



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

IOLANDA FROTA DE FARIAS

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOLÓGICO DE
CHALCONAS E ANÁLOGOS**

FORTALEZA
2017

IOLANDA FROTA DE FARIAS

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOLÓGICO DE
CHALCONAS E ANÁLOGOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientadora: Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos.

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F238s Farias, Iolanda Frota de.

Síntese, caracterização e avaliação do potencial biológico de chalconas e análogos /

Iolanda Frota de Farias. – 2017.

137 f. : Il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2017.

Orientação: Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos.

1. chalconas sintéticas. 2. atividade biológica. 3. novos fármacos. I. Título.

CDD 540

IOLANDA FROTA DE FARIAS

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOLÓGICO DE
CHALCONAS E ANÁLOGOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em: 09/02/2017.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Francisco José Queiroz Monte
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Paulo Nogueira Bandeira
Universidade Estadual Vale do Acaraú– UVA

RESUMO

Chalconas são substâncias pertencentes à família dos flavonoides, as quais possuem em sua estrutura dois anéis aromáticos ligados por três carbonos de um sistema de cetona α,β -insaturada. As chalconas estão entre as substâncias promissoras para a utilização como fármacos, e, com base nessas características, foram realizadas a síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de dezoito chalconas, dentre as quais, cinco não possuem artigos publicados relacionados a estudos biológicos, e três são inéditas. As chalconas foram sintetizadas por meio de reação de condensação aldólica cruzada, utilizando catálise básica. As substâncias obtidas foram caracterizadas por IV, CG-EM, RMN de ^1H e ^{13}C . As chalconas foram avaliadas quanto à atividade de inibição da enzima acetilcolinesterase, porém os resultados obtidos não foram satisfatórios. Os testes de citotoxicidade foram realizados com três linhagens de células tumorais: SF-295 (glioblastoma - humano), PC-3 (próstata) e HCT-116 (colón). O percentual de inibição de crescimento celular variou de 23 a 100%, porém, com base nos valores de CI_{50} , as substâncias foram consideradas contendo baixa atividade citotóxica. As perspectivas futuras incluem a verificação de outras atividades biológicas das substâncias.

Palavras-chave: Chalconas sintéticas. Atividade biológica. Novos fármacos.

ABSTRACT

Chalcones are substances belonging to the family of flavonoids, having in their structure two aromatic rings connected by a three-carbon system ketone α,β -unsaturated. The chalcones are among the promising substances for use as pharmaceuticals and, based on these characteristics were carried out the synthesis, characterization and biological evaluation of eighteen chalconas, among five do not have published articles related to biological studies, and three are new. The chalcones were synthesized by cross aldol condensation reaction, using base catalysis. The substances were characterized by IR, GC-MS, ^1H and ^{13}C NMR. Compounds were tested for acetylcholinesterase enzyme, however were inactive. Cytotoxicity tests were performed on three tumor cell lines: SF-295 (human glioblastoma), PC-3 (prostate) and HCT-116 (colon). The percentage inhibition of cell growth varied from 23 to 100%, however, based on the IC₅₀ values, the substances were considered with low cytotoxic activity. Future prospects include verification of other biological activities of the substances

Keywords: Synthetic chalconas. Biological activity. New drugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Estrutura básica 1,3-difenilprop-2-en-1-ona	15
Figura 2	– Mecanismo geral da reação de condensação aldólica catalisada por base.....	17
Figura 3	– Reação de hidrólise da acetilcolina	22
Figura 4	– Estruturas de substâncias inibidoras da enzima acetilcolinesterase .	22
Figura 5	– Substâncias de 1 a 18	28
Figura 6	– Esquema reacional para a chalcona 1	31
Figura 7	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 1	31
Figura 8	– Esquema reacional para a chalcona 2	32
Figura 9	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 2	32
Figura 10	– Esquema reacional para a chalcona 3	33
Figura 11	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 3	33
Figura 12	– Esquema reacional para a chalcona 4	34
Figura 13	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 4	34
Figura 14	– Esquema reacional para a chalcona 5	35
Figura 15	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 5	35
Figura 16	– Esquema reacional para a chalcona 6	36
Figura 17	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 6	36
Figura 18	– Esquema reacional para a chalcona 7	37
Figura 19	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 7	37
Figura 20	– Esquema reacional para a chalcona 8	38
Figura 21	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 8	38
Figura 22	– Esquema reacional para a chalcona 9	39
Figura 23	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 9	39
Figura 24	– Esquema reacional para a chalcona 10	40
Figura 25	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 10	40
Figura 26	– Esquema reacional para a chalcona 11	41
Figura 27	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 11	41
Figura 28	– Esquema reacional para a chalcona 12	42
Figura 29	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 12	42
Figura 30	– Esquema reacional para a chalcona 13	43
Figura 31	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 13	43
Figura 32	– Esquema reacional para a chalcona 14	44

Figura 33	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 14	44
Figura 34	– Esquema reacional para a chalcona 15	45
Figura 35	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 15	45
Figura 36	– Esquema reacional para a chalcona 16	46
Figura 37	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 16	46
Figura 38	– Esquema reacional para a chalcona 17	47
Figura 39	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 17	47
Figura 40	– Esquema reacional para a chalcona 18	48
Figura 41	– Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona 18	48
Figura 42	– Mecanismo da reação de condensação aldólica cruzada em meio básico	49
Figura 43	– Representação do estado de transição para a formação dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i>	50
Figura 44	– Espectro infravermelho em KBr para 1	51
Figura 45	– Espectro infravermelho em KBr para 2	51
Figura 46	– Espectro infravermelho em KBr para 3	52
Figura 47	– Espectro infravermelho em KBr para 4	52
Figura 48	– Espectro infravermelho em KBr para 5	53
Figura 49	– Espectro infravermelho em KBr para 6	53
Figura 50	– Espectro infravermelho em KBr para 7	54
Figura 51	– Espectro infravermelho em KBr para 8	54
Figura 52	– Espectro infravermelho em KBr para 9	55
Figura 53	– Espectro infravermelho em KBr para 10	55
Figura 54	– Espectro infravermelho em KBr para 11	56
Figura 55	– Espectro infravermelho em KBr para 12	56
Figura 56	– Espectro infravermelho em KBr para 13	57
Figura 57	– Espectro infravermelho em KBr para 14	57
Figura 58	– Espectro infravermelho em KBr para 15	58
Figura 59	– Espectro infravermelho em KBr para 16	58
Figura 60	– Espectro infravermelho em KBr para 17	59
Figura 61	– Espectro infravermelho em KBr para 18	59
Figura 62	– Proposta de fragmentação por meio de uma segmentação α com posterior perda de CO por segmentação indutiva	62
Figura 63	– Proposta de fragmentação por meio de segmentação α e indutiva ..	64
Figura 64	– Proposta de fragmentação por meio de segmentação indutiva com liberação de radical metoxila	66

Figura 65	– Proposta de fragmentação por meio de segmentação indutiva com liberação de radical metila	66
Figura 66	– Proposta de fragmentação por meio de rearranjo de quatro centros seguido de segmentação indutiva	67
Figura 67	– Proposta de fragmentação para 1, 4, 5 e 6	67
Figura 68	– Espectro de massas para 1	68
Figura 69	– Espectro de massas para 2	68
Figura 70	– Espectro de massas para 3	69
Figura 71	– Espectro de massas para 4	69
Figura 72	– Espectro de massas para 5	69
Figura 73	– Espectro de massas para 6	69
Figura 74	– Espectro de massas para 7	70
Figura 75	– Espectro de massas para 8	70
Figura 76	– Espectro de massas para 9	70
Figura 77	– Espectro de massas para 10	70
Figura 78	– Espectro de massas para 11	71
Figura 79	– Espectro de massas para 12	71
Figura 80	– Espectro de massas para 13	71
Figura 81	– Espectro de massas para 14	71
Figura 82	– Espectro de massas para 15	72
Figura 83	– Espectro de massas para 16	72
Figura 84	– Espectro de massas para 17	72
Figura 85	– Espectro de massas para 18	72
Figura 86	– Espectro de RMN de ^1H para 1 [CDCl_3 , 300 MHz]	73
Figura 87	– Espectro de RMN de ^1H para 2 [CDCl_3 , 300 MHz]	74
Figura 88	– Espectro de RMN de ^1H para 3 [CDCl_3 , 300 MHz]	74
Figura 89	– Espectro de RMN de ^1H para 4 [CDCl_3 , 300 MHz]	75
Figura 90	– Espectro de RMN de ^1H para 5 [CDCl_3 , 300 MHz]	75
Figura 91	– Espectro de RMN de ^1H para 6 [CDCl_3 , 300 MHz]	76
Figura 92	– Espectro de RMN de ^1H para 7 [CDCl_3 , 300 MHz]	76
Figura 93	– Espectro de RMN de ^1H para 8 [CDCl_3 , 300 MHz]	77
Figura 94	– Espectro de RMN de ^1H para 9 [CDCl_3 , 300 MHz]	77
Figura 95	– Espectro de RMN de ^1H para 10 [CDCl_3 , 300 MHz]	78
Figura 96	– Espectro de RMN de ^1H para 11 [CDCl_3 , 300 MHz]	78
Figura 97	– Espectro de RMN de ^1H para 12 [CDCl_3 , 300 MHz]	79

Figura 98	– Espectro de RMN de ^1H para 13 [CDCl_3 , 300 MHz]	79
Figura 99	– Espectro de RMN de ^1H para 14 [CDCl_3 , 300 MHz]	80
Figura 100	– Espectro de RMN de ^1H para 15 [CDCl_3 , 300 MHz]	80
Figura 101	– Espectro de RMN de ^1H para 16 [CDCl_3 , 300 MHz]	81
Figura 102	– Espectro de RMN de ^1H para 17 [CDCl_3 , 300 MHz]	81
Figura 103	– Espectro de RMN de ^1H para 18 [CDCl_3 , 300 MHz]	82
Figura 104	– Estruturas de ressonância representando a deslocalização de carga e deficiência eletrônica no carbono β	82
Figura 105	– Estruturas de ressonância representando a deslocalização de carga e deficiência eletrônica nos carbonos 2', 4' e 6'	86
Figura 106	– Estruturas de ressonância representando o efeito mesomérico doador do átomo de cloro	87
Figura 107	– Estruturas de ressonância representando o efeito mesomérico doador do átomo de oxigênio da metoxila	87
Figura 108	– Estruturas de ressonância representando a deslocalização de densidade eletrônica nos compostos heterocíclicos, onde X é um átomo de nitrogênio ou de enxofre	88
Figura 109	– Espectro de RMN de ^{13}C para 1 [CDCl_3 , 75 MHz]	89
Figura 110	– Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 1	89
Figura 111	– Espectro de RMN de ^{13}C para 2 [CDCl_3 , 75 MHz]	90
Figura 112	– Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 2	90
Figura 113	– Espectro de RMN de ^{13}C para 3 [CDCl_3 , 75 MHz]	91
Figura 114	– Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 3	91
Figura 115	– Espectro de RMN de ^{13}C para 4 [CDCl_3 , 75 MHz]	92
Figura 116	– Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 4	92
Figura 117	– Espectro de RMN de ^{13}C para 5 [CDCl_3 , 75 MHz]	93
Figura 118	– Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 5	93
Figura 119	– Espectro de RMN de ^{13}C para 6 [CDCl_3 , 75 MHz]	94
Figura 120	– Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 6	94
Figura 121	– Espectro de RMN de ^{13}C para 7 [CDCl_3 , 75 MHz]	95
Figura 122	– Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 7	95
Figura 123	– Espectro de RMN de ^{13}C para 8 [CDCl_3 , 75 MHz]	96
Figura 124	– Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 8	96
Figura 125	– Espectro de RMN de ^{13}C para 9 [CDCl_3 , 75 MHz]	97
Figura 126	– Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 9	97
Figura 127	– Espectro de RMN de ^{13}C para 10 [CDCl_3 , 75 MHz]	98

Figura 128 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 10	98
Figura 129 – Espectro de RMN de ^{13}C para 11 [CDCl_3 , 75 MHz]	99
Figura 130 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 11	99
Figura 131 – Espectro de RMN de ^{13}C para 12 [CDCl_3 , 75 MHz]	100
Figura 132 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 12	100
Figura 133 – Espectro de RMN de ^{13}C para 13 [CDCl_3 , 75 MHz]	101
Figura 134 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 13	101
Figura 135 – Espectro de RMN de ^{13}C para 14 [CDCl_3 , 75 MHz]	102
Figura 136 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 14	102
Figura 137 – Espectro de RMN de ^{13}C para 15 [CDCl_3 , 75 MHz]	103
Figura 138 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 15	103
Figura 139 – Espectro de RMN de ^{13}C para 16 [CDCl_3 , 75 MHz]	104
Figura 140 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 16	104
Figura 141 – Espectro de RMN de ^{13}C para 17 [CDCl_3 , 75 MHz]	105
Figura 142 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 17	105
Figura 143 – Espectro de RMN de ^{13}C para 18 [CDCl_3 , 75 MHz]	106
Figura 144 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 18	106
Figura 145 – Estruturas de ressonância representando a deslocalização de carga e deficiência eletrônica nos carbonos 2 e 6	110
Figura 146 – Redução do MTT	111
Figura 147 – Estruturas das chalconas 1 a 18	113
Figura 148 – Reação entre acetilcolina e o reagente de Ellman	115
Figura 149 – Esquema simplificado do sítio ativo da enzima acetilcolinesterase ..	116
Figura 150 – Mecanismo de reação de hidrólise de acetilcolina catalisada por acetilcolinesterase	117
Figura 151 – Estrutura da fisostigmina (eserina)	117

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Estudos biológicos já descritos na literatura para as substâncias sintetizadas	19
Tabela 2	– Dados de infravermelho para as substâncias 1 a 18 (em cm^{-1})	60
Tabela 3	– Fragmentos originados por meio de uma segmentação α com posterior perda de CO por segmentação indutiva	62
Tabela 4	– Fragmentos originados por meio de uma segmentação α com posterior perda de CO por segmentação indutiva para os análogos	63
Tabela 5	– Fragmentos originados por meio de segmentação α e indutiva	65
Tabela 6	– Valores de m/z para 2, 3, 7, 8, 9, 16, 17 e 18	66
Tabela 7	– Valores de δ_{H} (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento (Hz) referente às substâncias 1 a 9	84
Tabela 8	– Valores de δ_{H} (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento (Hz) referente às substâncias 10 a 18	85
Tabela 9	– Valores de δ_{C} (ppm) referente às substâncias 1 a 9	108
Tabela 10	– Valores de δ_{C} (ppm) referente às substâncias 10 a 18	109
Tabela 11	– Média do percentual de inibição de crescimento (IC) para as chalconas, na concentração única de $25 \mu\text{g mL}^{-1}$	112
Tabela 12	– Resultado do teste para inibição da enzima acetilcolinesterase	115

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Chalconas	15
2.2	Reação de condensação aldólica	16
2.3	Atividades biológicas	19
2.4	Atividade citotóxica	20
2.5	Atividade antiacetilcolinesterásica e Doença de Alzheimer	21
3	OBJETIVOS	23
3.1	Geral	23
3.2	Específicos	23
4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	24
4.1	Reagentes	24
4.2	Métodos cromatográficos	24
4.2.1	<i>Cromatografia em camada delgada (CCD)</i>	24
4.2.2	<i>Cromatografia em coluna</i>	25
4.3	Métodos espectroscópicos e espectrométricos	25
4.3.1	<i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)</i>	25
4.3.2	<i>Espectrometria de massas (EM)</i>	25
4.3.3	<i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)</i>	26
4.4	Métodos físicos de análise	26
4.4.1	<i>Ponto de fusão</i>	26
4.5	Procedimento geral para a síntese de chalconas	27
4.6	Purificação	28
4.6.1	<i>Purificação dos reagentes</i>	28
4.6.2	<i>Purificação dos produtos reacionais por recristalização</i>	29
4.7	Avaliação da citotoxicidade <i>in vitro</i>	29
4.8	Ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1	Síntese das chalconas e análogos	31
5.1.1	<i>(2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (1)</i>	31
5.1.2	<i>(2E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (2)</i>	32

5.1.3	<i>(2E)-1-(3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (3)</i>	33
5.1.4	<i>(2E)-1-(4-fluorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (4)</i>	34
5.1.5	<i>(2E)-1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (5)</i>	35
5.1.6	<i>(2E)-1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (6)</i>	36
5.1.7	<i>(2E)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (7)</i>	37
5.1.8	<i>(2E)-1-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (8)</i>	38
5.1.9	<i>(2E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (9)</i>	39
5.1.10	<i>(2E)-1-(1H-pirrol-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (10)</i>	40
5.1.11	<i>(2E)-1-(1H-2,4-dimetilpirrol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (11)</i>	41
5.1.12	<i>(2E)-1-(tien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (12)</i>	42
5.1.13	<i>(2E)-1-(5-bromotien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (13)</i>	43
5.1.14	<i>(2E)-1-(4-metiltien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (14)</i>	44
5.1.15	<i>(2E)-1-(3-metiltien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (15)</i>	45
5.1.16	<i>(2E)-1-(1-metilpirrol-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (16)</i>	46
5.1.17	<i>(2E)-1-(3-metiltien-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (17)</i>	47
5.1.18	<i>(2E)-1-(3-metiltien-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18)</i>	48
5.2	Mecanismo de reação	49
5.3	Caracterização das chalconas	50
5.3.1	<i>Caracterização por espectroscopia na região de infravermelho</i>	51
5.3.2	<i>Caracterização por espectrometria de massas</i>	62
5.3.3	<i>Caracterização por ressonância magnética nuclear</i>	73
5.4	Avaliação da citotoxicidade in vitro	111
5.5	Ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase	114
6	CONCLUSÃO	119
	REFERÊNCIAS	120
	ANEXO – DADOS ESPECTROSCÓPICOS	126

1 INTRODUÇÃO

A síntese de substâncias orgânicas constitui uma importante parte no processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos (SANGI, 2016). A utilização de moléculas ativas, oriundas de produtos naturais, como modelo, ou moléculas-protótipo para a síntese de estruturas análogas biologicamente ativas, tem contribuído significativamente para a obtenção de novos agentes terapêuticos (RAMALHO, 2011). Dentre as substâncias sintetizadas com a finalidade de serem aplicadas como moléculas bioativas estão as chalconas.

As inúmeras atividades biológicas apresentadas por chalconas isoladas de plantas motivam esforços no sentido de desenvolvimento de novas moléculas produzidas sinteticamente que possuam aplicações biológicas (KARTHIKEYAN *et al.*, 2014).

Com isso, um grande número de rotas sintéticas tem sido proposto para a síntese de chalconas. A mais utilizada envolve a reação de condensação aldólica cruzada, sob catálise ácida ou básica (SINGH; ANAND; KUMAR, 2014).

Na reação de condensação aldólica, há possibilidade de obtenção de inúmeras estruturas por meio da combinação de cetonas aromáticas (acetofenona e seus derivados ou heterociclos acilados) com aldeídos aromáticos (benzaldeído e seus derivados ou heterociclos formilados) (MATHEW *et al.*, 2014).

O efeito biológico é dependente da presença, localização, natureza e quantidade de grupos funcionais como metoxila e hidroxila em ambos os anéis A ou B. A introdução de átomos de halogênio nos anéis aromáticos também pode aumentar a efetividade da atividade biológica (GUTIERREZ; MUÑIZ-RAMIREZ; SAUCEDA, 2015).

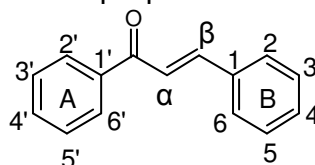
A grande variedade de atividades apresentadas por chalconas inclui anticâncer (MAHAPATRA; BHARTI; ASATI, 2015), antidiabética (SAHU *et al.*, 2012) antiinflamatória, antibacteriana, antifúngica, antioxidante (EVRANOS AKSÖZ; ERTAN, 2011; NOWAKOWSKA, 2007), antiprotozoária, incluindo antitripanossoma (APONTE *et al.*, 2008), antileishmania e antimalárica (NOWAKOWSKA, 2007).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Chalconas

Chalcona é um termo genérico atribuído a substâncias pertencentes à família dos flavonoides, que possuem em sua estrutura dois anéis aromáticos ligados por três carbonos de um sistema de cetona α,β -insaturada (APONTE *et al.*, 2008; YAZDAN; SAGAR; SHAIK, 2015). O primeiro anel, denominado anel A, possui seus carbonos enumerados no sentido anti-horário e com o número referente a cada carbono seguido de linha ('), enquanto que no segundo anel, denominado anel B, é atribuído, no sentido horário, apenas um número, referente a cada carbono (PASQUALE *et al.*, 2012; SIMÕES, 2007). A estrutura básica está representada na Figura 1.

Figura 1 – Estrutura básica 1,3-difenilprop-2-en-1-ona



As chalconas também podem conter diferentes anéis aromáticos, que podem ser fundidos ou não, com heteroátomos em sua estrutura e com diferentes substituintes (RITTER *et al.*, 2015). Em termos de estrutura, podem ser divididas em três grupos: no primeiro grupo derivados 3-(heteroaril)-1-fenilprop-2-en-1-ona, no segundo grupo derivados 1-(heteroaril)-3-fenilprop-2-en-1-ona e derivados com a estrutura básica 1,3-difenilprop-2-en-1-ona no terceiro grupo. As chalconas do primeiro grupo são sintetizadas por meio da condensação de aldeídos heteroaromáticos com acetofenona, e as do segundo grupo, por meio da reação entre cetonas heteroaromáticas com benzaldeído. As chalconas do terceiro grupo são preparadas por meio da reação entre acetofenona (ou derivados) e benzaldeído (ou derivados) (NAGWANSHI; BAKHRU; JAIN, 2012).

São importantes substâncias biossintéticas, uma vez que são precursores de todos os outros grupos de flavonoides (APONTE *et al.*, 2008; EVRANOS AKSÖZ; ERTAN, 2011), sendo biossintetizados em uma variedade de espécies de plantas (KARTHIKEYAN *et al.*, 2014), nas quais podem ser convertidas nas correspondentes

flavanonas em uma reação estereoespecífica catalisada pela enzima chalcona isomerase (AVUPATI; RAJENDRA; YEJELLA, 2014).

Um grande número de moléculas de chalconas de ocorrência natural possui os anéis aromáticos hidroxilados (EVRANOS AKSÖZ; ERTAN, 2011; NOWAKOWSKA, 2007). Podem existir nas formas *cis* e *trans*, e as chalconas que possuem hidroxila ligada à posição *orto* do anel aromático A podem ser ciclizadas para formar flavanonas, via adição de Michael. Esses compostos são, não apenas importantes precursores de manipulações sintéticas, mas também fazem parte dos principais componentes de produtos naturais (SINGH; ANAND; KUMAR, 2014).

As chalconas apresentam em sua estrutura, um sistema conjugado que confere pigmentação amarela às pétalas de algumas plantas, podendo ser encontradas também em caules, raízes, folhas, frutos e sementes (SANTANA *et al.*, 2012). Têm importante papel em sistemas ecológicos em função das cores que produzem nos vegetais, auxiliando na polinização como atraentes de insetos e/ou pássaros (SIMÕES, 2007).

Podem ser isoladas de plantas ou produzidas em laboratório (SANTANA *et al.*, 2012; YAZDAN; SAGAR; SHAIK, 2015), ou ainda são produzidas heteroaril chalconas, estruturas análogas a chalconas, que possuem um dos anéis aromáticos, ou ambos, substituídos por anéis heterocíclicos (KARTHIKEYAN *et al.*, 2014). Estas substâncias e seus análogos sintéticos apresentam uma enorme variedade de atividades biológicas (SINGH; ANAND; KUMAR, 2014).

As inúmeras atividades biológicas apresentadas por chalconas isoladas de plantas motivam esforços no sentido de desenvolvimento de novas moléculas produzidas sinteticamente que possuam aplicações biológicas. Os estudos para a síntese de novas moléculas de chalconas têm como objetivo a manipulação estrutural dos anéis aromáticos, bem como a substituição dos anéis por heterociclos, e combinação por meio de reações químicas de estruturas sintetizadas com outras moléculas, a fim de potencializar a atividade biológica (NARENDER; PAPI REDDY, 2007).

2.2 Reação de condensação aldólica

As chalconas podem ser sintetizadas por meio da reação de condensação aldólica cruzada, ou condensação de *Claisen-Schmidt*, sob catálise ácida ou básica

(SINGH; ANAND; KUMAR, 2014).

A reação de condensação aldólica envolve a dimerização, catalisada por ácido ou por base, de aldeído ou cetona. O carbono α de um aldeído ou cetona é adicionado ao carbono carbonílico de outra molécula de aldeído ou cetona. O produto da reação é um aldol (β -hidróxi aldeído ou β -hidróxi cetona), que sofre desidratação durante o curso da reação, o que leva a formação de uma cetona, ou aldeído, α,β -insaturado (SMITH, 2013).

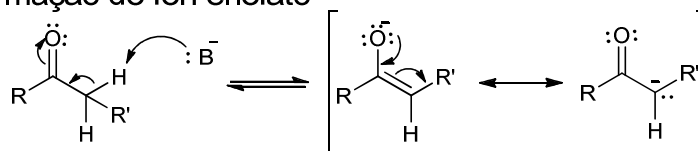
Embora um grande número de reações seja realizado por meio de catálise ácida, a forma mais comum utiliza catálise básica com íon hidróxido, porém também são utilizadas bases mais fortes, como alcóxidos (SMITH, 2013).

O mecanismo da reação catalisada por base envolve a formação do íon enolato, seguida da adição do mesmo à carbonila de cetona ou aldeído. Na Figura 2 está representado um mecanismo geral para a reação de condensação aldólica catalisada por base.

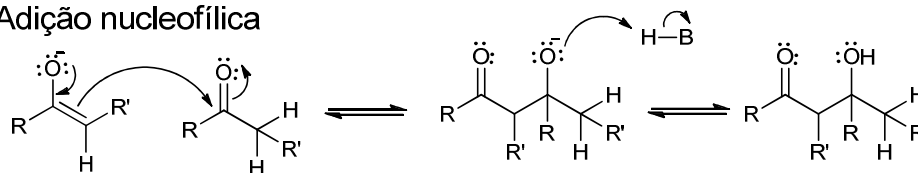
Figura 2 – Mecanismo geral da reação de condensação aldólica catalisada por base

1. Etapa de adição

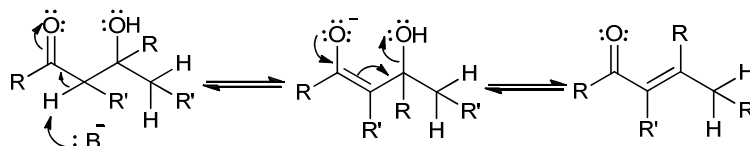
Formação do íon enolato



Adição nucleofílica



2. Etapa de desidratação



Na etapa de adição, há a formação do enolato por meio da abstração de um hidrogênio α à carbonila. O íon enolato age como nucleófilo, atacando o carbono carbonílico de uma segunda molécula que não sofreu enolização. Nessa etapa

ocorre a formação do produto aldol, que em seguida sofre desidratação, o que forma o produto α,β -insaturado (SMITH, 2013). O hidróxido é novamente formado na última etapa da reação, ou seja, é realmente o catalisador (CLAYDEN *et al.*, 2001).

O íon hidróxido não é suficientemente forte para converter totalmente o aldeído (ou cetona) no correspondente íon enolato, então o primeiro equilíbrio representado na Figura 2, pág. 17, fica deslocado para a esquerda. Mesmo assim, a quantidade de enolato formada é suficiente para que a reação ocorra (SMITH, 2013).

A constante de equilíbrio para a etapa de adição é desfavorável para cetonas, o que se deve ao fato de carbonilas de cetonas serem estericamente impedidas, e o carbono carbonílico ser menos eletrofílico, devido ao efeito de doação de densidade eletrônica promovida pelo carbono vizinho ao carbono carbonílico. A constante de equilíbrio para etapa de desidratação é favorável, por conta do sistema α,β -insaturado, altamente conjugado, que é formado (CAREY; SUNDBERG, 2007).

A reação de condensação aldólica cruzada, ou condensação de *Claisen-Schmidt*, foi utilizada para a síntese das substâncias que serão apresentadas. Nessa reação, há a condensação de uma molécula de cetona com outra de aldeído. Para ser uma metodologia útil na síntese das substâncias de interesse, há alguns cuidados básicos que devem ser tomados para controlar qual componente carbonílico será o eletrófilo e qual agirá como precursor do íon enolato. Uma forma comum, e a que foi utilizada na síntese das substâncias, é a utilização de aldeídos aromáticos com cetonas aromáticas. Aldeídos aromáticos são incapazes de sofrerem enolização, por não conter hidrogênios α a serem atacados pela base utilizada, e por consequência, não podem agir como nucleófilos. Outra maneira de evitar a mistura de produtos é preparar o enol da cetona separadamente, e em seguida adicionar o eletrófilo. A etapa de desidratação é especialmente favorável, pois o produto é uma enona conjugada com anel aromático, um sistema altamente estável (SMITH, 2013).

Por meio da reação de condensação aldólica, há a possibilidade de obtenção de inúmeras estruturas, que podem até mesmo não serem encontradas naturalmente, pela combinação de acetofenona e derivados, heterociclos acilados, benzaldeído e derivados, e ainda heterociclos formilados. As vantagens desse

método são as condições reacionais brandas e a versatilidade de combinações de reagentes, o que possibilita a descoberta de novas substâncias.

2.3 Atividades biológicas

A obtenção de chalconas desperta interesse devido à relativa simplicidade de sua estrutura, facilidade de obtenção, inúmeras possibilidades de substituição nos anéis aromáticos que permitem a modificação da estrutura pela troca dos mesmos por outros substituintes e, principalmente, pela grande variedade de atividades biológicas que apresentam (MAHAPATRA; BHARTI; ASATI, 2015).

Das substâncias sintetizadas nesse estudo, algumas apresentam publicações referentes a alguns dos estudos biológicos citados acima. Foi utilizada a ferramenta SciFinder® como base de dados para coletar informações sobre as atividades biológicas já realizadas e descritas na literatura. Para isso, foram reunidas todas as publicações referentes a estudos biológicos para cada substância que foi sintetizada. Na Tabela 1 estão descritas as atividades biológicas que foram encontradas na literatura.

Tabela 1 – Estudos biológicos já descritos na literatura para as substâncias sintetizadas

continua

Substâncias	Estudos biológicos
1	citotóxica (CABRERA <i>et al.</i> , 2007), antidiabetes (HSIEH, C. T. <i>et al.</i> , 2012), antileishmania (PASSALACQUA <i>et al.</i> , 2015), larvicida (BEGUM <i>et al.</i> , 2011; PASQUALE <i>et al.</i> , 2012), antioxidante, antifúngica e antibacteriana (SHAKIL <i>et al.</i> , 2013)
2	citotóxica (CABRERA <i>et al.</i> , 2007), antidiabetes (HSIEH, C. T. <i>et al.</i> , 2012), antiinflamatória (WU, J. <i>et al.</i> , 2011), antioxidante (MAYDT <i>et al.</i> , 2013), antimicrobiana (KARAMAN <i>et al.</i> , 2010), larvicida (PASQUALE <i>et al.</i> , 2012)
4	antioxidante, antifúngica e antibacteriana (SHAKIL <i>et al.</i> , 2013), antimicrobiana (THIRUNARAYANAN; VANANGAMUDI, 2014), inibidor de tirosinase (LIU, J. <i>et al.</i> , 2013), nematocida (ATTAR <i>et al.</i> , 2011), (inseticida) pesticida e antifúngica (ZHANG <i>et al.</i> , 2011)

Tabela 1 – Estudos biológicos já descritos na literatura para as substâncias sintetizadas

	<i>conclusão</i>
5	antiinflamatório (KISTAYYA <i>et al.</i> , 2014; SUNDER K. <i>et al.</i> , 2012), cicatrizante (DHIYAALDEEN <i>et al.</i> , 2014), antimicrobiana (KARAMAN <i>et al.</i> , 2010; KISTAYYA <i>et al.</i> , 2014), antidiabetes (HSIEH <i>et al.</i> , 2012), larvicida (BEGUM <i>et al.</i> , 2011; PASQUALE <i>et al.</i> , 2012), antifúngica (BATOVSKA <i>et al.</i> , 2007; KARAMAN <i>et al.</i> , 2010)
6	citotóxica (KISTAYYA <i>et al.</i> , 2014), antidiabetes (HSIEH <i>et al.</i> , 2012), antimicrobiana (CHOUDHARY; JUYAL, 2011) e antioxidante (DHANAPAL <i>et al.</i> , 2013)
7	citotóxica (ABBAS <i>et al.</i> , 2014), (inseticida) pesticida (ZHANG <i>et al.</i> , 2011), antifúngica (ZHANG <i>et al.</i> , 2011), antibacteriana (THIRUNARAYANAN; VANANGAMUDI, 2014)
8	Antidiabetes (HSIEH, 2012), antimicrobiana (SHAKIL <i>et al.</i> , 2013), e antiparasitária (MONTES-AVILA <i>et al.</i> , 2009)
9	citotóxica (ABBAS <i>et al.</i> , 2014), antimicrobiana (SUWITO; NYOMAN; PUSPANINGSIH, 2015), antimalárica (SUWITO <i>et al.</i> , 2014), antidiabetes (HSIEH <i>et al.</i> , 2012)
10	antibacteriana, anticâncer e antioxidante (SHARMA <i>et al.</i> , 2013), antifúngica (NAGWANSHI; BAKHRU; JAIN, 2012)
12	antifúngica, antimicrobiana (NAGWANSHI; BAKHRU; JAIN, 2012; RITTER <i>et al.</i> , 2015), nematicida (ATTAR <i>et al.</i> , 2011)

Das substâncias sintetizadas, cinco não possuem artigos publicados relacionados a estudos biológicos (substâncias **3**, **13**, **14**, **15** e **17**) e três são inéditas (substâncias **11**, **16** e **18**).

2.4 Atividade citotóxica

O entendimento de como um composto irá reagir no organismo frequentemente envolve estudo de cultura de células (LEWINSKI; COLVIN; DREZEK, 2008). Citotoxicidade é a capacidade intrínseca de um material em

promover alteração metabólica nas células em cultura, podendo culminar ou não em morte celular. Está relacionada com a característica de ser tóxico a células. Células expostas a substâncias citotóxicas podem responder de várias maneiras, como a perda da integridade da membrana celular, o que leva à necrose, bem como o crescimento e divisão celular podem ser afetados, ou pode ocorrer apoptose da célula (VINKEN; BLAAUBOER, 2016).

Os testes de citotoxicidade consistem em colocar o material direta ou indiretamente em contato com uma cultura de células de mamíferos, verificando-se as alterações celulares por diferentes mecanismos, entre os quais a incorporação de corantes vitais ou a inibição da formação de colônias celulares. Os métodos *in vitro* apresentam vantagens em relação aos *in vivo* tais como poder limitar o número de variáveis experimentais, obter dados significativos mais facilmente além do período de teste ser, em muitos casos, mais curto (ROGERO *et al.*, 2003).

A medida da citotoxicidade mostra-se indispensável no processo de desenvolvimento de drogas que possam ser utilizadas na terapia anticâncer. Por meio da determinação dos níveis de citotoxicidade em células cancerígenas, novas medicações podem ser desenvolvidas (LAI *et al.*, 2017).

2.5 Atividade antiacetilcolinesterásica e Doença de Alzheimer

A acetilcolina é um neurotransmissor que está envolvido no processo de atenção e no armazenamento de memória de longo prazo nos circuitos corticais. A liberação de acetilcolina no córtex pré-frontal mediano é crucial para o comportamento de atenção (ROSELLI *et al.*, 2016).

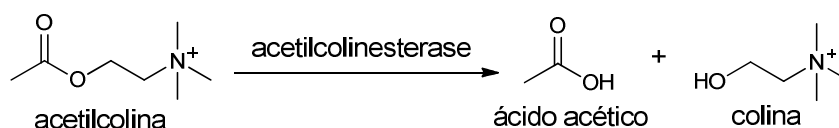
Em algumas condições patológicas, há uma diminuição da concentração de acetilcolina na zona sináptica, o que causa perda de memória e comprometimento de múltiplas funções cerebrais no sistema nervoso dos animais (ZAITER *et al.*, 2016).

A doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa relacionada com a idade e é caracterizada por deficiência cognitiva progressiva, uma variedade de perturbações neuropsiquiátricas e comportamentais, o que leva a restrições nas atividades diárias (FARAG *et al.*, 2016; ROSELLI *et al.*, 2016; WEI *et al.*, 2016). Múltiplas deficiências cognitivas que são características da doença de Alzheimer

incluem a perda de memória, julgamento e capacidade de aprendizagem (KHUNNAWUTMANOTHAM *et al.*, 2016).

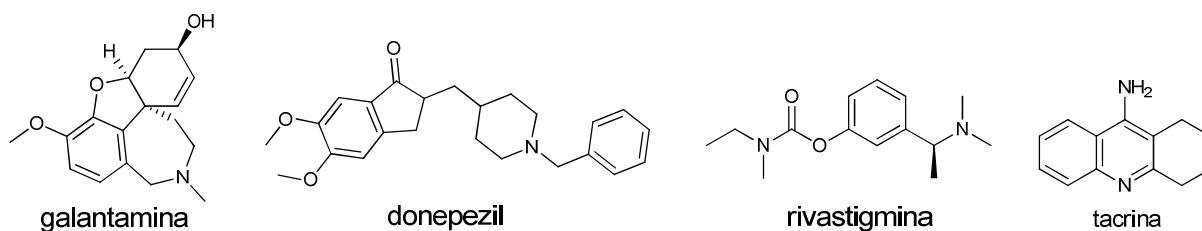
Diferentes vias bioquímicas estão envolvidas na doença de Alzheimer, sendo que a hipótese colinérgica é a mais amplamente aceita. Nessa hipótese, a diminuição da função cognitiva e mental está relacionada à perda de neurotransmissão colinérgica cortical (KHUNNAWUTMANOTHAM *et al.*, 2016), que significa a deficiência de acetilcolina nas sinapses do córtex cerebral humano (ROSELLI *et al.*, 2016; ZAITER *et al.*, 2016). Em particular, portadores da doença mostram a degeneração dos neurônios colinérgicos no cérebro anterior basal com baixos níveis de acetilcolina resultantes no hipocampo, cujo papel central nas funções cognitivas foi mencionado anteriormente (ROSELLI *et al.*, 2016). A acetilcolinesterase é uma enzima que é responsável pela degradação do neurotransmissor acetilcolina (KHUNNAWUTMANOTHAM *et al.*, 2016), pois catalisa a hidrólise da acetilcolina em colina e ácido acético (ZAITER *et al.*, 2016), cuja reação está representada na Figura 3.

Figura 3 – Reação de hidrólise da acetilcolina



Portanto, a inibição da acetilcolinesterase pode restaurar e melhorar a neurotransmissão colinérgica. A maioria dos medicamentos aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer são inibidores da acetilcolinesterase, tais como galantamina, donepezil, rivastigmina e tacrina. Na Figura 4, estão representadas as estruturas das substâncias citadas.

Figura 4 – Estruturas de substâncias inibidoras da enzima acetilcolinesterase



3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Sintetizar chalconas e análogos por meio de reação de condensação aldólica cruzada para a avaliação do potencial biológico.

3.2 Específicos

- a) Sintetizar chalconas e análogos a partir da reação de condensação aldólica cruzada entre cetonas e aldeídos aromáticos (acetofenona, heterociclos acilados, benzaldeído e derivados);
- b) Purificar as substâncias sintetizadas por meio de recristalização e colunas cromatográficas;
- c) Caracterizar os produtos sintetizados utilizando as técnicas relacionadas:
 - Ressonância magnética nuclear de ^{13}C (RMN de ^{13}C);
 - Ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN de ^1H);
 - Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV);
 - Cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM);
 - Ponto de fusão.
- d) Investigar o potencial biológico das substâncias caracterizadas.

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 Reagentes

Para a realização da síntese das substâncias de interesse foram utilizados os seguintes reagentes: benzaldeído 98% (Merk[®]), 4'-metoxibenzaldeído 97% (Merk[®]), acetofenona 98% (Merk[®]), 3'-metoxiacetofenona 97% (Sigma[®]), 4'-fluoroacetofenona 99% (Sigma[®]), 4'-cloroacetofenona 99% (Sigma[®]), 4'-bromoacetofenona 98% (Sigma[®]), 2-acetilpirrol 99% (Sigma[®]), 2-acetil-1-metilpirrol 98% (Sigma[®]), 3-acetil-2,4-dimetilpirrol 97% (Sigma[®]), 2-acetiltiofeno 98% (Sigma[®]), 2-acetil-5-bromotiofeno 99% (Sigma[®]), 2-acetil-3-metiltiofeno 98% (Sigma[®]), 2-acetil-4-metiltiofeno 97% (Sigma[®]), hidróxido de sódio (Vetec[®]), sulfato de sódio anidro (Vetec[®]) e bicarbonato de sódio (Vetec[®]).

Nas reações e purificação dos produtos, foram utilizados solventes comerciais das marcas Synth[®] e/ou Vetec[®] de qualidade P.A., tais como hexano, acetato de etila, etanol e metanol. Para a obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear, foi utilizado clorofórmio deuterado (CDCl₃) da marca Tedia[®]. Em todas as etapas em que se utilizou água, a mesma foi previamente purificada por meio de destilação.

4.2 Métodos cromatográficos

4.2.1 Cromatografia em camada delgada (CCD)

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). Utilizou-se cromatoplasmas de gel de sílica 60 (\emptyset μ m 2-25) sobre alumínio, com camada de 0,20 mm e indicador de fluorescência na faixa de 254 nm, da marca Macherey-Nagel[®]. As placas foram cortadas nas dimensões apropriadas para cada análise.

A eluição dos *spots* e separação das substâncias nas placas foi realizada utilizando-se hexano ou acetato de etila, isoladamente ou em combinações nas proporções de 1:1, 7:3, 9:1, respectivamente, de modo a se obter diferentes graus de polaridade.

A revelação das cromatoplasmas foi realizada em aparelho da marca Vilber Lourmat, expondo-as à lâmpada de irradiação na faixa do ultravioleta (UV), com comprimento de onda de 254 nm.

Adicionalmente, as cromatoplasmas foram borrifadas com solução de vanilina ($C_8H_8O_3$, 5,0 g) e ácido perclórico ($HClO_4$, 0,75 mol/L, 100 mL) em etanol (C_2H_5O , 100 ml), seguida de aquecimento com soprador térmico, até a completa revelação.

4.2.2 Cromatografia em coluna

Nas etapas de purificação onde foi necessário o uso de cromatografia de adsorção, utilizou-se gel de sílica 60 Å para a realização de cromatografia sob média pressão. O comprimento e o diâmetro das colunas variaram de acordo com a massa de amostra a ser purificada, bem como a quantidade de gel de sílica utilizada.

4.3 Métodos espectroscópicos e espectrométricos

4.3.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro Perckin Elmer, modelo FT-IR SPECTRUM 100, pertencente ao Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará. As amostras foram incorporadas em KBr, prensadas na forma de pastilhas translúcidas e analisadas no intervalo de número de onda de 400 a 4000 cm^{-1} .

4.3.2 Espectrometria de massas (EM)

Os espectros de massas para as substâncias sintetizadas foram obtidos em cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas (CG-EM) marca Shimadzu, modelo QP2010. Foi utilizada uma coluna capilar RTx-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), com modo de injeção *split*, vazão de 1,47 mL/min utilizando gás hélio como gás de arraste. A temperatura do injetor foi de 280 °C e no forno, foi utilizado um gradiente de temperatura: inicialmente o forno foi mantido a 80 °C por 1 minuto,

a temperatura foi aumentada a uma taxa de 25 °C/min até chegar a 250 °C, durante dois minutos, sendo novamente aumentada até 300 °C a uma taxa de 20 °C/min, onde também permaneceu por dois minutos. A temperatura da fonte de íons do espectrômetro de massas foi mantida a 260 °C e a interface a 150 °C.

4.3.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e Ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN de ^{13}C) foram obtidos em espectrômetro Brucker Avance DPX – 300 pertencente ao Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear, da Universidade Federal do Ceará (CENAUREMN-UFC). Foram aplicadas frequências de 300 MHz (^1H) e 75 MHz (^{13}C). Os experimentos unidimensionais de RMN de ^{13}C foram efetuados sob desacoplamento total de hidrogênios.

As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e em metanol deuterado (CD_3OD) e acondicionadas em tubos de RMN. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados para RMN de ^1H pelo pico do hidrogênio pertencente à fração de clorofórmio não deuterada (δ 7,27) e para RMN de ^{13}C pelo pico central do tripleto em δ 77,22 do clorofórmio deuterado. As multiplicidades dos sinais de hidrogênio nos espectros de RMN de ^1H foram indicadas segundo a convenção: *s* (simpleto), *d* (duplete), *dd* (duplete de duplete), *t* (tripleto), *q* (quarteto) e *m* (multiplete).

A técnica DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), foi utilizada na determinação do padrão de hidrogenação dos carbonos em RMN de ^{13}C (ângulo de nutação (Θ) de 135°, com CH e CH_3 com amplitude em oposição aos CH_2).

4.4 Métodos físicos de análise

4.4.1 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em equipamento de microdeterminação digital da Mettler Toledo provido de uma estação de aquecimento FP82HT, uma central de processamento FP90 e acoplada a um microscópio óptico

monocular. As determinações foram realizadas a uma velocidade de aquecimento de 2 °C/min e não foram corrigidas.

4.5 Procedimento geral para a síntese de chalconas

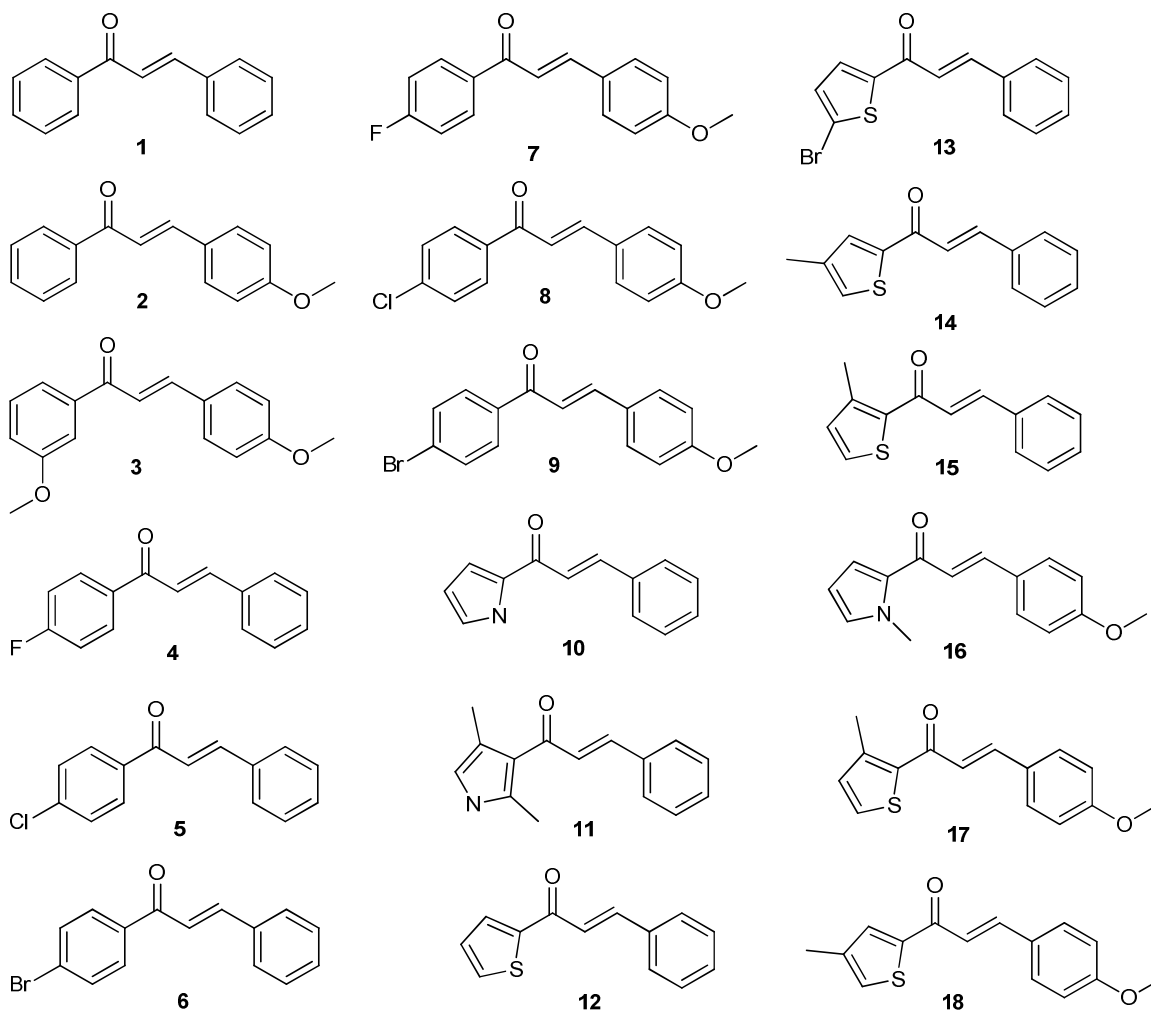
As chalconas e análogos foram obtidos por meio de uma reação de condensação aldólica cruzada. Inicialmente, as sínteses foram realizadas seguindo a metodologia descrita por Vogel *et al.* (1989), porém, a maior parte dos produtos obtidos por meio dessa metodologia foi obtida com rendimentos pouco satisfatórios (abaixo de 50%). A metodologia foi adaptada e a síntese foi realizada como descrita abaixo.

Em um balão de fundo redondo, foram dissolvidos 0,26 g (6,5 mmol) de hidróxido de sódio (NaOH) em 2,36 mL de água destilada e 1,44 mL de álcool etílico. Após a dissolução do NaOH, foi adicionado o aldeído, seguido da adição lenta da cetona. No decorrer da reação o sistema ficou sob agitação magnética. O tempo reacional foi de 24 horas para todas as reações e as mesmas foram acompanhadas por CCD.

Após a confirmação da formação de produto por meio de CCD, o balão foi refrigerado por 24 horas, para possibilitar a precipitação completa, sendo então o precipitado filtrado à pressão reduzida e lavado com água destilada gelada, para retirada total dos resquícios de NaOH, até pH 7. Em seguida o precipitado foi lavado com álcool etílico gelado. A pureza do sólido obtido foi primeiramente verificada por CCD, seguida de análise por CG-EM. As substâncias impuras foram submetidas à recristalização com álcool etílico, as quais foram novamente analisadas por CG-EM.

Foram sintetizadas dezoito substâncias, utilizando-se acetofenona e derivados, benzaldeído e derivados e heterociclos aromáticos. As substâncias sintetizadas foram caracterizadas por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , IV, CG-EM e determinação de ponto de fusão. As chalconas e análogos heterocíclicos sintetizados foram denominados de **1** a **18** e suas estruturas estão representadas na Figura 5, pág. 28.

Figura 5 – Substâncias de 1 a 18



4.6 Purificação

4.6.1 Purificação dos reagentes

Devido ao fato de se encontrarem parcialmente oxidados, os aldeídos utilizados nas reações foram previamente purificados.

Para a eliminação de qualquer vestígio do ácido carboxílico proveniente da oxidação dos aldeídos, foi realizado o seguinte procedimento: em um balão de fundo redondo adicionou-se uma quantidade em volume do aldeído impuro, suficiente para a realização das reações, juntamente com o mesmo volume de uma solução 5% m/v de bicarbonato de sódio. Após o período reacional de 1 h, foi realizada uma partição em funil de separação, utilizando acetato de etila e água. O

aldeído foi extraído na fase orgânica, a qual foi seca com sulfato de sódio anidro, seguida de evaporação a pressão reduzida.

Em todas as etapas do trabalho, os solventes foram removidos em um evaporador rotatório BÜCHI “Waterbath” Modelo B-480 e R-114, sob pressão reduzida.

4.6.2 Purificação dos produtos reacionais por recristalização

Os produtos que apresentaram impurezas no cromatograma de CG-EM foram submetidos à recristalização. O sólido foi dissolvido em etanol a 70°C e, após a dissolução, o sistema foi resfriado lentamente até atingir temperatura ambiente. Em seguida, foi colocado em um banho de gelo para ocorrer a formação dos cristais do produto de interesse. O sistema permaneceu sob refrigeração por 24 h, de modo a auxiliar a precipitação da substância pura. Os cristais foram filtrados a vácuo e colocados em um recipiente aberto para evaporação do etanol residual.

4.7 Avaliação da citotoxicidade *in vitro*

A citotoxicidade *in vitro* das chalconas obtidas foi avaliada em três linhagens de células tumorais. Essa análise faz parte de um *screening* inicial para a determinação do potencial antitumoral destas amostras. Os testes foram realizados no Laboratório de Oncologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

As linhagens tumorais utilizadas, SF-295 (glioblastoma - humano), PC-3 (próstata) e HCT-116 (colón) foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA), tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10 % de soro fetal bovino e 1 % de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂.

As amostras foram diluídas em DMSO puro estéril e testadas na concentração de 5 µg mL⁻¹. Para determinação da CI₅₀, as amostras foram testadas em concentrações crescentes em diluição seriada.

As células foram plaqueadas na concentração de 0,1 x 10⁶ cél mL⁻¹ para as linhagens SF-295 e PC-3 e 0,7 x 10⁵ cél mL⁻¹ para a linhagem HCT-116. As placas foram incubadas por 72 horas em estufa a 5 % de CO₂ a 37 °C. Ao término deste, as

mesmas foram centrifugadas, e o sobrenadante removido. Em seguida, foram adicionados 150 μL da solução de MTT (sal de tetrazólio), e as placas foram incubadas por 3 h. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado com 150 μL de DMSO puro em espectrofotômetro de placa a 595 nm.

Uma escala de intensidade foi utilizada para avaliar o potencial citotóxico das amostras testadas. Amostras sem atividade (SA), com pouca atividade (PA, inibição de crescimento celular variando de 1 a 50 %), com atividade moderada (MO, inibição de crescimento celular variando de 50 a 75 %) e com muita atividade (MA, inibição de crescimento variando de 75 a 100 %).

Os experimentos foram analisados segundo a média \pm desvio padrão da média (DPM) da porcentagem de inibição do crescimento celular usando o programa *GraphPad Prism*.

4.8 Ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase

A metodologia consiste em preparar uma solução na concentração de 2 mg mL^{-1} de cada substância, retirar uma alíquota de 5 μL dessa solução e aplicar em uma cromatoplaça (DC-Alufolien, Silicagel 60 F254, 0,2 mm Merck). Após a evaporação do solvente, a placa foi pulverizada com uma mistura (1:1) de iodeto de acetiltiocolina (ATCI, 1 mmol L^{-1}) com o reagente de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico), DTNB, 1 mmol L^{-1}). Após secagem, a placa foi borrifada com a enzima acetilcolinesterase (20 U mL^{-1}). Após 10 minutos, a placa adquire uma coloração amarela, porém, o aparecimento de halos brancos em torno das amostras indica onde há inibição da enzima. Em um intervalo de 20 a 30 minutos a coloração desaparece.

