SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DAS 1-(2-NITROFENIL)-3-FENIL-2-PROPEN-1-ONA E 1-(3-NITROFENIL)-3-FENIL-2-PROPEN-1-ONA

Guilherme dos Anjos Camargo (PIBIC/Fundação Araucária), Barbara Celânia Fiorin (Orientadora), e-mail: barbarafiorin@yahoo.com.br

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Química

Ciências Exatas e da Terra – Química

Palavras-chave: Chalcona, Análise Conformacional, Atividade Biológica, Síntese

Resumo

Flavonoides são metabólitos secundários sintetizados naturalmente pelas plantas como meio de defesa contra agentes externos (herbívoros, insetos, dentre outros). Estes compostos orgânicos possuem uma vasta variedade de propriedades biológicas, sendo classificadas segundo as diferenças em seu núcleo fundamental. Neste trabalho, foram sintetizados dois derivados da Chalcona com o grupamento nitro, nas posições *orto* e *meta* do anel aromático. Esses compostos foram obtidos pela reação de Claisen-Schmidt e caracterizados pela espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^{13}C e ^{1}H). A carbonila cetônica α,β-insaturada foi verificada nos espectros de RMN de ^{13}C, da *o*-NOCHAL em 192,8 ppm, enquanto da *m*-NOCHAL foi assinalado em 188,0 ppm (região típica de cetonas). O espectro de RMN de ^{1}H, além de confirmar o produto formado também demonstrou a estereoquímica da dupla ligação. Também se fez necessário verificar o comportamento conformacional e a influência da natureza do substituinte na estabilidade do confôrmero, utilizando como ferramenta o cálculo computacional, para no fim verificarmos sua potencial atividade biológica.

Introdução

Flavonoides são compostos orgânicos de origem natural, que possuem uma vasta variedade de propriedades biológicas, sendo agrupados em diferentes classes, segundo as diferenças no núcleo fundamental. Estão presentes nos vegetais e tem por função proteger os organismos de agentes oxidantes, como poluição ambiental, substâncias químicas e raios ultravioletas. (JARDINI et al. 2010). Também apresentam propriedades farmacológicas e bioquímicas que podem atuar sobre sistemas biológicos, o que desperta grande interesse. Possuem diversos derivados como: flavonóis, flavonas, flavanonas, antocianinas e chalconas, sendo este último nosso material de estudo. (WINKEL-SHIRLEY, 2001).

Chalconas ou 1,3-diaril-2-propen-1-onas possuem origem natural podendo ser sintetizadas em laboratório através da condensação de Claisen-Schmidt, uma reação entre derivados da acetofenona e do benzaldeido. Essa classe de compostos é flexível, gerando diferentes conformações. Como essas arilcetonas α,β-insaturadas possuem uma ampla variedade de atividade biológica, elas acabam sendo de grande interesse nos estudos de suas propriedades, principalmente em relação a arranjos eletrônicos e espaciais, com o intuito de estudar as interações

com sítios de ligações biológicas. Dessa forma, a estabilização da conformação, bem como a introdução de determinados substituintes podem resultar em agentes terapêuticos com grande utilidade. (DEVIA et al., 1999).

Materiais e Métodos

Síntese

Para a realização da atividade biológica, inicialmente foi realizada a síntese das chalconas utilizando a reação de condensação de Claisen-Schmidt. O produto da reação foi submetido a caracterização por espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C.

Atividade Antioxidante

A avaliação do poder antioxidante das chalconas foi realizada pelo método da atividade inibitória de radicais livres, com o uso do radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila) adaptado para leitura em placa de Elisa. A vitamina C foi utilizada como controle positivo nas mesmas concentrações das amostras, utilizando como solvente dimetilsulfóxido (DMSO). Como controle negativo da reação, foi utilizado o DPPH na presença do solvente DMSO.

