

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ANA LETÍCIA OLIVEIRA FONSECA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA DE DERIVADOS  
SIMÉTRICOS E ASSIMÉTRICOS DA DIBENZALACETONA**

**JUIZ DE FORA**

**2025**

ANA LETÍCIA OLIVEIRA FONSECA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA DE DERIVADOS  
SIMÉTRICOS E ASSIMÉTRICOS DA DIBENZALACETONA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora,  
como requisito parcial para obtenção do título de Mestra  
em Química

Orientador: Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri

**JUIZ DE FORA**

**2025**

**Ana Leticia Oliveira Fonseca**

**Síntese e avaliação da atividade esquistossomícida de derivados simétricos e assimétricos da dibenzalacetona**

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

Aprovada em 19 de fevereiro de 2025.

**BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri** - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Gustavo Henrique Ribeiro Viana**

Universidade Federal de São João del-Rei

**Profa. Dra. Fernanda Irene Bombonato**

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 27/01/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Mara Rubia Costa Couri, Professor(a)**, em 19/02/2025, às 16:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Irene Bombonato**,



**Professor(a)**, em 19/02/2025, às 16:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Henrique Ribeiro Viana, Usuário Externo**, em 19/02/2025, às 16:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2212471** e o código CRC **5E3C6C42**.

---

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Fonseca, Ana Letícia Oliveira.

Síntese e avaliação da atividade esquistossomicida de derivados simétricos e assimétricos da dibenzalacetona / Ana Letícia Oliveira Fonseca. -- 2025.

160 f.

Orientador: Mara Rubia Costa Couri

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2025.

1. Esquistossomose. 2. Curcumina. 3. Dibenzalacetona. 4. DBA. 5. Atividade esquistossomicida. I. Couri, Mara Rubia Costa, orient. II. Título.

*Dedico este trabalho primeiramente à Deus que é o autor e consumidor da minha fé. Bem como a minha família e amigos por todas as orações, carinho e paciência para comigo durante todo esse processo.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus que esteve ao meu lado e que me deu forças para vencer todos os desafios nesses dois anos.

Aos meus familiares, que sempre apoiaram, incentivaram, torceram e oraram pela realização do meu sonho de conquistar o título de mestra. Em especial aos meus amados pais, Humberto e Márcia, que nunca mediram esforços ao longo dos anos pela minha educação sempre apoiando meus sonhos por mais complicados que fossem. Obrigada por toda dedicação e amor.

Ao meu irmão Jefferson e minha cunhada Gabriela pela constante torcida, incentivo carinho e amor.

Aos meus queridos avós que já partiram, Diná, Paulino, José Francisco e Maria Tereza, mas deixaram em mim um legado de amor e zelo.

À Igreja Cristã Maranata que sempre intercedeu em oração por mim e que foi uma inestimada fonte de suporte. Em especial, aos meus irmãos amados da cozinha do Maanaim de Juiz de fora e da igreja do bairro Sta. Terezinha, agradeço por todo carinho e apoio ao longo de toda jornada.

À minha orientadora professora Dra. Mara Rubia, pela confiança depositada em mim, pela paciência, pelo apoio, pela disponibilidade e pela compreensão constante durante meu aprendizado científico.

Ao professor Dr. Josué Moraes e ao Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas (NPDN) da Universidade de Guarulhos, pela colaboração indispensável e pelo suporte técnico nos ensaios antiparasitários.

Ao professor Dr. Gustavo Andrade, e alunos do prédio de materiais, pela disponibilidade e ensinamentos valiosos durante o uso do equipamento espectrômetro FT-IR.

Aos alunos de iniciação científica, Juliana e João Gabriel, pela ajuda nos experimentos e estudos realizados.

Aos meus amigos dos Laboratórios NECSO e dos demais laboratórios do departamento, pelas conversas, risadas, brincadeiras, estudos e, claro, pelos momentos do café. Vocês ajudaram a tornar a rotina de laboratório algo leve e especial.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFJF, pela dedicação e contribuição ao longo do caminho.

Às agências de fomento CAPES, FAPEMIG, CNPQ e UFJF pela estrutura e apoio financeiro que possibilitaram a realização desse trabalho.

“Bendito aquele que confia no Senhor, e cuja esperança é o Senhor. Porque ele é como a árvore plantada junto às águas, que estende as suas raízes para o ribeiro, e não receia quando vem o calor, porque as suas folhas permanecem verdes; e, no ano da seca, não se perturba, nem deixa de dar fruto.”

Jeremias 17:7 e 8, Bíblia (NAA).

## RESUMO

A esquistossomose é uma Doença Tropical Negligenciada causada por parasitos do gênero *Schistosoma* e que tem por hospedeiro intermediários moluscos de água doce e hospedeiro definitivo o ser humano. Estima-se que cerca de 200 mil pessoas morram por ano devido a infecção por esse parasito. No Brasil, a esquistossomose mansônica é a mais comum, com cerca de 1,5 milhões de brasileiros vivendo em áreas de risco, principalmente nordeste e sudeste. Atualmente a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o praziquantel para tratamento, mas ele apresenta limitações, efeitos colaterais e risco de surgimento de novas cepas resistentes. Estudos com extrato de cúrcuma revelaram um alto potencial esquistossomicida. Contudo, até o presente momento, o potencial esquistossomicida da dibenzalacetona (DBA), derivado  $\alpha,\beta$ -insaturado monocarbonilado da curcumina (principal polifenol encontrado na cúrcuma), ainda não havia sido explorado, embora já tivesse demonstrado atividade antiparasitária contra outras doenças. Assim, nesse trabalho foi sintetizado, caracterizado e avaliado o potencial *in vitro* anti-*Schistosoma mansoni* de 44 DBAs simétricas e assimétricas. Inicialmente, a curcumina e as DBAs **16-39**, **42-48**, **51-54**, **56** e **60-62** foram incubadas *in vitro* com *S. mansoni* adultos em um teste preliminar. Os resultados demonstraram que 8 das DBAs testadas apresentaram atividade promissora, sendo capazes de causar 100% de mortalidade dos esquistossomos adultos após 72 horas de incubação a uma concentração de 50  $\mu\text{M}$ . Dentre elas, destaca-se a DBA **16** que, após 72 horas de incubação, eliminou todos os parasitos adultos e reduziu significativamente sua atividade motora a uma concentração de 6,25  $\mu\text{M}$ . A partir destes resultados, a atividade esquistossomicida foi determinada para a curcumina e as DBAs **16**, **20**, **24**, **26**, **36**, **37**, **53** e **61** e os resultados foram expressos em  $\text{CE}_{50}$  que variaram de 2,1 a 28,4  $\mu\text{M}$ . Neste estudo, a DBA **16** foi a substância mais potente, apresentando um  $\text{CE}_{50}$  de  $2,1 \pm 0,3 \mu\text{M}$  e IS maior que 95 sendo, até o momento, o composto com ação esquistossomicida mais significativa e maior seletividade para *S. mansoni*. A partir dos resultados, uma análise da relação da estrutura química das DBAs e a atividade esquistossomicida indicou que os derivados da propanona e a presença de grupos doadores de elétrons nas posições 2 e 4 do anel aromático desempenham um papel significativo na atividade esquistossomicida.

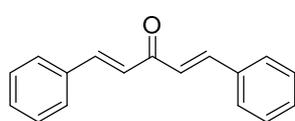
**Palavras-chave:** Esquistossomose. Curcumina. Dibenzalacetona (DBA). atividade esquistossomicida.

## ABSTRACT

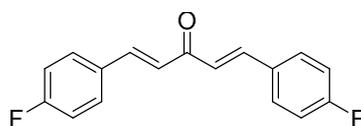
Schistosomiasis is a Neglected Tropical Disease caused by parasites of the genus *Schistosoma*, with freshwater mollusks serving as intermediate hosts and humans as definitive hosts. It is estimated that approximately 200,000 people die annually due to infections caused by this parasite. In Brazil, schistosomiasis mansoni is the most prevalent form affecting about 1.5 million brazilians live in at-risk areas, mainly in the northeastern and southeastern. Currently, the World Health Organization (WHO) recommends only praziquantel as the treatment, however, it presents limitations, side effects and the risk of resistance development. Studies using turmeric extract have revealed significant antischistosomal potential. Nevertheless, the antischistosomal activity of dibenzalacetone (DBA), an  $\alpha,\beta$ -unsaturated monocarbonyl derivative of curcumin (the main polyphenol found in tumeric) had not been explored until now, despite its demonstrated antiparasitic activity against other diseases. Thus, this study was synthesized, characterized and evaluated the *in vitro* anti-*Schistosoma mansoni* potential of 44 symmetric and asymmetric DBAs. Initially, curcumin and DBAs **16-39**, **42-48**, **51-54**, **56** and **60-62** were incubated *in vitro* with adult *S. mansoni* in a preliminary test. The results demonstrated that 8 DBAs showed promising activity, being capable of causing 100% mortality of adult schistosomes after 72 hours of incubation at a concentration of 50  $\mu\text{M}$ . Among them, DBA **16** stood out, which, after 72 hours of incubation, eliminated all adult parasites and significantly reduced their motor activity at a concentration of 6.25  $\mu\text{M}$ . From these results, schistosomicidal activity was determined for curcumin and DBAs **16**, **20**, **24**, **26**, **36**, **37**, **53** and **61** and the results were expressed in  $\text{EC}_{50}$  which ranged from 2.1 to 28.4  $\mu\text{M}$ . In this study, DBA **16** was the most potent substance, presenting an  $\text{EC}_{50}$  of  $2.1 \pm 0.3 \mu\text{M}$  and IS greater than 95, being, to date, the compound with the most significant schistosomicidal action and greater selectivity for *S. mansoni*. From the results, an analysis of the relationship between the chemical structure of DBAs and schistosomicidal activity indicated that propanone derivatives and the presence of electron-donating groups at positions 2 and 4 of the aromatic ring play a significant role in schistosomicidal activity.

**Keywords:** Schistosomiasis. Curcumin. Dibenzalacetone (DBA). Antischistosomal activity.

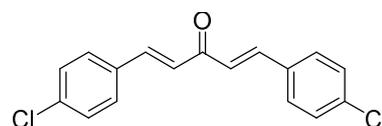
## LISTA DE ESTRUTURAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTE TRABALHO



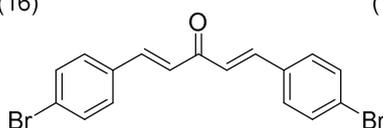
(16)



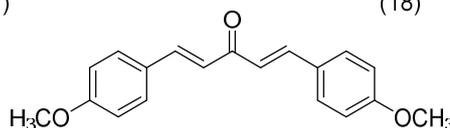
(17)



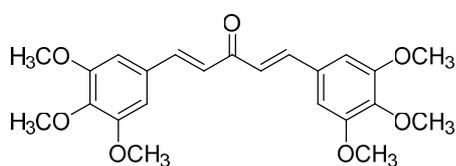
(18)



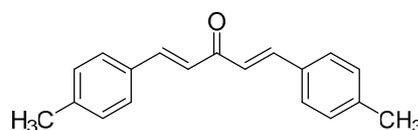
(19)



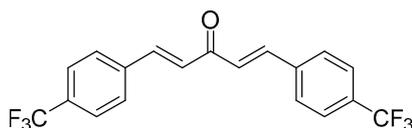
(20)



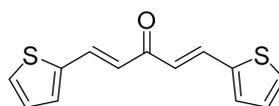
(21)



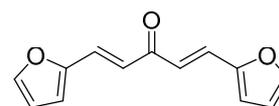
(22)



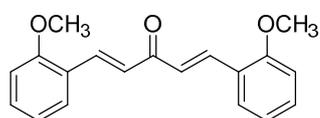
(23)



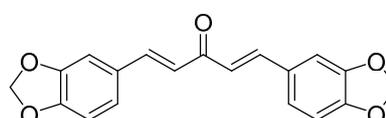
(24)



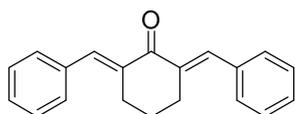
(25)



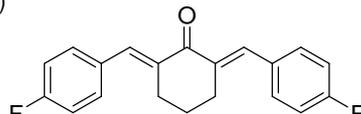
(26)



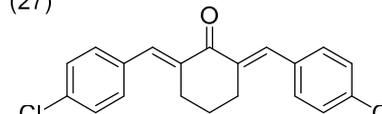
(27)



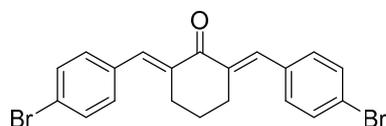
(28)



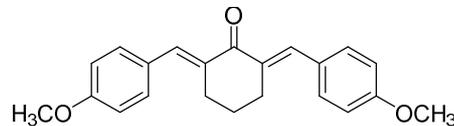
(29)



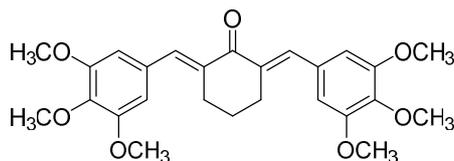
(30)



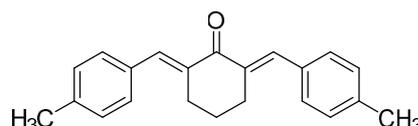
(31)



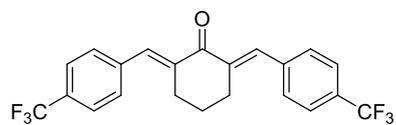
(32)



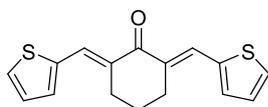
(33)



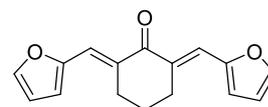
(34)



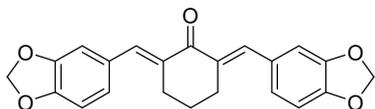
(35)



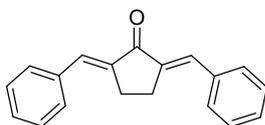
(36)



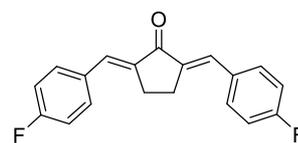
(37)



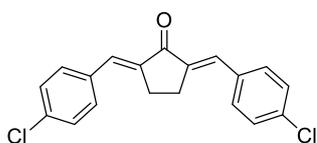
(38)



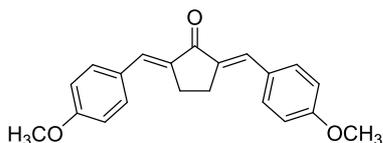
(39)



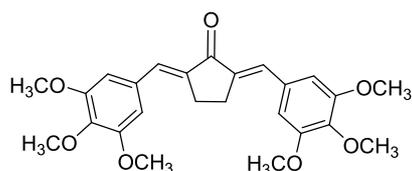
(40)



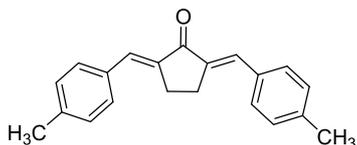
(41)



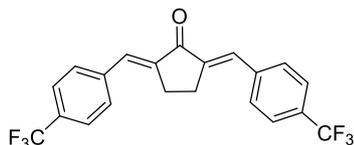
(42)



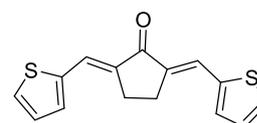
(43)



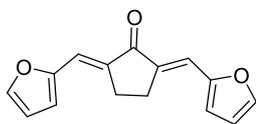
(44)



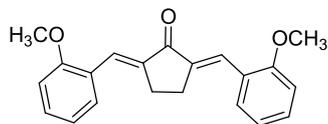
(45)



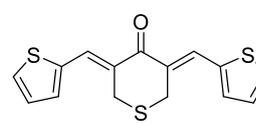
(46)



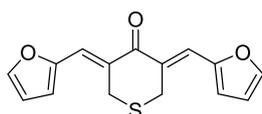
(47)



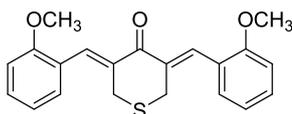
(48)



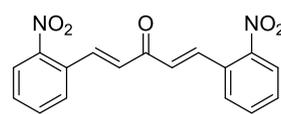
(49)



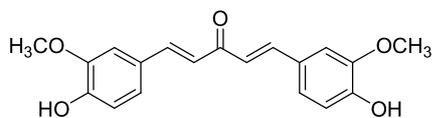
(50)



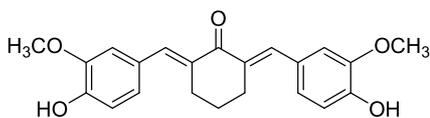
(51)



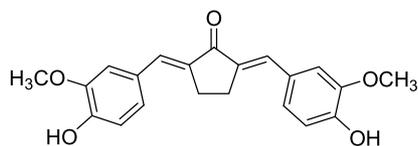
(52)



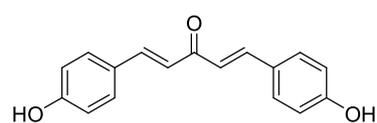
(53)



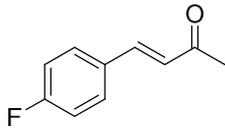
(54)



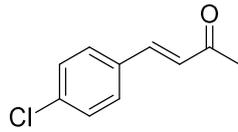
(55)



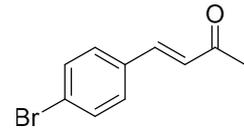
(56)



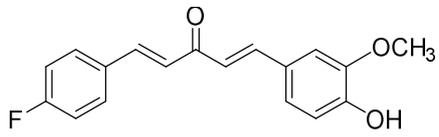
(57)



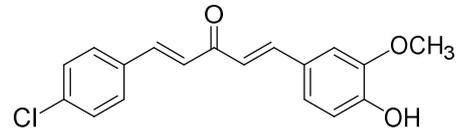
(58)



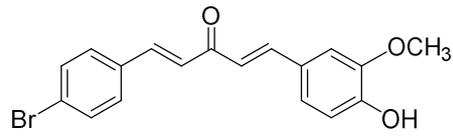
(59)



(60)



(61)



(62)

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AcOH	Ácido acético
ATCC	“American Type Culture Collection”
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CC <sub>50</sub>	Concentração Citotóxica média
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
CE <sub>50</sub>	Concentração Efetiva média
CI <sub>50</sub>	Concentração Inibitória média
COSY	Correlation Spectroscopy
d	dupleto
DBA	Dibenzalacetona
dd	duplo dupleto
ddd	duplo dupleto duplo
δ	Deslocamento químico
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
EtOH	Etanol
h	hora
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IS	ndice de Seletividade
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	múltiplo
MM	Massa Molar
MTT	Brometo de 3-(4 5-dimetiltiazol-2-il)-2 5-difeniltetrazolio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PF	Ponto de Fusão
PQZ	Praziquantel

ppm	Partes por milhão
q	quinteto
RMN de $^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de $^{13}\text{C}$	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RPMI 1640	Meio “Roswell Park Memorial Institute”
s	simpleto
<i>S. mansoni</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
t	triplete
td	triplete de dupletos
TMS	Tetrametilsilano
t.a.	Temperatura ambiente
UV	Ultravioleta

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	- Prevalência global da esquistossomose.....	21
<b>Figura 2</b>	- Quadro evolutivo de esquistossomose (2019-2023).....	22
<b>Figura 3</b>	- Estrutura química do praziquantel.....	22
<b>Figura 4</b>	- Planta tumérica Curcuma e pó extraído do rizoma da <i>Curcuma longa</i> .....	24
<b>Figura 5</b>	- Estrutura da curcumina (A) e seus análogos: desmetoxicurcumina (B) e bis desmetoxicurcumina (C).....	24
<b>Figura 6</b>	- Degradação da curcumina <i>in vitro</i> .....	25
<b>Figura 7</b>	- Estrutura química da cardamonina.....	26
<b>Esquema 1</b>	- Reação geral de obtenção da DBA por condensação aldólica.....	26
<b>Esquema 2</b>	- Atividade de análogos de DBA em <i>T. Brucei</i> e HEK293 ( $\mu\text{M}$ ).....	27
<b>Esquema 3</b>	- Atividade de análogos da DBA em formas epimastigota e tripomastigota de <i>Trypanosoma cruzi</i> e promastigota de <i>Leishmania amazonensis</i> .....	28
<b>Esquema 4</b>	- Atividade de análogos da DBA em <i>Plasmodium falciparum</i> .....	28
<b>Esquema 5</b>	- Plano de síntese para obtenção das dibenzalacetonas aromáticas <b>16-27</b> ..	30
<b>Esquema 6</b>	- Plano de síntese para a dibenzalacetona com grupo nitro no anel aromático.....	30
<b>Esquema 7</b>	- Plano de síntese para obtenção das dibenzalacetonas derivadas de anéis fenólicos.....	31
<b>Esquema 8</b>	- Plano de síntese para obtenção das dibenzalacetonas assimétricas <b>60-62</b> .....	31
<b>Esquema 9</b>	- Representação geral de reação aldólica.....	32
<b>Esquema 10</b>	- Síntese das dibenzalacetonas simétricas ( <b>16-27</b> ).....	33
<b>Figura 8</b>	- Estrutura química da 2,6-bis(( <i>E</i> )-2-clorobenzilidina)cicloexan-1-ona e a sua atividade anti- <i>T. vaginalis</i> (Da SILVA <i>et al.</i> , 2019).....	33
<b>Figura 9</b>	- Estrutura química da 2,5-bis(( <i>E</i> )-3,4,5-trimetoxibenzilidina)ciclopentan-1-ona e a sua atividade anti-malária (RAMLI <i>et al.</i> , 2024).....	34
<b>Esquema 11</b>	- Síntese das DBAs simétricas derivadas da cicloexanona ( <b>28-38</b> ) e ciclopentanona ( <b>39-48</b> ).....	35
<b>Esquema 12</b>	- Síntese das DBAs simétricas derivadas da tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona ( <b>49-51</b> ).....	36

<b>Esquema 13</b>	- Mecanismo proposto para a formação de dibenzalacetona simétrica em meio básico (ADAPTADO DE (ENCHEV e MEHANDZHIYSKI, 2017)).....	37
<b>Figura 10</b>	- Efeito indutivo e de ressonância em cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.....	37
<b>Figura 11</b>	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 500MHz) do composto (25).....	38
<b>Figura 12</b>	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ e $\text{DMSO}-d_6$ ; 500MHz) dos compostos (25, 47, 37 e 50).....	39
<b>Figura 13</b>	- Ampliação do espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ e $\text{DMSO}-d_6$ ; 500MHz) dos compostos (25, 47, 37 e 50).....	39
<b>Esquema 14</b>	- Síntese do derivado de (1E,4E)-1,5-bis-(2-nitrofenil)-1,4-pentadien-3-ona (52).....	40
<b>Figura 14</b>	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (52).....	41
<b>Figura 15</b>	- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (52).....	41
<b>Esquema 15</b>	- Síntese das DBAs simétricas derivadas da vanilina (53-55).....	42
<b>Figura 16</b>	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 500 MHz) do composto (54).....	43
<b>Esquema 16</b>	- Mecanismo proposto para a formação de dibenzalacetona simétrica em meio ácido (ADAPTADO DE (CASALE <i>et al.</i> , 2007)).....	44
<b>Esquema 17</b>	- Síntese do derivado (1E,4E)-1,5-bis-(4-hidroxifenil)-1,4-pentadien-3-ona (56).....	44
<b>Figura 17</b>	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 400 MHz) do composto (26).....	45
<b>Figura 18</b>	- Espectro de IV (ATR; $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (56).....	46
<b>Esquema 18</b>	- Síntese dos intermediários benzalacetônicos (57-59).....	47
<b>Figura 19</b>	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (59).....	47
<b>Esquema 19</b>	- Síntese das dibenzalacetonas assimétricas (60-62).....	48
<b>Figura 20</b>	- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 500 MHz) do composto (62).....	49
<b>Figura 21</b>	- Ampliação do espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 500 MHz) do composto (62).....	49
<b>Figura 22</b>	- Ciclo de vida de <i>Schistosoma spp.</i> .....	50
<b>Figura 23</b>	- Estrutura química das DBAs submetidas à avaliação <i>in vitro</i> da atividade esquistossomicida em parasitas adultos de <i>Schistosoma mansoni</i> .....	52
<b>Figura 24</b>	- Estrutura das DBAs e Curcumina que apresentaram atividades esquistossomicidas promissoras.....	67

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	- Relação dentre espécies de <i>Schistosoma</i> , hospedeiro intermediário e forma clínica manifesta no ser humano.....	20
<b>Tabela 2</b>	- Efeito antiparasitário <i>in vitro</i> em parasitos adultos de <i>Schistosoma mansoni</i> .....	53
<b>Tabela 3</b>	- Concentração efetiva 50% (CE <sub>50</sub> ) contra <i>S. mansoni</i> adulto e concentração citotóxica 50% (CC <sub>50</sub> ) da curcumina e DBAs <b>16, 20, 24, 26, 36, 37, 53 e 61</b> após 72 horas.....	57

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>19</b>
1.1	DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS.....	19
1.1.1	<b>Esquistossomose.....</b>	<b>19</b>
1.1.2	<b>Praziquantel.....</b>	<b>22</b>
1.2	CURCUMINA.....	23
1.2.1	<b>Dibenzalacetona.....</b>	<b>26</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	29
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
<b>3</b>	<b>PLANO DE SÍNTESE.....</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>32</b>
4.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS SIMÉTRICOS DA DIBENZALACETONA.....	32
4.1.1	<b>Síntese e caracterização dos derivados da DBA em meio básico.....</b>	<b>32</b>
4.1.2	<b>Síntese e caracterização do (1E,4E)-1,5-bis-(2-nitrofenil)-1,4-pentadien-3-ona (52).....</b>	<b>40</b>
4.1.3	<b>Síntese e caracterização das DBAs derivadas da vanilina (53-55).....</b>	<b>42</b>
4.1.4	<b>Síntese e caracterização das DBAs derivadas do 4-hidroxibenzaldeído.....</b>	<b>44</b>
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS ASSIMÉTRICOS DA DIBENZALACETONA.....	46
4.3	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA DAS DBAs SINTETIZADAS EM <i>Schistosoma mansoni</i> .....	50
<b>5</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>60</b>
5.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	60
5.2	PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS SIMÉTRICOS DA DIBENZALACETONA EM MEIO BÁSICO (16-51).....	61
5.3	PROCEDIMENTO PARA PREPARAÇÃO DO (1E,4E)-1,5-BIS-(2-NITROFENIL)-1,4-PENTADIEN-3-ONA (52).....	62

5.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DAS DIBENZALACETONAS DERIVADAS DA VANILINA (53-55).....	62
5.5	PROCEDIMENTO PARA PREPARAÇÃO DO (1E,4E)-1,5-BIS-(4-HIDROXIFENIL)-1,4-PENTADIEN-3-ONA (56).....	63
5.6	PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS DE DIBENZALACETONA ASSIMÉTRICOS.....	64
5.6.1	<b>Procedimento geral para obtenção dos intermediários derivados do (E)-4-(4-halofenil)-but-3-en-2-ona (57-59).....</b>	<b>64</b>
5.6.2	<b>Procedimento geral para obtenção das dibenzalacetonas assimétricas (60-62).....</b>	<b>64</b>
5.7	PROCEDIMENTO GERAL DAS AVALIAÇÃO ANTIPARASITÁRIAS <i>in vitro</i> EM <i>Schistosoma mansoni</i> .....	65
5.7.1	<b>Ensaio com <i>Schistosoma mansoni</i>.....</b>	<b>65</b>
5.7.2	<b>Ensaio de citotoxicidade.....</b>	<b>66</b>
6	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>67</b>
	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>69</b>
	<b>APENDICE A - Descrição dos espectros de IV, RMN de <sup>1</sup>H E <sup>13</sup>C.....</b>	<b>74</b>
	<b>APENDICE B - Espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.....</b>	<b>90</b>
	<b>APENDICE C – Espectros na região do IV.....</b>	<b>135</b>
	<b>APENDICE D – Atividade antiparasitária das DBAs.....</b>	<b>158</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nessa seção, serão apresentados aspectos gerais sobre a atual situação da esquistossomose como um problema de saúde pública, bem como serão relatados perspectivas e resultados de pesquisa sobre a ação esquistossomicida dos derivados da curcumina.

### 1.1 DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) formam um grupo de enfermidades infecciosas que afetam predominantemente regiões tropicais e subtropicais, concentrando-se em países de baixa e média renda (Rycker *et al.*, 2018). Essas doenças atingem, em sua maioria, populações vulneráveis que vivem em áreas rurais, zonas de conflito e regiões de difícil acesso. Nessas áreas, a falta de acesso adequado a água potável e saneamento básico aumenta significativamente a exposição da população (WHO – Neglected Tropical Diseases, 2024).

As DTNs são majoritariamente causadas por vírus, bactérias, protozoários, fungos e parasitas, como helmintos. No total, vinte e uma doenças são classificadas como DTNs. Entre elas, destacam-se: malária, leishmaniose, tuberculose, tripanossomíase humana africana (HAT, *em inglês*), doença de Chagas, dengue, hanseníase e esquistossomose (Engels; Zhou, 2020). Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas em cerca de 150 países sejam afetadas por alguma DTN, e que aproximadamente 1,6 bilhão de pessoas necessitem de intervenções preventivas e curativas para combatê-las (WHO – Neglected Tropical Diseases, 2024; Shiran *et al.*, 2024). Embora as DTNs provoquem incapacidades e mortes, representando um grande desafio para as regiões mais afetadas, elas não recebem a devida prioridade na agenda global de saúde. Como consequência, essas doenças estão intimamente ligadas ao estigma e à exclusão social, persistindo ao longo de décadas — algumas, inclusive, são mencionadas antes da era comum. Além disso, há uma escassez de pesquisas focadas no diagnóstico, tratamento e prevenção dessas enfermidades (Ca *et al.*, 2024).

#### 1.1.1 Esquistossomose

A esquistossomose é uma DTN parasitária causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*, responsável por cerca de 200 mil mortes anuais, sendo a segunda com o maior número de pessoas infectadas ou em risco de infecção (Vasconcelos *et al.*, 2023; Silva; Neves; Gomes, 2008; Ekloh *et al.*, 2024). O parasita utiliza caramujos de água doce como hospedeiros intermediários e o ser humano como hospedeiro definitivo em seu ciclo de vida. Assim, regiões

que oferecem condições favoráveis à proliferação desses caramujos tendem a ser endêmicas para algum tipo de esquistossomose.

As espécies são geralmente classificadas de acordo com as suas principais formas clínicas manifestadas no hospedeiro definitivo: intestinal e urinária. Cada uma dessas espécies é transmitida por um tipo de molusco de água-doce diferente, como pode ser observado na **Tabela 1** (Gabrielli; Djirmay, 2023). Assim, de maneira geral, pode-se entender que, em uma região onde existe apenas uma espécie de caramujo intermediário, também haverá apenas uma espécie de esquistossomose. A exceção fica por conta das espécies *S. quineensis*, *S. intercalatum* e *S. haematobium*, que são transmitidas pelo mesmo caramujo. Nessas áreas, é possível encontrar esquistossomose causada por três parasitas distintos.

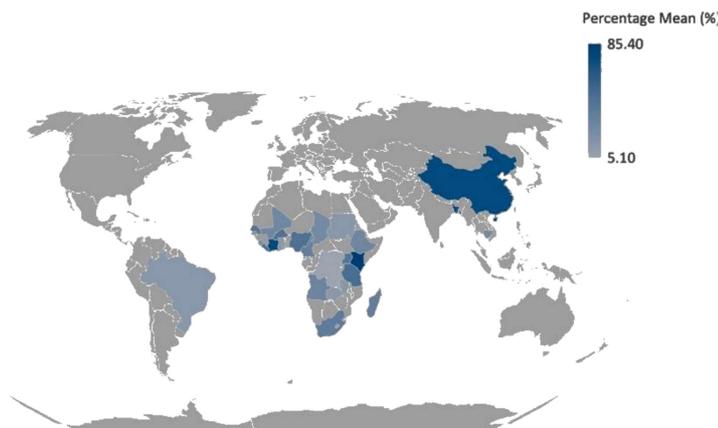
**Tabela 1** – Relação dentre espécies de *Schistosoma*, hospedeiro intermediário e forma clínica manifesta no ser humano.

Espécie de <i>Schistosoma</i>	Caramujo transmissor	Forma Clínica
<i>S. mansoni</i>	<i>Biomphalaria</i> spp.	Intestinal
<i>S. japonicum</i>	<i>Oncomelania</i> spp.	Intestinal
<i>S. mekongi</i>	<i>Neotricula</i> spp.	Intestinal
<i>S. malaynsis</i>	<i>Robertsiella</i> spp.	Intestinal
<i>S. quineensis</i>	<i>Bulinus</i> spp.	Intestinal
<i>S. intercalatum</i>	<i>Bulinus</i> spp.	Intestinal
<i>S. haematobium</i>	<i>Bulinus</i> spp.	Urinária

Fonte: Elaborado pela própria autora com dados de (Gabrielli; Djirmay, 2023).

Dentre elas, destacam-se a *S. mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium* que são as espécies que mais infectam seres humanos no mundo, como pode ser observado na **Figura 1** onde estão destacados os países em que existe maior prevalência dessa moléstia, citando assim na América do Sul, o Brasil, na Ásia, a China, e alguns países africanos como Quênia e Costa do Marfim. Ao todo, a doença é considerada endêmica em 78 países, e estima-se que atualmente 779 milhões de pessoas vivam em áreas de risco (Ministério da saúde, 2024; WHO – Schistosomiasis, 2023; Vasconcelos *et al.*, 2023).

**Figura 1** - Prevalência global da esquistossomose.

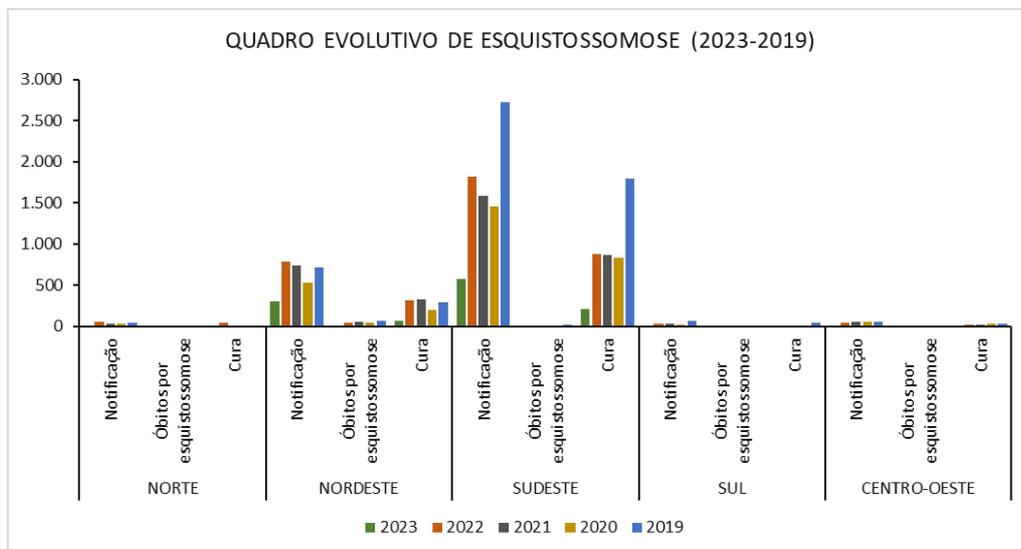


Fonte: (EKLOH *et al.*, 2024).

Atualmente, a esquistossomose é considerada a mais importante dentre as doenças causadas por helmintos em termos de morbidade e mortalidade (Carvalho *et al.*, 2021). Acredita-se que 240 milhões de pessoas sejam afetadas pela esquistossomose, e que 251,4 milhões de pessoas precisaram de tratamento preventivo no ano de 2021 de acordo com a OMS (D'Abbrunzo *et al.*, 2024; WHO – Schistosomiasis, 2023).

No Brasil, *Schistosoma mansoni* é a espécie predominante, com 1,5 milhão de brasileiros vivendo em áreas de risco, sobretudo nas macrorregiões nordeste e sudeste. Estados como Alagoas, Bahia, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Sergipe, Espírito Santo e partes de Minas Gerais são considerados altamente endêmicos (Ministério da Saúde, 2024; DataSUS, 2024).

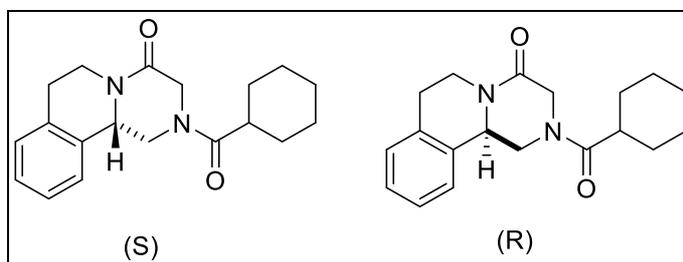
Nos últimos anos, entre 2019 e 2023, as notificações cresceram significativamente, com Minas Gerais registrando o maior número de casos confirmados. Essa tendência pode ser observada na **Figura 2**, que apresenta os dados de notificações, óbitos e curas distribuídos pelas cinco macrorregiões do Brasil. Como mostrado, as regiões Sudeste e Nordeste concentram o maior número de casos notificados, mas estima-se que esses números representem apenas uma parte do impacto real da doença no país. Além disso, o número de casos curados é menor do que o número de notificações, o que demonstra a necessidade de intensificar as ações de tratamento e prevenção. Em 2023, apenas 34% dos pacientes infectados no Brasil foram registrados como curados. Isso destaca a importância de ampliação dos esforços preventivos e terapêuticos (DataSUS, 2024).

**Figura 2** – Quadro evolutivo de esquistossomose (2019-2023).

Fonte: Elaborado pela própria autora com dados do DataSUS (2024).

### 1.1.2 Praziquantel

O praziquantel (PZQ) [(*R,S*)-2(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazin[2,1a]-isoquinolin-4-ona] (**Figura 3**) é atualmente o único medicamento recomendado pela OMS para o tratamento de esquistossomose em todas as suas formas. Ele integra a Model List of Essential Drugs, sendo indicado tanto para adultos quanto para crianças (WHO – Model List of Essential Medicines 22<sup>ND</sup> list, 2021; WHO - Model List of Essential Medicines for Children 8<sup>TH</sup> list, 2021). Sua administração varia entre 20 mg/kg em três doses diárias, com intervalos de 4 a 6 horas, ou uma dose única de 40 mg/kg (D’Abbrunzo *et al.*, 2024).

**Figura 3** – Estrutura química do praziquantel.

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Devido à sua classificação como medicamento da Classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o PZQ apresenta alta permeabilidade intestinal, mas baixa solubilidade em água (0,40 mg/mL a 25°C), o que reduz sua biodisponibilidade e exige dosagens elevadas (Benet *et al.*, 2011; D’Abbrunzo *et al.*, 2024).

A formulação comercial do PZQ é uma mistura racêmica. No entanto, apenas o enantiômero *R* é eficaz contra a esquistossomose, enquanto o enantiômero *S*, além de inativo, tem sabor extremamente amargo, dificultando sua aceitação por crianças (Furtado, 2018). A literatura reporta ainda uma série de efeitos adversos associados ao seu uso, incluindo náusea, vômito, dores abdominais, dor de cabeça, tontura, diarreia e sonolência. Em casos mais raros, podem ocorrer hipersensibilidade e choque anafilático, reportado pela primeira vez no Brasil em 2023 na Bahia (Castro *et al.*, 2015; Vasconcelos *et al.*, 2023; DA Silva *et al.*, 2017).

Embora amplamente utilizado, o PZQ tem suas limitações. Estudos indicam que o medicamento não é capaz de prevenir a reinfeção, apresenta eficácia limitada no tratamento de lesões hepáticas e esplênicas, e é inativo contra o parasito em sua forma juvenil, isto é, do 14° ao 28° dia após a infecção (Rodrigues *et al.*, 2021).

O uso exclusivo do praziquantel para o tratamento da esquistossomose levanta ainda uma preocupação significativa: o possível aparecimento de cepas do parasito resistentes ao medicamento. Este risco ressalta a importância de investir em pesquisas para identificar novos fármacos com propriedades esquistossomicidas (Castro *et al.*, 2013). Nesse contexto, é essencial priorizar o planejamento e desenvolvimento de quimioterápicos mais seguros e eficazes para garantir avanços no controle da doença.

## 1.2 CURCUMINA

A cúrcuma, identificada cientificamente como *Curcuma longa* (L) (**Figura 4**) é uma planta tumérica pertencente a família das *Zingiberaceae* (Iweala *et al.*, 2023). Popularmente, ficou conhecida como açafrão-da-terra, açafrão-da-índia, gengibre dourado, curry e mangarataia (Gomes, 2011). Amplamente difundida na Ásia, seu uso é datado há anos. Na Índia há datações de 4000 a.C., na China é mencionada no século VII, nos países Árabes no século X e na Europa no século XIII (Marchi *et al.*, 2016).

Dentre seus usos destaca-se como pigmento, medicinal, têxtil, condimentar, alimentício e perfumaria (Filho *et al.*, 2000). Na Medicina Tradicional Chinesa (MTC) é utilizada para tratamento, prevenção e manejo de várias doenças como câncer, tosse, diabetes, artrite, diarreia, inflamação, psoríase, doenças hepatobiliares, distúrbios de pele, úlcera gástrica e úlcera pépticas (Iweala *et al.*, 2023).

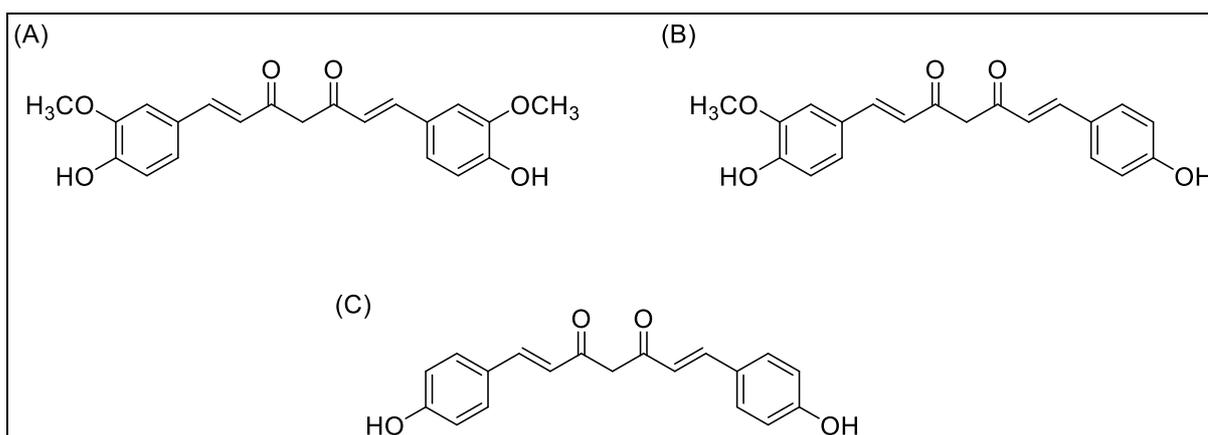
**Figura 4** – Planta tumérica Curcuma e pó extraído do rizoma da *Curcuma longa*.



Fonte: [https://www.geocities.ws/gil\\_de\\_almeida/temperos/Temperos](https://www.geocities.ws/gil_de_almeida/temperos/Temperos) e <https://pxhere.com/pt/photo/740711> Acesso em: 27 de janeiro de 2024

Em seu rizoma encontra-se uma variedade de compostos polifenólicos, sendo o principal a curcumina (A) e seus análogos curcuminóides, como a desmetoxicurcumina (B) e a bis-desmetoxicurcumina (C) (**Figura 5**) (Lestari; Indrayanto, 2014). Comercialmente, os produtos da cúrcuma encontram-se 77% da curcumina, 17% da desmetoxicurcumina e 3% da bis-desmetoxicurcumina (Gomes, 2011).

**Figura 5** – Estrutura da curcumina (A) e seus análogos: desmetoxicurcumina (B) e bis-desmetoxicurcumina (C).



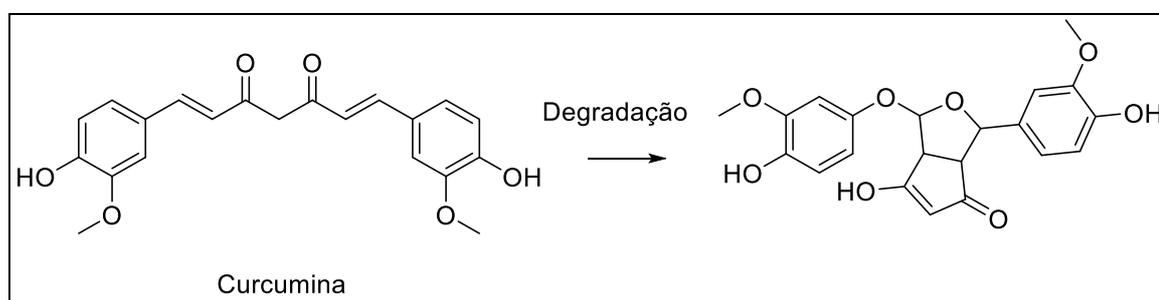
Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Curcumina, ou diferuloilmetano [1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] (Tønnesen & Karlen, 1982) e seus derivados têm se destacado em estudos recentes por suas propriedades farmacológicas e biológicas. Dentre essas, destaca-se ações antioxidante, anti-inflamatória, antimutagênica, antiviral, antimicrobiana, antineoplásica (Pulido-Moran *et al.*, 2016), além de aplicações na amiloidose e na doença de Alzheimer (Yang *et al.*, 2007).

Esses derivados também demonstram potencial em estudos contra parasitas como *Leishmania*, *Giardia*, *Trypanosoma* e *Schistosoma* (Moraes *et al.*, 2013).

Estudos clínicos utilizando a curcumina demonstraram que a mesma apesar de ser altamente segura em tratamentos terapêuticos em altas dosagens em seres humanos, a mesma possui uma baixa biodisponibilidade oral (Yang *et al.*, 2007). Já em ensaios *in vitro*, acredita-se que a degradação oxidativa da curcumina aconteça pela oxidação da porção  $\alpha,\beta$ -insaturada  $\beta$ -dicetona a uma biciclopentadienona (**Figura 5**) (Francisco *et al.*, 2023).

**Figura 6** – Degradação da curcumina *in vitro*.

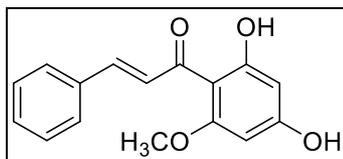


Fonte: ADAPTADO DE (Francisco *et al.*, 2023).

Testes com o extrato de cúrcuma demonstraram atividade esquistossomicida contra *Schistosoma mansoni*, revelando que a concentração de 50  $\mu\text{M}$  é suficiente para eliminar todos os casais do parasita, separando-os em indivíduos macho e fêmea. Além disso, o tratamento com curcumina resultou em uma redução significativa (67,3%) da carga parasitária em comparação aos controles (Castro *et al.*, 2013).

Paralelamente, estudos com a cardamonina (**Figura 7**), uma chalcona derivada da curcumina, também apresentaram elevado potencial esquistossomicida. Esse composto, além de matar esquistossomos adultos, inibiu a postura dos ovos, interrompeu o ciclo de vida do parasito e danificou seu tegumento (Castro *et al.*, 2015). Estes resultados demonstraram o alto potencial de derivados da curcumina frente a uma possível compatibilidade ao sítio ativo da enzima SmATPDase (ATP difosfohidrolase) presente no tegumento externo do *Schistosoma mansoni* (Castro *et al.*, 2015). Desse modo, pode-se concluir que derivados da curcumina são fortes candidatos a apresentarem atividade esquistossomicida.

