

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE UNA SERIE DE CHALCONAS

Synthesis and spectroscopic characterization of a series of chalcones

RESUMEN

Una serie de compuestos carbonílicos α,β -insaturados (chalconas) fue obtenida con un rendimiento promedio del 67% mediante la condensación de Claisen-Schmidt a partir de las respectivas acetofenonas y benzaldehídos sustituidos en posición *meta*. La elucidación estructural de estas moléculas se realizó a través de técnicas convencionales como la resonancia magnética nuclear (^1H - y ^{13}C -RMN) y espectroscopia de infrarrojo (IR).

PALABRAS CLAVES: Caracterización espectroscópica, Chalconas, Compuestos carbonílicos α,β -insaturados, Condensación de Claisen-Schmidt.

ABSTRACT

*A series of α,β -unsaturated carbonyl compounds (chalcones) was obtained with an average yield of 67% by the Claisen-Schmidt condensation from the respective substituted acetophenones and benzaldehydes in *m*-position. The spectroscopic characterization of these molecules was performed using the conventional techniques such as nuclear magnetic resonance (^1H - and ^{13}C -NMR) and infrared spectroscopy (IR).*

KEYWORDS: *Spectroscopic characterization, chalcones, α,β -unsaturated carbonyl compounds, Claisen-Schmidt condensation.*

ANGELINA HORMAZA. A

Ph.D., Magister en Química
Profesor Asociado
Universidad Nacional de Colombia
– Sede Medellín
ahormaza@unal.edu.co

OSCAR FELIPE ARBELAEZ

Ingeniero Químico, M. Sc.
Universidad Nacional de Colombia
– Sede Medellín
ofarbela@unalmed.edu.co

NANCY MONTES VALENCIA

Ingeniera Química, M. Sc.
Universidad Nacional de Colombia
– Sede Medellín
nmontes@unalmed.edu.co

1. INTRODUCCIÓN

Las cetonas aromáticas α,β -insaturadas se caracterizan por tener en su estructura dos anillos bencénicos, separados por tres átomos de carbono, de los cuales, dos están conectados por un doble enlace y el tercero hace parte de un grupo carbonilo. La presencia del grupo carbonilo y la unidad olefínica conjugados confieren a las chalconas gran reactividad, situándolas como una interesante clase de moléculas a estudiar tanto en las proyecciones en ciencia básica, como por las aplicaciones en áreas como la medicina, la agricultura y la industria.

Investigaciones previas han reportado una importante actividad biológica para estos compuestos; donde cabe resaltar sus propiedades antimicrobianas [1], anticancerígenas [2], antiinflamatorias [3] y alelopáticas [4], entre otras.

Así mismo, algunas chalconas de tamaño pequeño han sido implementadas en la elaboración de dispositivos de amplificación de frecuencia debido a su elevada actividad SHG (Second Harmonic Generation) [5].

Además, otro amplio campo de aplicación de las chalconas está orientado a la generación de sistemas

heterocíclicos, constituyendo bloques heteroaromáticos con nuevas e interesantes propiedades [6-8].

Este potencial de utilidad ha promovido un gran interés en su obtención ya sea a partir de productos naturales o por medio de diferentes estrategias sintéticas.

Continuando con esta línea de investigación [9], y consecuentes con la relevancia y amplio espectro de aplicación para este tipo de compuestos, en el presente trabajo se describe la síntesis de una serie de cetonas aromáticas α,β -insaturadas que contienen sobre sus anillos diferentes sustituyentes en posición *meta*. Se espera que ellas representen un valioso material de partida para el diseño de sistemas con un mayor potencial.

2. CONTENIDO

2.1 SECCION EXPERIMENTAL

2.1.1 General

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro electrónico (Electrothermal Digital) modelo IA9100 y no fueron corregidos. Las especificaciones del equipo incluyen una exactitud de 0.5 °C a 200°C y una

resolución de 0.1 °C. Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H - y ^{13}C -RMN fueron tomados en cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-d_6) utilizando como patrón de referencia tetrametilsilano (TMS) en un espectrómetro Bruker Avance 400 MHz, en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer Spectrum BX, en pastillas de KBr para sólidos y celdas de NaCl para líquidos, en el Laboratorio de Físicoquímica Orgánica de la Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín.