Equilíbrio Conformacional

Para o estudo teórico utilizou-se o pacote de programas Gaussian 09 (FRISCH et al, 2004). Primeiramente, para a realização do estudo do equilíbrio conformacional foi construída a superfície de energia potencial (SEP) em nível de teoria HF/6-31G. Esta superfície é obtida a partir de um cálculo que rotaciona um ângulo diedro, de 0° a 360° (em 36 passos de 10° em 10°) e a cada passo é determinado a energia da referente geometria. Este cálculo é conhecido como *scan* – procedimento que calcula a energia da geometria e proporciona a construção de um gráfico de energia *versus* ângulo diedro. Como a molécula em estudo possui vários ângulos diedros, foram estudados os diedros existentes na estrutura. Primeiramente realizou um cálculo de *scan* simples, e na sequência um *scan* 3D. Em busca da confirmação das formas de menor energia, foram realizados cálculos de otimização e frequência com as geometrias mais estáveis. O nível de teoria empregado para os cálculos de otimização e frequência foi M06-2X/6-311++G (2d,2p) (FRISCH et al, 2004).

Resultados e Discussão

Síntese e Caracterização

Os produtos obtidos se apresentaram na forma sólida. A *o*-NOCHAL, 1-(2-nitrofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona, resultado da reação com 2'-nitroacetofenona, apresentou uma coloração marrom clara, enquanto que a *m*-NOCHAL, 1-(3-nitrofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona, síntese com 3'-nitroacetofenona, apresentou uma cor marrom escura. Nos espectros de RMN de ^{13}C verificou-se a existência de 13 sinais, relativos aos 15 carbonos da estrutura das chalconas nitradas. O número reduzido de sinais, frente ao número de carbonos presentes na estrutura, se deve ao fato de alguns núcleos serem equivalentes. O carbono carbonílico da *o*-NOCHAL foi assinalado em 192,8 ppm, enquanto da *m*-NOCHAL foi assinalado em 188,0 ppm, ambos em região típica de carbonilas cetônicas.

O espectro de RMN de hidrogênio além de confirmar os produtos formados também demonstraram a estereoquímica da dupla ligação. Pois a constante de acoplamento $^{3}J_{HH}$ da ligação vinílica apresentou um valor de 15,43 e 15,22 Hz para os hidrogênios da *o*-NOCHAL e 16,46 Hz para *m*-NOCHAL, o que caracteriza que a ligação dupla é *trans*.

Atividade Antioxidante

Em todas as concentrações foi possível verificar que a *m*-NOCHAL foi a que obteve maior eficácia na inibição do radical DPPH quando comparada as outras chalconas nitradas, porém sem ter um poder antioxidante comparável ao da vitamina C. Entretanto, é possivel também confirmar pelos resultados que a introdução do grupamento nitro, independente da posição no núcleo fundamental da chalcona, melhora sua atividade antioxidante quando comparada a chalcona sem nenhum substituinte.

Equilíbrio Conformacional

Para avaliação do equilíbrio conformacional das chalconas em estudo, os ângulos diedros foram girados (FIGURA 1) e as SEPs foram construídas a partir destes cálculos. Para isso, girou-se primeiramente o diedro α, gerando um gráfico de *scan*. Em seguida, foram selecionados os mínimos resultantes do cálculo deste cálculo. Esses mínimos representam as estruturas de menor energia e, portanto, as mais estáveis. Os demais diedros girados foram β e γ ambos rotacionados ao mesmo tempo, resultando ao final uma superfície de energia tridimensional (*scan* 3D).

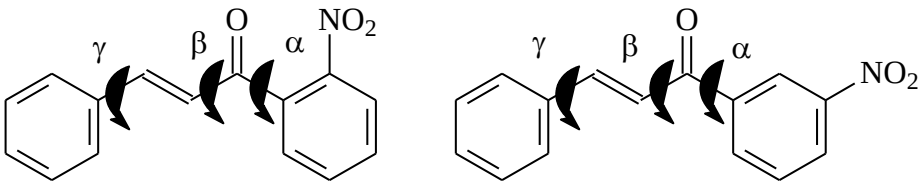


Figura 1 – Ângulos diedros girados nas estruturas: α) O-C1-C10-C11, β) O-C1-C2-C3 e γ) C2-C3-C4-C5.

