

Anais do XIV Seminário de Iniciação Científica da Universidade Estadual de Feira de Santana, UEFS, Feira de Santana, 18 a 22 de outubro de 2010

## **OBTENÇÃO DE 3-ETOXI-5-HIDROXI-PIRIDINA: UM INTERMEDIÁRIO NA SÍNTESE DE COMPOSTOS CANDIDATOS A ATIVIDADE ANTIASMÁTICA**

**Isabella Mary Alves Reis<sup>1</sup>; Alexsandro Branco<sup>2</sup>; Carla Branco<sup>3</sup>**

1. Bolsista PIBIC/CNPq, Graduando em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: [isabella.alvesreis@gmail.com](mailto:isabella.alvesreis@gmail.com)
2. Orientador, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: [branco@uefs.br](mailto:branco@uefs.br)
3. Coordenadora do Projeto, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: [carlacardoso@uefs.br](mailto:carlacardoso@uefs.br)

**PALAVRAS-CHAVE:** microondas, substituição nucleofílica, antiasmáticos.

### **INTRODUÇÃO**

A asma, manifestação inflamatória de obstrução reversível das vias aéreas, é o mais comum e alarmante dos distúrbios respiratórios, que vem apresentando elevado índice de mortalidade, atingindo aproximadamente 10% da população mundial, em todas as cidades.

Dentre as possíveis abordagens terapêuticas para o tratamento da asma, encontram-se relatos de novas classes de agentes antiasmáticos de ação dupla, ou seja, compostos que antagonizam mais de um mediador sendo clinicamente mais eficazes frente a um antagonista ou inibidor específico.

Neste contexto, a síntese de derivados ácidos (2-metóxi-quinolina) piridinícos alquil carboxílicos representa uma nova alternativa terapêutica para o tratamento da asma. São compostos estruturalmente desenhados para apresentarem ação dupla de antagonistas de receptor de leucotrieno D<sub>4</sub> (antagonista CysLT<sub>1</sub>) e inibidores da enzima tromboxana sintase (TXSi).

Buscando-se uma metodologia sintética simples e eficaz os derivados ácidos alquil carboxílicos serão obtidos através de etapas reacionais utilizando irradiação de microondas. A síntese com microondas representa um grande avanço na área da síntese orgânica.

Neste trabalho pretende-se obter derivados ácidos alquil carboxílicos, para isto planejou-se reagir o 3-cloro-5-hidróxi-piridina a reação de substituição nucleofílica aromática para a obtenção do 3-etóxi-5-hidróxi-piridina e posteriormente obter os derivados alquil carboxílicos com atividade biológica.

### **METODOLOGIA**

#### **1. Obtenção do 3-etóxi-5-hidróxi-piridina**

##### **1.1 Utilização de aquecimento convencional.**

Na reação 1 utilizou-se, 13mg de 3-cloro-5-hidróxi-piridina, 15 mL de álcool etílico, 9 mg de hidróxido de sódio e 1,5 mL de polietilenoglicol 400. Com placa de aquecimento, mantida a uma temperatura de 80° C, sob refluxo. O tempo reacional foi de 4 horas e 30 minutos.

##### **1.2 Utilização de irradiação de microondas.**

A reação 2 foi realizada, através de aquecimento por microondas, mantida sob refluxo, as condições do aparelho foram potência de 100 w e 80 C por 60 minutos. Utilizaram-se 103 mg de 3-cloro-5-hidróxi-piridina, 40 mL de álcool etílico, 100 mg de hidróxido de sódio, 2mL de polietilenoglicol 400. O tempo reacional foi de 60 minutos.

Foram realizadas extrações líquido-líquido, das reações supracitadas, fez-se uso de diclorometano como fase orgânica. Analisaram-se através de cromatografia por

Anais do XIV Seminário de Iniciação Científica da Universidade Estadual de Feira de Santana, UEFS, Feira de Santana, 18 a 22 de outubro de 2010

camada delgada (CCD), as frações obtidas, utilizando metanol: tolueno (1:3). Sendo que a primeira reação foi submetida à purificação por Cromatografia em Coluna aberta recheada com sílica gel utilizando misturas de solventes orgânicos com posterior análise em CCD.

#### 1.3 Investigação de diferentes nucleófilos.

Verificou-se a reatividade do 3- cloro-5- hidróxi- piridina em meio de hidróxido de sódio e polietilenoglicol frente a diferentes nucleófilos alcoólicos.

