

SÍNTESE VIA REAÇÃO DE BIGINELLI DE NOVOS COMPOSTOS VISANDO ATIVIDADE ANTIMALÁRICA

Luíza Helena Pinto Domingues¹; Kamilla Rodrigues Rogério² & Cedric Stephan Graebin³

1. Aluna de Iniciação Científica, Discente do Curso de Engenharia de Alimentos, IT-DTA/UFRRJ;

2. Discente de pós graduação em Química, ICE/UFRRJ; 3. Professor do Dequim/ICE/UFRRJ.

Palavras-chave: Biginelli, DHPM, reações multicomponentes e malária.

Introdução

O projeto tem por objetivo contribuir para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos por meio da síntese de diidropirimidinonas e de compostos bicíclicos do tipo pirrolo[3,4-*d*]-pirimidinodionas através da reação multicomponente de Biginelli visando novos compostos bioativos com potencial terapêutico para o tratamento da malária.

As reações multicomponentes partem de 3 ou mais reagentes, a fim de se obter um produto final que, de preferência, possua todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos em sua formação.¹ As vantagens destas reações apresentam-se no número reduzido de etapas, na menor geração de resíduos (fator ambiental) e uma maior eficiência de síntese (fator econômico).²

As DHPM se destacam na literatura por relatos de diversas importantes atividades como antiviral³, anticancerígena⁴, antifúngica⁵, antimalárica⁶ e leishmanicida⁷, tendo destaque para as atividades sobre *Leishmania donovani*⁶ e antimalária para *Plasmodium*⁷.

A molécula escolhida como protótipo para o presente trabalho foi o monastrol (figura abaixo), uma DHPM que é sintetizada via reação de Biginelli, tendo destaque entre os heterociclos nitrogenados sintéticos por possuir comprovada atividade antimitótica.⁸

A malária é uma doença infecciosa provocada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitida pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*. Segundo a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 700 mil pessoas morrem vítimas da malária todos os anos.⁹ Os medicamentos existentes muitas vezes são tóxicos, de eficácia insatisfatória e, em alguns casos permitem recaídas. Sendo assim, um dos maiores desafios no controle da malária ser a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos.¹⁰

Metodologia

A síntese das (DHPM) foi realizada de acordo com o protocolo estabelecido por Kappe e colaboradores (2002). A utilização de aminas foi possível devido à presença de cloro numa reação one-pot de substituição nucleofílica e posterior ciclização.

Esquema 1: rota sintética utilizada¹¹

O método de purificação para remoção das impurezas foi a adição de uma pequena porção de etanol aos compostos e realização de fervura por pelo menos 5 minutos. Após o resfriamento, a solução foi filtrada obtendo-se o produto purificado. A elucidação estrutural foi realizada utilizando-se a técnica de infra-vermelho e ressonância magnética nuclear, a pureza foi verificada através de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

Os testes biológicos foram realizados em colaboração com o Laboratório de Pesquisa em Malária (CPD-Mal) do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz. A atividade antiplasmodial *in vitro* dos compostos foi testada utilizando-se o clone W2, cloroquina resistente, de *P. falciparum* através de ensaio imunoenzimático com anticorpos monoclonais dirigidos contra a proteína rica em histidina e alanina (HRPII) específica do parasita que é essencial à sua sobrevivência.

Resultados e Discussão

Os compostos planejados foram sintetizados com sucesso e a confirmação de pureza foi verificada através de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), onde observou-se um mínimo de pureza de 80%. Obteve-se 100% de pureza nos compostos em 70% dos casos. Os rendimentos obtidos na síntese variaram de insatisfatórios (10,3%) a bons (atingindo 84,4%). Acredita-se que os mesmos possam vir a ser melhorados através da purificação prévia dos reagentes, já que existe a possibilidade de os aldeídos se oxidarem a ácidos carboxílicos na presença de ar, e os compostos oxidados não participarem da reação.

Os resultados biológicos resultaram em três compostos (**Figura 2**) que foram capazes de aliar um IC₅₀ abaixo de 10µM e baixa citotoxicidade (alto valor de MDL₅₀). Tornando-os assim protótipos para futuras otimizações a fim de se chegar a um IC₅₀ na escala de nanomolar.

