

Síntesis de Chalconas: Estructuras Privilegiadas en la Síntesis de Heterociclos con Actividad Biológica

Synthesis of Chalcones: Privileged Structures in the Synthesis of Heterocycles with Biological Activity

Zizela Arlindo Pascual y Sergio Carrera González

Tutor:

Juan Francisco González Matilla

Universidad Complutense de Madrid

Resumen

Los compuestos con estructura de *trans-1,3-diaril-2-propenona* (chalconas), pueden ser considerados como estructuras privilegiadas, privileged structures, desde el punto de vista de la química médica debido a la gran variedad de actividades biológicas y farmacológicas que presentan (Kim, Kim y Park, 2014; Oliveri y Vecchio, 2016; Singh, Anand y Kumar, 2014). Además, son estructuras privilegiadas en la síntesis de sistemas de heterociclos, empleados en el descubrimiento de fármacos. El método de síntesis más utilizado para la síntesis de chalconas es la condensación de Claisen-Schmidt. Este trabajo se ha centrado en la síntesis de estos compuestos mediante esta metodología. Se ha podido observar en primer lugar, que esta reacción ha permitido la obtención de estos compuestos con buenos rendimientos, en periodos cortos de reacción. En segundo lugar, también se ha apreciado que los sustituyentes no poseen una influencia significativa en el rendimiento de la reacción, pero sí en el tiempo de reacción.

Palabras clave: chalcona, Claisen-Schmidt, estructura privilegiada.

Abstract

The *trans-1,3-diaryl-2-propenone* (chalcone), can be considered as a privileged structure from Medicinal Chemistry viewpoint, since compounds containing these structures present a great diversity of biological and pharmacological activities. Furthermore, this structure can be considered as privileged starting materials for the preparation of heterocycles, employed in drug discovery. The most common methodology to synthesize chalcones is the Claisen-Schmidt condensation reaction. This work has been focused on the synthesis of many chalcones using this methodology. Firstly, we have observed that compounds can be obtained in a good yield, at short reaction time. Also, the aromatic substituents do not have a significant influence in the yield of the reaction; however, the reaction time was affected.

Keywords: chalcone, Claisen-Schmidt, privileged structures.

Introducción

Las *trans-1,3-diaril-2-propenonas* (chalconas), representan una familia de compuestos la cual ha mostrado múltiples actividades biológicas y farmacológicas, dependiendo de los sustituyentes en los anillos aromáticos tales como: antiviral (Hu et al., 2012), antimalárica (Wu, Wilairat y Go, 2002), antibacteriana (Rocchi, González y Menéndez, 2014), antioxidante (Rocchi et al., 2014), antiinflamatoria (Talukdar, Kachroo y Razdan, 2013), antiparasitaria y anticancerígena (Rocchi et al., 2014), entre otras (Figura 1). Recientemente se ha observado la capacidad de unirse fuertemente a las placas β -amiloide que se acumulan en la enfermedad de Alzheimer (Cui, Ono, Kimura, Liu y Saji, 2011), haciendo de ellas estructuras privilegiadas en la síntesis de fármacos.

Por otro lado, las chalconas también son utilizadas como sintones, junto a especies di-nucleófilas, en la síntesis de heterociclos de cinco y seis miembros (Basnet et al.,

2007) gracias a la presencia del sistema carbonílico α,β -insaturado de la chalcona. En las últimas décadas han surgido numerosos métodos de síntesis de chalconas, buscando el máximo en eficacia y rendimiento, además de intentar alcanzar la idea de una química verde, con el objetivo fundamental de introducir en la fase de diseño de nuevos compuestos,

productos o metodologías con menor impacto sobre la salud y el medio ambiente (Rocchi et al., 2014). Entre estos métodos, el más extendido la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, entre acetofenonas **I** y aldehídos aromáticos **II**, en presencia de bases como: $(\text{Ba}(\text{OH})_2)$, KOH , NaOH , ó LiHMDS (Figura 2).

Material y métodos

Procedimiento general

Sobre una disolución de la correspondiente acetofenona **I** (1.0 mmol) en etanol (1.0M) se adicionó el correspondiente aldehído aromático **II** (1.0 mmol). Seguidamente se añadió NaOH (0.25 mmol) y la mezcla de reacción se dejó reaccionando durante 5 horas.

