



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

**TESE DE DOUTORADO**

**SÍNTESE DE ACETANILIDAS E ÉSTERES DERIVADOS DE 4-  
HIDROXICALCONAS: ESTUDO DE PROPRIEDADES  
ANTIMICROBIANA, FLUORESCENTE E FOTOPROTETORA**

**ABRAÃO PINHEIRO DE SOUSA**



**João Pessoa, Paraíba – Brasil**

**Novembro/ 2024**



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

**TESE DE DOUTORADO**

**SÍNTESE DE ACETANILIDAS E ÉSTERES DERIVADOS DE 4-  
HIDROXICALCONAS: ESTUDO DE PROPRIEDADES  
ANTIMICROBIANA, FLUORESCENTE E FOTOPROTETORA**

**ABRAÃO PINHEIRO DE SOUSA \***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, como parte do cumprimento das exigências para obtenção do título de doutor em Química, área de concentração Química Orgânica.

**Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho**

**2ª Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss**

**\* Bolsista Capes**

**João Pessoa, Paraíba – Brasil**

**Novembro / 2024**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

S725s Sousa, Abraão Pinheiro de.

Síntese de acetanilidas e ésteres derivados de 4-hidroxichalconas : estudo de propriedades antimicrobiana, fluorescente e fotoprotetora / Abraão Pinheiro de Sousa. - João Pessoa, 2024.  
242 f. : il.

Orientação: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, Gabriela Fehn Fiss.  
Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

1. Química - Chalconas. 2. Atividade antibacteriana. 3. Atividade antifúngica. 4. Luminescência. 5. Solvatocromismo. 6. Mecanofluorocromismo. I. Athayde Filho, Petrônio Filgueiras de. II. Fiss, Gabriela Fehn. III. Título.

UFPB/BC

CDU 54(043)

# Síntese de acetanilidas e ésteres derivados de 4-hidroxicalconas: estudo de propriedades antimicrobiana, fluorescente e fotoprotetora.

Tese de Doutorado apresentada pelo discente **Abraão Pinheiro de Sousa** e aprovada pela banca examinadora em 08 de novembro de 2024.

Documento assinado digitalmente



**PETRONIO FILGUEIRAS DE ATHAYDE FILHO**  
Data: 15/11/2024 19:53:13-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. Petronio Filgueiras de  
Athayade Filho DQ/UFPB  
Orientador/Presidente**

Documento assinado digitalmente



**GABRIELA FEHN FISS**  
Data: 11/11/2024 16:39:28-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss  
DQ/UFPB  
2ª Orientadora**

Documento assinado digitalmente



**JOSE ALIXANDRE DE SOUSA LUIS**  
Data: 13/11/2024 09:10:27-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. José Alixandre de  
Souza Luis UFCG/Cuité-PB  
Examinador externo**

Documento assinado digitalmente



**JAILTON DE SOUZA FERRARI**  
Data: 13/11/2024 12:19:50-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. Jailton de Souza  
Ferrari DQ/UFPB  
Examinador externo**

Documento assinado digitalmente



**DAYSE DAS NEVES MOREIRA**  
Data: 12/11/2024 19:43:41-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Profa. Dra. Dayse das Neves  
Moreira DQ/UFPB  
Examinadora interna**

Documento assinado digitalmente



**CLAUDIO GABRIEL LIMA JUNIOR**  
Data: 11/11/2024 23:17:27-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior  
DQ/UFPB  
Examinador interno**

### ***Dedicatória***

Quero dedicar este trabalho ao meu filho, Arthur, que é minha maior fonte de inspiração e motivação para seguir adiante com meus estudos.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de expressar minha gratidão a Deus, criador de todas as coisas, à minha família e especialmente ao meu filho Arthur, que é o alicerce da minha vida, à minha esposa pela sua paciência, aos meus pais Antônio e Luzia (em memória), aos meus irmãos Eugênio (em memória), Sofia, Glória, Antônio e Isac.

Quero agradecer também ao meu orientador Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho pela oportunidade, colaboração e comprometimento, e à minha 2<sup>a</sup> orientadora Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss por sua imensa ajuda em todas as etapas do projeto.

Ao meu amigo Rubens Parodi sócio da empresa Fluorcolors, pelo apoio, recursos e encorajamento. Muito obrigado por fazer parte desta conquista.

Agradeço aos colegas do Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica (LPBS-UFPB) pelas colaborações.

Agradeço também ao Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal (LASOM-UFPB), ao Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises da Universidade Federal da Paraíba (LMCA-UFPB) e ao Grupo de Estudos Avançados em Química Analítica (GEAQA-UFPB) por disponibilizarem seus laboratórios para as análises necessárias.

Agradeço aos membros da banca examinadora Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior, Profa. Dra. Dayse Das Neves Moreira, Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis, Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari, Profa. Dra. Juliana Aves Vale, Profa. Dra. Priscila Santos Vieira de Lima.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba e a CAPES pelo apoio e recursos concedidos. Por fim, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para o sucesso deste trabalho. Muito obrigado.

## RESUMO

**Título:** Síntese de acetanilidas e ésteres derivados de 4-hidroxicalconas: estudo de propriedades antimicrobiana, fluorescente e fotoprotetora

As chalconas apresentam síntese simples e aplicações versáteis, com relevância tanto na área farmacêutica quanto na tecnológica. Sua estrutura molecular única consiste em cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ligadas por dois anéis aromáticos, permitindo a deslocalização eletrônica entre eles devido à presença de uma ligação dupla conjugada. Isso confere às chalconas propriedades como atividade antimicrobiana, luminescência e proteção solar. Neste trabalho, vinte acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas foram sintetizadas para investigar os efeitos dos substituintes na porção arilenona e acetanilida em suas propriedades antimicrobianas e fluorescentes. Além disso, dez novas 4-esterchalconas, análogos da licochalcona, foram estrategicamente sintetizadas para estudar os efeitos dos substituintes na porção arilenona em suas propriedades farmacológicas e fotoprotetoras. Os trinta compostos finais, sendo vinte e oito inéditos, foram obtidos com rendimentos entre 60% e 89% e caracterizados por técnicas de espectroscopia de infravermelho (IV), de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). As acetanilidas e os ésteres derivados das 4-hidroxicalconas tiveram suas propriedades ADME avaliadas, o que demonstrou características positivas *in silico* para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. A acetanilida-chalcona **15c** ( $\text{R}'=4'\text{-OMe}$  e  $\text{R}=4\text{-Cl}$ ) demonstrou atividade antimicrobiana *in vitro* contra cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*, com concentrações inibitórias mínimas (CIM) variando de 1,21 a 2,43  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . Por outro lado, as 4-esterchalconas de isovalerila apresentaram atividade antimicrobiana contra cepas de *S. aureus*, *Candida albicans* e *Candida tropicalis* com CIM variando de 2,64 a 3,32  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . Destaca-se ainda que a 4-esterchalcona de isobutirila **17d** ( $4'\text{-Br}$ ) exibiu atividade antimicrobiana contra todas as cepas testadas, com CIM de 2,74  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . No estudo UV-Vis dos derivados ésteres, foram identificados  $\lambda_{\text{max}}$  de absorção em torno de 312-327 nm, principalmente na faixa UVB. Os testes de FPS-UVB demonstraram valores variando de 18,04 a 21,06, com altos coeficientes de absorvidade molar ( $\epsilon_{\text{max}}$ ). Destaca-se a 4-esterchalcona de isovalerila **16a** ( $4'\text{-H}$ ) como a mais promissora, com FPS-UVB de 21,06, superando o filtro comercial PABA. Nos estudos fotofísicos experimentais, constatou-se que os compostos **12e-15e** ( $\text{R}'=4'\text{-NO}_2$ ) possuem intensa fotoluminescência no estado sólido. Além disso, ao serem solubilizados em uma mistura de DMSO:água, esses materiais apresentaram aumento significativo na emissão de fluorescência pelo fenômeno de aumento de emissão induzida por agregação (AIEE) à medida que a proporção de água aumentava. Estudos solvatocrômicos utilizando os modelos Lippert-Mataga e Rettig foram realizados com quatro solventes. O melhor resultado foi obtido para o composto **15a** com substituinte 4-Cl, onde o coeficiente de correlação  $R^2$  foi de 0,9. O composto **15a** destacou-se por sua fotoluminescência elevada no estado sólido cristalino, porém não demonstrou essa propriedade quando sólido foi moído, o que sugere que seja um potencial mecanofluorocromo (MFC). Adicionalmente, a fim de avançar na criação de fármacos seguros e materiais tecnológicos mais ecológicos, foi conduzido um estudo de toxicidade utilizando *Artemia salina* para avaliar os compostos mais promissores. Os resultados sugerem que alguns dos compostos sintetizados podem ser promissores para a criação de protetores solares com propriedades antimicrobianas, bem como para a produção de corantes fluorescentes com aplicações inteligentes.

**Palavras-Chave:** chalconas, atividade antibacteriana, antifúngica, FPS-UVB, luminescência, solvatocromismo, mecanofluorocromismo

## ABSTRACT

Title: Synthesis of acetanilides and esters derived from 4-hydroxychalcones: study of antimicrobial, fluorescent and photoprotective properties

Chalcones are simple to synthesize and have versatile applications, with relevance in both pharmaceutical and technological areas. Their unique molecular structure consists of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones linked by two aromatic rings, allowing electronic delocalization between them due to the presence of a conjugated double bond. This gives chalcones properties such as antimicrobial activity, luminescence and sun protection. In this work, twenty acetanilides derived from 4-hydroxychalcones were synthesized to investigate the effects of substituents on the arylone and acetanilide moieties on their antimicrobial and fluorescent properties. In addition, ten new 4-esterchalcones, analogs of licochalcone, were strategically synthesized to study the effects of substituents on the arylone moiety on their pharmacological and photoprotective properties. The final thirty compounds, twenty-eight of which were novel, were obtained with yields ranging from 60% to 89% and characterized by infrared (IR),  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR and high-resolution mass spectrometry (HRMS) techniques. The ADME properties of the acetanilides and esters derived from 4-hydroxychalcones were evaluated, which demonstrated positive in silico characteristics for the development of new drug candidates. The acetanilide-chalcone **15c** ( $\text{R}'=4\text{'-OMe}$  and  $\text{R}=4\text{-Cl}$ ) demonstrated in vitro antimicrobial activity against strains of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa*, with minimum inhibitory concentrations (MIC) ranging from 1.21 to 2.43  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . On the other hand, isovaleryl 4-esterchalcones showed antimicrobial activity against strains of *S. aureus*, *Candida albicans* and *Candida tropicalis* with MIC ranging from 2.64 to 3.32  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . It is also noteworthy that isobutyryl 4-esterchalcone **17d** ( $4\text{'-Br}$ ) exhibited antimicrobial activity against all strains tested, with MIC of 2.74  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . In the UV-Vis study of the ester derivatives, absorption  $\lambda_{\text{max}}$  was identified around 312-327 nm, mainly in the UVB range. FPS-UVB tests demonstrated values ranging from 18.04 to 21.06, with high molar absorptivity coefficients ( $\epsilon_{\text{max}}$ ). Isovaleryl 4-esterchalcone **16a** ( $4\text{'-H}$ ) stands out as the most promising, with a UVB SPF of 21.06, surpassing the commercial PABA filter. In the experimental photophysical studies, it was found that compounds **12e-15e** ( $\text{R}'=4\text{'-NO}_2$ ) have intense photoluminescence in the solid state. Furthermore, when solubilized in a DMSO:water mixture, these materials showed a significant increase in fluorescence emission by the aggregation-induced emission enhancement (AIEE) phenomenon as the water proportion increased. Solvatochromic studies using the Lippert-Mataga and Rettig models were performed with four solvents. The best result was obtained for compound **15a** with 4-Cl substituent, where the correlation coefficient  $R^2$  was 0.9. Compound **15a** stood out for its high photoluminescence in the crystalline solid state, but did not demonstrate this property when the solid was ground, which suggests that it is a potential mechanofluorochrome (MFC). Additionally, in order to advance the creation of safer drugs and more environmentally friendly technological materials, a toxicity study using *Artemia salina* was conducted to evaluate the most promising compounds. The results suggest that some of the synthesized compounds may be promising for the creation of sunscreens with antimicrobial properties, as well as for the production of fluorescent dyes with smart applications.

**Keywords:** chalcones, antibacterial, antifungal activity, FPS-UVB, luminescence, solvatochromism, mechanofluorochromism

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação estrutural da unidade básica chalcona .....	16
<b>Figura 2</b> - Representações das formas isoméricas da unidade básica chalcona .....	16
<b>Figura 3</b> - Algumas aplicações das chalconas de origem natural ou sintéticas .....	17
<b>Figura 4</b> - Quantidade de publicações de chalconas nos últimos dez anos .....	18
<b>Figura 5</b> - Quantidade de publicações, atividade farmacológica e aplicações em materiais de chalconas nos últimos dez anos.....	18
<b>Figura 6</b> - Análogos de chalconas naturais com aplicação farmacológica.....	19
<b>Figura 7</b> - Hidroxichalconas com estruturas de interesse farmacológico.....	19
<b>Figura 8</b> - Representação estrutural da bavachalcona, brousochalcona e ( <i>E</i> )-3-(2,4-diclorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona .....	28
<b>Figura 9</b> - Representação estrutural dos derivados de chalconas ligadas com 1,2,3-triazol e acetanilidas.....	29
<b>Figura 10</b> - Compostos derivados de trifluormetilchalconas e trifluorometoxichalconas com atividades antibacteriana e antifúngica.....	30
<b>Figura 11</b> - Compostos derivados de chalconas com atividade antifúngica.....	31
<b>Figura 12</b> - Compostos derivados de chalconas com oxazol com atividades antibacteriana e antifúngica .....	31
<b>Figura 13</b> - Compostos derivados de chalconas com triazol com atividade antibacteriana .....	32
<b>Figura 14</b> - Estrutura da ( <i>E</i> )-3-(5-bromofuran-2-il)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona com potencial proteção solar UVA.....	35
<b>Figura 15</b> - Estrutura da 3,4-dimetoxicalcona com ultraproteção UVA .....	35
<b>Figura 16</b> - Estruturas das chalconas com fotoproteção UVA e UVB.....	36
<b>Figura 17</b> - Estruturas dos derivados de chalconas com fotoproteção .....	37
<b>Figura 18</b> - Diagrama de Perrin-Jablonski simplificado .....	38
<b>Figura 19</b> - Sistema push-pull para chalconas fluorescentes.....	41
<b>Figura 20</b> - Sistema D- $\pi$ -A para chalconas fluorescentes .....	41
<b>Figura 21</b> - Representação estrutural das chalconas fenotiazinas com sistema D- $\pi$ -A <i>AIEE</i> -ativas....	42
<b>Figura 22</b> - Representação estrutural das indol-chalconas fluorescentes .....	43
<b>Figura 23</b> - Representação estrutural das trifenilamino-chalconas fluorescentes .....	44
<b>Figura 24</b> - Representação estrutural das chalconas poliaromáticas derivadas do pireno fluorescentes .....	44
<b>Figura 25</b> - Representação estrutural da trifenilaminonaftaleno-chalcona fluorescente .....	45
<b>Figura 26</b> - Estruturas com os respectivos códigos das moléculas-alvo .....	53
<b>Figura 27</b> - Comparação dos espectros na região IV dos compostos <b>3a</b> , <b>8</b> e <b>12a</b> .....	85
<b>Figura 28</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto final <b>12a</b> .....	86
<b>Figura 29</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto final <b>12a</b> .....	87
<b>Figura 30</b> - Comparação dos espectros na região IV dos compostos <b>3c</b> e <b>16c</b> .....	89
<b>Figura 31</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto final <b>16c</b> .....	90
<b>Figura 32</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto final <b>16c</b> .....	91
<b>Figura 33</b> - Espectros de absorção UV-Vis de derivados de 4-hidroxichalcona ( <b>3a-e</b> , <b>16a-e</b> e <b>17a-e</b> ) em etanol ( $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e PABA como controle positivo .....	98
<b>Figura 34</b> - Sistema D- $\pi$ -A para as acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas fluorescentes .....	101
<b>Figura 35</b> - (i) Fotografias dos compostos <b>12e</b> , <b>13e</b> , <b>14e</b> e <b>15e</b> em DMSO ( $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ) sob luz ambiente e (ii) UV (365 nm).....	101
<b>Figura 36</b> - (i) Espectros de absorção; (ii) Espectros de emissão das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas <b>12a</b> , <b>13a</b> , <b>14a</b> e <b>15a</b> e <b>12e</b> , <b>13e</b> , <b>14e</b> e <b>15e</b> em DMSO ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) .....	101

<b>Figura 37</b> - (i) Espectros de absorção; (ii) Espectros de emissão do composto <b>15a</b> em solventes com diferentes polaridades ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) .....	104
<b>Figura 38</b> - Correlações solvatocrômicas do composto <b>15a</b> com os modelos de Lippert-Mataga e Rettig em solventes de polaridades diferentes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	105
<b>Figura 39</b> - Espectros de emissão do composto <b>13e</b> em mistura de DMSO:água ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ), intensidade de fluorescência em diferentes porcentagens de água em DMSO e fotografia sob iluminação de luz UV (365 nm).....	106
<b>Figura 40</b> - Fotografia do composto <b>13e</b> em diferentes porcentagens de água em DMSO com iluminação de luz UV (365 nm) e o possível comportamento <i>ACQ/AIEE</i> .....	108
<b>Figura 41</b> - (i) Fotografias dos compostos <b>15a</b> e <b>12e</b> , <b>13e</b> , <b>14e</b> e <b>15e</b> em estado sólido com iluminação ambiente e (ii) UV (365 nm).....	109
<b>Figura 42</b> - Espectros de fotoluminescência dos compostos <b>12e</b> , <b>13e</b> , <b>14e</b> e <b>15e</b> no estado sólido ...	109
<b>Figura 43</b> - (i) Espectros de fotoluminescência do composto <b>15a</b> nos estados sólidos cristalino e armofo (moído) e (ii) fotografias com iluminação ambiente e luz UV (365 nm) (com ampliação via microscopia óptica) e o possível comportamento mecanofluorocrômico “ON”/”OFF” .....	111
<b>Figura 44</b> - Distribuição de densidade eletrônica em HOMO e LUMO, estruturas otimizadas e ângulos de torção obtidos por cálculos de mecânica quântica (otimização: <i>ab initio</i> HF STO-3G; dados obtidos: <i>ab initio</i> HF 6-31G*) dos compostos <b>13e</b> e <b>15a</b> .....	112
<b>Figura 45</b> - Espectros de emissão do composto <b>12e</b> em mistura de DMSO:água ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ), intensidade de fluorescência em diferentes porcentagens de água em DMSO e fotografia sob iluminação de luz UV (365 nm).....	227
<b>Figura 46</b> - Espectros de emissão do composto <b>14e</b> em mistura de DMSO:água ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ), intensidade de fluorescência em diferentes porcentagens de água em DMSO e fotografia sob iluminação de luz UV (365 nm).....	227
<b>Figura 47</b> - Espectros de emissão do composto <b>15e</b> em mistura de DMSO:água ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ), intensidade de fluorescência em diferentes porcentagens de água em DMSO e fotografia sob iluminação de luz UV (365 nm).....	227
<b>Figura 48</b> - Correlações solvatocrômicas do composto <b>12a</b> com o modelo de Lippert-Mataga em solventes de polaridades diferentes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	227
<b>Figura 49</b> - Correlações solvatocrômicas do composto <b>13a</b> com os modelos de Lippert-Mataga e Rettig em solventes de polaridades diferentes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	228
<b>Figura 50</b> - Correlações solvatocrômicas do composto <b>14a</b> com o modelo de Lippert-Mataga em solventes de polaridades diferentes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	228
<b>Figura 51</b> - Correlações solvatocrômicas do composto <b>12e</b> com o modelo de Lippert-Mataga em solventes de polaridades diferentes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	229
<b>Figura 52</b> - Correlações solvatocrômicas do composto <b>13e</b> com o modelo de Lippert-Mataga em solventes de polaridades diferentes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	229

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Método de condensação de Claisen-Schmidt para obtenção de chalconas .....	20
<b>Esquema 2</b> - Métodos de sínteses para obtenção de chalconas .....	21
<b>Esquema 3</b> - Rota de síntese para obtenção de uma morfolinochalcona.....	24
<b>Esquema 4</b> - Rota de síntese para obtenção dos derivados de 4-hidroxichalconas .....	25
<b>Esquema 5</b> - Rota de síntese para obtenção dos derivados de 4-hidroxichalconas .....	25
<b>Esquema 6</b> - Rota de síntese para obtenção dos derivados de 4'-hidroxichalconas.....	26
<b>Esquema 7</b> - Rota de síntese para obtenção dos derivados de 4'-hidroxichalconas com pirrolidina e piperidina.....	27
<b>Esquema 8</b> - Rota de síntese para obtenção dos derivados de 4-hidroxichalconas com pirrolidina e piperidina.....	27
<b>Esquema 9</b> - Rota de síntese para obtenção das 2-cloroacetanilidas.....	46
<b>Esquema 10</b> - Reações de alquilação das 2-cloroacetanilidas.....	47
<b>Esquema 11</b> - Análise retrossintética das moléculas-alvo .....	54
<b>Esquema 12</b> - Rota de síntese para obtenção das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas ( <b>12-15(a-e)</b> ).....	80
<b>Esquema 13</b> - Esquema de síntese da acetanilida derivada de 4-hidroxichalcona <b>12a</b> .....	83
<b>Esquema 14</b> - Rota de síntese para obtenção das 4-esterchalconas ( <b>16a-e</b> e <b>17a-e</b> ).....	88

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Métodos ecoamigáveis de síntese de chalconas via condensação de Claisen-Schmidt .....	23
<b>Tabela 2</b> - Atividades antimicrobianas de derivados das 2-cloroacetanilida.....	48
<b>Tabela 3</b> - Constantes EE e I para o cálculo do FPS .....	76
<b>Tabela 4</b> - Índice de refração ( $\eta$ ) e constante dielétrica ( $\kappa$ ) dos solventes.....	77
<b>Tabela 5</b> - Funções de polarizabilidade dos solventes.....	77
<b>Tabela 6</b> - Condições reacionais, tempo e rendimentos de obtenção da 4-hidroxicalcona ( <b>3a</b> ).....	80
<b>Tabela 7</b> - Pontos de fusão e rendimentos das 4-hidroxicalconas ( <b>3a-e</b> ) .....	81
<b>Tabela 8</b> - Pontos de fusão e rendimentos das 2-cloroacetanilidas ( <b>8-11</b> ) .....	82
<b>Tabela 9</b> - Rendimentos dos vinte compostos finais ( <b>12-15(a-e)</b> ).....	84
<b>Tabela 10</b> - Rendimentos das 4-esterchalconas ( <b>16a-e</b> e <b>17a-e</b> ) .....	88
<b>Tabela 11</b> - Propriedades físico-químicas e previsão de ADME para acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas ( <b>12-15(a-e)</b> ).....	92
<b>Tabela 12</b> - Propriedades físico-químicas e previsão de ADME para 4-esterchalconas ( <b>16a-e</b> e <b>17a-e</b> ) .....	93
<b>Tabela 13</b> - CIM ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ ) para derivados acetanilidas de 4-hidroxicalconas ( <b>3a-e</b> , ( <b>12-15(a-e)</b> )) .....	95
<b>Tabela 14</b> - CIM ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ ) para derivados de 4-hidroxicalconas ( <b>3a-e</b> , <b>16a-e</b> e <b>17a-e</b> ).....	97
<b>Tabela 15</b> - Perfil de absorção UV-Vis e FPS-UVB para derivados de 4-hidroxicalcona ( <b>3a-e</b> , <b>16a-e</b> e <b>17a-e</b> ) em etanol ( $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e PABA como controle positivo .....	99
<b>Tabela 16</b> - Dados de absorvância, emissão, deslocamento de Stokes e rendimento quântico de emissão das acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas <b>12a</b> , <b>13a</b> , <b>14a</b> e <b>15a</b> e <b>12e</b> , <b>13e</b> , <b>14e</b> e <b>15e</b> em diferentes solventes .....	103
<b>Tabela 17</b> - Comprimento de onda no máximo de emissão e intensidade de fluorescência dos compostos <b>12e</b> , <b>13e</b> , <b>14e</b> e <b>15e</b> em diferentes porcentagens de água em DMSO ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) ...	107
<b>Tabela 18</b> - Comprimento de onda no máximo de emissão e intensidade de fluorescência dos compostos <b>12e</b> , <b>13e</b> , <b>14e</b> , <b>15e</b> no estado amorfo e <b>15a</b> (nos estados cristalino e amorfo) .....	110
<b>Tabela 19</b> - Previsão de toxicidade para derivados de 4-hidroxicalcona ( <b>3a-e</b> , ( <b>12-15(a-e)</b> )) .....	113
<b>Tabela 20</b> - Previsão de toxicidade para 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila ( <b>16a-e</b> e <b>17a-e</b> ) .....	114
<b>Tabela 21</b> - Valores de CL50 ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dos derivados de 4-hidroxicalconas em larvas de <i>A. salina</i> .....	115
<b>Tabela 22</b> - Valores de CL50 ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dos derivados de 4-hidroxicalconas em larvas de <i>A. salina</i> .....	115
<b>Tabela 23</b> - Absorvância, comprimento de onda no máximo de absorção, excitação, emissão, intensidade de emissão da fluoresceína em etanol ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	229
<b>Tabela 24</b> - CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) para derivados acetanilidas de 4-hidroxicalconas ( <b>3a-e</b> , ( <b>12-15(a-e)</b> )) .....	229
<b>Tabela 25</b> - CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) para derivados ésteres de 4-hidroxicalconas ( <b>3a-e</b> , <b>16a-e</b> e <b>17a-e</b> ).....	230
<b>Tabela 26</b> - Dados espectroscópicos de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMQC, $^{13}\text{C}$ -HMBC, $^1\text{H}$ -COSY ( $^1\text{H}$ em 500 e $^{13}\text{C}$ em 126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e deslocamentos químico do composto <b>12a</b> .....	231
<b>Tabela 27</b> - Dados espectroscópicos de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMQC, $^{13}\text{C}$ -HMBC, $^1\text{H}$ -COSY ( $^1\text{H}$ em 500 e $^{13}\text{C}$ em 126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e deslocamentos químico do composto <b>16c</b> .....	231

## LISTA DE ESPECTROS

<b>Espectro 1</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona ( <b>3a</b> ).....	134
<b>Espectro 2</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona ( <b>3a</b> ).....	134
<b>Espectro 3</b> - Espectro RMN <sup>13</sup> C(101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona ( <b>3a</b> ).....	134
<b>Espectro 4</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-tolil)prop-2-en-1-ona ( <b>3b</b> ).....	135
<b>Espectro 5</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-tolil)prop-2-en-1-ona ( <b>3b</b> ).....	135
<b>Espectro 6</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-tolil)prop-2-en-1-ona ( <b>3b</b> ).....	136
<b>Espectro 7</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>3c</b> ).....	137
<b>Espectro 8</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>3c</b> ).....	137
<b>Espectro 9</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>3c</b> ).....	138
<b>Espectro 10</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-1-(4-Bromofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>3d</b> ).....	138
<b>Espectro 11</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de ( <i>E</i> )-1-(4-Bromofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>3d</b> ).....	139
<b>Espectro 12</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de ( <i>E</i> )-1-(4-Bromofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona ( <b>3d</b> ).....	139
<b>Espectro 13</b> - Espectro de IV (ATR) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona ( <b>3e</b> ).....	139
<b>Espectro 14</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona ( <b>3e</b> ).....	140
<b>Espectro 15</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de ( <i>E</i> )-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona ( <b>3e</b> ).....	141
<b>Espectro 16</b> - Espectro de IV (KBr) de 2-Cloro- <i>N</i> -fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	141
<b>Espectro 17</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de de 2-Cloro- <i>N</i> -fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	141
<b>Espectro 18</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de de 2-Cloro- <i>N</i> -fenilacetamida ( <b>8</b> ).....	142
<b>Espectro 19</b> - Espectro de IV (KBr) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metilfenil)acetamida ( <b>9</b> ).....	142
<b>Espectro 20</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metilfenil)acetamida ( <b>9</b> ).....	143
<b>Espectro 21</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metilfenil)acetamida ( <b>9</b> ).....	143
<b>Espectro 22</b> - Espectro de IV (KBr) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metoxifenil)acetamida ( <b>10</b> ).....	144
<b>Espectro 23</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metoxifenil)acetamida ( <b>10</b> ).....	144
<b>Espectro 24</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metoxifenil)acetamida ( <b>10</b> ).....	145
<b>Espectro 25</b> - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-metoxifenil)acetamida ( <b>10</b> ).....	145
<b>Espectro 26</b> - Espectro de IV (KBr) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida ( <b>11</b> ).....	146
<b>Espectro 27</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida ( <b>11</b> ).....	147
<b>Espectro 28</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida ( <b>11</b> ).....	147
<b>Espectro 29</b> - Espectro DEPT 135 (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-Cloro- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida ( <b>11</b> ).....	148
<b>Espectro 30</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12a</b> ).....	148

<b>Espectro 31</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12a</b> ).....	148
<b>Espectro 32</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12a</b> ).....	149
<b>Espectro 33</b> - Espectro DEPT 135 (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12a</b> ).....	150
<b>Espectro 34</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12a</b> ).....	150
<b>Espectro 35</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12a</b> ).....	151
<b>Espectro 36</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMQC (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12a</b> ).....	151
<b>Espectro 37</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12a</b> ).....	152
<b>Espectro 38</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12b</b> ).....	152
<b>Espectro 39</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12b</b> ).....	152
<b>Espectro 40</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12b</b> ).....	153
<b>Espectro 41</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12c</b> ).....	154
<b>Espectro 42</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12c</b> ).....	154
<b>Espectro 43</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12c</b> ).....	155
<b>Espectro 44</b> - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12c</b> ).....	155
<b>Espectro 45</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12c</b> ).....	156
<b>Espectro 46</b> - Espectro de IV (ATR) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -fenilacetamida ( <b>12d</b> ).....	156
<b>Espectro 47</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -fenilacetamida ( <b>12d</b> ).....	157
<b>Espectro 48</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -fenilacetamida ( <b>12d</b> ).....	157
<b>Espectro 49</b> - Espectro DEPT135 (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -fenilacetamida ( <b>12d</b> ).....	158
<b>Espectro 50</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12e</b> ).....	158
<b>Espectro 51</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12e</b> ).....	159
<b>Espectro 52</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12e</b> ).....	159
<b>Espectro 53</b> - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12e</b> ).....	160
<b>Espectro 54</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>12e</b> ).....	160

<b>Espectro 55</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13a</b> ).....	161
<b>Espectro 56</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13a</b> ).....	161
<b>Espectro 57</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13a</b> ).....	162
<b>Espectro 58</b> - Espectro DEPT 135(101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13a</b> ).....	162
<b>Espectro 59</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13a</b> ).....	163
<b>Espectro 60</b> - Espectro de IV (ATR) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13b</b> ).....	163
<b>Espectro 61</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13b</b> ).....	164
<b>Espectro 62</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13b</b> ).....	164
<b>Espectro 63</b> - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13b</b> ).....	165
<b>Espectro 64</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13c</b> ).....	165
<b>Espectro 65</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13c</b> ).....	166
<b>Espectro 66</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13c</b> ).....	166
<b>Espectro 67</b> - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13c</b> ).....	167
<b>Espectro 68</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13c</b> ).....	167
<b>Espectro 69</b> - Espectro de IV (ATR) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13d</b> ).....	168
<b>Espectro 70</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13d</b> ).....	168
<b>Espectro 71</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13d</b> ).....	169
<b>Espectro 72</b> - Espectro DEPT135 (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13d</b> ).....	169
<b>Espectro 73</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13e</b> ).....	170
<b>Espectro 74</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13e</b> ).....	170
<b>Espectro 75</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13e</b> ).....	171
<b>Espectro 76</b> - Espectro DEPT135 (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13e</b> ).....	171
<b>Espectro 77</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13e</b> ).....	172
<b>Espectro 78</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13e</b> ).....	172

<b>Espectro 79</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMQC (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13e</b> ).....	173
<b>Espectro 80</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-tolil)acetamida ( <b>13e</b> ).....	173
<b>Espectro 81</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14a</b> ).....	174
<b>Espectro 82</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14a</b> ).....	174
<b>Espectro 83</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14a</b> ).....	175
<b>Espectro 84</b> - Espectro DEPT135(126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14a</b> ).....	175
<b>Espectro 85</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14a</b> ).....	176
<b>Espectro 86</b> - Espectro de IV (ATR) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14b</b> ).....	176
<b>Espectro 87</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14b</b> ).....	177
<b>Espectro 88</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14b</b> ).....	177
<b>Espectro 89</b> - Espectro DEPT135 (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14b</b> ).....	178
<b>Espectro 90</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14c</b> ).....	178
<b>Espectro 91</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14c</b> ).....	179
<b>Espectro 92</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14c</b> ).....	179
<b>Espectro 93</b> - Espectro DEPT135 (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14c</b> ).....	180
<b>Espectro 94</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14c</b> ).....	180
<b>Espectro 95</b> - Espectro de IV (ATR) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)acetamida ( <b>14d</b> ).....	181
<b>Espectro 96</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)acetamida ( <b>14d</b> ).....	181
<b>Espectro 97</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)acetamida ( <b>14d</b> ).....	182
<b>Espectro 98</b> - Espectro DEPT135 (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)acetamida ( <b>14d</b> ).....	182
<b>Espectro 99</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14e</b> ).....	183
<b>Espectro 100</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14e</b> ).....	183
<b>Espectro 101</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14e</b> ).....	184
<b>Espectro 102</b> - Espectro DEPT135 (101 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14e</b> ).....	184

<b>Espectro 103</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>14e</b> ).....	185
<b>Espectro 104</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15a</b> ).....	185
<b>Espectro 105</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15a</b> ).....	185
<b>Espectro 106</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15a</b> ).....	186
<b>Espectro 107</b> - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15a</b> ).....	187
<b>Espectro 108</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15a</b> ).....	187
<b>Espectro 109</b> - Espectro de IV (ATR) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15b</b> ).....	188
<b>Espectro 110</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15b</b> ).....	188
<b>Espectro 111</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15b</b> ).....	189
<b>Espectro 112</b> - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15b</b> ).....	189
<b>Espectro 113</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15c</b> ).....	190
<b>Espectro 114</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15c</b> ).....	190
<b>Espectro 115</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15c</b> ).....	191
<b>Espectro 116</b> - Espectro DEPT135 (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15c</b> ).....	191
<b>Espectro 117</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15c</b> ).....	192
<b>Espectro 118</b> - Espectro de IV (ATR) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida ( <b>15d</b> ).....	192
<b>Espectro 119</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida ( <b>15d</b> ).....	193
<b>Espectro 120</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida ( <b>15d</b> ).....	193
<b>Espectro 121</b> - Espectro DEPT135 (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)- <i>N</i> -(4-clorofenil)acetamida ( <b>15d</b> ).....	194
<b>Espectro 122</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15e</b> ).....	194
<b>Espectro 123</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15e</b> ).....	195
<b>Espectro 124</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15e</b> ).....	195
<b>Espectro 125</b> - Espectro DEPT135 (126 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15e</b> ).....	196
<b>Espectro 126</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida ( <b>15e</b> ).....	196

<b>Espectro 127</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato ( <b>16a</b> ).....	196
<b>Espectro 128</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato ( <b>16a</b> ).....	197
<b>Espectro 129</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato ( <b>16a</b> ).....	198
<b>Espectro 130</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato ( <b>16a</b> ).....	198
<b>Espectro 131</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)phenyl 3-metilbutanoato ( <b>16b</b> ).....	199
<b>Espectro 132</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)phenyl 3-metilbutanoato ( <b>16b</b> ).....	199
<b>Espectro 133</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)phenyl 3-metilbutanoato ( <b>16b</b> ).....	200
<b>Espectro 134</b> - Espectro de DEPT135(126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)phenyl 3-metilbutanoato ( <b>16b</b> ).....	200
<b>Espectro 135</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)phenyl 3-metilbutanoato ( <b>16b</b> ).....	201
<b>Espectro 136</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16c</b> ).....	201
<b>Espectro 137</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16c</b> ).....	202
<b>Espectro 138</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16c</b> ).....	202
<b>Espectro 139</b> - Espectro de DEPT135(126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16c</b> ).....	203
<b>Espectro 140</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16c</b> ).....	203
<b>Espectro 141</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16c</b> ).....	204
<b>Espectro 142</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMQC (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16c</b> ).....	204
<b>Espectro 143</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16c</b> ).....	205
<b>Espectro 144</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato ( <b>16d</b> ).....	205
<b>Espectro 145</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato ( <b>16d</b> ).....	206
<b>Espectro 146</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato ( <b>16d</b> ).....	206
<b>Espectro 147</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato ( <b>16d</b> ).....	207
<b>Espectro 148</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16e</b> ).....	207
<b>Espectro 149</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16e</b> ).....	208
<b>Espectro 150</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16e</b> ).....	208

<b>Espectro 151</b> - Espectro de DEPT135(101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16e</b> ).....	209
<b>Espectro 152</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato ( <b>16e</b> ).....	209
<b>Espectro 153</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17a</b> )	210
Espectro 154 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17a</b> ).....	210
<b>Espectro 155</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17a</b> ).....	211
<b>Espectro 156</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17a</b> ).....	211
<b>Espectro 157</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il) fenilisobutirato ( <b>17b</b> ).....	212
<b>Espectro 158</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il) fenilisobutirato ( <b>17b</b> ).....	212
<b>Espectro 159</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il) fenilisobutirato ( <b>17b</b> ).....	213
<b>Espectro 160</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il) fenilisobutirato ( <b>17b</b> ).....	213
<b>Espectro 161</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMQC (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il) fenilisobutirato ( <b>17b</b> ).....	214
<b>Espectro 162</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il) fenilisobutirato ( <b>17b</b> ).....	214
<b>Espectro 163</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17c</b> ).....	214
<b>Espectro 164</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17c</b> ).....	215
<b>Espectro 165</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17c</b> ).....	216
<b>Espectro 166</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17c</b> ).....	216
<b>Espectro 167</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17d</b> ).....	216
<b>Espectro 168</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17d</b> ).....	217
<b>Espectro 169</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17d</b> ).....	218
<b>Espectro 170</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato ( <b>17d</b> ).....	218
<b>Espectro 171</b> - Espectro de IV (KBr) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il) fenilisobutirato ( <b>17e</b> ).....	218
<b>Espectro 172</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il) fenilisobutirato ( <b>17e</b> ).....	219
<b>Espectro 173</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il) fenilisobutirato ( <b>17e</b> ).....	219
<b>Espectro 174</b> - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de ( <i>E</i> )-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il) fenilisobutirato ( <b>17e</b> ).....	220
<b>Espectro 175</b> - Espectro de absorção do composto <b>12a</b> em diferentes solventes (1 x 10 <sup>-5</sup> mol L <sup>-1</sup> )..	221

<b>Espectro 176</b> - Espectro de emissão de fluorescência do composto <b>12a</b> em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	221
<b>Espectro 177</b> - Espectro de absorção do composto <b>13a</b> em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) ..	221
<b>Espectro 178</b> - Espectro de emissão de fluorescência do composto <b>13a</b> em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	222
<b>Espectro 179</b> - Espectro de absorção do composto <b>14a</b> em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) ...	223
<b>Espectro 180</b> - Espectro de emissão de fluorescência do composto <b>14a</b> em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	223
<b>Espectro 181</b> - Espectro de absorção do composto <b>12e</b> em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) ..	223
<b>Espectro 182</b> - Espectro de emissão de fluorescência do composto <b>12e</b> em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	224
<b>Espectro 183</b> - Espectro de absorção do composto <b>13e</b> em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) ..	224
<b>Espectro 184</b> - Espectro de emissão de fluorescência do composto <b>13e</b> em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	225
<b>Espectro 185</b> - Espectro de absorção da fluoresceína em etanol ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) .....	226
<b>Espectro 186</b> - Espectro de emissão da fluoresceína em etanol ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).....	226

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Abs.</b>	Absorção
<b>ACQ</b>	<i>Aggregation caused quenching</i>
<b>AIE</b>	<i>Aggregation-induced emission</i>
<b>AIEE</b>	<i>Aggregation-induced enhanced emission</i>
<b>APT</b>	Teste de próton acoplado
<b>ATR</b>	Refletância total Atenuada
<b>CCD</b>	Cromatografia em camada delgada
<b>CL<sub>50</sub></b>	Concentração letal mediana
<b>CIM</b>	Concentração inibitória mínima
<b>COSY</b>	<i>Homonuclear Correlation Spectroscopy</i>
<b>DEPT</b>	Intensificação da distorção por transferência de polarização
<b>FPS</b>	Fator de proteção solar
<b>HMBC</b>	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
<b>HSQC</b>	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
<b>HOMO</b>	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
<b>ICT</b>	Intramolecular charge transfer
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentração inibitória em 50% de crescimento de uma população
<b>LUMO</b>	Orbital molecular não ocupado de mais baixa energia
<b>MFC</b>	Materiais mecanofluorocrômicos
<b>OLED</b>	Diodos emissores de luz orgânicos
<b>TICT</b>	Twisted intramolecular charge transfer
<b>UVB</b>	Radiação na região do ultravioleta B
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-visível
$\Phi_F$	Rendimento quântico de fluorescência
$\delta$	Deslocamento químico
$\epsilon_{\max}$	Absortividade molar no máximo de absorção
$\lambda_{\text{em}}$	Comprimento de onda máximo de emissão
$\lambda_{\max}$	Comprimento de onda máximo de absorção
$\lambda_{\text{exc}}$	Comprimento de onda máximo de excitação

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>16</b>
2.1 Chalconas: aspectos gerais.....	16
2.2 Sínteses de Chalconas.....	20
2.2.1 Reação de alquilação de hidroxihalconas.....	23
2.3 Aplicações farmacológicas de chalconas.....	27
2.3.1 Atividade antimicrobiana de chalconas e derivados.....	28
2.3.2 Aplicações fotoprotetoras de chalconas.....	33
2.4 Fotoluminescência.....	37
2.5 Propriedades fluorescentes de chalconas.....	40
2.6 Versatilidades das 2-cloroacetanilidas.....	45
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>50</b>
3.1 Objetivo geral.....	50
3.2 Objetivos específicos.....	50
<b>4. ESTRATÉGIA SINTÉTICA.....</b>	<b>52</b>
4.1 Planejamento das moléculas alvo.....	52
<b>5. SEÇÃO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>56</b>
5.1 Materiais e métodos.....	56
5.2 Procedimento experimental de síntese das 4-hidroxichalconas (3a-e).....	57
5.3 Procedimento experimental de síntese das 2-cloroacetanilidas (8-11).....	59
5.4 Procedimento experimental de síntese das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas (12a-e, 13a-e, 14a-e e 15a-e).....	60
5.5 Procedimento experimental de síntese dos ésteres derivados de 4-hidroxichalconas (16a-e e 17a-e).....	68
5.6 Avaliação do caráter drug-like e da toxicidade <i>in silico</i> .....	72
5.7 Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> .....	72
5.8 Avaliação da toxicidade <i>in vitro</i> .....	74
5.9 Avaliação fotoprotetora.....	75
5.10 Estudos fotofísicos de absorção e emissão.....	76
5.11 Estudos teóricos.....	78
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>80</b>
6.1 Síntese das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas.....	80

6.2 Síntese dos ésteres derivados de 4-hidroxichalconas.....	87
6.3 Estudos ADME <i>in silico</i> .....	91
6.3.1 Estudos ADME <i>in silico</i> das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas.....	91
6.3.2 Estudos ADME <i>in silico</i> dos ésteres derivados de 4-hidroxichalconas.....	93
6.4 Avaliação antimicrobiana <i>in vitro</i> .....	94
6.4.1 Avaliação antimicrobiana <i>in vitro</i> das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas....	94
6.4.2 Avaliação antimicrobiana <i>in vitro</i> dos ésteres derivados de 4-hidroxichalconas.....	96
6.5 Avaliação fotoprotetora.....	98
6.6 Estudos fotofísicos de acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas.....	100
6.6.1 Propriedades fotofísicas em solução.....	101
6.6.2 Solvatocromismo.....	103
6.6.3 Propriedades de aprimoramento de emissão induzida por agregação ( <i>AIEE</i> ).....	106
6.6.4 Fotoluminescência no estado sólido.....	108
6.7 Avaliação de toxicidade <i>in silico</i> .....	112
6.7.1 Avaliação de toxicidade <i>in silico</i> das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas....	112
6.7.2 Avaliação de toxicidade <i>in silico</i> dos ésteres derivados de 4-hidroxichalconas.....	114
6.8 Avaliação de toxicidade <i>in vitro</i> .....	114
6.8.1 Avaliação de toxicidade <i>in vitro</i> das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas.....	114
6.8.2 Avaliação de toxicidade <i>in vitro</i> dos ésteres derivados de 4-hidroxichalconas.....	115
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>118</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>121</b>
<b>APÊNDICES A:</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C, RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC), IV, massas (HRMS), UV-Vis e emissão de fluorescência.....	134
<b>APÊNDICES B:</b> Figuras e gráficos do estudo fotofísico.....	226
<b>APÊNDICES C:</b> Tabelas do estudo fotofísico, atividade antimicrobiana e RMN 2D.....	230
<b>ANEXO A: Artigo oriundo da tese.....</b>	<b>232</b>

# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

É um desafio combater doenças infecciosas causadas por micro-organismos, como bactérias e fungos, devido à sua capacidade de desenvolver resistência aos antibióticos. A resistência aos fármacos antimicrobianos representa uma séria ameaça para a saúde pública, resultando em um aumento significativo nos índices de morbidade, mortalidade e hospitalizações (Lagu *et al.*, 2020). Por isso, é crucial sintetizar novos fármacos eficazes e pensar em estratégias de desenvolvimento para lidar com essas resistências bacterianas e fúngicas.

Nesse contexto, as chalconas têm se destacado como compostos promissores por possuírem propriedades antibacteriana e antifúngica (Maurya *et al.*, 2024; Rajendran *et al.*, 2022). Além disso, a estrutura desses compostos confere-lhes uma versatilidade que permite aplicações em várias áreas. As chalconas são definidas quimicamente como cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ligadas por dois anéis aromáticos (Goyal *et al.*, 2021). A presença de uma ligação dupla conjugada permite a deslocalização de elétrons  $\pi$  entre os anéis, proporcionando propriedades físicas e químicas interessantes para diversas aplicações, como por exemplo, antimicrobiana, fotoproteção e em materiais fluorescentes inteligentes (Shalaby *et al.*, 2023; Zhuang *et al.*, 2017).

Devido às suas estruturas específicas, esses compostos possuem uma faixa de absorção da radiação eletromagnética que pode ser ajustada pela adição de grupos eletrodoadores ou eletroretiradores em seus anéis aromáticos. Isso possibilita a otimização de seu desempenho nas diferentes faixas de radiação UV (UVA, UVB ou UVC), tornando-os promissores para uso em protetores solares (Jumina *et al.*, 2019, Wijayanti *et al.*, 2021).

A modificação estrutural através da esterificação ou alquilação de hidroxichalconas no grupo hidroxila do sistema arilideno resulta em alterações nas transições eletrônicas de HOMO para LUMO, permitindo a adaptação da faixa de comprimento de onda desejada (Vadivoo *et al.*, 2022). Estudos anteriores indicam que a esterificação de hidroxichalconas resulta no aumento da absorção dos raios UVA, tornando-as candidatas ideais para filtros UV e produtos fotorresistentes (Sidharthan *et al.*, 2017).

A adição de grupos doadores e aceitadores de elétrons nos anéis aromáticos das chalconas, juntamente com o grupo enona que atua como uma "ponte" de elétrons  $\pi$ , resulta na formação do sistema D- $\pi$ -A, conferindo propriedades fluorescentes a esses compostos. Essas características tornam as chalconas ideais para serem utilizadas em materiais inteligentes, como cromóforos mecanofluorocrômicos, responsivos a estímulos mecânicos, e

sondas solvatocrômicas, úteis em bioimagens (Sachdeva; Milton, 2020; Zayed et al., 2021; Zhuang et al., 2017).

É sempre necessário encontrar materiais luminescentes eficientes com uma síntese simples para diversas aplicações optoeletrônicas e biológicas. No entanto, a agregação dos luminóforos no estado sólido costuma causar extinção, o que é indesejável para aplicações de luminescência no estado sólido, levando à necessidade de novas pesquisas. As chalconas têm sido estudadas por sua capacidade de exibir emissão induzida por agregação (*AIE*, sigla em inglês) ou emissão aprimorada induzida por agregação (*AIEE*, sigla em inglês), como apontado por Kagitkar *et al.* (2021).

Este trabalho visa não apenas sintetizar novos compostos acetanilidas e ésteres derivados de 4-hidroxichalconas, mas também entender como modificações estruturais, como a introdução de grupos substituintes eletrodoadores ou eletroretiradores na porção arilenona, bem como grupos substituintes ésteres isobutírico e isovalerílico ou acetanilidas na porção cinamoíla influenciam suas propriedades antimicrobianas, fotoprotetoras e luminescentes, com foco na obtenção de potenciais candidatos a fármacos e materiais funcionais, além de avaliar a toxicidade dos compostos mais promissores em *Artemia salina*, a fim de avaliar seu impacto ambiental.

# CAPÍTULO 2

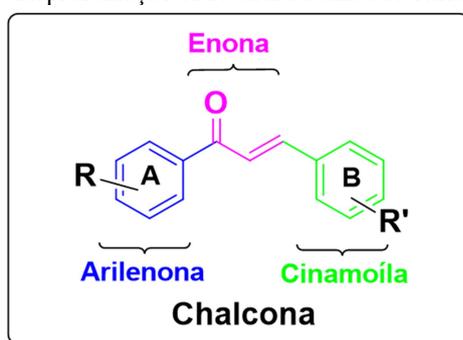
## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Chalconas: aspectos gerais

As chalconas são cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas unidas por dois anéis aromáticos (Goyal *et al.*, 2021) (Figura 1), os quais podem apresentar diversos grupos ligados. Sendo dividida em três porções importantes como Arilenona (A), Enona e Cinamoíla (B), a ligação dupla conjugada permite que os elétrons  $\pi$  sejam inteiramente deslocalizados pelos dois anéis, o que confere a estes compostos propriedades físicas e químicas interessantes.

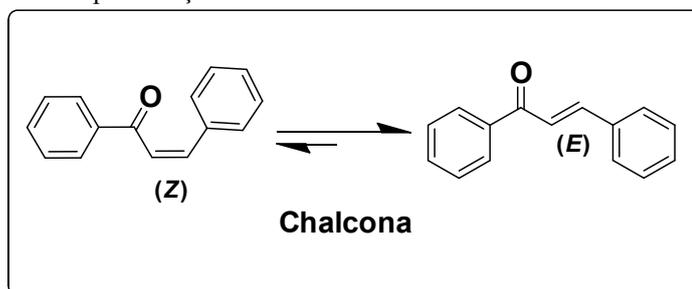
**Figura 1** - Representação estrutural da unidade básica chalcona



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

As chalconas apresentam formas isoméricas *cis* (Z) e *trans* (E), sendo a configuração-*trans* a forma termodinamicamente mais estável (Zhuang *et al.*, 2017). A configuração Z é mais instável devido ao efeito estérico considerável entre a carbonila e o anel aromático cinamoíla (Figura 2).

**Figura 2** - Representações das formas isoméricas da unidade básica chalcona

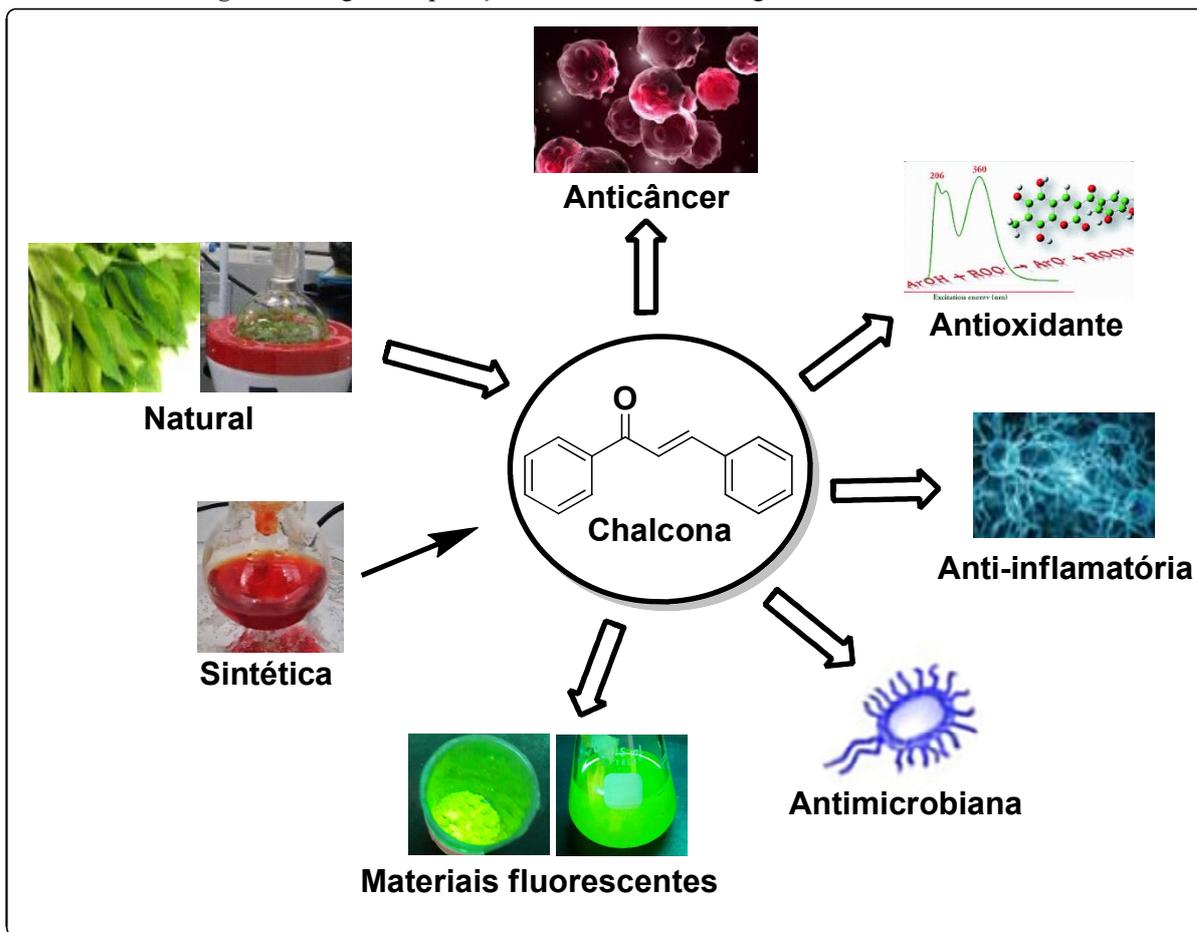


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Foi em meados do século XVIII que foram sintetizadas em laboratório as primeiras chalconas. E o seu isolamento, a partir de plantas, ocorreu só em 1910. O seu potencial como bioativo começou a ser estudado e explorado por volta dos anos 1970, quando cientistas puderam atribuir atividades antitumoral e antiparasitária as chalconas (Nowakowska, 2007). São compostos que ainda continuam tendo grande interesse para os cientistas no século 21 nas

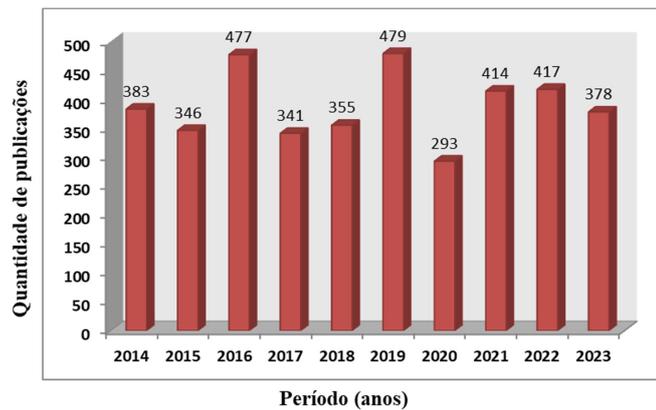
áreas biológicas e de materiais (Figura 3). Além disso, as chalconas possuem diversas atividades farmacológicas, como antifúngica (Dongamanti *et al.*, 2016), anticâncer (Mai *et al.*, 2014), anti-inflamatória (Mahapatra *et al.*, 2017), antioxidante (Lin *et al.*, 2019), antiviral (Wang *et al.*, 2018), antibacteriana, antimalárica, antiprotozoária, anti-HIV, antidiabética, antiúlcera, entre outras (Maurya *et al.*, 2024; Ouyang *et al.*, 2021).

**Figura 3** - Algumas aplicações das chalconas de origem natural ou sintéticas

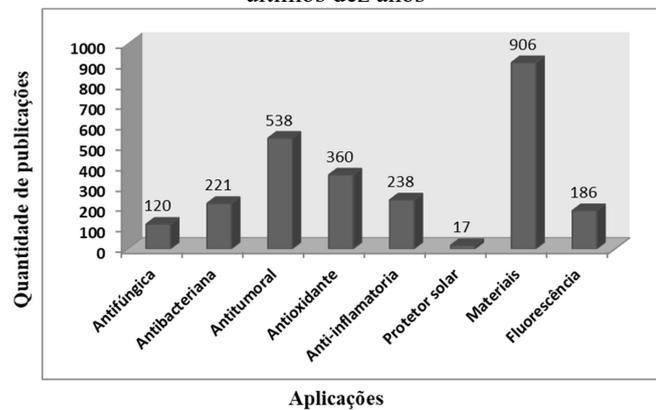


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

O grande interesse pelas chalconas revela sua relevância no campo dos compostos com bioatividade e de materiais. Isto é percebido pelo grande número de publicações científicas encontrado na literatura. A Figura 4 mostra a quantidade de publicações por ano e a Figura 5 o tipo de atividade farmacológica e aplicação em materiais, nos últimos dez anos, conforme buscas realizadas na base de dados SciFinder usando o termo “Chalcone”. As buscas foram refinadas para incluir apenas os últimos dez anos e algumas principais atividades farmacológicas e materiais.

**Figura 4** - Quantidade de publicações de chalconas nos últimos dez anos

Fonte: elaborado pelo autor (2024)

**Figura 5** - Quantidade de publicações, atividade farmacológica e aplicações em materiais de chalconas nos últimos dez anos

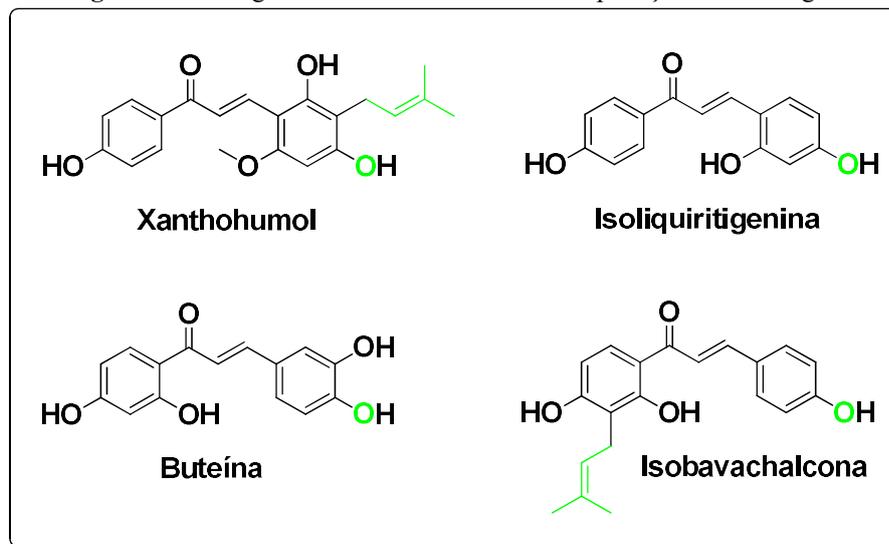
Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Após analisar os dados da pesquisa de anterioridade, é perceptível o grande volume de trabalhos científicos divulgados nos últimos dez anos, totalizando 3883 artigos, o que equivale a uma média de 388 por ano. No entanto, é possível notar uma diminuição significativa no número de publicações em 2020, possivelmente devido à pandemia do Covid-19. Vale ressaltar também a quantidade expressiva de estudos relacionados às aplicações em materiais, com destaque para os luminescentes, e às atividades farmacológicas, como antimicrobianos e fotoprotetoras. Além disso, devido à grande importância científica das chalconas, é interessante aprofundar o conhecimento sobre a forma de obtenção desses compostos.

Ao longo do tempo, os cientistas têm sido inspirados pela diversidade de substâncias bioativas produzidas pelos organismos vivos, utilizando a natureza como base para o desenvolvimento de novos medicamentos. As chalconas, compostos polifenólicos de origem natural presentes em especiarias, vegetais, frutas e chás, desempenham um papel importante na biossíntese de flavonóides e isoflavonóides (Shalaby *et al.*, 2023).

As plantas são ricas em substâncias hidroxiladas, sendo algumas das mais prevalentes nessa categoria. Diversas hidroxichalconas naturais apresentam propriedades farmacológicas, como a Isoliquiritigenina, que possui potencial anticancerígeno e antioxidante, o Xanthohumol, com propriedades antimicrobianas, a Buteína, com ação anti-inflamatória, e a Isobavachalcona, que possui efeitos antidiabéticos e neuroprotetores, conforme ilustrado na Figura 6. (Inamori *et al.*, 1991; Jung *et al.*, 2014; Shalaby *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 1998).

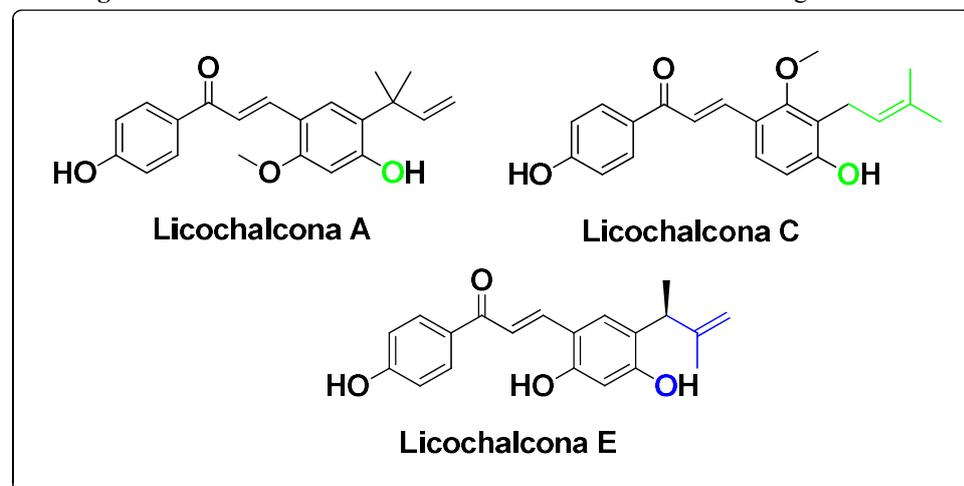
**Figura 6** - Análogos de chalconas naturais com aplicação farmacológica



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Outros exemplos de chalconas naturais incluem as licochalconas (Figura 7), que são hidroxichalconas bioativas extraídas das raízes de alcaçuz e conhecidas por sua eficácia antimicrobiana (Zhou *et al.*, 2012).

**Figura 7** - Hidroxichalconas com estruturas de interesse farmacológico



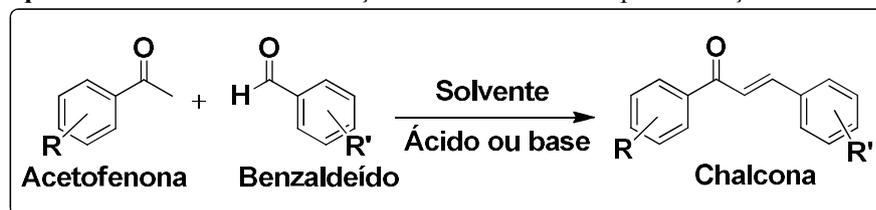
Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Estudos mostraram que as licochalconas A, C e E são especialmente eficazes contra o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), conforme descrito por Wu *et al.* (2019). Além das chalconas de origem natural, as chalconas sintéticas apresentam um amplo potencial farmacológico, o que torna necessário um estudo cuidadoso sobre os processos de síntese utilizados para a sua obtenção.

## 2.2 Sínteses de Chalconas

As chalconas de ocorrência natural e as sintéticas despertam grande interesse na busca por novos fármacos e materiais luminescentes. Assim, o conhecimento dos métodos de síntese é de extrema importância. Dentre os métodos descritos na literatura, destaca-se a condensação de Claisen-Schmidt (Esquema 1), que é o mais utilizado. O processo de condensação de Claisen-Schmidt envolve a combinação de um benzaldeído com uma acetofenona em meio ácido ou básico, podendo ser feita com etanol como solvente, seguindo os princípios da química verde. Em geral, a condição básica é a mais utilizada na síntese de chalcona, conforme sugerido por Gaonkar e Vignesh em 2017.

**Esquema 1** - Método de condensação de Claisen-Schmidt para obtenção de chalconas



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

A condensação de Claisen-Schmidt trata-se de uma reação aldólica que envolve um aldeído aromático que não pode sofrer enolização e uma acetofenona. Neste caso, não ocorre a autocondensação da acetofenona, uma vez que o aldeído é mais eletrofílico e o enolato derivado da acetofenona, que é formado em meio básico, ou o enol, formado em meio ácido, têm preferência por reagir com ele. A simplicidade experimental dessa reação a torna muito empregada na obtenção de chalconas (Rammohan *et al.*, 2020).

Outros métodos de síntese para obtenção de chalconas também são mencionados na literatura, como o acoplamento de Suzuki-Miyaura, o acoplamento de Heck-Mizoroki, o acoplamento de Sonogashira, a acilação de Friedal-Crafts e a reação de Wittig (Shalaby *et al.*, 2023) (Esquema 2).

A reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura, catalisada por paládio, é uma importante reação de formação de ligação carbono-carbono. Alguns exemplos do emprego dessa

ferramenta sintética para a obtenção de chalconas incluem as reações entre ácidos fenilborônicos e cloretos de cinamoíla, como também aquelas entre cloreto de benzoíla e ácidos fenil-vinil-borônicos (Eddarir *et al.*, 2003; Selepe, Van Heerden, 2013).

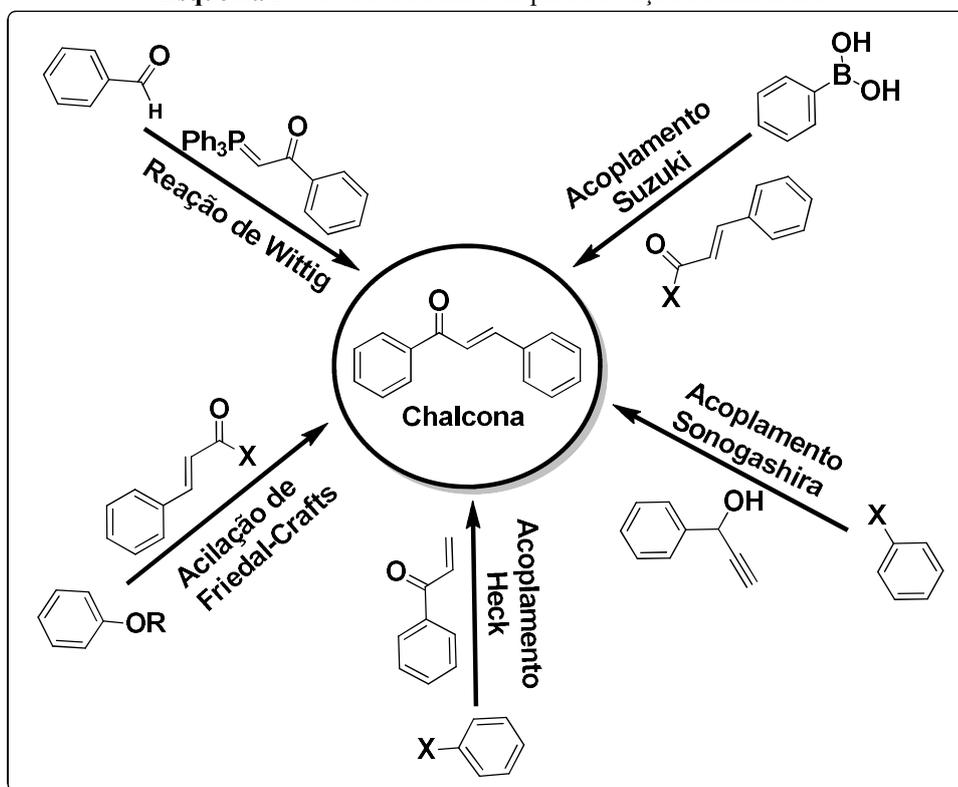
No acoplamento de Sonogashira, a chalcona é sintetizada através da reação entre o álcool propargílico e um haleto de fenila deficiente de elétrons, na presença de um catalisador de paládio e THF como solvente (Braun *et al.*, 2006).

Chalconas podem também serem elaboradas a partir do acoplamento cruzado de Heck-Mizoroki, no qual um ácido arilborônico ou iodeto de arila reagem com uma cetona insaturada na presença de uma base e um catalisador de paládio (Wu *et al.*, 2010).

A síntese de chalconas também pode ser realizada através da acilação Friedel-Crafts com cloreto de cinamoíla, um éter aromático na presença de um ácido de Lewis, como o tricloreto de alumínio, como catalisador (Zhuang *et al.*, 2017).

A reação de Wittig também é uma alternativa para a síntese de chalconas. Inicialmente, a reação de Wittig foi realizada com trifenilbenzoilmetileno fosforano e benzaldeído, porém, o tempo de reação era longo. Estudos posteriores indicaram que a irradiação de micro-ondas poderia aumentar significativamente a velocidade da reação (Xu *et al.*, 1995).

Esquema 2 - Métodos de sínteses para obtenção de chalconas



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Em resumo, as reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura, Heck-Mizoroki, Sonogashira, acilação de Friedal-Crafts e reação de Wittig, embora produzam derivados de chalcona úteis na química sintética e farmacêutica, podem não ser ambientalmente amigáveis devido ao uso de reagentes e solventes prejudiciais. Em contrapartida, a síntese de chalconas por meio da condensação de Claisen-Schmidt pode seguir os princípios da Química Verde, permitindo o desenvolvimento de novos compostos diminuindo os impactos ambientais.

A abordagem dos princípios de Química Verde propõe a continuidade do desenvolvimento científico, tecnológico e social, com o objetivo de reduzir os impactos ambientais. Para isso, é essencial aprimorar os processos químicos, minimizando a geração de resíduos e efluentes tóxicos, diminuir o uso de solventes prejudiciais e evitar desperdícios de energia, entre outras práticas sustentáveis (Carlos; Echevarria, 2024).

Assim, é possível sintetizar as chalconas de forma estratégica utilizando condensação de Claisen-Schmidt através de reações assistidas por micro-ondas, irradiação ultrassônica e moagem. Essas técnicas são consideradas ecoamigáveis, pois reduzem significativamente o tempo reacional, evitando o desperdício de energia e a necessidade de solventes.

Atualmente, a técnica de irradiação de micro-ondas é amplamente utilizada na síntese orgânica, sendo reconhecida por suas vantagens em relação a métodos convencionais. Este método permite reduzir o tempo de reação, a formação de subprodutos, a evaporação de solventes e, o mais importante, aumenta os rendimentos (Rammohan *et al.*, 2020).

A irradiação ultrassônica, assim como a síntese assistida por micro-ondas, é uma técnica ecologicamente vantajosa devido ao curto tempo de reação e alta eficiência. O princípio por trás dessa técnica envolve a ativação de locais catalíticos por ondas ultrassônicas, aumentando o estado vibracional das moléculas e acelerando as reações químicas (Rammohan *et al.*, 2020; Tran *et al.*, 2015).

Na mecanoquímica, técnica que utiliza a moagem no processo, a reação química é promovida pela absorção direta de energia mecânica. Essa técnica oferece uma alternativa para a síntese de chalconas sem a necessidade de solventes, além de reduzir o tempo de reação. Vários estudos já demonstraram a preparação de chalconas moendo misturas de acetofenonas, aldeídos e catalisadores apropriados em um almofariz (Campos *et al.*, 2019). A Tabela 1 apresenta as condições reacionais para sínteses de chalconas obtidas através da condensação de Claisen-Schmidt, utilizando métodos de síntese ecoamigáveis.

Tabela 1 - Métodos ecoamigáveis de síntese de chalconas via condensação de Claisen-Schmidt

Catalisador	Solvente	Condições/Reações	Referências
KOH	-		Ashok <i>et al.</i> , 2016
CaO	-		Kulkarni, 2015
KOH	Etanol		Polo <i>et al.</i> , 2019
(KSF)*	-		Chtourou <i>et al.</i> , 2010
NaOH	-		Rateb <i>et al.</i> , 2009
KOH	-		Arslan <i>et al.</i> , 2016

\* Montmorilonita ácida comercial.

De acordo com os dados da Tabela 1, dois estudos, um conduzido por Ashok *et al.* (2016) e outro por Kulkarni (2015), descreveram a síntese de chalconas utilizando KOH e CaO em pó como meios básicos, sem a necessidade de solventes, além disso foi usados equipamentos de micro-ondas de laboratório. Os produtos foram obtidos com rendimentos elevados e em tempos de reação bastante reduzidos. Além disso, Chtourou *et al.* (2010) e Polo *et al.* (2019) descreveram métodos eficientes para a síntese de chalconas. Enquanto o primeiro grupo utilizou argila ácida e irradiação ultrassônica para obter rendimentos de 80% a 96%, o segundo grupo utilizou KOH, temperatura ambiente e irradiação ultrassônica para alcançar rendimentos entre 53% e 92% em um tempo reacional reduzido de 5 a 10 minutos. Finalmente, em um estudo anterior, Rateb *et al.* (2009) demonstraram a síntese simplificada de chalconas sem o uso de solventes, por meio da moagem dos reagentes a temperatura ambiente e utilizando NaOH como meio básico. Os rendimentos obtidos variaram entre 48%

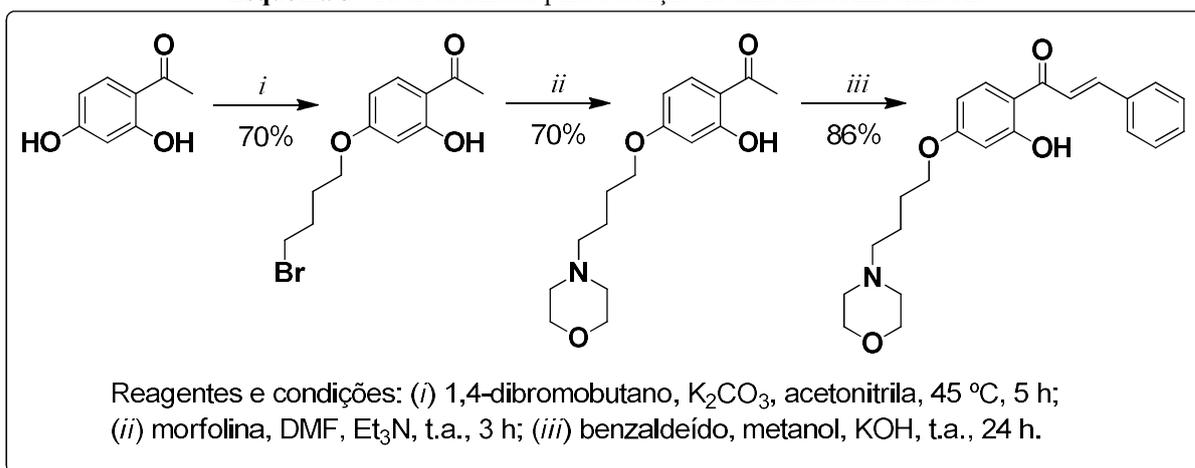
e 96%, com um tempo de reação reduzido de 5 a 10 minutos. Em uma abordagem semelhante, Arslan *et al.* (2016) conseguiram preparar uma nova série de bischalconas com bons rendimentos entre 60% e 88% utilizando o método de moagem.

### 2.2.1 Reação de alquilação de hidroxichalconas

Sob uma perspectiva mecanística, as reações de alquilação que ocorrem por meio das reações de substituição nucleofílica de segunda ordem ( $S_N2$ ) são consideradas simples e clássicas na química orgânica. Nesse processo, o nucleófilo substitui um haleto ou outro grupo de saída com inversão de configuração no grupo alquilante. Alguns fatores cruciais para a eficiência da alquilação incluem a forma como o nucleófilo é gerado, o impacto das condições de reação na estrutura e reatividade do nucleófilo, assim como a regio- e estereosseletividade da reação de alquilação. Essa reação pode ser utilizada em diversos compostos, como cetonas, ésteres e amidas, e, neste contexto, destaca-se a alquilação de hidroxichalconas.

Andrade (2018) realizou a síntese de uma morfolinochalcona através da condensação de Claisen-Schmidt entre benzaldeído e resoacetofenona monoalquilada. A resoacetofenona foi preparada anteriormente por meio da *O*-alquilação seletiva da resacetofenona com 1,4-dibromobutano, conforme mostrado no Esquema 3.

Esquema 3 - Rota de síntese para obtenção de uma morfolinochalcona

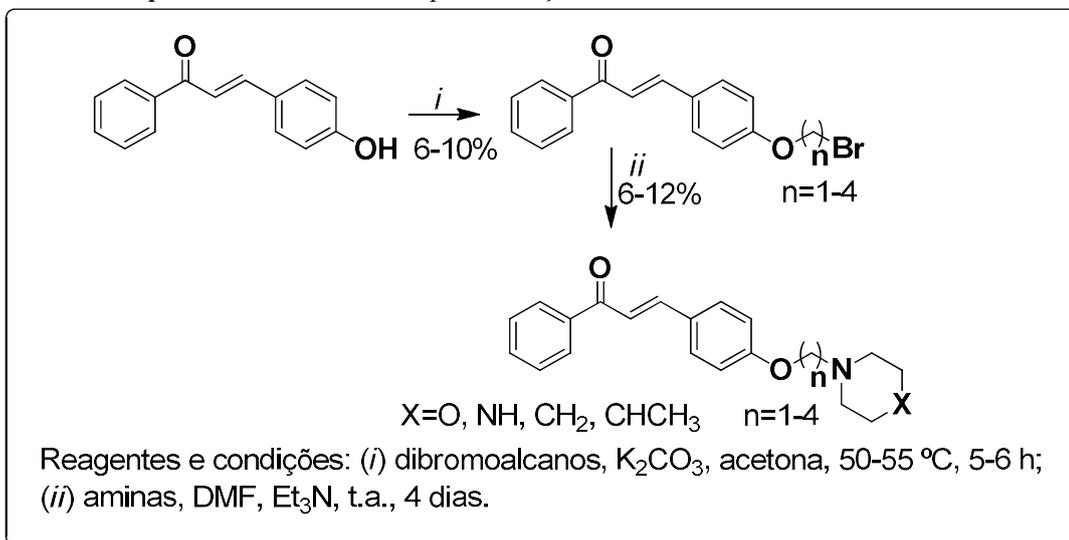


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Compostos derivados de chalconas foram obtidos a partir da reação de alquilação entre (*E*)-4-hidroxichalcona com dibromoalcanos, formando (*E*)-4-bromoalcoxichalconas. Após, estes compostos foram tratados com piperidina, 4-metilpiperidina, morfolina e piperazina para

obtenção dos compostos finais (*E*)-4-aminoalcoxichalconas (Esquema 4) (Nowakowska *et al.*, 2008).

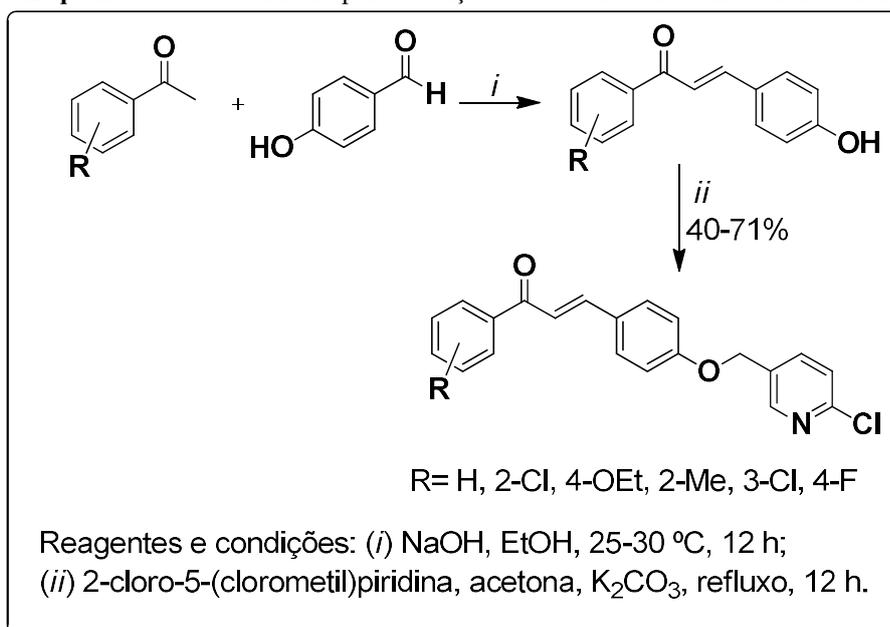
**Esquema 4** - Rota de síntese para obtenção dos derivados de 4-hidroxichalconas



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Conforme mostrado no Esquema 5, as 4-hidroxichalconas substituídas foram sintetizadas através da condensação aldólica de Claisen–Schmidt entre as acetofenonas substituídas e 4'-hidroxibenzaldeído, formando produtos com bons rendimentos. Em seguida, estas chalconas foram alquiladas com 2-cloro-5-(clorometil)piridina, gerando produtos com bons rendimentos (Chen *et al.*, 2015).

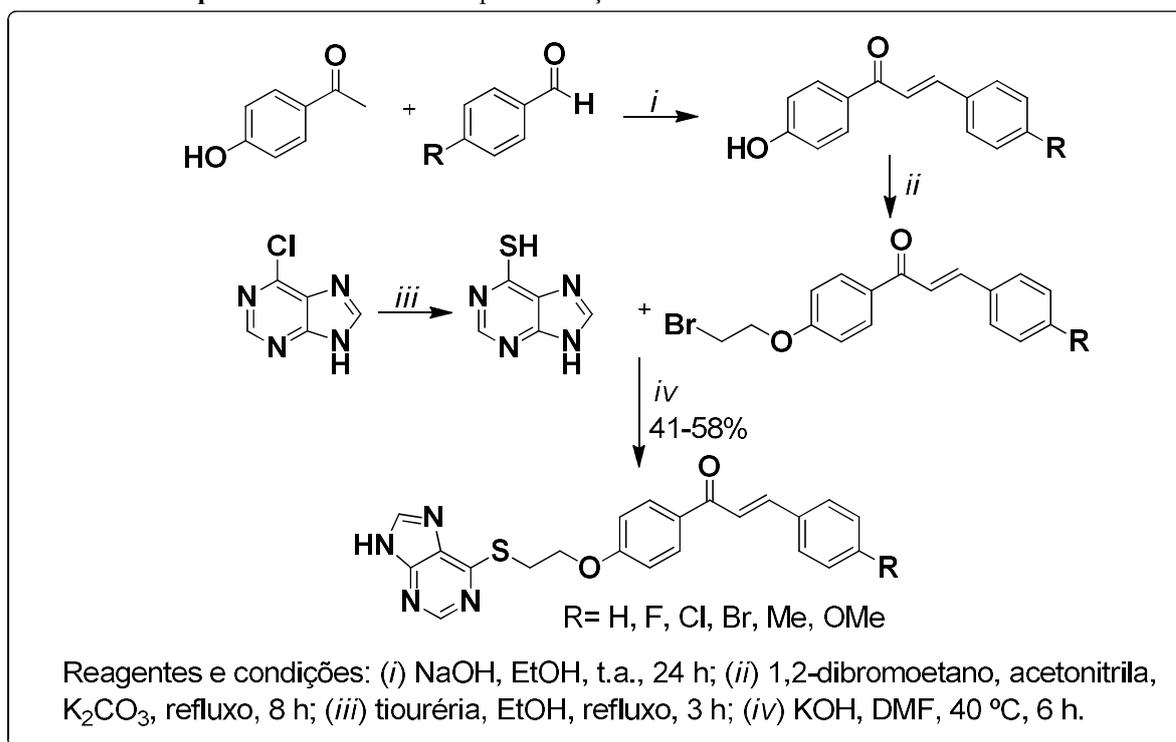
**Esquema 5** - Rota de síntese para obtenção dos derivados de 4-hidroxichalconas



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

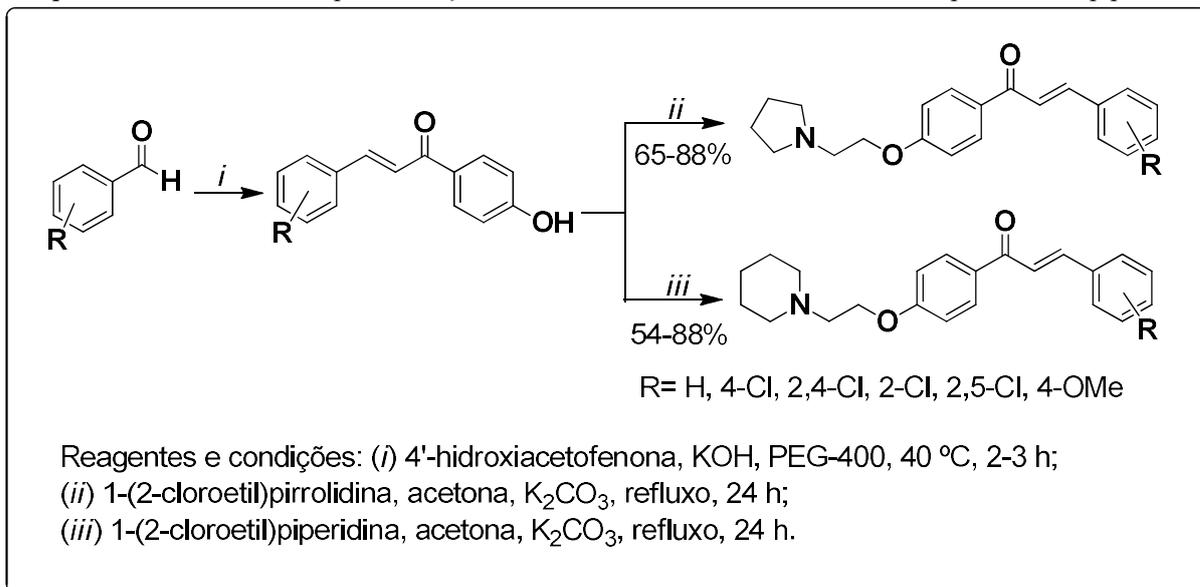
Fu e colaboradores (2020) sintetizaram uma série de compostos derivados de chalconas. Inicialmente, foram preparadas 4'-hidroxichalconas substituídas através da reação de condensação de benzaldeídos substituídos com a 4'-hidroxiacetofenona na presença de hidróxido de sódio. Em seguida, as 4'-hidroxichalconas foram alquiladas com 1,2-dibromoetano. Depois, a 6-cloro-9*H*-purina foi tratada com tiouréia, formando um intermediário 9*H*-purina-6-tiol. Posteriormente, este intermediário foi alquilado com as chalconas intermediárias obtidas anteriormente (Esquema 6).

**Esquema 6** - Rota de síntese para obtenção dos derivados de 4'-hidroxichalconas



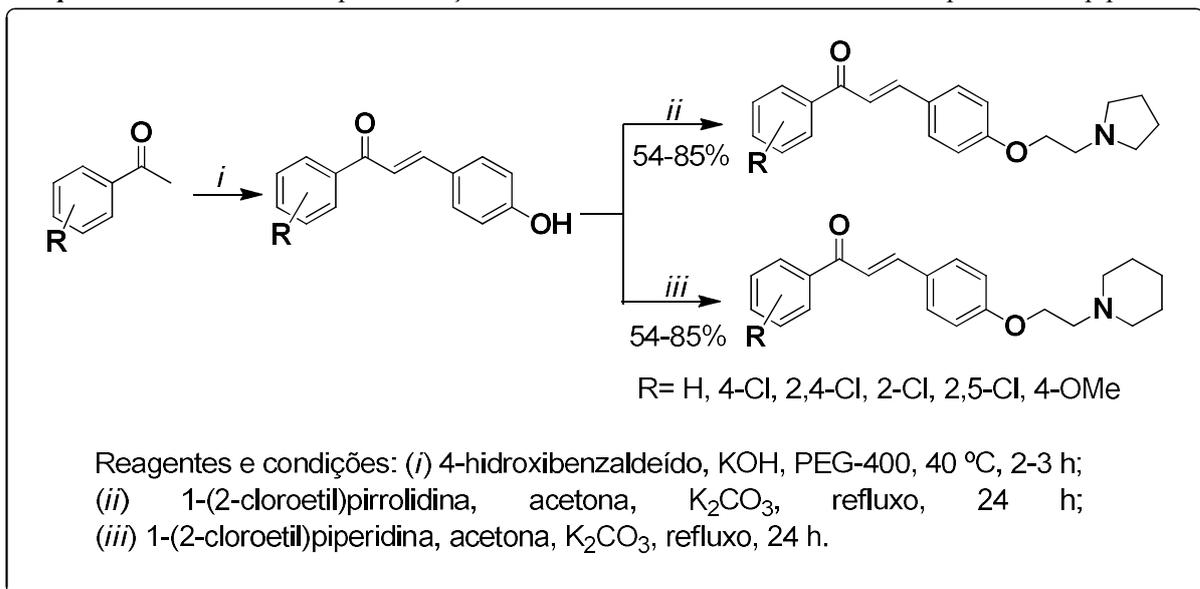
Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Mokale e colaboradores (2015) sintetizaram compostos derivados de 4'-hidroxichalconas com pirrolidina e piperidina. Conforme mostrado no Esquema 7, as 4'-hidroxichalconas substituídas foram sintetizadas através da condensação aldólica de Claisen-Schmidt entre o benzaldeídos substituídos e 4'-hidroxiacetofenona na presença de hidróxido de potássio em polietilenoglicol, formando produtos com bons rendimentos. Em seguida, estas 4'-hidroxichalconas foram alquiladas com pirrolidina e piperidina.

**Esquema 7** - Rota de síntese para obtenção dos derivados de 4'-hidroxichalconas com pirrolidina e piperidina

Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Os pesquisadores também realizaram a síntese de compostos derivados de 4-hidroxichalconas com pirrolidina e piperidina no mesmo estudo. A partir da condensação aldólica de Claisen-Schmidt entre o 4-hidroxibenzaldeído e acetofenonas substituídas na presença de hidróxido de potássio em polietilenoglicol, foram obtidos os produtos desejados com rendimentos satisfatórios. Posteriormente, as 4-hidroxichalconas foram alquiladas com pirrolidina e piperidina, conforme representado no Esquema 8.

**Esquema 8** - Rota de síntese para obtenção dos derivados de 4-hidroxichalconas com pirrolidina e piperidina

Fonte: elaborado pelo autor (2024)

### 2.3 Aplicações farmacológicas de chalconas

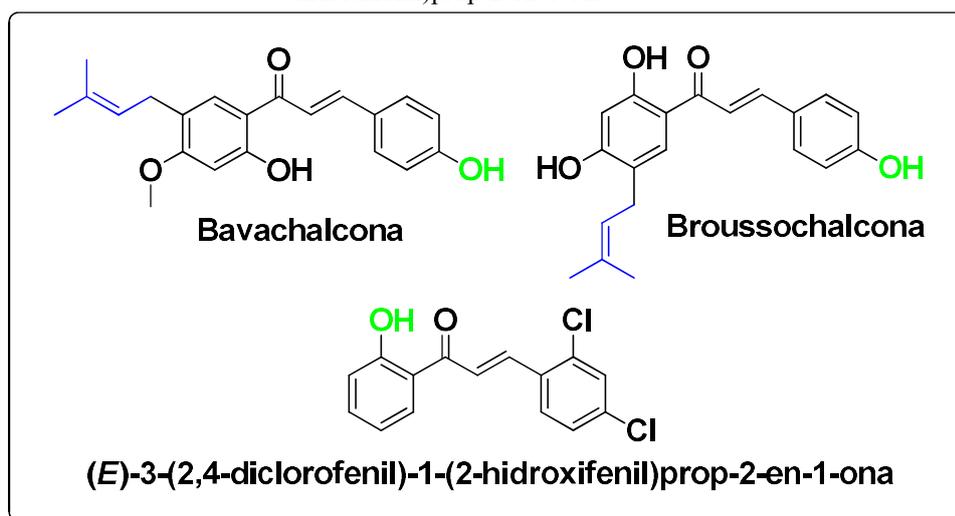
Como já mencionado anteriormente, as chalconas têm sido amplamente estudadas em aplicações farmacológicas, devido ao amplo espectro de atividades biológicas com relevância farmacêuticas, incluindo o tratamento de infecções microbianas e aplicações fotoprotetoras/dermatológicas (Shalaby *et al.*, 2023).

### 2.3.1 Atividade antimicrobiana de chalconas e derivados

A presença de uma função cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada em chalconas pode favorecer a interação com os sítios ativos das proteínas, o que por sua vez influencia a atividade antimicrobiana. Essas interações podem ser modificadas de acordo com o tipo e posição dos substituintes existentes nos anéis aromáticos (Gaonkar; Vignesh, 2017). Neste tópico, serão discutidas algumas moléculas derivadas de hidroxichalconas com potencial antimicrobiano.

As hidroxichalconas de grande importância, bavachalcona e brousochalcona, são derivadas da natureza e encontradas nas plantas *Psoralea corylifolia* e *Angelica keiskei*. Estas substâncias são reconhecidas por suas propriedades antibacterianas conforme relatado em estudos anteriores (Rammohan *et al.*, 2020, Sugamoto *et al.*, 2011) (Figura 8). Uma relevante hidroxichalcona, a (*E*)-3-(2,4-diclorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona sintetizada por Rocha *et al.* (2022) demonstrou atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* (Figura 8).

**Figura 8** - Representação estrutural da bavachalcona, brousochalcona e (*E*)-3-(2,4-diclorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona



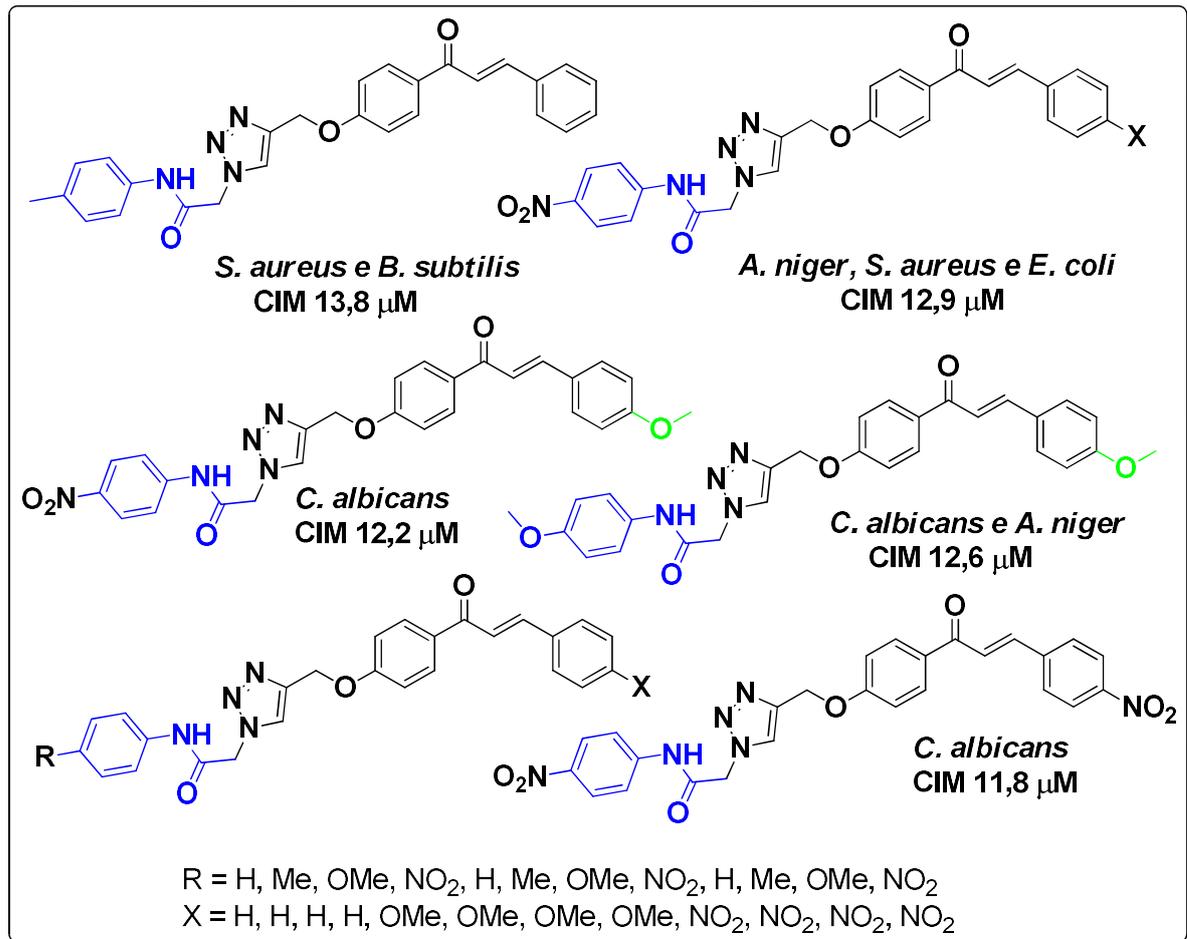
Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Adicionalmente, foi comprovado que o composto (*E*)-3-(2,4-diclorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona possui a capacidade de reverter a resistência da bomba de efluxo em bactérias *S. aureus* 1199B e *S. aureus* K2068. Além disso, por meio de estudos de docking

molecular, os pesquisadores compararam a interação da chalcona com a bomba de efluxo com o substrato brometo de etídio (*EtBr*), conhecido por se ligar a essa proteína, e observaram que a chalcona apresenta uma interação semelhante ao *EtBr*.

Sharma *et al.* (2022) descreveram a síntese de derivados de chalconas ligados a porção 1,2,3-triazol com acetanilidas e avaliaram sua atividade antimicrobiana (Figura 9).

**Figura 9** - Representação estrutural dos derivados de chalconas ligadas com 1,2,3-triazol e acetanilidas



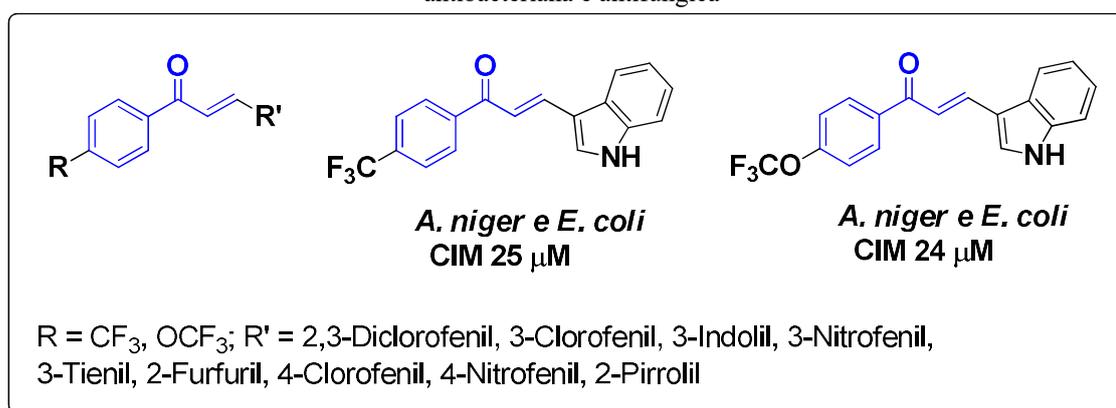
Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Entre os compostos testados, o que apresentava os substituintes R=4-Me e X=H mostrou maior atividade contra *S. aureus* e *Bacillus subtilis*, com uma CIM de 13,8  $\mu\text{M}$ . Já o composto com substituintes R=4-NO<sub>2</sub> e X=H foi eficaz contra *Aspergillus niger*, *S. aureus* e *Escherichia coli*, com CIM de 12,9  $\mu\text{M}$  e controle amoxicilina com uma CIM 17,1  $\mu\text{M}$ . Por fim, o composto com R=4-OMe e X=4-OMe apresentou maior atividade contra *Candida albicans* e *A. niger*, com uma CIM de 12,6  $\mu\text{M}$  e controle fluconazol com uma CIM 20,4  $\mu\text{M}$ . Em resumo, os compostos nitrados e metoxilados desta série de derivados de 4'-hidroxichalconas têm uma melhor eficácia antimicrobiana. Além disso, os híbridos triazólicos

mostraram valores mais baixos de CIM (28,5-11,8  $\mu\text{M}$ ) do que os alcinos terminais ligados à chalcona (855-163  $\mu\text{M}$ ), destacando a importância da combinação das partes farmacofóricas.

Lagu e colaboradores (2020) sintetizaram uma série de compostos baseados em chalconas que exibiram atividades contra espécies de fungos (*C. albicans*, *A. niger*), com CIM entre 24-50  $\mu\text{M}$ , e contra espécies de bactérias Gram-positiva (*S. aureus* e *B. subtilis*) e Gram-negativa (*E. coli* e *Proteus vulgaris*), com CIM entre 24-101  $\mu\text{M}$  (Figura 10).

**Figura 10** - Compostos derivados de trifluormetilchalconas e trifluormetoxichalconas com atividades antibacteriana e antifúngica

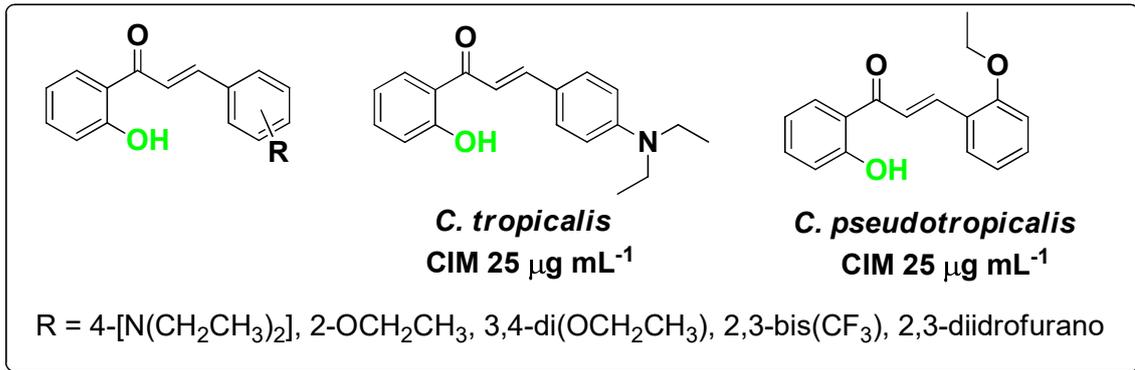


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Dentre os compostos avaliados, as chalconas com os substituintes R =  $\text{CF}_3$  e R' = 3-indoil (MIC = 25  $\mu\text{M}$ ) e R =  $\text{OCF}_3$  e R' = 3-indoil (MIC = 24  $\mu\text{M}$ ) apresentaram uma menor Concentração Mínima Inibitória (MIC) em comparação com os medicamentos padrão benzilpenicilina (MIC = 191  $\mu\text{M}$ ) e fluconazol (MIC = 26  $\mu\text{M}$ ) contra as cepas bacterianas (*E. coli*) e fúngicas (*A. niger*) testadas. Além disso, esses compostos mostraram resultados consistentes com os valores da zona de inibição (ZOI) observados no teste de halo de inibição.

Amole e colaboradores (2018) devotaram esforços na síntese de uma série de uma série de compostos derivados de chalconas, a qual apresentou atividade contra espécies de fungos (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis* e *C. pseudotropicalis*), com CIM entre 25-50  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (Figura 11).

**Figura 11** - Compostos derivados de chalconas com atividade antifúngica

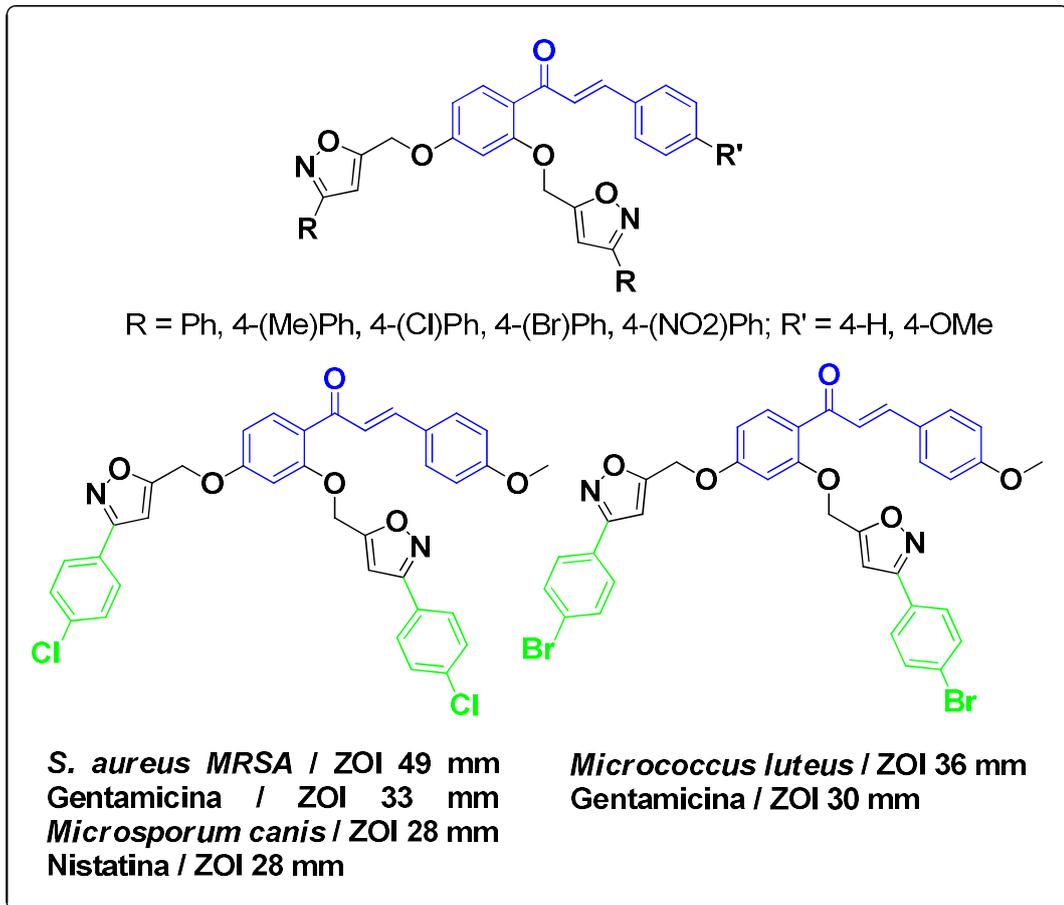


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Resumindo, o composto contendo o substituinte 4-dietilamino demonstrou uma atividade antifúngica superior em comparação com os demais compostos testados, com uma CIM de 25  $\mu\text{g mL}^{-1}$  contra a cepa *C. Tropicalis* superando o controle fluconazol.

Sunitha e colaboradores (2018) sintetizaram uma série de compostos derivados de chalconas com oxazol, a qual apresentou atividade antimicrobiana (Figura 12).

**Figura 12** - Compostos derivados de chalconas com oxazol com atividades antibacteriana e antifúngica



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

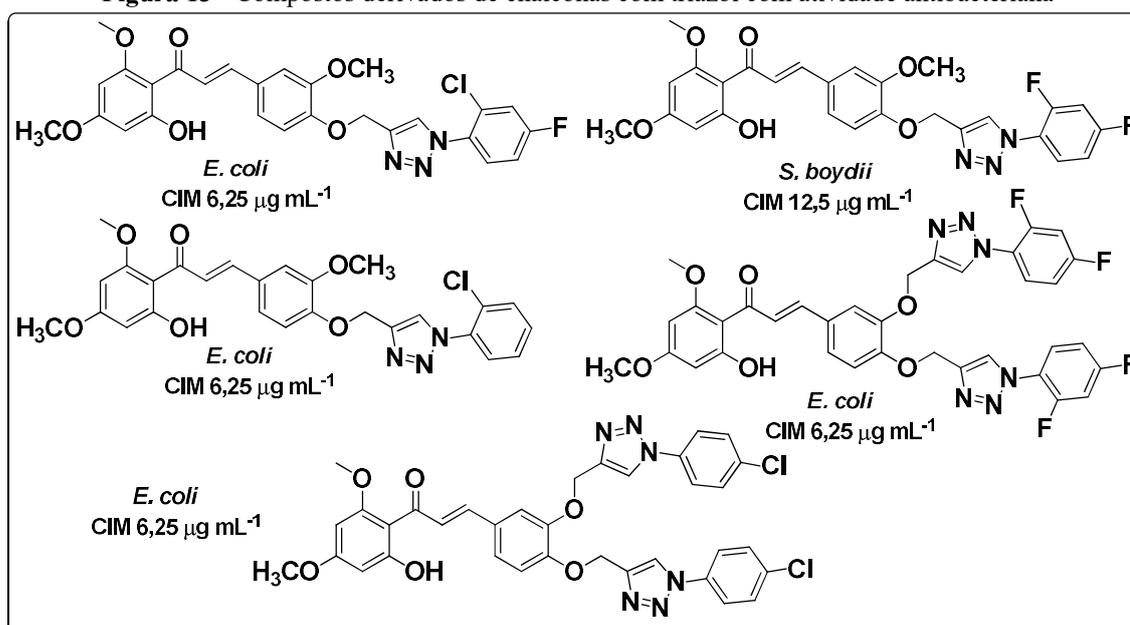
Os compostos testados apresentaram uma significativa inibição das quatro cepas bacterianas Gram-positiva (*Micrococcus luteus*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *B. cereus*) e Gram-negativa (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*) em comparação com a gentamicina. Entre os compostos analisados, o que possuía o substituinte R = 4-Cl no anel aromático na parte isoxazol demonstrou alta atividade contra *S. aureus* MRSA, com um diâmetro de inibição de 49 mm a uma concentração de  $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ , acima do controle de gentamicina com 33 mm. Já o produto com o substituinte R = 4-Br no anel aromático na parte isoxazol foi altamente eficaz contra *M. luteus*, com um diâmetro de inibição de 36 mm a  $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ , superando o controle de gentamicina com 30 mm.

Na avaliação da atividade antifúngica contra cepas de *Microsporium canis*, *M. gypseum* e *Epidermophyton floccosum*, o composto mais eficaz foi aquele com o substituinte R = 4-Cl no anel aromático na parte isoxazol. Este composto demonstrou alta atividade em uma concentração de  $100 \mu\text{g mL}^{-1}$  contra *M. canis*, com uma ZOI de 28 mm, igual ao controle nistatina.

Os resultados mostraram que ter átomos eletroretiradores (Br ou Cl) no anel aromático da porção isoxazol pode aumentar de forma mais significativa a atividade antibacteriana em comparação com o grupo eletrotroador ( $\text{CH}_3$ ).

Yadav e colaboradores (2019) apresentaram uma série de derivados de triazol com chalconas com boa atividade antibacteriana (*E. coli*, *S. aureus* e *S. boydii*), com CIM entre  $6,25 - 12,5 \mu\text{g mL}^{-1}$  e controle ciprofloxacina (CIM de  $6,25 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) (Figura 13).

**Figura 13** - Compostos derivados de chalconas com triazol com atividade antibacteriana



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Os compostos com os substituintes 2-cloro e 2-cloro-4-fluor, respectivamente, presentes no anel aromático ligado à parte 1,2,3-triazol ligado a chalcona, apresentou atividade antibacteriana mais significativa do que o composto com o substituinte 2,4-difluor, evidenciando o protagonismo do cloro na atividade antibacteriana do presente estudo.

Em resumo, ao analisar os resultados da atividade antimicrobiana dos derivados de chalconas nesta seção, pode-se observar que os compostos que possuem grupos eletroretiradores halogenados, como cloro, flúor e bromo, individualmente ou em combinação, apresentam fortes efeitos na atividade antimicrobiana.

### 2.3.2 Aplicações fotoprotetoras de chalconas

De acordo com a Anvisa (2022) a radiação ultravioleta é classificada em três regiões: UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) e UVC (200-290 nm). Enquanto os raios UVC são absorvidos pela camada de ozônio e não alcançam a superfície terrestre, os raios UVA e UVB podem causar danos à pele. A radiação UVB pode causar eritema e bolhas, além de promover a formação de manchas na pele, enquanto a radiação UVA possui capacidade de penetrar na derme e danificar as fibras elásticas, levando à vermelhidão, fotossensibilidade e fototoxicidade (Battie *et al.*, 2014; Engel *et al.*, 2007). Adicionalmente, a exposição prolongada ao sol aumenta a probabilidade de desenvolvimento de três tipos de câncer de pele: melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular, como foi relatado por Geoffrey *et al.* (2019).

Assim, é fundamental a utilização de filtros solares para proteção contra os efeitos nocivos da radiação solar. Por isso, diversas opções estão disponíveis no mercado há muitos anos. Os protetores solares comerciais podem ser classificados em compostos orgânicos e inorgânicos. Os compostos inorgânicos, como o dióxido de titânio e óxido de zinco, agem refletindo e dispersando os raios UV. Contudo, a utilização destes minerais é restrita devido às suas propriedades refletivas, que podem resultar em brilho excessivo e aspecto esbranquiçado, o que restringe sua aplicação apenas em formulas devido à baixa aceitação estética (Geoffrey *et al.*, 2019).

Por outro lado, os extratos de plantas possuem uma fotoproteção menos eficaz devido à baixa concentração dos compostos extraídos. Os filtros solares orgânicos sintéticos são classificados em várias categorias, dependendo da faixa de radiação ultravioleta que eles absorvem. Os filtros UVB incluem substâncias como PABA, octisalato, homosalato, octinoxato, entre outros. Já os filtros UVA são compostos por benzofenonas, oxibenzona, avobenzona, entre outros. Alguns filtros orgânicos de amplo espectro cobrem tanto UVA

quanto UVB e são amplamente utilizados, mas ainda necessitam de melhorias em sua eficácia como protetores solares (Geoffrey *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2021).

Basicamente, a fotoproteção é alcançada quando os compostos absorvem a radiação ultravioleta e são excitadas do estado fundamental, passando por vários processos de relaxamento não radiativos para liberar energia e retornar ao estado inicial, completando o ciclo fotoquímico e garantindo a fotoproteção (Wu *et al.*, 2021). No entanto, a maioria dos compostos presentes em filtros solares segue um caminho de relaxamento de canal único, ou seja, possui apenas uma via de relaxamento energético, o que resulta em baixa eficiência do filtro solar, segundo estudo de Luo *et al.* (2017).

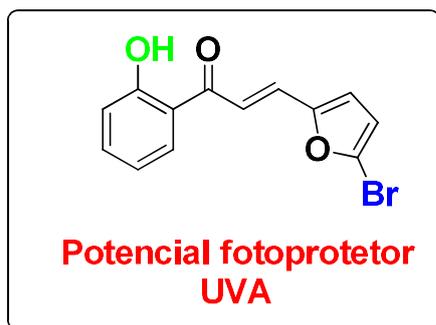
Além disso, muitos compostos sintéticos atualmente utilizados apresentam potencial toxicidade para seres humanos e organismos aquáticos. Um exemplo é a benzofenona-3 (BP-3), uma cetona aromática amplamente utilizada em formulações de filtros solares, que é liberada no Brasil pela Anvisa (2022) RDC N° 600. Um estudo conduzido por Mustieles e colaboradores (2023) analisou 1.635 títulos e resumos e 254 referências sobre os efeitos do filtro solar BP-3 no corpo humano. Constatou-se que as concentrações internas máximas de BP-3 podem causar efeitos adversos à saúde, como desregulação endócrina e riscos reprodutivos em roedores e humanos. Nesse sentido, é importante desenvolver novas moléculas que sejam mais eficientes em fotoproteção e menos tóxicas.

As chalconas têm sido destacadas por seu grande potencial na área da dermatologia, sendo estudadas para o tratamento de diversos problemas de pele como inflamação, acne, dermatite seborreica, caspa e psoríase. Essas substâncias são consideradas opções promissoras para o tratamento desses distúrbios devido à sua capacidade de reduzir a inflamação, regular a produção de sebo e controlar o crescimento de bactérias prejudiciais (Shalaby *et al.*, 2023). Além disso, as chalconas também têm sido estudadas para aplicação na proteção solar, embora investigações adicionais sejam necessárias para avaliar sua eficácia e segurança nesse contexto.

A licochalcona A (Figura 7) é um exemplo de aplicação na área de proteção solar, conhecida por sua capacidade de proteger a pele contra danos celulares provocados pela radiação UV. Este composto neutraliza radicais livres, prevenindo o envelhecimento precoce da pele e o desenvolvimento de câncer de pele (Mann *et al.*, 2020). Devido às suas propriedades antioxidantes, a licochalcona A é um aditivo valioso em protetores solares.

Um novo exemplo de chalcona promissora para proteção UVA, denominada (*E*)-3-(5-bromofuran-2-il)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (FPPO-HBr) (Figura 14), foi descrito como uma alternativa às moléculas de filtro solar tradicionais (Wu *et al.*, 2021).

