

UMA NOVA ROTA SINTÉTICA PARA O FÁRMACO ROLIPRAM

Julia de Miranda Martinelli

Charles Roberto de Almeida Silva e

Liliana Marzorati

Universidade de São Paulo

jmmartinelli@usp.br

Objetivos

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor inibitório, presente no Sistema Nervoso Central (SNC) de mamíferos. Alguns fármacos, para o tratamento de anomalias do SNC, são análogos do GABA¹, com grupos arila na posição 3-. Sabe-se que a introdução de um grupo fenila, nessa posição, facilita a penetração do fármaco através da barreira hemato-encefálica. A figura 1 apresenta a estrutura molecular de um desses fármacos, o Rolipram.

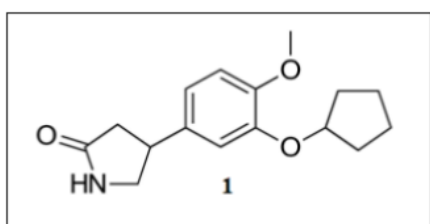


Figura 1. Estrutura do Rolipram

Métodos e Procedimentos

A rota sintética por nós proposta está apresentada na figura 2.

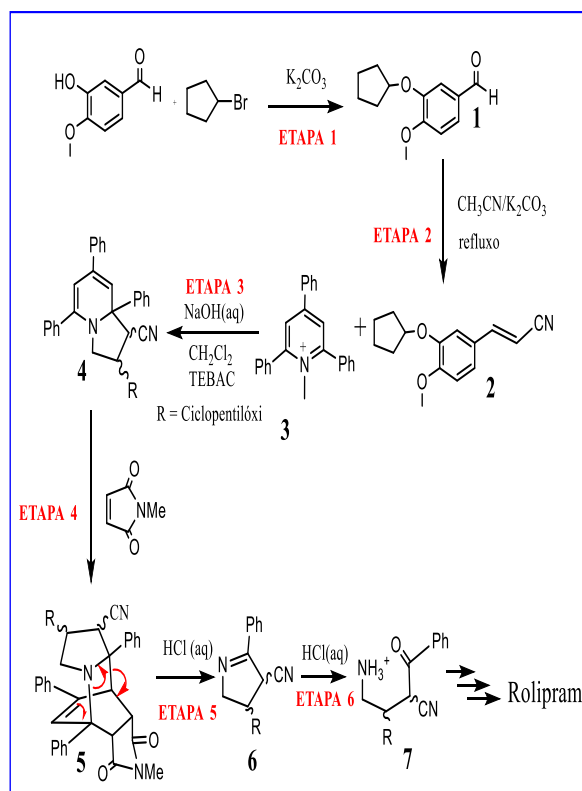


Figura 2. Rota para a síntese do Rolipram

Resultados

As etapas 1 e 2 foram efetuadas segundo procedimentos clássicos. A etapa 3 da síntese consistia em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, entre a nitrila α,β -insaturada e a ilida do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpiridínio **3**. Para um estudo preliminar, visando estudar a regioquímica dessa reação, substituímos o composto **2**, pelo cinamato de metila, disponível em nosso laboratório. Uma vez efetuada a reação de Diels-Alder entre a oxazolidina análoga ao composto **4** e a *N*-metilmaleimida, tratou-se o aduto obtido com ácido clorídrico aquoso, em uma reação de retro-aza-Diels-Alder². A oxazolina resultante é um composto conhecido, o que permitiu determinar a regioquímica do processo de cicloadição. Porém, várias tentativas de hidrólise dessa oxazolina não tiveram sucesso. De fato, na literatura³, encontramos o relato de que esta hidrólise conduz sempre a uma mistura dos tautômeros imina/cetona, com larga predominância da forma imínica. A origem da predominância da forma imínica no equilíbrio poderia residir no efeito conjugativo entre a insaturação e o anel aromático, o que resultaria em uma maior estabilidade da forma imínica e resistência à sua hidrólise. Para testar essa hipótese, preparamos um novo sal de piridínio, em que um dos três substituintes fenila do anel aromático seria substituído por um grupo *tert*-butila. Porém, esse novo sal, o tetrafluoroborato de *N*-metil-2,4-difenil-6-*tert*-butilpiridínio, quando submetido às condições básicas necessárias para a formação de sua ilida, resultou na formação prioritária de uma piridona, o que inviabilizou o estudo da reação de cicloadição 1,3-dipolar com o cinamato de metila.

Diante desse resultado adverso, decidimos preparar o sal de isoquinolínio (**8**)

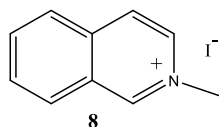


Figura 3. Iodeto de *N*-metil-isoquinolínio

Contudo, esse novo sal é solúvel em água, o que impediu a utilização de NaOH(aq) na reação de cicloadição com o cinamato de metila. Assim sendo, tentamos efetuar a reação com o sal e o cinamato de metila dissolvidos em diclorometano e utilizando, como base, o carbonato de potássio sólido. Porém, nessa nova tentativa houve recuperação integral dos reagentes. Provavelmente, o carbonato de potássio não é suficientemente básico para promover a formação da ilida.

Conclusões

O sucesso da etapa 6 da síntese parece depender do substituinte presente na dupla imínica da oxazolina. Provavelmente, a hidrólise da oxazolina só será possível evitando-se o efeito conjugativo de substituintes aromáticos. Para tanto, será necessário escolher novos sais de piridínio de estrutura adequada.

Agradecimentos

À USP pela bolsa concedida, via o Programa Unificado de Bolsas (PUB) que permitiu a realização desse projeto, ao CNPq, FAPESP e CAPES pelos auxílios concedidos.

Referências

- 1) T. Tsubogo, H.Oyamada e S. Kobayashi, *Nature*, **2015**, 520, 329 e referências ali citadas.
- 2) P. B. Di Vitta, Tese de Doutorado, **2001**, IQUSP.
- 3) S. Brandänge e B. Rodriguez, *Acta Chem. Scand*, **1983**, B 37, 643-659.