

SÍNTESE DE AMINOÁLCOOIS DERIVADOS DO D-MANITOL[#]

Pedro S. M. de Oliveira e Vitor F. Ferreira

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de S. João Batista, s/n, 24020-150 Niterói - RJ, Brasil

Marcus Vinicius N. de Souza* e Erika Martins de Carvalho

Instituto de Tecnologia em Fármacos – Far-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, 21041-250 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Recebido em 4/1/08; aceito em 7/3/08; publicado na web em 9/4/08

SYNTHESIS OF AMINOALCOHOLS FROM D-MANNITOL. Aminoalcohols have found important applications in synthetic and medicinal chemistry, being used as chiral building blocks for the synthesis of many biologically active compounds. This class of compounds has been also used as chiral auxiliaries and ligands in asymmetric synthesis. Due to the importance of aminoalcohols in the treatment of several diseases, such as tuberculosis, the aim of this article is the synthesis and preliminary evaluation against tuberculosis of six aminoalcohols in 5 or 6 steps using D-mannitol as starting material, which is a useful carbohydrate employed in many syntheses.

Keywords: aminoalcohols; mannitol; tuberculosis.

INTRODUÇÃO

Os aminoálcoois e seus derivados constituem uma importante família de compostos orgânicos de interesse farmacológico. Isto pode ser confirmado pelo grande número de novas moléculas contendo o núcleo aminoálcool, desenvolvidas para uso em diversas doenças: doença de Alzheimer,¹ processos inflamatórios,^{2,3} esclerose múltipla⁴ e malária.⁵ Para destacar o potencial dessa classe de substâncias, pode-se citar o Etambutol (**1**), fármaco de primeira escolha no combate à tuberculose,⁶ e os derivados da D-galactose **2** e **3** sintetizados por De Almeida e colaboradores⁷ (Figura 1) que apresentam atividade biológica interessante frente ao *Mycobacterium tuberculosis*.

Acredita-se que aminoálcoois conjugados sejam capazes de atuarem inibindo a biossíntese da parede celular micobacteriana,⁸ que tem como uma de suas funções controlar o transporte de diferentes fármacos⁹ para as cavidades intracelulares.

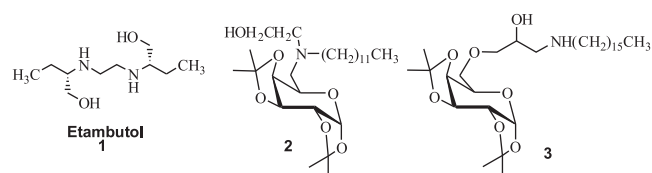
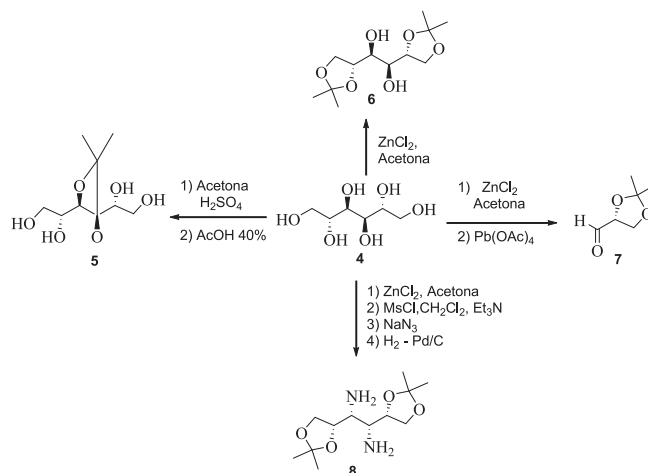


Figura 1. Alguns aminoálcoois que possuem atividade antimicobacteriana

Os carboidratos de baixos pesos moleculares são extremamente atrativos como materiais de partida em diversas sínteses devido à disponibilidade em grande quantidade, baixo custo e por serem enantiomericamente puros.¹⁰ Neste sentido se destaca o D-manitol (**4**) que é um carboidrato poliálcool altamente versátil e muito utilizado para os mais diversos fins. Por exemplo, o D-manitol é utilizado pela indústria farmacêutica como excipiente do tipo diluente, em comprimidos destinados a dissolverem-se na boca, devido à agradável

vel sensação de doçura e frescor. Também é utilizado como estabilizante, pois não é higroscópico, sendo aconselhável seu uso em comprimidos contendo compostos sensíveis à umidade, tais como ácido acetilsalicílico e vitamina C. Além disso, outro fator importante é a incapacidade de ser absorvido no trato gastrointestinal. Esta propriedade torna o D-manitol um excelente diurético osmótico¹¹ para neuroanestesia e neuroreanimação.¹² Nestes casos, o D-manitol atua diminuindo o volume dos edemas cerebrais em pacientes com traumatismo craniano.¹³ O D-manitol também é útil como agente de diagnóstico em provas de função renal e no tratamento e prevenção de falência aguda renal, reduzindo o acúmulo excessivo de fluido celular e, assim, aumentando a excreção urinária.

