

- <sup>9</sup>T. S. Lee, I. M. Kolthoff e D. L. Leussing, *J. Amer. Chem. Soc.*, **70**, 3596 (1948).
- <sup>10</sup>P. Krumholz, a) *Nature*, **163**, 724 (1949), b) *Anais Acad. Brasil. Cienc.*, **22**, 263 (1950).
- <sup>11</sup>J. H. Baxendale e P. George, a) *Nature*, **163**, 725 (1949), *Trans. Faraday Soc.*, **46**, 736 (1950).
- <sup>12</sup>R. Jalenti e R. Caramazza, *J. C. S. Faraday I*, **72**, 715 (1976).
- <sup>13</sup>S. Goldman e R. G. Bates, *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 1476 (1972).
- <sup>14</sup>H. G. Hertz, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, **9**, 124 (1970).
- <sup>15</sup>E. A. Guggenheim e R. H. Stokes, "The International Encyclopaedia of Physical Chemistry and Chemical Physics, Pergamon Press, **43**, 226 (1969).
- <sup>16</sup>W. M. Latimer, K. S. Pitzer e W. V. Slansky, *J. Chem. Phys.*, **7**, 108 (1939).
- <sup>17</sup>A. P. Chagas, M. Tubino e E. J. S. Vichi, *Inorg. Chim. Acta*, **28**, L137 (1978).
- <sup>18</sup>H. S. Harned e B. B. Owen, "The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions", 2<sup>o</sup> ed., Reinhold Publ. Corp., 1950, p. 444.
- <sup>19</sup>R. P. Bell, "The Proton in Chemistry", Cornell University Press, 1959, p: 19.
- <sup>20</sup>W. J. Moore, "Físico-Química", vol. 2, Editora Edgard Blücher Ltd. e Editora USP, 1976, pp. 389 e 398.

## NOVIDADE CIENTÍFICA

### SÍNTESE DE POTENCIAIS AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS DO GRUPO DOS ÁCIDOS HETERO-ARIL CARBOXÍLICOS<sup>1, 2</sup>

Eliezer J. Barreiro\*, Ricardo T. de Mello<sup>§</sup>, <sup>1b</sup> e Mauro dos S. de Carvalho<sup>§</sup>.

\*Departamento de Química  
 Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, S.P.  
 §Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais  
 Universidade Federal do Rio de Janeiro, R.J.

(Recebido em 15/12/1980)

A busca de novos agentes terapêuticos com atividade anti-inflamatória tem atraído a atenção de diversos grupos de pesquisa, tanto universitários como industriais. Entre as substâncias orgânicas sintéticas que possuem estas propriedades, aquelas classificadas como agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAI)<sup>2</sup> são as que mais têm chamado a atenção dos pesquisadores, particularmente o grupo de compostos ácidos aril-carboxílicos.

