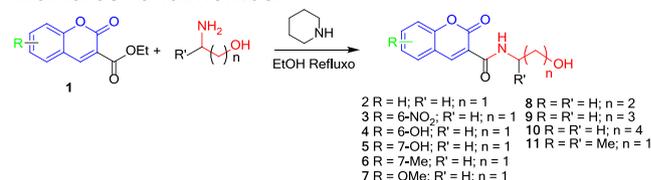
A tuberculose (TB) é uma doença contagiosa grave transmitida pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). A TB ressurgiu em 1980 e, desde então, tem se agravado com índices de infecção cada vez mais altos.^{1,2} Segundo a OMS pelo menos 2 fatores podem ser atribuídos ao retorno da TB: 1- O aparecimento de cepas resistentes do Mtb (TB-MDR, TB-XDR); 2- Surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS), causada pelo vírus HIV. Hoje, existem 12 milhões de pessoas co-infectadas com TB-HIV e 1/3 dos pacientes soropositivos morrem em razão da tuberculose. Atualmente não existe tratamento padrão para a co-infecção TB/HIV. Assim, devido ao crescimento do número de casos de TB-HIV e pelo avanço da epidemia de TB *per se* e TB resistente faz-se necessário buscar novas classes de compostos que apresentem amplo espectro de atividade biológica e possibilidade de uso simultâneo com os agentes antirretrovirais. Neste contexto, a piranocumarina de origem natural (+)-calanolida A e compostos correlatos, extraídos da árvore do gênero *Calophyllum* surgem como alternativa interessante para o controle da co-infecção TB-HIV e promissora área de pesquisa, uma vez que dados da literatura mostram a eficácia desta substância contra o Mtb e HIV.³ A (+)-calanolida A foi avaliada, em 2004, por Xu e col. e esses autores demonstraram sua atividade anti-TB (MIC de 3,13µg/mL).³ A (+)-calanolida A também mostrou-se ativa contra o vírus HIV tipo 1.⁴ Assim, a partir deste e de outros estudos envolvendo a atividade antitubercular de cumarinas substituídas este trabalho tem como objetivo a síntese e avaliação da atividade antimicrobacteriana (anti-TB) de derivados cumarínicos do tipo *N*-(1-hidroxiálquil)-3-carboxamidocumarinas.

Resultados e Discussão

A síntese dos compostos **2-11** (Esquema 1) foi realizada a partir da reação de substituição nucleofílica S_N2 de aminoálcoois à estrutura dos ésteres cumarínicos **1**. Com o uso desta metodologia foi possível obter tanto compostos substituídos na porção aromática **2-7** como outros análogos, nos quais a cadeia alquílica variou em número de carbonos **8-11**. Os análogos **2-11** foram preparados através de reação dos aminoálcoois: 2-aminoetanol, 3-aminopropanol, 4-aminobutanol, 5-aminopentanol, 2-metil-2-aminopropanol (1,2 mmol)

com os respectivos derivados cumarina-3-carboxilato de etila substituídos (1,0 mmol equiv.) em etanol (10 mL), utilizando-se piperidina (0,05 mL) como catalisador. Os compostos **2-11** foram obtidos em rendimentos que variaram de 20-50%.

No que se relaciona aos rendimentos modestos dos compostos justificamos que estudos descritos na literatura apontam para reações paralelas da abertura da lactona, em soluções básicas, como sendo um inconveniente para a obtenção de melhores rendimentos.^{5,6}



Esquema 1: Preparação dos derivados *N*-(1-hidroxiálquil)-substituídos.

Os compostos foram caracterizados através de FTIR, RMN ¹H e ponto de fusão. Nos espectros de FTIR observou-se a presença de bandas de absorção entre 2950-2800 cm⁻¹ correspondentes aos estiramentos das ligações C-H alifático. As bandas de absorção relativas aos estiramentos da ligação (C=O) de amida e da lactona foram observadas entre 1750-1600 cm⁻¹. Nos espectros de RMN de ¹H de **2-11** foi possível observar a presença dos sinais relativos aos hidrogênios alifáticos (-CH₂N e -CH₂O) em δ 3,61-3,83. Os outros hidrogênios aromáticos (Ar-H) foram observados entre δ 7,34-7,68 ppm. O hidrogênio da porção pirona foi observado em δ 8,85 ppm.

Conclusões

Os compostos **2-11** foram obtidos em rendimentos satisfatórios e, no momento, estão sendo submetidos à avaliação da sua atividade antimicrobiana na FioCruz – Rio de Janeiro.

Agradecimentos

CNPq; FAPEAL; UFAL

¹De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A.; *Quím. Nova* **2005**, 28, 678.

²Cardoso, S.H.; Barreto, M.B. et al. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, 77, 489.

³Xu, Z. B.; Barrow, W. W.; Suling, W. J.; Westbrook, L.; Barrow, E.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1199.

⁴Kashman Y., et al *J Med Chem.* **1992**, 35, 2735.

⁵Contreras, R. J. S. *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, 11, 1451.

⁶Souza, S. M. Dissertação de Mestrado – 2005 UFSM.