

Síntese de Derivados *N*-1-Alquil-*N*-4-Fenilpiperazínicos: Padrões Hidrofóbicos para o Reconhecimento de RAP-G

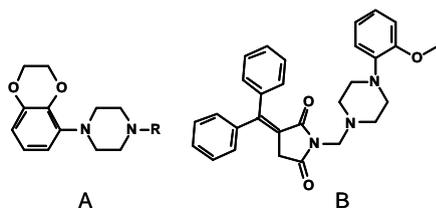
Luana C. Barberato* (IC), Renata Oliveira Silva (IC) e Luiz Antonio Soares Romeiro (PQ). E-mail: luana_barberato@yahoo.com.br

Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília- DF, CEP: 71.966-700

Palavras Chave: *N*-fenilpiperazinas, RAP-G, síntese orgânica

Introdução

O desenvolvimento de ligantes seletivos para receptores acoplados à proteína G (RAPG) consiste no desafio e paradigma da Química Medicinal em face da alta homologia entre as seqüências de aminoácidos dos principais domínios de reconhecimento molecular desta família de receptores. Trabalhos da literatura apontam que derivados contendo a subunidade 2-metóxfenilpiperazina (2-MFPZ) são reconhecidos pelos receptores 5HT_{1A}, α_1 e D₂, refletindo no perfil farmacológico de fármacos de diferentes classes terapêuticas. Estudo desenvolvido por Steen e cols¹ demonstrou a modulação não linear da afinidade de derivados 1,4-benzodioxinilpiperazínicos (**A**) (análogos rígidos da 2-MFPZ) pelo receptor 5HT_{1A}, variando a série alquílica homóloga, otimizada para 6 ou 8 átomos de carbono. Em adição, trabalhos desenvolvidos por López-Rodrigues e cols² revelaram a influência de espaçadores metilênicos (1 a 4) em 2,5-pirrolidinodionas (**B**) contendo 2-MFPZ como grupo farmacofórico.



Visando a compreensão da influência de grupos hidrofóbicos na modulação da afinidade da subunidade 2-MFPZ por RAPG *i.e.* 5-HT_{1A}, α_1 e D₂, descrevemos neste trabalho os resultados relacionados à síntese de novos derivados *N*-(1-alkil)-*N*-[4-(2-metóxfenil)]piperazínicos variando o grupo alquílica em uma série homóloga de 1 a 6 e 8 átomos de carbonos saturados.

Resultados e Discussão

A metodologia sintética empregada na síntese dos derivados-alvo compreendeu a mistura do haleto de alquílica (1 mmol), seguida da adição da fenilpiperazina (2 mmol), trietilamina (2 gotas) e acetonitrila (3 gotas) em um tubo de ensaio. O sistema reacional foi colocado em um béquer contendo alumina e exposto

à radiação microondas em um forno doméstico, durante 30 segundos (2 x 15") a 50% de potência. A mistura foi transferida para coluna cromatográfica e eluída com clorofórmio etanol fornecendo os derivados-alvo em excelentes rendimentos (Tabela 1).

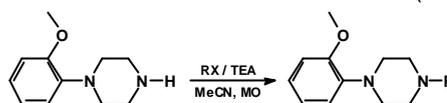


Tabela 1 – Monoalquilação da 2-metóxfenilpiperazina com haletos de alquílica sob radiação microondas

Entrada	RX ^a	Rendimento (%)
1	Metila	60
2	Etila	98
3	Propila	86
4	Butila	99
5	Pentila	98
6	Hexila	93
7	Octila ^b	97

^a X = Iodetos; ^b Brometo.

A metodologia forneceu os produtos desejados em excelentes rendimentos, com exceção do derivado metilado (60%) em função do ponto de ebulição do iodeto de metila (41 - 43°C), cuja elevação da temperatura diminui a concentração do haleto no meio reacional. Novos procedimentos estão sendo planejados para otimização deste resultado sem o aumento da concentração do haleto a fim de evitar a formação de produtos quaternários.

Conclusões

A metodologia empregada permitiu a obtenção dos compostos-alvo em rendimentos e pureza satisfatórios. A avaliação farmacológica *in vitro* para os derivados compreende a perspectiva deste trabalho a fim de validar o planejamento estrutural destes compostos bioativos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB pela concessão de Bolsa PIBIC-CNPq à R.O. Silva.

¹ Steen *et al.*, J. Med. Chem., **1993**, 36, 2751-2760.

² López-Rodrigues *et al.*, J. Med. Chem., **1999**, 42, 36-49.