Como controle positivo, foi utilizada a Eserina e como controle negativo, os solventes utilizados para solubilizar as amostras.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese das chalconas e análogos

5.1.1 (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (1)

A chalcona **1** foi obtida por meio da reação entre acetofenona (5 mmol, 0,600 g, 580 μ L) e benzaldeído (5 mmol, 0,530 g, 510 μ L), cujo esquema reacional encontra-se representado na Figura 6. O sólido obtido foi lavado com água destilada, seco e previamente analisado por CG-EM, onde se verificou que o mesmo necessitava ser purificado. Após a purificação por recristalização, o produto apresentou-se como um sólido cristalino, de coloração levemente amarela, com um rendimento de 76% e ponto de fusão na faixa de 56 – 57 °C, cujo valor está de acordo com o observado na literatura (NARENDER; PAPI REDDY, 2007). A fórmula molecular da substância é $C_{15}H_{12}O$, com massa molar de 208 $g\ mol^{-1}$. A Figura 7 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **1**.

Figura 6 – Esquema reacional para a chalcona **1**

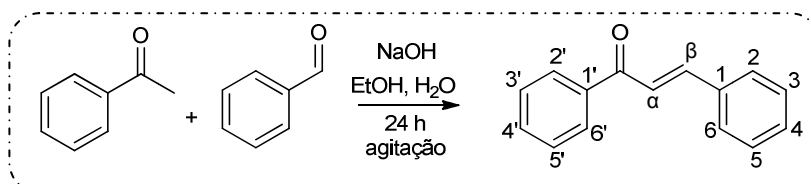
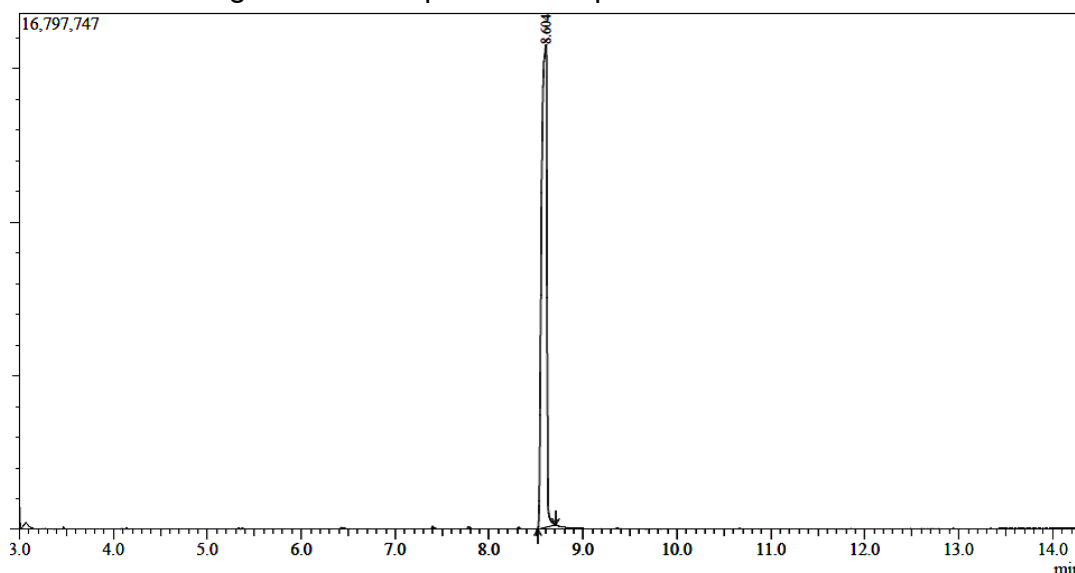


Figura 7 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **1**



5.1.2 (2E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (2)

A substância **2** foi sintetizada por meio da reação entre acetofenona (5 mmol, 0,600 g, 580 μ L) e 4'-metoxibenzaldeído (5 mmol, 0,680 g, 610 μ L) (Figura 7, pág. 32). O precipitado formado foi lavado com água destilada, seco e analisado por CG-EM, onde se verificou que o mesmo necessitava ser purificado. Após a purificação por recristalização, o produto apresentou-se como um sólido cristalino de cor amarela, com um rendimento de 78% e ponto de fusão na faixa de 72 – 73,5 °C, abaixo do valor encontrado na literatura (75 – 77 °C) (DENG; REN, 2003). A fórmula molecular da substância é $C_{16}H_{14}O_2$, com massa molar de 238 $g\ mol^{-1}$. A Figura 9 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **2**.

Figura 8 – Esquema reacional para a chalcona **2**

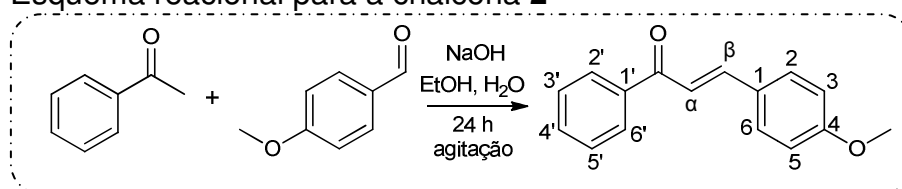
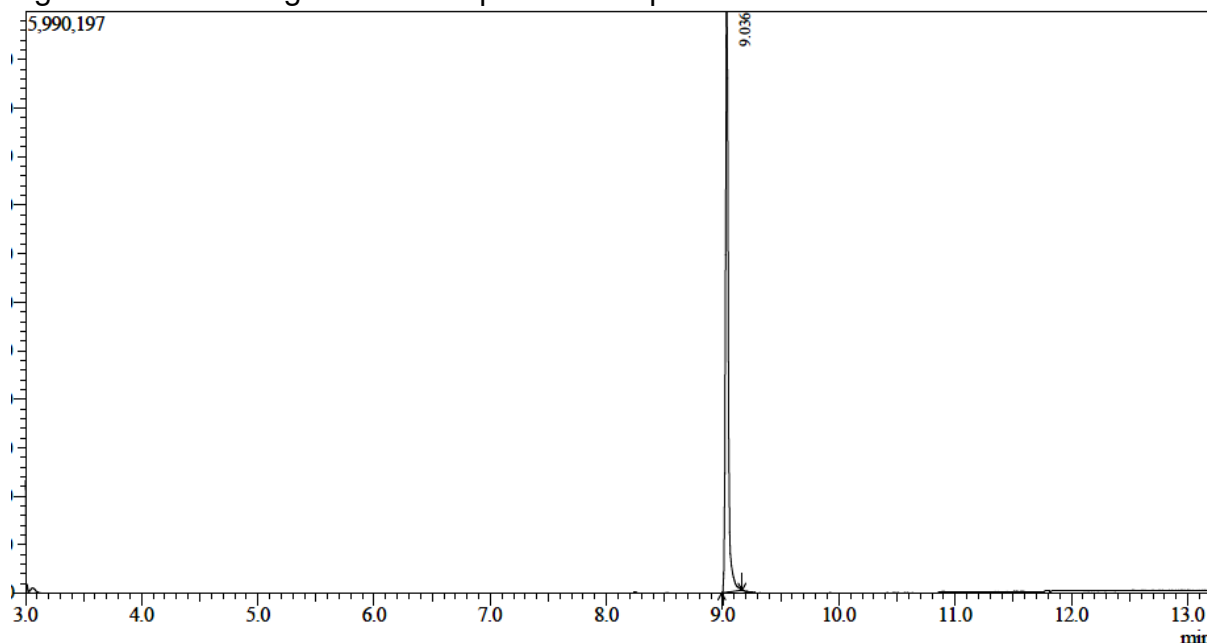


Figura 9 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **2**



5.1.3 (2E)-1-(3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (3)

Por meio da reação entre 3'-metoxiacetofenona (5 mmol, 0,75 g, 725 μL) e 4'-metoxibenzaldeído (5 mmol, 0,680 g, 610 μL) a chalcona **3** foi obtida (Figura 8). A precipitação do produto ocorreu após resfriamento. O mesmo foi lavado com água destilada, seco e, após a verificação da pureza por CG-EM foi recristalizado. A chalcona **3** é um sólido cristalino de cor amarela, com um rendimento de 94% e ponto de fusão na faixa de 50 – 50,9 $^{\circ}\text{C}$. Não foi encontrado na literatura valor de ponto de fusão. A fórmula molecular é $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$, com massa molar de 268 g mol^{-1} . A Figura 11 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **3**.

Figura 10 – Esquema reacional para a chalcona **3**

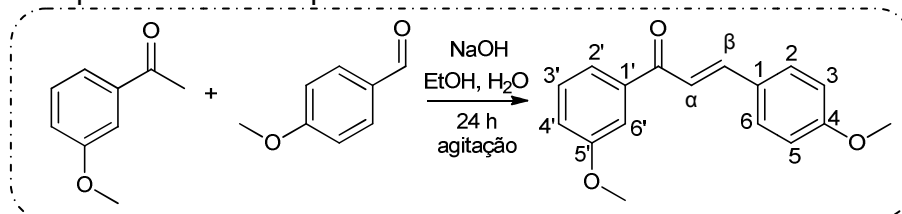
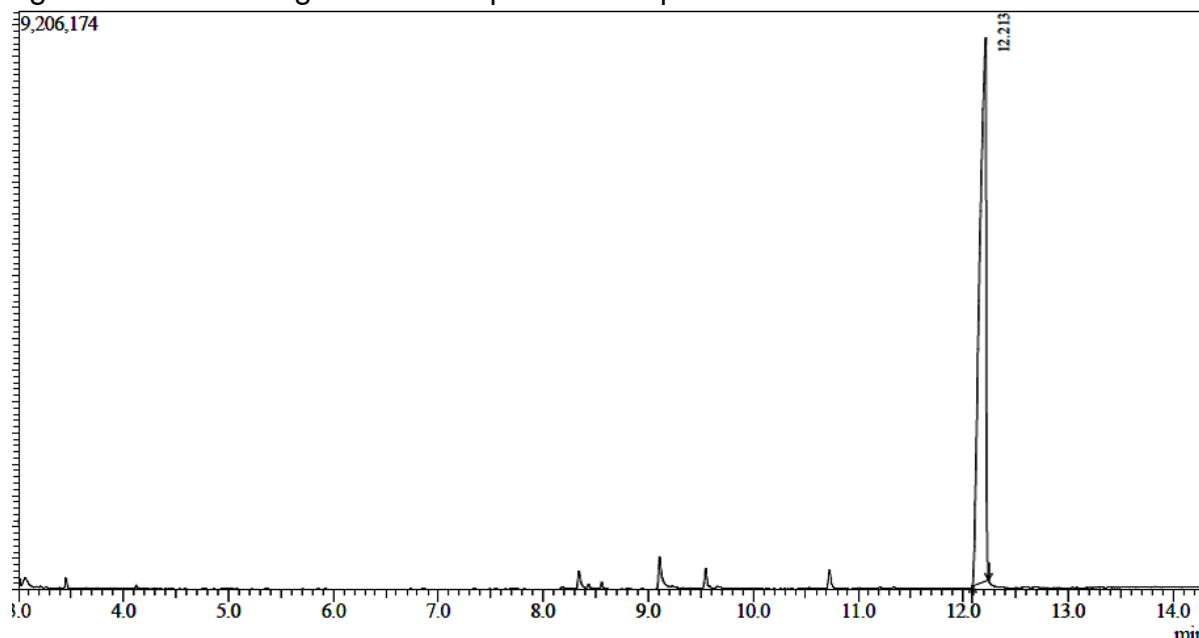


Figura 11 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **3**



5.1.4 (2E)-1-(4-fluorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (4)

A substância **4** foi obtida por meio da reação entre 4'-fluoroacetofenona (5 mmol, 0,691 g, 604 μ L) e benzaldeído (5 mmol, 0,530 g, 510 μ L) (Figura 9, pág. 33). Após o tempo de reação, formou-se um precipitado, o qual foi lavado com água destilada, seco e, após a verificação da pureza por CG-EM foi recristalizado. A chalcona **4** apresentou-se como um sólido cristalino de cor levemente amarela, com um rendimento de 42% e ponto de fusão na faixa de 79 – 80 $^{\circ}$ C, acima do valor encontrado na literatura: 77 – 79 $^{\circ}$ C (VERMA; CHAUDHRY; FAHRNI, 2009). A fórmula molecular é $C_{15}H_{11}FO$, com massa molar de 226 $g\ mol^{-1}$. A Figura 13 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **4**.

Figura 12 – Esquema reacional para a chalcona **4**

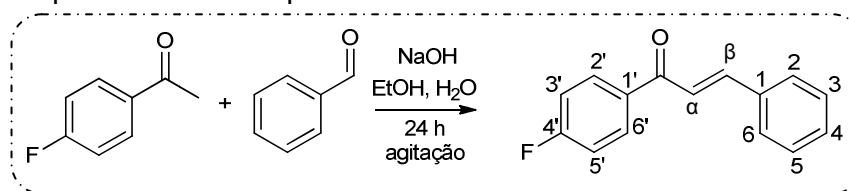
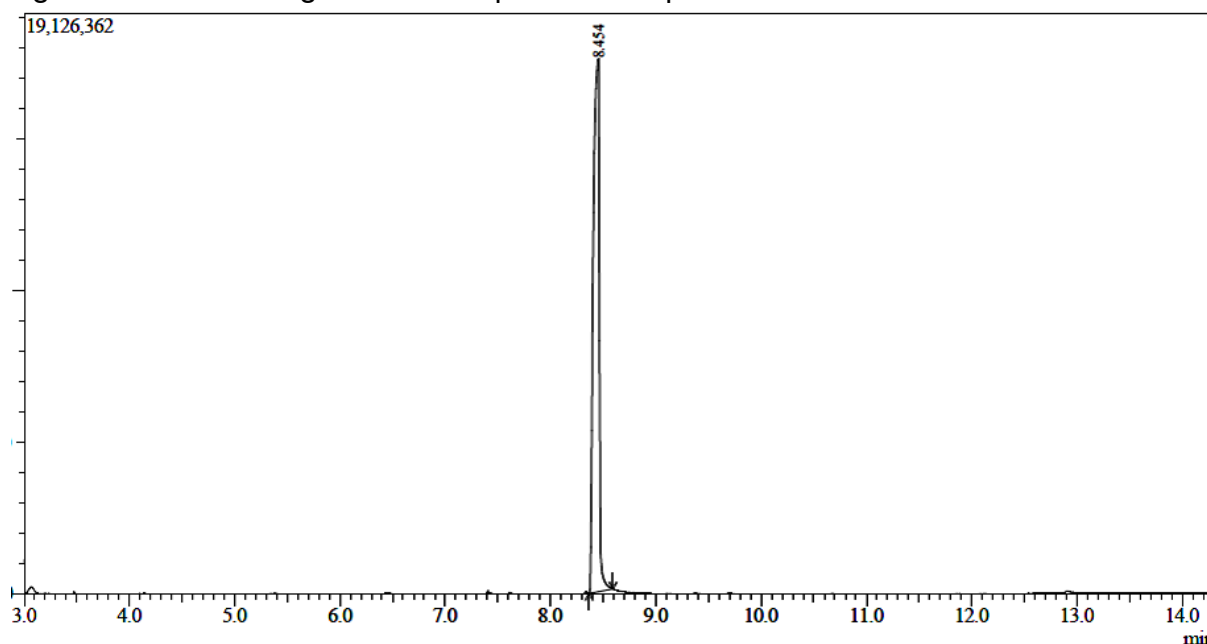


Figura 13 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **4**



5.1.5 (2E)-1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (5)

A chalcona **5** foi obtida através da reação entre 4'-cloroacetofenona (5 mmol, 0,772 g, 650 μ L) e benzaldeído (5 mmol, 0,530 g, 510 μ L) (Figura 10). O precipitado foi lavado com água destilada, seco, analisado por CG-EM e então recristalizado. Após a recristalização, a chalcona **5** apresentou-se como um sólido cristalino de cor levemente amarela, com um rendimento de 75% e ponto de fusão na faixa de 97 – 97,6 °C, acima do valor encontrado na literatura: 92 – 94 °C (HAO *et al.*, 2009). A fórmula molecular da substância é C₁₅H₁₁ClO, com massa molar de 242,5 g mol⁻¹. A Figura 15 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **5**.

Figura 14 – Esquema reacional para a chalcona **5**

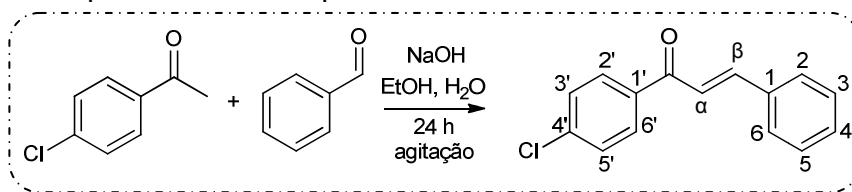
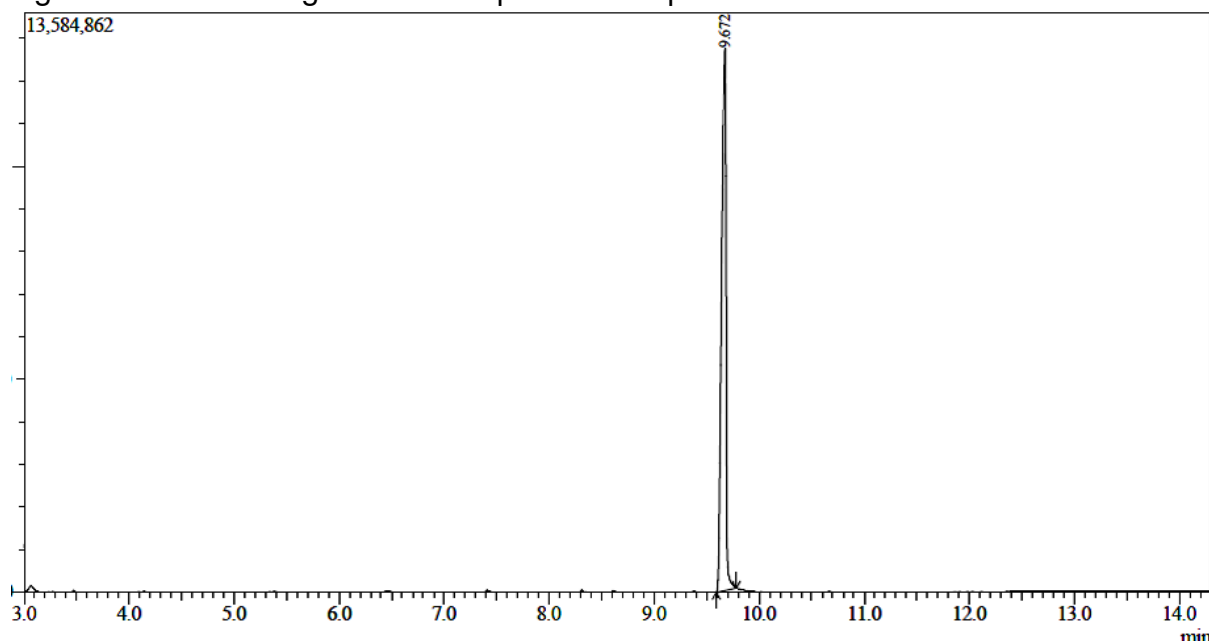


Figura 15 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **5**



5.1.6 (2E)-1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (6)

A substância **6** foi obtida através da reação entre 4'-bromoacetofenona (5 mmol, 0,995 g) e benzaldeído (5 mmol, 0,530 g, 510 μ L) (Figura 11, pág. 34). O precipitado formado foi lavado com água destilada, seco e previamente analisado por CG-EM, onde se verificou que o mesmo necessitava ser purificado. Após a purificação por recristalização, a chalcona **6** apresentou-se como um sólido amarelo cristalino, com um rendimento de 61% e ponto de fusão na faixa de 102 – 102,7 $^{\circ}$ C, acima do valor encontrado na literatura: 101 – 102 $^{\circ}$ C (COX; EVITT, 2007). A fórmula molecular é $C_{15}H_{11}BrO$, com massa molar de 287 $g\ mol^{-1}$. A Figura 17 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **6**.

Figura 16 – Esquema reacional para a chalcona **6**

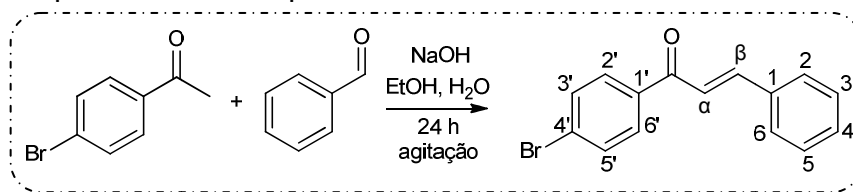
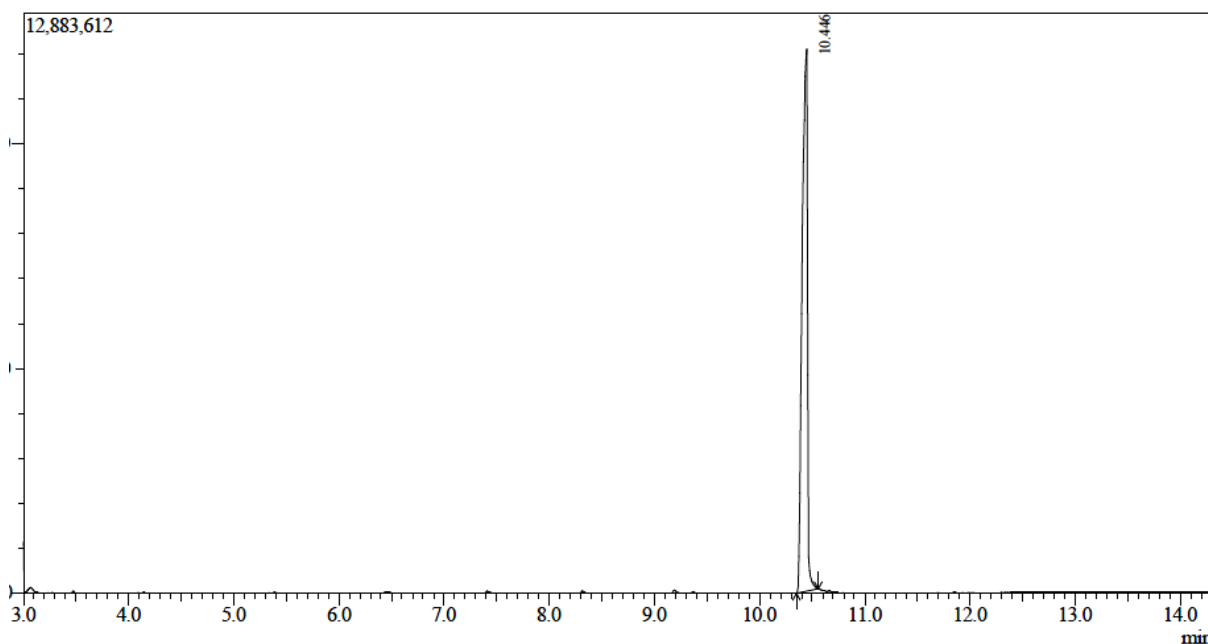


Figura 17 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **6**



5.1.7(2E)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (7)

A substância **7** foi obtida por meio da reação entre 4'-fluoroacetofenona (5 mmol, 0,691 g, 604 μL) e 4'-metoxibenzaldeído (5 mmol, 0,680 g, 610 μL) (Figura 12). O precipitado formado foi lavado com água destilada e seco. Por meio da análise do cromatograma obtido por CG-EM, representado na Figura 19, verificou-se que o sólido encontrava-se puro. O mesmo apresentou-se como um sólido amarelo cristalino, com um rendimento de 88% e ponto de fusão na faixa de 91 – 92 $^{\circ}\text{C}$, abaixo do reportado na literatura, de 98 $^{\circ}\text{C}$ (HARRISON *et al.*, 2006). A fórmula molecular é $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FO}_2$, com massa molar de 256 g mol^{-1} .

Figura 18 – Esquema reacional para a chalcona **7**

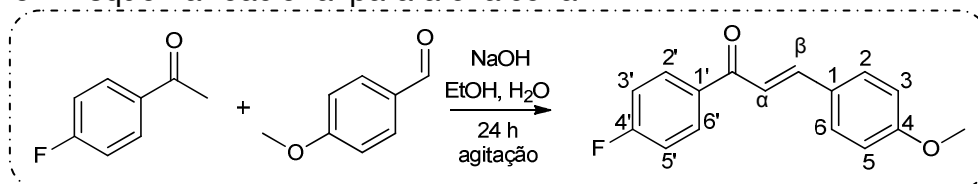
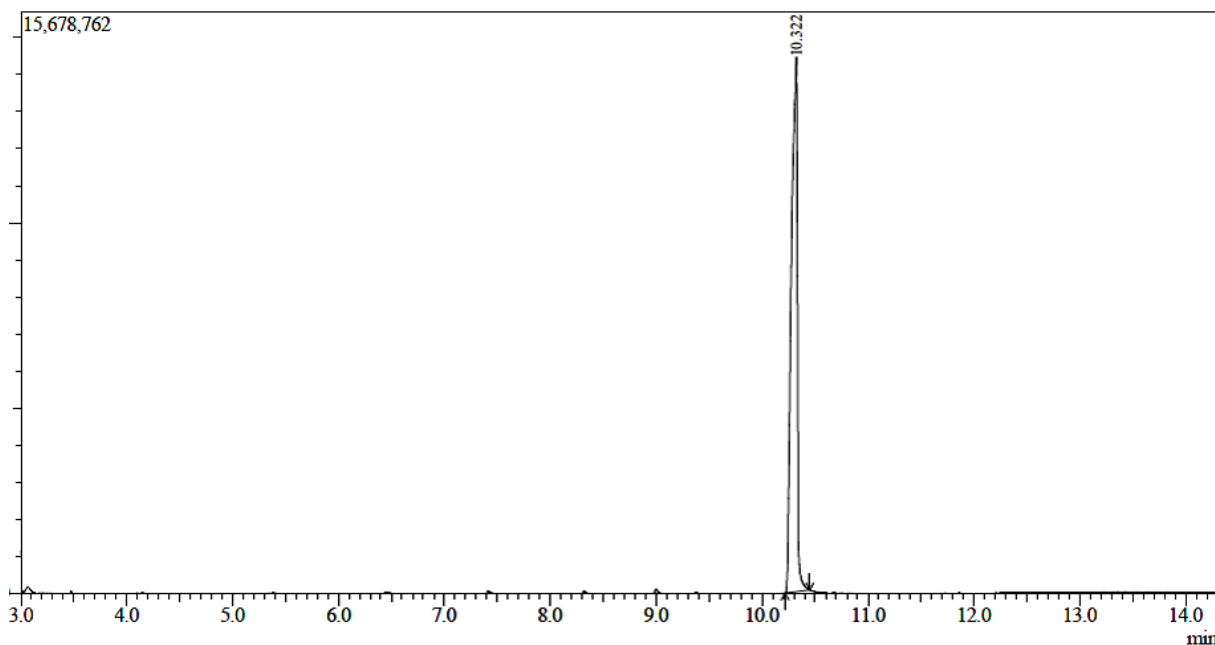


Figura 19 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **7**



5.1.8 (2E)-1-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (8)

A substância **8** foi obtida por meio da reação entre 4'-cloroacetofenona (5 mmol, 0,772 g, 650 μ L) e 4'-metoxibenzaldeído (5 mmol, 0,680 g, 610 μ L) (Figura 13, pág. 35). O precipitado formado foi lavado com água destilada e seco. Por meio da análise do cromatograma obtido por CG-EM, representado na Figura 21, verificou-se que o precipitado encontrava-se puro. A chalcona apresentou-se como um sólido amarelo cristalino, com um rendimento de 91% e ponto de fusão na faixa de 121 – 121,5 $^{\circ}$ C, um pouco abaixo do valor reportado na literatura, de 122 $^{\circ}$ C (SALOKHE *et al.*, 2009). A fórmula molecular é $C_{16}H_{13}ClO_2$, com massa molar de 272,5 $g\ mol^{-1}$.

Figura 20 – Esquema reacional para a chalcona **8**

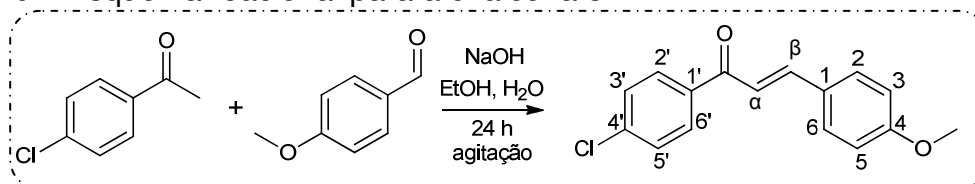
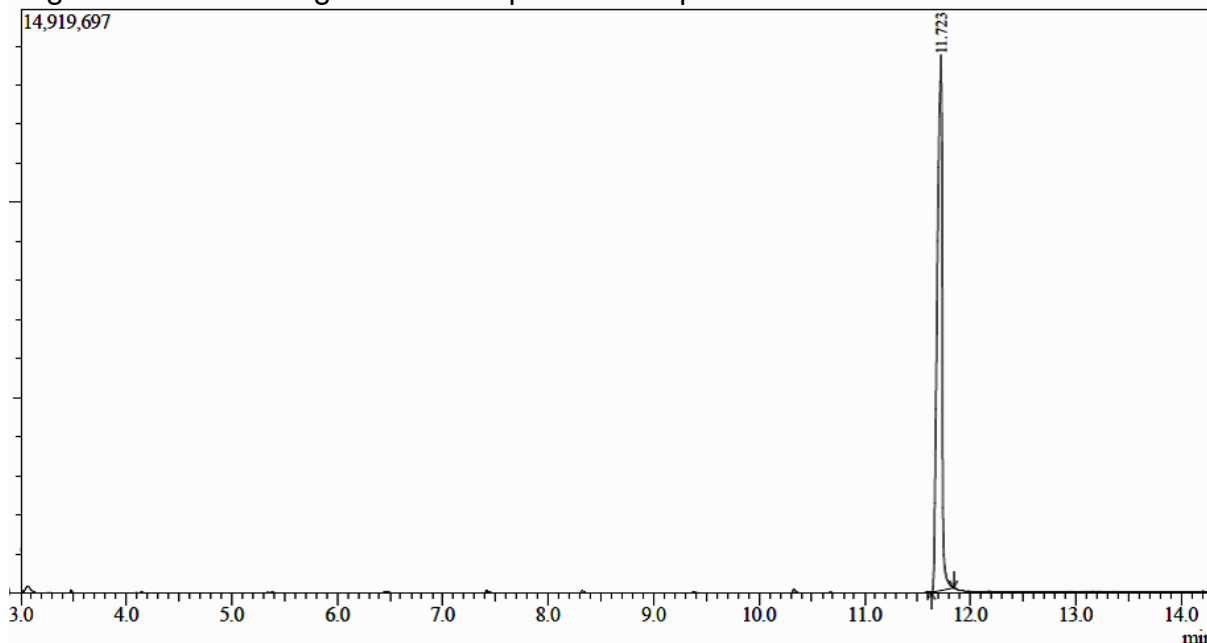


Figura 21 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **8**



5.1.9 (2E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (9)

A substância **9** foi obtida por meio da reação entre 4'-bromoacetofenona (5 mmol, 0,995 g) e 4'-metoxibenzaldeído (5 mmol, 0,680 g, 610 μ L) (Figura 14). O precipitado formado foi lavado com água destilada e seco. Por meio da análise do cromatograma obtido por CG-EM, representado na Figura 23, verificou-se que o precipitado encontrava-se puro. Sendo assim, a chalcona **9** apresentou-se como um sólido amarelo cristalino, com um rendimento de 91% e ponto de fusão na faixa de 142,6 – 143 $^{\circ}$ C, bem próximo ao encontrado na literatura: 142 – 143 $^{\circ}$ C (BARNES; JR., T. C. G.; JR., T. W. C., 1947). A fórmula molecular é $C_{16}H_{13}BrO_2$, com massa molar de 317 $g\ mol^{-1}$.

Figura 22 – Esquema reacional para a chalcona **9**

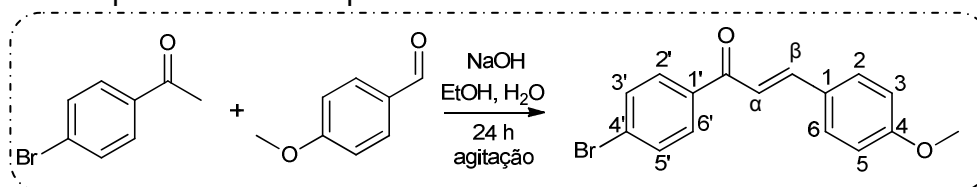
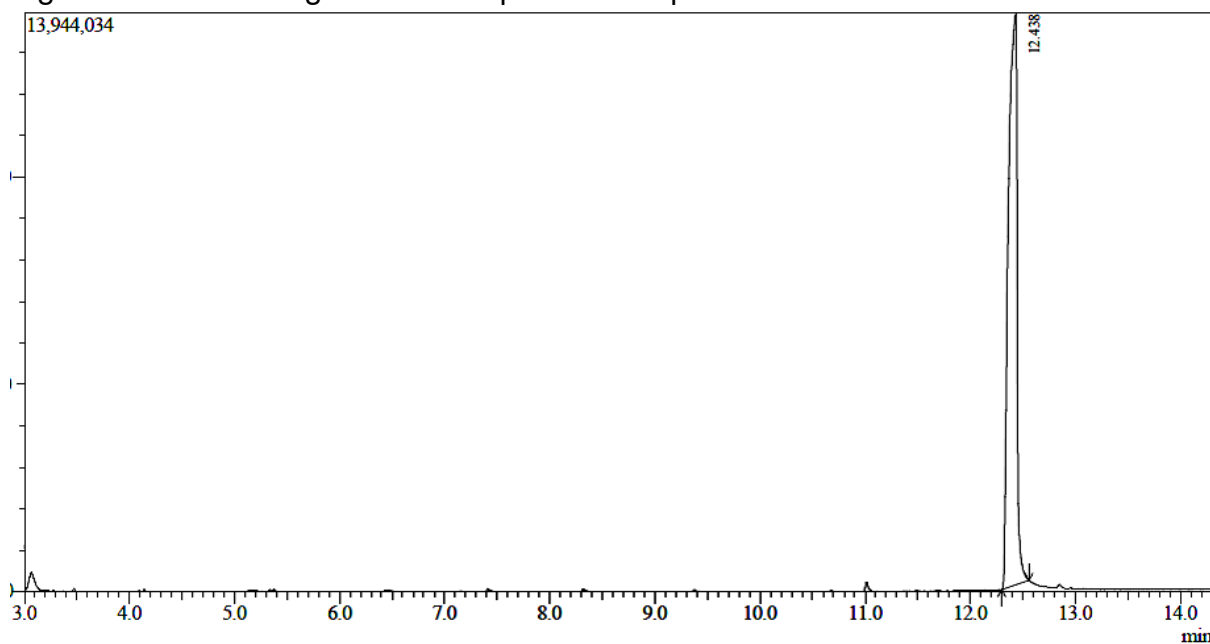


Figura 23 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **9**



5.1.10 (2E)-1-(1H-pirrol-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (10)

A substância **10** foi sintetizada por meio da reação entre 2-acetilpirrol (5 mmol, 0,5456 g) e benzaldeído (5 mmol, 0,530 g, 510 μ L) (Figura 15, pág. 36). O precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada, até que a água de lavagem atingisse pH=7, e seco. Após esse processo e por meio da análise do cromatograma obtido por CG-EM, representado na Figura 25, o produto não necessitou ser recristalizado. A chalcona **10** apresentou-se como um sólido amarelo cristalino, com um rendimento de 80% e ponto de fusão na faixa de 138 – 138,8 $^{\circ}$ C, bem próximo ao encontrado na literatura: 141 $^{\circ}$ C (NAGWANSHI; BAKHRU; JAIN, 2012). A fórmula molecular é $C_{13}H_{11}NO$, com massa molar de 197 g mol^{-1} .

Figura 24 – Esquema reacional para a chalcona **10**

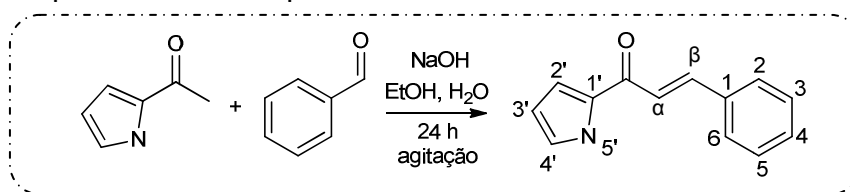
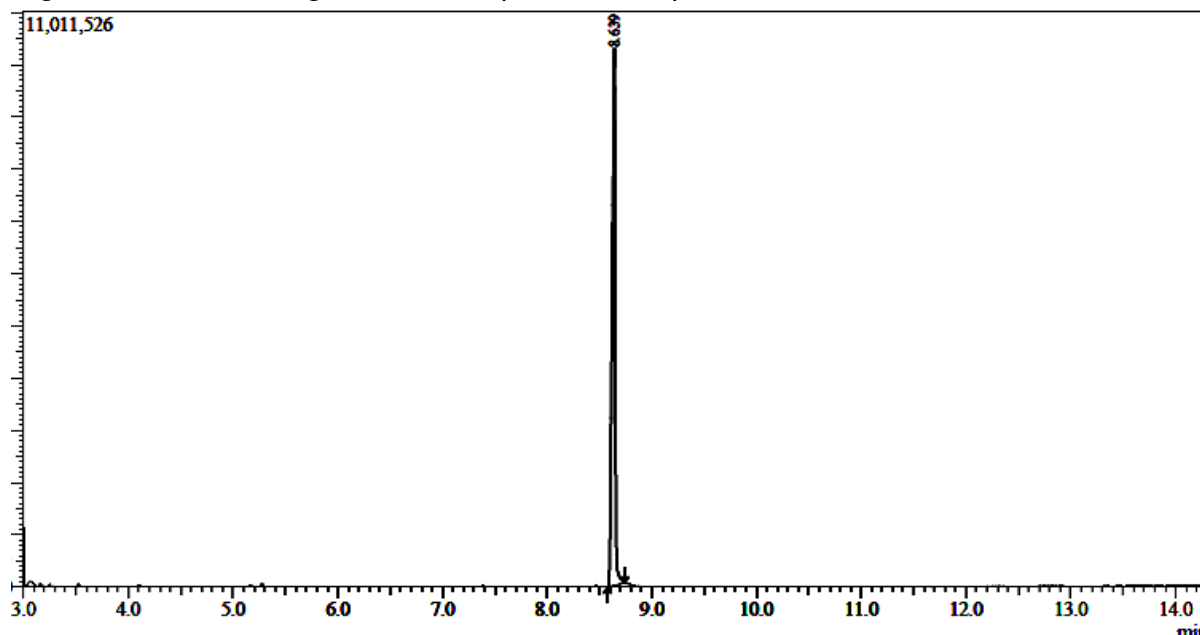


Figura 25 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **10**



5.1.11 (2E)-1-(1H-2,4-dimetilpirrol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (11)

A chalcona **11** foi sintetizada por meio da reação entre 3-acetil-2,4-dimetilpirrol (1,3 mmol, 0,1783 g) e benzaldeído (1,3 mmol, 0,1378g, 133 μL) (Figura 16). O precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada, até que a água de lavagem atingisse pH=7, e seco. Por meio da análise do cromatograma obtido por CG-EM, o sólido precisou ser purificado. A chalcona **11** purificada por recristalização apresentou-se como um sólido alaranjado, com um rendimento de 21% e ponto de fusão na faixa de 110 – 111 $^{\circ}\text{C}$. A fórmula molecular é $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$, com massa molar de 225 g mol^{-1} . Não foram encontradas publicações referentes a essa substância. A Figura 27 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **11**.

Figura 26 – Esquema reacional para a chalcona **11**

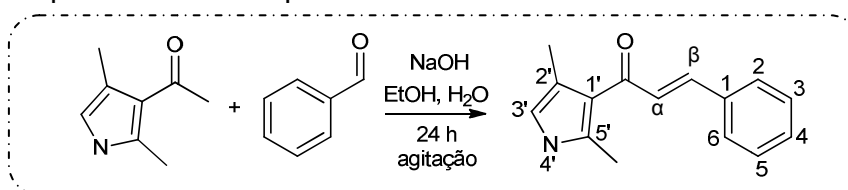
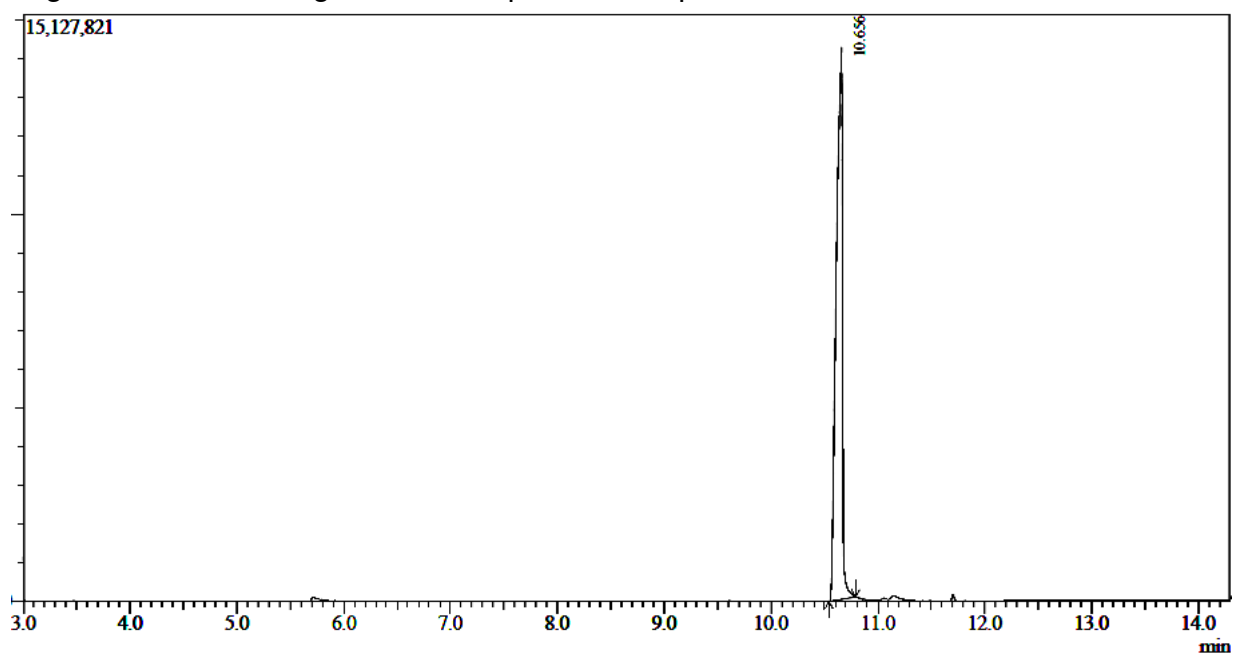


Figura 27 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **11**



5.1.12 (2E)-1-(tien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (12)

A substância **12** foi sintetizada por meio da reação entre 2-acetiltiofeno (5 mmol, 0,6309 g, 540 μL) e benzaldeído (5 mmol, 0,5300 g, 510 μL) (Figura 17, pág. 37). O precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada, até que a água de lavagem atingisse pH=7, e seco. Por meio da análise do cromatograma obtido por CG-EM, o sólido precisou ser purificado. A chalcona **12** purificada por recristalização apresentou-se como um sólido amarelo, com um rendimento de 51% e ponto de fusão na faixa de 83 – 83,7 $^{\circ}\text{C}$, bem próximo ao encontrado na literatura: 82 – 83 $^{\circ}\text{C}$ (THANGAMANI, 2010). A fórmula molecular é $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{SO}$, com massa molar de 214 g mol^{-1} . A Figura 29 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **12**.

Figura 28 – Esquema reacional para a chalcona **12**

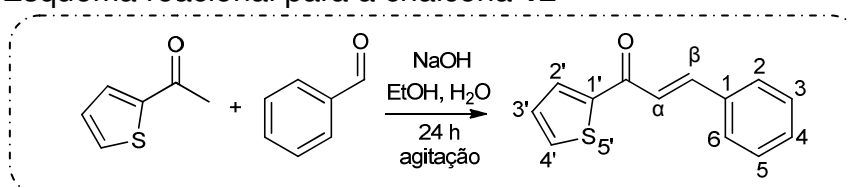
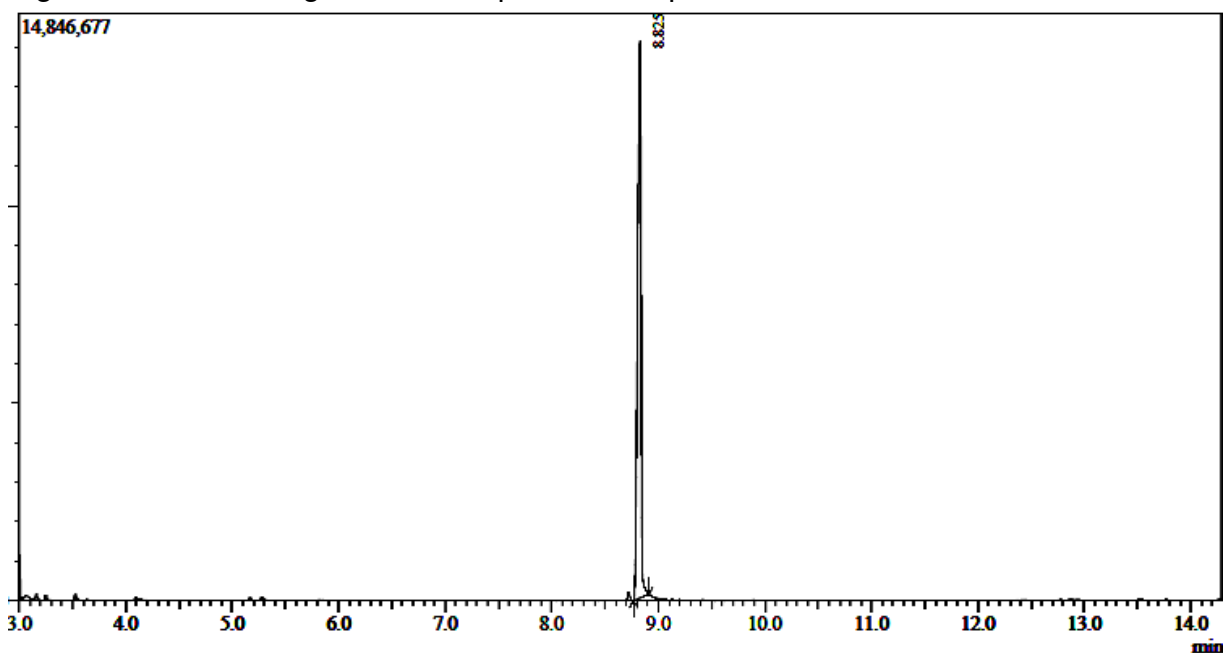


Figura 29 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **12**



5.1.13 (2E)-1-(5-bromotien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (13)

A substância **13** foi sintetizada por meio da reação entre 2-acetil-5-bromotiofeno (2,5 mmol, 0,5127 g) e benzaldeído (2,5 mmol, 0,2650 g, 260 μ L) (Figura 18). O precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada, até que a água de lavagem atingisse pH=7, e seco. A análise do cromatograma obtido por CG-EM, representado na Figura 31, confirmou a sua pureza. A chalcona **13** apresentou-se como um sólido marrom claro cristalino, com um rendimento de 79% e ponto de fusão na faixa de 83,8 – 84,2 °C (não foram encontrados dados na literatura para fins de comparação). A fórmula molecular é $C_{13}H_9SBrO$, com massa molar de 293 $g\ mol^{-1}$.

Figura 30 – Esquema reacional para a chalcona **13**

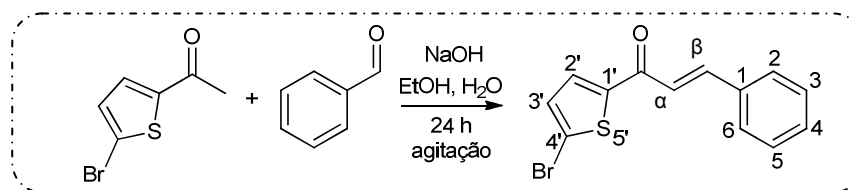
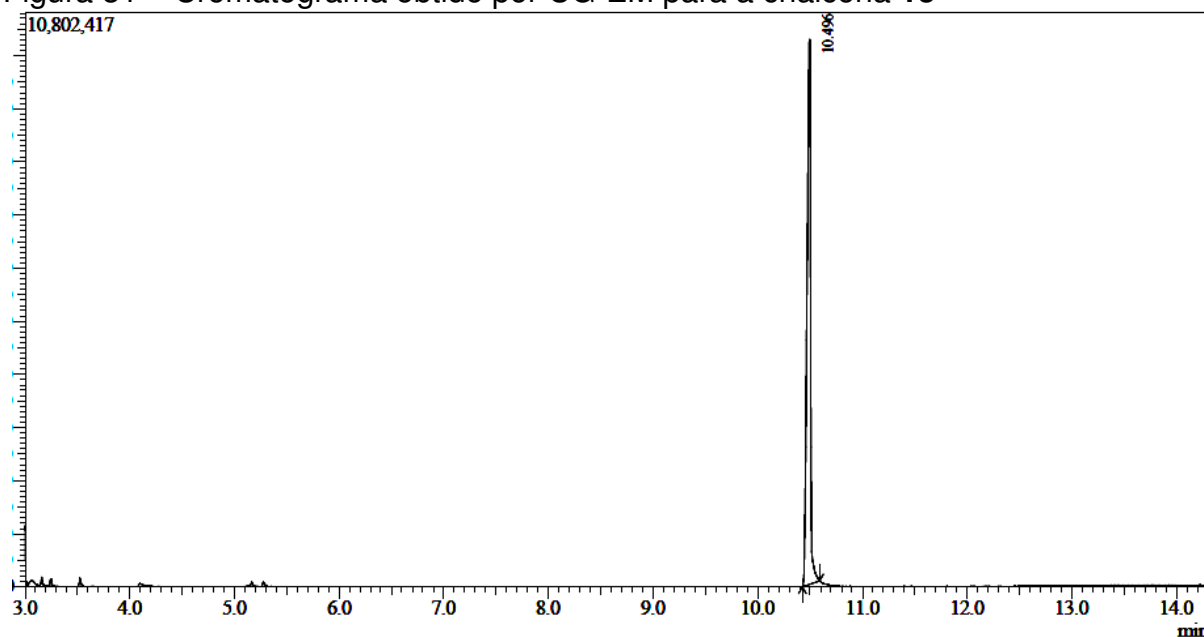


Figura 31 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **13**



5.1.14 (2E)-1-(4-metiltien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (14)

A substância **14** foi sintetizada por meio da reação entre 2-acetil-4-metiltiofeno (5 mmol, 0,7010 g, 573 μL) e benzaldeído (5 mmol, 0,5300 g, 510 μL) (Figura 19, pág. 38). O precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada, até que a água de lavagem atingisse pH=7, e seco. A análise do cromatograma obtido por CG-EM, representado na Figura 33, confirmou a sua pureza. A chalcona **14** apresentou-se como um sólido cristalino amarelo pálido, com um rendimento de 96% e ponto de fusão na faixa de 83,8 – 84,6 $^{\circ}\text{C}$ (não foram encontrados dados na literatura para fins de comparação). A fórmula molecular da substância é $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{SO}$, com massa molar de 228 g mol^{-1} .

Figura 32 – Esquema reacional para a chalcona **14**

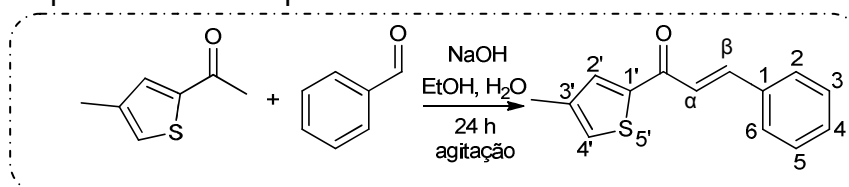
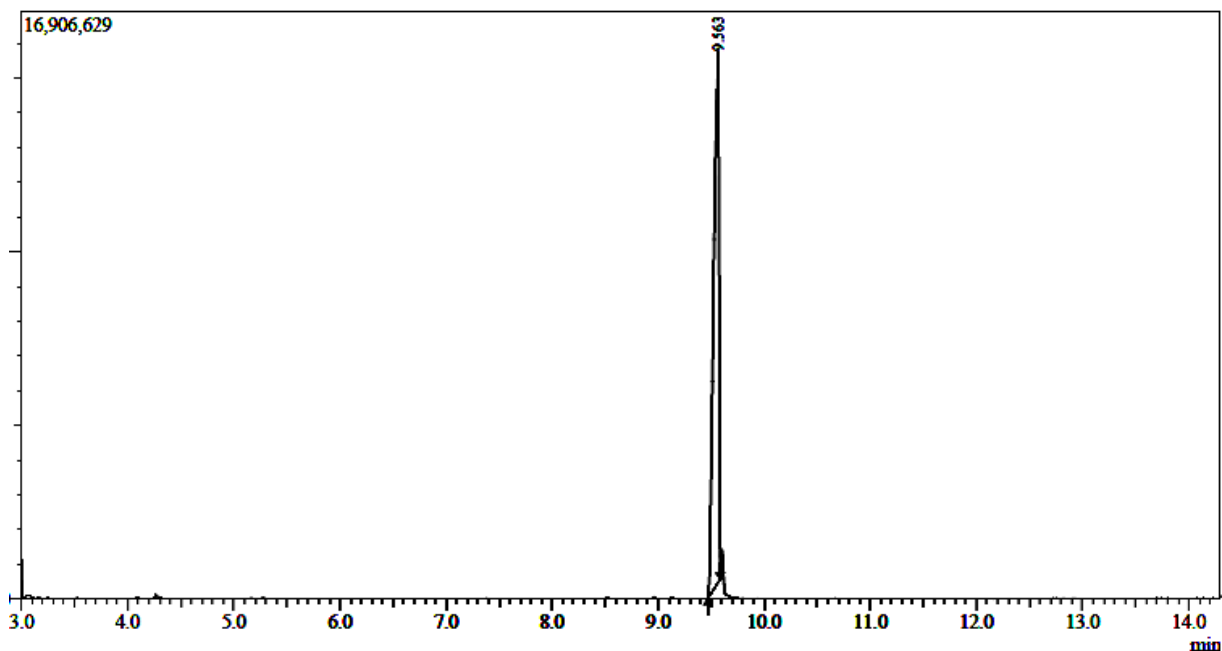


Figura 33 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **14**



5.1.15 (2E)-1-(3-metiltien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (15)

A chalcona **15** foi sintetizada por meio da reação entre 2-acetil-3-metiltiofeno (2 mmol, 0,2804 g, 250 μ L) e benzaldeído (2 mmol, 0,2120 g, 204 μ L) (Figura 20). O precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada, até que a água de lavagem atingisse pH=7, e seco. Após esse processo o produto foi purificado por recristalização. A chalcona **15** apresentou-se como um sólido cristalino esverdeado, com um rendimento de 70% e ponto de fusão na faixa de 38,2 – 40 °C, (não foram encontrados dados na literatura para fins de comparação). A fórmula molecular é $C_{14}H_{12}SO$, com massa molar de 228 $g\ mol^{-1}$. A Figura 35 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **15**.

