SÍNTESE E ANÁLISE CONFORMACIONAL DE UMA CHALCONA DERIVADA DA VANILINA.

Raphaela P. Guaringue (PIBIC/Fundação Araucária/UEPG), Barbara C. Fiorin, 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 apresentam uma ampla extensão de atividades biológicas, são compostos que pertencem ao grupo dos flavonoides, metabólitos secundários sintetizados naturalmente nas plantas como meio de defesa. 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. Neste trabalho, apresentamos a síntese de uma chalcona com os grupos nitro, hidroxila e metoxila em seus anéis aromáticos, gerando a 4'-nitro-4-hidroxi-3-metoxichalcona. Este composto foi caracterizado por técnicas espectroscópicas (RMN de ^{1}H e ^{13}C). Como existem muitos questionamentos de como diferentes substituintes afetam o comportamento químico de chalconas e, em consequência, sua atividade biológica, paralelo a parte experimental envolvida no projeto, foi conduzido um estudo teórico sobre seu equilíbrio conformacional, para melhor compreender os efeitos estereoeletrônicos envolvidos na estabilidade das geometrias de menor energia desta chalcona.

Introdução

As chalconas pertencem ao grupo dos flavonoides e podem ser classificadas como cetonas α,β-insaturadas. O núcleo básico de uma chalcona é denominado 1,3-fenilprop-2-en-1-ona.[1,2] Chalconas despertam interesse devido a grande gama de atividade biológica que apresentam, em função dos substituintes presentes na estrutura.[3] Este estudo envolve a síntese da chalcona 4'-nitro-4-hidroxi-3-metoxichalcona (Figura 1a), obtida a partir da reação com vanilina e nitroacetofenona, como tentativa de ser uma estrutura semelhante a da curcumina (Figura 1b). Esta por sua vez, é um pigmento, que apresenta atividade anticancerígena. [4]

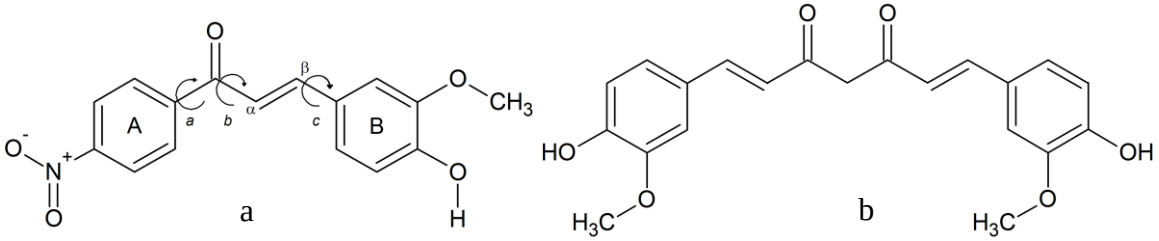


Figura 1: a) Estrutura da 4'-nitro-4-hidroxi-3-metoxichalcona, b) Estrutura da curcumina

Existem muitos questionamentos de como diferentes substituintes afetam o comportamento biológico das chalconas. Na tentativa de encontrar uma correlação entre a estrutura e sua atividade, foi realizado o estudo conformacional da 4'-nitro-4-hidroxi-3-metoxichalcona. Desta maneira, foi possível avaliar seu equilíbrio conformacional e compreender melhor os efeitos estereoeletrônicos envolvidos no mesmo.

Materiais e Métodos

Cálculos teóricos

Utilizou-se o pacote de programas GAUSSIAN 09 [5] 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 1a), empregando-se o nível de teoria M06-2X/6-31G. Foi realizado o giro do diedro a em 36 passos de 10º, obtendo-se um gráfico de energia total *versus* ângulo diedro, com os pontos (geometrias) de menor energia da molécula. A partir destes pontos, realizou-se um novo giro do ângulo diedro b e posteriormente, com as geometrias mais estáveis foi feito o giro do ângulo c. Após estes resultados, foram realizados cálculos de otimização e frequência, 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.

