

BRUNA BENTO DRAWANZ¹; CAMILA DA SILVA RIBEIRO²; WILSON CUNICO³

2. METODOLOGIA

Com base em dados da literatura e após os estudos de condição de reação foi definido que a metodologia sintética para obtenção dos AA **5a-d** consta de duas etapas reacionais. Primeiramente, a síntese do epóxido **3** e posterior reação de sua abertura pelas aminas **4a-d**.

2.1 Síntese do 5-((oxiran-2-ilmetox)metil)benzo-1,3-dioxol **3**

Em um balão reacional de 50 mL foram adicionados 20 mmol de hidreto de sódio (NaH) e 20 mmol de epícloridrina **2** em 20 mL de tetrahidrofurano (THF), o sistema foi submetido a aquecimento térmico convencional, após foi adicionado uma solução com 10 mmol do álcool piperonílico **1** em 15 mL de THF. O sistema permaneceu em refluxo e atmosfera de N₂ por 24 h.

A mistura reacional foi resfriada, o solvente retirado em evaporador rotativo e o óleo resultante suspenso em água gelada, sendo extraído com 30 mL de acetato de etila. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 230-400 mesh, sendo o epóxido **3** puro recolhido nas frações do eluente hexano/acetato de etila na proporção de 8:2, respectivamente.

2.2 Síntese dos AA **5a-d**

Os AA **5a-d** foram sintetizados adicionando-se 1,2 mmol do epóxido **3**, 1 mmol das aminas **4a-d** e 15 ml de isopropanol (*i*-PrOH) em um balão de 25 mL, ficando o sistema em refluxo e atmosfera de N₂ por 24 h. Após o tempo de reação o solvente foi removido em evaporador rotativo. Os AA foram purificados por cromatografia em coluna com fase estacionária de sílica gel 35-70 mesh, sendo recolhidos puros na eluição com metanol.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Estudos de Condição de Reação

Com base na revisão da literatura, percebeu-se que um dos procedimentos amplamente abordados para obter AA é através da abertura de epóxidos. Por isso, a primeira etapa experimental desse trabalho foi o estudo de condição de reação para obter o epóxido de partida **3** (Tabela 1).

Tabela 1: Condições de reação e rendimentos no estudo de obtenção do produto 5-((oxiran-2-ilmetoxi)metil)benzo-1,3-dioxol **3**.

| Condição | Base | Nº de mmol | | | Solvente | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Rendimento ^a (%) |
|----------|--------------------------------|------------|------|---|----------|------------------|-----------|-----------------------------|
| | | 1 | Base | 2 | | | | |
| A | K ₂ CO ₃ | 1 | 1 | 2 | Acetona | refluxo | 24 | - |
| B | NaH | 1 | 2 | 2 | THF | 0 - t.a.* | 24 | - |
| C | NaH | 1 | 2 | 2 | THF | refluxo | 5 | 22 |
| D | NaH | 1 | 2 | 2 | THF | refluxo | 24 | 51 |
| E | NaH | 1 | 2 | 2 | THF | refluxo | 48 | 43 |
| F | NaH | 1 | 2,5 | 2 | THF | refluxo | 24 | 24 |
| G | NaH | 1 | 2 | 4 | THF | refluxo | 24 | 47 |

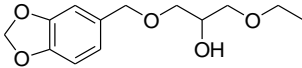
t.a.*: temperatura ambiente; ^a: produto após purificação

Inicialmente, foram avaliadas condições de reação com uma base fraca (K_2CO_3) em refluxo de acetona (Condição A) (ERHARDT, 1982) e com base forte (NaH) à temperatura ambiente (Condição B) (CORRALES, 2010), porém nenhuma foi eficiente para a obtenção de **3**.

Em seguida, manteve-se o uso da base forte NaH e aqueceu-se o meio de reação até o refluxo do solvente (Condições C-G). Com esta variação ficou evidente a necessidade do calor e a ação da base forte para a formação do produto **3**. Avaliando-se o tempo de refluxo, foi perceptível que 24 h (Condição D, 51 %) é o tempo ideal, uma vez que em 5h o rendimento foi de 22% (Condição C) e 48 h foi de 43% (Condição E) ambos inferiores ao obtido nas 24 h.

As condições F e G foram testadas, respectivamente, na intensão de promover o consumo total do álcool piperonílico **1** e evitar a abertura do epóxido **3** pelo álcool **1** ainda presente no meio de reação (processo observado na condição E, 48 h), porém essas modificações não superaram o rendimento de 51% observado na condição D, a qual foi eleita a melhor condição para a síntese de **3**, sendo este sintetizado conforme descrito na metodologia. Logo, iniciaram-se os estudos na busca da melhor condição de reação para a segunda etapa do trabalho: a síntese dos AA **5a-d**. Esta etapa foi estudada para reações entre **3** e a 2-picolilamina **4a**. (Tabela 2).

Tabela 2: Condições de reação para a obtenção dos AA **5a-d**.

| Condição | Nº de mol 3:4 | Refluxo ^a | Conversão 5a (%) ^b |  6 (%) ^b |
|----------|-------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| H | 1:1 | Etanol | 90 | 10 |
| I | 1:2 | Etanol | 93 | 7 |
| J | 1:1 | <i>i</i> -PrOH | 95 | - |
| K | 1,2:1 | <i>i</i> -PrOH | 100 | - |

^a 24 h de refluxo; ^b conversação observada em CG/EM.