Figura 34 – Esquema reacional para a chalcona **15**

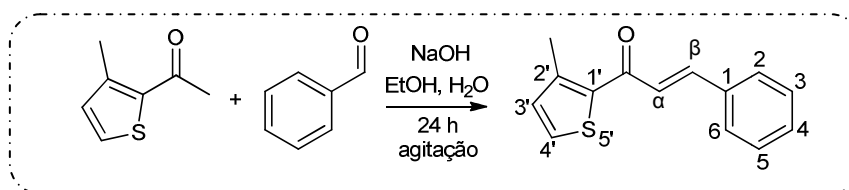
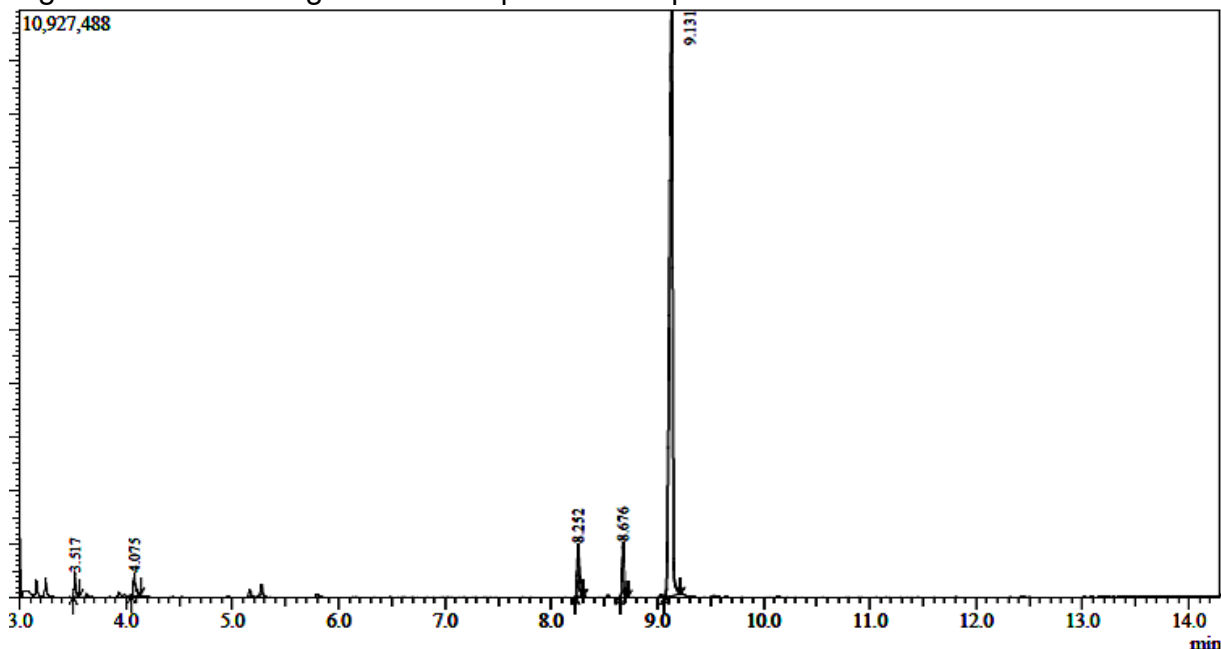


Figura 35 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **15**



5.1.16 (2E)-1-(1-metilpirrol-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (16)

A substância **16** foi sintetizada por meio da reação entre 2-acetil-1-metilpirrol (5 mmol, 0,6158 g, 592 μ L) e 4'-metoxibenzaldeído (5 mmol, 0,6807 g, 610 μ L) (Figura 21, pág. 39). Após ser resfriada por 24 horas, não ocorreu a formação de precipitado. Foi feita uma partição com diclorometano e água destilada, na qual o produto foi extraído com três porções de 20 mL de diclorometano, e o solvente foi eliminado por rotaevaporação. O sólido obtido foi analisado por CG-EM, onde se verificou que o mesmo ainda apresentava impurezas. O produto foi então purificado por cromatografia em coluna *flash*.

Ao final do processo, a chalcona **16** apresentou-se como um sólido cristalino amarelo pálido, com um rendimento de 60% e ponto de fusão na faixa de 62,0 – 63,3 °C. A fórmula molecular é $C_{15}H_{15}NO_2$, com massa molar de 241 $g\ mol^{-1}$. Não foram encontradas publicações referentes à substância sintetizada. A Figura 37 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **16**.

Figura 36 – Esquema reacional para a chalcona **16**

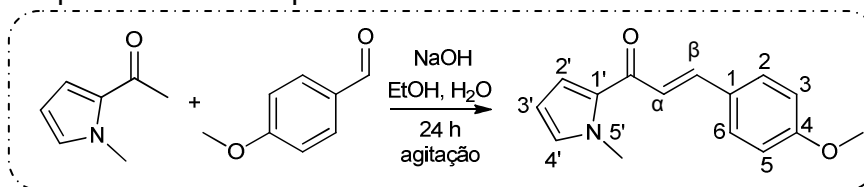
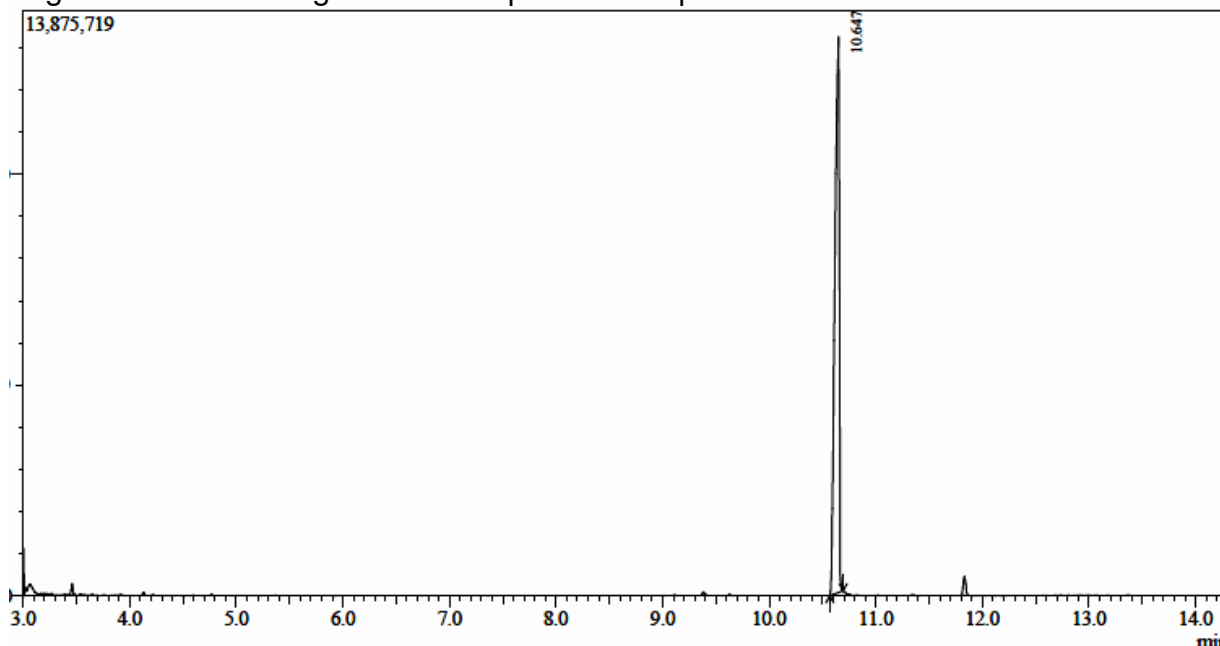


Figura 37 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **16**



5.1.17 (2E)-1-(4-metiltien-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (17)

A substância **17** foi sintetizada por meio da reação entre 2-acetil-3-metiltiofeno (2 mmol, 0,2804 g, 250 μL) e 4'-metoxibenzaldeído (5 mmol, 0,6807 g, 610 μL) (Figura 22). O precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada, até que a água de lavagem atingisse pH=7, e seco. Após esse processo, o produto obtido foi analisado por CG-EM, onde se verificou que o sólido apresentava impurezas. O produto foi então purificado por cromatografia em coluna *flash*. A chalcona **17** apresentou-se como um sólido cristalino amarelo pálido, com um rendimento de 69% e ponto de fusão na faixa de 63,0 – 63,6 $^{\circ}\text{C}$, bem próximo ao encontrado na literatura: 56 – 59 $^{\circ}\text{C}$ (SAROJINI *et al.*, 2007). A fórmula molecular é $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{SO}_2$, com massa molar de 258 g mol^{-1} . A Figura 39 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **17**.

Figura 38 – Esquema reacional para a chalcona **17**

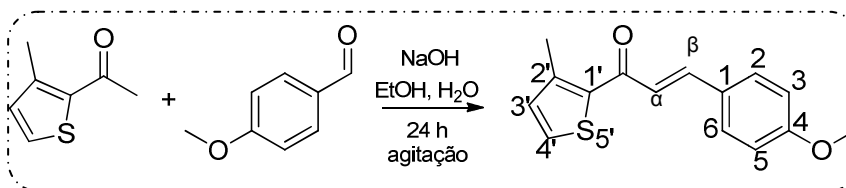
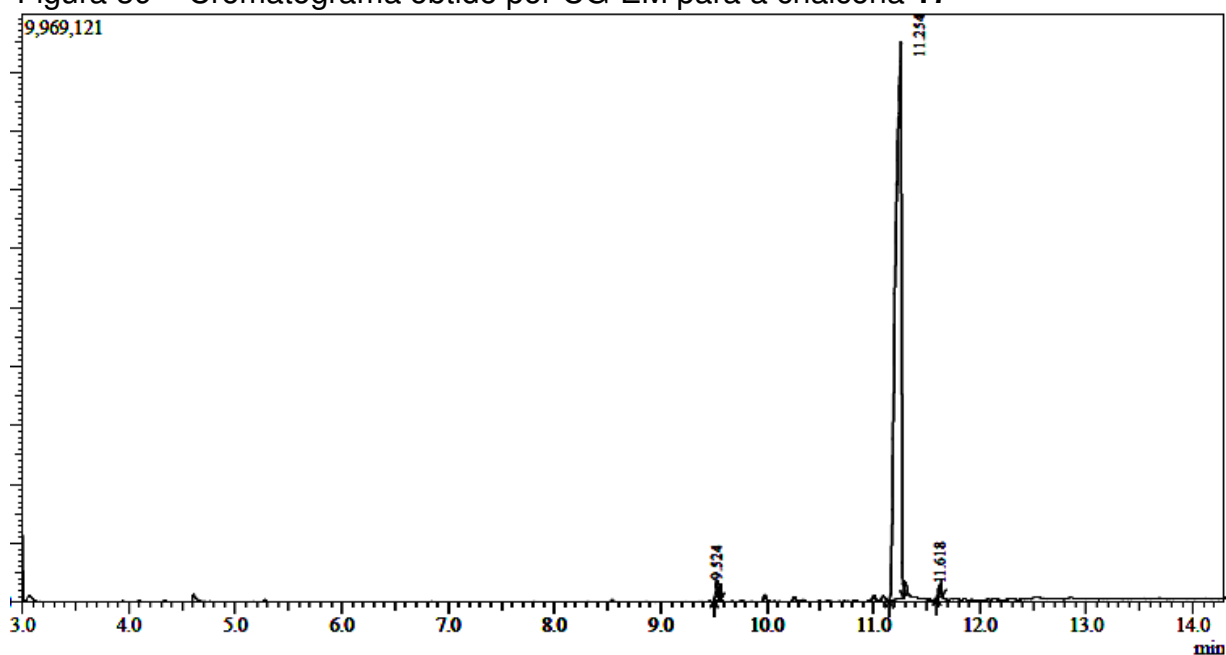


Figura 39 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **17**



5.1.18 (2E)-1-(3-metiltien-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18)

A substância **18** foi sintetizada por meio da reação entre 2-acetil-4-metil-tiofeno (5 mmol, 0,7010 g, 573 μL) e benzaldeído (5 mmol, 0,530 g, 510 μL) (Figura 23). O precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com água destilada, até que a água de lavagem atingisse pH=7, e seco. Após esse processo e por meio da análise do cromatograma obtido por CG-EM, foi verificada a presença de impurezas. A chalcona **18** recristalizada apresentou-se como um sólido amarelo cristalino, com um rendimento de 44% e ponto de fusão na faixa de 65,6 – 66 °C. A fórmula molecular é $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{SO}_2$, com massa molar de 258 g mol^{-1} . Não foram encontradas publicações referentes à substância sintetizada. A Figura 41 apresenta o cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **18**.

Figura 40 – Esquema reacional para a chalcona **18**

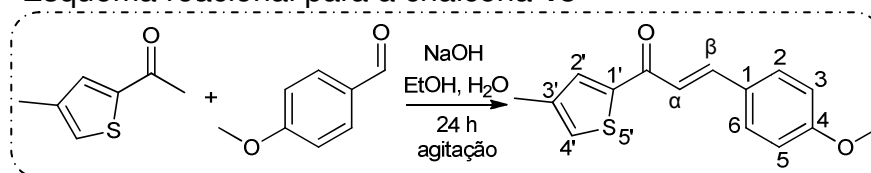
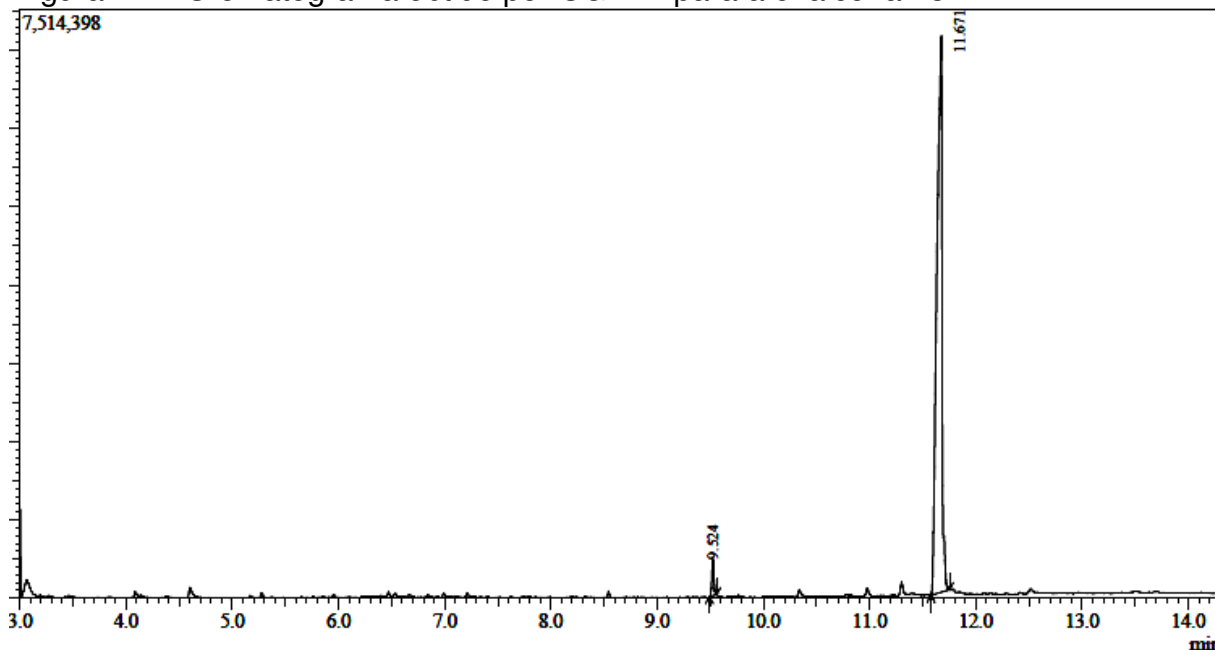


Figura 41 – Cromatograma obtido por CG-EM para a chalcona **18**

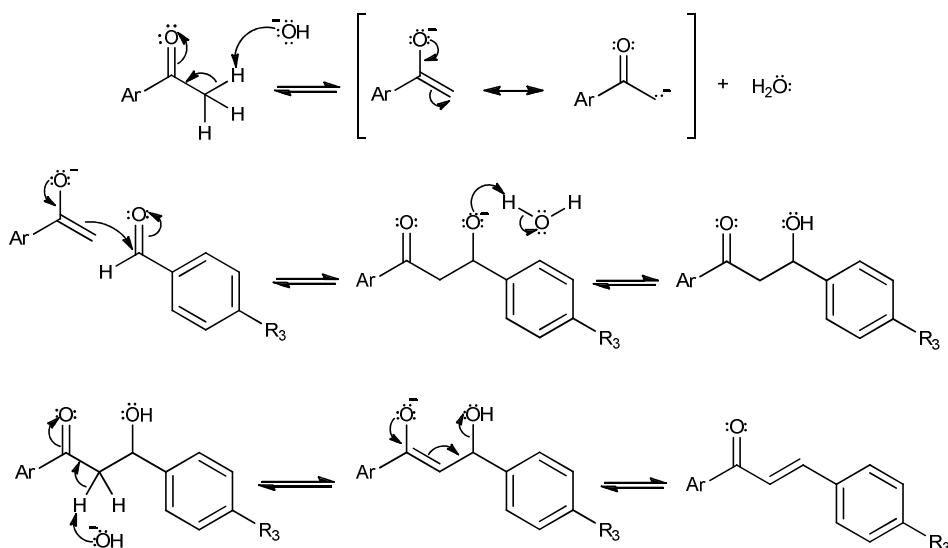


5.2 Mecanismo de reação

As chalconas apresentadas neste trabalho foram sintetizadas por meio da reação de condensação aldólica cruzada, reação de condensação que envolve dois compostos carbonílicos diferentes. A reação é muitas vezes chamada de condensação de *Claisen-Schmidt*. O mecanismo da reação está representado na Figura 24, pág. 41. A primeira etapa da reação envolve a formação do ânion enolato por meio da retirada de um próton da ligação α à carbonila da cetona, com a utilização de NaOH como base. Esse é o único local onde pode ocorrer a enolização, pois o aldeído utilizado não apresenta hidrogênios α , bem como a cetona assimétrica utilizada possibilita a formação de somente uma estrutura possível do ânion enolato.

É importante que somente um dos reagentes possua hidrogênios α , de modo a evitar mistura de produtos, e também impedir que o mesmo sofra reação com seu próprio enolato, adicionando-o lentamente à solução de base com o primeiro reagente. A adição lenta permite que a maior parte do reagente esteja na sua forma de enolato, pois a base utilizada não é suficientemente forte para enolizá-lo totalmente, e a adição lenta e em pequenas quantidades, desloca o equilíbrio no sentido de formação de mais ânions enolato. Este, por sua vez, ataca o carbono carbonílico do aldeído, por ser mais eletrofílico que o carbono carbonílico da cetona. O aldol formado sofre desidratação, por meio de um mecanismo de eliminação unimolecular via base conjugada (E1cB).

Figura 42 – Mecanismo da reação de condensação aldólica cruzada em meio básico

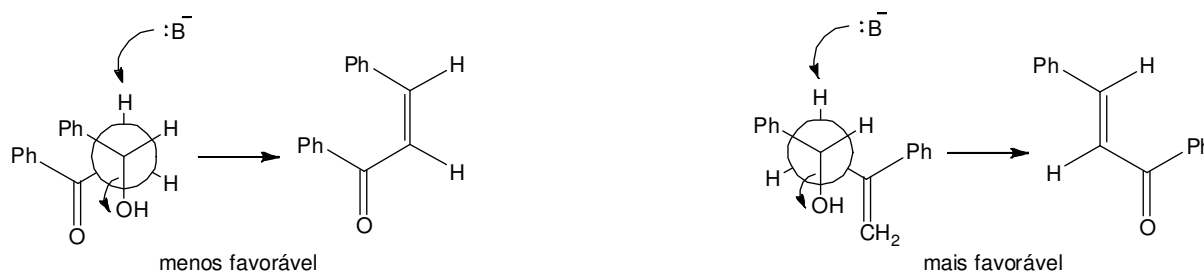


Os hidrogênios α de estruturas de aldeídos e cetonas possuem valores de pK_a entre 19 e 20, menores que os encontrados para hidrogênios de ligação C–H de outras substâncias como etino ($pK_a=25$), eteno ($pK_a=44$) ou etano ($pK_a=50$). Isso significa que esses átomos, na posição α à carbonila, são incomumente ácidos para hidrogênios ligados a um átomo de carbono. A carbonila é um grupo retirador de densidade eletrônica, e, a retirada de um hidrogênio α por meio de uma base, produz um enolato estabilizado por ressonância no equilíbrio ceto-enólico (CLAYDEN *et al.*, 2001). Entretanto, a saída do hidróxido por meio de E1cB permite a formação de uma molécula mais estável, uma cetona α,β -conjugada.

Na eliminação E1cB, o hidrogênio deve ser relativamente fácil de ser abstraído, ou seja, deve ter acidez considerável, e a base conjugada formada deve ser relativamente estável. O grupo que vai ser liberado não deve ser um bom grupo de saída. Diferentemente de uma E1, onde primeiro ocorre a liberação do grupo de saída, na E1cB a base utilizada primeiramente abstrai o próton, e o grupo de saída é perdido da base conjugada da molécula de partida.

Existe uma preferência pela formação do isômero *E* na reação de condensação. Essa estereoisomeria é definida na etapa de desidratação. No estado de transição para uma ligação *cis*, um efeito estérico desfavorável se desenvolve entre o substituinte da cetona (um anel aromático) e o grupo fenila. Essa interação é ausente no estado de transição da eliminação para a formação de ligação *trans*. A Figura 25 representa o estado de transição para a formação dos dois isômeros.

Figura 43 – Representação do estado de transição para a formação dos isômeros *cis* e *trans*



5.3 Caracterização das chalconas

Após a purificação das substâncias, a confirmação das estruturas obtidas foi feita por meio de IV, CG-EM, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

5.3.1 Caracterização por espectroscopia na região de infravermelho

Os espectros na região de infravermelho das chalconas **1** a **18** (Figuras 44, 45, 46 e 47 da pág. 52, 48 e 49 da pág 53, 50 e 51 da pág 54, 52 e 53 da pág. 55, 54 e 55 da pág 56, 56 e 57 da pág. 57, 58 e 59 da pág. 58, 60 e 61 da pág 59) confirmam a presença dos grupos funcionais, por meio de absorções características.

Figura 44 – Espectro infravermelho em KBr para **1**

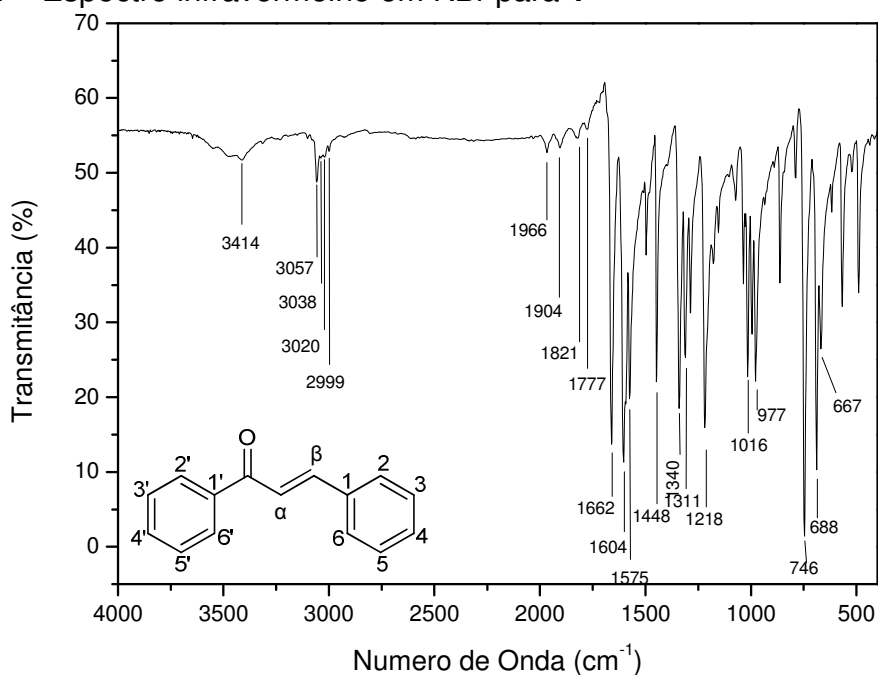


Figura 45 – Espectro infravermelho em KBr para **2**

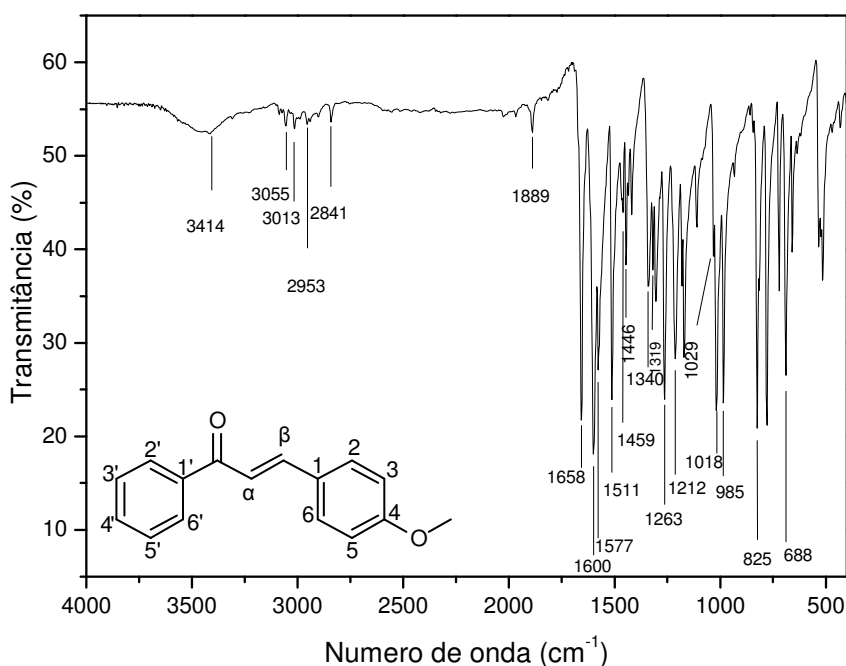


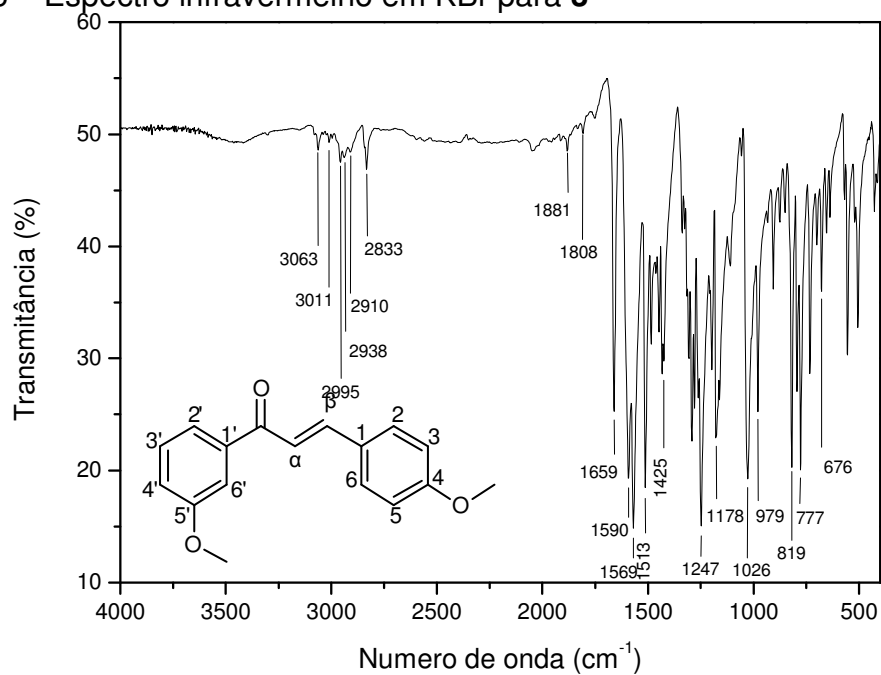
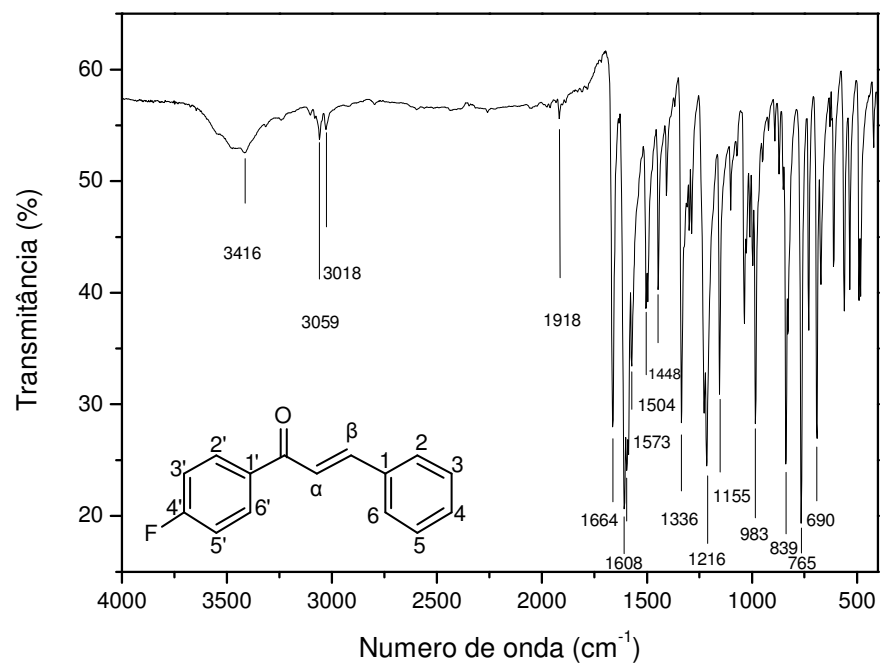
Figura 46 – Espectro infravermelho em KBr para **3**Figura 47 – Espectro infravermelho em KBr para **4**

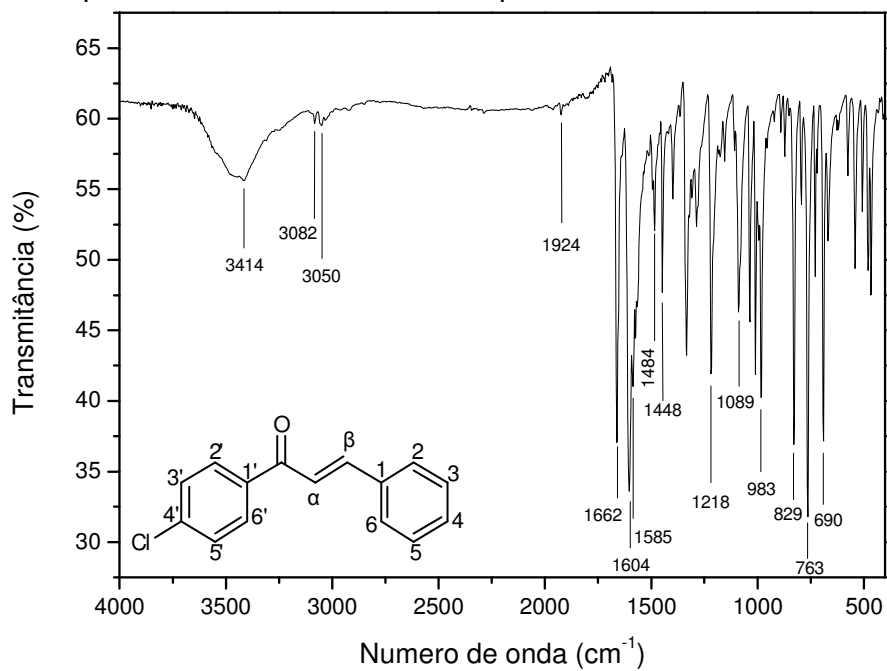
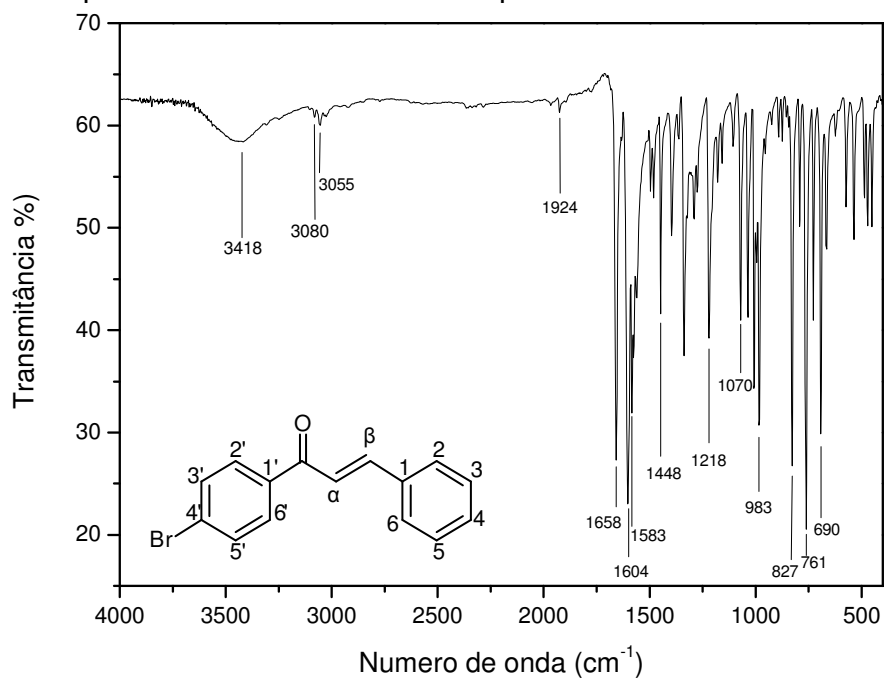
Figura 48 – Espectro infravermelho em KBr para **5**Figura 49 – Espectro infravermelho em KBr para **6**

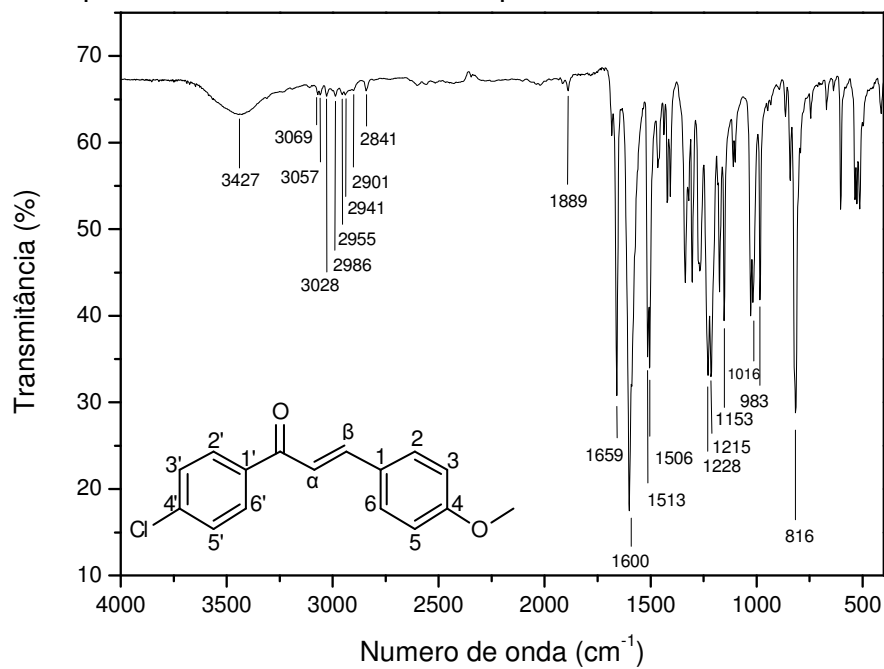
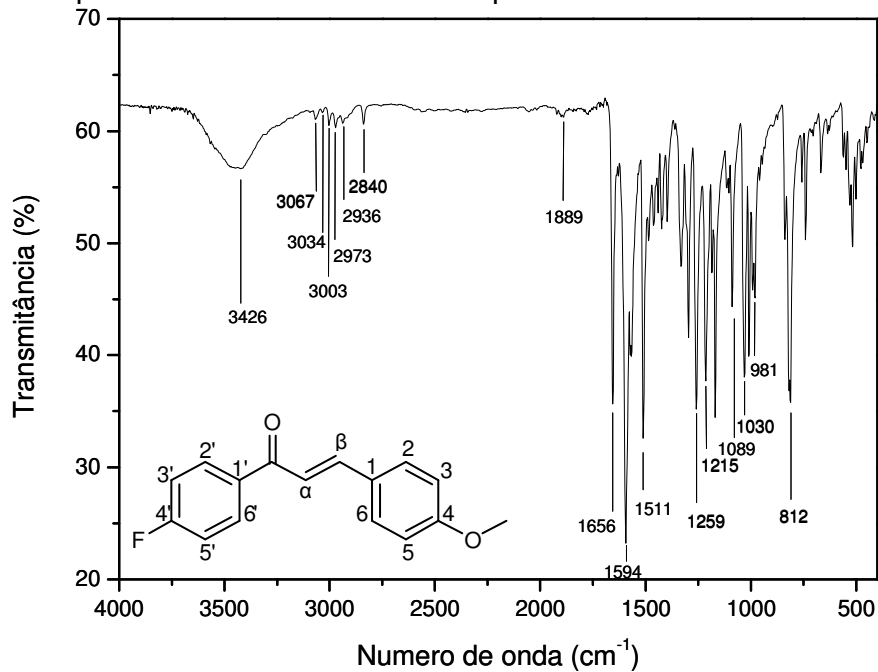
Figura 50 – Espectro infravermelho em KBr para **7**Figura 51 – Espectro infravermelho em KBr para **8**

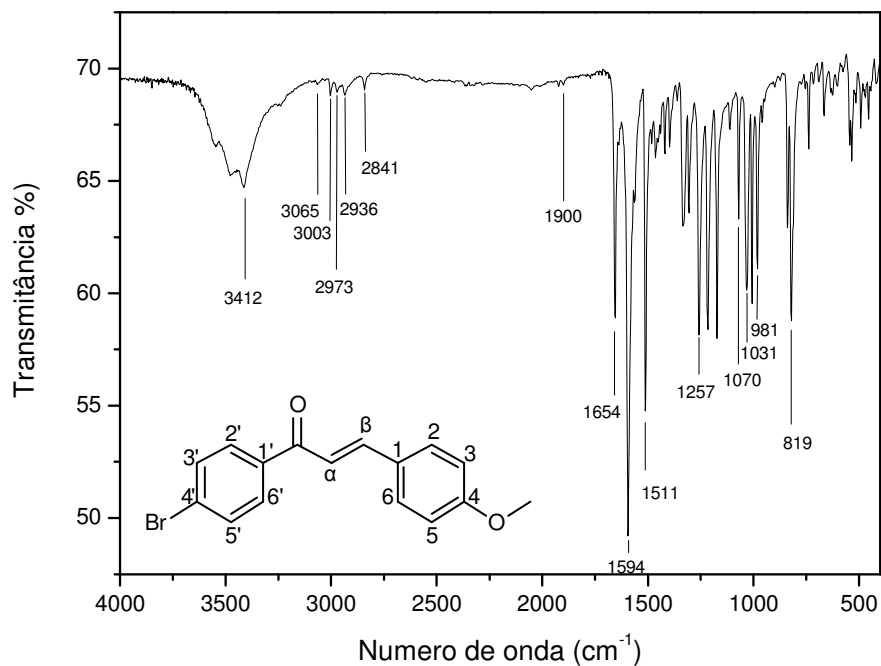
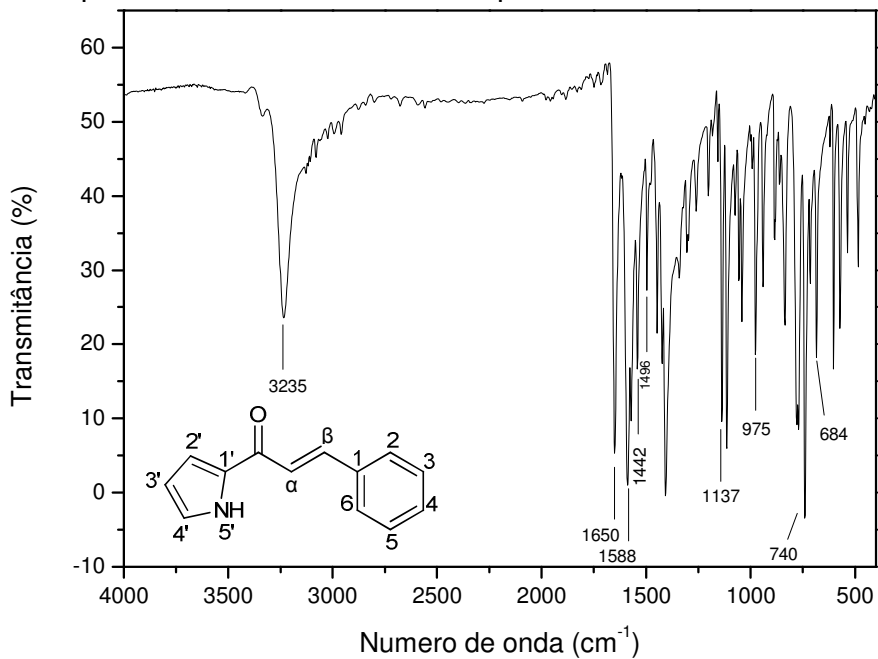
Figura 52 – Espectro infravermelho em KBr para **9**Figura 53 – Espectro infravermelho em KBr para **10**

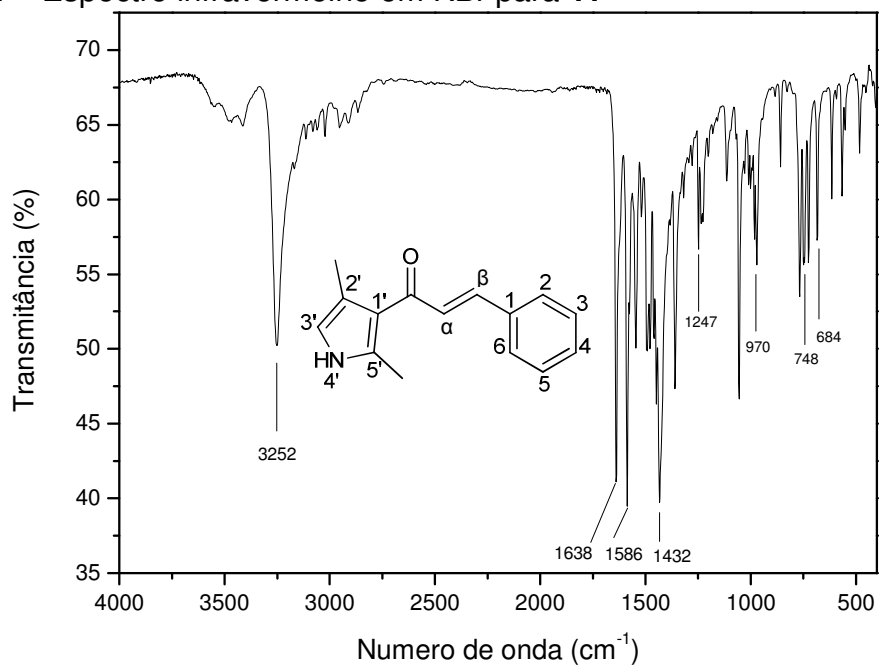
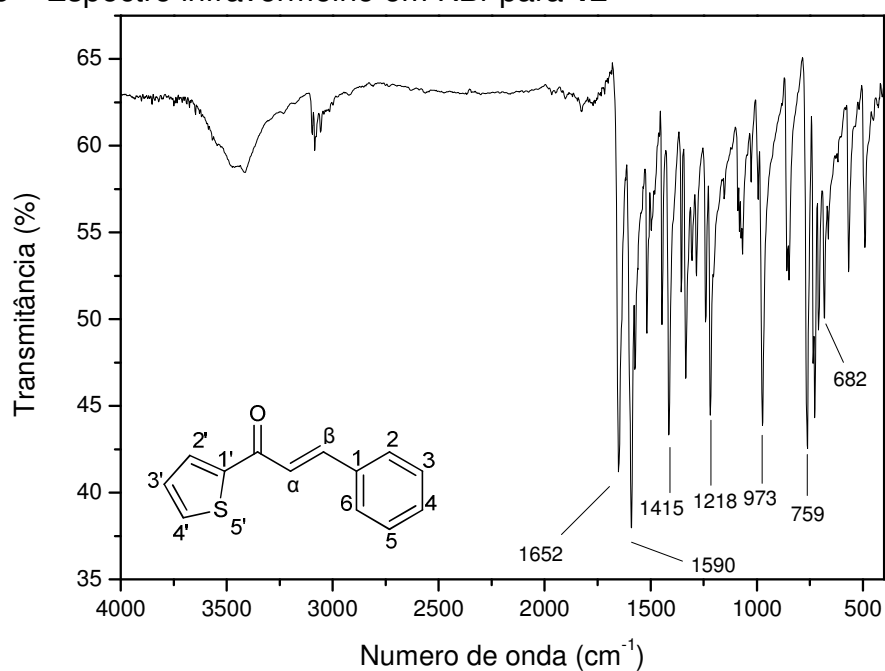
Figura 54 – Espectro infravermelho em KBr para **11**Figura 55 – Espectro infravermelho em KBr para **12**

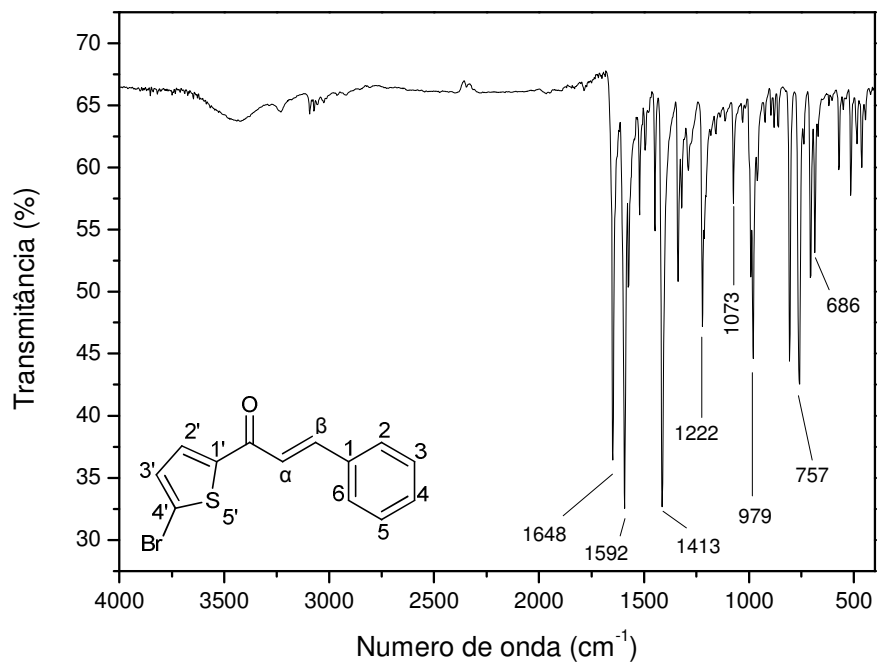
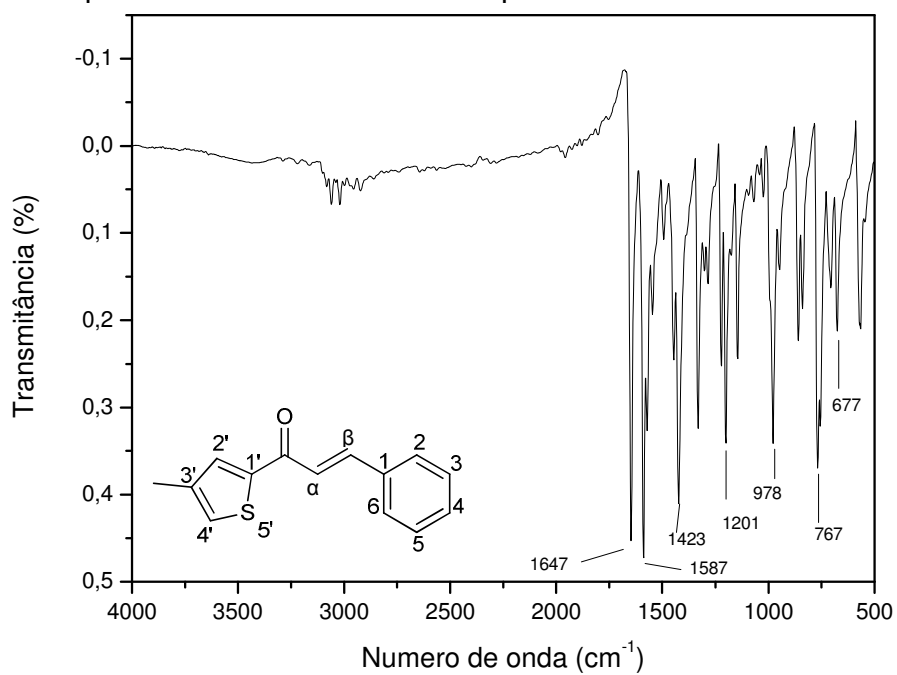
Figura 56 – Espectro infravermelho em KBr para **13**Figura 57 – Espectro infravermelho em KBr para **14**

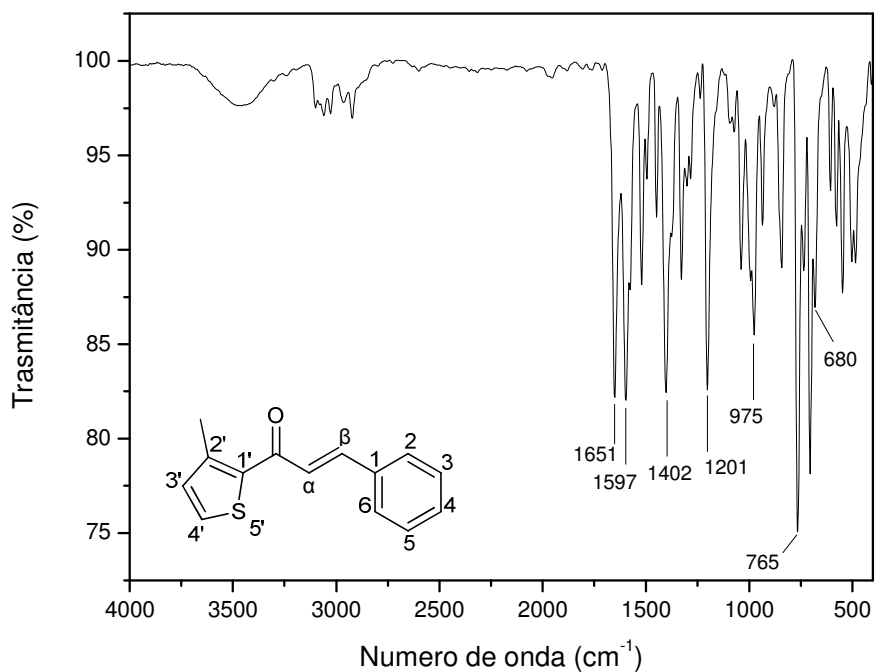
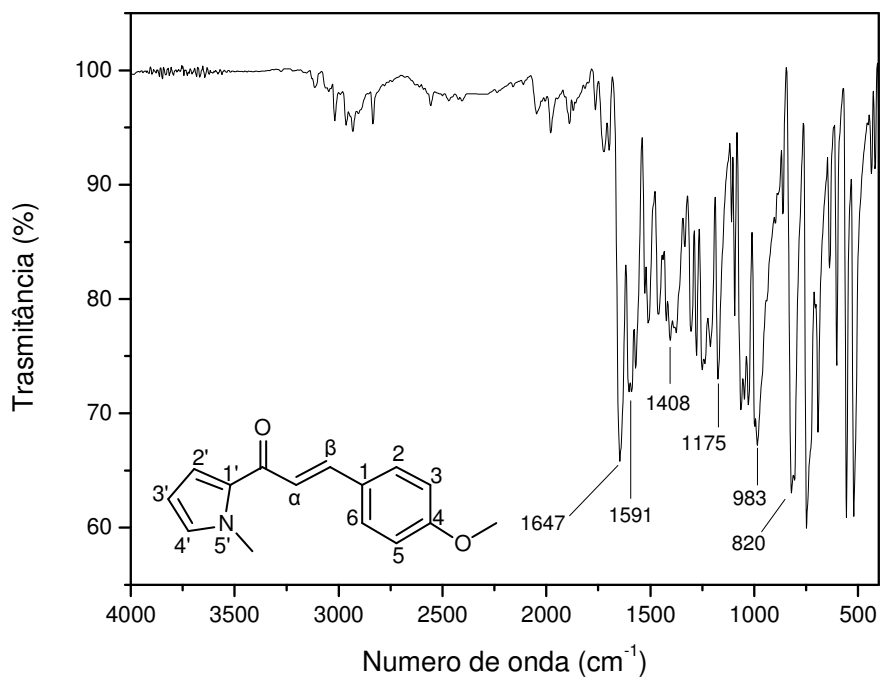
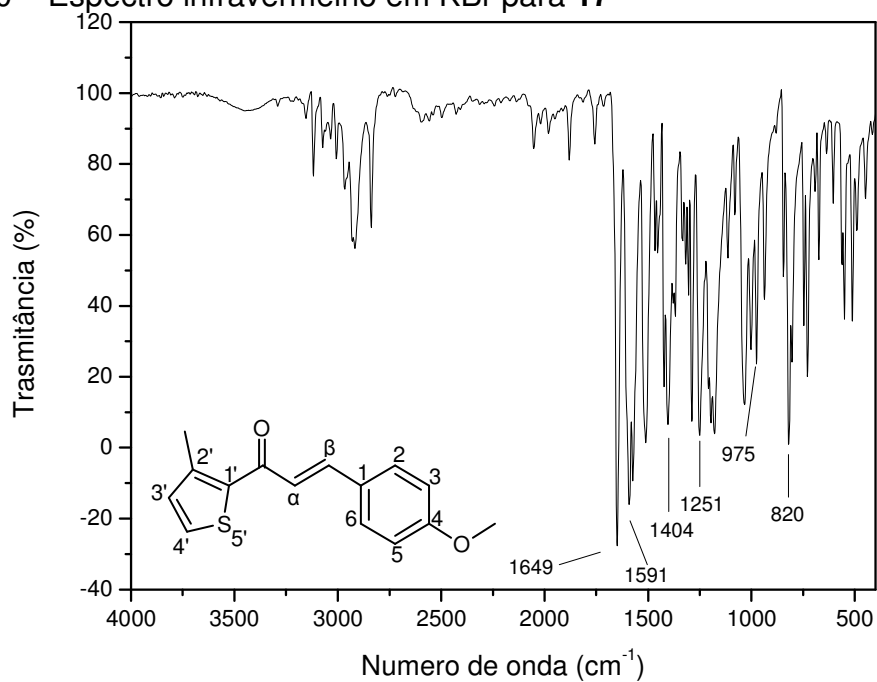
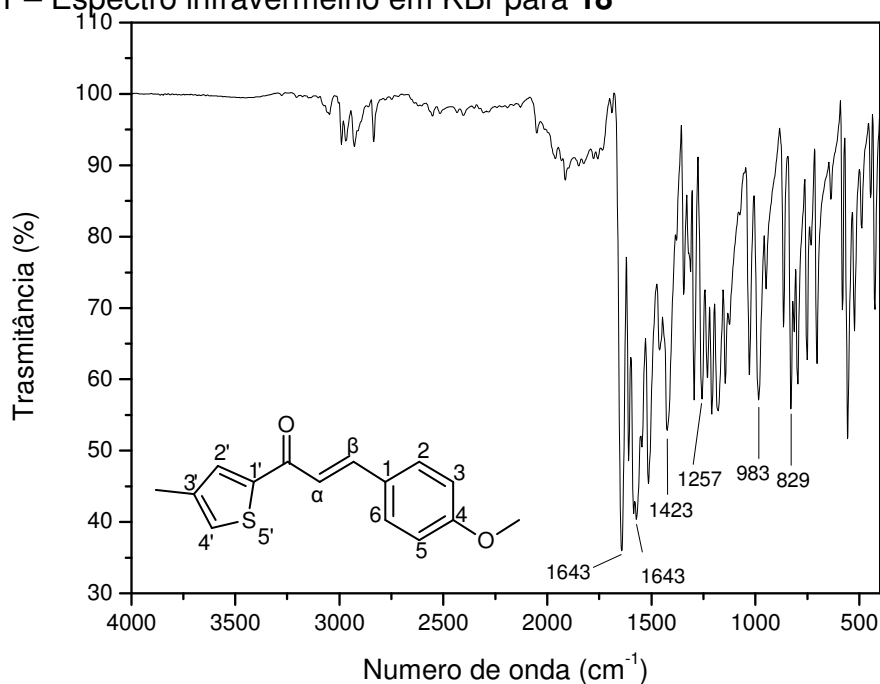
Figura 58 – Espectro infravermelho em KBr para **15**Figura 59 – Espectro infravermelho em KBr para **16**

Figura 60 – Espectro infravermelho em KBr para **17**Figura 61 – Espectro infravermelho em KBr para **18**

A Tabela 2, pág. 60, apresenta os dados de infravermelho para as chalconas sintetizadas.

