

Estudo da quimiosseletividade da reação de substituição nucleofílica aromática em núcleos quinazolínicos.

Júlia G. B. Pedreira (PG)^{1,2}, Maria Leticia de C. Barbosa (PQ)², Carlos Mauricio R. Sant'Anna³, *Eliezer J. Barreiro (PQ)^{1,2}.

¹ Programa de Pós Graduação em Química, Instituto de Química, Centro de Tecnologia, UFRJ, Cidade Universitária

² LASSBio - Instituto de Ciências Biomédicas, CCS, UFRJ - Cidade Universitária

³ Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFRRJ, Seropédica, RJ

Palavras Chave: Hidrazinólise, quinazolina, SnAr.

Abstract

Chemoselectivity study of aromatic substitution on quinazolines. This work describes the electronic aspect of an unexpected aromatic substitution in a quinazoline system.

Introdução

Quinazolina é um biciclo formado pela condensação do anel benzênico com pirimidina. Esse núcleo é um "scaffold" presente em diversos fármacos e apresenta bioatividade variada, além de ter versátil reatividade, podendo ser funcionalizado em diversas posições. Especificamente a 4-amino-quinazolina é considerada uma estrutura privilegiada, pois a mesma também está presente em fármacos antitumorais. Sua atividade inibitória pode ser potencializada pela introdução da anilina substituída em *para* com um grupamento doador e acceptor de ligações de hidrogênio. Neste contexto, o substituinte hidrazida em *para* no composto 2 consiste em uma alternativa interessante para a realização deste tipo de interação eletrostática com cinases, potencializando o efeito antitumoral.

Resultados e Discussão

A síntese de 2 foi planejada pela hidrazinólise do éster 1. No entanto, durante a reação observou-se a formação de dois produtos, em iguais proporções, resultantes da substituição nucleofílica aromática em C-4 (figura 1).

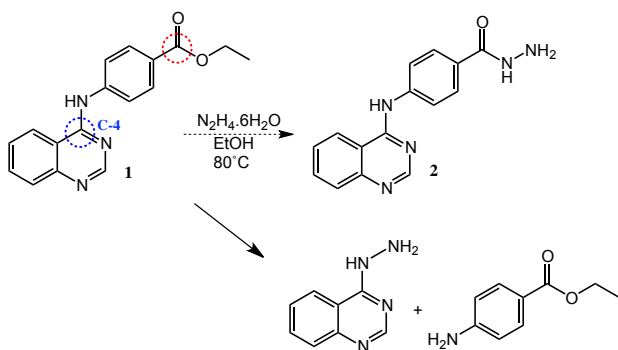


Figura 1. Esquema reacional

Realizamos cálculos pelos programas Spartan'14 e Gaussian'09 para determinar os coeficientes eletrostáticos e as contribuições específicas na formação do orbital LUMO dos carbonos eletrofílicos de ambas as reações, visando evidenciar aspectos de reatividade do sistema 2 (tabela 1).

Tabela 1. Coeficientes calculados utilizando o método de DFT B3LYP, 631-G*, full NBO.

	Coeficiente Eletrostático	Coeficiente de LUMO
C-4	+0,781	0,187
C=O	+0,571	0,0158

As cargas parciais calculadas condizem com o observado para a reação de substituição nucleofílica, e o coeficiente do LUMO é maior para o carbono quinazolínico. Também foi possível observar no mapa de potencial eletrostático (figura 2) uma área mais positiva próxima ao C-4 da quinazolina, explicando a reatividade observada.

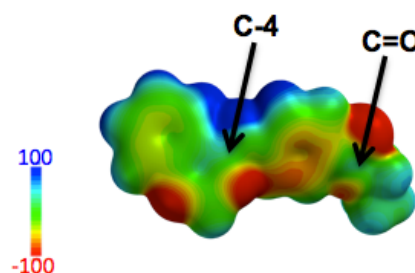


Figura 2: Mapa de potencial eletrostático do éster 1.

Conclusões

A partir dos cálculos realizados foi possível concluir que o C-4 da quinazolina possui um maior caráter eletrofílico do que o da carbonila do éster. Com isso, a quimiosseletividade da reação pôde ser elucidada.

Agradecimentos

CAPES, PGQU/UFRJ, LASSBio/UFRJ.

¹ Yamamoto, Y. The Science of Synthesis, 16^o Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Cap. 3.

² Barbosa, M. L. C.; Lima, L. M.; Tesch, R.; Sant'Anna, C. M. R.; Totzke, F. Kubbutat, M., H., G.; Schächtele, C.; Laufer, S. A.; Marreiro, E. J., Eur. J. Med. Chem., **2014**, 71, 1.