

Nova síntese da 2,4-diaminopirimidina como potenciais antimalaricais.

Marcelle de Souza Ferreira (PG), Alessandra Jorqueira (PQ), José Daniel Figueroa-Villar* (PQ)

Grupo de Química Medicinal, Departamento de Química, Instituto Militar de Engenharia – IME, (*figueroa@ime.eb.br*).

Palavras Chave: malária, 2,4-diaminopirimidina

Introdução

A Malária é uma doença endêmica causada por protozoários do gênero *Plasmodium* transmitidos ao homem através da picada de mosquitos do gênero *Anopheles*.¹ O tipo mais mortal da malária é causada pelo *P. falciparum*. Diversos fármacos têm sido utilizados para o tratamento da malária, os quais atuam em diferentes etapas do ciclo de vida do parasita.² Entre estes estão as 2,4-diaminopirimidinas como inibidoras da di-hidrofolato redutase (DHFR), e que também vem sendo utilizadas no tratamento de câncer e de doenças causadas por fungos, bactérias e outros protozoários.³ As 2,4-diaminopirimidinas e análogos são capazes de atuar em todo o ciclo da malária, podendo ser usados tanto terapêuticamente, quanto de maneira profilática.³ Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de novas 2,4-diaminopirimidinas como intermediários na síntese de novos potenciais inibidores planejados por modelagem molecular da DHFR de *P. falciparum* e *Mycobacterium leprae*.

Resultados e Discussão

A rota sintética desenvolvida consiste de 3 etapas, como esquematizada na **Figura 1**. A primeira etapa da rota sintética consistiu na preparação do éster ditioacetato (**2**) através da reação de cianoacetato de metila (**1**) com dissulfeto de carbono (CS₂), carbonato de potássio (K₂CO₃) em DMF e posterior alquilação com 1,3-dibromopropano. A estrutura do composto **2** foi caracterizada por RMN de ¹H e ¹³C, onde no RMN de ¹H apresentou o sinal característico da metila do grupamento éster em 3,78 ppm (H-1), o sinal em 3,02 ppm relativos aos hidrogênios H-5 ou H-7, e 2,27 ppm relativo ao hidrogênio H6. Em seguida foi realizada a redução da dupla ligação do composto (**2**) por reação com zinco metálico em ácido acético à temperatura ambiente por 48 horas, levando a obtenção do intermediário (**3**). Este produto foi purificado por coluna em sílica gel usando uma mistura de hexano: acetato de etila (7:3) como eluente. No espectro de RMN de ¹H observou-se o aparecimento de dois sinais em 4,08 e 4,37 ppm referentes aos hidrogênios H3 e H4, respectivamente, além dos sinais característicos dos grupamentos da molécula. A etapa seguinte foi a ciclização utilizando cloridrato de guanidina em refluxo. O produto foi purificado por coluna em sílica gel usando uma mistura de hexano:

acetato de etila (7:3) como eluente, para a obtenção do produto (**4**). O composto (**4**) está sendo caracterizado por IV e RMN de ¹H e ¹³C.

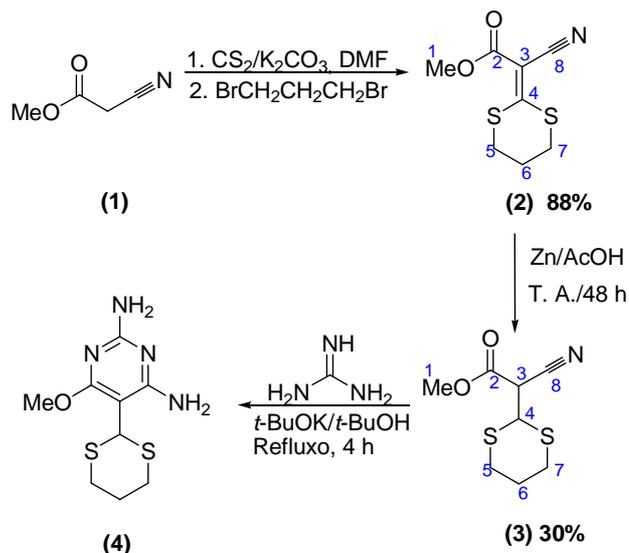


Figura 1. Rota sintética da 2,4-diaminoprimidina

Conclusões

A metodologia sintética apresentada mostra-se eficiente, embora ainda não esteja otimizada, para a síntese dos produtos finais desejados. Os resultados obtidos nos deixam otimistas quanto a obtenção de uma nova família de derivados 2,4-diaminoprimidinas como possíveis antimalaricais.

Agradecimentos

Agradecemos a CAPES e CNPq pelo apoio financeiro e pelas bolsas de Pro-doc, mestrado e de pesquisador.

¹ Soares, I. S.; Rodrigues, M. M.; *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1998**, 31, 317.

² Olliaro, P. *Pharmacology & Therapeutics*. **2001**, 89, 207-219.

³ Ferreira, E. I. *Malária, Aspectos Gerais e Quimioterápicos*. Atheneu: Ed. da USP, **1982**.