

SÍNTESE DE CHALCONAS: PRECURSORAS PARA PIRAZÓIS

BRUNO NUNES DA ROSA¹; SILVANA ALVES ROSA²; MARINA RITTER²;
 CAROLINE TUCHTENHAGEN²; CLAUDIO MARTIN PEREIRA DE PEREIRA³

¹Graduando - Curso de Química Forense - UFPel – brunondrosa@gmail.com

²Graduanda - Curso de Química Bacharelado - UFPel – rosasilvana2@gmail.com

³Professor no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos / CCQFA - UFPel – claudiochemistry@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Chalconas são substâncias que podem ser encontradas em produtos naturais, as quais podem ser extraídas de plantas ou obtidas por meios sintéticos e, quando naturais, são encontradas em vegetais, principalmente nas flores tais como, “tulipas”, “verônica” e “trevo azedo” (SIMÕES *et al*, 2007). As chalconas tem se destacado nos últimos anos devido suas propriedades farmacológicas atribuídas à presença de α , β -insaturações. Diversas dessas propriedades são referentes a esse grupo de compostos, como: antiinflamatória, antifúngica, antileishmania, antitumoral, antioxidante, antitubercular (PANDHURNEKAR *et al*, 2013).

Um dos métodos mais utilizados para a obtenção destas moléculas é a condensação aldólica de Claisen-Schmidt, que se dá através da reação de uma cetona com um aldeído aromático, catalisada por uma base, após o tempo reacional a síntese é neutralizada com um ácido. Vale destacar que, as chalconas sintetizadas são obtidas via química verde por se utilizar água e etanol. (CHETANA *et al*, 2009). Outra análise da literatura mostra que a reação pode ser acelerada via onda de ultrassom, tendo bons rendimentos em seus resultados (LI *et al*, 2002).

Devido à facilidade da síntese de chalconas e de sua versatilidade em atividades biológicas, elas vêm se tornando valiosos intermediários para síntese de novos fármacos (PANDHURNEKAR *et al*, 2013). Além disso, as chalconas possuem uma estrutura muito flexível, o que permite sintetizar a partir destas pirazóis, pirimidinas, entre outros (ADOKAR *et al*, 2013).

Dentre estes compostos destacamos os pirazóis, os quais são compostos aromáticos com cinco átomos de carbono e dois de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel (VOSKIENE *et al*, 2009). Como as chalconas, eles apresentam atividades biológicas e farmacológicas muito exploradas, entre elas anticâncer, antiviral, antidiabético e antibacteriana, além de sua alta reatividade química (PADMAJA *et al*, 2011).

Levando em consideração a importância dos compostos citados, o objetivo deste estudo é desenvolver uma técnica para a síntese de uma série de pirazóis, sendo estes usualmente estudados por serem moléculas bioativas tendo chalconas como precursores. Este trabalho se deterá na apresentação e discussão dos resultados obtidos durante o processo de síntese de chalconas.

2. METODOLOGIA

A metodologia aplicada para construção deste trabalho foi feita com base na seguinte síntese de chalconas.

Em um balão de 50 mL dilui-se 6 mmol de NaOH em 2 mL de etanol e 1 mL de água. Nessa solução acrescentou-se 5 mmol de acetofenona e 5 mmol de diferentes benzaldeídos substituídos. Essa mistura permaneceu sob agitação por 4 horas. Posteriormente, foi adicionado uma solução HCl 0,5% até neutralizar o pH e posteriormente a reação foi resfriada e filtrada a vácuo. A purificação deu-se mediante a recristalização em hexano e acetato a quente, obtendo-se assim um produto e pureza elevada.

As substâncias foram analisadas qualitativamente em cromatógrafo a gás acoplado a um detector de massas, modelo GC-MS-QP 2010SE (Shimadzu, Japão) equipado com autoinjeter AOC-20i. Foi utilizado uma coluna capilar Rtx-5MS 30m x 0,25mm x 0,25µm (PerkinElmer, EUA) nas seguintes condições cromatográficas: temperatura inicial de 50°C subindo a 10°C/min até 280°C, e permanecendo nesta temperatura por 10min; volume injetado: 1µL ; interface: 280°C; temperatura do injetor: 280°C; gás de arraste: hélio; fluxo linear de gás: 1,22 mL/min; split: 1:50; corrida em modo scan; faixa de massa 40 a 700 m/z; voltagem do filamento de 70eV.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a metodologia utilizada foi sintetizada uma sequência de chalconas por meio da acetofenona e dos diversos benzaldeídos substituídos conforme mostrado na Figura 1.