Tabela 2 – Dados de infravermelho para as substâncias 1 a 18 (em cm^{-1})

Principais vibrações	Substâncias																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
ν C=O	1662	1658	1659	1664	1662	1658	1659	1656	1654	1650	1638	1652	1648	1647	1651	1647	1649	1643
ν C=C	1604	1600	1599	1608	1604	1604	1600	1594	1594	1588	1586	1590	1592	1587	1597	1591	1591	1571
	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
	1448	1459	1447	1448	1448	1448	1465	1440	1440	1442	1432	1415	1413	1423	1402	1408	1404	1423
δ C(C=O)C	1218	1212	1178	1216	1218	1218	1215	1215	1216	1137	1247	1218	1222	1201	1201	1175	1251	1257
δ C–H <i>trans</i>	977	985	979	983	983	983	983	981	981	975	971	973	979	978	975	983	975	983
δ C–H (<i>mono</i>)	688	688	–	690	690	690	–	–	–	684	684	682	686	677	680	–	–	–
	746	721		765	763	761				740	748	759	757		765			
δ C–H (<i>meta</i>)	–	–	676	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	767	–	–	–	–
			777															
δ C–H (<i>para</i>)	–	825	819	839	829	827	816	812	819	–	–	–	–	–	–	820	820	829
ν C–F	–	–	–	1155	–	–	1153	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ν C–Cl	–	–	–	–	1089	–	–	1089	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ν C–Br	–	–	–	–	–	1070	–	–	1070	–	–	–	1073	–	–	–	–	–

A absorção de estiramento de carbonila de cetona, conjugada com o anel aromático e a ligação dupla, apresenta valores de número de onda entre 1664 e 1638 cm^{-1} . A introdução de ligações C=C permite a deslocalização de densidade eletrônica, o que aumenta o caráter de ligação simples, diminui a constante de força da ligação e diminui também as frequências de absorção da carbonila e das ligações duplas entre carbonos. A introdução da ligação dupla α,β à carbonila diminui a frequência de absorção da ligação C=O de 25 a 45 cm^{-1} do valor base de 1715 cm^{-1} . (PAVIA *et al.*, 2012).

As absorções de estiramento C=C de alceno e aromático para as substâncias ocorrem na região entre 1604 e 1402 cm^{-1} . A conjugação da ligação dupla olefínica com um grupo carbonila move a absorção para frequências mais baixas. A deslocalização de densidade eletrônica origina uma ligação com maior caráter de ligação simples, diminuindo a constante de força e a frequência de vibração (PAVIA *et al.*, 2012). As vibrações de dobramento das ligações C-(C=O)-C das estruturas ocorrem na região entre 1257 cm^{-1} e 1137 cm^{-1} . A vibração de dobramento da ligação C-H da dupla *trans* apresenta absorção próxima a 970 cm^{-1} .

As substâncias **1**, **2**, **4**, **5**, **6**, **10**, **11**, **12**, **13**, **14**, **15** possuem anéis monossustituídos, e as absorções características aparecem entre 690 e 677 cm^{-1} ; e entre 767 e 721 cm^{-1} . A substância **3** possui um anel benzeno *meta*-dissustituído e apresenta bandas em 777 cm^{-1} e 676 cm^{-1} . As demais substâncias apresentam anéis *para*-dissustituídos, e os respectivos espectros possuem uma absorção na região entre 800 e 850 cm^{-1} .

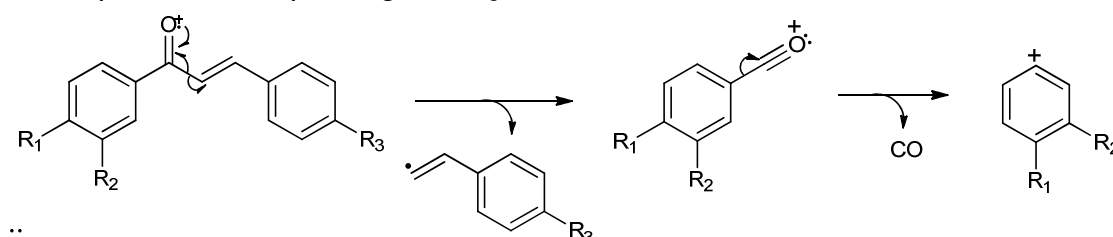
As substâncias que possuem halogênios na sua estrutura também apresentam vibrações características. As absorções da ligação C-X, sendo X um átomo de halogênio, ocorrem em frequências muito baixas, e podem ficar encobertas por outras absorções características que também ocorrem nessas frequências (impressão digital) (PAVIA *et al.*, 2012). A espectroscopia de massas deve ser utilizada para auxiliar na confirmação de halogênio na estrutura.

Os substâncias **4** e **7**, que possuem um átomo de flúor ligado a um carbono do anel aromático possuem absorções em 1155 e 1153 cm^{-1} , respectivamente. Para **5** e **8**, com um átomo de cloro ligado ao anel A, as absorções foram de 1089 cm^{-1} para os dois. Em **6**, **9** e **13**, as absorções ocorrem em 1070 e 1073 cm^{-1} .

5.3.2 Caracterização por espectrometria de massas

As estruturas das chalconas sintetizadas também puderam ser confirmadas por meio da análise dos espectros de massas. A Figura 62 representa uma proposta de fragmentação comum a todas as estruturas, onde um íon fragmento é formado por meio de uma segmentação α , e, a partir desse, a perda de uma molécula de CO por segmentação indutiva, originando um segundo íon fragmento.

Figura 62 – Proposta de fragmentação por meio de uma segmentação α com posterior perda de CO por segmentação indutiva



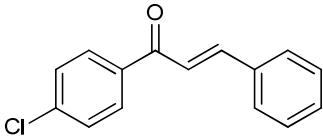
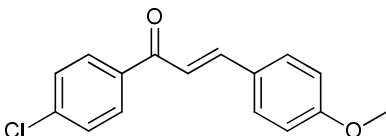
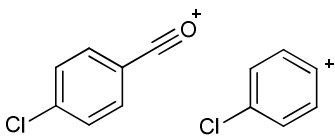
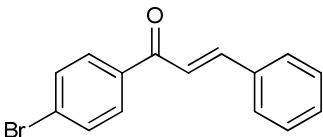
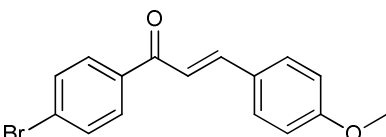
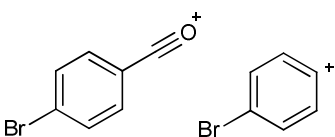
Na Tabela 3 estão representados os fragmentos originados a partir da proposta apresentada na Figura 62.

Tabela 3 – Fragmentos originados por meio de uma segmentação α com posterior perda de CO por segmentação indutiva

continua

Substância		Fragmentos	
 1	 2	m/z 77	
 3		m/z 107	
 4	 7	m/z 95	

Tabela 3 – Fragmentos originados por meio de uma segmentação α com posterior perda de CO por segmentação indutiva

		<i>conclusão</i>
 5	 8	 m/z 139 e 141 m/z 111 e 113
 6	 9	 m/z 183 e 185 m/z 155 e 157

As estruturas análogas também apresentam fragmentos que são originados da proposta de fragmentação apresentada na Figura 62, pág. 62. Os mesmos estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Fragmentos originados por meio de uma segmentação α com posterior perda de CO por segmentação indutiva para os análogos

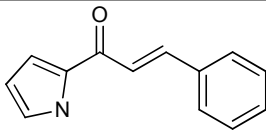
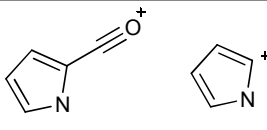
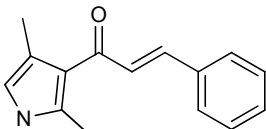
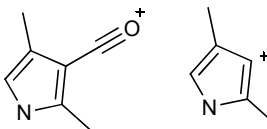
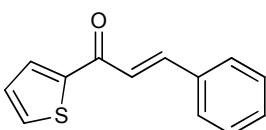
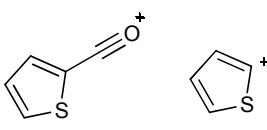
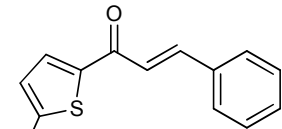
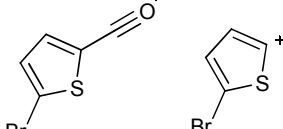
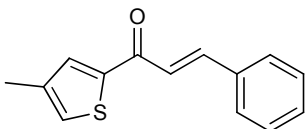
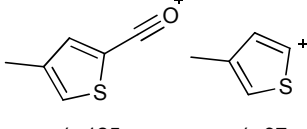
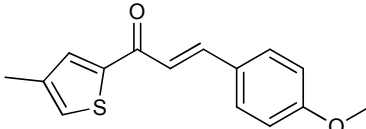
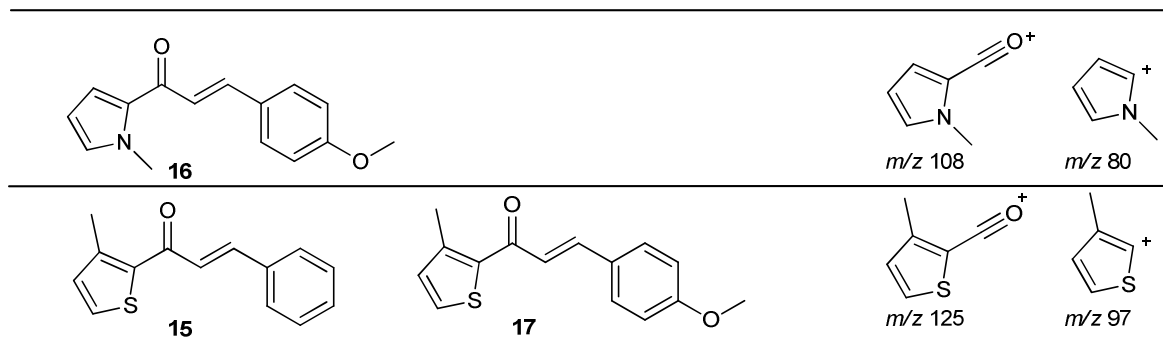
Substância	Fragmentos
 10	 m/z 94 m/z 66
 11	 m/z 122 m/z 94
 12	 m/z 111 m/z 83
 13	 m/z 189 e 191 m/z 161 e 163
 14	 m/z 125 m/z 97
 18	

Tabela 4 – Fragmentos originados por meio de uma segmentação α com posterior perda de CO por segmentação indutiva para os análogos

conclusão



As substâncias **5** e **8** possuem dois valores devido ao átomo de cloro, que está presente na natureza nas duas formas isotópicas estáveis ^{35}Cl e ^{37}Cl , com uma proporção relativa de 3:1, respectivamente. Em **6**, **9** e **13** há uma situação semelhante, pois a estrutura apresenta bromo. Os isótopos estáveis ^{79}Br e ^{81}Br se apresentam com abundância de aproximadamente 50% cada um.

As substâncias **1**, **4**, **5**, **6**, **10**, **11**, **12**, **13**, **14** e **15** que não possuem metoxila no anel B, apresentam em comum os fragmentos com m/z 131 e, formado a partir de uma segmentação indutiva com consequente perda de uma molécula de CO, m/z 103, como representado na Figura 63. As substâncias **2**, **3**, **7**, **8**, **9**, **16**, **17** e **18** apresentam os picos equivalentes em m/z 161 e 133, pois suas estruturas apresentam o grupo metoxila na posição 4 do anel B (Tabela 5, pág. 65).

Figura 63 – Proposta de fragmentação por meio de segmentação α e indutiva

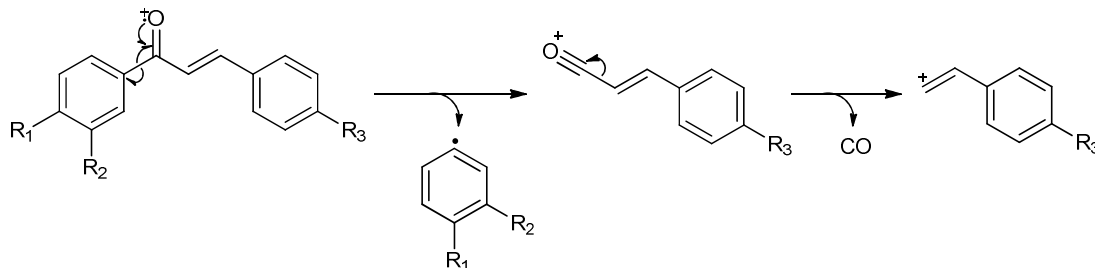
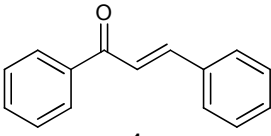
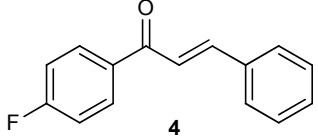
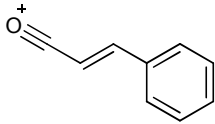
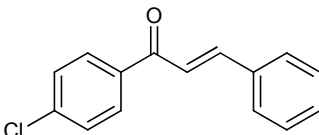
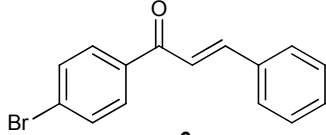
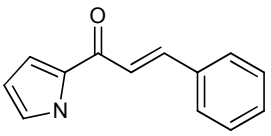
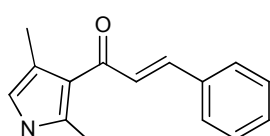
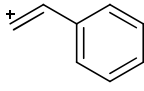
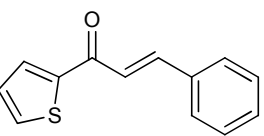
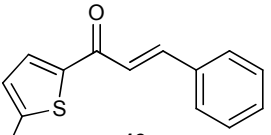
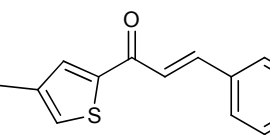
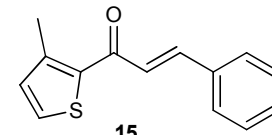
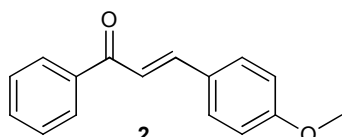
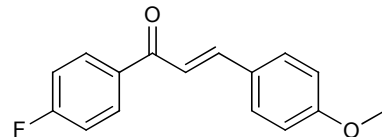
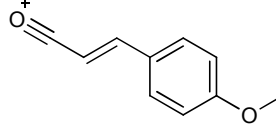
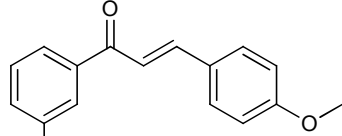
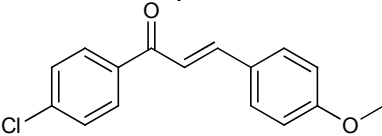
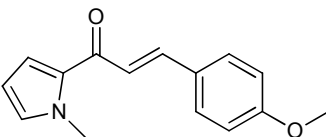
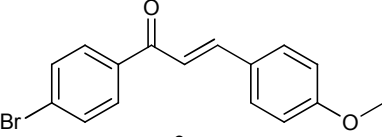
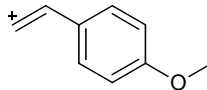
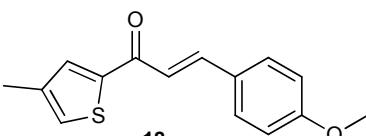
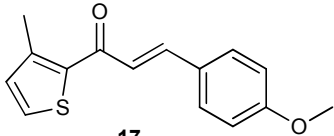


Tabela 5 – Fragmentos originados por meio de segmentação α e indutiva

Substância		Fragmentos
		 m/z 131
		
		 m/z 103
		
		
		 m/z 161
		
		 m/z 133
		

Os picos em m/z 207 e 223 para **2** ocorrem devido à perda de radical metoxila e metila, respectivamente. As demais substâncias que possuem metoxila no anel B (**3**, **7**, **8**, **9**, **16**, **17** e **18**) apresentam fragmentos equivalentes (Figuras 64 e 65, pág. 66). A Tabela 6, pág. 66, apresenta os valores de m/z para **2**, **3**, **7**, **8**, **9**, **16**, **17** e **18**.

Figura 64 – Proposta de fragmentação por meio de segmentação indutiva com liberação de radical metoxila

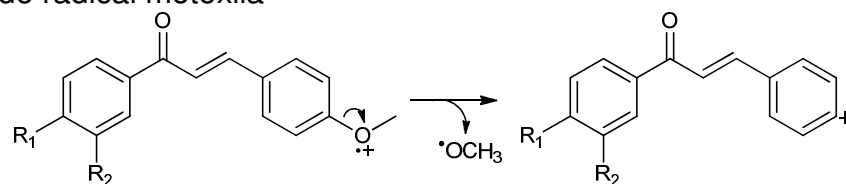


Figura 65 – Proposta de fragmentação por meio de segmentação indutiva com liberação de radical metila

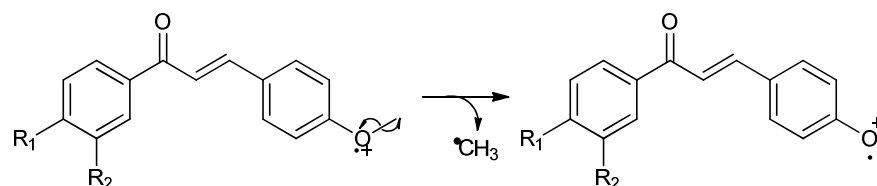


Tabela 6 – Valores de m/z para **2, 3, 7, 8, 9, 16, 17 e 18**

continua

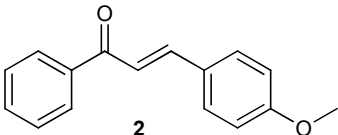
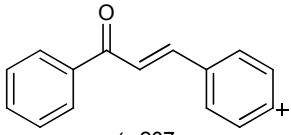
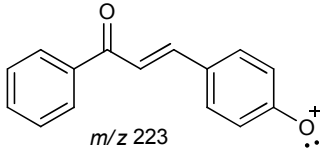
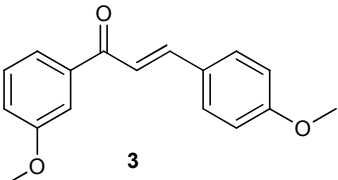
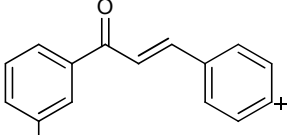
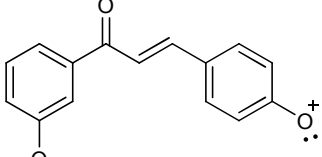
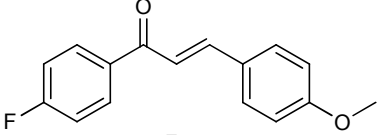
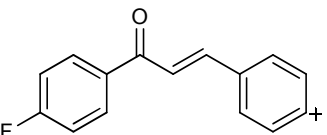
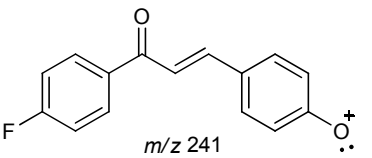
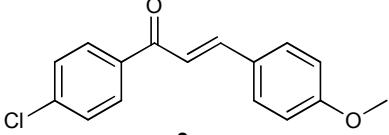
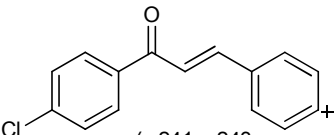
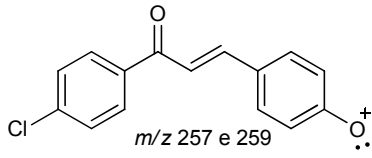
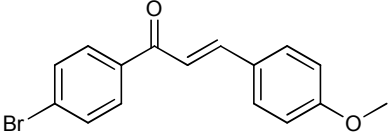
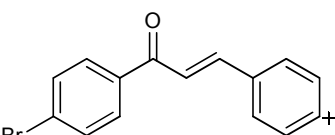
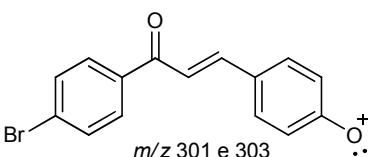
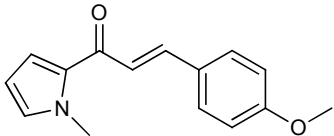
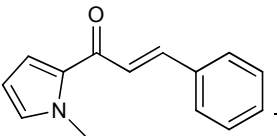
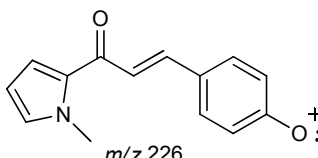
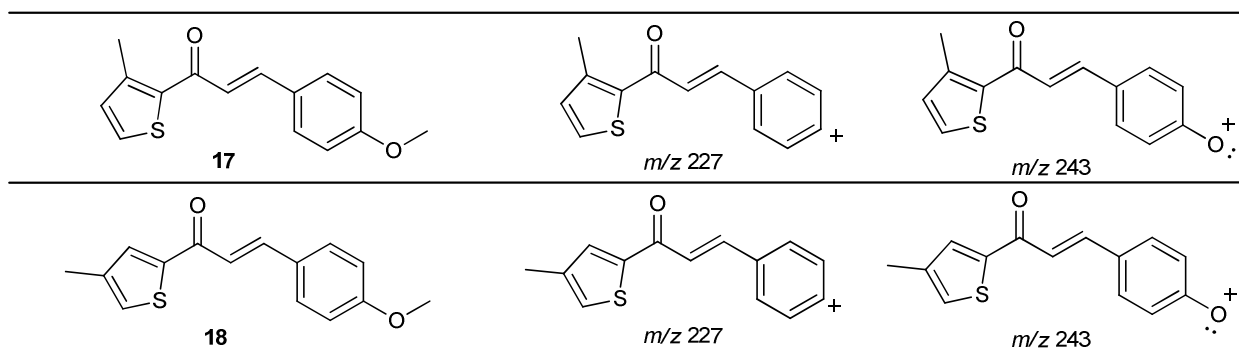
Substância	Fragmentos	
 2	 m/z 207	 m/z 223
 3	 m/z 237	 m/z 241
 7	 m/z 225	 m/z 241
 8	 m/z 241 e 243	 m/z 257 e 259
 9	 m/z 285 e 287	 m/z 301 e 303
 16	 m/z 210	 m/z 226

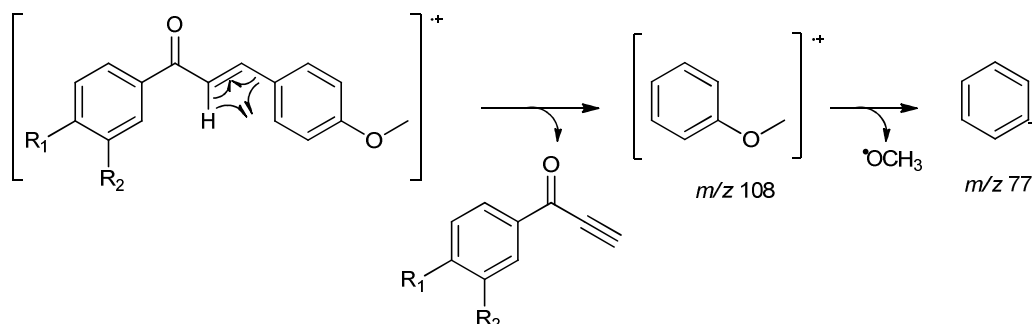
Tabela 6 – Valores de m/z para **2**, **3**, **7**, **8**, **9**, **16**, **17** e **18**

conclusão

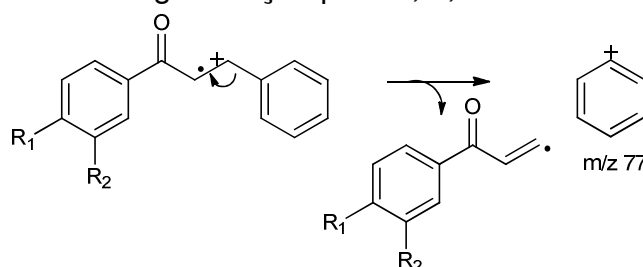


As substâncias que possuem metoxila no anel B apresentam ainda outro íon fragmento em comum, com m/z 108, devido a um rearranjo de quatro centros que ocorre com o H_{α} e o anel B da estrutura. Dessa fragmentação são formadas uma molécula neutra e um cátion radical, de m/z 108. Ainda, ocorre perda de um radical metoxila e a formação do cátion fenila, com m/z 77. A proposta de fragmentação encontra-se na Figura 66.

Figura 66 – Proposta de fragmentação por meio de rearranjo de quatro centros seguido de segmentação indutiva



Para as substâncias que não possuem metoxila no anel B, a formação do cátion fenila ocorre por meio de uma segmentação indutiva, com a ionização da ligação dupla α à carbonila (Figura 67).

Figura 67 – Proposta de fragmentação para **1**, **4**, **5** e **6**

A presença de cloro e bromo nas estruturas **5**, **6**, **8**, **9** e **13** foi confirmada pela análise dos espectros de massas. Para essas substâncias, um pico com $M + 2$ é observado. Esse pico aparece porque tanto o cloro quanto o bromo estão presentes na natureza em duas formas isotópicas, cada qual com uma abundância natural significativa (PAVIA *et al.*, 2012).

Um fragmento característico é o equivalente à perda do átomo de halogênio. Esse fragmento é mais significativo quando o átomo de halogênio é um bom grupo de saída. Nas substâncias **8** e **9**, com cloro e bromo, respectivamente, a perda do átomo de halogênio gera um pico com m/z 237, sendo este o pico base para as duas estruturas. A substância **7** não apresenta esse fragmento, devido ao fato do flúor não ser um bom grupo abandonador. Caso semelhante ocorre com **5** e **6**, que apresentam um fragmento com m/z 207, devido a perda do átomo de halogênio. A substância **4** não apresenta esse fragmento, pela mesma razão apresentada acima. A substância **13** apresenta o pico referente à perda de bromo em m/z 213. Os espectros de massas para as substâncias estão representados nas Figuras 68 e 69 abaixo, 70, 71, 72 e 73 da pág.69, 74, 75, 76 e 77 da pág 70, 78, 79, 80 e 81 da pág. 71, 82, 83, 84 e 85 da pág. 72.

Figura 68 – Espectro de massas para 1

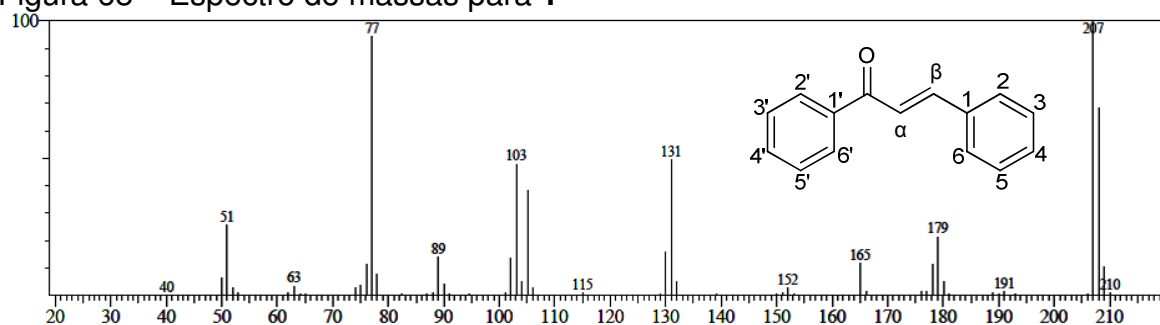


Figura 69 – Espectro de massas para 2

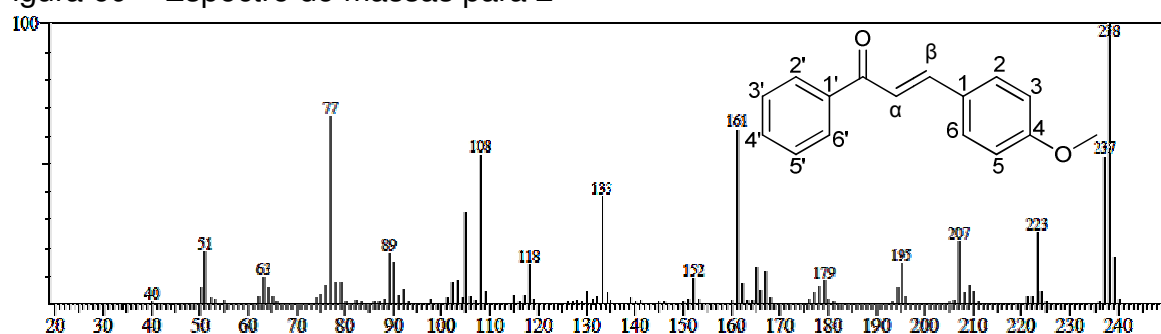


Figura 70 – Espectro de massas para 3

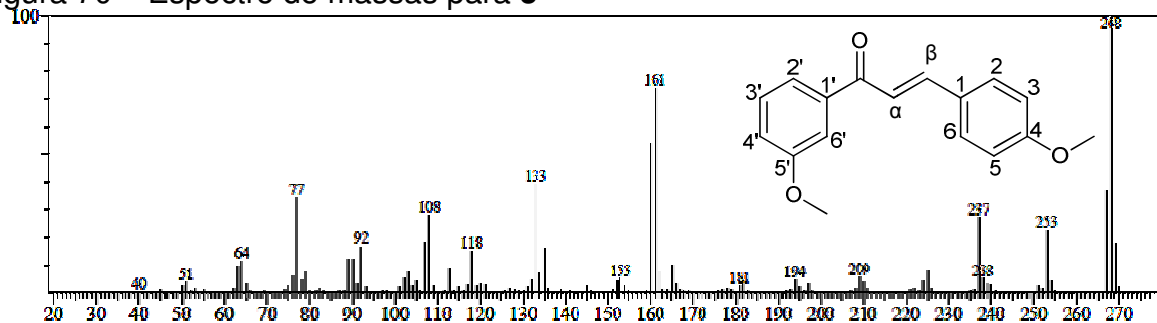


Figura 71 – Espectro de massas para 4

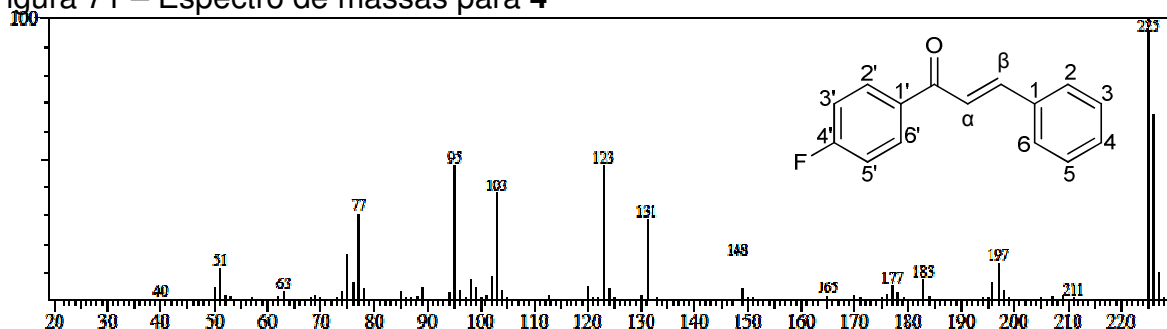


Figura 72 – Espectro de massas para 5

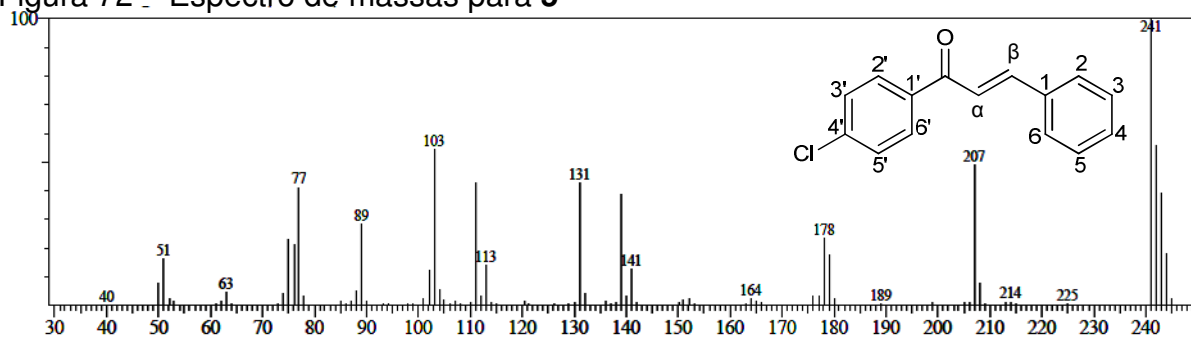


Figura 73 – Espectro de massas para 6

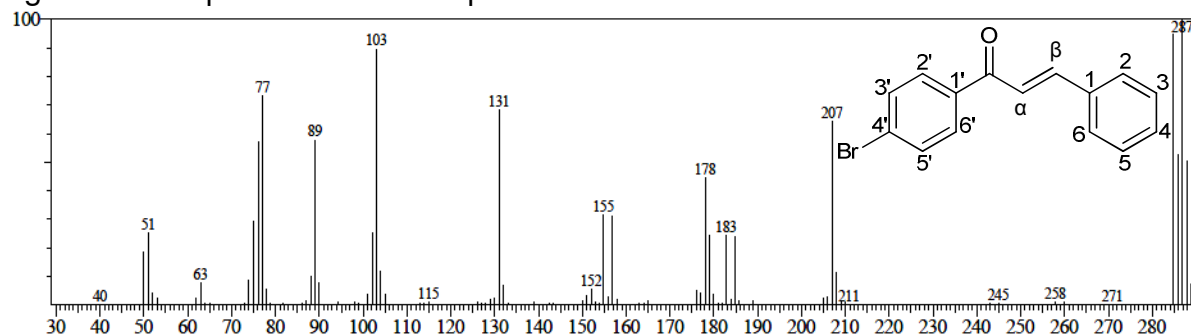


Figura 74 – Espectro de massas para 7

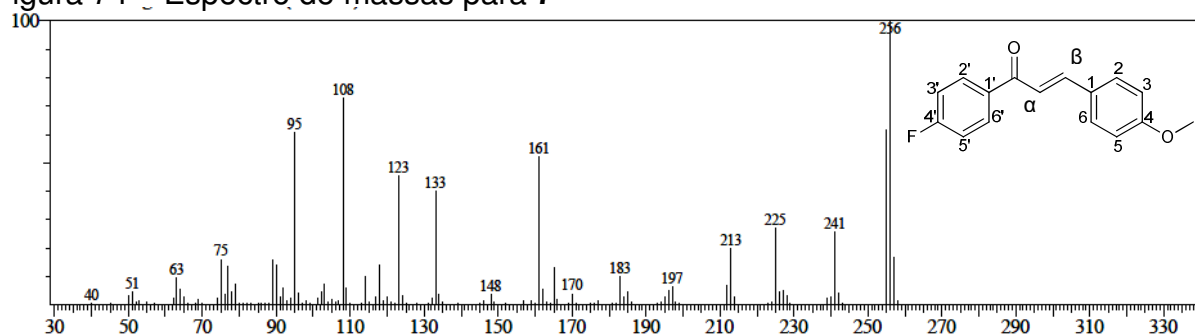


Figura 75 – Espectro de massas para 8

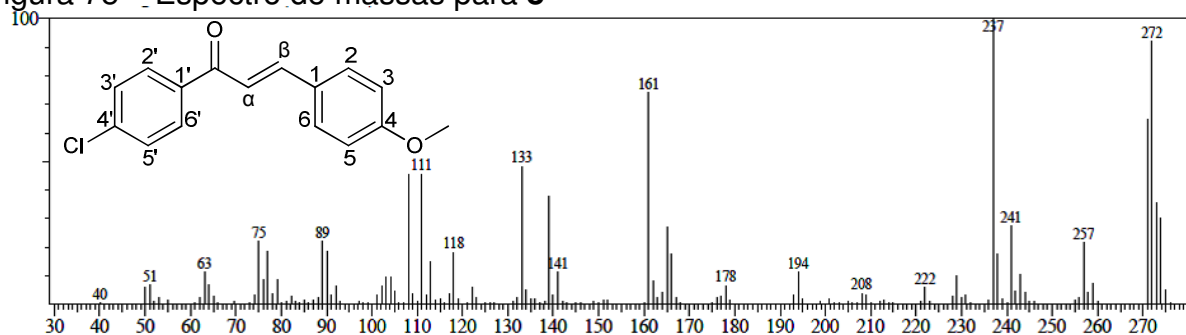


Figura 76 – Espectro de massas para 9

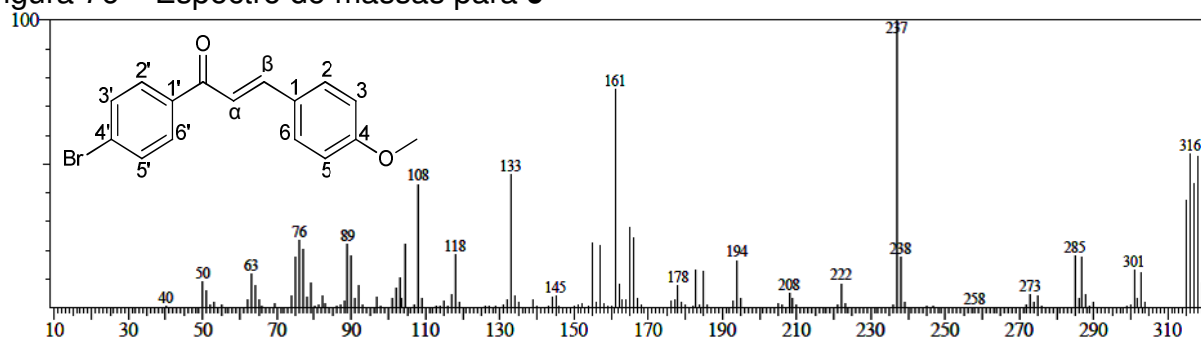


Figura 77 – Espectro de massas para 10

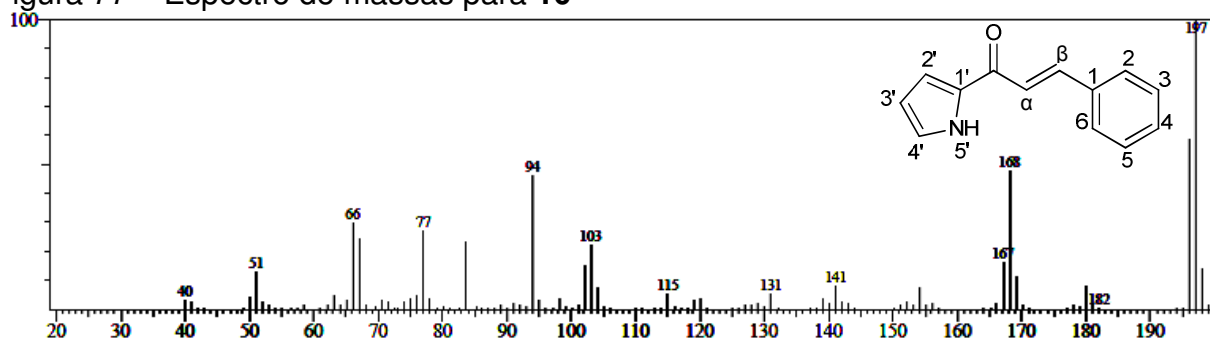


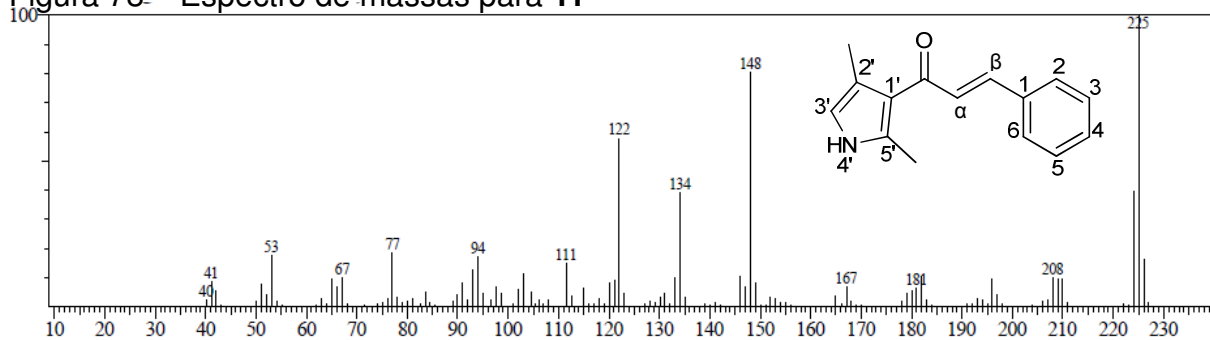
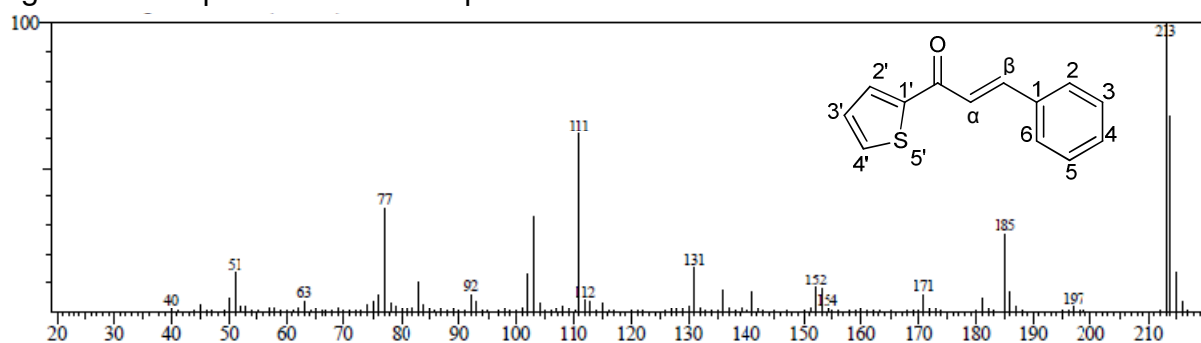
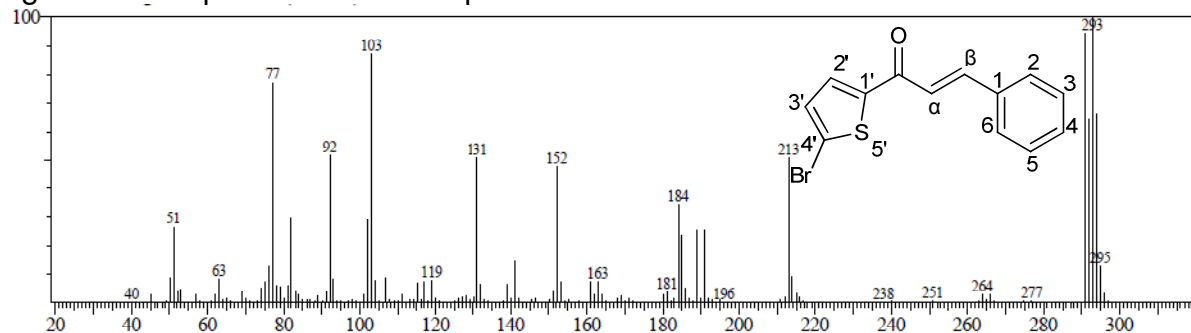
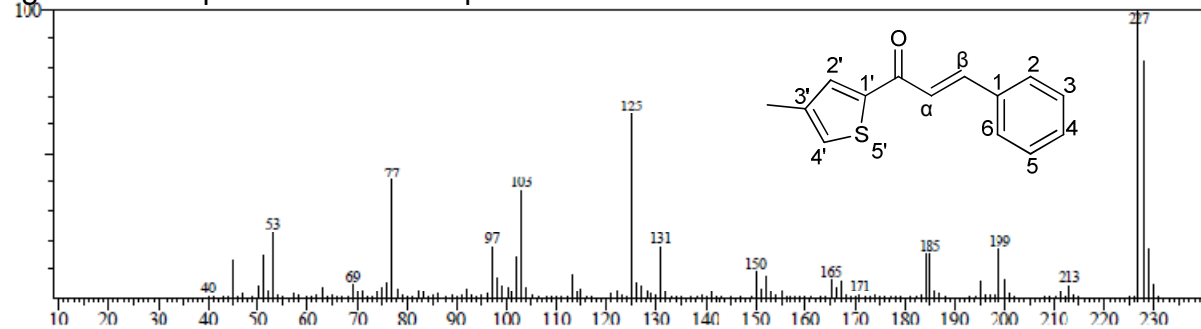
Figura 78 – Espectro de massas para **11**Figura 79 – Espectro de massas para **12**Figura 80 – Espectro de massas para **13**Figura 81 – Espectro de massas para **14**

Figura 82 – Espectro de massas para 15

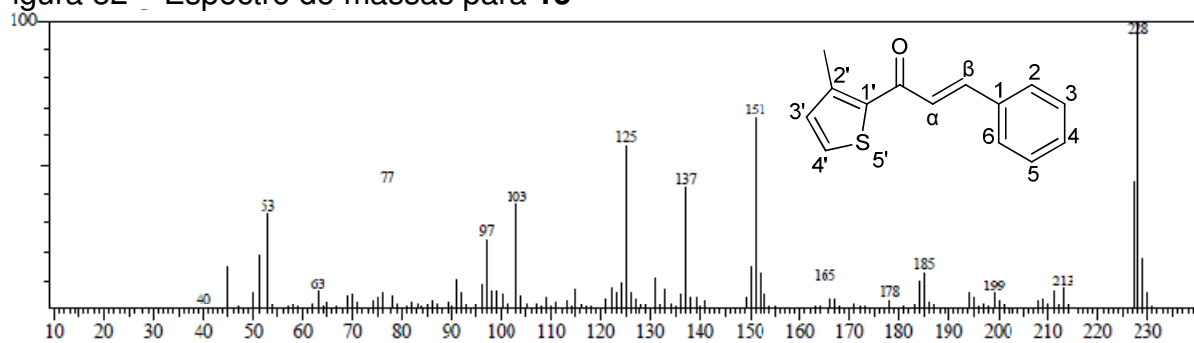


Figura 83 – Espectro de massas para 16

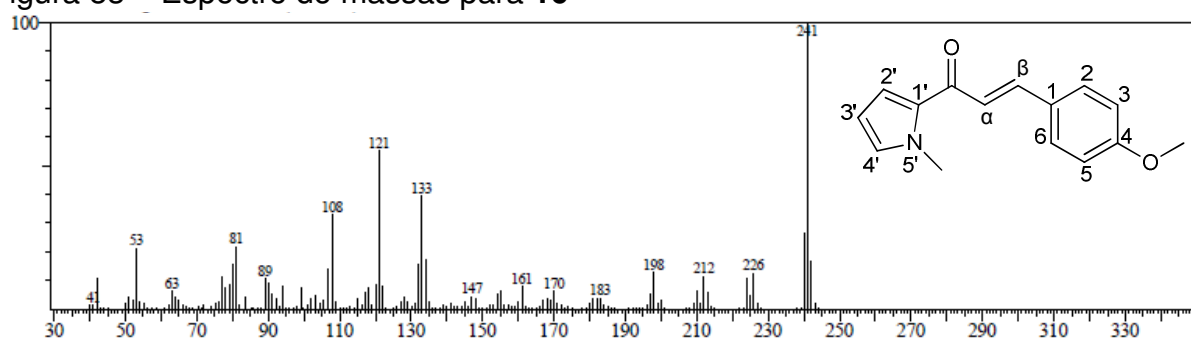


Figura 84 – Espectro de massas para 17

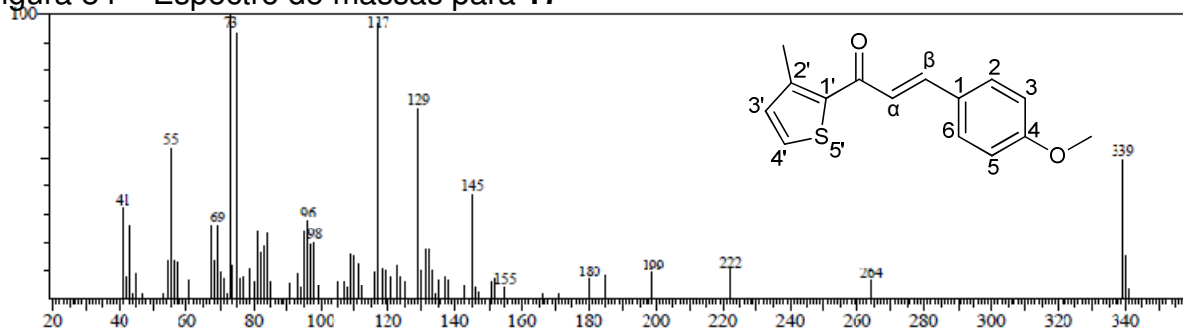
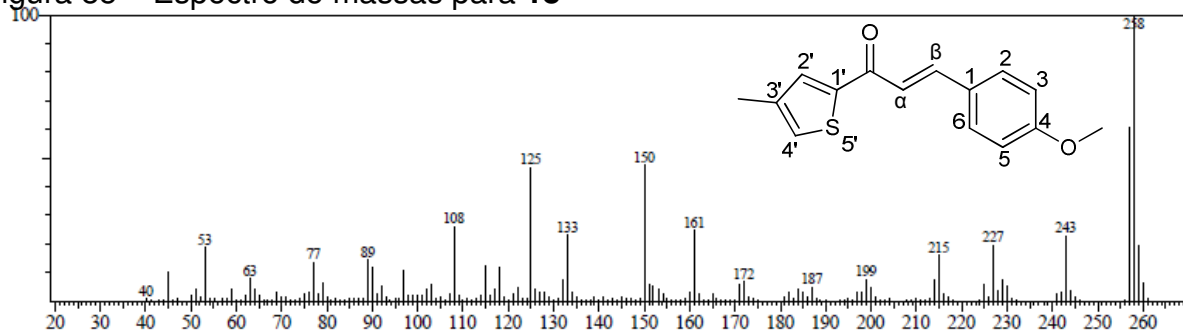


Figura 85 – Espectro de massas para 18



5.3.3 Caracterização por ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de ^1H (Figuras 86; 87 e 88 da pág. 74; 89 e 90 da pág. 75; 91 e 92 da pág. 76; 93 e 94 da pág. 77; 95 e 96 da pág. 78; 97 e 98 da pág. 79; 99 e 100 da pág. 80; 101 e 102 da pág. 81; 103 da pág. 82) reforçam a confirmação das estruturas das chalconas obtidas.

