



Síntesis y caracterización estructural de una nueva chalcona conteniendo dos anillos tiofénicos

Ruby Zerpa¹, Lusbely M. Belandria¹, Helmi M. Al-Maqtari², Hasnah M. Sirat²,
Joazaizulfazli Jamalis², Gerzon E. Delgado^{*1}

¹) Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias,
Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

²) Department of Chemistry, Faculty of Science, Universiti Teknologi Malaysia, Johor, Malaysia

(*) gerzon@ula.ve

Recibido: 26/08/2018

Revisado: 27/11/2018

Aceptado: 27/12/2018

Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización estructural de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propen-1-ona. Este compuesto se sintetizó utilizando el método de condensación de Claisen-Schmidt y se caracterizó mediante técnicas de FT-IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y DRX. El estudio por difracción de rayos-X indica que esta nueva chalcona cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial P2₁/n. El empaquetamiento cristalino se rige por interacciones intermoleculares débiles del tipo C-H...O formando cadenas a lo largo de la dirección *b* descritas por el grafo C(8), con una eficiencia de empaquetamiento de 71,4%.

Palabras claves: chalconas; condensación de Claisen-Schmidt; enlaces de hidrógeno, difracción de rayos-X en monocristales

Abstract

Synthesis and structural characterization of a new chalcone containing two thiophenic rings. In this work we present the synthesis and structural characterization of the chalcone (*E*)-3-(5-bromothiophen-2-yl)-1-(2,5-dichlorothiophen-3-yl)-2-propen-1-one. This compound was synthesized by the Claisen-Schmidt condensation method and was characterized by FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and XRD techniques. The X-ray diffraction study indicates that this new chalcone crystallize in a monoclinic cell with space group P2₁/n. The crystal packing is governed by weak intermolecular interactions of type C-H...O forming chains along *b* direction with graph-set C(8), with a packing efficiency of 71.4%.

Keywords: Chalcones; Claisen-Schmidt condensation; Hydrogen bonds, Single-crystal X-ray diffraction

Introducción

Las chalconas, 1,3-diaril-2-propen-1-onas, son cetonas aromáticas α,β -insaturadas caracterizadas 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 (figura 1). La presencia del grupo carbonilo y la unidad olefínica conjugados confieren a las chalconas una gran reactividad, lo que hacen de estas una interesante clase de moléculas con aplicaciones en áreas como la medicina, la agricultura y la industria. Los estudios en chalconas se ven reflejados, por ejemplo, en la cantidad de reportes encontrados en Google académico (figura 2).

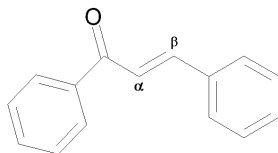


Fig. 1: Esqueleto estructural de una chalcona.

En particular, las chalconas con sustituyentes heterocíclicos presentan una gran diversidad de propiedades y aplicaciones de las cuales se reconocen su potencial actividad antidepresiva, anticancerígena, efectos preventivos del cáncer, actividad antiinflamatoria, antibacteriana, antituberculosa, antidiabética, antioxidante, antimicrobiana, antifúngica, antiviral, antimalárica, efectos neuroprotectores, entre otros¹⁻⁷.

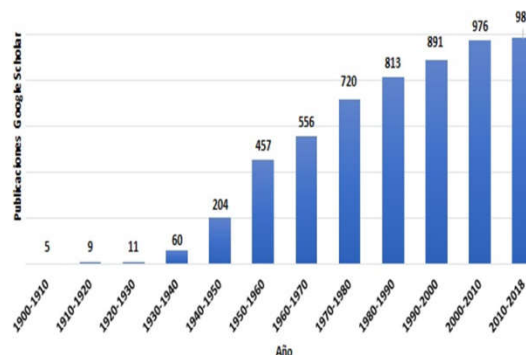


Fig. 2. Trabajos reportados sobre chalconas en Google Académico (1900-2018).

Existen varios métodos para la síntesis de chalconas, sin embargo el más utilizado, dada su simplicidad y versatilidad, es mediante la condensación de Claisen-Schmidt en medio acuoso⁸. Este método permite introducir una gran variedad de sustituyentes en los anillos y conlleva a la formación del producto de configuración *E*. También están otras rutas sintéticas entre las que se encuentran: la catálisis heterogénea⁹, irradiación de microondas¹⁰, irradiación con ultrasonido¹¹, y técnica de molienda¹². Sin embargo, la chalcona en estudio se preparó junto con otro grupo de chalconas utilizando el método de Claisen-Schmidt con resultados satisfactorios¹³.

