

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

**Síntese de pirróis – protótipos de
agentes antiinflamatórios**

Camila Garcel Pancote

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Carlos Alberto Brandt

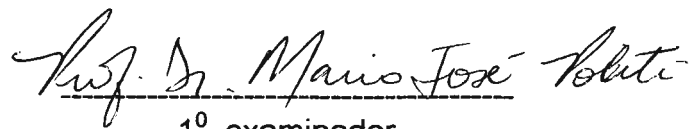
São Paulo
2004

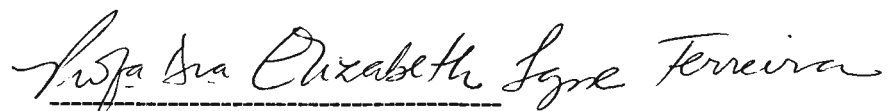
Camila Garcel Pancote

Síntese de pirróis – protótipos de agentes antiinflamatórios

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Carlos Alberto Brandt
orientador / presidente


1.º examinador


2.º examinador

São Paulo, 27 de agosto
de 2004.

PENSAMENTO

“Não basta ensinar ao homem uma especialidade, porque se tornará assim uma máquina utilizável e não uma personalidade. É necessário que adquira um sentimento, um senso prático daquilo que vale a pena ser compreendido, daquilo que é belo, do que é moralmente correto”.

(Albert Einstein)

*Agradeço à Deus pela vida e por todas as minhas conquistas.
Agradeço à minha querida mãe e dedico este trabalho a ela, por nunca
ter medido esforços em me ajudar a alcançar os meus sonhos. Meus
sinceros agradecimentos.*

Agradeço ao meu pai José Pancote pela minha educação e, apesar de não estar mais junto de nós, têm iluminado todos os caminhos de minha vida.

Meus sinceros agradecimentos ao meu amor Matheus Zinsly e a todos os meus familiares, à minha avó Elza, por me apoiarem todo esse tempo durante meu trabalho e durante minha vida.

Dedico esse trabalho a todas as pessoas que fizeram parte deste período de minha vida e agradeço à todos.

Ao meu orientador e amigo Carlos Alberto Brandt, obrigada pela grande ajuda prestada e pela divertida companhia nos “happy hours”.

Aos meus amigos da Universidade Gustavo, Junior, Roberto, Guilherme, Ana Claudia, Kátia Bee, Kerly, Daniela e Kátia Solange pela força e pela companhia de todos vocês.

As profas. Maria Amélia, Elizabeth Igne, Veni pela agradável companhia e à ajuda prestada sempre que precisei.

À profa. Carla pela imensa força na realização deste trabalho.

À minha amiga Andréa que esteve sempre ao meu lado nesta caminhada. À Meu amigo Flávio pela companhia e à minha amiga Ana Claudia (Tchutchú). À minha amiga Anete pelas “baladinhas”.

Aos meus antigos amigos que contribuíram de alguma forma Sérgio, Eloá, Virgílio e a minha amiga-irmã Carol.

À Raquel, por manter nosso ambiente de trabalho agradável.

Meus sinceros agradecimentos à todos, que de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao CNPq, pela bolsa de mestrado, à CAPES e à FAPESP pelo auxílio à pesquisa.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1- APRESENTAÇÃO -----	1
1.1-INTRODUÇÃO-----	2
1.2-OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA-----	4
CAPÍTULO 2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -----	7
2.1-INFLAMAÇÃO-----	8
2.2-AVANÇOS MOLECULARES NA DESCOBERTA DAS ISOFORMAS DAS CICLOXIGENASES-----	13
2.3-CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS-----	15
2.4-ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINE)-----	19
2.4.1. Histórico-----	19
2.4.2. Generalidades-----	20
2.4.3. Mecanismo de ação dos AINE-----	21
2.4.4. Derivados de ácido arilalcanóico-----	23
2.5-PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS-----	28
2.5.1. Síntese de enaminas-----	30
2.5.2. Síntese de pirrol-----	34
CAPÍTULO 3 – PARTE EXPERIMENTAL -----	39
3.1- MATERIAIS-----	40
3.1.1. Reagentes e solventes-----	40
3.1.2. Equipamentos-----	41
3.2- MÉTODOS-----	42
3.2.1. Síntese de acil pirróis via ciclização de β-enaminoésteres -----	42
3.2.1.1. Obtenção do 2-acetil-pent-4-enoato de etila (2) -----	42
3.2.1.2. Obtenção do (2Z)-2-[1-(benzilamino) etilideno]pent-4-enoato de etila (3) -----	43
3.2.1.3. Obtenção do 1-benzil-5-(iodometil)-2-metil-4,5-diidro-1H-pirrol-3 carboxilato de etila (4) -----	45

3.2.1.4. Obtenção do 1-benzil-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (5)-	45
3.2.1.5. Obtenção do 2-(1-aminoetilideno) pent-4-enoato de etila (6)-----	47
3.2.1.6. Obtenção do (2 <i>Z</i>)-2-[1-(benzoilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (7)-----	48
3.2.2. Síntese de acil pirróis via α-halocetonas-----	50
3.2.2.1. Obtenção do 2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (9)-----	50
3.2.2.2. Obtenção do 1-benzoil-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (10)-----	50
3.2.2.3. Síntese de enaminas (11, 12, 13, 14 e 15)-----	51
3.2.2.4. Obtenção do 1-benzil-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (5)-	52
3.2.2.5. Obtenção do 2,5 dimetil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (17)--	53
3.2.2.6. Obtenção do 1-benzil-2-metil-5-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (19)-----	53
3.2.2.7. Obtenção do 2-metil-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (20)-	55
3.2.2.8. Síntese do 1-hexil-2-metil-5fenil-1 <i>H</i> pirrol-3-carboxilato de etila (21)-	56
3.2.3. Hidrólise dos produtos: 5, 17, 19, 20 e 21-----	56
3.3- MÉTODOS ANALÍTICOS-----	57
CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO-----	59
4.1. RESULTADOS-----	60
4.1.1. Síntese de acil pirróis via ciclização de β-enaminoésteres-----	60
4.1.1.1. 2-acetil-pent-4-enoato de etila (2)-----	60
4.1.1.2. 2-[1-(benzilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (3)-----	62
4.1.1.3. 1-benzil-2--metil-3-carbetoxi-5-iodometil-4,5-diidropirrol (4)-----	64
4.1.1.4. 2-(1-aminoetilideno)pent-4-enoato de etila (6)-----	66
4.1.1.5. 2-[1-(benzoilamino)etilideno] pent-4-enoato de etila (7)-----	69
4.1.2. Enaminas (11, 12, 13, 14 e 15)-----	72
4.1.3. Síntese de acil pirróis via α-halocetonas-----	78
4.1.3.1. 2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (9)-----	78
4.1.3.2. 1-benzoil-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (10)-----	82
4.1.3.3. 1-benzil-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (5)-----	86

4.1.3.4. 2,5 dimetil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (17)-----	90
4.1.3.5. 1-benzil-2-metil-5-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (19)-----	95
4.1.3.6. 2-metil-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etila (20)-----	99
4.1.3.7. 1-hexil-2-metil-5fenil-1 <i>H</i> pirrol-3-carboxilato de etila (21)-----	104
4.2. DISCUSSÃO-----	108
4.2.1. Obtenção de 2-acetil-pent-4-enoato de etila (2)-----	108
4.2.2. Obtenção dos β -Enaminoésteres (3, 6, 11, 12, 13, 14 e 15)-----	109
4.2.2.1. Obtenção do (2 <i>Z</i>)-2-[1-(benzoilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (7)-----	111
4.2.3. Obtenção de acil pirrol via ciclização (5)-----	112
4.2.4. Obtenção de acil pirróis via α -halocetonas (9, 10, 5, 17, 19, 20 e 21)-----	117
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS-----	121
CAPÍTULO 6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	123

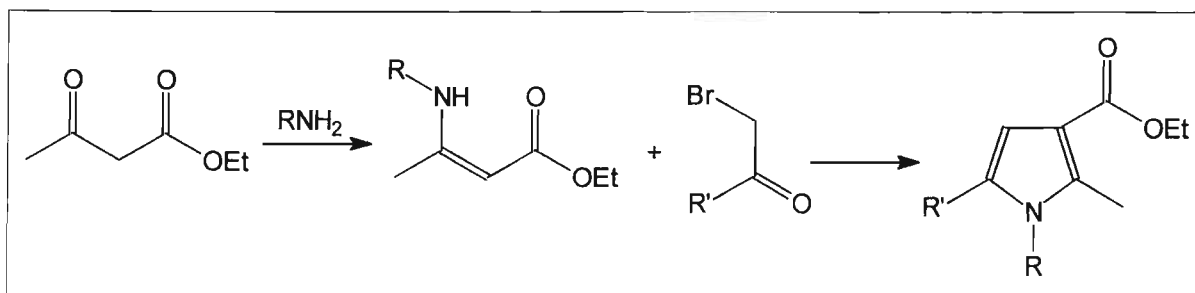
RESUMO

O tratamento mais comumente utilizado na inflamação é o uso de agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE). Estes fármacos, por sua vez, inibem as cicloxigenases, enzima responsável pela transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas flogísticas, pela ação da fosfolipase A₂.

A síntese de compostos antiinflamatórios contendo núcleo pirrólico em suas estruturas vêm sendo um tópico muito atrativo e bastante estudado. O conhecimento do sítio de interação do fármaco ao receptor possibilita o planejamento de estruturas de novas substâncias candidatas a protótipos de novos fármacos. Portanto, esse trabalho consiste na síntese de derivados, contendo núcleo pirrólico, com potencial atividade antiinflamatória, com base na indometacina, protótipo da classe dos derivados arilalcanóicos.

Os compostos foram obtidos, inicialmente via ciclização de β -enaminoésteres, entretanto devido à complexidade da rota sintética e alto custo de determinados reagentes, propôs-se a metodologia de Hantzsch, descrita por Roomi e McDonald (1970). Esta metodologia consiste na formação de derivados pirrólicos à partir da condensação de α -halocetonas e compostos 1,3-dicarbonílicos na presença de amônia. Com base nesta metodologia, foram sintetizados compostos contendo núcleo pirrólico em suas estruturas, partindo de β -enaminoésteres já sintetizados em nosso laboratório, como apresentado de maneira resumida no esquema 1 abaixo.

ESQUEMA 1



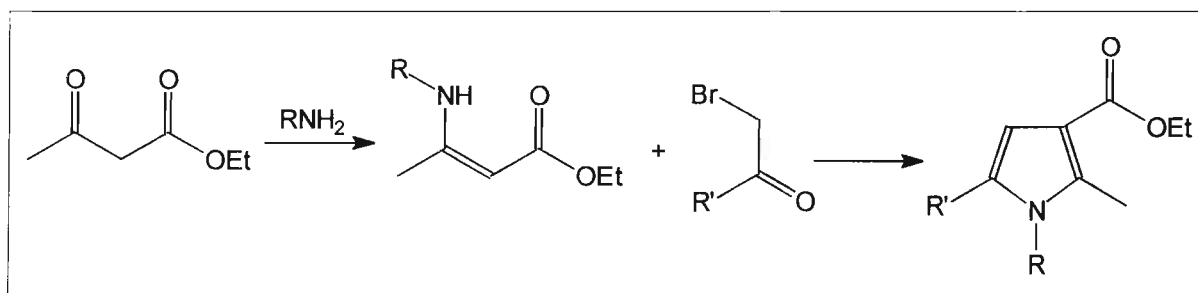
ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have successfully been employed in the treatment of inflammation. These drugs are potent and highly selective as cyclo-oxygenase (COX-2) inhibitors.

Recently, several pyrroles have been synthesized and evaluated for selective COX-1 / COX-2 enzyme inhibition. This is an extremely attractive topic.

Thus, these recent findings have led us to design new pyrroles from β -enaminoesters and α -halo ketonas (scheme 1).

SCHEME 1



CAPÍTULO 1

APRESENTAÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

Diversos estímulos exógenos e endógenos podem causar lesão celular. Esse mesmo estímulo também pode provocar uma complexa reação no tecido conectivo vascularizado, chamada inflamação (Cotran *et al.*, 1999).

A inflamação faz parte dos sistemas de defesa do organismo. É um processo fisiológico fundamental de resposta a uma agressão por um agente químico, físico ou biológico, visando o afastamento desse mesmo agente e a reparação das respectivas lesões teciduais provocadas pela agressão, entretanto esse mecanismo de defesa pode ser exagerado e persistente, sem qualquer benefício aparente (Cotran *et al.*, 1999; Guyton, 1997).

O processo inflamatório envolve uma grande variedade de células e mediadores químicos e biológicos, além de outros fatores (ex. fatores da coagulação, fatores do complemento), cuja interação pode resultar no dano tecidual. No entanto, a intensidade e duração da resposta inflamatória são regidas pela gravidade e persistência do estímulo lesivo e pela capacidade defensiva do organismo (Buscariolo, 2004; Cossermelli, Pastor, 1995).

Os agentes antiinflamatórios dividem-se em duas classes distintas: os esteróides, que, em sua maioria atuam na fase de indução da resposta imunológica e os não-esteróides, que incluem uma diversidade de agentes que pertencem a diferentes classes químicas (embora muitos deles sejam ácidos orgânicos) e, em sua maioria, possuem atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética (Roberts II, Morrow, 2001).

O tratamento mais comumente utilizado na inflamação é o uso de agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE). Estes fármacos, por sua vez, inibem as ciclooxigenases, enzimas responsáveis pela transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas flogísticas, pela ação da fosfolipase A₂. Em alguns casos de inflamação, como a artrite reumatóide e doenças relacionadas, torna-se necessário a utilização de antiinflamatórios esteróides (corticosteróides) para o alívio de sintomas de difícil controle (Barreiro *et al.*, 1998; Barreiro *et al.*, 2001; Roberts II, Morrow, 2001).

Embora diferentes tipos de agentes antiinflamatórios não-esteróides tenham sido relatados na literatura nas últimas três décadas, as pesquisas para explorar a seletividade e obter compostos mais efetivos continuam (Caliendo *et al.*, 1994; Rodrigues *et al.*, 2002).

A síntese de compostos antiinflamatórios contendo núcleo pirrólico em suas estruturas vêm sendo um tópico muito atrativo e bastante estudado. Inúmeros compostos que apresentam anel pirrólico, de origem natural ou sintética, têm sido testados com sucesso em determinadas doenças, incluindo a inflamação (Lehuede *et al.*, 1999).

Além disso, o conhecimento do sítio de interação do fármaco ao receptor possibilita o planejamento de estruturas de novas substâncias candidatas a protótipos de novos fármacos. Portanto, esse trabalho consiste na síntese de derivados, contendo núcleo pirrólico, com potencial atividade antiinflamatória, com base na indometacina, protótipo da classe dos derivados arilalcanóicos (figura 1).

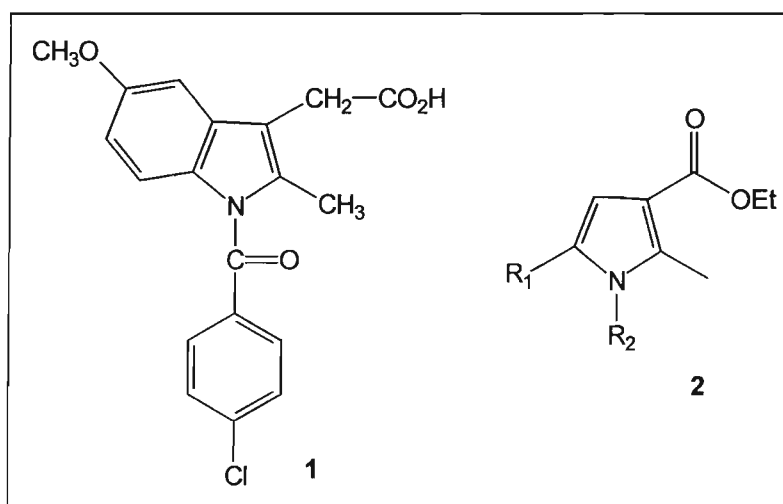
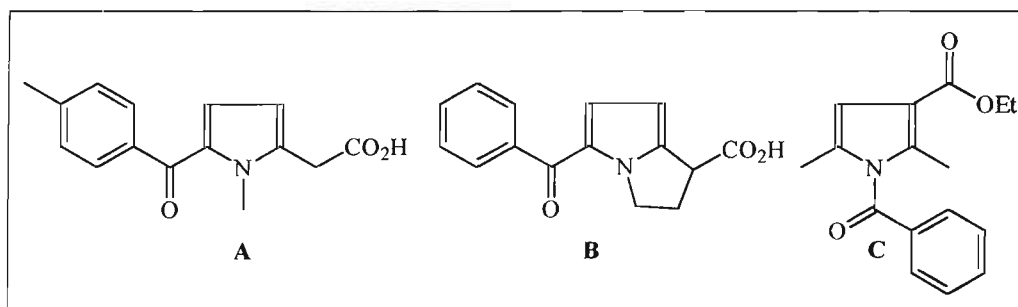


Figura 1: Representação estrutural da indometacina (1) e estrutura geral dos compostos propostos (2).

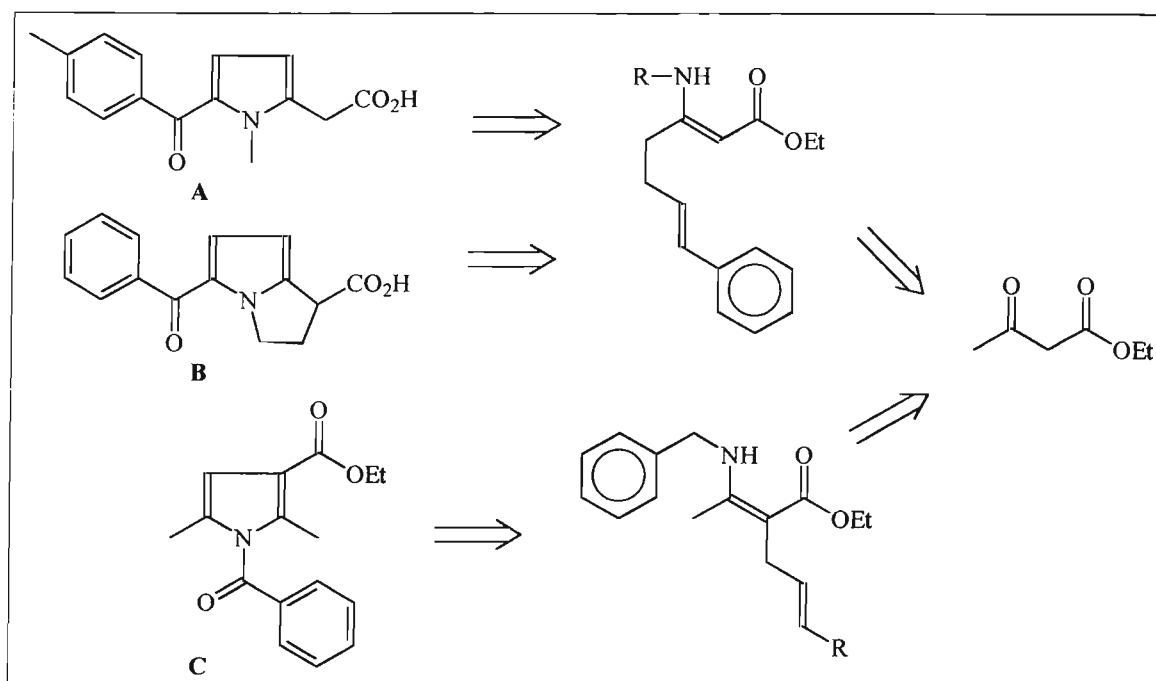
1.2- OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

A princípio, o objetivo do trabalho consistia na realização de um amplo estudo, visando nova rota sintética dos fármacos AINE tolmetina (**A**), cetorolaco (**B**). Baseado na estrutura química da indometacina (figura 1), foi proposto também um novo derivado 1-benzoil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**C**). Estes, possuem em comum em suas estruturas um grupo carboxílico e um anel pirrólico, representados abaixo:



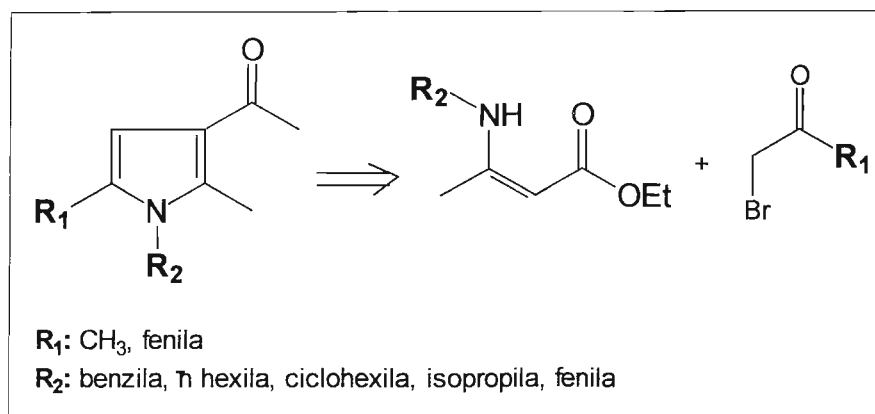
A metodologia para síntese desses compostos, via ciclicação de enaminonas, está representado no esquema retrosintético (22) abaixo:

ESQUEMA 22



Entretanto, em virtude da complexidade da rota anteriormente descrita, uma nova rota sintética foi proposta, de acordo com a metodologia de Hantzsch, descrita por Roomi e MacDonald, 1970, para síntese de pirróis. Esta, por sua vez, consiste na condensação de α -halocetonas e compostos 1,3-dicarbonílicos, na presença de amônia. Utilizando a metodologia de Hantzsch, pudemos, finalmente, obter derivados do tipo **C** de maneira eficiente e direta, partindo de β -enaminoésteres e α -bromocetonas, em apenas uma etapa, representado no esquema 23 abaixo:

ESQUEMA 23



Portanto, por essa nova rota sintética, podemos obter, além do derivado tipo **C** não oxidado, outros derivados com diferentes substituintes, utilizando apenas aminas primárias e não a amônia, como será visto no decorrer desse trabalho. Esse é um ponto de destaque, já que a literatura relata que derivados da indometacina não oxidados apresentaram maior atividade na inibição da COX-2, possivelmente por promover maior mobilidade à estrutura, visto que o sítio ativo da COX-2 pode ser maior que da COX-1 (Black *et al.*, 1996).

O processo inflamatório pode ser tratado por diferentes intervenções terapêuticas, devido à sua complexidade e diversidade de mediadores fisiológicos envolvidos. No entanto, o tratamento clássico compreende no

emprego de inibidores das enzimas cicloxigenases, em especial da COX-2, enzima responsável por mediadores importantes do processo inflamatório, já que a inibição da COX-1 resulta em efeitos adversos, principalmente a nível gastrointestinal. Desta forma, um grande número de antiinflamatórios não-esteróides, não seletivos, vem sendo modificado estruturalmente, a fim de se obter uma maior seletividade sobre a COX-2 (Barreiro *et al.*, 2002; Black *et al.*, 1996; Kalgutkar *et al.*, 2000).

Diante do exposto acima, tivemos como principal objetivo a síntese de possíveis derivados com potencial atividade antiinflamatória, a partir de rota sintética baseada na metodologia de Hantzsch. Foram levados em consideração, os requisitos de ligação com o receptor, isto é, o grupo farmacofórico e a sua relação estrutura-atividade, utilizando uma metodologia eficiente, e realizadas modificações moleculares, a fim de verificar os possíveis efeitos destes protótipos, a partir de testes biológicos a serem realizados.

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. INFLAMAÇÃO

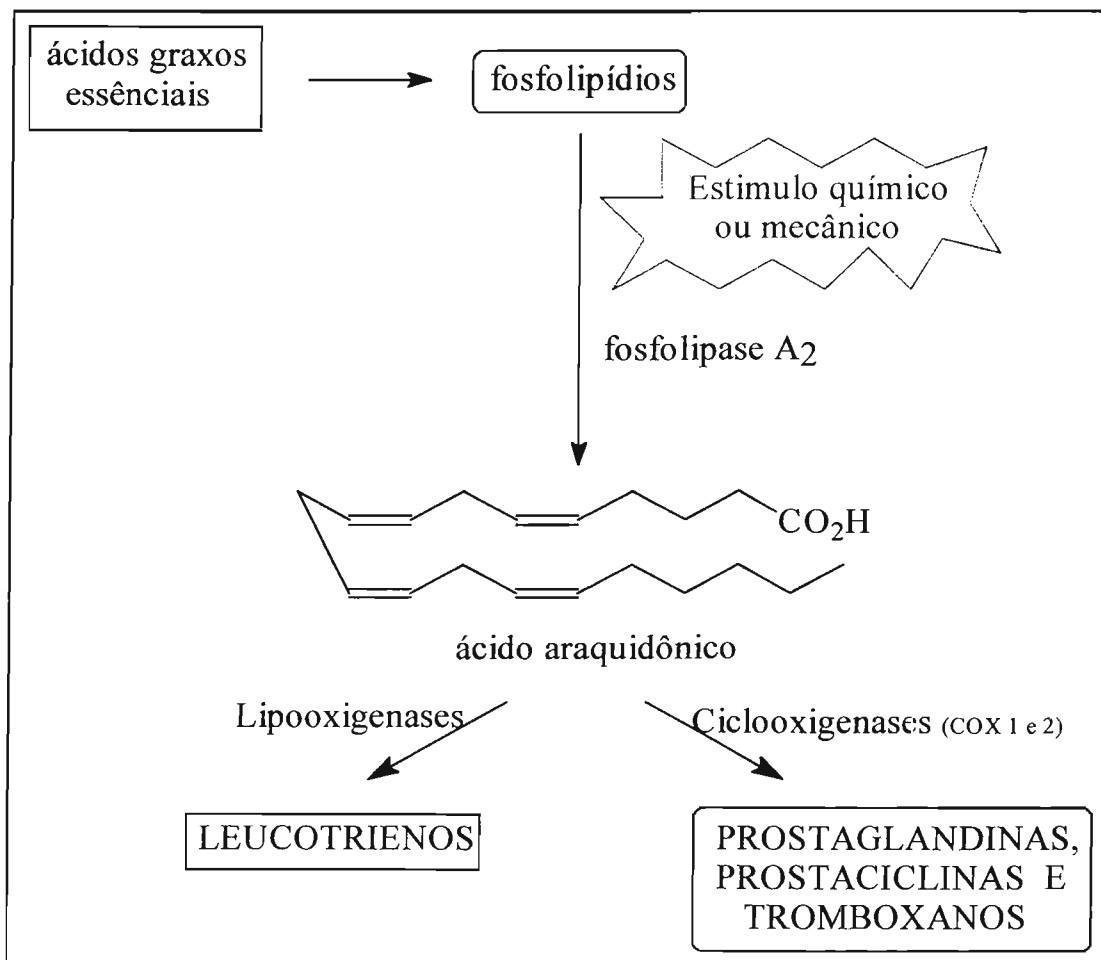
Desde tempos remotos, a inflamação aparece retratada pela história. Na antiguidade, o Patrício romano Celsius, nascido cerca de 30 anos a.C., chegou a definir quatro sinais cardinais da inflamação, utilizados até hoje para caracterizá-la: calor, tumor, rubor e dor. Posteriormente, foi acrescentado, pelo médico Galeno, cerca de 150 d.C., um quinto sinal: a “functio lesa” (perda da função) (Cotran *et al.*, 1999; Smith, 1978).

Uma das primeiras observações científicas sobre a inflamação foi feita por John Hunter (1728-1793), que explorando esse conceito importante adotado por Galeno, afirmou que a inflamação se desenvolve com a finalidade de restaurar a função normal. Portanto, a resposta inflamatória é um fenômeno de defesa do organismo. Contudo, os trabalhos clássicos de avaliação experimental da inflamação são os de Julius Cohnhein (1839-1884) que, utilizando a membrana interdigital de rã, mostrou alterações vasculares e exsudação celular após irritação direta da pele, destacando a importância de alterações intrínsecas à parede dos vasos sanguíneos. Em 1892, o biólogo russo Elie Metchnikoff propôs a teoria da fagocitose, por meio da observação de leucócitos de mamíferos, acentuando o importante papel dos leucócitos que, através da emigração e fagocitose, removem o agente irritante do foco inflamatório. Em 1908, Metchnikoff e Paul Ehrlich, receberam o Prêmio Nobel pelo esclarecimento de que fagócitos e anticorpos eram de extrema importância na proteção do organismo contra microrganismos externos. A esses nomes pode ser adicionado Thomas Lewis, que baseado em simples experimento envolvendo resposta inflamatória na pele, estabeleceu o conceito de que substâncias químicas, como a histamina, produzida no local da lesão, mediava as modificações ocorridas no tecido vascular durante o processo inflamatório (Bogliolo, 1998; Buscariolo, 2004; Cotran *et al.*, 1999).

A partir daí, os procedimentos experimentais se multiplicaram, possibilitando não somente a melhor compreensão do processo inflamatório como também a investigação de agentes antiinflamatórios muito úteis para o tratamento das inflamações (Bogliolo, 1998; Cotran *et al.*, 1999).

O estímulo inflamatório desencadeia alterações celulares, com entrada de Ca^{++} e ativação das fosfolipases A_2 , que na célula, atuam sobre os fosfolipídeos de membrana liberando ácido araquidônico. A partir da formação do araquidônico, este sofre ação de sistemas enzimáticos distintos: 1) as cicloxigenases, formando as prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, 2) as lipoxigenases, formando os leucotrienos, representado no esquema 2 (Marnett, Kalgutar, 1998; Simon, 1999).

ESQUEMA 2



Existem, porém, dois tipos de ciclogenases, COX-1 e COX-2, embora, recentemente, foi identificada uma terceira isoforma da cicloxigenase, a COX-3. Esta, por sua vez, é uma variante da COX-1, expressa no cérebro e coração e possivelmente, desempenha importante papel na biossíntese dos prostanóides

mediadores da resposta da dor e inflamação (Chadrsekharan *et al.*, 2002; Kudo *et al.*, 2003; Ramsay *et al.*, 2003; Schwab *et al.*, 2003; Simmons, 2003).

A COX-1 é uma enzima constitutiva, expressa em muitos tecidos e, sob condições fisiológicas, produz prostaglandinas necessárias à modulação das funções gastrintestinais, renais e a homeostase vascular. Portanto, a inibição da COX-1 pelos AINE acarretaria em uma série de efeitos colaterais. Existem relatos em literaturas que a COX-1 é expressa também em resposta a alguns estímulos patológicos e é envolvida em processos relacionados a carcinogênese, aterosclerose, trombose e patologias do SNC (De Gaetano *et al.*, 2003; Rioux, Castonguay, 2000; Taniura *et al.*, 2002).

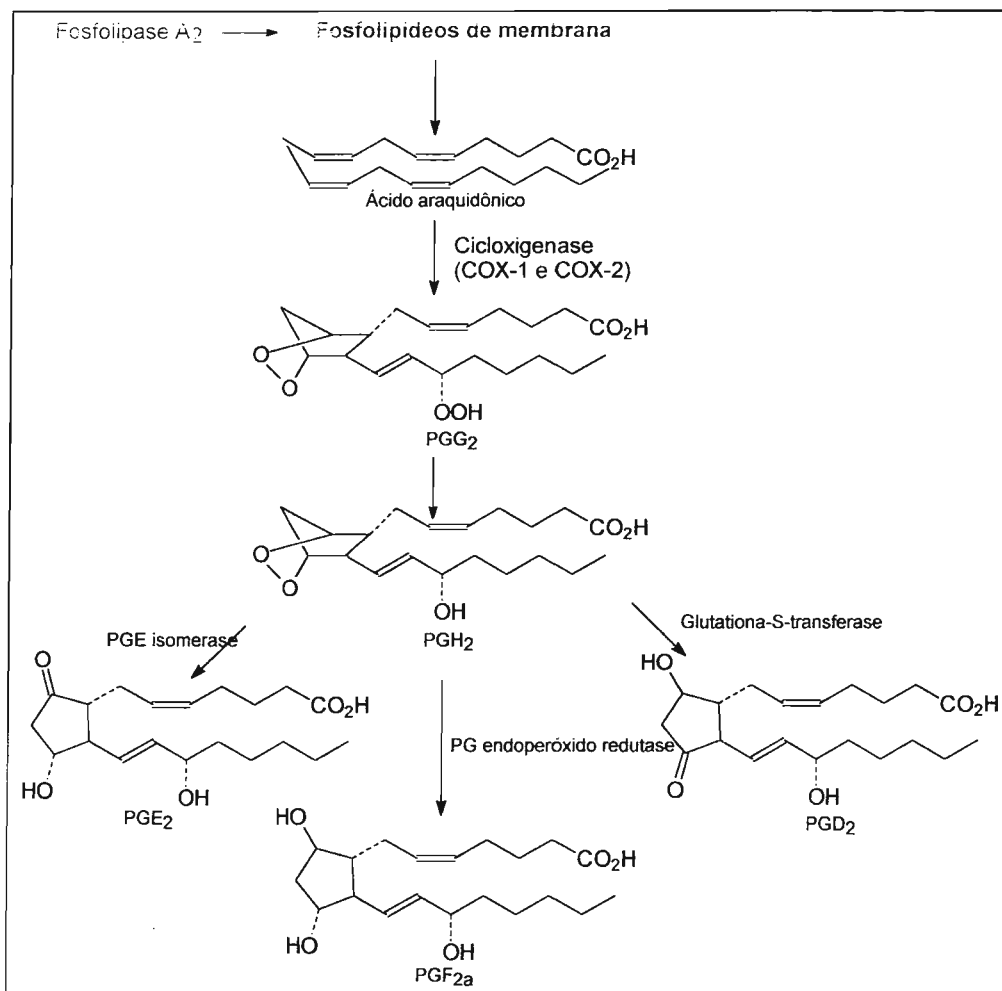
A COX-2, descrita em 1992 por Holtzman e colaboradores está presente, principalmente, no cérebro e coluna espinhal. É induzida em células inflamatórias, tais como fibroblastos, macrófagos, monócitos e células sinoviais quando elas são ativadas. É considerada como sendo a enzima que produz os mediadores da inflamação da classe dos prostanóides. O gene da COX-2 é expresso em resposta a uma variedade de agentes pró-inflamatórios, citocinas, fatores de crescimento e promotores de tumor (Taniura *et al.*, 2002). Segundo Khan *et al.*, 2002, a COX-2 é também uma enzima constitutiva, expressa em regiões glomerulares e pequenos vasos sanguíneos nos rins dos primatas, incluindo os humanos. Sugere-se então, que a inibição da COX-2 por AINE acarretaria em efeitos colaterais à nível renal e cardiovascular. Existem relatos na literatura que a COX-2 pode estar relacionada com a doença de Alzheimer e também com o câncer de cólon e reto (Borne, 2001; Kraychete, 2002).

A inibição de cada uma delas (COX-1 e COX-2), impede a formação das prostaglandinas, conforme apresentado no esquema 3 (Borne, 2001; Mancini *et al.*, 1995; Salter *et al.*, 2001).

A manifestação uniforme da resposta inflamatória se deve, em parte, à liberação ou ativação de substâncias endógenas como histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandinas, etc. As prostaglandinas (PGs) atuam como potentes mediadores da dor, febre e inflamação. A interação do ácido araquidônico com a cicloxigenase produz, inicialmente, um endoperóxido cíclico PGG₂, que por ação

da peroxidase é reduzido em PGH_2 , ambos são quimicamente instáveis e decompõem-se rapidamente. A PGE_2 é formada pela ação da PGE endoperóxido isomerase e PGD_2 pela ação da glutiona-S-transferase. A $\text{PGF}_{2\alpha}$ é formada via endoperóxido redutase, conforme apresentado no esquema 3 (Bhattacharyya *et al.*, 1996; Borne, 2001; Mancini *et al.*, 1995).

ESQUEMA 3



As prostaglandinas (PGs) são potentes vasodilatadoras porém, em determinados sítios, podem causar também vasoconstrição. A PGG_2 e PGH_2 são mediadoras da resposta dolorosa e produzem vasoconstrição. A PGE_2 , potente estimulante do músculo liso do trato gastrointestinal, pode elevar a temperatura corporal, além de possuir propriedade vasodilatadora na maioria dos tecidos vasculares. Entretanto, possui efeito constritor em determinados locais. A PGD_2

causa tanto vasodilatação quanto vasoconstrição. As PGs produzem relaxamento do músculo liso de brônquios e traquéias e as PGFs e PGDs causam contração. A $PGF_{2\alpha}$ não altera a pressão sanguínea (Bergström *et al.*, 1968; Borne, 2001).

No trato gastrintestinal, as PGEs e PGI_2 (prostaciclina) inibem a secreção gástrica que pode ser induzida pela gastrina ou histamina. PGs parece desenvolver papel citoprotetor na mucosa gastroduodenal por estimular a secreção de um muco alcalino e íon bicarbonato e também mantém o fluxo sanguíneo na mucosa. (Borne, 2001; Emery, 2001).

A tromboxano sintase atua na PGH_2 produzindo o tromboxano A_2 (TXA_2), enquanto a prostaciclina sintase converte PGH_2 em PGI_2 . O TXA_2 é um potente vasoconstritor e indutor da agregação plaquetária. A prostaciclina é um potente hipotensor e inibidor da agregação plaquetária (Borne, 2001).

Como foi visto anteriormente, as prostaglandinas (PGs) desempenham importantes papéis no organismo e a inibição da síntese desses mediadores pode ser prejudicial na regulação das funções normais do indivíduo.

Os leucotrienos são potentes mediadores da resposta inflamatória, incluindo broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, adesão leucocitária à parede dos vasos sanguíneos e edema. Entretanto, o bloqueio das cicloxigenases pelos antiinflamatórios não-esteróides (AINE), no tratamento da dor associada à inflamação aguda ou crônica, não altera a via da lipoxigenase (Simon, 1999).

Outros componentes moleculares da inflamação são: as citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF) e as interleucinas inflamatórias (IL-2, IL-6, IL-8), proteínas de fase aguda (APR), fator ativador de plaquetas (PAF), fator complemento C5a. Além disso, é importante citar fatores exógenos como as endotoxinas, como exemplo o lipopolissacarídeo de bactérias gram-negativas (LPS), sendo IL-1 e TNF, os principais mediadores para suas respostas biológicas (Buscariolo, 2004; Roberts II, Morrow, 2001).

A resposta inflamatória pode ser transitória ou aguda, com predomínio de reações vasculares e exsudativas. A maior parte dos sinais locais,

característicos da inflamação, provém de alterações morfofuncionais da microcirculação na área lesada e da migração de células hematógenas (leucócitos). A intensidade e duração da resposta são regidas pela gravidade e persistência do estímulo lesivo e pela capacidade defensiva do organismo. No entanto, se o estímulo lesivo permanecer por períodos relativamente longos, pode modificar-se e adquirir caráter persistente ou crônico, com grande proliferação celular, podendo levar à lesão do órgão afetado (Buscariolo, 2004; Roberts II, Morrow, 2001).

2.2. AVANÇOS MOLECULARES NA DESCOBERTA DAS ISOFORMAS DAS CICLOXIGENASES

Por meio da observação *in vivo* da relação-estrutura-atividade de análogos da indometacina, Gund, Shen (1976) propôs um receptor hipotético destes antiinflamatórios não-esteróides. O receptor proposto consistia de um sítio catiônico, que ligaria o ânion carboxilato, uma área plana, onde ligaria o anel indólico por forças de Van der Waals e uma área fora do plano, que acomodaria o anel benzênico do grupo *p*-clorobenzoíla, por meio de interações hidrofóbicas ou interações por transferência de carga. Foram sugeridos também sítios adicionais para grupo metoxila e carboxila. No entanto, após a descoberta de que os AINE exerciam suas ações pela inibição da síntese de PGs por meio do bloqueio da enzima cicloxigenase, a hipótese anteriormente descrita foi modificada e um novo modelo de receptor foi proposto (Vane, 1971).

A cicloxigenase foi purificada pela primeira vez em 1976 e clonada em 1988. O sistema cicloxigenase compreende um grupo de enzimas essenciais para a síntese de prostaglandinas (Jones *et al.*, 1993).

Um grande avanço na década passada foi o isolamento da segunda isoforma da cicloxigenase, a COX-2 ou PGHS-2 (prostaglandina-endoperóxido sintase-2). A cristalização tanto da COX-1 quanto da COX-2 possibilitou a realização de estudos detalhados destas isoenzimas (PDB, 2003).

A COX-1 e COX-2 são similares no tamanho, assim como em suas estruturas, contendo 599 aminoácidos a COX-1 e 604 aminoácidos a COX-2 e apresentam massa molecular que varia de 70-74 KDa (Chang, Jahng, 1998; Vane *et al.*, 1998).

A homologia entre a COX-1 e COX-2 aproxima-se de 90%. A estrutura tridimensional da COX-2 humana, apesar de possuir genes localizados em diferentes cromossomos, pode ser sobreposta a da COX-1. Comparando o sítio ativo da COX-1 e da COX-2, onde ocorre interação do ácido araquidônico e dos AINE, foi observada a substituição do aminoácido isoleucina (Ile), nas posições 434 e 523, presentes na COX-1, pelo aminoácido valina (Val), na COX-2. Porém todos os outros resíduos de aminoácidos que têm sido identificados estão presentes tanto na COX-1 quanto na COX-2 (Salter *et al.*, 2001; Simon, 1999).

O tamanho reduzido do resíduo de Val 523, presente no sítio ativo da COX-2, permite acesso aos inibidores seletivos desta enzima, entretanto o tamanho elevado do resíduo Ile, presente na COX-1 bloqueia estericamente o acesso destes inibidores ao sítio ativo da enzima. Tal fato permite o melhor entendimento do mecanismo de seletividade desenvolvido pelos inibidores seletivos da COX-2 (Salter *et al.*, 2001; Simon, 1999).

Na estrutura cocrystalizada da COX-1, o aminoácido arginina 120 (Arg 120), localizado próximo ao canal de entrada da enzima, sofre interação com o íon carboxilato, presente nos AINE convencionais. Em contrapartida, este mesmo resíduo não interage com inibidores seletivos da COX-2, permitindo assim, o avanço na descoberta de novos agentes antiinflamatórios, buscando a diminuição da toxicidade e aumento da seletividade (Bhattacharya *et al.*, 1996; Mancini *et al.*, 1995).

O reconhecimento das diferenças morfológicas entre as duas isoformas da enzima cicloxigenase (COX-1 e COX-2) permitiu prever-se a possibilidade de se desenvolverem inibidores seletivos da COX-2, como estratégia para obter-se efeito antiinflamatório desprovido de efeitos colaterais indesejados (Borne, 2001; Marnett, Kalgutkar, 1998; Salter *et al.*, 2001).

De acordo com relatos presentes em literatura recente, uma variante da COX-1, identificada como COX-3, pode participar do processo inflamatório (Chandrasekharan *et al.*, 2002; Ramsay *et al.*, 2003).

2.3. CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS

Os antiinflamatórios diferenciam-se em duas classes distintas: os esteróides (corticosteróides) e os não-esteróides (AINE).

Os glicocorticóides pertencem à classe de hormônios denominados corticosteróides. A hidrocortisona (glicocorticóide natural primário no homem) é o protótipo dos glicocorticóides, sendo sua estrutura básica, a mesma de todos os esteróides, caracterizando-se pelo núcleo ciclopentanoperidrofenantreno. As alterações realizadas na molécula da hidrocortisona e cortisona (figura 2) deram origem aos glicocorticóides sintéticos, com potente atividade antiinflamatória e imunodepressora. São utilizados em casos de excesso de defesa do organismo frente ao agente agressor, evitando que este excesso de reações de defesa acabe por causar dano ao próprio organismo (Macedo, Oliveira, 2002; Schimmer, Parker, 2001).