**Figura 7** – Estrutura química da cardamonina.



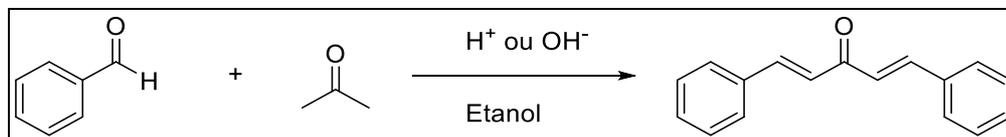
Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

De acordo com NOUREDDIN e colaboradores (2019), substâncias com atividades biológicas previamente identificadas podem ter seu efeito ampliado mediante a pequenas alterações específicas em sua estrutura química principal. Isto pode ser observado em diversos análogos da curcumina monocarbonilados, os quais apresentam atividades biológicas como antitumoral, antifúngica, antioxidante, anti-inflamatória, antiparasitária, antimicrobiana, antimutagênica, antiviral etc. (Pulido-Moran *et al.*, 2016; Francisco *et al.*, 2023). A grande variedade de atividade biológica dos derivados curcuminóides faz com que estes possuam uma considerável gama de aplicações, e por conseguinte, potencial de pesquisa.

### 1.2.1 Dibenzalacetona

A dibenzalacetona (DBA) (**Esquema 1**), bem como seus derivados, constitui uma classe de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados monocarbonilados análogos a curcumina. Em geral, podem ser facilmente obtidas por meio de reações de condensação aldólica, um clássico e eficaz método para a formação de ligações carbono-carbono. Esse processo envolve reações aldólicas cruzadas entre compostos carbonílicos, em presença de solvente prótico sob condições básicas (reação de Claisen-Schmidt) ou sob catálise ácida demonstrado no **Esquema 1**.

**Esquema 1** – Reação geral de obtenção da DBA por condensação aldólica.

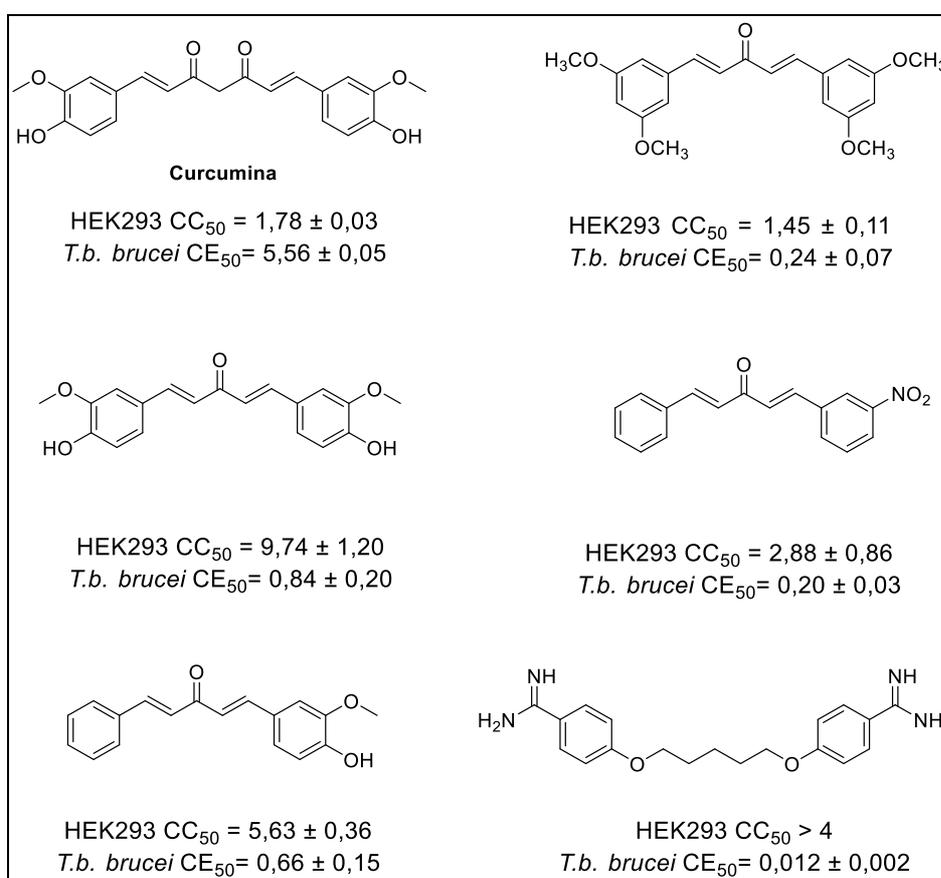


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

As DBAs vêm se destacando na literatura pelo seu alto potencial farmacológico, pela síntese relativamente simples, geralmente associado a rendimento reacional alto, por não demandarem reagentes caros e por terem uma síntese, na maioria das vezes, em uma única etapa (Chauhan *et al.*, 2018).

No âmbito antiparasitário, Francisco e colaboradores (2023) sintetizaram uma série de DBAs, avaliando seus potenciais terapêuticos contra *Trypanosoma brucei*. Os compostos estudados apresentaram uma concentração efetiva média ( $CE_{50}$ ) cerca de cinco vezes menor que a curcumina. Particularmente, o mesmo estudo chamou atenção quanto as DBAs assimétricas que apresentaram  $CE_{50}$  vinte e cinco vezes menor que a curcumina e menor toxicidade em comparação ao composto de referência, a pentamidina (**Esquema 2**) (Francisco *et al.*, 2023).

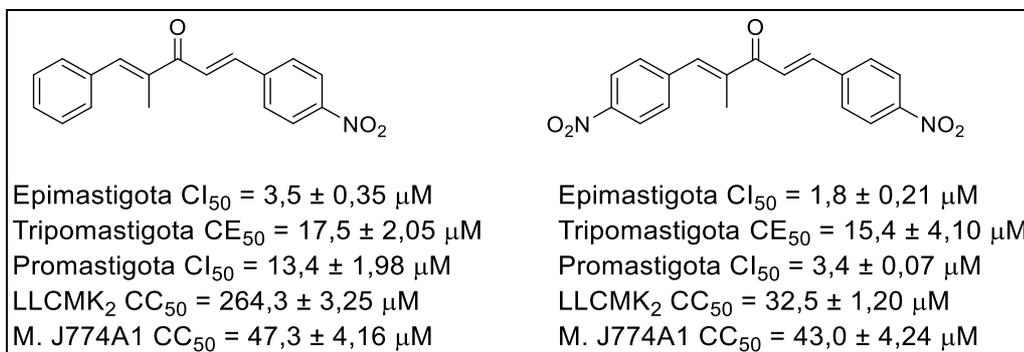
**Esquema 2** – Atividade de análogos de DBA em *T. Brucei* e HEK293 ( $\mu\text{M}$ ).



Fonte: Elaborado pela própria autora com dados de (Francisco *et al.*, 2023).

DIN e colaboradores (2014) também investigaram a ação de derivados da DBA contra formas de *Leishmania amazonensis* e *Trypanosoma cruzi*. Os dois análogos mais promissores exibiram boa atividade antiparasitária nas três formas estudadas, com toxicidade seletiva maior para os parasitas do que para a LLCMK<sub>2</sub> (células epiteliais de rins de *Macaca mulata*) e macrófago M. J774A1 (**Esquema 3**) (Din *et al.*, 2014).

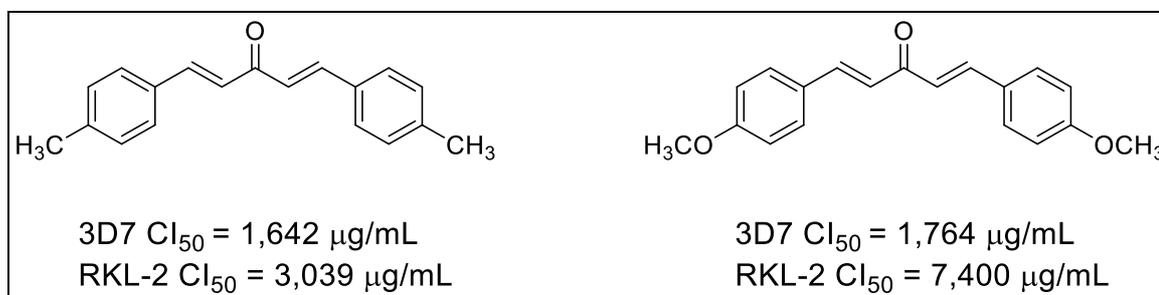
**Esquema 3** – Atividade de análogos da DBA em formas epimastigota e tripomastigota de *Trypanosoma cruzi* e promastigota de *Leishmania amazonensis*( $\mu\text{M}$ ).



Fonte: Elaborado pela própria autora com dados de (Din *et al.*, 2014).

Para a atividade contra *Plasmodium falciparum* (parasito da malária), Dohutia e colaboradores (2017) reportaram que DBAs com grupos doadores de elétrons  $-\text{CH}_3$  e  $-\text{OCH}_3$  na posição *para* do anel aromático apresentaram melhor atividade *in vitro* contra cepas do parasito 3D7 (cloroquina sensível) e RKL-2 (cloroquina resistente) em comparação com a curcumina (**Esquema 4**).

**Esquema 4** – Atividade de análogos da DBA em *Plasmodium falciparum*.



Fonte: Elaborado pela própria autora com dados de (Dohutia *et al.*, 2017).

Apesar desses avanços, não há registros na literatura da atividade esquistossomicida de DBAs, reforçando a relevância do presente estudo na luta contra o grande problema que a esquistossomose representa mundialmente.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Sintetizar e caracterizar derivados da dibenzalacetona
- Avaliar a atividade esquistossomicida

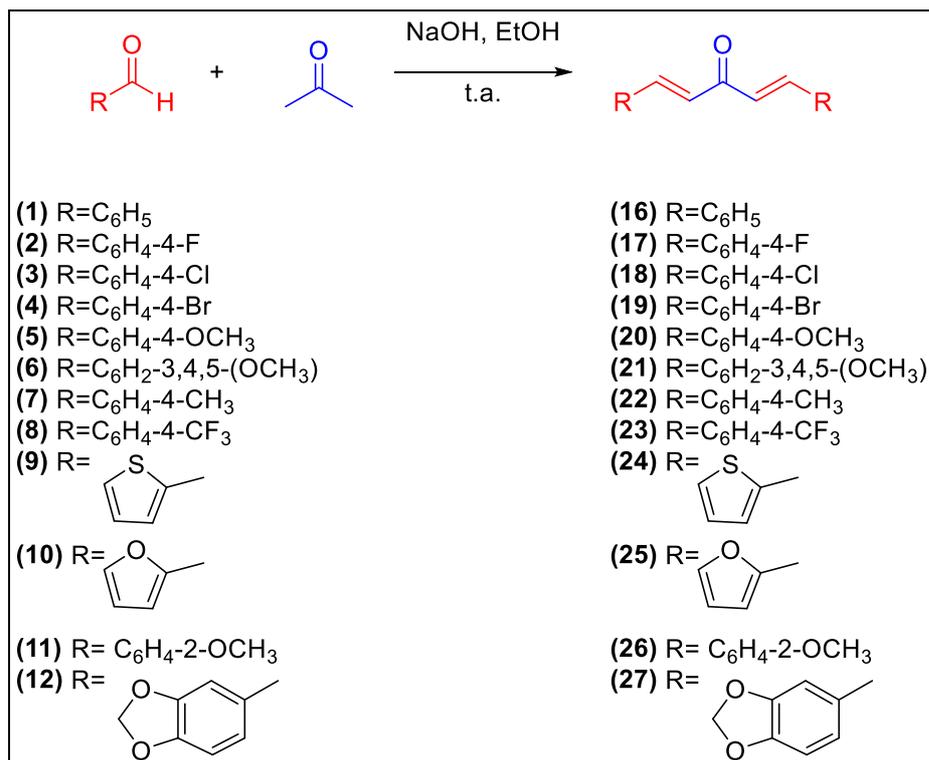
### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar derivados simétricos e assimétricos da dibenzalacetona
- Caracterizar os derivados por ponto de fusão, espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia no Infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução para derivados inéditos.
- Avaliar a ação esquistossomicida *in vitro* da curcumina, obtida comercialmente, e dos derivados dibenzalacetona, visando encontrar moléculas e/ou protótipos com potencial ação contra parasitos do *Schistosoma mansoni*. Os ensaios de atividade esquistossomicida serão realizados no Laboratório de Biotecnologia Aplicada, no Instituto Adolfo Lutz, IAL, São Paulo, em colaboração com o pesquisador Dr. Josué de Moraes, coordenador do Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas (NPDN) da Universidade de Guarulhos. Destaca-se que, na linha de Drug Discovery para esquistossomose o NPDN está entre um dos seis laboratórios reconhecidos no mundo.
- Avaliar a influência do tamanho da cadeia carbônica e da presença de diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático.
- Avaliar a simetria da estrutura química dos derivados da DBA na ação esquistossomicida.

### 3 PLANO DE SÍNTESE

Para obter as dibenzalacetonas **16-27**, diferentes aldeídos aromáticos e heteroaromáticos serão submetidos à reação de condensação aldólica com a propanona, em meio alcalino (**Esquema 5**) (Balbino, 2016).

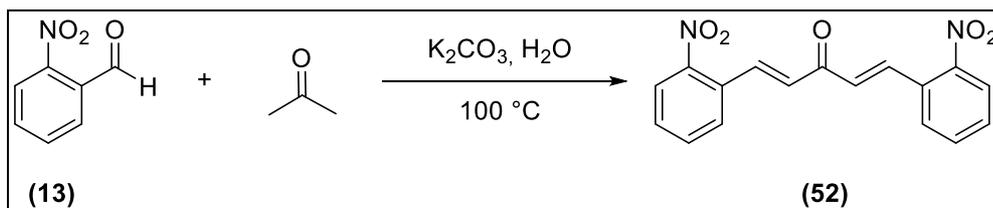
**Esquema 5** – Plano de síntese para obtenção das DBAs aromáticas **16-27**.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

A DBA com grupo nitro no anel aromático (**52**) será preparada a partir da metodologia que consiste no aquecimento a 100 °C do aldeído aromático correspondente na presença da propanona e de uma solução aquosa de  $K_2CO_3$  (**Esquema 6**) (Balbino, 2016).

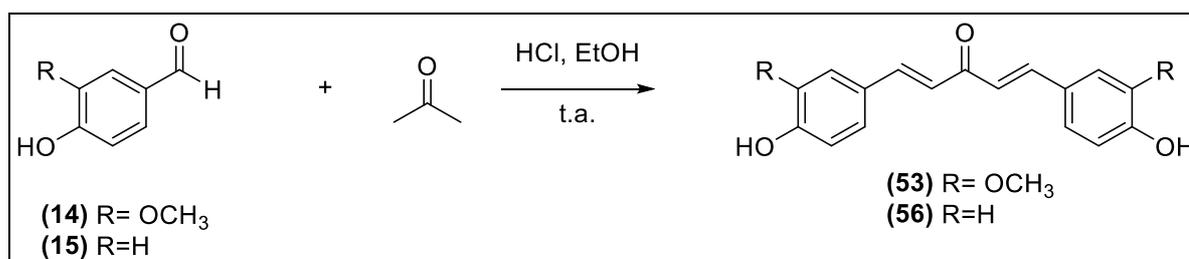
**Esquema 6** – Plano de síntese para a DBA com grupo nitro no anel aromático.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Para obtenção das DBAs derivadas de anéis fenólicos (**53 e 56**), será preparada através de metodologia que utiliza meio ácido de HCl em solução etanólica juntamente com o aldeído correspondente e a propanona (**Esquema 7**) (Gomes, 2011).

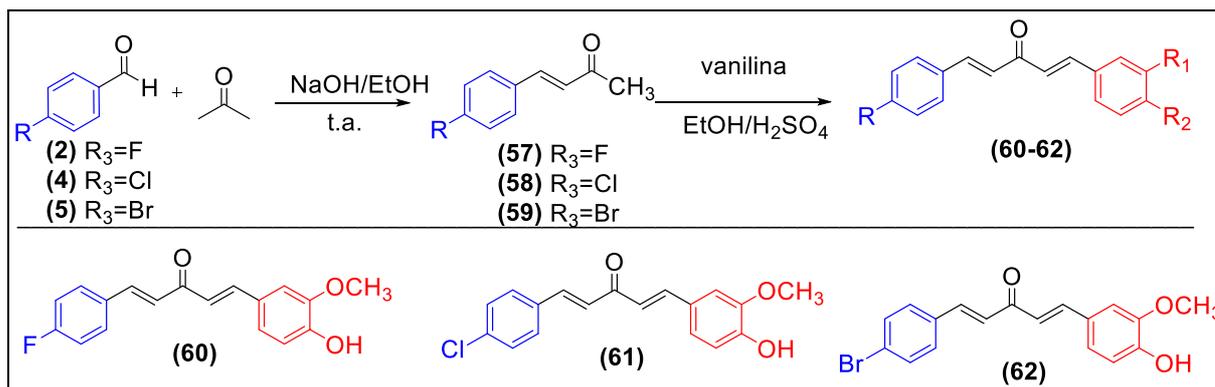
**Esquema 7** – Plano de síntese para obtenção das dibenzalacetonas derivadas de anéis fenólicos.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

As DBAs **60-62** serão preparadas em duas etapas, usando a rota sintética mostrada no **Esquema 8**. Primeiro, as benzilidenoacetonas **57-58** serão preparadas pela monocondensação da propanona com os aldeídos aromáticos **2-4** usando solução etanólica de NaOH. Os intermediários benzilidenoacetonas serão então condensados, separadamente, com os aldeídos benzaldeído (**1**) e 3-metoxi-4-hidroxibenzaldeído (**15**) em solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para formar as dibenzalacetonas assimétricas **60-62** (Polaquini *et al.*, 2021).

**Esquema 8** – Plano de síntese para obtenção das DBAs assimétricas **60-62**.

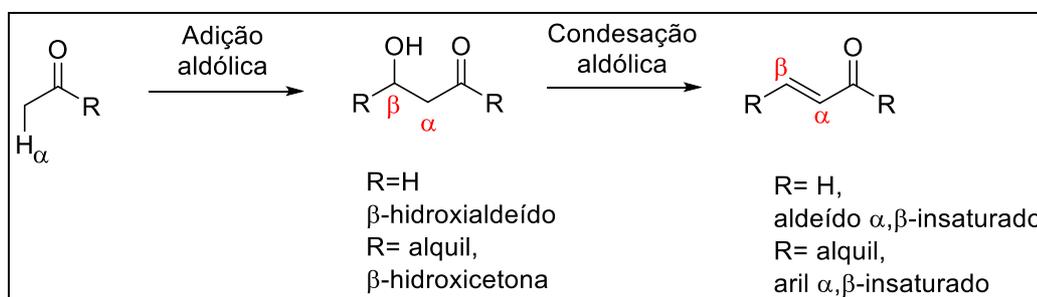


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As reações de condensação aldólica ocorrem quando duas substâncias carbonílicas diferentes (uma cetona e um aldeído) reagem entre si utilizando um solvente prótico e um ácido ou uma base para acelerar o processo. O intermediário formado é um produto de adição aldólica ( $\beta$ -hidroxialdeído ou uma  $\beta$ -hidroxicetona) (Martins, 2009; Barguja; Ratnani, 2022). Dependendo das condições reacionais empregadas, esse produto pode sofrer uma desidratação gerando um produto  $\alpha,\beta$ -insaturado, como é exemplificado no **Esquema 9** (Costa; Pilli; Pinheiro; VaconcelloS, 2003).

**Esquema 9** – Representação geral de reação aldólica.



Fonte: Adaptado de (Costa; Pilli; Pinheiro; Vasconcellos, 2003).

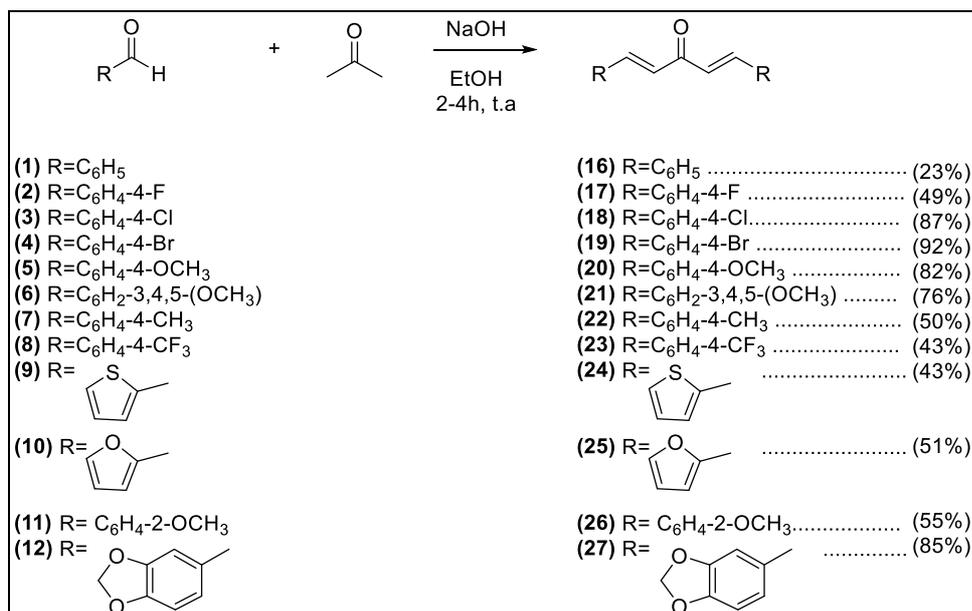
### 4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS SIMÉTRICOS DA DIBENZALACETONA

Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando como reveladores: luz UV e  $I_2$ . Após o término de cada reação, os produtos foram purificados por recristalização e/ou cromatografia em coluna de sílica (CCS). Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por meio de ponto de fusão, no caso de sólidos, e espectroscopia na região do infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1H$  e  $^{13}C$ .

#### 4.1.1 Síntese e caracterização dos derivados da DBA em meio básico

A síntese das DBAs simétricas (**16-27**) (**Esquema 10**) foi realizada adicionando-se dois equivalentes de aldeído aromático a um equivalente de propanona em solução etanólica de hidróxido de sódio. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e, ao fim, adicionou-se água destilada para a precipitação do produto desejado. Os sólidos obtidos foram purificados por recristalização em etanol ou acetato de etila, resultando as dibenzalacetonas **16** à **27** com rendimentos que variaram de 23% a 92%.

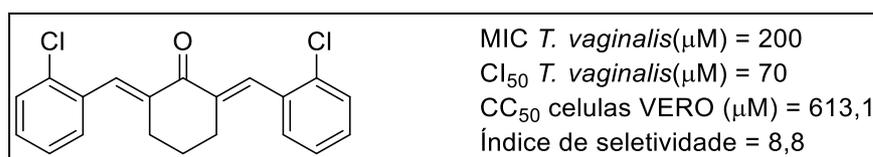
**Esquema 10 – Síntese das dibenzalacetonas simétricas (16-27).**



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Estudos realizados por Da Silva e colaboradores em 2019 demonstraram que derivados de dibenzalacetona simétrica obtidos a partir da cicloexanona apresentaram resultados promissores na avaliação antiparasitária contra *Trichomonas vaginalis*. Destaca-se a 2,6-bis((*E*)-2-clorobenzilidina)cicloexan-1-ona (**Figura 8**), a qual apresentou baixa citotoxicidade e foi capaz de reduzir a carga parasitária em 70% comparado com o controle negativo (trofozoítos não tratados) e bom índice de seletividade (IS). Além disso, teve sua atividade antiparasitária semelhante ao medicamento padrão metronidazol (0,54 μM), uma vez que ambos foram capazes de reduzir em 100% a carga parasitária à 100 μM (Da Silva *et al.*, 2019; Goodhew; Secor, 2013).

**Figura 8** – Estrutura química da 2,6-bis((*E*)-2-clorobenzilidina)cicloexan-1-ona e a sua atividade anti-*T. vaginalis* (Da Silva *et al.*, 2019).

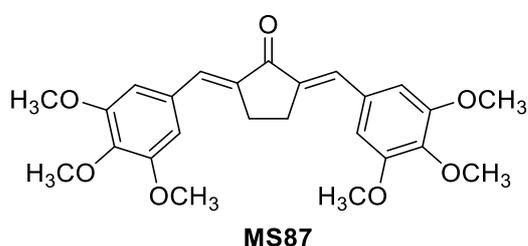


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Além disso, em 2024, Ramli e colaboradores conduziram um estudo antimalárico com uma série de DBAs derivadas da propanona, cicloexanona e ciclopentanona, relacionando uma possível relação da estrutura química das DBAs com a atividade apresentada entre os

compostos testados. Neste estudo, a atividade inibitória *in vitro* do parasita de todos os derivados testados foi determinada contra cepas de *P. falciparum* 3D7, sensível a cloroquina (CQ) e cepas de *P. falciparum* Gombak A, resistentes a CQ. Como controle positivo foi usado a cloroquina. Dentre os resultados, foi observado que a DBA tri-substituída com -OCH<sub>3</sub> derivada da ciclopentanona (**Figura 9**) apresentou atividade antiparasitária promissora, com alto IS e com resistência potencialmente menor em cepa de *P. falciparum* em relação a CQ.

**Figura 9** – Estrutura química da 2,5-bis((*E*)-3,4,5-trimetoxibenzilidina)ciclopentan-1-ona e a sua atividade anti-malária (Ramli *et al.*, 2024).

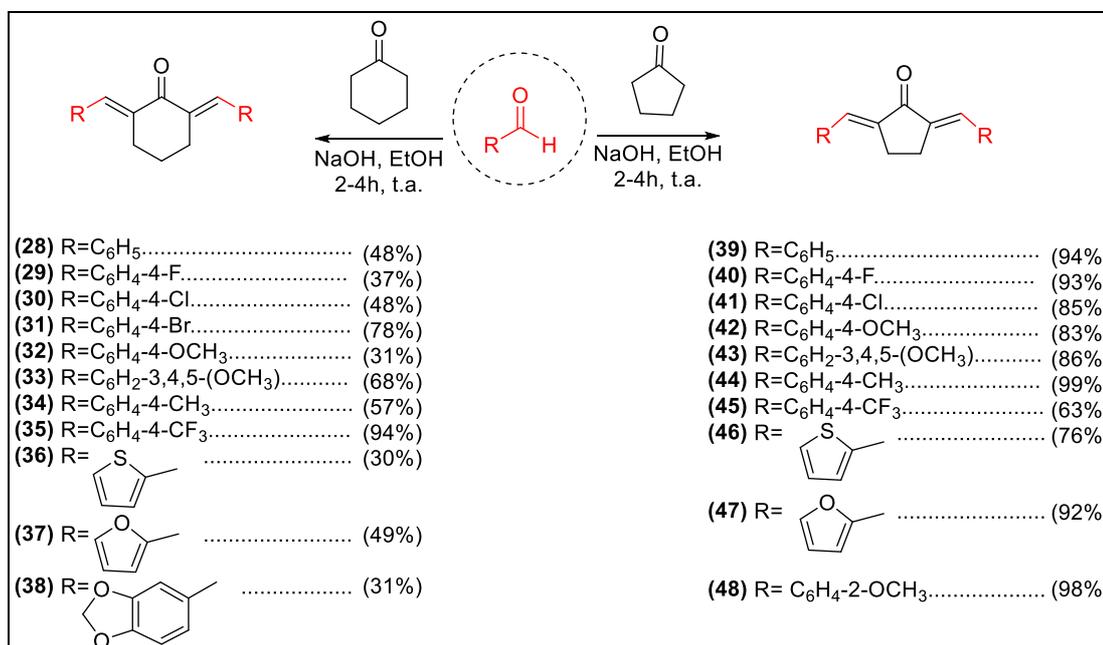


Compostos	MS87	Cloroquina
<i>P. falciparum</i> 3D7 (CQ-sensível) EC <sub>50</sub> (μM)	10,8 ± 1,3	0,0017±0,2
<i>P. falciparum</i> Gombak A (CQ-resistente) EC <sub>50</sub> (μM)	1,85 ± 2,8	5,56±3,2
Citotoxicidade (células VERO) CC <sub>50</sub> (μM)	564,1±0,4	491,7±2,4
<b>Índice de seletividade (IS)</b>	<i>P. falciparum</i> 3D7 (CQ-sensível)	52,2
	<i>P. falciparum</i> Gombak A (CQ-resistente)	304,9
Índice de resistência (IR) em cepas de <i>P. falciparum</i> 3D7 (CQ-sensível)	0,17	>2000

Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Com base nesses dados da literatura, decidiu-se incluir no estudo uma série de derivados simétricos da dibenzalacetona associados à ciclohexanona e à ciclopentanona, com o objetivo de avaliar e comparar suas atividades esquistosomicidas em relação aos derivados da propanona. O esquema de reação para a síntese das dibenzalacetonas simétricas derivadas da ciclohexanona e ciclopentanona estão apresentadas no **Esquema 11**. As DBAs **28-48** foram obtidas utilizando a mesma metodologia para as DBAs derivadas da propanona e o rendimento variou de 30 à 99%.

**Esquema 11** – Síntese das DBAs simétricas derivadas da ciclohexanona (**28-38**) e ciclopentanona (**39-48**).

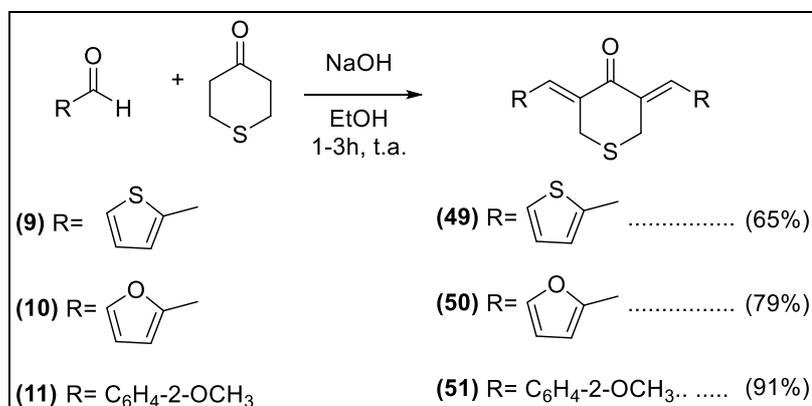


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Ainda, considerando os resultados biológicos promissores da atividade esquistossomícida obtidos antes da qualificação deste trabalho para as DBAs **24**, **26** e **37** (**Esquemas 10** e **11**), foram propostas as sínteses de três DBAs a partir da cetona tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona com o intuito de avaliar a presença de heteroátomos na cetona de partida (**Esquema 12**). Para a síntese destes derivados utilizou-se a mesma metodologia anterior, onde 2-tiofenocarboxaldeído, furanocarboxaldeído e 2-metoxi benzaldeído foram tratados, separadamente, com tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona em meio básico de etanol. As reações foram completadas em tempos que variaram de 1 a 3 horas levando a obtenção dos derivados almeçados **49-51** com rendimentos de 65%, 79% e 91%, respectivamente.

**Esquema 12** - Síntese das DBAs simétricas derivadas da tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona

(49-51).



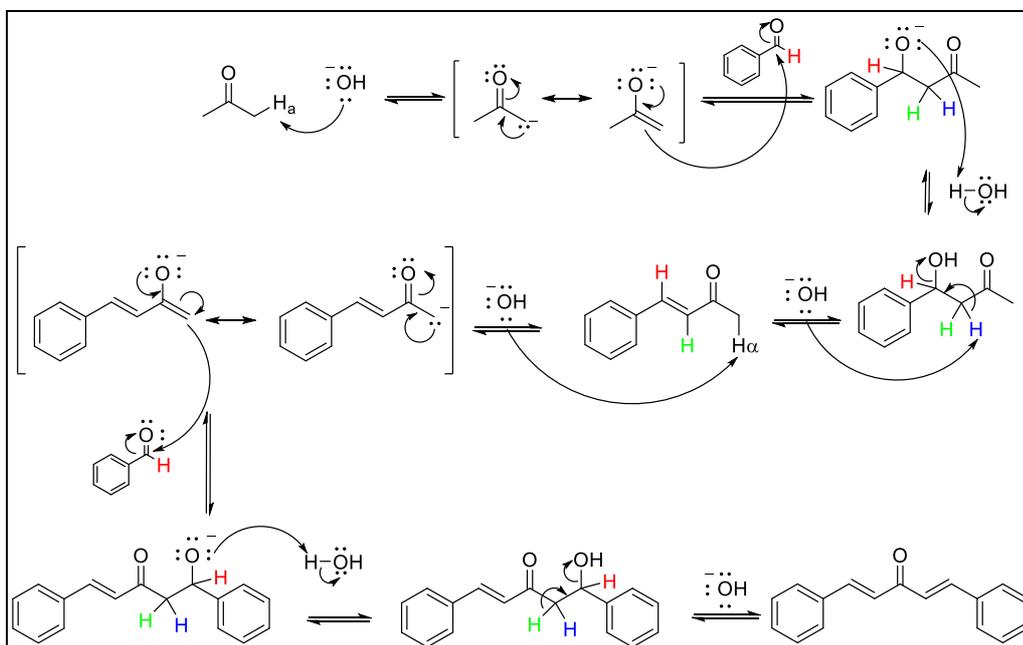
Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

O mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt já é bem elucidado na literatura e está apresentado no **Esquema 13**. Este se inicia pela captura de um hidrogênio ácido  $\alpha$ -carbonila por uma base formando um carbânion na mesma posição, que por ressonância pode se apresentar na forma de um enolato. Em seguida, o par de elétrons do enolato ataca o carbono carbonílico do aldeído. O enolato formado age como uma base e captura um próton presente do meio, resultando em produto de adição aldólica.

Como existe um excesso de base no meio, um dos hidrogênios metilênicos  $\alpha$  carbonila é capturado, levando a um produto de eliminação (desidratação). Por fim, obtém-se um produto de condensação aldólica  $\alpha,\beta$ -insaturado, a benzilidenoacetona. Essa reação ocorre espontaneamente, mesmo à temperatura ambiente e em meio básico, pois o produto é estabilizado por ressonância devido à presença das ligações duplas conjugadas e do grupo fenila (Enchev e Mehandzhiyski, 2017).

No presente trabalho, para a formação das DBAs simétricas parte-se do mesmo princípio mecanístico. Utilizando-se excesso do aldeído aromático, ocorre uma nova reação entre a benzilidenoacetona com uma nova molécula de aldeído. Nessa etapa, a benzilidenoacetona atua como a cetona enolizável, formando um íon enolato que age como nucleófilo e reage com uma molécula do aldeído. O produto formado nesta dupla condensação é a dibenzilidenoacetona (ou dibenzalacetona).

**Esquema 13** – Mecanismo proposto para a formação de dibenzalacetona simétrica em meio básico (ADAPTADO DE (Enchev e Mehandzhiyski, 2017)).

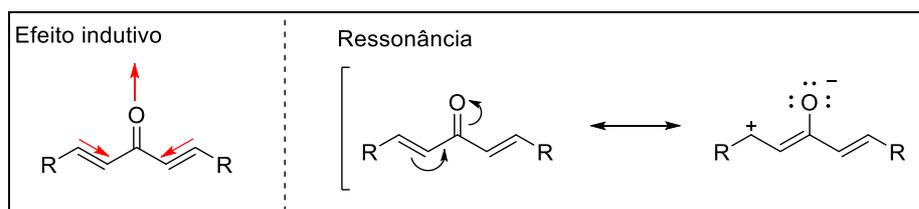


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Todas as DBAs sintetizadas foram devidamente caracterizadas por ponto de fusão (PF), espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Para exemplificar as atribuições feitas, escolheu-se as moléculas **25**, **37**, **47** e **50** que tem em comum entre si o anel furano.

A começar pelo espectro do composto (1*E*,4*E*)-1,5-di(furan-2-il)penta-1,4-dien-3-ona (**25**), o qual observou-se pelos sinais centrados em 7,47 e 6,91 ppm, dois dupletos, atribuídos aos hidrogênios olefinicos H5 e H6 com constantes de acoplamento de (*J*) 15,6 Hz. Espera-se que o hidrogênio  $\beta$ -carbonila (H5) seja o de maior deslocamento químico devido à maior desblindagem do campo magnético do núcleo provocado pelo efeito indutivo da carbonila e o efeito de ressonância da molécula (**Figura 10**).

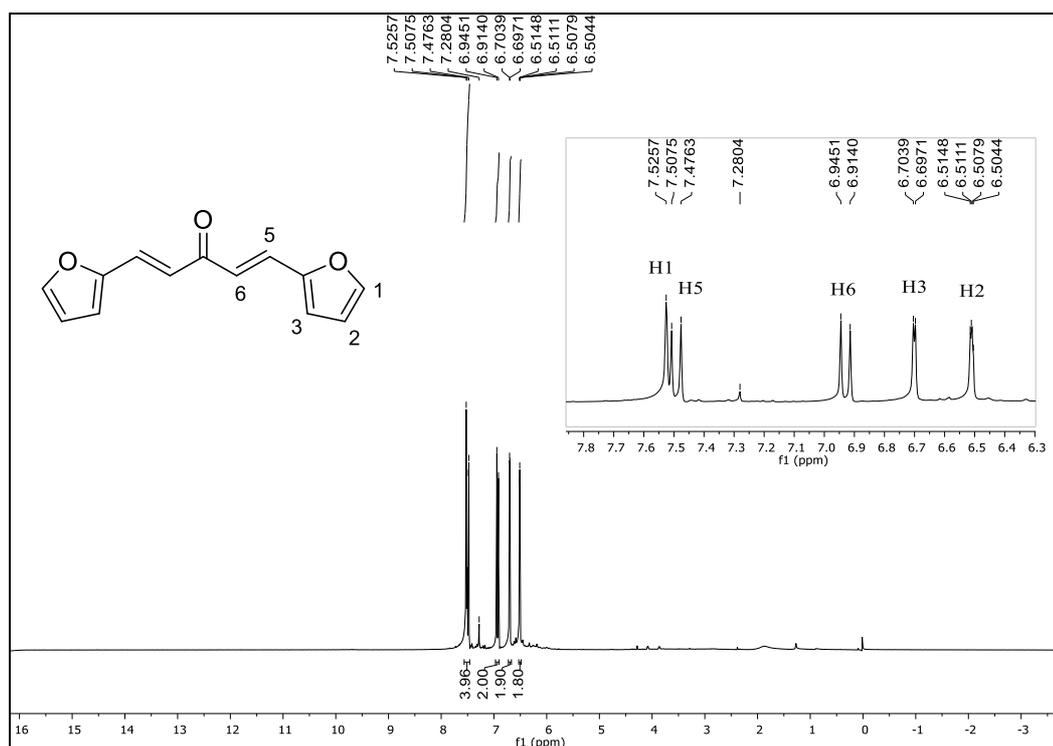
**Figura 10** - Efeito indutivo e de ressonância em cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Em 7,52, 6,69 e 6,50 ppm encontram-se os sinais referentes aos hidrogênios do anel furânico que se apresentam respectivamente na forma de um simpleto largo referente ao hidrogênio H1, que pode ter se sobreposto ao sinal de H5, um duplete com  $J$  de 3,45 Hz referente ao hidrogênio H3 e um multiplete referente ao hidrogênio H2 (**Figura 11**).

**Figura 11** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500MHz) do composto (**25**).

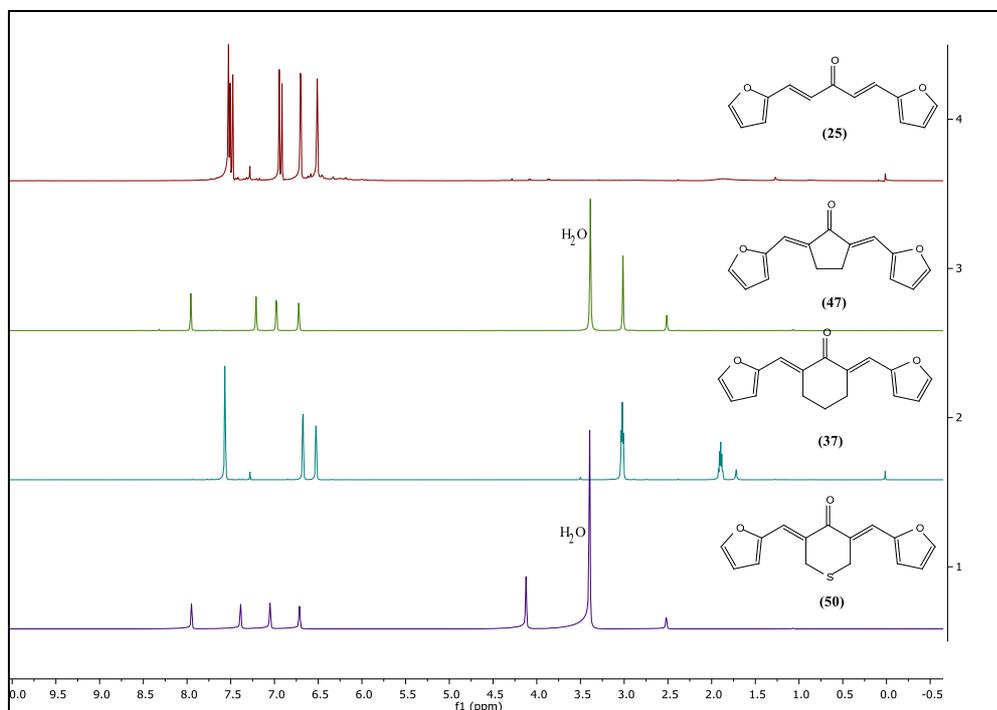


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Quando se compara os sinais do espectro da molécula **25** com seus análogos provenientes das cetonas cicloexanona (**37**), ciclopentanona (**47**) e tiocicloexanona (**50**), notam-se que os sinais dos hidrogênios aromáticos e olefínicos em essência se mantêm, com exceção do sinal em 6,91 ppm referente ao hidrogênio olefínico H6 que não é mais observado nos espectros (**Figura 12**).

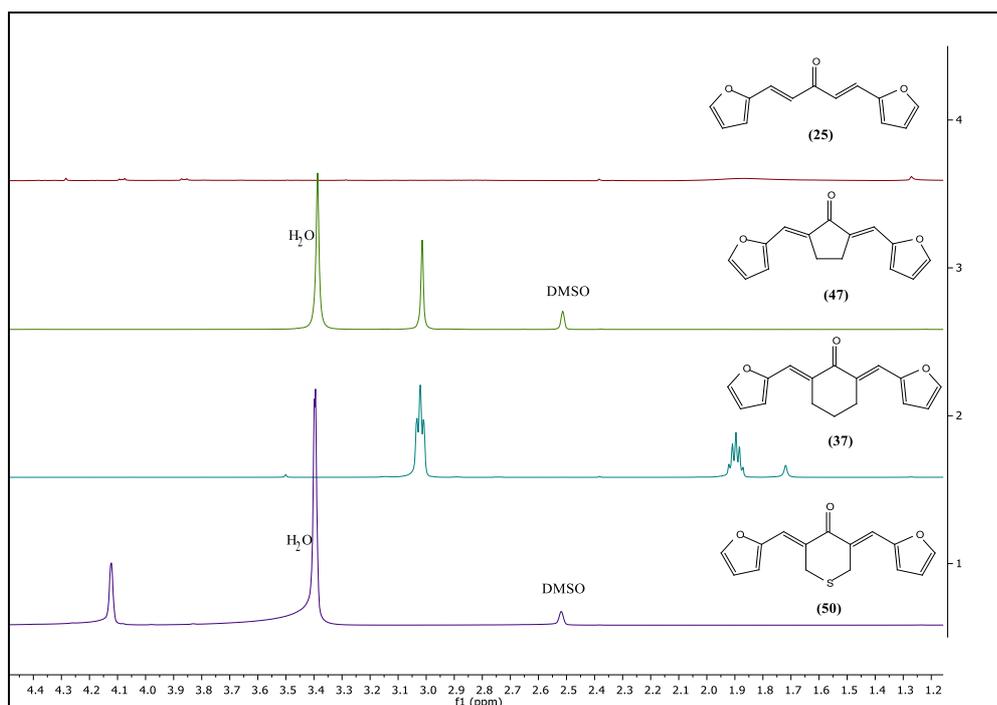
Outro aspecto sobre os espectros que foram notórios, está relacionado ao aparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios metilênicos dos anéis cetônicos precursores que antes não apareciam em **25**. A começar pelo composto **47**, observa-se um simpleto em 3,01 ppm referente aos quatro hidrogênios do anel ciclopentânico. Para o composto **37**, observam-se dois sinais, sendo um tripleto em 3,02 ppm e um quinteto em 1,90 ppm referentes aos hidrogênios do anel cicloexânico. Por fim, no composto **50** observa-se um simpleto largo em 4,12 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do anel contendo o átomo de enxofre (**Figura 13**).

**Figura 12** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO}-d_6$ ; 500MHz) dos compostos (**25**, **47**, **37** e **50**).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

**Figura 13** – Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO}-d_6$ ; 500MHz) dos compostos (**25**, **47**, **37** e **50**).



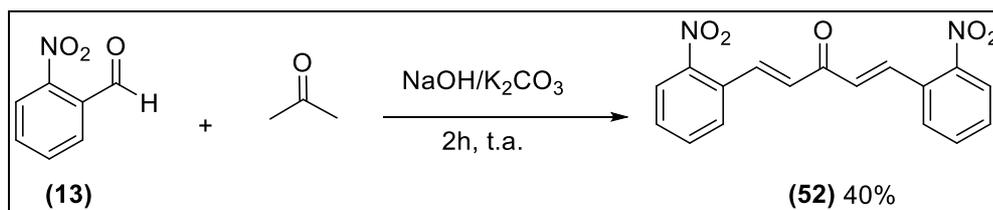
Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

#### 4.1.2 Síntese e caracterização do (1E,4E)-1,5-bis-(2-nitrofenil)-1,4-pentadien-3-ona (52)

Para a síntese do derivado (52) com grupo nitro na posição 2 do anel aromático, foi inicialmente empregada uma metodologia descrita por Balbino (2016), utilizando uma solução aquosa de  $K_2CO_3$  a 100 °C. No entanto, por CCD observou-se que a reação resultou em uma mistura complexa de produtos, dificultando a purificação.

Diante deste resultado, foi realizada uma segunda tentativa (**Esquema 14**), adotando uma mistura de soluções aquosas de NaOH (10 mol%) e  $K_2CO_3$  (10 mol%) com o aldeído 13. A acetona foi adicionada lentamente à mistura reacional à temperatura próximo de 0 °C. Após a adição, a reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas (Zhang et al., 2021). Ao final, o sólido formado foi filtrado e purificado por recristalização em etanol, obtendo-se o produto desejado em um rendimento de 40%.

