



Análise Estrutural de derivado de dihidropirimidinonas

**Lóide O. Sallum¹(PG), Bruno V. da Luz¹ (PG), Vitor S. Duarte¹ (PG), Chris H. J. Franco² (PG),
Luciana M. Ramos¹ (PG), Ademir J. Camargo (PG), Hamilton B. Napolitano¹ (PG)**

¹Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO, Brasil; ²Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil.

*loide.sallum@gmail.com

Resumo: O estudo de DHPMs tem sido alvo de interesse farmacológico por apresentar uma ampla variedade de atividades biológicas, tais como antiviral, antitumoral, antiinflamatória, antibióticas e entre outras. Este trabalho apresenta a síntese baseada na reação de Biginelli pela ciclocondensação 'one pot' de 4-hidróxi-3-metóxi benzaldeído, acetilacetona e ureia e na elucidação estrutural de 5-acetil-4-(4 hidróxi-3-metóxfenil)-6-metil- 3,4 dihidropirimidina-2(1H)-ona (DHPM 1) utilizando a metodologia cristalográfica que permite o conhecimento do arranjo tridimensional da estrutura. Um monocristal prismático da DHPM 1 foi obtido e a caracterização estrutural foi feita pelo método de Difração de raios X de Monocristais (DRXM). A estrutura deste trabalho foi resolvida, refinada e validada usando o pacote de programas WingX. O ORTEP representa o mapa da unidade assimétrica e o empacotamento é formado por um arranjo supramolecular coordenado por interações clássicas de hidrogênio N-H---O e O-H---O. As informações cristalográficas, em níveis atômicos, são fundamentais no entendimento da relação entre estrutura e atividade.

Palavras-chave: Dihidropirimidinonas (DHPMs); Arranjo supramolecular; Interações.

Introdução

A história do desenvolvimento da ciência moderna da química é marcado pelo aumento dramático na variedade de compostos, produtos e rotas sintéticas (BÖSCHEN; LENOIR; SCHERINGER, 2003). Uma das mais antigas reações multicomponente, a reação de Biginelli, originalmente descoberta por Pietro Biginelli em 1983 (BIGINELLI, 1983), é uma das mais elegantes metodologias usadas para a



síntese de dihidropirimidinonas (DHPMs). Essa reação envolve a combinação de um aldeído aromático, um β -cetoéster e ureia sob catálise (KAPPE, 2005). Compostos heterocíclicos do tipo pirimidinona são bastante conhecidos na terapêutica pelo seu enorme potencial farmacológico (RAMOS, 2012). As DHPMs são conhecidas por apresentar uma ampla variedade de atividades biológicas tais como: antiviral, antitumoral (KAMAL et al., 2011), antiinflamatória e antibióticas (CHITRA; DEVANATHAN; PANDIARAJAN, 2010), entre outras. Este largo espectro de atividade biológica faz com que as DHPMs sejam alvos de interesse sintético (KAPPE, 2005).

A análise estrutural por meio da Cristalografia de raios X tem-se mostrado promissora para a perspectiva estrutural da 5-acetil-4-(4 hidróxi-3-metóxfenil)-6-metil- 3,4 dihidropirimidina-2(1H)-ona (DHPM 1) devido à relevante importância do conhecimento do papel vital desses compostos no sistema biológico.

Material e Métodos

Em tubo de Schlenk selado foram adicionados 5mol% do catalisador $\text{MAIFe}_2\text{Cl}_7$, 1mL de BMI.BF_4 , 3mmol de acetilcetona, 9,00 mmol de 4-hidróxi-3-metóxi benzaldeído e 3,00 mmol de ureia. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante e refluxada a 80°C por 2h. Após completada a reação obteve-se o produto sólido que foi lavado com etanol gelado, filtrado e seco.

Um monocristal foi obtido e os dados da difração foram obtidos a partir do difratômetro Rigaku com radiação monocromática Mo-K α . A estrutura foi resolvida por métodos diretos e refinado anisotropicamente usando o programa de SHELX-2014 (SHELDRICK, 2015) do pacote de programas WingX (FARRUGIA, 2012).

Resultados e Discussão

A DHPM 1 cristaliza-se como um monocristal prismático. Apresenta conformação em bote (Fig 1) (NAYAK et al., 2010, 2011; SHANG; XIU; LIN, 2007).