A liberação de eicosanóides em tecidos expostos ao agente lesivo é bloqueada pelos glicocorticóides, através da inibição da fosfolipase A₂, enzima responsável pela liberação do ácido araquidônico a partir de fosfolípídeos de membrana. Uma vez que substâncias com atividade pró-inflamatória (prostaglandinas, hidroxíácidos, leucotrienos) são formadas a partir do ácido araquidônico, a interferência com a fosfolipase A₂ explica grande parte da ação antiinflamatória dos glicocorticóides (Buscariolo, 2004).

Os glicocorticóides bloqueiam ou retardam os passos do processo inflamatório, como vasodilatação localizada e permeabilidade vascular, infiltração dos leucócitos e células fagocitárias e degeneração tecidual e fibrose. Entretanto são inúmeras as reações adversas provocadas pelo uso destes fármacos, sendo

necessário avaliar o risco-benefício ao paciente (Macedo, Oliveira, 2002; Schimmer, Parker, 2001).

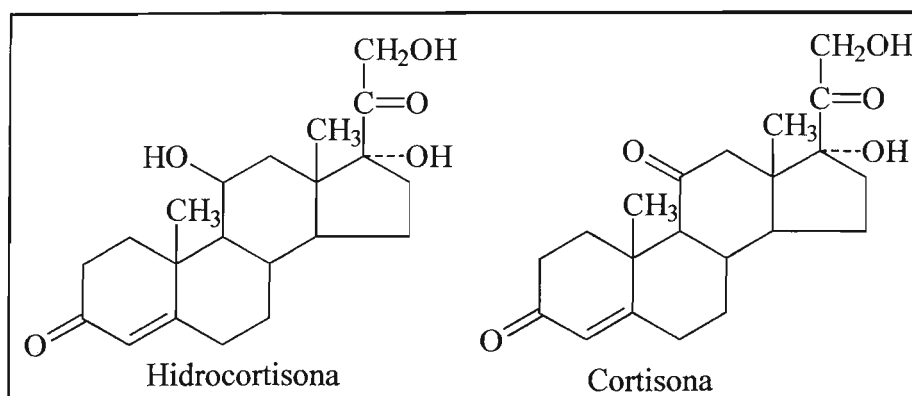


Figura 2: Representação estrutural da hidro cortisona e cortisona e a presença do núcleo ciclopentanoperidrofenantreno.

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE) são fármacos frequentemente empregados para aliviar sintomas dolorosos de intensidade média e moderada. Atualmente existem mais de 50 tipos de AINE disponíveis no mercado, com características individuais (Roberts II, Morrow, 2001).

A classificação dos AINE era de acordo com categorias químicas, porém, com o avanço no desenvolvimento de novos fármacos, inibidores seletivos da COX-2, essa classificação tornou-se mais complexa. A classificação dos AINE e outros analgésicos e antipiréticos estão representadas, segundo o tipo de inibição das enzimas cicloxigenases (tabelas 1 e 2) (Roberts II, Morrow, 2001).

Tabela 1: Classificação dos AINE não seletivos

Inibidores não-seletivos das COX

Derivados do ácido salicílico

ácido acetilsalicílico, salicilato de sódio, trissalicilato de magnésio e colina, salsalato, diflunisal, sulfasalazina, olsalazina

Derivados do *para*-aminofenol

acetaminofeno

Ácidos indol e indeno acéticos

indometacina, sulindaco

Ácidos heteroaril acéticos

tolmetina, diclofenaco, cetorolaco

Ácidos arilpropiónicos

ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina

Ácidos antranílicos (fenamatos)

ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico

Ácidos enólicos

oxicams (piroxicam, meloxicam)

Alcanonas

nabumetona

Adaptada de Roberts II, Morrow, 2001.

Tabela 2: Classificação dos AINE com seletividade para COX-2

Inibidores seletivos da COX-2

Furanonas diaril substituídas

rofecoxiba

Pirazóis diaril substituídos

celecoxiba

Ácidos indol acéticos

etodolaco

Sulfonanilidas

nimesulida

Adaptada de Roberts II, Morrow, 2001.

Estão representadas abaixo as estruturas de alguns antiinflamatórios não-esteróides, inibidores não seletivos das cicloxigenases (figura 3) e as estruturas dos inibidores seletivos da COX-2 (figura 4).

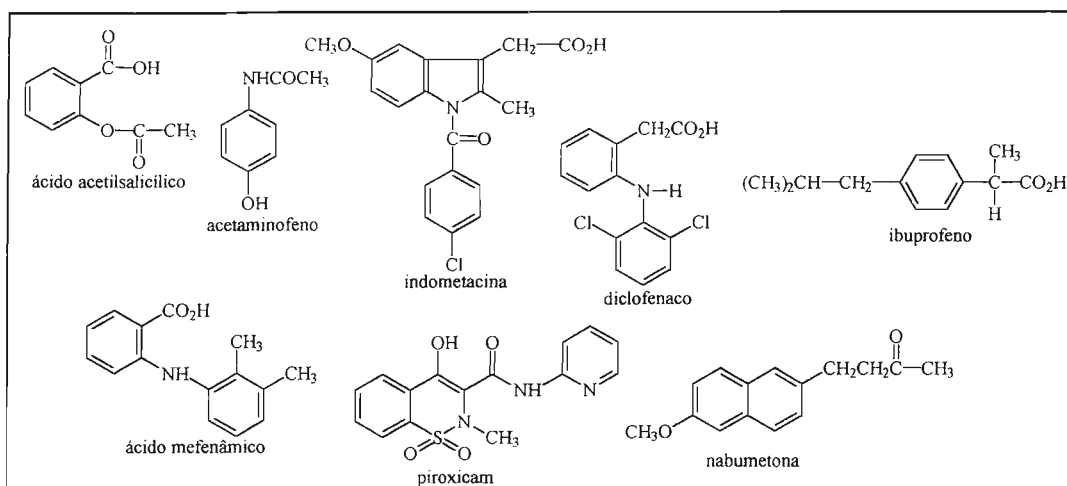


Figura 3: Estruturas químicas de alguns dos AINE inibidores não-seletivos das COX.

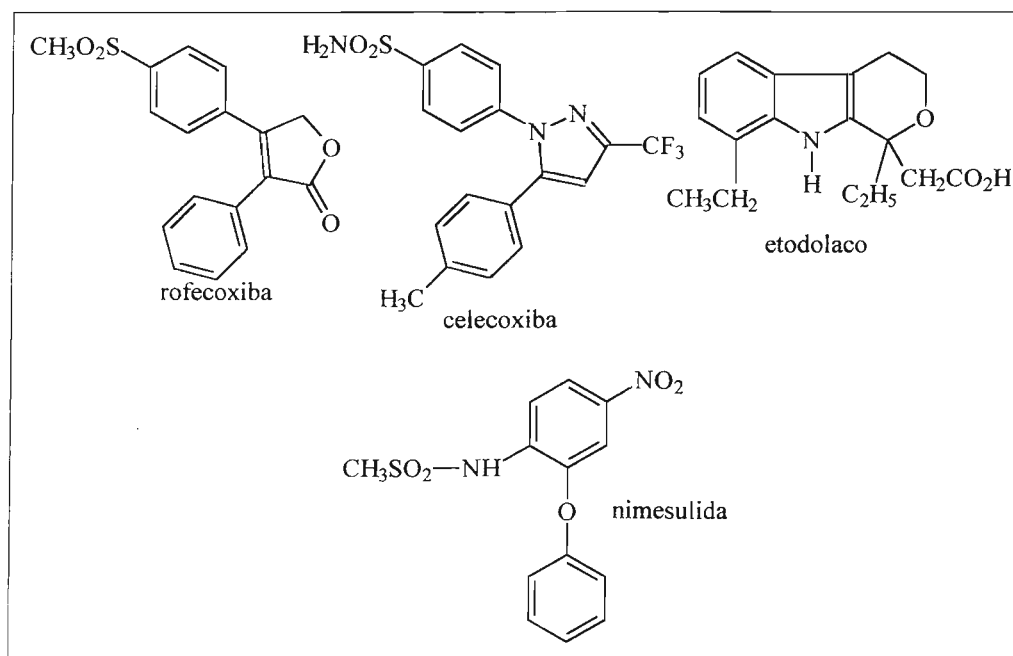


Figura 4: Estruturas químicas dos AINE inibidores seletivos da COX-2.

2.4. ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINE)

2.4.1 HISTÓRICO

Em meados do século dezoito, na Inglaterra, Edmund Stone descreveu um relato da eficácia da casca de salgueiro na cura das febres.

A casca do salgueiro, já era conhecida desde a antiguidade pelos seus efeitos medicinais e como essa planta crescia em áreas pantanosas e úmidas onde eram freqüentes a ocorrência das febres, Edmund Stone decidiu pesquisar sobre os efeitos desencadeados pela planta (Roberts II, Morrow, 2001).

Em 1829, Leroux isolou, pela primeira vez, em sua forma pura, o ingrediente ativo da casca de salgueiro. Tratava-se de um glicosídeo amargo, conhecido como salicina, que realmente desempenhava efeito antipirético.

O salicilato de sódio (figura 5) foi utilizado, pela primeira vez em 1875, no tratamento da febre reumática e como antipirético. Pouco depois, foi descoberto seu efeito uricosúrico e sua utilidade no tratamento da gota (Roberts II, Morrow, 2001).

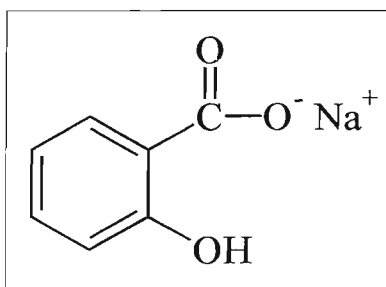


Figura 5: Estrutura química do salicilato de sódio

Com o sucesso dos efeitos desencadeados por esse medicamento, Hoffman (químico), foi contratado pela Indústria Farmacêutica Bayer, para preparar o ácido acetilsalicílico, baseado num antigo trabalho realizado por Gerhardt, em 1853.

Após a demonstração de seus efeitos antiinflamatórios, este composto foi introduzido na medicina em 1899 por Dreser, com nome de aspirina,

provavelmente, devido à espécie da planta da qual o ácido salicílico era preparado pertencer a *Spiraea*.

Algum tempo depois, os salicilatos sintéticos substituíram os obtidos a partir de fontes naturais, que possuíam um elevado custo.

Aproximadamente, no final do século dezenove, foram descobertos outros medicamentos, que compartilhavam de algumas dessas ações, entre eles o acetaminofeno (Borne, 2001).

Durante os últimos 30 anos, um grande número de agentes novos tem sido introduzido na medicina, em vários países, iniciando pela indometacina.

2.4.2 GENERALIDADES

Os AINE são os fármacos mais utilizados para o tratamento de diversas doenças inflamatórias como artrite reumatóide e doenças relacionadas. São bastante prescritos no alívio de dores músculo-esqueléticas, febre e também na prevenção de infarto do miocárdio e derrame. Entretanto, o maior problema do uso desses medicamentos são os efeitos colaterais, que incluem ulcerogenicidade e disfunção renal. Tais efeitos colaterais têm sido atribuídos à inibição da COX-1 (Emery, 2001; Mancini *et al.*, 1995; Rodrigues *et al.*, 2002).

A venda de antiinflamatórios não-esteróides, em 1993 foi estimada em 2,3 bilhões, com crescimento anual de 11%. Mais de 75 milhões de prescrições dessa classe de compostos são realizadas anualmente, incluindo a aspirina (Borne, 2001; Fuller, McKenzie, 1992; Stinson, 1989).

Primeiramente, John Vane propôs que tanto os efeitos benéficos quanto os prejudiciais dos AINE eram devido ao bloqueio da cicloxigenase, como um sistema único. Mais tarde, com a descoberta de duas isoformas de cicloxigenase (COX-1 e COX-2) resultou num conceito mais avançado quanto ao mecanismo de ação dos AINE (Cannon *et al.*, 2001; Emery, 2001; Marnett, Kalgutar, 1998).

Atualmente, diversos inibidores seletivos para COX-2 têm sido relatados na literatura e apresentam um perfil farmacológico seguro e livre de efeitos colaterais

ao nível gastrointestinal. Entretanto, efeitos colaterais ao nível cardiovascular e renal, foram relacionados à utilização de inibidores seletivos da COX-2, em pacientes portadores de artrite reumatóide. Visto que a COX-2 é, constitutivamente, expressa em algumas regiões dos rins, uma pequena inibição desta enzima poderia acarretar em efeitos adversos ao nível renal e cardiovascular (Bombardier *et al.*, 2000; Shin *et al.*, 2004).

A exploração da ação dos inibidores seletivos da COX-2 no tratamento da artrite reumatóide e doenças relacionadas continuam, assim como sua possível ação em doenças como câncer e Mal de Alzheimer têm sido pesquisadas. Evidências epidemiológicas têm demonstrado que os AINE seletivos para COX-2 podem reduzir o desenvolvimento da doença de Alzheimer, porém o mecanismo exato desta ação não está totalmente elucidado (Borne, 2001; Willoughby *et al.*, 2000; Nogawa *et al.*, 2003).

Celecoxiba e rofecoxiba foram os primeiros fármacos inibidores seletivos da COX-2 a serem introduzidos no mercado para o tratamento de doenças inflamatórias e vem sendo muito utilizados no alívio dos sintomas decorrentes do processo inflamatório. Outros fármacos, como valdecoxiba e etoricoxiba, encontram-se em fase de investigação (Buscariolo, 2004; Ölgren, Nebioglu, 2002).

2.4.3 MECANISMO DE AÇÃO DOS AINE

O conhecimento do mecanismo de ação dos AINE teve início em 1971, com trabalho realizado por Vane e colaboradores, que demonstrou a inibição da síntese das prostaglandinas implicadas no processo inflamatório, utilizando baixas concentrações de ácido acetilsalicílico e indometacina. Várias observações subsequentes reforçaram esse ponto de vista, incluindo-se a comprovação de que as prostaglandinas são liberadas sempre que as células são lesadas e os AINE inibem a biossíntese de prostaglandinas em todas as células testadas. Tal mecanismo foi atribuído à ação inibitória dos AINE sobre a enzima cicloxigenase (prostaglandina endoperóxido sintase) (Ferreira, Vane, 1974, Flower *et al.*, 1987).

Os prováveis mecanismos de ação dos AINE incluem também: a inibição da síntese das prostaglandinas, bloqueio de substâncias farmacologicamente ativas (cininas, serotoninas, histamina), estabilização das membranas dos lisossomas ou ativação das suas enzimas, inibição da síntese de mucopolissacarídeos e atividade plaquetária, ativação dos componentes do sistema complemento e a modulação do equilíbrio imunológico (produção de imunoglobulinas e interleucinas). No entanto, cada grupo de antiinflamatórios pode apresentar alguns desses mecanismos de ação, embora, a inibição das vias enzimáticas envolvidas na produção dos metabólitos pró-inflamatórios da cascata do ácido araquidônico, é comum a todos eles, constituindo um dos mecanismos de ação mais conhecidos dos AINE (Bramson, 1989; Graham *et al.*, 1984; Moreland *et al.*, 1993; O'Brian, Bagby, 1985; Shoen, Vender, 1989; Cannon, Breedveld, 2001).

Com a descoberta de duas isoformas das cicloxigenases (COX-1 e COX-2), foram desenvolvidos fármacos antiinflamatórios seletivos para COX-2 e esses, por sua vez inibem essa enzima com pequena ou nenhuma interferência na COX-1. O mecanismo pelo qual origina a seletividade desses fármacos não está totalmente elucidado, porém os requisitos estruturais dos fármacos, para gerar seletividade têm sido esclarecidos com base no sítio ativo da COX-2 (enzima cristalizada). Esses fármacos possuem acesso à COX-2, mas não à COX-1, como descrito anteriormente (Rodrigues *et al.*, 2002; Salter *et al.*, 2001).

Os inibidores da COX, em geral, podem apresentar comportamento cinético como: tempo-independente e reversível (TI), tempo-dependente e lentamente reversível (TD) ou misto (M). Os inibidores seletivos para COX-2 exibem comportamento TD na COX-2. Este comportamento TD ocorre num período de segundos a minutos e é dividido em dois eventos: a ligação rápida e competitiva do fármaco ao sítio ativo da COX-2, formando um complexo (EI) e a transformação lenta deste para um complexo rigorosamente ligado (E*). Provavelmente esse último evento origina a seletividade do fármaco na COX-2. A maioria dos inibidores seletivos para COX-2 é inibidor competitivo de ambas isoenzimas (COX-1 e COX-2), porém exibe seletividade para COX-2, no passo

TD, causando uma mudança conformacional na estrutura da enzima, formando um complexo fortemente ligado com o sítio ativo da COX-2 (Copeland *et al.*, 1994; Copeland *et al.*, 1995; Gierse *et al.*, 1995; Rodrigues *et al.*, 2002; Salter *et al.*, 2001; Simon, 1999).

2.4.4 DERIVADOS DE ÁCIDOS ARILALCANÓICOS

2.4.4.1. Generalidades

À classe de fármacos derivados do ácido arilalcanóico pertence um grande grupo dos antiinflamatórios não-esteróides. Este grupo é, atualmente, a área mais ativa no desenvolvimento de fármacos (Borne, 2001).

A indometacina (figura 6) foi o primeiro fármaco desenvolvido a pertencer à classe derivado do ácido arilalcanóico. Foi o resultado de uma pesquisa laboratorial, onde foram estudados 350 derivados do ácido indólico e um membro da série, 1-(*p*-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-ácido acético, designado indometacina, demonstrou alto grau de atividade antiinflamatória e bloqueio da febre em animais testados (Shen, 1963).

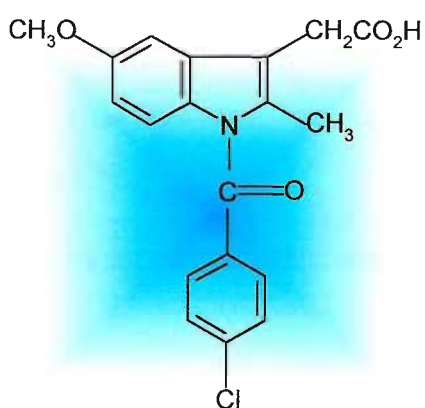


Figura 6: Estrutura da indometacina

A indometacina foi introduzida no mercado em 1963, para o tratamento da artrite reumatóide e doenças semelhantes e apesar de possuir efeitos indesejáveis, este fármaco é considerado muito eficaz (Roberts II, Morrow, 2001).

Em 1970, foi introduzido no mercado o ibuprofeno (figura 3) e pouco depois, o fenoprofeno cálcico (figura 7), o naproxeno (figura 7) e a tolmetina (estrutura A; página 4). No final de 1970, foi introduzido um análogo da indometacina, o sulindaco (figura 7).

Em 1980, foram produzidos o zomepiraco, o benoxaprofeno, o cetoprofeno (figura 7) e o diclofenaco (figura 3). Porém, em 1983, devido a reações anafiláticas severas ocorridas com zomepiraco, foi retirado do mercado (Borne, 2001).

Finalmente, em 1990, foram lançados o ceterolaco (estrutura B; página 4), etodolaco (figura 4), e nabumetona (figura 3). Nesse período, foram desenvolvidos os fármacos inibidores seletivos da COX-2, o celecoxiba e o rofecoxiba (figura 4), chegando ao mercado no final dessa década (Borne, 2001).

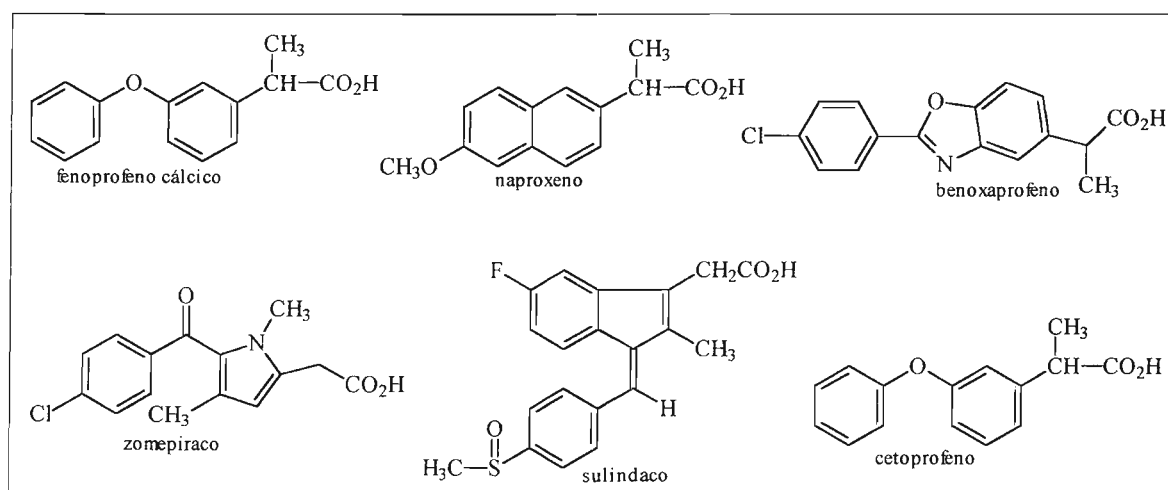


Figura 7: Estruturas químicas de fármacos AINE derivados arilalcanóicos

2.4.4.2. Relação entre estrutura química e atividade farmacológica dos derivados arilalcanóicos

Os fármacos inibidores das cicloxigenases, pertencentes à classe dos arilalcanóicos, possuem um centro ácido, que pode ser representado por ácido carboxílico (figura 8). O centro ácido é, geralmente, localizado num átomo de carbono adjacente a área planar, representada por anel aromático ou heteroaromático e a distância de 1 átomo de carbono é considerada crucial para atividade farmacológica, visto que aumentando esta distância em 2 ou 3 átomos de carbono, pode diminuir a atividade do fármaco (Borne, 2001).

A introdução de um grupo metila no átomo de carbono adjacente à área plana cria um centro de quiralidade, sendo a forma ativa representada pelo enantiômero S (Borne, 2001).

A presença de um centro lipofílico adicional, geralmente não coplanar ao anel aromático ou heteroaromático (área planar), aumenta a atividade antiinflamatória. Este centro lipofílico pode ser representado por anel aromático ou grupo alquila, ligado ou fundido no centro aromático (Borne, 2001).

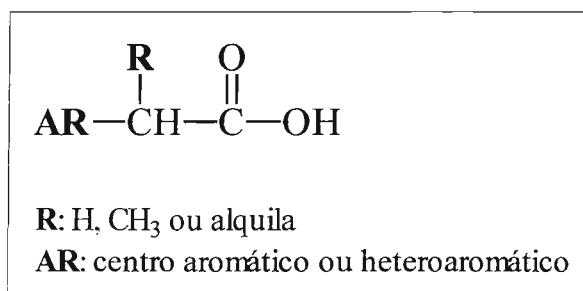


Figura 8: Estrutura geral dos arilalcanóicos

2.4.4.3. Indometacina

2.4.4.3.1 Mecanismo de ação

A indometacina possui acentuado efeito antiinflamatório e apresenta propriedades analgésicas e antipiréticas. A propriedade analgésica deste fármaco

é distinta do efeito antiinflamatório e existem evidências deste atuar a nível central e periférico. Inibe potencialmente a síntese de prostaglandinas por meio do bloqueio das enzimas cicloxigenases (COX-1 e COX-2). Inibe também a mobilidade de leucócitos polimorfonucleares. Como outros antiinflamatórios, desacopla a fosforilação oxidativa em concentrações supratherapêuticas e deprime a biossíntese de mucopolissacarídeos (Lages *et al.*, 1998; Noodewier *et al.*, 1978; Roberts II, Morrow, 2001).

2.4.4.3.2. Farmacocinética

Após administração oral, a absorção da indometacina ocorre rapidamente pelo trato gastrointestinal. O tempo de absorção é variável e usualmente lento, quando administrada com alimentos. O pico de concentração plasmática é obtido após 2 a 3 horas. As concentrações plasmáticas necessárias para obtenção do efeito antiinflamatório estão abaixo de 1µg/mL. A indometacina, por sua natureza ácida, liga-se altamente às proteínas plasmáticas. Converte-se, principalmente a metabólitos inativos, aproximadamente 50% por O-desmetilação, 10% conjugado com ácido glicurônico e N-deacilação. Alguns destes metabólitos são detectáveis no plasma e compostos metabólicos livres e conjugados são eliminados pela urina, bile e fezes. Cerca de 10 a 20% do fármaco são excretados na forma inalterada pela urina. Ocorre circulação entero-hepática dos conjugados e provavelmente da própria indometacina. Portanto, o tempo de meia-vida plasmática é cerca de 3 horas (Borne, 2001; Frolich *et al.*, 1979; Kartz, Love, 1992; Roberts II, Morrow, 2001).

2.4.4.3.3. Efeitos adversos

Obviamente, a resposta individual tem grande relação com a ocorrência de determinadas reações adversas. Pronunciados efeitos colaterais têm sido observados quando administrados em doses antireumatóides. Entretanto, grande

número de pacientes (35 a 50%) que usam doses terapêuticas convencionais da indometacina, desenvolvem sintomas indesejáveis e cerca de 20% precisam interromper o tratamento. Os efeitos adversos ocorrem, principalmente ao nível gastrointestinal (náusea, dispepsia e diarreia) pela inibição das prostaglandinas gástricas. Por ação no sistema nervoso central pode ocorrer cefaléia, tontura e vertigem. A administração da indometacina, concomitante à alimentos, diminui a incidência de efeitos adversos gastrointestinais (Borne, 2001).

2.4.4.3.4 Relação estrutura química-atividade biológica

A atividade antiinflamatória dos derivados ácidos aril e heteroarilacéticos, geralmente, aumenta com a acidez do grupo carboxílico. A substituição do grupo carboxílico por outros grupos funcionais ácidos diminui a atividade antiinflamatória. Outros análogos como amidas mostraram-se inativos. A acilação do nitrogênio indólico com ácidos carboxílicos alifáticos ou ácidos arilalquilcarboxílicos, resultam em derivados de amida que são menos ativos que derivados de ácido benzóico. Grupos alquílicos na posição 9 também mostraram ser mais ativos que os derivados arílicos. Substituições na posição *para* dos derivados *N*-benzoila, por átomos de flúor, cloro, triflúormetila ou grupos tiometila são mais ativos. A substituição na posição 5 do anel indólico com metoxila, flúor, dimetilamino, metila, aliloxi, acetila promove derivados mais ativos que os não substituídos. Acredita-se que a conformação da indometacina é crucial para desenvolver ação antiinflamatória. A cadeia lateral do ácido acético é flexível e pode assumir diferentes conformações. A conformação preferida do grupo *N-p*-clorobenzoila é não coplanar ao anel indólico, devido ao impedimento estérico produzido pelo grupo metílico na posição 9 e o átomo de hidrogênio na posição 3 com este grupo (figura 9) (Borne, 2001).

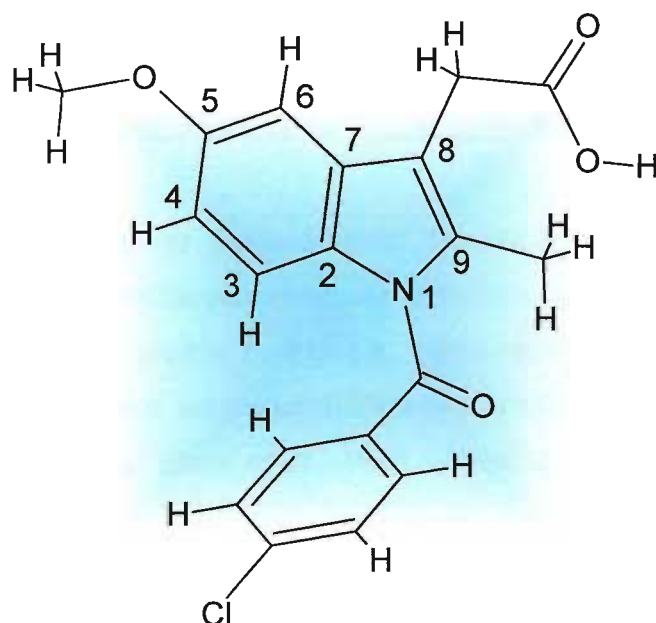


Figura 9: Estrutura espacial da indometacina.

2.5. PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

O processo de descoberta de novos fármacos caracteriza-se por sua complexidade e envolve diversas estratégias para obtenção de novas estruturas, capazes de apresentar efeitos farmacológicos desejados, com biodisponibilidade satisfatória, desprovido de toxicidade e metabolismo adequado ao seu emprego terapêutico (Korolkovas, 1988).

A quantidade de medicamentos de origem natural vem declinando paulatinamente, ao passo que aqueles de origem sintética aumentam constantemente. A síntese química está contribuindo cada vez mais com novos fármacos e esta, por sua vez, exige conhecimento dos mecanismos que regem as reações químicas, a interação com catalisadores e métodos especializados de purificação e identificação dos fármacos (Ferreira, 2003).

A modificação molecular é um dos métodos mais utilizados para o desenvolvimento de novos fármacos. Este método consiste na modificação de substituintes de uma estrutura, com atividade farmacológica reconhecida,

empregada ou não na terapêutica. As vantagens apresentadas por este método são inúmeras, como a possibilidade de obtenção de compostos com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas superiores aos do protótipo (Barreiro, Fraga, 2001).

A modificação molecular no planejamento de antiinflamatórios têm sido largamente aplicada, a fim de desenvolver novos fármacos com maior potência e principalmente desprovidos de efeitos colaterais, como efeitos gastrintestinais e hematológicos, característicos dos antiinflamatórios convencionais empregados na terapêutica (Barreiro *et al.*, 2002; Black *et al.*, 1996; Martic *et al.*, 2004; Shin *et al.*, 2004).

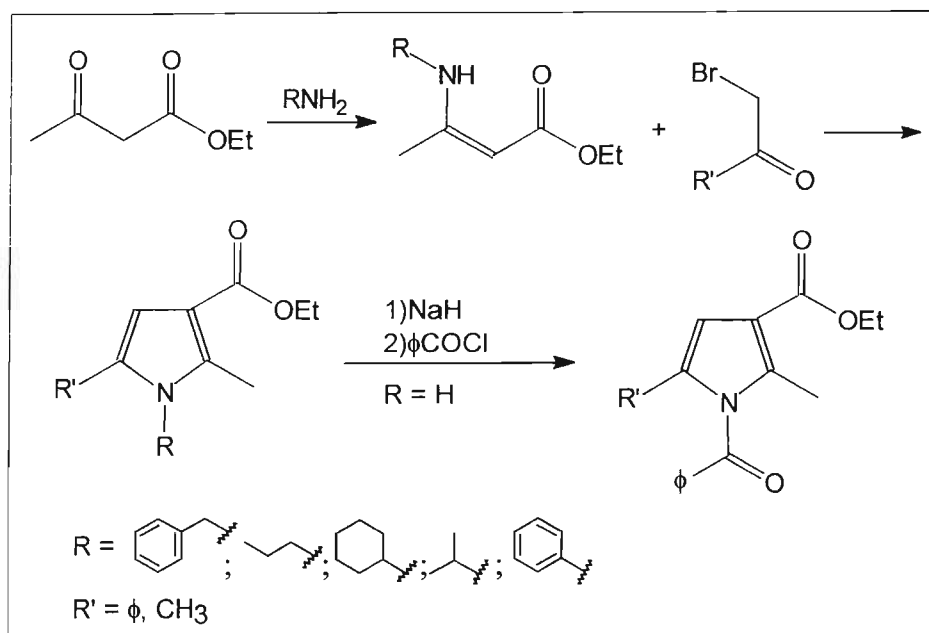
Os antiinflamatórios, de maneira geral inibem a síntese das prostaglandinas, por meio da inibição da enzima cicloxigenase. Entretanto, com a descoberta da segunda isoforma da enzima cicloxigenase (COX-2), possibilitou o desenvolvimento de novos fármacos antiinflamatórios, inibidores seletivos da COX-2 (Cannon *et al.*, 2001; Emery, 2001; Salter *et al.*, 2001; Simon, 1999).

No entanto o fármaco ideal inibidor das cicloxigenases deveria possuir baixa permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE), uma vez que no cérebro estão presentes COX-1 e COX-2 constitutivas (Martic *et al.*, 2004).

A modificação da indometacina, inibidor não-seletivo da COX-2, tem sido intensamente estudada, a fim de obter compostos que apresentem seletividade para COX-2, visto a intensidade de seus efeitos colaterais (Lages *et al.*, 1998; Marnett, Kalgutar, 1998; Ölgren, Nebioglu, 2002).

Com base em dados da literatura, este trabalho compreende a síntese total de análogos da indometacina, buscando substituintes que favoreçam a melhor interação com o sítio ativo da COX-2.

Tomando como modelo a indometacina, a síntese de derivados, com potencial atividade antiinflamatória, neste trabalho, partirá de compostos β -enaminoésteres e α -halocetonas, respeitando o grupo farmacofórico, assim como a relação entre estrutura química e atividade farmacológica, como apresentado, de maneira resumida, no esquema 4 abaixo:

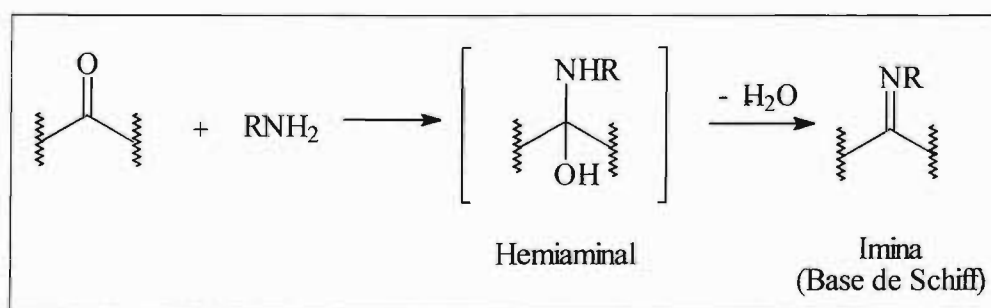


Esquema 4: Planejamento para síntese dos derivados.

2.5.1. Síntese de enaminas

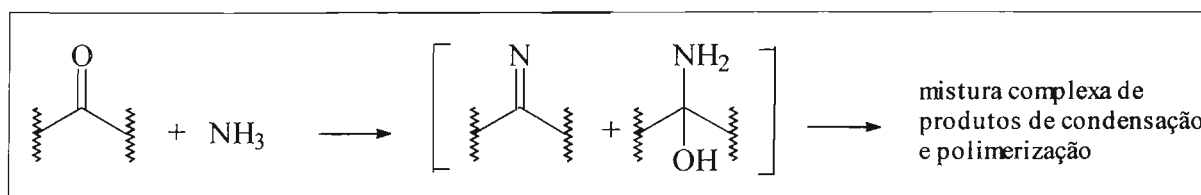
Dentre os vários métodos de preparação de enaminas, destacam-se as reações de adição de aminas a aldeídos e cetonas. Aminas primárias, secundárias e terciárias podem ser adicionadas a aldeídos e cetonas, levando à formação de diferentes tipos de compostos. Aminas primárias levam a iminas, suficientemente estáveis para serem isoladas (Esquema 5) (March, 1992).

ESQUEMA 5



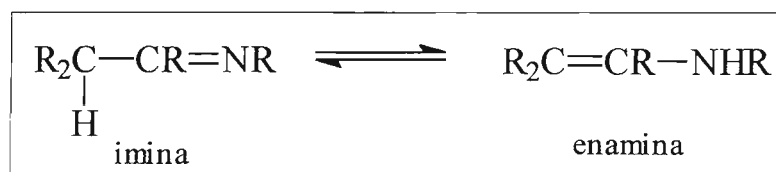
Em contraste com os produtos de condensação de aldeídos ou cetonas com amônia, onde os produtos hemiaminas e/ou iminas esperados, são compostos geralmente instáveis – iminas com um hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio polimerizam espontaneamente (Esquema 6). Tais Bases de Schiff devem possuir pelo menos um grupo R arílico no nitrogênio ou no carbono, pois simples grupos alquílicos levam, geralmente, a produtos de decomposição e polimerização (March, 1992).

ESQUEMA 6



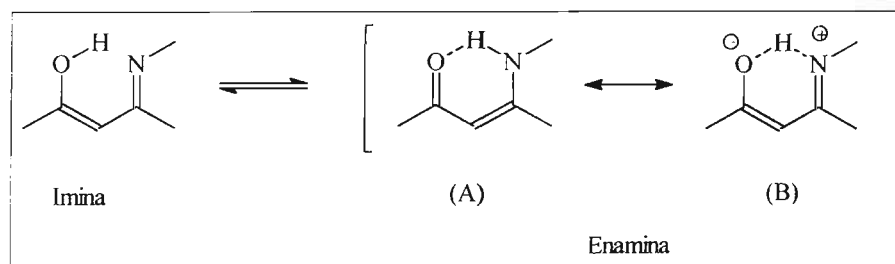
Iminas e enaminas estão em equilíbrio tautomérico, sendo que as enaminas são normalmente estáveis somente quando não existe hidrogênio ligado no nitrogênio ($\text{R}_2\text{C}=\text{CR}-\text{NR}_2$); caso contrário, a forma imina predomina (Esquema 7) (March, 1992).

ESQUEMA 7



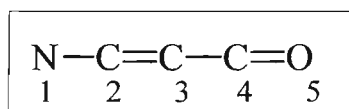
Foi estabelecido que β -enaminonas existem predominantemente na forma de enamina, que é estabilizada pela contribuição dos mesômeros A e B (Esquema 8).

ESQUEMA 8



Uma classe especial de enaminas, conhecidas como β -enaminonas, é definida pelos compostos que contêm o sistema α - β -insaturado com o grupo carbonila. As β -enaminonas apresentam sistema conjugado e possuem 5 centros reativos, sendo 2 eletrofílicos (2 e 4) e 3 nucleofílicos (1, 3 e 5) (Esquema 9). Estes compostos são de grande utilidade na síntese de heterociclos de nitrogênio.

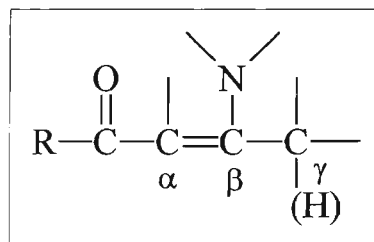
ESQUEMA 9



β -Enaminonas são intermediários versáteis para síntese de diversos compostos de grande interesse farmacológico e desempenham determinadas atividades biológicas como: anticonvulsivante, antiinflamatória, antitumoral, antibacteriana e antimalária (Azzaro *et al.*, 1981; Boger *et al.*, 1989; Michael *et al.*, 2001).

β -Enaminonas são intermediários sintéticos versáteis devido às reações regioseletivas, tanto com eletrófilos como com nucleófilos. Os nucleófilos reagem no carbono carbonílico e no carbono β ao grupo carbonila, enquanto eletrófilos reagem no oxigênio carbonílico, no nitrogênio e no carbono α ao grupo carbonila. Na presença de bases, os eletrófilos reagem no carbono α e no carbono γ ao grupo carbonila seletivamente (para β -enaminocetonas) (esquema 10).

ESQUEMA 10



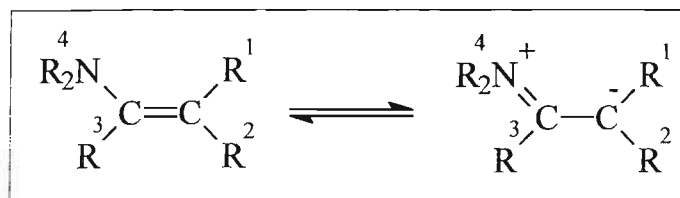
Cetonas reagem mais lentamente do que aldeídos e requerem condições mais enérgicas de temperatura.

Estudos têm demonstrado a metodologia para síntese de β -enaminoésteres utilizando alumina neutra e montmorilonita K-10 como suporte sólido para remoção da água formada durante a reação. Empregou-se também o aparelho Dean-Stark para retirada azeotrópica da água formada na reação de uma amina primária ou secundária e compostos 1,3-dicarbonílicos, sob refluxo em solventes aromáticos (Baraldi *et al.*, 1983; Braibante *et al.*, 1990; Grenhill, 1971).

Um grande número de reações de síntese orgânica têm sido realizado, utilizando aparelho de microondas. Este, por sua vez, pode acelerar de maneira significativa o tempo da reação, fornecendo bons rendimentos. Enaminocetonas foram preparadas a partir de β -dicetonas e diferentes aminas, utilizando montmorillonita ou sílica como suporte sólido, sob irradiação em microondas (Sadicoff *et al.*, 2000; Rechsteiner *et al.*, 1993; Varma *et al.*, 1997).

As enaminas são nucleófilos potenciais para as reações de aumento de cadeia carbônica, por exemplo, em reações de alquilação e acilação. Reagem mais eficazmente do que os enóis pela maior tendência do nitrogênio em doar elétrons, aumentando a nucleofilicidade do carbono β em comparação ao oxigênio dos enóis (Esquema 11).

ESQUEMA 11

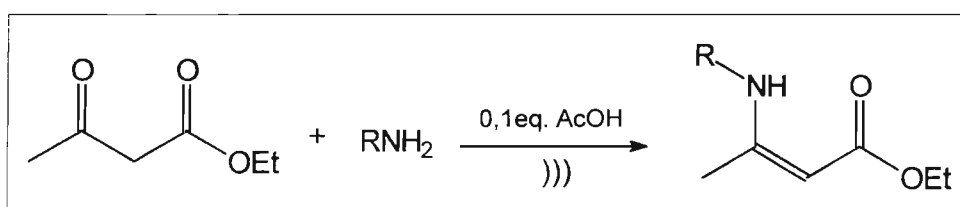


β -Enaminocetonas foram preparadas pelo uso de suporte sólido (montmorillonita – K10) sob irradiação por ultra-som, apresentando bons rendimentos, em pouco tempo de reação (Braibante *et al.*, 1990, Valduga *et al.*, 1998).

A descoberta do ultra-som ocorreu em 1880. O fenômeno químico associado com ultra-som acontece pelo efeito da cavitação e este, por sua vez, aumenta a velocidade e o rendimento das reações químicas (Martine set *al.*, 2000).

β -Enaminoésteres foram sintetizados em excelentes rendimentos, à partir de β -cetoésteres e aminas, na presença de 0,1 equivalente de ácido acético glacial, sob irradiação em ultra-som (Esquema 12) (Brandt *et al.*, 2004).

ESQUEMA 12



2.5.2. Síntese de pirrol

Pirrol é um dos heterociclos mais notáveis e é conhecido por mais de 150 anos. Seu esqueleto estrutural está presente em diversos compostos de origem natural e sintético (Minetto *et al.*, 2004).

