

## OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA HIDRÓLISE DO FENILTRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO EMPREGANDO *AMBERLYST A-15*

Jaqueline Ferreira Ramos<sup>1</sup>; Juliano Carlo de Rufino Freitas<sup>2</sup>

1 Universidade Federal de Campina Grande, e-mail: jaqueliineferreira@outlook.com

2 Universidade Federal de Campina Grande, julianocrf@gmail.com

### Introdução

Nas últimas décadas, a indústria farmacêutica vem crescendo em ritmo acelerado, sobretudo no que concerne na produção de medicamentos envolvendo poucas etapas reacionais e com baixo custo operacional. Em parte, esse crescimento é justificado pelo gasto mundial com medicamentos, que de acordo com Pinto (2016), em 2011 foi de aproximadamente US\$ 995 bilhões, e segundo a *Global life sciences apud IMS*, em 2017, é previsto uma movimentação aproximada de R\$ 87 bilhões pela indústria farmacêutica apenas no Brasil. Diante disto, é compreensivo as inúmeras parcerias entre empresas e centros acadêmicos (institutos, universidades, entre outros), que visam, principalmente, propor novas rotas sintéticas e modificações na planta de produção. Um exemplo de fármaco fruto dessa parceria, é o bortozomibe (Velcade®) (FOODS AND DRUGS ADMINISTRATION, 2017) empregado no tratamento do mieloma múltiplo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). O bortezomibe é um ácido borônico dipeptídico modificado, contendo como subunidades a L-fenilalanina, L-boroleucina e pirazinamida, sendo este o primeiro organoboro aprovado como agente terapêutico (MOLANDER, et al., 2009). De acordo com Hungria (2007), a propriedade antineoplásica do bortozomibe deve-se a interação do grupo ácido borônico, presente em sua estrutura, ao sítio catalítico do proteossoma 26S (HUNGRIA, 2007).

Apesar da importância dos ácidos borônicos, a literatura descreve poucas metodologias que promovam a síntese destes compostos a partir da hidrólise dos sais de organotrifluoroborato (SANTOS, 2016). Além disso, essas metodologias utilizam reagentes tóxicos, corrosivos, onerosos e o uso de catalisadores homogêneos, que nestas reações não podem ser recuperados (MOLANDER, 2010).

Algumas dessas dificuldades experimentais podem ser contornadas empregando a *Amberlyst*, uma vez que: são resinas de troca iônica (o que implica em uma catálise heterogênea), apresentam diâmetro de poro variando entre 11-30 nm (o que implica em uma grande área específica e em um grande volume de poro), são estáveis química e termicamente, não apresentam mudança em sua estrutura em meio aquoso (CREN, *apud* ARCANJO 2014), e seu emprego está bem difundido em diversos setores industriais (TEXEIRA, 2001). Desta forma, o trabalho consistiu no estudo e otimização das condições reacionais da hidrólise do feniltrifluoroborato de potássio empregando *Amberlyst A-15*.

### Metodologia

#### *Material e instrumentação*

Em geral utilizou-se reagentes e solventes na sua forma comercial, P.A., dos fornecedores Merck, Aldrich, Vetec e Cinética. Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme os protocolos Perrin e Armarego (1996). O acompanhamento da reação foi realizada através de cromatografia em camada delgada (CCD), onde foi utilizado placas prontas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F<sub>254</sub>. Para revelação das CCD foi utilizado solução aquosa de permanganato de potássio. Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados em um espectrômetro *Varian Unity Plus* de 300 MHz, enquanto que o espectro no

infravermelho foi registrado em um espectrofotômetro de IV com *Transformada de Fourier* no instrumento *Bruker* Modelo IFS66.

#### ***Estudo da influência da proporção de solventes na preparação do ácido fenilborônico***

Em um balão de fundo redondo de capacidade de 10 mL, contendo o feniltrifluoroborato de potássio (92 mg; 0,5 mmol) sob a proporção de solventes apropriada (*1º Teste – 1 mL de H<sub>2</sub>O e 0 mL de AcOEt; 2º Teste - 0,5 mL de H<sub>2</sub>O e 0,5 mL de AcOEt; 3º Teste - 0,25 mL de H<sub>2</sub>O e 0,75 mL de AcOEt; 4º Teste – 0 mL de H<sub>2</sub>O e 1 mL de AcOEt*) foi adicionado a *Amberlyst A-15* (92 mg, 100% m/m). A mistura foi deixada em agitação a temperatura ambiente (28±2°C) e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. O produto obtido foi caracterizado por espectroscopia de RMN de H<sup>1</sup>, B<sup>11</sup> e C<sup>13</sup>.

#### ***Estudo da influência da quantidade de argila na preparação do ácido fenilborônico***

Em um balão de fundo redondo de capacidade de 10 mL, contendo o feniltrifluoroborato de potássio (92 mg; 0,5 mmol) e um sistema bifásico de água destilada e acetato de etila (0,75 mL de H<sub>2</sub>O e 0,25 mL AcOEt), foi adicionado a *Amberlyst A-15*, nas seguintes proporções: 200%, 100%, 50%, 25%, 10%, 5%, 0% m/m. A mistura foi deixada em agitação a temperatura ambiente (28±2°C) e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. O produto obtido foi caracterizado por espectroscopia de RMN de H<sup>1</sup>, B<sup>11</sup> e C<sup>13</sup>.

