

Síntese Multicomponente de Octahidroquinazolinonas. Análogos dos Agentes Antimitóticos Enastron e Dimetilenastron.

Valquiria Broll*¹ (IC) e Dennis Russowsky (PQ)

valbroll@yahoo.com.br

Laboratório de Síntese Orgânica e Materiais Inteligentes – Instituto de Química – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil..

Palavras Chave: *Biginelli, Reação Multicomponente, Dihidropirimidinonas, Dimetilenastron.*

Introdução

Octahidroquinazolinonas e seus thio-derivados de são compostos heterocíclicos análogos às 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas e apresentam diversas atividades farmacológicas como antivirais, anti-bactericidas, atividade anti-hipertensiva ou ainda como agentes antimitóticos e antiproliferativos.

O monastrol (**1**)¹ foi identificado como uma das primeiras moléculas de baixo peso molecular com forte atividade anti-mitótica e recentemente o Piperastrol (**2**)² mostrou-se cerca de 8 vezes mais potente. As octahidroquinazolinonas Enastron (**3**) e o Dimetilenastron (**4**) mostraram-se cerca de 100 vezes mais potentes (Figura 1).³

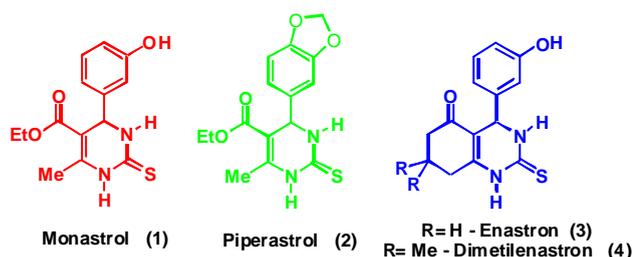
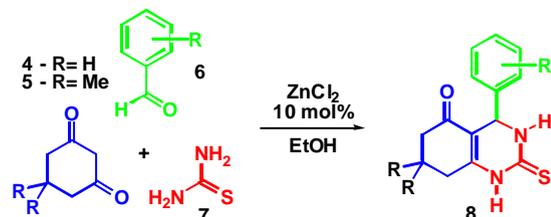


Figura 1. Dihidropirimidinonas Bioativas

Resultados e Discussão

Neste trabalho estudou-se a viabilidade da síntese de octahidroquinazolinonas análogas ao Enastron através de processo multicomponente empregando as 1,3-ciclohexanodionas **4** ou **5**, um aldeído aromático **6**, tiouréia (**7**) e ZnCl₂ como catalisador (Esquema 1).



Esquema 1. Reação Multicomponente tipo Biginelli

Em um primeiro experimento realizou-se a reação da ciclohexanodiona **4** com benzaldeído (**6a**) e tiouréia em etanol como solvente sob refluxo durante 5 horas e a octahidroquinazolinona **8a** foi

isolada em 70% de rendimento após purificação por recristalização. A reação com Dimedona (**5**) também forneceu o produto desejado com rendimento semelhante (Tabela 1).

Tabela 1. Síntese das Octahidroquinazolinonas **8**.

Ent.	R - Cetona	R - Aldeído	8	Rend. (%)
1	H	H	8a	70
2	Me	H	8b	75
3	H	4-Br	8c	75
4	Me	4-Br	8d	71
7	H	4-OH	8e	63
8	Me	4-OH	8f	82

Nos outros dois casos estudados as reações das dicetonas cíclicas **4** e **5** com 4-bromobenzaldeído (**6b**) e 4-hidroxibenzaldeído (**6c**) os rendimentos dos produtos foram razoáveis, independente da natureza do grupo substituinte no anel aromático do aldeído.

As reações com a cetona **4** foram mais rápidas do que com a Dimedona (**5**) e depois de 30 min de reação já se observa formação do produto pelo aparecimento de um sólido insolúvel em EtOH.

A utilização de compósitos Metal/Silica como catalisador heterogêneo nesta reação está sob investigação.

Conclusões

Um método rápido e eficiente de síntese de octahidroquinazolinonas foi desenvolvido usando ZnCl₂ como catalisador ácido de Lewis abrindo a possibilidade da preparação dos agentes antimitóticos Enastron e Dimetilenastron.

Agradecimentos

V.B. agradece à FAPERGS pela Bolsa de Iniciação Científica concedida.

¹ Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. I.; Mitchison, T. J.; *Science*, **1999**, 286, 971.

² Russowsky, D.; Canto, R.F.S.; Sanches, S.A.A.; Doca, M.G.M.; Fatima, A.; Pilli, R.A.; Kohn, L.K.; Antonio, M.A.; Carvalho, J.E. *Bioorg. Chem.* **2006**, 34, 173.

³ Gartner, M.; Sunder-Plassmann, N.; Seiler, J.; Utz, M.; Vernos, I.; Surrey, T.; Giannis, A. *Chem. Biochem.* **2005**, 6, 1173.