

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

JOEL MARCIONÍLIO GONÇALVES GALVÃO

**SÍNTESE DE QUINAZOLINAS GRAXAS DERIVADAS DE COMPOSTOS DE
BIGINELLI**

Porto Alegre, 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

JOEL MARCIONÍLIO GONÇALVES GALVÃO

**SÍNTESE DE QUINAZOLINAS GRAXAS DERIVADAS DE COMPOSTOS DE
BIGINELLI**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado junto à atividade de ensino
“Trabalho de Conclusão de Curso – QUI”
do curso de química, como requisito
parcial para obtenção de grau de
Bacharel em Química.

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Orientador

Porto Alegre, 2013

*Ao meu filho Gabriel. Não há
título que compense o tempo que tivemos que ficar afastados.*

“Moro em minha própria casa,

Jamais imitei ninguém

E rio de todos os mestres

Que nunca riram de si.”

(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

Algumas moléculas com núcleo pirimidínico apresentam atividade antineoplásica, devido à afinidade desse núcleo com o sítio de ligação do ATP nas proteínas quinases. Este trabalho teve como objetivo a criação de um novo tipo de moléculas híbridas, com um núcleo quinazolina ligado a uma cadeia graxa. O propósito é aumentar a solubilidade lipídica dessas moléculas para explorar sua atividade em tecidos que os medicamentos atuais não conseguem alcançar.

A reação foi feita em quatro etapas, partindo de um composto de Biginelli, através de metodologias descritas na literatura. Na primeira etapa foi feita a síntese dos compostos de Biginelli; em seguida esses compostos foram oxidados com persulfato de potássio; o produto oxidado foi tratado com POCl_3 para formar 2-cloro pirimidinas; na última etapa, foi feita a substituição do cloro por uma amina graxa.

A etapa de oxidação foi aperfeiçoada, resultando em melhores rendimentos que os obtidos através do protocolo descrito na literatura. A caracterização por RMN- ^1H e RMN- ^{13}C indicam que molécula alvo foi obtida. O produto será encaminhado para testes biológicos.

Palavras-chave: Quinazolininas graxas, Pirimidinas, Antineoplástico, Derivados de Biginelli.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Inibidores de quinazolinas.....	10
Figura 2 - Estrutura do ATP.....	10
Figura 3 - DHPMs utilizadas como material de partida.....	16
Figura 4 - Espectro RMN- ¹ H do composto 1a (Solvente: DMSO).....	21
Figura 5 - Espectro RMN- ¹³ C do composto 1a (Solvente: DMSO).....	22
Figura 6 - Espectro RMN- ¹ H do composto 1b (Solvente: DMSO).....	23
Figura 7 - Espectro RMN- ¹³ C do composto 1b (Solvente: DMSO).....	24
Figura 8 - Espectro RMN- ¹ H do composto 2a (Solvente: CDCl ₃).....	26
Figura 9 - Espectro RMN- ¹³ C do composto 2a (Solvente: CDCl ₃).....	27
Figura 10 - Espectro RMN- ¹ H do composto 2b (Solvente CDCl ₃).....	28
Figura 11 - Espectro RMN- ¹³ C do composto 2b (Solvente CDCl ₃).....	28
Figura 12 - Espectro RMN- ¹ H do composto 3a (Solvente CDCl ₃).....	30
Figura 13 - Espectro RMN- ¹³ C do composto 3a (Solvente CDCl ₃).....	31
Figura 14 - Espectro RMN- ¹ H do composto 3b (Solvente: CDCl ₃).....	31
Figura 15 - Espectro RMN- ¹³ C do composto 3b (Solvente: CDCl ₃).....	32
Figura 16 - Espectro RMN- ¹ H da pirimidinona graxa (Solvente: CDCl ₃).....	34
Figura 17 - Espectro RMN- ¹³ C da pirimidinona graxa (Solvente CDCl ₃).....	35

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Reação Multicomponente de Hantzsch.....	11
Esquema 2 - Reação de Behrend entre uréia e acetoacetato de etila.....	12
Esquema 3 - Reação de Schiff entre uréia e 2-hidroxibenzaldeído.....	12
Esquema 4 - Reação Multicomponente de Biginelli.....	12
Esquema 5 - Etapas envolvidas na conversão de di-hidropirimidin-2-ona em derivados 2-cloro pirimidinas.....	13
Esquema 6 – Etapas envolvidas na síntese das pirimidinonas.....	14
Esquema 7 - Proposta de mecanismo para a síntese das DHPMs.....	20
Esquema 8 - Proposta de mecanismo para a oxidação das DHPMs com persulfato de potássio.....	25
Esquema 9 - Proposta de mecanismo para a etapa de halogenação com POCl ₃	29
Esquema 10 - Substituição nucleofílica do cloro pela amina.....	33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1 REAÇÃO DE BIGINELLI.....	11
2. OBJETIVO	14
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3. METODOLOGIA	17
3.1 PARTE EXPERIMENTAL.....	17
3.1.1 Procedimento geral para a síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1 <i>H</i>)- onas.....	17
3.1.2 Procedimento geral para a oxidação das DHPMs.....	18
3.1.3 Procedimento geral para a oxidação das DHPMs.....	18
3.1.4 Procedimento geral para a substituição do cloro por uma Amina.....	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
4.1 SÍNTESE DAS DHPM'S.....	20
4.2 OXIDAÇÃO DAS DHPM'S.....	24
4.3 HALOGENAÇÃO DAS DHPMS.....	29
4.4 SUBSTITUIÇÃO POR UMA AMINA GRAXA.....	32
5. CONCLUSÕES	36
6. REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

O termo neoplasia é utilizado para designar as formas não controladas de crescimento celular. As principais diferenças entre células neoplásicas e células normais são a perda do controle da proliferação e da divisão celular; incapacidade de diferenciação ou especialização; alterações na forma e número dos cromossomos; capacidade de invadir o tecido vizinho e perda das propriedades adesivas da membrana plasmática, que permite o reconhecimento entre as células e a inibição por contato do movimento e crescimento celular. As neoplasias podem ser classificadas, de acordo com o comportamento biológico, como benignas, limítrofes ou malignas. As neoplasias são mais conhecidas como tumores e as neoplasias malignas são comumente chamadas de câncer.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de morte no mundo; sendo responsável por 13% dos óbitos no ano 2008, cerca de 7,8 milhões de pessoas. A OMS estima 17 milhões de mortes por câncer no ano 2030.

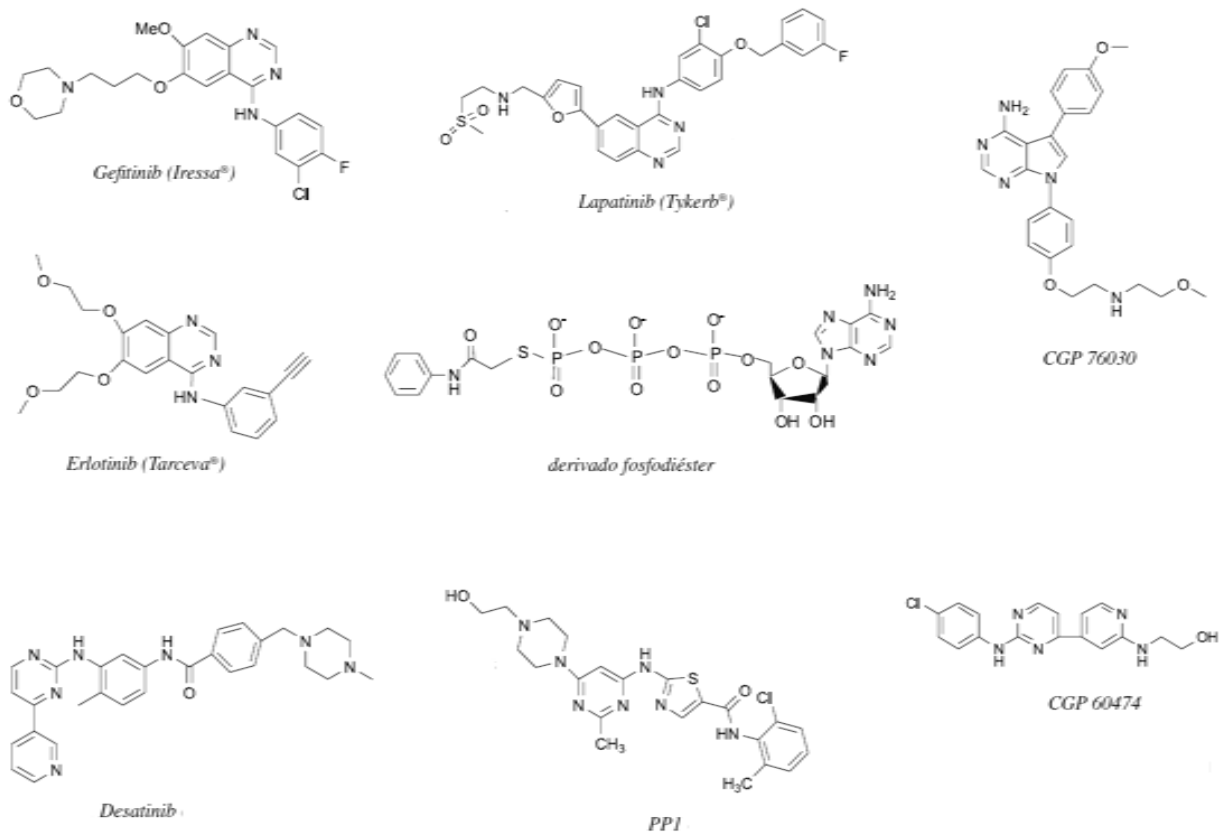
Os principais tipos de tratamento de câncer são cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Geralmente esses métodos são utilizados em conjunto, a cirurgia e a radioterapia são eficazes para o tratamento de tumores localizados e o tratamento com quimioterápicos é o importante para tumores espalhados.

