



Sínteses e Estrutura Eletrônica de híbridos de cumarina-chalcona com potencial bioativo

Victor Mendes dos Santos (IC)*¹, Luciano Ribeiro (PQ), Luciana Machado Ramos (PQ)

*victor96651@gmail.com.

UEG-CET, Anápolis-Goiás

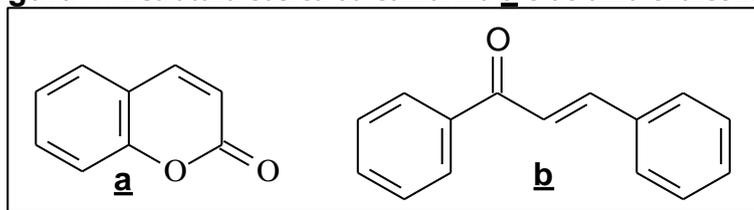
Resumo: As cumarinas do metabolismo secundário vegetal, são de extremo interesse sintético, devido as diversas atividades biológicas que apresentam. Outra classe de compostos são as chalconas que também se destacam por suas atividades biológicas. Devido as propriedades biológicas dessas duas classes de compostos, vários estudos estão sendo feitos para síntese de híbridos de cumarina-chalcona com potenciais atividades biológicas. Nesse sentido, no presente trabalho sintetizei os híbridos por meio da otimização das condições reacionais, para avaliação do potencial bioativo dos compostos. Por meio da teoria do funcional densidade as funções de Fukui foram calculadas.

Palavras-chave: Síntese. híbridos. cumarina-chalcona.

Introdução

As cumarinas **a** (**Figura 1**), são heterocíclicos orgânicos do metabolismo secundário vegetal, que possuem diversas propriedades biológicas como: anticoagulante; anticâncer; antioxidante; antivirais; anti-HIV; antibacterianos, o que aumenta o interesse no desenvolvimento da síntese desses compostos (FRANCO et al. 2021). Somado a isso, outra classe de compostos heterocíclicos de grande interesse medicinal são as chalconas **b** (SAHU et al. 2012), na qual, apresentam como propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antifúngicas, antioxidantes, citotóxicas, anticâncer, demonstrando grande potencial terapêutico (NOWAKOWSKA, 2007; DÍAZ-TIELAS et al. 2016).

Figura 1. Estrutura básica da cumarina **a** e de uma chalcona **b**.



Fonte: Adaptado de XU et al. 2021.





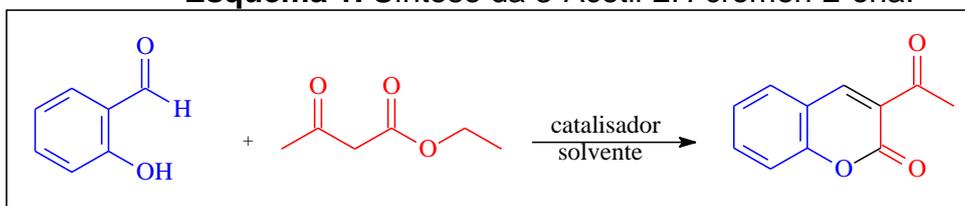
Devido as características bioativas dessas classes de compostos, muitos estudos estão sendo realizadas para a síntese de moléculas híbridas com diferentes estruturas e efeitos biológicos distintos. Além disso, esses híbridos podem servir como modelo para o desenvolvimento de novas drogas eficazes no tratamento de diversas doenças (WEI; RUAN; ZHANG, 2016).

A gama de propriedades biológicas presentes nos compostos heterocíclicos, sobretudo, cumarinas e chalconas, e seu potencial terapêutico, justifica a importância do estudo, para obtenção de híbridos de cumarina-chalcona.

Material e Métodos

1. Síntese da Síntese da 3-Acetil-2H-cromen-2-ona: Em balão de fundo redondo, adicionou-se o salicilaldeído (25 mL, 0,204 mol) e acetoacetato de etila (33,3 mL, 0,255 mol). Mantendo a reação sob agitação, em banho de gelo a 0 a 5°C. Após 10 minutos de agitação, adicionou-se gota a gota 5 mL de dietilamina sob agitação constante por aproximadamente 30 minutos (Esquema 1).

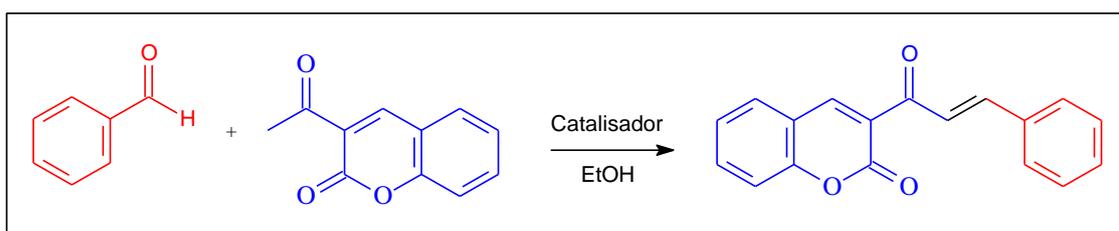
Esquema 1. Síntese da 3-Acetil-2H-cromen-2-ona.



Posteriormente, realizou-se a recristalização do produto com etanol gelado e caracterizou-se por meio do ponto de fusão.

2. Síntese da Chalcona: Para a síntese dos híbridos de cumarina-chalcona, utilizou-se a acetil-cumarina anteriormente sintetizada, juntamente com um aldeído. E em balão de fundo redondo, adicionou-se o catalisador, 1 mmol de acetil cumarina e 1 mmol de benzaldeído, 4 mL de etanol. A reação foi deixada sob agitação em temperatura ambiente por 4 horas para avaliar o perfil da reação (Esquema 2).

