



SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE DIHIDROPIRIMIDINONA – UM COMPOSTO COM IMPORTANTES PROPRIEDADES BIOLÓGICAS PARA INCORPORAR EM CICLODEXTRINAS

Marcos Vinícios da Silva*(PG)¹, Fabiana M. Carvalho (PG)¹, Bruna H. Teixeira (PG)¹, Adriene S. Pires (PG)¹, Andressa C. Mendonça (PG)¹, Anna B. S. Campos (PG)¹, Marcela D. M. F. Corrêa (PG)¹, Sérgio S. Thomasi (PQ)¹, Luciana M. A. Pinto (PQ)¹

¹Universidade Federal de Lavras (UFLA), Departamento de Química (DQI) / Instituto de Ciências Naturais – ICN – Lavras – MG, Brasil, CEP 37200-900

*marcos.silva24@estudante.ufla.br

RESUMO

Reações multicomponentes (RMC) são estratégias sintéticas sustentáveis que permitem a formação de compostos complexos em uma única etapa, sem necessidade de isolamento de intermediários. As dihidropirimidinonas (DHPMs), obtidas pela condensação entre um aldeído, ureia e um composto β -dicarbonílico, apresentam atividades farmacológicas relevantes, como ação antimalárica, antituberculose e citotóxica. Contudo, sua baixa solubilidade em água compromete a biodisponibilidade. Para superar essa limitação, utilizam-se ciclodextrinas (CDs), que são oligossacarídeos capazes de formar complexos de inclusão (CI), promovendo melhorias nas propriedades físico-químicas e biológicas dos compostos. Neste trabalho, sintetizou-se um derivado de DHPM via RMC, caracterizado por FTIR e DSC. Os dados obtidos confirmaram a formação do composto, que servirá de base para estudos futuros envolvendo a obtenção de complexos de inclusão com β -ciclodextrina. Tais complexos visam otimizar a solubilidade, estabilidade e potencial farmacológico.

Palavras-chave: síntese multicomponente; ciclodextrinas; complexo de inclusão; atividades biológicas

Introdução

A busca por métodos sintéticos mais eficientes, econômicos e ambientalmente sustentáveis tem direcionado os esforços da Química Orgânica moderna para o desenvolvimento de estratégias alinhadas aos princípios da Química Verde¹. Nesse contexto, as Reações Multicomponentes (RMCs) se destacam por permitir a construção de moléculas complexas a partir de três ou mais reagentes em uma única etapa reacional, sem a necessidade de isolamento de intermediários ou uso excessivo de solventes e purificação, reduzindo significativamente a geração de resíduos. Um exemplo de RMCs é a reação de Biginelli, cuja síntese é responsável pela classe das dihidropirimidinonas -DHPM, que são compostos heterocíclicos com amplas aplicações biológicas, incluindo atividade antiviral, antihipertensiva, antibacteriana, antituberculose e citotóxica². Apesar do seu potencial biológico, essas moléculas apresentam baixa solubilidade aquosa, o que limita consequentemente sua biodisponibilidade. Para contornar esse desafio, tem-se utilizado ciclodextrinas (CDs), cuja molécula é capaz de formar complexos de inclusão (CI) que melhoram a solubilidade e estabilidade de compostos bioativos³. Nesse trabalho, propõe-se a síntese de derivados de DHPMs através da reação multicomponente, para futuramente realizar o CI com a β -ciclodextrina, com o intuito de melhorar as atividades físico-químicas e farmacológicas dos compostos.

Experimental

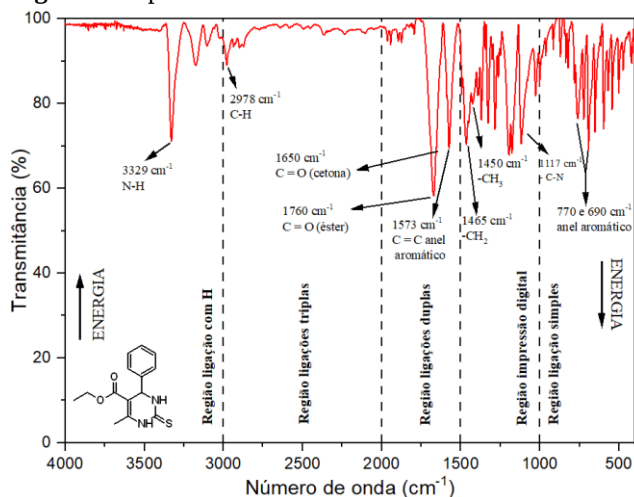
Síntese multicomponente da DHPM, purificação e caracterização por Infravermelho (IV) e calorimetria diferencial exploratória (DSC)

A síntese do composto alvo foi realizada segundo a metodologia de Holden e Crouch (2001), com modificações. Por meio de uma reação multicomponente, foram inseridos em um balão de fundo redondo benzaldeído, acetoacetato de etila e tioureia (em excesso de 50%), em etanol absoluto, na presença de HCl concentrado como catalisador ácido. A reação foi conduzida sob refluxo a 80 °C por 5 horas. Após resfriamento, a mistura permaneceu em repouso por 24 h, promovendo a cristalização do produto, que foi isolado por filtração a vácuo, lavado e seco em dessecador. A recristalização foi realizada com etanol em ebulição. O composto purificado foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), na faixa de 400–4000 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} , totalizando 32 varreduras, utilizando pastilhas de KBr. A pureza do material também foi avaliada por calorimetria diferencial exploratória (DSC), visando a determinação do ponto de fusão.