Dentre os principais tipos de quimioterápicos, destaca-se uma classe de moléculas denominadas quinasolinas, que atuam na inibição de uma família de proteínas conhecidas como proteínas quinases (Silva, et al. 2009). As proteínas quinases são enzimas que catalisam a transferência de um grupo fosforila de ATP (*Adenosine triphosphate*) para outras proteínas. As quinases estão envolvidas em processos de transdução de sinais onde a transferência do grupo fosforila resulta em estímulos extracelulares e intracelulares, que transmitem informações para o controle da atividade das proteínas; o processo descontrolado de crescimento celular é resultado de algum desequilíbrio na transdução de sinais, quando uma anomalia favorece alguma via de sinalização. A desregulação ou superexpressão da proteína quinase afeta o processo de comunicação celular, podendo resultar no desenvolvimento e manutenção de tumores (Fabbe, et al. 2002).

Todas as proteínas quinases possuem um sítio para ligação com uma molécula de ATP; as quinasolinas se ligam a esse sítio, inibindo a atividade dessas

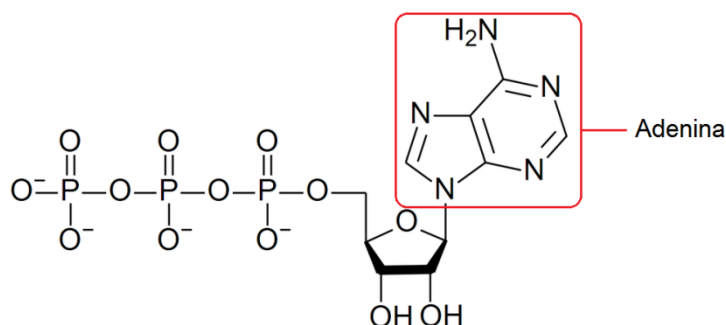
proteínas (Silva, et al. 2009). A figura 1 apresenta uma série de compostos que apresentam atividade inibitória da proteína quinase. Os compostos apresentados possuem um centro pirimidínico ou quinazolínico que mimetizam o grupo adenina do ATP, figura 2. É, principalmente, através desse sítio que essas moléculas se ligam às proteínas quinases.

Figura 1- Inibidores de quinazolininas.



Fonte: Silva, Barbara et. al., (2009).

Figura 2: Estrutura do ATP.



1.1 REAÇÃO DE BIGINELLI

Em 1882, o químico alemão Arthur Hantzsch relatou uma maneira simples de preparar di-hidropiridinas (DHP's) (Tron, et al. 2011). O protocolo descrito por Hantzsch consiste em uma reação multicomponente (RMC) *one-pot* entre um aldeído, dois equivalentes de um composto dicarbonílico e amônia ou sais de amônio (Esquema 1).

Esquema 1: Reação Multicomponente de Hantzsch.

Uma década depois da descoberta de Hantzsch, o químico italiano Pietro Biginelli desenvolveu uma RMC *one-pot* que permite a síntese, em uma única etapa, de aza-análogos das DHP's de Hantzsch (Tron et al. 2011). Esses compostos são conhecidos atualmente como compostos de Biginelli ou di-hidropirimidinonas (DHPMs). Biginelli tinha experiência com a RMC de Hantzsch e conhecia as reações entre uréia e acetoacetato de etila (Esquema 2) e entre uréia e 2-hidroxibenzaldeído (Esquema 3) relatadas por Behrend e Schiff respectivamente (Tron et al. 2011).

Percebendo a possibilidade de uma nova RMC, ele dissolveu quantidades equivalentes de acetoacetato de etila e benzaldeído em uma solução etanólica de uréia com quantidades catalíticas de ácido clorídrico. O resultado dessa reação é a ciclocondensação dos três materiais de partida (Esquema 4).

Esquema 2: Reação de Behrend entre uréia e acetoacetato de etila.

Esquema 3: Reação de Shiff entre uréia e 2-hidroxibenzaldeído.

Esquema 4: Reação Multicomponente de Biginelli (Florença, 1893).

A reação de Biginelli permaneceu inexplorada durante décadas após sua descoberta. Atualmente se conhece uma série de DHPMs com propriedades farmacológicas importantes, a saber: atividade antiploriferativa, antiviral, antitumoral, anti-inflamatória, antifúngica, antibacteriana, antituberculose, entre outras (Sandhu, et al. 2012).

Variando a estrutura dos substratos empregados, é possível obter uma infinidade de DHPMs (Figura 2). O grupo aldeído é o que permite o maior número de variações; normalmente a reação é feita com aldeídos aromáticos. O grupo acetoacetato de etila pode ser substituído por outros tipos de β -cetoésteres,

acetoamidas, β -ceto-tioésteres, β -dicetonas, entre outros. A uréia pode ser trocada por uréias substituídas, tiouréias e guanidinas (Sandhu, et al. 2012). Recentemente, vários tipos de catalisadores foram desenvolvidos, resultando em melhores rendimentos e menor tempo de reação. A reação pode ser feita com catalisadores do tipo ácido de Lewis, ácido de Bronsted, líquidos iônicos, biocatalisadores e organocatalisadores (Sandhu, et al. 2012).

2. OBJETIVOS

O objetivo desse trabalho foi a construção de pirimidinonas graxas a partir de uma série de três reações seletivas envolvendo o núcleo di-hidropirimidin-2-ona de compostos de Biginelli.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Singh et al. (2011) desenvolveram um método de conversão DHPMs em pirimidinonas através de uma sequência de três reações. O esquema 5 apresenta as etapas envolvidas na transformação. Na primeira etapa, a di-hidropirimidin-2-ona é oxidada com clorocromato de piridínio (PCC); o produto resultante é tratado com oxicloreto de fósforo POCl_3 , produzindo 2-cloro pirimidinonas; na última etapa, o cloro é substituído por uma amina em uma reação de substituição nucleofílica bimolecular.

Esquema 5: Etapas envolvidas na conversão de di-hidropirimidin-2-ona em derivados 2-cloro pirimidinas.

Etapa 1: Oxidação da DHPM.

Etapa 2: Formação do composto 2-cloro pirimidina.

Etapa 3: Substituição nucleofílica.

Memarian e Farhadi (2008) relataram uma forma de oxidar DHPMs através de uma reação radicalar regioseletiva com persulfato de potássio $K_2S_2O_8$, que é um reagente mais acessível e de menor custo que o PCC.

Neste trabalho, pretende-se preparar pirimidinas-graxas derivadas de compostos de Biginelli. O objetivo é fazer a ligação de uma amina graxa no núcleo pirimidina, com o intuito de aumentar a solubilidade lipídica dessa classe de moléculas para explorar a sua atividade em outros tecidos do corpo.

O esquema 6 apresenta as reações envolvidas na síntese da pirimidinona-graxa. A oxidação é feita com persulfato de potássio e a amina utilizada na substituição é a dodecilamina.

Esquema 6 – Etapas envolvidas na síntese das pirimidinas.

A síntese foi feita partindo da 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**1a**) e da 5-etoxicarbonil-6-propil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**1b**), apresentados na figura 3.

Figura 3 - DHPMs utilizadas como material de partida.

3. METODOLOGIA

3.1 PARTE EXPERIMENTAL

A caracterização dos produtos obtidos foi feita a partir de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN-¹H) e espectroscopia de ressonância magnética de carbono 13 (RMN-¹³C). Os espectros foram obtidos em espectrômetros Varian Inova 300 e Varian VNMRs 300.

3.1.1 Procedimento geral para a síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas

Para a síntese dos produtos **1a**, foram adicionados, em um balão de 50 mL, 10 mL de etanol, 12 mmol de uréia, 2 mmol do catalisador cloreto de manganês, 8 mmol do aldeído e 8 mmol do β-cetoéster. A mistura reacional ficou mantida em refluxo e o progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se placas de SiO₂ para monitorar o consumo do aldeído (eluente, acetato de etila:hexano, 8:2). Os produtos foram lavados com água seguida de etanol gelado e recristalizados em etanol.

O mesmo procedimento foi utilizado na síntese do composto **1b**, utilizando acetonitrila como solvente em vez de etanol. O produto foi lavado com acetonitrila gelada e recristalizado em acetonitrila.

5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (1a): Sólido branco; Rendimento: 68%; ¹H (300 MHz, DMSO): δ 1.10 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, -CH₃), 2.26 (s, 3H, -CH₃), 3.99 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, -CO₂CH₂-), 5.16 (s, 1H, CH-N), 7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.74 (s, -NH), 9.20 (s, -NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ 14.54, 18.24, 54.44, 59.65, 99.74, 126.71, 128.85, 145.33, 148.81, 152.61, 165.80.

5-etoxicarbonil-6-propil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (1b): Sólido branco; Rendimento: 56 %; ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (t, 3H, *J* = 7.3, Hz, -CH₃), 1.10 (t, 3H, *J* = 7.2, -CH₃), 1.57 (sexteto, 2H, *J* = 7.5, Hz, -CH₂-), 2.64 (t, 2H, -CH₂-), 4.00 (q, 2H, -CH₂-O), 5.16 (d, 1H, CH-NH), 7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.74 (s, 1H, NH), 9.17 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.13, 18.48, 22.11, 32.80, 54.43, 59.69, 99.54, 126.68, 128.81, 145.35, 152.82, 165.54.

3.1.2 Procedimento geral para a oxidação das DHPMs

Em um balão de 100 ml, foram adicionados 2 mmols da DHPM e 4 mmols de persulfato de potássio. Em seguida, foi adicionado 45 mL de acetonitrila e 9 mL de água. A temperatura da mistura foi mantida entre 71 e 73 °C e o progresso da reação foi monitorado por CCD, utilizando-se placas com SiO₂ para verificar o consumo da DHPM (eluente, acetato de etila:hexano, 8:2). A mistura, ainda quente, foi filtrada e a mistura de solventes foi evaporada em evaporador rotativo. O produto foi extraído do bruto com diclorometano. Repetiu-se o processo de adição de pequenas porções de diclorometano seguido de evaporação do mesmo até o produto se converter de uma goma para um sólido. No final, produto foi lavado com uma mistura de hexano e acetato de etila (4:1).