**Esquema 14** - Síntese do derivado de (1E,4E)-1,5-bis-(2-nitrofenil)-1,4-pentadien-3-ona (52).

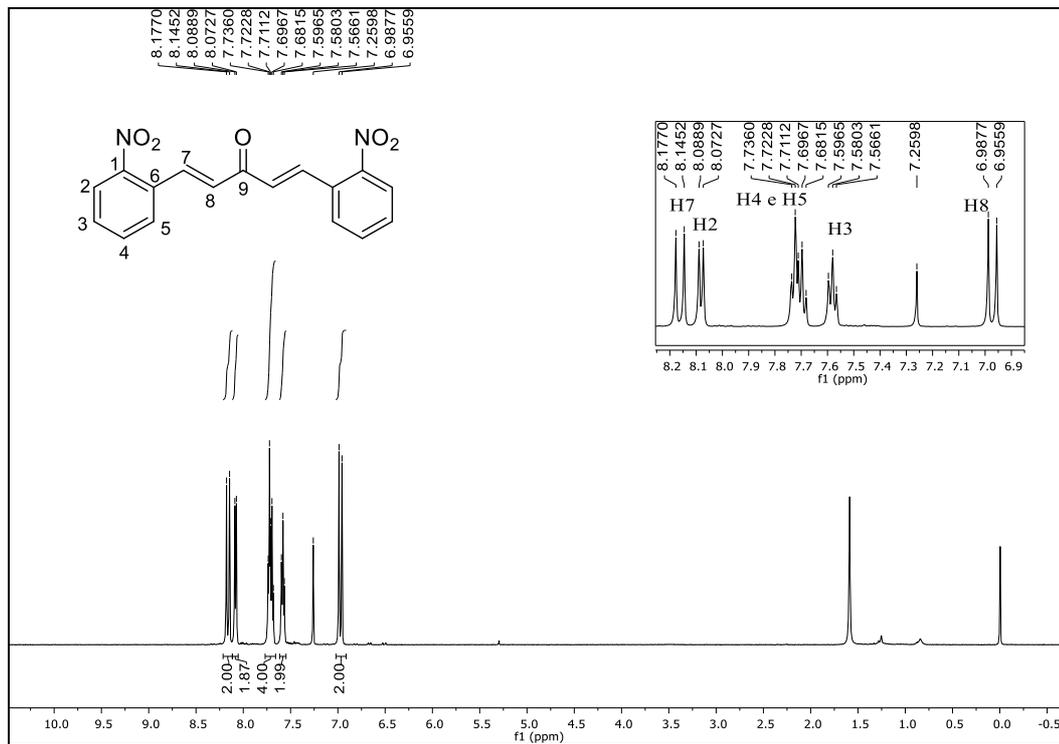


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Através do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 500MHz) foi possível observar a formação do composto pelos sinais em 8,16 e 6,97 ppm (dupletos) integrados para 2 hidrogênios, com constantes de acoplamento de 15,9 Hz atribuídos aos hidrogênios α,β insaturados H7 e H8 em configuração *E*, respectivamente. O sinal em 8,08 ppm, um duplete, com constante de acoplamento de 8,1 Hz e integração para 2 hidrogênios, foi atribuído ao hidrogênio H2 do anel aromático vizinho ao grupo nitro. Já o sinal em 7,71 ppm é um multiplete integrado para 4 hidrogênios e foi atribuído aos hidrogênios H4 e H5. E por fim, o tripleto em 7,58 ppm, integrado para 2 hidrogênios e constante de acoplamento de 8,1 Hz foi atribuído ao hidrogênio H3 (**Figura 14**).

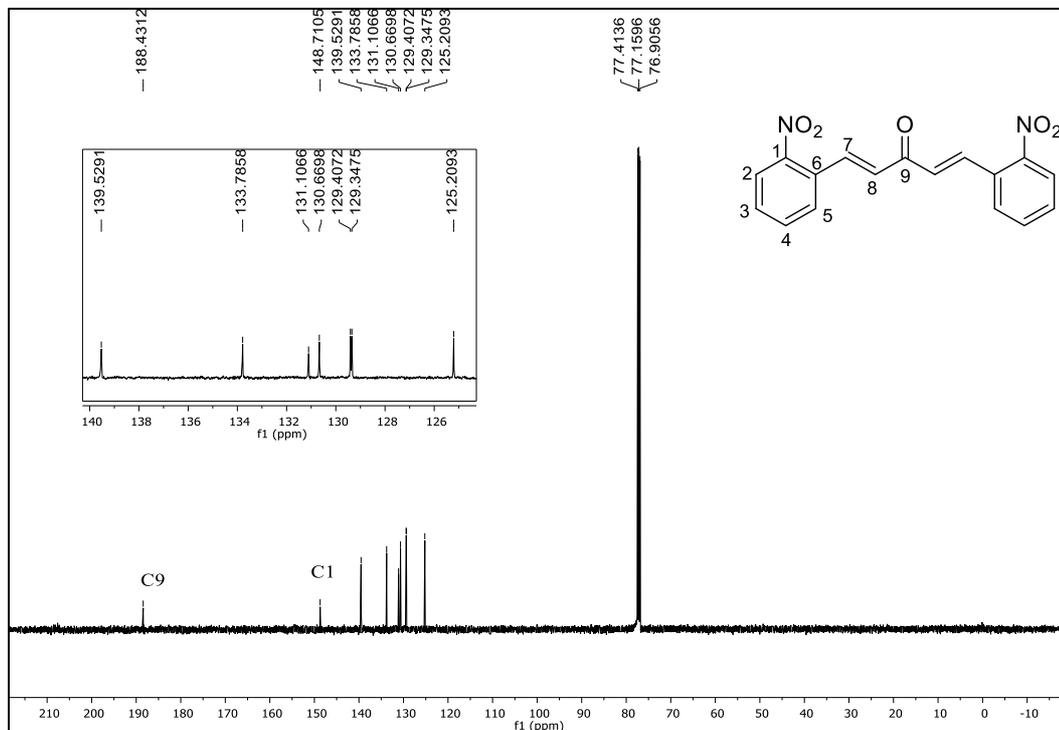
No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) foi possível observar a formação do produto através do sinal em 188,43 ppm referente ao carbono da carbonila (C9). Já os sinais entre 148,71 – 125,21 ppm são referentes aos carbonos do anel aromático e os carbonos α,β-insaturados, destacando o primeiro sinal em 148,71 ppm que é referente ao carbono ligado diretamente no grupo nitro e portanto está mais desblindado (**Figura 15**).

**Figura 14** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**52**).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

**Figura 15** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**52**).

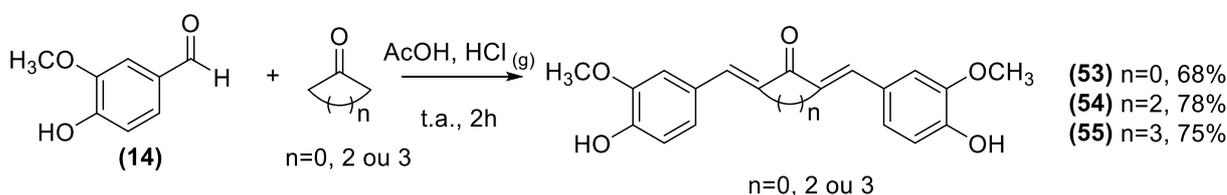


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

### 4.1.3 Síntese e caracterização das DBAs derivadas da vanilina (53-55)

Para a síntese das DBAs simétricas **53-55**, utilizou-se reação empregando meio ácido na qual a vanilina e a respectiva cetona (propanona, ciclohexanona ou cicloexanona) foram dissolvidas em ácido acético glacial. Em seguida, cloreto de hidrogênio foi borbulhado na mistura reacional durante 2 horas a temperatura ambiente (**Esquema 15**). A mistura reacional foi mantida em repouso por 2 dias na capela e tratada com água destilada fria onde a solução mudou de coloração roxa para amarelado (Du *et al.*, 2006). O sólido obtido após filtração à vácuo foi purificado por cromatografia em coluna e ao final o rendimento variou de 68 à 78%.

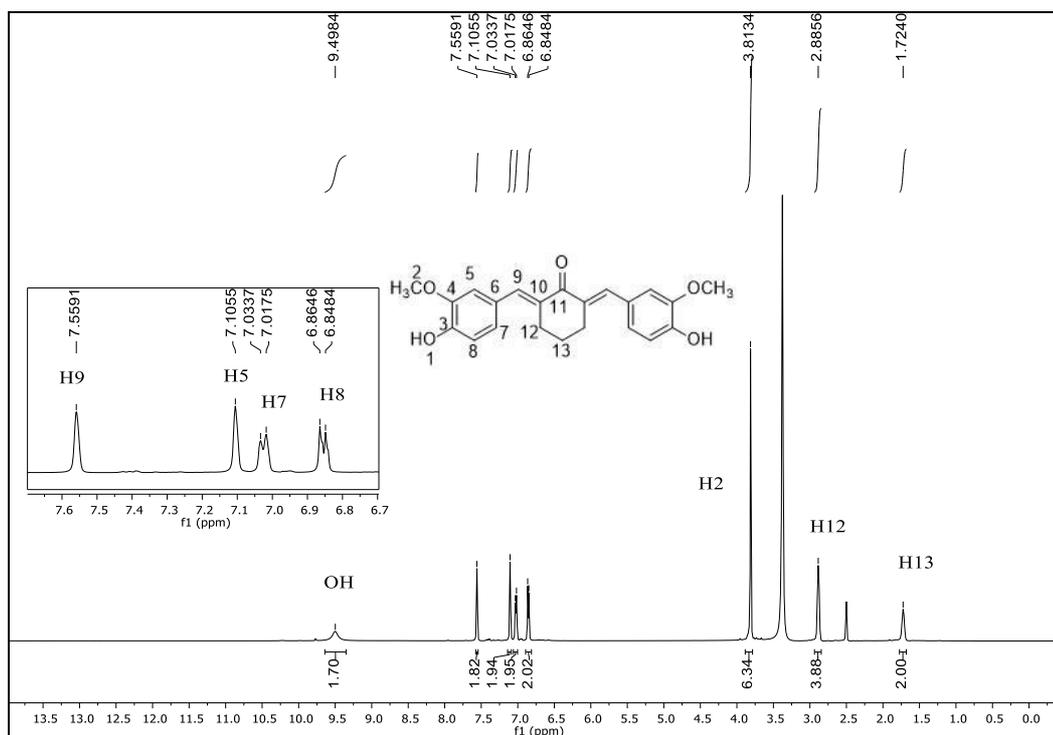
**Esquema 15** - Síntese das DBAs simétricas derivadas da vanilina (**53-55**).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Para exemplificar será discutido o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500MHz) da DBA **54** derivada da cicloexanona, onde foi possível observar a formação do composto pela presença de quatro sinais na região entre 7,56 e 6,85 ppm com integração para 8 hidrogênios que são dois dupletos referentes aos hidrogênios H7 e H8 com constantes de acoplamento ( $^3J$ ) 15,8 – 15,9 Hz e dois simpletos em 7,56 ppm e 7,11 ppm referentes ao hidrogênio olefínico H9 e hidrogênio do anel aromático H8, respectivamente. Como a hidroxila é um grupo doador de elétrons, o H8 possui uma maior densidade eletrônica em relação ao H7, sentindo mais o efeito do campo magnético induzido. Desta forma, entende-se que o H8 é mais blindado apresentando um menor deslocamento químico. O hidrogênio da hidroxila pode ser observado como um simpleto em 9,50 ppm. E por fim em 3,81 ppm pode-se observar um simpleto integrado para seis hidrogênios referentes aos hidrogênios metoxílicos H2, além de dois sinais largos em 2,88 ppm e 1,72 ppm atribuídos aos hidrogênios metilênicos H12 e H13 do anel cicloexânico (**Figura 16**).

**Figura 16** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 MHz) do composto (**54**).

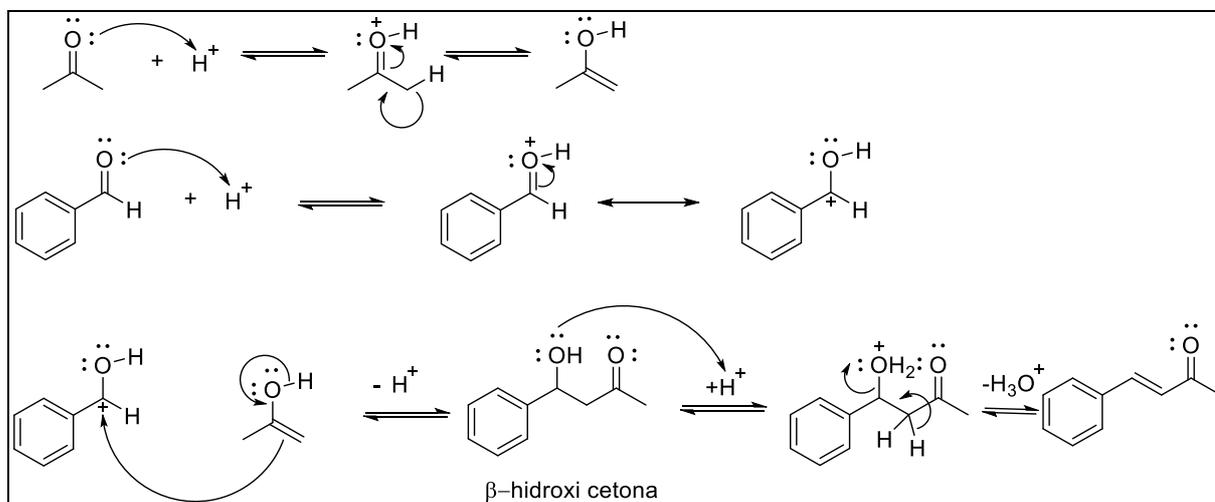


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Uma vez obtido o derivado, foi proposto um mecanismo para a reação em meio ácido que precisaria de um estudo mais aprofundado para sua completa elucidação (**Esquema 16**). Na catálise ácida, o tautomerismo ceto-enólico é responsável por gerar o nucleófilo para a etapa de adição nucleofílica. A essência da catálise ácida está na protonação do oxigênio da carbonila do aldeído, tornando-a mais eletrofílica para a etapa de adição do enol, nucleófilo da reação. O enol, por sua vez, ataca o carbono eletrofílico da carbonila do aldeído, formando uma  $\beta$ -hidroxi-cetona. A reação de desidratação é facilitada na reação sob catálise ácida, pois o grupo de saída na fase de eliminação é a água, que ocorrerá via mecanismo  $E_2$ , resultando na formação da benzilidenoacetona, um produto  $\alpha,\beta$ -insaturado estabilizado por ressonância.

Devido ao excesso de aldeído no meio reacional, o processo se repete com a benzilidenoacetona, agora atuando como uma cetona enolizável, forma um novo enol que reage com outra molécula de aldeído. Como resultado, obtém-se a dibenzalacetona, o produto da dupla condensação aldólica.

**Esquema 16** – Mecanismo proposto para a formação de dibenzalacetona simétrica em meio ácido.

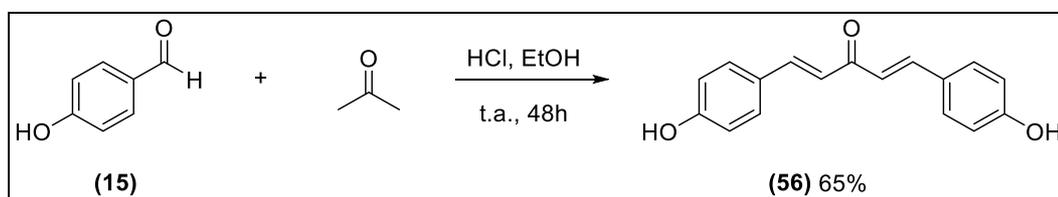


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

#### 4.1.4 Síntese e caracterização das DBAs derivadas do 4-hidroxi-benzaldeído

Para a síntese do derivado (1*E*,4*E*)-1,5-bis-(4-hidroxifenil)-1,4-pentadien-3-ona (**56**), uma mistura de 2:1 de 4-hidroxibenzaldeído (**15**) e propanona foi mantida sob agitação magnética em meio etanólico até a obtenção de uma solução clara. Em seguida foi adicionado  $\text{HCl}_{(\text{conc.})}$ , mantendo-se a solução sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas (GOMES, 2011). Após esse período, a mistura reacional foi neutralizada com uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e o sólido obtido foi purificado por recristalização em etanol. Ao final obteve-se um sólido laranja com 65% de rendimento (**Esquema 17**).

**Esquema 17** – Síntese do derivado (1*E*,4*E*)-1,5-bis-(4-hidroxifenil)-1,4-pentadien-3-ona (**56**).

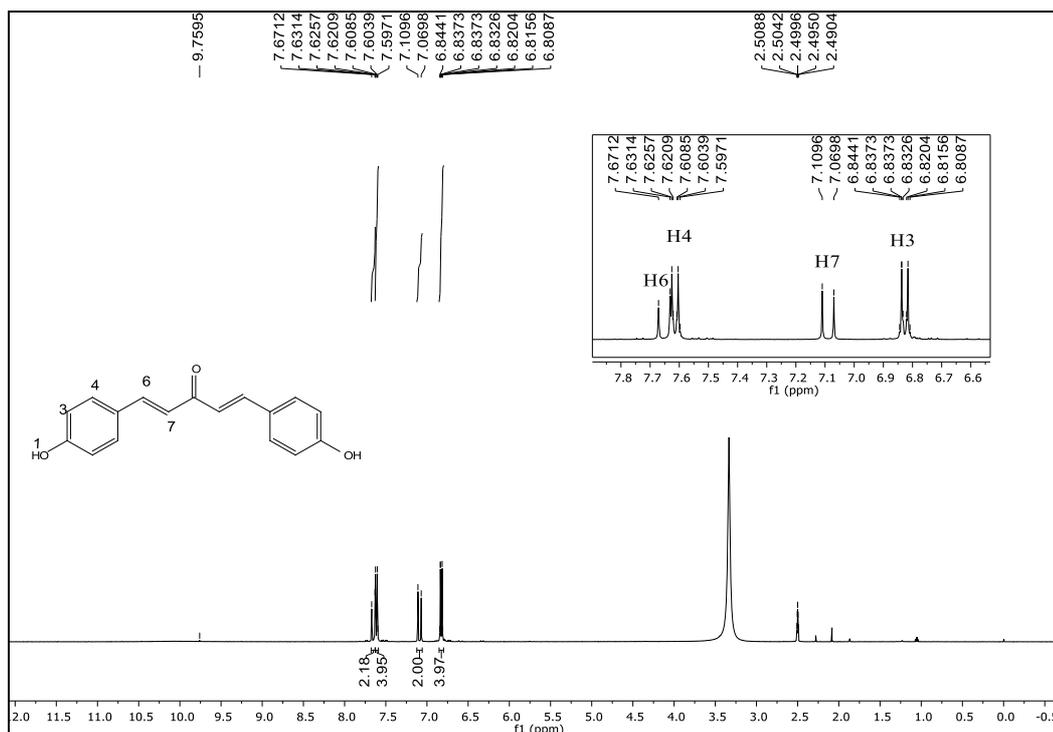


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

A partir do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ; 400MHz) foi possível observar a formação do composto **56** a começar pelos dupletos em 7,65 ppm e 7,08 ppm que estão integrados para 2 hidrogênios e apresentaram constante de acoplamento  $J = 15,9$  Hz referentes aos hidrogênios  $\alpha,\beta$ -insaturados H6 e H7, respectivamente. Já os sinais em 7,61 ppm e 6,82 ppm são dupletos

integrados para 4 hidrogênios com  $J = 8,5$  Hz, correspondente aos hidrogênios do anel aromático H4 e H3, respectivamente. O sinal do hidrogênio da hidroxila fenólica aparece como um sinal largo de baixa intensidade em 9,76 ppm sendo somente possível verificá-lo quando amplia-se esta região (**Figura 17**).

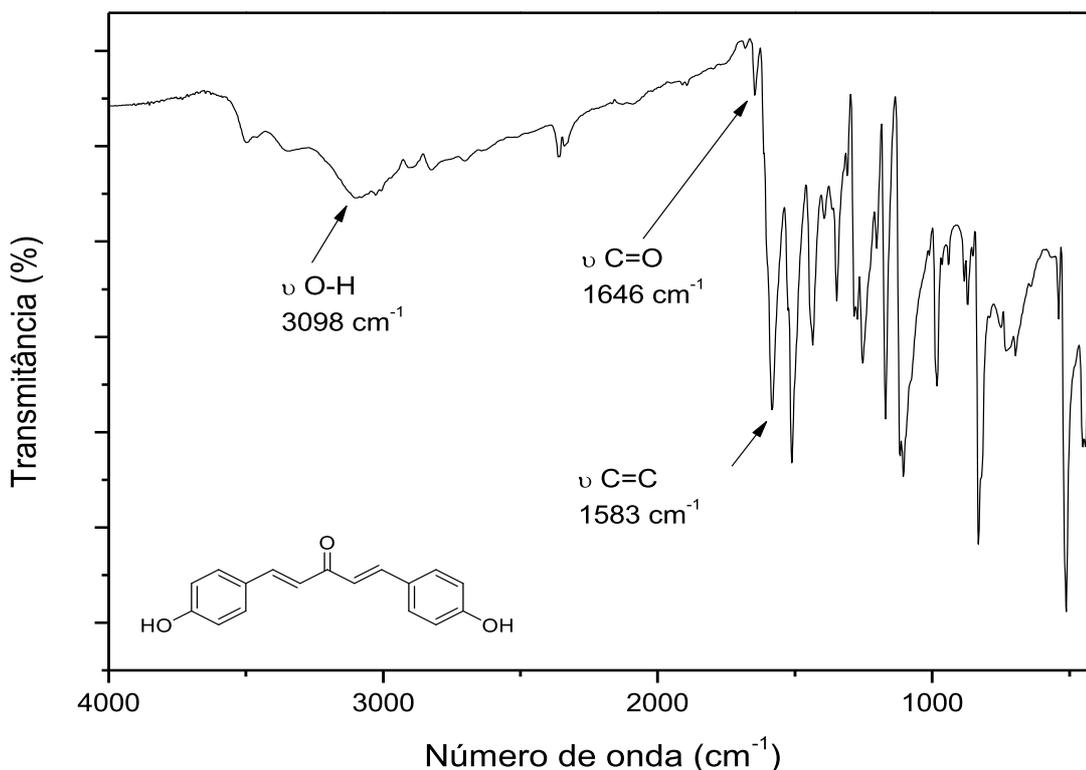
**Figura 17** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz) do composto (**26**).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

No espectro de infravermelho da DBA **56** pode-se identificar a presença de três importantes bandas de absorção, a saber: banda larga em  $3098\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação O-H da hidroxila fenólica, banda de baixa intensidade em  $1646\text{ cm}^{-1}$  referente a banda de absorção da carbonila, neste caso movida para uma frequência mais baixa devido a conjugação da carbonila com a ligação C=C e por fim, uma banda em  $1583\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=C (**Figura 18**).

**Figura 18** - Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (**56**).



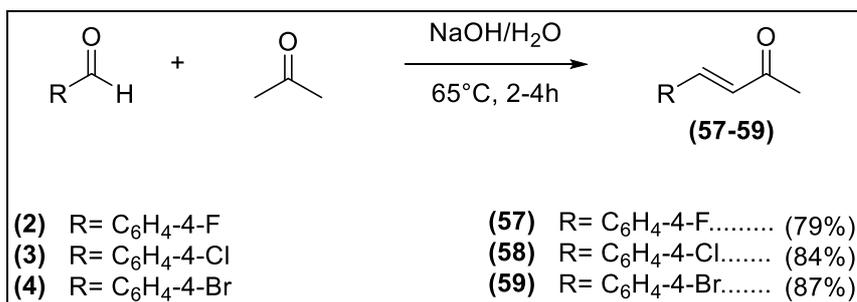
Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

## 4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS ASSIMÉTRICOS DA DIBENZALACETONA

A obtenção das dibenzalacetonas assimétricas **60-63**, iniciou-se pela síntese dos intermediários **57-59** a partir da mono-condensação do aldeído aromático correspondente com a propanona.

Assim, para a obtenção dos intermediários benzalacetônicos **57-59**, utilizou-se os aldeídos 4-bromo-benzaldeído, 4-cloro-benzaldeído e 4-flúor-benzaldeído, separadamente, em uma mistura de acetona/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:10) e solução aquosa de NaOH (1% m/v). As misturas reacionais foram mantidas sob agitação magnética e aquecimento por tempo que variou de 2 a 4 horas. Ao término das reações, as misturas reacionais foram neutralizadas e após extração líquido-líquido os derivados benzalacetônicos foram obtidos com rendimentos que variaram de 60 à 87 % (Balbino, 2016) (**Esquema 18**).

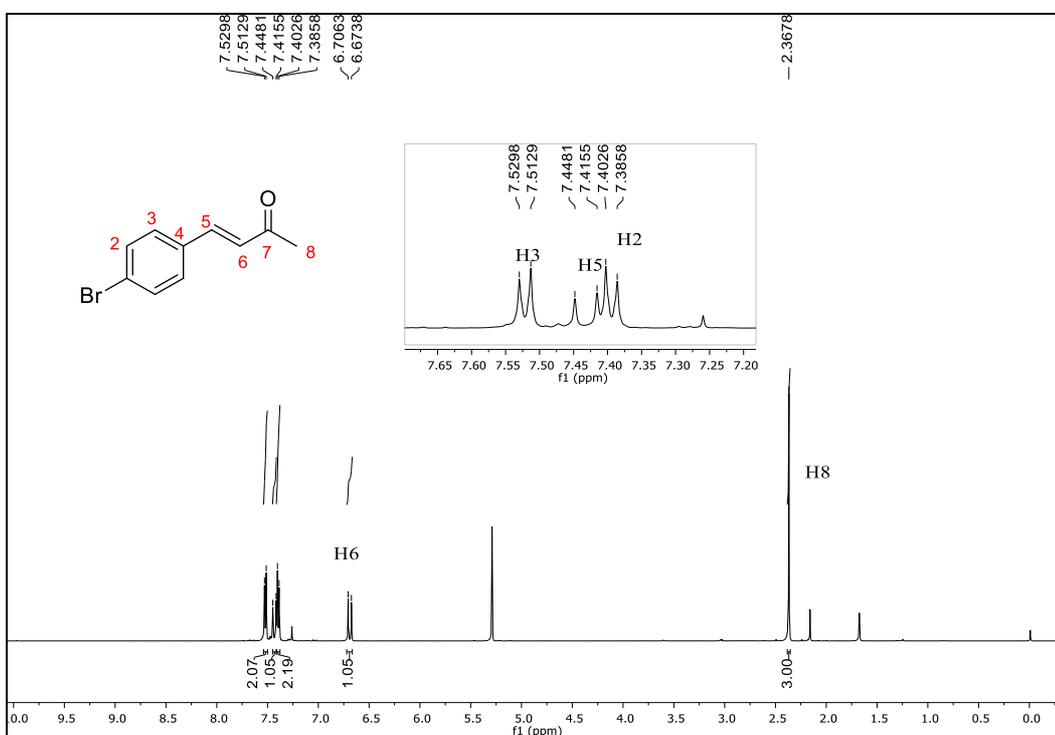
**Esquema 18** – Síntese dos intermediários benzalacetônicos (**57-59**).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

A mono-condensação pôde ser exemplificada pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H do intermediário (**59**) apresentado na **Figura 19**. No espectro observam-se dois dupletos, integrados para 1 hidrogênio, em 7,43 ppm (*J* = 16,3 Hz) e 6,68 ppm (*J* = 16,2 Hz) referentes aos hidrogênios α,β-insaturados (H5 e H6). Além disso, o simpleto em 2,37 ppm integrado para 3 hidrogênios também evidencia a mono-condensação entre o 4-clorobenzaldeído e a propanona. Os dupletos em 7,52 ppm (*J* = 8,4 Hz) e 7,39 ppm (*J* = 8,4 Hz) integrados para 2 hidrogênios são referentes aos hidrogênios do anel aromático H3 e H2, respectivamente.

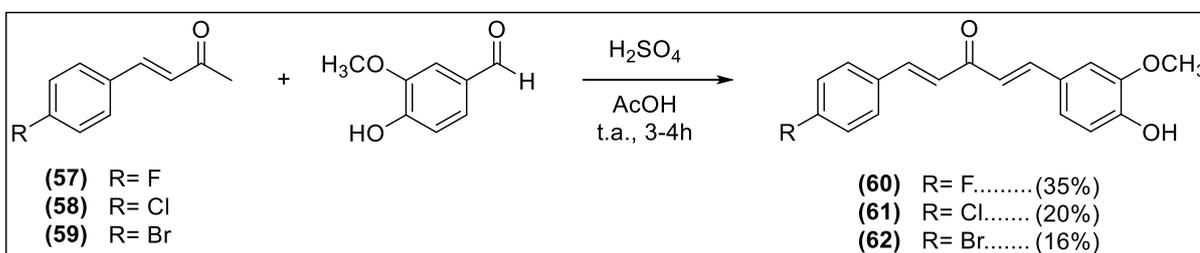
**Figura 19** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500 MHz) do composto (**59**).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Para a obtenção das DBAs assimétricas **60-62**, foi feita uma adaptação da metodologia de Du e colaboradores (2006) (**Esquema 19**). Inicialmente solubilizou-se o derivado benzalacetônico correspondente (**57-59**) em ácido acético glacial. Em seguida, adicionou-se H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gota a gota e deixou-se a mistura reacional sob agitação magnética a temperatura ambiente por um tempo de 3 a 4 horas. Ao fim da reação, a mistura foi lavada com água gelada e a solução foi mantida em repouso por 24 horas. A reação foi neutralizada e o precipitado formado foi filtrado e recristalizado em etanol. Os rendimentos das DBAs assimétricas variaram de 16-35%.

**Esquema 19** – Síntese das dibenzalacetonas assimétricas (**60-62**).

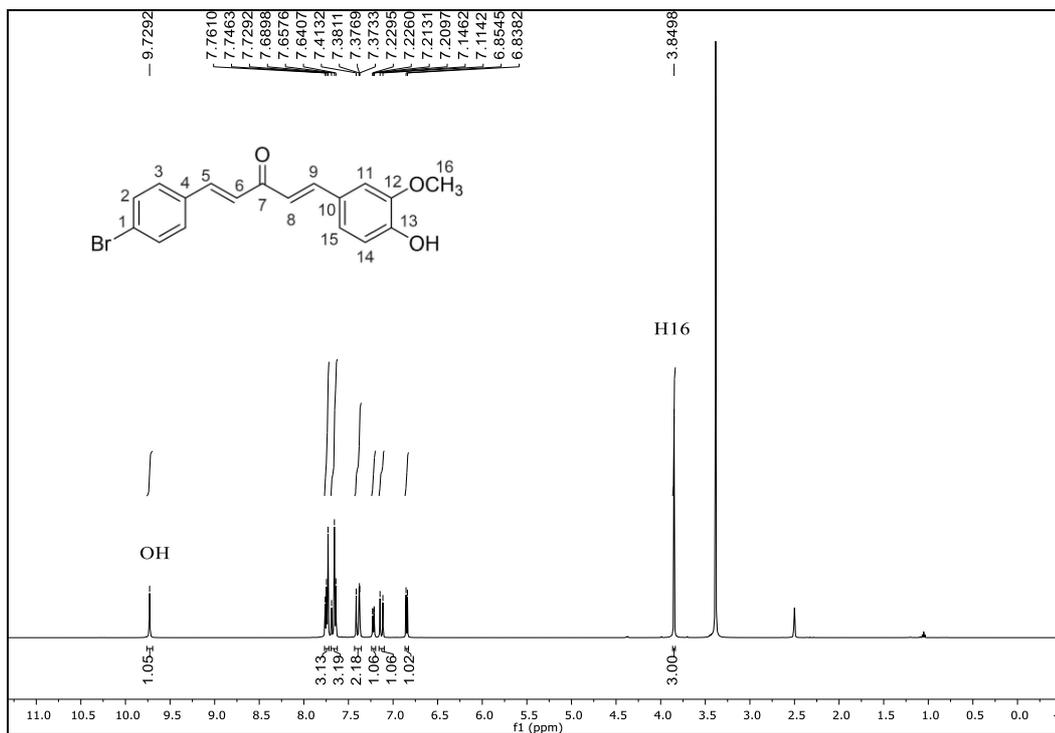


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

A formação dos derivados assimétricos pôde ser evidenciada por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT135, COSY e HSQC tomando como exemplo a análise o derivado **62**.

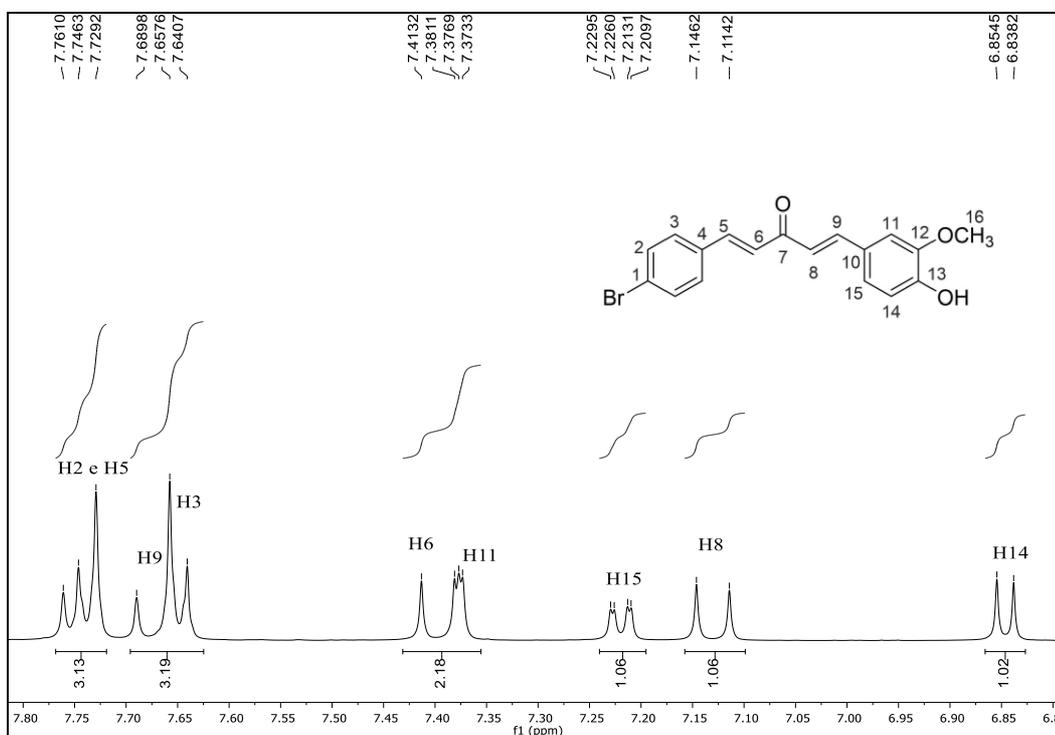
Pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>; 500 MHz) foi possível observar a formação da DBA **62** pela presença de alguns sinais característicos: simpleto em 3,85 ppm integrado para 3 hidrogênios referente aos hidrogênios metoxílicos (H16) e um simpleto em 9,73 ppm integrado para 1H referente ao hidrogênio fenólico. Em 6,85 ppm (d; *J* = 8,15 Hz), 7,22 ppm (dd; *J* = 1,75 Hz; *J* = 8,20 Hz) e 7,37 (d; *J* = 1,80 Hz) observam-se dois dupletos e um duplo duplete referente aos hidrogênios do anel aromático da porção vanilínica H14, H15 e H11, respectivamente. Já em 7,66 ppm (*J* = 8,45 Hz) e 7,75 ppm (*J* = 8,55 Hz) são dois dupletos que correspondem aos hidrogênios aromáticos da porção 4-bromobenzil, H3 e H2 respectivamente. Os sinais olefinicos β-carbonila correspondem aos sinais 7,68 ppm (*J* = 16,10 Hz) e 7,76 (*J* = 15,90 Hz) referentes aos hidrogênios H9 e H5, sendo este último sobreposto ao sinal do hidrogênio H2. E por fim, os dupletos em 7,14 ppm (*J* = 16,00 Hz) e 7,41 ppm (*J* = 16,00 Hz) referem-se aos hidrogênios α-carbonila, H8 e H6 (**Figuras 20, 21 e 22**).

**Figura 20** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 MHz) do composto (62).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

**Figura 21** – Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 MHz) do composto (62).

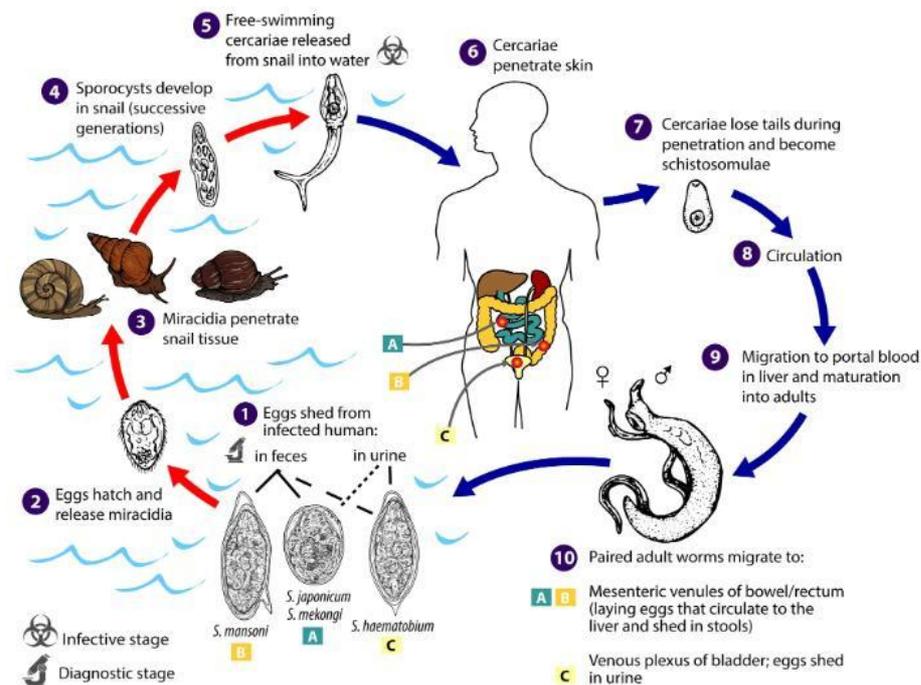


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

### 4.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA DAS DBAs SINTETIZADAS EM *Schistosoma mansoni*

No Brasil, a esquistossomose mansônica é a forma mais comum da doença, com um ciclo de vida que envolve hospedeiros humanos e caramujos (**Figura 22**). Os ovos, eliminados pelas fezes humanas (**1**), eclodem em condições adequadas, liberando miracídios (**2**), que infectam caramujos do gênero *Biomphalaria* (**3**). Dentro deles, formam esporocistos (**4**) e cercárias (**5**), que são liberadas na água e infectam humanos por penetração cutânea (**6**). No corpo humano, as cercárias se transformam em esquistossômulos (**7**), migram pela circulação venosa (**8**), passam pelos pulmões e fígado (**9**) e amadurecem nas veias mesentéricas do intestino grosso, onde copulam (**10**). Os ovos são eliminados pelas fezes, reiniciando o ciclo de vida do parasita (**1**) (Nelwan, 2019).

**Figura 22** – Ciclo de vida de *Schistosoma spp*



Fonte: [www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis](http://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis). Acesso: 27 de dezembro de 2024.

As manifestações clínicas da esquistossomose incluem formas agudas, como a síndrome de Katayama, e formas crônicas. A síndrome de Katayama caracteriza-se por sintomas como febre, dor de cabeça, mialgia, erupções cutâneas e sintomas respiratórios, e geralmente ocorre durante o período de incubação do parasita (14 a 84 dias). Já na forma crônica, os sintomas se caracterizam por diarreia, sangue nas fezes e constipação. Além disso, as inflamações crônicas podem provocar ulceração da parede intestinal, fibrose, hiperplasia, formação de pólipos e

hipertensão (Nelwan, 2019). Nos casos em que a doença não é devidamente tratada, a condição do paciente pode se agravar e o levar a óbito (Carvalho *et al*, 2021).

Como mencionado na introdução, a produção de um novo fármaco concentra-se, geralmente, na modificação molecular em compostos pequenos para a produção de novas entidades químicas. Nesse contexto, a introdução de determinado substituinte em uma molécula pode levar a modificações de suas propriedades físico-químicas, como hidrofobicidade, e propriedades farmacocinéticas. Com base nisso, avaliou-se neste estudo o efeito das DBAs na sobrevivência de parasitos adultos de *Schistosoma mansoni* e a partir dos resultados obtidos buscou-se uma discussão entre a relação da estrutura química dos compostos e sua atividade esquistossomicida. Para tanto, foram analisadas todas as DBAs sintetizadas neste trabalho, com exceção das **40** e **41** que apresentaram baixa solubilidade em DMSO e a **55** que ainda está em teste, totalizando 41 DBAs, além da curcumina (**Figura 23**).

Inicialmente, a curcumina e as DBAs **16-39**, **42-48**, **51-54**, **56** e **60-62** (**Figura 23**) foram incubadas *in vitro* com *S. mansoni* adultos em um teste preliminar. Quando testadas a uma concentração de 50 µM, a curcumina e as DBAs **16**, **20**, **24**, **26**, **36**, **37**, **53** e **61** exibiram notável atividade esquistossomicida, causando 100% de mortalidade em todos os esquistossomos após 72 horas de incubação (**Tabela 2**). Por outro lado, para as demais DBAs não foram encontrados resultados significativos na concentração testada (dados disponíveis na **Tabela I** do **APÊNDICE D**).

Entre os compostos ativos, a curcumina e a DBA **24** demonstraram alta eficácia, sendo capazes de eliminar todos os parasitos adultos a uma concentração de 50 µM após 24 horas de incubação. Nessas mesmas condições, todas as DBAs reduziram em 100% a atividade motora dos parasitos de forma leve ou significativa. Destaca-se a DBA **16**, que não apenas eliminou todos os parasitos adultos, mas também reduziu significativamente sua atividade motora a uma concentração de 6,25 µM, após 72 horas de incubação.



**Tabela 2** - Efeito antiparasitário *in vitro* em parasitos adultos de *Schistosoma mansoni*.

Grupo	Período de incubação	Mortalidade (%)		Redução da atividade motora (%)			
				Leve		Significativo	
		M	F	M	F	M	F
<b>Controle Negativo</b>	Imediato	0	0	0	0	0	0
	24	0	0	0	0	0	0
	48	0	0	0	0	0	0
	72	0	0	0	0	0	0
<b>0,5% DMSO</b>	Imediato	0	0	0	0	0	0
	24	0	0	0	0	0	0
	48	0	0	0	0	0	0
	72	0	0	0	0	0	0
<b>Praziquantel 2µM</b>	Imediato	100	100	0	0	100	100
	24	100	100	0	0	100	100
	48	100	100	0	0	100	100
	72	100	100	0	0	100	100
<b>Curcumina 50 µM</b>	Imediato	0	0	0	0	0	0
	24	100	100	0	0	100	100
	48	100	100	0	0	100	100
	72	100	100	0	0	100	100
<b>16 50 µM</b>	Imediato	0	0	0	0	0	0
	24	0	0	100	100	0	0
	48	100	0	0	100	100	0
	72	100	100	0	0	100	100
<b>16 25 µM</b>	Imediato	0	0	0	0	0	0
	24	100	100	0	0	100	100
	48	100	100	0	0	100	100
	72	100	100	0	0	100	100
<b>16 12,5 µM</b>	Imediato	0	0	0	0	0	0
	24	100	100	0	0	100	100
	48	100	100	0	0	100	100

	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>16</b>	24	0	0	0	0	0	0
6,25 $\mu$ M	48	0	100	0	0	0	100
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>16</b>	24	0	0	0	0	0	0
3,12 $\mu$ M	48	0	100	0	0	0	100
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>16</b>	24	0	0	0	0	0	0
1,56 $\mu$ M	48	0	0	0	0	0	0
	72	0	0	0	0	0	0
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>20</b>	24	0	0	100	100	0	0
50 $\mu$ M	48	0	0	100	100	0	0
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>20</b>	24	0	0	50	0	0	0
25 $\mu$ M	48	0	0	50	0	0	0
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>20</b>	24	50	0	0	0	50	0
12,5 $\mu$ M	48	50	0	0	0	50	0
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>20</b>	24	0	0	0	0	0	0
6,25 $\mu$ M	48	0	50	0	0	0	50
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>20</b>	24	0	0	0	0	0	0
3,12 $\mu$ M	48	0	0	0	0	0	0

		72	0	0	100	100	0	0
		Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>24</b>		24	100	100	0	0	100	100
50 $\mu$ M		48	100	100	0	0	100	100
		72	100	100	0	0	100	100
		Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>24</b>		24	0	0	100	100	0	0
25 $\mu$ M		48	100	100	0	0	100	100
		72	100	100	0	0	100	100
		Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>24</b>		24	0	0	0	0	0	0
12,5 $\mu$ M		48	0	0	50	50	0	0
		72	100	100	0	0	100	100
		Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>26</b>		24	50	0	0	0	50	0
50 $\mu$ M		48	100	100	0	0	100	100
		72	100	100	0	0	100	100
		Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>26</b>		24	0	0	0	0	0	0
25 $\mu$ M		48	100	50	0	0	100	50
		72	100	100	0	0	100	100
		Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>36</b>		24	0	0	0	0	0	0
50 $\mu$ M		48	100	100	0	0	100	100
		72	100	100	0	0	100	100
		Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>36</b>		24	0	0	0	0	0	0
25 $\mu$ M		48	0	0	0	0	0	0
		72	50	50	0	0	50	50
<b>37</b>		Imediato	0	0	0	0	0	0
50 $\mu$ M		24	0	0	50	50	0	0
		48	100	0	0	50	100	0

	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>37</b>	24	0	0	100	100	0	0
25 $\mu$ M	48	100	50	0	0	100	50
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>53</b>	24	50	100	0	0	50	100
50 $\mu$ M	48	100	100	0	0	100	100
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>61</b>	24	0	0	0	50	0	0
50 $\mu$ M	48	100	100	0	0	100	100
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>61</b>	24	0	0	0	0	0	0
25 $\mu$ M	48	100	100	0	0	100	100
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>61</b>	24	0	0	0	0	0	0
12,5 $\mu$ M	48	50	50	0	0	50	50
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>61</b>	24	0	0	0	0	0	0
6,25 $\mu$ M	48	0	0	100	100	0	0
	72	100	100	0	0	100	100
	Imediato	0	0	0	0	0	0
<b>61</b>	24	0	0	0	0	0	0
6,25 $\mu$ M	48	0	0	0	0	0	0
	72	0	0	100	50	0	0

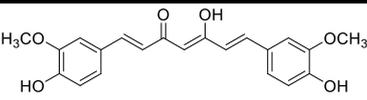
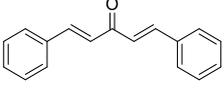
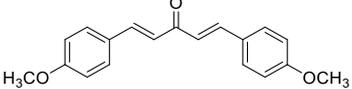
M: macho. F: fêmea

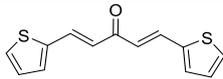
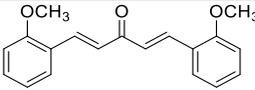
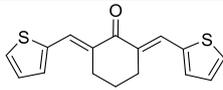
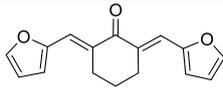
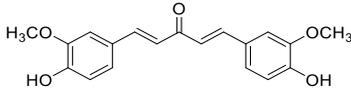
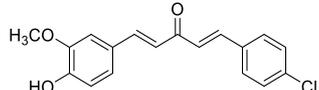
Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

A partir destes resultados, a atividade esquistossomicida foi determinada para a curcumina e as DBAs **16**, **20**, **24**, **26**, **36**, **37**, **53**, e **61** e os resultados foram expressos em  $CE_{50}$  que corresponde a concentração em que a substância produz 50% de seu efeito antiparasitário máximo. Conforme pode ser visto na **Tabela 3**, os valores de  $CE_{50}$  variaram de 2,1 a 28,4  $\mu\text{M}$ . Neste estudo, a DBA **16** foi a substância mais potente, visto que produz metade do efeito máximo numa concentração mais baixa. Este composto apresentou atividade anti-helmíntica promissora contra esquistossomos, especialmente em comparação com o praziquantel, com um  $CE_{50}$  apenas duas vezes maior que o medicamento após 72 horas de incubação.

