

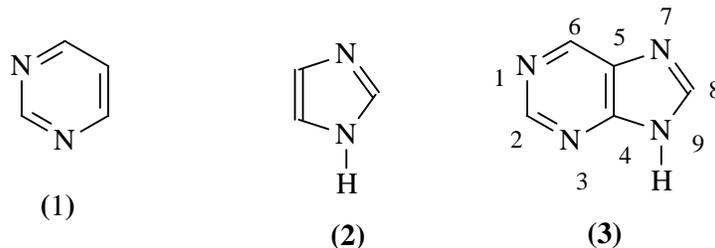
### 3. LIGANTES – (6-AMINOPURINAS)

#### 3.1. Considerações Gerais

A escolha das 6-aminopurinas como ligantes na reação de complexação com a cisplatina, não foi por acaso, visto que no capítulo 1, foi citado a grande importância, desses compostos como meio de sobrevivência para o parasita da leishmaniose. Logo a formação dos complexos entre as 6-aminopurinas e a cisplatina poder agir nesse protozoário como uma “armadilha”, e possivelmente apresentar uma toxicidade menor do que os fármacos usados contra a leishmaniose atualmente. O capítulo 3 tem a finalidade descrever algumas metodologias de síntese e propriedades biológicas da 6-aminopurinas.

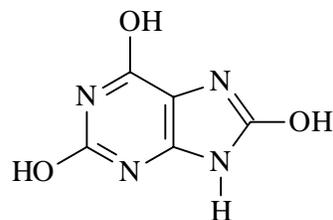
#### 3.2. Anel Purínico

A purina (3) é um composto (Figura 1) formado pela união de dois sistemas heterocíclicos aromáticos, o anel pirimidínico (1) e o anel imidazólico (2), onde o sistema de numeração segue as regras da IUPAC<sup>3.0</sup>.



**Figura 1** – Estrutura dos anéis heterocíclicos

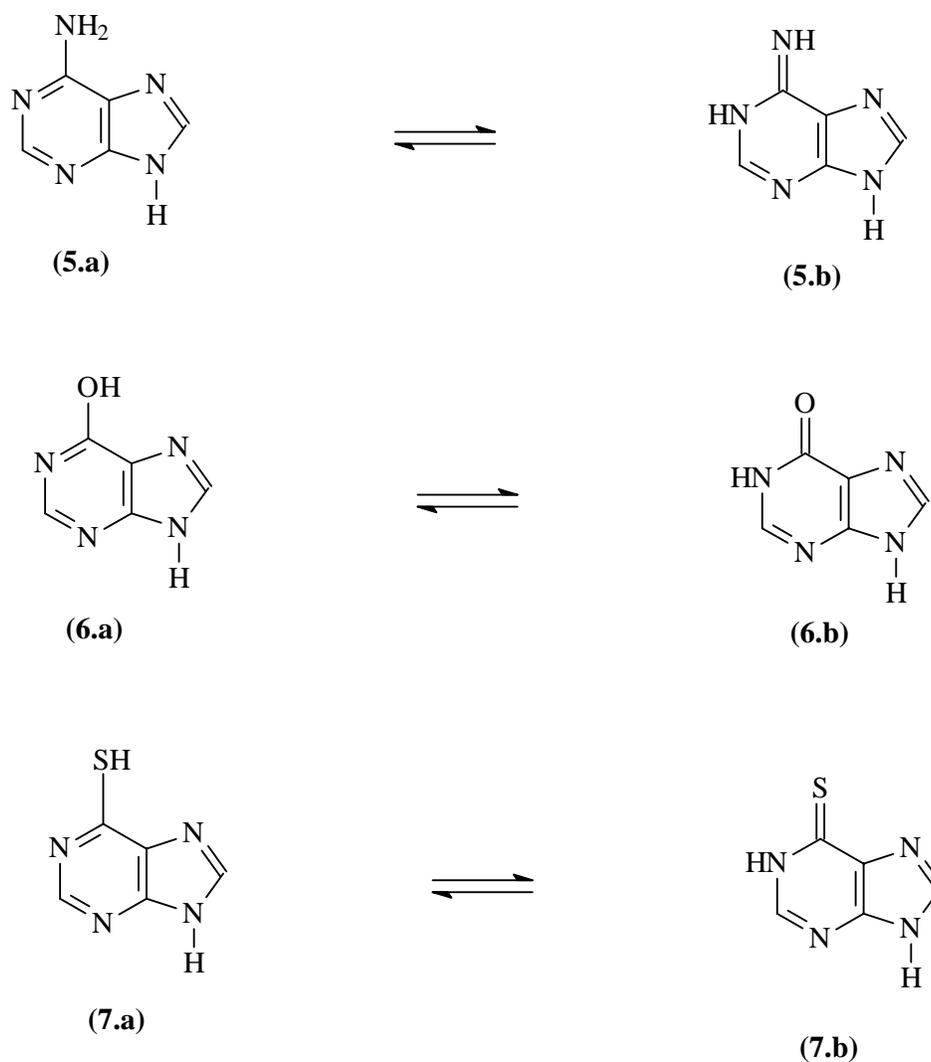
O ácido úrico (4), isolado de pedras de bexiga, no século XVIII, foi o primeiro derivado purínico encontrado na natureza. Sua fórmula estrutural (Figura 2) foi elucidada por Emil Fischer em 1899, iniciando um trabalho intenso no estudo de derivados purínicos<sup>3.1</sup>.