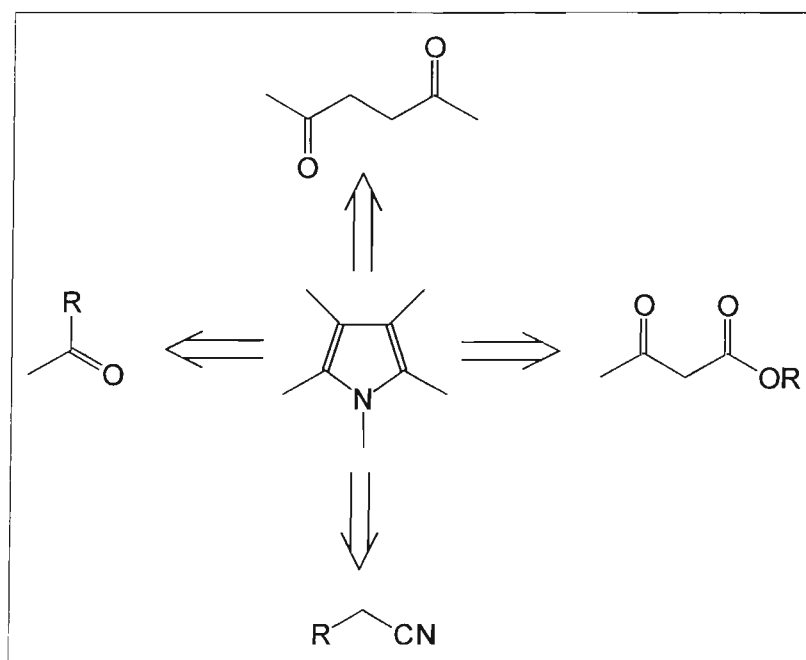
A busca por metodologias efetivas para a obtenção de heterociclos nitrogenados constitui um importante alvo em síntese orgânica, devido às

inúmeras atividades biológicas desempenhada por estes compostos. Estes, por sua vez, são altamente ativos biologicamente, como antibacterianos, antivirais, antiinflamatórios e antioxidantes. O crescente interesse por heterociclos nitrogenados pode ser atestado pelo grande número de publicações encontradas na literatura (Demir *et al.*, 2002; Hayakawa *et al.*, 1992; Iwao *et al.*, 2003; Kascheres, 2003; Minetto *et al.*, 2004; Pinna *et al.*, 2001; Rice-Evans, Diplock, 1993).

Em vista disso, vários métodos de aplicação geral foram desenvolvidos para a construção deste importante anel de cinco membros.

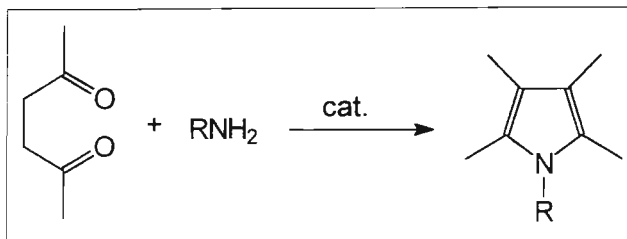
No esquema retrosintético abaixo (Esquema 13), são apresentados algumas das principais rotas sintéticas utilizadas até o presente.

ESQUEMA 13



O caminho sintético mais conhecido e explorado é a síntese de Knorr. Esta rota utiliza compostos 1,4-dicarbonílicos como intermediários - chave e aminas, que na presença de catalisadores ácidos ou básicos levam à formação do anel pirrólico (Esquema 14) (Curini *et al.*, 2003; Minetto *et al.*, 2004; Raiman *et al.*, 2003).

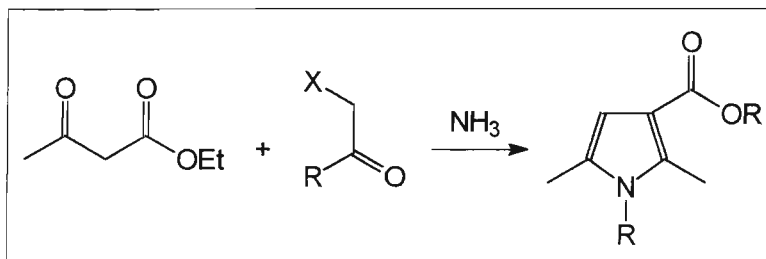
ESQUEMA 14



Um fator limitante desta reação é o alto custo do material de partida (composto 1,4-dicarbonílico) e condições drásticas de reação.

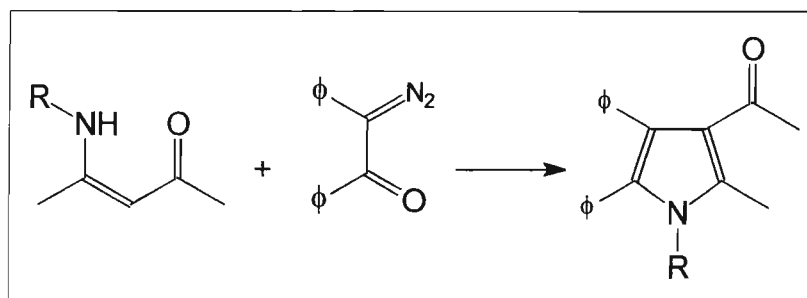
Outra importante rota sintética para pirróis é a metodologia de Hantzsch, que consiste na condensação de α -haloacetonas, compostos 1,3-dicarbonílicos, na presença de amônia (Demir *et al.*, 2002; Romi, MacDonald, 1970; Trautwein *et al.*, 1998). A principal característica desta metodologia é o emprego do acetoacetato de etila, reagente de baixo custo e facilmente acessível (Esquema 15).

ESQUEMA 15



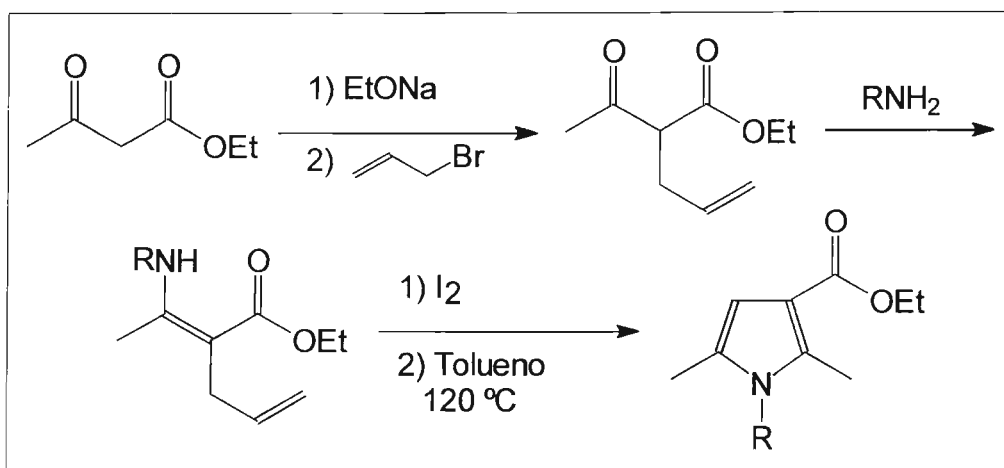
Uma variável desta reação foi feita por Kascheres (2003) substituindo a α -haloacetonas por α -diazocetonas (Esquema 16).

ESQUEMA 16



Como vimos anteriormente, os compostos 1,3-dicarbonílicos são intermediários de fácil acesso. Assim, duas outras metodologias foram desenvolvidas para a síntese de pirróis. Em 1991, Brandt e colaboradores mostraram que a ciclização seguida de eliminação de derivados de enaminonas preparadas a partir do acetoacetato de etila, levam a sistemas pirrólicos funcionalizados na posição 3 (Esquema 17).

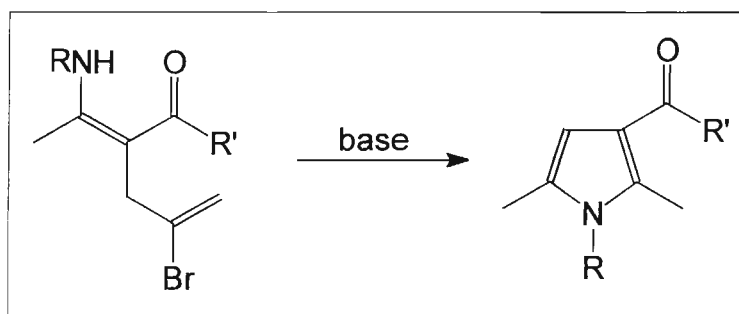
ESQUEMA 17



Posteriormente, esta metodologia foi explorada para outras enaminonas obtendo-se excelentes resultados (Ferraz *et al.*, 1995).

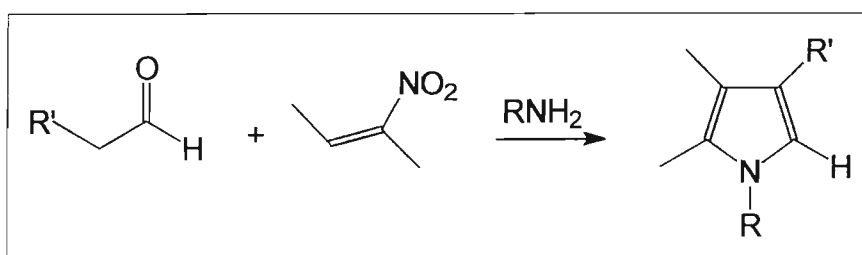
Recentemente, Demir e colaboradores (2002), utilizaram também enaminonas para a mesma finalidade, via ciclização de brometos vinílicos na presença de base (Esquema 18).

ESQUEMA 18



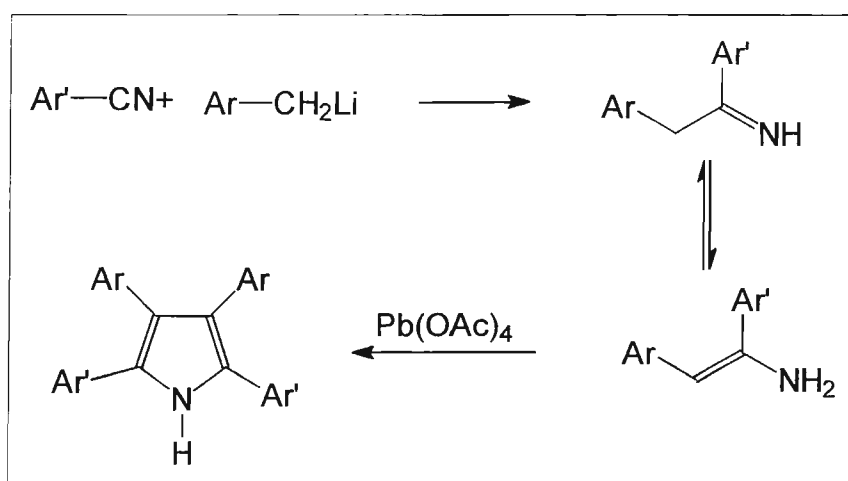
Outra rota envolvendo a condensação de três componentes: aldeídos ou cetonas cíclicas, nitroalcenos e aminas foi descrita recentemente (Ranu e Dey, 2003). Esta reação ocorre em uma única etapa, semelhante à metodologia de Hantzsch mostrada anteriormente. Inicialmente ocorre a formação da enamina - imina e esta, por sua vez reage com o nitroalceno formando o pirrol (Esquema 19)

ESQUEMA 19



Compostos pirrólicos, com atividade antioxidante comprovada, foram preparados a partir de nitrilas (Lehuédé *et al.*, 1999). Nesta metodologia, deve-se destacar que apenas pirróis simétricos são obtidos. Derivados de aril nitrilas são transformados inicialmente em iminas/enaminas que, após oxidação com tetraacetato de chumbo, levam ao tetraarilpirrol (Esquema 20).

ESQUEMA 20



CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

3.1) MATERIAIS

3.1.1) REAGENTES E SOLVENTES

Acetato de amônio (SYNTH)
Acetato de etila p.a (MERCK)
Acetoacetato de etila (MERCK)
Ácido acético glacial (MERCK)
Ácido clorídrico (MERCK)
Álcool etílico absoluto p.a (MERCK)
Álcool metílico absoluto p.a.(MERCK)
Alumina neutra (MERCK)
Anilina (MERCK)
Benzilamina (MERCK)
Bicarbonato de sódio (SYNTH)
Brometo de alila (MERCK)
Bromoacetona (ALDRICH)
2-bromoacetofenona (ALDRICH)
Ciclohexilamina (MERCK)
Cloreto de sódio (MERCK)
Cloreto de benzoíla (MERCK)
Clorofórmio p.a. (MERCK)
Clorofórmio deuterado (ISOTEC)
Diclorometano p.a. (MERCK)
Dimetilformamida (DMF) (MERCK)
Éter etílico(MERCK)
Hexano (SYNTH)
Hidreto de sódio (ALDRICH)
Hidróxido de sódio p. a. (SYNTH)
n-hexilamina (MERCK)
Hidreto de sódio 60% óleo mineral (ALDRICH)

Hidróxido de amônio 28-30% (SYNTH)
Hidróxido de lítio monoidratado (MERCK)
Iodo (MERCK)
Isopropilamina (MERCK)
Peneira molecular 5 Å (ALDRICH)
Permanganato de potássio (SYNTH)
Sílica gel 60, 0,063-0,200 mm (MERCK)
Sódio metálico
Sulfato de cálcio (MERCK)
Sulfato de sódio anidro (NUCLEAR)
Tetraidrofurano (THF) (SYNTH)

Todos os solventes comerciais utilizados foram previamente secos e purificados antes do uso, segundo os padrões estabelecidos pela literatura (Perrin, *et al.*, 1980).

3.1.2) EQUIPAMENTOS

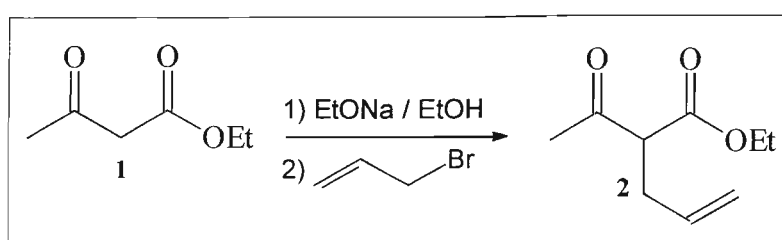
- Balança analítica Mettler AE 163
- Balança técnica Marte AS5500C
- Cromatógrafo gasoso HP 6890
- Espectrômetro Infravermelho BOMEM
- Espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker DPX-300 MHz
- Rotaevaporador R-114 BÜCHI
- Estufa para secagem FANEM modelo 515C
- Forno Kugelrohr BÜCHI GKR-51
- Aparelho de ultra-som modelo USC 700, frequência 40 kHz, potência 100 W
- Forno de microondas doméstico Electrolux modelo ME27F com 2450 MHz
- Mufla modelo M525, série II NEY

3.2) MÉTODOS

3.2.1) Síntese de acil pirróis via ciclização de β -enaminoésteres

3.2.1.1) Obtenção do 2-acetil-pent-4-enoato de etila (**2**)

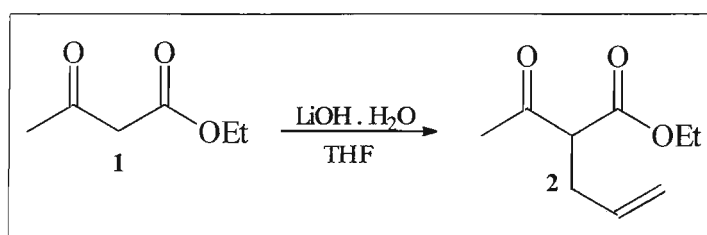
Reação 1 (Marvel, Hager, 1941)



Procedimento 1:

A um balão de duas bocas, munido de um condensador de refluxo e funil de adição, contendo 25 mL de etanol absoluto, foi adicionado sódio metálico recém cortado (0,05 atg; 1,15 g). Após o consumo total do sódio, foi adicionado acetoacetato de etila (**1**) (0,05 mol; 6,5 g) e a mistura reacional foi mantida à temperatura de 60 °C por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se brometo de alila (0,055 mol; 6,7 g), permanecendo o sistema em refluxo por 18 horas, até que o pH da mistura reacional tornasse neutro. A mistura foi resfriada e o brometo de sódio formado foi filtrado e lavado com etanol absoluto. O solvente foi evaporado e o resíduo destilado a baixa pressão.

Reação 2 (Antonioletti *et al.*, 1992)

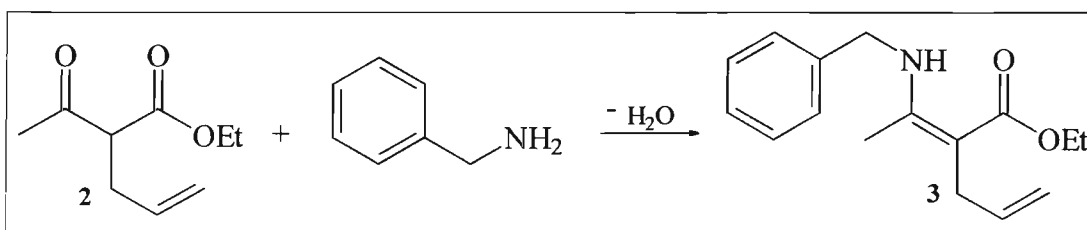


Procedimento 2:

Em balão de duas bocas, munido de um condensador de refluxo e funil de adição, foi adicionado acetato de etila (**1**) (130 mmol; 16,92 g), hidróxido de lítio monoidratado (100 mmol; 4,19 g) e 40 mL de THF. A mistura permaneceu por um período de 1 hora, à temperatura de 50 °C. Em seguida, adicionou-se brometo de alila (100 mmol; 12,1 g), permanecendo sob agitação por 24 horas, à temperatura de 50 °C. A mistura foi então concentrada e extraída com acetato de etila e lavada com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi destilado à pressão reduzida.

3.2.1.2) Obtenção do (2Z)-2-[1-(benzilamino) etilideno]pent-4-enoato de etila (**3**)

Reação esperada:



Foram utilizadas diferentes metodologias para síntese do (2Z)-2-[1-(benzilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**3**) a fim de avaliar a mais efetiva e que resulte em melhor rendimento.

Procedimento 1:

Em um becker de teflon foram adicionadas soluções de 2-acetil pent-4-enoato de etila (**2**) (5 mmol; 0,846 g) e benzilamina (6 mmol; 0,643 g). Em seguida foi adicionada alumina neutra (2g). A mistura reacional foi submetida à irradiação por microondas na potência 60 W, por 8 minutos. Essa mistura foi diluída em

etanol, filtrada com diclorometano, rotaevaporada e destilada à pressão reduzida, fornecendo um líquido viscoso de coloração amarelo forte.

Procedimento 2:

Uma solução do 2-acetil pent-4-enoato de etila (**2**) e benzilamina, na proporção de 5:12,5 mmol foi adicionada em um balão de 50 ml. Em seguida foi adicionou-se alumina neutra (2g), previamente seca em estufa, sob agitação magnética constante, por um tempo mínimo de 17 horas à temperatura de 70 °C. A mistura reacional foi diluída em diclorometano, filtrada e o resíduo lavado com o mesmo solvente. Após evaporação do solvente, o produto foi destilado à pressão reduzida, fornecendo o β -enaminoéster correspondente (**3**).

Procedimento 3:

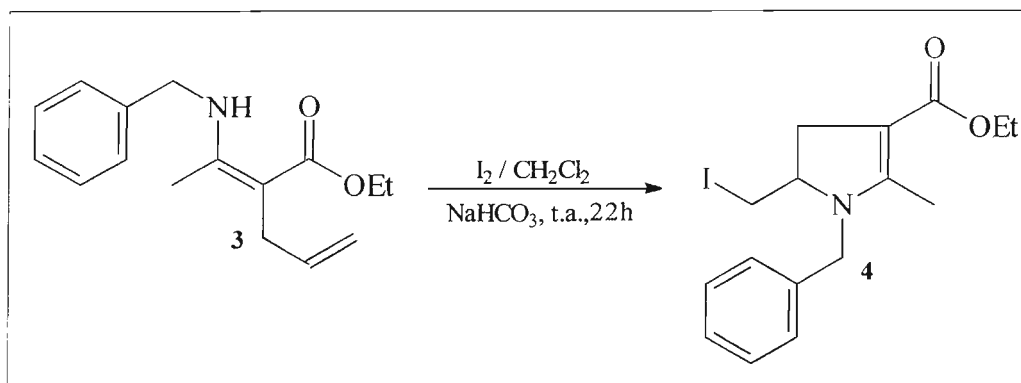
Uma solução do 2-acetil pent-4-enoato de etila (**2**) e benzilamina, na proporção de 10:20 mmol, respectivamente, foi adicionada em um balão de 50 ml. Em seguida adicionou-se peneira molecular (1g), sob agitação constante a temperatura de 50 °C, por 4 horas. A mistura reacional foi diluída em diclorometano, filtrada, evaporada e destilada à pressão reduzida, fornecendo o β -enaminoéster correspondente (**3**).

Procedimento 4:

Em tubo de ensaio, foram adicionados 2-acetil pent-4-enoato de etila (**2**), benzilamina, na proporção de 2:4 mmol, respectivamente com 0,1 equiv. de ácido acético glacial. A reação foi submetida à irradiação no ultra-som por 0,5 hora. Concluída a reação, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila, secada, evaporada e destilada à pressão reduzida, fornecendo o β -enaminoéster (**3**).

3.2.1.3) Obtenção do 1-benzil-5-(iodometil)-2-metil-4,5-diidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**4**)

Reação esperada:

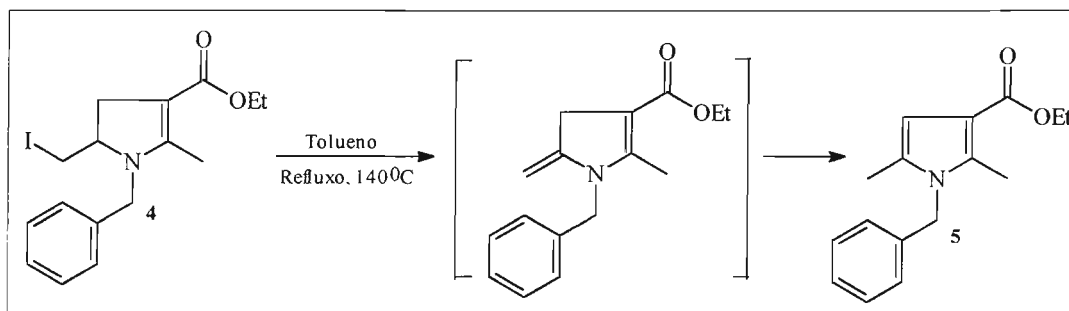


Procedimento:

A um balão de 50 mL munido de um tubo secante, foram adicionados o β -enaminoéster (**3**) (15 mmol; 3,89 g), diclorometano (120 mL), $NaHCO_3$ (16,5 mmol; 1,35 g) e iodo (I_2) (16,5 mmol; 4,5 g). Em seguida, agitou-se a mistura por 22 horas, à temperatura ambiente. A reação foi então extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados, foram secos em sulfato de magnésio anidro e filtrado. A solução orgânica foi concentrada por evaporação do solvente e o produto bruto foi purificado em coluna de alumina neutra, utilizando como eluente uma mistura de hexano: acetato de etila, na proporção de 4:1, respectivamente.

3.2.1.4) Obtenção do 1-benzil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**5**)

Reação esperada:



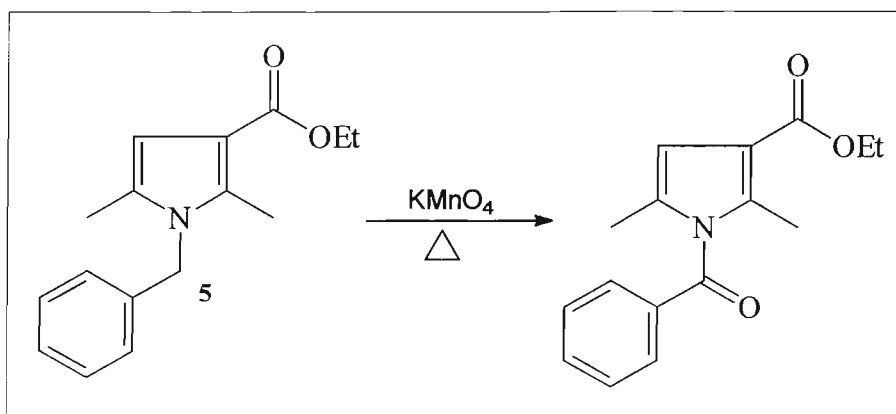
Procedimento 1:

Em um balão de 15 ml, munido de condensador de refluxo e tubo secante, colocou-se o 1-benzil-5-(iodometil)-2-metil-4,5-diidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**4**) (0,6 mmol; 0,23 g) e 5 ml de tolueno. Em seguida, agitou-se a mistura sob refluxo, à temperatura de 140 °C, por 24 horas. A mistura foi então filtrada e o solvente rotaevaporado.

O produto final foi purificado em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente a mistura hexano/acetato de etila, na proporção de 3:1.

Tentativa de oxidação do 1-benzil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**5**) (Singer, Mcelvan, 1955; Oussaid, Loupy, 1997)

Reação esperada:



Procedimento 1: (Singer, Mcelvan, 1955)

Em um balão de 5 ml foram adicionados o 1-benzil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**5**) (0,5mmol; 0,129g) e 2 ml de água. Em seguida adicionou-se permanganato de potássio (0,1g). A mistura foi aquecida a 100 °C, sob refluxo e agitação constante, durante 1 hora. Após o desaparecimento da cor púrpura, uma segunda fração de permanganato de potássio (0,1g) em 2 ml de água foi novamente adicionada na reação. A mistura reacional permaneceu por mais 2 horas sob refluxo à temperatura de 80 °C. Terminado esse período, diluiu-se a mistura em 30 ml de água e clorofórmio. Separou-se a fase orgânica. Essa por sua vez foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada.

Procedimento 2: (Oussaid, Loupy, 1997).

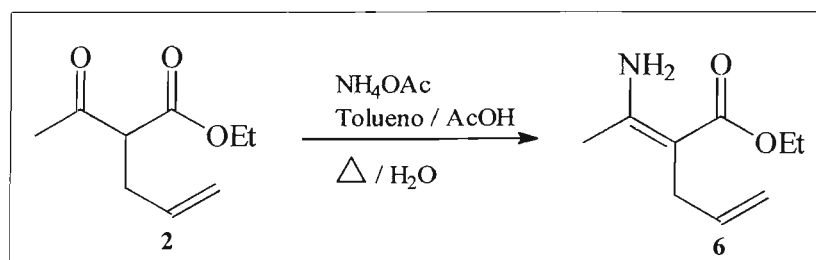
Inicialmente foi preparado o agente oxidante com permanganato de potássio (5g) dissolvido em 10 ml de água. Agitou-se até a solubilização do permanganato e adicionou-se alumina neutra (20g). A mistura foi rotaevaporada e seca em bomba de vácuo.

A um balão de 5 ml foi adicionado o 1-benzil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**5**) (0,5 mmol; 0,129g) e o agente oxidante descrito acima (1,2g). A mistura foi submetida a aquecimento em microondas por um período de 10 minutos, na potência 180 W. Passados 10 minutos, a mistura foi diluída em acetato de etila, filtrada e evaporada.

* A reação foi realizada também nas potências 360, 450, 540 e 630W, por 10 minutos.

3.2.1.5) Obtenção do 2-(1-aminoetilideno) pent-4-enoato de etila (**6**)

Reação esperada:



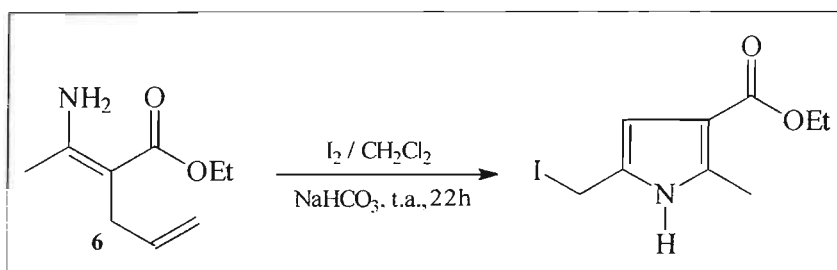
Procedimento:

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética, condensador de refluxo e Dean-stark, adicionou-se 10 mmol (0,770 g) de acetato de amônio, 5 mmol (0,846 g) de 2-acetil pent-4-enoato de etila (**2**) e 0,5 ml de ácido acético. Deixou-se a mistura reacional em refluxo por 24 horas à temperatura de aproximadamente 140 °C. Resfriou-se à temperatura ambiente.

Após o término da reação, esta foi diluída em acetato de etila e lavada com água. O produto foi seco com sulfato de sódio anidro, filtrado e o solvente evaporado, obtendo-se então o composto (**6**).

Tentativa de ciclização do β -enaminoéster: 2-(1-aminoetilideno) pent-4-enoato de etila (**6**)

Reação esperada

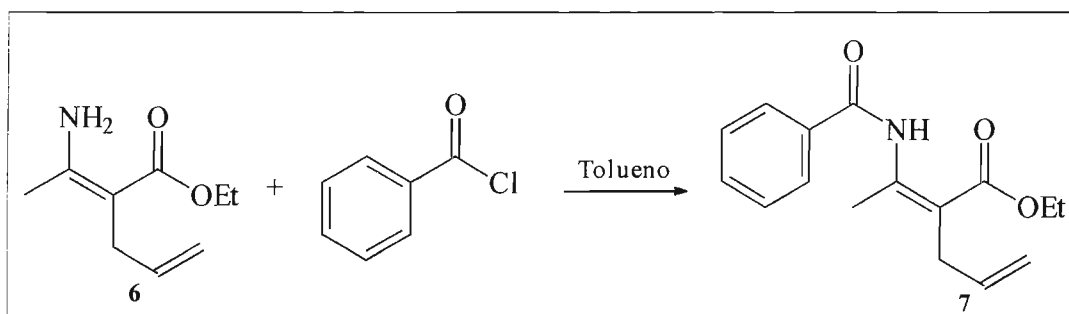


Procedimento:

Em um balão de 25 ml, munido de tubo secante, foi adicionado o β -enaminoéster correspondente (**6**) (1 mmol), diclorometano (10 ml), $NaHCO_3$ (1,1 mmol) e iodo (I_2) (1,1 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação constante, por um período de 22 horas à temperatura ambiente. Esta foi então diluída em acetato de etila e lavada com uma solução de tiosulfato de sódio a 10%, a fase orgânica foi seca e solvente evaporado.

3.2.1.6) Obtenção do (2Z)-2-[1-(benzoilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**7**)

Reação esperada:



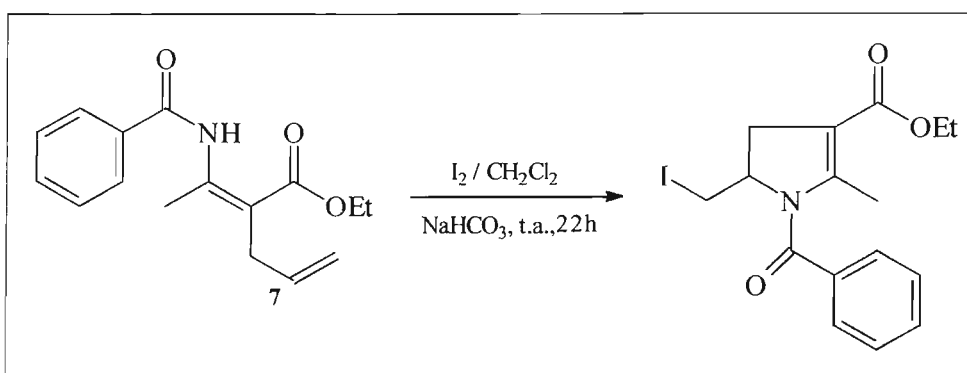
Procedimento:

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e septo, foi adicionado 0,5 mmol (0,085 g) do β -enaminoéster correspondente (**6**) e 5 ml de

THF tratado. Através de uma seringa, adicionou-se lentamente, 0,5 mmol (0,070g) de cloreto de benzoila e essa mistura foi agitada a temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. Ao término da reação, evaporou-se o solvente, diluiu-se o produto obtido em acetato de etila. Esta solução foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado.

Tentativa de ciclização do (2Z)-2-[1-(benzoilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**7**) (Brandt *et al.*, 1990; Ferraz *et al.*, 1995).

Reação esperada:



Procedimento:

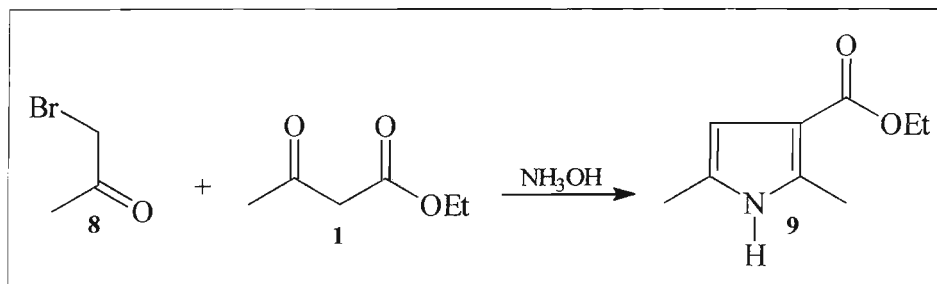
Em um balão de 25 ml, munido de tubo secante, foi adicionado o (2Z)-2-[1-(benzoilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**7**) (1 mmol), diclorometano (10 ml), $NaHCO_3$ *(1,1 mmol) e iodo (I_2) (1,1 mmol), sob agitação constante, por um período de 24 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila, lavada com uma solução de tiosulfato de sódio a 10%, seca, filtrada e o solvente evaporado.

* Foi utilizado também o mesmo procedimento com trietilamina como base.

3.2.2) Síntese de acil pirróis via α -halocetonas

3.2.2.1) Obtenção do 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**9**) (Roomi, MacDonald, 1969)

Reação esperada:

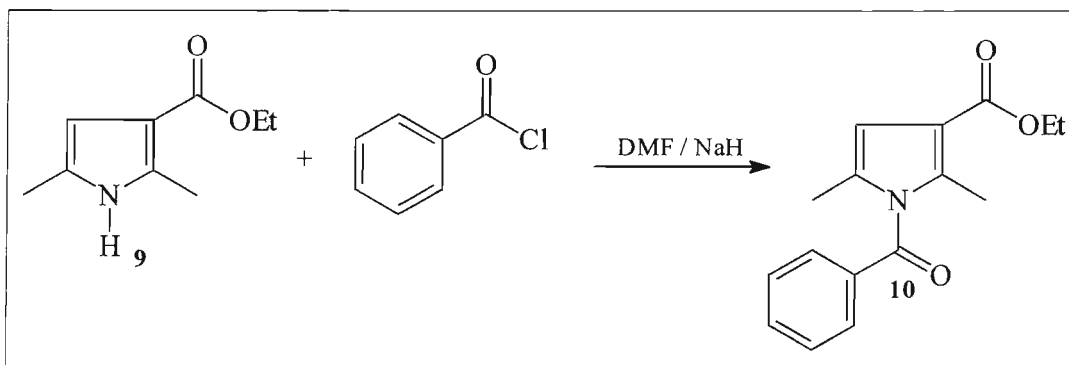


Procedimento:

Em um balão de 50 ml, munido de condensador de refluxo, foram adicionados acetoacetato de etila (**1**) (30 mmol; 6,51g) e bromoacetona (**8**) (30 mmol; 4,11g). Em seguida, adicionou-se uma solução de hidróxido de amônio a 28% (15 ml). Após 12 horas de agitação constante, à temperatura de 60 °C, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila, lavada, inicialmente, com solução de hidróxido de sódio a 10% e ácido clorídrico a 5%, respectivamente. A fase orgânica foi extraída, seca e o solvente evaporado.

3.2.2.2) Obtenção do 1-benzoil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**10**) (Shen, 1963; Ölgen, Nebiöglu, 2002).

Reação esperada:

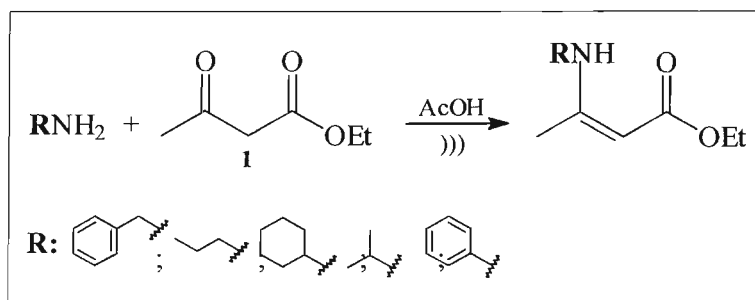


Procedimento:

Em um balão de duas bocas de 25 ml foram adicionados 5 ml de DMF, hidreto de sódio (2mmol; 0,080g) e o 2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**9**) (1 mmol; 0,167g). A mistura foi submetida a agitação constante e atmosfera de argônio. Após 30 minutos, abaixou-se a temperatura a 0 °C e adicionou-se lentamente cloreto de benzoila (1,1 mmol; 0,155g). A mistura reacional permaneceu sob agitação constante por 24 horas. Ao final desse período, diluiu-se com acetato de etila e lavou-se com solução de bicarbonato de sódio a 10%. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado.

3.2.2.3) SÍNTESE DE ENAMINAS (Brandt *et al.*, 2004)

Reação geral:



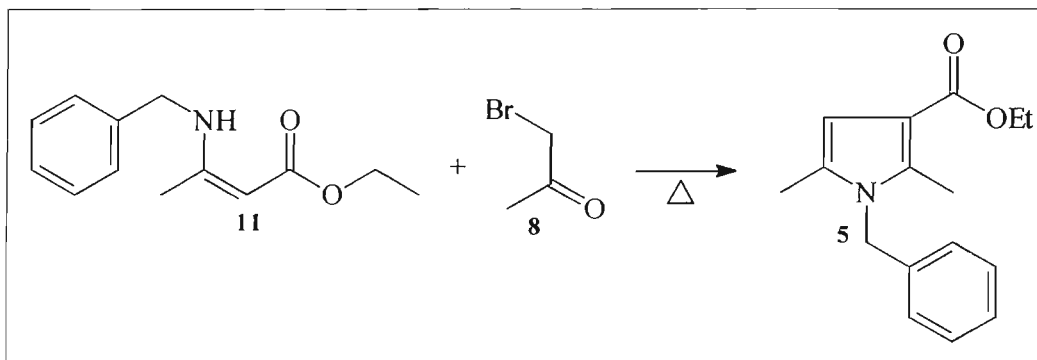
Procedimento geral:

A um tubo de ensaio, foram adicionados acetoacetato de etila (**1**) (2 mmol), as aminas correspondentes (benzilamina, *n*-hexilamina, ciclohexilamina, isopropilamina e anilina) (2 mmol) e 0,1 equiv. (0,2 mmol) de ácido acético glacial. A mistura reacional foi submetida à irradiação no ultra-som e a temperatura do banho não ultrapassou a temperatura de 30°C. Ao término das reações, estas foram diluídas em etanol (5 ml), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em bomba de vácuo. O material de partida foi destilado em forno

Kugelrohr BÜCHI GKR-51, a pressão reduzida, obtendo assim, os β -enaminoésteres desejados (**11**, **12**, **13**, **14** e **15**).

3.2.2.4) Obtenção do 1-benzil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila
(**5**)

Reação esperada:



Procedimento 1:

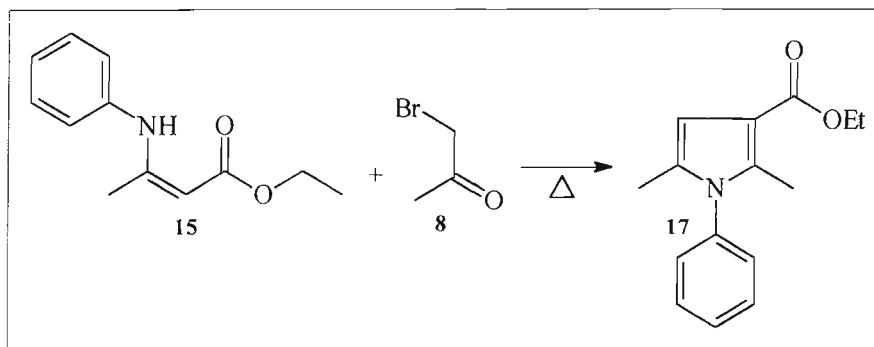
A um balão de 10 ml, foram adicionados (2Z)-3-(benzilamino) but-2-enoato de etila (**11**) (2 mmol; 0,439g) e bromoacetona (**8**) (2 mmol; 0,274g), sob agitação constante. A mistura foi aquecida durante 6 horas à temperatura de 70°C. Ao término da reação, o produto foi diluído em acetato de etila, lavado com solução alcalina (NaHCO₃ a 10%), filtrado e concentrado.

Procedimento 2:

A um balão de 10 ml, foram adicionados (2Z)-3-(benzilamino) but-2-enoato de etila (**11**) (2,2 mmol; 0,482g), bromoacetona (**8**) (2 mmol; 0,274g) e DMF (5mL), sob agitação constante. A mistura foi aquecida durante 3 horas à temperatura de 80°C. Ao término da reação, o produto foi diluído em acetato de etila, lavado com solução alcalina (NaHCO₃ a 10%). A fase orgânica foi filtrada e concentrada.

3.2.2.5) Obtenção do 2,5 dimetil-1-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**17**)

Reação esperada:



Procedimento1:

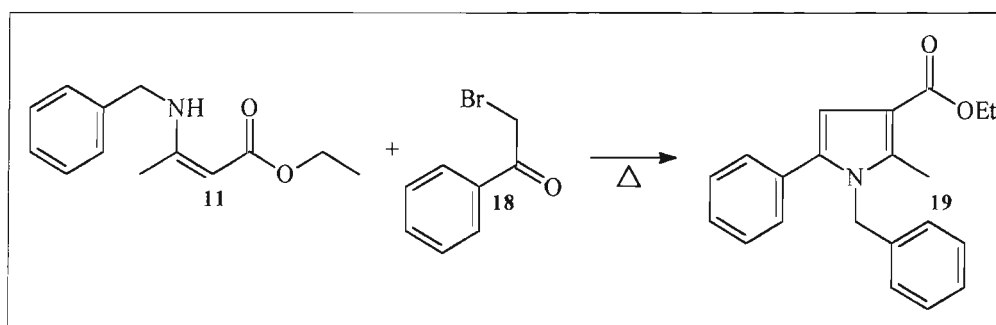
A um balão de 10 ml, foram adicionados (2Z)-3-(anilino) but-2-enoato de etila (**15**) (2,4 mmol; 0,535g) e bromoacetona (**8**) (2 mmol; 0,274g), sob agitação constante. A mistura reacional foi aquecida durante 3 horas, à temperatura de 70°C. Ao término da reação, o produto foi diluído em acetato de etila, lavado com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi filtrada e concentrada.

Procedimento2:

A um balão de 10 ml, foram adicionados (2Z)-3-(anilino) but-2-enoato de etila (**15**) (2,2 mmol; 0,469g), bromoacetona (**8**) (2 mmol; 0,274g) e DMF (5mL), sob agitação constante. A mistura foi aquecida durante 3 horas à temperatura de 80°C. Ao término da reação, o produto foi diluído em acetato de etila, lavado com solução alcalina (NaHCO₃ a 10%). A fase orgânica foi filtrada e concentrada.

3.2.2.6) Obtenção do 1-benzil-2-metil-5-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**19**)

Reação esperada:



Procedimento 1:

A um balão de 10 ml, foram adicionados (2Z)-3-(benzilamino)-but-2-enoato de etila (**11**) (2 mmol; 0,439g) e 2-bromoacetofenona (**18**) (2 mmol; 0,398g), sob agitação constante. A mistura reacional foi aquecida durante uma hora à temperatura de 80 °C. Ao término da reação, o produto foi diluído em acetato de etila, lavado com solução alcalina (NaHCO₃ a 10%). A fase orgânica foi filtrada e concentrada.