Figura 86 – Espectro de RMN de ^1H para **1** [CDCl_3 , 300 MHz]

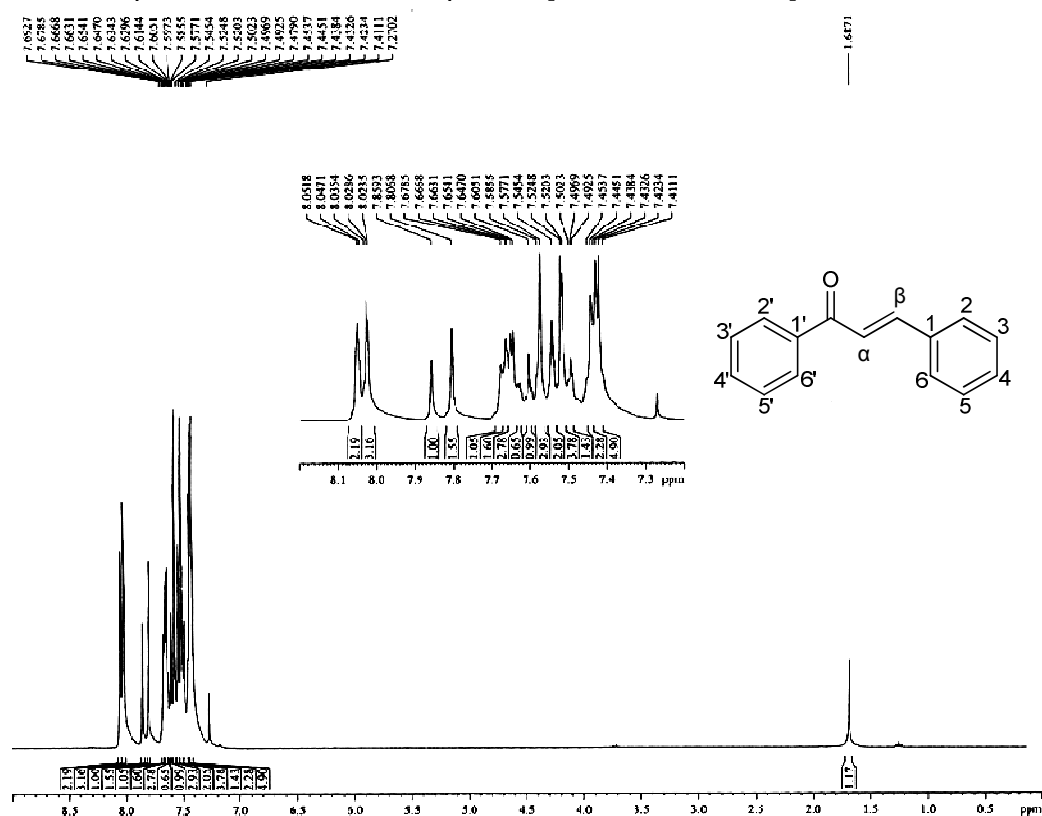


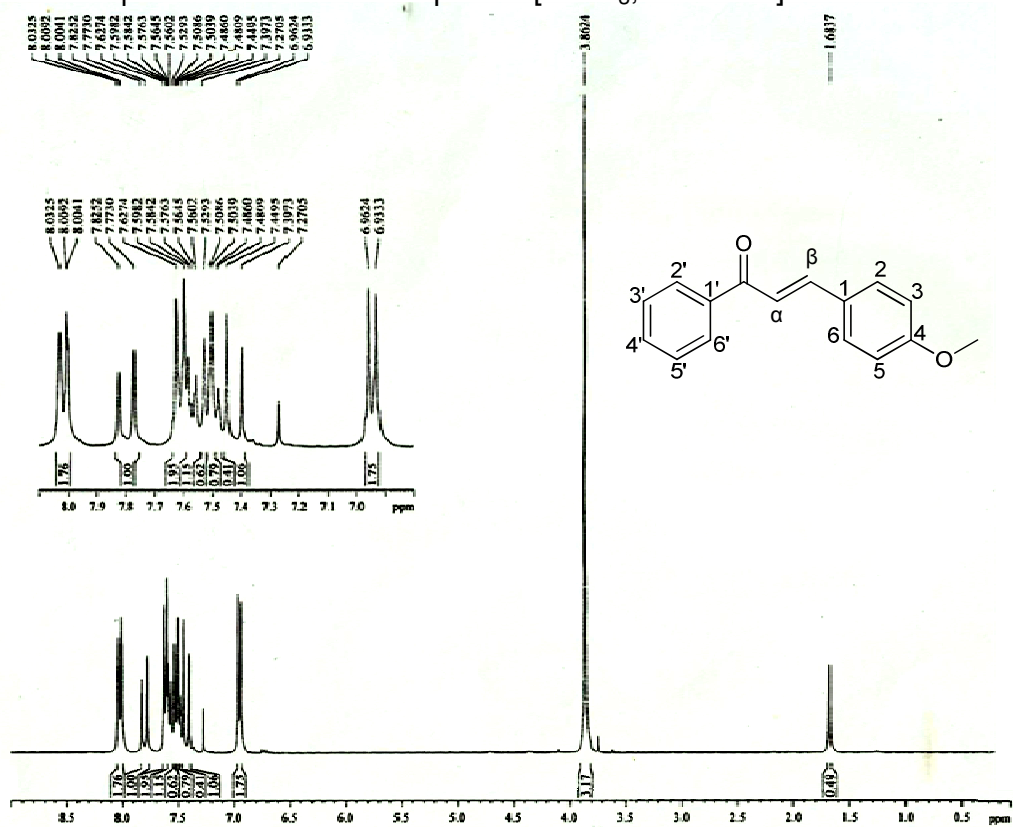
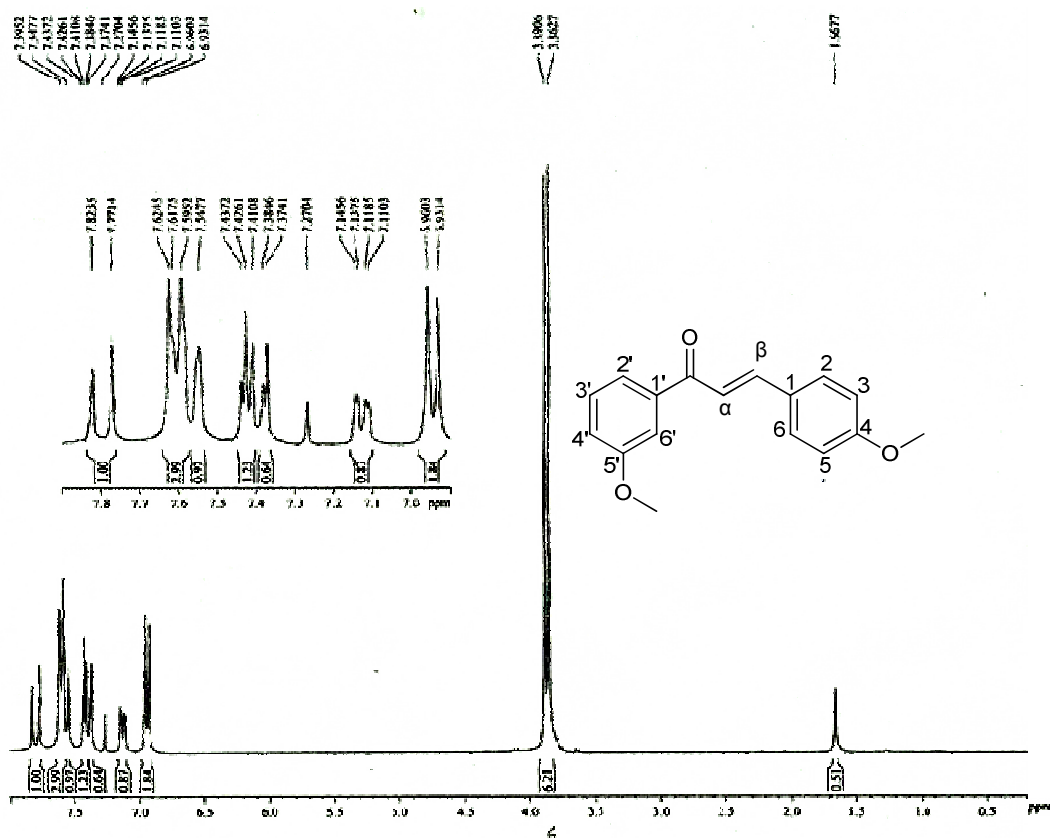
Figura 87 – Espectro de RMN de ^1H para **2** [CDCl_3 , 300 MHz]Figura 88 – Espectro de RMN de ^1H para **3** [CDCl_3 , 300 MHz]

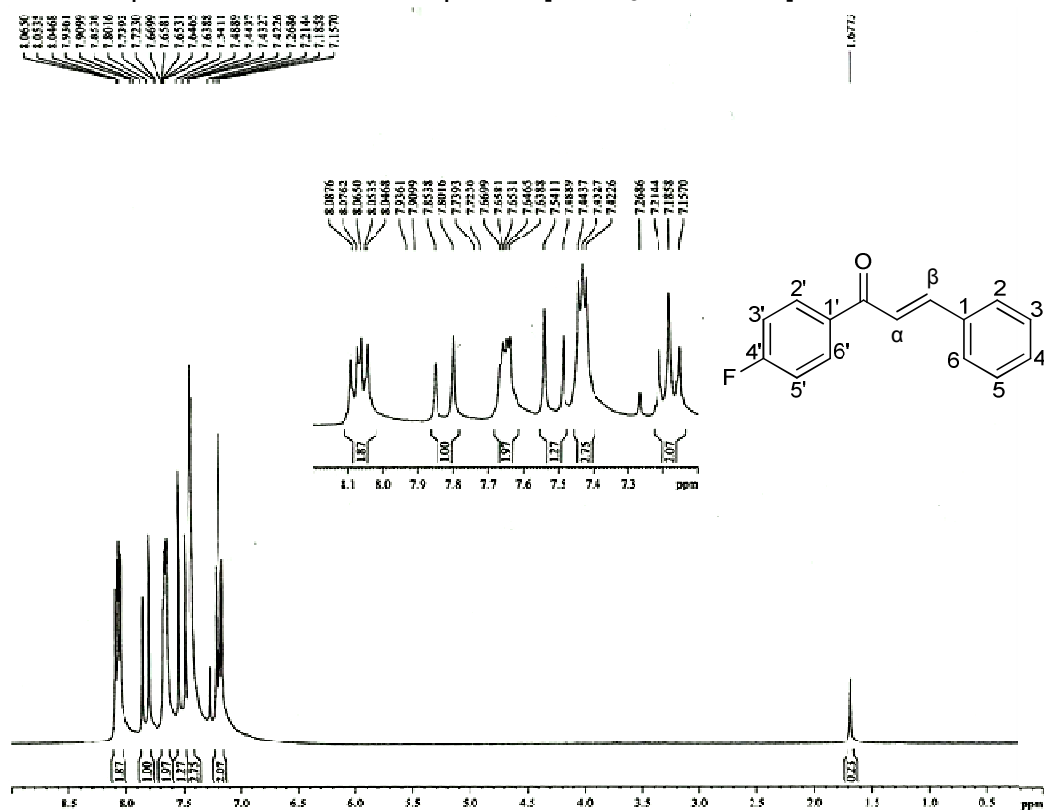
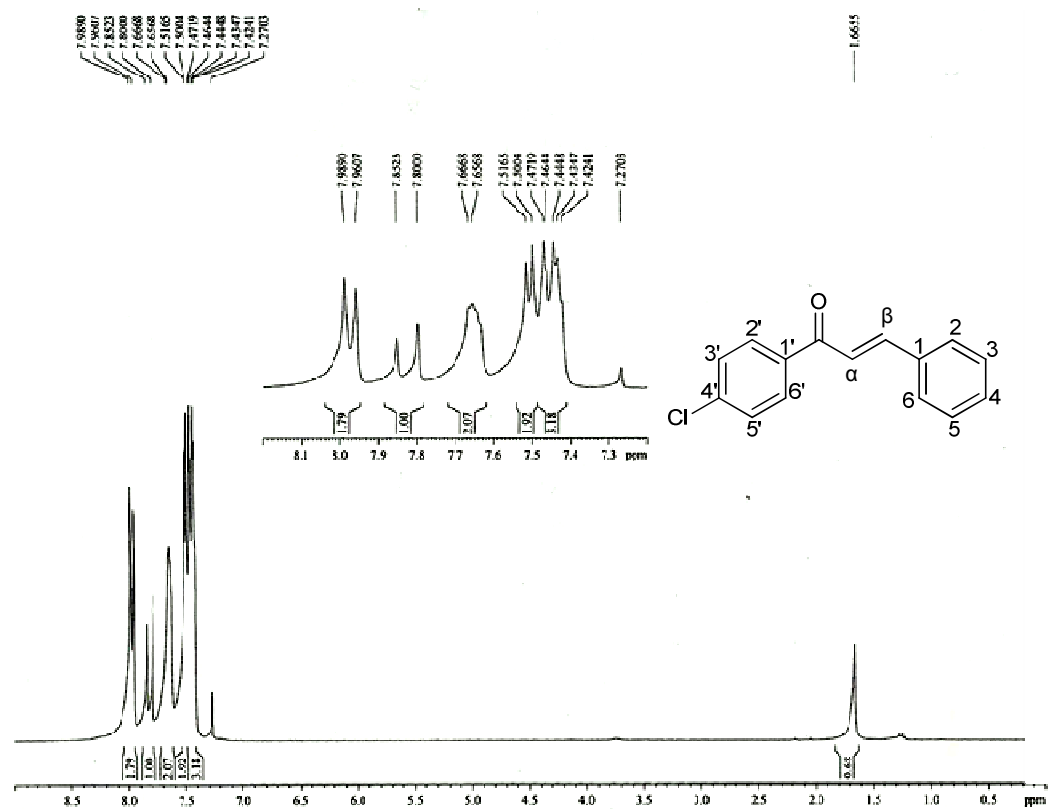
Figura 89 – Espectro de RMN de ^1H para **4** [CDCl_3 , 300 MHz]Figura 90 – Espectro de RMN de ^1H para **5** [CDCl_3 , 300 MHz]

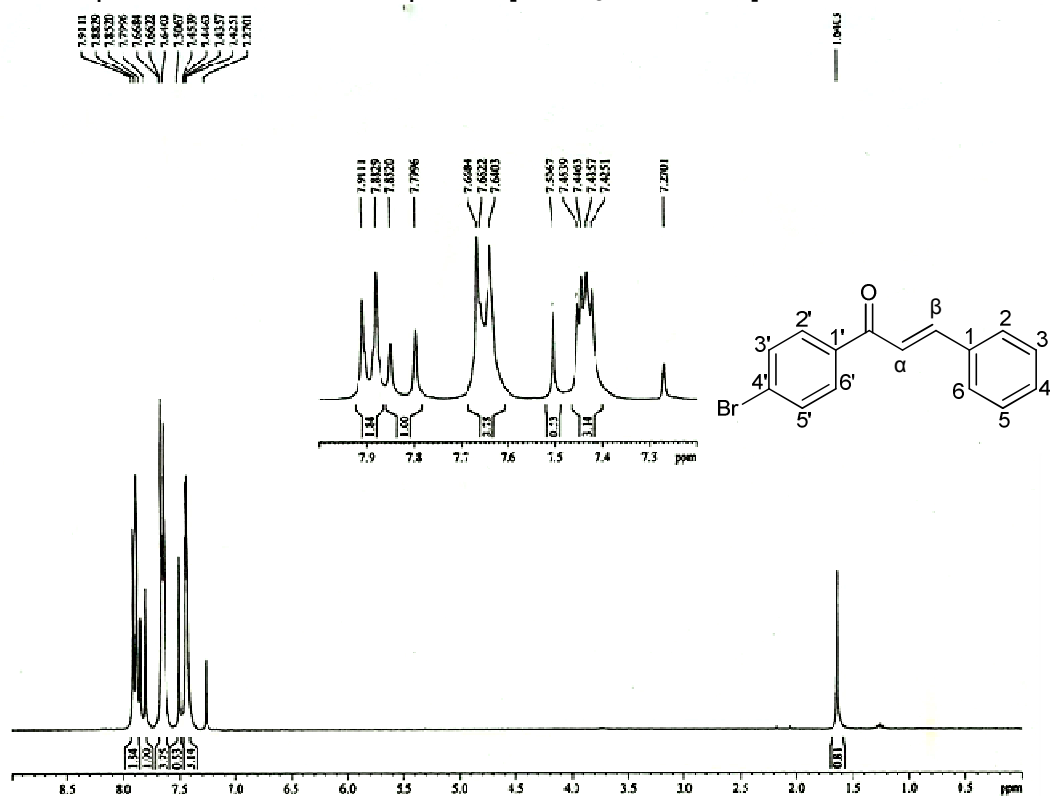
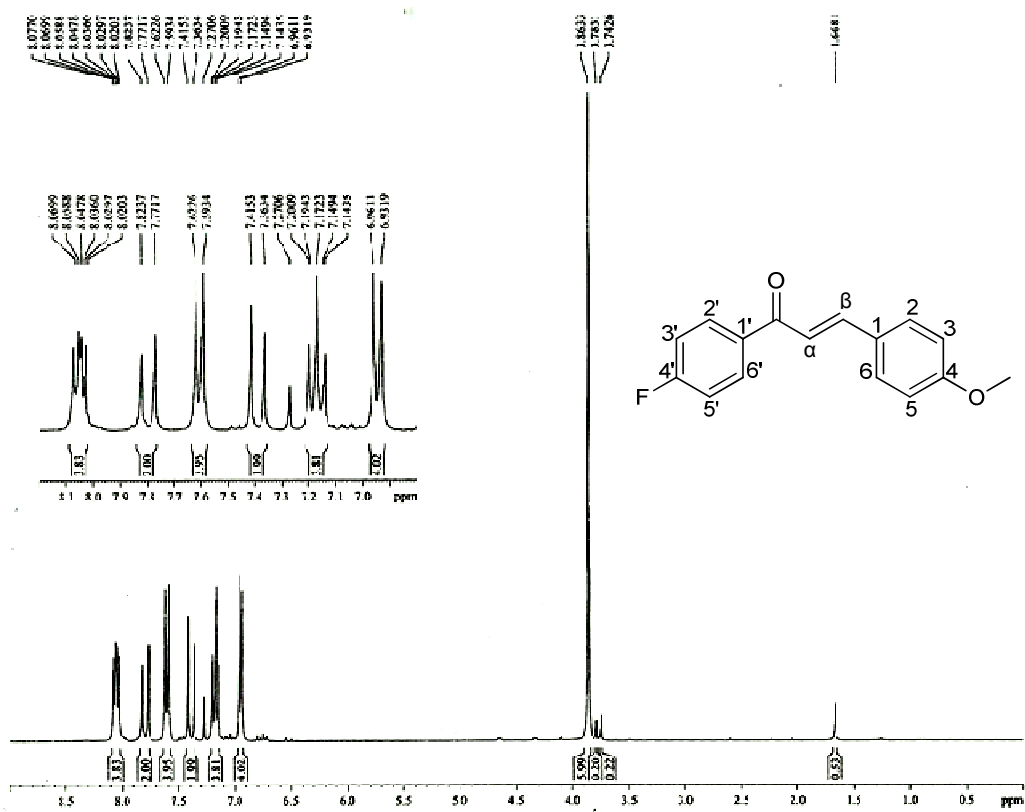
Figura 91 – Espectro de RMN de ^1H para **6** [CDCl_3 , 300 MHz]Figura 92 – Espectro de RMN de ^1H para **7** [CDCl_3 , 300 MHz]

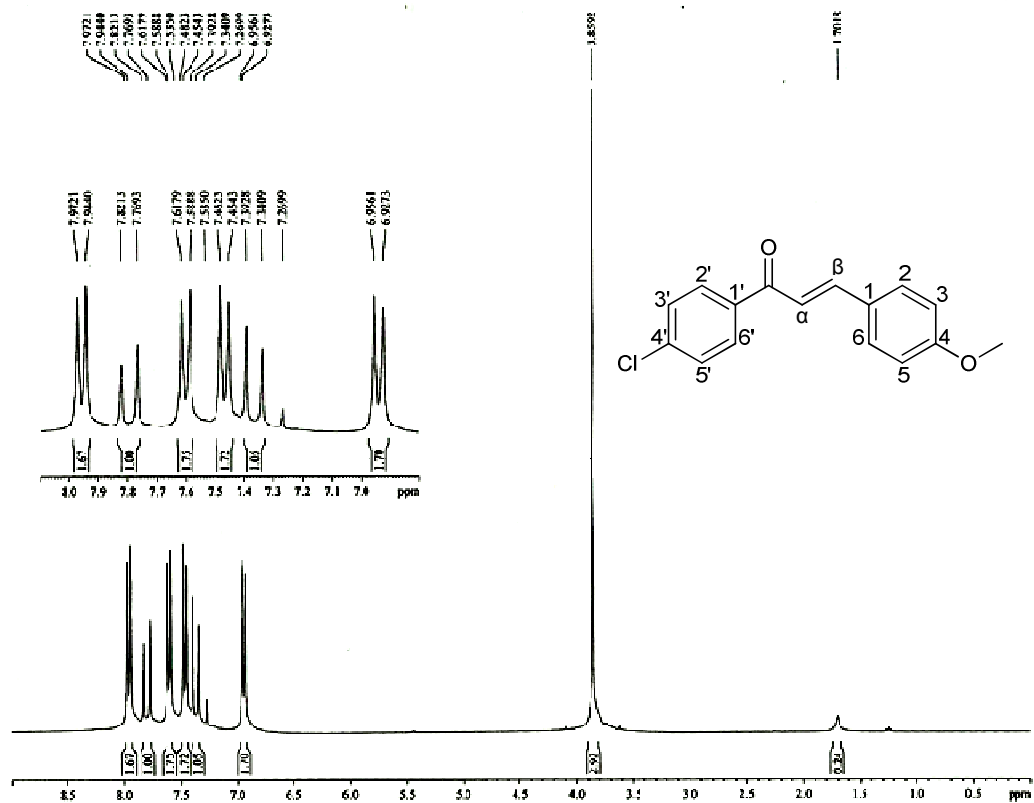
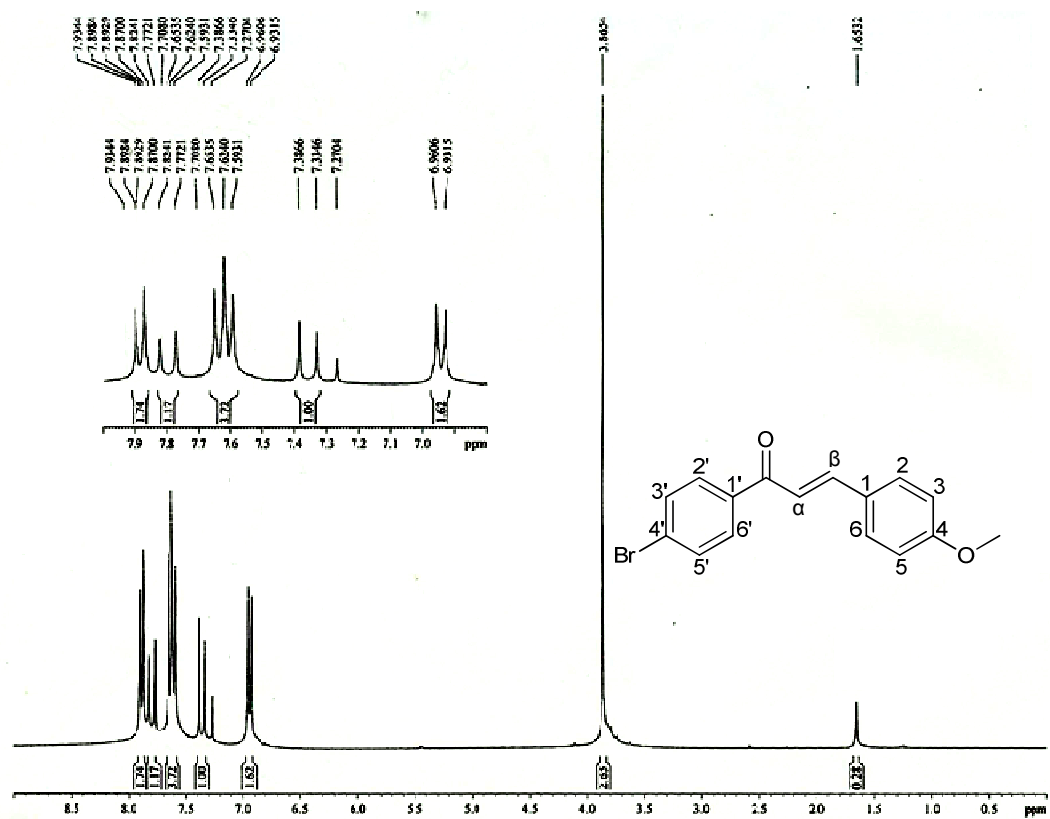
Figura 93 – Espectro de RMN de ^1H para **8** [CDCl_3 , 300 MHz]Figura 94 – Espectro de RMN de ^1H para **9** [CDCl_3 , 300 MHz]

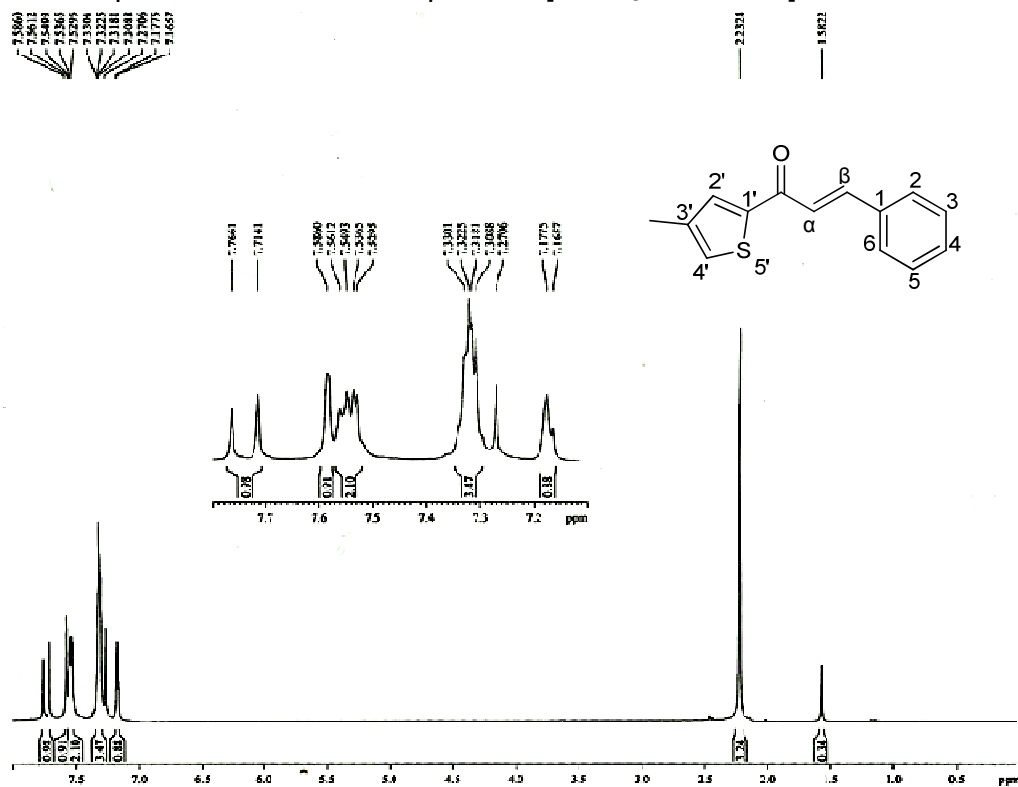
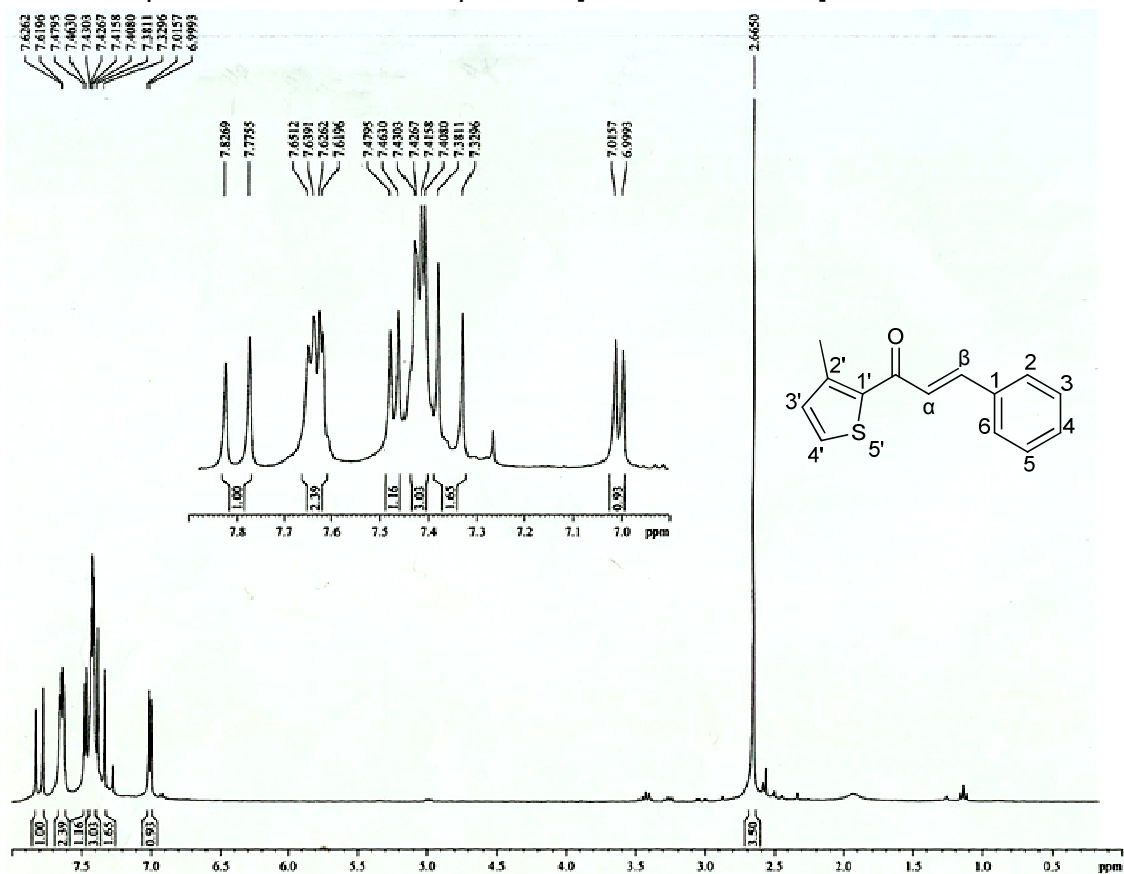
Figura 99 – Espectro de RMN de ^1H para **14** [CDCl_3 , 300 MHz]Figura 100 – Espectro de RMN de ^1H para **15** [CDCl_3 , 300 MHz]

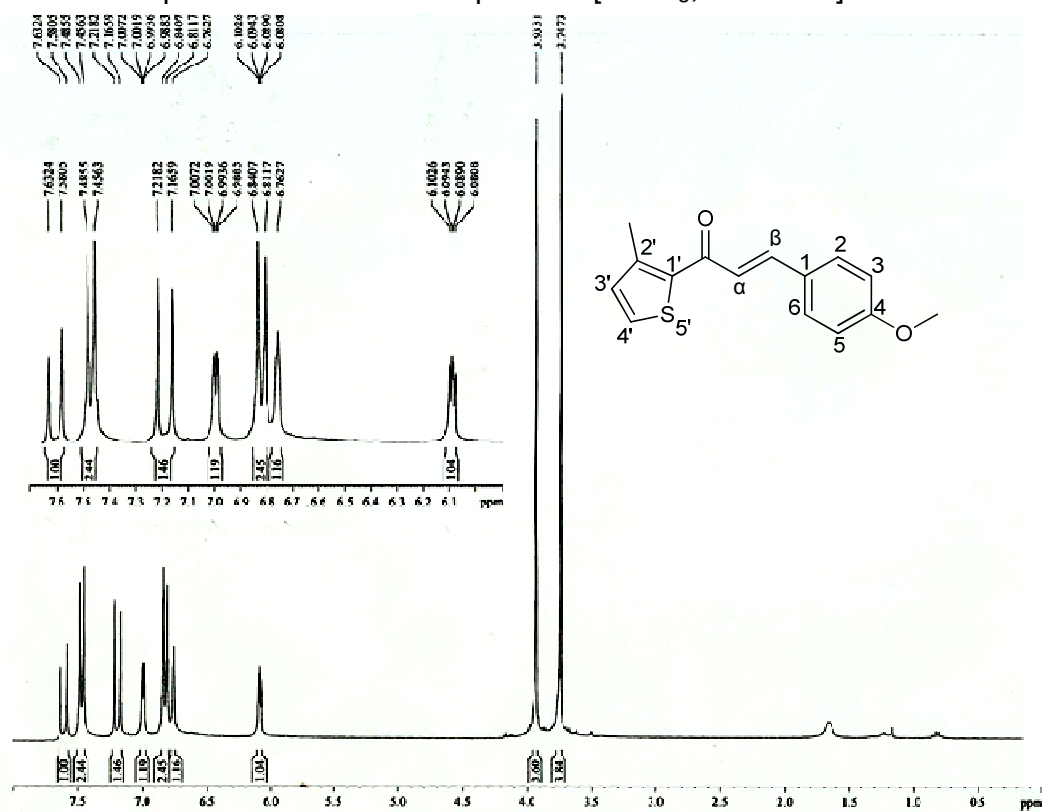
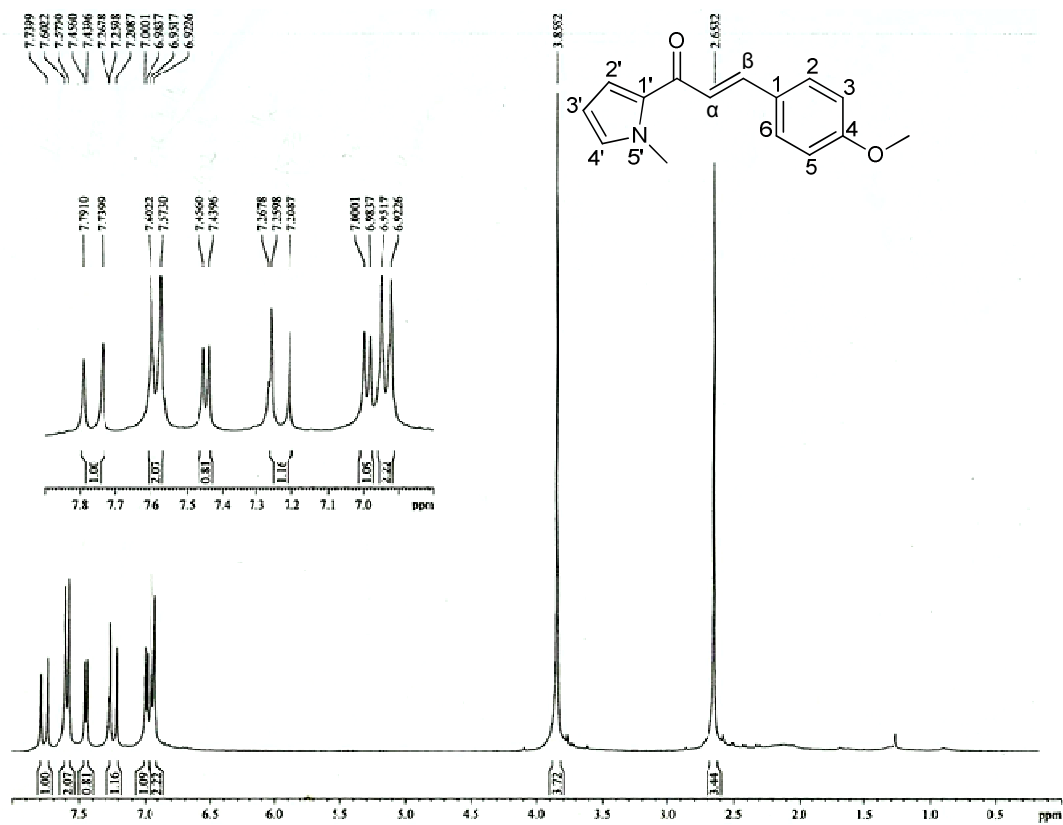
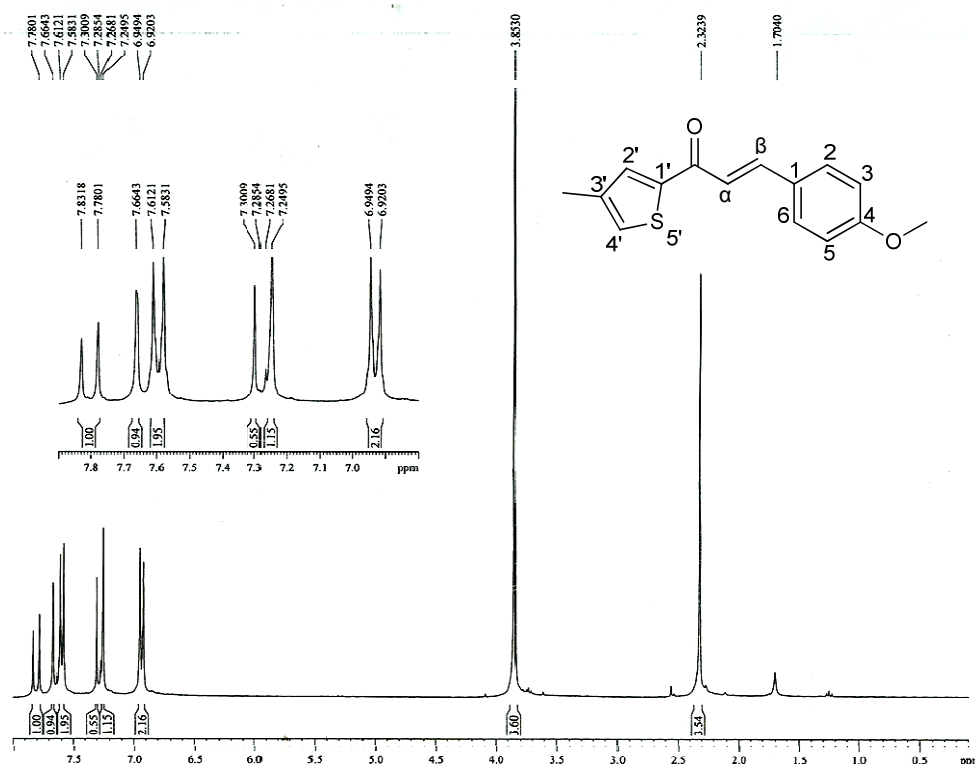
Figura 101 – Espectro de RMN de ^1H para **16** [CDCl_3 , 300 MHz]Figura 102 – Espectro de RMN de ^1H para **17** [CDCl_3 , 300 MHz]

Figura 103 – Espectro de RMN de ^1H para **18** [CDCl_3 , 300 MHz]

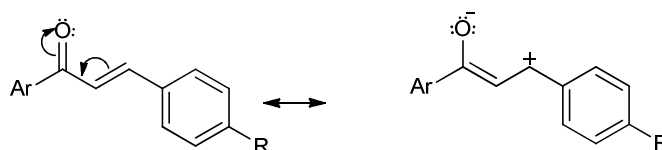


Nas Tabelas 7 e 8 (págs. 84 e 85, respectivamente) encontram-se os valores de deslocamento químico referente a cada hidrogênio.

Todos os espectros apresentam os sinais referentes aos hidrogênios α e β à carbonila da cetona. O sinal atribuído aos H_α das estruturas se desdobra em um duplete, sendo que o mesmo ocorre para os H_β .

As estruturas apresentam deslocalização de carga, sendo que um dos híbridos de ressonância possui deficiência eletrônica no carbono ligado ao H_β . Isso faz com que esse hidrogênio da ligação dupla esteja mais desprotegido, apresente blindagem diamagnética local reduzida, sofra mais o efeito do campo magnético, o que, como consequência, desloca o valor de δ para valores mais altos, em comparação ao H_α (Figura 33).

Figura 104 – Estruturas de ressonância representando a deslocalização de carga e deficiência eletrônica no carbono β



Os hidrogênios H₂ e H₆ são quimicamente equivalentes para todas as estruturas. Para **2, 3, 7, 8, 9, 16, 17 e 18** que apresentam metoxila ligada à posição 4, o sinal referente a esses hidrogênios deveria aparecer como dubleto, com *J* equivalente a acoplamento *orto*. Porém, isso ocorre somente para **2, 7, 8, 16, 17 e 18** que apresentam *J* = 8,76 Hz (**2, 7, 16 e 17**), 8,7 Hz (**18**) e 8,4 Hz (**8**). Para **3 e 9**, o sinal para os referidos hidrogênios aparece sobreposto a outros sinais, em um multipletto. Das substâncias que não apresentam metoxila na estrutura (**1, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14 e 15**), **14 e 15** apresentam o sinal referente aos hidrogênios H₂ e H₆ como um dupletto de dupletto, com *J* equivalente a acoplamento *orto* e *meta*. As demais apresentam um multipletto.

Com relação aos hidrogênios H₃ e H₅, para as estruturas que possuem metoxila no anel B (**2, 3, 7, 8, 9, 16, 17 e 18**), os valores de δ encontram-se em um valor médio de 6,89 ppm, com *J* médio de 8,7 Hz. Os deslocamentos químicos apresentam-se abaixo daqueles referentes às substâncias sem metoxila (**1, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14 e 15**), que possuem um deslocamento médio de 7,36 ppm. Dentre esses últimos, somente **4** apresenta triplete, sendo que os demais possuem seus sinais sobrepostos.

As substâncias com estruturas que apresentam H₄, hidrogênio ligado à posição 4, (**1, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14 e 15**), exibem para esse hidrogênio, um multipletto, que apresenta um valor médio de 7,43 ppm.

Os sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos do anel A devem ser discutidos separadamente para as substâncias **1 a 9**, que apresentam um anel benzeno, e para **11 a 18**, que possuem anéis heterociclos.

Para as substâncias **1 a 9**, os hidrogênios das posições 2' e 6' são quimicamente equivalentes, exibindo o mesmo valor de deslocamento químico, exceto para **3**. A substância **3** apresenta uma metoxila ligada à posição 5' do anel, o que torna os H_{2'} e H_{6'} quimicamente distintos, e os mesmos apresentam sinais diferentes no espectro: H_{6'} se apresenta como dupletto de dupletto, pois acopla com o H_{2'} e H_{4'}, e H_{2'} tem seu sinal sobreposto em um multipletto em 7,58 ppm. Para **1, 2, 4 e 7**, os sinais aparecem como multipletto, com um valor médio de 8,04 ppm, enquanto para **5, 6, 8 e 9**, aparecem dupletos, com δ médio de 7,92 ppm e *J* médio de 8,47 Hz.

Tabela 7 – Valores de δ_H (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento (Hz) referente às substâncias 1 a 9

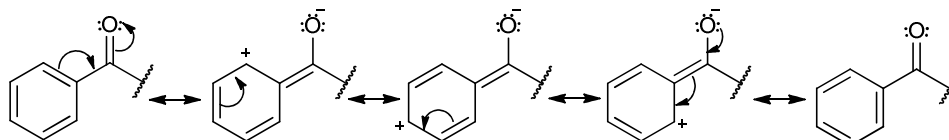
Substância	H $_{\alpha}$	H $_{\beta}$	H $_2$ e H $_6$	H $_3$ e H $_5$	H $_4$	H $_2'$ e H $_6'$	H $_3'$ e H $_5'$	H $_4'$
1	7,63 (d)	7,86 (d)	7,54 (m)	7,54 (m)	7,54 (m)	8,03 (m)	7,54 (m)	7,54 (m)
	$J = 14,7$	$J = 15,75$	–	–	–	–	–	–
2	7,45 (d)	7,82 (d)	7,61 (d)	6,95 (d)	–	8,01 (m)	7,53 (m)	7,53 (m)
	$J = 15,66$	$J = 15,66$	$J = 8,76$	$J = 8,73$	–	–	–	–
3	7,40 (d)	7,80 (d)	7,58 (m)	6,94 (d)	–	H $_6'$: 7,13 (dd)	H $_3'$	7,58 (m)
	$J = 15,6$	$J = 15,63$	–	$J = 8,67$	–	H $_2'$: 7,58 (m)	7,40 (m)	–
4	7,51 (d)	7,83 (d)	7,65 (m)	7,18 (t)	7,43 (m)	8,07 (m)	7,43 (t)	–
	$J = 15,66$	$J = 15,66$	–	–	–	–	–	–
5	7,49 (d)	7,83 (d)	7,66 (m)	7,47 (m)	7,47 (m)	7,97 (d)	7,47 (m)	–
	$J = 15,63$	$J = 15,69$	–	–	–	$J = 8,49$	–	–
6	7,48 (d)	7,82 (d)	7,65 (m)	7,43 (m)	7,43 (m)	7,90 (d)	7,65 (m)	–
	$J = 15,84$	$J = 15,72$	–	–	–	$J = 8,46$	–	–
7	7,39 (d)	7,80 (d)	7,61 (d)	6,95 (d)	–	8,04 (m)	7,17 (t)	–
	$J = 15,57$	$J = 15,6$	$J = 8,76$	$J = 8,76$	–	–	–	–
8	7,37 (d)	7,79 (d)	7,47 (d)	6,94 (d)	–	7,96 (d)	7,60 (d)	–
	$J = 15,57$	$J = 15,6$	$J = 8,4$	$J = 8,64$	–	$J = 8,43$	$J = 8,73$	–
9	7,36 (d)	7,80 (d)	7,62 (m)	6,95 (d)	–	7,88 (d)	7,62 (m)	–
	$J = 15,6$	$J = 15,6$	–	$J = 8,73$	–	$J = 8,52$	–	–

Tabela 8 – Valores de δ_H (ppm), multiplicidade e constante de acoplamento (Hz) referente às substâncias **10** a **18**

Substância	H _{α}	H _{β}	H ₂ e H ₆	H ₃ e H ₅	H ₄	H _{2'}	H _{3'}	H _{4'}
10	7,39 (d)	7,86 (d)	7,65 (m)	7,44 (m)	7,44 (m)	7,15 (d)	6,37 (m)	7,11 (d)
	$J = 15,87$	$J = 15,72$				$J = 2,55$	$J = 3,96$ e $2,28$	$J = 2,19$
11	7,39 (d)	7,53 (d)	7,62 (m)	7,38 (m)	7,38 (m)	–	6,40 (s)	–
	$J = 15,54$	$J = 15,78$						
12	7,43 (d)	7,86 (d)	7,67 (m)	7,43 (m)	7,43 (m)	7,86 (m)	7,19 (m)	7,67 (m)
	$J = 15,57$	$J = 14,94$						
13	7,32 (d)	7,85 (d)	7,63 (m)	7,45 (m)	7,45 (m)	7,62 (d)	7,16 (d)	–
	$J = 15,57$	$J = 15,57$					$J = 4,02$	
14	7,30 (d)	7,74 (d)	7,54 (dd)	7,32 (m)	7,32 (m)	7,59 (m)	–	7,18 (d)
	$J = 15,57$	$J = 15,6$	$J = 7,41$ e $3,57$					$J = 3,54$
15	7,35 (d)	7,80 (d)	7,63 (dd)	7,42 (m)	7,42 (m)	–	7,01 (d)	7,47 (d)
	$J = 15,45$	$J = 15,42$	$J = 7,5$ e $3,63$				$J = 4,92$	$J = 4,95$
16	7,19 (d)	7,61 (d)	7,47 (d)	6,83 (d)	–	7,00 (q)	6,09 (q)	6,76 (s)
	$J = 15,69$	$J = 15,57$	$J = 8,76$	$J = 8,7$		$J = 4,08$ e $1,5$	$J = 4,08$ e $2,49$	
17	7,23 (d)	7,76 (d)	7,59 (d)	6,94 (d)	–	–	6,99 (d)	7,45 (d)
	$J = 15,33$	$J = 15,33$	$J = 8,76$	$J = 8,73$			$J = 4,92$	$J = 4,92$
18	7,27 (d)	7,80 (d)	7,60 (d)	6,93 (d)	–	7,66 (s)	–	7,27 (s)
	$J = 15,42$	$J = 15,51$	$J = 8,7$	$J = 8,73$				

As posições 2' e 6' de **1** a **9** são as mais desprotegidas (exceto para **3**), pois as estruturas dos híbridos de ressonância indicam uma redução de densidade eletrônica (Figura 105). Um efeito adicional de anisotropia provocado pela presença da carbonila desloca o valor de δ para próximo de 8 ppm.

Figura 105 – Estruturas de ressonância representando a deslocalização de carga e deficiência eletrônica nos carbonos 2', 4' e 6'



As substâncias **4** e **7**, por apresentarem um substituinte na posição 4', deveriam apresentar um duplete com acoplamento *orto* para os H_{2'} e H_{6'}, como acontece com as estruturas **5**, **6**, **8** e **9**. Porém, existe acoplamento entre flúor e hidrogênio e o sinal é desdobrado pela presença do átomo de flúor. O ¹⁹F apresenta *spin* de 1/2. O desdobramento não ocorre para os demais halogênios.

Os hidrogênios H_{3'} e H_{5'}, que também são equivalentes, aparecem no espectro como um multiplete, devido à sobreposição de sinais, exceto para **7**, que apresenta triplete, devido ao acoplamento com F, e **8**, onde o sinal desdobra-se em um duplete com $J = 8,73$ Hz. O valor médio de δ encontra-se em 7,41 ppm.

Na estrutura **8**, tanto o grupo metoxila quanto o átomo de cloro doam densidade eletrônica por meio de ressonância. Porém, a sobreposição entre os orbitais 2*p* do carbono e 2*p* do oxigênio é mais efetiva do que a conjugação entre os orbitais 2*p* do carbono e 3*p* do cloro. Assim, o efeito predominante que influencia o valor de δ para os hidrogênios do anel A será o efeito indutivo retirador de densidade eletrônica, devido ao fato de que a eletronegatividade do cloro ser maior do que a do carbono. O efeito predominante no anel B será a deslocalização de densidade eletrônica, promovida pela doação de elétrons por parte do oxigênio. Sendo assim, os hidrogênios do anel B, onde está presente o grupo metoxila, ficam mais blindados contra o campo magnético, e apresentam valores de δ menores, em relação aos hidrogênios do anel A (CLAYDEN *et al.*, 2001) (Figuras 106 e 107, pág. 87).

Figura 106 – Estruturas de ressonância representando o efeito mesomérico doador do átomo de cloro

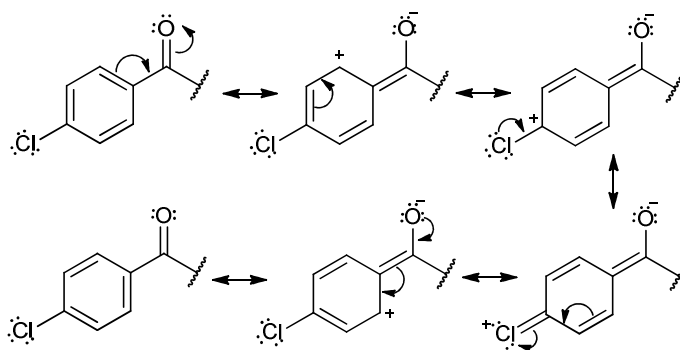
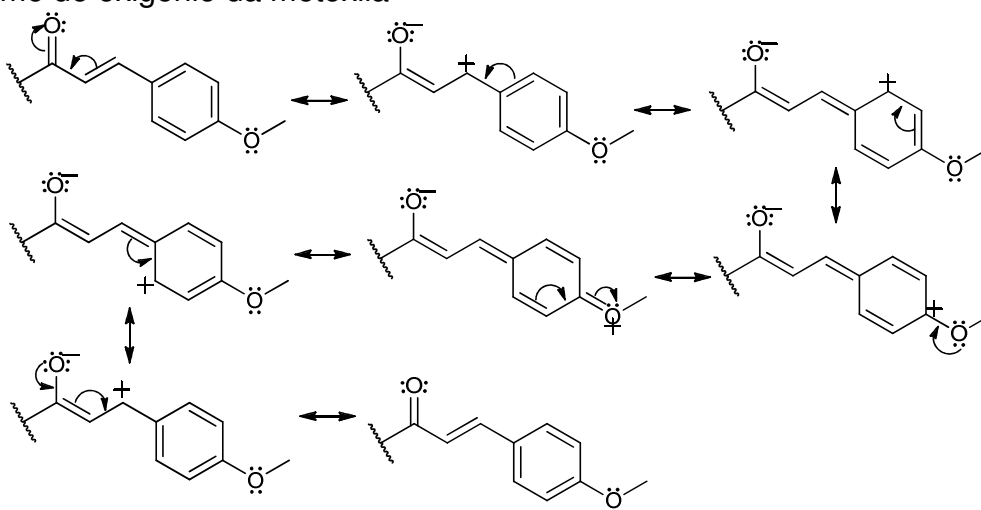


Figura 107 – Estruturas de ressonância representando o efeito mesomérico doador do átomo de oxigênio da metoxila



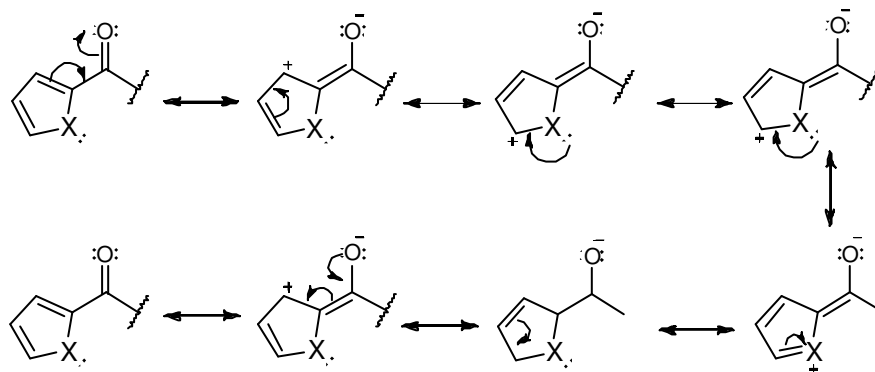
Em **9**, os hidrogênios $H_{3'}$ e $H_{5'}$ são equivalentes. Diferentemente de **8**, em **9** o átomo de bromo é menos eletronegativo que o cloro e o sinal dos $H_{3'}$ e $H_{5'}$ fica sobreposto ao sinal de H_2 e H_6 , que aparece como um multipletto entre 7,65 – 7,59 ppm, confirmada pela integração do sinal para quatro hidrogênios. A substância **3** possui metoxila na posição 5'; o sinal referente ao $H_{3'}$ encontra-se sobreposto.

As substâncias que apresentam o $H_{4'}$, (**1**, **2** e **3**), possuem o sinal referente a esse hidrogênio sobreposto. As que apresentam metoxila na estrutura apresentam sinais em 3,86 ppm, referente aos hidrogênios ligados ao carbono da metoxila.

Para os análogos heterocíclicos, **11** a **18**, existem três hidrogênios quimicamente distintos: $H_{2'}$, $H_{3'}$ e $H_{4'}$. Como mostra a Figura 108, pág. 88, as posições mais desprotegidas do anel A nessas substâncias são 2' e 4', pois, com a ressonância da densidade eletrônica, essas posições tornam-se eletronicamente

deficientes. O H_2 apresenta ainda um efeito adicional de anisotropia, provocado pela presença da carbonila.

Figura 108 – Estruturas de ressonância representando a deslocalização de densidade eletrônica nos compostos heterocíclicos, onde X é um átomo de nitrogênio ou de enxofre



Os valores de deslocamento químico são maiores para as estruturas que possuem átomo de enxofre no sistema heterocíclico. Isso pode ser justificado pelo fato de que a doação de densidade eletrônica para o sistema aromático é mais efetiva quando o átomo do sistema aromático é o nitrogênio, pois os orbitais p da camada 2 irão se superpor mais eficazmente com os orbitais do carbono, em comparação com os orbitais p da camada 3, como é o caso do átomo de enxofre. A menor eficiência de doação de densidade eletrônica por parte do átomo de enxofre torna o anel A mais deficiente de elétrons, e isso causa menor blindagem dos hidrogênios, o que desloca δ para valores mais altos.

