

Uso de chalconas como precursores na síntese de pirimidina-2(1H)onas

José Antônio de Souza Júnior^{1*}(PG), Luciana Machado Ramos¹ (PQ)

*josefonyjunior@gmail.com

¹ Mestrado em Ciências Moleculares, UEG-CCET, Anápolis-Goiás, Brazil

Resumo: A busca de compostos orgânicos bioativos mais eficientes e a busca de metodologias mais rápidas e limpas tem se tornado cada vez maior e mais seletiva **por** parte dos pesquisadores. Compostos heterocíclicos em geral, são muito analisados e estudados devido as suas características particulares. As pirimidina-2(1-H) onas apresentam-se como uma importante classe de compostos, uma vez que estes são responsáveis por uma série de atividades biológicas. Estes compostos podem ser obtidos via reação de Biginelli e através de reação de ciclização a partir de chalconas e ureia. Neste trabalho a pirimidina-2(1-H) ona foi isolada e elucidada, obtendo rendimentos de até 32% utilizando TSOH como catalisador. A reação ocorreu em condições mais limpas, uma vez que as sínteses ocorreram sem o uso de solvente e com um catalisador não tóxico .

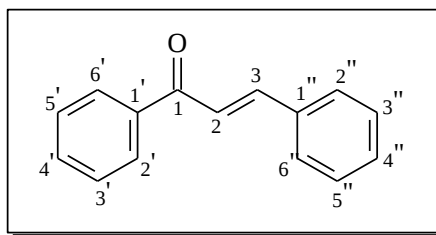
Palavras-chave: pirimidinas, bioativos, heterocíclis

Introdução

Compostos heterocíclicos são muito importantes na área de síntese química devido as suas propriedades estruturais e biológicas serem variadas (XAVIER et al., 2016). Uma classe de compostos que vem sendo muito utilizada como precursores na obtenção de novos compostos cíclicos são as chalconas (THIRUNARAYANAN; SUNDARARAJAN; ARULKUMARAN, 2014).

As chalconas são compostos que apresentam uma cetona α,β -insaturada, separando duas subunidades fenílicas (Figura 1) (BHARTI; MAHAPATRA ; ASATI, 2015).

Figura 1. Estrutura geral de uma Chalcona clássica



Fonte: Adaptação de NANDEDKAR et al., 2013

Estes compostos são uma classe de flavonoides e são responsáveis por numerosas atividades biológicas, que compreendem antimalárico (AWASTHI et al.,

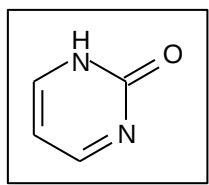
2009), anticancerígeno (ILANGO et al., 2010), anti-inflamatório (YADAV et al., 2011), antimicrobiano (HAMDÍ et al., 2010), antioxidante (SIVAKUMAR et al., 2011), inibidor da hidrolase de epóxido (CHIMENTI et al., 2009), antiviral (TRIVEDI et al., 2007) entre outras.

Para a obtenção de chalconas faz-se necessário a aplicação de métodos sintéticos, uma vez que a quantidade de produto que pode ser obtida por processo natural é ínfima. Dentre os métodos utilizados para suas sínteses, destaca-se e utiliza-se classicamente a condensação aldólica de Claisen-Schmidt. Para síntese de chalconas via condensação aldólica de Claisen-Schmidt a reação ocorre a partir de um derivado benzaldeídico e uma acetofenona com um método catalisador ácido ou base (NANDEDKAR et al., 2013).

Essa classe de composto é considerada versátil para a construção de novos compostos heterocíclicos. A síntese de derivados de pirimidinas, por exemplo, pode ser realizada via reação de ciclização com o uso da chalcona como seu precursor (KANAGARAJAN; THANUSU; GOPALAKRISHNAN, 2010).

As pirimidinonas são compostos derivados de pirimidinas, e diferem suas estruturas uma da outra pela presença grupo carbonila (Figura 2).

Figura 2. Núcleo geral da Pirimidinona



Nos últimos anos a síntese de derivados de pirimidinonas tem despertado muito interesse por parte de numerosos pesquisadores devido às suas importantes aplicações farmacológicas (DINAKARAN; JACOB; MATHEW, 2012). Estes compostos são responsáveis por uma série de atividades biológicas, onde destacam-se: anti-fúngicas (Singh et al., 2008), anti-inflamatórias, anti-oxidantes (DINAKARAN; JACOB; MATHEW, 2012), anti-bacterianas (LATIF et al., 2014), antimicrobianos e antitumorais (SAWY et al., 2012).

