

SÍNTESE DE NOVAS 2-AMINO-5-(CARBOXIETIL/CARBOXI)PIRIMIDO[4,5-*d*]PIRIDAZIN-8(7H)-ONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

Juliane Barros de Oliveira (PIBIC/CNPq/Uem),¹ Andrew Matheus Frederico Rozada (PG),² Gisele de Freitas Gauze Bandoch (Orientadora)²
e-mail: giselegauze@yahoo.com.br

¹Universidade Estadual de Maringá /Centro de Ciências Biológicas/Maringá, PR.

² Universidade Estadual de Maringá /Centro de Ciências Exatas/Maringá, PR.

Ciências Exatas e da Terra/Química Orgânica

Palavras-chave: pirimidinas, 2-metiltio-pirimido[4,5-*d*]piridazinona, 2-metilsulfona-pirimido[4,5-*d*]piridazinona.

Resumo: Compostos heterocíclicos são uma das maiores fontes de fármacos e possuem elevada importância sintética. As pirimidinas são heterociclos de seis membros que contêm dois átomos de nitrogênio do tipo NCN e estão presentes na estrutura de alguns fármacos como a rosuvastatina, utilizada na diminuição do colesterol no sangue, e o abacavir, utilizado no combate ao HIV. Nesse sentido, moléculas contendo o núcleo pirimidínico podem apresentar potencial atividade farmacológica. Assim, novos compostos contendo o núcleo pirimidínico e pirimido-piridazinônico foram sintetizados e caracterizados por RMN ¹H. Os compostos foram obtidos através de metodologias simples e com rendimentos moderados variando de 26 a 90%. Em um estudo posterior serão avaliadas as atividades anticolinesterásicas e antifúngicas desses compostos.

Introdução

Compostos heterocíclicos estão envolvidos em diversos tipos de reações químicas e possuem elevada importância, pois estão presentes nas estruturas de diversos compostos que apresentam atividades biológicas descritas na literatura, sendo alguns deles conhecidos e comercializados como fármacos para o tratamento de importantes doenças (SHAQUIQUZZAMAN et al., 2015).

As pirimidinas são heterociclos de seis membros que contêm dois átomos de nitrogênio do tipo NCN. Possuem uma ampla aplicação biológica e são conhecidas por desempenhar papéis importantes como anti-inflamatório, antiviral, antitumoral, entre outros. (GONÇALVES et al., 2016). Dentre os fármacos comerciais que contêm o núcleo pirimidínico, podemos citar a rosuvastatina, utilizada na diminuição do colesterol no sangue (CAMPO et al., 2007), e o abacavir, utilizado no combate ao HIV (MALLAL et al., 2002).

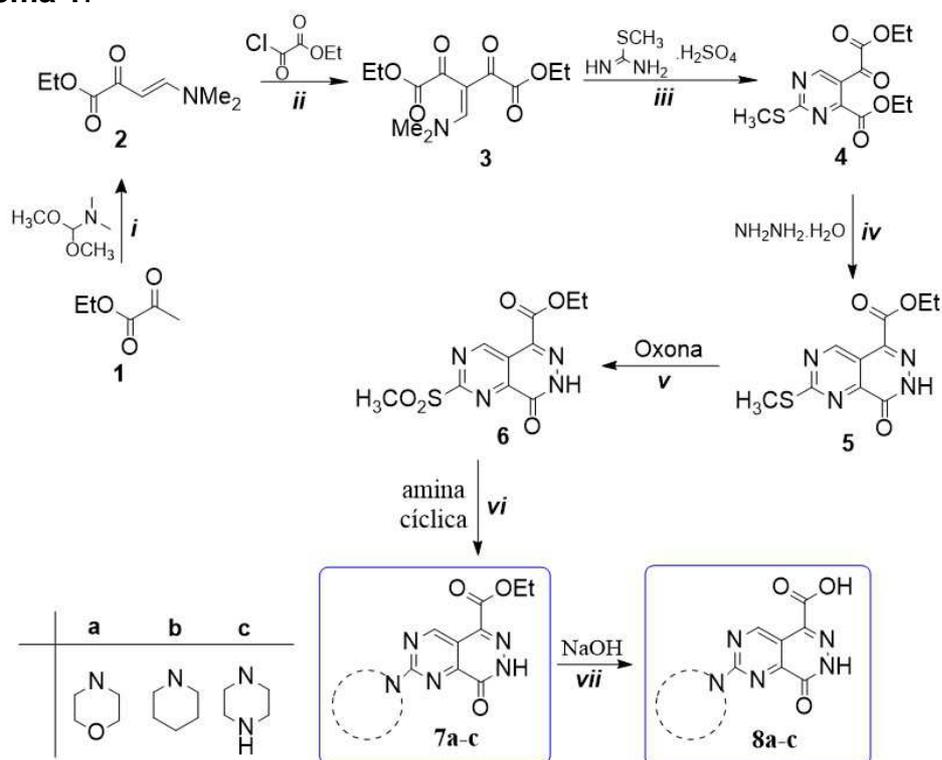
A síntese das pirimidinas pode ser realizada por duas vias diferentes. Gonçalves et al., (2016) realizaram a síntese de uma pirimidina polifuncionalizada com rendimento de 79% a partir de uma β -enaminodicetona simétrica. Os autores verificaram o comportamento 1,4-dieletrofílico da pirimidina frente a diferentes

