

Síntese de novas diidropirimidinonas e pirrolo[3,4-d]-piriminodionas visando compostos com atividade antiparasitária

Kamilla R. Rogerio (PG)^{1*}, Luíza H. P. Domingues (IC)¹, Cedric S. Graebin (PQ)¹, Leonardo J. M. Carvalho (PQ)²; ka.quimica@gmail.com

¹ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – ICE – DEQUIM- BR 465, Km 7–Seropédica–Rio de Janeiro–CEP 23890-971

² Fundação Oswaldo Cruz - IOC - Av. Brasil 4365 - Pavilhão Leônidas Deane - Departamento de Imunologia Manguinhos - 21040900 - Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Palavras chave: diidropirimidinonas, biginelli, reação multicomponente

Introdução

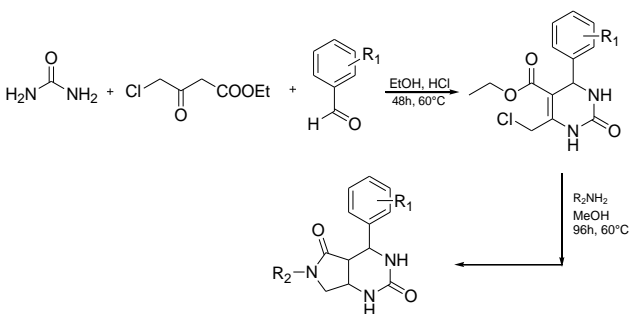
Reações multicomponente são, por definição, reações que partem de três ou mais reagentes, de modo a se obter um produto final que, de preferência, contenha todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos em sua formação, é uma reação do tipo *one pot*.⁶

Nos últimos anos o interesse pelas diidropirimidinonas (DHPM) obtidas a partir da reação multicomponente de Biginelli cresceu devido a descoberta de seu amplo espectro biológico, que inclui moléculas com atividade antiviral¹, anticancerígena², antifúngica³, antimalárica⁴, leishmanicida⁵, dentre outras, sendo possível obterem-se compostos de grande complexidade estrutural em poucas etapas de síntese.⁶

As pirrolo[3,4-d]-piriminodionas podem ser obtidas a partir das DHPM em uma ciclização *one-pot*, ampliando ainda mais a diversidade estrutural destes heterociclos gerando estruturas com potencial atividade biológica.

Resultados e Discussão

A síntese das DHPM foi realizada de acordo com o protocolo estabelecido por Kappe e colaboradores (2002). Posteriormente a presença do cloro permitiu a utilização de aminas numa reação *one-pot* de substituição nucleofílica e posterior ciclização.



R₁ = grupos ativadores e desativadores do anel aromático
R₂ = benzil, feniletil

Esquema 1: Rota sintética utilizada

Os rendimentos de síntese podem ser observados na tabela 1, a pureza foi verificada através de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a elucidação estrutural realizada através das técnicas de infravermelho com transformada de Fourier e ressonância magnética nuclear.

Tabela 1: Rendimento de síntese

Grupo R ₁	Rendimento (%)	Grupo R ₂	Rendimento (%)
H	30	Feniletil	64
		Benzil	62
2-Cl	39	Feniletil	55,6
		Benzil	10,3
2-OMe	66	Feniletil	67
		Benzil	43
3-OMe,4-OH	60	Feniletil	50
		Benzil	45
4-OMe	22	Feniletil	68,8
		Benzil	40
3-Br	38	Feniletil	54
		Benzil	70
4-Cl	24	Feniletil	64
		Benzil	70
4-Br	17	Feniletil	49
		Benzil	40
3,4,5 - OMe	63	Feniletil	35
		Benzil	84,4
2,4 - OMe	49	Feniletil	54
		Benzil	64,2
3,4 - OMe	53	Feniletil	54
		Benzil	64,2

Conclusões

A rota sintética escolhida proporciona a síntese das moléculas alvo com elevado grau de pureza de acordo com resultados obtidos através de HPLC, Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C e com rendimentos suficientes para serem encaminhados para testes biológicos.

Agradecimentos

À Capes, CNPq e a FAPERJ pelo auxílio financeiro.

¹ Kim, J.; Ok, T.; Park, C.; So, W.; Jo, M.; Kim, Y.; Seo, M.; Lee, D.; Jo, S.; Ko, Y.; Choi, I.; Park, Y.; Yoon, J.; Ju, M. K.; Ahn, J.; Kim, J.; Han, S. J.; Kim, T. H.; Cechetto, J.; Namc, J.; Liuzzi, M.; Sommer, P.; No, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 2522-2526.

² Raju, B. C.; Rao, R. N.; Suman, P.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; Shaik, T. B.; Kalivendi, S. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 2855-2859

³ Singh, O. M.; Singh, S. J.; Devi, M. B.; Devi, L. N.; Singh, N. I.; Lee, S. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 6462-6467.

⁴ Chiang, A.N. et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 17 (2009) 1527-1533

⁵ Singh, N. *et al*, *Parasitol Res* (2009) 105:1317-1325

⁶ Batalha, P.N.; *Rev. Virtual Quim.*, 2012, 4 (1), 13-45