SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTEREOQUÍMICA DA 4-BROMOBUTOXICHALCONA

Emanuely Stremel Voigt (UEPG), Barbara Celânia Fiorin (Orientador),
e-mail: babifiorin@yahoo.com.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/ Departamento de Química

Ciências Exatas e da Terra - Química - Química Orgânica - Estrutura, Conformação e Estereoquímica.

Palavras-chave: Análise conformacional, Ressonância Magnética Nuclear, síntese.

Resumo

A proposta inicial deste trabalho foi substituir o hidrogênio do grupo hidroxila da 4-hidroxichalcona por um substituinte bromoalcano, gerando um grupamento bromoalcóxi, caracterizar essa substância e realizar uma análise conformacional da sua estrutura. Para isso, inicialmente foi sintetizada a 4-hidroxichalcona, a partir de uma reação aldólica cruzada conhecida como condensação de Claisen-Schmidt, e em seguida foi realizada a alquilação da chalcona, o substituinte escolhido foi o bromobutano e o produto obtido foi a 4-bromobutoxichalcona. Para a purificação dos produtos foi empregada a técnica de recristalização. Posterior às sínteses, foi realizada a caracterização pelas espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear das chalconas. Os cálculos teóricos foram realizados para fazer uma previsão das conformações mais estáveis do produto final, os resultados obtidos foram comparados com os da 4-bromoetoxichalcona, já sintetizada anteriormente.

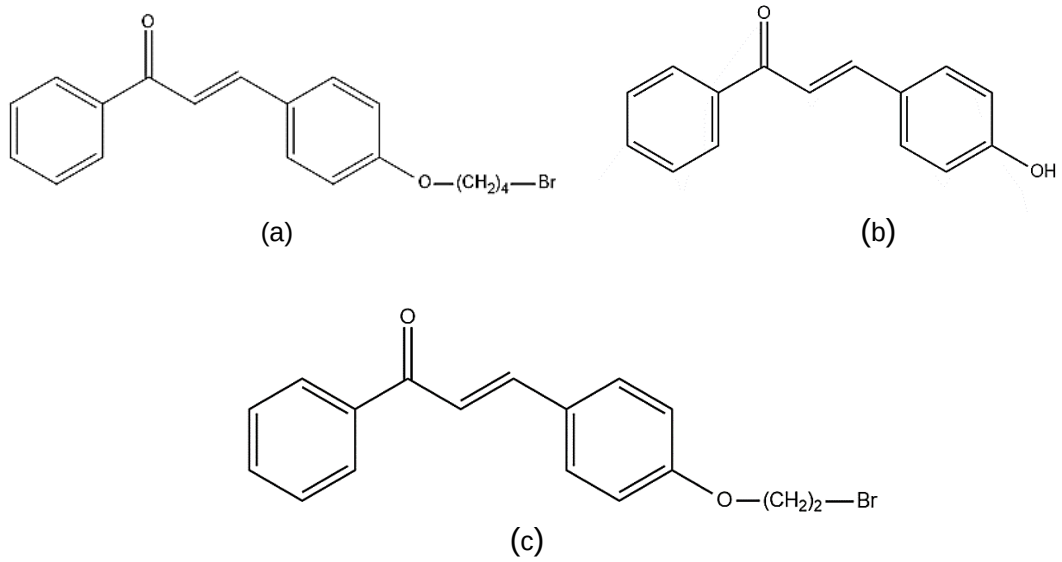
Introdução

As chalconas são moléculas constituídas por dois anéis aromáticos, ligados à uma cetona α,β-insaturada, as quais são produzidas pelo metabolismo secundário de várias espécies de plantas. Segundo Ávila e colaboradores (2008), esses produtos fornecem fármacos, muitas vezes, de difícil produção sintética, podendo servir como protótipos para o desenvolvimento de novas biomoléculas, através de análise das relações estrutura-atividade, assim como permitem diversas modificações em sua estrutura, com intuito de torná-los menos tóxicos e mais eficazes.

A análise conformacional permite o conhecimento e descrição detalhada das geometrias envolvidas no equilíbrio, estas informações são importantes em várias áreas, inclusive na Química Farmacêutica, pois, estes confôrmeros indicam de que forma os grupamentos funcionais estão orientados, descobrindo assim aspectos relevantes de como a molécula pode interagir com um receptor específico, uma vez que a conformação mais estável deve estar em maior número durante o processo de interação com o receptor (BARREIRO, FRAGA, 2008).

