SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS DE DIHIDROPIRIMIDONONA CONTENDO CALCOGÊNIO (S, Se e Te) COM POTENCIAL BIOLÓGICO

Maria Júlia Laurindo Pavei, Alcindo A. dos Santos, Glaucio M. Ferreira
Rogério A. Gariani

INTRODUÇÃO

As dihidropirimidinonas (DHPMs) constituem uma importante classe de heterociclos nitrogenados, amplamente estudada devido às diversas atividades biológicas apresentadas por seus derivados [1]. A funcionalização desse núcleo pode modificar suas propriedades eletrônicas, químicas e físicas, influenciando seu potencial de aplicação. Nesse contexto, a introdução de diferentes calcogênios, como enxofre, selênio e telúrio, mostra-se relevante devido às características específicas desses elementos e às propriedades descritas para compostos organocalcogênicos, incluindo seu potencial antioxidante [2–4]. Embora a funcionalização de sistemas heterocíclicos com grupos contendo calcogênios venha sendo explorada, derivados de DHPM funcionalizados na posição 6 com grupos tiocianato, selenocianato e, especialmente, telurocianato permanecem pouco estudados. A obtenção desses derivados pode contribuir para a investigação da influência da natureza do calcogênio sobre as propriedades químicas e biológicas desses sistemas.

Diante dessa lacuna, este trabalho tem como objetivo sintetizar e funcionalizar DHPMs na posição 6 com grupos tiocianato (SCN), selenocianato (SeCN) e telurocianato (TeCN), buscando investigar a influência da variação do calcogênio sobre as características dos compostos obtidos e ampliar o conhecimento sobre essa classe de derivados, visando sua posterior avaliação em estudos biológicos.

DESENVOLVIMENTO

Inicialmente, as DHPMs foram sintetizadas por meio da reação de Biginelli [5], utilizando benzaldeído, acetoacetato de etila e ureia, na presença de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ e HCl em etanol, sob refluxo a 80 °C por 6 h. Após a adição da mistura reacional à água gelada, o precipitado foi lavado e recristalizado em etanol, obtendo-se o composto 1. Na sequência, o composto 1 foi submetido à bromação na posição 6, utilizando Br_2 em ácido acético, sob agitação a 5 °C por 30 min [6]. Após a adição da mistura reacional à água gelada, o precipitado foi lavado e recristalizado em etanol, obtendo-se o composto 2. A rota sintética empregadas e os rendimentos obtidos estão apresentados na Figura 1.

A partir do composto 2, foram empregadas diferentes metodologias para a introdução dos grupos contendo calcogênios. O composto 3 foi obtido por adaptação da metodologia de Rosa et al. [7], mediante reação do composto 2 com KSCN em acetona seca, à temperatura ambiente por 3 h. Ao final, o produto foi extraído com acetato de etila, purificado por cromatografia em coluna e cristalizado em uma mistura de acetato de etila e hexano (1:1), obtendo-se cristais brancos.

Para a obtenção do composto 4, inicialmente foi sintetizado KSeCN segundo o procedimento descrito por Campos [8], a partir da reação entre KCN e selênio elementar, sob aquecimento. Após isolamento do KSeCN, este foi reagido com o composto 2 em acetona seca, à temperatura ambiente por 2 h. O produto foi posteriormente extraído com acetato de etila, purificado por cromatografia em coluna e cristalizado em uma mistura de acetato de etila e hexano (1:1), obtendo-se cristais amarelados.

O composto 5 foi obtido por adaptação da metodologia de Al-Rubaie et al. [9]. Inicialmente, KCN e telúrio elementar foram submetidos a aquecimento em DMSO seco e desoxigenado, sob atmosfera inerte. Após 1 h, o composto 2 foi adicionado ao sistema, que permaneceu sob agitação por

mais 1 h, à temperatura ambiente. Ao término, o produto foi extraído com acetato de etila e purificado por cromatográfica em coluna, obtendo-se um sólido avermelhado.

Todos os produtos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{1}H, ^{13}C, incluindo experimentos de DEPT-135 e, para derivados contendo selênio e telúrio, RMN de ^{77}Se e ^{125}Te, respectivamente. Os dados espectroscópicos obtidos mostraram-se compatíveis com as estruturas propostas.