### **Resultados e discussão**

Visando desenvolver um método simples, rápido e eficiente para síntese de ácidos borônicos a partir de organotrifluoroboratos de potássio empregando como catalisador a resina *Amberlyst A-15*, o trabalho foi iniciado com o estudo da influência de diferentes proporções de solventes nesta reação. Desta forma, os solventes escolhidos foram a água (solvente atóxico) e acetato de etila (solvente renovável energeticamente), e o volume total foi fixado em 1 mL. Após variar as proporções de água e acetato de etila, foi constatado que o melhor resultado foi obtido utilizando a proporção 0,75 mL de H<sub>2</sub>O e 0,25 mL de AcOEt, uma vez que, o ácido fenilborônico foi obtido com 95% de rendimento após 15 minutos. Quando a reação foi realizada utilizando a proporção de 0,5 mL H<sub>2</sub>O e 0,5 mL de AcOEt houve a formação exclusiva do ácido fenilborônico, contudo o tempo reacional aumentou (de 15 para 25 minutos) e o rendimento teve um pequeno decréscimo 89% quando comparado ao experimento anterior. Adicionalmente, quando a reação foi realizada utilizando apenas a água ou acetato de etila, foi observado por CCD a formação de vários subprodutos. Estabelecido a melhor proporção dos solventes, o próximo parâmetro avaliado foi a quantidade de *Amberlyst A-15*. Deste modo, fez-se variar a proporção de *Amberlyst A-15* (200%, 100%, 50%, 25%, 5%, 0% m/m), onde foi constatado que a reação não acontece na ausência da *Amberlyst A-15* (0% m/m), além disso a diminuição gradativa, de 200 a 5%, elevou o tempo reacional de 15 para 180 minutos. Comparando os resultados da reação utilizando 200 e 100% m/m de *Amberlyst A-15*, não foi observado variações significativas do tempo e do rendimento.

No geral, foi constatado que a reação de hidrólise do feniltrifluoroborato de potássio ao ácido fenilborônico, deve ser realizada empregando 100% m/m de *Amberlyst A-15*, e utilizando uma proporção de água e acetato de etila de 3:1 (0,75 mL de H<sub>2</sub>O e 0,25 mL de AcOEt). O ácido fenilborônico foi caracterizado pela espectroscopia de RMN, cujos os dados obtidos foram: no espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,03 (s, 2H, B(OH)<sub>2</sub>), 7,81 (dd, *J* = 8,0 e 1,2 Hz, 2H, H<sub>aromático</sub>), 7,41-7,31 (m, 3H, H<sub>aromático</sub>); no espectro de RMN <sup>11</sup>B (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 29,9 (s, 1B, B(OH)<sub>2</sub>); e no espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 134,3, 130,2, 127,6.

### **Conclusões**

Em suma, foi desenvolvido um método simples, rápido e eficiente para síntese do ácido fenilborônico a partir da

hidrólise do feniltrifluoroborato de potássio utilizando 100% m/m de *Amberlyst A-15*, como catalisador, sob sistema bifásico (água e acetato de etila) na proporção de 3:1, respectivamente. Adicionalmente, o método desenvolvido neste trabalho apresentou vantagem em relação aos métodos presentes na literatura, uma vez que, não há o uso de reagentes tóxicos e da necessidade de atmosfera inerte.

**Palavras-Chave:** Hidrólise, *Amberlyst A-15*, Ácido fenilborônico

#### Fomento

CNPQ e a Central Analítica da UFPE

#### Referências

Ministério da Saúde: O uso do Bortezomibe no tratamento do Mieloma Múltiplo refratário. Disponível em: <file:///C:/Users/Jaquelineferreira/Downloads/PTC\_Bortezomibe%20para%20Mieloma%20M%C3%BAltiplo%20refrat%C3%A1rio.pdf> acesso em 28 de fevereiro de 2017

Global life sciences 2016 disponível em: <<https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-2016-life-sciences-outlook.pdf>> acesso em 21 de fevereiro de 2016.

PINTO, C. A. S. A indústria farmacêutica da América Latina: um estudo comparativo Disponível em :<<http://200.145.6.238/bitstream/handle/11449/115740/000809794.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> acesso em 20 de fevereiro de 2016.

SANTOS, C. S. Estudo das condições reacionais da hidrólise de organotrifluoroboratos de potássio mediada por montmorillonita K-10. Dissertação de mestrado da UFRPE, 2016

U.S. Food and Drug Velcade (bortezomib) is Approved for Initial Treatment of Patients with Multiple Myeloma disponível em: <<https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDE/R/ucm094633.htm>> acesso em 23 de fevereiro de 2017.

PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press: Oxford, 1996.

TEIXEIRA, V. G.; COUTINHO, F. M. B.; GOMES, A. S. PRINCIPAIS MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO DA POROSIDADE DE RESINAS À BASE DE DIVINILBENZENO. Química Nova v. 24, n. 6, p. 808-818, 2001.

ARCANJO, M.R.A. ESTUDO DA ADSORÇÃO DE ÁCIDO LÁTICO POR CROMATOGRAFIA DE TROCA IÔNICA. Disponível em: <[http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/10633/1/2014\\_dis\\_mraarcanjo.pdf](http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/10633/1/2014_dis_mraarcanjo.pdf)> Acesso em 8 de maio de 2017

MOLANDER, G.A. ; TRICE, S.L.J; DREHER, S.D. Palladium-Catalyzed, Direct Boronic Acid Synthesis from Aryl Chlorides: A Simplified Route to Diverse Boronate Ester Derivatives. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3075417/>> Acesso em 8 de maio de 2017