**Figura 2** – Estrutura do ácido Úrico.

A purina só não é encontrada na natureza. Contudo, seus derivados são muito abundantes. Dada a importância da atividade biológica<sup>3.1</sup> dos compostos purínicos, milhares dessas substâncias têm sido sintetizadas.

Para um melhor entendimento da estrutura purínica e de seus derivados, têm sido feitos estudos por métodos teóricos e estruturais tais como difração de raio X, momento dipolar e outros<sup>3.2; 3.3</sup>. Através dessas técnicas, foi observado que a purina e muitos derivados purínicos, tais como as aminopurinas, as hidroxipurinas, e as mercaptopurinas, existem em equilíbrio tautomérico (Figura 3) as formas predominantes são aminopurinas (5a), oxipurinas (6b) e tioxipurinas (7b), respectivamente<sup>3.4; 3.5</sup>.



**Figura 3** – Equilíbrio tautomérico de algumas derivados purínicos.

O conhecimento das formas tautoméricas de vários derivados purínicos é de especial importância, por estarem presentes em compostos que apresentam atividade biológica<sup>3,6,3.7</sup>. Um exemplo interessante, é o envolvimento destas substâncias no mecanismo de transferência de informações genéticas durante a replicação do DNA e a transcrição do RNA para síntese de proteínas. Esta transferência depende da interação do par de bases do ácido nucléico, onde uma das bases pode ser formada por um sistema purínico. Um pareamento imperfeito de base tautomérica pode conduzir a uma mutação genética, como pode ser observado melhor na Figura 4. Se a guanina estiver na forma de hidroxipurina, esta pode erroneamente ligar-se com timina, formando o par de bases anormal Timina-Guanina (T-G)

(8), ao invés de formar o par de bases correto Citosina – Guanina (C-G) (9)  
3.8;3.9

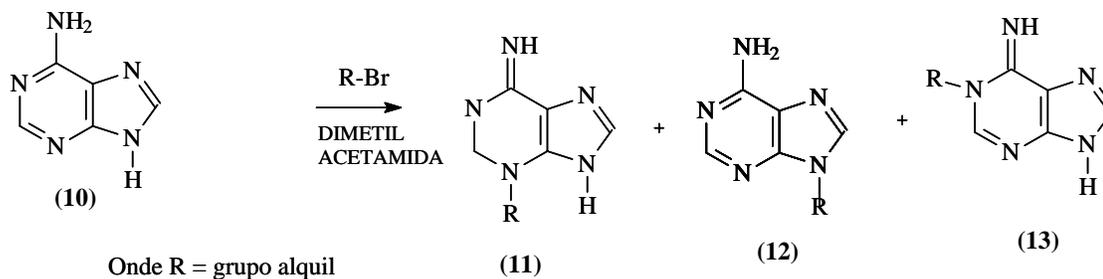


**Figura 4** – Estruturas das base anormal e base correta da Guanina.

As estruturas da purina (1) e de seus derivados têm sido desenhadas com o hidrogênio ligado à posição 9 do anel, mas não se deve assumir que esta seja, necessariamente, a posição específica deste átomo em todas as circunstâncias. O hidrogênio deve, de fato, ocupar diferentes posições no sistema, de acordo com o estado físico da molécula e o ambiente em que se encontra. A literatura cita como um exemplo a purina não substituída<sup>3.10</sup>. Esta, na forma cristalina, apresenta-se na forma tautomérica H-7 já em solução, há equilíbrio entre forma H-7 e H-9 e no estado gasoso há predominância da forma H-9.

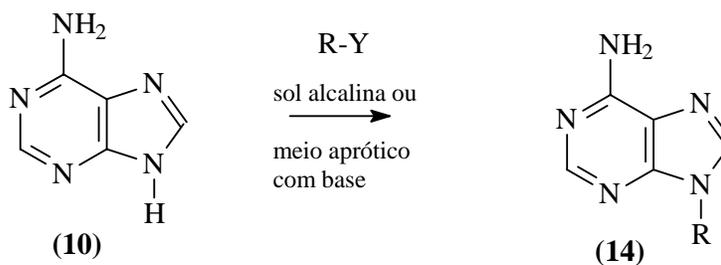
Estudos sobre anéis purínicos demonstraram que estes são capazes de sofrer tanto reações eletrofílicas quanto nucleofílicas, sendo produto geralmente dependente do estado de polarização da molécula e do controle cinético ou termodinâmico das reações. Por exemplo, a forma aniônica da purina é prontamente atacada por eletrófilos, tais como agentes alquilantes ou glicosilantes, para produzir normalmente os derivados N-9 substituídos. Na forma neutra, o produto pode variar. Se houver apenas um controle cinético, tal como na vinilação da purina, pode haver formação de mistura de produtos N-7 e N-9, mas havendo um controle termodinâmico, normalmente é obtido o produto N-9<sup>3.11</sup>.

Nos casos de Oxo-, tioxo- e aminopurinas, as formas tautoméricas livres aumentam a possibilidade de ataque eletrofílico em diferentes átomos de nitrogênio. Entre vários exemplos, pode-se citar a alquilação da adenina (10) com brometo de alquila em dimetilacetamida. Esta reação (Figura 5) fornece como produto os derivados 3-alkil (55-66%) (11); 9-alkil (10-14%) (12); e 1-alkil (7-13%) (13)<sup>3.12</sup>.