A pirimidinona é uma estrutura proeminente que se destaca na química dos ácidos nucleicos. Esta desempenha um importante papel em processos biológicos, devido sua estrutura de anel estar presente em vitaminas, coenzimas e ácidos nucleicos (DINAKARAN; JACOB; MATHEW, 2012).

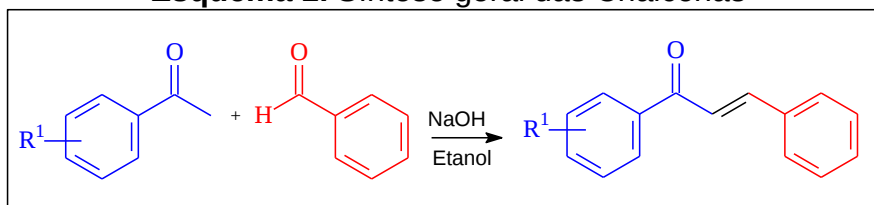
A obtenção de pirimidonas, pode ser obtida via reação de ciclização a partir da chalcona e ureia, com um meio catalítico ácido/básico e uso de um solvente polar sob refluxo (DINAKARAN; JACOB; MATHEW, 2012).

Desta forma, devido à importância química e biológica encontrada nesses núcleos, o presente estudo objetiva a síntese e avaliação da pirimidina-2(1-*H*) onas e a análise da potencialização das atividades farmacológicas do produto de interesse sintetizado e seus precursores.

Material e Métodos

As chalconas foram sintetizadas conforme o Esquema 1, representado abaixo.

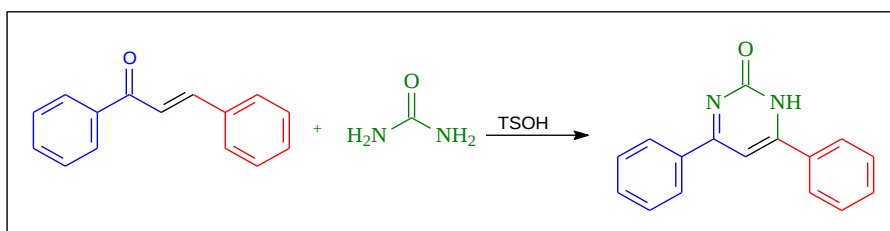
Esquema 1. Síntese geral das Chalconas



As chalconas serão sintetizadas à partir de um derivado benzaldeídico e uma acetofenona tendo como método catalisador uma base. Desta forma adicionou-se em um balão de fundo redondo: um equivalente de uma cetona fenílica e de um derivado benzaldeídico, como meio catalítico hidróxido de sódio e etanol como solvente. Deixou sob agitação e temperatura controlada entre -10 a 0 °C por 5 horas e a temperatura ambiente até completar o prazo total de 24 horas. Os produtos isolados foram lavados com água gelada, recristalizados e caracterizados por técnicas espectrométricas.

A síntese da Pirimidina-2(1*H*)-ona foi realizada de acordo com o Esquema 2, abaixo.

Esquema 2: Síntese de pirimidin-2(1*H*)-ona a partir da chalcona com ureia



As pirimidina-2 (1*H*)–onas foram sintetizadas à partir da reação de ciclização, onde adicionou-se em um balão de fundo redondo: um equivalente de chalcona e

um de ureia, tendo como método catalisador o ácido p-tolueno sulfônico e sem solvente. Deixou sob agitação e temperatura controlada de 80 °C e variou-se o tempo. Os produtos isolados foram lavados com etanol, recristalizados e caracterizados por técnicas espectrométricas.

Para o teste toxicológico realizou-se com uma espécie de microcrustáceo da ordem anostraca, a *Artemia salina*. Procedeu-se utilizando metodologia descrita por Meyer e colaboradores (1982) e modificada por Dolabella (1997). Foi preparada uma solução com sal marinho de pH ajustado e posteriormente colocou-se os ovos para eclodir na solução salina por cerca de 48 horas, sob constante aeração. As larvas da *Artemia salina* eclodidas foram submetidas ao derivado sintetizado e contabilizadas, após 24 horas, as quantidades vivas e mortas frente aos compostos.

Realizou-se a relação entre os dados de porcentagem de larvas de *Artemia salina* mortas e a concentração dos produtos sintetizados e analisou-se a concentração dos mesmos responsável para matar 50% de *A. salina* (DL₅₀).