En el caso de los compuestos **1**, **3** y **4**, precipitaron en el transcurso de la reacción, por lo que el sólido se filtró a vacío y se lavó con 10 ml de EtOH frío. En el caso del compuesto **2**, la solución etanólica se concentró a presión reducida y se añadieron 25 ml de AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua (3 x 15) ml y con una solución saturada de cloruro sódico (15 x 2) ml. Finalmente se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío.

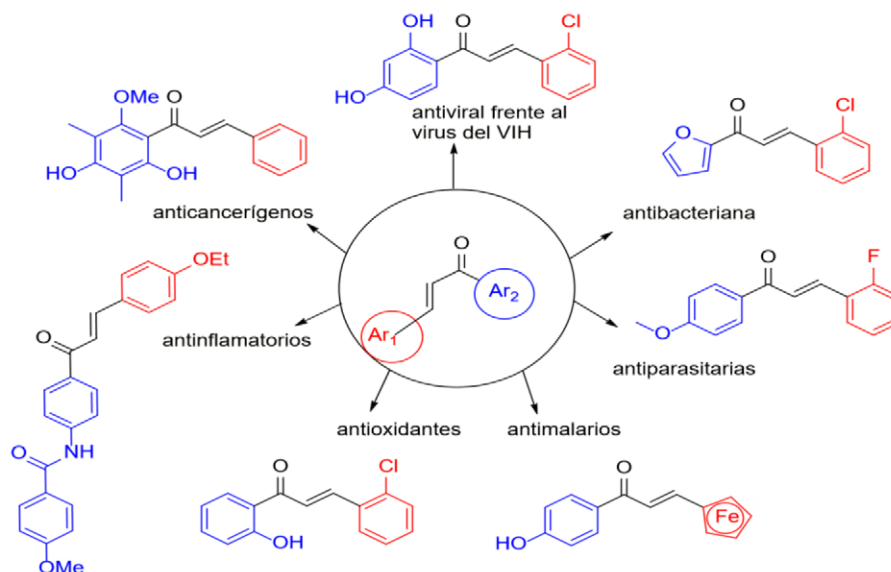


Figura 1. Ejemplos de chalconas con actividades biológicas.

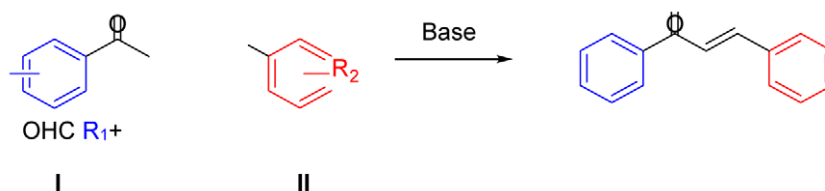
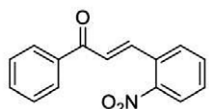


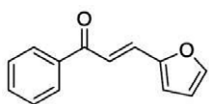
Figura 2. Síntesis de chalcona mediante condensaciones tipo Claisen-Schmidt.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) fueron recogidos con TMS como estándar interno en un aparato Bruker 250 MHz para el ^1H y 63 MHz para el ^{13}C .



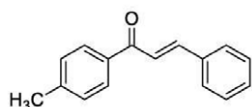
(E)-3-(2-Nitrophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one (1)

Preparada a partir de 2-nitrobenzaldehído (4 g, 0,026 mol) y acetofenona (3,08 ml, 0,026 mol). Rendimiento: 4,23g, (64%); sólido grisáceo. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 3H), 7.81 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.50 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 190.5, 148.6, 140.3, 137.5, 133.7, 133.3, 131.4, 130.5, 129.4, 128.9, 128.8, 127.4, 125.1



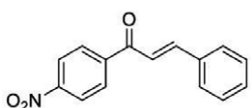
(E)-1-Phenyl-3-(furan-2-yl)-2-propen-1-one (2)

Preparada a partir de furan-2-carbaldehído (4,31 ml, 0,052 mol) y acetofenona (6,06 ml, 0,052 mol). Rendimiento: 5,77 g, (56%); aceite pardo. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.65 (3H, q, $J = 2.8$ Hz), 7.50 – 7.35 (4H, m), 7.34 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 3.8, 2.7$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 178.2, 153.8, 146.7, 144.2, 134.8, 130.8, 129.1, 128.7, 121.2, 117.7, 112.7.



