



APLICAÇÃO DA SÍNTESE ORGÂNICA EM FASE SÓLIDA (SOFS) PARA A FUNCIONALIZAÇÃO DO ÉSTER ACETOACÉTICO*

CLAUDINO, T.S.¹; AMARAL, P.A.¹; BERGOLD, A. M.²; EIFLER-LIMA, V. L.¹

¹ Laboratório de Síntese de Fármacos, ² Laboratório de Química Farmacêutica, Departamento de Produção de Matéria-Prima, Faculdade de Farmácia/UFRGS

RESUMO: Visando a minimizar os inconvenientes da purificação de compostos sintetizados, uma emergente metodologia vem sendo desenvolvida no Laboratório de Síntese de Fármacos: a Síntese Orgânica em Fase Sólida. Esta se caracteriza por realizar as reações com o substrato ligado a um polímero insolúvel e quimicamente inerte, que após sofrer modificações é separado deste com alto grau de pureza. O principal objetivo desse trabalho é a obtenção de compostos de partida para a síntese de lactonas, com especial ênfase para a síntese de kavalactonas. Para este fim, iniciou-se a rota com o acetoacetato de etila, que foi hidrolisado, acoplado à resina Merrifield e sofreu uma série de reações visando a sua funcionalização. Os intermediários vêm sendo caracterizados por espectroscopia no infravermelho.

UNITERMOS: ÉSTER ACETOACÉTICO, SÍNTESE ORGÂNICA EM FASE SÓLIDA, RESINA MERRIFIELD, QUÍMICA COMBINATÓRIA, KAVALACTONAS.

ABSTRACT: *SOLID PHASE ORGANIC SYNTHESIS (SPOS) TO ACETOACETIC ESTER CHEMICAL FUNCTIONALIZATION.* The solid phase organic chemistry (SPOS) presented in this paper provides a pathway for a detailed study of lactones using acetoacetic ester as starting material. This emergent methodology allows a more diverse range of reactions to be carried out while retaining the advantages of purification step. In fact, the greatest advantage of SPOS is that the insoluble polymer attached to a starting material resumes the purification process in a single sequence of filtration and washing. This work investigated this methodology for the synthesis of 6-member lactones using Merrifield resin as polymeric support and the intermediate compounds were characterized by FT-IR-spectroscopy.

KEYWORDS: ACETOACETIC ESTER, SOLID PHASE ORGANIC SYNTHESIS, MERRIFIELD RESIN, COMBINATORIAL CHEMISTRY, KAVALACTONES

INTRODUÇÃO

Há mais de três décadas atrás, uma inovadora metodologia para a síntese de peptídeos foi apresentada à comunidade científica por Bruce Merrifield¹: a **Síntese Orgânica em Fase Sólida (SOFS)**. Tal metodologia veio revolucionar a síntese orgânica, uma vez que abandonou a tradicional rotina, própria da síntese

em solução, e introduziu o uso de polímeros insolúveis como suporte para os substratos^{1,2}.

Síntese Orgânica em Fase Sólida - SOFS

Esta técnica consiste em ligar, de maneira covalente, grupos químicos a uma "esfera porosa" de tamanho padronizado, geralmente chamada de "resina", que é constituída de um

* Trabalho agraciado com o 2º lugar no Concurso Acadêmico de Pesquisa Científica, 22, In: SEMANA ACADÊMICA DE ESTUDOS FARMACÊUTICOS, 27, Porto Alegre, 2001. **Programa e Resumos.** Porto Alegre: UFRGS, Faculdade de Farmácia, Diretório Acadêmico da Faculdade, 2001. p. 21.

polímero insolúvel (*beads*). Esta metodologia pode ser resumida em duas grandes etapas:

- **ancoramento (ou acoplamento)**, com a fixação de um grupamento químico de uma molécula na extremidade reativa da resina (chamada de "ligante", *linker*), acrescido do trabalho de síntese (funcionalizações) em outras partes livres desta molécula;
- **clivagem**, operação final na qual o produto sintetizado é liberado da matriz polimérica (resina).

