



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

Revisitando a Química de Chalconas Biologicamente Ativas: Síntese,
Caracterização Estrutural e Estudo Biológico

Lucas Aguiar Braga Viana

João Pessoa, Paraíba – Brasil
Fevereiro de 2023



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

Revisitando a Química de Chalconas Biologicamente Ativas: Síntese,
Caracterização Estrutural e Estudo Biológico

Lucas Aguiar Braga Viana

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências como parte para obtenção de título de mestre em Química, área de concentração em Química Orgânica.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Antonia Lucia de Souza

João Pessoa, Paraíba – Brasil
Fevereiro de 2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

V614r Viana, Lucas Aguiar Braga.

Revisitando a química de chalconas biologicamente
ativas : síntese, caracterização estrutural e estudo
biológico / Lucas Aguiar Braga Viana. - João Pessoa,
2023.

100 f. : il.

Orientação: Antonia Lucia de Souza.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Química orgânica. 2. Análise físico-químico. 3.
Análise microbiológica. 4. Efeito terapêutico. 5.
Chalconas. 6. Síntese orgânica. I. Souza, Antonia Lucia
de. II. Título.

UFPB/BC

CDU 547(043)

Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Lucas Aguiar Braga Viana e aprovada pela banca examinadora em 27 de fevereiro de 2023.

Profa. Dra. Antonia Lúcia de Souza DQ-UFPB
Orientadora/Presidente

Profa. Dra. Andrea Lopes de Oliveira Ferreira DEQ-UFPB
Examinadora externa

Prof. Dr. Rodrigo Cristiano DQ – UFPB
Examinador interno

Assinaturas da Banca realizadas em 27/02/2023, digitalizadas e certificadas pela Profa. Dra. Antonia Lúcia de Souza (SIAPE ____)

Emitido em 27/02/2023

ATA Nº 01/2023 - PPGQ (11.01.14.55)
(Nº do Documento: 1)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 28/02/2023 18:59)
MARCOS ANTONIO GOMES PEQUENO
SECRETARIO
335817

(Assinado digitalmente em 27/02/2023 20:15)
ANTONIA LUCIA DE SOUZA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
1332127

(Assinado digitalmente em 27/02/2023 20:51)
RODRIGO CRISTIANO
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
1750280

(Assinado digitalmente em 28/02/2023 11:02)
ANDREA LOPES DE OLIVEIRA FERREIRA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
1548512

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufpb.br/documentos/> informando seu número: **1**,
ano: **2023**, documento (espécie): **ATA**, data de emissão: **27/02/2023** e o código de verificação: **938bcf875d**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a minha família por todo apoio durante essa jornada, principalmente à minha mãe Adriana Lopes Braga Viana e ao meu pai Jardel Viana Penha.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. Antonia Lucia de Souza pela orientação, apoio, ensinamentos, ao me introduzir ao Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM) para que eu realizasse meu mestrado.

Aos amigos feitos durante o curso, Priscila Santos, Sani Paz, Dayene Lírio, Érica Monção, Juliana Montenegro, Victor Eduardo, Tulio Silvestre e Willyan Araújo. Em especial, as maioraís do grupo “Schrodinger’s cat” (Priscila, Sani, Dayene, Érica e Juliana) por toda amizade e suporte durante esse período, os momentos que passei com vocês dentro e fora do laboratório foram os melhores.

À Ueslei Silva Nunes por sempre estar ao meu lado, me apoiando nos bons e maus momentos, compartilhando alegrias, conquistas e angústias.

Aos professores da pós-graduação em química, em especial, Antonia, Cláudio, Márcio, Neide e Rodrigo, pelas aulas ministradas e por serem profissionais competentes e dedicados.

A Prof^a. Dr^a. Edeltrudes de Oliveira Lima e colaboradores do Laboratório de Pesquisa: Atividade Antibacteriana e Antifúngica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, pelos ensaios biológicos antimicrobianos. Aos técnicos do Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise – LMCA pelas análises de caracterização por ressonância magnética nuclear. Aos técnicos do Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM) no suporte com os equipamentos e materiais utilizados.

Ao CNPq e CAPES pelo apoio financeiro nas pesquisas ao longo do mestrado.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma, muito obrigado!

Resumo

Título: Revisitando a Química de Chalconas Biologicamente Ativas: Síntese, Caracterização Estrutural, Estudo Térmico e Biológico

No presente trabalho é descrita a síntese de doze chalconas já conhecidas na literatura: (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**R1**), (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (**R2**), (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (**R3**), (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (**R4**), (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (**R5**), (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**R6**), (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**R7**), (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**R8**), (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**R9**), (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**R10**), (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**R11**) e (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**R12**), através da reação de condensação de Claisen-Schmidt. Todos os compostos obtidos foram devidamente caracterizados por técnicas espectroscópicas de Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13 (RMN de ^1H e ^{13}C -APT). A predição das propriedades desejadas para fármacos foi determinada por estudo *in silico* realizado no software Molinspiration e ADMETlab 2.0 considerando os parâmetros das regras de Lipinski e Veber. A atividade antimicrobiana foi determinada por ensaio microbiológico *in vitro*, avaliando a atividade antifúngica e antibacteriana contra dez microrganismos: três cepas de bactérias (*Staphylococcus aureus* ATCC-13150, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-25853) e sete cepas de fungos (*Candida albicans* ATCC-76485, *Candida albicans* LM-70, *Candida tropicalis* ATCC-13803, *Candida tropicalis* LM-12, *Cryptococcus neoformans* ATCC-66031, *Aspergillus flavus* ATCC_4603 e *Aspergillus flavus* LM-55) através do método de microdiluição em caldo. As chalconas foram obtidas com rendimentos que variaram de 34,80 a 86,15%. Os dados obtidos a partir do estudo *in silico* se mostraram positivos quanto a características drug-likeness e biodisponibilidade oral para todas as moléculas avaliadas, com $\log P$ variando de 2,83 a 4,32; $\log S$ de -3,132 a -5,568, com todos os valores de $TPSA$ inferiores a $140 \text{ \AA}^2$, significando boa permeabilidade para as chalconas sintetizadas. Os dados do estudo antimicrobiano mostraram que seis chalconas apresentaram efeito inibitório e seis foram inativas. Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) variou de 128 a $1024 \mu\text{g. mL}^{-1}$. As chalconas (**R1**), (**R4**) e (**R6**), exibiram atividade antimicrobiana contra todas as dez cepas testadas e a chalcona (**R1**) apresentou a menor CIM de $128 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra a maioria das cepas, exceto nos fungos *Candida albicans* LM-70, *Aspergillus flavus* ATCC_4603 e *Aspergillus flavus* LM-55 com CIM de $256 \mu\text{g mL}^{-1}$, representando uma chalcona com potencialidade para uso nestes microrganismos. A chalcona (**R5**) inibiu apenas cinco cepas, todas com CIM de $256 \mu\text{g mL}^{-1}$, se mostrando mais seletiva às cepas de bactérias. As chalconas (**R2**), (**R3**), (**R8**), (**R9**), (**R11**), (**R12**), não apresentaram efeito inibitório sob o crescimento dos microrganismos incluindo espécies bacterianas e fúngicas. Apesar das estruturas já serem conhecidas na literatura, é evidente a importância da avaliação constante de novos potenciais antimicrobianos, assim, o estudo indicou a potencialidade de seis chalconas, com destaque para (**R1**) e (**R4**), cabendo análises mais criteriosas.

Palavras-chave: análise físico-químico; análise microbiológica; agente terapêutico; chalconas; síntese orgânica.

Abstract

Title: Revisiting the Chemistry of Biologically Active Chalcones: Synthesis, Structural Characterization, Thermal and Biological Study

In the present work the synthesis of twelve chalcones already known in the literature is described: (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1), (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R2), (E)-3-(4-metoxifenil)-1-1(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R3), (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (R4), (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (R5), (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6), (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7), (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R8), (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R9), (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R10), (E)-1-(4-hidroxyphenil)-3-(4-metoxiphenil)prop-2-en-1-one (R11) and (E)-3-(1H-indol-5-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one (R12), via the Claisen-Schmidt condensation reaction. All compounds obtained were duly characterized by Infrared (IR), Hydrogen and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR and ^{13}C -APT) spectroscopic techniques. The prediction of the desired drug properties was determined by in silico study performed in Molinspiration and ADMETlab 2.0 software considering the parameters of Lipinski and Veber rules. The antimicrobial activity was determined by in vitro microbiological assay, evaluating the antifungal and antibacterial activity against ten microorganisms: three bacterial strains (*Staphylococcus aureus* ATCC-13150, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-25853) and seven fungal strains (*Candida albicans* ATCC-76485, *Candida albicans* LM-70, *Candida tropicalis* ATCC-13803, *Candida tropicalis* LM-12, *Cryptococcus neoformans* ATCC-66031, *Aspergillus flavus* ATCC_4603 and *Aspergillus flavus* LM-55) by broth microdilution method. The chalcones were obtained with yields ranging from 34.80 to 86.15%. The data obtained from the in silico study were positive regarding drug-likeness and oral bioavailability characteristics for all molecules evaluated, with logP ranging from 2.83 to 4.32; logS from -3.132 to -5.568, with all TPSA values lower than $140 \text{ \AA}^2$, meaning good permeability for the chalcones synthesized. The data from the antimicrobial study showed that six chalcones showed inhibitory effect and six were inactive. The minimum inhibitory concentration (MIC) values ranged from 128 to $1024 \mu\text{g mL}^{-1}$. The chalcones (R1), (R4) and (R6), exhibited antimicrobial activity against all ten strains tested and chalcona (R1) showed the lowest MIC of $128 \mu\text{g mL}^{-1}$ against most strains, except in the fungi *Candida albicans* LM-70, *Aspergillus flavus* ATCC_4603 and *Aspergillus flavus* LM-55 with MIC of $256 \mu\text{g mL}^{-1}$, representing a chalcona with potentiality for use in these microorganisms. Chalcone (R5) inhibited only five strains, all with MIC of $256 \mu\text{g mL}^{-1}$, proving to be more selective to bacterial strains. The chalcones (R2), (R3), (R8), (R9), (R11), (R12), showed no inhibitory effect on the growth of microorganisms including bacterial and fungal species. Although the structures are already known in the literature, it is evident the importance of the constant evaluation of new antimicrobial potentials, thus, the study indicated the potentiality of six chalcones, with emphasis on (R1) and (R4), fitting more careful analysis.

Key-words: physical-chemical analysis; microbiological analysis; therapeutic agent; chalcones; organic synthesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estruturas conformacionais básicas trans (E) e cis (Z) da chalcona	14
Figura 2	Número de publicações sobre chalconas de 2012 a 2022	18
Figura 3	Número de publicações por atividade farmacológica de chalconas entre 2012 e 2022	18
Figura 4	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)	29
Figura 5	Espectro de infravermelho ATR do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)	30
Figura 6	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)	31
Figura 7	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(1H-indol-5-yl)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12)	32
Figura 8	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, acetona-d) do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)	34
Figura 9	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)	35
Figura 10	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)	36
Figura 11	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, acetona-d) do composto (E)-3-(1H-indol-5-yl)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12)	37
Figura 12	Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, acetona-d) do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)	39
Figura 13	Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)	40
Figura 14	Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)	41
Figura 15	Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, acetona-d) do composto (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12)	42
Figura 16	Representação base de uma chalcona (trans) e seus anéis simbolizados por A e B	45
Figura 17	Estruturas moleculares das chalconas sintetizadas	56
Figura 18	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)	65
Figura 19	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, acetona-d) do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)	66
Figura 20	Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, acetona-d) do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)	67
Figura 21	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R2)	68
Figura 22	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R2)	69
Figura 23	Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R2)	70
Figura 24	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R3)	71
Figura 25	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R3)	72

Figura 26	Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R3)	73
Figura 27	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (R4)	74
Figura 28	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (R4)	75
Figura 29	Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (R4)	76
Figura 30	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (R5)	77
Figura 31	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (R5)	78
Figura 32	Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (R5)	79
Figura 33	Espectro de infravermelho ATR do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)	80
Figura 34	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)	81
Figura 35	Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)	82
Figura 36	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)	83
Figura 37	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)	84
Figura 38	Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)	85
Figura 39	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R8)	86
Figura 40	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R8)	87
Figura 41	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R8)	88
Figura 42	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R9)	89
Figura 43	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, acetona-d) do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R9)	90
Figura 44	Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, acetona-d) do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R9)	91
Figura 45	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R10)	92
Figura 46	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R10)	93
Figura 47	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R10)	94
Figura 48	Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (R11)	95
Figura 49	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d) do composto (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (R11)	96
Figura 50	Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, DMSO-d) do composto (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (R11)	97

Figura 51 Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12) 98

Figura 52 Espectro de RMN ^1H (500 MHz, acetona-d) do composto (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12) 99

Figura 53 Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, acetona-d) do composto (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12) 100

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Obtenção de chalcona via reação de acoplamento de Heck	19
Esquema 2	Obtenção de chalcona via reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura	20
Esquema 3	Obtenção de chalcona via reação de acoplamento de Sonogashira	20
Esquema 4	Obtenção de chalcona via reação de olefinação de Julia-Kocienski	20
Esquema 5	Obtenção de chalcona via reação de condensação de Claisen-Schmidt	21
Esquema 6	Retrossíntese das moléculas-alvo	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estrutura moleculares das chalconas	23
Tabela 2	Condições reacionais e características das chalconas sintetizadas	27
Tabela 3	Deslocamento químico de carbono-13 para C-7 (carbono <i>beta</i>)	43
Tabela 4	Estudo <i>in sílico</i> das moléculas estudadas	44
Tabela 5	Ensaio da atividade antimicrobiana das chalconas sintetizadas	47
Tabela 6	Dados de deslocamentos químicos da (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R1)	67
Tabela 7	Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R2)	70
Tabela 8	Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R3)	73
Tabela 9	Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R4)	76
Tabela 10	Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R5)	79
Tabela 11	Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R6)	82
Tabela 12	Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R7)	85
Tabela 13	Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R8)	88
Tabela 14	Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R9)	91
Tabela 15	Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R10)	94
Tabela 16	Dados de deslocamentos químicos da (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R11)	97
Tabela 17	Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(1H-indol-5-yl)-1-fenilprop-2-en-1-ona em RMN- ¹³ C-APT e RMN- ¹ H (R12)	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALH – Aceptores de ligação de hidrogênio

AMR - Antimicrobianos Resistentes

APT – Teste de próton acoplado

ATR – Reflectância total atenuada

CCD – Cromatografia em camada delgada

CDCl₃ – Clorofórmio deuterado

C₃D₆O – Acetona deuterada

CD₄OD – Metanol delterado

CIM – Concentração Inibitória Mínima

d - duplete

DLH – Doadores de ligação de hidrogênio

DMSO-d – Dimetilsulfóxido deuterado

DSC – Differential Scanning Calorimetry

FTIR – Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

IACS - Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde

IC₅₀ – Concentração inibitória em 50% de crescimento de uma população

IV – Espectroscopia na região do infravermelho

KBr – Brometo de potássio

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCI - Prevenção e Controle de Infecções

P.F. – Ponto de fusão

RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono

s - singleto

MM – Massa molecular

NaOH – Hidróxido de sódio

nrot – número de ligações rotacionáveis

t - tripleto

TPSA – Área de superfície polar topológica

Sumário

1. Introdução	14
2. Objetivos	16
2.1. Geral	16
2.2. Específicos	16
3. Fundamentação Teórica	17
3.1. Chalcona: conceito e aplicações	17
3.2. Reações de Sínteses.....	19
3.3. Relação estrutura-atividade	22
4. Resultados e Discussão	24
4.1. Planejamento Estrutural	24
4.2.1. Espectros de Infravermelho	28
4.2.2. Espectros de RMN ¹ H	33
4.2.3. Espectros de RMN ¹³ C-APT	38
4.3. Ensaio microbiológico	44
4.3.1. Estudo <i>In sílico</i>	44
4.3.2. Estudo <i>In Vitro</i>	46
5. Parte Experimental	51
5.1. Reagentes e solventes.....	51
5.2. Método Geral Para Síntese das Chalconas (molécula alvo)	51
5.3. Método Cromatográfico.....	55
5.4. Ponto de Fusão.....	56
5.5. Método Espectroscópicos.....	56
5.6. Método microbiológico.....	58
6. Conclusão	60

1. Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2022), durante a última década ocorreram grandes surtos de doenças infecciosas originadas por microrganismos, sendo uma forte evidência de que estes podem propagar-se rapidamente, com potencialidade para causar epidemias e até mesmo pandemias, com grandes prejuízos à saúde humana e a economia mundial. O aumento de doenças causadas por microrganismos indica a crescente resistência destes patógenos aos antimicrobianos comercialmente disponíveis. De forma que a descoberta de novos fármacos representa uma das dez prioridades da OMS no quesito saúde pública mundial. Caso ações adequadas não sejam tomadas imediatamente, é previsto que o número de mortes por estes agentes chegue em torno de 10 milhões por ano até 2050 [1].

A indústria farmacêutica e os centros de pesquisas têm realizado uma extensa investigação visando obter novos antimicrobianos, além de testes de reavaliação da atividade antibacteriana e antifúngica nos fármacos já existentes. Na pesquisa por novos fármacos são utilizadas fontes naturais e sintética e, dentro deste universo, cabe destaque as chalconas, substâncias presentes em diversas plantas, também obtidas por vias sintéticas, com reconhecidas atividades biológicas como, por exemplo, antibacteriana, antifúngica, anticâncer, antioxidante, antiparasitária, antiviral, anti-inflamatória, entre outras [2-11].

Chalcona é um termo genérico dado aos compostos que possuem a estrutura 1,3-difenilprop-2-en-1-ona. São as primeiras substâncias isoláveis da biossíntese dos flavonoides nas plantas. Contudo não são armazenados em quantidades apreciáveis, a menos que a enzima *chalcona isomerase*, que catalisa a ciclização da chalcona às flavononas, esteja ausente. A literatura apresenta diferentes métodos e rotas para síntese de chalconas, das estruturas mais simples, como chalconas mono e dissustituídas nos anéis aromáticos, às mais complexas, com anéis heterocíclicos na cadeia lateral [3]. São exemplos de rotas sintéticas para obtenção de chalconas o acoplamento de Heck, acoplamento de Sonogashira, acoplamento de Suzuki-Miyaura [4], reação de condensação de Claisen-Schmidt [5], entre outras, as quais podem ser empregadas dependendo da estrutura almejada e dos materiais de partida.

Uma estratégia seguida pela indústria farmacêutica antes dos procedimentos de síntese, tem sido o planejamento de fármacos a partir do desenho de estruturas com grupos possuidores de atividade biológica, realizando para isto um estudo in silico através de programas computacionais, que permite propor novos fármacos de forma racional, evitando o desperdício de tempo e de uso desnecessário de materiais reagentes e consequentemente tornando o

processo viável economicamente. Neste cenário, parâmetros importantes farmacocinéticos (ADME: absorção, distribuição, metabolismo, excreção) e de toxicidade podem ser precocemente determinados por métodos teóricos.

Os antimicrobianos representam um dos grupos de fármacos mais investigados quanto a novas formulações, fato que se deve ao constante desenvolvimento de resistência adquirida a estes pelos microrganismos [2]. Pesquisa realizada na base de dados SciFinder, através da barra de busca avançada, com os termos “atividade antimicrobiana” e “chalconas”, foram encontrados 5.014 trabalhos considerando a busca em fevereiro de 2023. As bactérias são microrganismo que biologicamente já possuem vários mecanismos de resistência a fármacos, a exemplo da bomba de efluxo, que quando é ativada expelle substâncias dentro da célula bacteriana que agem na defesa da bactéria aos antibióticos. Um exemplo é a bactéria *Staphylococcus aureus*, cuja bomba de efluxo é responsável pela resistência à norfloxacin e ciprofloxacina, que são antibióticos de primeira escolha na infecção urinária. Este é apenas um caso no cenário dos antimicrobianos resistentes. Vários trabalhos têm demonstrado a potencialidade das chalconas para uso como antimicrobiano [4-9], o que fundamenta a exploração criteriosa desta classe de substância, e avaliação constante de chalconas, mesmo que não sejam estruturas inéditas.

Este trabalho remete uma revisitação à química das chalconas por meio da síntese de doze chalconas já conhecidas na literatura, predição das propriedades biológicas por estudo *in silico* e avaliação da atividade antimicrobiana e a relação com os diferentes grupos substituintes.

2. Objetivos

2.1. Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral sintetizar chalconas mono e dissustituídas, realizar análise térmica de ponto de fusão e a potencialidade para uso terapêutico através do estudo *in sílico* e *in vitro* dos compostos, discutindo a relação estrutura-atividade dos compostos finais.

2.2. Específicos

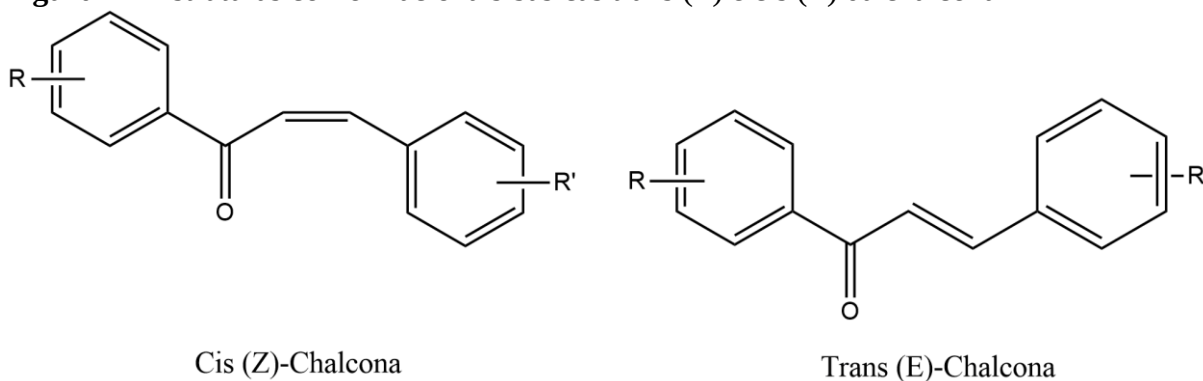
- Obter chalconas mono e dissustituídas através da reação de condensação de Claisen-Schmidt;
- Caracterizar as chalconas sintetizadas através de análise por infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ^1H e ^{13}C) e ponto de fusão (P.F.);
- Avaliação da atividade *in sílico* das moléculas;
- Avaliação da atividade microbiológica (antibacteriana e antifúngica) das moléculas por ensaios *in vitro*, relação estrutura-atividade dos compostos finais.

3. Fundamentação Teórica

3.1. Chalcona: conceito e aplicações

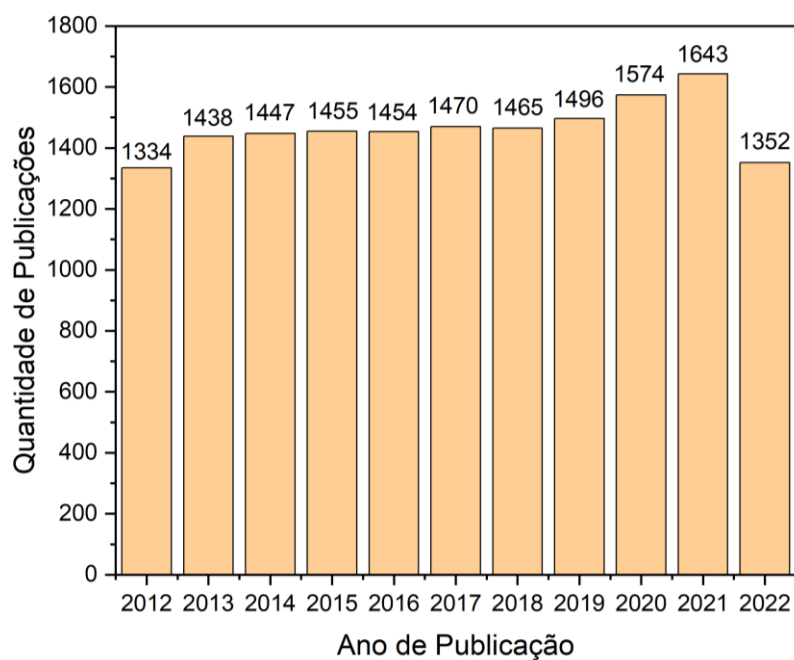
Os derivados de chalcona (1,3-diaril-2-propen-1-ones) são encontrados largamente difundidos em produtos naturais desde pteridófitas a organismos multicelulares altamente organizados. Esta classe de compostos é considerada como precursores chave para as sínteses flavonóides e isoflavonóides e pode ser diretamente obtida por reações aldol sob condições catalíticas básicas. Quimicamente, consistem em flavonóides de cadeia aberta em que os dois anéis aromáticos são unidos por um sistema carbonilo de três carbonos α,β -insaturado [2]. Quanto a sua estrutura, exibem conformação cis (Z) e trans (E), sendo a configuração trans a mais estável termodinamicamente [3], além de não apresentar o efeito estérico entre a carbonila e o anel aromático cinamoíla, como é observado na configuração cis (Z).

Figura 1 – Estruturas conformacionais básicas trans (E) e cis (Z) da chalcona

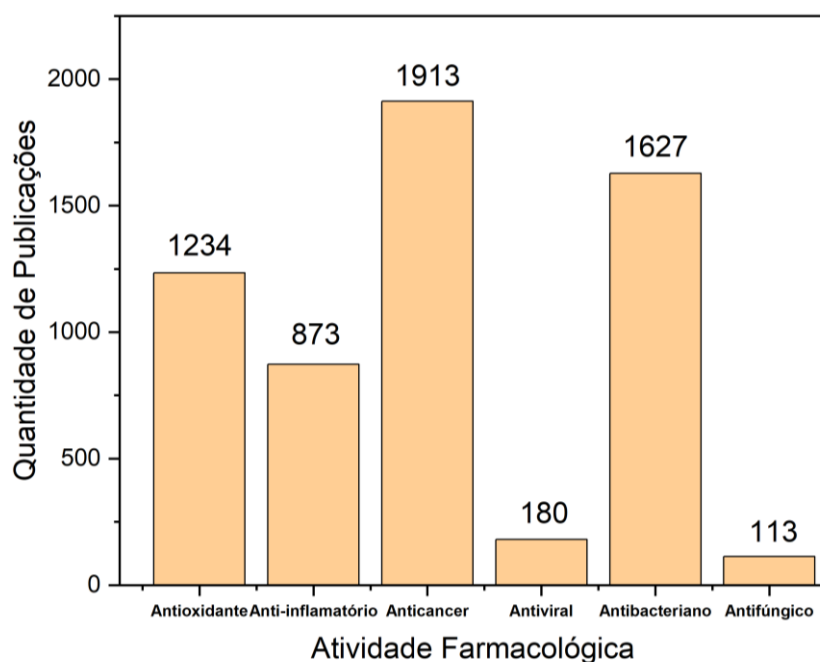


As chalconas são moléculas com variadas propriedades farmacológicas, largamente exploradas no desenvolvimento de novas drogas. Sendo uma classe de compostos que apresentam diversas atividades biológicas como, por exemplo, antibacteriana, antifúngica [2], anticâncer [4], antioxidante [5], antiparasitária [6], antiviral [7], anti-inflamatória [8], entre outras.

A grande importância das pesquisas com chalconas, é principalmente decorrente das inúmeras atividades biológicas, demonstradas por meio das aplicações no desenvolvimento de novos compostos potenciais fármacos, o que reflete na quantidade de publicações, Figuras 2 e 3, resultado da pesquisa na base de dados SciFinder buscando o termo “Chalcone”, distribuídos nos gráficos de acordo com os últimos dez anos e tipo de atividade biológica.

Figura 2 – Número de publicações sobre chalconas de 2012 a 2022

Fonte: SciFinder (2022)

Figura 3 – Número de publicações por atividade farmacológica de chalconas entre 2012 e 2022

Fonte: SciFinder (2022)

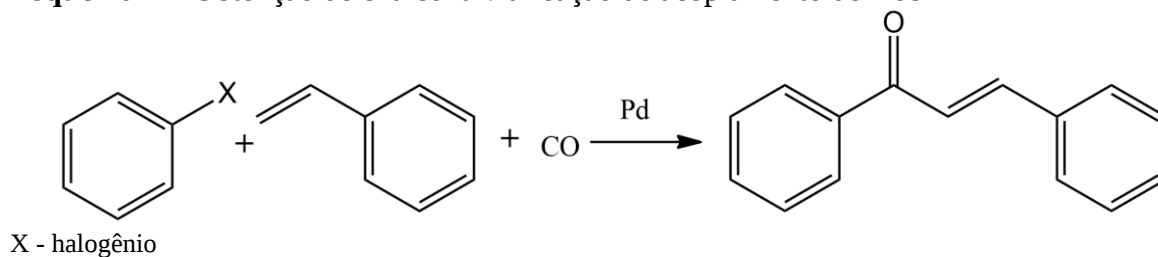
As chalconas possuem grande potencial de uso em diversas áreas. Além da importância para a química de produtos naturais, a associação com novas metodologias sintéticas, é possível obter uma grande diversidade de moléculas e assim impulsionar a descoberta de novos candidatos a fármacos.

3.2. Reações de Sínteses

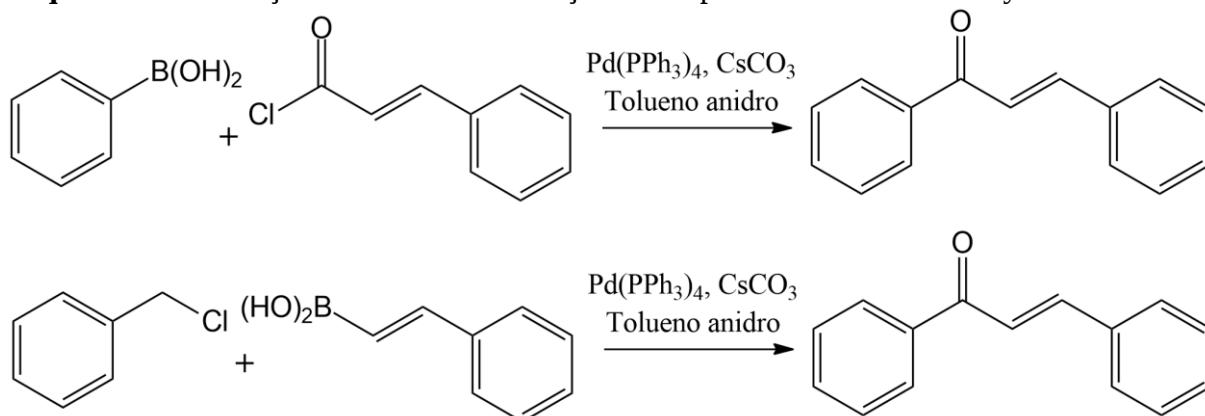
A literatura reporta diversas rotas sintéticas para obtenção de chalconas, exemplo da reação de acoplamento de Heck, Esquema 1, acoplamento de Suzuki-Miyaura, Esquema 2, acoplamento de Sonogashira, Esquema 3, olefinação de Julia-Kocienski, Esquema 4 [4] e reação de condensação de Claisen-Schmidt, a mais clássica e disseminada [5], Esquema 5.

Na metodologia usando o acoplamento de Heck, as chalconas são sintetizados pela reação do halogeneto de arila com estireno na presença de monóxido de carbono [4]. Além das bases de Mannich e iodoarenos usa-se também o paládio como catalisador. Normalmente são obtidos rendimentos entre 24% e 65% [12].

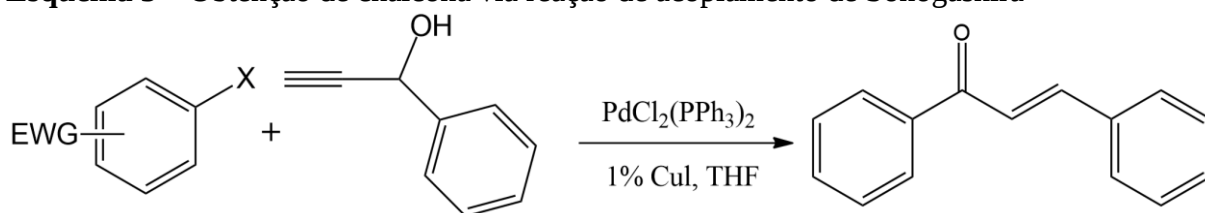
Esquema 1 – Obtenção de chalcona via reação de acoplamento de Heck



A obtenção de chalconas pelo acoplamento de Suzuki-Miyaura ocorre através de uma reação de acoplamento cruzado catalisado de organoboranos com halogeneto orgânico na presença de base. A síntese envolve duas estratégias; ou acoplamento de ácidos arilborônicos com “cloreto de cinamoila” com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CsCO_3 e tolueno anidro ou por meio do acoplamento de ácido estirilborônico com cloreto de benzoíla, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CsCO_3 e tolueno anidro [4].

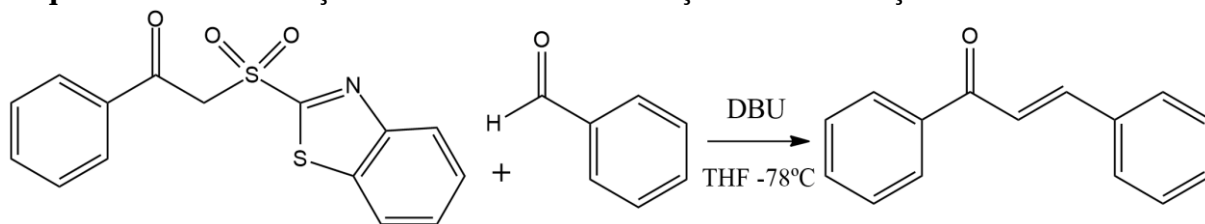
Esquema 2 – Obtenção de chalcona via reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura

No acoplamento de Sonogashira, as chalconas são sintetizadas através de uma reação entre uma quantidade equimolar de haleto de arila ligado a um grupo retirador de elétrons e o álcool propargílico, utilizando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalisador, além de empregar a irradiação de microondas. Normalmente o tempo de reação é bem curto, entre 8-25 minutos [4].

Esquema 3 – Obtenção de chalcona via reação de acoplamento de Sonogashira

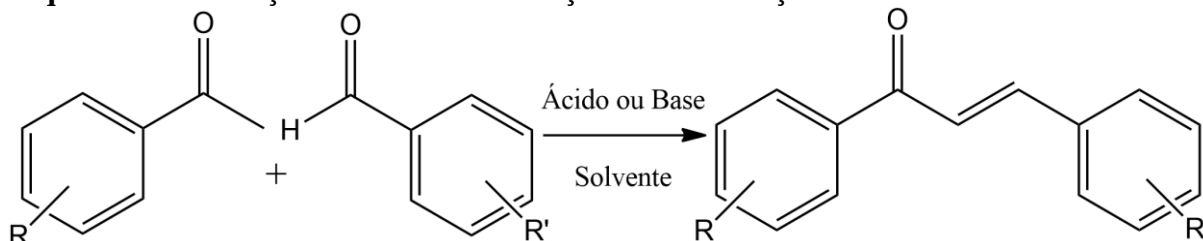
X - halogênio

A reação de olefinação de Julia-Kocienski envolve reação entre 2-(benzo[d]tiazol-2-ilsulfonil)-1-feniletanona e benzaldeído a -78°C onde é formado majoritariamente a (E)-chalcona. Contudo, na temperatura de -78°C , o rendimento da reação diminuiu significativamente. Nesta reação, forma-se ânion que pode desestabilizar pelo grupo carbonila presente na posição α a uma temperatura mais baixa, o ânion sulfonilo limita a sua reatividade e torna a sua estabilidade relativamente alta [4].

Esquema 4 – Obtenção de chalcona via reação de olefinação de Julia-Kocienski

Apesar de ser encontrado uma grande variedade de rotas sintéticas para obtenção de chalconas, a clássica reação de condensação de Claisen-Schmidt proporciona meios de síntese mais simples de ser realizado, utilizando reagentes e catalisadores verdes e economicamente viáveis em relação às outras reações mencionadas.

Esquema 5 – Obtenção de chalcona via reação de condensação de Claisen-Schmidt



A reação de condensação de Claisen-Schmidt é realizada tradicionalmente misturando duas substâncias carbonílicas diferentes em um solvente prótico na presença de ácidos ou bases como catalisadores, Esquema 5.