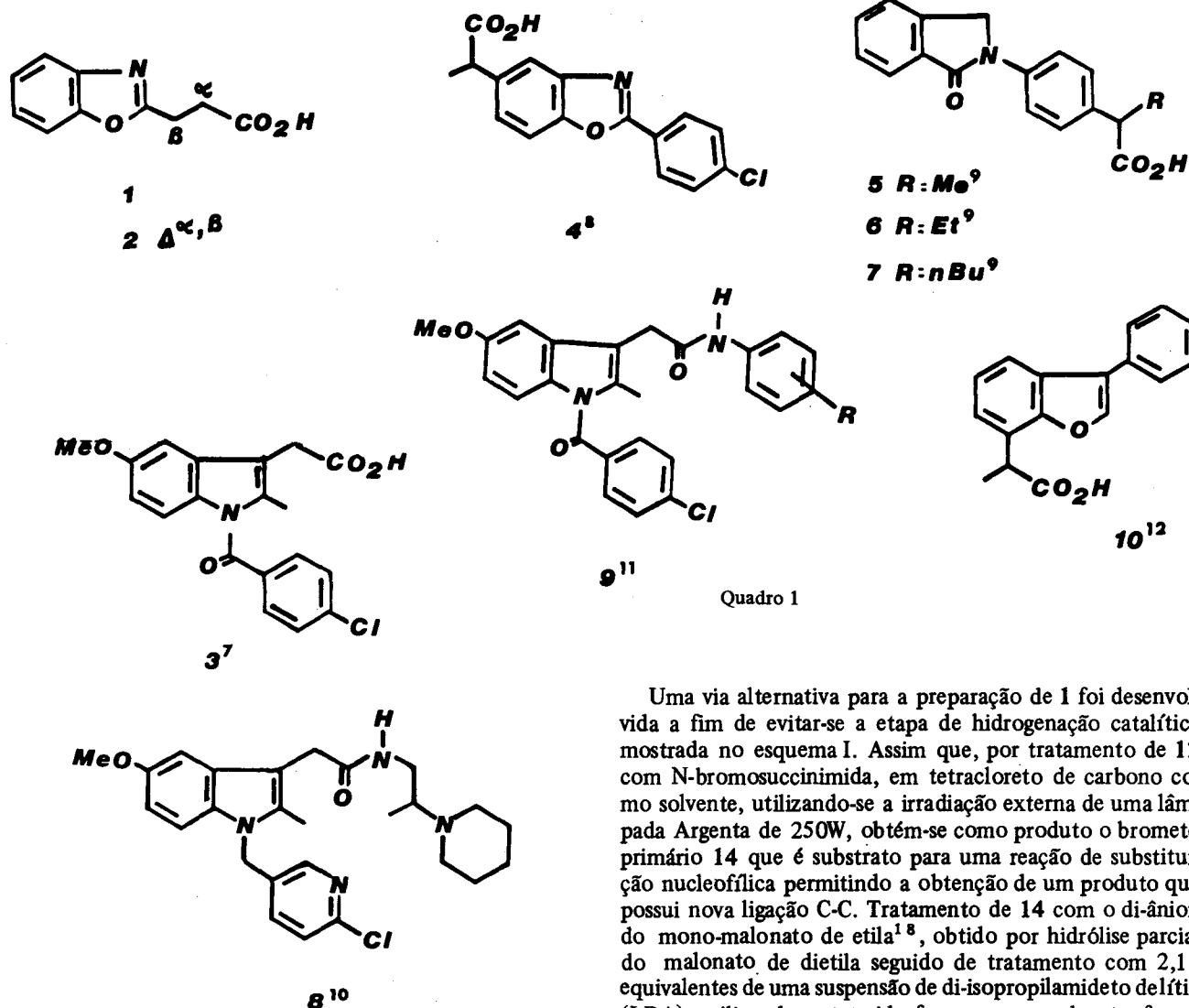
O mecanismo de ação dos medicamentos desta classe tem sido objeto de amplo estudo, estando atualmente evidenciado que sua ação terapêutica está relacionada com a propriedade que tem de inibir a biossíntese de prostaglandinas (PGBS), ao nível da enzima ciclo-oxigenase<sup>3</sup>. Entretanto, existem evidências na literatura sugerindo que a simples inibição da PGBS ao nível desta enzima, não explica completamente a atividade biológica destas substâncias já que compostos comprovadamente anti-inflamatórios, são inertes frente a ciclo-oxigenase<sup>4</sup>. Estes resultados conflitantes parecem sugerir a participação de outras substâncias de biossíntese comum com as PG no processo inflamatório. Recentemente, foi demonstrada a propriedade que certos agentes NSAI possuem em reduzir a bioprodução de tromboxanas<sup>5</sup>. Embora não sejam ainda completamente inambíguos estes resultados, não foram suficientes para impedir que fosse proposto um modelo hipotético para a topografia do receptor de drogas NSAI do tipo ácido aril-carboxílico<sup>6</sup> (e.g. indometacina 3<sup>7</sup>), que concilia a idéia de que ao menos este grupo de anti-inflamatórios atuam, inibindo a PGBS<sup>6</sup> ao nível de ciclo-oxigenase.