Síntese Orgânica

Primeiramente, para a síntese da 4'-nitro-4-hidroxi-3-metoxichalcona, foi utilizado o método de condensação aldólica em meio ácido. Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 2,5g (0,014 mol) de ácido *p*-toluenosulfônico diluído em 30mL de metanol. Depois, pesou-se 0,99g (0,006 mol) de *p*- nitroacetofenona e 0,91g (0,006 mol) de vanilina, os quais foram adicionados ao balão reacional. Mantidos sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente e protegidos da luz. Após este tempo, o sólido obtido foi lavado com água e filtrado a vácuo. O qual foi seco a pressão reduzida e levado ao dessecador.

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.

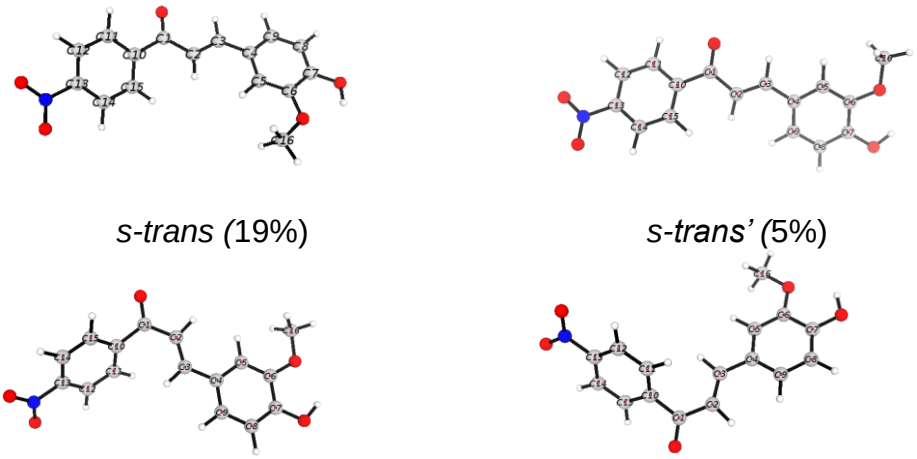
Resultados e Discussão

Cálculos teóricos

A 4'-nitro-4-hidroxi-3-metoxichalcona (Figura 1a) foi submetida a cálculos de equilíbrio conformacional, a fim de definir suas geometrias mais estáveis. Girando-se o diedro a encontrou-se três pontos de mínimo, ou seja, conformações de menor energia. A partir destas três conformações foi girado o ângulo b, e com os resultados obtidos repetiu-se os cálculos para o diedro c. Assim, obteve-se seis conformações de menor energia. Estas estruturas foram submetidas à cálculos de otimização e frequência, os quais foram realizados para obtenção e confirmação das geometrias mais estáveis encontradas no cálculo de *scan*, foram obtidas quatro conformações

de menor energia das seis iniciais, sendo duas *s-cis* e duas *s-trans,* em relação à dupla ligação e a carbonila, mostradas na Figura 2.

s-cis (36%) *s-cis'* (40%)



s-trans (19%) *s-trans'* (5%)

Figura 2: Representação dos confôrmeros de mais baixa energia da referida chalcona.

Ambas as conformações s-*cis* foram mais estáveis devido à planaridade da estrutura, ângulos diedros próximos de 0º ou 180º, que favorece as interações entre orbitais ligantes e anti-ligantes.

Com as quatro geometrias da Figura 2, foram realizados cálculos de NBO, para verificar a influência do efeito hiperconjugativo (estabilização) nos confôrmeros. As interações envolvendo os orbitais ligantes e anti-ligantes foram avaliadas a partir dos resultados obtidos e apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Principais interações hiperconjugativas da 4'-nitro-4-hidroxi-3-metoxichalcona e suas energias de estabilização em kcal/mol.

	s-*cis* **(kcal/mol)**	**s-*cis'*** **(kcal/mol)**	**s-*trans*** **(kcal/mol)**	**s-*trans'*** **(kcal/mol)**
Aromático B e dupla ligação	33,93	28,55	32,63	27,26
Dupla ligação e carbonila	30,13	29,95	29,08	27,92
Carbonila e Aromático A	20,15	20,67	14,77	15,12
Aromático A	169,61	169,34	170,66	170,8
Aromático B	154,56	160,89	154,24	159,93
Aromático A e grupo Nitro	31,77	31,76	28,24	28,27
Par de elétrons do oxigênio (C=O)	51,44	51,23	49,56	49,54
Par de elétrons do grupo nitro	318,95	319,71	319,59	319,37
Par de elétrons do oxigênio (OCH_3)	60,17	59,36	60,32	59,48
Par de elétrons do grupo hidroxila	42,83	42,01	42,8	41,89
Total	**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.