As vantagens do uso da SOFS evidenciam-se no momento em que inicia-se a etapa de purificação². Essa etapa é realizada através de lavagem e filtração em funil de vidro sinterizado, eliminando assim o solvente, excesso de reagentes, possíveis produtos de reações paralelas e qualquer outro composto que não permaneça ligado à resina. Para que esta lavagem seja realizada adequadamente costuma-se empregar uma série de solventes com diferentes graus de polaridade, os quais exercem um efeito de compactação/descompactação do polímero, favorecendo a expulsão das impurezas do interior da estrutura polimérica³. O produto pode então ser separado da resina por meio de diversas estratégias, sendo que a mais empregada é a reação de hidrólise, que pode ser efetuada em meio alcalino⁴, ácido¹ ou ainda enzimática⁵. Além disso, outras vantagens da SOFS podem ser acrescentadas:

- a possibilidade do uso de excesso de reagentes, já que são facilmente eliminados ao final, favorecendo a formação do produto;
- a ausência de purificação do produto, visto que este é o único composto contido no filtrado;
- do ponto de vista econômico, a possibilidade de automação da "rotina" de reação/lavagem pelo uso de robôs e sintetizadores especialmente planejados para essa finalidade, juntamente com a possibilidade de recuperação dos polímeros⁶;
- a possibilidade de se criar "quimiotecas" (*library*) de moléculas graças à noção mais recente de **Química Combinatória**⁷, fornecendo, em um curto espaço de tempo, compostos que serão objetos de estudos biológicos, visando a obtenção de candidatos a protótipos de fármacos.

Aliada a todas essas características, tem-se uma técnica de relativa rapidez de execução, sendo essa talvez a mais importante das conquistas obtidas com o uso da SOFS.

Kavalactonas

As kavalactonas ou kavapironas são os componentes farmacologicamente ativos da kava-

kava (*Piper methysticum* Forst., Piperaceae), planta típica das ilhas tropicais do Pacífico, na Oceania⁸⁻¹². Há centenas de anos, os habitantes dessas regiões usam as raízes e rizomas dessa planta para preparar uma bebida intoxicante que é consumida tradicionalmente em cerimônias e rituais sociais. Eles também associam à ela um grande poder de cura e utilizam-na para o tratamento de uma grande variedade de problemas⁸.

No Brasil, a kava-kava pode ser encontrada na especialidade farmacêutica Laitan® (Laboratório Byk) e em alguns produtos importados como, por exemplo, Kawa-kawa® (Laboratório Dr. Ritter; Alemanha), este último sendo uma associação de *Piper methysticum* e *Hypericum perforatum*¹¹.

Quimicamente as moléculas das kavalactonas são formadas a partir de um esqueleto aril-etileno- α -pirona, sendo que as mais importantes do ponto de vista farmacológico são do tipo 4-metóxi-2-pirona, com o grupamento aril-etileno ligado ao carbono da posição 6 (figura 1)⁸.

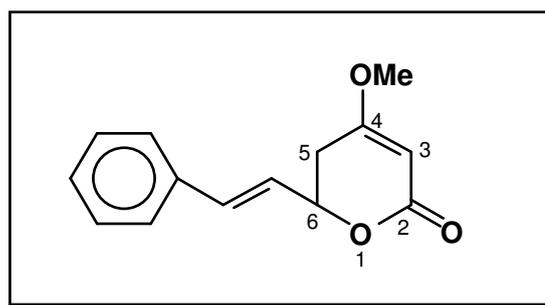


Figura 1: Estrutura geral das kavalactonas

Algumas pesquisas foram realizadas com o objetivo de comprovar os efeitos farmacológicos da kava-kava, sendo os mais citados: efeitos cardiovasculares, ansiolítico, anticonvulsivante, sedativo, analgésico e anestésico local^{8,13}. Somados a estes, existem relatos de que as kavalactonas podem ser consideradas como relaxantes musculares de grande eficácia⁸. Porém, a maioria desses estudos foi realizada com a resina extraída do vegetal, sendo poucos os que relatam o efeito das kavalactonas isoladas. Na figura 2 encontram-se as sete principais kavalactonas, às quais são atribuídos os efeitos relatados anteriormente.