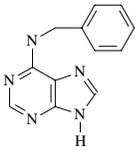
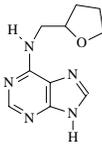
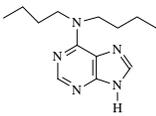
**Figura 5** – Produção de subprodutos decorrentes das formas tautoméricas<sup>3,12</sup>.

No entanto, em solução aquosa alcalina ou em meio aprótico na presença de uma base como alcóxido de sódio, a alquilação (Figura 6) da adenina (10) fornece como produto principal a 9- alquilpurina (14)<sup>3,13</sup>.



**Figura 6** – Reação seletiva da adenina<sup>3,13</sup>.

**Tabela 1 - Atividades biológicas de algumas 6-aminopurinas<sup>3,14</sup>.**

<b>Compostos</b>	<b>Fórmula estrutural</b>	<b>Atividades biológicas</b>
<b>6-benzilaminopurina ou 6-BAP</b>		Hormônio vegetal.
<b>6-furfurilaminopurina ou kinet</b>		Hormônio vegetal.
<b>6-dibutolaminapurina</b>		Doenças alérgicas.

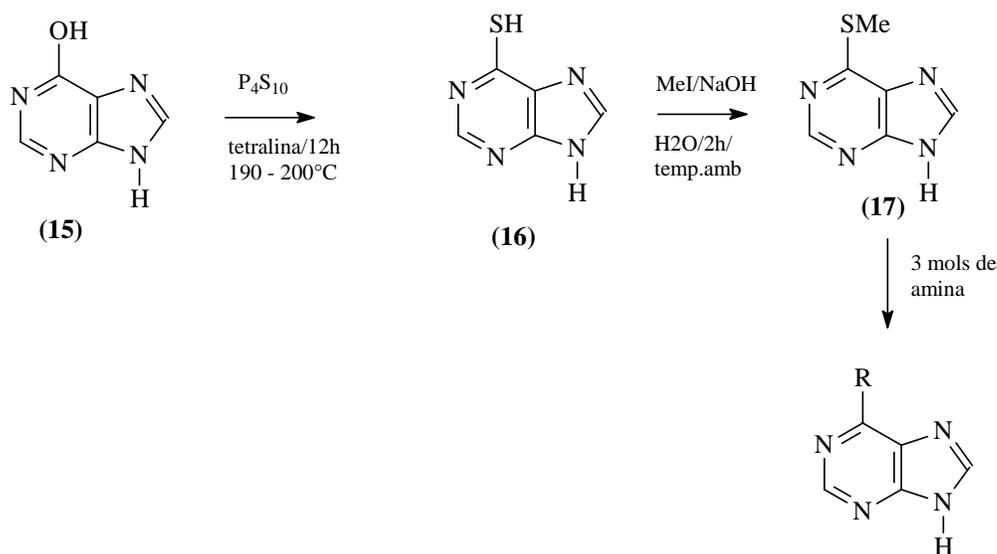
A maioria das purinas substituídas, apresentam atividades biológica, assim, o estudo de rotas sintéticas para obtenção destes composto é muito importante. A seguir serão citadas as rotas mais importantes publicadas na literatura.

### 3.3.

#### **Rotas sintéticas para obtenção de 6-aminopurinas**

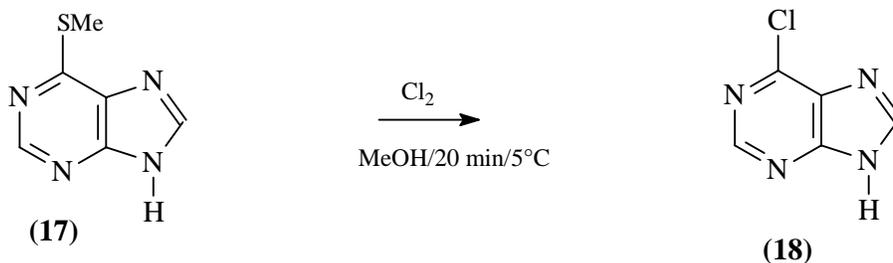
A hipoxantina (15) foi utilizada como material de partida por Elion e colaboradores, e a fizeram reagir com pentassulfeto de fósforo em tetralina por 12 horas, a 190 – 200°C (Figura 7), formando a 6-mercaptapurina (16), finalmente convertida em 6-metilmercaptapurina (17) por reação com iodeto de metila em hidróxido de sódio e água, após 2 horas a temperatura ambiente. A partir daí, a 6- metilmercaptapurina foi aquecida com 3 mols da amina correspondente, a uma temperatura acima de 130°C, variando-se o tempo de

reação de 12 a 24 horas obtendo a 6-aminopurina correspondente. Este método apresentou bons rendimentos, porém longos tempos de reação<sup>3.15;3.16</sup>.