5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-pirimidin-2(1H)-ona (2a): Sólido amarelo; Rendimento: 81 %; ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, -CH₃), 2.59 (s, 3H, -CH₃), 4.02 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, -CO₂CH₂-), 7.43 (m, 3H, Ar-H), 7.57 (m, 2H, Ar-H), 9.91 (s, -NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.41, 19.34, 61.69, 111.47, 128.02, 128.40, 130.96, 136.37, 157.23, 163.36, 165.80, 170.96.

5-etoxicarbonil-6-propil-4-fenil-3,4-pirimidin-2(1H)-ona (2b): Sólido amarelo; Rendimento: 87 %; ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, -CH₃), 1.02 (t, 3H, -CH₃), 1.80 (m, 2H, *J* = 7.2 Hz, -CH₂-), 2.84 (t, 2H, -CH₂-), 4.04 (q, 2H, -CH₂-CO₂-), 7.45 (m, Ar-H), 7.58 (m, Ar-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.41, 13.75, 22.57, 34.44, 53.44, 61.73, 111.38, 128.00, 128.45, 130.98, 136.30, 157.20, 164.95.

3.1.3 Procedimento geral para a halogenação da pirimidinona

Foram adicionados 2 mmols da DHPM e 2 mL de POCl₃ em um balão de 25 mL. A mistura ficou em refluxo e o progresso da reação foi monitorado por CCD, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (4:1). A mistura final foi destilada para remover o excesso de POCl₃. O produto foi extraído do bruto com hexano.

2-Cloro-5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-pirimidina (3a): Líquido viscoso marrom; Rendimento: 45 %; ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1.09 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, -CH₃), 2.65 (s, 3H, -CH₃), 4.23 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, -CO₂CH₂-), 7.49 (m, 3H, Ar-H), 7.67 (m, 2H,

Ar-H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.55, 22.44, 62.21, 124.41, 128.35, 128.64, 130.77, 136.16, 160.35, 162.28, 166.97, 168.51.

2-cloro-5-etoxicarbonil-6-propil-4-fenil-3,4-pirimidina (3b): Líquido viscoso marrom; Rendimento: 41 %; ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, -CH₃), 1.06 (3H, $J =$, -CH₃), 1.81 (sexteto, 2H, -CH₂-), 2.82 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, -CO₂CH₂-), 4.20 (m, 3H, Ar-H), 7.47 (m, 2H, Ar- H), 7.65 (m, Ar-H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.55, 13.91, 22.41, 37.43, 62.20, 124.37, 128.27, 128.36, 128.64, 130.76, 136.21, 160.43, 166.48, 166.96, 171.97.

3.1.4 Procedimento geral para a substituição do cloro por uma amina

Adicionou-se 0,4 mmol do composto **1c** em um balão contendo 5 ml de etanol anidro e 0,8 mmol de dodecilamina. A mistura ficou mantida em refluxo durante 14 horas. O etanol foi evaporado a pressão reduzida e a mistura foi filtrada em uma coluna de sílica.

Pirimidinona Graxa (3b): Líquido viscoso marrom; Rendimento: 98%. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.41, 13.75, 22.57, 34.44, 53.44, 61.73, 111.38, 128.00, 128.45, 130.98, 136.30, 157.20, 164.95.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DAS DHPM'S

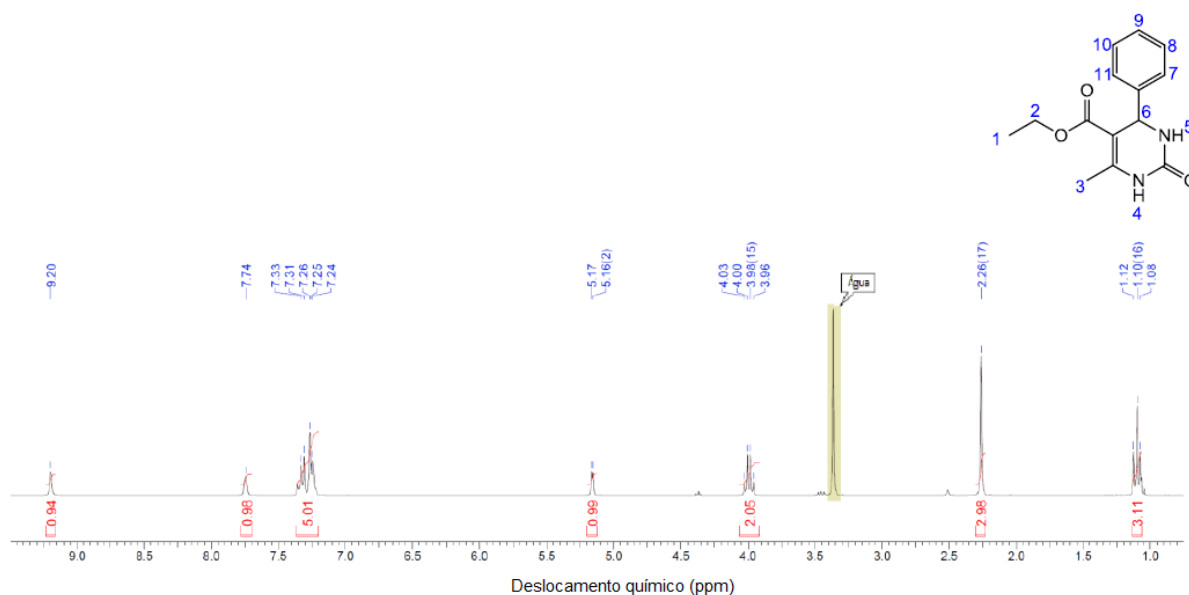
O esquema 7 apresenta uma proposta de mecanismo para a reação. Primeiro ocorre a adição de um dos nitrogênios da uréia ao aldeído para formar o intermediário 1, que sofre desidratação por catálise ácida na etapa seguinte para formar o intermediário imínio. A enolização do β -cetoéster é facilitada pelo ácido de Lewis e o enol resultante se adiciona ao intermediário imínio. O intermediário 3 sofre adição intramolecular, catalisada pelo ácido de Lewis, do nitrogênio do grupo uréia ao carbono da carbonila. A desidratação da estrutura cíclica formada resulta na DHPM.

Esquema 7 - Proposta de mecanismo para a síntese das DHPMs.

O espectro RMN-1H do composto **1a** está apresentado na figura 4. O tripleto centrado em 1,10 ppm está dentro da faixa esperada para hidrogênios metílicos e correspondem aos hidrogênios metílicos do grupo éster, numerados como grupo 1. O singlete em 2,26 ppm corresponde aos hidrogênios metílicos do grupo 3, que são mais desblindados por estarem próximos a um carbono sp^2 . O quarteto centrado em

3,99 ppm é referente aos hidrogênios do grupo 2, que são desblindados pelo oxigênio adjacente. O sinal em 5,17 ppm corresponde ao hidrogênio do grupo 6, que é desblindado pelo efeito de anisotropia do anel, por um nitrogênio, e um carbono sp^2 adjacentes. O multiplete entre 7,2 e 7,5 ppm pertencem aos hidrogênios do grupo benzila, que são fortemente desblindados pelo efeito de anisotropia magnética. Os sinais em 7,74 e 9,20 ppm estão na faixa esperada para hidrogênios ligados a um átomo de nitrogênio em amidas e são gerados pelos hidrogênios dos grupos 4 e 5.

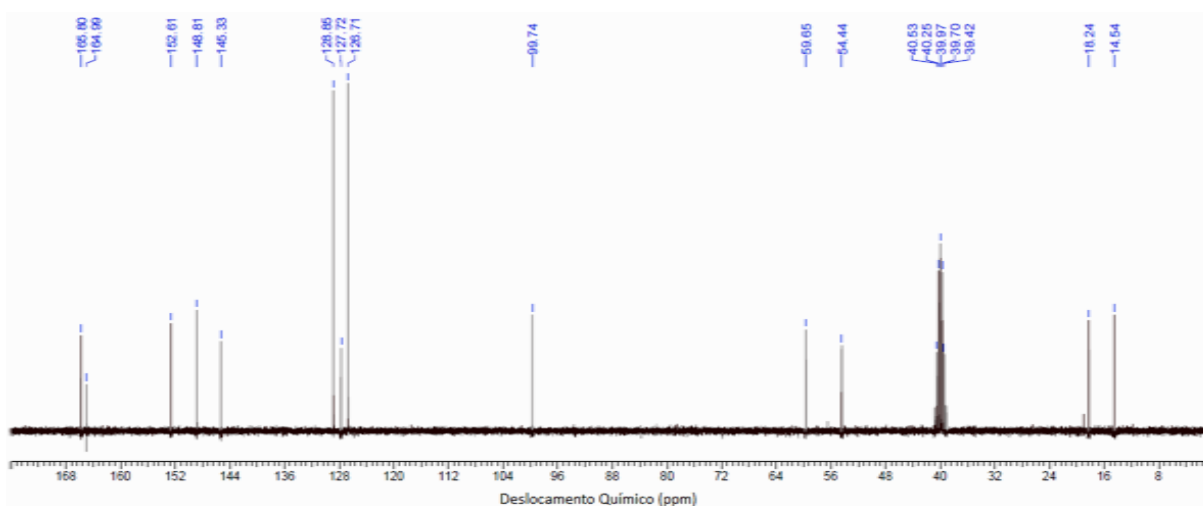
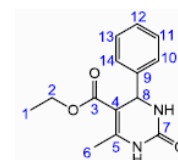
Figura 4 - Espectro RMN-H do composto **1a** (Solvente: DMSO).



