

Uso Inédito do Trietilortoformato na Síntese Assistida por Microondas de 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas

Rômulo F. S. Canto (IC)^{a*}, Madson R. F. Gomes (PG)^a, Dennis Russowsky (PQ)^b e Vera L. Efler-Lima (PQ)^a

*rfscanto@gmail.com

^aLaSOM/Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal, Faculdade de Farmácia/UFRGS, Porto Alegre/RS; ^bLaboratório de Síntese Orgânica e Materiais Inteligentes, Instituto de Química/UFRGS, Porto Alegre/RS

Palavras Chave: Biginelli, DHPM, trietilortoformato, síntese.

Introdução

A reação multicomponente de Biginelli consiste na condensação “one pot” de um β-cetoéster, um aldeído e uréia ou tiouréia na presença de ácidos de Brønsted fornecendo as diidropirimidin-2(1H)-onas¹ (DHPMs). Estes heterocíclicos (figura 1) têm sido reportados como possuidores de diversas atividades farmacológicas como: anti-virais, anti-hipertensivos e moduladores dos canais de cálcio².

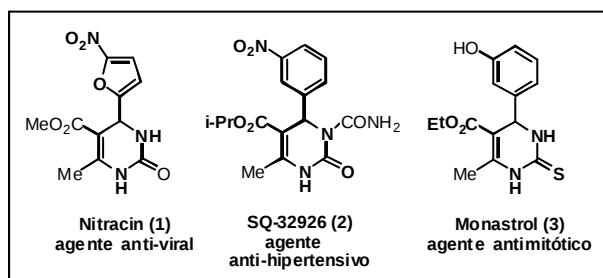
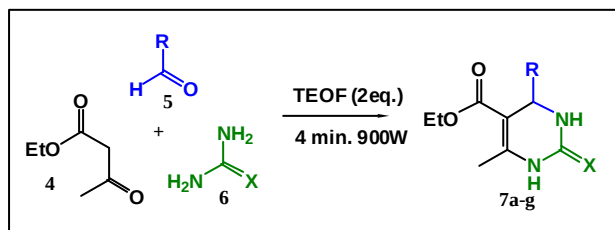


Figura 1. algumas DHPMs bioativas

Recentemente, muita atenção tem sido dedicada aos análogos de enxofre das DHPMs³, devido à descoberta do Monastrol (3) como agente citotóxico (inibição do processo mitótico) que realiza sua ação através de um novo mecanismo de ação promissor para o tratamento do câncer⁴.

Resultados e Discussão

Vários melhoramentos para a reação de Biginelli têm sido propostos na literatura utilizando ácidos de Lewis ou de Brønsted como catalisador, e utilização de microondas (MO) como acelerador da reação.



Esquema 1. Protocolo para a síntese das DHPMs

Neste trabalho, apresenta-se estudos iniciais para a síntese de DHPMs e seus análogos de enxofre (7a-31^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

g) (Esquema 1) através da reação tricomponente entre acetoacetato de etila (4), aldeídos aromáticos (5) e uréia/tiouréia (6), promovida pelo agente desidratante trietilortoformato (TEOF) e utilizando irradiação por microondas.

Os resultados são apresentados na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1. Síntese das DHPMs 7a-g.

R	7	X	Rend. (%)
C ₆ H ₅	7a	S	81
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	7b	S	97
4-F-C ₆ H ₄	7c	S	69
4-N(Me) ₂ -C ₆ H ₄	7d	S	65
4-CN-C ₆ H ₄	7e	S	76
4-MeO-C ₆ H ₄	7f	S	93
C ₆ H ₅	7g	O	83

Conforme mostra a tabela, as DHPMs foram obtidas em rendimentos de moderados a bons em 4 minutos de reação. O TEOF mostrou-se um promotor eficiente da reação, tanto com a utilização de uréia ou tiouréia, como também com a utilização de aldeídos substituídos com grupos doadores ou retiradores de elétrons. A reação sem a presença do TEOF não leva à formação dos produtos, demonstrando assim o papel do TEOF como promotor da reação.

Conclusões

O TEOF foi empregado com sucesso na síntese das DHPM, sendo este o primeiro relato de um agente puramente desidratante na promoção da reação de Biginelli.

Agradecimentos

Agradecimento ao CNPQ pela Bolsa de Produtividade em Pesquisa e ao programa PIBIC/UFRGS/CNPQ.

¹ Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital* **1893**, 23, 360.

² Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043.

³ 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.

⁴ Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, 286, 971.