Do ponto de vista da síntese orgânica, o D-manitol (**4**) apresenta ampla aplicação, pois possui eixo de simetria C_2 e 4 centros quirais, o que o torna um excelente material de partida para síntese de blocos de construção quirais pequenos (*small chiral building blocks*),¹⁴ como por exemplo os acetonídeos **5-8** que são úteis na obtenção de diversos compostos enantiomericamente puros e biologicamente ativos¹⁵ (Esquema 1).



Esquema 1. Rotas de síntese para a obtenção de blocos quirais a partir do D-manitol (**4**)

[#]Este trabalho é dedicado à memória da inesquecível Profa. Helena Maria Carvalho Ferraz que tanto contribuiu para a Química Orgânica Sintética no Brasil e para a organização e projeção da nossa Sociedade Brasileira de Química
*e-mail: marcos_souza@far.fiocruz.br

A urgência na descoberta de novos medicamentos para doenças negligenciadas e extremamente negligenciadas tem motivado a pesquisa e o desenvolvimento destas classes de doenças em vários países, inclusive no Brasil.⁶ Tendo em vista a necessidade de novos fármacos tuberculostáticos para o arsenal terapêutico,¹⁶ o nosso grupo de pesquisa vem trabalhando intensamente nos últimos anos na síntese de novos possíveis protótipos ativos contra *M. tuberculosis*.¹⁷ Neste contexto, este trabalho teve por objetivo sintetizar aminoálcoois enantiomericamente puros a partir do D-manitol (**4**), como possíveis candidatos a agentes tuberculostáticos.

PARTE EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance 500 nas frequências de 400 e 500 MHz (para ¹H) e 100 e 125,0 MHz (para ¹³C), em CDCl₃, DMSO-*d*₆ ou D₂O. Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm (δ) em relação ao TMS (tetrametilsilano). Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR, de feixe duplo, em pastilhas de KBr anidro ou em feixe sobre janelas de NaCl. Os valores para as absorções estão expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm⁻¹). Os espectros de massa (EM/ES) foram feitos em um espectrômetro modelo Micromass ZQ Waters. O triacetoneídeo **9** foi obtido a partir do D-manitol (**4**) conforme procedimento descrito por Le Merrer e colaboradores.^{18,20} As aminas foram destiladas à pressão reduzida antes serem utilizadas nas reações.

3,4-Isopropilideno-D-manitol (**5**)

Em um balão de fundo redondo de 500 mL contendo 10 g de triacetoneídeo foram adicionados 200 mL de solução de ácido acético 40% (v/v). O balão foi fechado e a reação mantida sob agitação constante a 40 °C por aproximadamente 1 h, sendo acompanhada por CCF (eluente CHCl₃/MeOH 8:2). Após esse intervalo de tempo, o balão foi conectado a um rotaevaporador e evaporado até securo com auxílio de tolueno (aproximadamente 1,5 L) entre 45 e 50 °C obtendo-se 7 g de produto bruto.

2,6-*p*-Toluenossulfonil-3,4-isopropilideno-D-manitol (**10**)

Em um balão de fundo redondo de 500 mL contendo 7 g de **5** foram adicionados 40 mL de piridina e a solução resfriada a -5 °C por 10 min, seguida de adição lenta de 2,05 equivalentes de cloreto de *p*-toluenossulfonila. A reação foi mantida à 0 °C sob agitação constante por 4 h, sendo em seguida adicionados 100 mL de solução gelada de ácido clorídrico 6N e igual volume de éter etílico (100 mL) mantendo-se a agitação por 5 min. O extrato etéreo foi separado e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (100 mL), seco com sulfato de sódio e evaporado à pressão reduzida, fornecendo 14,5 g de um produto extremamente viscoso, que foi utilizado sem prévia purificação na etapa seguinte.

1,6-dianidro-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**11**)

Ao balão da etapa anterior já contendo 14,5 g de **10**, foram adicionados 175 mL de metanol destilado. Após a solubilização do mesmo, foram adicionados 6,8 g (2,5 eq.) de carbonato de potássio anidro previamente seco em estufa a vácuo a 80 °C por 12 h. A reação foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por 2,5 h sendo acompanhada por CCF (eluente hexano/Et₂O 1:1). Após esse intervalo, a agitação foi interrompida e o excesso de K₂CO₃ diluído com 100 mL de água. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 100 mL de CH₂Cl₂, as fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NH₄Cl, secas com MgSO₄ e evaporadas a pressão reduzida, fornecendo 8 g de produto bruto.

Este foi então purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando mistura de hexano-Et₂O 9:1. Rendimento: 1,7 g (17% a partir do D-manitol em quatro etapas).

RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ : 3,84 (dd, *J*=3,1 e 1,4 Hz, 2H; H-3 e H-4); 3,15-3,11 (m, 2H; H-2 e H-5); 2,85 (dd, *J*=4,7 e 4,0 Hz, 2H; H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,73 (dd, *J*=4,7 e 2,6 Hz, 2H; H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 1,45 (s; 6H; H-8) ppm; RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 110,2 (C-7); 78,1 (C-3 e C-4); 51,3 (C-2 e C-5); 44,9 (C-1 e C-6); 26,5 (C-8).