(E)-3-Phenyl-1-(p-tolyl)-2-propen-1-one (3)

Preparada a partir de benzaldehído (3,041 ml, 0,0298 mol) y 4-metilacetofenona (3,98 ml, 0,0298 mol). Rendimiento: 4,04 g, (61%); sólido amarillo pálido. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 0.6$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 190.1, 144.5, 143.8, 135.7, 135.1, 130.5, 129.5, 129.1, 128.8, 128.5, 122.2, 21.8.



(E)-1-(4-Nitrophenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one (4)

Preparada a partir de benzaldehído (2,2 ml, 0,024 mol) y 4-nitroacetofenona (4g, 0,024 mol). Rendimiento: 4,33g, (71%); sólido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 2H), 7.54 – 7.39 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 189.2, 150.2, 147.0, 143.2, 134.4, 131.4, 129.6, 129.3, 128.9, 124.0, 121.4.

Resultados y discusión

La condensación de Claisen-Schmidt ha resultado ser un método homogéneo de síntesis de chalconas. Ante los resultados obtenidos se deduce que los sustituyentes en los ani-

llos aromáticos no parecen ser determinantes en cuanto al rendimiento de la reacción.

Los compuestos **1** y **4** mostraron menor solubilidad en disolventes próticos, debido a su estructura plana. Esto permite que se den interacciones π - π stacking entre los anillos de la molécula, reduciendo así su interacción con el medio, apilándose formando agregados insolubles.

La reacción de formación del compuesto **4** requirió menor tiempo de reacción que en el caso del compuesto **1**. Este fenómeno puede ser debido a un mayor impedimento estérico con el grupo nitro en posición *orto* del benzaldehído de partida. Este mismo sustituyente reduce el carácter plano de la molécula en el espacio, disminuyéndose las interacciones π - π stacking anteriormente citadas. El mismo razonamiento puede ser empleado para el compuesto **3**.

Conclusiones

El empleo de las condiciones de la reacción de Claisen-Schmidt ha permitido la síntesis de tres diaril chalconas **1**, **3** y **4** y de una aril-heteroalil chalcona **2**, con buenos rendimientos y en cortos periodos de reacción, sin necesidad de purificación mediante columna cromatográfica. En el futuro estos compuestos serán empleados en la síntesis de sistemas heterocíclicos más complejos con el objetivo de encontrar nuevos leads en el descubrimiento de fármacos multidiana.

Referencias

- Basnet, A., Thapa, P., Karki, R., Na, Y., Jahng, Y., Jeong, B.-S., ... Lee, E. S. (2007). 2, 4, 6-Trisubstituted pyridines: synthesis, topoisomerase I and II inhibitory activity, cytotoxicity, and structure-activity relationship. *Bioorganical & Medicinal Chemistry*, 15, 4351-4359. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.047>
- Cui, M., Ono, M., Kimura, H., Liu, B., & Saji, H. (2011). Synthesis and structure affinity relationships of novel dibenzylideneacetone derivatives as probes for β -Amyloid plaques. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(7), 2225-2240. <http://doi.org/10.1021/jm101404k>
- Hu, G., Li, X., Zhang, X., Li, Y., Ma, L., Yang, L.-M., ... Tang, Y. (2012). Discovery of inhibitors to block interactions of HIV-1 integrase with human LEDGF/p75 via structure-based virtual screening and bioassays. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 10108-10117. <http://doi.org/10.1021/jm301226a>
- Kim, J., Kim, H., & Park, S. B. (2014). Privileged structures: Efficient chemical "navigators" toward unexplored biologically relevant chemical spaces. *Journal of the American Chemical Society*, 136, 14629-14638. <http://doi.org/10.1021/ja508343a>
- Oliveri, V., & Vecchio, G. (2016). 8-Hydroxyquinolines in medicinal chemistry: A structural perspective. *European*

- Journal of Medicinal Chemistry*, 120, 252-274. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.007>
- Rocchi, D., González, J. F., & Menéndez, J. C. (2014). Montmorillonite clay-promoted, solvent-free cross-aldol condensations under focused microwave irradiation. *Molecules*, 19, 7317-7326. <https://doi.org/10.3390/molecules19067317>
- Singh, P., Anand, A., & Kumar, V. (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 758-777. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>
- Talukdar, J. I., Kachroo, M., & Razdan, R. (2013). Anti-inflammatory activity of some newly synthesized chalcones. *International Journal of Pharmacy*, 3, 728-733.
- Wu, X., Wilairat, P., & Go, M.-L. 2002. Antimalarial activity of ferrocenyl chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2299-2302. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00430-4](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00430-4)