

SÍNTESE DE DIHIDROTHIAZOLO-[3,2-a]-PIRIMIDINAS VISANDO COMPOSTOS BIOATIVOS

Renilson de Oliveira Mapele¹, Rodrigo Santana Marinho² & Cedric Stephan Graebin³

1. Bolsista de Iniciação Científica FAPERJ, Discente do Curso de Engenharia Química, DEQ/UFRRJ; 2. Discente do Curso de Engenharia Química, DEQ/UFRRJ 3. Professor do DEQUIM/UFRRJ.

Palavras-chave: química orgânica; síntese orgânica; química medicinal.

Introdução

A ciclocondensação ácido catalisada do acetoacetato de etila, benzaldeído e uréia foi documentada pela primeira vez em 1893 pelo químico italiano Pietro Biginelli, que conduziu uma reação formada pela mistura dos três compostos e uma pequena quantidade de HCl, sob aquecimento. Ao longo do tempo, a síntese foi explorada para uma série de compostos análogos aos três utilizados originalmente por Biginelli. Ou seja, produtos contendo β -cetoésteres, aldeídos aromáticos e análogos da ureia distintos, foram reagidos para formarem novos produtos. Isso abriu um leque enorme de opções para que diferentes famílias de novos compostos surgissem. ⁽¹⁾

As recentes pesquisas mostram que alguns desses compostos podem ter atividades biológicas interessantes ligadas ao controle da replicação de células cancerígenas, por meio e uma relação de inibição da enzima PKCK2 e, também, atividade anti-parasitária, como é o caso do Monastrol⁽²⁾, produto obtido pela reação de Biginelli mais conhecido por suas atividades biológicas. ⁽³⁾

Neste sentido, portanto, o presente trabalho se propôs a explorar a síntese de derivados multifuncionalizados das pirimidinonas. Cabe ressaltar, no entanto, que durante a pesquisa o foco manteve-se na síntese de tais e não, pelo menos a princípio, nos testes biológicos associados.

Metodologia

A metodologia da pesquisa envolveu a síntese de pirimidinonas a partir da reação de Biginelli (Esquema 1) e o emprego deste produto, com uma mistura de ácido cloro acético, acetato de sódio, ácido acético e anidrido acético, além de um aldeído aromático (Esquema 2). Este último composto foi variado ao longo das sínteses, de modo a produzir uma série de produtos análogos. Utilizaram-se, por exemplo, benzaldeído, nitrobenzaldeídos, clorobenzaldeídos, bromobenzaldeídos, hidroxibenzaldeídos, metoxibenzaldeídos, etc.

Esquema 1 – Síntese da pirimidinona

Esquema 2 – Síntese das etil-benzilideno-pirimidinotinas

As reações envolveram processos de extração com solventes específicos e a purificação evoluiu basicamente recristalização. Para avaliar a pureza e natureza dos produtos sintetizados, utilizou-se cromatografia em camada delgada e elucidação estrutural a partir da ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .

Resultados e Discussão

Até agora, as sínteses, bem como as etapas de purificação extração, têm sido bem eficientes. Obtiveram-se cerca de 20 produtos que, conforme ensaios de RMN e determinação de ponto de fusão, foram obtidos com sucesso.

Os produtos sintetizados e os planejados, após determinação da pureza e elucidação estrutural, serão enviados para ensaios farmacológicos.

Conclusão

Pode-se concluir, que não obstante a reação de Biginelli seja uma das reações multicomponentes mais bem conhecidas no meio acadêmico, ainda há muito a se explorar no que tange aos compostos análogos das dihidropirimidinas, principalmente em relação às atividades biológicas das etil-benzilideno-pirimidinotinas, derivadas dessas.

Referências Bibliográficas

- KAPPE, C. Oliver. The Biginelli Reaction. In: ZHU, Jieping; BIENAYME, Hugues. Multicomponent Reactions. Weinheim: Wiley-vhc, 2005. Cap. 4. p. 95-120.
- KAPPE, C. Oliver. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey. **Eur. J. Med. Chem.**, Graz, p.1-10, 10 out. 2010. Review.
- JIN, Cheng-hao et al. Ethyl 2-(benzylidene)-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate analogues as a new scaffold for protein kinase casein kinase 2 inhibitor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Philadelphia, p.1-14, 22 jul. 2014. Disponível em: <<http://www.elsevier.com/locate/bmc>>. Acesso em: 30 jul. 2014.