A catálise básica fundamenta-se na acidez acentuada apresentada pelos hidrogênios α à carbonila, devido à formação de uma espécie enolato estabilizada por ressonância e gerada pela abstração de $H\alpha$ por uma base apropriada. A concentração do enolato depende da escolha da base, pois a acidez da substância carbonilada deve ser maior que a acidez do ácido conjugado da base utilizada. A adição nucleofílica do enolato à carbonila de uma outra molécula fornece um alcóxido que, posteriormente, sofre protonação gerando o β -hidroxi-aldeído [9][10].

Quando uma base forte é utilizada, a desprotonação é completa. Os amidetosmetálicos são suficientemente básicos para desprotonar de forma quantitativa praticamente todas as substâncias carboniladas. Dentre os amidetos metálicos mais utilizados estão o isopropil-ciclohexilamideto de lítio (LICA), di-isopropilamideto de lítio (LDA), tetrametilpiperidilamideto de lítio (LTMP) e bis-(silil)amidetos como hexametil-disselazida de lítio (LHMDS) [10][11].

Na catálise ácida, o tautomerismo ceto-enólico é responsável por gerar o nucleófilo para a etapa de adição nucleofílica. A essência da catálise ácida está na protonação do oxigênio da carbonila, tornando-a mais eletrofílica para etapa de adição do enol. O enol é um nucleófilo fraco, diferentemente do enolato gerado na catálise básica. A reação de desidratação é facilitada na reação sob catálise ácida, pois o grupo de saída na fase de eliminação é a água [10].

Tanto a velocidade quanto o equilíbrio das reações aldólicas são fortemente dependentes da estrutura da substância carbonílica, assim como da base e das condições reacionais sob as quais a reação ocorre [10]. Se faz uso de um aldeído aromático uma vez que este não possui

H α , ou seja, não pode formar enolato, sendo assim, utiliza-se de uma cetona aromática, a qual formará o enolato. A desidratação é favorecida devido à conjugação adicional com o anel aromático [10].

3.3. Relação estrutura-atividade

De acordo com Amaral e Montanari; Hansch *et al.* [16, 17], fármacos ao interagir com determinados sistemas biológicos resultam em ações terapêuticas, dependendo de fatores a sua estrutura química. Então, moléculas que se diferenciam apenas por um átomo ou na posição deste na molécula, irão proporcionar diferentes atividades biológicas devido a tal disposição, consequentemente apresentam propriedades físico-químicas distintas. Dentre essas propriedades, as mais visadas para o estabelecimento da atividade biológica de fármacos, são: distribuição eletrônica, a lipofilicidade e a estereoquímica da molécula.

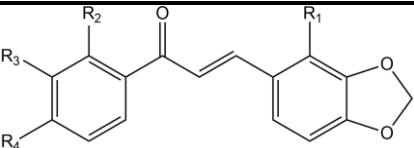
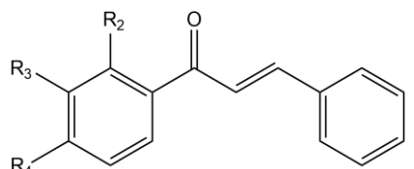
O estudo de relação estrutura-atividade (REA) interpreta as semelhanças e variantes estruturais entre os compostos derivados e séries análogas e as suas respectivas atividades biológicas, pois a semelhança química entre os compostos presume atividades farmacológicas similares, no entanto, se diferenciam pela potência e efeitos colaterais indesejáveis, podendo atuar em sítios alvos diferentes motivando uma atividade inesperada. Dessa forma, a REA determina as pequenas alterações na molécula líder, em sua cadeia carbônica por grupos substituintes em posições definidas, seguida da avaliação de sua atividade biológica, com o intuito de diminuir a toxicidade e potencializar a ação do fármaco, aumentando a seletividade e a melhora nos perfis farmacocinéticos [14], [15], [16].

Na estrutura molecular dos derivados de chalconas, pode-se observar locais que determinam características na molécula que influenciam nas suas propriedades físico-químicas, consequentemente na atividade biológica. Os anéis aromáticos com a porção carbonílica α,β -insaturado, fornece às chalconas uma estrutura eletrônica conjugada. Tal conjugação concede a estrutura chalcônica estabilidade à molécula, porém exerce um efeito estérico, um grupo volumoso e apolar, e isto muitas vezes favorece no preenchimento de uma fenda hidrofóbica sem alcançar o sítio alvo, acentuando o caráter lipofílico, mas, a presença de grupos polares no anel aromático permite o balanço de seu perfil de permeabilidade e hidrossolubilidade [17], [14], [15].

Um estudo realizado por [2], avaliou o efeito antibacteriano e antifúngico de sete chalconas usando sete cepas bacterianas. Essas cepas foram utilizadas para testar atividades

antimicrobianas, incluindo Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6833, *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *Micrococcus luteus* ATCC 10240, e Gram-negativos: *Escherichia coli* ATCC 94863, *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella choleraesuis* ATCC 14028. Foram utilizados três fungos: *Aspergillus niger* ATCC 16404, *Cladosporium cladosporioides* IMI 178517 e *Candida albicans* ATCC 18804. Consta na Tabela 1 as estruturas das chalconas estudadas pelo autor [2] mencionado anteriormente.

Tabela 1 – Estruturas molecular das chalconas

ID	Chalcona	R1	R2	R3	R4
1a		H	H	H	H
1b		H	OH	H	H
2a		-	H	H	H
2b		-	OH	H	H
2c		-	H	OH	H
2d		-	H	H	OMe
2e		-	H	H	NO2

Fonte: W. Silva *et. al.* (2013) (adaptado pelo autor)

Foi discutida a relação estrutura-atividade das moléculas, cujo resultados revelaram que para as chalconas 2a, 2b e 2c, um bom perfil em relação a alguns microrganismos (por exemplo, chalcona 2b em *S. mutans*) foi observado. Em alguns casos, a atividade depende dos substitutos do anel aromático. Por exemplo, as chalconas 2a-e, obtidos a partir do benzaldeído, mostraram atividades distintas contra os *S. mutans*. A melhor atividade foi alcançada quando o grupo hidroxila reside na posição de orto (como em 2b). Em contraste, a atividade é diminuída em 2c (OH em meta posição) e, na ausência de um substituto, não houve atividade. A proteção do grupo hidroxila em 2b como éter aliado diminuiu a atividade em duas diluições. Quando se trata dos fungos, *C. cladosporioides* foi o mais sensível às chalconas. As maiores atividades foram alcançadas pelos compostos 1a e 1b. No último caso, as atividades estavam ao mesmo nível de diluição que em comparação com ciclipirox olamina (Loprox®), o medicamento padrão utilizado no ensaio. Portanto, a adequação das estruturas químicas aliadas à sua interação com sítio alvo ou receptor, concede ao fármaco alcançar seu efeito terapêutico desejado, e no estudo de relação estrutura-atividade descrever quais grupos substituintes na molécula influenciam na otimização e seletividade da resposta biológica.

4. Resultados e Discussão

Neste tópico serão apresentados a estratégia de síntese utilizada na obtenção das moléculas alvo, as chalconas. Além de realizar as discussões dos resultados sobre a caracterização estrutural por meios espectroscópicos IV, RMN ^1H e ^{13}C -APT, e estudo *in silico*, além dos dados obtidos das análises microbiológicas.

4.1. Planejamento Estrutural

Foram sintetizadas doze chalconas já conhecidas na literatura, a partir da reação de condensação de Claisen-Schmidt utilizando proporção de 1:1 da arilcetonas e benzoaldeídos. As reações foram efetuadas em catálise básica ou catálise ácida, utilizando etanol e água como mistura de solvente. As condições reacionais e características físico-químicas das chalconas sintetizadas estão descritas na Tabela 2. As doze moléculas obtidas foram todas recristalizadas com etanol, sem o uso de colunas cromatográficas numa estratégia de economia de tempo e de solvente, representando redução de custos de produção.

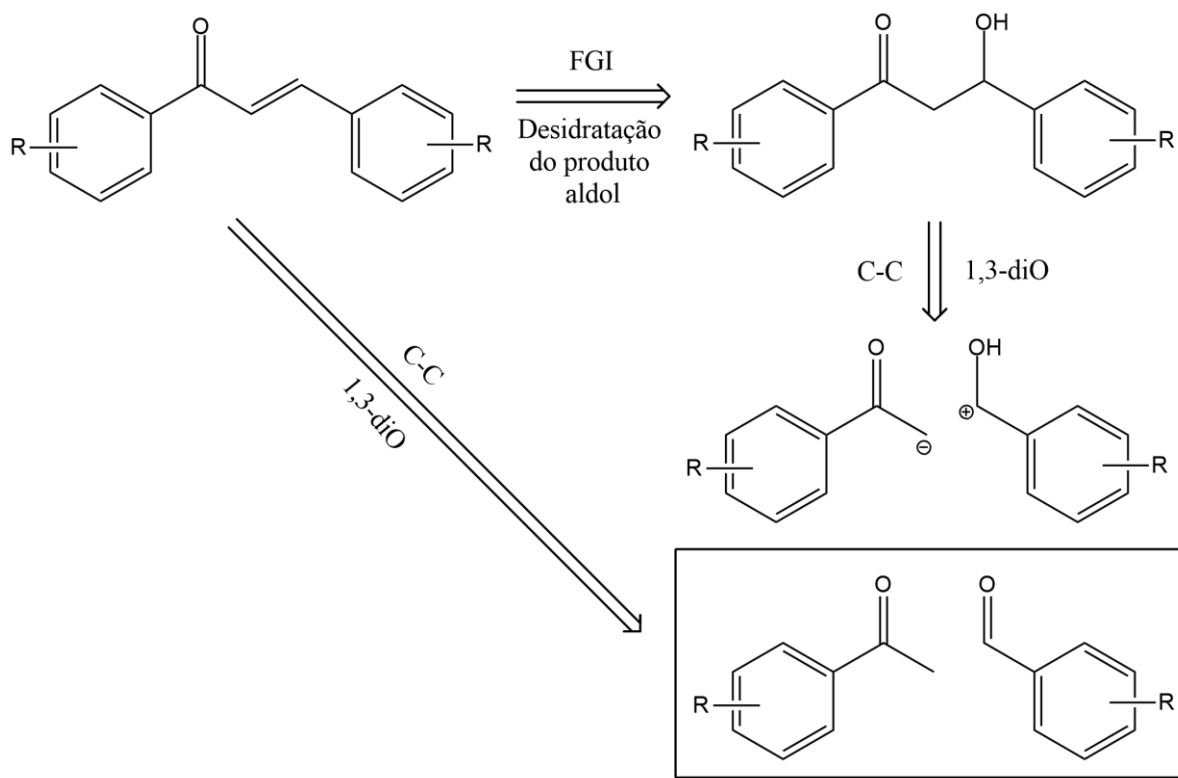
Os substituintes nos anéis aromáticos das arilcetonas e dos benzoaldeídos foram selecionados para compor as estruturas das chalconas mono e dissustituídas com natureza eletrônicas específicas de grupos retiradores e/ou doadores de elétrons, possibilitando avaliar as influências desses grupos em suas respectivas posições de substituição no anel e assim, podendo correlacionar sua performance às atividades biológicas.

Como pode ser observado nas estruturas presentes na Tabela 2, o grupo nitro usado como substituinte ora no anel A ora no anel B, é um forte grupo desativante, tanto por ressonância quanto por efeito indutivo. Nas estruturas R2, R3 e R5, o grupo nitro se contrapõe aos grupos ativantes metoxila e hidroxila. Já na estrutura R7 apenas o efeito retirador de elétrons do grupo nitro é avaliado tanto na reatividade quanto nas propriedades bioativas. As demais estruturas apresentam apenas grupos ativadores, metoxila e hidroxilas, além do grupo 5-indol na estrutura da chalcona R12, ainda pouco estudada na literatura.

O Esquema 6 apresenta uma breve proposta de análise retrossintética das moléculas-alvo desejadas. Primeiramente a interconversão do grupo funcional de uma molécula aldol em uma cetona α,β -insaturada, a partir de uma desidratação do produto aldol, seguida de uma desconexão C-C 1,3-difuncionalizado, retro Claisen-Schmidt entre os benzoaldeídos e as acetofenonas. Uma alternativa simplificada de retrossíntese seria a desconexão C-C 1,3-

difuncionalizado, baseada na retro-reação de condensação de Claisen-Schmidt entre estrutura base de acetofenona e o benzaldeído, podendo ou não ter grupo substituinte no anel aromático.

Esquema 6 – Retrossíntese das moléculas-alvo



Fonte: elaborado pelo autor

4.2. Síntese e caracterização das chalconas

As doze chalconas sintetizadas através da reação de condensação de Claisen-Schmidt, em temperatura ambiente, e o monitoramento das reações por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em tempo médio de reação de aproximadamente 24 horas. As reações R2, R3, R4, R5 e R12 foram realizadas com catalisador básico (hidróxido de sódio), enquanto que R1, R6, R7, R8, R9, R10 e R11 com catalisador ácido (ácido sulfúrico), tal escolha de catalisador foi pensada mediante sua influência ao reagir com os reagentes empregados em cada reação.

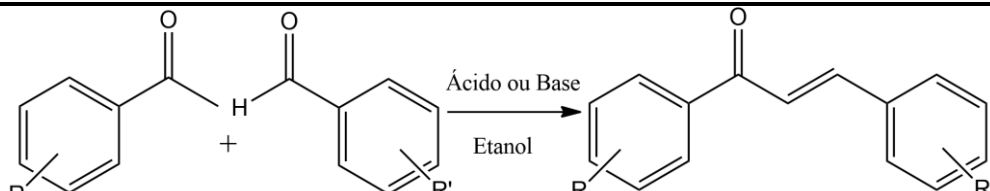
Após a purificação por recristalização das moléculas sintetizadas, foram realizados os cálculos dos rendimentos, seus valores variaram da ordem de 34,80 a 86,15% (Tabela 2).

A influencia dos grupos substituintes na molécula sobre a medição do ponto de fusão ocasionou em temperaturas altas em chalconas que apresentam substituintes hidrolíxica, seguido por indol, nitro, metila e por fim, metóxi. Tal diferença de ponto de fusão ocorre devido dois

fatores, primeiro aos grupo OH e NH formarem ligação de hidrogênio e como consequência a força intramolecular aumenta. Pode-se observar claramente tal efeito nas chalconas mono e di hidroxiladas, onde R1 e R10 apresentam mais alto ponto de fusão em comparação a R8, R9 e R11. Segundo fator que contribuiu para o esse aumento foi a massa molar do composto. Ao confrontar os dados de pontos de fusão medidos em laboratório com os encontrados na literatura, pode-se observar que a maioria se encontram em consonância de valores.

A Tabela 2 contém dados referentes as condições reacionais para obtenção das chalconas sintetizadas, características e rendimentos.

Tabela 2 – Condições reacionais e características das chalconas sintetizadas



ID	R	R'	Catalisador	MM (gmol ⁻¹)	Aspecto Físico	P.F. (°C) lit.	P.F. (°C)	Rendimento (%)
R1	p-OH	p-OH	H ₂ SO ₄	240,26	Sólido amarelo	203-205 [18]	208-210	74,32
R2	p-NO ₂	p-OMe	NaOH	283,28	Sólido amarelo escuro	174 [19]	168-170	78,79
R3	m-NO ₂	p-OMe	NaOH	283,28	Sólido amarelo	167-168 [20]	162-164	86,15
R4	p-CH ₃	p-OMe	NaOH	252,31	Sólido finamente cristalino amarelo	112 [21]	84-86	52,88
R5	p-CH ₃	m-NO ₂	NaOH	267,28	Sólido finamente cristalino branco	---	135-138	61,33
R6	-H	p-OMe	H ₂ SO ₄	238,29	Sólido cristalino amarelo	72-73 [22]	72-74	34,80
R7	-H	m-NO ₂	H ₂ SO ₄	253,26	Sólido branco	---	140-145	75,15
R8	-H	p-OH	H ₂ SO ₄	224,26	Sólido amarelo	192-194 [23]	193-195	74,67
R9	-H	m-OH	H ₂ SO ₄	224,26	Sólido verde	170-171 [24]	155-157	66,97
R10	p-OH	m-OH	H ₂ SO ₄	240,26	Sólido vermelho escuro	204-206 [18]	242-244	43,43
R11	p-OH	p-OMe	H ₂ SO ₄	254,29	Sólido cristalino amarelo	184-185 [25]	190-191	85,77
R12	-H	5-indol	NaOH	247,30	Sólido amarelo	48-50 [26]	180-182	44,66

*Tempo de reação para todas foi de 24 horas; *ID – Identificação; *p- (para); *m- (meta); *lit. (literatura);

Fonte: autoria própria

4.3. Caracterização Estrutural

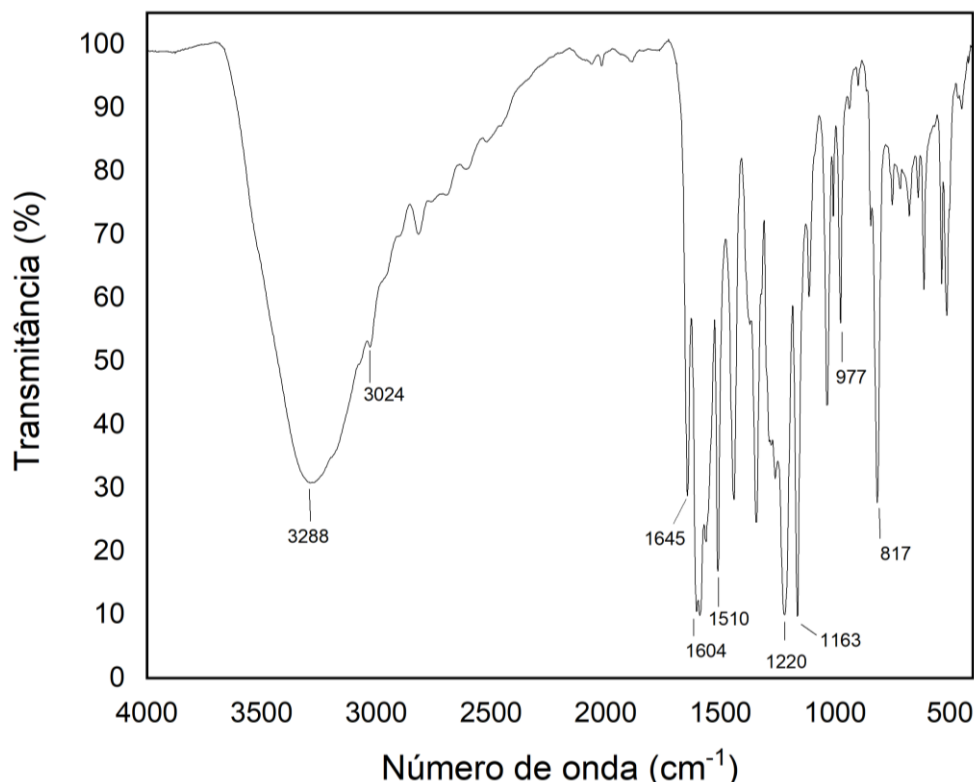
As doze chalconas tiveram suas estruturas elucidadas a partir de dados dos espectros de IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C e comparação com dados constantes na literatura. Apesar de todos os reagentes utilizados terem sido adquiridos comercialmente, com mais de 96% de pureza, tiveram suas estruturas confirmadas pelas mesmas técnicas espectroscópicas.

4.2.1. Espectros de Infravermelho

Visando otimizar a caracterização estrutural dos compostos sintetizados, inicialmente foram feitas comparações entre os espectros de IV das acetofenonas e dos benzaldeídos utilizados nas sínteses, com os espectros IV das chalconas obtidas. Considerou como indicativo da conversão dos reagentes em chalconas o desaparecimento das duas bandas em 2700-2760/2800-2860 cm^{-1} característica do grupo aldeído ($-\text{COH}$) e da banda em 2850-3000 cm^{-1} de referente ao carbono alfa ($-\text{CH}_3$) presente nas acetofenona, além do aparecimento de uma banda de insaturação ($\text{C}=\text{C}$), entre os carbonos alfa e beta à carbonila de cetona, de configuração *trans*, em 3000-3100 e 960-990 cm^{-1} , como pode ser observado no Espectro de IV da Figura 4 do composto (*E*)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1).

Os espectros IV das chalconas R1, R8, R9 e R10 (ANEXO), estão agrupados por se tratar de moléculas semelhantes e que apresentam o mesmo grupo funcional ligado ao anel aromático, a hidroxila. Sendo assim, é esperado que os sinais de estiramento, dobramento e bandas apareçam em números de onda semelhantes.

Figura 4 – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)



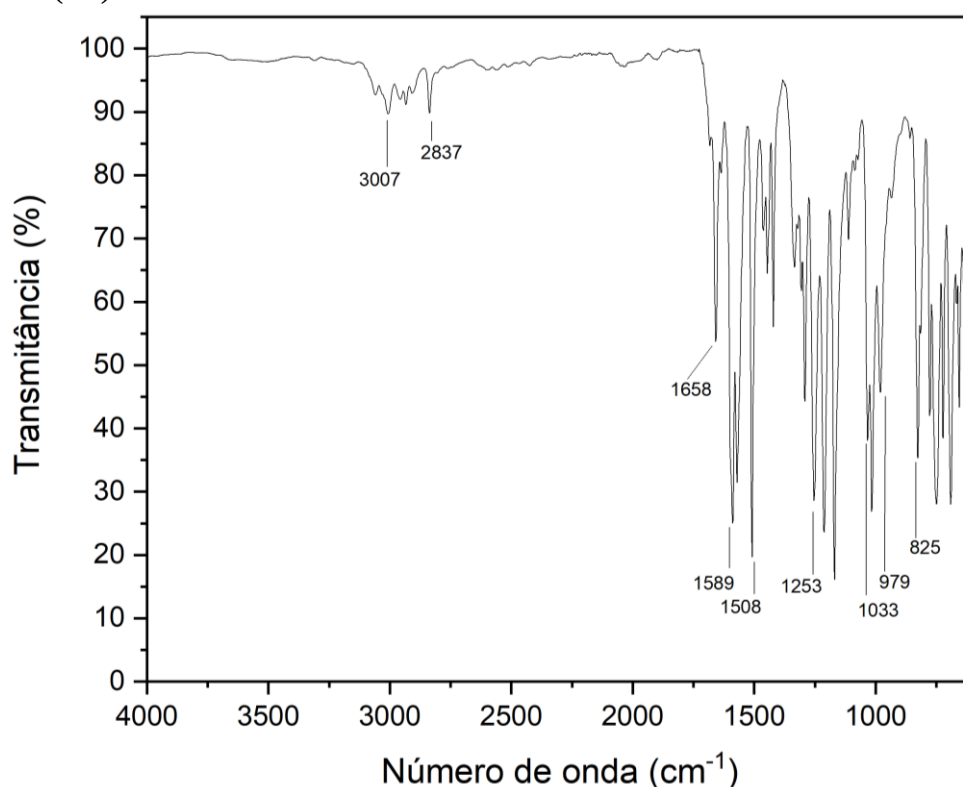
De forma representativa o espectro de IV da chalcona R1 foi escolhido para a discussão dentre as chalconas hidroxiladas, que teve como banda característica a absorção em 3288 cm^{-1} , de deformação axial da ligação H-O e a banda de estiramento C-O em 1220 cm^{-1} , devido a conectividade do oxigênio da hidroxila com o grupo fenila. Foram observadas ainda as bandas em 817 cm^{-1} , anel aromático dissustituído na posição *para* (R1, R8 e R10), bandas em 771 e 686 cm^{-1} indicativas de anel aromático *meta* dissustituído (R9 e R10), além da banda em 977 cm^{-1} ligação C=C dissustituída e de configuração *trans*. E finalmente a banda de absorção em 1645 cm^{-1} , de carbonila de cetona α,β -insaturada. Apesar da diferença entre a quantidade de hidroxilas nas suas estruturas, não houve variação significativa do deslocamento das bandas nos espectros de IV analisados.

Da mesma forma foram agrupados os espectros de infravermelhos das chalconas R2, R4, R6 e R11, moléculas semelhantes, com o mesmo grupo funcional ligado ao anel aromático, a metoxila, que exibiram semelhança entre as bandas de estiramento, dobramento com números de onda semelhantes. Para este grupo de chalconas foi escolhido como exemplo representativo o espectro de infravermelho de R6 (Figura 5), onde foi observado uma banda de estiramento da ligação C-H sp^3 em 2837 cm^{-1} referente a ligação C-H do grupo metoxila substituído no anel B da chalcona. A banda em 1589 cm^{-1} indicativa de estiramento C=C aromático, atribuída à

presença dos anéis A e B na estrutura. A banda em 1658 cm^{-1} , banda de absorção da ligação $\text{C}=\text{O}$, carbonila, em um valor abaixo do esperado para uma banda de absorção de cetona α,β -insaturada, decorrente da alta conjugação. A banda localizada em 825 cm^{-1} se refere ao padrão de substituição do anel B, um anel dissustituído em posição *para*. E finalmente, a banda de absorção em 979 cm^{-1} , referente à ligação $\text{C}=\text{C}$ dissustituída de configuração *trans* corroborou com a configuração esperada. As bandas em 1253 e 1033 cm^{-1} , ligação $\text{C}-\text{O}$ de éteres, confirmaram a presença do grupo metoxila.

Além das bandas de absorção relatadas é possível observar também a banda em 2837 cm^{-1} referente ao grupo metila ($-\text{CH}_3$) em R4; as bandas em 1512 e 1338 cm^{-1} correspondentes ao estiramento $\text{N}-\text{O}$ assimétrico e simétrico do grupo nitro presente em R2, as bandas compatíveis com o grupo hidroxila em 3128 cm^{-1} e de estiramento $\text{C}-\text{O}$ do fenil em 1222 cm^{-1} para chalcona R11.

Figura 5 – Espectro de infravermelho ATR do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)

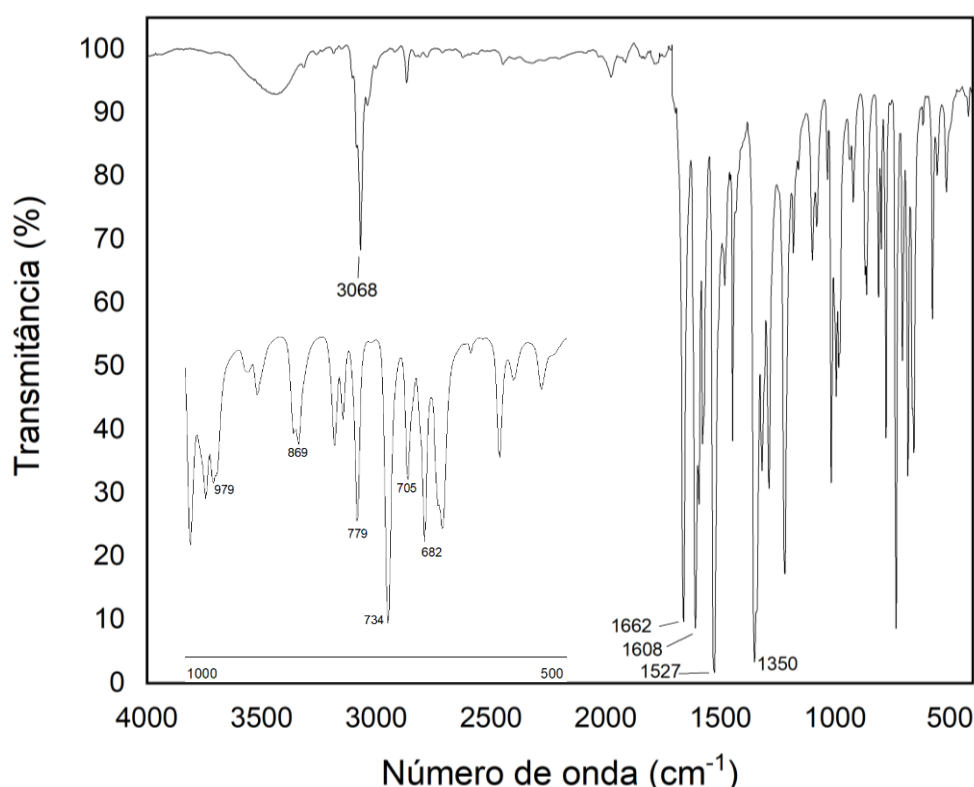


Os infravermelhos das chalconas R3, R5 e R7, foram interpretados em conjunto por se tratar de moléculas semelhantes e que apresentam o grupo nitro como substituinte ligado ao anel aromático. Sendo assim, é esperado que os sinais de estiramento, dobramento e bandas apareçam em números de onda semelhantes.

Para este grupo de chalconas foi escolhido como exemplo representativo o espectro de infravermelho de R7, Figura 6. As bandas de absorção relativas ao estiramento C-H sp² localizadas em 3068 cm⁻¹ foram atribuídas à presença dos anéis aromáticos A e B e a banda em 1662 cm⁻¹ da carbonila de cetona, relacionada a carbonila do sistema 1,3-diaril-2-propen-1-ona. A banda em 1608 cm⁻¹ de estiramento da ligação C=C de anéis aromáticos foi também relacionada aos anéis A e B, as bandas em 869, 779 e 705 cm⁻¹ associadas a compostos aromáticos *meta* dissustituídos e a banda em 983 cm⁻¹ da ligação C=C dissustituída de configuração *trans*. Por fim, as bandas de estiramento assimétrico e simétrico N-O do grupo nitro em 1527 e 1350 cm⁻¹, respectivamente.

Além dos sinais relatados foi observado a banda de estiramento da ligação C-H sp³ em 2841 cm⁻¹ referente ao grupo metoxila e as bandas em 1253 e 1082 cm⁻¹, ligação C-O de éteres, corroborando com a presença do grupo metoxila em R3; a banda de estiramento da ligação C-H sp³ em 2864 cm⁻¹ atribuída ao grupo metila em R5.

Figura 6 – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)

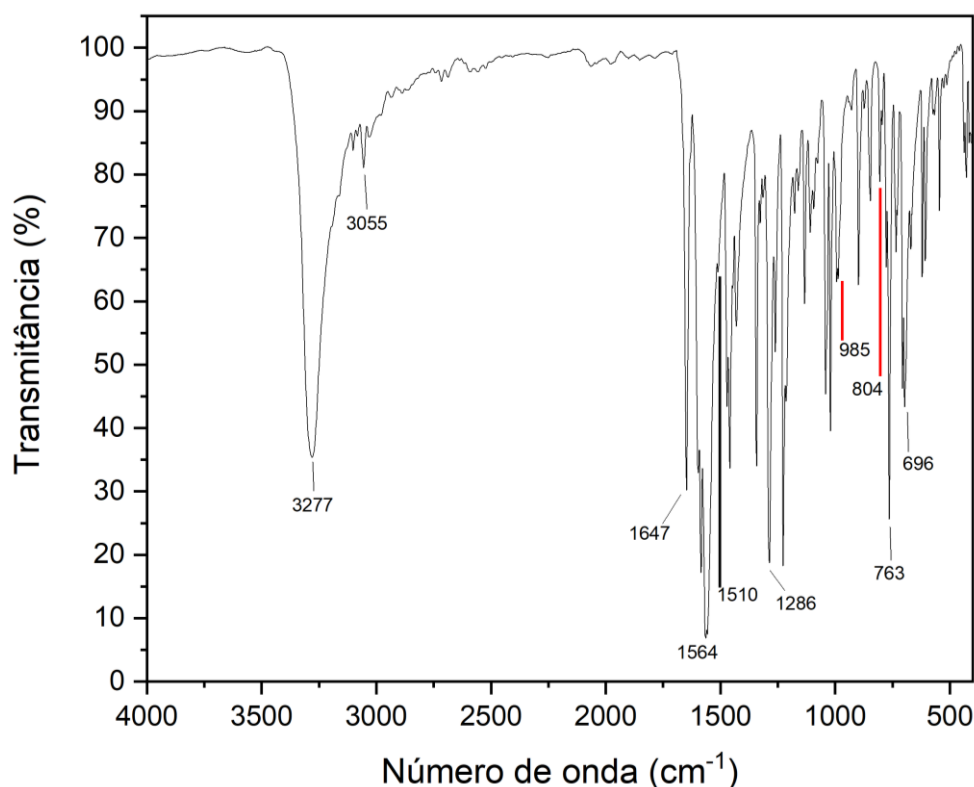


A chalcona (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona, (R12), por apresentar uma estrutura diferente das demais, teve seu espectro de infravermelho caracterizado separado das

demais, o que pode ser visualizado a partir da observação das bandas de absorção no espectro IV (Figura 7), bastante diferente dos espectros IV das demais chalconas.

Avaliação do espectro de IV mostrou bandas de absorção compatíveis com os grupos funcionais esperados para o produto da reação. A banda intensa singlete em 3277 cm^{-1} foi relacionada ao estiramento N-H e a banda em 1286 cm^{-1} a estiramento C-N, sugerindo uma amina secundária, já esperada para a estrutura de R12, anel pirrólico do núcleo indol. A banda discreta em 3055 cm^{-1} de estiramento C-H sp^2 foi atribuída aos anéis aromático A, do indol e o sistema 1,3-diaril-2-propen-1-ona da chalcona. A banda de absorção em 1647 cm^{-1} foi relacionada à carbonila de cetona da chalcona R12. Já as bandas de absorção em 1564 e 1510 cm^{-1} indicativas de estiramento C=C foram atribuídas aos anéis aromáticos presentes na estrutura. O padrão de substituição dos anéis aromáticos foi confirmado pela banda em 804 cm^{-1} , anel aromático *para* dissustituído, e pelas bandas em 763 e 696 cm^{-1} de anel aromático *meta* dissustituído, possivelmente devido ao acoplamento do anel pirrólico ao anel aromático. E finalmente a banda em 985 cm^{-1} indicativa de ligação C=C dissustituída de configuração *trans*, esperada para as chalconas.

Figura 7 – Espectros de infravermelho KBr do composto (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12)

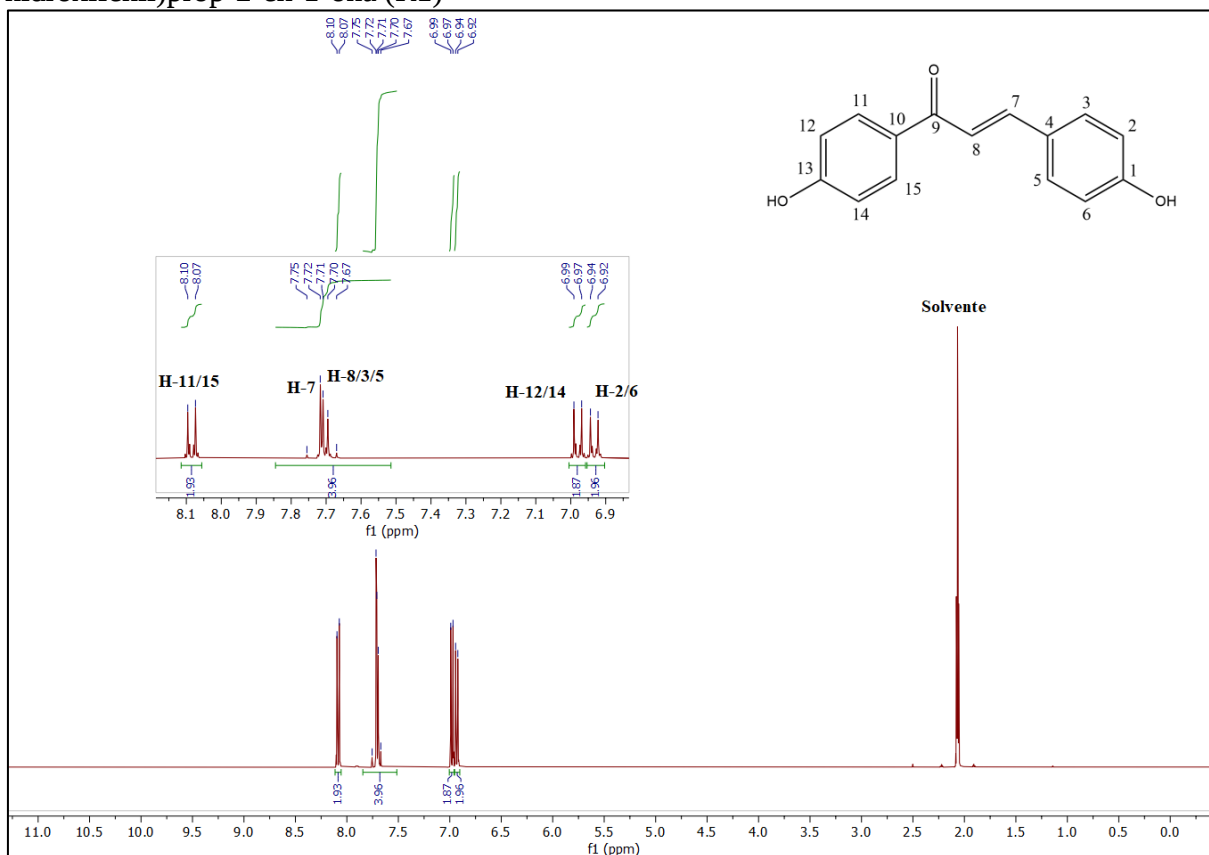


4.2.2. Espectros de RMN ^1H

O grupo hidroxila substituído nos anéis aromáticos, doam elétrons por ressonância, mas exercem efeito eletroatraente na ligação com o carbono, efeito indutivo, responsável por mudanças expressivas no acoplamento e deslocamento dos sinais de hidrogênios observados no espectro de RMN ^1H . Análise comparativa dos espectros de RMN ^1H hidroxiladas, é possível observar um padrão característico de sinais de hidrogênios para as moléculas. As posições *orto* e *para* ao grupo hidroxila nos anéis são mais blindadas pelo efeito de ressonância, enquanto a posição *meta*, acaba por ser menos blindada, por não sentir o efeito do deslocamento da carga negativa do par de elétrons. Para representar o grupo de chalconas mono e di-hidroxiladas, R1, R8, R9, R10 e R11, foi utilizado o espectro de RMN ^1H da molécula R1, (Figura 8).

