

Síntese assistida por microondas de diidropirimidin-2-tionas e derivados.

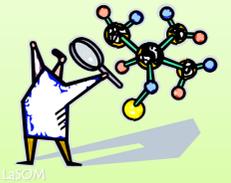


Crestani, A. R.^{1*}; Russowsky, D.²; Eifler-Lima, V. L.; R¹

¹ Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal – Faculdade de Farmácia – UFRGS.

² Laboratório de Química Orgânica – IQ/UFRGS.

*e-mail: allancrestani@hotmail.com



LSOM

Introdução

A síntese de diidropirimidinonas (DHPM) é conhecida desde 1893, sendo realizada pela primeira vez por Biginelli, recebendo esta reação então o seu nome.¹ É uma reação multicomponente com a condensação de um aldeído aromático com um β-cetoéster e uréia, permaneceu esquecida por inúmeros anos até ser novamente reestudada por outros pesquisadores onde deste então foram desenvolvidos inúmeros protocolos. Em trabalhos anteriores, nosso grupo de pesquisa demonstrou que a utilização de ácidos de Lewis como catalisadores leva a um aumento considerável do rendimento, quando comparado às condições originais usadas por Biginelli.²

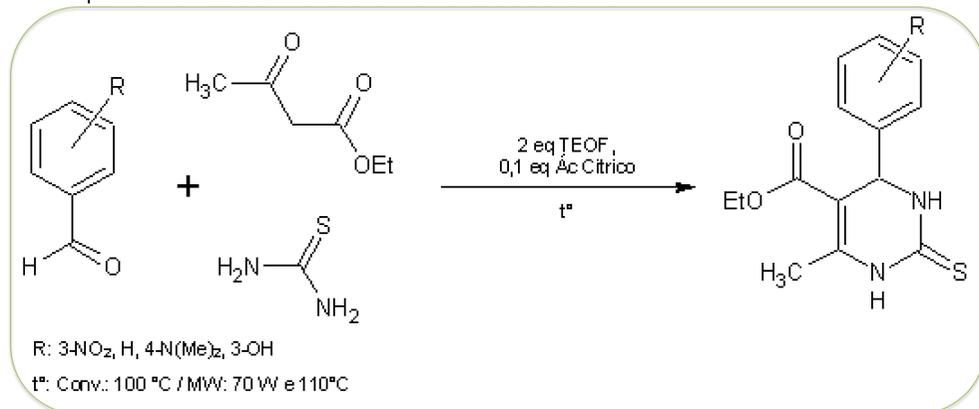
As DHPMs apresentam inúmeras atividades farmacológicas, entre elas antitumoral, atividade bloqueadora dos canais de cálcio, bloqueadores adrenérgicos, antiviral, antibacteriana, antifúngica, antiinflamatória, analgésica entre outras. Em trabalhos anteriores, nosso grupo de estudo detectou várias DHPMs com atividade antitumoral contra diversas linhagens celulares e glioma.^{2,3} Em continuação a estes estudos, neste trabalho foram desenvolvidas moléculas com lipofilia maior que as DHPM originais, os derivados S-alkilados, e derivados com hidrofília maiores, pela produção de ácidos de DHPM's.

A síntese em microondas vem sendo utilizada largamente por grupos de pesquisa em síntese orgânica como em outras áreas devido aos seus grandes benefícios como o aumento da seletividade reacional e por consequência aumento nos rendimentos destas reações e também diminuição dos tempos reacionais. É com esses objetivos que buscamos neste trabalho também um modelo de síntese em microondas para as DHPM's.

Materiais e Métodos

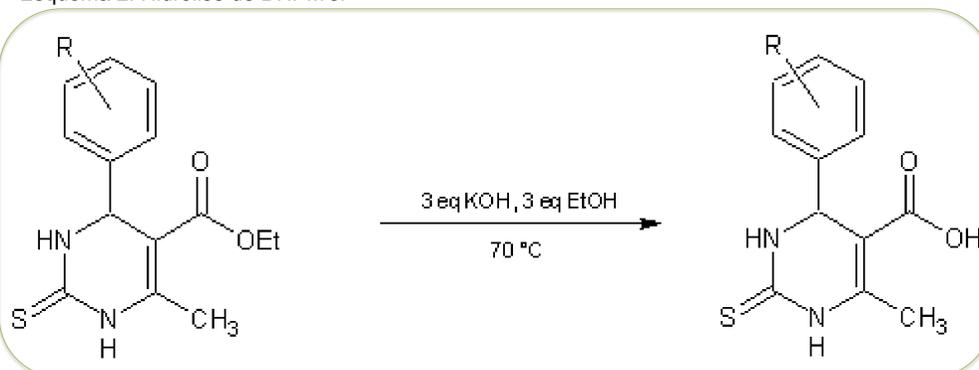
A síntese de DHPM's foi realizada utilizando 1 equivalente (eq) de diferentes aldeídos aromáticos, 2 eq tiureia e 1 eq de acetoacetato de etila em aquecimento convencional e em microondas. Para o aquecimento convencional foi utilizada a temperatura de 100°C e em microondas, com potencia de 70W e temperatura de 110°C. Em ambas as condições foram utilizados trietilortoformiato (TEOF) e o ácido crítico como promotores da reação, como já estudado por este grupo de pesquisa (Esquema 1).² Ao final da reação o produto foi cristalizado com água gelada, filtrado e seco.