O intuito desta pesquisa foi realizar a síntese da 4-bromobutoxichalcona (Figura 1.a), através da alquilação da 4-hidroxichalcona (Figura 1.b), além de fazer a comparação entre o equilíbrio conformacional da 4-bromobutoxichalcona e seu análogo a 4-bromoetoxichalcona (Figura 1.c) já sintetizada anteriormente.

Figura 1 – Estruturas da 4-bromobutoxichalcona (a), 4-hidroxichalcona (b) e 4-bromoetoxichalcona (c).



Material e Métodos

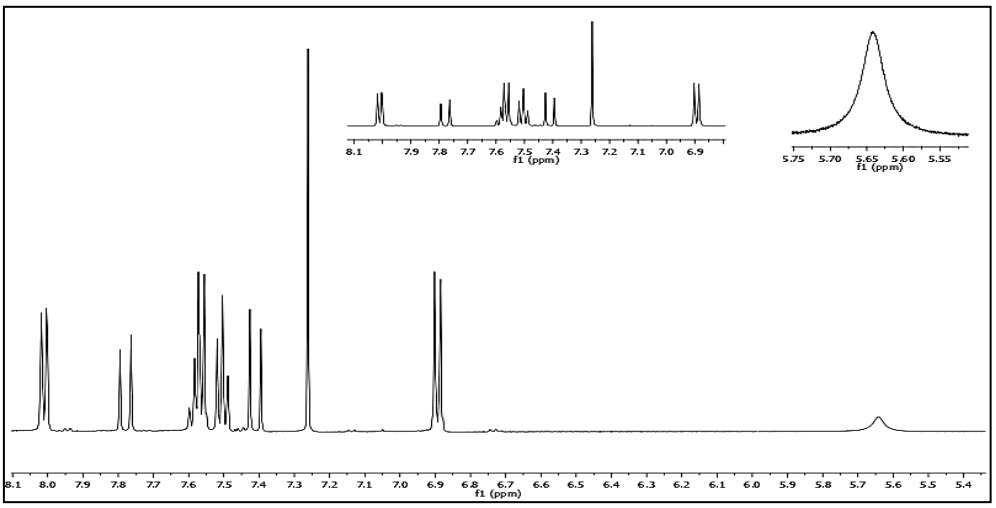
A síntese da 4-hidroxichalcona foi realizada a partir da reação de Claisen-Schmidt (SOLOMONS, FRYHLE, 2002) com os reagentes 4-hidroxibenzaldeído e acetofenona em meio básico e constante agitação por 24 horas, segundo metodologia adaptada de SENS (2014). Posteriormente, foi realizada uma reação de alquilação, na qual a 4-hidroxichalcona foi mantida sob refluxo com dibromobutano durante 6h. Ao final da reação, o sólido obtido foi filtrado e recristalizado com água e acetona (NOWAKOWSKA, KĘDZIA, SCHROEDER, 2007).

A caracterização dos compostos obtidos, 4-hidroxichalcona e 4-bromobutoxichalcona, foi realizada por espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), os quais foram adquiridos em um Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear, 400MHz Bruker AVANCE III, o equipamento está alocado no Complexo de Laboratórios Multiusuários (C-LABMU) na UEPG.

Resultados e Discussão

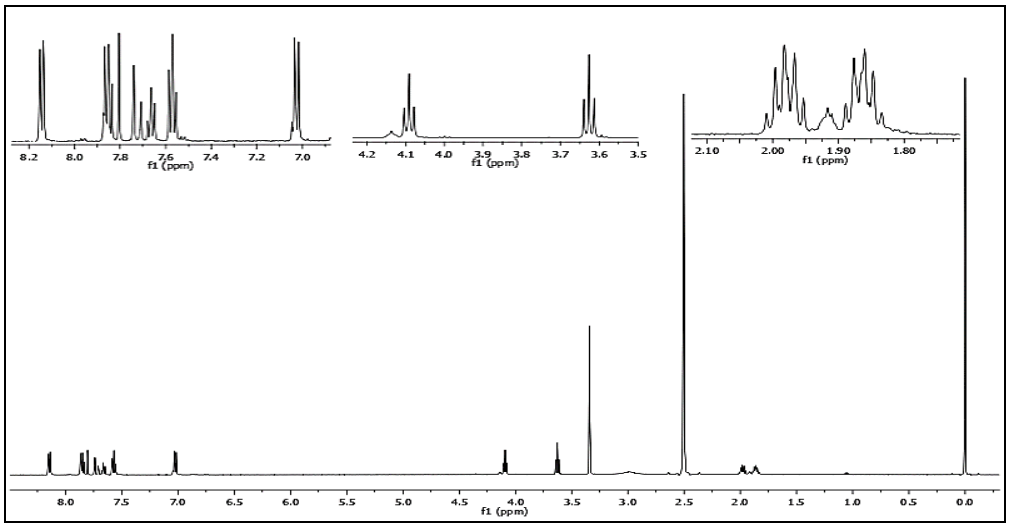
Na primeira etapa da síntese, a análise do espectro de RMN de ^{1}H do sólido amarelo obtido (figura 2), demonstrou a formação da chalcona, 4-hidroxichalcona. Pelo espectro foi possível verificar que a ligação vinílica entre os anéis aromáticos das chalconas se trata de uma ligação com configuração *trans*, pois os dupletos presentes apresentaram uma constante de acoplamento (*J*) em torno de 16 Hz. Também foi possível visualizar o simpleto correspondente ao hidrogênio da hidroxila presente na 4-hidroxichalcona.

