

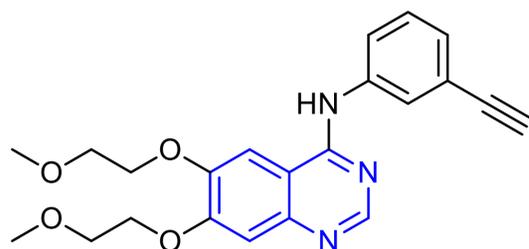
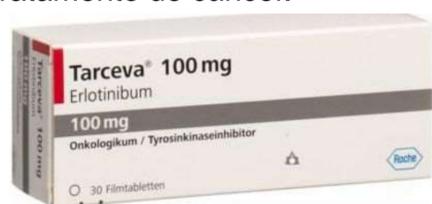


## Síntese de Híbridos Quinazolina-Chalconas e 2-Arilquinazolina-Chalconas

Gilmar Vieira Duarte, Dennis Russowsky

### INTRODUÇÃO

Quinazolininas são compostos heterocíclicos nitrogenados. Fármacos contendo esse núcleo já são comercializados atualmente.<sup>1</sup> Chalconas são flavonóides naturais e apresentam bioatividade para o tratamento de câncer.<sup>2</sup>

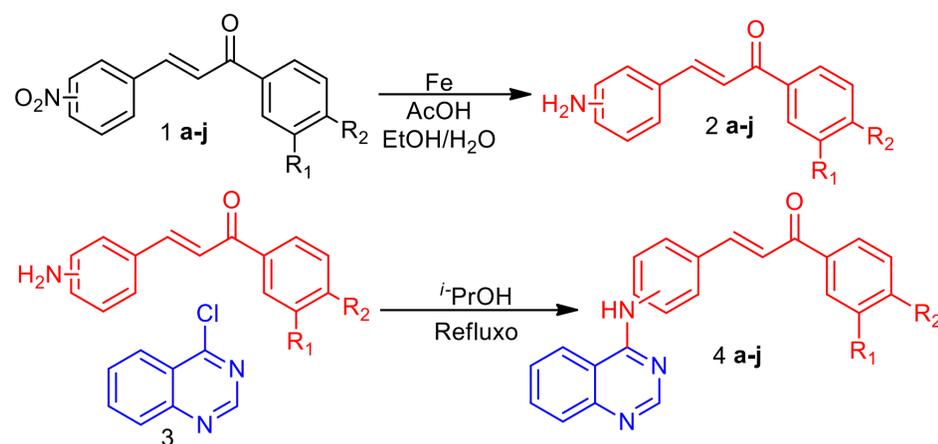


**Figura 1:** Composto ativo e medicamento para tratamento de câncer contendo o núcleo de quinazolina.

Este trabalho consiste na síntese de uma biblioteca de chalconas hibridizadas com quinazolininas e 2-arylquinazolininas para realizar um estudo biológico e comparar sua atuação como inibidoras de crescimento em linhagens de células tumorais.

### METODOLOGIA E RESULTADOS

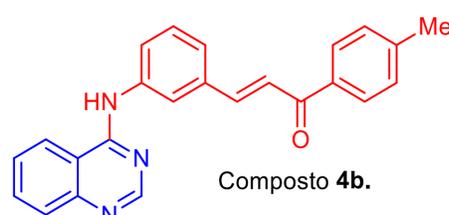
As 3 e 4-nitrochalconas (**1a-j**) foram reduzidas a aminochalconas (**2a-j**) através do sistema redutor Fe/AcOH em etanol. Posteriormente, realizou-se uma substituição nucleofílica aromática entre 4-cloroquinazolina (**3**) e anilinochalconas para obtenção dos híbridos quinazolina-chalconas (**4a-j**).



3-NH <sub>2</sub> : 4a: R1= H; R2=H	4-NH <sub>2</sub> : 4f: R1= H; R2=H
4b: R1=H; R2=Me	4g: R1=H; R2=Me
4c: R1= OProp; R2=H	4h: R1= OProp; R2=H
4d: R1=H; R2=OProp	4i: R1=H; R2=OProp
4e: R1= OMe; R2=OProp	4j: R1= OMe; R2=OProp

**Esquema 1:** Rota sintética para a síntese dos híbridos quinazolina-chalcona.

Os híbridos quinazolina-chalconas (**4a-j**) foram submetidos a análise biológica em um *screening*, a fim de averiguar sua eficácia como agente antitumoral. Em resultados parciais, obteve-se que o composto **4b** apresentou a maior eficácia frente a linhagem OVCAR-3 de câncer de ovário.