#### 1.4 Reação utilizando butanol como nucleófilo.

Reação 3 foi realizada utilizando: 0,1024g de 3-cloro-5-hidróxi-piridina, 40 mL de álcool butílico, 0,1018g de hidróxido de sódio, 2mL de polietilenoglicol 400. O tempo reacional foi de 60 minutos. Após extração líquido-líquido, analisaram-se através de CCD, as frações obtidas. Realizou-se purificação da fase aquosa e da fase orgânica desta reação com SEPHADEX LH 20 obtendo-se 11 frações da fase aquosa e 9 da fase orgânica.

O padrão e a fração 5 da fase aquosa foram analisados por Cromatografia Gasosa (CG) (cromatógrafo Shimadzu modelo GC-2010, nas seguintes condições: coluna Rtx-1 (30 m X 0,25 mm X 0,25 micrometro), volume de injeção 1µL, modo de injeção splitless. Injetor 280°C, coluna 70°C, 8°C/min até 150°C, isoterma de 15 min, 6°C/min até 280°C isoterma por 25 min, detector 300°C).

## RESULTADOS

As frações da reação 1, por meio convencional, após purificação apresentaram  $R_f = 0,2$  as frações 2,3,4 e 5 sendo que as frações 6,7,8,9 e 10 apresentaram  $R_f = 0,9$ . Estes  $R_f$ s foram idênticos com o do polietilenoglicol e do 3-cloro-5-hidróxi-piridina, respectivamente. Assim, verificou-se que esta reação não aconteceu.

A reação 2, em meio de microondas, também fazendo uso do álcool etílico, após a análise por CCDC apresentou em fase orgânica os  $R_f=0,23$  e  $0,9$  e a fase aquosa  $R_f=0,2$ . Concluindo-se, desta forma que esta reação também não aconteceu por apresentar  $R_f$ s iguais aos padrões.

Após investigação de diferentes nucleófilos o álcool etílico foi trocado pelo álcool butílico.

A reação 3, que foi realizada com álcool butílico apresentou em fase aquosa mostrou a formação de cristais. O espectro de infravermelho destes indicam que pertencem a uma substância inorgânica.

Os cromatogramas das amostras desta reação que foram analisados por Cromatografia Gasosa (CG), após purificação com SEPHADEX LH20 apresentam-se, respectivamente, nas figuras 1 e 2.

Anais do XIV Seminário de Iniciação Científica da Universidade Estadual de Feira de Santana, UEFS, Feira de Santana, 18 a 22 de outubro de 2010

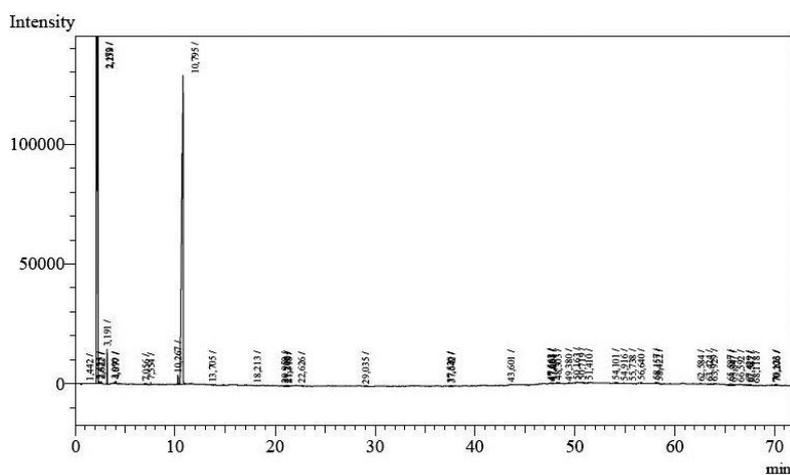


Figura 1: Cromatograma da amostra Padrão (3-cloro-5hidróxi-piridina)

