SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO CONFORMACIONAL DE UMA CHALCONA COM GRUPOS HIDROXILA E NITRO

Raphaela Pereira Guaringue (PIBIC/FA), Barbara Celânia Fiorin (Orientador)
raphaelaguaringue@outlook.com; barbarafiorin@yahoo.com.br

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Química

1.06.00.00-0 Química, 1.06.01.00-7 Química Orgânica

Palavras-chave: Chalcona, vanilina, equilíbrio conformacional, síntese orgânica, cálculos teóricos.

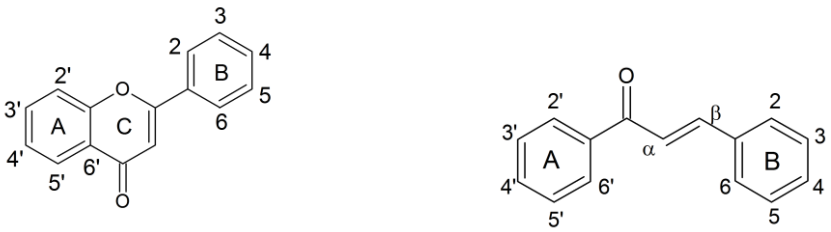
Resumo

As chalconas (1,3-difenil-prop-2-en-1-ona) são moléculas multifuncionais, uma vez que uma estrutura particular pode mostrar diversas atividades biológicas em função dos substituintes inseridos nos anéis aromáticos. Podem ser sintetizadas em laboratório pela condensação de Claisen-Schmidt e condensação aldólica em meio ácido, que envolve a reação entre uma acetofenona e um benzaldeído. O trabalho aqui apresentado, envolve a síntese da chalcona 2',4-diidroxi-3-metoxi-5'-nitrochalcona, juntamente com a avaliação do seu equilíbrio conformacional, para melhor compreender os efeitos estereoeletrônicos envolvidos na molécula, que pode estar relacionado a sua possível atividade biológica.

Introdução

As chalconas são precursores biossintéticos dos flavonoides. Uma característica importante destes compostos é a presença da coloração amarela. Essencialmente, diferem de outros flavonoides pelo seu anel C aberto, possuem uma cadeia linear de três átomos de carbono, a qual conecta o anel A com anel B (Figura 1). (SIMÕES et al., 2017)

Figura 1 - Núcleo básico de flavonoides e chalconas



a)Flavonoide b) Chalcona

Estes compostos são encontrados em vários órgãos vegetais, principalmente nas flores. (SIMÕES et al., 2017). Podem também ser sintetizados em laboratório a partir de algumas rotas sintéticas, como a condensação aldólica de Claisen- Schmitt, que ocorre a partir da síntese de um derivado de acetofenona com um derivado de benzadeído, a partir de catalise básica, empregando um meio alcalino forte. Também podem ser obtidos, fazendo uso de condensação aldólica em meio ácido, substituindo apenas o material usado para catálise por ácidos de Lewis. (SOLOMONS; FRYHLE, 2009) Alguns pesquisadores melhoraram estratégias utilizando condições diversas de solvente, irradiação ultrassônica e técnicas de retificação. (OSORIO et al., 2018)

ISSN 1676-0093

Derivados de chalconas têm mostrado potencial como compostos líderes para a nova área de descoberta de fármacos. Devido à sua promissora atividade biológica, apresentam uma variedade de efeitos farmacológicos, incluindo o antioxidante, o anticancerígeno, o antiinflamatório, o antifúngico, entre outros, devido a mudança dos substituintes nos anéis aromáticos. (JEON et at., 2016)

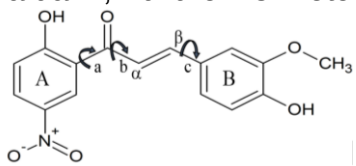
Entretanto, ainda existem muitas dúvidas de como diferentes substituintes afetam o comportamento químico das chalconas e em consequência, sua atividade biológica. usados programas para solucionar estes questionamentos experimentais. (FERNANDES, 2011)