Procedimento geral para a preparação dos aminoálcoois trissubstituídos (**12a-c**)

À uma solução de 1,6-dianidro-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol **11** (100 mg, 0,54 mmols) em isopropanol (3 mL) foram adicionados lentamente 2 equivalentes da amina apropriada, e a mistura aquecida a 80-85 °C entre 3,5 a 6 h. A reação foi acompanhada por CCF utilizando o eluente hexano/éter etílico 1:1. Após o consumo do reagente, o solvente e o excesso da amina foram removidos por destilação a pressão reduzida fornecendo o produto desejado.

1,6-didesoxi-1,6-di-piperidinil-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**12a**)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido amarelo pálido em 95% (182 mg) de rendimento utilizando-se Piperidina. p.f.: 72-74 °C; IV (cm⁻¹; filme): 3369; 2985; 2934; 2855; 2797; 1070 cm⁻¹, RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES \pm 0,73 Hz), CDCl₃] δ : 3,85 (dd, *J*=4,9 e 1,6 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,81-3,75 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,59 (dd, *J*=12,6 e 3,3 Hz, 6H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1'a ou H-1'b); 2,42-2,34 (m, 4H, H-1'a ou H-1'b); 2,46 (dd, *J*=12,6 e 9,7 Hz, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 1,64-1,53 (m, 8H, H-2'); 1,49-1,41 (m, 4H, H-3'); 1,37 (s, 6H, H-8) ppm; RMN de ¹³C (100,0 MHz, CDCl₃) δ : 109,6 (C-7); 81,6 (C-3 e C-4); 68,0 (C-2 e C-5); 61,4 (C-1 e C-6); 55,0 (C-1'); 27,3 (C-8); 26,1 (C-2'); 24,3 (C-3') ppm; EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 357,6 (massa esperada: 357,28).

1,6-didesoxi-1,6-di-*N,N*-dipropilamino-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**12b**)

Este produto foi obtido sob a forma de óleo amarelo em 91% (191 mg) de rendimento utilizando-se *N,N*-di-Propilamina. IV (cm⁻¹; filme): 3411; 2960; 2874; 2814; 1461; 1379; 1243; 1215; 1068 cm⁻¹, RMN de ¹H [500,00 MHz (FIDRES \pm 0,16 Hz), CDCl₃] δ : 3,89 (dd, *J*= 5,4 e 1,3 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,71-3,65 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,65 (dd, *J*= 10,0 e 2,4 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,57-2,46 (m, 6H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1'a ou H-1'b); 2,43-2,38 (m, 4H, H-1'a ou H-1'b); 1,54-1,40 (m, 8H, H-2'); 1,39 (s, 6H, H-8); 0,87 (t, *J*= 6,0 Hz, 12H, H-3') ppm; RMN de ¹³C (125,0 MHz, CDCl₃) δ : 109,3 (C-7); 81,5 (C-3 e C-4); 68,2 (C-2 e C-5); 57,1 (C-1 e C-6); 56,2 (C-1'); 27,2 (C-8); 20,3 (C-2'); 11,8 (C-3') ppm; EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 389,6 (massa esperada: 389,34).

1,6-didesoxi-1,6-di-*N,N*-dibutilamino-3,4-*O*-isopropilideno-D-manitol (**12c**)

Este produto foi obtido sob a forma de óleo amarelo claro em 80% (192 mg) de rendimento utilizando-se *N,N*-di-Butilamina. IV (cm⁻¹; filme): 3413; 2957; 2933; 2873; 1462; 1379; 1070; RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES \pm 0,13 Hz), CDCl₃] δ : 3,90 (dd, *J*= 4,8 e 1,5 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,71-3,64 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,64 (dd, *J*= 12,8 e 3,5 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,59-2,48 (m, 6H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1'a ou H-1'b); 2,46-2,37 (m, 4H, H-1'a ou H-1'b); 1,47-1,41 (m, 8H, H-2'); 1,39 (s, 6H, H-8); 1,36-1,21 (m, 8H, H-3'); 0,90 (t, *J*= 7,3 Hz, 12H, H-4') ppm; RMN de ¹³C (125,0 MHz, CDCl₃) δ : 109,3 (C-7); 81,5 (C-3 e C-4); 68,2 (C-2 e C-5); 57,1 (C-1 e C-6); 54,1 (C-1'); 29,3 (C-2'); 27,2 (C-8);

20,6 (C-3'); 14,0 (C-4') ppm; EM/ESI: m/z [M+H]⁺: 445,4 (massa esperada: 445,40).

Procedimento geral para a preparação dos aminoálcoois dissustituídos (12d-g)

Ao balão reacional contendo 1,6-di-anidro-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (**11**) (100 mg, 0,54 mmols) foram adicionados lentamente 3 mL da amina apropriada, e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por 12-30 h. A reação foi acompanhada por CCF, utilizando o eluente hexano/éter etílico 1:1. Após esse intervalo de tempo a agitação foi interrompida e o excesso de amina removido por destilação à pressão reduzida, fornecendo o produto em alto grau de pureza.