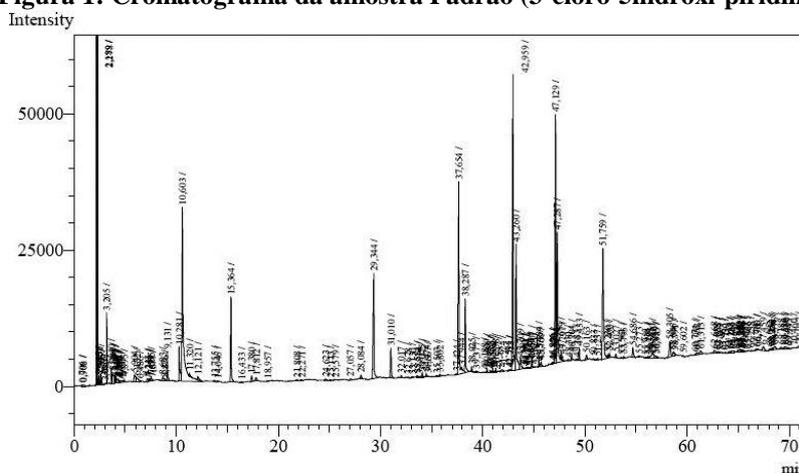


Figura 2: Cromatograma da amostra 05 sobrenadante da fase aquosa

## Discussão

A primeira reação não ocorreu. Isto porque realizada por aquecimento convencional a mesma apresenta desvantagens, tais quais, o fato de a temperatura estar sujeita a alterações, a energia não ser totalmente focalizada ao sistema reacional, o tempo de ocorrência da reação ser demasiadamente longo, nestas condições.

Em metodologia descrita por Deshayes e colaboradores, a reação de substituição nucleofílica aromática foi realizada com sucesso utilizando aparelho de microondas convencional, no qual a potência alcançada varia entre 420-700W. A reação 2 foi realizada em aparelho de microondas focalizado, podendo atingir potência máxima de 300W. Porém o aparelho não alcançou a potência ajustada chegando ao final da reação a 1W.

Substâncias polares absorvem bem em meio de microondas enquanto que substâncias menos polares absorvem microondas fracamente. A troca de solventes foi fundamental para que se conseguisse manter estável a potência do aparelho de microondas focalizado e assim aproximar-se da potência usada por Deshayes e colaboradores.

Na reação 3 a presença do composto inorgânico é um forte indício de que a reação pode ter acontecido, visto que o cloreto de sódio é um sal inorgânico que é um dos produtos secundários da reação. Porém apenas o espectro de infravermelho não é

Anais do XIV Seminário de Iniciação Científica da Universidade Estadual de Feira de Santana, UEFS, Feira de Santana, 18 a 22 de outubro de 2010

suficiente para respostas conclusivas. Na amostra 5 da fase aquosa o composto com tempo de retenção 15,8 minutos pode ser um produto reacional, isto significa então que o 3-butóxi-5-hidróxi-piridina teria tempo de retenção maior que o padrão, ou seja, seria mais apolar que o 3-cloro-5-hidróxi-piridina, justificando assim uma maior afinidade com a coluna. Porém conclusões definitivas a cerca da identificação do suposto produto reacional só podem ser conseguidas com a elucidação estrutural do composto com tempo de retenção de 15,8 minutos. Os picos com tempo de retenção superiores a 29 minutos também estão sendo analisados.

Estão sendo estudadas possibilidades de mudanças, tanto das condições, quanto do reagente a fim de alcançar o objetivo proposto nesta pesquisa.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste projeto foi possível investigar a reação de substituição nucleofílica do 3-cloro-5- hidroxí- piridina. Entretanto, as tentativas levaram a obtenção de uma mistura de vários compostos que estão em fase final de identificação. Há indícios que a reação 3 tenha sido bem sucedida, o que será comprovado após elucidação estrutural das amostras obtidas.

Desta forma, a substituição do nucleófilo foi crucial para atingir potência máxima neste equipamento e outros compostos piridínicos em posição favorável (*orto e para*) também serão submetidos ao meio reacional afim de se obter o produto desejado.

### REFERÊNCIAS

- HANANIA, N.A. Revisiting asthma control: How should it best be defined? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, Volume 20, Issue 5, October 2007, Pages 483-492.
- AGUIAR FILHO, A. S. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, v.31 n.5 São Paulo set./out. 2005.
- SANSEVERINO, A. M. Síntese Orgânica Limpa. *Química Nova*, São Paulo, v. 23, n. 1, p.102-107, Jan./Fev. 2000.
- SANSEVERINO, A. M. Microondas em Síntese Orgânica. *Química Nova*, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 660-667, Jul./Ago. 2002.
- DESHAYES, S. et al. Microwave Activation in Phase Transfer Catalysis, *Tetrahedron* 55, 1999, 10851-10870.