

Síntese de chalconas hidroxiladas por meio de catálise básica

Marizeth L. Barreiros¹; Henrique F. O. Melo¹; André Luís B. S. Barreiros¹

¹Universidade Federal de Sergipe - Av. Marcelo Deda Chagas, s/n, Bairro Rosa Elze São Cristóvão/SE.

Palavras-Chave: Flavonoides, Caracterização, CG-EM

Introdução

As chalconas são cetonas α,β -insaturadas pertencente a classes de flavonoides de cadeia aberta caracterizadas por um esqueleto base do tipo 1,3-difenil-prop-2-en-1-ona. Elas são amplamente sintetizadas em muitas plantas e consideradas intermediárias na biossíntese de outros flavonoides. Devido a sua coloração amarela as chalconas têm um importante papel na reprodução sexuada das plantas, atraindo insetos e pássaros polinizadores. Tal coloração deve-se à conjugação entre o anel B, e o sistema carbonílico insaturado (Harborne, 1994). As chalconas tem sido alvo de várias pesquisas devido à grande variedade de atividades biológicas que apresentam (Elkanzi et al, 2022; Mezgebe et al, 2023), além da facilidade de síntese por sua estrutura ser relativamente simples. Estudos sobre a atividade biológica das chalconas tem relatado atividade anticancerígena (Bortolotto et al, 2017; Kupcewicz et al., 2014; Oliveira, A. R, 2018; Shaik, et al., 2020; Trabbic et al., 2016) antitumoral (Cabrera et al, 2007; Zhou et al, 2020), antimalárica (Jyoti et al, 2021; Vinindwa et al, 2021; Yadav et al., 2012;), antibacteriana (Tran et al, 2012; Wang et al, 2019), antifúngica (Konduru et al, 2013; Madrid et al, 2024; Werner et al , 2020), antialérgica e anti-Leishmania (Aponte et al., 2010), anti-inflamatória (Albuquerque et al, 2004; Reddy et al., 2011; Sahu et al, 2012; Jung Jae-Chul, et al, 2017), anti-Tuberculose (Lin Yunh-Meei et al, 2002) e antidiabético (Mahapatra et al, 2015). Devido à facilidade de síntese das chalconas e a diversidade de atividades biológicas e farmacológicas observadas para estas substâncias, que este trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar as chalconas: 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (S1), 1-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (S2), 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (S3) e 1-(3,4-metilenodioxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (S4).

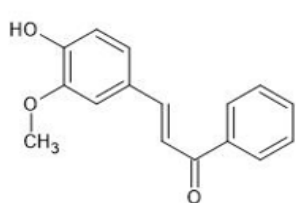
Material e Métodos

As chalconas foram sintetizadas por meio da condensação de Claisen-Schimidt, a qual baseia-se na condensação entre uma cetona e um aldeído. O aldeído utilizado foi o 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina). As cetonas utilizadas foram: acetofenona, p-metoxiacetofenona, 3,4-dimetoxiacetofenona e a 3,4-metilenodioxiacetofenona. Para a síntese das chalconas foi utilizada uma solução de NaOH (2,2 g) dissolvidos em água/etanol (20:12 v/v, 32 mL). Em seguida foram adicionados cerca de 5,2 g da acetofenona correspondente e 4,6 g da vanilina, essa mistura foi agitada por 30 min em banho de gelo. Após isso, a mistura reacional foi retirada do banho e agitada a temperatura ambiente por 24 h. Posteriormente, a mistura foi mantida em freezer por 24 h, acidificada e em seguida filtrada a vácuo. As substâncias foram purificadas por métodos cromatográficos e caracterizadas através de métodos espectrométricos como IV, UV e experimentos de RMN uni e bidimensionais e CG-EM.

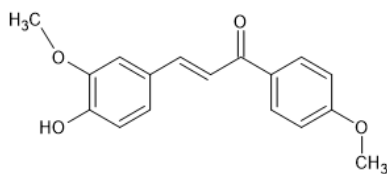
Resultados e Discussão

Foram sintetizadas quatro chalconas (Figura 1): a 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona S1(70,1%), 1-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona S2 (85,0%), 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona S3 (77,3%) e a 1-(3,4-metilenodioxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona S4 (87,0%). Todas as chalconas apresentaram bons rendimentos com destaque para S2 e S4.