hidrazinas, levando a formação de pirimido[4,5-*d*]piridazinonas com rendimentos de 67 a 83%.

Considerando a elevada importância de compostos contendo o núcleo pirimidínico, o objetivo deste trabalho foi realizar a síntese e caracterização de novas 2-amino-pirimido[4,5-*d*]piridazinonas com potencial atividade farmacológica.

Materiais e métodos

A rota sintética inicialmente proposta para a obtenção dos compostos é apresentada no **Esquema 1**.



Esquema 1. Rota sintética proposta inicialmente.

Nessa proposta a partir da pirimidina **4** obtém-se a 2-metiotio-5-(carboxietil)pirimido [4,5-*d*]piridazin-8(7H)-ona **5** que em seguida é oxidada a 2-metisulfona-5-(carboxietil)pirimido [4,5-*d*]piridazin-8(7H)-ona **6**. Na última etapa a pirimido-piridazinona **6** reage com diferentes amina cíclicas para a formação das 2-amino-5-(carboxietil)pirimido[4,5-*d*]piridazin-8(7H)-onas **7a-c** (AQUINO et al., 2016). Partindo dos ésteres, também seriam obtidos os análogos ácidos carboxílicos **8a-c** por reação de hidrólise em meio básico.

Resultados e Discussão

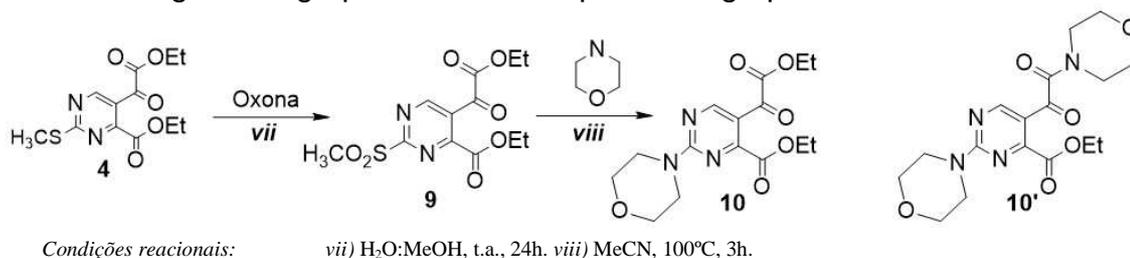
Os compostos **2** e **3** foram obtidos conforme descrito na literatura (GONÇALVES et al., 2016). A primeira etapa consiste na reação do piruvato de etila **1** com DMFDMA obtendo-se a β -enaminocetona **2** que reage, em seguida, com o cloreto de etiloxalila, levando ao produto β -enaminodicetona **3** por uma reação do tipo C-acilação.

Para a obtenção do composto **4**, foi realizada a reação da β -enaminodicetona **3** com o metilisotiureia hemissulfato na presença de piridina, com um rendimento de 63%. Na próxima etapa, ocorreu a reação da pirimidina **4** com monodrato de hidrazina levando a formação da pirimido-piridazinona **5**, que foi obtida pura com excelente rendimento (90%).

