

Síntese e Caracterização de Derivados Fluorados de Chalcona

Synthesis and Characterization of Fluorinated Derivatives of Chalcona

Milena Araújo Agra,^a  Jaqueline Evangelista de Queiroz,^b  Plínio Lázaro Faleiro Neves,^c 
Gilberto Lúcio Benedito de Aquino^{a,b,*} 

^a Universidade Estadual de Goiás, Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde (PPCAPS), CEP 75132-903, Anápolis-GO, Brasil

^b Universidade Estadual de Goiás, Laboratório de Pesquisa em Bioprodutos e Síntese (LPBioS), CEP 75132-903, Anápolis-GO, Brasil.

^c Universidade Estadual de Goiás, Laboratório de Bioensaios (CPPG) (PPCAPS), CEP 75132-903, Anápolis-GO, Brasil

*E-mail: gilberto.benedito@ueg.br

Recebido em: 17 de Junho de 2022

Aceito em: 16 de Junho de 2023

Publicado online: 8 de Agosto de 2023

Chalcones are natural compounds formed by an α , β -unsaturated carbonyl system that joins two aromatic rings forming the central core of many biologically important compounds. They are the biogenetic precursors of flavonoids and isoflavonoids found abundantly in plants. The chalcone class is of great interest not only from a biosynthetic perspective, but also because due to its broad biological activities. In this sense, the present investigation focuses on the synthesis and characterization of pyrazole compounds derived from chalcones, namely the 1-(5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-*p*-tolylpyrazol-1-yl)ethanone and 1-(5-(2,6-difluorophenyl)-3-(furan-2-yl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl)ethanone. The chalcone precursors were obtained through an aldol condensation reaction with aromatic aldehydes and aromatic ketones by the Claisen-Schmidt condensation. For the pyrazole derivatives synthesis, an easy, safe and effective method was achieved by heating assisted by microwave irradiation reactor, through the reaction of chalcone and hydrazine in acetic acid. The use of microwaves allowed a high yield of the product in a short reaction time. All products, chalcones and pyrazole derivatives, were then characterized by Infrared (IR) spectrometry, Gas chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS) and ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectrometry.

Keywords: Chalcones, claisen-schmidt, aromatic ketones.

1. Introdução

A busca de medicamentos menos tóxicos resultou no final do século XIX, na introdução de substâncias sintéticas utilizadas na terapêutica, nas quais foram amplamente disseminadas no século XX. O conhecimento inicialmente estava centrado em produtos naturais isolados de plantas e animais, mas à medida que se difundiu o conhecimento e os avanços tecnológicos, uma ampla faixa de compostos de origem sintética passaram a ser utilizados para fins terapêuticos. Na literatura relata-se que cerca de 85% dos fármacos disponíveis na terapêutica moderna são de origem sintética.¹⁻²

A criação de um novo medicamento geralmente envolve as etapas de descoberta e desenvolvimento. Durante a etapa de descoberta, uma pesquisa intensiva é realizada para encontrar pequenas moléculas farmacologicamente ativas com propriedades farmacocinéticas e toxicológicas aceitáveis. Ou seja, nessa etapa o foco é a descoberta de alvos terapêuticos, desenho e seleção de moléculas líderes para o alvo pretendido e otimizações na molécula visando o seu desenvolvimento como candidato a fármaco.²⁻³

Com o avanço das tecnológicas, as indústrias farmacêuticas bem como os centros de pesquisa passaram a utilizar os recursos da química combinatória, de modo a testar milhares de amostras candidatas a fármacos. Ao mesmo tempo em que reduziu em parte, o tempo da descoberta de novas drogas, fez com que os custos de desenvolvimento de um novo medicamento aumentassem significativamente.⁴

A cada 30.000 moléculas sintetizadas, cerca de 20.000 entram na fase de estudos pré-clínicos, onde duzentas entram na fase I de estudos clínicos, quarenta passam para a fase II, doze entram na fase III e somente 9 são aprovados pelos órgãos regulatórios. Por causa dos aumentos crescentes dos gastos necessários para se desenvolver novos medicamentos inovadores, associados aos elevados riscos envolvidos no processo como: baixa biodisponibilidade, ausência de eficácia, detecção de efeitos tóxicos e razões de mercado, muitas indústrias farmacêuticas realizam grandes esforços visando encontrar novos usos para os medicamentos já aprovados/registados.⁴⁻⁵

Durante o processo de identificação e seleção de compostos capazes de interagir com o alvo é possível explorar o grande espaço da química medicinal, de forma a correlacionar as

estruturas químicas com o espaço biológico. Dentre as técnicas temos, ensaio virtual, estudo das relações entre estrutura e atividade entre outros.⁴⁻⁵

Neste contexto, a química medicinal serve de alicerce para o desenvolvimento de medicamentos ou síntese de compostos biologicamente ativos abrangendo diversas especialidades, tais como química orgânica, bioquímica, farmacologia, informática, biologia molecular e estrutural, entre outras. Além da descoberta de moléculas bioativas, a química medicinal também incorpora os estudos do metabolismo e das relações entre a estrutura química e atividade.^{3,5-6}

1.1. Chalconas

Chalconas são cetonas α , β -insaturadas, que apresentam o núcleo 1,3 diarilprop-2-en-1-ona e o esqueleto C6-C3-C6, formado por dois anéis aromáticos conectados por uma cadeia de três carbonos considerado privilegiado no desenho de fármacos (Figura 1). As chalconas têm ampla distribuição em vegetais, frutas, chás e outras plantas, principalmente nas pétalas das flores, possuindo importante papel na polinização das plantas. Sua coloração amarela atrai insetos e pássaros que assim, polinizam outras plantas.⁷ As chalconas são um importante subgrupo de pequenos compostos aromáticos com várias propriedades e aplicações biológicas.

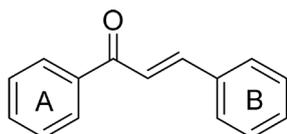


Figura 1. Representação estrutural do núcleo das chalconas

O subgrupo das chalconas tem atraído muito interesse não só das perspectivas sintética e biossintética, mas também devido a suas amplas atividades biológicas. As aplicações terapêuticas dos chalconas remontam a milhares de anos ao longo do uso de plantas e ervas para o tratamento de diferentes distúrbios, como câncer, inflamação e diabetes. Vários compostos à base de chalcona foram aprovados para uso clínico.⁷

Acredita-se que a presença da dupla ligação conjugada à função carbonila em um sistema elétron- π , como os anéis de benzeno, são responsáveis pela atividade biológica das chalconas, embora a presença de grupos substituintes nos anéis aromáticos contribui para melhorar o efeito da atividade. A ação biológica dos chalconas inclui atividades tais como: antimalária, anticâncer, antiprotozoária, antiinflamatória, antibacteriana, antifúngica, antimicrobiana, larvicida, anticonvulsivante e antioxidante.⁸

1.2. Biossíntese de chalconas

As chalconas são os primeiros metabólitos intermediários chave na biossíntese de flavonóides, isoflavonóides,

antocianidinas, proantocianidinas e outros compostos polifenólicos. Dessa forma, para a obtenção das chalconas, a principal rota biossintética ocorre por meio do aminoácido aromático conhecido como fenilalanina. Esse aminoácido aromático, provém da via do ácido chiquímico, precursor biossintético de muitos alcaloides, aminoácidos aromáticos e flavonóides. A junção do ácido chiquímico e uma molécula de fosfoenolpiruvato formaram o ácido corísmico, que por sua vez, geram os aminoácidos triptofano, fenilalanina e tirosina.⁷⁻⁸

Para a obtenção das chalconas a partir do aminoácido Fenilalanina **1**, são necessárias, no mínimo 7 etapas. Para formação do intermediário *p*-Coumaroil-CoA **2**, inicialmente, tem-se três enzimas. Esse intermediário reage com três equivalentes do Malonil-CoA **3** para formar a trihidroxichalcona **4**. A rota biossintética é ilustrada na Figura 2.