**Figura 14** - Estrutura da (E)-3-(5-bromofuran-2-il)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona com potencial proteção solar UVA



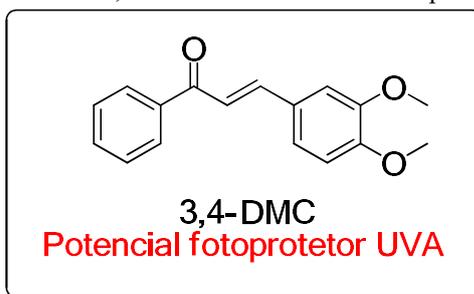
Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Essa substância é uma alternativa promissora em relação às moléculas convencionais que possuem apenas uma via de relaxamento energético e, conseqüentemente, não proporcionam proteção adequada contra a luz UVA. O composto exibe uma absorção intensa e ampla na região UVA, variando de 310 a 450 nm. Quando solubilizado em etilenoglicol, um solvente polar, o pico de absorção desloca-se para o vermelho em cerca de 20 nm em relação ao cicloexano. Isso sugere que a mudança observada em diferentes solventes pode ser aproveitada em formulações para ajustar a proteção em diversas faixas de comprimentos de onda.

Após ser excitado por luz UV, o composto FPPO-HBr sofre decaimento principalmente por meio de transferência intramolecular de prótons em estado excitado (ESIPT) e torção da conformação. Isso justifica o decaimento por mais de uma via de relaxamento. Além disso, o composto demonstrou alta fotoestabilidade, o que pode abrir novas possibilidades na síntese e compreensão de mecanismos de moléculas para protetores solares.

Na avaliação realizada por Fatmasari *et al.* (2021), foi observado que a 3,4-dimetoxichalcona (3,4-DMC) (Figura 15) possui uma alta eficácia como fotoprotetor contra os raios UVA.

**Figura 15** - Estrutura da 3,4-dimetoxichalcona com ultraproteção UVA

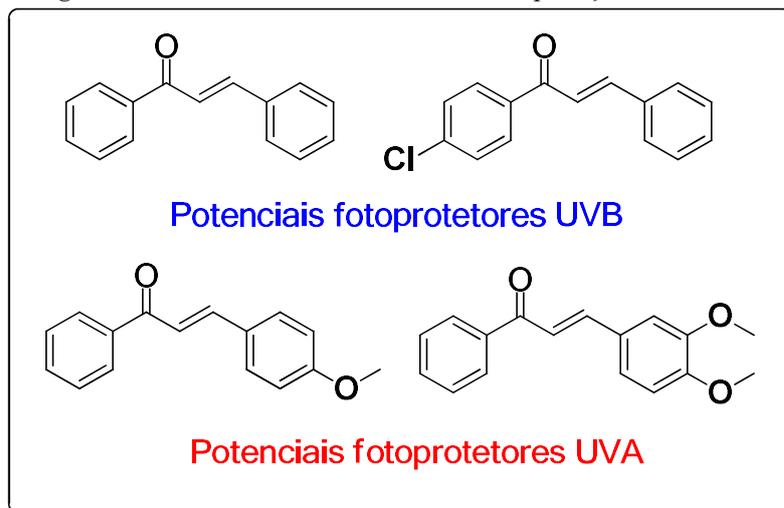


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Além disso, o composto 3,4-DMC demonstrou-se que o composto possui boa fotoestabilidade e baixa toxicidade em testes *in vivo*, sugerindo um potencial para ser utilizado como agente de proteção UVA.

Jumina e colaboradores (2019) desenvolveram quatro chalconas (Figura 16) e testaram sua eficácia como agentes fotoprotetores.

**Figura 16** - Estruturas das chalconas com fotoproteção UVA e UVB

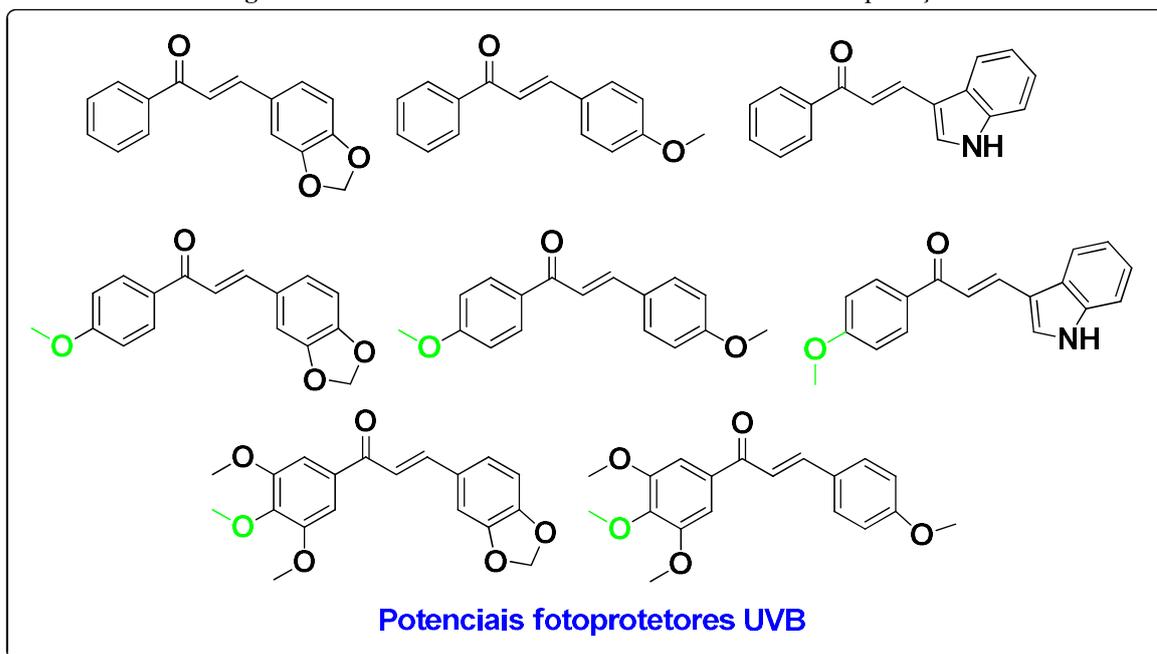


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Os compostos sem substituição no anel B da porção cinamoíla mostraram absorção na faixa do UVB. Já os compostos com substituintes 4-OMe e 3,4-OMe, que são eletrodadores, na porção cinamoíla, apresentaram absorção deslocada para o vermelho na faixa do UVA. Além disso, esses dois compostos demonstraram melhor fotoestabilidade. Os resultados dos estudos sugerem que a combinação dessas chalconas pode ser incorporada em um protetor solar de amplo espectro para proteger a pele contra os raios UVB e UVA.

Wijayanti e colaboradores sintetizaram oito novas chalconas (Figura 17) e realizaram a atividade fotoprotetora.

**Figura 17** - Estruturas dos derivados de chalconas com fotoproteção



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Os compostos foram identificados como promissores para serem utilizados como agentes de proteção solar, devido à baixa toxicidade dos derivados de chalcona para células fibroblásticas humanas normais. Além disso, estudos indicam que a presença de mais substituições de metoxila nas chalconas resulta em mudança para um comprimento de onda maior, sugerindo que o grupo metoxila eletrodoador atua estabilizando a deslocalização de elétrons na estrutura da chalcona.

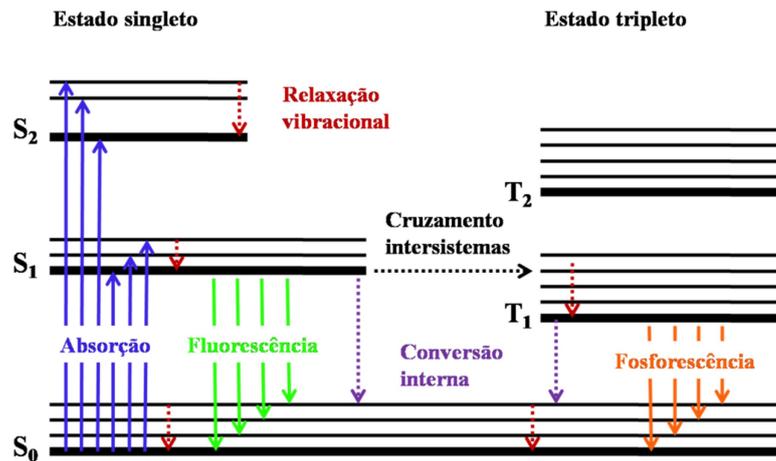
## 2.4 Fotoluminescência

A emissão de luz, conhecida como luminescência, há muito tempo intriga a humanidade. Desde as antigas fogueiras e lanternas até as modernas lâmpadas incandescentes, materiais fluorescentes e diodos emissores de luz, a iluminação tem tido um impacto significativo no aumento dos padrões de vida. A luminescência ocorre quando um material é eletronicamente excitado e emite fótons de luz.

Há diversas categorias de luminescência, relacionadas ao modo de excitação. Por exemplo, a fotoluminescência ocorre quando certos átomos ou moléculas (conhecidos como fluoróforos) absorvem fótons de um determinado comprimento de onda, levando um elétron do orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) para um orbital não ocupado de menor energia (LUMO). Quando esse elétron retorna ao estado fundamental, após um breve intervalo de tempo, ele libera energia na forma de luz em um comprimento de onda maior.

A fotoluminescência se divide em fluorescência e fosforescência, dependendo do estado excitado (Lakowicz, 2006; Pastrello, 2021). Um método comum para visualizar os processos envolvidos na absorção e emissão de luz é por meio do diagrama de Jablonski, também chamado de diagrama de Perrin-Jablonski (Figura 18).

**Figura 18** - Diagrama de Perrin-Jablonski simplificado



Fonte: adaptado de Lakowicz, (2006)

A partir da leitura do diagrama de Jablonski é possível observar que, os estados eletrônicos S<sub>0</sub>, S<sub>1</sub> e S<sub>2</sub> (linhas mais grossas) representam os estados singletos, enquanto que, as linhas mais finas representam os estados vibracionais de cada estado eletrônico. Sendo que, S<sub>0</sub> corresponde ao estado fundamental, S<sub>1</sub> ao primeiro estado excitado e S<sub>2</sub> ao segundo estado excitado. T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub> correspondem aos estados tripletos e as setas verticais às transições eletrônicas e aos processos de decaimentos radiativos (fluorescência e fosforescência) e não radiativos (relaxação vibracional, conversão interna e cruzamento intersistema) (Lakowicz, 2006).

O processo de emissão de fluorescência começa quando um fluoróforo é excitado, um elétron que está no estado S<sub>0</sub> com spin oposto é promovido para um estado excitado S<sub>1</sub> mantendo a mesma orientação de spin (oposto) e multiplicidade (regra de Hund). Esse tipo de transição é conhecido como singleto-singleto e ocorre em cerca de 10<sup>-15</sup> s, é um tempo muito curto para que os núcleos se movam, ou seja, permanecem estacionários (princípio de Franck-Condon). O decaimento do estado singlete se inicia com uma conversão interna de energia não radiativa (não emite luz) entre dois estados eletrônicos de mesma multiplicidade de spin (oposto), em cerca de 10<sup>-12</sup> s. O processo é seguido por uma relaxação vibracional. A emissão de fluorescência ocorre posterior à conversão de energia interna, através do retorno eletrônico

permitido (mesma orientação de spin) do estado excitado  $S_1$  para o estado fundamental  $S_0$ , com tempo de vida de cerca de  $10^{-9}$  s (Lakowicz, 2006).

Para o processo de fosforescência, ocorre um tipo de transição rara, do estado singleto  $S_1$  ao estado tripleto  $T_1$ , através do cruzamento intersistemas. Nessa transição o elétron no estado excitado muda a orientação do seu spin (paralelo), tornando-se proibida segundo a regra de Hund. O decaimento do estado tripleto  $T_1$  ao estado fundamental  $S_0$  produz a emissão de fóton ( $10^3$  a  $10^0$  s) e é chamado de fosforescência (Lakowicz, 2006).

A luminosidade ou fluorescência do fluoróforo pode ser calculada pelo rendimento quântico ( $\Phi_F$ ), que é obtido pela relação entre os fótons emitidos e os absorvidos. Outro fator importante é o deslocamento de Stokes, determinado pela diferença entre os comprimentos de onda dos picos de absorção e emissão da transição eletrônica (Lakowicz, 2006).

A fluorescência em substâncias orgânicas ocorre principalmente em compostos aromáticos que são ricos em elétrons  $\pi$ . Por essa razão, as transições eletrônicas predominantes são do tipo  $\pi$ - $\pi^*$ , exigindo rigidez e coplanaridade no sistema. Entre as substâncias conhecidas como fluoróforos, podemos citar a quinina presente na água tônica, os xantenos fluoresceína e as rodaminas, amplamente utilizadas como corantes (Pastrello, 2021).

Materiais que possuem grupos doadores (D) e aceitadores (A) de elétrons ligados a um sistema rico em elétrons  $\pi$  podem exibir um fenômeno conhecido como transferência intramolecular de cargas no estado excitado *Internal Charge Transfer (ICT, sigla em inglês)*. A maioria desses compostos conjugados são derivados de benzeno, estilbenos, polienos, polifenis, e outros sistemas (Dobkowski *et al.*, 2002; Shkir *et al.*, 2015).

Uma maneira de estudar o efeito *ICT* é analisando a polaridade do solvente. Nesse contexto, é realizado um estudo chamado solvatocromismo, que investiga as alterações nas propriedades ópticas de um corante devido à influência das características do solvente. Esse método envolve a medição dos picos de absorção e emissão de fluorescência em solventes de diferentes polaridades, que são inseridos em modelos matemáticos de solvatocromismo, como a correlação linear de Lippert-Mataga. A mudança na banda de excitação resulta em um aumento no deslocamento de Stokes, indicativo do estado *ICT* (Nakahama *et al.*, 2016).

Mudanças conformacionais no fluoróforo no estado excitado pode provocar uma transferência de carga interna torcida (*TICT, sigla em inglês*) no estado excitado (Dobkowski *et al.*, 2002; Gao *et al.*, 2010) em uma variedade de moléculas orgânicas. Essa característica é um parâmetro importante para estudar a capacidade de certas moléculas em exibir emissão induzida por agregação (*AIE*) ou emissão aprimorada induzida por agregação (*AIEE*),

propriedades que são úteis na fabricação de dispositivos optoeletrônicos e aplicações de bioimagem, conforme destacado por Kagatikar *et al.* (2021).

Nos últimos anos, despertou-se um grande interesse no desenvolvimento de materiais luminescentes responsivos a estímulos, capazes de mudar sua cor de emissão no estado sólido em resposta a fatores externos, como irradiação de luz, vapor ácido/base, tratamento térmico e força mecânica. Esses materiais têm sido amplamente estudados devido às suas potenciais aplicações em interruptores fluorescentes e dispositivos ópticos (Wang *et al.*, 2019). Entre eles, os materiais mecanofluorocrômicos (MFC), que sofrem mudanças físicas em sua morfologia agregada sob estímulos mecânicos, têm se destacado como um tema interessante e desafiador nos últimos anos. Tais materiais são significativos para a pesquisa fundamental de fotoquímica, dispositivos optoeletrônicos, mecanossensores e tintas de segurança. Compostos *AIE*-ativos  $\pi$ -conjugados fluorescentes não planares têm sido considerados como candidatos promissores para a criação de materiais MFC (Zhou *et al.*, 2017).

Nos estudos de materiais fluorescentes, é interessante observar que muitos compostos orgânicos luminosos podem sofrer extinção causada por agregação (*ACQ*, sigla em inglês), resultando em uma fraca ou nula fluorescência no estado sólido, porém, emitindo intensamente em soluções diluídas. Isso pode ser explicado pelas interações moleculares em moléculas planas pequenas e o empilhamento  $\pi$ - $\pi$  de anéis aromáticos, que “desliga” a emissão pela *ACQ*. Por outro lado, alguns cromóforos apresentam emissão através do fenômeno *AIE*, onde emitem de forma eficaz no estado sólido, mas possuem emissão fraca ou extinta em solução (Hong *et al.*, 2009).

## 2.5 Propriedades fluorescentes de chalconas

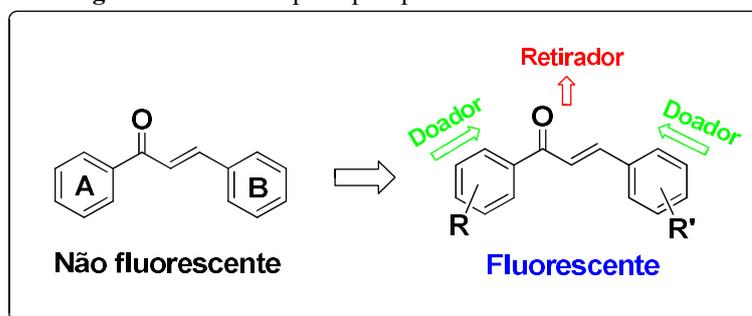
Estudos na área de materiais fluorescentes têm se dedicado às chalconas, compostos que possuem propriedades que possibilitam aplicações diversas, como sondas químicas, dispositivos optoeletrônicos, materiais eletrocromáticos, corantes para área têxtil, sensores e como aditivo em células solares sensibilizadas por corantes e diodos emissores de luz orgânicos (*OLEDs*), entre outros (Sachdeva; Milton, 2020).

Além disso, as chalconas têm se mostrado extremamente úteis no diagnóstico para o desenvolvimento de novos medicamentos. Um exemplo disso são as chalconas fluorescentes, que têm sido utilizadas com sucesso para detectar diferentes doenças através de alterações na cor de emissão em células vivas, proporcionando, assim, novas alternativas para o uso de substâncias não radioativas (Rammohan *et al.*, 2019).

As chalconas possuem um sistema  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado unido por dois anéis aromáticos, o que resulta em um sistema rico em elétrons  $\pi$ -conjugados. Isso proporciona um grande eixo de transferência de cargas elétricas, possibilitando a ocorrência do fenômeno de transferência intramolecular de cargas no estado excitado *ICT* (Shkir *et al.*, 2015). Esses compostos podem exibir propriedades fluorescentes interessantes, como o solvatocromismo.

Segundo Zhuang *et al.* (2017), ao ligar grupos eletrodadores aos anéis A e B de uma chalcona, estes atuam como "empurradores" de elétrons, enquanto o grupo enona eletroretirador funciona como um "puxador" de elétrons, criando um sistema *push-pull* que pode resultar em luminescência (Figura 19).

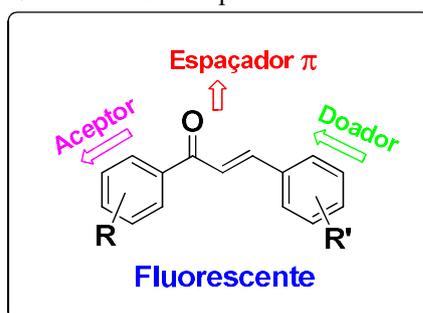
**Figura 19** - Sistema push-pull para chalconas fluorescentes



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

A adição de um grupo doador de elétrons (D) no anel B de uma chalcona e de um grupo eletroretirador denominado de "acceptor" (A) no anel A, juntamente com o grupo enona que atua tanto como eletroretirador quanto como uma "ponte" de elétrons  $\pi$ , resulta em um sistema chamado D- $\pi$ -A (Figura 20). Esse sistema confere às moléculas o fenômeno *ICT* e a propriedade fluorescente. Além disso, a conjugação  $\pi$  estendida proporcionada pelo grupo enona facilita a emissão de comprimentos de onda longos ( $\lambda_{em}$ ) e grandes deslocamentos de Stokes que surgem devido à menor lacuna de banda HOMO-LUMO, tornando-o tais compostos significativos para aplicação em dispositivos fotovoltaicos (Sachdeva; Milton, 2020).

**Figura 20** - Sistema D- $\pi$ -A para chalconas fluorescentes



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

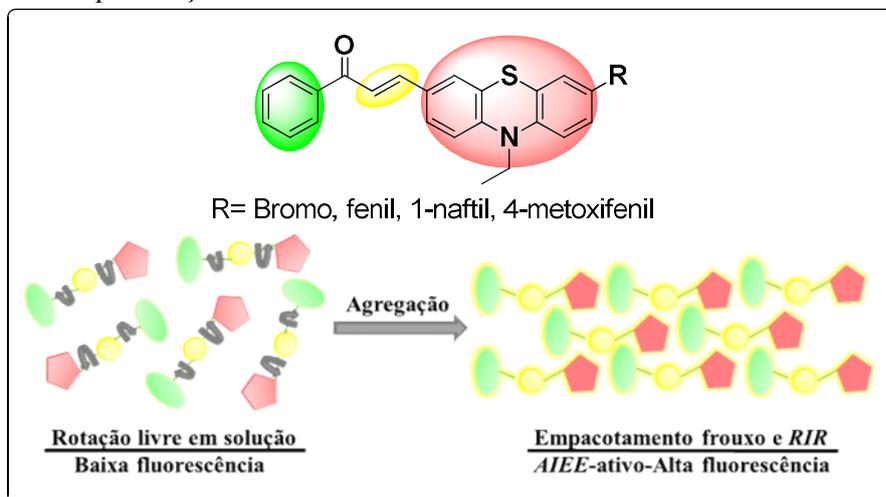
De acordo com Shkir *et al.* (2015), a estrutura "Doador- $\pi$ -Aceptor" (D- $\pi$ -A) presente em chalconas é responsável pela origem do interessante fenômeno *AIEE/AIE*, que aumenta sua fluorescência no estado sólido. Além disso, Kagatkar *et al.* (2021) destacam que chalconas com esse fenômeno possuem potencial para diversas aplicações, como dispositivos optoeletrônicos e bioimagens, tanto em âmbito tecnológico quanto biológico.

As mudanças na estrutura molecular de chalconas podem levar ao fenômeno *TICT*. Os grupos eletrodadores e eletroretiradores nos anéis aromáticos das chalconas proporcionam conformações mais torcidas no estado sólido, resultando na restrição de rotação intramolecular (*RIR*, sigla em inglês). Essas alterações podem tornar essas substâncias potenciais mecanofluorocrômicas, devido à redução do empilhamento  $\pi$  em formas mais torcidas, evitando assim o fenômeno *ACQ* (Muthamma *et al.*, 2023).

As chalconas e seus derivados são conhecidos por sua capacidade de emitir fluorescência intensa quando em solução, porém essa propriedade é diminuída em soluções altamente concentradas ou no estado sólido. No entanto, novas pesquisas alterando os grupos eletrodadores e eletroretiradores nos anéis aromáticos, poderão contribuir para melhorar as propriedades fluorescentes desses compostos no estado sólido (Shalaby *et al.*, 2023).

Com o propósito de investigar novas chalconas com propriedades luminescentes, Sachdeva e Milton (2020) conduziram a síntese de chalconas contendo uma fração fenotiazina substituída no anel B. Neste sistema, a unidade enona atua como acceptora de elétrons, enquanto a fração fenotiazina atua como doadora de elétrons, formando assim um sistema D- $\pi$ -A (Figura 21). Todos os compostos derivados de chalcona com a fração fenotiazina substituída apresentaram fluorescência vermelha e demonstraram o fenômeno *AIEE*.

**Figura 21** - Representação estrutural das chalconas fenotiazinas com sistema D- $\pi$ -A *AIEE*-ativas



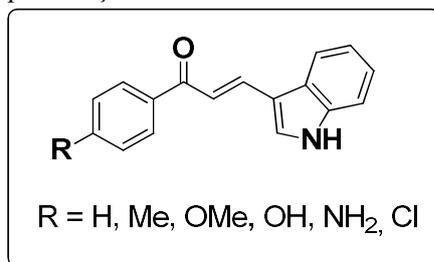
Fonte: adaptado de Sachdeva e Milton (2020); Kagatkar *et al.* (2021)

Dentre as quatro chalconas sintetizadas, o composto com o substituinte R = 1-naftil se destacou pela sua forte capacidade de emissão de luminescência ativada por agregação pelo fenômeno *AIEE* devido ao anel naftil volumoso, que gerou uma estrutura torcida que limitou a rotação intramolecular, resultando em uma menor dissipação de energia no estado excitado. Isso promoveu um empacotamento molecular mais solto, proporcionando uma diminuição do empilhamento  $\pi$ , resultando em agregados no estado sólido emissores de luz. Por outro lado, a rotação intramolecular livre na fase solúvel resultou em uma baixa intensidade de fluorescência. A *RIR* no estado agregado/sólido foi fundamental para o comportamento de *AIEE*.

Além disso, esses compostos foram reconhecidos como emissores mecanofluorocrômicos inteligentes na região do espectro vermelho, destacando-se pelo significativo deslocamento de Stokes e solvatocromismo, o que sugere possíveis aplicações em optoeletrônica e bioimagens.

No estudo realizado por Saroj e sua equipe em 2020, foi investigado o comportamento prototrópico e o *ICT* de derivados indol-chalcona (Figura 22) utilizando técnicas de espectroscopia de absorção e fluorescência.

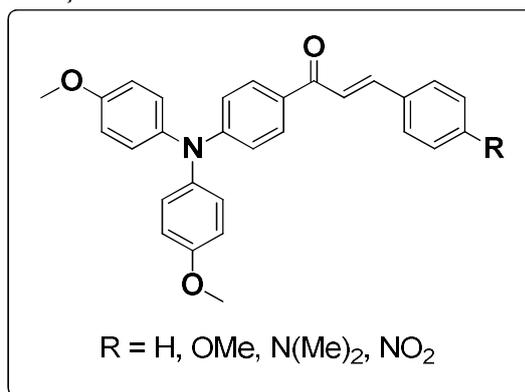
**Figura 22** - Representação estrutural das indol-chalconas fluorescentes



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Os resultados indicaram que os compostos demonstraram ser de natureza básica no estado excitado, sugerindo seu potencial como sondas promissoras para aplicações biologicamente ativas.

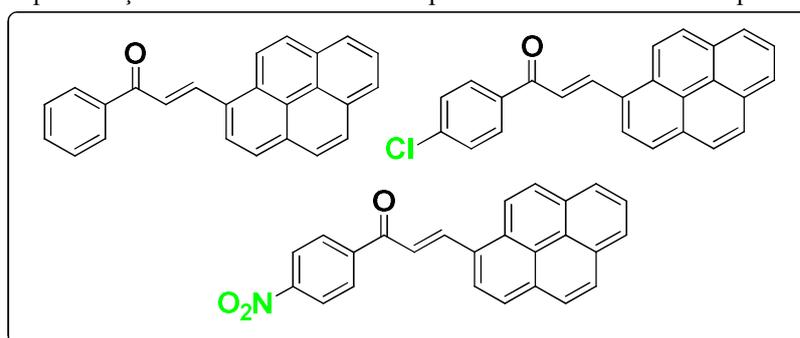
Visando desenvolver novos compostos com propriedades fluorescentes, Da costa *et al.* (2018) sintetizaram novas trifenilamino-chalconas, apresentando sistemas D- $\pi$ -D (com grupos doadores de elétrons ligados tanto ao anel A quanto ao anel B chalcônico) (Figura 23). Posteriormente, suas propriedades fotoluminescentes foram investigadas.

**Figura 23** - Representação estrutural das trifenilamino-chalconas fluorescentes

Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Os compostos exibiram largos valores de comprimento de onda de emissão ( $\lambda_{em}$ ) devido à diminuição da diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO, um fator crucial para a produção de dispositivos eletroluminescentes, como células fotovoltaicas. A substituição do padrão de chalcona foi determinante nas propriedades dos corantes, sendo que o composto mais emissivo foi aquele com o substituinte 4-N(Me)<sub>2</sub>, contendo dois fortes grupos amino doadores.

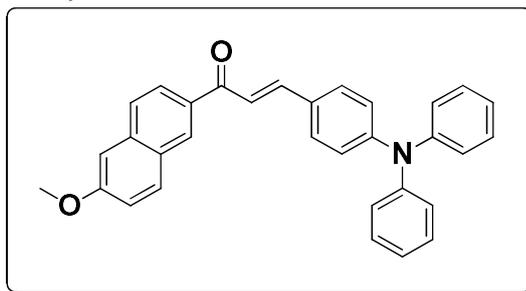
Yu e colaboradores (2017) desenvolveram novas chalconas poliaromáticas derivadas do pireno (Figura 24), que apresentaram fluorescência em estado sólido de cristais ajustáveis pela engenharia de cristais. A estratégia utilizada envolveu o ajuste da coplanaridade molecular e a formação de agregados por meio de polimorfismo, possibilitando a obtenção de informações importantes sobre materiais orgânicos emissores de luz.

**Figura 24** - Representação estrutural das chalconas poliaromáticas derivadas do pireno fluorescentes

Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Em seu estudo realizado em 2023, Muthamma e colaboradores desenvolveram um novo composto trifenilaminonaftaleno-chalcona (Figura 25).

**Figura 25** - Representação estrutural da trifenilaminonaftaleno-chalcona fluorescente



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

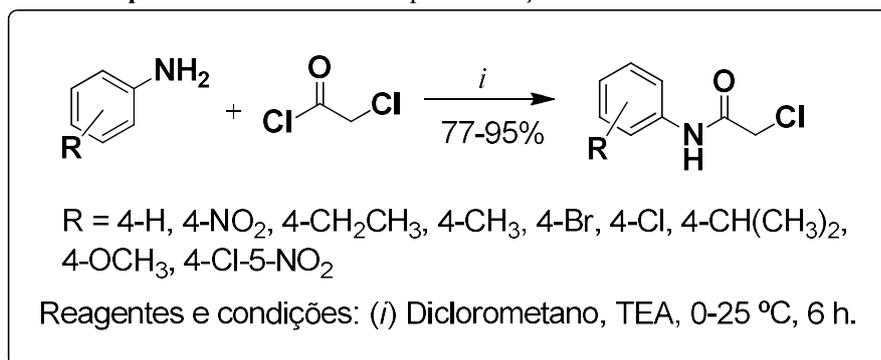
Essa molécula, que possui uma unidade doadora de elétrons e uma fração aceitadora (D- $\pi$ -A), demonstrou propriedades fluorescentes interessantes, como capacidade de mudança de cor em resposta a estímulos mecânicos e solvatação, além de exibir um fenômeno conhecido como *AIE*. O composto foi desenvolvido para ser utilizado em tintas inteligentes à base de água, especialmente para aplicações de segurança contra falsificação.

## 2.6 Versatilidades das 2-cloroacetanilidas

As 2-cloroacetanilidas são uma classe importante de amidas amplamente utilizadas como agentes alquilantes em síntese orgânica. São empregadas, por exemplo, na síntese de lactamas e amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Harte; Gunnlaugsson, 2006). Devido à facilidade de substituição do átomo de cloro presente nas 2-cloroacetanilidas e seus derivados *N*-substituídos, esses compostos são reagentes sintéticos altamente versáteis, sendo empregados na síntese de compostos farmacologicamente ativos, biomarcadores fluorescentes e na modificação de polímeros (Abdel-Latif *et al.*, 2019).

O método de síntese das 2-cloroacetanilidas envolve a acetilação de anilinas substituídas com cloreto de cloroacetila em diclorometano e trietilamina, conforme demonstrado no Esquema 9 (Souza *et al.*, 2019). Contudo, outras condições também podem ser utilizadas, como agitação em ácido acético glacial, carbonato de potássio e diclorometano, benzeno e trietilamina, ou tolueno e trietilamina, como descrito por Abdel-Latif *et al.* (2019).

Esquema 9 - Rota de síntese para obtenção das 2-cloroacetanilidas



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

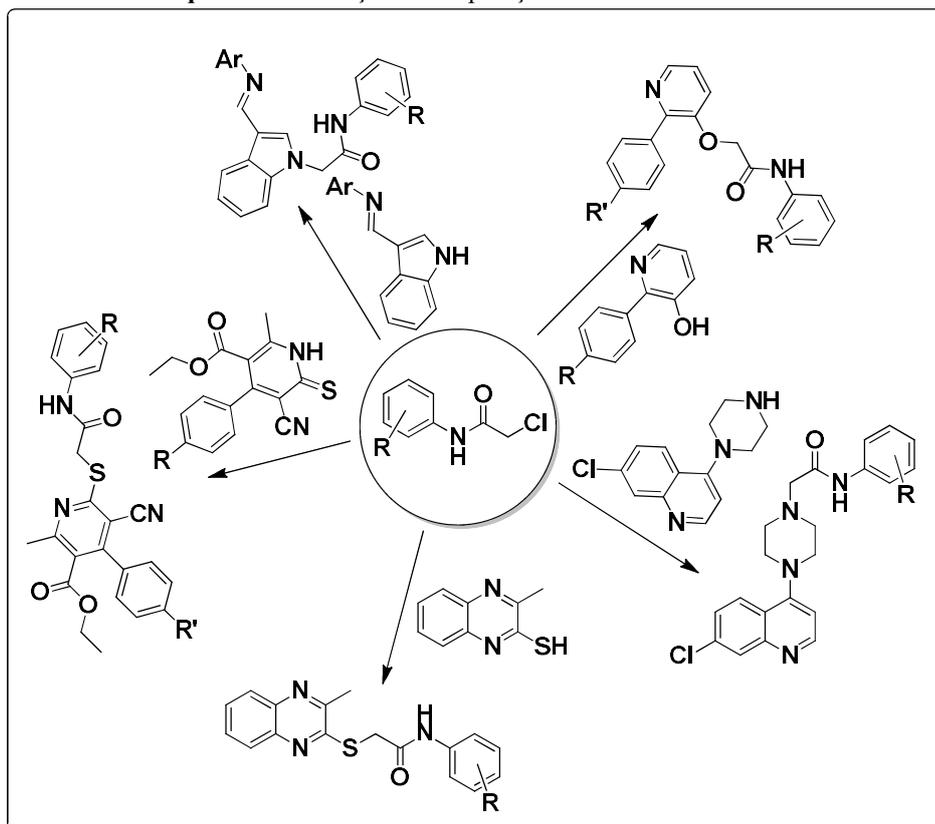
O Esquema 10 exemplifica a aplicação versátil das 2-cloroacetanilidas em reações de alquilação para a obtenção de compostos orgânicos. Um exemplo é a reação de derivados de indol com 2-cloroacetanilidas em DMF e hidreto de sódio, que resulta nos derivados de 2-indolilacetanilidas (R = H, Me, OH, OMe, COMe, COOEt; Ar = 1,2,4-triazol-4-il, fenazon-4-il) (Lamie *et al.*, 2016).

Huang e sua equipe (2015) realizaram uma rápida síntese das 2-(piridin-3-iloxi)acetamidas alquilando o grupo OH de 2-arilpiridin-3-ols com diferentes 2-cloroacetanilidas. (R = H, Me, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, COOMe, COOEt, COMe, CF<sub>3</sub>, CN; R<sup>2</sup> = Me, CF<sub>3</sub>, *i*-Pr, OMe).

Foram sintetizados compostos 2-(4-(7-cloroquinolina-4-il)piperazin-1-il)-*N*-acetamida substituídas através da alquilação de 7-cloro-4-piperazin-1-il-quinolina com 2-cloroacetanilidas (R= H, 2-Me, 4-Me, 2-F, 4-F, 3-Cl, 4-Br, 2-COOMe, 3-COMe, 4-COMe, 2,5-(F)<sub>2</sub>, 2,6-(Me)<sub>2</sub>, 3-Cl-5-F), empregando carbonato de potássio e iodeto de potássio em dimetilformamida. (Inam *et al.*, 2015).

Singh e sua equipe (2011) desenvolveram uma nova série de compostos através da alquilação de 2-cloroacetanilidas com 3-metilquinoxalina-2-tiolato de sódio, resultando nas 2-(2-metilquinoxalina-3-iltio)-*N*-arilacetamidas (R = 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 4-CH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 3-Cl-4-F, 2-CH<sub>3</sub>-3-CH<sub>3</sub>, 2-COOCH<sub>3</sub>). Por outro lado, a reação de etil 4-aril-5-ciano-2-metil-6-tioxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilatos com 2-cloroacetanilidas em etanol e acetato de sódio resultou etil 4-aril-2-(*N*-aril)carbamoilmetiltio-3-ciano-6-metil-piridina-5-carboxilatos (Mohamed *et al.*, 2007).

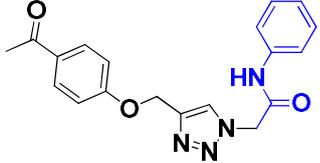
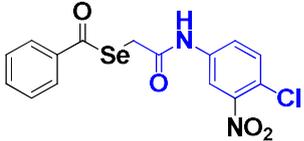
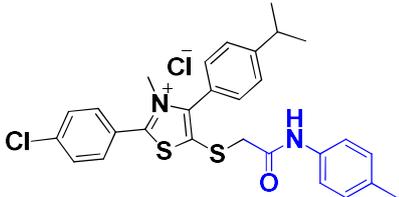
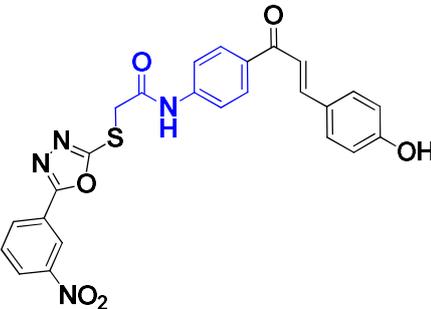
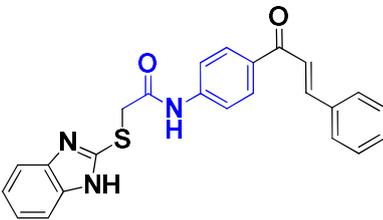
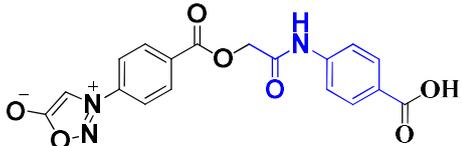
Esquema 10 - Reações de alquilação das 2-cloroacetanilidas



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Em geral, as 2-cloroacetanilidas e seus derivados possuem diversas atividades farmacológicas descritas na literatura, incluindo propriedades antimicrobianas, herbicidas, anti-inflamatórias, anticancerígenas e analgésicas, entre outras (Abdel-Latif *et al.*, 2019). Por exemplo, os derivados mesoiônicos-acetanilidas demonstraram eficácia como antifúngicos (Peixoto *et al.*, 2016), enquanto os núcleos selenoatos-acetanilidas mostraram atividade satisfatória como antifúngicos e agentes antibacterianos (Souza *et al.*, 2019). Na Tabela 2, é possível encontrar alguns exemplos de derivados de 2-cloroacetanilida com atividade antimicrobiana.

Tabela 2 - Atividades antimicrobianas de derivados das 2-cloroacetanilida

Compostos	Atividade antimicrobiana	Referências
	Antibacteriana	Phatak <i>et al.</i> , 2019
	Antifúngica e antibacteriana	Souza <i>et al.</i> , 2019
	Antifúngica	Peixoto <i>et al.</i> , 2016
	Antifúngica e antibacteriana	Joshi; Parikh, 2013
	Antifúngica e antibacteriana	Parikh; Joshi, 2013
	Antibacteriana	Moustafa <i>et al.</i> , 2004

# CAPÍTULO 3

## OBJETIVOS

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Investigar a influência de grupos substituintes eletrodadores e eletroretiradores nas propriedades antimicrobianas, fotoprotetoras e luminescentes de acetanilidas e ésteres derivados de 4-hidroxicalconas, buscando entender o papel desses grupos nas interações moleculares que promovem tais atividades. Adicionalmente avaliar a toxicidade dos compostos mais promissores frente a *Artemia salina*, para identificar seu potencial uso seguro em aplicações biomédicas.

#### 3.2 Objetivos específicos

- **Síntese e preparação dos compostos:**
  - Preparar os precursores 4-hidroxicalconas a partir do 4-hidroxibenzaldeído e de acetofenonas 4'-substituídas, e os precursores 2-cloroacetanilidas a partir anilinas 4-substituídas e cloreto de cloroacetila.
  - Sintetizar os compostos finais acetanilidas derivados de 4-hidroxicalconas a partir de 4-hidroxicalconas e 2-cloroacetanilidas.
  - Sintetizar os compostos finais ésteres derivados de 4-hidroxicalconas a partir de 4-hidroxicalconas e cloretos de isovalerila ou isobutirila.
- **Estudos computacionais e avaliações farmacológicas:**
  - Realizar estudos *in silico* das moléculas sintetizadas frente às propriedades farmacocinéticas e toxicológicas.
  - Realizar cálculos teóricos para obter a otimização da geometria, plotar os orbitais HOMO e LUMO e determinar os ângulos de torção dos compostos mais promissores fluorescentes.
- **Avaliações biológicas e fotofísicas:**
  - Avaliar as atividades antibacteriana e antifúngica *in vitro* dos compostos sintetizados.
  - Avaliar o potencial fotoprotetor na região UVB dos derivados ésteres sintetizados. Avaliar as propriedades fluorescentes das acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas.
  - Avaliar a toxicidade *in vitro* frente a *Artemia salina* dos compostos mais promissores.

# CAPÍTULO 4

## ESTRATÉGIA SINTÉTICA

## 4. ESTRATÉGIA SINTÉTICA

A utilização de estratégias sintéticas é um passo crucial e essencial na criação de novas moléculas, tendo em vista a otimização do tempo, dos recursos e da energia empregados. Ao planejar a síntese de moléculas com potencial bioativo ou para aplicações em materiais, é fundamental agir de forma estratégica. A inserção de porções moleculares, grupos funcionais ou alongamento de cadeia hidrocarbônica em uma estrutura molecular já existente pode modificar sua atividade, seja para fins terapêuticos ou para a produção de materiais inteligentes, por exemplo.

### 4.1 Planejamento das moléculas alvo

Neste estudo, optou-se por utilizar a 4-hidroxicalcona como molécula principal para a síntese de novos compostos derivados. Essa escolha foi feita estrategicamente devido à variedade de atividades farmacológicas e aplicações em materiais luminescentes inteligentes associadas às chalconas (Shalaby *et al.*, 2023) como descrito na revisão teórica.

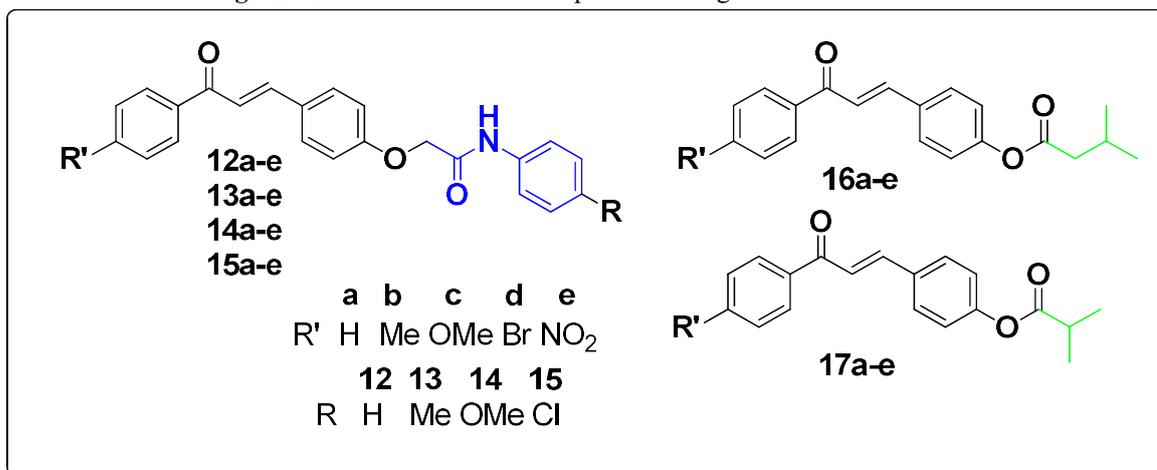
Um ponto relevante é a estrutura privilegiada da 4-hidroxicalcona, com o grupo hidroxila reativo no anel B chalcônico, que facilita a ligação com outras porções moleculares por meio de reações como esterificação e alquilação. Essas modificações alteram as propriedades eletrodoadoras da substância, que podem aumentar ou diminuir dependendo da estrutura ligada, impactando nas propriedades farmacológicas ou materiais. Além disso, o anel A chalcônico pode ser modificado com grupos eletrodoadores ou eletroretiradores, o que também influencia nas propriedades do composto.

A escolha dos substituintes eletrodoadores ou eletroretiradores (4-OH, 4'-H, 4'-Me, 4'-OMe, 4'-Br e 4'-NO<sub>2</sub>) na posição especificamente em *para* justifica-se por sua maior contribuição para o efeito ressonante no sistema e sua influência na coplanaridade, resultando em mudanças nas transições eletrônicas HOMO-LUMO (Vadivoo *et al.*, 2022). Joseph *et al* (2024) realizaram estudos que demonstraram que a localização da hidroxila no anel cinamoila tem impacto nas propriedades espectrais das hidroxicalconas. Foi observado que quando a hidroxila está na posição *para*, ocorreu um deslocamento para o vermelho no espectro eletromagnético (batocrômico) nas bandas de absorção e emissão. Essa seleção também favorece o estado *ICT* e aumenta a fluorescência intrínseca desses compostos (Shkir *et al.*, 2015). A escolha estratégica dos substituintes 4'-NO<sub>2</sub> no anel A e 4-OH no anel B resultando na formação do sistema D- $\pi$ -A poderá influenciar de maneira significativa no aumento de fluorescência nestes compostos.

Neste estudo, busca-se combinar as 4-hidroxicalconas 4'-substituídas com as 2-cloroacetanilidas 4-substituídas para desenvolver uma série de acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas (Figura 26). Os derivados de acetanilidas são conhecidos por serem farmacologicamente ativos e ter aplicações em materiais (Abdel-Latif *et al.*, 2019). Embora essa modificação não afete significativamente as propriedades eletrodoadoras do anel B, pode influenciar a estrutura no estado sólido e o estado *TICT*, resultando em efeitos positivos nas propriedades fotoprotetoras e fluorescentes desses compostos.

Também foi planejado incorporar ao grupo das 4-hidroxicalconas substituintes acila, como isovalerila ou isobutirila, para formar uma série de ésteres derivados das 4-hidroxicalconas. Esses compostos são análogos promissores das licochalconas, conhecidos por sua atividade antimicrobiana e fotoprotetora. A esterificação das 4-hidroxicalconas reduzirá o caráter eletrodoador do grupo 4-OH no anel B, permitindo ajustes nas transições eletrônicas HOMO-LUMO e nas faixas de absorção UV.

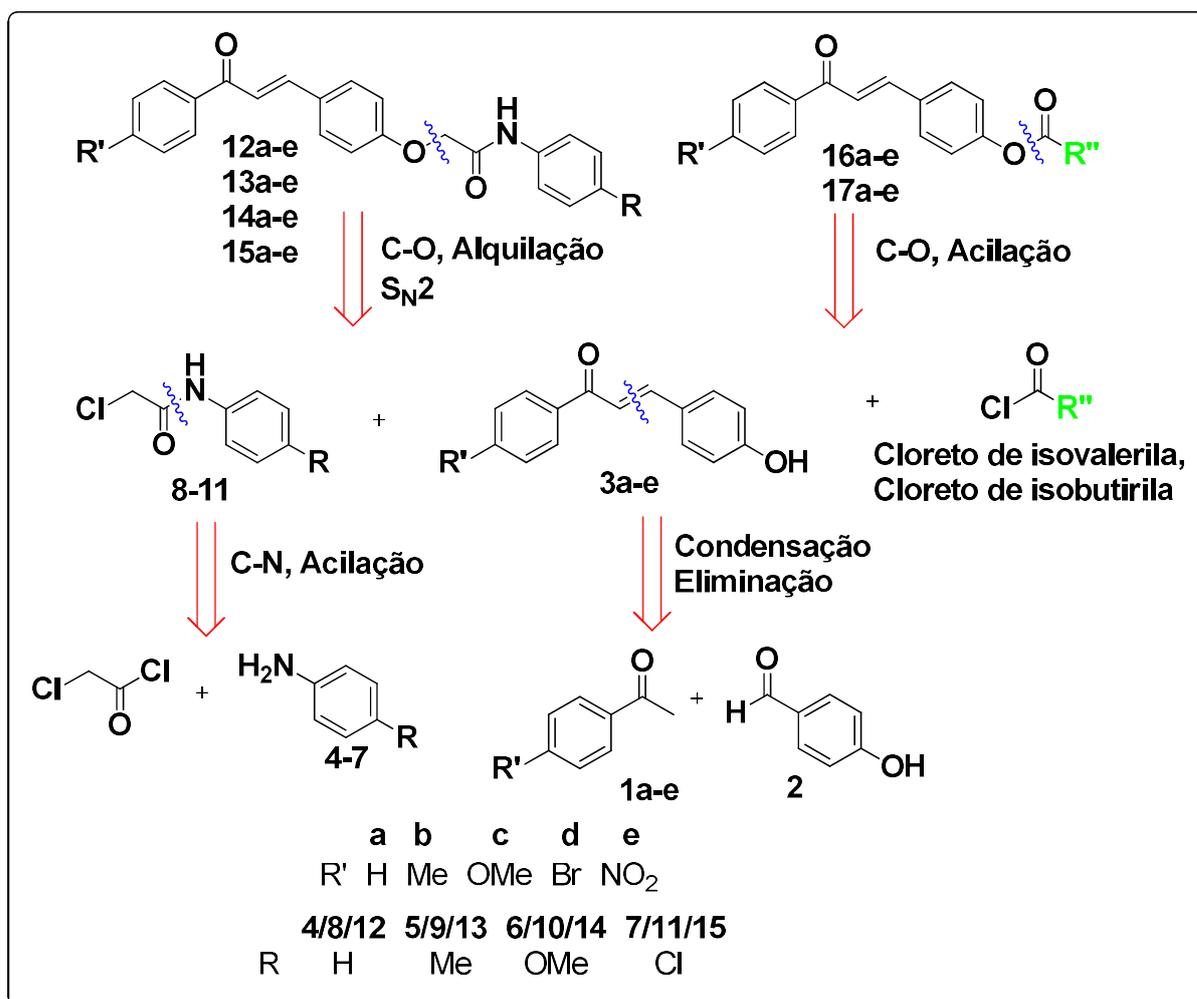
Figura 26 - Estruturas com os respectivos códigos das moléculas-alvo



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

No Esquema 11, é apresentada uma análise retrossintética das moléculas-alvo planejadas.

Esquema 11 - Análise retrossintética das moléculas-alvo



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

A primeira desconexão dos compostos finais (**12a-e**, **13a-e**, **14a-e** e **15a-e**) ocorre através de retro-reações de O-alkilação usando o mecanismo S<sub>N</sub>2 entre 4-hidroxicalconas (**3a-e**) e 2-cloroacetanilidas (**8-11**). A desconexão dos ésteres (**16a-e** e **17a-e**) é baseada em retro-reações de acilação entre 4-hidroxicalconas (**3a-e**) e cloretos de isovalerila e isobutirila. A desconexão das 4-hidroxicalconas (**3a-e**) é resultado de retro-reações de condensação de Claisen-Schmidt entre 4-hidroxibenzaldeído (**2**) e acetofenonas 4'-substituídas (**1a-e**). Por fim, a quebra relacionada às 2-cloroacetanilidas (**8-11**) deriva de retro-reações de acetilação de anilinas 4-substituídas (**4-7**) com cloreto de cloroacetila.

# CAPÍTULO 5

## SEÇÃO EXPERIMENTAL

## 5. SEÇÃO EXPERIMENTAL

### 5.1 Materiais e métodos

Todos os reagentes comuns foram comprados de fornecedores comerciais (Sigma-Aldrich, Brasil) e usados sem purificação adicional. Todas as sínteses para obtenção dos compostos foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica (LPBS – UFPB).

A evolução das reações foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). A purificação dos compostos foi obtida por recristalização em etanol e etanol/água e confirmada pelo ponto de fusão, medidos em triplicatas utilizando-se o equipamento MICROQUÍMICA, modelo MQAPF-301.

As análises por espectroscopia na região do infravermelho (IV) foram realizadas no Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal (LASOM-UFPB) em espectrofotômetro SHIMADZU, modelo IR Prestige-21, utilizando amostras dispersas em pastilhas de KBr (1,2 cm de diâmetro) na faixa de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , e os espectros de IV (ATR) foram obtidos no Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM-UFPB) utilizando um espectrômetro de mesma marca e modelo, com um acessório ATR.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e RMN 2D (COSY, HSQC e HMBC) foram realizados no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA-UFPB), obtidos em duas máquinas distintas: a Bruker Avance UltrashieldTM (400 MHz para  $^1\text{H}$  e 101 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e a Bruker Avance UltrashieldTM (500 MHz para  $^1\text{H}$  e 126 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), utilizando clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO}-d_6$ ) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em hertz (Hz).

Análises de massa de alta resolução (HRMS) foram realizadas no LMCA-UFPB, utilizando um HPLC Shimadzu (Kyoto, Japão) acoplada ao equipamento Bruker MicroTOF II (Billerica, MA, EUA) com uma fonte de íons de eletrospray (ESI), e relatada como m/z (intensidade relativa) para o íon molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Os espectros UV-Vis foram realizados no laboratório do Grupo de Estudos Avançados em Química Analítica (GEAQA-UFPB), os quais foram adquiridos em espectrofotômetro da marca Agilent, modelo Cary 60 (intervalo de dados de 2,0 nm), à temperatura ambiente (240-800 nm) utilizando caminho óptico de 1,0 cm.

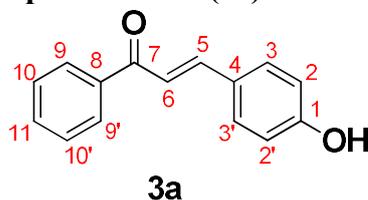
Os espectros de fluorescência dos compostos em solução foram realizados no GEAQA-UFPB, os quais foram medidos em espectrofotômetro de fluorescência da marca Agilent,

modelo Cary Eclipse, com largura da fenda de excitação e emissão de 10 nm. Os espectros de fotoluminescência dos compostos em fase sólida foram obtidos no mesmo equipamento, utilizando um suporte para amostra sólida da marca Agilent.

## 5.2 Procedimento experimental de síntese das 4-hidroxicalconas (3a-e)

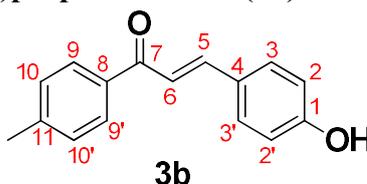
O procedimento foi baseado em um método utilizado por Sidharthan e Amaladhas (2017), com pequenas alterações. Em um balão de 50 mL imerso em um banho de gelo, adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (30 mmol) gota a gota a uma mistura sob agitação magnética de acetofenona (**1a-e**) (15 mmol), 4-hidroxibenzaldeído (**2**) (15 mmol) e etanol (15 mL). Em seguida, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 24 h, monitorada por CCD em mistura hexano:acetato de etila 1:1. Após o término da reação, foi adicionada água gelada ocorrendo à formação de precipitado. Em seguida, o precipitado formado foi filtrado e lavado com água destilada gelada (3 x 20 mL). Os produtos foram purificados por cristalização a partir de uma mistura etanol:água 8:2.

### (*E*)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (3a)



Aspecto: sólido cristalino amarelo esverdeado; rendimento: 2,223 g (66%); Rf: 0,45 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 186-187 °C, (Ref. (Tien, *et al.*, 2021) 192-194 °C); IV (KBr)  $\nu = 3225$  (H-O), 3015 (H-C=C), 1654 (C=O<sub>cetona</sub>), 1560, 1510 (C=C), 1358, 1282, 1212, 1168, 1035 (C-O), 978 (H<sub>trans</sub>), 833 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,01 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,78 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ), 7,61–7,54 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7,54–7,47 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,41 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H, H <sub>$\alpha$</sub> ), 6,94–6,83 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191,12 (C=O<sub>cetona</sub>), 158,29 (C<sub>Ar</sub>), 145,09 (C <sub>$\beta$</sub> ), 138,59, 132,82, 130,65, 128,75, 128,62, 127,83, 119,94 (C<sub>Ar</sub>), 116,17 (C <sub>$\alpha$</sub> ) ppm.

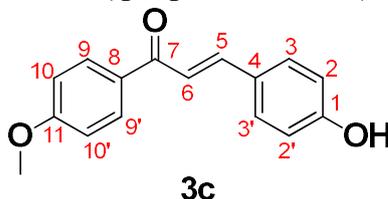
### (*E*)-3-(4-hidroxifenil)-1-(4-tolil)prop-2-en-1-ona (3b)



Aspecto: sólido cristalino amarelo; rendimento: 2,266 g (71%); Rf: 0,34 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 162-163 °C (Ref. (Bai, *et al.*, 2012) 156-158 °C); IV (KBr)  $\nu = 3175$  (H-O), 3020 (H-C=C), 2949 (H<sub>alquílico</sub>), 1645 (C=O<sub>cetona</sub>), 1603, 1578, 1540, 1509 (C=C), 1338, 1281, 1224, 1168, 1048 (C-O), 985 (H<sub>trans</sub>), 846, 820 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,07 (s, 1H, OH), 8,03 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,74–7,69 (m, 3H, H<sub>Ar</sub> e H <sub>$\beta$</sub> ), 7,66 (d,  $J =$

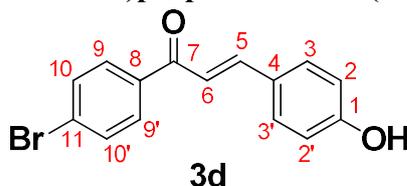
15,6 Hz, 1H,  $H_a$ ), 7,36 (dd,  $J = 8,5, 0,8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6,83 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 2,40 (s, 3H,  $CH_3$ ) ppm; RMN  $^{13}C$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  188,44 ( $C=O_{cetona}$ ), 160,06 ( $C_{Ar}$ ), 144,12 ( $C_\beta$ ), 143,18, 135,43, 130,95, 129,29, 128,48, 125,86, 118,51 ( $C_a$ ), 115,81 ( $C_{Ar}$ ), 21,16 ( $CH_3$ ) ppm.

**(E)-3-(4-hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (3c)**



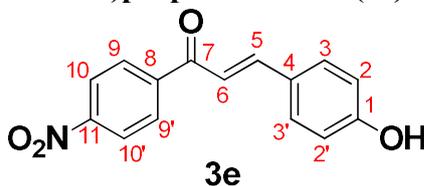
Aspecto: sólido cristalino amarelo; rendimento: 2,381 g (63%); Rf: 0,35 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 182-183 °C, (Ref. (Dong, *et al.*, 2021) 158-158 °C); IV (KBr)  $\nu = 3200$  (H–O), 2840 ( $H_{alquílico}$ ), 1648 ( $C=O_{cetona}$ ), 1603, 1578, 1509 ( $C=C$ ), 1338, 1262, 1231, 1168, 1015 ( $C-O-C$ ), 978 ( $H_{trans}$ ), 934, 833 ( $H_{Ar}$ )  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,05 (s, 1H, OH), 8,13 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7,72 (dd,  $J = 12,1, 3,4$  Hz, 3H,  $H_{Ar}$  e  $H_\beta$ ), 7,64 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H,  $H_a$ ), 7,07 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6,83 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3,86 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ppm; RMN  $^{13}C$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  187,27 ( $C=O_{cetona}$ ), 163,00, 159,95 ( $C_{Ar}$ ), 143,63 ( $C_\beta$ ), 130,87, 130,80, 130,70, 125,93, 118,46 ( $C_a$ ), 115,80, 113,95 ( $C_{Ar}$ ), 55,55 ( $OCH_3$ ) ppm.

**(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (3d)**



Aspecto: sólido cristalino amarelo; rendimento: 3,634 g (80%); Rf: 0,43 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 185-186 °C, (Ref. (Dong, *et al.*, 2021) 167-168 °C); IV (KBr)  $\nu = 3245$  (H–O), 3120 (H–C=C), 1653 ( $C=O_{cetona}$ ), 1603, 1565, 1509 ( $C=C$ ), 1338, 1288, 1206, 1168, 1111, 1050 ( $C-O$ ), 978 ( $H_{trans}$ ), 865, 820 ( $H_{Ar}$ )  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H, OH), 8,03 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7,74 (dd,  $J = 11,6, 8,7$  Hz, 4H,  $H_{Ar}$ ), 7,74–7,66 (m, 2H,  $H_\beta, H_a$ ), 6,83 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ) ppm; RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  188,45 ( $C=O_{cetona}$ ), 160,48 ( $C_{Ar}$ ), 145,35 ( $C_\beta$ ), 137,11, 132,01, 131,39, 130,58, 127,15, 125,88, 118,30 ( $C_a$ ), 116,10 ( $C_{Ar}$ ) ppm.

**(E)-3-(4-hidroxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (3e)**

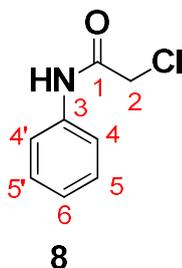


Aspecto: sólido cristalino amarelo alaranjado; rendimento: 2,880 g (71%); Rf: 0,48 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 203-204 °C, ((Gusak, *et al.*, 2003) 204-205 °C); IV (ATR)  $\nu = 3264$  (H–O), 1645 ( $C=O_{cetona}$ ), 1605, 1514, 1560 ( $C=C$ ), 1383 ( $N=O$ ), 1338, 1290, 1213, 1171, 1109, 1042 ( $C-O/C-N/N-O$ ), 989 ( $H_{trans}$ ), 856, 822 ( $H_{Ar}$ )  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,30 (s, 1H, OH), 8,35 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 8,28 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7,76–7,64 (m, 4H,  $H_\beta, H_a, H_{Ar}$ ), 6,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ) ppm; RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  188,47 ( $C=O_{cetona}$ ), 160,81, 149,85 ( $C_{Ar}$ ), 146,46 ( $C_\beta$ ), 143,06, 131,64, 129,87, 125,73, 124,05, 118,46 ( $C_a$ ), 116,18 ( $C_{Ar}$ ) ppm.

### 5.3 Procedimento experimental de síntese das 2-cloroacetanilidas (8-11)

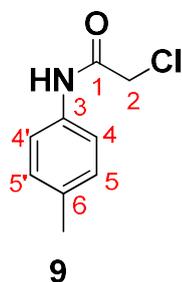
O procedimento foi baseado em um método utilizado por Souza *et al.*, (2019), com pequenas alterações. Em um balão de 50 mL imerso em um banho de gelo, adicionou-se cloreto de cloroacetila (24 mmol) gota a gota a uma mistura agitada de anilina 4-substituída (4-7) (20 mmol), trietilamina (24 mmol) e diclorometano anidro (20 mL). Em seguida, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente por 6 h, monitorada por CCD em mistura hexano:acetato de etila 7:3. Após o término da reação, o solvente foi evaporado à pressão reduzida. Em seguida, o precipitado foi filtrado e lavado com água destilada gelada (3 x 20 mL). Os produtos foram purificados por cristalização a partir de uma mistura etanol:água 9:1.

#### 2-Cloro-*N*-fenilacetamida (8)

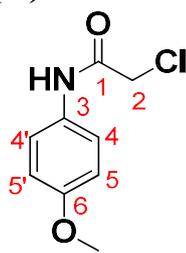


Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 2,919 g (86%); Rf: 0,44 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 133-135 °C (Yong, *et al.*, 2007) 132-134 °C); IV (KBr):  $\nu = 3207$  (N-H), 3150 (Ar-H), 3043, (H-C=C), 2949, 2840 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1673 ( $C=O_{\text{amida}}$ ), 1604, 1553, 1500, 1440 (C=C), 1250, 1187, 1023 (C-N-C), 852, 750 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H, NH), 7,54 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,40 – 7,32 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,21 – 7,15 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,18 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,95 ( $C=O_{\text{amida}}$ ), 136,82, 129,26, 125,38, 120,28 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 43,01 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

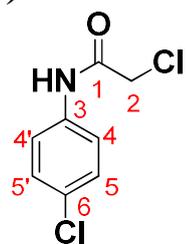
#### 2-Cloro-*N*-(4-metilfenil)acetamida (9)



Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 3,034 g (83%); Rf: 0,48 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 181-184 °C ((Matulenko, *et al.*, 2004) 162-165 °C); IV (KBr):  $\nu = 3270$ , 3213, 3143 (N-H), 3099 (Ar-H), 3049 (H-C=C), 2948, 2840 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1679 ( $C=O_{\text{amida}}$ ), 1609, 1560, 1499, 1414 (C=C), 1340, 1244, 1193, 1100 (C-N-C), 859, 759 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (s, 1H, NH), 7,42 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,18 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,17 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,87 ( $C=O_{\text{amida}}$ ), 135,09, 134,23, 129,73, 120,37 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 43,00 ( $\text{CH}_2$ ), 21,01 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**2-Cloro-N-(4-metoxifenil)acetamida (10)****10**

Aspecto: sólido cristalino cinza prateado; rendimento: 3,448 g (86%); Rf: 0,45 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 118-120 °C ((Souza *et al.*, 2019) 119-120 °C); IV (KBr):  $\nu$  = 3295, 3188 (N-H), 3068, (H-C=C), 2955, 2834 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1666 (C=O<sub>amida</sub>), 1547, 1502 (C=C), 1300, 1250, 1187, 1029 (C-N-C/C-O-C), 833, 782, 587 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,17 (s, 1H, N-H), 7,43 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6,88 (d,  $J$  = 90 Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,17 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,87 (C=O<sub>amida</sub>), 157,20, 129,81, 122,24, 114,38 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 55,60 ( $\text{OCH}_3$ ), 42,97 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**2-Cloro-N-(4-clorofenil)acetamida (11)****11**

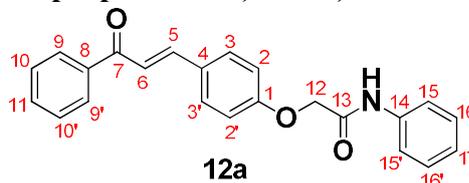
Aspecto: sólido cristalino levemente amarelado; rendimento: 3,639 g (89%); Rf: 0,45 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 171-173 °C ((Souza *et al.*, 2019) 170-172 °C); IV (KBr):  $\nu$  = 3270, 3201 (N-H), 3138, 3087, (H-C=C), 2949, 2840 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1673 (C=O<sub>amida</sub>), 1616, 1553 (C=C), 1244, 1193, 1093 (C-N-C), 852, 738, 561 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H, N-H), 7,51 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,32 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,19 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,96 (C=O<sub>amida</sub>), 135,38, 130,51, 129,37, 121,48 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 42,95 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**5.4 Procedimento experimental de síntese das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas (12a-e, 13a-e, 14a-e e 15a-e)**

O procedimento foi baseado em um método utilizado por Tien, *et al.*, (2021), com modificações. Em um balão de 25 mL, adicionou-se a acetanilida (**8-11**) (1 mmol), a uma mistura sob agitação magnética de 4-hidroxichalcona (**3a-e**) (1 mmol), carbonato de potássio (1,2 mmol) e dimetilformamida anidra (2 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em temperatura de 80 °C em banho de óleo, por 6 h, monitorada por CCD em mistura hexano:acetato de etila 7:3. Após o término da reação, foi adicionada água gelada ocorrendo à formação de precipitado. Em seguida, o precipitado formado foi filtrado e lavado

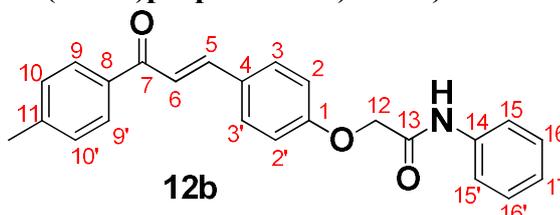
com água destilada gelada (3 x 20 mL). Os produtos foram purificados por cristalização a partir de uma mistura etanol:água 9:1.

**(E)-N-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (12a)**



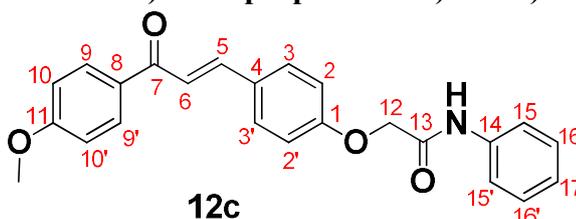
Aspecto: sólido cristalino branco amarelado; rendimento: 0,318 g (89%); Rf: 0,39 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 150-151 °C; IV (KBr):  $\nu = 3390$  (N-H), 3050, (H-C=C), 2910, 2840 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1692 (C=O<sub>amida</sub>), 1650 (C=O<sub>cetona</sub>), 1597, 1502, 1440 (C=C), 1250, 1219, 1162 (C-O-C/C-N-C), 978 ( $H_{\text{trans}}$ ), 827 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (s, 1H, N-H), 8,01 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,77 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,64 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,59 (d,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,50 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,44 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,36 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,16 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,03 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,64 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190,53 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,76 (C=O<sub>amida</sub>), 158,80 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 144,00 ( $C_{\beta}$ ), 138,37, 136,81, 132,87, 130,52, 129,45, 129,24, 128,73, 128,56, 125,15 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 120,97 ( $C_{\alpha}$ ), 120,32, 115,38 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67,64 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  358,1443, encontrado 358,1433.

**(E)-N-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (12b)**



Aspecto: sólido cristalino branco amarelado; rendimento: 0,262 g (71%); Rf: 0,33 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 180-182 °C; IV (ATR):  $\nu = 3377$  (N-H), 3058 (H-C=C), 2905, 2849 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1684 (C=O<sub>amida</sub>), 1653 (C=O<sub>cetona</sub>), 1598, 1531, 1500, 1438 (C=C), 1243, 1163 (C-N), 1071 (C-O-C/C-N-C), 973 ( $H_{\text{trans}}$ ), 820 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26 (s, 1H, N-H), 7,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,76 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,64 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,59 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,44 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,36 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,30 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,17 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,03 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,64 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190,00 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,80 (C=O<sub>amida</sub>), 158,72 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 143,74 ( $C_{\beta}$ ), 143,55, 136,82, 135,80, 130,47, 129,61, 129,45, 129,25, 128,72, 125,15, 121,01 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 120,33 ( $C_{\alpha}$ ), 115,37 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67,68 ( $\text{CH}_2$ ), 21,79 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

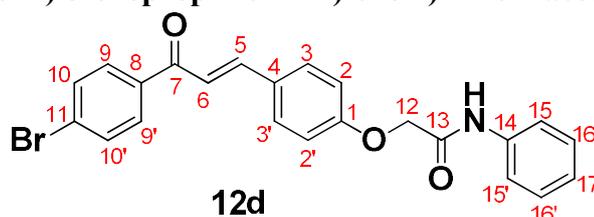
**(E)-N-Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (12c)**



Aspecto: sólido cristalino amarelado perolado; rendimento: 0,250 g (64%); Rf: 0,27 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 158-158 °C; IV (KBr):  $\nu = 3371$  (N-H), 3050, 3007 (H-

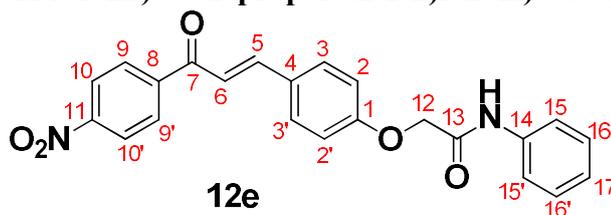
C=C), 2920, 2834 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1687 ( $C=O_{\text{amida}}$ ), 1650 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 1600 1532, 1502, 1440 (C=C), 1261, 1168 (C-O-C/C-N-C), 977 ( $H_{\text{trans}}$ ), 823 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (s, 1H, N-H), 8,04 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,77 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,66 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,59 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,47 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,39 – 7,34 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,17 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,04 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6,99 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,67 (s, 2H,  $(\text{CH}_2)$ ), 3,90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188,76 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 165,82 ( $C=O_{\text{amida}}$ ), 163,57, 158,66 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 143,16 ( $C_{\beta}$ ), 136,82, 131,30, 130,92, 130,45, 129,78, 129,31, 125,21, 120,89 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 120,34 ( $C_{\alpha}$ ), 115,39, 114,01 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67,73 ( $\text{CH}_2$ ), 55,66 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  388,1549, encontrado 388,1547.

**(E)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-N-fenilacetamida (12d)**



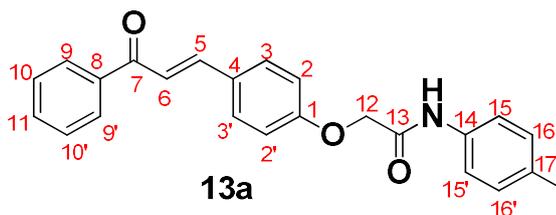
Aspecto: sólido cristalino branco amarelado; rendimento: 0,270 g (63%); Rf: 0,42 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 206-207 °C; IV (ATR):  $\nu = 3389$  (N-H), 3058 (H-C=C), 2910, 2838 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1678 ( $C=O_{\text{amida}}$ ), 1653 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 1593, 1543, 1506, 1433 (C=C), 1261, 1169, 1071 (C-O-C/C-N-C), 979 ( $H_{\text{trans}}$ ), 820 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (s, 1H, N-H), 7,88 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,79 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,66 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,64 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,59 (d,  $J = 9,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,42 – 7,35 (m, 3H,  $H_{\alpha}$ ,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,17 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,05 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,67 (s, 1H,  $\text{CH}_2$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189,39 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 165,70 ( $C=O_{\text{amida}}$ ), 158,98 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 144,59 ( $C_{\beta}$ ), 137,15, 136,79, 132,08, 130,68, 130,13, 129,36, 129,31, 128,00, 125,24, 120,44 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 120,37 ( $C_{\alpha}$ ), 115,49 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67,72 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**(E)-N-Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (12e)**



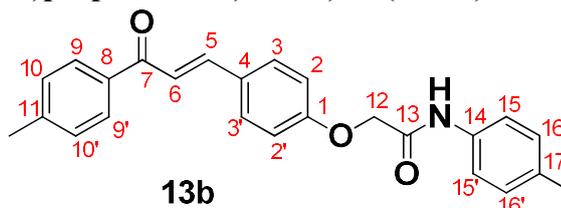
Aspecto: sólido alaranjado; rendimento: 0,280 g (70 %); Rf: 0,40 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 205-207 °C; IV (KBr):  $\nu = 3370$  (N-H), 3055 (H-C=C), 2904, 2844 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1679 ( $C=O_{\text{amida}}$ ), 1649 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 1584, 1523, 1502 (C=C), 1326 (N=O), 1249, 1174, 1040 (C-O-C/N-N-O), 978 ( $H_{\text{trans}}$ ), 826 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 8,19 (s, 1H, N-H), 8,14 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,82 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,59 (dd,  $J = 8,7, 1,2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,42 – 7,35 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,17 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,07 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$  e  $H_{\alpha}$ ), 4,68 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189,00 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 165,59 ( $C=O_{\text{amida}}$ ), 159,34, 150,20 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 145,99 ( $C_{\beta}$ ), 143,30, 136,76, 130,94, 129,50, 129,32, 128,95, 125,27, 124,01, 120,33 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 120,21 ( $C_{\alpha}$ ), 115,57 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67,72 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  403,1294, encontrado 403,1280.

**(E)-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)-N-(4-tolil)acetamida (13a)**



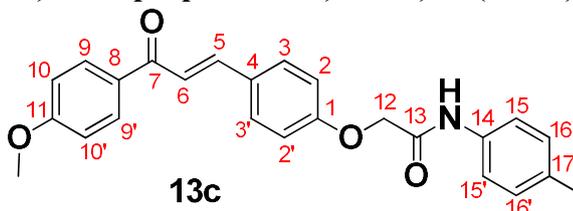
Aspecto: sólido cristalino branco amarelado; rendimento: 0,227 g (61%); Rf: 0,33 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 154-156 °C; IV (KBr):  $\nu = 3390$  (N-H), 3037 (H-C=C), 2910, 2840 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1686 (C=O<sub>amida</sub>), 1648 (C=O<sub>cetona</sub>), 1597, 1509, 1440 (C=C), 1250, 1162 (C-O-C/ C-N), 978 ( $H_{\text{trans}}$ ), 821 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H, N-H), 8,01 (d,  $J=7,58$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,78 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,66 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,62 – 7,56 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,52 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,50 – 7,42 (m, 3H,  $H_{\alpha}$ ,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,16 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,04 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,65 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190,58 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,63 (C=O<sub>amida</sub>), 158,87 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 144,05 ( $C_{\beta}$ ), 138,45, 134,93, 134,24, 132,89, 130,57, 129,78, 129,52, 128,78, 128,61, 121,06 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 120,41 ( $C_{\alpha}$ ), 115,43 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67,71 ( $\text{CH}_2$ ), 21,06 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  372,1599, encontrado 372,1588.

**(E)-2-(4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)-N-(4-tolil)acetamida (13b)**



Aspecto: sólido cristalino branco amarelado; rendimento: 0,289 g (75%); Rf 0,40 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 186-187 °C; IV (ATR):  $\nu = 3382$  (N-H), 3021 (H-C=C), 2906, 2837 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1678 (C=O<sub>amida</sub>), 1660 (C=O<sub>cetona</sub>), 1593 1537, 1506, 1425 (C=C), 1255, 1175, 1071 (C-O-C/ C-N), 979 ( $H_{\text{trans}}$ ), 820 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (s, 1H, N-H), 7,95 – 7,91 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,77 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,64 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,48 – 7,42 (m, 3H,  $H_{\alpha}$ ,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,30 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,16 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,05 – 7,01 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,64 (s, 2H, ( $\text{CH}_2$ )), 2,44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190,02 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,66 (C=O<sub>amida</sub>), 158,77 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 143,74 ( $C_{\beta}$ ), 143,59, 135,82, 134,88, 134,25, 130,48, 129,75, 129,59, 129,46, 128,73, 121,01 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 120,40 ( $C_{\alpha}$ ), 115,38 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67,68 ( $\text{CH}_2$ ), 21,81 ( $\text{CH}_3$ ), 21,04 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

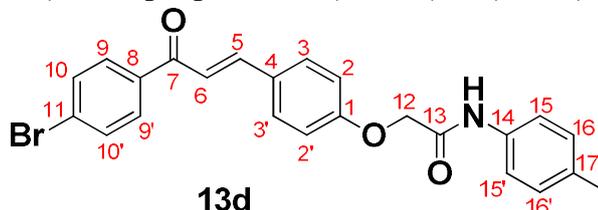
**(E)-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-N-(4-tolil)acetamida (13c)**



Aspecto: sólido branco amarelado; rendimento: 0,263 g (66%); Rf: 0,42 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 168-169 °C; IV (KBr):  $\nu = 3390$  (N-H), 3012 (H-C=C), 2961, 2910, 2830 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1686 (C=O<sub>amida</sub>), 1660 (C=O<sub>cetona</sub>), 1600, 1509, 1433 (C=C), 1244, 1162 (C-O-C/ C-N), 975 ( $H_{\text{trans}}$ ), 815 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (s, 1H, N-H), 8,05 – 8,01 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,77 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,64 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,51 – 7,39 (m, 3H,  $H_{\alpha}$ ,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,16 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,03 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6,98 (d, 8,93 Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,64 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (101

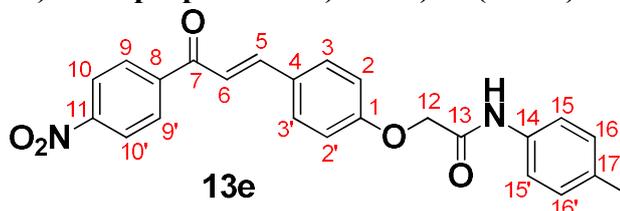
MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  188,74 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,68 (C=O<sub>amida</sub>), 163,55, 158,70 (C<sub>Ar</sub>), 143,17 (C <sub>$\beta$</sub> ), 134,89, 134,25, 131,29, 130,90, 130,42, 129,76, 129,68, 120,80 (C<sub>Ar</sub>), 120,40 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 115,37, 113,98 (C<sub>Ar</sub>), 67,69 (CH<sub>2</sub>), 55,64 (OCH<sub>3</sub>), 21,04 (CH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 402,1705, encontrado 402,1697.

**(E)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-N-(4-tolil)acetamida (13d)**



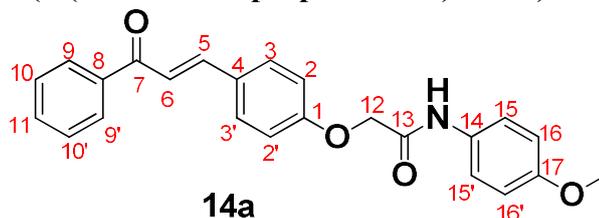
Aspecto: sólido branco; rendimento: 0,270 g (60%); Rf: 0,39 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 207-208 °C; IV (ATR):  $\nu$  = 3382 (N-H), 3045 (H-C=C), 2917, 2843 (H<sub>alquílico</sub>), 1678 (C=O<sub>amida</sub>), 1653 (C=O<sub>cetona</sub>), 1598, 1537, 1512, 1402 (C=C), 1255, 1159, 1071 (C-O-C/ C-N), 979 (H<sub>trans</sub>), 814 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,14 (s, 1H, N-H), 7,88 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,79 (d,  $J$  = 15,7 Hz, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ), 7,67 – 7,63 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7,46 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,39 (d,  $J$  = 15,7 Hz, 1H, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,17 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,05 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4,66 (s, 2H, (CH<sub>2</sub>)), 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  189,41 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,58 (C=O<sub>amida</sub>), 159,04 (C<sub>Ar</sub>), 144,62 (C <sub>$\beta$</sub> ), 137,17, 134,97, 134,22, 132,45, 132,09, 130,67, 130,14, 129,80, 129,33, 128,00 (C<sub>Ar</sub>), 120,41 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 115,47 (C<sub>Ar</sub>), 67,73 (CH<sub>2</sub>), 21,06 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**(E)-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-N-(4-tolil)acetamida (13e)**



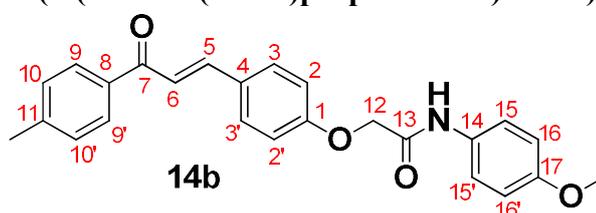
Aspecto: sólido amarelo pálido; rendimento: 0,306 g (74 %); Rf: 0,29 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 195-197 °C; IV (KBr):  $\nu$  = 3384 (N-H), 3105 (H-C=C), 2904, 2846 (H<sub>alquílico</sub>), 1679 (C=O<sub>amida</sub>), 1649 (C=O<sub>cetona</sub>), 1591, 1521, 1509 (C=C), 1332 (N=O), 1260, 1162, 1029 (C-O-C/N-O), 985 (H<sub>trans</sub>), 815 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,35 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 8,17 – 8,10 (m, 3H, H<sub>Ar</sub> e N-H), 7,82 (d,  $J$  = 15,7 Hz, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ), 7,67 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,46 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,39 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,16 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,06 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4,66 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,33 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  189,01 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,47 (C=O<sub>amida</sub>), 159,41, 150,21 (C<sub>Ar</sub>), 146,01 (C <sub>$\beta$</sub> ), 143,33, 135,00, 134,20, 130,92, 129,80, 129,49, 128,92, 124,00, 120,42 (C<sub>Ar</sub>), 120,21 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 115,58 (C<sub>Ar</sub>), 67,74 (CH<sub>2</sub>), 21,05 (CH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 417,1450, encontrado 417,1439.

**(E)-N-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (14a)**



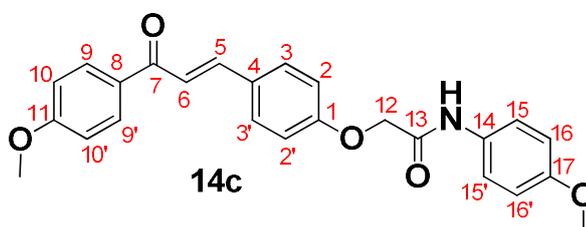
Aspecto: sólido cristalino amarelado prateado; rendimento: 0,240 g (62%); Rf: 0,27 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 143-145 °C (Ref. (Tien, *et al.*, 2021) 157-158 °C); IV (KBr):  $\nu = 3264$  (N-H), 3137 (H-C=C), 2955, 2834 ( $H_{\text{alqu\u00edlico}}$ ), 1667 (C=O<sub>amida</sub>), 1635 (C=O<sub>cetona</sub>), 1603, 1502, 1440 (C=C), 1250, 1174 (C-O-C/ C-N), 978 ( $H_{\text{trans}}$ ), 827 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.11 (s, 1H, N-H), 8.01 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.78 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7.66 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.61 – 7.57 (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.53 – 7.47 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.45 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6.90 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190.59 (C=O<sub>cetona</sub>), 165.60 (C=O<sub>amida</sub>), 158.89, 157.12 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 144.05 ( $C_{\beta}$ ), 138.45, 132.90, 130.57, 129.83, 129.52, 128.78, 128.61, 122.24 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 121.05 ( $C_{\alpha}$ ), 115.42, 114.44 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67.69 (CH<sub>2</sub>), 55.65 (OCH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 388,1549, encontrado 388,1536, (Ref. (Tien, *et al.*, 2021) 388,1542).

**(E)-N-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (14b)**



Aspecto: sólido cristalino amarelo; rendimento: 0,284 g (69%); Rf: 0,29 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 163-164 °C; IV (ATR):  $\nu = 3389$  (N-H), 3021 (H-C=C), 2910, 2837 ( $H_{\text{alqu\u00edlico}}$ ), 1678 (C=O<sub>amida</sub>), 1660 (C=O<sub>cetona</sub>), 1598, 1543, 1506, 1438 (C=C), 1243, 1175, 1064, (C-O-C/ C-N), 978 ( $H_{\text{trans}}$ ), 820 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,15 (s, 1H, N-H), 7,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,76 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,64 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,48 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,45 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,30 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,02 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6,92 – 6,86 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190,02 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,63 (C=O<sub>amida</sub>), 158,79, 157,08 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 143,74 ( $C_{\beta}$ ), 143,61, 135,83, 130,48, 129,85, 129,58, 129,46, 128,73, 122,23 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 121,00 ( $C_{\alpha}$ ), 115,37, 114,41 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67,66 (CH<sub>2</sub>), 55,65 (OCH<sub>3</sub>), 21,80 (CH<sub>3</sub>) ppm.

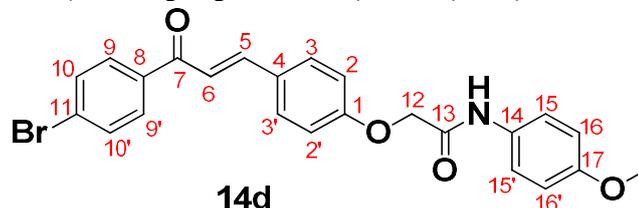
**(E)-N-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (14c)**



Aspecto: sólido cristalino amarelado perolado; rendimento: 0,255 g (61%); Rf: 0,29 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 181-182 °C; IV (KBr):  $\nu = 3260$  (N-H), 3128 (H-C=C), 2961, 2834 ( $H_{\text{alqu\u00edlico}}$ ), 1680 (C=O<sub>amida</sub>), 1630 (C=O<sub>cetona</sub>), 1600, 1514, 1414 (C=C), 1244, 1175 (C-O-C/ C-N), 975 ( $H_{\text{trans}}$ ), 816 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,14 (s, 1H, N-H), 8,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,77 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,64 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,52 – 7,43 (m, 3H, H-12,  $H_{\text{Ar}}$  e  $H_{\alpha}$ ), 7,03 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6,98 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6,89 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,65 (s, 2H, (CH<sub>2</sub>)), 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  188,74 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,65 (C=O<sub>amida</sub>), 163,55, 158,72, 157,09 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 143,17 ( $C_{\beta}$ ), 131,29, 130,92, 130,40, 129,84, 129,68, 122,24, 120,78

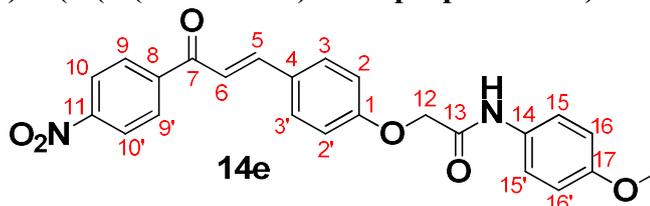
(C<sub>α</sub>), 115,36, 114,45, 113,99 (C<sub>Ar</sub>), 67,67 (CH<sub>2</sub>), 55,64 (OCH<sub>3</sub>), 55,63 (OCH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 418,1654, encontrado 418,1640.

**(E)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-N-(4-metoxifenil)acetamida (14d)**



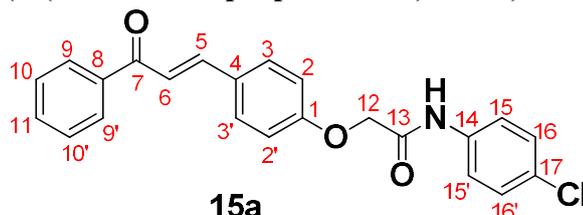
Aspecto: sólido cristalino amarelo pálido; rendimento: 0,306 g (66%); Rf: 0,28 (hexano:acetato de etila7:3); P.f.: 206-207 °C; IV (ATR):  $\nu = 3266$  (N-H), 3088 (H-C=C), 2837 (H<sub>alquílico</sub>), 1660 (C=O<sub>amida</sub>), 1647 (C=O<sub>cetona</sub>), 1598, 1500, 1415 (C=C), 1243, 1169, 1065 (C-O-C/ C-N), 979 (H<sub>trans</sub>), 815 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,10 (s, 1H, N-H), 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,79 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H<sub>β</sub>), 7,73 – 7,62 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7,48 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,39 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4,67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  189,40 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,55 (C=O<sub>amida</sub>), 159,05, 157,14 (C<sub>Ar</sub>), 144,62 (C<sub>β</sub>), 137,16, 132,09, 130,70, 130,13, 129,81, 129,31, 128,00, 122,24 (C<sub>Ar</sub>), 120,41 (C<sub>α</sub>), 115,46, 114,45 (C<sub>Ar</sub>), 67,70 (CH<sub>2</sub>), 55,65 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

**(E)-N-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (14e)**



Aspecto: sólido alaranjado; rendimento: 0,277 g (64 %); Rf: 0,29 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 216-218 °C; IV (KBr):  $\nu = 3396$  (N-H), 3005 (H-C=C), 2904, 2834 (H<sub>alquílico</sub>), 1698 (C=O<sub>amida</sub>), 1649 (C=O<sub>cetona</sub>), 1591, 1521, 1502, (C=C), 1357 (N=O), 1250, 1168, 1048 (C-O/C-N/N-O), 985 (H<sub>trans</sub>), 833 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,00 (s, 1H, N-H), 8,40 – 8,27 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>, H<sub>α</sub>, H<sub>β</sub>), 7,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4,75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  188,59 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,96 (C=O<sub>amida</sub>), 160,45, 155,86, 149,95 (C<sub>Ar</sub>), 145,73 (C<sub>β</sub>), 142,86, 131,45, 131,30, 129,97, 127,84, 124,09, 121,70 (C<sub>Ar</sub>), 119,89 (C<sub>α</sub>), 115,44, 114,10 (C<sub>Ar</sub>), 67,27 (CH<sub>2</sub>), 55,40 (OCH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> 433,1399, encontrado 433,1388.

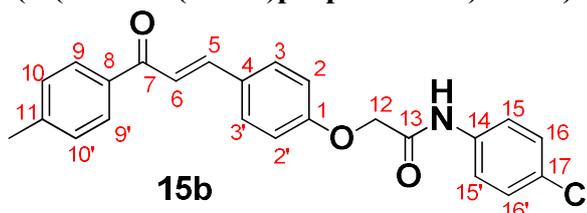
**(E)-N-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (15a)**



Aspecto: sólido cristalino amarelo; rendimento: 0,290 g (74%). Rf: 0,40 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 197-199 °C (Ref. (Rashid, *et al.*, 2023) 170 °C); IV (KBr):  $\nu = 3188$  (N-H), 3055, 2990 (H-C=C), 2920 (H<sub>alquílico</sub>), 1680(C=O<sub>amida</sub>), 1650 (C=O<sub>cetona</sub>), 1585, 1505, 1433 (C=C), 1249, 1174 (C-O-C/ C-N), 972 (H<sub>trans</sub>), 820 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

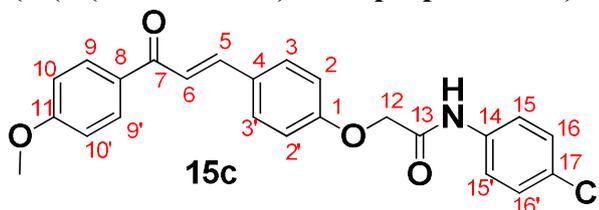
8,25 (s, 1H, N-H), 8,05 – 7,98 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,77 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ), 7,65 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,61 – 7,54 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7,53 – 7,48 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,45 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,32 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,03 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4,65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190,55 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,80 (C=O<sub>amida</sub>), 158,69 (C<sub>Ar</sub>), 143,95 (C <sub>$\beta$</sub> ), 138,40, 135,42, 132,92, 130,57, 130,24, 129,64, 129,32, 128,78, 128,59 (C<sub>Ar</sub>), 121,55 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 121,12, 115,40 (C<sub>Ar</sub>), 67,63 (CH<sub>2</sub>) ppm; HRMS (ESI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 392,1053, encontrado 392,1046.

**(E)-N-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (15b)**



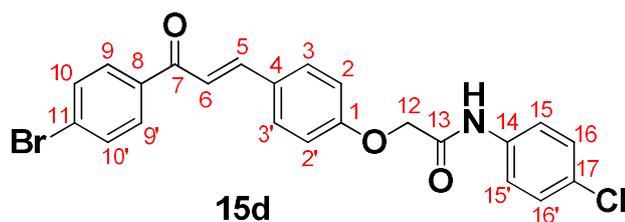
Aspecto: sólido cristalino branco amarelado; rendimento: 0,271 g (67%); Rf: 0,43 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 190-191 °C; IV (ATR):  $\nu = 3382$  (N-H), 3027 (H-C=C), 2910, 2849 (H<sub>alquílico</sub>), 1684 (C=O<sub>amida</sub>), 1653 (C=O<sub>cetona</sub>), 1593, 1525, 1506, 1438 (C=C), 1212, 1169, 1071 (C-O-C/ C-N), 985 (H<sub>trans</sub>), 815 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,26 (s, 1H, N-H), 7,93 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,76 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ), 7,64 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,56 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,45 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,31 (t,  $J = 8,6$  Hz, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7,02 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190,00 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,83 (C=O<sub>amida</sub>), 158,60 (C<sub>Ar</sub>), 143,79 (C <sub>$\beta$</sub> ), 143,50, 135,79, 135,42, 130,50, 130,22, 129,74, 129,47, 129,31, 128,74 (C<sub>Ar</sub>), 121,55 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 121,00, 115,37 (C<sub>Ar</sub>), 67,62 (CH<sub>2</sub>), 21,81 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**(E)-N-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (15c)**



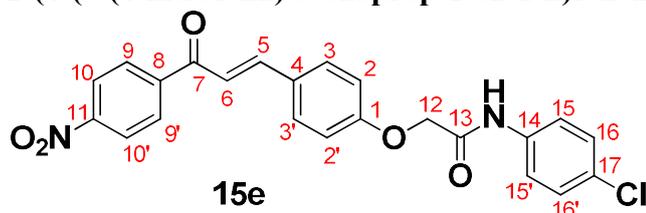
Aspecto: sólido cristalino amarelado perolado; rendimento: 0,323 g (77%); Rf: 0,24 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 182-184 °C; IV (KBr):  $\nu = 3377$  (N-H), 3050 (H-C=C), 2920, 2830 (H<sub>alquílico</sub>), 1690 (C=O<sub>amida</sub>), 1650 (C=O<sub>cetona</sub>), 1600, 1534, 1433 (C=C), 1262, 1162 (C-O-C/ C-N), 979 (H<sub>trans</sub>), 820 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,22 (s, 1H, N-H), 8,04 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,77 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ), 7,66 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,56 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,47 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H, H <sub>$\alpha$</sub> ), 7,33 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,03 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6,99 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 4,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  188,73 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,84 (C=O<sub>amida</sub>), 163,59, 158,52 (C<sub>Ar</sub>), 143,07 (C <sub>$\beta$</sub> ), 135,41, 131,28, 130,92, 130,46, 130,26, 129,89, 129,34, 121,54 (C<sub>Ar</sub>), 120,96 (C <sub>$\alpha$</sub> ), 115,38, 114,01 (C<sub>Ar</sub>), 67,65 (CH<sub>2</sub>), 55,67 (OCH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 422,1159, encontrado 422,1143.

**(E)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-N-(4-clorofenil)acetamida (15d)**



Aspecto: sólido cristalino branco amarelado; rendimento: 0,290 g (62%); Rf: 0,44 (hexano:acetato de etila7:3); P.f.: 209-210 °C; IV (ATR):  $\nu = 3383$  (N-H), 3046 (H-C=C), 2905, 2843 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1678 (C=O<sub>amida</sub>), 1653 (C=O<sub>cetona</sub>), 1598, 1537, 1518, 1402 (C=C), 1248, 1175, 1071 (C-O-C/ C-N), 979 ( $H_{\text{trans}}$ ), 825 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (s, 1H, N-H), 7,88 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,79 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,65 (dd,  $J = 8,8, 5,7$  Hz, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,55 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,40 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,33 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,04 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,66 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189,38 (C=O<sub>cetona</sub>), 165,74 (C=O<sub>amida</sub>), 158,85 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 144,52 ( $C_{\beta}$ ), 137,13, 135,38, 132,10, 130,69, 130,30, 130,13, 129,48, 129,36, 128,04 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 121,54 ( $C_{\alpha}$ ), 120,52, 115,46 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67,65 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

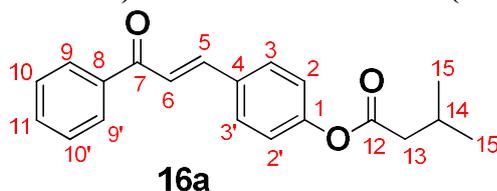
**(E)-N-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (15e)**



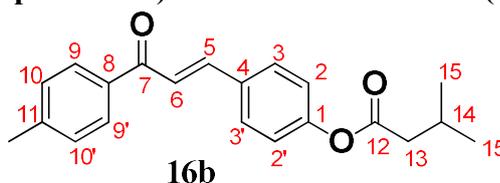
Aspecto: sólido amarelo alaranjado; rendimento: 0,280 g (64 %); Rf: 0,33 (hexano:acetato de etila 7:3); P.f.: 235-237 °C; IV (KBr):  $\nu = 3384$  (N-H), 3100, 3037 (H-C=C), 2916 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1686 (C=O<sub>amida</sub>), 1660 (C=O<sub>cetona</sub>), 1584, 1515, 1502 (C=C), e 1344 (N=O), 1250, 1174, 1067 (C-O/C-N/N-O), 985 ( $H_{\text{trans}}$ ), 826 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H, N-H), 8,40 – 8,30 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ,  $H_{\alpha}$  e  $H_{\beta}$ ), 7,93 – 7,87 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,86 – 7,74 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,71 – 7,64 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,42 – 7,35 (m, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,10 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4,81 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  188,22 (C=O<sub>cetona</sub>), 166,36 (C=O<sub>amida</sub>), 160,21, 149,76 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 145,45 ( $C_{\beta}$ ), 142,67, 137,31, 131,12, 129,79, 128,70, 127,74, 127,39, 123,86 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 121,29 ( $C_{\alpha}$ ), 119,74, 115,22 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 67,09 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  437,0904, encontrado 437,0892.

**5.5 Procedimento experimental de síntese dos ésteres derivados de 4-hidroxichalconas (16a-e e 17a-e)**

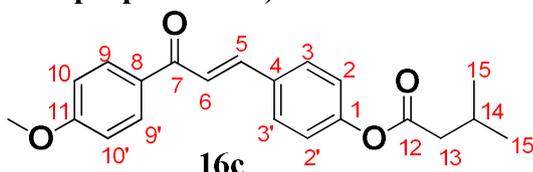
Num banho de gelo, adicionou-se cloretos de isovalerila ou isobutirila (1,2 mmol) gota a gota a uma mistura sob agitação magnética de 4-hidroxichalcona (**3a-e**) (1 mmol), trietilamina (1,2 mmol) e diclorometano (2 mL). Após, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente por 90 min, que foi monitorada por CCD em mistura hexano:acetato de etila 1:1. Após o tempo reacional necessário, o solvente da mistura foi evaporado sob pressão reduzida e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água destilada gelada (3 x 20 mL). Os produtos foram purificados por cristalização em etanol.

**(E)-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (16a)**

Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 0,222 g (72%); Rf: 0,71 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 117-119 °C; IV (KBr):  $\nu = 3060$  (H-C=C), 2960, 2860 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1755 ( $C=O_{\text{éster}}$ ), 1660 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 1600, 1591, 1502, 1445, 1408 (C=C), 1332, 1288, 1212, 1149, 1098, 1015 (C-O-C), 972 ( $H_{\text{trans}}$ ), 921, 827 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,01 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,79 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,66 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,59 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,54–7,45 (m, 3H,  $H_{\alpha}$ ,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,15 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 2,46 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,20–2,31 (m, 1H, CH), 1,07 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190,58 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 171,37 ( $C=O_{\text{éster}}$ ), 152,51 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 143,88 ( $C_{\beta}$ ), 138,28, 132,96, 132,64, 129,69, 128,77, 128,63, 122,37 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 122,26 ( $C_{\alpha}$ ), 43,46 ( $\text{CH}_2$ ), 25,98 (CH), 22,52 (2  $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3[\text{M} + \text{H}]^+$  309,1491, encontrado 309,1490.

**(E)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (16b)**

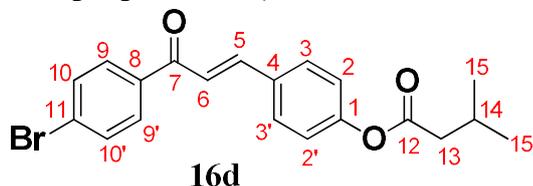
Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 0,255 g (79%); Rf: 0,73 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 114-116 °C; IV (KBr):  $\nu = 3040$  (H-C=C), 2973, 2866 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1761 ( $C=O_{\text{éster}}$ ), 1666 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 1609, 1509, 1472, 1414 (C=C), 1332, 1294, 1212, 1149, 1105, 1030 (C-O-C), 978 ( $H_{\text{trans}}$ ), 909, 815 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,78 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,65 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,49 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,30 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,15 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 2,46 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,20–2,31 (m, 1H, CH), 1,07 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190,01 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 171,39 ( $C=O_{\text{éster}}$ ), 152,42, 143,83 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 143,44 ( $C_{\beta}$ ), 135,72, 132,77, 129,64, 129,48, 128,78, 122,34 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 122,29 ( $C_{\alpha}$ ), 43,47 ( $\text{CH}_2$ ), 25,99 (CH), 22,53 (2  $\text{CH}_3$ ), 21,82 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3[\text{M} + \text{H}]^+$  323,1647, encontrado 323,1633.

**(E)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (16c)**

Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 0,291 g (86%); Rf: 0,36 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 119-121 °C; IV (KBr):  $\nu = 3070$  (H-C=C), 2960, 2834 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1761 ( $C=O_{\text{éster}}$ ), 1653 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 1603, 1509, 1471, 1420 (C=C), 1338, 1288, 1265, 1212, 1142, 1098, 1015 (C-O-C), 985 ( $H_{\text{trans}}$ ), 909, 826 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,77 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,49 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,14 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 6,98 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 3,88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,45 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,21–2,29 (m, 1H, CH), 1,07 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188,67 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 171,38 ( $C=O_{\text{éster}}$ ), 163,59,

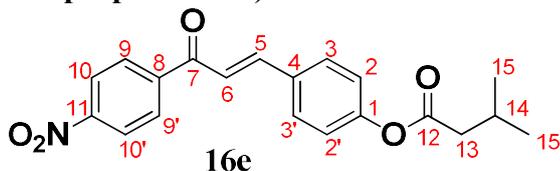
152,33 ( $C_{Ar}$ ), 142,99 ( $C_{\beta}$ ), 132,84, 131,16, 130,94, 129,58, 122,31 ( $C_{Ar}$ ), 122,06 ( $C_{\alpha}$ ), 113,99 ( $C_{Ar}$ ), 55,62 ( $OCH_3$ ), 43,45 ( $CH_2$ ), 25,97 ( $CH$ ), 22,52 (2  $CH_3$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $C_{21}H_{23}O_4 [M + H]^+$  339,1596, encontrado 339,1577.

**(E)-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (16d)**



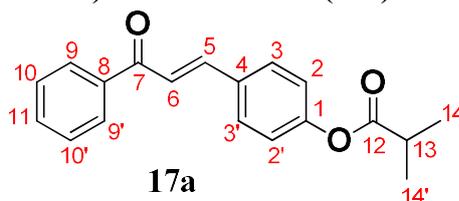
Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 0,271 g (70%); Rf: 0,65 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 138-140 °C; IV (KBr):  $\nu = 2960, 2872$  ( $H_{alqu\u00edlico}$ ), 1760 ( $C=O_{\acute{e}ster}$ ), 1660 ( $C=O_{cetona}$ ), 1603, 1584, 1502, 1471, 1408 ( $C=C$ ), 1360, 1332, 1288, 1212, 1155, 1073, 1098, 1003 ( $C-O-C$ ), 972 ( $H_{trans}$ ), 909, 820 ( $H_{Ar}$ )  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,88 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7,79 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,65 (dd,  $J = 8,6, 3,6$  Hz, 4H,  $H_{Ar}$ ), 7,42 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,15 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 2,46 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2,20–2,31 (m, 1H, CH), 1,07 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H, 2  $CH_3$ ) ppm; RMN  $^{13}C$  (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  189,36 ( $C=O_{cetona}$ ), 171,35 ( $C=O_{\acute{e}ster}$ ), 152,68 ( $C_{Ar}$ ), 144,45 ( $C_{\beta}$ ), 13,00, 132,43, 132,09, 130,15, 129,79, 128,09, 122,44 ( $C_{Ar}$ ), 121,63 ( $C_{\alpha}$ ), 43,47 ( $CH_2$ ), 25,99 (CH), 22,53 (2  $CH_3$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{20}BrO_3 [M + H]^+$  387,0596, encontrado 387,0588.

**(E)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (16e)**



Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 0,307 g (87%); Rf: 0,68 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 121-123 °C; IV (KBr):  $\nu = 3112$  ( $H-C=C$ ), 2960, 2866 ( $H_{alqu\u00edlico}$ ), 1755 ( $C=O_{\acute{e}ster}$ ), 1666 ( $C=O_{cetona}$ ), 1603, 1526, 1471, 1421 ( $C=C$ ), 1357 ( $N=O$ ), 1320, 1288, 1212, 1149, 1092, 1020 ( $C-O-C/C-N/N-O$ ), 972 ( $H_{trans}$ ), 909, 840 ( $H_{Ar}$ )  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,34 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 8,13 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7,82 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,67 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7,43 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,17 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 2,46 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2,18–2,32 (m, 1H, CH), 1,07 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H, 2  $CH_3$ ) ppm; RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  189,00 ( $C=O_{cetona}$ ), 171,31 ( $C=O_{\acute{e}ster}$ ), 153,05, 150,23 ( $C_{Ar}$ ), 145,82 ( $C_{\beta}$ ), 143,11, 132,02, 130,01, 129,54, 124,01, 122,57 ( $C_{Ar}$ ), 121,43 ( $C_{\alpha}$ ), 43,45 ( $CH_2$ ), 25,98 (CH), 22,52 (2  $CH_3$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{20}NO_5 [M + H]^+$  354,1341, encontrado 354,1345.

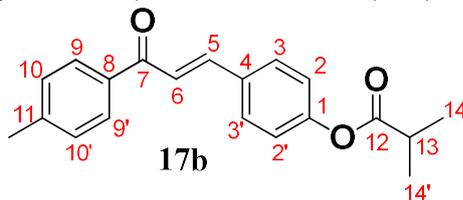
**(E)-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (17a)**



Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 0,278 g (79%); Rf: 0,66 (hexano:acetato de etila 1:1); P.f.: 127-129 °C; IV (KBr):  $\nu = 3061$  ( $H-C=C$ ), 2980, 2935, 2866 ( $H_{alqu\u00edlico}$ ), 1761 ( $C=O_{\acute{e}ster}$ ), 1635 ( $C=O_{cetona}$ ), 1603, 1578, 1502 ( $C=C$ ), 1338, 1288, 1218, 1162, 1130, 1092, 1011 ( $C-O-C$ ), 978 ( $H_{trans}$ ), 920, 859 ( $H_{Ar}$ )  $cm^{-1}$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,01 (dd,  $J = 8,4, 1,4$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7,79 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7,59 (t,  $J =$

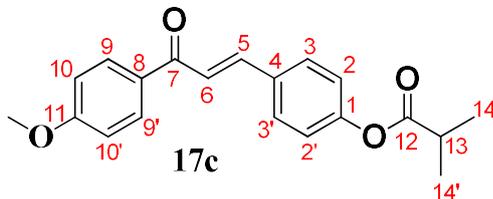
7,3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7,54–7,46 (m, 3H, H<sub>α</sub>, H<sub>Ar</sub>), 7,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 2,82 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H, CH), 1,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190,54 (C=O<sub>cetona</sub>), 175,38 (C=O<sub>éster</sub>), 152,74 (C<sub>Ar</sub>), 143,90 (C<sub>β</sub>), 138,33, 132,94, 132,60, 129,68, 128,77, 128,63 (C<sub>Ar</sub>), 122,28 (C<sub>α</sub>, C<sub>Ar</sub>), 34,36 (CH), 19,01 (2 CH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 295,1334, encontrado 295,1336.

**(E)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenilisobutirato (17b)**



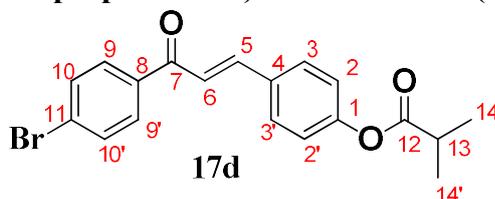
Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 0,281 g (76%); Rf: 0,68 (hexano: acetato de etila 1:1); P.f.: 127-129 °C; IV (KBr):  $\nu$  = 3040 (H–C=C), 2980, 2935, 2878 (H<sub>alquílico</sub>), 1755 (C=O<sub>éster</sub>), 1660 (C=O<sub>cetona</sub>), 1603, 1502 (C=C), 1326, 1212, 1162, 1124, 1092, 1016 (C–O–C), 985 (H<sub>trans</sub>), 920, 871, 803 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,78 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, H<sub>β</sub>), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,48 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 2,82 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H, CH), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 189,99 (C=O<sub>cetona</sub>), 175,40 (C=O<sub>éster</sub>), 152,62, 143,80 (C<sub>Ar</sub>), 143,44 (C<sub>β</sub>), 135,73, 132,70, 129,62, 129,47, 128,78, 122,27 (C<sub>α</sub>), 122,25 (C<sub>Ar</sub>), 34,35 (CH), 21,80 (CH<sub>3</sub>), 19,01 (2 CH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 309,1491, encontrado 309,1488.

**(E)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (17c)**



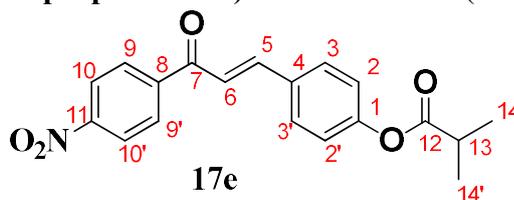
Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 0,271 g (70%); Rf: 0,63 (hexano: acetato de etila 1:1); P.f.: 106-108 °C; IV (KBr):  $\nu$  = 3068 (H–C=C), 2973, 2935, 2840 (H<sub>alquílico</sub>), 1748 (C=O<sub>éster</sub>), 1660 (C=O<sub>cetona</sub>), 1630, 1603, 1502 (C=C), 1330, 1250, 1212, 1162, 1111, 1079, 1023 (C–O–C), 978 (H<sub>trans</sub>), 928, 840, 815 (H<sub>Ar</sub>) cm<sup>-1</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,78 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, H<sub>β</sub>), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,49 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, H<sub>α</sub>), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,82 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H, CH), 1,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>) ppm; RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 188,71 (C=O<sub>cetona</sub>), 175,42 (C=O<sub>éster</sub>), 163,62, 152,57 (C<sub>Ar</sub>), 143,03 (C<sub>β</sub>), 132,82, 131,23, 130,96, 129,57, 122,24 (C<sub>Ar</sub>), 122,10 (C<sub>α</sub>), 114,02 (C<sub>Ar</sub>), 55,64 (OCH<sub>3</sub>), 34,36 (CH), 19,02 (2 CH<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 325,1440, encontrado 325,1435.

**(E)-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (17d)**



Aspecto: sólido cristalino branco; rendimento: 0,309 g (69%); Rf: 0,70 (hexano: acetato de etila 1:1); P.f.: 139-141 °C; IV (KBr):  $\nu = 3073$  (H–C=C), 2973, 2930, 2866 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1755 ( $C=O_{\text{éster}}$ ), 1653 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 1603, 1578, 1502 (C=C), 1281, 1218, 1126, 1088, 1003 (C–O–C), 985 ( $H_{\text{trans}}$ ), 871, 820 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,79 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,65 (d,  $J = 6,6$  Hz, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,42 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,15 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 2,82 (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1H, CH), 1,33 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  189,36 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 175,37 ( $C=O_{\text{éster}}$ ), 152,90 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 144,46 ( $C_{\beta}$ ), 137,04, 132,38, 132,09, 130,15, 129,76, 128,07, 122,35 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 121,64 ( $C_{\alpha}$ ), 34,37 (CH), 19,01 (2  $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrO}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  373,0439, encontrado 373,0429.

#### (E)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (17e)



Aspecto: sólido cristalino branco amarelado; rendimento: 0,324 g (79%); Rf: 0,65 (hexano: acetato de etila 1:1); P.f.: 122-124 °C; IV (KBr):  $\nu = 3119$ , 3061 (H–C=C), 2980, 2935, 2873 ( $H_{\text{alquílico}}$ ), 1755 ( $C=O_{\text{éster}}$ ), 1661 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 1604, 1515 (C=C), 1282, 1210, 1155, 1099, 1017 (C–O–C/C–N/N–O), 990 ( $H_{\text{trans}}$ ), 922, 802 ( $H_{\text{Ar}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 8,14 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,82 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\beta}$ ), 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7,43 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H,  $H_{\alpha}$ ), 7,17 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 2,82 (hept,  $J = 6,9$  Hz, 1H, CH), 1,33 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  188,99 ( $C=O_{\text{cetona}}$ ), 175,35 ( $C=O_{\text{éster}}$ ), 153,24, 150,22 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 145,84 ( $C_{\beta}$ ), 143,11, 131,95, 129,99, 129,54, 124,00, 122,48 ( $C_{\text{Ar}}$ ), 121,38 ( $C_{\alpha}$ ), 34,35 (CH), 19,00 (2  $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_5$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  340,1185, encontrado 340,1171.

### 5.6 Avaliação do caráter drug-like e da toxicidade *in silico*

O presente estudo *in silico* baseou-se nas regras de Lipinski e Veber para avaliar o caráter semelhante a fármaco dos derivados de 4-hidroxichalconas (**3a-e**, **12a-e**, **13a-e**, **14a-e**, **15a-e**, **16a-e** e **17a-e**). A predição dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada através do site eletrônico de acesso aberto SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). A lipofilicidade foi deduzida a partir do valor de consenso do log P (média de cinco métodos).

A avaliação da toxicidade *in silico* desses compostos foi realizada utilizando o site eletrônico de acesso aberto pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>).

### 5.7 Atividade antimicrobiana *in vitro*

A avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos sintetizados foi realizada no Laboratório de Pesquisa em Atividade Antibacteriana e Antifúngica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Departamento de Ciências Farmacêuticas (Centro de

Ciências da Saúde) da Universidade Federal da Paraíba conduzida pela Prof. Dra. Edeltrudes de Oliveira Lima.

Os derivados de 4-hidroxichalconas (**3a-e**, **12a-e**, **13a-e**, **14a-e**, **15a-e**, **16a-e** e **17a-e**) foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana *in vitro* contra seis microrganismos da *American Type Culture Collection* (ATCC), incluindo bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC-13150 e *S. epidermidis* ATCC-12228) e Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC-25853), leveduras (*Candida albicans* ATCC-76485 e *C. tropicalis* ATCC-13803) e fungo filamentosos (*Aspergillus flavus* ATCC-4603), dois microrganismos do Laboratório de Micologia (LM), incluindo leveduras (*C. albicans* LM-92) e fungos filamentosos (*A. flavus* LM-248), e fungos filamentosos do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), *Penicillium citrinum* INCQS-4001. O controle antibiótico foi o cloranfenicol e o antifúngico foi o fluconazol. A metodologia seguiu diretrizes estabelecidas pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).

Foram utilizados dois meios de cultura sólidos para manutenção dos microrganismos, a 4 °C, *Brain Heart Infusion* (BHI) para bactérias e *Agar Sabouraud Dextrose* (ASD) para fungos, e dois meios líquidos para ensaios, caldo BHI para bactérias e RPMI 1640 com L-glutamina para fungos. Os meios foram preparados de acordo com as instruções dos fabricantes.

Os compostos foram dissolvidos em 150 µL (3%) de DMSO e 50 µL (1%) de Tween 80, e completados com água destilada esterilizada q.s.p. 5 mL. A concentração inicial foi de 1024 µg mL<sup>-1</sup> e, em seguida, diluída serialmente para 64 µg mL<sup>-1</sup>, seguindo metodologia já consagrada na literatura (Cleeland e Squires (1991); Nascimento *et al.*, 2007; Pereira *et al.*, 2014).

Para preparar o inóculo, a cultura das cepas de bactérias em meio BHI foi suspensa em solução fisiológica estéril a 0,9%. As células foram ajustadas até atingir 10<sup>6</sup> UFC mL<sup>-1</sup>, de acordo com o tubo 0,5 da escala padrão de Mc Farland. Vários estudos têm apoiado essa metodologia de ajuste (Antunes *et al.*, 2006; CLSI, 2015; Cleeland e Squires (1991); Freire *et al.*, 2014).

Para avaliar a atividade antimicrobiana, foram utilizados protocolos já estabelecidos na literatura (Cleeland e Squires, 1991; CLSI, 2008; Eloff, 1998). Para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) de amostras sobre cepas bacterianas e fúngicas, adotou-se a técnica de microdiluição em caldo, utilizando-se placas de cultura celular (Techno Plastic Products, TPP, Suíça) contendo 96 poços em forma de "U".