1,6-didesoxi-1,6-di-N-isopropilamino-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (12d)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em 95% (156 mg) de rendimento utilizando-se Isopropilamina. p.f.: 86-88 °C; IV (cm⁻¹; filme): 3306; 2968; 1647; 1470; 1382; 1069; RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), CDCl₃] δ: 3,88 (dd, $J = 5,6$ e 1,8 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,73-3,68 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,96 (dd, $J = 12,0$ e 3,6 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,79 (sept, $J = 6,4$ Hz, 2H, H-1'); 1,38 (s, 6H, H-8); 1,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H, H-2' ou H-3'); 1,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H, H-2' ou H-3') ppm; RMN de ¹³C (100,0 MHz, CDCl₃) δ: 108,8 (C-7); 81,4 (C-3 e C-4); 71,0 (C-2 e C-5); 50,1 (C-1 e C-6); 48,9 (C-1'); 26,9 (C-8); 23,1 (C-2' ou C-3'); 22,8 (C-2' ou C-3'); EM/ESI: m/z [M+H]⁺: 305,4 (massa esperada: 305,24).

1,6-didesoxi-1,6-di-N-propilamino-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (12e)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido amarelo claro em 97% (159 mg) de rendimento utilizando-se Propilamina. p.f. 46-48 °C; IV (cm⁻¹; filme): 3308; 2961; 2934; 1462; 1071 cm⁻¹, RMN de ¹H [500,00 MHz (FIDRES ± 0,16 Hz), CDCl₃] δ: 3,90 (dd, $J = 5,4$ e 1,6 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,87-3,74 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,99 (dd, $J = 12,2$ e 3,2 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,76 (dd, $J = 12,2$ e 7,2 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,64 (dt, $J = 7,2$ e 3,2 Hz, 4H, H-1'); 1,57 (sext, $J = 7,2$ Hz, 4H, H-2'); 1,38 (s, 6H, H-8); 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H, H-3') ppm; RMN de ¹³C (125,0 MHz, CDCl₃) δ: 109,1 (C-7); 81,3 (C-3 e C-4); 70,6 (C-2 e C-5); 52,3 (C-1 e C-6); 51,6 (C-1'); 26,9 (C-8); 22,7 (C-2'); 11,6 (C-3') ppm; EM/ESI: m/z [M+H]⁺: 305,5 (massa esperada: 305,24).

1,6-didesoxi-1,6-di-N-terc-butilamino-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (12f)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em 95% (170 mg) de rendimento utilizando-se *t*-Butilamina. p.f.: 87-89 °C; IV (cm⁻¹; filme): 3297; 2968; 1650; 1480; 1368; 1216; 1071; RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), CDCl₃] δ: 3,88 (dd, $J = 5,3$ e 1,7 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,64-3,71 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,93 (dd; $J = 11,6$; $J = 3,8$ Hz; 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,62 (dd; $J = 11,6$ Hz, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 1,38 (s, 6H, H-8); 1,11 (s, 18H, H-2') ppm; RMN de ¹³C (100,0 MHz, CDCl₃) δ: 108,8 (C-7); 81,5 (C-3 e C-4); 71,2 (C-2 e C-5); 50,3 (C-1'); 45,4 (C-1 e C-6); 29,0 (C-2'); 26,9 (C-8) ppm; EM/ESI: m/z [M+H]⁺: 333,4 (massa esperada: 333,28).

1,6-didesoxi-1,6-di-N-butilamino-3,4-O-isopropilideno-D-manitol (12g)

Este produto foi obtido sob a forma de óleo amarelo em 80% (144 mg) de rendimento utilizando-se Butilamina. IV (cm⁻¹; filme): 3306; 2932; 1463; 1380; 1251; 1071 cm⁻¹, RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,16 Hz), CDCl₃] δ: 3,88 (dd, $J = 5,4$ e 1,6 Hz, 2H, H-3

e H-4); 3,77-3,70 (m, 2H, H-2 e H-5); 2,93 (dd, $J = 12,0$ e 3,7 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,69 (dd, $J = 12,0$ e 6,9 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 2,66-2,58 (m, 4H, H-1'); 1,48 (quint, $J = 7,3$ Hz, 4H, H-2'); 1,39-1,31 (m, 4H, H-3'); 1,37 (s, 6H, H-8); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H, H-4') ppm; RMN de ¹³C (100,0 MHz, CDCl₃) δ: 109,0 (C-7); 81,5 (C-3 e C-4); 70,9 (C-2 e C-5); 52,9 (C-1 e C-6); 49,7 (C-1'); 32,1 (C-2'); 27,0 (C-8); 20,6 (C-3'); 14,1 (C-4') ppm; EM/ESI: m/z [M+H]⁺: 333,4 (massa esperada: 333,28).

