

# Análise Conformacional de Compostos de Biginelli com Atividade Antineoplásica

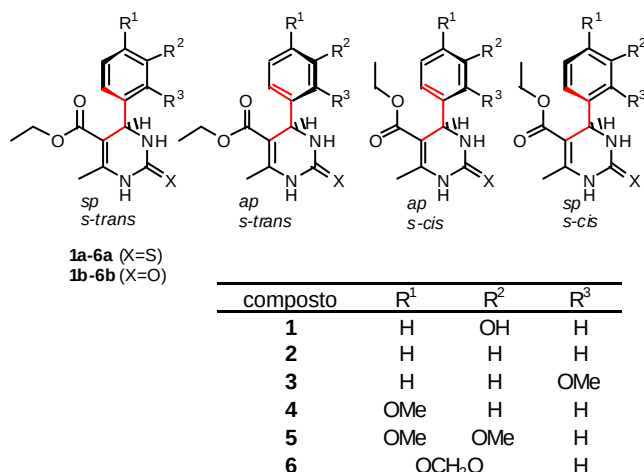
Marcelo Volpato (IC) e Luiz Antonio Mazzini Fontoura (PQ)\* [lmazzini@uol.com.br](mailto:lmazzini@uol.com.br)

Curso de Química, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)

Palavras Chave: análise conformacional, diidropirimidinonas, monastrol, AM1

## Introdução

A reação de Biginelli é uma condensação tricomponente conduzida em procedimento *one-pot* envolvendo um composto 1,3-dicarbonílico, uréia ou tiouréia e um aldeído fornecendo como produto uma 3,4-diidro-2(1*H*)-pirimidinona multifuncionalizada (DHPM). Desde os anos 80, o interesse nas DHPM tem aumentado devido a sua similaridade estrutural com as diidropiridinas (DHP), conhecidos moduladores do canal de cálcio. Mais recentemente, foi constatado que as DHPM também possuíam atividade antineoplásica<sup>1,2</sup>. Neste trabalho, descrevemos a análise conformacional do monastrol (**1a**) e diversos análogos (figura 1) por modelagem molecular.



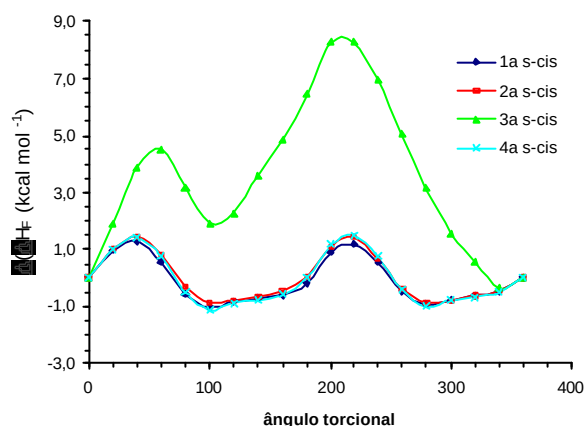
**Figura 1.** Geometrias de equilíbrio de compostos de Biginelli

## Resultados e Discussão

A liberdade conformacional dos compostos de Biginelli resulta, principalmente, da rotação do sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado e do grupo arila. No primeiro caso, há duas geometrias de equilíbrio, *s-cis* e *s-trans*, estabilizadas pela ressonância. Foram realizadas as otimizações de geometrias para as conformações de cada composto estudado pelo hamiltoniano AM1 (Spartan 02) para ângulos de diedro  $\theta$  C5-C4-C1'-C6' de 0 a 360° com incrementos de 20° em ambas as conformações, *s-cis* e *s-trans*. Exemplos típicos são mostrados na figura 2. O gráfico apresenta curvas que correspondem à rotação do grupo arila na

conformação *s-cis* do éster conjugado. Curvas semelhantes foram obtidas para a geometria *s-trans*. Qualquer que seja a inclinação da fenila, o rotâmero *s-cis* é sempre mais estável que o *s-trans*. Dois mínimos e dois máximos de energia são observados. As geometrias de equilíbrio são aquelas com  $\theta$  igual a 100 (*ap*) e 280° (*sp*). Os termos *ap* e *sp* designam a orientação do substituinte do anel aromático com relação ao hidrogênio em C4. A conversão *ap*→*sp* pode ocorrer via dois diferentes estados de transição com  $\theta$  de 40 e 220°. As barreiras rotacionais foram estimadas em ca 2,5 kcal mol<sup>-1</sup>. Nos compostos **3a** e **3b**, o rotâmero *sp* apresenta  $\theta$  igual a 340°. Uma maior diferença energética ocorre entre as geometrias de equilíbrio, sendo o rotâmero *sp* 2,2 kcal mol<sup>-1</sup> mais estável. As barreiras rotacionais foram estimadas em 2,6 e 6,3 kcal mol<sup>-1</sup>.

**Figura 2.** Calor de formação (kcal mol<sup>-1</sup>) x ângulo



torcional (graus) para a rotação do grupo arila (C5-C4-C1'-C6').

## Conclusões

A análise conformacional mostrou quatro geometrias de equilíbrio, *s-cis/ap*, *s-cis/sp*, *s-trans/ap* e *s-trans/sp*. A geometria *ap* apresenta ângulo torcional C4-C5-C1'-C6' próximo a 100°. A geometria *sp*, por sua vez, exibe diedro próximo a 280°, exceto para os compostos **3a** e **3b** cuja inclinação do grupo arila é de 340°.

\*Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; Fátima, A.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A. Carvalho, J. E.; *Bioorg. Chem.* **2006**, 34, 173.

<sup>2</sup>Desai, B.; Dallinger, D.; Kappe, C. O.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 4651.