En nuestro laboratorio estamos interesados en el estudio cristalográfico de compuestos con posible actividad farmacológica¹⁴⁻¹⁸ y en este trabajo se presenta la síntesis y caracterización estructural de una nueva chalcona conteniendo dos anillos tiofeno, (*E*)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)-2-propen-1-ona, la cual se preparó junto con otro grupo de chalconas¹³ para su posterior estudio como posibles agentes antimicrobianos y anticancerosos. Una búsqueda en la base de datos de estructuras estudiadas utilizando difracción de rayos-X en monocristales^{19,20} indica la chalcona en estudio es novedosa desde el punto de vista estructural.

Parte experimental

Síntesis

La chalcona en estudio se sintetizó utilizando el método de condensación de Claisen-Schmidt⁸ haciendo reaccionar una cetona heterocíclica y un aldehído heterocíclico utilizando hidróxido de sodio como base (figura 3).

Para la síntesis de la chalcona (**3**) se disolvieron 0,03 mol de 3-acetil-2,5-diclorotiofeno (**1**) con 0,03 mol de 5-bromo-2-tiofenocarboxaldehído (**2**) en 25 mL de metanol. Luego, se añadió una solución acuosa de NaOH 0,1 N (15 mL) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se secó y purificó mediante una recrystalización en etanol. El rendimiento fue del 83,6 %. El punto de fusión de la chalcona obtenida (**3**) fue 100-102 °C. Mediante evaporación lenta de solvente se obtuvieron cristales amarillos en forma de agujas, adecuados para el estudio por difracción de rayos-X. Para los estudios espectroscópicos y difractométricos se utilizó el producto recrystalizado.

El punto de fusión se midió en un aparato Leica Gallen III Kofler. El espectro FT-IR se midió utilizando pastillas de KBr en un equipo Perkin-Elmer. Los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H-RMN y ¹³C-RMN (400 MHz y 100 MHz respectivamente), se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Avance II, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃). Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina se registraron en un difractómetro Siemens D5005 utilizando radiación de CuKα (λ = 1,5418 Å). Los

datos se colectaron en un rango de 5-65° en 2θ con pasos de 0,02° y un tiempo de 10 segundos por paso. Se utilizó silicio como estándar externo. Los datos de difracción de rayos-X de cristal único se midieron en un difractómetro Rigaku Pilatus 200K equipado con radiación de MoKα (λ=0,71073 Å). Los datos se corrigieron por efectos de absorción y polarización.

Discusión de resultados

Espectroscopia FT-IR

El espectro de FT-IR muestra las bandas de absorción características correspondientes a la estructura molecular de una cetona con anillos insaturados (figura 4). IR ν_{max} cm⁻¹: 3078 (Ar-H), 1644 (C=O), 1579, 1512 (C=C), C-Cl (1020), C-S (727). La banda a 3078 cm⁻¹ corresponde a los C-H de los anillos aromáticos. La banda de absorción aguda en 1644 cm⁻¹ se debe a la conjugación del estiramiento C=O del grupo carbonilo α,β-insaturado con los C=C de la cadena y los anillos. Las bandas en 1579 y 1512 cm⁻¹ corresponden a los estiramientos C=C y las bandas en 1020 y 727 cm⁻¹ a los acoplamientos C-Cl y C-S, respectivamente.

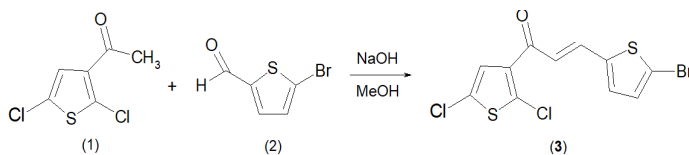


Fig. 3: Esquema de síntesis de la nueva chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propen-1-ona (**3**).