RESULTADOS

A rota sintética empregada possibilitou a obtenção dos três derivados de DHPM funcionalizados na posição 6 com os grupos SCN, SeCN e TeCN (compostos 3–5). Os derivados foram obtidos com rendimentos de 80%, 51% e 31%, respectivamente (Figura 1). O maior rendimento foi observado para o derivado contendo SCN (3), enquanto os derivados contendo SeCN (4) e TeCN (5) foram obtidos com rendimentos moderado e menor, na ordem citada. Esses resultados demonstram que a estratégia sintética permite a introdução dos três grupos contendo calcogênios no núcleo da DHPM, embora as condições para obtenção dos derivados de selênio e, principalmente, de telúrio ainda possam ser otimizadas.

Entre os compostos obtidos, destaca-se o derivado contendo o grupo telurocianato (5), caracterizado na Figura 2. De acordo com a literatura consultada, não foram encontrados relatos prévios desse derivado, o que sugere seu caráter inédito e amplia as possibilidades de funcionalização de DHPMs com grupos contendo telúrio.

Em relação aos testes biológicos, o composto 4 foi submetido a um ensaio preliminar de triagem, em concentração única de 50 µM, apresentando 100% de inibição da atividade das catepsinas B e S. Esse resultado indica atividade inibitória do composto nas condições avaliadas. No entanto, por se tratar de uma triagem em concentração única, estudos adicionais, incluindo a determinação do IC_{50}, são necessários para avaliar sua potência inibitória. Os demais compostos sintetizados ainda serão submetidos à avaliação biológica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os objetivos propostos foram alcançados, possibilitando a obtenção de derivados de DHPM funcionalizados na posição 6 com os grupos SCN, SeCN e TeCN. A estratégia sintética empregada permitiu a obtenção dos três derivados, com rendimentos de 80%, 51% e 31%, respectivamente, demonstrando a viabilidade da introdução desses grupos no núcleo da DHPM. A obtenção do derivado contendo TeCN merece destaque, uma vez que, de acordo com a literatura consultada, não foram encontrados relatos prévios para essa estrutura.

Além disso, o composto 4 apresentou 100% de inibição da atividade das catepsinas B e S em ensaio preliminar de triagem realizado na concentração de 50 µM. Esse resultado indica atividade inibitória nas condições avaliadas e justifica a continuidade dos estudos. Como perspectivas, pretende-se aprimorar as condições experimentais para aumentar os rendimentos, especialmente dos derivados contendo SeCN e TeCN, determinar o IC_{50} do composto 4 e ampliar a avaliação biológica para os demais derivados sintetizados, buscando investigar a possível influência da natureza do calcogênio sobre a atividade biológica.

Palavras-chave: dihidropirimidinonas; tiocianato; selenocianato; telurocianato; catepsina.