Procedimento geral para a obtenção dos aminoálcoois (13a-c e 13d-g)

Uma mistura de **13a-d** ou **13e-h** (50 mg) com uma solução de HCl 0,5 N (1 mL) foi agitada por 12 h sendo acompanhada por CCF, utilizando a mistura CHCl₃-MeOH (8:2) como eluente. Após esse intervalo de tempo a água e o ácido foram removidos sob pressão reduzida com auxílio de uma bomba de alto vácuo e aquecimento a 40 °C, fornecendo um resíduo mais polar que o material de partida.

1,6-didesoxi-1,6-di-piperidínio-D-manitol (13a)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido verde claro em rendimento quantitativo. p.f.: 164 °C; IV (cm⁻¹; KBr): 3306, 2944, 2855, 2727, 1627, 1459, 1405, 1095, 1076, 1030 cm⁻¹; RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), D₂O] δ: 4,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-2 e H-5); 3,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,62 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H, H-1'b ou H-1''b); 3,54 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H, H-1'a ou H-1''a); 3,47 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,20 (t, $J = 12$ Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b) 3,09 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H, H-1'a ou H-1''a); 2,96 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H, H-1'b ou H-1''b); 1,99-1,88 (m, 4H, H-2'a ou H-2''a ou H-2'b ou H-2''b); 1,85-1,69 (m, 6H, H-2'a ou H-2''a ou H-2'b ou H-2''b e H-2' ou H-2''); 1,59-1,51 (m, 2H, H-3'a ou H-3'b) ppm; RMN de ¹³C (100,0 MHz, D₂O) δ: 70,5 (C-3 e C-4); 64,6 (C-2 e C-5); 59,6 (C-1 e C-6); 55,2 e 52,2 (C-1' e C-1''); 22,4 e 22,3 (C-2' ou C-2''); 21,0 (C-3') ppm; EM/ESI: m/z [M+H]⁺: 317,5 (massa esperada: 317,24).

1,6-didesoxi-1,6-di-N,N-dipropilamino-D-manitol (13b)

Este produto foi obtido sob a forma de óleo castanho em rendimento quantitativo. IV (cm⁻¹; KBr): 3351, 2973, 2883, 1638, 1473, 1073, 754 cm⁻¹, RMN ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), DMSO-*d*₆] δ: 5,70 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, OH); 5,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, OH); 3,95-3,90 (m, 2H, H-2 e H-5); 3,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,39-3,36 (m, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,13-2,85 (m, 10H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1' e H-1''); 1,78-1,62 (m, 8H, H-2' e H-2''); 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 12H, H-3' e H-3'') ppm; RMN ¹³C (100,0 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 70,5 (C-3 e C-4); 64,8 (C-2 e C-5); 56,4 (C-1 e C-6); 55,1 e 53,9 (C-1' ou C-1''); 16,6 ou 16,2 (C-2' ou C-2''); 10,8 (C-3') ppm; EM/ESI: m/z [M+H]⁺: 349,5 (massa esperada: 349,31).

1,6-didesoxi-1,6-di-N,N-dibutilamino-D-manitol (13c)

Este produto foi obtido sob a forma de óleo amarelo em rendimento quantitativo. IV (cm⁻¹; KBr): 3338, 2962, 2875, 1638, 1468, 1070, 738 cm⁻¹, RMN ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), D₂O] δ: 4,08 (td, $J = 9,3$ e 2,5 Hz; 2H, H-2 e H-5); 3,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,52 (dd, $J = 8,1$ e 2,5 Hz; 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,32-3,18 (m, 10H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1' e H-1''); 1,79-1,62 (m, 8H, H-2' e H-2''); 1,38 (sext, $J = 7,4$ Hz, 8H, H-3' e H-3''); 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 12H, H-4' e H-4'') ppm; RMN ¹³C (100,0 MHz, D₂O) δ: 70,7 (C-3 e C-4); 65,1 (C-2 e C-5); 56,0 (C-1 e C-6); 52,6 (C-1'); 25,2 e 24,7 (C-2' e C-2''); 19,3 (C-3'); 12,8 (C-4') ppm; EM/ESI: m/z [M+H]⁺: 405,6 (massa esperada: 405,37).

1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-isopropilamino-D-manitol (13d)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em rendimento quantitativo. p.f.: 181-183 °C; IV (cm⁻¹; KBr): 3412, 2978, 1600, 1399, 1070, 918, 745 cm⁻¹; RMN ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), D₂O] δ: 3,99 (dt, *J* = 8,7 e 2,1 Hz, 2H, H-2 e H-5); 3,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,44 (dd, *J* = 13,0 e 2,3 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,13 (dd, *J* = 13,0 e 10,1 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,08 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H, H-1'); 1,74 (sext., *J* = 7,4 Hz, 4H, H-2'); 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H, H-3') ppm; RMN ¹³C (100,0 MHz, D₂O) δ: 70,6 (C-3 e C-4); 66,6 (C-2 e C-5); 51,0 (C-1'); 47,6 (C-1 e C-6); 18,4 (C-2' ou C-2''); 17,9 (C-2' ou C-2'') ppm; EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 265,5 (massa esperada: 265,21).