O espectro de RMN ^1H da chalcona R1, mostrou seis sinais de hidrogênios na região entre 6,91 e 8,10 ppm, compatíveis com os hidrogênios esperados para estrutura, além do sinal centrado em 2,06 ppm atribuído aos hidrogênios não deuterados da acetona, solvente usado na obtenção do espectro. Os quatro sinais de hidrogênios em 6,93; 6,97; 7,70 e 8,08 ppm, dubletos com integral para dois hidrogênios cada, foram atribuídos respectivamente aos hidrogênios H-2/H-6, H-12/H-14, H-3/H-5 e H-11/H15 da estrutura proposta para R1. Os dois sinais dubletos em 7,68 ppm e em 7,73 ppm, ambos com constante de acoplamento $J = 15 \text{ Hz}$, compatível com acoplamento de hidrogênios de ligação dupla de configuração *trans*, foram atribuídos aos hidrogênios H-8 e H-7, respectivamente. Sendo, H-8 mais protegido do que H-7, devido característica eletrofílica do carbono *beta* à carbonila.

Figura 8 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, acetona-d) do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)

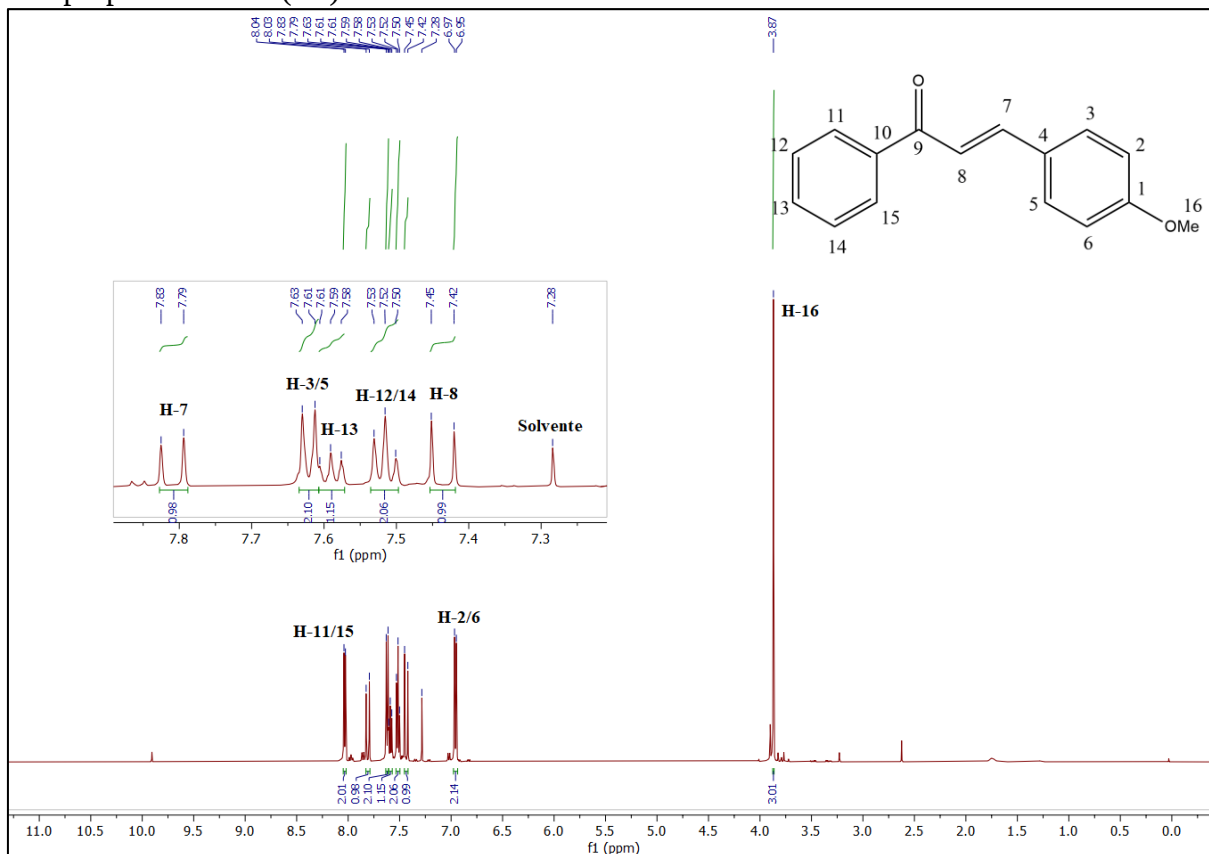


A comparação entre os espectros de RMN ^1H de R1, R8, R9, R10 e R11, mostra a influência da presença e da posição do grupo substituinte hidroxila no deslocamento dos sinais de hidrogênio dos anéis A e B. Por exemplo, os hidrogênios na posição *meta* ao grupo hidroxila são menos blindados do que os hidrogênios *orto* e *para*. É o que se observa nos valores de deslocamento químico de H-5, singlete em 6,97 ppm, e H-2 aparece como triplete em 7,29 ppm. O mesmo ocorre com os deslocamentos de H-1 e H-3 dupletos na região de 7,26 e 7,30 ppm, respectivamente. Quanto a sua ausência, é notório o aumento do deslocamento dos hidrogênios H-12/H-14, que são afetados apenas pelo efeito desativante do grupo carbonila, espectro de RMN ^1H de R9.

O substituinte metoxila, é ativante do anel benzênico por ressonância e desativante por efeito indutivo, sua conectividade ao anel aromático provoca mudanças expressivas no acoplamento e deslocamento dos sinais no espectro de RMN ^1H , comparado com o deslocamento de hidrogênios dos anéis A e B de chalconas não substituídas. Avaliação dos sinais nos espectros de hidrogênios de chalconas com este padrão de substituição revela multiplicidades de sinais característico para tais moléculas. As posições *orto* e *para* ao grupo

metoxila nos anéis são mais blindadas pelo efeito de ressonância. Para representar o grupo de chalconas metoxiladas, foi utilizado o espectro da molécula R6 (Figura 9).

Figura 9 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)

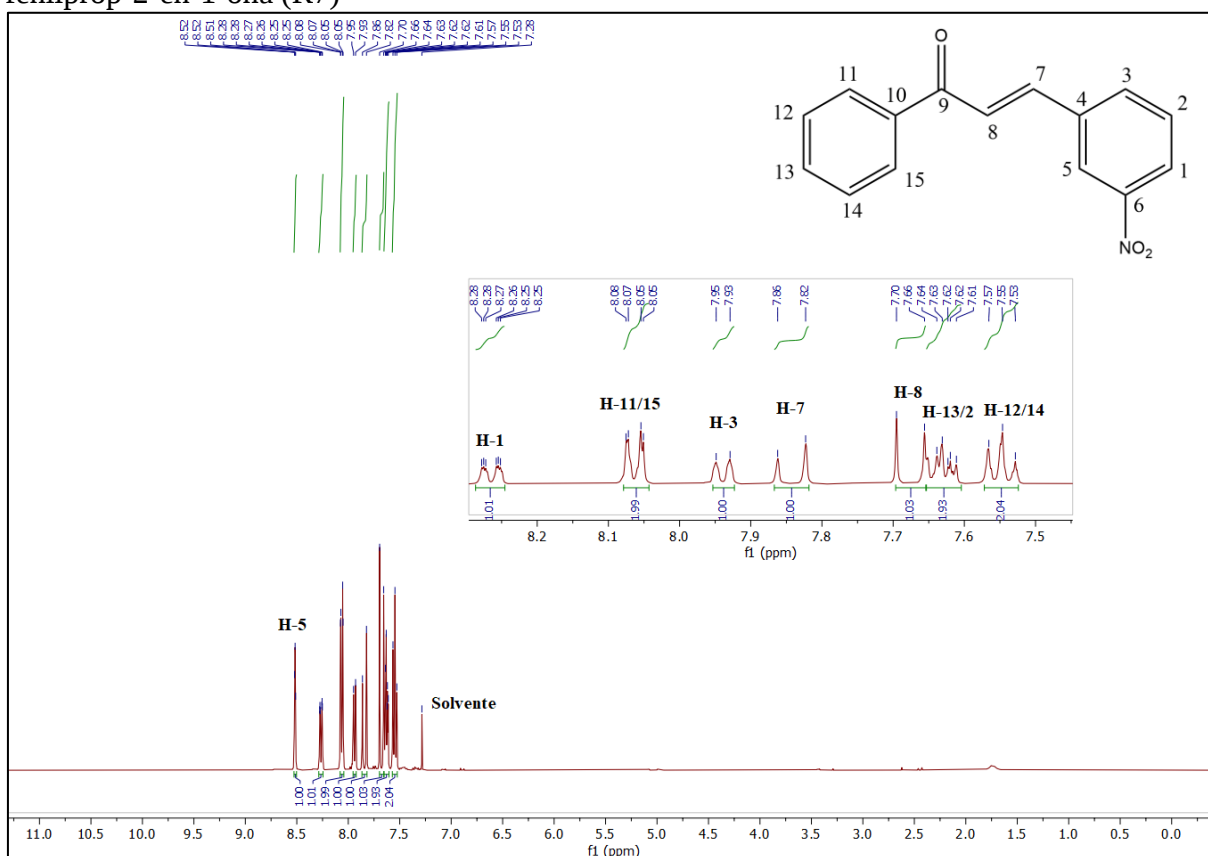


O espectro de RMN ^1H da chalcona R6, apresentou nove sinais de hidrogênios, além de sinais indicativo de impurezas, reagentes residuais, mesmo após a etapa de recristalização, contudo estes não comprometeram a determinação estrutural do produto obtido. Como esperado foram observados sinais na região de hidrogênios aromáticos em 6,95; 7,62 e 8,03 ppm, dupletos com integral para dois hidrogênios, cada, que foram assinalados para os hidrogênios H-2/H-6, H-3/H-5 e H-11/H15, respectivamente. Os sinais tripletos em 7,59 ppm com integral para um hidrogênio e em 7,51 ppm com integral para dois hidrogênios, foram relacionados aos hidrogênios H-3 e H-12/H-14 de R6. Os sinais atribuídos aos hidrogênios dos carbonos olefínicos do grupamento 1,3- diaril-2-propen-1-ona, H-7 e H-8, foram assinalados como sendo os sinais dubletos em 7,80 e 7,43 ppm, com integral para um hidrogênio cada, e constante de acoplamento $J = 15$ Hz, indicativo de acoplamento *trans*, esperado para as chalconas. A metoxila foi atribuída ao sinal singlete, com integral para três hidrogênios, em 3,86 ppm.

Ao relacionar os espectros de RMN ^1H , é possível observar a influência dos grupos substituintes (metila, hidroxila e nitro) no deslocamento dos sinais de hidrogênio do anel em que estão ligados. Os grupos metila e hidroxila tornam os hidrogênios nas posições *orto* e *para* mais blindados, já o grupo nitro por ser um grupo retirador de elétrons, deixa estes hidrogênios mais desblindados, dessa forma, apresentando maior deslocamento no espectro de RMN ^1H .

O substituinte NO_2 é um forte desativante do anel, retirando elétrons por ressonância e efeito indutivo. A comparação entre os espectros de RMN ^1H das chalconas nitradas mostra um padrão característico para tais moléculas, como pode ser observado nos sinais dos hidrogênios *orto* e *para* H-1, H-3 e H-5. Para representar o grupo de chalconas nitradas, foi utilizado o espectro da molécula R7 (Figura 10).

Figura 10 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)

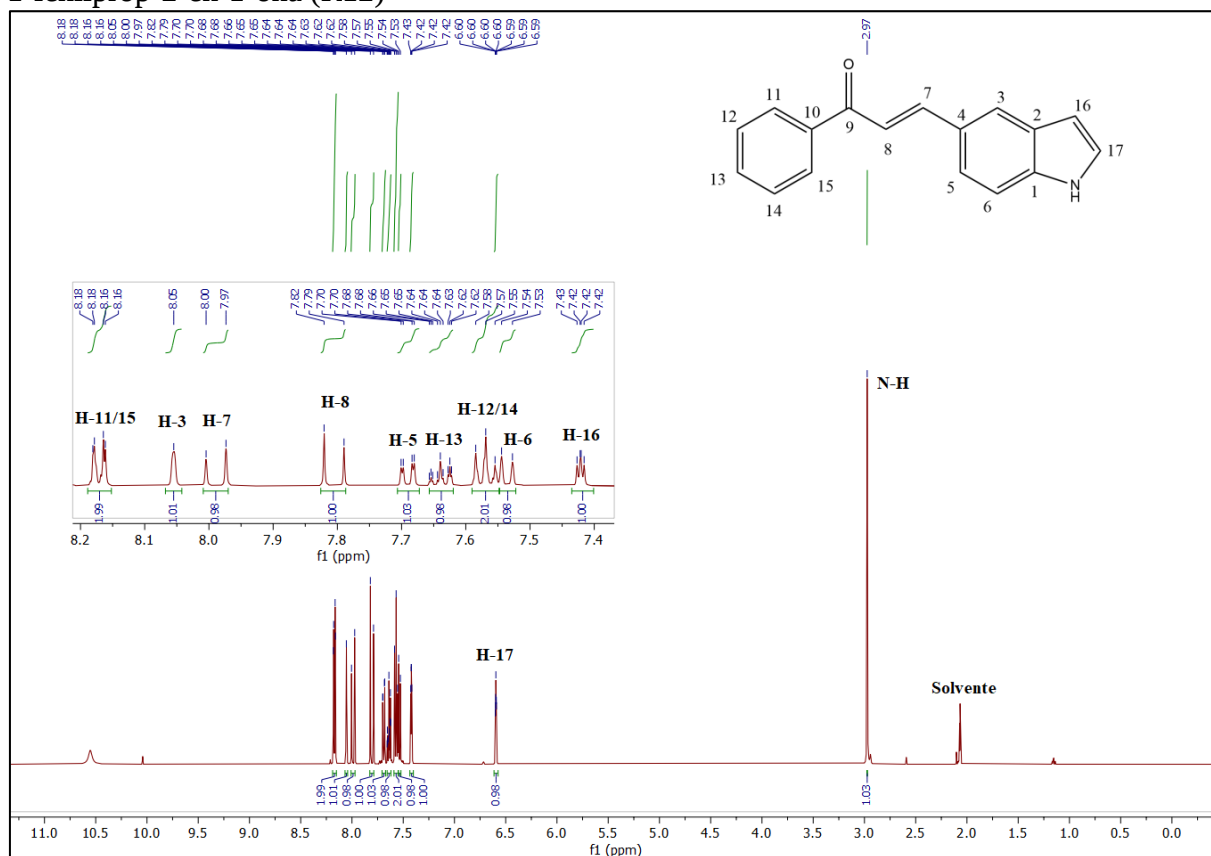


O espectro de RMN ^1H do composto R7, apresentou nove sinais, coerentes com a estrutura esperada. Na região de hidrogênios aromáticos, o sinal de singlete em 8,51 ppm com integral para um hidrogênio, que foi atribuído a H-5, *orto* ao grupo nitro, no anel B sendo o mais desblindado dentre todos. Os hidrogênios H-1 e H-3 foram referenciados aos dupletos em 8,26 e 7,93 ppm, respectivamente. Aos hidrogênios H-2, H-12/H-14 e H-13, na

forma de tripleto, os sinais aparacem em 7,63, 7,54 e 7,61 ppm. Em 8,06 ppm, dubleto com integral para dois hidrogênios, que foi assinalado à H-11/H-15. Os sinais atribuídos aos hidrogênios dos carbonos olefínicos do grupamento 1,3- diaril-2-propen-1-ona, H-7 e H-8, foram assinalados como sendo os sinais dubletos em 7,84 e 7,67 ppm, com integral para um hidrogênio cada, e constante de acoplamento $J = 15$ Hz, indicativo de acoplamento *trans*, esperado para as chalconas.

Ao relacionar os espectros de RMN ^1H , é possível observar a influência dos grupos substituintes metila e metoxila no deslocamento dos sinais de hidrogênio do anel em que estão ligados, conforme as estruturas ambos substituintes tornam os hidrogênios mais blindados, no entanto, o nitro por ser um grupo retirador de elétrons, deixando os hidrogênios menos blindados, dessa forma, apresentando maior deslocamento no espectro, principalmente quando se relaciona na posição *meta*.

Figura 11 – Espectros de RMN ^1H (500 MHz, acetona- d) do composto (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12)



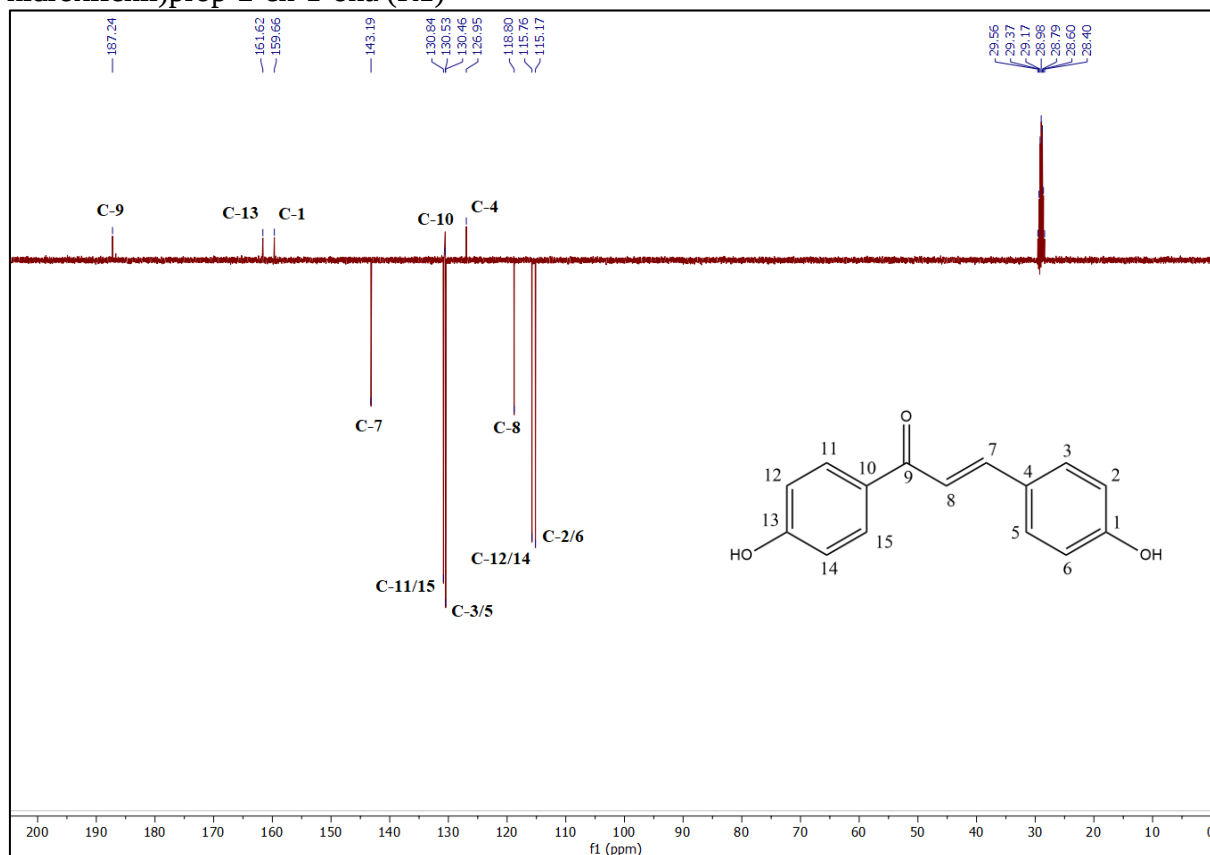
O espectro de RMN ^1H do composto R12 (Figura 11), apresentou apenas sinais na região de hidrogênio aromático e de hidrogênios de carbonos insaturados, com exceção do sinal em 2,97 ppm atribuído ao hidrogênio do nitrogênio do anel pirrólico. O sinal duplo

duplete em 8,17 ppm, com integração para dois hidrogênios foi atribuído a H-11/H-15; singleto em 8,05 ppm a H-3; o duplete em 7,69 e 7,53 ppm atribuído aos hidrogênios H-5 e H-6, respectivamente; os dois sinais tripletos em 7,64 e 7,56 ppm aos hidrogênios H-13 e H-12/H-14, respectivamente; e os sinais em 7,42 e 6,59 ppm aos hidrogênios H-16 e H-17, respectivamente. Os sinais atribuídos aos hidrogênios dos carbonos olefínicos do grupamento 1,3-diaril-2-propen-1-ona, H-7 e H-8, foram assinalados como sendo os sinais dubletos em 7,82 e 7,80 ppm, com integral para um hidrogênio cada, e constante de acoplamento $J = 15$ Hz, indicativo de acoplamento *trans*, esperado para as chalconas.

4.2.3. Espectros de RMN ^{13}C -APT

O espectro de RMN ^{13}C -APT do composto R1 (Figura 12), apresenta 11 sinais atribuídos aos carbonos-13, sendo cinco em amplitude positiva, de carbonos não hidrogenados e seis em amplitude negativa, na região de carbono metínico, aromático e/ou olefínico, além do sinal em 29,00 ppm atribuído à acetona deuterada. O sinal em 187,24 ppm em amplitude positiva, e os sinais em 118,80 e 143,19 ppm, em amplitude negativa, foram atribuídos à carbonila, C-9, carbono não hidrogenado, e aos carbonos C-8 e C-7 do sistema 1,3-diaril-2-propen-1-ona, carbonos metínicos. Os sinais referentes aos demais carbonos aromáticos: 161,61 e 159,66 ppm atribuídos aos carbonos C-13 e C-1, carbonos aromáticos não hidrogenados, oxigenados, com C-13 mais desprotegido por estar em posição para a uma carbonila, grupo ativante do anel aromático. Os sinais em 126,95 e 130,53 ppm foram atribuídos aos carbonos C-4 e C-10, respectivamente. A maior proteção de C-4 em relação a C-10, se deve ao efeito mesomérico da carbonila α,β -insaturada. Os demais sinais, de carbonos metínicos, em amplitude negativa: em 130,84 e 130,46 ppm foram atribuídos aos carbonos C-11/C-15 e C-3/C-5, respectivamente, carbonos meta ao grupo hidroxila nos dois anéis. Os sinais em 115,17 e 115,76 ppm atribuídos aos carbonos C-2/C-6 e C-12/C-14, respectivamente, carbonos aromáticos orto aos grupos hidroxilas nos dois anéis.

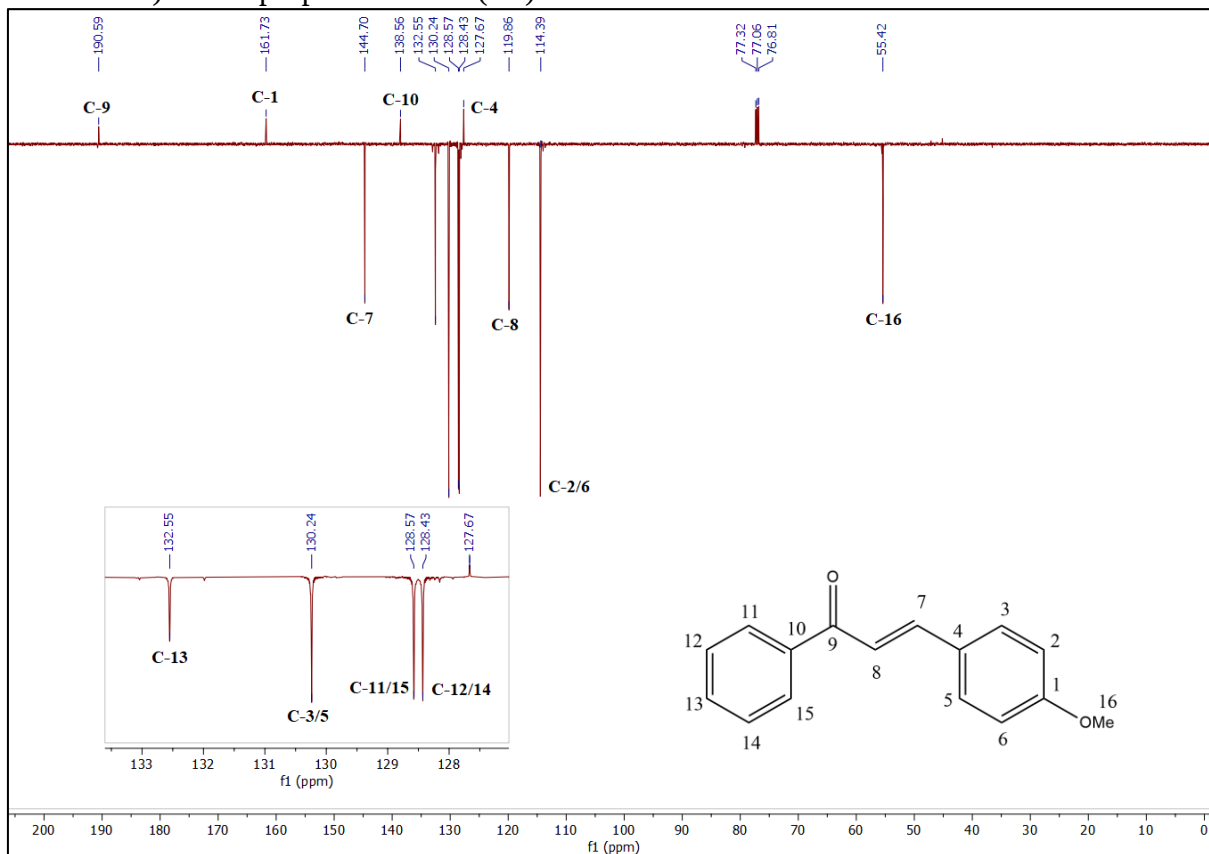
Figura 12 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, acetona- d) do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)



O espectro de RMN ^{13}C -APT do composto R6 (Figura 13), apresenta 12 sinais atribuídos aos carbonos-13, sendo cinco em amplitude positiva, de carbonos não hidrogenados e sete em amplitude negativa, na região de carbono metínico, aromático e/ou olefínico, além do sinal em 77,00 ppm atribuído ao clorofórmio deuterado. O sinal em 190,59 ppm em amplitude positiva, e os sinais em 119,86 e 144,70 ppm, em amplitude negativa, foram atribuídos à carbonila, C-9, carbono não hidrogenado, e aos carbonos C-8 e C-7 do sistema 1,3-diaril-2-propen-1-ona, carbonos metínicos. Os sinais em 127,67 e 138,56 ppm foram atribuídos aos carbonos C-4 e C-10, respectivamente. A maior proteção de C-4 em relação a C-10, se deve ao efeito mesomérico da carbonila α,β -insaturada. Os demais sinais, de carbonos metínicos, em amplitude negativa: em 114,39 e 130,24 ppm foram atribuídos aos carbonos C-2/C-6 e C-3/C-5, respectivamente, carbonos *orto* e *meta* ao grupo metoxila no anel. Os sinais em 128,57; 128,43 e 132,55 ppm atribuídos aos carbonos C-11/C-15, C-12/C-14 e C-13, respectivamente, carbonos aromáticos do anel não substituído. O sinal localizado em 161,73 ppm foi atribuído ao carbono aromático não hidrogenado C-1, devido a ligação com o grupo metoxila, confirmado pelo sinal em 55,42 ppm, e a ação do efeito indutivo retirar de elétrons deste, que diminui a densidade

eletrônica em torno do referido carbono e que, conseqüentemente, torna o átomo em questão mais desblindado.

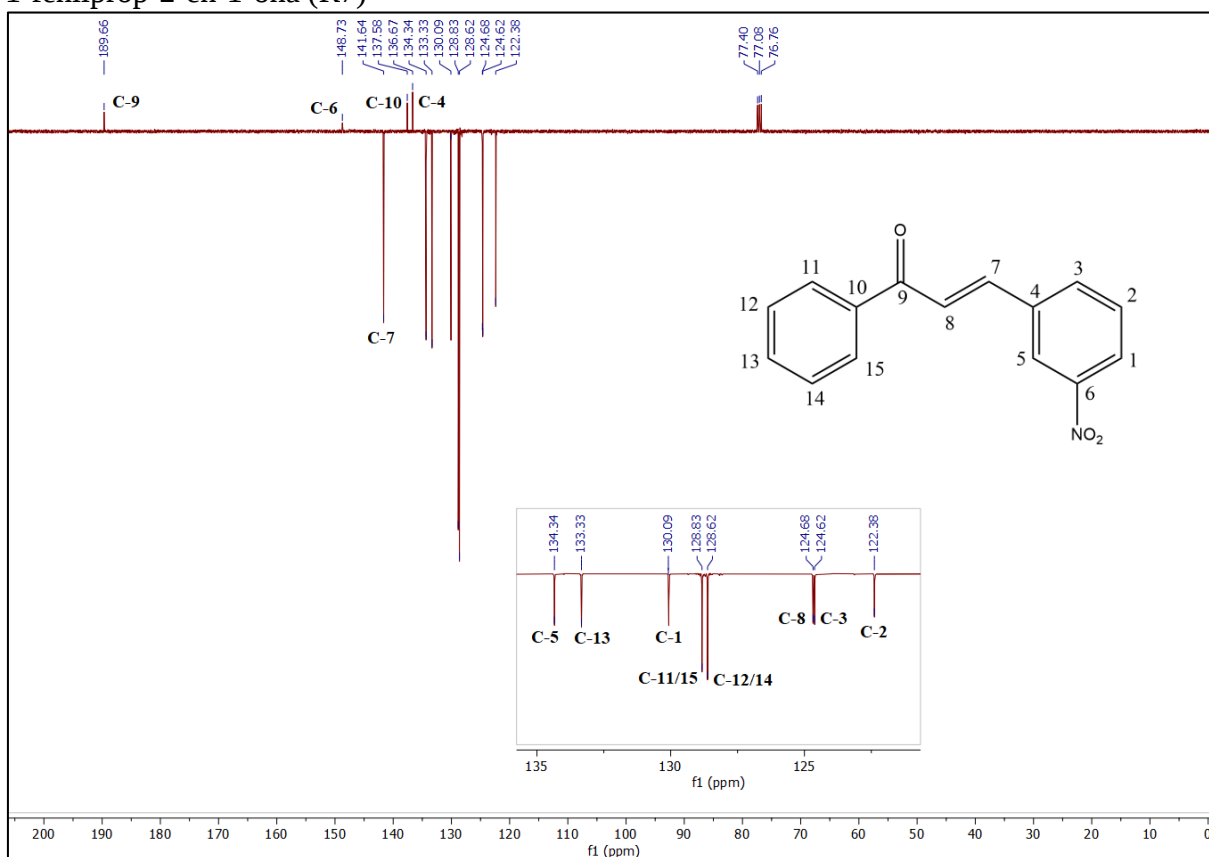
Figura 13 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)



O espectro de RMN ^{13}C -APT do composto R7 (Figura 14), apresenta 13 sinais atribuídos aos carbonos-13, sendo quatro em amplitude positiva, de carbonos não hidrogenados e nove em amplitude negativa, na região de carbono metínico, aromático e/ou olefínico, além do sinal em 77,00 ppm atribuído ao clorofórmio deuterado. O sinal em 189,66 ppm em amplitude positiva, e os sinais em 124,67 e 141,64 ppm, em amplitude negativa, foram atribuídos à carbonila, C-9, carbono não hidrogenado, e aos carbonos C-8 e C-7 do sistema 1,3-diaril-2-propen-1-ona, carbonos metínicos. Os sinais em 136,67 e 137,58 ppm foram atribuídos aos carbonos C-4 e C-10, respectivamente. A maior proteção de C-4 em relação a C-10, se deve ao efeito mesomérico da carbonila α,β -insaturada. Os demais sinais, de carbonos metínicos, em amplitude negativa: em 130,09; 134,34; 124,61 e 122,38 ppm foram atribuídos aos carbonos C-1 e C-5, C-3, C-2, respectivamente, carbonos *orto*, *meta* e *para* ao grupo nitro no anel. Os sinais em 128,83; 128,62 e 133,33 ppm atribuídos aos carbonos C-11/C-15, C-12/C-14 e C-13, respectivamente, carbonos aromáticos do anel não substituído. O sinal localizado em 148,73

ppm foi atribuído ao carbono aromático não hidrogenado C-6, devido a ligação com o grupo nitro, causando efeito indutivo retirar de elétrons deste, que diminui a densidade eletrônica em torno do referido carbono e que, conseqüentemente, torna o átomo em questão mais desblindado.

