

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE HÍBRIDOS DIHIDROPIRIMIDINONA-CHALCONA COMO CANDIDATOS A PROTÓTIPOS TERAPÊUTICOS

Pedro Henrique Müer, Rogerio Aparecido Gariani

### INTRODUÇÃO

Em meio às inúmeras classes de compostos que podem ser obtidos através de abordagens sintéticas, a classe das chalconas destaca-se por sua estrutura química simples presente em uma ampla gama de compostos naturais encontrados principalmente em plantas. As chalconas são definidas como compostos contendo um sistema cetônico  $\alpha,\beta$ -insaturado, descrito de forma mais específica como 1,3-diaril-2-propen-1-ona. Essa característica estrutural as torna aceptores de Michael, conferindo-lhes um amplo espectro de potenciais atividades biológicas e possibilitando a interação com diferentes alvos moleculares [1]. Paralelamente, as dihidropirimidinonas (DHPMs) e seus derivados são compostos heterocíclicos que apresentam uma estrutura constituída por dois nitrogênios ocupando as posições 1 e 3 de um anel de seis membros. Esses são predominantemente sintetizados a partir de reações multicomponentes de forma *one-pot*, envolvendo a condensação entre um aldeído, um composto dicarbonílico e ureia. As DHPMs têm despertado grande interesse da comunidade científica em virtude de sua ampla gama de atividades biológicas. Esses compostos podem atuar por diferentes mecanismos, incluindo modulação de canais iônicos, inibição enzimática, interação com receptores e bloqueio de vias de sinalização. Como resultado, apresentam potenciais aplicações terapêuticas relevantes, como atividades anti-inflamatórias, antitumorais, anti-HIV, entre outras [2]. A síntese de um híbrido molecular é baseada na combinação de dois compostos distintos por meio de uma ligação de dois ou mais domínios estruturais com funções biológicas, de modo que efeitos sinérgicos positivos possam ser observados, bem como novos perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos [3]. Com isso, tem-se como objetivo sintetizar novas chalconas a partir dos núcleos de diferentes DHPMs, utilizando a estratégia de formação de um híbrido molecular.

### DESENVOLVIMENTO

A metodologia adotada para a execução do trabalho em questão consistiu em uma revisão bibliográfica inicial acerca da síntese de híbridos de DHPMs-Chalcona já existentes na literatura, com tal revisão sendo contínua ao longo de todo o período do projeto. Partindo-se de metodologias sintéticas e caracterização obtidas na literatura, deu-se início ao trabalho de bancada focado na síntese de DHPMs e seus respectivos híbridos com chalconas. Assim, duas metodologias foram escolhidas para a obtenção das DHPMs-chalconas, que não utiliza catalizadores metálicos ou terras raras. Seguindo-se a metodologia de Gonçalves (2018), DHPMs foram obtidas ao reagir em DMF: 1,2 eq. de ureia, 1,0 eq. de acetilacetona e 1,0 eq. de aldeído aromático, sob a catálise de 6 eq. de cloro trimetilsilano (TMSCl) em um único balão por 72 h a 25 °C sob agitação magnética [4] (Figura 1-A). Para a síntese de outras DHPMs, optou-se pela metodologia de El-Hamouly (2011), reagindo em etanol por 24 h sob refluxo e agitação magnética: 2,5 eq. de ureia, 1,5 eq. de acetilacetona e 1 eq. de aldeído aromático, tendo como catalizador 1,2 eq. de ácido acético glacial [5] (Figura 1-B). A síntese de DHPMs-chalcona foi a maior dificuldade do projeto, tendo em vista que muitos meses foram necessários até encontrar uma metodologia viável, optando-se por adaptar a condensação aldólica também apresentada por El-Hamouly, reagindo 1 eq. de DHPM com 1 eq. de aldeído aromático, em etanol sob catálise de solução 30% NaOH por 3,0 h a 50 °C [5] (Figura 1-C).

## RESULTADOS

Por meio das metodologias de síntese apresentadas, foi possível obter as DHPMs e a DHPM-chalcona apresentadas na Figura 2, sendo indicado também seus respectivos rendimentos. Tratando-se das DHPMs, essas foram obtidas como produtos majoritários de suas reações. Contudo, a síntese da DHPM-chalcona gerou muitos subprodutos, necessitando-se realizar a purificação por coluna cromatográfica de sílica gel para obter o produto de interesse. Todos os compostos apresentados na Figura 2 foram devidamente caracterizados a partir das técnicas de RMN (Ressonância Magnética Nuclear) 1D e 2D, CG-EM (Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas) ou CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) quando instável a altas temperaturas, sendo indicado na Figura 2 as fontes utilizadas para comparar os espectros de RMN.