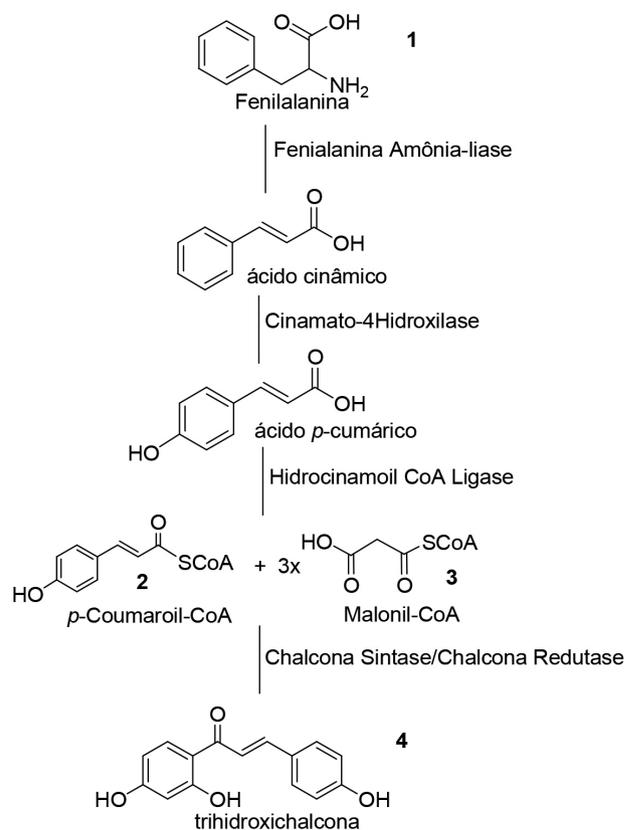


Figura 2. Rota biossintética de chalconas

Os flavonóides constituem um dos principais pigmentos das plantas, como as antocianinas (pigmentos vermelhos, laranja, azuis e roxos), chalconas e auronas (pigmentos amarelos) e flavonóis e flavonas (pigmentos brancos e amarelo-claros), que conferem às plantas uma grande variedade de cores. Nas plantas, os flavonóides também podem atuar como moléculas sinalizadoras, atraindo insetos para polinização.⁸

Os primeiros relatos de isolamento de chalconas vegetais foram em 1910, através da manipulação de extratos da

espécie *Carthamus tinctorius* L., comumente conhecido como cártamo¹⁰ ou flores de açafrão (Figura 3) no qual foi obtida a chalcona cartamidina⁹ (Figura 4).



Figura 3. Espécie *Carthamus tinctorius* L., fenótipo vermelho/laranja

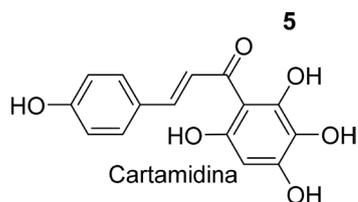


Figura 4. Chalcona isolada de extrato vegetal

O cártamo, *Carthamus tinctorius* L., é um membro da família de plantas Compositae ou Asteraceae, e é cultivado principalmente por suas sementes, que são comestíveis, ou suas flores, que podem ser usadas para colorir, aromatizar alimentos ou como propósito de medicamentos. Na medicina popular o cártamo é utilizado como analgésico, remédio antitrombótico e anti-hipertensivo. Em algumas regiões da África e da Ásia, são utilizados como antídoto para venenos, laxantes, adoçante e antipirético.¹¹⁻¹²

A exibição natural atraente de cores de flores é atribuível a antocianinas, betalaínas e carotenóides. Os pigmentos de cártamo são únicos em flores de cártamo, que incluem pigmentos amarelos solúveis em água e pigmentos vermelhos insolúveis em água. No entanto, atualmente apenas três compostos de cártamo pigmento vermelho, cartamina, neocartamina e carthamona foram encontrados, dos quais a cartamina é o principal componente e são classificados na família quinochalcona de flavonóides.¹²⁻¹³

Mais de 200 compostos diversos, isolados de *C. tinctorius* L., incluindo os ácidos graxos, esteróides,

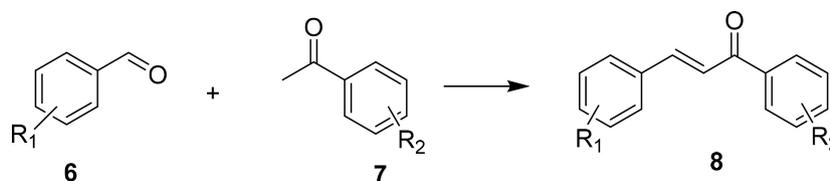
flavonóides, cumarinas, polissacarídeos, têm inúmeras propriedades biológicas, como anti-inflamatória, analgésica, antitrombótica, antioxidante, hepatoprotetora, antidiabética, antimicrobianas bem como antifúngica. A semente do óleo de cártamo tem efeitos benéficos na osteoporose, devido aos altos níveis de ácido linoleico. Possui também efeito anticoagulante e são usadas para promover a circulação sanguínea. O *C. tinctorius* L. contém substâncias fenólicas e flavonóides e exibe eliminação de radicais e oxigênio propriedades absorventes de radicais e, como o extrato de cártamo reduz o estresse oxidativo, é usado para prevenir e tratar algumas doenças cardíacas.¹⁴⁻¹⁵

Desde então, várias outras foram isoladas, dentre as quais podemos destacar a isoliquiritigenina, obtida a partir de extratos do alcaçuz e a buteína extraída da casca do fruto de *Dipteryx lacunifera*, que possuem propriedades anticânceres.¹⁶

1.3. Síntese de chalconas

Várias metodologias são propostas para a síntese das chalconas e seus derivados, entretanto, o principal método citado na literatura e obtido mais facilmente é através da reação de condensação aldólica do tipo Claisen-Schmidt, utilizando aldeídos aromáticos e cetonas aromáticas,¹⁷ conforme Esquema 1. O uso da irradiação por reator de micro-ondas na síntese orgânica tem se destacado em diversos experimentos como uma alternativa para o aquecimento com parâmetros bem controlados. Como em toda química assistida por micro-ondas, o controle adequado e confiável dos parâmetros da reação (temperatura, pressão, agitação) é essencial para obter resultados reprodutíveis que podem ser duplicados em outros laboratórios^{18,19}.