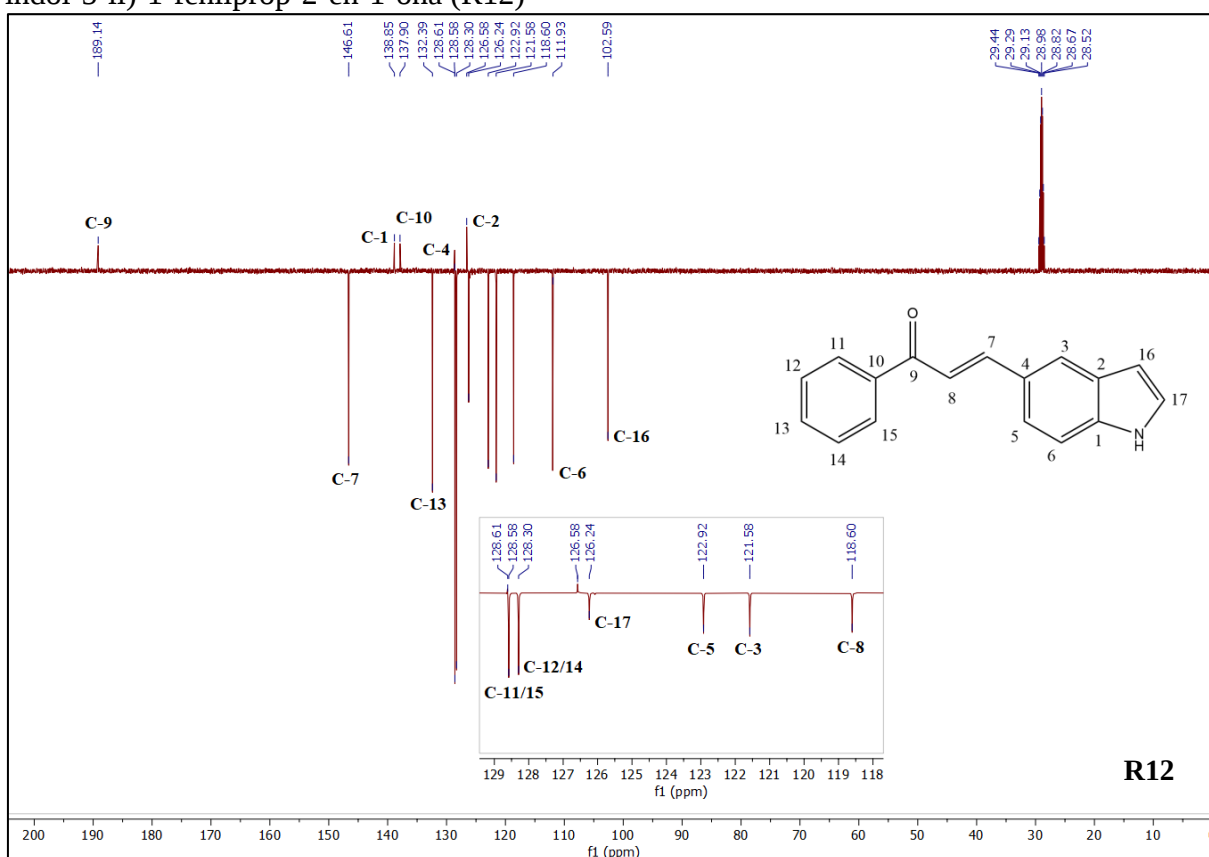
Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3 -d) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)



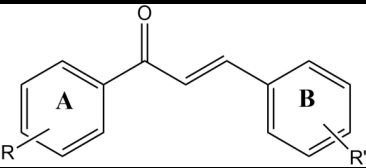
O espectro de RMN ^{13}C -APT do composto R12 (Figura 15), apresenta 16 sinais atribuídos aos carbonos-13, sendo cinco em amplitude positiva, de carbonos não hidrogenados e onze em amplitude negativa, na região de carbono metínico, aromático e/ou olefínico, além do sinal em 29,00 ppm atribuído à acetona deuterada. O sinal em 189,14 ppm em amplitude positiva, e os sinais em 118,60 e 146,61 ppm, em amplitude negativa, foram atribuídos à carbonila, C-9, carbono não hidrogenado, e aos carbonos C-8 e C-7 do sistema 1,3-diaril-2-propen-1-ona, carbonos metínicos. Os sinais em 128,61 e 137,90 ppm foram atribuídos aos carbonos C-4 e C-10, respectivamente. A maior proteção de C-4 em relação a C-10, se deve ao efeito mesomérico da carbonila α,β -insaturada. Os demais sinais, de carbonos metínicos, em amplitude negativa: em 121,58; 122,92; 111,98 ppm foram atribuídos aos carbonos C-3, C-5 e C-6, respectivamente, carbonos do anel ligado ao indol. Os sinais em 128,58; 128,30 e 132,39 ppm

atribuídos aos carbonos C-11/C-15, C-12/C-14 e C-13, respectivamente, carbonos aromáticos do anel não substituído. Os sinais localizados em 138,85 e 126,58 ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos não hidrogenado C-1 e C-2, devido a ligação com o grupo indol, causando efeito indutivo retirador de elétrons sob C-1, que diminui a densidade eletrônica em torno do referido carbono e que, conseqüentemente, torna o átomo em questão mais desblindado. Aos carbonos C-16 e C-17, pertencentes ao grupo indol, seus sinais apareceram em 102,59 e 126,27 ppm.

Figura 15 – Espectros de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, acetona- d) do composto (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12)



Assim como nos espectros de RMN ^1H , nos espectros de RMN ^{13}C -APT das chalconas foi possível observar a influência dos grupos substituintes no anel aromático para o deslocamento químico dos sinais de carbono-13, mais especificamente do C-7, posição *beta* do sistema α,β -insaturado. Os valores dos deslocamentos se encontram na Tabela 3.

Tabela 3 – Deslocamento químico de carbono-13 para C-7 (carbono *beta*)


ID	R	R'	Deslocamento Químico de C-7 (ppm)
R1	p-OH	p-OH	143,19
R2	p-NO ₂	p-OMe	146,73
R3	m-NO ₂	p-OMe	146,67
R4	p-CH ₃	p-OMe	144,28
R5	p-CH ₃	m-NO ₂	141,19
R6	-H	p-OMe	144,70
R7	-H	m-NO ₂	141,64
R8	-H	p-OH	144,35
R9	-H	m-OH	144,20
R10	p-OH	m-OH	142,97
R11	p-OH	p-OMe	143,14
R12	-H	5-indol	146,61

Fonte: autoria própria

Os compostos mono e di-hidroxilados apresentaram deslocamento químico para C-7 valores semelhantes entre si em 144 e 143 ppm, respectivamente. Aos comportos metoxilados, variando de 146, 144 e 143 ppm, R2/R3, R4/R6 e R11, respectivamente, valores influenciados pela presença ou ausência do segundo substituinte no anel. Enquanto que as chalconas com grupo nitro apresentaram valores em 141 e 146 ppm. Por fim, a chalcona com o grupo substituinte indol, apresentando valor de 146 ppm.

Esse comportamento observado para os valores de deslocamento está relacionado com a capacidade dos substituintes de estabilizar o híbrido de ressonância na forma de enolato, forma essa que torna o C-7 mais carregado positivamente. Logo os substituintes que conseguem deslocar densidade eletrônica para o sistema α,β -insaturado, como o substituinte metóxi e indol, favorecem a deslocalização e estabilização do híbrido enolato, cujo C-7 está desblindado e surge em 146 ppm, seguido do substituinte hidroxí que doa densidade eletrônica, assim C-7 está mais blindado em 144 ppm, por fim, o substituinte nitro é um grupo fortemente retirador de elétrons, logo não contribui com densidade na estabilização do híbrido enolato, tornando o sinal C-7 mais blindado em 141 ppm.

4.3. Ensaio microbiológico

4.3.1. Estudo *In silico*

Na Tabela 4 estão sumarizados os dados referentes às propriedades físico-químicas da regra de Lipinski e Veber, usadas na avaliação das características drug-likeness, dos valores de *logS* (Solubilidade) e %ABS (Porcentagem de absorção) das chalconas sintetizadas.

Foram determinados parâmetros avaliadores de biodisponibilidade, os quais permitem uma melhor visão das propriedades físico-químicas das moléculas, a saber: massa molecular (MM), lipofilicidade (*logP*), número de aceptores de ligação de hidrogênio (ALH), número de doadores de ligação de hidrogênio (DLH), polaridade (TPSA), número de ligações rotacionáveis (nrot) (Tabela 4).

Os parâmetros das doze chalconas se enquadram dentro do intervalo estabelecido pelas regras, sendo assim, em teoria, estas moléculas apresentam características drug-likeness e não terão problemas com a biodisponibilidade oral.

Tabela 4 – Estudo *in silico* das moléculas estudadas

ID	Parâmetros							
	Massa Molecular	<i>logP</i>	ALH	DLH	TPSA	nrot	<i>logS</i>	%ABS
VMP	500,00	5,00	10	5	140,00	10	-4~0,5	100,00
R1	240,26	2,85	3	2	57,53	3	-3,132	89,15
R2	283,28	3,83	5	0	72,13	5	-5,528	84,11
R3	283,28	3,80	5	0	72,13	5	-5,359	84,11
R4	252,31	4,32	2	0	26,30	4	-5,500	99,93
R5	267,28	4,20	4	0	62,90	4	-5,568	87,29
R6	238,29	3,87	2	0	26,30	4	-4,951	99,93
R7	253,26	3,75	4	0	62,90	4	-5,049	87,29
R8	224,26	3,33	2	1	37,30	3	-3,399	96,13
R9	224,26	3,31	2	1	37,30	3	-3,856	96,13
R10	240,26	2,83	3	2	57,53	3	-3,493	89,15
R11	254,28	3,39	3	1	46,53	4	-4,172	92,95
R12	247,30	4,01	2	1	32,86	3	-4,349	97,66

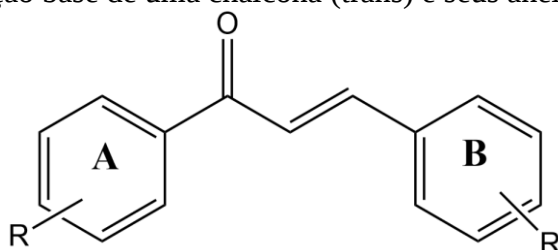
*ID – Identificação; *VMP – Valores Máximo Permitidos; **%ABS – Porcentagem de absorção;

Fonte: autoria própria

Todos os compostos mostraram uma TPSA inferior a $140 \text{ \AA}^2$, indicando uma boa permeabilidade das chalconas avaliadas nas membranas lipofílicas, com algumas na ordem: $R4 = R6 > R12 > R9 = R8 > R11 > R10 = R1 > R7 = R5 > R3 = R2$.

De acordo com este ranqueamento, as chalconas que apresentem grupo nitro em sua estrutura, R2, R3, R5 e R7 são menos permeáveis às membranas lipofílicas. E dentro deste grupo as chalconas R2 e R3 onde o grupo NO_2 se encontra no anel A (Figura 16) na posição *para*, e *meta*, respectivamente, estão nas últimas posições desta sequência. As chalconas R5 e R7, com o grupo NO_2 no anel B, parece sofrer menos influência deste grupo, neste critério.

Figura 16 – Representação base de uma chalcona (trans) e seus anéis simbolizados por A e B.



As chalconas R2, R3, R4 e R6 apresentam o grupo metoxila no anel B. Considerando o ranqueamento, R4 e R6 apresentaram permeabilidade semelhantes, estando as duas no primeiro lugar entre as chalconas sintetizadas, enquanto R3 e R2, estão em última posição. Estes dados indicam que a presença de grupos ativantes no anel B, fortalece esta propriedade, principalmente na ausência de grupos desativantes nos dois anéis.

Com relação às moléculas hidroxiladas R9, R8, R10 e R1, onde R9 e R8 apresentam grupo hidroxila no anel B na posição *meta* e *para*, respectivamente, valores de TPSA são os mesmos, indicando que a posição do grupo no anel não interfere na propriedade avaliada. O mesmo acontece com R10 e R1, ambas apresentam os anéis A e B com um grupo hidroxila, cada. Foi observado que a posição das hidroxilas no anel B, não interfere na propriedade. R9 e R8 apresentam menores valores de TPSA comparadas a R10 e R1, por conter em sua estrutura apenas uma hidroxila. A chalcona R12, apresentou um excelente desempenho, sendo inferior apenas a R4 e R6, destacando a importância de grupos alquilas nos anéis A e B.

A partir do TPSA, foi possível calcular os percentuais de absorção oral (teórico) das chalconas pelo organismo (Tabela 4). Por ser proporcional ao TPSA, a absorção estimada teoricamente acompanha a mesma sequência indicada pelo parâmetro, sendo ela: $R4 = R6 > R12 > R9 = R8 > R11 > R10 = R1 > R7 = R5 > R3 = R2$.

Complementando o parâmetro TPSA, o *logP* de todas as chalconas apresentaram valores menores que cinco, indicando uma boa lipofilicidade, que está ligado diretamente a habilidade do fármaco em ultrapassar membranas biológicas. No entanto, algumas mostram ser mais permeáveis que outras, em ordem decrescente, são eles: R4 > R5 > R12 > R6 > R2 > R3 > R7 > R11 > R8 > R9 > R1 > R10.

Observando o número de massa molar das moléculas, todas se encontram dentro do intervalo de 220 a 385 Da, ou seja, de acordo com o padrão estabelecido pela regra. Assim como o número de ligações rotacionáveis, variando de 3 a 5, em um intervalo que é permitido até dez ligações rotacionáveis.

A análise *in silico*, é de grande importância na predição do parâmetro de solubilidade aquosa. É o primeiro passo no processo de absorção de drogas de desintegração do comprimido ou cápsula, seguido pela dissolução da droga ativa. Desta forma, baixa solubilidade aquosa é prejudicial para a absorção oral completa. De acordo com o que foi observado na página do web site ADMETlab2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com>), apenas as chalconas hidroxiladas (R1, R8, R9 e R10) se encontram dentro do intervalo estabelecido de -4 a 0,5 log mol/L, pois grupos hidroxilas interagem mais facilmente com a molécula de água. As demais moléculas apresentaram valores abaixo do intervalo, sendo aquelas que continham grupo metila, metoxila e nitro as mais pouco solúveis.

4.3.2. Estudo *In Vitro*

Para avaliar a atividade antimicrobiana foram efetuados ensaios *in vitro* referentes a atividade antibacteriana e antifúngica, um dos alvos deste trabalho.

4.3.3. Atividade Antibacteriana e Antifúngica

O estudo da atividade microbiana *in vitro* dos compostos foram avaliados através do método de microdiluição em caldo com dez microrganismos, sendo eles: três cepas de bactérias: *Staphylococcus aureus* ATCC-13150, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-25853; e sete cepas de fungos: *Candida albicans* ATCC-76485, *Candida albicans* LM-70, *Candida tropicalis* ATCC-13803, *Candida tropicalis* LM-12, *Cryptococcus neoformans* ATCC-66031, *Aspergillus flavus* ATCC_4603 e *Aspergillus flavus* LM-55. Os resultados da atividade antimicrobiana contra as cepas testadas estão presentes na Tabela 5.

Tabela 5 – Ensaio da atividade antimicrobiana das chalconas sintetizadas

ID	R	R'	Microrganismo/CIM ($\mu\text{g/mL}$)									
			Bactérias					Fungos Leveduriformes e Filamentosos				
			<i>S. aureus</i> ATCC-13150	<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-25853	<i>C. albicans</i> ATCC-76485	<i>C. albicans</i> LM-70	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. tropicalis</i> LM-12	<i>C. neoformans</i> ATCC-66031	<i>A. flavus</i> ATCC_4603	<i>A. flavus</i> LM-55
R1	p-OH	p-OH	128	128	128	128	256	128	128	128	256	256
R2	p-NO ₂	p-OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
R3	m-NO ₂	p-OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
R4	p-CH ₃	p-OMe	256	256	256	256	256	256	256	256	512	512
R5	p-CH ₃	m-NO ₂	256	256	256	256	256	+	+	+	+	+
R6	-H	p-OMe	256	256	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
R7	-H	m-NO ₂	128	128	128	128	128	128	128	128	+	+
R8	-H	p-OH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
R9	-H	m-OH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
R10	p-OH	m-OH	128	128	+	512	512	512	512	1024	1024	1024
R11	p-OH	p-OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
R12	-H	-indol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

*+ - Crescimento microbiano

Fonte: autoria própria

As chalconas R2, R3, R8, R9, R11, R12, não apresentaram efeito inibitório sobre o crescimento dos microrganismos incluindo espécies bacterianas e fúngicas. As demais moléculas, R1, R4, R5, R6, R7, R10, produziram atividade inibitória sobre o crescimento dos microrganismos, em diferentes concentrações, com concentração inibitória mínima (CIM) entre 128 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Comparando as estruturas das chalconas que exibiram atividade inibitória dos microrganismos com as que se mostraram inativas, percebeu-se que a presença de um grupo desativante no anel A não produz chalconas com potencialidade para uso nos microrganismos avaliados, pois as duas chalconas nitradas no anel A, R2 e R3 não mostraram desempenho, mesmo contendo o grupo ativante metoxila no anel B.

Os compostos R1, R4 e R6, exibiram atividade antimicrobiana contra todas as dez cepas testadas. Em particular, o composto R1 apresentou a menor CIM de 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$ na maioria das cepas, exceto nos fungos *C. albicans* LM-70, *A. flavus* ATCC_4603 e *A. flavus* LM-55 com CIM de 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$. A R4 apresentou CIM variando de 256 a 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$, já o composto R6 revelou CIM entre 256 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. O excelente desempenho de R1 pode ser atribuído à

posição *para* dos grupos hidroxila nos anéis A e B da chalcona, observando-se também que as chalconas R4 e R6 não apresentam hidroxilas.

O composto R5 inibiu apenas cinco cepas, todas com CIM de 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$; já R7 inibiu oito cepas, todas com CIM de 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$; por fim, R10 apresentou atividade em nove cepas, variando CIM de 128 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, exceto para a cepa bacteriana *P.aeruginosa* ATCC-25853, pois houve crescimento microbiano.

4.3.4. Relação estrutura-atividade

A discussão da relação estrutura-atividade das chalconas sintetizadas foi embasada nos resultados da concentração inibitória mínima (CIM), e sobre as cepas dos microrganismos testados. A síntese dessas chalconas com estrutura química similar, onde se diferenciam no tipo de substituinte no anel aromático, como os grupos hidroxil, metoxil, nitro, metila e indol, como grupos doadores ou retiradores de elétrons, promovem alterações nas propriedades dos compostos, assim, resultam em atividades antimicrobianas diferentes.

Em relação aos testes com cepas bacterianas, ao correlacionar as moléculas hidroxiladas (R1, R8, R9, R10 e R11), pode-se observar que R8, R9 e R11 apresentaram crescimento microbiano em todos os casos, sendo assim, tais chalconas não são boas inibidoras nas concentrações estabelecidas no trabalho. Mesmo não inibindo as cepas testadas, as informações encontradas na literatura, as chalconas R8 e R9 se destacam na inibição de outros tipos de bactérias, como foi relatado por Batovska *et. al.* (2009)[27]. Em relação as chalconas hidroxiladas R1 e R10 apresentaram bons resultados, com CIM em 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as três cepas, exceto R10 que foi inativa nas concentrações testadas para a *P.aeruginosa* ATCC-25853.

Os compostos com o grupo substituinte nitro (R2, R3, R5 e R7) nos anéis, as chalconas R2 e R3 apresentaram crescimento microbiano em todos os casos, sendo assim, tais moléculas não são boas inibidoras nas concentrações estabelecidas no trabalho. Em contrapartida, as chalconas R5 e R7, diferenciando entre si apenas por um grupo metila na chalcona R5, que nesse caso, ocasionou no aumento da concentração inibitória mínima de 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de R7, para 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de R5.

Os compostos com o grupo substituinte metóxi (R2, R3, R4, R6 e R11), foi constatado crescimento microbiano nas três cepas bacterianas para R2, R3 e R11. No entanto, os compostos R4 e R6 testadas exibiram ação inibitória para todas as cepas, sendo R4 demonstrando melhores resultados, com CIM de 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra valores de R6 entre 256 e 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Tal diferença pode ser explicada devido à presença do grupo substituinte metila no anel aromático

“A”, R4 apresenta maior lipofilicidade em comparação à R6. Com essa relação, foi possível observar também que, apesar da metila ser um grupo doador de elétron, assim como a hidroxila de R11, e estando na mesma posição no anel aromático A, ambas apresentaram resultados completamente diferentes, muito provavelmente por também ser mais lipofílica que a outra.

Em relação aos testes com cepas de fungos, ao correlacionar as moléculas hidroxiladas (R1, R8, R9, R10 e R11), pode-se observar que R8, R9 e R11 continuaram apresentando crescimento microbiano em todos os casos, sendo assim, tais chalconas não são boas inibidoras nas concentrações estabelecidas no trabalho. Mesmo não inibindo as cepas testadas, as informações encontradas na literatura, a chalcona R9 se destacou na inibição de outros tipos de fungos, como foi relatado por Lahtchev *et. al.* (2008)[28].

Ao correlacionar as moléculas hidroxiladas R1 e R10 apresentaram bons resultados, com CIM variando de 128 a 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e 512 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. R1 apresentou os melhores resultados dentre as 12 moléculas; apesar de R10 ser seu isômero, mudando apenas a posição no anel aromático B da hidroxila para “*meta*” pode-se observar valores significativos nos resultados, constatando que a posição “*para*” favoreceu o maior efeito inibitório para a molécula. Observando as cinco moléculas é possível constatar que a atividade antifúngica é favorecida com a presença de duas hidroxilas, cada uma em um anel, mais especificamente, na posição “*para*”.

As moléculas com o grupo substituinte nitro nos anéis, chalconas R2 e R3 apresentaram crescimento microbiano em todos os casos, as posições “*para*” e “*meta*” no anel aromático A, se mostrou ineficiente. No entanto, quando o mesmo grupo é visto no anel aromático B, nota-se ação inibitória, sendo R5 e R7, estando entre as melhores moléculas inibitórias do estudo, diferenciando entre si apenas por um grupo metila na chalcona R5, que nesse caso, ocasionou apenas a inibição de duas cepas de fungos *C. albicans* ATCC-76485 e *C. albicans* LM-70, apresentando CIM de 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$, para ambos. Em contrapartida, R7 inibiu cinco das sete cepas de fungos com CIM de 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Possivelmente, a presença do grupo metila, ocasionou um aumento da lipofilicidade da molécula, que nesse caso prejudicou a sua ação inibitória com uma menor concentração.

Os compostos com o grupo substituinte metóxi, como foi mencionado anteriormente, R2, R3 e R11 não apresentaram ação inibitória para as cepas de microrganismos testados, no entanto, R4 e R6 exibiram ação antifúngica para todas as cepas, sendo R4 demonstrando melhores resultados, com CIM variando de 256 a 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de R6. Tal diferença pode ser explicada devido à presença do grupo substituinte metila no anel aromático A, R4 apresenta maior lipofilicidade em comparação à R6. Com essa relação, foi possível

observar também que, apesar da metila ser um grupo doador de elétron, assim como a hidroxila, e estando na mesma posição no anel aromático A, ambas apresentaram resultados completamente diferentes, muito provavelmente por R4 manifestar uma relação solubilidade/lipofilicidade melhor que R11.

Através dos resultados, foi possível observar também a relação entre as moléculas R4, R5, R6 e R7, mais nítida quando os testes são realizados com cepas de fungos. A relação entre R4 e R5 ocorre, pois apresentam o mesmo grupo substituinte (metila) no anel aromático A, mudando apenas os grupos do anel B de *para*-metila em R4 para *meta*-nitro em R5, onde apresentam mesmo valores de CIM com $256 \mu\text{g mL}^{-1}$ para as cepas de bactérias, além de duas cepas de fungos *C. albicans* ATCC-76485 e *C. albicans* LM-70, as demais cepas de fungos sendo inibidas por R4, mas não por R5. Mais adiante, com R6 e R7, observa-se a ausência do grupo metila no anel aromático A, mas mantendo os grupos metóxi e nitro nas mesmas posições. Os valores da concentração inibitória mínima mudam bruscamente, onde R6 apresenta CIM de $1024 \mu\text{g mL}^{-1}$ para todas as cepas de fungo, em contrapartida, R7 exibe valor de $128 \mu\text{g mL}^{-1}$ para a maioria das cepas, com exceção das *A. flavus* ATCC_4603 e *A. flavus* LM-55, que apresentaram crescimento microbiano. Desta forma, é possível concluir que a presença do grupo metila juntamente com o grupo nitro afeta negativamente no desempenho da molécula em inibir os microrganismos, no entanto, o mesmo grupo metila, juntamente com o metóxi resultam com uma melhor atividade inibitória.

Pode-se, nesse sentido, observar a influência da presença e/ou ausência de tais grupos funcionais nos anéis aromáticos frente à atividade biológica, como a antibacteriana e antifúngica. Perante as diferenças significativas nos valores de CIM em vista da mudança nos substituintes dos anéis aromáticos, tanto a atividade antibacteriana, quanto a antifúngica as chalconas que se mostraram mais eficazes foram as dihidroxiladas. Os dados expostos na literatura ressaltam a importância do grupo hidroxila[27]–[30] como grupo farmacofórico frente a atividade biológica, como a antibacteriana e antifúngica. Assim como foi observado também para os grupos nitro[2], [30]–[32], metoxila[27], [30], [31], [33] e indol. A chalcona com substituinte indol sendo uma das menos eficientes na inibição contra as cepas microbiológicas testadas, na literatura trabalhos como de Ramesh (2020)[34] documenta seu potencial como agente antibacteriano.

5. Parte Experimental

Os procedimentos de síntese das chalconas e a obtenção dos espectros de espectroscopia na região do infravermelho foram realizados no Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio (RMN ^1H) e de Carbono 13 técnica ATP (RMN ^{13}C -ATP) foram determinados no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises (LMCA) da UFPB.

5.1. Reagentes e solventes

Os reagentes utilizados na elaboração da pesquisa foram adquiridos comercialmente dos seguintes fornecedores: 3-hidroxibenzaldeído; 3-nitroacetofenona (98%, Loba Chemie); 3-nitrobenzaldeído (98%, Loba Chemie); 4-hidroxibenzaldeído (98%, Loba Chemie); 4-metilacetofenona; 4-metoxibenzaldeído; 4-nitroacetofenona; Acetona (Synth, P.A.); Acetofenona; Ácido Clorídrico (Synth, P.A.); Cloreto de Sódio (Alphatec, P.A.); Hexano (Neon, P.A.); Indol-5-carboxialdeído; p-hidroxiacetofenona (98%, Loba Chemie); Salicilaldeído (98%, Aldrich). Os solventes acetato de etila (99,5%, Neon, P.A.); acetona (Synth, P.A.); álcool etílico (99,8%, Alphatec, P.A.); clorofórmio (99,8%, Alphatec, P.A.); álcool metílico (HPLC/UV, ACS Científica). Os solventes deuterados acetona- d_6 (átomo D 99,9%, contendo 0,03% v/v de TMS); clorofórmio- d (átomo D 99,8%, contendo 0,03% v/v de TMS); metanol- d_4 (átomo D 99,0%, contendo 0,03% v/v de TMS) e Dimetil sulfóxido- d_6 (átomo D 99,0%, contendo 0,03% v/v de TMS), todos da Sigma-Aldrich/Merck.

5.2. Método Geral Para Síntese das Chalconas (molécula alvo)

Foi realizado um estudo prévio para definição da rota sintética mais bem adequada para a obtenção das chalconas (moléculas alvo). Dentre as várias possibilidades descritas na literatura, a reação de condensação de Claisen-Schmidt foi a que melhor se mostrou para as condições disponível de reagentes e infraestrutura, além de possibilitar a obtenção da chalconas de estruturas simples com potencial intermediárias de outras moléculas. A Figura 17 ilustra as chalconas planejadas neste trabalho.

- **Catálise básica**

Em um balão de fundo redondo de 300 mL foram dissolvidos 0,45 g (11,25 mmol) de hidróxido de sódio (NaOH) em 20 mL de água destilada sob resfriamento e agitação constante, seguido da adição de 15 mL de etanol. Em seguida foram transferidos para o balão a proporção de 1:1 da cetona e do aldeído, o sistema mantido a temperatura de 0 °C, em banho de gelo, aferindo comum termômetro, durante 10 minutos. Após este tempo, retirou-se o banho de gelo e a reação foi mantida à temperatura ambiente (25 °C) até se completar (24 horas).

Terminado o tempo estimado para reação, verteu-se 50 mL de água destilada e gelada dentro do balão, ocorrendo formação de precipitado que foi separado por filtração a vácuo. O precipitado foi lavado abundantemente com água destilada gelada, até pH 7, depois armazenado em dessecador para retirada da umidade. Após esta etapa foram feitos procedimentos de recristalização para purificação do produto reacional.

(E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (**R2**): Rendimento: 78,79%. Sólido amarelo escuro com p.f. 168-170 °C. r.f. 0,57 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ¹H – (500 MHz, CDCl₃-d, δ ppm): 8,35 (d, H-12/H-14), 8,14 (d, H-11/H-15), 7,83 (d, J_{trans} = 15 Hz, H-7), 7,63 (d, H-3/H-5), 7,37 (d, J_{trans} = 15 Hz, H-8), 6,97 (d, H-2/H-6), 3,88 (s, H-16). RMN ¹³C-APT (125 MHz, CDCl₃-d, δ ppm): 189,03 (C-9), 162,29 (C-1), 149,95 (C-13), 146,73 (C-7), 143,47 (C-10), 130,65 (C-3/C-5), 129,32 (C-12/C-14), 127,05 (C-4), 123,82 (C-11/C-15), 118,96 (C-8), 114,62 (C-2/C-6), 55,50 (C-16).

(E)-3-(4-metoxifenil)-1-(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (**R3**): Rendimento: 86,15%. Sólido amarelo com p.f. 162-164 °C. r.f. 0,42 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ¹H – (400 MHz, CDCl₃-d, δ ppm): 8,84 (s, H-15), 8,44 (d, H-13), 8,36 (d, H-11), 7,88 (d, J_{trans} = 15 Hz, H-7), 7,72 (t, H-12), 7,66 (d, H-3/H-5), 7,42 (d, J_{trans} = 15 Hz, H-8), 6,98 (d, H-2/H-6), 3,89 (s, H-16). RMN ¹³C-APT (100 MHz, CDCl₃-d, δ ppm): 187,99 (C-9), 162,27 (C-1), 148,41 (C-14), 146,67 (C-7), 139,87 (C-10), 134,06 (C-15), 130,68 (C-3/C-5), 129,85 (C-13), 127,09 (C-4), 126,85 (C-11), 123,21 (C-12), 118,28 (C-8), 114,60 (C-2/C-6), 55,50 (C-16).

(E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (**R4**): Rendimento: 52,88%. Sólido finamente cristalino amarelo com p.f. 84-86 °C. r.f. 0,42 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ¹H – (400 MHz, CDCl₃-d, δ ppm): 7,96 (d, H-11/H-15), 7,81 (d, J_{trans} = 15 Hz, H-7),

7,63 (d, H-3/H-5), 7,45 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-8), 7,31 (d, H-12/H-14), 6,97 (d, H-2/H-6), 3,88 (s, H-16), 2,46 (s, H-17). RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3 -d, δ ppm): 190,11 (C-9), 161,62 (C-1), 144,28 (C-7), 143,39 (C-10), 135,94 (C-13), 130,19 (C-3/C-5), 129,30 (C-11/C-15), 128,59 (C-12/C-14), 127,77 (C-4), 119,84 (C-8), 114,43 (C-2/C-6), 55,43 (C-16), 21,68 (C-17).

(E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (**R5**) Rendimento: 61,33%. Sólido finamente cristalino branco com p.f. 135-138 °C. r.f. 0,59 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ^1H – (500 MHz, CDCl_3 -d, δ ppm): 8,50 (s, H-5), 8,24 (d, H-1), 7,97 (d, H-11/H-15), 7,92 (d, H-3), 7,82 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-7), 7,66 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-8), 7,61 (t, H-2), 7,33 (d, H-12/H-14), 2,46 (s, H-16). RMN ^{13}C -APT (125 MHz, CDCl_3 -d, δ ppm): 189,10 (C-9), 148,75 (C-6), 144,30 (C-10), 141,19 (C-7), 136,81 (C-4), 135,06 (C-13), 134,28 (C-5), 130,01 (C-1), 129,51 (C-11/C-15), 128,76 (C-12/C-14), 124,70 (C-8), 124,53 (C-3), 122,31 (C-2), 21,71 (C-16).

(E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-em-1-ona (**R12**): Rendimento: 44,66%. Sólido amarelo com p.f. 180-182 °C. r.f. 0,39 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ^1H – (500 MHz, Acetona-d, δ ppm): 8,17 (d, H-11/H-15), 8,05 (s, H-3), 7,82 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-7), 7,80 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-8), 7,69 (d, H-5), 7,64 (t, H-13), 7,56 (t, H-12/H-14), 7,53 (d, H-6), 7,42 (d, H-16), 6,59 (d, H-17). RMN ^{13}C -APT (125 MHz, Acetona-d, δ ppm): 189,14 (C-9), 146,61 (C-7), 138,85 (C-1), 137,90 (C-10), 132,39 (C-13), 128,61 (C-4), 128,58 (C-11/C-15), 128,30 (C-12/C-14), 126,58 (C-2), 126,24 (C-17), 122,92 (C-5), 121,58 (C-3), 118,60 (C-8), 111,98 (C-6), 102,59 (C-16).

- **Meio Ácido**

Em um balão de fundo redondo de 300 mL foram transferidos para o balão a proporção de 1:1 da cetona e do aldeído em 20 mL de etanol, mantendo o sistema sob resfriamento (0 °C) e agitação constante por 10 minutos. Terminado o tempo, adicionar lentamente 5 gotas de ácidosulfúrico concentrado à reação. O sistema foi mantido a temperatura ambiente (25 °C) até completar 24 horas.

Ao término do tempo, reação completada, foi adicionada 50 mL de água gelada, e o precipitado formado foi filtrado a vácuo, e lavado com água gelada até pH 7. O precipitado foi armazenado em dessecador até eliminação da umidade residual. Após esta etapa foram

feitos procedimentos de recristalização para purificação do produto reacional.

(E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**R1**): Rendimento: 74,32%. Sólido amarelo com p.f. 208-210 °C. r.f. 0,09 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ^1H – (400 MHz, acetona-d, δ ppm): 8,08 (d, H-11/H-15), 7,73 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-7), 7,70 (d, H-3/H-5), 7,68 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-8), 6,97 (d, H-12/H-14), 6,93 (d, H-2/H-6). RMN ^{13}C -APT (100 MHz, acetona-d, δ ppm): 187,24 (C-9), 161,61 (C-13), 159,66 (C-1), 143,19 (C-7), 130,84 (C-11/C-15), 130,53 (C-10), 130,46 (C-3/C-5), 126,95 (C-4), 118,80 (C-8), 115,76 (C-12/C-14), 115,17 (C-2/C-6).

(E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**R6**): Rendimento: 34,80%. Sólido cristalino amarelo com p.f. 72-74 °C. r.f. 0,54 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ^1H – (500 MHz, CDCl_3 -d, δ ppm): 8,03 (d, H-11/H-15), 7,80 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-7), 7,62 (d, H-3/H-5), 7,59 (t, H-13), 7,51 (t, H-12/H-14), 7,43 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-8), 6,95 (d, H-2/H-6), 3,86 (s, H-16). RMN ^{13}C -APT (125 MHz, CDCl_3 -d, δ ppm): 190,59 (C-9), 161,73 (C-1), 144,70 (C-7), 138,56 (C-10), 132,55 (C-13), 130,24 (C-3/C-5), 128,57 (C-11/C-15), 128,43 (C-12/C-14), 127,67 (C-4), 119,86 (C-8), 114,39 (C-2/C-6), 55,42 (C-16).

(E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**R7**): Rendimento: 75,15%. Sólido branco com p.f. 140-145 °C. r.f. 0,46 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ^1H – (400 MHz, CDCl_3 -d, δ ppm): 8,51 (s, H-5), 8,26 (d, H-1), 8,06 (dd, H-11/H-15), 7,93 (d, H-3), 7,84 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-7), 7,67 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-8), 7,63 (t, H-2), 7,61 (t, H-13), 7,54 (t, H-12/H-14). RMN ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3 -d, δ ppm): 189,66 (C-9), 148,73 (C-6), 141,64 (C-7), 137,58 (C-10), 136,67 (C-4), 134,34 (C-5), 133,33 (C-13), 130,09 (C-1), 128,83 (C-11/C-15), 128,62 (C-12/C-14), 124,67 (C-8), 124,61 (C-3), 122,38 (C-2).

(E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-em-1-ona (**R8**): Rendimento: 74,67%. Sólido amarelo com p.f. 193-195 °C. r.f. 0,35 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ^1H – (400 MHz, acetona-d, δ ppm): 8,13 (d, H-11/H-15), 7,77 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-7), 7,73 (d, H-3/H-5), 7,70 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-8), 7,63 (t, H-13), 7,55 (t, H-12/H-14), 6,94 (d, H-2/H-6). RMN ^{13}C -APT (100 MHz, acetona-d, δ ppm): 189,05 (C-9), 159,97 (C-1), 144,35 (C-7), 138,62 (C-10), 132,50 (C-13), 130,71 (C-3/C-5), 128,60 (C-11/C-15), 128,29 (C-12/C-14), 126,73 (C-4), 118,82 (C-8), 115,84 (C-2/C-6).

(E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-em-1-ona (**R9**): Rendimento: 66,97%. Sólido verde com

p.f. 155-157 °C. r.f. 0,45 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ^1H – (500 MHz, acetona-d, δ ppm): 8,14 (d, H-11/H-15), 7,79 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-7), 7,73 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-8), 7,65 (t, H-13), 7,56 (t, H-12/H-14), 7,30 (d, H-3), 7,29 (t, H-2), 7,28 (d, H-1), 6,97 (s, H-5). RMN ^{13}C -APT (125 MHz, acetona-d, δ ppm): 189,27 (C-9), 157,81 (C-6), 144,20 (C-7), 138,27 (C-10), 136,50 (C-4), 132,78 (C-13), 129,98 (C-3), 128,67 (C-11/C-15), 128,42 (C-12/C-14), 122,01 (C-2), 120,12 (C-8), 117,63 (C-5), 114,93 (C-1).