Procedimento 2:

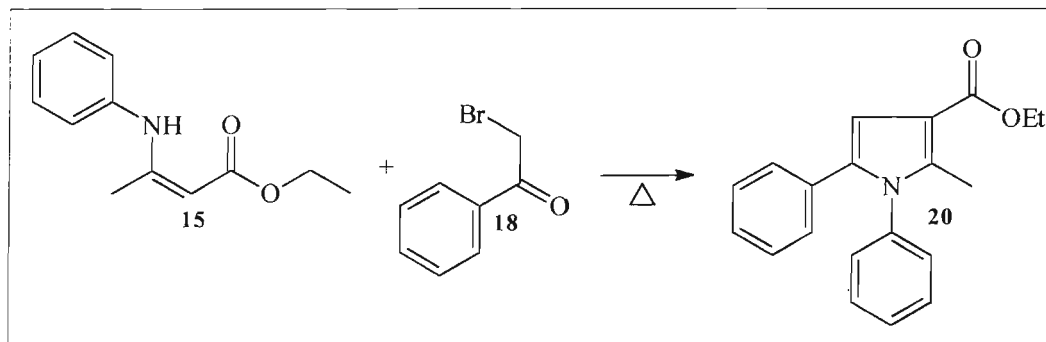
Em tubo de ensaio, foram adicionados (2Z)-3-(benzilamino)-but-2-enoato de etila (**11**) (2 mmol; 0,439g) e 2-bromoacetofenona (**18**) (2 mmol; 0,398g) e estes, por sua vez, foram submetidos à irradiação no ultra-som por um período de três horas. Uma vez concluída a reação, o produto foi diluído em acetato de etila, lavado com solução alcalina (NaHCO₃ a 10%). A fase orgânica foi filtrada e concentrada.

Procedimento 3:

Em um balão de 10 mL, foram adicionados (2Z)-3-(benzilamino) but-2-enoato de etila (**11**) (2,4 mmol; 0,526g) e 2-bromoacetofenona (**18**) (2 mmol; 0,398g) e DMF (5mL). Estes, por sua vez, foram submetidos à agitação, à temperatura de 80°C por um período de cinco horas. Uma vez concluída a reação, o produto foi diluído em acetato de etila, lavado com solução alcalina (NaHCO₃ a 10%). A fase orgânica foi filtrada e concentrada.

3.2.2.7) Obtenção do 2-metil-1,5-difenil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**20**)

Reação esperada:



Procedimento 1:

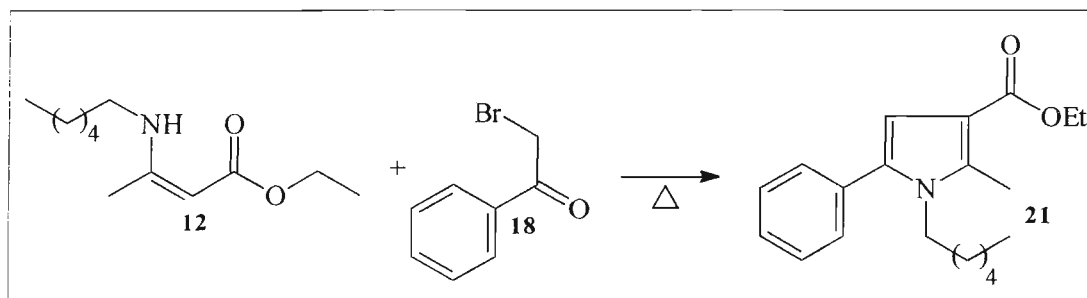
A um balão de 10 ml foram adicionados (2*Z*)-3-anilino-but-2-enoato de etila (**15**) (2 mmol; 0,410g) e 2-bromoacetofenona (**18**) (2 mmol; 0,398g), sob agitação constante. A mistura foi aquecida durante duas horas à temperatura de 80°C. Ao término da reação, o produto foi diluído em acetato de etila, lavado com solução alcalina (NaHCO₃ a 10%). A fase orgânica foi filtrada e concentrada.

Procedimento 2:

A um balão de 10 ml foram adicionados (2*Z*)-3-anilino-but-2-enoato de etila (**15**) (2,4 mmol; 0,492g) e 2-bromoacetofenona (**18**) (2 mmol; 0,398g) e 5mL de DMF, sob agitação constante. A mistura foi aquecida durante cinco horas à temperatura de 80°C. Ao término da reação, o produto foi diluído em acetato de etila, lavado com solução alcalina (NaHCO₃ a 10%). A fase orgânica foi filtrada e concentrada.

3.2.2.8) Síntese do 1-hexil-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**21**)

Reação esperada:

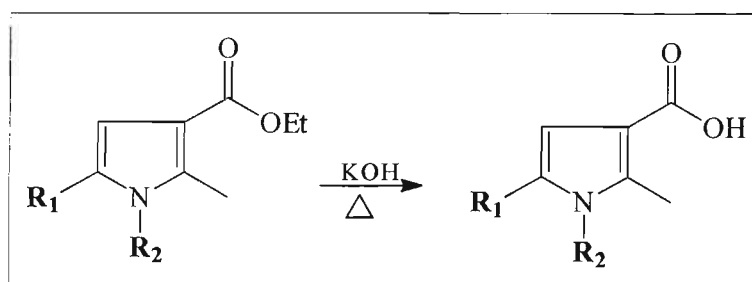


Procedimento:

A um balão de 10 ml, foram adicionados (2Z)-3-(hexilamino)-but-2-enoato de etila (**12**) (2,4 mmol; 0,512g) e bromoacetofenona (**18**) (2,0 mmol; 0,398g), sob agitação constante. A mistura foi aquecida durante 3 horas à temperatura de 80°C. Ao término da reação, o produto foi diluído em acetato de etila, lavado com solução alcalina (NaHCO₃ a 10%). A fase orgânica foi filtrada e concentrada.

3.2.3) Hidrólise dos produtos: 5, 17, 19, 20 e 21

Reação geral:



Procedimento:

A um balão de 25ml foi adicionado 5mmol dos respectivos produtos e estes, foram dissolvidos em isopropanol (10 ml). Em seguida, adicionou-se uma solução de 2 eq. de KOH (10mmol de KOH/2ml de água). A mistura reacional permaneceu sob agitação constante, durante 24 horas, à temperatura de 100 °C. Após este

período, o isopropanol foi evaporado, o produto diluído em água e lavado com éter etílico. O produto foi acidificado, utilizando gotas de HCl concentrado até atingir o PH de aproximadamente 3. Em seguida, extraiu-se o produto em éter etílico e lavou-se com água. O solvente foi evaporado e o produto foi obtido na forma de ácido carboxílico livre. As reações foram acompanhadas por CCD.

3.3) MÉTODOS ANALÍTICOS

3.3.1) Cromatografia em camada delgada (CCD)

As análises de pureza foram realizadas por meio de CCD, utilizando placas comerciais do tipo 60 - F₂₅₄ de alumínio cobertas com sílica gel (Merck). Para a revelação das placas, utilizou-se iodo e lâmpada ultravioleta (UV).

3.3.2) Cromatografia gasosa (CG)

As análises dos produtos foram realizadas por cromatografia gasosa, em equipamento HP 6890, utilizando coluna de metilsilicone (30 metros de comprimento e 0,32 mm de diâmetro interno). Utilizou-se N₂ (g) como fase móvel e um detector de ionização de chama (FID).

3.3.3) Ressonância magnética nuclear (RMN)

As análises dos produtos foram realizadas por meio de espectrômetro de ressonância magnética nuclear BRUKER 300 MHz, modelo Advance DPX-300. Os produtos submetidos à análise foram dissolvidos em clorofórmio deuterado. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em partes por milhão (ppm), com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Nas atribuições dos sinais dos espectros de RMN ¹H foram utilizadas as letras: s para singlete, d para dubleto, dd para duplo dubleto, t para tripleto, q para quarteto, quint. para quinteto e m para multipletto. A constante de acoplamento (J) é dada em Hertz (Hz).

3.3.4) Espectrômetro de massas

As análises de fragmentação das moléculas foram realizadas em cromatógrafo gasoso acoplado à espectrômetro de massas (CGMS), modelo QP 550 A, coluna J & W SCIENTIFIC, modelo DB-5 com 30 M de comprimento, diâmetro 25 mm e filme 0,25 μm , empacotamento (5%-fenil)-metilpolisiloxano.

3.3.5) Espectrômetro de infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em forma de pastilha de KBr, no espectrofotômetro Beckman, modelo DU-70.

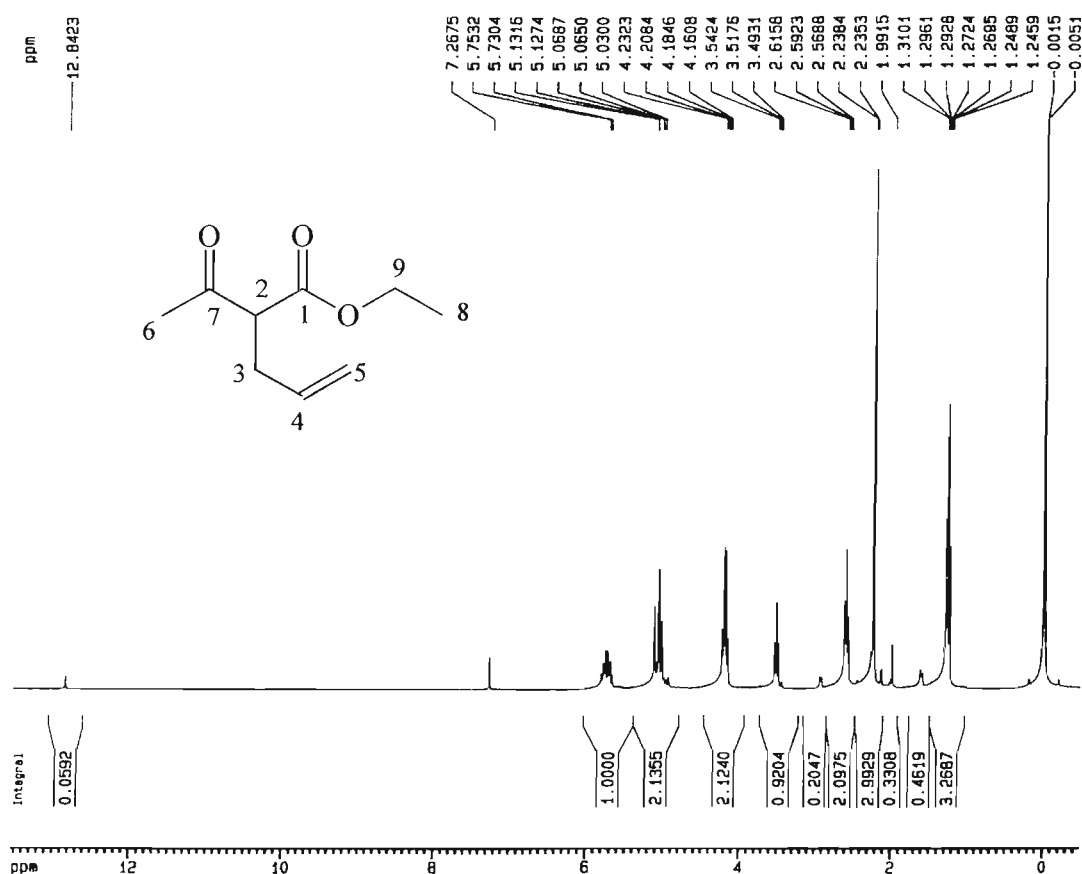
CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. RESULTADOS

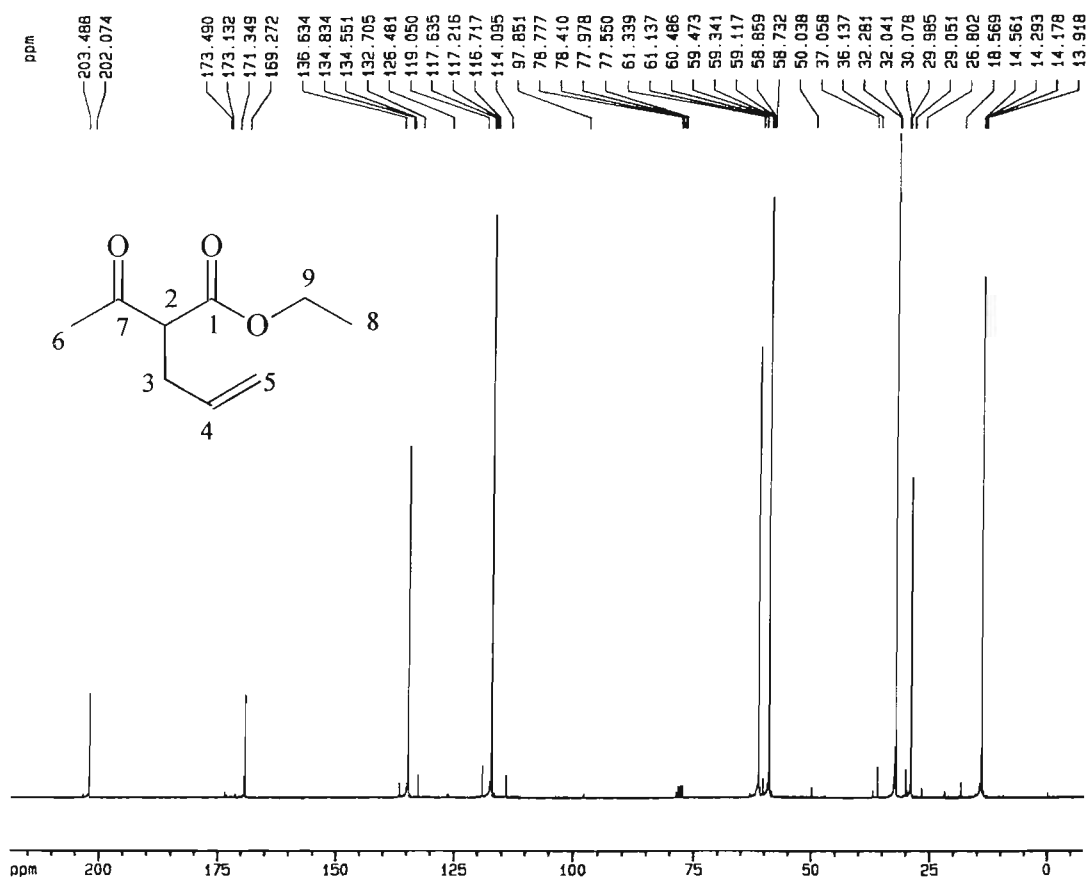
4.1.1) Síntese de acil pirróis via ciclização de β -enaminoésteres4.1.1.1) 2-acetil-pent-4-enoato de etila (**2**).

$C_9H_{14}O_3$; PM: 170,21 g/mol; P.E: 115 °C / 16 mmHg; Aspecto: líquido transparente; Rendimento: 80%.



Espectro 1: Espectro de RMN 1H do 2-acetil-pent-4-enoato de etila (**2**).

RMN 1H -($CDCl_3$ -300MHz- δ = ppm): 1,27 (t, 3H₈, J=7,1Hz); 2,24 (s, 3H₆); 2,60 (t, 2H₃, J=7,2Hz); 3,52 (t, 1H₂, J=7,2Hz); 4,20 (q, 2H₉, J=7,1Hz); 5,05 (d, 1H₅ *cis*, J=10,0Hz); 5,10 (d, 1H₅ *trans*, J=18,9Hz); 5,70-5,80 (m, 1H₄).

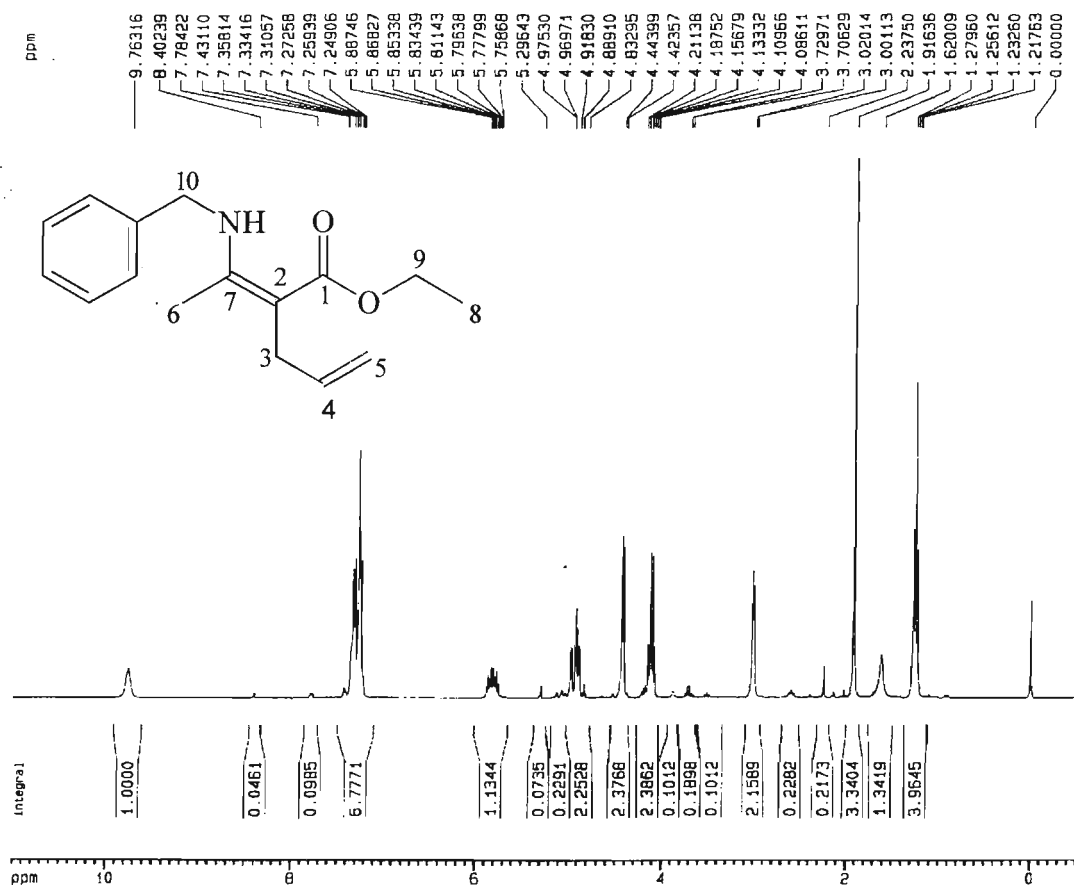


Espectro 2: Espectro de RMN ^{13}C do 2-acetil-pent-4-enoato de etila (**2**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -75 MHz- δ = ppm): 13,8 (C_8); 28,8 (C_6); 31,8 (C_3); 58,8 (C_2); 61,16 (C_9); 117,0 (C_5); 134,0 (C_4); 168,9 (C_1); 201,9 (C_7).

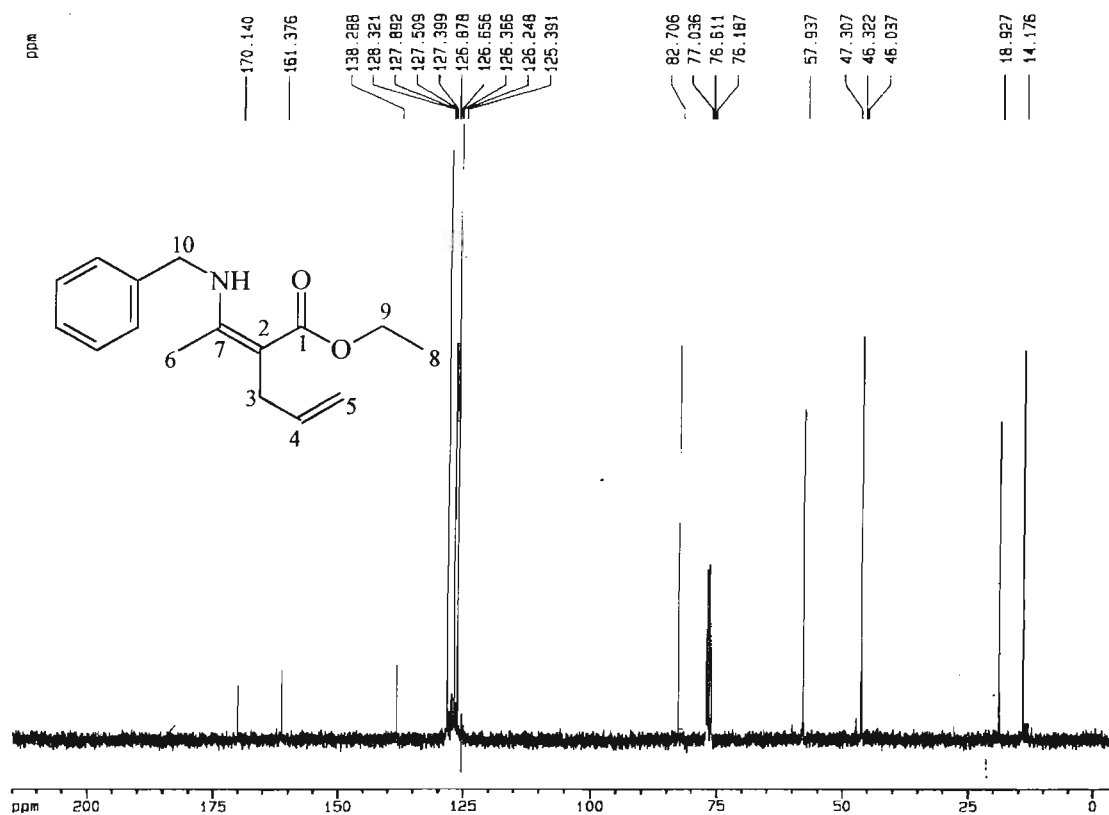
4.1.1.2) 2-[1-(benzilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**3**).

$C_{16}H_{21}NO_2$; PM: 259,34 g/mol; P.E.: 115 °C/0,20 mmHg; Aspecto: líquido amarelado; Rendimento: 4,721g (82%).



Espectro 3: Espectro de RMN ¹H do 2-[1-(benzilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**3**).

RMN ¹H-(CDCl₃-300MHz-ppm): 1,24(t, 3H₈, J=7,1Hz); 1,89(s, 3H₆); 3,00(d, 2H₃, J=5,7Hz); 4,11(q, 2H₉, J=7,1Hz); 4,40(d, 2H₁₀, J=6,2Hz); 4,87-4,98(m, 2H₅); 5,72-5,89(m, 1H₄); 7,2-7,34(m, 5H_{arom.}); 9,76(m, 1H_{NH}).

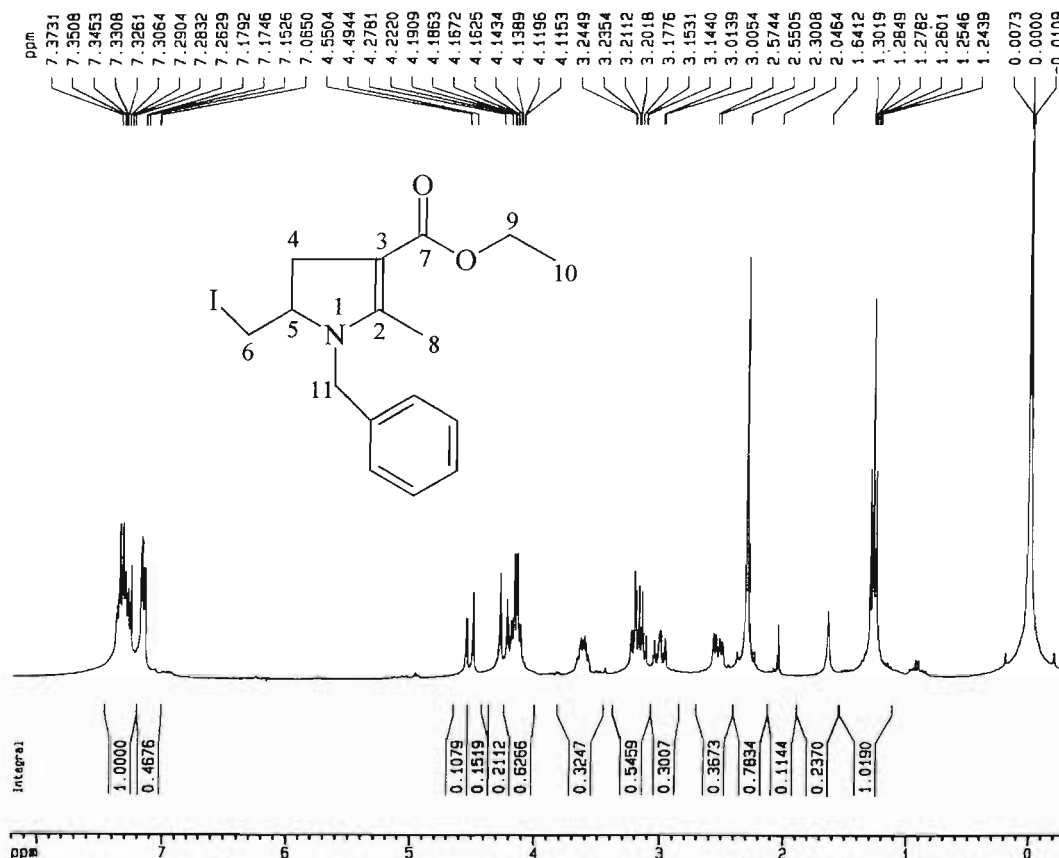


Espectro 4: Espectro de RMN ^{13}C do 2-[1-(benzilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**3**).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -75 MHz-ppm): 14,5 (C_8); 14,7 (C_6); 31,2 (C_3); 46,9 (C_{10}); 58,6 (C_9); 90,3 (C_2); 112,8 (C_5); 126,6 (C_{orto}); 127,0 (C_{para}); 128,6 (C_{meta}); 138,2 (C_4); 139,1 (C_{ipso}); 160,4 (C_7); 170,6 (C_1).

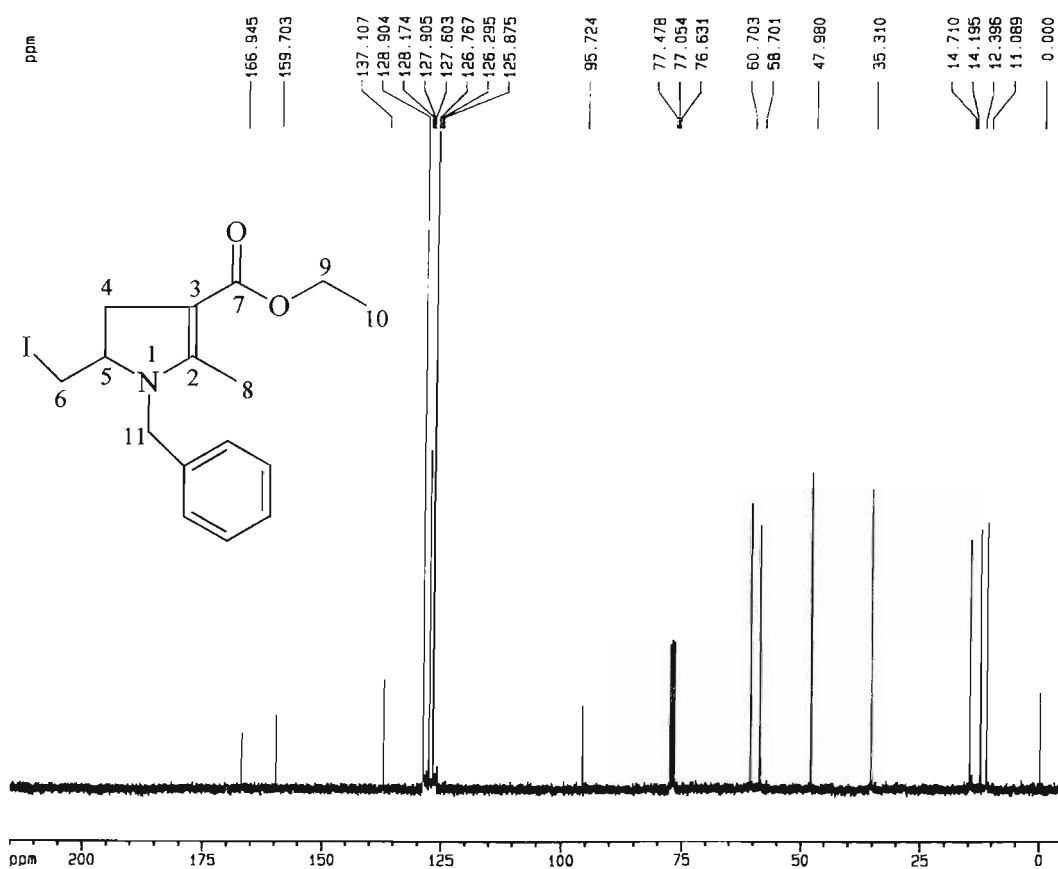
4.1.1.3) 1-benzil-2-metil-3-carbetoxi-5-iodometil-4,5-diidropirrol (**4**).

C₁₆H₂₀NO₂I; PM: 385,24; Aspecto: líquido escuro viscoso; Rendimento: 85%



Espectro 5: Espectro de RMN ¹H do 1-benzil-2-metil-3-carbetoxi-5-iodometil-4,5-diidropirrol (**4**).

RMN ¹H-(CDCl₃-300MHz-δ ppm): 1,27(t, 3H₁₀, J=7,1Hz); 2,29(s, 3H₈); 2,53(dd, 1H_{4a}, J=7,2 e 15,1Hz); 3,04(dd, 1H_{4b}, J=11,2 e 15,1Hz); 3,1 e 3,2(m, 2H₆); 3,54 e 3,67(m, 1H₅); 4,15(q, 2H₉, J=7,1Hz); 4,25(d, 1H_{11a}, J=16,8Hz); 4,52(d, 1H_{11b}, J=16,8Hz); 7,14-7,35(m, 5H_{arom.}).

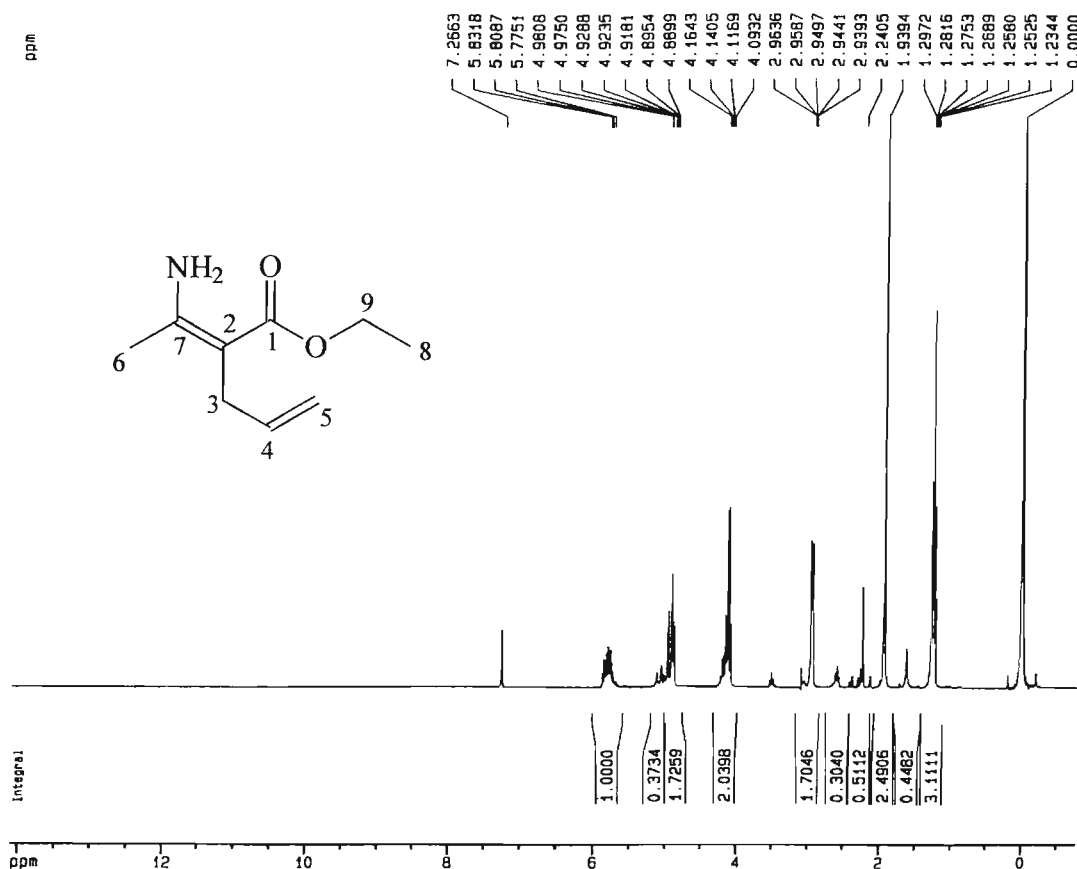


Espectro 6: Espectro de RMN ¹³ C do 1-benzil-2-metil-3-carboxi-5-iodometil-4,5-diidropirrol (**4**).

RMN ¹³C (CDCl₃-75 MHz-ppm): 11,09 (C₆); 12,4(C₁₀); 14,7(C₈); 35,3(C₄); 48,0(C₁₁); 58,7(C₉); 95,7(C₃); 126,8(C_{para}); 127,6(C_{orto}); 128,9(C_{meta}); 137,11 (C_{ipso}); 159,7(C₂); 169,9(C₇).

4.1.1.4 2-(1-aminoetilideno)pent-4-enoato de etila (**6**).

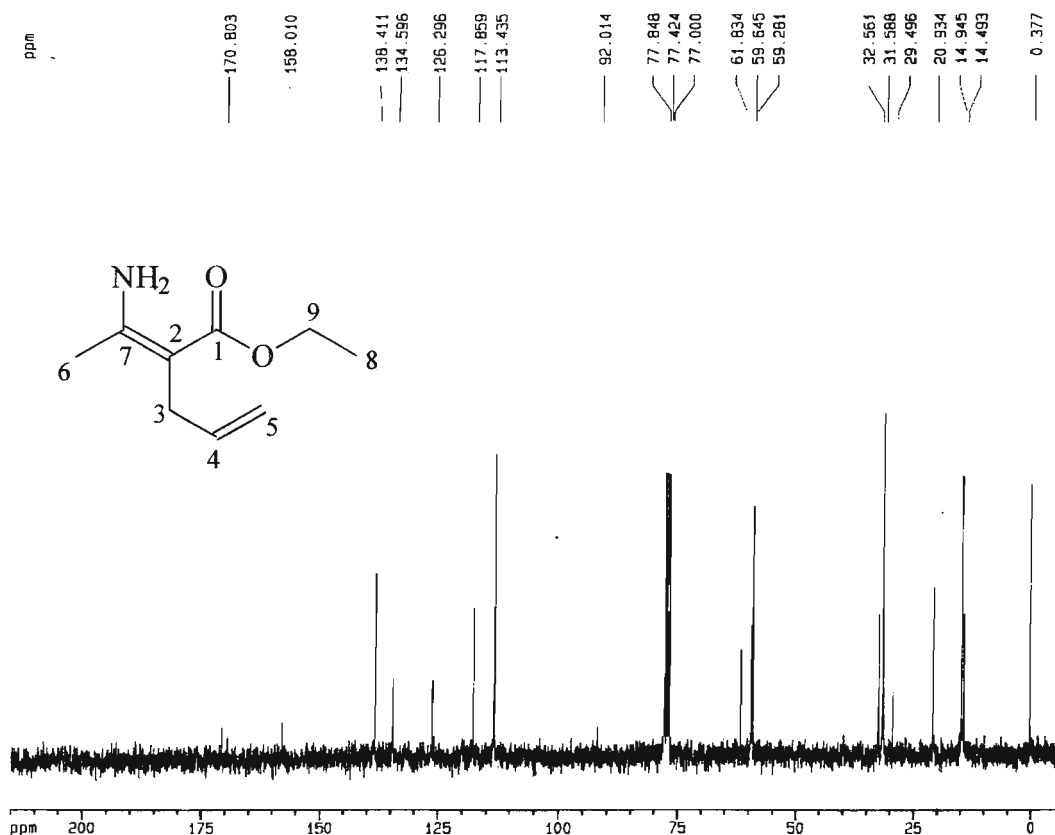
C₉H₁₅NO₂; PM: 169,22 g/mol; Aspecto: líquido amarelado; Rendimento: 78%.



Espectro 7: Espectro de RMN ¹H do 2-(1-aminoetilideno) pent-4-enoato de etila (**6**).

RMN ¹H-(CDCl₃-300MHz-ppm): 1,25 (t, 3H₈, J=7,1 Hz); 1,94 (s, 3H₆); 2,96 (d, 2H₃, J=7,2 Hz); 4,12 (q, 2H₉, J=7,1 Hz); 4,88 – 4,97 (m, 2H₅); 5,75–5,86 (m, 1H₄); 6–8 (sinal largo, H_{NH}).

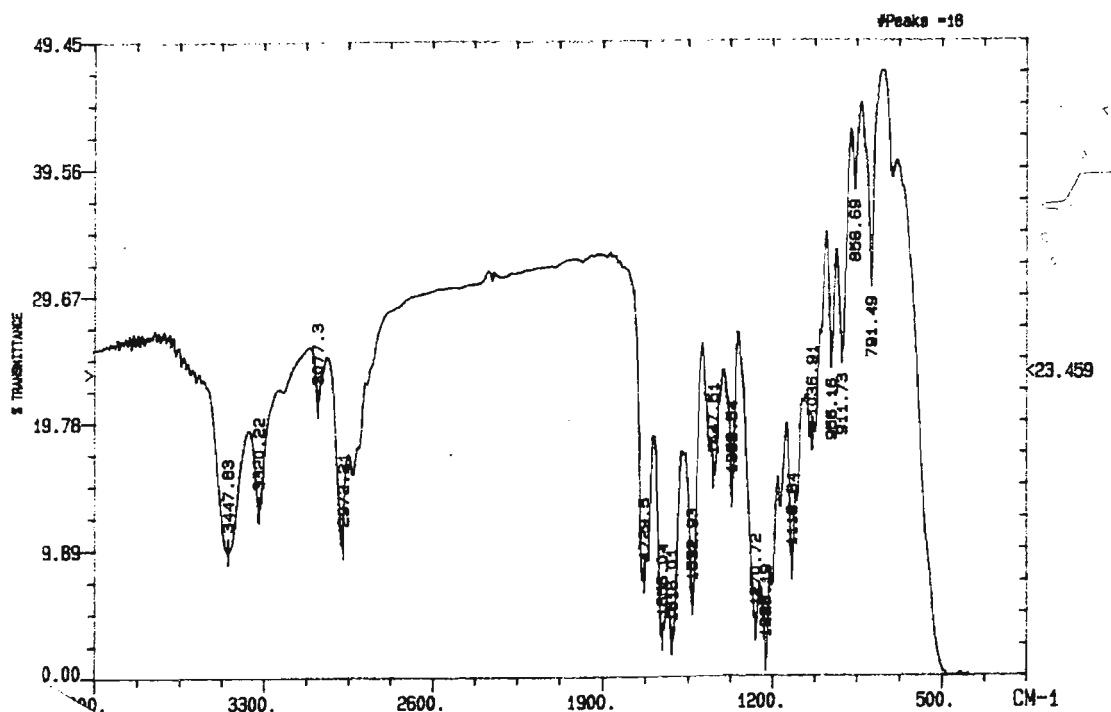
Resultados



Espectro 8: Espectro de RMN ¹³ C do 2-(1-aminoetilideno) pent-4-enoato de etila (6).

RMN ¹³C (CDCl₃-75 MHz-δ ppm): 14,5 (C₈)*; 14,9 (C₆)*; 31,6 (C₃); 59,3 (C₉); 92,0 (C₂); 113,4 (C₅); 138,4 (C₄); 158,0 (C₇); 170,3 (C₁).

* Os sinais entre o C₈ e C₆ podem estar invertidos.

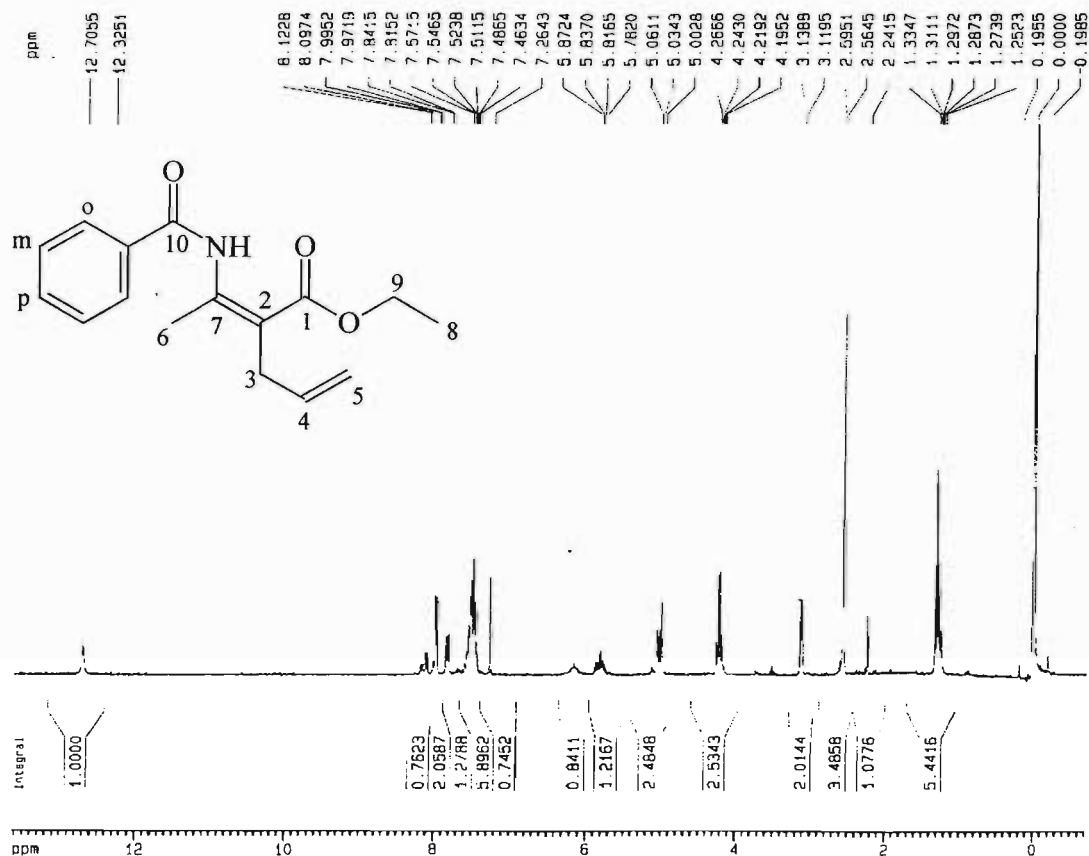


Espectro 9: Espectro de IV do 2-(1-aminoetilideno) pent-4-enoato de etila (6).

IV - ν_{max} (cm^{-1}): 3447.83–3320.22 (NH); 3077.3 (C=C-H); 1729.5 (C=OOCH); 1656.04 (C=C); 1616.01 (C=C α,β ins.).

