

Funcionalização Dirigida de Quinazolinonas Visando a Síntese de Substâncias Bioativas

Rodolfo H. V. Nishimura^{1,2} (PG), **Ricardo Vessecchi**² (PQ), **Giuliano C. Clososki**^{1,2} (PQ)*

¹Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP

²Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP
gclososki@yahoo.com.br

Palavras Chave: Quinazolinonas, Bases Organometálicas, Funcionalização Dirigida.

Abstract

Directed functionalization of quinazolinones aiming the synthesis of bioactive substances.

Among six membered heterocyclic compounds, quinazolines and quinazolinones are relevant structures commonly found in several molecules presenting biological activities, such as anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antihypertensive, anticancer, etc. Thus, in this work we have investigated the application of organometallic magnesium/lithium-based amides (TMPMgCl·LiCl, TMP₂Mg·2LiCl and TMPLi) in the functionalization of quinazolinic derivatives aiming for the synthesis of bioactive molecules.

Introdução

A química dos compostos heterocíclicos é uma parte da química orgânica de suma importância, uma vez que muitos destes compostos apresentam atividade biológica e estão presentes em produtos farmacêuticos, agrícolas e também veterinários.¹ Dessa maneira, as bases organometálicas assumem uma posição central, de modo que são capazes de levar a funcionalização dirigida de um amplo espectro de anéis aromáticos e heteroaromáticos.² Neste trabalho, apresentamos os resultados preliminares da metalação dirigida de algumas quinazolinonas usando amidetos de lítio ou lítio/magnésio.

Resultados e Discussão

O trabalho foi iniciado pela preparação das quinazolinonas 1-4 a partir de protocolos disponíveis na literatura.^{3,4}

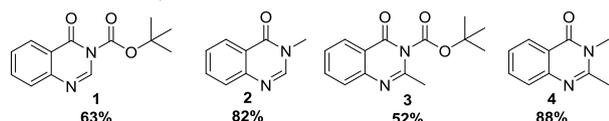
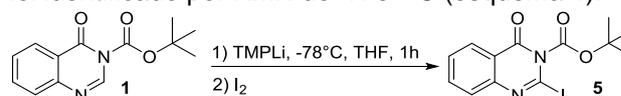


Figura 1. Quinazolinonas preparadas.

Estudos preliminares de metalação dos compostos 1-4 foram realizados empregando as bases de magnésio TMPMgCl·LiCl e TMP₂Mg·2LiCl, além do amideto de lítio TMPLi. Até o momento, os melhores resultados foram observados usando a

base de lítio. Entre os substratos, a quinazolinona **1** foi a que se mostrou mais reativa, permitindo o isolamento de um produto funcionalizado (**5**), o qual foi identificado por RMN de ¹H e ¹³C (esquema 1).



Esquema 1

Com o intuito de obter informações sobre os sítios mais ácidos dos substratos em estudo, cálculos de pKa foram realizados utilizando o programa Gaussian 03. Na figura 1 são apresentados os dados obtidos para dois representantes desta classe de compostos (Figura 1).

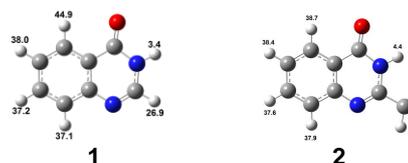


Figura 1. Valores de pKa calculados por meio do modelo PCM/B3LYP/6-31+G(d,p).

A comparação entre os dados computacionais e os resultados obtidos em laboratório vem mostrando grande coerência, indicando que a posição 2 é a mais suscetível ao ataque da base organometálica.

Conclusões

Os resultados obtidos nestes estudos indicam que o grupo presente na posição 3 dos substratos possui grande impacto na reatividade das quinazolinonas estudadas. Além disso, os resultados obtidos estão de acordo com os observados no estudo de termoquímica computacional. Atualmente, o escopo da metodologia frente a outros substratos e eletrófilos vêm sendo investigada em nosso laboratório.

Agradecimentos

Fapesp, Capes e CNPq.

¹ Chawla, A.; Batra, C. *Int. Res. J. Pharm.* **2013**, *4*, 49.

² Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Sämman, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253.

³ Spulak, M.; Novak, Z.; Palát, K.; Kunes, J.; Pourová, J.; Pour, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1705.

⁴ Nara, H. et. al, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5487.