2.1.2 Etapa de síntesis

La serie de chalconas **3a-g** fue obtenida por medio de la reacción de condensación entre acetofenonas y benzaldehídos sustituidos en posición *meta* respectivamente. En un balón de fondo redondo previamente seco se añadieron las cantidades molares correspondientes de aldehídos y cetonas y se adicionó etanol hasta alcanzar su disolución. Las reacciones que involucraron reactivos sólidos fueron llevadas a cabo bajo reflujo a una temperatura aproximada de 60°C; en el caso de los reactivos líquidos, las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente.

Una solución de NaOH 1.5 N fue utilizada para catalizar las reacciones y se agregó en forma lenta con agitación constante. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (CCF) revelada bajo luz ultravioleta (UV) proporcionada por una lámpara Entela UVGL-58. En el caso de los productos sólidos, la aparición de un precipitado en las paredes del balón fue un indicativo de la ocurrencia de la reacción. El tiempo de reacción corresponde en todos los casos al lapso requerido para la desaparición de los correspondientes reactivos.

2.1.3 Proceso de separación y purificación

La separación de los productos líquidos se efectuó por evaporación y su purificación por medio de cromatografía de columna, en tanto que los compuestos sólidos fueron purificados a través de una recristalización en metanol:acetato de etilo (1:1).

2.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados **3a-g** se efectuó mediante la reacción de condensación de Claisen-Schmidt a partir de benzaldehídos y acetofenonas sustituidos en posición *meta*, empleando como catalizador solución de NaOH 1.5 N. Las estructuras se muestran en la figura 1.

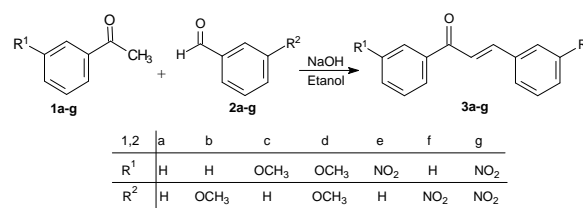


Figura 1. Reacción general para la obtención de las cetonas aromáticas α,β -insaturadas **3a-g**.

Las mejores condiciones de reacción se detallan en la tabla 1.

3	Relación 1:2	Estado	NaOH (mL)	Tiempo (min)
a	1:1.1	Sólido	1.25	90
b	1:1.2	Sólido	0.90	90
c	1:1.3	Líquido	1.25	120
d	1:1.3	Líquido	0.75	120
e	1:1.2	Sólido	0.60	90
f	1:1.2	Sólido	2.00	180
g	1:1	Sólido	0.75	180

Tabla 1. Condiciones experimentales de la síntesis de los compuestos **3a-g**.

La tabla 2 presenta los puntos de fusión y porcentajes de rendimiento para esta serie de moléculas. Dichos porcentajes corresponden al tiempo requerido para la máxima transformación de reactivos en producto, en algunos casos, el tiempo de reacción estuvo limitado a la aparición de subproductos. Es decir, los porcentajes reportados se refieren a un seguimiento termodinámico de la reacción hasta lograr la mayor cantidad de producto.

Para todos los casos, los porcentajes de rendimiento son satisfactorios con un valor promedio de 67%. Se esperaba que el grupo activante (OCH_3) condujera a mejores resultados, sin embargo porcentajes similares fueron obtenidos con el grupo desactivante (NO_2), revelando la mínima influencia de su naturaleza sobre la ocurrencia de la reacción. El menor porcentaje registrado para el compuesto **3d**, con los grupos OCH_3 en los dos anillos aromáticos, puede ser atribuido a un leve efecto estérico.

3	Rendimiento %	Punto de fusión (°C)
a	75	59.5
b	65	63.0
c	68	----
d	60	----
e	65	155.0
f	67	135.0
g	68	217.0

Tabla 2. Puntos de fusión y porcentajes de rendimiento para la serie **3a-g**.

La elucidación estructural de la serie de chalconas **3a-g** se confirmó mediante espectroscopia de IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. A manera de ejemplo, se describe la caracterización de un compuesto característico de la serie, (figura 2).

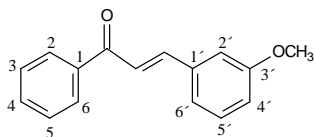


Figura 2. Estructura del compuesto **3b**.

En el espectro de infrarrojo del compuesto **3b**, (figura 3), se pueden resaltar las siguientes señales características: a 1727 cm^{-1} una banda correspondiente a la absorción del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), la vibración del enlace olefínico aparece a 1600 cm^{-1} y los anillos aromáticos de la chalcona presentan bandas entre 1450 y 1530 y cm^{-1} .