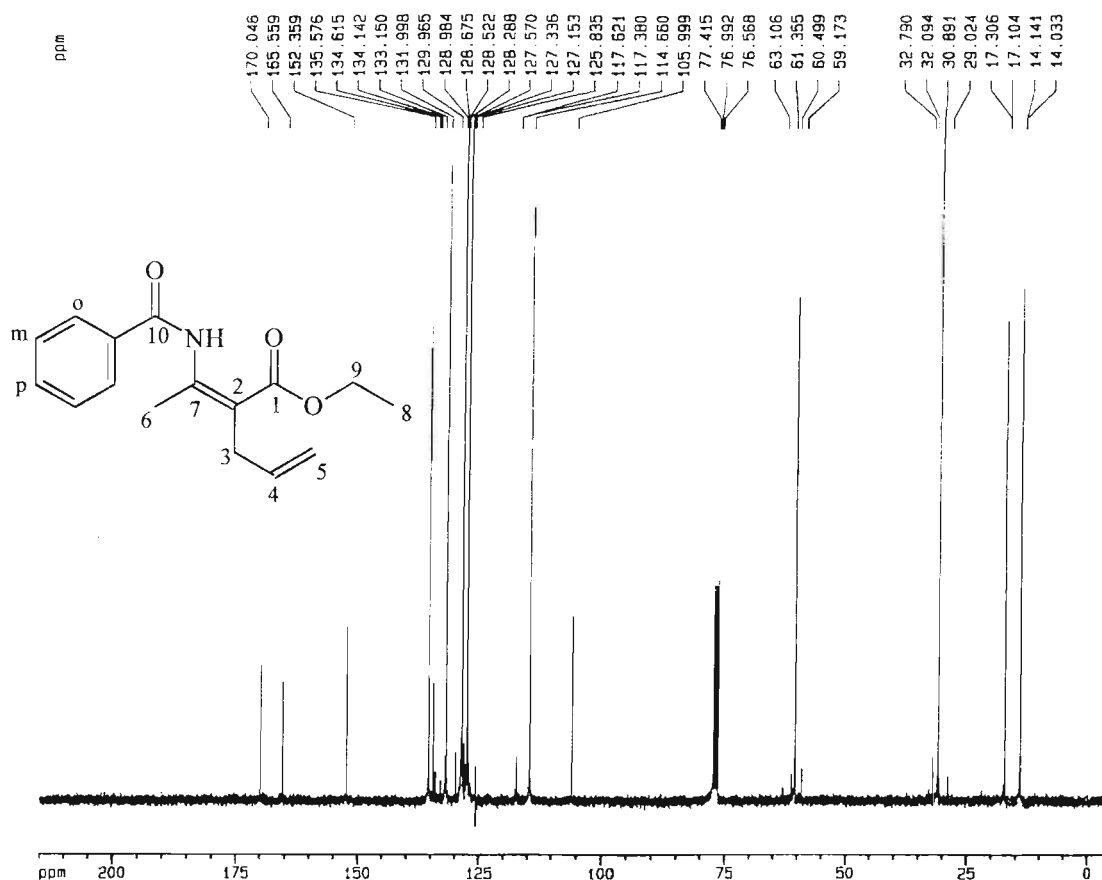
4.1.1.5) 2-[1-(benzoilamino)etilideno] pent-4-enoato de etila (7).

C₁₆H₁₉NO₃; PM: 273,33 g/mol; Aspecto: líquido escuro ; Rendimento: 80%



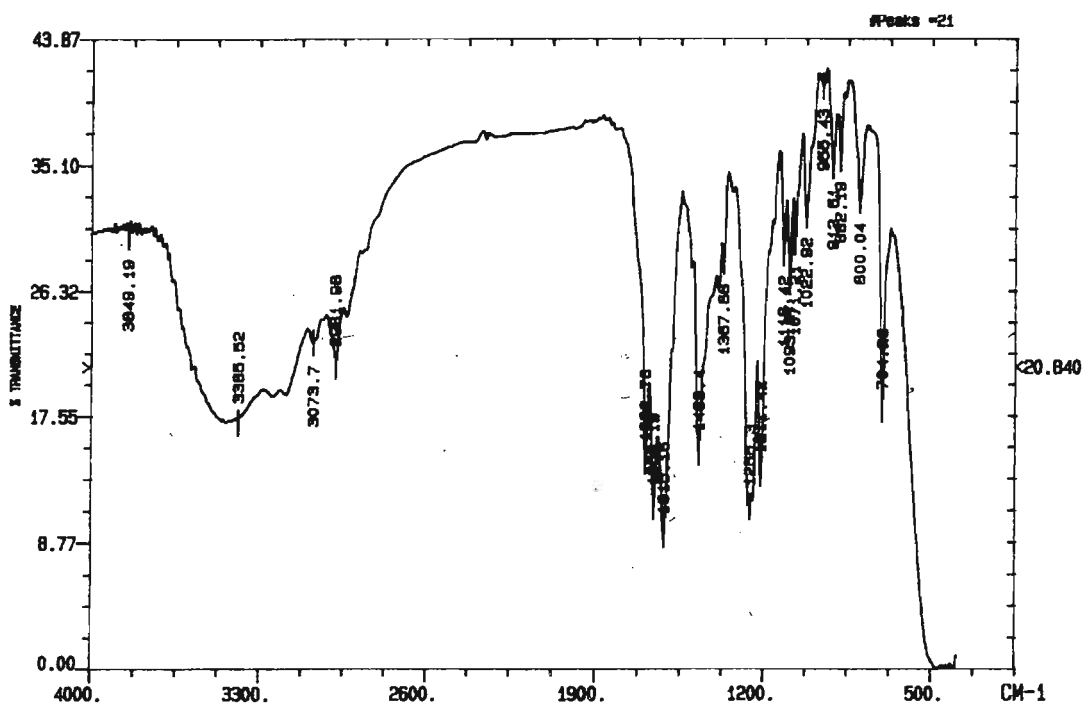
Espectro 10: Espectro de RMN ¹H do 2-[1-(benzoilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (7).

RMN ¹H-(CDCl₃-300MHz-ppm): 1,31 (t, 3H₈, J= 7,1); 2,56 (s, 3H₆); 3,13 (d, 2H₃, J=5,8); 4,23 (q, 2H₉, J=7,1); 5,02 (d, 2H_{5 cis}, J=9,5); 5,03 (d, 2H_{5 trans}, J=17,5); 5,78–5,87 (m, 1H₄); 7,98 (d, 4H_o, J=7,0 Hz); 7,46–7,57 (m, 4H_m; 2H_p); 12,71 (s, 1H_{NH}).



Espectro 11: Espectro de RMN ^{13}C do 2-[1-(benzoiilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (7).

RMN ^{13}C (CDCl_3 -75 MHz- δ ppm): 14,1 (C_8); 17,3 (C_6); 30,9 (C_3); 60,5 (C_9); 106,0 (C_2); 114,7 (C_5); 127,6 (C_m); 128,7 (C_o); 133,0 (C_p); 134,6 (C_{ipso}); 135,6 (C_4); 152,4 (C_7); 165,6 (C_{10}); 170,1 (C_1).



Espectro 12: Espectro de IV do 2-[1-(benzoilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (7).

IV— ν_{\max} (cm^{-1}): 704,26 (δ C-H_{arom.}); 1211,42 (δ COC); 1255,3 ($\sqrt{\text{C-H}}$); 1469,4 (δ C-H); 1615,16($\sqrt{\text{C=C}}$); 1658,19 ($\sqrt{\text{CONH}}$); 1692, 76 ($\sqrt{\text{OCH}_2}$); 2981,98 ($\sqrt{\text{C-H}}_{\text{arom. e alif.}}$); 3385.52 (NH).

4.1.2) Obtenção de Enaminas (Brandt *et al.*, 2004)

Reação geral:

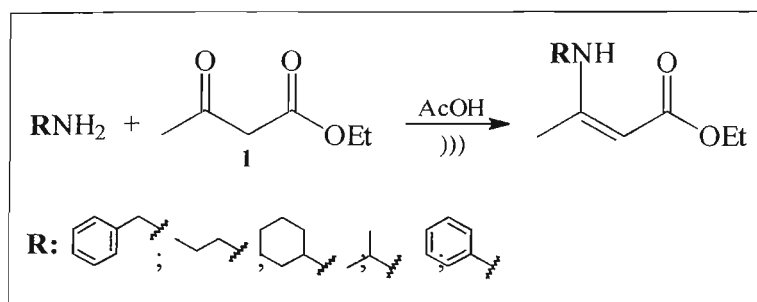
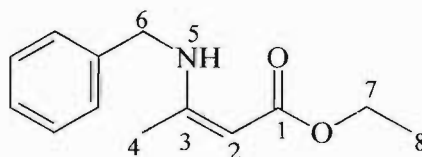


Tabela 3: Síntese de β -enaminoésteres utilizando ultra-som

Aminas	Produtos	Tempo de reação (h)	Rendimento(%)
4	1	0.2	98
		0.2	96
		0.2	96
		0.2	90
		2.0	86

4.1.2.1) (2Z)-3-(benzilamino)but-2-enoato de etila (**11**)



P.E: 115 °C / 20 mmHg

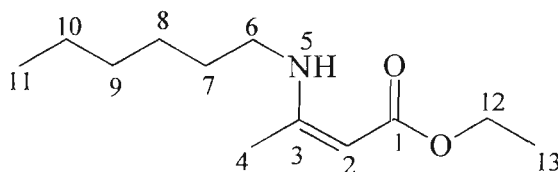
IV(film) ν_{\max} : 1655, 1605 cm^{-1}

RMN ^1H : (CDCl₃-300 MHz- δ =ppm): 1,25 (t, 3H₈, J=7,1Hz); 1,90 (s, 3H₄); 4,10 (q, 2H₇, J=7,1Hz); 4,42 (d, 2H₆, J=6,4Hz); 4,55 (s, 1H₂); 7,22-7,40 (m, 5H_{arom.}); 8,95 (sl, 1H_{NH}).

RMN ^{13}C (CDCl₃-75 MHz- δ =ppm): 14,7 (C₈); 19,5 (C₄); 46,8 (C₆); 58,5 (C₇); 83,2 (C₂); 126,8 (C_{para})*; 127,4 (C_{orto})*; 128,8 (C_{meta}); 138,8 (C_{ipso}); 162,0 (C₃); 170,6 (C₁).

* Os sinais podem estar trocados entre C_{para} e C_{orto}.

4.1.2.2) (2Z)-3-(hexilamino)but-2-enoato de etila (**12**)



P. E. = 105-110 °C/0.20 mmHg

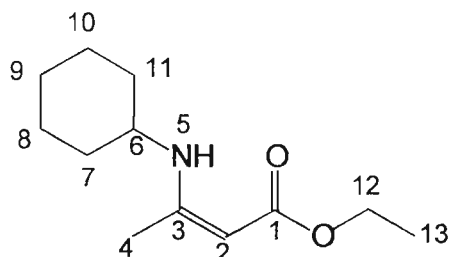
IV(film) ν_{\max} : 1655, 1606 cm^{-1}

RMN ^1H : (CDCl₃-300 MHz- δ =ppm): 0,89 (t, 3H₁₁, J=6,7Hz); 1,24 (t, 3H₁₃, J=7,1Hz); 1,22-1,41 (m, 6H_{10,9,8}); 1,51-1,60 (m, 2H₇); 1,91 (s, 3H₄); 3,19 (q, 2H₆, J=6,7Hz); 4,08 (q, 2H₁₂, J=7,1Hz); 4,42 (s, 1H₂); 8,56 (sl, 1H_{NH}).

RMN ^{13}C (CDCl₃-75 MHz- δ =ppm): 13,6 (C₁₁)*; 14,3 (C₁₃)*; 18,9 (C₄); 22,2 (C₁₀); 26,2 (C₈); 30,1 (C₉); 31,2 (C₇); 42,7 (C₆); 57,8 (C₁₂); 81,5 (C₂); 161,5 (C₃); 170,3 (C₁).

* Os sinais podem estar trocados entre C₁₁ e C₁₃.

4.1.2.3) (Z)-3-(ciclohexilamino)but-2-enoato de etila (**13**)



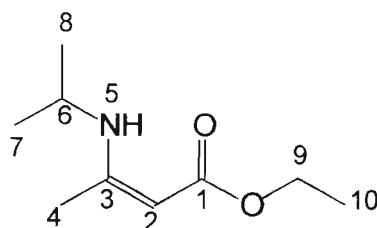
P.E.: 110-115 °C/0.35 mmHg

IV(film) ν_{\max} : 1654, 1607 cm^{-1}

RMN ^1H : (CDCl₃-300 MHz- δ =ppm): 1,24 (t, 3H₁₃, J=7,1Hz); 1,26-1,89 (m, 10 H_{11,10,9,8,7}); 1,93 (s, 3H₄); 3,29-3,34 (m, 1 H₆); 4,08 (q, 2H₁₂, J=7,1Hz); 4,39 (s, 1 H₂); 8,64 (sl, 1 H_{NH}).

RMN ^{13}C (CDCl₃-75 MHz- δ =ppm): 14,7 (C₁₃); 19,1 (C₄); 24,6 (C_{10,8}); 25,4 (C₉); 34,5 (C_{11,7}); 51,4 (C₆); 58,1 (C₁₂); 81,8 (C₂); 160,8 (C₃); 170,5 (C₁).

4.1.2.4) (2Z)-3-(isopropilamino)but-2-enoato de etila (**14**)



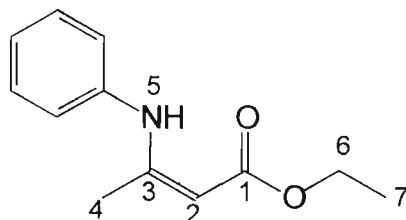
P. E. = 75 °C/2.00 mmHg

IV(film) ν_{\max} : 1656, 1608 cm^{-1}

RMN ^1H : (CDCl₃-300 MHz- δ =ppm): 1,21 (d, 6H_{7,8}, J=6,4Hz); 1,24 (t, 3H₁₀, J=7,1Hz); 1,92 (s, 3H₄); 3,63-3,74 (septeto, 1 H₆, J=6,4Hz); 4,08 (q, 2H₉, J=7,1Hz); 4,42 (s, 1 H₂); 8,48 (sl, 1 H_{NH}).

RMN ^{13}C (CDCl₃-75 MHz- δ =ppm): 14,5 (C₁₀); 19,1 (C₄); 24,0 (C_{7,8}); 44,3 (C₆); 58,0 (C₉); 81,6 (C₂); 160,7 (C₃); 170,5 (C₁).

4.1.2.5) (2Z)-3-anilinobut-2-enoato de etila (**15**)



P. E. = 125-130 °C/0.20 mmHg

IV(film) ν_{\max} : 1648, 1589 cm^{-1}

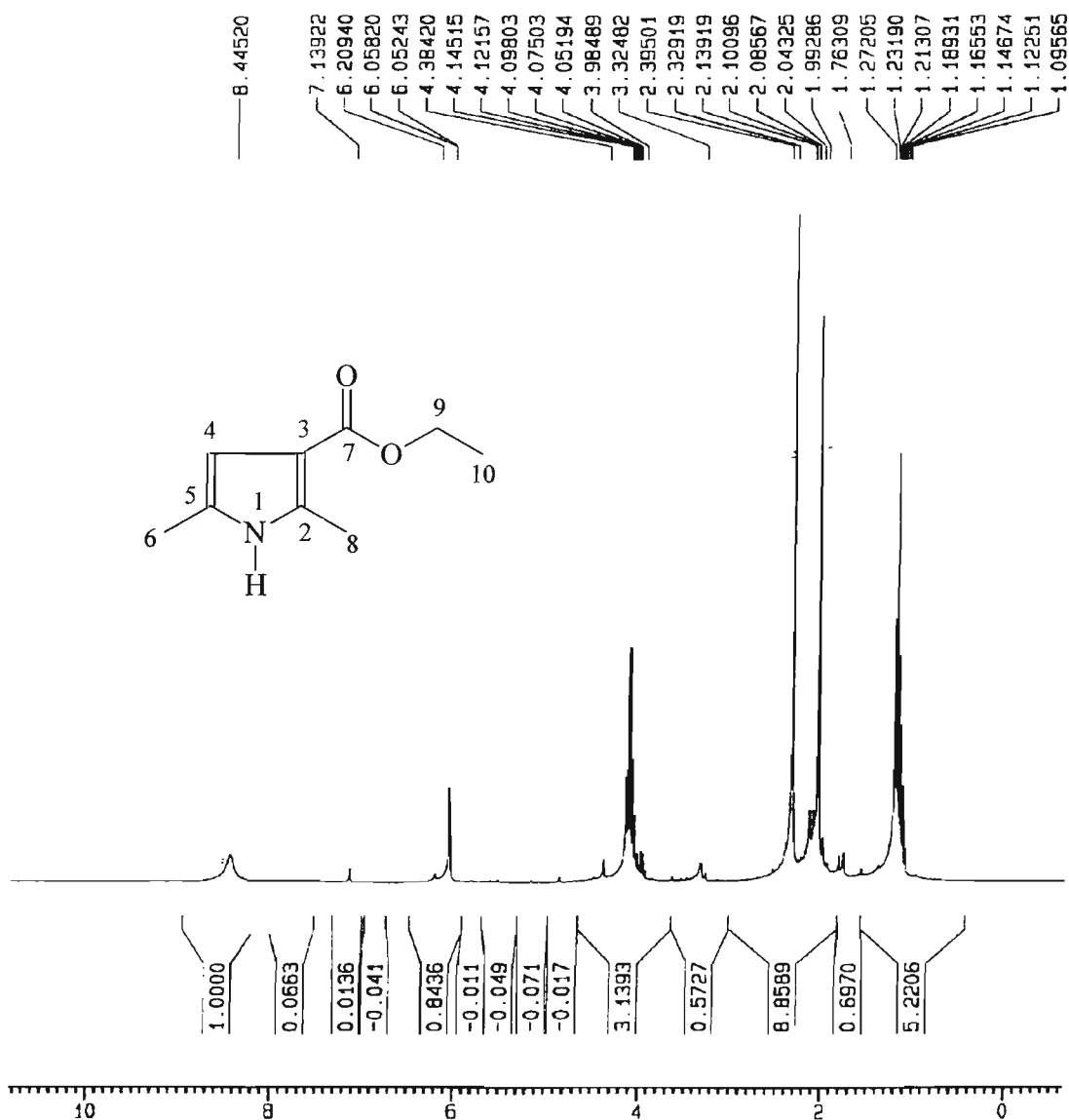
RMN ^1H : (CDCl₃-300 MHz- δ =ppm): 1,24 (t, 3H₇, J=7,1Hz); 1,99 (s, 3H₄); 4,17 (q, 2H₆, J=7,1Hz); 4,69 (s, 1 H₂); 7,08 (d, 2H_o, J=7,5Hz); 7,15 (t, 1H_p, J=7,5Hz); 7,32 (t, 2H_m, J=7,5Hz); 10,38 (sl, 1 H_{NH}).

RMN ^{13}C (CDCl₃-75 MHz- δ =ppm): 14,7 (C₇); 20,5 (C₄); 58,9 (C₆); 86,2 (C₂); 124,6 (C_{orto}); 125,1 (C_{para}); 129,2 (C_{meta}); 139,5 (C_{ipso}); 159,1 (C₃); 170,6 (C₁).

4.1.3) Síntese de acil pirróis via α -halocetonas

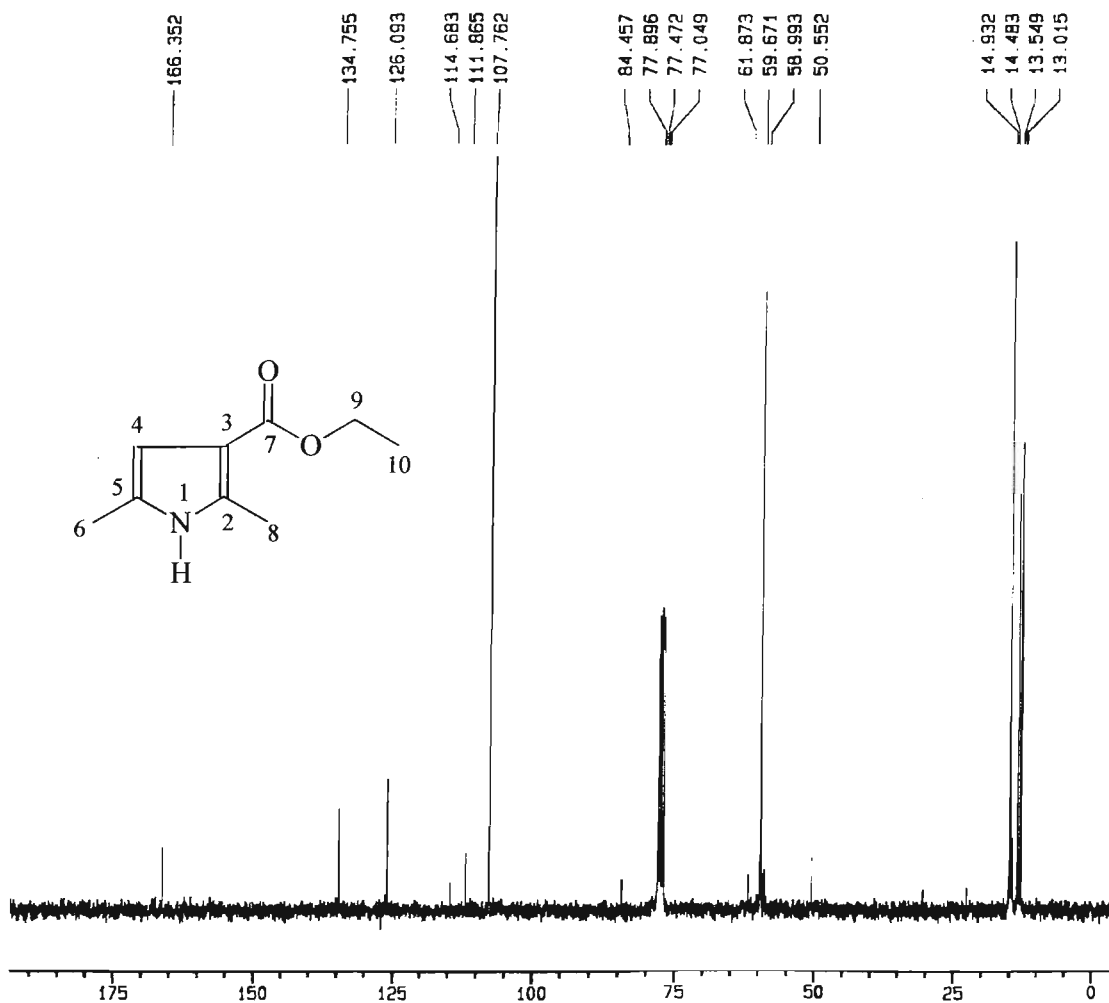
4.1.3.1) 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (9).

$C_9H_{13}NO_2$; PM: 167,20 g/mol; Aspecto: sólido alaranjado; Rendimento: 16%



Espectro 13: Espectro de RMN 1H do 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (9).

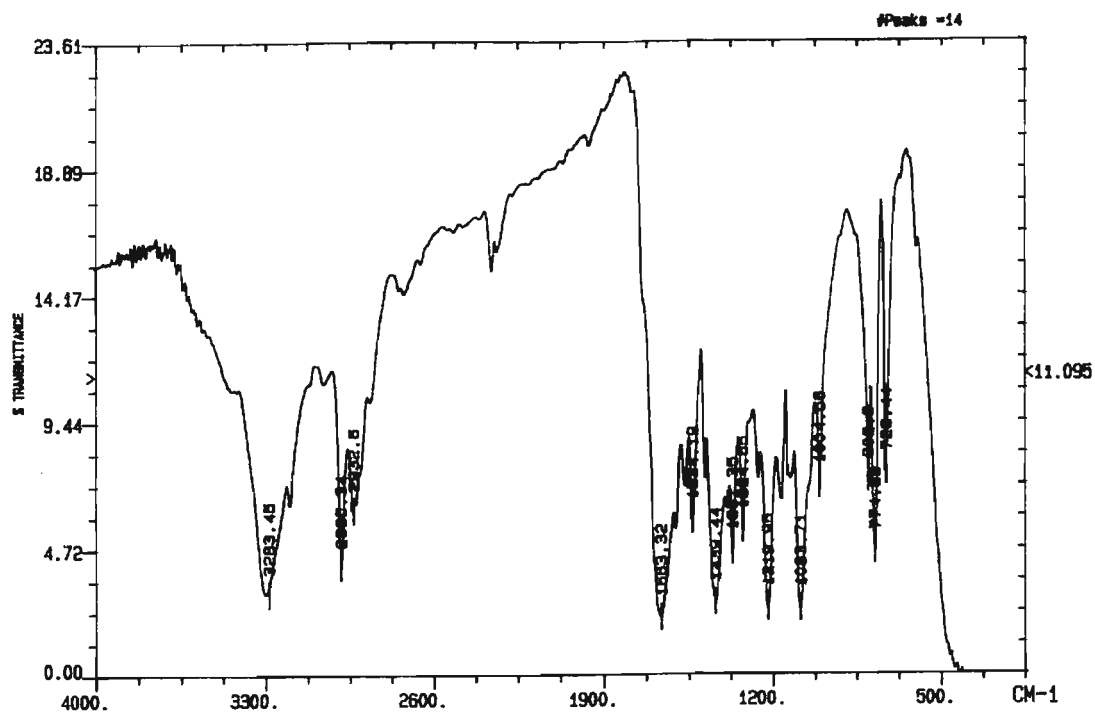
RMN 1H -($CDCl_3$ -300MHz-ppm): 1,19 (t, 3H₁₀, J=7,0Hz); 2,04 (s, 3H₆); 2,33 (s, 3H₈); 4,1 (q, 2H₉, J=7,0Hz); 6,05 (s, 1H₄); 8,44 (sl, 1H_{NH}).



Espectro 14: Espectro de RMN ¹ H do 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (9).

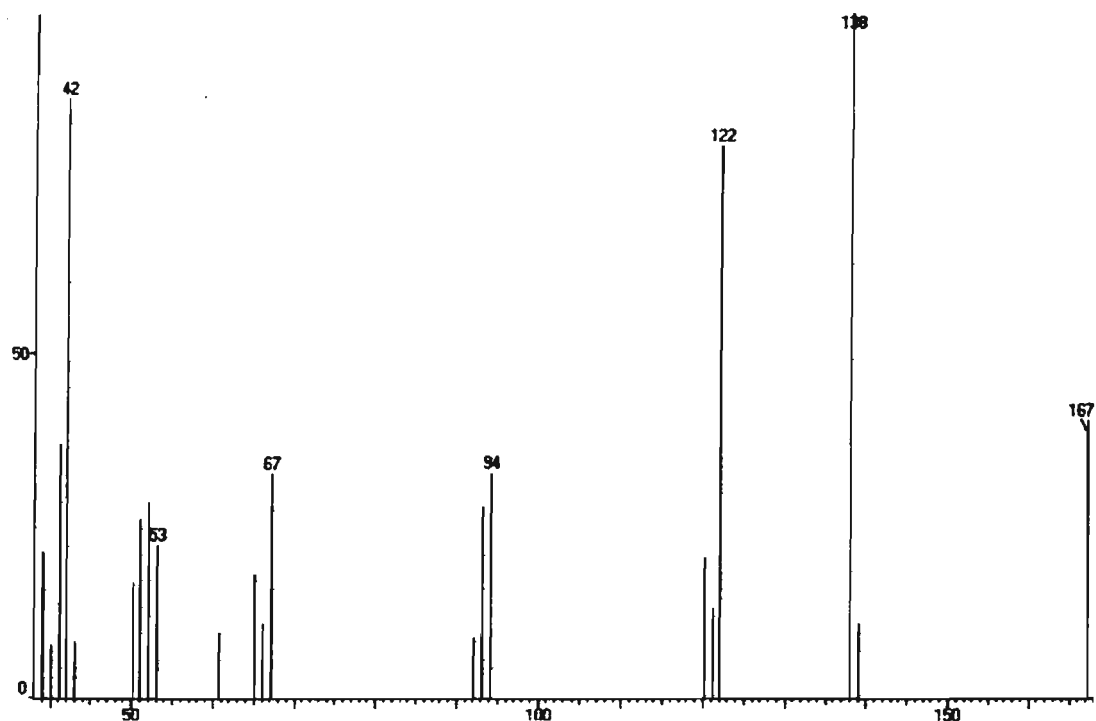
RMN ¹³ C (CDCl₃-75 MHz-δ ppm): 13,0 (C₆)*; 13,6 (C₈) *; 14,9 (C₁₀); 59,7 (C₉); 107,7 (C₄); 111,9 (C₃); 126,1 (C₅); 134,8 (C₂); 166,3 (C₇).

* Os sinais podem estar trocados entre C₆ e C₈.



Espectro 15: Espectro de IV do 2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (9).

IV- ν max. (cm^{-1}): 774,99 (δ C-H_{arom.}); 1663,32 (ν COO); 2932,6 (ν CH₃); 2985,34 (ν C-H); 3283,45 (ν N-H).



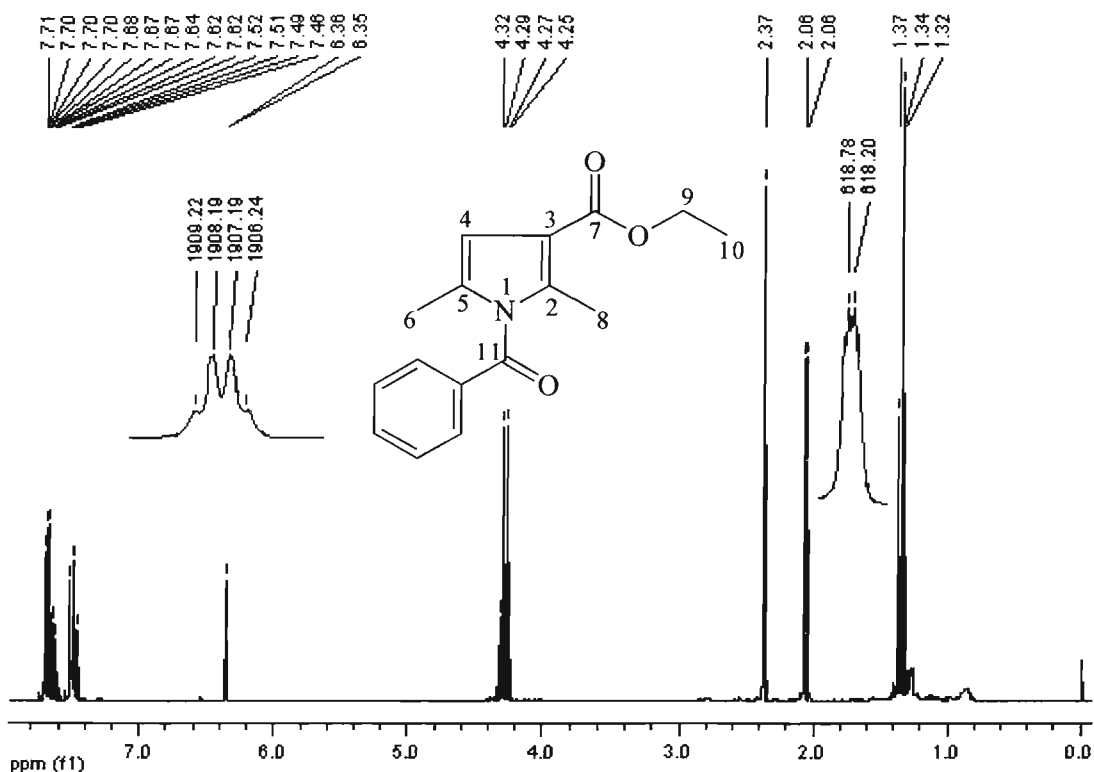
Espectro 16: Espectro de massas do 2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (9).

CG / MS – razão massa / carga (m/z): intensidade relativa (%): 167
[M]⁺: 40,34; 138 [M-C₂H₅]⁺: 100; 122 [M-O C₂H₅]⁺: 79,71; 94 [M- C₃H₅O₂]⁺.

4.1.3.2) 1-benzoil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**10**)

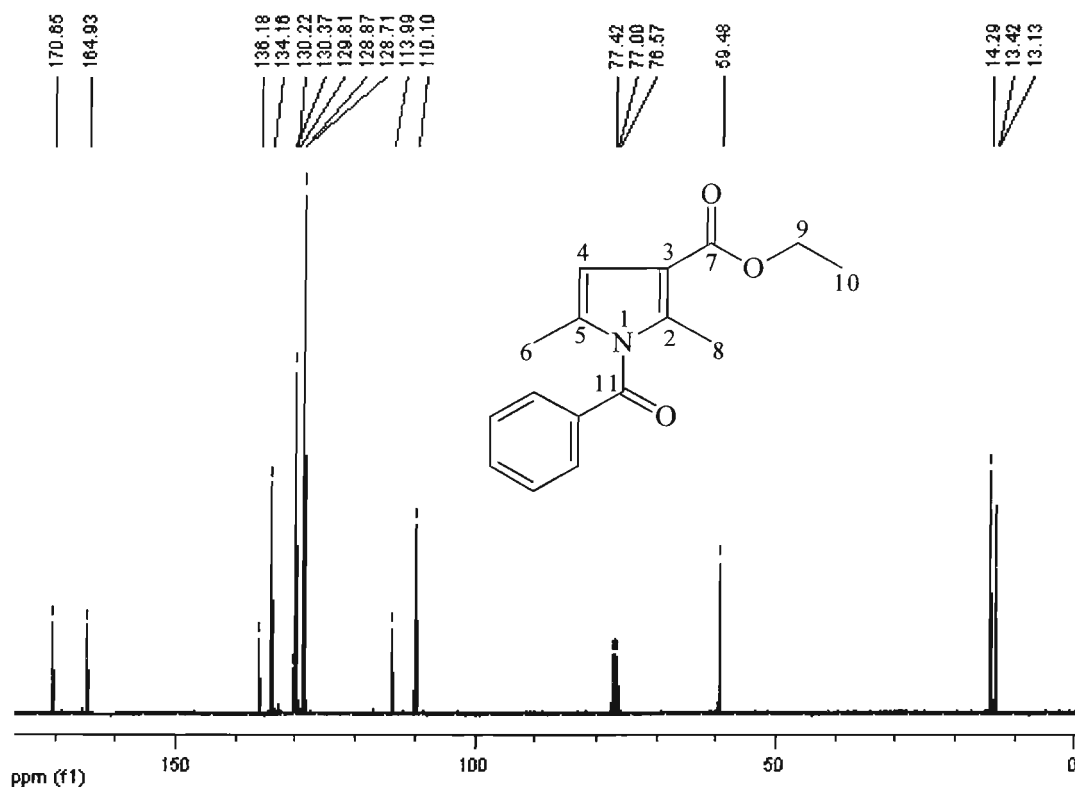
C₁₆H₁₇NO₃; PM: 271,31 g/mol; Aspecto: líquido escuro viscoso;

Rendimento: 74,5%



Espectro 17: Espectro de RMN ¹ H do 1-benzoil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**10**).

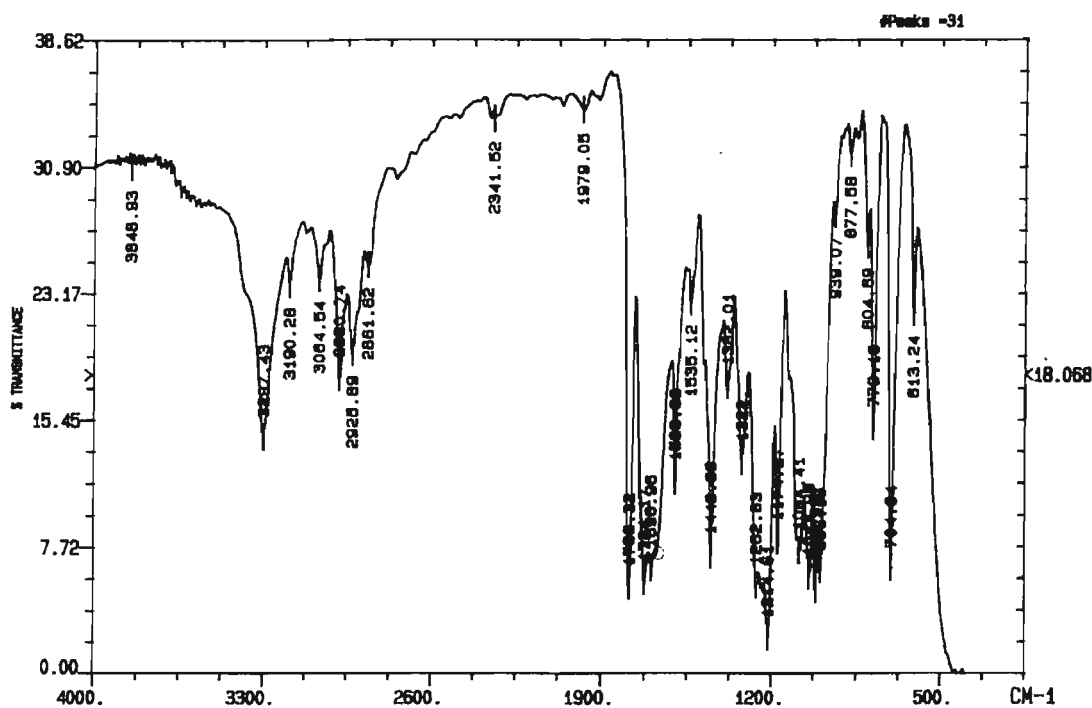
RMN ¹H-(CDCl₃-300MHz-ppm): 1,39 (t, 3H₁₀, J=7,2Hz); 2,06 (d, 3H₆, J=1,0Hz); 2,37 (s, 3H₈); 4,28 (q, 2H₉, J=7,2Hz); 6,35 (q, 1H₄, J=1,0Hz); 7,46 (t, 2H_{meta}, J=7,5Hz); 7,65 (t, 1H_{para}, J=7,5Hz); 7,69 (d, 2H_{orto}, J=7,5Hz).



Espectro 18: Espectro de RMN ^{13}C do 1-benzoil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**10**).

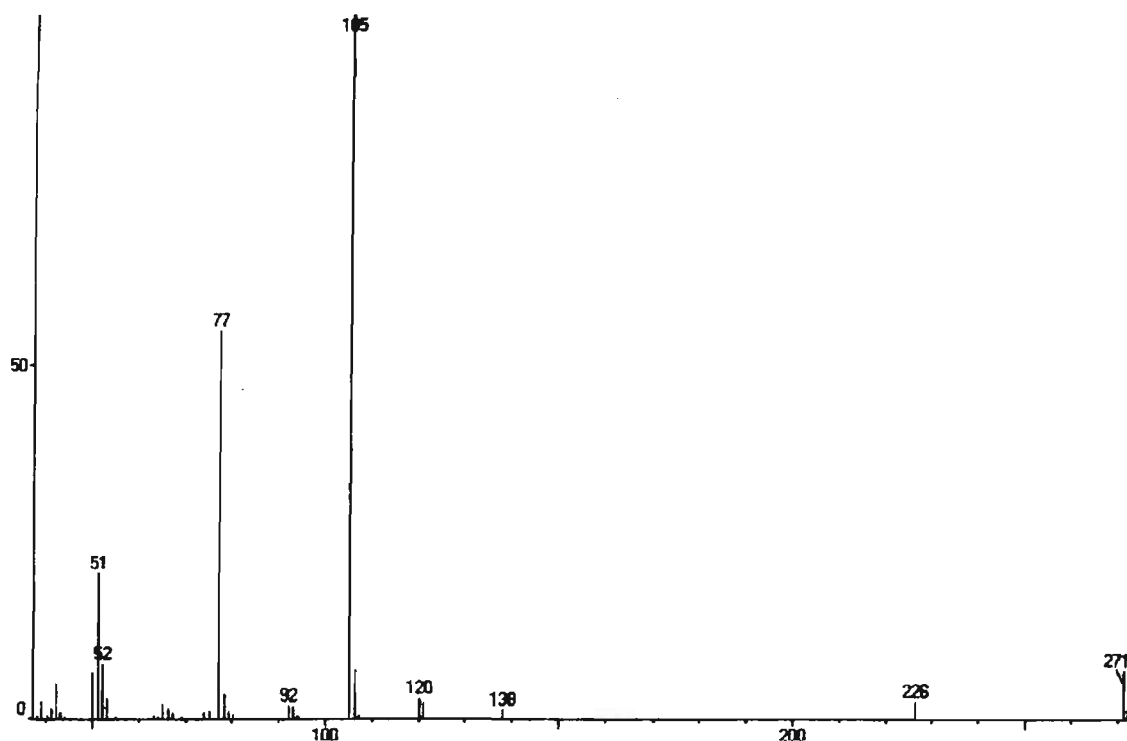
RMN ^{13}C (CDCl_3 -75 MHz- δ ppm): 13,1 (C_6)*; 13,4 (C_8)*; 14,3 (C_{10}); 59,5 (C_9); 110,1 (C_4); 114,0 (C_3); 128,7 (C_5); 128,9 (C_{meta}); 130,2 (C_{orto}); 130,4 (C_{para}); 134,20 (C_{ipso}); 136,2 (C_2); 164,9 (C_{11}); 170,6 (C_7).

* Os sinais podem estar trocados entre C_6 , C_8 .



Espectro 19: Espectro de IV do 1-benzoil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (10).

IV-v_{max.} (cm⁻¹): 704,64 (δ C-H_{arom.}); 1696,96 (√ NCO); 1724,17 (√ CO); 1786,32 (√ COO); 2861,62 (√_{sim.} CH₃); 2980,74 (√_{assim.} CH₃); 3064,54 (√_{sim.} arom.); 3190,28 (√_{assim.} arom.).

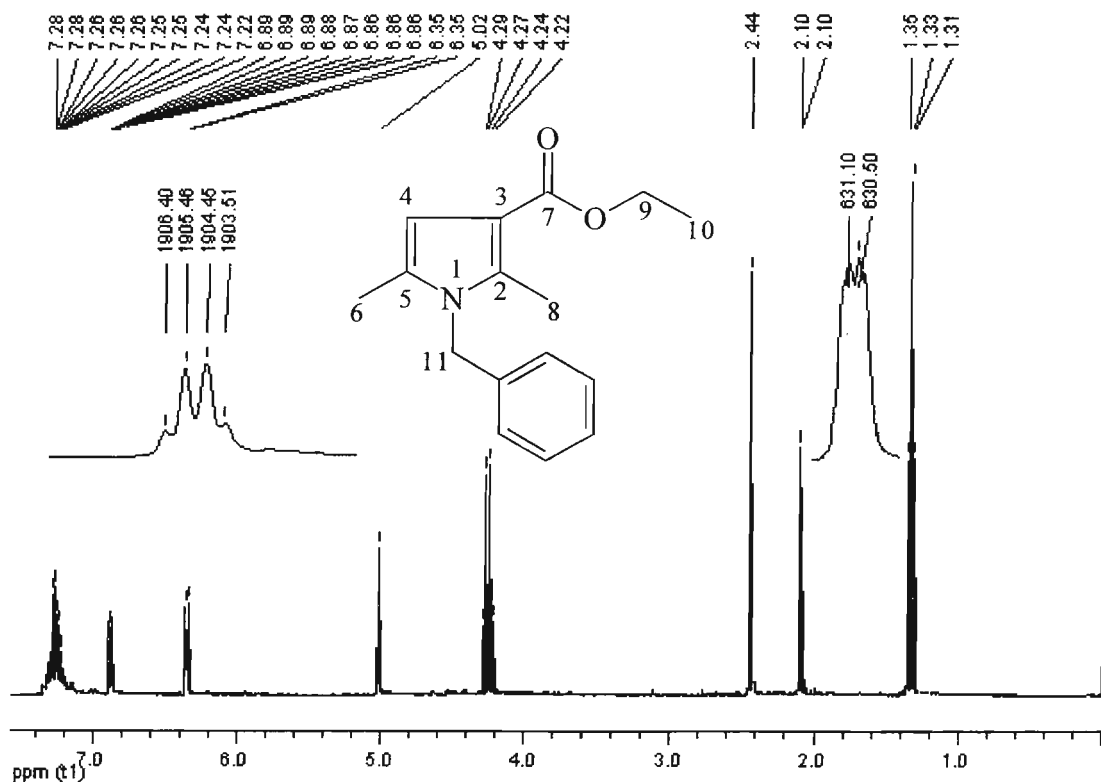


Espectro 20: Espectro de massas do 1-benzoil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**10**).

