

INVESTIGAÇÃO DE UMA ROTA SINTÉTICA PARA O FÁRMACO BACLOFEN

Lucas Gabriel Serrano de Mello

Charles Roberto de Almeida Silva e

Liliana Marzorati

Instituto de Química/USP

lucas.gbs07@usp.br

Objetivos

O objetivo deste trabalho é o estudo de uma nova rota sintética para o fármaco Baclofen (**7**), utilizando oxazolidinas (**2**), sintetizadas a partir do *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (**1**) sob condições de catalise de transferência de fase, como anteriormente estudado em nosso laboratório¹.

oxazolidinas (**2**) com excesso enantiomérico, pelo uso de catalisadores de transferência de fase quirais².

Ademais, foram feitos estudos para a otimização das reações, a fim de obter maiores rendimentos e aumentar a viabilidade da rota.

Métodos e Procedimentos

Para o preparo das oxazolidinas (**2**), foram adicionados 500 mg de tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (**1**), 170 mg de *p*-clorobenzaldeído e 46 mg de brometo de *N*-acetil-*N,N,N*-trimetilamônio em um balão de reação de 50 mL. Em seguida, adicionou-se 1 mL de CH_2Cl_2 , 2 mL de solução aquosa de NaOH 10% e deixou-se reagir por 20h. O produto foi extraído em CH_2Cl_2 , secado com MgSO_4 , filtrado e o solvente rotaevaporado. O rendimento foi determinado diretamente no espectro de RMN ^1H , empregando o padrão-interno EDB. Ao mesmo balão, contendo com o produto bruto da reação anterior, adicionou-se 1 equivalente em mols de *N*-metilmaleimida em relação à oxazolidina (**2**). Ambos os reagentes foram solubilizados em 1 mL de CH_2Cl_2 e colocados para reagir por 10h, sob agitação. Ao final desse tempo, as isoquinuclidinas (**3**) foram purificadas em uma coluna cromatográfica em sílica, utilizando como

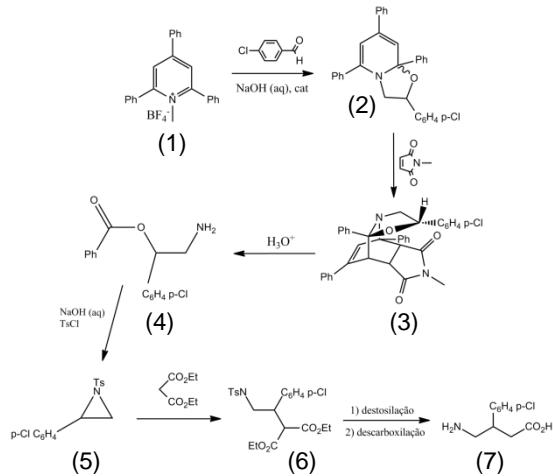


Figura 1. Rota sintética para o fármaco Baclofen (**7**).

Embora o fármaco seja vendido sob a forma racêmica, apenas o (*R*)-baclofen possui os efeitos terapêuticos desejados. Assim sendo, a rota proposta também visa sintetizar as

eluente uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 4:1, respectivamente.

Para a formação do aminoéster (4), as isoquinuclidinas (3) foram solubilizadas em 2 mL de acetonitrila em um balão de reação, e foram adicionadas 4 gotas de HCl 37%, mantendo-se a solução sob refluxo e agitação por 8h. Ao final desse tempo, o solvente foi rotaevaporado, o produto bruto solubilizado em CH_2Cl_2 e a solução resultante gotejada em éter, ocorrendo a precipitação do cloreto do aminoéster (4), que foi separado por filtração. Por fim, o cloreto do aminoéster (4) foi colocado em uma balão de reação junto com 2 equivalentes em mols de cloreto de tosila, 0,1 equivalente do catalisador Aliquat-336 e 5 equivalentes de K_2CO_3 . Adicionou-se, então, 3 mL de CH_2Cl_2 e deixou-se reagir, sob agitação, por 7h. Após o término da reação, os produtos formados foram separados em uma placa preparativa de sílica, empregando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 7:1.

Resultados

Inicialmente, as oxazolidinas (2) eram preparadas com 4 equivalentes de *p*-clorobenzaldeído e 2,5 mL de solvente, o que resultaram em rendimento de produto 88%. Contudo, o excesso de *p*-clorobenzaldeído dificultava a purificação das isoquinuclidinas (3). Em busca de otimização das condições experimentais, foram empregadas menores quantidades de *p*-clorobenzaldeído, resultando em menores rendimentos. Para remediar essa situação, foi empregado 1 equivalente de *p*-clorobenzaldeído, mas o volume de solvente da reação foi reduzido a 1 mL. Desta forma, resultou um aumento no rendimento de produto para 75%, o que resolveu o problema anteriormente encontrado na purificação do produto, agora formado em rendimento bastante adequado. Na próxima etapa, após a reação com a *N*-metilmaleimida e a purificação dos produtos, foi observada a formação de dois isômeros da isoquinuclidina (3), sendo o apresentado na Figura 1 o majoritário. Somando a massa de ambos os isômeros,

chegaou-se ao rendimento de 42% após a coluna cromatográfica. Nesta etapa, também foi calculado indiretamente o excesso enantiomérico das oxazolidinas, o que não era possível de forma direta, devido à sua instabilidade. Empregando sais de európio com configuração definida em mistura com composto cujo excesso se quer determinar, são formados complexos diastereoméricos que se diferenciam no espectro de RMN ^1H . Contudo, no nosso caso eram obtidas misturas racêmicas, demonstrando que o emprego de catalisadores quirais não havia sido eficiente.

Após obter as isoquinuclidinas purificadas (3), foi realizada a sua hidrólise ácida visando uma reação de retro - aza - Diels Alder. Inicialmente, empregamos uma solução aquosa de HCl 10%, resultando o cloreto aminoéster (4) em baixos rendimentos. Sendo assim, testou-se o uso de HCl 37%, e tratando o produto bruto com menores volumes de éter etílico. Ao final, após a filtração, o produto foi isolado em 90%. A partir do aminoéster (4). A próxima etapa consistiu na preparação da aziridina *N*-tosilada (5), empregando o cloreto de tosila e K_2CO_3 . Era esperado que, devido ao meio básico, o éster fosse hidrolizado, a amina e a hidroxila fossem tosiladas e ocorresse a ciclização através de uma $\text{S}_{\text{N}}2$ interna. Contudo, após o término da reação e a realização da placa preparativa de sílica, foram isolados apenas o aminoéster *N*-tosilado e o aminoálcool-*N,O*-ditosilado, indicando ser necessário um maior tempo de reação.

Agradecimentos

Agradecemos á USP pela concessão da bolsa junto ao Programa Unificado de Bolsas (PUB), que permitiu a realização desse projeto e também ao CNPq, FAPESP e CAPES pelos auxílios concedidos.

Referências

1. J.M. Nakagawa, Dissertação de Mestrado, **2016**, IQ. USP
2. Shairgojray, B.a., Dar, a.a. e Bhat, B.A. *Catalysis Commun.*, **2016**, 83, 58.