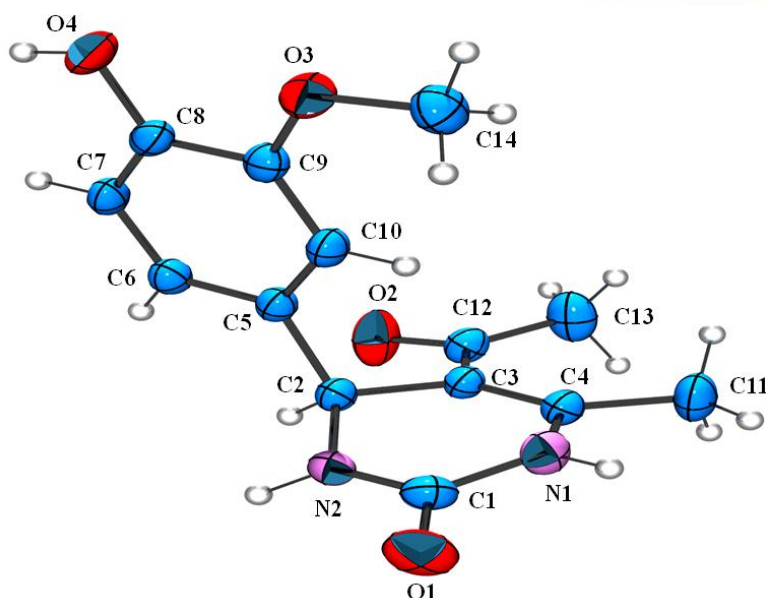


Figura 1. Representação ORTEP da DHPM 1 mostrando a unidade assimétrica com elipsóides a um nível de 50% de probabilidade.

O empacotamento da DHPM 1 é formado por um arranjo supramolecular coordenado por duas interações clássicas de hidrogênio N-H...O intermoleculares e uma ligação clássica de hidrogênio O-H...O intermolecular (Fig 2) (DHANDAPANI; MANIVARMAN; SUBASHCHANDRABOSE, 2016).

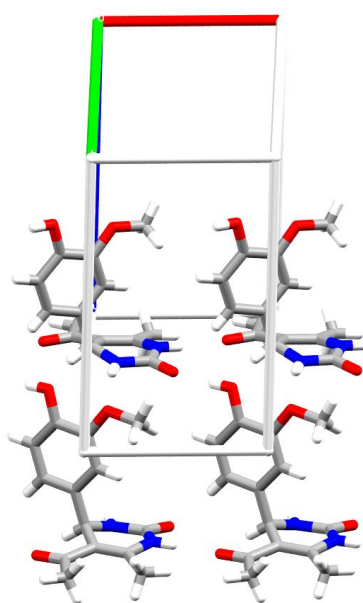


Figura 2. Empacotamento molecular.



Considerações Finais

As DHPMs têm conduzido a um interesse químico e bioquímico pelo fato dessas substâncias mostrarem atividades farmacológicas potentes e relevantes. As informações cristalográficas, em níveis atômicos, são fundamentais no entendimento da relação entre estrutura e atividade para a DHPM 1.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela CAPES/FAPEG.

Referências

- BIGINELLI, P. In this 54-page article, Biginelli comments that his research was inspired by earlier work on bimolecular urea–aldehyde and urea– β -ketoester condensations, respectively. **Gazzeta Chimica Italiana**, 23, 360–413, 1893.
- BÖSCHEN, S.; LENOIR, D.; SCHERINGER, M. Sustainable chemistry: starting points and prospects. **Die Naturwissenschaften**, v. 90, n. 3, p. 93–102, 2003.
- CHITRA, S.; DEVANATHAN, D.; PANDIARAJAN, K. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of novel 4-aryl-5-isopropoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyrimidinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 1, p. 367–371, 2010.
- DHANDAPANI, A.; MANIVARMAN, S.; SUBASHCHANDRABOSE, S. Synthesis, single crystal structure, Hirshfeld surface and theoretical investigations on pyrimidine derivative. **Chemical Physics Letters**, v. 655–656, p. 17–29, 2016.
- FARRUGIA, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: An update. **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 4, p. 849–854, 2012.
- KAMAL, A. et al. Synthesis and biological evaluation of conformationally flexible as well as restricted dimers of monastrol and related dihydropyrimidones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 8, p. 3274–3281, 2011.
- KAPPE, C. O. The Biginelli Reaction. In: **Multicomponent Reactions**. [s.l.: s.n.]. p. 95–120.



NAYAK, S. K. et al. Effect of substitution on molecular conformation and packing features in a series of aryl substituted ethyl-6-methyl-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylates. **CrystEngComm**, v. 12, n. 4, p. 1205–1216, 2010.

NAYAK, S. K. et al. Insights into conformational and packing features in a series of aryl substituted ethyl-6-methyl-4-phenyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylates. **CrystEngComm**, v. 13, n. 2, p. 591–605, 2011.

RAMOS, L. M. **Reações de Biginelli Promovidas por um Novo Catalisador de Ferro Ionicamente Marcado**. 2012. Tese (Doutorado em Química) Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília.

SHANG, Z.-H.; XIU, Y.; LIN, Y.-Y. Ethyl 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate. **Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online**, v. 63, n. 10, p. o4172–o4172, 2007.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, v. 71, p. 3–8, 2015.