Inicialmente, foi reproduzida a metodologia proposta por CORRALES et al. (2010) (Condição H). No final das 24 h de reação foi observado por Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM) que além dos 90% de conversão no AA **5a** ocorreu formação do subproduto **6** formado quando os pares de elétrons do oxigênio do etanol competem nucleofilicamente com os do nitrogênio da amina e abrem o epóxido **3**.

Com a intenção de evitar a formação do subproduto **6**, testou-se duas condições: uma concentrando o meio de reação com amina **4a**, através do uso de 2 mmol de mesma (Condição I), outra mudando o solvente para *i*-PrOH (Condição J). Embora a mudança de solvente tenha sido eficiente para evitar a formação de **6**, o produto **5a** precisou ser purificado para eliminar uma pequena quantidade de amina restante, contudo esta purificação é prejudicada pela dificuldade na separação da amina do produto formado. Assim, avaliou-se a condição K, em que um pequeno excesso de **3** proporcionou o consumo total de **4a** facilitando a purificação.

3.2 Síntese dos AA **5a-d**

Com a definição da condição K como a mais adequada para síntese do AA **5a**, foram sintetizados e purificados quatro AA **5a-d** (Figura 1) com bons rendimentos. Tanto o epóxido **3**, quanto os AA **5a-d** tiveram sua formação confirmada por CG/EM. Cabe ressaltar, que em nenhum espectro de CG/EM dos AA **5a-d** foi observado o

aparecimento do íon molecular, todavia os fragmentos comprovam a ocorrência da reação de abertura do epóxido e formação dos produtos finais.

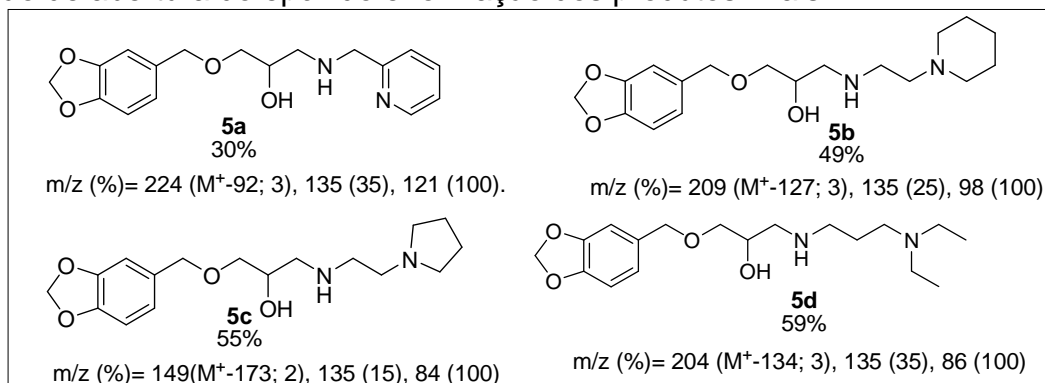


Figura 1: Estruturas, rendimentos e fragmentos de CG/EM dos AA **5a-d**.

4. CONCLUSÕES

Quatro AA **5a-d** com potencial atividade tuberculostática foram obtidos neste trabalho através do desenvolvimento de uma metodologia sintética em duas etapas. Primeiramente, com a síntese do epóxido **3** e posterior abertura desse pelas aminas **4a-d**. Os produtos de interesse foram obtidos com bons rendimentos (30-59 %) e em excelente pureza, o que os tornam aptos aos testes da atividade de inibição do *Mycobacterium tuberculosis*, os quais serão realizados em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CORRALES, R. N.; PINHEIRO, L. S.; COIMBRA, E. S.; DA SILVA, A. D.; LE HYARIC, M. Synthesis and antileishmanial activity of lipophilic aromatic aminoalcohols. **The Scientific World Journal**, v. 10, p. 1067-1072, 2010.
- ERHARDT, P. W.; WOO, C. M.; GORCZYNSKI, R. J.; ANDERSON, W. G. Ultra-short-acting β -adrenergic receptor blocking agents. 1-(aryloxy)propanolamines containing esters in the nitrogen substituent. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 1402-1407, 1982.
- FERNANDES, F. S.; FERNANDES, T.S.; DA SILVEIRA, S.L.; CANESCHI, W.; LOURENÇO, M.C.S.; DINIZ, C.G.; DE OLIVEIRA, P.F.; MARTINS, S.P.L.; PEREIRA, D.E.; TAVARES, D.C.; LE HYARIC, M.; DE ALMEIDA, M.V.; COURI, M.R.C. Synthesis and evaluation of antibacterial and antitumor activities of new galactopyranosylated amino alcohols. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 108, p. 203-210, 2016.
- MCGRATH, M.; VAN PITTIUS, N. C.; G.; VAN HELDEN, P. D.; WARREN, R. M.; WARNER, D. F. Mutation rate and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, p. 292-302, 2014.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Recomendações**: para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, p. 284, 2011.
- SINAN-SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO- Disponível em: portalsaude.saude.gov.br/tuberculose. Acesso em 14/06/2016.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, p. 1018-1048, 2009.