

SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE HALOCHALCONAS

Priscilla Silva de Almeida¹(IC)*, Erick de Oliveira Lemes¹(PQ), Renata Awad¹(PQ), Jaqueline Evangelista de Queiroz¹(PQ) e Gilberto Lúcio Benedito de Aquino¹(PQ)

*E-mail: almeida.priscilla.s@gmail.com

¹Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas, Br 153 nº 3.105 - Anápolis - GO - Caixa Postal: 459. CEP: 75.132903.

Resumo: Condensação aldólica é uma poderosa ferramenta utilizada para formação de ligações C-C entre dois derivados carbonil. A reação de Claisen-Schmidt é uma importante subclasse de condensação aldólica envolvendo um aldeído/cetona e um composto carbonil. Essa reação é utilizada para síntese de chalconas, uma importante classe de moléculas com relevantes propriedades farmacêuticas. Para este fim, foram sintetizadas 15 halo-chalconas (7 bromo-chalconas e 8 fluoro-chalconas) com diferentes padrões de substituição, por condensação aldólica de Claisen-Schmidt via catálise básica, em 5 a 10 minutos de reação. A formação dos compostos foi acompanhada por cromatografia gasosa (CG), a elucidação estrutural por espectroscopia na região de absorção no infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono 13 (RMN ¹³C), e a pureza por cromatografia em camada delgada (CCD) e a determinação da faixa de fusão. Das 15 chalconas sintetizadas, 12 possuem estrutura química inédita. A metodologia de síntese desenvolvida é operacionalmente simples e fornece um amplo escopo de substratos que podem ser explorados quanto ao seu potencial biológico.

Palavras-chave: Chalconas. Condensação aldólica. Potencial biológico.

Introdução

As chalconas ou 1,3-difenil-2-propen-1-ona são um grupo de compostos precursores da via biossintética dos flavonóides, uma das classes de metabólitos secundários mais importantes e diversificadas de vegetais. São cetonas α,β -insaturadas, com dois núcleos aromáticos conectados através da carbonila e da porção olefínica. Podem ser encontradas em diferentes órgãos no vegetal, principalmente nas flores. Apresentam pigmentação amarela, atraindo insetos e/ou pássaros à polinização. Dentre as propriedades biológicas mais importantes estão a proteção contra o calor e luz e característica edulcorante (SIMÕES et al., 2010).

Algumas das potencialidades terapêuticas já descritas para estes compostos incluem atividade antiproliferativa contra células cancerosas (BURMAOGLU et al., 2016), antiinflamatória (BANDGAR et al., 2010a), quimiopreventiva (JANDIAL et al., 2014), de inibição enzimática (FEDERAL; CATARINA, 2010) antiprotozoária (THILLAINAYAGAM; MALATHI; RAMAIAH, 2017), antiviral (GAN et al., 2017), antioxidante (BANDGAR et al., 2010a), antibacteriana (VENKATARAMANA REDDY et al., 2018), anti-diabética (MAHAPATRA; ASATI; BHARTI, 2015) entre outras.

As chalconas podem ser sintetizadas por condensação aldólica de Claisen-Schmidt. As reações são catalisadas por um ácido ou base, dispondo dos reagentes acetofenona e belzaldeído com diferentes padrões de substituição.

REALIZAÇÃO



A síntese desses compostos via catálise básica procede em 4 etapas. A primeira etapa consiste na abstração do hidrogênio alfa a carbonila da acetofenona pelo catalisador, gerando o íon enolato, que se estabiliza por ressonância. Na segunda etapa este íon atua como nucleófilo e ataca o carbono carbonílico do aldeído, produzindo um intermediário tetraédrico denominado íon alcóxido, este que na terceira etapa remove um próton de uma molécula de água para formar o aldol, regenerando dessa forma o catalisador. Na etapa final ocorre a abstração do hidrogênio α do composto, em virtude de sua acidez, e estabilização do produto final, cetona α,β -insaturada, pela ressonância das insaturações conjugadas (MACHADO; ANJOS, 2015).

Materiais e métodos

Reagentes utilizados para a síntese das chalconas (Tabela 1)

Tabela 1: Fórmula química, fabricante e grau de pureza dos reagentes utilizados.

Reagente	Fórmula Química	Fabricante e Grau de pureza (%)
4-bromoacetofenona	C_8H_9BrO	Aldrich Chemistry 98%
4-fluoracetofenona	C_8H_7FO	Sigma Aldrich 99%
Benzaldeído	C_7H_6O	Sigma Aldrich 99%
3-nitrobenzaldeído	$C_7H_5NO_3$	Aldrich Chemistry 98%
4-nitrobenzaldeído	$C_7H_5NO_3$	Aldrich Chemistry 98%
4-isopropilbenzaldeído	$C_{10}H_{12}O$	Aldrich Chemistry 98%
<i>p</i> -tolualdeído	C_8H_8O	Aldrich Chemistry 97%
4-bromobenzaldeído	C_7H_5BrO	Aldrich Chemistry 97%
4-fluorbenzaldeído	C_7H_5FO	Aldrich Chemistry 97%
4-metoxibenzaldeído	$C_8H_8O_2$	Aldrich Chemistry 97%
Hidróxido de potássio	KOH	JT Baker 3140-19
Álcool etílico absoluto	C_2H_5OH	Dinâmica LTDA

Síntese das chalconas por condensação aldólica de Claisen-Schmidt

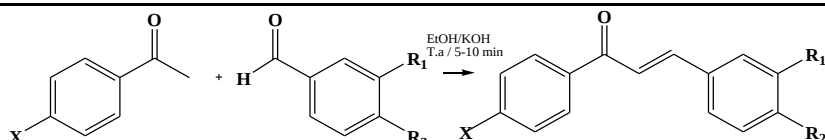
Todas as chalconas foram sintetizadas através da condensação aldólica de Claisen-Schmidt via catálise básica. Quantidades equimolares de acetofenonas e benzaldeídos substituídos foram empregadas nas reações. Misturou-se a acetofenona com o benzaldeído de escolha, adicionou-se 1mL de álcool etílico 95°. Em seguida, adicionou-se hidróxido de potássio (KOH) pulverizado até a formação do precipitado, que posteriormente foi suspenso em álcool etílico 95° gelado e filtrado à vácuo. Quando necessário, foram purificadas por recristalização com álcool etílico 95° (BURMAOGLU et al., 2016).