Estudos sobre a relação existente entre a estrutura química e a atividade anti-inflamatória dos ácidos aril-carboxílicos<sup>6</sup> sugerem que o radical ácido carboxílico participa como integrante do grupamento farmacofórico, sendo a presença de heteroátomo no anel aromático planar substituinte desejável, já que favorece através de ligações hidrofóbicas mais eficazes a interação droga-receptor, no caso específico favorecendo a capacidade do agente terapêutico em inibir a ciclo-oxigenase<sup>6</sup>, que é substrato dos ácidos graxos precursores da PGBS<sup>1, 3</sup>.

No Quadro I estão descritos alguns compostos anti-inflamatórios do grupo dos ácidos aril-carboxílicos. Entre eles destaca-se o derivado benzoxazólico 4<sup>8</sup>, recentemente relatado como possuindo importantes propriedades anti-inflamatórias<sup>1, 4</sup>. Este composto apresenta o grupamento ácido carboxílico com três átomos de carbono não-lineares (unidade estrutural (u.e.) em 3-C substituindo a posição 5 no anel benzênico. Estudos de metabolismo têm demonstrado que a existência de centros quirais em moléculas de substâncias do Tipo NSAI prejudicam enormemente a análise dos resultados de metabolização<sup>1, 5a</sup> e de correlação entre a ação *in vitro* e *in vivo*<sup>1, 5b</sup>, visto que os enantiômeros geralmente possuem propriedades biológicas distintas<sup>1, 6</sup>. Neste particular, compostos que possuam um radical ácido propiônico substituindo o anel aromático, por não possuírem centros quirais (u.e. 3-C lineares) não introduzem complicações ou exigências estéricas para manifestarem atividade anti-inflamatória, por um mecanismo de ação que iniba a PGBS ao nível da ciclo-oxigenase.

A partir destas observações e como parte integrante de um programa de pesquisas que objetiva a síntese de compostos com potencial interesse terapêutico, desenvolveu-se no laboratório um método de síntese para os compostos 1 e 2, que se caracterizam estruturalmente pela presença de um

radical ácido carboxílico de 3 átomos de carbono lineares, substituindo a posição 2 de anel hetero-aromático planar do tipo benzoxazola, requerimentos estruturais estes, próprios dos agentes NSAI do grupo dos ácidos aril-carboxílicos (cf. Quadro I).