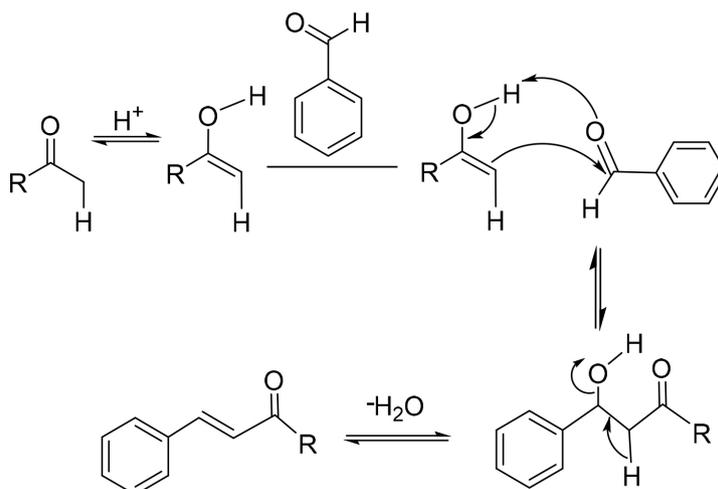
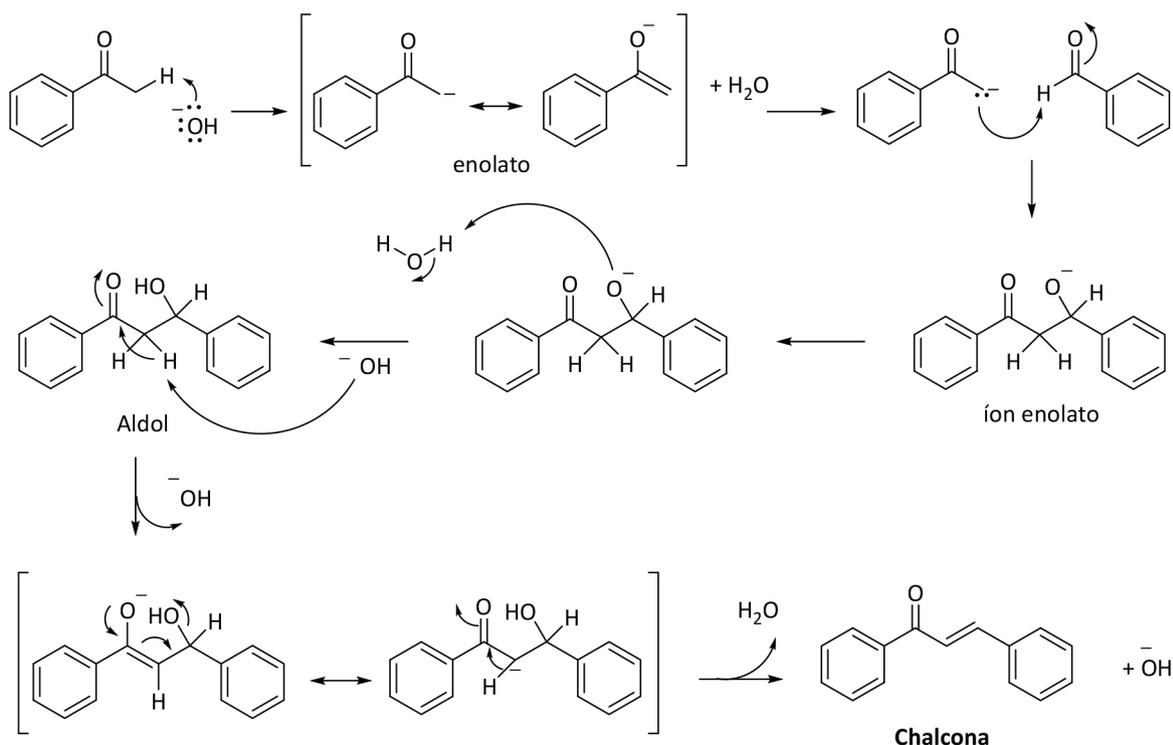
A primeira etapa da reação de condensação de Claisen-Schmidt é a desprotonação da acetofenona. A base ataca rapidamente o grupo metil da acetofenona e abstrai um próton (hidrogênio ácido da molécula), formando um carbânion, que é estabilizado por ressonância com o oxigênio (íon enolato). Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico da ligação dupla ao carbono carbonílico do aldeído, formando um intermediário tetraédrico (íon alcóxido). A reação ocorre por meio da protonação do íon alcóxido, gerando o produto da adição (aldol) e regenerando a base. Após isso, a base regenerada retira um dos hidrogênios ácidos do produto de adição e forma outro íon enolato, que, por equilíbrio, elimina o grupo OH-, formando o núcleo de chalcona α , β -insaturada¹⁷ (Esquema 2).



Esquema 1. Esquema da reação de acetofenona 6 e benzaldeído 7 substituídos para formar a chalcona 8

Para a obtenção das chalconas pela reação de Claisen-Schmidt os autores Enchev e Mehandzhiyski (2017) propõem cinco etapas: (I) ataque nucleofílico rápido do catalisador (OH^-) no átomo de carbono do grupo metilo da acetofenona, (II) ataques do íon acetofenonato no átomo de carbono do grupo aldeído (etapa lenta da reação) (III) um equilíbrio configuracional *cis-s-cis*/*trans-s-trans* entre compostos intermediários é alcançado, (IV) ataque eletrofílico de uma molécula de água no átomo de oxigênio ligada ao $\text{C}\beta$ do ânion intermediário, formando um intermediário neutro, com regeneração do catalisador e (V) desidratação intramolecular do intermediário neutro para dar origem a chalcona.²⁰

Como citado anteriormente a reação de condensação aldólica do tipo Claisen-Schmidt (CSC) mais comum, geralmente segue o processo catalisado por uma base. Contudo, segundo os autores Yadav e Wagh (2020) é possível obter chalconas por condensação aldólica (CSC) envolvendo catalisadores ácido ou ácido-base. O mecanismo catalisado por ácido é iniciado pela protonação de cetona (função carbonil) seguida de abstração de prótons do carbono da cetona para a forma enol ativa (Esquema 3). Este intermediário condensa ainda com aldeído. O produto condensado então sofre desidratação para gerar a chalcona. O grupo carbonila aldeído é ativado por formação do complexo de transição. O enol facilita a formação de cetona



que sofre adição nucleofílica. Por fim, a desidratação ocorre pela perda da molécula de água.²¹

Estratégias mais recentes para a obtenção de chalconas a partir de materiais de partida facilmente acessíveis foram descritos na literatura por Halpani e Mishra (2020). Recentemente, catalisadores de metais alcalino-terrosos, devido à sua ampla abundância natural, baixo custo e natureza segura, foram estabelecidos como alternativas aos metais de transição e catalisadores à base de lantanídeos. Entre eles, os sais de cálcio contendo uma base conjugada dura, como íons triflato, eram altamente estáveis à umidade e ao ar e demonstraram ser uma alternativa aos metais de transição e catalisadores à base de lantanídeos. No entanto, poucos relatos estão disponíveis sobre as aplicações de $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ em síntese.²²

Halpani e Mishra (2020) propõem a síntese de uma série de chalconas aromáticas usando o sistema catalisado por cálcio à base de ácido de Lewis sob condições livres de solventes, livres de base, operação suave e ampla tolerância ao substrato para fornecer produtos correspondentes em rendimentos moderados a bons. Foi empregado $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ em combinação com NBu_4BF_4 formando um sistema de catalisador eficiente para condensação de Claisen-Schmidt sob condições puras. Neste trabalho os autores apresentaram um método que foi eficiente e de amplo espectro para a síntese de chalconas por Claisen Schmidt de acetofenonas e aldeídos aromáticos na presença de $\text{Ca}(\text{OTf})_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, obtendo rendimentos bons a excelentes e disponibilidade econômica do catalisador. A estratégia é uma alternativa atraente e ecologicamente correta aos métodos existentes para a síntese de chalconas.²²

2. Experimental

2.1. Síntese dos compostos

Reagentes e solventes empregados na síntese das chalconas e dos derivados pirazólicos foram obtidos via Sigma-Aldrich (San Luis, EUA) e foram utilizados sem purificação adicional. Para a síntese dos derivados pirazólicos foi utilizado um reator de micro-ondas CEM Discover® (Carolina do Norte, EUA).

Nesse estudo as chalconas (*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-*p*-toluilprop-2-en-1-ona e (*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona foram preliminarmente sintetizadas para posterior obtenção dos derivados pirazólicos 1-(5-(2,6-difluorofenil)-4,5-di-hidro-3-*p*-tolilpirazol-1-il)

etanona e 1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il)etanona, respectivamente.

2.2. Síntese dos derivados de chalcona

A chalcona (*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-*p*-toluilprop-2-en-1-ona (**8a**) foi obtida pela reação equimolar de 1-*p*-toluiletanona (**6a**, 2 mmol, $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$, 134,07 g.mol⁻¹, 0,2680 g) com 2,6-difluorobenzaldeído (**7a**, 2 mmol, $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_2\text{O}$, 142,02 g.mol⁻¹, 0,2840 g) em uma quantidade mínima de etanol absoluto (2 mL) e KOH pulverizado (10 mg) à temperatura ambiente, conforme esquema 4. Após a adição de KOH e alguns minutos de agitação manual a reação foi concluída e o precipitado obtido foi coletado por filtração a vácuo e posteriormente purificado por cristalização em etanol absoluto. A reação foi acompanhada por CCD.