Síntese Orgânica

Com o método de condensação aldólica catalisada por ácido, ocorreu a formação do produto α,β-insaturado por desidratação direta do intermediário aldol β-hidroxi. Após a síntese, obteve-se um sólido de cor laranja, que após a purificação por

recristalização se apresentou amarelo, cor característica de chalconas. Este procedimento apresentou eficiência, gerando rendimento de 76%.

Caracterização

O sólido formado foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^{1}H e ^{13}C. Os espectros forneceram os deslocamentos químicos esperados para o composto, a partir dos quais se confirmou a obtenção do produto desejado. O espectro de RMN de hidrogênio da 4'-nitro-4-hidroxi-3-metoxichalcona está demonstrado na Figura 3.

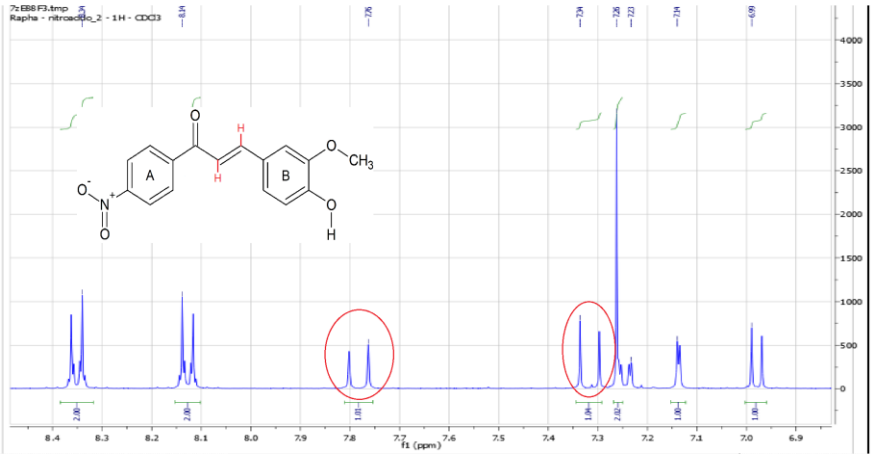


Figura 3: Espectro de RMN de ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) da 4'-nitro-4-hidroxi-3-metoxichalcona, evidenciando os hidrogênios em *trans* da ligação vinilica.

No deslocamento 7,78 ppm e 7,32 ppm observou-se a formação de dois dupletos com uma integral referente a um hidrogênio em cada sinal, confirmando a formação da insaturação α,β da chalcona (Figura 1a). A constante de acoplamento ($^{3}J_{HH}$) da ligação vinílica no valor aproximado de 16Hz caracteriza a configuração *trans* da dupla ligação.

Conclusões

A partir da espectroscopia de RMN foi observado a obtenção da chalcona desejada através da reação de condensação aldólica em meio ácido, com rendimento satisfatório e alto grau de pureza. A partir dos cálculos teóricos, determinou-se, a partir da energia das estruturas, que a estrutura *s-cis* é a mais estável devido a sua planaridade favorecendo as interações orbitais do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$.

Agradecimentos

Fundação Araucária, Capes, C-Labmu.

Referências

[1] BUKHARI, S. N. A.; et al. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, 2013, 10, 73-83.
[2] CORDEIRO, M. N. S. **Síntese e caracterização de chalconas derivadas da 3,4,5trimetoxiacetofenona com potencial atividade antileucêmica**, 2010, 4-8
[3] AVUPATI, V. R.; et al. **World Journal of Pharmacy and Pharmacy Sciences,** 2014, 3, 1713-1742.
[4] RAGHAVAN, S.; et al. **Synthesis and anticancer activity of chalcones derived from vanillin and isovanillin**, 2014, 24, 4157–4165.
[5] FRISCH, M. J. et al**. Gaussian 09, Revision A.02**. Wallingford CT, 2016.