ANEXOS

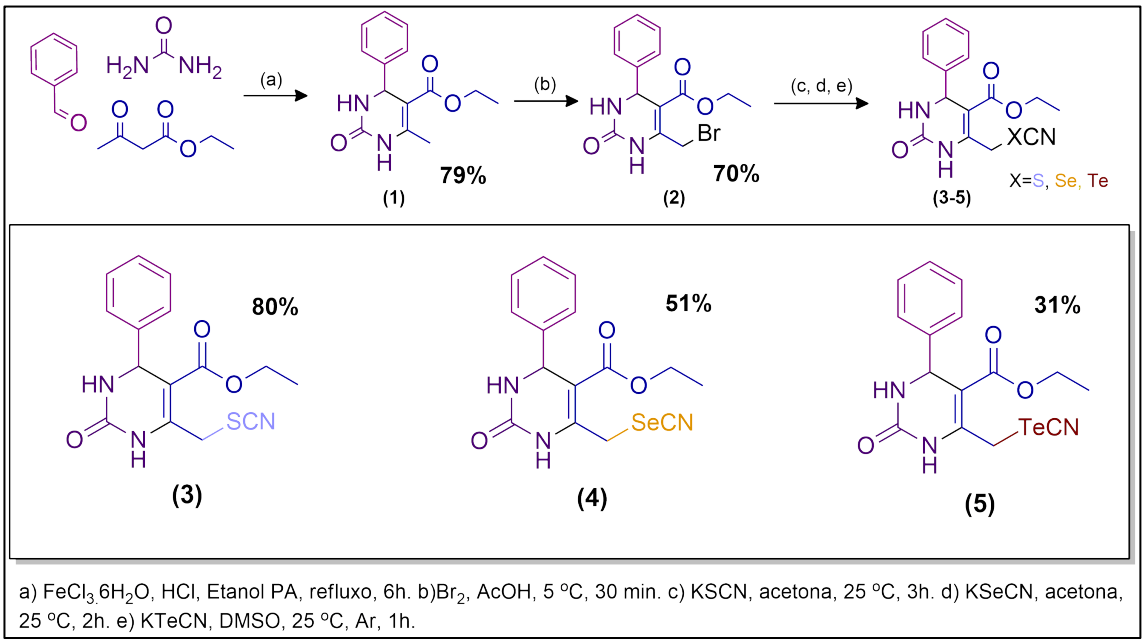


Figura 1. *Rota sintética para obtenção dos derivados de DHPM funcionalizados com SCN, SeCN e TeCN e respectivos rendimentos.*

