



Estudo da Regioquímica da Ciclocondensação de β -enaminodicetona com Benzamidina: Síntese de Pirimidina Polifuncionalizada

Paula de Almeida Simon (PIBIC-Fundação Araucária), Raí Guilherme Monteiro da Silva (PG), Davana Silva Gonçalves (PG), Fernanda Andréia Rosa (Orientadora), e-mail: farosa@uem.com.br.

Universidade Estadual de Maringá / Departamento de Química.

Ciências Exatas e da Terra, Química.

Palavras-chave: Pirimidina polifuncionalizada, reação de ciclocondensação, β -enaminodicetona.

Resumo

Os compostos heterocíclicos tem grande importância devido à atividade farmacológica que exercem. Dentre tais compostos, destacam-se as pirimidinas, que são heterociclos aromáticos, possuindo dois átomos de carbonos substituídos por nitrogênios, nas posições 1 e 3 do anel benzênico. Baseado na diversidade e importância desses compostos, o presente trabalho teve por foco de estudo a síntese de nova pirimidina polifuncionalizada através da reação de ciclocondensação da β -enaminodicetona com cloridrato de benzamidina. O produto desejado foi obtido de forma regioseletiva com 79% de rendimento através de um método de síntese simples e eficiente.

Introdução

Os heterociclos têm aplicação em diversas áreas. No entanto, sua principal área de aplicação está relacionada com sua ampla atividade farmacológica, uma vez que grande parte dos fármacos utilizados na clínica são estruturas químicas contendo anéis heterocíclicos de origem sintética. A presença de um núcleo heterocíclico em uma droga permite muitas vezes melhora na sua absorção e biodisponibilidade através de uma acessibilidade sintética e propriedades químicas tais como lipofilicidade e solubilidade. Nesse campo de pesquisa, alguns dos avanços mais significativos têm sido alcançados devido ao planejamento e aos ensaios realizados com novas estruturas provenientes da otimização de rotas sintéticas inovadoras as quais têm conduzido a heterociclos apropriadamente funcionalizados. Assim, nas últimas décadas, importantes fármacos estruturalmente nucleados por anéis

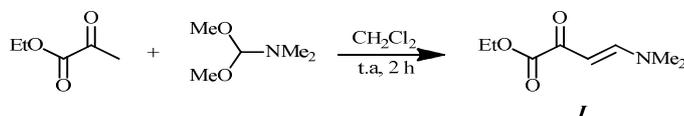


pirimidínicos e derivados têm sido desenvolvidos para o tratamento de diversas doenças, por sua ação analgésica, anti-hipertensiva, antiviral, anti-inflamatória, antitumoral e antileishmania (Vegas *et al*,1990). Enfim, como uma ciência aplicada, a química de heterociclos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às inúmeras combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos que podem ser planejadas, disponibilizando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas e estruturais (Katritzky *et al*,1996). Dessa forma teve-se como objetivo neste estudo a síntese da nova pirimidina polifuncionalizada através da ciclocondensação da β -enaminodicetona com cloridrato de benzamidina.

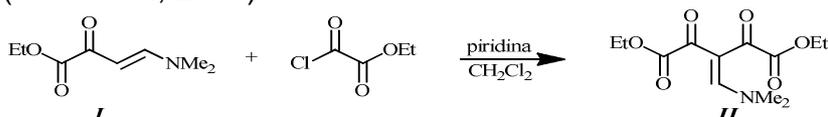
Materiais e métodos

Síntese dos compostos

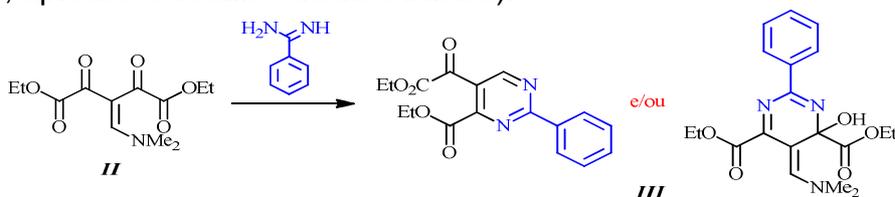
A enaminona **I** utilizada como material de partida para a síntese do bloco precursor enaminodicetona **II**, foi obtida através da reação de condensação do piruvato de etila com N,N-Dimetilformamida dimetil acetal (Hanzlowsky *et al*, 2003).



A enaminonadicetona **II** foi sintetizada através da reação de C-acilação da enaminona **I** com cloreto de etiloxalila, conforme metodologia descrita na literatura (Rosa *et al*, 2007).



O composto heterocíclico foi obtido a partir do estudo da regioquímica da reação da enaminodicetona **II** com cloridrato de benzamidina, visando observar o caminho da reação em diferentes condições reacionais (solvente prótico, aprótico e catálise ácida e básica).