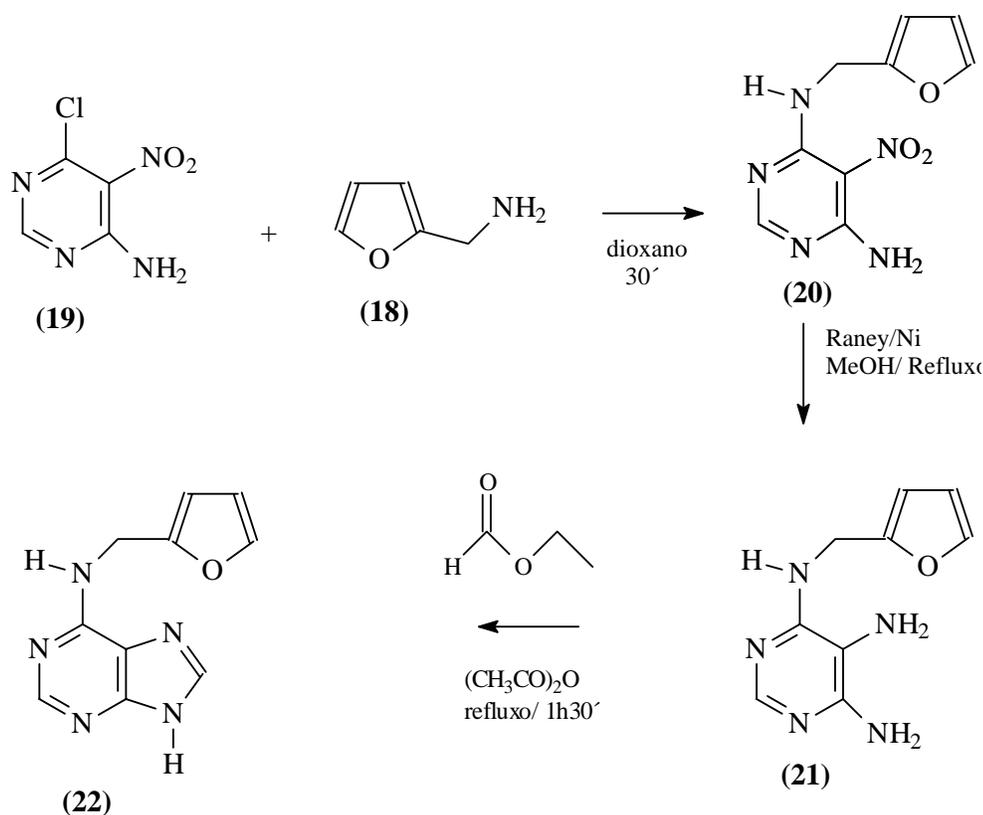
**Figura 7-** Síntese de 6-aminopurina desenvolvida por Elion e Colaboradores<sup>3.15;3.16</sup>.

Hishinuma e colaboradores em 1975 desenvolveram um método similar ao citado acima, em que foi usada como matéria prima, a 6-metilmercaptopyurina (17) que reagiu com apenas 2 mols de furfurilamina, por 18 horas, a uma temperatura de 140-150°C, produzindo a 6-furfurilaminapurina (18) com 93,7% de rendimento (Figura 8). Embora seja uma reação de ótimo rendimento, apresenta um tempo de reação longo.



**Figura 8 -** Síntese de 6-furfurilaminapurina desenvolvida por Hishinuma e Colaboradores<sup>3.17</sup>.

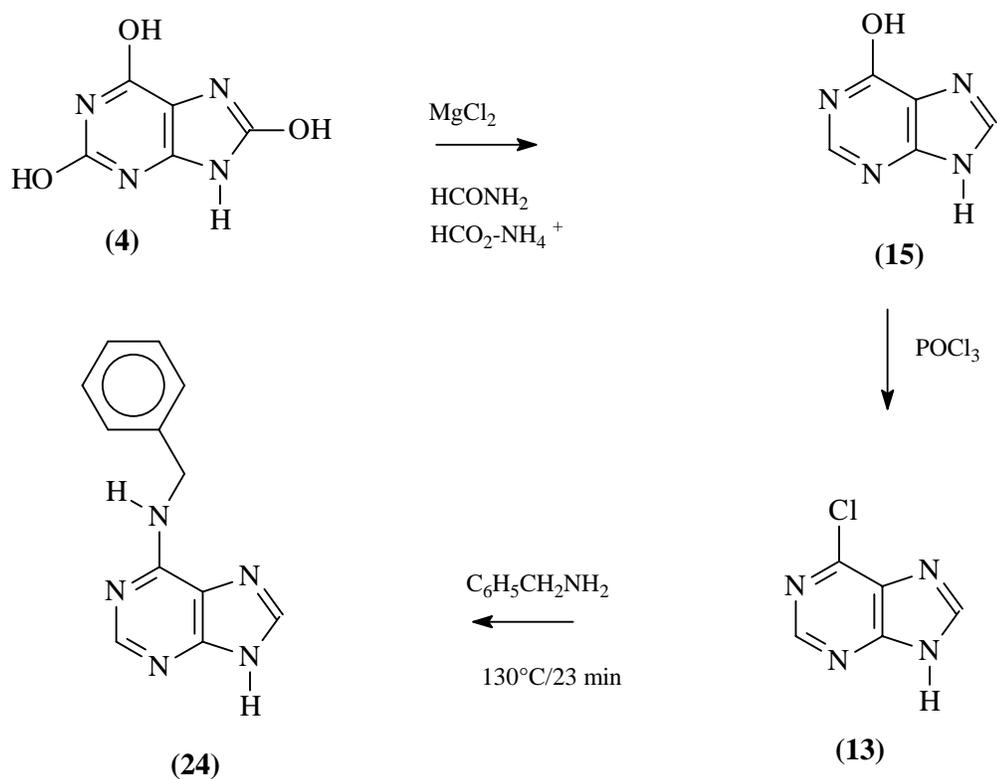
O método de Hull ( Figura 9) utilizou como material de partida a 4-amino-6-cloro-5-nitropirimidina (19), que reagiu com furfurilamina (18) em dioxano, por 30 minutos, dando a 4-amino-6-furfurilamino-5-nitropiridina (20), após adição de água. Este produto foi então dissolvido em metanol e hidrogênio em Raney/níquel, à temperatura de refluxo e pressão. Após remoção do catalisador por filtração, o solvente foi evaporado e a 4,5 diamino-6-furfurilaminopirimidina (21), cristalizada em água. Em seguida, 4,5 diamino-6-furfurilaminopirimidina foi aquecida com ortoformiato de etila em anidro acético, à temperatura de o produto, 6-furfurilaminopurina (22), que foi então recristalizado em álcool, com rendimento de 87,9% (Figura 9) <sup>3.18;3.19</sup>.