(E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-em-1-ona (**R10**): Rendimento: 43,43%. Sólido vermelho escuro com p.f. 242-244 °C. r.f. 0,17 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ^1H – (400 MHz, acetona-d, δ ppm): 8,09 (d, H-11/H-15), 7,78 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-7), 7,68 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-8), 7,30 (d, H-3), 7,29 (t, H-2), 7,26 (d, H-1), 6,99 (d, H-12/H-14), 6,97 (m, H-5). RMN ^{13}C -APT (100 MHz, acetona-d, δ ppm): 187,25 (C-9), 161,86 (C-13), 157,83 (C-6), 142,97 (C-7), 136,78 (C-10), 130,99 (C-11/C-15), 130,32 (C-4), 129,90 (C-3), 122,02 (C-2), 119,94 (C-8), 117,35 (C-5), 115,33 (C-12/C-14), 114,90 (C-1).

(E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**R11**): Rendimento: 85,77%. Sólido cristalino amarelo com p.f. 190-191 °C. r.f. 0,07 (Hexano:Acetato de Etila – 7:3). RMN ^1H – (500 MHz, DMSO-d, δ ppm): 8,06 (d, H-11/H-15), 7,81 (d, H-3/H-5), 7,76 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-7), 7,66 (d, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz, H-8), 7,00 (d, H-2/H-6), 6,90 (d, H-12/H-14), 3,81 (s, H-16). RMN ^{13}C -APT (125 MHz, DMSO-d, δ ppm): 187,54 (C-9), 162,49 (C-1), 161,58 (C-13), 143,14 (C-7), 131,48 (C-11/C-15), 130,97 (C-3/C-5), 129,84 (C-10), 128,02 (C-4), 120,12 (C-8), 115,80 (C-12/C-14), 114,84 (C-2/C-6), 55,79 (C-16).

5.3. Método Cromatográfico

- **Cromatografia em Camada Delgada (CCD)**

Os tempos reacionais foram monitorados pelo método de cromatografia em camada delgada (CCD). Foram utilizadas placas de sílica-gel sobre alumínio da marca SiliCycle Inc. Foram usados como eluentes os solventes clorofórmio, acetato de etila, hexano e metanol, isoladamente ou em combinações binárias com diferentes proporções de modo a obter diferentes graus de polaridade ao ajuste de cada reagente e produto. A revelação das placas cromatográficas foi realizada numa câmara contendo uma lâmpada de irradiação na faixa do

ultravioleta (UV).

5.4. Ponto de Fusão

As determinações dos pontos de fusão das chalconas foram feitas num equipamento da MS Tecnopon Equipamentos Especiais LTDA, modelo PFM-II, com taxa de aquecimento de 3 °C/min pertencente ao laboratório de ensino de química orgânica experimental do departamento de Química da Universidade Federal da Paraíba.

5.5. Método Espectroscópicos

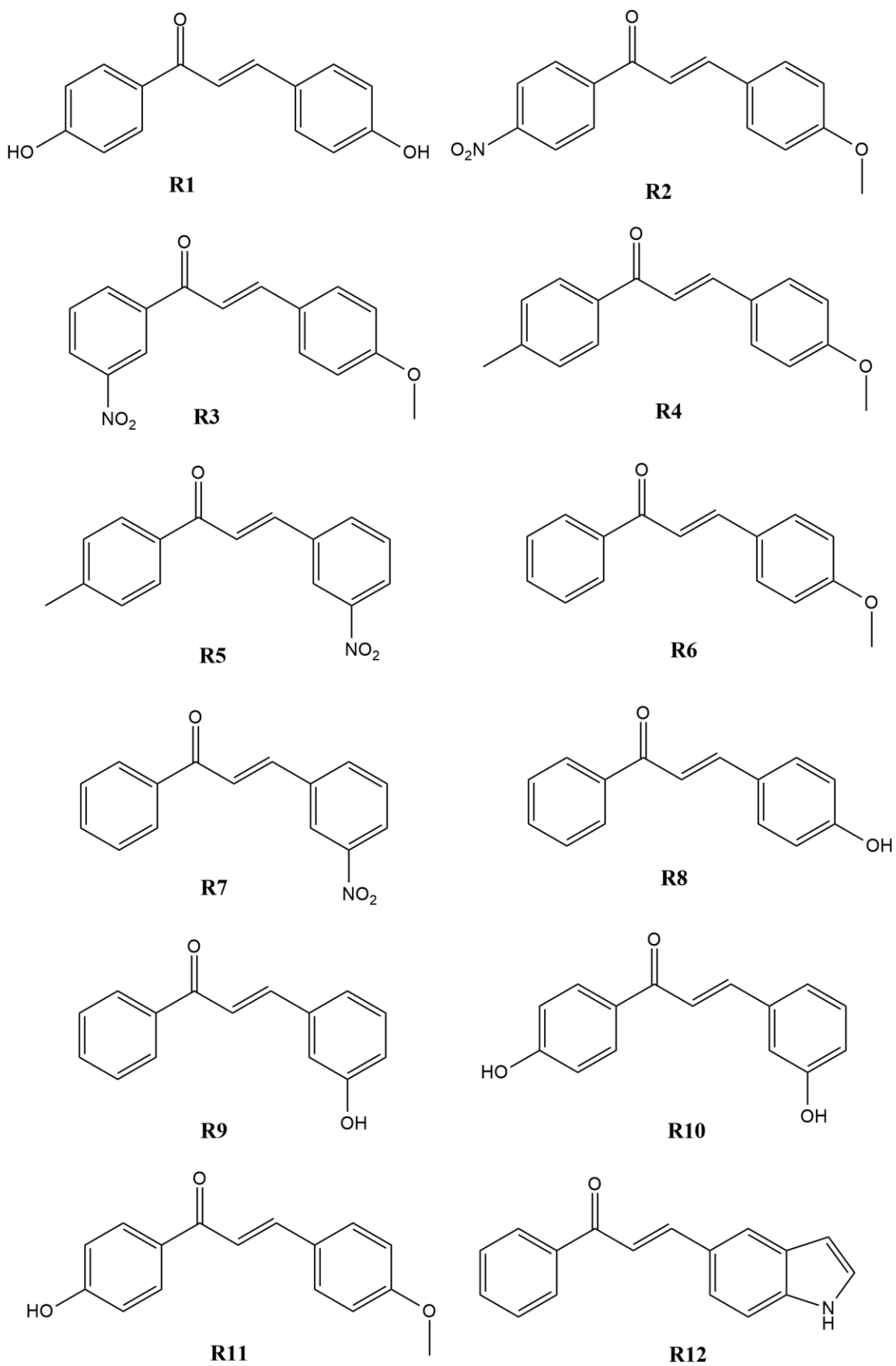
- **Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR)**

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro da marca Shimadzu, modelo IRPrestige-21, pertencente ao laboratório de combustíveis e materiais (LACOM). As amostras foram incorporadas em brometo de potássio (KBr), prensadas na forma de pastilhas translúcidas e analisadas no intervalo de número de onda de 400 a 4000 cm^{-1} . Algumas amostras fluidas foram analisadas por Reflectância Total Atenuada (ATR) no intervalo de número de onda de 700 a 4000 cm^{-1} .

- **Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono, técnica ATP (RMN de ^{13}C – ATP) foram obtidos em Espectrômetro Varian Mercury 500, operando em (400 e 500 MHz) para RMN ^1H e (100 e 125 MHz) para RMN ^{13}C -APT pertencente ao laboratório multiusuário de caracterização e análises (LMCA). As amostras foram acondicionadas em tubos de RMN e dissolvidas nos solventes deuterados adequados numa concentração de 50 mg/mL.

Figura 17 – Estruturas moleculares das chalconas sintetizadas



5.6. Método microbiológico

- **Estudo *In Silico***

Para os estudos computacionais (*in silico*), primeiramente as estruturas das doze moléculas foram desenhadas no software Molinspiration, onde foram calculados os valores teóricos para lipofilicidade (logP), massa molecular (MM), doadores e aceptores de ligações de hidrogênio (DLH/ALH), número de ligações rotacionáveis (nrot), análise da área de superfície polar topológica (TPSA). Com o auxílio da equação 1: $\%ABS = 109 - (0,345 \times TPSA)$ foi possível calcular os percentuais de absorção (teóricos) para todos os compostos. Para complementar o estudo *in silico*, foi avaliado os valores de *logS* (Solubilidade) calculados teoricamente pela plataforma ADMETlab 2.0.

Esta metodologia é baseada na regra dos cinco de Lipinski, onde estabelece que uma molécula para ser um bom fármaco deve apresentar valores para 4 parâmetros múltiplos de 5: *log P* maior ou igual a 5, massa molecular menor ou igual a 500 Da, aceptores de ligação de hidrogênio menor ou igual a 10 e doadores de ligação de hidrogênio menor ou igual a 5.

Adicionando mais dois parâmetros que funcionam como uma extensão da regra de Lipinski, são: área de superfície polar topológica (TPSA) com valor menor ou igual a 140 Å² e número de ligações rotacionáveis com valor menor ou igual a 10.

Como resultado a molécula pode apresentar 1 violação a um destes parâmetros apenas para ser candidato a fármaco. Portanto, estas regras permitem uma boa previsão do perfil de biodisponibilidade oral para moléculas novas.

- **Estudo *In vitro***

Os ensaios das atividades antimicrobianas referentes a este estudo foram realizados no Laboratório de Pesquisa: Atividade Antibacteriana e Antifúngica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Departamento de Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, coordenado pela professora Dr^a. Edeltrudes de Oliverira Lima. Para os ensaios de atividade biológica das chalconas, foram utilizadas as seguintes espécies de microrganismos:

- **Bactérias:** *Staphylococcus aureus* ATCC-13150, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-

12228 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-25853;

- **Fungos leveduriformes e filamentosos:** *Candida albicans* ATCC-76485, *Candida albicans* LM-70, *Candida tropicalis* ATCC-13803, *Candida tropicalis* LM-12, *Cryptococcus neoformans* ATCC-66031, *Aspergillus flavus* ATCC_4603 e *Aspergillus flavus* LM-55.

Os ensaios de atividade antimicrobiana foram realizados conforme os protocolos de Cleeland e Squires (1991), Eloff (1998) e CLSI (2008). A determinação da CIM das amostras sobre cepas bacterianas e fúngicas foram realizadas através da técnica de microdiluição em caldo, com placa para cultura de células (TPP/ SWITZERLAND/EUROPA) contendo 96 poços com fundo em “U”. Os meios de cultura utilizados nos ensaios para avaliação da atividade biológica foram Brain Heart Infusion (BHI), Agar Sabouraud Dextrose (ASD), respectivamente, das cepas de bactérias e fungos. Enquanto que para os ensaios de atividade biológica, foram usados caldo Brain Heart Infusion (BHI) para as bactérias e meio RPMI 1640 com L-glutamina e sem bicarbonato para os fungos.

Inicialmente, foram distribuídos 100 µL de caldo RPMI 1640 duplamente concentrado nos poços das placas de microdiluição. Em seguida, 100 µL das moléculas solubilizados foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 até 32 µg/mL. Por fim, foi adicionado 10 µL das suspensões das espécies bacterianas e fúngicas nas cavidades, onde cada coluna da placa refere-se, especificamente, a uma espécie. Paralelamente, foram realizados os controles: micro-organismos (RPMI + bactérias e RPMI + fungos), para comprovação da viabilidade das cepas, meio de cultura (RPMI), para comprovação da esterilidade e controle com gentamicina- 128 µg/mL/bactérias e fluconazol- 128 µg/mL/128 µg/mL fungos. As placas preparadas foram assepticamente fechadas e submetidas à incubação numa temperatura de 35 ± 2 °C por 24 - 48 horas para os ensaios com bactérias e leveduras e a TA (28-30 °C) de cinco a sete dias para fungos filamentosos. A CIM para cada composto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano e/ou verificado pela permanência da coloração do corante indicador resazurina, azul = morte e rosa = viável. O composto foi considerado ativo quando inibiu, pelo menos, 50% dos micro-organismos utilizados nos ensaios de atividade biológica (CLEELAND; SQUIRES, 1991; HAFIDH *et al.*, 2011).

6. Conclusão

Foram sintetizadas através da reação de condensação de Claisen-Schmidt doze chalconas, com rendimento variando de 34,80 a 86,15%. Todas as moléculas tiveram suas estruturas caracterizadas por meio das técnicas de espectroscopia de infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ^1H e ^{13}C).

O estudo *in silico* realizado pelos dados coletados no software Molinspiration e ADMETlab 2.0, aplicando as regras de Lipinski e Veber mostrou que todos os compostos se enquadram no intervalo dos parâmetros estabelecidos pelas regras, sendo assim, as moléculas apresentam características drug-likeness e tem biodisponibilidade oral.

Os resultados dos ensaios das atividades biológicas revelaram diferentes valores para concentração inibitória mínima (CIM) partindo de 128 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Das doze chalconas avaliadas, seis mostraram efeito inibitório. Foi possível correlacionar as moléculas, além de observar a relação estrutura química e atividade antimicrobiana. Na avaliação antimicrobiana, as moléculas R1, R4, R5 e R7 produziram o melhor efeito inibitório sobre o crescimento das espécies de bactérias e de fungos leveduriformes e filamentosos, onde as CIM ficaram estabelecidas entre 128 a 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Somando-se as quatro chalconas, as moléculas R6 e R10 (512-1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$), podem ser enquadradas como de moderada atividade por precisar de maiores concentrações para obter os mesmos resultados.

Referências Bibliográficas

- [1] WHO, *Global report on infection prevention and control Global report on infection prevention and control*. Geneva: World Health Organization. 2022.
- [2] W. A. Silva *et al.*, “Biological and structure-activity evaluation of chalcone derivatives against bacteria and fungi,” *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 24, no. 1, pp. 133–144, 2013, doi: 10.1590/S0103-50532013000100018.
- [3] B. Evranos Aksöz and R. Ertan, “Chemical and structural properties of chalcones I,” *Fabad J. Pharm. Sci.*, vol. 36, no. 4, pp. 223–242, 2011.
- [4] Y. Ouyang, J. Li, X. Chen, X. Fu, S. Sun, and Q. Wu, “Chalcone derivatives: Role in anticancer therapy,” *Biomolecules*, vol. 11, no. 6, pp. 1–36, 2021, doi: 10.3390/biom11060894.
- [5] Y. Lin, M. Zhang, Q. Lu, J. Xie, J. Wu, and C. Chen, “A novel chalcone derivative exerts anti-inflammatory and anti-oxidant effects after acute lung injury,” *Aging (Albany NY)*, vol. 11, no. 18, pp. 7805–7816, 2019, doi: 10.18632/aging.102288.
- [6] A. F. Yepes, J. Quintero-Saumeth, and W. Cardona-G, “Chalcone-Quinoline Conjugates as Potential T. cruzi Cruzipain Inhibitors: Docking Studies, Molecular Dynamics and Evaluation of Drug-Likeness,” *ChemistrySelect*, vol. 5, no. 23, pp. 7104–7112, 2020, doi: 10.1002/slct.202000777.
- [7] Y. J. Wang *et al.*, “Synthesis and antiviral bioactivity of novel chalcone derivatives containing purine moiety,” *Chinese Chem. Lett.*, vol. 29, no. 1, pp. 127–130, 2018, doi: 10.1016/j.ccllet.2017.07.006.
- [8] D. K. Mahapatra, S. K. Bharti, and V. Asati, “Chalcone Derivatives: Anti-inflammatory Potential and Molecular Targets Perspectives,” *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 17, no. 28, pp. 3146–3169, 2017, doi: 10.2174/1568026617666170914160446.
- [9] S. C. e L. L. B. de Santana, “Condensação De Knoevenagel De Aldeídos Aromáticos Com O Ácido De Meldrum Em Água: Uma Aula Experimental De Química Orgânica Verde” vol. 35, no. 3, pp. 23–32, 2012.
- [10] D. de L. Martins, “Aldol reactions,” *Rev. Virtual Química*, vol. 1, no. 3, pp. 186–211, 2009, doi: 10.5935/1984-6835.20090021.
- [11] K. K. Andersen, “Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis (Carey, F. A.; Sundberg, R. J.),” *J. Chem. Educ.*, vol. 56, no. 11, p. A352, Nov. 1979, doi: 10.1021/ed056pA352.4.
- [12] A. T. Do Amaral and C. A. Montanari, “25 Years of medicinal chemistry in Brazil,” *Quim. Nova*, vol. 25, no. SUPPL. 1, pp. 39–44, 2002, doi: 10.1590/s0100-40422002000800008.
- [13] C. Hansch, A. Leo, and D. Hoek-man, “Book Reviews,” *J. Med. Chem.*, vol. 39, pp. 1189–1190, 1996, doi: <https://doi.org/10.1021/jm950902o>.

- [14] H. Eckert and J. Bajorath, "Molecular similarity analysis in virtual screening: foundations, limitations and novel approaches," *Drug Discov. Today*, vol. 12, no. 5–6, pp. 225–233, 2007, doi: 10.1016/j.drudis.2007.01.011.
- [15] L. M. Lima, "Química Medicinal Moderna: Desafios E Contribuição Brasileira" vol. 30, no. 6, pp. 1456–1468, 2007.
- [16] L. C. Tavares, "QSAR: a abordagem de Hansch," *Quim. Nova*, vol. 27, no. 4, pp. 631–639, 2004, doi: 10.1590/s0100-40422004000400018.
- [17] M. Go, X. Wu, and X. Liu, "Chalcones: An Update on Cytotoxic and Chemoprotective Properties," *Curr. Med. Chem.*, vol. 12, no. 4, pp. 483–499, 2012, doi: 10.2174/0929867053363153.
- [18] C. Gao and A. S. Hay, "A new simple method for the synthesis of hydroxy substituted 1,2-diphenylcyclopropanes," *Synth. Commun.*, vol. 25, no. 12, pp. 1877–1883, 1995, doi: 10.1080/00397919508015434.
- [19] P. S. Patil, S. M. Dharmaprakash, H. K. Fun, and M. S. Karthikeyan, "Synthesis, growth, and characterization of 4-OCH₃-4'-nitrochalcone single crystal: A potential NLO material," *J. Cryst. Growth*, vol. 297, no. 1, pp. 111–116, 2006, doi: 10.1016/j.jcrysgr.2006.09.017.
- [20] R. P. Barnes and J. L. Snead, "A Study of the Direction of Enolization of 3-nitro-4'-methoxydibenzoylmethane," vol. 184, no. 2, pp. 138–140, 1945.
- [21] V. Ravindrachary, V. Crasta, R. F. Bhajantri, and J. Indira, "Optical, dielectric and micro hardness studies on 1-(4-methylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one: a nonlinear optical single crystal," *Linear Nonlinear Opt. Org. Mater. V*, vol. 5935, p. 593513, 2005, doi: 10.1117/12.616642.
- [22] FARIAS, Iolanda Frota De; "Síntese, Caracterização E Avaliação Do Potencial Biológico Al Biológico De Chalconas E Análogos," Universidade Federal do Ceará, 2017.
- [23] C. N. Tien, T. V. Quoc, D. N. Dang, G. Le Duc, and L. Van Meervelt, "Synthesis and structure of (E)-N-(4-methoxyphenyl)-2-[4-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)phenoxy]acetamide," *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.*, vol. 77, pp. 184–189, 2021, doi: 10.1107/S2056989021000864.
- [24] R. Karki *et al.*, "Synthesis, topoisomerase I and II inhibitory activity, cytotoxicity, and structure-activity relationship study of hydroxylated 2,4-diphenyl-6-aryl pyridines," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 18, no. 9, pp. 3066–3077, 2010, doi: 10.1016/j.bmc.2010.03.051.
- [25] I. Ikhtiarudin, N. Agistia, N. Frimayanti, T. Harlianti, and J. Jasril, "Microwave-assisted synthesis of 1-(4-hydroxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one and its activities as an antioxidant, sunscreen, and antibacterial," *J. Kim. Sains dan Apl.*, vol. 23, no. 2, pp. 51–60, 2020, doi: 10.14710/jksa.23.2.51-60.
- [26] M. Konstantinidou, A. Gkermani, and D. Hadjipavlou-Litina, "Synthesis and

pharmacochemistry of new pleiotropic pyrrolyl derivatives,” *Molecules*, vol. 20, no. 9, pp. 16354–16374, 2015, doi: 10.3390/molecules200916354.

- [27] D. Batovska, S. Parushev, B. Stamboliyska, I. Tsvetkova, M. Ninova, and H. Najdenski, “Examination of growth inhibitory properties of synthetic chalcones for which antibacterial activity was predicted,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 44, no. 5, pp. 2211–2218, 2009, doi: 10.1016/j.ejmech.2008.05.010.
- [28] K. L. Lahtchev, D. I. Batovska, S. P. Parushev, V. M. Ubiyvovk, and A. A. Sibirny, “Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 43, no. 10, pp. 2220–2228, 2008, doi: 10.1016/j.ejmech.2007.12.027.
- [29] H. P. Ávila, E. de F. A. Smânia, F. D. Monache, and A. Smânia, “Structure–activity relationship of antibacterial chalcones,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 16, no. 22, pp. 9790–9794, 2008, doi: 10.1016/j.bmc.2008.09.064.
- [30] P. M. Sivakumar, S. P. Seenivasan, V. Kumar, and M. Doble, “Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives,” *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 17, no. 6, pp. 1695–1700, 2007, doi: 10.1016/j.bmcl.2006.12.112.
- [31] S. N. López *et al.*, “In vitro antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 9, no. 8, pp. 1999–2013, 2001, doi: 10.1016/S0968-0896(01)00116-X.
- [32] S. B. and B. V. Balkrishna Tiwari, AS Pratapwar, AR Tapas, “Synthesis and antimicrobial activity of Some chalcone derivatives,” *Int. J. ChemTech Res.*, vol. 2, no. 1, pp. 499–503, 2010.
- [33] Y. Zheng *et al.*, “Synthesis and antifungal activity of chalcone derivatives,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 29, no. 19, pp. 1804–1810, 2015, doi: 10.1080/14786419.2015.1007973.
- [34] D. Ramesh, A. Joji, B. G. Vijayakumar, A. Sethumadhavan, M. Mani, and T. Kannan, “Indole chalcones: Design, synthesis, in vitro and in silico evaluation against *Mycobacterium tuberculosis*,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 198, p. 112358, 2020, doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112358.
- [35] R. R. Hafidh *et al.*, “Inhibition of Growth of Highly Resistant Bacterial and Fungal Pathogens by a Natural Product,” *Open Microbiol. Journa*, vol. 5, pp. 96–106, 2011.
- [36] P. J. Houghton, M. Howes, C. C. Lee, and G. Steventon, “Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: Visualizing an elephant,” *J. ofEthnopharmacology*, vol. 110, no. August 2006, pp. 391–400, 2007, doi: 10.1016/j.jep.2007.01.032.
- [37] C. M. Mann and J. L. Markham, “A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils,” *J. Appl. Microbiol.*, vol. 84, no. 1994, pp. 538–544, 1998.
- [38] F. Hadacek and H. Greger, “Testing of Antifungal Natural Products : Methodologies ,

Comparability of Results and Assay Choice,” no. September 1999, pp. 137–147, 2000.

- [39] F. B. Holetz *et al.*, “Screening of Some Plants Used in the Brazilian Folk Medicine for the Treatment of Infectious Diseases,” vol. 97, no. October, pp. 1027–1031, 2002.
- [40] P. F. C. Nascimento, A. C. Nascimento, and C. S. Rodrigues, “Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos,” vol. 17, no. 1, pp. 108–113, 2007.
- [41] I. C. . et. al. FREIRE, “Atividade antibacteriana de Óleos Essenciais sobre *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*,” pp. 372–377, 2014, doi: 10.1590/1983-084X/12_053.
- [42] R. M. P. et. al. Antunes, “Atividade antimicrobiana ‘in vitro’ e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e fungos leveduriformes,” vol. 16, no. 4, pp. 517–524, 2006.
- [43] A. Sartoratto, A. L. M. Machado, C. Delarmelina, G. M. Figueira, M. C. T. Duarte, and V. L. G. Rehder, “Composition And Antimicrobial Activity Of Essential Oils From Aromatic Plants Used In Brazil,” pp. 275–280, 2004.
- [44] F. D. O. Pereira *et al.*, “Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against *Trichophyton rubrum* involves inhibition of ergosterol biosynthesis,” vol. 0209, pp. 227–234, 2015, doi: 10.3109/13880209.2014.913299.
- [45] N. S. Ncube, A. J. Afolayan, and A. I. Okoh, “Assessment techniques of antimicrobial properties of natural compounds of plant origin: current methods and future trends,” vol. 7, no. 12, pp. 1797–1806, 2008.
- [46] M. Balouiri, M. Sadiki, and S. K. Ibnsouda, “Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review,” *J. Pharm. Anal.*, vol. 6, no. 2, pp. 71–79, 2016, doi: 10.1016/j.jpha.2015.11.005.
- [47] B. Mathew, J. Suresh, S. Anbazhagan, J. Paulraj, and G. K. Krishnan, “Heteroaryl chalcones: Mini review about their therapeutic voyage,” *Biomed. Prev. Nutr.*, vol. 4, no. 3, pp. 451–458, 2014, doi: 10.1016/j.bionut.2014.04.003.

ANEXO

Síntese da (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)

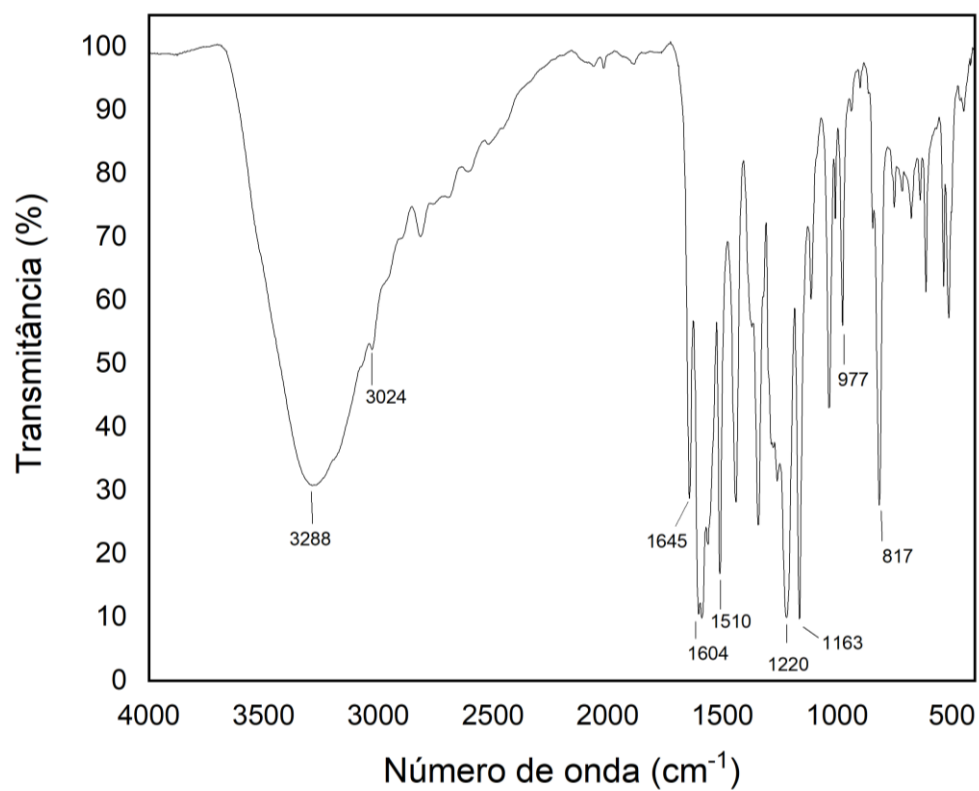
Figura 18 – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)

Figura 19 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, acetona-d) do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)

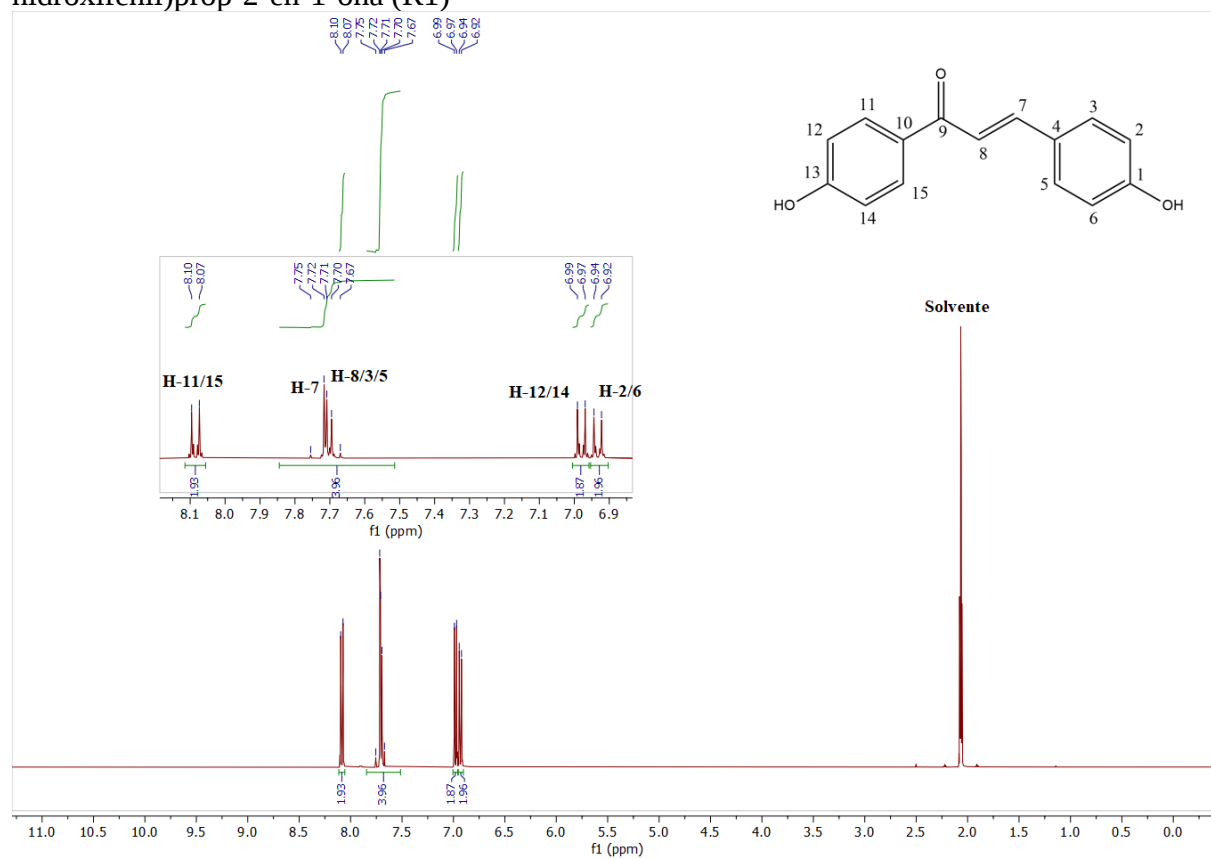


Figura 20 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, acetona- d) do composto (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1)

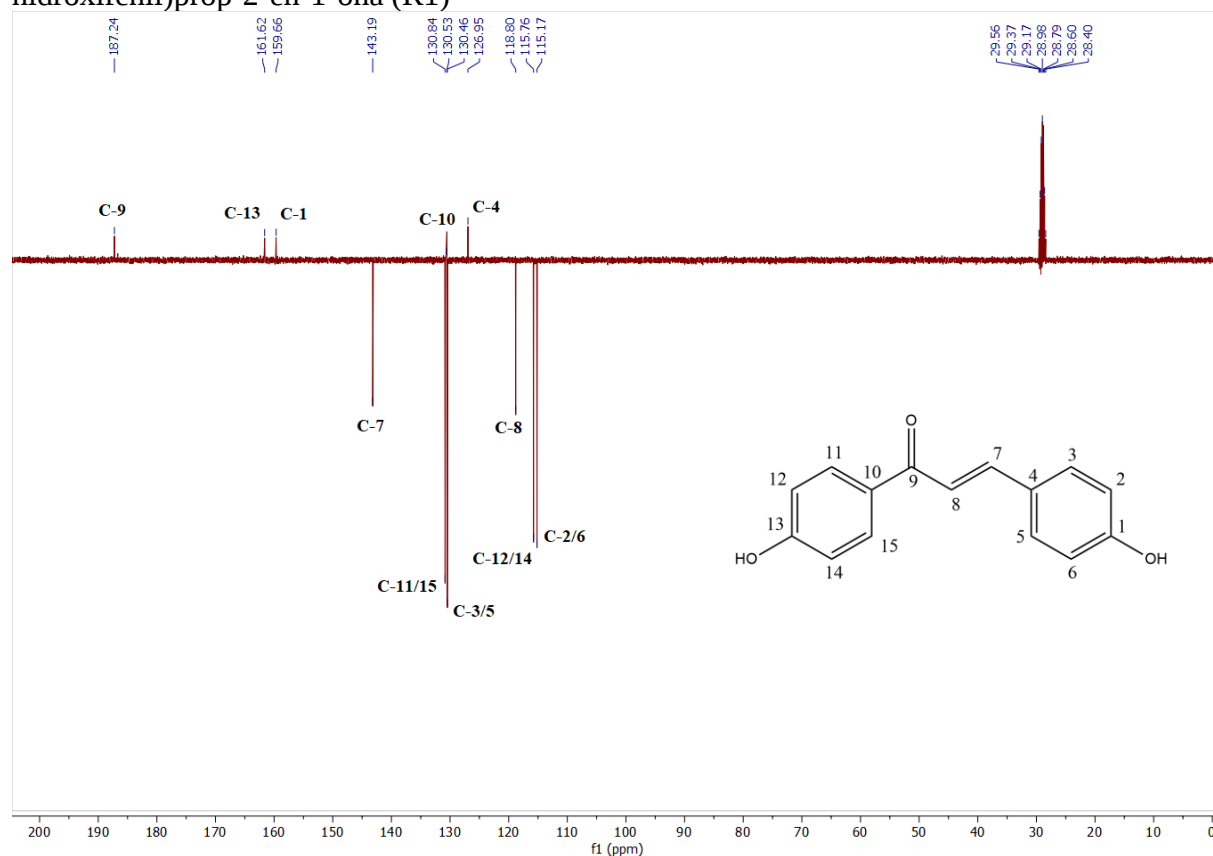


Tabela 6 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-1,3-di(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R1) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
115,17 (C-2/C-6)	6,93 (d) (H-2/H-6)
115,76 (C-12/C-14)	6,97 (d) (H-12/H-14)
118,80 (C-8)	7,68 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
126,95 (C-4)	7,70 (d) (H-3/H-5)
130,46 (C-3/C-5)	7,73 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
130,53 (C-10)	8,08 (d) (H-11/H-15)
130,84 (C-11/C-15)	
143,19 (C-7)	
159,66 (C-1)	
161,61 (C-13)	
187,24 (C-9)	

d = duplete;