Inicialmente, adicionou-se 100  $\mu\text{L}$  de caldo *RPMI/BHI* duplamente concentrado em cada poço das placas de microdiluição. Em seguida, foram adicionados 100  $\mu\text{L}$  dos produtos solubilizados nas cavidades da primeira linha da placa e, por meio de diluição seriada na razão de dois, foram obtidas concentrações que variavam de 16 a 1024  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Posteriormente, foram adicionados 10  $\mu\text{L}$  das suspensões das cepas bacterianas e fúngicas em cada cavidade específica. Paralelamente, foram realizados os controles, comprovando a viabilidade das cepas (CBHI + bactérias e RPMI + fungos leveduriformes ou fungos filamentosos), a esterilidade do meio de cultura (*RPMI/CBHI*) e a eficácia dos antimicrobianos, cloranfenicol para inibir as bactérias e fluconazol para inibir os fungos.

As placas foram fechadas assepticamente e incubadas em temperatura de  $35 \pm 2$  °C por 24-48 h para os ensaios com bactérias e leveduras, e a 28 °C (temperatura ambiente) para os fungos filamentosos. Após o período de incubação com bactérias, 10  $\mu\text{L}$  de corante resazurina a 0,01% (INLAB) foram adicionados a cada poço e incubados novamente a  $35 \pm 2$  °C por 24-48 h para obtenção da CIM por análise visual. Este corante é um indicador redox conhecido por sua propriedade colorimétrica (Mann; Markan, 1998). A mudança de cor do corante de azul para vermelho indicou crescimento microbiano, enquanto a cor azul restante indicou ausência de crescimento. Todos os experimentos foram realizados em duplicata.

### 5.8 Avaliação da toxicidade *in vitro*

A avaliação da toxicidade *in vitro* de derivados de 4-hidroxichalconas (**3a**, **3d**, **13e**, **14c**, **15a**, **15c**, **16a**, **16d**, **17a** e **17d**) em larvas de *Artemia salina* foi realizada de acordo com protocolo adaptado relatado na literatura por Almeida-Junior *et al.*, (2024), com alguns ajustes.

Em aquário retangular com capacidade de 3 L e utilizando lâmpada de 20 W a uma altura de 20 cm da superfície da água, 1 g de cistos de *A. salina* foram colocados em 1 L de solução salina (30 g  $\text{L}^{-1}$ , pH  $\sim$  8), aerada, a 27 °C por 48 h.

A toxicidade foi avaliada nas concentrações de 125, 250 e 375  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Para tanto, foram preparadas soluções estoque na concentração de 12,5 mg  $\text{mL}^{-1}$  para cada composto, das quais foram pipetadas alíquotas de 50, 100 e 150  $\mu\text{L}$ , adicionados aos tubos e, se necessário, completados com DMSO q.s.p. 150  $\mu\text{L}$  (3%). Em seguida, foram adicionados 100  $\mu\text{L}$  (2%) de Tween 80 e completados com solução salina q.s.p. 5 ml. Também foram preparados dois controles negativos, um contendo apenas solução salina e outro contendo solução salina com 3% de DMSO e 2% de Tween 80 (branco). Após isso, foram inseridos dez náuplios de *A. salina* em cada tubo. Após um período de 24 h, foi contada a quantidade de náuplios vivos/em

movimento, subtraindo esse número do total inicialmente colocado para determinar a quantidade de náuplios mortos/imóveis. Todos os experimentos foram realizados em triplicatas.

Os dados foram expressos em termos de percentagem de mortalidade versus concentração amostral. A concentração letal mediana (CL<sub>50</sub>) foi estimada a partir de regressão linear. Quando necessário, ou seja, quando o número de mortos do branco foi maior que zero, a média porcentual de letalidade frente à *Artemia salina* (%LAS) das amostras foram corrigidas pela fórmula utilizada por Neco *et al.* (2022) %LAS = ((n° de mortos no teste – n° de mortos no branco) / n° de sobreviventes no branco) x 100.

### 5.9 Avaliação fotoprotetora

Foi realizada a avaliação da atividade fotoprotetora *in vitro* dos derivados de 4-hidroxicalconas (**3a-e**, **16a-e** e **17a-e**) utilizando o método proposto por Mansur (2016) e Dias (2021) para determinação do Fator de Proteção Solar na região do UVB (FPS-UVB), com pequenas modificações.

Para cada derivado de 4-hidroxicalcona sintetizado, foram obtidos perfis de absorção, incluindo parâmetros como a absorbância (A), o comprimento de onda do máximo de absorção ( $\lambda_{\max}$ ) e o coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon_{\max}$ ) no comprimento de onda do máximo de absorção. A concentração ideal de cada composto, bem como do ácido p-aminobenzóico (PABA) como controle positivo, foi determinada a partir de três soluções com concentrações de 5, 10 e 15  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , e espectros UV-Vis foram obtidos na faixa de 245-800 nm. Em seguida, a concentração de 10  $\mu\text{g mL}^{-1}$  foi selecionada para as medidas e cálculos de  $\lambda_{\max}$  e  $\epsilon_{\max}$ , pois sua curva não ultrapassou o limite de linearidade de acordo com a Lei de Lambert-Beer, como mostra a Eq. (1). Os ensaios foram realizados em triplicata.

$$A = l \times \epsilon \times c \quad (1)$$

onde, A = absorbância, l = comprimento da cubeta (cm),  $\epsilon$  = absorvidade molar ( $\text{mol L}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ), c = concentração ( $\text{mol L}^{-1}$ ).

Para a determinação do FPS-UVB, foram realizadas medidas de absorbâncias na faixa de 290 a 320 nm, com intervalos de 5 nm, e inseridas na Eq. (2) (Dias, *et al.*, 2021; Mansur, *et al.*, 2016; Pinho *et al.*, 2014). Esse método estabeleceu a correlação entre o efeito eritemogênico (EE), a intensidade da radiação em cada comprimento de onda,  $I(\lambda)$ , e o fator

de correção (FC), que neste caso é igual a 10. O valor espectrofotométrico de absorvância em cada comprimento de onda é representado por  $Abs(\lambda)$ .

$$FPS = FC \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \cdot I(\lambda) \cdot 2Abs(\lambda) \quad (2)$$

As constantes EE e I foram pré-definidas por Mansur de acordo com a Tabela 3 (Mansur, *et al.*, 2016).

**Tabela 3** - Constantes EE e I para o cálculo do FPS

$\lambda$ (nm)	EE ( $\lambda$ ) x I( $\lambda$ )
290	0,015
295	0,0817
300	0,2874
305	0,3278
310	0,1864
315	0,0839
320	0,018
$\Sigma$	1,0000

### 5.10 Estudos fotofísicos de absorção e emissão

Foram registrados os espectros de absorção na região do UV-Vis das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas **12a**, **13a**, **14a** e **15a**, bem como **12e**, **13e**, **14e** e **15e**. Os espectros foram obtidos por meio de um espectrofotômetro com intervalo de dados de 2,0 nm, na faixa de comprimento de onda de 280-800 nm, utilizando um caminho óptico de 1,0 cm e concentração de  $1,0 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>, à temperatura ambiente. Os solventes empregados foram DMSO, MeCN, DCM e CHCl<sub>3</sub>. Para a determinação da absorvidade molar dos compostos utilizados no estudo foi utilizada a Lei de Lambert-Beer (Eq. (1)).

Foram obtidos os espectros de fluorescência dos compostos derivados de acetanilidas com 4-hidroxichalconas em solução utilizando uma metodologia descrita por Santos *et al.* (2023), com pequenas modificações. As análises foram realizadas em um espectrofotômetro de fluorescência, com fenda de excitação e emissão de 10 nm, e comprimento de onda máximo de excitação ( $\lambda_{exc}$ =460 nm), na faixa de emissão de 500-600 nm e concentração de  $1,0 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>.

Utilizando fluoresceína em solução de etanol como padrão de referência com um rendimento quântico de fluorescência ( $\Phi_r$ ) de 0,79 (Tonga; Lahti, 2019), o rendimento quântico de fluorescência relativa dos compostos ( $\Phi_c$ ) em solução foi calculado com base em um método adaptado do utilizado por Sachdeva e Milton (2020), através da Eq. (3) mencionada no estudo.

$$\Phi_c = \Phi_r \frac{A_r I_c \eta_c}{A_c I_r \eta_r} \quad (3)$$

Na equação acima,  $\Phi_c$  representa o rendimento quântico dos compostos,  $\Phi_r$  é o rendimento quântico de referência (fluoresceína),  $A_r$  e  $A_c$  são as absorvâncias de referência e dos compostos,  $I_c$  e  $I_r$  são as áreas integradas das bandas de fluorescência dos compostos e da referência, e  $\eta_r$  e  $\eta_c$  são os índices de refração dos solventes utilizados na solubilização da referência (fluoresceína) e de cada composto no experimento, respectivamente. Os índices de refração e as constantes dielétricas ( $\kappa$ ) de todos os solventes podem ser encontrados na Tabela 4 (Haynes, 2016; Pastrello, 2021; Santos, 2021).

**Tabela 4** - Índice de refração ( $\eta$ ) e constante dielétrica ( $\kappa$ ) dos solventes

Solventes	CHCl <sub>3</sub>	DCM	MeCN	Etanol	DMSO
$\eta$	1,442	1,424	1,344	1,361	1,479
$\kappa$	4,72	8,93	36,64	25,30	47,24

O estudo de solvatocromismo foi realizado com base nas funções de polarizabilidade (Tabela 5) dos solventes (Eq. 4 de Lippert-Mataga e Eq. 5 de Rettig) (Jadhav *et al.*, 2018; Nakahama *et al.*, 2016) para correlacioná-la aos parâmetros espectroscópicos das moléculas estudadas (**12a**, **13a**, **14a** e **15a/12e**, **13e**, **14e** e **15e**).

$$\Delta f = \frac{\kappa-1}{2\kappa+1} - \frac{\eta^2-1}{2\eta^2+1} \quad (4)$$

$$\Delta f = \frac{\kappa-1}{\kappa+1} - \frac{\eta^2-1}{2\eta^2+4} \quad (5)$$

Na equação acima,  $\kappa$  representa constante dielétrica dos solventes e  $\eta$  é o índice de refração dos solventes.

**Tabela 5** - Funções de polarizabilidade dos solventes

Solventes	CHCl <sub>3</sub>	DCM	MeCN	DMSO
$\Delta f$ (Lippert-Mataga)	0,147	0,217	0,305	0,263
$\Delta f$ (Rettig)	0,421	0,598	0,816	0,797

Na seção de resultados e discussão, serão apresentados gráficos que correlacionam todos esses parâmetros. Os dados de deslocamentos de Stokes (SS) de cada composto nos solventes estudados foram utilizados para traçar os gráficos de  $\Delta f$  versus SS, os quais representam as correlações solvatocrômicas nos modelos analisados.

Quanto maior for o aumento no deslocamento de Stokes com o aumento da polaridade do solvente, e quanto mais próximo de 1 for o coeficiente de correlação linear ( $R^2$ ) na regressão linear de cada modelo de cálculo, mais promissoras são as substâncias para serem utilizadas como sondas fluorescentes (Pastrello, 2021).

Para os estudos de propriedades de aprimoramento de emissão induzida por agregação *AIEE*, adotou-se a metodologia empregada por Sachdeva e Milton (2020) e Santos *et al.* (2023), com pequenos ajustes. Os espectros de emissão dos compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e** solubilizados em uma mistura de DMSO/água ( $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) foram obtidos com fenda de excitação e emissão de 10 nm, com  $\lambda_{\text{exc}}$  de 460 nm, na região de 500-600 nm para proporções de água em DMSO de 0% a 20%, e com  $\lambda_{\text{exc}}$  de 430 nm, na faixa de 450-600 nm para proporções de água em DMSO de 40% a 80%.

Tanto a observação visual das soluções sob lâmpada UV ( $\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$ ) como a intensidade de fluorescência medida no espectrofluorímetro serviram para indicação se os luminóforos apresentaram desempenho *AIEE* favorável ou se ocorreu a extinção causada por agregação (*ACQ*) dos luminóforos no seu estado sólido/agregado, o que é indesejável e é motivo de preocupação em áreas onde o desempenho óptico de estado sólido é mais crucial.

Foram realizados experimentos de fotoluminescência no estado sólido para os compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e**, utilizando um espectrofotômetro de fluorescência com um suporte específico para amostras sólidas. A largura da fenda de excitação e emissão foi de 5 nm, com  $\lambda_{\text{exc}}$  de 430 nm e emissão na região de 450-600 nm. Além disso, foram realizados experimentos semelhantes para o composto **15a**, com o objetivo de estudar o mecanofluorocromismo, utilizando uma faixa de emissão de 450-700 nm.

### 5.11 Estudos teóricos

Foram realizados cálculos teóricos no programa HyperChem 8.0.6, conhecido por produzir resultados confiáveis (Santos *et al.*, 2023) para obter a otimização da geometria, plotar os orbitais HOMO e LUMO, os ângulos de torção e o mapa de potencial eletrostático. O método semi-empírico AM1 foi utilizado para esses cálculos. Na otimização da geometria, foram utilizados cálculos de mecânica quântica *ab initio* HF STO-3G com um gradiente menor que  $0,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ , e os dados obtidos foram a partir do cálculo *ab initio* HF 6-31G\* para um único ponto.

# CAPÍTULO 6

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

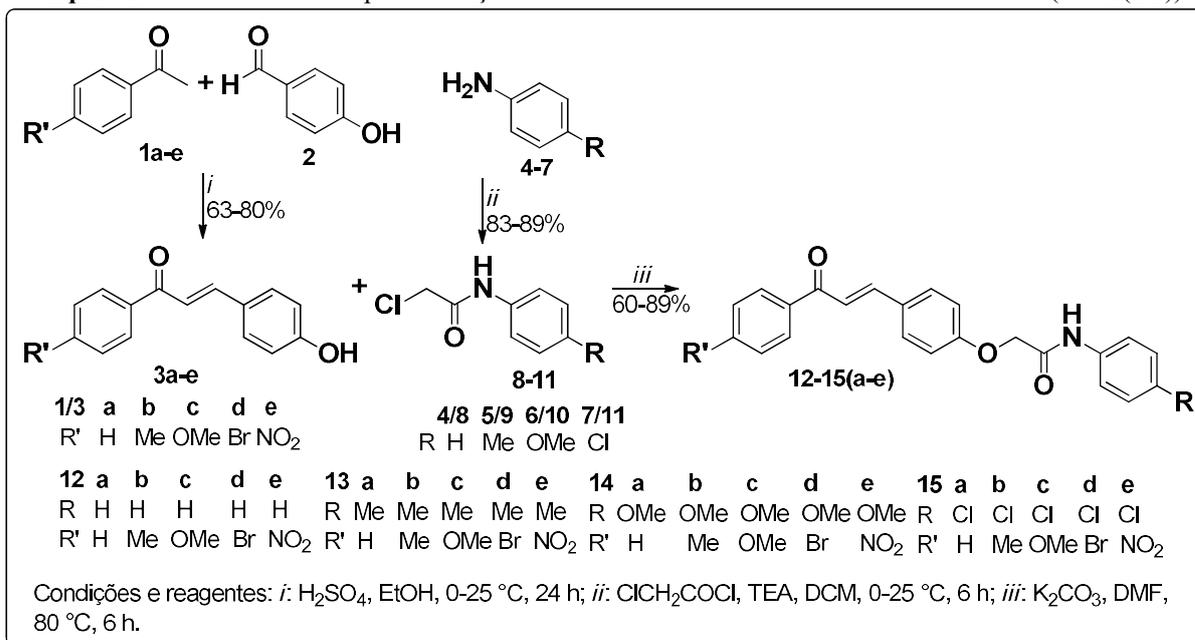
## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 Síntese das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas

Após utilizar a estratégia apresentada na seção de planejamento sintético, os precursores necessários para a síntese dos compostos finais acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas (**12-15(a-e)**) foram preparados, conforme apresentado na rota sintética do Esquema 12.

Na etapa inicial, os precursores 4-hidroxichalconas (**3a-e**) foram obtidos a partir de uma reação de condensação de Claisen-Schmidt entre 4-hidroxibenzaldeído (**2**) e acetofenonas 4-substituídas (**1a-e**). O protocolo utilizado foi baseado em um método descrito na literatura (Sidharthan; Amaladhas, 2017), com algumas modificações. A reação foi conduzida em presença de ácido sulfúrico concentrado e etanol como solvente, iniciando a 0 °C e posteriormente elevando à temperatura ambiente, resultando em rendimentos de 63-80%.

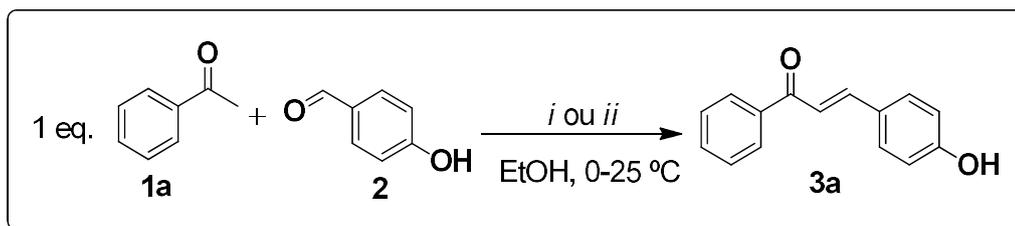
**Esquema 12** - Rota de síntese para obtenção das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas (**12-15(a-e)**)



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Antes de obter os precursores, foram conduzidos testes para aprimorar as condições de reação das 4-hidroxichalconas. Foram avaliados parâmetros como tempo e condições de acidez e basicidade, visando à otimização do processo, levando em consideração que as chalconas podem ser obtidas tanto em meio ácido quanto em meio básico (Zhuang *et al.*, 2017). O progresso das reações foi acompanhado por CCD e os resultados estão apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6** - Condições reacionais, tempo e rendimentos de obtenção da 4-hidroxichalcona (**3a**)

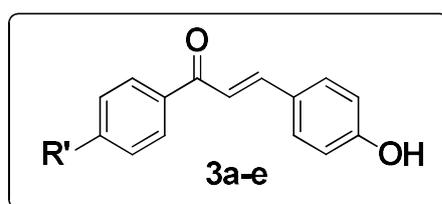


Entrada	Condições	Tempo	Rendimento
1	i) 2 eq. hidróxido de sódio	24 h	Traços
2	i) 2 eq. hidróxido de sódio	48 h	Traços
3	<b>ii) 2 eq. ácido sulfúrico</b>	<b>24 h</b>	<b>66%</b>
4	ii) 2 eq. ácido sulfúrico	48 h	70%

Na Tabela 6, observa-se que a reação de condensação de Claisen-Schmidt para obter o produto 4-hidroxicalcona foi mais eficiente na presença de ácido sulfúrico em comparação com hidróxido de sódio, que resultou apenas em traços do produto. O ácido sulfúrico, muito provavelmente, pode ter promovido a protonação da carbonila e da hidroxila do aldeído, tornando-a, por conseguinte, mais suscetível ao ataque nucleofílico. Além disso, não houve um aumento significativo no rendimento do produto ao prolongar o tempo de reação de 24 para 48 h. Por isso, a entrada 3 foi escolhida para a obtenção dos demais precursores.

Na Tabela 7, são apresentados os pontos de fusão e rendimentos das 4-hidroxicalconas (**3a-e**) sintetizadas.

**Tabela 7** - Pontos de fusão e rendimentos das 4-hidroxicalconas (**3a-e**)



Compostos	R'	P.F. (°C)	P.F. (°C) literatura	Rendimentos (%)
<b>3a</b>	H	186-187	192-194 (Tien <i>et al.</i> , 2021)	66
<b>3b</b>	Me	162-163	156-158 (Bai <i>et al.</i> , 2012)	71
<b>3c</b>	OMe	182-183	158-158 (Dong <i>et al.</i> , 2021)	63
<b>3d</b>	Br	185-186	162-163 (Dong <i>et al.</i> , 2021)	80
<b>3e</b>	NO <sub>2</sub>	203-204	203-204 (Gusak <i>et al.</i> , 2003)	71

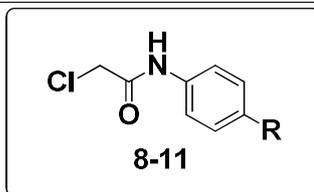
Observou-se que os menores rendimentos foram obtidos para os compostos **3a**, com substituinte R' = H, e **3c**, com substituinte eletrodoador R' = OMe. Além disso, houve uma diferença significativa nos pontos de fusão dos compostos **3c** (4'-OMe) e **3d** (4'-Br) em

comparação com a literatura. A diferença encontrada pode estar relacionada ao fenômeno de polimorfismo, no qual uma substância pode assumir diferentes formas cristalinas, alterando suas propriedades físicas e químicas. Dong et al. (2021) realizaram a purificação dos compostos por recristalização em etanol, enquanto nós utilizamos uma mistura de etanol:água 8:2. Essa diferença no processo de recristalização pode ter levado os compostos a adquirirem formas cristalinas distintas, resultando em discrepâncias nos pontos de fusão. Vale ressaltar que os testes de ponto de fusão foram realizados em triplicata e os precursores foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , confirmando suas estruturas. Os dados experimentais estão disponíveis na seção experimental e os espectros disponíveis na seção Apêndice A.

Na segunda etapa, foram sintetizados precursores 2-cloroacetanilidas (**8-11**) usando um método descrito por Souza e colaboradores (2019). O processo envolveu a acetilação de anilinas 4-substituídas (**4-7**) com cloreto de cloroacetila, empregando trietilamina como base e diclorometano como solvente. Os rendimentos obtidos foram de 83-89%, como demonstrado no Esquema 12.

Os dados dos pontos de fusão e rendimentos dos precursores 2-cloroacetanilidas (**8-11**) estão apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8** - Pontos de fusão e rendimentos das 2-cloroacetanilidas (**8-11**)



Compostos	R	P.F. (°C)	P.F. (°C) literatura	Rendimentos (%)
8	H	133-135	132-134 (Yong <i>et al.</i> , 2007)	86
9	Me	181-183	162-165 (Matulenko <i>et al.</i> , 2004)	83
10	OMe	118-120	119-120 (Souza <i>et al.</i> , 2019)	86
11	Cl	171-173	170-172 (Souza <i>et al.</i> , 2019)	89

Os rendimentos obtidos após recristalização foram considerados muito bons, em um tempo de reação de apenas 6 h, com conversão completa dos reagentes, o que eliminou a necessidade de otimização do processo. Foi observada uma diferença significativa no ponto de fusão do composto **9** (R = Me) em comparação com a literatura, porém os testes foram realizados em triplicata em um equipamento de alta qualidade, e os precursores foram devidamente caracterizados por espectroscopia de IV e por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , confirmando as

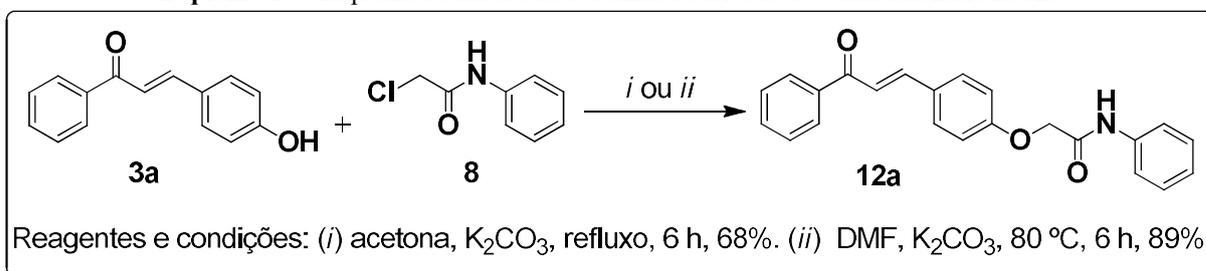
respectivas estruturas. Os dados experimentais estão disponíveis na seção experimental e os espectros disponíveis na seção Apêndice A.

Na etapa final, as acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas (**12a-e**, **13a-e**, **14a-e** e **15a-e**) foram sintetizadas através de reação de alquilação entre 4-hidroxicalconas (**3a-e**) e 2-cloroacetanilidas (**8-11**). O processo foi realizado utilizando dimetilformamida como solvente, carbonato de potássio como base e temperatura de 80 °C, seguindo um procedimento adaptado de Tien *et al.* (2021). O progresso das reações foi monitorado através de CCD, resultando em rendimentos entre 60-89%, conforme mostrado no Esquema 12.

No estudo conduzido por Tien *et al.* (2021), a acetona foi empregada como solvente. O processo teve uma duração de 6 h e foi realizado à temperatura de refluxo, resultando em um rendimento moderado de 61%. Dessa forma, com o objetivo de melhorar os rendimentos, foram realizados testes para aprimorar as condições reacionais, considerando solvente, tempo e temperatura.

Inicialmente, a reação foi conduzida utilizando acetona como solvente e carbonato de potássio como base, sob refluxo e monitorada periodicamente a cada 1 h por CCD. Após 6 h, observou-se que os reagentes ainda não haviam sido totalmente consumidos, resultando em um rendimento de 68% (Esquema 13). Para melhorar o rendimento, a temperatura do sistema foi aumentada para 80 °C, utilizando DMF como solvente, pois essa temperatura não seria adequada para a acetona. Embora a butanona pudesse ser utilizada, optou-se pelo DMF devido à sua miscibilidade em água, o que facilita o tratamento final, já que a água foi usada para precipitação do produto. Assim, com DMF como solvente e carbonato de potássio como base, a reação foi conduzida a 80 °C e monitorada periodicamente a cada 1 h por CCD. Após 6 h, os reagentes foram totalmente consumidos, resultando em um rendimento de 89%.

**Esquema 13** - Esquema de síntese da acetanilida derivada de 4-hidroxicalcona 12a

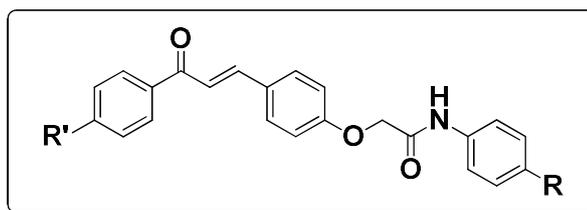


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Os rendimentos dos compostos finais acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas (**12a-e**, **13a-e**, **14a-e** e **15a-e**) são apresentados na Tabela 9, variando de 60% para o composto **13d** (R' = Br, R = Me) até 89% para o composto **12a** (R' = H, R = H). Em todas as reações,

houve consumo total de matéria-prima, acompanhado por CCD. Alguns compostos tiveram um rendimento moderado devido à formação de um sólido muito fino durante a etapa de purificação, como os compostos **13d** ( $R' = \text{Br}$ ,  $R = \text{Me}$ ), **14e** ( $R' = \text{NO}_2$ ,  $R = \text{OMe}$ ) e **15e** ( $R' = \text{NO}_2$ ,  $R = \text{Cl}$ ). Isso dificultou a filtração, levando à passagem das partículas mais finas pelo papel filtro e resultando em perdas de substância. Sugere-se usar papel de filtro quantitativo ou realizar uma extração líquido-líquido para aumentar os rendimentos destes produtos.

**Tabela 9** - Rendimentos dos vinte compostos finais (**12-15(a-e)**)



Compostos	R'	R	Rendimentos (%)	Compostos	R'	R	Rendimentos (%)
<b>12a</b>	H	H	89	<b>14a</b>	H	OMe	62
<b>12b</b>	Me	H	71	<b>14b</b>	Me	OMe	69
<b>12c</b>	OMe	H	64	<b>14c</b>	OMe	OMe	61
<b>12d</b>	Br	H	63	<b>14d</b>	Br	OMe	66
<b>12e</b>	NO <sub>2</sub>	H	70	<b>14e</b>	NO <sub>2</sub>	OMe	64
<b>13a</b>	H	Me	61	<b>15a</b>	H	Cl	74
<b>13b</b>	Me	Me	75	<b>15b</b>	Me	Cl	67
<b>13c</b>	OMe	Me	66	<b>15c</b>	OMe	Cl	77
<b>13d</b>	Br	Me	60	<b>15d</b>	Br	Cl	62
<b>13e</b>	NO <sub>2</sub>	Me	74	<b>15e</b>	NO <sub>2</sub>	Cl	64

As moléculas-alvo acetanilidas derivadas das 4-hidroxicalconas (**12-15(a-e)**) foram caracterizadas e interpretadas em comparação com seus precursores para observar as alterações nos espectros de infravermelho e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, incluindo, quando necessário, RMN <sup>13</sup>C-DEPT-135 e/ou bidimensionais como <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C (HSQC e HMBC). Para a elucidação das estruturas, o composto modelo **12a** ( $R' = \text{H}$ ,  $R = \text{H}$ ) foi utilizado.

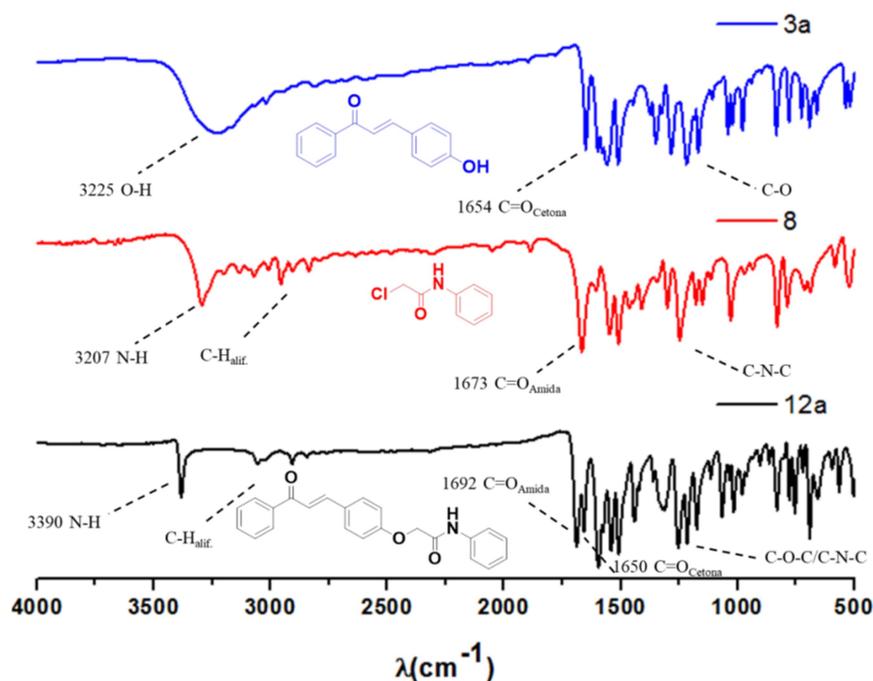
Também foi empregada a técnica de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) para confirmar as massas exatas dos compostos de interesse. As massas foram apresentadas como a razão  $m/z$  (intensidade relativa) para o íon molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Em atenção aos espectros de infravermelho das moléculas-alvo (**12-15(a-e)**), a presença do grupo N-H foi evidenciada através de bandas na faixa de 3396 a 3188  $\text{cm}^{-1}$ . A presença dos grupos aromáticos e alifáticos é indicada pelas deformações axiais das ligações C-H entre 3137 e 2830  $\text{cm}^{-1}$ . As absorções das carbonilas ( $\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$ ) foram observadas entre 1698 e

1667  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto as da cetona insaturada ( $\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$ ) foram observadas na faixa de 1660 a 1630  $\text{cm}^{-1}$ . As deformações axiais das ligações  $\text{C}=\text{C}$  ocorreram entre 1603 e 1402  $\text{cm}^{-1}$ , e as bandas de deformação axial da ligação  $\text{C}-\text{O}-\text{C}/\text{C}-\text{N}-\text{C}$  foram encontradas entre 1262 e 1029  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas de  $\text{C}=\text{C}-\text{H}_{\text{trans}}$  foram observadas entre 985 e 972  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros de IV de todos os compostos finais estão disponíveis na seção de Apêndice A, com suas principais absorções detalhadas na seção experimental.

Na Figura 27, é possível comparar as mudanças no espectro de IV que ocorreram após a síntese da molécula-alvo **12a** utilizada como modelo.

**Figura 27** - Comparação dos espectros na região IV dos compostos **3a**, **8** e **12a**

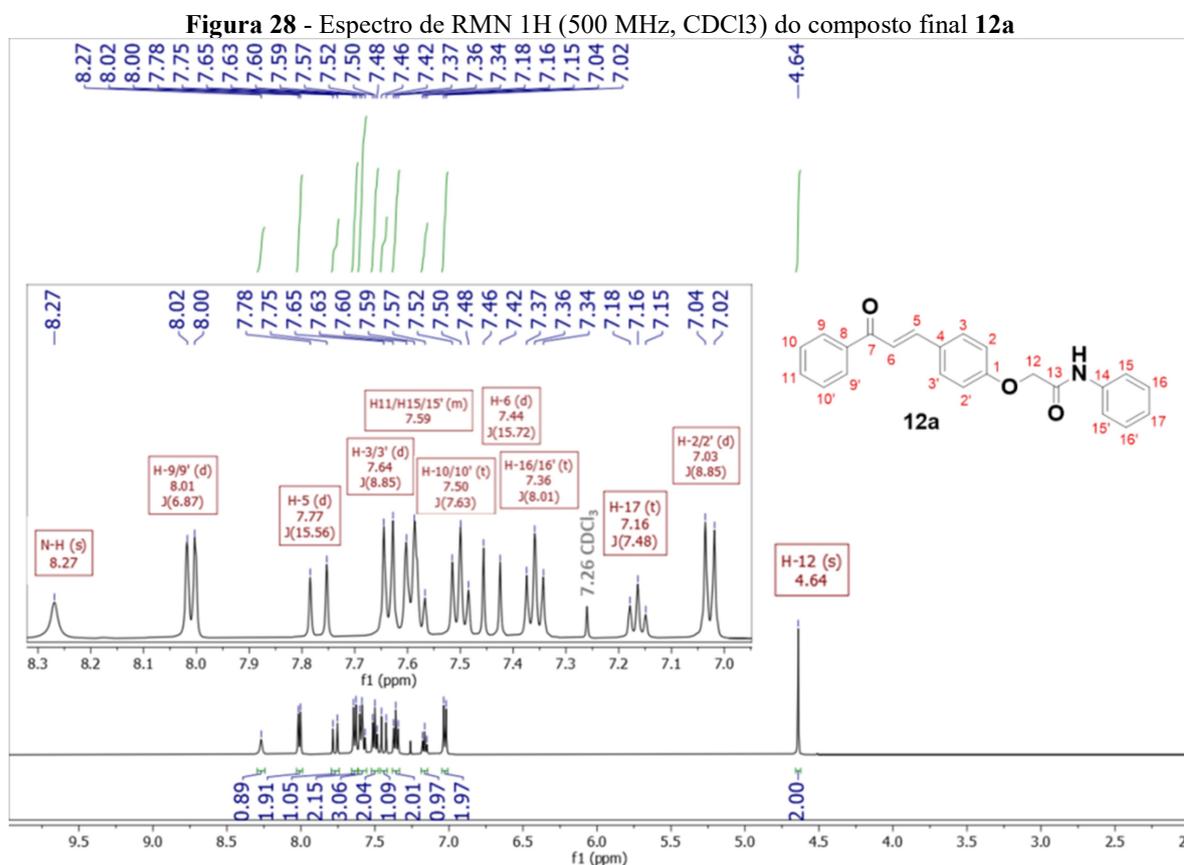


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Destaca-se a ausência da banda de estiramento  $\text{O}-\text{H}$  em 3225  $\text{cm}^{-1}$  na molécula-alvo **12a**, presente no precursor 4-hidroxichalcona **3a**, e o surgimento das bandas de  $\text{N}-\text{H}$  em 3390  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{H}$  entre 2910 e 2840  $\text{cm}^{-1}$ , de grupos alifáticos,  $\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$  em 1692  $\text{cm}^{-1}$  e o aumento das bandas de  $\text{C}-\text{O}-\text{C}/\text{C}-\text{N}-\text{C}$  entre 1250 e 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

Ao analisar o espectro de RMN  $^1\text{H}$  da Figura 28 referente ao composto **12a**, foi identificado um singleto em 4,64 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos ( $\text{H}-12$ ), com integração para 2H. Esse sinal é indicativo da formação do produto, uma vez que está relacionado ao espaçador  $\text{CH}_2$  que conecta a 4-hidroxichalcona à porção acetanilida. Adicionalmente, observou-se um sinal em 4,18 ppm no composto precursor 2-cloroacetanilida

(8) (Espectro 17, apêndice) que reforça a importância do átomo de oxigênio na desblindagem do sinal do grupo CH<sub>2</sub> em comparação com o átomo de cloro.



O composto **12a** apresentou dois dubletos referentes aos hidrogênios  $\beta$  e  $\alpha$  (H-5/H-6) em 7,77 e 7,44 ppm, respectivamente, com uma constante de acoplamento de aproximadamente 16 Hz, confirmando a configuração-*trans*. O espectro HMBC (Seção Apêndice A) foi utilizado para distinguir os sinais H $\beta$  e H $\alpha$ . O sinal H-3/3' foi identificado em 7,64 ppm como um duplete, integrando para 2H, acoplado com o C $\beta$  distante três ligações. Esse acoplamento foi essencial para diferenciar H $\beta$  de H $\alpha$ , pois o H-3/3' não apresentou acoplamento com o C $\alpha$ . Todos os sinais de hidrogênios aromáticos apareceram na faixa de 7,03 a 8,01 ppm. Finalmente, o sinal de N-H foi observado como um singleto largo em 8,27 ppm, integrando para 1H.

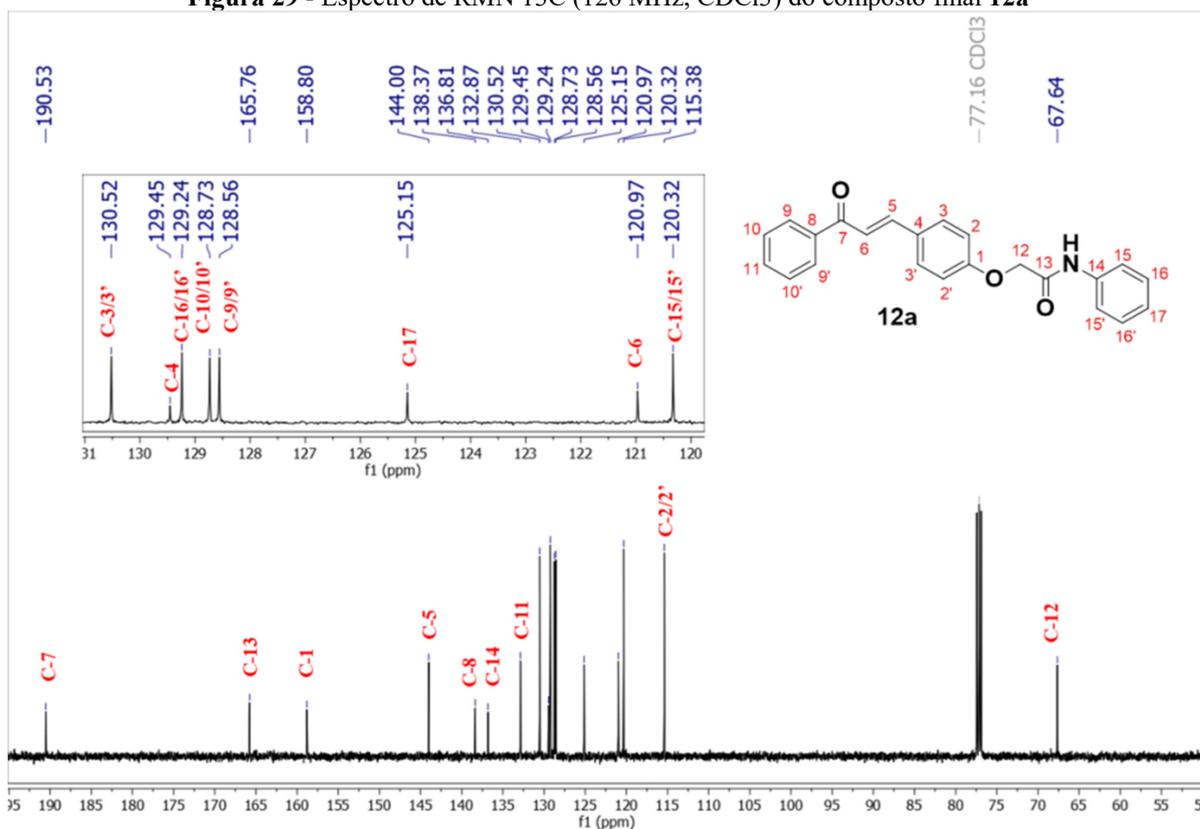
Ao analisar o espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **12a** (Figura 29), foi possível observar os dezessete sinais referentes aos carbonos presentes na estrutura, conforme esperado.

O sinal de carbono metilênico mais protegido (C-12) na região de alifáticos foi observado em 67,6 ppm e confirmado pelo espectro <sup>13</sup>C-DEPT135 (Seção Apêndice A), aparecendo fora de fase. Os carbonos olefinicos C $\alpha$  e C $\beta$  foram identificados em 121 e 144

ppm, respectivamente, e confirmados com apoio do espectro HMQC para estabelecer a correlação direta hidrogênio-carbono.

Os carbonos carbonílicos foram observados em 190,5, para C=O<sub>cetona</sub>, e em 165,8 ppm, para C=O<sub>amida</sub>. Além disso, doze sinais de carbonos aromáticos foram observados na faixa de 115,4 a 158,8 ppm.

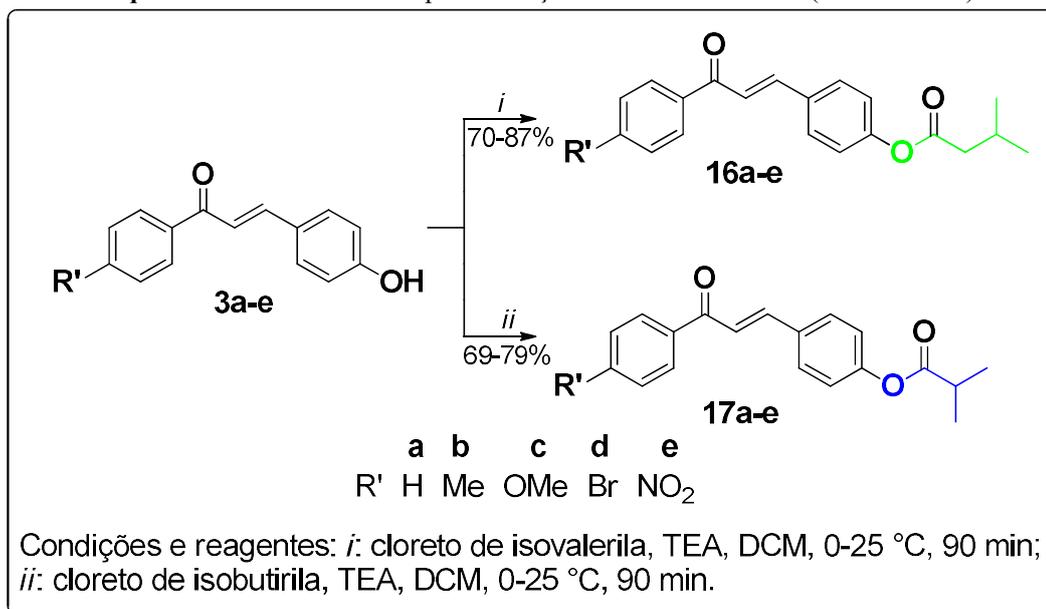
**Figura 29** - Espectro de RMN 13C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto final **12a**



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

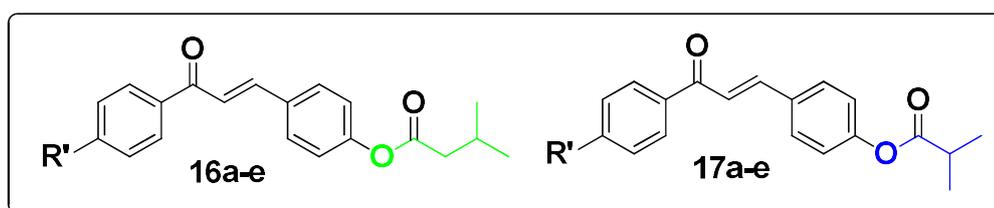
## 6.2 Ésteres derivados de 4-hidroxichalconas

Os ésteres derivados de 4-hidroxichalconas (**16a-e** e **17a-e**) foram sintetizados de acordo com um método previamente descrito por Rehab e Hassan (2021), com pequenas adaptações. Estes compostos foram obtidos a partir da reação de acilação de 4-hidroxichalconas (**3a-e**) com cloreto de isovalerila ou isobutirila. As 4-esterchalconas (**16a-e** e **17a-e**) foram obtidas com rendimentos entre 69% e 87% (Esquema 14).

Esquema 14 - Rota de síntese para obtenção das 4-esterchalconas (**16a-e** e **17a-e**)

Fonte: elaborado pelo autor (2024)

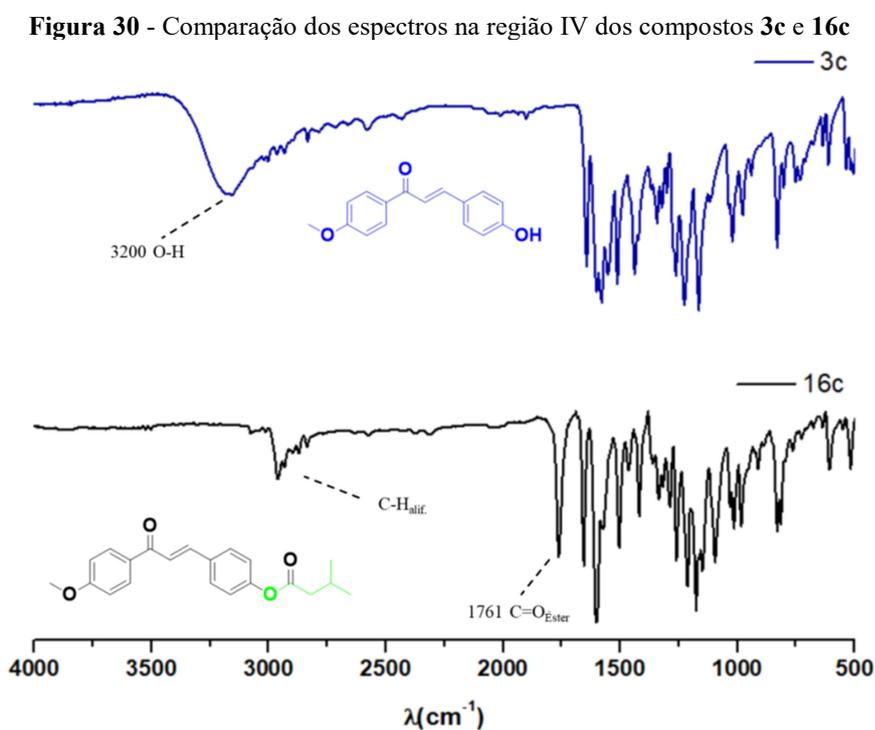
A Tabela 10 apresenta os rendimentos dos ésteres derivados de 4-hidroxichalconas (**16a-e** e **17a-e**), variando de 69% para o composto **17d** ( $R' = \text{Br}$ ) até 87% para o composto **16e** ( $R' = \text{NO}_2$ ). Os compostos **16d** ( $R' = \text{Br}$ ) e **17d** ( $R' = \text{Br}$ ) apresentaram rendimentos moderados de 70% e 69%, respectivamente.

Tabela 10 - Rendimentos das 4-esterchalconas (**16a-e** e **17a-e**)

Compostos	R'	Rendimentos (%)	Compostos	R'	Rendimentos (%)
<b>16a</b>	H	72	<b>17a</b>	H	79
<b>16b</b>	CH <sub>3</sub>	79	<b>17b</b>	CH <sub>3</sub>	76
<b>16c</b>	OCH <sub>3</sub>	86	<b>17c</b>	OCH <sub>3</sub>	70
<b>16d</b>	Br	70	<b>17d</b>	Br	69
<b>16e</b>	NO <sub>2</sub>	87	<b>17e</b>	NO <sub>2</sub>	79

As 4-esterchalconas (**16a-e** e **17a-e**) foram caracterizadas por técnicas espectroscópicas de IV e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , incluindo, quando necessário, RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT-135 e/ou bidimensionais como  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (HSQC e HMBC). Além disso, análises de massa de alta resolução (HRMS) foram realizadas.

As análises dos espectros de infravermelho das 4-esterchalconas (**16a-e** e **17a-e**) mostraram a presença de grupos aromáticos e alifáticos através das deformações axiais das ligações C–H entre 3119 e 2840  $\text{cm}^{-1}$ . As absorções das carbonilas de éster ( $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ ) foram observadas entre 1761 e 1748  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto as de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada ( $\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$ ) ficaram na faixa de 1666 a 1635  $\text{cm}^{-1}$ . As deformações axiais das ligações C=C foram observadas entre 1609 e 1408  $\text{cm}^{-1}$ , e as bandas de C–O–C apareceram entre 1294 e 1003  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas de C=C–H<sub>trans</sub> apareceram entre 990 e 972  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros de IV dos demais compostos finais podem ser encontrados no Apêndice A, com as principais absorções detalhadas na seção experimental. Na Figura 30, é possível observar as mudanças no espectro de IV após a síntese da 4-esterchalcona **16c** utilizada como modelo.



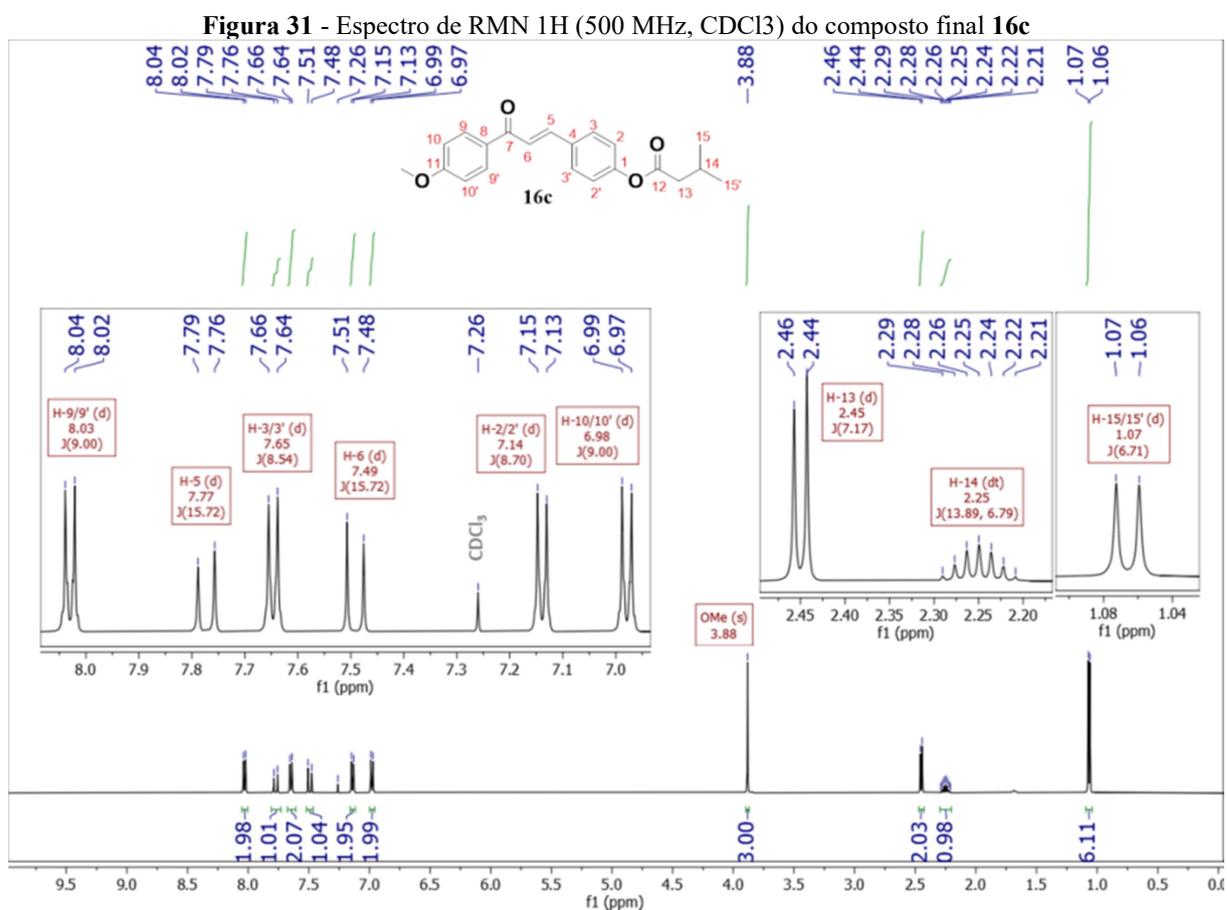
Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Destaca-se a ausência da banda de estiramento O–H em 3200  $\text{cm}^{-1}$  no composto final **16c**, presente no precursor 4-hidroxichalcona **3c**, e o aparecimento da banda  $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$  em 1761  $\text{cm}^{-1}$  e bandas C–H<sub>alifáticos</sub> entre 3070 e 2834  $\text{cm}^{-1}$ , confirmando a obtenção do produto esperado.

A partir da análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **16c** (Figura 31), que serve como modelo para a série de 4-esterchalconas (**16a-e** e **17a-e**), foi identificado um conjunto de sinais na região alifática referente ao grupo isovalerila. Um desses sinais foi um dubleto (H-13) em 2,45 ppm, correspondente aos hidrogênios metileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), com

integração para 2H. O sinal H-14 apareceu como um multipeto correspondente ao hidrogênio metino com integração para 1H, e as metilas apareceram como um dubleto (H-15/15') em 1,07 ppm, com integração para 6H. Além disso, um sinal de singlete em 3,88 ppm, com integração para 3H, foi observado referente aos hidrogênios 4'-OMe.

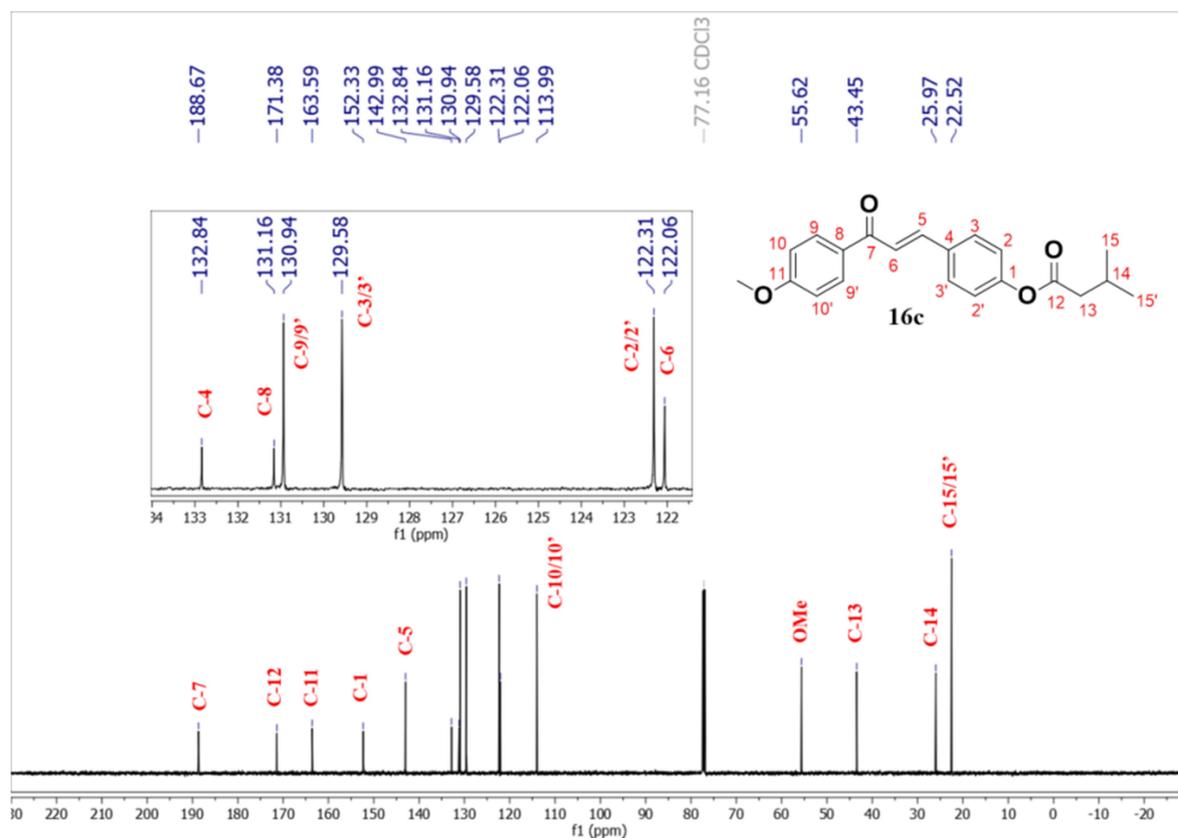
O composto apresentou dois dubletos referentes aos hidrogênios  $\beta$  e  $\alpha$  (H-5 e H-6) em 7,77 e 7,49 ppm, respectivamente, com uma constante de acoplamento de aproximadamente 16 Hz, confirmando a configuração-*trans*. Os hidrogênios aromáticos apareceram na faixa de 6,98 a 8,03 ppm.



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Na Figura 32, o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **16c** mostrou que os carbonos carbonílicos foram observados em 188,7 ppm, indicando a presença de  $\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$ , e em 171,4 ppm, correspondendo a  $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ . Foram observados oito sinais de carbonos aromáticos na faixa de 113,9 a 163,6 ppm. Além disso, os carbonos olefínicos  $\text{C}_\alpha$  e  $\text{C}_\beta$  foram observados em 122,1 e 142,9 ppm, respectivamente.

Figura 32 - Espectro de RMN 13C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto final **16c**



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Na região de carbonos alifáticos, o sinal de carbono referente ao grupo OMe apareceu em 55,6 ppm. Em relação aos sinais de carbonos do grupo isovalerila, o carbono metileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) do composto **16c** foi observado em 43,5 ppm, o carbono metino ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) em 26,0 ppm e o carbono metila ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) em 22,5 ppm.

### 6.3 Estudos ADME *in silico*

#### 6.3.1 Estudos ADME *in silico* das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas

Para entender melhor o comportamento das acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas (**12-15(a-e)**), os parâmetros farmacocinéticos ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) foram previstos por meio de estudos *in silico* usando os programas SwissADME e OSIRIS *Property Explorer* (Tabela 11). Essas previsões são baseadas em cálculos de propriedades físico-químicas, como lipofilicidade (log P) e solubilidade em água (log S), de acordo com estudos realizados por Lipinski *et al.* (2012), Lipinski *et al.* (1997) e Veber *et al.* (2002).

**Tabela 11** - Propriedades físico-químicas e previsão de ADME para acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas (**12-15(a-e)**)

Comp.	R'	R	Lipinski				Veber		%ABS	log S	Drug-	
			MM	DLH	ALH	log P	TPSA (Å <sup>2</sup> )	nrotb			likeness	score
<b>12a</b>	H	H	357,40	1	3	3,93	55,40	8	89,89	-5,13	1,97	0,55
<b>12b</b>	Me	H	371,43	1	3	4,26	55,40	8	89,89	-5,48	1,35	0,47
<b>12c</b>	OMe	H	387,43	1	4	3,95	64,63	9	86,70	-5,15	2,21	0,54
<b>12d</b>	Br	H	436,30	1	3	4,54	55,40	8	89,89	-5,97	-0,83	0,27
<b>12e</b>	NO <sub>2</sub>	H	402,40	1	5	3,18	101,22	9	74,08	-5,59	-9,75	0,28
<b>13a</b>	H	Me	371,43	1	3	4,26	55,40	8	89,89	-5,48	2,21	0,50
<b>13b</b>	Me	Me	385,46	1	3	4,64	55,40	8	89,89	-5,82	2,90	0,45
<b>13c</b>	OMe	Me	401,45	1	4	4,28	64,63	9	86,70	-5,49	2,44	0,49
<b>13d</b>	Br	Me	450,32	1	3	4,90	55,40	8	89,89	-6,31	-0,60	0,31
<b>13e</b>	NO <sub>2</sub>	Me	416,43	1	5	3,52	101,22	9	74,08	-5,49	-9,51	0,25
<b>14a</b>	H	OMe	387,43	1	4	3,95	64,63	9	86,70	-5,15	2,34	0,55
<b>14b</b>	Me	OMe	401,45	1	4	4,27	64,63	9	86,70	-5,49	1,09	0,47
<b>14c</b>	OMe	OMe	417,45	1	5	3,95	73,86	10	82,52	-5,17	2,47	0,53
<b>14d</b>	Br	OMe	466,32	1	4	4,56	64,63	9	86,70	-5,98	-0,48	0,28
<b>14e</b>	NO <sub>2</sub>	OMe	432,43	1	6	3,22	110,45	10	70,89	-5,61	-9,39	0,27
<b>15a</b>	H	Cl	391,85	1	3	4,56	55,40	8	89,89	-5,87	4,42	0,46
<b>15b</b>	Me	Cl	405,87	1	3	4,82	55,40	8	89,89	-6,21	3,76	0,40
<b>15c</b>	OMe	Cl	421,87	1	4	4,47	64,63	9	86,70	-5,89	4,64	0,44
<b>15d</b>	Br	Cl	470,74	1	3	5,12	55,40	8	89,89	-6,70	1,60	0,30
<b>15e</b>	NO <sub>2</sub>	Cl	436,84	1	5	3,72	101,22	9	74,08	-6,33	-9,51	0,23

MM = massa molecular; DLH = doador de ligação de hidrogênio; ALH = aceptor de ligação de hidrogênio; log P = coeficiente de partição octanol/água; nrotb = número de ligações rotativas; TPSA = área de superfície polar topológica; %ABS = porcentagem de absorção; log S = coeficiente de solubilidade. Lipinski: MM ≤ 500, DLH ≤ 5, ALH ≤ 10, log P ≤ 5 (Lipinski, 2004); e parâmetros de Veber: TPSA ≤ 140 Å<sup>2</sup>, nrotb ≤ 10 (Veber *et al.*, 2002); valor teórico obtido com o auxílio da equação %ABS = 109 - (0,345 x TPSA); %ABS: 100-67% alta absorção, 66-33% média absorção, 33-0% baixa absorção (Zhao *et al.*, 2002); log S: insolúvel < -10 < pobre < -6 < moderadamente < -4 < solúvel < -2 < muito < 0 < altamente (Ali *et al.*, 2012).

Para que um composto seja considerado um fármaco, ele deve apresentar propriedades físico-químicas e parâmetros farmacocinéticos semelhantes aos de compostos já existentes. Um estudo realizado por Lipinski e colaboradores resultou na criação da "Rule of Five", um conjunto de quatro parâmetros com valores múltiplos de cinco, que refletem características estruturais comuns de fármacos ativos por via oral, de acordo com a análise do *World Drug Index* (Lipinski, 2004).

Neste sentido, qs acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas apresentam propriedades físico-químicas e parâmetros ADME adequados, de acordo com as regras de Lipinski. No entanto, o composto **15d** (R' = Br e R = Cl) apresentou uma exceção, violando um desses parâmetros. O composto mais lipofílico da série é o **15d**, com log P = 5,12, seguido pelos compostos **13d** (R' = Br e R = Me) e **15b** (R' = Me e R = Cl), com log P de 4,90 e 4,82, respectivamente. Por outro lado, o composto **12e** (R' = NO<sub>2</sub> e R = H) é o menos lipofílico, com log P = 3,18.

Os resultados sugerem uma boa biodisponibilidade oral, atendendo aos parâmetros de Veber com valores de TPSA variando entre 55,40 e 110,45 Å<sup>2</sup>. Além disso, são permeáveis à

membrana plasmática, com absorção entre 70,89% e 89,89%. A maioria dos compostos possui valores de log S entre -5,13 e -5,98, indicando moderada solubilidade em meio aquoso. No entanto, os compostos **13d**, **15b**, **15d** e **15e**, todos com substituintes halogenados na porção acetanilida, apresentaram log S mais baixos de -6,31, -6,21, -6,70 e -6,33, respectivamente, indicando baixa solubilidade em meio aquoso. Em geral, os compostos desta série estão de acordo com as expectativas para fármacos.

As acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas possuem valores de similaridade com fármacos que variam de -9,75 a 4,64. O composto **15c**, com substituintes metoxilado e halogenado (R' = OMe e R = Cl), apresentou o maior valor, indicando que compartilha fragmentos semelhantes com fármacos comerciais. Todos os compostos têm valores positivos de *drug-score* entre 0,23 e 0,55, sugerindo um potencial farmacológico favorável. É importante ressaltar que o *drug-score* leva em consideração fatores como log P, log S, peso molecular e riscos de toxicidade, fornecendo uma medida numérica única que varia de 0,0 a 1,0 e possibilitando a previsão do potencial farmacológico de um novo composto. Dessa forma, os compostos estudados mostram potencial para se tornarem novas opções de fármacos.

### 6.3.2 Estudos ADME *in silico* dos ésteres derivados de 4-hidroxicalconas

As propriedades físico-químicas e parâmetros farmacocinéticos das 4-esteralconas (**16a-e** e **17a-e**), também foram previstos utilizando os programas SwissADME e OSIRIS *Property Explorer*. Os resultados estão apresentados na Tabela 12.

**Tabela 12** - Propriedades físico-químicas e previsão de ADME para 4-esteralconas (**16a-e** e **17a-e**)

Comp.	R'	Lipinski				Veber		%ABS	log S	Drug-	
		MM	DLH	ALH	log P	TPSA (Å <sup>2</sup> )	nrotb			likeness	score
<b>16a</b>	H	308,37	0	3	4,33	43,37	7	94,04	-5,06	0,70	0,30
<b>16b</b>	Me	322,40	0	3	4,60	43,37	7	94,04	-5,72	0,10	0,25
<b>16c</b>	OMe	338,40	0	4	4,24	52,60	8	90,85	-5,51	0,97	0,31
<b>16d</b>	Br	387,27	0	3	4,88	43,37	7	94,04	-6,07	-2,12	0,15
<b>16e</b>	NO <sub>2</sub>	353,37	0	5	3,52	89,19	8	78,25	-6,14	-11	0,18
<b>17a</b>	H	294,34	0	3	3,86	43,37	6	94,04	-4,48	1,74	0,62
<b>17b</b>	Me	308,37	0	3	4,32	43,37	6	94,04	-5,49	1,15	0,53
<b>17c</b>	OMe	324,37	0	4	3,97	52,60	7	90,85	-5,28	2,01	0,62
<b>17d</b>	Br	373,24	0	3	4,60	43,37	6	94,04	-5,84	-1,07	0,32
<b>17e</b>	NO <sub>2</sub>	339,34	0	5	3,32	89,19	7	78,25	-5,90	-9,96	0,33

MM = massa molecular; DLH = doador de ligação de hidrogênio; ALH = acceptor de ligação de hidrogênio; log P = coeficiente de partição octanol/água; nrotb = número de ligações rotativas; TPSA = área de superfície polar topológica; %ABS = porcentagem de absorção; log S = coeficiente de solubilidade.

Lipinski: MM ≤ 500, DLH ≤ 5, ALH ≤ 10, log P ≤ 5 (Lipinski, 2004); e parâmetros de Veber: TPSA ≤ 140 Å<sup>2</sup>, nrotb ≤ 10 (Veber *et al.*, 2002); valor teórico obtido com o auxílio da equação %ABS= 109-(0,345 x TPSA);

%ABS: 100-67% alta absorção, 66-33% média absorção, 33-0% baixa absorção (Zhao *et al.*, 2002); log S: insolúvel < -10 < pobre < -6 < moderadamente < -4 < solúvel < -2 < muito < 0 < altamente (Ali *et al.*, 2012).

Todos os ésteres derivados de 4-hidroxicalconas apresentam propriedades físico-químicas e parâmetros ADME adequados, respeitando as regras de Lipinski. O composto mais lipofílico é o **16d** (R' = Br) com log P = 4,88, seguido pelos compostos **17d** (R' = Br) e **16b** (R' = Me) com log P = 4,60. Já o composto **17e** (R' = NO<sub>2</sub>) é o menos lipofílico, com log P = 3,32.

Todos os compostos atendem aos parâmetros de Veber, indicando boa biodisponibilidade oral. Com valores de TPSA variando entre 43,37 e 89,19 Å<sup>2</sup>, os compostos demonstram ser permeáveis à membrana plasmática, com absorção entre 78,25% e 94,04%. Os valores de log S para os compostos **16a-e** variam de -5,06 a -6,14, e para os compostos **17a-e** de -4,48 a -5,90, indicando moderada solubilidade em meio aquoso. Em geral, os compostos desta série estão de acordo com as expectativas para fármacos.

Os compostos **16a-e** e **17a-e** apresentam valores de similaridade ou “*drug-likeness*” com fármacos que variam de -11 a 0,97 e de -9,96 a 2,01, respectivamente. Destaca-se que o composto **17c**, com R' = OMe, possui o maior valor de 2,01, indicando que compartilha fragmentos similares com fármacos comerciais. Todos os compostos apresentam valores positivos de *drug-score* na faixa de 0,15 a 0,62, o que sugere um potencial farmacológico favorável. Conclui-se que os compostos estudados possuem potencial para se tornarem novas opções de fármacos.

## 6.4 Avaliação antimicrobiana *in vitro*

### 6.4.1 Avaliação antimicrobiana *in vitro* das acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas

Com o intuito de avaliar a atividade antimicrobiana *in vitro*, foram testados os compostos acetanilidas derivados de 4-hidroxicalconas (**12-15(a-e)**) juntamente com os precursores 4-hidroxicalconas (**3a-e**), contra cepas bacterianas e fúngicas. Como controles antibacteriano e antifúngico foram utilizados cloranfenicol e fluconazol, respectivamente (Tabela 13).

Tabela 13 - CIM ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ ) para derivados acetanilidas de 4-hidroxichalconas (**3a-e**, (**12-15(a-e)**))

Comp.	R'	R	Cepa bacteriana			Cepa fúngica					
			Gram-positiva		Gram-negativa	Leveduras			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-92	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>A. flavus</i> ATCC-4603	<i>A. flavus</i> LM-248	<i>P. citrinum</i> INQSQS-4001
<b>3a</b>	H	-	4,57	4,57	4,57	+	+	+	+	+	+
<b>3b</b>	Me	-	2,15	2,15	4,30	+	+	+	+	+	+
<b>3c</b>	OMe	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>3d</b>	Br	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>3e</b>	NO <sub>2</sub>	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>12a</b>	H	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>12b</b>	Me	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>12c</b>	OMe	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>12d</b>	Br	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>12e</b>	NO <sub>2</sub>	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>13a</b>	H	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>13b</b>	Me	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>13c</b>	OMe	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>13d</b>	Br	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>13e</b>	NO <sub>2</sub>	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>14a</b>	H	OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>14b</b>	Me	OMe	2,55	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>14c</b>	OMe	OMe	2,45	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>14d</b>	Br	OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>14e</b>	NO <sub>2</sub>	OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>15a</b>	H	Cl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>15b</b>	Me	Cl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>15c</b>	OMe	Cl	1,21	2,43	2,43	+	+	+	+	+	+
<b>15d</b>	Br	Cl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>15e</b>	NO <sub>2</sub>	Cl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Meio de cultura			-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microrganismo			+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cloranfenicol			0,79	0,79	1,58	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fluconazol			NA	NA	NA	0,84	0,84	0,84	1,67	1,67	1,67

(+): Crescimento de microrganismos; (-): sem crescimento; (NA): não aplicável.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 13, dentre os precursores 4-hidroxichalconas, apenas os compostos **3a** (R' = H) e **3b** (R' = Me) mostraram inibição contra bactérias Gram-positiva e negativa. O composto **3b**, metilado no anel A chalcônico, foi o mais eficaz, apresentando uma CIM de  $2,15 \mu\text{mol mL}^{-1}$  contra cepas de *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*.

Por outro lado, entre as acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas (**12-15(a-e)**), apenas os compostos **14b** (R' = Me e R = OMe) e **14c** (R' = OMe e R = OMe), mostraram atividade de inibição contra *S. aureus*. O composto **15c** (R' = OMe e R = Cl) mostrou atividade contra todas as cepas de bactérias Gram-positivas e negativas, sendo o mais promissor com ação antibacteriana. A presença do grupo clorado na porção acetanilida e do

substituinte metoxilado na porção arilenona parece ter ampliado a janela de atividade antibacteriana desse composto.

Em relação à concentração molar, o composto **15c** apresentou os melhores resultados inibitórios, com CIM variando entre 1,21 e 2,43  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ , destacando a importância do grupo halogenado na atividade antibacteriana. Por outro lado, os compostos **14b** e **14c**, metilado e metoxilado, tiveram valores de CIM mais altos, variando entre 2,55 e 2,45  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . Além disso, o composto **15c** apresentou parâmetros farmacocinéticos semelhantes aos de fármacos comerciais, com um índice de *drug-likeness* de 4,64 melhor do que os demais compostos.

Estudos anteriores mostraram que a adição de substituintes OMe em compostos estruturalmente semelhantes na região da chalcona e acetanilida de derivados de 1,2,3-triazol resultou em uma melhor atividade contra bactérias e fungos (Sharma *et al.*, 2018). Da mesma forma, a introdução de grupos halogenados e metoxilados na porção chalcona dos derivados de hidroxichalcona alquilada com oxazol resultou em uma melhora na atividade antibacteriana (Sunitha *et al.*, 2018).

#### **6.4.2 Avaliação antimicrobiana *in vitro* dos ésteres derivados de 4-hidroxichalconas**

Foi feita a avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* dos ésteres derivados de 4-hidroxichalconas (**16a-e** e **17a-e**) contra seis microrganismos, utilizando as mesmas cepas microbianas e os mesmos controles antibacteriano e antifúngico do teste anterior (Tabela 14).

Tabela 14 - CIM ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ ) para derivados de 4-hidroxicalconas (**3a-e**, **16a-e** e **17a-e**)

Comp.	R'	Cepa bacteriana			Cepa fúngica					
		Gram-positivo		Gram-negativo	Leveduras			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-92	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>A. flavus</i> ATCC-4603	<i>A. flavus</i> LM-248	<i>P. citrinum</i> INCQS-4001
<b>3a</b>	H	4,57	4,57	4,57	+	+	+	+	+	+
<b>3b</b>	Me	2,15	2,15	4,30	+	+	+	+	+	+
<b>3c</b>	OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>3d</b>	Br	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>3e</b>	NO <sub>2</sub>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>16a</b>	H	3,32	+	+	3,32	3,32	3,32	+	+	+
<b>16b</b>	Me	3,18	+	+	3,18	3,18	3,18	+	+	+
<b>16c</b>	OMe	3,03	+	+	3,03	3,03	3,03	+	+	+
<b>16d</b>	Br	2,64	+	+	2,64	2,64	2,64	+	+	+
<b>16e</b>	NO <sub>2</sub>	2,90	+	+	2,90	2,90	2,90	+	+	+
<b>17a</b>	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>17b</b>	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>17c</b>	OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>17d</b>	Br	2,74	2,74	2,74	2,74	2,74	2,74	2,74	2,74	2,74
<b>17e</b>	NO <sub>2</sub>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Meio de cultura		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microrganismo		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cloranfenicol		0,79	0,79	1,58	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fluconazol		NA	NA	NA	0,84	0,84	0,84	1,67	1,67	1,67

(+): Crescimento de microrganismos; (-): sem crescimento; (NA): não aplicável.

De acordo com a Tabela 14, as moléculas 4-esterchalconas de isovalerila (**16a-e**) demonstraram atividade inibitória contra uma bactéria Gram-positiva e leveduras. Enquanto que, para 4-esterchalconas de isobutirila (**17a-e**), apenas o composto **17d** (R' = Br) apresentou inibição contra todas as cepas, incluindo bactérias Gram-positiva e negativa, leveduras e fungos filamentosos, sendo considerado o mais promissor com ação antimicrobiana.

A inserção do grupo alifático isobutirila na porção éster na fração cinamoíla, juntamente com o substituinte halogenado (4'-Br) na porção arilenona, parece ter ampliado a atividade antimicrobiana dos compostos. Por outro lado, a adição do grupo alifático de cadeia hidrocarbônica ligeiramente maior (isovalerila) na porção éster na fração cinamoíla tornou os compostos **16a-e** possivelmente seletivos para cepas de *candida*.

Os compostos bromados **16d** e **17d** foram os mais eficazes em termos de concentração molar, com CIM de 2,64 e 2,74  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ , respectivamente. Estudos anteriores mostraram que a adição de substituinte bromo, metoxila e hidroxila na fração arilenona de derivados de chalcona melhorou a atividade contra bactérias Gram-positivas e negativas, bem como para fungos (Okolo *et al.*, 2021; Pathak *et al.*, 2016; Prasad *et al.*, 2008). Além disso, os compostos

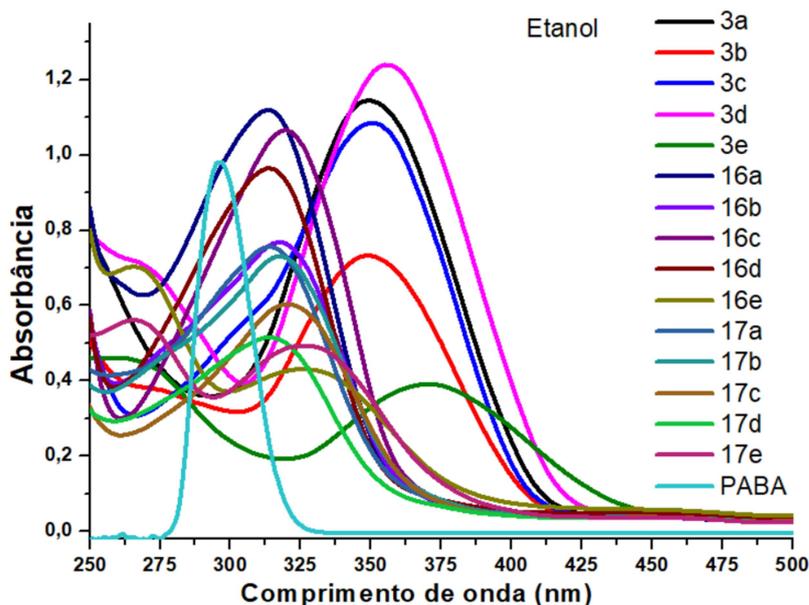
**16d** e **17d** também demonstraram características lipofílicas aumentadas conforme avaliação por parâmetros farmacocinéticos de ADME.

### 6.5 Avaliação fotoprotetora

Para desenvolver novos protetores solares, o estudo do FPS *in vitro* pode ser uma ferramenta de triagem importante, pois pode atuar como uma medida complementar aos testes *in vivo* (Campos *et al.*, 2019; Dutra *et al.*, 2004; Flor *et al.*, 2007). Para garantir a segurança e eficácia dos produtos de proteção solar, a legislação brasileira exige que os protetores solares tenham capacidade de absorver radiação ultravioleta B (UVB 290-320 nm) e A (UVA 320-400 nm) (Anvisa, 2022), além de uma absorvidade molar igual ou superior a  $10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$  (Dias *et al.*, 2021; Jumina *et al.*, 2019).

No presente estudo, o perfil de absorção UV-Vis e FPS *in vitro* na região UVB (FPS-UVB) para derivados de 4-hidroxicalconas (**3a-e**, **16a-e** e **17a-e**) (Figura 33, Tabela 15) foram determinados por espectroscopia UV-Vis e usando um método descrito anteriormente por Mansur *et al.* (2016). O ácido *p*-aminobenzóico (PABA) foi utilizado como controle positivo, o que está de acordo com a resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que fornece a lista de filtros ultravioleta permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes (Anvisa, 2022).

**Figura 33** - Espectros de absorção UV-Vis de derivados de 4-hidroxicalcona (**3a-e**, **16a-e** e **17a-e**) em etanol ( $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e PABA como controle positivo



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

**Tabela 15** - Perfil de absorção UV-Vis e FPS-UVB para derivados de 4-hidroxichalcona (**3a-e**, **16a-e** e **17a-e**) em etanol ( $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e PABA como controle positivo

Comp.	R'	M ( $10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )	$\epsilon_{\text{max}}$ ( $10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$ )	$A_{\text{max}}$	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	FPS-UVB <sup>a</sup>
<b>3a</b>	H	4,46	2,58	1,15	350	$8,49 \pm 0,08$
<b>3b</b>	Me	4,20	1,75	0,73	350	$6,63 \pm 0,03$
<b>3c</b>	OMe	3,93	2,75	1,08	350	$11,17 \pm 0,11$
<b>3d</b>	Br	3,30	3,76	1,24	355	$8,60 \pm 0,02$
<b>3e</b>	NO <sub>2</sub>	3,71	1,04	0,39	370	$4,53 \pm 0,11$
<b>16a</b>	H	3,24	3,49	1,13	312	$21,06 \pm 0,18$
<b>16b</b>	Me	3,10	3,12	0,97	314	$13,82 \pm 0,10$
<b>16c</b>	OMe	2,96	3,63	1,07	318	$18,04 \pm 0,13$
<b>16d</b>	Br	2,58	2,98	0,77	317	$18,13 \pm 0,11$
<b>16e</b>	NO <sub>2</sub>	2,83	1,53	0,43	327	$7,88 \pm 0,13$
<b>17a</b>	H	3,40	2,25	0,76	313	$14,08 \pm 0,12$
<b>17b</b>	Me	3,24	1,60	0,52	314	$9,82 \pm 0,18$
<b>17c</b>	OMe	3,08	1,96	0,61	320	$10,16 \pm 0,11$
<b>17d</b>	Br	2,68	2,76	0,74	317	$12,99 \pm 0,14$
<b>17e</b>	NO <sub>2</sub>	2,95	1,68	0,49	325	$8,16 \pm 0,03$
<b>PABA</b>	-	7,29	1,41	1,03	297	$14,34 \pm 0,61$

M = concentração molar,  $\epsilon_{\text{max}}$  = coeficiente de absorvidade molar no comprimento de onda de absorção máxima,  $A_{\text{max}}$  = absorvância máxima,  $\lambda_{\text{max}}$  = comprimento de onda de absorção máxima. <sup>a</sup>Cada valor (FPS-UVB) é a média de três determinações  $\pm$  estimativa do desvio padrão (DP).

De acordo com a Tabela 15, as 4-hidroxichalconas (**3a-e**) absorveram na faixa UVA, com  $\lambda_{\text{max}}$  entre 350 e 370 nm, enquanto as 4-esterchalconas (**16a-d** e **17a-d**) absorveram na faixa UVB, com  $\lambda_{\text{max}}$  entre 312 e 320 nm. Os compostos 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila nitrados **16e** ( $R' = \text{NO}_2$ ) e **17e** ( $R' = \text{NO}_2$ ) mostraram absorções máximas em 327 e 325 nm, respectivamente, mais próximas da faixa do UVB do que os precursores 4-hidroxichalconas. Através de acilação dos precursores 4-hidroxichalconas, foi possível introduzir um grupo éster na fração cinamoíla, resultando em um deslocamento na absorção das 4-esterchalconas para comprimentos de onda mais curtos, conhecido como deslocamento hipsocrômico. Essas absorções estão relacionadas às transições eletrônicas do orbital HOMO para o LUMO do tipo  $n \rightarrow \pi^*$  e  $\pi \rightarrow \pi^*$ , devido aos grupos C=O e C=C (Vadivoo *et al.*, 2022). Além disso, os compostos 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila nitrados **16e** ( $R' = \text{NO}_2$ ) e **17e** ( $R' = \text{NO}_2$ ) exibiram uma segunda absorção em torno de 270 nm, correspondente à faixa UVC (Mansur *et al.*, 2016).

A presença de substituintes eletrodadores na fração arilenona, como metoxila, resultou em um deslocamento da absorção dos compostos 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila **16c** e **17c** ( $R' = \text{OMe}$ ) para comprimentos de onda mais longos, conhecido como deslocamento batocrômico. Por outro lado, os substituintes eletroretiradores causaram um deslocamento ainda maior para os compostos nitrados **3e**, **16e** e **17e** ( $R' = \text{NO}_2$ ).

Todos os derivados 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila demonstraram um  $\epsilon_{\text{max}}$  superior a  $10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$ , cumprindo assim o requisito para filtro solar. Nas concentrações

de  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ , os compostos 4-esterchalconas de isovalerila **16a** ( $R' = \text{H}$ ), **16c** ( $R' = \text{OMe}$ ) e **16d** ( $R' = \text{Br}$ ) apresentaram FPS-UVB de 21,06, 18,04 e 18,13, respectivamente, superando o filtro comercial PABA, que teve FPS-UVB de 14,34 ( $\pm 0,61$ ). Além disso, os compostos 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila **16b** ( $R' = \text{Me}$ ) e **17a** ( $R' = \text{H}$ ) apresentaram FPS-UVB de 13,82 e 14,08, respectivamente, próximos ao controle positivo, dentro da margem de erro.

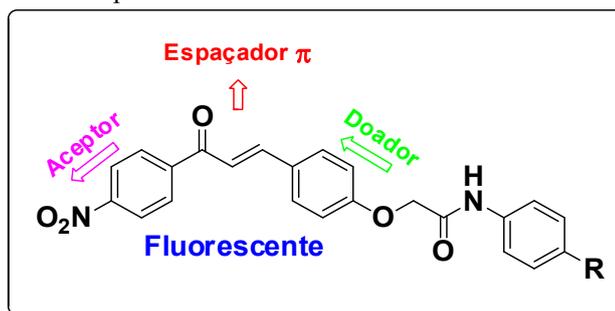
Apesar de apresentar o segundo melhor desempenho em atividade fotoprotetora com um alto FPS-UVB, o composto 4-esterchalcona de isovalerila bromado **16d** se destaca por ser o mais lipofílico, com um log P estimado em 4,88 calculado usando o programa SwissADME. Considerando uma loção de proteção solar, esta propriedade pode ser positiva devido à maior afinidade (permeabilidade) para com a pele. Além disso, o composto **16d** possui maior massa molecular ( $387,27 \text{ g mol}^{-1}$ ), sendo muito superior ao controle positivo PABA ( $137,14 \text{ g mol}^{-1}$ ), que apesar ser um filtro ultravioleta permitido, ele tem baixo peso molecular e baixa lipofilicidade com log P estimado em 0,60 calculado usando o programa SwissADME, o que sugere que ele possivelmente se difunda pela pele e se acumule no corpo.

Por fim, foi observado que todos os compostos sintetizados possuíam uma ampla faixa de absorção no espectro UV (Figura 33), com diferença de comprimento de onda ( $\Delta\lambda$ ) próximo a 100 nm, ao passo que o controle positivo exibiu uma faixa mais estreita, com  $\Delta\lambda$  de cerca de 50 nm. Além disso, as 4-hidroxicalconas (**3a-e**) absorveram na faixa UVA, destacando-se a 4-hidroxicalcona bromada **3d** ( $R' = \text{Br}$ ) com  $\lambda_{\text{max}}$  de 355 nm e absorbância de 1,24. Essa molécula mostra potencial para proteção contra raios UVA, importante devido à capacidade desses raios penetrarem na derme e danificar as fibras elásticas, resultando em vermelhidão, fotossensibilidade e fototoxicidade. Os resultados sugerem que as 4-esterchalconas **16a-d** e **17a** possuem potencial como filtros solares na faixa UVB.

## 6.6 Estudos fotofísicos de acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas

A escolha estratégica dos substituintes 4'-NO<sub>2</sub> no anel A como aceptor de elétrons e fenóxi no anel B como doador de elétrons resultou na formação do sistema D- $\pi$ -A, conforme ilustrado na Figura 34. Essa escolha teve um impacto significativo nas propriedades fluorescentes desses compostos. Portanto, neste subcapítulo, serão apresentados os estudos fotofísicos em solução e estado sólido, assim como os estudos de solvatocromismo, *AIEE* e mecanofluorocromismo (MFC).

**Figura 34** - Sistema D- $\pi$ -A para as acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas fluorescentes

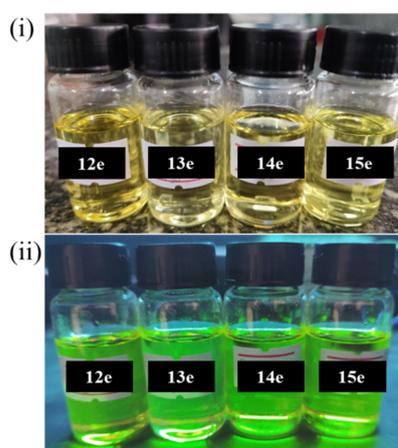


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

### 6.6.1 Propriedades fotofísicas em solução

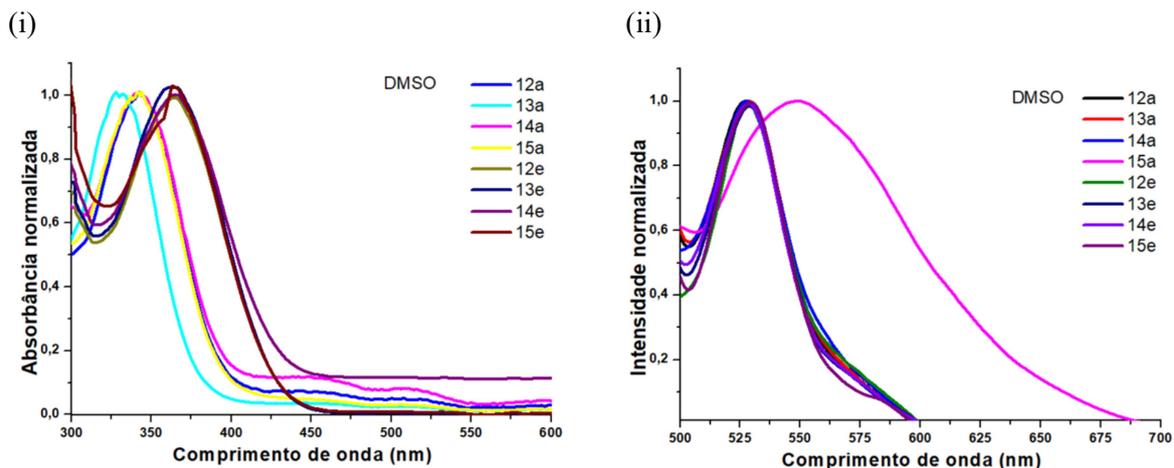
Foi realizado o registro dos espectros de UV-Vis e de emissão das acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas **12a**, **13a**, **14a** e **15a**, assim como **12e**, **13e**, **14e** e **15e**, utilizando uma faixa de comprimento de onda de 280-600 nm para a absorbância e 500-700 nm para a emissão de fluorescência. Os solventes utilizados foram DMSO, MeCN, DCM e  $\text{CHCl}_3$ , a fim de investigar os efeitos eletrônicos de diferentes substituintes presentes nestes compostos. As fotografias das soluções dos compostos em DMSO sob iluminação de luz ambiente (i) e UV (365 nm) (ii) são mostradas na Figura 35 e os espectros de absorção e emissão em DMSO podem ser observados na Figura 36.

**Figura 35** - (i) Fotografias dos compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e** em DMSO ( $1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ ) sob luz ambiente e (ii) UV (365 nm)



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

**Figura 36** - (i) Espectros de absorção; (ii) Espectros de emissão das acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas **12a**, **13a**, **14a** e **15a** e **12e**, **13e**, **14e** e **15e** em DMSO ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Na Figura 36(i), foi observada a presença de bandas de absorção no intervalo de comprimento de onda de 327-365 nm em todos os derivados analisados. Essas bandas foram atribuídas a transições eletrônicas do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  para as mais próximas de 300 nm, enquanto as que estavam em comprimentos de ondas mais longos foram associadas ao estado *ICT* (Sachdeva; Milton, 2020; Santos *et al.*, 2023). Foi observado que a introdução do grupo nitro ( $R' = \text{NO}_2$ ) no anel chalcona dos compostos **12e-15e** resultou em um deslocamento batocrômico das bandas em comparação com os compostos não substituídos na porção arilenona. Já em relação à variação da porção acetanilida, apenas o composto metilado **13a** ( $R' = \text{H}$  e  $R = \text{Me}$ ) apresentou uma mudança significativa, com o deslocamento da banda para o azul (hipsocrômico) dentro do grupo de moléculas **13a-15a**.

De acordo com a Tabela 16 e a Figura 36(ii), a solução em DMSO dos derivados **13a-14a** e **12e-15e** apresentam bandas de emissão  $\lambda_{\text{em}}$  entre 527-530 nm, na cor amarelo-esverdeado, com intensidade fluorescência variando entre 167-239 e rendimento quântico de fluorescência relativo  $\Phi_c$  entre 0,26 e 0,57. O composto **14a** ( $R' = \text{H}$  e  $R = \text{OMe}$ ) obteve a melhor intensidade, atingindo 239, e o melhor rendimento quântico, atingindo 0,57. Ambos os compostos mostraram poucas mudanças significativas em termos de deslocamento de bandas, intensidade de emissão e rendimento quântico. No entanto, o composto **15a** ( $R' = \text{H}$  e  $R = \text{Cl}$ ), com o substituinte cloro na porção acetanilida, apresentou um aumento muito significativo no comprimento de onda de emissão  $\lambda_{\text{em}}$ , atingindo 551 nm, com uma intensidade de fluorescência significativa em 755 e um rendimento quântico máximo de  $\Phi_c = 0,93$  em DMSO. Esse desvio para o vermelho no comprimento de onda de emissão de **15a** em comparação com os demais pode ser atribuído possivelmente a um estado *ICT* aprimorado ou

à existência de um arranjo mais planar no estado excitado deste composto na solução de DMSO (Sun *et al.*, 2018).

**Tabela 16** - Dados de absorvância, emissão, deslocamento de Stokes e rendimento quântico de emissão das acetanilidas derivadas de 4-hidroxiclaconas **12a**, **13a**, **14a** e **15a** e **12e**, **13e**, **14e** e **15e** em diferentes solventes

Comp.	R'	R	Solventes	Abs	$\lambda_{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}$ (nm) <sup>a</sup>	Int <sub>em</sub> (u.a)	SS (nm)	SS (cm <sup>-1</sup> )	$\Phi_c$ <sup>b</sup>
<b>12a</b>	H	H	CHCl <sub>3</sub>	0,44	328	524	116	195	11367	0,25
			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,88	329	524	102	195	11311	0,10
			MeCN	0,55	329	524	108	195	11311	0,16
			DMSO	0,55	342	527	204	185	10264	0,28
<b>13a</b>	H	Me	CHCl <sub>3</sub>	1,06	327	546	277	219	12266	0,27
			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,60	329	533	76	204	11633	0,11
			MeCN	0,85	329	525	89	198	11420	0,08
			DMSO	0,55	330	528	222	186	10300	0,30
<b>14a</b>	H	OMe	CHCl <sub>3</sub>	1,04	329	529	78	200	11492	0,07
			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,62	329	528	86	199	11456	0,11
			MeCN	1,02	330	527	105	197	11328	0,08
			DMSO	0,33	342	528	239	186	10300	0,57
<b>15a</b>	H	Cl	CHCl <sub>3</sub>	0,88	327	500	752	173	10581	0,93
			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,65	327	520	751	193	11350	0,85
			MeCN	0,54	333	545	172	212	11681	0,54
			DMSO	0,92	338	551	755	213	11437	0,93
<b>12e</b>	NO <sub>2</sub>	H	CHCl <sub>3</sub>	0,63	348	527	106	179	9760	0,22
			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,45	348	532	132	184	9939	0,23
			MeCN	0,51	346	527	93	181	9926	0,15
			DMSO	0,49	364	528	232	164	8533	0,38
<b>13e</b>	NO <sub>2</sub>	Me	CHCl <sub>3</sub>	0,59	348	534	147	186	10009	0,27
			CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,53	347	533	159	186	10057	0,31
			MeCN	0,34	348	528	152	180	9796	0,42
			DMSO	0,59	365	529	206	164	8494	0,26
<b>14e*</b>	NO <sub>2</sub>	OMe	DMSO	0,56	365	529	198	164	8494	0,26
<b>15e*</b>	NO <sub>2</sub>	Cl	DMSO	0,33	365	530	167	165	8529	0,37

SS: deslocamento de Stokes  $\Delta\lambda = 1/\lambda_{\text{abs}} - 1/\lambda_{\text{em}}$  (cm<sup>-1</sup>); Abs: Absorvância;  $\lambda_{\text{abs}}$ : comprimento de onda no máximo de absorção;  $\lambda_{\text{em}}$ : comprimento de onda no máximo de emissão de fluorescência; Int<sub>em</sub>: intensidade de fluorescência;  $\epsilon$ : absorvância molar;  $\Phi_c$ : rendimento quântico de fluorescência relativo. <sup>a</sup> Usando o comprimento de onda no máximo de excitação  $\lambda_{\text{exc}}=460$  nm. <sup>b</sup> Usando fluoresceína em solução de etanol como padrão ( $\Phi_r = 0,79$ ). \* Solúvel apenas em DMSO.

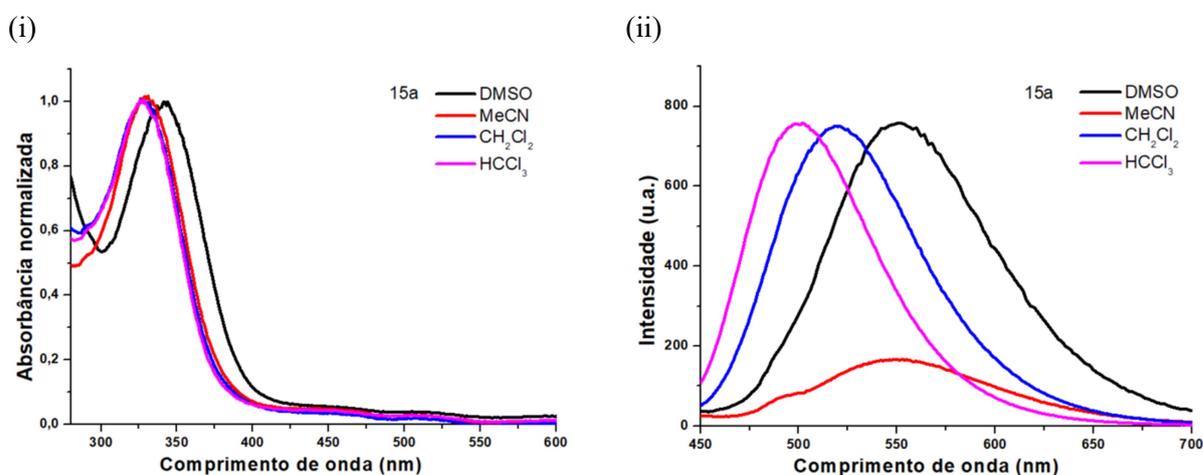
## 6.6.2 Solvatocromismo

As propriedades solvatocrômicas e o caráter *ICT* foram investigados nas acetanilidas derivadas de 4-hidroxiclaconas **12a**, **13a**, **14a** e **15a**, bem como **12e**, **13e**, **14e** e **15e** por meio de estudos espectrofotométricos em diferentes solventes de polaridades diversas, como DMSO, MeCN, DCM e CHCl<sub>3</sub>, em uma concentração de  $1 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>. Apenas os compostos metilado **13a** e clorado **15a** apresentaram maiores deslocamentos nas bandas de emissão em função das polaridades dos solventes, sendo os mais promissores cromóforos solvatocrômicos. O composto **15a** exibiu maiores deslocamentos das bandas e será usado para discussão neste tópico. Os dados dos demais compostos estão disponíveis na Tabela 16 e na seção de espectros e apêndices para futuras observações.

O perfil de absorvância do composto **15a** exibiu desvio notável para o vermelho, com  $\lambda_{\text{max}}$  de 327 nm em solvente menos polar ( $\text{CHCl}_3$ ) e 338 nm em solvente mais polar (DMSO) ( $\Delta\lambda = 13$  nm) conforme observado na Figura 37(i) e na Tabela 16. Já o perfil de emissão de **15a** apresentou desvios batocrômicos com  $\lambda_{\text{em}}$  de 500 nm em  $\text{CHCl}_3$  e 551 nm em DMSO ( $\Delta\lambda = 51$  nm), com mudança de cor de amarelo esverdeado para amarelo alaranjado. Estes resultados sugerem o caráter *ICT* desse composto (Lakowicz, 2006). Por outro lado, o composto **13a** teve um desvio hipsocrômico com o aumento da polaridade dos solventes.

Devido aos menores desvios das bandas de absorção de **15a** e os maiores desvios batocrômico nas bandas de fluorescência em solventes de polaridades diferentes sugere-se a existência de estados de transferência de carga intramolecular torcida (*TICT*) em solventes, conforme observado por Harihan e colaboradores (2015) em estudos anteriores com outros compostos fluorescentes. Adicionalmente, foi observada uma emissão dupla fraca na presença de um solvente polar (MeCN). Isso sugere a presença de duas espécies no estado excitado, resultando na emissão de uma banda local excitada (LE) (Chevreux *et al.*, 2015) em 490 nm e de uma banda *ICT* ou *TICT* em 545 nm.

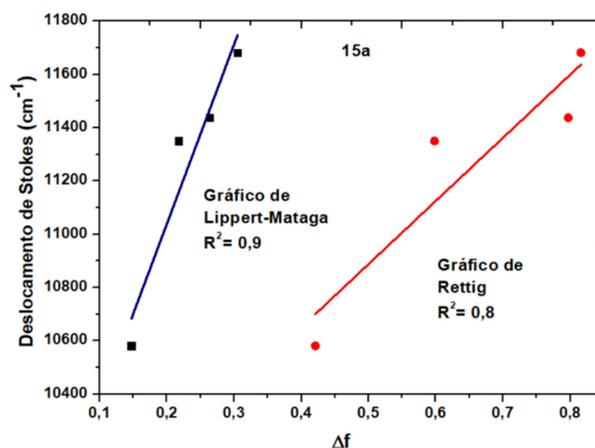
**Figura 37** - (i) Espectros de absorção; (ii) Espectros de emissão do composto **15a** em solventes com diferentes polaridades ( $1 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>)



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Para investigar o impacto quantitativo da polaridade do solvente, foram utilizados os modelos gráficos de Lippert-Mataga e Rettig (Figura 38) para correlacionar o deslocamento de Stokes (SS) em  $\text{cm}^{-1}$  (Tabela 16) com o parâmetro de polaridade do solvente ( $\Delta f$ ) (Tabela 4 e Eqs. 4 e 5, seção experimental).

**Figura 38** - Correlações solvatocrômicas do composto **15a** com os modelos de Lippert-Mataga e Rettig em solventes de polaridades diferentes ( $1 \times 10^{-5}$  mol L $^{-1}$ )



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Os resultados obtidos para o composto **15a** confirmaram o aumento do deslocamento de Stokes (SS) de  $10581 \text{ cm}^{-1}$  em  $\text{CHCl}_3$  para  $11681 \text{ cm}^{-1}$  em MeCN ( $\Delta\nu = 1100 \text{ cm}^{-1}$ ), conforme esperado para aplicações como sondas solvatocrômicas. A estabilização do estado *ICT* foi influenciada pelas propriedades dos solventes, levando a um deslocamento batocrômico do espectro de fluorescência com o aumento da polaridade do solvente, indicando uma maior interação entre o composto e o solvente após a excitação. A análise dos resultados mostrou que o deslocamento de Stokes dos espectros de fluorescência do composto **15a** dependia da polarizabilidade do solvente, conforme evidenciado pelo gráfico de Lippert-Mataga, que apresentou uma variação linear de deslocamento de Stokes versus  $\Delta f$ . A linearidade do modelo de Lippert-Mataga sugere que a polarizabilidade do composto em estudo, juntamente com a polarizabilidade dielétrica do solvente, afeta as propriedades do estado excitado e o comportamento solvatocrômico das moléculas (Jadhav *et al.*, 2018; Thorat *et al.*, 2017).

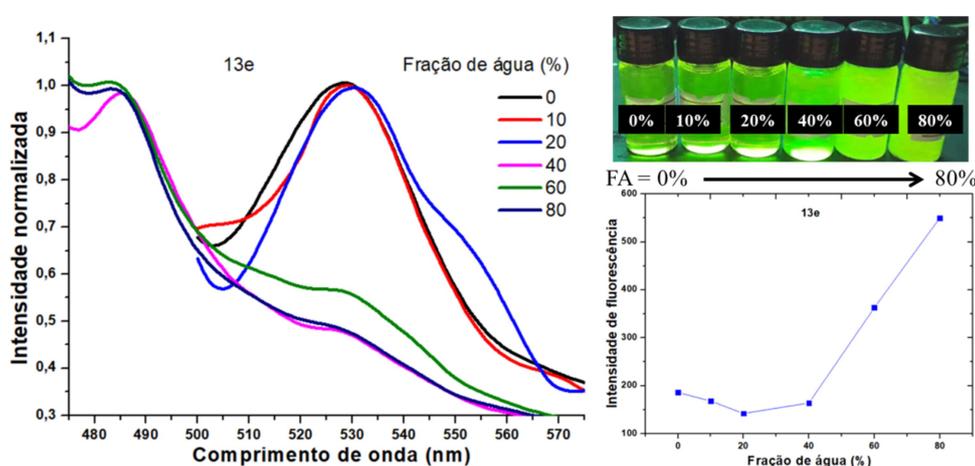
Na Figura 38, é possível visualizar os valores do coeficiente de correlação linear ( $R^2$ ) para os modelos de cálculos de Lippert-Mataga e Rettig. Esses parâmetros são fundamentais para a identificação dos compostos mais promissores em estudos solvatocrômicos (Jadhav *et al.*, 2018; Thorat *et al.*, 2017). Ao analisar os valores, nota-se que o composto **15a** apresenta  $R^2$  significativo, indicando linearidade. Os dados dos demais compostos podem ser consultados na Tabela 16 e na seção de espectros e apêndices para análises futuras.

Adicionalmente, a correlação linear observada no gráfico de Rettig (Figura 38) do composto **15a** entre o deslocamento de Stokes e a função de polaridade do solvente  $\Delta f$  indica que há uma predominância do fenômeno *TICT* no primeiro estado excitado singlete. Portanto, a presença de *TICT* junto com *ICT* é sugerida pela correlação linear nos gráficos de Rettig, conforme destacado por Jadhav *et al.* (2018), Nakahama *et al.* (2016) e Thorat *et al.* (2017).

### 6.6.3 Propriedades de aprimoramento de emissão induzida por agregação (AIEE)

Com o objetivo de investigar o fenômeno *AIEE*, foram registrados os espectros de emissão dos compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e** em diferentes proporções de misturas de DMSO:água ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ). Os dados obtidos para o composto mais promissor, **13e** ( $R' = \text{NO}_2$  e  $R = \text{Me}$ ), foram utilizados como modelo para análise e estão apresentados na Figura 39 e na Tabela 18. Os resultados dos demais compostos podem ser encontrados na Tabela 16 e em Apêndice.

**Figura 39** - Espectros de emissão do composto **13e** em mistura de DMSO:água ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ), intensidade de fluorescência em diferentes porcentagens de água em DMSO e fotografia sob iluminação de luz UV (365 nm)



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

O composto **13e**, metilado na porção acetanilida, apresentou emissão amarelo-esverdeada em DMSO em 529 nm. O aumento da fração de água na solução de 0 a 20% resultou em uma leve diminuição na intensidade de fluorescência, indicando uma extinção causada por agregação (*ACQ*) do luminóforo. No entanto, com uma fração de água entre 40% e 80%, a intensidade de fluorescência aumentou significativamente, com pico de emissão aprimorada deslocado para o azul em 484 nm. O incremento da fração de água até 80% resultou no aumento de 2,8 vezes na intensidade de emissão, sugerindo a presença dos fenômenos *AIE* e *AIEE* para essa classe de compostos, como observado em estudos anteriores com substâncias contendo a unidade chalcona (Sachdeva; Milton, 2020).

Todos os compostos nitrados apresentaram essa característica, no entanto, o composto **13e** se destacou. Os compostos **12e**, **14e** e **15e** mostraram uma emissão amarelo-esverdeada em DMSO na faixa de 529-531 nm (Tabela 17). Com o aumento da proporção de água, de 0 a 20%, a intensidade de emissão diminuiu, indicando o fenômeno *ACQ*, também observada para o composto **13e**. Acima de 40% de água, foi observado um aumento na intensidade de

emissão, com o surgimento de picos de emissão (484-486 nm) com desvio hipsocrômico. Em 80% de água, os compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e** exibiram intensidades de fluorescência entre 414-457 u.a, sendo maiores do que em DMSO puro, 1,97, 2,00, 2,84 e 2,29 vezes, respectivamente.

**Tabela 17** - Comprimento de onda no máximo de emissão e intensidade de fluorescência dos compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e** em diferentes porcentagens de água em DMSO ( $1 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>)

Compostos	R'	R	% de água	$\lambda_{em}$ (nm)	Int <sub>em</sub> (u.a)
<b>12e</b>	NO <sub>2</sub>	H	0	528	231
			10	529	190
			20	529	184
			40	486	199
			60	484	414
			80	484	457
<b>13e</b>	NO <sub>2</sub>	Me	0	529	188
			10	529	168
			20	530	143
			40	486	161
			60	484	363
			80	484	534
<b>14e</b>	NO <sub>2</sub>	OMe	0	529	206
			10	529	162
			20	531	151
			40	486	200
			60	484	349
			80	484	414
<b>15e</b>	NO <sub>2</sub>	Cl	0	528	181
			10	529	163
			20	530	143
			40	484	191
			60	484	367
			80	484	415

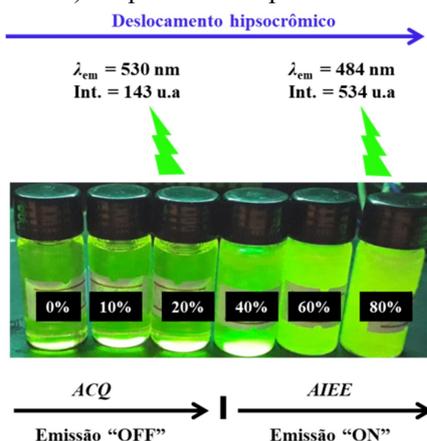
$\lambda_{em}$ : comprimento de onda no máximo de emissão de fluorescência;  $\lambda_{exc}$ =460 nm (% de água de 0-20);  $\lambda_{exc}$ =430 nm (% de água de 40-80);  $\lambda_{exc}$ : comprimento de onda no máximo de excitação; Int<sub>em</sub>: intensidade de fluorescência.

A presença de anéis aromáticos, grupos substituintes mais volumosos ou centros quaternários e ligações de hidrogênio podem diminuir o fenômeno *ACQ* (Kagatkar *et al.*, 2021). Isso ocorre devido à diminuição do empilhamento  $\pi$ - $\pi$  e à restrição da rotação intramolecular (*RIR*) no estado agregado, o que pode ser a causa do aumento da emissão pelos fenômenos *AIE* e *AIEE* (Cheng *et al.*, 2013; Karuppusamy *et al.*, 2017). Os compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e** apresentaram baixa emissão em DMSO puro, sugerindo a possibilidade de ativação da rotação intramolecular, levando ao relaxamento do estado excitado por meio de um canal não radiativo (Sachdeva; Milton, 2020). A molécula **13e**, com o substituinte metilado na fração acetanilida, exibiu a maior característica *AIEE* em fração 80% de água em DMSO. Todas as chalconas nitradas (relativamente volumosas) também mostraram importantes características de *AIEE*, ao contrário das moléculas menos volumosas **12a**, **13a**, **14a** e **15a** com R' = H, que não demonstraram esse fenômeno. Isso sugere que o grupo nitro

na porção chalcona proporciona melhores características *AIEE* do que os grupos da porção acetanilida.

Em resumo, os compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e** apresentaram simultaneamente comportamento de emissões de *ACQ* e *AIEE*, controlando os modos de agregação (como mostrado para o composto **13e**, Figura 40).

**Figura 40** - Fotografia do composto **13e** em diferentes porcentagens de água em DMSO com iluminação de luz UV (365 nm) e o possível comportamento *ACQ/AIEE*



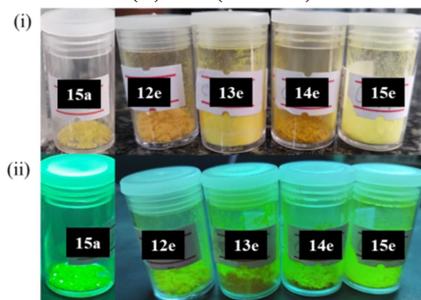
Fonte: elaborado pelo autor (2024)

Em soluções com até 20% de água em DMSO, os compostos apresentaram baixa emissão de luz (Fluorescência "OFF"), mas em concentrações de água entre 40 e 80%, tornaram-se altamente emissivos (Fluorescência "ON"). Esses compostos mostraram promissor potencial de comportamento de emissão elegante, o qual varia de acordo com a quantidade de água presente em solução. Esses fenômenos proporcionam propriedades úteis na fabricação de *OLEDs*, sensores químicos e aplicações de bioimagem, como apontado por Kagatkar *et al.* (2021).

#### 6.6.4 Fotoluminescência no estado sólido

Todos os compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e** com  $R' = \text{NO}_2$  foram observados como sólidos amorfos e apresentaram uma fluorescência amarelo-esverdeada intensa no estado sólido sob luz UV (365 nm). Por outro lado, na série ( $R' = \text{H}$ ) **12a**, **13a**, **14a** e **15a**, apenas o composto **15a** ( $R' = \text{H}$  e  $R = \text{Cl}$ ), com a aparência de sólido cristalino, emitiu uma fluorescência amarelo-esverdeada brilhante e intensa (Figura 41).

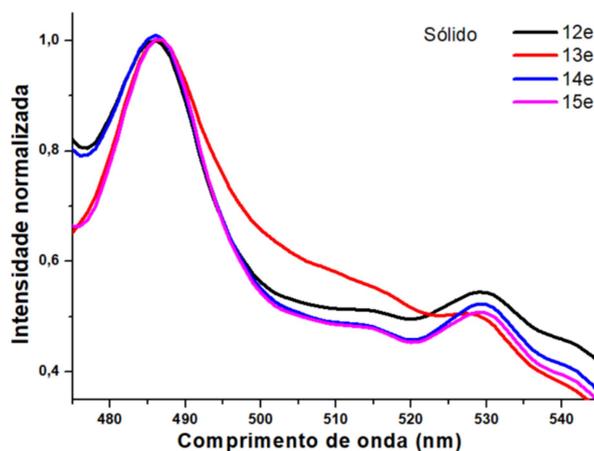
**Figura 41** - (i) Fotografias dos compostos **15a** e **12e**, **13e**, **14e** e **15e** em estado sólido com iluminação ambiente e (ii) UV (365 nm)



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

As análises de fotoluminescência no estado sólido revelaram que os compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e** apresentaram dupla emissão de fluorescência nas faixas de 486-487 e 529-530 nm (Figura 42). O composto **13e** ( $R' = \text{NO}_2$  e  $R = \text{Me}$ ) demonstrou o melhor desempenho, com o primeiro pico de emissão em  $\lambda_{em1} = 486$  nm, com intensidade fluorescência de 674 u.a, e o segundo pico em  $\lambda_{em2} = 529$  nm, com intensidade menor de 341 u.a, conforme mostrado na Tabela 18. O composto **15a** exibiu fluorescência no estado sólido cristalino, com um único pico de emissão em  $\lambda_{em2} = 514$  nm, bastante intenso com intensidade de 910 u.a.

**Figura 42** - Espectros de fotoluminescência dos compostos **12e**, **13e**, **14e** e **15e** no estado sólido



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

**Tabela 18** - Comprimento de onda no máximo de emissão e intensidade de fluorescência dos compostos **12e**, **13e**, **14e**, **15e** no estado amorfo e **15a** (nos estados cristalino e amorfo)

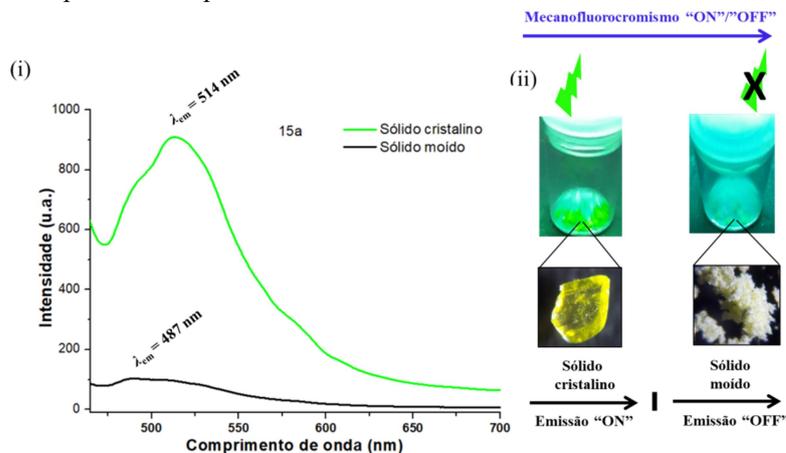
Compostos	R'	R	Aspecto do sólido	$\lambda_{em1}$ (nm)	Int <sub>em1</sub> (u.a)	$\lambda_{em2}$ (nm)	Int <sub>em2</sub> (u.a)
<b>12e</b>	NO <sub>2</sub>	H	Amorfo	486	410	530	226
<b>13e</b>	NO <sub>2</sub>	Me	Amorfo	486	674	529	341
<b>14e</b>	NO <sub>2</sub>	OMe	Amorfo	486	195	529	102
<b>15e</b>	NO <sub>2</sub>	Cl	Amorfo	487	367	530	189
<b>15a</b>	H	Cl	Cristalino	-	-	514	910
<b>15a</b>	H	Cl	Amorfo (moído)	487	100	-	-

$\lambda_{em1}$ : comprimento de onda no máximo de emissão;  $\lambda_{exc}=430$  nm;  $\lambda_{exc}$ : comprimento de onda do máximo de excitação; Int<sub>em</sub>: intensidade de fluorescência.