1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-propilamino-D-manitol (13e)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido amarelo claro em rendimento quantitativo. p.f.: 175 °C (dec.); IV (cm⁻¹; KBr): 3368, 2964, 2790, 2539, 2432, 1597, 1461, 1412, 1073, 759 cm⁻¹; RMN ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,12 Hz), D₂O] δ: 3,99 (dt, *J* = 8,7 e 2,1 Hz, 2H, H-2 e H-5); 3,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,44 (dd, *J* = 13,0 e 2,3 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,13 (dd, *J* = 13,0 e 10,1 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,08 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H, H-1'); 1,74 (sext., *J* = 7,4 Hz, 4H, H-2'); 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H, H-3') ppm; RMN de ¹³C (100,0 MHz, D₂O) δ: 73,4 (C-3 e C-4); 69,2 (C-2 e C-5); 53,2 (C-1 e C-6); 52,3 (C-1'); 21,8 (C-2'); 13,0 (C-3') EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 265,4 (massa esperada: 265,21).

1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-terc-butilamino-D-manitol (13f)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em rendimento quantitativo. p.f.: 175-177 °C; IV (cm⁻¹; KBr): 3338, 2978, 2799, 2485, 1614, 1378, 1069, 1064, 758 cm⁻¹; RMN ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), D₂O] δ: 3,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-2 e H-5); 3,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,42 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,07 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 1,39 (s, 18H, H-2') ppm; RMN ¹³C (100,0 MHz, D₂O) δ: 70,6 (C-3 e C-4); 67,0 (C-2 e C-5); 57,5 (C-1'); 44,7 (C-1 e C-6); 24,8 (C-2') ppm; EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 293,5 (massa esperada: 293,24).

1,6-didesoxi-1,6-di-*N*-butilamino-D-manitol (13g)

Este produto foi obtido sob a forma de sólido branco em rendimento quantitativo. p.f.: 266-268 °C (dec.); IV (cm⁻¹; KBr): 3351, 2963, 2874, 2798, 2442, 1596, 1462, 1411, 1074, 741 cm⁻¹; RMN de ¹H [400,00 MHz (FIDRES ± 0,13 Hz), D₂O] δ: 3,99 (dt, *J* = 9,6 e 2,8 Hz, 2H, H-2 e H-5); 3,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-3 e H-4); 3,44 (dd, *J* = 13,0; e 2,9 Hz, 2H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b); 3,16-3,09 (m, 6H, H-1a e H-6a ou H-1b e H-6b e H-1'); 1,70 (quint., *J* = 7,4 Hz, 4H, H-2'); 1,41 (sext., *J* = 7,4 Hz, 4H, H-3'); 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H, H-4') ppm; RMN de ¹³C (100,0 MHz, D₂O) δ: 70,6 (C3 e C-4); 66,3 (C-2 e C-5); 50,3 (C-1 e C-6); 47,7 (C-1'); 27,4 (C-2'); 19,2 (C-3'); 12,8 (C-4'); EM/ESI: *m/z* [M+H]⁺: 293,5 (massa esperada: 293,24).

Avaliação antimicrobiana

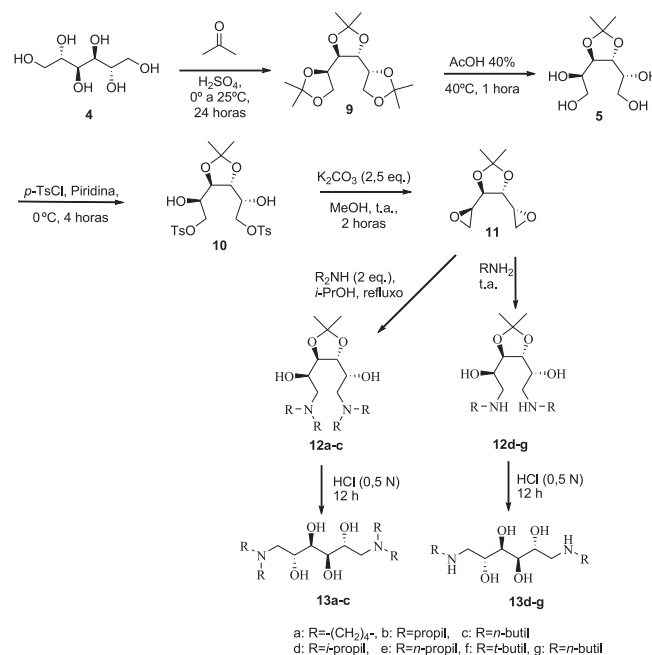
Para a realização dos ensaios da atividade antimicrobiana dos compostos **12c**, **12f**, **13a**, **13c**, **13f** e **13g** foram utilizadas microplacas estéreis com 96 orifícios, preparadas de modo que cada orifício apresenta um total de 200 µL de uma mistura composta do meio de cultura apropriado, do composto a ser testado e da suspensão bacteriana e utilizou-se como padrão de comparação a rifampicina que apresenta um MIC igual 1,0 µg/mL.

