

Estudos de otimização da obtenção de 1-*t*-butoxicarbonil-4-carboxilpiperidina, um intermediário chave na síntese de novos candidatos a fármacos anticolinesterásicos

Maria Cecília Rodrigues Simões^{1,2} (PG)*, Marcella Soares Moreira¹ (IC), Flávia Pereira Dias Viegas^{1,2} (PG) e Claudio Viegas Junior¹ (PQ)
*e-mail: maricecirod@yahoo.com.br

¹LFQM - Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG, Alfenas-MG

²Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG

Palavras Chave: anticolinesterásicos, oxidação.

Introdução

Estudos anteriores do nosso grupo, visando à síntese de novos inibidores de acetilcolinesterase com perfil de ação e padrão estrutural inovadores levaram à descoberta do protótipo **LFQM-18** (**7**, Figura 1) com significativas atividades anticolinesterásica e antiinflamatória. A aplicação da rota sintética para outros análogos funcionalizados levou-nos à necessidade de otimização da etapa-chave de oxidação para obtenção do aldeído **9** (Figura 2), que não se mostrou satisfatoriamente reproduzível para alguns compostos-alvo desejados.

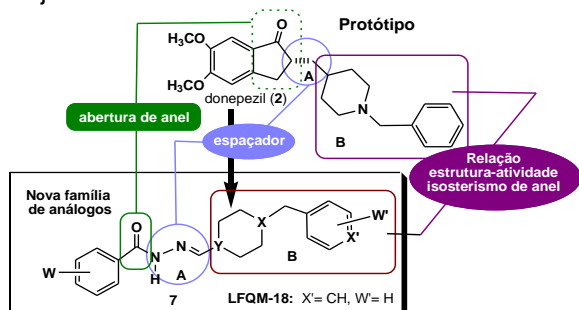


Figura 1: Rota sintética de obtenção do protótipo **LFQM-18**.

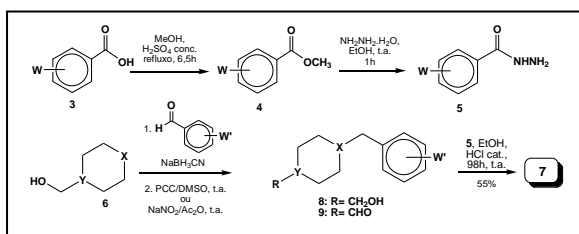


Figura 2: Rota sintética de obtenção da série **7**

Resultados e Discussão

Em um trabalho de revisão refinado, buscaram-se novas técnicas de oxidação a serem aplicadas ao álcool 1-benzil-piperidinometanol previamente sintetizado (**6** Figura 2), as quais estão descritas na Tabela 1. As mesmas foram aplicadas, buscando-se a técnica mais rápida, com menor custo e maior rendimento.

34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1: Reações de oxidação e agentes oxidantes utilizados

Reação	Oxidante	Condições Reacionais
1	NaNO ₂ /Ac ₂ O	t.a., 16 h
2	DCC, piridina, CF ₃ COOH	DMSO, 20°C, N ₂ , 7 h
3	V ₂ O ₅ /O ₂	tolueno, 100°C, O ₂ , 48 h
4	N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO)	tolueno, NaHCO ₃ , I ₂ , 20°C, 7 h
5	Clorocromato de piridina (PCC)	DMSO, t.a., 8 h
6	Clorocromato de piridina (PCC)	CH ₂ Cl ₂ , t.a., 8 h
7	Perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP)	CH ₂ Cl ₂ , NMO, t.a. 3 h
8	Dess Martin periodinano (DMP)	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, N ₂ , 1 h
9	COCl ₂ , DMSO	CH ₂ Cl ₂ , -70 °C, Et ₃ N, 2 h
10	N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO)	tolueno, NaHCO ₃ , I ₂ , 20°C, 7 h

A análise dos espectros de infravermelho para as reações descritas (**1-9** Tabela 1) evidenciou que a oxidação do álcool 1-benzil-piperidinometanol não ocorria de maneira reproduzível e com rendimentos baixos, e em alguns casos levando ao ácido carboxílico correspondente e em outros com recuperação do material de partida intacto, o que atribuído, possivelmente, à influência do átomo de N do anel piperidínico. O derivado N-protetido pelo grupo *t*-butoxicarbonila (**10** Tabela 1) foi submetido à reação com TEMPO, levando ao aldeído desejado com rendimento de 96%.

Conclusões

A realização das reações de oxidação permitiu completar com sucesso a rota sintética proposta, validando-a e tornando possível o posterior desenvolvimento da série análoga ao protótipo **LFQM-18**. A ampliação da série-alvo está em andamento visando à otimização das propriedades farmacológicas e o acesso a novos compostos mais ativos e inovadores, além do estudo de relação estrutura-atividade.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPEMIG, CNPQ, CAPES, INCT-INOFAR e UNIFAL-MG.

Viegas Jr., C.; et.al. *Mini Rev. Med. Chem.* **2005**, 5(10)
Forlenza, V.O.; *Rev. Psiq. Clín.*, **2005**, 32 (3); 137-148.
Michaelis, M. L.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 304, 897.