

Reações de 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos com etilaminas primárias substituídas

Niló Zanatta^{(PQ)*}, Marcio M. Lobo^(PG), Valquíria P. de Andrade^(PG), Felipe S. Stefanello^(IC), Hélio G. Bonacorso^(PQ), Marcos A. P. Martins^(PQ)

Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria- UFSM, Av. Roraima, 1000, Bairro Camobi, 97.105-900, Santa Maria, RS, Brasil. *Autor:
Tel./Fax: (55) 3220-8756, e-mail: zanatta@base.ufsm.br

Palavras Chave: etoxipiranos, tetraidropiridinas, etilaminas, trifluoracetil

Introdução

Tetraidropiridinas 5-acil substituídas constituem uma série de compostos que apresentam um elevado potencial biológico sendo empregadas no tratamento de algumas doenças proliferativas como o Mal de Alzheimer e Parkinson.¹

As metodologias sintéticas mais utilizadas para conduzir a heterociclos nitrogenados como as tetraidropiridinas, consistem em reações multi-etapas, com formação de subprodutos indesejados o que acarreta em um baixo rendimento global da reação.^{2,3}

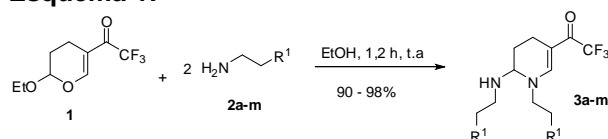
Atualmente, a importância de moléculas fluoradas é bastante pronunciada, uma vez que um número crescente de fármacos disponíveis no mercado contém o átomo de flúor.⁴ A presença deste desempenha um papel interessante na interação fármaco-receptor.

Assim, este trabalho tem por objetivo sintetizar uma série de treze novas 1-alkil-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**3a-m**) derivadas da reação de 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano (**1**) com etilaminas substituídas que possuem potencial biológico.

Resultados e Discussão

As tetraidropiridinas (**3a-m**) de interesse foram obtida a partir da reação da enona cíclica (**1**) com as etilaminas substituídas (**2a-m**). Os compostos **3a-m** foram obtidos a partir de uma metodologia simples, utilizando-se álcool etílico como solvente, à temperatura ambiente em um período reacional de 1,2 horas. Para as aminas **2k-m**, as quais apresentam um grupo fenol, indol e dietilamino respectivamente, houve a necessidade de adição de excesso de amina (1 mmol) e também de quantidade equimolar de trietilamina (Et₃N) e um aumento no tempo reacional (1,5 e 24 h) para que houvesse a formação dos produtos **3k-m** desejados. Os produtos **3a-j** foram isolados através da simples evaporação do solvente e os produtos **3k-m** foram isolados mediante extração, utilizando-se solução de HCl 3% e, como solvente, acetato de etila. Os compostos sintetizados neste trabalho, os rendimentos obtidos e as condições reacionais estão apresentados no **Esquema 1**.

Esquema 1:



Composto	R ¹	Rend. (%)	Composto	R ¹	Rend. (%)
3a	2-OMe-Ph	92	3h	2,4-Cl-Ph	95
3b	4-OMe-Ph	97	3i	N-morfolil	98
3c	3,4-OMe-Ph	91	3j	Cicloexenil	93
3d	4-F-Ph	90	3k	4-OH-Ph ^a	90
3e	2-Cl-Ph	92	3l	N-dietilamino ^b	96
3f	3-Cl-Ph	93	3m	Indoil ^a	92
3g	4-Cl-Ph	95			

^a EtOH, Et₃N, t.a. 24 h

^b EtOH, Et₃N, t.a. 1,5 h

As tetraidropiridinas **3a-m** de interesse foram obtidas em sua maioria sob a forma de óleos higroscópicos (exceto **3b**, **3k** e **3m** que são sólidas), em excelentes rendimentos e em muitos casos não houve a necessidade de posterior purificação. Quando necessário, purificou-se os compostos através de coluna de filtração alternando-se camadas de sulfato de sódio anidro, alumina neutra e carvão ativo. Os produtos foram identificados através de espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C e massas de alta resolução.

Conclusões

Este trabalho apresentou uma nova série de 1-alkil-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**3a-m**) as quais foram obtidas com excelentes rendimentos e elevado grau de pureza. Atualmente os compostos estão sendo avaliados como inibidores do efluxo celular por grupos que colaboram com a nossa pesquisa.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), CAPES e FAPERGS.

¹ Dunbar, P. G.; Durant, G. J.; Fang, Z.; Abuh, Y. F.; El-Assadi, A. A.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 842.

² Gandolfi, C. A.; Frigerio, M.; Zaliani, A.; Riva, C.; Palmisano, G.; Pilati, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6335.

³ Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yoshimura, M.; Hatayama, K.; Kitamura, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1967.

⁴ Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7753.