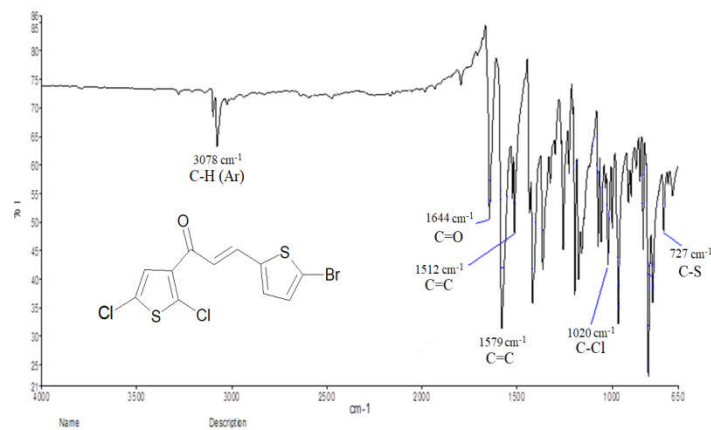


Fig. 4: Espectro FT-IR de la nueva chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propen-1-ona (**3**).

Espectroscopia ¹H-RMN y ¹³C-RMN

El espectro ¹H-RMN (figura 5) exhibe 5 señales integradas para 5 protones, 3 de los anillos tiofeno y 2 del doble enlace α,β-insaturado. El protón vinílico H-3 en δ 7,76 (1H, d, J = 15,2 Hz) se encuentra acoplado al H-2 en δ 7,08 (1H, d, J = 15,2 Hz) lo cual sugiere que se encuentran en orientación *trans*.

El espectro ^{13}C -RMN (figura 6) muestra la presencia de 11 carbonos donde destacan 5 carbonos (C-4, C-7, C-8, C-9, C-10), un carbono carbonílico C-1 en $\delta = 182,84$, y dos carbonos olefinicos C-2 y C-3 en $\delta = 131,49$ y $\delta = 136,61$, respectivamente. La señal del carbono C-1 aparece en campo más bajo debido al acoplamiento con el grupo carbonilo.

Los estudios espectroscópicos confirman el esqueleto molecular de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propen-1-ona (**3**).

Difracción de rayos-X en monocristales

La estructura cristalina se determinó utilizando el programa SIR2014²¹ y se refinó mediante cálculos de mínimos cuadrados de matriz completa mediante el programa SHELXL²². Todos los átomos se colocaron en posiciones calculadas y tratados usando un modelo rígido con distancias C-H 0,96-0,98 Å y $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 U_{\text{eq}}(\text{C})$. Los datos cristalográficos reportados aquí, se depositaron en la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre²⁰ (www.ccdc.cam.ac.uk).

La chalcona (**3**) cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial $P2_1/n$. En la tabla 1 se resumen los datos cristalográficos y figuras de mérito del refinamiento estructural.

Difracción de rayos-X en muestras policristalinas (DR-X)

El patrón de difracción de rayos-X indica la presencia de una sola fase. El indexado del patrón se realizó utilizando el programa Dicvol04²³. La chalcona (**3**) cristaliza en una celda monoclinica con parámetros $a = 4,007(2)$ (Å), $b = 13,505(3)$ (Å), $c = 23,425(3)$ (Å), $\beta = 94,310(2)$ (°).

La celda obtenida se refinó sin modelo estructural por el método de Le Bail²⁴ utilizando el programa Fullprof²⁵. La figura 7 muestra el resultado del refinamiento observándose un buen ajuste entre el patrón observado y calculado. Los parámetros de celda concuerdan muy bien con los encontrados con difracción de monocristal, lo cual es un indicativo de la homogeneidad de la muestra cristalizada.

