Síntese do Novo Precursor de Antagonista dos Receptores da Angiotensina II Contendo a Porção Fenoxifeniltetrazol

Luciana B. P. Souza (PG)[*1], Antonio C. Joussef (PQ)[1] e Emerson Meyer (PQ)[2] lucianaboer@qmc.ufsc.br

[1]*Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC.*
[2]*Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – CE.*
Palavras Chave: *Sistema Renina-Angiotensina, Piridazinona, Tetrazol.*

Introdução

O sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha um importante papel na regulação cardiovascular e na manutenção da pressão arterial. A angiotensina II (AII) é o hormônio ativo do SRA, mediando uma série de funções fisiológicas através da estimulação de receptores específicos, designados como AT_1 e AT_2. O receptor AT_1 media a maioria das funções fisiológicas conhecidas da AII, como vasoconstrição e liberação de aldosterona. O papel desempenhado pelo receptor AT_2 é menos compreendido, porém há hipóteses de que este receptor pode contrabalançar alguns dos efeitos da AII mediados pelo receptor AT_1, além do desenvolvimento e reparo de tecidos.[1]

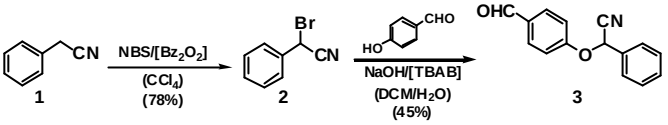
Antagonistas com a capacidade de bloquear tanto os receptores AT_1 quanto os receptores AT_2 (os chamados antagonistas balanceados) têm sido bastante desenvolvidos Existe a possibilidade de que tais antagonistas possam ser mais efetivos que antagonistas AT_1-seletivos no tratamento da hipertensão.[2]

Tendo em vista o grande interesse existente no desenvolvimento de antagonistas com essa atividade dual, planejamos uma rota sintética onde um espaçador do tipo fenoxifenil, encontrado em alguns destes antagonistas balanceados, pudesse ser incorporado ao sistema piridazinônico.

Resultados e Discussão

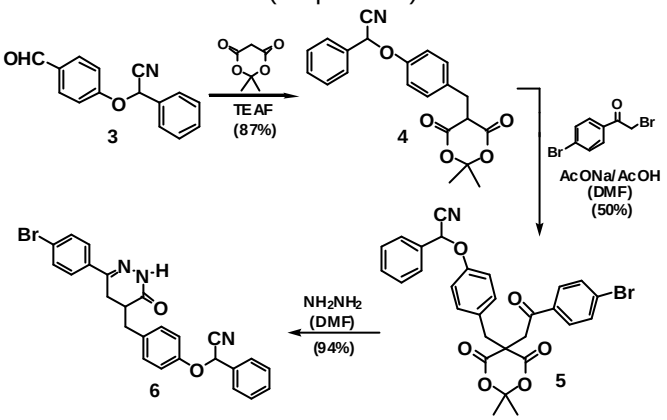
De acordo com a metodologia descrita por Tóth para a preparação de sistemas piridazinônico, a natureza do espaçador é determinada pela estrutura do aldeído a ser condensado com o ácido de Meldrum, já na primeira etapa sintética, tendo necessidade da preparação de um aldeído já possuidor da porção fenoxifenil.[3,4]

Com isso em mente efetuamos a halogenação benzílica da fenilacetonitrila (**1**), com NBS na presença de uma quantidade catalítica de peróxido de benzoíla, obtendo-se o respectivo brometo (**2**) com grau de pureza de 78% (determinado por ^{1}H RMN). Por sua vez, a alquilação do 4-hidroxibenzaldeído com o haleto **2**, sob condições de transferência de fase, levou ao produto desejado **3**, conforme mostrado no esquema 1.[5]



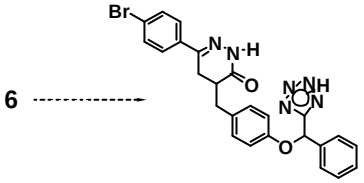
Esquema 1

Na etapa de condensação, o ácido de Meldrum foi tratado com o aldeído **3**, em TEAF. A alquilação do derivado formado (**4**) com brometo de 4-bromofenacila e subseqüente tratamento com hidrazina levou à respectiva 4,5-dihidropiridazinona (**6**) com bom rendimento (Esquema 2).



Esquema 2

Para a conversão da nitrila no isóstero ácido tetrazol, faremos uso de metodologias já bem estabelecidas na literatura tais como NaN_3/NH_4 ou azoteto de tributilestanho (Esquema 3). [6]



Esquema 3

Conclusões

Todos os intermediários forneceram dados analíticos satisfatórios, comprovando a eficácia da estratégia sintética aplicada na construção do referido modelo.

Agradecimentos

DQ/UFSC, CNPq, FUNCITEC

[1]Wexler, R. R.; et al., *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 625-656.
[2] Walsh, T. F.; et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 1151-1154.
[3]Tóth, G., et al, *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 3067-3074.
[4]Tóth, G., et al, *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 3513-3523.
[5]Meyer, E., et al, *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 783-793.

[6]Duncia, J.V.; et al, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2395-2400.