Conclusão

A reação de Biginelli foi eficaz na síntese de compostos com elevado grau de pureza em quantidades suficientes para os testes subsequentes. Foram sintetizadas com sucesso 18 pirrolo[3,4-d]pirimidinodionas, sendo 8 inéditas. A baixa toxicidade aliada aos dados de IC₅₀ de 5 moléculas, apontam para alterações estruturais voltadas para a melhoria da atividade antiplasmodial. Foram sintetizadas 12 DHPMs com sucesso, sendo uma inédita.

De modo geral, os compostos apresentaram atividade antiplasmodial *in vitro*, embora com valores elevados (micromolar). Em relação à posição dos substituintes nos compostos sintetizados, não se observa, a princípio, uma influência do caráter eletrônico ou da posição dos substituintes na atividade.

Referências Bibliográficas

- BATALHA, P. N.; Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva Entre os Anos de 2008 e 2011; Rev. Virtual. Quim., v.4 (1), p.13-45, 2012.
- ² ROCHA, D.R.; Ferreira, V.F.; Santos, W.C.; Aspectos da Síntese Orgânica no desenvolvimento de Métodos e de Moléculas Biologicamente Ativas, Revista Processos Químicos, Jan / Jun de 2008.
- ³ KIM, J.; Ok, T.; Park, C.; So, W.; Jo, M.; Kim, Y.; Seo, M.; Lee, D.; Jo, S.; Ko, Y.; Choi, I.; Park, Y.; Yoon, J.; Ju, M. K.; Ahn, J.; Kim, J.; Han, S. J.; Kim, T. H.; Cechetto, J.; Namc, J.; Liuzzi, M.; Sommer, P.; No, Z. A novel 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: HIV-1 replication inhibitors with improved metabolic stability. Bioorg. Med. Chem. Lett., 22, 2522-2526, 2012.
- ⁴ RAJU, B. C.; Rao, R. N.; Suman, P.; Yogeeswari, P.; Sriram, D.; Shaik, T. B.; Kalivendi, S. V. Synthesis, structure-activity relationship of novel substituted 4H-chromen-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylates as potential anti-mycobacterial and anticancer agentes. Bioorg. Med. Chem. Lett., 21, 2855-2859, 2011.
- ⁵ SINGH, O. M.; Singh, S. J.; Devi, M. B.; Devi, L. N.; Singh, N. I.; Lee, S. G. Synthesis and *in vitro* evaluation of the antifungal activities of dihydropyrimidinones. Bioorg. Med. Chem. Lett., 18, 6462-6467, 2008.
- ⁶ CHIANG, A.N.; Valderramos, J.; Balachandran, R.; Chovatiya, R. J.; Mead, B. P.; Schneider, C.; Bell, S.L.; Klein, M.G.; Huryn, D.M.; Chen, X.S.; Day, B.W.; Fidock, D.A.; Wipf, P.; Brodsky, J.L., Select pyrimidinones inhibit the propagation of the malarial parasite, Plasmodium falciparum, Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 17, p. 1527-1533, 2009.

⁷ SINGH, N. *et al* An orally effective dihydropyrimidone (DHPM) analogue induces apoptosis-like cell death in clinical isolates of *Leishmania donovani* over expressing pteridine reductase 1, *Parasitol Res*, 105:1317–1325, 2009.

⁸ MAYER, T.U. *et al*. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science*, v. 286, p. 971-974. 1999.

⁹ World Malaria report 2014 – disponível em

<http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/> acesso em 30 de janeiro de 2015

¹⁰ PINHEIRO, P.N.Q. ; Schalcher, T. R. ; Ferreira, M. E. S. ; Campos, A. R. F.; Peniche, J.S.R. Quimioterapia da malária causada por *Plasmodium falciparum*. *Revista Paraense de Medicina*, v. 27, p. 63-67, 2013.

¹¹ ROGERIO, K. R. Síntese de novas Diidropirimidinonas e Pirrolo [3,4-d]pirimidinodionas visando compostos com atividade antiparasitária (2015). 141p. Dissertação (Mestrado). UFRRJ. (2015).