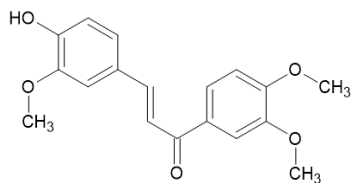
Essas substâncias serão submetidas aos testes de atividades biológicas de modo a avaliar a relação estrutura-atividade. A literatura descreve que a atividade dos flavonoides está relacionada a vários fatores estruturais como o esqueleto carbônico e o(s) grupamento(s)substituintes utilizados na molécula.



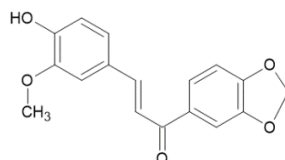
(S1)



(S2)



(S3)



(S4)

Tabela 1. Chalconas sintetizadas.

Conclusões

Todas as sínteses propostas foram concretizadas e apresentaram rendimentos satisfatórios, sendo a 1-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona e a 1-(3,4-metilenodioxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona as que apresentaram os melhores rendimentos.

Agradecimentos

A Sergipetec e ao Lac pela realização dos espectros.

Referências

- Albuquerque, R. J. M.; Rodrigues, L. V.; Viana, G. S. B. Análise clínica e morfológica da conjuntivite alérgica induzida por ovalbumina e tratada com chalcona em cobaias. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 19, 43-48, 2004.
- Aponte, J. C.; Castillo, D.; Estevez, Y.; Gonzales, G.; Arevalo, J.; Hammond, G. B.; Sauvain, M. In vitro and in vivo anti-Leishmania activity of polysubstituted synthetic chalcones. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, 100-103, 2010.
- Bortolotto, L. F. B.; Barbosa, F. R.; Silva, G.; Bitencourt, T. A.; Belebani, R. O.; Baek, S. J.; Marins, M.; Fachin, A. L. Cytotoxicity of trans-chalcone and licochalcone A against breast cancer cells is due to apoptosis induction and cell cycle arrest. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 85, 425-433, 2017.
- Cabrera, M.; Simoens, M.; Falchi, G.; Lavaggi, M. L.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Vidal, A.; Azqueta, A.; Monge, A.; Ceráin, A. L.; Sagrera, G.; Seoane, G.; Cerecetto, H.; González, M. Synthetic chalcones, flavanones,



and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure-activity relationships. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, 3356-3367, 2007.

Elkanzi, N. A. A.; Hrichi, H.; Alolayan, R. A.; Derafa, W.; Zahou, F. M.; Bakr, R. B. Synthesis of Chalcones Derivatives and Their Biological Activities: A Review. **ACS Omega**, v. 7, 27769-27786, 2022.

Harborne, J. B. The Flavonoids Advances in Research since 1986. Chapman & Hall: New York, 1994.

Jung, J. C.; Lee, Y.; Min, D.; Seikwan Oh. Practical Synthesis of Chalcone Derivatives and their biological activities. **Molecules**, v. 22, 1872, 2017.

Jyoti; Gaur, R.; Kumar, Y.; Cheema, H. S.; Kapkoti, D. S.; Darokar, M. P.; Khan, F.; Bhakuni, R. S. Synthesis, molecular modelling studies of indolyl chalcone derivatives and their antimalarial activity evaluation. **Nat. Prod. Res.** v. 35 (19), 3261–3268, 2021.

Konduru, N. K.; Dey, S.; Sajid, M. et al. Synthesis and antibacterial and antifungal evaluation of some chalcone based sulfones and bisulfones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, p. 23-30, 2013.

Kupcewicz, B.; Jarzecki, A. A.; Małecka, M.; Krajewska, U.; Rozalski, M. Cytotoxic activity of substituted chalcones in terms of molecular electronic properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, 4260-4265, 2014.