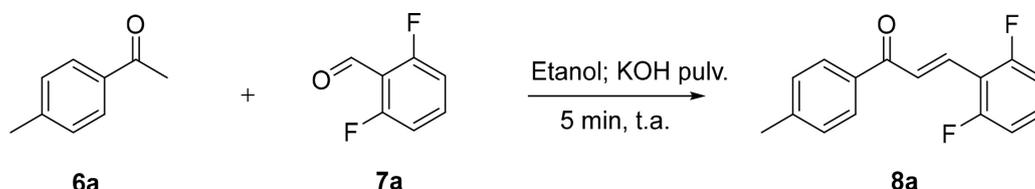
(*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-*p*-toluilprop-2-en-1-ona (**8a**)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}$, 258,09 g.mol⁻¹; 88% de rendimento; sólido de coloração branca; cristal branco em diclorometano; IV (KBr) ν/cm^{-1} 1650, 1580, 1450, 1400, 1300, 860, 770, 750, 700; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, *J* 8,2 Hz; 2H), 7,91 (d, *J* 16,2 Hz; 1H), 7,81 (d, *J* 16,2 Hz; 1H), 7,55 (tt, *J* 8,4; 6,6 Hz; 2H), 7,40 (d, *J* 8,2 Hz; 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 2,44 (s, 3H); RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl_3) δ 188,57, 161,74 (dd, *J* 253,4; 7,1 Hz), 132,02 (t, *J* 11,4 Hz), 129,45; 128,95; 128,54; 127,61 (t, *J* 8,2 Hz), 112,08 (dd, *J* 20,7; 4,4 Hz), 20,69 (s), CG/EM tempo de retenção 7,16 min; *m/z* 65; 91; 119; 239; 258.

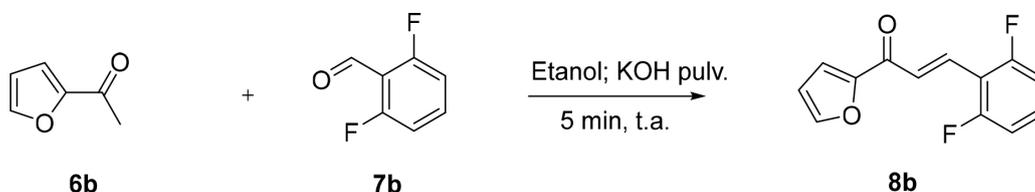
A chalcona (*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-(furan-2-yl)prop-2-en-1-ona (**8b**) foi obtida pela reação equimolar de 1-(furan-2-il)etanona (**6b**, 2 mmol, $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$, 110,04 g.mol⁻¹, 0,220g) com 2,6-difluorobenzaldeído (**7b**, 2 mmol, $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_2\text{O}$, 142,02 g.mol⁻¹, 0,2840 g) em uma quantidade mínima de etanol absoluto (2 mL) e KOH pulverizado (10 mg) à temperatura ambiente, conforme esquema 5. Após a adição de KOH e alguns minutos de agitação manual a reação foi concluída e o precipitado obtido foi coletado por filtração a vácuo e posteriormente purificado por cristalização em etanol absoluto. A reação foi acompanhada por CCD.

(*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (**8b**)

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_2$, 234,05 g.mol⁻¹; 92% de rendimento; sólido de coloração branca; IV (KBr) ν/cm^{-1} 1600; 1400; 1350; 1300; 850; 790; 700; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,88 – 7,84



Esquema 4. Síntese da (*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-*p*-toluilprop-2-en-1-ona (**8a**)

Esquema 5. Síntese da (*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (**8b**)

(m, 2H), 7,81 (d, $J = 16,1$ Hz; 1H), 7,75 (d, $J = 16,1$ Hz; 1H), 7,27 – 7,19 (m, 3H), 6,92 – 6,84 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 189,90, 162,00 (dd, $J = 255,6$; 6,9 Hz), 143,91, 131,06 (t, $J = 11,1$ Hz), 130,08 (t, $J = 2,2$ Hz), 129,39; 128,77; 127,68 (t, $J = 8,3$ Hz); 111,89 (dd, $J = 21,3$; 4,9 Hz); 21,69; CG/EM tempo de retenção 6,32 min; m/z 99; 119; 139; 186; 215; 234.

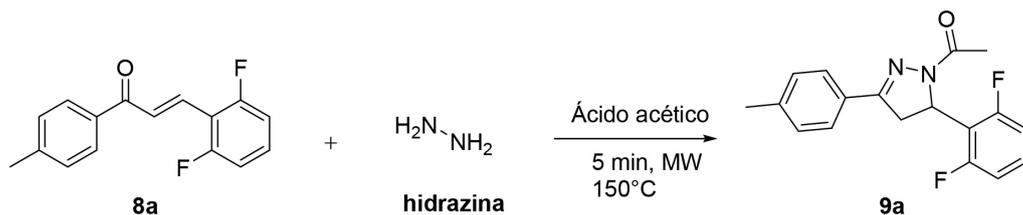
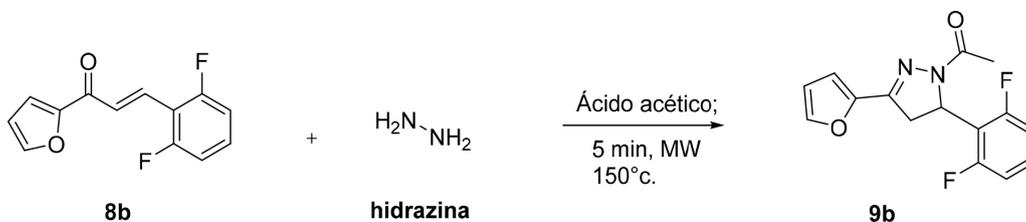
2.3. Síntese dos derivados pirazólicos

A reação de obtenção dos compostos pirazólicos foi realizada a partir dos derivados de chalconas previamente sintetizados.

O composto 1-(5-(2,6-difluorofenil)-4,5-di-hidro-3-*p*-tolilpirazol-1-il)etenona (**9a**) foi obtido pela reação de 1 mmol de (*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-*p*-toluilprop-2-en-1-ona (**8a**, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}$, 260,14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0,4861g) com 1 mmol de hidrazina 80% (1,2 equiv.) ($\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2$, 32,05 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; 0,0740 g, (fabricante Merck) e 1 mL de ácido acético, sob aquecimento assistido por micro-ondas CEM Discover® (Carolina do Norte, EUA) a temperatura de 100 °C por 5 minutos. Após a reação ser completada, o precipitado obtido foi coletado por filtração a vácuo e posteriormente purificado por cristalização em etanol absoluto. O progresso da reação foi monitorado utilizando placas de sílica gel (TLC 60 UV₂₅₄), conforme Esquema 6.

1-(5-(2,6-difluorofenil)-4,5-di-hidro-3-*p*-tolilpirazol-1-il)etenona (**9a**)

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 314,12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; 78% de rendimento;

Esquema 6. Síntese da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-4,5-di-hidro-3-*p*-tolilpirazol-1-il)etenona (**9a**)Esquema 7. Síntese da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-di-hidropirazol-1-il)etanona (**9b**)

sólido de coloração branca; pf 112,2 °C; IV (KBr) ν/cm^{-1} 1690; 1650; 1400; 1300; 860; 790; 750; 700; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 16,2$ Hz; 1H), 7,63 (d, $J = 16,2$ Hz; 1H), 7,58 – 7,57 (m, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 6,90 – 6,84 (m, 2H), 6,51 (ddd, $J = 3,9$; 2,3; 1,6 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 162,06 (dd, $J = 256,0$; 6,8 Hz), 153,59 (s), 146,87 (s), 145,95 (s), 131,30 (t, $J = 11,1$ Hz), 129,79 (t, $J = 2,2$ Hz), 126,82 (t, $J = 8,5$ Hz), 118,03 (s), 112,56 (s), 111,91 (dd, $J = 21,4$; 4,7 Hz); CG/EM tempo de retenção 8,7 min; m/z 91; 115; 229; 244; 271; 314.