Esquema 1: Síntese convencional e Microondas de DHPM's.



Para a síntese dos ácidos de DHPM's, foram utilizados 1 eq de DHPM, com diferentes substituintes no anel aromático, 3 eq de KOH, em etanol sob refluxo, como demonstrado no Esquema 2. Completada a reação a mistura foi acidificada e extraída com acetato de etila e brine, a fase orgânica foi concentrada em rota vapor até a secura.

Esquema 2: Hidrólise de DHPM's.

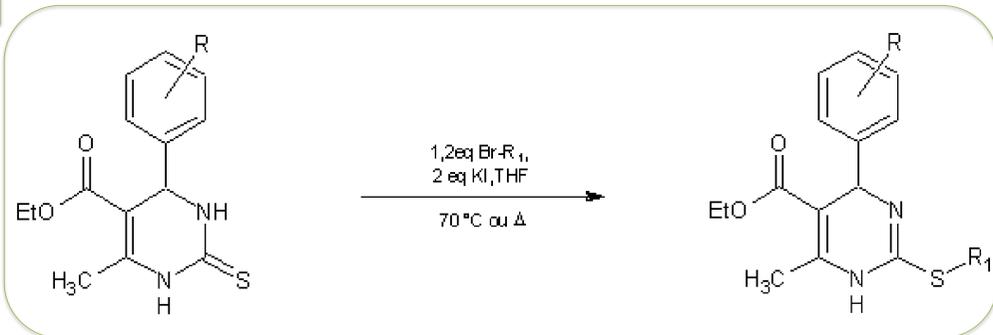


Os derivados S-alkilados foram produzidos a partir de 1 eq de DHPM e 1.2 eq de brometos de alquila, 2 eq de KI em THF (Esquema 3).

Agradecimentos:

CNPq, INCT-if (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Inovação Farmacêutica) e PRONEX/FAPERGS/CNPq pelo apoio ao programa em agentes antitumorais.

Esquema 3: Síntese de derivados S-alkilados.



Após o consumo total da DHPM, o meio foi resfriado e basicado para a precipitação de sais que foram filtrados. O filtrado sofreu extração por éter e diclorometano e após concentrado em rota vapor até a secura. Todos os produtos foram purificados por recristalização em etanol ou acetonitrila.

Resultados e Discussão

Foi realizada a síntese de 4 DHPM's conforme indicado na Tabela 1. Observa-se que com microondas houve uma diminuição do tempo reacional de até 80 minutos, principal ganho quando comparado a síntese em aquecimento convencional. Por outro lado, o rendimento foi aumentado de até 10 %.

Composto	R	Convencional		Microondas	
		Tempo (min)	Rendimento (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	NO ₂	60	85	10	82
2	H	75	78	10	80
3	OH	90	75	10	80
4	N(Me)	60	60	10	70

Tabela 1: Tempo e rendimento de síntese de DHPM em Aquecimento convencional e microondas.

Foram produzidos 4 derivados S-alkilados utilizando as DHPMs 1 e 2 como material de partida, e como agente alquilante os brometos de etila e de benzila. Este segundo gerando produtos com maiores rendimentos e menor tempo reacional como visto na tabela 2, explicado por sua maior reatividade.

Composto	R	Br-R ₁	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
5	H	Etil	70°C	3	52
6	H	Benzil	Refluxo	2	81
7	NO ₂	Etil	70	7	60
8	NO ₂	Benzil	Refluxo	4	65

Tabela 2: Condições e rendimentos da síntese de derivados S-Alquilados.

Na tabela 3 pode-se ver os rendimentos obtidos a partir da hidrólise básica dos compostos 1, 2 e 4 onde os rendimentos variaram entre 45 e 80 %

Composto	R	Rendimento (%)	Tempo (h)
9	H	77	5
10	3-NO ₂	80	5
11	4-N(Me)	45	5

Tabela 3: Condições e rendimentos da hidrólise de DHPM's.

Conclusões

Foi estabelecido um método de síntese de DHPM's em microondas com rendimentos superiores ao método convencional e uma grande diminuição do tempo reacional. Também foi realizada a síntese de 4 derivados S-alkilados com rendimentos de moderados a bons (50 a 80%). E por fim a produção de ácidos de DHPM por meio da hidrólise básica gerando produtos com rendimentos entre 45 e 80%.

Referências Bibliográficas:

1. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.

2. Russowsky, D. et alii, *Bioorg. Chem.* **2006**, 34, 173.

3. Canto, R. et alii. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2011**, 22, No. 7, 1379.