

Síntese de uma nova família de potenciais depressores do sistema nervoso central: 5-cloro-5-benzil-barbituratos

Andréia Aguiar Vieira (PG), José Daniel Figueroa Villar* (PQ).

Instituto Militar de Engenharia – IME, Departamento de Engenharia Química (figueroa@ime.eb.br).

Palavras Chave: 5-cloro barbituratos, epilepsia, cloração.

Introdução

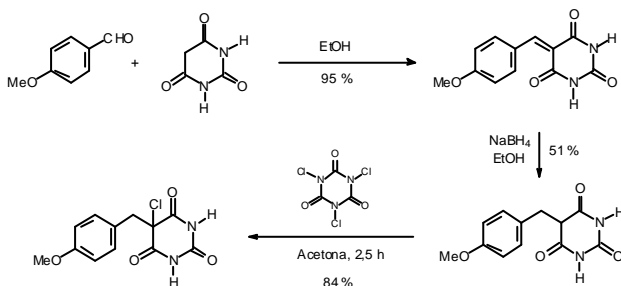
A epilepsia é um distúrbio muito comum que afeta 0,5-1% da população. O evento característico na epilepsia é a convulsão. Em geral, não existe nenhuma causa reconhecível, embora surja freqüentemente após alguma lesão cerebral, como traumatismo, infecção, crescimento de tumor ou outros tipos de doenças neurológicas.¹

Os fármacos estabelecidos utilizados como antiepilépticos mais importantes são a fenitoína, a carbamazepina, o valproato, a etossuximida e o fenobarbital (barbiturato).^{2,3} Todos estes fármacos são usados desde muitos anos, devido ao fato de ter poucas pesquisas para o descobrimento de novos medicamentos para o tratamento da epilepsia.¹

Neste trabalho reportamos a síntese eficiente de um novo tipo de barbiturato.

Resultados e Discussão

A preparação de 5-cloro-5-benzil-barbituratos foi conduzida de acordo com a rota sintética apresentada na Figura 1 para o derivado *para*-metoxilado.



A reação de ácido barbitúrico com aldeídos aromáticos em etanol a temperatura ambiente ou sob aquecimento fornece em poucos minutos os barbiturilidenos puros por simples filtração da mistura reacional em altos rendimentos. Esta reação é uma condensação de Knoevenagel que acontece eficientemente em meio neutro.

O barbiturilideno é reduzido utilizando um excesso de boroidreto de sódio (NaBH_4) em suspensão em etanol durante 30 minutos, seguido de neutralização com HCl (6N). O produto reduzido é assim precipitado e obtido na sua forma pura por simples filtração e lavagem.

Na ultima etapa o produto reduzido é clorado utilizando ácido tricloroisocianúrico (ATIC) na proporção de 1:1 em acetona e em um tempo de reação de 2 horas e 30 minutos. O produto clorado foi extraído da mistura reacional com acetato de etila e facilmente purificado por filtração em sílica usando uma mistura de acetato de etila e hexano (3:7) como eluente.

O produto final é facilmente caracterizado por RMN de ^1H , onde apresenta um singlete (2H) em 11-11,5 ppm referente aos NH do anel pirimidínico e um singlete (2H) em 3,5 ppm referente ao CH_2 benzílico. O espectro de RMN de ^{13}C apresenta como sinal característico o do carbono (C-5) por volta de 65 ppm.

O espectro de FTIR apresenta absorções próximas a 1740 cm^{-1} , as quais foram atribuídas ao estiramento de $\text{C}=\text{O}$ do heterociclo, indicando que não houve cloração das carbonilas com aromatização do anel pirimidínico.

A síntese de novos barbituratos halogenados utilizando outros aldeídos aromáticos está em andamento para avaliação da sua atividade anticonvulsiva e depressora do sistema nervoso central.

Conclusões

A metodologia aplicada, ainda sem ter sido otimizada, mostrou-se eficiente na síntese de derivados clorados de barbituratos, constituindo de apenas três simples etapas, utilizando reagentes de baixo custo, fácil acesso e manipulação e com rendimento global da ordem de 40 a 50 %.

Os 5-cloro-5-benzil-barbituratos sintetizados, que representam uma família inédita de barbituratos, serão avaliados como potenciais agentes anticonvulsivantes, sedativos e hipnóticos.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ pelo apoio financeiro.

¹ Rang H. P.; Dale M. M, K. e Hitter J. M. Farmacologia, 4º ed., **2001**, 448.

² Gunasekaran S.; Kumar T. R. e Ponnusamy S. *Spectrochimica Acta Part A*. **2006**, 1041.

³ Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica, 10ª ed, **2003**.