

Síntese de Haletos de 2-metil-4-trialometilpirimidinas 6-substituídas com efeito inibitório enzimático.

Andreia M. P. Weber da Silva (PG),* Nilo Zanatta (PQ), Fabio M. da Silva (PQ), Marcos A. P. Martins (PQ) e Helio G. Bonacorso (PQ).

Núcleo de Química de Heterociclos – NUQUIMHE, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima, 1000, 97.105-900, Camobi, Santa Maria, RS. Fone: +55 553220-8756. E-mails: *deiapw@yahoo.com.br, zanatta@base.ufsm.br

Palavras Chave: Pirimidinas trialometiladas, inibidores da acetilcolinesterase

Introdução

Pirimidinas são compostos heterocíclicos aromáticos dinitrogenados que se destacam por sua ampla aplicabilidade na farmacologia e na agroquímica.¹ Considerando tal importância e também a necessidade do desenvolvimento de novas metodologias para síntese desses compostos, esse trabalho teve como objetivo principal desenvolver uma nova estratégia para a síntese de compostos do tipo 6-bromometil-2-metil-4-trialometilpirimidinas e, após, empregá-los na obtenção de uma série inédita de haletos de 2-metil-4-trialometilpirimidinas 6-substituídos utilizando aminoalcoois análogos à colina.

Resultados e Discussão

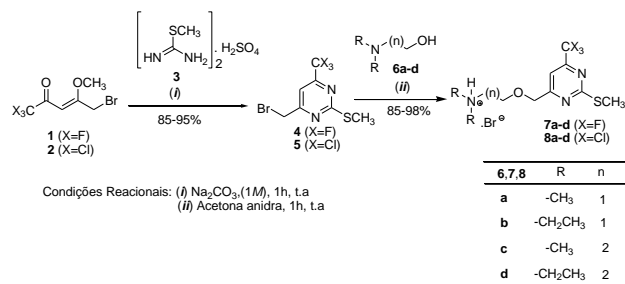
Neste trabalho desenvolveu-se uma nova metodologia para a síntese das 6-bromometil-2-metil-4-trialometil pirimidinas **4** e **5** (**Esquema 1**), pois a metodologia de síntese até então conhecida² era ineficaz principalmente no quesito tempo de reação, onde os produtos só eram obtidos após 48h de reação. Além disso, tal metodologia² demonstrou a síntese de apenas um exemplar contendo um substituinte semelhante à colina (composto **8a**). Desta forma, neste trabalho também buscou-se sintetizar os compostos **7a-d** e **8a-d** (**Esquema 1**), os quais apresentam, na posição 6 do anel pirimidínico, grupos semelhantes à colina, podendo assim, contribuir para uma possível atividade de inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE).

A metodologia de síntese dos produtos **7a-d** e **8a-d** (**Esquema 1**) foi baseada em duas etapas reacionais. Na primeira etapa foram realizadas reações de ciclização das enonas bromadas **1** ou **2** com o sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia **3** empregando-se meio básico (Na₂CO₃ 1M) e temperatura ambiente por 1h. Esta primeira etapa proporcionou a obtenção dos compostos 6-bromometil-2-metil-4-trialometilpirimidinas **4** e **5** em um curto intervalo de tempo em comparação com a literatura existente.² Já a segunda etapa foi responsável pela substituição nucleofílica do átomo de bromo presente na estrutura das 2-metil-4-

37^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

trialometilpirimidinas **4** e **5** por uma série de nucleófilos (aminoalcoois) semelhantes à colina, como demonstra o **Esquema 1**. Todos os compostos obtidos neste trabalho foram analisados por Ressonância Magnética Nuclear (¹H e ¹³C) e espectrometria de massas, tendo sua pureza confirmada através do experimento de análise elementar.

Esquema 1: Metodologia aplicada para a síntese dos compostos pirimidínicos **7a-d**, **8a-d**.



Conclusões

A metodologia empregada se mostrou eficiente para a obtenção dos compostos **4** e **5**, pois os mesmos foram obtidos em curto intervalo de tempo e empregando temperatura ambiente. Além disso foram sintetizados novos haletos de 2-metil-4-trialometil pirimidinas 6-substituídas **7a-d**, **8a-d** contendo grupos semelhantes a colina na posição 6 do anel pirimidínico. Estes foram obtidos em um tempo reacional total de 2h e apresentaram ótimos rendimentos. Os compostos **7a-d**, **8a-d** estão sendo testados biologicamente como inibidores da enzima acetilcolinesterase e, em testes prévios, os mesmos demonstraram ser potentes inibidores desta enzima.

Agradecimentos

Agradecemos o apoio financeiro concedido pela CNPQ e CAPES.

¹ Mohamed, T.; Rao, P. P. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3606.

² Zanatta, N.; Flores, D.C.; Madruga, C.C.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 573