**Figura 9** - Síntese de furfurilaminopurina desenvolvida por Hull e Colaboradores <sup>3.18;3.19</sup>.

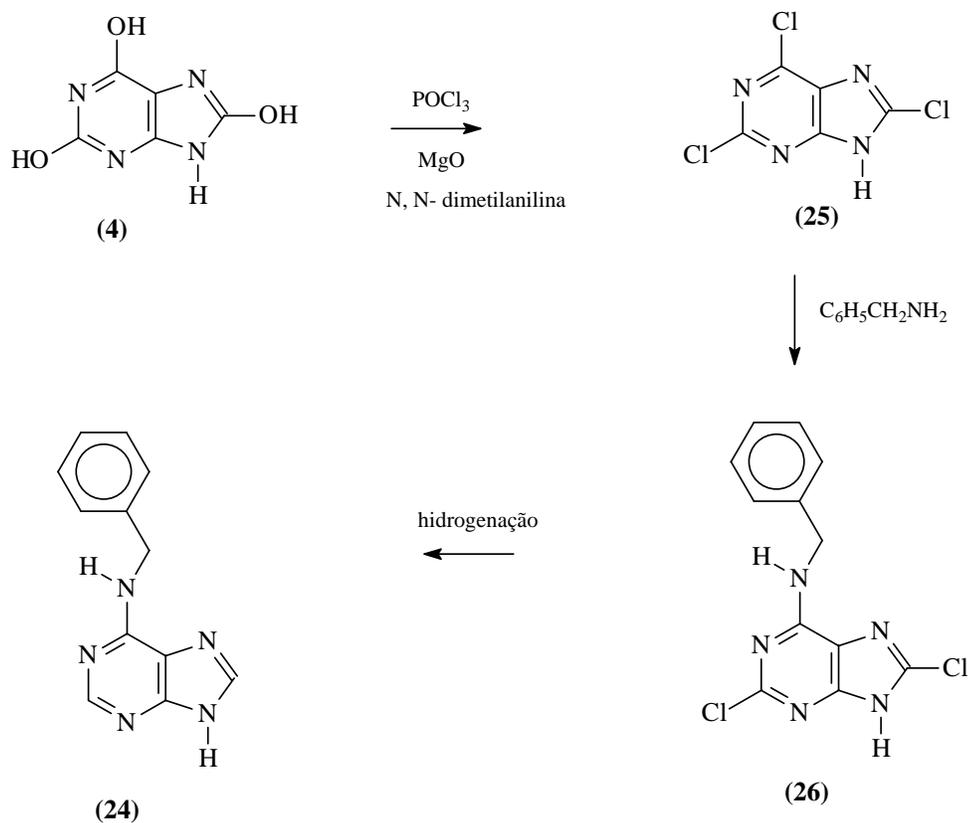
Dois métodos importantes descritos na literatura <sup>3.20</sup>, foram desenvolvidos por Nishimata e colaboradores (Figura 10). Neste dois métodos foi usado o ácido úrico (4) como material de partida. No primeiro método, reagiu-se esta matéria prima com formamida, formiato de amônio e cloreto de magnésio, obtendo a hipoxantina (15) <sup>5.37</sup>. Esta foi clorada e formou-se, então, a

6-cloropurina (23), que por aminolise com benzilamina a 130°C durante 23 minutos, produziu a 6BAP (24) com rendimento de 94,6%.



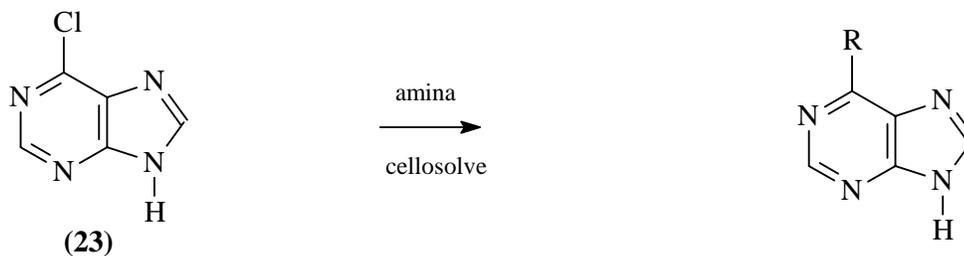
**Figura 10** - Síntese de furfurilaminopurina desenvolvida por nishimata<sup>3.20</sup>.

No segundo método (Figura 11)<sup>3.21</sup>, clorou-se diretamente o ácido úrico (4) na presença de oxicloreto de fósforo, N-N-dimetilanilina e óxido de magnésio, obtendo-se o hidrocloreto 2,6,8-tricloropurina (25). Este foi, então, aminado com benzilamina, dando 2,8-dicloro-6-benzilaminopurina (26), que sofreu hidrogenação para formar a 6-BAP (24), com um rendimento de 69,6%.