Material e Métodos

Síntese Orgânica

Para a síntese da 2',4-diidroxi-3-metoxi-5'-nitrochalcona (Figura 2) foi utilizado o método conhecido como condensação aldólica em meio ácido (SOLOMONS; FRYHLE, 2009), que consiste na reação entre uma acetofenona e um benzaldeído. Foi utilizado um excesso de benzaldeído em relação a acetofenona, sendo assim foram misturados 0,3g de vanilina (3 mmol), 0,36g de 2'-hidroxi-5'-nitroacetofenona (2 mmol) e 20mL de metanol como solvente para solubilizar os reagentes. Como catalisador foi empregada uma solução de ácido *p*-toluenosulfônico (0,5 g em 5 mL de metanol). A mistura foi deixada em agitação durante 48 horas, à temperatura ambiente e isolado da luz devido a fotossensibilidade das chalconas. (DA CRUZ, 2013)

Figura 2 – Estrutura da 2',4-diidroxi-3-metoxi-5'-nitrochalcona



Caracterização

A caracterização foi realizada por meio de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{1}H operando a 400,13 MHz e ^{13}C à 100,62 MHz em um equipamento Bruker Avance III, utilizando o clorofórmio-*d* como solvente. O equipamento está alocado no Complexo de Laboratórios Multiusuários (C-Labmu) da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Cálculo Teórico

Utilizou-se o pacote de programas GAUSSIAN-09 (FRISCH, 2016) e o programa de visualização molecular GAUSS-VIEW 5.0.8. Primeiramente, foram realizados cálculos de superfície de energia potencial em função dos seus ângulos diedros *a*, *b* e *c* (Figura 2), empregando-se o nível de teoria M06-2X/6-31G. Para este cálculo foram feitos giros em cada diedro de 36 passos de 10º em 10º para encontrar as conformações de menor energia que tendem a ser as mais estáveis.

Após estes resultados, foram realizados cálculos de otimização e frequência, para o ajuste das estruturas e a confirmação das mesmas, utilizando o nível de teoria M06-2X/6-311++G (2d, 2p).

Foram empregados também cálculos de NBO, baseados na teoria dos orbitais naturais de ligação, para confirmar as estruturas obtidas anteriormente, relacionando os efeitos hiperconjugativos com a estabilidade de cada conformação.

ISSN 1676-0093

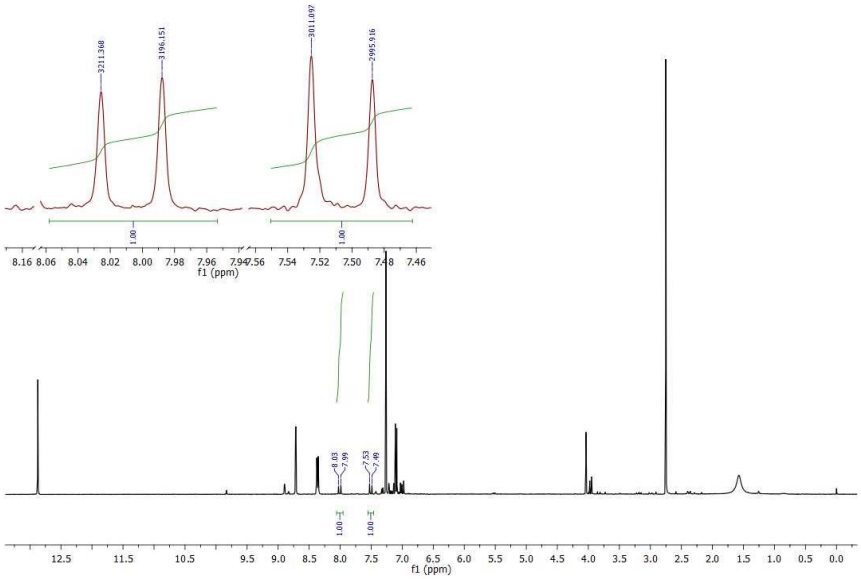
Resultados e Discussão

Síntese Orgânica

Ao final do procedimento, observou-se uma solução amarelada, a qual foi lavada com água para a retirada do catalisador e metanol, e na sequência, com éter etílico para a separação da chalcona. A fase orgânica foi transferida à um balão para retirada do solvente no rotaevaporador, obtendo-se um sólido marrom, que foi seco em dessecador, obteve-se 45,8% de rendimento bruto.

Para a confirmação da presença da chalcona de estudo no produto obtido, realizou-se a caracterização por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{1}H (Figura 4) e ^{13}C.