Esquema 2. Reação de síntese da chalcona-cumarina.





Determinou-se as melhores condições reacionais para a síntese da cumarina-chalcona como: catalisador, temperatura, tempo reacional e solvente. Posteriormente, após a avaliação das condições, serão sintetizados diversos híbridos, utilizando acetilcumarina e aldeídos aromáticos.

Resultados e Discussão

Na primeira metodologia, obteve-se a 3-Acetil-2H-cromen-2-ona que foi usada como material de partida para síntese posterior. Para a obtenção do híbrido de cumarina-chalcona, determinou-se diferentes meios reacionais, utilizando catalisadores ácidos, básicos e líquidos iônicos, também com características ácidas/básicas.

A catálise básica foi mais promissora apresentando um bom rendimento em comparação com os demais catalisadores, sendo que a 0,1 mL de pirrolina à 60°C utilizando 4 mL de etanol levou a um rendimento de 51%, com monitoramento por cromatografia em camada delgada (CCD). Na Figura 2a e 2b apresentam os compostos híbridos de cumarina-chalcona sintetizados.

O programa Gaussian 16 foi utilizado para a realização da otimização da geometria estrutural, que englobaram a teoria de densidade (DFT) por meio da troca de funcional e da correlação híbrido M062X, tendo como função de base 6-311++G(d,p). Nesse sentido a partir da densidade eletrônica, via DFT as funções de Fukui, $f(r)$ que fornece indicadores muito importantes sobre os sítios de reação de uma molécula foram calculadas. No entendimento da estrutura e reatividade química, a DFT tem fornecido informações preciosas. Através de definições desta teoria conceitos com as funções de Fukui tem esclarecido a reatividade em relação a um ataque nucleofílico, eletrofílico ou radicalizar.

As direções para um ataque nucleofílicos $f^+(r)$ é descrito pela Eq. 1

$$f_j^+(r) = Q_j(N + 1) - Q_j(N) \quad (1)$$

os ataques eletrofílicos $f^-(r)$, pela Eq 2,

$$f_j^-(r) = Q_j(N) - Q_j(N - 1) \quad (2)$$

e a Eq 3, descrevem os ataques radicalares $f^0(r)$,

$$f_j^0(r) = \frac{1}{2} [Q_j(N + 1) - Q_j(N - 1)] \quad (3)$$





Nas Eqs 1-3, a quantidade Q_j é a carga atômica, calculada por NBO no sítio atômico j das estruturas químicas, quando está forem neutra (N), aniônica ($N + 1$) e catiônica ($N - 1$).

Figura 2. (a) Representação estrutural da molécula numerada e (b) os nove compostos sintetizados. c) Os índices de Fukui para todos os compostos.

a)	c)		
	f^+	f^-	f^0
	14C	18C	14C
	15C	19O	15C
	14C	18C	14C
	28H	18C	14C
	13O	18C	5C
	13O	18C	2C
	28H	19C	28H
	30H	18C	7C
	29H	18C	6C

A Figura 2b relata os valores da Função Fukui em termos das cargas NBO. A tabela continua na Figura 2c apresenta os resultados obtidos pelas Eqs 1-3, o sítio reativo para ataques nucleofílicos, eletrofílicos, e de radicais livres, respectivamente.

Considerações Finais e Perspectivas

Foi possível determinar que a catalise básica na síntese do híbrido de cumarina-chalcona é a mais promissora e após a avaliação das condições reacionais, diferentes derivados serão sintetizados utilizando reagentes de partidas diferentes para compor uma quimioteca de derivados da classe. Nesse estudo todos os cálculos teóricos são realizados com DFT/M062X/6-311++G (d, p). Teoricamente os valores calculados de ambos os comprimentos de ligação e ângulos de ligação da estrutura da energia mínima foram investigados. A função de Fukui fo usada para ajuda a identificar a natureza eletrofílica e nucleofílica de um sítio específico nos compostos.

Agradecimentos



Referências

DÍAZ-TIELAS, C., GRAÑA, E., REIGOSA, M. J., SÁNCHEZ-MOREIRAS, A. M. **Biological activities and novel applications of chalcones**. *Planta Daninha*, vol. 34, No. 3, p. 607–616, 2016. doi:10.1590/s0100-83582016340300022.

FRANCO, D. P., PEREIRA, T. M., VITORIO, F. et al. **A importância das cumarinas para a química medicinal e o desenvolvimento de compostos bioativos nos últimos anos**. *Quim. Nova*, Vol. 44, No. 2, p. 180-197, 2021. Doi: 10.21577/0100-4042.20170654.

MISHRA, K., OJHA, H., & CHAUDHURY, N. K. **Estimation of antiradical properties of antioxidants using DPPH assay: A critical review and results**. *Food Chemistry*, Vol. 130, No. 4, p. 1036–1043, 2012. doi:10.1016/j.foodchem.2011.07.127.

NOWAKOWSKA, Z. **A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones**. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 42, No. 2, p. 125–137, 2007. doi:10.1016/j.ejmech.2006.09.019.

WEI, H., RUAN, J., ZHANG, X. **Coumarin–chalcone hybrids: promising agents with diverse pharmacological properties**. *RSC Advances*, Vol. 6, No. 13, p. 10846–10860, 2016. doi:10.1039/c5ra26294a.

XU, Z., CHEN, Q., ZHANG, Y., LIANG, C. **Coumarin-based derivatives with potential anti-HIV activity**. *Fitoterapia*, Vol. 150, 2021. ISSN: 0367-326X.

