

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE NOVOS HÍBRIDOS PIRIMIDINA-N-ACILIDRAZONA

Mariellen Guilherme dos Santos (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Julia Poletto
(Coorientadora), Fernanda Andreia Rosa (Orientadora), e-mail: farosa@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas / Maringá, PR.

Ciências Exatas e da Terra, Química.

Palavras-chave: pirimidina, *N*-acilidrazona, atividade antileishmania

Resumo:

A leishmaniose é uma doença negligenciada de difícil controle e causa de surtos epidêmicos, configurando um grave problema de saúde pública. Os medicamentos empregados no tratamento da Leishmaniose apresentam efeitos colaterais e resistência parasitária, demonstrando a necessidade do desenvolvimento de novos protótipos a fármacos antileishmania. Na literatura, o núcleo pirimidínico e a subunidade *N*-acilidrazona têm sido relatados como estruturas privilegiadas, oferecendo uma oportunidade promissora para a descoberta de possíveis fármacos. Neste contexto, nós apresentamos a síntese de uma série de compostos híbridos pirimidina e *N*-acilidrazonas.

Introdução

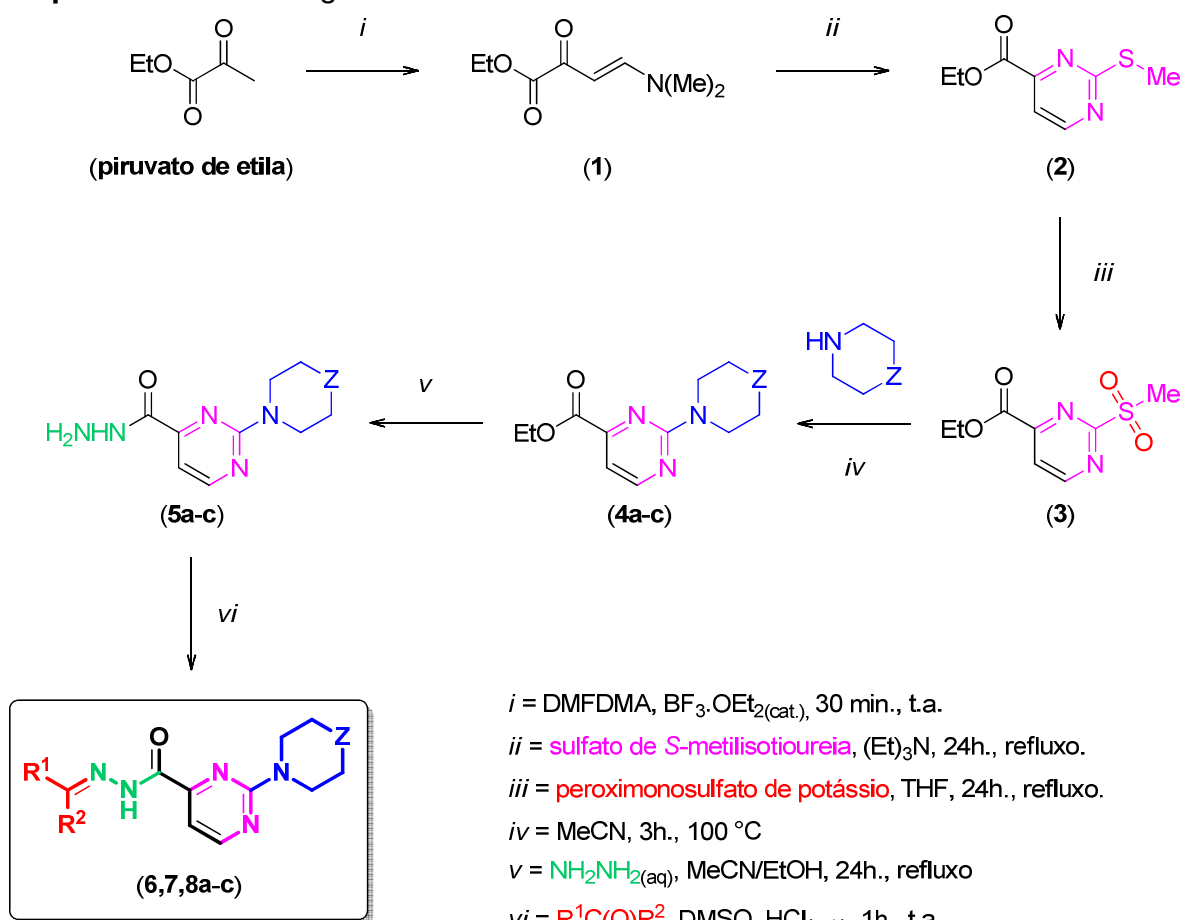
A leishmaniose representa um grave problema de saúde pública, apresentando-se como causa significativa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. O tratamento da leishmaniose é difícil em virtude do limitado número de medicamentos, que por sua vez apresentam longo tempo de tratamento, possibilidade de recidivas e elevada toxicidade. Assim, nos últimos anos, houve um crescente interesse pela pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, que resultou na descoberta de inúmeros compostos com potencial aplicação no tratamento dessa doença. Dentre as diversas classes de compostos heterocíclicos que apresentam atividade, os núcleos pirimidínicos são descritos como importantes estruturas privilegiadas para a atividade antileishmania (Suryawanshi, 2013). Outra relevante estrutura privilegiada relatada é o grupamento *N*-acilidrazona que representa uma importante unidade de construção de novos fármacos, uma vez que compostos que contenham essa unidade possuem um amplo espectro de atividades biológicas como, por exemplo, a almejada atividade antileishmania, (Jacomini, 2016). Desta forma, o objetivo deste trabalho consistiu na síntese e avaliação o da atividade de compostos nucleados pelo anel pirimidínico substituído na posição-2 por diferentes grupamentos, e na posição-4 pela unidade arila ou heteroarila *N*-