As DBAs **20**, **26**, **53** e **61**, que possuem o grupo metoxi no anel aromático, também exibiram atividade esquistossomicida notável, mostrando a importância da presença deste grupo na estrutura química das DBAs. A DBA **20** destacou-se por sua maior atividade em relação ao seu isômero, a DBA **26**, sugerindo que a posição 4 do anel aromático, quando desimpedida e enriquecida por doadores de carga eletrônica, também contribui significativamente para a atividade antiparasitária. Essa hipótese é reforçada pelas atividades observadas nas DBAs **53** e **61**. Em relação a estas duas últimas, a assimetria pareceu favorável para atividade antiparasitária, uma vez que a DBA **61** apresentou uma eficácia cerca de seis vezes maior do que a DBA **53**. Contudo, as DBAs **60** e **62** (**Figura 24**), análogas a **61**, mas contendo os halogênios flúor e bromo não apresentaram atividade esquistossomicida. Uma possível explicação é que o efeito indutivo que esses halogênios provocam no anel aromático sejam favoráveis à atividade quando o halogênio é o átomo de cloro.

**Tabela 3** – Concentração efetiva 50% ( $CE_{50}$ ) contra *S. mansoni* adulto e concentração citotóxica 50% ( $CC_{50}$ ) da curcumina e DBAs **16**, **20**, **24**, **26**, **36**, **37**, **53** e **61** após 72 horas ( $\mu\text{M}$ ).

Composto	Estrutura	<i>S. mansoni</i> adulto ( $CE_{50}$ )	Células Vero ( $CC_{50}$ )	IS
Curcumina		$24,8 \pm 5,1$	>200	>8
<b>16</b>		$2,1 \pm 0,3$	>200	>95
<b>20</b>		$4,6 \pm 0,5$	>200	>43

24		$7,1 \pm 2,1$	>200	>28
26		$15,1 \pm 4,6$	>200	>13
36		$24,9 \pm 3,1$	>200	>8
37		$28,4 \pm 4,8$	>200	>7
53		$26,2 \pm 5,5$	>200	>7
61		$4,5 \pm 1,0$	>200	>44
Praziquantel		$1,1 \pm 0,2$	>200	>181

Fonte: Elaborado pela própria autora (2025).

Para os derivados contendo os heterociclos tiofeno e furano destacam-se as DBAs **24**, **36** e **37** que exibiram uma boa atividade esquistossomocida, com destaque para a DBA **24** que apresentou um  $CE_{50}$  menor que o seu derivado da cicloexanona **36**. Estes resultados podem sugerir que a mudança da propanona pela cicloexanona não foi favorável uma vez que a atividade reduziu cerca de 4 vezes, levando a entender que o aumento da lipofilicidade não foi benéfico. Este comportamento foi confirmado nos isômeros com a tiopiranona em que nenhum deles observou-se atividade esquistossomocida, assim como nas DBA como a ciclopentanona. A ela atribui-se ainda que a presença da enona cíclica de cinco membros pode aumentar a rigidez molecular, influenciando desta forma na capacidade inibitória contra o parasita.

Por fim, das oito DBAs que tiveram seus  $CE_{50}$  avaliados, cinco delas (**16**, **20**, **24**, **26** e **61**) (**Tabela 2**) apresentaram maior eficácia em relação a curcumina, com valores de  $CE_{50}$  menores. No entanto, ao comparar a curcumina e seu derivado monocarbonilado **53** verifica-se um  $CE_{50}$  ligeiramente menor para curcumina mostrando que a mesma tem uma ação antiparasitária mais potente.

Desta forma pode-se concluir que, o tipo e a posição dos substituintes arila indicam que a presença de grupos de retiradores elétrons, como o cloro, pode aumentar a atividade antiparasitária e que grupos doadores de elétrons, como  $OCH_3$ , especialmente na posição *para* dos anéis contribuiu significativamente para a atividade. Outro ponto que vale a pena mencionar

é a estrutura central do grupo carbonila derivado da cetona. Comparando os análogos **24**, **36** e **46**, todos contendo o heterociclo tiofeno, pode-se observar que o análogo **24** derivado da propanona apresentou a maior atividade esquistosomicida, seguido pelo análogo **36** com ciclohexanona e **46** com a ciclopentanona, sendo que este último não apresentou nenhuma atividade.

Ainda, o índice de seletividade (IS) foi estabelecido para todos os compostos ativos. Diversos autores sugerem que o índice de seletividade é uma excelente maneira de analisar a eficácia biológica antiparasitária comparando-a com a citotoxicidade. Normalmente, um índice igual ou maior que 10 ( $IS = CE_{50} \text{ células VERO} / CE_{50} S. \text{mansoni}$ ) seria considerado bom, porque indicaria que a atividade antiparasitária *in vitro* não é resultado da citotoxicidade *in vitro* (Da SILVA *et al.*, 2019; HUBNER *et al.*, 2016). Os resultados demonstraram alta seletividade para o parasito para as DBAs **16**, **20**, **24**, **26** e **61**, com destaque para a DBA **16** que apresentou IS maior que 95, demonstrando um potencial antiparasitário promissor para esta classe de compostos, sendo o derivado **16** aquele com o efeito biológico mais significativo e maior seletividade para *S. mansoni*.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a análise de pureza dos compostos e andamento das reações foi utilizada cromatografia em camada delgada que foram preparadas utilizando sílica gel 60G Merck com fluoresceína em lâminas de vidro. Para cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60G 0,063-0,200 (70-230 mesh ASTM) Merck.

Os reagentes utilizados para as sínteses dos compostos assim como os solventes P.A. utilizados na purificação são das Marcas Vetec, Sigma Aldrich, Êxodo e Synth. Como reveladores foram utilizados lâmpada ultravioleta (UV) e vapores de iodo.

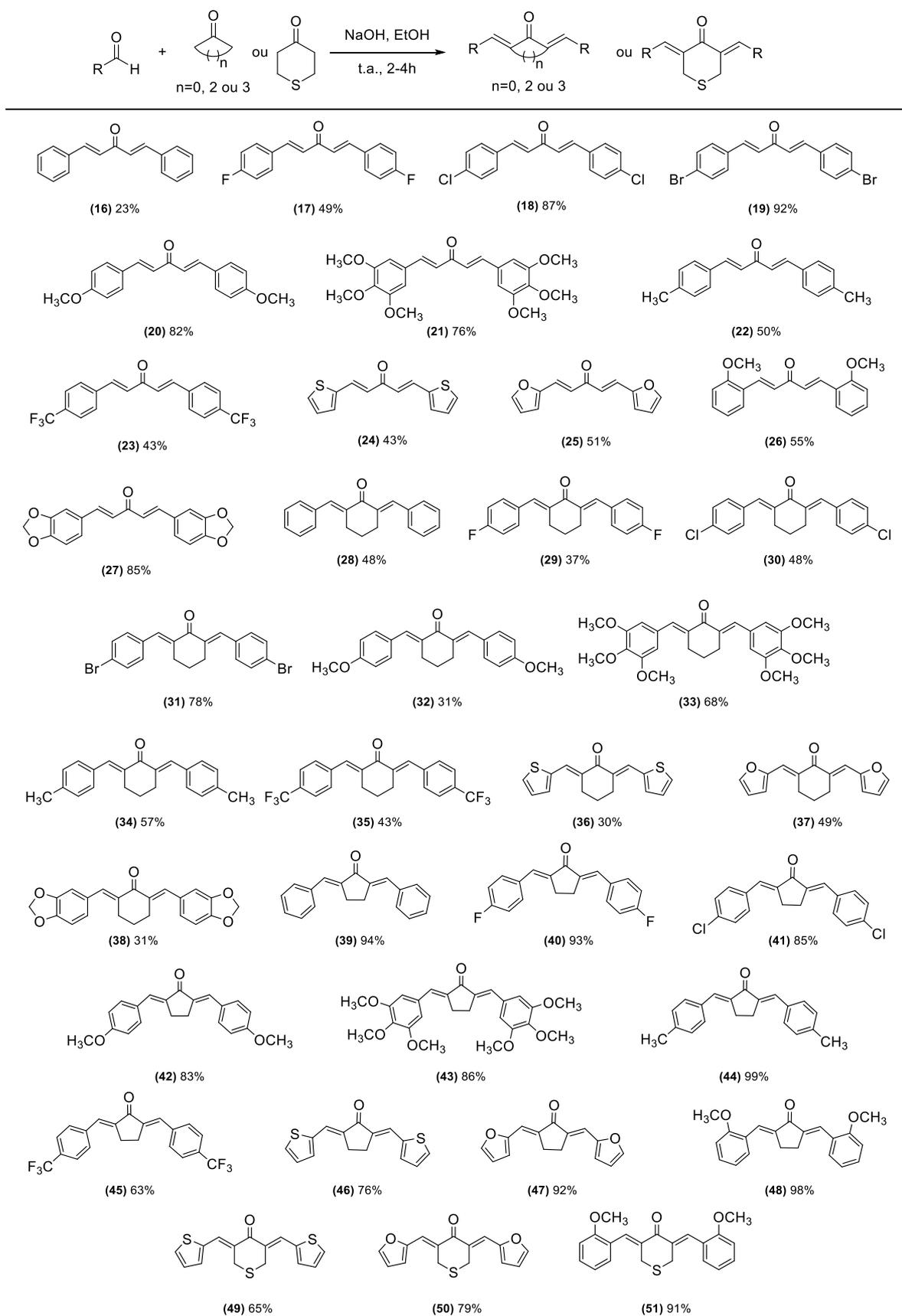
Os espectros no infravermelho foram registrados usando um espectrômetro Bruker VERTEX 70 FT-IR utilizando a técnica de ATR (Attenuated Total Reflection), presentes no Departamento de Química da UFJF. O número de onda variou de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$  e os dados obtidos foram tratados utilizando o programa Origin.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 foram registrados em espectrômetro BRUKER AVANCE III 500 MHz presente no Departamento de Química da UFJF e BRUKER AVANCE NEO 400 MHz em colaboração com o Departamento de Química da Universidade Federal de Goiânia. Como referência interna utilizou-se tetrametilsilano (TMS) ou o sinal de  $^1\text{H}$  residual do solvente deuterado. Os valores dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram dados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento dadas em Hertz (Hz). Os solventes utilizados nas amostras foram o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO}-d_6$ ). Os espectros obtidos foram tratados utilizando o programa Mestre Nova.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MQAPF-Microquímica, presente no Departamento de Química da UFJF.

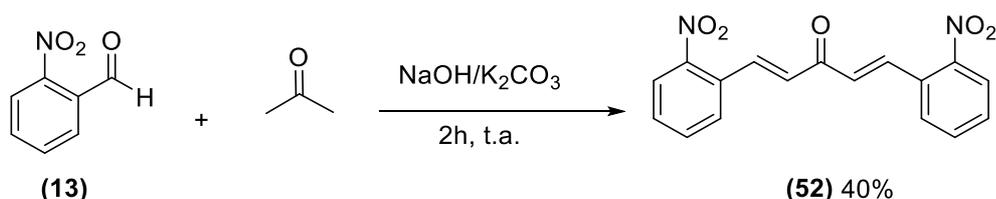
No APÊNDICE A, B e C encontram-se todos os dados espectroscópicos de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , bem como seus respectivos espectros.

## 5.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS SIMÉTRICOS DA DIBENZALACETONA EM MEIO BÁSICO (16-51)



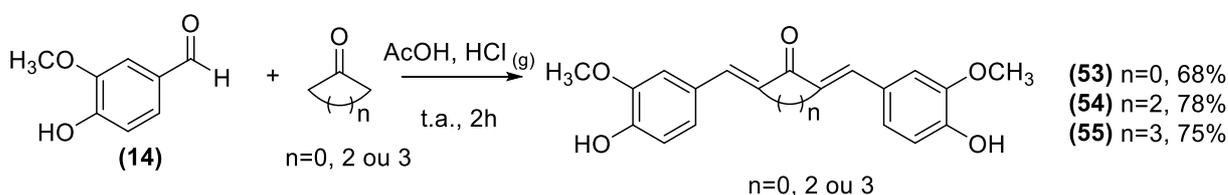
Em um balão de fundo redondo, 2,00 mmol do aldeído correspondente foram adicionados à 1,00 mmol da cetona correspondente (propanona, ciclohexanona, ciclopentanona ou tiopiranona) diluída em 5,00 mL de etanol. Em seguida, 1,25 equivalentes de NaOH foram adicionados a mistura reacional que foi mantida em agitação magnética a temperatura ambiente de 2 a 4 horas. As reações foram acompanhadas por CCD utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 7:3 (reveladores: luz UV e vapores de iodo). Ao final da reação adicionou-se água gelada e observou-se a formação de um precipitado que após filtração à vácuo foram purificados por recristalização em etanol, com exceção dos compostos **19**, **21** e **26** que foram recristalizados em acetato de etila. Os produtos foram obtidos na forma de sólidos amarelados com rendimentos que variaram de 23 a 99%.

### 5.3 PROCEDIMENTO PARA PREPARAÇÃO DO (1*E*,4*E*)-1,5-BIS-(2-NITROFENIL)-1,4-PENTADIEN-3-ONA (**52**)



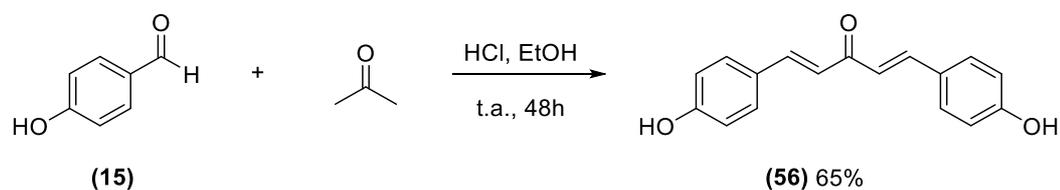
Em um balão de fundo redondo adicionaram-se 2,00 mmol 2-nitro-benzaldeído (0,650 g) e uma solução aquosa de NaOH (10 mol%) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mol%). Em seguida, a reação foi mantida em banho de gelo a aproximadamente 0°C e foram adicionados gota a gota 1,20 mmol de acetona (0,0900 mL). Por fim, a mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente e verificou-se o término da reação por CCD após 2 horas (eluente: 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; reveladores: luz UV e vapores de iodo). O precipitado formado, foi filtrado e lavado com etanol a frio obtendo-se um sólido amarelo esverdeado com 40% de rendimento.

### 5.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DAS DIBENZALACETONAS DERIVADAS DA VANILINA (**53-55**)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 6,60 mmol de vanilina (1,00 g) e 3,30 mmol de propanona (0,240 mL), ciclohexanona (0,410 mL) ou ciclopentanona (0,250 mL) dissolvidos em 5,00 mL de ácido acético glacial. As misturas de reação foram saturadas com cloreto de hidrogênio e mantidas sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 2h. Após esse tempo, as misturas foram mantidas sob repouso por mais 2 dias, e na sequência foram tratadas com água destilada fria. A formação dos produtos foram verificadas por CCD usando como eluente hexano/acetato de etila (7:3) e luz UV e vapores de iodo como reveladores. Os precipitados formados foram filtrados e purificados por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente um gradiente de acetato de etila/hexano: 1:1, sendo isolados na forma de sólidos de colorações amarela (**53**), verde (**54**) e laranja (**55**), com rendimentos que variaram de 68 a 78%.

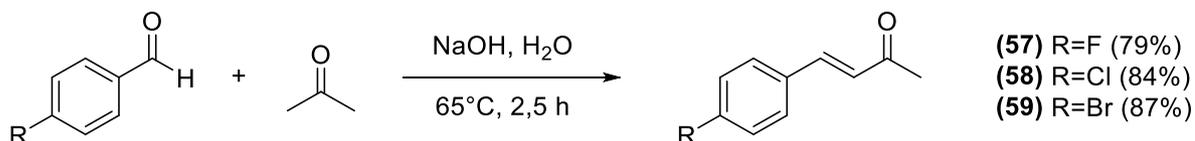
#### 5.5 PROCEDIMENTO PARA PREPARAÇÃO DO (1*E*,4*E*)-1,5-BIS-(4-HIDROXIFENIL)-1,4-PENTADIEN-3-ONA (**56**)



Em um balão de fundo redondo, foi preparada uma mistura etanólica contendo 2,00 mmol de 4-hidroxibenzaldeído (0,530 g) e 1,00 mmol de propanona (0,0500 mL). A solução foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente até a obtenção de uma solução clara. Em seguida, adicionou-se 0,200 mL de uma solução concentrada de HCl (2,00 mmol), e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 48 horas. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3) (reveladores: luz UV e vapores de iodo). Após o término da reação, a mistura foi neutralizada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. O precipitado formado foi isolado por filtração e purificado por recristalização utilizando etanol como solvente, obtendo-se o produto na forma de um sólido amarelo com 65% de rendimento.

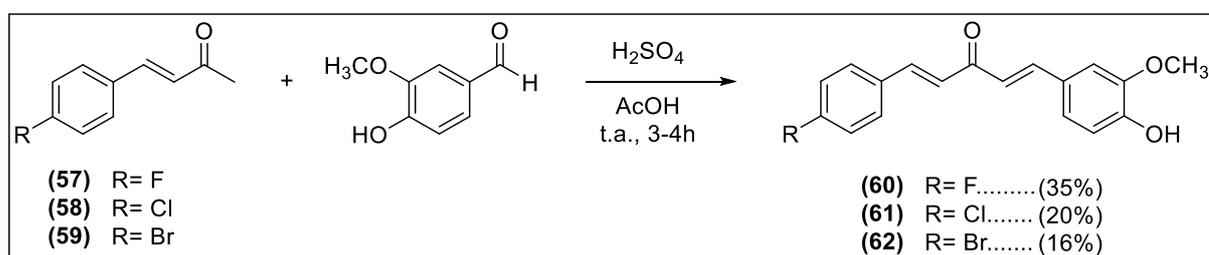
## 5.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS DE DIBENZALACETONA ASSIMÉTRICOS

### 5.6.1 Procedimento geral para obtenção dos intermediários derivados do (*E*)-4-(4-halofenil)-but-3-en-2-ona (57-59)



Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 27,0 mmol de acetona em 5,00 mL de água, seguido da adição do aldeído correspondente (10,0 mmol) e 5,00 mL de uma solução aquosa de NaOH a 1,0% m/v (0,13 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento à uma temperatura de 65°C e foi acompanhada por CCD usando como eluente 100% diclorometano e luz UV e vapores de iodo como reveladores. Ao término, a mistura reacional foi neutralizada com HCl 4,00 mol.L<sup>-1</sup>. Posteriormente, uma extração líquido-líquido foi realizada utilizando diclorometano/H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada, e o solvente foi removido por evaporação no rotaevaporador. Os derivados benzalacetônicos foram obtidos como líquidos amarelados, com exceção do derivado **39**, que apresentou-se como um sólido amarelo. Todos os derivados foram utilizados na etapa seguinte sem purificação adicional.

### 5.6.2 Procedimento geral para obtenção das dibenzalacetonas assimétricas (60-62)



Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 2,00 mmol de vanilina (0,300 g), 2,00 mmol de benzalacetona (**57**, **58** ou **59**) e 5,00 mL de ácido acético glacial. Em seguida, adicionaram-se, gota a gota, 0,130 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente de 3 a 4 horas, sendo o progresso das reações monitorados por cromatografia em camada delgada (CCD) (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Após o término da reação, a mistura foi lavada com água gelada e deixada em repouso por 24 horas na geladeira e posteriormente, foi neutralizada com solução de NaOH a 1% m/v. O sólido formado foi isolado por filtração a vácuo e a água-mãe foi submetida a uma extração líquido-líquido com diclorometano e água. A fase orgânica foi tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada, e o solvente foi removido por evaporação em rotaevaporador. Os resíduos obtidos da filtração e da extração foram combinados e purificados por recristalização utilizando etanol como solvente, obtendo-se os produtos desejados como sólidos em rendimentos que variaram de 16-35%.

## 5.7 PROCEDIMENTO GERAL DA AVALIAÇÃO ANTIPARASITÁRIA *in vitro* EM *Schistosoma mansoni*

Os ensaios anti-helmínticos das DBAs **16-39**, **42-48**, **51-54**, **56** e **60-62** foram realizados no laboratório do Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas (NPDN) da Universidade de Guarulhos, sob a supervisão do professor responsável Dr. Josué de Moraes. Para os testes, as amostras foram expostas a adultos de *S. mansoni* na concentração de 200 µg/mL. Os compostos foram avaliados na concentração inicial de 50 µM com diluições em série para fins de determinação do CE<sub>50</sub>. Cada concentração foi testada em triplicata e os experimentos foram repetidos pelo menos uma vez. Em todos os ensaios, utilizou-se como controle positivo o praziquantel, enquanto poços contendo somente meio de cultura e o veículo (DMSO 0,5%) foram usados como controle negativo.

### 5.7.1 Ensaios com *Schistosoma mansoni*

O ensaio *in vitro* seguiu o procedimento já estabelecido pelo grupo NPDN. O parasito da linhagem BH foi mantido em seu hospedeiro intermediário, o caramujo *Biomphalaria glabrata*, e em camundongos *Mus Musculus* que atuaram como hospedeiros definitivos. Os adultos de *S. mansoni* foi então obtido pela perfusão 42 dias após a infecção para a posterior realização do experimento.

Casais de macho e fêmea casados foram separados em 24 poços (1 casal/poço) contendo 2 mL de meio RPMI 1640 tamponado com HEPES 25 mM, antibióticos (penicilina 100 U/mL e estreptomicina 100 µg/mL) e suplementado com 10% de soro fetal bovino.

Os parasitos foram incubados com as amostras com diferentes concentrações (0,78–50  $\mu\text{M}$ ) por até 72 horas (37 °C, 5%  $\text{CO}_2$ ) e monitorados microscopicamente considerando os seguintes parâmetros: atividade motora (motilidade), alterações morfológicas no tegumento e a capacidade reprodutiva. A mortalidade dos helmintos foi julgada pela ausência de movimentos durante 1 minuto ou quando tocados com uma pinça.

Após o período de incubação (72 horas, 37 °C, 5%  $\text{CO}_2$ ) ou ocorrência de morte, os parasitas foram fixados e analisados por microscopia de luz e microscopia eletrônica de varredura.

### **5.7.2 Ensaios de citotoxicidade**

A citotoxicidade dos compostos com atividade esquistossomicida comprovada foi determinada através do cálculo do Índice de Seletividade (IS) dos mesmos, usando da seguinte expressão:  $\text{CC}_{50}$  em células de mamíferos /  $\text{CE}_{50}$  em parasitos.

Com isso, células Vero (ATCC CCL-81), uma linhagem celular de rim de macaco, foram cultivadas a 37 °C, em atmosfera de  $\text{CO}_2$  a 5%, com repiques realizados a intervalos de 3 a 4 durante cinco dias, em garrafas plásticas para cultura de células, contendo Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 10% de soro fetal bovino. Os ensaios de citotoxicidade foram feitos utilizando o método MTT em presença de diferentes concentrações dos compostos.

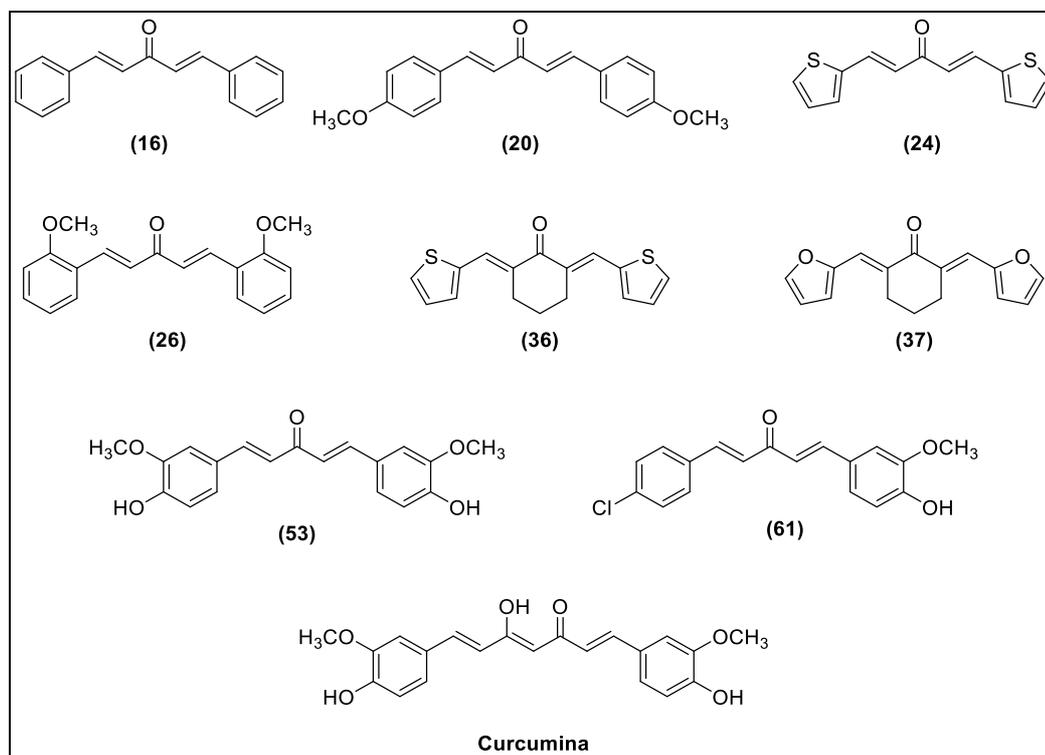
Por fim, as absorbâncias foram lidas utilizando um leitor de microplaca na frequência 595 nm e foi calculada  $\text{CC}_{50}$  (Morais et al. 2021).

## 6 CONCLUSÃO

Este trabalho teve por objetivo o planejamento, a síntese, a caracterização e a avaliação esquistossomicida de uma série de compostos derivados simétricos e assimétricos da dibenzalacetona (DBA). Foram sintetizadas, ao todo, quarenta e quatro DBAs utilizando metodologias de condensação aldólica em meio básico e ácido, empregando aldeídos aromáticos com diferentes padrões de substituição e diferentes cetonas (propanona, ciclohexanona, ciclopentanona e tiopiranona). Das DBAs sintetizadas, quarenta e uma são simétricas e três são assimétricas, além de três intermediários benzalacetônicos. As DBAs simétricas foram obtidas com rendimentos moderados à excelentes variando de 23 a 99% enquanto as DBAs assimétricas foram obtidas com rendimentos moderados a baixos variando de 16 a 35%.

Das 44 DBAs produzidas, 41 foram avaliadas quanto suas propriedades esquistossomicidas, com exceção das DBAs **40** e **41**, que apresentaram baixa solubilidade em DMSO (solvente usado nos testes) e **55** que ainda está em teste. Entre os compostos testados, 8 DBAs, além da curcumina, tiveram suas atividades esquistossomicidas promissoras, sendo capazes de causar 100% da mortalidade dos esquistossomos após 72 horas de incubação (**Figura 24**).

**Figura 24** – Estrutura das DBAs e Curcumina com atividade esquistossomicida promissora.



Os resultados indicaram que a DBA **24** foi a única capaz de eliminar todos os parasitos adultos a 50  $\mu\text{M}$  após 24 horas, enquanto as demais DBAs reduziram a atividade motora dos parasitos em diferentes níveis. Destaca-se também a DBA **16**, que eliminou todos os parasitos adultos e reduziu significativamente sua atividade motora a 6,25  $\mu\text{M}$  após 72 horas.

Além disso, as DBAs **20**, **26**, **53** e **61** demonstraram a importância do grupo metoxi, especialmente na posição *para*, para a atividade antiparasitária. A DBA assimétrica **61** apresentou melhor atividade que sua análoga simétrica DBA **53**. Os derivados **24** e **36**, contendo anéis heteroaromáticos de tiofeno, destacaram-se como os mais promissores. Por último, a substituição da propanona por outras cetonas não favoreceu a atividade esquistossomicida, possivelmente devido ao aumento da lipofilicidade dos compostos.

O índice de seletividade foi obtido para todas as DBAs ativas, com destaque para a DBA **16** que foi o composto com ação esquistossomicida mais significativa e maior seletividade para *S. mansoni*. Espera-se que os testes *in vivo*, já em andamento, com as DBA **16**, **24** e **61** confirmem seus potenciais, além de investigações futuras envolvendo outras DBAs com substituições no anel aromático que respeitem a hipótese do enriquecimento eletrônico na posição 2 e 4 do anel aromático. Espera-se também que esse estudo possa contribuir para o desenvolvimento de compostos que sejam ativos e promissores no tratamento contra *Schistosoma mansoni*.

## REFERÊNCIAS

- BALBINO, F. M. **Síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados pirazolínicos obtidos a partir de chalconas e curcuminas**. 2016. Tese (doutorado em química) – departamento de química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.
- BARGUJA, S.; RATNANI, S. Aldol condensation: green perspectives. **Journal Of The Iranian Chemical Society**, v. 19, p. 2171-2190, 2022.
- BENET, L. Z., *et al.* BDDCS Applied to Over 900 Drugs, **The American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 13, p. 512 -547, 2011.
- CA, J *et al.* Neglected Tropical Diseases: A Comprehensive Review. **Cureus**, v. 16, e53933, 2024.
- CARVALHO, L. *et al.* Cardamonin Presents in Vivo Activity against *Schistosoma mansoni* and Inhibits Potato Apyrase. **Chem. Biodiversity**, v. 18, e2100604, 2021.
- CASTRO, C. C. B. *et al.* Natural Products with Activity Against *Schistosoma* Species. In: RAI, Mahendra Kumar; KON, Kateryna Volodymyrivna (Orgs.). **Fighting Multidrug Resistance with Herbal Extracts, Essential Oils and Their Components**, v.1, p. 109–134, 2013.
- CASTRO, C. C. B. *et al.* Cardamonin, a schistosomicidal chalcone from *Piper aduncum* L. (Piperaceae) that inhibits *Schistosoma mansoni* ATP diphosphohydrolase. **Phytomedicine**, v. 22, p. 921-928, 2015.
- CDC – Schistosomiasis. Disponível em: [www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis](http://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis). Acesso: 27 de dezembro de 2024.
- CHAUHAN, I. S. *et al.* Chemoprevention of Leishmaniasis: In-vitro antiparasitic activity of dibenzalacetone, a synthetic curcumin analog leads to apoptotic cell death in *Leishmania donovani*. **Parasitology International** v. 67, p. 627–636, 2018.
- COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. Substâncias carboniladas e derivados. **Editora Bookman**, ed. 1, 2003.

D'ABBRUNZO, I. *et al.* Praziquantel Fifty Years on: A Comprehensive Overview of Its Solid State. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 27, 2024.

DataSUS. ESQUISTOSSOMOSE – Casos confirmados notificados no Sistema de Informações de Agravos de Notificação. Disponível em: [tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/esquistobr.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/esquistobr.def). Acesso em: 16 de janeiro de 2024.

Da SILVA, C. C. *et al.* Antiparasitic activity of synthetic curcumin monocarbonyl analogues against *Trichomonas vaginalis*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 367-377, 2019.

Da SILVA, V. *et al.* Medicinal chemistry of antischistosomal drugs: Praziquantel and oxamniquine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 3259-3277, 2017.

DIN, Z. U. *et al.* Unsymmetrical 1,5-diaryl-3-oxo-1,4-pentadienyls and their evaluation as antiparasitic agents, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, p. 1121-1127, 2014.

DOHUTIA, C. *et al.* Design, in silico and in vitro evaluation of curcumin analogues against *Plasmodium falciparum*, **Experimental Parasitology**, v. 175, p. 51-58, 2017.

DU, Z. *et al.*  $\alpha$ -Glucosidase inhibition of natural curcuminoids and curcumin analogs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 213-218, 2006.

EKLOH, W. *et al.* A comprehensive exploration of schistosomiasis: Global impact, molecular characterization, drug discovery, artificial intelligence and future prospects. **Heliyon**, v. 10, e33070, 2024.

ENGELS, D.; ZHOU, X. Neglected tropical diseases: an effective global response to local poverty-related disease priorities. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n.10, 2020.

ENCHEV, V., MEHANDZHIYSKI, A. Computational insight on the chalcone formation mechanism by the Claisen-Schmidt reaction **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 117, e25365, 2017.

FILHO, A. B. C. *et al.* Cúrcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais, **Ciência Rural**, v. 30, n. 1, 2000.

FRANCISCO, K. R. *et al.* Structure-activity relationship of dibenzylideneacetone analogs against the neglected disease pathogen, *Trypanosoma brucei*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 81, p. 129123, 2023.

FURTADO, D. P. **Controle e tratamento da esquistossomose no brasil. Estudo de caso - praziquantel**, 2018. Monografia (graduação em engenharia química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

GABRIELLI, A.; DJIRMAY, A. Schistosomiasis in Europe. *Current Tropical Medicine Reports*, v. 10, p 79-87, 2023.

GOMES, P. R. **Síntese, caracterização e avaliação biológica de fenilhidrazonas derivadas de análogos da curcumina**. 2011. Dissertação (mestrado em química) – Departamento de química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.

GOODHEW, E. B.; SECOR, W. E. Drug library screening against metronidazole sensitive and metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* isolates. **Sexually Transmitted Infections**, v. 83, p. 479-484, 2013.

HÜBNER, D. P. G. *et al.* Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of betulinic acid derivatives. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p. 476-484, 2016.

IWEALA, E. J. *et al.* Curcuma longa (Turmeric): Ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities and toxicity profiles—A review **Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine**, v. 6, 100222, 2023.

LESTARI, M.; INDRAYANTO, G. Chapter Three - Curcumin. **Profiles of Substances, Excipients and Related Methodology**: Academic Press, v. 39, p. 113-204, 2014.

MARTINS, D L. Reações aldólicas. **Revista Virtual de Química** v. 1, p.186-211, 2009.

MARCHI, J.P. *et al.* *Curcuma longa L.*, o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais **Arquivos de ciência da saúde da UNIPAR**, v. 20, p. 189-194, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Esquistossomose, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esquistossomose>. Acesso em: 22 de janeiro de 2024.

- MORAES, E. R., *et al.* Effects of curcumin on the parasite *Schistosoma mansoni*: A transcriptomic approach. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 187, p. 91–97, 2013.
- MORAIS, C. *et al.* Pyrazoline derivatives as promising novel antischistosomal agentes. **Scientific Reports**, v. 11, 23437, 2021.
- NELWAN, M. L. Schistosomiasis: Life Cycle, Diagnosis, and Control. **Current Therapeutic Research**, v. 9, p. 5-9, 2019.
- NOUREDDIN, S. A.; EL-SHISHTAWY, R.M.; AL-FOOTY, K. O. Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**: Academic Press, v. 182, 111631, 2019.
- POLAQUINI, C. R. *et al.* Antibacterial activity of a new monocarbonyl analog of curcumin MAC 4 is associated with divisome disruption. **Bioorganic Chemistry**, v. 109, 104668, 2021.
- PULIDO-MORAN, M. *et al.* Curcumin and Health. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 21, p. 264, 2016.
- RAMLI, A. H. *et al.* Preliminary insight on diarylpentanoids as potential antimalarials: In silico, in vitro pLDH and in vivo zebrafish toxicity assessment. **Heliyon**, v. 10, n. 5, 2024.
- RODRIGUES, B. T. F., *et al.* Estudo sobre a esquistossomose com ênfase no diagnóstico e no tratamento da doença. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação - REASE** v. 7, n. 9, 2021.
- RYCKER, M., *et al.* Challenges and recent progress in discovery for tropical diseases. **Nature**, v. 559, p. 498-506, 2018.
- SHIRAN, J. *et al.* Privileged small molecules against neglected tropical diseases: A perspective from structure activity relationships. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 271, 116396, 2024.
- SILVA, J.R.M., NEVES, R.H., and GOMES, D.C. Filogenia, co-evolução, aspectos morfológicos e biológicos das diferentes fases de desenvolvimento do *Schistosoma mansoni*. Em: CARVALHO, OS., COELHO, PMZ., and LENZI, HL., orgs. *Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, pp. 43-84. ISBN 978-85-7541- 370-8.

TØNNESEN H. H.; KARLEN, J. High-performance liquid chromatography of curcumin and related compounds. **Journal of Chromatography, Amsterdam**, v. 259, p. 367-371, 1983.

VASCONCELOS, G. *et al.* Anaphylactic reaction to praziquantel following schistosomiasis treatment. **IJID Regions**, v. 7, p. 268-270, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) – Schistosomiasis, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em: 18 de novembro de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) – Model List of Essential Medicines 22<sup>ND</sup> list, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02> Acesso em: 30 de novembro de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)– Model List of Essential Medicines for Children 8<sup>TH</sup> list, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03>. Acesso em: 30 de novembro de 2024.

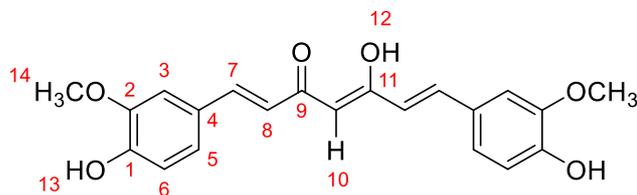
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)– Neglected Tropical Diseases. Disponível, 2024. em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>. Acesso em 06 de dezembro de 2024.

YANG, K. *et al.* Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC–MS/MS. **Journal of Chromatography B**, v. 853, p. 183 189, 2007.

ZHANG, T., *et al.* Fe-catalyzed Fukuyama-type indole synthesis triggered by hydrogen atom transfer. **Chemical Science**, v. 12, p. 10501-10505, 2021.

## APENDICE A - Descrição dos espectros de IV, RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

### Curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-ona)



**Fórmula molecular:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$

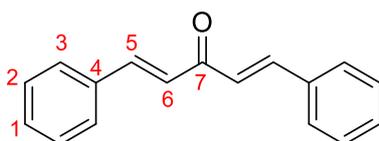
**Massa molar:**  $368,39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Estado físico:** sólido laranja

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3504 (OH); 1625 (C=O); 1597 (C=C). **RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 400MHz)**

**$\delta$  (ppm):** 9,65 (2H; s; H13); 7,54 (2H; d;  $J=15,7$  Hz; H7); 7,32 (2H; d;  $J=1,9$  Hz; H3); 7,15 (2H; dd;  $J=1,9$  Hz;  $J=8,4$  Hz; H5); 6,82 (2H; d;  $J=8,1$  Hz; H6); 6,75 (2H; d;  $J=15,7$ Hz; H8); 6,06 (1H; s; H10); 3,84 (6H; s; H14). **Faixa de fusão:**  $167,9\text{-}170,5$  °C.

### (1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona (16)



**Fórmula molecular:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$

**Massa molar:**  $234,10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

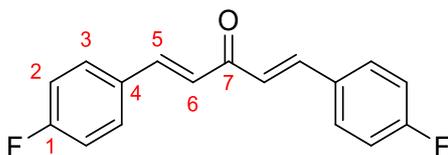
**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 23%

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3022 (C-H aromático); 1688 (C=O);

1597 (C=C). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,75 (2H; d;  $J=15,9$  Hz; H5); 7,62 (4H; dd;  $J=7,4$  Hz;  $J=3,7$  Hz; H3); 7,41 (6H; m; H2 e H1); 7,09 (2H; d;  $J=15,9$  Hz; H6). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125MHz)  $\delta$  (ppm):** 189,02(C7); 143,41(C5); 134,96(C4); 130,59(C1); 129,07(C3); 128,50(C2); 125,59(C6). **Faixa de fusão:**  $102\text{-}103$ °C.

### (1E,4E)-1,5-bis-(4-fluorofenil)-1,4-pentadien-3-ona (17)



**Fórmula molecular:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}$

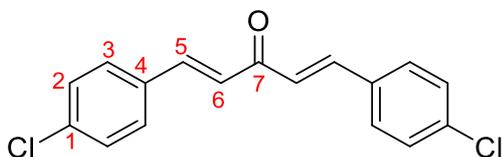
**Massa molar:**  $270,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 49%

**IV (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1651 (C=O); 1585 (C=C). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400MHz)  $\delta$  (ppm):** 7,70 (2H; d;  $J=15,9$  Hz; H5); 7,61 (4H; m; H3); 7,71 (4H; m; H2); 6,99 (2H; dd;  $J=0,5$  Hz;  $J=15,9$  Hz; H6). **Faixa de fusão:**  $147\text{-}148$  °C.

### (1E,4E)-1,5-bis-(4-clorofenil)-1,4-pentadien-3-ona (18)



**Fórmula molecular:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}$

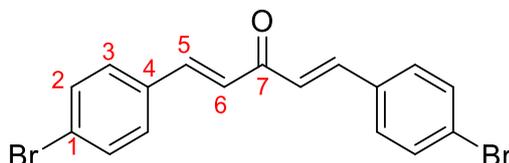
**Massa molar:**  $302,03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 87%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3028-2965 (C-H aromático); 1646 (v C=O); 1589 (C=C); 711 (C-Cl). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,66 (2H; d; *J*= 15,9 Hz; H5); 7,53 (4H; d; *J*= 8,4 Hz; H3); 7,37 (4H; d; *J*= 8,4 Hz; H2); 7,02 (2H; d; *J*= 15,9 Hz; H6). **Faixa de fusão:** 185-188 °C.

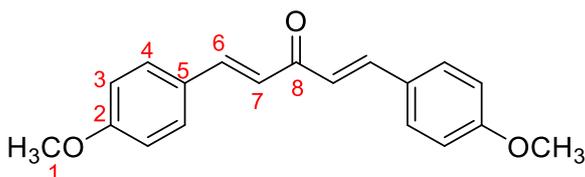
**(1E,4E)-1,5-bis-(4-bromofenil)-1,4-pentadien-3-ona (19)**



**Fórmula molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>O  
**Massa molar:** 389,93 g.mol<sup>-1</sup>  
**Estado físico:** sólido amarelo  
**Rendimento:** 92%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3028-2965 (C-H aromático); 1649 (C=O); 1600 (C=C); 684 (C-Br). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400MHz) δ (ppm):** 7,66 (2H; d; *J*=15,9 Hz; H5); 7,55 (4H; dt; *J*= 2,4 Hz e *J*=8,5 Hz; H3); 7,47 (4H; dt; *J*= 2,4 Hz e *J*=8,4 Hz; H2); 7,04 (2H; d; *J*=15,9 Hz; H6). **Faixa de fusão:** 194-198°C.

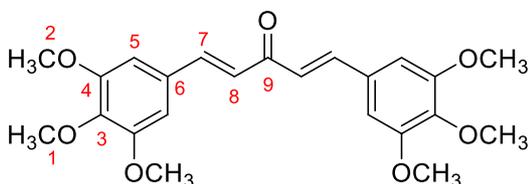
**(1E,4E)-1,5-bis-(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona (20)**



**Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>  
**Massa molar:** 294,13 g.mol<sup>-1</sup>  
**Estado físico:** sólido amarelo  
**Rendimento:** 82%

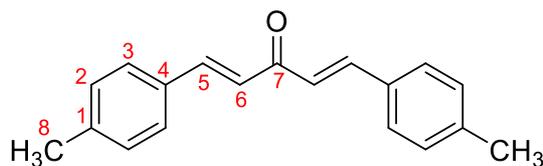
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1654 (C=O); 1592 (C=C); 1246 (C-O-C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,69 (2H; d; *J*=15,8 Hz; H6); 7,55 (2H; d; *J*=8,3 Hz; H4); 6,92 (4H; m; H3 e H7); 3,83 (6H; s; H1). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 188,93 (C8); 161,68 (C2); 142,75 (C6); 130,17 (C4); 127,79 (C5); 123,66 (C7); 114,55 (C3); 56,51 (C1). **Faixa de fusão:** 119-121°C.

**(1E,4E)-1,5-bis-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona (21)**

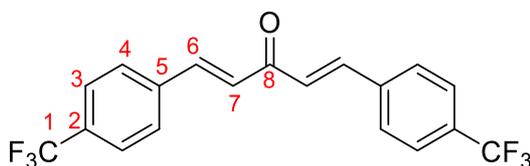


**Fórmula molecular:** C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>  
**Massa molar:** 414,45 g.mol<sup>-1</sup>  
**Estado físico:** sólido amarelo  
**Rendimento:** 76%

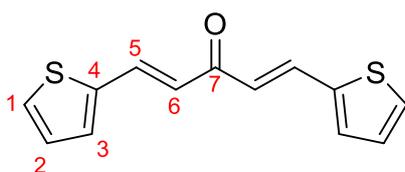
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3006-2853 (C-H sp<sup>3</sup> e sp<sup>2</sup>); 1617 (C=O); 1581 (C=C); 1113 (C-O-C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400MHz) δ (ppm):** 7,66 (2H; d; *J*=15,7 Hz; H7); 6,97 (2H; d; *J*=15,7 Hz; H8); 6,85 (4H; s; H5); 3,92 (12H; s; H2); 3,90 (6H; s; H1). **Faixa de fusão:** 113-117°C.

**(1E,4E)-1,5-di-*p*-toluil-1,4-pentadien-3-ona (22)****Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O**Massa molar:** 262,14 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 90%

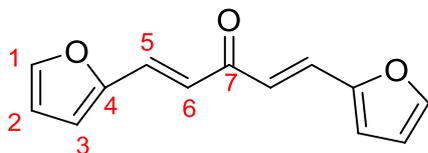
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3022-2923 (C-H<sub>sp3</sub> e <sub>sp2</sub>); 1666 (C=O); 1619 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,71 (2H; d; *J*= 15,9 Hz; H5); 7,51 (4H; d; *J*= 7,8 Hz; H3); 7,21 (4H; d; *J*= 7,8 Hz; H2); 7,03 (2H; d; *J*= 15,9 Hz; H6); 2,38 (6H; s; H8). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125 MHz) δ (ppm):** 189,17 (C7); 143,27 (C5); 141,06 (C1); 132,25 (C4); 129,82 (C3); 128,51(C2); 124,72 (C6); 21,64 (C8). **Faixa de fusão:** 165-168°C.

**(1E,4E)-1,5-bis-(4-(trifluorometil)-fenil)-1,4-pentadien-3-ona (23)****Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>O**Massa molar:** 370,08 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 43%

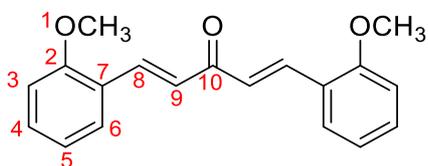
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1659 (C=O); 1596 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,69 (10H; m; H3, H4 e H6); 7,13 (2H; d; *J*= 15,9 Hz; H7). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125 MHz) δ (ppm):** 187,19 (C8); 141,02; 137,22; 131,29 (C2 – *J*=32,5 Hz); 129,27; 128,89; 127,74; 127,66; 127,53; 126,44; 125,13 (C1 – *J*=3,75 Hz); 124,46; 124,05; 121,89. **Faixa de fusão:** 115-119°C.

**(1E,4E)-1,5-di-(tiofen-2-il)-1,4-pentadien-3-ona (24)****Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>OS<sub>2</sub>**Massa molar:** 246,02 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 43%

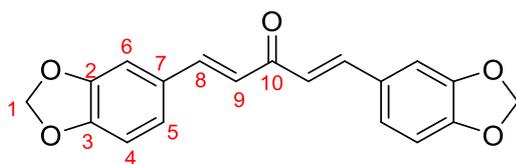
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3099-2946 (C-H<sub>sp2</sub>); 1674 (C=O); 1600 (C=C); 1113 (C<sub>Ar</sub>-S). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,66 (2H; d; *J*=14,9 Hz; H7); 6,97 (2H; d; *J*=14,9 Hz; H8); 6,85 (4H; s; H5); 3,92 (12H; s; H2); 3,90 (6H; s; H1). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 187,85 (C7); 140,43 (C4); 135,74 (C5); 131,94 (C3); 128,93 (C2); 128,46 (C1); 124,56 (C6). **Faixa de fusão:** 165-169 °C.