O composto **13e** foi identificado como o mais promissor entre os compostos fluorescentes no estado sólido, destacando a relevância do grupo substituinte metilado na porção acetanilida. A primeira emissão  $\lambda_{em1}$  coincidiu com o pico observado no estudo *AIEE* para fração de água em DMSO acima de 20%, indicando uma possível contribuição da forma sólida agregada com um aumento significativo na fluorescência. Por outro lado, a segunda emissão  $\lambda_{em2}$  coincidiu com o pico observado para o composto em solução de DMSO, porém com intensidade elevada. No que diz respeito à dupla emissão, a primeira indica a presença de um estado Emissivo Localmente Torcido (*TLE*), juntamente com o estado *TICT*. Já a segunda emissão sugere a presença do estado excitado *ICT* em um sistema D- $\pi$ -A com maior coplanaridade (Chevreux *et al.*, 2015). A presença de emissão dupla nesses compostos abre oportunidades para estudos mais aprofundados e aplicações em dispositivos *OLEDs* no estado sólido (Karuppusamy *et al.*, 2017).

Ao analisar os espectros de fotoluminescência, foi notado que o composto **15a** apresentou apenas uma emissão intensa em 514 nm no estado sólido cristalino (Figura 43). No entanto, após a moagem em amofariz do sólido, essa emissão não foi mais observada, resultando em uma emissão fraca em 487 nm devido à possível ocorrência de extinção por agregação (*ACQ*). Isso sugere que o grupo nitro contribui para aumentar a fluorescência dos compostos (**12e**, **13e**, **14e** e **15e**) na forma agregada, predominando nos estados *TLE* ou *TICT*.

**Figura 43** - (i) Espectros de fotoluminescência do composto **15a** nos estados sólidos cristalino e armofo (moído) e (ii) fotografias com iluminação ambiente e luz UV (365 nm) (com ampliação via microscopia óptica) e o possível comportamento mecanofluorocrômico "ON"/"OFF"



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

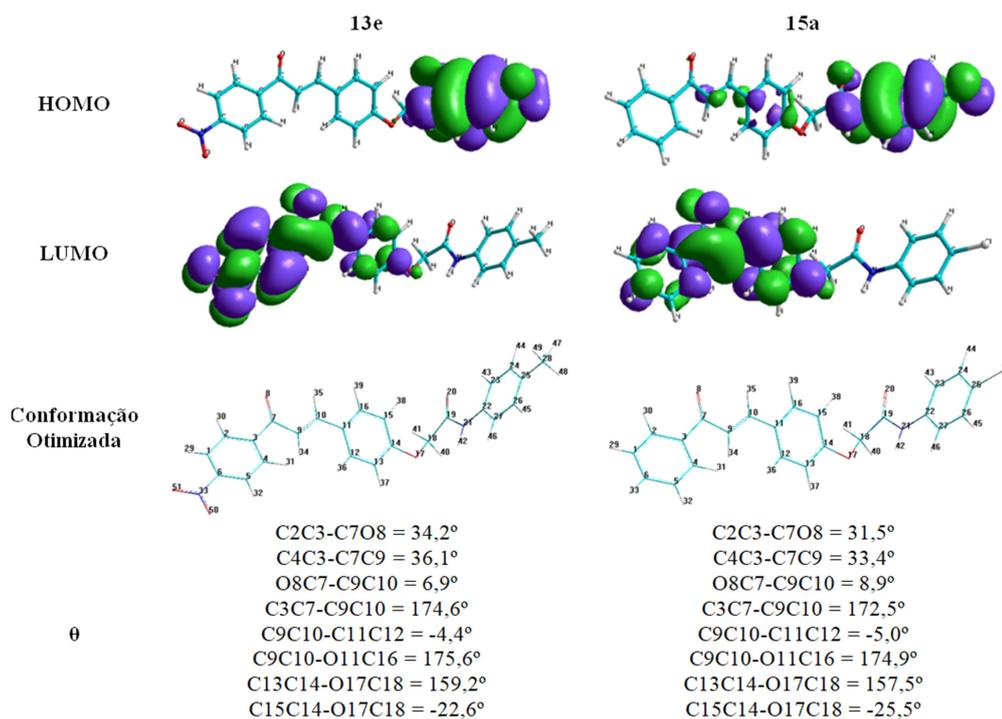
O composto **15a** mostrou potencial para ser utilizado como material MFC, devido ao comportamento "ligado/desligado" ("ON/OFF"). Em sua forma cristalina sólida, o composto exibe fluorescência "ON" de maneira elegante, no entanto, após a moagem, apresenta fluorescência "OFF" ou desativada. Isso sugere interações intermoleculares fracas no estado sólido, que são facilmente quebradas por atrito. Estudos futuros de difração de raios X podem confirmar essas interações, assim como estudos de reversibilidade em vapores de solventes para verificar se a propriedade MFC é reversível, conforme pesquisas realizadas por Zhou *et al.* (2017).

Com o objetivo de aprofundar a compreensão das estruturas dos compostos **13e** e **15a**, foram realizados cálculos *ab initio* utilizando o programa HyperChem. A Figura 44 mostra a distribuição de densidade eletrônica em HOMO e LUMO, bem como as estruturas otimizadas e os ângulos de torção dos compostos. Observou-se que os orbitais HOMO de ambos os compostos estão localizados na unidade acetanilida, enquanto o LUMO do composto **13e** está principalmente distribuído na fração aceptora de elétrons da porção arilenona da chalcona, e o LUMO do composto **15a** está principalmente distribuído na fração enona da chalcona.

Além disso, tanto o composto **13e** quanto o composto **15a** adotam conformações espaciais torcidas em seus estados otimizados de menor energia, o que poderia desfavorecer o empacotamento molecular no estado sólido, resultando em uma fluorescência eficiente nesse estado, de acordo com resultados experimentais de fotoluminescência. Os ângulos de torção entre o anel arilenona (A) e o grupo enona no composto **13e** são de 34,2° e 36,1°, respectivamente, enquanto que no composto **15a** esses ângulos foram de 31,5° e 33,4°, respectivamente. Isso indica que o ângulo de torção entre o anel arilenona (A) e o grupo

enona aumenta com a introdução do grupo nitro (**13e**) em relação à presença apenas do grupo fenila (**15a**). Em resumo, ambos os compostos apresentam diversas distorções moleculares que podem influenciar seu modo de empacotamento molecular no estado sólido e conferir-lhes características *AIEE* e comportamentos MFC (Zhou *et al.*, 2017).

**Figura 44** - Distribuição de densidade eletrônica em HOMO e LUMO, estruturas otimizadas e ângulos de torção obtidos por cálculos de mecânica quântica (otimização: *ab initio* HF STO-3G; dados obtidos: *ab initio* HF 6-31G\*) dos compostos **13e** e **15a**



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

## 6.7 Avaliação de toxicidade *in silico*

### 6.7.1 Avaliação de toxicidade *in silico* das acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas

O programa pkCSM (Pires *et al.*, 2015) foi utilizado para realizar a avaliação de toxicidade *in silico* das 4-hidroxicalconas (**3a-e**) e das acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas (**12a-e**, **13a-e**, **14a-e** e **15a-e**), com os resultados apresentados na Tabela 19.

Tabela 19 - Previsão de toxicidade para derivados de 4-hidroxichalcona (**3a-e**, (**12-15(a-e)**))

Comp.	R'	R	Toxic. de Ames	Hepatotoxicidade	Sensibilização da pele	Toxic. Minnow (log mM)
<b>3a</b>	H	-	Não	Não	Sim	0,702
<b>3b</b>	Me	-	Não	Não	Sim	0,406
<b>3c</b>	OMe	-	Sim	Não	Não	0,317
<b>3d</b>	Br	-	Não	Não	Não	0,043
<b>3e</b>	NO <sub>2</sub>	-	Sim	Não	Não	0,320
<b>12a</b>	H	H	Não	Sim	Não	-1,754
<b>12b</b>	Me	H	Não	Sim	Não	-1,923
<b>12c</b>	OMe	H	Sim	Sim	Não	-2,041
<b>12d</b>	Br	H	Não	Sim	Não	-2,286
<b>12e</b>	NO <sub>2</sub>	H	Sim	Sim	Não	-2,035
<b>13a</b>	H	Me	Não	Sim	Não	-2,090
<b>13b</b>	Me	Me	Não	Sim	Não	-2,259
<b>13c</b>	OMe	Me	Não	Sim	Não	-2,377
<b>13d</b>	Br	Me	Não	Sim	Não	-2,622
<b>13e</b>	NO <sub>2</sub>	Me	Sim	Sim	Não	-2,372
<b>14a</b>	H	OMe	Não	Sim	Não	-2,014
<b>14b</b>	Me	OMe	Não	Sim	Não	-2,182
<b>14c</b>	OMe	OMe	Sim	Sim	Não	-2,300
<b>14d</b>	Br	OMe	Não	Sim	Não	-2,546
<b>14e</b>	NO <sub>2</sub>	OMe	Sim	Sim	Não	-2,259
<b>15a</b>	H	Cl	Não	Sim	Não	-2,308
<b>15b</b>	Me	Cl	Não	Sim	Não	-2,476
<b>15c</b>	OMe	Cl	Sim	Sim	Não	-2,594
<b>15d</b>	Br	Cl	Não	Sim	Não	-2,840
<b>15e</b>	NO <sub>2</sub>	Cl	Sim	Sim	Não	-2,589

Toxicidade de Ames: teste para avaliar o potencial mutagênico de uma molécula usando bactérias; Toxicidade Minnow: concentração letal média (CL<sub>50</sub>) para peixinhos-chatos.

O teste de Ames é utilizado para prever o potencial mutagênico de uma molécula, classificando o resultado como sim ou não (Barros, 2023). Os compostos metoxilados na parte chalcona (**3c**, **12c**, **14c** e **15c**) e nitrados (**3e**, **12e**, **14e** e **15e**) são considerados potencialmente mutagênicos, com exceção do composto **13c** (R' = OMe e R = Me). Exceto pelas 4-hidroxichalconas (**3a-e**), as outras moléculas apresentam riscos hepáticos. Por outro lado, apenas as 4-hidroxichalconas **3a** (R' = H) e **3b** (R' = Me) são propensas a causar sensibilização da pele. No entanto, é importante ressaltar que a avaliação da toxicidade cutânea ainda deve ser realizada.

O teste Minnow é utilizado para calcular a concentração letal mediana (CL<sub>50</sub>) em Flathead Minnows (peixes-chatos), indicando alta toxicidade aguda para valores inferiores a 0,5 mM (log < -0,3) (Pires *et al.*, 2015). Com base nos resultados dos valores de CL<sub>50</sub>, as acetanilidas derivadas de 4-hidroxichalconas (**12a-e**, **13a-e**, **14a-e** e **15a-e**) são consideradas moléculas de alta toxicidade aguda, enquanto os precursores 4-hidroxichalconas (**3a-e**) são potencialmente atóxicos para animais de sangue frio. A adição da porção acetanilida possivelmente influenciou no aumento da toxicidade dessas substâncias.

### 6.7.2 Avaliação de toxicidade *in silico* dos ésteres derivados de 4-hidroxicalconas

A previsão de toxicidade para 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila (**16a-e** e **17a-e**) está disponível na Tabela 20.

**Tabela 20** - Previsão de toxicidade para 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila (**16a-e** e **17a-e**)

Comp.	R'	Toxic. de Ames	Hepatotoxicidade	Sensibilização da pele	Toxic. Minnow (log mM)
<b>16a</b>	H	Não	Não	Não	-2,049
<b>16b</b>	Me	Não	Não	Não	-2,218
<b>16c</b>	OMe	Não	Não	Não	-1,869
<b>16d</b>	Br	Não	Não	Não	-2,582
<b>16e</b>	NO <sub>2</sub>	Sim	Sim	Não	-2,366
<b>17a</b>	H	Não	Não	Não	-1,740
<b>17b</b>	Me	Não	Não	Não	-1,909
<b>17c</b>	OMe	Não	Não	Não	-1,511
<b>17d</b>	Br	Não	Não	Não	-2,272
<b>17e</b>	NO <sub>2</sub>	Sim	Não	Não	-2,056

Toxicidade de Ames: teste para avaliar o potencial mutagênico de uma molécula usando bactérias; Toxicidade Minnow: concentração letal média (CL<sub>50</sub>) para peixinhos-chatos.

Com base nos dados, pode-se afirmar que os compostos 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila nitrados (**16e** e **17e**) com R' = NO<sub>2</sub> são considerados possivelmente mutagênicos. Com exceção do composto nitrado **16e**, as outras moléculas não têm potencial para causar problemas hepáticos. Além disso, todos os compostos 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila (**16a-e** e **17a-e**) não têm capacidade de causar sensibilização da pele, o que é um dado importante devido ao potencial destes compostos para fotoproteção. O presente estudo não descarta a necessidade de avaliar a toxicidade em pele.

De acordo com os valores de CL<sub>50</sub> calculados e apresentados na Tabela 20, as 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila (**16a-e** e **17a-e**) são estimadas como moléculas que possivelmente apresentam alta toxicidade aguda em animais de sangue frio. Entretanto, o presente estudo não descarta a possibilidade de avaliação *in vitro*.

## 6.8 Avaliação de toxicidade *in vitro*

### 6.8.1 Avaliação de toxicidade *in vitro* das acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas

Em atenção à preocupação ambiental, foi prudente avaliar a toxicidade em larvas de *Artemia salina* dos compostos com melhores atividades antimicrobianas e os compostos com propriedades fluorescentes mais relevantes. Os compostos testados foram o **13e** (R' = NO<sub>2</sub> e R = Me) com propriedades fluorescentes, o **14c** (R' = OMe = R) e o **15c** (R' = OMe e R = Cl)

com atividade antimicrobiana. Os resultados dos valores de CL<sub>50</sub> estão disponíveis na Tabela 21, mostrando os níveis de toxicidade desses compostos em estudo.

**Tabela 21** - Valores de CL<sub>50</sub> (µg mL<sup>-1</sup>) dos derivados de 4-hidroxicalconas em larvas de *A. salina*

Compostos	R'	R	CL <sub>50</sub>
<b>13e</b>	NO <sub>2</sub>	Me	101
<b>14c</b>	OMe	OMe	356
<b>15c</b>	OMe	Cl	405

CL<sub>50</sub>: valor de concentração letal de uma molécula para causar a morte de 50% das larvas de *A. salina*.

De acordo com a literatura (Nguta *et al.*, 2011), valores de CL<sub>50</sub> menores que 100 µg mL<sup>-1</sup> são classificados como muito tóxicos, entre 100 e 500 µg mL<sup>-1</sup> são moderadamente tóxicos, entre 500 e 1000 µg mL<sup>-1</sup> são levemente tóxicos e acima de 1000 µg mL<sup>-1</sup> são não tóxicos.

Ao analisar os dados da Tabela 21, verificou-se que os compostos (**13e**, **14c** e **15c**) possuem toxicidade moderada, com CL<sub>50</sub> de 101, 356 e 405 µg mL<sup>-1</sup>, respectivamente. Observa-se que a introdução do grupo halogenado na fração acetanilida do composto **15c** (R' = OMe e R = Cl) resultou em uma redução da toxicidade em comparação com o composto **14c** (R' = OMe = R).

### 6.8.2 Avaliação de toxicidade *in vitro* dos ésteres derivados de 4-hidroxicalconas

Os compostos mais promissores em atividade antimicrobiana e fotoprotetora foram selecionados para o teste de toxicidade *in vitro*. Assim, a toxicidade de compostos 4-hidroxicalconas e das 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila halogenadas (**3d**, **16d** e **17d**) em comparação com compostos não substituídos (**3a**, **16a** e **17a**) em larvas de *A. salina* foi avaliada e os valores de CL<sub>50</sub> estão disponíveis na Tabela 22.

**Tabela 22** - Valores de CL<sub>50</sub> (µg mL<sup>-1</sup>) dos derivados de 4-hidroxicalconas em larvas de *A. salina*

Comp.	<b>3a</b>	<b>16a</b>	<b>17a</b>	<b>3d</b>	<b>16d</b>	<b>17d</b>
R'	H	H	H	Br	Br	Br
CL <sub>50</sub>	288	212	189	284	555	861

CL<sub>50</sub>: valor de concentração letal de uma molécula para causar a morte de 50% das larvas de *A. salina*.

Analisando os dados da Tabela 22, foi verificado que os compostos não substituídos (**3a**, **16a** e **17a**) são moderadamente tóxicos, com valores de CL<sub>50</sub> entre 189 e 288 µg mL<sup>-1</sup>. Por outro lado, para compostos halogenados, a 4-hidroxicalcona **3d** é moderadamente tóxica, enquanto as 4-esterchalconas de isovalerila e isobutirila halogenadas **16d** e **17d** são levemente tóxicas, com valores de CL<sub>50</sub> entre 555 e 861 µg mL<sup>-1</sup>. Como podemos observar, para compostos halogenados, a introdução do grupo éster na fração cinamoíla atenuou a toxicidade.

Um trabalho anterior demonstrou que vários filtros UV exerceram toxicidade sobre *A. salina*, em geral, a toxicidade foi observada em  $100 \mu\text{g L}^{-1}$  (Thorel *et al.*, 2020). Além disso, a produção de novos protetores solares aumentou significativamente nos últimos anos com a conscientização da proteção solar para a pele. Neste sentido, é urgente sintetizar novos filtros UV ecologicamente corretos. Para melhorar o conhecimento sobre os riscos desses compostos em espécies aquáticas, mais estudos devem ser realizados, especialmente sobre efeitos de longo prazo.

# CAPÍTULO 7

## CONCLUSÕES

## 7. CONCLUSÕES

No presente trabalho, foram obtidos trinta compostos derivados de 4-hidroxicalconas, sendo vinte deles derivados de acetanilidas, com vinte e oito dessas substâncias sendo inéditas, investigadas por suas propriedades antimicrobianas e luminescentes. Além disso, foram avaliadas dez novas 4-esterchalconas por suas propriedades antimicrobianas e fotoprotetoras. Os compostos derivados de acetanilidas apresentaram rendimentos de síntese entre 60% e 89%, enquanto os derivados de ésteres alcançaram rendimentos entre 69% e 87%. Todas as substâncias foram devidamente caracterizadas e tiveram suas estruturas confirmadas através de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , de massas de alta resolução e de IV.

A análise computacional (ADME) demonstrou que as acetanilidas derivadas de 4-hidroxicalconas e as 4-esterchalconas estão de acordo com os parâmetros de Lipinski e Veber, indicando que possuem características favoráveis para o desenvolvimento de novos fármacos, como lipofilicidade, absorção e solubilidade. Destaca-se que a acetanilida derivada de 4-hidroxicalcona **15c** mostrou alta similaridade com fármacos já existentes.

Em relação a atividade antimicrobiana *in vitro*, destaca-se que a acetanilida derivada de 4-hidroxicalcona **15c** com substituinte 4-Cl na fração acetanilida e 4'-OMe na fração arilenona que mostrou uma relevante atividade antibacteriana, enquanto as 4-esterchalconas bromadas **16d** e **17d**, com maior lipofilicidade calculada teoricamente, mostraram a atividade antimicrobiana *in vitro* mais significativa. Os precursores 4-hidroxicalconas inibiram bactérias, enquanto que os derivados 4-esterchalconas inibiram tanto bactérias quanto fungos, indicando que a introdução do grupo éster na fração cinamoíla expandiu a atividade antimicrobiana, especialmente o composto bromado 4-esterchalcona de isobutirila **17d** que teve ação contra todo o espectro de bacteriano e fúngico testado.

Na avaliação fotoprotetora, as 4-hidroxicalconas absorvem radiação UVA, enquanto as 4-esterchalconas absorvem tanto UVA quanto UVB, ampliando a capacidade de absorção graças ao grupo éster ligado ao anel aromático da fração cinamoíla da chalcona. Algumas 4-esterchalconas de isovalerila apresentaram um FPS-UVB entre 18,04 e 21,06, com destaque para o composto não substituído 4-esterchalcona de isobutirila **16a**, que teve o melhor FPS-UVB em 21,06, ultrapassando o filtro comercial PABA, que teve um FPS-UVB de 14,34. Além disso, todas as 4-esterchalconas apresentaram absorvidade molar superior a  $104 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$ , atendendo aos padrões da Anvisa. Em resumo, o composto **16a** mostra potencial para ser utilizado em produtos de proteção solar.

Nos testes de toxicidade *in silico*, as 4-esterchalconas não foram consideradas mutagênicas e não causaram danos no fígado ou sensibilização da pele. O composto não substituído 4-esterchalcona de isobutirila **16a** demonstrou moderada toxicidade *in vitro* frente a *A. salina*. Já o composto bromado 4-esterchalcona de isobutirila **17d**, demonstrou ser levemente tóxica em *A. salina*. Por outro lado, a acetanilida derivada de 4-hidroxichalcona **15c** mostrou ser levemente tóxica em *A. salina*.

De acordo com os estudos fotofísicos experimentais realizados, verificou-se que os compostos D- $\pi$ -A nitrados na região arilenona da chalcona **12e**, **13e**, **14e** e **15e** exibiram uma leve fluorescência amarelo-esverdeada em solução. Por outro lado, os compostos não substituídos na parte chalcona **12a**, **13a** e **14a** mostraram uma fluorescência leve em solução, enquanto o composto **15a** apresentou uma emissão intensa. Além disso, o composto **15a** demonstrou solvatocromismo em soluções de solventes com diferentes funções de polaridades, com um deslocamento batocrômico pronunciado e um bom coeficiente de correlação linear para os modelos de Lippert-Mataga e Rettig. Os compostos nitrados também exibiram uma emissão induzida por agregação aprimorada (AIEE), com um comportamento "OFF" e "ON" conforme a fração de água aumentava na mistura DMSO:água, sendo que o composto **13e** se destacou com as maiores intensidades. No estado sólido amorfo, os compostos nitrados **12e**, **13e**, **14e** e **15e** apresentaram fotoluminescência intensa em amarelo-esverdeado. Dos compostos não substituídos na fração chalcona, somente o composto **15a** mostrou uma fotoluminescência forte quando no estado sólido cristalino. Entretanto, essa propriedade não foi observada no estado amorfo (sólido moído), o que sugere que ele tem potencial para ser utilizado como corante mecanofluorocromo (MFC).

Em resumo, a 4-esterchalcona de isovalerila **16a**, possui potencial para ser utilizada como protetor solar. Além disso, os resultados de fluorescência indicam que os compostos **13e** e **15a** têm potencial como materiais orgânicos luminescentes, o que os torna interessantes para aplicação em diversas áreas, como *OLEDs*, sondas solvatocrômicas, dispositivos de segurança, sensores químicos, entre outros.

Como perspectivas, é fundamental aprofundar o conhecimento sobre os potenciais riscos toxicológicos dos compostos com propriedades fotoprotetoras em espécies aquáticas por meio de estudos adicionais, especialmente no que diz respeito aos efeitos de longo prazo. Isso é essencial para alimentar a continuidade de pesquisas na área de cosmetologia e farmacologia desses compostos. Além disso, é crucial testar a eficácia das propriedades propostas dos compostos com propriedades fluorescentes promissoras por meio de aplicações no produto final.

# REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

- Abdel-Latif, E.; Fahad, M. M.; Ismail, M. A. (2019). Synthesis of N-aryl 2-chloroacetamides and their chemical reactivity towards various types of nucleophiles. *Synt. Commun.* 1-26. [DOI: 10.1080/00397911.2019.1692225]
- Ali, J.; Camilleri, P.; Brown, M. B.; Hutt, A. J.; Kirton, S. B. (2012). *In Silico* Prediction of Aqueous Solubility Using Simple QSPR Models: The Importance of Phenol and Phenol-like Moieties. *J. Chem. Inf. Model.* 52, 2950–2957. [DOI: 10.1021/ci300447c]
- Almeida-Júnior, A.; Souza, H. D. S.; de Sousa, A. P.; Dantas, M. V. O.; Sampaio, F. C.; Luis, J. A. S.; Rodrigues-Junior, V. S.; Barbosa-Filho, J. M.; Fiss, G. F.; Athayde-Filho, P. F. (2024). *In silico/vitro* Study of Antibacterial Effects of Non-toxic Cinnamic Amidoesters on *Artemia salina*. *Curr. Org. Chem.* 2, 1385-2728/1875-5348. [DOI: 10.2174/0113852728310711240525123954]
- Amole, K. L.; Bello, I. A.; Oyewale, A. (2019). Synthesis, Characterization and Antifungal Study of Five New Derivatives of E-1-(2-Hydroxyphenyl)chalcone. *Chem. Africa.* 2, 1–14. [DOI: 10.1007/s42250-018-0027-3]
- Andrade, J. T.; Santos, F. R. S.; Lima, W. G.; Sousa, C. D. F.; Oliveira, L. S. F. M.; Ribeiro, R. I. M. A.; Gomes, A. J. P. S.; Araújo, M. G. F.; Villar, J. A. F. P.; Ferreira, J. M. S. Design, synthesis, biological activity and structure-activity relationship studies of chalcone derivatives as potential antiCandida agentes. (2018). *The J. of Antibiotics.* 71, 702-712. [DOI: 10.1038/s41429-018-0048-9]
- Antunes, R. M. P.; Lima, E. O.; Pereira, M. S. V.; Camara, C. A.; Arruda, T. A.; Catão, R. M. R.; Barbosa, T. P.; Nunes, X. P.; Dias, C. S.; Silva, T. M. S. (2006). Atividade antimicrobiana "in vitro" e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e fungos leveduriformes. *Rev. bras. farmacogn.* 16, 4, 517-24. [DOI: 10.1590/S0102-695X2006000400014]
- Anvisa. (2022). RDC N° 629. Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6407780/RDC\\_629\\_2022\\_.pdf/8afdb838-af85-4690-a9f7-842ba38119ee](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6407780/RDC_629_2022_.pdf/8afdb838-af85-4690-a9f7-842ba38119ee). Acessado em 4 Setembro de 2023.
- Anvisa. (2022) RDC N° 600, Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=16/02/2022&jornal=515&pagina=137&totalArquivos=229>. Acessado em 4 Setembro de 2023.
- Ara, I.; Turcio, R.; Islam, T.; Hossain, M. S., Hasan, M. K. (2024). Anti-aging related activities and health benefits of Licochalcone A: a review. *Clin. Compl. Med. Pharmacol.* 4:100125. [DOI: 10.1016/j.ccmp.2023.100125]
- Ashok, D.; Ravi, S.; Ganesh, A.; Lakshmi, B. V.; Adam, S.; Murthy, S. D. S. (2016). Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of carbazole-based chalcones, aurones, and flavones. *Med. Chem. Res.* 25, 909–922. [DOI: 10.1007/s00044-016-1537-7]
- Bai, X; Shi, W. Q.; Chen, H. F.; Zhang, P.; Li, Y.; Yin, S. F. (2012). Synthesis and antitumor activity of 1-acetyl-3-(4-phenyl)-4,5-dihydro-2-pyrazoline-5-phenylursolate and 4-chalcone ursolate derivatives. *Chem. Nat. Compd.* 48:60–65. [DOI: 10.1007/s10600-012-0159-7]

Barros, A. G. (2023). Avaliação ADMET De Substâncias. *Bioinfo.* 3, 25. [DOI: 10.51780/bioinfo-03-25]

Birsa, M. L.; Sarbu, L. G. (2023). Hydroxy chalcones and analogs with chemopreventive properties. *Int. J. Mol. Sci.* 24:10667. [DOI: 10.3390/ijms241310667]

Battie, C.; Jitsukawa, S.; Bernerd, F.; Del Bino, S.; Marionnet, C.; Verschoore, M. (2014). New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp. Dermatol.* 2014. 1, 7-12. [DOI: 10.1111/exd.12388]

Braun, R. U.; Ansorge, M.; Müller, T. J. (2006) Coupling-isomerization synthesis of chalcones. *Chem.* 12(35):9081-94. [DOI: 10.1002/chem.200600530]

Campos, W. R. A.; Souza, D. C. M.; Guimarães, D. G.; Santos, V. L. A.; Gonsalves, A. A.; Araújo, C. R. M. Síntese mecanoquímica de azinas acíclicas simétricas e determinação do fator de proteção solar UVB *in vitro*. (2019). *Quim. Nova.* 42, 305. [DOI: 10.21577/0100-4042.20170321]

Carlos, M. F. L. P.; Echevarria, A. (2024) As chalconas no ensino da química orgânica experimental no contexto da química verde. *Quim. Nova.* XY, 1-5. [DOI: 10.21577/0100-4042.20240007]

Chen, Z.; Li, P.; Hu, D.; Dong, L.; Pan, J.; Luo, L.; Zhang, W.; Xue, W.; Jin, L.; Song, B. (2015). Synthesis, antiviral activity, and 3D-QSAR study of novel chalcone derivatives containing malonate and pyridine moieties. *Arabian J. of Chem.* 12, 8, 2685-2696. [DOI: 10.1016/j.arabjc.2015.05.003]

Cheng, X.; Zhang, H.; Ye, K.; Zhang, H.; Wang, Y. (2013). Morphology-dependent fluorescence ON/OFF of a beryllium complex: ACQ in amorphous solids, AEE in crystalline powders and the dark/bright fluorescence switch. *J. of Mat. Chem. C.* 1, 7507. [DOI: 10.1039/c3tc31554a]

Chevreur, S.; Neto, R. P.; Nakatani, A. K.; Jacques, P.; Coifini, I.; Lemercier, G. (2015). Solvent-tuned dual emission: a structural and electronic interplay highlighting a novel non planar ICT (OPICT). *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17, 7639-42. [DOI: 10.1039/C4CP05661B]

Chtourou, M.; Abdelhedi, R.; Frikha, M. H.; Trabelsi, M. (2010). Solvent free synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones catalyzed by commercial acid-clays under ultrasound irradiation. *Ultrason Sonochem.* 17, 246–249. [DOI: 10.1016/j.ultsonch.2009.06.008]

Cleeland, R.; Squires, E. (1991). Evaluation of new antimicrobials “*in vitro*” and in experimental animal infections. In: Lorian VMD (ed), *Antibiotics in laboratory medicine*, Williams & Wilkins, Baltimore, p 739.

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). (2008). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard – Third Edition. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. [https://clsi.org/media/1461/m27a3\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1461/m27a3_sample.pdf). Acessado em 4 de setembro de 2023.

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). (2015). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Tenth Edition.

CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. [https://clsi.org/media/1632/m07a10\_sample.pdf]. Acessado em 4 de setembro de 2023.

Da Costa, R.; Farias, F.; Maqueira, L.; Castanho Neto, C.; Carneiro, L.; Almeida, J.; Limberger, J. (2018). Synthesis, Photophysical and Electrochemical Properties of Novel D- $\pi$ -D and D- $\pi$ -A Triphenylamino-Chalcones and  $\beta$ -Arylchalcones. *JBCS*. 30, 81-89. [DOI: 10.21577/0103-5053.20180156]

Dias, M. C. F.; Sousa, B. L.; Ionta, M.; Teixeira, R. R.; Goulart, T. Q.; Ferreira-Silva, G. A.; Pilau, E. J.; Santos, M. H. (2021). Synthesis of 1,2,3-Triazole Benzophenone Derivatives and Evaluation of in vitro Sun Protection, Antioxidant Properties, and Antiproliferative Activity on HT-144 Melanoma Cells. *J. Braz. Chem. Soc.* 32, 3, 572-587. [DOI: 10.21577/0103-5053.20200211]

Dobkowski, J., Rettig, W., & Waluk, J. (2002). Intramolecular charge-transfer properties of a molecule with a large donor group: the case of 4'-(pyren-1-yl)benzointrile. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 4, 4334-4339. [DOI: 10.1039/b204749g]

Dong, L.; Fang, L.; Dai, X.; Zhang, J.; Wang, J.; Xu, P. (2021). Antibacterial and anti-inflammatory activity of valproic acid-pyrazole conjugates as a potencial agent against periodontitis. *Drug. Dev. Res.* 83:131–141. [DOI: 10.1002/ddr.21851]

Dongamanti, A.; Aamate, V. K.; Gundu, S.; Devulapally, M. G. (2016) Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Tricyclic Macrocycles Containing a Chalcone Moiety1. *Russian J. of Gen. Chem.* 86, 7, 1705–1710. [DOI: 10.1134/S1070363216070288]

Dutra, E. A.; da Costa-Oliveira, D. A. G.; Kedor-Hackmann, E. R. M.; Santoro, M. I. R. M. (2004). *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 40, 381. [DOI: 10.1590/S1516-93322004000300014]

Eddarir, S.; Cotellet, N.; Bakkour, Y.; Rolando, C. (2003) An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.* 44(28), 5359-5363. [DOI: 10.1016/S0040-4039(03)01140-7]

Eloff, J. N. A. (1998). Sensitive and quick microplatemethod to determine the Minimal Inhibitory Concentration of plant extracts for bacteria. *Plant. Med.* 64, 8, 711-713. [DOI: 10.1055/s-2006-957563]

Engel, E.; Spannberger, A.; Vasold, R.; König, B.; Landthaler, M.; Bäuml, W. (2007). Photochemical cleavage of a tattoo pigment by UVB radiation or natural sunlight. *J Dtsch Dermatol Ges.* 7, 583-9. [DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06333.x]

Fatmasari, E.; Zulkarnain, A. K.; Kuswahyuning, R. (2021). 3,4-dimethoxychalcone novel ultraviolet-Aprotection factor in conventional sunscreen cream. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 12, 279-84. [DOI: 10.4103/japtr.JAPTR\_89\_21]

Flor, J.; Davolos, M. R.; Correa, M. A. (2007). *Sunscreens. Quim Nova.* 30, 153-158. [DOI: 10.1590/S0100-40422007000100027]

Freire, I. C. M.; Pérez, A.L. A. L.; Cardoso, A. M. R.; Mariz, B. A. L. A.; Almeida, L. F. D.; Cavalcanti, Y. W.; Padilha, W. W. N. (2014). Atividade antibacteriana de Óleos Essenciais sobre *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*. *Rev. bras. Plant. med.* 16, 372-377. [DOI: 10.1590/1983-084X/12\_053]

- Fu, Y.; Zeng, H.; Ren, X.; Song, B.; Hu, D.; Gan, X. (2020). New chalcone derivatives: synthesis, antiviral activity and mechanism of action. *RSC. Adv.* **10**, 24483. [DOI: 10.1039/D0RA03684F]
- Gao, B.-R.; Wang, H.-Y.; Hao, Y.-W.; Fu, L.-M.; Fang, H.-H.; Jiang, Y.; Sun, H.-B. (2010). Time-Resolved Fluorescence Study of Aggregation-Induced Emission Enhancement by Restriction of Intramolecular Charge Transfer State. *The J. of Phys. Chem. B.* **114**, 128-134. [DOI: 10.1021/jp909063d]
- Gaonkar, L. S.; Vignesh, U. N. (2017) Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Res. Chem. Intermed.* **43**, 6043–6077. [DOI: 10.1007/s11164-017-2977-5]
- Geoffrey, K.; Mwangi, A. N.; Maru, S. M. (2019). Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi Pharm. J.* **27**, 1009-1018. [DOI: 10.1016/j.jsps.2019.08.003]
- Goyal, K.; Kaur, R.; Goyal, A.; Awasthi, R. (2021) Chalcones: A review on synthesis and pharmacological activities. *J. Appl. Pharm. Sci.* **11**, 001-014. [DOI: 10.7324/JAPS.2021.11s101]
- Gusak, K. N.; Kozlov, N. G. (2003). Synthesis of 4,7-phenanthroline derivatives by condensation of arylmethylene(6-quinolyl)amines with hydroxy- and nitro-substituted acetophenone. *Russ. J. Gen. Chem.* **73**:964–967. [DOI: 10.1023/A:1026321422453]
- Harihan, P. S.; Venkataramanan, N. S.; Moon, D.; Anthony. S. P. (2015). Self-reversible mechanochromism and thermochromism of a triphenylamine-based molecule: tunable fluorescence and nanofabrication studies. *J. Phys. Chem. C.* **119**, 9460-9. [DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b00310]
- Harte, A. J.; Gunnlaugsson, T. (2006). Synthesis of  $\alpha$ -chloroamides in water. *Tetrahedron Lett.* **47**, 6321-6324. [DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.06.090]
- Haynes, W. M.; Lide, D. R.; Bruno, T. J. (2016). CRC handbook of chemistry and physics: a ready-reference book of chemical and physical data. *CRC. Press.* Florida, 97<sup>nd</sup> Ed. 1-2643.
- Hong, Y.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. (2009). Aggregation-induced emission: phenomenon, mechanism and applications. *Chem. Commun.* **29**, 4332. [DOI: 10.1039/b904665h]
- Huang, B.; Li, X.; Zhan, P.; De Clercq, E.; Daelemans, D.; Pannecouque, C., Liu, X. (2015). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 2-(Pyridin-3-yloxy)acetamide Derivatives as Potential Anti-HIV-1 Agents. *Chem. Bio. & Drug Design.* **87**, 283-289. [DOI: 10.1111/cbdd.12657]
- Inam, A.; Van Zyl, R. L.; van Vuuren, N. J.; Chen, C.-T.; Avcilla, F.; Agarwal, S. M.; Azam, A. (2015). Chloroquinoline–acetamide hybrids: a promising series of potential antiprotozoal agents. *RSC. Adv.* **5**, 48368-48381. [DOI: 10.1039/c5ra05472a]
- Inamori, Y.; Baba, K.; Tsujibo, H.; Taniguchi, M.; Nakata, K.; Kozawa, M. (1991) Antibacterial activity of two chalcones, xanthoangelol and 4-hydroxyderricin, isolated from the root of *Angelica keiskei* KOIDZUMI. *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 1604-1605. [DOI: 10.1248/cpb.39.1604]

- Jadhav, M. M.; Patil, D.; Sekar, N. (2018). Highly Stoke shifted near infrared (NIR) emitting donor-pi-acceptor chromophore: Synthesis and combined experimental and computational studies of photophysical properties. *J. of Photochem. and Photobiol. A: Chem.* 363, 13-22. [DOI: 10.1016/j.jphotochem.2018.05.028]
- Joseph, A. J.; Palpandi, M.; Albert, A. M. P.; Raphael, S. J.; Dasan, A. (2024). Impact of the Position of the Hydroxyl Group in Monohydroxy Chalcones with 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin on Their Spectral, Biological, and Theoretical Properties. *J. of Macromol. Sci. Part B.* [DOI: 10.1080/00222348.2024.2344368]
- Joshi, D.; Parikh, K. S. (2013). Synthesis and antimicrobial evaluation of 1,3,4-oxadiazole-based chalcone derivatives. *Med. Chem. Res.* 23, 1855-1864. [DOI: 10.1007/s00044-013-0791-1]
- Jumina, Jumina.; Styaningrum, R. W.; Siswanta, D.; Triono, S.; Priastomo, Y.; Harizal, H.; Sholikhah, E. N.; Zulkarnain, A. K. (2019). Synthesis and preliminary evaluation of several chalcone derivatives as sunscreen compounds. *Chem. J. Mold.* 14, 2, 90-96. [DOI: 10.19261/cjm.2019.624]
- Jung, S. K.; Lee, M. H.; Lim, D. Y.; Kim, J. E.; Singh, P.; Lee, S. Y.; Jeong, C. H.; Lim, T. G.; Chen, H.; Chi, Y. I.; et al. (2014) Isoliquiritigenin induces apoptosis and inhibits xenograft tumor growth of human lung cancer cells by targeting both wild type and L858R/T790M mutant EGFR. *J. Biol. Chem.* 289, 35839-35848. [DOI: 10.1074/jbc.M114.585513]
- Karuppusamy, A.; Vandana, T.; Kannan, P. (2017). Pyrene based chalcone materials as solid state luminogens with aggregation-induced enhanced emission properties. *J of Photochem and Photobio A: Chem.* 345, 11-20. [DOI: 10.1016/j.jphotochem.2017.05.026]
- Kulkarni, P. (2015). Calcium Oxide Catalyzed Synthesis of Chalcone Under Microwave Condition. *Curr. Microwave Chem.* 2, 144-149. [DOI:10.2174/2213335601666141126220412]
- Lagu, S. B.; Yejella, R. P.; Bhandare, R. R.; Shaik, A. B. (2020). Design, Synthesis, and Antibacterial and Antifungal Activities of Novel Trifluoromethyl and Trifluoromethoxy Substituted Chalcone Derivatives. *Pharmaceuticals.* 13, 375. [DOI: 10.3390/ph13110375]
- Lakowicz, R. J. Principles of fluorescence spectroscopy. 3 ed., New York, NY, Springer, 2006.
- Lamie, P. F.; Ali, W. A. M.; Bazgier, V.; Rárová, L. (2016). Novel N-substituted indole Schiff bases as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase enzymes: Synthesis, biological activities in vitro and docking study. *Eur. J. of Med. Chem.* 123, 803-813. [DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.08.013]
- Li, M. T.; Xie, L.; Jiang, H. M.; Huang, Q.; Tong, R. S.; Li, X.; Xie, X.; Liu, H. M. (2022). Role of Licochalcone A in potential pharmacological therapy: a review. *Front. Pharmacol.* 13:878776. [DOI: 10.3389/fphar.2022.878776]
- Lin, Y.; Zhang, M.; Lu, Q.; Xie, J.; Wu, J.; Chen, C. (2019) A novel chalcone derivative exerts anti inflammatory and anti-oxidant effects after acute lung injury. *Ageing. Albany NY.* 11, 18, 7805-7816. [DOI: 10.18632/aging.102288]

- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. (2012). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 64, 4–17. [DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.019]
- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. (1997). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 23, 3–25. [DOI: 10.1016/S0169-409X(96)00423-1]
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and Drug-like Compounds: The Rule-of-Five Revolution. *Drug Discov. Today. Technol.* 1, 337–341. [DOI: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007]
- Luo, J.; Liu, Y.; Yang, S.; Flourat, A. L.; Allais, F.; Han, K. (2017). Ultrafast Barrierless Photoisomerization and Strong Ultraviolet Absorption of Photoproducts in Plant Sunscreens. *J. Phys. Chem. Lett.* 8, 1025-1030. [DOI: 10.1021/acs.jpcclett.7b00083]
- Mahapatra, D. K.; Bharti, S. K.; Asati, V. (2017) Chalcone Derivatives: Anti-inflammatory Potential and Molecular Targets Perspectives. *Curr. Top. Med. Chem.* 17, 28, 3146-3169. [DOI: 10.2174/1568026617666170914160446]
- Mai, C. W.; Yaeghoobi, M.; Abd-rahman, N.; Kang, Y. B.; Pichika, M. R. (2014) Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating substituents: Anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells, structure– activity relationship analysis and regulation of apoptotic proteins. *Euro. J. of Med. Chem.* 77, 378-387. [DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.03.002]
- Mann, C. M.; Markham, J. L. (1998). A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. *J. Appl. Microbiol.* 84:538–544. [DOI: 10.1046/j.1365-2672.1998.00379.x]
- Mann, T.; Eggers, K.; Rippke, F.; Tesch, M.; Buerger, A.; Darvin, M. E.; Schanzer, S.; Meinke, M. C.; Lademann, J.; Kolbe, L. (2020). High-energy visible light at ambient doses and intensities induces oxidative stress of skin – protective effects of the antioxidant and Nrf2 inducer Licochalcone A *in vitro* and *in vivo*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 36:135–144. [DOI: 10.1111/phpp.12523]
- Mansur, M. C. P. P. R.; Leitão, S. G.; Cerqueira-Coutinho, C.; Vermelho, A. B.; Silva, R. S.; Presgrave, O. A. F.; Leitão, Á. A. C.; Leitão, G. G.; Ricci-Júnior, E.; Santos, E. P. (2016). *In vitro* and *in vivo* evaluation of efficacy and safety of photoprotective formulations containing antioxidant extracts. *Rev. Bras. Farmacogn.* 26, 251. [DOI: 10.1016/j.bjpp.2015.11.006]
- Matulenko, M. A.; Hakeem, A. A.; Kolasa, T.; Nakane, M.; Terranova, M. A.; Uchic, M. E.; Miller, L. N.; Chang, R.; Donnelly-Roberts, D. L.; Namovic, M. T.; Moreland, R. B.; Brioni, J. D.; Stewart, A. O. (2004). Synthesis and functional activity of (2-aryl-1-piperazinyl)- N-(3-methylphenyl)acetamides: selective dopamine D4 receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* 12, 3471-3483. [DOI: 10.1016/j.bmc.2004.04.035]
- Maurya, A.; Agrawal, A. (2024). Recent advancement in bioactive chalcone hybrids as potential antimicrobial agents in medicinal chemistry. *Mini-Rev. Med. Chem.* 24, 176–195. [DOI: 10.2174/1389557523666230727102606]

- Mohamed, O. S.; Al-Taifi, E. A.; El-Emary, T. I.; Bakhite, E. A.-G. (2007). Studies on the Synthesis of Some New Cyanopyridine-Thione and Thieno[2,3-b]pyridine Derivatives. *Phos. Sul., and Silic. and the Rel. Elem.* 182, 1061–1082. [DOI: 10.1080/10426500601096369]
- Mokale, N. S.; Dube, P. N.; Bhavale, A. S.; Sayed, I.; Begum, A.; Nevase, M. C.; Shelke, V. R.; Mujahed, A. (2015). Synthesis, *in-vitro* screening, and docking analysis of novel pyrrolidine and piperidine-substituted ethoxy chalcone as anticancer agents. *Med. Chem. Res.* 24, 1842-1856. [DOI: 10.1007/s00044-014-1266-8]
- Moustafa, M. A.; Gineinah, M. M.; Nasr, M. N.; Bayoumi, W. A. H. (2004). Novel Analogues of Sydnone: Synthesis, Characterization and Antibacterial Evaluation. *Archiv. Der. Pharma.* 337, 427-433. [DOI: 10.1002/ardp.200300847]
- Mustieles, V.; Balogh, R. K.; Axelstad, M.; Montazeri, P.; Márquez, S.; Vrijheid, M.; Draskau, M. K.; Taxvig, C.; Peinado, F. M.; Berman, T.; Frederiksen, H.; Fernández, M. F.; Marie, Vinggaard. A.; Andersson, A. M. (2023). Benzophenone-3: Comprehensive review of the toxicological and human evidence with meta-analysis of human biomonitoring studies. *Environ Int.* 173, 107739. [DOI: 10.1016/j.envint.2023.107739]
- Muthamma, K.; Sunil, D.; Shetty, P.; Kulkarni, S. D.; Ali, T.; Dey, N.; Anand P. J. (2023). Mechano- and solvato-fluorochromic chalcone and its water-based flexo-ink for anticounterfeit applications, *Prog. in Org. Coat.* 184, 107832. [DOI: 10.1016/j.porgcoat.2023.107832]
- Nakahama, T.; Kitagawa, D.; Sotome, H.; Ito, S.; Miyasaka, H.; Kobatake, S. (2016). Optical properties and solvatofluorochromism of fluorene derivatives bearing S,S-dioxidized thiophene. *Photochem. Photobiol. Sci.* 15, 1254–63. [DOI: 10.1039/C6PP00126B]
- Nguta, J. M.; Mbaria, J. M.; Gakuya, D.W.; Gathumbi, P. K.; Kabasa, J. D.; Kiama, S. G. (2011). Biological screening of kenyan medicinal plants using *Artemia salina* L. (*Artemiidae*). *Pharmacologyonline*. 2, 458-478. [http://erepository.uonbi.ac.ke/handle/11295/13906?show=full]
- Nascimento, P. F. C.; Nascimento, A. C.; Rodrigues, C. S.; Antonioli, A. R.; Santos, P. O.; Júnior, A. M. B.; Trindade, R. C. (2007). Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. *Rev. Bras. Farmacogn.* 17, 1, 108-113. [DOI: 10.1590/S0102-695X2007000100020]
- Neco, G. L. P. L.; Santana, A. R.; Silva, D. F.; Costa, D. M.; Alves, C. Brandão, H. N.; Jesus, O. N. (2022). Atividade biológica e toxicidade frente à *Artemia salina* do acesso BGP 152 de *Passiflora suberosa* L. *Revis. RG. News.* 8, 16-23. [4. Atividade biologica e toxicidade frente Artemia salina....pdf (recursosgeneticos.org)]
- Nowakowska, Z. (2007) A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. of Med. Chem.* 42, 125. [DOI: 10.1016/j.ejmech.2006.09.019]
- Nowakowska, Z.; Kedzia, B.; Schroeder, G. (2008). Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones. *Eur. J. of Med. Chem.* 43, 707-713. [DOI: 10.1016/j.ejmech.2007.05.006]

Okolo, E. N.; Ugwu, D. I.; Ezema, B. E.; Ndefo, J. C.; Eze, F. U.; Ezema, C. G.; Ezugwu, J. A.; Ujam, O. T. (2021). New Chalcone Derivatives as Potential Antimicrobial and Antioxidant Agent. *Sci. Rep.* *11*, 21781. [DOI: 10.1038/s41598-021-01292-5]

Ouyang, Y.; Li, J.; Chen, X.; Fu, X.; Sun, S.; Wu, Q. (2021) Chalcone Derivatives: Role in Anticancer Therapy. *Biomolecules.* *11*, 894. [DOI: 10.3390/biom11060894]

Parikh, K.; Joshi, D. (2012). Antibacterial and antifungal screening of newly synthesized benzimidazole-clubbed chalcone derivatives. *Med. Chem. Res.* *22*, 3688-3697. [DOI: 10.1007/s00044-012-0369-3]

Pastrello, B. (2021). Síntese e Aplicações de Aminoquinolinas como Sondas Fluorescentes para Estudos de Proteínas e Micelas. Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, Unesp. Dissertação de mestrado, 64p.

Pathak, Lokesh, Ananda, K., Bhat, K. Subrahmanya, Shubhalaxmi. (2016). Synthesis of Focused Library of Novel Aryloxyacids and Pyrazoline Derivatives: molecular Docking Studies and Antimicrobial Investigation. *Cogent. Chem.* *2*, 1141388. [DOI: 10.1080/23312009.2016.1141388]

Peixoto, I. N.; Souza, H. D. S.; Lira, B. F.; Silva, D. F.; Lima, E. O.; Barbosa, J. M.; Athayde, P. F. (2016). Synthesis and Antifungal Activity Against *Candida* Strains of Mesoionic System Derived From 1,3-Thyazolium-5-thiolate. *J. Braz. Chem. Soc.* *27*, 1807-1813. [DOI: 10.5935/0103-5053.20160063]

Pereira, F. O.; Mendes, J. M.; Lima, I. O.; Mota, K. S. L.; Oliveira, W. A.; Lima, E. O. (2014). Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against *Trichophyton rubrum* involves inhibition of ergosterol biosynthesis. *Pharm. Biol.* *53*, 228. [DOI: 10.3109/13880209.2014.913299]

Phatak, P. S.; Sathe, B. P.; Dhumal, S. T.; Rehman, N. N. M. A.; Dixit, P. P.; Khedkar, V. M.; Haval, K. P. (2019). Synthesis, Antimicrobial Evaluation, and Docking Studies of Substituted Acetylphenoxymethyl-triazolyl-N-phenylacetamides. *J. Heterocyclic Chem.* *56*, 1928. [DOI: 10.1002/jhet.3568]

Pinho, J. J. R. G.; Freitas, T. S.; Pinho, D. J. M. R.; Alves, M. S.; Sousa, O. V. (2014). Determinação do fator de proteção solar (*in vitro*) de produtos magistrais na forma de gel. Avaliação dos aspectos sensoriais e físico-químicos. *HU Revista, Juiz de Fora*, *40*, 79-86.

Pires, D. E. V.; Blundell, T. L.; Ascher, D. B. (2015) pkCSM: predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *J. Med. Chem.* *58*, 4066–4072. [DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104]

Polo, E.; Ibarra-Arellano, N.; Prent-Peñaloza, L.; Morales-Bayuelo, A.; Henao, J.; Galdámez, A.; Gutiérrez, M. (2019). Ultrasound-assisted synthesis of novel chalcone, heterochalcone and bis-chalcone derivatives and the evaluation of their antioxidant properties and as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg Chem.* *90*, 103034. [DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103034]

Prasad, Y. R.; Rao, A. L.; Rambabu, R. (2008). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivatives. *J. Chem.* *5*, 876257. [DOI: 10.1155/2008/876257]

Rajendran, G.; Bhanu, D.; Aruchamy, B.; Ramani, P.; Pandurangan, N.; Bobba, K. N.; Oh, E. J.; Chung, H. Y.; Gangadaran, P.; Ahn, B-C. (2022) Chalcone: A Promising Bioactive Scaffold in Medicinal Chemistry. *Pharmaceuticals*. *15*, 1250. [DOI: 10.3390/ph15101250]

Rammohan, A.; Reddy, J. S.; Sravya, G.; Rao, C. N.; Zyryanov, G. V. (2020) Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Environ. Chem. Lett.* *18*, 433–458. [DOI: 10.1007/s10311-019-00959-w]

Rashid, K. O.; Mohamed, K. S.; Abd El Salam, M.; Abdel-Latif, E.; Ahmed, A.; Fadda & Mohamed, R. E. (2023). Synthesis of Novel Phenoxyacetamide Derivatives as Potential Insecticidal Agents Against the Cotton Leafworm, *Spodoptera littoralis*. *Polycyc. Arom. Comp.* *43*, *1*, 356-369. [DOI: 10.1080/10406638.2021.2015400]

Rateb, N. M.; Zohdi, H. F. (2009). Atom-Efficient, Solvent-Free, Green Synthesis of Chalcones by Grinding. *Synth. Commun.* *39*, 2789-2794. [DOI: 10.1080/00397910802664244]

Rehab, A.; Hassan, F. (2021). Development of Photocrosslinkable Polymers Containing Chalcone as Pendant Photosensitive Moieties. *Polym Sci Ser B* *63*, 754-763. [DOI: 10.1134/S1560090421060257]

Rocha, J. E.; De Freitas, T. S.; Xavier, J.C.; Pereira, R. L. S.; Pereira-Jr, F. N.; Nogueira, C. E. S.; Marinho, M. M.; Bandeira, P. N.; Fernandes, M. A. A.; Marinho, E. S.; Teixeira, A. M. R.; dos Santos, H. S.; Coutinho, H. D. M. (2022). Synthesis, antibiotic modifying activity, ADMET study and molecular docking of chalcone (*E*)-3-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-hydroxyphenyl) prop-2-en-1-one in strains of *Staphylococcus aureus* carrying MepA efflux pumps. *Arch. of Microbiol.* *204*, 1-9. [DOI: 10.1007/s00203-021-02666-z]

Sachdeva, T.; Milton, M. D. (2020). AIEE active novel red-emitting D- $\pi$ -A phenothiazine chalcones displaying large Stokes shift, solvatochromism and “turn-on” reversible mechanofluorochromism. *Dyes and Pigments*. *181*, 108539, 2020. [DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108539].

Santos, G. C.; Kappenberg, Y. G.; Rosa, J. M. L.; Ketzer, A.; Tisoco, I.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Frizzo, C. P.; Iglesias, B. A.; Bonacorso, H. G. (2023). Hybrid pyrazoline-triazole fluorescent dyes: Synthesis, photophysics, electrochemical, and antioxidative activity. *J. of Photochem. & Photobiol., A: Chem.* *444*, 114900. [DOI: 10.1016/j.jphotochem.2023.114900]

Santos, G. C. (2021). Síntese e propriedades fotofísicas de 2-(5-*aril*-4,5- diidro-1*h*-1-fenilpirazol-3-il) fenóis e sistemas pirazolil-triazólicos derivados. Programa de Pós-graduação em Química, UFSM. Dissertação de mestrado, 118p.

Saroj, M. K.; Payal, R.; Jain, S. K.; Rastogi, R. C. (2019). Study of prototropic reactions of indole chalcone derivatives in ground and excited states using absorption and fluorescence spectroscopy. *J. of Mol. Liq.* 112164. [DOI:10.1016/j.molliq.2019.112164]

Selepe, M. A.; Van Heerden, F. R. (2013) Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids. *Molecules*. *18*, 4739–4765. [DOI:10.3390/molecules18044739]

- Shalaby, M. A.; Rizk, S. A.; Fahim, A. M. (2023). Synthesis, reactions and application of chalcones: a systematic review. *Org. Biomol. Chem.* 21:5317–5346. [DOI: 10.1039/D3OB00792H.]
- Sharma, A. K.; Parashar, S.; Chahal, M.; Lal, K.; Nilay, U.; Om, P. H. (2022). Antimicrobial and *in-silico* evaluation of novel chalcone and amide-linked 1,4-disubstituted 1,2,3 triazoles. *J. of Mol. Str.* 1257, 132632. [DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.132632]
- Shin, D. M.; Song, D. M.; Jung, K. H.; Moon, J. H. (2001). Photochemical Transformation of Chalcone Derivatives. *J. Photoscience.* 8, 9–12. [http://www.photos.or.kr/journal/ issues/8-1-9.pdf]
- Shkir, M.; Muhammad, S.; AlFaify, S.; Irfan, A.; Patil, P. S.; Arora, M.; Jingping, Z. (2015). An investigation on the key features of a D– $\pi$ –A type novel chalcone derivative for opto-electronic applications. *RSC. Adv.* 5, 87320-87332. [DOI:10.1039/c5ra13494c]
- Sidharthan, J.; Amaladhas, J. T. (2017). Synthesis and characterization of photo-crosslinkable liquid crystalline copolyesters containing arylidene-keto and chalcone moieties. *J. Polym. Res.* 24, 53. [DOI: 10.1007/s10965-017-1206-7]
- Singh, D. C. P.; Hashim, S. R.; Singhal, R. G. (2011). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Thioether Derivatives of Quinoxaline. *E-J. of Chem.* 8, 635-642. [DOI: 10.1155/2011/482831]
- Souza, H. S.; Sousa, R. P. F.; Lira, B. F.; Vilela, R. F.; Borges, N. H. P. B.; Siqueira-Junior, J. P.; Lima, E. O.; Jardim, J. U. G.; Silva, G. A. T.; Barbosa-Filho, J. M.; Athayde-Filho, P. F. (2019). Synthesis, *in silico* Study and Antimicrobial Evaluation of New Selenoglycolicamides. *Braz. Chem. Soc.* 30, 188-197. [DOI: 10.21577/0103-5053.20180148]
- Sugamoto, K.; Matsusita, Y-I.; Matsui, K.; Kurogi, C.; Matsui, T. (2011). Synthesis and antibacterial activity of chalcones bearing prenyl or geranyl groups from *Angelica keiskei*. *Tetrahedron.* 67, 5346-5359, [DOI: 10.1016/j.tet.2011.04.104]
- Sun, C.; Ran, X.; Wang, X.; Cheng, Z.; Wu, Q.; Cai, S.; Huang, W. (2018). Twisted Molecular Structure on Tuning Ultralong Organic Phosphorescence. *The J. of Phys. Chem. Lett.* 9, 335-339. [DOI:10.1021/acs.jpcclett.7b02953]
- Sunitha, V.; Kumar, A. K.; Mahesh, M.; Shankaraiah, P.; Jalapathi, P.; Lincoln, C. A. (2018). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Bis-3,5-disubstituted Isoxazoles Based Chalcones. *Russ. J. Gen. Chem.* 88, 1904-191. [DOI: 10.1134/S1070363218090232]
- Thorat, K. G.; Ray, A. K.; Sekar, N. (2017). Modulating TICT to ICT characteristics of acid switchable red emitting boradiazaindacene chromophores: Perspectives from synthesis, photophysical, hyperpolarizability and TD-DFT studies. *Dyes and Pigments.* 136, 321-334. [DOI:10.1016/j.dyepig.2016.08.049]
- Thorel, E.; Clergeaud, F.; Jaugeon, L.; Rodrigues, M. A. S.; Lucas, J.; Stien, D.; Lebaron, P. (2020). Effect of 10 UV Filters on the Brine Shrimp *Artemia Salina* and the Marine Microalga *Tetraselmis Sp.* *Toxics.* 8, 29. [DOI: 10.3390/toxics8020029]

Tien, C. N.; Quoc, T. Q.; Dang, D. N.; Giang Le Ducc, G. L. (2021). Meerveltd, L. V. Synthesis and structure of (E)-N-(4-methoxyphenyl)-2-[4-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)phenoxy]-acetamide. *Acta. Cryst.*, 77, 184–189. [DOI: 10.1107/S2056989021000864]

Tonga, M.; Lahti, P. M. (2019). Designing conjugation-extended viologens for high molar absorptivity with longer wavelength absorption. *Synth. Metals.* 254, 75-84. [DOI: 10.1016/j.synthmet.2019.06.003.]

Tran, N.; Drogui, P.; Brar, S. K. (2015). Sonochemical techniques to degrade pharmaceutical organic pollutants. *Environ Chem. Lett.* 13, 251-268. [DOI: 10.1007/s10311-015-0512-8]

Vadivoo, V. S.; Mythili, C. V.; Balachander, R.; Vijayalakshmi, N.; Vijaya, P. (2022). Computational and spectral discussion of some substituted chalcone derivatives. *Biointerface Res. App. Chem.* 12:7159–7176. [DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC126.71597176>]

Vásquez-Martínez, Y. A.; Osorio, M. E.; San Martín, D. A.; Carvajal, M. A.; Vergara, A. P.; Sanchez, E.; Raimondi, M.; Zacchino, S. A.; Mascayano, C.;Torrent, C.; Cabezas, F.; Mejias, S.; Montoyaf, M.; Cortez, S. M. (2019). Antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activities of polyoxygenated chalcones. *J Braz Chem Soc.* 30:286–304. [DOI: <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20180177>]

Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. (2002). Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* 45, 2615-2623. [DOI: 10.1021/jm020017n]

Wang, Y-J.; Zhou, D-G.; He, F-C.; Chen, J-X.; Chen, Y-Z.; Gan, X-H.; Hu, D-Y.; Song, B-A. (2018). Synthesis and antiviral bioactivity of novel chalcone derivatives containing purine moiety. *Chin. Chem. Lett.* 29, 1, 127-130. [DOI: [j.ccl.2017.07.006](https://doi.org/10.1007/s10311-018-0512-8)]

Wang, Y.; Cheng, D.; Zhou, H.; Liu, J.; Liu, X.; Cao, J.; Zhang, C. (2019). Mechanochromic luminescence of AIEE-active tetraphenylethene-containing cruciform luminophores. *Dyes and Pigments.* 171, 107739. [DOI: 10.1016/j.dyepig.2019.107739]

Wijayanti, L. W.; Swasono, R. T.; Lee, W.; Jumina, J. (2021). Synthesis and Evaluation of Chalcone Derivatives as Novel Sunscreen Agent. *Molecules.* 26, 2698. [DOI: 10.3390/molecules26092698]

Wu, S. C.; Yang, Z. Q.; Liu, F.; Peng, W. J.; Qu, S. Q.; Li, Q.; Song, X. B.; Zhu, K.; Shen, J. Z. (2019). Antibacterial effect and mode of action of flavonoids from licorice against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Front. Microbiol.* 10:2489. [DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02489>]

Wu, X. F.; Neumann, H.; Spannenberg, A.; Schulz, T.; Jiao, H.; Beller, M. (2010) Development of a general palladium-catalyzed carbonylative Heck reaction of aryl halides. *J Am. Chem. Soc.* 132, 14596-602. [DOI: 10.1021/ja1059922]

Wu, Z.; Wang, M.; Guo, Y.; Ji, F.; Wang, C.; Wang, S.; Zhao, G. (2021). Nonadiabatic Dynamics Mechanism of Chalcone Analogue Sunscreen FPPO-HBr: Excited State Intramolecular Proton Transfer Followed by Conformation Twisting. *The J. of Phys. Chem. B.* 125, 9572-9578. [DOI:10.1021/acs.jpcc.1c05809]

Xu, C.; Chen, G.; Huang, X. (1995). Chalcones by the wittig reaction of a stable ylide with aldehydes under microwave irradiation. *Org. Preparat. and Proced. Inter.* 27(5), 559–561. [DOI: 10.1080/00304949509458500]

Yadav, P.; Yadav, J. K.; Agarwal, A.; Awasthi, S. K. (2019). Insights into the interaction of potent antimicrobial chalcone triazole analogs with human serum albumin: spectroscopy and molecular docking approaches. *RSC. Adv.* 8, 31969-31978. [DOI: 10.1039/c9ra04192c]

Yang, E. B.; Zhang, K.; Cheng, L. Y.; Mack, P. (1998) Butein, a specific protein tyrosine kinase inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 245, 435-438. [DOI: 10.1006/bbrc.1998.8452]

Yong, S. R.; Ung, A. T.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. (2007). Syntheses of spiro[cyclopropane-1,30-oxindole]-2-carboxylic acid and cyclopropa[c]quinoline-7b-carboxylic acid and their derivatives. *Tetrahedron.* 63, 1191-1199. [DOI:10.1016/j.tet.2006.11.051]

Yu, F.; Wang, M.; Sun, H.; Shan, Y.; Du, M.; Khan, A.; Xu, C. (2017). Tuning the solid-state fluorescence of chalcone crystals via molecular coplanarity and J-aggregate formation. *RSC. Adv.* 7, 8491-8503. [DOI:10.1039/c6ra27458g]

Zayed, M. E. M.; Alzahrani, K. A. A.; Khan, A. S. (2021). Multi-step Synthesis, Characterization and Photophysical Investigation of Novel Biologically Active Heterocyclic Chalcone (AECO). *J. of Fluor.* 31:1823-1831. [DOI: 10.1007/s10895-021-02780-7]

Zhao, Y. H.; Abraham, M. H.; Le, J.; Hersey, A.; Luscombe, C. N.; Beck, G.; Sherborne, B.; Cooper, I. (2002). Rate-Limited Steps of Human Oral Absorption and QSAR Studies. *Pharm. Res.* 19, 1446–1457. [DOI: 10.1023/A:1020444330011]

Zhou, B.; Jiang, P.; Lu, J.; Xing, C. (2016). Characterization of the Fluorescence Properties of 4-Dialkylaminochalcones and Investigation of the Cytotoxic Mechanism of Chalcones. *Arch Pharm. Chem. Lif. Sci.* 349: 1-14. [DOI: 10.1002/ardp.201500434]

Zhou, L.; Xu, D.; Gao, H.; Han, A.; Liu, X.; Zhang, C.; Yang, Y. (2017). Triphenylamine functionalized  $\beta$ -Ketoiminate boron complex exhibiting aggregation-induced emission and mechanofluorochromism. *Dyes and Pigments.* 137, 200-207. [DOI:10.1016/j.dyepig.2016.10.019]

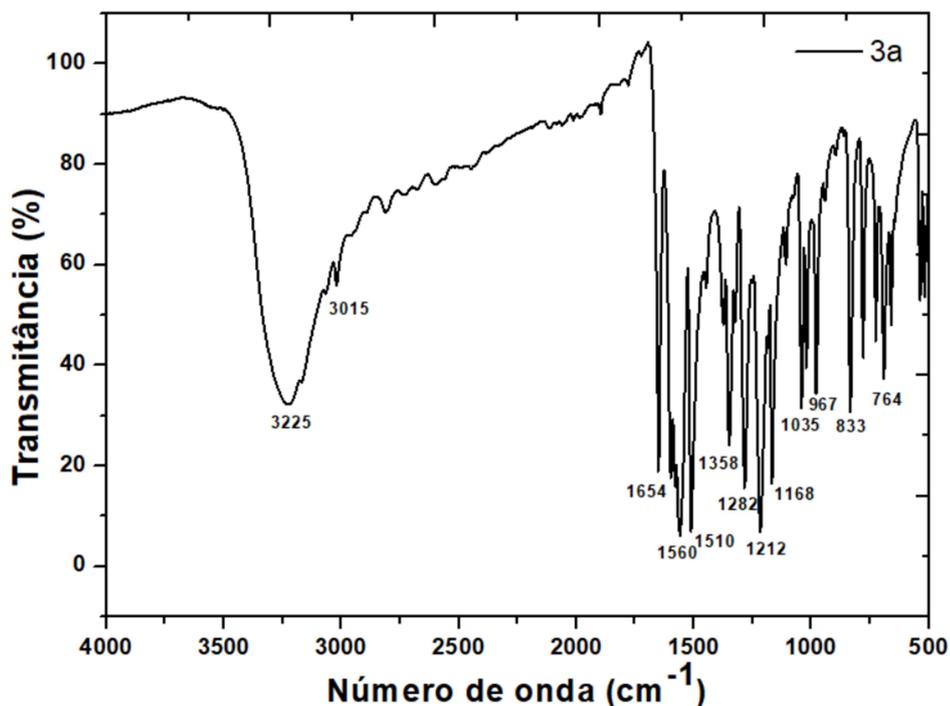
Zhou, T.; Xuming, D.; Jiazhang, Q. (2012). Antimicrobial activity of licochalcone E against *Staphylococcus aureus* and its impact on the production of staphylococcal alpha-toxin. *J. Microbiol. Biotechnol.* 22, 6, 800-5. [DOI: 10.4014/jmb.1112.12020. PMID: 22573157]

Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem. Ver.* 117:7762-7810. [DOI:10.1021/acs.chemrev.7b00020]

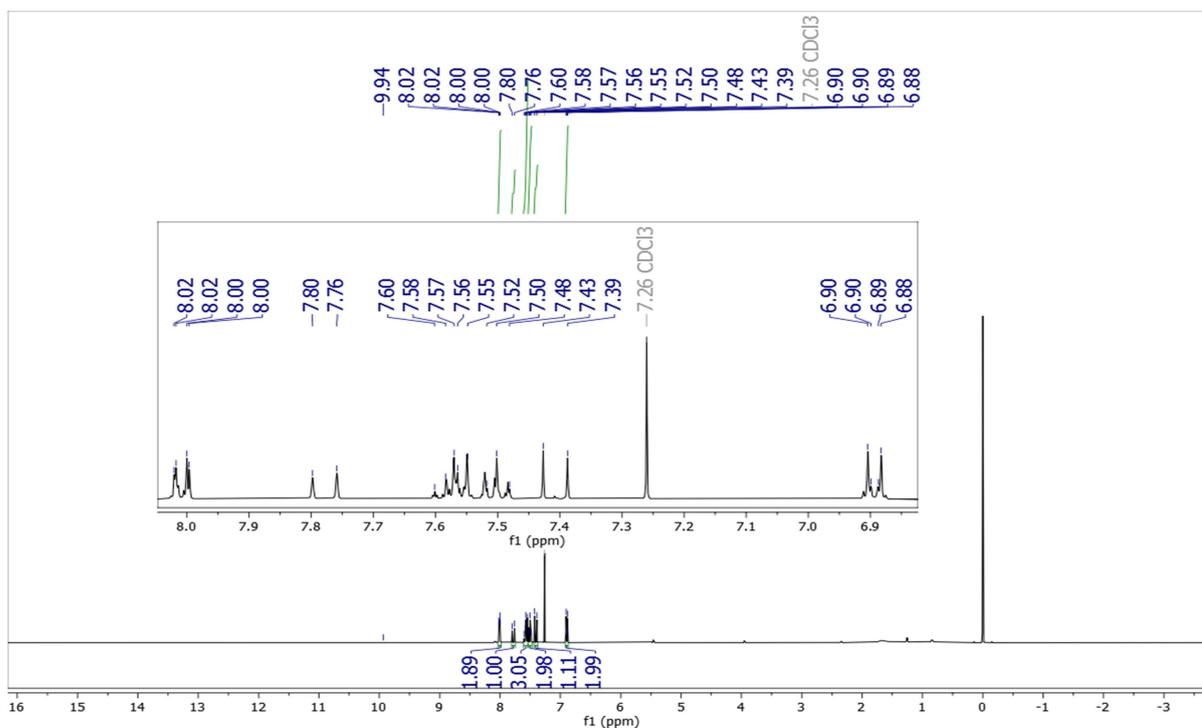
# APÊNDICES

**APÊNDICES A: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC), IV, massas (HRMS), UV-Vis e emissão de fluorescência**

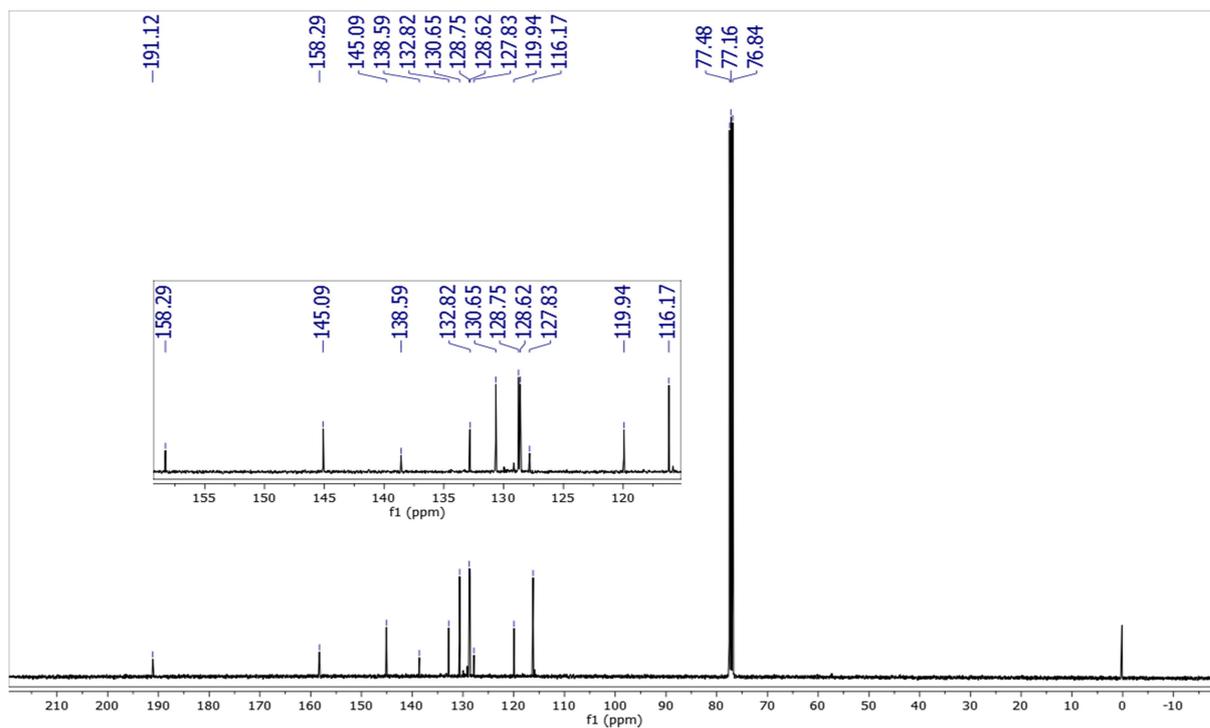
**Espectro 1** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**3a**)



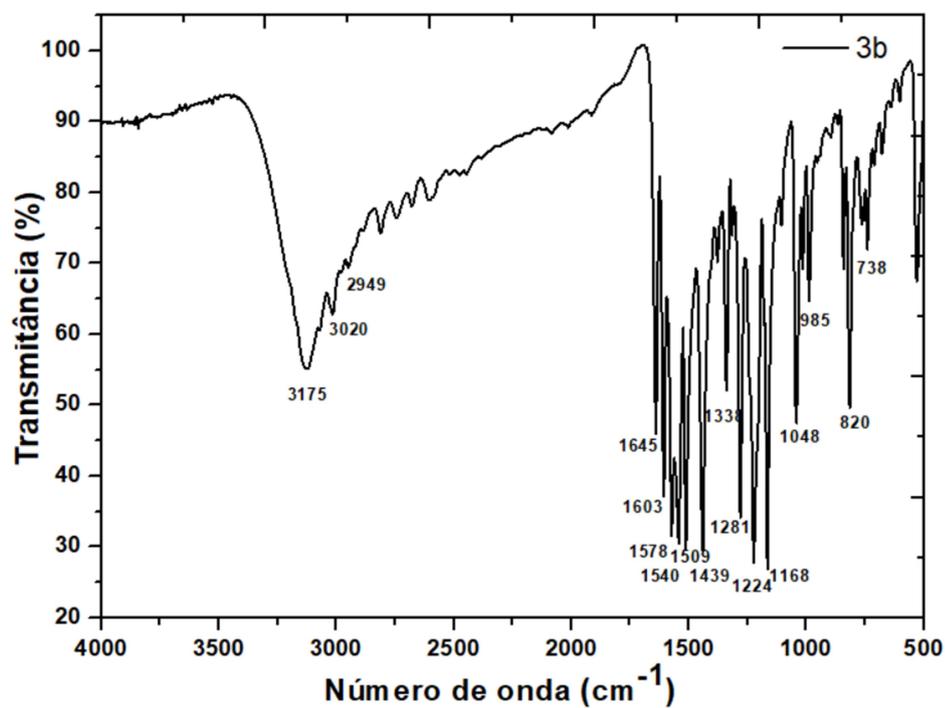
**Espectro 2** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**3a**)



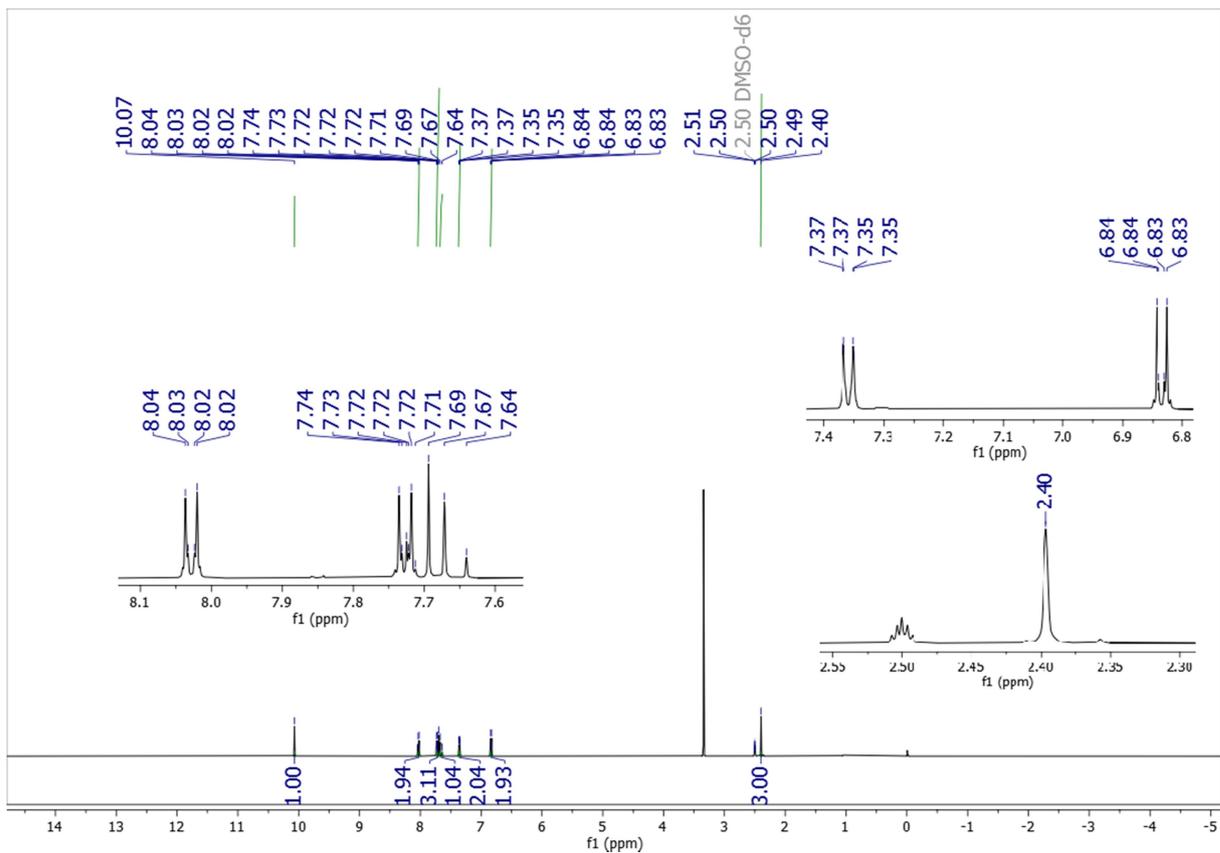
**Espectro 3** - Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**3a**)



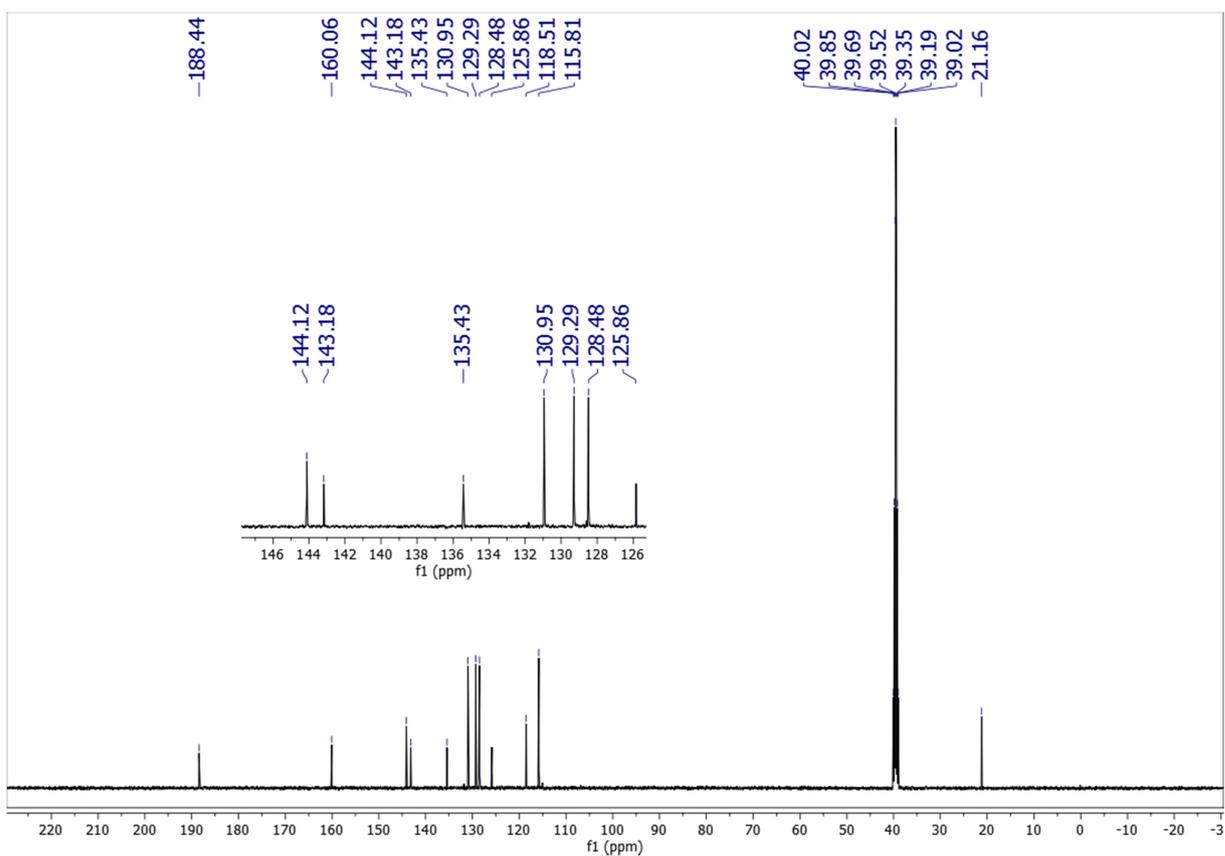
**Espectro 4** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-tolil)prop-2-en-1-ona (**3b**)



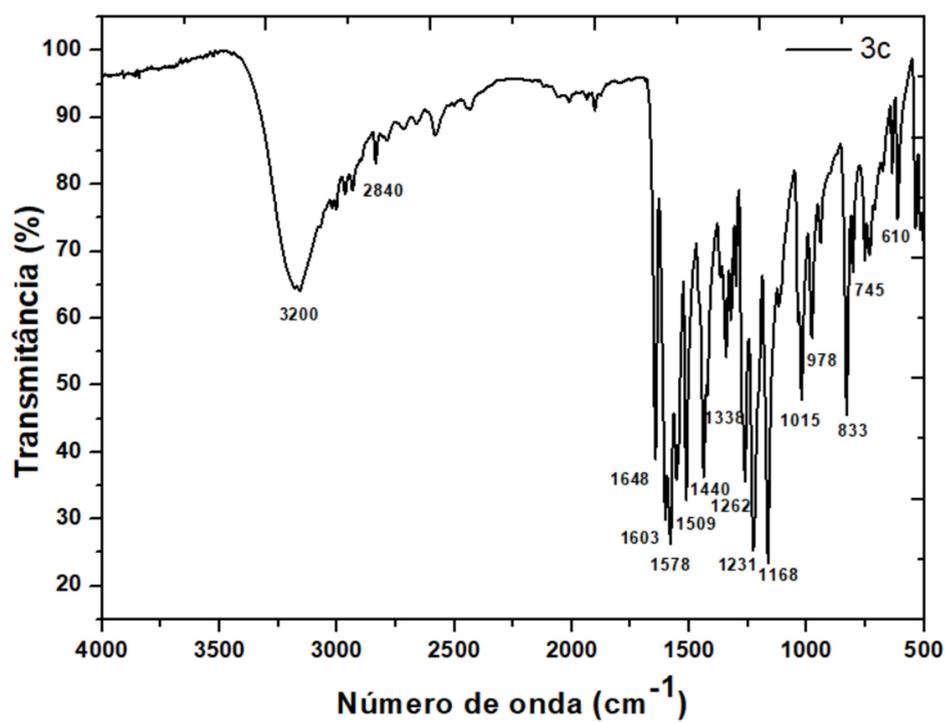
**Espectro 5** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-tolil)prop-2-en-1-ona (**3b**)



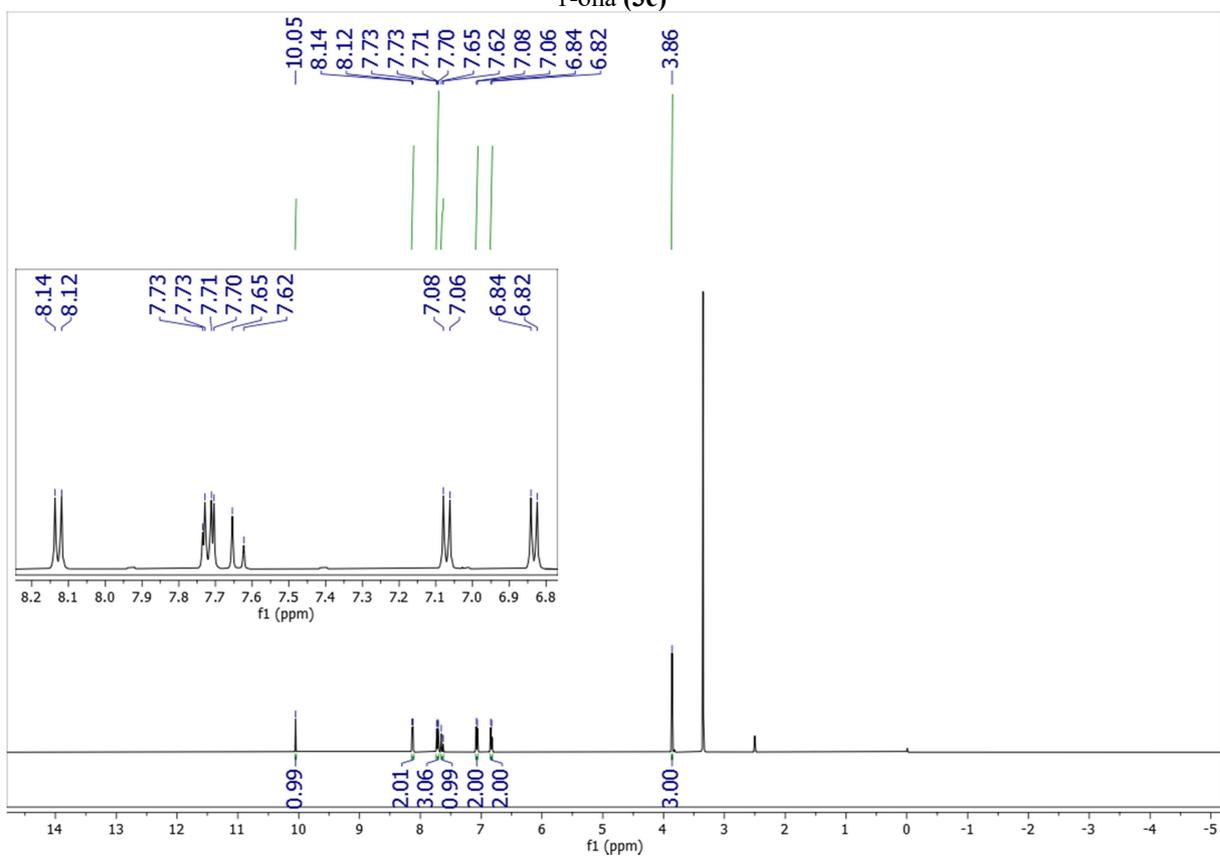
**Espetro 6** - Espetro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (*E*)-3-(4-Hidroxi)fenil)-1-(4-tolil)prop-2-en-1-ona **(3b)**



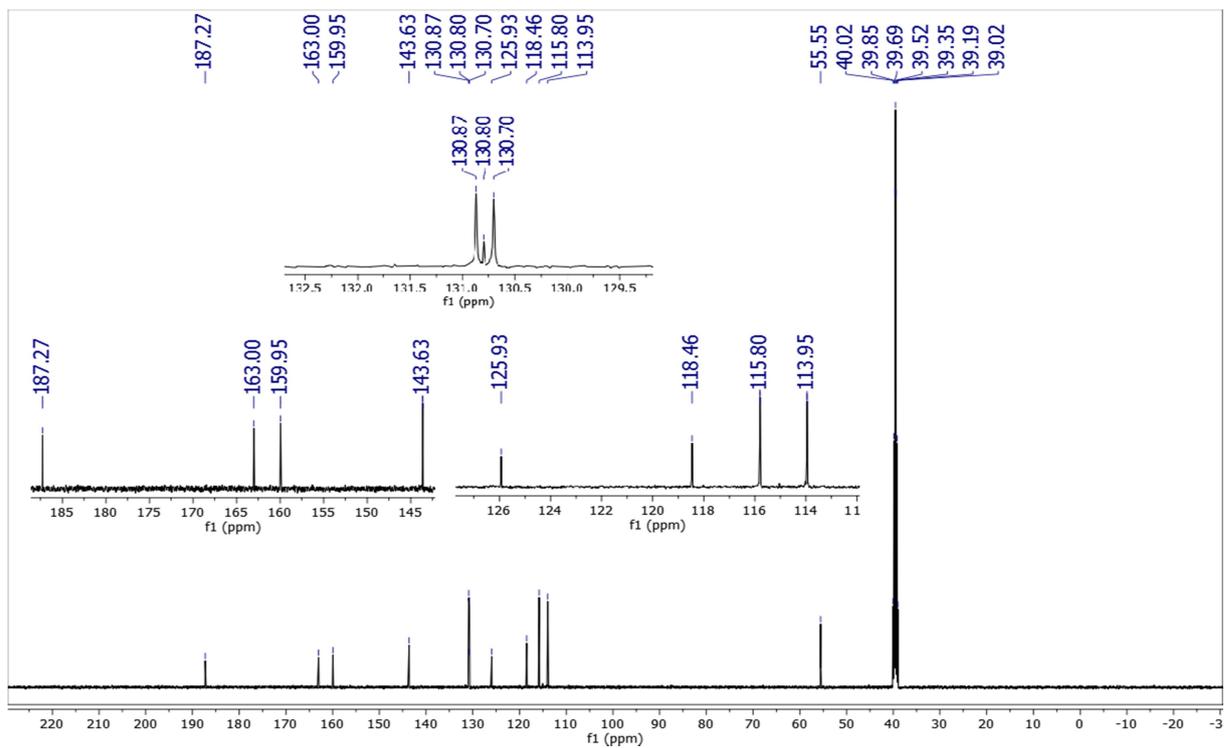
**Espectro 7** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3c**)



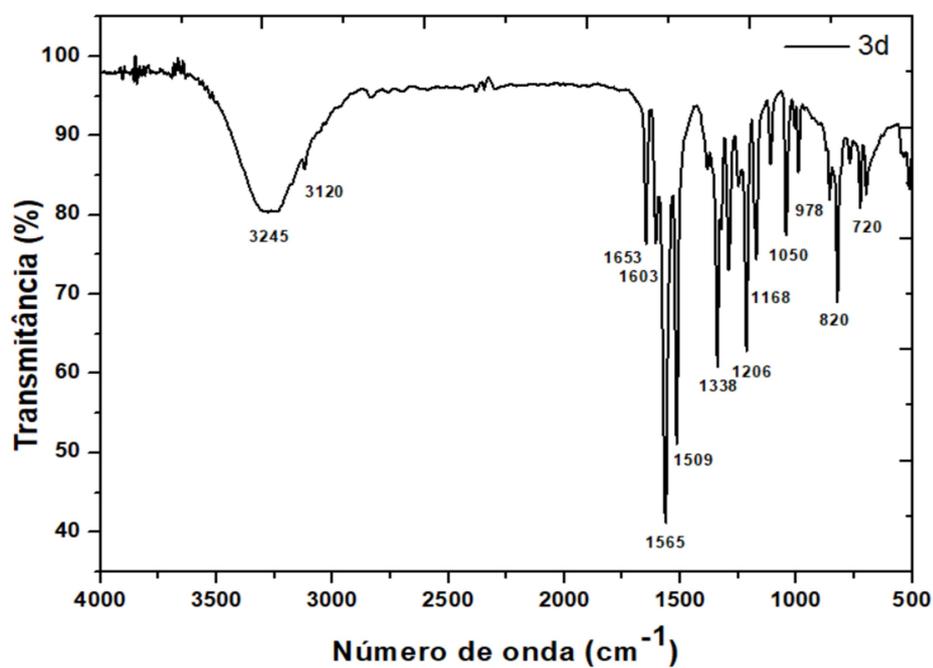
**Espectro 8** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3c**)



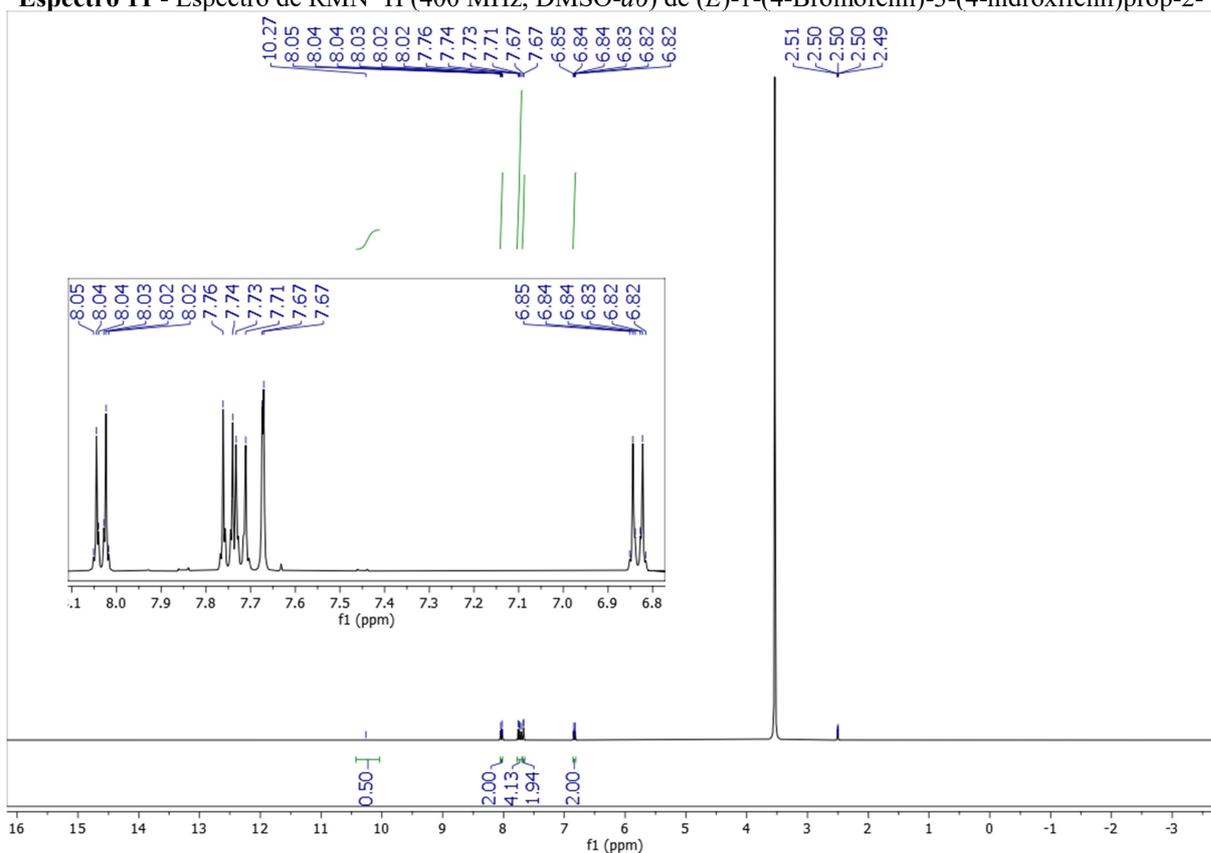
**Espectro 9** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3c**)



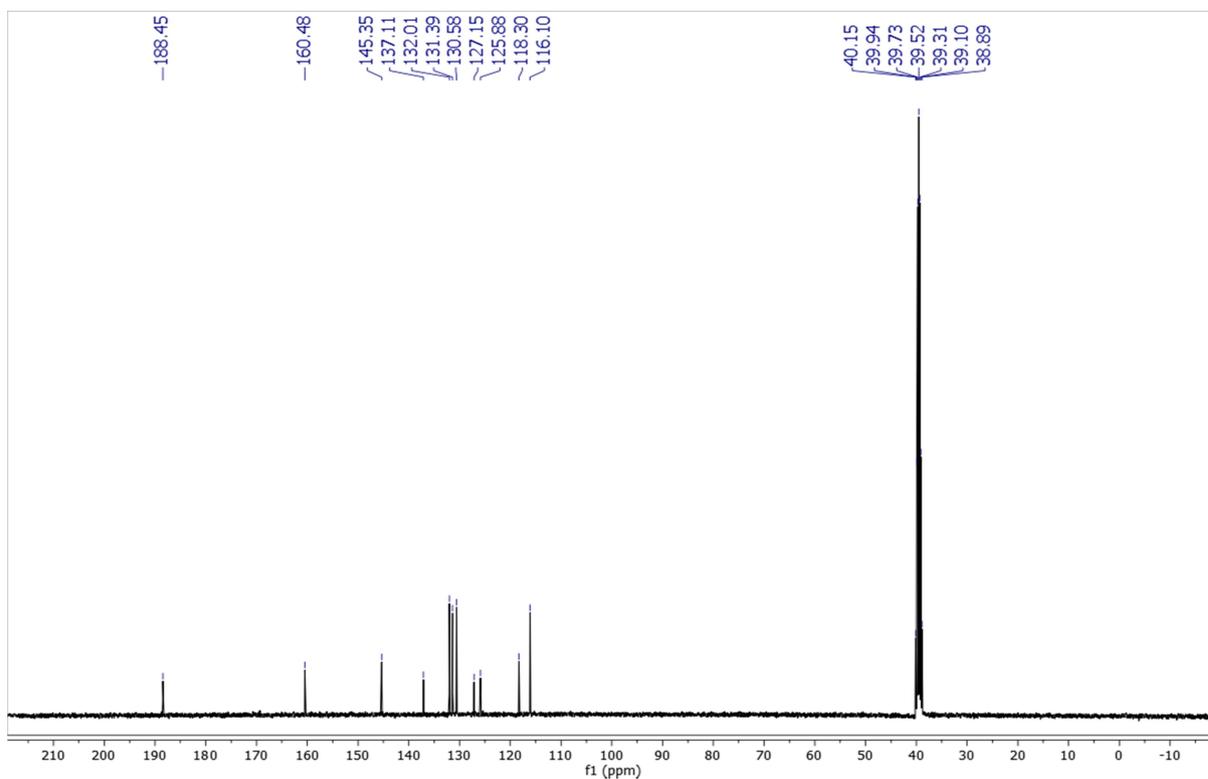
**Espectro 10** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**3d**)



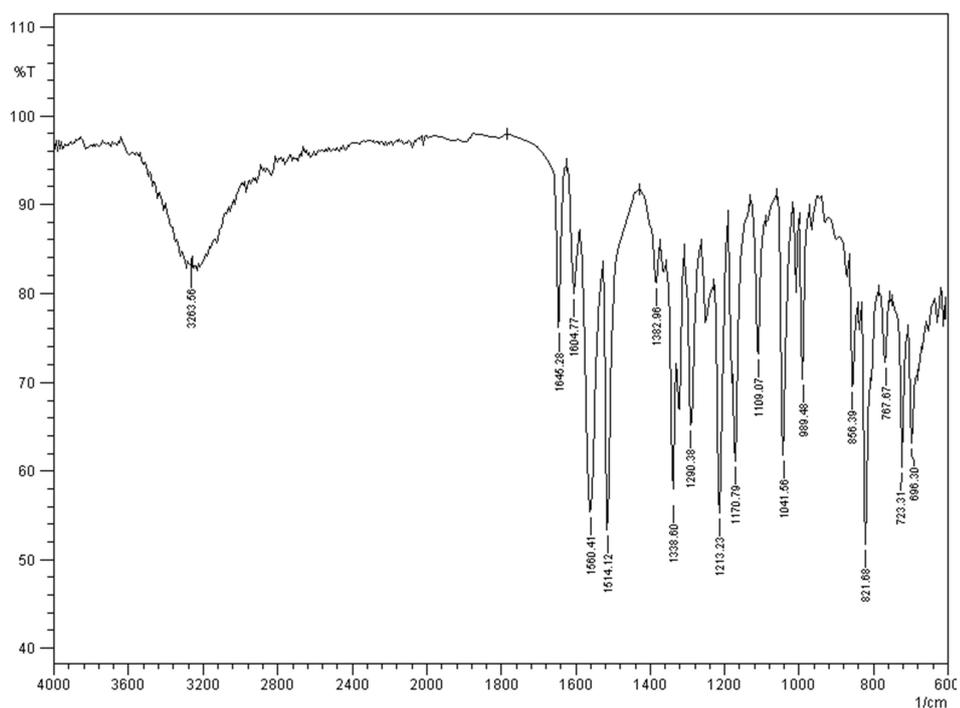
**Espectro 11** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de (*E*)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-



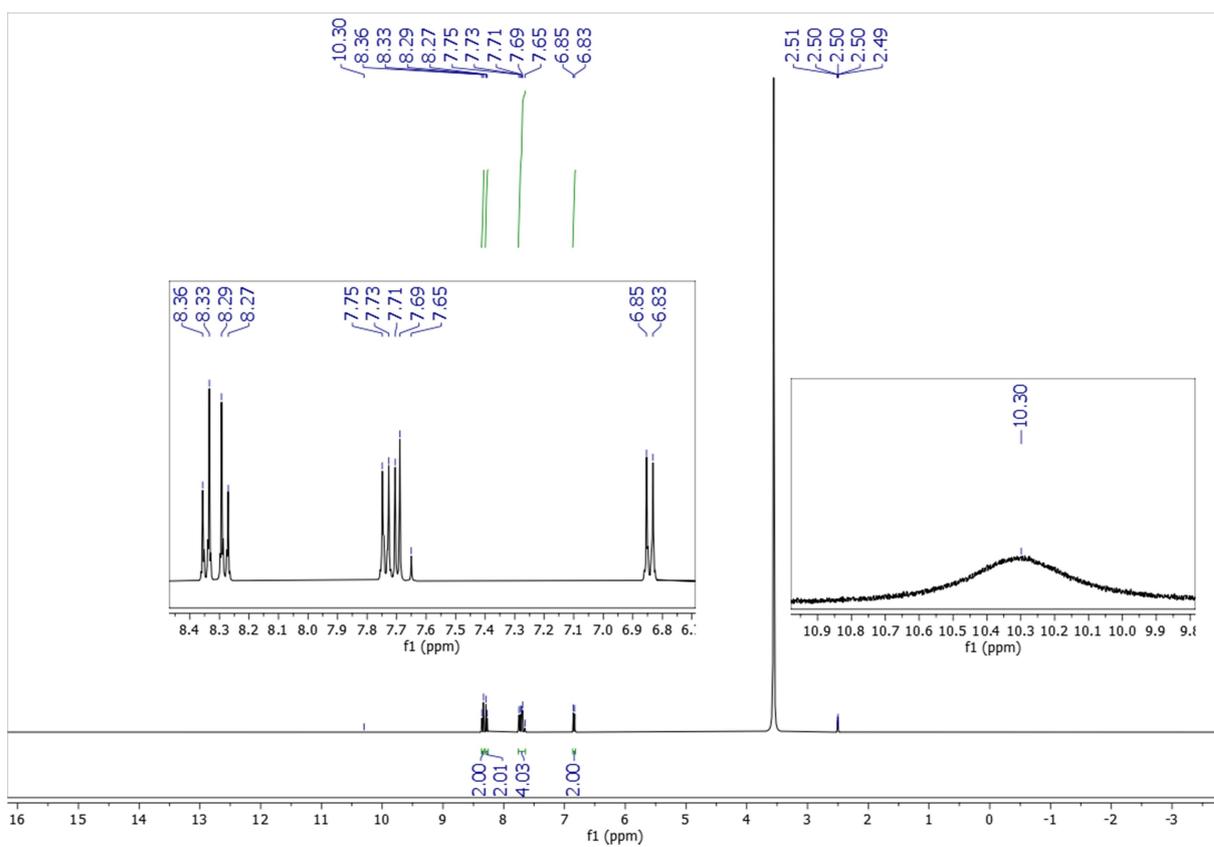
**Espectro 12** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de (*E*)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**3d**)



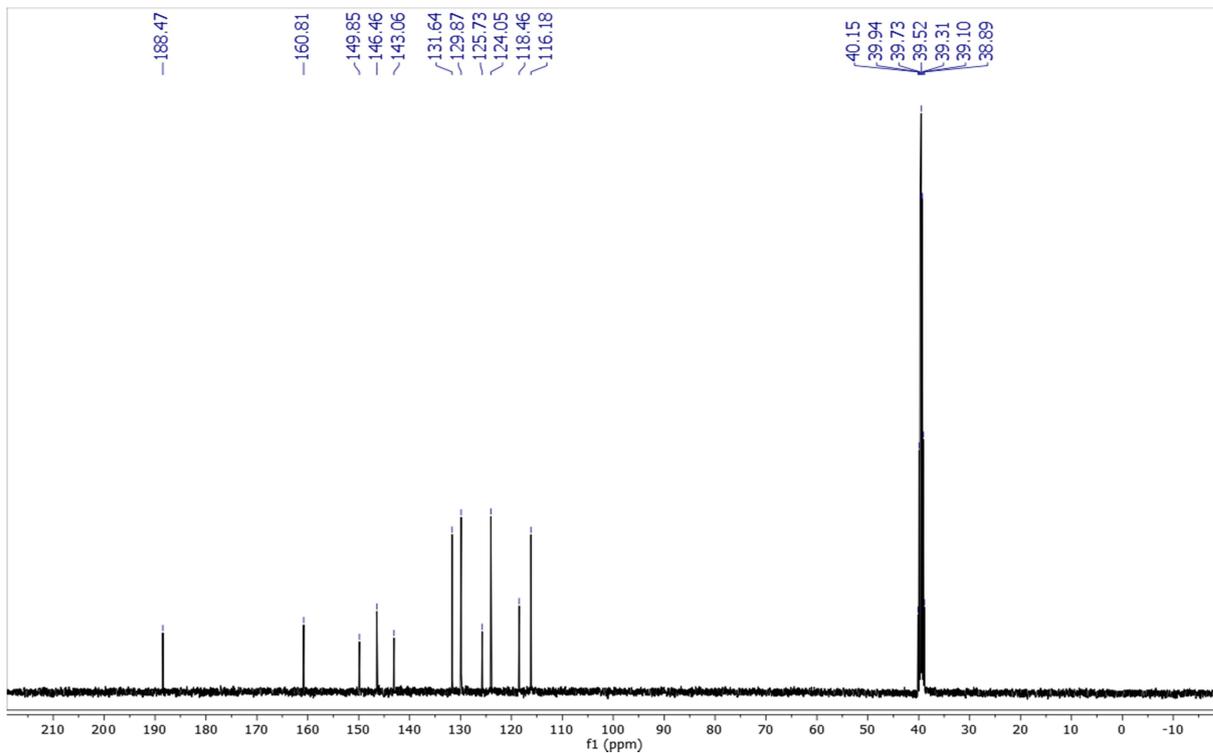
**Espectro 13** - Espectro de IV (ATR) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**3e**)



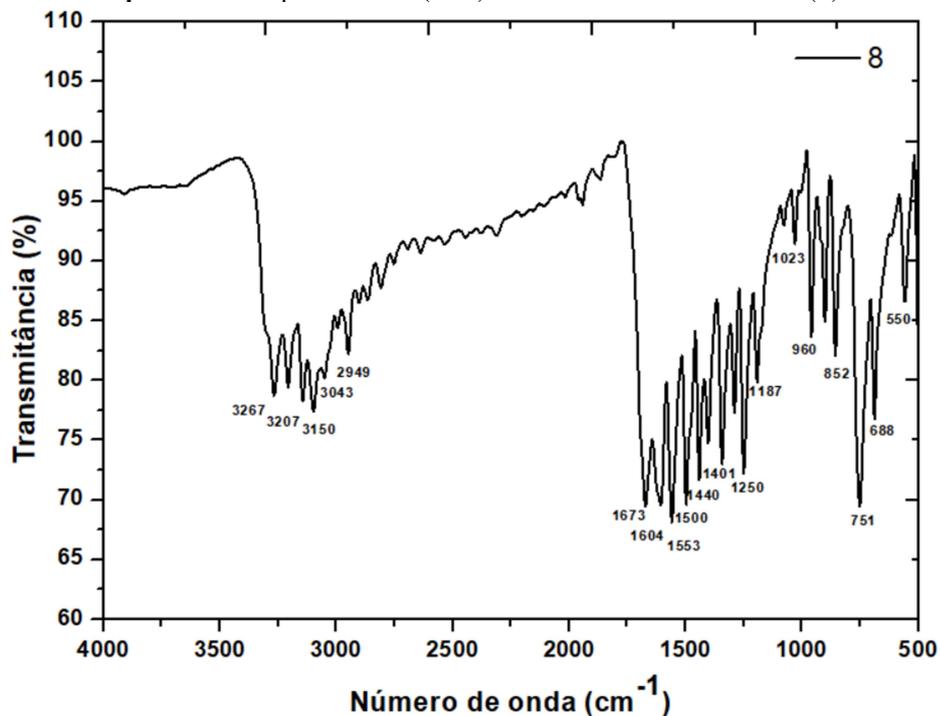
**Espectro 14** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**3e**)



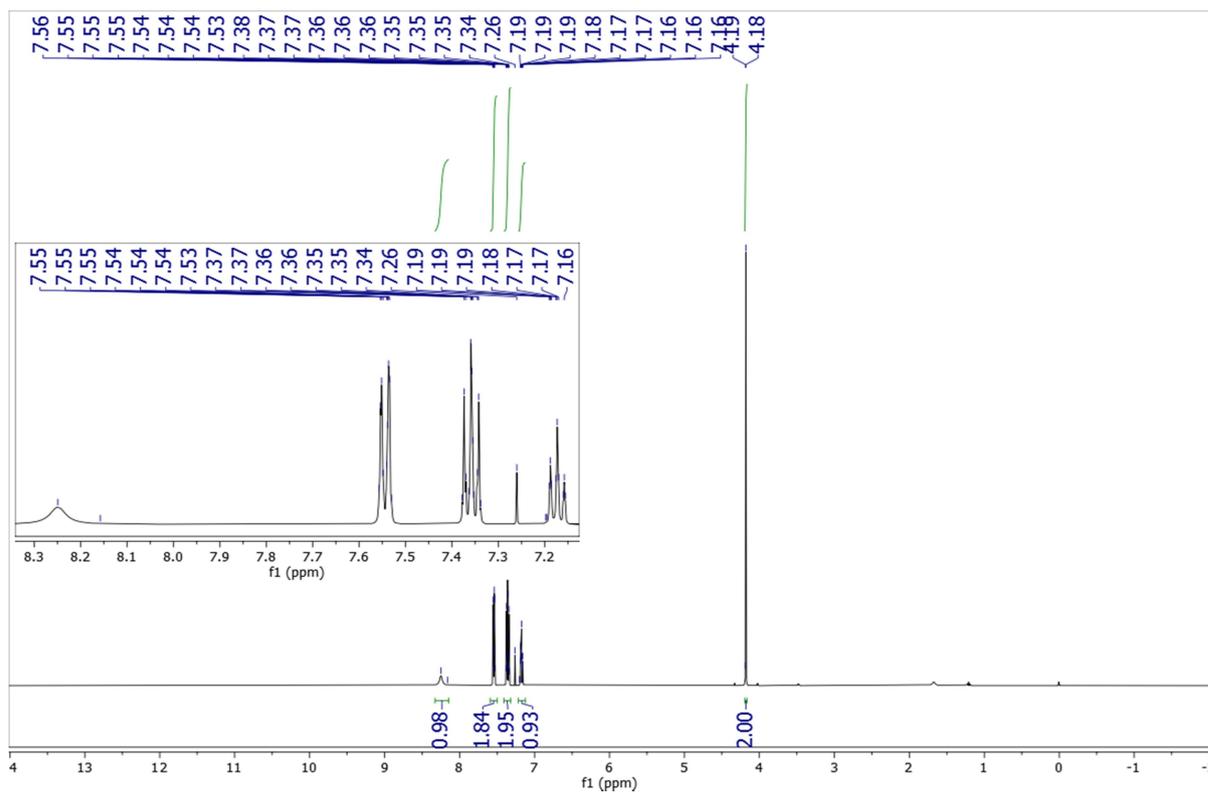
**Espectro 15** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (*E*)-3-(4-Hidroxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**3e**)



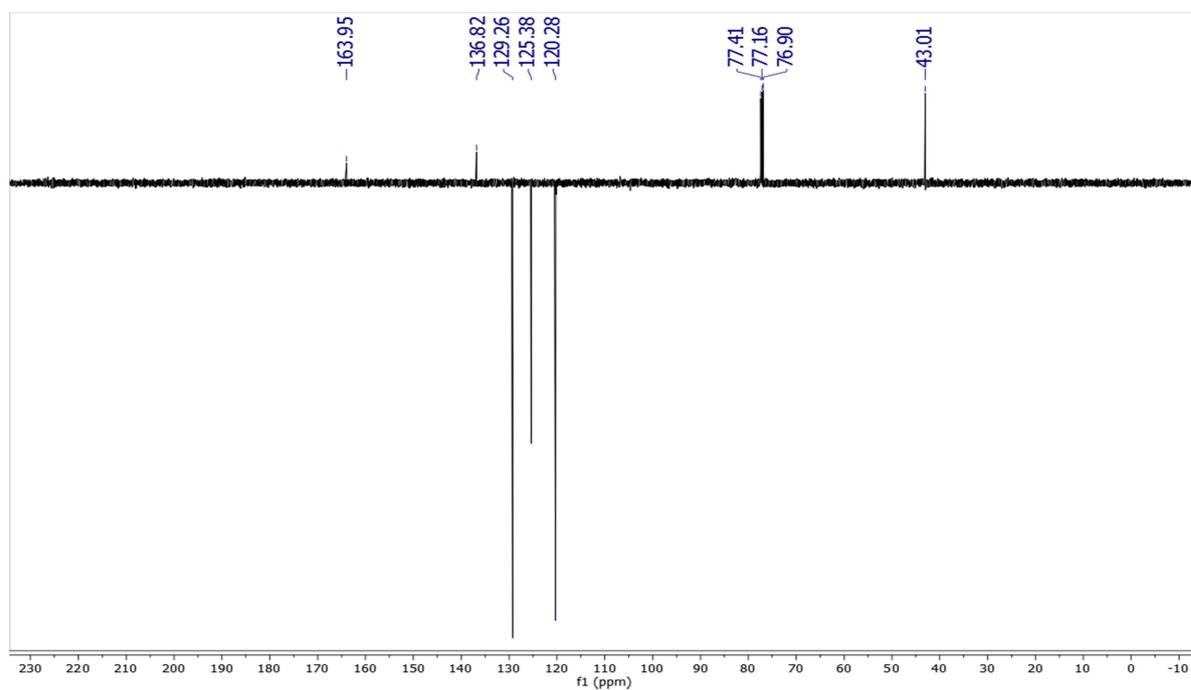
**Espectro 16** - Espectro de IV (KBr) de 2-Cloro-*N*-fenilacetamida (**8**)



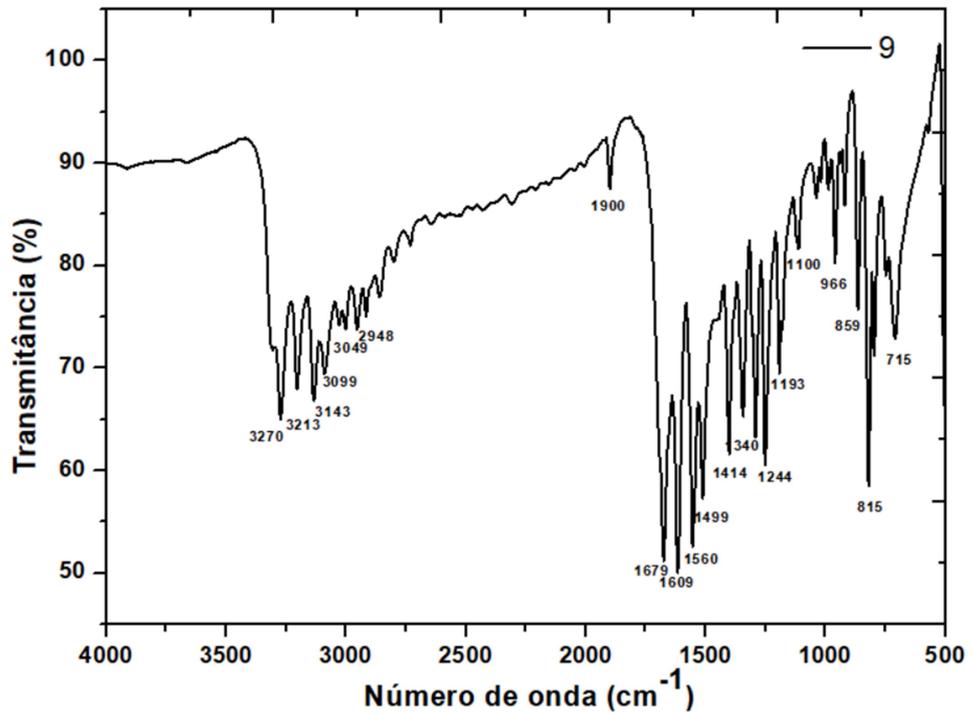
**Espectro 17** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2-Cloro-*N*-fenilacetamida (**8**)



