

2-Amino-6-iodo-4-tosiloxipirimidina: um intermediário-chave versátil para a funcionalização regioseletiva de 2-aminopirimidinas

João Xavier de Araújo Júnior^{1,2,*} (PQ), Pascal Benderitter² (PQ), Jean-Jacques Bourguignon² (PQ) e Martine Schmitt² (PQ). *joaoxjr@yahoo.com.br

¹ Instituto de Química e Biotecnologia, Escola de Enfermagem e Farmácia, Universidade Federal de Alagoas, Cidade Universitária, 57072-970, Maceió, AL, Brasil; ² Laboratoire Commun 1 Institut Gilbert Laustriat (CNRS, UMR7175-LC1), 74 Route du Rhin, Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur, 67400, Illkirch, França

Palavras Chave: 2-aminopirimidinas, Sonogashira, Suzuki, paládio, microondas.

Introdução

Várias 2-aminopirimidinas polissubstituídas exibem importantes propriedades farmacológicas, como antagonistas dos receptores 5-HT₂ (**1**)¹ ou inibidores da sorbitol desidrogenase (**2**)² (Figura 1).

Recentes publicações descrevem métodos para a obtenção de 2-aminopirimidinas, de maneira geral não convergentes, para a obtenção de uma quimioteca constituída de vários derivados.

O objetivo deste trabalho é investigar uma estratégia pertinente, partindo de reagentes facilmente obtidos e que leve a derivados funcionalizados para a obtenção de uma série de 2-aminopirimidinas diversamente substituídas, utilizando reações e microondas, do tipo Suzuki e Sonogashira.

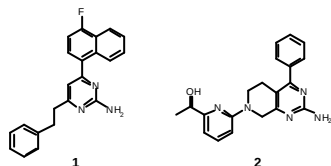
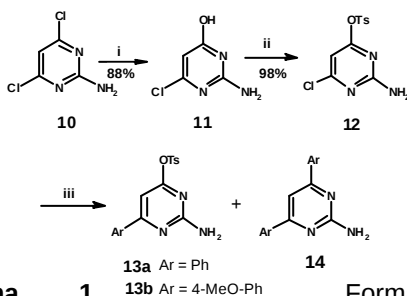


Figura 1. 2-aminoprimidinas farmacologicamente ativas.

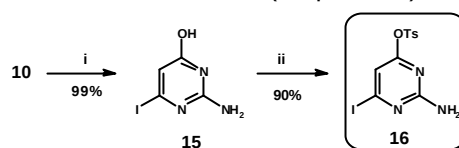
Resultados e Discussão

A partir do derivado **10**, comercialmente disponível, realizamos a tosilção, entretanto o derivado **12** obtido, forneceu mistura de produtos (**13** e **14**) (Esquema 1).

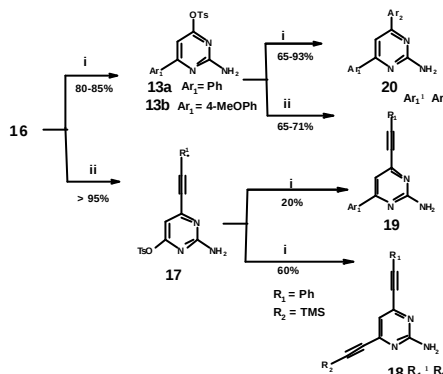


Esquema 1. Formação de 2-amino-4-cloro-6-tosiloxiprimidina e derivados. Reagentes: i: NaOH 1M, Rflx, 2h; ii: ClTs, K₂CO₃, CH₃CN, Rflx, 3h, iii: ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DMF/H₂O, μw.

A iodção de **10** permitiu-nos chegar ao derivado **16** (Esquema 2), intermediário-chave, obtido com e novas séries de 2-aminoprimidinas (**18-20**) foram obtidas em bons rendimentos (Esquema 3).



Esquema 2. Síntese de 2-amino-4-iodo-6-tosiloxiprimidinas (**16**). Reagentes: i: HI 55%, acetona, μw, 100 °C, 5 min; ii: ClTs, K₂CO₃, CH₃CN, Rflx, 3h.



Esquema 3. Obtenção de 2-amino primidinas-4,6-dissubstituídas a partir de (**16**). Reagentes: i: ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DMF/H₂O, μw; ii: R≡, CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, NEt₃, μw.

Conclusões

Partindo-se de reagentes comerciais, obtivemos o intermediário-chave (**16**), levando a uma série de derivados, em bons rendimentos³, os quais serão analisados em alguns modelos farmacológicos.

Agradecimentos

CAPES/Cofecub (Proc N°0085057)-Brasil e Agence Nationale de Recherche et Technologie (ANRT) e Neuro3D-França.

¹ Berger, J. et al. *US* 97-976418, 1999

² Chu-Moyer, M. Y., Murry, J. A.; Mylari, B. L.; Zembrowski W. J. *US* 2000059510, 2000

³ Benderitter, P.; Araújo Júnior, J. X.; Schmitt, M. e Bourguignon, J.-J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12465.