Após 5 dias de incubação, foram adicionados em cada orifício 15 µL de Alamar Blue® e as microplacas foram incubadas por mais

24 h a 37 °C. Terminado este tempo, foi observada a mudança de coloração em cada orifício, sendo o MIC definido como a menor concentração do composto que delimita a mudança de coloração de azul para rósea.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A metodologia empregada para a síntese dos aminoálcoois desejados utilizou o intermediário bis-epóxido **11**, obtido a partir do D-manitol (**4**) em quatro etapas num rendimento global de 17%, utilizando a rota sintética de Le Merrer e colaboradores (Esquema 2).¹⁸



Esquema 2. Rota sintética utilizada para a preparação dos aminoálcoois **13** e **14**

Primeiramente, realizou-se a proteção das hidroxilas obtendo-se o triacetoneídeo **9** que, através da desproteção seletiva das hidroxilas primárias, levou à formação do monoacetoneídeo **5**. Deve-se ressaltar que, para o sucesso dessa reação, é fundamental que a evaporação do ácido acético seja realizada numa temperatura entre 45-50 °C e com sucessivas adições de tolueno. Um tempo prolongado de exposição ao ácido e uma temperatura elevada favorecem a total desproteção de **5**, retornando ao material de partida. O material obtido nesta etapa está suficientemente puro para que se proceda à próxima etapa de tosilose seletiva das hidroxilas primárias, levando ao bis-tosilato **10**. Nesta etapa, uma pequena quantidade de piridina, apenas o suficiente para solubilizar o monoacetoneídeo, foi utilizada a fim de evitar a exposição prolongada e possível hidrólise do grupo isopropilideno no momento de extração da mesma com solução de HCl 6N. Devido à instabilidade de **11** em meio básico,¹⁹ utilizou-se 2,5 equivalentes de K₂CO₃ anidro a fim de evitar a sua degradação. Além disso, a purificação do produto foi feita por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de hexano e éter etílico para facilitar a evaporação dos solventes e evitar perda do produto **11** (Esquema 2).

Considerando que as amins secundárias são menos reativas devido ao maior volume estérico de substituintes e que esta reação, quando realizada em solventes polares próticos, é lenta e pode levar até 4 dias,²⁰ decidiu-se fazer as reações de obtenção dos derivados **12a-c** sob refluxo usando 2 equivalentes da amina apropriada em isopropanol. Através desta metodologia obteve-se **12a** e os

aminoálcoois inéditos **12b** e **12c** com rendimentos que variaram entre 80-95% e tempo reacional reduzido, entre 3,5 a 6 h. A síntese dos derivados aminados dissustituídos inéditos **12d-g** foi realizada à temperatura ambiente, utilizando as aminas apropriadas como solvente, obtendo-se os produtos com rendimentos que variaram entre 80-97%. Buscando produtos solúveis em água o isopropilideno foi hidrolisado utilizando-se uma solução de ácido diluído (HCl 0,5N) fornecendo **13a** e os aminoálcoois inéditos **13b-g** em rendimento quantitativo. Todas as substâncias tiveram suas estruturas confirmadas utilizando-se técnicas de espectroscopia.

A atividade antimicrobiana dos compostos **12c**, **12f**, **13a**, **13c**, **13f** e **13g** foi avaliada, sendo o composto **12c** o único que se mostrou capaz de inibir o crescimento do *M. tuberculosis* a uma concentração mínima inibitória (MIC) de 50 µg/mL, indicando que a presença de grupos lipofílicos, ligados ao nitrogênio e/ou oxigênio é importante para a atividade antibacteriana desta classe de compostos.

CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados em cinco ou seis etapas quatorze aminoálcoois dos quais doze ainda não foram descritos na literatura. Foram ainda realizados testes contra o *M. tuberculosis* H37Rv ATCC nº 27294 dos aminoálcoois **12c**, **12f**, **13a**, **13c**, **13f** e **13g**. Resultados preliminares indicam a ausência de atividade tuberculostática para os aminoálcoois **12f**, **13a**, **13c**, **13f** e **13g**, no entanto o composto protegido **12c** do aminoálcool **13c** apresentou um MIC = 50 µg/mL, indicando que a funcionalização dos grupos hidroxilas e/ou aminas pode ser importante para a atividade biológica. Os demais aminoálcoois protegidos, **12a**, **12b**, **12d**, **12e**, **12g**, **13b**, **13d** e **13e**, encontram-se em fase de avaliação, bem como se encontra em andamento um estudo da relação estrutura atividade a síntese de novas substâncias desta classe de compostos.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, à CAPES, FAPERJ, FINEP, Far-Manguinhos FIOCRUZ e UFF pelas bolsas e apoio financeiro às pesquisas.