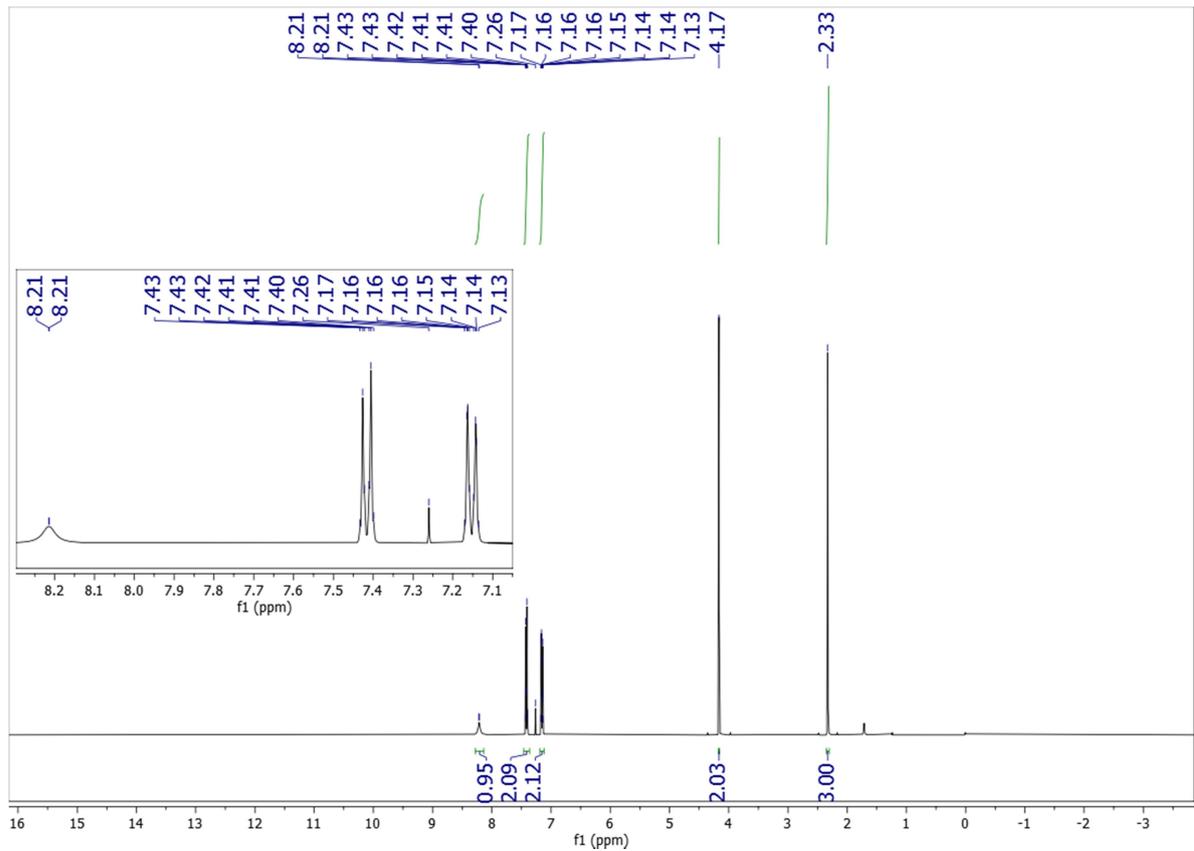
**Espectro 18** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de de 2-Cloro-*N*-fenilacetamida (**8**)



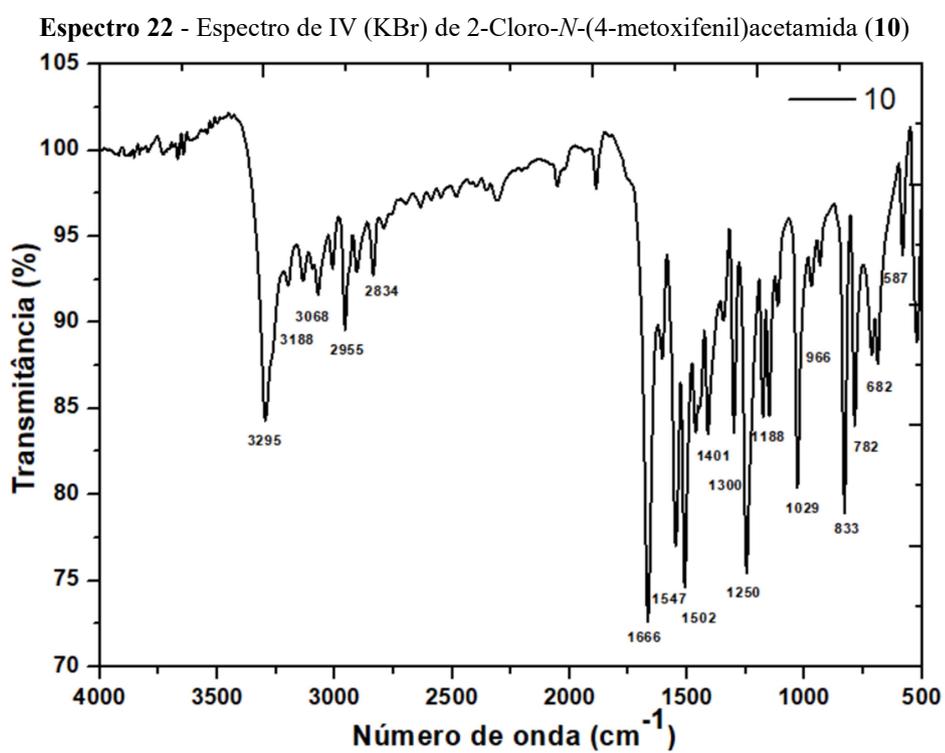
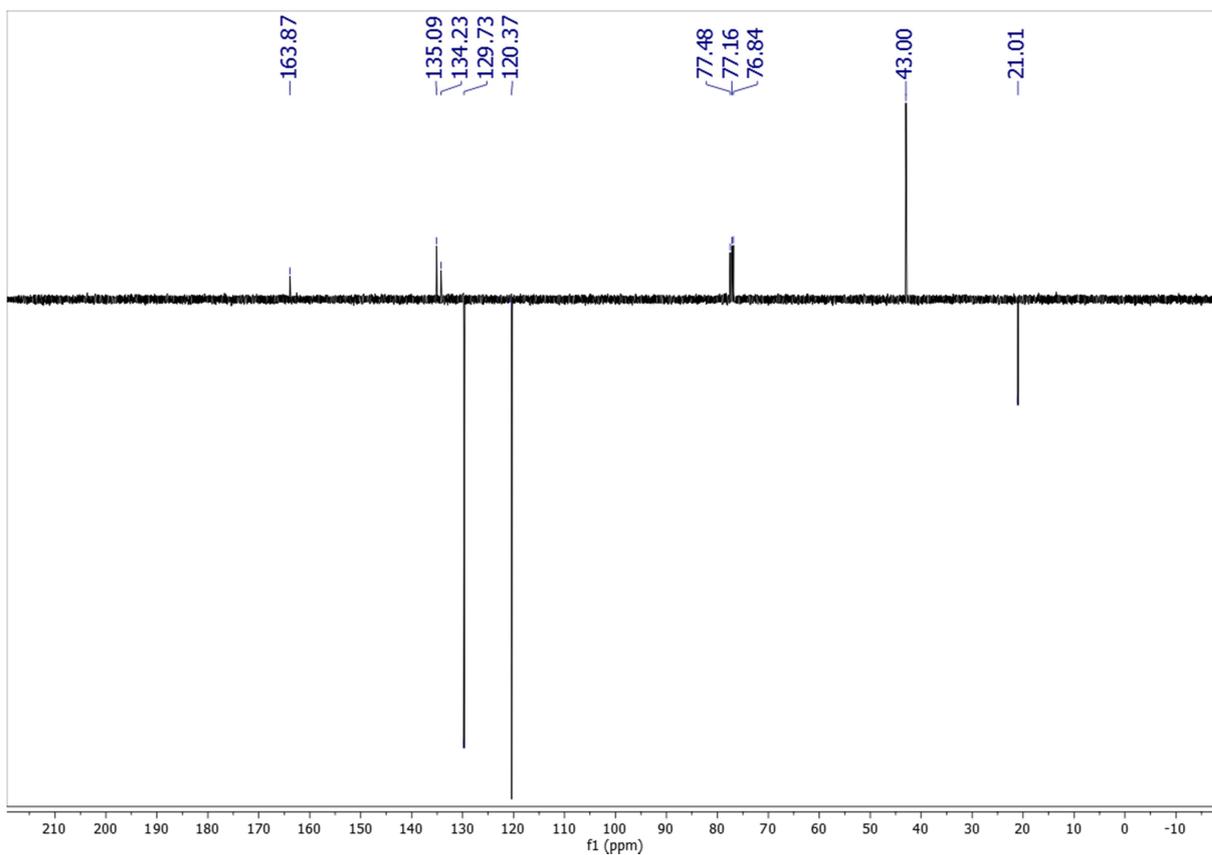
**Espectro 19** - Espectro de IV (KBr) de 2-Cloro-*N*-(4-metilfenil)acetamida (**9**)



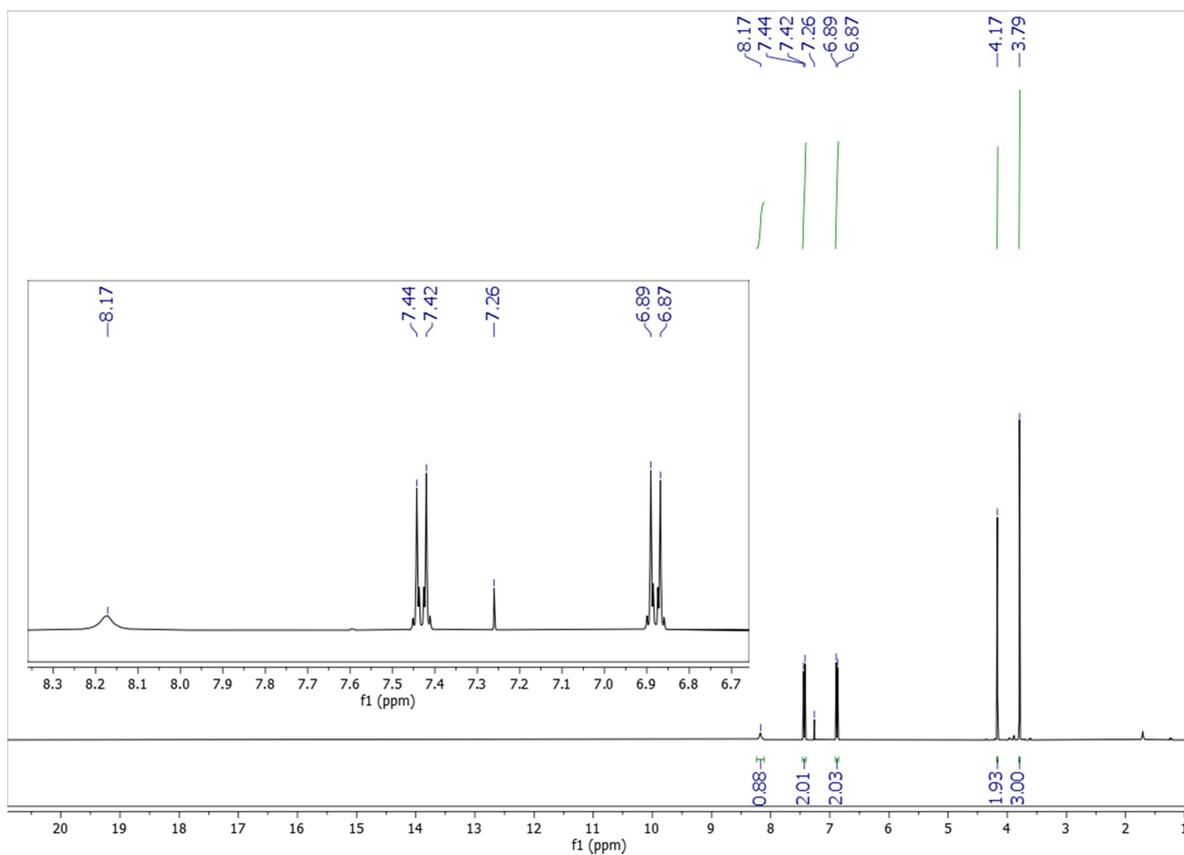
**Espectro 20** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2-Cloro-*N*-(4-metilfenil)acetamida (**9**)



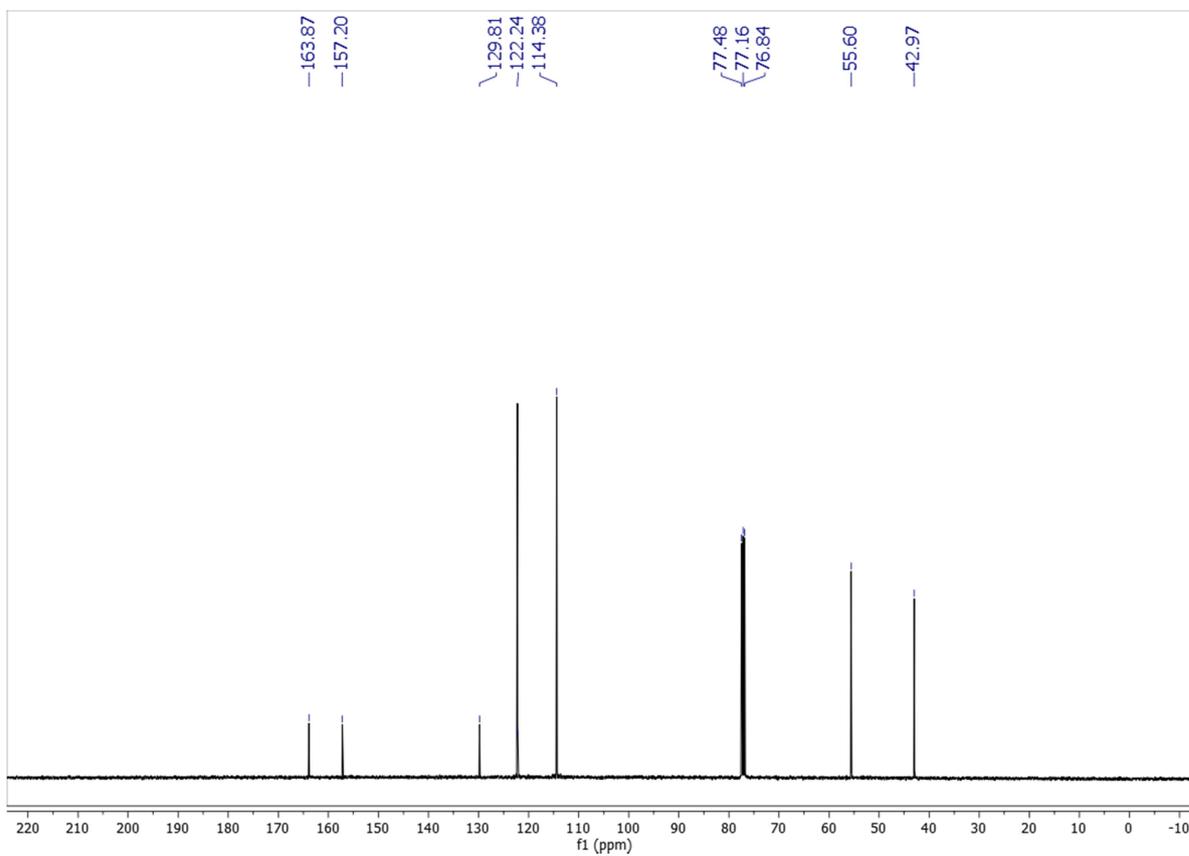
**Espectro 21** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2-Cloro-*N*-(4-metilfenil)acetamida (**9**)



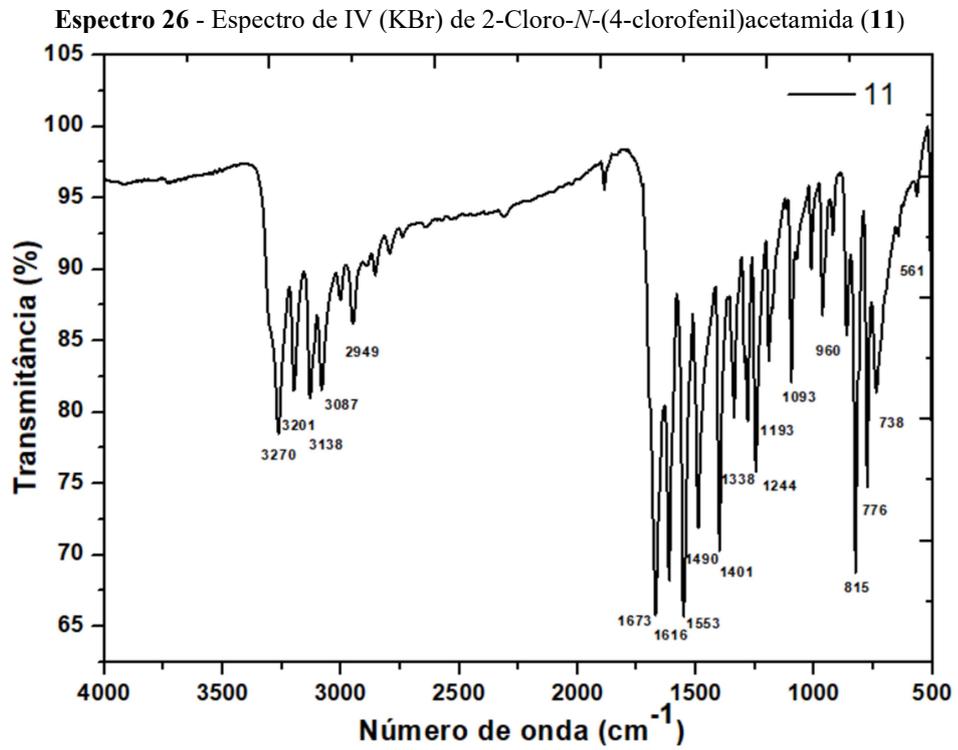
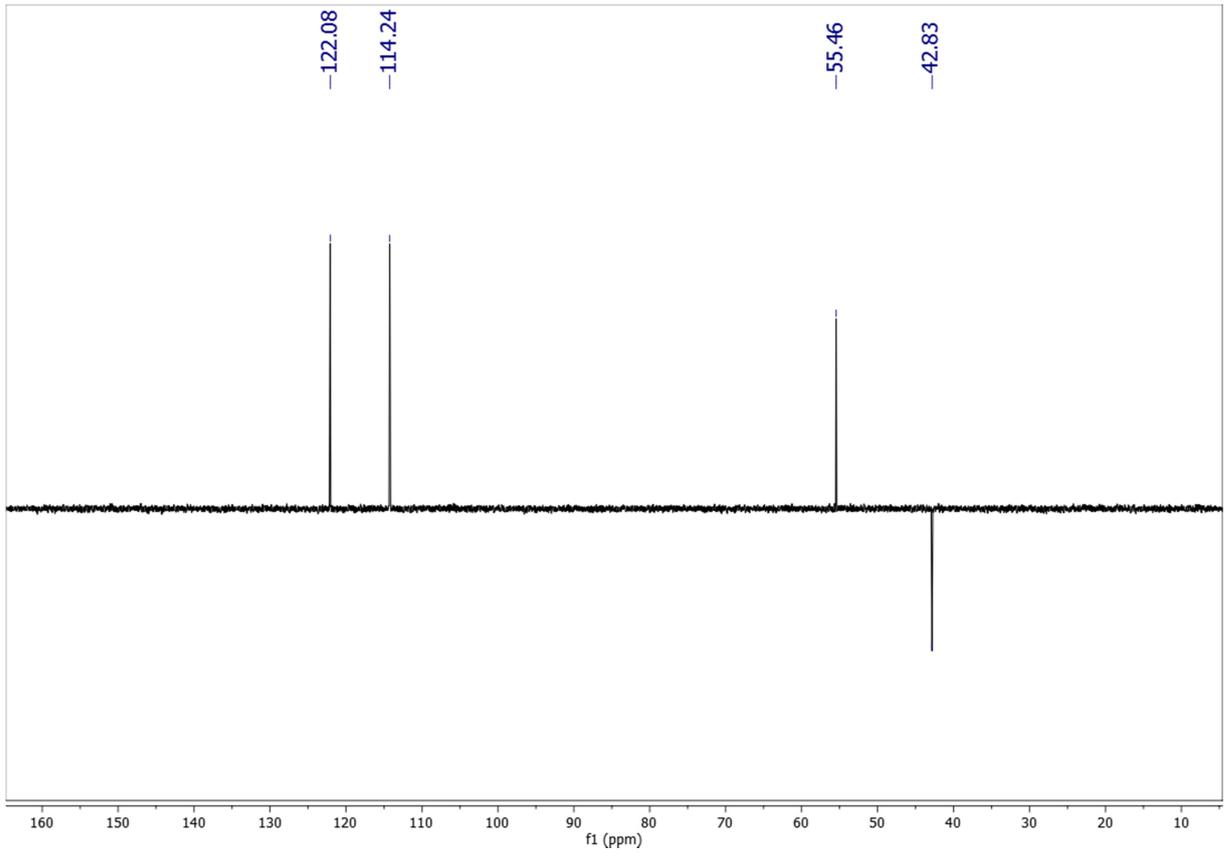
**Espectro 23 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-Cloro-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (10)**

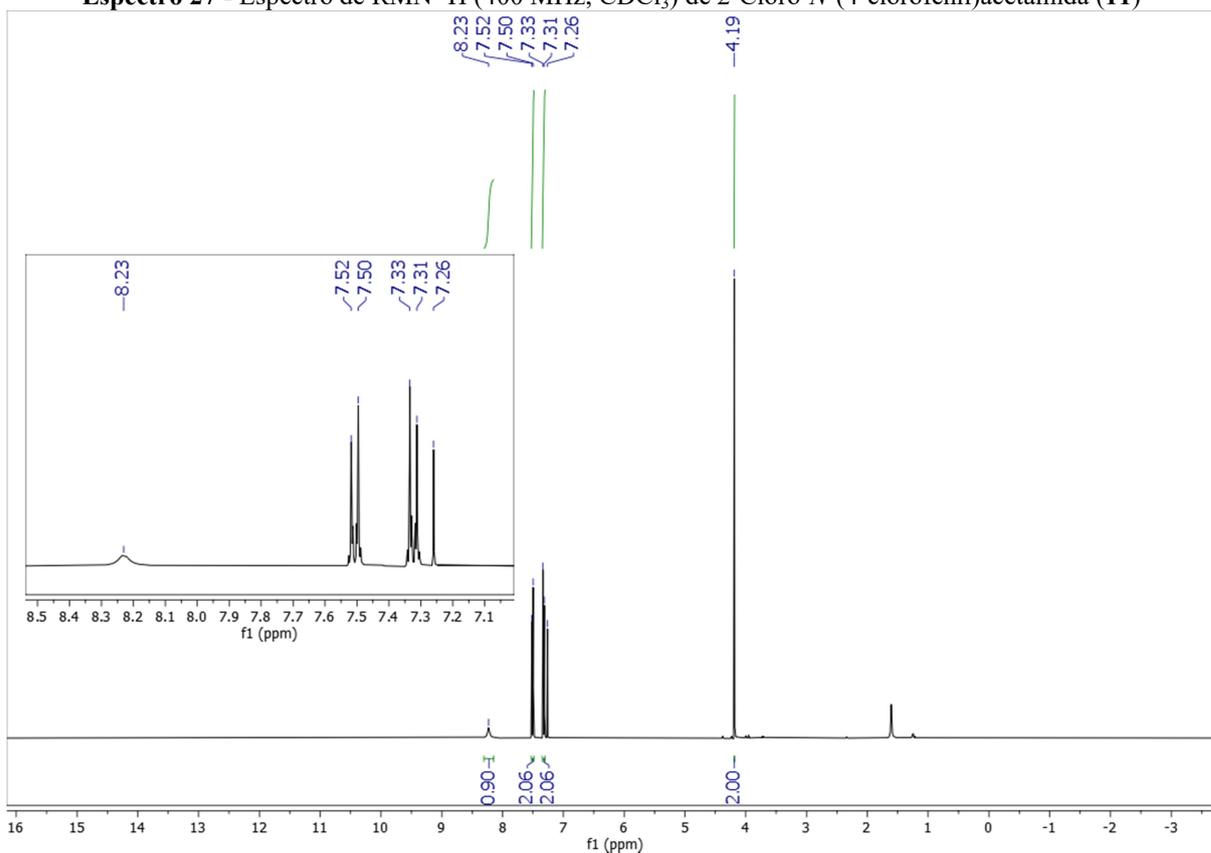
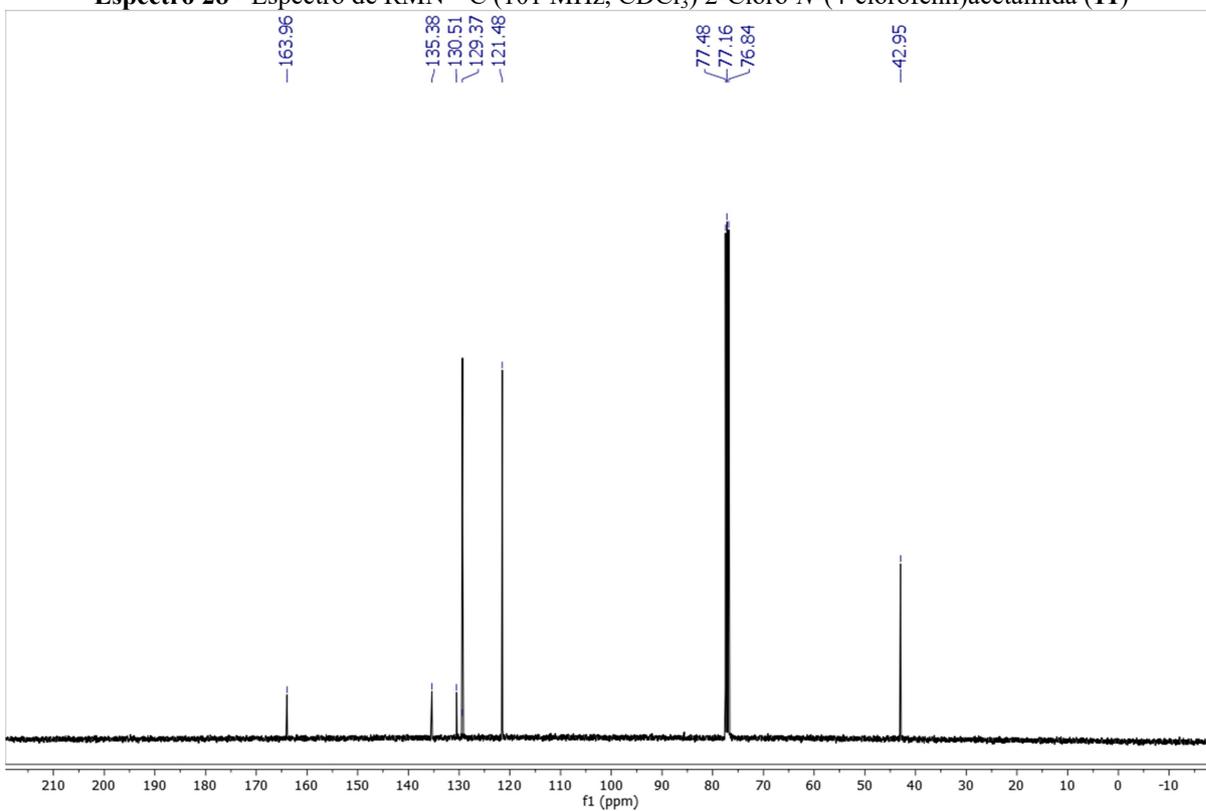


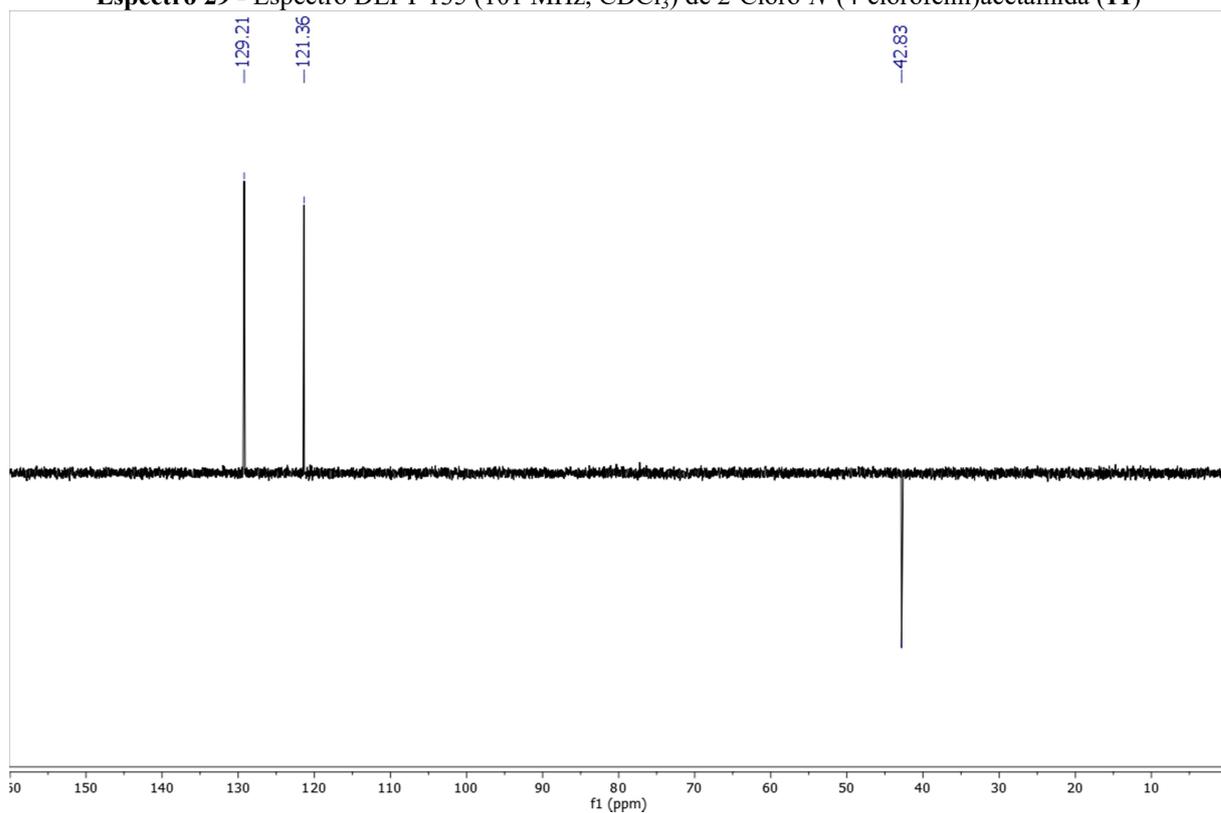
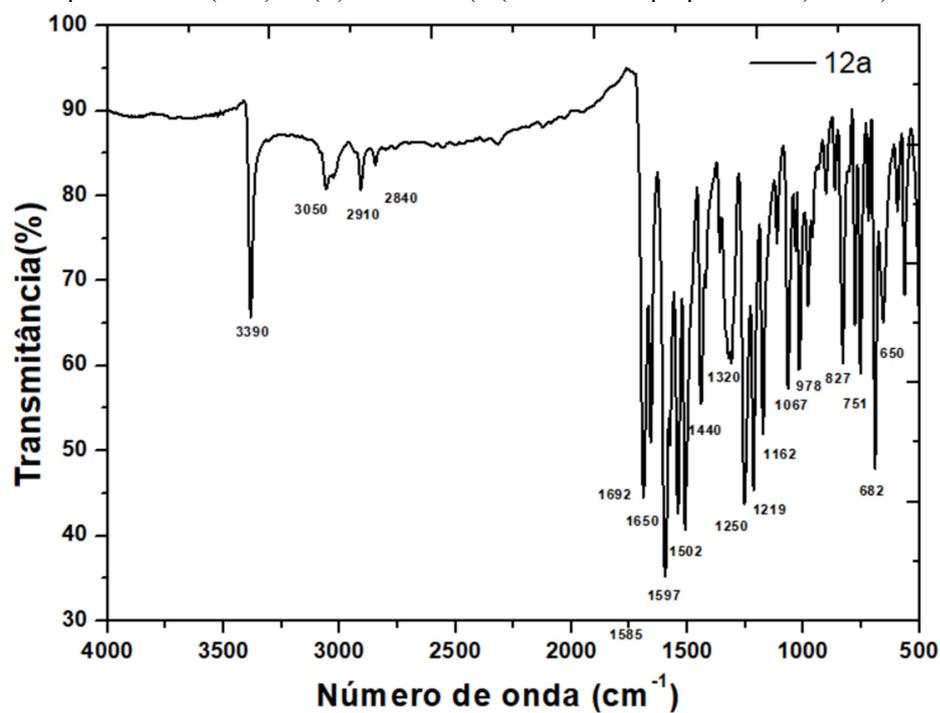
**Espectro 24** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-Cloro-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (**10**)

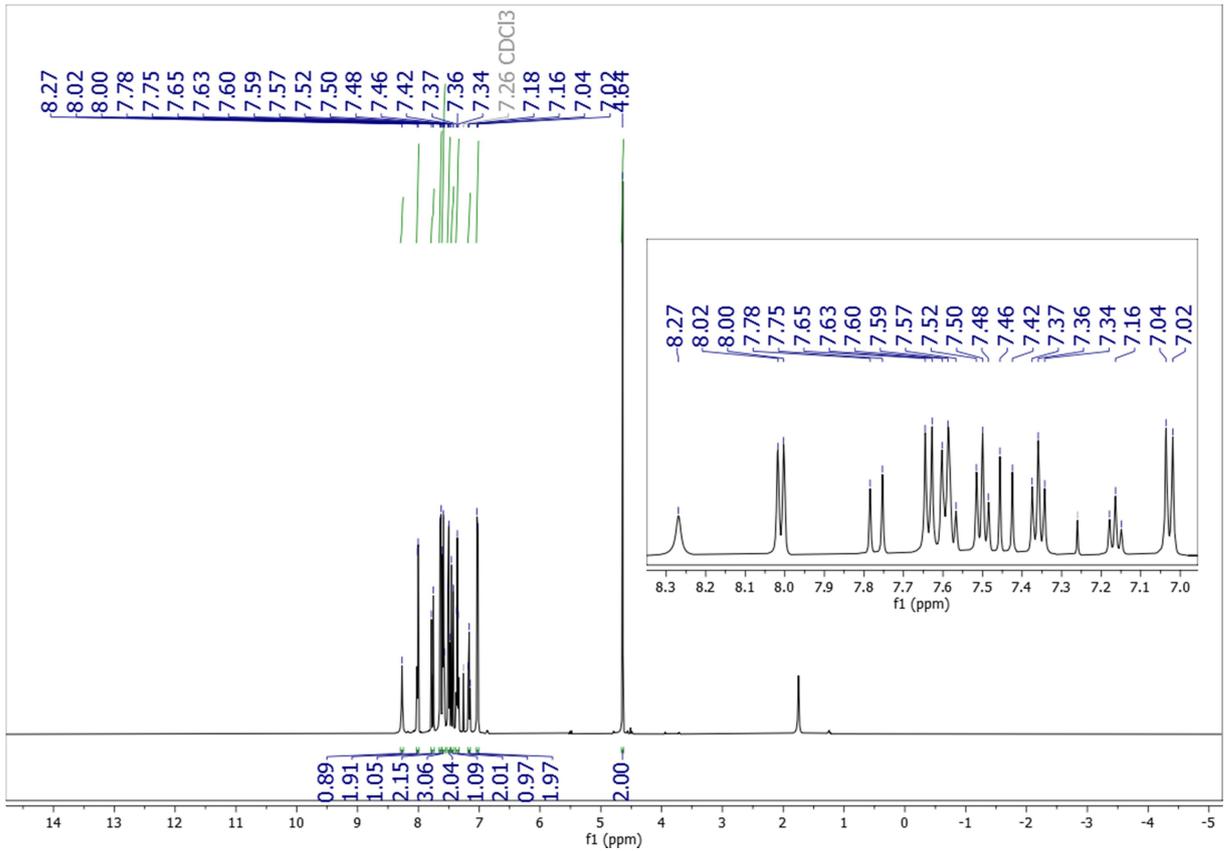


**Espectro 25** - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-Cloro-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (**10**)

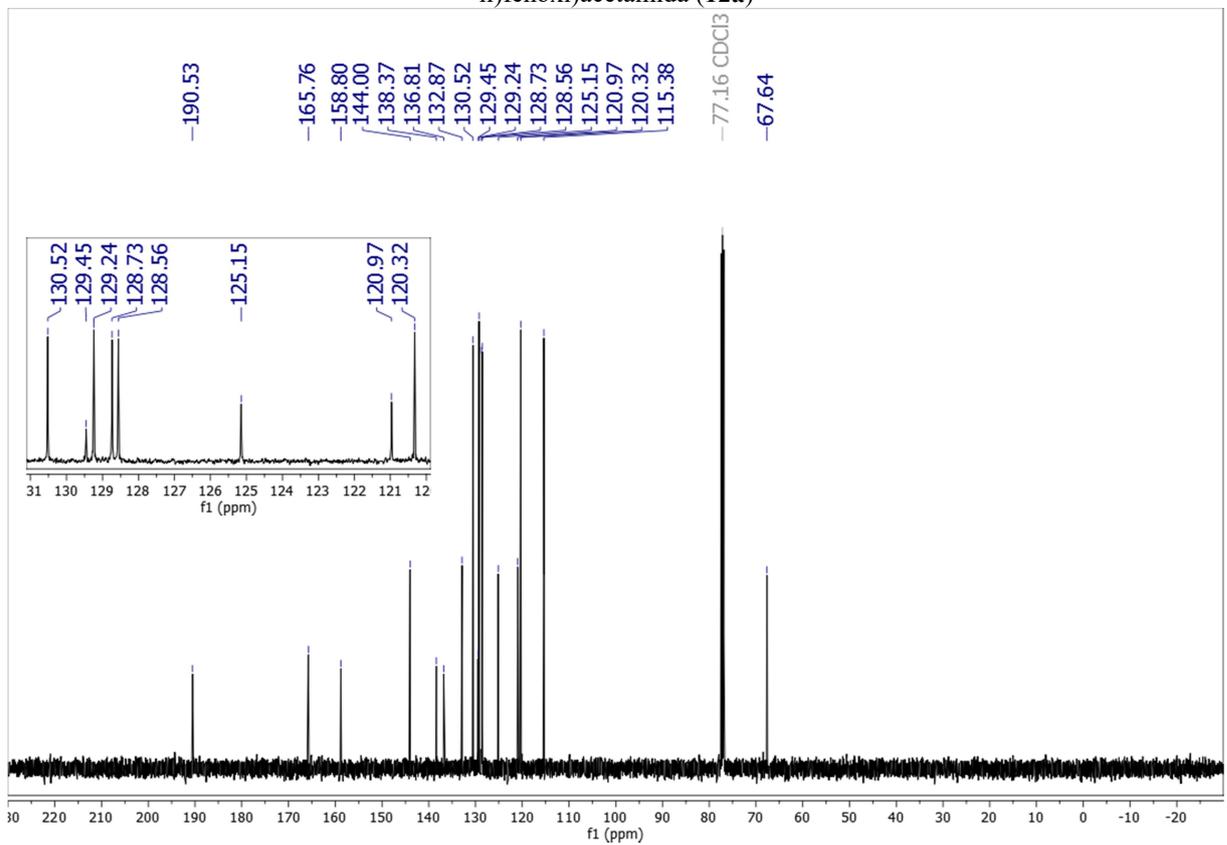


**Espectro 27** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2-Cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**11**)**Espectro 28** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2-Cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**11**)**Espectro 29**. Espectro DEPT 135 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2-Cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**11**)

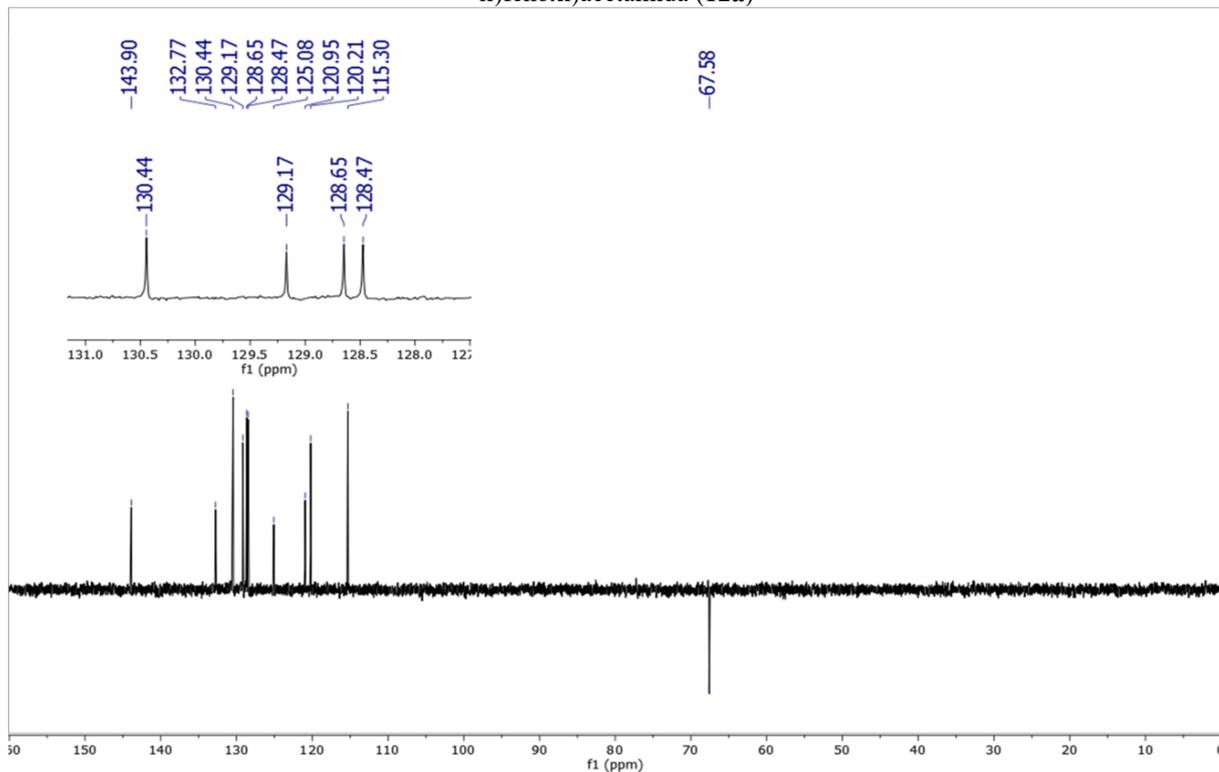
**Espectro 29** - Espectro DEPT 135 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-Cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**11**)**Espectro 30** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12a**)**Espectro 31** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12a**)



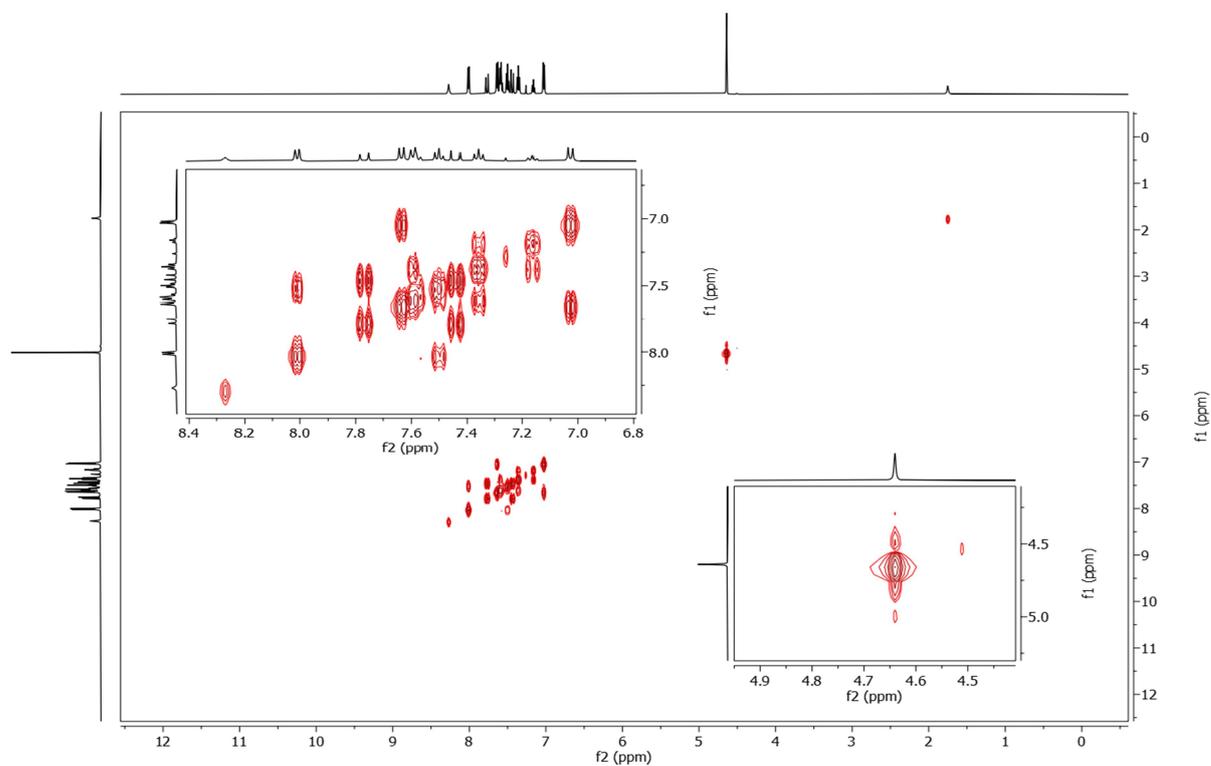
**Espectro 32** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12a**)



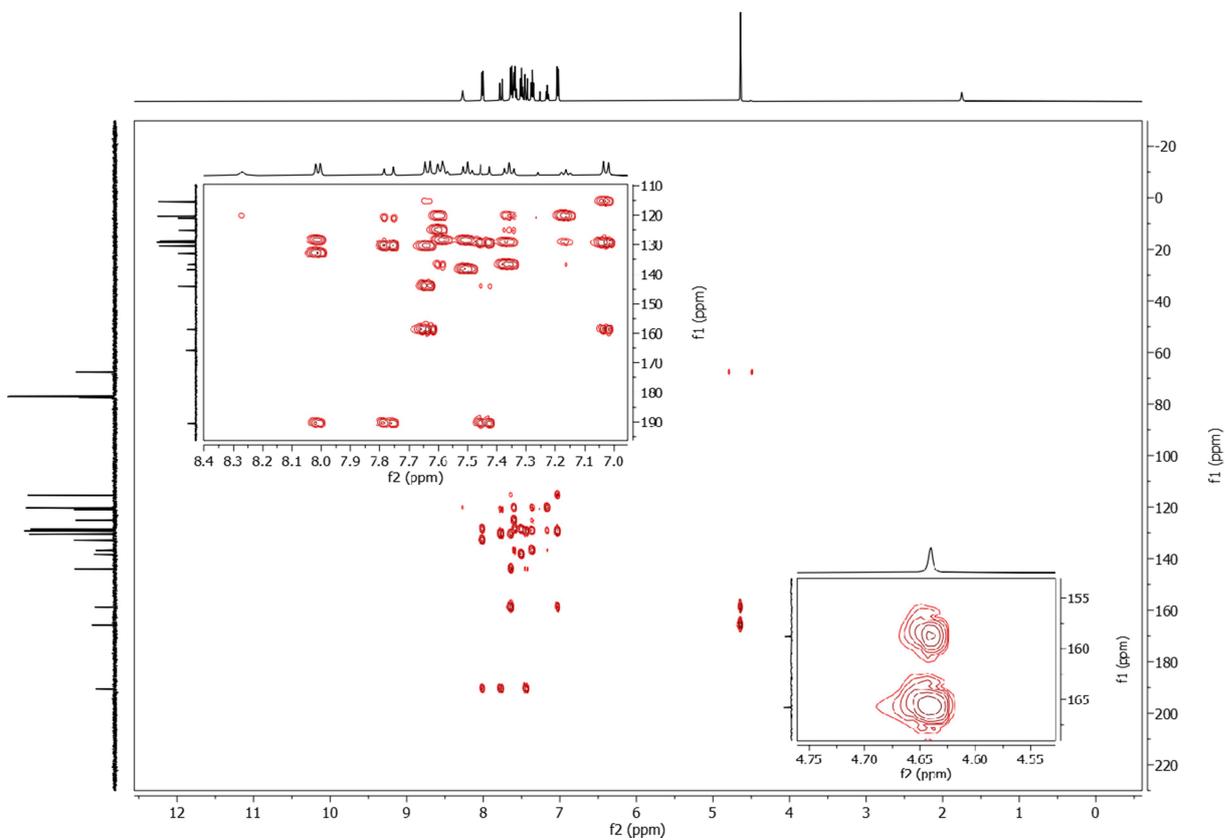
**Espectro 33** - Espectro DEPT 135 (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12a**)



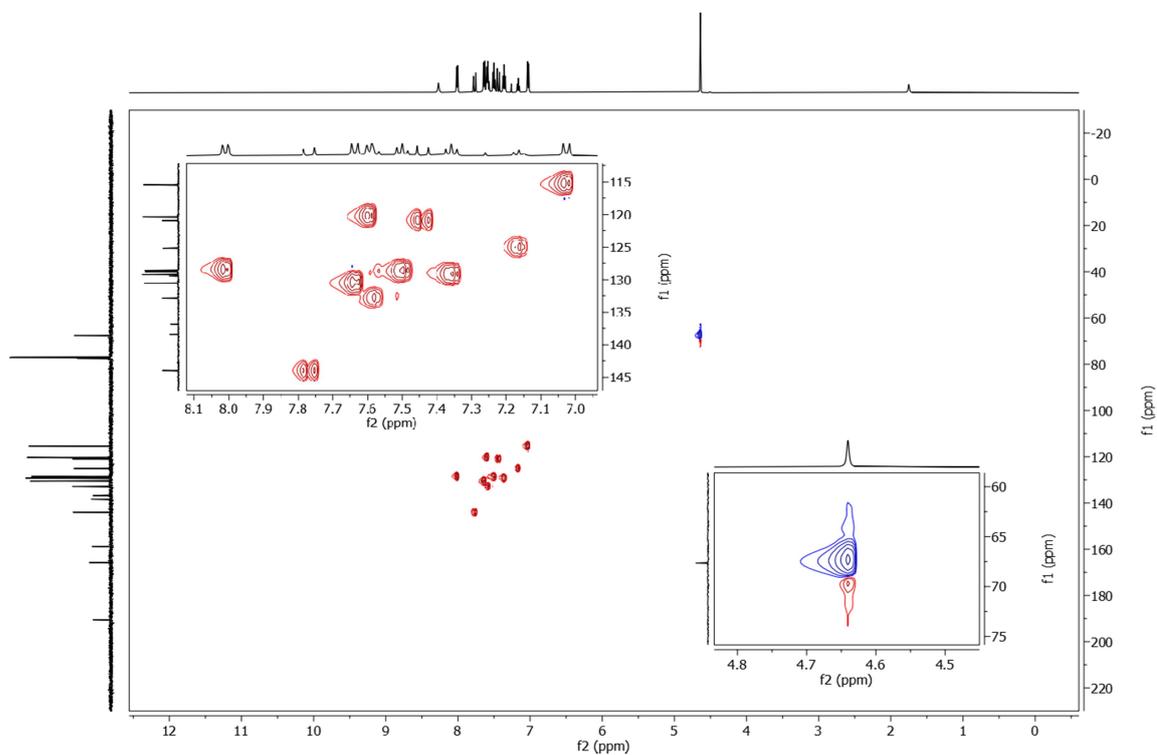
**Espectro 34** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12a**)



**Espectro 35** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12a**)



**Espectro 36** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12a**)

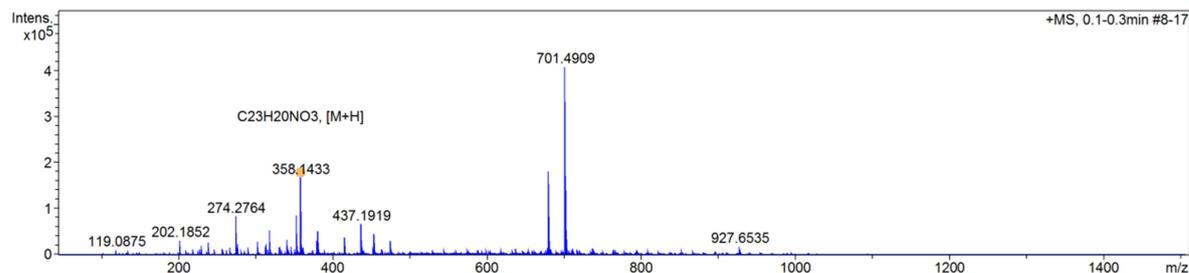


**Espectro 37** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12a**)

**Mass Spectrum SmartFormula Report**

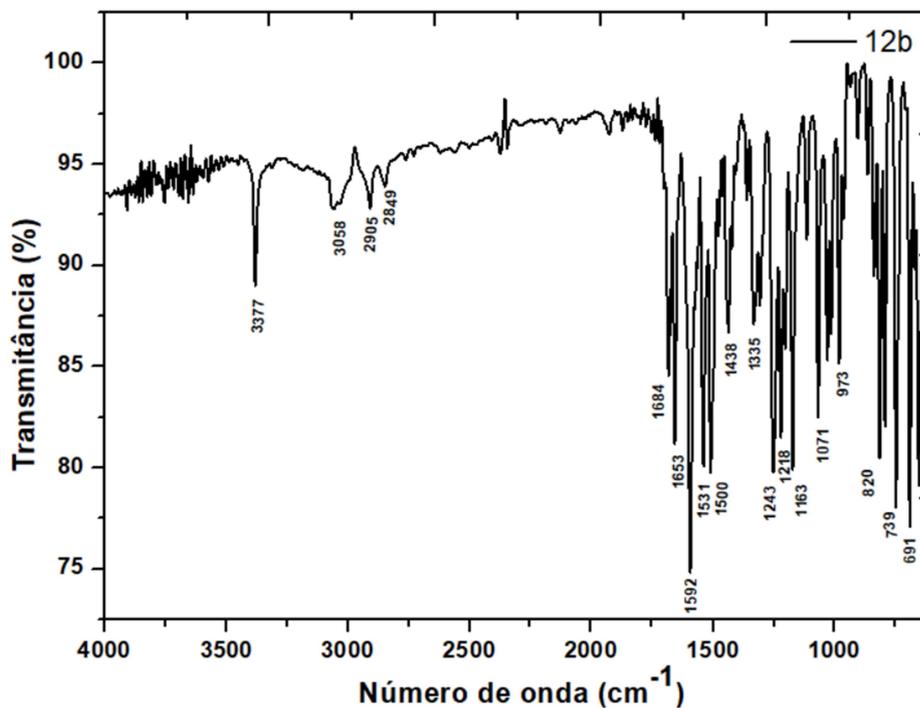
Analysis Info		Acquisition Date		9/1/2022 2:50:12 PM	
Analysis Name	D:\Data\Data_2022\Thalissom\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA110000_LCID_POS_1-2_01_754.d	Operator	@BDAL	Instrument	micrOTOF
Method	ID-LC_50-1500_pos.m	Instrument	micrOTOF		213750.10338
Sample Name	CAA110000_LCID_POS				
Comment	ANALISTA - Thalissom Amorim				

Acquisition Parameter					
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z			Set Divert Valve	Waste

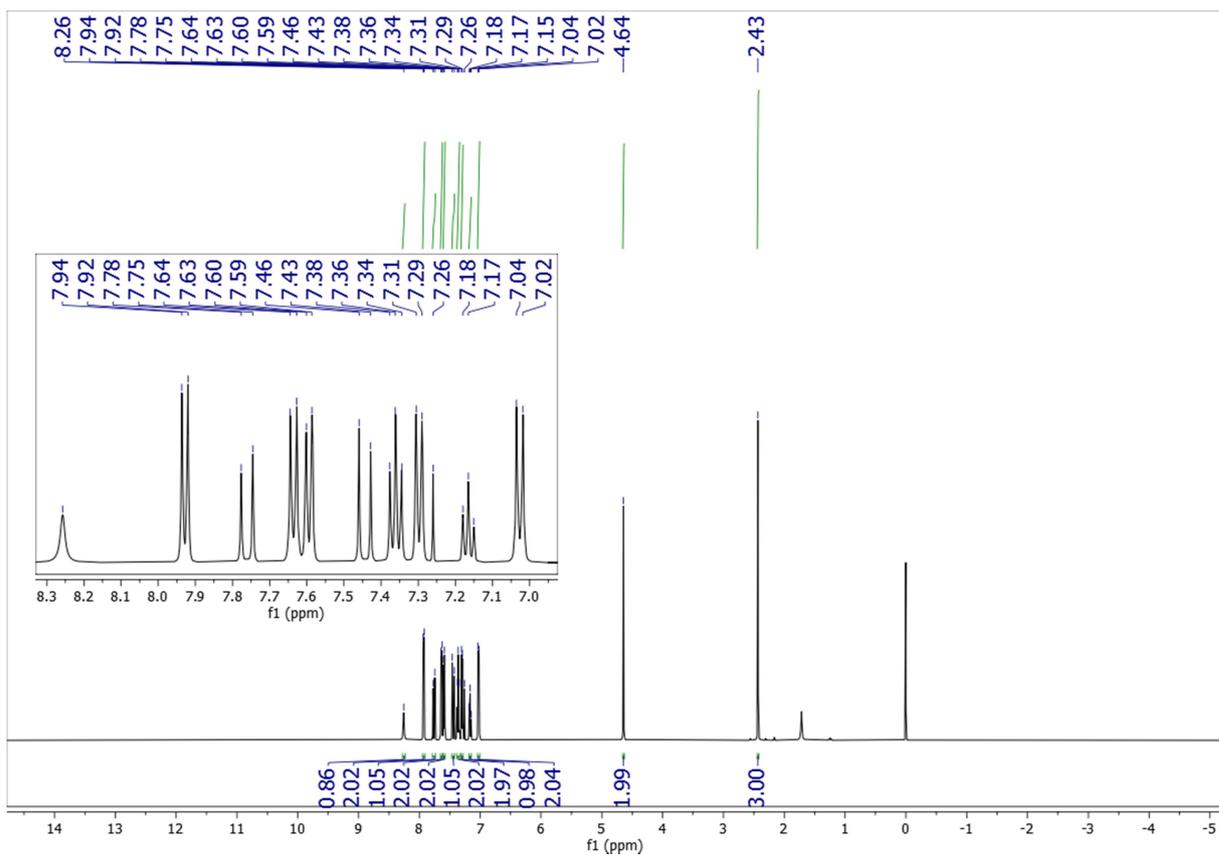


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
358.1433	1	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub>	358.1438	1.3	2.7	1	100.00	14.5	even	ok

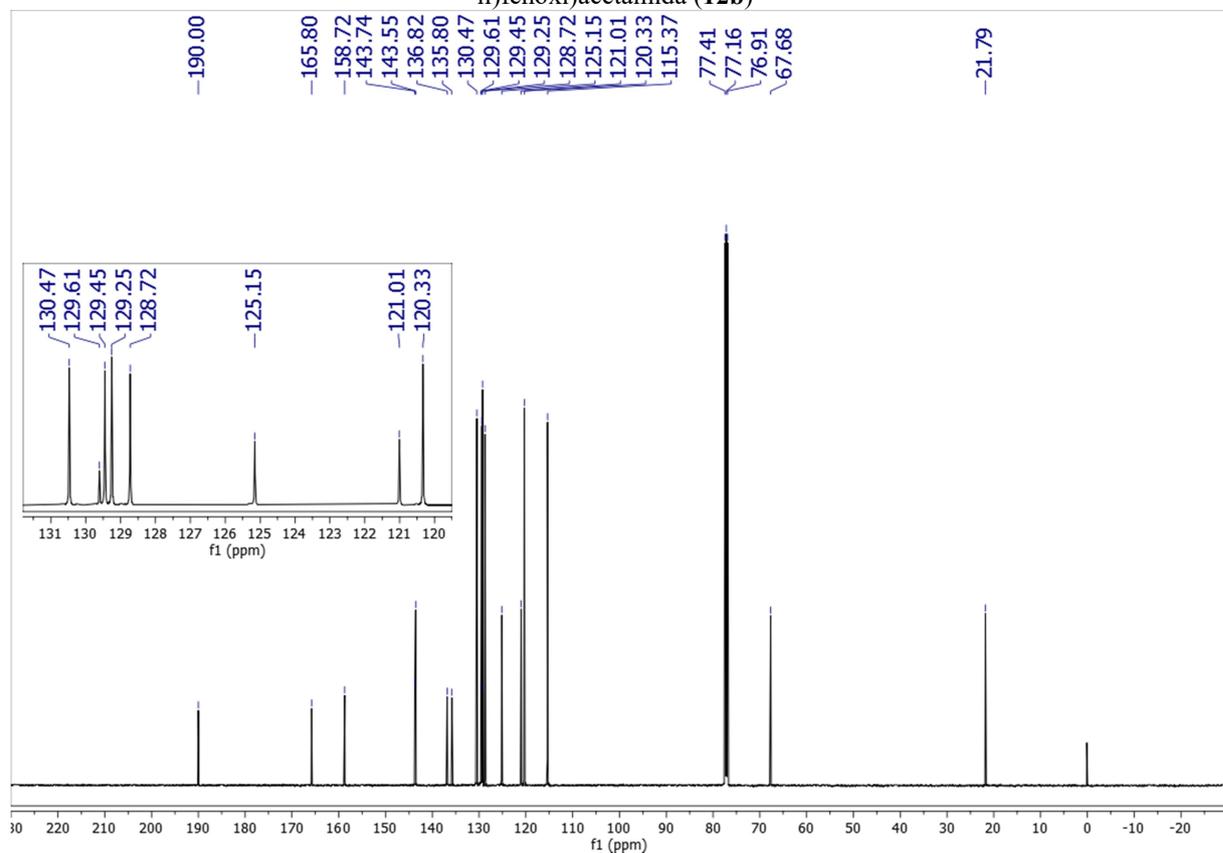
**Espectro 38** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12b**)



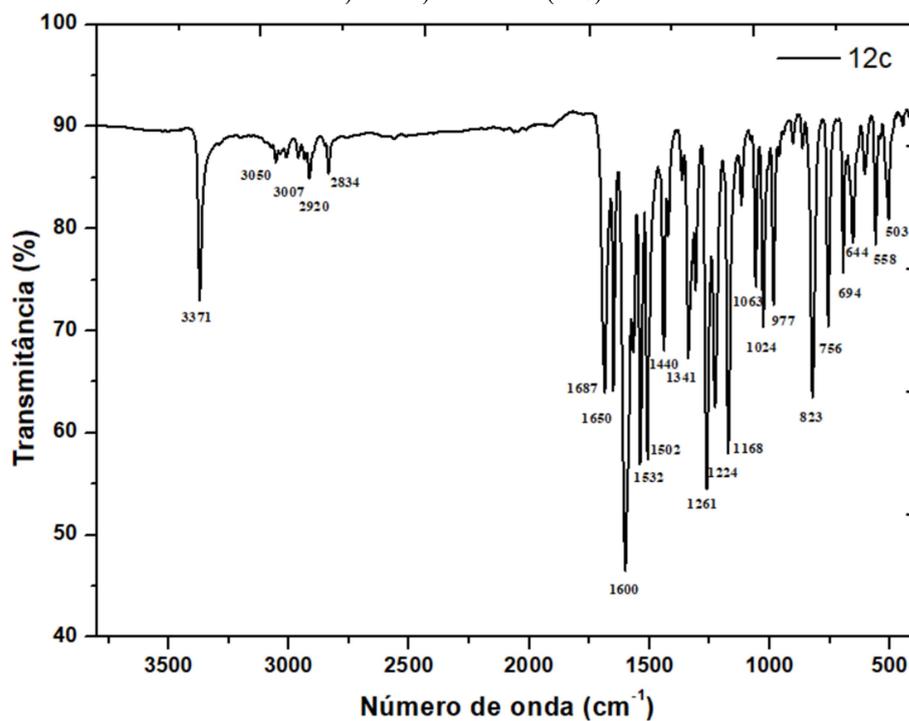
**Espectro 39** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12b**)



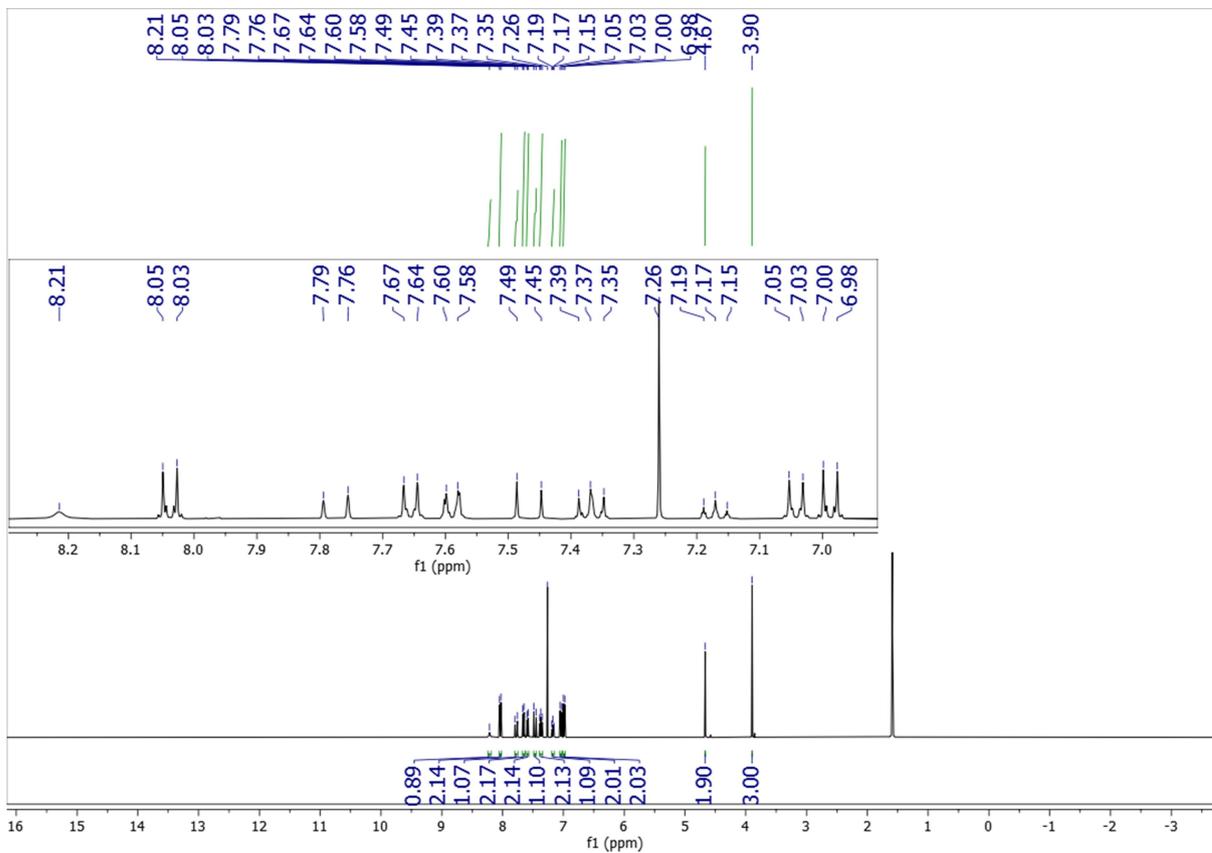
**Espectro 40** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12b**)



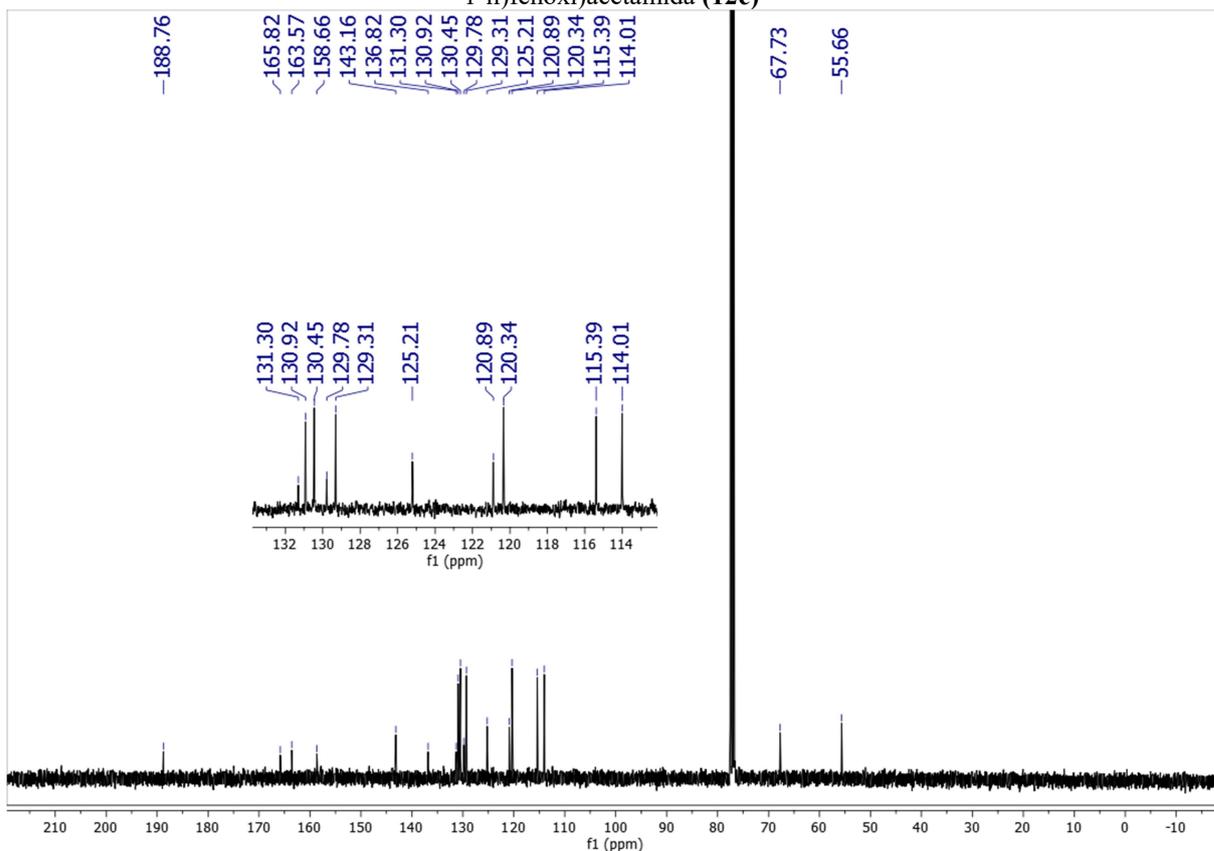
**Espectro 41** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12c**)



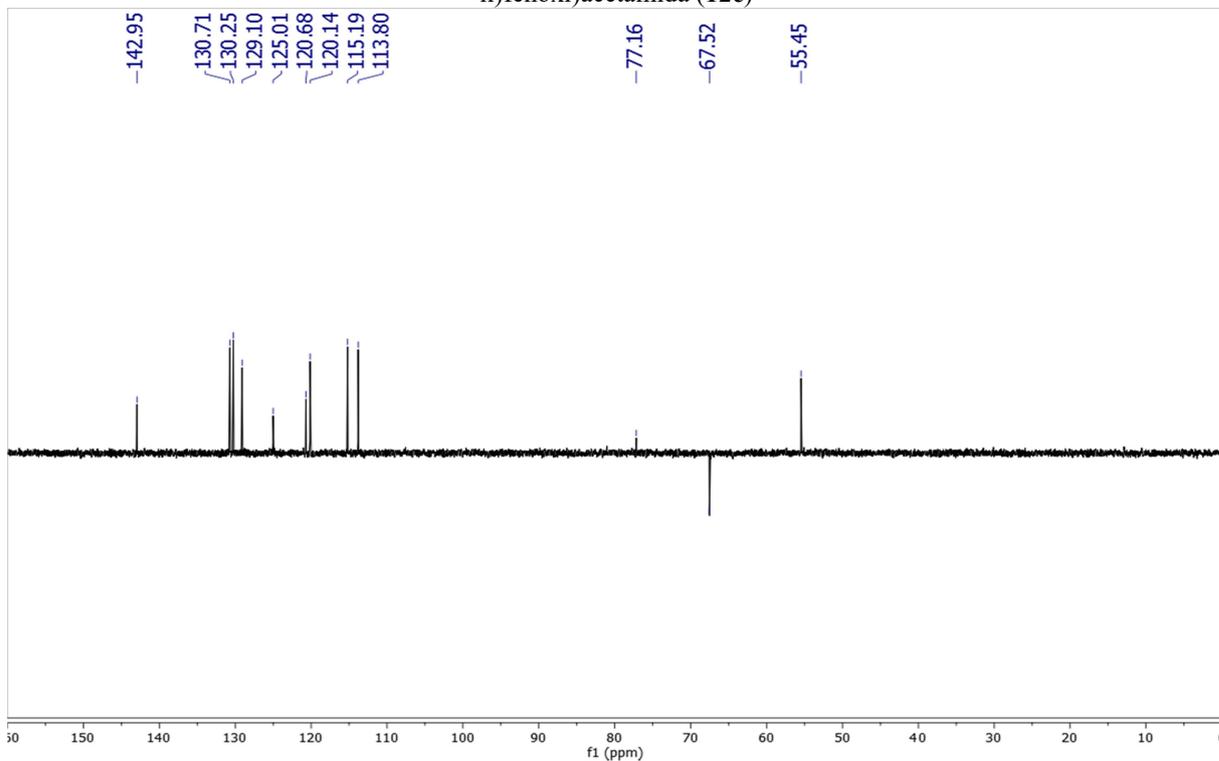
**Espectro 42** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12c**)



**Espectro 43** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil) 3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12c**)



**Espectro 44** - Espectro DEPT135 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12c**)



**Espectro 45** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12c**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

#### Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Thalisson\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA310000\_ABRAAO\_LCID\_POS\_1-2\_01\_657.d  
 Method ID-LC\_50-1500\_pos.m  
 Sample Name CAA310000\_ABRAAO\_LCID\_POS  
 Comment

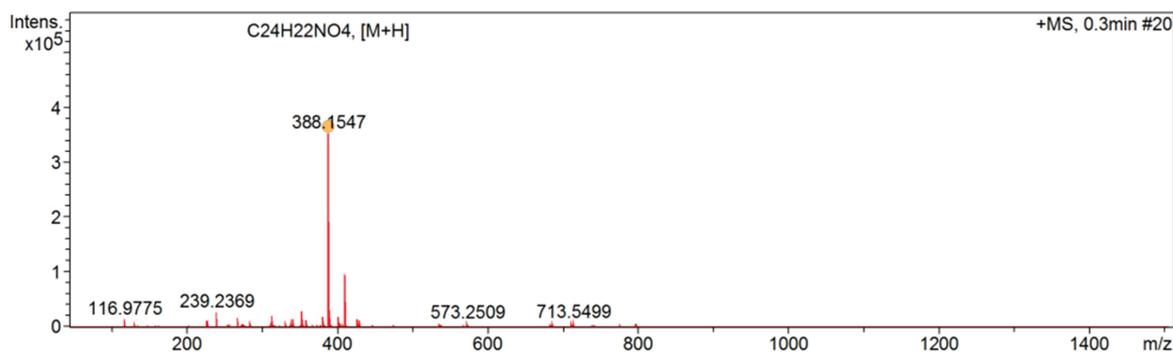
Acquisition Date 8/10/2022 7:09:46 PM

Operator @BDAL

Instrument micrOTOF 213750.10338

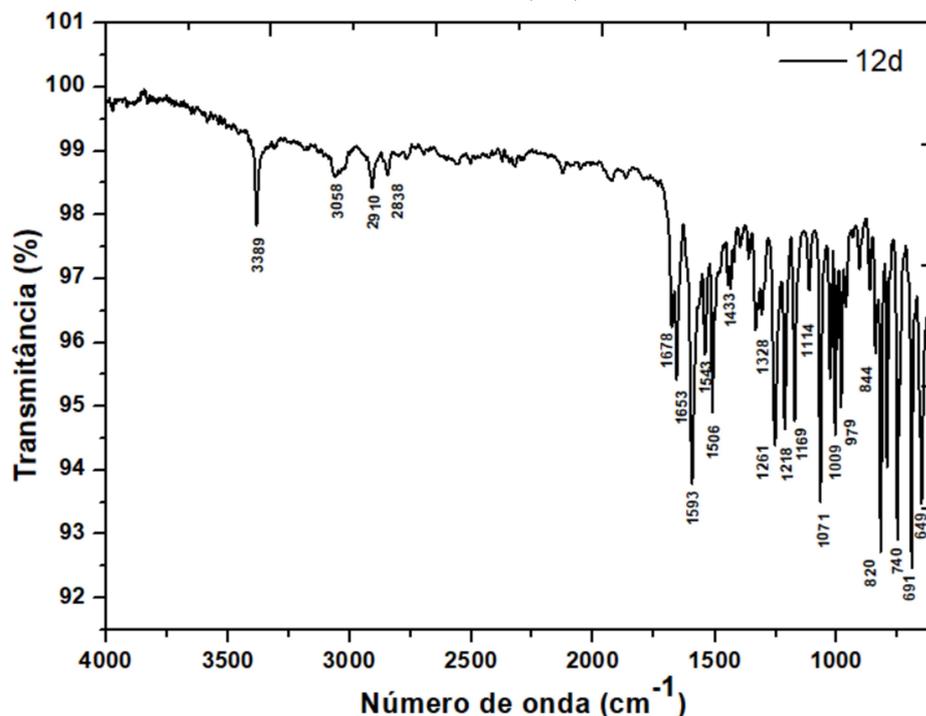
#### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

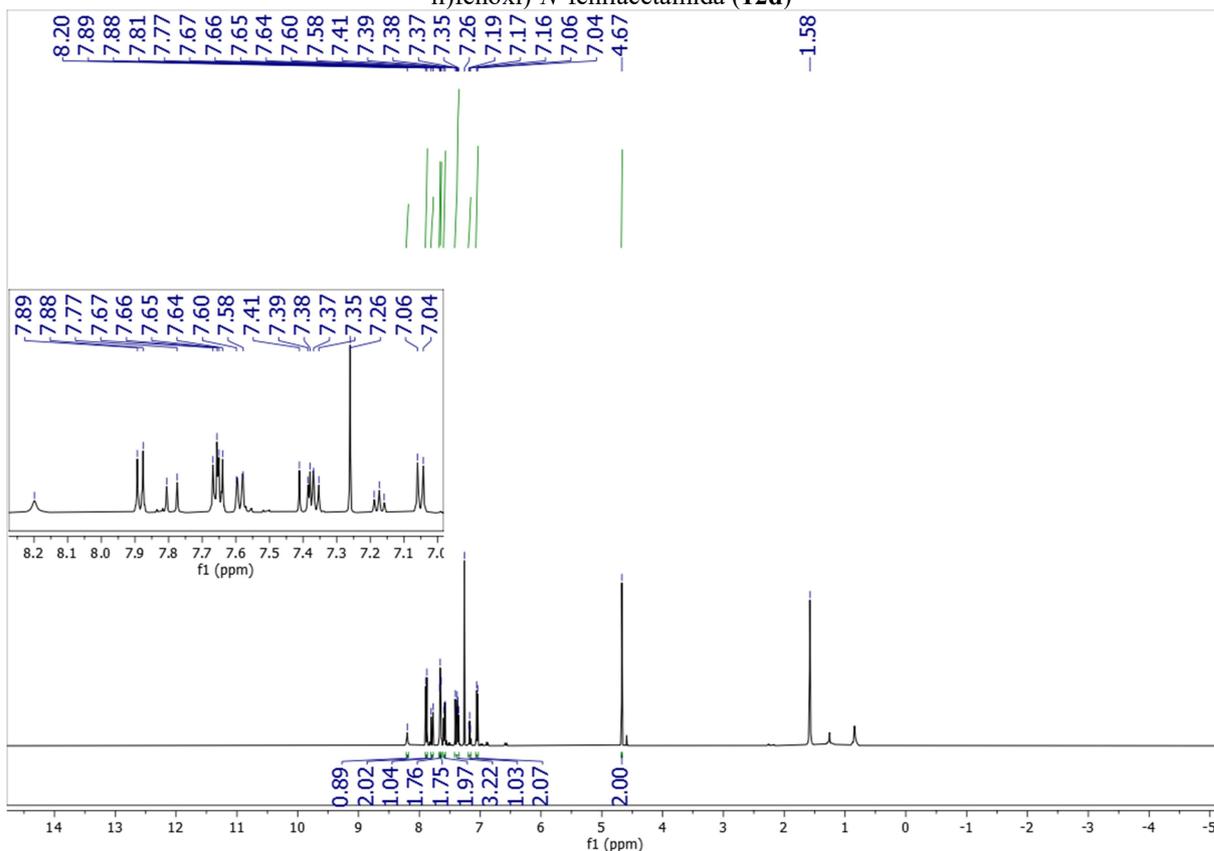


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
388.1547	1	C24H22NO4	388.1543	-1.0	2.7	1	100.00	14.5	even	ok
	2	C25H18N5	388.1557	2.4	10.9	2	65.94	19.5	even	ok

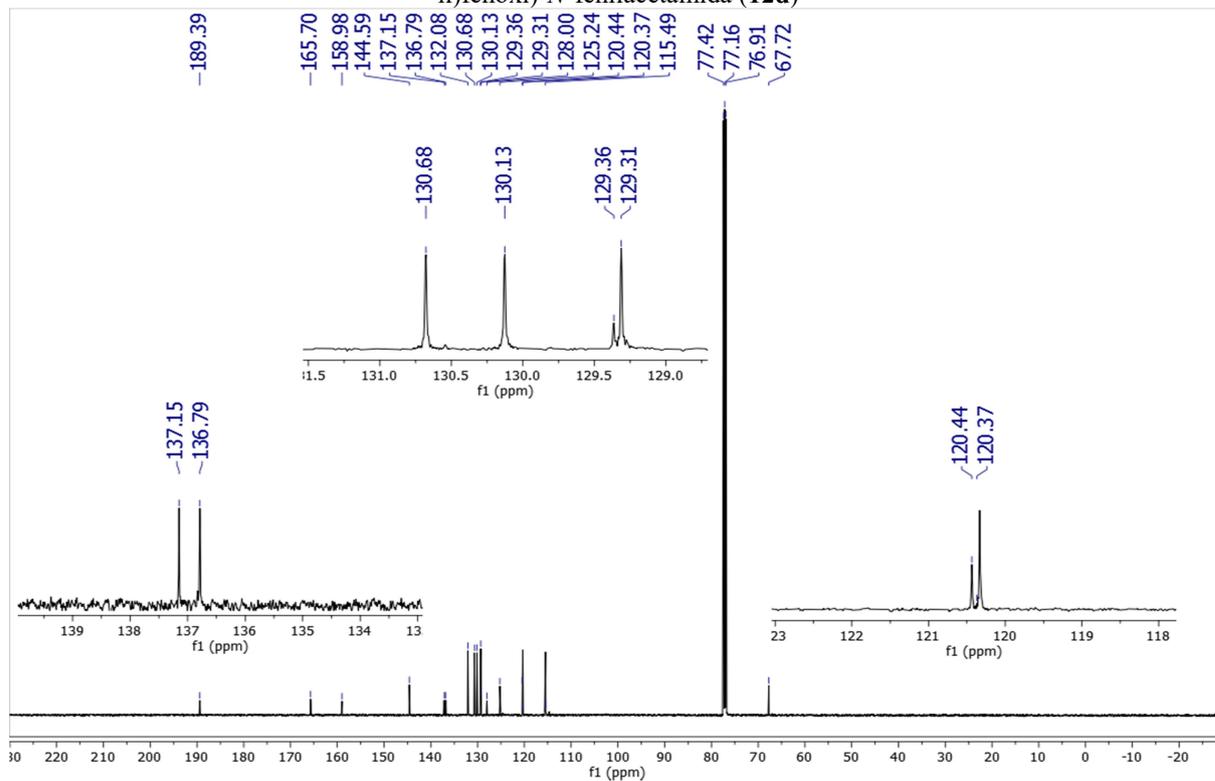
**Espectro 46** - Espectro de IV (ATR) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-fenilacetamida (**12d**)



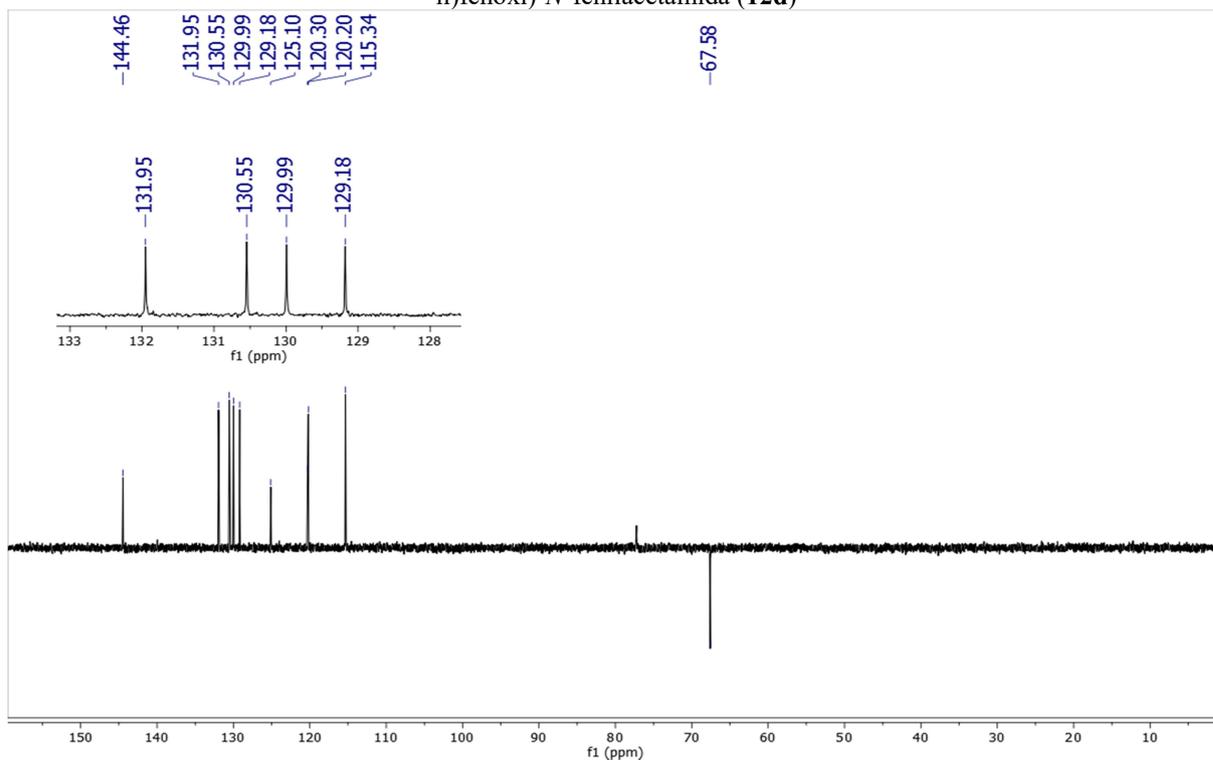
**Espectro 47** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-fenilacetamida (**12d**)



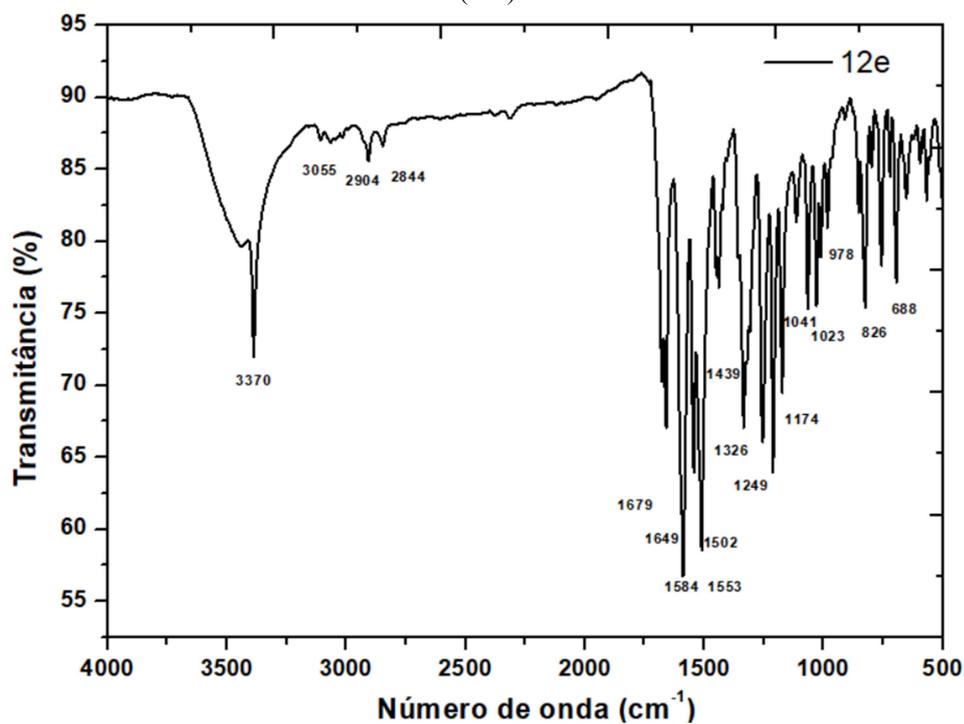
**Espectro 48** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-fenilacetamida (**12d**)



**Espectro 49** - Espectro DEPT135 (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-fenilacetamida (**12d**)

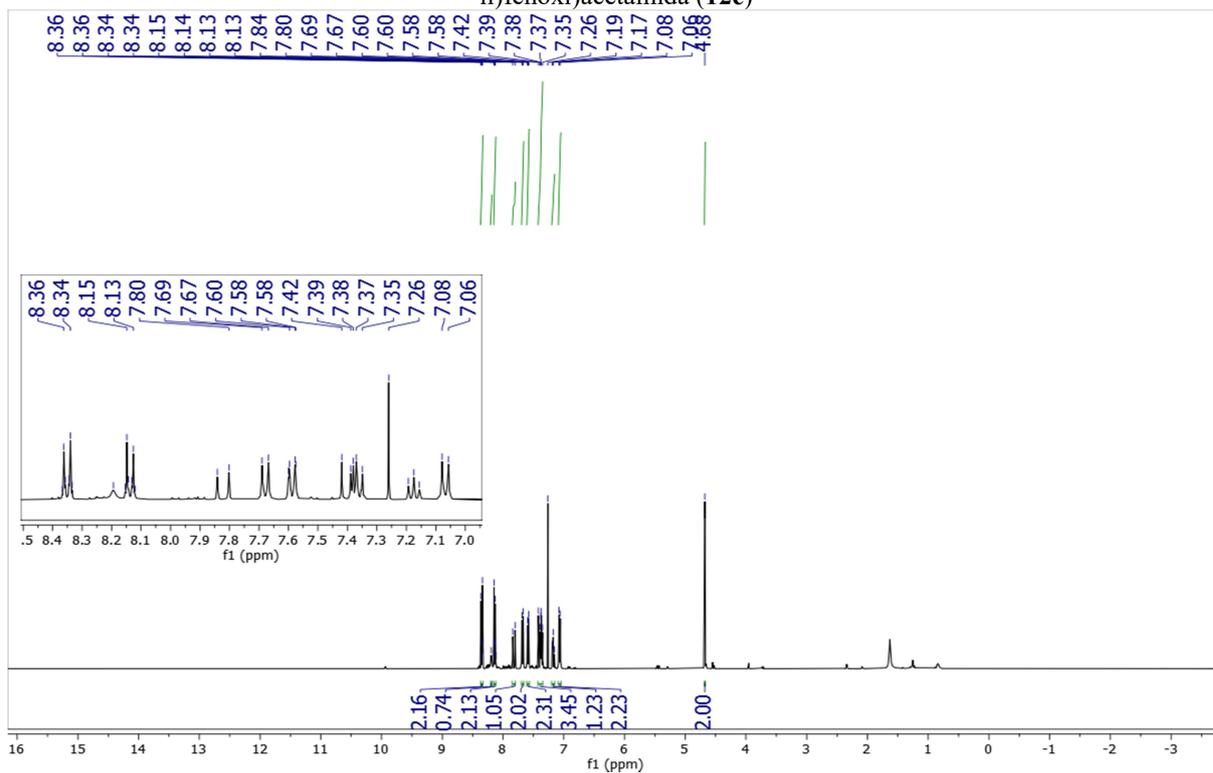


**Espectro 50** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12e**)

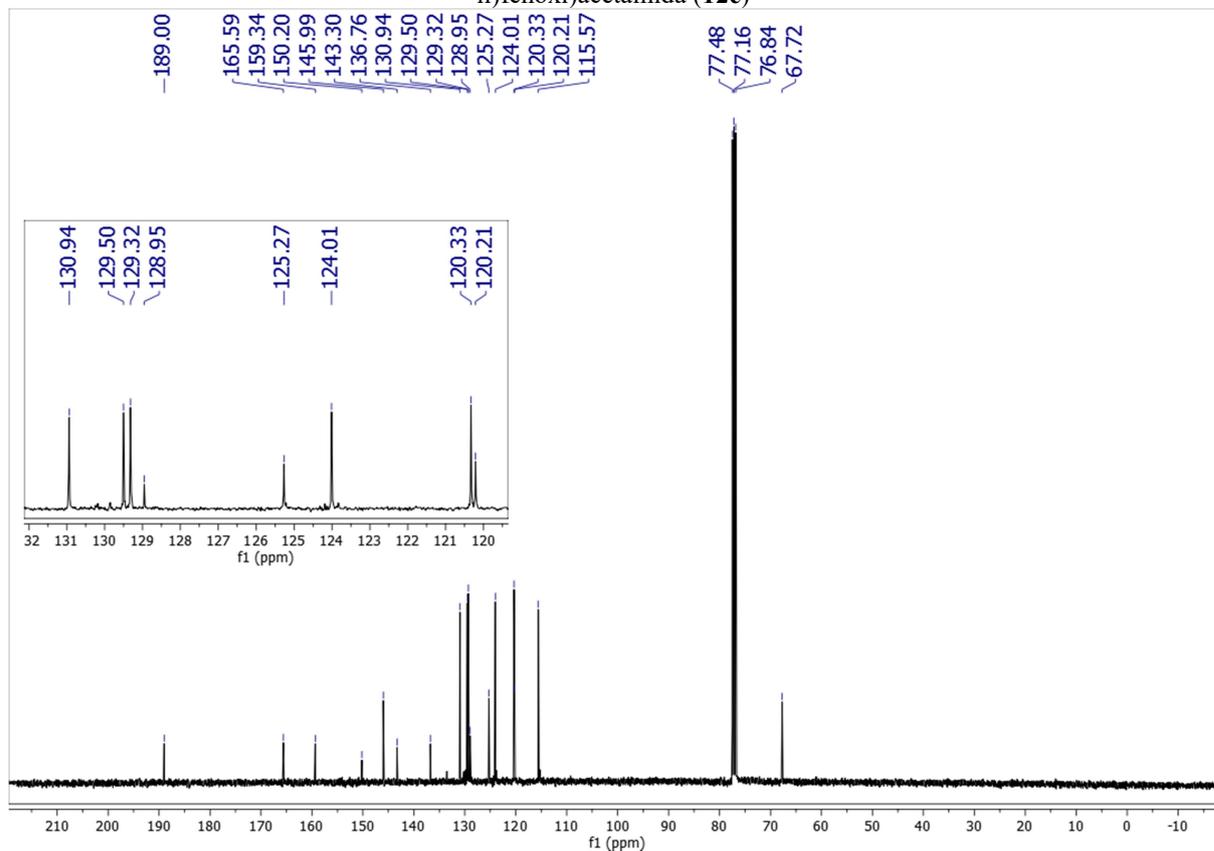


**Espectro 51.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12e**)

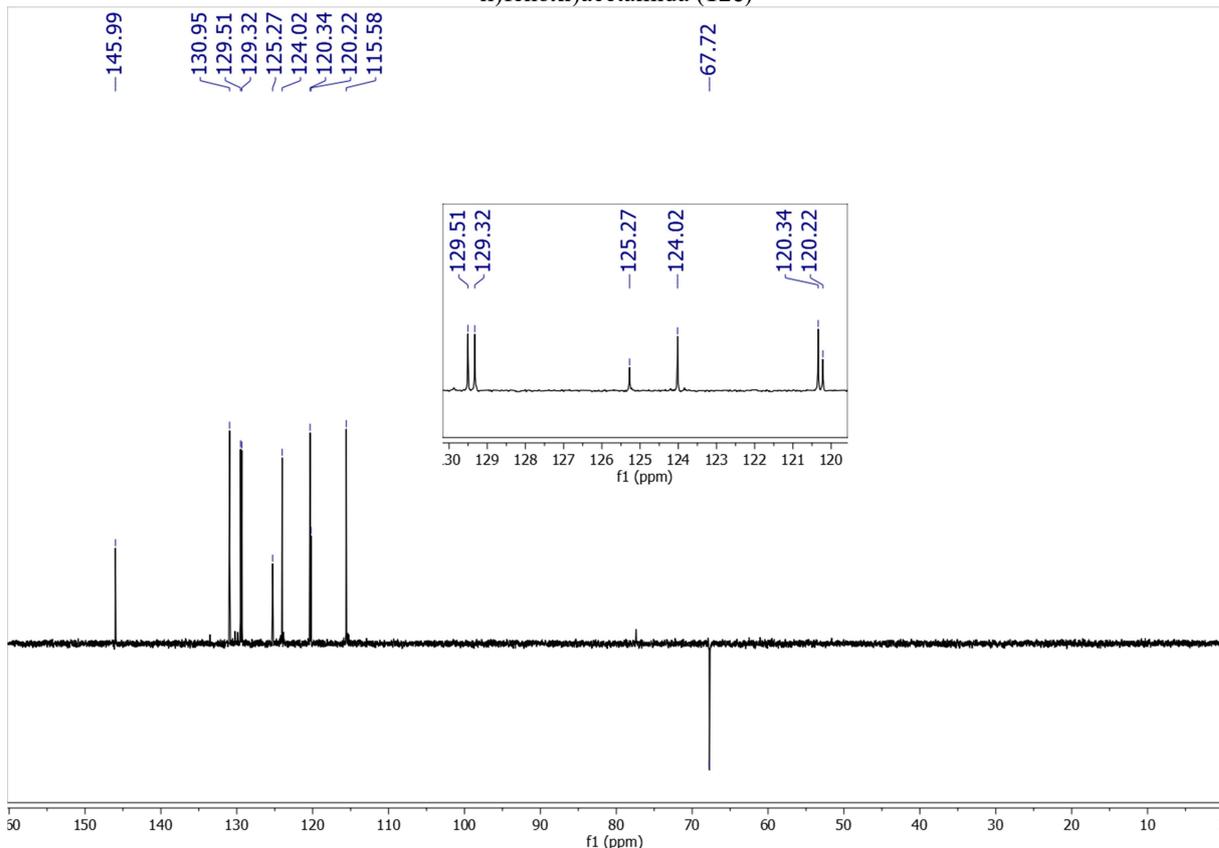
**Espectro 51** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12e**)



**Espectro 52** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12e**)



**Espectro 53** - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12e**)



**Espectro 54** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-*N*-Fenil-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**12e**)

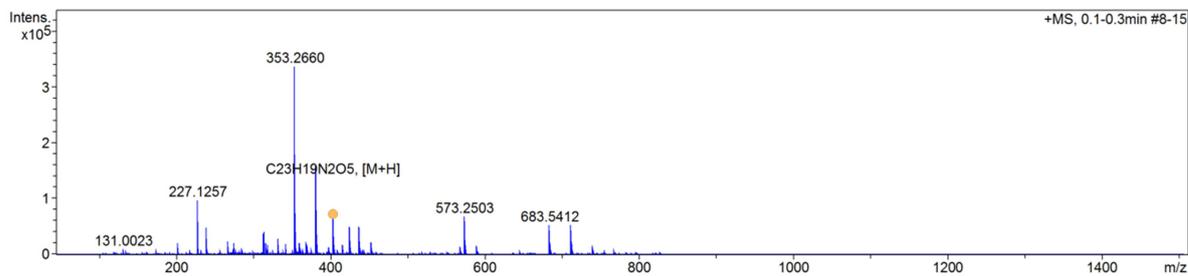
Mass Spectrum SmartFormula Report

Analysis Info

Analysis Name	D:\Data\Thalisson\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA510000_LCID_POS_1-1_01_714.d	Acquisition Date	8/15/2022 4:37:17 PM
Method	ID-LC_50-1500_pos.m	Operator	@BDAL
Sample Name	CAA510000_LCID_POS	Instrument	micrOTOF
Comment	ANALISTA - THALISSON AMORIM		213750.10338

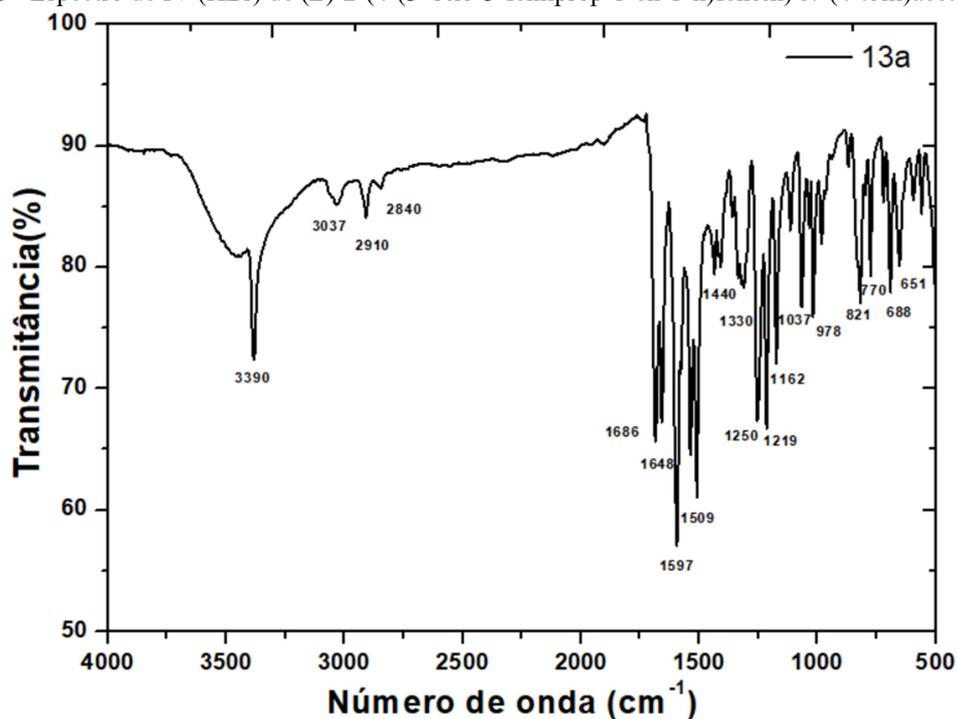
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

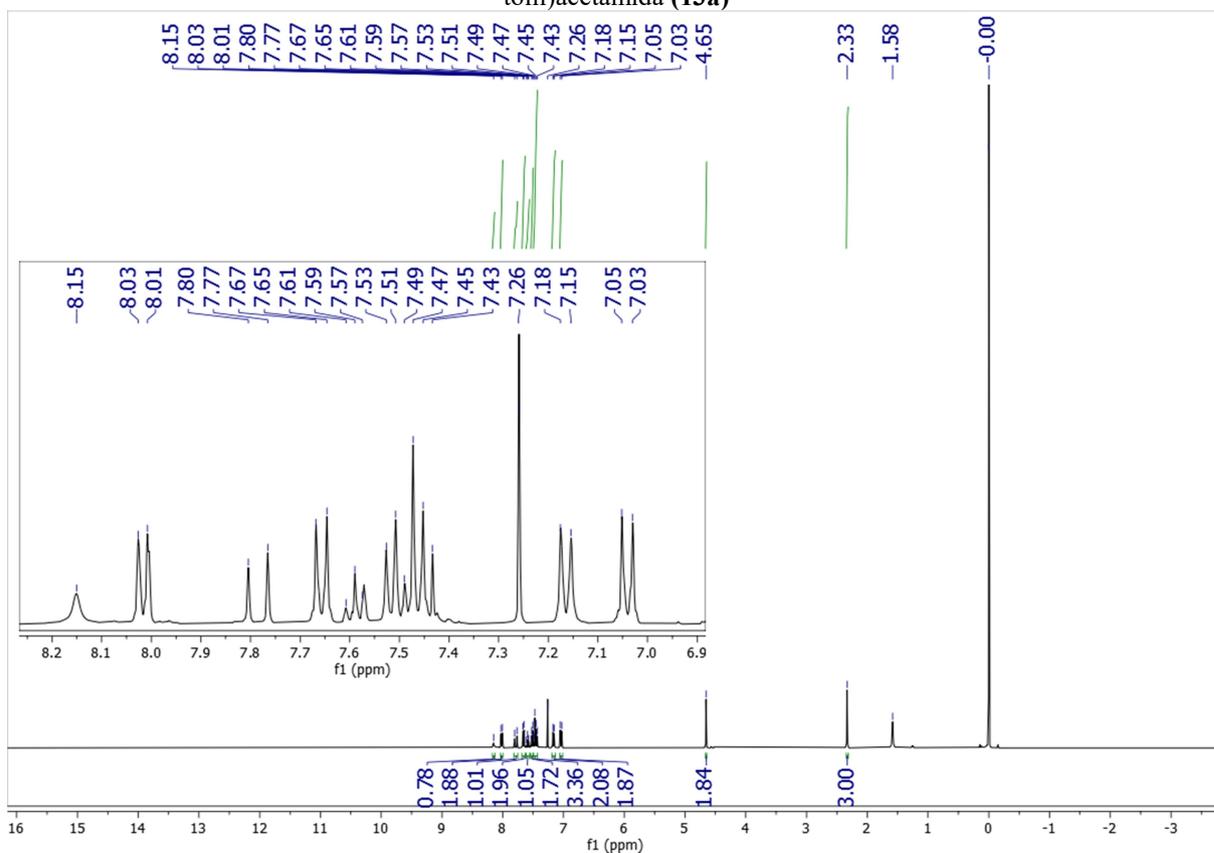


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
403.1280	1	C23H19N2O5	403.1288	2.2	24.8	1	100.00	15.5	even	ok

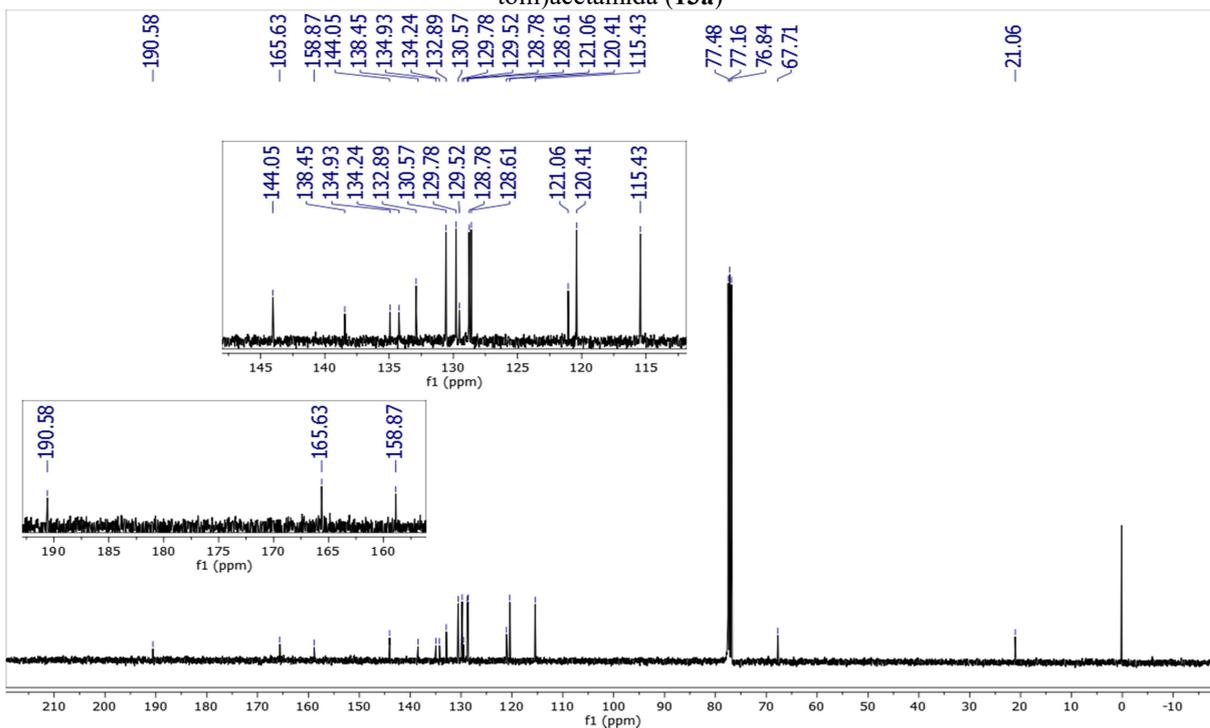
**Espectro 55** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13a**)



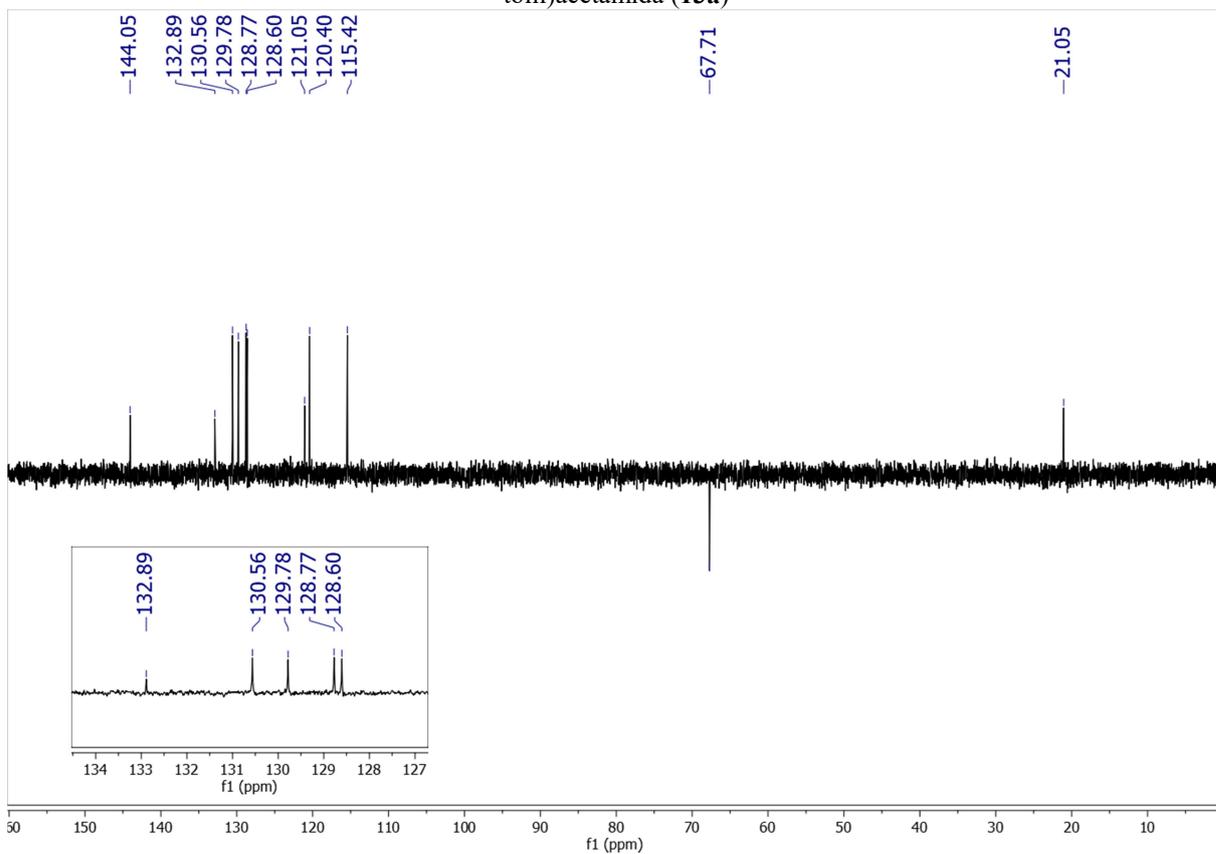
**Espectro 56** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13a**)



**Espectro 57** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13a**)



**Espectro 58** - Espectro DEPT 135 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13a**)



**Espectro 59** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-2-(4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13a**)

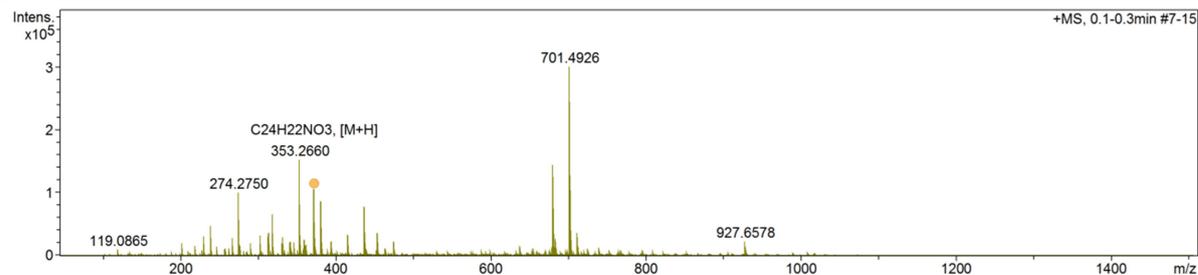
Mass Spectrum SmartFormula Report

**Analysis Info**

Analysis Name	D:\Data\Data_2022\Thalisson\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA140000_LCID_POS_1-5_01_757.d	Acquisition Date	9/1/2022 3:01:35 PM
Method	ID-LC_50-1500_pos.m	Operator	@BDAL
Sample Name	CAA140000_LCID_POS	Instrument	micrOTOF
Comment	ANALISTA - Thalisson Amorim		213750.10338

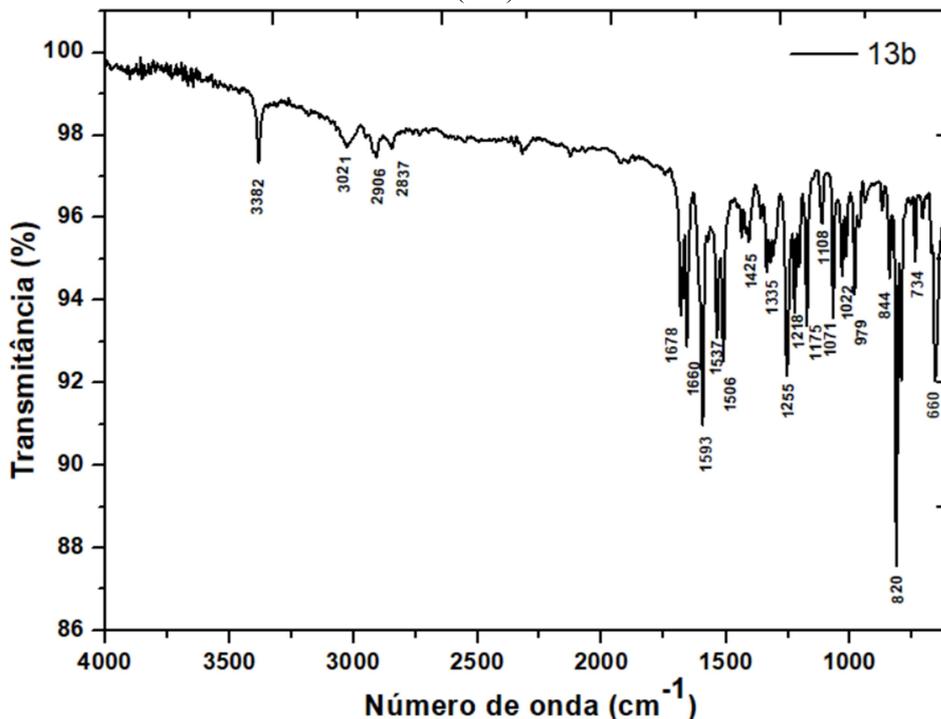
**Acquisition Parameter**

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

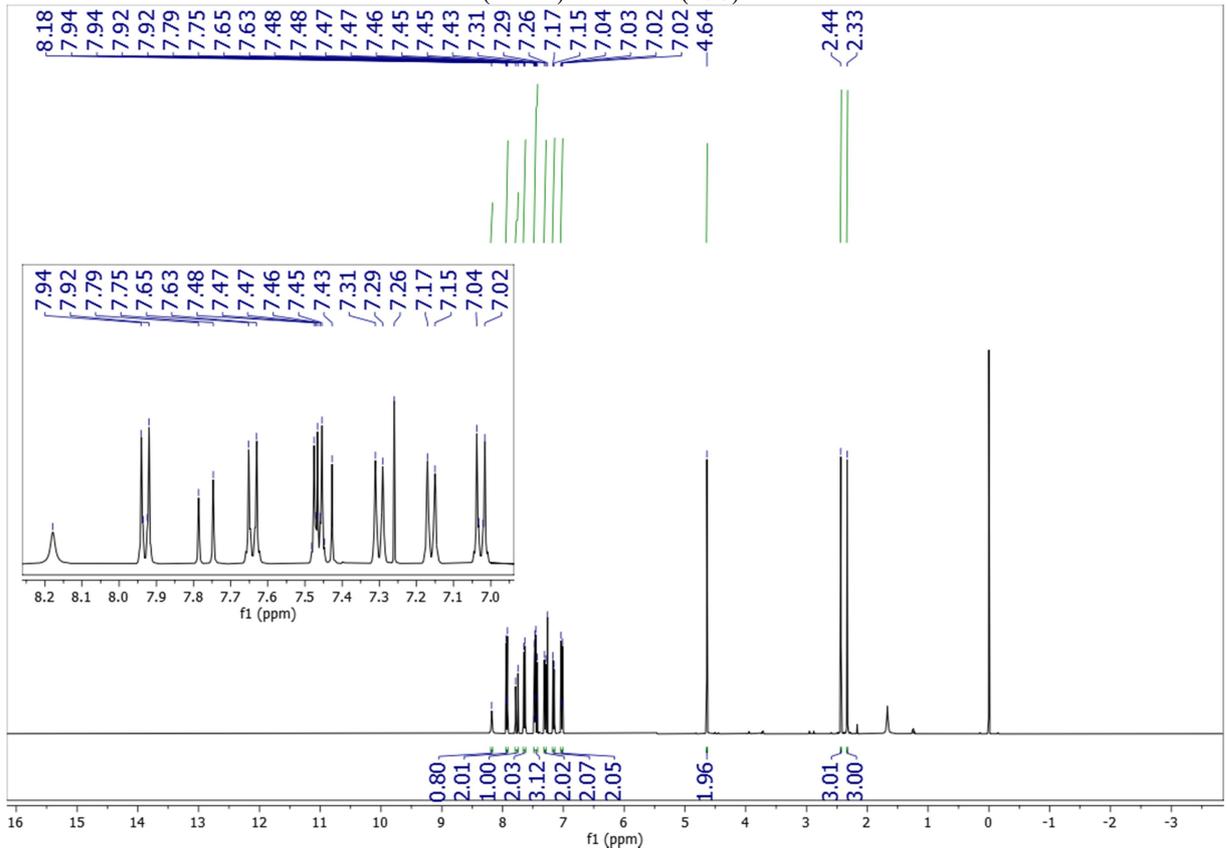


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
372.1588	1	C24H22NO3	372.1594	1.8	2.8	1	100.00	14.5	even	ok