A figura 5 apresenta o espectro RMN- ^{13}C do composto **1a**. Os sinais em 14,54 ppm e 18,25 ppm estão na dentro da faixa de deslocamento químico esperada para carbonos metílicos, e pertencem aos carbonos 1 e 6, respectivamente. O carbono 6 está ligado a um carbono sp^2 e, portanto, é um pouco mais desblindado que o carbono 1. O sinal em 54,44 ppm correspondente ao carbono 8, desblindado pelo nitrogênio. Em 59,65 ppm, observa-se o sinal correspondente ao carbono 2, que é desblindado pelo oxigênio. O sinal em 99,74 ppm é referente ao carbono 4 e está dentro da faixa esperada para carbonos sp^2 . Em 126,71 e 128,85 ppm, encontram-se dois picos intensos dos quatro carbonos *orto* e *meta*, que são duplicados por simetria. O sinal do hidrogênio *para*, de maior intensidade, aparece em 126,71 ppm, o sinal referente ao carbono 9 aparece em 145,33 ppm. O sinal em 148,81 ppm

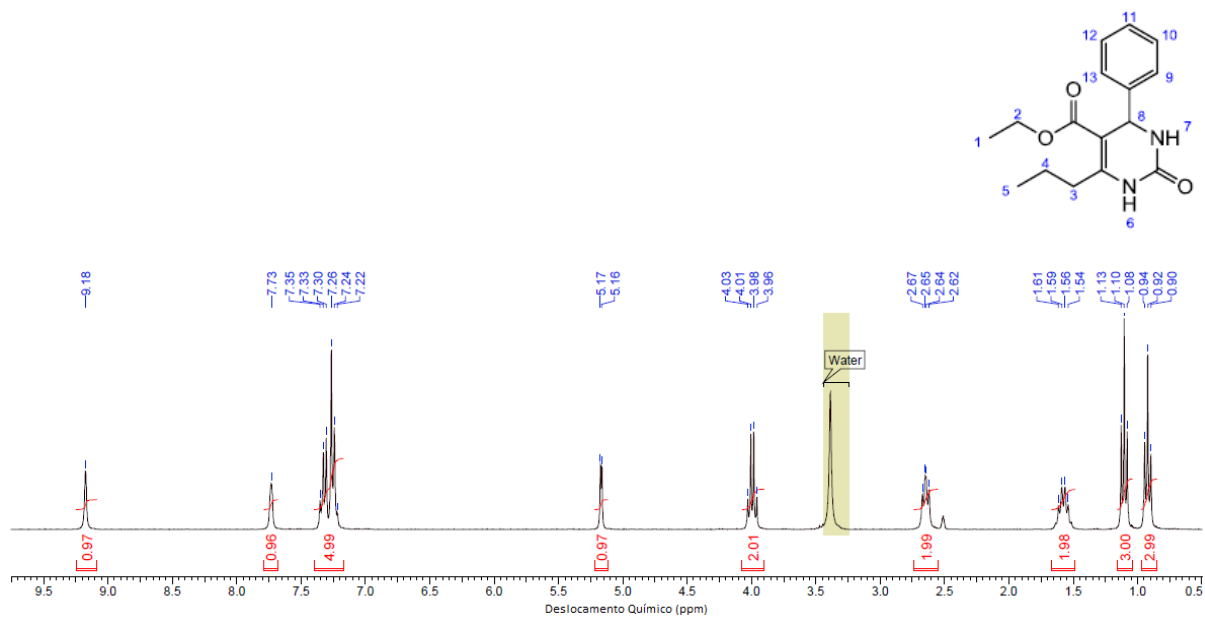
pertence ao carbono 5; esse valor está dentro da faixa esperada para compostos carbonílicos α,β -insaturados. Os sinais dos carbonos 7 e 3 aparecem dentro da faixa de deslocamento químico do grupo C=O em ésteres e amidas. O carbono 7 aparece em 152,61 ppm e o carbono 3 em 165,80 ppm.

Figura 5 - Espectro RMN- ^{13}C do composto **1a** (Solvente: DMSO).



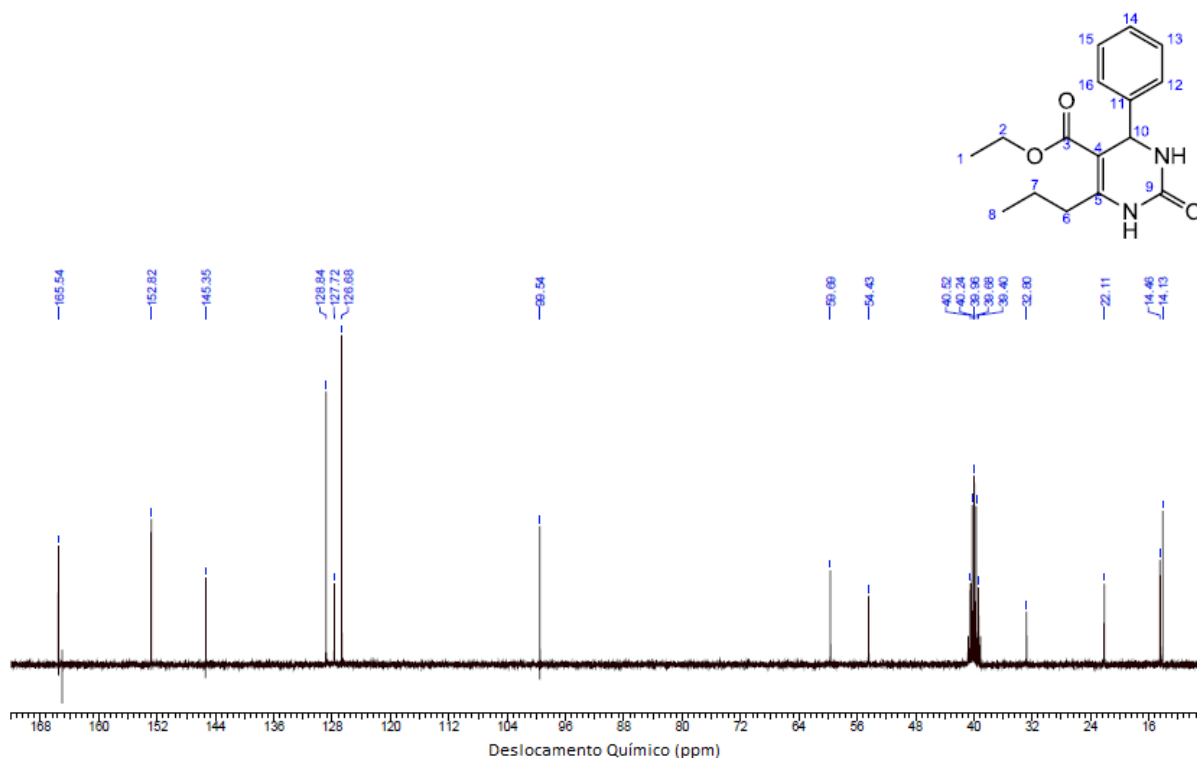
A figura 6 apresenta o espectro RMN- ^1H do composto **1b**. Comparando com o espectro do composto **1a**, verifica-se a ausência do singlete referente aos hidrogênios metílicos do grupo 3 e a presença de três novos sinais referentes a hidrogênios do grupo propila. O tripleto centrado em 0,92 ppm corresponde aos hidrogênios metílicos do grupo 5; o sexteto centrado em 1,57 ppm está dentro da faixa esperada para hidrogênios metilênicos e correspondem aos hidrogênios do grupo 4; o tripleto centrado em 2,65 ppm é referente aos hidrogênios metilênicos do grupo 3, levemente desblindados pelo carbono sp^2 e pelo carbono sp^3 adjacentes.

Figura 6 - Espectro RMN-H do composto **1b** (Solvente: DMSO).



O espectro de RMN-13C do composto **1b** (figura 7) é semelhante ao do composto **1a**. Os picos dos carbonos 1 e 8 aparecem em 14.13 e 14.16 ppm. Os sinais em 22.11 e 32.80 pertencem aos carbonos metilênicos 7 e 6, respectivamente. O carbono 6 é mais desblindado porque está ligado a um carbono sp^2 . Os outros picos são análogos aos do composto **1a**.

Figura 7 - Espectro RMN-¹³C do composto **1b** (Solvente: DMSO).



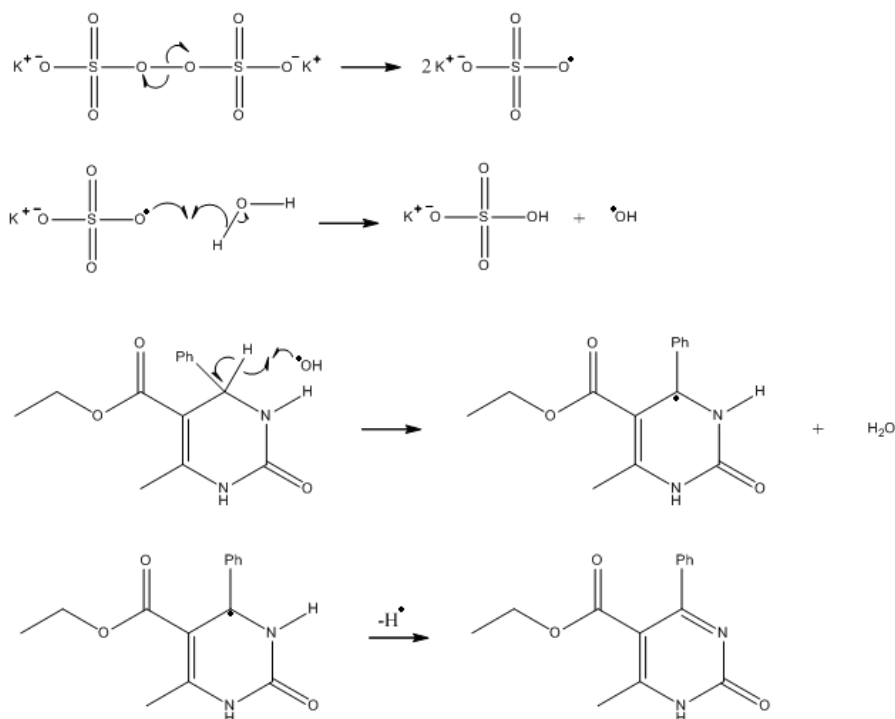
4.2 OXIDAÇÃO DAS DHPMs

A oxidação com persulfato é uma reação radicalar regioseletiva. O hidrogênio derivado do grupo aldeído é abstraído preferencialmente pelo radical, em detrimento dos outros grupos. Essa regioseletividade é uma consequência do efeito de estabilização por ressonância do radical pelo grupo fenila. O esquema 8 apresenta uma proposta de mecanismo para essa reação.

