

## Planejamento e síntese de 1,2,3-triazochalconas para o estudo de inibição de protease de cisteína de *Plasmodium Falciparum*.

Marina Goulart da Silva (PG)<sup>1</sup>, Grazielle Diniz da Silva (PG)<sup>1</sup>, Amanda Tomie Ouchida (IC)<sup>1</sup>, Clebson L. Weber (PG)<sup>2</sup>, Andersson Barisson (PG)<sup>2</sup>, José Augusto F. P. Villar (PQ)<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Síntese Orgânica – Universidade Federal de São João del-Rei – Campus Centro Oeste Dona Lindu – Divinópolis/MG

<sup>2</sup>Laboratório de RMN – Universidade Federal do Paraná – Curitiba/PR

\*zevillar@ufsj.edu.br

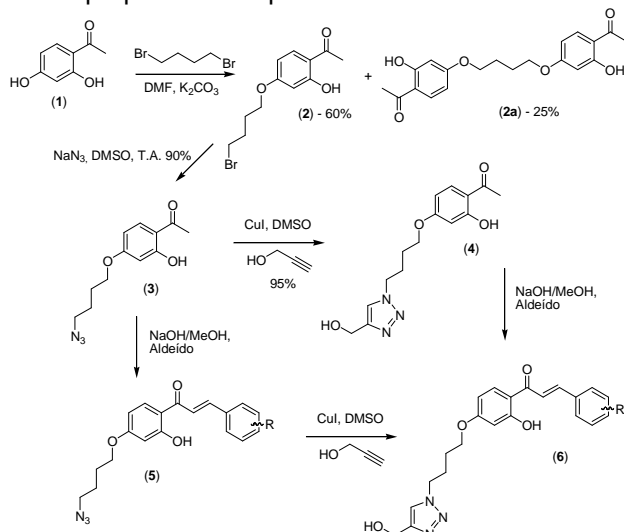
Palavras Chave: chalconas, antimaláricos

### Introdução

O interesse em chalconas como antimaláricos foi iniciado pela descoberta da atividade antimalárica de Licochalcona A, uma chalcona oxigenada isoladas das raízes da Alcaçuz chinesa<sup>1</sup>. Através de análise computacional estrutural de diversas chalconas, foi possível identificar tais compostos como potenciais inibidores de protease de cisteína do *Plasmodium*<sup>2</sup>. Com base nesses resultados, o objetivo do nosso trabalho é o design e a síntese de novos compostos para a inibição de proteases e avaliar a atividade antimalárica.

### Resultados e Discussão

A rota proposta esta apresentada abaixo:



**Esquema 1.** Rota utilizada para a síntese das Chalconas

Inicialmente preparou-se seletivamente o brometo (2) em 60% de rendimento, com formação do dímero (2a) em 25% e outros sub-produtos de alquilação no oxigênio da posição 2. Na etapa seguinte o brometo (2) foi substituído por azida em 90% de rendimento. A partir desse ponto duas estratégias foram abordadas. Na primeira a azida (3) foi submetida a reação de cicloadição 1,3-dipolar com álcool propargílico utilizando CuI em DMSO, obtendo assim o produto de cicloadição com 95%.

O produto foi caracterizado por análises RMN e mostrou a formação seletiva do produto com substituição na posição 4 do anel triazólico. Na etapa seguinte foi realizada a reação de condensação de Claisen-Schmidt com diferentes aldeídos aromáticos.

Na segunda estratégia foi realizada a condensação de Claisen-Schmidt com diferentes aldeídos aromáticos seguida de reação de cicloadição 1,3-dipolar com álcool propargílico, os rendimentos estão apresentados na tabela 1. A caracterização dos compostos foi realizada por RMN mono e bidimensional e mostrou a formação seletiva com substituição na posição 4 do anel triazólico.

**Tabela 1.** Substituições e rendimentos das reações aldólicas

R	(4) → (6)	(3) → (5)	(5) → (6)
4-Cl	50%	90%	80%
2,3-Cl	52%	91%	78%
4-OMe	56%	93%	84%
4-F	42%	45%	78%
4-N(Me) <sub>2</sub>	-	90%	81%

### Conclusões

Os compostos propostos neste foram sintetizados e caracterizados com sucesso com rendimentos ainda não totalmente otimizados. As moléculas foram submetidas a ensaios in vitro de inibição contra uma cepa cloroquina-resistente de *P. falciparum* (clone W2) e em breve será possível avaliar a estrutura/atividade para esses compostos.

### Agradecimentos

FAPEMIG, CAPES, CNPq, UFSJ e UFPR.

<sup>1</sup> M. Chen, T.G. Theander, S.B. Christensen, L. Hviid, L. Zhai, A. Kharazmi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, 38, 1470-1475.

<sup>2</sup> Mishra, N.; Arora, P.; Kumar, B.; et al., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 48, 1530-1535.