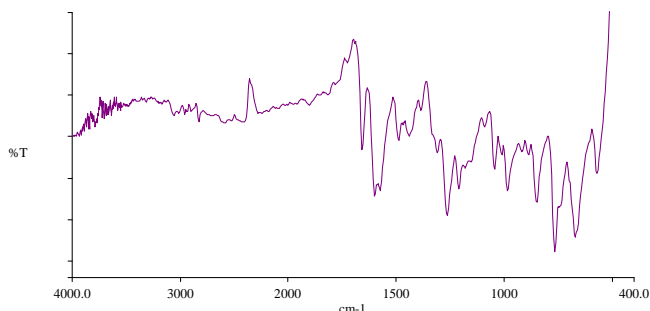


Figura 3. Espectro de infrarrojo para el compuesto **3b**.

En el espectro ^1H -RMN de este compuesto, (figura 4), tomado en cloroformo deuterado (CDCl_3) se observan las siguientes señales; a $\delta = 3.86$ ppm se registra un singulete que integra para tres hidrógenos correspondientes a los protones del grupo metoxi (OCH_3), sustituyente del fragmento fenílico. Entre $\delta = 6.97 - 8.05$ ppm se encuentran las señales correspondientes a los protones aromáticos y vinílicos.

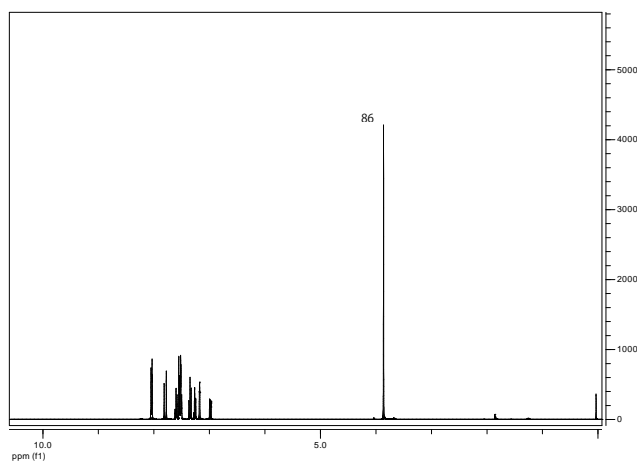


Figura 4. Espectro general de ^1H -RMN compuesto **3b**.

La expansión de la región aromática, (figura 5) permite apreciar dos dobletes, ambos con constantes de acoplamiento vecinal igual a $J = 16$ Hz, característica de un sistema olefínico cuyos protones están en posición trans, lo cual permite confirmar el núcleo básico de la chalcona. El hidrógeno H_α aparece a $\delta = 7.53$ ppm, mientras que el hidrógeno H_β aparece desplazado a campo más bajo, $\delta = 7.79$ ppm, debido al efecto anisotrópico ejercido por su cercanía con el grupo carbonilo.

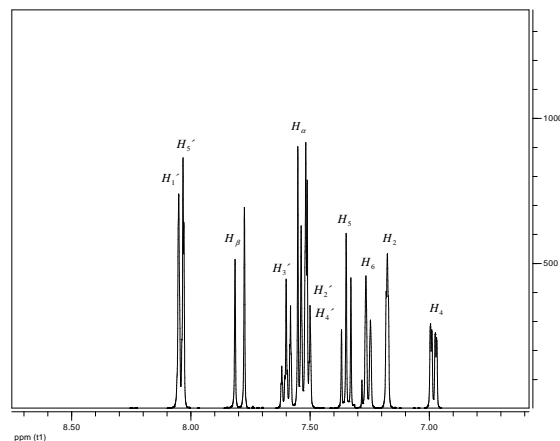


Figura 5. Expansión de la región aromática del espectro ^1H -RMN del compuesto **3b**.

Con respecto a los protones aromáticos, ellos se pueden asociar en dos grandes grupos, protones del fragmento benzoílico y fenílico. Los protones correspondientes al grupo benzoilo se ven afectados por el grupo carbonilo, provocando su desplazamiento hacia un campo ligeramente más bajo, los H_α aparecen como un doblete a $\delta = 8.04$ ppm, los H_β como un multiplete a $\delta = 7.52$ ppm y el H_γ como triplete a $\delta = 7.60$ ppm, en tanto que los protones correspondientes al anillo fenílico aparecen a campos más alto; el protón $\text{H-4}'$ se registra como un doblete a $\delta = 6.9$ ppm, el $\text{H-2}'$ como un triplete a $\delta = 7.17$ ppm y los protones $\text{H-6}'$ y $\text{H-5}'$ como tripletes a $\delta = 7.26$ y $\delta = 7.35$ ppm respectivamente.