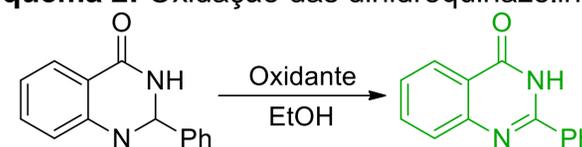


GI<sub>50</sub>: < 1,6 μM  
TGI: 4,18 μM  
Doxorrubicina: 2,93 μM

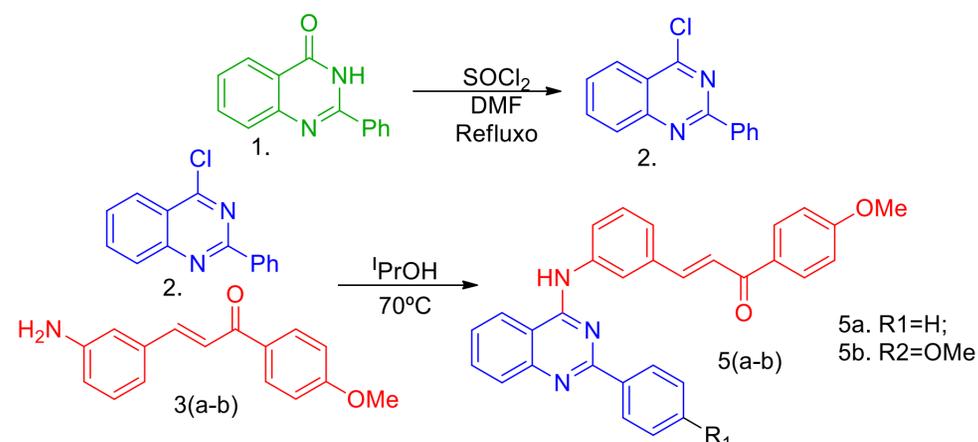
**Figura 2:** Composto **4b** e valores de IC<sub>50</sub>, TGI, e valores do padrão, Doxorrubicina.

Buscando ampliar a variedade estrutural dos híbridos foram sintetizados 2-arylquinazolininas. Para isso, realizou-se ensaios por diferentes métodos oxidativos em diidroquinazolinonas para se obter quinazolinonas. Testou-se metodologias utilizando SeO<sub>2</sub>, MnO<sub>2</sub> e Oxone resultando em rendimentos de 84%, 73% e 54% respectivamente

**Esquema 2:** Oxidação das diidroquinazolinonas

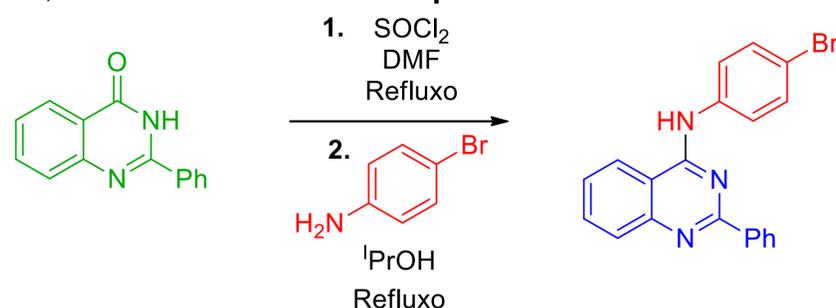


A 2-fenilquinazolinona foi clorada com SOCl<sub>2</sub> e posteriormente utilizada com aminochalconas afim de se obter híbridos 2-arylquinazolina-chalcona conforme abaixo:



**Esquema 3:** Rota sintética para obtenção dos híbridos 2-arylquinazolina-chalconas

Paralelamente, realizou-se reação de cloração/substituição *onepot* utilizando uma anilina genérica para simplificação da rota sintética, conforme mostrado no **Esquema 4**.



**Esquema 4:** Rota sintética para reação *one-pot*.

Após a finalização da síntese e caracterização dos híbridos 2-arylquinazolina-chalconas, os compostos serão submetidos a avaliação de sua atividade biológica frente a linhagens de células tumorais

### CONCLUSÃO

Através de uma rota sintética simples e eficaz foi construído um conjunto de compostos híbridos altamente funcionalizados e, em bons rendimentos, que apresentam promissora atividade antitumoral. Os dez híbridos quinazolina-chalconas já se encontram em fase de estudo de suas propriedades biológicas.

### CONCLUSÃO



REFERÊNCIAS:

1. S. Shaofeng, *Molecules*. **2018**, *23*, 24.
2. Berubé, G. *Expert. Opin. Drug. Discov.* **2016**, *20*, 1746.