Lin, Y.; Zhou, Y.; Flavin, M. T.; Zhou, L.; Nie, W.; Chen, F. C. Chalcones and Flavonoids as anti-tuberculosis agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, 2795-2802, 2002.

Madrid, A.; Munoz, E.; Silva, V.; Martínez, M.; Flores, S.; Valdés, F.; Cabezas-González, D.; Montenegro, I. Structure–Activity Relationship of Natural Dihydrochalcones and Chalcones, and Their Respective Oxyalkylated Derivatives as Anti-Saprolegnia Agents. **Plants**, v. 13, 1976, 2024.

Mahapatra, D. K.; Asati, V.; Bharti, S. K. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: Structural and pharmacological perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, 839-865, 2015.

Mezgebe, K.; Melaku, Y.; Malugeta. Synthesis and Pharmacological Activities of Chalcone and Its Derivatives Bearing *N*-Heterocyclic Scaffolds: A Review. **ACS Omega**, v. 8, 19194-19211, 2023.

Oliveira, Alane Ramalho. Efeito citotóxico e pró-oxidante da 2-hidroxi-3-nitrochalcona em células de carcinoma hepatocelular Humano (HEPG2). **Dissertação de Mestrado**. UFPR, Curitiba-PR, 2018.

Reddy, M. V. B.; Hwang, T.; Leu, Y.; Chiou, W.; Wu, T. Inhibitory effects of Mannich bases of heterocyclic chalcones on NO production by activated RAW264.7 macrophages and superoxide anion generation and elastase release by activated human neutrophils. **Bioorganic & medicinal chemistry**. V. 19, 2751-2756, 2011.

Sahu, N.K.; Balbhadra, S. S.; Choudhary, J.; Kohli, D. V. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. **Curr Med Chem**, 19, 209-225, 2012.

Shaik, A.; Bhandare, R. R.; Pallepati, K.; Nissankararao, S.; Kancharlapalli, V.; Shaik, S. Antimicrobial, antioxidant, and anticancer activities of some novel isoxazole ring containing chalcone and dihydropyrazole derivatives. **Molecules**, v. 25 (5), 1047, 2020.

Trabicc, C. J.; George, S. M.; Alexander, E. M.; Du, S.; Offenbacher, J. M.; Crissman, E.J.; Overmeyer, J. H.; Maltese, W. A.; Erhardt, P. W.; Synthesis and biological evaluation of isomeric methoxy substitutions on anti-cancer indolyl-pyridinyl-propenones: Effects on potency and mode of activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 122, 79-91, 2016.

Tran, T. D.; Do, T. H.; Tran, N. C. et al. Synthesis and anti Methicillin resistant Staphylococcus aureus activity of substituted chalcones alone and in combination with non-beta-lactam antibiotics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, 4555–4560, 2012.

Vinindwa, B.; Dziwornu, G. A.; Masamba, W. Synthesis and evaluation of Chalcone-Quinoline based molecular hybrids as potential anti-malarial agents. **Molecules**. v. 26 (13), 4093, 2021.



Wang, Y.; Li, P.; Jiang, S.; Chen, Y.; Su, S.; He, J.; Chen, M.; Zhang, J.; Xu, W.; He, M.; Xue, W. Synthesis and antibacterial evaluation of novel chalcone derivatives containing a benzothiazole scaffold. **Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly**, v. 150 (6), 1147–1154, 2019.

Werner, E.; Montenegro, I.; Said, B.; Godoy, P.; Besoain, X.; Caro, N.; Madrid, A. Synthesis and Anti-Saprolegnia Activity of New 2',4'-Dihydroxydihydrochalcone Derivatives. **Antibiotics**, v. 09, 317, 2020.

Yadav, N.; Dixit, S. K.; Bhattacharya, A. et al. Antimalarial Activity of Newly Synthesized Chalcone Derivatives In Vitro. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 80, 340–347, 2012.

Zhou, W.; Zhang, W.; Peng, Y.; Jiang, Z. H.; Zhang, L.; Du, Z. Design, synthesis and anti-tumor activity of novel benzimidazolechalcone hybrids as non-intercalative topoisomerase II catalytic inhibitors. **Molecules**, v. 25 (14), 3180, 2020.