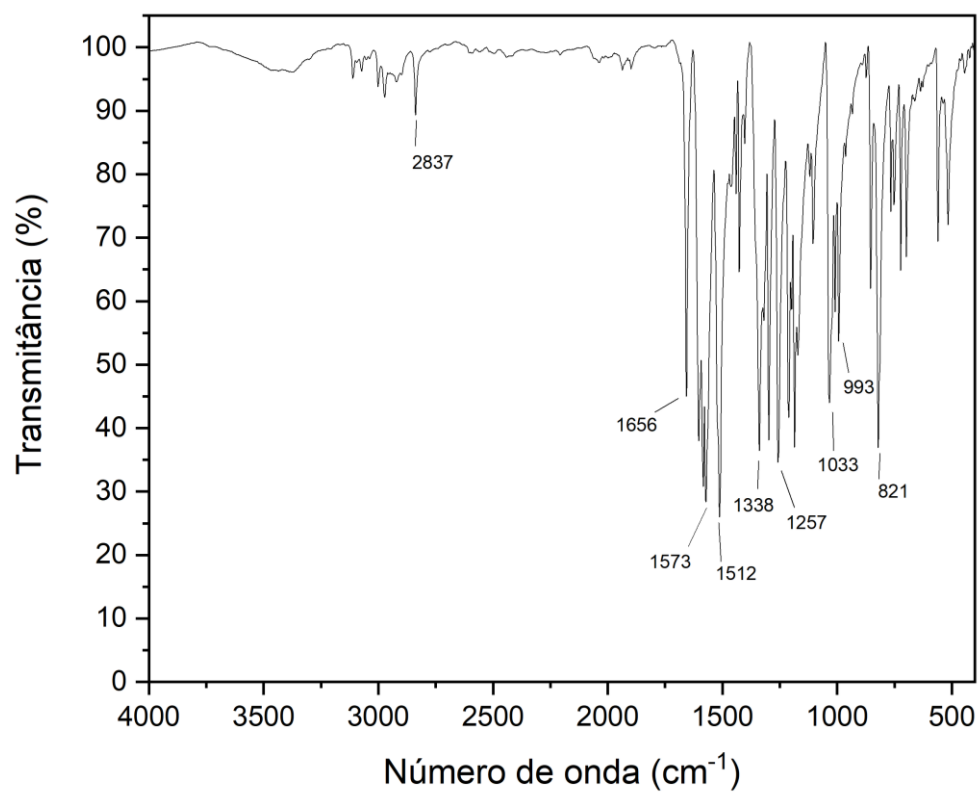
Síntese da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R2)**Figura 21** – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R2)

Figura 22 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R2)

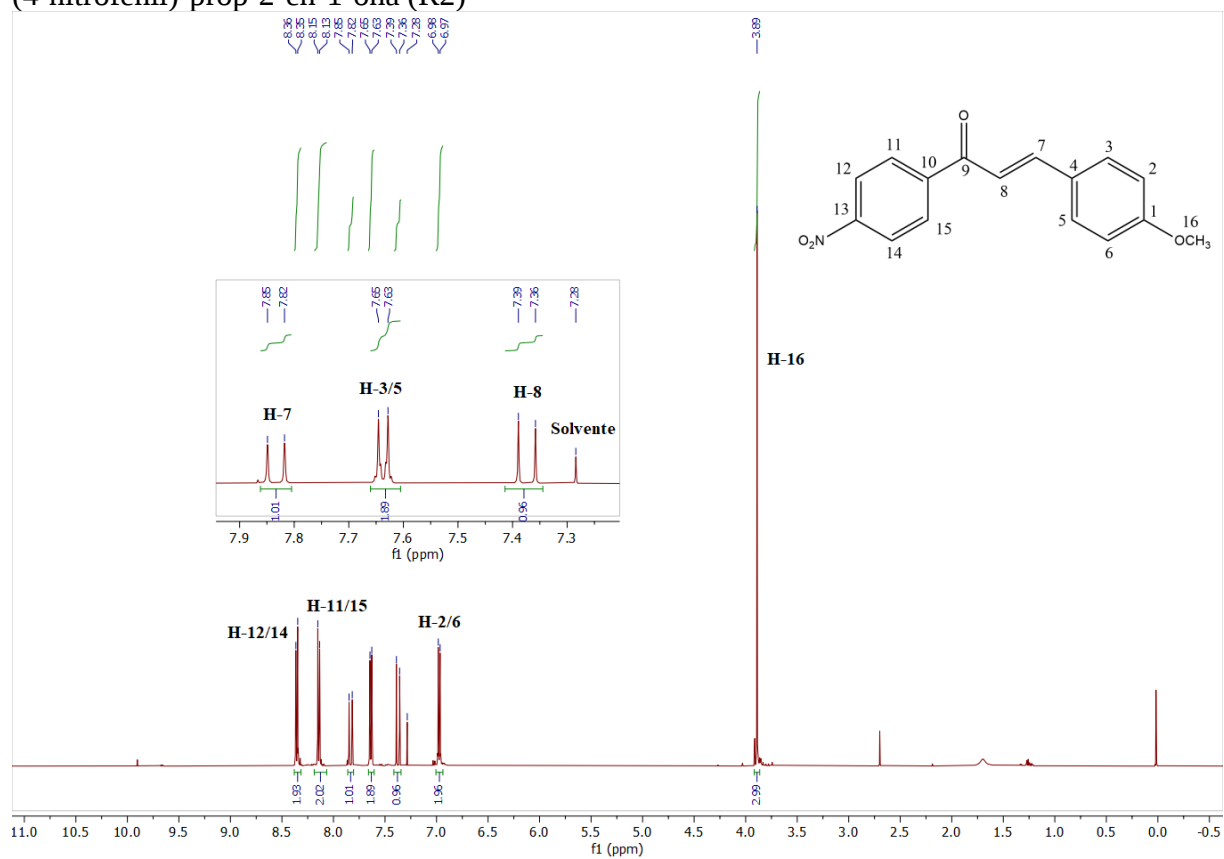


Figura 23 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R2)

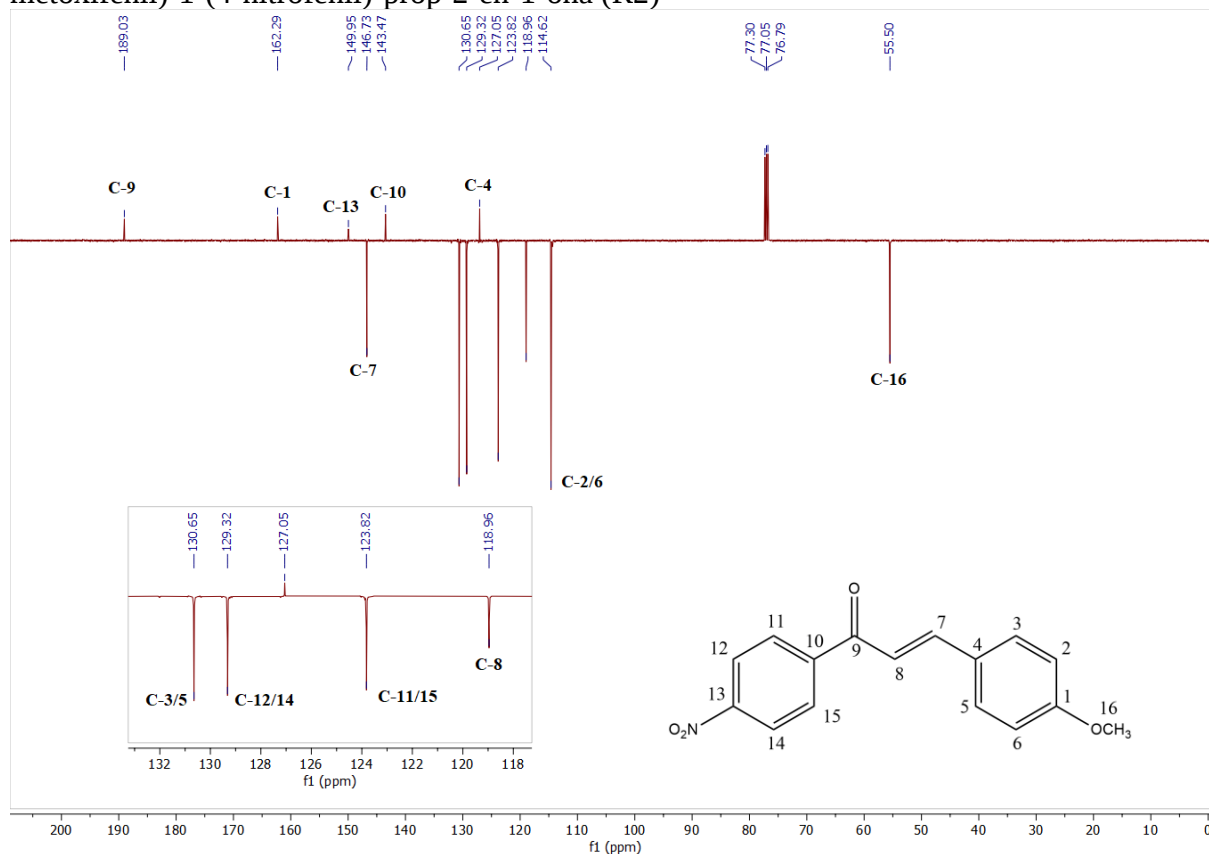


Tabela 7 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R2) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
55,50 (C-16)	3,88 (s) (H-16)
114,62 (C-2/C-6)	6,97 (d) (H-2/H-6)
118,96 (C-8)	7,37 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
123,82 (C-11/C-15)	7,63 (d) (H-3/H-5)
127,05 (C-4)	7,83 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
129,32 (C-12/C-14)	8,14 (d) (H-11/H-15)
130,65 (C-3/C-5)	8,35 (d) (H-12/H-14)
143,47 (C-10)	
146,73 (C-7)	
149,95 (C-13)	
162,29 (C-1)	
189,03 (C-9)	

s = singlete; d = duplete;

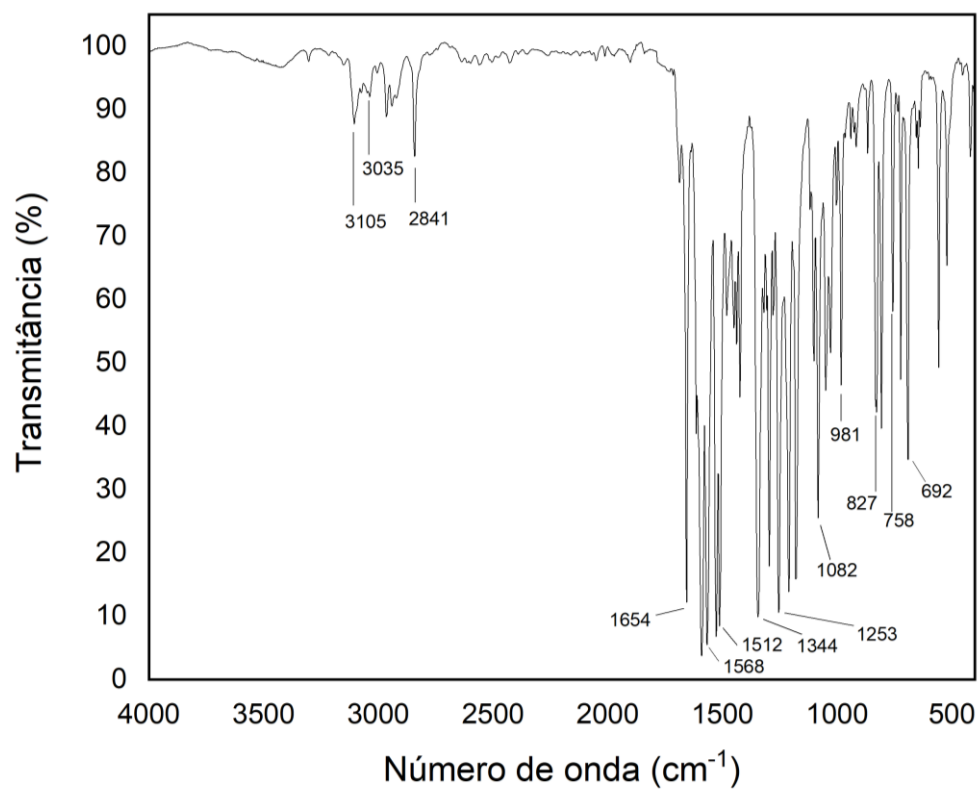
Síntese da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-1(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R3)**Figura 24** – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-1(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R3)

Figura 25 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-1(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R3)

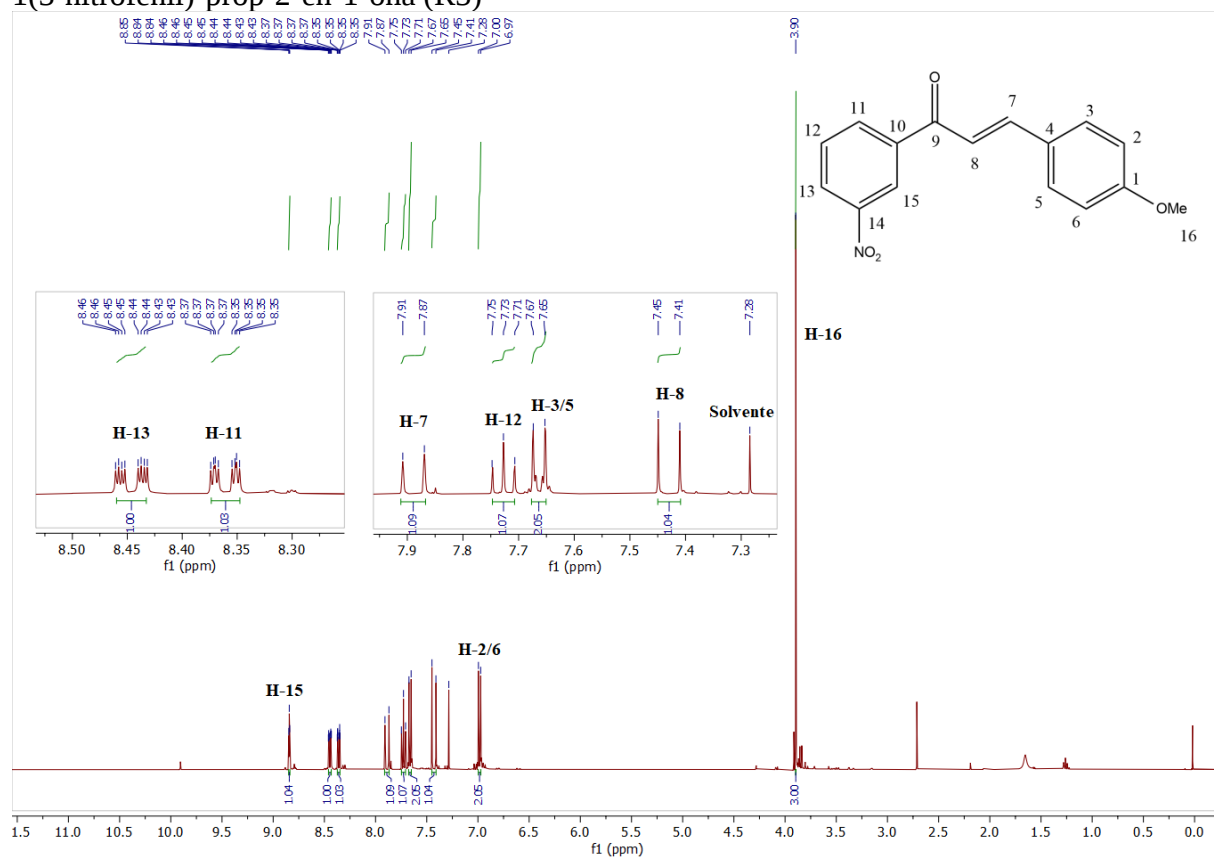


Figura 26 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-1(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R3)

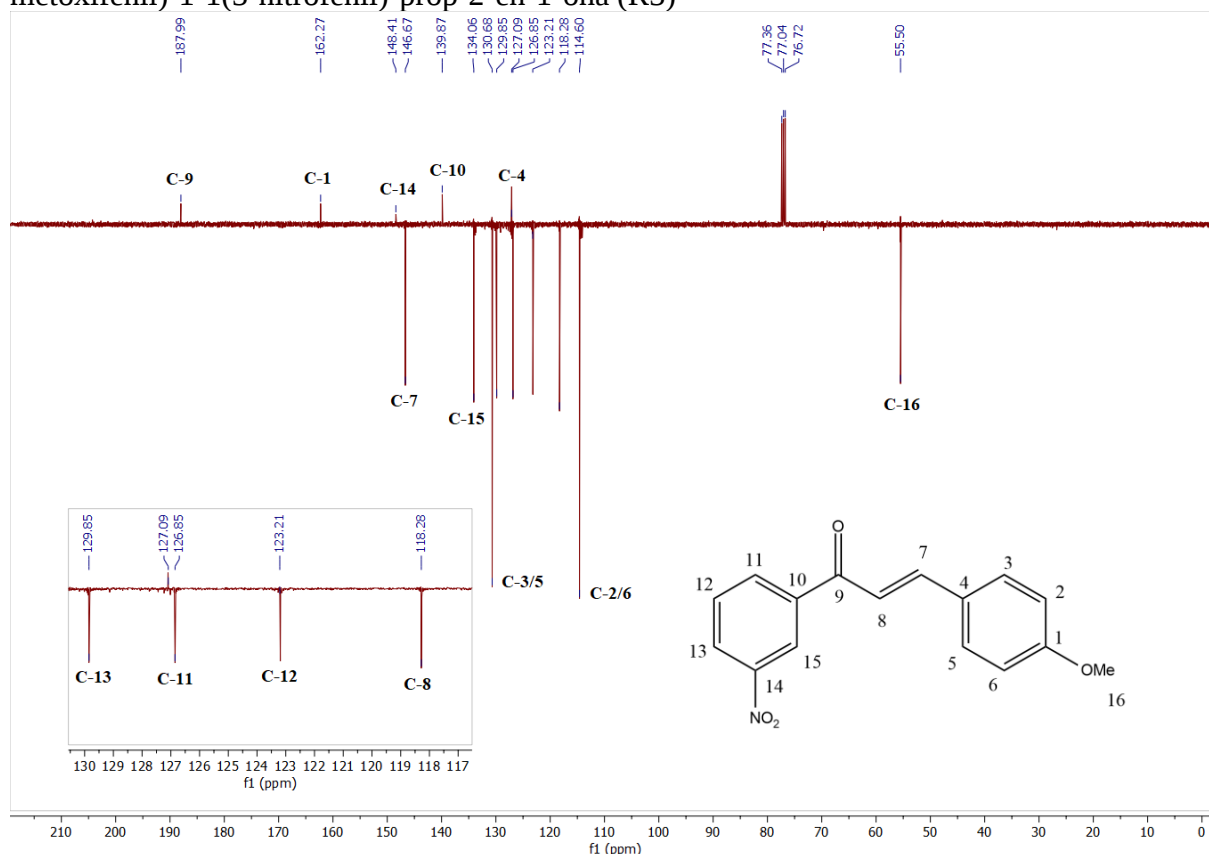


Tabela 8 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-1(3-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (R3) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
55,50 (C-16)	3,89 (s) (H-16)
114,60 (C-2/C-6)	6,98 (d) (H-2/H-6)
118,28 (C-8)	7,42 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15$ Hz
123,21 (C-12)	7,66 (d) (H-3/H-5)
126,85 (C-11)	7,72 (t) (H-12)
127,09 (C-4)	7,88 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15$ Hz
129,85 (C-13)	8,36 (d) (H-11)
130,68 (C-3/C-5)	8,44 (d) (H-13)
134,06 (C-15)	8,84 (s) (H-15)
139,87 (C-10)	
146,67 (C-7)	
148,41 (C-14)	
162,27 (C-1)	
187,99 (C-9)	

s = singlete; d = duplete; t = tripleto;

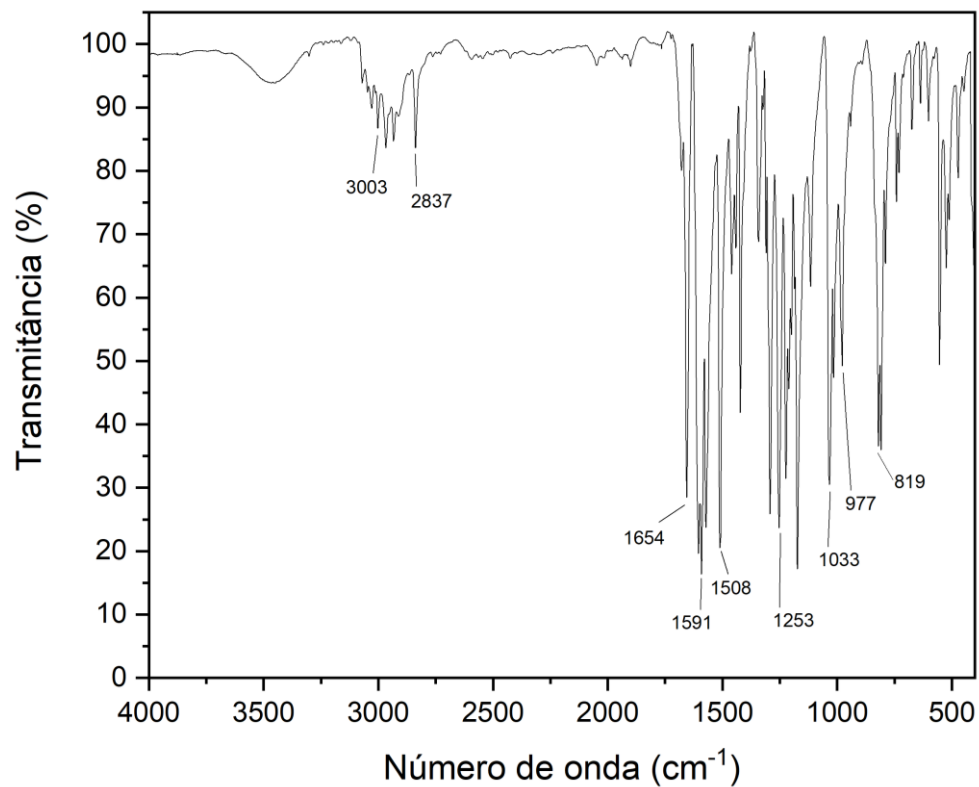
Síntese da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (R4)**Figura 27** – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (R4)

Figura 28 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (R4)

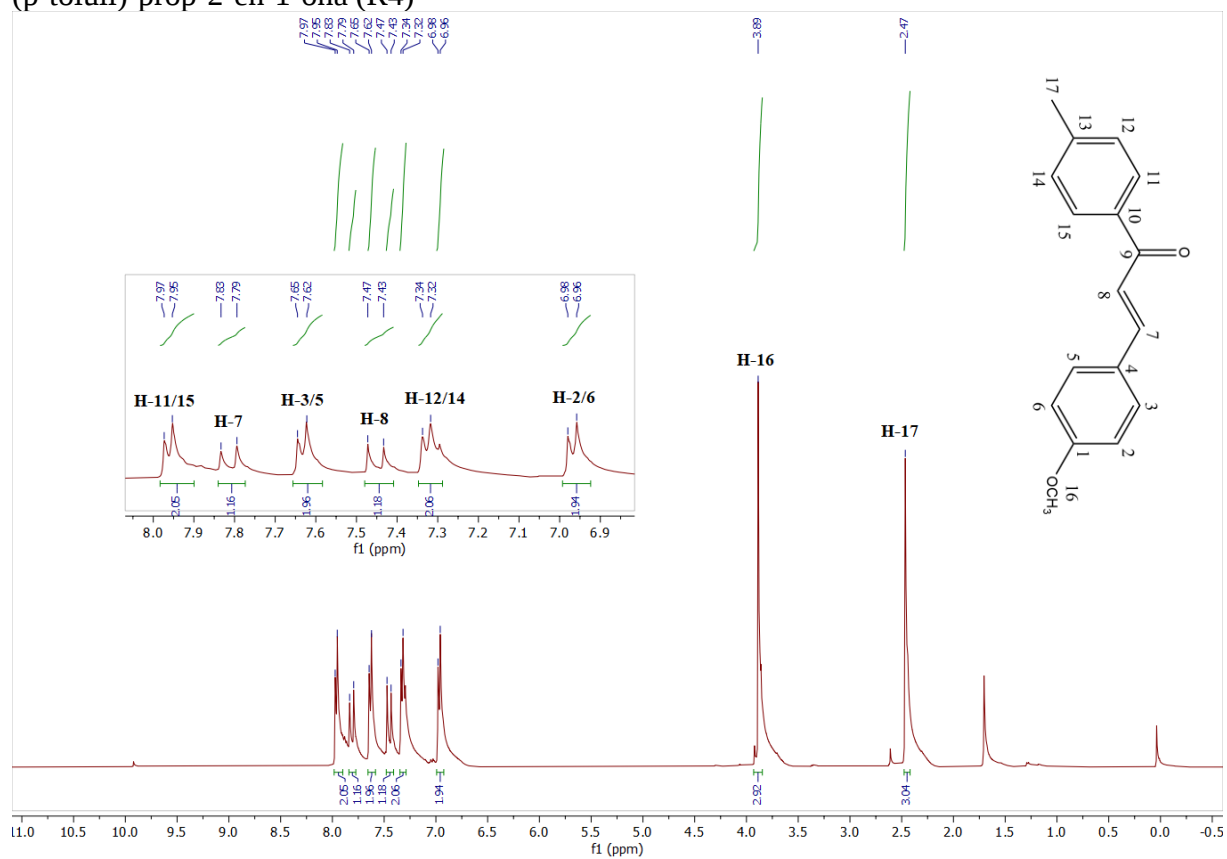


Figura 29 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (R4)

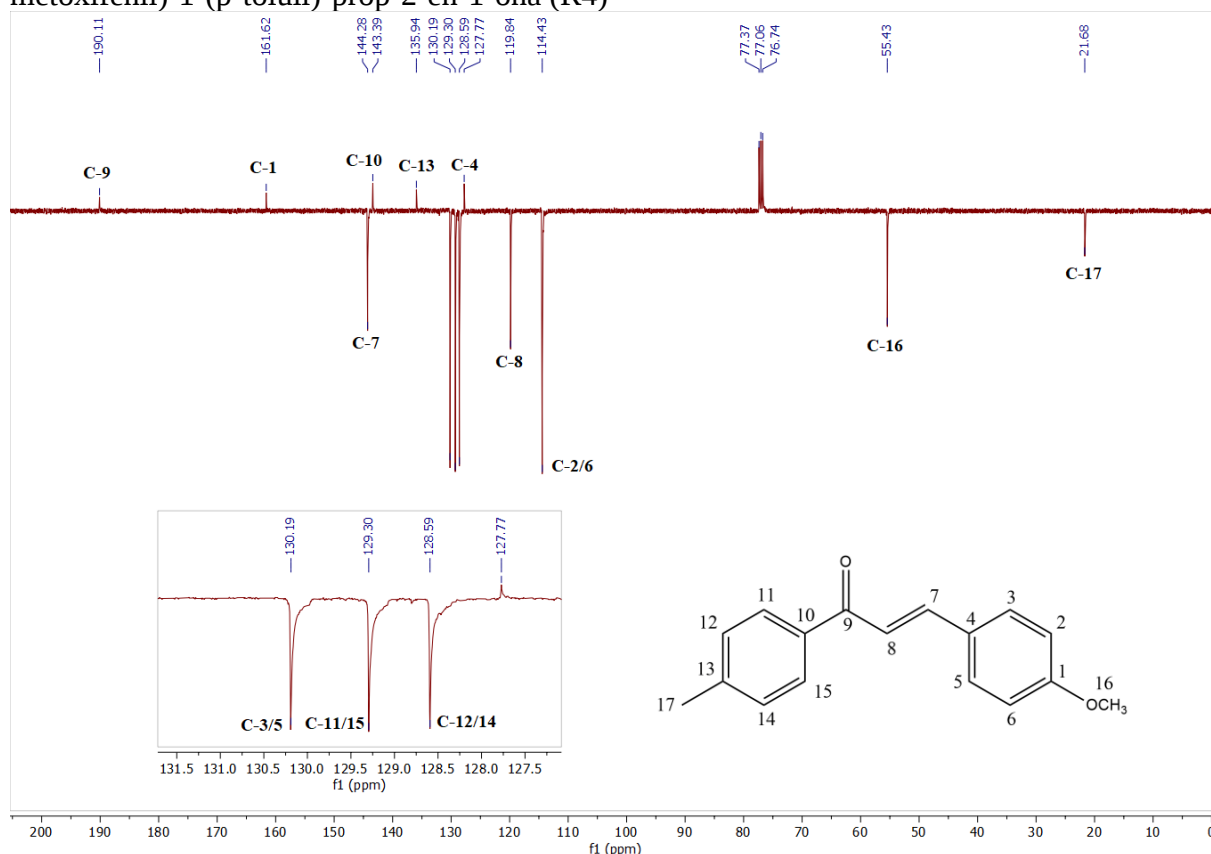


Tabela 9 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-(p-toluil)-prop-2-en-1-ona (R4) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
21,68 (C-17)	2,46 (s) (H-17)
55,43 (C-16)	3,88 (s) (H-16)
114,43 (C-2/C-6)	6,97 (d) (H-2/H-6)
119,84 (C-8)	7,31 (d) (H-12/H-14)
127,77 (C-4)	7,45 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
128,59 (C-12/C-14)	7,63 (d) (H-3/H-5)
129,30 (C-11/C-15)	7,81 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
130,19 (C-3/C-5)	7,96 (d) (H-11/H-15)
135,94 (C-13)	
143,39 (C-10)	
144,28 (C-7)	
161,62 (C-1)	
190,11 (C-9)	

s = singleto; d = dupleto;

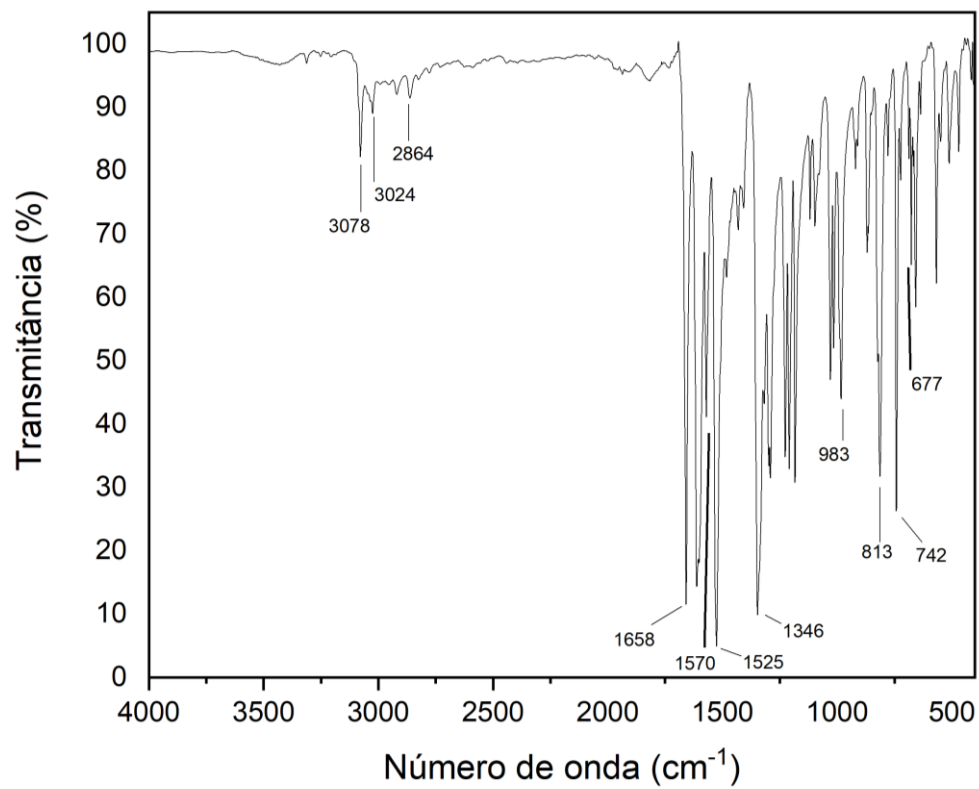
Síntese da (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (R5)**Figura 30** – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (R5)

Figura 31 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (R5)

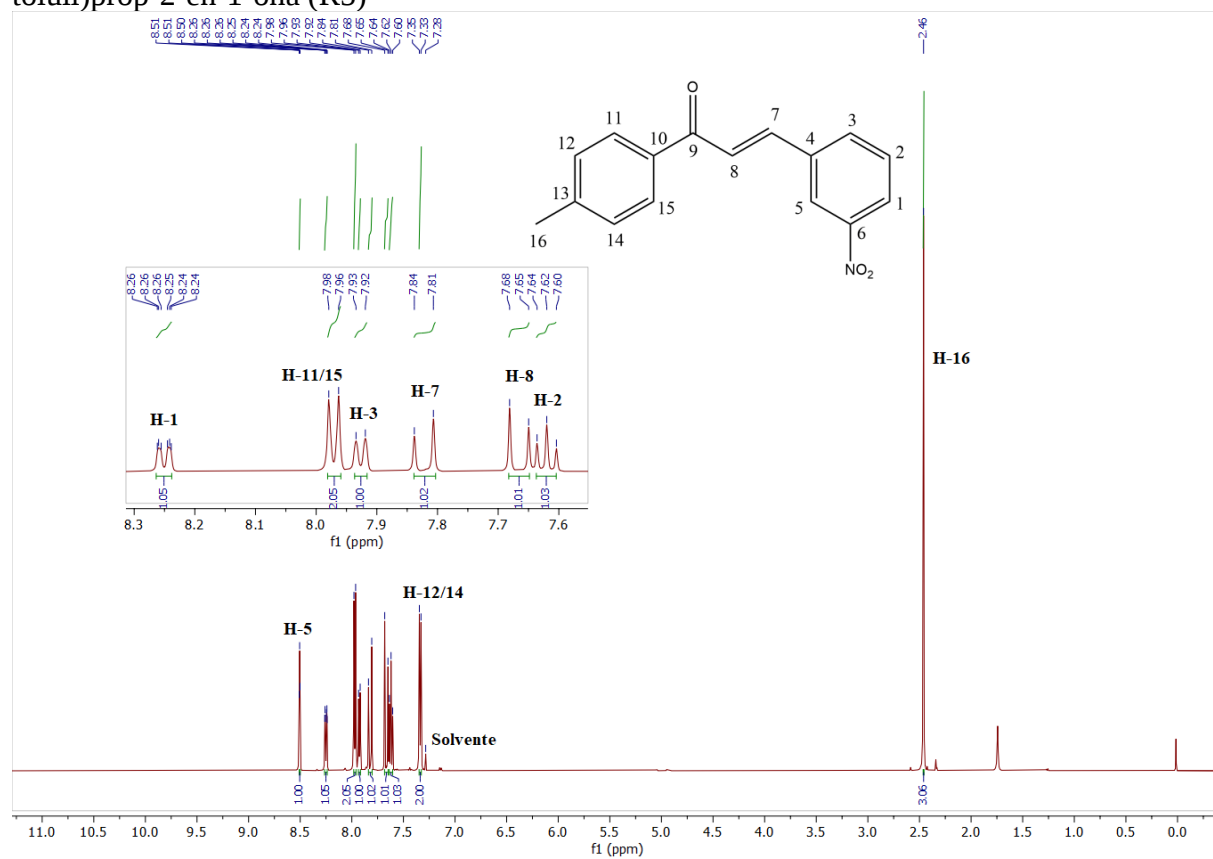


Figura 32 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (R5)