REFERÊNCIAS E NOTAS

- Maillard, M.; Tucker, J. A.; *WO 02/100820 A1* **2002**; Herold, P.; Stutz, S.; *EP 1 745 776 A1* **2007**.
- Bräunlich, G.; Es-Sayed, M.; Fischer, R.; Fugmann, B.; Henning, R.; Schneider, S.; Sperzel, M.; Schlemmer, K. H.; Sturton, G.; Fitzgerald, M.; Briggs, B.; Conception, A.; Bullock, W.; *WO 00/69841* **2000**.
- Berger, M.; Schmees, N.; Schaecke, H.; Baurle, S.; Rehwinkel, H.; Mengel, A.; Krolikiewicz, K.; Grossbach, D.; Voigtlaender, D.; *WO 2006/066950 A2* **2006**.
- Albert, R.; Cooke, N. G.; Nuesslein-Hildesheim, B.; Weiler, S.; *WO 2007/028821* **2007**.
- Howarth, J.; Lloyd, D. G.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, *46*, 625.
- <http://www.who.int/tb/en/>, acessada em Dezembro 2007; De Souza, M. V. N.; *Recent Pat. Anti-Infect. Drug Discov.* **2006**, *1*, 33; De Souza, M. V. N.; *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2006**, *12*, 167.
- De Almeida, M. V.; Taveira, A. F.; Le Hyriac, M.; Reis, E. F. C.; Araújo, D. P.; Ferreira, A. P.; De Souza, M. A.; Alves, L. L.; Lourenço, M. C. S.; Vicente, F. R. C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7789; De Almeida, M. A.; Le Hyriac, M.; Amarante, G. W.; Lourenço, M. C. S.; Brandão, M. L. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1076.
- Pathak, A. K.; Pathak, V.; Seitz, L.; Maddry, J. A.; Gurcha, S. S.; Besra, G. S.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3129; Pathak, A. K.; Pathak, V.; Suling, W. J.; Gurcha, S. S.; Morehouse, C. B.; Besra, G. S.; Maddry, J. A.; Reynolds, R. C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 923; Wen, X.; Crick, D. C.; Brennan, P. J.; Hultin, P. G.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3579; Maddry, J. A.; Bansal, N.; Bermudez, L. E.; Comber, R. N.; Orme, I. M.; Suling, W. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 237; Tripathi, R. P.; Tripathi, R.; Tiwari, V. K.; Bala, L.; Sinha, S.; Srivastava, A.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 773; Tewari, N.; Tiwari, V. K.; Mishra, R. C.; Tripathi, R. P.; Srivastava, A. K.; Ahemad, R.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2911; Tewari, N.; Tiwari, V. K.; Tripathi, R. P.; Gaikwad, A.; Sinha, S.; Shukla, P. K.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 329; Katiyar, D.; Tiwari, V. K.; Tewari, N.; Verma, S. S.; Sinha, S.; Gaikwad, A.; Srivastava, A.; Chaturvedi, V.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S.; Tripathi, R. P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 351; De Souza, A. O.; Pedrosa, M. T.; Alderete, J. B.; Cruz, A. F.; Prado, M. A.; Alves, R. B.; Silva, C. L.; *Pharmazie* **2005**, *60*, 396.
- Katz, A. H.; Caufield, C. E.; *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 857.
- Ferreira, V. F.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 267.
- A forma medicamentosa do D-manitol é conhecida como Osmitol® e, em geral, é uma solução aquosa entre 15 a 25%.
- Archer, D. P.; Freymond, D.; Ravussin, P.; *Ann. Françaises Anesth. Reanim.* **1995**, *14*, 77.
- Duchateau, F. X.; Burnod, A.; Chollet, C.; Ricard Higon; Samain, E.; Marty, J.; *Ann. Françaises Anesth. Reanim.* **2004**, *23*, 879.
- Takano, S.; Kurotaki, M.; Takahashi, M.; Ogasawara, K.; *Synthesis* **1986**, *5*, 403.
- De March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 163; Kagawa, N.; Ihara, M.; Toyota, M.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 875; Young, I. S.; Kerr, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465.
- Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. A.; Cardoso, S. H.; Almeida, M. V.; *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 455.
- Lourenço, M. C. S.; Junior, I. N.; Souza, M. V. N.; *Med. Mal. Infect.* **2007**, *37*, 295; Pinheiro A. C.; Kaiser, C. R.; Lourenço, M. C. S.; Souza, M. V. N.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; *J. Chem. Res. Syn.* **2007**, *3*, 182; Gallardo, H.; Conte, G.; Bryk, F.; Lourenço, M. C. S.; Costa, M. S.; Ferreira, V. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1285; Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; Lourenço, M. C. S.; Junior, I. N.; Castro, H. C.; Souza, A. M. T.; Silva, F. C.; Wardell, S. M. S. V.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8644; Souza, M. V. N.; Junior, I. N.; Miranda, G. B. P.; Lourenço, M. C. S.; Vasconcelos, T. A.; Pais, K. C.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Junior, J. P. A.; *Lett. Drug Design Discov.* **2006**, *3*, 424.
- Le Merrer, Y.; Dureault, A.; Greck, C.; Micas-Languin, D.; Gravier, C.; Depezay, J.; *Heterocycles* **1987**, *25*, 541.
- Nugiel, D. A.; Jacobs, K.; Tabaka, C. A.; Teleha, C. A.; *Org. Synth.* **2005**, *81*, 140.
- Mc Cort, I.; Sanière, M.; Le Merrer, Y.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2693; Le Merrer, Y.; Sanière, M.; McCort, I.; Dupuy, C.; Depezay, J. C.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2661.