

OBTENÇÃO DE 3-BUTÓXI-5-HIDRÓXI-PIRIDINA: UM INTERMEDIÁRIO NA SÍNTESE DE COMPOSTOS CANDIDATOS A ATIVIDADE ANTIASMÁTICA

Isabella Mary Alves Reis¹; Alessandro Branco²; Carla Rodrigues Cardoso Branco³

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

PALAVRAS-CHAVE: micro-ondas, substituição nucleofílica, antiasmáticos.

1. INTRODUÇÃO

Asma é um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas inferiores, associada à hiper-reatividade brônquica, limitação variável do fluxo aéreo e hipersensibilidade das vias aéreas (MELILLO; MELILLO, 2001). Apesar de acometer indivíduos de várias idades, a asma é considerada a principal causa de morbidade na infância (MOORE, 1996). A prevalência desta doença está aumentando em todo o mundo (PESSANO, 1987).

Mediadores com diversos efeitos biológicos são responsáveis pela complexidade da doença, dentre estes estão inclusos histamina, fator de ativação plaquetária (PAF), prostaglandina D₂ (PGD₂), tromboxana A₂(TXA₂), leucotrienos (LT's), citocinas, entre outros (RANG et al. 2004).

As abordagens terapêuticas para o tratamento da asma geralmente envolvem mais de uma classe de medicamentos, broncodilatadores e antiinflamatórios, para que mais de um mediador da doença seja atingido e assim os sintomas sejam amenizados, o que torna o tratamento mais caro e de difícil adesão pelos pacientes (MORPHY, 2005). O reconhecimento da eficácia terapêutica destas associações provocaram o estudo de novas abordagens terapêuticas, desta feita voltadas para a identificação de novos candidatos a fármacos simbióticos, atuando, simultaneamente ao nível de mais de um receptor, envolvido nesta fisiopatologia (BARREIRO; FRAGA 2008).

Neste contexto, objetiva-se a síntese do 3-butóxi-5-hidróxi-piridina. Buscando metodologia simples e eficaz, que facilite a condução desta reação de substituição nucleofílica será empregado o uso da irradiação de micro-ondas focalizado, sendo esta uma forma atraente de conduzir reações orgânicas, pela grande redução nos tempos de reação e bons rendimentos (SANSEVERINO, 2002). O 3-butóxi-5-hidróxi-piridina é o intermediário chave para a produção de novos derivados ácidos (2-metóxi-quinolina) piridínicos alquil carboxílicos, que são candidatos a atividade antiasmática de ação dupla, compostos estruturalmente desenhados para apresentarem ação dupla de antagonistas de receptor de leucotrieno D₄ (antagonista CysLT₁) e inibidores da enzima tromboxana sintase (TXSi).

2. METODOLOGIA

2.1 Obtenção do 3-butóxi-5-hidróxi-piridina (a)

O 3-cloro-5-hidróxi-piridina (2 mmol) foi submetido à reação de substituição nucleofílica, em presença de 10 mmol butanol, 2 mmol hidróxido de sódio e 0,2 mmol polietilenoglicol. O meio reacional foi exposto à energia de micro-ondas focalizada, em reator da marca CEM Corporation, modelo Discover. Sendo as condições reacionais controladas para 150°C, tempo de 60 minutos e potência de 250W. Após a reação, foi

feita uma extração líquido-líquido (3 x de 10 mL) com diclorometano, como fase orgânica. A fase orgânica foi concentrada e analisada por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e Cromatografia Gasosa (CG). A fase orgânica foi submetida à cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária sílica gel e como fase móvel, clorofórmio e metanol em soluções com proporções crescentes de metanol. A metodologia supracitada foi repetida em várias reações possibilitando a obtenção de quantidade suficiente do produto reacional. A partir da cromatografia em coluna obtiveram-se frações puras, que foram submetidas a métodos espectrométricos (RMN ^1H e ^{13}C , EM, IV).