CG / MS – razão massa / carga (m/z): intensidade relativa (%): 271 [M]⁺: 6,87; 226 [M-OC₂H₅]⁺: 2,48; 105 [C₆H₅CO]⁺: 100; 77 [C₆H₅]⁺: 54,74.

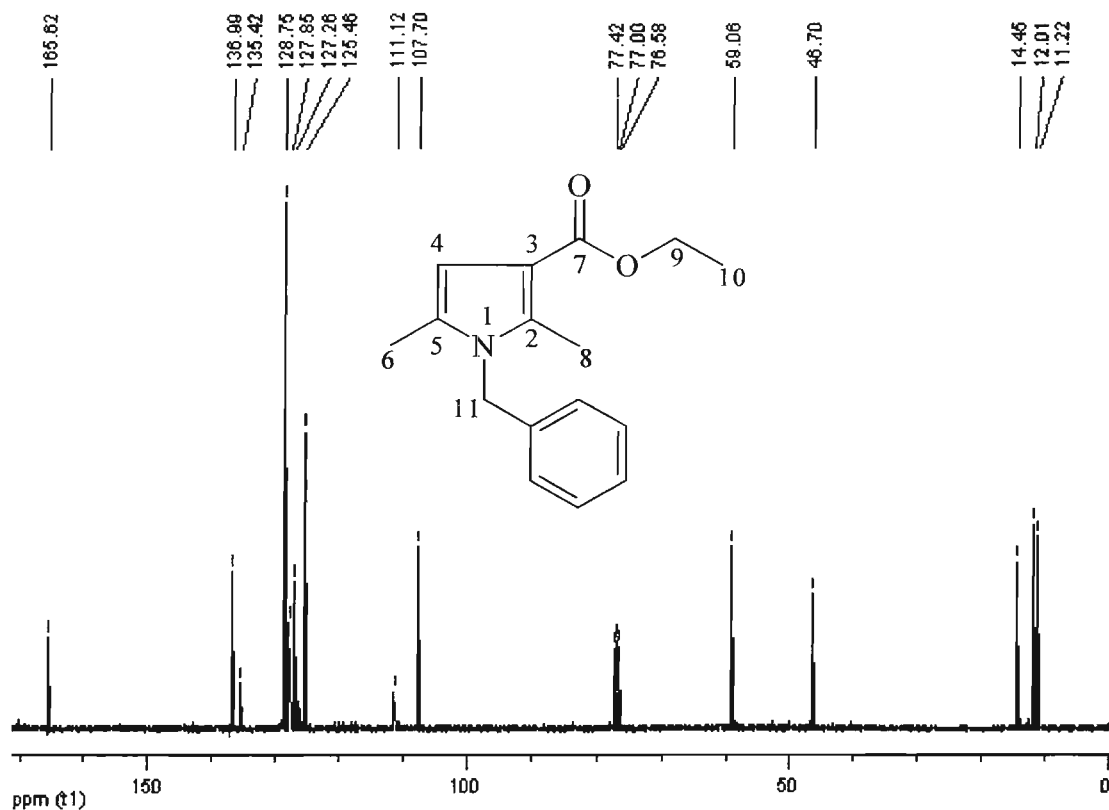
4.1.3.3) 1-benzil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**5**)

C₁₆H₁₉NO₂; PM: 257,33 g/mol; Aspecto: líquido escuro viscoso; Rendimento: 24%



Espectro 21: Espectro de RMN ¹ H do 1-benzil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**5**).

RMN ¹H-(CDCl₃-300MHz-ppm): 1,33 (t, 3H₁₀, J=7,1Hz); 2,10 (d, 3H₆, J=1,0Hz); 2,44 (s, 3H₈); 4,25 (q, 2H₉, J=7,1Hz); 5,02 (s, 2H₁₁); 6,35 (q, 1H₄, J=1,0Hz); 6,86 (d, 2H_{orto}, J=7,3Hz); 7,24-7,28 (m, 2H_{meta}, 1H_{para}).

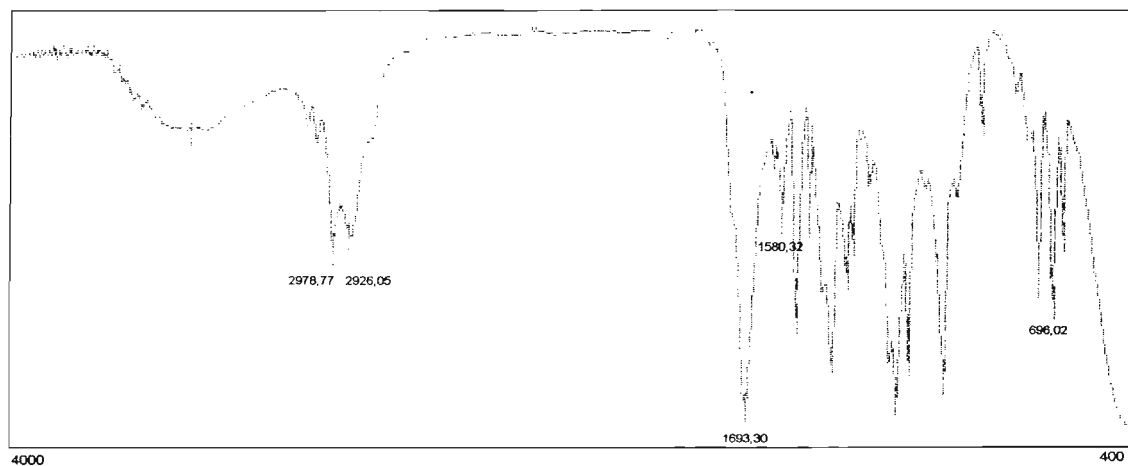


Espectro 22: Espectro de RMN ¹³ C do 1-benzil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (5).

RMN ¹³C (CDCl₃-75 MHz-δ=ppm): 11,2 *(C₆); 12,0 *(C₈); 14,5 (C₁₀); 46,7 (C₁₁); 59,1 (C₉); 107,7 (C₄); 111,1 (C₃); 126,5 (C_{orto}); 127,3 *(C_{para}); 127,8 *(C₅); 128,7 (C_{meta}); 135,4 (C₂); 137,0 (C_{ipso}); 165,62 (C₇).

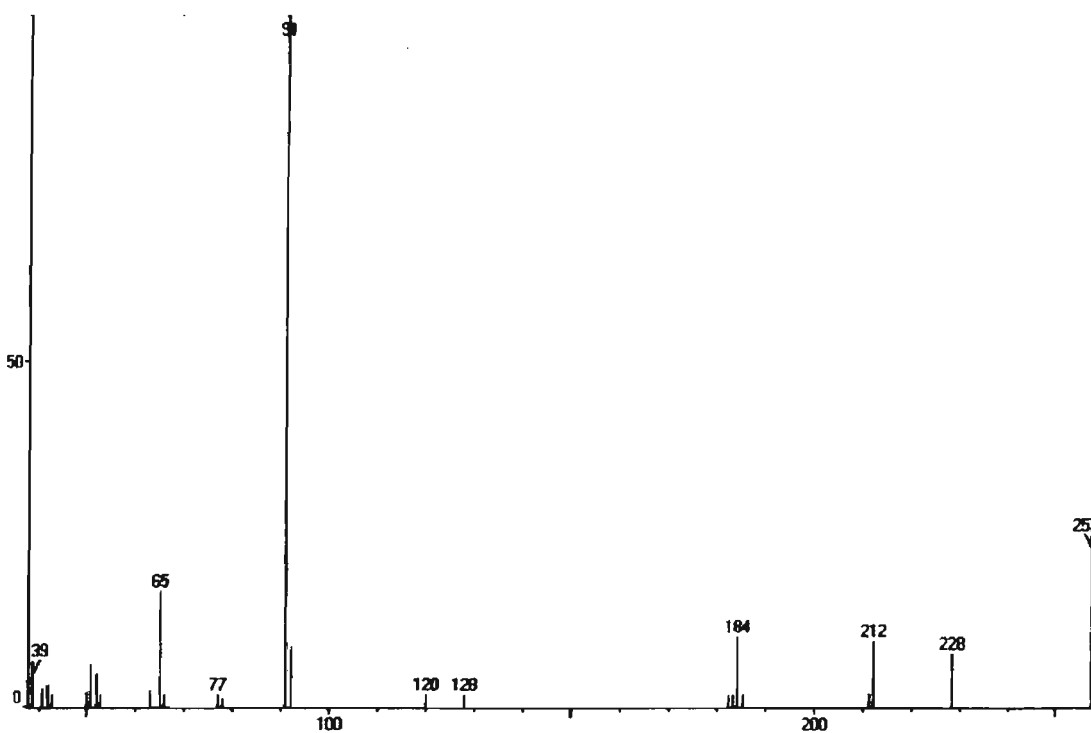
* Os sinais do C₆ e C₈ podem estar trocados.

** Os sinais do C_{para} e C₅ podem estar trocados.



Espectro 23: Espectro de IV do 1-benzil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (5).

IV-v max. (cm⁻¹): 696,02 (δ C-H_{arom.}); 1580,32 (δ C=C); 1693,30 (ν CO); 2926,05 (ν C-H_{alif.}); 2978,77 (ν C-H_{arom.}).

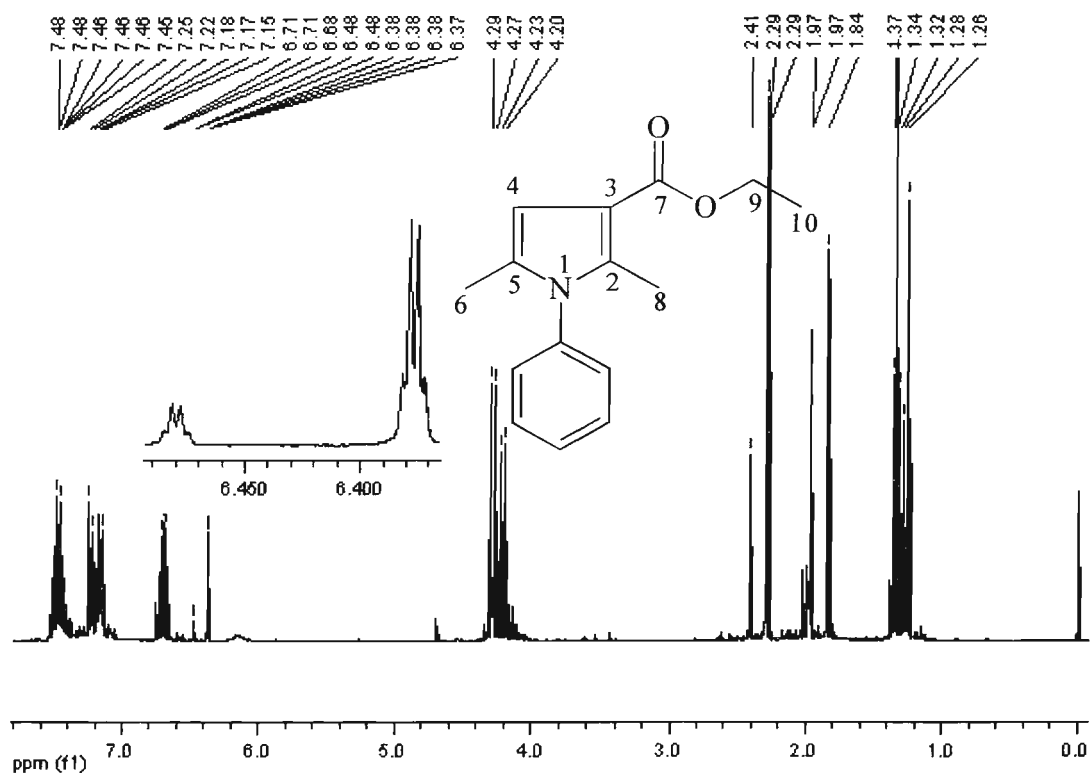


Espectro 24: Espectro de massas do 1-benzil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**5**).

CG / MS – razão massa / carga (m/z): intensidade relativa (%): 257 [M]⁺: 24,88; 228 [M-C₂H₅]⁺: 7,82; 212 [M-OC₂H₅]⁺: 9,67; 184 [M-CO₂C₂H₅]⁺: 10,29; 91 [C₆H₅CH₂]⁺: 100; 65 [C₆H₅]⁺: 16,74.

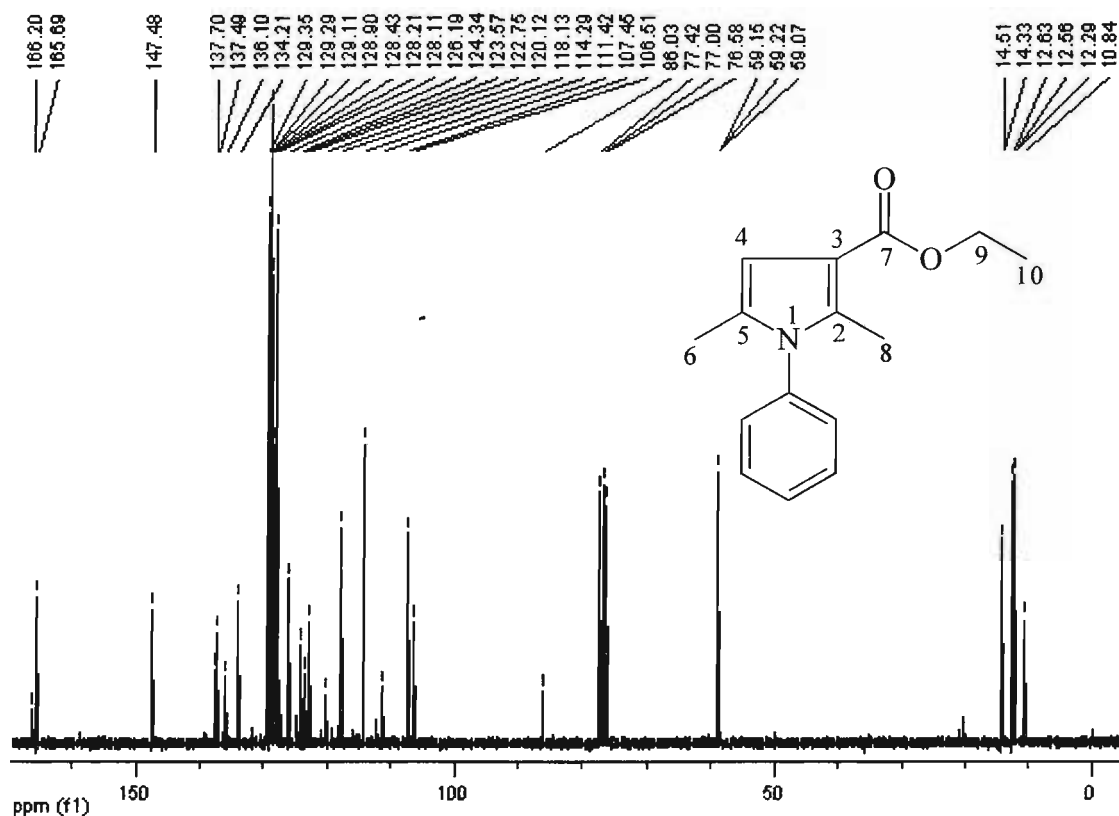
4.1.3.4) 2,5 dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**17**)

C₁₅H₁₇NO₂; PM: 243,30 g/mol; Aspecto: líquido escuro viscoso; Rendimento: 39%(bruto)



Espectro 25: Espectro de RMN ¹ H do 2,5 dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**17**)

RMN ¹H-(CDCl₃-300MHz-ppm): 1,34 (t, 3 H₁₀, J=7,2Hz); 1,97 (d, 3 H₆, J=1,0Hz); 2,29 (s, 3H₈); 4,28 (q, 2H₉, J=7,2Hz); 6,38 (q, 1H₄, J=1,0Hz); 6,68-6,72 (m, 2H_{orto}); 7,14-7,18 (m, 1H_{para}); 7,40-7,51 (m, 2H_{meta}).

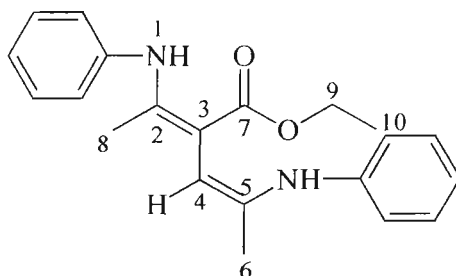


Espectro 26: Espectro de RMN ^{13}C do 2,5 dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**17**)

RMN ^{13}C (CDCl_3 -75 MHz- δ =ppm): 10,9 (C_6)*; 12,4 (C_8)*; 14,6 (C_{10}); 59,2 (C_9); 107,5 (C_4); 111,5 (C_3); 120,0 – 129,4 (3 $\text{C}_{\text{orto, meta, para}}$ e C_5); 134,3 (C_2); 136,2 (C_{ipso}); 165,8 (C_7).

* Os sinais do C_6 e C_8 podem estar trocados.

Produto secundário da reação de obtenção do composto 17



Vide espectro 25

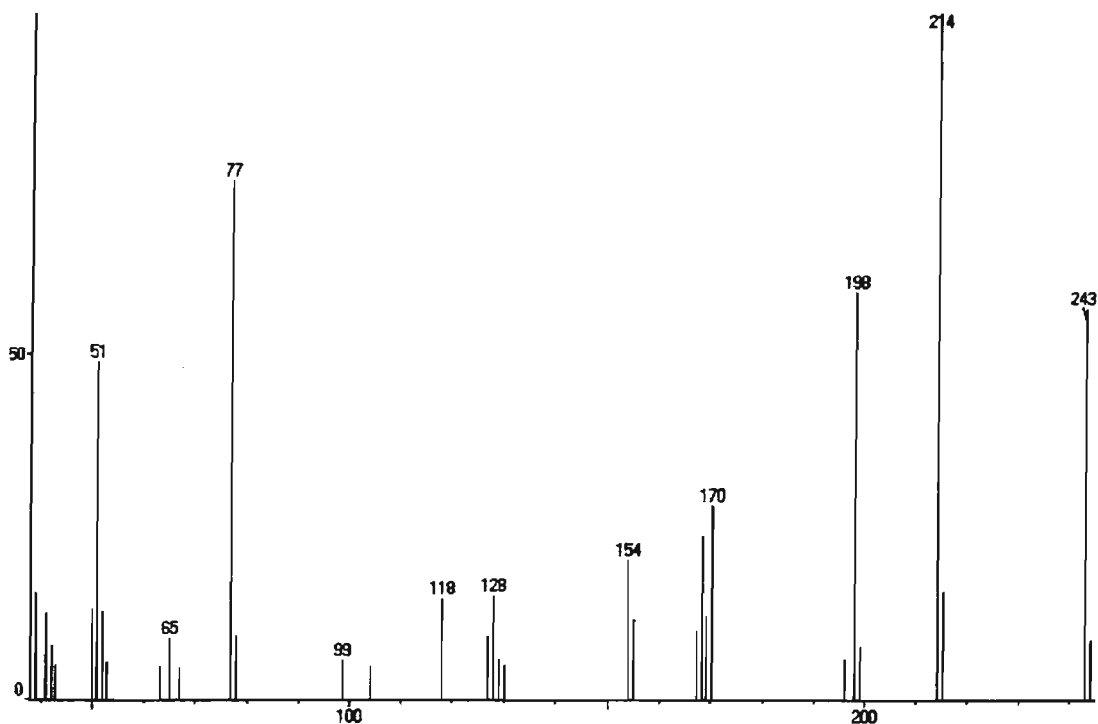
RMN ¹H-(CDCl₃-300MHz-ppm): 1,37 (t, 3 H₁₀, J=7,2Hz); 1,97 (d, 3H₆, J=1,0Hz); 2,29 (s, 3H₈); 4,16 (q, 2H₉, J=7,2Hz); 6,48 (q, 1H₄, J=1,0Hz); 6,68-6,72 (m, 2H_{orto}); 7,14-7,18 (m, 1H_{para}); 7,40-7,51 (m, 2H_{meta}).

Vide espectro 26

RMN ¹³C (CDCl₃-75 MHz-δ=ppm): 12,6 (C₆)*; 12,7 (C₈)*; 14,4 (C₁₀); 59,3 (C₉); 86,1 (C₃); 106,6 (C₄); 120,0-129,4 (6 C_{orto, meta, para}, C₅); 137,6 (C_{ipso})**; 137,8 (C_{ipso})**; 147,6 (C₂); 166,3 (C₇).

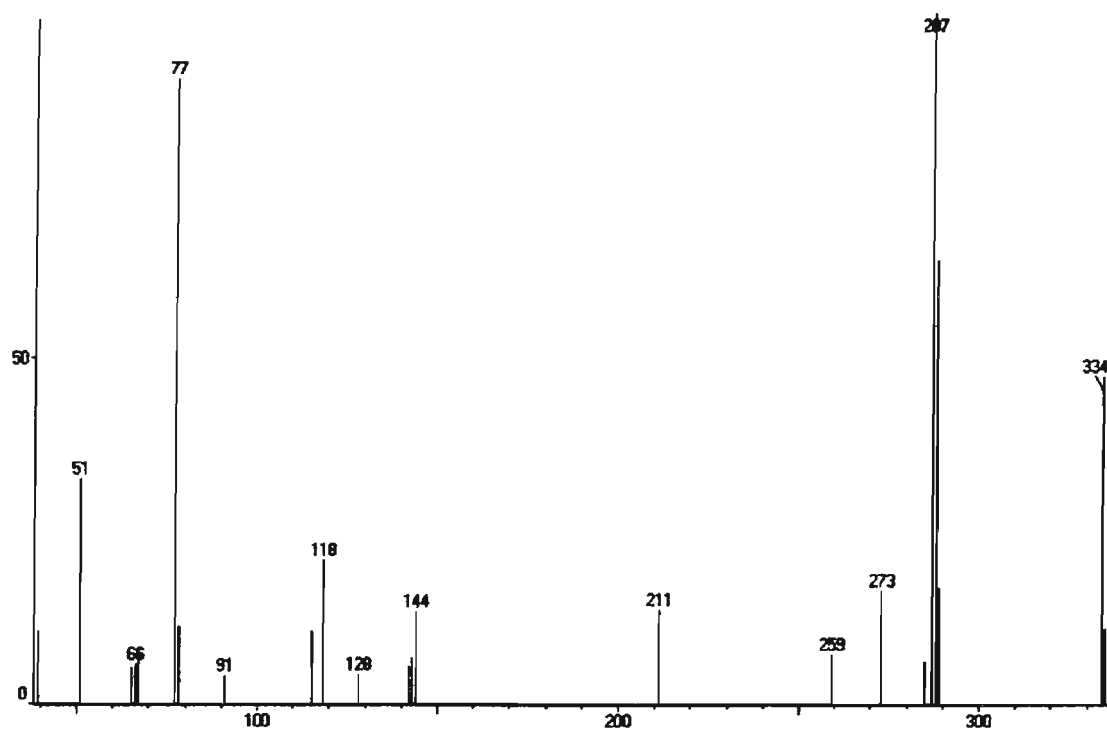
* Os sinais do C₆ e C₈ podem estar trocados.

** Os sinais do C_{ipso} e C_{ipso} podem estar trocados.



Espectro 27: Espectro de massas do 2,5 dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**17**)

CG / MS – razão massa / carga (m/z): intensidade relativa (%): 243 [M]⁺: 56,43; 214 [M-C₂H₅]⁺: 100; 198 [M-O C₂H₅]⁺: 58,66; 170 [M-CO₂ C₂H₅]⁺: 28,04; 77 [C₆H₅]⁺: 74,97.

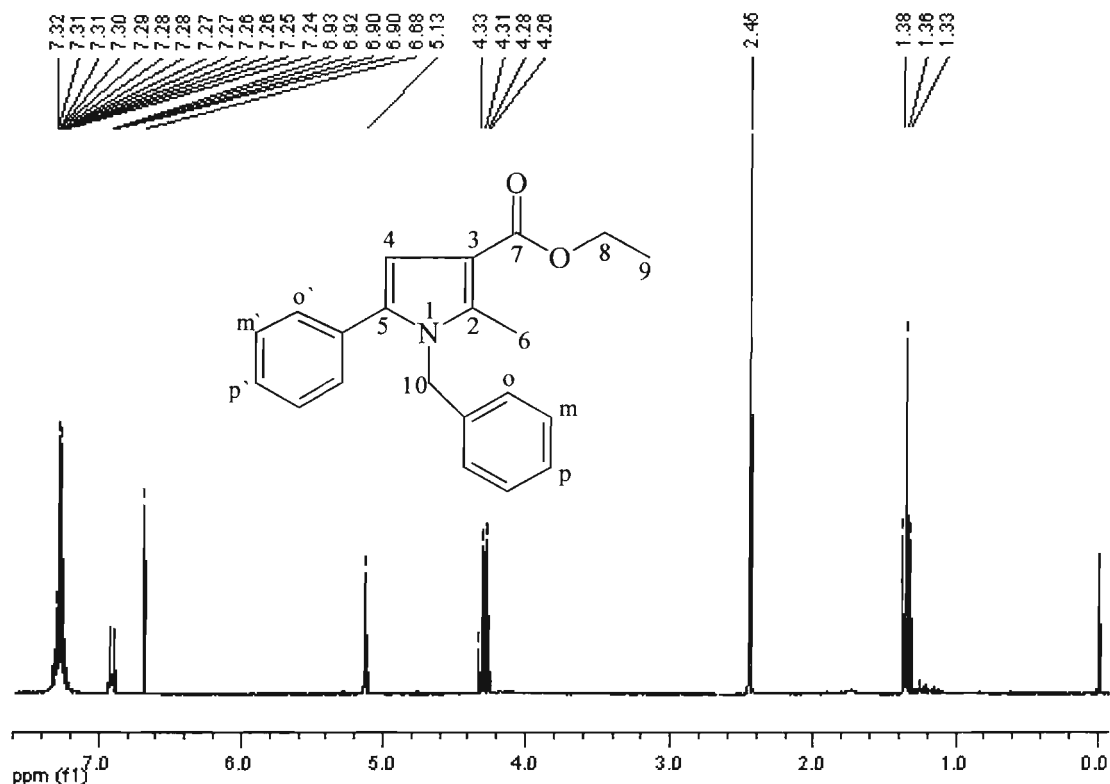


Espectro 28: Espectro de massas do produto secundário da reação de obtenção do composto 17

CG / MS – razão massa / carga (m/z): intensidade relativa (%): 335 [M-H]⁺: 10,92; 334 [M-2H]⁺: 47,31; 77 [C₆H₅]⁺: 90,07.

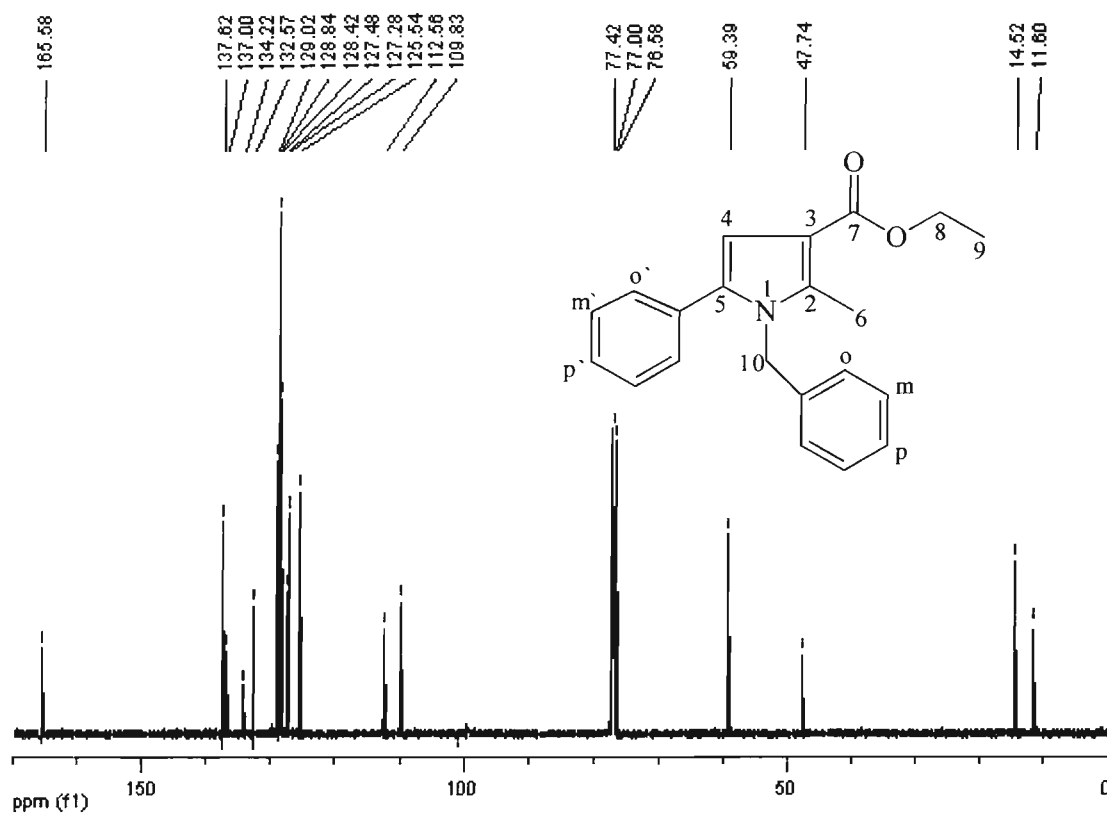
4.1.3.5) 1-benzil-2-metil-5-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**19**)

C₂₁H₂₁NO₂; PM: 319,39 g/mol; Aspecto: líquido amarelado viscoso; Rendimento: 46,93%



Espectro 29: Espectro de RMN ¹ H do 1-benzil-2-metil-5-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**19**)

RMN ¹H: (CDCl₃-300 MHz-δ=ppm): 1,36 (t, 3 H₉, J=6,9Hz); 2,45 (s, 3 H₆); 4,29 (q, 2 H₈, J=6,9Hz); 5,13 (s, 2 H₁₀); 6,68 (s, 1H₄); 6,90 (d, 2H_o, J=7,1Hz); 7,20-7,30 (m, 8H_{m, p, o', m', p'}).

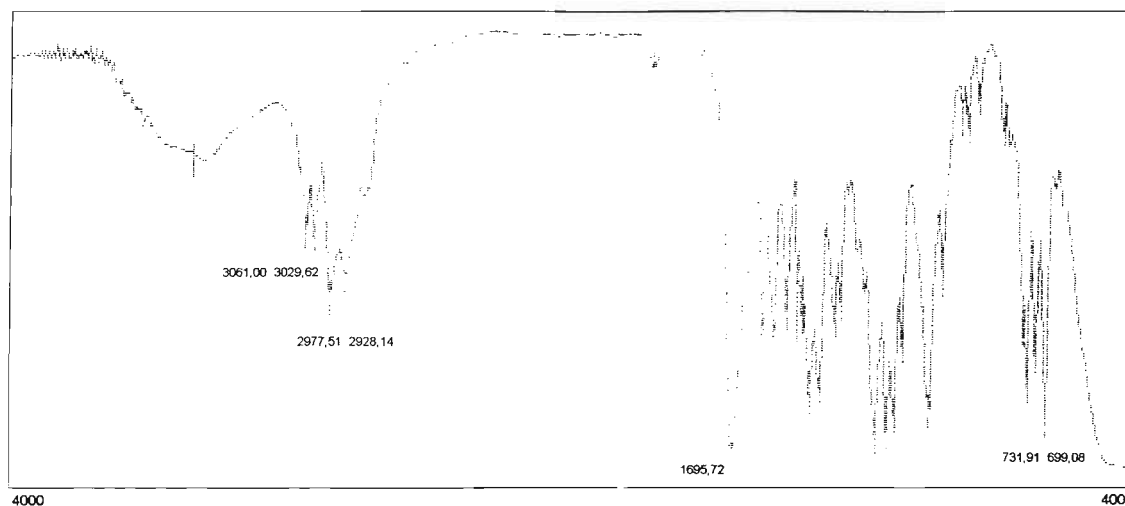


Espectro 30: Espectro de RMN ^{13}C do 1-benzil-2-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**19**)

RMN ^{13}C (CDCl_3 -75 MHz- δ =ppm): 11,6 (C_6); 14,5 (C_9); 47,7 (C_{10}); 59,4 (C_8); 109,8 (C_4); 112,6 (C_3); 125,5 (C_o); 127,3 (C_p); 127,5 (C_p); 128,4 (C_o); 128,8 (C_m); 129,0 (C_m); 132,6 (C_5)*; 134,2 (C_2)*; 137,0 (C_{ipso})**; 137,6 (C_{ipso})**; 165,6 (C_7).

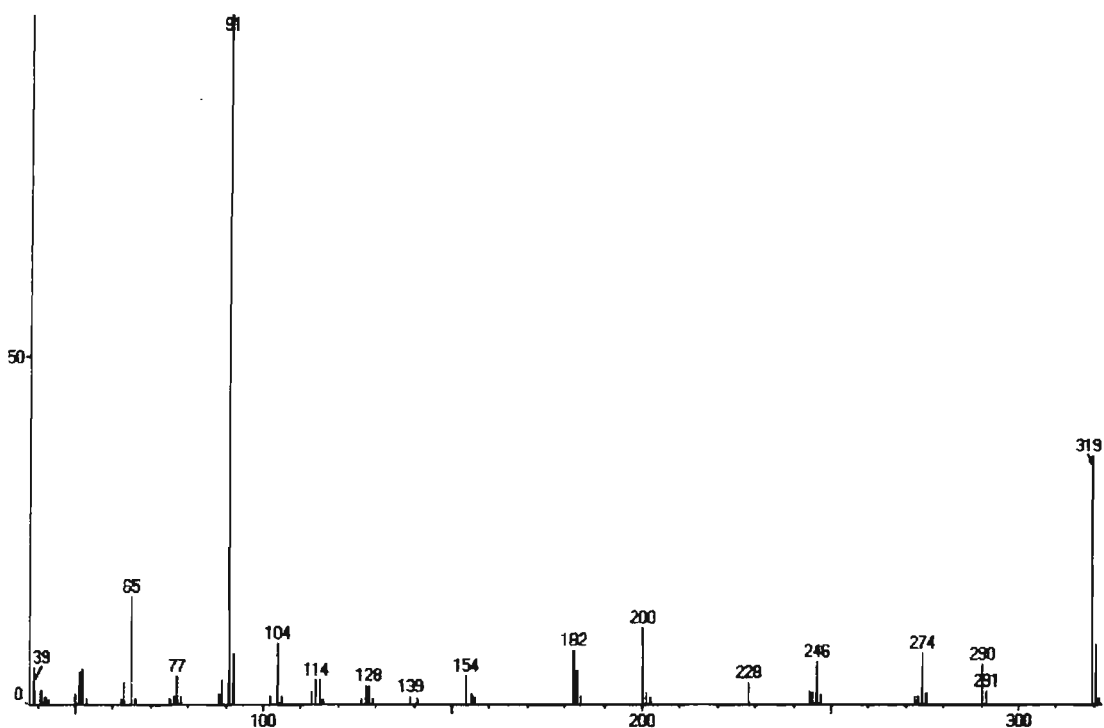
* Os sinais do C_5 e C_2 podem estar trocados.

** Os sinais do C_{ipso} e C_{ipso} podem estar trocados.



Espectro 31: Espectro de IV do 1-benzil-2-metil-5-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**19**)

IV– ν_{max} (cm^{-1}): 699,08 – 731,91 (δ C-H); 1695,72 (ν CO); 2928,14 – 2977,51 (ν C-H_{alif.}); 3029,62 – 3061,00 (ν C-H_{arom.}).



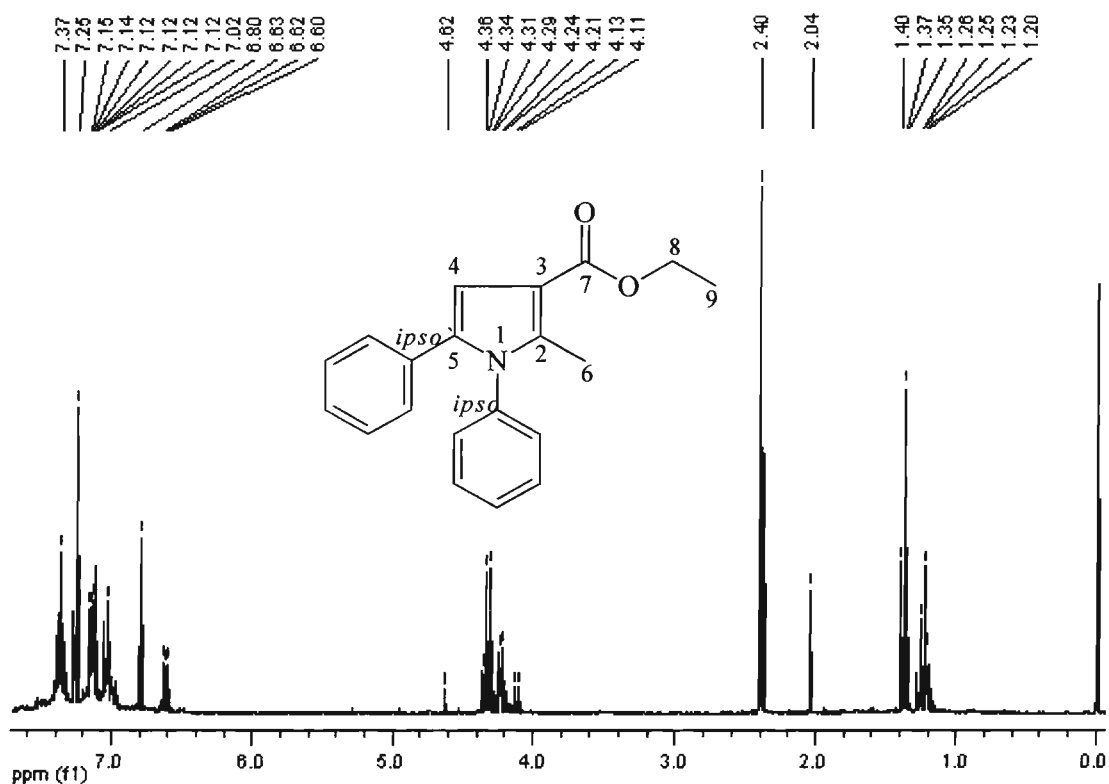
Espectro 32: Espectro de massas do 1-benzil-2-metil-5-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**19**).

CG / MS – razão massa / carga (m/z): intensidade relativa (%): 319 [M]⁺: 35,52; 290 [M-C₂H₅]⁺: 5,74; 274 [M-OC₂H₅]⁺: 7,48; 246 [M-CO₂C₂H₅]⁺: 6,23; 91 [C₆H₅CH₂]⁺: 100.

4.1.3.6) 2-metil-1,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**20**)

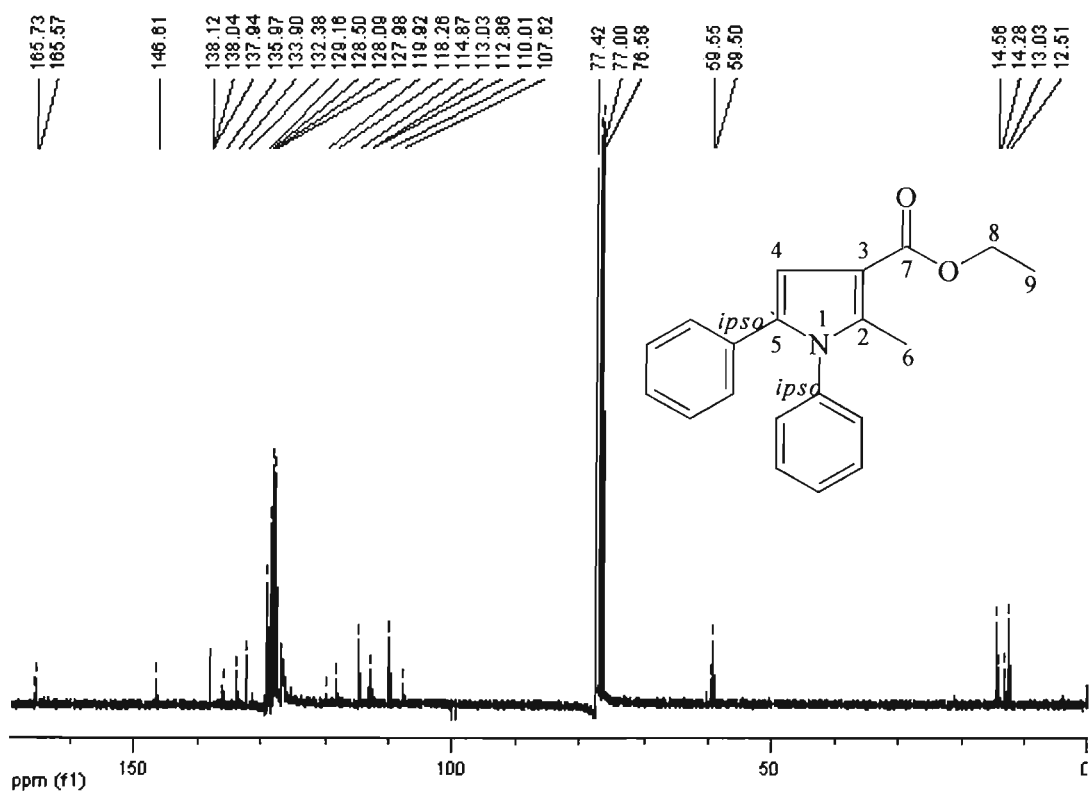
C₂₀H₁₉NO₂; PM: 305,37 g/mol; Aspecto: líquido escuro viscoso;

Rendimento: 10%



Espectro 33: Espectro de RMN ¹ H do 2-metil-1,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**20**)

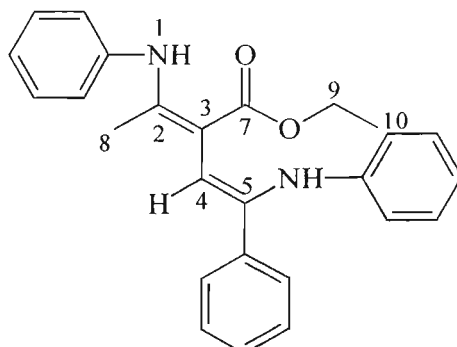
RMN ¹H: (CDCl₃-300 MHz-δ=ppm): 1,37 (t, 3H₉, J=7,2Hz); 2,40 (s, 3H₆); 4,28 (q, 2H₈, J=7,2Hz); 6,80 (s, 1H₄); 7,00-7,08 (m, 2H_{para, para}); 7,10-7,16 (m, 4H_{orto, orto}); 7,25-7,38 (m, 4H_{meta, meta}).



Espectro 34: Espectro de RMN ^{13}C do 2-metil-1,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (**20**)

RMN ^{13}C (CDCl_3 -75 MHz- δ =ppm): 12,5 (C_6); 14,3 (C_9); 59,5 (C_8); 110,0 (C_4); 114,9 (C_3); 125,0-129,3 ($\text{C}_{meta, meta'}$; para, para' ; $orto, orto'$); 133,9 (C_5); 136,0 (C_2); 137,9 (C_{ipso}); 138,1 (C_{ipso});- 165,6 (C_7).