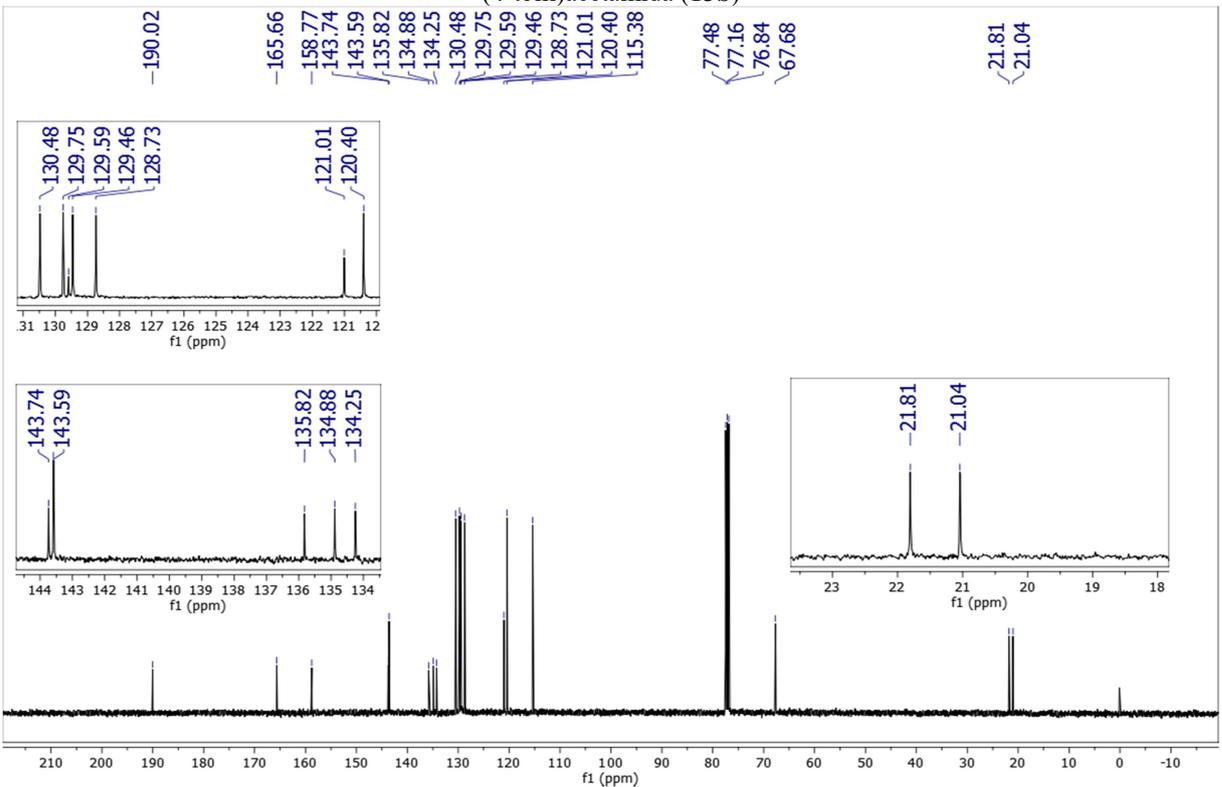
**Espectro 60** - Espectro de IV (ATR) de (*E*)-2-(4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13b**)



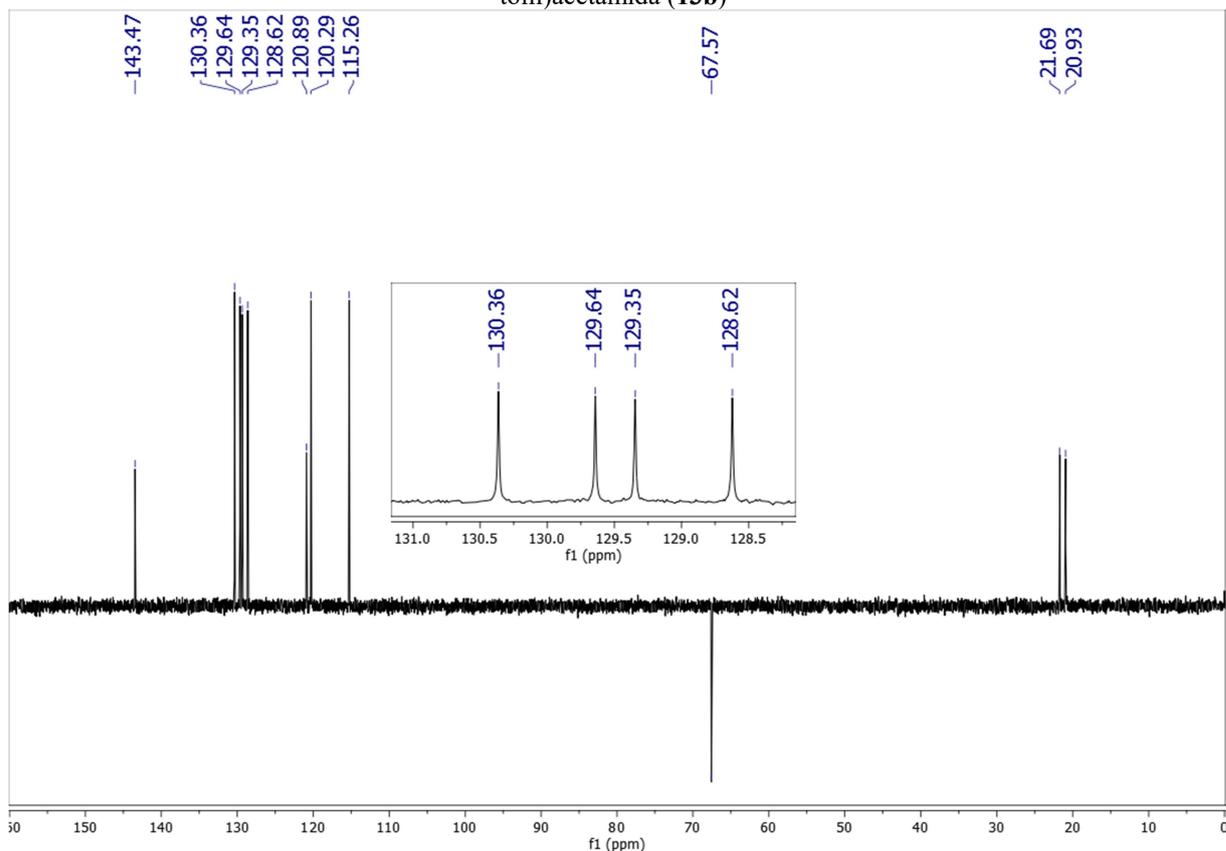
**Espectro 61** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13b**)



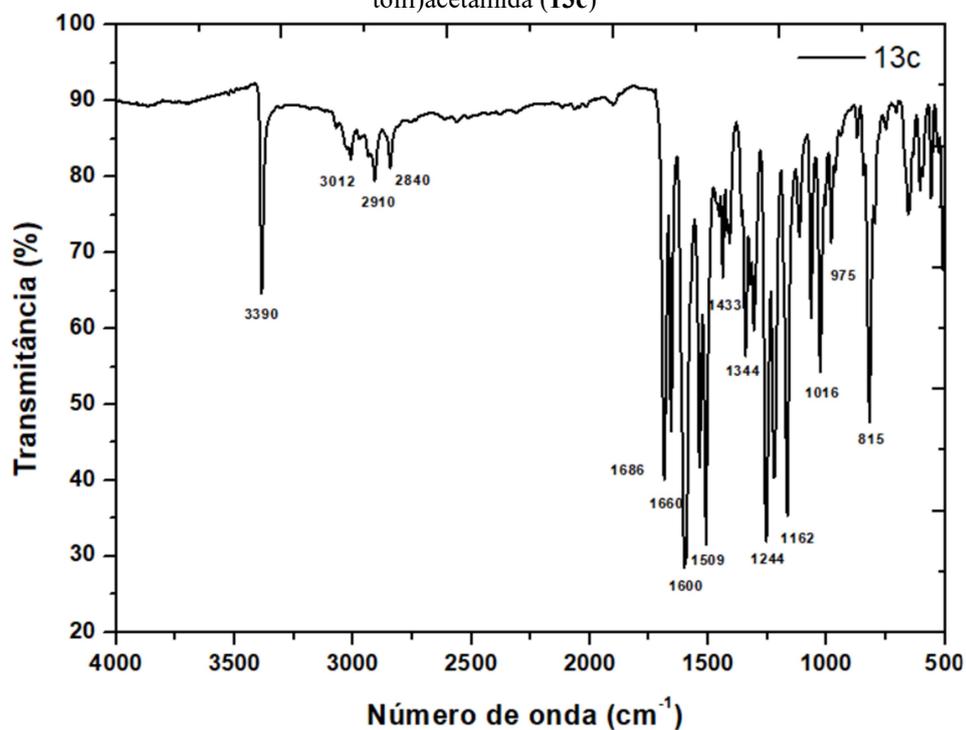
**Espectro 62** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13b**)



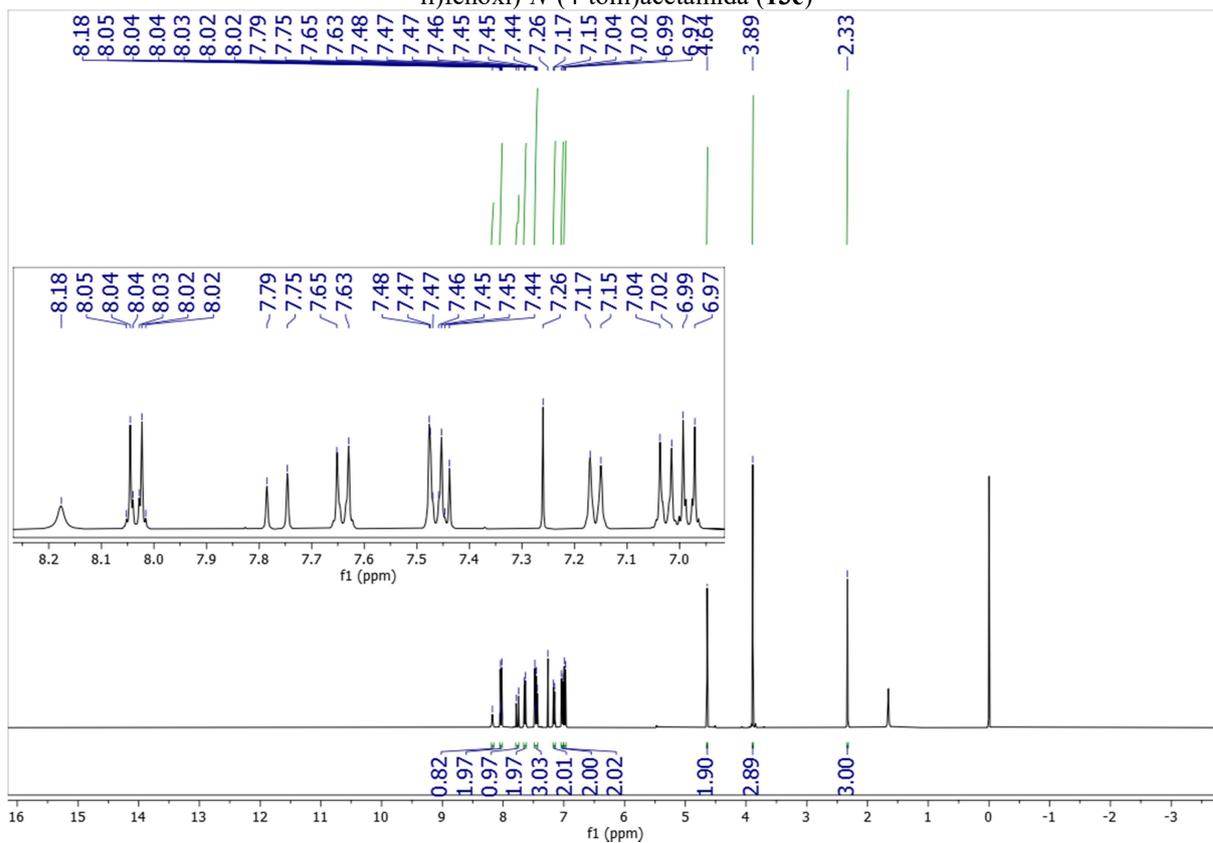
**Espectro 63** - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-2-(4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13b**)



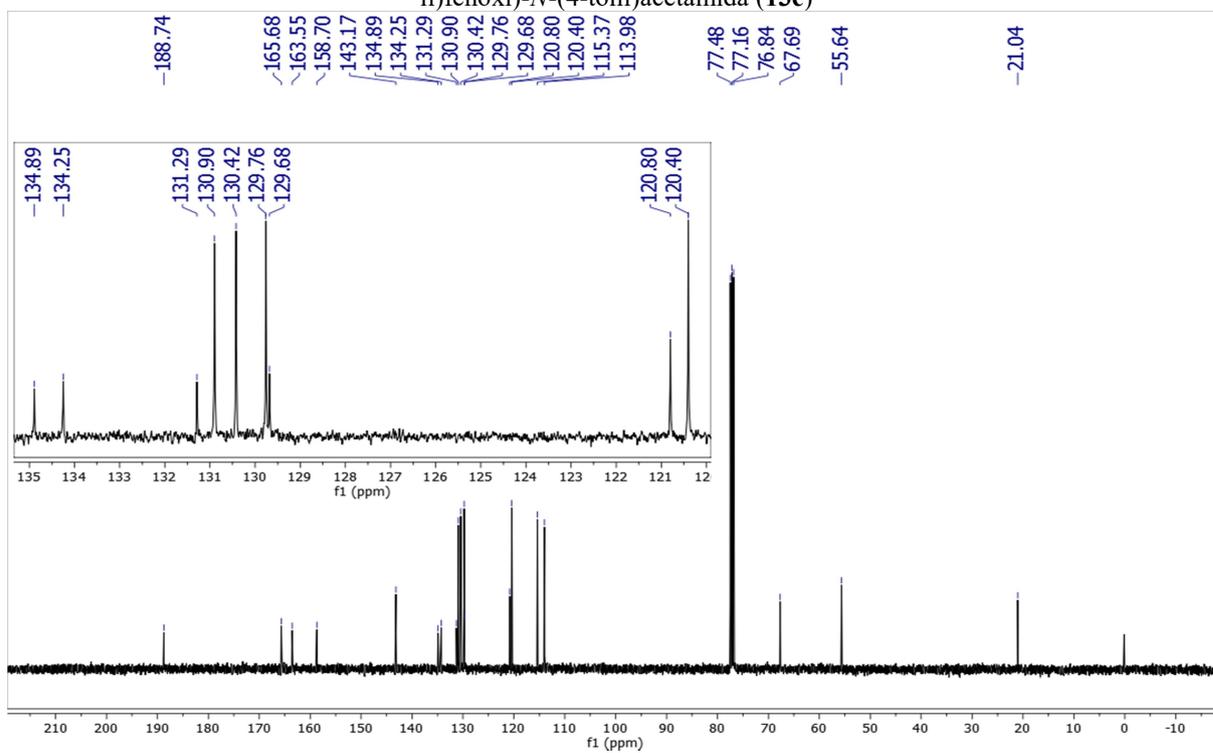
**Espectro 64** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13c**)



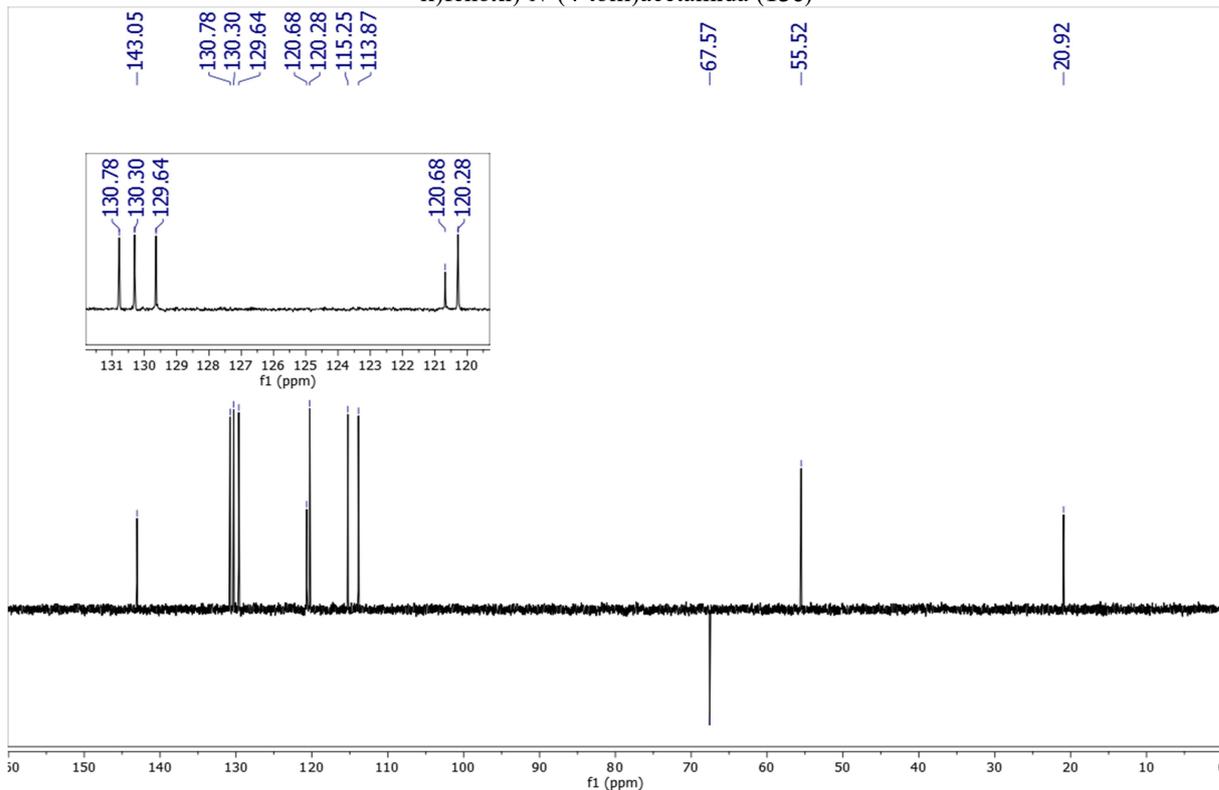
**Espectro 65** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13c**)



**Espectro 66** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13c**)



**Espectro 67** - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13c**)



**Espectro 68** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13c**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

#### Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Thalisson\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA340000\_ABRAAO\_LCID\_POS\_1-4\_01\_659.d  
 Method ID-LC\_50-1500\_pos.m  
 Sample Name CAA340000\_ABRAAO\_LCID\_POS  
 Comment

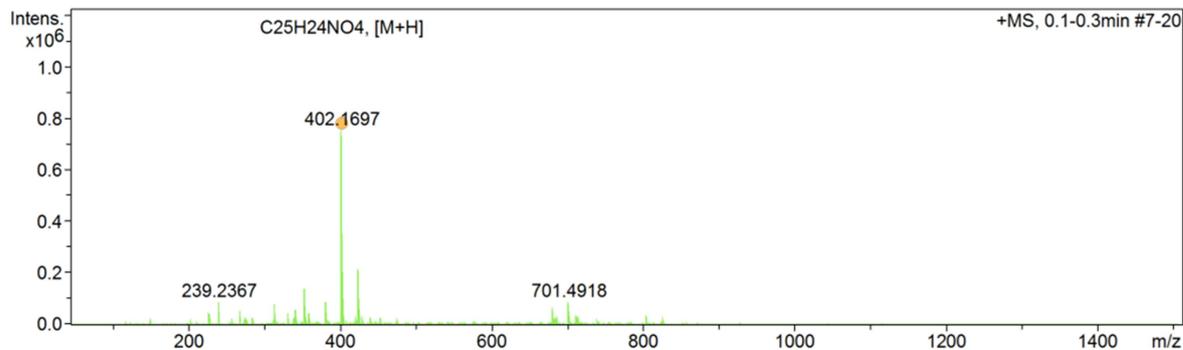
Acquisition Date 8/10/2022 7:17:28 PM

Operator @BDAL

Instrument micrOTOF 213750.10338

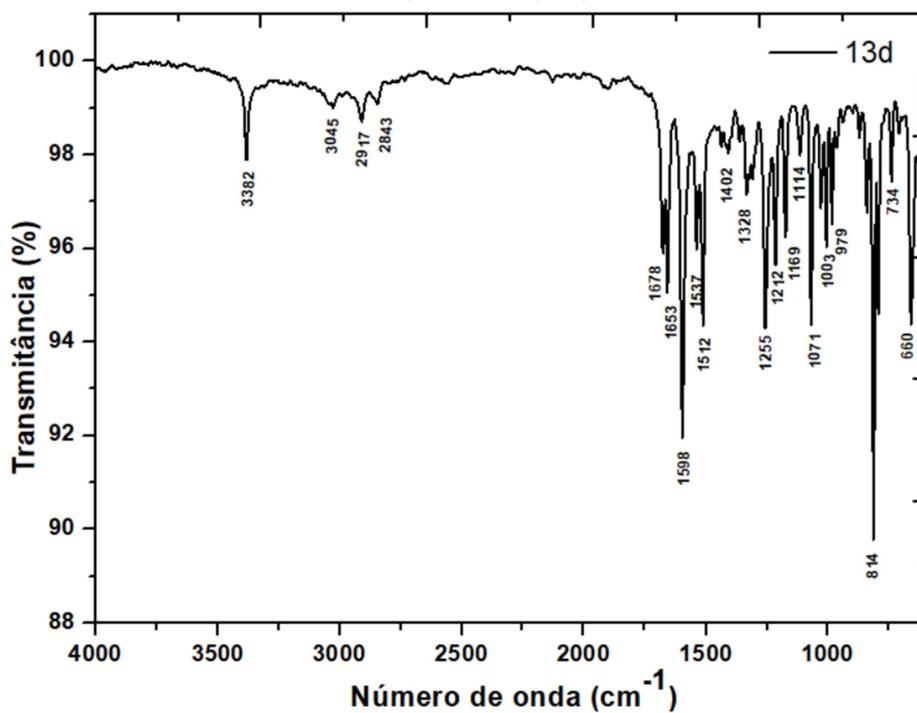
#### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

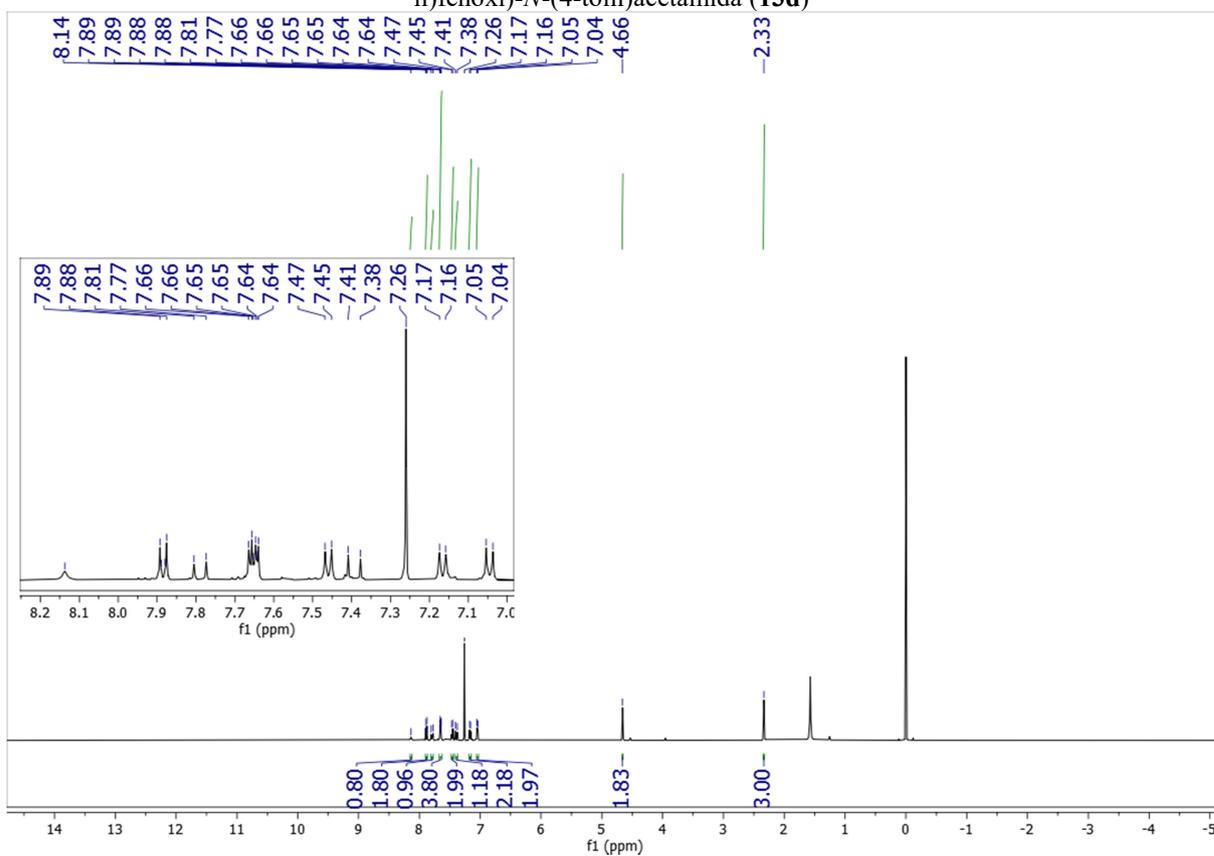


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
402.1697	1	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub>	402.1700	0.7	2.4	1	100.00	14.5	even	ok

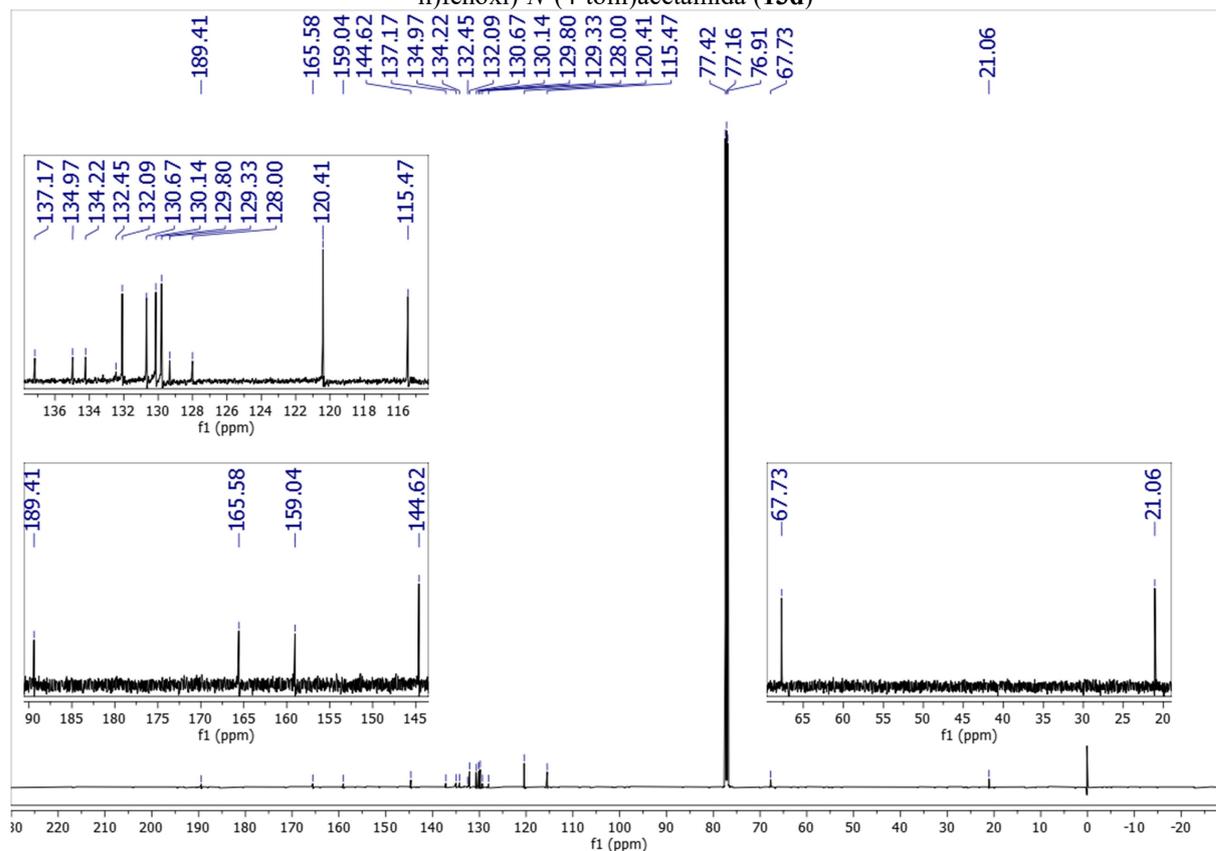
**Espectro 69** - Espectro de IV (ATR) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13d**)



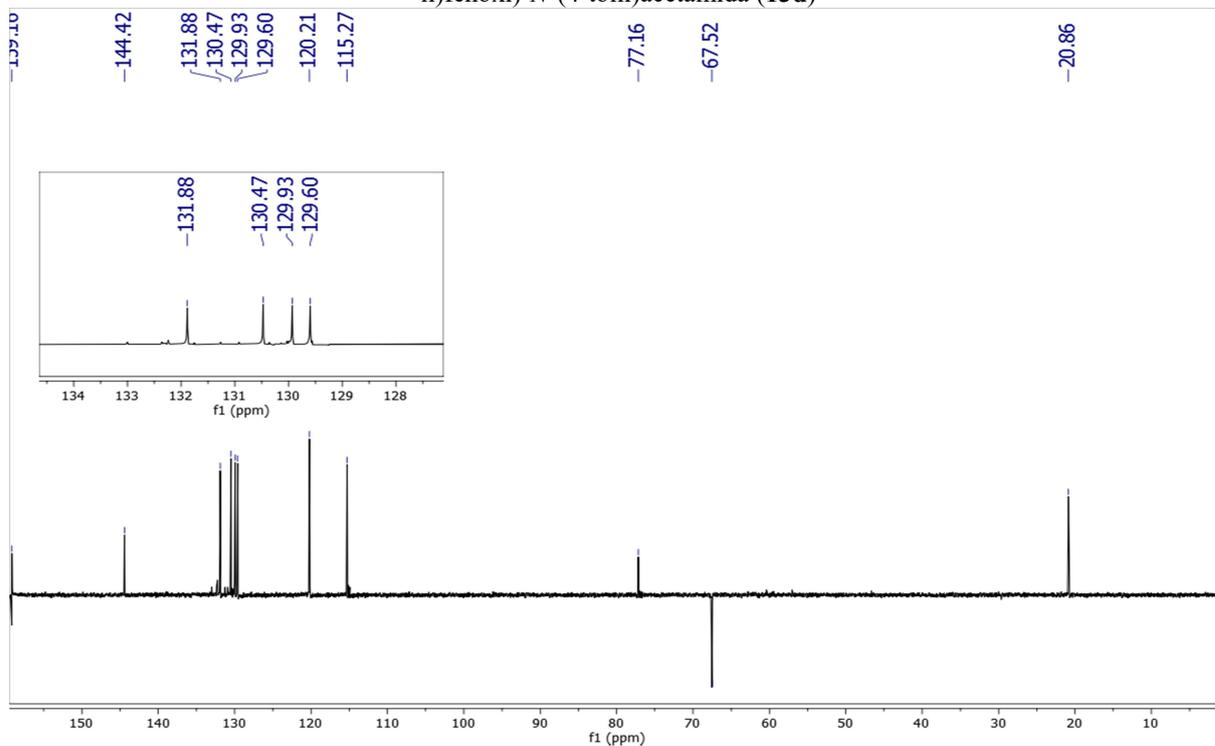
**Espectro 70** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13d**)



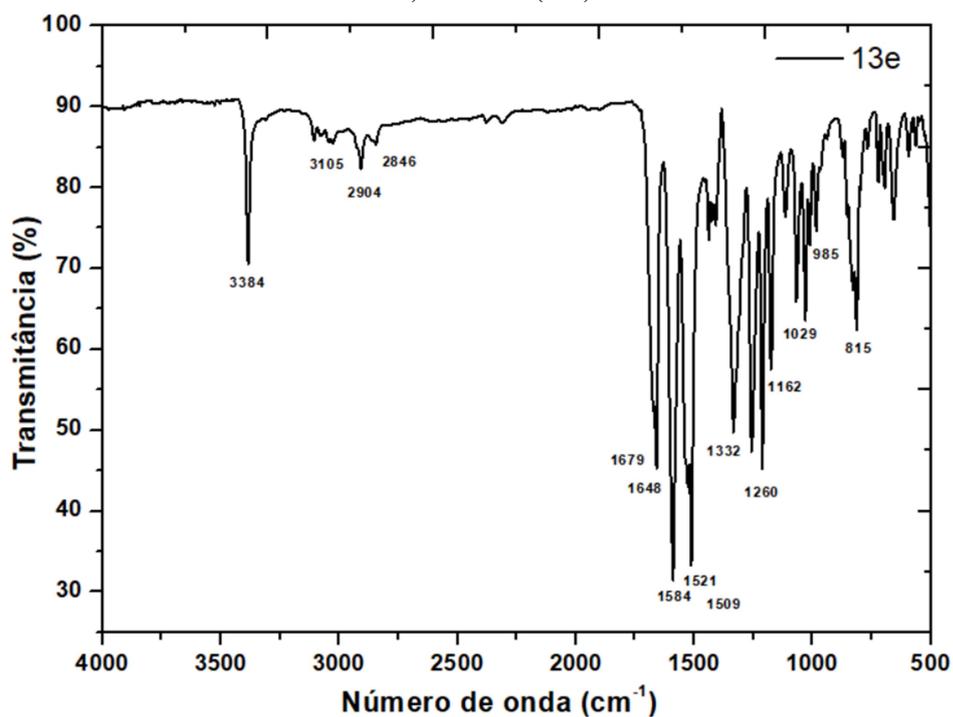
**Espectro 71** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13d**)



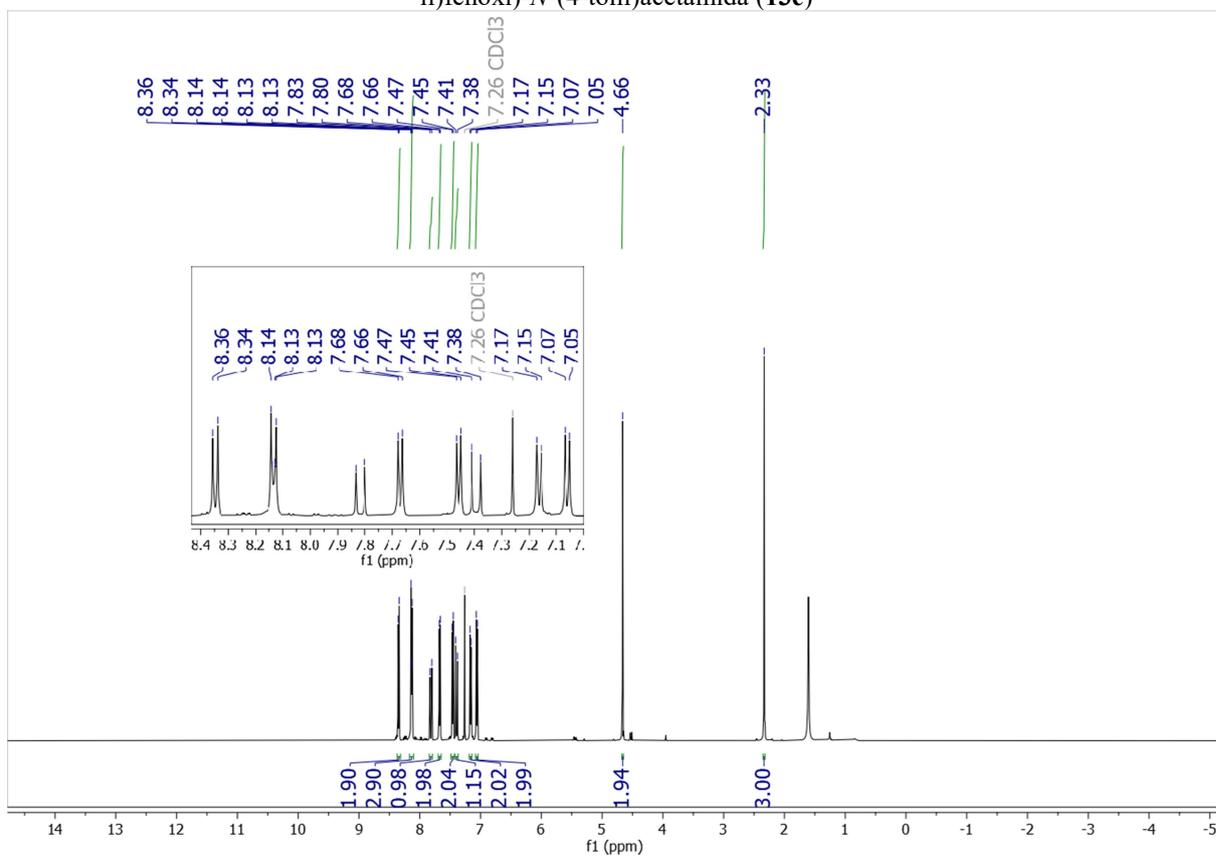
**Espectro 72** - Espectro DEPT135 (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13d**)



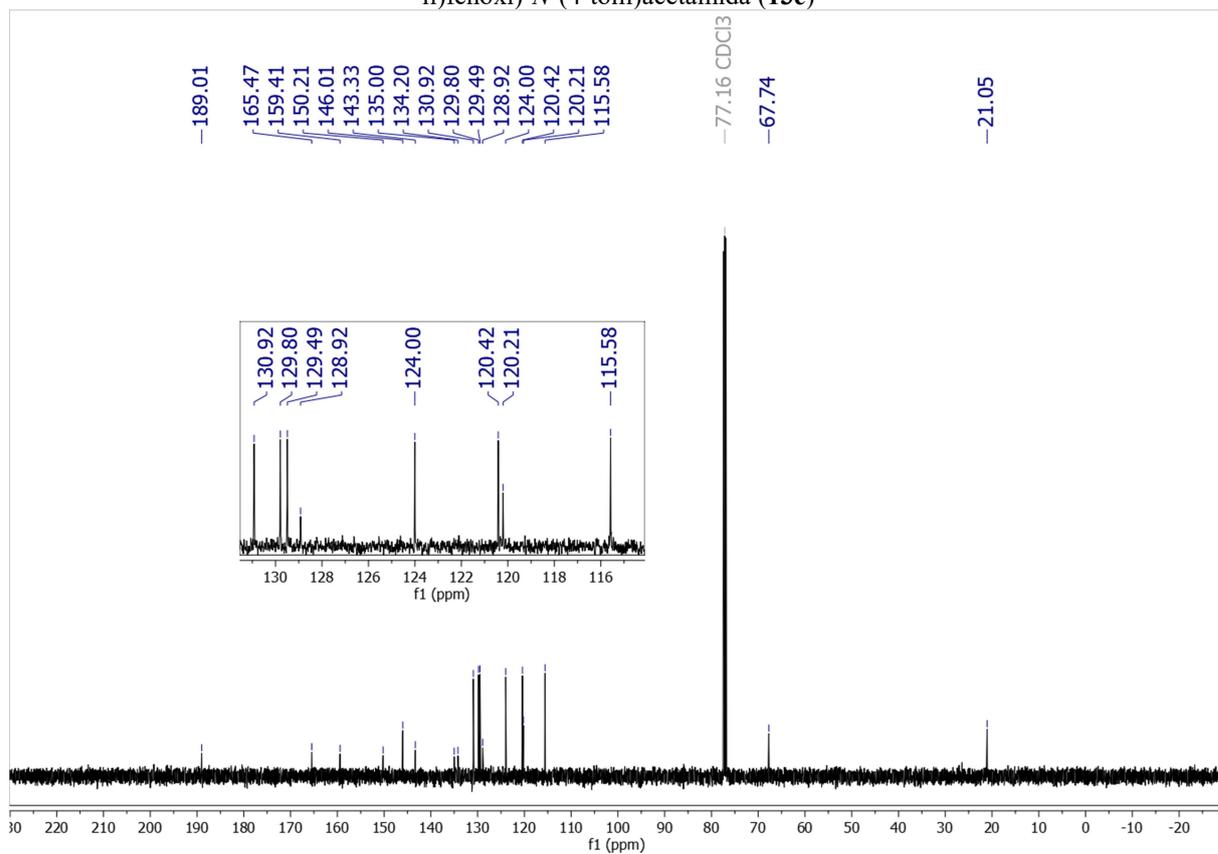
**Espectro 73** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13e**)



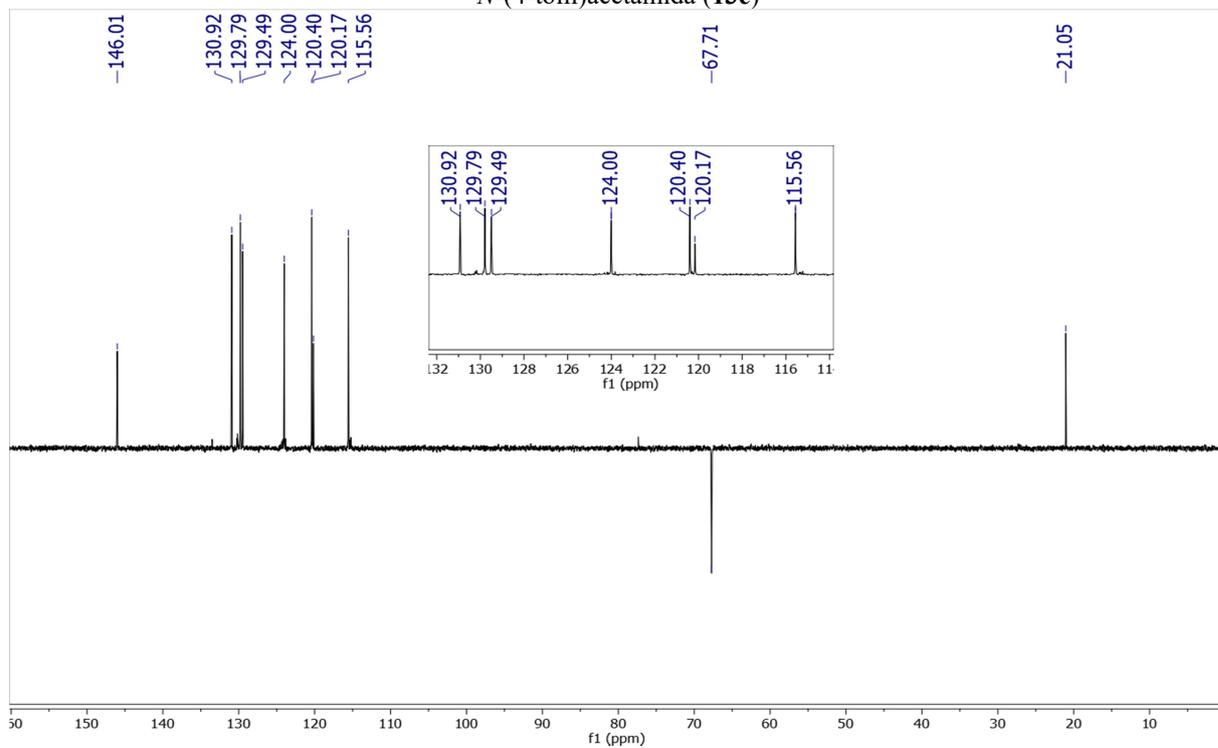
**Espectro 74** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13e**)



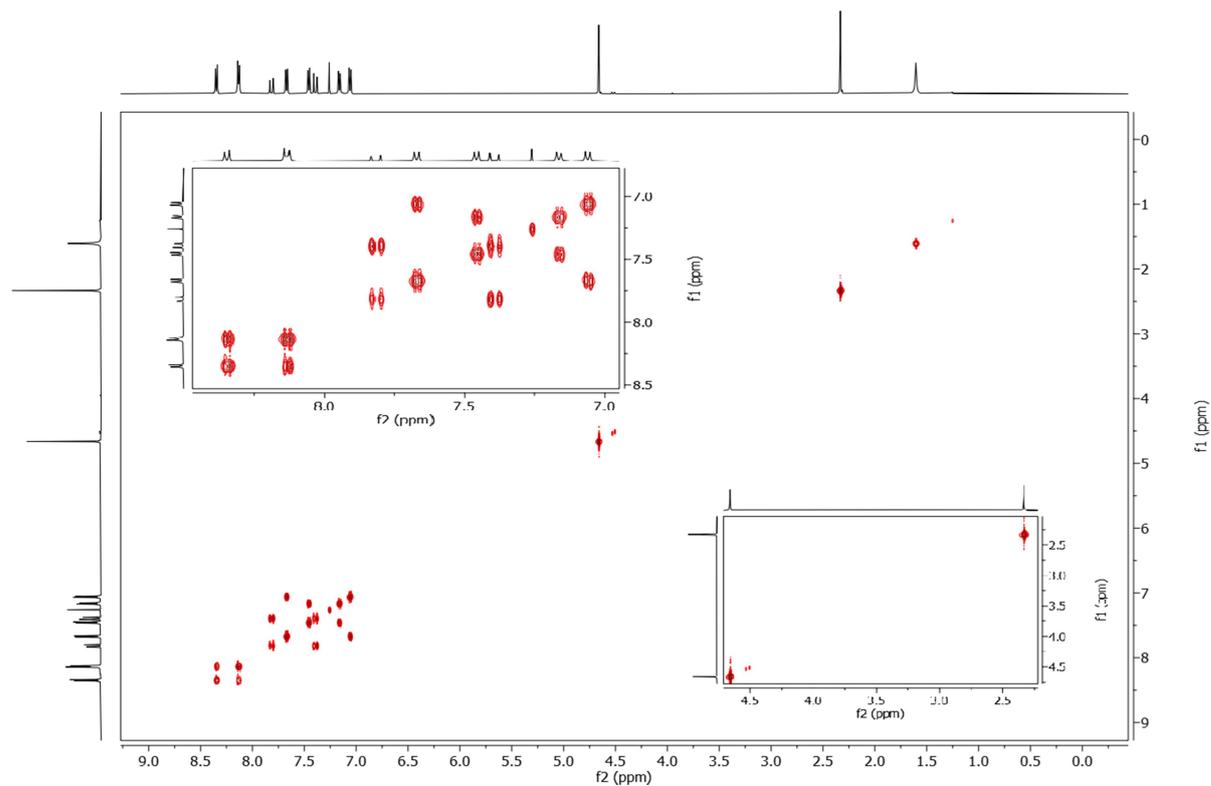
**Espectro 75** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13e**)



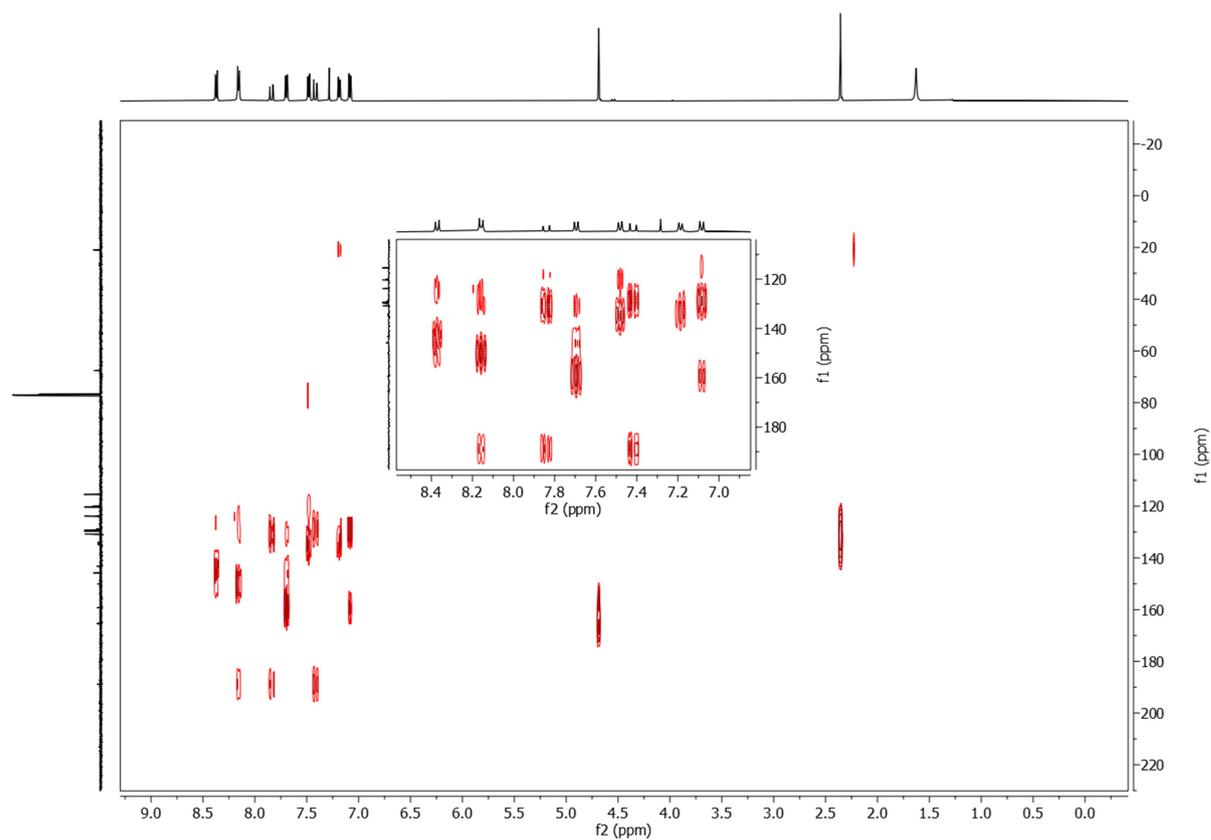
**Espectro 76** - Espectro DEPT135 (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13e**)



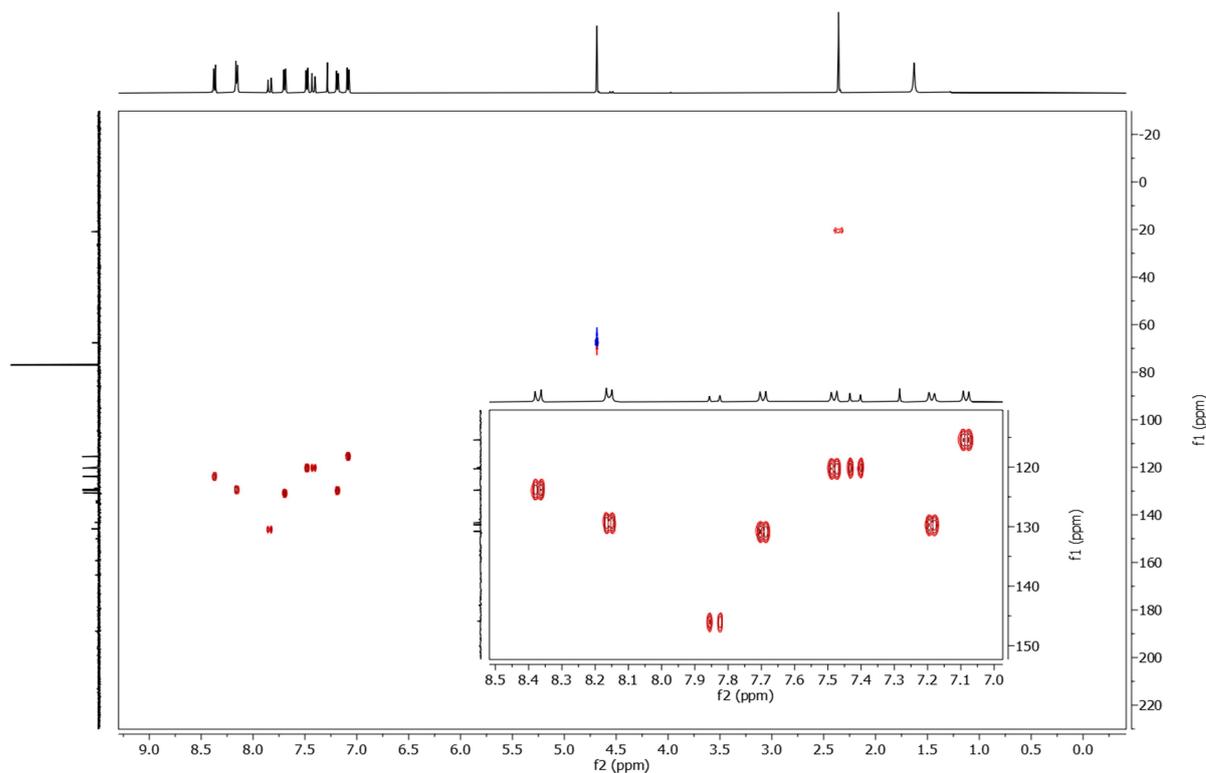
**Espectro 77** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13e**)



**Espectro 78** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13e**)



**Espectro 79** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13e**)

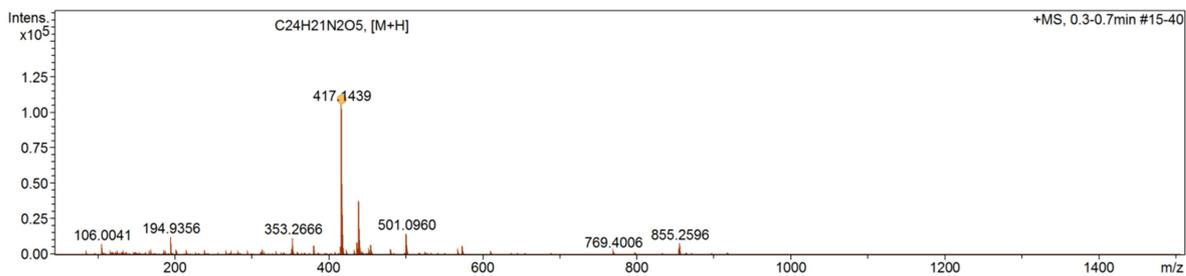


**Espectro 80** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-tolil)acetamida (**13e**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

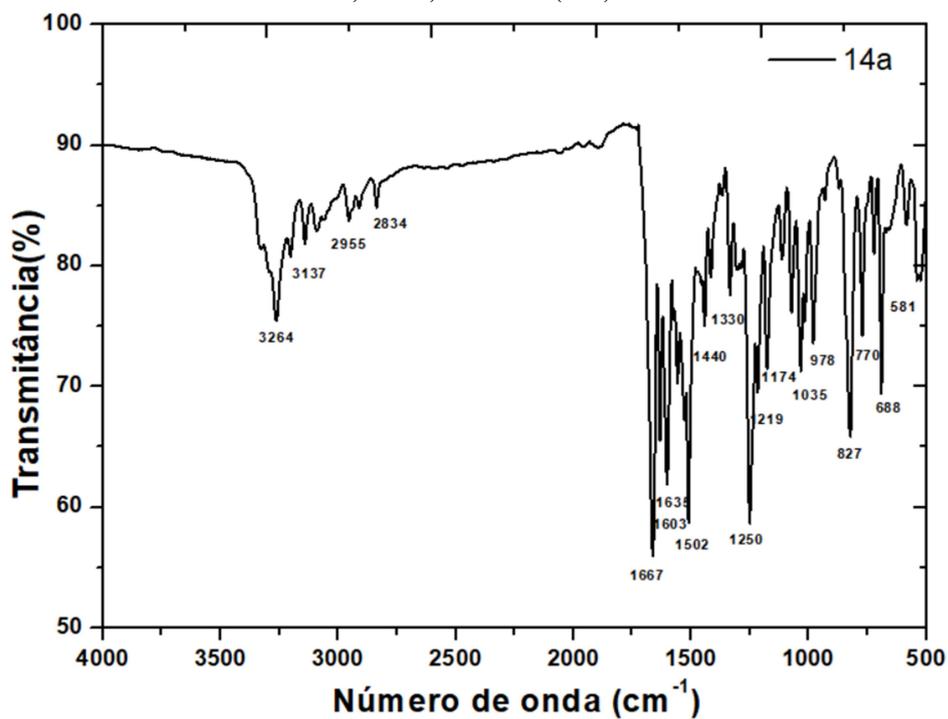
Analysis Info		Acquisition Date	
Analysis Name	D:\Data\Thalisson\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA540000_LCID_POS_1-4_01_717.d	8/15/2022 4:48:44 PM	
Method	ID-LC_50-1500_pos.m	Operator	@BDAL
Sample Name	CAA540000_LCID_POS	Instrument	micrOTOF
Comment	ANALISTA - THALISSON AMORIM		213750.10338

Acquisition Parameter					
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

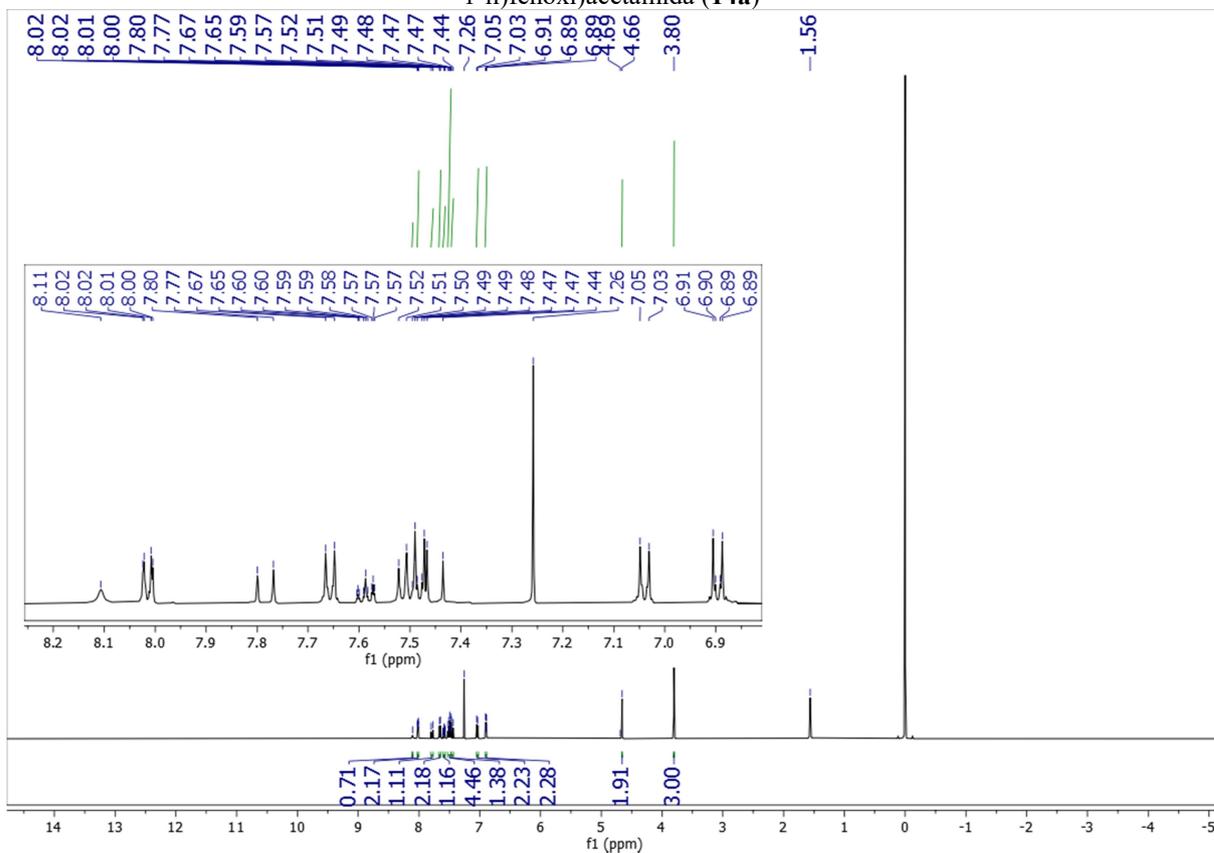


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
417.1439	1	C24H21N2O5	417.1445	1.3	3.5	1	100.00	15.5	even	ok

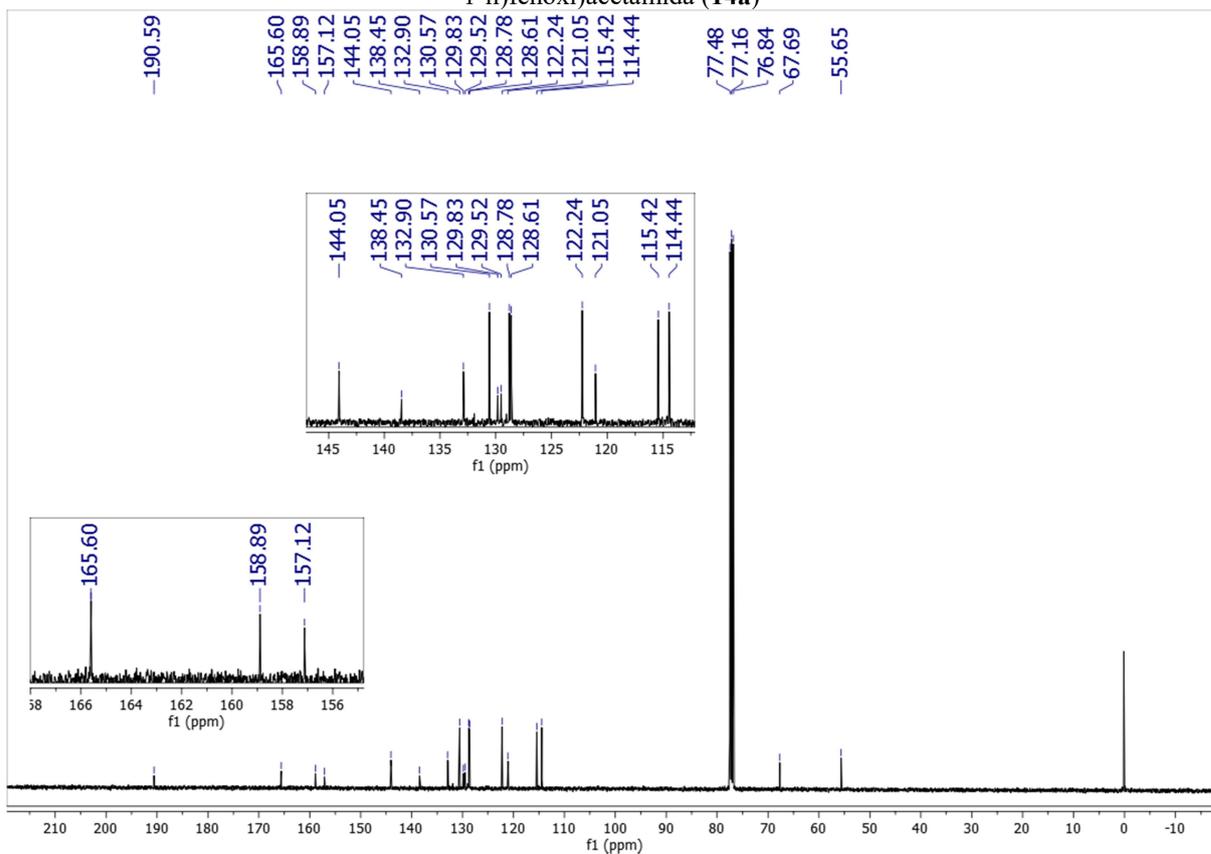
**Espectro 81** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14a**)



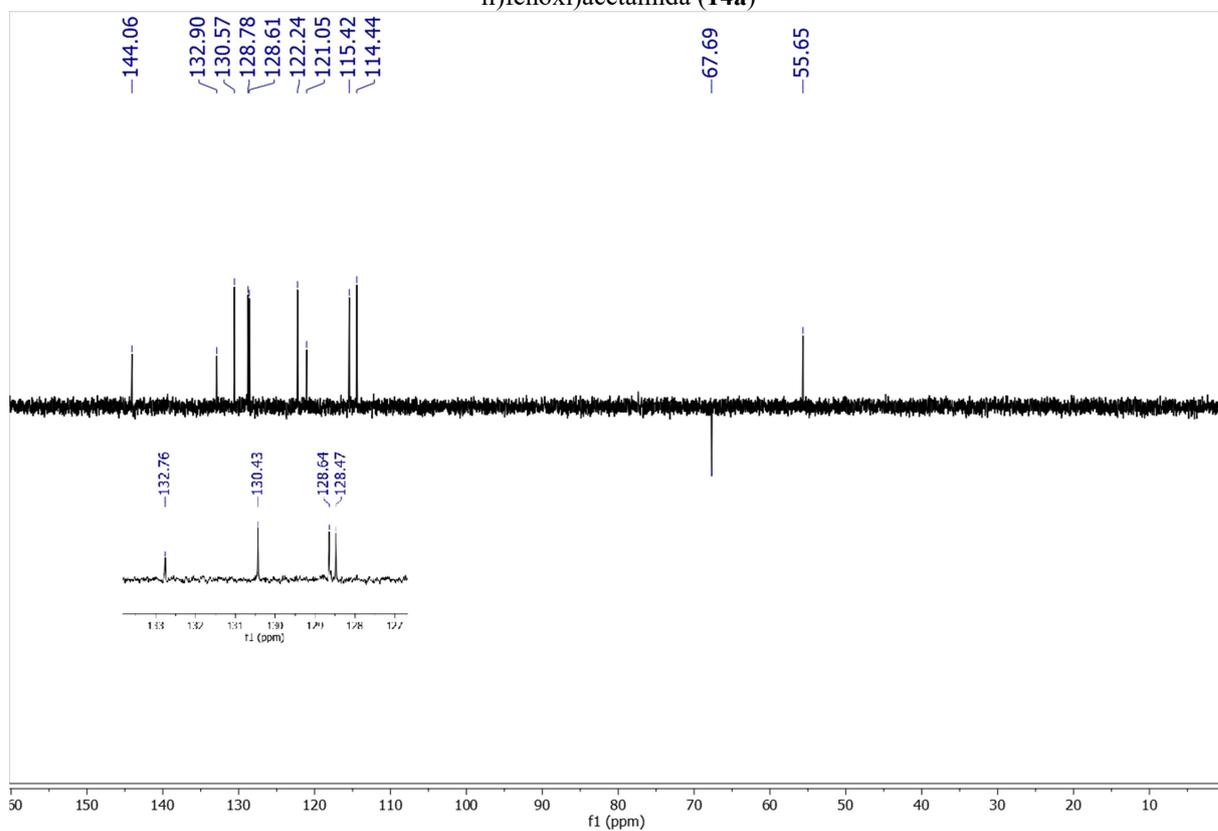
**Espectro 82** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14a**)



**Espectro 83** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14a**)



**Espectro 84** - Espectro DEPT135(126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14a**)



**Espectro 85** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14a**)

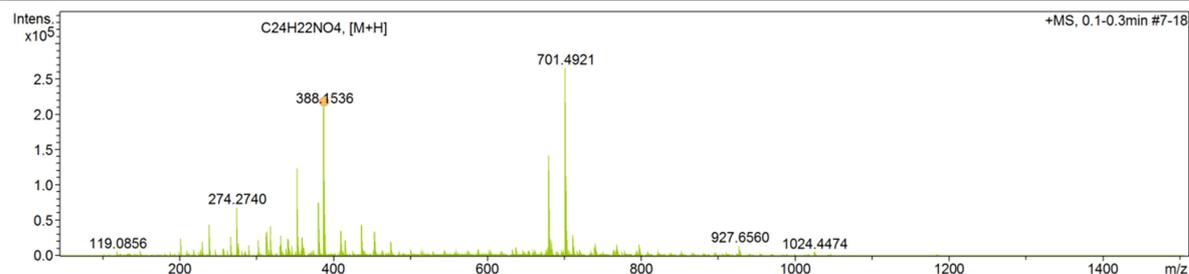
Mass Spectrum SmartFormula Report

**Analysis Info**

Analysis Name	D:\Data\Data_2022\Thalissom\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA130000_LCID_POS_1-4_01_756.d	Acquisition Date	9/1/2022 2:57:48 PM		
Method	ID-LC_50-1500_pos.m	Operator	@BDAL		
Sample Name	CAA130000_LCID_POS	Instrument	micrOTOF	213750.10338	
Comment	ANALISTA - Thalissom Amorim				

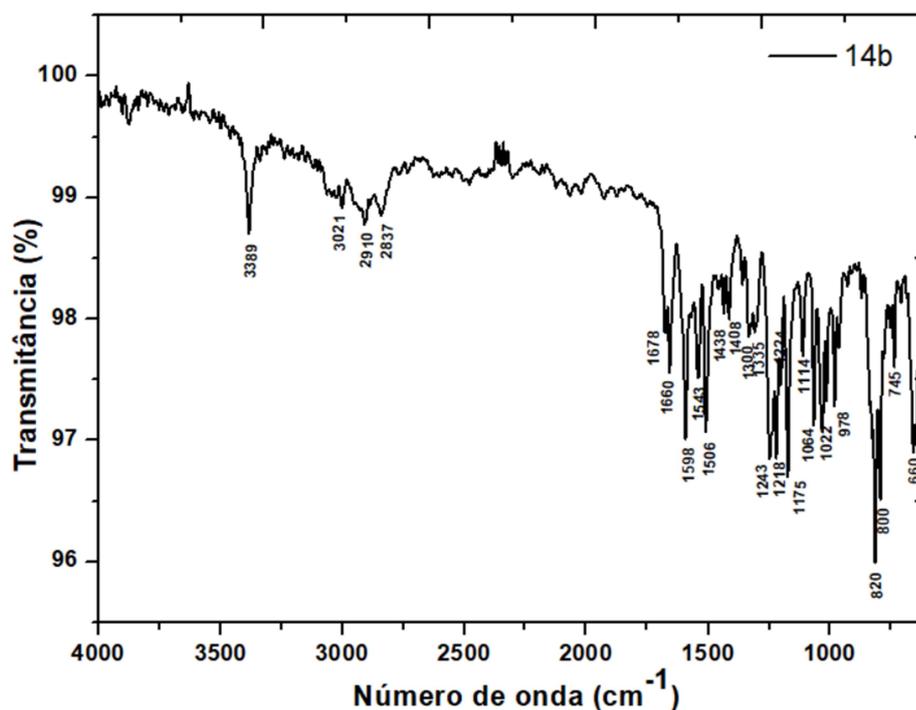
**Acquisition Parameter**

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active	Set Dry Heater		Set Dry Gas	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Divert Valve	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V		Waste

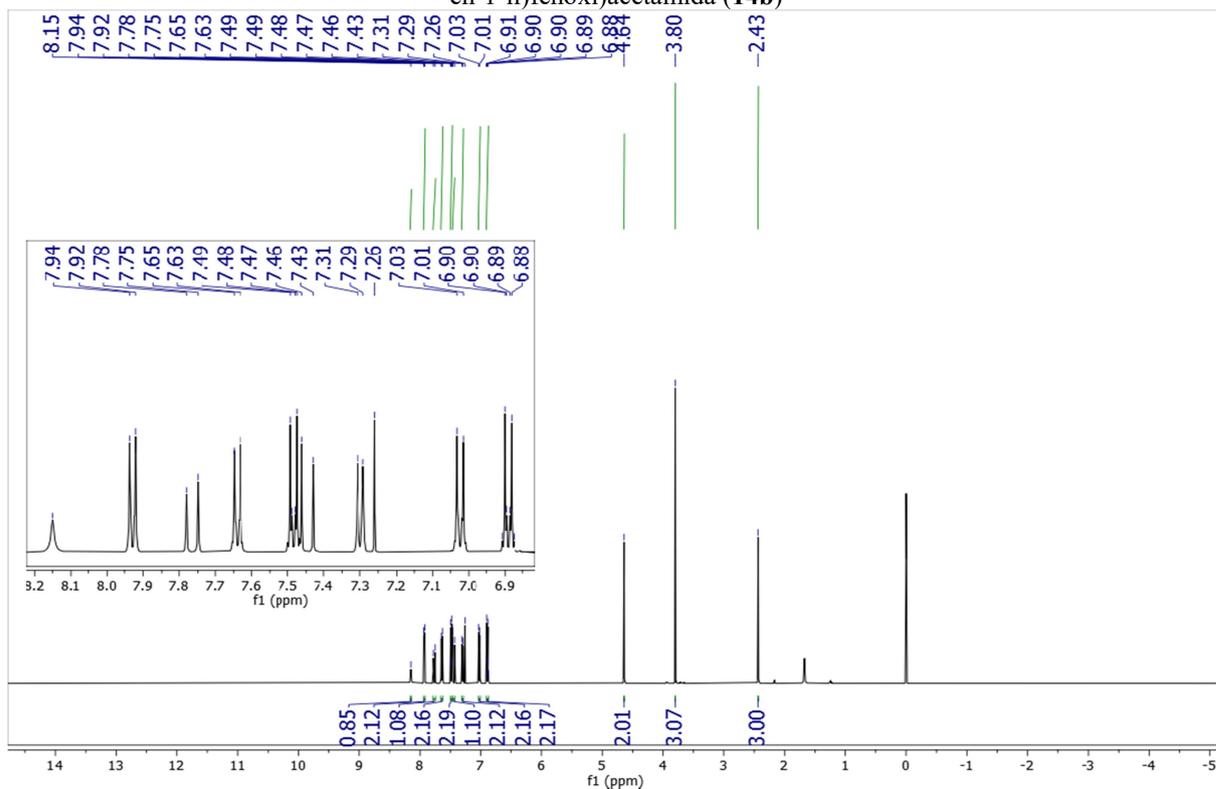


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
388.1536	1	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub>	388.1543	1.9	6.1	1	100.00	14.5	even	ok

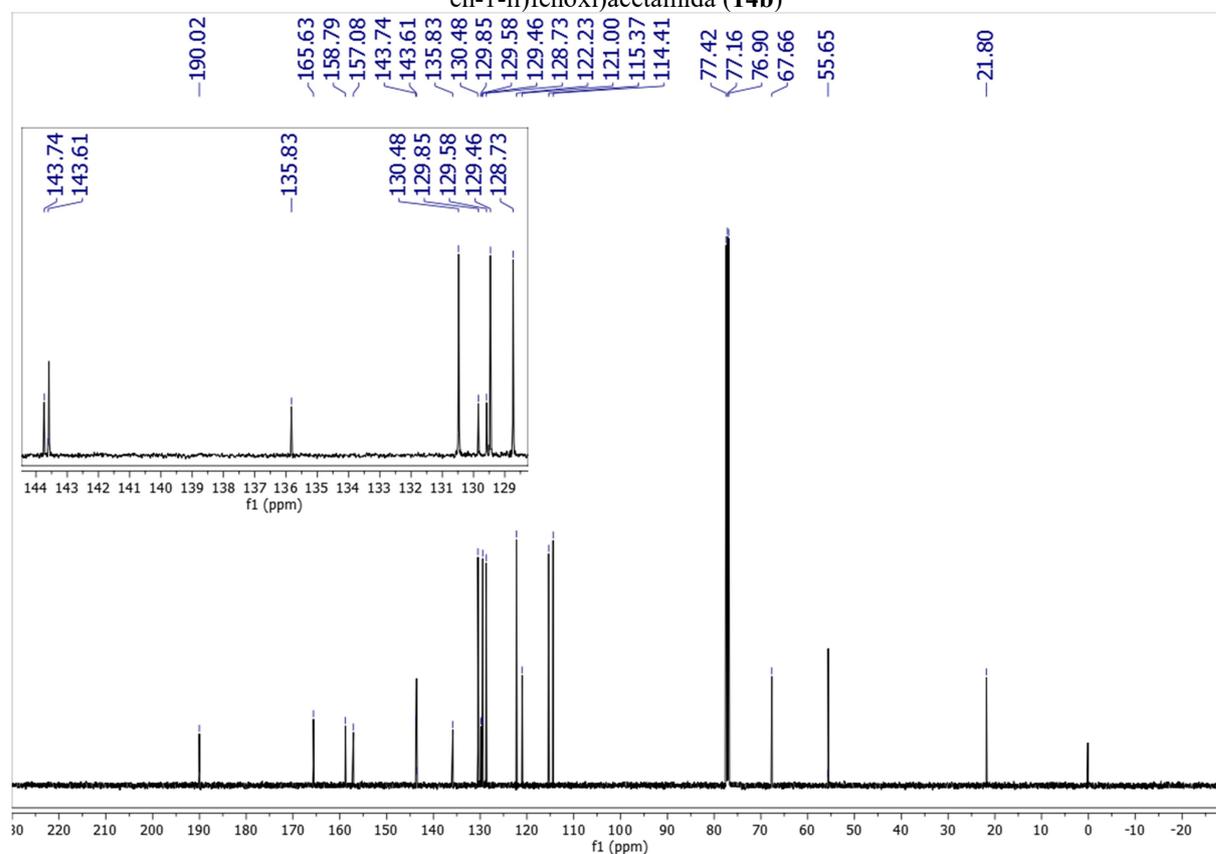
**Espectro 86** - Espectro de IV (ATR) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14b**)



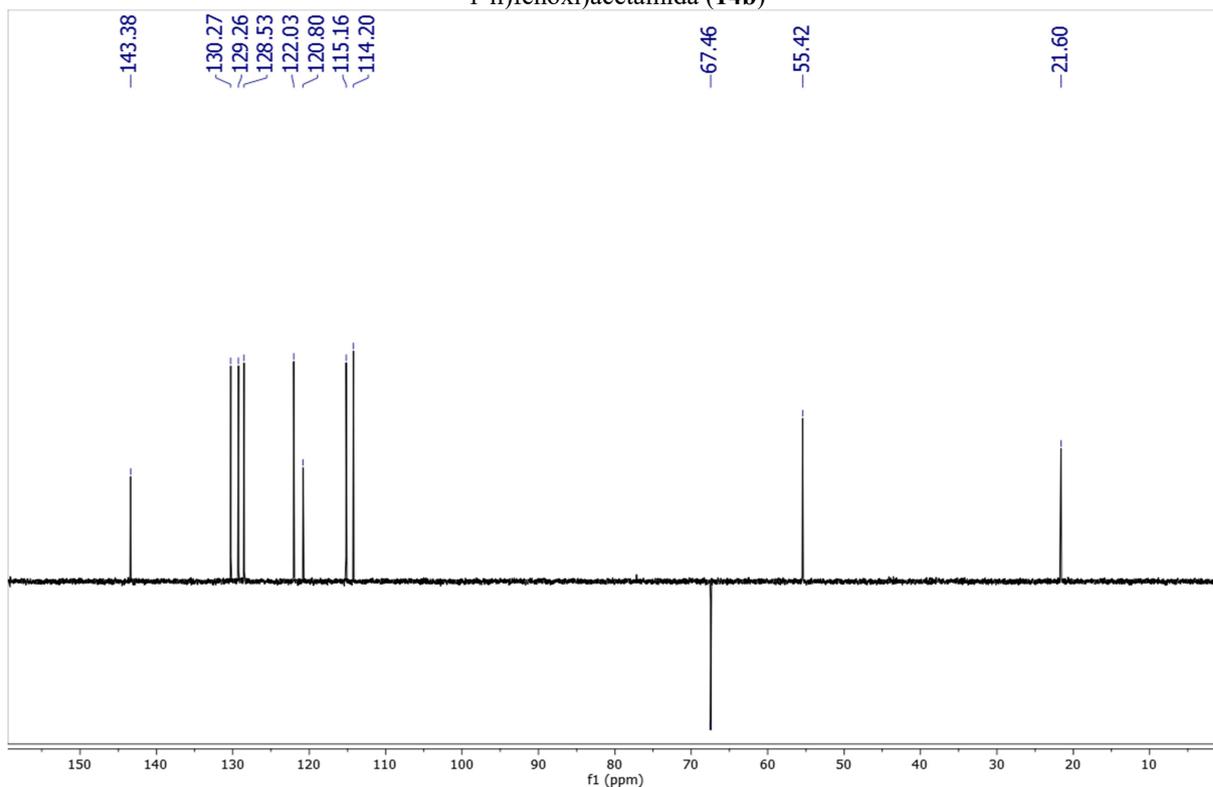
**Espectro 87** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14b**)



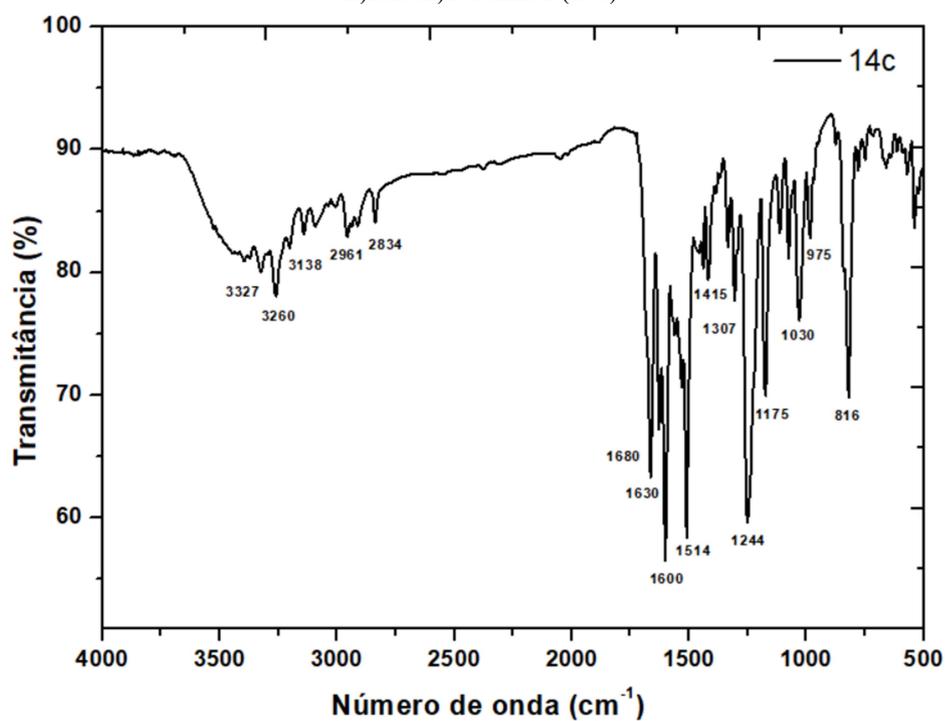
**Espectro 88** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14b**)



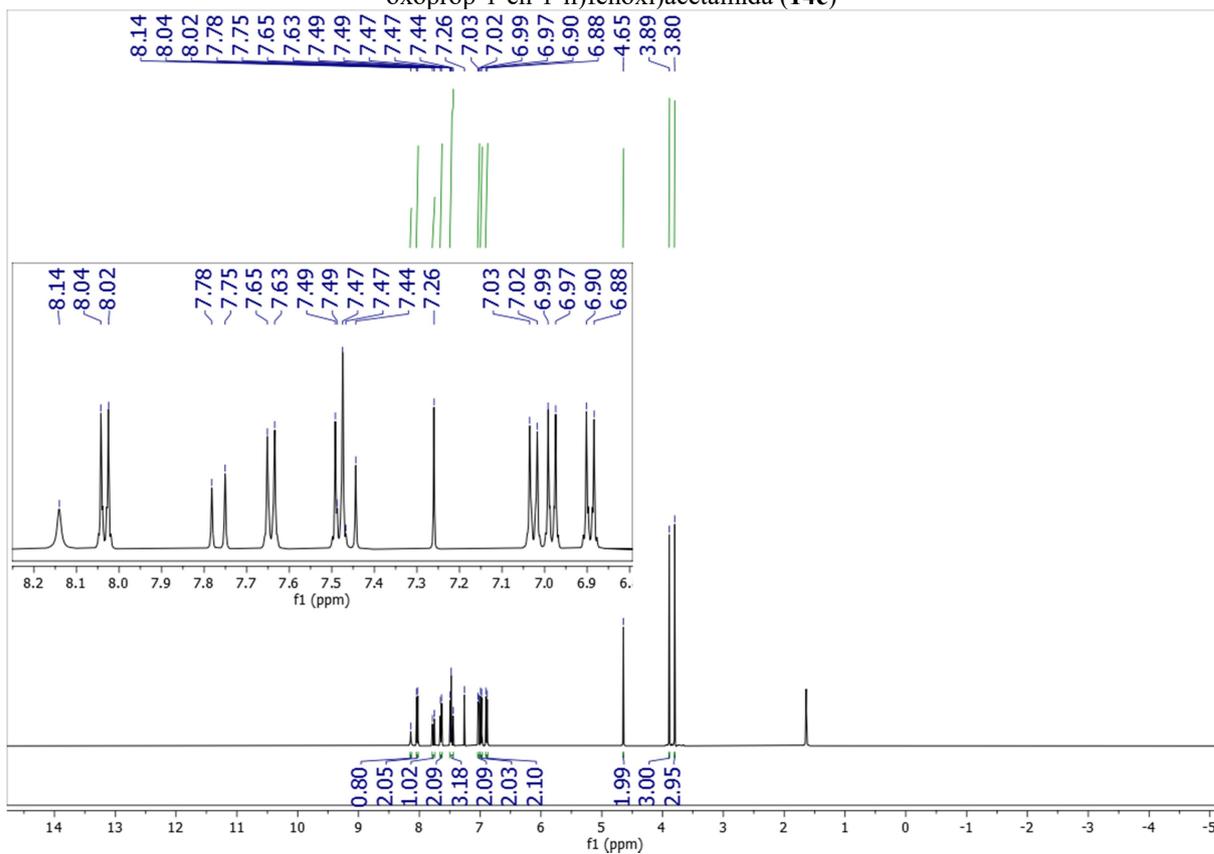
**Espectro 89** - Espectro DEPT135 (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14b**)



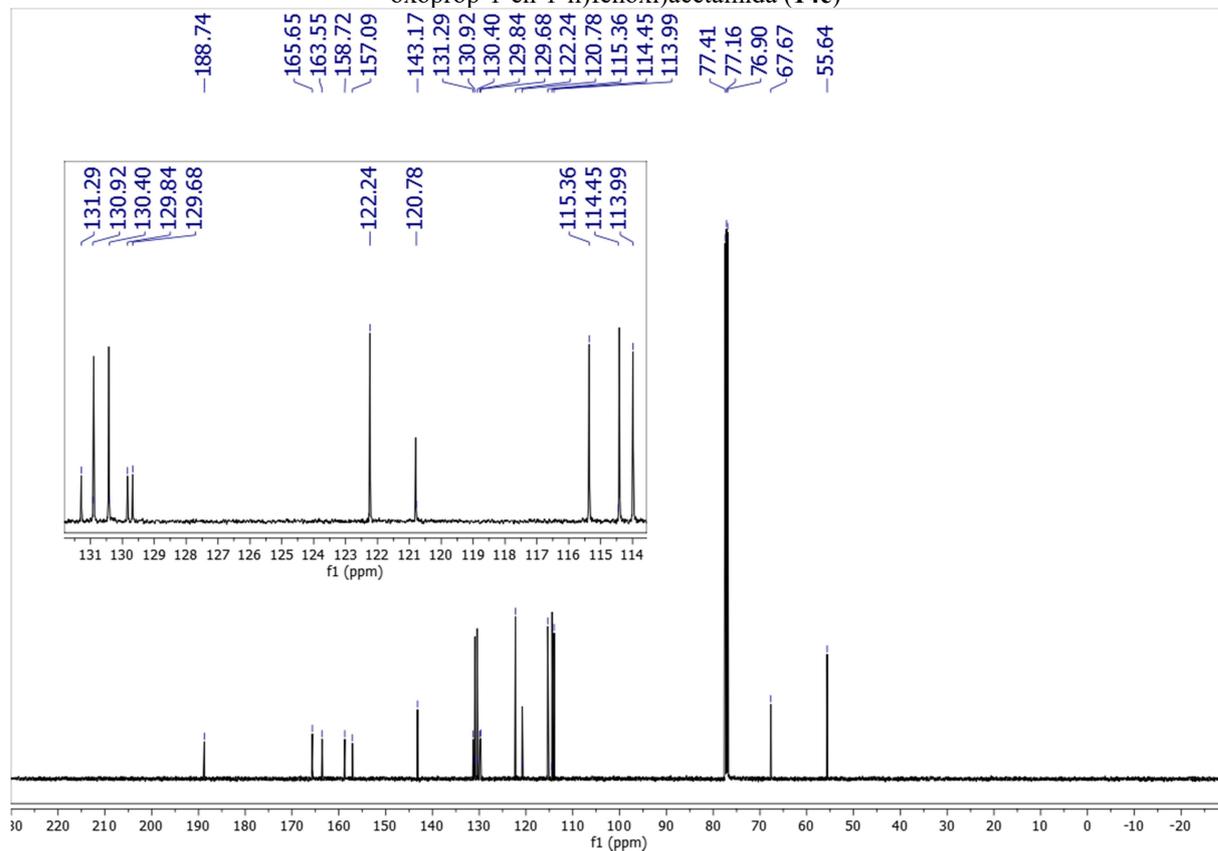
**Espectro 90** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14c**)



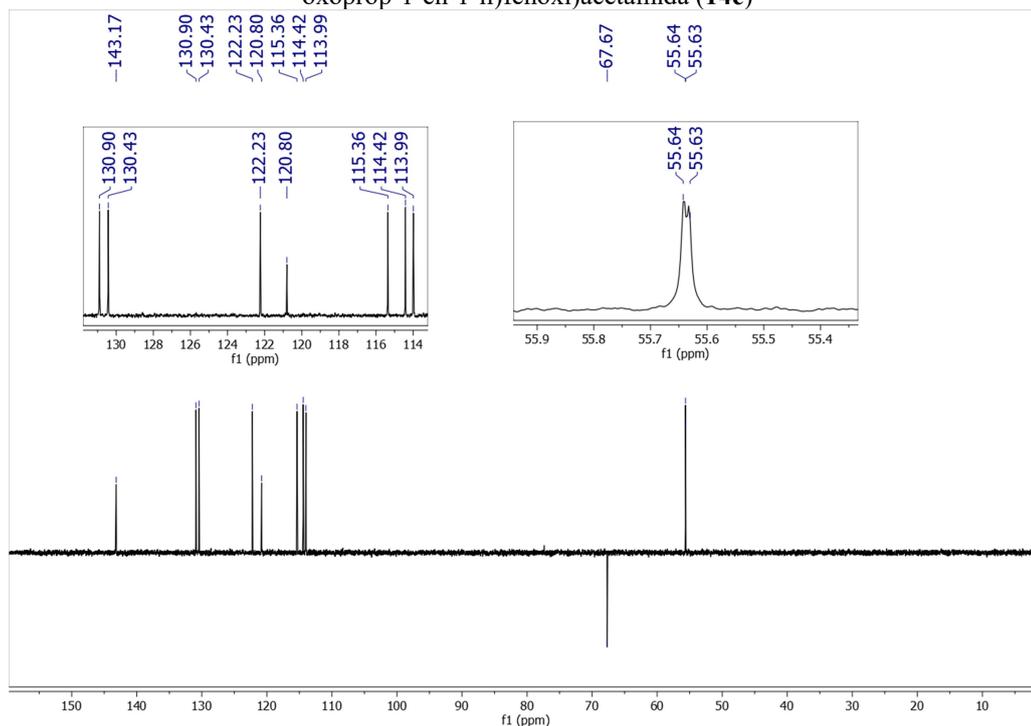
**Espectro 91** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14c**)



**Espectro 92** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14c**)



**Espectro 93** - Espectro DEPT135 (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14c**)



**Espectro 94** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14c**)

## Mass Spectrum SmartFormula Report

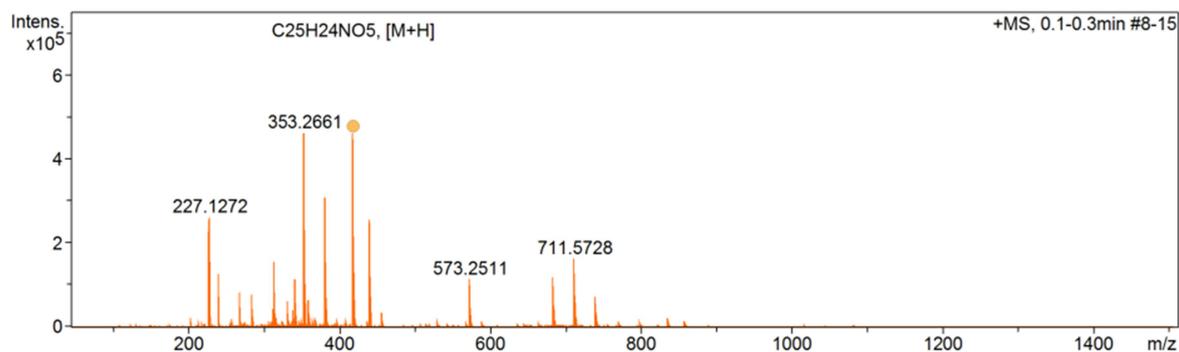
### Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Thalisson\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA330000\_ABRAAO\_LCID\_POS\_1-32\_01\_688.d  
 Method ID-LC\_50-1500\_pos.m  
 Sample Name CAA330000\_ABRAAO\_LCID\_POS  
 Comment

Acquisition Date 8/10/2022 9:21:45 PM  
 Operator @BDAL  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

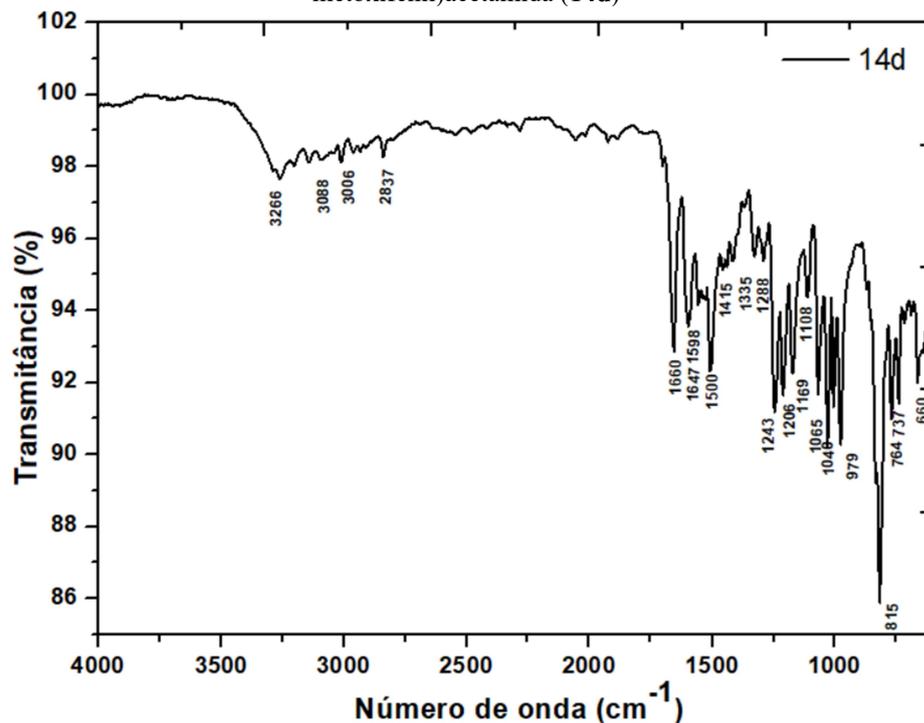
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

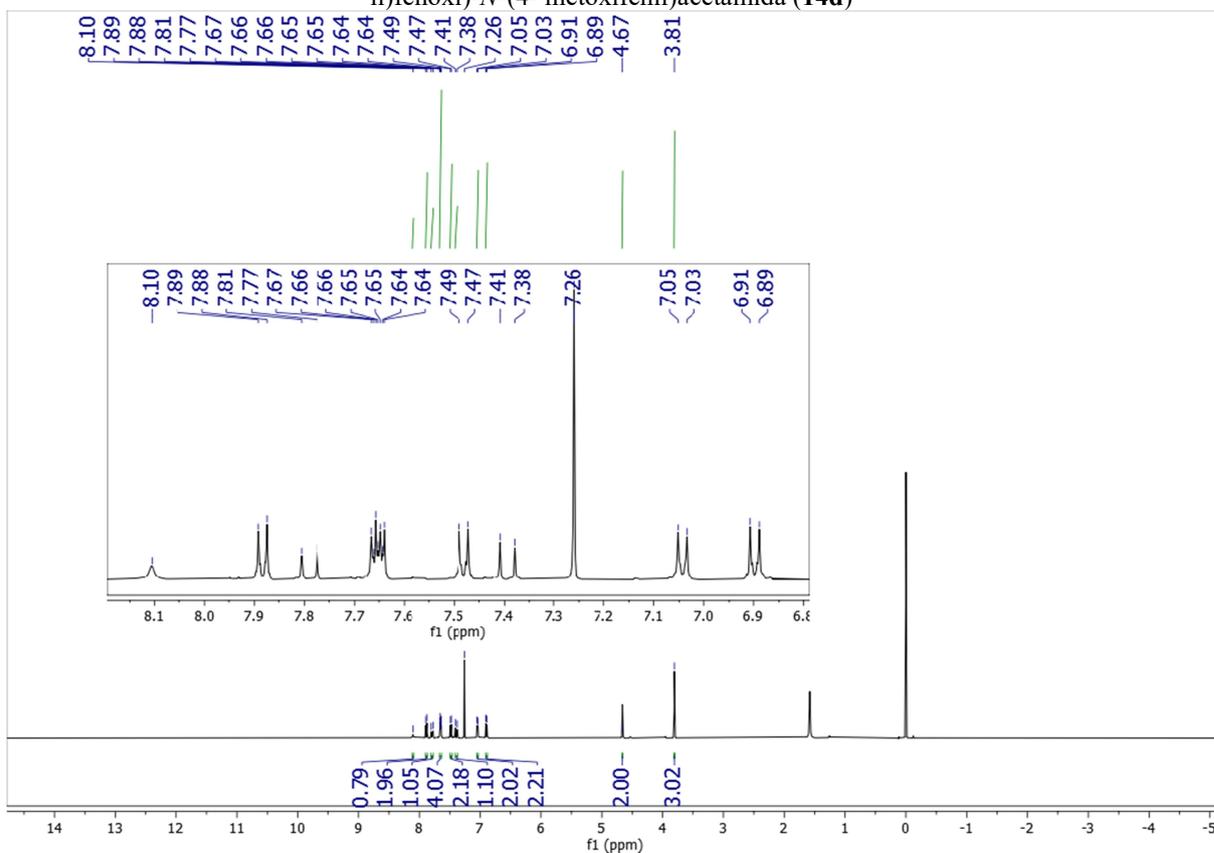


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
418.1640	1	C25H24NO5	418.1649	2.1	6.0	1	100.00	14.5	even	ok
	1	C23H25NNaO5	418.1625	-3.6	18.8	1	100.00	11.5	even	ok

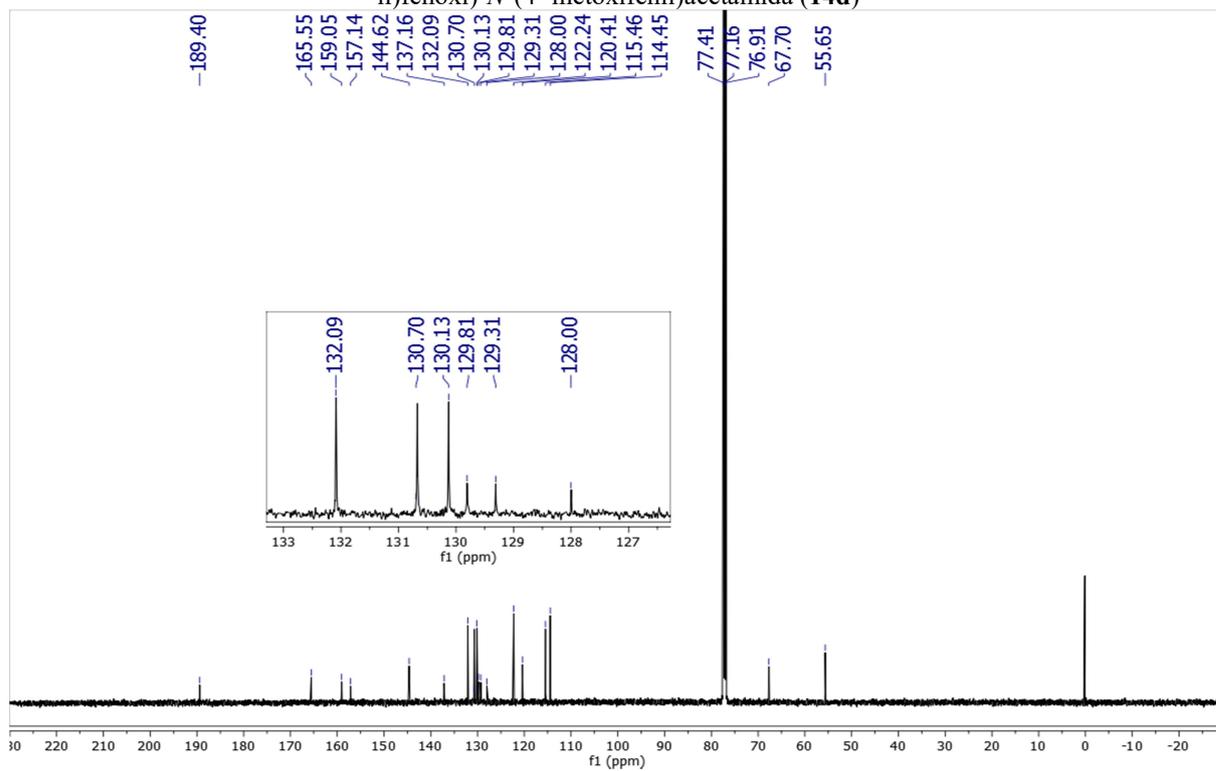
**Espectro 95** - Espectro de IV (ATR) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (**14d**)



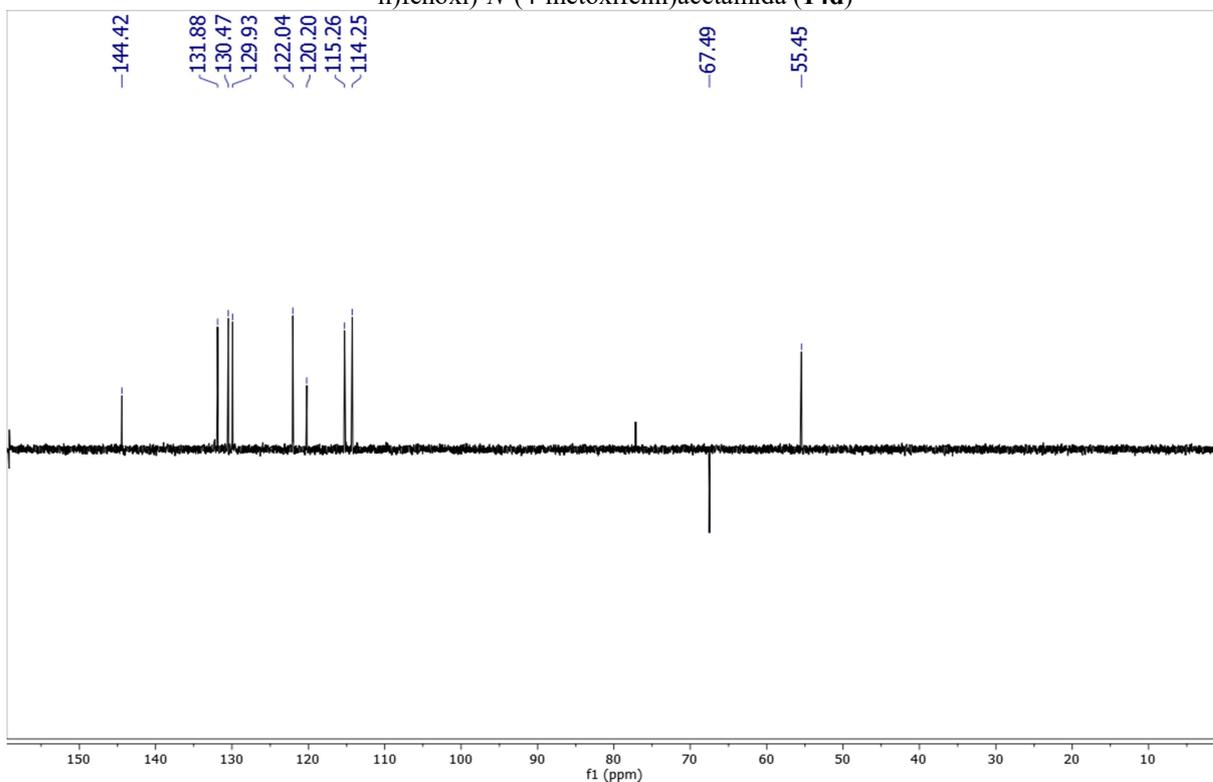
**Espectro 96** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (**14d**)



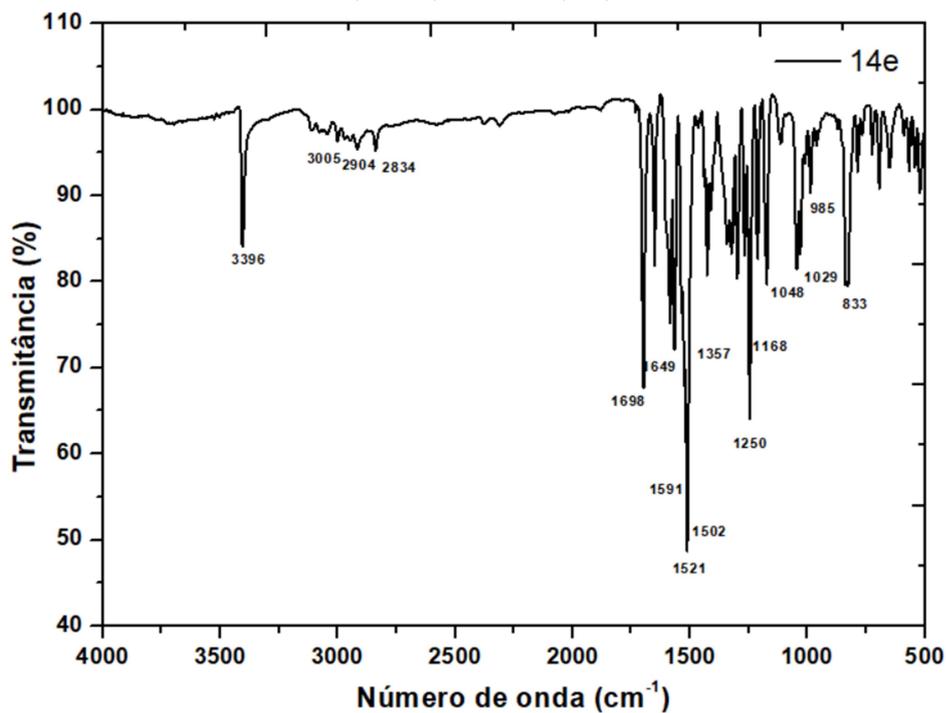
**Espectro 97** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (**14d**)



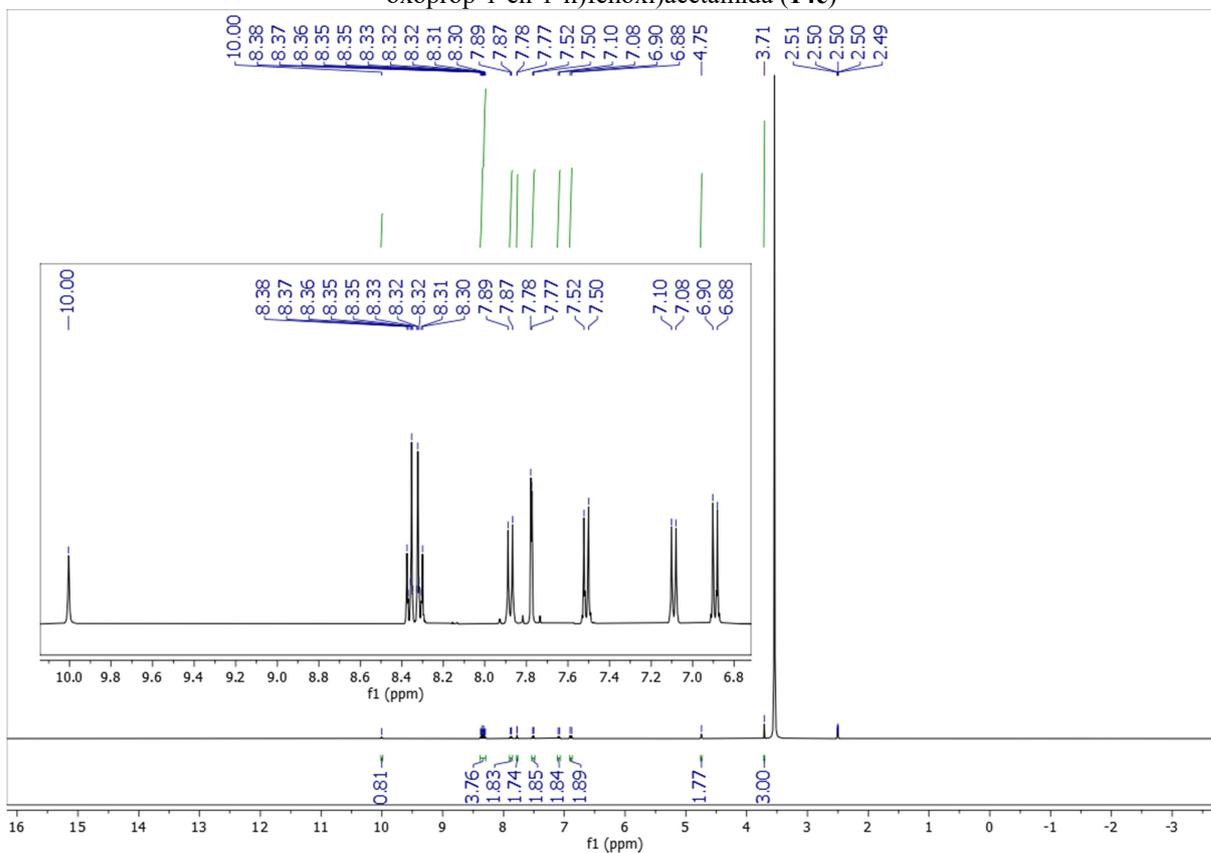
**Espectro 98** - Espectro DEPT135 (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (**14d**)



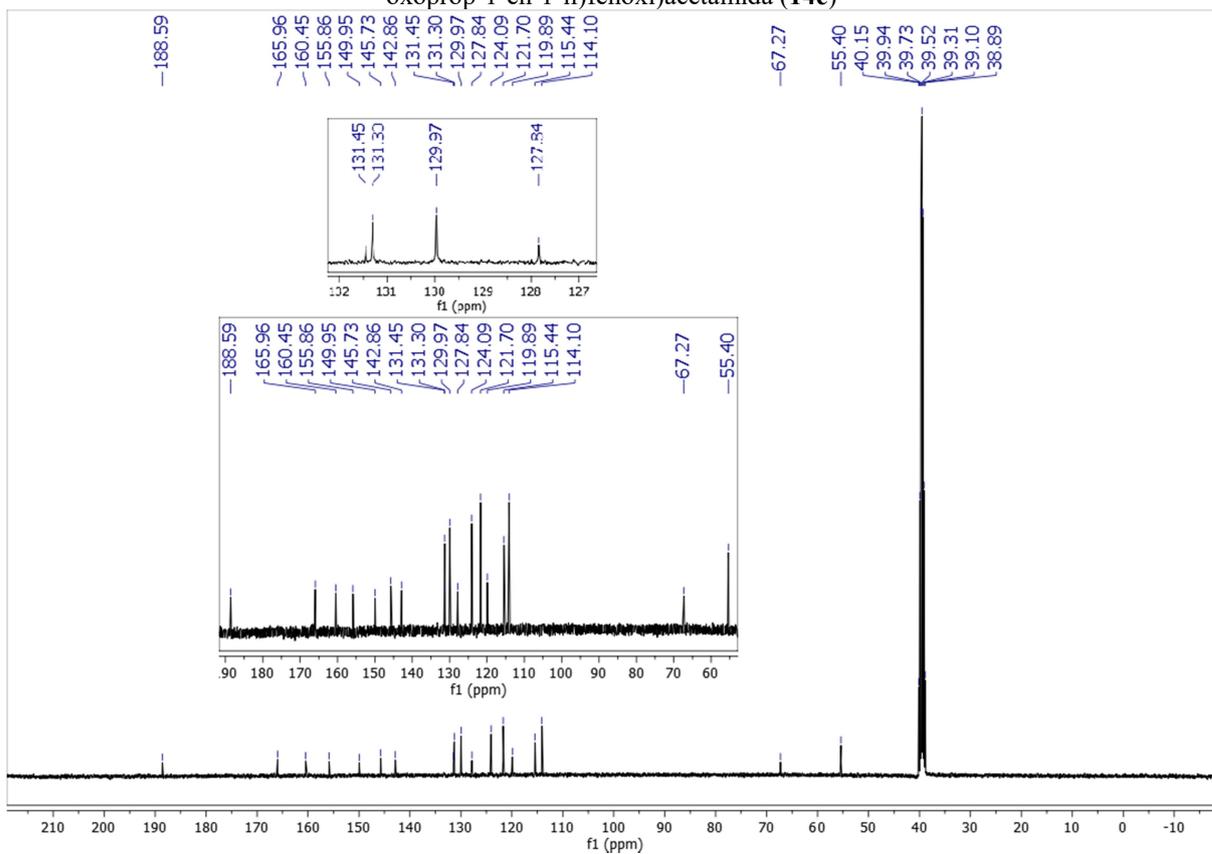
**Espectro 99** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14e**)



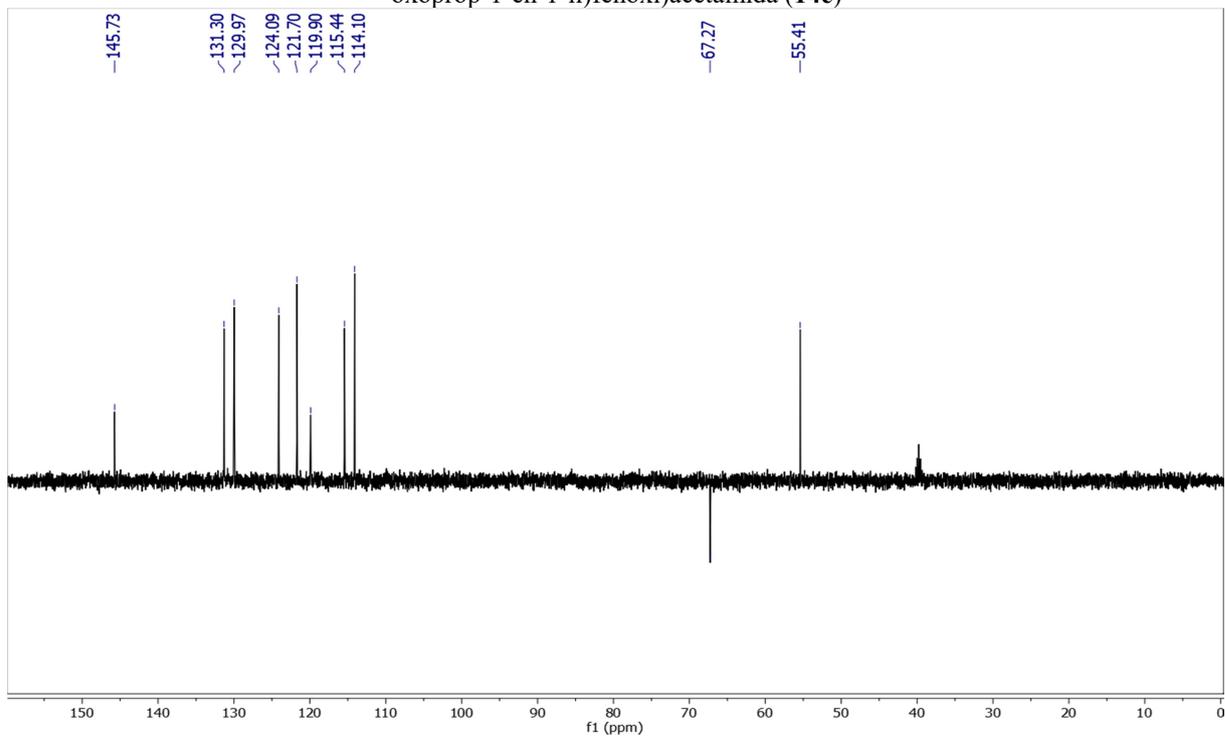
**Espectro 100** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14e**)