Conforme apresentado no esquema 8, a reação começa com a cisão homolítica do persulfato por aquecimento. O radical sulfato abstrai um hidrogênio de uma molécula de água para formar um radical hidroxila. Em seguida, um radical hidroxila ou um radical sulfato abstrai o hidrogênio derivado do aldeído na DHPM. A interação entre o par de elétrons do nitrogênio e o orbital *p* semipreenchido do carbono radical enfraquece a ligação N-H. O hidrogênio dessa ligação é abstraído na etapa seguinte, dando origem a uma ligação dupla C=N.

Embora a participação de moléculas de água no mecanismo da reação seja muito provável, a adição água é necessária apenas para a solubilização do persulfato.

Esquema 8 - Proposta de mecanismo para a oxidação das DHPMs com persulfato de potássio.



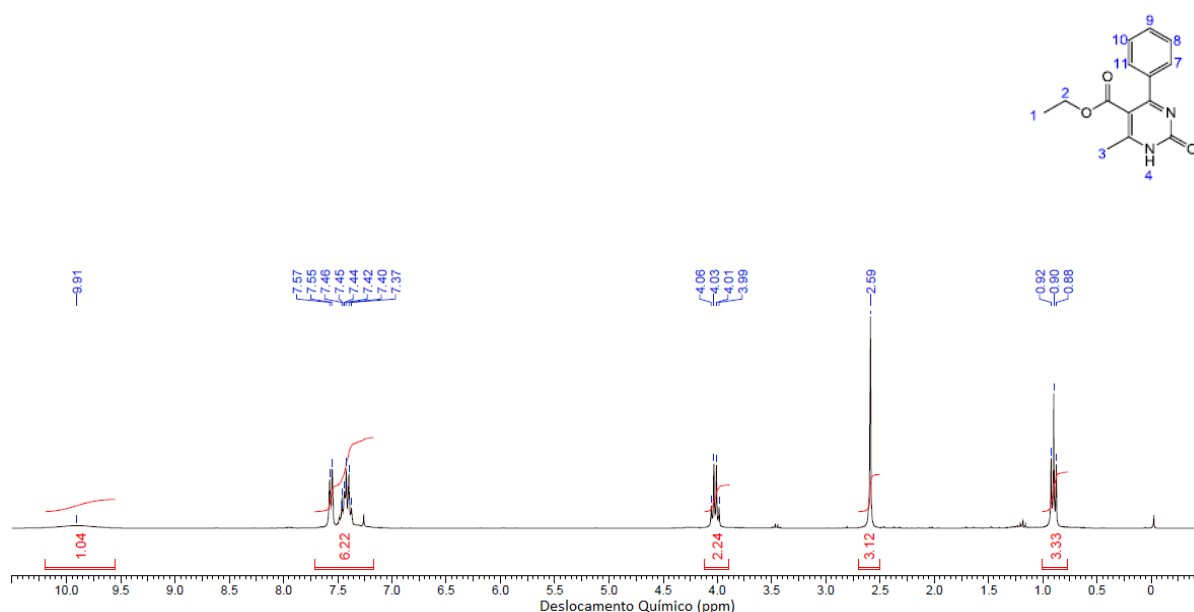
Memarian e Farhadi (2008) relataram que o composto **1b** pode ser obtido com um rendimento de 93% por oxidação do composto **1a** com persulfato de potássio. Eles utilizaram uma mistura 10:2 de acetonitrila e água como solvente e mantiveram o sistema em refluxo por 80 minutos. No entanto, as tentativas de oxidação das DHPMs seguindo esse protocolo resultaram em rendimentos muito baixos e uma mistura de produtos de difícil separação.

Na tentativa de minimizar reações laterais, algumas mudanças foram feitas no protocolo de Memarian. Para isso, minimizou-se a temperatura e o tempo da reação. A reação foi feita com o composto **1a** para diferentes temperaturas e o progresso da reação foi monitorado por CCD, pelo consumo da DHPM. A cronometragem teve início quando a mistura atingiu a temperatura desejada. Nenhuma reação foi observada para temperaturas menores que 70 °C durante 30 minutos. Obteve-se um rendimento de 81% quando a reação foi feita a 73 °C em 13 minutos. A reação é mais rápida para temperaturas maiores que 75 °C, mas resulta em rendimentos

menores. O aumento do tempo de aquecimento também provoca redução no rendimento, mesmo quando a temperatura é mantida entre 72 e 73 °C.

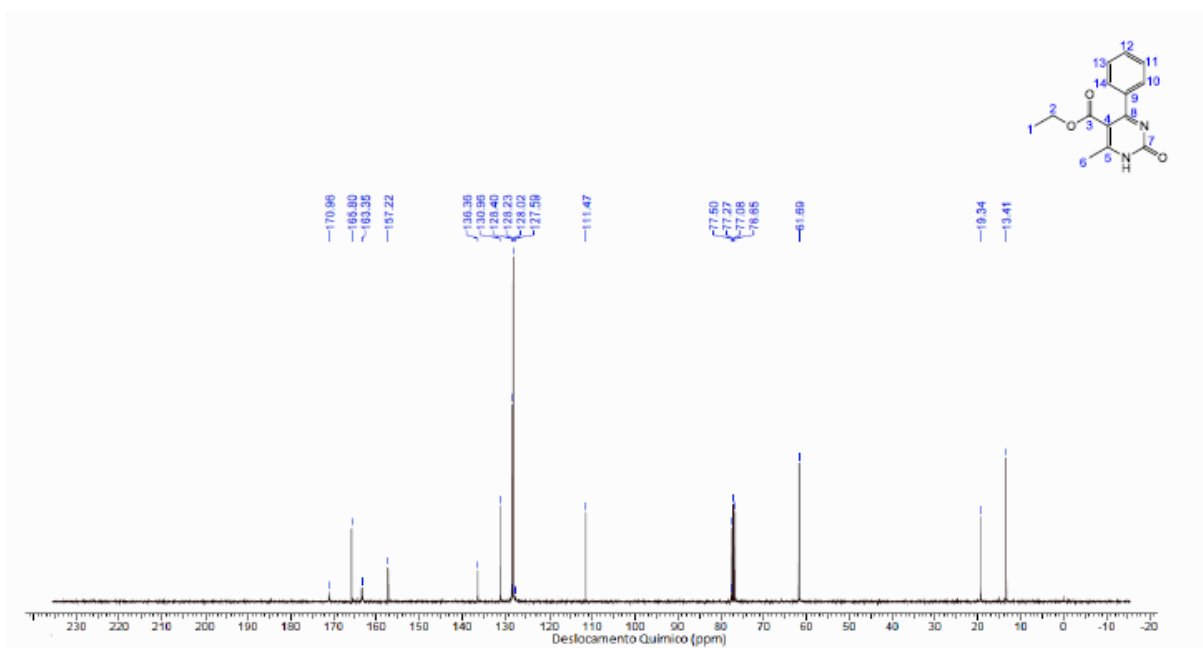
O espectro RMN-1H do composto **2a** está apresentado na figura 8. A ausência de sinal em 5.17 ppm evidencia a ocorrência de oxidação. Um dos sinais do tipo NH também desaparece, o sinal da outra ligação N-H aparece em 9.91 ppm. As absorções de hidrogênios ligados a nitrogênio de grupos amida são muito variáveis e dependem da posição desse grupo na molécula, da temperatura e do solvente utilizado (Pavia, 2010).

Figura 8 - Espectro RMN-H do composto 2a (Solvente: CDCl₃).



O espectro RMN-13C está apresentado na figura 9. O sinal do carbono se desloca para uma frequência mais alta; carbonos de ligações C=N aparecem próximos a carbonos de carbonilas. A formação de uma ligação dupla conjugada ao anel modifica o padrão dos picos dos carbonos aromáticos. Os carbonos do grupo éster não são muito afetados pela formação de uma ligação dupla, os picos desses carbonos permanecem praticamente inalterados.

Figura 9 - Espectro RMN-13C do composto 2a (Solvente: CDCl3).



A figura 10 apresenta o espectro RMN-¹H do composto **2b**. A oxidação é confirmada pelo desaparecimento do sinal em 5.17 ppm. O sinal em 5.30 ppm é de cloreto de metileno, utilizado como solvente na extração. O espectro RMN-¹³C (figura 11) sofre as mesmas modificações do espectro do composto **2a**. Todos os carbonos que podem ser afetados pela formação da ligação dupla foram deslocados para outra posição. Os picos dos carbonos do grupo propila e do grupo éster não se deslocaram significativamente.

Figura 10 - Espectro RMN-H do composto **2b** (Solvente CDCl₃).

