VOZES DIVERSAS DIFERENTES SABERES

Salão UFRGS 2018 — CONHECIMENTO FORMAÇÃO INOVAÇÃO

SALÃO DE INICIACAO CIENTIFICA XXX SIC

15 A 19 OUTUBRO CAMPUS DO VALE

UFRGS PROPESQ

Síntese de Híbridos Quinazolina-Chalconas

Gilmar Vieira Duarte, Dennis Russowsky

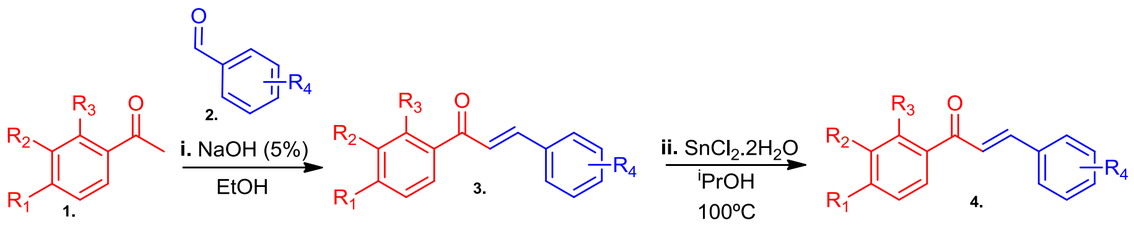
INTRODUÇÃO

Chalconas são flavonoides naturais constituídos de cetonas acíclicas aromáticas α,β-insaturadas. Compostos desse tipo são bioativos para o tratamento de doenças como malária, leishmaniose e Doença de Chagas. [1]

Quinazolinas são diazinas benzofundidas contendo nitrogênios na posição 1-3 e são utilizadas como blocos de construção farmacológicos.[2] A união de duas ou mais moléculas (Hibridização Molecular) que atuam em diferentes aspectos de uma doença pode apresentar um efeito de sinergismo, resultando em uma maior atividade da molécula.[3] Nesse trabalho propôs-se a síntese de uma biblioteca de híbridos que combinem chalconas com a quinazolina a fim de averiguar sua potencial eficácia no combate a doenças negligenciadas.

METODOLOGIA E RESULTADOS

O primeiro passo da síntese (**fig. 1**) foi a obtenção das nitrochalconas através da condensação aldólica entre acetofenonas e nitroaldeídos *meta* e *para* substituídos. As nitrochalconas foram purificadas e caracterizadas por RMN de ^{1}H e ^{13}C e infravermelho. Observou-se a formação das nitrochalconas no espectro de RMN pela presença de dois dupletos de J^3=15,6 Hz, característico de olefinas dissubstituidas com configuração (*E*).



1a. R_1= H; R_2=H, R_3=H
1b. R_1= Me; R_2=H; R_3=H
1c. R_1= 4-propargilóxi; R_2= H; R_3=H
1d. R_1= H; R_2=H; R_3= 2-propargilóxi
1e. R_1= H; R_2= 3-propargilóxi; R_3=H
1f. R_1= 4-propargilóxi; R_2= 3-metóxi; R_3=H

2a. R_4= m-NO_2
2b. R_4= *p*-NO_2

3a. R_1= H; R_2=H, R_3=H, R_4= 4-NO_2
3b. R_1= H; R_2=H, R_3=H, R_4= 3-NO_2
3c. R_1= Me; R_2=H; R_3=H;R_4= 4-NO_2
3d. R_1= Me; R_2=H; R_3=H;R_4= 3-NO_2
3e. R_1= 4-propargilóxi; R_2= H; R_3=H, R_4= 4-NO_2
3f. R_1= 4-propargilóxi; R_2= H; R_3=H, R_4= 3-NO_2
3g. R_1= H; R_2=H; R_3= 2-propargilóxi, R_4= 4-NO_2
3h. R_1= H; R_2=H; R_3= 2-propargilóxi, R_4= 3-NO_2
3i. R_1= H; R_2= 3-propargilóxi; R_3=H= 4-NO_2
3j. R_1= H; R_2= 3-propargilóxi; R_3=H R_4= 3-NO_2
3k. R_1= 4-propargilóxi; R_2= 3-metóxi; R_3=H;R_4= 4-NO_2
3l. R_1= 4-propargilóxi; R_2= 3-metóxi; R_3=H, R_4= 3-NO_2

