

Planejamento e síntese de novas 2-amino-4,6-bis-estiril-pirimidinas com potencial atividade tripanocida.

Vitor Sueth-Santiago¹ (PG)*, Hélio Rocha Alves¹ (IC), Marco Edilson Freire de Lima¹ (PQ).

¹ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química;
E-mail: santiago@ufrrj.br; marco@ufrrj.br.

Palavras Chave: Curcumina, pirimidinas, tubulina.

Introdução

A doença de Chagas (DC) é uma parasitose que tem como agente etiológico o protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, e causa grande impacto nos sistemas de saúde de países em desenvolvimento. O tratamento da DC resume-se a um único fármaco (benzonidazol), que é eficiente apenas na fase aguda da doença e causa uma série de efeitos adversos¹. Desta forma, é importante a busca por novas substâncias úteis no tratamento da DC, que possuam poucos efeitos adversos e sejam ativas em todas as fases da doença. Nosso grupo caracterizou a curcumina como uma substância com expressiva atividade tripanocida, tendo seu provável mecanismo de ação associado a interferências no citoesqueleto do parasito.

Resultados e Discussão

A série planejada é decorrente da hibridação entre o diarileptanóide natural curcumina e uma subunidade 2-amino-pirimidina, importante na estrutura de inibidores da polimerização de tubulina já descritos na literatura (Figura 1)².

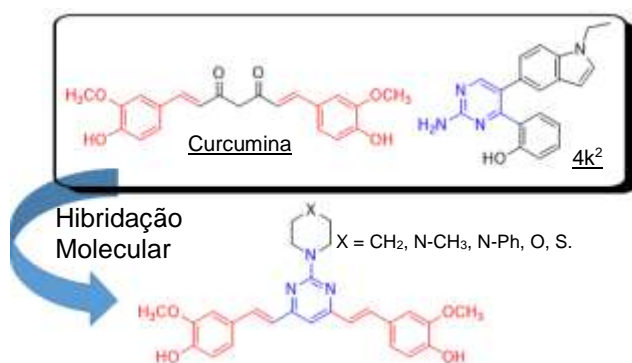
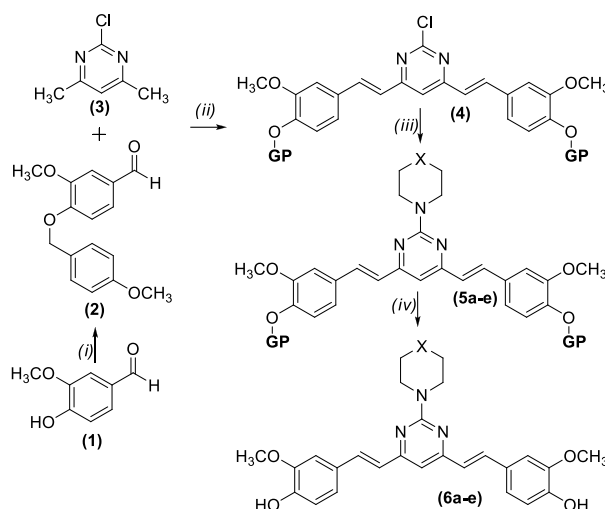


Figura 1: Planejamento estrutural da série de pirimidinas sintetizadas.

Uma vez que as tentativas de construção do núcleo pirimidínico a partir da β -dicetona presente na estrutura da curcumina não lograram êxito, a síntese dos derivados planejados (Figura 2) teve início com a reação de proteção da vanilina (1). A vanilina protegida (2) então reagiu com 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina, (3), em meio básico, gerando o intermediário-chave (4).



Reagentes e condições: (i) K_2CO_3 , DMF, cloreto de *p*-metoxibenzila, 60°, 12h (98%); (ii) NaOH(aq) 5N, $Bu_4N^+HSO_4^-$ (0,1eq), refluxo, 2h (50%); (iii) EtOH, aminas (5eq, 60-90%); EtOH/HCl(aq) 1N (1:1), refluxo.

Figura 2: Síntese dos derivados híbridos (6a-e)

O intermediário-chave (4) reagiu então com diferentes aminas cíclicas, gerando os respectivos produtos protegidos: piperidina (X=CH₂, 5a), *N*-metilpiperazina (X=N-CH₃, 5b), *N*-fenilpiperazina (X=N-Ph, 5c), morfolina (X=O, 5d) e tiomorfolina (X=S, 5e). Os derivados deverão então ser desprotegidos em meio ácido, através de uma reação já realizada no laboratório sobre pirimidinas não-substituídas.

Conclusões

Os derivados protegidos (5a-e) foram sintetizados com rendimentos globais adequados (30-45%), caracterizados pelos métodos convencionais de análise, sendo estruturalmente originais. A reação de desproteção dos intermediários benzilados está em curso no laboratório. Tanto os intermediários (5a-e) quanto os produtos finais de desproteção (6a-e) serão avaliados contra as diferentes formas evolutivas do *T. cruzi*.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ.

¹ Haddad, M. et al. *Planta Medica*. 2011, 77(6), 672-678.

² Xie, F. et al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 3200-3205.