

## Síntese de Novos Inibidores da Diidrofolato Redutase como Potenciais Antibióticos.

Marta Gonçalves dos Santos<sup>a</sup>(PG), Flavia Martins da Silva<sup>b</sup> (PQ) e José Daniel Figueroa-Villar<sup>\*a</sup> (PQ) [figueroa@ime.eb.br](mailto:figueroa@ime.eb.br)

1. Núcleo de Química Medicinal, Departamento de Química Instituto Militar de Engenharia, Praça General Tibúrcio 80, 22290-270, Rio de Janeiro, RJ. 2. Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal de Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ).

Palavras Chave: Pirimidinas, antibióticos, DHFR.

### Introdução

As 2,4-diaminopirimidinas são conhecidos inibidores da diidrofolato redutase (DHFR) usados como antibióticos, antineoplásicos e antiparasitários. Na atualidade existe um grande número de microorganismos mutantes que são resistentes a este tipo de compostos, principalmente devido a sua dificuldade em substituir o ácido fólico no sítio ativo da DHFR mutante. Esta dificuldade está relacionada com a baixa flexibilidade de alguns destes compostos, o que impede sua ligação eficiente no sítio ativo da DHFR.<sup>1</sup> Neste trabalho é mostrada a síntese de uma série de 2,4,6-triminopirimidinas altamente flexíveis e que apresentam uma promissora atividade biológica por inibição da DHFR de bactérias.

### Resultados e Discussão

Os compostos planejados para síntese neste trabalho foram os análogos da pirimetamina com três carbonos separando o anel pirimidínico do anel benzênico. Este tipo de composto apresenta uma grande flexibilidade na cadeia lateral, o que permite sua acomodação no sítio ativo das DHFR que apresentam mutação de resíduos serina no seu sítio ativo pelas mais volumosas asparaginas.<sup>1</sup>

Os diversos compostos foram preparados de acordo com o esquema sintético mostrado na Figura I. Os cinamaldeídos não comerciais foram preparados por condensação em meio básico de acetaldeído com os correspondentes benzaldeídos. O rendimento desta reação, que não foi otimizado, ficou sempre perto de 40%. Surpreendentemente, a condensação dos cinamaldeídos com malononitrila na presença de piperidina forneceu também rendimentos moderados. Com aldeídos menos flexíveis, esta condensação fornece rendimentos acima de 80%. A redução seletiva da dupla ligação carbono-carbono conjugada com os grupos nitrila foi obtida em bons rendimentos usando boroidreto de sódio em acetato de etila, em condições anidras e a temperatura ambiente. A condensação do produto reduzido com cloridrato de aminoguanidina finalmente fornece as 2,4,6-triminopirimidinas em rendimento global variando entre 5 e 10%.

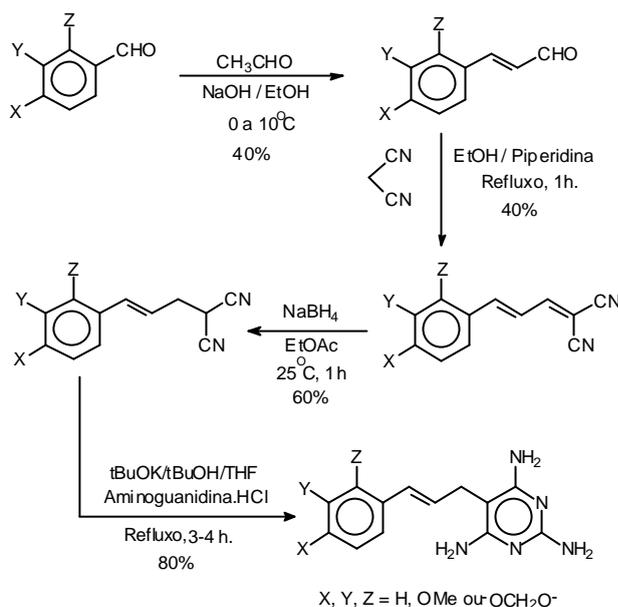


Figura I. Síntese de 2,4,3-triaminopirimidinas.

Estes compostos mostraram maior atividade antibiótica que a pirimetamina quando testados *in vitro* contra bactérias Gram positivas e negativas, principalmente *E. coli*.

### Conclusões

O procedimento para a síntese de 2,4,6-triaminopirimidinas derivadas do cinamaldeído permite a obtenção dos produtos desejados em a 10% de rendimento global. Esta metodologia deve ser otimizada para permitir a realização de estudos mais detalhados da atividade biológica destes compostos, que se mostram como antibióticos promissores.

### Agradecimentos

Agradecemos o auxílio financeiro e as bolsas fornecidas por CNPq, FAPERJ e CAPES.

<sup>1</sup> Delfino, R. T.; Santos-Filho, O. A.; Figueroa-Villar, J. D. *Bioph. Chem.* **2002**, *98*, 287.