Os espectros de RMN de ^{13}C (Figuras 109 e 110 da pág. 89; 111 e 112 da pág. 90; 113 e 114 da pág. 91; 115 e 116 da pág. 92; 117 e 118 da pág. 93; 119 e 120 da pág. 94; 121 e 122 da pág. 95; 123 e 124 da pág. 96; 125 e 126 da pág. 97; 127 e 128 da pág. 98; 129 e 130 da pág. 99; 131 e 132 da pág. 100; 133 e 134 da pág. 101; 135 e 136 da pág. 102; 137 e 138 da pág. 103; 139 e 140 da pág. 104; 141 e 142 da pág. 105; 143 e 144 da pág. 106) apresentam valores de deslocamento químico que concordam com as estruturas sintetizadas.

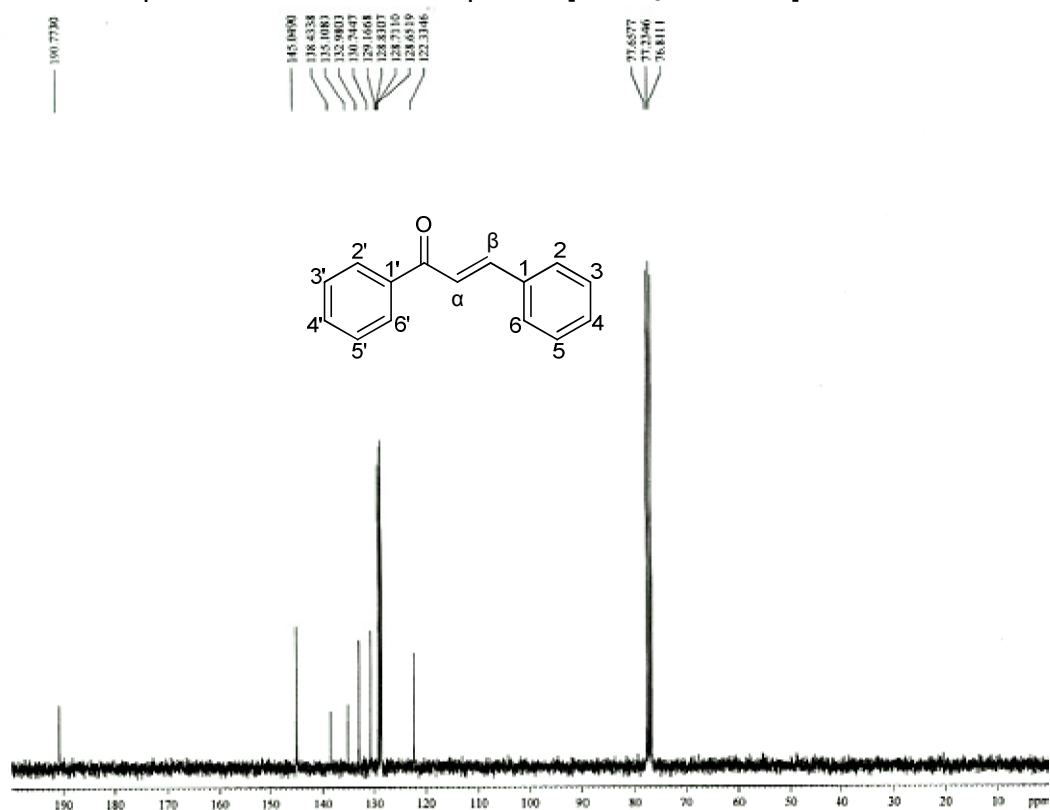
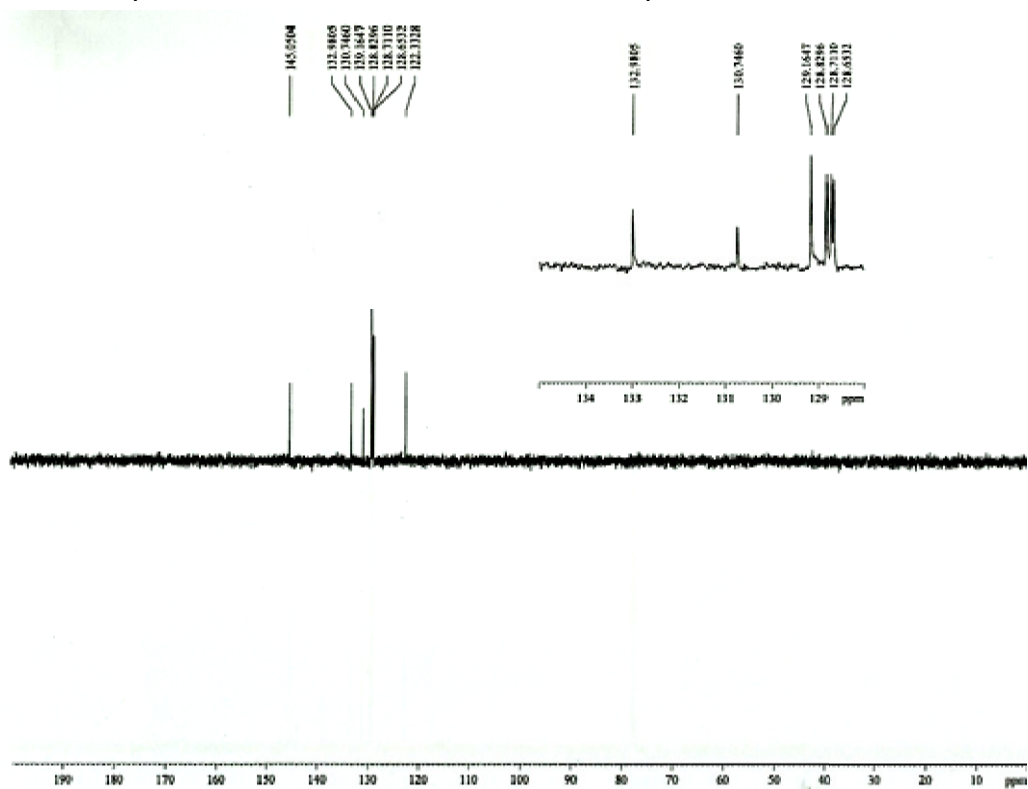
Figura 109 – Espectro de RMN de ^{13}C para **1** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 110 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **1**

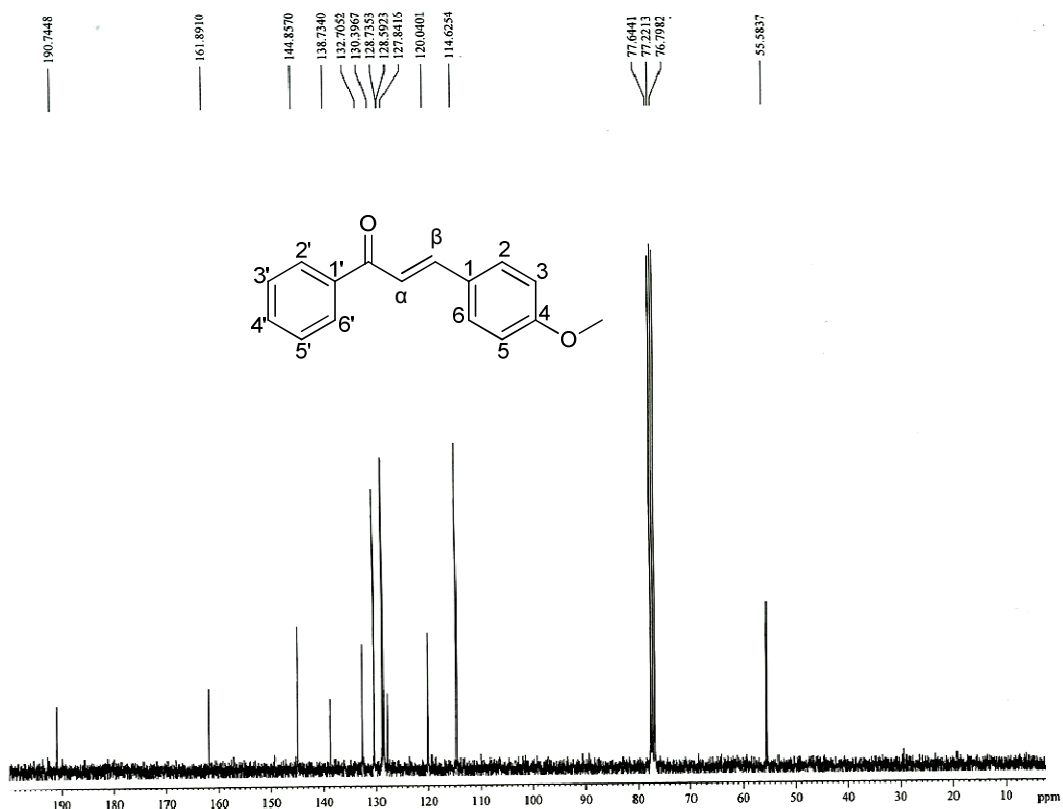
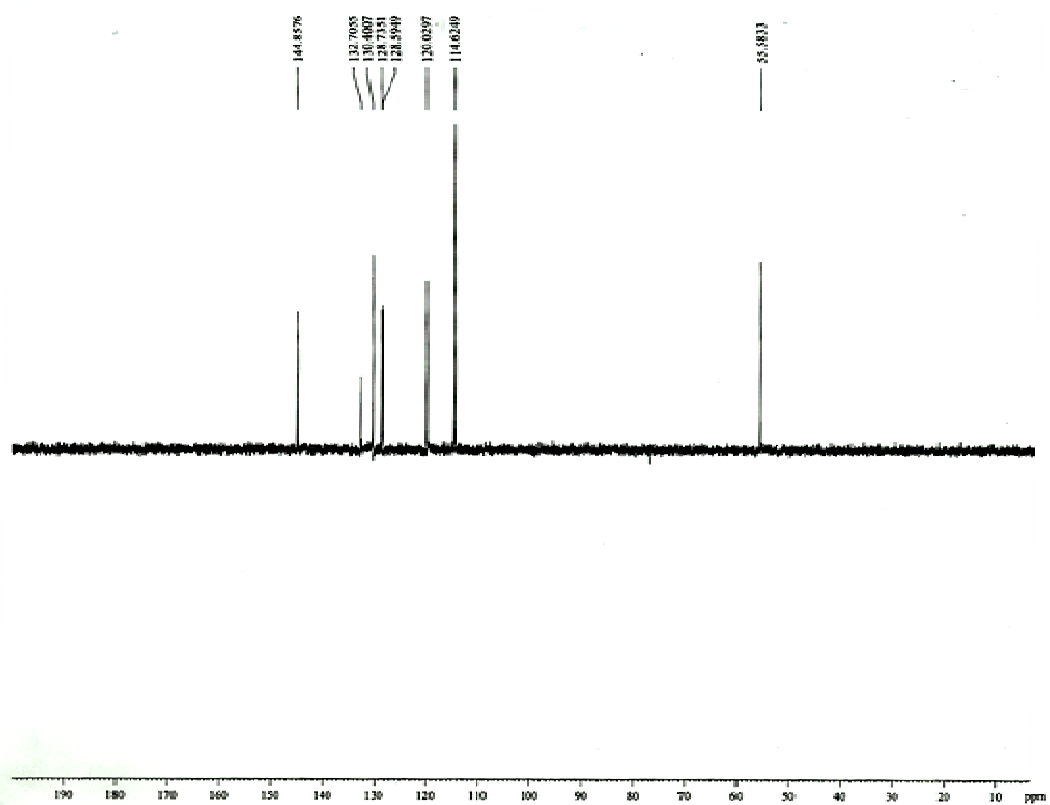
Figura 111 – Espectro de RMN de ^{13}C para **2** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 112 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **2**

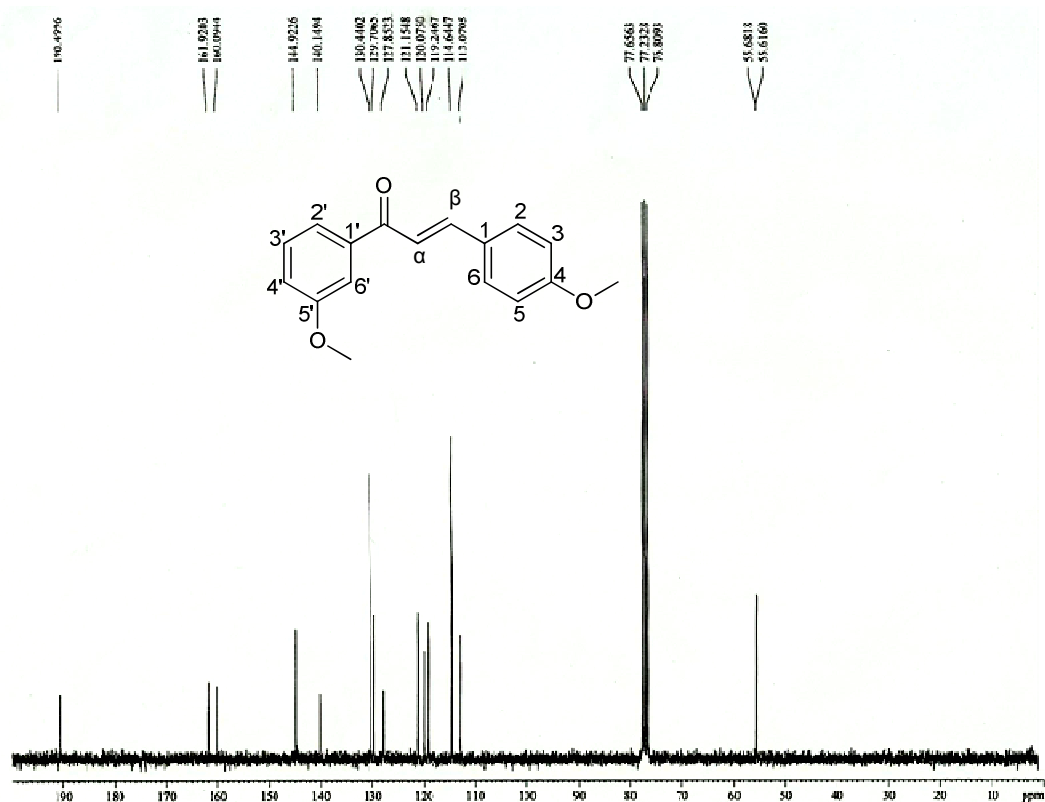
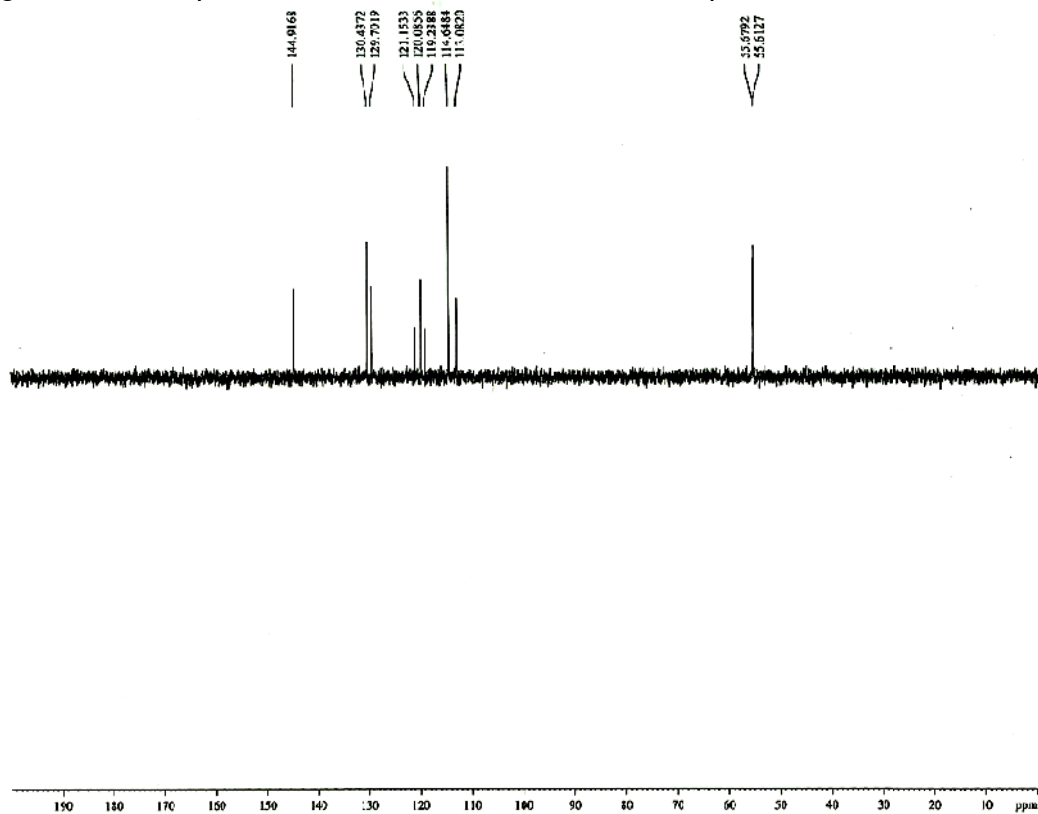
Figura 113 – Espectro de RMN de ^{13}C para **3** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 114 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **3**

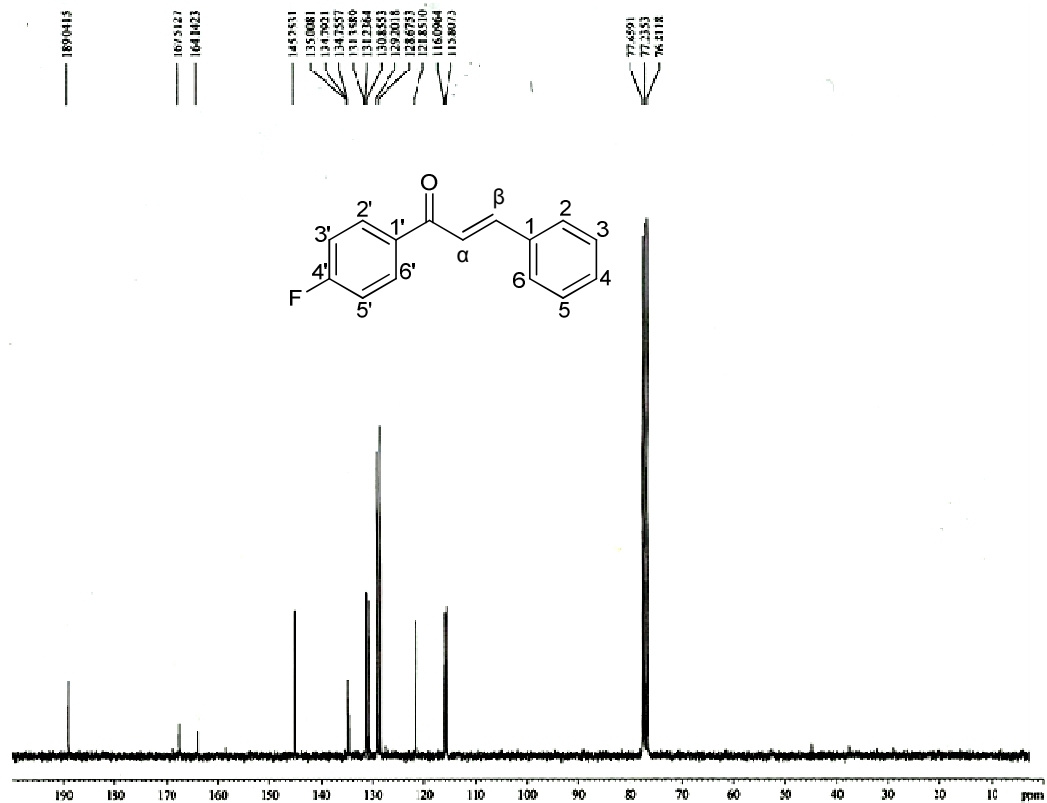
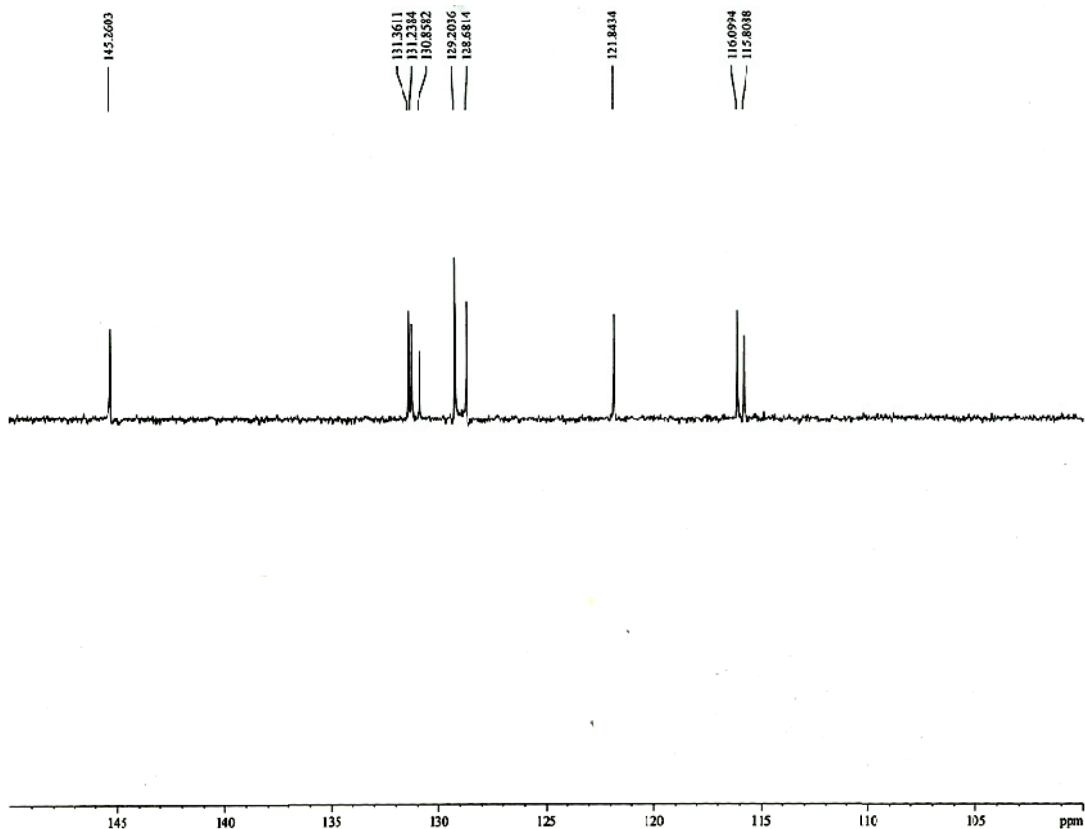
Figura 115 – Espectro de RMN de ^{13}C para 4 [CDCl₃, 75 MHz]Figura 116 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 4

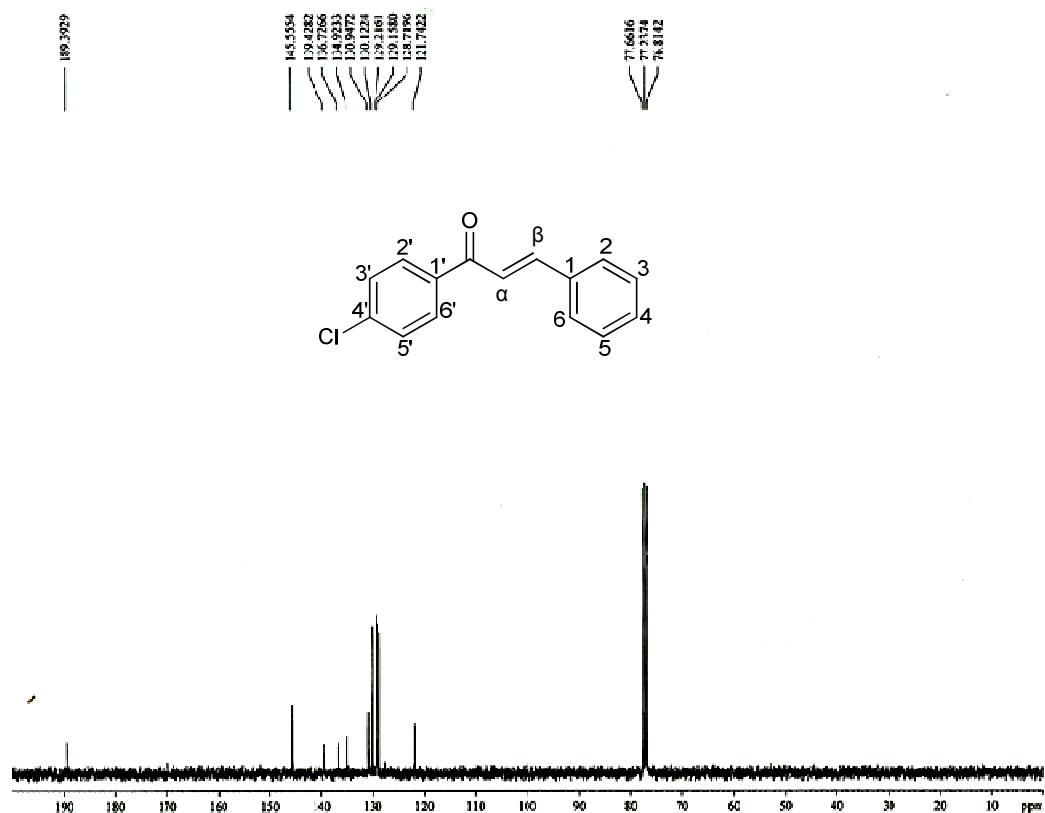
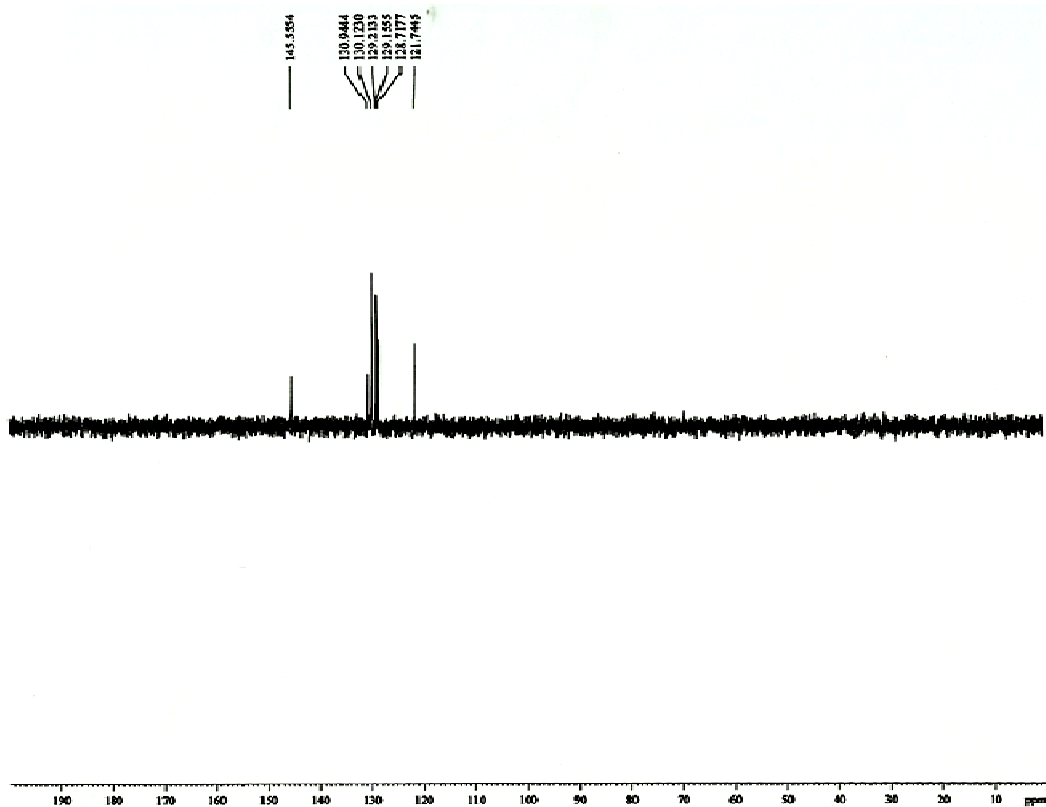
Figura 117 – Espectro de RMN de ^{13}C para **5** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 118 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **5**

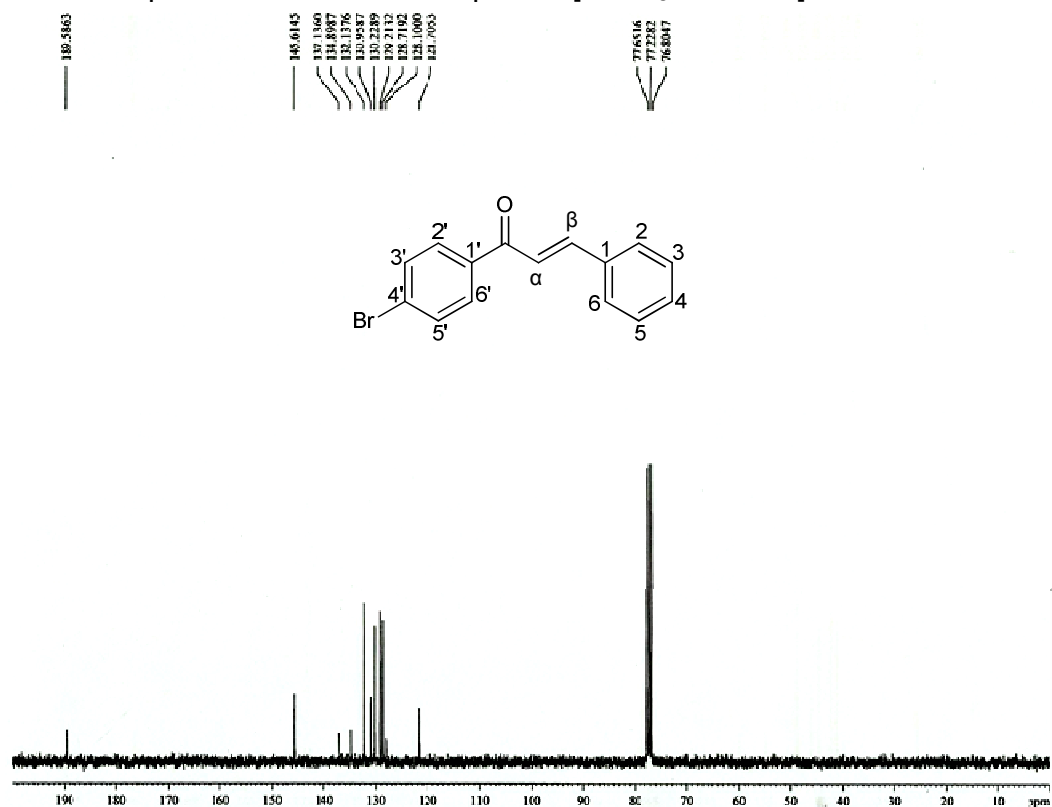
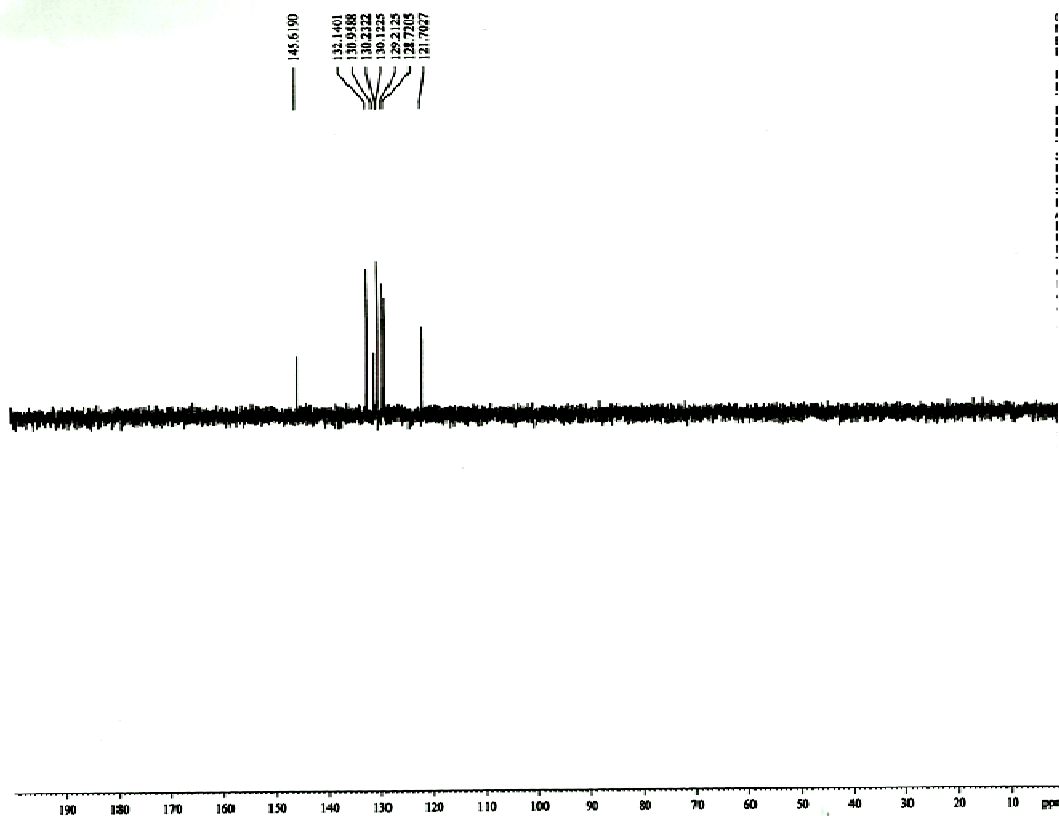
Figura 119 – Espectro de RMN de ^{13}C para **6** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 120 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **6**

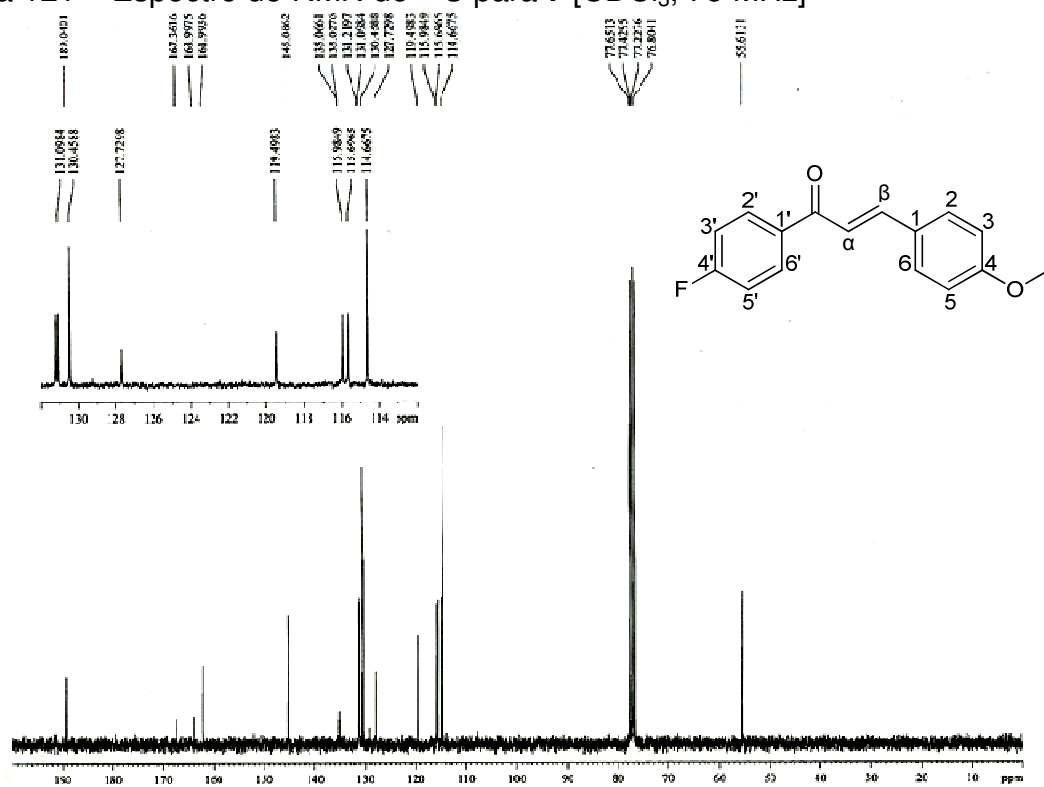
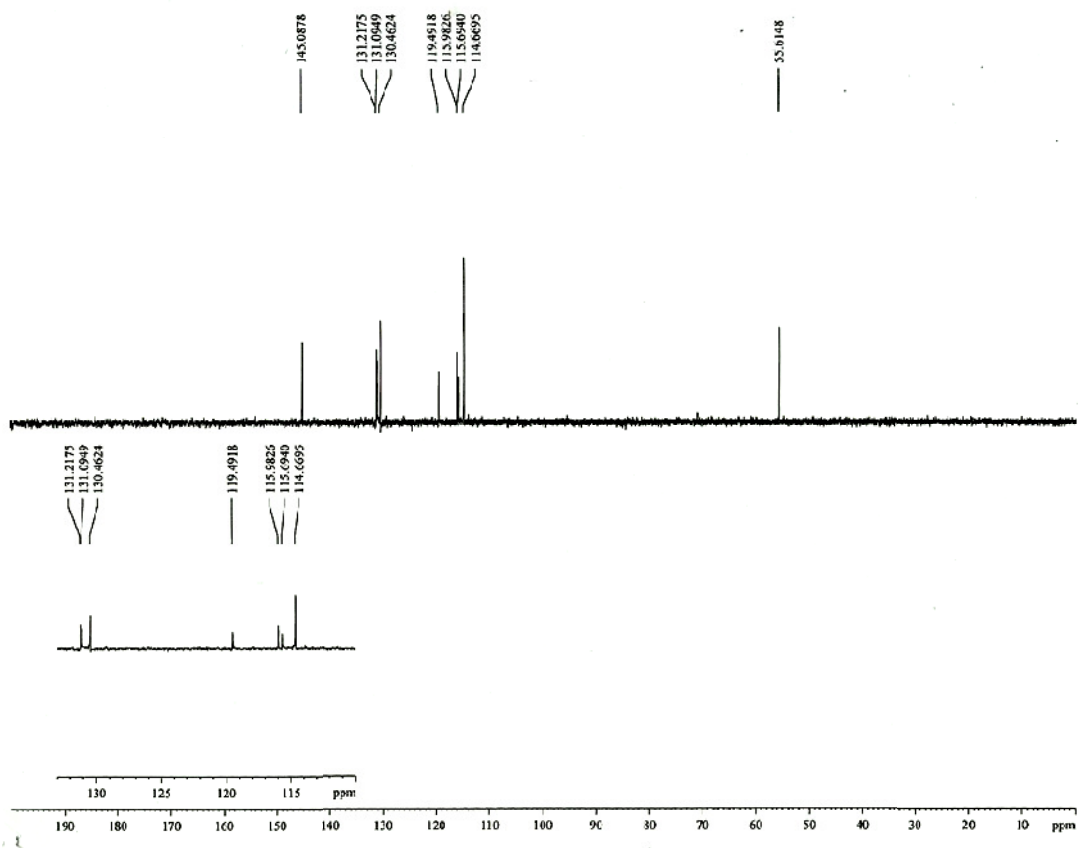
Figura 121 – Espectro de RMN de ^{13}C para 7 [CDCl₃, 75 MHz]Figura 122 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para 7

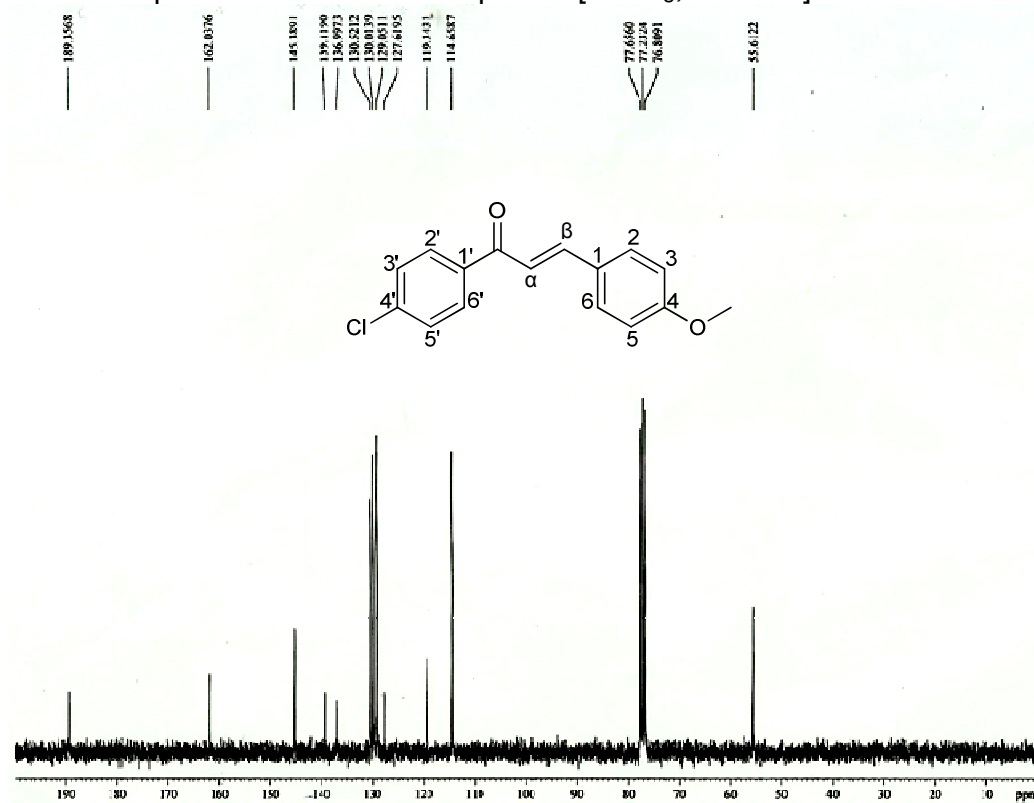
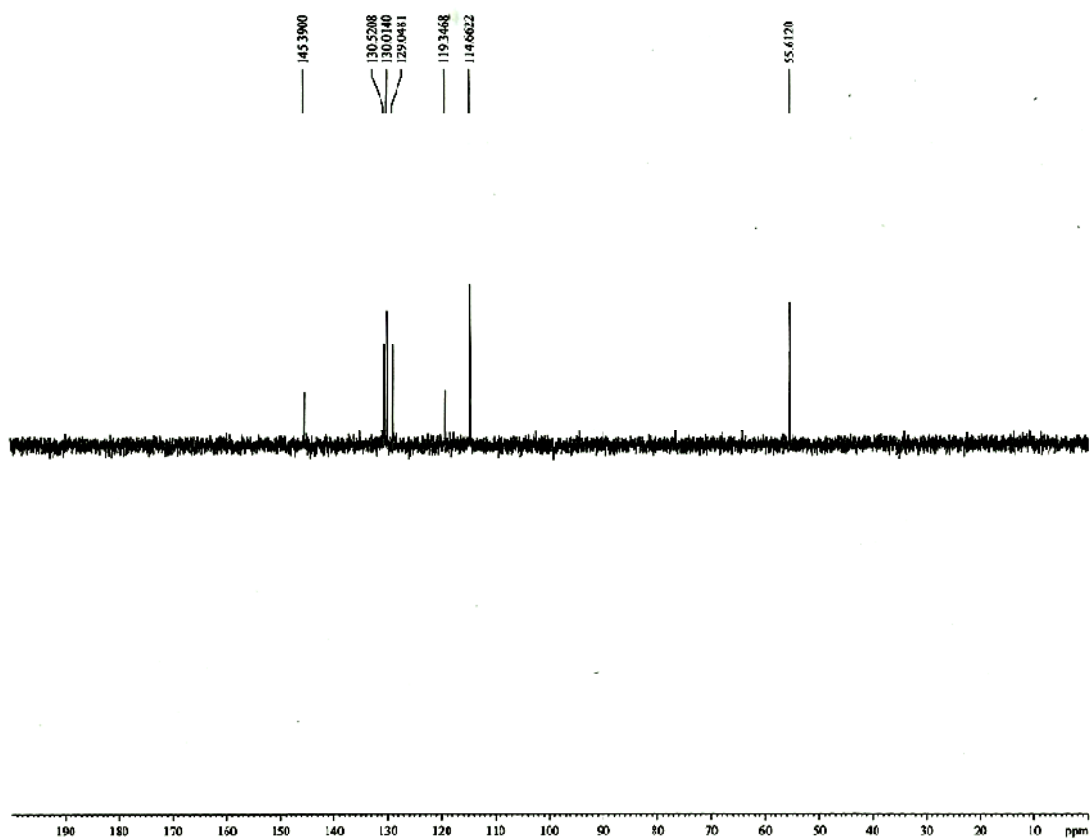
Figura 123 – Espectro de RMN de ^{13}C para **8** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 124 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **8**

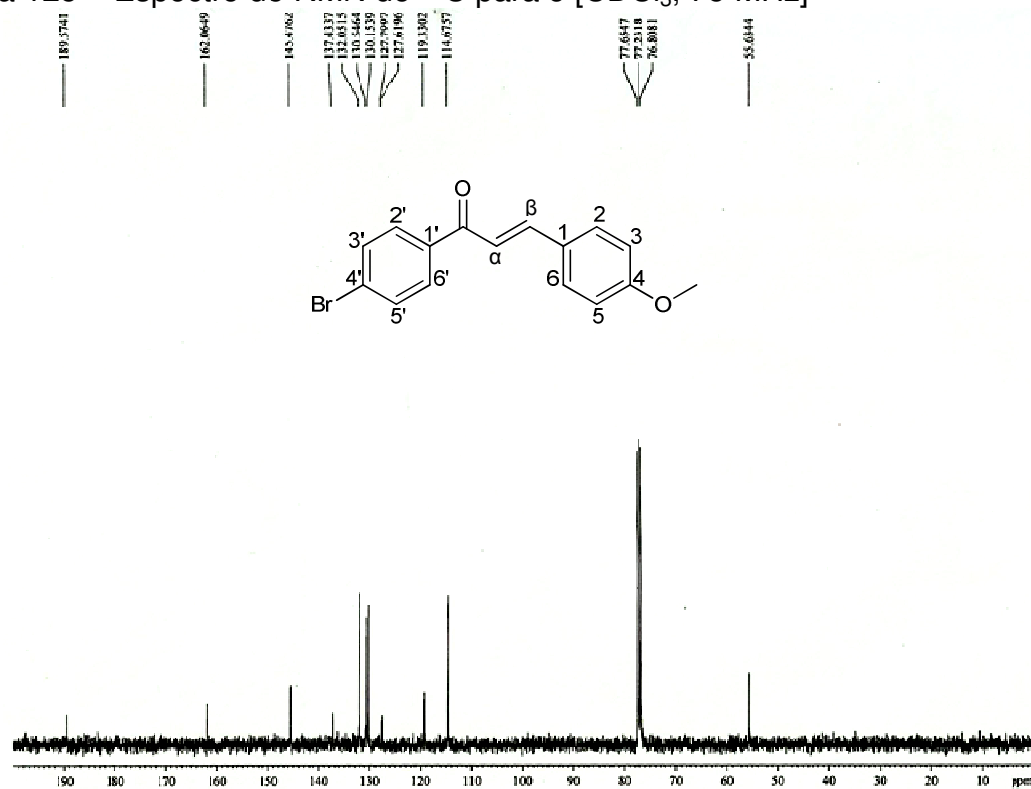
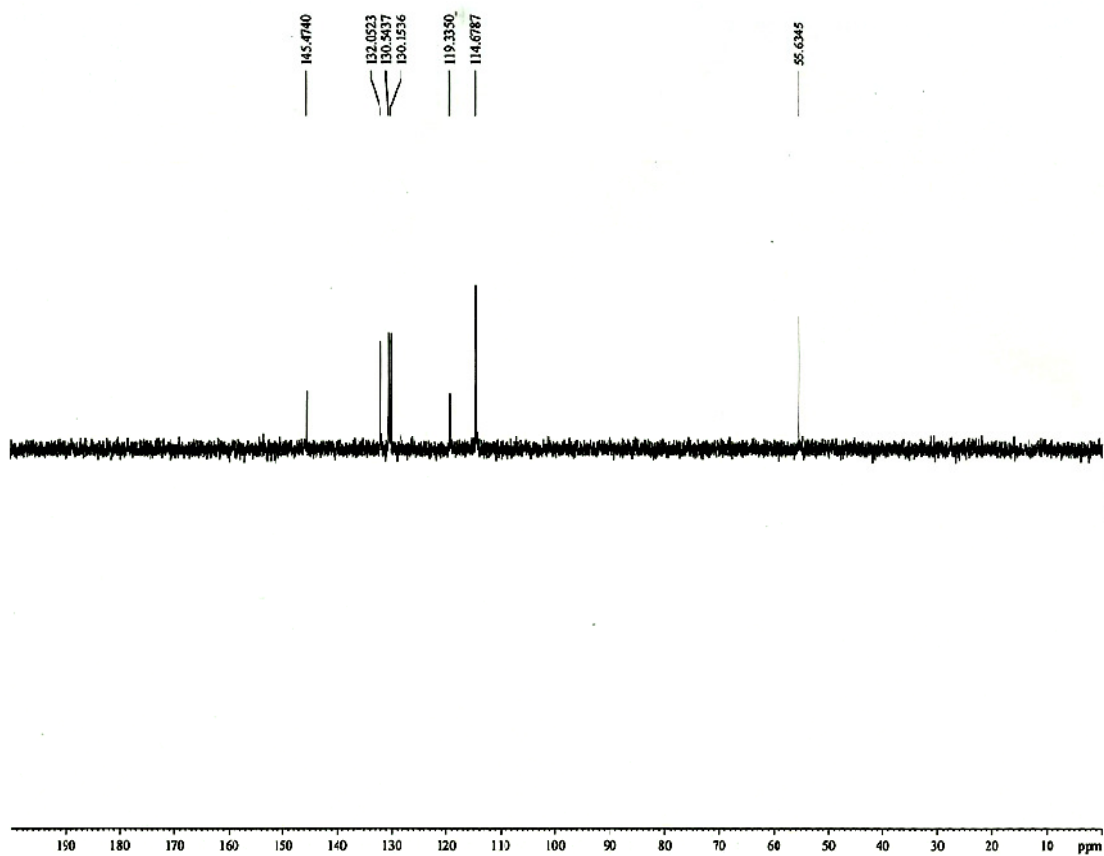
Figura 125 – Espectro de RMN de ^{13}C para **9** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 126 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **9**

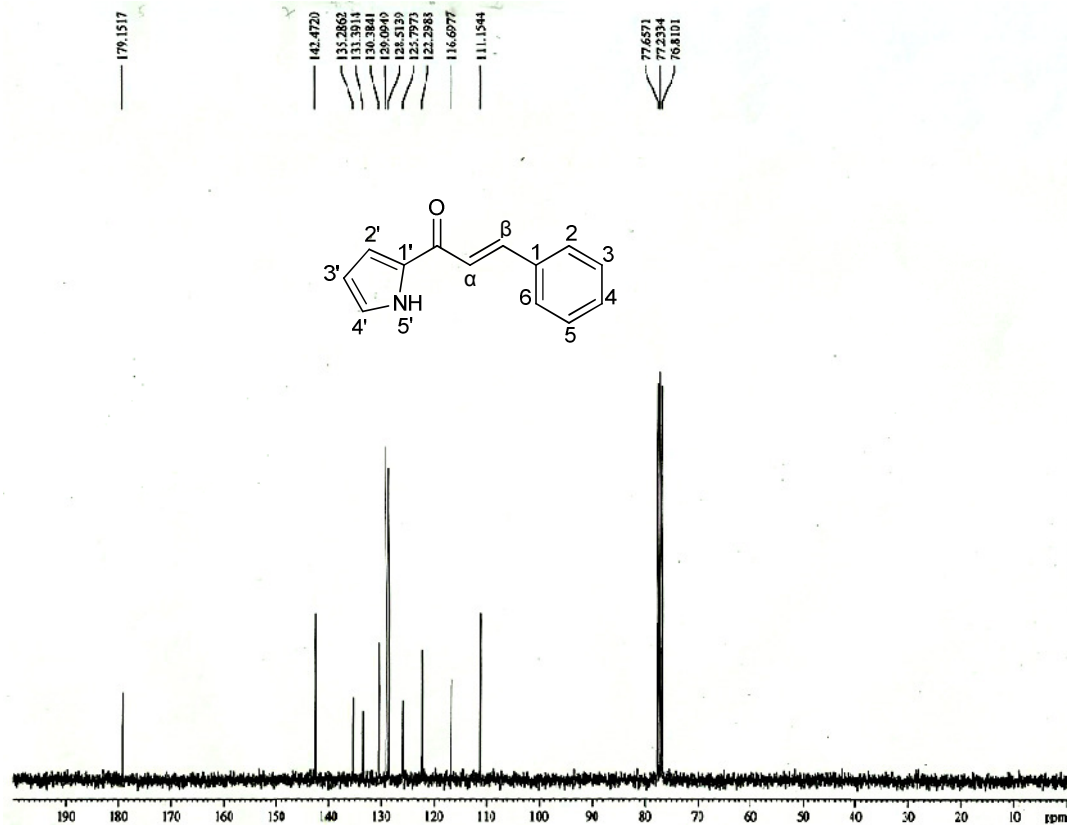
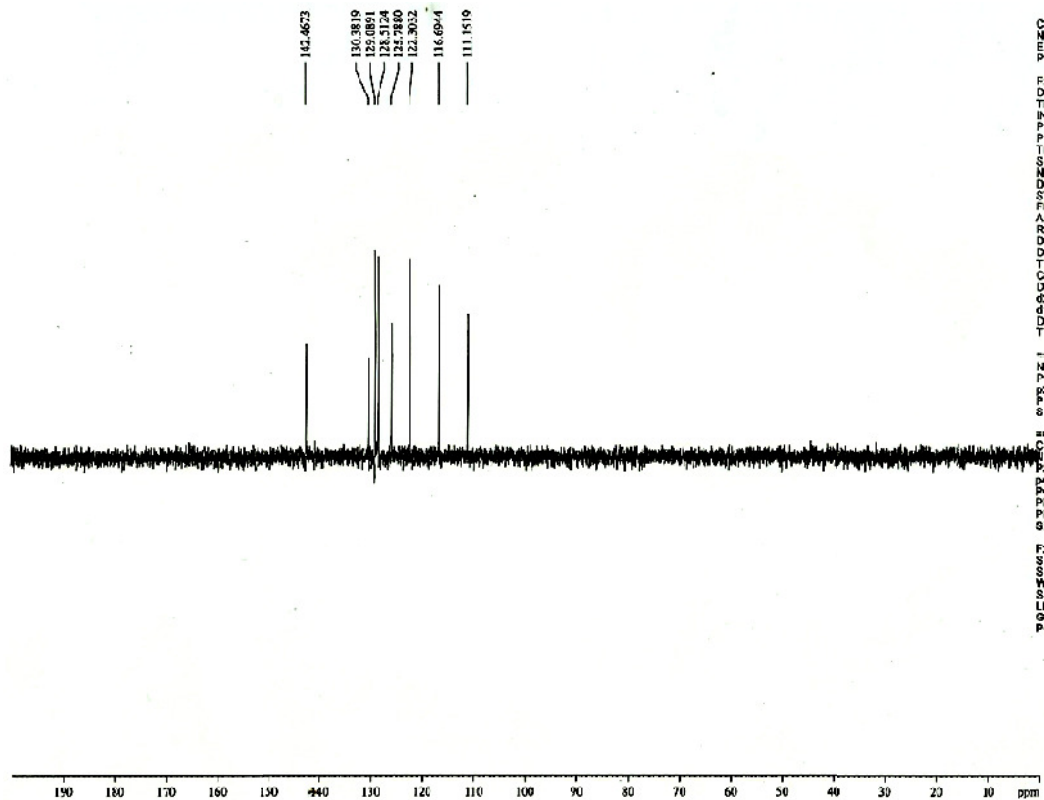
Figura 127 – Espectro de RMN de ^{13}C para **10** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 128 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **10**