**(1E,4E)-1,5-di-(furan-2-il)-1,4-pentadien-3-ona (25)****Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>**Massa molar:** 214,06 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 51%

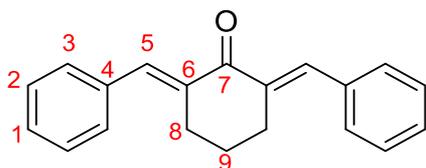
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1663 (v C=O); 1620 (v C=C); 744 (v C<sub>Ar</sub>-O). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,49 (4H; m; H5 e H1); 6,92 (2H; d; J= 15,6 Hz; H6); 6,68 (2H; m; H3); 6,50 (2H; m; H2). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 188,21 (C7); 151,70 (C4); 145,04 (C1); 129,34 (C5); 123,37 (C6); 115,93 (C3); 112,73 (C2). **Faixa de fusão:** 50–52 °C.

**(1E,4E)-1,5-bis-(2-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona (26)****Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>**Massa molar:** 294,13 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 55%

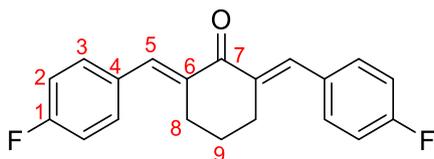
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3092-2832 (C-H sp<sup>3</sup> e sp<sup>2</sup>); 1668 (C=O); 1610 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400MHz) δ (ppm):** 8,07 (2H; d; J= 16,2 Hz; H8); 7,63 (2H; dd; J= 1,8 Hz; J= 7,8 Hz; H); 7,37 (2H; ddd; J= 1,7 Hz; J= 8,4 Hz; J= 8,3 Hz; H); 7,17 (2H; d; J= 16,2 Hz; H8); 6,99 (2H; td; J= 0,7 Hz; J= 7,4 Hz; H); 6,92 (2H; dd; J= 0,4 Hz; J= 8,4 Hz; H); 3,92 (6H; s; H1). **Faixa de fusão:** 124-125°C.

**(1E,4E)-1,5-bis-(1,3-benzoxiol-5-il)-1,4-pentadien-3-ona (27)****Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>**Massa molar:** 322,08 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 85%

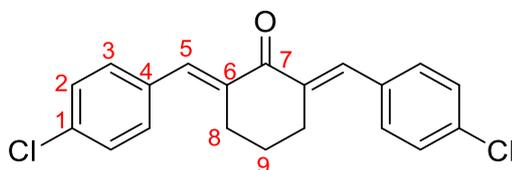
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1645 (C=O); 1569 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (DMSO; 500MHz) δ (ppm):** 7,68 (2H; d; J=16,0 Hz; H8); 7,45 (2H; s; H6); 7,24 (2H; d; J=7,9 Hz; H5); 7,17 (2H; d; J=15,9 Hz; H9); 6,99 (2H; d; J=7,9 Hz; H4); 6,09 (4H; s; H1). **RMN de <sup>13</sup>C (DMSO; 125MHz) δ (ppm):** 188,22(C10); 149,38(C3); 148,10(C2); 142,35(C8); 129,25(C7); 125,25(C5); 123,91(C9); 108,59(C4); 106,59(C6); 101,63(C1). **Faixa de fusão:** 181-185 °C.

**2,6-bis-((E)-benzilidina)-cicloexan-1-ona (28)****Fórmula molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O**Massa molar:** 274,14 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 48%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3077-3028 (C-H<sub>sp2</sub>); 2929-2853 (C-H<sub>sp3</sub>); 1673 (C=O); 1610-1577 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,80 (2H; s; H5); 7,45 (4H; multiplete com aparência de duplete; H3); 7,40(4H; t; J= 7,1 Hz; H2); 7,33 (2H; t; J= 7,05 Hz; H1); 2,92 (4H; t; J= 4,6 Hz; H8); 1,78 (2H; q; J= 5,7 Hz; H9). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 190,48 (C7); 137,04 (C5); 136,33 (C6); 136,12 (C4); 130,47 (C3); 128,69 (C1); 128,50 (C2); 28,58 (C8); 23,15 (C9). **Faixa de fusão:** 103-105 °C

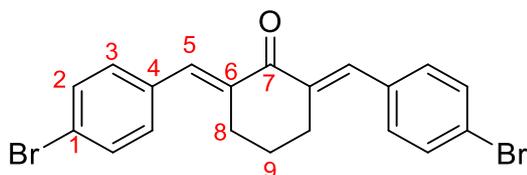
**2,6-bis-((E)-4-fluorobenzilidina)-cicloexan-1-ona (29)****Fórmula molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>O**Massa molar:** 310,12 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 37%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 2959-2839 (C-H<sub>sp3</sub>); 1660 (C=O); 839 (C-F). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,75 (2H; s; H5); 7,44 (4H; dd; J=8,45 Hz; J=5,6 Hz; H3); 7,09 (4H; t; J=8,55 Hz; H2); 2,89 (4H; t; J=4,9 Hz; H8); 1,80 (2H; q; J=6,25 Hz; H9). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 190,11 (C7); 162,80 (C1; d; J=248,64 Hz); 135,97 (C5); 135,88 (C6); 132,37 (C3; d; J=8,21 Hz); 132,19 (C4; d; J=3,34 Hz); 115,74 (C2; d; J= 21,41 Hz); 28,34 (C8); 22,91 (C9). **Faixa de fusão:** 150-152 °C.

**2,6-bis-((E)-4-clorobenzilidina)-cicloexan-1-ona (30)****Fórmula molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O**Massa molar:** 343,25 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 48%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1667 (C=O); 825 (C-Cl). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,72 (2H; s; H5); 7,43 (8H; m; H2 e H3); 2,89 (4H; t; J=4,9 Hz; H8); 1,80 (2H; q; J=6,25 Hz; H9). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 189,94 (C7); 136,57 (C1); 135,88 (C5); 134,75 (C6); 134,45 (C4); 131,69 (C3); 128,81 (C2); 28,50 (C8); 22,95 (C9). **Faixa de fusão:** 140-142 °C.

**2,6-bis-((E)-4-bromobenzilidina)-cicloexan-1-ona (31)**



**Fórmula molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>O

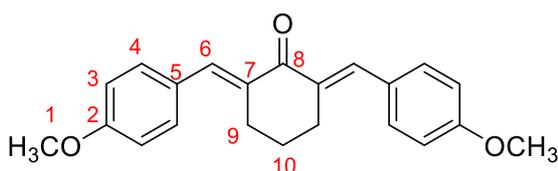
**Massa molar:** 429,96 g.mol<sup>-1</sup>

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 78%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1674 (C=O); 1611 (C=C); 825 (C-Br). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,70 (2H; s; H5); 7,52 (4H; d; J= 8,4 Hz; H3); 7,31 (4H; d; J= 8,3 Hz; H2); 2,87 (4H; t; J= 4,6 Hz; H8); 1,79 (2H; q; J= 6,1 Hz; H9). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 189,97 (C7); 136,66 (C5); 135,95 (C6); 134,87 (C4); 131,92 (C3); 131,78 (C2); 123,07 (C1); 28,50 (C8); 22,93 (C9). **Faixa de fusão:** 163-165 °C.

**2,6-bis-((E)-4-metoxibenzilidina)-cicloexan-1-ona (32)**



**Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>

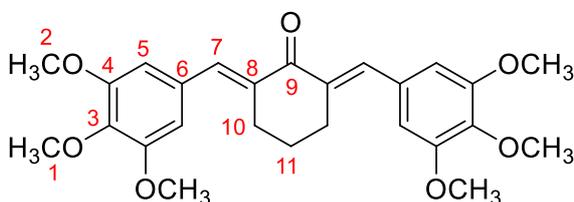
**Massa molar:** 334,16 g.mol<sup>-1</sup>

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 31%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1646 (C=O); 1590 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,78 (2H; s; H6); 7,47 (2H; d; J=8,65 Hz; H4); 6,95 (4H; d; J=8,7 Hz; H3); 3,86 (6H; s; H1); 2,94 (4H; t; J=5,1 Hz; H9); 1,82 (2H; q; J=6,15 Hz; H10). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 190,34 (C8); 160,03 (C2); 136,64(C6); 134,46 (C7); 132,35 (C4); 128,87 (C5); 114,02 (C3); 55,44 (C1); 28,65 (C9); 23,17 (C10). **Faixa de fusão:** 153-156 °C.

**2,6-bis-((E)-3,4,5-trimetoxibenzilidina)-cicloexan-1-ona (33)**



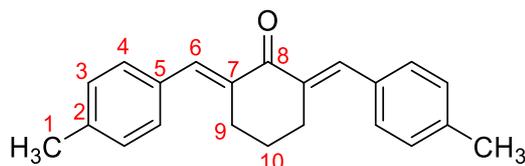
**Fórmula molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>

**Massa molar:** 454,20 g.mol<sup>-1</sup>

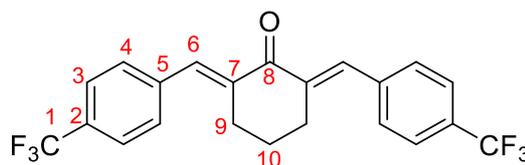
**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 68%

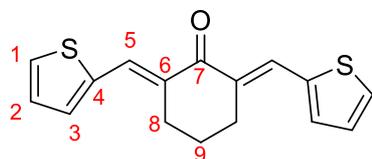
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1661 (C=O); 1604,1583 (C=C); 1127 (C-O-C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,73 (2H; s; H7); 6,72 (4H; s; H5); 3,89 (18H; s; H1 e H2); 2,96 (4H; t; J= 5,2 Hz; H10); 1,83 (2H; q; J= 5,7 Hz; H11). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 190,08 (C9); 153,19 (C4); 139,09 (C2); 137,24 (C7); 135,57 (C8); 131,59 (C6); 108,18 (C5); 61,10 (C1); 56,41 (C2); 28,61 (C10); 23,17 (C11). **Faixa de fusão:** 203-205 °C.

**2,6-bis-((E)-4-metilbenzilidina)-cicloexan-1-ona (34)****Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O**Massa molar:** 302,17 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 57%

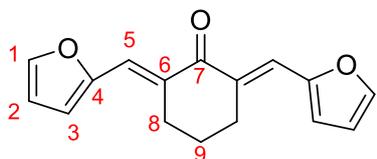
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1667 (C=O); 1597 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,77 (2H; s; H6); 7,37 (4H; d; *J* = 7,95 Hz; H4); 7,21 (4H; d; *J* = 7,9 Hz; H3); 2,92 (4H; t; *J* = 5,6 Hz; H9); 2,38 (6H; s; H1); 1,78 (2H; m; H10). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 190,59(C8); 138,93(C2); 137,02(C6); 135,61(C7); 133,31(C5); 130,59(C4); 129,24(C3); 28,64(C9); 23,13(C10); 21,51(C1). **Faixa de fusão:** 162-165 °C.

**2,6-bis-((E)-4-(trifluorometil)benzilidina)-cicloexan-1-ona (35)****Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>O**Massa molar:** 410,11 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 94%

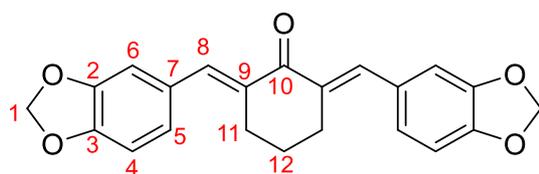
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1659 (C=O); 1610 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,79 (2H; s; H6); 7,66 (4H; d; *J* = 8,1 Hz; H4); 7,54 (4H; d; *J* = 8,1 Hz; H3); 2,92 (4H; t; *J* = 4,6 Hz; H9); 1,82 (2H; q; *J* = 6,2 Hz; H10). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 189,91 (C8); 139,42 (C6); 137,86 (C7); 135,73 (C5); 130,47 (C4); 125,47 (C1; quarteto; *J* = 3,9 Hz); 28,47 (C9); 22,90 (C10). **Faixa de fusão:** 147-149 °C.

**(2E,6E)-2,6-bis-(tiofen-2-ilmetileno)-cicloexan-1-ona (36)****Fórmula molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>OS<sub>2</sub>**Massa molar:** 286,05 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 30%

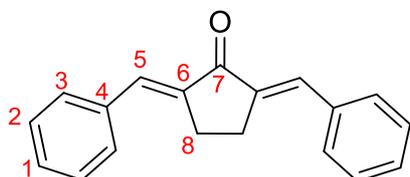
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3074 (C-H<sub>SP2</sub>); 2945-2828 (C-H<sub>SP3</sub>); 1653 (C=O); 1590 (C=C); 702 (C<sub>Ar</sub>-S). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,98 (2H; s; H5); 7,52 (2H; m; H1); 7,36 (2H; m; H3); 7,14 (2H; t; *J* = 4,4 Hz; H2); 2,93 (4H; t; *J* = 5,4 Hz; H8); 1,96 (2H; q; *J* = 6,2 Hz; H9). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 189,11 (C7); 139,67 (C4); 133,06 (C5); 133,02 (C3); 129,99 (C6); 129,82 (C1); 127,73 (C2); 28,27 (C8); 21,82 (C9). **Faixa de fusão:** 148-151 °C.

**(2E,6E)-2,6-bis-(furan-2-ilmetileno)-cicloexan-1-ona (37)****Fórmula molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>**Massa molar:** 254,09 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:**49%

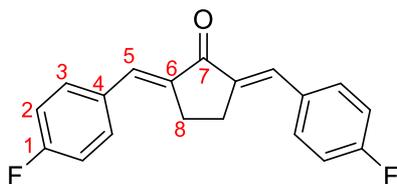
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3141-3113 (C-H<sub>sp2</sub>); 2945-2833 (C-H<sub>sp3</sub>); 1653 (C=O); 1594 (C=C); 748 (C<sub>Ar</sub>-O). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,55 (4H; s; H5 e H1); 6,66 (2H; d; J= 3,3 Hz; H2); 6,51(2H; s; H3); 3,00 (4H; t; J= 5,7 Hz; H8) 1,88 (2H; q; J= 6,25 Hz; H9). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 189,09 (C7); 152,92 (C4); 144,60 (C1); 133,19 (C6); 123,46 (C5); 116,12 (C3); 112,40 (C2); 28,12 (C8); 21,82 (C9). **Faixa de fusão:** 137-140°C.

**(2E,6E)-2,6-bis-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetileno)-cicloexan-1-ona (38)****Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>**Massa molar:** 362,12 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 31%

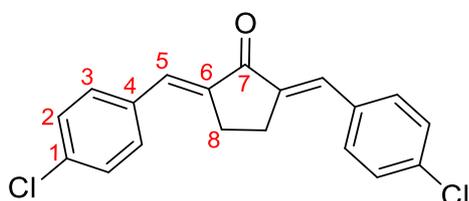
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1660 (C=O); 1597 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,70 (2H; s; H8); 7,00 e 6,99 (4H; m; H6 e H5); 6,86 (2H; d; J= 7,9 Hz; H4); 6,00 (4H; s; H1); 2,89 (4H; t; J= 5,1 Hz; H11); 1,80 (2H; q; J= 5,95 Hz; H12). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 190,15 (C10); 148,13 (C3); 147,84 (C2); 136,81 (C8); 134,79 (C9); 130,34 (C7); 125,94 (C5); 110,17 (C6); 108,55 (C4); 101,49 (C1); 28,65 (C11); 23,08 (C12). **Faixa de fusão:** 183-185 °C.

**2,6-bis-((E)-benzilidina)-ciclopentan-1-ona (39)****Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O**Massa molar:** 260,34 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 94%

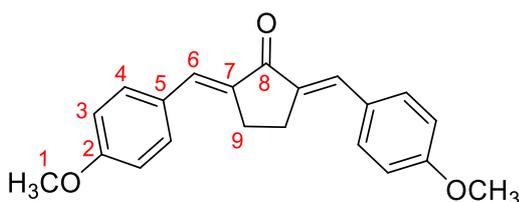
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1690 (C=O); 1626 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,60 (6H; d; J= 6,9 Hz; H3 e H5); 7,44 (4H; t; J= 7,2 Hz; H2); 7,38 (2H; t; J= 7,3 Hz; H1); 3,12 (4H; s; H8). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 196,50 (C7); 137,44 (C6); 135,96 (C4); 133,98 (C5); 130,87 (C3); 129,51 (C1); 128,90 (C2); 26,68 (C8). **Faixa de fusão:** 183-184°C.

**2,6-bis-((E)-4-fluorobenzilidina)-ciclopentan-1-ona (40)****Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>O**Massa molar:** 296,10 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 93%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1689 (C=O); 1632 (C=C); 829 (C-F). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,58 (6H; m; H5 e H3); 7,13 (4H; t; *J* = 8,5 Hz; H2); 3,08 (4H; s; H8). **Faixa de fusão:** 216-218°C.

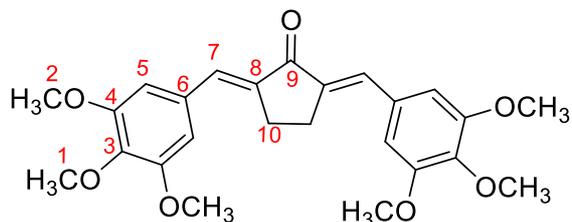
**2,6-bis-((E)-4-clorobenzilidina)-ciclopentan-1-ona (41)****Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>O**Massa molar:** 328,04 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 85%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1696 (C=O); 1606 (C=C); 818 (C-Cl). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,52 (6H; m; H3 e H5); 7,40 (4H; t; *J* = 8,3 Hz; H2); 3,08 (4H; s; H8). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 198,01 (C7); 137,83 (C6); 135,60 (C1); 134,35 (C4); 132,82 (C5); 131,97 (C3); 129,23 (C2); 26,57 (C8). **Faixa de fusão:** 218-219°C.

**2,6-bis-((E)-4-metoxibenzilidina)-ciclopentan-1-ona (42)****Fórmula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>**Massa molar:** 320,39 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 83%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3021-2853 (C-H<sub>sp2</sub> e <sub>sp3</sub>); 1690 (C=O); 1617 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,57 (2H; s; H6); 7,49 (4h; d; *J* = 8,0 Hz; H4); 7,23 (4H; d; *J* = 7,9 Hz; H3); 3,08 (4H; s; H9); 2,39 (6H; s; H1). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 196,41 (C8); 139,75 (C2); 136,54 (C7); 133,68 (C6); 133,16 (C5); 130,79 (C3); 129,54 (C2); 26,56 (C9); 21,52 (C1). **Faixa de fusão:** 232-234°C.

**2,6-bis-((E)-3,4,5-trimetoxibenzilidina)-ciclopentan-1-ona (43)**



**Fórmula molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>

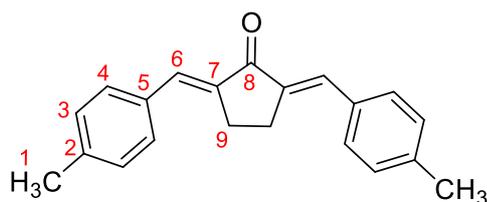
**Massa molar:** 440,49 g.mol<sup>-1</sup>

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 86%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3023-2830 (C-H<sub>sp3</sub> e <sub>sp2</sub>); 1683 (C=O); 1621 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,49 (2H; s; H7); 6,83 (4H; s; H5); 3,89 (18H; s; H1 e H2); 3,12 (4H; s; H10). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 195,94 (C9); 153,34 (C4); 139,67 (C3); 136,40 (C8); 134,11 (C7); 131,44 (C6); 108,24 (C5); 61,09 (C1); 56,25 (C2); 26,53 (C10). **Faixa de fusão:** 198-199°C.

**2,6-bis-((E)-4-metilbenzilidina)-ciclopentan-1-ona (44)**



**Fórmula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O

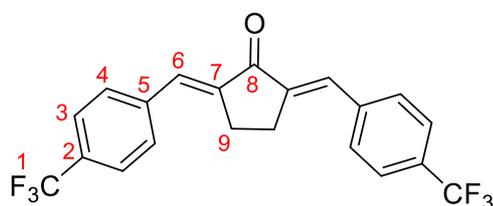
**Massa molar:** 288,39 g.mol<sup>-1</sup>

**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:**

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1697 (C=O); 1610 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,55 (6H; d; *J* = 8,9 Hz; H4 e H6); 6,95 (4H; d; *J* = 8,7 Hz; H3); 3,85 (6H; s; H3); 3,07 (4H; s; H9). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 196,35 (C8); 160,65 (C2); 135,42 (C7); 133,38 (C6); 132,62 (C4); 128,91 (C5); 114,42 (C3); 55,50 (C1); 28,59 (C9). **Faixa de fusão:** 206-208°C.

**2,6-bis-((E)-4-(trifluorometil)benzilidina)-ciclopentan-1-ona (45)**



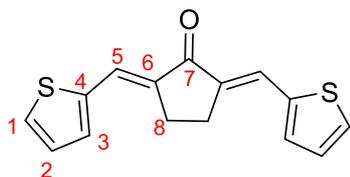
**Fórmula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>O

**Massa molar:** 396,33 g.mol<sup>-1</sup>

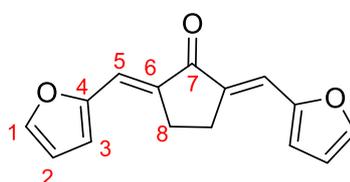
**Estado físico:** sólido amarelo

**Rendimento:** 63%

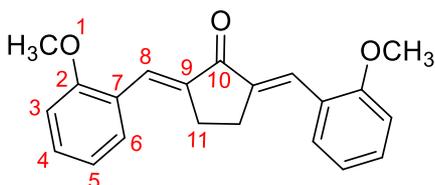
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1697 (C=O); 1595 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,69 (8H; s; H3 e H4); 7,61 (2H; s; H6); 3,15 (4H; s; H9). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 195,83 (C8); 139,13 (C7); 132,66 (C5); 130,82 (C6); 131,00 (C1; q; *J* = 32,5 Hz); 125,84 (C2; q; *J* = 3,6 Hz); 125,09 (C4); 122,92 (C3); 26,60 (C9). **Faixa de fusão:** 185-187°C.

**(2E,6E)-2,6-bis-(tiofen-2-ilmetileno)-ciclopentan-1-ona (46)****Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>OS<sub>2</sub>**Massa molar:** 272,38 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 76%

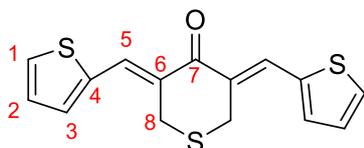
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1680 (C=O); 1592 (C=C); 690 (C<sub>Ar</sub>-S). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,93 (2H; d; *J*= 5,0 Hz; H1); 7,70 (2H; s; H5); 7,63 (2H; d; *J*= 3,35 Hz; H3); 7,27 (2H; q; *J*= 3,75 Hz; H2); 2,99 (4H; s; H8). **Faixa de fusão:** 220-222°C.

**(2E,6E)-2,6-bis-(furan-2-ilmetileno)-ciclopentan-1-ona (47)****Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>**Massa molar:** 240,26 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 92%

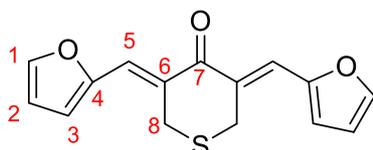
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1687 (C=O); 1586 (C=C); 760 (C<sub>Ar</sub>-O). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,94 (2H; s; H1); 7,20 (2H; s; H5); 6,96 (2H; d; *J*= 3,15 Hz; H2); 6,71 (2H; s; H3); 3,00 (4H; s; H8). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 193,99 (C7); 151,85 (C4); 146,22 (C1); 135,68 (C6); 118,84 (C5); 116,74 (C3); 113,17 (C2); 25,41 (C8). **Temperatura de decomposição:** 177°C

**2,6-bis-((E)-4-metoxibenzilidina)-ciclopentan-1-ona (48)****Fórmula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>**Massa molar:** 320,39 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 98%

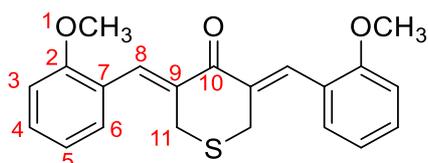
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1676 (C=O); 1612 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 8,00 (2H; s; H8); 7,52 (2H; d; *J*= 7,65 Hz; H6); 7,34 (2H; t; *J*= 7,9 Hz; H4); 6,99 (2H; t; *J*= 7,5 Hz; H5); 6,93 (2H; d; *J*= 7,3 Hz; H3); 3,88 (6H; s; H1); 3,01 (4H; s; H11). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 196,37 (C10); 159,04 (C2); 137,77 (C9); 130,80 (C8); 129,91 (C4); 128,14 (C6); 125,18 (C7); 120,36 (C5); 110,94 (C3); 55,65 (C1); 26,98 (C11). **Faixa de fusão:** 171-172°C.

**(3Z,5Z)-3,5-bis-(tiofen-2-ilmetileno)-tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (49)****Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>OS<sub>3</sub>**Massa molar:** 304,44 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 79%

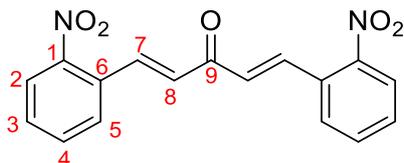
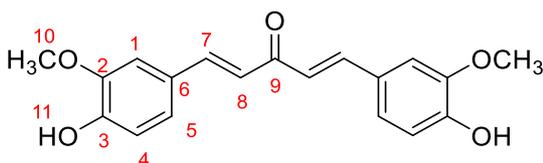
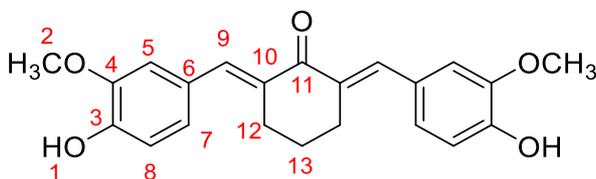
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1646 (C=O); 1582 (C=C); 705 (C<sub>Ar</sub>-S). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,94 (2H; s; H5); 7,54 (2H; d; J= 5,0 Hz; H1); 7,38 (2H; d; J= 3,5 Hz; H3); 7,14 (2H; t; J= 3,1 Hz; H2); 3,98 (4H; s; H8). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 187,81 (C7); 138,61 (C4); 133,58 (C5); 130,34 (C6); 130,29 (C3); 129,58 (C1); 127,97 (C2); 29,87 (C8). **Faixa de fusão:** 160-162°C.

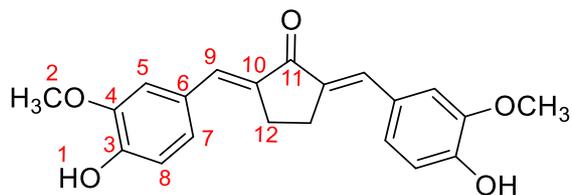
**(3Z,5Z)-3,5-bis-(furan-2-ilmetileno)-tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (50)****Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S**Massa molar:** 272,32 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 91%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1647 (C=O); 1591 (C=C); 749 (C<sub>Ar</sub>-O). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,93 (2H; s; H1); 7,37 (2H; s; 5); 7,03 (2H; s; H2); 6,70 (2H; s; H3); 4,10 (4H; s; H8). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** Temperatura de decomposição: 160°C.

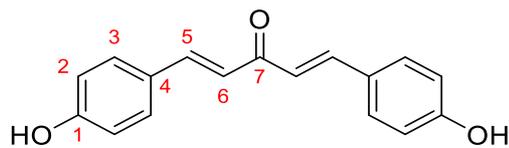
**3,5-bis-((Z)-2-metoxibenzilideno)-tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (51)****Fórmula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>S**Massa molar:** 352,45 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 65 %

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1660 (C=O); 1600 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,91 (2H; s; H8); 7,33 (2H; t; J= 8,5 Hz; H4); 7,24 (2H; d; J= 7,5 Hz; H6); 6,97 (2H; t; J= 7,5 Hz; H5); 6,92 (2H; d; J= 8,3 Hz; H3); 3,85 (6H; s; H1); 3,81 (4H; s; H11). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 189,39 (C10); 158,33 (C2); 134,49 (C9); 133,03 (C8); 130,53 (C6); 130,49 (C4); 124,51 (C7); 120,28 (C5); 111,00 (C3); 55,61 (C1); 30,36 (C11). **Faixa de fusão:** 124-125°C.

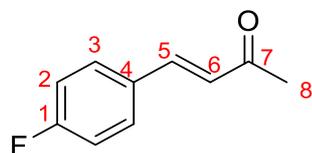
**(1E,4E)-1,5-bis-(2-nitrofenil)-1,4-pentadien-3-ona (52)****Fórmula molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**Massa molar:** 324,07 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 40%**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3027-2838 (C-H<sub>SP2</sub>); 1736 (C=O); 1508 (ν<sub>assim.</sub> NO<sub>2</sub>); 1338 (ν<sub>sim.</sub> NO<sub>2</sub>).**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 8,16 (2H; d; J=15,9 Hz; H7); 8,08 (2H; d; J=8,1 Hz; H2); 7,71 (4H; m; H4 e H5); 7,58 (2H; t; J=8,1 Hz; H3); 6,97 (2H; d; J=15,9 Hz; H8)**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 188,43 (C9); 148,71 (C1); 139,52 (C7); 133,78 (C4); 131,11 (C3); 130,67 (C6); 129,41 (C5); 129,35 (C2); 125,21(C8). **Temperatura de decomposição:** 155,8 °C.**(1E,4E)-1,5-bis-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona (53)****Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>**Massa molar:** 326,12 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido alaranjada**Rendimento:** 68%**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3386 (O-H); 2962-2935 (C-H<sub>SP3</sub>); 1590 (C=O); 1518 (C=C).**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 9,69 (2H; s; H11); 7,68 (2H; d; J=15,8 Hz; H7); 7,40 (2H; s; H1); 7,23 (2H; d; J=8,2 Hz; H5); 7,19 (2H; d; J=15,9 Hz; H8); 6,87 (2H; d; J=8,1 Hz; H4); 3,89 (6H; s; H10). **RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 188,02(C9); 149,42(C3); 147,98(C2); 142,76(C7); 126,36(C6); 123,35(C5); 123,02(C8); 115,68(C4); 111,45(C1); 55,74(C10). **Faixa de fusão:** 133-135,2 °C.**2,6-bis-((E)-4-hidroxi-3-metoxibenzilidina)-cicloexan-1-ona (54)****Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>**Massa molar:** 366,15 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido verde**Rendimento:** 78%**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3372 (O-H); 1642 (C=O); 1574 (C=C).**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 9,4984 (2H; s; H1); 7,56 (2H; s; H9); 7,11 (2H; s; H5); 7,02 (2H; m; H7); 6,85 (2H; m; H8); 3,81 (6H; s; H2); 2,89 (4H; s; H12); 1,72 (2H; s; H13). **Faixa de fusão:** 173-174 °C.

**2,5-bis-((E)-4-hidroxi-3-metoxibenzilidina)-ciclopentan-1-ona (55)****Fórmula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>**Massa molar:** 352,39 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 75%

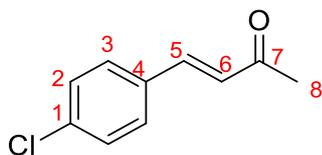
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3358 (O-H); 1674 (C=O); 1618 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 9,67 (2H; s; H1); 7,36 (2H; s; H9); 7,24 (2H; d; *J*=1,6 Hz; H5); 7,15 (2H; dd; *J*=1,5 Hz; *J*=8,35 Hz; H7); 6,88 (2H; d; *J*=8,3 Hz; H8); 3,84 (6H; s; H2); 3,06 (4H; s; H12). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 194,76 (C11); 148,50 (C4); 147,69 (C3); 134,72 (C10); 132,78 (C9); 127,14 (C6); 124,74 (C7); 115,88 (C5); 114,54 (C8); 56,04 (C2); 25,88 (C12). **Faixa de fusão:** 205-207°C.

**(1E,4E)-1,5-bis-(4-hidroxifenil)-1,4-pentadien-3-ona (56)****Fórmula molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O**Massa molar:** 266,30 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 65%

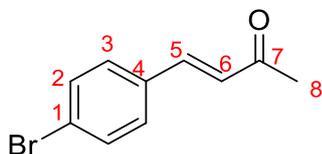
**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3098 (O-H); 1646 (C=O); 1583 (C=C). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400MHz) δ (ppm):** 7,65 (2H; d; *J*=15,9 Hz; H5); 7,61 (4H; dt; *J*=8,7 Hz; *J*=2,7 Hz; H3); 7,08 (2H; d; *J*=15,9 Hz; H6); 6,82 (4H; dt; *J*= 8,5 Hz; *J*=2,6 Hz; H2). **Faixa de fusão:** 226,4-226,5 °C.

**(E)-4-(fluorofenil)but-3-em-2-ona (57)****Fórmula molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O**Massa molar:** 164,06 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** líquido amarelo**Rendimento:** 79%

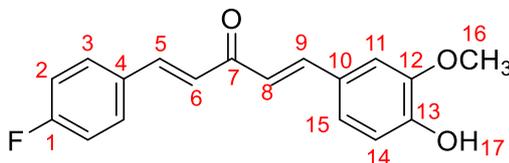
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,53 (2H; m; H3); 7,47 (1H; d; *J*= 16,3 Hz; H5); 7,08 (2H; dt; *J*= 1,75 Hz; *J*=8,55 Hz; H2); 6,63 (1H; d; *J*= 16,25 Hz; H6); 2,36 (3H; s; H8).

**(E)-4-(clorofenil)but-3-em-2-ona (58)****Fórmula molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O**Massa molar:** 180,03 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** líquido amarelo**Rendimento:** 84%

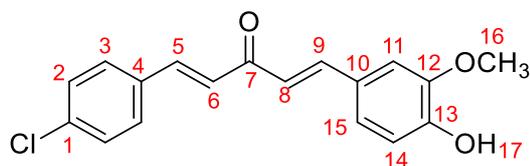
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,44 (5H; m; H2, H3 e H5); 6,67 (1H; d; J= 16,25 Hz; H6); 2,37 (3H; s; H8) **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 198,01 (C7); 141,88 (C5); 136,53 (C4); 133,11 (C1); 129,49 (C2); 129,36 (C6); 127,63 (C3); 27,74 (C8)

**(E)-4-(bromofenil)but-3-em-2-ona (59)****Fórmula molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O**Massa molar:** 223,96 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 87%

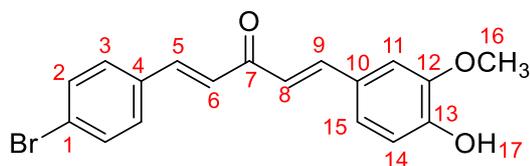
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,52 (2H; d; J= 8,4 Hz; H3); 7,43 (1H; d; J= 16,3 Hz; H5); 7,39 (2H; d; J= 8,4 Hz; H2); 6,68 (2H; d; J= 16,2 Hz; H6); 2,37 (3H; s; H8). **Faixa de fusão:** 78-81 °C

**(1E,4E)-1-(4-fluorofenil)-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (60)****Fórmula molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub>**Massa molar:** 298,10 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido marrom**Rendimento:** 35%

**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3093 (O-H); 1657 (C=O); 1612 (C=C); 843 (C-F). **RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 7,85 (2H; d; J= 10,6 Hz; J= 8,55 Hz; H2); 7,73 (1H; d; J= 15,9; H5); 7,71 (1H; d; J= 15,9; H9); 7,37 (1H; d; J= 1,6; H11); 7,32 (1H; d; J= 15,7; H6); 7,28 (1H; d; J= 8,8; H3); 7,22 (1H; d; J= 1,7 Hz; J= 8,2 Hz; H15); 7,13 (1H; d; J= 15,9; H8); 6,84 (1H; d; J= 8,2; H14); 3,85 (3h; s; H16). **RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 188,22 (C7); 163,00 (C1; J= 247 Hz); 149,65 (C13); 148,02 (C12); 143,76 (C9); 140,69 (C5); 131,55 (C10); 130,75 (C3; J= 9 Hz); 126,24 (C4); 125,58 (C6); 123,52 (C15); 123,01 (C8); 116,09 (C14); 115,80 (C2; J= 23 Hz); 111,53 (C11); 55,74 (C16). **Faixa de fusão:** 88°C.

**(1E,4E)-1-(4-clorofenil)-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (61)****Fórmula molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>**Massa molar:** 314,77 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 20%**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 1670 (C=O); 1651 (C=C); 820 (C-Cl). **RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; 500MHz)**

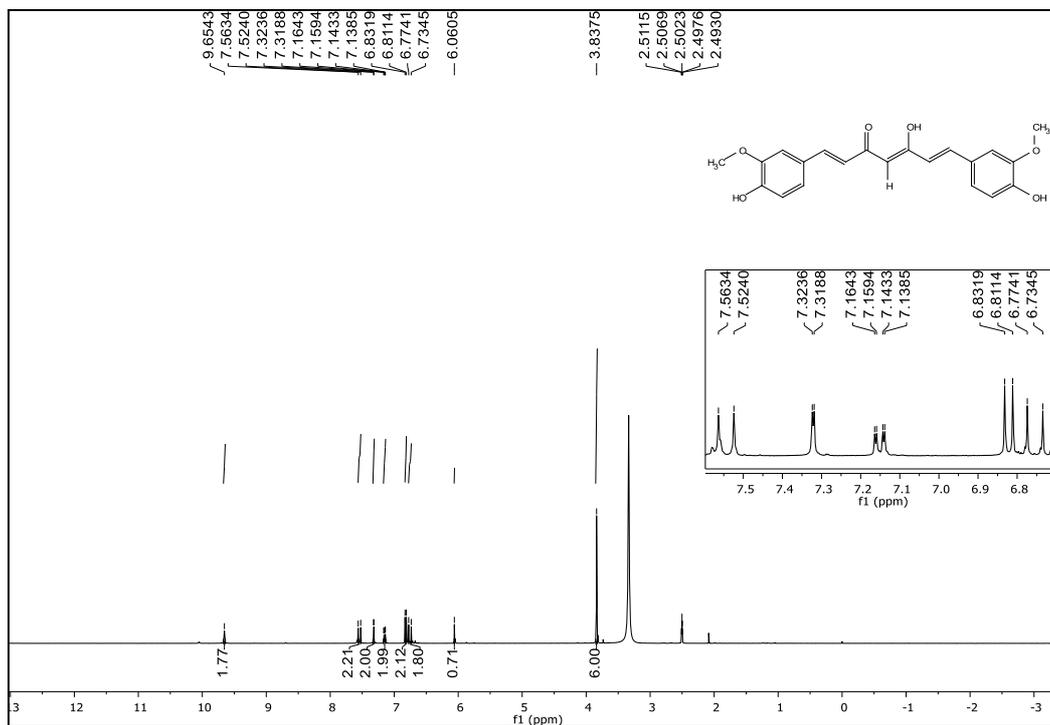
**δ (ppm):** 9,72 (1H; s; H17); 7,82 (2H; d; *J* = 8,5 Hz; H3); 7,73 (1H; d; *J* = 16,0 Hz; H9); 7,68 (1H; d; *J* = 15,9 Hz; H5); 7,51 (2H; d; *J* = 8,4 Hz; H2); 7,38 (1H; d; *J* = 15,9 Hz; H6); 7,37 (1H; d; *J* = 1,5 Hz; H11); 7,22 (1H; dd; *J* = 1,6 Hz; *J* = 8,2 Hz; H15); 7,12 (1H; d; *J* = 16,1 Hz; H8); 6,85 (1H; d; *J* = 8,2 Hz; H14). **RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 188,18(C7); 149,69 (C13); 148,01 (C12); 143,94 (C9); 140,42 (C5); 134,80 (C1); 133,85 (C4); 130,14 (C3); 129,02 (C2); 126,30 (C10); 126,22 (C6); 123,56 (C15); 123,01 (C8); 115,73 (C14); 111,53 (C11); 55,73 (C16). **Faixa de fusão:** 170-173°C.

**(1E,4E)-1-(4-bromofenil)-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (62)****Fórmula molecular:** C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub>**Massa molar:** 359,22 g.mol<sup>-1</sup>**Estado físico:** sólido amarelo**Rendimento:** 16%**IV (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3210 (O-H); 1666 (C=O); 1645 (C=C); 676 (C-Br). **RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-**

**d<sub>6</sub>; 500MHz) δ (ppm):** 9,73 (1H; s; H17); 7,76 (2H; d; *J* = 15,9 Hz; H5); 7,75 (1H; d; *J* = 8,5 Hz; H2); 7,68 (1H; d; *J* = 16,1 Hz; H9); 7,66 (2H; d; *J* = 8,4 Hz; H3); 7,41 (1H; d; *J* = 16,0 Hz; H6); 7,37 (1H; d; *J* = 1,8 Hz; H11); 7,22 (1H; dd; *J* = 1,7 Hz; *J* = 8,2 Hz; H15); 7,14 (1H; d; *J* = 16,0 Hz; H8); 6,8 (1H; d; *J* = 8,2 Hz; H14); 3,85 (3H; s; H16). **RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>; 125MHz) δ (ppm):** 188,18 (C7); 149,69 (C13); 148,01 (C12); 143,96 (C5); 140,51 (C9); 134,18 (C4); 131,94 (C2); 130,36 (C3); 126,33 (C6); 126,21 (C10); 123,64 (C1); 123,58 (C15); 123,00 (C8); 115,73 (C14); 111,52 (C11); 55,73 (C16). **Faixa de fusão:** 134-135°C.

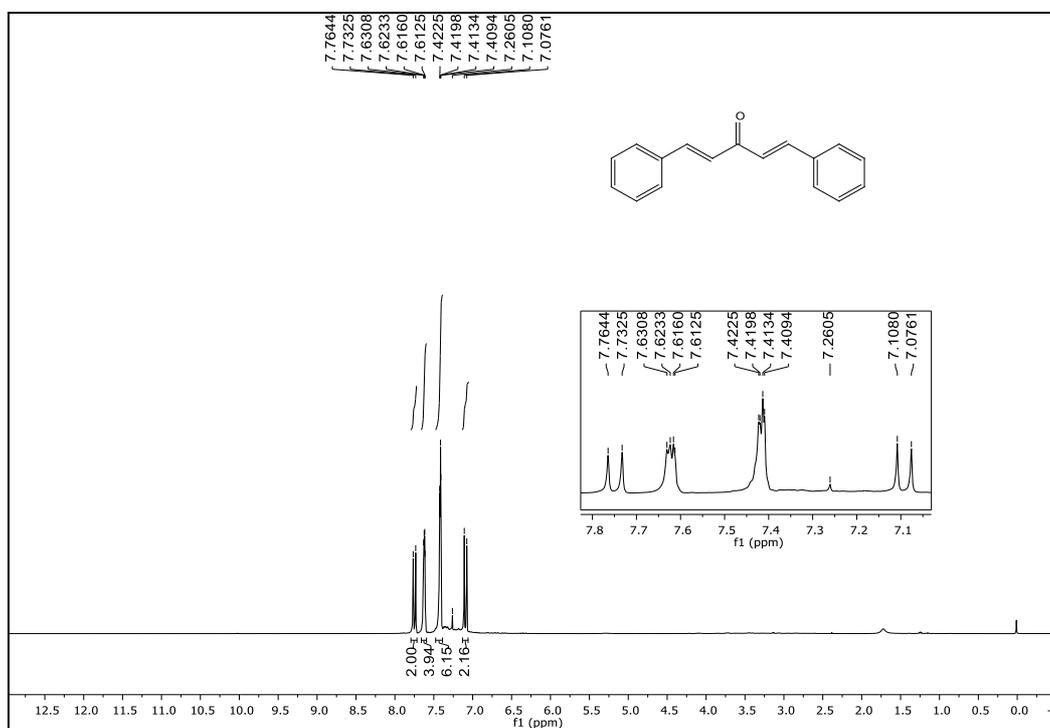
## APENDICE B - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

### Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz) da Curcumina

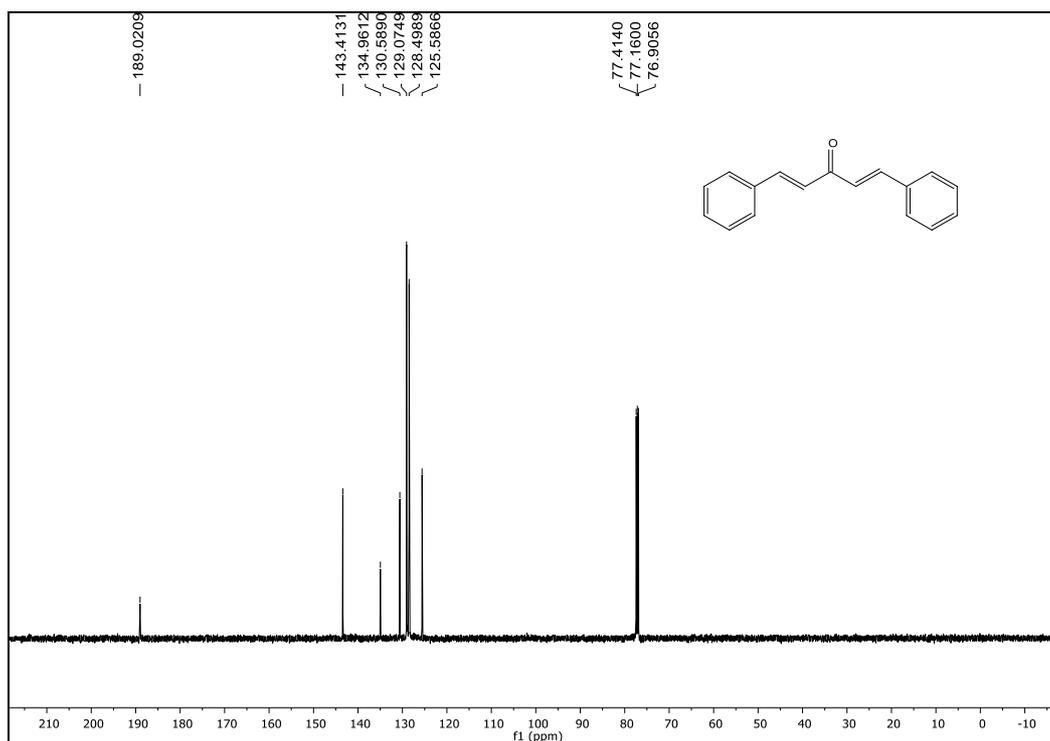


Fonte: Elaborado pela própria autora.