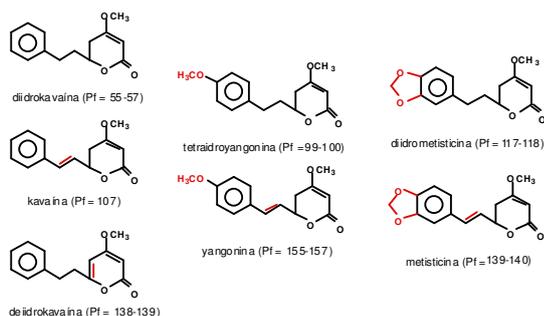


Figura 2: Constituintes majoritários ativos da kava

O objetivo deste trabalho é a aplicação da SOFS para a síntese da kavaína, através da funcionalização do éster acetoacético, possibilitando a otimização da rota proposta. Isso permitirá a síntese futura de derivados das kavalactonas, visando à realização de estudos de relação estrutura-atividade.

METODOLOGIA

Poucos são os métodos relatados na literatura para a síntese de kavalactonas. Dentre estes, foi escolhido para aplicar à metodologia da síntese em fase sólida protocolo publicado em 1964¹⁴.

A primeira etapa da rota proposta (figura 3) consiste na hidrólise do acetoacetato de etila (**1**) para a obtenção do ácido acetoacético. Preferiu-se a hidrólise alcalina, obtendo-se o sal acetoacetato de sódio, mais estável que seu respectivo ácido. O

composto então foi acidificado e 5,0 equiv. do ácido **2** foram colocados em meio reacional com 1,0 equiv. de resina Merrifield na presença de 2,0 equiv. de Cs₂CO₃ e 0,5 equiv. de KI, obtendo-se o éster acetoacético **3** acoplado à resina.

Este β-cetoéster foi colocado para reagir com 5,0 equiv. de anilina, utilizando-se peneira molecular como dessecante, obtendo-se então um grupo imina na posição da carbonila de cetona, o que pode facilitar a etapa seguinte, já que este é um bom grupo de saída.

O éster β-anilincrotonato **4** obtido pode então dar origem ao éster β-metoxicrotonato **5** através da reação em meio ácido com 2,0 equiv. de metanol. O composto **5**, colocado para reagir com 1,1 equiv. de *n*-bromossuccinimida (NBS) pode originar o éster γ-bromo-β-metoxicrotonato **6**, já que o reagente ataca por *via* radicalar preferencialmente o carbono alílico.

O bromo ligado ao carbono terminal, na presença de zinco e cobre, possibilita o ataque deste ao cinamaldeído obtendo-se após ciclização a kavaína **7**, através da reação modificada de Reformatsky.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 3 mostra a rota sintética que está sendo realizada neste trabalho. Os resultados preliminares obtidos até o presente dizem respeito à formação dos intermediários **2**, **3** e **4**, que puderam ser confirmados a partir dos seus