4a. R_1= H; R_2=H, R_3=H, R_4= 4-NH_2
4b. R_1= H; R_2=H, R_3=H, R_4= 3-NH_2
4c. R_1= Me; R_2=H; R_3=H;R_4= 4-NH_2
4d. R_1= Me; R_2=H; R_3=H;R_4= 3-NH_2
4e. R_1= 4-propargilóxi; R_2= H; R_3=H, R_4= 4-NH_2
4f. R_1= 4-propargilóxi; R_2= H; R_3=H, R_4=3-NH_2
4g. R_1= H; R_2=H; R_3= 2-propargilóxi, R_4= 3-NH_2
4h. R_1= H; R_2=H; R_3= 2-propargilóxi, R_4= 3-NH_2
4i. R_1= H; R_2= 3-propargilóxi; R_3=H= 4-NH_2
4j. R_1= H; R_2= 3-propargilóxi; R_3=H R_4= 3-NH_2
4k. R_1= 4-propargilóxi; R_2= 3-metóxi; R_3=H;R_4= 4-NH_2
4l. R_1= 4-propargilóxi; R_2= 3-metóxi; R_3=H, R_4=3-NH_2

Tab1. Rendimento produtos **3.** e **4.**

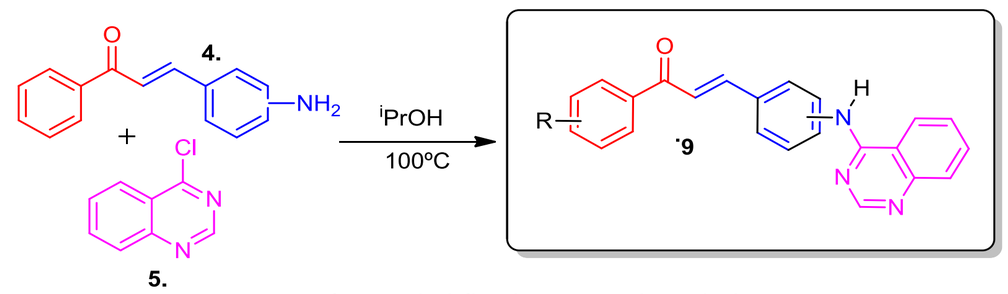
	Rend. (%)[1]		Rend. (%)[1]		Rend. (%)[2]		Rend. (%)[2]
3a.	88	**3g.**	82	**4a.**	50	**4g.**	71
3b.	87	**3h.**	89	**4b.**	47	**4h.**	69
3c.	90	**3i.**	68	**4c.**	60	**4i.**	65
3d.	82	**3j.**	78	**4d.**	70	**4j.**	70
3e.	75	**3k.**	65	**4e.**	72	**4k.**	91
3f.	79	**3l.**	81	**4f.**	76	**4l.**	90

[1]. Rendimento isolado; [2]. rendimento bruto.

Esquema 1. Síntese das nitrochalconas e aminochalconas.

As aminochalconas foram obtidas por redução dos compostos **3.** utilizando $SnCl_2.2H_2O$ como agente redutor. Seu processo de purificação levou a baixos rendimentos. Analisando o bruto reacional por RMN, notou-se que consistia majoritariamente da amina de interesse, assim, optou-se por utilizar o bruto reacional na etapa seguinte.

Tendo sintetizado as aminochalconas, realizou-se reação de substituição na 4-cloro-quinazolina a fim de sintetizar os híbridos quinazolina-chalcona (**esquema 1**).



Esquema 2. Síntese do híbrido quinazolina chalcona

Os compostos finais foram caracterizados por RMN de ^{1}H e ^{13}H, infravermelho e ponto de fusão e apresentaram bons rendimentos. Abaixo segue tabela com valores de rendimentos e espectro de RMN ^{1}H de um exemplo representativo da família de compostos.