Figura 3 - Espectro de RMN de ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) da 2',4-diidroxi-3-metoxi-5'-nitrochalcona



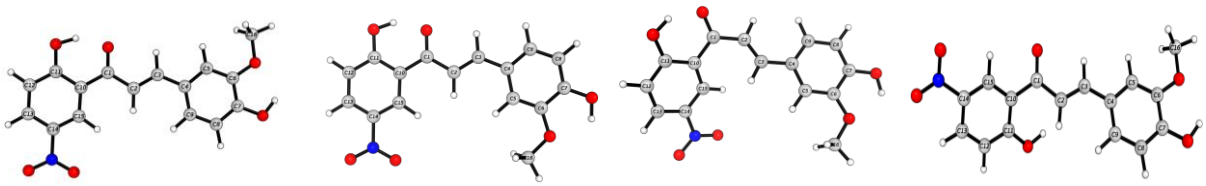
Confirmou-se a presença da molécula desejada a partir da presença dos sinais de dupletos em 7,51 e 8,01 ppm, observados na Figura 4 (expansão), os quais apresentaram constantes de acoplamento ($^{3}J_{HH}$) de 15,2Hz, valor característico de hidrogênios vinílicos em configuração *trans*. O produto apresentou impurezas, como sobra de vanilina, pois o sinal do hidrogênio em 12,87 ppm é característico de hidrogênio de aldeído.

Cálculos Teóricos

A partir dos cálculos de scan, foi possível obter oito geometrias de menor energia. Estas foram otimizadas e quatro foram confirmadas como mínimos de energia. Dentre estas, três são conformações *s-cis* e uma, *s-trans* (em relação a carbonila e a dupla ligação).

Figura 4 - Representação dos confôrmeros de menores energias *s-cis* e *s-trans* da 2',4-diidroxi-3-metoxi-5'-nitrochalcona a partir do cálculo de otimização e frequência.

s-cis *s-cis'* *s-trans* *s-cis"*



A seguir foram realizados cálculos de NBO, baseados na teoria dos orbitais naturais de ligação, para verificar a influência do efeito hiperconjugativo (estabilização) nos confôrmeros.

Tabela 1- Energias de estabilização da 4'-nitro-4-hidroxi-3-metoxichalcona em kcal/mol.

s-*cis* **(kcal/mol)**	**s-*cis'*** **(kcal/mol)**	**s-*trans*** **(kcal/mol)**	**s-*trans*'** **(kcal/mol)**
913,54	913,47	901,89	899,58

Percebe-se que o efeito hiperconjugativo estabilizante é maior na conformação *s-cis*, ou seja, há maior estabilização entre orbitais do anel aromático, dupla ligação e carbonila, confirmando também a maior estabilidade desta conformação devido a planaridade da estrutura que favorece as interações dos orbitais.

Conclusão/ões

A partir da espectroscopia de RMN foi observado a obtenção da chalcona desejada através da reação de condensação aldólica em meio ácido. Entretanto, o rendimento foi relativamente baixo e o produto final apresentou impurezas, necessitando de mais processos de purificação. Os cálculos teóricos mostraram a presença de quatro confôrmeros de menor energia, três *s-cis* e um *s-trans*, os quais representam o equilíbrio conformacional da referida chalcona. Foi possível verificar, a partir da energia das estruturas, que o *s-cis* é o mais estável devido a sua planaridade favorecendo as interações orbitais do tipo π→π*.

Agradecimentos

Fundação Araucária, UEPG, C- Labmu, GSQ, Capes

Referências

SIMÕES, C. M. O.; et al. **Farmacognosia: Do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SOLOMONS, G.; FRYHLE, C. **Organic Chemistry 10th Ed.** 10ª ed. LTC, 2009.

OSORIO, M. E.; et al. **Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of Polyoxygenated Chalcones**. 2018.

JEON, K. H.; et al. **Synthesis and topoisomerases inhibitory activity of heteroaromatic chalcones**. Bioorganic & Medicinal Chemistry, Elsevier, 2016.

FERNANDES, F. M. S. S. **Perspectivas da Química Computacional.** Química 123. 2011

DA CRUZ R. S. **Síntese De Aminochalconas E Nitrochalconas Como Potenciais Inibidores De Alfa- Nitrochalconas Como Potenciais Inibidores De Alfa-glicosidases**. 2013.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09.** Revision A.02. Wallingford CT, 2016