acilidrazona, visando ao desenvolvimento de novos agentes com potencial atividade antileishmania.

Materiais e métodos

Os materiais e métodos propostos para a síntese dos compostos deste trabalho são apresentados no **Esquema 1** (Aquino, 2017).

Esquema 1. Metodologia de síntese.



(6a-c, Z = CH₂)

(7a-c, Z = NH)

(8a-c, Z = NMe)

	a	b	c
R¹	2,2'-bitienil	2-piridinil	2-hidróxi-5-nitro-fenil
R²	H	Me	H

Resultados e Discussão

Iniciando a rota sintética, o substrato β -enaminocetona **1** foi sintetizado por meio de uma reação de condensação entre *N,N*-Dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA) e piruvato de etila e purificado via destilação a vácuo, apresentando-se como um líquido amarelo, com rendimento de 61%. A seguir, após o processo de otimização, a melhor condição reacional para a síntese do aza heterociclo pirimidina **2** foi obtida com a utilização de 5 equivalentes de trietilamina, em refluxo de etanol, por 24h. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (75:15), obtendo-se o composto desejado como um líquido amarelo claro, com rendimento de 72%. Para que fosse possível reagir o azaheterociclo pirimidina **2** com diferentes aminas cíclicas, com o propósito de adicionar diferentes substituintes na posição C2 do heterociclo, formando pirimidinas 2-amino substituídas, sintetizou-se o intermediário 2-metilsulfonilpirimidina **3**, a partir da oxidação do grupamento SMe para SO₂Me. Assim, após otimização, as melhores condições reacionais encontradas foram tetraidrofurano (THF) como solvente, em refluxo, por 24h. Nessas condições reacionais o produto desejado, um líquido amarelo, foi obtido puro sem a necessidade de posterior purificação, com um rendimento de 79%. Dessa maneira, os compostos **1**, **2** e **3** tiveram as suas estruturas elucidadas via Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C. A seguir, conforme metodologia descrito por Aquino (2017), o intermediário **3** foi submetido a reações com diferentes aminas cíclicas: piperidina, piperazina e metilpiperazina. Para todas as aminas testadas, observou-se uma mistura complexa de subprodutos de difícil purificação e caracterização. Possivelmente, a formação desses subprodutos se dá devido à presença de dois centros eletrofílicos distintos na estrutura da pirimidina **2**, a carbonila do grupo éster e o C2 do heterociclo, de forma que os subprodutos gerados impediram a purificação por precipitação. Além disso, as tentativas de purificação via coluna cromatográfica não foram bem-sucedidas em virtude da grande retenção dos compostos em sílica gel.

Conclusões

Embora os compostos **1**, **2** e **3** tenham sido sintetizados com bons rendimentos, contrariamente ao esperado, não foi possível isolar os compostos **4a-c**, inviabilizando a síntese e a avaliação da atividade antileishmania das carbohidrazidas **5a-c** e seus respectivos derivados *N*-acilidrazônicos **6**, **7**, **8a-c**.

Agradecimentos

Ao CNPq, PIBIC, UEM.

Referências

AQUINO, E. da C. *Eur. J. Org. Chem.* p. 306, 2017.

JACOMINI, A. P. **Eur. J. Med. Chem.** v.124, p. 340, 2016.

SURYAWANSHI, S. N. **Bioorganic. Med. Chem. Lett.** v. 23, p. 5235, 2013.