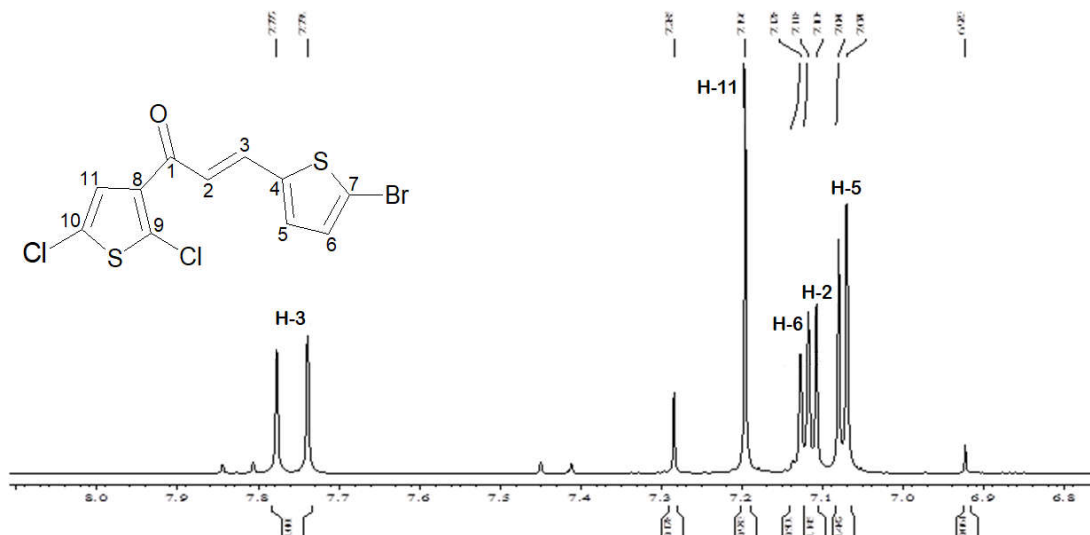


Fig. 5: Espectro ^1H -RMN (CDCl_3) de la chalcona (**3**): δ 7,07(1H, d, $J=4$ Hz, H-5), δ 7,08 (1H, d, $J=15,2$ Hz, H-2), δ 7,12 (1H, d, $J=4$ Hz, H-6), δ 7,19 (1H, s, H-11), δ 7,76 (1H, d, $J=15,2$ Hz, H-3).

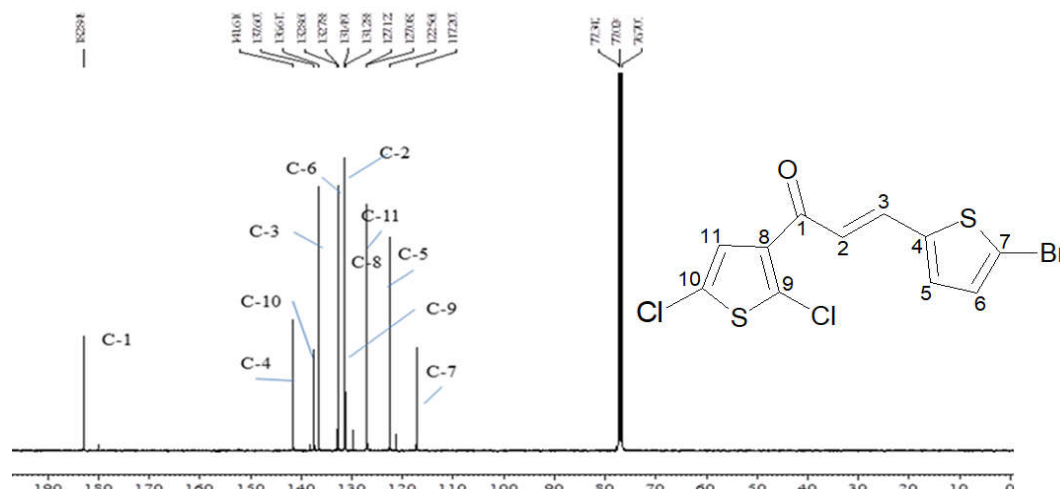
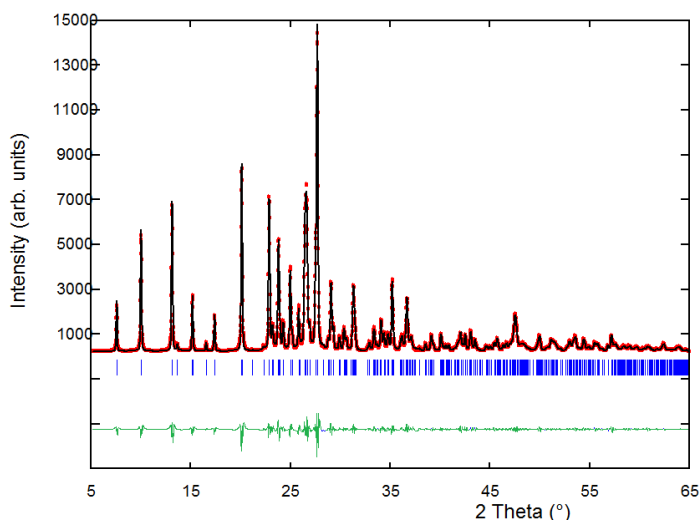


Fig. 6: Espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3) de la chalcona (**3**): δ 117,20 (C-7), δ 122,56 (C-5), δ 127,08 (C-11), δ 127,12 (C-8), δ 131,28 (C-9), δ 131,49 (C-2), δ 132,86 (C-6), δ 136,61 (C-3), δ 137,60 (C-10), δ 141,61 (C-4), δ 182,84 (C-1).

