

Estudo de reações de N-alquilação de pirimidin-2-onas: síntese de novos análogos nucleosídicos modificados

Nilo Zanatta* (PQ), Patrícia Bulegon Brondani (PG), Fabio M. da Silva (PG), Taritza Dorn de Oliveira (IC), Helio G. Bonacorso (PQ), Marcos A. P. Martins (PQ).

Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria- UFSM, Av. Roraima, 1000, Bairro Camobi, 97.105-900, Santa Maria, RS, Brasil. *Autor: Tel./Fax: (55) 3220-8756, e-mail: zanatta@base.ufsm.br

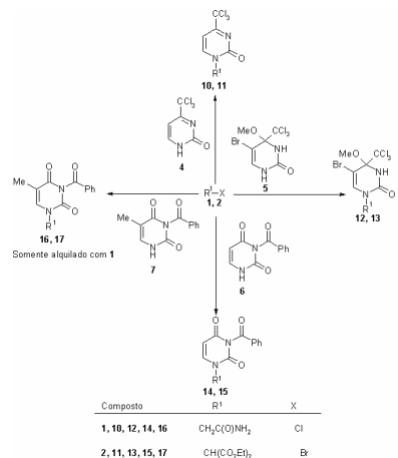
Palavras Chave: Pirimidin-2-onas, N-alquilação, análogos nucleosídicos.

Introdução

Pirimidinas tem sido alvo de constantes estudos por ocorrerem na natureza como componentes dos ácidos nucléicos (DNA e RNA), na forma de derivados de açúcares N-substituídos. A molécula de DNA é fornada por uma seqüência de nucleotídeos que, por sua vez são constituídos de uma base nitrogenada, um açúcar e um grupo fosfato¹. Nucleosídeos são formados somente pela base nitrogenada e pelo açúcar². Análogos nucleosídicos são substâncias sintéticas semelhantes aos nucleosídeos. A principal maneira de obtenção destes análogos é a N-alquilação de bases nucleosídicas (púricas ou pirimídicas). A N-alquilação de pirimidinas pode fornecer compostos com propriedades antiinflamatória, anti-cancerígena, antiradicalares, antivirais entre outras³. Com base nestas afirmações relata-se a síntese de análogos nucleosídicos acíclicos pelo método clássico de N-alquilação (haleto de alquila, base, solvente polar)

Resultados e Discussão

As reações de N-alquilação foram realizadas a partir das pirimidinonas **4-7** na presença dos agentes alquilantes **1** e **2**, K₂CO₃ e acetona ou DMF.



Esquema 1

As pirimidinonas **4** e **5** foram sintetizadas segundo dados anteriormente publicados⁴. As pirimidinonas **6** e **7**, uracila e timina respectivamente, foram

benzoiladas seguindo metodologia anteriormente publicada⁵.

As pirimidinonas **4-6** foram alquiladas satisfatoriamente. Para a pirimidinona 3-benzoiltimina (**7**) a reação de N-alquilação somente ocorreu com o agente alquilante **1**.

Tabela 1. Condições reacionais otimizadas

Pirimidina	Ag. Alq.	Solv.	T/t (°C)/(h)	Rend (%)	Prod.
4	1	Acetona	t.a/24	60	10
4	2	Acetona	t.a/16	95	11
5	1	Acetona	Refl./24	60	12
5	2	Acetona	Refl./24	60	13
6	1	Acetona	Refl./48	55	14
6	2	Acetona	t.a/16	95	15
7	1	DMF	80/48	50	16

* a base utilizada é sempre K₂CO₃.

Conclusões

As reações de N-alquilação ocorreram de forma satisfatória (com exceção da pirimidinona **7** com o agente alquilante **2**) e em bons rendimentos.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), CAPES, FAPERGS.

¹ T. L. Gilchrist. *Heterocyclic Chemistry*, 2nd Edition, Ed. Longman Scientific & Technical, 1992, 252. ² Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th Edition, Williams & Wilkins, 1995. ³ Gambacorta, A.; Tofani, D.; Loreto, M. A.; Gaspen, T.; Bernini, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6848. ⁴Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Zanatta, N. Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, 2, 118. ⁵ Frieden, M.; Giraud, M.; Reese, C. B.; Quanlai, S. J. *Chem. Soc.*, **1998**, 1, 2827.