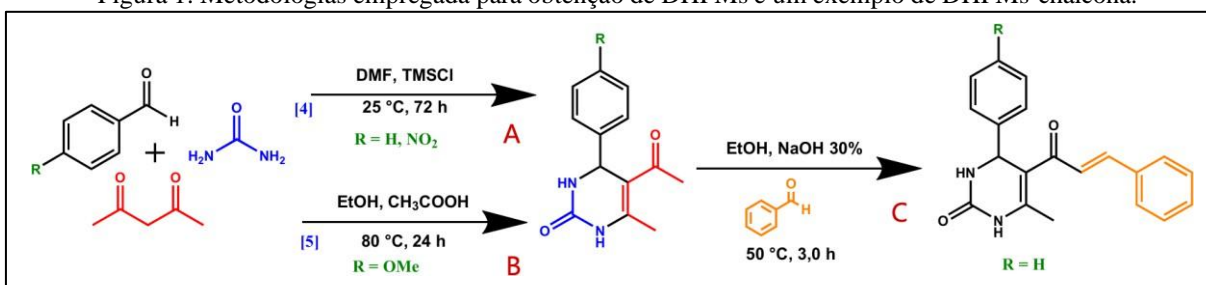
## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos até o momento, pode-se concluir que a síntese dos híbridos DHPM-chalcona foi viável. Entretanto, o processo mostrou-se desafiador, apresentando baixos rendimentos e dificuldades ocasionais na etapa de isolamento dos produtos. Como próximos passos, pretende-se otimizar as condições reacionais para elevar o rendimento químico na obtenção da DHPM-chalcona, além de ampliar a série de derivados sintetizados. Esses compostos serão posteriormente encaminhados para ensaios biológicos em colaboração com a professora Fernanda Simas do Departamento de Biologia da UFPR, visando avaliar sua toxicidade e atividade biológica frente a células de melanoma.

**Palavras-chave:** chalcona; dihidropirimidinona; reação multicomponente.

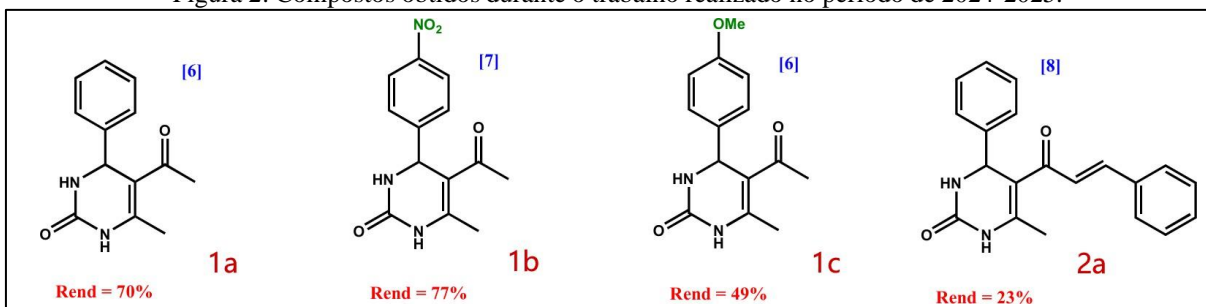
## ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Metodologias empregada para obtenção de DHPMs e um exemplo de DHPMs-chalcona.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Figura 2: Compostos obtidos durante o trabalho realizado no período de 2024-2025.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ZHUANG, Chunlin et al. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. **Chemical reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762-7810, 2017.
- [2] SARVAIYA, Bhavesh H. et al. Medicinal perspective of a promising scaffold–dihydropyrimidinones: A review. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 61, n. 8, p. 1325-1348, 2024.
- [3] CHOUDHARY, Shalki et al. Natural product based hybrid molecules for the management of complex diseased conditions. 2018.
- [4] GONÇALVES, Itamar Luís et al. Effect of N-1 arylation of monastrol on kinesin Eg5 inhibition in glioma cell lines. **MedChemComm**, v. 9, n. 6, p. 995-1010, 2018.
- [5] EL-HAMOULY, Wageeh S. et al. Synthesis and antimicrobial activity of new 3, 4-dihydropyrimidinones. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n. 4, p. 1054, 2011.
- [6] SHI, Xian-Lei et al. Sulfonic acid-functionalized polypropylene fiber: highly efficient and recyclable heterogeneous Brønsted acid catalyst. **RSC Advances**, v. 3, n. 12, p. 3939-3945, 2013.
- [7] FU, Renzhong et al. Efficient and green microwave-assisted multicomponent Biginelli reaction for the synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by heteropolyanion-based ionic liquids under solvent-free conditions. **Synthetic Communications**, v. 45, n. 4, p. 467-477, 2015.
- [8] KOLOSOV, Maksim A. et al. Synthesis of 5-Cinnamoyl-3, 4-dihydropyrimidine-2 (1H)-ones. **Synthetic Communications**, v. 44, n. 11, p. 1649-1657, 2014.

## DADOS CADASTRAIS

**BOLSISTA:** Pedro Henrique Müer

**MODALIDADE DE BOLSA:** PROBIC/UDESC (IC)

**VIGÊNCIA:** 09/2024 a 08/2025 – Total: 12 meses

**ORIENTADOR(A):** Rogerio Aparecido Gariani

**CENTRO DE ENSINO:** CCT

**DEPARTAMENTO:** Departamento de Química

**ÁREAS DE CONHECIMENTO:** Ciências Exatas e da Terra / Química

**TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA:** Preparo e aplicação de seleno- e teluro-derivados de aza-BODIPY: quimiossensores fluorescentes na região do infravermelho próximo.

**Nº PROTOCOLO DO PROJETO DE PESQUISA:** NPP3931-2022