

Síntese de Diidropirimidinonas modificadas via Reação Multicomponente de Biginelli

Vitoria de Souza F. da Silva (PG)¹, Jonatas S. de Souza (IC)¹, Cedric S. Graebin (PQ)^{1*}.

¹ Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal, Instituto de Química, UFRRJ.

cedric@ufrj.br

Palavras Chave: Dihidropirimidinona, Quinazolinona, Biginelli, Reação Multicomponente.

Introdução

A malária é uma doença negligenciada, infecciosa, febril e potencialmente grave, causada pelo parasita do gênero *Plasmodium*. Pode ser transmitido ao homem pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles* infectados, pelo compartilhamento de seringas, transfusão de sangue ou de forma congênita.¹ As Reações Multicomponentes (RMC) são reações que partem de três ou mais reagentes, de modo a se obter um único produto final que contenha todos ou a maior parte dos átomos envolvidos em sua formação. As RMCs possuem uma grande economia atômica, maior eficiência na síntese e uma menor geração de resíduos, indo ao encontro de um dos princípios da química verde. A reação de Biginelli é uma reação multicomponente de ciclocondensação catalisada por um ácido, que na sua forma clássica utiliza acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, através do refluxo em etanol, obtendo-se uma diidropirimidinona (DHPMs) como produto final. DHPMs são estruturas interessantes devido a sua diversidade de ações farmacológicas. Em trabalhos anteriores do grupo foram sintetizadas três diidropirimidinonas ativas *in vitro* contra cepas do *Plasmodium*, não tóxicas com índice de seletividade maior que 10, tornando-se assim protótipos para o atual trabalho a fim de otimizar as estruturas e criar uma biblioteca de moléculas.

Resultados e Discussão

A partir das variações de reagentes na síntese de Biginelli foram obtidas vinte e três moléculas, sendo dezenove diidropirimidinonas (DHPMs) e quatro quinazolinonas (QNs).

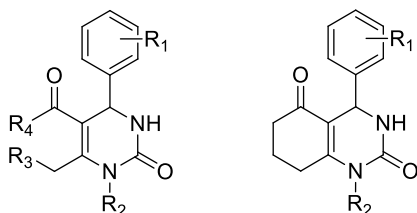


Figura 1. Estruturas gerais de DHPMs e QNs

R₁ = Cl, Br e OCH₃; R₂ = CH₃ e Fenil

R₃ = CH₃ e Cl; R₄ = OCH₂CH₃, NH₂ e NH-fenil

As reações foram realizadas em Vials com tampa de rosca e agitador magnético e aquecidos na chapa de aquecimento à 75°C, controladas por um sensor de temperatura. Os compostos obtidos foram purificados através de uma fervura com etanol e filtrados por filtração à vácuo. Os produtos foram secos em temperatura ambiente em placas de Petri, parcialmente seladas. Os rendimentos dos produtos variaram entre 85% e 3%. A confirmação das estruturas foi realizada através de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C e Infravermelho. Os ensaios para verificação de atividade antiparasitária encontram-se em andamento.

Conclusões

A metodologia empregada é eficaz e simples, possibilitando o uso de reagentes de fácil acessibilidade comercial, permitindo assim um alto grau de diversificação estrutural e a obtenção de compostos diferenciados com bons rendimentos. O mesmo é válido para a etapa de purificação dos produtos, onde o solvente utilizado pôde ser empregado para os diferentes tipos de compostos com sucesso.

Agradecimentos

À Capes, CNPq e a FAPERJ pelo auxílio financeiro.

¹ <https://agencia.fiocruz.br/malaria>, acessado em 02 de agosto de 2018.

² ROGÉRIO, K. R. et al. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas, Rev. Virtual Quim., 2016, Rio de Janeiro.

³KAPPE, C. O. The Biginelli Reaction. In: Zhu, J. Bienarmé, H. (Eds.). Multicomponent Reactions. Weinhein: Wiley, 2005, Cap. 4, pp. 95-120.

⁴ KAPPE, C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type — a literature survey. Eur. J. Med. Chem, 2000, Austria.

⁵ ROGÉRIO, K. R. Síntese de novas Dihidropirimidinonas e pirrolo [3,4-d]-pirimidinonas visando compostos com atividade antiparasitária. 2015. Tese (mestrado em Química). Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.