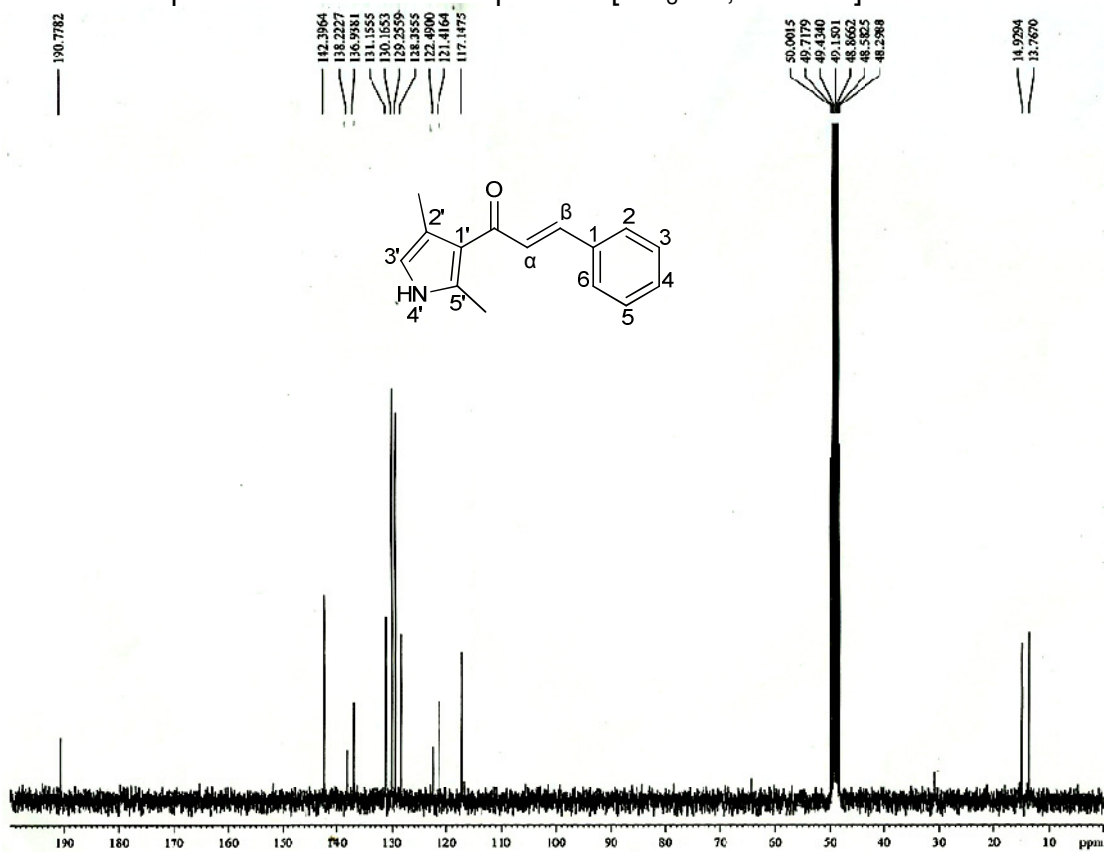
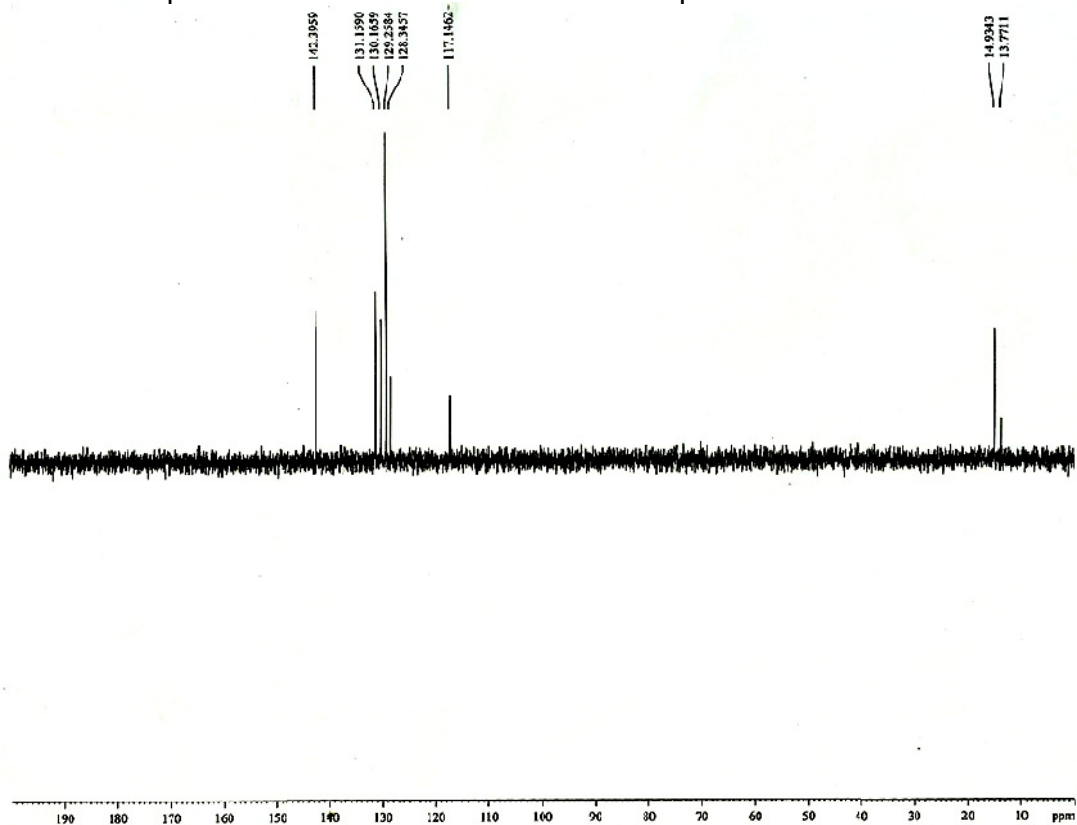
Figura 129 – Espectro de RMN de ^{13}C para **11** [CD_3OD , 75 MHz]Figura 130 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **11**

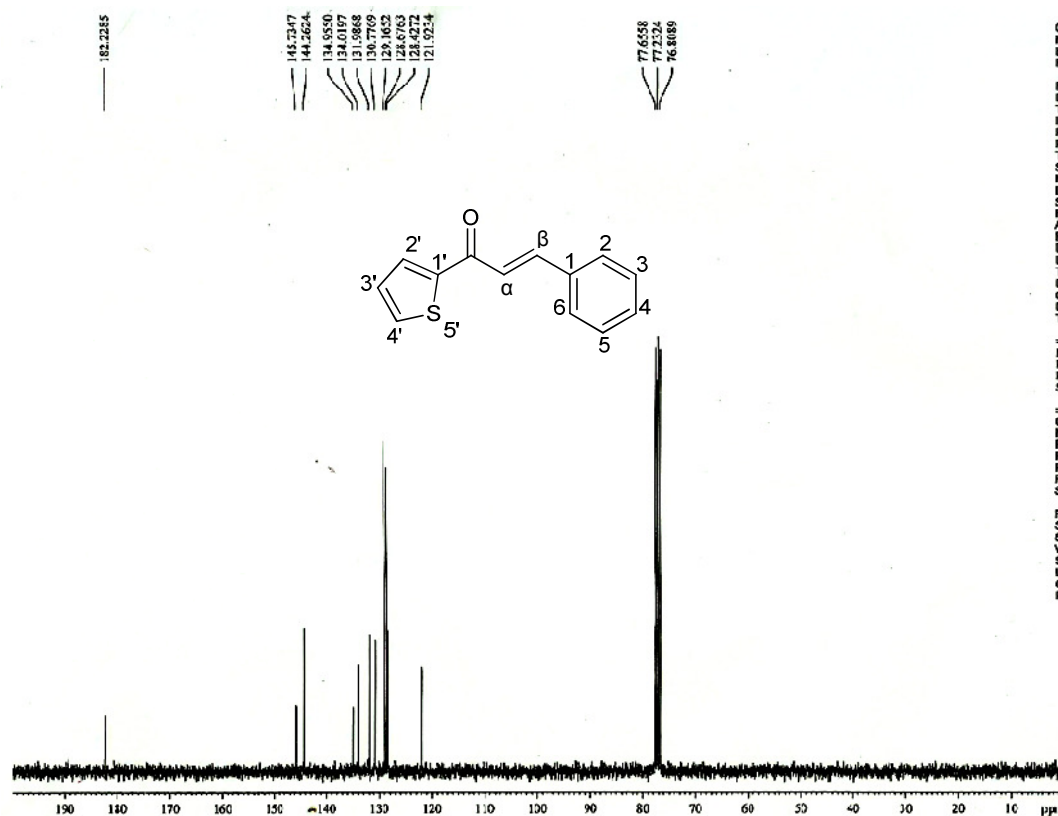
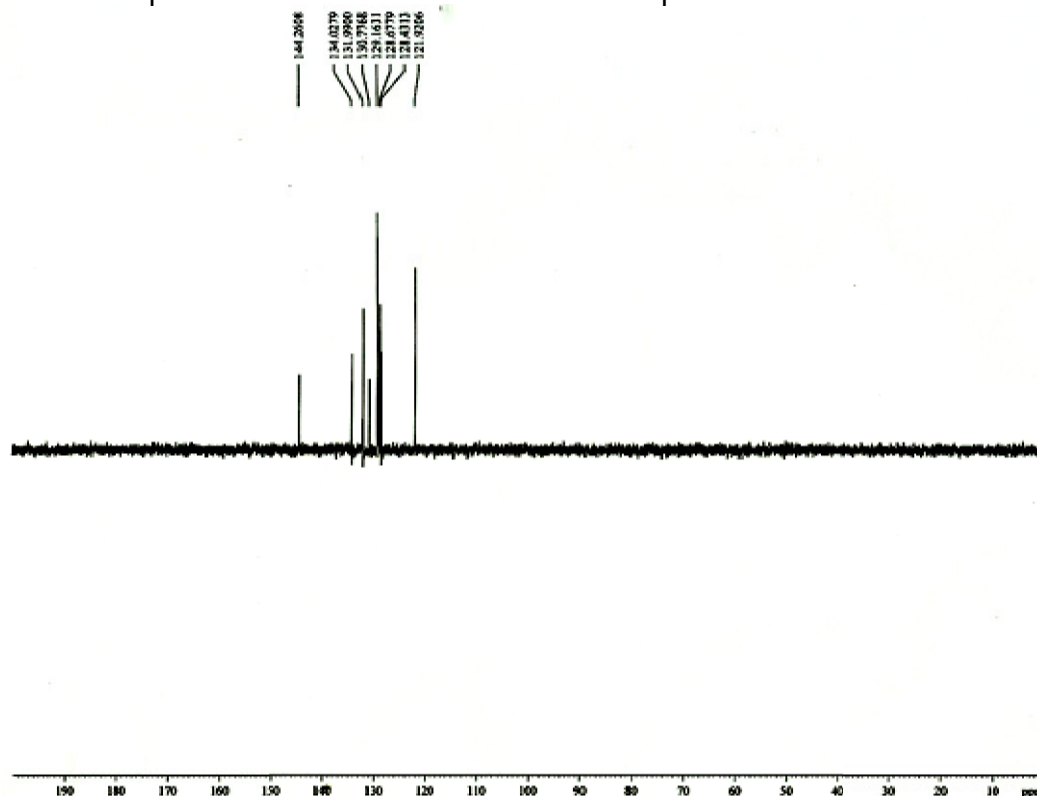
Figura 131 – Espectro de RMN de ^{13}C para **12** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 132 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **12**

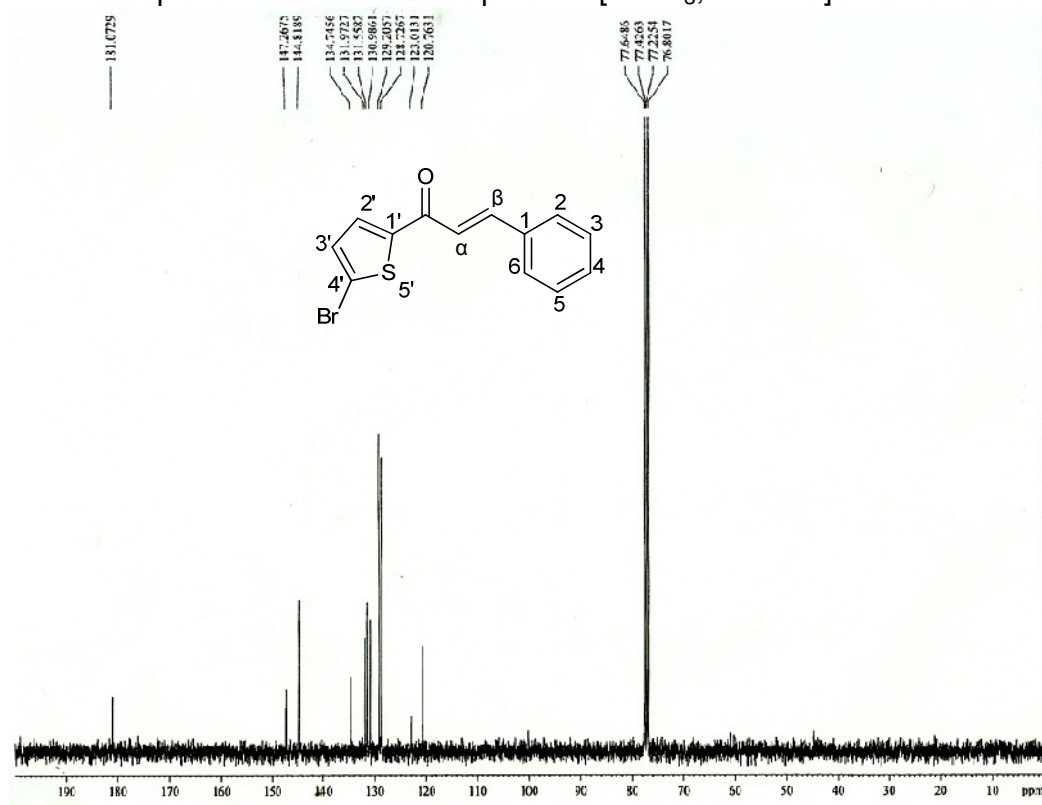
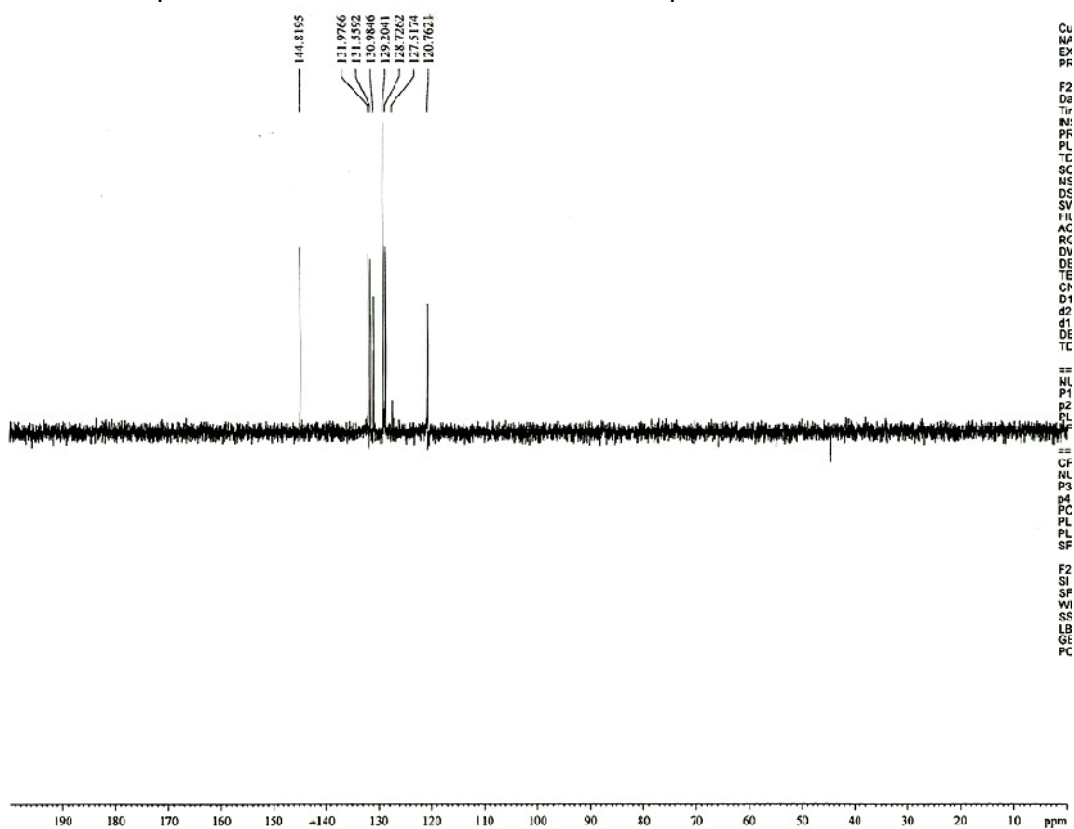
Figura 133 – Espectro de RMN de ^{13}C para **13** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 134 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **13**

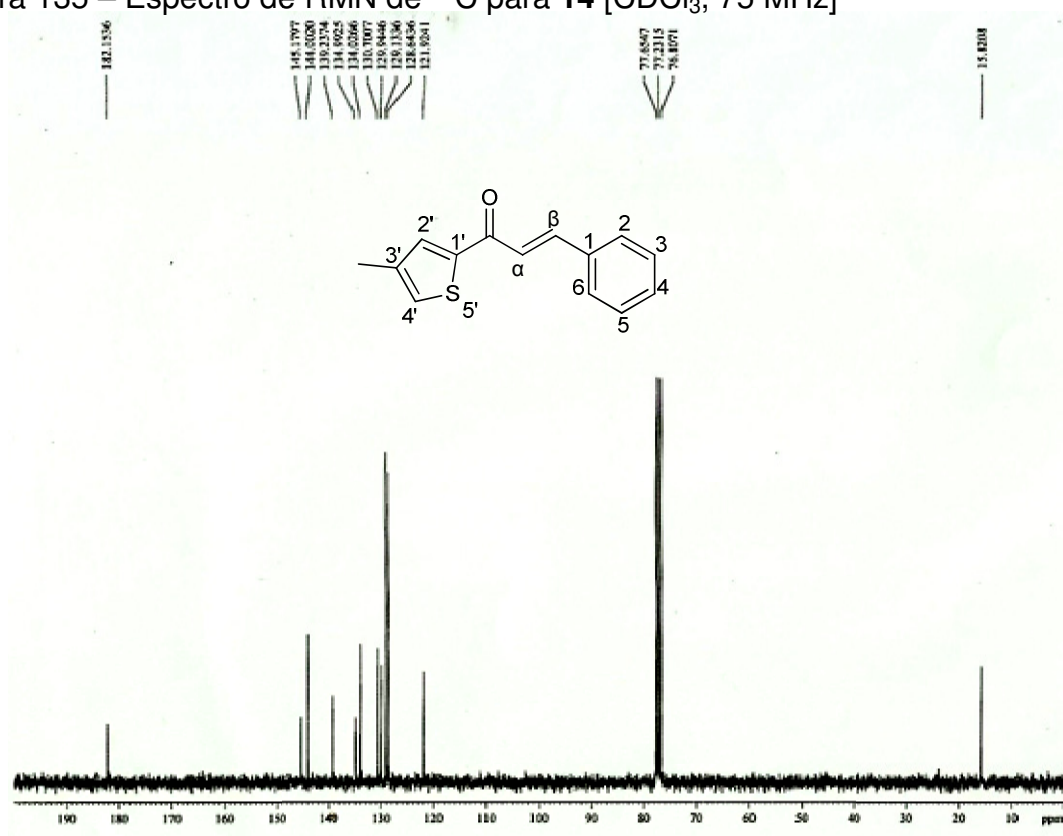
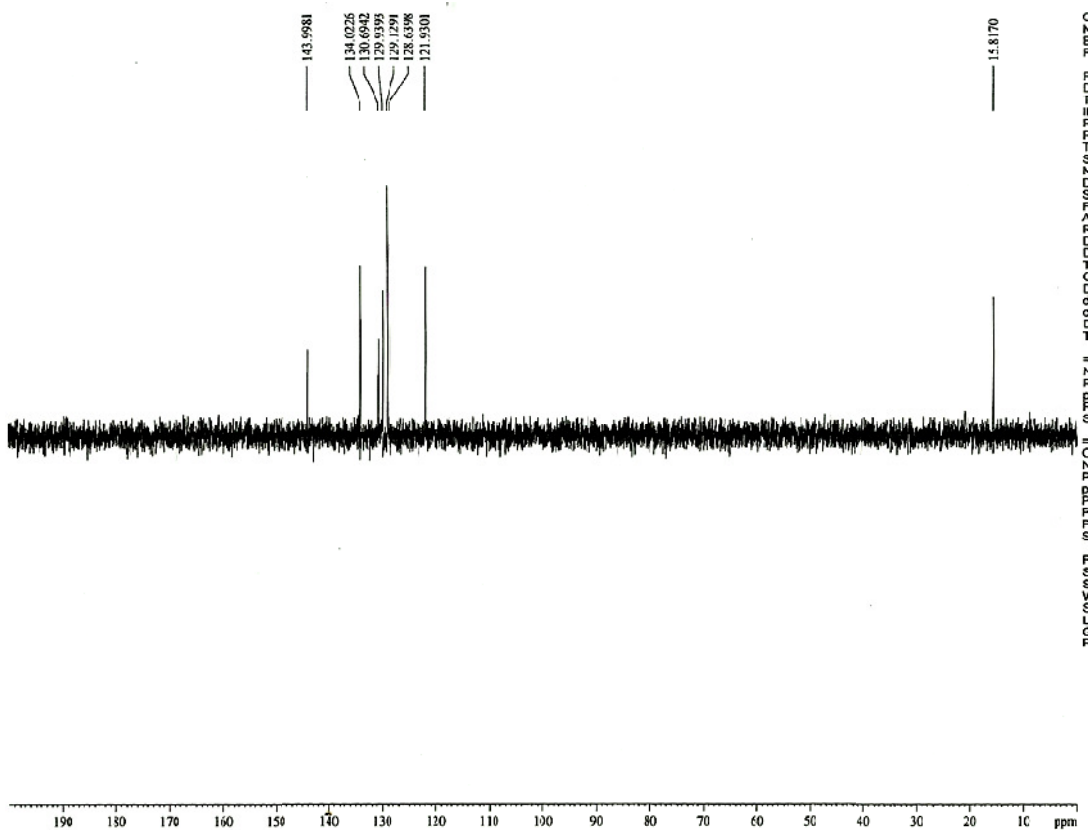
Figura 135 – Espectro de RMN de ^{13}C para **14** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 136 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **14**

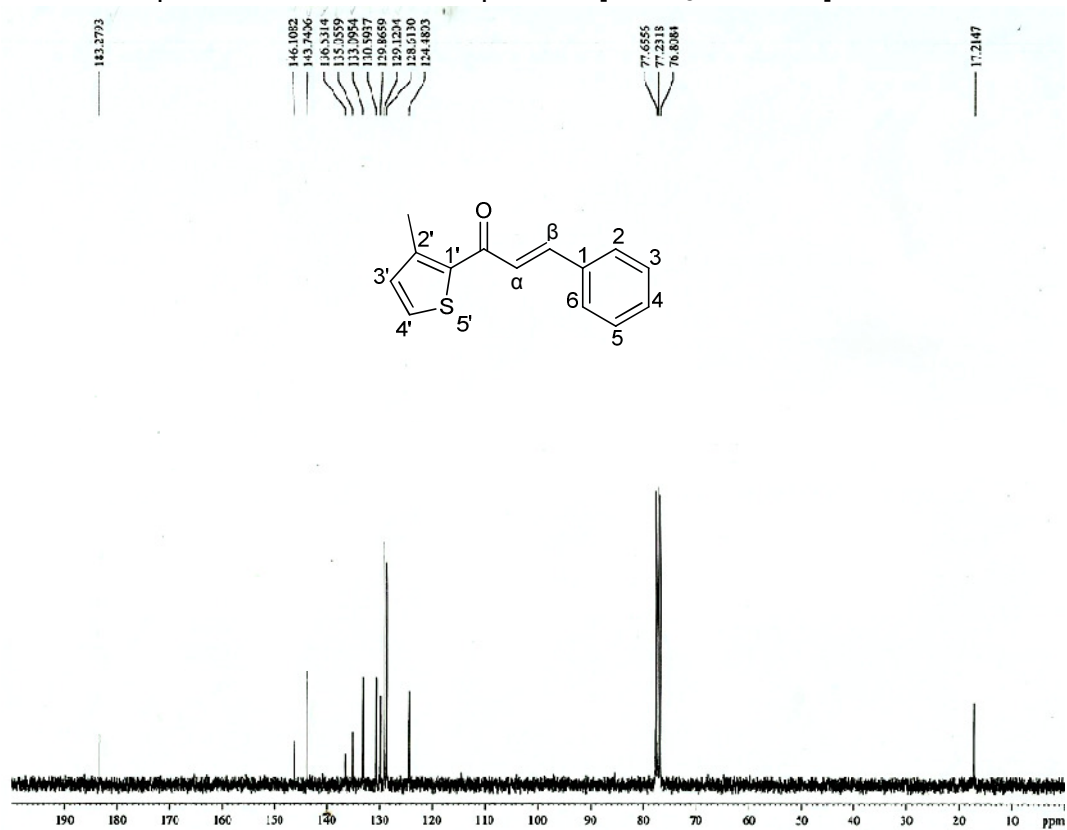
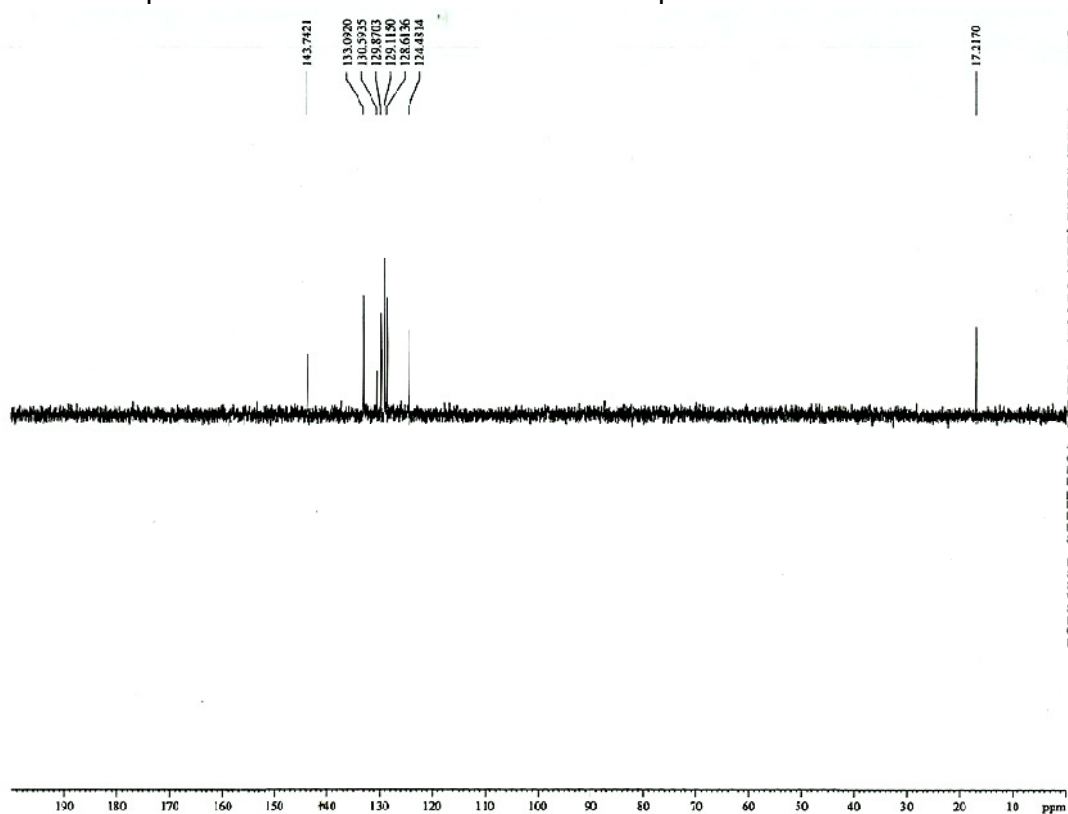
Figura 137 – Espectro de RMN de ^{13}C para **15** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 138 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **15**

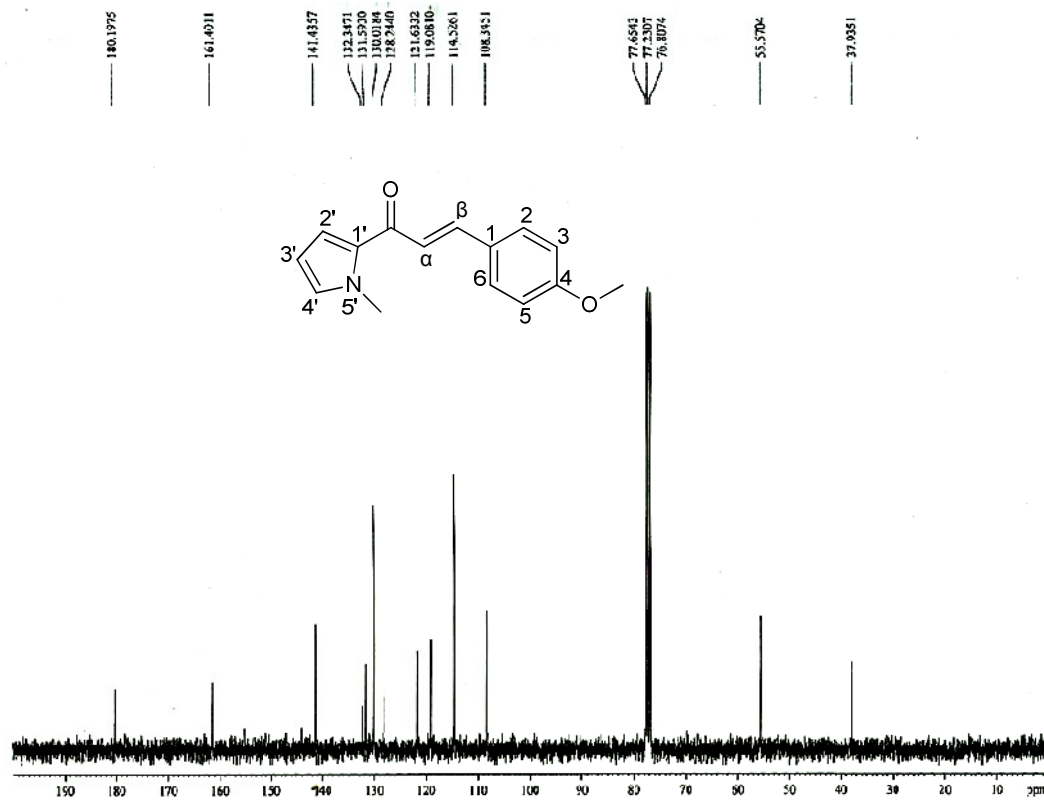
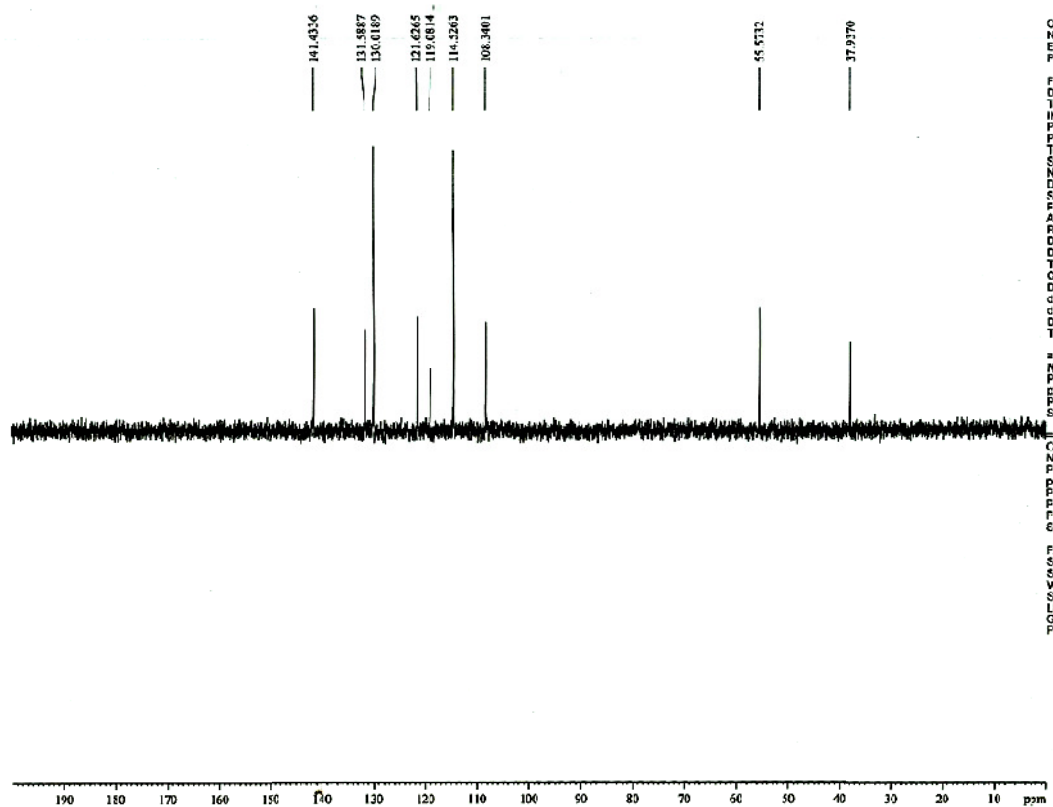
Figura 139 – Espectro de RMN de ^{13}C para **16** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 140 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **16**

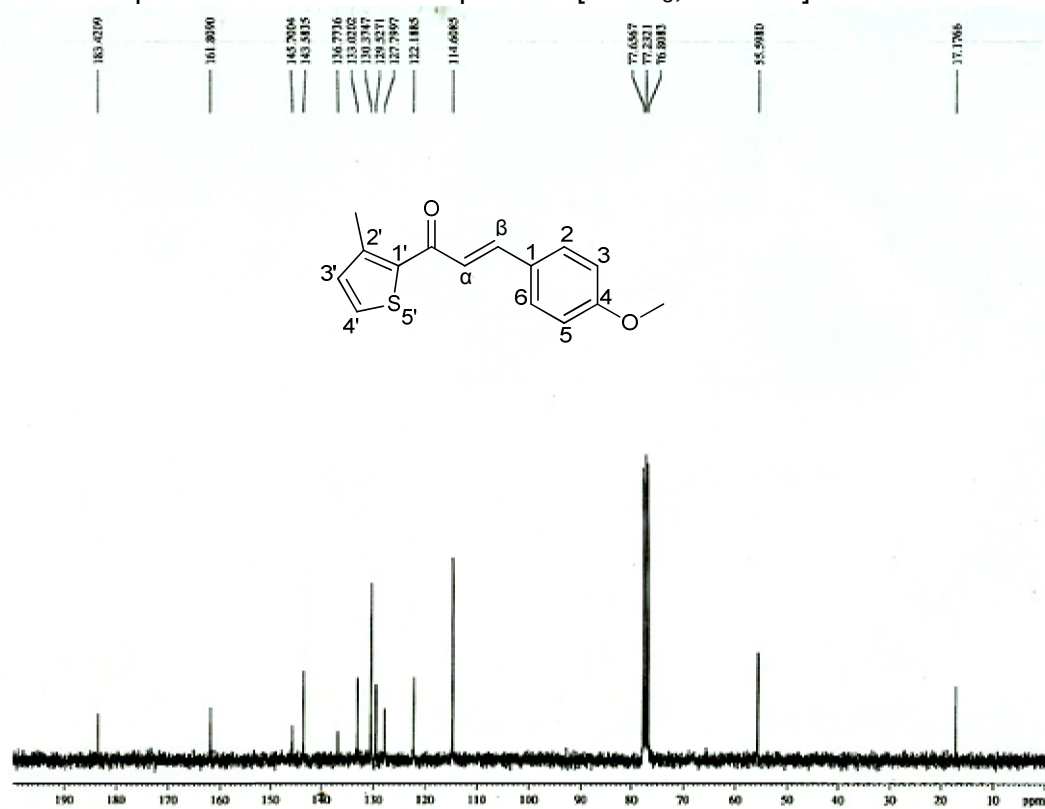
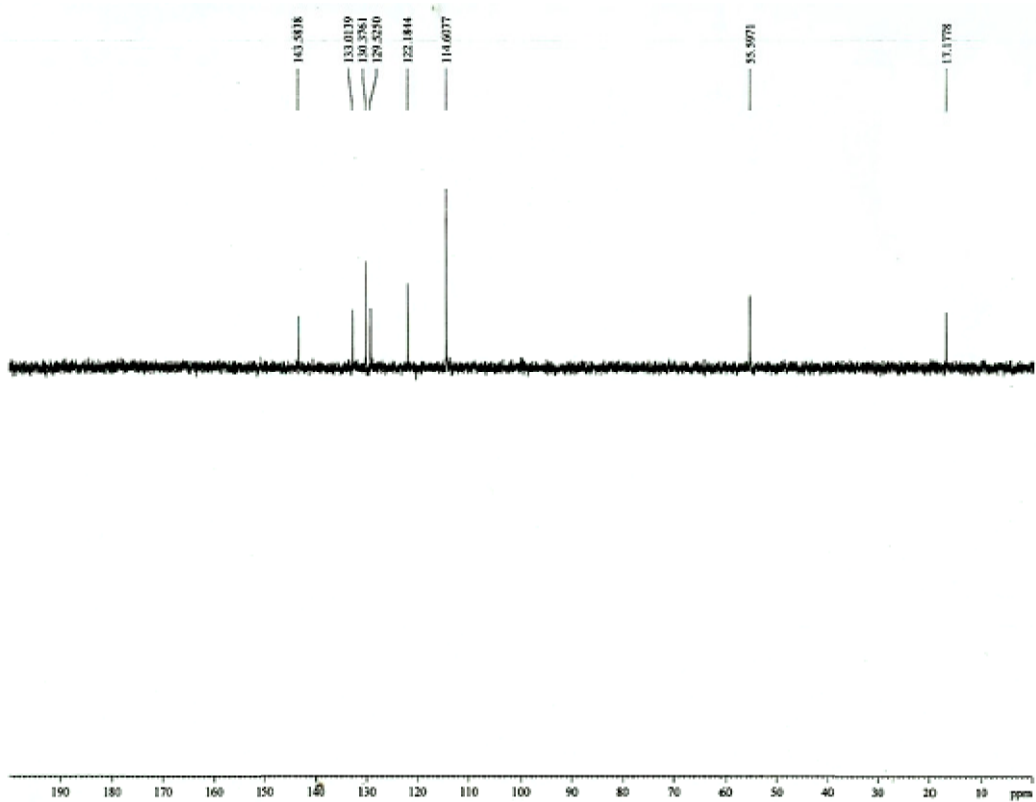
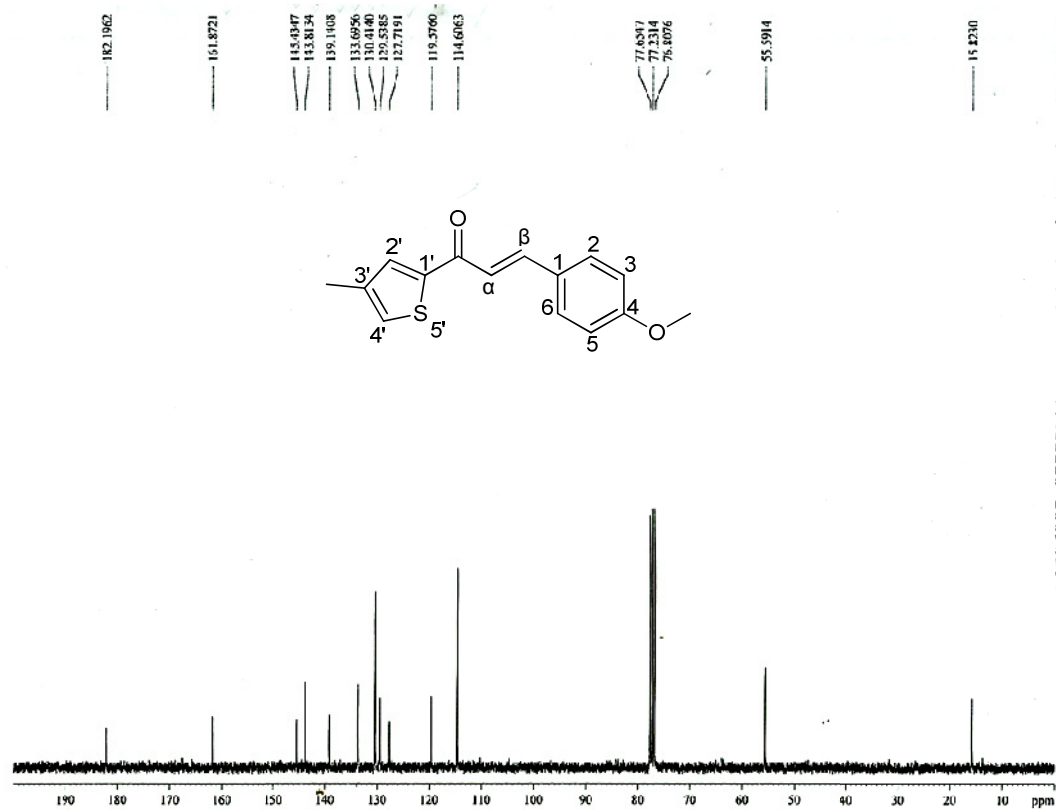
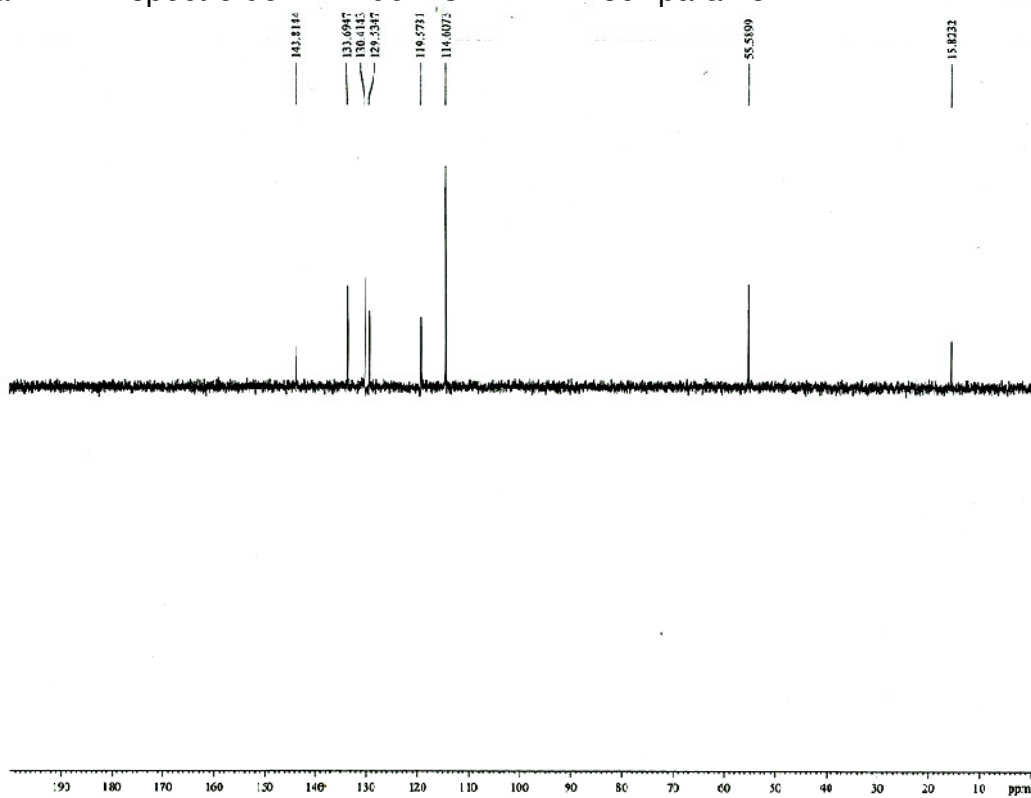
Figura 141 – Espectro de RMN de ^{13}C para **17** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 142 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **17**

Figura 143 – Espectro de RMN de ^{13}C para **18** [CDCl_3 , 75 MHz]Figura 144 – Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° para **18**

Nas Tabelas 9 e 10 (págs. 108 e 109, respectivamente) encontram-se os valores de deslocamento químico referente a cada carbono. Todas as estruturas apresentam no espectro um sinal em torno de 185 ppm. Segundo Pavia (PAVIA *et al.*, 2012), o sinal de carbono referente à carbonila de cetonas α,β insaturadas aparece em valores de deslocamento químico entre 190 e 210 ppm. Portanto, os valores de δ nessa região do espectro de RMN de ^{13}C , confirmam a presença do carbono carbonílico nas estruturas. Os sinais que apresentam esses valores não se encontram nos referentes espectros de RMN de ^{13}C - DEPT 135°, o que confirma que os carbonos não são hidrogenados.

Os sinais dos carbonos C_α e C_β também apresentam valores característicos. O C_α encontra-se no espectro com o valor médio de 120,81 ppm; os valores para C_β , em torno de 143,52 ppm. O C_β se encontra fortemente desblindado, pois fica deficiente em elétrons, devido à deslocalização de densidade eletrônica. Em oposição, o C_α não sente efeito de deficiência eletrônica, tornando-o mais blindado contra o campo magnético.

Para as substâncias que apresentam metoxila ligada à posição 4 (**2, 3, 7, 8, 9, 16, 17 e 18**), os valores de C-4 encontram-se próximo a 162 ppm, sendo que **3** apresenta dois valores: 161,92 ppm para C-4 e 160,09 ppm para C-5. O carbono C-4 para essas substâncias possui maior valor de deslocamento químico, depois do carbono carbonílico, pois está ligado a um átomo de oxigênio, que exerce efeito indutivo retirador, atuante no aumento do valor de δ . Os sinais não aparecem no espectro RMN de ^{13}C - DEPT 135°, diferentemente das substâncias que não apresentam metoxila no segundo anel. Para essas substâncias (**1, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14 e 15**) os valores de δ para o C-4 encontram-se em torno de 129 ppm.

Os carbonos C-3 e C-5 para **2, 3, 7, 8, 9, 16, 17 e 18**, que são equivalentes, são os mais blindados contra o campo magnético, pois o grupo metoxila enriquece eletronicamente o anel aromático nas posições *orto* e *para*. Os valores de δ encontram-se em torno de 114,6 ppm. As demais substâncias (**1, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14 e 15**) apresentam δ em torno de 129 ppm.

Tabela 9 – Valores de δ_C (ppm) referente às substâncias 1 a 9

	C=O	C_αe	C_β	C-1	C-2 e C-6	C-3 e C-5	C-4	C-1'	C-4'	C-3' e C-5'	C-2' e C-6'
1	190,77	122,33	145,05	135,11	128,83	128,65	130,75	138,43	132,98	128,71	129,17
2	190,75	120,04	144,86	127,84	128,59	114,62	161,89	138,73	132,70	128,73	130,40
3	190,50	121,15	144,92	127,85	130,44	114,65	161,92	140,15	129,71	C-3' 113,07 C-5' 160,09	C-2' 119,25 C-5' 120,07
4	189,04	121,85	145,25	135	129,20	128,67	130,85	134,77 <i>J</i> = 2,73	165,83 <i>J</i> = 166	115,95 <i>J</i> = 21,68	131,30 <i>J</i> = 9,19
5	189,39	121,74	145,61	134,92	129,22	129,16	128,72	136,73	139,43	130,12	130,95
6	189,59	121,70	145,61	134,90	130,23	129,21	128,72	137,14	128,10	130,96	132,14
7	189,04	119,50	145,09	127,73	130,46	114,67	161,99	135,05 <i>J</i> = 2,89	165,68 <i>J</i> = 252	115,84 <i>J</i> = 21,63	131,16 <i>J</i> = 9,09
8	189,36	119,34	145,39	127,62	129,05	114,66	162,04	137	139,12	130,01	130,52
9	189,57	119,33	145,48	127,62	130,15	114,67	162,06	137,43	127,80	130,55	132,05

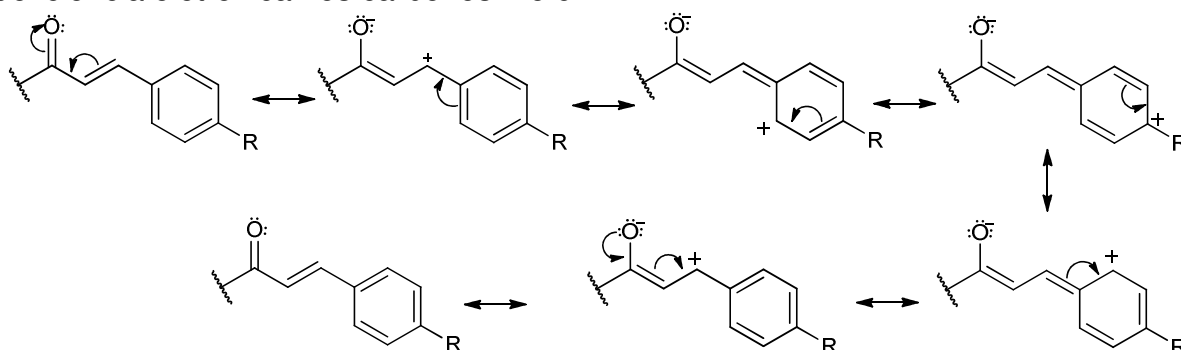
*Valores de *J* para as substâncias que possuem flúor na estrutura.

Tabela 10 – Valores de δ_C (ppm) referente às substâncias **10** a **18**

	C=O	C_αe	C_β	C-1	C-2 e C-6	C-3 e C-5	C-4	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
10	179,15	122,30	142,47	133,39	129,09	128,51	130,38	135,29	125,80	111,15	116,70
11	190,78	117,15	142,40	136,94	130,16	129,26	128,35	138,22	121,42	131,15	C-5' 122,49
12	182,23	121,92	144,26	134,95	129,16	128,68	130,78	145,73	131,99	134,02	128,43
13	181,07	120,76	144,82	134,74	129,20	128,73	130,99	147,27	131,56	131,97	123,01
14	182,15	121,92	144,00	139,24	129,13	128,64	130,70	145,17	134,03	134,99	129,94
15	183,28	124,48	143,74	136,53	130,37	114,61	130,59	146,11	135,05	133,09	128,61
16	180,20	121,63	141,43	128,24	131,59	114,53	161,40	132,35	119,08	108,34	130,02
17	183,42	122,19	143,58	136,77	130,37	114,61	161,81	145,70	127,80	133,02	129,53
18	182,20	119,58	143,81	139,14	130,41	114,61	161,87	145,43	133,69	127,72	129,54

Os carbonos C-2 e C-6, por apresentarem deficiência eletrônica nos híbridos de ressonância, apresentam δ em torno de 130 ppm. (Figura 38).

Figura 145 – Estruturas de ressonância representando a deslocalização de carga e deficiência eletrônica nos carbonos 2 e 6



O carbono C-1' está diretamente ligado à carbonila, que exerce efeito retirador de densidade eletrônica, por meio de ressonância, e efeito indutivo retirador exercido pelo carbono sp^2 ligado a um átomo de oxigênio, bastante eletronegativo, o que desblinda ainda mais o carbono, além de um efeito adicional de anisotropia causado pela carbonila. Os valores atribuídos encontram-se em torno de 140 ppm.

As substâncias **4** e **7** apresentam um átomo de flúor ligado ao carbono C-4'. O átomo de flúor desloca o valor de δ do átomo ligado diretamente a ele para valores mais altos, bem como apresenta acoplamento, com o carbono em que está diretamente ligado e com os vizinhos, mesmo que o espectro de RMN de ^{13}C seja desacoplado, com valores de J característicos. Assim, para **4**, os valores de δ e J são: C-4': 165,83 ppm, $^1J=252,78$ Hz; C-1': 134,77 ppm, $^4J=2,73$ Hz; C-2' e C-6': 131,30 ppm, $^3J=9,19$ Hz; C-3' e C-5': 115,95 ppm, $^2J=21,68$ Hz. Para **7**, os valores são: C-4': 165,68 ppm, 1J 252,31 Hz; C-1': 135,05 ppm, 4J 2,89 Hz; C-2' e C-6': 131,16 ppm, 3J 9,09 Hz; C-3' e C-5': 115,84 ppm, 2J 21,63 Hz.

As substâncias **5** e **8** apresentam um átomo de cloro na posição 4', e os valores de δ são 139,43 e 139,12 ppm, respectivamente. O átomo de cloro, por ser eletronegativo, desloca o valor de δ do átomo ligado diretamente a ele para valores mais altos, em comparação às estruturas **1**, **2** e **3**, que possuem um átomo de hidrogênio na posição 4', e seus valores respectivos de δ são 132,98, 132,70 e 129,71 ppm. Ao contrário dos efeitos exercidos pelos átomos de flúor e cloro, o bromo, presente nas estruturas **6** e **9**, diminui o valor de δ para o carbono em que

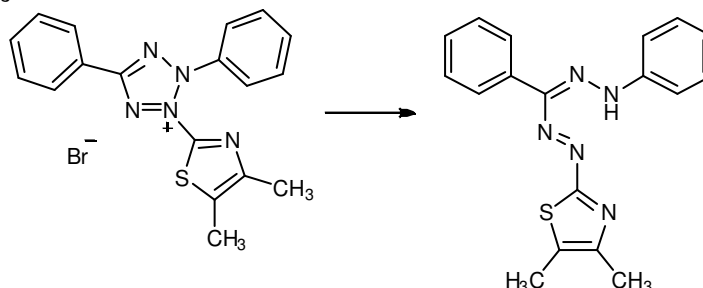
está diretamente ligado (PAVIA *et al.*, 2012). Assim, para **6**, é atribuído o valor de 128,10 ppm para o C-4', enquanto que em **9** o sinal encontra-se muito próximo ao referente de C-1, o que dificulta atribuir com certeza os valores: 127,80 e 127,62 ppm.