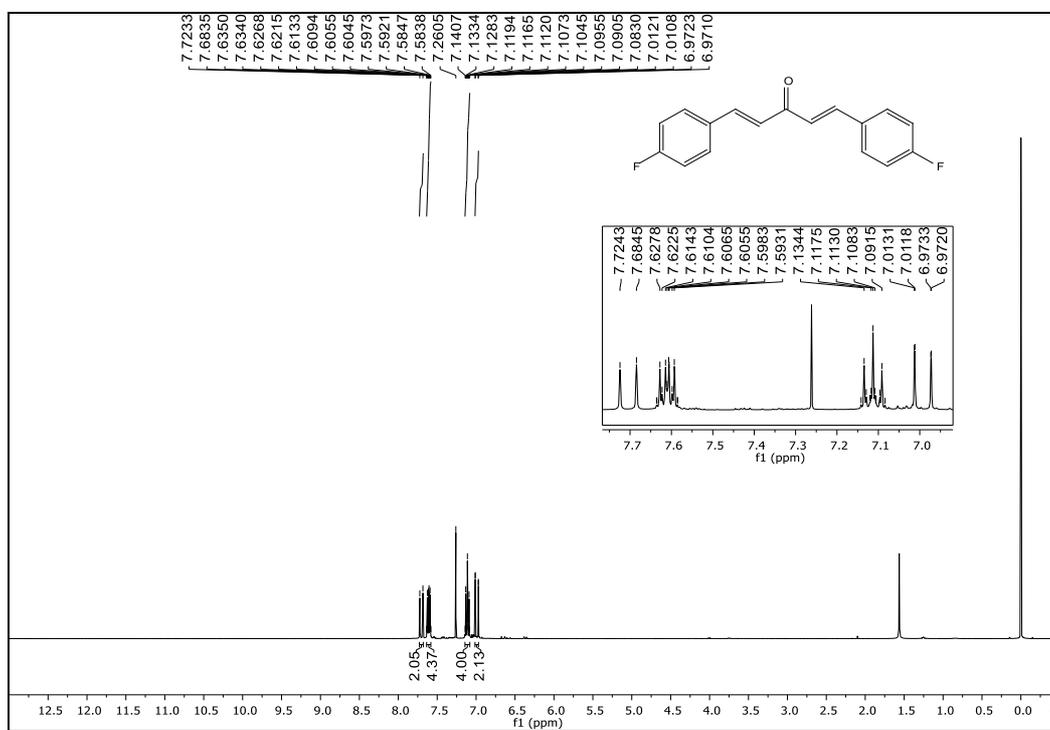
### Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (16)



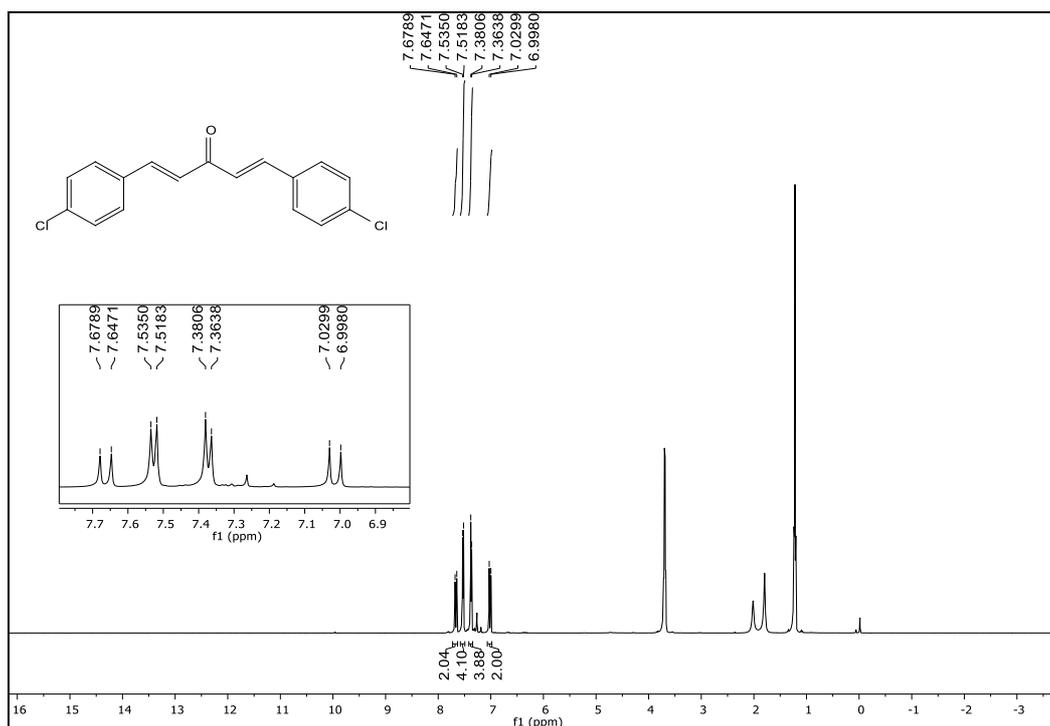
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (16)

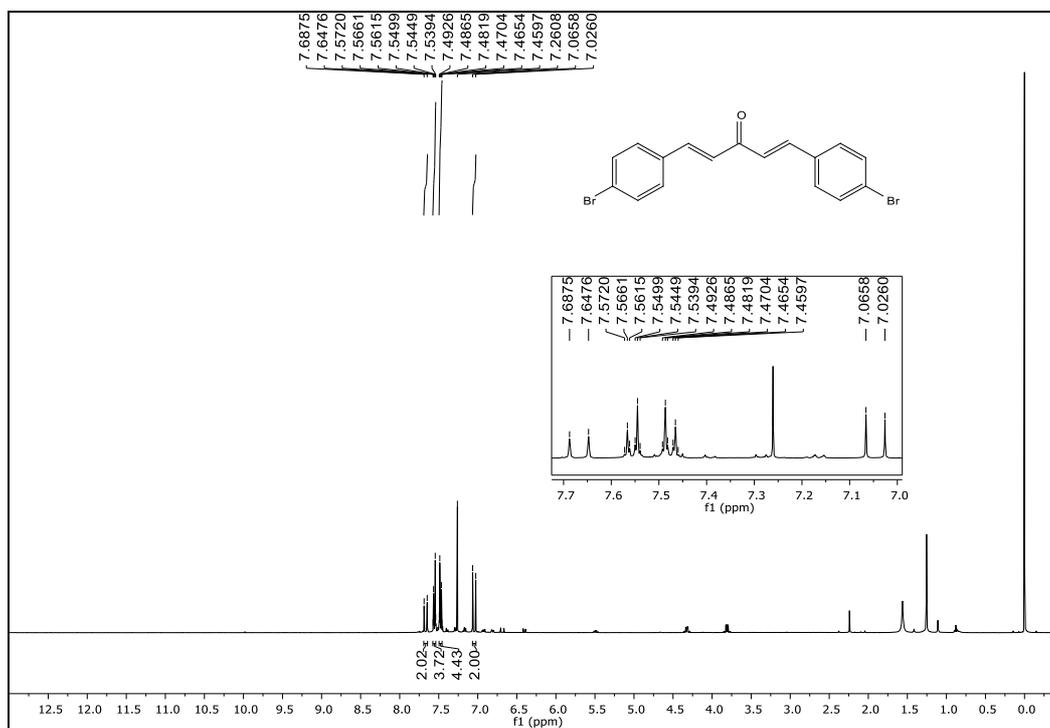
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do composto (17)

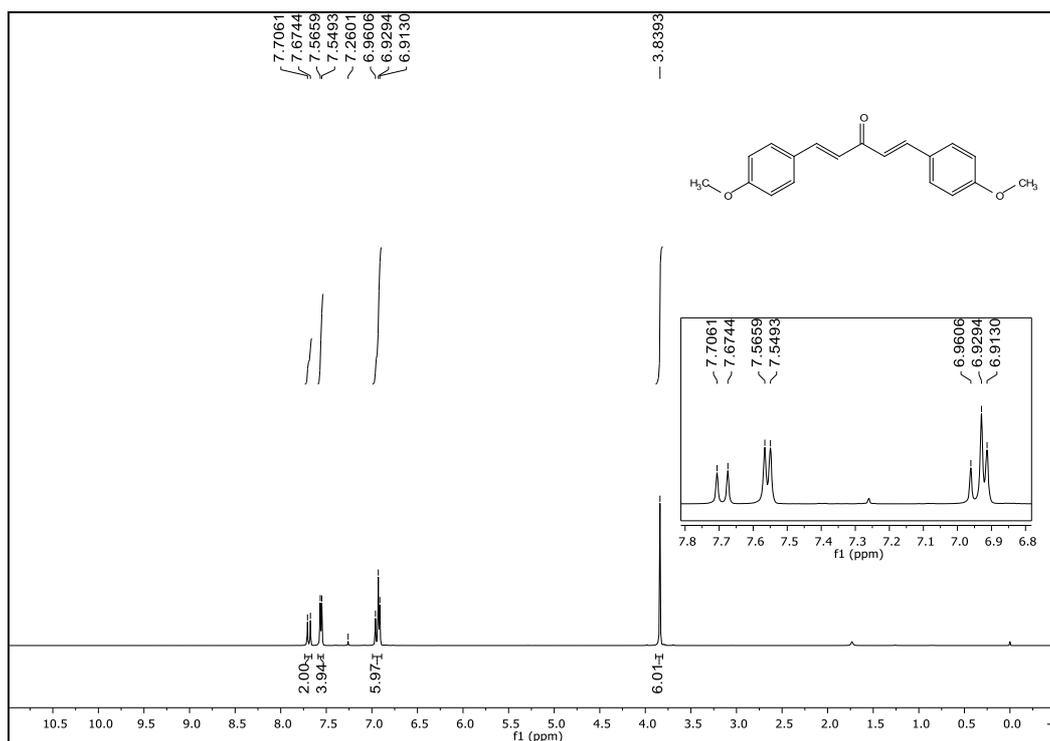
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (18)

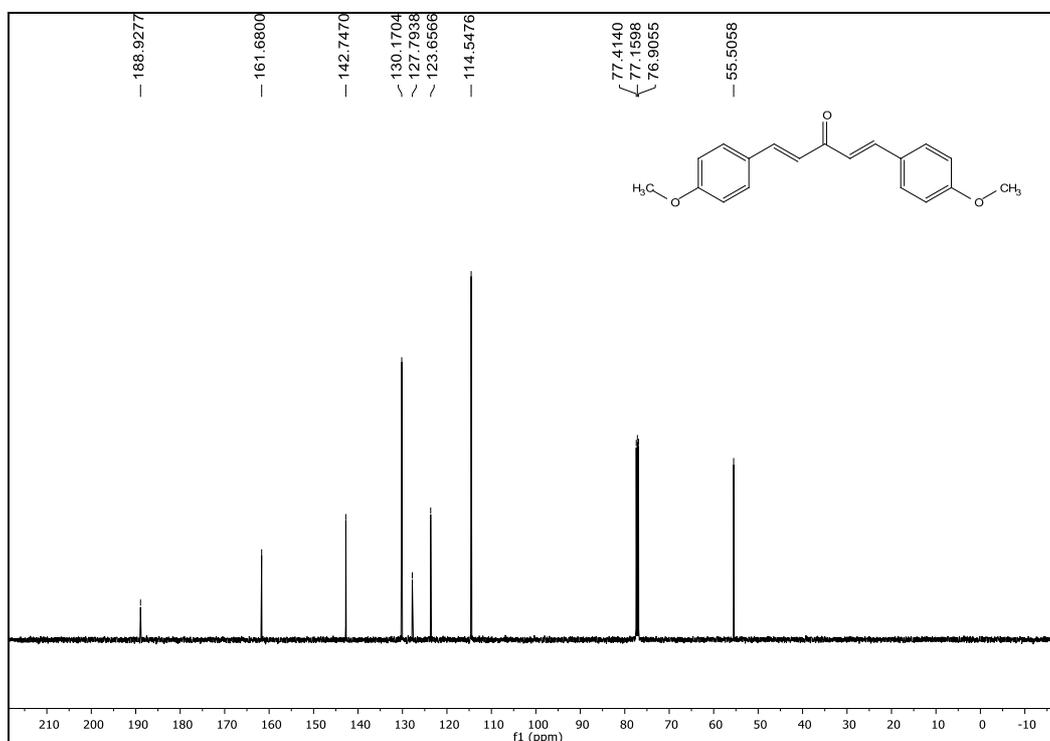
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do composto (19)

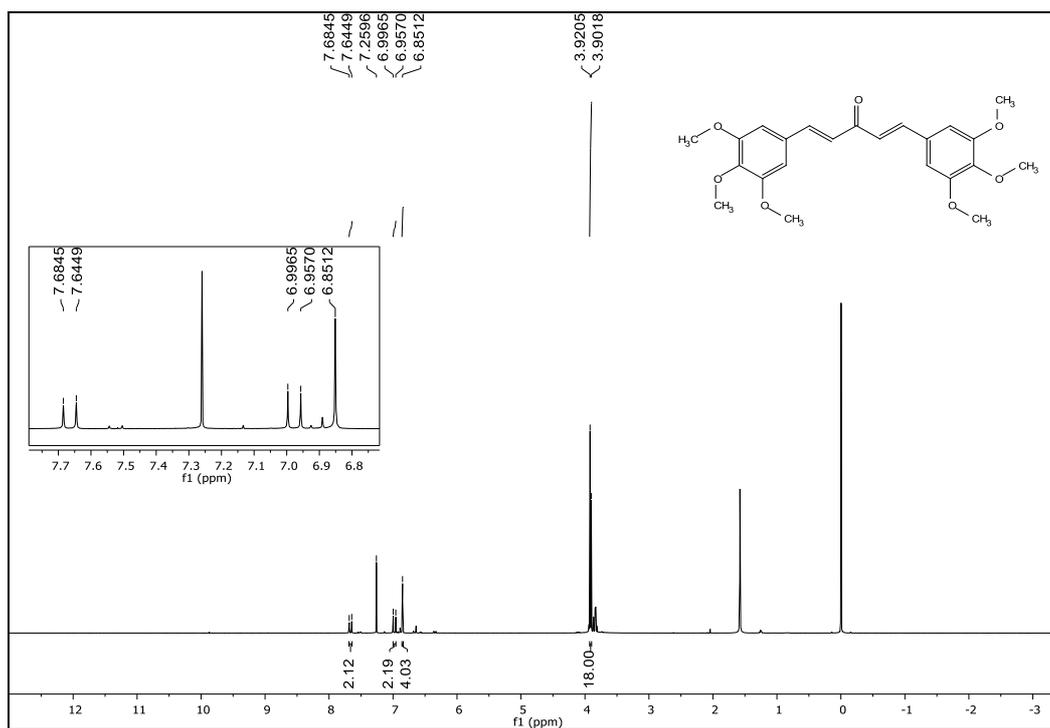
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**20**)

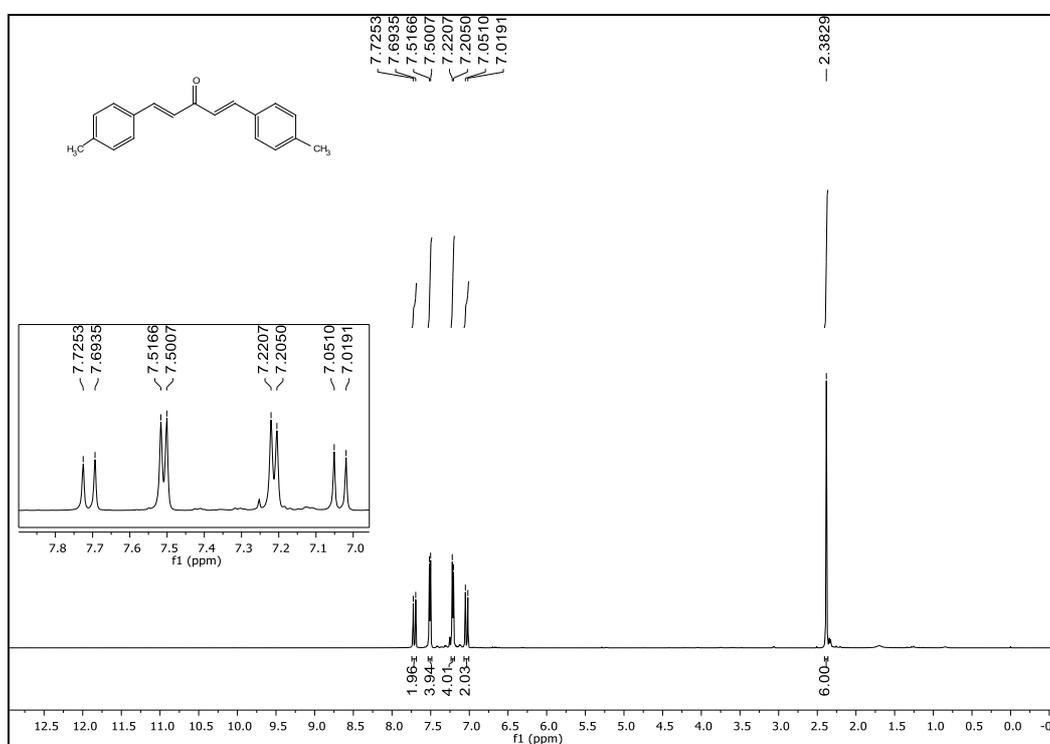
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**20**)

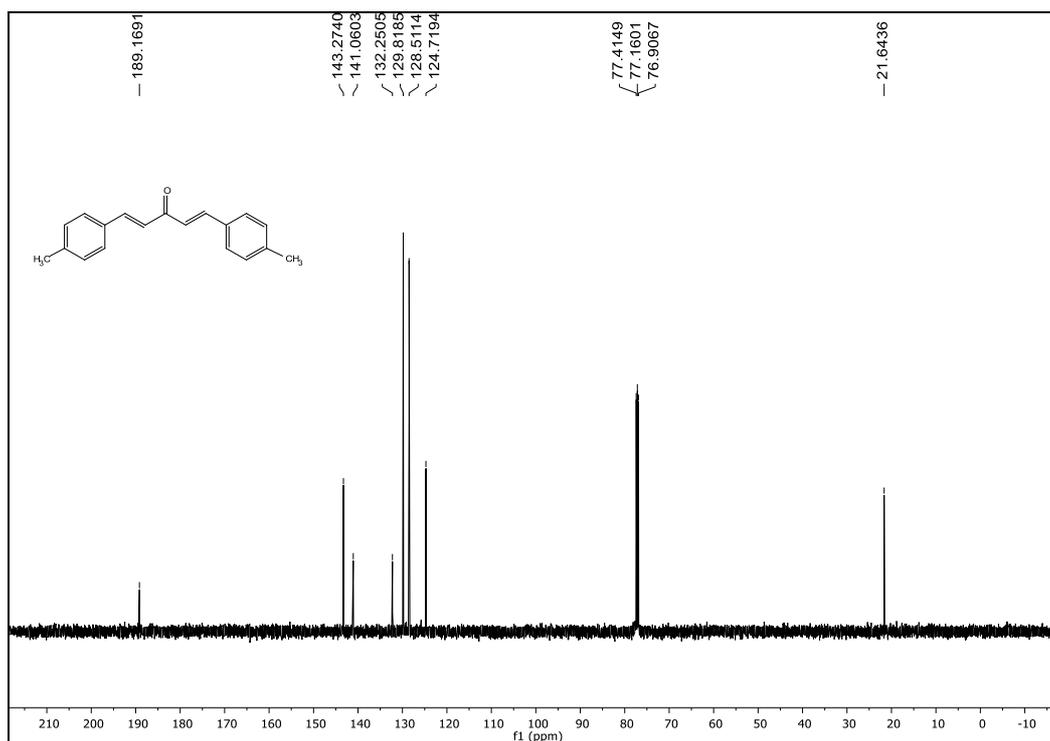
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do composto (21)

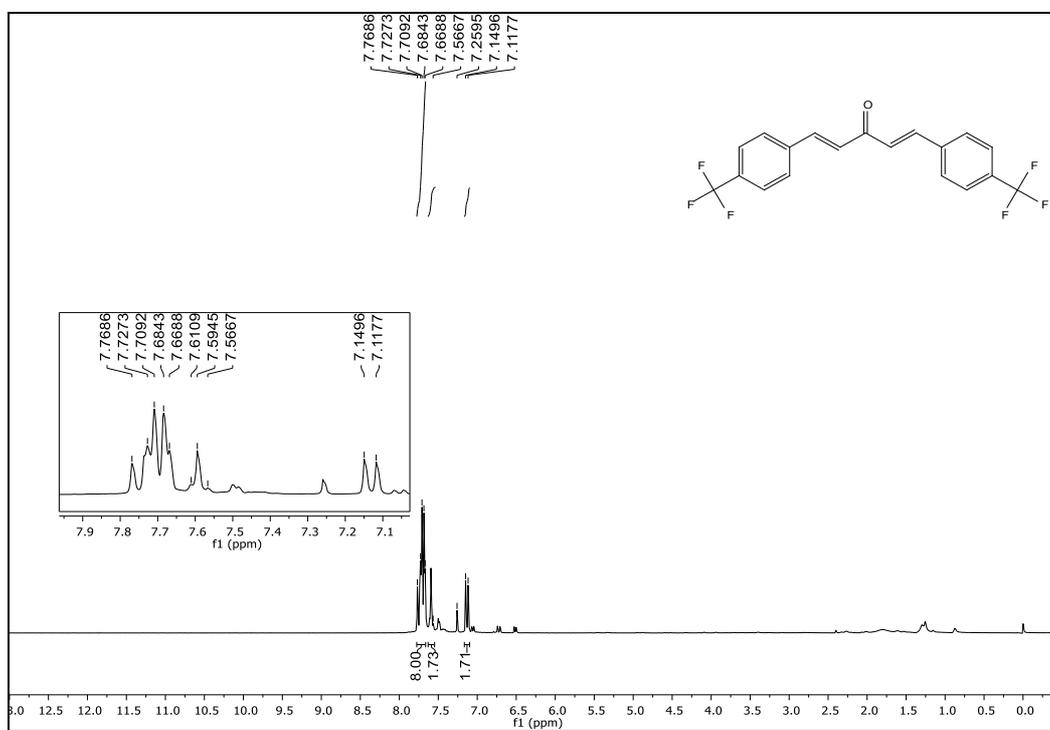
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (22)

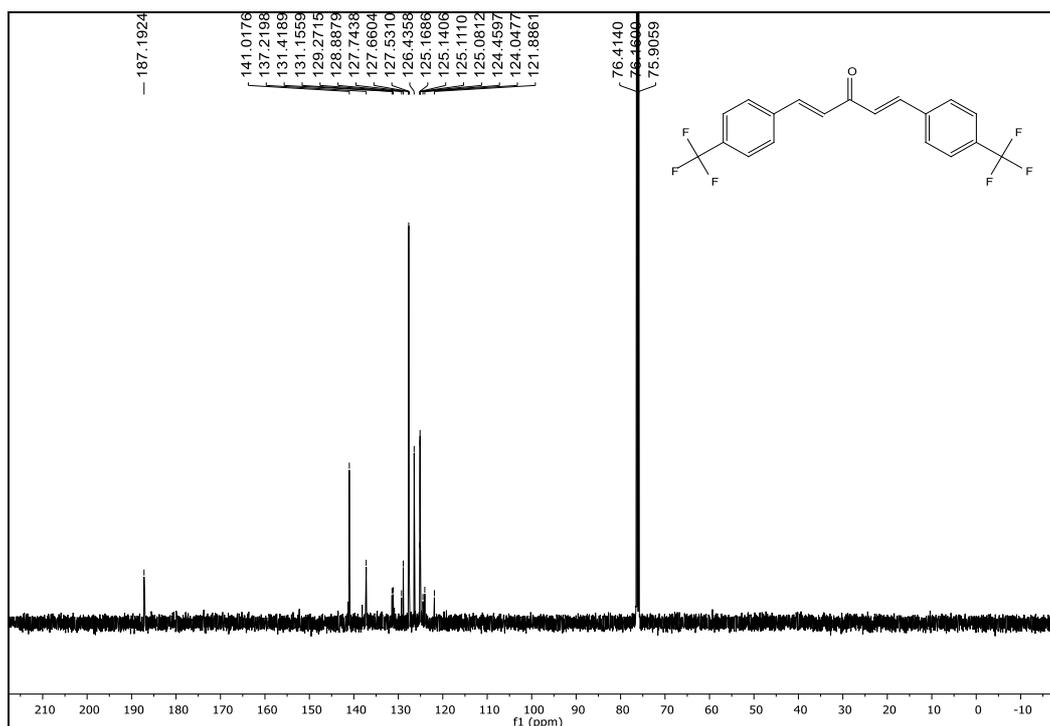
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**22**)

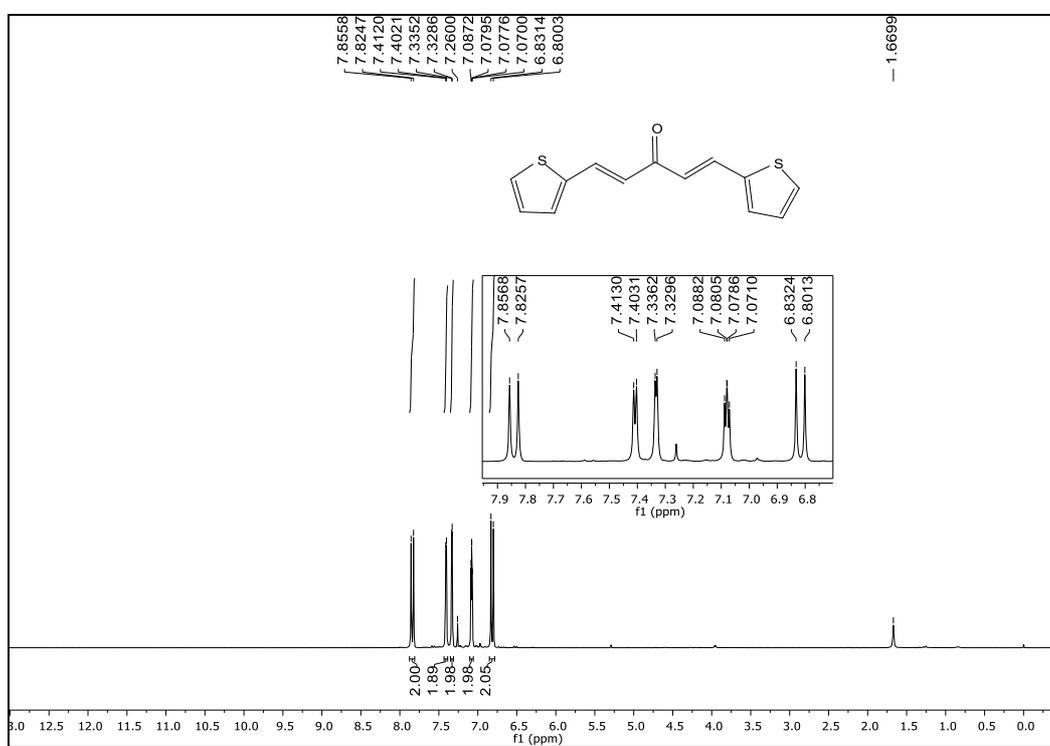
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**23**)

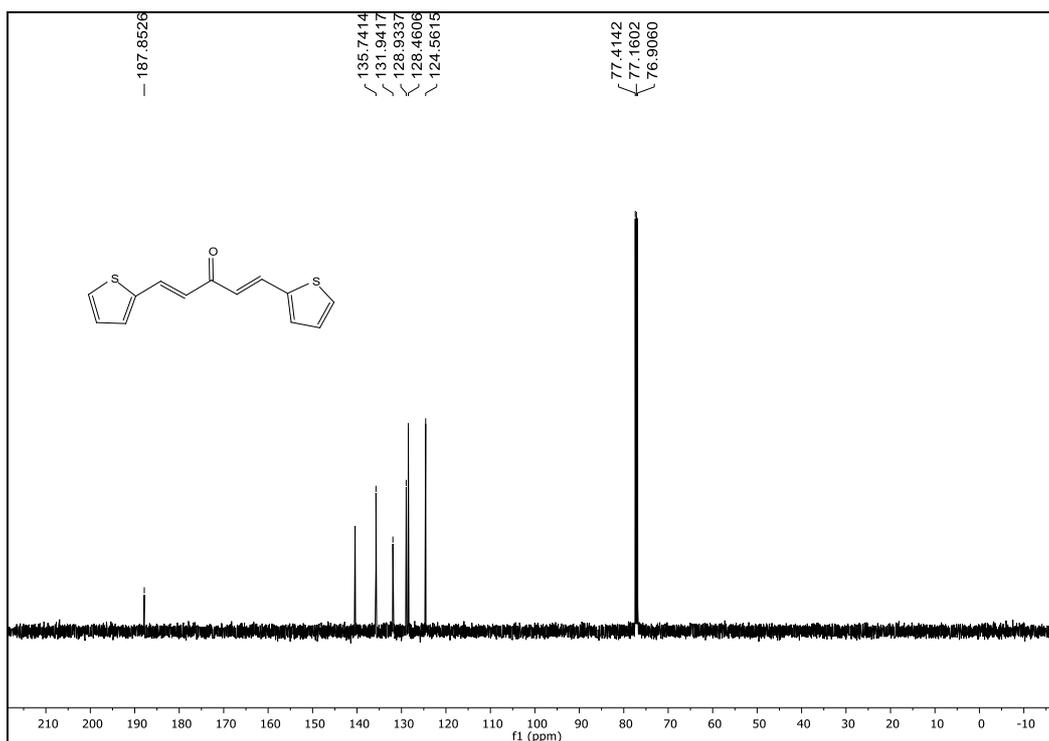
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**23**)

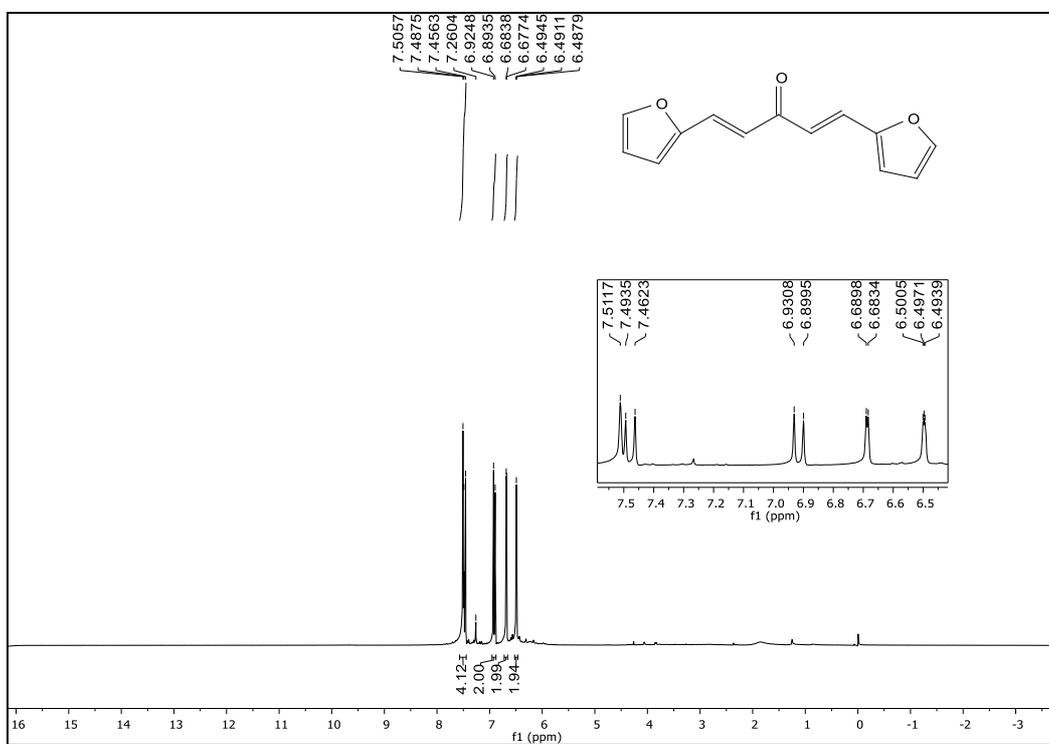
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**24**)

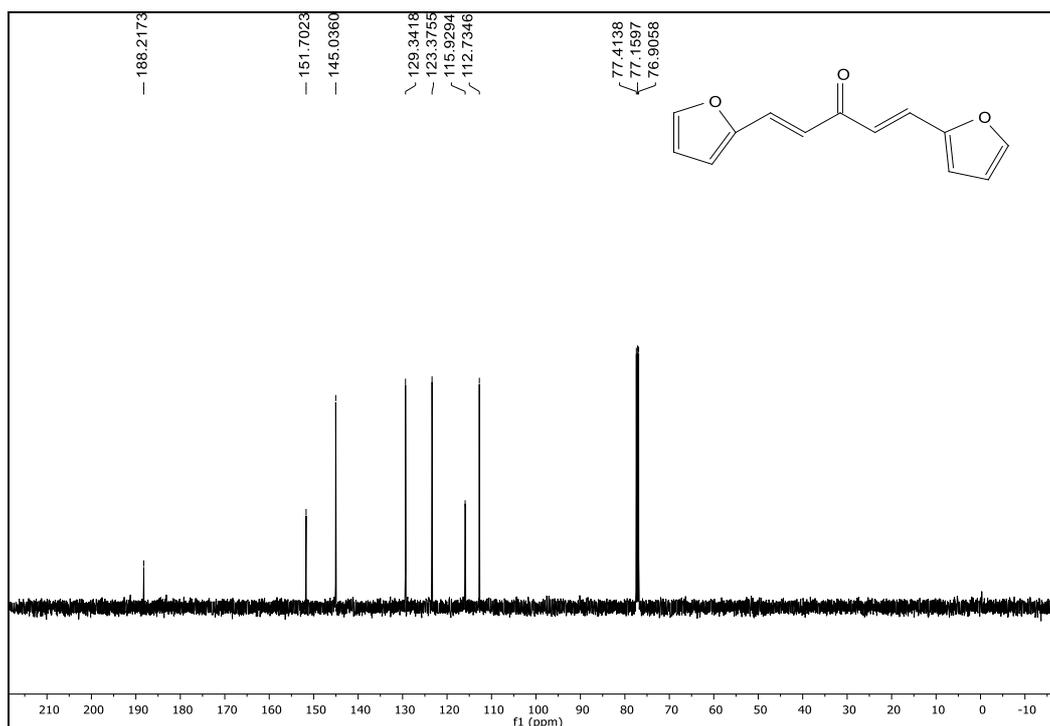
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**24**)

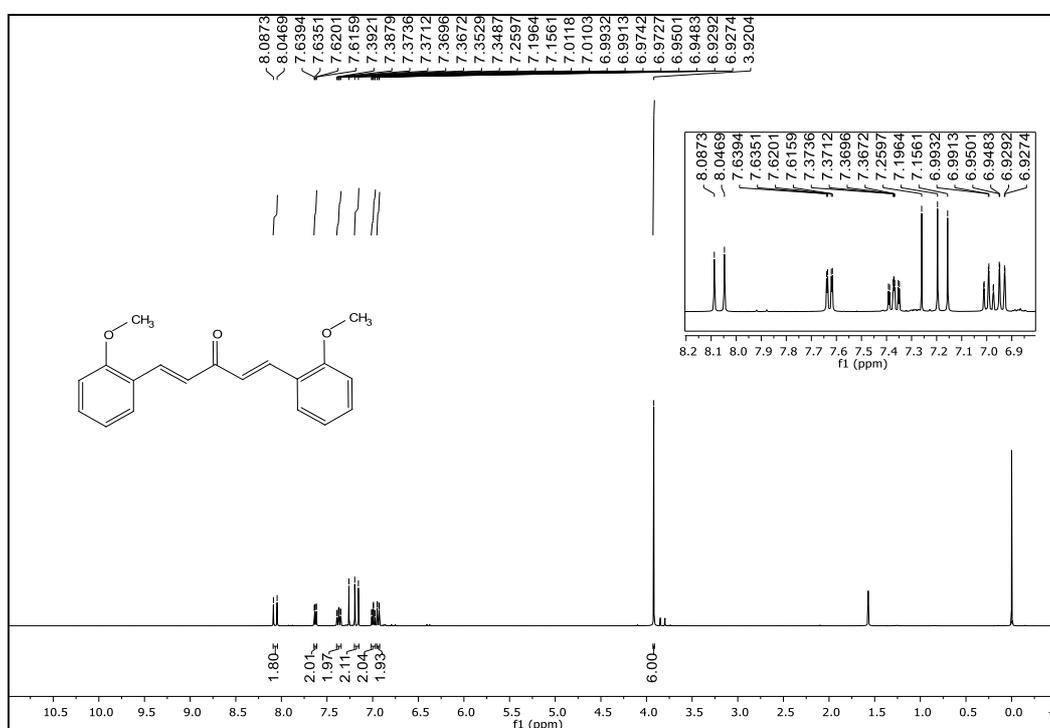
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**25**)

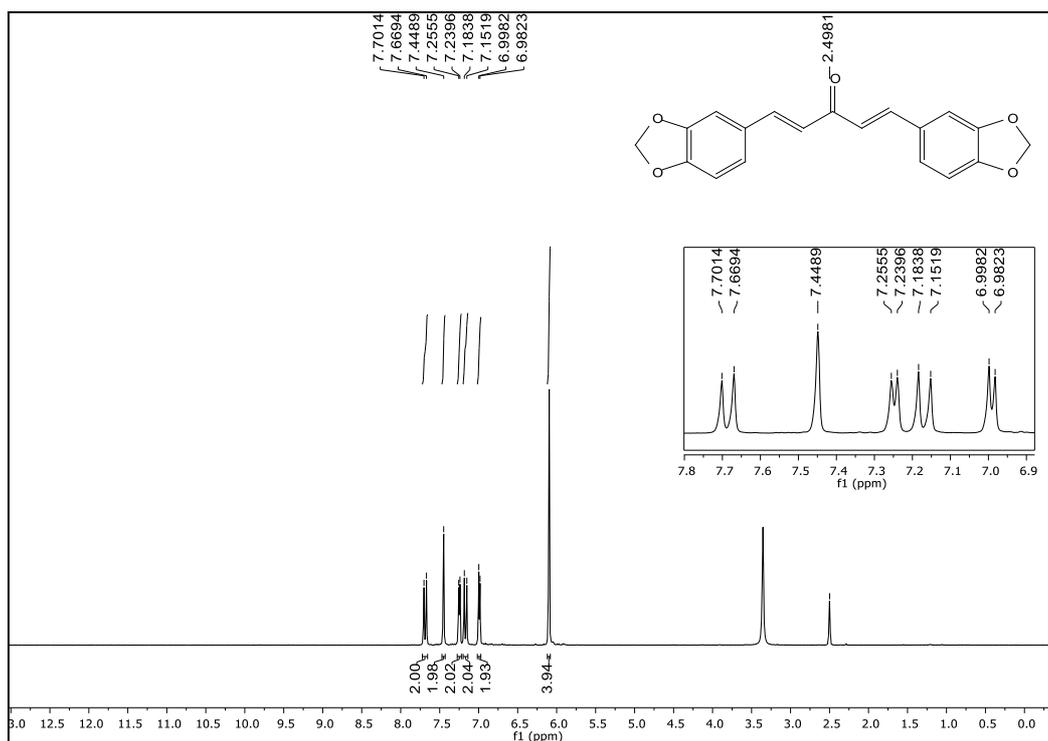
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (25)

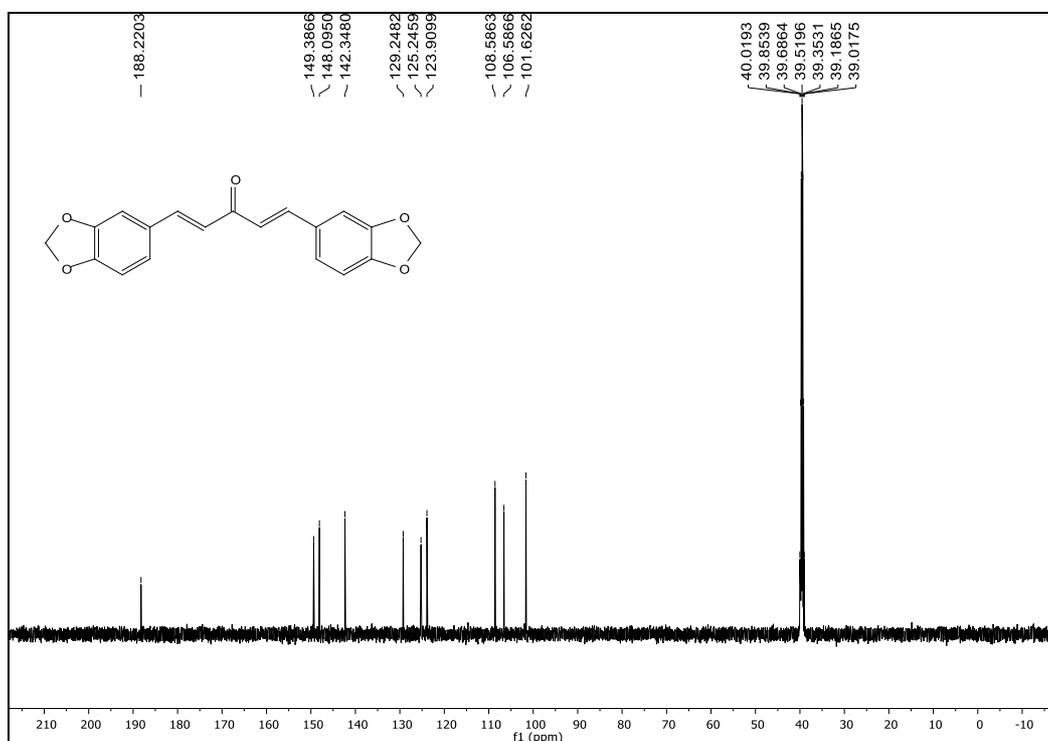
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz) do composto (26)

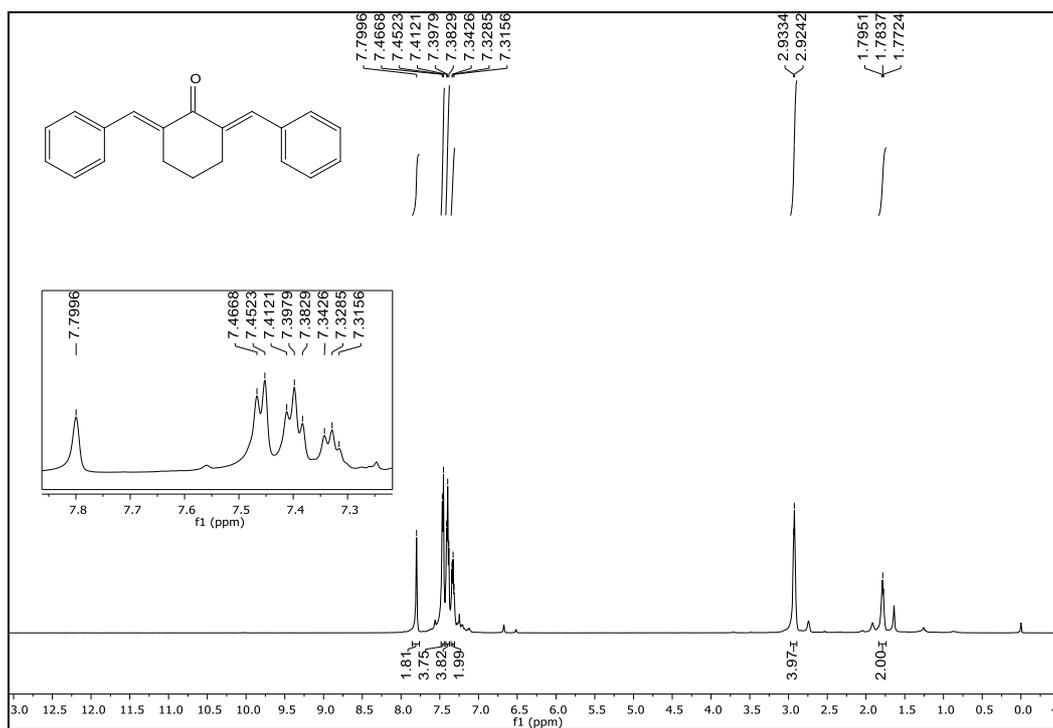
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 MHz) do composto (27)

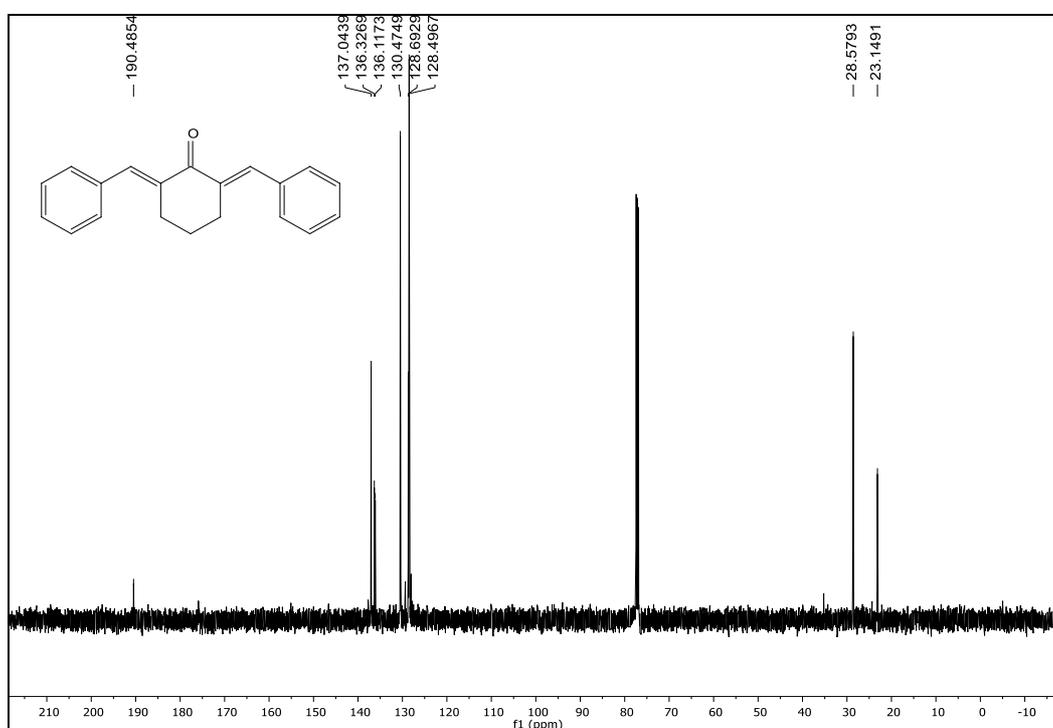
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 125 MHz) do composto (27)

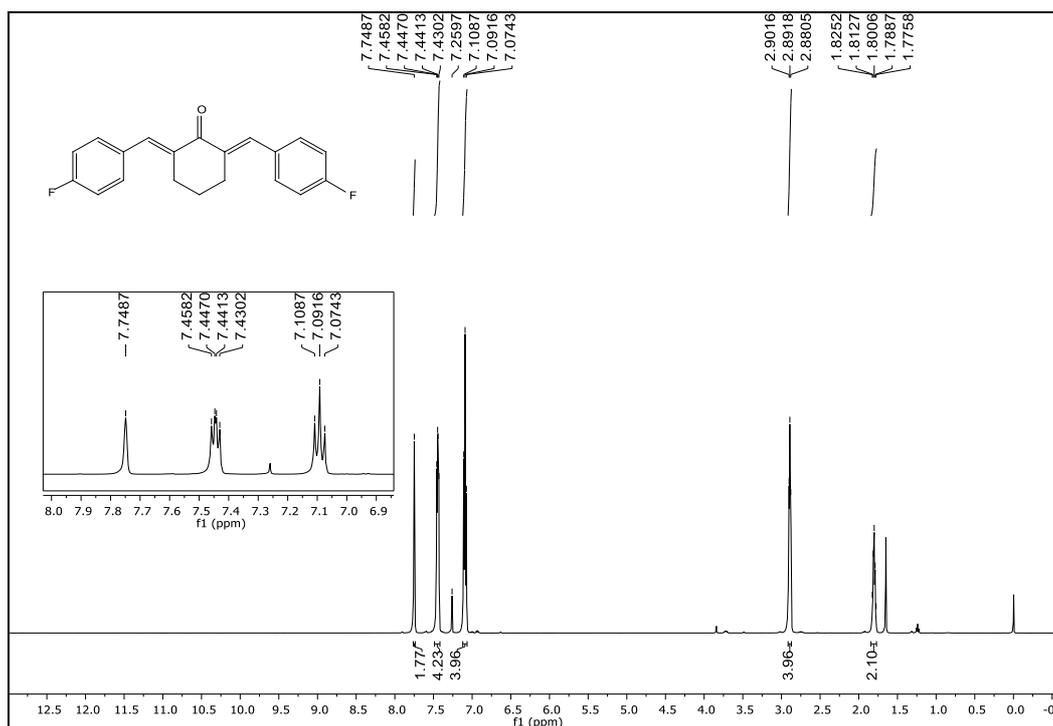
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**28**)