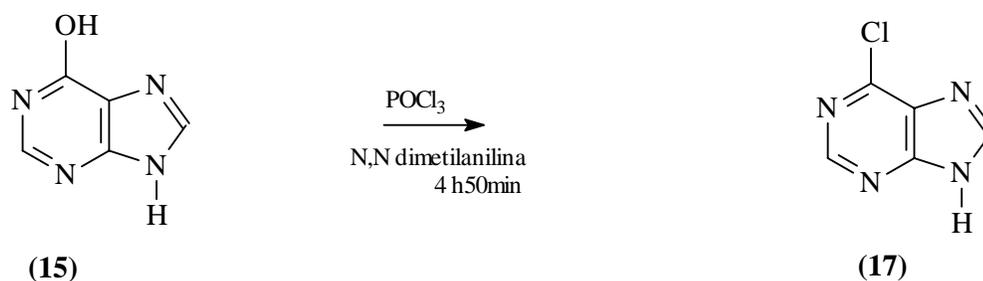
**Figura 11** - Síntese de 6-BAP desenvolvida por Nishimata e Colaboradores<sup>3.21</sup>.

Outros dois métodos foram desenvolvidos por Bullock e colaboradores (Figura 12)<sup>3.22</sup>. No primeiro método, foi utilizada a 6-cloropurina (23) como matéria prima, para reagir com 3 mols da amina correspondente, à temperatura de refluxo do metilCellosolve, por um tempo de 1 hora e meia à 2 horas, dando um rendimento em torno de 85%.



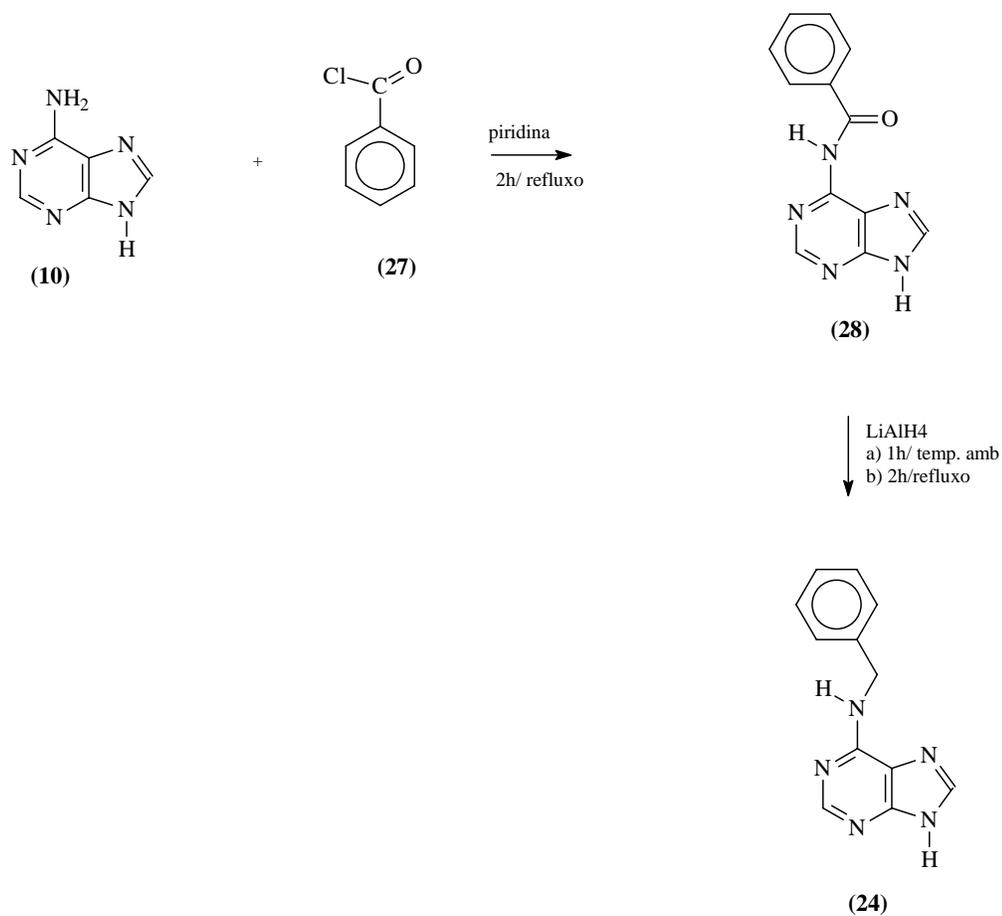
**Figura 12** - Síntese de 6-aminopurina desenvolvida por Bullock e Colaboradores<sup>3.22</sup>.

Para a obtenção de 6-cloropurina (23) poderia ser usado o método de Bendich e Colaboradores (Figura 13) consiste em reagir hipoxantina (15) e reagiu esta com oxicloreto de fósforo à temperatura de refluxo do solvente N,N-dimetilanilina, por 4 horas e 50 minutos. Ou ainda o método de Noell, que clorou a 6-metilmercaptapurina (17) através de cloro gasoso, por 20 minutos, a uma temperatura abaixo de 5°C, usando metanol como solvente<sup>3,23</sup>.