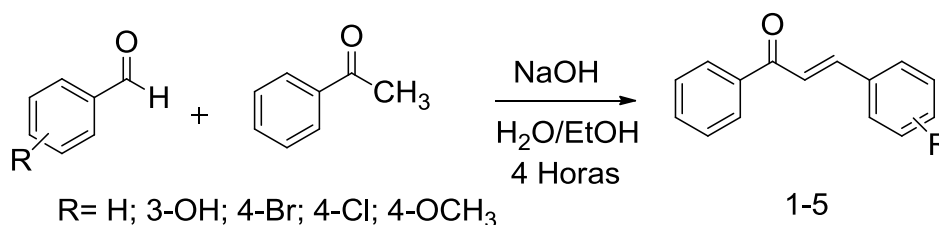


Figura 1 – Reação da Síntese de Chalconas

Por meio de análise de espectrometria de Massas (MS) observou-se um alto grau de pureza dos compostos obtidos mostrados na Tabela 1. Além de ser uma reação relativamente rápida por ocorrer em 4 horas, ela se utiliza de água e etanol como solvente e a reação acontece à temperatura ambiente, sendo estes aspectos ambientalmente positivos por tornar o processo mais limpo.

Tabela 1 – Chalconas Sintetizadas

Composto	R	PM (g/mol)	Pureza (%)	Rendimento (%) ^a	PF (Lit.) (°C)	PF (Exp.) (°C)
1	H	208,0	96	60	58-60 ^b	53-54
2	3-OH	224,2	100	63	150-153 ^c	156-157
3	4-Br	286,0	100	65	124-125 ^d	109-110
4	4-Cl	242,7	97	66	108-110 ^b	112-114
5	4-OCH ₃	238,1	100	61	62-65 ^c	58-59

^aRendimento do produto recristalizado. ^b(SARDA *et al*, 2009); ^c(YADAV *et al*, 2010); ^d(Rtishchev *et al*, 2001).

As figuras 2 e 3 mostram um cromatograma e um espectro de massas do composto 2, respectivamente.

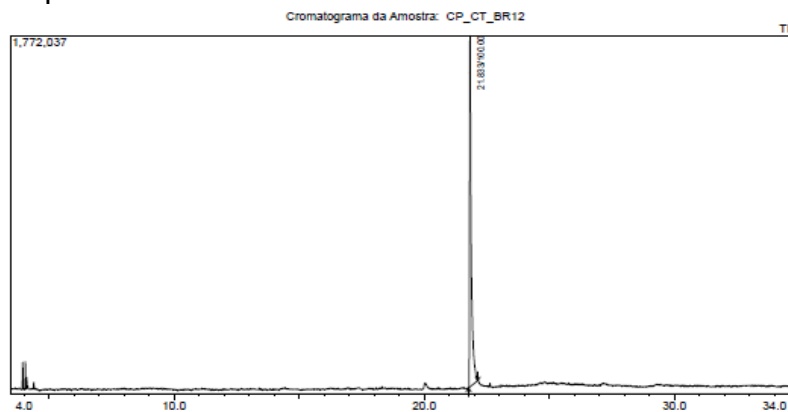


Figura 2 - Cromatograma do composto 2.

A Figura acima apresenta somente um pico no cromatograma, o que mostra que o composto obtido está bastante puro. Os picos no início do cromatograma referem-se ao solvente utilizado para solubilizar a amostra durante a análise.