**Espectro 101** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14e**)



**Espectro 102** - Espectro DEPT135 (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14e**)



**Espectro 103** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-*N*-(4-Metoxifenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**14e**)

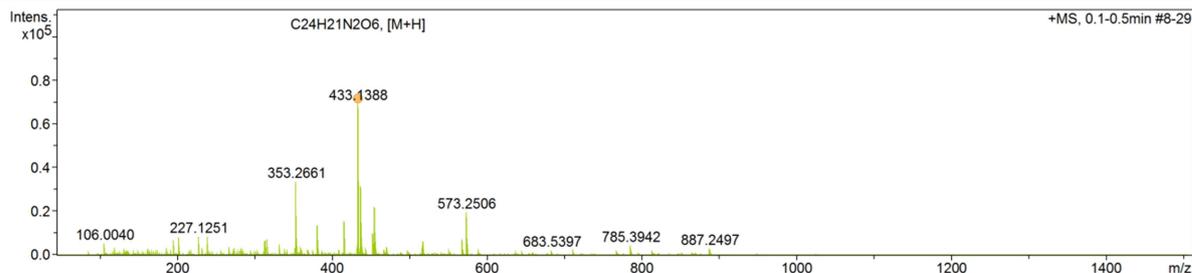
Mass Spectrum SmartFormula Report

**Analysis Info**

Analysis Name	D:\Data\Thalisson\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA530000_LCID_POS_1-3_01_716.d	Acquisition Date	8/15/2022 4:44:58 PM	
Method	ID-LC_50-1500_pos.m	Operator	@BDAL	
Sample Name	CAA530000_LCID_POS	Instrument	micrOTOF	213750.10338
Comment	ANALISTA - THALISSON AMORIM			

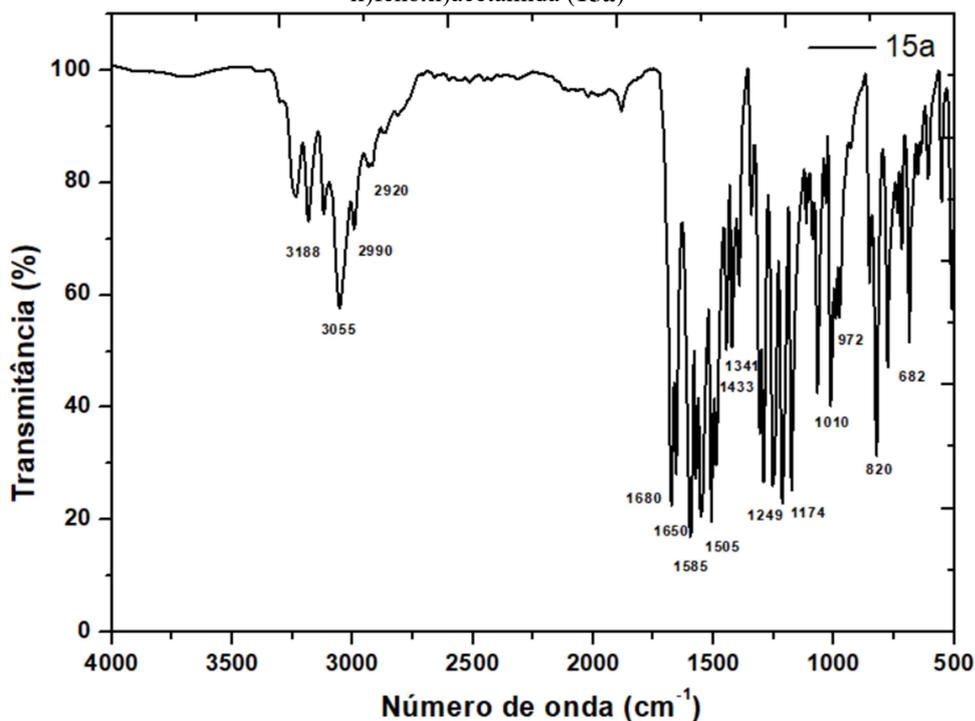
**Acquisition Parameter**

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z			Set Divert Valve	Waste

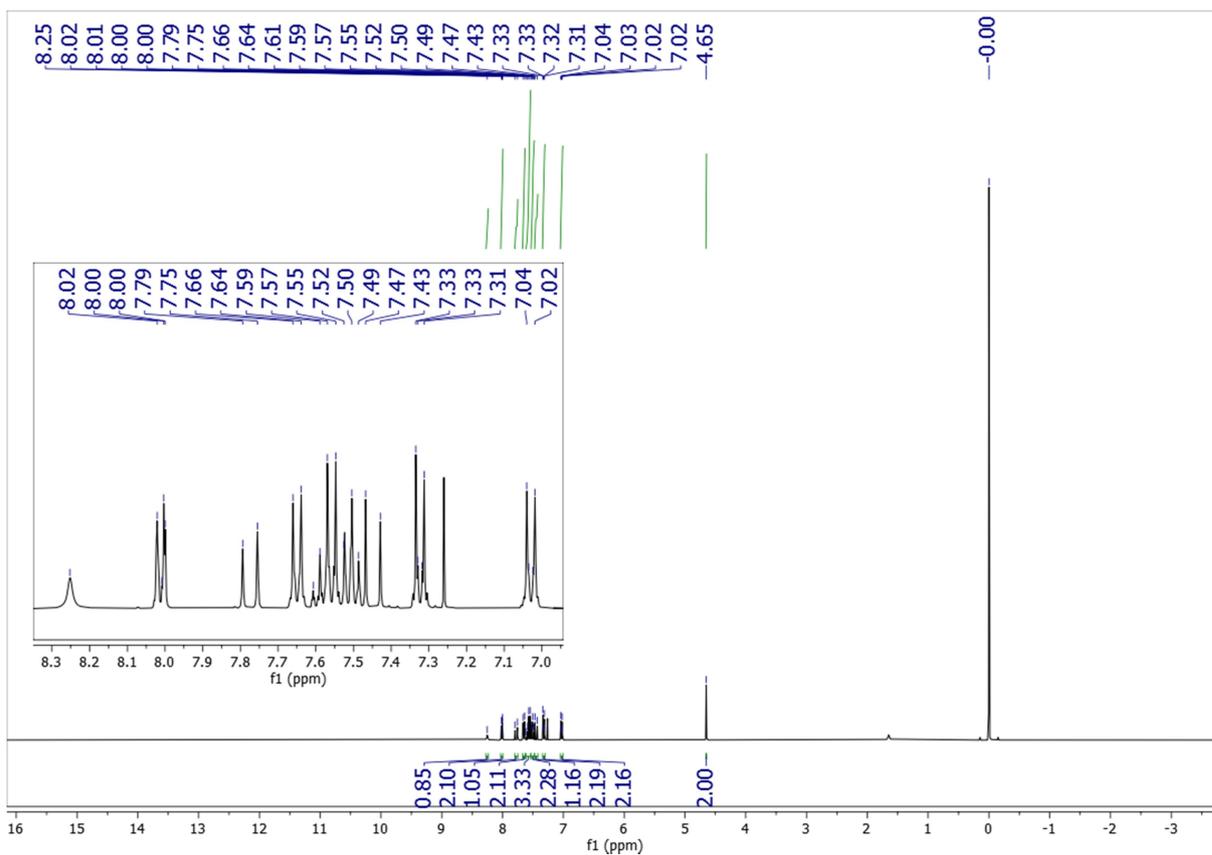


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
433.1388	1	C24H21N2O6	433.1394	1.4	1.4	1	100.00	15.5	even	ok

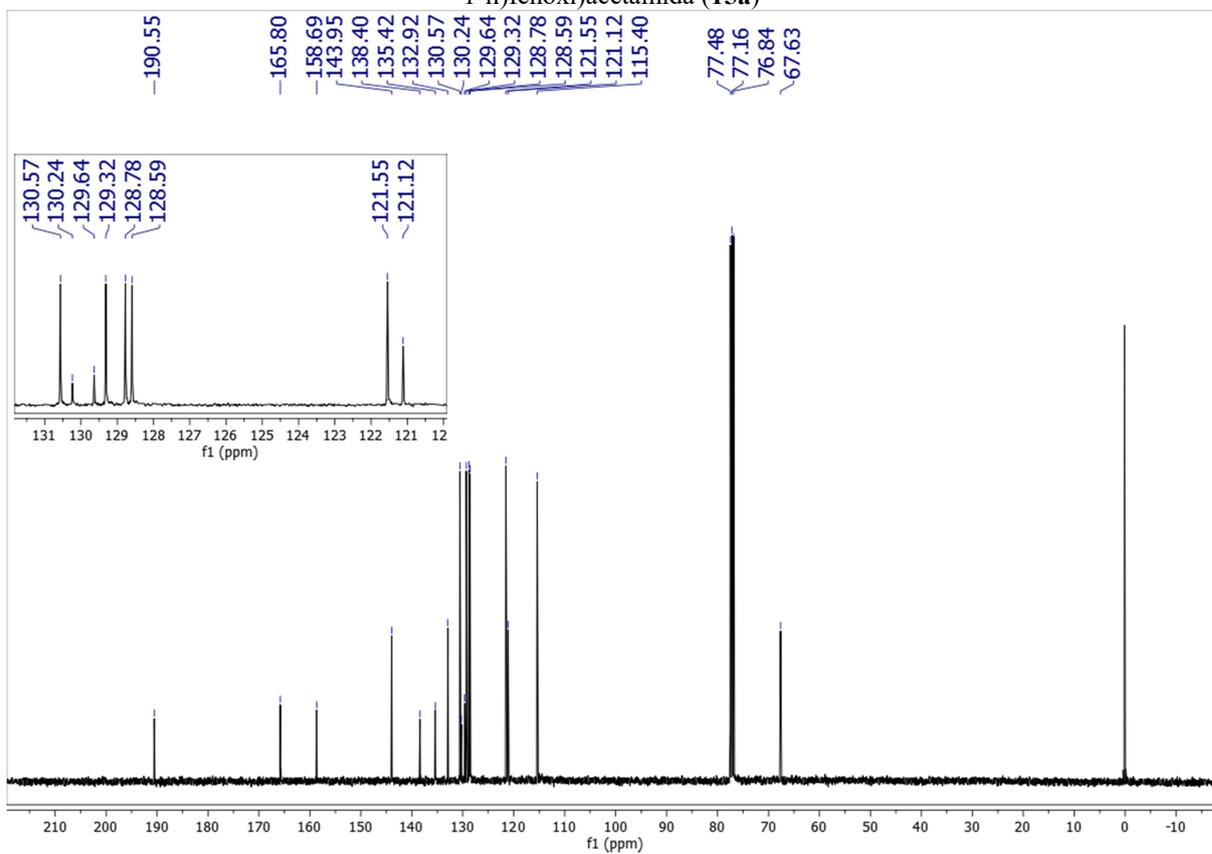
**Espectro 104** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15a**)



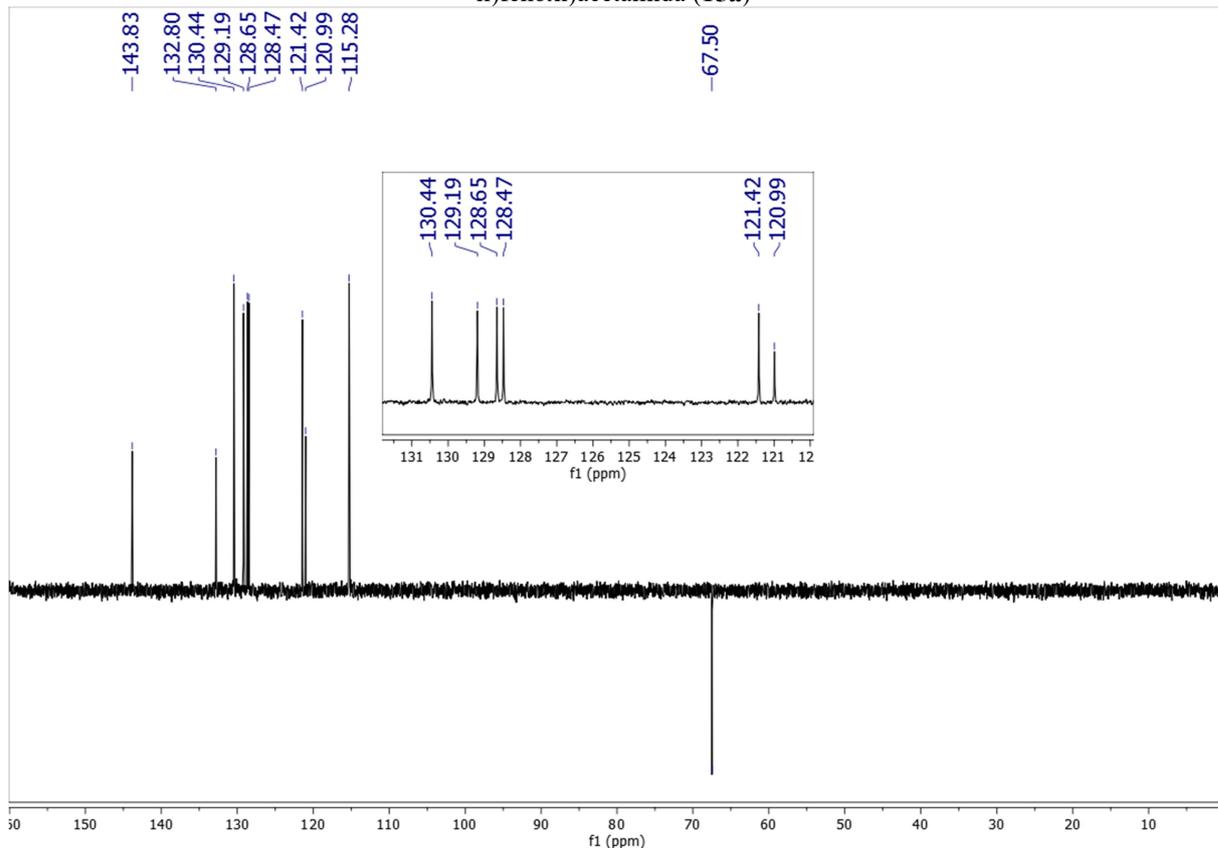
**Espectro 105** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15a**)



**Espectro 106** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15a**)



**Espectro 107** - Espectro DEPT135 (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15a**)



**Espectro 108** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15a**)

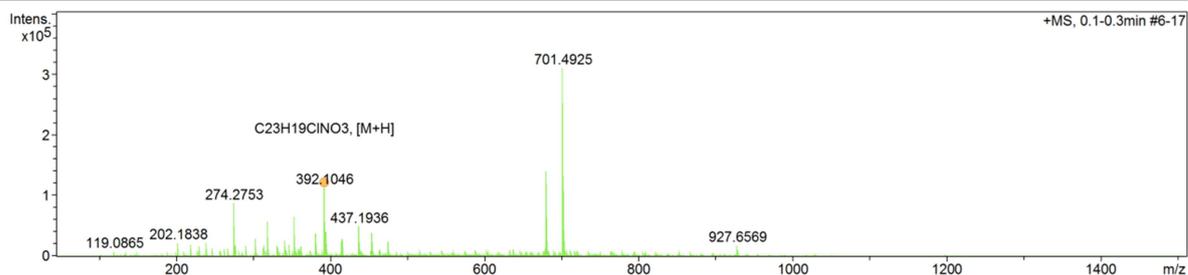
Mass Spectrum SmartFormula Report

Analysis Info

Analysis Name	D:\Data\Data_2022\Thalissos\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA120000_LCID_POS_1-3_01_755.d	Acquisition Date	9/1/2022 2:54:00 PM
Method	ID-LC_50-1500_pos.m	Operator	@BDAL
Sample Name	CAA120000_LCID_POS	Instrument	micrOTOF
Comment	ANALISTA - Thalissos Amorim		213750.10338

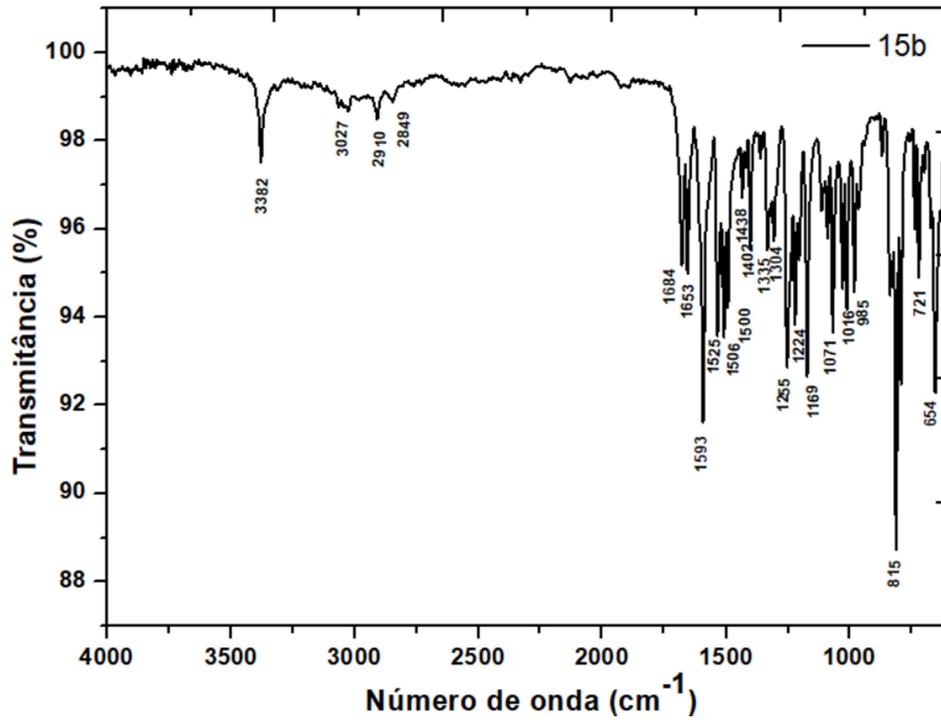
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

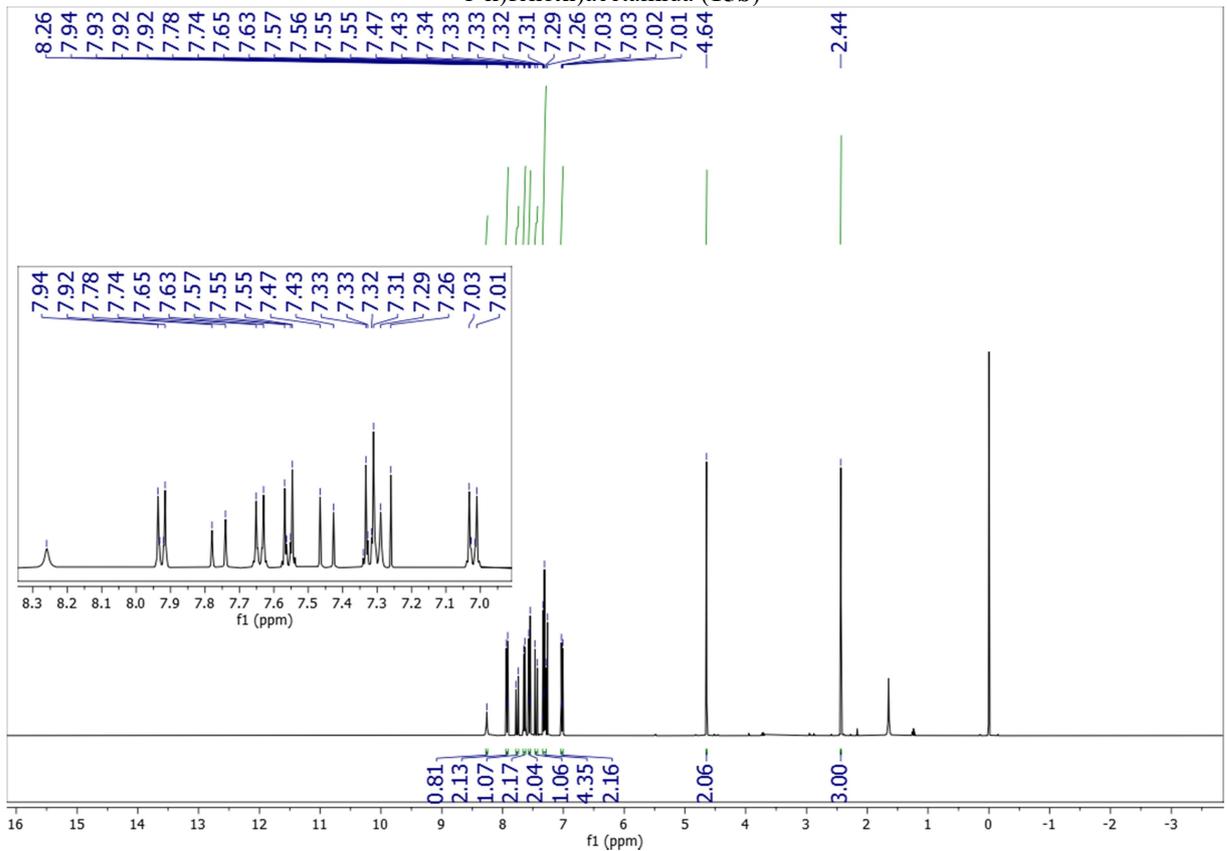


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
392.1046	1	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> ClNO <sub>3</sub>	392.1048	0.5	3.8	1	100.00	14.5	even	ok

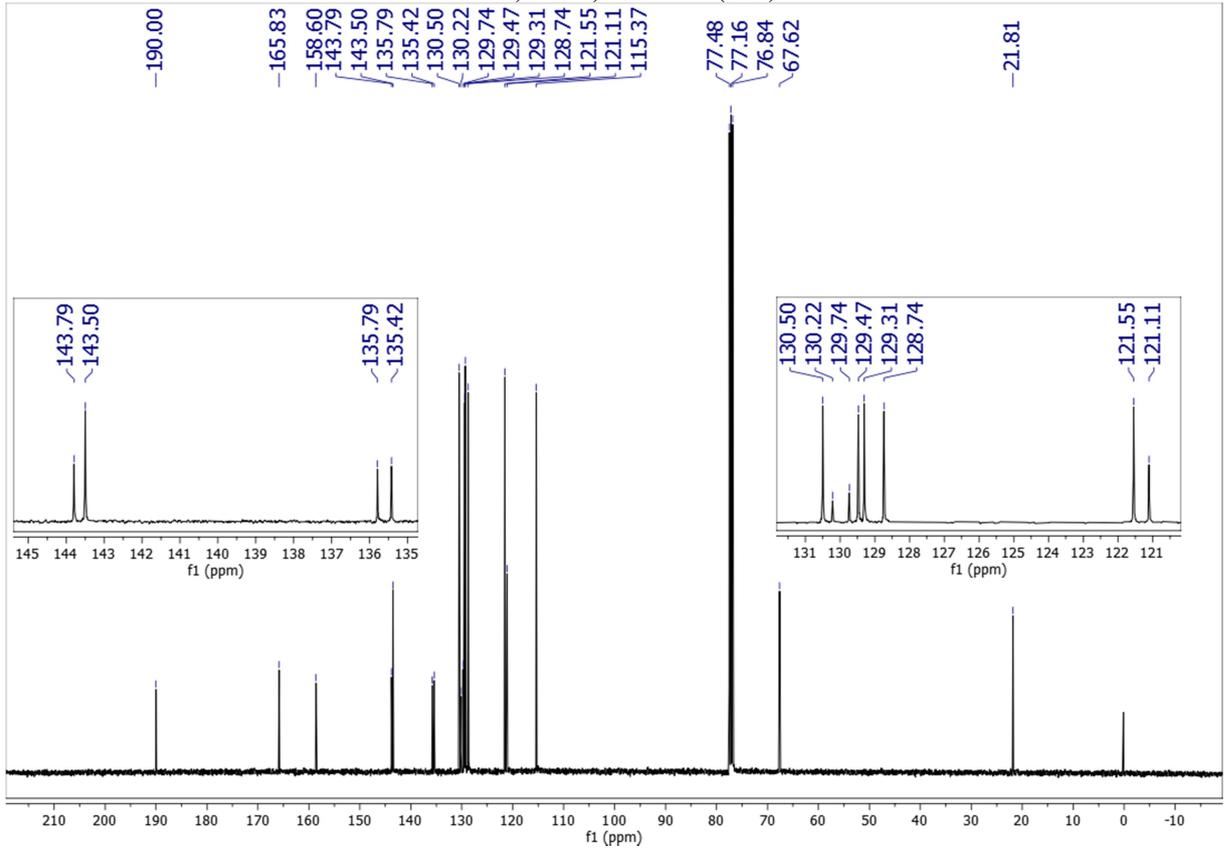
**Espectro 109** - Espectro de IV (ATR) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15b**)



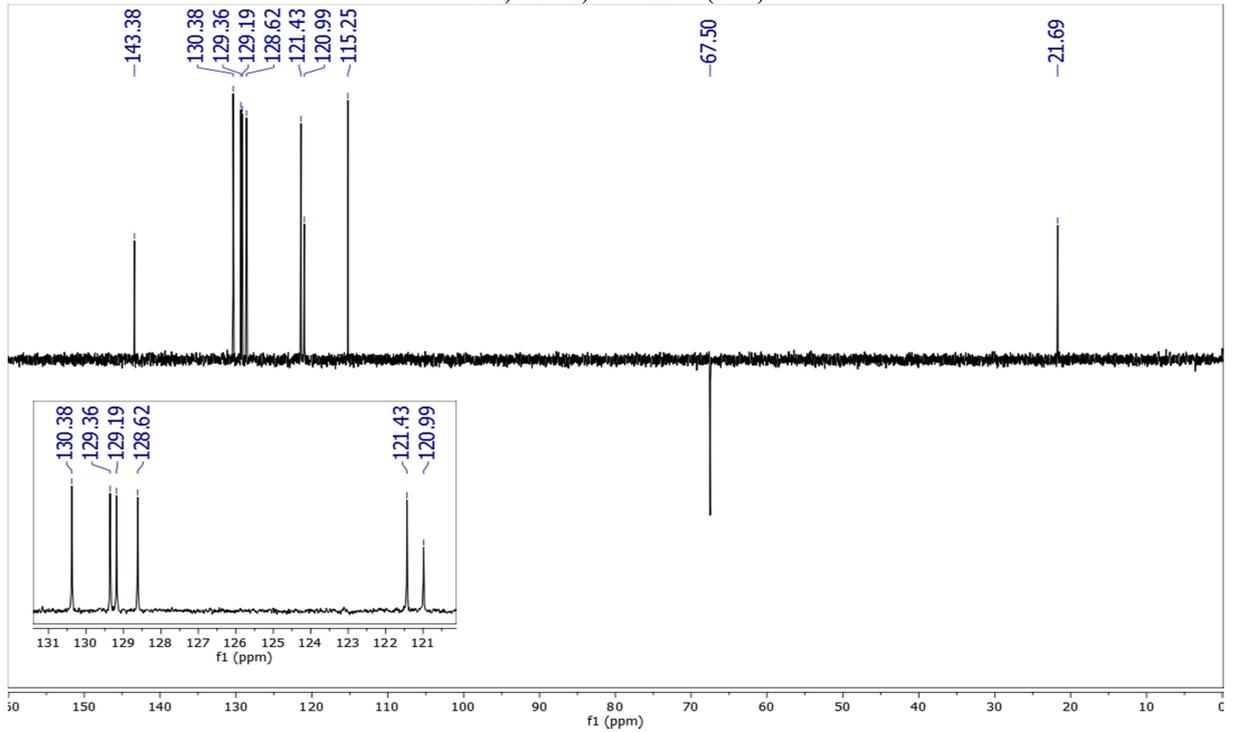
**Espectro 110** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15b**)



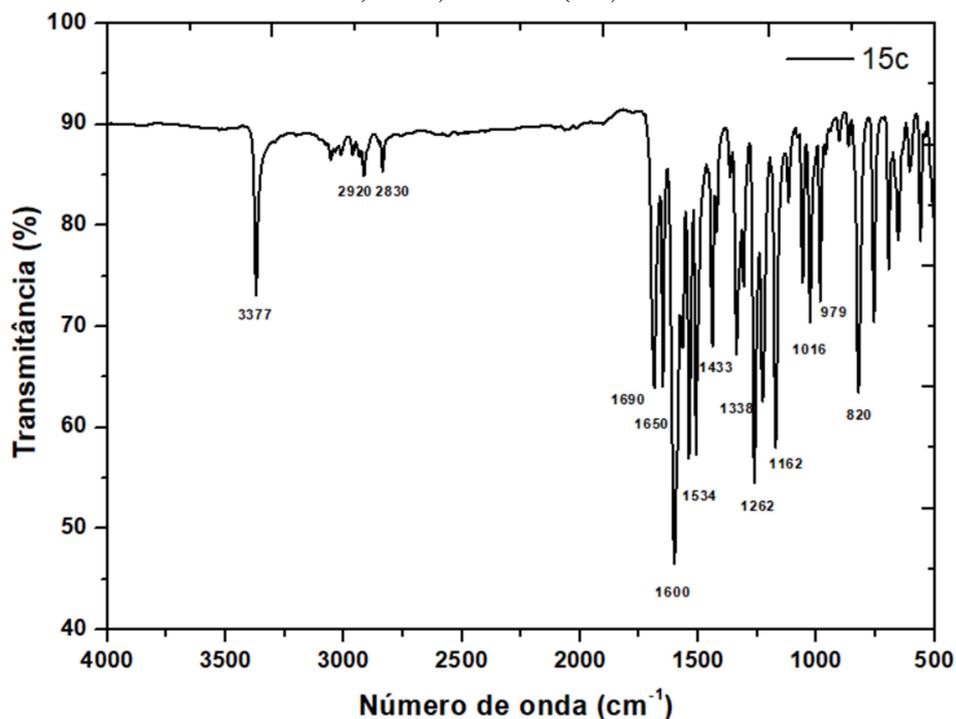
**Espectro 111** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15b**)



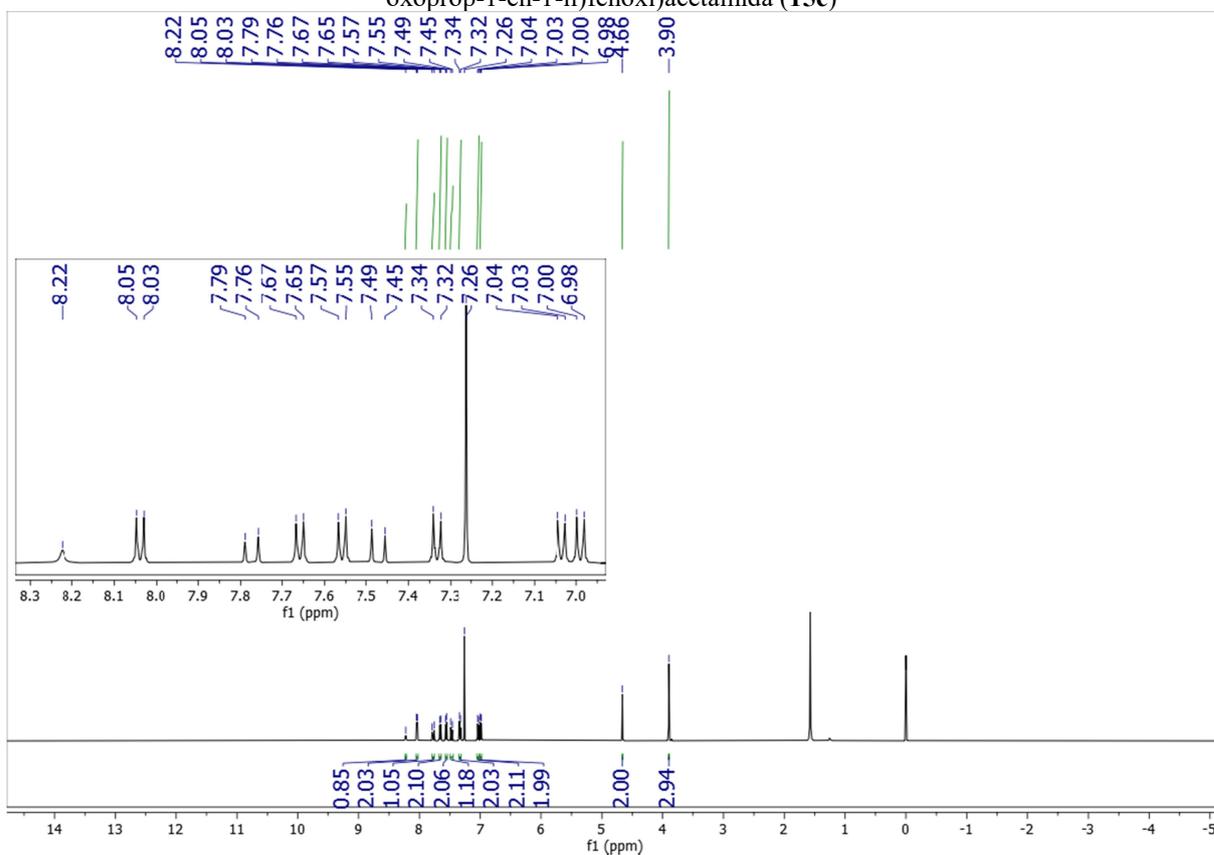
**Espectro 112** - Espectro DEPT135 (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15b**)



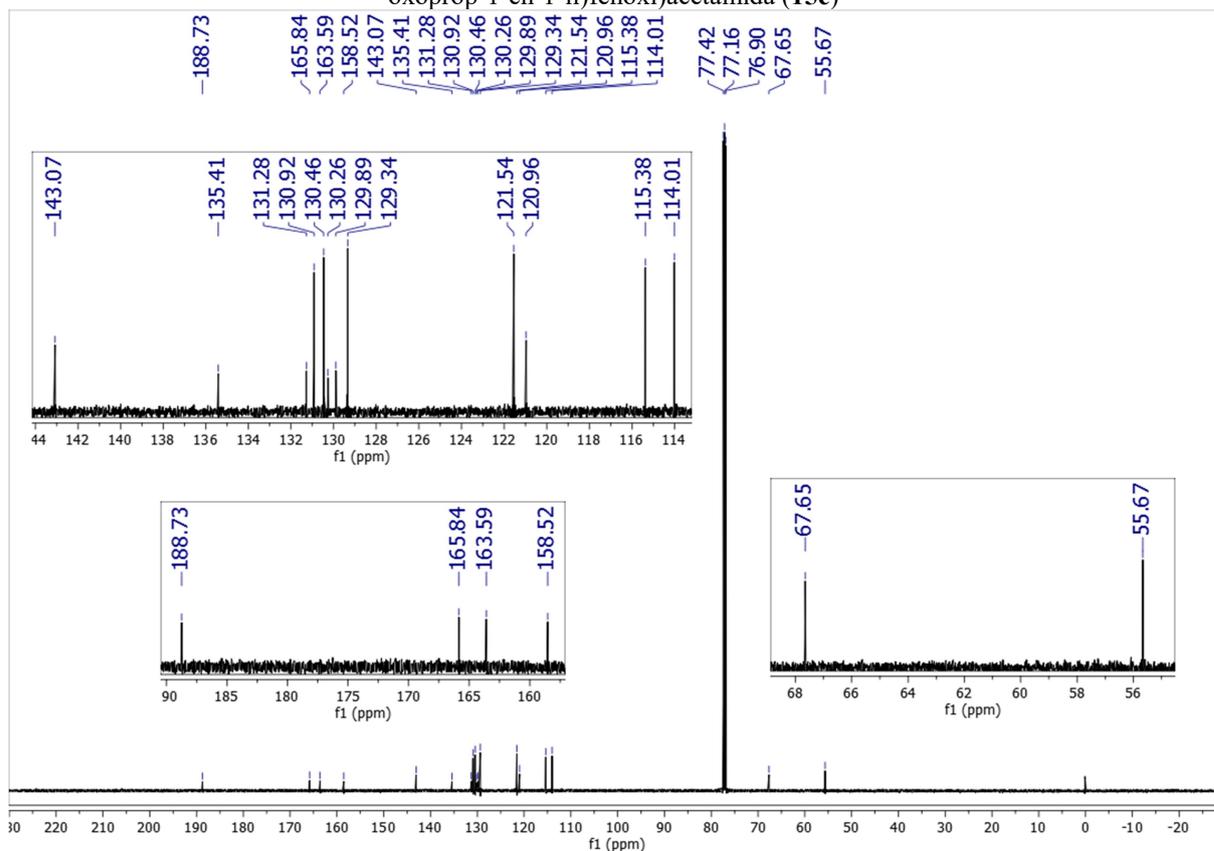
**Espectro 113** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15c**)



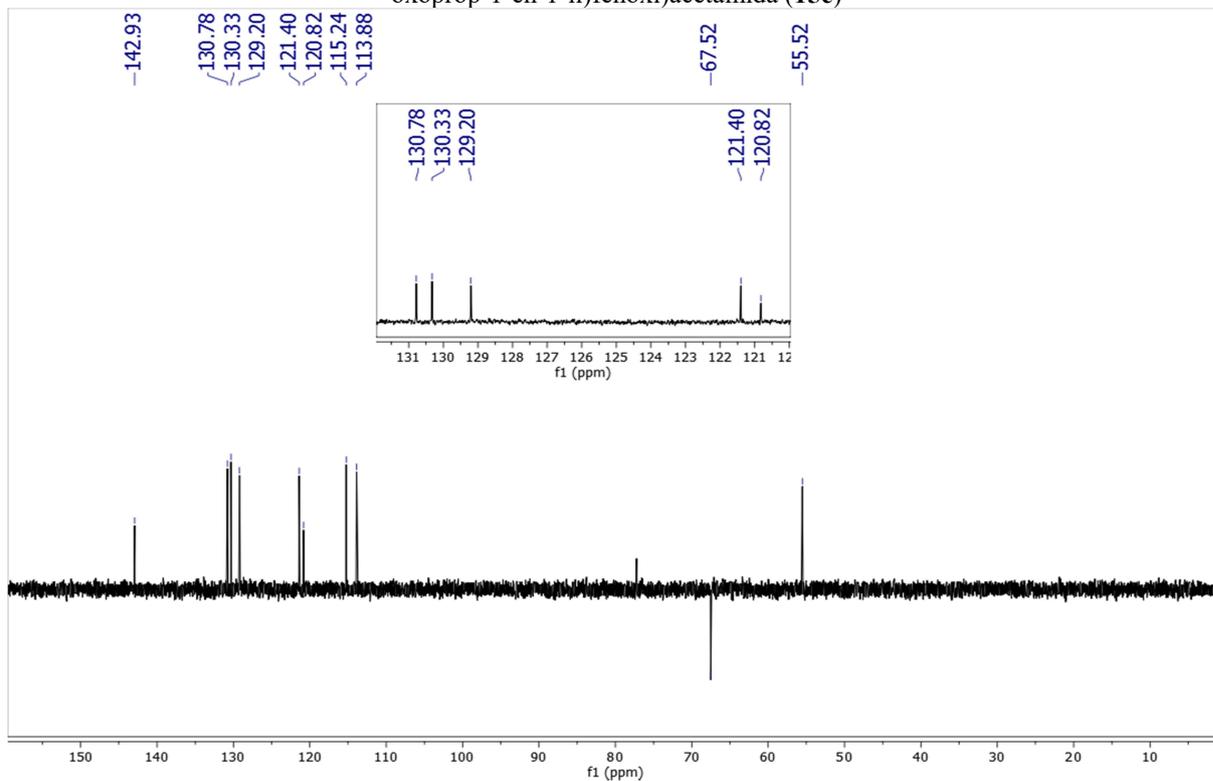
**Espectro 114** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15c**)



**Espectro 115** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15c**)



**Espectro 116** - Espectro DEPT135 (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15c**)



**Espectro 117** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15c**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

#### Analysis Info

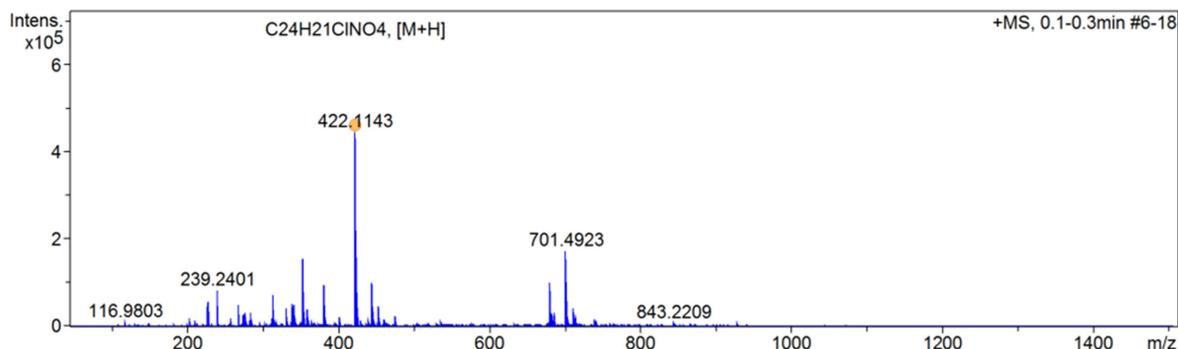
Analysis Name D:\Data\Thalisson\EXTERNOS\Abraao - UFPB\CAA320000\_ABRAAO\_LCID\_POS\_1-3\_01\_658.d  
 Method ID-LC\_50-1500\_pos.m  
 Sample Name CAA320000\_ABRAAO\_LCID\_POS  
 Comment

Acquisition Date 8/10/2022 7:13:34 PM

Operator @BDAL  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

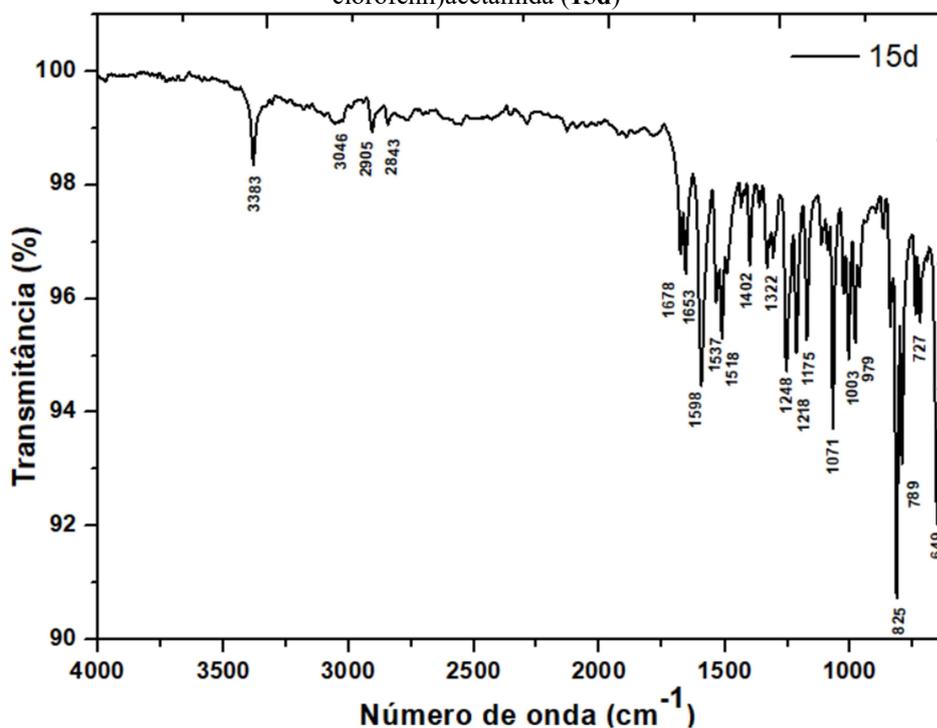
#### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.9 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

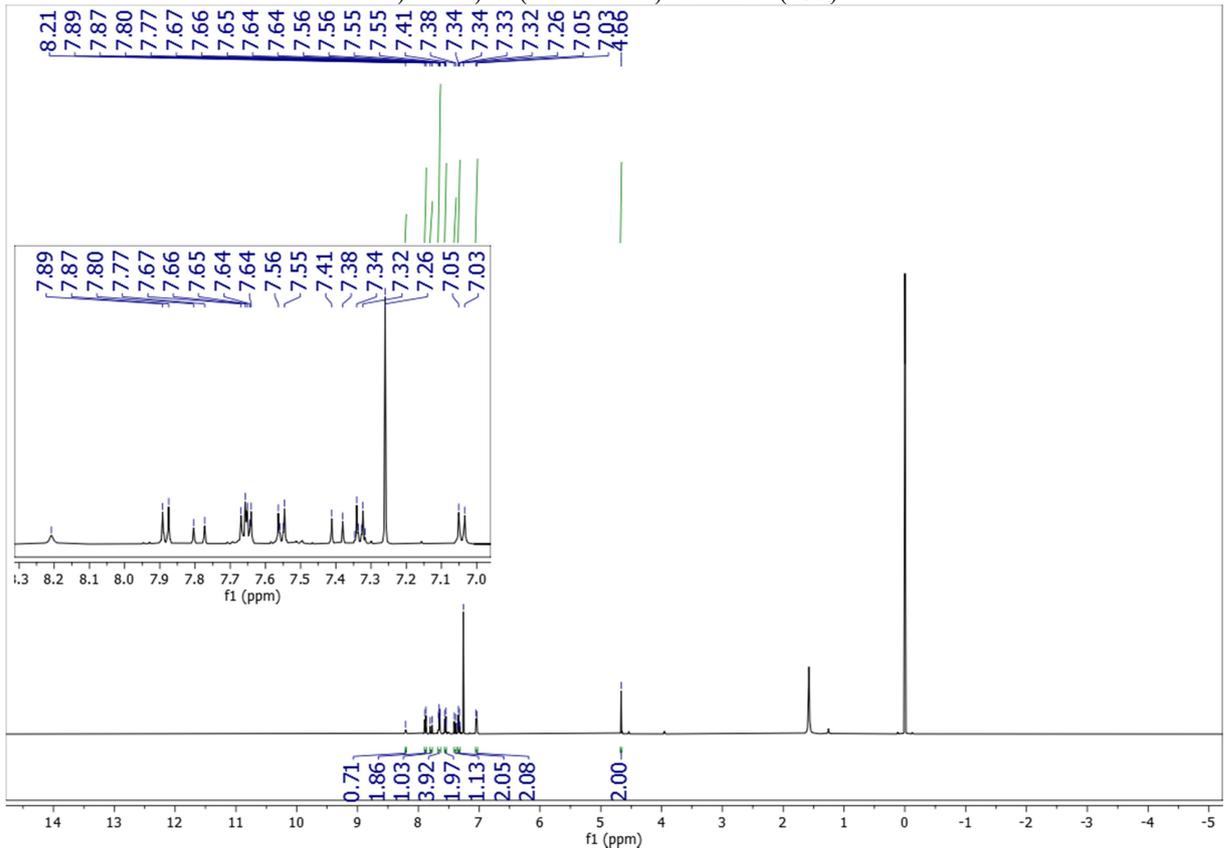


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
422.1143	1	C24H21ClNO4	422.1154	2.5	6.7	1	100.00	14.5	even	ok

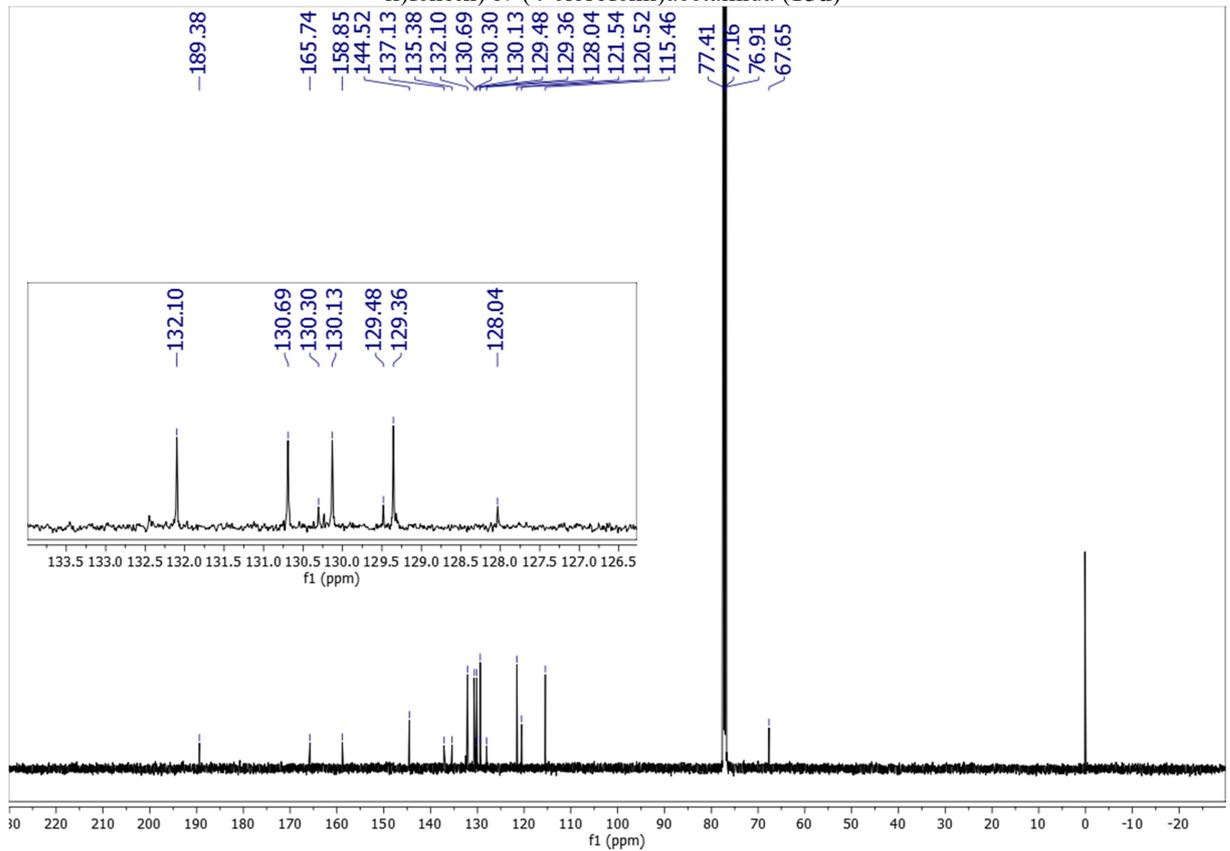
**Espectro 118** - Espectro de IV (ATR) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**15d**)



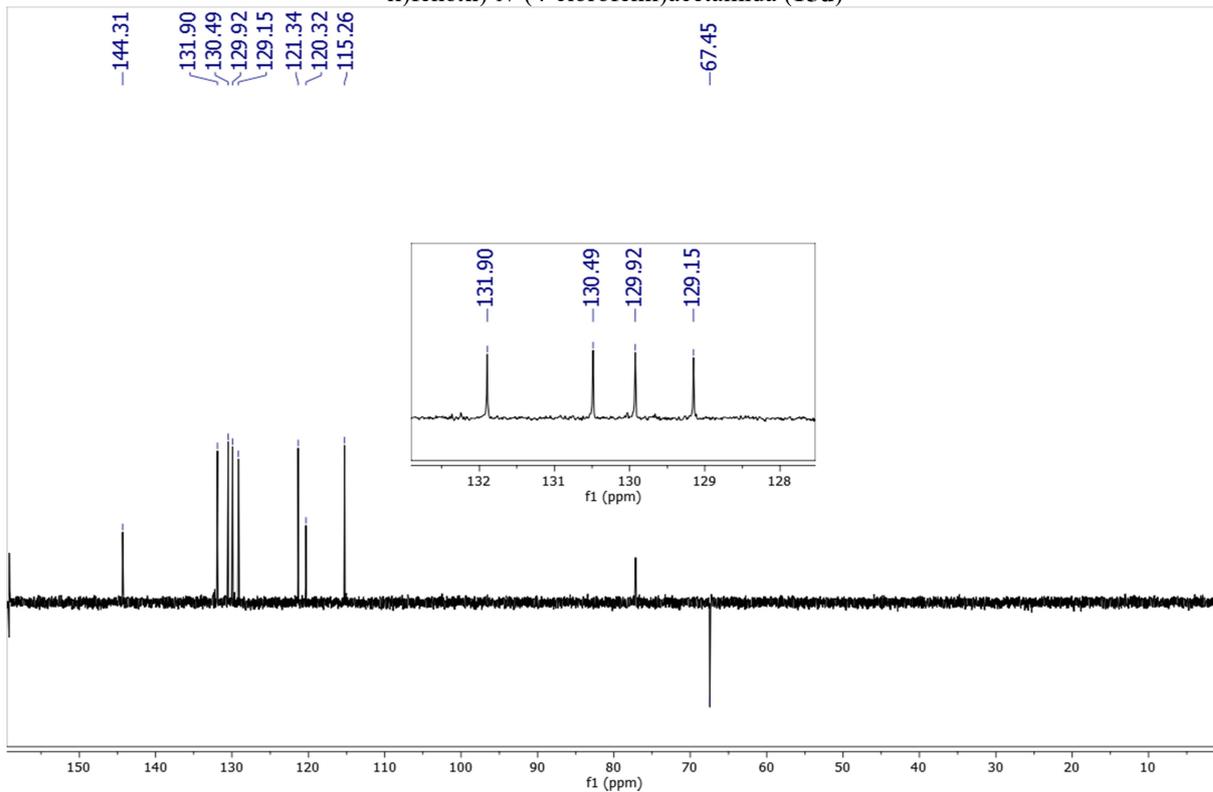
**Espectro 119** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**15d**)



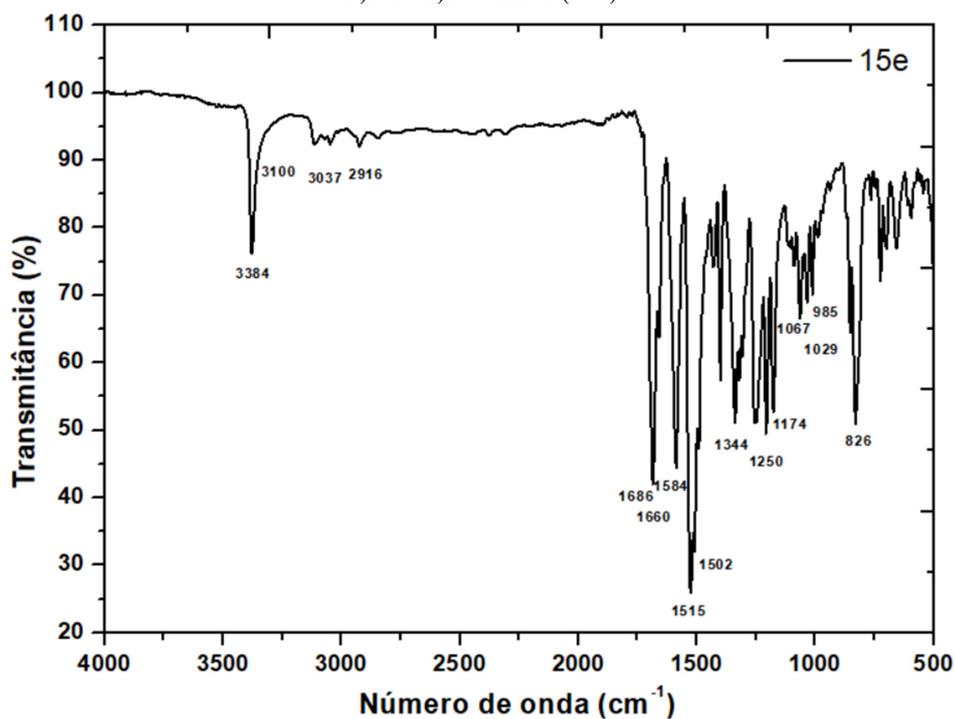
**Espectro 120** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**15d**)



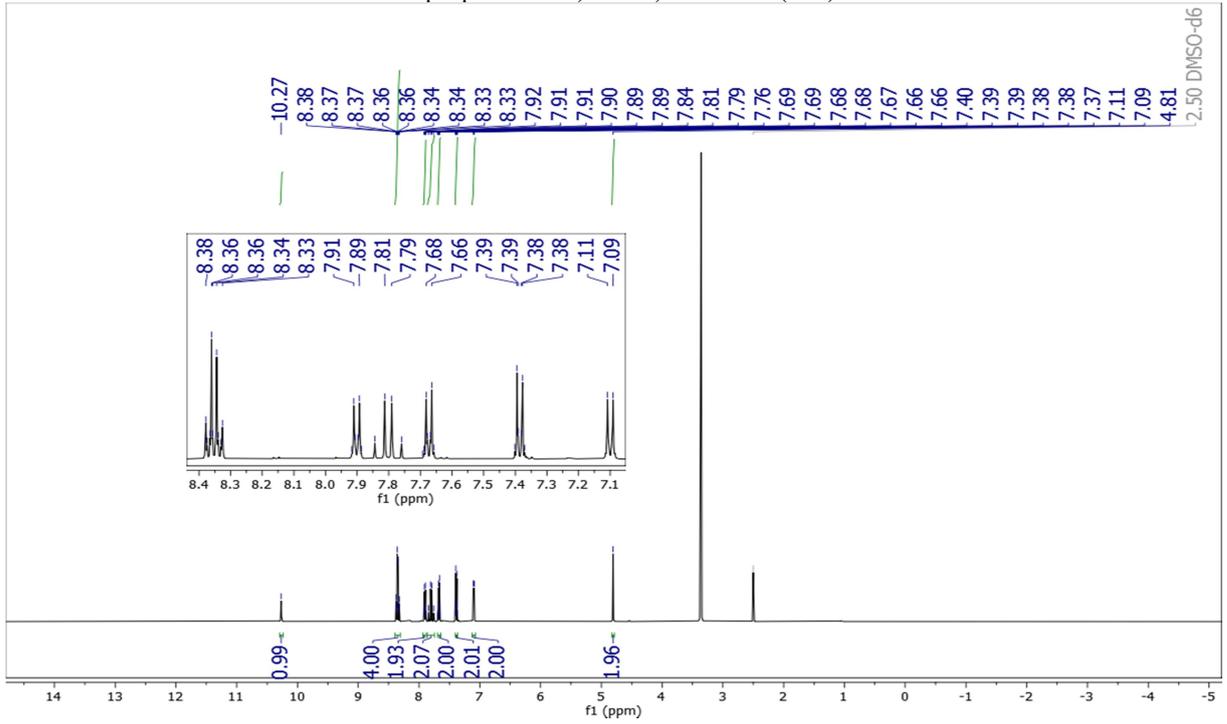
**Espectro 121** - Espectro DEPT135 (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-2-(4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**15d**)



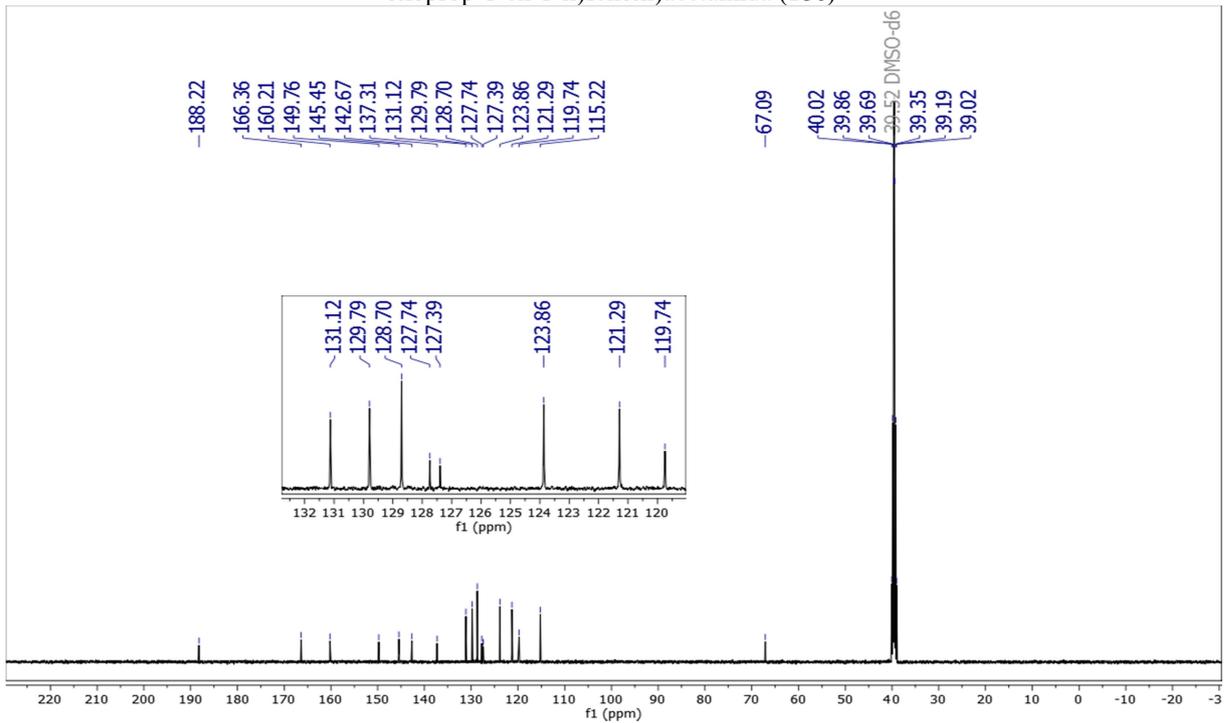
**Espectro 122** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15e**)



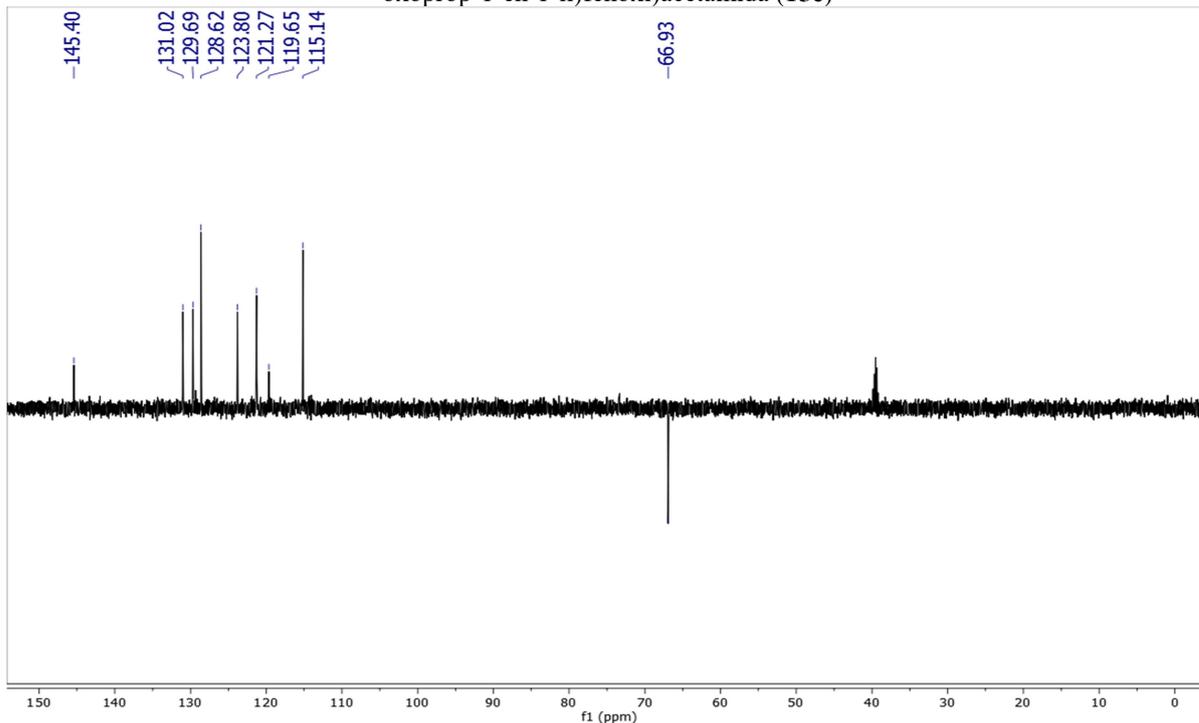
**Espectro 123** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15e**)



**Espectro 124** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15e**)



**Espectro 125** - Espectro DEPT135 (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15e**)



**Espectro 126** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-*N*-(4-Clorofenil)-2-(4-(3-(4-nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)acetamida (**15e**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

**Analysis Info**

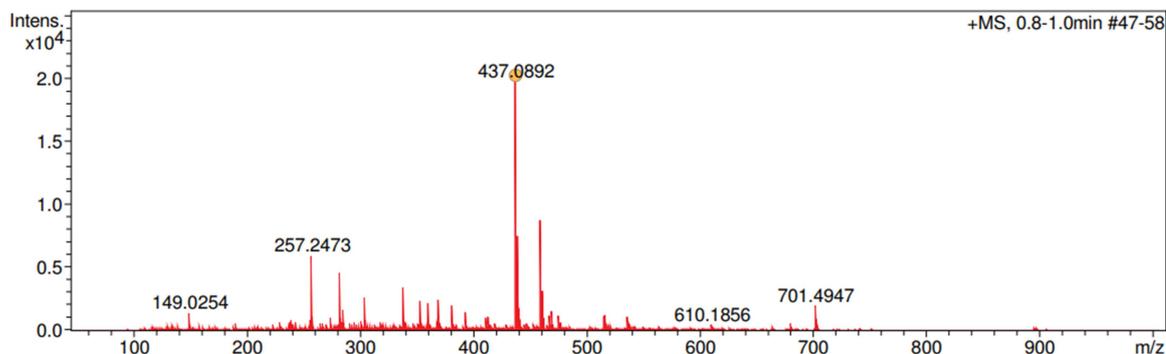
Analysis Name C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio\_resultados\_TOF\arquivos\CAA520000\_POS\_abraao\_1-16\_01\_1196.d  
 Method ID\_LC\_50\_1000\_POS\_4500V.m  
 Sample Name CAA520000\_POS\_abraao  
 Comment Analista - Marcelo Felipe

Acquisition Date 09/04/2024 12:01:41

Operator Marcelo Felipe  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

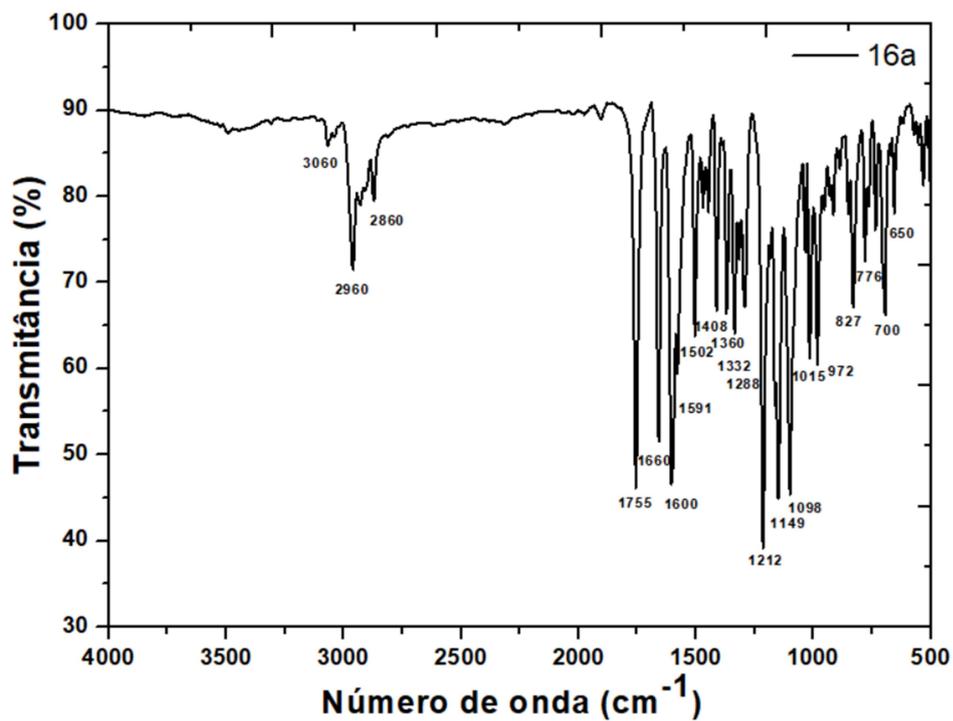
**Acquisition Parameter**

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

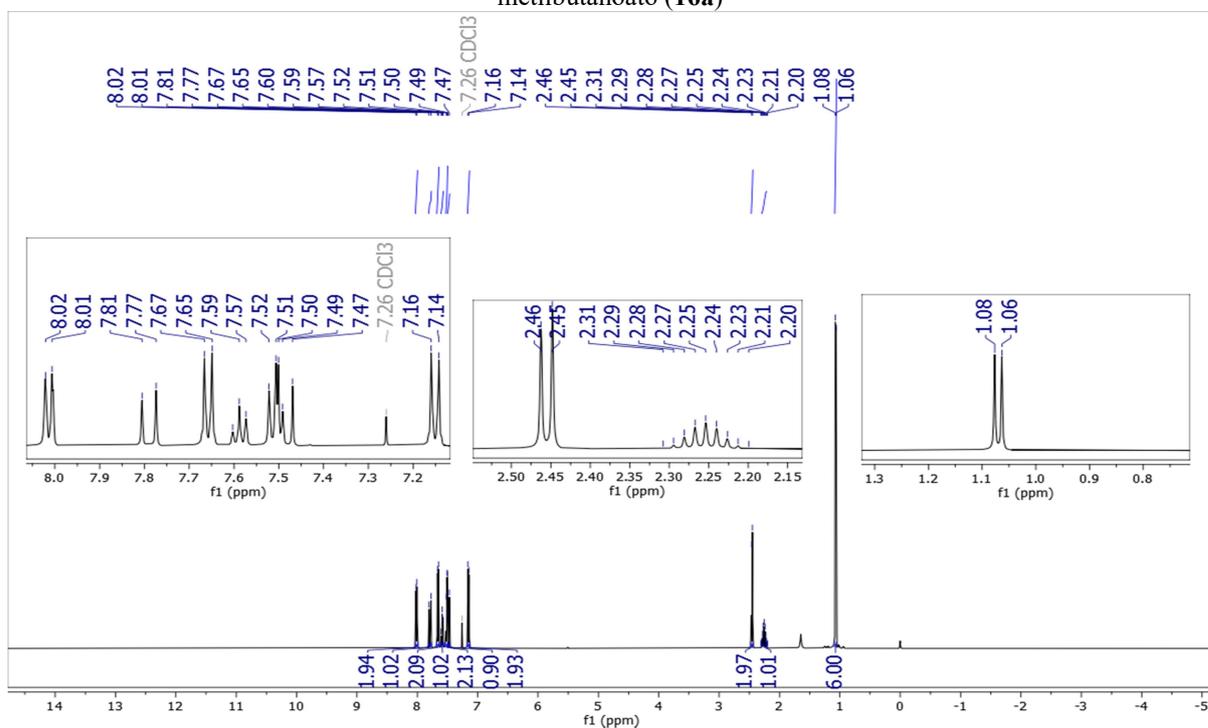


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup>	Conf	N-Rule
437.0892	1	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	437.0899	1.6	9.2	1	100.00	15.5	even		ok

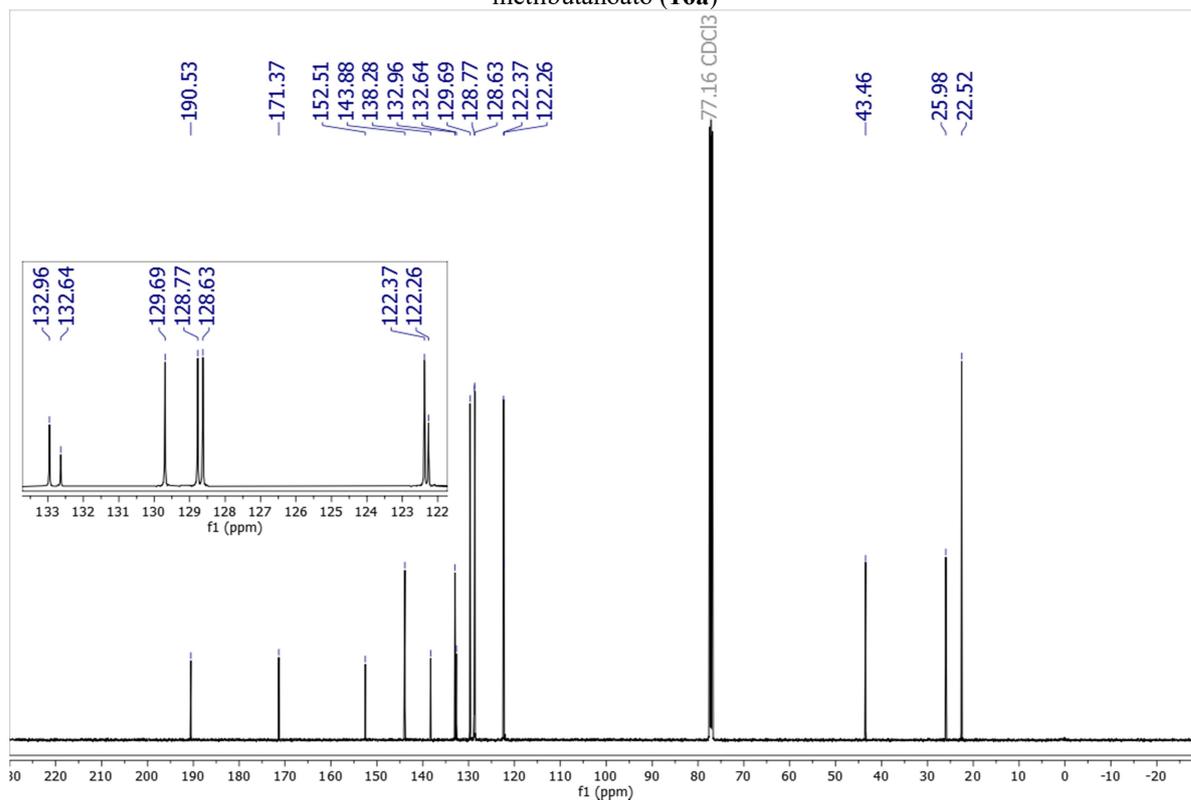
**Espectro 127** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (**16a**)



**Espectro 128** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (**16a**)



**Espectro 129** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (**16a**)



**Espectro 130** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (**16a**)

## Mass Spectrum SmartFormula Report

### Analysis Info

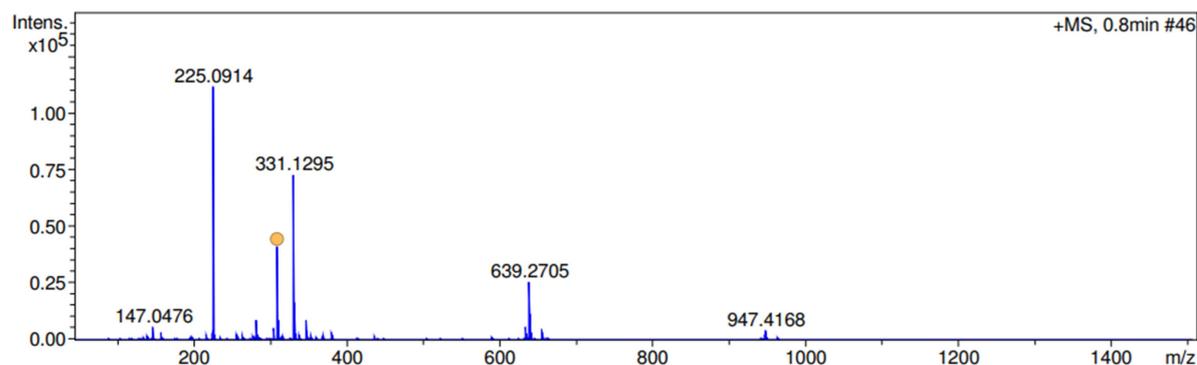
Analysis Name C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio\_resultados\_TOF\abraao\CHI100000\_POS\_abraao\_1-1\_01\_1107.d  
 Method ID\_LC\_50\_1500\_POS\_4500V.m  
 Sample Name CHI100000\_POS\_abraao  
 Comment Analistas - Marcelo Felipe

Acquisition Date 15/03/2024 09:42:38

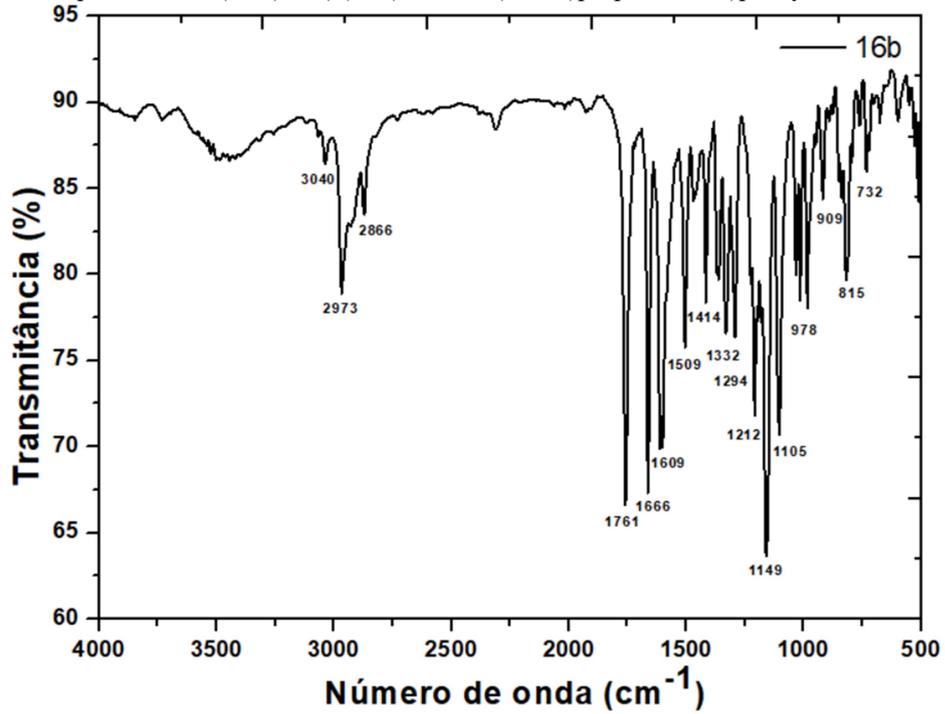
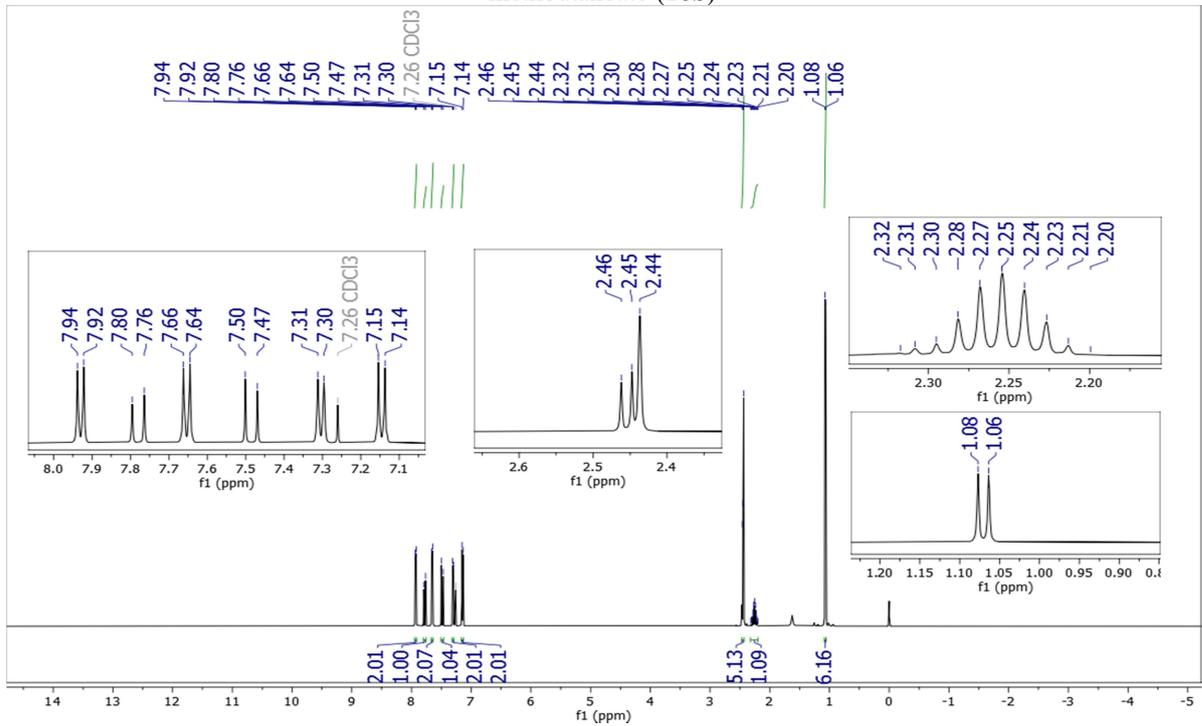
Operator Marcelo Felipe  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

### Acquisition Parameter

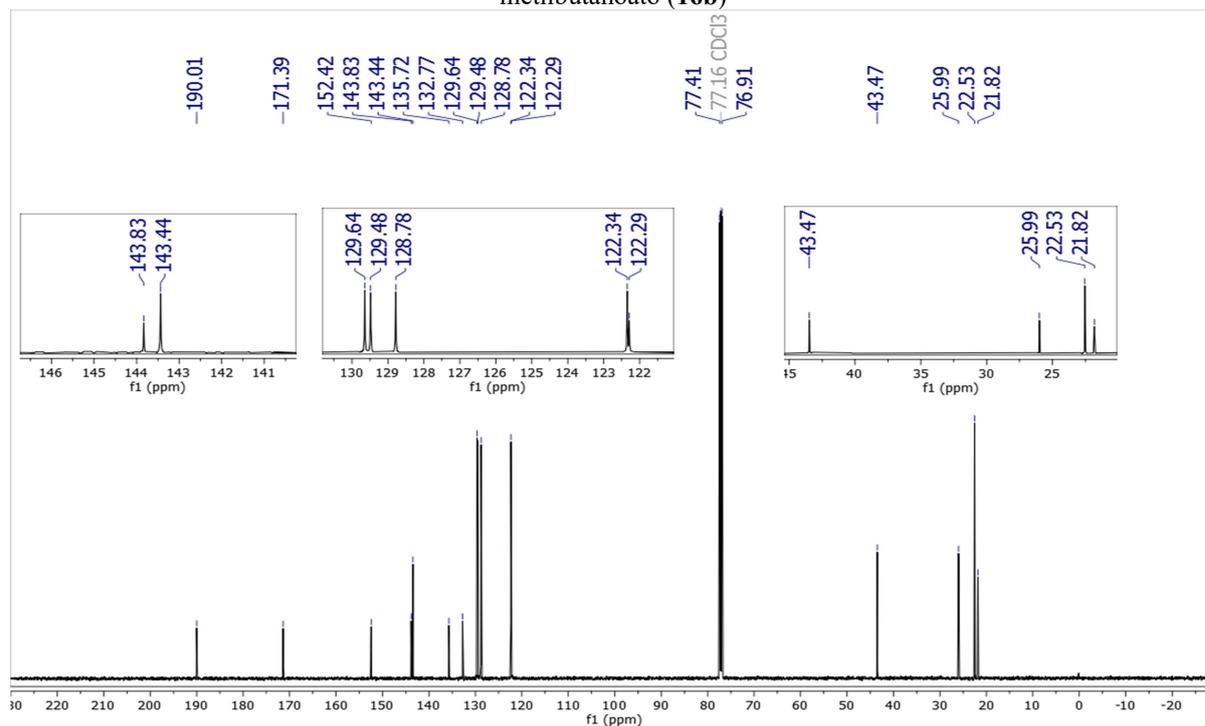
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z			Set Divert Valve	Waste



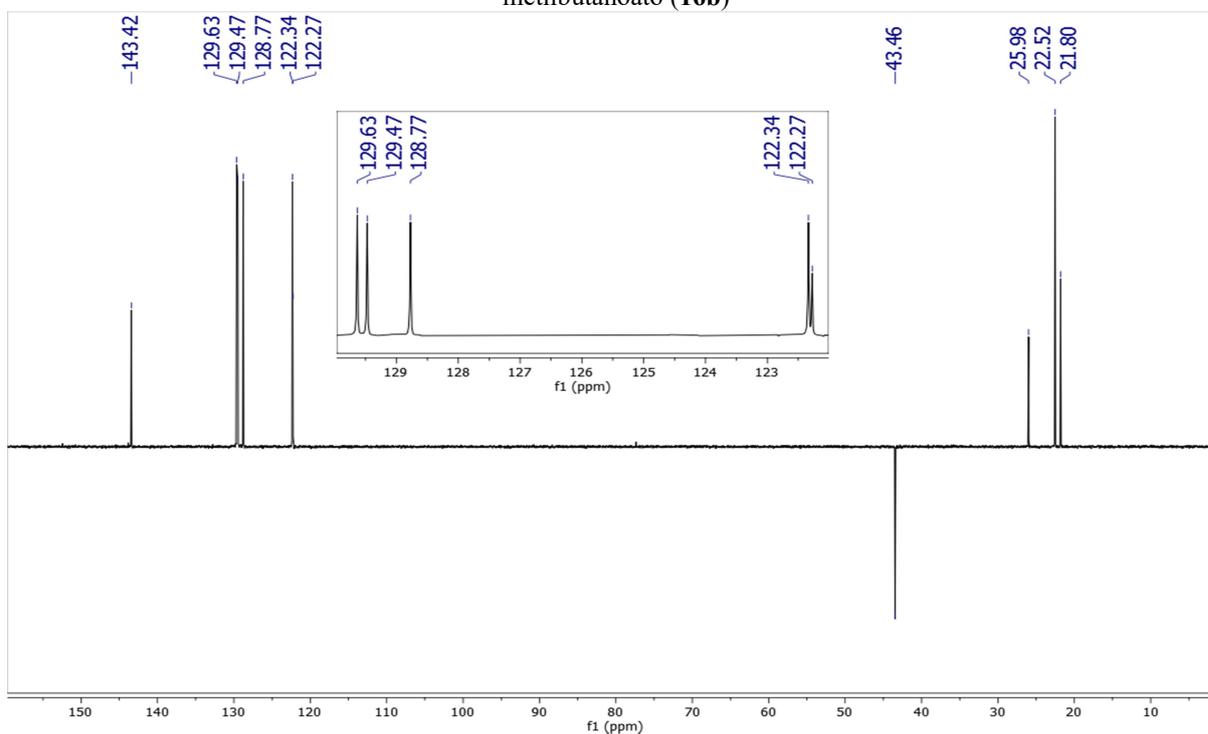
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
309.1490	1	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub>	309.1485	-1.5	7.0	1	100.00	10.5	even	ok

**Espectro 131** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)phenyl 3-metilbutanoato (**16b**)**Espectro 132** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)phenyl 3-metilbutanoato (**16b**)

**Espectro 133** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)phenyl 3-metilbutanoato (**16b**)



**Espectro 134** - Espectro de DEPT135 (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)phenyl 3-metilbutanoato (**16b**)



**Espectro 135** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)phenyl 3-metilbutanoato (**16b**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

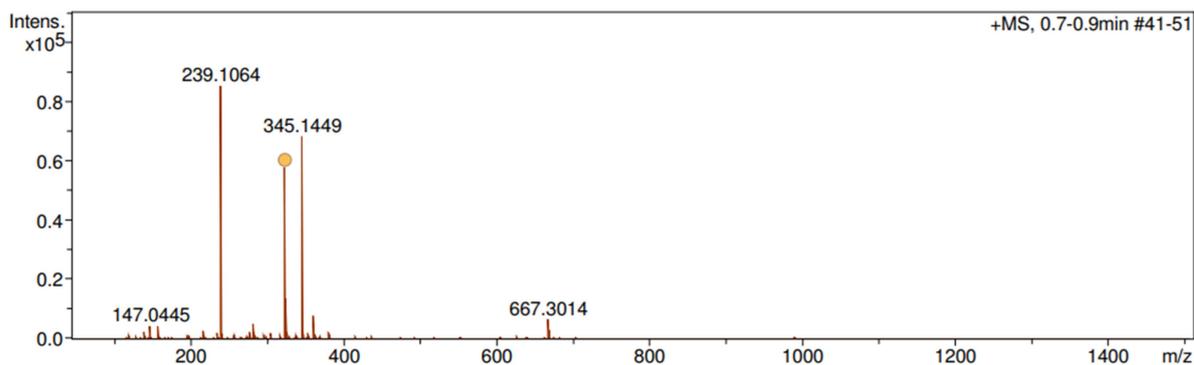
#### Analysis Info

Analysis Name C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio\_resultados\_TOF\abraao\CHI400000\_POS\_abraao\_1-4\_01\_1110.d  
 Method ID\_LC\_50\_1500\_POS\_4500V.m  
 Sample Name CHI400000\_POS\_abraao  
 Comment Analistas - Marcelo Felipe

Acquisition Date 15/03/2024 10:23:52  
 Operator Marcelo Felipe  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

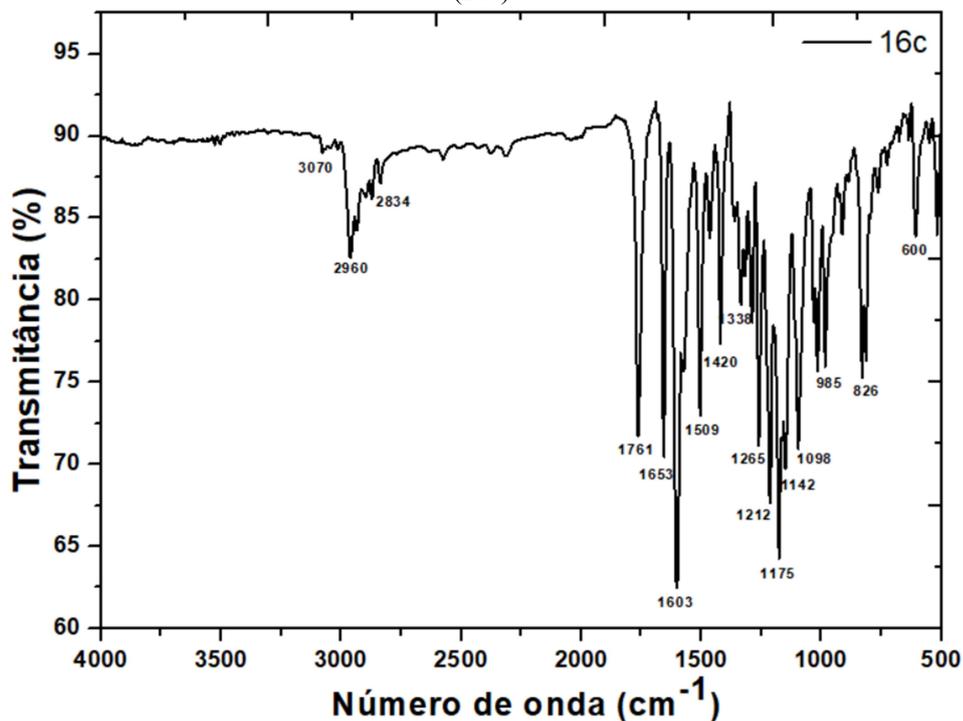
#### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

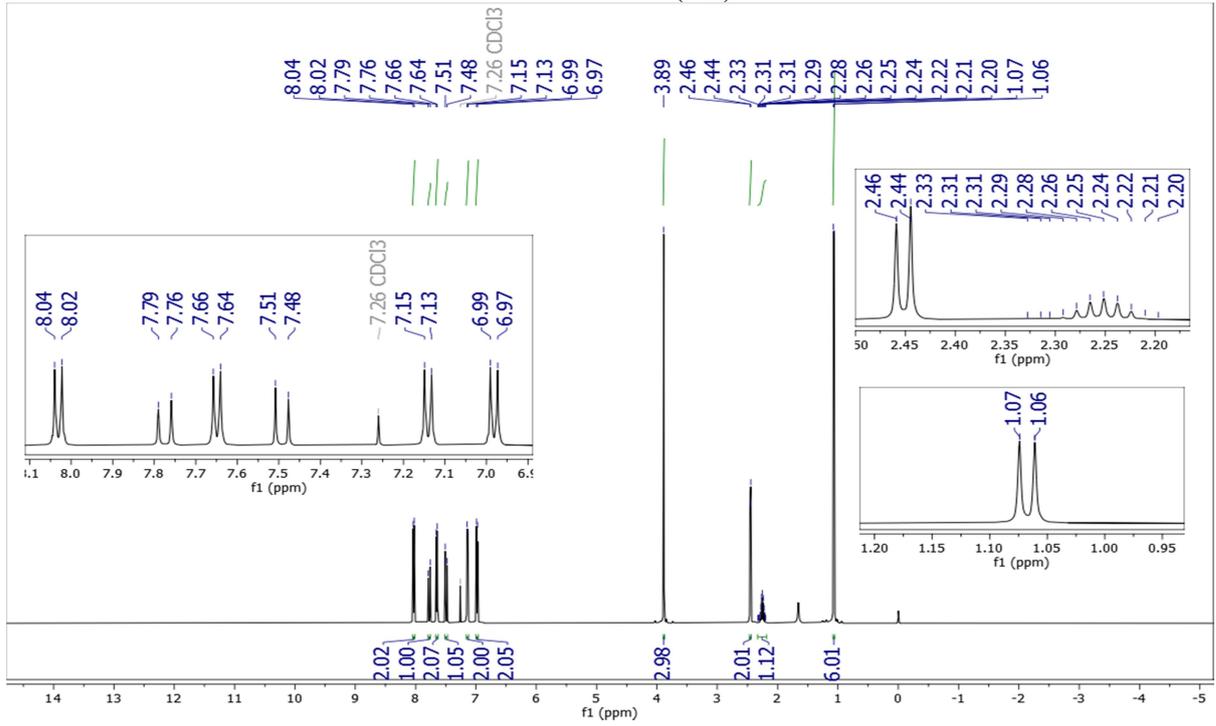


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup>	Conf	N-Rule
323.1633	1	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub>	323.1642	2.7	2.4	1	100.00	10.5	even		ok

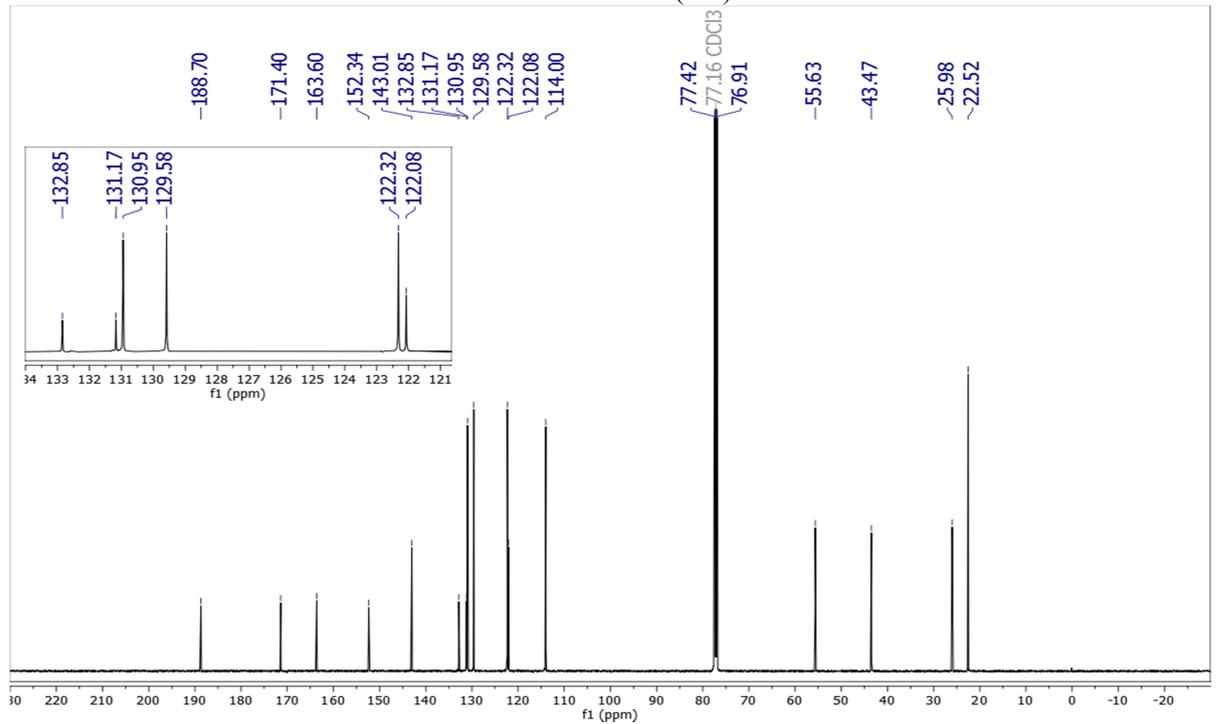
**Espectro 136** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16c**)



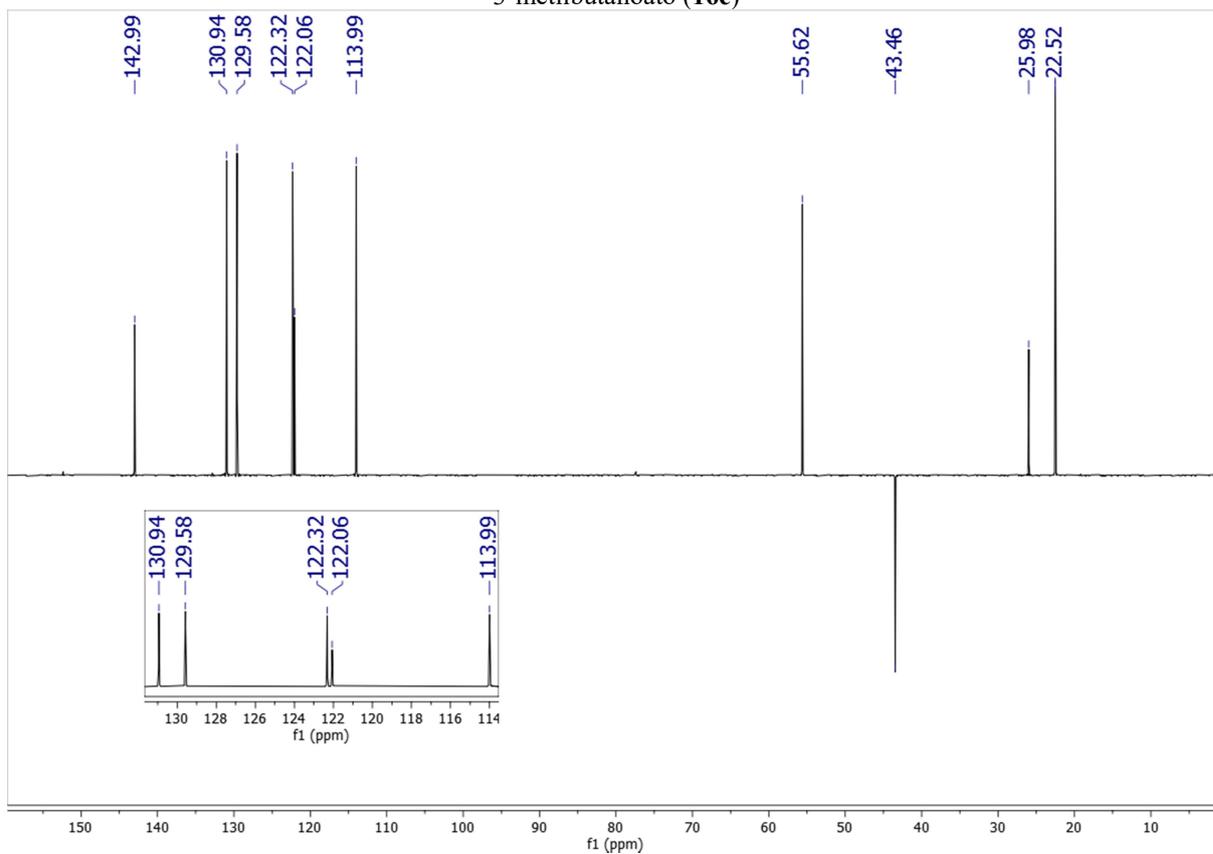
**Espectro 137** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16c**)



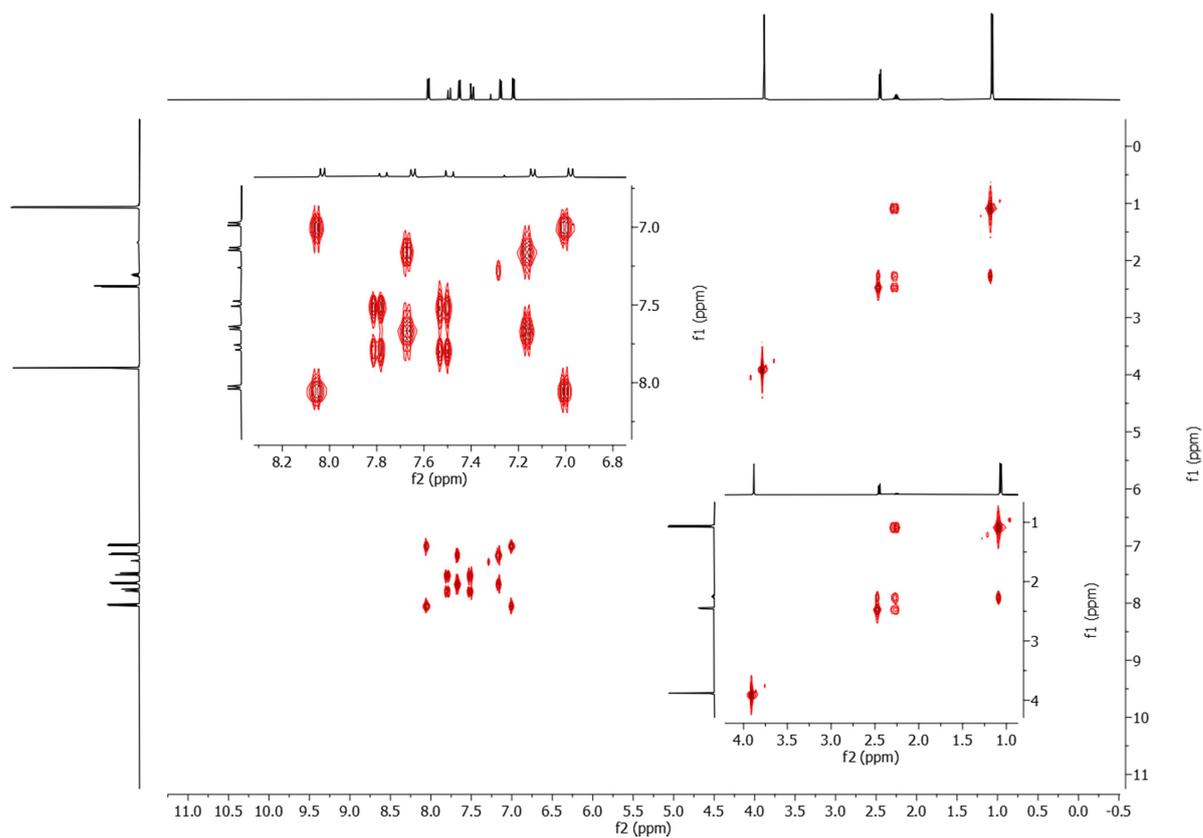
**Espectro 138** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16c**)



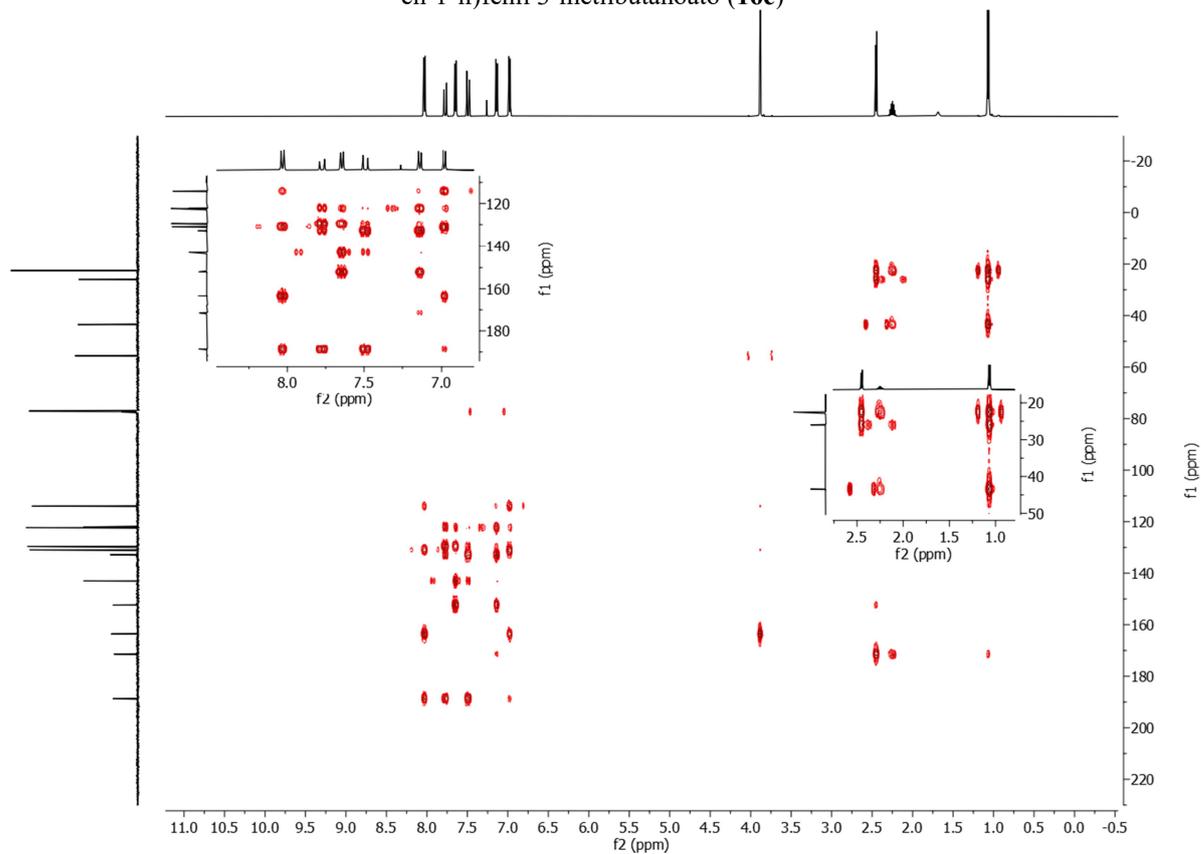
**Espectro 139** - Espectro de DEPT135(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16c**)



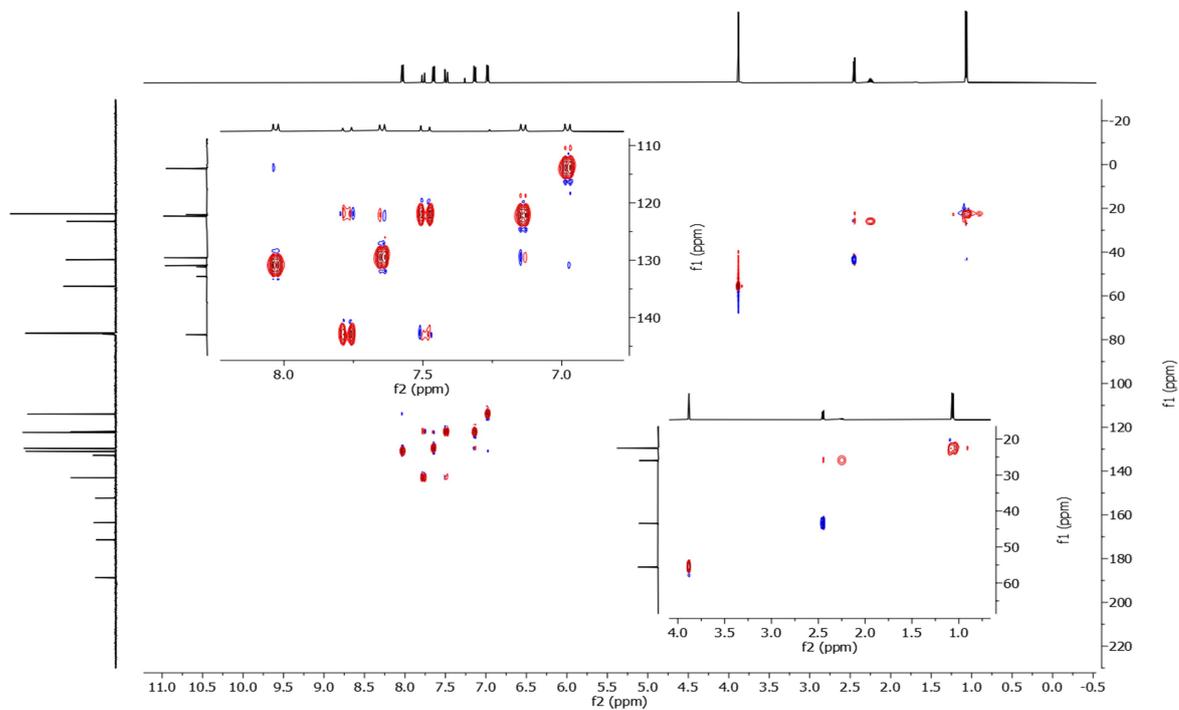
**Espectro 140** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16c**)



**Espectro 141** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16c**)



**Espectro 142** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16c**)



**Espectro 143** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16c**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

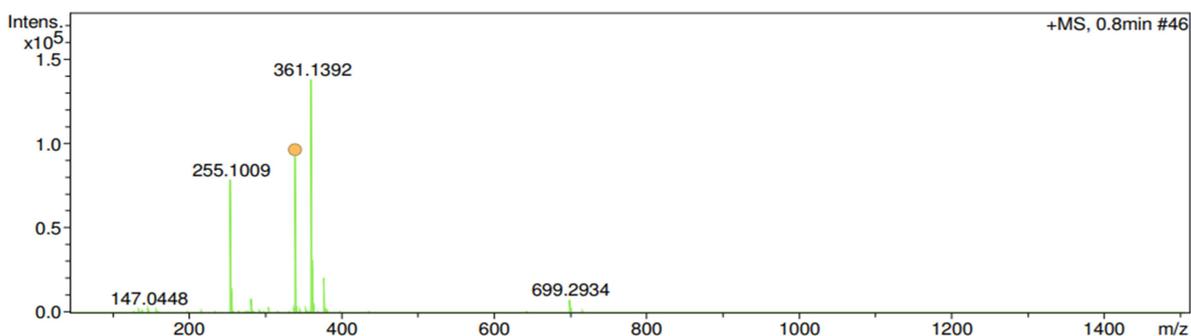
#### Analysis Info

Analysis Name C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio\_resultados\_TOF\abraao\CHI300000\_POS\_abraao\_1-3\_01\_1109.d  
 Method ID\_LC\_50\_1500\_POS\_4500V.m  
 Sample Name CHI300000\_POS\_abraao  
 Comment Analistas - Marcelo Felipe

Acquisition Date 15/03/2024 10:05:23  
 Operator Marcelo Felipe  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

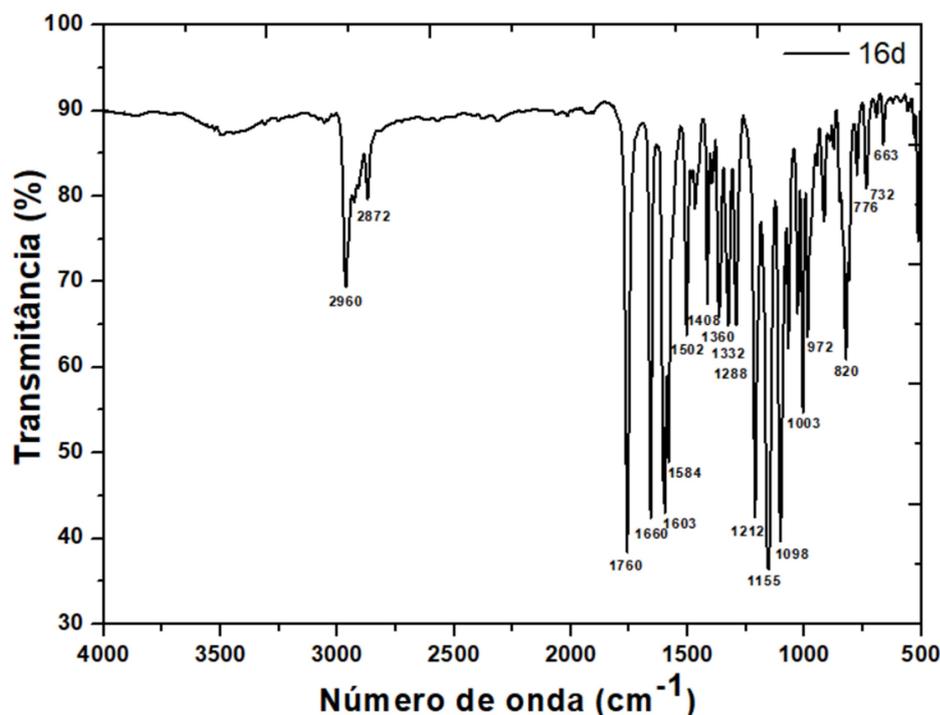
#### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

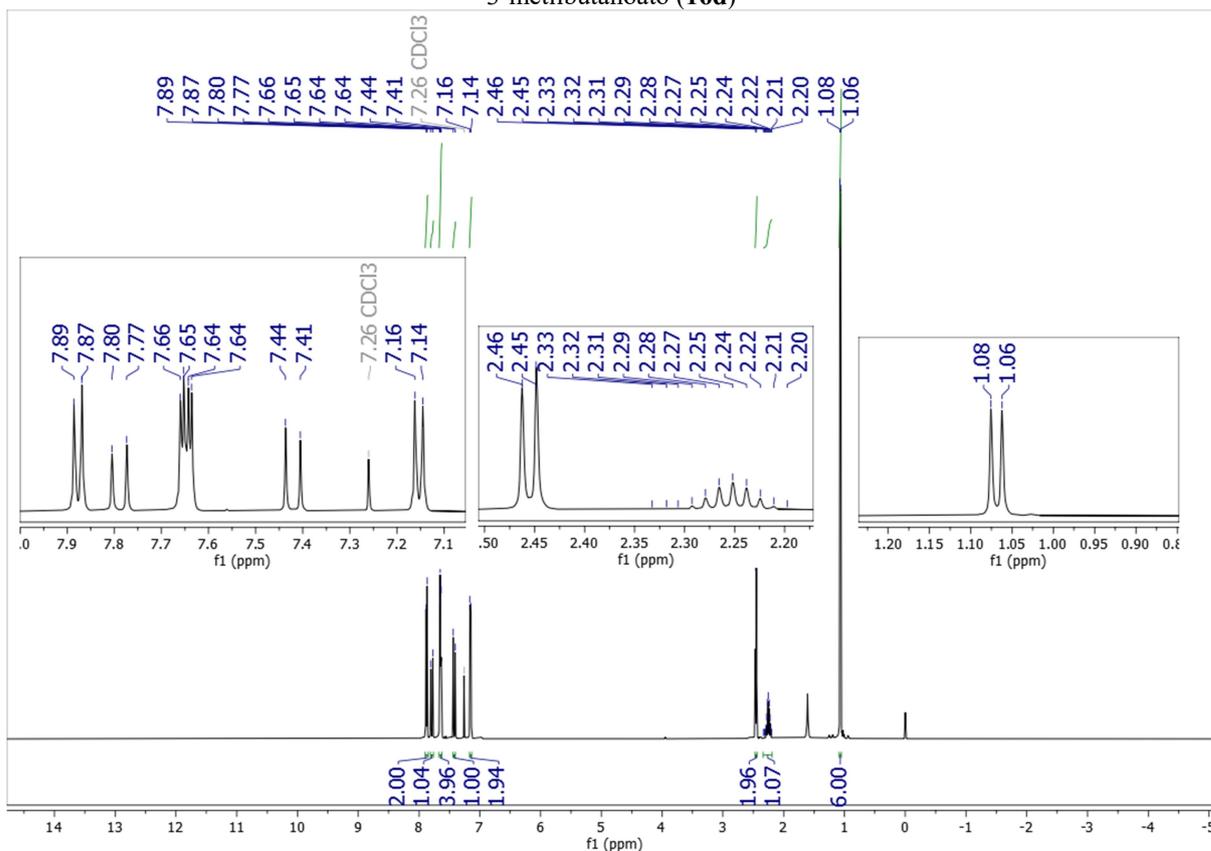


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
339.1577	1	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub>	339.1591	4.0	9.1	1	100.00	10.5	even	ok

