

SÍNTESE DE DIHIDROPIRIMIDINONAS E ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM ssDNA

Laís Albert Schmoeller¹, Felipe Wodtke², Fernando Roberto Xavier³, Rogério Aparecido Gariani⁴

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

² Mestrando em Química Aplicada – CCT

³ Coorientador, Departamento de Química - CCT

⁴ 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 “ π -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, antimalárico, 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 “ π -stacking” com as bases nitrogenadas do DNA, como pode ser observado na figura 1 (SHANDU, 2010).

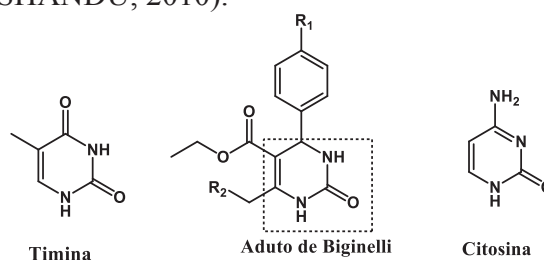


Fig. 1: Molécula de Biginelli e sua semelhança às bases nitrogenadas timina e citosina

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 guanossina, ensaio de mudança da mobilidade eletroforética 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, caracteriza-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).

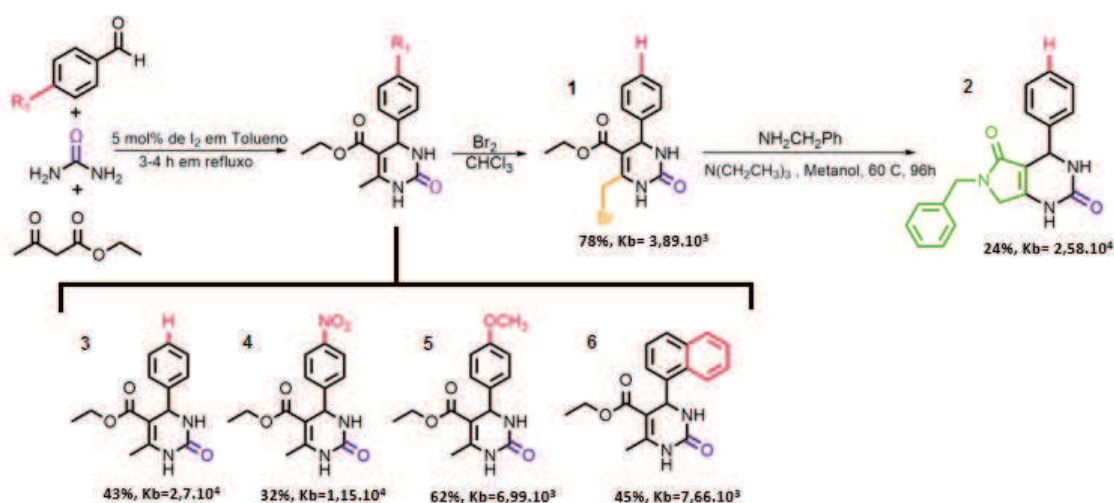


Fig. 2: Rota sintética para a obtenção das dihidropirimidinonas e seus respectivos rendimentos e valores de K_b .

Pode-se verificar que os valores de K_b das DHPM diminuem quando se aumenta o substituinte na posição R_1 (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 estrutural das DHPMs que ajudará na compreensão dos resultados obtido 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.