O composto 1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-di-hidropirazol-1-il)etanona (**9b**) foi obtido pela reação de 1 mmol de (*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (**8b**, $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_2$, 234,05 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0,1340g) com 1 mmol de hidrazina 80% (1,2 equiv.) ($\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2$, 32,05 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; 0,0740 g, (fabricante Merck) e 1 mL de ácido acético, sob aquecimento assistido por micro-ondas CEM Discover® (Carolina do Norte, EUA) a temperatura de 100 °C por 5 minutos. Após a reação ser completada, o precipitado obtido foi coletado por filtração a vácuo e posteriormente purificado por cristalização em etanol absoluto. O progresso da reação foi monitorado utilizando placas de sílica gel (TLC 60 UV₂₅₄), conforme Esquema 7.

1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-di-hidropirazol-1-il)etanona (**9b**)

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 290,09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; 72% de rendimento; sólido de coloração branca; pf 102,1°C; IV (KBr) ν/cm^{-1} 1700; 1600; 1450; 1350; 770; 700; RMN de ^1H (500 MHz,

Acetona- d_6) δ 7,76 (d, J ; 1,2 Hz; 1H), 7,37 (tt, J 8,4; 6,4 Hz; 2H), 6,99 (t, J 8,7 Hz; 2H), 6,94 (d, J 3,4 Hz; 1H), 6,64 (dd, J 3,4; 1,8 Hz; 1H), 5,85 (dd, J 12,8; 6,3 Hz; 1H), 3,88 (dd, J 17,8; 12,8 Hz; 1H), 3,27 (dd, J 17,8; 6,3 Hz; 1H), 2,22 (s, 3H); RMN de ^{13}C (126 MHz, Acetona- d_6) δ 167,47; 160,91 (dd, J 248,4; 8,2 Hz), 147,07; 144,88; 129,64 (t, J 10,6 Hz), 112,46; 111,90; 111,51 (dd, J 22,5; 2,9 Hz), 49,53; 39,51; 20,82; CG/EM tempo de retenção 7,55 min; m/z 91; 127; 171; 220; 248; 290.

2.4. Caracterização dos compostos

Todos os compostos foram caracterizados por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM), Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H -próton e de ^{13}C -Carbono, e Calorimetria de varredura diferencial (DSC).

Cromatofolhas de alumínio com sílica gel 60, Alugram[®] Xtra Sil G - indicador UV₂₅₄ (20 cm x 20 cm x 0,20mm) da Macherey-Nagel foram utilizadas para monitoramento das reações de síntese dos compostos, com visualização em câmara de radiação na região do UV (254 e 360 nm) e/ou cuba de iodo.

Cromatógrafo gasoso acoplado à espectrômetro de massas (CG/EM), marca Shimadzu (Kyoto, Japão), modelo QP2010 Ultra, equipado com coluna capilar CBP-5 (30 m x 0,25 μm x 0,25 mm), foi utilizado para obter os espectros. Volume de injeção de 1,0 μL , modo Split, fluxo de Hélio de 1,0 mL/min, temperatura do injetor a 280 $^\circ\text{C}$ e do detector da fonte de ionização a 310 $^\circ\text{C}$, temperatura inicial do forno de 100 $^\circ\text{C}$ por 2 minutos, seguida por uma rampa de aquecimento de 30 $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até 300 $^\circ\text{C}$, mantida por 10 min.

Para caracterização espectroscópica na região de absorção do infravermelho foi utilizado o espectrômetro PerkinElmer (Fremont, EUA), modelo Frontier FT-IR. A análise foi realizada por 32 varreduras na região de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} (2,5 μ a 25 μ) em pastilha de KBr. A caracterização dos compostos por RMN foi realizada em um espectrômetro Bruker 500 MHz e os espectros de ^1H e ^{13}C foram gerados em acetona deuterado (CDCl_3). A visualização dos espectros foi realizada por meio do programa MNova 12.0.0.

As medidas de Calorimetria Exploratória Diferencial foram realizadas em um DSC (Polyma, Netzsch), em cadinhos de platina lacrados sem furar a tampa com massa

em mg de amostra, com faixa de temperatura de 20-200 $^\circ\text{C}$ aplicada com uma taxa de aquecimento de 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, sob uma atmosfera dinâmica de N_2 5,0 de 40 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. A visualização dos gráficos foi realizada no software OriginPro 8.5.

3. Resultados e Discussões

Inicialmente foi realizada a síntese das chalconas (*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-*p*-toluilprop-2-en-1-ona **8a** e (*E*)-3-(2,6-difluorofenil)-1-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona **8b** (Figura 5), a partir dos respectivos benzaldeídos e acetofenonas.

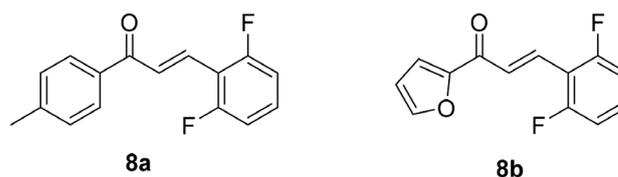


Figura 5. Estruturas das chalconas **8a** e **8b**

As chalconas sintetizadas foram utilizadas como precursoras da síntese dos compostos pirazólicos **9a** e **9b** (Figura 6).

Os compostos pirazólicos, 1-(5-(2,6-difluorofenil)-4,5-di-hidro-3-*p*-tolilpirazol-1-il)etenona (**9a**) e 1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-dihidropirazol-1-il)etanona (**9b**), foram preparados pela reação da chalcona **8a** e **8b**, respectivamente, com hidrazina 80% , em ácido acético.

Os cristais dos compostos sintetizados (**9a** e **9b** - Figura 6) foram obtidos através da técnica de evaporação de solvente. Uma quantidade determinada de composto foi recristalizada por difusão de vapor de hexano em uma solução de acetona, posteriormente essa mistura foi deixada em um frasco cônico em repouso por 48 h para lenta evaporação do solvente.²³⁻²⁴

O composto **9a** foi obtido em alto grau de pureza como pode ser observado no cromatograma CG/EM (Figura 7). O espectro de massas com os valores da relação massa carga dos íons formados (m/z) possibilitou a visualização da fragmentação da molécula (Figura 8 e Esquema 8). A estrutura molecular foi elucidada através da análise dos espectros de infravermelho e de ressonância magnética nuclear (^{13}C e ^1H) conforme ilustrado em material suplementar (Figura S1 a S3).