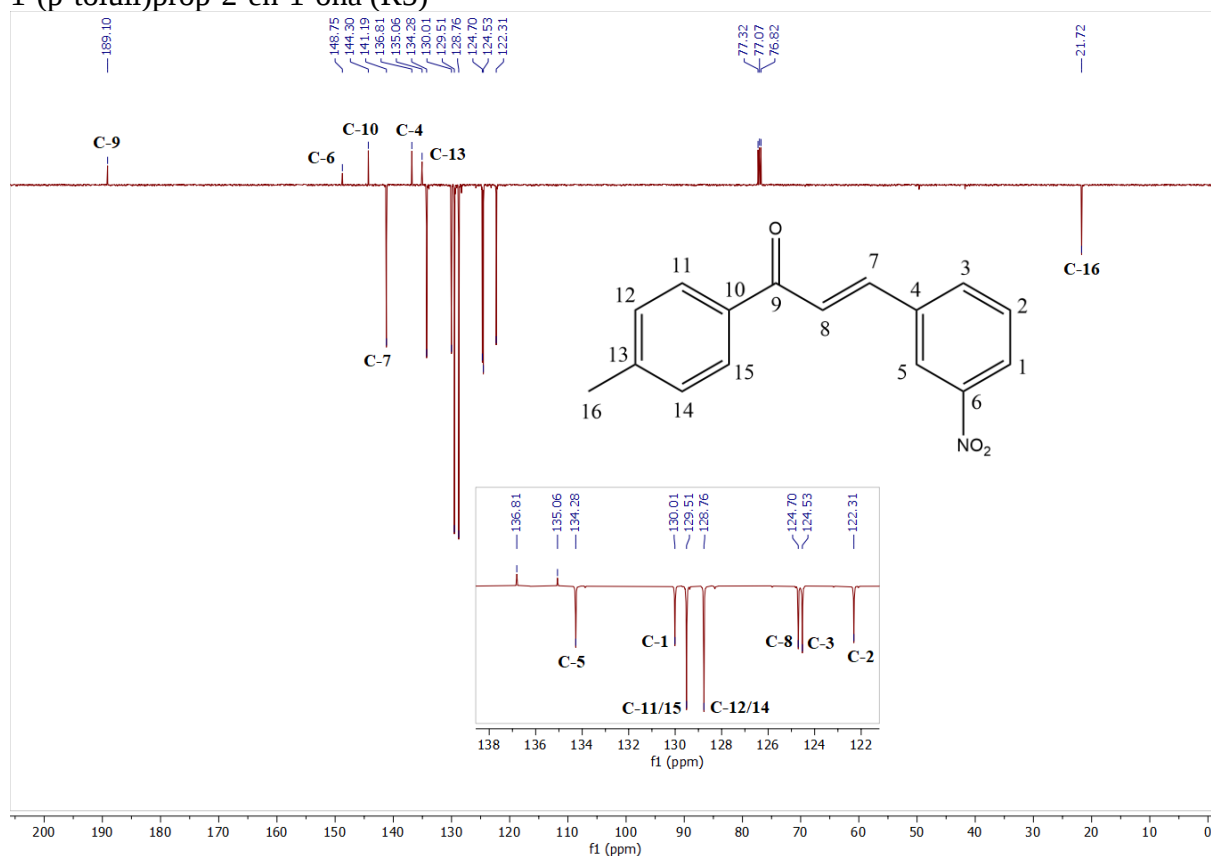


Tabela 10 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(3-nitrofenil)-1-(p-toluil)prop-2-en-1-ona (R5) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
21,71 (C-16)	2,46 (s) (H-16)
122,31 (C-2)	7,33 (d) (H-12/H-14)
124,53 (C-3)	7,61 (t) (H-2)
124,70 (C-8)	7,66 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
128,76 (C-12/C-14)	7,82 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
129,51 (C-11/C-15)	7,92 (d) (H-3)
130,01 (C-1)	7,97 (d) (H-11/H-15)
134,28 (C-5)	8,24 (d) (H-1)
135,06 (C-13)	8,50 (s) (H-5)
136,81 (C-4)	
141,19 (C-7)	
144,30 (C-10)	
148,75 (C-6)	
189,10 (C-9)	

s = singlete; d = duplete; t = tripleto;

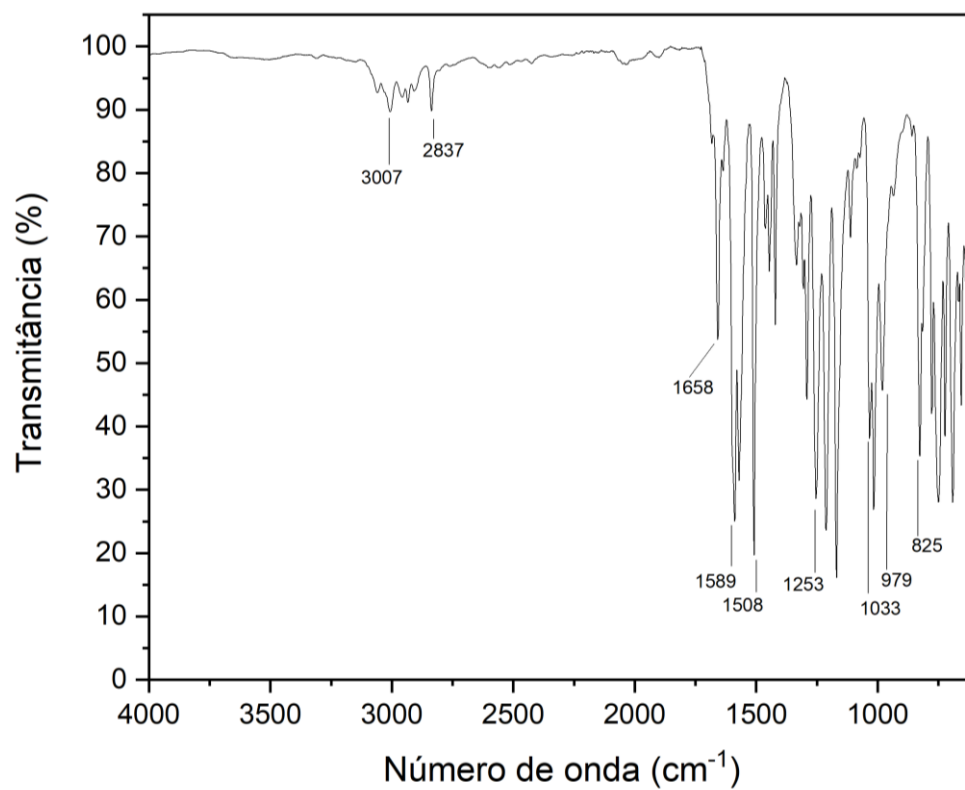
Síntese da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)**Figura 33** – Espectro de infravermelho ATR do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)

Figura 34 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)

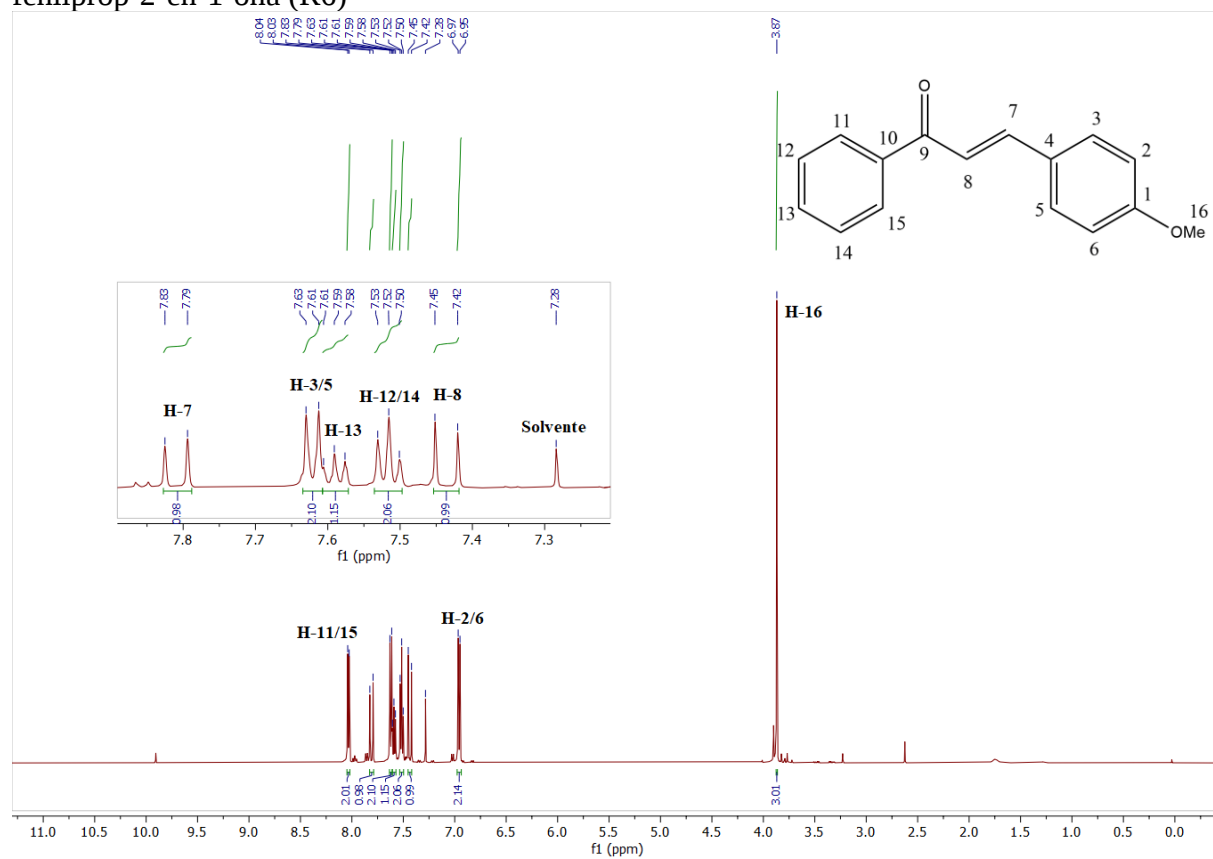


Figura 35 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6)

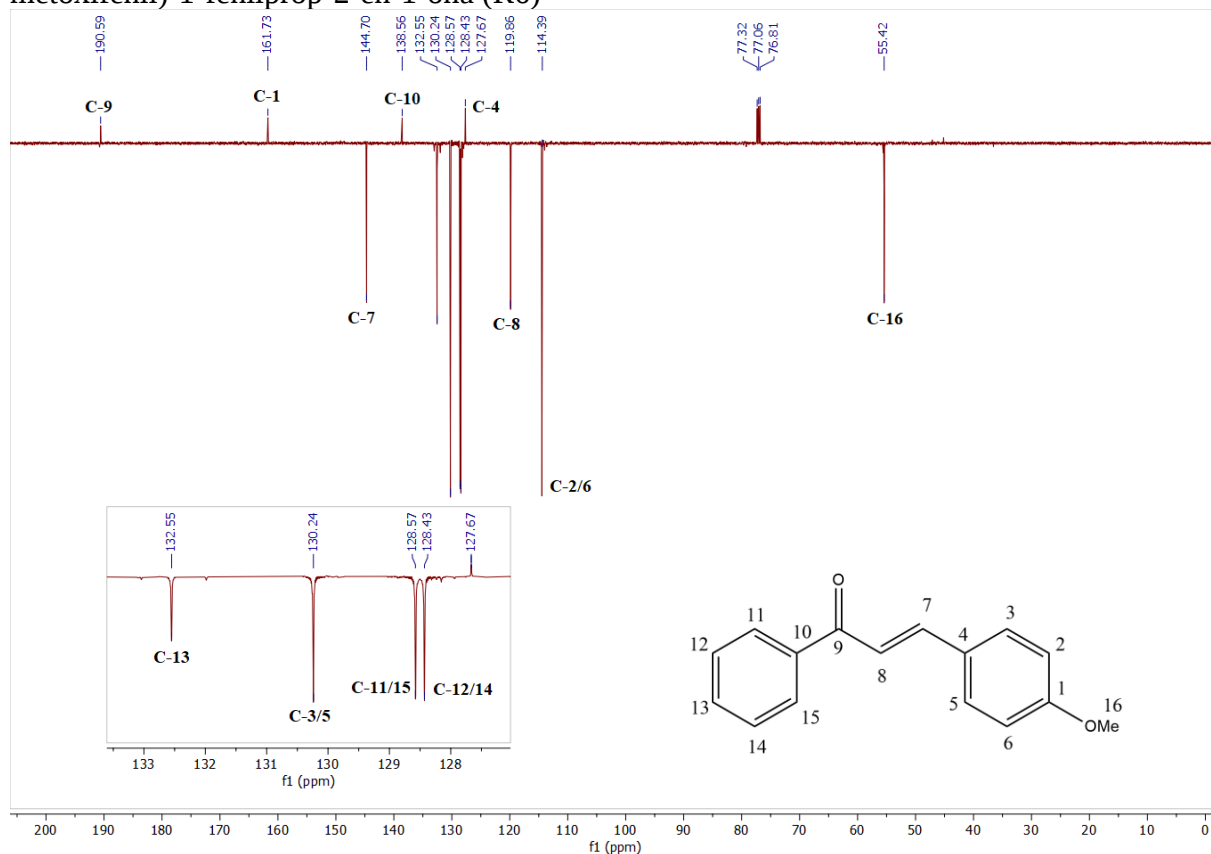


Tabela 11 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R6) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
55,42 (C-16)	3,86 (s) (H-16)
114,39 (C-2/C-6)	6,95 (d) (H-2/H-6)
119,86 (C-8)	7,43 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
127,67 (C-4)	7,51 (t) (H-12/H-14)
128,43 (C-12/C-14)	7,59 (t) (H-13)
128,57 (C-11/C-15)	7,62 (d) (H-3/H-5)
130,24 (C-3/C-5)	7,80 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
132,55 (C-13)	8,03 (d) (H-11/H-15)
138,56 (C-10)	
144,70 (C-7)	
161,73 (C-1)	
190,59 (C-9)	

s = singleto; d = duplete; t = tripleto;

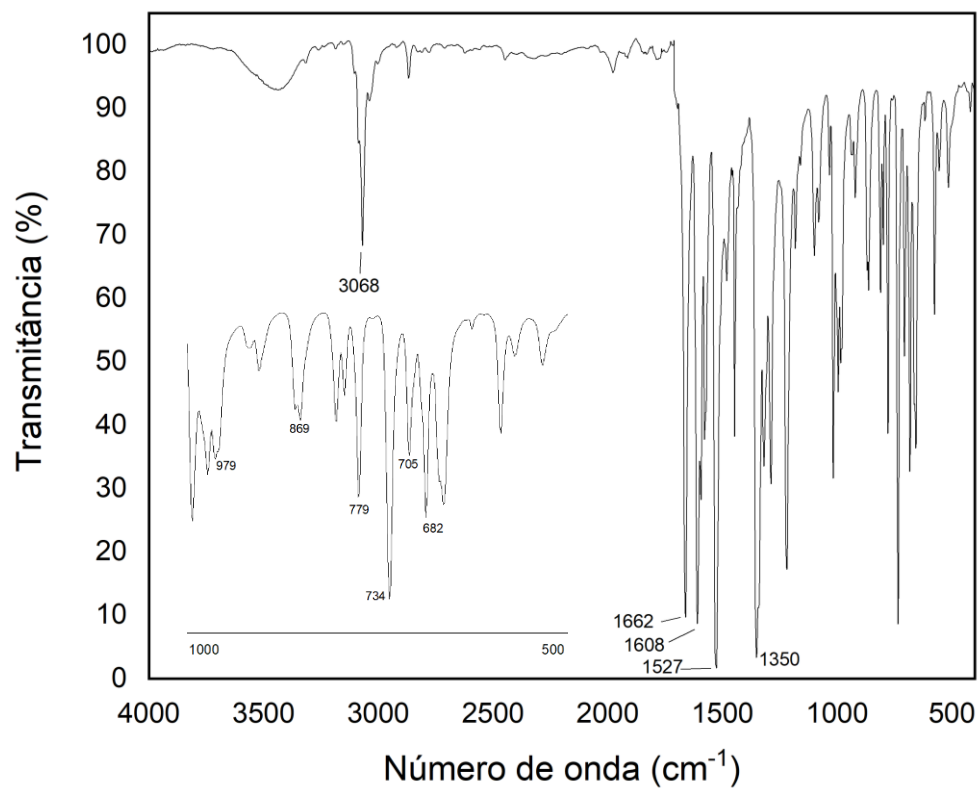
Síntese da (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)**Figura 36** – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)

Figura 37 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)

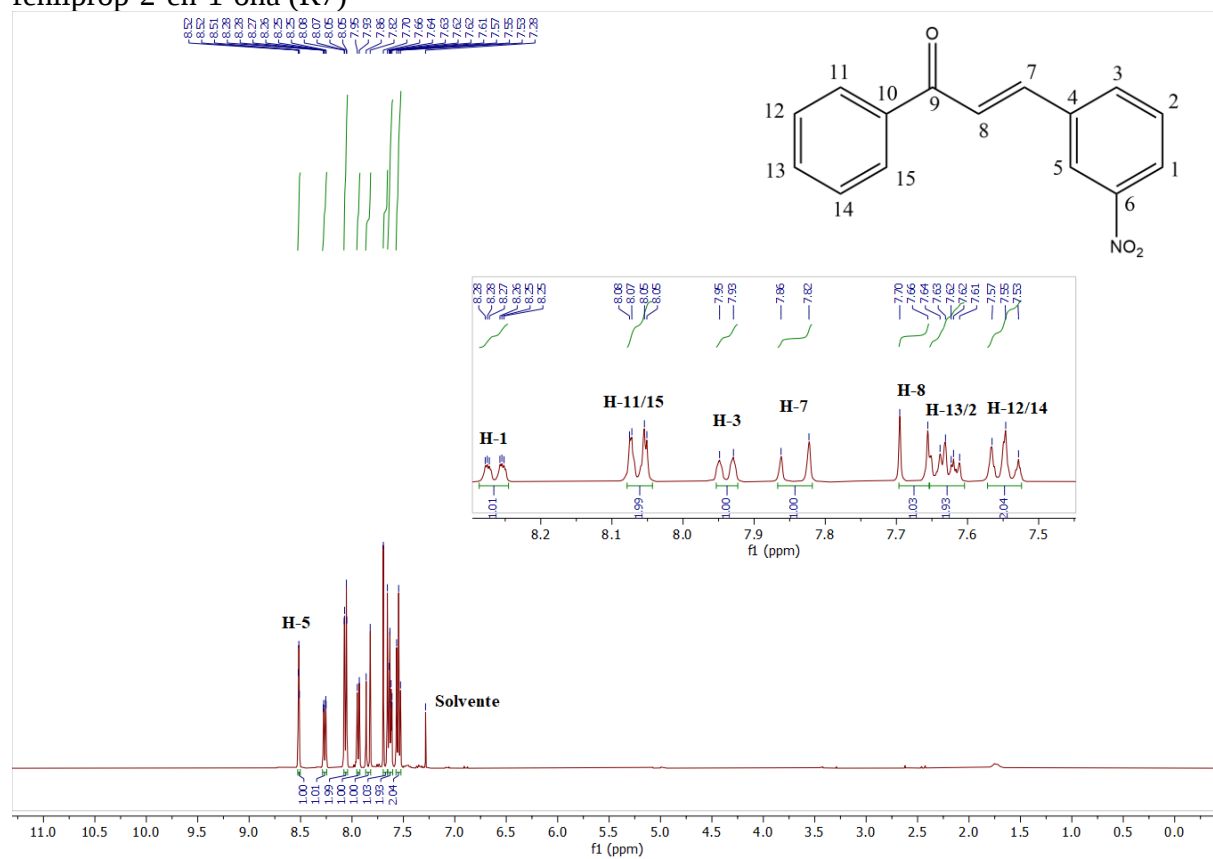


Figura 38 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) do composto (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7)

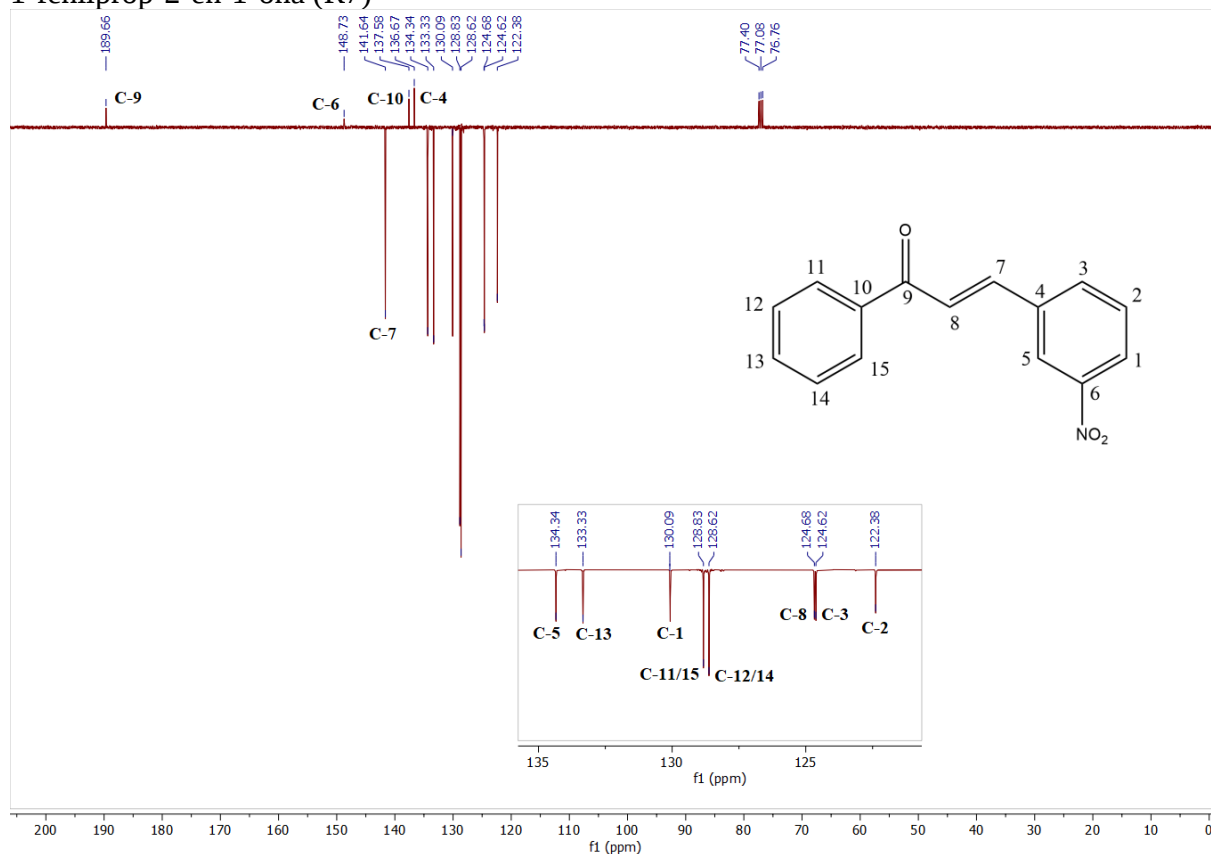


Tabela 12 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R7) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
122,38 (C-2)	7,54 (t) (H-12/H-14)
124,61 (C-3)	7,61 (t) (H-13)
124,67 (C-8)	7,63 (t) (H-2)
128,62 (C-12/C-14)	7,67 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
128,83 (C-11/C-15)	7,84 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
130,09 (C-1)	7,93 (d) (H-3)
133,33 (C-13)	8,06 (dd) (H-11/H-15)
134,34 (C-5)	8,26 (d) (H-1)
136,67 (C-4)	8,51 (s) (H-5)
137,58 (C-10)	
141,64 (C-7)	
148,73 (C-6)	
189,66 (C-9)	

s = singlete; d = duplete; t = tripleto; dd = duplete de duplete;

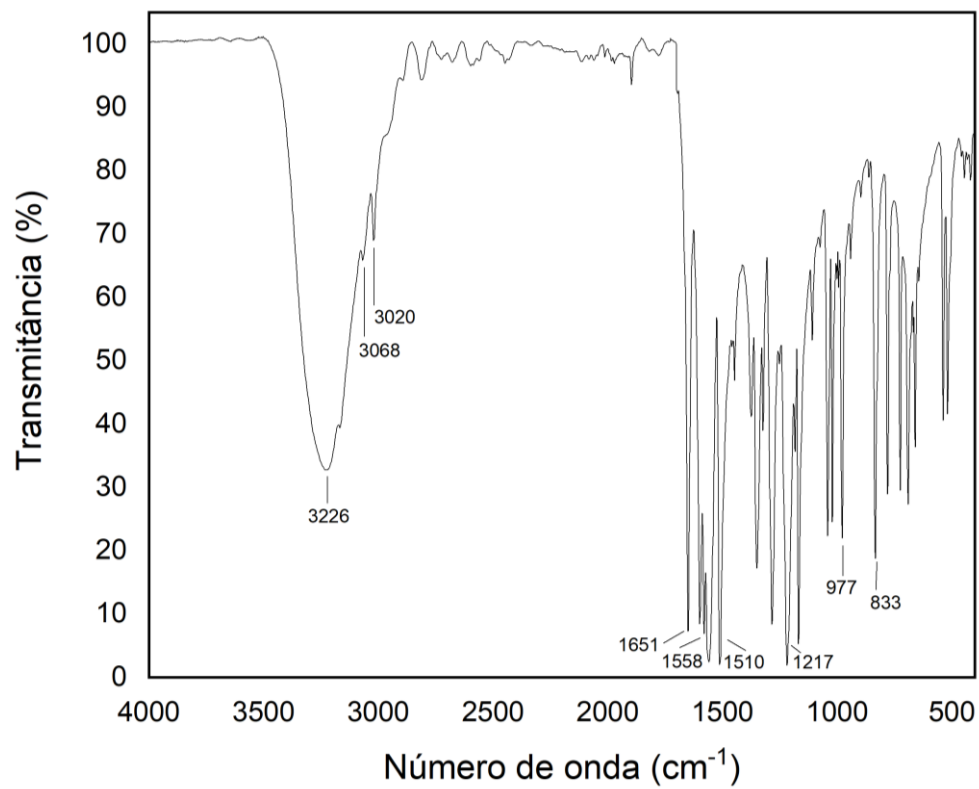
Síntese da (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R8)**Figura 39** – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R8)

Figura 40 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, acetona- d) do composto (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-em-1-ona (R8)

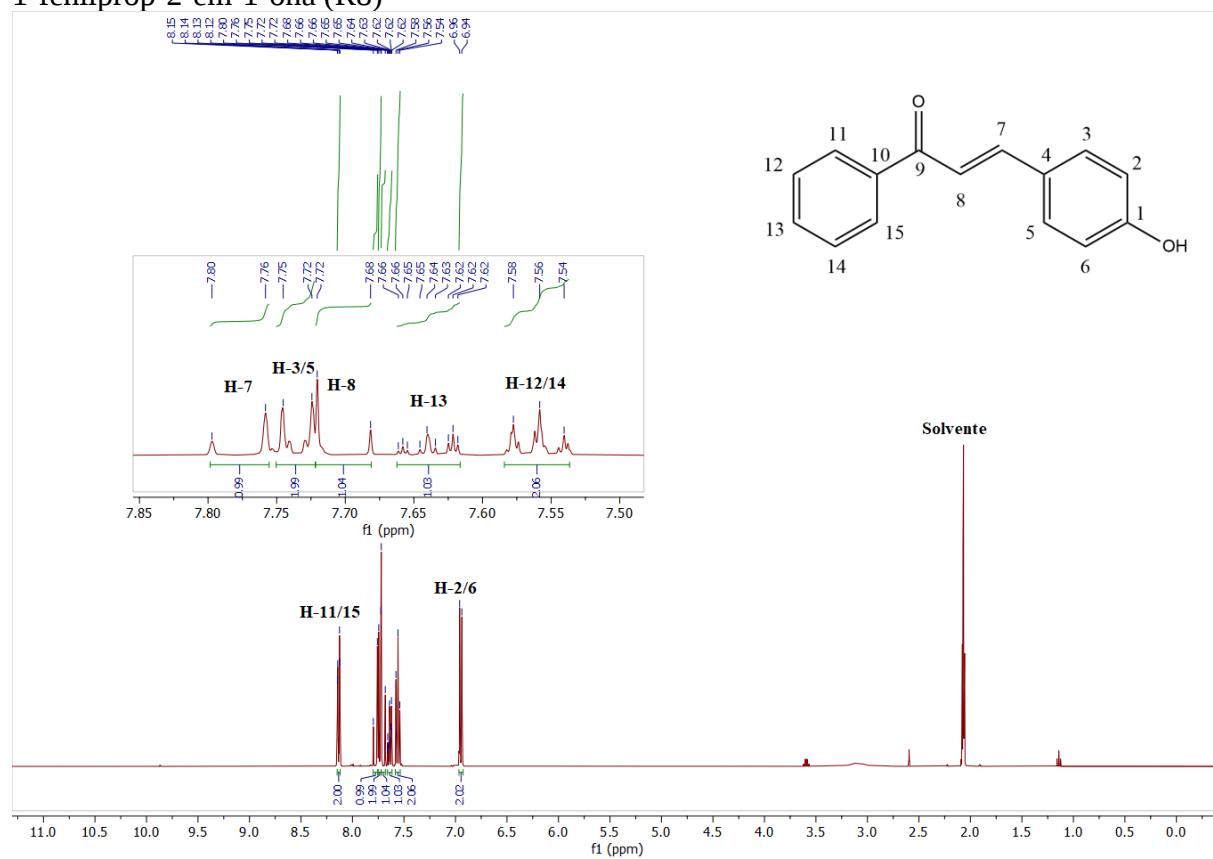


Figura 41 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, acetona-d) do composto (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-em-1-ona (R8)

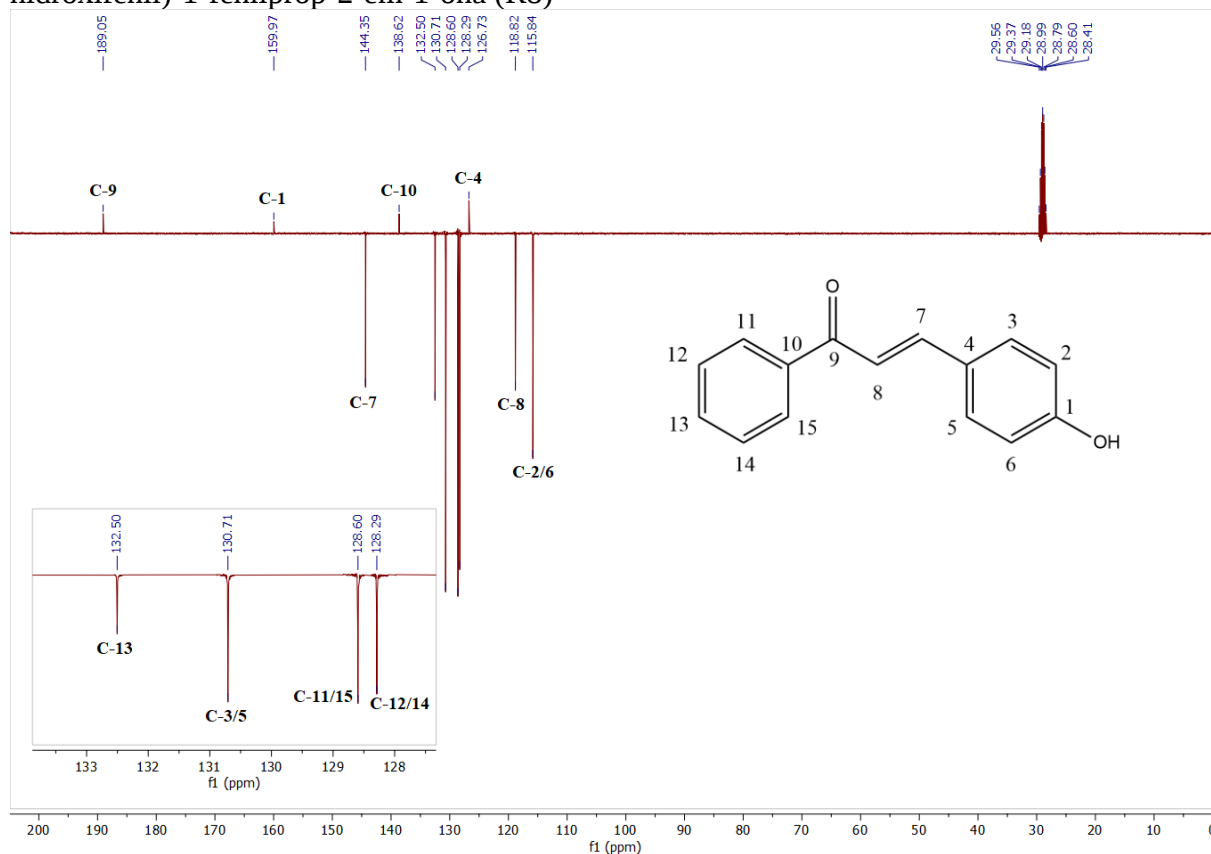


Tabela 13 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-em-1-ona (R8) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
115,84 (C-2/C-6)	6,94 (d) (H-2/H-6)
118,82 (C-8)	7,55 (t) (H-12/H-14)
126,73 (C-4)	7,63 (t) (H-13)
128,29 (C-12/C-14)	7,70 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
128,60 (C-11/C-15)	7,73 (d) (H-3/H-5)
130,71 (C-3/C-5)	7,77 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
132,50 (C-13)	8,13 (d) (H-11/H-15)
138,62 (C-10)	
144,35 (C-7)	
159,97 (C-1)	
189,05 (C-9)	

d = duplete; t = tripleto;

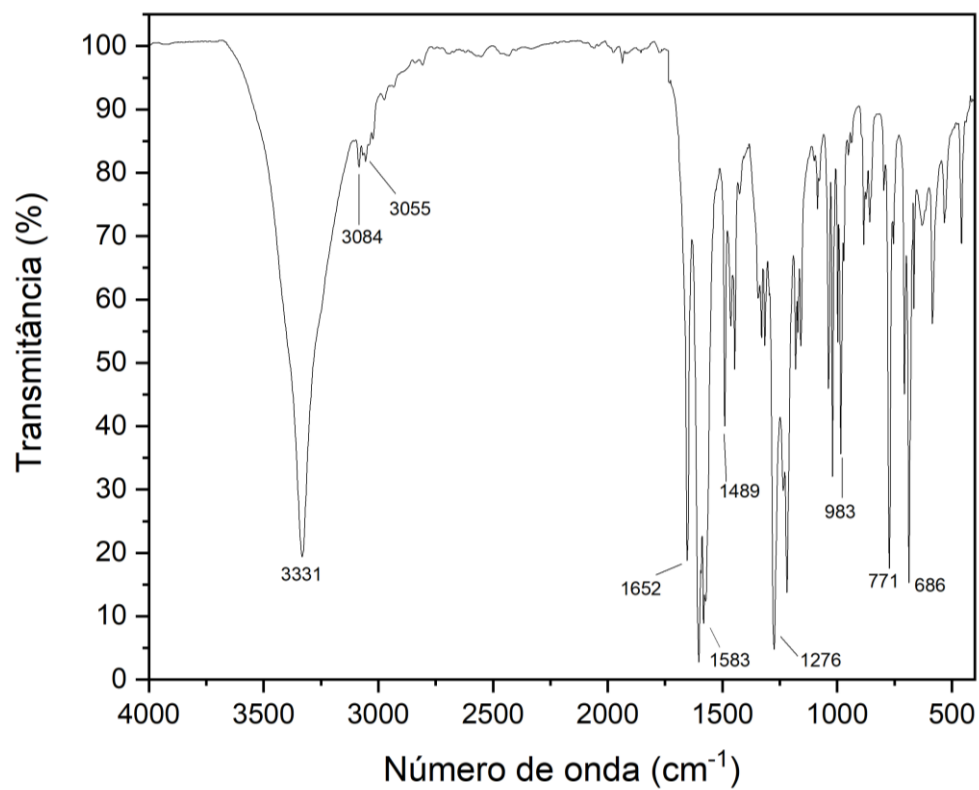
Síntese da (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R9)**Figura 42** – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R9)

Figura 43 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, acetona- d) do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-em-1-ona (R9)