La tabla 3 resume las principales señales de ^1H -RMN para la serie de compuestos carbonílicos α,β -insaturados **3a-g**.

3	H_α (δ)	H_β (δ)	OCH_3
a	7.57	7.81	-----
b	7.53	7.79	3.86 (s)
c	7.54	7.84	3.88(s)
d	7.73	7.82	3.83 (s), 3.84(s)
e	7.67	7.84	-----
f	7.83	8.00	-----
g	7.96	8.25	-----

Tabla 3: Desplazamiento químico de ^1H -RMN (ppm).para la serie **3a-g**.

Con respecto a la tabla 3, los valores encontrados concuerdan con los registrados en la literatura [9], apareciendo en el rango esperado de acuerdo a la naturaleza de los protones olefínicos.

La figura 6 muestra el espectro general de ^{13}C -RMN para **3b**, en el cual se pueden distinguir las señales correspondientes al grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) a $\delta = 189.27$ ppm, el carbono β localizado a $\delta = 144.55$ ppm, el carbono α registrado a $\delta = 122.42$ ppm y el carbono del grupo metoxi (OCH_3) a $\delta = 55.83$ ppm. Así mismo, se aprecia claramente las señales para los tres carbonos secundarios C-3', C-1 y C-1' a $\delta = 160.7$, 138.2 y 136.2 ppm respectivamente.

Las 9 señales restantes corresponden a los carbonos CH-aromáticos de los fragmentos benzoílico (5 señales) y fenílico, (4 señales).

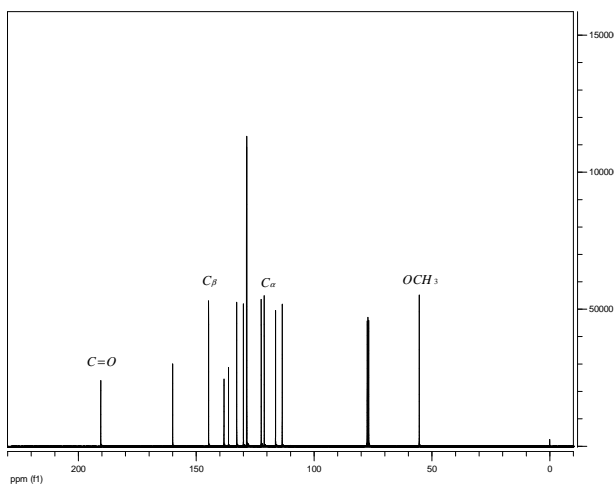


Figura 6. Espectro general de ^{13}C -RMN para el compuesto **3b**.

La caracterización espectroscópica de los compuestos restantes **3c-g**, se llevó a cabo de forma similar a la molécula de referencia y se apoyó en información previa [10], el compuesto **3a** ya ha sido reportado [9].

3	C_α	C_β	$\text{C}=\text{O}$	$\text{OCH}_3 / \text{NO}_2$
a	122.33	145.10	198.13	
b	122.42	144.75	189.27	55.83
c	121.10	144.84	190.219	55.49
d	122.44	144.74	190.51	55.85 – 55.77
e	122.39	141.61	193.58	148.75
f	119.31	144.83	190.19	148.65
g	131.12	143.37	188.06	148.74 – 148.92

Tabla 4. Desplazamiento químico de ^{13}C -RMN (ppm) para la serie **3a-g**.

La tabla 4 muestra la asignación de las principales señales para la serie de compuestos carbonílicos **3a-g** en el espectro de ^{13}C -RMN. La introducción de sustituyentes, grupo electrón-donador (OCH_3) y electrón-

atrayente (NO_2), facilitó la confirmación de los fragmentos benzoílico y fenílico en la estructura general de las chalconas sintetizadas debido a la aparición de carbonos cuaternarios.

Toda la información espectral de ^1H - y ^{13}C -RMN para la serie **3b-g** se encuentra disponible en el documento referenciado [11].

3. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se logró establecer las mejores condiciones de reacción para una serie de cetonas aromáticas α,β -insaturadas, a través de la condensación de Claisen-Schmidt entre acetofenonas y benzaldehídos *m*-sustituidos obteniendo de forma eficiente una serie de seis nuevas chalconas **3b-g**, cuya metodología puede extrapolarse para la generación de moléculas estructuralmente análogas, que resulten de interés para la comunidad científica enfocada en esta área de investigación.