Produto secundário da reação de obtenção do composto 20

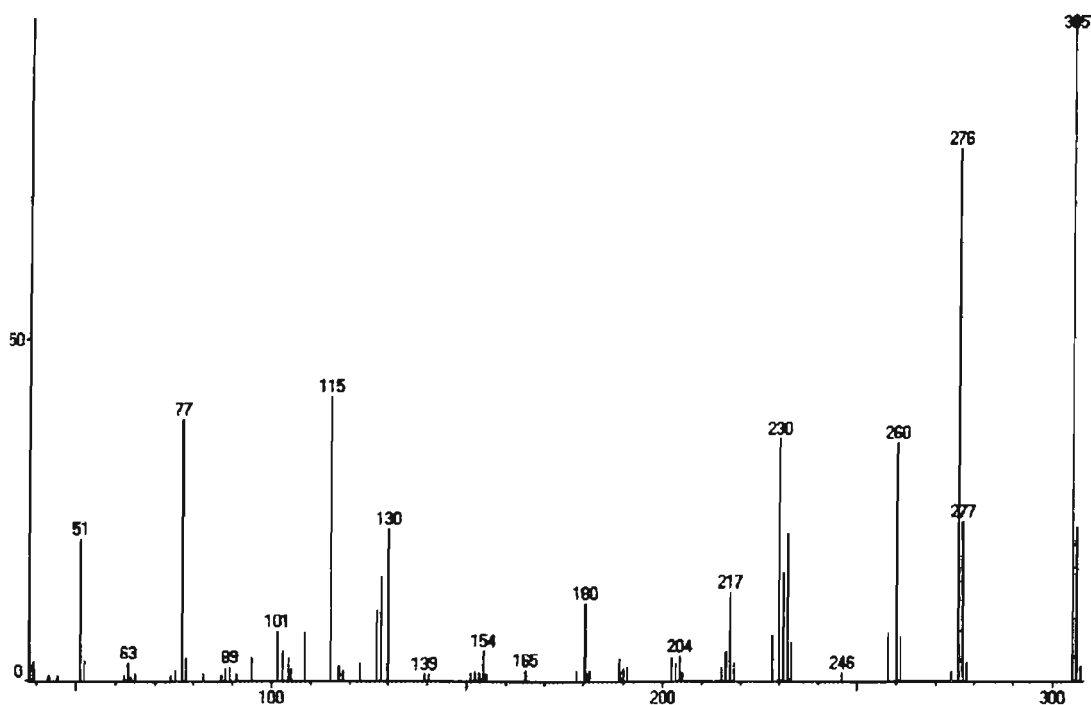


Vide espectro 33

RMN ^1H : (CDCl₃-300 MHz- δ =ppm): 1,23 (t, 3H₉, J=7,2Hz); 2,38 (s, 3H₆); 4,22 (q, 2H₈, J=7,2Hz); 7,05 (s, 1H₄); 7,10-7,16 (m, 4H_{orto, orto}); 7,25-7,38 (m, 4H_{meta, meta})

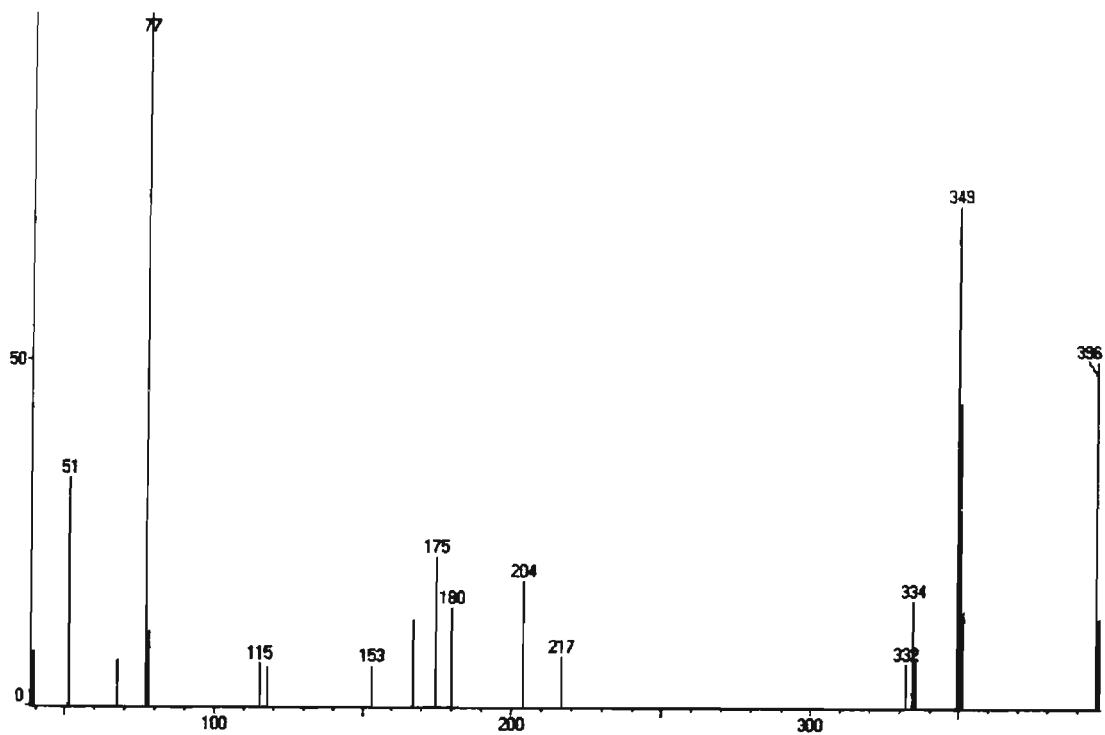
Vide espectro 34

RMN ^{13}C (CDCl₃-75 MHz- δ =ppm): 13,0 (C₆); 14,6 (C₈); 60,0 (C₉); 107,6 (C₃); 112,9 (C₄); 125,0-129,3 (C_{para, para}; meta, meta; orto, orto e C₅); 132,4 (C_{ipso}); 138,0 (C_{ipso}); 146,6 (C₂); 165,6 (C₇).



Espectro 35: Espectro de massas do 2-metil-1,5-difenil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**20**)

CG / MS – razão massa / carga (m/z): intensidade relativa (%):
305 [M]⁺: 100; 276 [M-C₂H₅]⁺: 77,76; 260 [M- O C₂H₅]⁺: 34,78; 77 [C₆H₅]⁺.



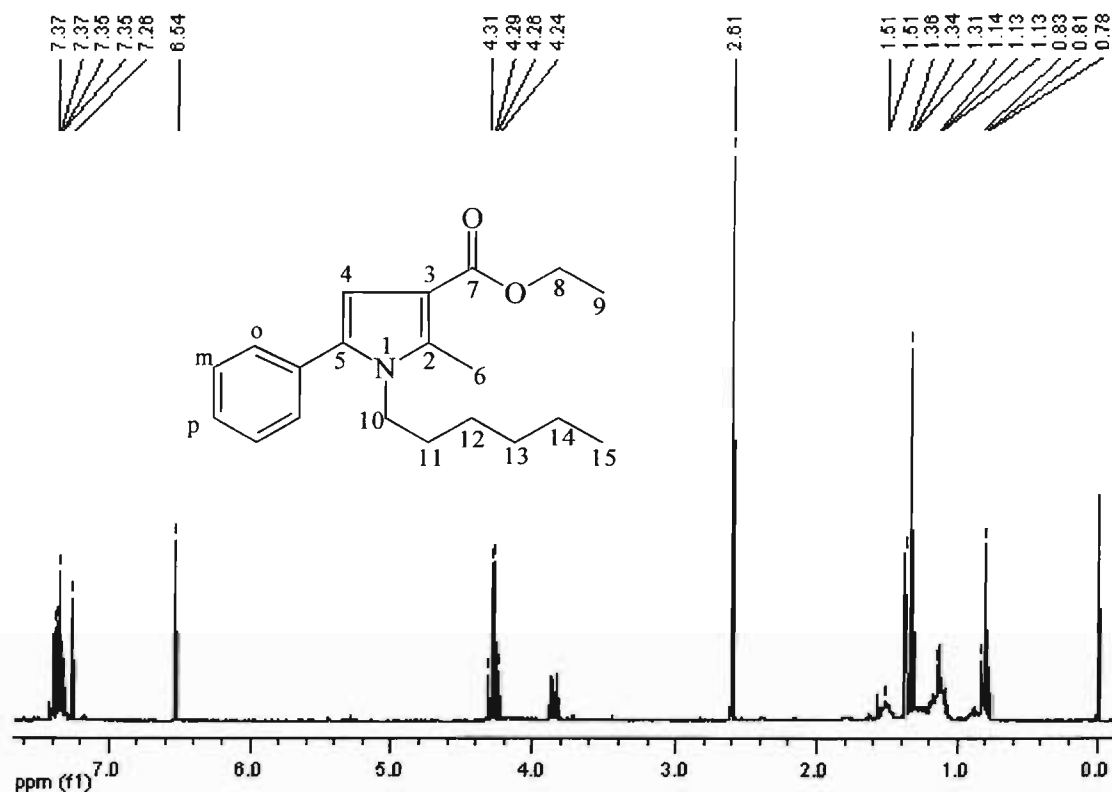
Espectro 36: Espectro de massas do produto secundário da reação de obtenção do composto **20**

CG / MS – razão massa / carga (m/z): intensidade relativa (%):
397 [M-H]⁺: 12,93; 396 [M-2H]⁺: 49,65; 77 [C₆H₅]⁺: 100.

4.1.3.7) 1-hexil-2-metil-5fenil-1Hpirrol-3-carboxilato de etila (**21**)

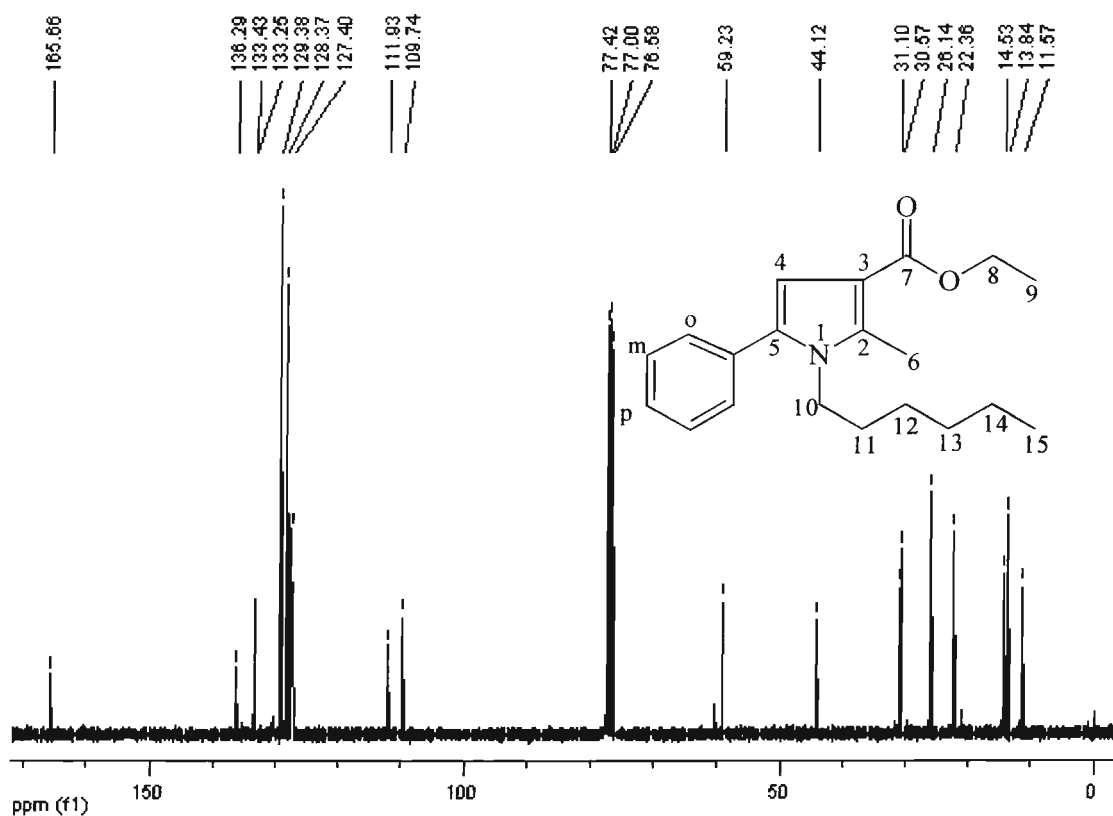
C₂₀H₂₇NO₂; PM: 313,43 g/mol; Aspecto: líquido viscoso alaranjado;

Rendimento: 34,5%



Espectro 37: Espectro de RMN ¹ H do 1-hexil-2-metil-5fenil-1Hpirrol-3-carboxilato de etila (**21**)

RMN ¹H: (CDCl₃-300 MHz-δ=ppm): 0,81 (t, 3H₁₅, J=6,9Hz); 1,12-1,36 (m, 6H_{12,13,14}); 1,34 (t, 3H₉, J=7,2Hz); 1,48 (quint., 2H₁₁, J=6,9Hz); 2,61 (s, 3H₆); 3,85 (t, 2H₁₀, J=6,9Hz); 4,27 (q, 2H₈, J=7,2Hz); 6,54 (s, 1H₄); 7,32-7,39 (m, 5H_{arom.}).

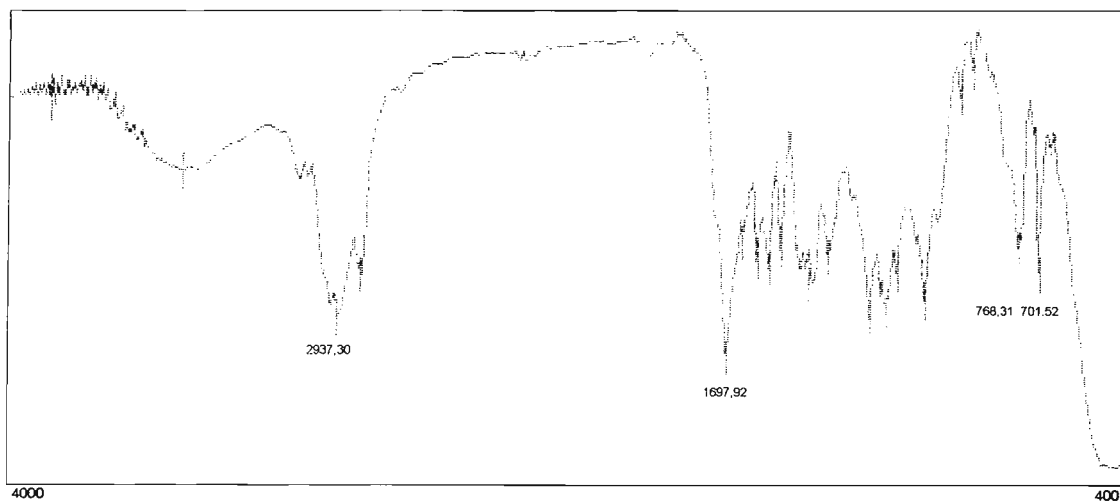


Espectro 38: Espectro de RMN ^{13}C do 1-hexil-2-metil-5fenil-1Hpirrol-3-carboxilato de etila (**21**)

RMN ^{13}C (CDCl_3 -75 MHz- δ =ppm): 11,6 (C_6); 13,9 (C_9)*; 14,6 (C_{15})*; 22,4 (C_{14}); 26,2 (C_{12}); 30,6 (C_{13}); 31,1 (C_{11}); 59,3 (C_8); 109,8 (C_4); 112,0 (C_3); 127,4 (C_p); 128,4 (C_o); 129,4 (C_m); 133,3 (C_5)**; 133,5 (C_2)**; 136,3 (C_{ipso}); 165,7 (C_7).

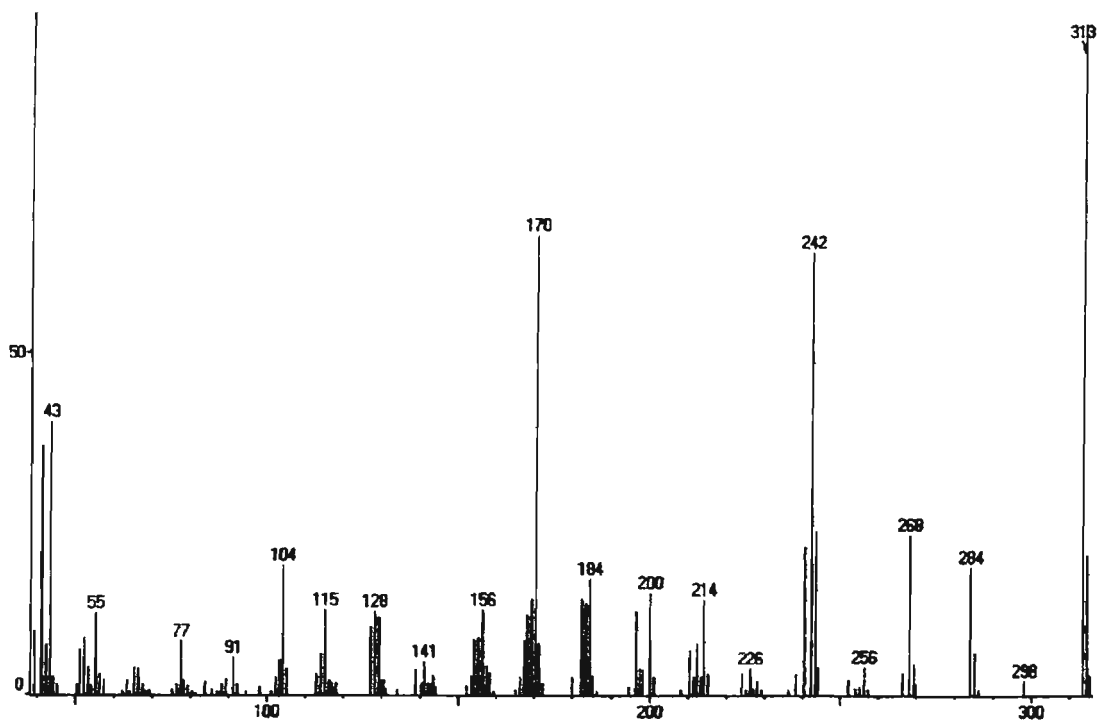
* Os sinais do C_9 e C_{15} podem estar trocados.

** Os sinais do C_5 e C_2 podem estar trocados.



Espectro 39: Espectro de IV do 1-hexil-2-metil-5fenil-1Hpirrol-3-carboxilato de etila (**21**)

IV– ν_{\max} . (cm^{-1}): 701,52 – 768,31 (δ C-H); 1697,92 (ν CO); 2937,30 (ν C-H_{alif. e arom.}).



Espectro 40: Espectro de massas do 1-hexil-2-metil-5fenil-1Hpirrol-3-carboxilato de etila (**21**)

CG / MS – razão massa / carga (m/z): intensidade relativa (%):

313 [M]⁺: 100; 268 [M-OC₂H₅]: 23,34; 214 [M- C₂H₄, rearranjo Mc Lafferty]: 14,06;

170 [M-CO₂]: 66,91; 77 [C₆H₅]⁺: 7,96.

4.2. DISCUSSÃO

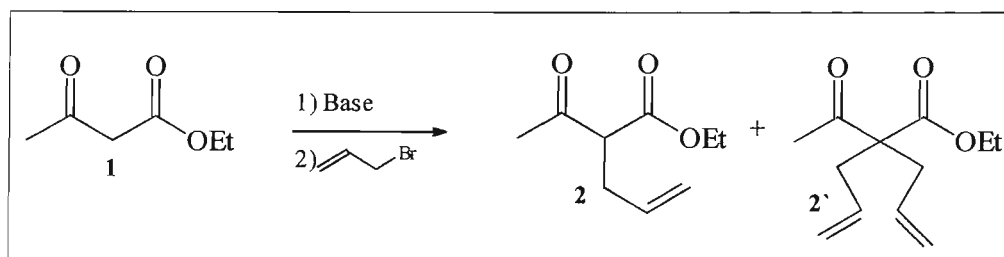
4.2.1) Obtenção de 2-acetil-pent-4-enoato de etila (**2**)

O acetoacetato de etila (**1**) é um composto dicarbonílico de baixo custo e de fácil acesso, muito utilizado como material de partida em diversas rotas sintéticas. A alquenação destes compostos se dá através da geração de carbânions, que possuem alta reatividade. Na presença de substratos alquilantes que possuam bons grupos abandonadores, tais carbânions atuam como fortes nucleófilos, levando à conseqüente formação do produto alquilado. No entanto, a posição destas alquenações irá variar de acordo com a facilidade de retirada de prótons desta estrutura, isto é, com a acidez dos diferentes hidrogênios na posição 2, devido à presença das carbonilas. Assim as alquenações são favorecidas nesta posição. Dessa forma, os prótons entre as carbonilas do acetoacetato de etila são facilmente removidos pelo emprego de uma base como etóxido de sódio ou hidróxido de lítio.

Foram utilizados por nós dois métodos de obtenção do composto 2-acetil-pent-4-enoato de etila (**2**):

a) É possível alquenilar o acetoacetato de etila (**1**), utilizando a metodologia descrita por Marvel e Hager (1941), com etóxido de sódio em etanol à temperatura de refluxo. Inicialmente, ocorre a formação de enolato pelo ataque da base ao próton em α à carbonila do éster. Entretanto é obtida uma mistura do produto desejado (**2**) (monoalquilado) juntamente com o produto dialquilado (**2'**), numa proporção de, aproximadamente 87:13 (Esquema 21).

ESQUEMA 21



b) Outro método, descrito por Antonioletti *et al.*, 1992, utiliza hidróxido de lítio em THF. Observou-se a mesma proporção de dialquilado em relação ao método anterior.

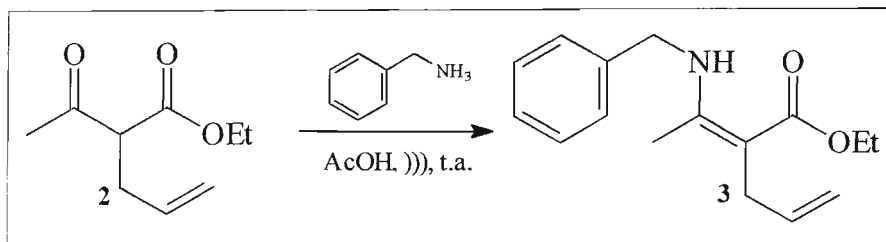
Optou-se por utilizar a segunda metodologia, descrita por Antonioletti *et al.*, 1992. A conversão de **1** para **2** ocorreu com seletividade satisfatória, sob condições brandas e com reagentes de baixo custo, utilizando volume reduzido de solvente. A obtenção do 2-acetil-pent-4-enoato de etila (**2**) foi confirmado no espectro **1** de RMN ¹H, onde os prótons 3 e 2 absorvem na forma de tripleto em 2,60 ppm e 3,52 ppm, respectivamente

4.2.2) Obtenção dos β-Enaminoésteres (**3**, **6**, **11**, **12**, **13**, **14** e **15**)

Inicialmente visamos a síntese do 2-[1-(benzilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**3**) à partir de 2-acetil-pent-4-enoato de etila (**2**) e benzilamina. A reação foi realizada por meio de diferentes metodologias. Sob irradiação em microondas, utilizando suporte sólido (alumina neutra) e livre de solvente (procedimento **1**), não foi obtido resultado satisfatório. Outros dois procedimentos (**2** e **3**) também foram testados, utilizando suportes sólidos (alumina neutra e peneira molecular) à temperatura de 70⁰C e 50 ⁰C, respectivamente. No entanto os tempos das reações foram longos.

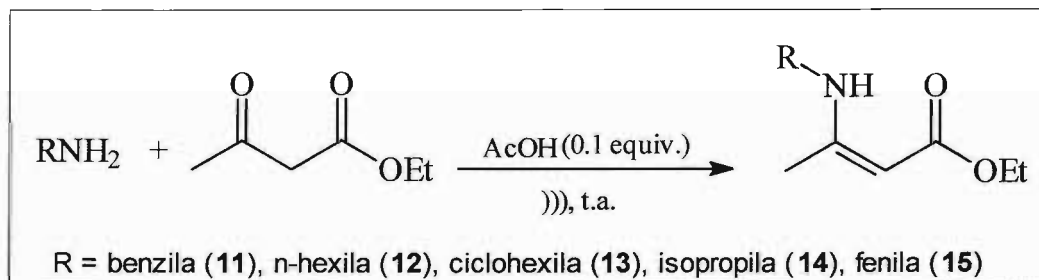
A partir de estudos realizados em nosso laboratório (Brandt *et al.*, 2004), verificou-se que o acréscimo de 0.1 equiv. de ácido acético glacial na mistura reacional, utilizando ultra-som, tornava o tempo da reação reduzido (0,2 hs) e o rendimento próximo do quantitativo (92%) (procedimento **4**), obtendo assim o (2Z)-2-[1-(benzilamino) etilideno]pent-4-enoato de etila (**3**) (Esquema 22) (Brandt *et al.*, 2004). A obtenção do composto **3** foi confirmada por meio da observação do espectro **3** de RMN ¹H, verificando o aparecimento de um dubleto em 3,00 ppm, representado pelo próton **3**, visto que no espectro **1**, do material de partida (composto **2**) o próton **3** absorveu em 2,60 ppm, na forma de tripleto.

ESQUEMA 22



Com base nestes estudos, β -enaminoésteres foram preparados à partir do acetato de etila (**1**) e aminas, utilizando ultra-som, na presença de ácido acético glacial, obtendo assim os β -enaminoésteres **11**, **12**, **13**, **14** e **15** (Esquema 23) (Brandt *et al.*, 2004).

ESQUEMA 23



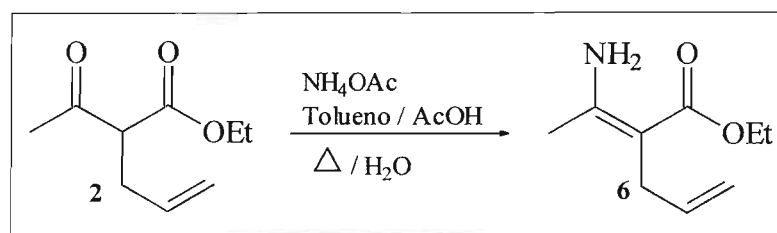
A formação das enaminas envolve a adição nucleofílica de aminas à compostos carbonílicos e a importância da nucleofilicidade do nitrogênio para formar enaminas têm sido determinado pelo efeito estereoeletrônico das aminas. Como apresentado na **tabela 3** (página 72), os melhores resultados foram obtidos utilizando aminas mais nucleofílicas (benzilamina, ciclohexilamina, hexilamina, isopropilamina) fornecendo produtos próximo do quantitativo e em curto período de tempo (0,2 hs). Em contrapartida, quando utilizou-se uma amina menos reativa, a anilina, o rendimento da reação diminuiu para 86% e o tempo aumentou para 2 horas.

As vantagens desse novo método para síntese de β -enaminoésteres utilizando ácido acético como catalizador são as condições simples de reação, processos econômicos, bons rendimentos, curto período de tempo e facilidade na

extração.

Para obtenção de enaminas pode-se utilizar, além de aminas primárias e secundárias, a amônia via acetato de amônia, com 1,3-dicetona em solução benzênica, com retirada azeotrópica da água formada (Baraldi *et al.*, 1983). Os reagentes foram colocados sob refluxo, na presença de ácido acético, como catalisador para retirada de água, obtendo, desta maneira o 2-(1-aminoetilideno) pent-4-enoato de etila (**6**), com rendimento satisfatório (78%) e tempo de reação de 24 horas (Esquema 24).

ESQUEMA 24



A obtenção do composto **6** foi confirmada no espectro **7** de RMN ^1H , verificando o aparecimento de um dubleto em 2,96 ppm, visto que no material de partida (composto **2**), o próton **3** absorveu em 2,60 ppm, na forma de triplete.

Esse tipo de reação possui algumas vantagens: a) a reação é realizada de forma simples; b) condições brandas de reação; c) os reagentes envolvidos são facilmente manuseados e de baixo custo; d) os rendimentos são muito próximos do quantitativo. E como desvantagem, esta reação fornece um produto instável, neste caso o 2-(1-aminoetilideno) pent-4-enoato de etila (**6**). Este, por sua vez, sofre hidrólise na presença de água, voltando ao material de partida (**2**).

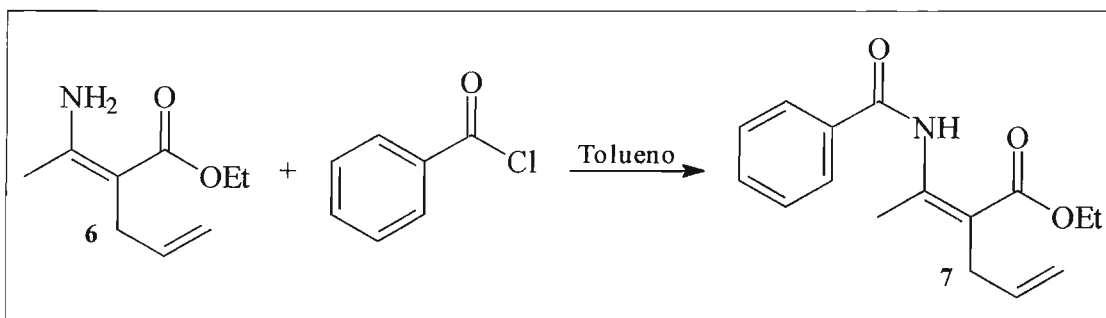
4.2.2.1) Obtenção do (2Z)-2-[1-(benzoilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**7**)

O tratamento de haletos de acila com amônia ou aminas, é muito utilizado para preparação de amidas. A reação é altamente exotérmica e deve ser

cuidadosamente controlada, através de resfriamento ou diluição. Utilizando amônia para a reação, obtêm-se amidas não-substituídas, enquanto com aminas primárias e secundárias, obtêm-se amidas N-substituídas e N,N-dissubstituídas, respectivamente. Em alguns casos são adicionadas soluções alcalinas, devido ao HCl liberado (March, 1992).

Resultados preliminares mostraram que a reação estava voltando ao material de partida (composto β -dicarbonílico - **2**), provavelmente decorrente da hidrólise da enamina, suspendeu-se então, o uso da base. Utilizou-se excesso de cloreto de benzoíla e obtiveram-se resultados satisfatórios no preparo do (2Z)-2-[1-(benzoilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**7**) (Esquema 25).

ESQUEMA 25

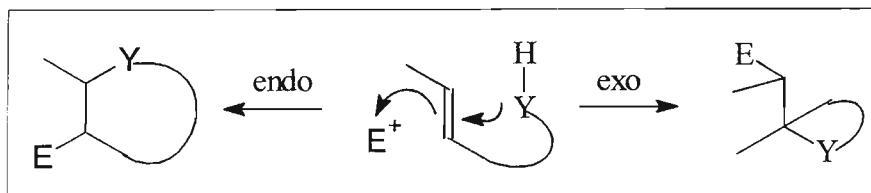


A obtenção do composto **7** foi confirmada com os dados fornecidos pelo espectro de RMN de ¹H e ¹³C (espectro **10** e **11**).

4.2.3) Obtenção de acil pirrol via ciclização (**5**)

Clive e colaboradores (1977) foi quem introduziu pela primeira vez o termo ciclofuncionalização, indicando um processo no qual a adição de um eletrófilo a um alceno, contendo um nucleófilo interno, promovia a ciclização. O substrato acíclico é, portanto, ciclizado e concomitantemente funcionalizado. Uma vez que o heteroátomo originário do eletrófilo incorpora-se ao produto final. Em geral este processo envolve dois modos possíveis de ciclização, "endo" e "exo", como ilustra o esquema 26 abaixo.

ESQUEMA 26

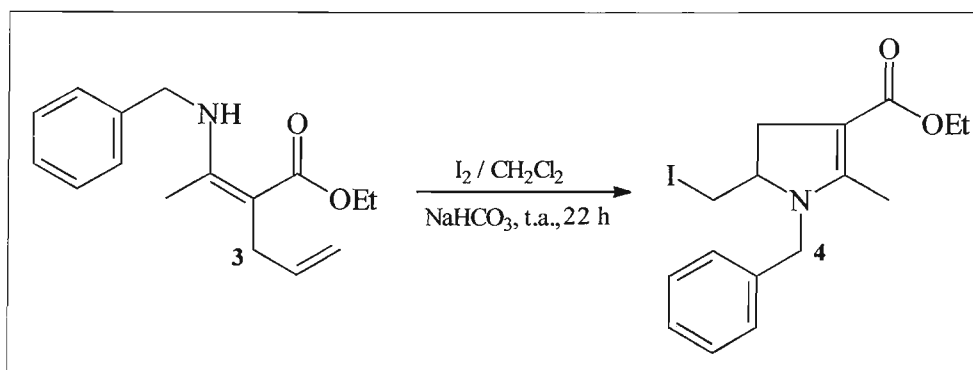


O modo de fechamento "endo" *versus* "exo" depende de inúmeros fatores, sendo que há freqüentemente uma forte preferência estereoeletrônica pelo modo de fechamento "exo", quando há competição entre anel de cinco e seis membros (Baldwin, 1976).

A halociclicização de compostos 1,3-dicarbonílicos pode ser uma alternativa para obter-se derivados de furanos, em rendimentos geralmente muito bons (Antonioletti *et al.*, 1995).

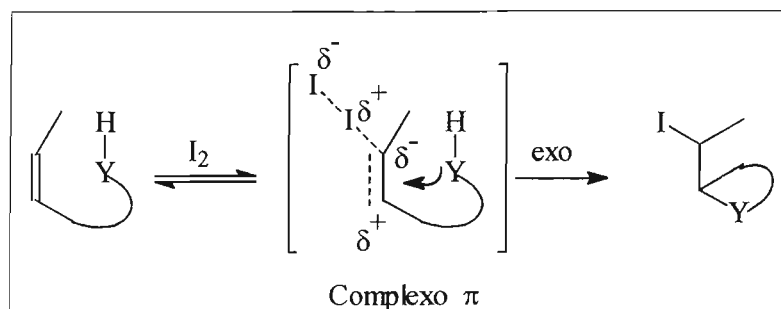
Para a preparação do 1-benzil-5-(iodometil)-2-metil-4,5-diidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**4**) utilizou-se o mesmo procedimento descrito por Ferraz e colaboradores, 1995, ou seja, iodociclicização de β -cetoésteres (Esquema 27). A reação para formação do composto **4** ocorreu em um período de 22 horas, com rendimento ótimo de 85%. O composto **4** foi identificado por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C . No espectro **5** verificou-se o aparecimento de dois duplos dubletos, representado pelos prótons **4** em 2,53 ppm e 3,04 ppm, confirmando a obtenção do derivado pirrólico 1-benzil-5-(iodometil)-2-metil-4,5-diidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**4**).

ESQUEMA 27



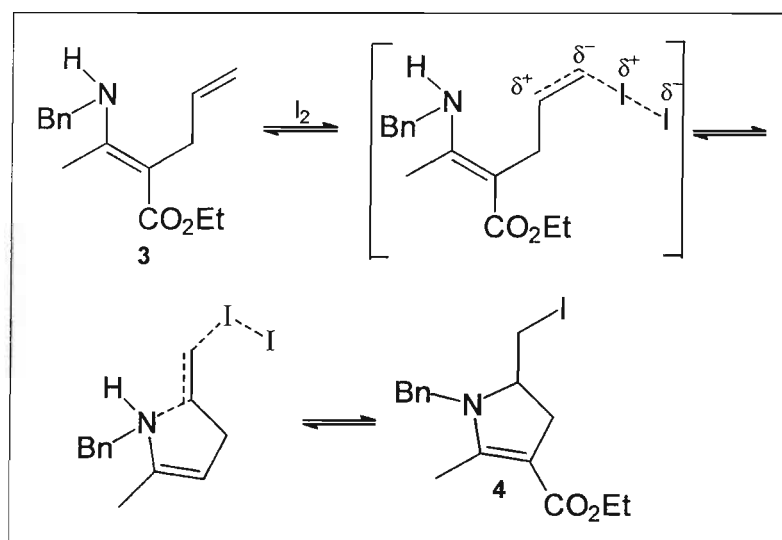
Inicialmente, o mecanismo geral para reações de iodociclizações, envolvia a formação de um íon halônio, que seria posteriormente aberto por ataque do nucleófilo interno. No entanto, Linstead e May (1927) sugeriram que o mecanismo envolvido reflete uma adição e um fechamento de anel simultâneo. O nucleófilo reage com o complexo π formado pelo eletrófilo e a ligação dupla (Esquema 28).

ESQUEMA 28



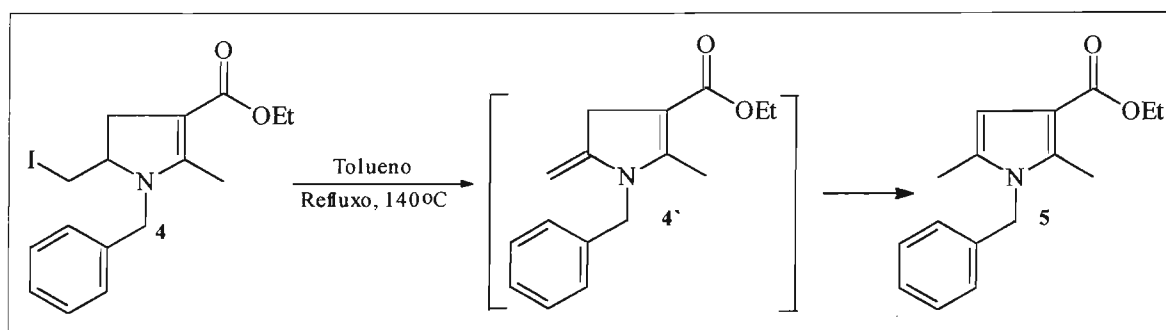
Em nosso caso, devido ao posicionamento da cadeia alquênica em **3**, o produto final **4** apresentará dupla endocíclica e ainda, estando a dupla ligação do grupo alquênica em posição terminal, o anel de 5 membros será o preferido. Isto tudo resulta em uma única estrutura **4** que apresentará evidentemente isomeria conformacional devido ao grupamento CH_2I (Esquema 29).

ESQUEMA 29



Para a obtenção do 1-benzil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**5**), o diidropirrol (**4**) obtido pela iodociclização do β -enaminoéster acíclico (**3**) foi convertido em pirrol pela desidro-halogenação (esquema 30). Dessa maneira o composto **5** foi obtido por meio de reação térmica, sob refluxo com tolueno, com rendimento de 80 %, confirmado nos espectros (**21** e **22**) de RMN de ^1H e ^{13}C , respectivamente. Visto que anteriormente utilizava-se DBU como base, para realização da desidro-halogenação (Ferraz *et al.*, 1995). No entanto, a metodologia testada neste trabalho sem utilização de DBU permitiu resultados satisfatórios e apresentou como vantagem a economia de reagentes, devido ao alto custo do DBU

ESQUEMA 30

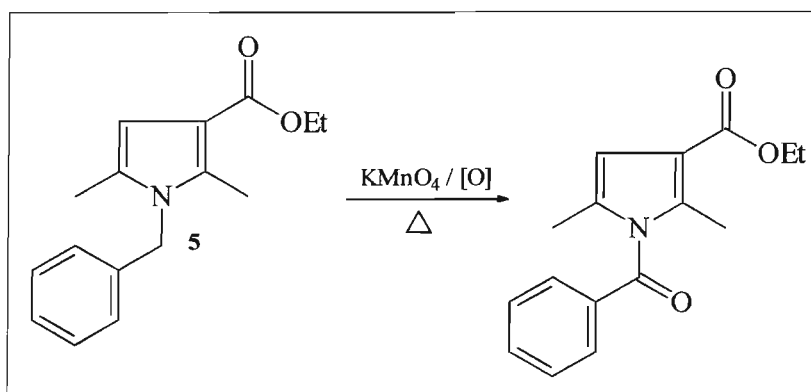


O intermediário **4'** mostra uma grande tendência para isomerização da ligação dupla exocíclica, levando assim, no transcurso da reação, ao produto **5**, termodinamicamente mais estável.

Na tentativa de oxidação do 1-benzil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**5**), visando a obtenção do composto **10** (esquema 31), foram utilizados 2 diferentes procedimentos. A oxidação de compostos orgânicos utilizando permanganato de potássio adsorvido em suportes sólidos como alumina, bentonita ou sílica gel têm sido reportadas como metodologia eficiente para realização de oxidações. A maior vantagem é o aumento da seletividade e reatividade, quando comparado à condições homogêneas. Além disso não é necessário a utilização de solventes, reduzindo assim os problemas relacionados ao uso desses, como custo, segurança no manuseio, poluição e diminuição da reatividade pela diluição dos reagentes (Singer, McElvan, 1955).

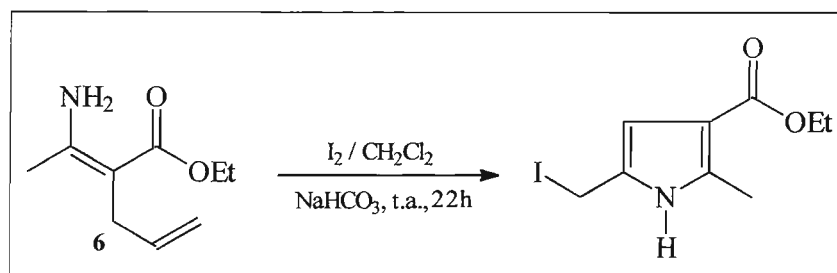
A ativação com utilização de microondas foi preferida em relação ao aquecimento comum, devido a homogeneidade da temperatura na reação. As reações ocorrem mais rapidamente e obtêm-se produtos mais puros (Oussaid, Loupy, 1997). Entretanto nos dois procedimentos realizados em nosso laboratório não obtivemos resultados satisfatórios, visto que nos dois casos isolou-se somente o composto de partida (**5**).

ESQUEMA 31



As tentativas de ciclização do 2-(1-aminoetilideno) pent-4-enoato de etila (**6**), apresentado no esquema 32 não forneceram resultados satisfatórios, já que foi obtido, neste caso o β -dicarbonílico de partida (**2**), provavelmente devido a hidrólise da enamina, uma vez que trata-se de um composto instável (**6**). As duas tentativas de ciclização que foram realizadas, na presença de bases, como bicarbonato de sódio e trietilamina não forneceram bons resultados.

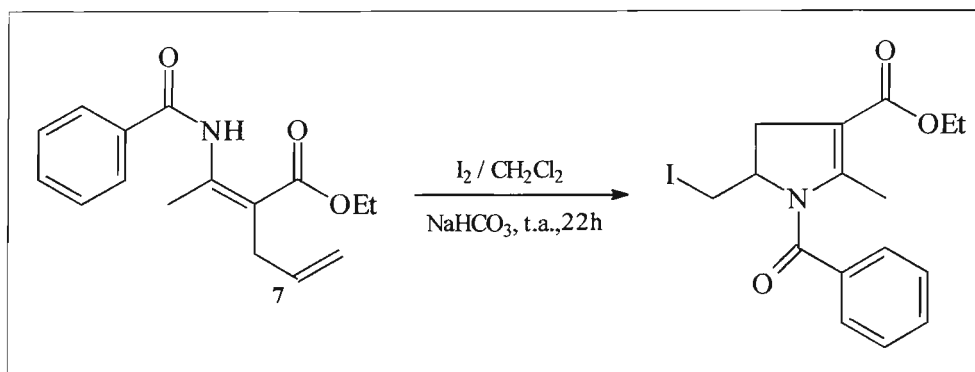
ESQUEMA 32



De maneira semelhante, a tentativa de ciclização do (2Z)-2-[1-

(benzoilamino) etilideno] pent-4-enoato de etila (**7**) também não levou ao produto cíclico desejado, após tratamento com iodo (esquema 33). Observou-se que a reação leva ao composto β -dicarbonílico - **2**.