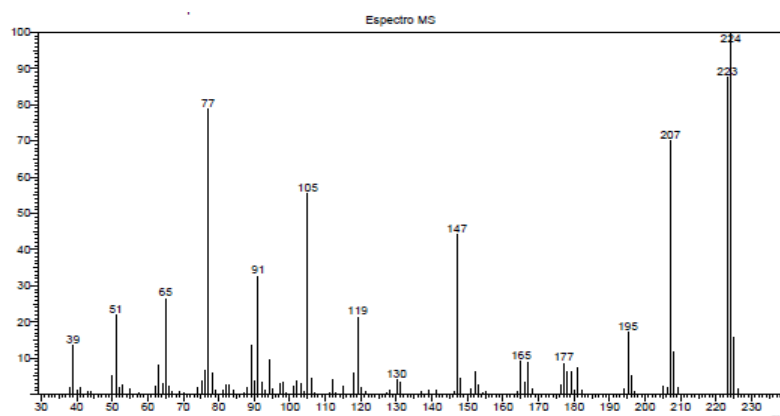


Figura 3 – Espectro de Massas do composto 2.

O espectro de massas mostra o íon m/z 224, referente ao peso molecular do composto 2, conforme foi mostrado na Tabela 1. De forma análoga, os demais compostos demonstram seus íons moleculares, confirmando a formação das chalconas.

4. CONCLUSÕES

Por meio dos resultados apresentados pode-se observar que a técnica utilizada é eficiente principalmente porque a síntese acontece de forma rápida e utiliza de reagentes de baixo custo e toxicidade. Além disso, os produtos são obtidos em alto grau de pureza utilizando recristalização, eliminando a necessidade de gastos excessivos de solvente com uma purificação em coluna. Isto faz com que a síntese de chalconas seja satisfatória e proporcione uma boa quantidade de material de partida para a posterior síntese de pirazóis.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADOKAR, Mayur R.; Synthesis and Green Bromination of Some Chalcone and Their Antimicrobial Screening. **International Research Journal of Pharmacy**, 2013.

CHETANA, B. Patil; MAHANJA S.K; SURVANA A. Katti; Chalcone: A Versatile Molecule. **Journal of Pharmaceutical sciences and research**, 2009.

HAO, Lu; HONG, Jun-Jie, ZHU, Jun; ZHAN, Zhuang-Ping. One-Pot Synthesis of Pyrazoles through a Four-Step Cascade Sequence. **A European Journal**, 2013.

LI, Ji-Tai; YANG, Wen-Zhi, WANG, Shu-Xiang; LI, Sheng-Hui; LI, Tong-Shuang. Improved synthesis of chalcones under ultrasound irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**, 9, 237-239, 2002.

PADMAJA, A.; RAJASEKHAR, C.; MURALIKRISHNA, A.; PADMAVATHI, V. Synthesis and antioxidant activity of oxazolyl/thiazolylsulfonylemethyl pyrazoles and isoxazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2011.

PANDHURNEKAR, Chandrashekhar P.; MESHARAM, Ekta M.; CHOPDE, Himani N.; BATRA, Rameshkumar J.; Synthesis, Characterization, and Biological Activity of 4-(2-Hydroxy-5-(aryl-diazenyl)phenyl)-6-(aryl)pyrimidin-2-ols Derivatives. **Organic Chemistry International**, 2013.

RTISHCHEV, N. I.; NOSOVA, G. I.; SOLOVSKAYA, N. A.; LUK'YASHINA, V. A.; GALAKTIONOVA, E. F.; KUDRYAVTSEV, V. V. Spectral properties and Photochemical Activity of Chalcones Derivatives. **Russian Journal of Chemistry**, 2001.

SARDA, S. R.; JADHAV, W. N.; BHUSARE S. R.; WASMATKAR, S. K.; DAKE, S. A.; PAWAR, R. P. Solvent-free NaOH-Al₂O₃ supported synthesis of 1,3-diaryl-2-propene-1-ones. **International Journal of ChemTech Research**, 2009.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.; **"Farmacognosia da Planta ao Medicamento"**. Porto Alegre, UFSC, 6ª ed., 2007.

VOSKIENE, A.; MICKEVICIUS, V.; Cyclization of Chalcones to Isoxazole and Pyrazole Derivates. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, 2009.

YADAV, Hardwari L.; GUPTA, Pankaj; PAWAR, R. S.; SINGOUR, P. K.; PATIL, U. K. Synthesis and biological evaluation of anti-inflammatory activity of 1,3 diphenyl propenone derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, 2010.