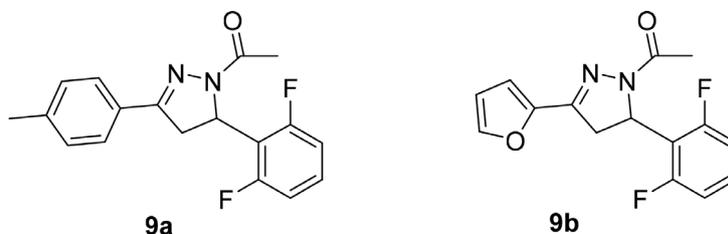


Figura 6. Estruturas dos compostos **9a** e **9b**

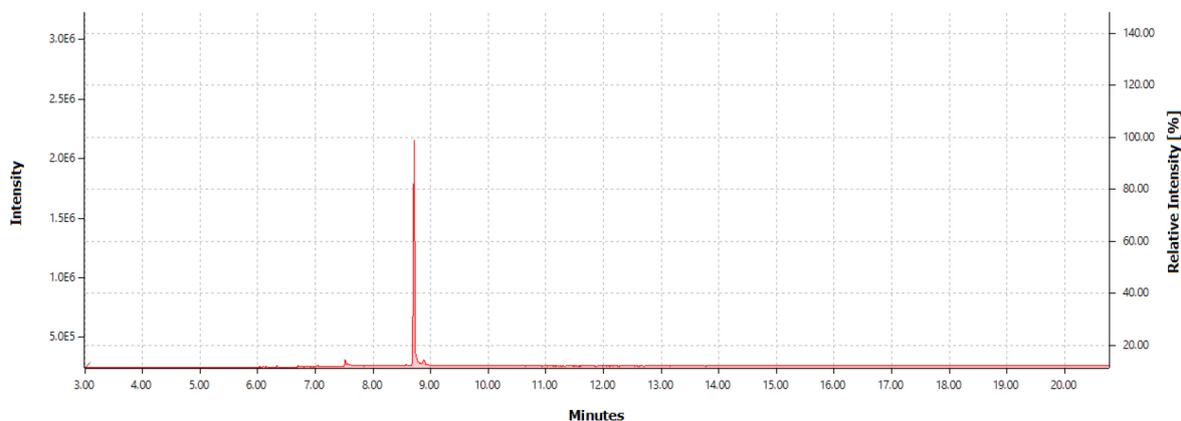


Figura 7. Cromatograma de íons totais da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-4,5-di-hidro-3-*p*-tolilpirazol-1-il)etenona (**9a**)

A 1-(5-(2,6-difluorofenil)-4,5-di-hidro-3-*p*-tolilpirazol-1-il)etenona (**9a**) pode sofrer fragmentações em diversas partes da molécula, conforme representado no Esquema 8, que geram os picos no espectro de massas. O pico de m/z 272 equivale ao pico base, pico de maior intensidade, e o pico de m/z 314 ao íon molecular, formado pela ionização da molécula, conforme representado no Esquema 8.

A Figura 9 exibe o termograma da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-4,5-di-hidro-3-*p*-tolilpirazol-1-il)etenona (**9a**), indicando um pico exotérmico agudo a 112,2 °C para aquecimento do cristal de pirazol, equivalente a fusão direta da fase cristalina para a fase líquida isotrópica, uma vez que o termograma mostrou endotermia única durante os ciclos de aquecimento.

DSC mede como as propriedades físicas de uma

amostra mudam com a variação da temperatura em relação ao tempo. Durante uma mudança de temperatura, o DSC mede uma quantidade de calor, que é irradiada ou absorvida pela amostra com base na diferença de temperatura entre a amostra e o material de referência.

Através da análise CG/EM (Figura 9) foi possível evidenciar que o composto **9b** foi obtido com alto grau de pureza. O espectro de massas com os valores da relação massa carga dos íons formados (m/z) possibilitou a visualização da fragmentação da molécula (Figura 10 e Esquema 9). A estrutura molecular foi elucidada através da análise dos espectros de infravermelho e de ressonância magnética nuclear (^{13}C e ^1H), conforme ilustrado em material suplementar (Figura S4 a S6).

O espectro de massas com valores da relação massa

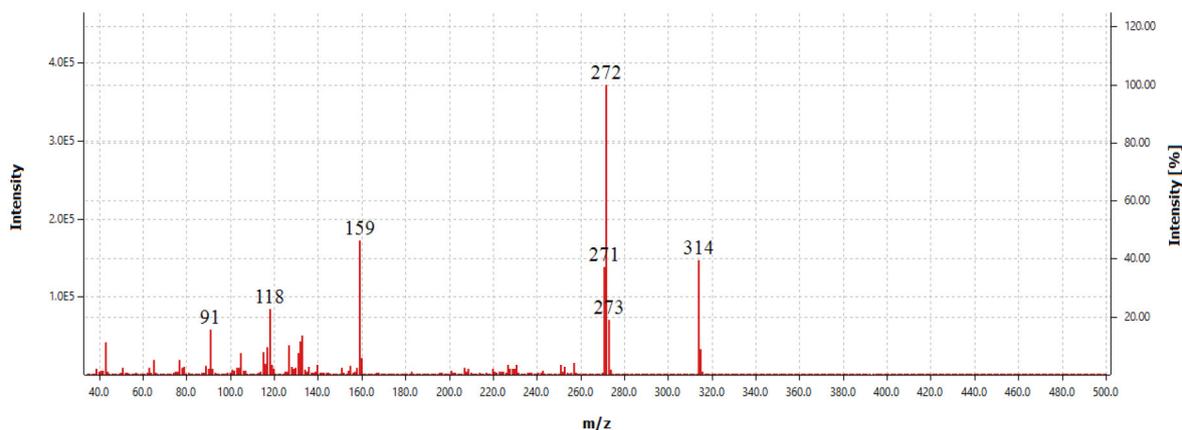
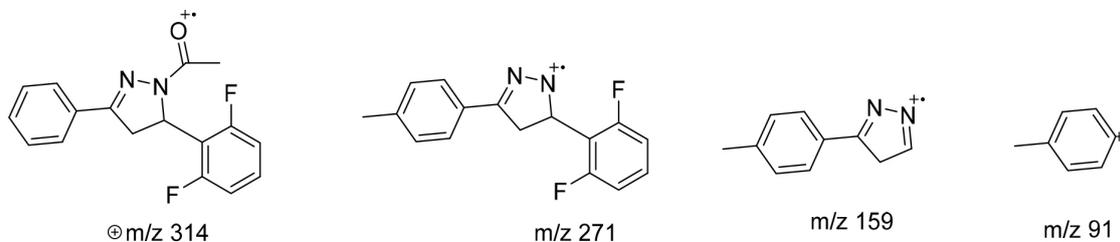


Figura 8. Espectro de massas com registros do pico m/z 272 equivale ao pico base, pico de maior intensidade, e o pico de m/z 314 ao íon molecular



Esquema 8. Fragmentações da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-4,5-di-hidro-3-*p*-tolilpirazol-1-il)etenona (**9a**)

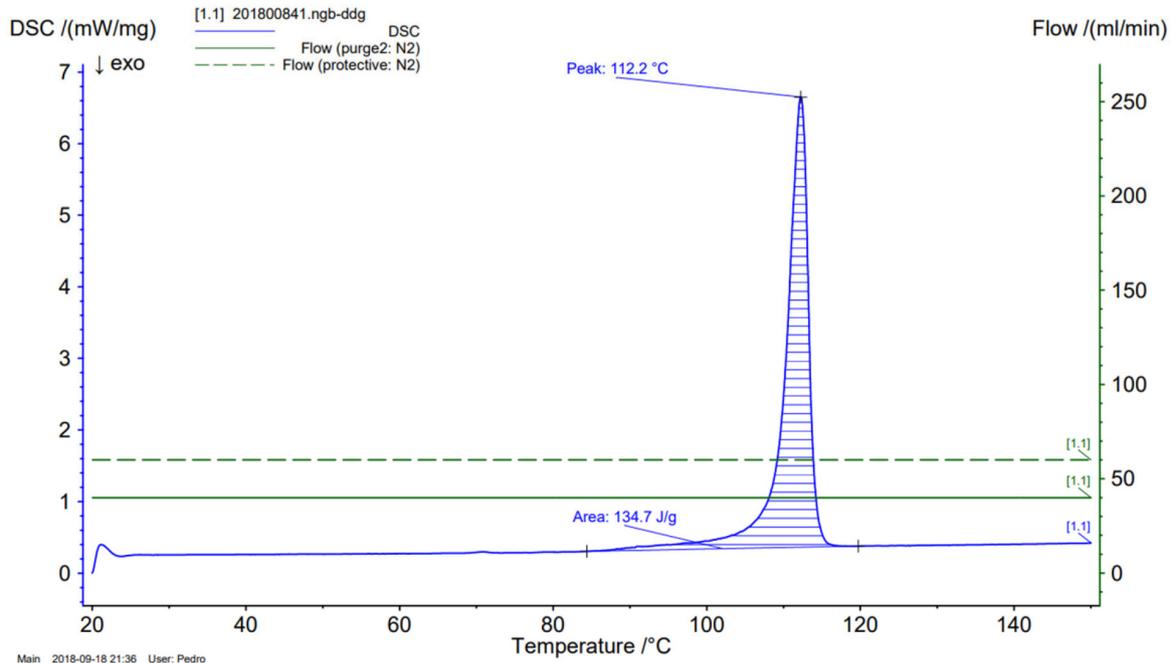


Figura 9. DSC da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-4,5-di-hidro-3-*p*-tolilpirazol-1-il)etanona (**9a**)