Figura 2 – Espectro de RMN de ^{1}H da 4-hidroxichalcona em $CDCl_3$, a 400 MHz.



Também foi feito o espectro de RMN do produto obtido após o processo de alquilação (figura 3), nesse espectro é possível observar os dois tripletos e os dois quintetos oriundos do grupo -O-$(CH_2)_4$-Br, assim como os picos referentes aos anéis aromáticos e da ligação vinílica entre eles, que também se trata de uma ligação com configuração *trans*.

Figura 3 – Espectro de RMN de ^{1}H da 4-bromobutoxichalcona em DMSO-d_6, a 400 MHz.



Em relação à análise conformacional, foram encontradas duas estruturas de maior estabilidade para cada chalcona alquilada. Os cálculos de *scan* e de otimização, mostraram que a geometria mais estável era representada por uma estrutura *s-cis,* em relação ao diedro formado pela carbonila e a dupla ligação vinílica, e uma segunda estrutura, menos estável, representada pela conformação *s-trans.* Segundo Xue e Gong (2009), a maior estabilidade das conformações *s-cis* para as chalconas se dá pelo fato de a molécula ser mais planar em relação à conformação *s-trans*, isso faz com que ocorra a maximização do efeito conjugativo das ligações duplas em sua estrutura, tornando-a mais estável.

Com os cálculos de NBO foi possível verificar que o maior valor de energia das interações entre as ligações e/ou pares de elétrons livres das moléculas foi

relativo às estruturas com conformação *s-cis,* o que confirma a maior estabilidade dessa conformação, pois, quanto maior a energia que ocorre entre as interações, maior estabilidade será proporcionada ao sistema.

Conclusões

Com os espectros de RMN foi possível verificar que os produtos desejados foram obtidos. Em relação à análise conformacional, a estrutura de maior estabilidade para ambos os compostos foi a *s-cis,* por apresentarem maior planaridade quando comparadas a *s-trans*, obtendo a maior sobreposição de orbitais e maior doação de estabilidade para o sistema.

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos à Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) pela oportunidade de realizar o projeto de pesquisa, assim como pela concessão da bolsa durante o período de desenvolvimento do projeto e a Universidade Estadual de Maringá (UEM) e ao C-LABMU (Complexo de Laboratórios Multiusuários) pelas análises realizadas, ao grupo.

Referências

ÁVILA, H. P, SMÂNIA, E. F. A, MONACHE, F. D, JÚNIOR, A. S. **Structure–activity relationship of antibacterial chalcones.** Biorganic & Medicinal Chemistry 2008.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; **Química Medicinal, As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos,** 2ª ed; Artmed: São Paulo, Brasil, 2008.

NOWAKOWSKA, Z., KĘDZIA, B. E SCHROEDER, G. **Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 43, n. 4, p. 707-713, 2008.

SENS, L. **Síntese, Caracterização, Análise Conformacional e Atividade Antioxidante de análogos de chalconas bromadas e hidroxiladas**. 2014. 108 f. Dissertação (Mestrado em Química Aplicada) – Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2014.

SOLOMONS, T. W. G; FRYHLE, C. B. **Química orgânica**, 10ª ed.: LTC Editora.2015.

XUE, Y, GONG, X. **The conformational, electronic and spectral properties of chalcones: A density functional theory study.** Journal of Molecular Structure (Theochem), v. 901, p. 226–231, 2009.