2.2 Obtenção do 5-etóxi-2-hidróxi-piridina (b)

O composto 5-cloro-2-hidróxi-piridina (2 mmol) foi submetido à reações de substituição nucleofílica, em presença de 10 mmol etanol, 2 mmol hidróxido de sódio e 0,2 mmol polietilenoglicol. O meio reacional foi exposto à energia de micro-ondas focalizada, em reator da marca CEM Corporation, modelo Discover. O aparelho foi controlado para realizar as reações em três estágios: no primeiro a temperatura de 60° C por 10 minutos com potência zero, no segundo estágio a temperatura de 60° C por 20 minutos com potência de 250 W e por fim, um terceiro estágio a 120° C por 20 minutos com potência de 250 W.

Análises por CCD, durante a reação com a retirada de alíquotas, permitiram o monitoramento do experimento. Fez-se uso de cromatofolhas de alumínio e sílica gel 60, assim como eluentes e reveladores específicos. O eluente utilizado foi metanol/clorofórmio, na proporção 3:1, sendo as placas reveladas em câmara de luz ultravioleta ($\lambda_{\text{max}} = 254$ e 365 nm) e em iodo. A metodologia de análise por CCD, purificação através de extração líquido-líquido, análises de RMN de ^1H e ^{13}C , também foram adotadas para as reações de obtenção do 5-etóxi-2-hidróxi-piridina (b).

2.3 Obtenção do 3-etóxi-2-hidróxi-piridina (c)

O composto 2-hidróxi-piridina (2 mmol) foi submetido à reações de substituição nucleofílica, em presença de 10 mmol etanol, 2 mmol hidróxido de sódio e 0,2 mmol polietilenoglicol. Os meios reacionais foram expostos à energia de micro-ondas focalizada, em reator da marca CEM Corporation, modelo Discover. Experimentos foram realizados modificando as condições de tempo reacionais para 10, 20, 30, 40 e 50 minutos, além disto, a temperatura foi modificada para 80° C, 100° C e 120° C, em outros experimentos, com tempo de 60 minutos e potência de 250 W. A metodologia de análise por CCD, purificação através de extração líquido-líquido, Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , também foram adotadas para as reações de obtenção do 3-etóxi-2-hidróxi-piridina (c).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados apresentados neste trabalho referem a obtenção dos compostos 3-butóxi-5-hidróxi-piridina (a), 5-butóxi-2-hidróxi-piridina (b), 3-etóxi-2-hidróxi-piridina (c). Sendo que para estas reações foram utilizados os substratos 3-cloro-5-hidróxi-piridina, 5-cloro-2-hidróxi-piridina e 2-hidróxi-piridina, respectivamente.

Os experimentos utilizando o composto 3-cloro-5-hidróxi-piridina proporcionaram a formação de 3-butóxi-5-hidróxi-piridina (a), como produto reacional. A CCD permitiu a identificação de produto com fator de retenção (R_f) inferior ao do substrato, 0,78 e 0,9, respectivamente. O substrato reacional poder ser visualizado

juntamente com o produto em CCD comprovando, que a reação não consumiu todo o reagente. Sendo assim, a extração líquido-líquido e a cromatografia em coluna permitem a separação do substrato e produto e impedem a reversão da reação.

Através da cromatografia em coluna das fases orgânicas de sucessivas reações obteve-se 12 frações, que foram analisadas por CCD e reunidas conforme perfil cromatográfico. As amostras purificadas foram submetidas a métodos espectrométricos (RMN ^1H e ^{13}C , EM, IV) para a completa elucidação da estrutura química.

A literatura relata que a substituição nucleofílica na piridina ocorre preferencialmente no carbono vizinho ao nitrogênio, desta forma compostos em posição *meta* são menos favorecidos do que os compostos em posição *orto*, isto explica a presença de substrato ao fim da reação, pois reações de substituição nucleofílica possuem rendimentos baixos.

O uso dos substratos 5-cloro-2-hidróxi-piridina e 2-hidróxi-piridina objetivaram aperfeiçoar a obtenção do composto chave, pois este substrato possui substituição em posição *para*, tornando assim, a substituição nucleofílica mais facilitada e com maiores rendimentos.