Resultados e Discussão

Os rendimentos das reações de síntese das halochalconas (bromochalconas e fluórchalconas) estão listados na tabela 2.

Tabela 2: Dados analíticos das halochalconas obtidas via catálise básica.



Composto	X	R ₁	R ₂	Rendimento (%)
1	Br	H	NO ₂	92
2	Br	NO ₂	H	89
3	Br	H	F	92
4	Br	H	H	67
5	Br	H	CH ₃	77
6	Br	H	OCH ₃	76
7	Br	H	Br	84
8	F	H	NO ₂	87
9	F	NO ₂	H	83
10	F	H	F	78
11	F	H	H	72
12	F	H	CH(CH ₃) ₂	77
13	F	H	CH ₃	92
14	F	H	OCH ₃	91
15	F	H	Br	94

As bromochalconas foram sintetizadas em tempos curtos de reação (5-10 minutos) e com rendimentos satisfatórios, sendo o rendimento médio das reações de 82,4%. O menor rendimento (67%) foi na reação de obtenção do composto **4**, este que possui benzaldeído sem substituição. A coloração das chalconas variou entre branco, amarelo claro e marrom. A maioria das bromochalconas possui estrutura química inédita, com exceção dos compostos **1** e **3**.

Assim como as bromochalconas, as fluorchalconas foram sintetizadas em tempos curtos de reação (5-10 minutos), com rendimentos ainda melhores, em média de 84,3%. O rendimento mínimo foi de 72% para o composto **11**, evidenciando a redução da reatividade na síntese de chalconas que possuem como material de partida o benzaldeído sem substituição. A coloração variou entre branco,



amarelo e roxo. A maioria das fluorchalconas possui estrutura química inédita, com exceção do composto **13**.

Considerações Finais

Foram sintetizadas 15 halochalconas, das quais 12 possuem estrutura química inédita. Os rendimentos foram sensíveis aos substratos empregados. Quase todas as reações apresentaram rendimentos isolados satisfatórios, para as chalconas o rendimento médio foi de 83,4%. A mistura reacional foi facilmente isolada por filtração a vácuo. O catalisador KOH foi eficiente na maioria das reações. Os átomos Br e F na posição 4 do anel A das chalconas exibiram boa reatividade. A metodologia desenvolvida é operacionalmente simples e fornecem um amplo escopo de substratos com potencial biológico de interesse. A formação dos compostos foi acompanhada por CG, a pureza por CCD e determinação da faixa de fusão, e a elucidação estrutural por espectroscopia na região de absorção no IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C .

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Goiás pelo suporte financeiro por meio do Programa de Bolsas de Iniciação Tecnológica (BIT-UEG).

Referências

BANDGAR, B. P. et al. Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones as possible anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 2, p. 730–733, 2010a.

BANDGAR, B. P. et al. Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 3, p. 1364–1370, 2010b.

BURMAOGLU, S. et al. Synthesis and anti-proliferative activity of fluoro-substituted chalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 13, p. 3172–3176, 2016.

FALCÃO, M. et al. Estudo das Metodologias Sintéticas para Obtenção de Chalconas



Resultados e Discussão. **Sociedade Brasileira De Química**, n. 1c, p. 2030, 2010.

FEDERAL, U.; CATARINA, D. E. S. OBTENÇÃO DE CHALCONAS HETEROCÍCLICAS VIA CONDENSAÇÃO DE CLAISEN-SCHMIDT E AVALIAÇÃO DO SEU POTENCIAL COMO INIBIDORES DA ENZIMA YopH Florianópolis dezembro / 2010. 2010.

GAN, X. et al. Synthesis and antiviral evaluation of novel 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-chalcone conjugates. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 18, p. 4298–4301, 2017.

JANDIAL, D. D. et al. Molecular targeted approaches to cancer therapy and prevention using chalcones. **Current cancer drug targets**, v. 14, n. 2, p. 181–200, 2014.

MACHADO, M.; ANJOS, D. O. S. Síntese , otimização e avaliação da atividade biológica de derivados de chalconas Síntese , otimização e avaliação da atividade biológica de derivados de chalconas. 2015.

MAHAPATRA, D. K.; ASATI, V.; BHARTI, S. K. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: Structural and pharmacological perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 839–865, 2015.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, 2010. Disponível em: <<http://books.google.com/books?id=zsA6AAAACAAJ&pgis=1>>

THILLAINAYAGAM, M.; MALATHI, K.; RAMAIAH, S. In-Silico molecular docking and simulation studies on novel chalcone and flavone hybrid derivatives with 1, 2, 3-triazole linkage as vital inhibitors of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 1102, n. November, p. 1–17, 2017.

VENKATARAMANA REDDY, P. O. et al. Synthesis and investigations into the anticancer and antibacterial activity studies of β -carboline chalcones and their bromide salts. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, 2018.