



PLANEJAMENTO, MODELAGEM MOLECULAR E DESENVOLVIMENTO DE PROCESSO DE SÍNTESE DE CHALCONAS COM INTERESSE TERAPÊUTICO

Thales U. da C. Sobrinho^{1*}, Rogério Corrêa^{1,2}.

¹Escola do Mar, Ciência e Tecnologia, Universidade do Vale do Itajaí, SC, Brasil.²Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí, SC, Brasil.

INTRODUÇÃO

thales.uds@edu.univali.br

As chalconas têm sido objeto de estudo de inúmeros pesquisadores por sua gama de atividades biológicas. O planejamento e modelagem molecular de chalconas para seu melhor desempenho como compostos bioativos frente as macromoléculas COX-2, AChE e MAO-B, foram desenvolvidos nesse projeto por intermédio de *docking* (acoplamento) molecular de 25 estruturas moleculares selecionadas em 5 séries de compostos, sintetizando e desenvolvendo o processo de síntese do melhor candidato de inibição.

MATERIAIS E MÉTODOS

Constitui-se as séries de chalconas de acordo com Topliss. Predizem-se os parâmetros de Lipinski com SwissADME. O *docking* molecular foi realizado utilizando AutoDock Vina. Os ligantes foram desenvolvidos pelo espaço de trabalho do ACD/ChemSketch. Realizou-se a otimização geométrica no software Chimera 1.12. Observou-se as poses dos ligantes utilizando Chimera 1.12. e AutoDockTools. A síntese e os procedimentos de cinética da síntese da 4,4'-Diclorochalcona foram realizados por dissolução equimolar de 4-clorobenzaldeído e 1-(4-clorofenil)etan-1-ona, em solução etanólica de 18 mL, com catalisador hidróxido de sódio 10%(m/m).

RESULTADOS

O *docking* molecular dos 25 derivados chalcônicos apresentou candidatos com energias de inibição próximas a dos fármacos de referência Celecoxibe, Donepezila e Piaglitazona. O procedimento de *docking* foi validado pelo RMSD < 2.0 Å. Os derivados chalcônicos se mostraram promissores como fármacos pela análise dos parâmetros de Lipinski. A síntese da (2E)-1,3-bis(4-clorofenil)prop-2-en-ona obteve rendimento de 91,37% em tempo reacional de 20 minutos, sendo caracterizada por RMN-¹H, RMN-¹³C e FTIR. A varredura realizada em LC-MS demonstrou 3 compostos sintetizados. O estudo cinético caracterizou a reação como de segunda ordem com conversão constante em 800 s. Dimensionou-se um reator CSTR para conversão de 70% com volume de 3,43 L.

CONCLUSÃO

Planejou-se e modelou-se chalconas frente as macromoléculas AChE, MAO-B e COX-2. O *docking* mostrou-se uma ferramenta útil. O desenvolvimento de processo foi atingido, por estudo cinético da reação química e posterior dimensionamento de projeto de um reator CSTR.

AGRADECIMENTOS

Univali; Clean; NIQFAR; Vice-reitoria de Pesquisa, Pós-graduação e Inovação.