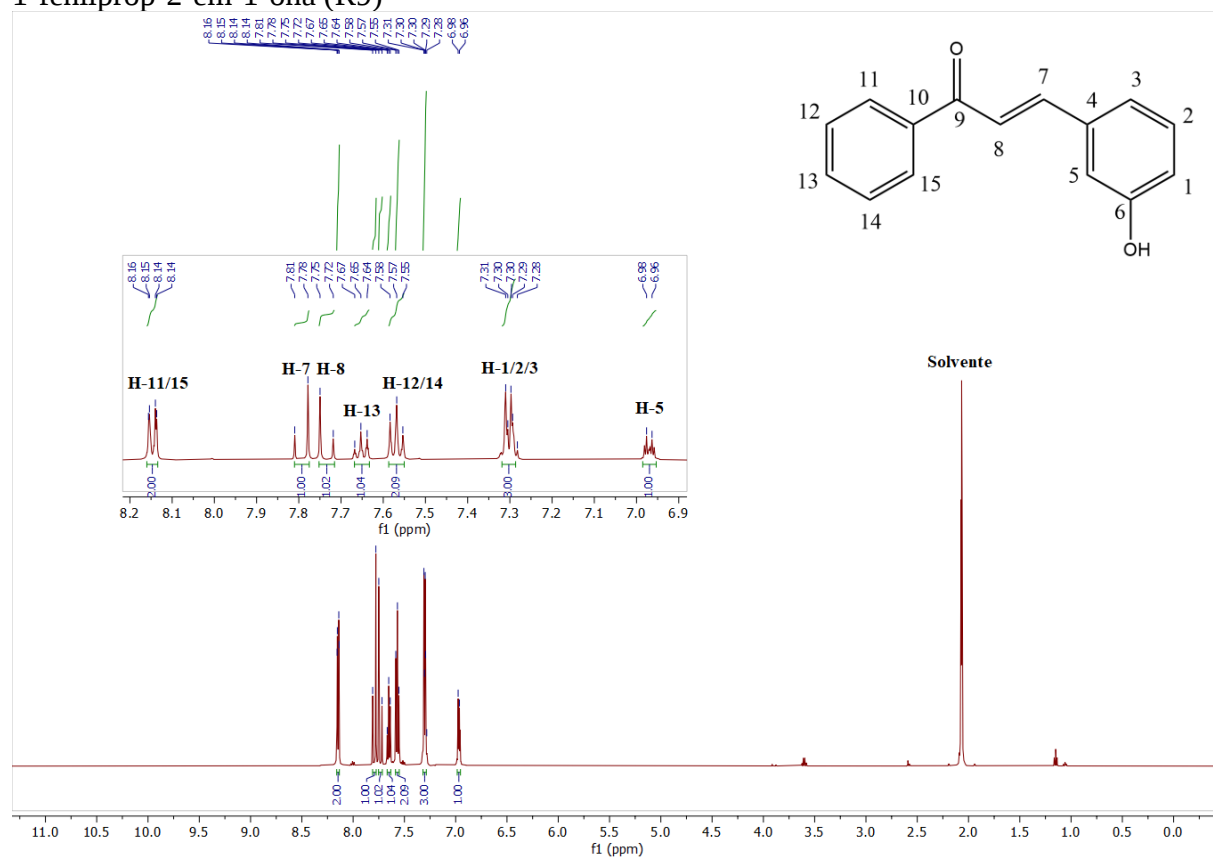


Figura 44 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, acetona-d) do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-em-1-ona (R9)

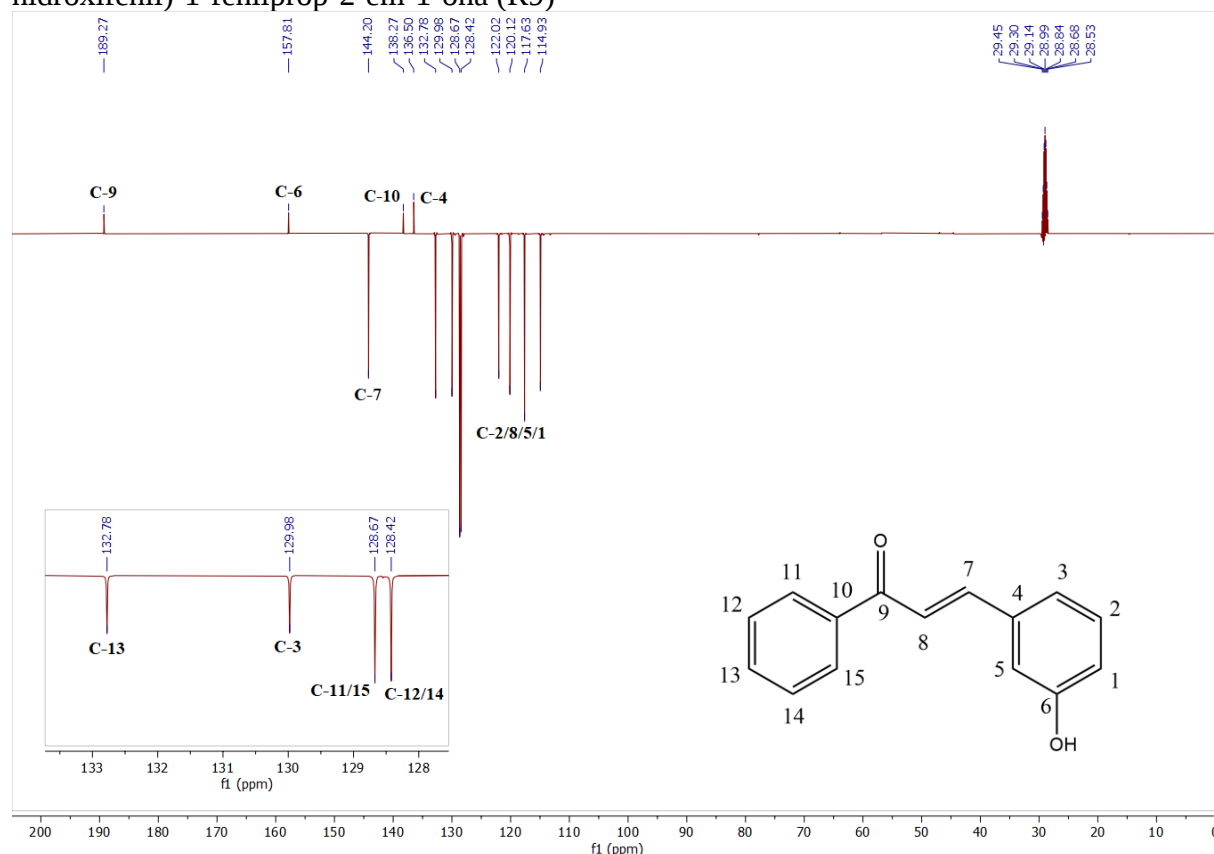


Tabela 14 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-em-1-ona (R9) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
114,93 (C-1)	6,97 (s) (H-5)
117,63 (C-5)	7,28 (d) (H-1)
120,12 (C-8)	7,29 (t) (H-2)
122,01 (C-2)	7,30 (d) (H-3)
128,42 (C-12/C-14)	7,56 (t) (H-12/H-14)
128,67 (C-11/C-15)	7,65 (t) (H-13)
129,98 (C-3)	7,73 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
132,78 (C-13)	7,79 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
136,50 (C-4)	8,14 (d) (H-11/H-15)
138,27 (C-10)	
144,20 (C-7)	
157,81 (C-6)	
189,27 (C-9)	

s = singlete; d = duplete; t = tripleto;

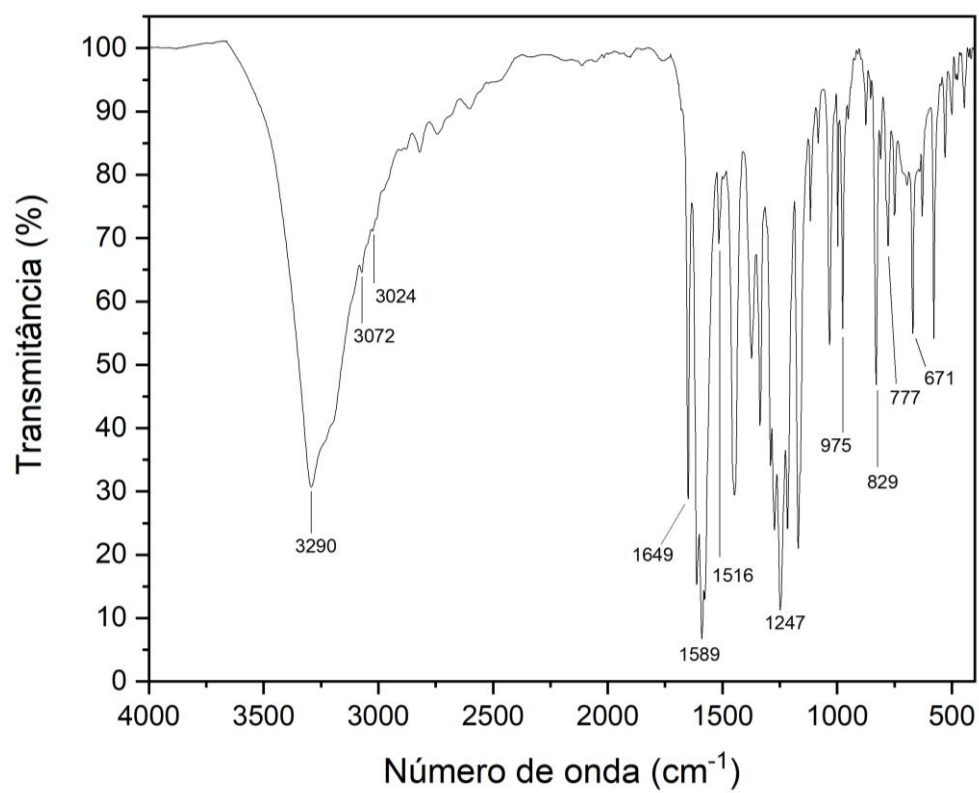
Síntese da (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (R10)**Figura 45** – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (10)

Figura 46 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, acetona- d) do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-em-1-ona (R10)

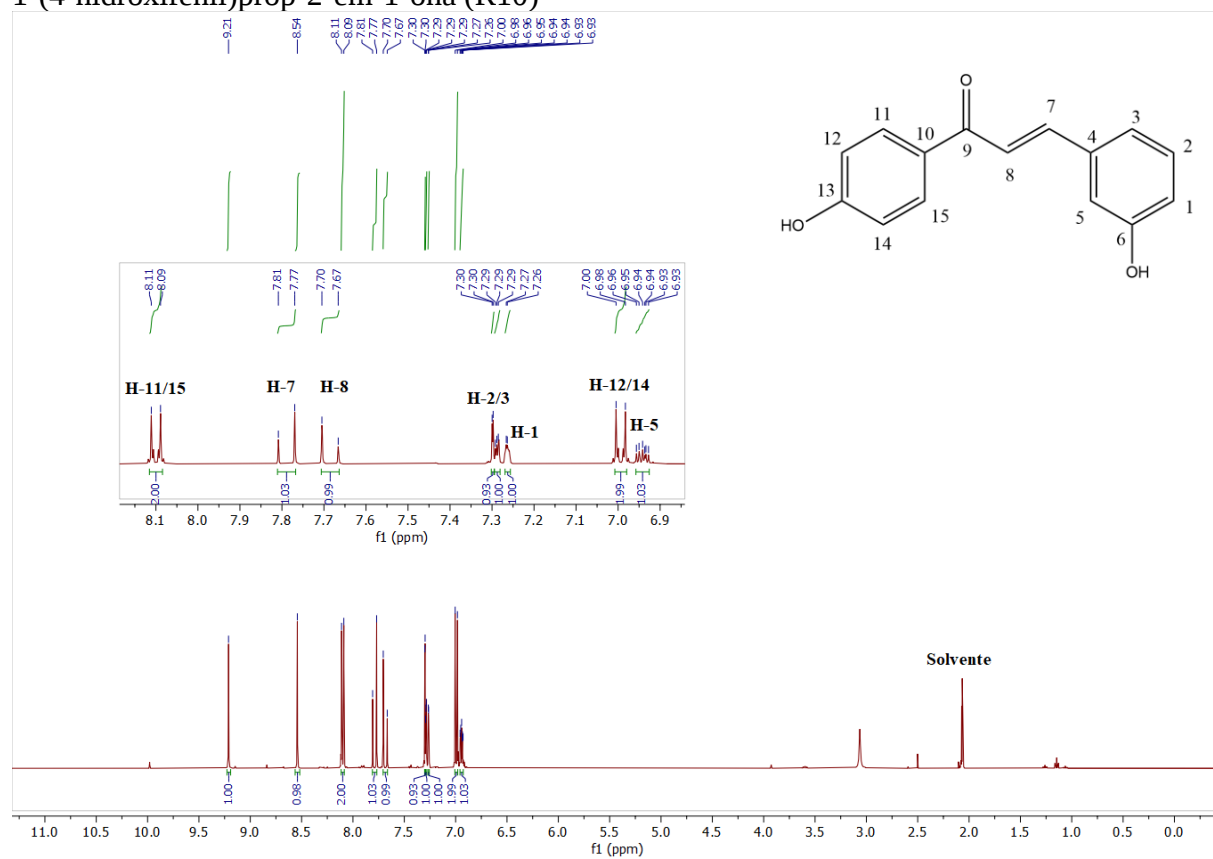


Figura 47 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (100 MHz, acetona-d) do composto (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-em-1-ona (R10)

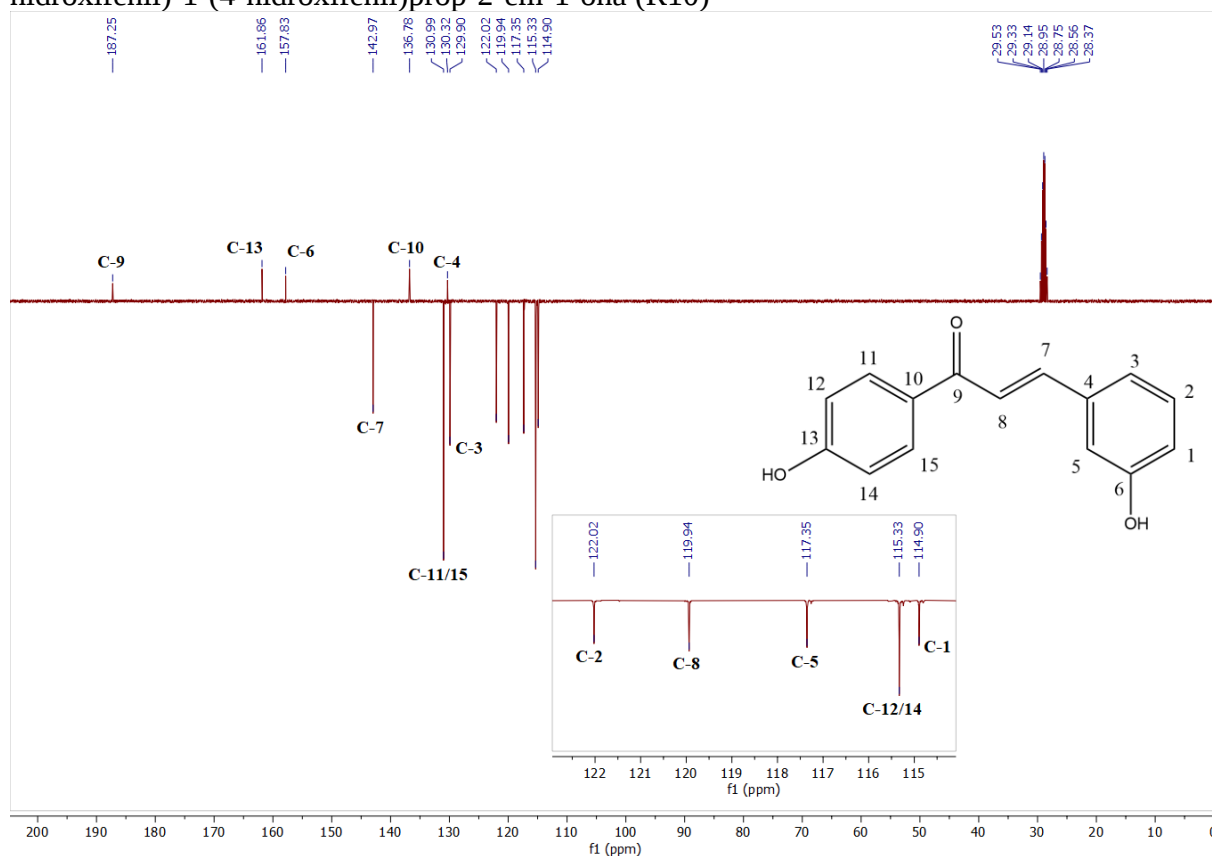


Tabela 15 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-em-1-ona (R10) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
114,90 (C-1)	6,97 (m) (H-5)
115,33 (C-12/C-14)	6,99 (d) (H-12/H-14)
117,35 (C-5)	7,26 (d) (H-1)
119,94 (C-8)	7,29 (t) (H-2)
122,02 (C-2)	7,30 (d) (H-3)
129,90 (C-3)	7,68 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
130,32 (C-4)	7,78 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
130,99 (C-11/C-15)	8,09 (d) (H-11/H-15)
136,78 (C-10)	
142,97 (C-7)	
157,83 (C-6)	
161,86 (C-13)	
187,25 (C-9)	

s = singlete; d = duplete; t = tripleto;

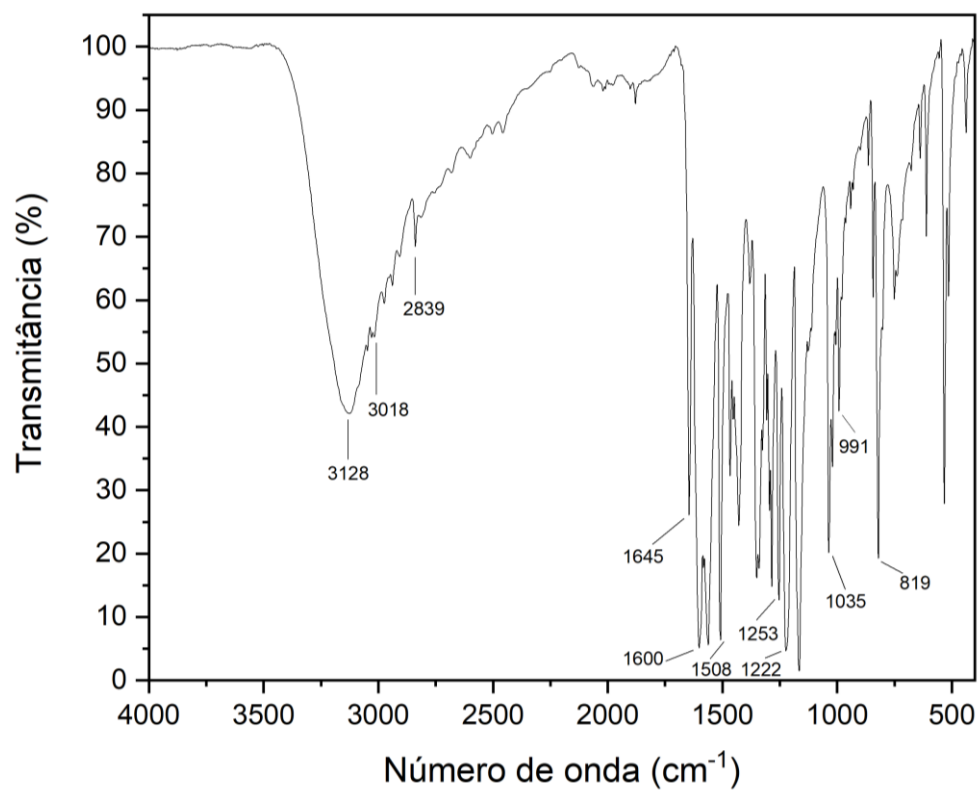
Síntese da (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (R11)**Figura 48** – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (R11)

Figura 49 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d) do composto (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (R11)

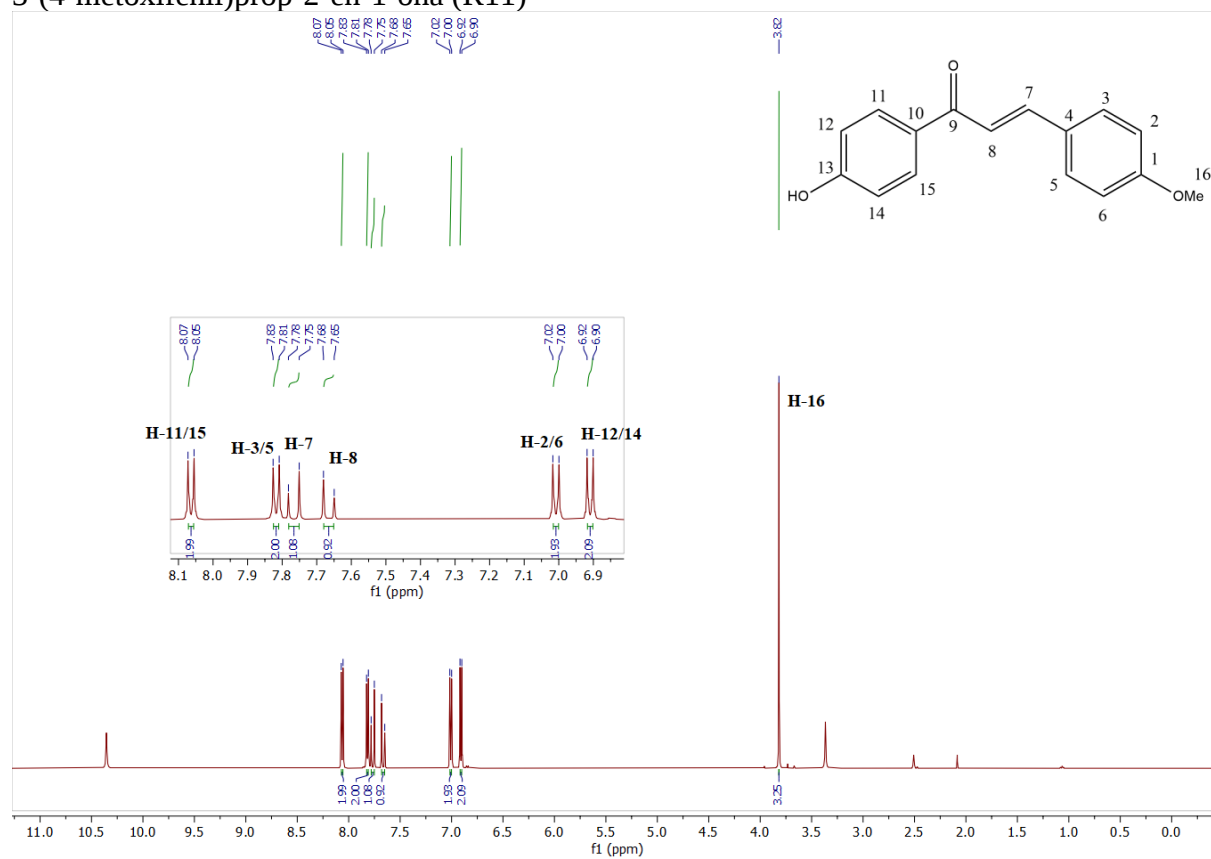


Figura 50 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, DMSO-d) do composto (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (R11)

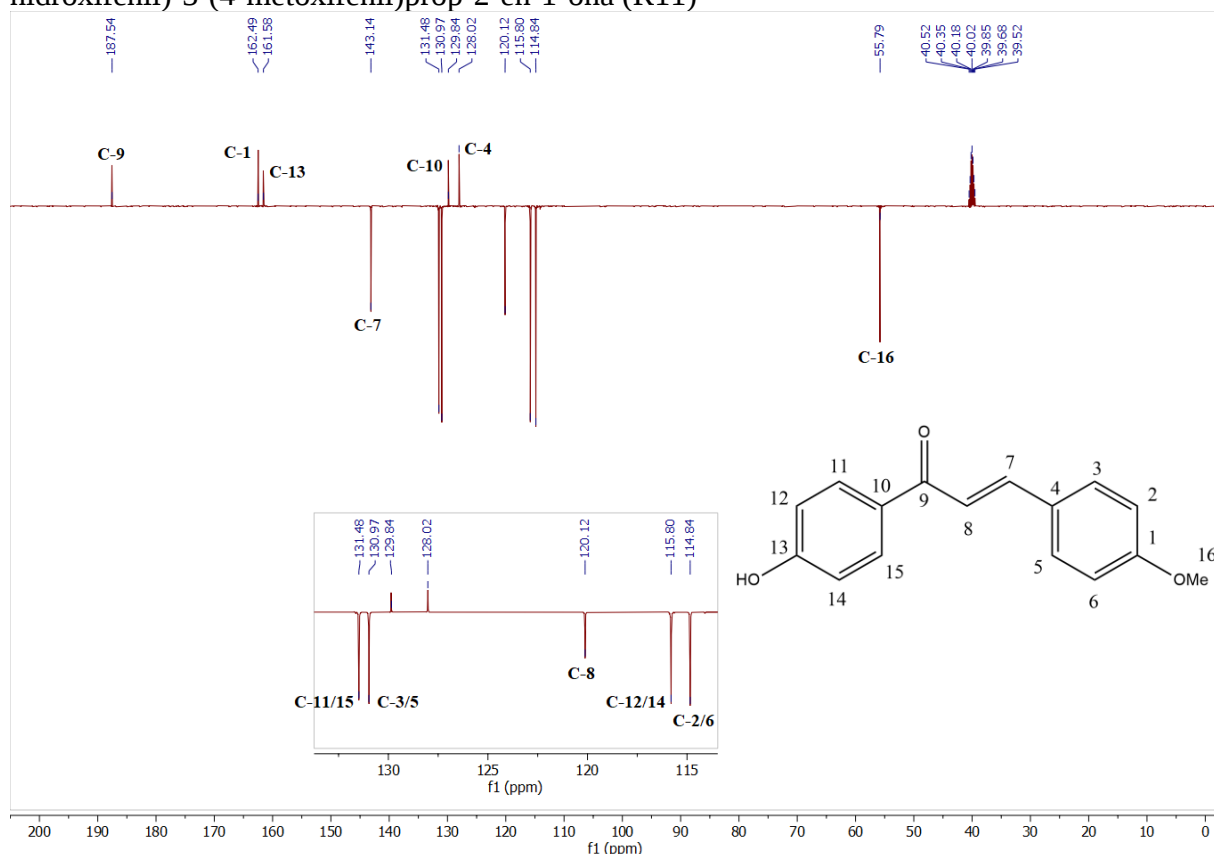


Tabela 16 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (R11) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
55,79 (C-16)	3,81 (s) (H-16)
114,84 (C-2/C-6)	6,90 (d) (H-12-H-14)
115,80 (C-12/C-14)	7,00 (d) (H-2/H-6)
120,12 (C-8)	7,66 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
128,02 (C-4)	7,76 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$
129,84 (C-10)	7,81 (d) (H-3/H-5)
130,97 (C-3/C-5)	8,06 (d) (H-11/H-15)
131,48 (C-11/C-15)	
143,14 (C-7)	
161,58 (C-13)	
162,49 (C-1)	
187,54 (C-9)	

s = singleto; d = dupleto;

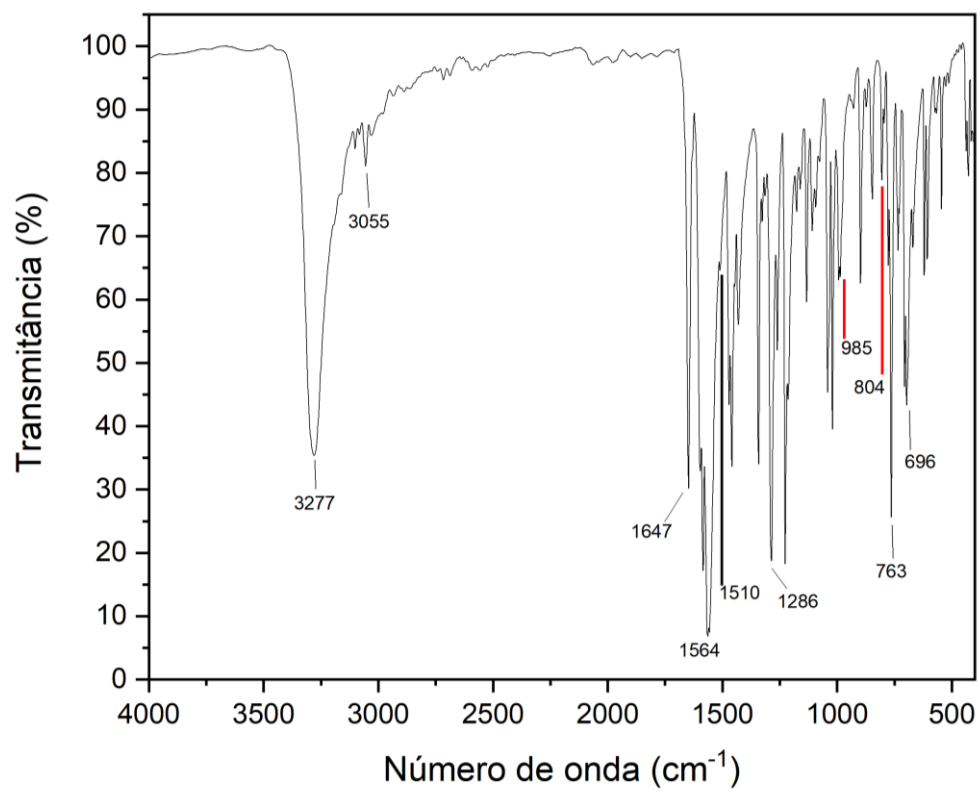
Síntese da (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12)**Figura 51** – Espectro de infravermelho KBr do composto (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (R12)

Figura 52 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, acetona- d) do composto (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-em-1-ona (R12)

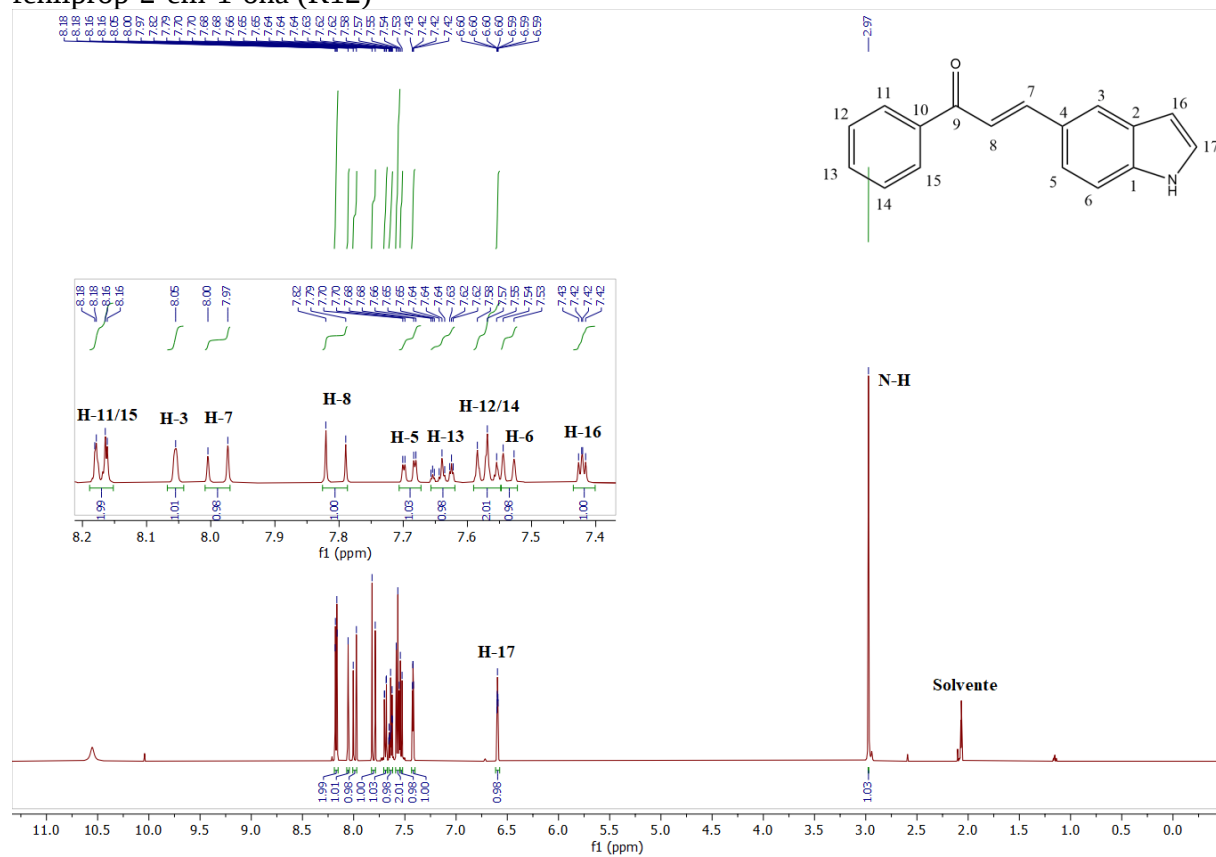


Figura 53 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, acetona- d) do composto (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-em-1-ona (R12)

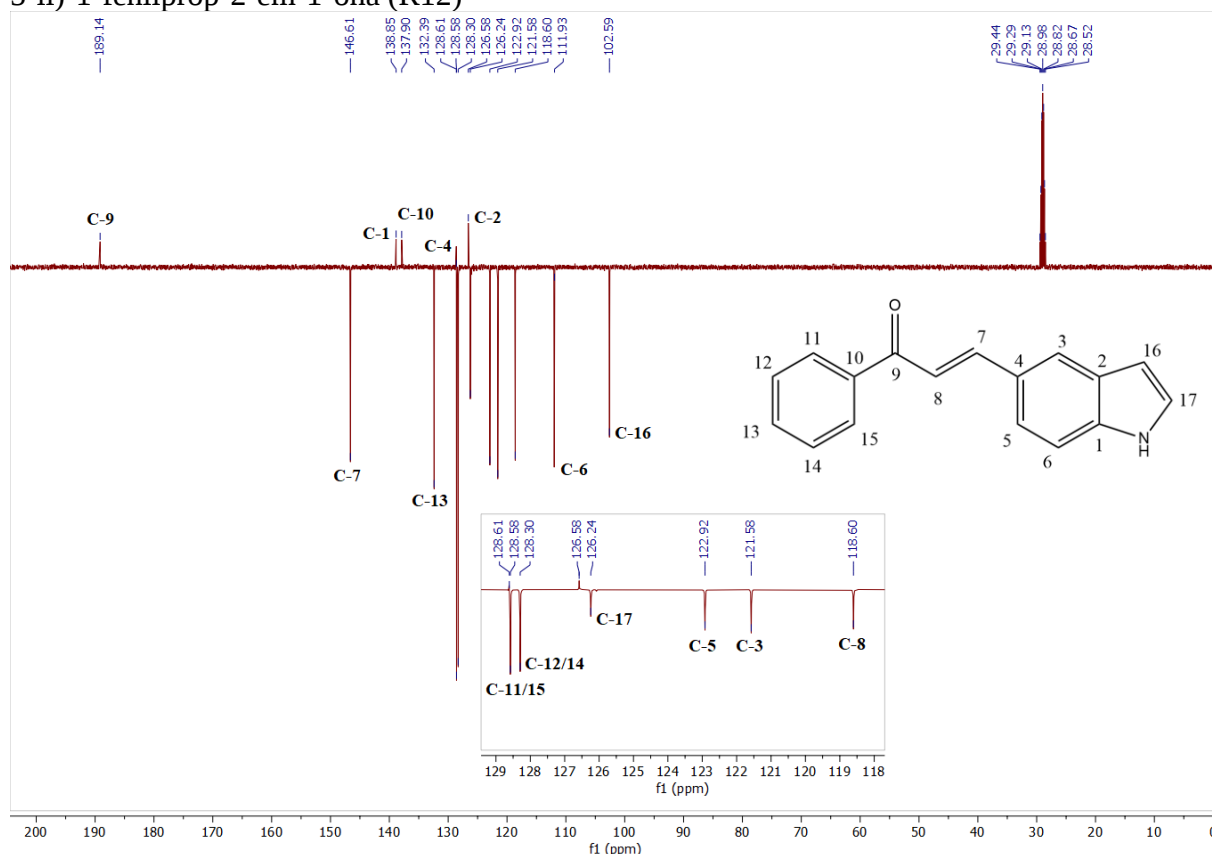


Tabela 17 – Dados de deslocamentos químicos da (E)-3-(1H-indol-5-il)-1-fenilprop-2-em-1-ona (R12) em RMN- ^{13}C -APT e RMN- ^1H

Chalcona (RMN- ^{13}C -APT)	Chalcona (RMN- ^1H)
102,59 (C-16)	6,59 (d) (H-17)
111,98 (C-6)	7,42 (d) (H-16)
118,60 (C-8)	7,53 (d) (H-6)
121,58 (C-3)	7,56 (t) (H-12/H-14)
122,92 (C-5)	7,64 (t) (H-13)
126,24 (C-17)	7,69 (d) (H-5)
126,58 (C-2)	7,80 (d) (H-8) $J_{\text{trans}} = 15$ Hz
128,30 (C-12/C-14)	7,82 (d) (H-7) $J_{\text{trans}} = 15$ Hz
128,58 (C-11/C-15)	8,05 (s) (H-3)
128,61 (C-4)	8,17 (d) (H-11/H-15)
132,39 (C-13)	
137,90 (C-10)	
138,85 (C-1)	
146,61 (C-7)	
189,14 (C-9)	

s = singleto; d = duplete; t = tripleto;