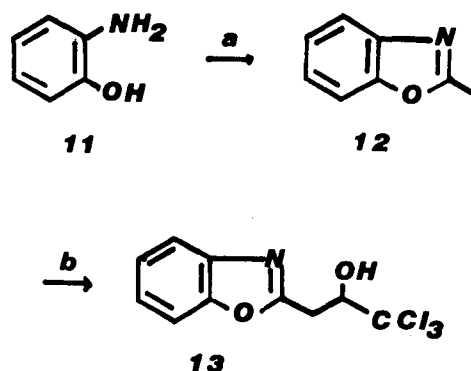


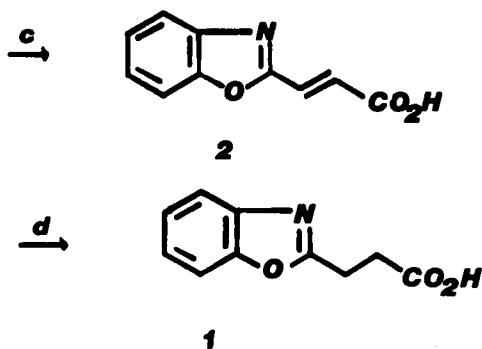
Quadro 1

O esquema 1 descreve o método convergente de síntese para preparação dos ácidos  $\beta$ -(2-benzoxazolil)-propiónico (1) e  $\beta$ -(2-benzoxazolil)-acrílico (2). Partindo do *o*-aminofenol (11) obtém-se em 85% de rendimento o derivado 12<sup>17</sup>, formado por ciclização de um intermediário *O,N*-diacetilto. A reatividade com nucleófilo do grupamento metila em 12 permite que se efetue uma reação de adição nucleofílica sobre a carbonila do cloral, para obter-se em 70% de rendimento o derivado hidróxi-halogenado 13. Este último quando hidrolisado por uma solução de hidróxido de potássio em metanol, fornece através de uma reação do tipo deslocamento nucleofílico consecutivo, seguido por desidratação o ácido carboxílico 2. A configuração da dupla ligação de 2 foi determinada a partir da análise do seu espectro de ressonância magnética protônica, que apresenta na região de absorção de hidrogênios vinílicos um par de sinais duplos ( $\delta$ 6.98 e 7.49 ppm) com constante de acoplamento de 16Hz, típica para olefinas com configuração *E*. Submetendo-se 2 às condições de reação de hidrogenação catalítica sobre níquel de Raney prepara-se quantitativamente o ácido saturado 1.

Uma via alternativa para a preparação de 1 foi desenvolvida a fim de evitar-se a etapa de hidrogenação catalítica mostrada no esquema I. Assim que, por tratamento de 12 com *N*-bromosuccinimida, em tetracloreto de carbono como solvente, utilizando-se a irradiação externa de uma lâmpada Argenta de 250W, obtém-se como produto o brometo primário 14 que é substrato para uma reação de substituição nucleofílica permitindo a obtenção de um produto que possui nova ligação C-C. Tratamento de 14 com o di-ânion do mono-malonato de etila<sup>18</sup>, obtido por hidrólise parcial do malonato de dietila seguido de tratamento com 2,15 equivalentes de uma suspensão de di-isopropilamido delítio (LDA), utilizando-se tetraidrofurano como solvente, fornece intermediariamente o éster etílico 15 que hidrolisado "in situ" produz o ácido propiónico 1 em 65% de rendimento (Esquema II).

#### ESQUEMA I

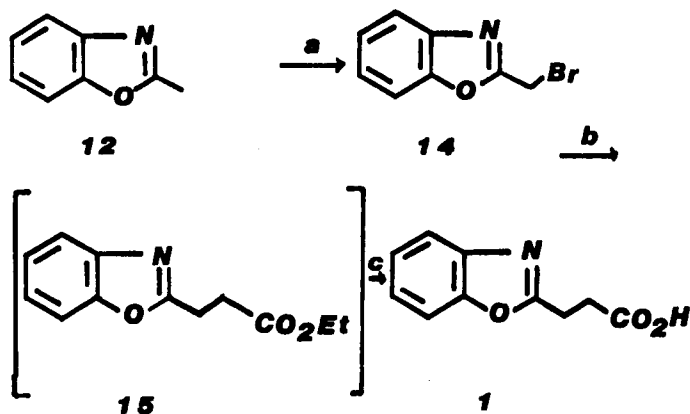




Efetivamente tem sido utilizado no laboratório a rota sintética descrita no esquema II para a preparação do ácido carboxílico 1, enquanto que aquela descrita no esquema I é utilizada para preparar-se o ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado 2, substância de interesse potencial como agente anti-inflamatório<sup>19</sup>.

Finalmente ressalta-se a facilidade de execução de ambas vias sintéticas descritas, que permite obter-se os ácidos finais e derivados<sup>20</sup> em quantidades apreciáveis, utilizando-se reações simples de bons rendimentos com reagentes de fácil acesso. Os resultados de ensaios farmacológicos preliminares, realizados em camundongos, com o composto 1 atestam a existência de propriedades anti-inflamatórias para esta classe de ácidos aril-carboxílicos.