Resultados e Discussão

A DHPM foi caracterizada por espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), com o objetivo de confirmar sua estrutura molecular. Essa técnica permite a identificação das principais funções orgânicas presentes na amostra, por meio da análise das bandas de absorção características. O espectro FTIR é evidenciado na Figura 1.

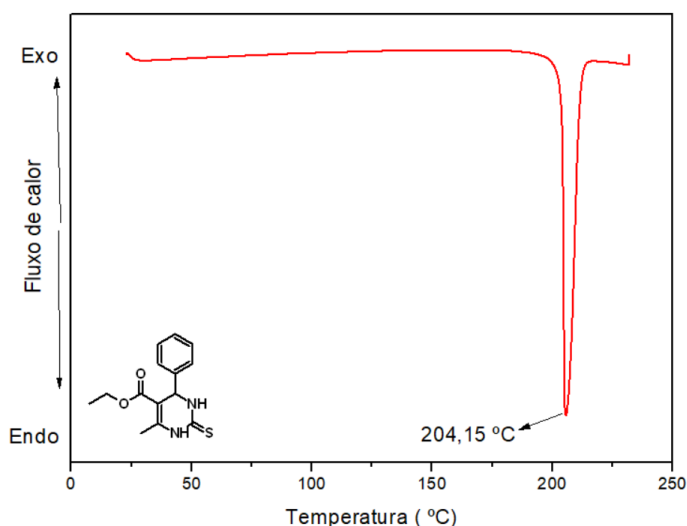
Figura 1. Espectro FTIR da amostra obtida de síntese.



Observou-se um sinal por volta de 3329 cm^{-1} , referente as ligações N-H, em 2978 cm^{-1} (C-H), 1760 cm^{-1} (C=O de éster), 1650 cm^{-1} (C=O de cetona), 1573 cm^{-1} (C=C de anel aromático), 1465 cm^{-1} (desdobramento $-\text{CH}_2$), 1450 cm^{-1} (desdobramento $-\text{CH}_3$) e em 770 e 690 cm^{-1} , referente as ligações do anel aromático monossustituído. A análise do espectro obtido revelou sinais compatíveis com aqueles descritos na literatura, confirmando a identidade do composto⁴.

Além disso, para certificar-se a respeito da pureza do produto obtido, realizou-se a análise térmica, pela calorimetria diferencial exploratória (DSC), conforme mostra a Figura 2.

Figura 2. Perfil calorimétrico de DSC da DHPM.



Foi observado um pico agudo endotérmico em 204,15 °C, indicando a sua temperatura de fusão (T.F). O valor da T.F está de acordo com os dados reportados na literatura⁵.

Conclusões

Neste estudo, foi sintetizada uma dihidropirimidinona, conforme proposto por Pietro Biginelli, utilizando princípios de reações multicomponentes. A metodologia demonstrou alta eficiência, com redução do tempo reacional e menor consumo de reagentes em comparação às sínteses convencionais de múltiplas etapas. O trabalho também evidenciou a aplicação de conceitos da Química Verde, como economia atômica, minimização de subprodutos e menor impacto ambiental. A confirmação estrutural foi realizada por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e por calorimetria diferencial exploratória (DSC), com resultados compatíveis com dados da literatura. Propõe-se a continuidade do estudo por meio da formação de complexos de inclusão e aplicação de ensaios biológicos *in vitro* para avaliação das atividades antimicrobiana, fosfolipásica e antiviral. Adicionalmente, ensaios *in vivo* são recomendados para aprofundar o entendimento farmacológico e toxicológico, sendo os testes clínicos essenciais para validar a eficácia, a segurança e a biodisponibilidade da substância em ambiente terapêutico.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro dos órgãos de fomento: CNPq, CAPES e Fapemig. Além disso, agradecem a Central de Análise e Prospecção Química (CAPQ), pelas análises realizadas.

Referências

- ¹DUVAUCHELLE, V.; MEFFRE, P.; BENFODDA, Z. Green methodologies for the synthesis of 2-aminothiophene. *Environmental Chemistry Letters*, 21, n. 1, p. 597-621, 2023.
- ²MATOS, L. H. S.; MASSON, F. T.; SIMEONI, L. A.; HOMEM-DE-MELLO, M. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, p. 1779-1789, 2018.
- ³PINTO, L. M. A.; ADEOYE, O.; THOMASI, S. S.; FRANCISCO, A. P. et al. A single-step multicomponent synthesis of a quinoline derivative and the characterization of its cyclodextrin inclusion complex. *Journal of Molecular Structure*, 1237, Aug 2021.
- ⁴SALEHI, Hojatollah; GUO, Qing-Xiang. Efficient magnesium bromide-catalyzed one-pot synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones under solvent-free conditions. *Chinese Journal of Chemistry*, [S.l.], v. 23, n. 1, p. 69-71, 2005
- ⁵MOHAMADPOUR, Farzaneh et al. Saccharin: a green, economical and efficient catalyst for the one-pot, multi-component synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2-(1 H)-one derivatives and 1 H-pyrazolo [1, 2-b] phthalazine-5, 10-dione derivatives and substituted dihydro-2-oxypyrrrole. *Journal of the Iranian Chemical Society*, v. 13, p. 1549-1560, 2016.