

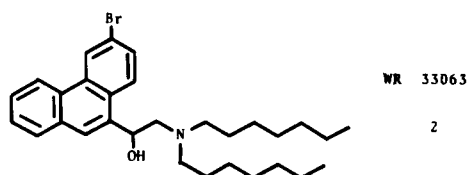
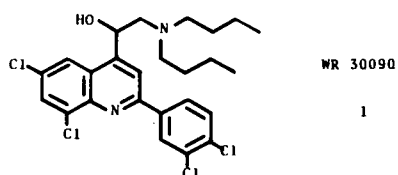
UM NOVO MÉTODO DE SÍNTESE DE AMINO ALCOÓIS ANTIMALÁRICOS

Ângelo C. Pinto e Octavio A. C. Antunes

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Instituto de Ciências Biomédicas
Bloco H, Universidade Federal do Rio de Janeiro – Ilha do Fundão
Rio de Janeiro ZC-32, Brasil

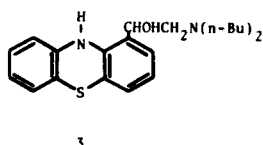
(Recebido em 2/8/79)

Na literatura tem sido descrita uma variedade de etanolaminas como agentes antimaláricos¹. De 200.000 substâncias químicas testadas nos últimos 10 anos pelo programa de desenvolvimento de drogas antimaláricas do exército americano dos EUA, 26 foram selecionadas e usadas em voluntários, destas 7 receberam avaliação clínica completa, sendo que duas, a WR 30090 e a WR 33063 (1 e 2), apresentaram maior atividade do que qualquer outra droga, contra cepas resistentes de *Plasmodium falciparum*².



Hansch e col³, em trabalho recente, desenvolveram uma equação matemática com 14 termos, dos quais 9 são indicadores variáveis, e estudaram a relação quantitativa estrutura-atividade de 646 β-amino alcóóis, do tipo ArCH(OH)NRR', ativos contra *P. berghei* em camundongos maláricos.

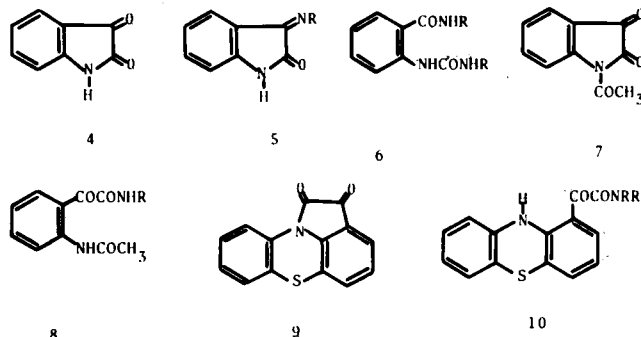
Nodiff e col⁴ reportaram a síntese de 2-(di-n-butilaminometil)-1-metanol fenotiazina (3), que se mostrou quase duas vezes mais ativo contra *P. berghei* do que a quinina, e não apresentou toxicidade na dose em que foi testada.



O esquema sintético para a preparação de 3, além de apresentar baixo rendimento, possui certas dificuldades para a síntese em grande escala.

É descrito na literatura⁵, que a isatina (4) reage com quantidades equimoleculares de aminas alifáticas originando iminas cíclicas (5). Se a reação é feita com amina em excesso, ocorre a abertura do anel pirrólico com formação de amidas (6). A N-acetil isatina (7) reage com aminas e com anilinas, tanto em proporções estequiométricas quanto em excesso, produzindo cetoamidas (8).

A reação de 4 com anilinas, em quaisquer condições, levam a iminas cíclicas do tipo (5).



A partir dessas observações, reagimos a 1,2-dioxo-1,2-dihidropirrólo [3,2,1-k1]-fenotiazina⁶ (9) com aminas alifáticas, em quantidades estequiométricas ou com excesso de amina, e obtivemos, em ambos os casos, ceto amidas (10) em excelente rendimento⁷ (tabela I)

Do mesmo modo que 4, 9 reage com anilinas formando iminas cíclicas (11). A confirmação definitiva da estrutura dessas iminas, foi feita pela obtenção do derivado (12) por reação de 11 com morfolina. Poder-se-ia supor, em princípio, que tivesse ocorrido a formação de compostos do tipo (13)⁷.

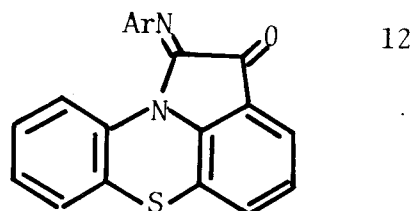
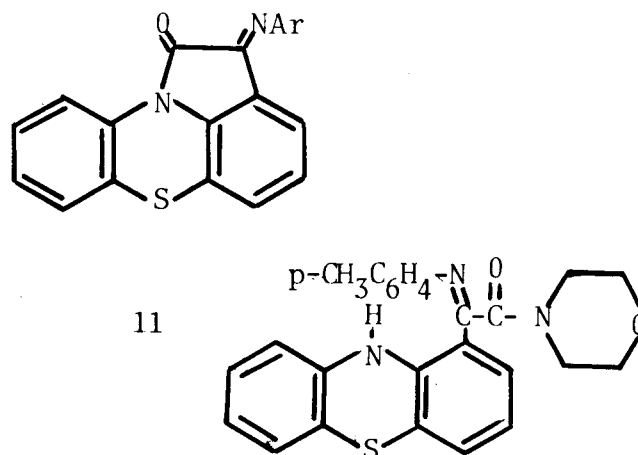
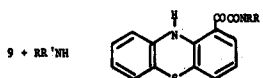