Tabla 1: Datos cristalográficos de la chalcona (*E*)-3-(5-bromotiofeno-2-il)-1-(2,5-diclorotiofeno-3-il)-2-propen-1-ona (**3**).

Fórmula química	C ₁₁ H ₅ BrCl ₂ OS ₂	Grupo espacial	P2 ₁ /n (N°14)
Peso fórmula (uma)	368,08	a (Å)	4,0056(2)
Sistema cristalino	Monoclínico	b (Å)	13,4966(9)
Pcalc (g/cm ³)	1,323	c (Å)	23,418(2)
Refl. únicas (Rint)	11886 (0,038)	β°	94,285(6)
R(F ²) [I > 2σ(I)]	0,0436	V (Å ³)	1262,5(1)
wR(F ²) [I > 2σ(I)]	0,1145	Z	4

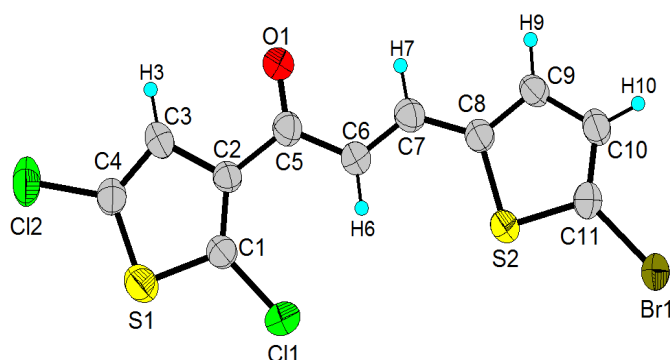
**Fig. 7:** Gráfica del ajuste de la celda monoclinica encontrada para la chalcona (**3**).

La chalcona (*E*)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,5-dicloro tiofen-3-il)-2-propen-1-ona (**3**) cristaliza con una molécula en la unidad asimétrica. La molécula se encuentra en configuración *E* con respecto al grupo central definida por el ángulo de torsión C5-C6-C7-C8 de -179.8(4)°. Se debe destacar que la configuración *trans* en este tipo de compuestos es termodinámicamente más estable respecto a la configuración *cis*²⁶. La figura 8 muestra la unidad asimétrica y la figura 9 muestra el empaquetamiento cristalino de la chalcona.

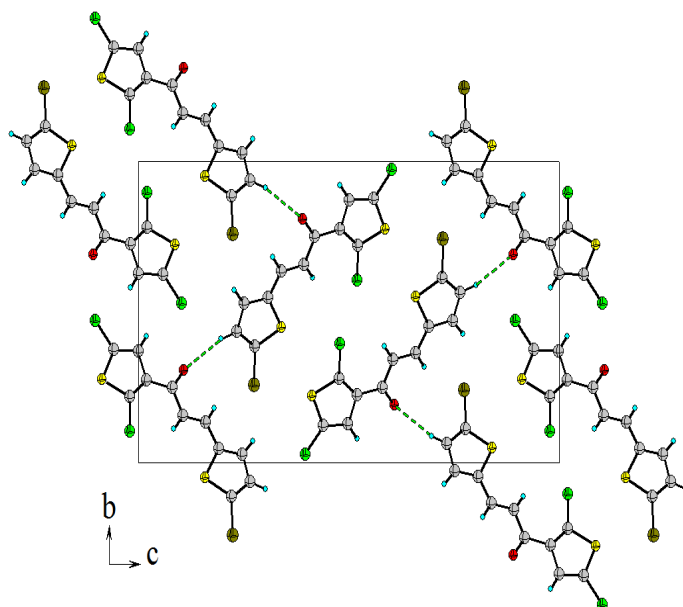
Las distancias y ángulos de enlace, ver Tabla 2, se corresponden con el valor promedio de estructuras similares encontradas en la base de datos^{20, 27-30}.

Tabla 2: Algunas distancias y ángulos de enlace de la chalcona en estudio (**3**).

