

Síntese e estudo biológico de chalconas.

Renata Awad¹ (PG)*, Erick de Oliveira Lemes (PG), Jaqueline Evangelista de Queiroz¹ (PG), Hérica Danielle Almeida Vidal¹ (PG), Ingrid Vieira Machado¹ (PG), Gilberto Lúcio Benedito de Aquino¹ (PQ).

¹ Universidade Estadual de Goiás – Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, BR 153, 3105- Fazenda Barreiro do Meio, Anápolis- GO, 75132-903.

*re_awad92@hotmail.com

Resumo: A descoberta de compostos com atividade terapêutica para o desenvolvimento de novos fármacos é caracterizada por ser um processo lento e contínuo, porém, promissor. As chalconas são um grupo de compostos precursores na biossíntese de flavonóides e constituem uma das maiores classes de compostos naturais abundantes de interesse medicinal. O objetivo desse estudo foi a síntese e purificação de diferentes chalconas, reagindo 4-nitroacetofenonas ou 4-fluoracetofenonas, considerados bons grupos de saída, com diversos benzaldeídos, utilizando catalisador básico e solvente. A pureza das chalconas obtidas foi verificada empregando cromatografia em camada delgada e confirmada por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG/MS) e pela técnica de infravermelho. Ao total, foram sintetizadas 14 chalconas, com rendimentos variados, entre 53-96%. As variações são resultados dos processos de purificação, filtração e recristalização, essa última realizada em alguns casos. Após a síntese, espera-se testar os compostos derivados de chalconas em placas β -amiloides, marcador principal da Doença de Alzheimer. Estudos anteriores demonstram que as chalconas são consideradas protótipos para diversos medicamentos, como por exemplo, no estudo para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Alzheimer. Flavonóides. Medicamento. Purificação.

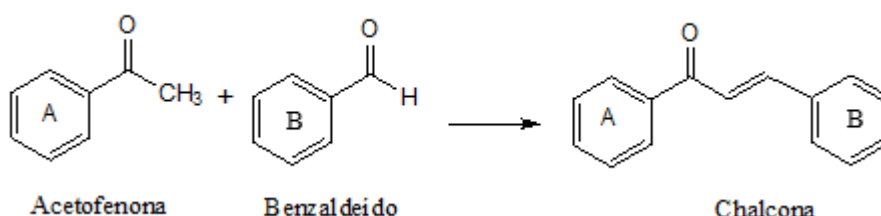
Introdução

As chalconas (Figura 1), quimicamente denominadas 1,3-difenil-2-propen-1-ona, se tornaram material de partida para diversos estudos desde o isolamento até a investigação de suas atividades farmacológica. Estas se classificam como cetonas α - β -insaturadas ($C=O-C=C$), na qual os grupamentos aromáticos estão conectados a três carbonos, referentes a carbonila e a porção olefínica (MARIÑO et al., 2015). Potencial anti-inflamatórios, antifúngicos, antibacterianos, antimaláricos, anti-leishmaniose e atividades antitumorais, antioxidantes, anti-HIV são algumas das

propriedades biológicas das chalconas reportadas na literatura (PANCHAL; KUNJADIA; PATEL, 2011; ZERAK et al., 2012; BUKHARI et al., 2013).

A gama de propriedades medicinais encontradas nas chalconas são referentes, em grande parte, aos inúmeros substituintes que podem ser inseridos nos dois anéis aromáticos presentes em sua estrutura, que podem resultar em compostos com propriedades farmacológicas distintas. Além disso, as diversidades de benzaldeídos e acetofenonas comerciais fornecem uma variedade estrutural de chalconas (BANDGAR, et al.; 2010).

Figura 1: Estrutura molecular da chalcona.



Fonte: Os autores – 2017.

Estudos anteriores relatam que as chalconas, por apresentarem uma fração estruturalmente semelhante à curcumina, que são relatadas possuindo permeabilidade e afinidade cerebral, são também consideradas compostos com ligação favorável às placas de β -amilóide, servindo como agente de imagem. Além das características estruturais da chalcona como material de partida para atividades biológicas, alguns estudos recentes mostraram que os grupos doadores de elétrons, como os grupos amino, metilamino, dimetilamino, metoxi ou hidroxí desempenham um papel fundamental na afinidade de ligação aos agregados β -amilóide (ONO et al, 2007).