Por fim, as substâncias que possuem metoxila em sua estrutura apresentam um sinal próximo a 55 ppm, referente ao carbono da metoxila. As que possuem metila, o sinal referente aparece em torno de 16 ppm. Os dados espectroscópicos obtidos pela análise dos espectros estão representados no Anexo A.

5.4 Avaliação da citotoxicidade *in vitro*

A avaliação do potencial citotóxico de substâncias pode ser realizada por meio do método do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio). É uma análise quantitativa e colorimétrica, realizada *in vitro* e utilizada para estimar a proliferação e sobrevivência celular. O MTT é reduzido a cristais de formazan por uma enzima presente em somente células metabolicamente ativas. A quantidade de produto colorido formada é diretamente proporcional ao número de células viáveis. Como o produto é insolúvel em água, um solvente orgânico é utilizado para a dissolução dos cristais formados, antes de ser feita a medida da absorbância em espectrofotômetro (VINKEN; BLAAUBOER, 2016). A Figura 39 representa a reação de redução do MTT.

Figura 146 – Redução do MTT



O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação.

Uma escala de intensidade foi utilizada para avaliar o potencial citotóxico

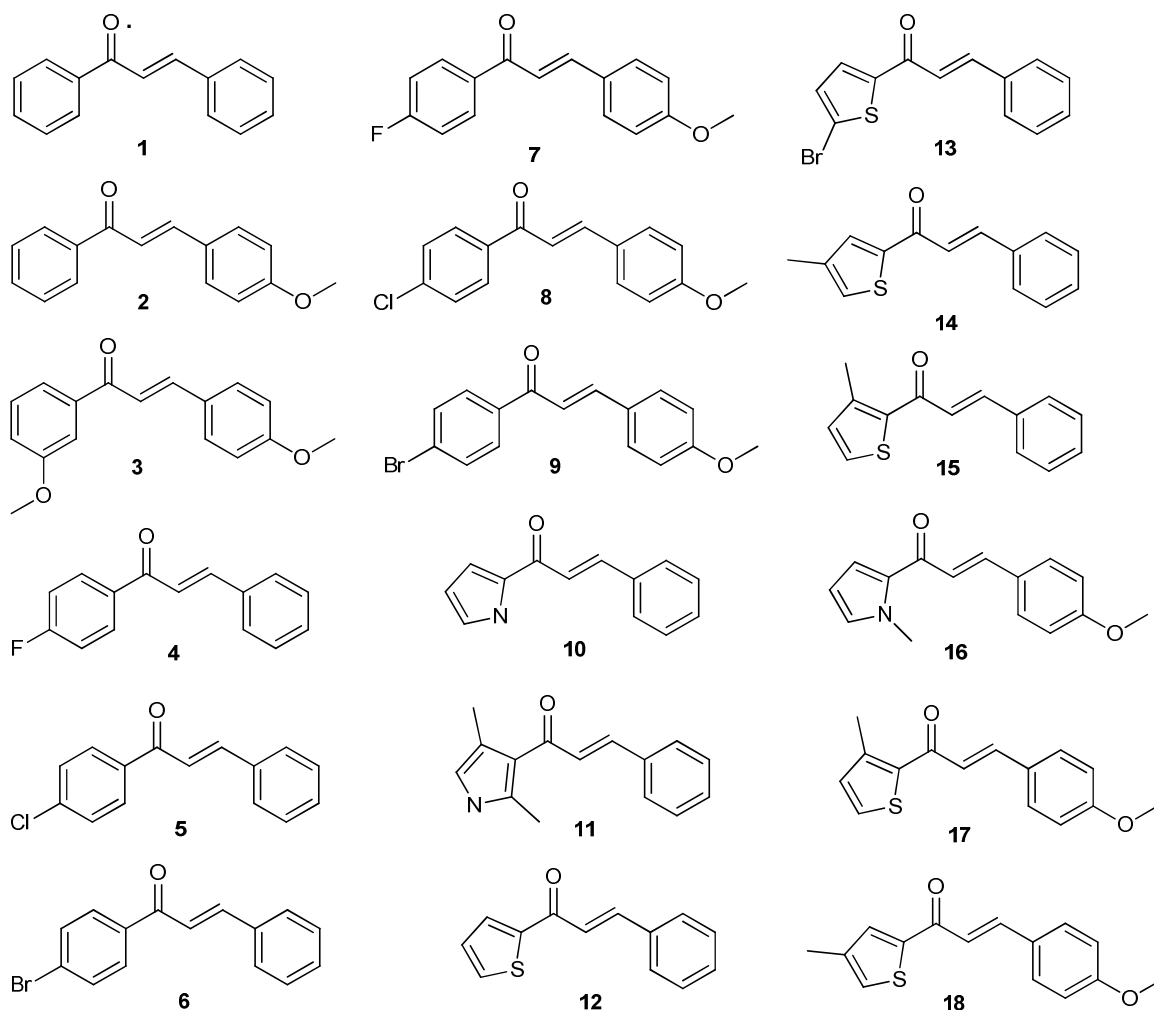
das amostras testadas. Amostras sem atividade (SA), com pouca atividade (PA, inibição de crescimento celular variando de 1 a 50%), com atividade moderada (MO, inibição de crescimento celular variando de 50 a 75%) e com muita atividade (MA, inibição de crescimento variando de 75 a 100%).

A atividade citotóxica das amostras está apresentada na Tabela 11, com seus respectivos percentuais de inibição.

Tabela 11 – Média do percentual de inibição de crescimento (IC) para as chalconas, na concentração única de 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$

	SF295	HCT116	PC3
1	100,21	100,59	99,61
2	82,80	96,90	97,99
3	95,99	98,04	98,60
4	99,74	100,09	52,77
5	99,17	98,95	53,84
6	96,56	97,77	99,66
7	50,64	93,85	29,47
8	53,98	83,43	51,21
9	53,62	56,74	50,82
10	65,19	97,95	75,46
11	46,16	59,39	25,16
12	100,10	100,64	99,27
13	100,10	100,50	99,66
14	100,05	99,91	99,72
15	95,15	99,92	96,02
16	28,25	22,72	34,89
17	77,64	99,57	96,03
18	65,54	97,91	44,50

As estruturas de cada substância estão representadas na Figura 147, pág. 113.

Figura 147 – Estruturas das chalconas **1** a **18**

Analisando a linhagem de células SF295 (glioblastoma) e considerando as amostras **1** a **9**, as chalconas que apresentam maior potencial citotóxico são as que não possuem metoxila ligada à posição 4 do anel B. A substância **1**, que não possui substituintes nos anéis foi a que apresentou maior porcentagem de morte celular; entre as que possuem halogênios ligados ao anel A, a que apresenta um átomo de flúor possui maior potencial citotóxico. Observa-se que, entre **4** a **9**, ao adicionar uma metoxila no anel B, as porcentagens de morte celular diminuem. Com relação aos derivados heterocíclicos, as que apresentam átomo de enxofre são as que possuem maior porcentagem de morte de células, e a inserção de metoxila diminui o potencial, comparando **15** e **17**.

Os testes com a linhagem de células HCT116 (côlon) apresentaram maior quantidade de substâncias potencialmente ativas. As que apresentarem porcentagem abaixo de 75% foram **9**, que possui um átomo de bromo ligado ao

anel A e metoxila ao anel B, **11** e **16** que possuem um átomo de nitrogênio no anel A.

Com relação à linhagem PC3 (próstata), as moléculas que possuem nitrogênio no heterociclo novamente não se mostraram potencialmente ativas, bem como as que apresentam flúor e cloro ligados ao anel A. Comparando as substâncias **6** e **9**, observa-se que a adição de metoxila no anel B diminui o potencial da molécula. Entretanto, analisando as estruturas **1**, **2** e **3**, observa-se que a adição de metoxila no anel B interfere pouco no potencial ativo das estruturas, se o anel A não contiver substituintes ou se o mesmo apresenta metoxila na posição 3. Quanto aos heterocíclicos, novamente as que apresentam enxofre mostraram-se potencialmente ativas.

Todas as amostras que apresentaram inibição de crescimento celular acima de 75% foram testadas para determinação de suas CI_{50} . Assim, das 18 chalconas sintetizadas, 15 mostraram-se potencialmente ativas, e foram encaminhadas para a determinação CI_{50} . No entanto, nenhuma apresentou valores de CI_{50} abaixo de 5 μ M.

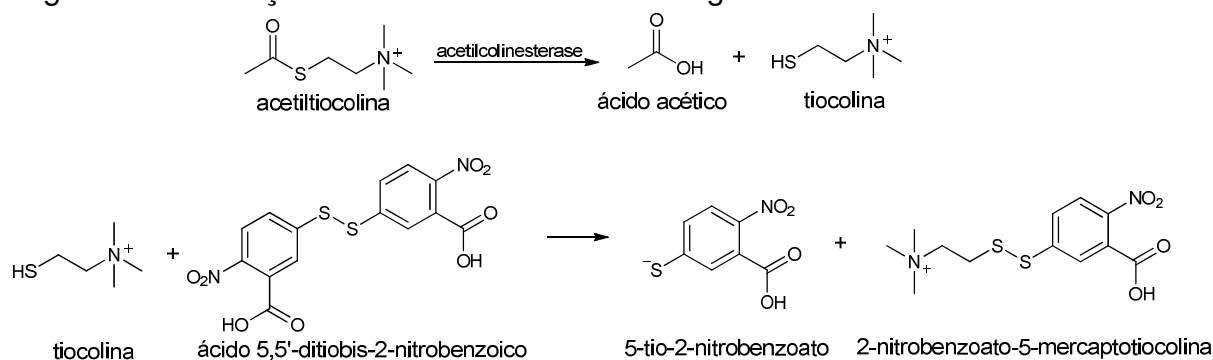
Dentre as chalconas sintetizadas, somente **1**, **2**, **6**, **7** e **9** apresentam referências na literatura de estudos de avaliação de atividade citotóxica que foram realizados. Das demais, **3**, **14**, **15** e **17** não possuem estudos referentes à avaliação de atividade biológica, **11**, **16** e **18** são inéditas, e as demais não possuem referências com relação à atividade citotóxica.

5.5 Ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase

Com o objetivo de avaliar novas substâncias quanto ao potencial de inibição da enzima acetilcolinesterase, são realizados ensaios qualitativos, rápidos e simples e que fazem parte de uma seleção inicial de substâncias com ação anticolinesterásica. O teste realizado com as chalconas sintetizadas é um método colorimétrico e que pode ser utilizado de forma qualitativa e quantitativa, sendo que foi utilizada somente a forma qualitativa.

A metodologia utiliza o reagente de Ellman e cromatoplacas. As reações que estão envolvidas no procedimento de seleção das substâncias ativas estão representadas na Figura 148, pág. 115.

Figura 148 – Reação entre acetiltiocolina e o reagente de Ellman



Nesse procedimento, o substrato utilizado é um análogo da acetilcolina, a acetiltiocolina, que sofre hidrólise por ação da enzima acetilcolinesterase e forma como produtos ácido acético e tiocolina. A reação que ocorre entre o reagente de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico) e tiocolina originam uma substância de coloração amarela, 5-tio-2-nitrobenzoato. Considera-se a substância ativa quando há formação de um halo branco onde a mesma foi aplicada na cromatoplaca, pois isso indica que não ocorreu formação do 5-tio-2-nitrobenzoato, que é um produto da reação entre a tiocolina e o reagente de Ellman e a tiocolina é proveniente da reação de hidrólise catalisada pela enzima.

Na Tabela 12 encontram-se os resultados do ensaio qualitativo.

Tabela 12 – Resultado do teste para inibição da enzima acetilcolinesterase

Amostras	Resultado	Tamanho do halo
Padrão positivo (Eserina)	Positivo	1,2
Padrão negativo (Metanol)	Negativo	**
1	Negativo	**
2	Negativo	**
3	Negativo	**
4	Negativo	**
5	Negativo	**
6	Negativo	**
7	Negativo	**
8	Negativo	**
9	Negativo	**

continua

Tabela 12 – Resultado do teste para inibição da enzima acetilcolinesterase

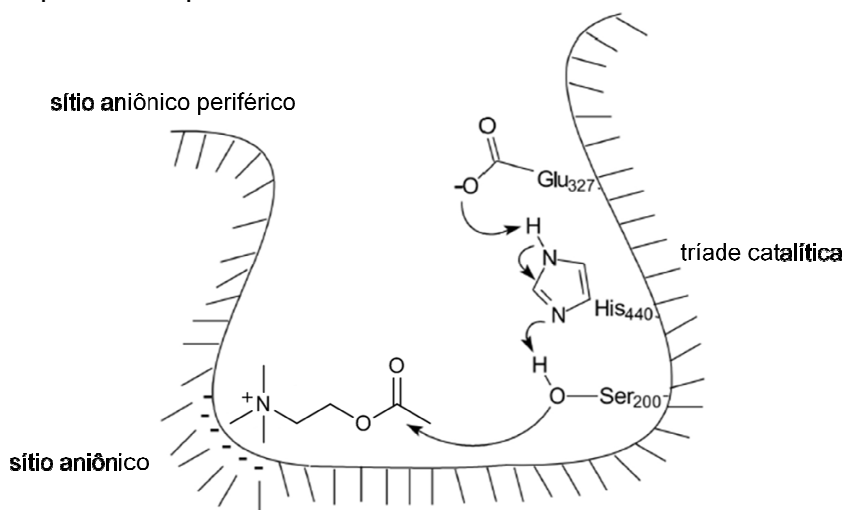
		<i>conclusão</i>
10	Negativo	**
11	Negativo	**
12	Negativo	**
13	Negativo	**
14	Negativo	**
15	Negativo	**
16	Negativo	**
17	Negativo	**
18	Negativo	**

Todos os ensaios foram realizados em duplicata, onde ** indica que não foi formado halo branco.

Analisando a Tabela 12, observa-se que as substâncias testadas não inibiram a ação da enzima acetilcolinesterase, pois não ocorreu formação de halos brancos na cromatoplaça.

A estrutura da enzima acetilcolinesterase está esquematizada na Figura 149.

Figura 149 – Esquema simplificado do sítio ativo da enzima acetilcolinesterase



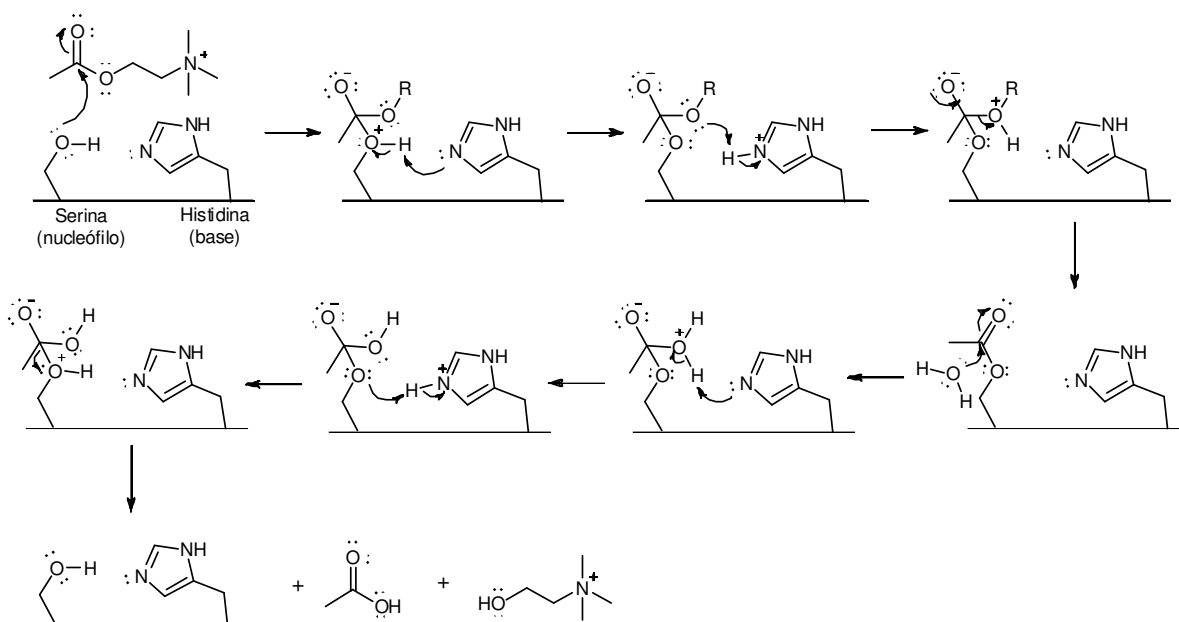
Fonte: Adaptado de SILVA *et al.*, 2014

A enzima possui um sítio catalítico composto por três resíduos de aminoácidos, que estão diretamente ligados à hidrólise da acetilcolina, que são

serina (Ser200), histidina (His440) e ácido glutâmico (Glu327), e ainda uma região aniônica composta por um resíduo de triptofano, que interage com a parte catiônica da acetilcolina e que orienta esse substrato na posição necessária para sofrer o processo de hidrólise. Há ainda um sítio aniônico periférico, que fica localizado acima do sítio ativo da enzima, composto por resíduos de triptofano, fenilalanina e tirosina (SILVA *et al.*, 2014).

Na Figura 150, está representado o mecanismo de reação de hidrólise da acetilcolina.

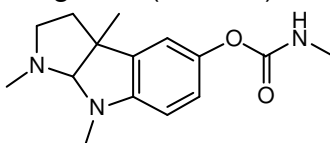
Figura 150 – Mecanismo de reação de hidrólise de acetilcolina catalisada por acetilcolinesterase



Fonte: Adaptado de SANT'ANNA; VIANA; NASCIMENTO, 2006

A substância utilizada como padrão, a fisostigmina (eserina), possui uma estrutura semelhante à acetilcolina, e seu mecanismo de hidrólise é equivalente ao demonstrado na Figura 150. Na Figura 151 está representada a estrutura da fisostigmina.

Figura 151 – Estrutura da fisostigmina (eserina)



As substâncias inibidoras da acetilcolinesterase atuam no sítio catalítico, desativando a enzima por meio de uma reação entre a hidroxila da serina e a substância inibidora, ou no sítio aniônico periférico, cuja interação modifica a conformação do sítio ativo da enzima, o que causa inativação.

Com essas informações e o fato de as chalconas sintetizadas não apresentarem atividade antiacetilcolinesterásica, supõe-se que não ocorre interação com o sítio catalítico da enzima devido ao fato da alta conjugação do carbono carbonílico com os anéis aromáticos presentes na estrutura, o que torna a estrutura bastante estável e pouco provável a quebra da conjugação.

6 CONCLUSÃO

As metodologias de síntese e purificação utilizadas mostraram-se eficientes, pois as chalconas foram obtidas com rendimentos satisfatórios, bem como a caracterização estrutural comprovou que os produtos de interesse foram obtidos.

As chalconas sintetizadas não apresentaram atividade antiacetilcolinesterásica. Os testes de atividade citotóxica apresentaram melhores resultados, com valores altos de porcentagem de inibição do crescimento de células tumorais, entretanto, apresentaram valores de CI_{50} muito elevados.

As perspectivas futuras incluem a verificação de outras atividades biológicas das substâncias sintetizadas.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. *et al.* Synthesis and cytotoxicity studies of 4-alkoxychalcones as new antitumor agents. **Journal of Materials and Environmental Science**. v. 5, n. 1, p. 281–292, 2014.
- APONTE, C. *et al.* Synthesis, cytotoxicity, and anti-*trypanosoma cruzi* activity of new chalcones. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 51, p. 6230–6234, 2008.
- ATTAR, S. *et al.* Ferrocenyl chalcones *versus* organic chalcones: a comparative study of their nematocidal activity. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. v. 19, n. 6, p. 2055–2073, 2011.
- AVUPATI, V. R.; RAJENDRA, P.; YEJELLA, P. Chalcones: a mini review. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v. 3, n. 10, p. 1713–1742, 2014.
- BARNES, P.; JR., T. C. G.; JR., T. W. C. A study of the direction of enolization of p-methoxy-p'-bromodibenzoylmethane and p-methoxy-p'-ethoxydibenzoylmethane. **Journal of the American Chemical Society**. v. 69, n. 2, p. 3135–3138, 1947.
- BATOVSKA, D. *et al.* Study on the substituents' effects of a series of synthetic chalcones against the yeast *candida albicans*. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 42, n. 1, p. 87–92, 2007.
- BEGUM, N. A. *et al.* Mosquito larvicidal studies of some chalcone analogues and their derived products: structure-activity relationship analysis. **Medicinal Chemistry Research**. v. 20, n. 2, p. 184–191, 2011.
- CABRERA, M. *et al.* Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: biological evaluation and structure-activity relationships. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. v. 15, n. 10, p. 3356–3367, 2007.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced organic chemistry**. 5. ed. New York: Springer, 2007. 1212 p.
- CHOUDHARY, A. N.; JUYAL, V. Synthesis of chalcone and their derivatives as antimicrobial agents. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v. 3, n. 3, p. 125–128, 2011.
- CLAYDEN, J. *et al.* **Organic Chemistry**. 2 ed. New York: Oxford University Press, 2001. 1265 p.
- COX, R. J.; EVITT, A. S. Acyl palladium species in synthesis: single-step synthesis of α,β -unsaturated ketones from acid chlorides. **Organic & Biomolecular Chemistry**. v. 5, n. 2, p. 229–32, 2007.
- DENG, G.; REN, T. Indium trichloride catalyzes aldol-condensations of aldehydes and ketones. **Synthetic Communications**. v. 33, n. 17, p. 2995–3001, 2003.

DHANAPAL, R. *et al.* Synthesis of 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl derivatives and their screening for antimicrobial and antioxidant properties. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. v. 23, n. 12, p. 3599–3603, 2013

DHIYAALDEEN, S. M. *et al.* Potential activity of 3-(2-chlorophenyl)-1-phenyl-propenone in accelerating wound healing in rats. **Biomed Research Internacional**. v. 2014, p. 1–10, 2014.

EVANOS AKSÖZ, B.; ERTAN, R. Chemical and structural properties of chalcones I. **FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 36, p. 223–242, 2011.

FARAG, M. A. *et al.* Anti-acetylcholinesterase potential and metabolome classification of 4 ocimum species as determined via uplc/qtof/ms and chemometric tools. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 125, p. 292–302, 2016.

GUTIERREZ, R. M. P.; MUÑIZ-RAMIREZ, A.; SAUCEDA, J. V. Review: the potential of chalcones as a source of drugs. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 9, n. 8, p. 237–257, 2015.

HAO, W. *et al.* The first heterogeneous carbonylative sonogashira coupling reaction catalyzed by mcm-41-supported bidentate phosphine palladium(0) complex. **Green Chemistry**. v. 11, p. 1687–1693, 2009.

HARRISON, W. T. A. *et al.* 1-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-one. **Acta Crystallographica Section e: Structure reports online**. v. 62, n. 8, p. 3251–3253, 2006.

HSIEH, C. T. *et al.* Synthesis of chalcone derivatives as potential anti-diabetic agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 12, p. 3912–3915, 2012.

KARAMAN, I. *et al.* Screening of biological activities of a series of chalcone derivatives against human pathogenic microorganisms. **Chemistry and Biodiversity**. v. 7, n. 2, p. 400–408, 2010.

KARTHIKEYAN, C. *et al.* Advances in chalcones with anticancer activities. **Recent Patents on Anti-cancer Drug Discovery**. v. 10, p. 97–115, 2014.

KHUNNAWUTMANOTHAM, N. *et al.* Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of scopoletin derivatives. **Bioorganic Chemistry**. v. 65, p. 137–145, 2016.

KISTAYYA, C. *et al.* Synthesis and biological evaluation of some new chalcones as potential cytotoxic agents. **International Journal of Pharmacy**. v. 4, n. 1, p. 397–406, 2014.

LAI, F. *et al.* A morphological identification cell cytotoxicity assay using cytoplasm-localized fluorescent probe (clfp) to distinguish living and dead cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 482, n. 2, p. 257–263, 2017.

LEWINSKI, N.; COLVIN, V.; DREZEK, R. Cytotoxicity of nanoparticles. **Small**. v. 1, n. 1, p. 26–49, 2008.

LIU, J. *et al.* Microwave-assisted synthesis and tyrosinase inhibitory activity of chalcone derivatives. **Chemical Biology and Drug Design**. v. 82, n. 1, p. 39–47, 2013.

MAHAPATRA, D. K.; BHARTI, S. K.; ASATI, V. Anti-cancer chalcones: structural and molecular target perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 98, p. 69–114, 2015.

MATHEW, B. *et al.* Heteroaryl chalcones: mini review about their therapeutic voyage. **Biomedicine & Preventive Nutrition**. v. 4, n. 3, p. 451–458, 2014.

MAYDT, D. *et al.* Chemical reactivity and biological activity of chalcones and other α,β -unsaturated carbonyl compounds. **Xenobiotica**. v. 43, n. 8, p. 711–718, 2013.

MONTES-AVILA, J. *et al.* Solution-phase parallel synthesis of substituted chalcones and their antiparasitary activity against giardia lamblia. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. v. 17, n. 18, p. 6780–6785, 2009.

NAGWANSHI, R.; BAKHRU, M.; JAIN, S. Photodimerization of heteroaryl chalcones: comparative antimicrobial activities of chalcones and their photoproducts. **Medicinal Chemistry Research**. v. 21, n. 8, p. 1587–1596, 2012.

NARENDER, T.; PAPI REDDY, K. A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. **Tetrahedron Letters**. v. 48, n. 18, p. 3177–3180, 2007.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European journal of medicinal chemistry**, 2007. v. 42, n. 2, p. 125–137.

PASQUALE, G. *et al.* Quantitative structure-activity relationships of mosquito larvicidal chalcone derivatives. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 60, n. 2, p. 692–697, 2012.

PASSALACQUA, T. G. *et al.* Synthesis and evaluation of novel prenylated chalcone derivatives as anti-leishmanial and anti-trypanosomal compounds. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. v. 25, n. 16, p. 3342–3345, 2015.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. São Paulo: Cengage Learning, C-2010. xvi. 700 p.

RAMALHO, S. D. **Síntese e avaliação do potencial bioativo de derivados de chalconas**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares (Físico Química Molecular)) - Unidade de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás, 2011.

RITTER, M. *et al.* Green synthesis of chalcones and microbiological evaluation.

Journal of the Brazilian Chemical Society. v. 26, n. 6, p. 1201–1210, 2015.

ROGERO, S. O. *et al.* Teste *in vitro* de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials Research**. v. 6, n. 3, p. 317–320, 2003.

ROSELLI, M. *et al.* Synthesis and evaluation of berberine derivatives and analogs as potential antiacetylcholinesterase and antioxidant agents. **Phytochemistry Letters**. v. 18, p. 150–156, 2016.

SAHU, N. K. *et al.* Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. **Current Medicinal Chemistry**. v. 19, p. 209–225, 2012.

SALOKHE, P. R. *et al.* A comparative study: one-pot synthesis of some prochiral ketones using conventional and microwave assisted methods. **Journal of the Indian Chemical Society**. v. 86, n. 12, p. 1347–1351, 2009.

SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química Nova**. v. XY, n. 00, p. 1–12, 2016.

SANT'ANNA, C. M. R.; SANTOS, A. V.; NASCIMENTO, N. M. A semiempirical study of acetylcholine hydrolysis catalyzed by drosophila melanogaster acetylcholinesterase. **Bioorganic Chemistry**. v. 34, n. 2, p. 77–89, 2006.

SANTANA, D. P. *et al.* Ação de chalconas contra a formação de biofilme de *candida albicans*. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 36, n. 1, p. 83–90, 2012.

SAROJINI, B. K. *et al.* (2e)-3-(4-methoxy-phen-yl)-1-(3-methyl-2-thien-yl)prop-2-en-1-one. **Acta Crystallographica Section e**. v. 63, n. 12, p. o4688, 2007.

SHAKIL, N. A. *et al.* Microwave synthesis, characterization and bio-efficacy evaluation of novel chalcone based 6-carbethoxy-2-cyclohexen-1-one and 2h-indazol-3-ol derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 59, p. 120–131, 2013.

SHARMA, P. *et al.* Synthesis and biologic activities of some novel heterocyclic chalcone derivatives. **Medicinal Chemistry Research**. v. 22, n. 8, p. 3969–3983, 2013.

SILVA, T. *et al.* Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: from natural products to drug prototypes. **Ageing Research Reviews**. v. 15, n. 1, p. 116–145, 2014.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2007. 1102 p.

SINGH, P.; ANAND, A.; KUMAR, V. Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 85, p. 758–777, 2014.

SMITH, M. **March's advanced organic chemistry - reactions, mechanisms, and structure**. 7. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2013.

SUNDER K., S. *et al.* Solvent free method preparation of novel chalcones having anti-inflammatory activity. **Journal of Science Research in Pharmacy**. v. 1, n. 2, p. 85–88, 2012.

SUWITO, H. *et al.* Design and synthesis of chalcone derivatives as inhibitors of the ferredoxin-ferredoxin-NADP⁺ reductase interaction of *plasmodium falciparum*: pursuing new antimalarial agents. **Molecules**. v. 19, n. 12, p. 21473–21488, 2014.

SUWITO, H.; NYOMAN, N.; PUSPANINGSIH, T. Anticancer and antimicrobial activity of methoxy amino chalcone derivatives. **Der Pharma Chemia**. v. 7, n. 3, p. 89–94, 2015.

THANGAMANI, A. Regiospecific synthesis and biological evaluation of spirooxindolopyrrolizidines via [3+2] cycloaddition of azomethine ylide. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 45, n. 12, p. 6120–6126, 2010.

THIRUNARAYANAN, G.; VANANGAMUDI, G. Synthesis, spectral studies, antimicrobial and insect antifeedant activities of some substituted styryl 4'-fluorophenyl ketones. **Arabian Journal of Chemistry**. v. 7, n. 6, p. 1055–1064, 2014.

VERMA, M.; CHAUDHRY, A. F.; FAHRNI, C. J. Predicting the photoinduced electron transfer thermodynamics in polyfluorinated 1,3,5-triarylpyrazolines based on multiple linear free energy relationships. **Organic & Biomolecular Chemistry**. v. 7, n. 8, p. 1536–1546, 2009.

VINKEN, M.; BLAAUBOER, B. J. In vitro testing of basal cytotoxicity: establishment of an adverse outcome pathway from chemical insult to cell death. **Toxicology in Vitro**. v. 39, p. 104–110, 2016.

VOGEL, A. I. *et al.* **Vogel's textbook of practical organic chemistry**. 5. ed. Londres: Longman Scientific & Technical, 1989. 1540 p.

WEI, S. *et al.* Multitarget-directed oxoisoaporphine derivatives: anti-acetylcholinesterase, anti-amyloid aggregation and enhanced autophagy activity against alzheimer's disease. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. v. 24, n. 22, p. 6031–6039, 2016.

WU, J. *et al.* Evaluation and discovery of novel synthetic chalcone derivatives as anti-inflammatory agents. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 54, n. 23, p. 8110–8123, 2011.

YAZDAN, S. K.; SAGAR, D. V.; SHAIK, A. B. Chemical and biological potentials of chalcones: a review. **Organic & Medicinal Chemistry**. v. 1, n. 1, p. 1–9, 2015.

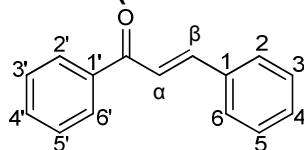
ZAITER, A. *et al.* Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of different granulometric classes of salix alba (l.) bark powders. **Powder Technology**. v. 301,

p. 649–656, 2016.

ZHANG, H. *et al.* Design, synthesis, and bioactivities screening of a diaryl ketone-inspired pesticide molecular library as derived from natural products. **Chemical Biology and Drug Design**. v. 78, n. 1, p. 94–100, 2011.

ANEXO – DADOS ESPECTROSCÓPICOS

1 (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (Substância 1)



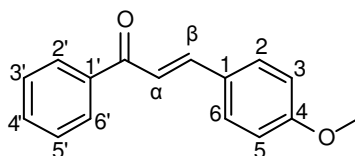
RMN ¹H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 8,03 (m, 2H, H_{2'} e H_{6'}), 7,86 (d, J = 15,75 Hz, 1H, H_β), 7,63 (d, J = 14,7 Hz, 1H, H_α), 7,54 (m, 8H, H₂ e H₆, H₃ e H₅, H_{3'} e H_{5'}, H₄ e H_{4'}).

RMN ¹³C (δ – ppm, atribuições): 190,77 (C=O); 145,05 (C_β); 138,43 (C-1'); 135,11 (C-1); 132,98 (C-4'); 130,75 (C-4); 129,17 (C-2' e C-6'); 128,83 (C-2 e C-6); 128,71 (C-3' e C-5'); 128,65 (C-3 e C-5); 122,33 (C_α).

IV (frequência – cm⁻¹): 3414, 3057, 3038, 3020, 2999, 1966, 1904, 1821, 1777, 1662, 1604, 1594, 1575, 1496, 1480, 1448, 1218, 977, 746, 688, 667.

EM (m/z): 77, 103, 105, 131, 207, 208.

2 (2E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (Substância 2)



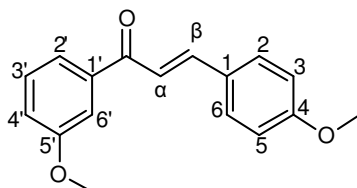
RMN ¹H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 8,01 (m, 2H, H_{2'} e H_{6'}), 7,82 (d, J = 15,66 Hz, 1H, H_β), 7,61 (d, J = 8,76 Hz, 2H, H₂ e H₆), 7,53 (m, 3H, H_{3'} e H_{5'}, H_{4'}), 7,45 (d, J = 15,66 Hz, 1H, H_α), 6,95 (d, J = 8,73 Hz, 2H, H₃ e H₅), 3,86 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (δ – ppm, atribuições): 190,75 (C=O); 161,89 (C-4); 144,86 (C_β); 138,73 (C-1'); 132,70 (C-4'); 130,40 (C-2' e C-6'); 128,73 (C-3' e C-5'); 128,59 (C-2 e C-6); 127,84 (C-1); 120,04 (C_α); 114,62 (C-3 e C-5); 55,58 (OCH₃).

IV (frequência – cm^{-1}): 3414, 3055, 3013, 2953, 2841, 1889, 1658, 1600, 1577, 1511, 1459, 1446, 1340, 1263, 1212, 1029, 985, 825, 688.

EM (m/z): 77, 105, 108, 133, 161, 207, 223, 237, 238.

3 (2E)-1-(3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (Substância 3)



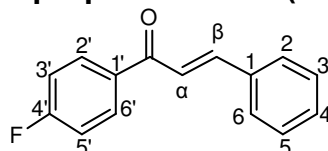
RMN ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,80 (d, J = 15,63 Hz, 1H, H_β), 7,58 (m, 4H, H_2 e H_6 , H_2' e H_4'), 7,40 (m, 1H, H_3'), 7,40 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_α), 7,13 (dd, 1H, H_6'), 6,94 (d, J = 8,67 Hz, 2H, H_3 e H_5), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 190,50 ($\text{C}=\text{O}$); 161,92 ($\text{C}-4$); 160,09 ($\text{C}-5'$); 144,92 (C_β); 140,15 ($\text{C}-1'$); 130,44 ($\text{C}-2$ e $\text{C}-6$); 129,71 ($\text{C}-4'$); 127,85 ($\text{C}-1$); 121,15 (C_α); 120,07 ($\text{C}-6'$); 119,25 ($\text{C}-2'$); 114,65 ($\text{C}-3$ e $\text{C}-5$); 113,07 ($\text{C}-3'$); 55,62 (OCH_3); 55,68 (OCH_3).

IV (frequência – cm^{-1}): 3063, 3011, 2995, 2957, 2938, 2910, 2833, 1881, 1808, 1659, 1590, 1569, 1484, 1447, 1432, 1425, 1247, 1178, 1026, 979, 819, 777.

EM (m/z): 77, 108, 133, 161, 237, 253, 267, 268.

4 (2E)-1-(4-fluorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Substância 4)



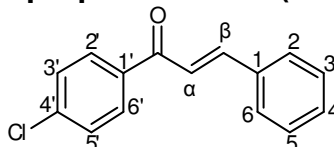
RMN ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 8,07 (m, 2H, H_2' e H_6'), 7,83 (d, J = 15,66 Hz, 1H, H_β), 7,65 (m, 2H, H_2 e H_6), 7,51 (d, J = 15,66 Hz, 1H, H_α), 7,43 (t, 3H, H_4 , H_3' e H_5'), 7,18 (t, 2H, H_5 e H_3).

RMN ^{13}C (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, atribuições): 189,04 (C=O); 165,83 (d, J = 252,78 Hz, C-4'); 145,25 (C_β); 135,00 (C-1); 134,77 (d, J = 2,73 Hz, C-1'); 131,30 (d, J = 9,19 Hz); 130,85 (C-2' e C-6'); 129,20 (C-2 e C-6); 128,67 (C-3 e C-5); 121,85 (C_α); 115,95 (d, J = 21,68 Hz, C-3' e C-5').

IV (frequência – cm^{-1}): 3416, 3059, 3028, 1918, 1664, 1608, 1573, 1504, 1448, 1216, 1155, 983, 839, 765, 690.

EM (m/z): 77, 95, 103, 123, 131, 225, 226.

5 (2E)-1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Substância 5)



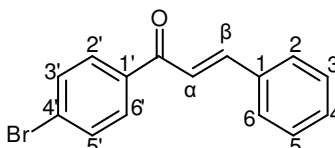
RMN ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,97 (d, J = 8,49 Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{6'}$), 7,83 (d, J = 15,69 Hz, 1H, H_β), 7,66 (m, 2H, H_2 e H_6), 7,49 (d, J = 15,63 Hz, 1H, H_α), 7,42 – 7,52 (m, 5H, H_4 , H_3 e H_5 , $\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_{5'}$).

RMN ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 189,39 (C=O); 145,55 (C_β); 139,43 (C-4'); 136,73 (C-1'); 134,92 (C-1); 130,95 (C-2' e C-6'); 130,12 (C-3' e C-5'); 129,22 (C-2 e C-6); 129,16 (C-3 e C-5); 128,72 (C-4); 121,74 (C_α).

IV (frequência – cm^{-1}): 3414, 3082, 3050, 1924, 1662, 1604, 1585, 1484, 1448, 1218, 1089, 983, 829, 763, 690.

EM (m/z): 77, 103, 111, 113, 131, 139, 141, 207, 241, 242, 243, 244.

6 (2E)-1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Substância 6)



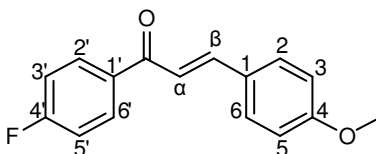
RMN ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,90 (d, $J = 8,46$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{6'}$), 7,82 (d, $J = 15,72$ Hz, 1H, H_{β}), 7,65 (m, 4H, H_2 e H_6 , $\text{H}_{3'}$ e H_5), 7,48 (d, $J = 15,84$ Hz, 1H, H_{α}), 7,43 (m, 3H, H_3 e H_5 , H_4).

RMN ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 189,59 (C=O); 145,61 (C_{β}); 137,14 (C-1'); 134,90 (C-1); 132,14 (C-2' e C-6'); 130,96 (C-3' e C-5'); 130,23 (C-2 e C-6); 129,21 (C-3 e C-5); 128,72 (C-4); 128,10 (C-4'); 121,70 (C_{α}).

IV (frequência – cm^{-1}): 3418, 3080, 3055, 1924, 1658, 1604, 1583, 1575, 1560, 1496, 1481, 1448, 1218, 1070, 983, 827, 761, 690.

EM (m/z): 77, 103, 131, 155, 157, 183, 185, 207, 285, 286, 287, 288.

7 (2E)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (Substância 7)



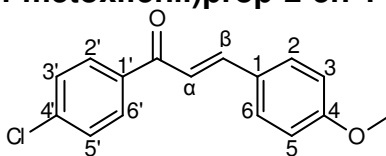
RMN ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 8,04 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{6'}$), 7,80 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H_{β}), 7,61 (d, $J = 8,76$ Hz, 2H, H_2 e H_6), 7,39 (d, $J = 15,57$ Hz, 1H, H_{α}), 7,17 (t, 2H, $\text{H}_{3'}$ e H_5), 6,95 (d, $J = 8,76$ Hz, 2H, H_3 e H_5), 3,86 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, atribuições): 189,04 (C=O); 165,68 (d, $J = 252,31$ Hz, C-4'); 161,99 (C-4); 145,09 (C_{β}); 135,05 (d, $J = 2,89$ Hz, C-1'); 131,16 (d, $J = 9,09$ Hz, C-2' e C-6'); 130,46 (C-2 e C-6); 127,73 (C-1); 119,50 (C_{α}); 115,84 (d, $J = 21,63$ Hz, C-3' e C-5'); 114,67 (C-3 e C-5); 55,61 (OCH_3).

IV (frequência – cm^{-1}): 3427, 3069, 3057, 3028, 2986, 2955, 2941, 2901, 2841, 1889, 1659, 1600, 1513, 1506, 1465, 1228, 1215, 1153, 1016, 983, 816.

EM (m/z): 95, 108, 123, 133, 161, 225, 241, 255, 256.

8 (2E)-1-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (Substância 8)



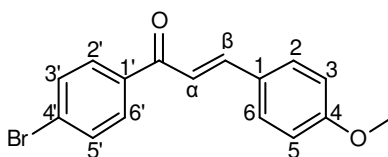
RMN ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,96 (d, J = 8,43 Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{6'}$), 7,79 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_{β}), 7,60 (d, J = 8,73 Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_{5'}$), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H_2 e H_6), 7,37 (d, J = 15,57 Hz, 1H, H_{α}), 6,94 (d, J = 8,64 Hz, 2H, H_3 e H_5), 3,86 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 189,36 (C=O); 162,04 (C-4); 145,39 (C_{β}); 139,12 (C-4'); 137 (C-1'); 130,52 (C-2' e C-6'); 130,01 (C-3' e C-5'); 129,05 (C-2 e C-6); 127,62 (C-1); 119,34 (C_{α}); 114,66 (C-3 e C-5); 55,61 (OCH_3).

IV (frequência – cm^{-1}): 3426, 3067, 3034, 3003, 2973, 2936, 2840, 1889, 1656, 1594, 1259, 1215, 1089, 1031, 981, 812.

EM (m/z): 111, 113, 133, 139, 141, 161, 237, 241, 243, 257, 259, 271, 272, 273, 274.

9 (2E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (Substância 9)



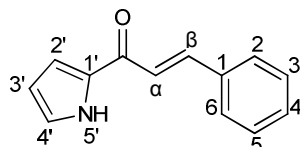
RMN ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,88 (d, J = 8,52 Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{6'}$), 7,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_{β}), 7,62 (m, 4H, H_2 e H_6 , $\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_{5'}$), 7,36 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_{α}), 6,95 (d, J = 8,73 Hz, 2H, H_3 e H_5), 3,86 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 189,57 (C=O); 162,06 (C-4); 145,48 (C_{β}); 137,43 (C-1'); 132,05 (C-2' e C-6'); 130,55 (C-3' e C-5'); 130,15 (C-2 e C-6); 127,80 (C-1 ou C-4'); 127,62 (C-1 ou C-4'); 119,33 (C_{α}); 114,67 (C-3 e C-5); 55,63 (OCH_3).

IV (frequência – cm^{-1}): 3412, 3065, 3003, 2973, 2936, 2841, 1900, 1654, 1594, 1511, 1257, 1031, 819.

EM (m/z): 76, 108, 133, 161, 237, 285, 287, 301, 303.

10 (2E)-1-(1H-pirrol-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Substância 10)



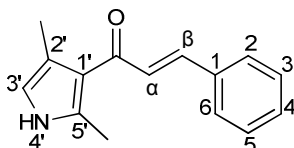
RMN de ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,86 (d, $J = 15,72$ Hz, 1H, H_β), 7,65 (m, 2H, H_2 e H_6), 7,43 – 7,46 (m, 3H, H_3 e H_5 , H_4), 7,39 (d, $J = 15,87$ Hz, 1H, H_α), 7,15 (d, $J_{\beta\beta'} = 2,19$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 7,11 (d, $J_{\alpha\beta} = 2,19$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 6,37 (m, $J_{\beta\beta'} = 3,96$ Hz, $J_{\alpha\beta} = 2,28$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$).

RMN de ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 179,15 (C=O); 142,47 (C_β); 135,29 (C-1'); 133,39 (C-1); 130,38 (C-4); 129,09 (C-2 e C-6); 128,51 (C-3 e C-5); 125,80 (C-2'); 122,30 (C_α); 116,70 (C-4'); 111,15 (C-3').

IV (frequência – cm^{-1}): 3235, 1650, 1588, 1442, 1496, 1137, 975, 740, 684.

EM (m/z): 66, 77, 94, 103, 131, 167, 168, 197.

11 (2E)-1-(1H-2,4-dimetilpirrol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Substância 11)



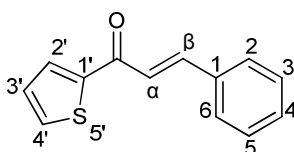
RMN de ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,62 (m, 2H, H_2 e H_6), 7,53 (d, $J = 15,78$ Hz, 1H, H_β), 7,39 (d, $J = 15,54$ Hz, 1H, H_α), 7,38 (m, 3H, H_3 e H_5 , H_4), 6,40 (s, 1H, $\text{H}_{3'}$), 2,48 (s, 3H, CH_3), 2,27 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 190,78 (C=O); 142,40 (C_β); 138,22 (C-1'); 136,94 (C-1); 131,15 (C-3'); 130,16 (C-2 e C-6); 129,26 (C-3 e C-5); 128,35 (C-4); 122,49 (C-5'); 121,42 (C-2'); 117,15 (C_α); 14,93 (CH_3); 13,77 (CH_3).

IV (frequência – cm^{-1}): 3252, 1638, 1586, 1432, 1247, 971, 748, 684.

EM (m/z): 77, 94, 111, 122, 148, 225.

12 (2E)-1-(tien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Substância 12)



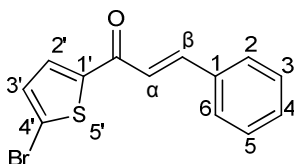
RMN de ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,86 (d, $J = 14,94$ Hz, 1H, H_β), 7,89 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 7,67 (m, 3H, H_2 e H_6 , $\text{H}_{4'}$), 7,43 (d, $J = 15,57$ Hz, 1H, H_α), 7,43 (m, 3H, H_3 e H_5 , H_4), 7,19 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$).

RMN de ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 182,23 (C=O); 145,73 (C-1'); 144,26 (C_β); 134,95 (C-1); 134,02 (C-3'); 131,99 (C-2'); 130,78 (C-4); 129,16 (C-2 e C-6); 129,68 (C-3 e C-5); 128,43 (C-4'); 121,92 (C_α).

IV (frequência – cm^{-1}): 1652, 1590, 1415, 1218, 973, 759, 682.

EM (m/z): 77, 83, 103, 111, 131, 213.

13 (2E)-1-(5-bromotien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Substância 13)



RMN de ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,85 (d, $J = 15,57$ Hz, 1H, H_β), 7,63 (m, 2H, H_2 e H_6), 7,62 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 7,45 (m, 3H, H_3 e H_5 , H_4), 7,32 (d, $J = 15,57$ Hz, 1H, H_α), 7,16 (d, $J_{\beta\beta'} = 4,02$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$).

RMN de ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 181,07 (C=O); 147,27 (C-1'); 144,82 (C_β); 134,74 (C-1); 131,97 (C-3'); 131,56 (C-2'); 130,99 (C-4); 129,20 (C-2 e C-6); 128,73 (C-3 e C-5); 123,01 (C-4'); 120,76 (C_α).

IV (frequência – cm^{-1}): 1648, 1592, 1413, 1222, 1073, 979, 757, 686.

EM (m/z): 77, 103, 131, 162, 189, 191, 213, 293, 291.

14 (2E)-1-(4-metiltien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Substância 14)



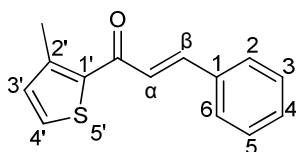
RMN de ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H_β), 7,59 (m, 1H, H_2), 7,54 (dd, $J_m = 3,57$ Hz, $J_o = 7,41$ Hz, 2H, H_2 e H_6), 7,32 (m, 3H, H_3 e H_5 , H_4), 7,30 (d, $J = 15,57$ Hz, 1H, H_α), 7,18 (d, $J_{\alpha\beta} = 3,54$ Hz, 1H, H_4'), 2,23 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 182,15 (C=O); 145,17 (C-1'); 144,00 (C_β); 139,24 (C-1); 134,99 (C-3'); 134,03 (C-2'); 130,70 (C-4); 129,13 (C-2 e C-6); 128,64 (C-3 e C-5); 129,94 (C-4'); 121,92 (C_α); 15,82 (CH_3).

IV (frequência – cm^{-1}): 1647, 1587, 1423, 1201, 978, 767, 677.

EM (m/z): 77, 97, 103 125, 131, 227, 228.

15 (2E)-1-(3-metiltien-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Substância 15)



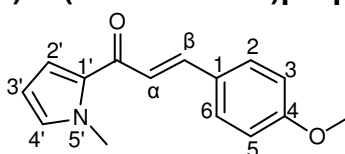
RMN de ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,80 (d, $J = 15,42$ Hz, 1H, H_β), 7,63 (dd, $J_m = 3,63$ Hz, $J_o = 7,5$ Hz, 2H, H_2 e H_6), 7,47 (d, $J_{\alpha\beta} = 4,95$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 7,42 (m, 3H, H_3 e H_5 , H_4), 7,35 (d, $J = 15,45$ Hz, 1H, H_α), 7,01 (d, $J_{\alpha\beta} = 4,92$ Hz 1H, $\text{H}_{3'}$), 2,66 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 183,28 (C=O); 146,11 (C-1'); 143,74 (C_β); 136,53 (C-1); 135,05 (C-2'); 133,09 (C-3'); 130,59 (C-4); 130,37 (C-2 e C-6); 128,61 (C-4'); 124,48 (C_α); 114,61 (C-3 e C-5); 17,21 (CH_3).

IV (frequência – cm^{-1}): 1651, 1597, 1402, 1201, 975, 765, 680.

EM (m/z): 77, 97, 103, 125, 228.

16 (2E)-1-(1-metilpirrol-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (Substância 16)



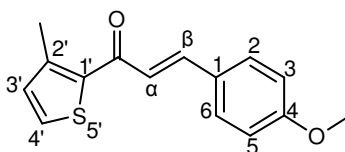
RMN de ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,61 (d, $J = 15,57$ Hz, 1H, H_β), 7,47 (d, $J_o = 8,76$ Hz, 2H, H_2 e H_6), 7,19 (d, $J = 15,69$ Hz, 1H, H_α), 7,00 (q, $J_{\beta\beta'} = 4,08$ Hz, $J_{\alpha\beta'} = 1,59$ Hz, 1H, $\text{H}_{2'}$), 6,83 (d, $J_o = 8,7$ Hz, 2H, H_3 e H_5), 6,76 (s, 1H, $\text{H}_{4'}$), 6,09 (q, $J_{\beta\beta'} = 4,08$ Hz, $J_{\alpha\beta} = 2,49$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 3,75 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 180,20 (C=O); 161,40 (C-4); 141,43 (C_β); 132,35 (C-1'); 131,59 (C-2 e C-6); 130,02 (C-4'); 128,24 (C-1); 121,63 (C_α); 114,53 (C-3 e C-5); 119,08 (C-2'); 108,34 (C-3'); 55,57 (OCH_3); 37,93 (CH_3).

IV (frequência – cm^{-1}): 1647, 1591, 1408, 1175, 983, 820.

EM (m/z): 77, 80, 81, 89, 107, 108, 241

17 (2E)-1-(3-metiltien-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (Substância 17)



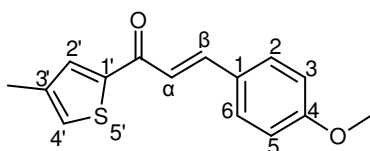
RMN de ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,76 (d, $J = 15,33$ Hz, 1H, H_β), 7,59 (d, $J_0 = 8,76$ Hz, 2H, H_2 e H_6), 7,45 (d, $J_{\alpha\beta} = 4,92$ Hz, 1H, H_4'), 7,23 (d, $J = 15,33$ Hz, 1H, H_α), 6,99 (d, $J_{\alpha\beta} = 4,92$ Hz, 1H, H_3'), 6,94 (d, $J_0 = 8,73$ Hz, 2H, H_3 e H_5), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 2,65 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 183,42 (C=O); 161,81 (C-4); 145,70 (C-1'); 143,58 (C_β); 136,77 (C-1); 133,02 (C-3'); 130,37 (C-2 e C-6); 129,53 (C-4'); 127,80 (C-2'); 122,19 (C_α); 114,61 (C-3 e C-5); 55,60 (OCH_3); 17,18 (CH_3).

IV (frequência – cm^{-1}): 1649, 1591, 1404, 1251, 975, 820.

EM (m/z): 77, 97, 107, 108, 125, 133, 161, 258.

18 (2E)-1-(3-metiltien-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (Substância 18)



RMN de ^1H (δ – ppm, multiplicidade, J – Hertz, integração, atribuições): 7,80 (d, $J = 15,51$ Hz, 1H, H_β), 7,66 (s, 1H, H_2'), 7,60 (d, $J_0 = 8,7$ Hz, 2H, H_2 e H_6), 7,27 (d, $J = 15,42$ Hz, 1H, H_α), 7,27 (m, 1H, H_4'), 6,93 (d, $J_0 = 8,73$ Hz, 2H, H_3 e H_5), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 2,32 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (δ – ppm, atribuições): 182,20 (C=O); 161,87 (C-4); 145,43 (C-1'); 143,81 (C_β); 139,14 (C-1); 133,69 (C-2'); 130,41 (C-2 e C-6); 129,54 (C-4'); 127,72 (C-3'); 119,58 (C_α); 114,61 (C-3 e C-5); 55,59 (OCH_3); 15,82 (CH_3).

IV (frequência – cm^{-1}): 1643, 1571, 1423, 1257, 983, 829.

EM (m/z): 77, 97, 107, 108, 125, 133, 150, 161, 258.