C5-C6	1.463(4)	C6-C7	1.320(4)
Br1-C11	1.867(4)	O1-C5	1.215(5)
S1-C1	1.697(4)	S1-C4	1.689(4)
S2-C11	1.703(4)	S2-C8	1.725(4)
Cl1-C1	1.711(4)	Cl2-C4	1.707(4)
C1-S1-C4	90.6(2)	C8-S2-C11	90.8(2)
S1-C1-Cl1	114.9(2)	S1-C4-Cl2	119.7(3)
Br1-C11-S2	119.7(2)	Br1-C11-C10	126.7(3)
C2-C5-C6-C7	178.(4)	O1-C5-C6-C7	-0.8(7)
C5-C6-C7-C8	-179.8(4)	C8-S2-C11-Br1	-178.9(3)

**Fig. 8:** Unidad asimétrica de la chalcona (**3**). Las elipsoides se dibujaron con una probabilidad del 50 %. Los átomos de hidrógeno se muestran como esferas con radio arbitrario.

La molécula es esencialmente plana con una desviación máxima de 0,002(4) Å en C2 y mínima de -0,003(4) Å en C1. Los dos anillos tiofeno hacen un ángulo diedral de 1,6(2) °. La estructura se construye por un auto-ensamblaje de moléculas a través de enlaces de hidrógeno no-convencionales del tipo C-H...O formando cadenas extendidas a lo largo de la dirección *b*. Estas cadenas pueden ser descritas por el grafo C(8)³¹. Estos enlaces de hidrógeno contribuyen a la estabilización de la estructura cristalina, que se empaqueta con una eficiencia del 71,4%.

**Fig. 9:** Empaquetamiento cristalino de la chalcona (**3**).

Conclusiones

La caracterización espectroscópica por FT-IR y RMN permitió elucidar estructuralmente la nueva chalcona l(*E*)-3-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,5-diclorotiofen-3-il)-2-propen-1-ona sintetizada por el método de Claisen-Schmidt. El análisis por DRX indica que la chalcona cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial P2₁/n. El empaquetamiento cristalino se encuentra gobernado por enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo C--H...O con una eficiencia de empaquetamiento del 71,4%.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias al CDCHTA y al FONACIT (LAB-97000821). Al Dr. J.A. Henao de la Universidad Industrial de Santander por la toma de datos difractométricos.