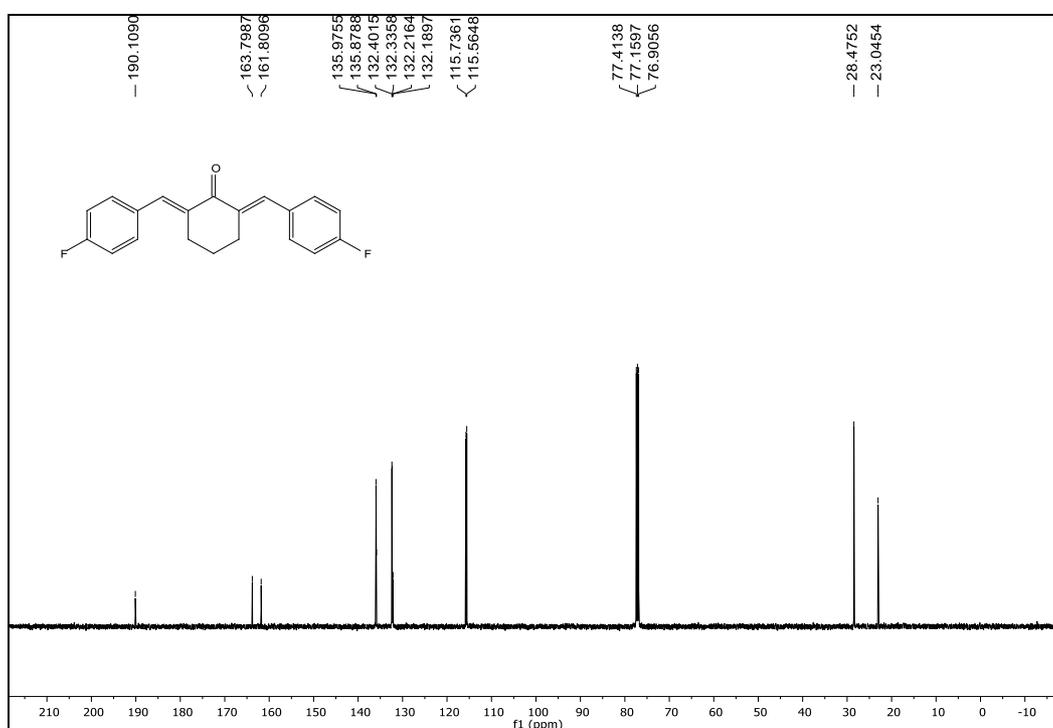
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**28**)

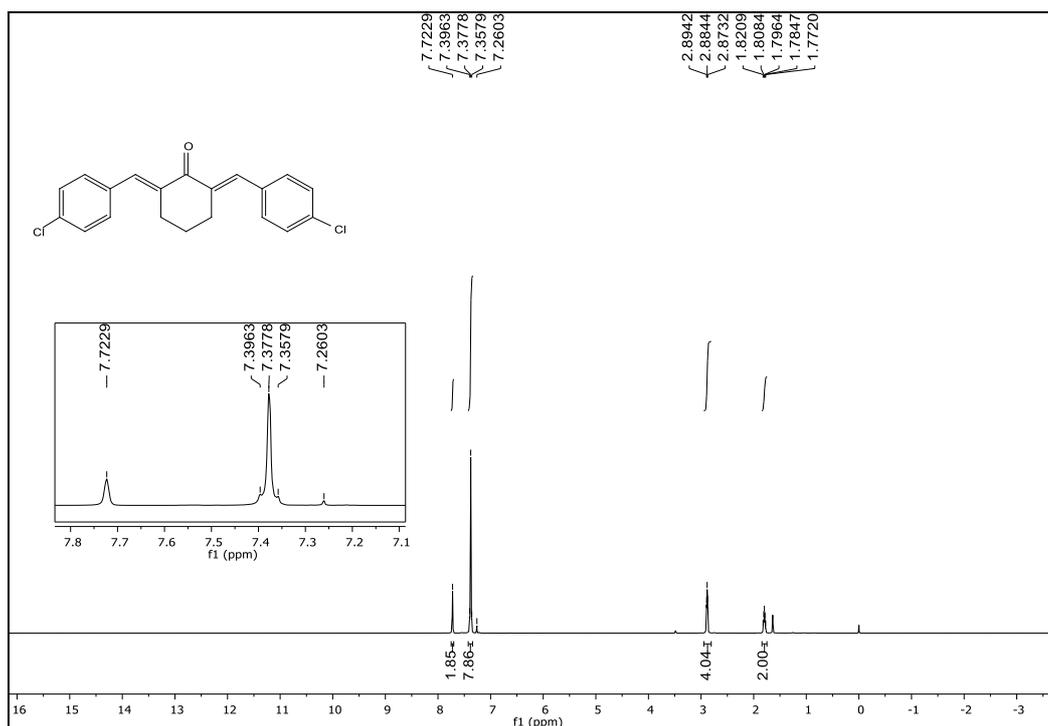
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (29)

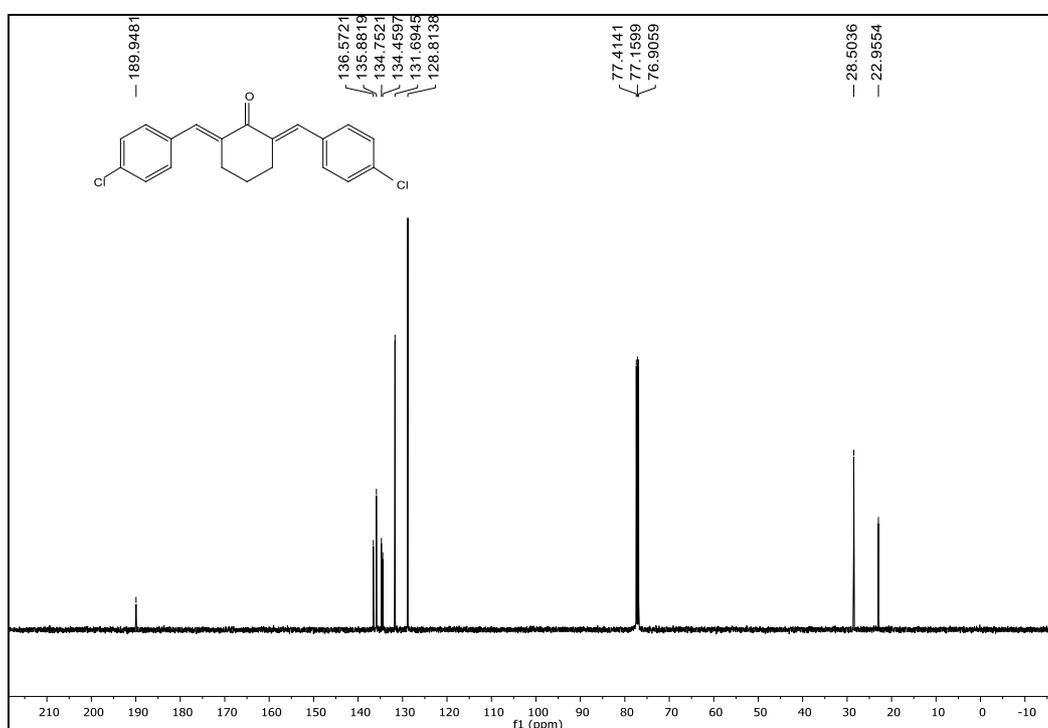
Fonte: Elaborado pela própria autora

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (29)

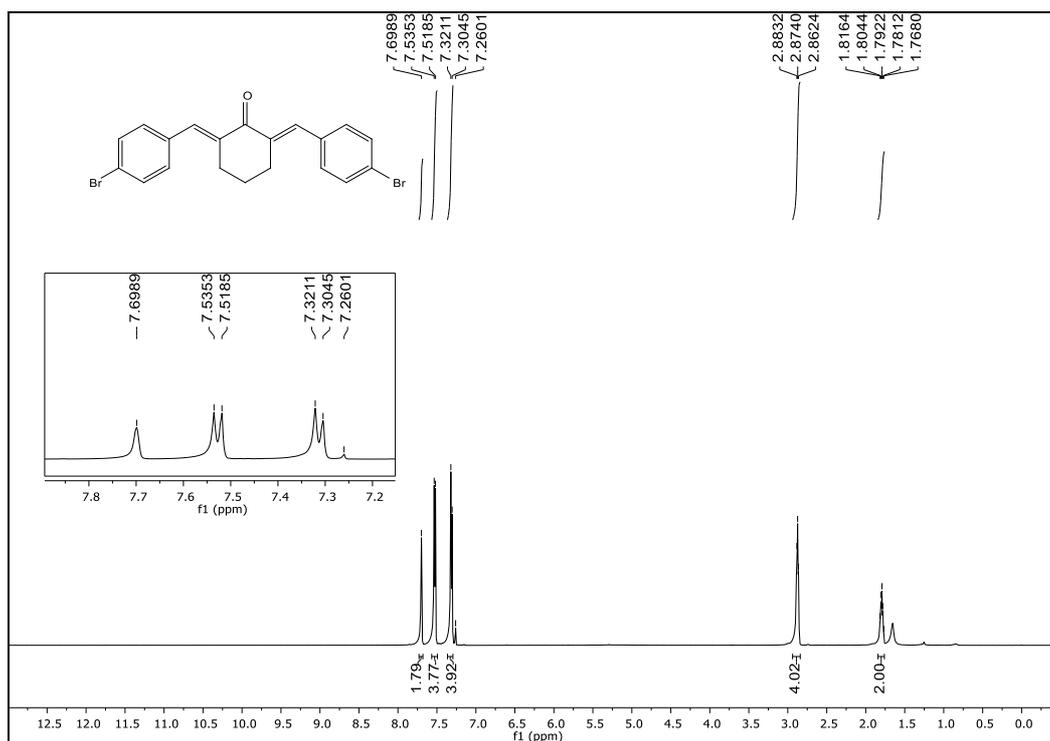
Fonte: Elaborado pela própria autora

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (30)

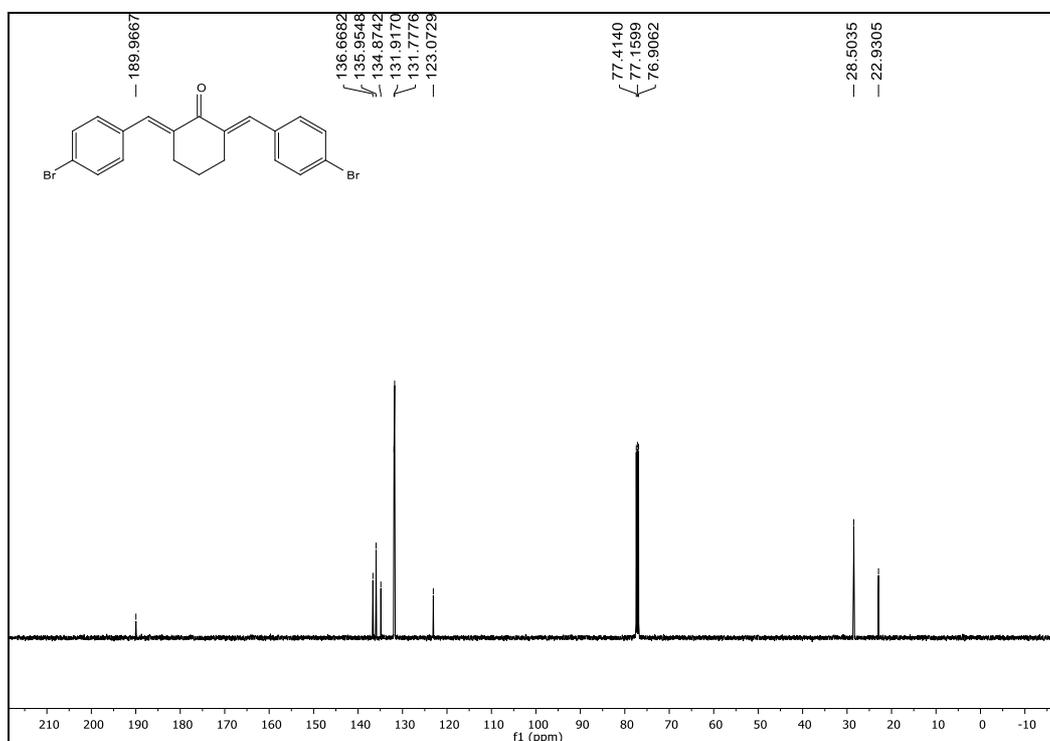
Fonte: Elaborado pela própria autora

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (30)

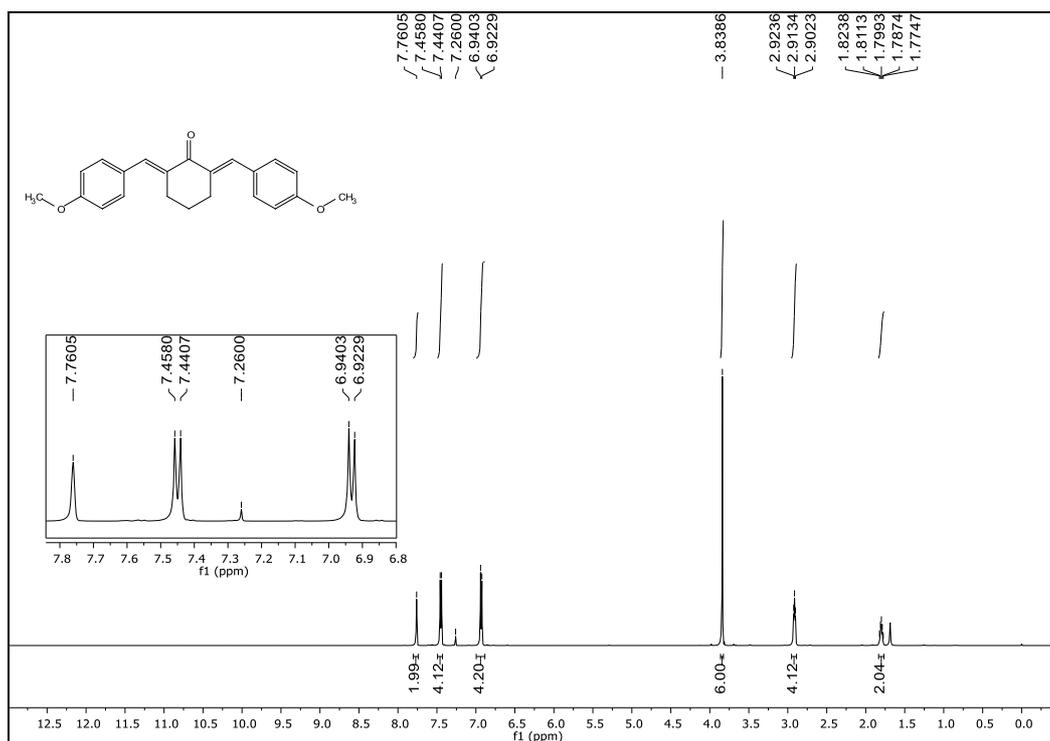
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (31)

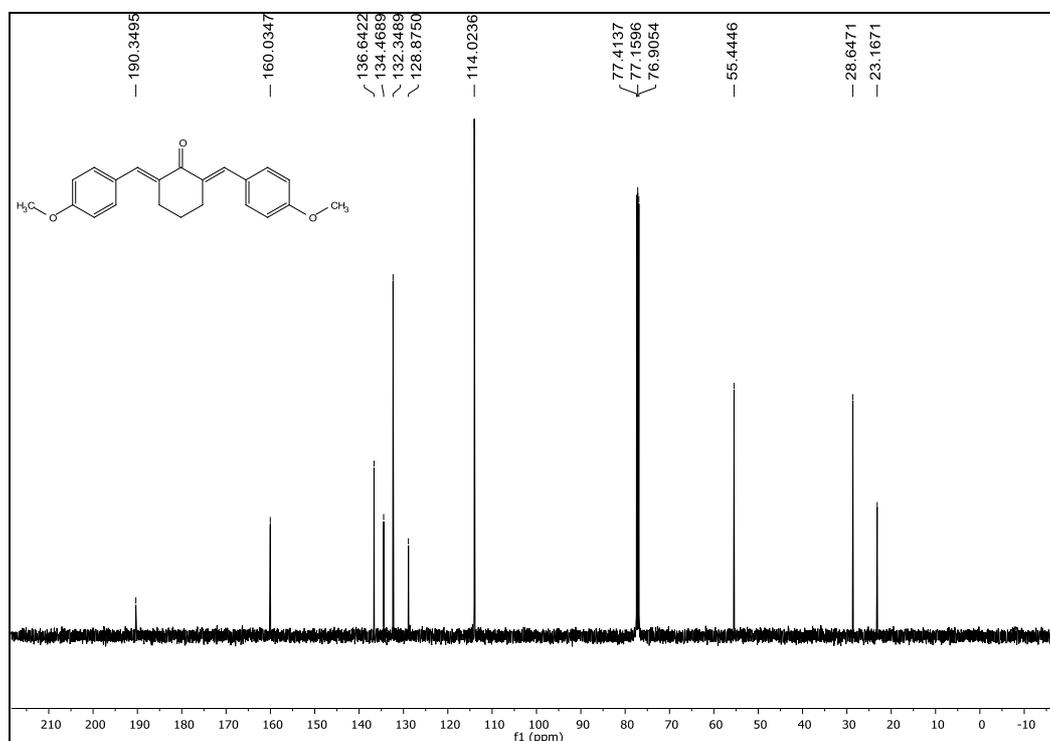
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (31)

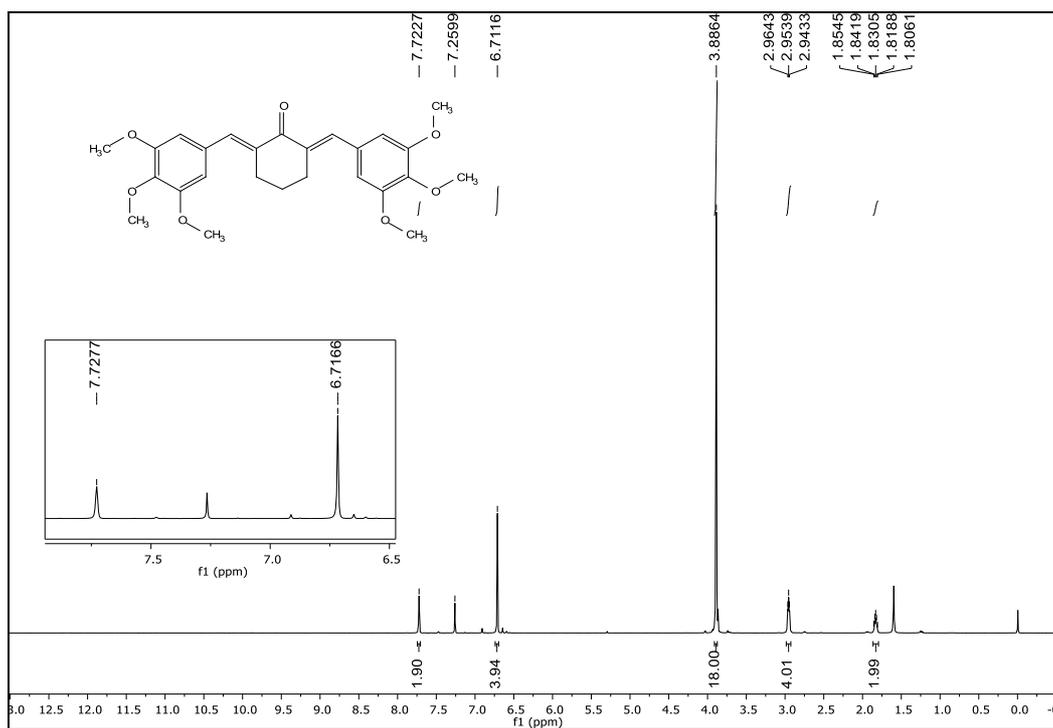
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (32)

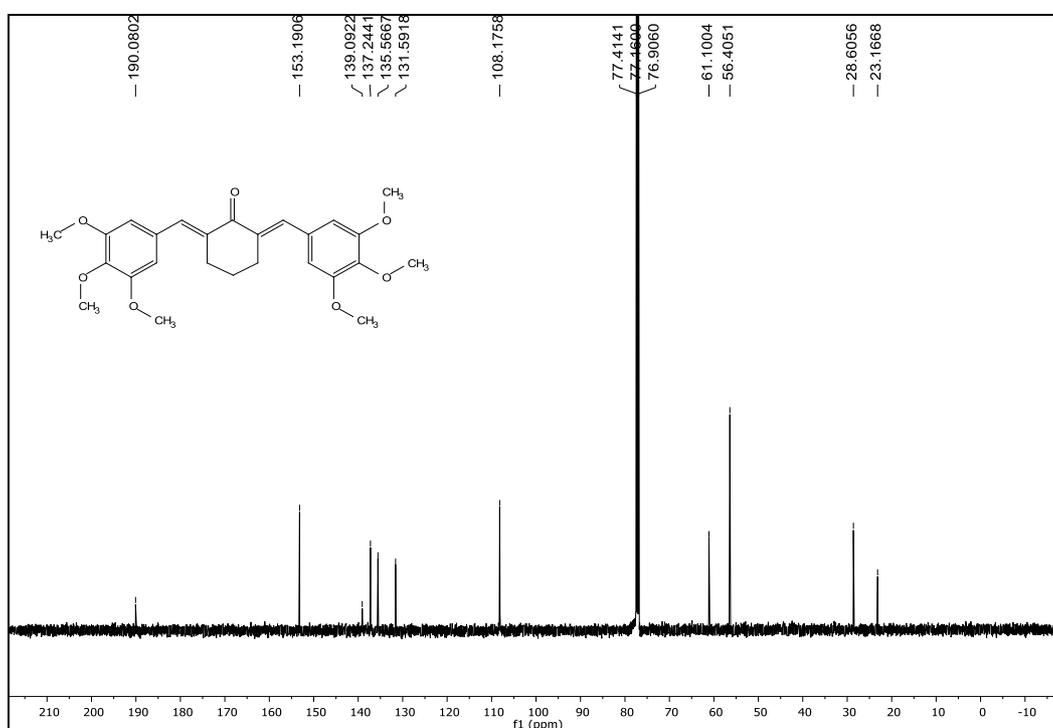
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (32)

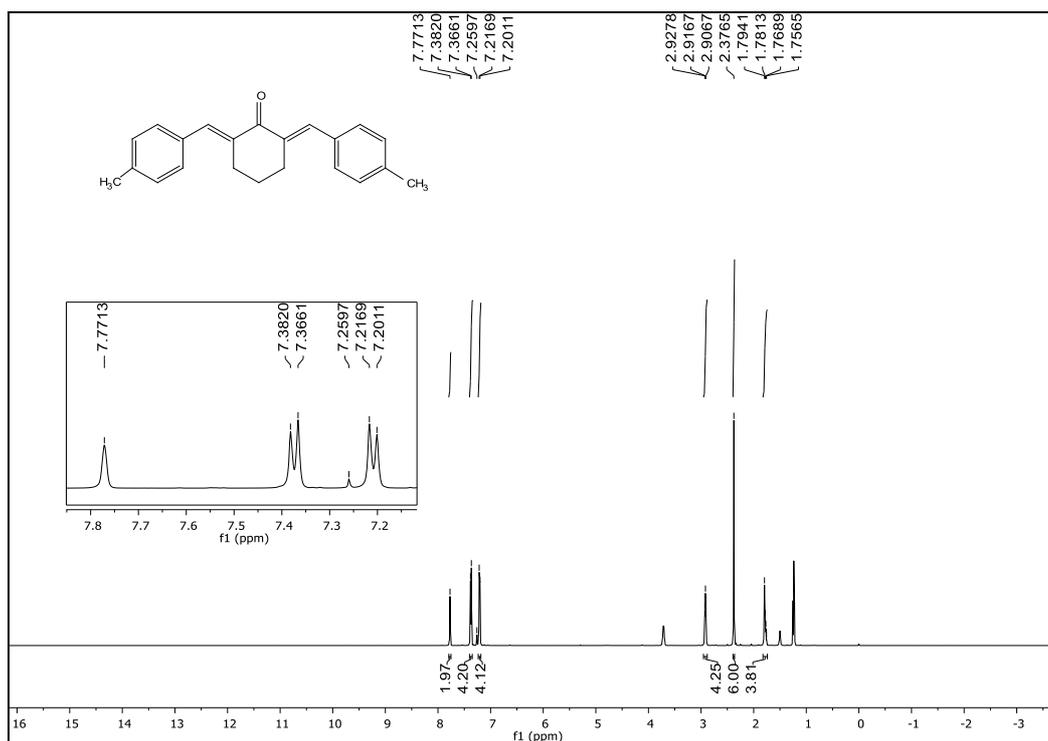
Fonte: Elaborado pela própria autora

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**33**)

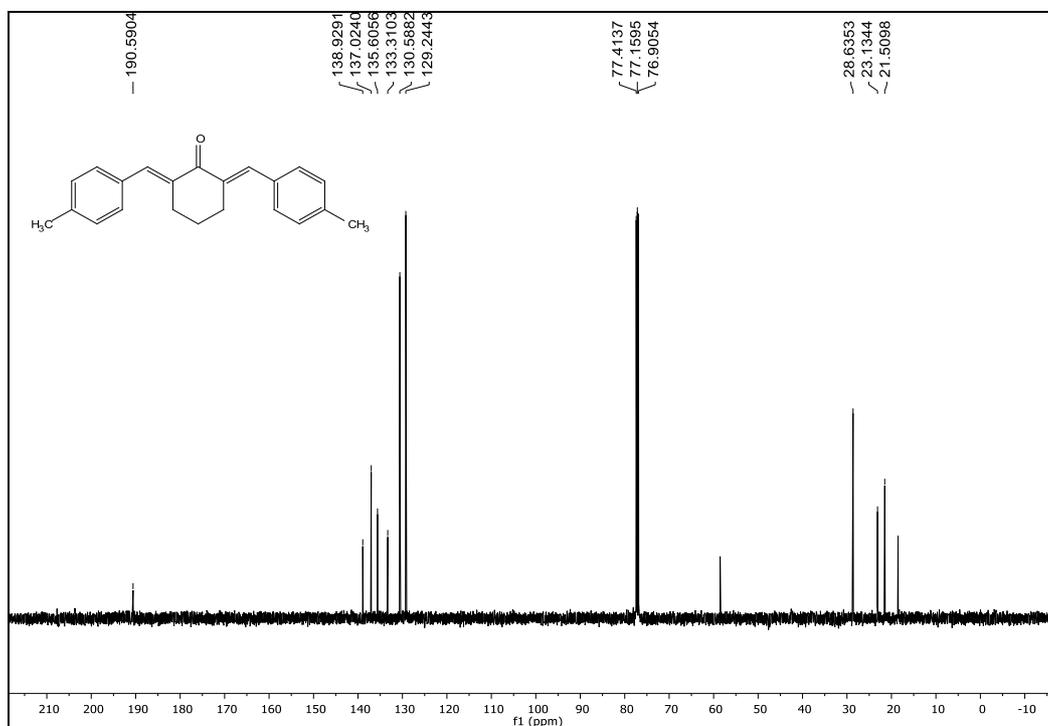
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**33**)

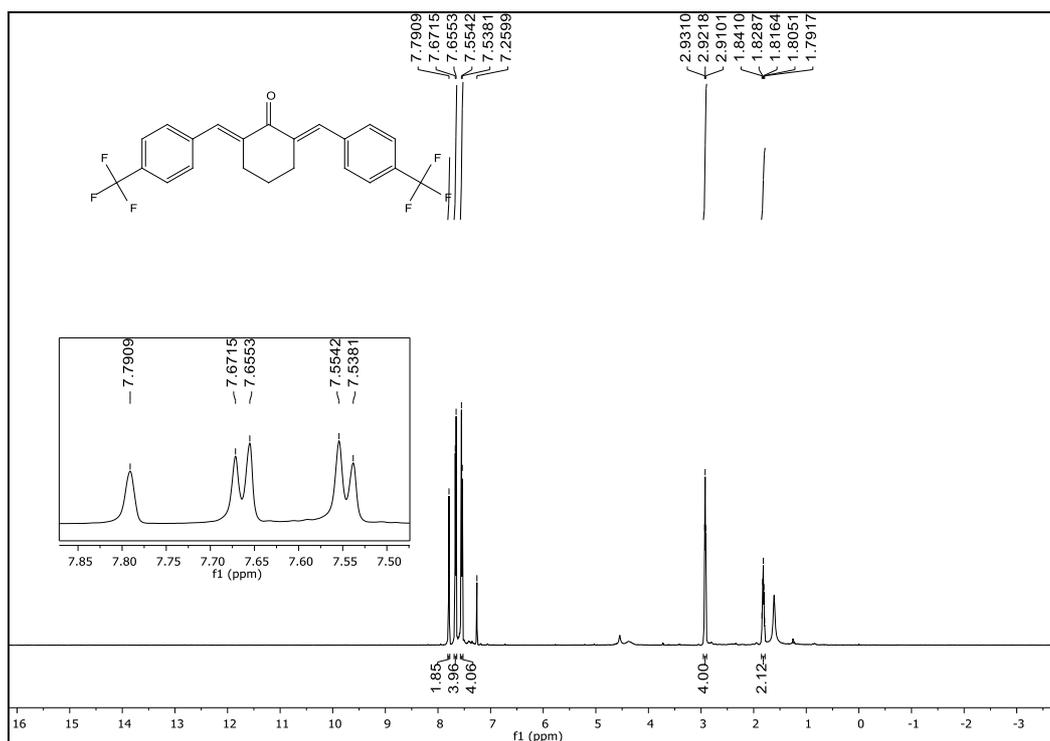
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (34)

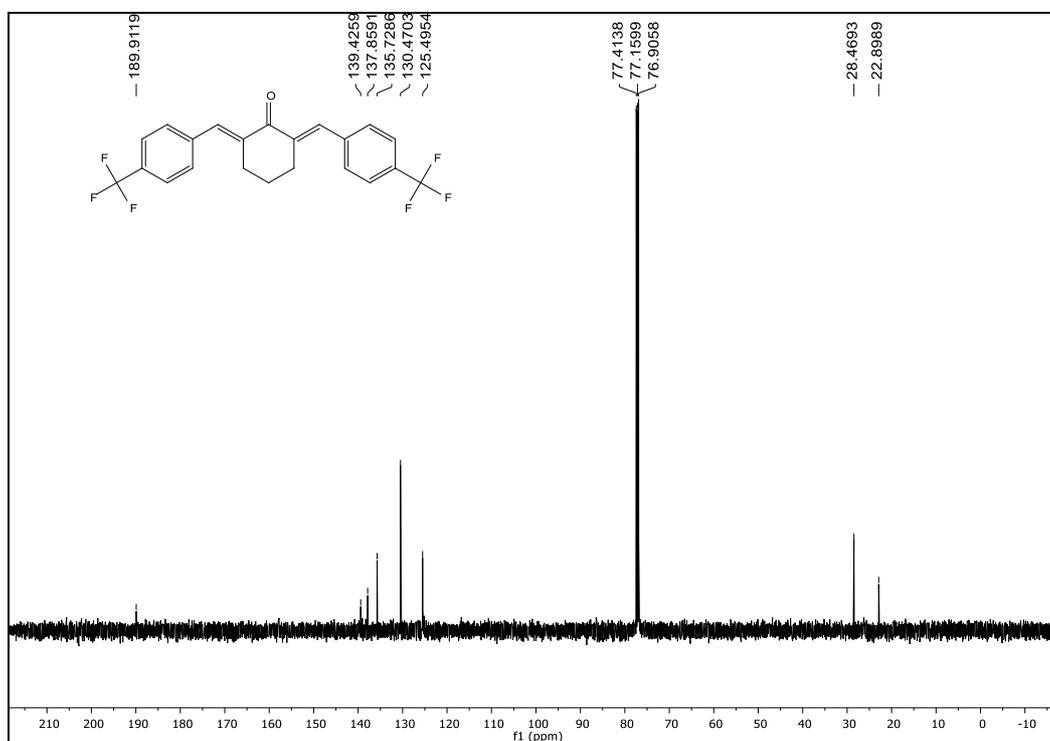
Fonte: Elaborado pela própria autora

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (34)

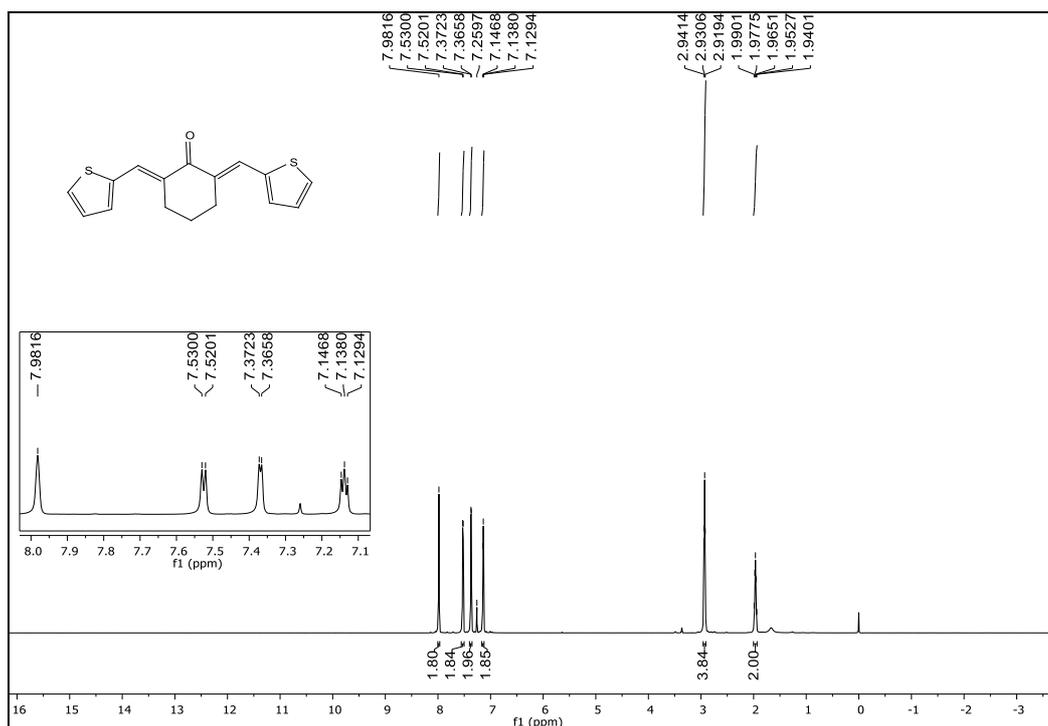
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (35)

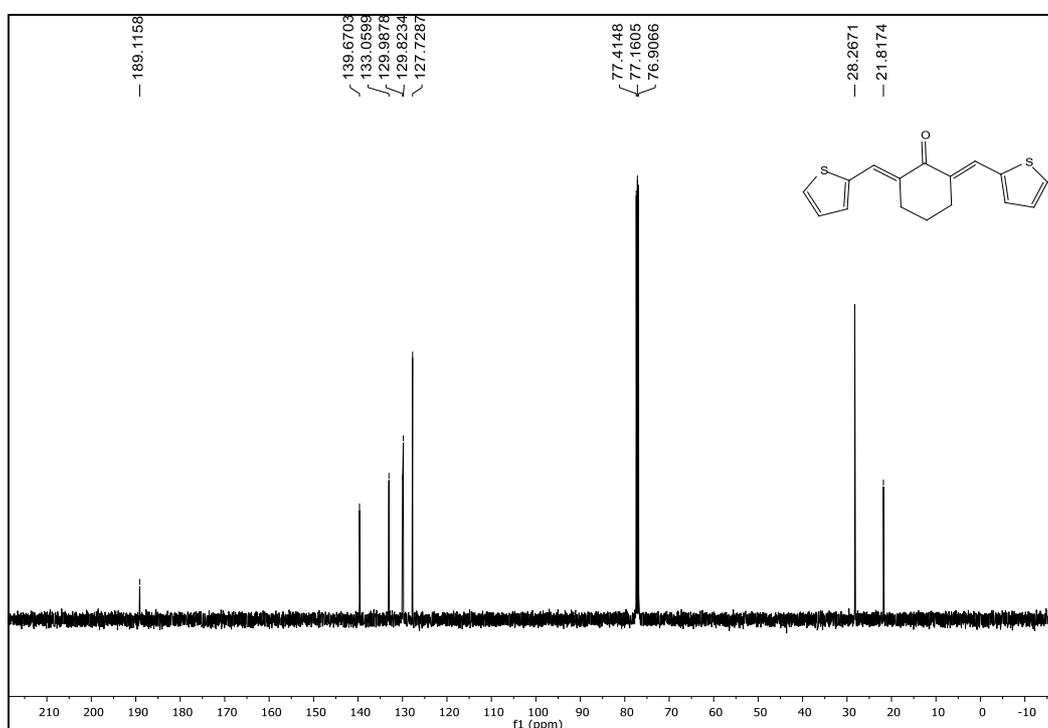
Fonte: Elaborado pela própria autora

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (35)

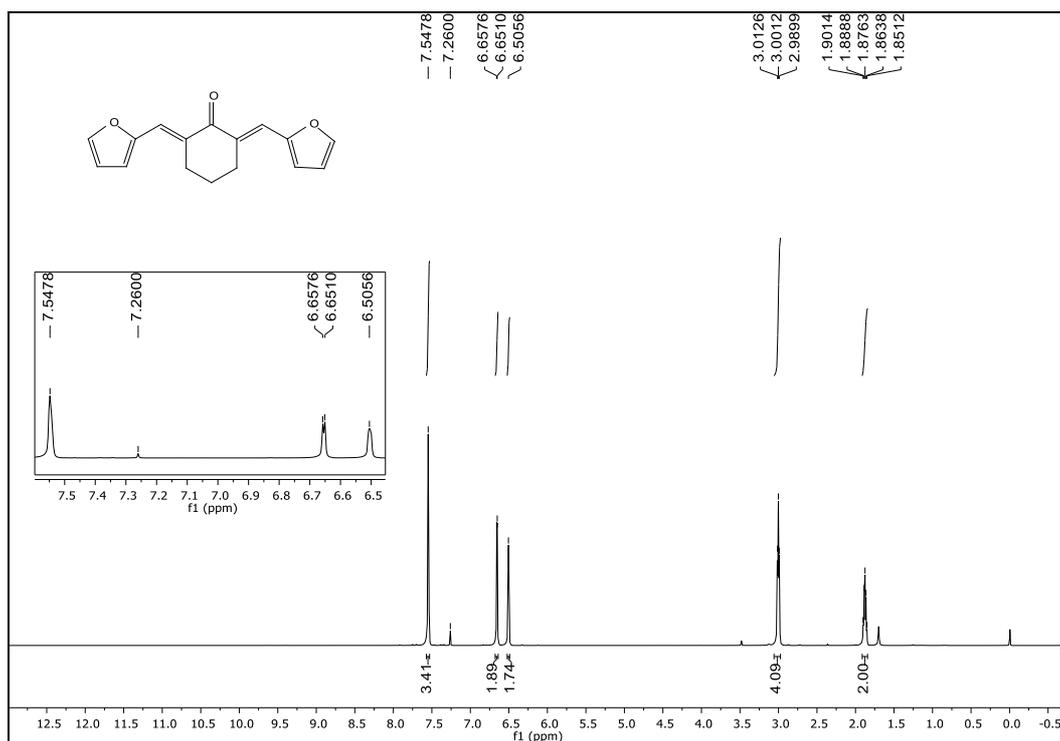
Fonte: Elaborado pela própria autora

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (36)

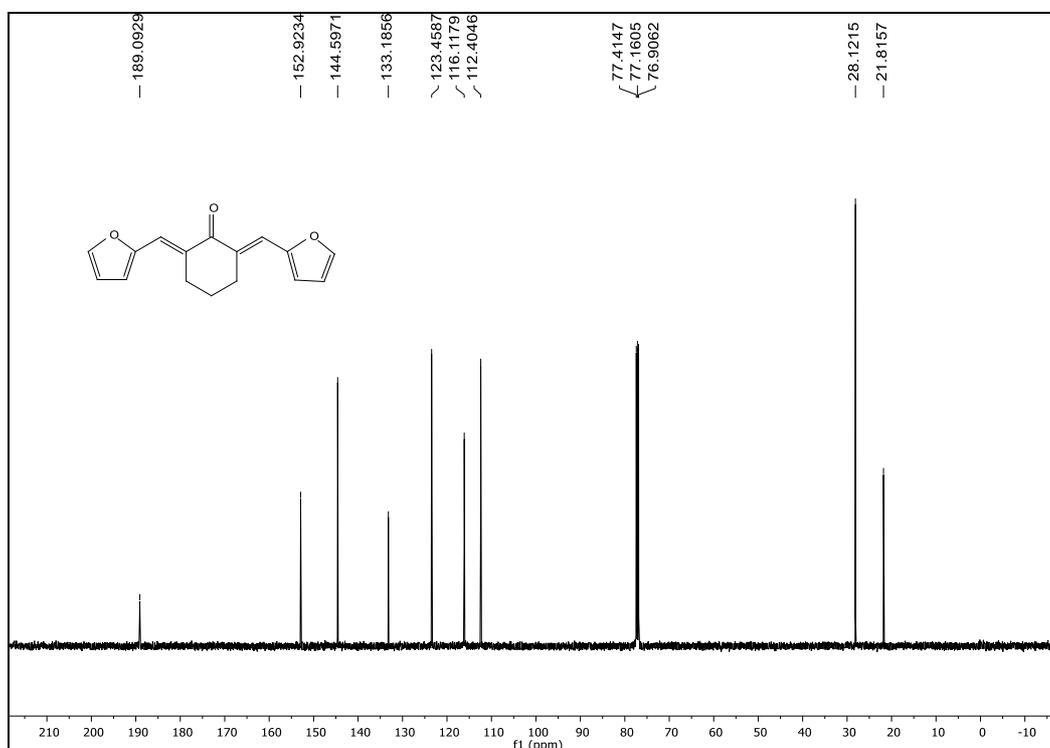
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (36)

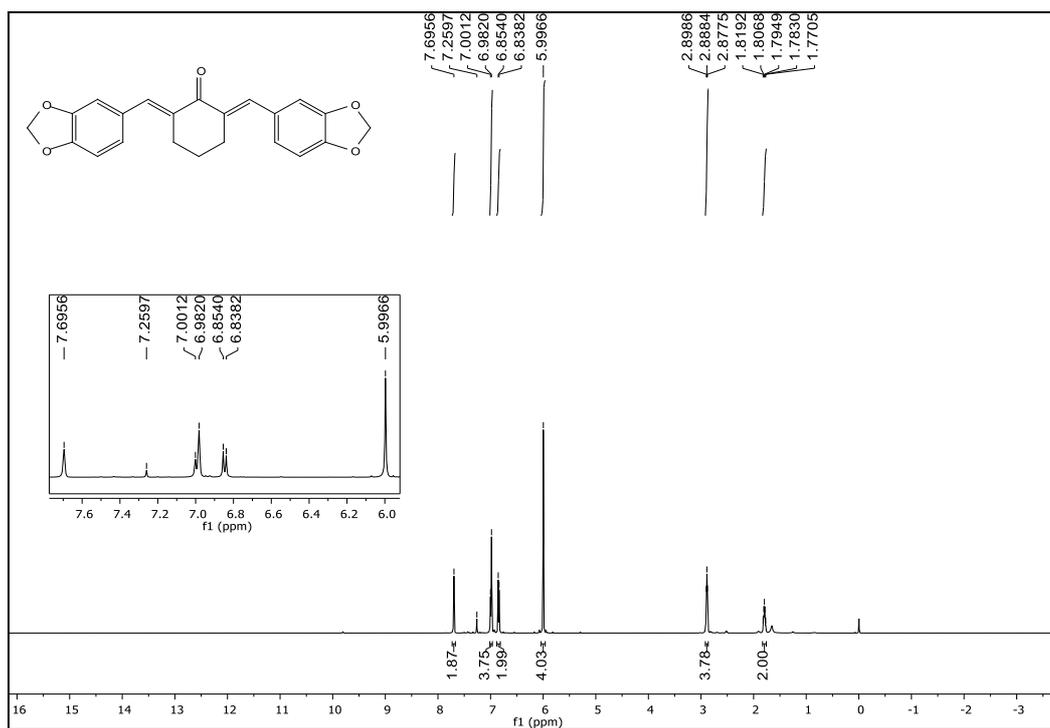
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**37**)

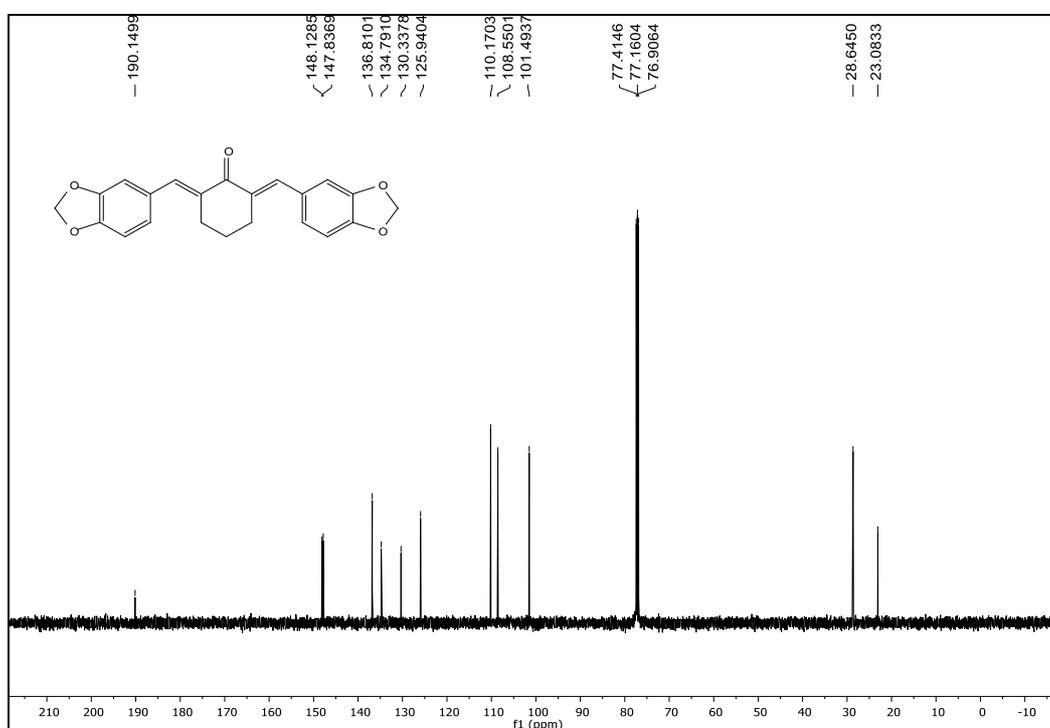
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**37**)