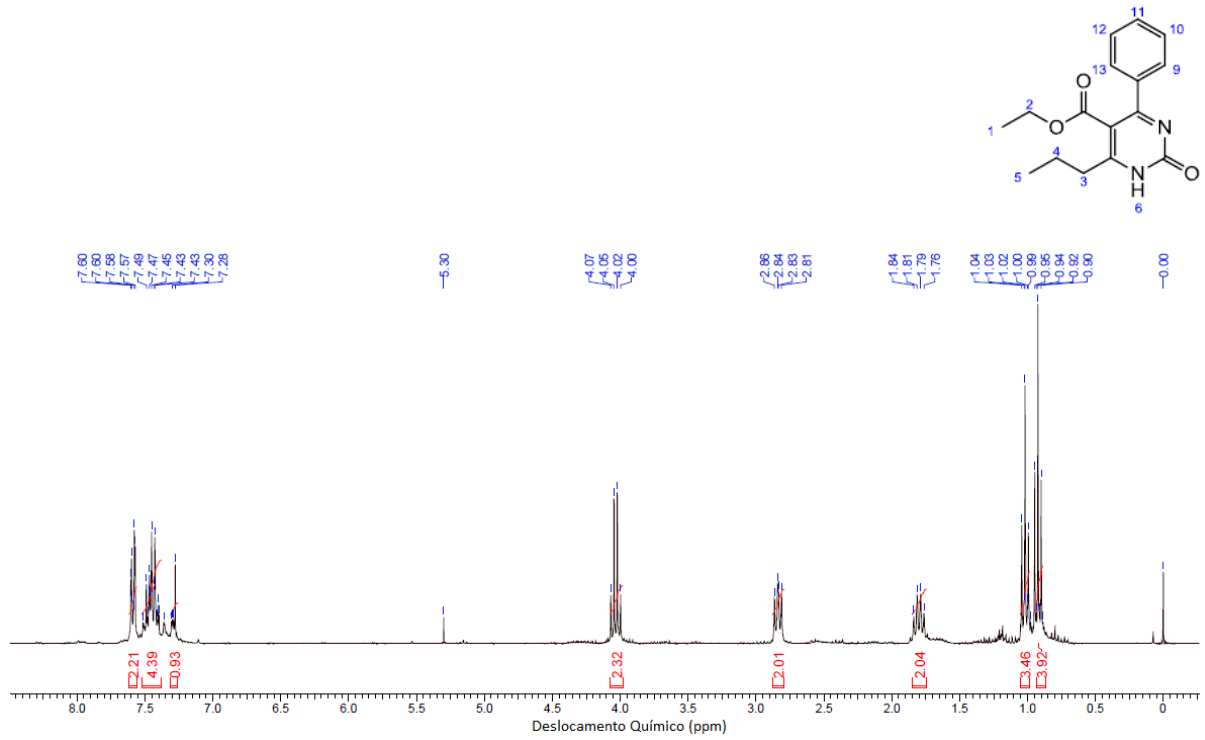
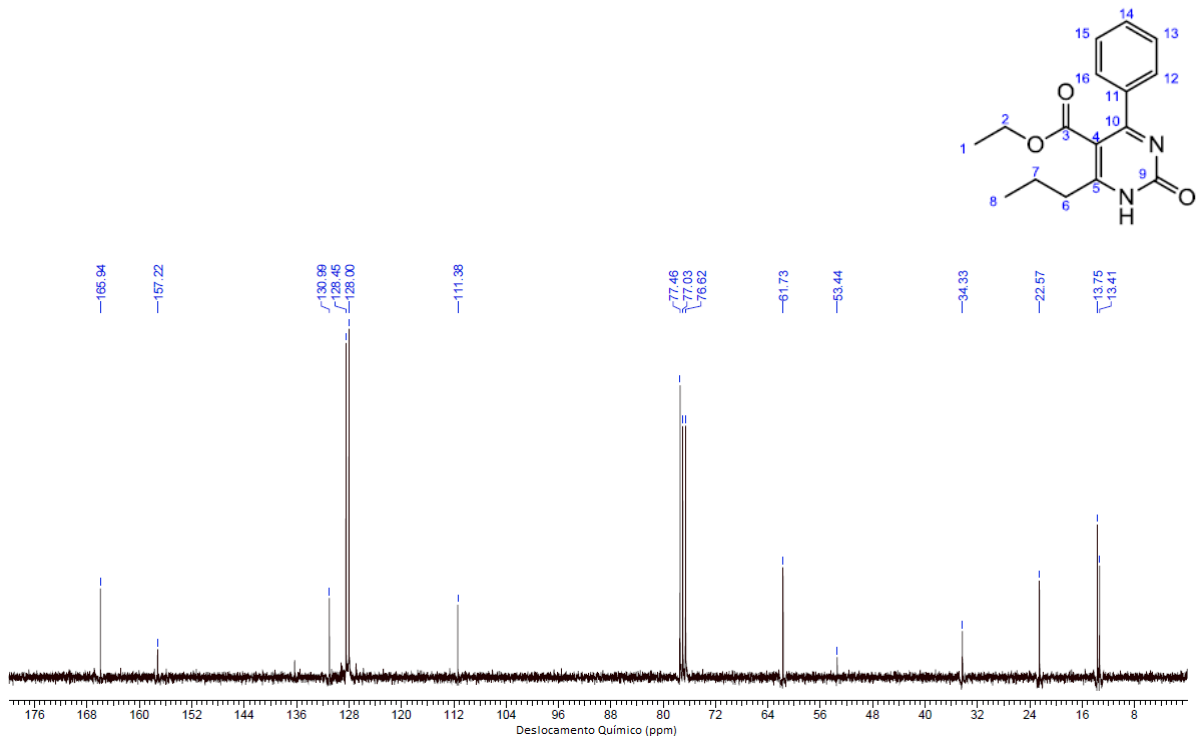


Figura 11 - Espectro RMN-13C do composto **2b** (Solvente CDCl₃).



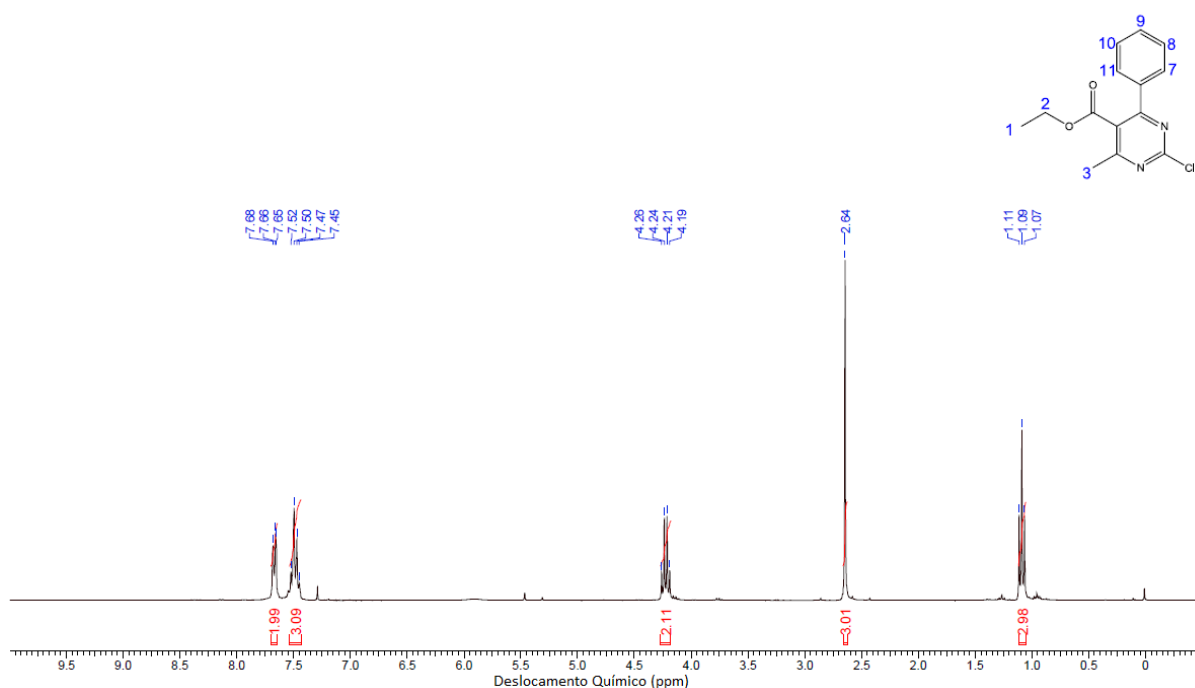
4.3. HALOGENAÇÃO DAS PIRIMIDINONAS

Uma proposta de mecanismo para a reação de halogenação é apresentada no esquema 9. A reação começa com uma adição do oxigênio da carbonila ao oxicloreto de fósforo seguido de uma substituição nucleofílica por um grupo cloreto para formar pirimidina halogenada.

Esquema 9 - Proposta de mecanismo para a etapa de halogenação com POCl₃.

