

Planejamento e Síntese de Selenouréias Cíclicas Baseadas na Estrutura de Pirimidinonas Farmacologicamente Ativas.

Felipe Gallina Sobis (IC)*, Rômulo Faria Santos Canto (PG) e Antonio Luiz Braga (PQ).

*felipegsobis@gmail.com

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina – 88040-900
Florianópolis – SC.

Palavras Chave: selenouréia, diidropirimidinonas, antioxidantes

Introdução

Compostos organocalcogênio, principalmente organoselênio, apresentam uma vasta gama de atividades farmacológicas relatadas na literatura.¹ Selenouréias têm sido descritas como potentes antioxidantes apresentando significativa atividade pelo mecanismo glutationa peroxidase (GPx)-like.² Diidropirimidinonas (DHPMs) são consideradas estruturas privilegiadas do ponto de vista farmacêutico por apresentarem diversas atividades farmacológicas,³ dentre elas como antioxidantes.⁴

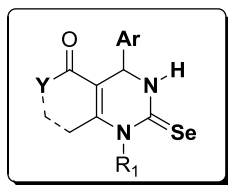
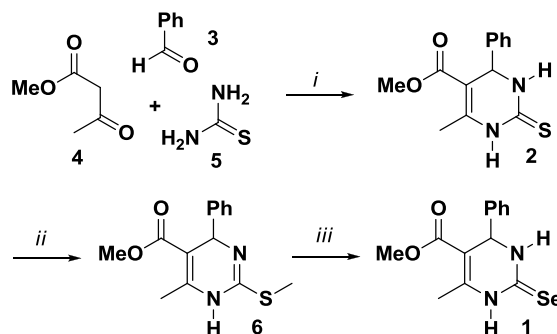


Figura 1. Estrutura das selenouréias pirimidínicas

Desse modo, as pirimidinonas contendo a função selenouréia planejadas apresentam grande potencial como candidatos à fármaco, uma vez que combinam em sua estrutura os grupamentos farmacofóricos derivados de ambas as classes de compostos biologicamente ativos.

Resultados e Discussão

A rota sintética mais direta para a obtenção dos compostos alvo (1) seria através da reação multicomponente de Biginelli utilizando selenouréia. Entretanto, o alto custo, instabilidade e toxicidade deste reagente tornam sua utilização inviável. Por tanto, planejamos uma rota sintética para a obtenção das selenouréias pirimidínicas (1) a partir das respectivas tiouréias pirimidínicas (2). A aplicação da rota sintética planejada para um composto modelo é apresentada no **Esquema 1**. Primeiramente preparou-se a tiouréia pirimidínica (2) através da reação de Biginelli entre benzaldeído (3), acetoacetato de metila (4) e tiouréia (5) sob catálise ácida. A partir da tiouréia cíclica (2), foi possível obter a S-metil-isotiouréia cíclica (6) através da reação de substituição nucleofílica com iodeto de metila. Uma vez formado o grupo de saída necessário para a inserção do átomo de Selênio, foram investigadas as condições para obtenção do composto-alvo.



Esquema 1. i) HCl (10 mol%), 100°C, 2h, 80%; ii) MeI (1 eq.), NaHCO₃ (2,5 eq.), MO (100W), 100°C, 30 min., 74%; iii) NaSeH (2 eq.), NaHCO₃ (2,5 eq.), EtOH, 24h, t.a., atmosfera inerte, 68%.

A formação da selenouréia cíclica foi possível através da reação do intermediário (6) com NaSeH, gerado *in situ* a partir de Se⁰ e NaBH₄. Observou-se que o meio básico conferido pelo NaHCO₃ é essencial para obtenção do produto desejado. A selenouréia pirimidínica (1) pôde ser obtida com 40% de rendimento global através da rota sintética planejada.

Conclusões

Foi estabelecida uma rota sintética simples, barata e eficiente para a obtenção de selenouréias cíclicas baseadas na estrutura de pirimidinas, a qual evita a utilização da selenouréia. Investigações acerca da aplicação desta rota sintética para obtenção de uma quimioteca de selenouréias pirimidínicas com grande potencial farmacológico estão sendo estudadas em nosso laboratório.

Agradecimentos

UFSC, CNPQ, CAPES, INCT-Catálise

¹ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

² (a) Roy, G.; Nethaji, M.; Mughesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2712; (b) Roy, G.; Mughesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15207.

³ Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043.

⁴ Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 513.