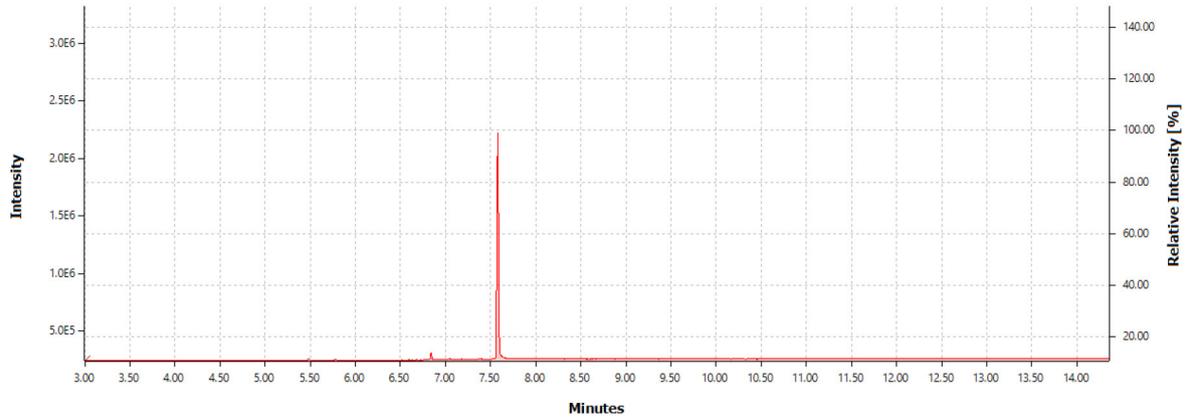


Figura 10. Cromatograma íons totais da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-di-hidropirazol-1-il)etanona (**9b**)

carga dos íons formados (m/z) pela fragmentação da molécula está representado na Figura 11.

A 1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-di-

hidropirazol-1-il)etanona (**9b**) sofre fragmentações em diversas partes da molécula (Esquema 9) gerando os sinais no espectro de massas. O pico de 248 m/z equivale ao pico

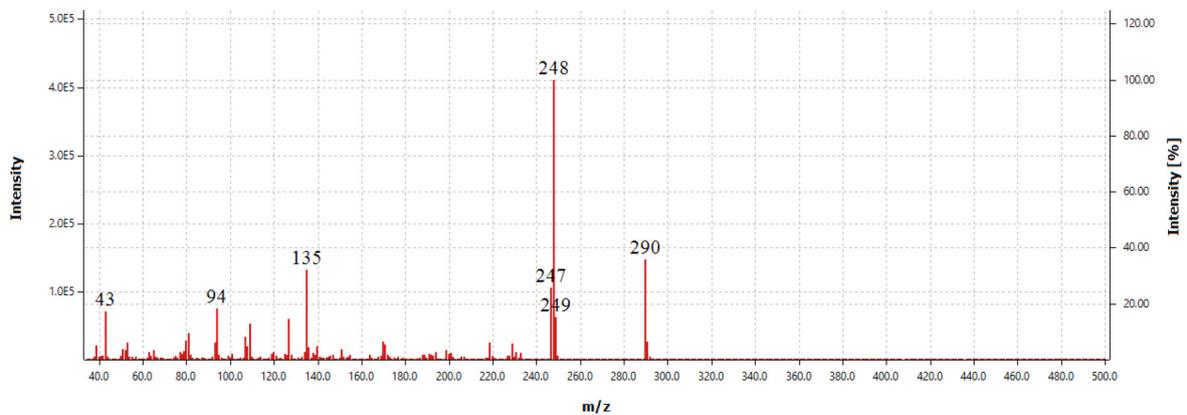
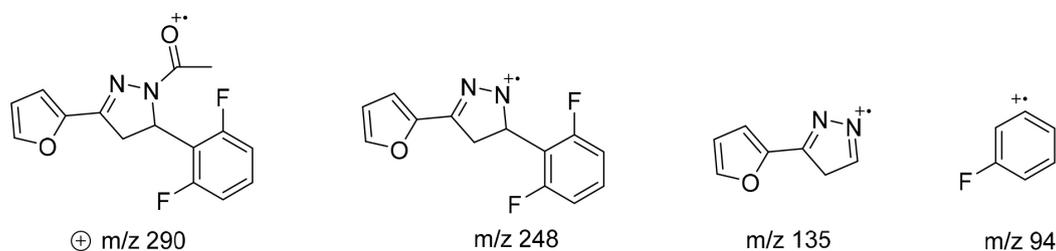


Figura 11. Espectro de massas da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-di-hidropirazol-1-il)etanona (**9b**)



Esquema 9. Fragmentações da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-di-hidropirazol-1-il)etanona (**9b**)

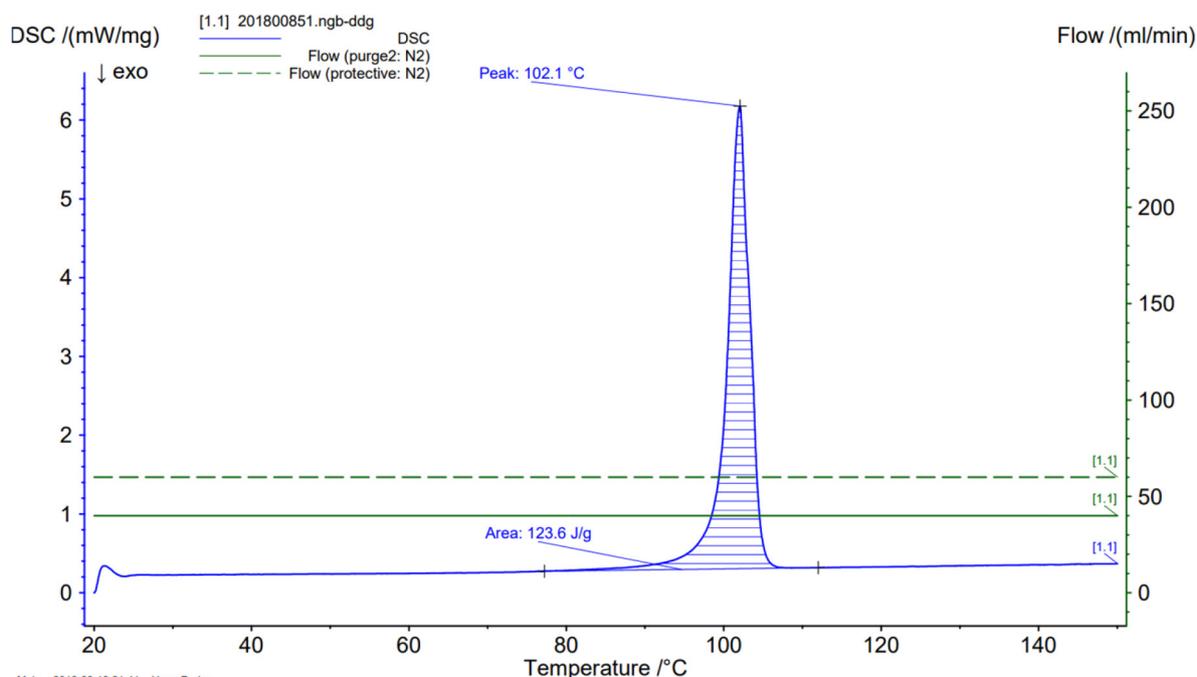


Figura 12. DSC da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-di-hidropirazol-1-il)etanona (**9b**)

base, pico de maior intensidade, e o pico de 290 m/z ao íon molecular, formado pela ionização da molécula (Esquema 9).