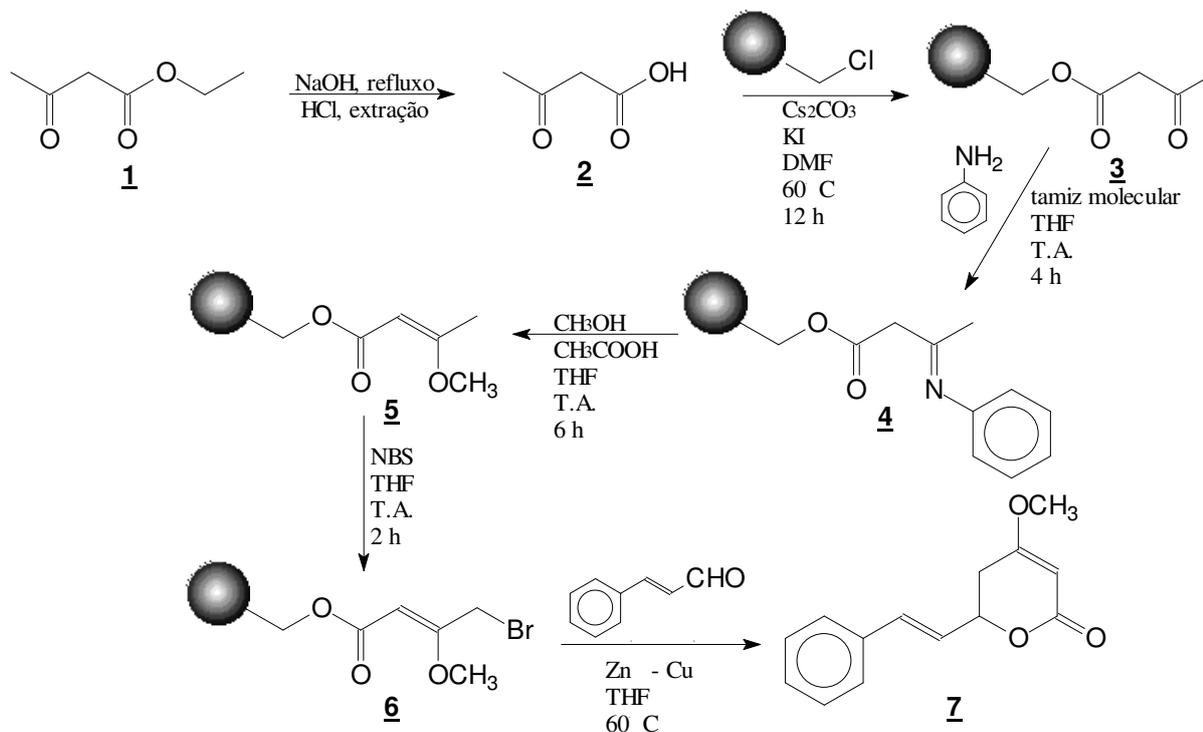


FIGURA 3: Obtenção da kavaína por SOFS

espectros no infravermelho (IV). A reação de acoplamento do β -ceto-éster à resina Merrifield foi otimizada. Para tanto, empregaram-se condições térmicas (método A) e forno de microondas (método B), em seis diferentes condições:

Método A: temperatura: 60°C - tempo: 12 horas; solvente: DMF, THF, DMSO e THF/H₂O 3:1.

Método B: forno de microondas, 90 W – tempo: 20 minutos; solvente: DMF e DMSO.

Das condições empregadas, o método A mostrou melhores resultados, utilizando-se DMF como solvente, já que a banda da carbonila do éster apresentou-se mais definida em 1734 cm⁻¹ (C=O cetona: 1717 cm⁻¹, C-O éster: 1154 cm⁻¹), sendo esta a condição eleita.

A imina **4** foi confirmada por IV, onde apresentou os seguintes máximos de absorção: C=O éster: 1724 cm⁻¹, C=N imina: 1676 cm⁻¹ e C-O éster: 1154 cm⁻¹.