Para a obtenção do composto **6** algumas modificações foram feitas na metodologia utilizada (AQUINO et al., 2016), pois a oxidação do grupo metíltio a metilsulfona não ocorreu e o material de partida foi recuperado. Assim diversas condições foram testadas, sendo que quando utilizou-se 3 equivalentes de oxona em uma mistura de metanol e água por 24h em temperatura ambiente obteve-se o produto desejado com 41% de rendimento. Notou-se que a água era essencial para a solubilização da oxona, entretanto o composto **5** não solubilizava por completo na mistura de solventes necessária para a reação. A baixa solubilidade da piridazinona **5** pode ter influenciado no baixo rendimento dessa etapa.

Na etapa seguinte, o composto **6** demonstrou baixa reatividade frente as aminas testadas (morfolina, piperidina, piperazina) e dentre elas a substituição só possível com a piperidina. Para a obtenção do composto **7b** foi necessário aumentar a proporção de piperidina para 6 equivalentes e estender o tempo de reação para 48h, e ainda assim o produto foi obtido com apenas 26% de rendimento

Por conta da baixa reatividade do composto **6** uma rota sintética alternativa foi testada (**Esquema 2**). Nesta rota, optou-se por oxidar o grupo metíltio da pirimidina **4** (antes da ciclização para piridazinona) e em seguida realizar a substituição com as aminas propostas. O composto **9** foi obtido após a reação com a oxona por 24 h em temperatura ambiente e foi purificado por coluna cromatográfica, entretanto o rendimento foi de 14%. Assim optou-se por realizar a etapa seguinte com o produto obtido após a extração da reação (rendimento de 72%). O composto **9** foi reativo frente todas as aminas testadas e o tempo de reação diminuiu para 3h, entretanto em nenhum dos casos foi obtido o composto desejado. Após a purificação por coluna cromatográfica apenas o composto **10'** foi caracterizado. Através do espectro de ^1H percebeu-se que a substituição com a morfolina ocorreu tanto no carbono previamente ligado ao grupo metilsulfona quanto no grupo éster.



Esquema 2 - Rota sintética para a obtenção dos compostos **9** e **10'**.

Conclusões

Foram obtidas novas pirimidinas (**4**, **9**, **10**) e novas pirimido-piridazinonas (**5**, **6** e **7b**) com rendimentos moderados através de metodologias simples. Dentre as 2-amino-pirimido[4,5-*d*]piridazinonas inicialmente propostas apenas o composto **7b** pôde ser obtido. Novas metodologias serão testadas para obtenção dos compostos propostos e em estudos posteriores serão avaliadas as atividades anticolinesterásicas e antifúngicas dos mesmos.

Agradecimentos

Agradecemos aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, Fundação Araucária e a UEM.

Referências

AQUINO, E.C., LOBO, M.M., LEONEL, G., MARTINS, M.A.P., BONACORSO, H.G., ZANATTA, N. Efficient Synthesis of (1,2,3-Triazol-1-yl)methylpyrimidines from 5-Bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 2, p. 306-312, 2016.

CAMPO, V.L., CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.

GONÇALVES, D.S., SILVA, M.J.V., SOUZA, T., JACOMINI, A.P., BACK, D., BASSO, E.A., MOURA, S., ROSA, F.A. Synthesis of a New Polyfunctionalised Pyrimidine-4-carboxylate and Its Application for the Construction of a Series of Pyrimidine Derivatives. **Synthesis**, v. 48, n. 18, p. 3042-3049, 2016.

MALLAL, S., NOLAN, D., WITT, C., MASEL, G., MARTIN, A.M., MOORE, C., SAYER, D., CASTLEY, A., MAMOTTE, C., MAXWELL, D., JAMES, I., CHRISTIANSEN, F.T. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. **The Lancet**, v. 359, n. 9308, p. 727-732, 2002.

SHAQUIQUZZAMAN, M., VERMA, G., MARELLA, A., AKHTER, M., AKHTAR, W., KHAN, M.F., TASNEEM, S., ALAM, M.M. Piperazine Scaffold: A Remarkable Tool in Generation of Diverse Pharmacological Agents, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 102, p. 487-529, 2015.