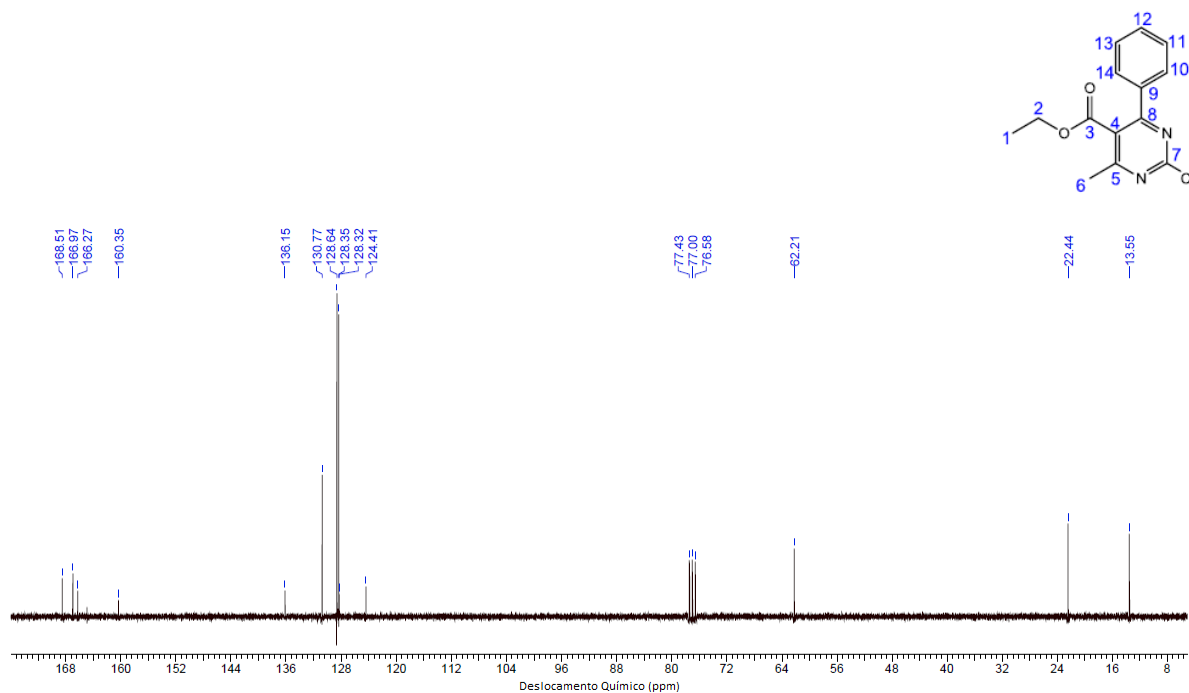
Comparando o espectro RMN-¹H do composto **3a** (figura 12) com o do composto **1a**, observa-se que o singlete dos hidrogênios metílicos do grupo 3 é deslocado de 2.59 para 2.65 ppm. Esse deslocamento pode indicar a formação de um anel pirimidínico, que exerce um pequeno efeito de desblindagem por anisotropia nesses hidrogênios. O espectro não apresenta sinal do tipo N-H e, a partir da integração dos picos, observa-se que a molécula apresenta 13 hidrogênios em vez de 14, confirmando a ocorrência da reação.

Figura 12 - Espectro RMN-¹H do composto **3a** (Solvente: CDCl₃).



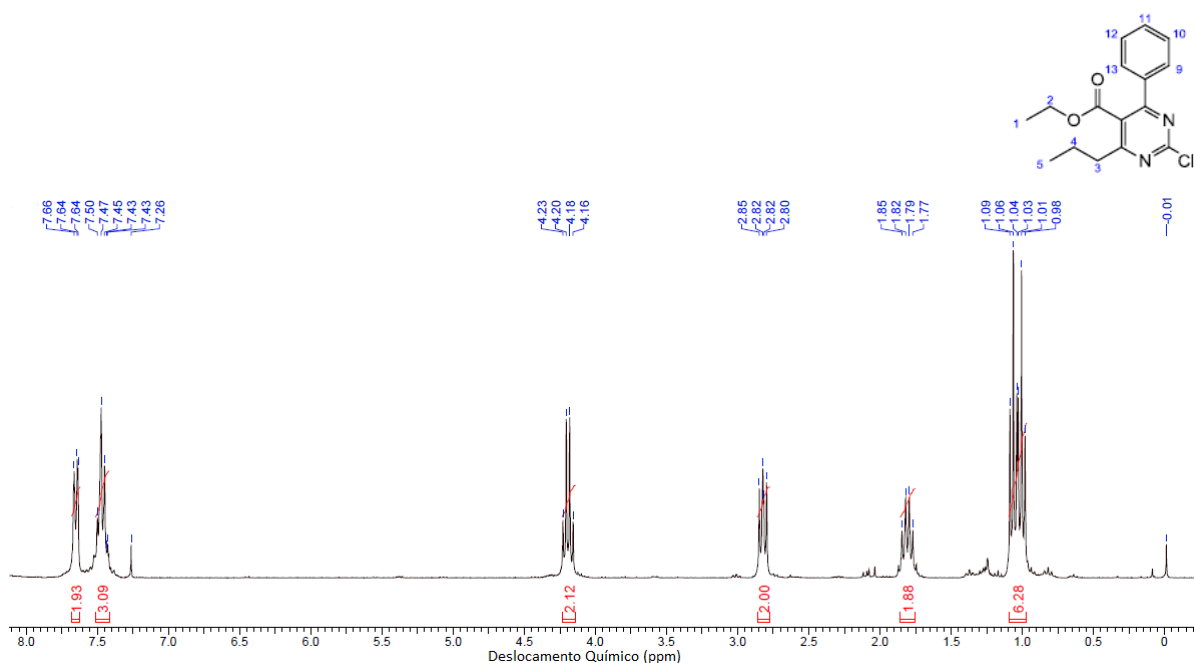
A partir do espectro RMN-¹³C do composto **3a** (figura 13), observa-se que os picos referentes aos carbonos 4, 5, 7 e 8 se deslocam em relação aos picos correspondentes no espectro do composto **1a**. Esses carbonos são os mais afetados pela formação de um anel aromático. O sinal do carbono 6 se desloca de 19.34, no composto **2a**, para 22.4 ppm; com a formação de um anel aromático, esse carbono se torna mais desblindado. Os sinais dos carbonos do grupo benzila sofrem um rearranjo no padrão dos picos. Esses carbonos são afetados pelo efeito de conjugação dos dois anéis.

Figura 13 - Espectro RMN-¹³C do composto **3a** (Solvente CDCl₃).



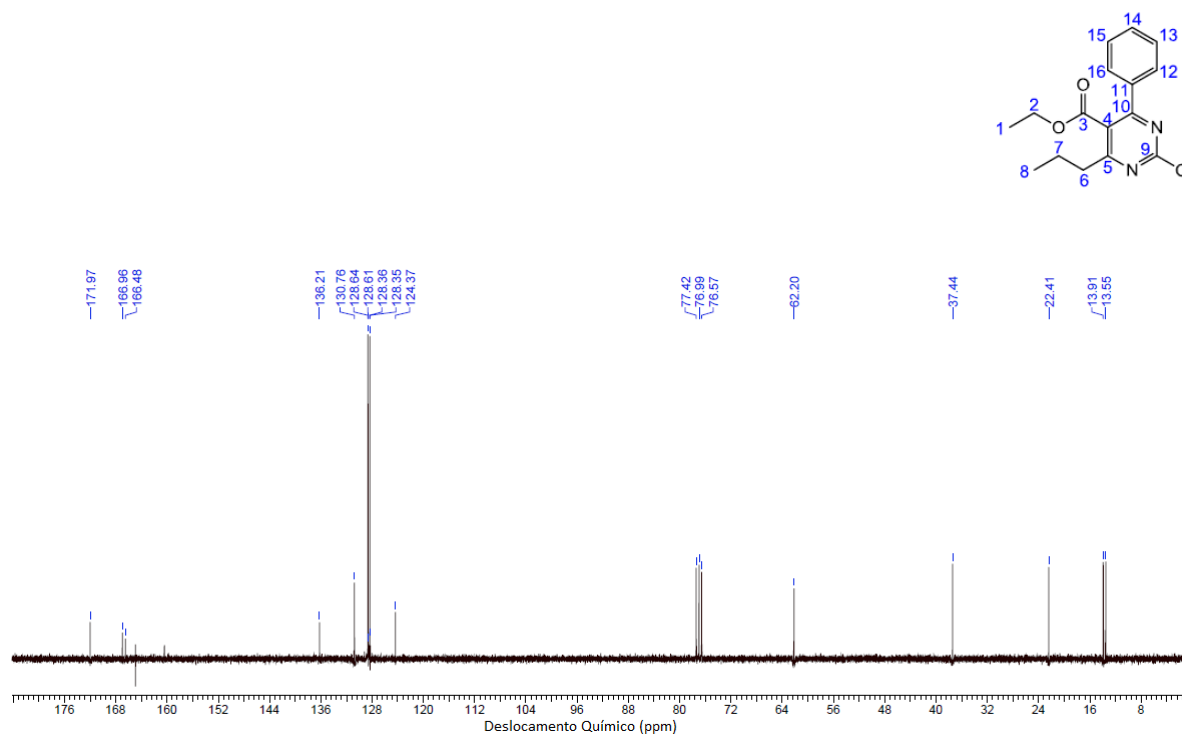
A figura 14 apresenta o espectro RMN-¹H do composto **3b**. O espectro apresenta os sinais esperados para a estrutura desse composto. Não são observados picos referentes a hidrogênios do tipo N-H e as integrais dos picos indicam a presença de 17 hidrogênios na molécula, evidenciando a ocorrência de halogenação.

Figura 14 - Espectro RMN-¹H do composto **3b** (Solvente: CDCl₃).



No espectro RMN-¹³C do composto **3b**, também se observa um rearranjo dos picos dos carbonos benzílicos e dos carbonos envolvidos no núcleo pirimidina, em relação ao espectro do composto **1b**. O sinal do carbono 6 se desloca de 34.33 para 37.44 ppm, em relação ao do composto **2b**, devido à pequena desblindagem exercida pelo anel.

Figura 15 - Espectro RMN-¹³C do composto **3b** (Solvente: CDCl₃).