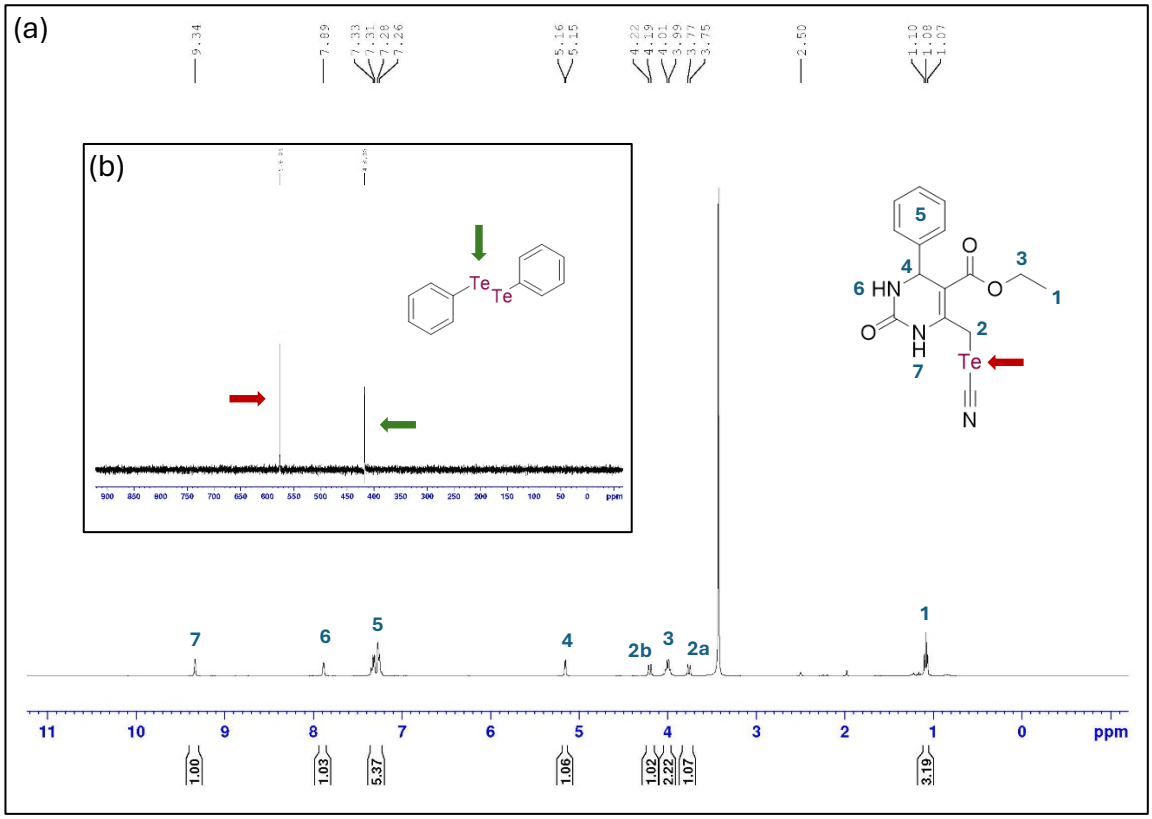


Figura 2. *a) Espectro de RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) do composto 5. b) Espectro de RMN ^{125}Te (400MHz, DMSO-d_6) do composto 5.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] SHASTRI, Manjiri Mandar; KARNIK, Archana Mukul; CHAUDHARI, Somdatta Y. Structure-Activity Relationship Insights into Dihydropyrimidinones (DHPMs): A Versatile Scaffold for Multitarget Drug Discovery. Current Trends in Biotechnology and Pharmacy, v. 20, n. 3, p. 3189-3208, 2026. DOI: https://doi.org/10.5530/ctbp.2026.3.38.

[2] TANG, Yuanyuan; LV, De; TAO, Yijing; WANG, Juan. The therapeutic effects of natural organosulfur compounds on atherosclerosis and their potential mechanisms: a comprehensive review. Frontiers in Cardiovascular Medicine, v. 12, art. 1599154, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1599154.

[3] HATAMI, Maryam; MORTAZAVI, Mojtaba; BASERI, Zahra; KHANI, Batool; RAHIMI, Mehdi; BABAEI, Sahar. Antioxidant compounds in the treatment of Alzheimer's disease: natural, hybrid, and synthetic products. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, v. 2023, art. 8056462, 2023. DOI: https://doi.org/10.1155/2023/8056462.

[4] CORDEIRO, Pâmella S.; CHIPOLINE, Ingrid C.; RIBEIRO, Ruan C. B.; PINHO, David R.; FERREIRA, Vitor F.; SILVA, Fernando C. da; FOREZI, Luana S. M.; NASCIMENTO, Vanessa. Seleno- and telluro-functionalization of quinones: molecules with relevant biological application. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 33, n. 2, p. 111-127, 2022. DOI: https://doi.org/10.21577/0103-5053.20210148.

[5] LU, Jun; BAI, Yinjuan. Catalysis of the Biginelli reaction by ferric and nickel chloride hexahydrates: one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. Synthesis, v. 2002, n. 4, p. 466-470, 2002. DOI: https://doi.org/10.1055/s-2002-20956.

[6] SHEHAB, Wesam S.; ASSY, Mohamed G.; MOUSTAFA, Hamed Y.; ABDELLATTIF, Magda H.; RAHMAN, Hamdi M. A. Pyrimidines as block units in heterocycles: novel synthesis of pyrimidines and condensed pyrimidine derivatives. Journal of the Iranian Chemical Society, v. 16, n. 11, p. 2451-2461, 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/s13738-019-01712-4.

[7] ROSA, Luiz Fernando Eltz da; SOUSA, Matheus Henrique Oliveira de; ROSA, Mário Alf da; MOURA, Neusa Fernandes de; PEIXOTO, Carlos R. M.; CANTO, Rômulo Faria Santos; GODOI, Marcelo. Evaluation of electrochemical behavior and antioxidant activity of seleno-dihydropyrimidinones and chloro-dihydropyrimidinones. ChemistrySelect, v. 9, n. 40, art. e202401741, 2024. DOI: https://doi.org/10.1002/slct.202401741.

[8] CAMPOS, Philipe Raphael Oliveira. Compostos de organoselênio: síntese de sais de selenônio metilado a partir de fontes renováveis de metila e selenóxidos como catalisadores em reações do tipo Appel. 2024. 129 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2024.

[9] AL-RUBAIE, Ali Z.; YOUSIF, Lina Z.; AL-BA'AJ, Ammar K. A new synthetic method for diphenacyl telluride: synthesis of some new organotellurium compounds containing Ar–COCH(R) groups via α-tellurocynatoketones. Journal of Organometallic Chemistry, v. 673, n. 1-2, p. 40-46, 2003. DOI: https://doi.org/10.1016/S0022-328X(03)00152-9.