A partir desse cálculo, foram escolhidos os mínimos – eliminando aqueles que eram estruturalmente parecidos como no cálculo anterior – e para esses realizou-se o cálculo de otimização e frequência. No caso da *o*-NOCHAL, otimizou-se apenas o mínimo 2, mas com as conformações da dupla ligação em *SCis* e *STrans*, enquanto para *m*-NOCHAL, os mínimos 2 e 253.

A otimização das chalconas, resultou em uma estrutura na posição *S-cis* e outra *S-trans* para cada. De acordo com a energia relativa, foi possível verificar que a estrutura S-*cis*, em ambas as chalconas, possui menor energia e, portanto, acaba sendo mais estável que a estrutura S-*trans*. No caso do isômero *orto,* ambas as conformações são menos estáveis pela proximidade do grupamento nitro a carbonila e consequentemente acaba gerando uma maior repulsão entre os átomos. Já a chalcona com grupamento em *meta*, a conformação *S-cis* é bem mais estável devido a planaridade da estrutura, que faz com que o efeito de ressonância prevaleça e estabilize-a, o que não ocorre em *trans.* Em relação ao momento de dipolo, não

houve diferença significativa entre as estruturas de cada chalcona por conta da relação entre os grupos polares não mudar muito de uma estrutura para outra.

De acordo com NBO, podemos concluir que para a *o*-NOCHAL *S-Cis* a carbonila acaba sendo mais estável como aceptora de elétrons ao invés de doadora, isso por conta da sua maior energia. No caso da *S-Trans* o fato se repete, sendo a carbonila mais estável como aceptora de elétrons, porém uma estabilidade menor do que a *S-Cis*. Para a *m*-NOCHAL a energia calculada nos mostra que a *S-Cis* também possui uma maior energia na carbonila como aceptora de elétrons e, portanto, garante maior estabilidade da conformação, do que a *S-Trans*. A interação C=C acaba sendo o inverso da C=O, compensando uma a outra, sendo C=C mais efetiva como doadora de elétrons.

Conclusões

A espectroscopia de RMN mostrou que foi possível a obtenção das chalconas nitradas através da reação de Claisen-Schmidt, empregando os reagentes adequados, e num grau de pureza suficiente para realização dos testes biológicos. Os cálculos teóricos mostraram a presença de dois confôrmeros, S-*Cis* e S-*Trans*, representados no equilíbrio conformacional. Foi possível verificar, a partir da energia das estruturas, que o confôrmero S-*Cis* é o mais estável, tanto para *o*-NOCHAL como para *m*-NOCHAL, sendo a chalcona *meta* S-Cis a mais estável de todas. O teste de atividade antioxidante revelou que a Chalcona com grupamento nitro na posição *meta* obteve o melhor resultado como inibidor do radical, quando comparada as chalconas sem substituinte, *orto* e *meta*, porém não tão potente como do padrão Vitamina C.

Agradecimentos

CAPES. CNPq. Fundação Araucária. UEPG. C-LABMU.

Referências

DEVIA, A.C. et al. Conformational equilibrium and intramolecular hydrogen bond of 4'X and 4X substituted 2'(OH)chalcones. **Journal of Molecular Structure**, Elsevier, v. 493, p. 187-197,1999.

FRISCH, M. J. et al**. Gaussian 03, Revision C.02**. Wallingford CT : Gaussian, Inc., 2004.

JARDINI,F.A. Compostos Fenólicos da polpa e sementes de romã (Punica Granatum, L.): Atividade antioxidante e protetora em células MDCK*. **Alimentos Nutrição**, v.21, n.4, p.509-517, 2010.

WINKEL-SHIRLEY, B. Update on Flavonoid Biosynthesis: Flavonoid Biosynthesis. A Colorful Model for Genetics, Biochemistry, Cell Biology, and Biotechnology1. **Plant Physiology**, v. 126, p. 485-493, 2001.