O restante das reações necessita de confirmação, inclusive a etapa da clivagem. Esta última mostrou a formação de um produto com comportamento cromatográfico semelhante ao das kavapironas extraídas do Laitan®. Após separação e purificação, o produto será enviado para caracterização final por RMN.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O éster acetoacético mostrou-se um bom substrato para ser funcionalizado por Síntese em Fase Sólida, sendo que seu acoplamento à resina mostrou melhores resultados quando realizado pelo método A em DMF. Pequenas modificações na rota, como a utilização de outros álcoois na quarta etapa ou de derivados do cinamaldeído (com diferentes padrões de substituição) na última, permitirão a obtenção de moléculas análogas para futuros estudos de relação estrutura-atividade. A purificação dos produtos confirmou-se como sendo uma das principais vantagens da SOFS, já que é feita através de uma simples lavagem em funil de vidro sinterizado. A espectroscopia no infravermelho se mostrou uma técnica adequada para a identificação dos intermediários da rota sintética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MERRIFIELD, B. Solid phase peptide synthesis I. The synthesis of a tetrapeptide. **Journal of American Chemical Society**, v. 85, p. 2149-2154, 1963.
- MARQUARDT, M.; EIFLER-LIMA, V.L. A síntese orgânica em fase sólida e seus suportes poliméricos mais empregados.

Química Nova, v. 24, n. 6, p. 846-855, 2001 e referências citadas.

- SANTINI, R.; GRIFFITH, M. E.; QI, M. A measure of solvent effect on swelling of resins for solid phase organic synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 39, p. 8951-8954, 1998.
- STAHL, G.L.; WALTER, R.; SMITH, C. W. Preparation and characterization of beaded poly(N-acrylylpyrrolidine): Bidirecional synthesis of cys-, his-, gln-, or glu-containing polypeptides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 101, p. 5383-5394, 1979.
- ELMORE, D. T.; GUTHRIE, D. J. S.; WALLACE, A. D.; BATES, S. R. E. An enzyme-scissile linker for solid-phase peptide-synthesis. **Journal of the Chemical Society – Chemical Communications**, v. 14, p. 1033-1034, 1992.
- FRÜCHTEL, J.S.; JUNG, G. Organic chemistry on solid supports. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 35, p. 17-42, 1996.
- a) HOUGHTEN, R. A.; PINILLA, C.; APPEL, J. R.; BLONDELLE, S. E.; DOOLEY, C. T.; EICHLER, J.; NEFZI, A.; OSTRESH, J. M. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 19, p. 3743-3778, 1999. b) WITT, S. H. Combinatorial libraries and High-Throughput Synthesis. In: WERMUTH, C. G. **The practice of medicinal chemistry**. London: Academic, 1996. Cap. 8, p. 117-134.
- LOUZADA, C.S. **A química medicinal aplicada ao estudo da kava-kava**. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, UFRGS, 2000. Monografia de conclusão (Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia)
- SINGH, Y.N. Kava: an overview. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 37, p. 13-45, 1992.
- KATO, E.T.M. Kava” – Ansiolítico de origem vegetal. **Revista de Farmácia e Química**, v. 52, n. 1, p. 35-36, 1999.
- RATES, S.M.K.; SANTOS, L. *Piper methysticum* Forst. (Piperaceae): um novo ansiolítico? **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 78, n. 2, p. 44-48, 1997.
- UEBELHACK, R.; FRANKE, L.; SCHEWE, H.L. Inhibition of platelet MAO-B by kava pyrone-enriched extract from *Piper methysticum* Forster (kava-kava). **Pharmacopsychiatry**, v. 31, n. 5, p. 187-192, 1998.
- GLEITZ, J.; BEILE, A.; WILKENS, P.; AMERI, A.; PETERS, T. Antithrombotic action of the kava pyrone (+)-kavain prepared from *Piper methysticum* on human platelets. **Planta Medica**, v. 63, p. 27-30, 1997.

14. PIANTADOSI, C.; SKULASON, V. G.
Synthesis of some α,β -unsaturated β,δ -
disubstituted δ -lactones. **Journal of
Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 8, 1964.

Endereço para correspondência

Prof^ª. Dr. Vera Lucia Eifler Lima
Faculdade de Farmácia/UFRGS
Av. Ipiranga, 2752
90610-000 Porto Alegre RS
e-mail: eifler@farmacia.ufrgs.br

Recebido em: 7.11.2001

Aceito em: 16.12.2001

Revisão final: 23.12.2001