A Figura 12 exibe o termograma da 1-(5-(2,6-difluorofenil)-3-(furan-2-il)-4,5-di-hidropirazol-1-il)etanona (**9b**), indicando um pico exotérmico agudo a 102,1 °C para aquecimento do cristal de pirazol, equivalente a fusão direta da fase cristalina para a fase líquida isotrópica, evidenciado pela endotermia única durante os ciclos de aquecimento.

4. Conclusão

Através do presente trabalho foi possível concluir que a reação de Claisen-Schmidt, empregando benzaldeído e derivados da acetofenona nas condições descritas, conduziu à formação dos produtos desejados. Os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios, e identificados de forma inequívoca por meio das análises de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Estadual de

Goiás (UEG), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa de Goiás (FAPEG), pelo apoio financeiro. J.E.Q. agradece à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado (88887.486017/2020-00).

Referências Bibliográficas

- Ramalho, S. D.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual de Goiás, 2011. [Link]
- Da Silva, A.; *Trabalho de Conclusão de Curso*, Universidade Federal do Mato Grosso, 2020. [Link]
- Gomes, M. N.; Muratov, E. N.; Pereira, M.; Peixoto, J. C.; Rosseto, L. P.; Cravo, P. V. L.; Andrade, C. H.; Neves, B. J.; Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design. *Molecules* **2017**, 22, 1210. [Crossref] [PubMed]
- Pinto, A. C.; Barreiro, E. J.; Desafios da indústria farmacêutica brasileira. *Química Nova* **2013**, 36, 1557. [Crossref]
- Salum, L. B.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade de São Paulo, 2007. [Link]
- Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G.; Planejamento

- de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Estudos Avançados* **2010**, *24*, 81. [[Crossref](#)]
7. Silva, M. C.; Duarte, V. S.; Custodio, J. M.F.; Queiroz, J. E.; Aquino, G. L. B.; Oliver, A. G.; Napolitano, H. B. Comparative Conformational Study of a New Terpenoid-like Chalcone. *Journal of Molecular Structure* **2021**, 1228, 129743. [[Crossref](#)]
 8. Da Silva, P. T.; Xavier, J. C.; Freitas, T. S.; Oliveira, M. M.; Coutinho, H. D. M.; Leal, A. L. A. B.; Barreto, H. M.; Bandeira, P. N.; Nogueira, C. E. S.; Sena JR., D. M.; Almeida-Neto, F. W. Q.; Marinho, E. S.; Santos, H. S.; Teixeira, A. M. R.; Synthesis, spectroscopic characterization and antibacterial evaluation by chalcones derived of acetophenone isolated from *Croton anisodontus* Müll.Arg. *Journal of Molecular Structure* **2021**, 1226, 129403. [[Crossref](#)]
 9. Maravalho, I. V. S.; *Trabalho de Conclusão do Curso*, Universidade de Brasília, 2019. [[Link](#)]
 10. Asgarpanah, J.; Kazemivash, N.; Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Carthamus tinctorius* L.; *Chinese Journal of Integrative Medicine* **2013**, *19*, 153. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 11. Liu, W.; Feng, Y.; Yu, S.; Fan, Z.; Li, X.; Li, J.; Yin, H.; The Flavonoid Biosynthesis Network in Plants.; *International of Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22*, 12824. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 12. Rudrapal, M.; Khan, J.; Dukhyil, A. A. B.; Alarousy, R. M. I. I.; Attah, E. I.; Sharma, T.; Khairnar, S. J.; Bendale, A. R.; Chalcone Scaffolds, Bioprecursors of Flavonoids: Chemistry, Bioactivities, and Pharmacokinetics.; *Molecules* **2021**, *26*, 7177. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 13. Lulin, H.; Xiao, Y.; Pei, S.; Wen, T.; Shangqin, H.; The first Illumina-based *de novo* transcriptome sequencing and analysis of safflower flowers.; *PLOS ONE* **2012**, *7*, e38653. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 14. Turgumbayeva, A.; Ustenova, G.; Datkhayev, U.; Rahimov, K.; Abramavicius, S.; Tunaityte, A.; Zhakipbekov, K.; Kozhanova, K.; Tulemissov, S.; Ustenova, O.; Datkayeva, G.; Stankevicius, E.; Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) a Potential Source of Drugs against Cryptococcal Infections, Malaria and Leishmaniasis. *Phyton-International Journal of Experimental Botany* **2020**, *89*, 137. [[Crossref](#)]
 15. Qiang, T.; Liu, J.; Dong, Y.; Ma, Y.; Zhang, B.; Wei, X.; Liu, H.; Xiao, P.; Transcriptome Sequencing and Chemical Analysis Reveal the Formation Mechanism of White Florets in *Carthamus tinctorius* L. *Plants* **2020**, *9*, 847. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 16. Mohamed, M. F. A.; Abu-Rahma, G. E. D. A.; Molecular targets and anticancer activity of quinoline–chalcone hybrids: literature review. *RSC Advances* **2020**, *10*, 31139. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 17. Queiroz, J. E.; Dias, L. D.; Verde, G. M. V.; Aquino, G. L. B.; Camargo, A. J. An Update on the Synthesis and Pharmacological Properties of Pyrazoles Obtained from Chalcone. *Current Organic Chemistry*, **2022**, *26*, 81. [[Crossref](#)]
 18. Queiroz, J. E.; Santos, D. M.; Vila Verde, G. M.; Paula, J. R.; Aquino, G. L. B. Microwave irradiation to the rapid extraction of Stryphnodendron adstringens (Barbatimão) compounds by statistical planning. *Natural Product Research* **2021**, *35*. [[Crossref](#)]
 19. Dias, L. D.; Gonçalves, K. H. E.; Queiroz, J. E.; Vila Verde, G. M.; Aquino, G. L. B. An eco-friendly and alternative method of forced degradation of fluoroquinolone drugs by microwave irradiation: a new application for analytical eco-scale. *Journal of Microwave Power and Electromagnetic Energy* **2018**, *52*, 3. [[Crossref](#)]
 20. Enchev, V.; Mehandzhiyski, A. Y.; Computational insight on the chalcone formation mechanism by the Claisen–Schmidt reaction. *International Journal of Quantum Chemistry* **2017**, *117*, e25365. [[Crossref](#)]
 21. Yadav, G. D.; Wagh, D. P.; Claisen-Schmidt Condensation using Green Catalytic Processes: A Critical Review. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 9059. [[Crossref](#)]
 22. Halpani, C. G.; Mishra, S.; Lewis Acid Catalyst System for Claisen-Schmidt Reaction under Solvent Free Condition. *Tetrahedron Letters* **2020**, *61*, 152175. [[Crossref](#)]
 23. Firmino, P. P.; Queiroz, J. E.; Dias, L. D.; Wenceslau, P. R. S.; de Souza, L. M.; Iermak, I.; Vaz, W. F.; Custodio, J. M. F.; Oliver, A. G.; de Aquino, J. L. B.; Napolitano, H. B.; Synthesis, molecular structure, thermal and spectroscopic analysis of a novel bromochalcone derivative with larvicidal activity. *Crystals* **2022**, *12*, 440. [[Crossref](#)]
 24. Moreira, C. A.; Faria, E. C. M.; Queiroz, J. E.; Duarte, V. S.; Gomes, M. N.; da Silva, A. M.; de Paula, R. L. G.; Franco, C. H. J.; Cavalcanti, E. H. S.; de Aquino, G. L. B.; Napolitano, H. B.; Structural insights and antioxidant analysis of a tri-methoxy chalcone with potential as a diesel-biodiesel blend additive. *Fuel Processing Technology* **2022**, *227*, 107122. [[Crossref](#)]