Resultados e Discussão

Inicialmente foi realizada a síntese da chalcona protótipo (1,3-diaril-2-propen-1-ona), obtendo-se 96% de um sólido amarelo com ponto de fusão na faixa de 53,7–54 °C.

Posteriormente procedeu-se para a realização da reação de ciclização. Para isso realizou-se as variações reacionais utilizando como catalisador o ácido p-tolueno sulfônico. Essa escolha ocorreu devido suas características limpas, como: a baixa toxicidade, não volatilidade (como a maioria dos ácidos fortes), alta solubilidade em compostos orgânicos e não ser um catalisador oxidante.

Os resultados obtidos empregando-se diferentes solventes no meio reacional estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1: Efeito do catalisador e solvente na reação

Entrada	Solvente	Rendimento (%)
1	Etanol	3
2	PEG-400	-
3	THF	-
4	-	6

* 50 mg de catalisador TSOH, 1 mmol de chalcona e 1 mmol ureia sob refluxo a 80 °C por 2 h.

Observou-se que dentre os solventes utilizados o solvente mais polar, etanol, possibilitou a formação do produto, o que não ocorreu com os outros solventes

testados. Entretanto, quando a reação foi realizada com a ausência do solvente o rendimento foi acrescido. Verificando que o melhor rendimento ocorreu com a ausência de solvente variou-se a quantidade de TSOH no meio reacional. Os resultados obtidos utilizando diferentes quantidades do catalisador são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Efeito da variação da quantidade de catalisador na reação

Entrada	Quantidade do catalisador (mg)	Rendimento (%)
1	50	6
2	100	15
3	200	-
4	300	-
5	500	-
6	800	-

* 1 mmol de chalcona e 1 mmol de ureia, sem solvente e sob refluxo a 80 °C por duas horas.

Ao variar a quantidade de catalisador foi possível observar que a quantidade de 100 mg foi a melhor condição, já que apresentou um rendimento superior. Quando essa quantidade é aumentada a esse valor o produto de interesse não pode ser formado, o que inviabiliza esse excesso. Por ultimo realizou-se a variação do tempo reacional. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Efeito do catalisador e solvente na reação

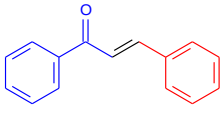
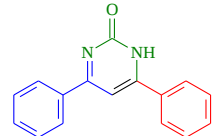
Entrada	Tempo Reacional	Rendimento (%)
1	2	15
2	6	16
3	24	32

*100 mg do catalisador TSOH, 1 mmol de chalcona e 1 mmol de ureia, sem solvente e sob refluxo a 80 °C.

Nas condições acima testadas observou-se que a reação que permitiu a obtenção de melhores rendimentos ocorreu no período de 24 horas, mostrando que a reação ocorre de forma lenta para se obter melhores resultados.

Na Tabela 4 estão dispostos os resultados de DL₅₀ apresentados compostos sintetizados e avaliados frente a TAS.

Tabela 4: Valores de DL₅₀ em relação ao teste de *A. salina*

Entrada	Composto	Dose letal em 50% (µg/mL)
1		26,78
2		>1000

Pelos valores de concentração de DL_{50} dos compostos analisados frente à *Artêmia* salina é possível apontar um possível potencial biológico. Segundo Dolabela (1997) uma vez que substâncias apresentam valores de $DL_{50} < 80 \mu\text{g/mL}$ são consideradas altamente tóxicas. Isso pode ser observado no composto 1, apresentando maior potencial antitumoral. Compostos com $DL_{50} > 250 \mu\text{g/mL}$ apresentam baixa toxicidade ou não tóxico, como pode ser observado pelo composto sintetizado 2.

Considerações Finais

A metodologia utilizada para síntese da chalcona juntamente com os resultados obtidos atestam esta metodologia como uma eficiente rota para obtenção desse produto. O seu uso como precursor na ciclização da pirimidina-2(1*H*)-ona mostrou-se possível em condições mais limpas e verdes, possibilitando a obtenção do produto de interesse sem o uso de solvente e com um catalisador não tóxico.

Agradecimentos

CNPq, UEG, BOLSA BIP e PRÓ-PROJETO PESQUISA EDITAL 026/2016.

Referências

AWASTHI, S.K.; MISHRA, N.; KUMAR, B.; SHARMA, M.; BHATTACHARYA, A.; MISHRA, L.C.; BHASIN, V.K. Potent antimalarial activity of newly synthesized substituted chalcone analogs in vitro. **Medicinal Chemistry Research**, v.18, n.6, p.407-420, 2009.

