

## SÍNTESE DE DIHIDROPIRIMIDINONAS E ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM ssDNA

Laís Albert Schmoeller<sup>1</sup>, Felipe Wodtke<sup>2</sup>, Fernando Roberto Xavier<sup>3</sup>, Rogério Aparecido Gariani<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Licenciatura em Química – bolsista PROBIC/UDESC

<sup>2</sup> Mestrando em Química Aplica – CCT

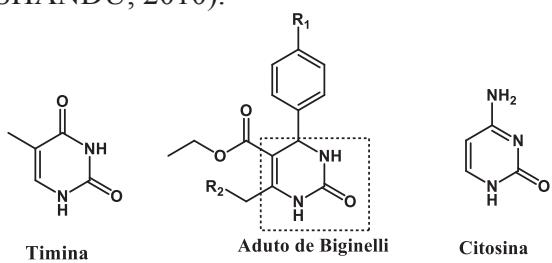
<sup>3</sup> Coorientador, Departamento de Química - CCT

<sup>4</sup> Orientador, Departamento de Química CCT – rogerio.gariani@udesc.br

Palavras-chave: Dihidropirimidinonas. Biginelli. ssDNA. Intercalação.

O DNA (ácido desoxirribonucleico) é um dos principais alvos dos compostos antineoplásicos, sendo assim um dos principais alvos de estudos para o desenvolvimento de remédios para o tratamento de doenças neoplásicas. Hoje sabe-se que alguns compostos podem interagir com o DNA de diversas maneiras, como por exemplo a interação entre a cisplatina e o DNA que ocorre através de ligações covalentes, outro tipo de interação é a intercalação ou também conhecida por interação do tipo “ $\pi$ -stacking”, neste tipo de interação o composto, normalmente contendo um grupo aromático, é inserido entre os pares de bases consecutivos do DNA, impedindo que as células continuem sua replicação (BARRA E NETO, 2015).

A síntese de Biginelli (dihidropirimidinona) foi descoberta em 1891 pelo italiano Pietro Biginelli, e desde então foram descobertas diversas aplicações na área farmacológica como, antimarial, antituberculosa e antibacteriano. A molécula de Biginelli apresenta similaridade com as estruturas das bases nitrogenadas timina e citosina, apresentando assim uma real possibilidade de interação do tipo “ $\pi$ -stacking” com as bases nitrogenadas do DNA, como pode ser observado na figura 1 (SHANDU, 2010).

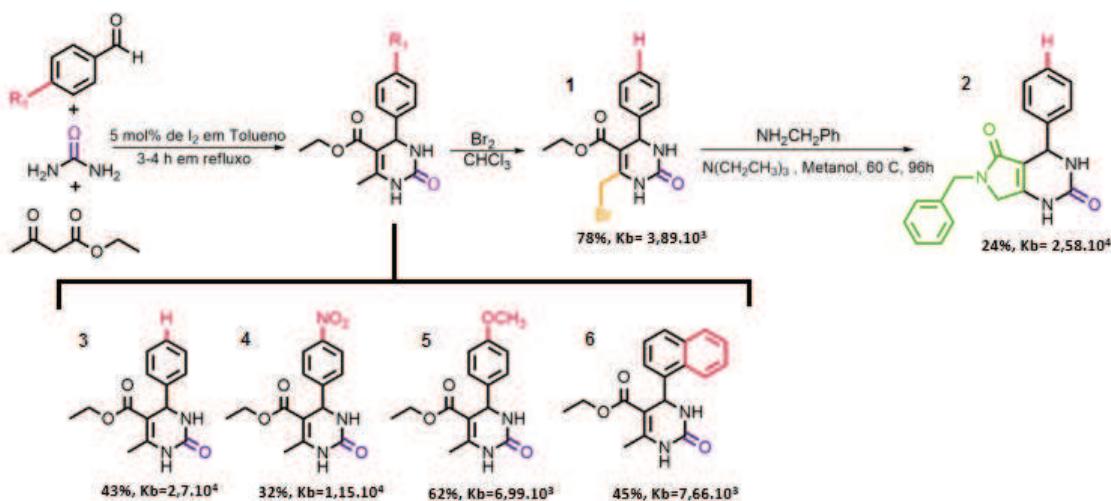


**Fig. 1:** Molécula de Biginelli e sua semelhança às bases nitrogenadas timina e citosina

Segundo Barra e Neto, 2015, existem diversas técnicas que podem ser utilizadas para determinar o tipo de interação entre o composto que será estudado e o DNA, sendo essas o estudo da reação com a guanosina, ensaio de mudança da mobilidade electroforética do DNA (EMSA), medidas de viscosidade, titulação espectrofotométrica para determinação de Kb, desnaturação térmica do DNA e espectroscopia de fluorescência. Assim o objetivo desse trabalho é de sintetizar adutos de Biginelli, bem como, caracterizá-los via RMN e CG/EM e por fim, analisar o tipo de interação que ocorrerá entre os compostos sintetizados com DNA via titulação espectrofotométrica para determinação de Kb utilizando ssDNA (*salmon sperm DNA*).

As sínteses das dihidropirimidinonas (DHPM) ocorreram em rendimentos razoáveis e os compostos foram devidamente caracterizados. Através dos resultados obtidos pela titulação pode-se observar que ocorre uma interação do tipo intercalação. Tal fato é suportado pelo hipocromismo e batocromismo observados durante os experimentos, para todos os compostos testados.

Através de cálculos, foi possível a obtenção de valores de constante de ligação intrínseca ( $K_b$ ) na ordem de  $10^4$  para maioria dos adutos de Biginelli, o que indica uma magnitude satisfatória de interação entre os compostos sintetizados e o ssDNA (Figura 2).



**Fig. 2:** Rota sintética para a obtenção das dihidropirimidinonas e seus respectivos rendimentos e valores de  $K_b$ .

Pode-se verificar que os valores de  $K_b$  das DHPM diminuem quando se aumenta o substituinte na posição R<sub>1</sub> (como observado para os compostos 3, 4, 5 e 6), considerando que a intercalação ocorre por meio da inserção do anel aromático entre as bases nitrogenadas. Por outro lado, quando varia-se a posição 6 da DHPM 1 ocorre uma diminuição do valor de  $K_b$ , o que não acontece para o composto 2.

O estudo encontra-se em fase de análise de outras variações estruturais das DHPMs que ajudará na compreensão dos resultados obtidos até o momento.

**Referências:** Suresh and Jagir S. Shandu. *Reviews and Accounts*, 2010, pg. 66-133/ R.S. Bhosale *et al.* *Tetrahedron Lett.* 45, 2004, pg. 9111-9113/ T. George *et al.* *Synthesis*, 1975, pg. 405-407/ A. Puchala *et al.* *J. Heterocyclic Chem.*, 38, 2001, pg. 1345-1352. Barra, C. V. e Neto, A. V. G. *Rev. Virtual de Quím.*, 2015, 7 (6), pg 1998-2016.