Una vez purificados los compuestos a través de cromatografía de columna y recristalización, su caracterización estructural fue alcanzada mediante técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear, (^1H - y ^{13}C -RMN) e infrarrojo (IR). Las señales encontradas para los principales grupos funcionales presentes en las moléculas **3b-g** concuerdan con los reportados en la literatura para compuestos similares.

Se recomienda llevar a cabo el estudio de la actividad biológica de la serie **3a-g** y se espera que por analogía estructural, estas moléculas exhiban interesantes propiedades biológicas y /o farmacológicas, como las señaladas para esta clase de compuestos. Con ello, se tendría un estimativo del efecto ejercido por los diferentes sustituyentes en posición *meta* sobre dicha actividad de las chalconas.

4. AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a la Dirección de Investigación de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Medellín, DIME, por el respaldo económico a través del Proyecto 20101007131, así como al Sistema Nacional de Laboratorios - Sede Medellín y al Laboratorio de Físicoquímica Orgánica de la Sede Medellín.

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] L. E. Cuca, O. E. Bañol, "Nuevas chalconas de Beilschmiedia Tovarensi," *Revista Colombiana de Química*, vol. 34, pp. 35-41, Jun. 2005.

- [2] S. Iwata, T. Nishino, H. Inoue, N. Nagata, Y. Satomi, H. Nishino, and S. Shibata, "Antitumorogenic activities of chalcones (II). Photoisomerization of chalcones and the correlation with their biological activities," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 18, pp. 1266-1270, Dec. 1997.
- [3] Y. Kim, J. Kim, H. Park, and H. Kim, "Anti-inflammatory activity of the synthetic chalcone derivatives: inhibition of inducible nitric oxide synthase-catalyzed nitric oxide production from lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 cells," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 30, pp.1450-1453, Aug. 2007.
- [4] J. H. Isaza, F. J. Jimenez, J. L. Galvan and J. C. Restrepo, "Actividad alelopática de algunas especies de los géneros Miconia, Tibouchina, Henriettella, Tococa, Aciotis y Bellucia (Melastomataceae)," *Scientia et Technica*, vol. 13, pp. 409-41, Mayo 2007.
- [5] P.S. Patil, S:M. Dharmapraash, K. Ramakrishna, H. Fun, R. Sai Santosh, R. Kumar, D. Narayana, "Second harmonic generation and crystal growth of chalcone derivatives", *Journal of crystal growth*, vol. 303, pp. 520-524, May. 2007.
- [6] a)K. Müllen, G. Wegner, *Electronic Materials: The Oligomer Approach*. New York: Wiley. Weinheim, 1998. b.) J. H. Burroughes, D. D. Bradley, A.R. Browns, R. N. Marks, K. Mackay, R. H. Friend, P.L. Burns, A. B. Holmes, "Light-Emitting diodes based on conjugated polymers," *Nature*, vol. 347, pp. 539-541, Oct. 1990. c.) A. Kraft, A. C. Grimsdale, A. B. Holmes, "Electroluminescent conjugated Polymers-Seeing Polymers in a New Light," *Angewandte Chemie international edition*, vol. 37, pp. 402-428, Dec. 1998.
- [7] A. R. Katritzky, C. W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. II. und Vol. 4 Oxford: Pergamon Press, 1984.
- [8] B. Insuasty, A. Pérez, D. González, J. Quiroga, H. Meier, "The Reaction of 2,4,5,6-tetraaminopyrimidine with chalcones", *Journal of Heterocycl. Chem.* vol.37, pp 193, 2000.
- [9] H. Meier, A. Hormaza, "Oligo(1,1-phenylenpyrazole-3,5-diyls)", *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2003, pp.3372-3377, Aug. 2003.
- [10] A. Hormaza, C. Sánchez, E. Suárez, "Obtención de compuestos pirrólicos a partir de chalconas y el synthon nitrogenado tosilmetilisocinauro (TOSMIC)," *Revista Politécnica*, vol .7 pp. 89-102, Jul. 2008.
- [11] O. F. Arbeláez, "Síntesis de derivados pirrólicos y estudio teórico del efecto Hammett de diferentes sustituyentes," M. Sc. Tesis, Facultad de Ciencias, Univ. Nacional de Colombia, Medellín, 2008.