

Determinação de Descritores Quânticos de 3,4-diidro-2(1H)-pirimidino-nas com Atividade Antiproliferativa.

Marcelo Volpatto (IC) e Luiz Antonio Mazzini Fontoura (PQ)[†] lmazzini@uol.com.br

Curso de Química, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)

Palavras Chave: diidropirimidinonas, compostos de Biginelli, descritores quânticos, B3LYP.

Introdução

O monastrol (**1a**) é um exemplo de diidropirimidinona, cuja capacidade de afetar a divisão celular é bastante conhecida, sendo assim um potencial agente anticâncer. Em trabalho recente, Russowsky e colaboradores¹ descreveram a síntese do monastrol (**1a**) e de onze análogos (Figura 1) e determinaram a atividade anti-proliferativa em sete diferentes linhagens de células humanas. Neste trabalho, foram determinados por cálculo TFD B3LYP/6-31G* (Spartan 02) as energias de HOMO e LUMO e o coeficiente de partição dos compostos **1-6**. A partir das energias de OMF², foram calculados potencial químico (μ), dureza (η) e eletrofilicidade (ω). As propriedades calculadas poderão ser correlacionadas à atividade antiproliferativa desses compostos através de um estudo de QSAR futuro.

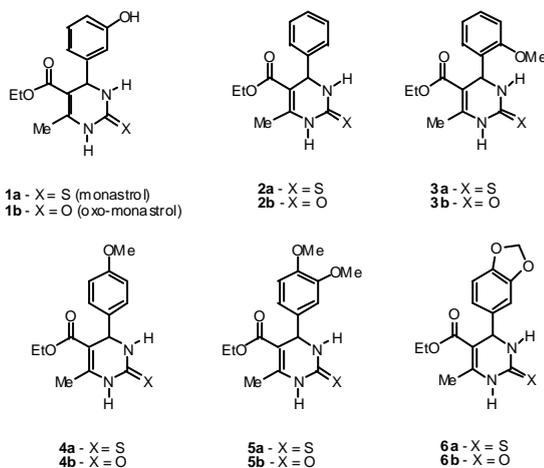


Figura 1. Diidropirimidinonas com atividade anti-proliferativa.

Resultados e Discussão

As diidropirimidinonas **1-6** apresentam quatro geometrias de equilíbrio, que resultam da rotação do grupo arila e do sistema carbonílico α,β -insaturado. Os termos *ap* e *sp* designam a orientação do substituinte do grupo arila com relação ao hidrogênio em C4. *s-trans* e *s-cis*, por sua vez, correspondem às conformações do sistema carbonílico α,β -insaturado. Alguns resultados representativos são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Potencial químico (μ), dureza (η), eletrofilicidade (ω) e coeficiente de partição ($\log P$).

Composto	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	$\log P$
1a s-cis ap	-3,72	4,31	1,60	1,29
1a s-cis sp	-3,69	4,29	1,58	1,29
1a s-trans ap	-3,74	4,29	1,63	1,29
1a s-trans sp	-3,72	4,25	1,62	1,29
2a s-cis ap	-3,67	4,26	1,58	1,68
3a s-cis ap	-3,51	4,33	1,42	1,55
1b s-cis ap	-3,58	5,04	1,27	0,15
2b s-cis ap	-3,56	5,07	1,25	0,54
3b s-cis ap	-3,35	5,03	1,11	0,41

Entre os compostos estudados, há pouca influência dos substituintes do grupo arila nas propriedades eletrônicas, o que é esperado visto que o efeito eletrônico em todos é de natureza idêntica. Para um dado composto, os valores encontrados são essencialmente os mesmos, independente da geometria de equilíbrio.

Podem ser considerados eletrófilos de moderados a fortes e de baixa dureza³. Os compostos da *série a*, X=S, apresentam μ mais baixo, são menos duros e mais eletrofilos, propriedades diretamente relacionadas a uma energia de LUMO relativamente mais baixa. Nas duas séries, o coeficiente de partição indica uma maior solubilidade em uma fase orgânica do que em fase aquosa. O $\log P$ da *série b*, entretanto, é acentuadamente mais baixo, resultado da maior facilidade de formação de ligações de hidrogênio com a água.

Conclusões

As diidropirimidinonas estudadas são eletrófilos moles. Os substituintes do grupo arila pouco modificam as propriedades eletrônicas e o coeficiente de partição. Um efeito mais acentuado é encontrado quando o enxofre do heterociclo é substituído por oxigênio.

¹Russowsky, 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.

²Parr, R. G.; Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

³Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R.;
Tetrahedron, **2002**, 58, 4417.