#### ESQUEMA II



#### ARTIGO

### ANÁLISE DE SOLOS POR MEIO DE FLUORESCÊNCIA DE RAIOS-X NÃO-DISPERSIVA

C. Costa Dantas, H. da Silveira Dantas  
 Departamento de Energia Nuclear  
 Universidade Federal de Pernambuco  
 Recife, PE. 50.000 - BRASIL

L. Van't dack, R. Van Grieken  
 Departamento de Química  
 Universidade de Antwerp (U.I.A.)  
 B-2610 Wilrijk, BÉLGICA.

(Recebido 27/5/81)

#### INTRODUÇÃO

##### Princípios fundamentais da análise por meio de fluorescência dos raios-X.

A fluorescência de raio-X, ou simplesmente XRF (X-ray Fluorescence), embora sofrendo de sérios efeitos da matriz em

#### Agradecimentos:

Somos gratos ao CNPq e CEEG-UFRJ pelo apoio financeiro. Agradecemos ao CNPq (M.S.C.) e CAPES (R.T.M.) pela concessão de bolsas de estudos. Os autores agradecem ao Dr. Antonio J. Lapa (Escola Paulista de Medicina) pelos ensaios farmacológicos preliminares e ao Prof. Paulo Roberto R. Costa (NPPN-UFRJ) pelos valiosos comentários.

#### Bibliografia e Notas:

- 1<sup>a</sup>) Parte 2 da série: "Síntese de Potenciais Agentes Anti-inflamatórios", parte 1: E. J. Barreiro, R. R. Costa, P. R. V. R. Barros e R. T. de Mello, An. Acad. Bras. Ciências, no prelo.
- 2) Extraído em parte da Tese de Mestrado de RTM, IQ e NPPN-UFRJ em preparação.
- 3) Para uma recente revisão veja: Y. H. Chang, Ann. Repts. Med. Chem., 11, 138 (1976).
- 4) S. H. Ferreira e J. R. Vane, Ann. Rev. Pharmacol., 14, 57 (1974).
- 5) F. A. Kuehl Jr., J. L. Humes; R. W. Egan, G. C. Beveridge e C. G. van Armand, Nature 265, 170 (1977).
- 6) S. Moncada, S. Bunting, K. Mullane, P. Thorogood e J. R. Vane, Prostaglandins, 13, 611 (1977).
- 7) P. Gund e T. Y. Shen, J. Med. Chem., 20, 1146 (1977).
- 8) T. Y. Shen, U. S. Patent 3, 161, 654 (1974); Chem. Abstr., 64, 17555 (1966).
- 9) D. Evans, D. W. Dunwell e T. A. Hicks, Australian 506, 085 (13 dez. 1979); Chem. Abstr., 92, 169251 (1980).
- 10) T. Diperti, A. Vittoria e F. L. Pasini, Arzneim-Forsch 29, 104 (1979).
- 11) K. Niewiadomski e M. Rzewnski, Polish J. Chem., 52, 1805 (1978).
- 12) G. Linani e R. Spano, Arzneim-Forsch, 23, 100 (1973).
- 13) A. Arsault, E. LeBel e A. Lussier, J. Clin. Pharmacol., 16, 473 (1976).
- 14) Para uma revisão sobre PG veja: E. J. Barreiro, Química Nova, 99 (1979).
- 15) C. H. Cashim, W. Dawson e E. A. Kitchen, J. Pharm. Pharmacol., 29 330 (1977).
- 16) B. H. Migdalof, Ann. Repts. Med. Chem., 13, 196 (1978).
- 17) G. J. Vangiessen e D. G. Kaiser, J. Pharm. Sci., 64, 798 (1973).
- 18) R. Bentley "Molecular Asymmetry in Biology", vol. 1, cap. 6, Academic Press, 1969.
- 19) W. Theilacker, J. Prakt. Chem., 153, 54 (1939); Chem. Abstr., 33, 6307 (1939).
- 20) J. E. McMurry, W. A. Andrus e J. H. Musser, Synth. Comm., 8, 53 (1978).
- 21) O Ácido iso-féruico (i) possui propriedades anti-inflamatórias: citado por L. A. Mitscher e A. Al-Shamma, Ann. Repts. Med. Chem., 15, 255 (1980).
- 22) Tratando-se o ácido 2 por cloreto de tionila, em seguida por morfolina obtém-se a amida correspondente que pode ser considerada como uma pró-droga anti-inflamatória (cf. compostos 3, 8 e 9 do Quadro I).

