

Síntese de Amino-álcoois Lipofílicos Derivados da D(-) Galactose, Candidatos a Novos Agentes Antituberculose

Fábio de Souza Fernandes (PG)*, Tayrine Silva Fernandes (IC), Mauro Vieira de Almeida (PQ), Mara Rubia Costa Couri (PQ)

* fernandes.f@oi.com.br

Departamento de Química, ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil.

Palavras Chave: amino-álcoois, galactose, antituberculose.

Introdução

Os amino-álcoois representam uma importante classe química presente na natureza e em várias substâncias sintéticas. A presença dos grupos funcionais amina e álcool, nele inseridos, permite que possam ser manipulados em reações de alquilação, substituição, oxidação e etc.¹ Dentre os vários amino-álcoois com atividade farmacológica, o etambutol é o mais eficaz no tratamento da tuberculose.

Como a parede celular da *M. tuberculosis* é composta por galactopiranosose e arabinofuranose² a síntese de amino-álcoois acoplados a estes carboidratos (galactose e arabinose) tem mostrado resultados muito promissores como fármacos com atividade antitubercular^{3,4}.

Assim, o objetivo deste trabalho foi a preparação de amino-álcoois lipofílicos bioativos derivados da D(-) galactose, para posterior avaliação biológica dos mesmos.

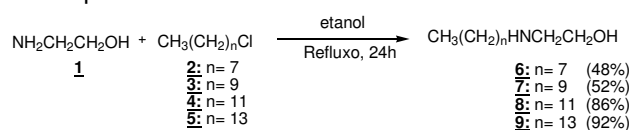
Resultados e Discussão

Os amino-álcoois lipofílicos **6**, **7**, **8** e **9** foram sintetizados através da reação do 2-amino-etanol (**1**) com os haletos de alquila **2**, **3**, **4** e **5** em etanol, sob refluxo. Os amino-álcoois **6** e **7** foram purificados por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol) com rendimentos de 48 e 52%, respectivamente. Os amino-álcoois **8** e **9** foram purificados por recristalização em hexano com rendimentos de 86 e 92% respectivamente. (Esquema 1).

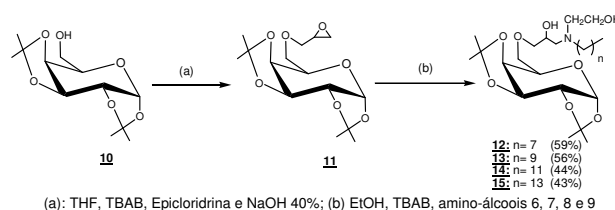
A reação do diacetoneídeo **10** com a (R/S) epícloridrina, via reação por transferência de fase usando solução de hidróxido de sódio 40% e brometo de tetrabutilamônio (TBAB) em THF, levou a formação do composto **11**. Este foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato) e obtido com rendimento de 76%.

Posteriormente, os amino-álcoois lipofílicos **6-9** foram acoplados ao composto **11** por meio da abertura nucleofílica do epóxido **11**, em etanol a temperatura ambiente, usando também TBAB como catalisador, obtendo-se os produtos finais **12-15** com rendimentos de 43 a 59% (Esquema 2).

Todos os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol). Durante essas reações foram formados outros subprodutos que não puderam ser isolados na sua forma pura.



Esquema 1. Síntese do amino-álcoois lipofílicos.



(a): THF, TBAB, Epícloridrina e NaOH 40%; (b) EtOH, TBAB, amino-álcoois 6, 7, 8 e 9

Esquema 2. Síntese dos amino-álcoois **12**, **13**, **14** e **15**.

Todos os produtos foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho e Ressonância Magnética de ¹H e ¹³C e α_D. Técnicas avançadas de RMN e a preparação dos ésteres de Mosher serão utilizados para inferir a configuração absoluta dos amino-álcoois **12-15**.

Conclusões

Nesse trabalho foram sintetizados 4 amino-álcoois lipofílicos inéditos derivados da D(-) galactose, com rendimentos moderados. Estes compostos já foram submetidos a testes para avaliar a sua atividade antituberculose.

Agradecimentos

Ao CNPq e Capes pelas bolsas concedidas.

¹ Mateus, C. R.; *Dissertação de Mestrado, Unicamp, Campinas*, 2004.

² Evans, J.; *Chemistry in Britain*, cap 34, 38-40, 1998.

³ Taveira, A. F., Le Hyaric, M.; Lourenço, C. S., Vicente, F. R. C., Almeida, M. V.; *Bioorg. Med. Chem.*; 15, p.7789-7794, 2007.

⁴ Tewari, M.; Tiwari V.K., Triphati, R. P., Chaturvedi, V., Srisvastava, A., Srisvastava, R., Shukla, P. K., Chaturvedi, A.K., Gaikwad, A., Sinhá, S., Srisvastava, B.S; *Bioorg. Med. Chem* 14, 329-332, 2004.