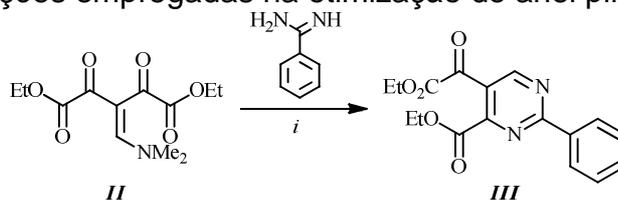
Resultados e Discussão

Para a síntese da pirimidina **III** primeiramente a reação da β -enaminodicetona **II** com cloridrato de benzamidina foi testada conforme a metodologia descrita na literatura, MeCN e K_2CO_3 ⁴, no entanto, essa



metodologia não foi eficiente, pois não foi observada a formação do produto esperado (**entrada 1, Tabela 1**). Assim, outras condições foram testadas para a otimização da síntese do núcleo pirimidínico, apresentadas na **Tabela 1**. Testou-se a reação utilizando como meio reacional etanol e piridina como base, com tempo reacional de 2:30 h (**entrada 2, Tabela 1**). O produto foi obtido com baixo rendimento de 37%. Aumentou-se o tempo reacional para 4 h ocorrendo pequena melhora no rendimento para 46% (**entrada 3, Tabela 1**). Assim, um novo teste foi realizado utilizando o mesmo solvente, sem a presença da base, com tempo reacional de 24 h (otimizado através de CCD) (**entrada 4, Tabela 1**) onde obteve-se o melhor rendimento, 79%. Após a obtenção destes resultados testou-se, ainda, a reação em etanol utilizando ácido acético como catalisador (**entrada 5, Tabela 1**) e, também, o líquido iônico neutro tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio ([BMIM]BF₄) como solvente da reação (**entrada 6, Tabela 1**), porém o melhor rendimento continuou sendo o da **entrada 4 (Tabela 1)**.

Tabela 1. Condições empregadas na otimização do anel pirimidínico **III**



Entrada	<i>i</i>	Rendimento
1	MeCN, K ₂ CO ₃ , Refluxo, 2:30 h	-
2	EtOH, Py, Refluxo, 2:30 h	37% ^a
3	EtOH, Py, Refluxo, 4 h	46% ^b
4	EtOH, Refluxo, 24 h	79% ^b
5	EtOH, Refluxo, cat. AcOH, 24 h	51% ^b
6	[BMIM]BF ₄ , 80°C, 24 h	42% ^c

^aPurificação via recristalização, ^bPurificação via CLC, ^cPurificação via extração com água

O composto obtido foi identificado através de análise de RMN de ¹H, ¹³C, HMBC e HSQC, como a estrutura **III (Figura 1)**, onde sugere-se que o ataque do nitrogênio ocorreu primeiro no carbono β e a ciclização no carbono da carbonila de cetona. Assim, a reação de ciclocondensação da β-enaminodicetona com cloridrato de benzamidina levou a obtenção de apenas um regioisômero.

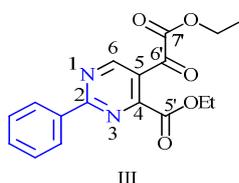




Figura 1. Representação do composto III

No espectro de RMN de ^1H , foram observados os sinais referentes aos hidrogênios dos dois grupos etoxilas, não mais equivalentes como eram no composto β -enaminodicetona II, devido à mudança da vizinhança. Esses sinais apresentaram-se como um conjunto de tripleto e quarteto em 1,40 ppm e 4,38 ppm, respectivamente, referente a etoxila ligada ao C5' e sinais entre 1,46 ppm e 4,48 ppm referente a outra etoxila ligada ao C7'. Os sinais característicos dos hidrogênios aromáticos da fenila, apresentaram-se como multipletos, com deslocamentos químicos na faixa de 7,52-7,59 ppm, com integração de três hidrogênios e entre 8,56-8,58 ppm, também como multipletos com integração de dois hidrogênios, e o sinal do hidrogênio do anel pirimidínico foi observado em 9,12 ppm. Nota-se também que não há mais os sinais das metilas do grupo NMe_2 do composto de partida, confirmando o novo produto.

Conclusões

A reação de ciclocondensação da β -enaminodicetona com cloridrato de benzamida é um método simples e eficiente para obtenção da pirimidina polifuncionalizada (III), de forma regioseletiva e com rendimento de 79%.

Agradecimentos

UEM, CNPq e Fundação Araucária.

Referências

1. VEGAS, S. et al. Synthesis of 3-substituted-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-*a*]pyrimidines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, Madrid, v. 27, n. 2, p. 269 – 273, 1990.
2. KATRITZKY, A. R.; RESS, C. W.; SCRIVEN, E. F. V. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**. vol. 1-8 New York: Pergamon, 1996.
3. HANZLOWSKY, A. et al. Regioselective synthesis of ethyl pyrazolecarboxylates from ethyl 3-[(dimethylamino)methylidene]pyruvate and diethyl 3-[(dimethylamino)methylidene]-2-oxosuccinate. Isolation of ethyl 4,5-dihydro-1-heteroaryl-5-hydroxy-1H-pyrazole-5-carboxylates as stable intermediates in the pyrazole ring formation **Journal of Heterocyclic Chemistry**, Ljubljana, v. 40, n. 3, p. 487-498, 2003.
4. ROSA, F. A. et al. *N*- and *C*-Acylation in β -Enamino Ketones: Structural Effects on Regiocontrol. **Synlett**, Santa Maria, v. 20, p. 3165-3171, 2007.