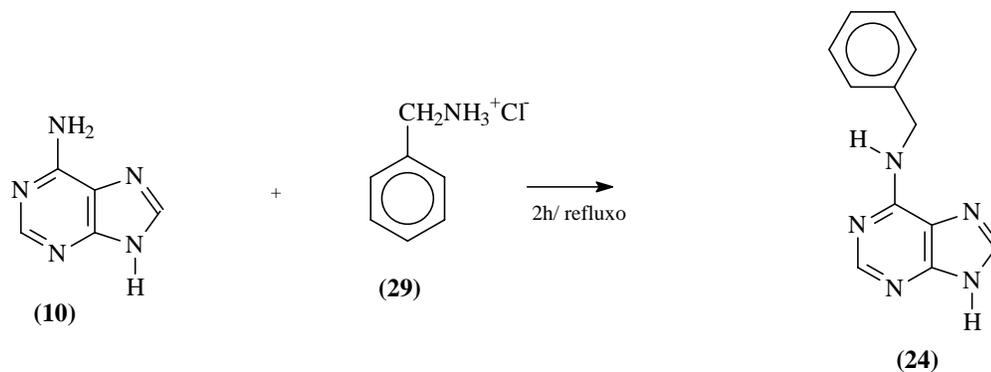
**Figura 13** - Síntese de 6-cloropurina desenvolvida por Bendich e Colaboradores<sup>3,23</sup>.

No segundo método de Bullock e colaboradores<sup>3,23</sup> (Figura 14), foi utilizada como matéria prima a adenina (10), que reagiu com cloreto de benzoíla (27) em piridina seca, à temperatura de refluxo por 2 horas, para obtenção da 6-benzoilaminopurina (28). Esta é, então, dissolvida em piridina, e ao meio reacional é adicionada, sob agitação, uma suspensão de hidreto de lítio alumínio em N-metilmorfolina. Após 1 hora de refluxo, o solvente é destilado à pressão reduzida, e o sólido obtido é triturado com uma solução de hidróxido de sódio 0,1 N e filtrado. A neutralização do sólido forneceu uma mistura de material inicial e produto. A mistura é, então, neutralizada com ácido clorídrico e filtrada. O material de partida fica no filtrado e o produto na água mãe. A água-mãe é neutralizada e o produto é precipitado, obtendo-se a 6BAP (24) com rendimento 31,5%. Com este método obteve-se a 6-furfurilaminopurina, utilizando o cloreto de furoíla para reagir com adenina, fornecendo rendimento final de 21,8%. Pode-se então, observar que este método não é vantajoso, pois produzem baixos rendimentos<sup>3,25</sup>.



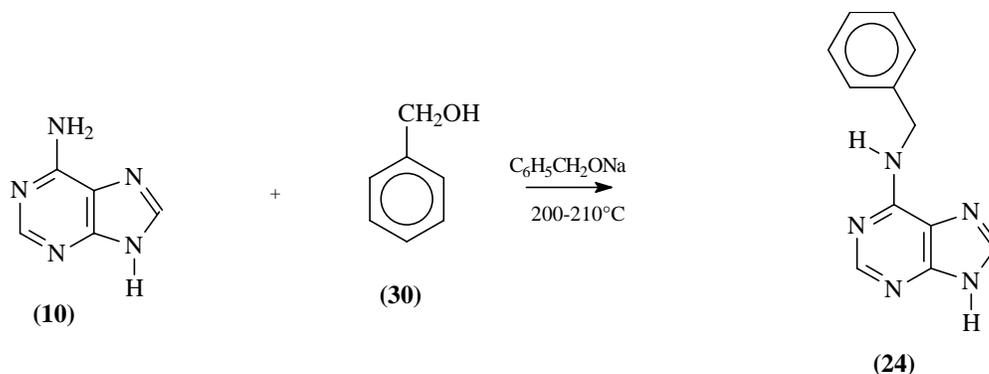
**Figura 14** – Síntese de 6-BAP desenvolvida por Bullock e Colaboradores<sup>3,23</sup>.

Seng e colaboradores<sup>3,25</sup> (Figura 15) também utilizaram a adenina (10) como material de partida, reagindo-a com benzilamina (29) por 2 horas, à temperatura de refluxo, obtendo a 6-BAP (24).



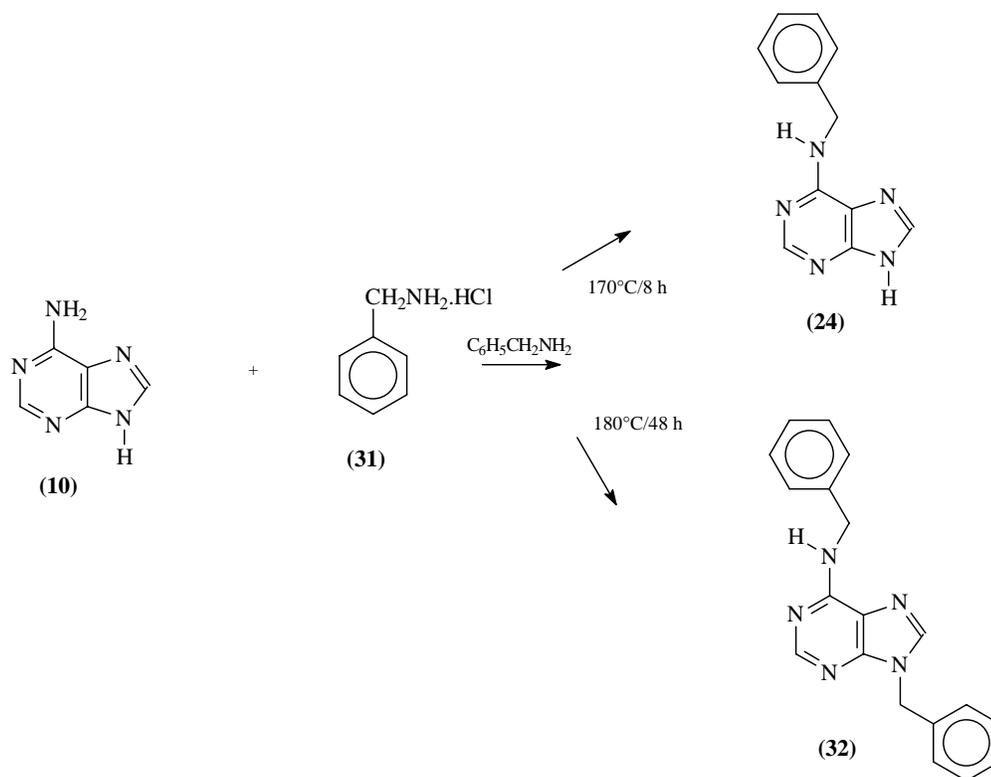
**Figura 15** - Síntese de 6-BAP desenvolvida por Seng e colaboradores<sup>3,25</sup>.