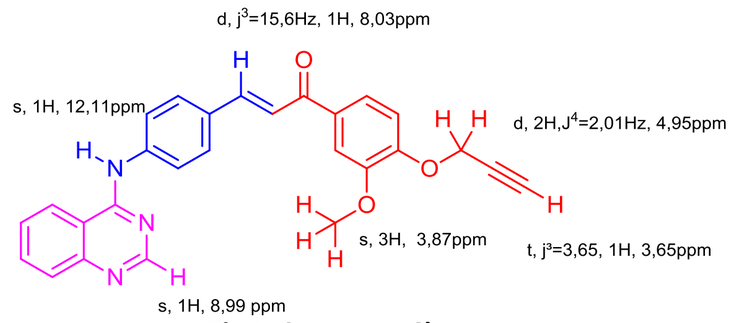


Fig 1. Composto **6k**.

Tab 2. Rendimentos dos híbridos.

	Rend. (%)		Rend. (%)
6a.	50	**6f.**	76
6b.	60	**6g.**	81
6c.	72	**6h.**	89
6d.	70	**6i.**	90
6e.	72	**6k.**	92

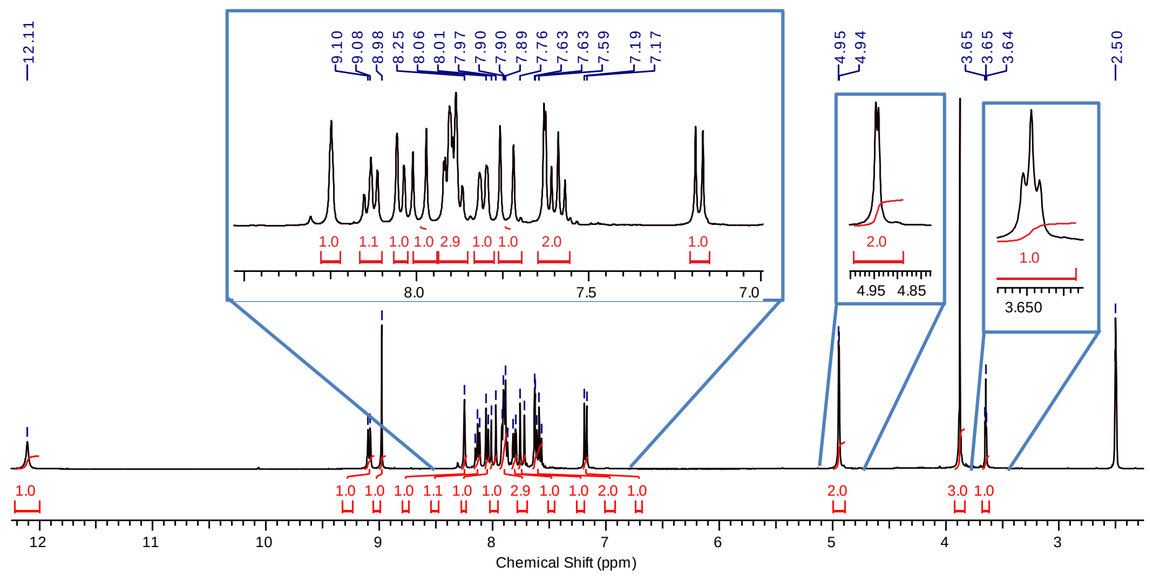


Fig 2. Espectro de RMN ^{1}H e ampliações do composto **6k**.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através de uma rota sintética simples, eficaz e rápida foi possível a construção de um conjunto de compostos híbridos moleculares altamente funcionalizados, e bons rendimentos, que podem atuar como potenciais compostos bioativos. Além disso, vale salientar que dos doze híbridos planejados, dez são compostos inéditos.

AGRADECIMENTOS

CNPq — CAPES — Laboratório de Sínteses Orgânicas IQ - UFRGS — UFRGS UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

REFERÊNCIAS:

- Shivahare, R. Korthikunta, V. Chandasana, H. Suthar, M. K. Agnihotri, P. Vishwakarma, P. Chaitanya, T. K. Kancharla, P. Khaliq, T. Gupta, S. Bhatta, R. S. Pratap, J. V. Saxena, J. K. Gupta, S. Tadigoppula, N. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3342.
- Ajani, O. O. Aderohunmu, D. V. Umeokoro, E. N. Olomieja, A. O. *Bangladesh J. Pharmacol*. **2016,** *11*. 716.
- Berubé, G. *Expert. Opin. Drug. Discov*. **2016**, *20*, 1746.