

# Síntese de amida do (+)-(S)-naproxen utilizando diferentes reagentes de acoplamento

**Carlos Vinicius M. Miranda<sup>1</sup>(IC), Rilda Neyva M. Araújo<sup>1</sup>(PG), Haroldo S. Ripardo Filho<sup>1</sup>(FM), Cláudio N. Alves<sup>1</sup>(PQ), Giselle Maria S. P. Guilhon<sup>1</sup>(PQ), Maria Cristina Minguillon Llombart<sup>2</sup>(PQ), Francisco Javier L. Garriga<sup>2</sup>(PQ) e Lourivaldo S. Santos<sup>\*1</sup>(PQ). *Iss@ufpa.br***

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Química-ICEN-Universidade Federal do Pará-CEP 66970-110, <sup>2</sup>Facultat de Farmacia, Universitat de Barcelona, Barcelona-Espanha.

Keywords: (+)-(S)-Naproxen, EEDQ, 2-aminoetanol, amida.

## Abstract

Synthesis of amide of the (+)-(S)-naproxen using different coupling reagents. This work describes the synthesis of amide **3** from (+)-(S)-naproxen and 2-aminoethanol using three coupling reagents.

## Introdução

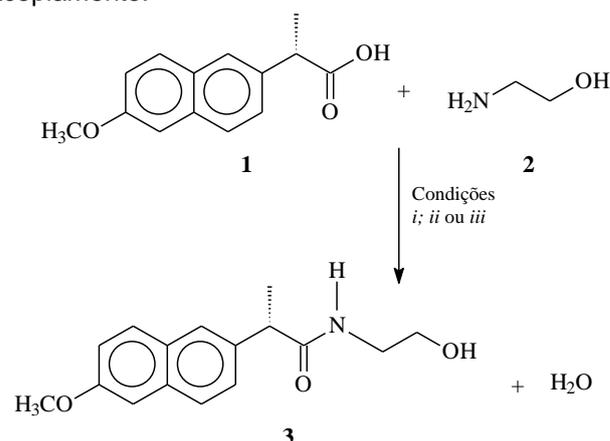
Naproxen e ibuprofen são drogas antiinflamatórias não esteroidais (NSAIDs) pertencentes à classe de derivados de ácidos propiônicos. Entretanto, essas drogas causam danos gastrointestinais, incluindo lesões, úlceras pépticas, sangramento e perfurações que são atribuídas à presença do grupo ácido carboxílico livre, responsável por irritação local, ulceração da mucosa gastrointestinal e bloqueio da biossíntese das prostaglandinas.<sup>1</sup> Estudos têm sugerido que modificações estruturais envolvendo a porção carboxílica livre de NSAIDs da classe de ácidos propiônicos, mantém a atividade antiinflamatória e promove substancial redução da ulcerogenicidade.<sup>2,3</sup> Assim, neste trabalho realizamos um estudo da reação de amidação do (+)-(S)-naproxen (**1**) com o aminoálcool **2**, utilizando diversos agentes de acoplamento, visando posteriormente, avaliar o potencial de inibição da amida **3** frente à enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), uma das enzimas mediadoras da inflamação.

## Resultados e Discussão

A amida **3** foi obtida a partir da reação do (+)-(S)-naproxen (**1**) com 2-aminoetanol (**2**), utilizando diversos reagentes de acoplamento como HOBt (N-hidroxibenzotriazol), DIPCDI (Diisopropilcarbodiimida) e EEDQ (N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolina) em diferentes condições de reação (figura 1). Os melhores resultados das reações de condensação com HOBt, DIPCDI e EEDQ foram 72,3, 67,0 e 97,0% de rendimento, respectivamente. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto de reação foram observados os seguintes sinais: um duplete em  $\delta$  1,57 (3H;  $J=5,0$  Hz) referente aos hidrogênios do grupo CH<sub>3</sub> do centro estereogênico; um simpleto largo em  $\delta$  2,78 referente ao hidrogênio da hidroxila do álcool; um multiplete em  $\delta$  3,30 referente aos hidrogênios do

grupo metilênico ligado ao nitrogênio; um multiplete em  $\delta$  3,59 referente aos hidrogênios do grupo metilênico ligado à hidroxila; um quarteto em  $\delta$  3,69 (1H;  $J = 5,0$  Hz) referente ao hidrogênio do centro estereogênico; um simpleto em  $\delta$  3,90 atribuído aos hidrogênios da metoxila e um grupo de sinais em  $\delta$  7,00-7,72 referente aos seis hidrogênios dos anéis aromáticos.

**Figura 1.** Esquema de reação do (+)-(S)-naproxen com 2-aminoetanol com diferentes reagentes de acoplamento.



Condições: i) AcOEt, HOBt, 60 °C, 12h, 72,3%; ii) DMF, DIPCDI, 60 °C, 12h, 67,0%; iii) AcOEt, EEDQ, refluxo, 12h, 97,0%.

## Conclusões

Na síntese da amida **3** foram utilizados diferentes reagentes de acoplamento, sendo o mais efetivo o EEDQ.

## Agradecimentos

À UFPA e à Facultat de Farmacia de Barcelona pela infraestrutura, ao CNPq e a CAPES pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup>Vane, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* **1971**, *231*, 232–235.

<sup>2</sup>Shanbhag, V. R.; Crider, A. M.; Gokhale, R.; Harpalani, A.; Dick, R. M. Ester and amide prodrugs of ibuprofen and naproxen: synthesis, antiinflammatory activity and gastrointestinal toxicity. *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 149–154.

<sup>3</sup> Levit, G. L.; Anikina, L. V.; Vikharev, Y. B. Synthesis and antiinflammatory and analgesic activity of naproxen amides with amino acid derivatives. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 232–236.