Posteriormente, Misktais<sup>3,26</sup> desenvolveu um método (Figura 16) fazendo reagir adenina (10) com álcool benzílico (30) na presença de um catalisador alcalino, tal como benzoato de sódio, a 200-210°C, produzindo a 6-BAP (24).



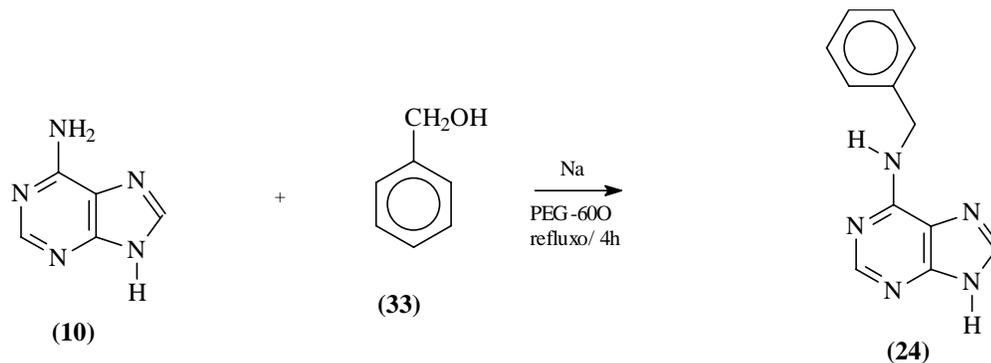
**Figura 16** – Síntese de 6-BAP desenvolvida por Misktais<sup>3,26</sup>.

No método de Tatsugi e colaboradores<sup>3,27</sup> (Figura 17) partiu-se da adenina (10), e reagiu-se esta com hidrocloreto de benzilamina (30) em benzilamina. Este método tem a desvantagem de obter uma mistura de 6-benzilaminopurina (24) e 6,9-dibenzilaminopurina (32), em diferentes proporções dependendo das condições reacionais. Monobenzilaminopurina é obtida se a reação ocorrer a 170°C, por 8 horas, em atmosfera de nitrogênio, com rendimento de 73%.



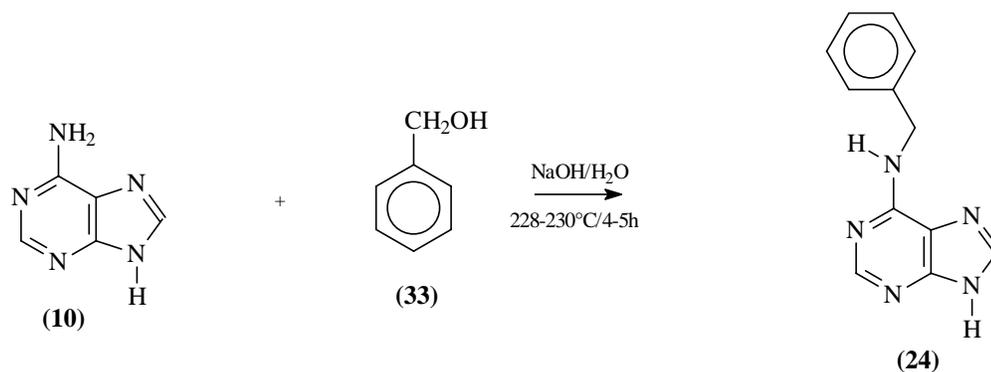
**Figura 17** - Síntese de 6-BAP e derivados desenvolvida por Tatsugi e colaboradores<sup>3,27</sup>.

Um método (Figura 18) similar ao de Mikstais foi desenvolvido por Wang e colaboradores<sup>3,28</sup>, o qual também fez reagir a adenina (10) com álcool benzílico (33), porém a reação ocorreu na presença de sódio e polietilenoglicol (PEG-600), por 4 horas, à temperatura de refluxo, fornecendo a 6-BAP(24) com rendimento de 89,1%



**Figura 18-** Síntese de 6-BAP desenvolvida por Wang e Colaboradores<sup>3.28</sup>

Koeszegi Schriffert e colaboradores<sup>3.29</sup> partiram da reação de adenina (10) com álcool benzílico (33), utilizando água como solvente e uma base como o hidróxido de sódio como catalisador, a temperatura de 228-230°C, por 4 a 5 horas, obtendo a 6-BAP (24), com rendimento de 97,6% (Figura 19).



**Figura 19-** Síntese de 6-BAP desenvolvida por Koeszegi Schriffert e colaboradores<sup>3.2</sup>