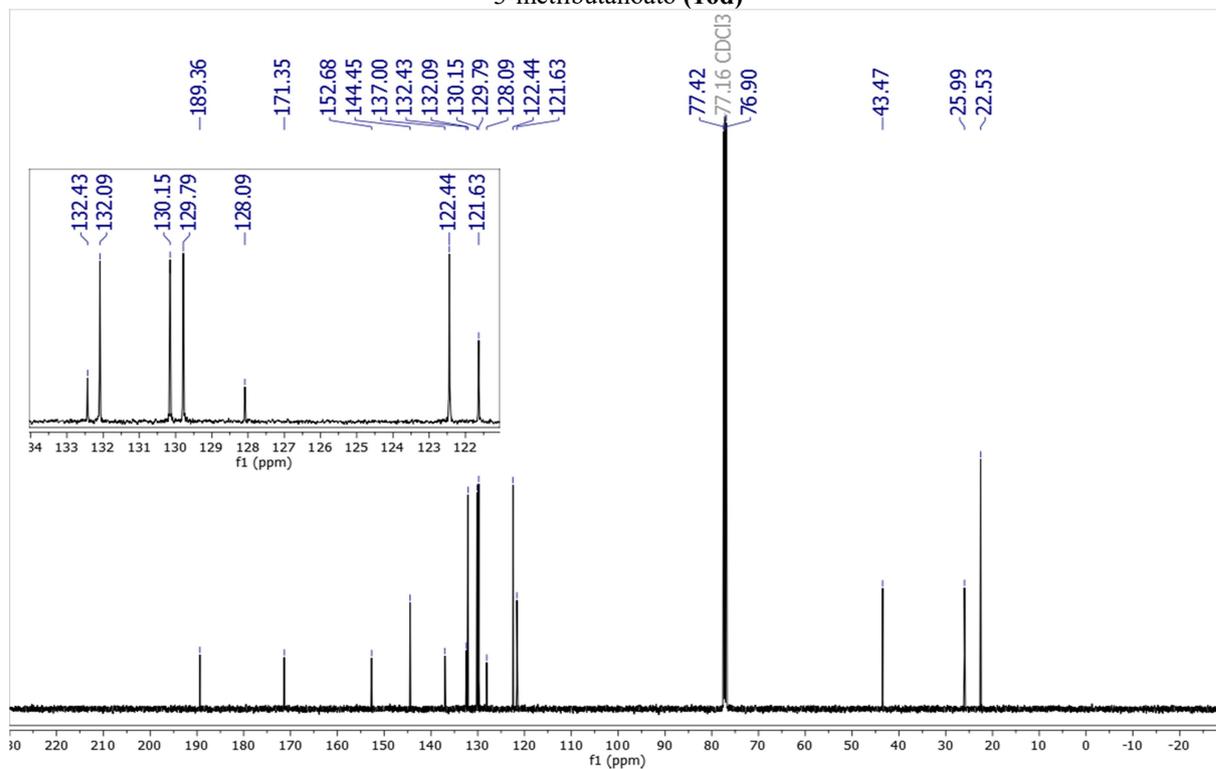
**Espectro 144** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16d**)



**Espectro 145** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (**16d**)



**Espectro 146** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (**16d**)



**Espectro 147** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil-3-metilbutanoato (**16d**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

#### Analysis Info

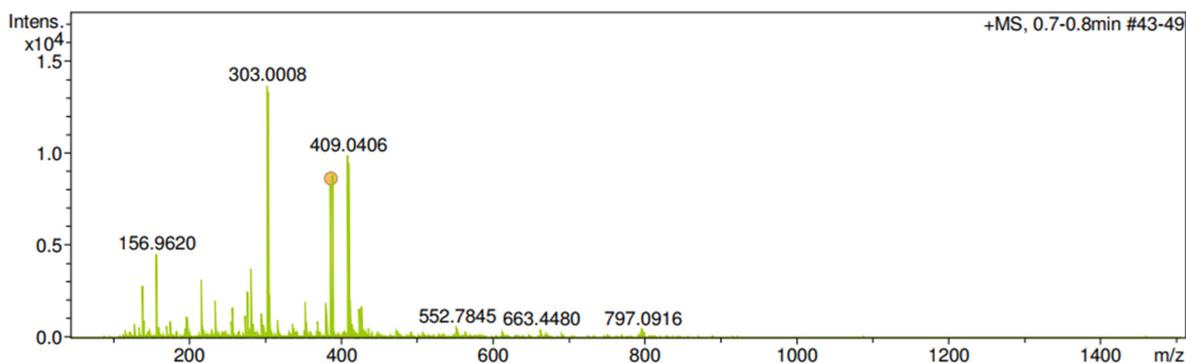
Analysis Name C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio\_resultados\_TOF\abraao\CHI200000\_POS\_abraao\_1-2\_01\_1108.d  
 Method ID\_LC\_50\_1500\_POS\_4500V.m  
 Sample Name CHI200000\_POS\_abraao  
 Comment Analistas - Marcelo Felipe

Acquisition Date 15/03/2024 09:58:09

Operator Marcelo Felipe  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

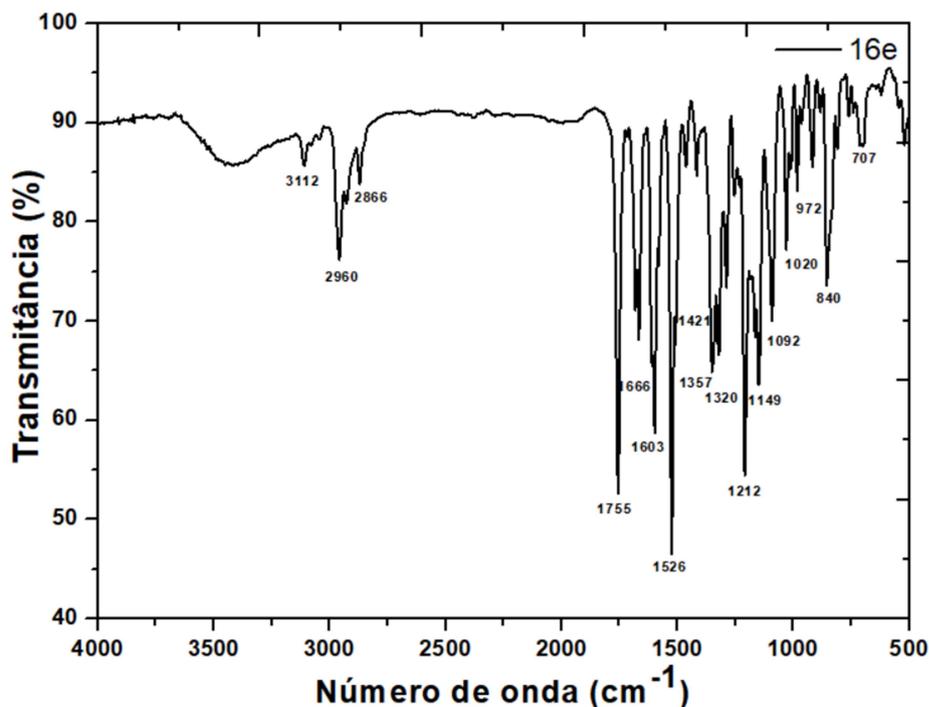
#### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

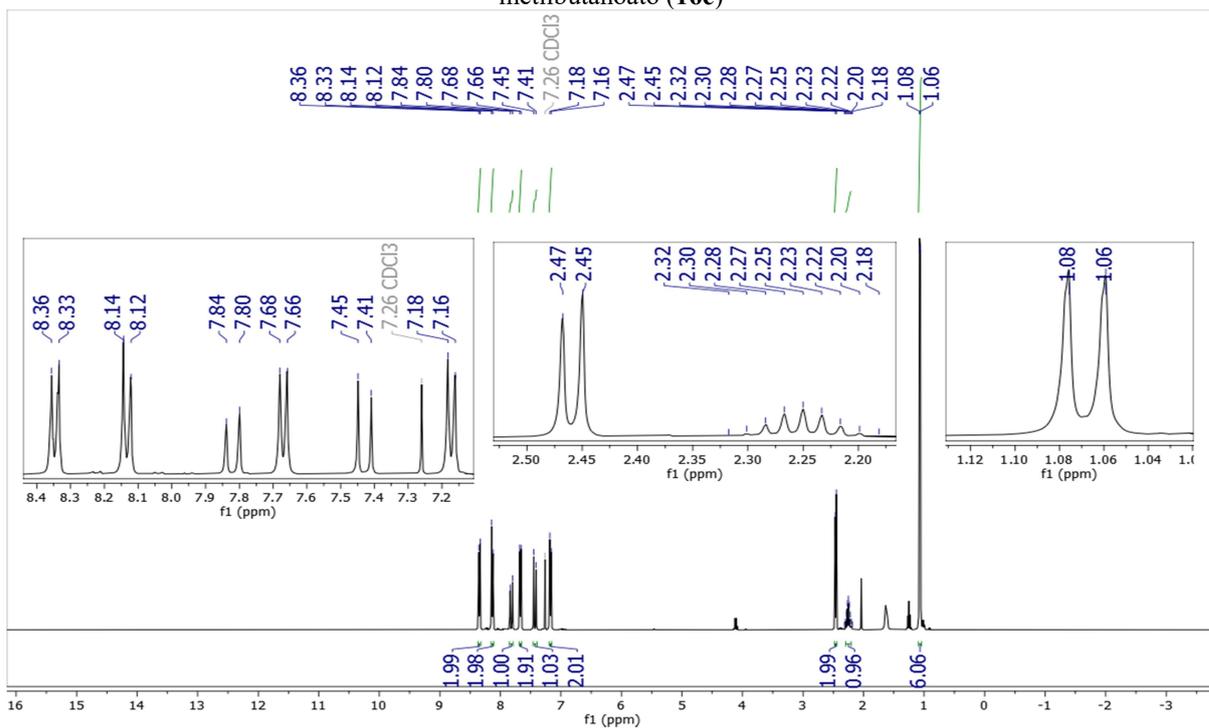


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup>	Conf	N-Rule
387.0588	1	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> BrO <sub>3</sub>	387.0590	0.7	28.9	1	100.00	10.5	even		ok

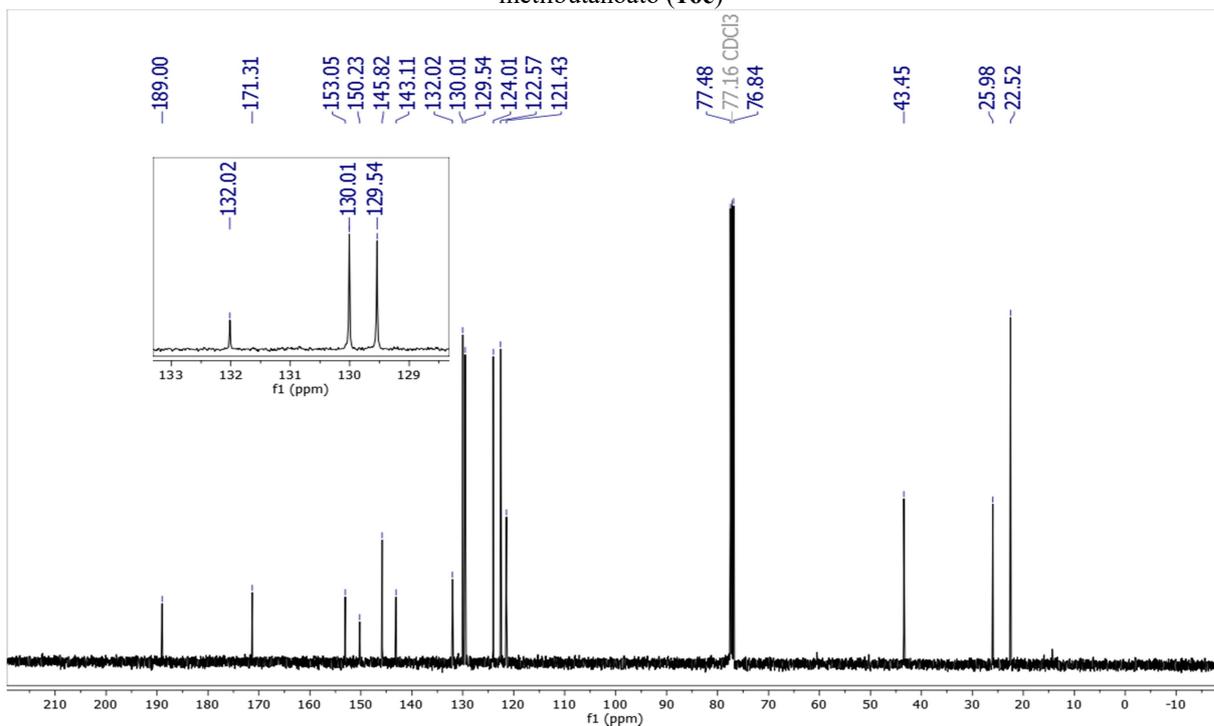
**Espectro 148** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16e**)



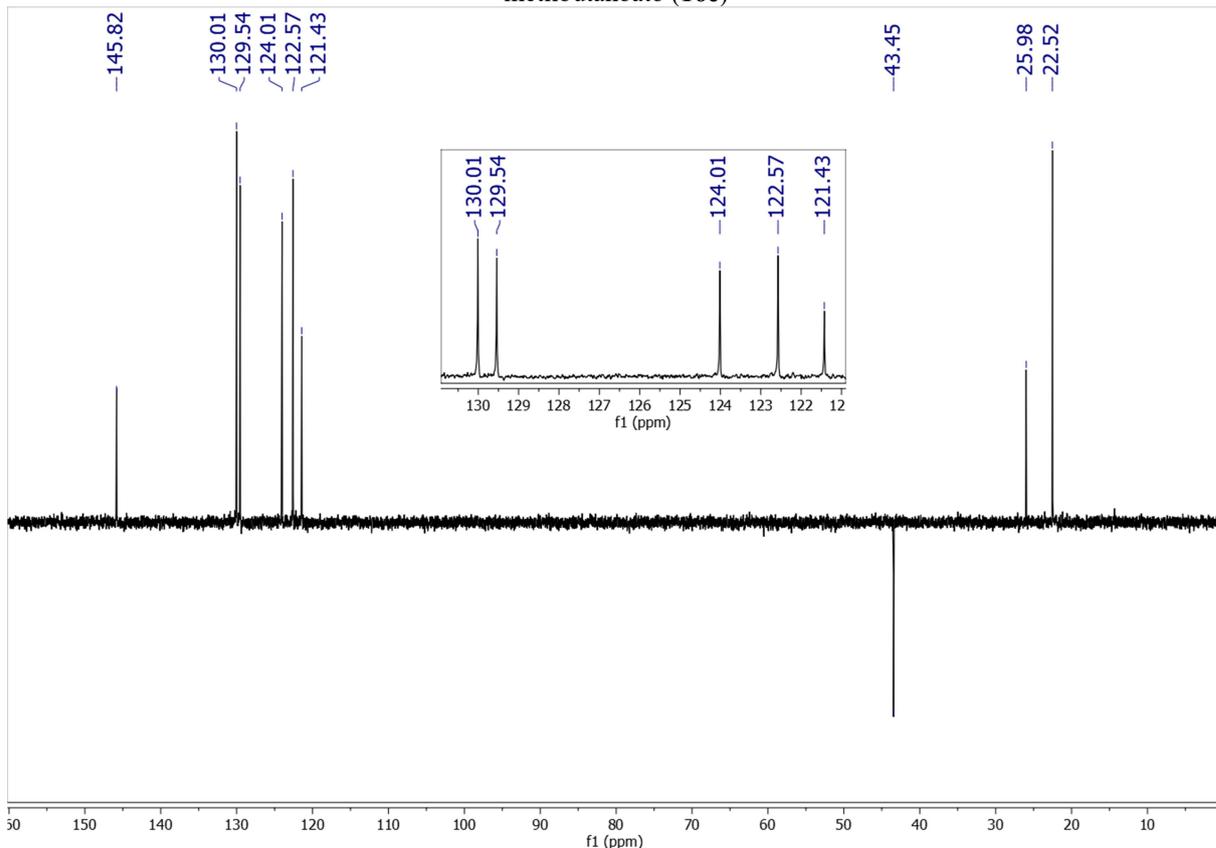
**Espectro 149** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16e**)



**Espectro 150** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16e**)



**Espectro 151** - Espectro de DEPT135(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16e**)



**Espectro 152** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil 3-metilbutanoato (**16e**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

#### Analysis Info

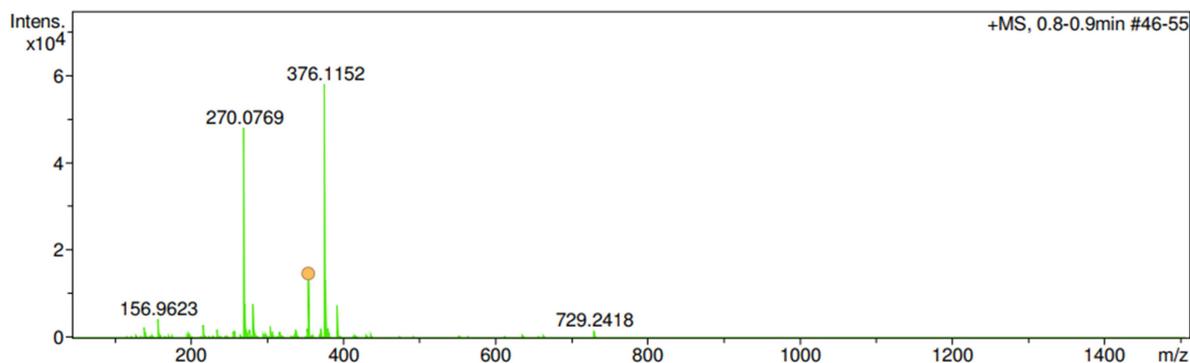
Analysis Name C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio\_resultados\_TOF\abraao\CHI500000\_POS\_abraao\_1-5\_01\_1114.d  
 Method ID\_LC\_50\_1500\_POS\_4500V.m  
 Sample Name CHI500000\_POS\_abraao  
 Comment Analistas - Marcelo Felipe

Acquisition Date 15/03/2024 11:24:36

Operator Marcelo Felipe  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

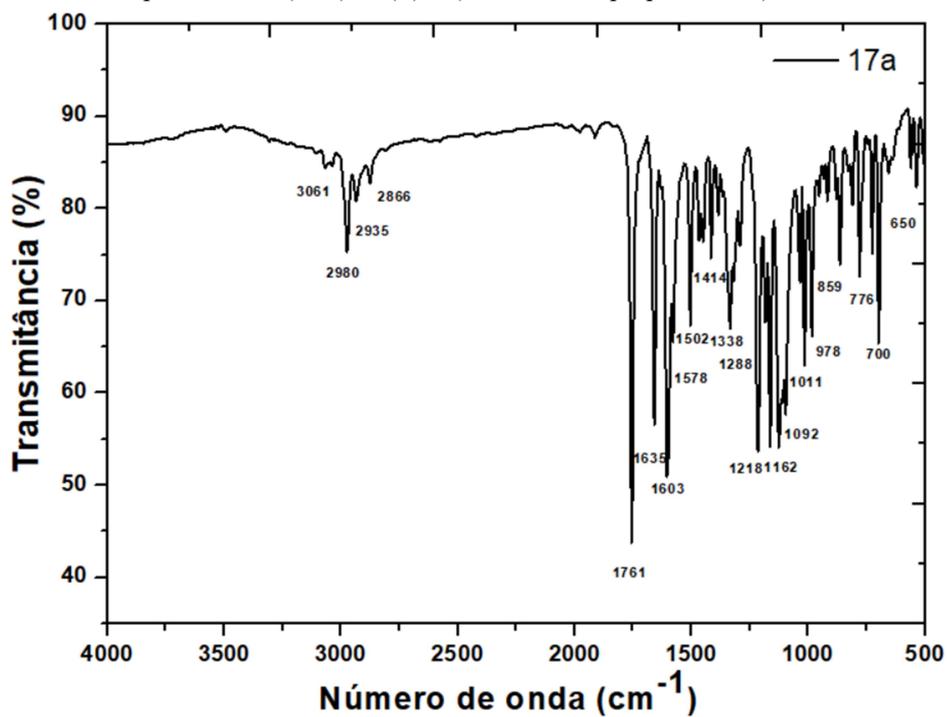
#### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

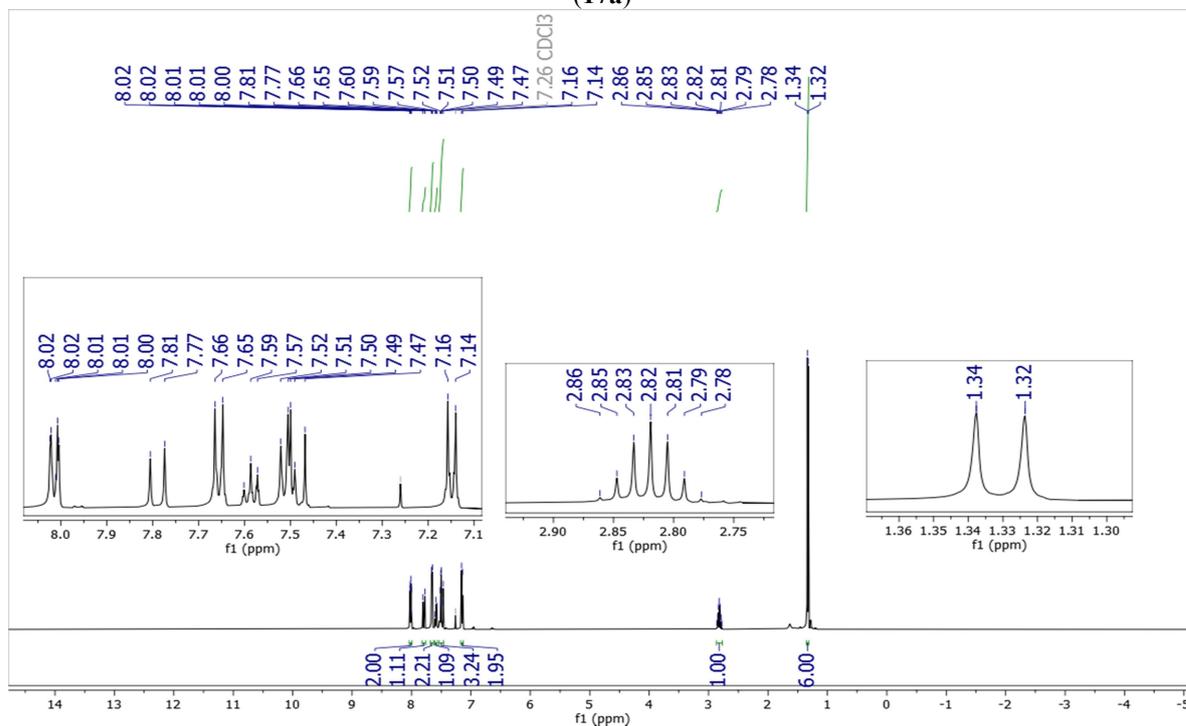


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
354.1345	1	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub>	354.1336	-2.6	6.9	1	80.06	11.5	even	ok

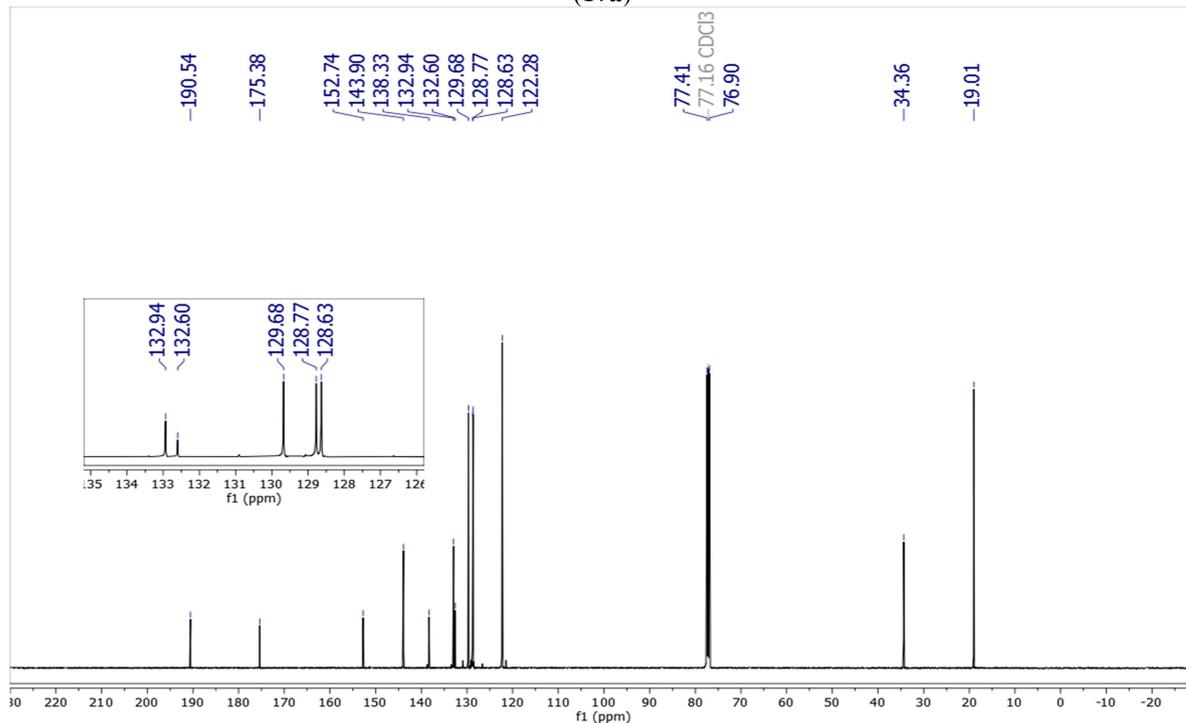
**Espectro 153** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17a**)



**Espectro 154** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17a**)



**Espectro 155** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17a**)

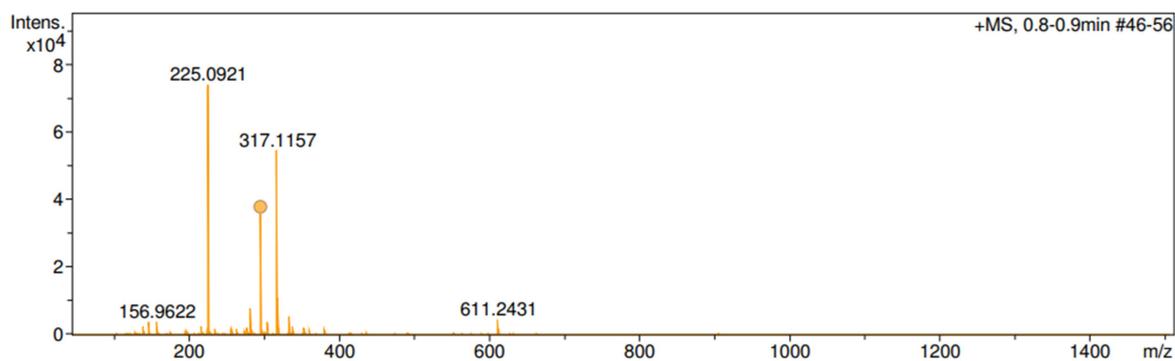


**Espectro 156** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17a**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

Analysis Info		Acquisition Date 15/03/2024 11:35:41	
Analysis Name	C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio_resultados_TOF\abraao\CHP100000_POS_abraao_1-6_01_1115.d	Operator	Marcelo Felipe
Method	ID_LC_50_1500_POS_4500V.m	Instrument	micrOTOF 213750.10338
Sample Name	CHP100000_POS_abraao	Comment	Analistas - Marcelo Felipe

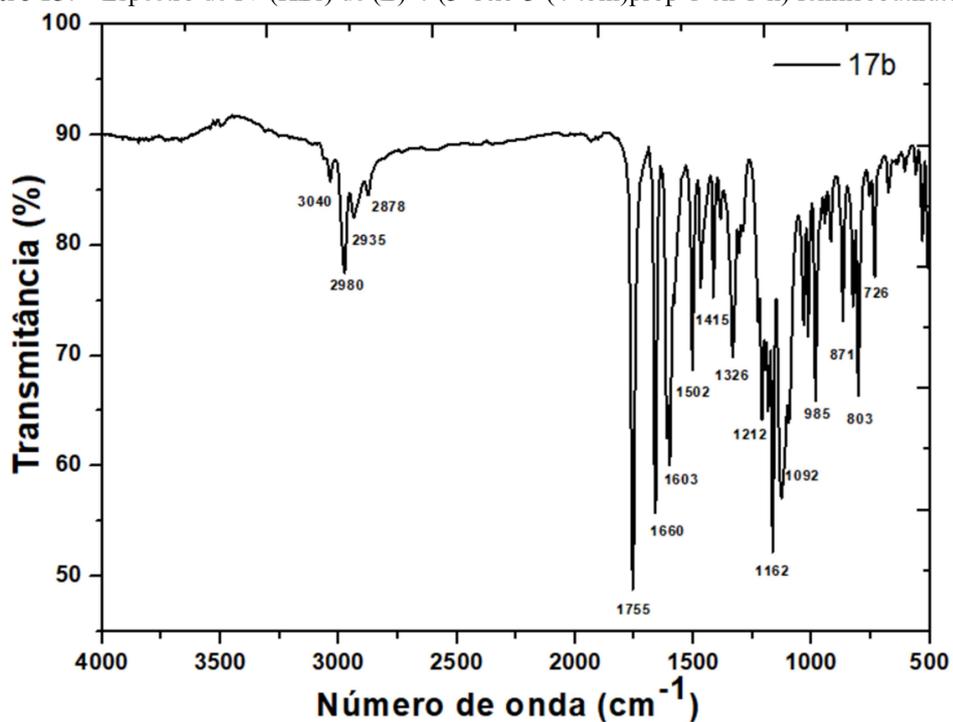
Acquisition Parameter					
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z			Set Divert Valve	Waste



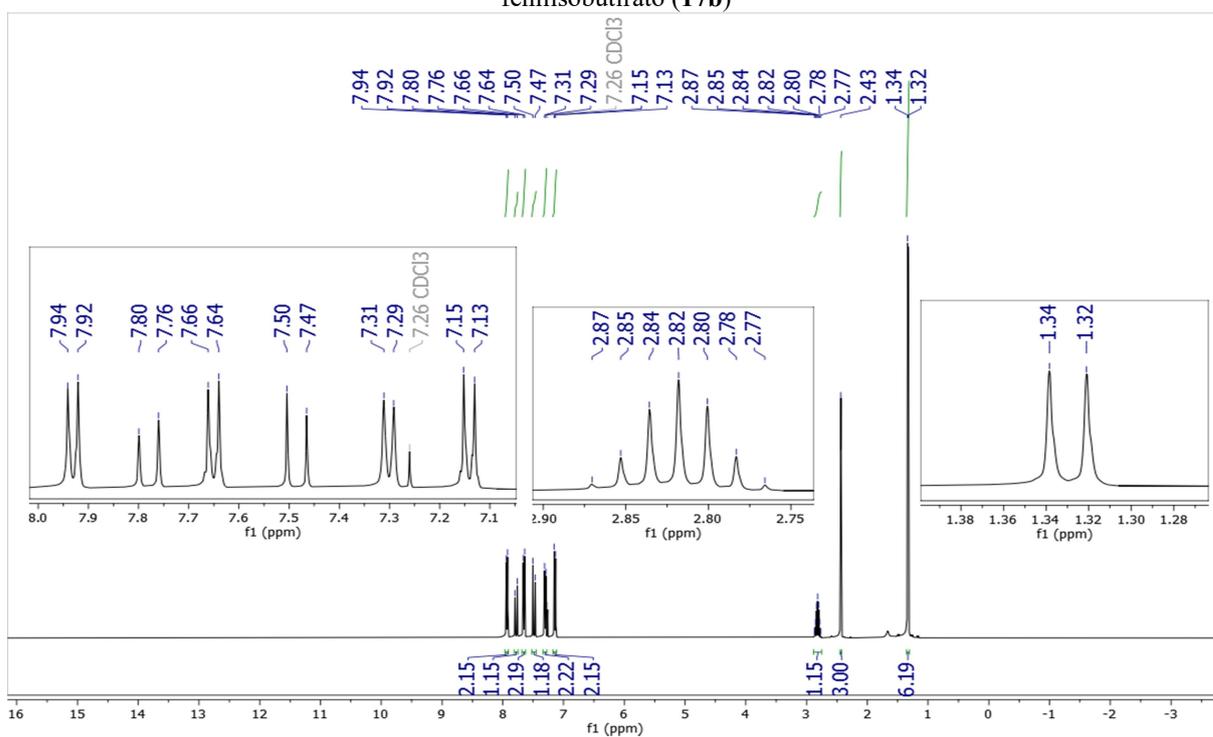
Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
295.1336	1	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub>	295.1329	-2.4	6.2	1	100.00	10.5	even	ok

**Espectro 157.** Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il) fenilisobutirato (**17b**)

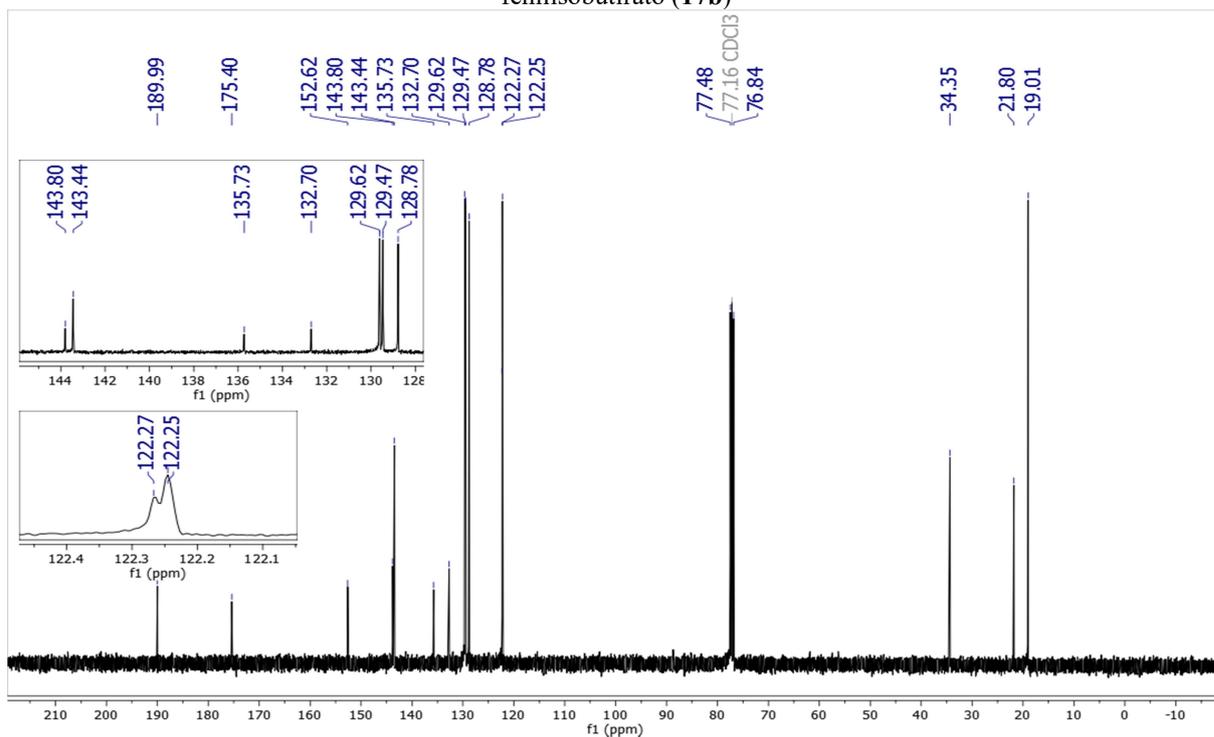
**Espectro 157** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il) fenilisobutirato (**17b**)



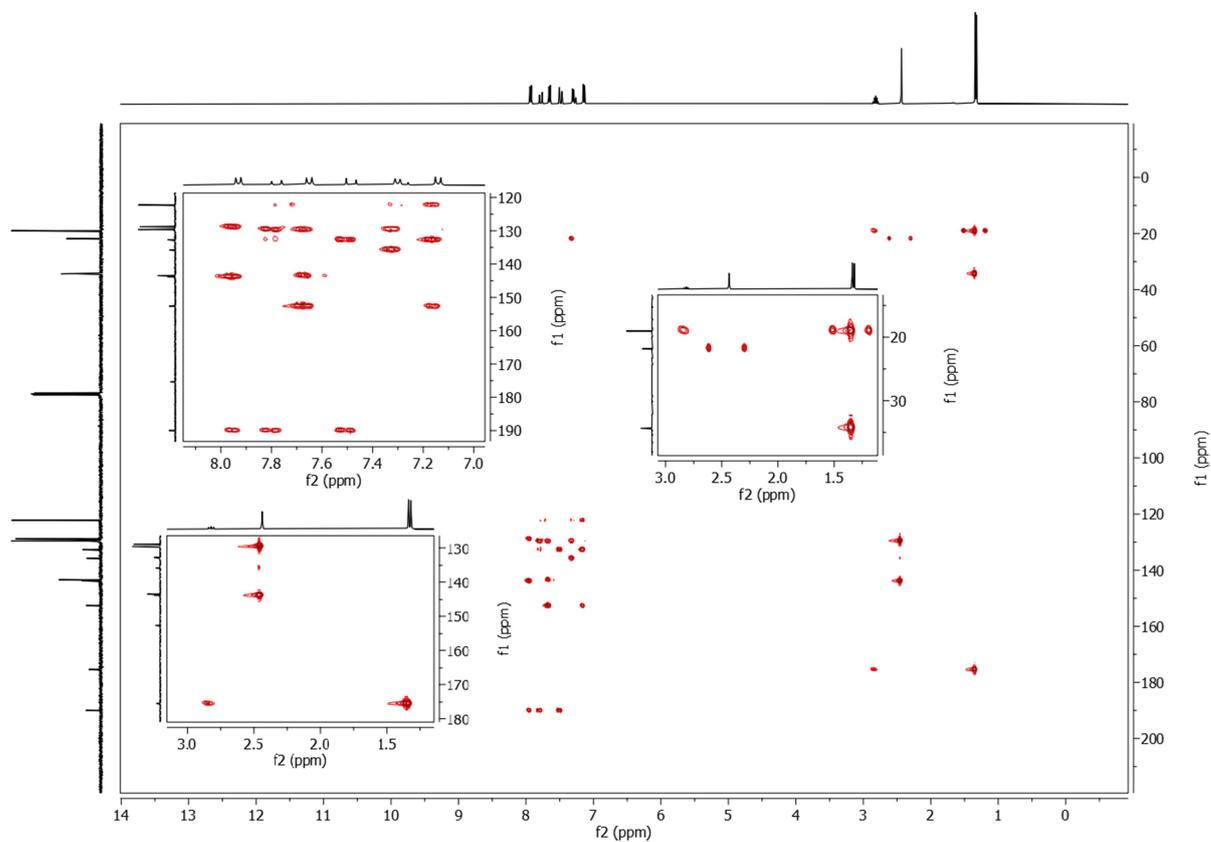
**Espectro 158** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il) fenilisobutirato (**17b**)



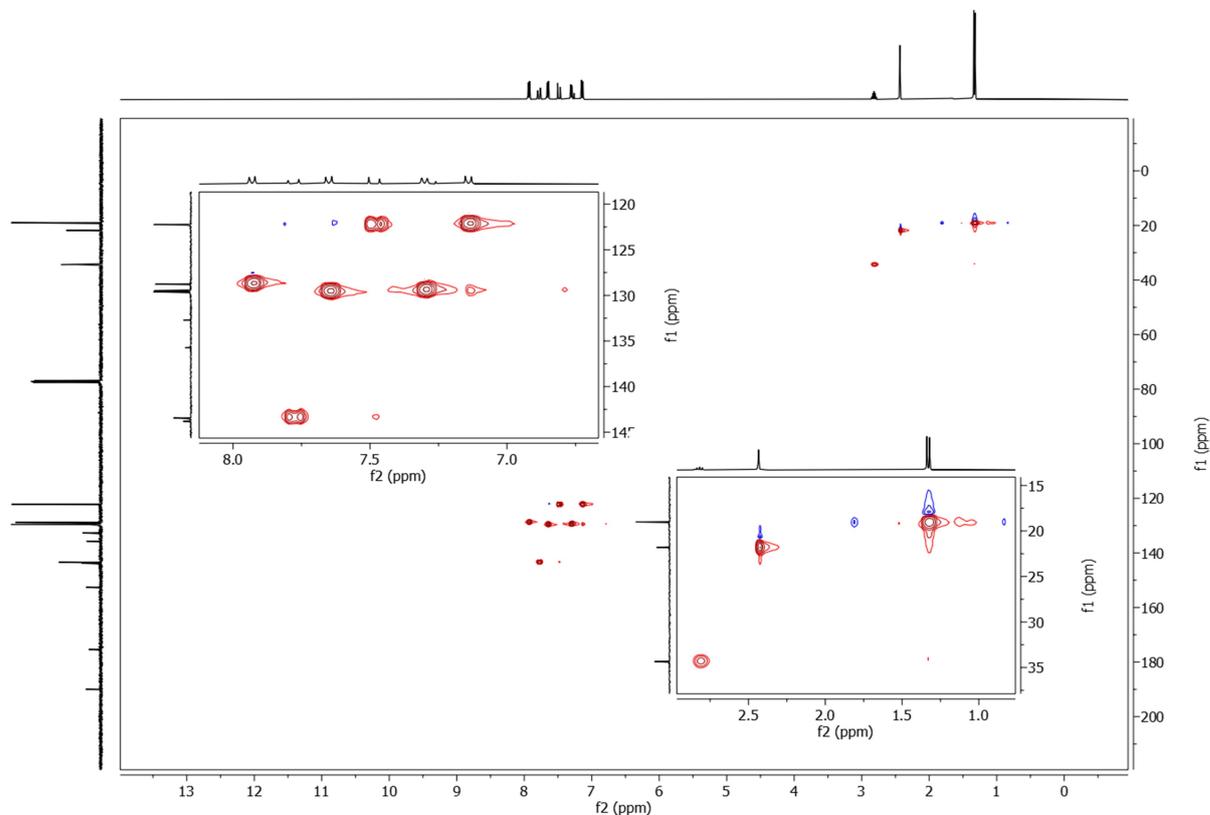
**Espectro 159** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17b**)



**Espectro 160** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17b**)



**Espectro 161** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17b**)



**Espectro 162** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-4-(3-Oxo-3-(4-tolil)prop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17b**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

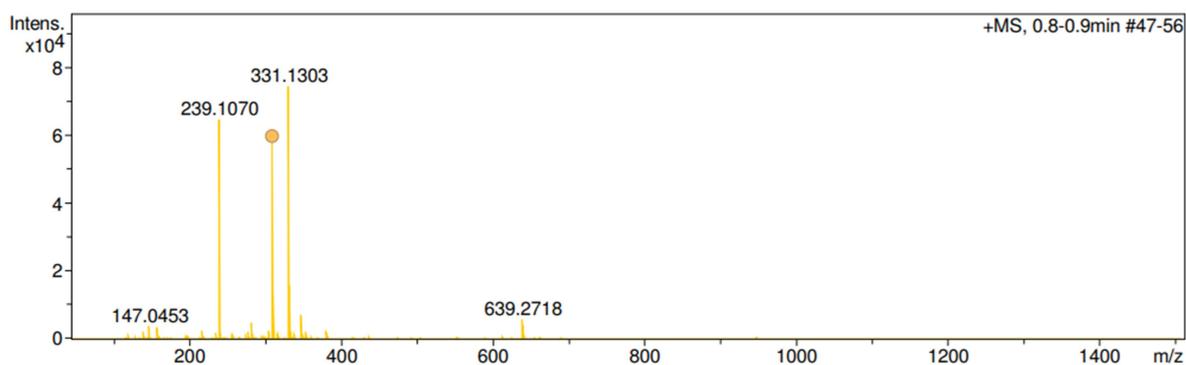
#### Analysis Info

Analysis Name C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio\_resultados\_TOF\abraao\CHP400000\_POS\_abraao\_1-9\_01\_1118.d  
 Method ID\_LC\_50\_1500\_POS\_4500V.m  
 Sample Name CHP400000\_POS\_abraao  
 Comment Analistas - Marcelo Felipe

Acquisition Date 15/03/2024 12:37:00  
 Operator Marcelo Felipe  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

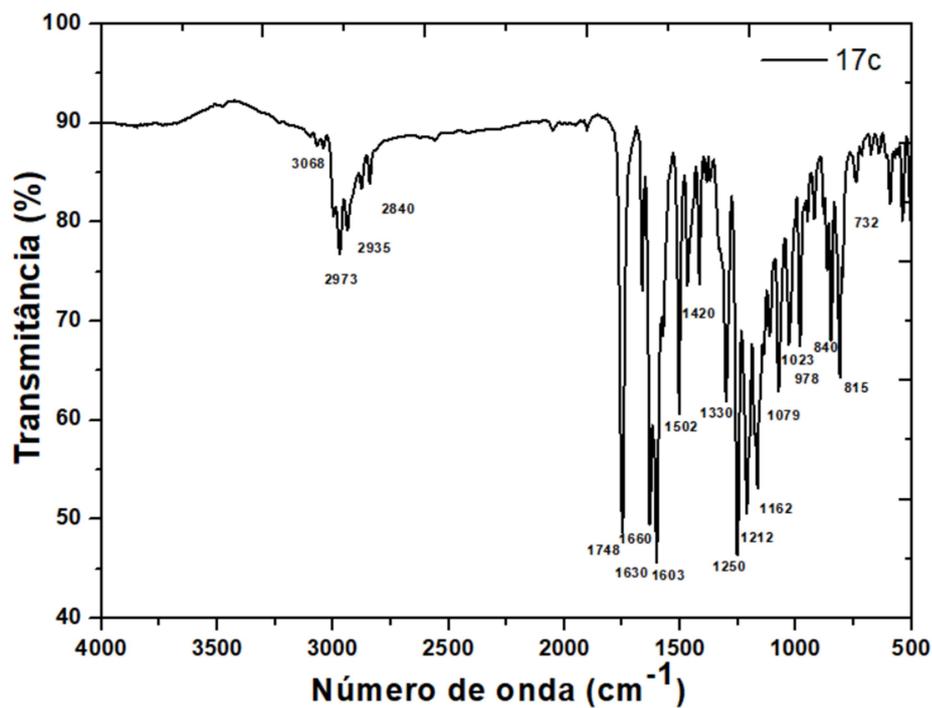
#### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z			Set Divert Valve	Waste

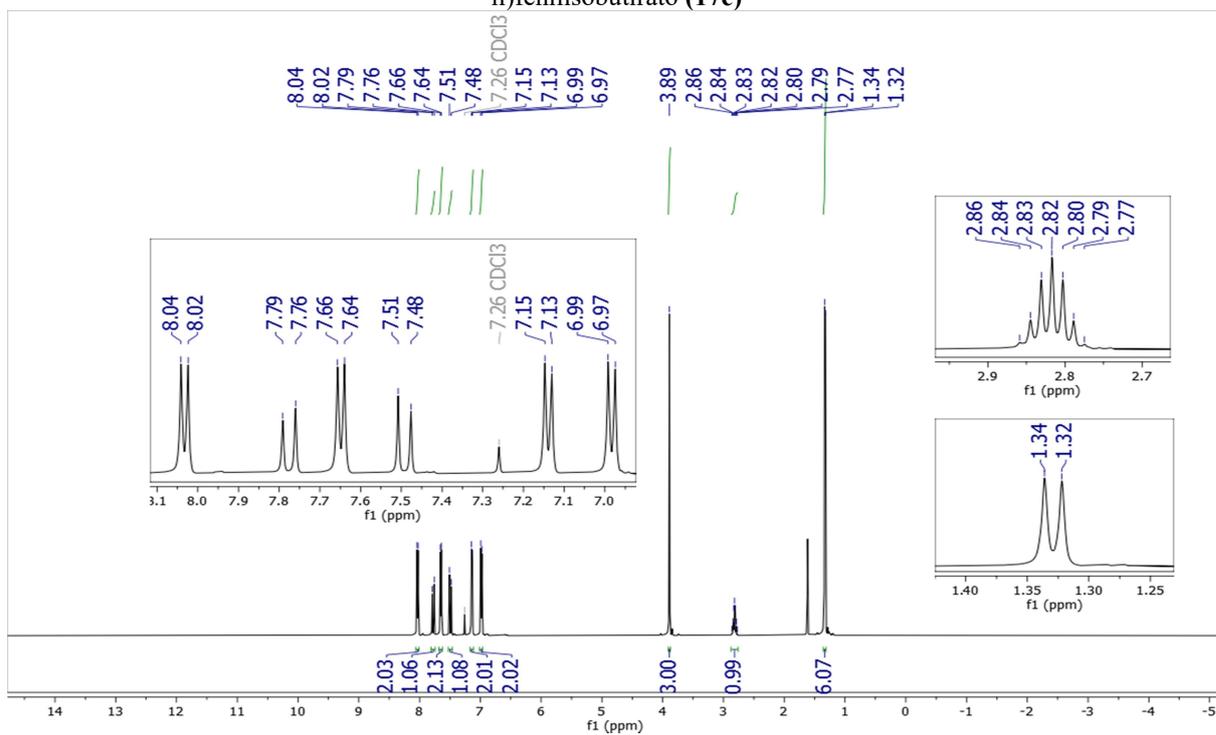


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup>	Conf	N-Rule
309.1488	1	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub>	309.1485	-0.9	2.0	1	100.00	10.5	even		ok

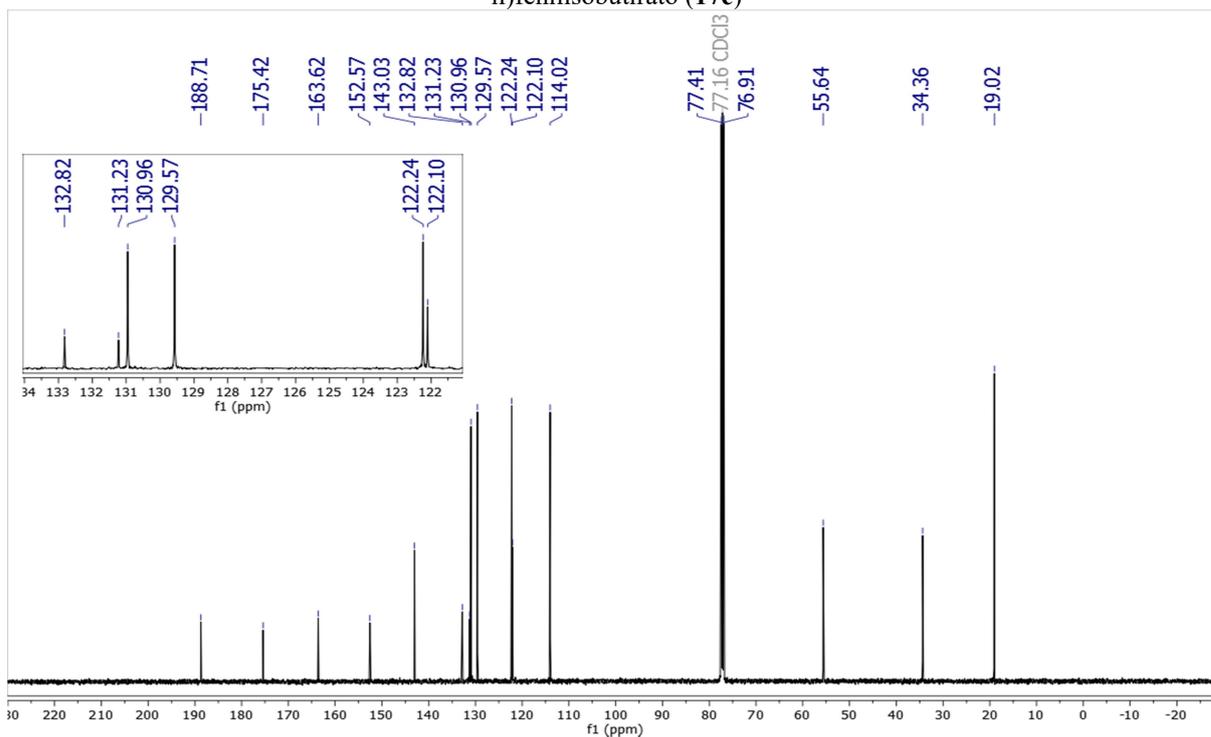
**Espectro 163** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17c**)



**Espectro 164** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17c**)



**Espectro 165** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17c**)



**Espectro 166** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-4-(3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17c**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

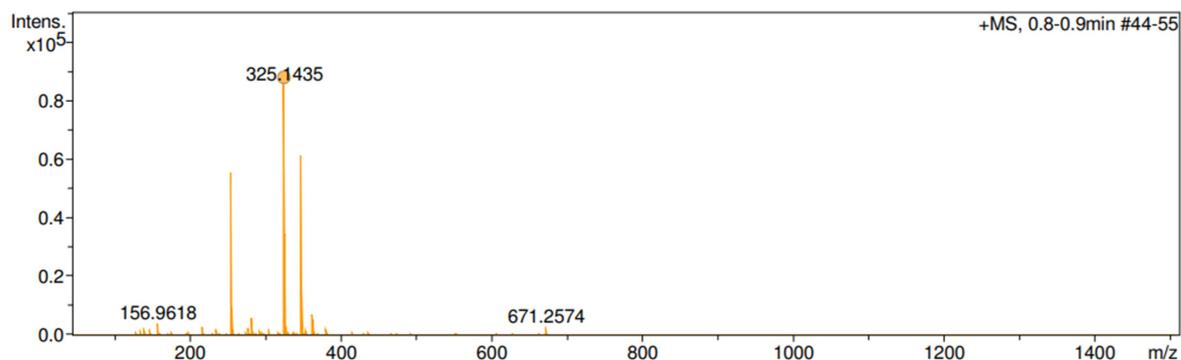
#### Analysis Info

Analysis Name C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio\_resultados\_TOF\abraao\CHP300000\_POS\_abraao\_1-8\_01\_1117.d  
 Method ID\_LC\_50\_1500\_POS\_4500V.m  
 Sample Name CHP300000\_POS\_abraao  
 Comment Analistas - Marcelo Felipe

Acquisition Date 15/03/2024 12:22:21  
 Operator Marcelo Felipe  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

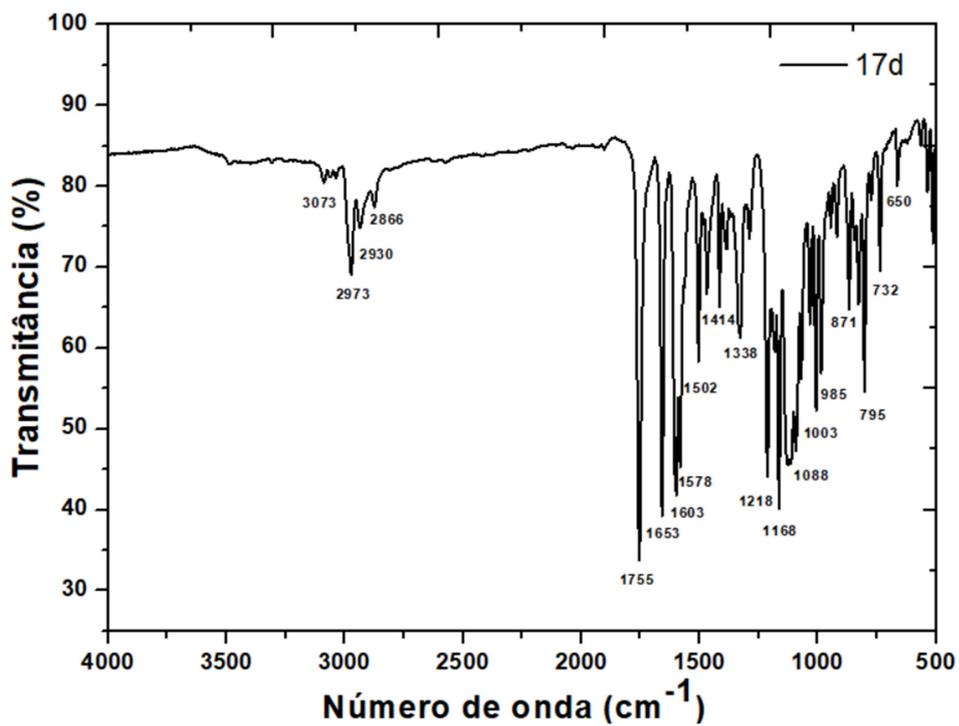
#### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

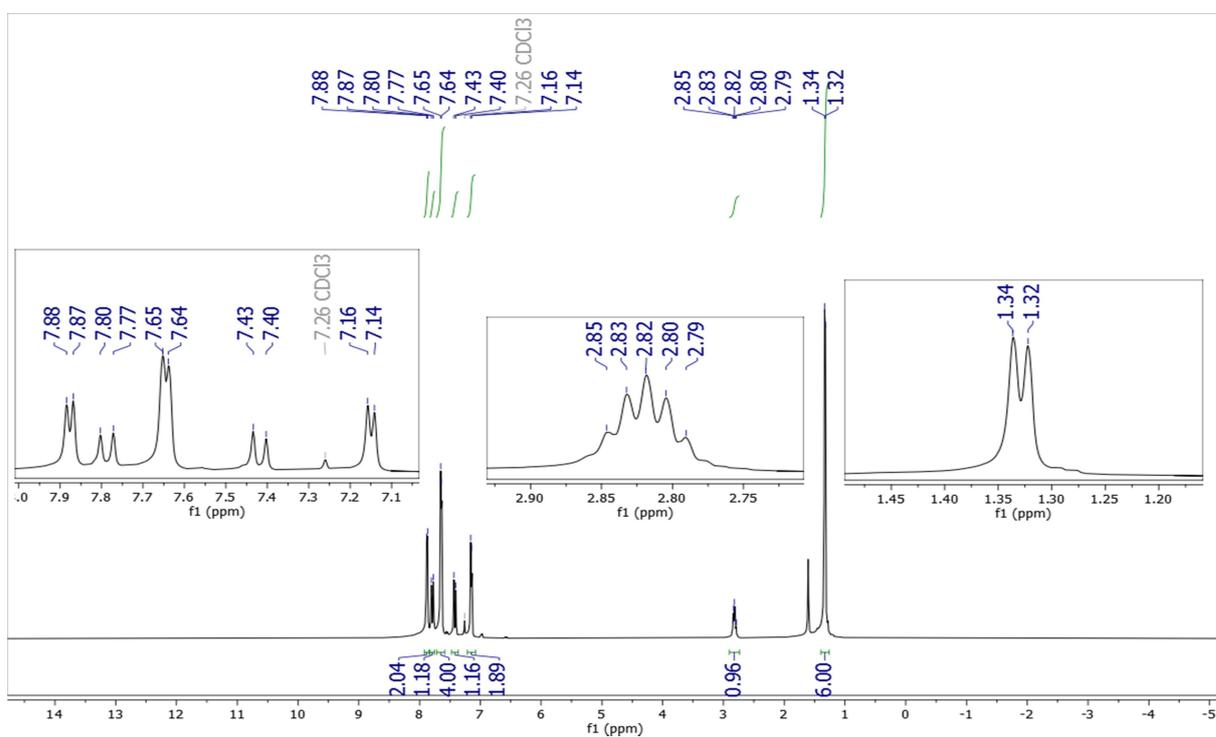


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup>	Conf	N-Rule
325.1435	1	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub>	325.1434	-0.2	0.5	1	100.00	10.5	even		ok

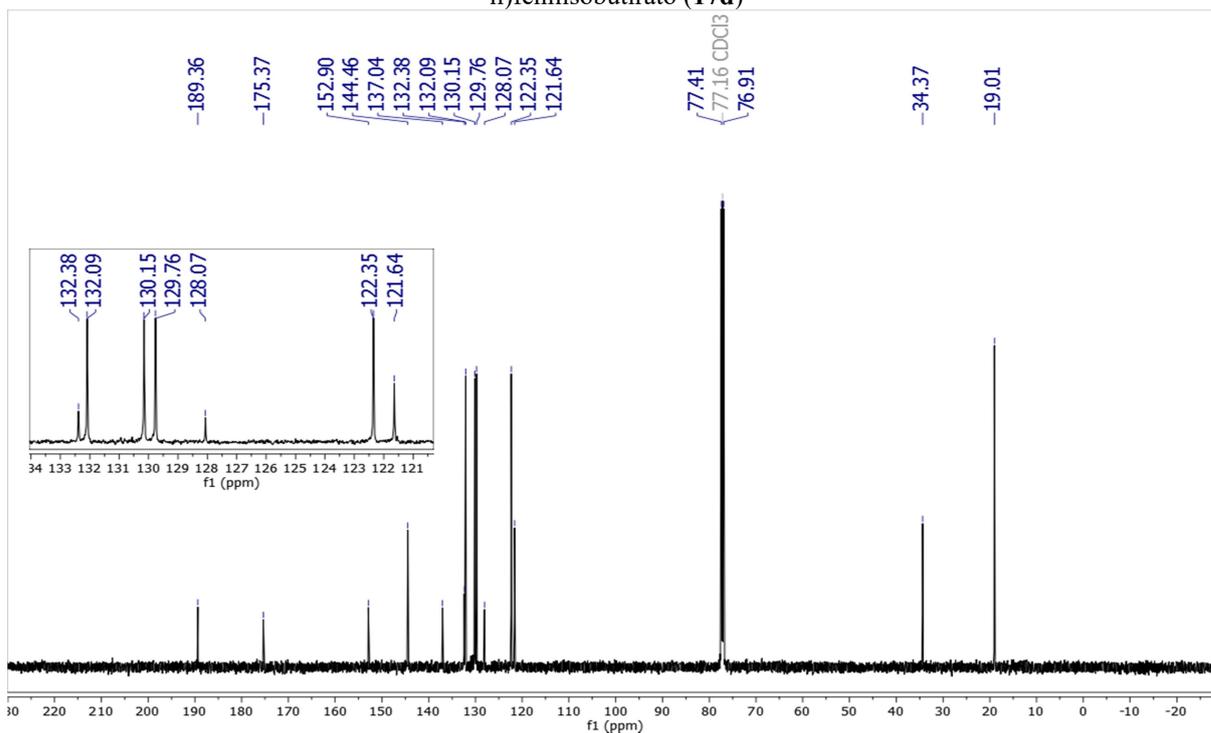
**Espectro 167** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17d**)



**Espectro 168** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17d**)



**Espectro 169** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17d**)



**Espectro 170** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-4-(3-(4-Bromofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17d**)

### Mass Spectrum SmartFormula Report

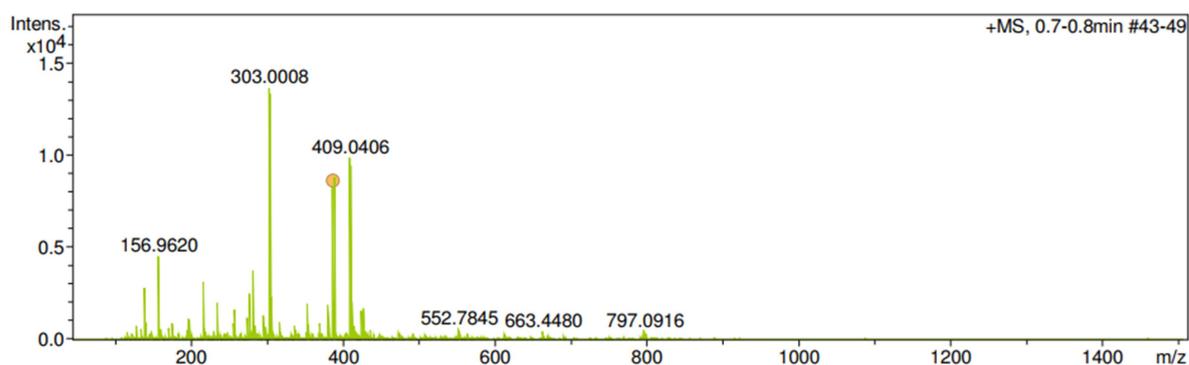
#### Analysis Info

Analysis Name C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio\_resultados\_TOF\abraao\CHI200000\_POS\_abraao\_1-2\_01\_1108.d  
 Method ID\_LC\_50\_1500\_POS\_4500V.m  
 Sample Name CHI200000\_POS\_abraao  
 Comment Analistas - Marcelo Felipe

Acquisition Date 15/03/2024 09:58:09  
 Operator Marcelo Felipe  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

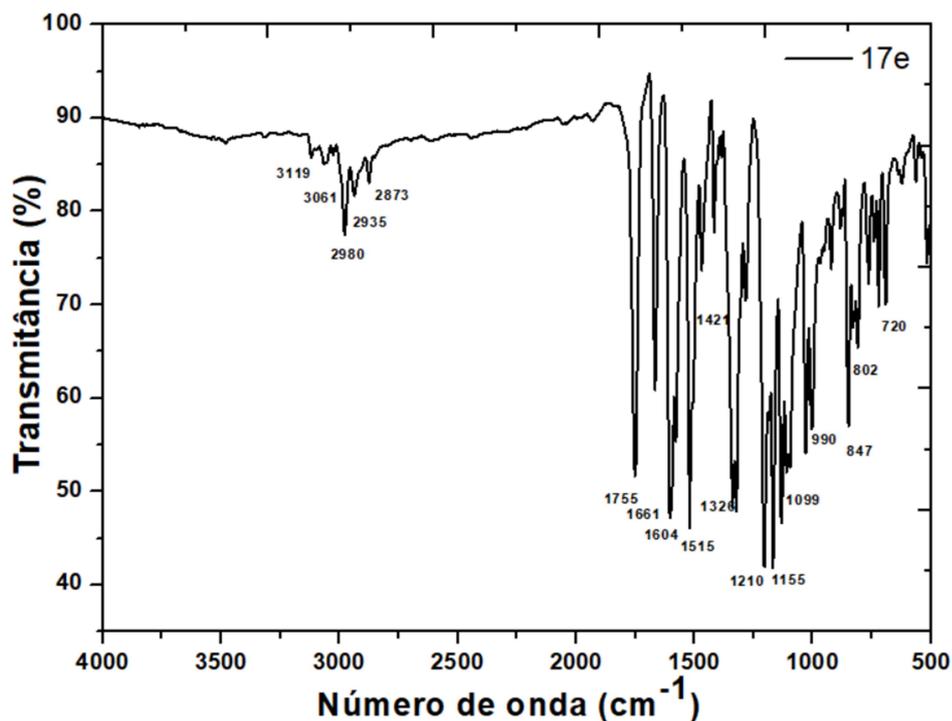
#### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

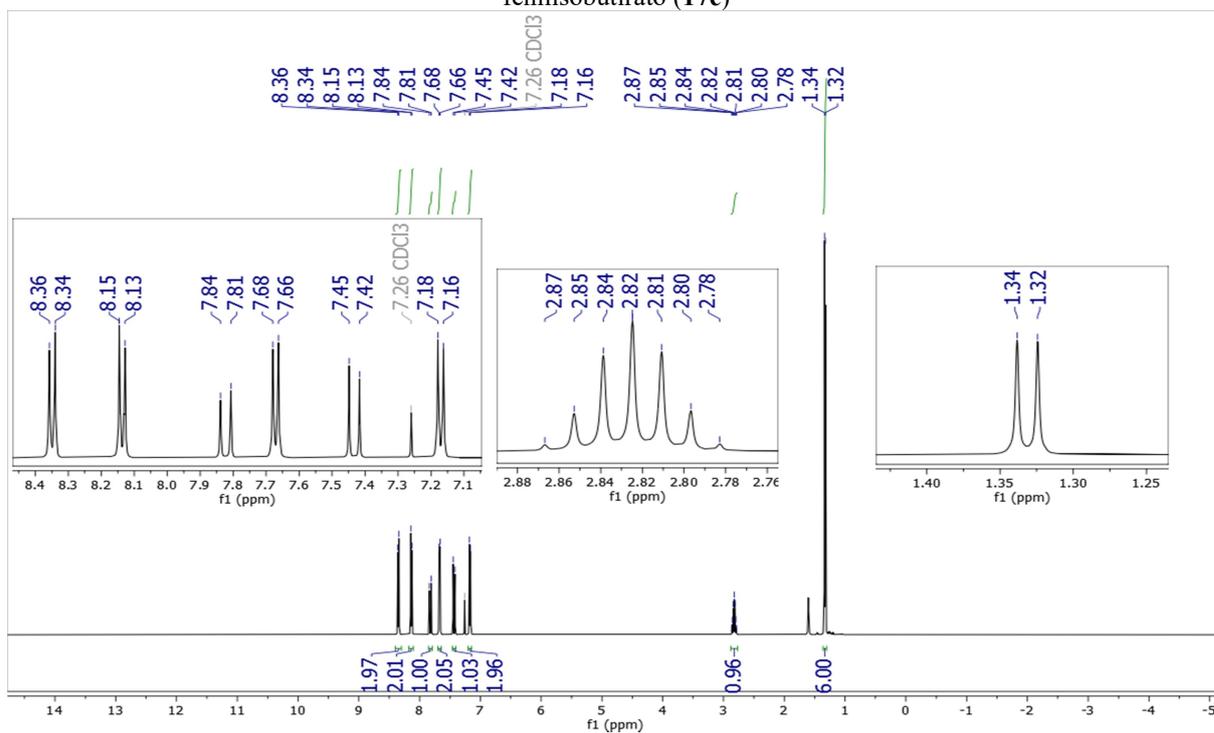


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup>	Conf	N-Rule
387.0588	1	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> BrO <sub>3</sub>	387.0590	0.7	28.9	1	100.00	10.5	even		ok

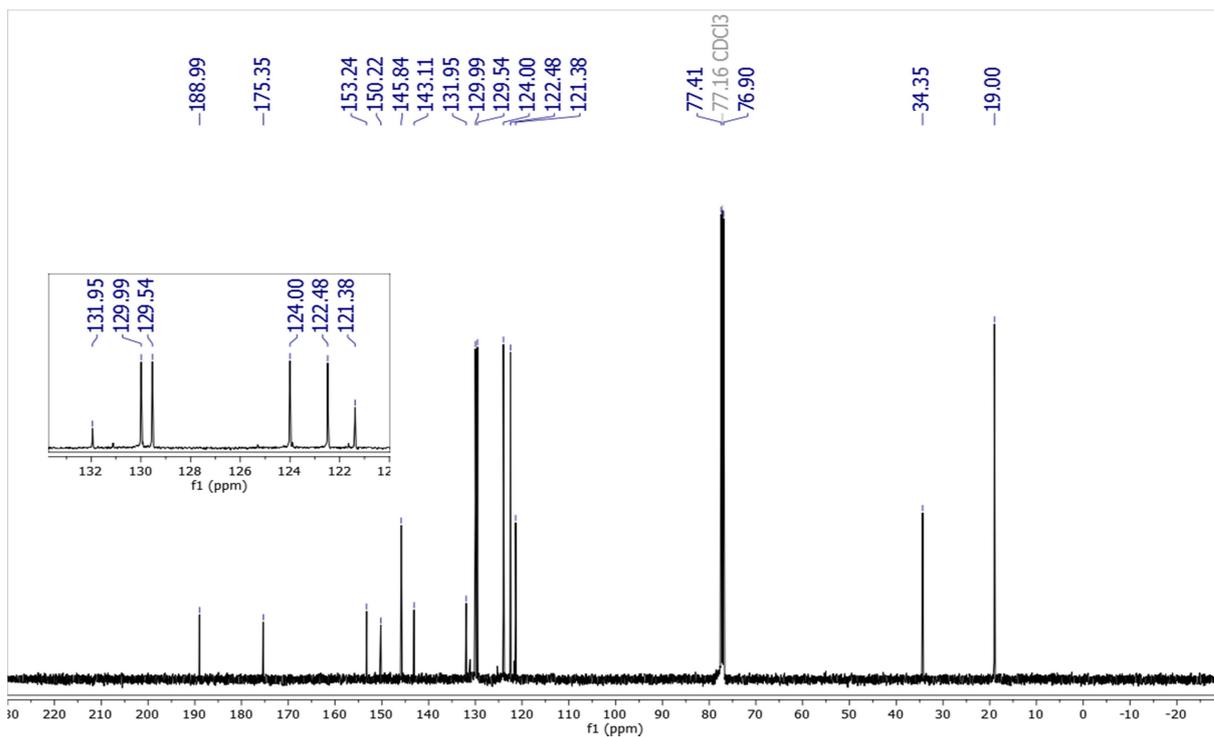
**Espectro 171** - Espectro de IV (KBr) de (*E*)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il) fenilisobutirato (**17e**)



**Espectro 172** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17e**)



**Espectro 173** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (*E*)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17e**)



**Espectro 174** - Espectro de massas de alta resolução (HRMS) de (*E*)-4-(3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenilisobutirato (**17e**)

## Mass Spectrum SmartFormula Report

### Analysis Info

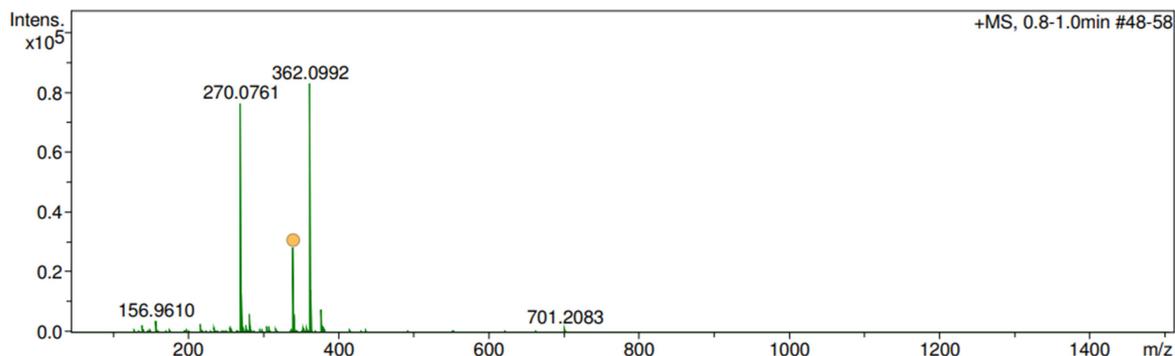
Analysis Name C:\Users\LMCA-AMAZONX\Desktop\provisorio\_resultados\_TOF\abraao\CHP500000\_POS\_abraao\_1-10\_01\_1119.d  
 Method ID\_LC\_50\_1500\_POS\_4500V.m  
 Sample Name CHP500000\_POS\_abraao  
 Comment Analistas - Marcelo Felipe

Acquisition Date 15/03/2024 12:50:56

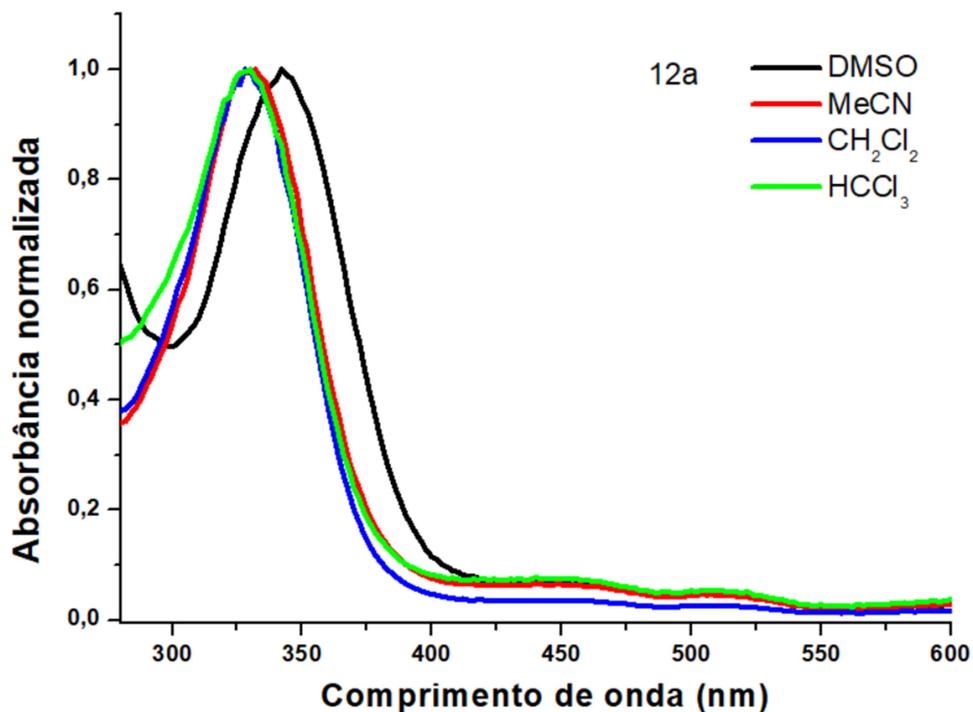
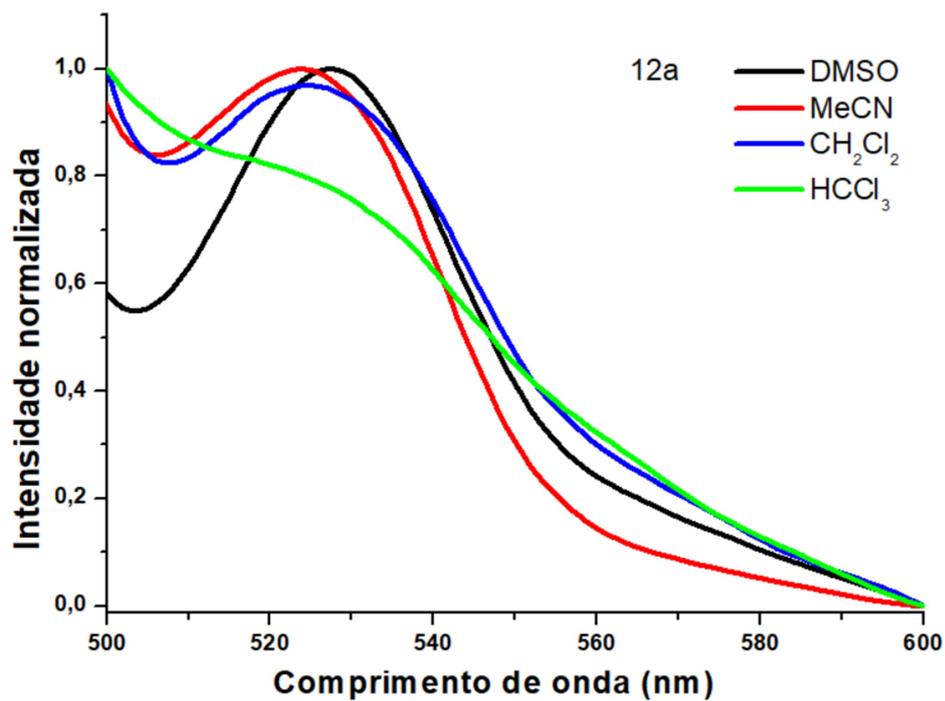
Operator Marcelo Felipe  
 Instrument micrOTOF 213750.10338

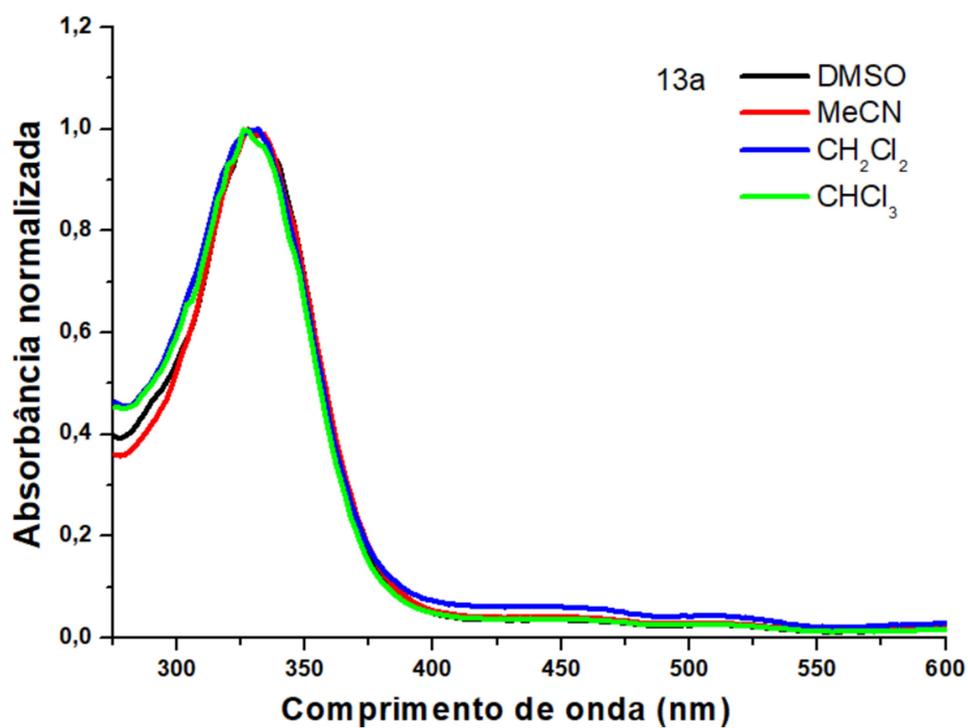
### Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

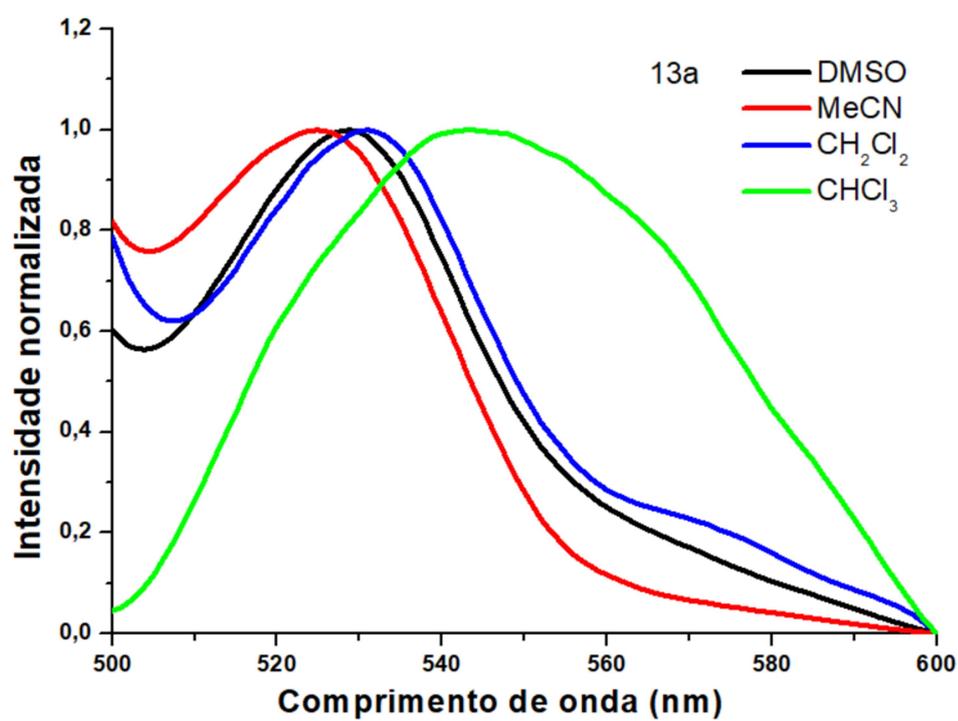


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e <sup>-</sup> Conf	N-Rule
340.1171	1	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>5</sub>	340.1179	2.5	2.4	1	100.00	11.5	even	ok

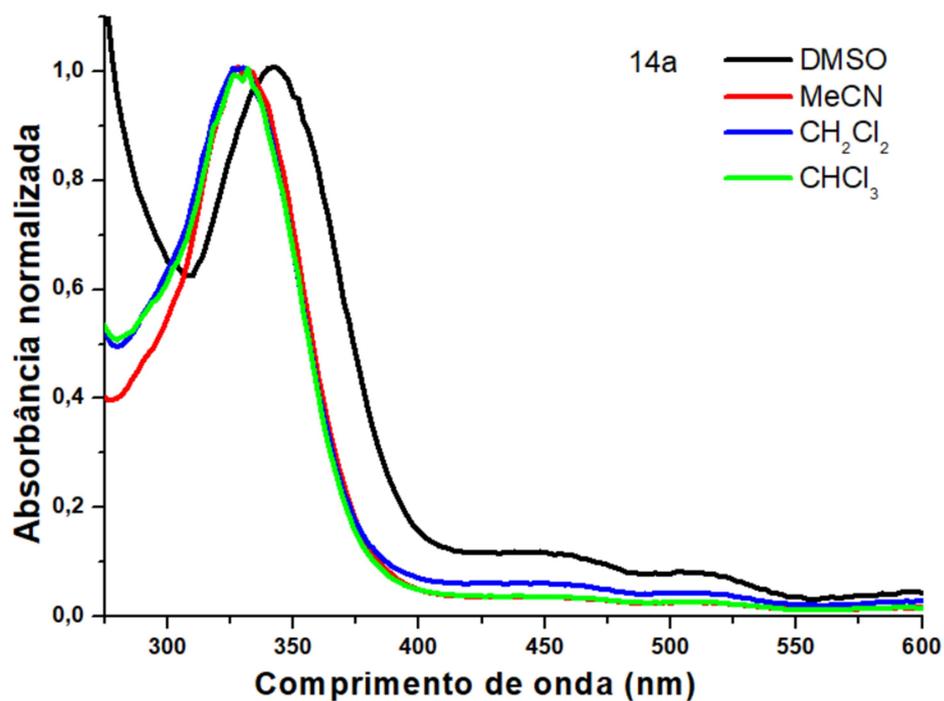
**Espectro 175** - Espectro de absorção do composto **12a** em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )**Espectro 176** - Espectro de emissão de fluorescência do composto **12a** em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )**Espectro 177** - Espectro de absorção do composto **13a** em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )



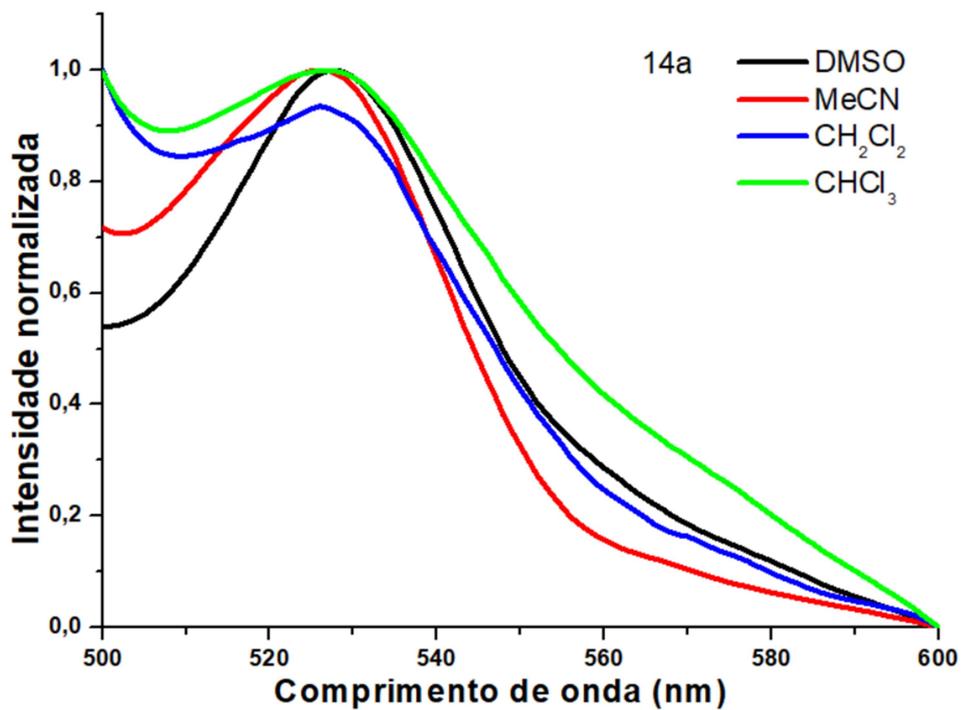
Espectro 178 - Espectro de emissão de fluorescência do composto 13a em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>)



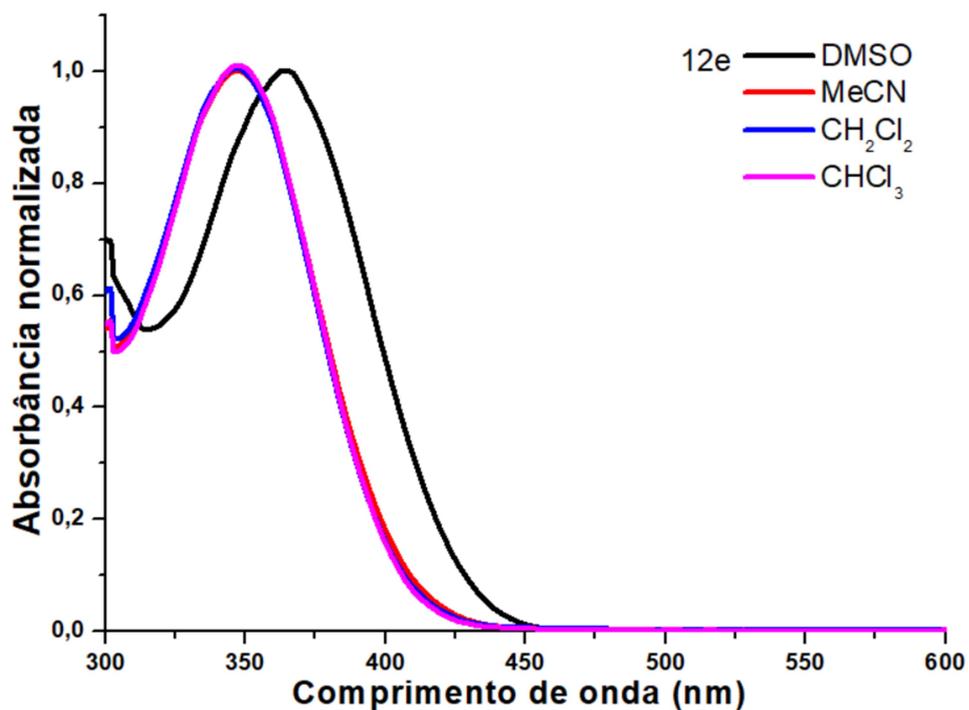
Espectro 179 - Espectro de absorção do composto **14a** em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )



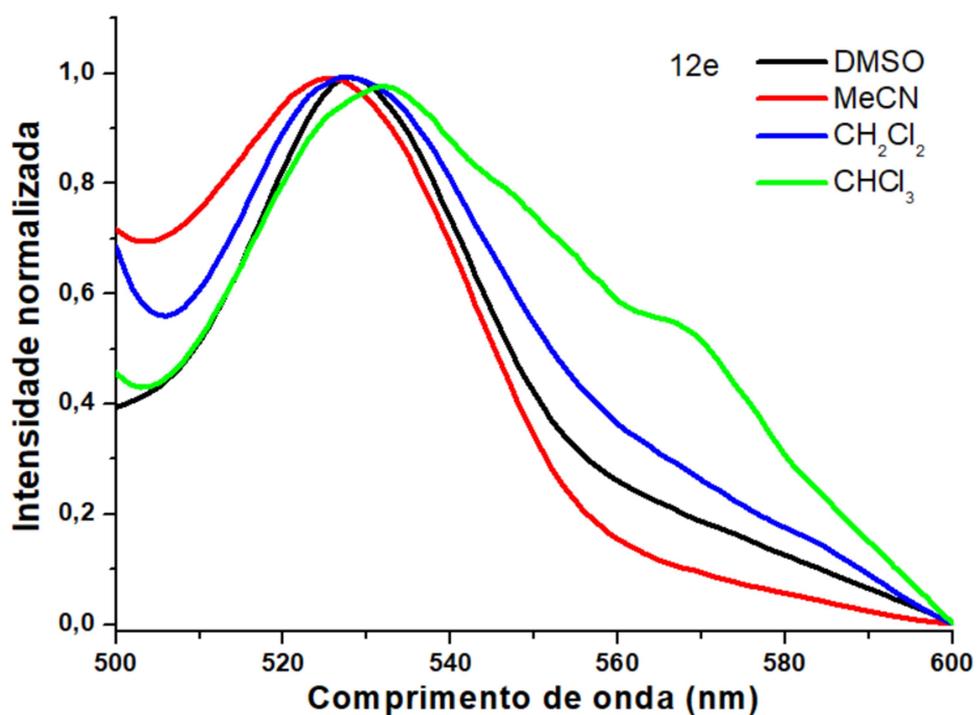
Espectro 180 - Espectro de emissão de fluorescência do composto **14a** em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )



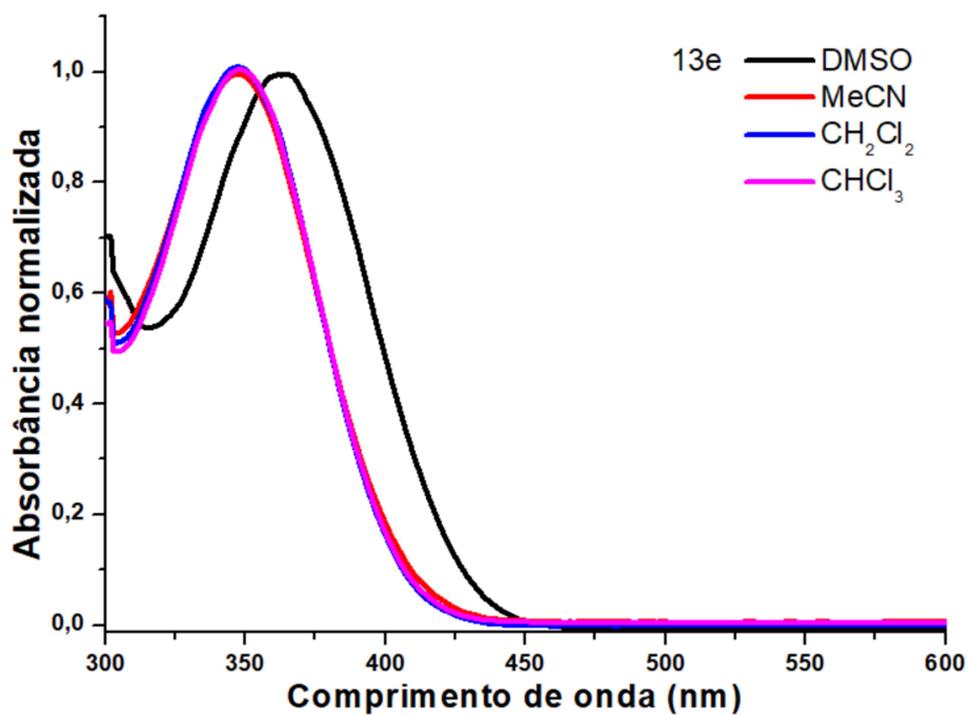
Espectro 181 - Espectro de absorção do composto **12e** em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )



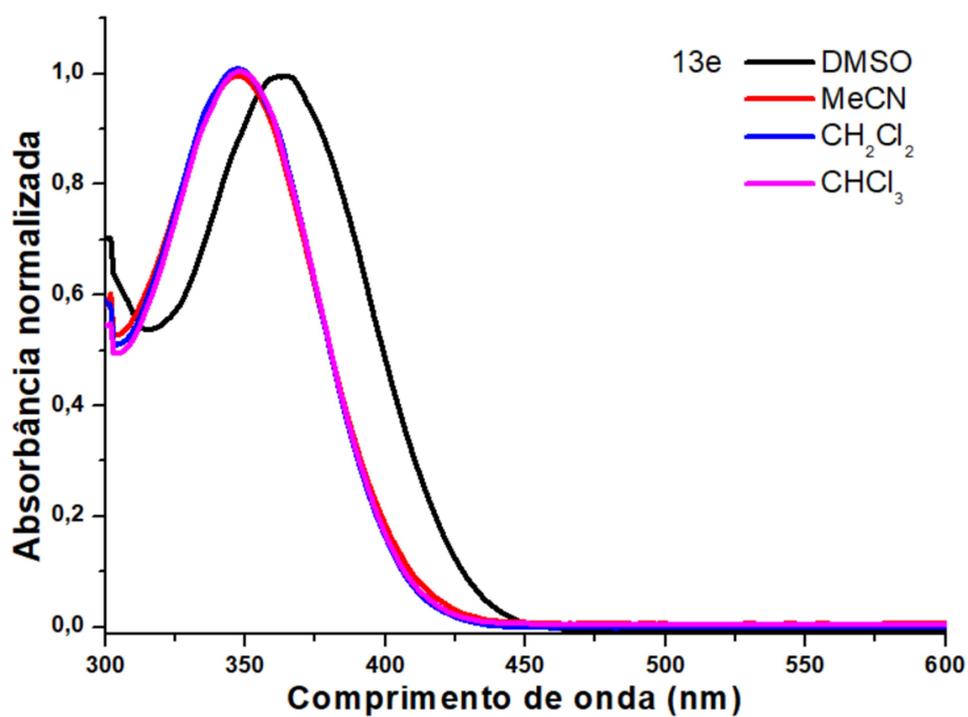
Espectro 182 - Espectro de emissão de fluorescência do composto 12e em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>)



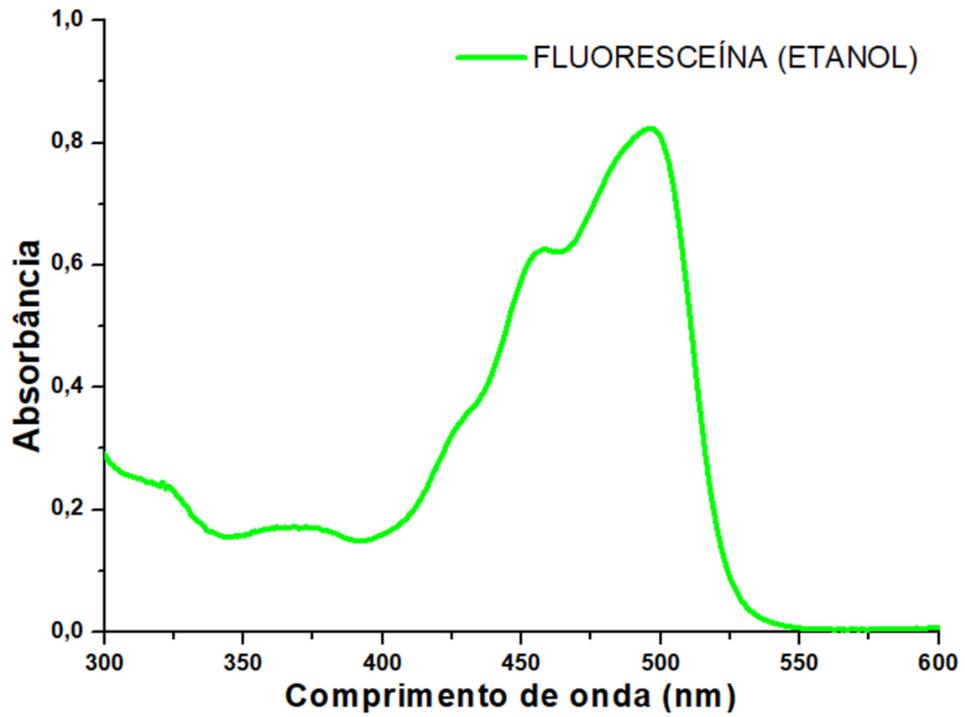
Espectro 183 - Espectro de absorção do composto 13e em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>)



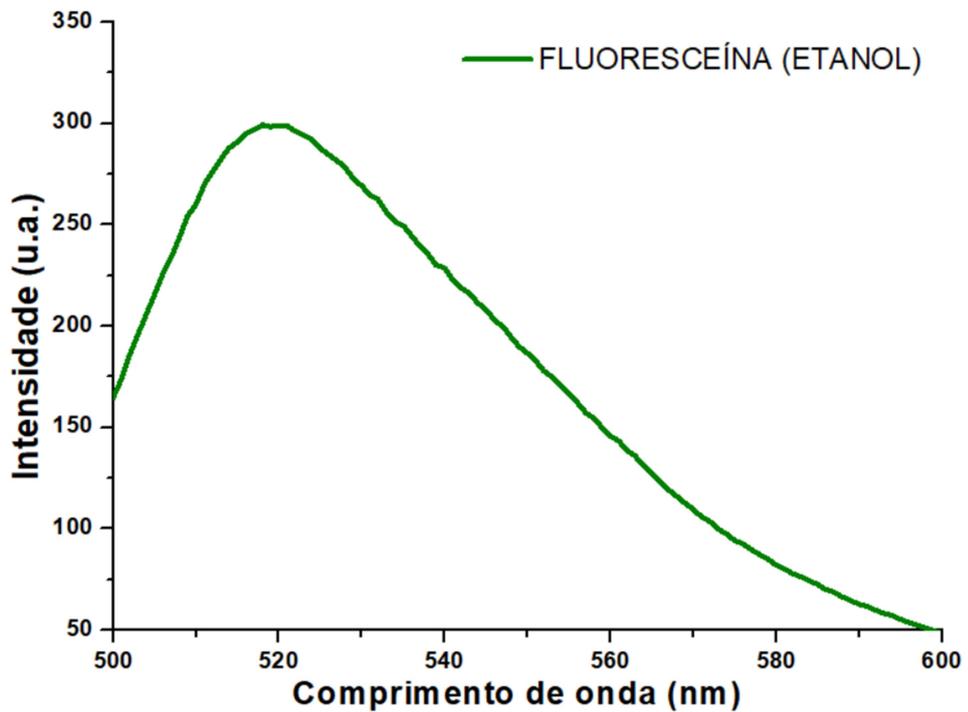
Espectro 184 - Espectro de emissão de fluorescência do composto 13e em diferentes solventes ( $1 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>)



**Espectro 185** - Espectro de absorção da fluoresceína em etanol ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )

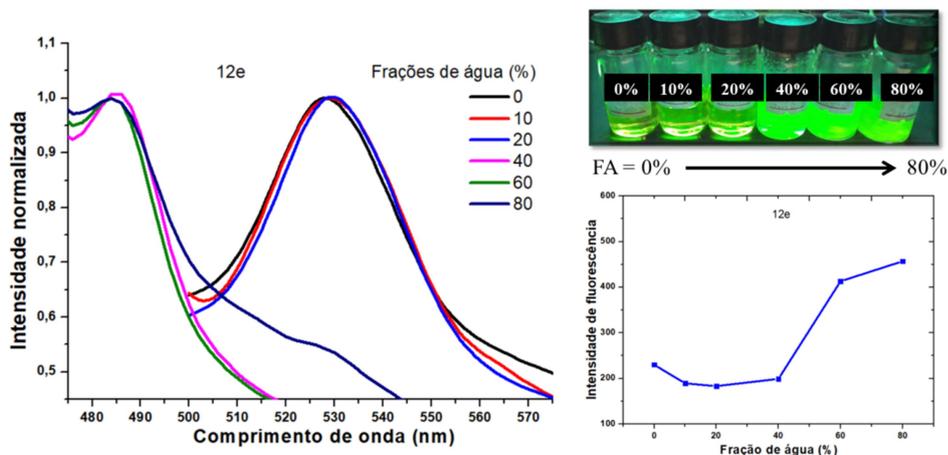


**Espectro 186** - Espectro de emissão da fluoresceína em etanol ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )

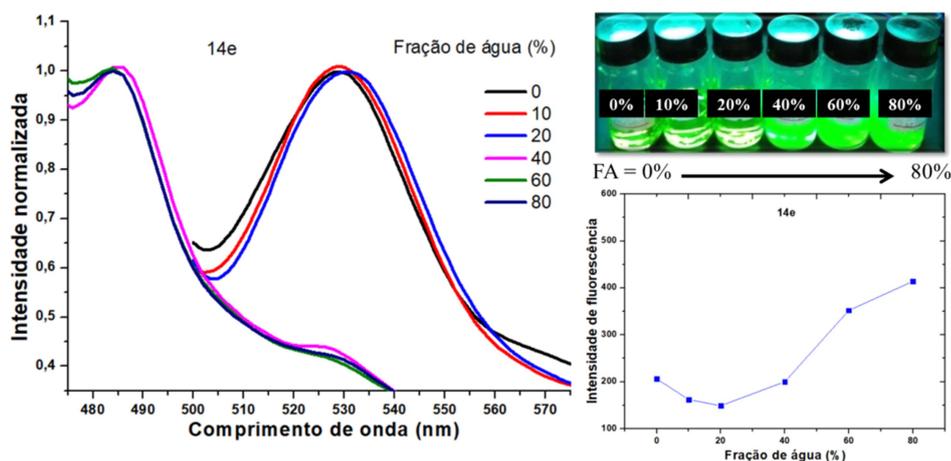


**APÊNDICES B: Figuras e gráficos do estudo fotofísico**

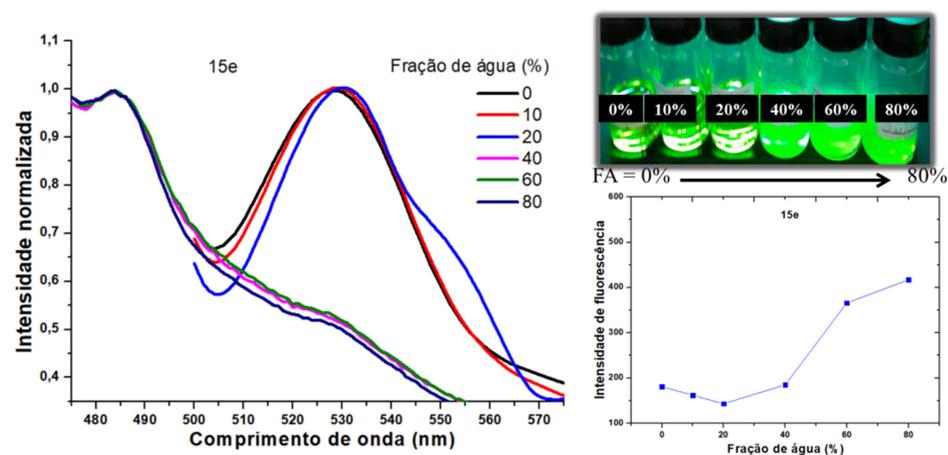
**Figura 45** - Espectros de emissão do composto **12e** em mistura de DMSO:água ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ), intensidade de fluorescência em diferentes porcentagens de água em DMSO e fotografia sob iluminação de luz UV (365 nm)



**Figura 46** - Espectros de emissão do composto **14e** em mistura de DMSO:água ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ), intensidade de fluorescência em diferentes porcentagens de água em DMSO e fotografia sob iluminação de luz UV (365 nm)



**Figura 47** - Espectros de emissão do composto **15e** em mistura de DMSO:água ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ), intensidade de fluorescência em diferentes porcentagens de água em DMSO e fotografia sob iluminação de luz UV (365 nm)



**Figura 48** - Correlações solvatocrômicas do composto **12a** com o modelo de Lippert-Mataga em solventes de polaridades diferentes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )

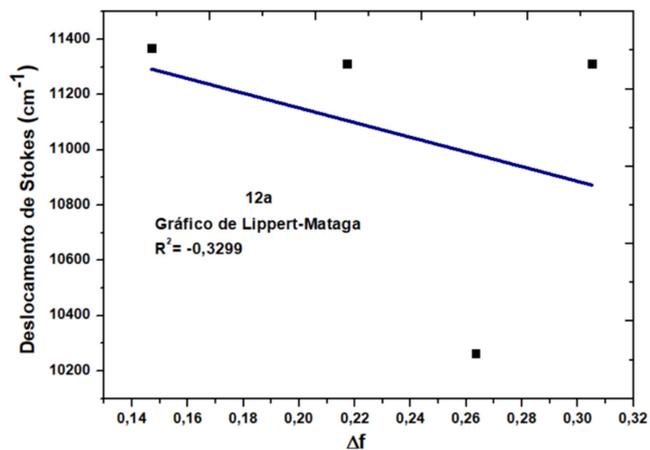


Figura 49 - Correlações solvatocrômicas do composto **13a** com os modelos de Lippert-Mataga e Rettig em solventes de polaridades diferentes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )

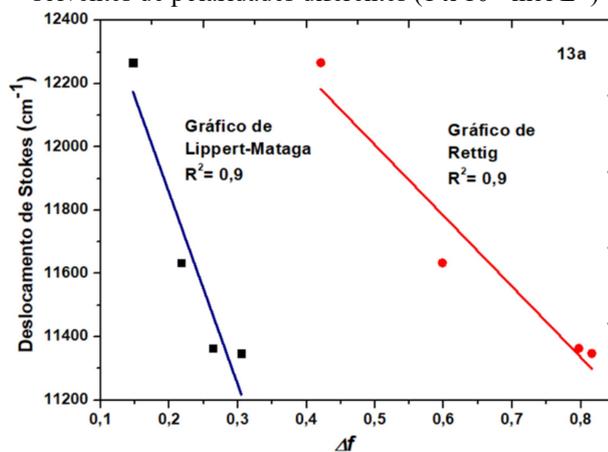
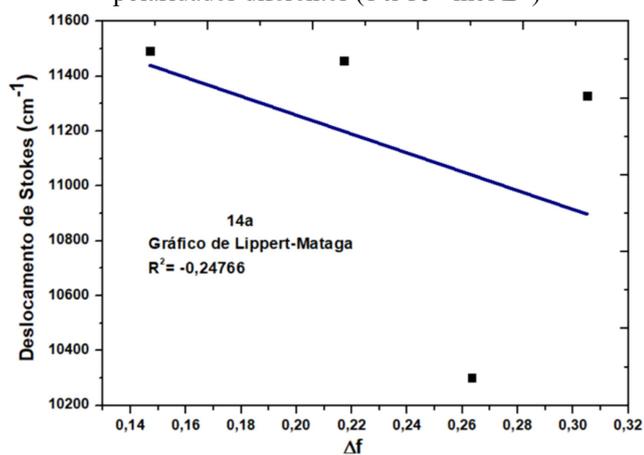


Figura 50 - Correlações solvatocrômicas do composto **14a** com o modelo de Lippert-Mataga em solventes de polaridades diferentes ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ )





12a	H	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12b	Me	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12c	OMe	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12d	Br	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12e	NO <sub>2</sub>	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13a	H	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13b	Me	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13c	OMe	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13d	Br	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13e	NO <sub>2</sub>	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14a	H	OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14b	Me	OMe	1024	+	+	+	+	+	+	+	+
14c	OMe	OMe	1024	+	+	+	+	+	+	+	+
14d	Br	OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14e	NO <sub>2</sub>	OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15a	H	Cl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15b	Me	Cl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15c	OMe	Cl	512	1024	1024	+	+	+	+	+	+
15d	Br	Cl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15e	NO <sub>2</sub>	Cl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Meio de cultura			-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microrganismo			+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cloranfenicol			256	256	512	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fluconazol			NA	NA	NA	256	256	256	512	512	512

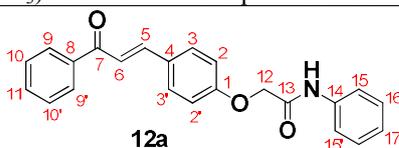
(+): Crescimento de microrganismos; (-): sem crescimento; (NA): não aplicável.

**Tabela 25** - CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) para derivados ésteres de 4-hidroxichalconas (**3a-e**, **16a-e** e **17a-e**)

Comp.	R'	Cepa bacteriana			Cepa fúngica					
		Gram-positivo		Gram-negativo	Leveduras			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-92	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>A. flavus</i> ATCC-4603	<i>A. flavus</i> LM-248	<i>P. citrinum</i> INCCQ-4001
3a	H	1024	1024	1024	+	+	+	+	+	+
3b	Me	512	512	512	+	+	+	+	+	+
3c	OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3d	Br	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3e	NO <sub>2</sub>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16a	H	1024	1024	1024	1024	1024	1024	+	+	+
16b	Me	1024	1024	1024	1024	1024	1024	+	+	+
16c	OMe	1024	1024	1024	1024	1024	1024	+	+	+
16d	Br	1024	1024	1024	1024	1024	1024	+	+	+
16e	NO <sub>2</sub>	1024	1024	1024	1024	1024	1024	+	+	+
17a	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17b	Me	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17c	OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17d	Br	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
17e	NO <sub>2</sub>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Meio de cultura		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microrganismo		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cloranfenicol		256	256	512	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fluconazol		NA	NA	NA	256	256	256	512	512	512

(+): Crescimento de microrganismos; (-): sem crescimento; (NA): não aplicável.

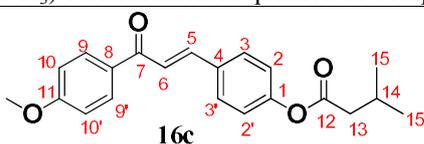
**Tabela 26** - Dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMQC,  $^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^1\text{H}$ -COSY ( $^1\text{H}$  em 500 e  $^{13}\text{C}$  em 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e deslocamentos químico do composto **12a**



Posição	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	HMBC	COSY
<b>1</b>	-	158.80	-	-
<b>2/2'</b>	7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)	115.38	C-1 e C-4	H-3/3'
<b>3/3'</b>	7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)	130.52	C-1 e C-5	H-2/2'
<b>4</b>	-	129.45	-	-
<b>5</b>	7.77 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H)	144.00	C-3, C-6 e C-7	H-6
<b>6</b>	7.44 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H)	120.97	C-4 e C-7	H-5
<b>7</b>	-	190.53	-	-
<b>8</b>	-	138.37	-	-
<b>9/9'</b>	8.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H)	128.56	C-7 e C-11	H-10/10'
<b>10/10'</b>	7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)	128.73	C-8	H-11 e H-9/9'
<b>11</b>	7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H)	132.87	C-8 e C-9	H-10/10'
<b>12</b>	4.64 (s, 2H)	67.64	C-1 e C13	-
<b>13</b>	-	165.76	-	-
<b>14</b>	-	136.81	-	-
<b>15/15'</b>	7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H)	120.32	C-14, C-16/16' e C-17	H-16/16'
<b>16/16'</b>	7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H)	129.24	C-14 e C-15	H-15/15' e H-17
<b>17</b>	7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)	125.15	C-15 e C-16/16'	H-16/16'
<b>NH</b>	8.27 (s, 1H)	-	-	-

$\delta$ : deslocamento químico;  $^{13}\text{C}$ -HMQC: Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation;  $^{13}\text{C}$ -HMBC: Heteronuclear Multiple-Bond Correlation;  $^1\text{H}$ -COSY: homonuclear correlation spectroscopy.

**Tabela 27** - Dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMQC,  $^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^1\text{H}$ -COSY ( $^1\text{H}$  em 500 e  $^{13}\text{C}$  em 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e deslocamentos químico do composto **16c**



Position	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	HMBC	COSY
<b>1</b>	-	152.33	-	-
<b>2 e 2'</b>	7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)	122.31	C-1 e C-4	H-3 e H-3'
<b>3 e 3'</b>	7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)	129.58	C-1, C-2 e C-5	H-2 e H-2'
<b>4</b>	-	132.84	-	-
<b>5</b>	7.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H)	142.99	C-3, C-4, C-6 e C-7	H-6
<b>6</b>	7.49 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H)	122.06	C-4, C-5, C-7 e C-8	H-5
<b>7</b>	-	188.67	-	-
<b>8</b>	-	131.16	-	-
<b>9 e 9'</b>	8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)	130.94	C-7, C-8, C-10 e C-11	H-10 e H-10'
<b>10 e 10'</b>	6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)	113.99	C-8, C-9 e C-12	H-9 e H-9'
<b>11</b>	-	163.59	-	-
<b>12</b>	-	171.38	-	-
<b>13</b>	2.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)	43.45	C-12, C-14 e C-15, C-15'	H-14
<b>14</b>	2.25 (dp, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H)	25.97	C-12, C-13 e C-15, C-15'	H-13, H-15 e H-15'

15 e 15'	1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)	22.52	C-13 e C-14	H-14
OCH <sub>3</sub>	3.88 (s, 3H)	55.6	C-11	-

## ANEXO A: Artigo oriundo da tese

SYNTHETIC COMMUNICATIONS®  
2024, VOL. 54, NO. 12, 973–991  
<https://doi.org/10.1080/00397911.2024.2356641>



### Novel esters derived from 4-hydroxychalcones as potential sunscreens with antimicrobial action

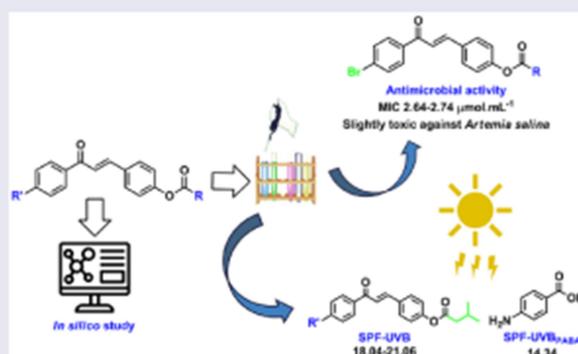
Abraão Pinheiro de Sousa<sup>a</sup>, Helivaldo Diógenes da Silva Souza<sup>a</sup>, Alexandre Almeida-Júnior<sup>a</sup>, Marcelo Felipe Rodrigues da Silva<sup>b</sup>, Laísa Vilar Cordeiro<sup>c</sup>, Edeltrudes de Oliveira Lima<sup>c</sup>, Gabriela Fehn Fiss<sup>a</sup> and Petrônio Filgueiras de Athaide-Filho<sup>a</sup>

<sup>a</sup>LPBS, Department of Chemistry, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Brazil; <sup>b</sup>LMCA, Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Brazil; <sup>c</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Brazil

#### ABSTRACT

Ten novel 4-esterchalcones, licochalcone analogues, were strategically synthesized to study the effect of electro-donating or electro-withdrawing substituents in the aryl enone moiety on their pharmacological and photoprotective properties. 4-Esterchalcones had their drug-like character evaluated, which demonstrated positive characteristics for the development of novel drug candidates. In the *in vitro* antimicrobial evaluation, isovaleryl 4-esterchalcones showed activity against strains of *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* and *C. tropicalis* with minimum inhibitory concentration (MIC) in the range of 2.64–3.32  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ , and the isobutyryl 4-esterchalcone **5d** (4'-Br) presented antimicrobial activity against all strains tested, with a MIC of 2.74  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . In the UV-Vis study,  $\lambda_{\text{max}}$  were observed at 312–327 nm, the UVB range, mainly. The best SPF-UVB results ranged from 18.04 to 21.06, with high  $\epsilon_{\text{max}}$  values, indicating that 4-esterchalcones have the potential to act as sunscreens. Furthermore, along with the environmental concern, halogenated compounds demonstrated slightly toxic on *Artemia salina*.

#### GRAPHICAL ABSTRACT



#### ARTICLE HISTORY

Received 27 March 2024

#### KEYWORDS

Chalcones; drug research; UV-Vis spectroscopy; photochemistry; *Artemia salina*