Referencias

1. S Cheenpracha, C Karalai, C Ponglimanont, S Subhadhirasakul, S Tewtrakul. Anti-HIV-1 protease activity of compounds from *boesenbergia pandurata*. **Bioorg. Med. Chem.**, **14**, 1710-1714 (2006).
2. X Wu, P Wilairat, ML Go. Antimalarial activity of ferrocenyl chalcones. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **12**, 2299-2302 (2002).
3. SJ Won, CT Liu, LT Tsao, JR Weng, HH Ko, JP Wang, CN Lin. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents. **Eur. J. Med. Chem.**, **40**, 103-112 (2005).
4. O Kayser, AF Kiderlen. *In vitro* leishmanicidal activity of naturally occurring chalcones. **Phytother. Res.**, **15**, 148-152 (2001).
5. MR Ahmad, VG Sastry, N Bano. Synthesis and cytotoxic, anti-oxidant activity of 1,3-Diphenyl-2-propene-1-one derivatives. **Int. J. Chem. Tech. Res.**, **3**, 1462-1469 (2011).
6. BP Bandgar, SS Gawande, RG Bodade, JV Totre, CN Khobragade. Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorg. Med. Chem.**, **18**, 1364-1370 (2010).
7. AM Asiri, SA Khan. Synthesis and anti-bacterial activities of a bis-chalcone derived from thiophene and its bis-cyclized products. **Molecules**, **16**, 523-531 (2011).
8. C Kumar, WS Loh, CW Ooi, CK Quah, HK Fun. Heteroaryl chalcones: design, synthesis, X-ray crystal structures and biological evaluation. **Molecules**, **18**, 12707-12724 (2013).
9. MJ Climent, AJ Corma, S Iborra, A Velyty. Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest. **J. Catal.**, **221**, 474-482. (2004).
10. P Kulkarnimod. Calcium oxide catalyzed synthesis of chalcone under microwave condition. **Curr. Micro. Chem.**, **2**, 144-149 (2015).
11. JT Li, WZ Yang, SX Wang, SH Li, TS Li. Improved synthesis of chalcones under ultrasound irradiation. **Ultrason. Sonochem.**, **9**, 237-239. (2002).
12. S Zangade, S Mokle, A Vibhute, Y Vibhute. An efficient and operationally simple synthesis of some new chalcone by using grinding technique. **J. Chem. Sci.**, **13**, 1-6 (2011).
13. HM Al-Maqtari, J Jamalis, HM Sirat. Synthesis and characterization of heterocyclic chalcones containing halogenated thiophenes. **J. Teknologi**, **77**, 55-59 (2015).
14. L Vizcaya, AJ Mora, GE Delgado, A Bahsas, U Mora, VV Kouznetsov. Synthesis and crystal structure of 1-[(2-furan-2-yl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]pyrrolidin-2-one. **J. Chem. Cryst.**, **42**, 267-270 (2012).
15. VE Gonzalez, LA Vizcaya, AJ Mora, GE Delgado, A Bahsas, AF Yépes, A Palma. Crystal structure of 2-exo-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxinafto[1,2-b]azepine. **J. Chem. Cryst.**, **42**, 356-359 (2012).
16. GE Delgado, AJ Mora, JE Contreras, C Chacón. X-ray powder diffraction data for 1-methylhydantoin, an antiasthmatic and antidepressive hydantoin compound. **Powder Diffr.**, **30**, 178-181 (2015).
17. GE Delgado, JA Rodríguez, AJ Mora, J Bruno-Colmenárez, J Uzcátegui, C Chacón. Supramolecular structure of 5-methyl-5-phenyl hydantoin and hydrogen-bonding patterns in 5,5'-substituted hydantoins. **Mol. Cryst. Liq. Cryst.**, **629**, 96-104 (2016).
18. GE Delgado, E Osal, AJ Mora, T González, A. Palma, A. Bahsas. Synthesis and crystal structure of 6,11-dihydro-11-etil-5h-dibenz[b,e] azepine. **J. Struct. Chem.**, **59**, 1248-1252 (2018).
19. CR Groom. FH Allen. The Cambridge structural database in retrospect and prospect. **Angew. Chem. Int. Ed.**, **53**, 662-671 (2014).
20. Cambridge Structural Database. (CSD), Cambridge Crystallographic Data Centre. Version 5.38, Mayo (2018).
21. MC Burla, R Caliendo, B Carrozzini, GL Cascarano, C Cuocci, C Giacovazzo, M Mallamo, A Mazzone, G Polidori. Crystal structure determination and refinement via SIR2014. **J. Appl. Cryst.**, **48**, 306-309 (2015).
22. GM Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL. **ActaCryst.**, **C71**, 3-8 (2015).
23. A Boulton, D Löuer. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.**, **37**, 724-731 (2004).
24. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. **Powder Diffr.**, **20**, 316-326 (2005).
25. J Rodriguez-Carvajal, Fullprof, version 6.2, LLB, CEA-CNRS, France, 2018.
26. NJ Lawrence, RP Patterson, LL Ooi, D Cook, S Duckic. Effects of α -substitutions on structure and biological activity of anti-cancer chalcones. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **16**, 5844-5848 (2006).
27. WTA Harrison, CSC Kumar, HS Yathirajan, AN Mayekar, B. Narayana. 1-(2,5-Dichloro-3-thienyl)ethanone: infinite sheets

- mediated by O...Cl halogen bonds. **Acta Cryst., E66**, o2480 (2010).
28. WTA. Harrison, CSC. Kumar, HS Yathirajan, AN Mayekar, B Narayana. (*E*)-1-(2,5-Dichloro-3-thienyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one. **Acta Cryst., E66**, o2479 (2010).
29. G Dutkiewicz, CSC Kumar, HS Yathirajan, B Narayana, M Kubicki. (*E*)-1-(2,5-Dichloro-3-thienyl)-3-[4-(dimethyl amino)phenyl]prop-2-en-1-one, **Acta Cryst., E66**, o1139 (2010).
30. JP Jasinski, AE Pek, CSC Kumar, HS Yathirajan, AN Mayekar. (2*E*)-1-(2,5-Dichloro-3-thienyl)-3-(6-methoxy-2-naphthyl)prop-2-en-1-one. **Acta Cryst., E66**, o1717 (2010).
31. MC Etter. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic-compounds. **Acc. Chem. Res., 23**, 120-126 (1990).