

Síntese de Novas 1-(3-aryl-4,5-diidro-isoxazol-5-il-metil)-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-onas *via* reações de cicloadição 1,3-dipolares

Nilo Zanatta (PQ)*¹, Simone S. Amaral (PG)¹, Darlene C. Flores (PQ)¹, Carolini F. Bacim (IC)¹, Helio G. Bonacorso (PQ)¹, Alex F. C. Flores (PQ)¹ e Marcos A. P. Martins (PQ)¹.

¹Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97.105-900, Santa Maria, RS, Brazil, Fax: +55 55 220 8031, E-mail: zanatta@base.ufsm.br.

Palavras Chave: cicloadição 1,3-dipolar, isoxazóis e triclorometil pirimidinas.

Introdução

Nucleosídeos não-naturais são importantes agentes terapêuticos no tratamento de doenças proliferativas.¹ As modificações estruturais no anel pirimidínico (ou purínico) e na furanose desses compostos naturais têm se mostrado eficientes na síntese de análogos biologicamente ativos.¹ As reações de cicloadição 1,3-dipolares permitem a inserção simples e direta de esqueletos heterocíclicos de cinco membros na obtenção de isoxazolidinil nucleosídeos e/ou de isoxazolidinil dideoxinucleosídeos.² Sendo assim, como uma extensão dos trabalhos desenvolvidos pelo NUQUIMHE³ apresentamos a síntese de novas 1-(3-aryl-4,5-diidro-isoxazol-5-il-metil)-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-onas (**3a-c**) através de reações de cicloadição dipolares entre óxidos de nitrila aromáticos e a 1-alil-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (**1**).

Resultados e Discussão

A estratégia empregada para a síntese das isoxazolidinil pirimidinonas (**3a-c**) foi baseada no fechamento do anel isoxazolidínico através de reações clássicas de cicloadição 1,3-dipolares entre óxidos de nitrila e um alceno, a 1-alil-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (**1**).

A pirimidinona (**1**) foi obtida segundo os procedimentos desenvolvidos previamente em nossos laboratórios.⁴

Os óxidos de nitrila foram sintetizados *in situ* a partir da oxidação das oximas **2a-c** utilizando NCS e trietilamina como catalisador.

As reações são regioespecíficas e seguem o padrão descrito na literatura. Sendo assim, o carbono da nitrona se adiciona ao carbono menos impedido do alceno e o oxigênio da nitrona ao carbono mais impedido do alceno. A regioquímica foi confirmada por RMN de ¹H. O sinal referente ao hidrogênio 5 do anel isoxazolidínico é um multiplete de integração um na região de 5,1 ppm. Esse sinal é típico de hidrogênios ligados a oxigênios para todos os compostos aqui apresentados.

As condições reacionais encontram-se em fase de otimização.

Esquema 1

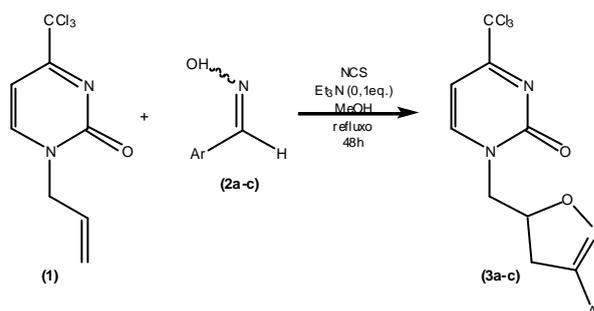


Tabela 1. Rendimentos dos compostos **3a-c**

| Composto | Ar | Rendimento (%) |
|-----------|---------------|----------------|
| 3a | Ph | 6* |
| 3b | <i>p</i> -OMe | 85 |
| 3c | <i>o</i> -Me | 5* |

* Condições necessitam de otimização

Conclusões

As 1-(3-aryl-4,5-diidro-isoxazol-5-il-metil)-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-onas (**3a-c**) foram obtidas através de reações de cicloadição [3+2] entre a 1-alil-4-triclorometil-1H-pirimidin-2-ona (**1**) e os óxidos de nitrila aromáticos de maneira regioespecífica. As condições reacionais ainda necessitam de otimização

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro do CNPq, CAPES e FAPERGS.

¹ Fisher, R.; Drucková, F.; Fisera, L.; Rybár, A.; Hametner, C.; Cyranski, M. K. *Synlett* **2002**, 7, 1113.

²Kanemasa, S. *Synthesis* **2002**, 9, 1371.

³(a) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. C. F. *Synlett* **2005**, 3079. (b) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. C. F.;

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Bonacorso, H. G.; Martins. M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573.

⁴Faoro, D. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, 2002.