Material e Métodos

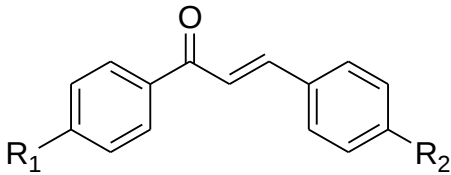
A síntese de chalcona iniciou reagindo acetofenona com aldeído em uma quantidade de 1 ml de etanol absoluto para 1mmol de chalcona, e adicionando KOH sólido até que a mistura reagisse. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até a

precipitação ou a formação de um sistema bifásico, a mistura reacional foi arrefecida e o sólido foi separado por filtração e recristalização em etanol para gerar as respectivas chalconas. Para verificar a pureza dos produtos foi empregada cromatografia em coluna delgada, utilizando o sistema de solventes hexano/acetato de etila (9:1 e 8:2) e para a confirmação estrutural foi empregada cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG/MS) com a técnica de infravermelho. O cromatógrafo gasoso utilizado é acoplado a um detector de espectrometria de massas da Shimadzu, modelo GCMS-QP2010 Ultra. As alíquotas foram injetadas manualmente, através da utilização de uma seringa de 0,5 ml, foi empregado o Hélio com pureza de 99,999% como gás de arraste, com fluxo de coluna de 1 ml/min-1, temperatura do injetor 250 °C. A temperatura inicial foi de 80°C, isoterma por 3 min, aumentou de 80°C para 280°C a 10°C/min-1 e isoterma por 25 min.

Resultados e Discussão

Ao total foram sintetizadas 12 chalconas, sendo 6 delas com 4-nitroacetofenonas e as outras 6 sintetizadas utilizando 4-fluoracetofenonas com 6 benzaldeídos distintos em ambas acetofenonas. A partir dos dados obtidos da síntese, purificação e caracterização das chalconas, nota-se que os diferentes substituintes do composto benzaldeído inseridos apresentaram rendimentos variados, entre 53-96%. Não há uma correlação entre os efeitos eletrônicos dos substituintes e os rendimentos, provavelmente os rendimentos mais baixos são devidos as perdas nos processos de extração, filtração e recristalização das chalconas (Tabela 1). Foram realizadas a síntese de chalconas com dimetilaminobenzaldeído e metoxibenzaldeído, consideradas não só ótimos grupos doadores, como também, já relatados como papel fundamental na afinidade de ligação aos agregados β -amilóide em estudos anteriores. A etapa seguinte consistirá na síntese de compostos derivados das chalconas para o teste em placas β -amilóide. Os espectros de massas e a análise por infravermelho possibilitaram a caracterização de cada chalcona.

Tabela 1:

			
R1	R2	Massa molecular (g/mol)	Rendimento
4-NO ₂	4-Cl	287	67%
4-NO ₂	4-CH ₃	267	96%
4-NO ₂	4-CH ₂ -CH ₃	281	86%
4-NO ₂	4-CH-CH ₃ -CH ₃	295	86%
4-NO ₂	4-OCH ₃	283	73%
4-NO ₂	(CH ₃) ₂ N	296	94%
4-NO ₂	Piperonal	297	67%
4-F	4-Cl	260	53%
4-F	4-CH ₃	240	89%
4-F	4-CH ₂ -CH ₃	254	74%
4-F	4-CH-CH ₃ -CH ₃	268	89%
4-F	4-OCH ₃	256	59%
4-F	(CH ₃) ₂ N	269	90%
4-F	Piperonal	270	63%

Fonte: Os autores- 2017.

Considerações Finais

As chalconas sintetizadas apresentaram rendimentos bons, chegando a 96%, com diferentes benzaldeídos que foram inseridos de acordo com a influência que os mesmos tiveram sobre a reatividade do composto, utilizando grupos atratores ou doadores de elétrons, ou seja, basearam-se naqueles grupos que possuírem melhores condições reacionais. Não houve diferença significativa entre as acetofenonas utilizadas. Posteriormente, esses compostos serão utilizados para teste in vitro de placas β -amiloides como agentes de imagem para o tratamento e diagnóstico da Doença de Alzheimer.

Agradecimentos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro concedido para a realização do trabalho.

Referências

BUKHARI, S. N. A.; JASAMAI, M.; JANTAN, I.; AHMAD, W. Review of Methods and Various Catalysts Used for Chalcone Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 10, p. 73-78, 2013.

MARIÑO, P. A.; PEREIRA, D. B.; SANTI, G.; SOUZA, R. O. de.; FAORO, D.; OLIVEIRA, L. F. S. de.; MACHADO, M. M.; PAULA, F. R. In vitro and in silico toxicity evaluation of bioactive 4'-aminochalcone derivatives. **Drug and Chemical Toxicology**, p. 1-6, 2015.

ONO, M.; HARATAKE, M.; MORI, H.; NAKAYAMA, M. Novel chalcones as probes for in vivo imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's brains. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 21, p. 6802-6809, 2007.

PANCHAL, A. D.; KUNJADIA, P. D.; PATEL, P. M. Synthesis and Biological Evaluation of Chalcone Derivatives Linked Triazoles. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 3, n.4, p. 331-337, 2011.

ZERAK, M. L.; XIMENES, V. F.; REGASINI, L. O.; DUTRA, L. A.; SILVA, D. H. S.; FONSECA, L. M.; COELHO, D. MACHADO, S. A. S.; BOLZANI, V. S. 4'-aminochalcones as novel inhibitors of the chlorinating activity of myeloperoxidase. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 5405-5413, 2012.