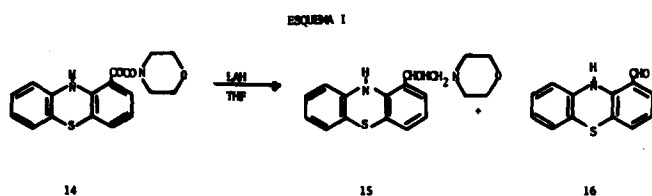
TABELA I



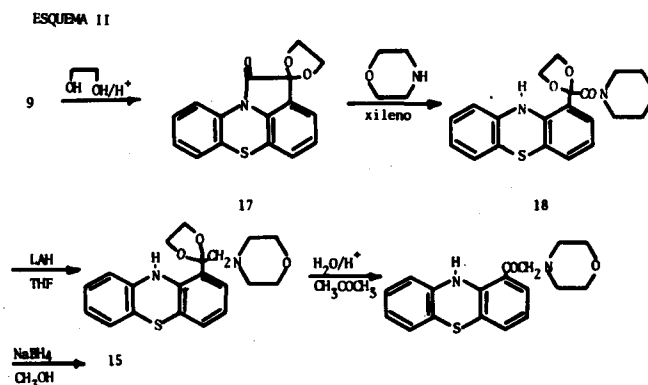
Composto	R	R'	P.F. (a)	Rendimento %	Fórmula	Análise (b) Calc/obs	IV (KBr), cm ⁻¹
I	n-C ₄ H ₉	H	95-6	90	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	326.1100 326.1118	3260 1655 1630
II	Benzil	H	143-4	92	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	360.0934 360.0961	3230 1650 1630
III	Ciclopentil	H	130-2	89	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	338.1100 338.1060	3270 1650 1630
IV	Ciclohexil	H	156-7	86	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	352.1247 352.1241	3230 1650 1630
V	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	119-21	88	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	326.1100 326.1100	3270 1650 1635
VI	-(CH ₂) ₄ -	-	144-5(c)	91	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	324.0934 324.0946	3280 1640 (d)
VII	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	-	154-5	94	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	340.0883 340.0983	3290 1650 1630

(a) Recristalizado de hexano-acetato de etila. (b) Espectrometria de massa de alta resolução.
(c) Recristalizado de metanol. (d) Absorção larga.

As cetoamidas **10**, foram transformadas no sistema etanolamina desejado⁸. A redução das cetoamidas **10**, em particular a de estrutura (14), com hidreto de alumínio e lítio, em THF sob refluxo, forneceu em 50% de rendimento o aminoálcool (15), que foi acompanhado, pela formação de 1-carboxaldeído fenotiazina (~12%) (16) (Esquema I)



Uma via alternativa para preparação do amino álcool **15**, foi em uma primeira etapa a conversão de **9** no cetal (17) (91%), que por tratamento com morfolina, em xileno sob refluxo, sofreu abertura do anel pirrólico produzindo (18) (97%). A cetal amida **18** foi reduzida com hidreto de alumínio e lítio, em seguida tratada com ácido p-TsOH, em metanol, para remoção do cetal, e finalmente, nova redução utilizando desta feita hidreto de boro e sódio forneceu **15** em 69% de rendimento (a partir de 18) (Esquema II). nas etapas subsequentes, a formação de **18**, os produtos intermediários não foram isolados.



Esta via alternativa, apesar de mais longa, produz o amino álcool **15** com um melhor rendimento global, além de apresentar, como vantagem, a possibilidade de uma redução assimétrica, seja utilizando-se co-solventes ou redutores quirais, na última etapa. Investigações neste sentido estão em andamento e os resultados serão descritos posteriormente.

Concluindo, queremos salientar a enorme versatilidade de ambos os caminhos sintéticos, que permitem a obtenção de vários derivados com esqueleto básico do amino álcool **15**, abrindo a possibilidade de um estudo farmacológico mais amplo.

Agradecimentos – Este trabalho foi suportado financeiramente pelo CNPq, FINEP e CEPG-UFRJ. Os autores agradecem os valiosos comentários do Dr. Eliezer J. Barreiro.

BIBLIOGRAFIA

- W. C. Campbell and H. Mrozik, Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 9, 115-117 (1974).
- C. J. Canfield and R. S. Rozman, Bull. World Health Organ. 50, 203 (1974).
- K. H. Kim, C. Hansch, J. Y. Fukunaga, E. E. Steller, P. Y. C. Jow, Paul N. Craig and J. Page, J. Med. Chem., 22, 366 (1979).
- Edward A. Nodiff, Werner Müller and T. Yabuuchi, J. Heterocyclic Chem., 10, 873 (1973).
- F. D. Popp, Adv. Heterocyclic Chem., 18, 1 (1975), e referências citadas.
- Richard A. Hollins and Angelo C. Pinto, J. Heterocyclic Chem., 15, 711 (1978).
- Angelo C. Pinto and Richard A. Hollins, J. Heterocyclic Chem., 14, 677 (1977).
- Angelo C. Pinto, Rosaly S. da Silva and Richard A. Hollins, J. Heterocyclic Chem., no prelo (1979).