

Síntese Regioseletiva de Novas 1,8-Naftiridinas 2,5,7-Trissubstituídas

Rosália Andrighetto (PG),¹ Helio G. Bonacorso (PQ)*,¹ Nicolás Krüger (IC),¹ Jussara Navarini (PG),¹ Éverton P. Pittaluga (PG),¹ Marcos A. P. Martins (PQ),¹ Nilo Zanatta (PQ)¹

¹Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 - Santa Maria, RS. *E-mail heliogb@base.ufsm.br (H.G. Bonacorso)

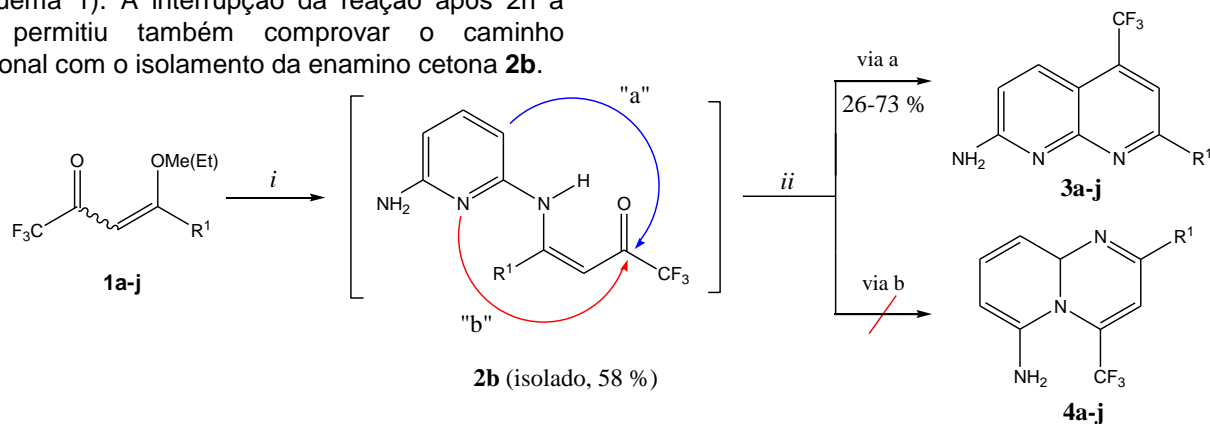
Palavras Chave: Naftiridinas, Reações de Ciclocondensação, Regioseletividade.

Introdução

Naftiridinas e seus derivados são importantes heterociclos di-nitrogenados devido à sua presença em muitas estruturas que têm sido isoladas a partir de substâncias naturais e que apresentam bioatividade comprovada.¹ As 1,8-naftiridinas tem merecido especial interesse, uma vez que o arranjo dos átomos de nitrogênio é ideal para a quelação de cátions de diversos metais.^{2,3} A síntese de 1,8-naftiridinas trifluorometiladas e derivados tem sido pouco explorada, sendo assim, a incorporação do grupo trifluorometila em uma variedade de 2-amino-1,8-naftiridinas pode fornecer intermediários altamente desejáveis para a síntese de novos fármacos. Considerando também a importância dos heterociclos trifluorometilados, o objetivo deste trabalho é relatar a síntese regioseletiva de uma série inédita de 1,8-naftiridinas (**3**) a partir de reações convencionais de β-alcoxivinil trifluorometil cetonas (**1**)⁴ com 2,6-diaminopiridina.

Resultados e Discussão

Os trifluoracetil enoletéres **1a-j**,⁴ quando adicionados à 2,6-diaminopiridina, em metanol como solvente, em razão molar de 1:1, respectivamente, à 0 °C por 2h, e posterior refluxo por 24h, conduziram a síntese regioseletiva de 7-alkil(aril/heteroaril)-2-amino-5-trifluorometil-1,8-naftiridinas (**3a-j**) e não de aminopirimidinas (**4a-j**), em rendimentos de 26-73 % (Esquema 1). A interrupção da reação após 2h a 0°C permitiu também comprovar o caminho reacional com o isolamento da enamino cetona **2b**.



1-4	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
R ¹	H	Me	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-FPh	4-BrPh	4-NO ₂ Ph	2-Furil	2-Tienil

Esquema 1. Síntese de 7-alkil(aril/heteroaril)-2-amino-5-trifluorometil-1,8-naftiridinas (**3a-j**).

Além da regioseletividade na reação de heterociclização, este método permite a fácil introdução, em uma única etapa reacional de três substituintes simultaneamente: o grupo CF₃ na posição 5, diferentes substituintes na posição 7 e um grupo amino livre na posição 2 do heterociclo, propiciando assim, reações de derivatização para a síntese de compostos com interesse farmacológico.

Conclusão

Este trabalho apresenta uma metodologia nova, convencional, simples e conveniente para a preparação regioseletiva de uma série inédita de 2-amino-1,8-naftiridinas (**3a-j**), empregando reações de ciclocondensação direta de β-alcoxivinil trifluorometil cetonas (**1a-j**) e 2,6-diaminopiridina, sob condições brandas e rendimentos razoáveis.

Agradecimentos

CNPq-CAPES-FATEC

- (1) Mekheimer, R.A.; Hameed, A.M.A.; Sadek, K.U. *ARKIVOC* **2007**, *xiii*, 269.
- (2) He, C.; Lippard, S.J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8245.
- (3) Paudler, W.W.; Sheets, R.M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, *33*, 147.
- (4) Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Martins, M.A.P.; Lourega, R.V.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.