Na obtenção do 5-etóxi-2-hidróxi-piridina (b) análises por CCD de alíquotas das reações evidenciaram a formação de produto com fator de retenção inferior ao do substrato. O acompanhamento das reações, em intervalos de tempo, permitem a visualização do consumo do substrato, em função da formação do produto.

O esquema metodológico de temperatura e potência do aparelho de micro-ondas, para obter o 5-butóxi-2-hidróxi-piridina (b), permitiram visualizar que o aquecimento do sistema sob agitação inicialmente, pelo período de dez minutos proporciona o maior contato entre as moléculas facilitando substituição nucleofílica. A irradiação de micro-ondas, porém só se manteve elevada em 250 W quando foram adotadas elevadas temperaturas. Os resultados de 2 frações submetidas a análise de identificação estrutural por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , frações estas selecionadas após cromatografia em coluna da fase orgânica do experimento, estão em fase final da determinação estrutural.

As reações realizadas para obtenção do 3-etóxi-2-hidróxi-piridina (c) foram analisadas por CCD e detectou-se a presença de produtos reacionais. Ocorreu diminuição dos Rfs dos produtos, sendo observado substrato com Rf de 0,9 e produtos com Rfs de 0,78 e 0,2, comprovando-se a visível conversão dos reagentes em produtos.

Mudanças das condições reacionais para esta reação permitem inferir que o tempo de reação é inferior aos 60 minutos primeiramente ajustados, pois a CCD mostra que após quarenta minutos não ocorrem mudanças entre consumo de substrato e formação de produto, indicando assim fim da reação de substituição nucleofílica.

Através da cromatografia em coluna da fase orgânica das reações com o 2-hidróxi-piridina (c) obtiveram-se 14 frações, das quais 3 foram enviadas para análise de identificação estrutural por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .

4. CONCLUSÃO

A busca por terapias mais eficientes e específicas para o processo asmático é importante, tendo em vista a terapia tradicional e inadequada e possui inúmeros efeitos colaterais. Neste projeto, foi possível investigar reações de substituição nucleofílica para obtenção dos compostos 3-butóxi-5-hidróxi-piridina, 5-etóxi-2-hidróxi-piridina e 3-etóxi-2-hidróxi-piridina, compostos chave na via sintética de obtenção dos novos derivados ácidos alquil carboxílicos candidatos a atividade antiasmática. As tentativas levaram a obtenção de compostos que estão em fase final de identificação. Sendo assim,

há indícios que estas reações tenham sido bem sucedidas, o que será comprovado após elucidação estrutural das amostras obtidas.

A comprovação de obtenção dos produtos reacionais pode possibilitar o avanço das pesquisas para obtenção dos ácidos alquil carboxílicos tornando possível assim, a contribuição para melhorar a qualidade de vida dos milhares de acometidos pela asma.

5. REFERÊNCIAS

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Curr. Drug Ther.** 2008, 3, 1.

MELILLO, G.; MELILLO, E. **Clin. Appl. Immunol. Rev.** 2001, 1, 235.

MOORE B. B; WEISS K. B; SULLIVAN S. D. Epidemiology and socioeconomic impact of severe asthma. In: Szeffler SJ, Leung DYM, ed Severe asthma - **Pathogenesis and clinical management**. 1a ed. New York: Marcel Dekker; 1996. p.1-34.

MORPHY, R.; RANKOVIC, Z.; **J. Med. Chem.** 2005, 48, 6523.

PESSANO S. R. W.; ROBERT B. Workshop on asthma self- management. **J Allergy Clin Immunol** 1987; 80: 487-91.

RANG M. P.; DALE M. M.; RITTER J. M.; MOORE P. K. **Farmacologia**. 5 ed. USA: Elsevier, 2004.

SANSEVERINO, A. M. **Microondas em Síntese Orgânica**. Química Nova, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 660-667, Jul./Ago. 2002.