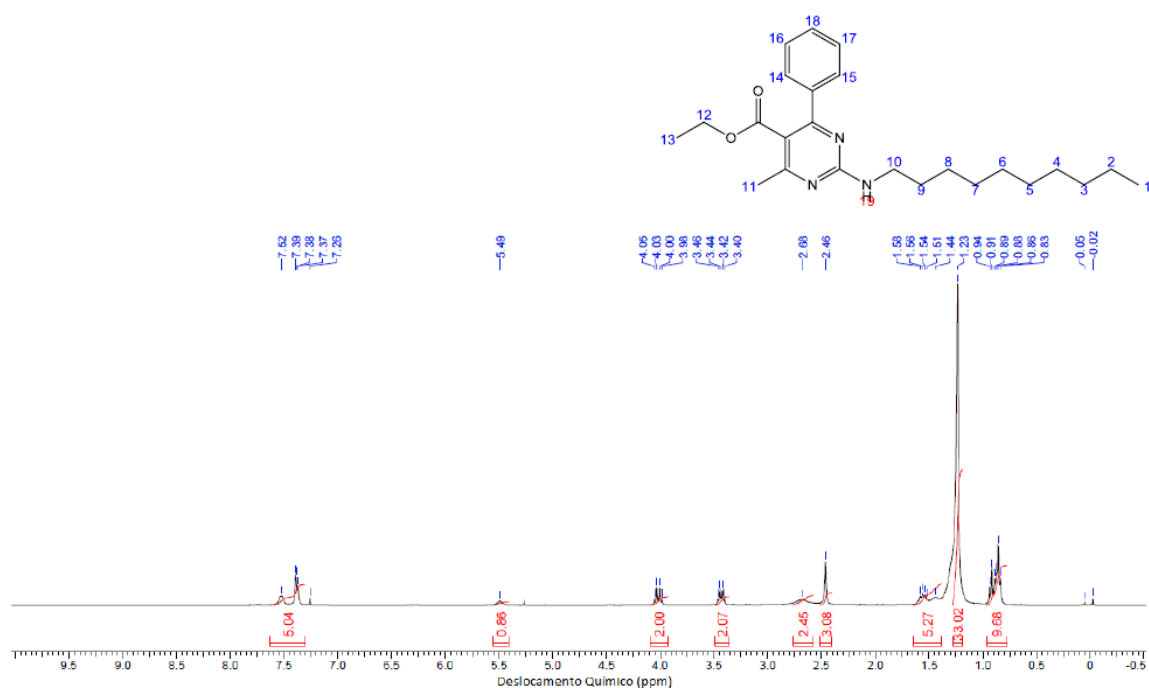
4.4 SUBSTITUIÇÃO

A última etapa desta sequência de reações é uma reação de substituição nucleofílica bimolecular *S_N2* do cloro por uma amina (Esquema 10).

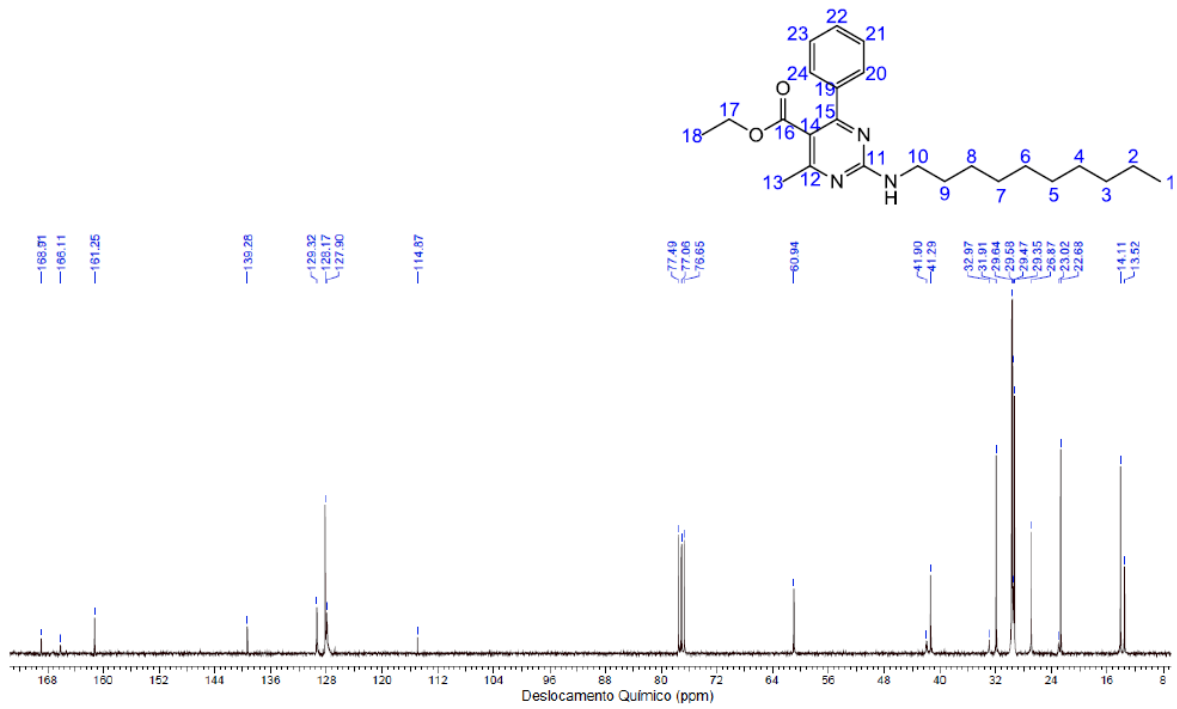
Esquema 10: Substituição nucleofílica do cloro pela amina.

A figura 16 apresenta o espectro RMN-¹H do produto final. O produto passou apenas por uma etapa de pré-purificação, alguns sinais do produto podem estar sobrepostos com sinais de impurezas. Os hidrogênios do grupo 1 deveriam gerar um tripleto em próximo a 0.9 ppm; no entanto, o espectro apresenta um multiplete nessa região. O sinal referente ao grupo metila provavelmente está sobreposto a esse multiplete. O sinal intenso em 1.23 ppm pertence aos hidrogênios 2 a 9 da cadeia carbônica. O grupo 9 sofre um pequeno efeito de desblindagem a longa distância pelo nitrogênio e aparece em 1.55 ppm. Observa-se o hidrogênio metílico do grupo 11 como um singlete em 2.46 ppm. Os hidrogênios do grupo 10 são desblindados pelo nitrogênio e aparecem em 3.43 ppm. O hidrogênio metilênico do grupo éster, desblindado pelo oxigênio, aparece como um quarteto em 4.02 ppm. Os hidrogênios benzílicos aparecem entre 7.37 e 7.52 ppm.

Figura 16 – Espectro RMN-¹H da pirimidina graxa (Solvente: CDCl₃).



O espectro RMN-¹³C do produto final está apresentado na figura 17. Os picos em 13.52 e 14.11 são gerados pelos carbonos metílicos 1 e 18. O sinal em 26.87 ppm é gerado pelo carbono 2, o sinal mais intenso, em 29,59 ppm corresponde aos carbonos mais internos da cadeia e o sinal em 31.91 ppm é gerado pelo carbono 9. O sinal do carbono 10, desblindado pelo nitrogênio, aparece em 41.29. ppm, o sinal em 60.94 ppm corresponde ao carbono 17, desblindado pelo oxigênio. Na região acima de 110 ppm, observa-se os sinais do grupo benzila seguido dos sinais dos carbonos do anel pirimidínico e do carbono 16, que são análogos aos do espectro do composto **3a**.

Figura 17 – Espectro RMN-¹³C da pirimidinona graxa (solvente CDCl₃).

5. CONCLUSÕES

As etapas de oxidação com persulfato de potássio e substituição com a amina graxa forneceram rendimentos satisfatórios. A etapa de halogenação leva a rendimentos muito baixos e ainda precisa ser melhorada.

A oxidação da DHPM foi a etapa mais complicada; com este trabalho, essa etapa foi superada, podendo ser feita de forma simples em um curto intervalo de tempo. Como perspectiva, deseja-se testar essas reações para outras DHPM's e verificar a atividade Biológica dessas moléculas.

6. REFERÊNCIAS

Fabbe, D. et al. Protein kinases as targets for anticancer agents: from inhibitors to useful drugs. **Pharmacology & Therapeutics**, v 93, p 78-79, 2002.

KAPPE, O. C. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis: New tricks from an old dog. **Accounts of Chemical Research**, Áustria, v. 33, p. 879-888, 2000.

Kappe, O. C. **100 Years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis, SYNTHESIS, Tetrahedron**, Áustria, v. 49, n. 32, p. 6937-6963, 1993.

Kappe, O. C. 4-Aryldihydropyrimidines via the Biginelli Condensation: Aza-Analogs of Nifedipine-Type Calcium Channel Modulators. **Molecules**, Áustria, n. 3, p. 1-9, 1998.

Memarian H.R., Farhadi A. Potassium peroxydisulfate as an efficient oxidizing agent for conversion of ethyl 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one-5-carboxylates to their corresponding ethyl pyrimidin-2(1H)-one-5-carboxylates. **Journal of the Iranian Chemical Society**, Iran, vol. 6, n. 3, p. 638-646, 2009.

Pavia, Donald L.; Lampman Gary M.; George S. Kriz; Vyvyan James R. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Learning, 2008.

Sandhu J. S. et al. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. **Arkivoc**, p. 66-133, 2012.

Silva, B. V. et al. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Quimimica Nova**, v. 32, n. 2, p.453-462, 2009.

Singh K. et al. An Efficacious Protocol for the Oxidation of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones using Pyridinium Chlorochromate as Catalyst. **Australian Journal of Chemistry**, Índia, n. 61, p. 910–913, 2008.

Singh K. et al. Facile transformation of Biginelli pyrimidin-2(1H)-ones to pyrimidines. In vitro evaluation as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis and modulators of cytostatic activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, n. 46, p. 2290-2294, 2011.

Tron G. C. et al. Pietro Biginelli: The Man Behind the Reaction. **European journal of organic chemistry**. p. 5541–5550, 2011.

World Health Organization. Câncer. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 13 de junho 2013.

Zhang J. et al. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. **Nature Reviews**, v.9, 2009.