

Reações do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano com aminas e diaminas: Síntese de análogos do etambutol

Nilo Zanatta (PQ)*, Josiane M. dos Santos (PG), Cairo Butzge (IC), Alex F. C. Flores (PQ), Helio G. Bonacorso (PQ), and Marcos A. P. Martins (PQ)

Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria - UFSM, Av. Roraima, 1000, Bairro Camobi, 97.105-900, Santa Maria, RS, Brasil.

*Autor: Tel./fax: (55) 3220-8756; e-mail: zanatta@base.ufsm.br

Palavras Chave: 1,3-aminoálcoois, diaminoálcoois, aminas, diaminas, diidrofurano.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Micobacterium tuberculosis* que afeta cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo todo¹. O surgimento de cepas multi-resistentes (MDR-TB) aos fármacos existentes e o reduzido número de drogas disponíveis para o tratamento são fatores que limitam a erradicação da TB.

Dessa forma, a busca por novas moléculas que sejam eficazes no combate às cepas MDR-TB tem sido o grande interesse dos pesquisadores nos últimos anos^{3,4}.

Assim, este trabalho tem como objetivos sintetizar análogos do etambutol, a partir de reações do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**1**) com aminas primárias e diaminas.

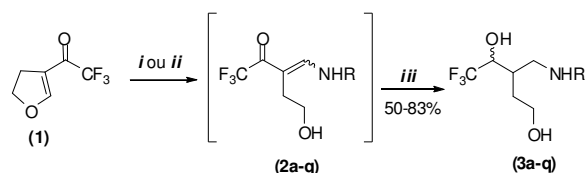
Resultados e Discussão

Os 1,3-aminoálcoois (**3a-q**) foram sintetizados a partir reação do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**1**) com alquil e arilaminas primárias, conduzindo aos intermediários **2a-q**, que foram posteriormente reduzidos utilizando borohidreto de sódio como agente redutor e etanol anidro como solvente (**Esquema 1**). Quando as arilaminas foram utilizadas, uma quantidade equimolar de trietilamina foi empregada na primeira etapa da reação fornecendo melhores rendimentos.

Os diaminoálcoois (**5a-c**) foram obtidos a partir da condensação de 2 equivalentes do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**1**) com 1 equivalente das diaminas (1,2-etilenodiamina, 1,3-diaminopropano, 1,4-diaminobutano), e posterior reação de redução com boroidreto de sódio (NaBH₄) utilizando etanol anidro como solvente (**Esquema 2**).

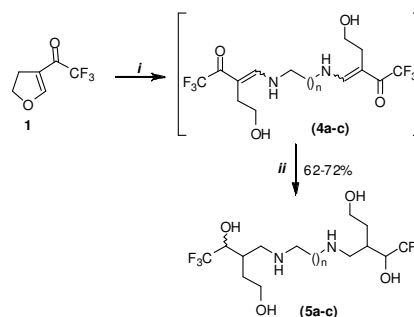
Todos os produtos foram obtidos como misturas diastereoisoméricas, em forma de óleo. As impurezas foram eliminadas através de coluna cromatográfica com alumina neutra usando clorofórmio e metanol como eluentes. Os produtos foram obtidos com rendimentos de moderados a bons.

Esquema 1



Condições: (i) alquil aminas (R = Me, Et, Pr, Pr', alil, benzil, fenetil, (CH₂)₂OH, C(Me)₂CH₂OH, CH(C₂H₅)CH₂OH, 2-CH₂-Py, 3-CH₂-Py), EtOH, t.a, 20 min.; (ii) aril aminas (R = Ph, 2-Me-Ph, 4-Me-Ph, 4-OMe-Ph, 2-Cl-Ph), Et₃N, EtOH, t.a, 2h; (iii) NaBH₄, EtOH, t.a, 16h

Esquema 2



Condições: (i) diaminas (n = 1, 2 e 3), EtOH, t.a, 20 min.; (ii) NaBH₄, EtOH, t.a, 16 h

Conclusões

Em resumo, nós mostramos a síntese de uma série de 1,3-aminoálcoois (**3a-q**) e diaminoálcoois (**5a-c**) inéditas, a partir da reação do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano com aminas primárias e diaminas e posterior redução dos intermediários enaminocetonas, em bons rendimentos.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), CAPES e FAPERGS.

¹D. A. Ralambomanana, D. Razafimahefa-Ramilison, A. C. Rakotohova, J. Maugein, L. Péliniski, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9546.

²A. F. Taveira, M. L. Hyaric, E. F. C. Reis, D. P. Araújo, A. P. Ferreira, M. A. de Souza, L. L. Alves, M. C. S. Lourenço, F. R. C. Vicente, M. V. de Almeida, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7789.

³X. Zhang, Y. Hu, S. Chen, R. Luo, J. Yue, Y. Zhang, W. Duan, H. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6074.