BHARTI, S. K., MAHAPATRA, D. K.; ASATI, V. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: Structural and pharmacological perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.92, p. 839- 865, 2015.

BUKHARI, S. N. A.; JASAMAI, M.; JANTAM I.; AHMAD W. Review of methods and various catalysts used for chalcone synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 10, n.1, p. 73–83, 2013.

CHIMENTI, F.; FIORAVANTI, R.; BOLASCO, A.; CHIMENTI, P.; SECCI, D.; ROSSI, F.; YANEZ, M.; FRANCISCO, O.F.; ORTUSO, F.; ALCARO, S. Chalcones: A valid scaffold for monoamine oxidases inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 10, n.9, p. 1 -8, 2009.

DINAKARAN, V. S.; JACOB, D.; MATHEW, J. E.. Synthesis and biological evaluation of novel pyrimidine-2 (1H)-ones/thiones as potent anti-inflammatory and anticancer agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 11, p. 3598-3606, 2012.

HAMDI, N. FISCHMEISTER, C.; PUERTA, M.C.; VALERGA, P. A rapid access to new coumarinyl chalcone and substituted chromeno [4,3] pyrazol-4(1 H)-ones and their antibacterial and DPPH radical scavenging activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 19, n.4, p. 1 -16, 2010.

ILANGO, K.; VALENTINA. P.; SALUJA, G. Synthesis and in-vitro anticancer activity of some substituted chalcone derivatives. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v.1, n.2, p. 354-359, 2010.

KANAGARAJAN, V.; THANUSU, J.; GOPALAKRISHNAN, M. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of an array of biolabile 2-morpholino-N-(4, 6-diarylpyrimidin-2-yl) acetamides. **European journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 4, p. 1583-1589, 2010.

LATIF , N. A. A.; SAEED, M. M.; AHMED, N. S.; BATRAN, R. Z.; MOUHTY, N. R. A. E. Synthesis Of Some Pyridine, Pyrimidine And Cyclohexenone Derivatives As Antibacterial Agents. **International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology**, v. 3, n.1, p. 8517-8529, 2014.

MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. J.; MCLAUGHLIN, J. L. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Journal of Medical Plant Research**, v. 45, n.1, p. 31-34, 1982.

MOORTHY, J.N.; NAGARAJAIAH, H.; MUKHOPADHYAY, A. Biginelli reaction: an overview. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n.47, p. 5135–5149, 2016.

NANDEDKAR, N.; DEEPALI, J.; AROTE, Y.; PATEL, M.; KADAM, V. Recent developments in synthesis and application of multifaceted chalcone compounds. **Indo American Journal of Pharm Research**, v.3, n.9, p. 7493-7505, 2013.

SAWY, E.R.E.; MANDOUR, A.H.; MAHMOUD, K.; ISLAM, I.E.E.; SALEM, H.M.A. Synthesis, antimicrobial and anti-cancer activities of some new N-ethyl, N-benzyl and N-benzoyl-3-indolyl heterocycles. **Acta Pharmaceutica**, v.62, n.2 p.157–179, 2012.

SINGH, O. M., SINGH, S. J., DEVI, M. B., DEVI, L. N., SINGH, N. I., & LEE, S. G. Synthesis and in vitro evaluation of the antifungal activities of dihydropyrimidinones. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 18, n. 24, p. 6462-6467, 2008.

SIVAKUMAR, P.M.; PRABHAKAR, P.K.; DOBLE M. Synthesis, antioxidant evaluation and quantitative structure activity relationship studies of chalcones. **Medicinal Chemistry Research**, v.20, n.4, p. 482-492, 2011.

THIRUNARAYANAN, G.; SUNDARARAJAN, R.; ARULKUMARAN, R. Aryl Chalcones as Efficient Precursors for Deriving Oxazine: Solvent-free Synthesis and Antimicrobial Activities of some Oxazine-2-amines. **International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy**, v. 4, p. 82-97, 2014.

TRIVEDI, J. C.; BARIWAL, J. B.; UPADHYAY, K. D.; NALIAPARA, Y. T.; SOSHI, S. K.; PANNECOUQUE, C. C.; DE CLERCQ, E.; SHAH, A. K. Improved and rapid synthesis of new coumarinyl chalcone derivatives and their antiviral activity. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n.48, p. 8472–8474, 2007.

YADAV, H.L.; GUPTA P.; PAWAR, P.S.; SINGOUR, P.K.; PATIL, U.K. Synthesis and biological evaluation of anti-inflammatory activity of 1,3-diphenyl propenone derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 4, p. 461-465, 2011.