ESQUEMA 33



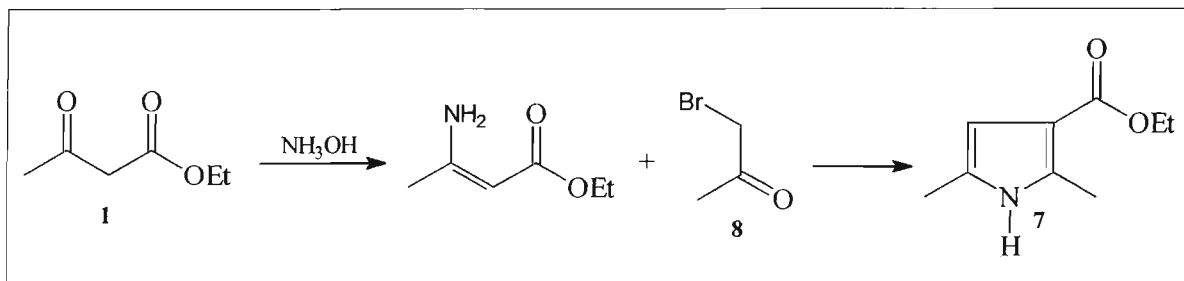
4.2.4) Obtenção de acil pirróis via α -halocetonas (**9**, **10**, **5**, **17**, **19**, **20** e **21**)

Anteriormente a obtenção de derivados pirrólicos era realizada por meio da síntese de Knorr, que utilizava como material de partida 1,4-dicetonas. Este material de partida, por sua vez apresenta alto custo e as reações realizadas não apresentam seletividade, dando origem a subprodutos.

Compostos 1,3-dicarbonílicos são intermediários versáteis para síntese de derivados pirrólicos. Na metodologia de Hantzsch, descrita por Roomi, McDonald (1969), a síntese de pirrol se dá por meio da condensação de α -halocetonas, compostos 1,3-dicarbonílicos na presença de amônia. Nesta reação ocorre formação inicialmente da enaminona seguida de alquilação desta com α -halocetonas e formação da uma segunda enaminona levando ao pirrol (Demir *et al.*, 2002).

A síntese de Hantzsch apresenta vantagens, além de originar derivado pirrólico, utiliza como material de partida compostos β -dicarbonílicos e α -halocetonas. Estes materiais apresentam baixo custo e são de fácil acesso, podendo ser obtidos comercialmente. Além disso, pode-se obter 3-acil pirrolidinas em uma única etapa, como apresentado no esquema 34 abaixo:

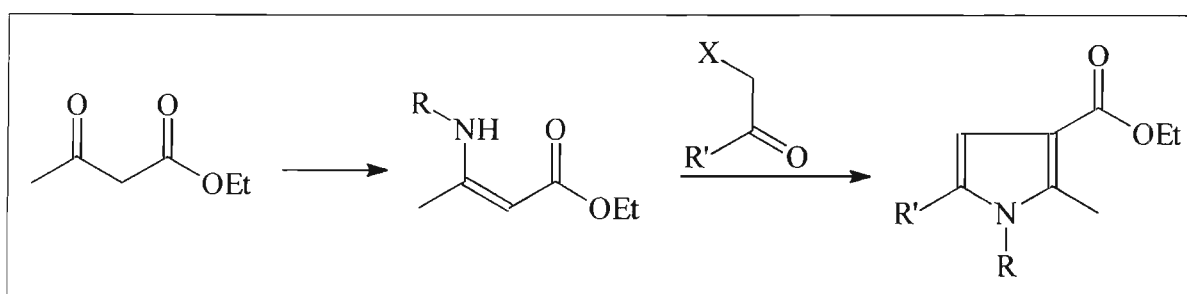
ESQUEMA 34



Esta metodologia foi testada em nosso laboratório e os resultados foram satisfatórios. Entretanto, o composto 7 foi obtido em baixo rendimento (16%). O composto 7 foi confirmado através do espectro de RMN de ¹H (espectro 13), onde o próton 4 absorveu na forma de singlete a 6,05 ppm. As condições de reação são simples, quando comparadas à metodologia anteriormente realizada, ou seja, via ciclização de enamionas. No entanto, será necessário buscar estratégias, visando aumentar o rendimento das reações.

Com base nos estudos realizados por Roomi, McDonald (1970), iniciamos um amplo estudo para obtenção de derivados pirrólicos com diferentes substituições, como apresentado no esquema 35 abaixo.

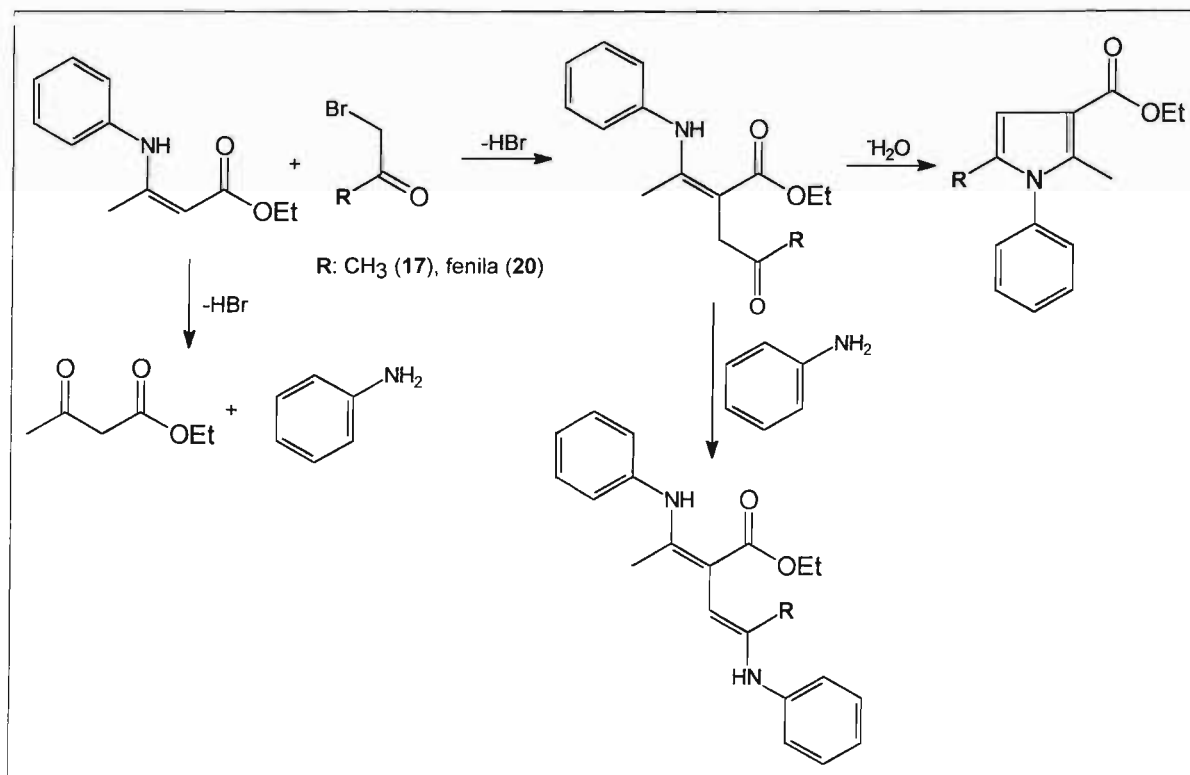
ESQUEMA 35



Partindo de β-enaminoésteres (Brandt *et al.*, 2004) e α-halocetonas em reação de condensação “one-pot”, foram obtidos produtos (5, 10, 17, 19 e 21) com rendimentos satisfatórios (~30%). A formação do anel pirrólico é possível ser observada no espectro de RMN de prótons na região de 6,00 ppm, na forma de singlete. Esse método apresenta vantagens, já que os reagentes utilizados são de baixo custo e de fácil acesso. As reações para obtenção destes compostos estão

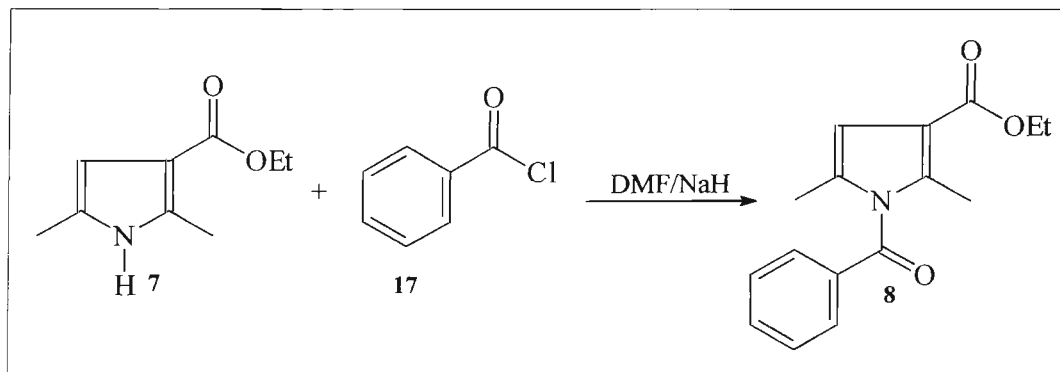
sendo otimizadas, variando algumas condições como temperatura, além de tentativas em ultra-som, visto que a reação é realizada em 3 etapas e ocorre liberação de HBr. Este, por sua vez pode estar hidrolizando a enamina (Esquema 36). Tal fato é observado no espectro de RMN de prótons, verificando a presença do material de partida (β -dicarbonílico) juntamente ao produto desejado, nos compostos **17** e **20**, principalmente. Provavelmente, devido à baixa reatividade de derivados de anilina, os produtos **17** e **20** foram obtidos em baixo rendimento e foi observado a presença de produto secundário, vide espectros: **25**, **26** e **28** do composto **17** e espectros **33**, **34** e **36** do composto **20** (esquema 36).

ESQUEMA 36



Para obtenção do produto **8**, foi realizada a benzoilação do nitrogênio do anel pirrólico utilizando cloreto de benzoila, como apresentado No esquema 37 abaixo (Shen, 1963; Ölgren, Nebioglu, 2002).

ESQUEMA 37



As condições de reação são simples, assim como os reagentes utilizados são de baixo custo e de fácil acesso e manuseio. O produto 1-benzil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila foi obtido com ótimo rendimento.

Como apresentado anteriormente, um dos objetivos do trabalho seria a busca de compostos análogos da indometacina. Portanto, o composto 8 atende aos requisitos, sendo este um composto promissor para atividade antiinflamatória.

Em virtude da baixa solubilidade dos produtos 5, 17, 19, 20 e 21 em solução fisiológica, foram realizadas a hidrólise destes, em meio básico (KOH), obtendo assim o sal dos respectivos compostos. Estes, por sua vez serão testados em ratos, através de indução de edema de pata com carragenina, a fim de avaliar a atividade antiinflamatória dos mesmos.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

5- CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Os β -enaminoésteres são intermediários importantes na síntese de pirróis. A nova metodologia desenvolvida em nosso laboratório apresentou ótimos resultados, visto que os produtos obtidos (**11**, **12**, **13**, **14**) foram próximo ao quantitativo, em pouco tempo de reação. Exceto o composto **15**, foi obtido em menor rendimento e maior período de tempo, visto que a anilina é menos reativa que as outras aminas utilizadas (Brandt *et al.*, 2004).

A obtenção de derivados 3-acetil pirróis, utilizando a metodologia de Hantzsch, descrita por Roomi, McDonald, 1970, forneceu bons resultados. Entretanto os rendimentos dos produtos foram aquém do esperado, principalmente dos compostos **17** e **20**, que originam produtos secundários durante a reação de síntese dos mesmos.

As reações de síntese dos compostos (**5**, **9**, **10**, **17**, **19**, **20** e **21**), seguindo a metodologia de Hantzsch ocorreram em condições brandas e o mais importante, a partir de compostos comercialmente disponíveis, baratos, de fácil manuseio e em apenas duas etapas de reação. No entanto, esta metodologia está sendo otimizada em nosso laboratório, tendo como objetivo a obtenção de produtos com rendimentos mais elevados.

Obviamente, estes resultados abrem perspectivas com relação à síntese de compostos, com potencial atividade antiinflamatória.

Como perspectivas futuras, almejamos a obtenção destes compostos em maiores rendimentos, os quais serão submetidos à avaliação biológica em ratos, por indução de edema em pata com carragenina, verificando assim possível atividade antiinflamatória e o planejamento de possíveis derivados mais efetivos, com base no sítio ativo das enzimas cicloxigenases.

CAPÍTULO 6

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAJARÍN, R., VAQUERO, J. J., NAVIO, J. L. G., ALVAREZBUILLA, J. Synthesis of 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation. *Synlett.*, v. 4, p.297-298, 1992.

ANTONIOLETTI, R., BONADIES, F., ORELLI, L. R., SCETTRI, A. Selective C-alkylation of 1,3-dicarbonyl compounds. *Gazzeta Chimica Italiana*, v. 122, p. 237-238, 1992.

ANTONIOLETTI, R., CECCHINI, C., CIANI, B., MAGNANTI, S. Iodoenolcyclization III. A general approach to tetrasubstituted furans from 2-alkenyl-1,3-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Lett.*, v. 36, n. 49, p. 9019-9022, 1995.

ÁRTICO, M., CORELLI, F., MASSA, S., STEFANCICH, G. Non-steroidal anti-inflammatory agents. 1. A novel synthesis of 1-methyl-5-para-tolylpyrrole-2-acetic acid (tolmetin). *J. Heterocyclic. Chem.*, v. 19, n. 6, p. 1493-1495, 1982.

AZZARO, M., GERIBALDI, S., VIDEAU, B. Use of boron trifluoride etherate in the preparation of 2-amino-1-alkenyl ketones from β -diketones and low-boiling amines. *Synthesis*, p. 880-881, 1981.

BACIOCCHI, E., MURAGLIA, E., SLEITER, G. Homolytic substitution reactions of electron-rich pentatomic heteroaromatics by electrophilic carbon-centered radicals. *J. Org. Chem.*, v. 57, n. 25, p. 6817-6820, 1992.

BALDWIN, J. E. Rules for ring closure. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, v. 18, p. 734-736, 1976.

BARALDI, P. G., SIMONI, D., MANFREDINI, S. An improved preparation of enamines from 1,3-diketones and ammonium acetate or amine acetates. *Synth. Commun.*, p. 902-903, 1983.

BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M. *Química Medicinal*. 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2001, p. 163-207.

BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M., MIRANDA, A. L. P., RODRIGUES, C. R. A química medicinal de N-acilidrazonas: novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos. *Química Nova*, v. 25, n. 1, p. 129-148, 2002.

BERGSTRÖM, S., CARLSON, L. A., WEEKS, J. R. The prostaglandins: a family of biologically active lipids. *Pharmacol. Rev.*, v. 20, p. 1-48, 1968.

BHATTACHARYYA, D. K., LECOMTE, M., CAROLINE, J. R., GARAVITO, R. M., SMITH, W. L. Involvement of arginine 120, glutamate 524, and tyrosine 355 in the binding of arachidonate and 2-phenylpropionic acid inhibitors to the cyclooxygenase active site of ovine prostaglandin endoperoxide *H*-synthase-1. *The Journal of Biological Chemistry*, USA, v. 271, n. 4, p. 2179-2184, 1996.

BLACK, W. C., BAYLY, C., BELLEY, M., CHAN, C. C., CHARLESON, S., DENIS, D., GAUTHIER, J. Y., GORDON, R., GUAY, D., KARGMAN, S., LAU, C. K., LEBLANC, Y., MANCINI, J., OUELLET, M., PERCIVAL, D., ROY, P., SKOREY, K., TAGARI, P., VICKERS, P., WONG, E., XU, L. From indomethacin to a selective COX-2 inhibitor: development of indolalkanoic acids as potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, v. 6, p. 725-730, 1996.

BOGER, D. L., ISHIZAKI, T., WYSOCKI, J. R. J., MUNK, S. A., KITOS, P. A., SUNTORNWAT, O. Total synthesis and evaluation of (+/-)-*n*-(tert-

butyloxycarbonyl)-CBI, (+/-)-CBI-CDPI1, and (+/-)-CBI-CDPI2-CC-1065 functional agents incorporating the equivalent 1,2,9,9A-tetrahydroclop(1,2-C)benz(1,2-E)indol-4-one (CBI) left-hand subunit. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 111, n. 16, p. 6461-6463, 1989.

BOGLIOLO, L., PEREIRA, F. E. L. Inflamações. *In: BRASILEIRO FILHO, G. Patologia Geral*. 2ed. Rio de Janeiro: Copyright, 1998. p. 111–147.

BOMBARDIER, C., LAINE, L., REICIN, A., SHAPIRO, D., BURGOS-VARGAS, R., DAVIS, D., DAY, R., FERRAZ, M. B., HAWKEY, C. J., HOCHBERG, M. C., KVIEN, T. K., SCHNITZER, T. J. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, v. 343, n. 21, p. 1520-1528, 2000.

BORNE, R. F. Nonsteroid anti-inflammatory agents. *In: FOYE, W.O, et al. Medicinal Chemistry*. 5ed. USA: Lippincott Wilkins & Wilkins, 2001. P. 751-753.

BRAIBANTE, M. E. F., BRAIBANTE, H. T. S., SALVATORE, S. J. S. A. Síntese de enamino compostos utilizando suportes sólidos. *Química Nova*, São Paulo, v. 13, p.67-68, 1990.

BRAMSON, S. B. Therapy and mechanisms of nonsteroidak antiinflamatory drugs. *Current Opinion in Reumatol.*, v. 1, p. 1, 1989.

BRANDT, C. A., AMARAL JUNIOR, J. A., ZELNIK, R. A Novel Approach to Pyrroles by Iodocyclization of 2-Alkenyl Enamines, 14^a Reunião Anual da SBQ, Caxambú-MG, QO-016, 1991. Trabalho inicialmente executado pelo aluno da Farmácia- J.A. AMARAL JUNIOR (Bolsista de I.C., FAPESP, proc. 91/0276-5).

BRANDT, C. A., COMASSETO, J. V., FERRAZ, H. M. C. Ciclofuncionalizações envolvendo reagentes de enxofre, selênio e telúrio. *Química Nova*, v. 14, p. 165-174, 1991.

BRANDT, C. A., DA SILVA; A. C. M. P., PANCOTE, C. G., BRITO, C. L., DA SILVEIRA, M. A. B. Efficient synthetic method of beta-enamino esters using ultrasound. *Synthesis*, n.10, p. 1557, 2004.

BROOKS, P. M., DAY, R. O. Nonsteroidal antiinflammatory drugs—differences and similarities. *New Engl. J. Med.*, v. 24, p. 1716, 1991.

BUSCARIOLO, I. A. Analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios. *In: DE LUCIA, R., OLIVEIRA-FILHO, R. M. Farmacologia integrada. 2ed.* Rio de janeiro: Revinter, 2004, p. 334-341.

CADDICK, S. Microwave assisted organic reactions. *Tetrahedron*, v. 51, n. 8, p. 10403-10432, 1995.

CALIENDO, G., CIRINO, G., GRECO, G., NOVELLINO, E., RERISSUTI, E., PINTO, A., SANTAGADA, V., SILIPO, C., SORRENTINO, L. Synthesis and structure-activity-relationships of antiinflammatory 1-methyl-2-(4-x-benzoyl)imidazole-5-acetic acids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 29, n. 5, p. 381-388, 1994.

CANNON, G. W., BREEDVELD, F. C. Efficacy of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am. J. Med.*, v. 110, n. 3A, p. 6S-12S, 2001.

CARSON, J. R., MCKINSTRY, D. N. Wong, S. 5-Benzoyl-1-methylpyrrol-2-acetic-acids as antinflammatory agents. *J. Med. Chem.*, v. 14, p 646-647, 1971.

CHADRASEKHARAN, N. V., DAI, H., ROOS, K. L. T., EVANSON, N. K., TOMSIK, J., ELTON, T. S., SIMMONS, D. L. Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic / antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National academy of sciences of the United States of America*, v. 99, n. 21, p. 13926-13931, 2002.

CHAMBERLIN, A. R., MULHOLLAND, R. L., KAHN, S. D., HEHRE, W. J. Modeling chemical reactivity. 7. The effect of a change in rate-limiting step on the atereoselectivity of eletrophilic addition to allylic alcohols and related chiral alkenes. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 109, p. 672-677, 1987.

CHANG, H. W., JAHNG, Y. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors as anti-inflammatory agents. *J. Med. Chem.*, v. 8, p. 48-79, 1998.

CIMARELLI, C., PALMIERI, G. Stereoselective reduction of enantiopure beta-amino esters by hydride: a convenient synthesis of both enantiopure beta-amino esters. *J. Org. Chem.*, v. 61, n. 16, p. 5557-5563, 1996.

CLIVE, D. L. J., CHITTATTU, G., CURTIS, N., KIEL, W. A., WONG, C. K. Cyclofunctionalisation of *ortho*-alkenyl phenols: a new method for introducing the benzeneseleno-group. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, p. 725-727, 1977.

COPELAND, R. A., WILLIAMS, J. M., GIANNARAS, J., NUMBERG, S., COVINGTON, M., PINTO, D., PICK, S., TRZASKOS, J. M. Mechanism of selective inhibition of the inducible isoform of prostaglandin G/H syntase. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, v. 91, p. 11202-11206, 1994.

COPELAND, R. A., WILLIAMS, J. M., RIDER, N. L., VAN DYK, D. E., GIANNARAS, J., NURNBERG, S., COVINGTON, M., PINTO, D., MAGOLDA,

R. L., TRZASKOS, J. M. Selective time-dependent inhibition of cyclooxygenase. *Med. Chem. Res.*, v. 5, p. 384-393, 1995.

COSSERMELLI, W., PASTOR, E. H. Antiinflamatórios não esteróides e doenças reumatológicas. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med.*, v. 50, n. 2, p. 115-124, 1995.

COSTA, P., PILLI, R., PINHEIRO, S., VASCONCELLOS, M. Aldeídos, cetonas, nitrilas, iminas e derivados. *In: COSTA et al. Substâncias Carboniladas e derivados*. São Paulo: Artmed editora, 2003, p. 17-205.

COTRAN, R. S., KUMAR, V., COLLINS, T. Acute and chronic inflammation. *In: Robbins. Pathologic Basis of Disease*. 6ed. USA: W. B. Saunders Company, 1999, p. 50-88.

CURINI, M., MONTANARI, F., ROSATI, O., LIOY, E., MARGARITA, R. Layered zirconium phosphate and phosphonate as heterogeneous catalyst in the preparation of pyrroles. *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 3923-3925, 2003.

DAVIES, P., MAC INTYRE, D. E. Prostaglandins and inflammation. *In: GALLIN, J. I., GOLDSTEIN, I. M. SNYDERMAN, R. Inflammation. Basic principles and clinical correlates*. 2ed. New York: Raven Press, 1992. Cap. 27, p. 123-138.

DE GAETANO, G., DONATI, M. B., CERLETTI, C. Prevention of thrombosis and vascular inflammation: benefits and limitations of selective or combined COX-1, COX-2 and 5-LOX inhibitors. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 24, n. 5, p. 245-252, 2003.

DEMIR, A. S., AKMEDOV, I. M., SESENOGLU, Ö. Synthesis of 1,2,3,5-tetrasubstituted pyrrole derivatives from 2-(2-bromoallyl)-1,3-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron*, v. 58, p. 9793-9799, 2002.

DONDONI, A., PERRONE, D. Thiazolyl alpha-amino ketones- a new class of reactive intermediates for the stereocontrolled synthesis of unusual amino-acids. *Synthesis*, v. 11, p.1162-1176, 1993.

EMERY, P. Cyclooxygenase-2: a major therapeutic advance? *Am. J. Med.*, v. 110, n. 1A, p. 42S-45S, 2001.

FERRAZ, H. M. C., COMASSETO, J. V., DE BORBA, E. B., BRANDT, C. A. Telurociclofuncionalização de compostos 2-alquenil-1,3-dicarbonílicos. *Química Nova*, v. 15, p. 298-301, 1992.

FERRAZ, H. M. C., PAYRET-ARRUA, M. E., DE OLIVEIRA, E. O., BRANDT, C. A. "A new and efficient approach to cyclic β -enamino-esters and β -enamino-ketones by iodine-promoted cyclization". *J.Org.Chem.*, v. 60, p. 7357, 1995.

FERREIRA, S. H., LORENZETTI, B. B. L., CORREA, F. M. A. Central and peripheral antialgesic action of aspirin-like drugs. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 53, p. 39, 1978.

FERREIRA, S. H., VANE, J. R. Newscaspects of mode of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann. Rev. Pharmacol.*, v. 14, p. 57, 1974.

FERREIRA, D. T. Sínteses e semi-sínteses de fármacos. In: ANDREI, C. C., FERREIRA, D. T., FACCIONE, M., FARIA, T. J. *Da química medicinal à química combinatória e modelagem molecular*. 1 ed. São Paulo: Manole, 2003. Cap. 3, p.49-63.

FLOWER, R. J. Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol. Ver.*, v. 26, p. 33, 1974.

FLOWER, R. J., MONCADA, S., VANE, J. R. Farmacoterapia da inflamação. *In: GILMAN, A.G. As bases farmacológicas da terapêutica. 7ed.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987.

FROLICH, J. C., LEFTWICH, R., RAHHEB, M., OATES, J. A., REIMANN, J. M., BUCHANAN, D. Indomethacin increases plasma lithium. *Bri. Med. J.*, v. 1, p. 115, 1979.

GALLIN, J. I., GOLDESTINE, I. M., SNYDERMAN, R. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. 2ed.* New York: Raven Press, 1992.

GIERSE, J. K., HAUSER, S. D., CREELY, D. P., KOBOLDT, C., RANGWALA, P. C., ISAKSON, P. C., SEIBERT, K. Expression and selective-inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclooxygenase. *Biochem. J.*, v. 305, p. 479-484, 1995.

GRAHAM, G., DAY, R. P., CHAMPION, G., D., LEE, E., NEWTON, K. Aspects of the clinical pharmacology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin. Rheum. Dis.*, v. 10, p. 229, 1984.

GREENHILL, J. V. The reactions with aldehydes of enamines derived from dimedone. *J. Chem. Soc. C*, p. 2699, 1971.

GUND, P., SHEN, T. Y. A model for the prostaglandin synthase cyclooxygenase site and its inhibition by anti-inflammatory arylacetic acids. *Journal of Medicinal Chemistry, New Jersey*, v. 20, n. 9, p. 1146-1152, 1976.

GUSMÁN, A.; *et al.* Absolute configuration of (-)-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo [1, 2-a] pyrrole-1-carboxylic acid, the active enantiomer of ketorolac. *J. Med. Chem.*, v. 29, p. 589-591, 1986.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Human Physiology and Mechanism of Disease. 6ed. USA: W. B. Saunders Company, 1997. P. 275-287.

HAYAKAWA, Y., KAWAKAMI, K., SETO, H., FURIHATA, K. Structure of a new antibiotic, reseophilin. *Tetrahedron Letters*, v. 33, n. 19, p. 2701-2704, 1992.

INSEL, P. A., Analgesic, Antipyretic and Antiinflammatory Agentes and Drugs Employed in the Treatment of Gout. *In: GILMAN, A.G. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ed. USA: McGraw-Hill, 1996. P.617.

IWAO, M., TAKEUCHI, T., FUJIKAWA, N., FUKUDA, T., ISHIBASHI, F. Short and flexible route to 3,4-diaryl-pyrrole marine alkaloids: synthesis of permethyl storniamide A, ningalin B, and lamellarin G trimethyl ether. *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 4443-4446, 2003.

JONES, D. A., CARLTON, D. P., McINTYRE, T. M. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expresión in response to cytokines. *J. Biol. Chem.*, v. 268, p. 9049-9054, 1993.

KALGUTKAR, A. S., CREWS, B. C., ROWLINSON, S. W., MARNETT, A. B., KOZAK, K. R., REMMEL, R. P., MARNETT, L. J. Biochemically based design of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: facile conversion of nonsteroidal antiinflammatory drugs to potent and highly selective COX-2 inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 97, n. 2, p. 925-930, 2000.

KALGUTKAR, A. S., MARNETT, A. B., CREWS, B. C., REMMEL, R. P., MARNETT, L. J. Ester and amide derivatives of the nonsteroidal antiinflammatory drug, indomethacin, as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 43, n. 15, p. 2860-2870, 2000.

KARTZ, L. M., LOVE, P. Y. NSAIDs and the liver. *In: FAMAYER, J. P., PAULUS, H. E. Clinical Applications of NSAIDs Subpopulation Therapy and New Formulations*. New York, Dekker, p. 247, 1992.

KASCHERES, C. M. The chemistry of enamines, diazocarbonyls and small rings: our contribution. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 14, n. 6, p. 945-969, 2003.

KELLEY, W. N., HARRIS, E. D., RUDDY, S., SIEDGE, C. B. *Textbook of Rheumatology*. 4ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.

KHAN, K. N. M., PAULSON, S. K., LEFKOWITH, J., VERBURG, K., MAZIASZ, T. Fetal and neonatal renal aspects of cyclooxygenase (COX) inhibition – Reply. *Kidney International*, v. 62, n. 4, p. 1477-1478, 2002.

KOROLKOVAS, A. *Essentials of Medicinal Chemistry*. 2ed. New York: Wiley, 1988.

KRAYCHETE, D. Antiinflamatórios não-hormonais. *In: SILVA, P. Farmacologia*. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 56, p. 556-565.

KUDO, C., KORI, M., MATSUZAKI, K., YAMAI, K., NAKAJIMA, A., SHIBUYA, A., NIWA, H., KAMISAKI, Y., WADA, K. Diclofenac inhibits proliferation and differentiation of neural stem cells. *Biochemical Pharmacology*, v. 66, n. 2, p. 289-295, 2003.

LAGES, A. S., ROMEIRO, N. C., FRAGA, C. A. L., BARREIRO, E. J. Inibidores seletivos de prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2): nova estratégia para o tratamento da inflamação. *Química Nova*, v. 21, n. 6, p. 761-770, 1998.

LEHUEDE, J., FAUCONNEAU, B., BARRIER, L., OURAKOW, M., PIRIOU, A., VIERFOND, J. M. Synthesis and antioxidant activity of new tetraarylpyrroles. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 34, n. 11, p. 991-996, 1999.

LINSTEAD, R. P., MAY, C. J. The quantitative estimation of mixtures of isomeric unsaturated compounds. Part II. Iodometric methods. *J. Chem. Soc.*, p. 2565-2579, 1927.

MA, W.; DU, W.; EISENACH, J. C. Role for both spinal cord COX-1 and COX-2 in maintenance of mechanical hypersensitivity following peripheral nerve injury. *Brain Research*, v. 937, p.94-99, 2002.

MACEDO, J. M. S., OLIVEIRA, I. R. Corticosteróides. *In: SILVA, P. Farmacologia*. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 83, p. 826-841.

MANCINI, J. A., RIENDEAU, D., FALGUEYRET, J. P., VICKERS, P. J. O'NEIL, G. P. Arginine 120 of prostaglandin G/H synthase-1 is required for the inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs containing a carboxylic acid moiety. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 270, n. 49, p. 29372-29377, 1995.

MARCH, J., *Advanced Organic Chemistry*. 4ed. New York: Wiley-Interscience Publication, 1992, p. 896-898.

MARNETT, L. J., KALGUTKAR, A. S. Design of selective inhibitors of cyclooxygenase-2 as nonulcerogenic anti-inflammatory agents. *Current Opinion in Chemical Biology*, USA, v. 2, p. 482-490, 1998.

MARTIC, M., TATIC, I., MARKOVIC, S., KUJUNDZIC, N., KOSTRUN, S. Synthesis, biological activity and molecular modeling studies of novel COX-1 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 39, p. 141-151, 2004.

MARTINES, M. A., U., DAVOLOS, M. R., JAFELICCI, M. J. O efeito do ultrassom em reações químicas. *Química Nova*, v. 23, n. 2, 2000.

MARVEL, C. S.; HAGER, F. D. Ethyl *n*-butylacetoacetate. *Org. Synth. Coll.*, New York, v. 1, p. 248-250, 1941.

MEADE, E. A., SMITH, W. L., DE WINTT, D. L. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem.*, v. 268, p. 6610-6614, 1993.

MICHAEL, J. P., KONING, C. B., HOSKEN, G. D., STANBURY, T. V. Reformatsky reactions with *N*-arylpyrrolidine-2-thiomes: synthesis of tricyclic analogues of quinolone antibacterial agents. *Tetrahedron*, v. 57, p. 9635-9648, 2001.

MINETTO, G., LUCA, F. R., MAURIZIO, T. Microwave – assisted Paal – Knorr reaction. A rapid approach to substituted pyrroles and furans. *Organic Letters*, v. 6, n. 3, p. 389-392, 2004.

MITCHELL, J. A., AKAARASEREENONT, P., THIERERMANN, C., FLOWER, R. J., VANE, J. R. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as

inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci.*, v. 90, p.11693-11697, 1993.

MORELAND, L. W., *et al.* – New approaches to the therapy of autoimmune diseases: rheumatoid arthritis as a paradigm. *Am. J. Med. Sci.*, v. 305, p. 40, 1993.

MORRISON, J. D. *Asymmetric Synthesis*. Florida: Academic Press, 1984, v. 3.

NOGAWA, S., TAKAO, M., SUZUKI, S., TANAKA, K., KOTO, A., FUKUUCHI, Y., HAYAKAWA, I. Cox-2 expression in brains of patients with familial Alzheimer's disease. *International Congress Series*, Japan, v. 1252, p. 363-372, 2003.

NOORDEWIER, B., STYGLES, V. G., HOOK, J. B., GUSSIN, R. Z. Effect of tolmetin on renal function and prostaglandin metabolism. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 204, n. 2, p. 461-468, 1978.

O'BRIAN, W. N., BAGBY, G. F. Rare adverse reactions in non-steroidal antiinflammatory drugs. Part. II. *J. Rheum.*, v. 12, p. 19-26, 1985.

ÖLGEN, S., NEBIOGLU, D. Synthesis and biological evaluation of N-substituted indole esters as inhibitors of cyclo-oxygenase-2 (COX-2). *// Farmaco*, v. 57, p. 677-683, 2002.

OUSSAID, A., LOUPY, A. Selective oxidation of arenes in dry media under focused microwaves. *J. Chem. Research (S)*, v. 9, p. 342-343, 1997.

PDB. Protein Data Bank. **Crystal structure of arachidonic acid bound in the cyclooxygenase active site of Pghs-1.** Disponível em: <http://w.w.w.rcsb.org/pdb/>. Acesso em: 26 novembro 2003.

PDB. Protein Data Bank. **Crystal structure of arachidonic acid bound to the cyclooxygenase active site of Cox-2.** Disponível em: <http://w.w.w.rcsb.org/pdb/>. Acesso em: 26 novembro 2003.

PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L. F., PERRIN, D. R. Purification of laboratory chemicals. 2 ed. Oxford: Pergamon Press, 1980, p. 568.

PINNA, G. A., LORIGA, G., MURINEDDU, G., GRELLA, G., MURA, M., VARGIU, L., MURGIONI, C., LA COLLA, P. Synthesis and anti-HIV-1 activity of new delavirdine analogues carrying arylpyrrole moieties. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v. 49, n. 11, p. 1406-1411, 2001.

RAIMAN, M. V., PUKIN, A. V., TYVORSKII, V. I., DE KIMPE, N., KULINKOVICH, O. G. A convenient approach to the synthesis of 2-(2-aminoethyl) pyrroles and their heterocyclization into hydrogenated pyrrolopyridines and related pyrroloindolizines. *Tetrahedron*, v. 59, p. 5265-5272, 2003.

RAMSAY, R. G., CIZNADIJA, D., VANEVSKI, M., MANTAMADIOTIS, T. Transcriptional regulation of cyclo-oxygenase: Three pillars of control. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, Austrália, v. 16, n.2: 59-67 suppl., 2003.

RANU, B. C., DEY, S. S. An efficient synthesis of pyrroles by a one-pot, three-component condensation of a carbonyl compound, an amine and a nitroalkene in a molten ammonium salt. *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 2865-2868, 2003.

RECHSTEINER, B., TEXIERBOULLET, F., HAMELIN, J. Synthesis in dry coupled with microwave irradiation: application to the preparation of enamino ketones. *Tetrahedron Letters*, v. 34, n. 32, p. 5071-5074, 1993.

RICE-EVANS, C. A., DIPLOCK, A. T. Current status of antioxidant therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 15, n. 1, p. 77-96, 1993.

RIOUX, N., CASTONGUAY, A. The induction of cyclooxygenase-1 by a tobacco. Carcinogen in U937 human macrophages is correlated to the activation of NF-KB. *Carcinogenesis, Canada*, v. 21, n. 9, p. 1745-1751, 2000.

ROBERTS II, L. J., MORROW, J. D. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. *In: HARDMAN, J. G., LIMBIRD, L. E., GUILMAN, A. G. The pharmacological basis of therapeutcs.* 10 ed. USA: MacGraw-Hill, 2001. Cap. 27, p. 687-754.

RODRIGUES, C. R., VELOSO, M. P., VERLI, H., FRAGA, C. A. M., MIRANDA, A. L. P., BARREIRO, E. J. Selective pghs-2 inhibitors: a rational approach for treatment of the inflammation. *Current Medicinal Chemistry*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 3, p. 1-19, 2002.

ROOMI, M. W., MAcDONALD, S. F. The Hantzsch pyrrole synthesis. *Canadian Journal of Chemistry*, v. 48, p. 1689, 1970.

SADICOFF, B. L., AMORIM, M. C. V., MATTOS, M. C. S. II Encontro Técnico de Materiais e Química–Anais; Rio de Janeiro, p. 153, 1997.

SADICOFF, B. L., AMORIM, M. C. V., MATTOS, M. C. S. Uma demonstração simples e visual do efeito do aquecimento com microondas em reações de poliadição. *Química Nova*, v.23, n.4, p.557-559, 2000.

SALTER, E. A., WIERZBICKI, A., SPERL, G., THOMPSON, W. J. Molecular modeling study of COX-2 inhibition by diarylheterocycles and sulindac sulfide. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, v. 549, p. 111-121, 2001.

SCHIMMER, B. P., PARKER, K. L. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. *In: HARDMAN, J. G., LIMBIRD, L. E., GUILMAN, A. G. The pharmacocological basis of therapeutics*. 10 ed. USA. McGraw-Hill Companies, 2001. Cap. 60, p. 1649-1678.

SCHWAB, J. M., SCHLUESENER, H. J., MEYERMANN, R., SERMAN, C. N. Cox-3 the enzyme and the concept: steps towards highly specialized pathways and precision therapeutics? *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, Alemanha, v. 69, n. 5, p. 339-343, 2003.

SEEMAN, J. I. Effect of conformational change on reactivity in organic chemistry. Evaluations, applications, and extensions of Curtin-Hammett Winstein-Holness kinetics. *Chem. Rev.*, v. 83, n.2, p. 83-134, 1983.

SHEN, T. Y.; ELLIS, R. L.; WINDHOLZ, T. B., *et al.* Non-steroid anti-inflammatory agents. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 85, p. 488-489, 1963.

SHIN, S. S., BYUN, Y., LIM, K. M., CHOI, J. K., LEE, K., MOH, J. H., KIM, J. K., JEONG, Y. S., KIM, J. Y., CHOI, Y. H., KOH, H., PARK, Y., OH, Y. I., NOH, M., CHUNG, S. In vitro structure-activity relationship and in vivo studies for a novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors: 5-aryl-2,2-dialkyl-4-phenyl-3(2H)furanone derivatives. *J. Med. Chem.*, v. 47, p. 792-804, 2004.

SHOEN, R. T., VENDER, R. J. Mechanisms of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric damage. *Am. J. Med.*, v. 86, p. 449, 1989.

SIMMONS, D. L. Variants of ciclooxigenase-1 and their roles in medicine. *Thrombosis Research*, USA, v. 110, p. 265-268, 2003.

SIMON, L. S. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am. J. Med.* Massachusetts, v. 106, n. 5B, p. 37S-42S, 1999.

SINGER, A. W., McELVAN, S. M. Picolinic acid hydrochloride. *Organic syntheses collective*, v. 3, p. 740-741, 1955.

SMITH, S. E. Historical Survey of Definitions and Concepts of Inflammation. *In: J. R. VANE; S. H. FERREIRA. Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 50 / I. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1978. p. 6–12.

SMITH, W. L. Prostanoid biosynthesis and mechanism of action. *Am. J. Physiol.*, v. 268, p. F181-F191, 1992.

STINSON, S. Use of microwave heating to speed organic reactions continues to grow. *Chem. Eng. News*, Washington, v. 74, n. 21, p. 45-46, 1996.

TANIURA, S., KAMITANI, H., WATANABE, T., ELING, T. E. Transcriptional regulation of cyclooxygenase-1 by histone deacetylase inhibitors in normal human astrocyte cells. *J. Biol. Chem.*, Japão, v. 277, n. 19, p. 16823-16830, 2002.

TATEE, T., NARITA, K., KURASHIGE, S., ITO, S., MIYAZAKI, H., YAMANAKA, H., MIZUGAKI, M., SAKAMOTO, T., FUKUDA, H. Isoxazole derivatives as centrally acting muscle-relaxants. 2. Synthesis and structure-activity relationship of 3-amino-n-(3-phenyl-5-isoxazolyl) propanamides. *Chem. Pharm. Bull.*, v. 34, p. 1643, 1986.

- TOSHIMITSU, A., TERAU, K., UEMURA, S. Intramolecular amidoselenation of *N*-Alquenydamides: formation of nitrogen heterocycles. *J. Org. Chem.*, v. 51, p. 1724-1729, 1986.
- TRAUTWEIN, A. W., SÜßMUTH, R. D., JUNG, G. Hantzsch pyrrole synthesis on solid support. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 8, p. 2381-2384, 1998.
- TRIPATHI, A, WELCH, S. P. Blockade of the antinociceptive activity of centrally administered Ketorolac by nor-binaltorphimine. *European Journal of Pharmacology*, v. 278, p. 27-32, 1995.
- VALDUGA, C. J., BRAIBANTE, H. S., BRAIBANTE, E. F. Reactivity of *p*-phenyl substituted beta-enamino compounds using K-10/ultrasond. I Synthesis of pyrazoles and pyrazolinones. *J. Heterocyclic Chem.*, v. 35, n. 1, p. 189-192, 1998.
- VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.*, v.231, p. 232, 1971.
- VANE, J. R., BAKHLE, Y. S. BOTTING, Y. M. Cyclooxygenase 1 and 2. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v. 38, p. 97-120, 1998.
- VARMA, R. S., DAHIYA, R., KUMAR, S. Clay catalyzed of imines and enamines under solvent-free conditions using microwave irradiation. *Tetrahedron Letters*, v. 38, n. 12, p. 2039-2042, 1997.
- WATKINS, K. W. Heating in microwave ovens. *J. Chem. Educ.*, v. 60, p. 1043-1044, 1983.

WERMUTH, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3ed. San Diego: Academic Press, 2000.

WILLOUGHBY, D. A., MOORE, A. R., COLVILLE-NASH, P. R. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet*, v. 355, p. 646-648, 2000.