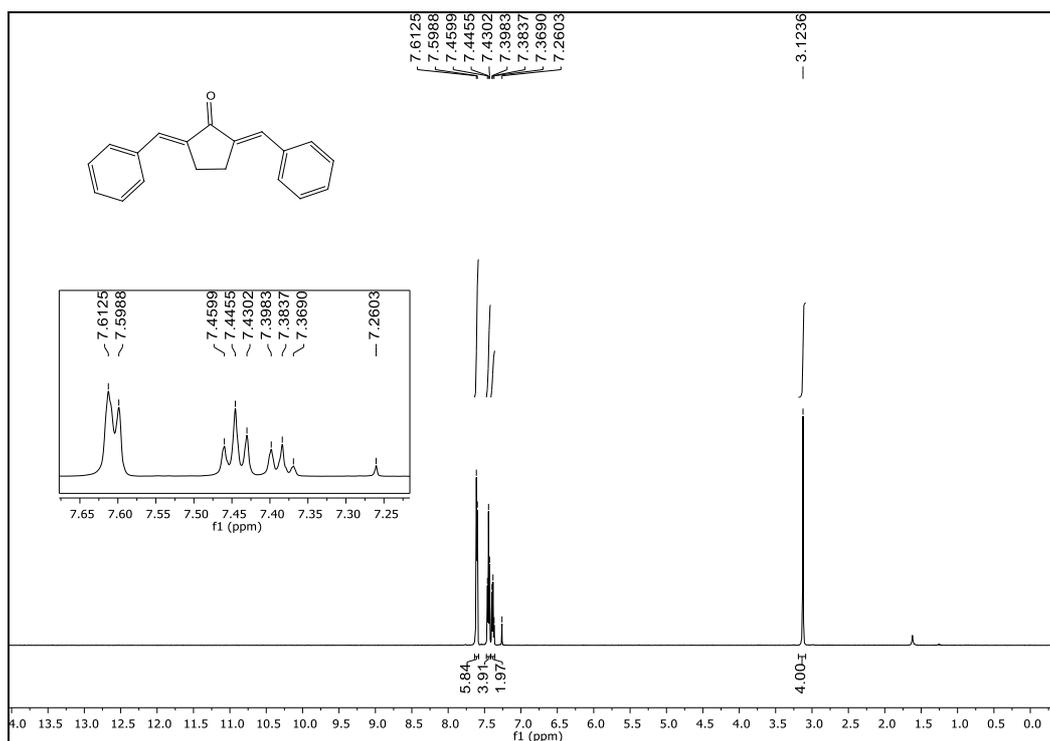
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**38**)

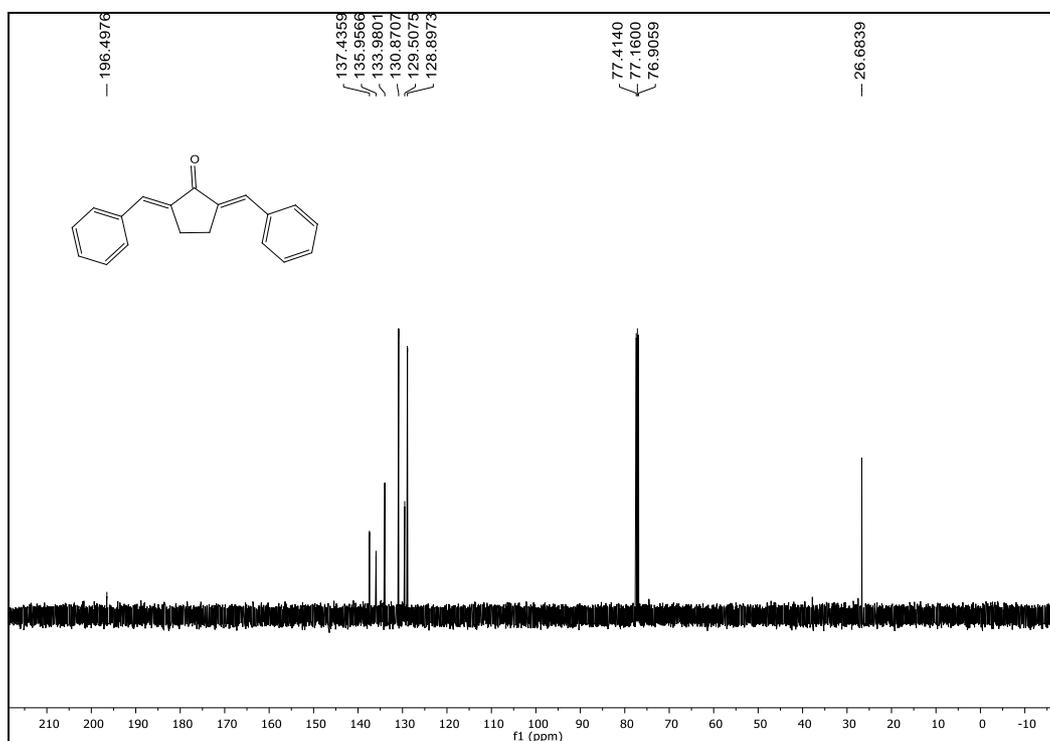
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**38**)

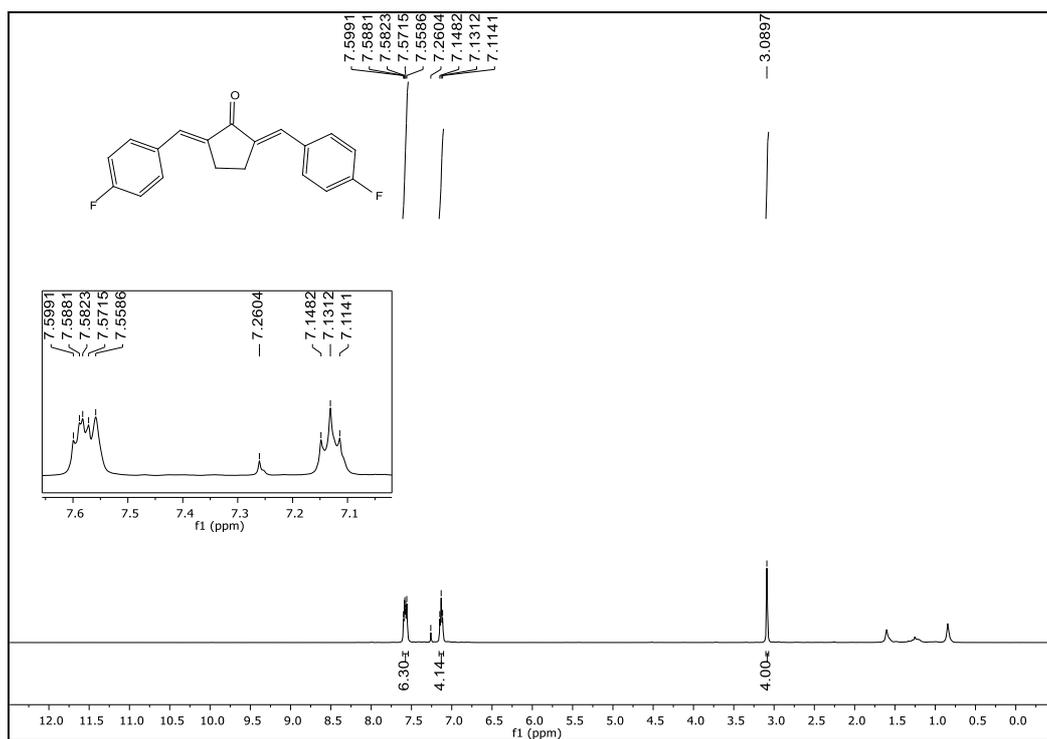
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (39)

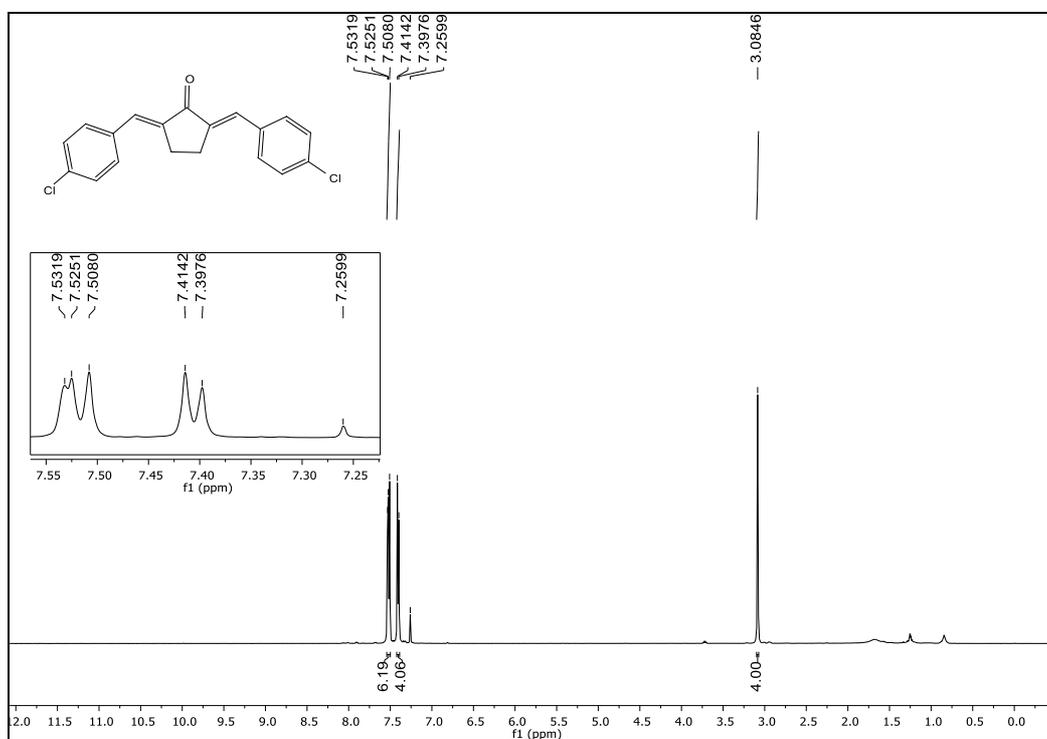
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (39)

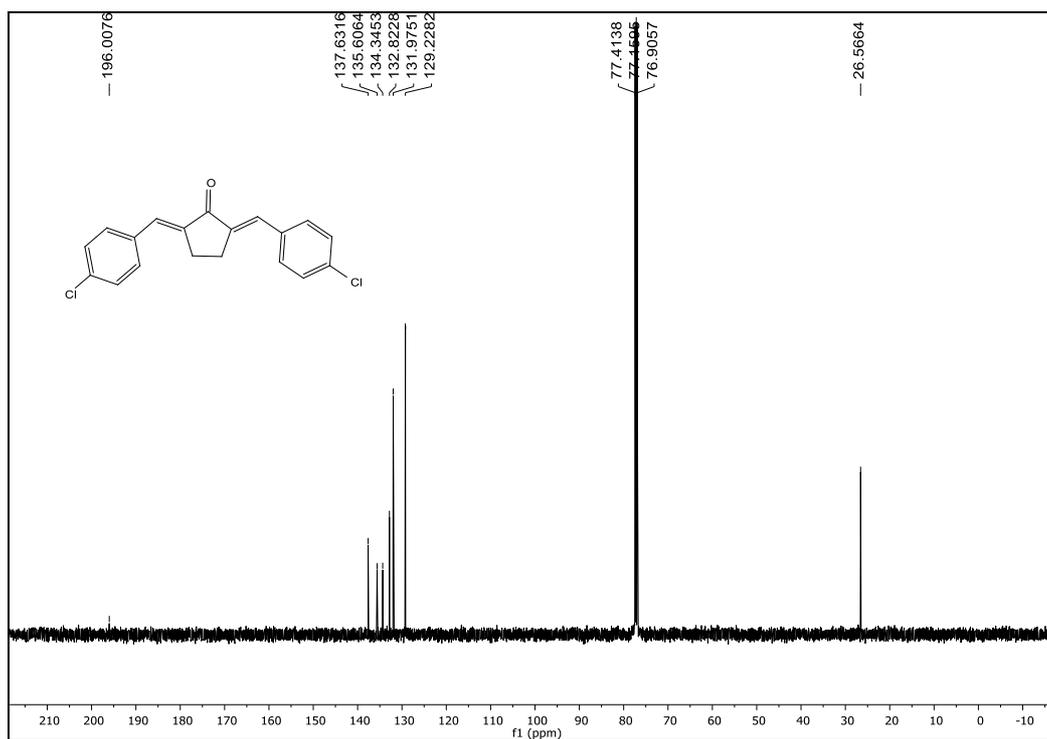
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**40**)

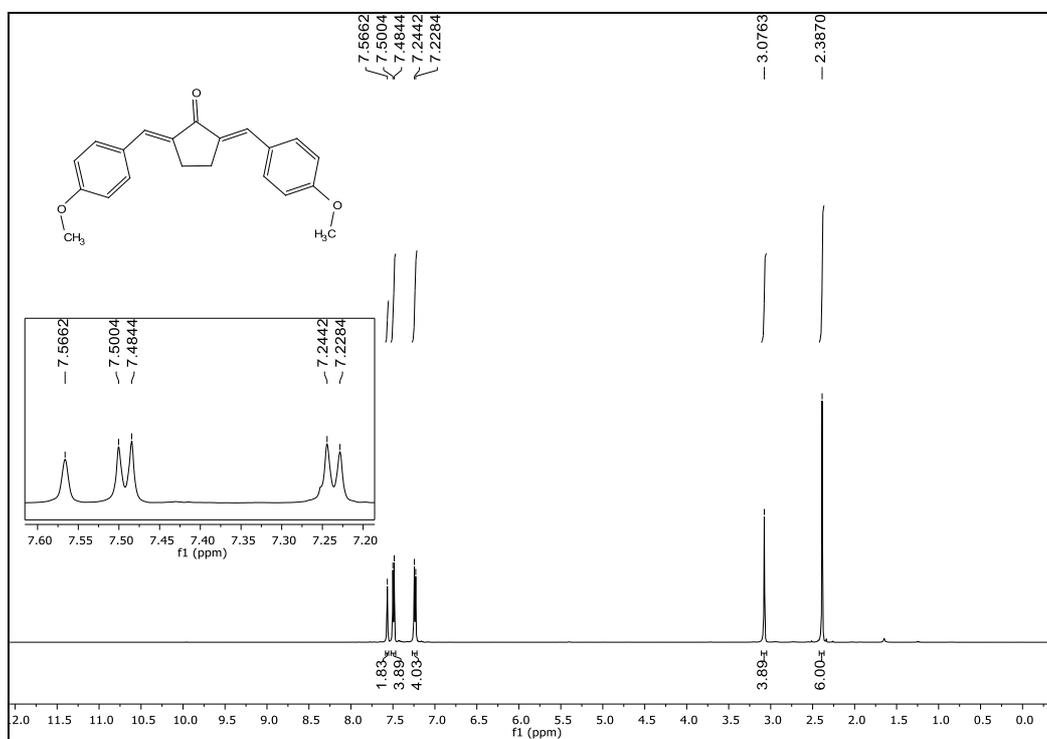
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**41**)

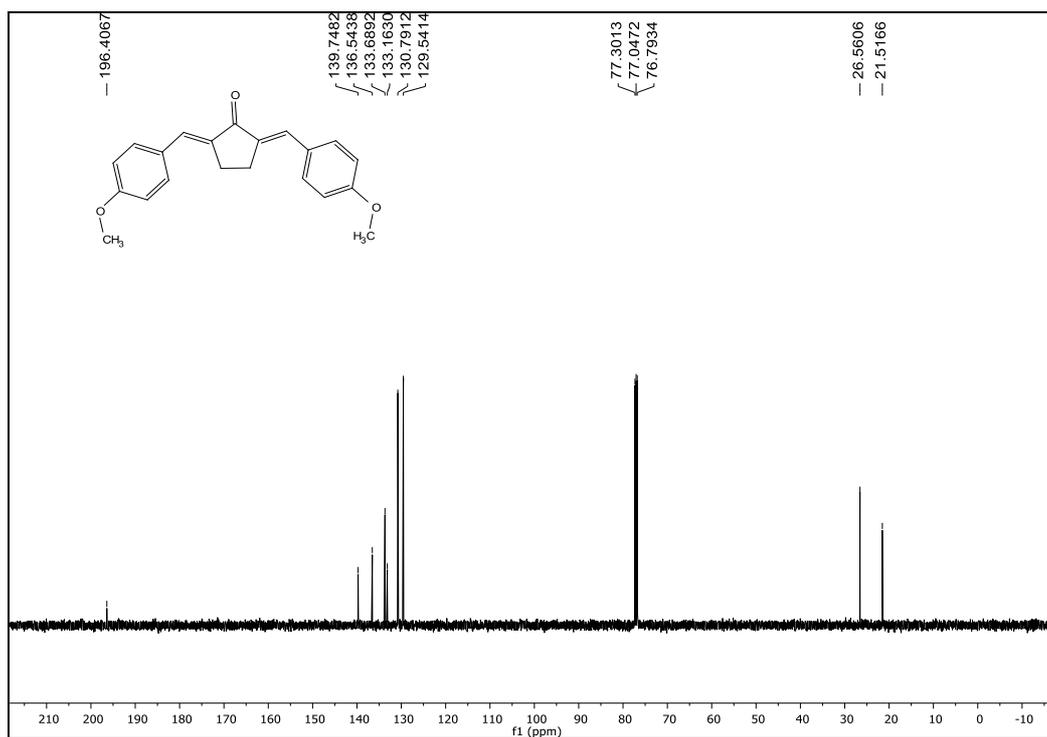
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (41)

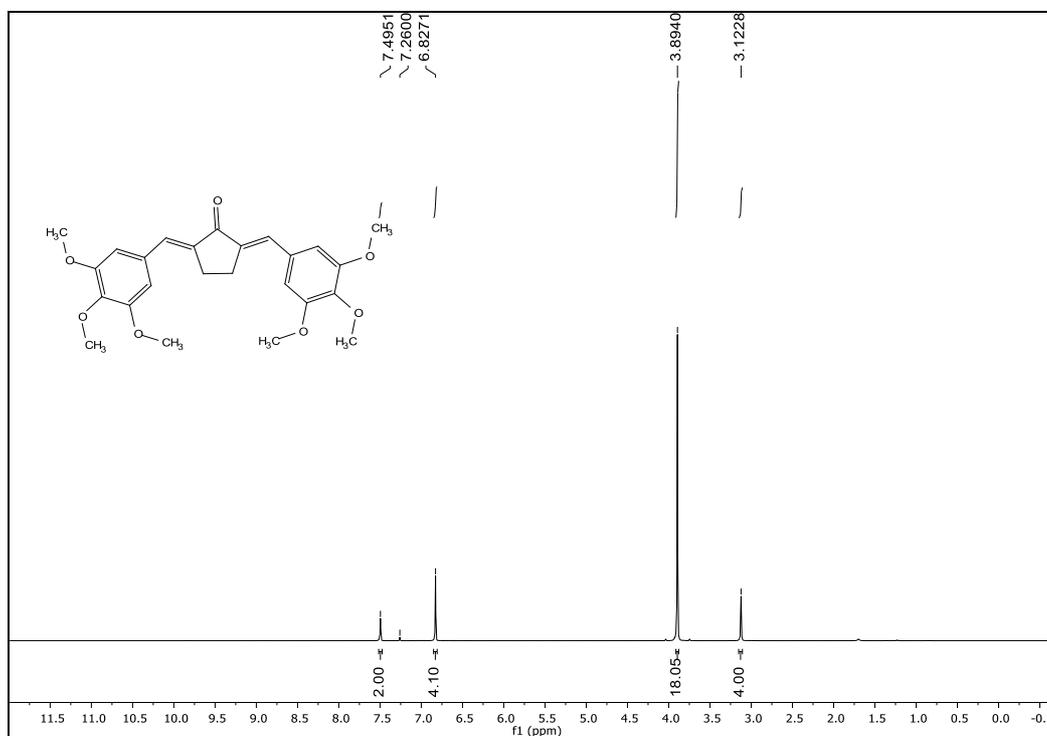
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (42)

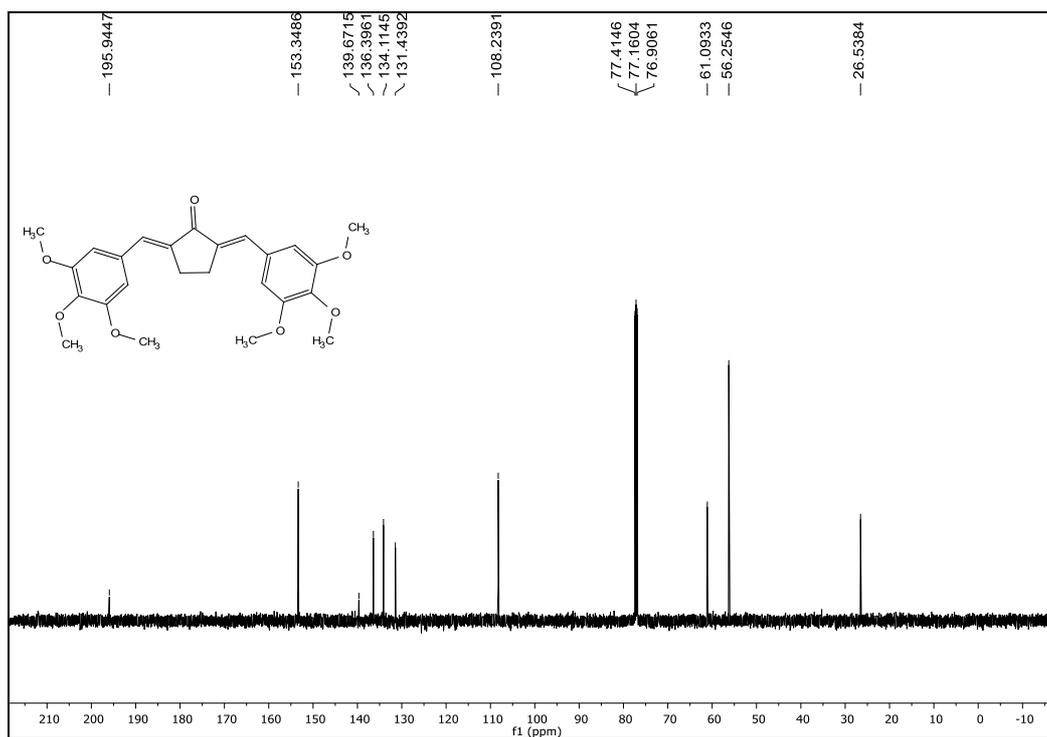
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (42)

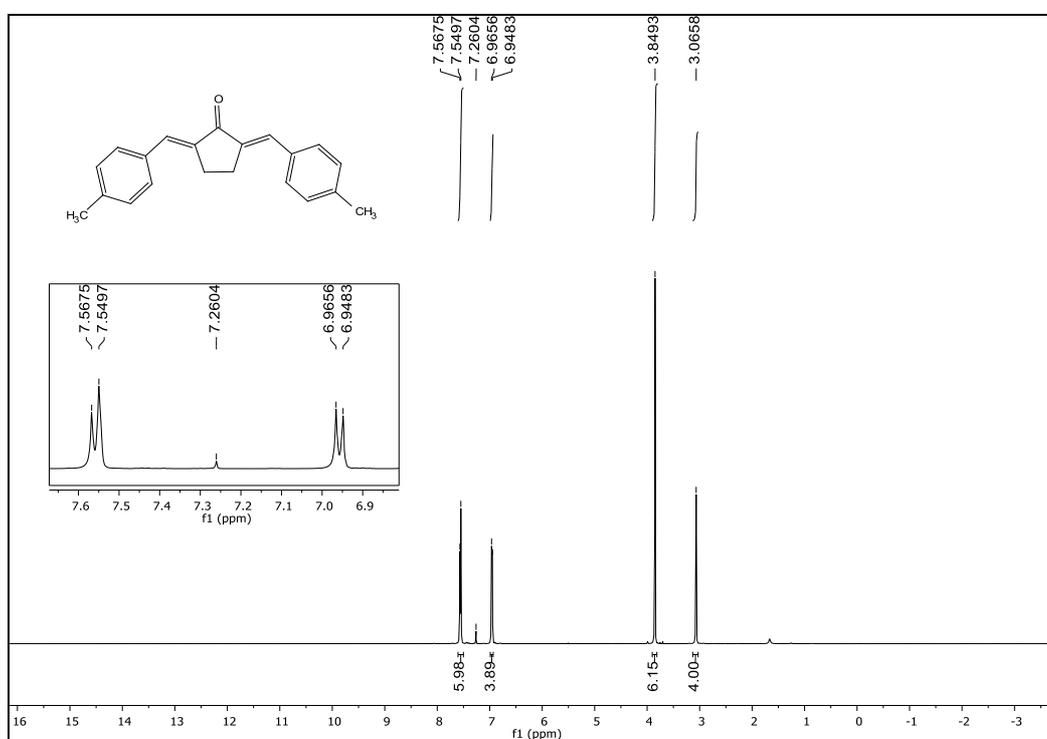
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (43)

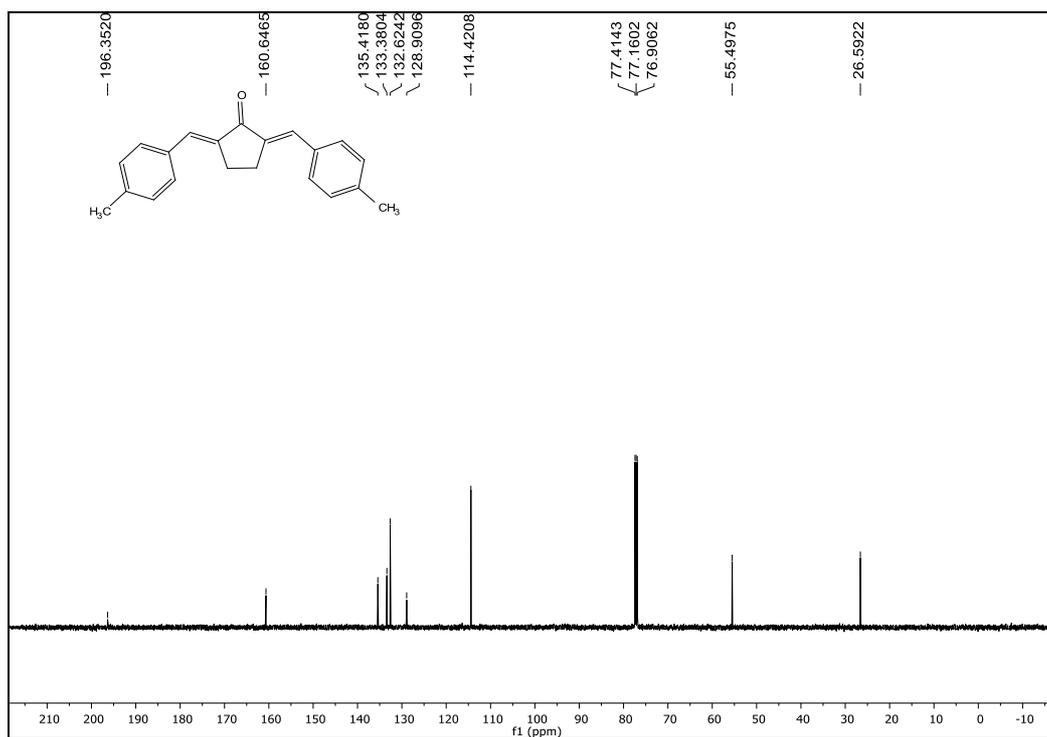
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (43)

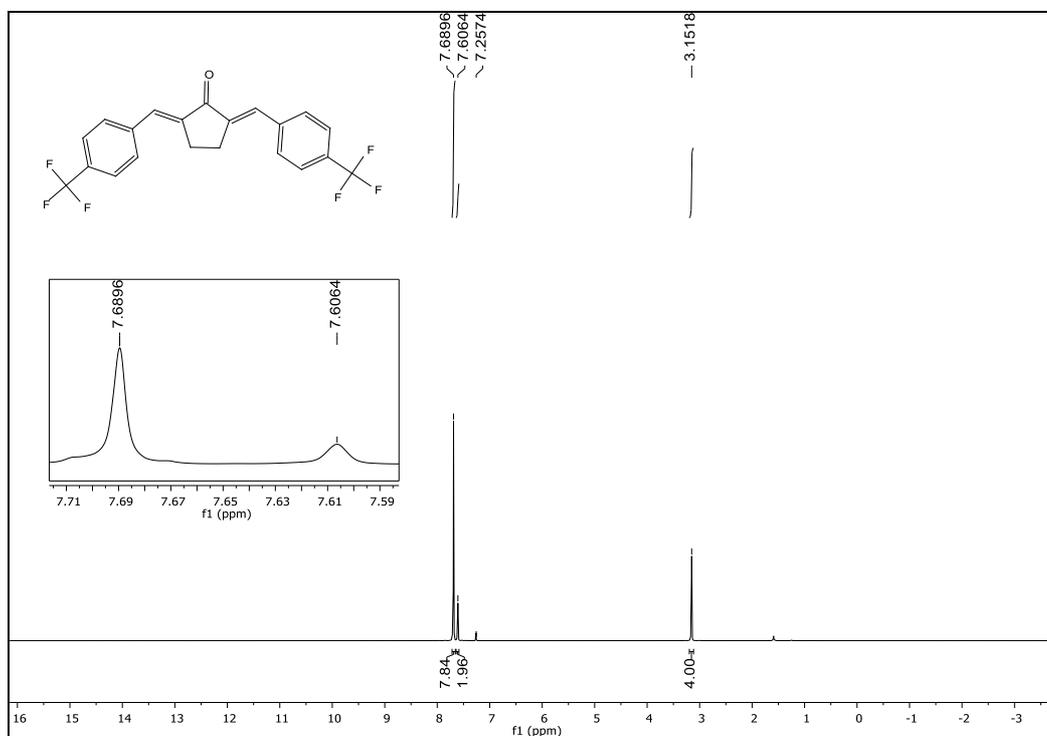
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (44)

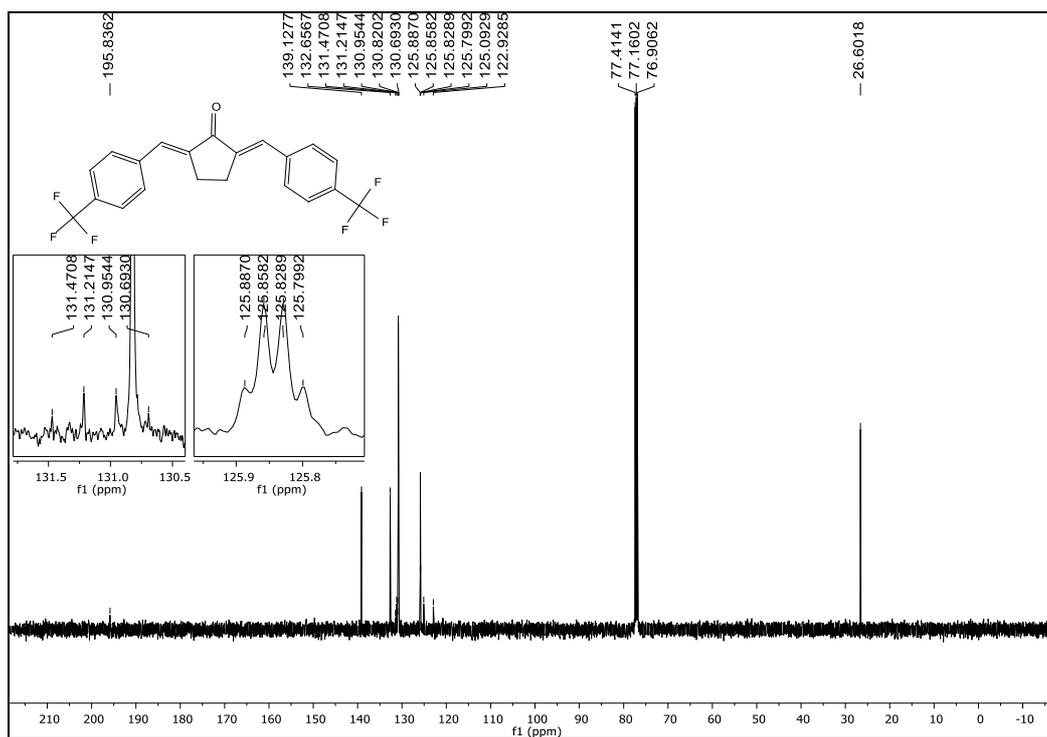
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**44**)

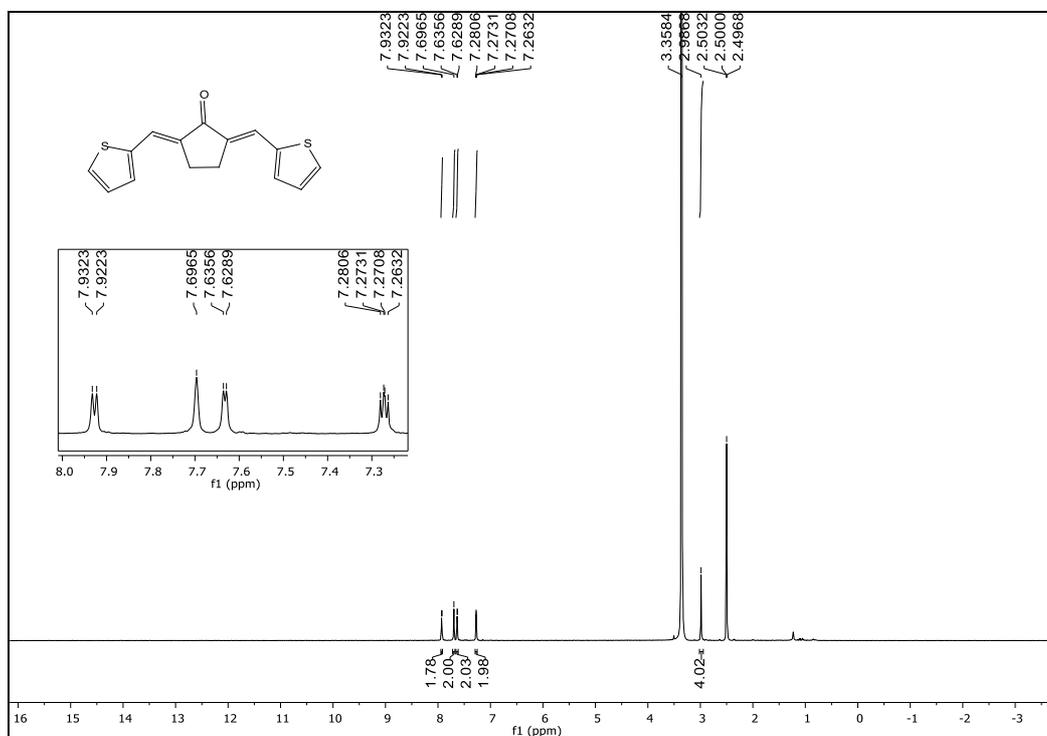
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**45**)

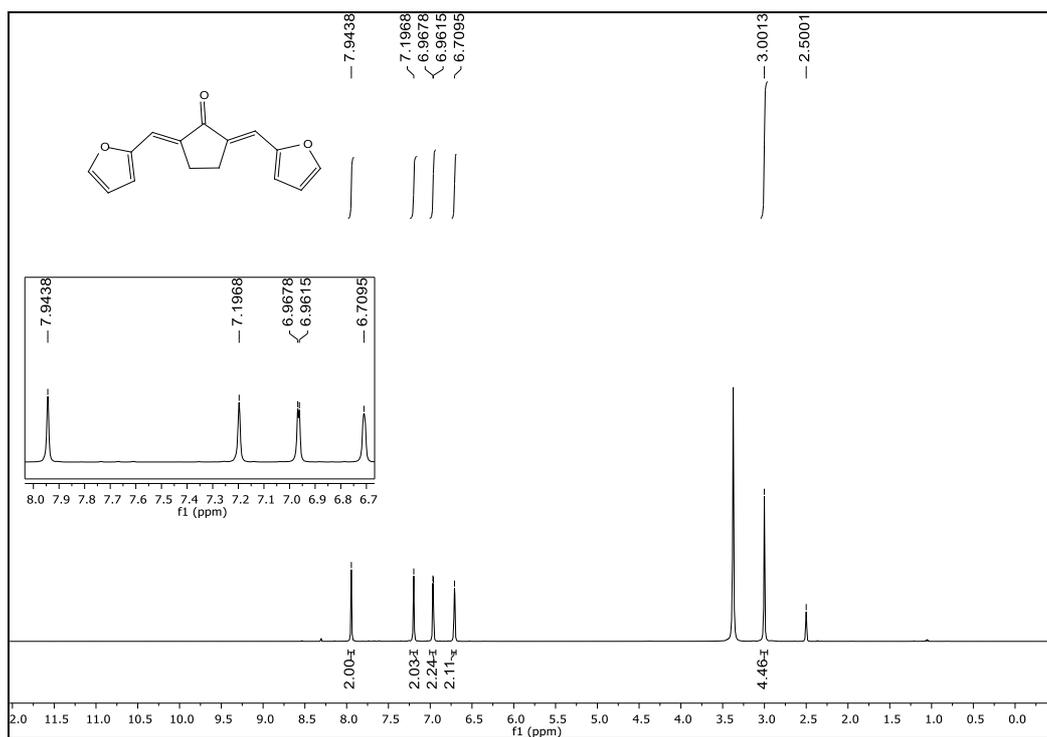
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (45)

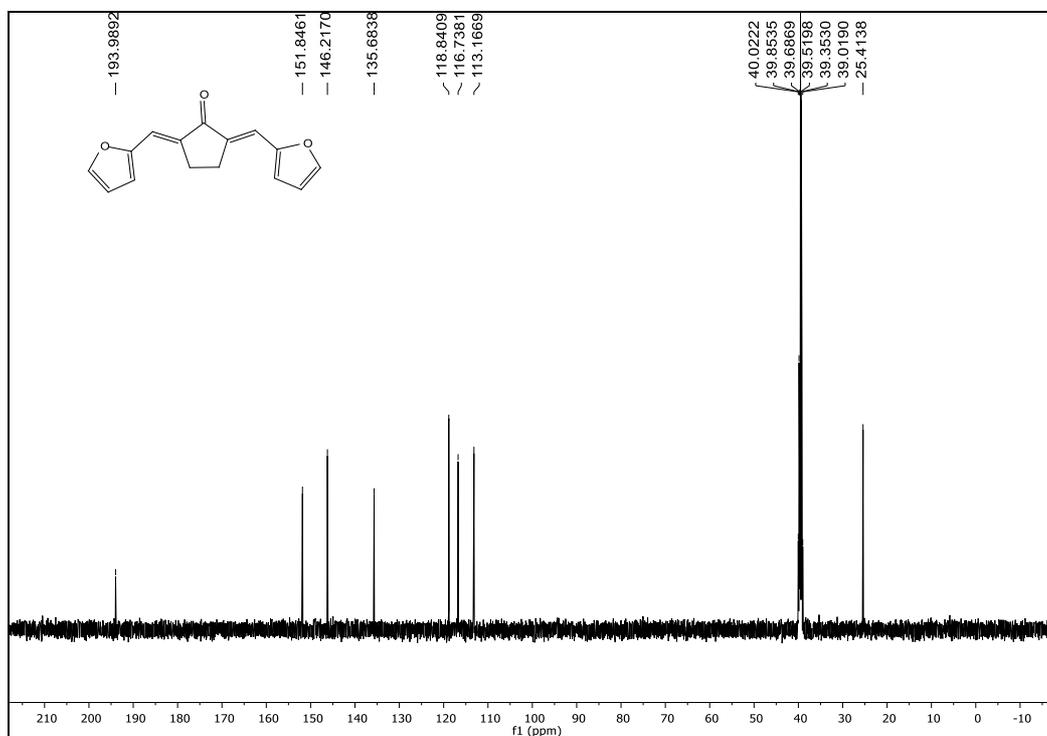
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 500 MHz) do composto (46)

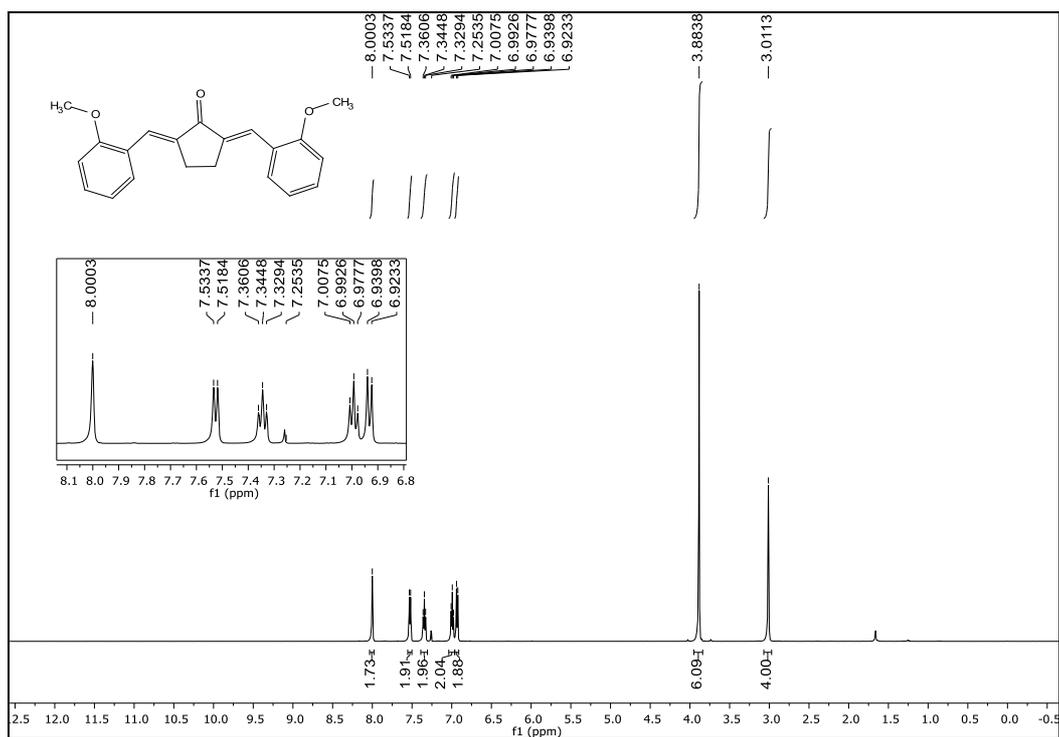
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 MHz) do composto (47)

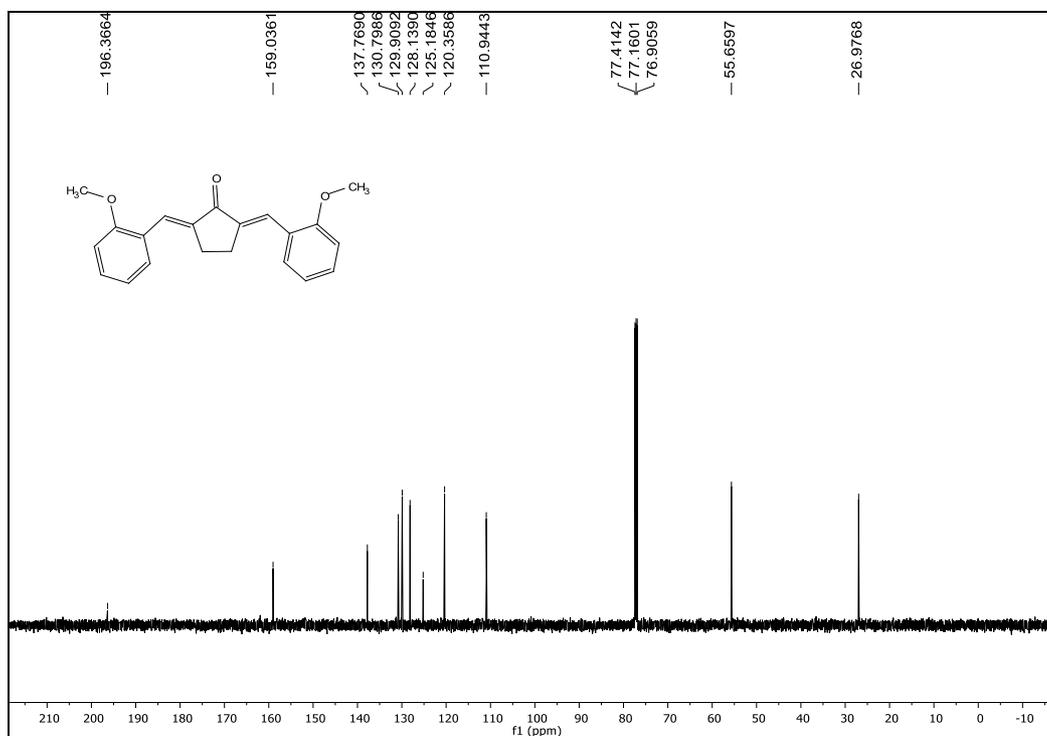
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 125 MHz) do composto (47)

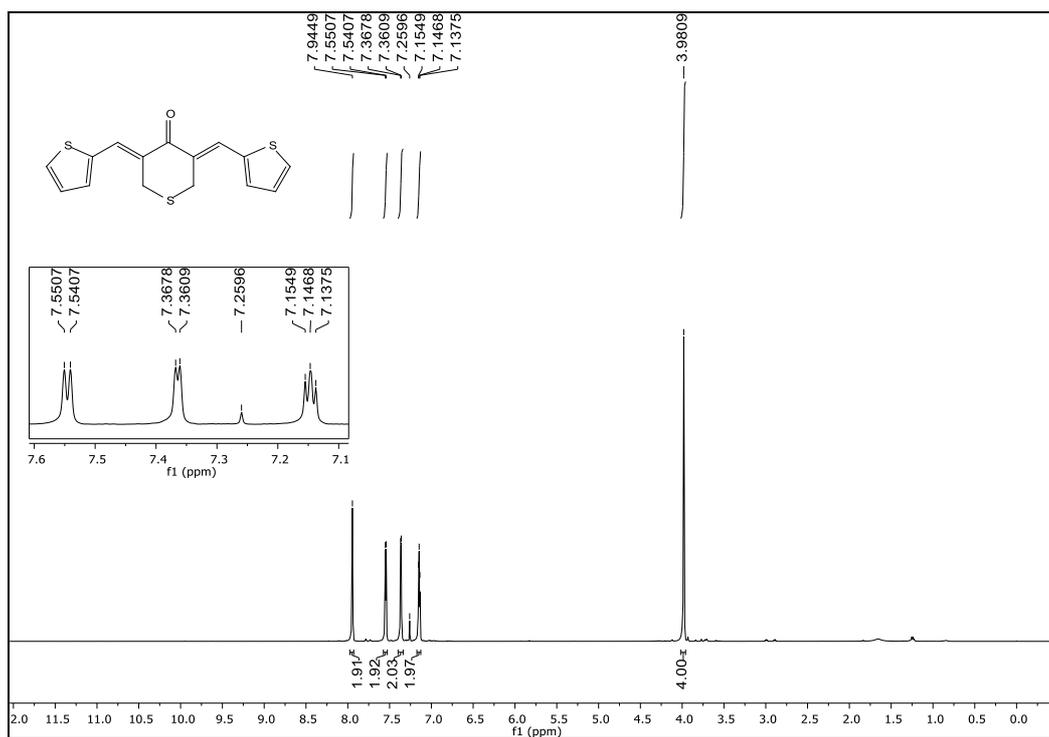
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (48)

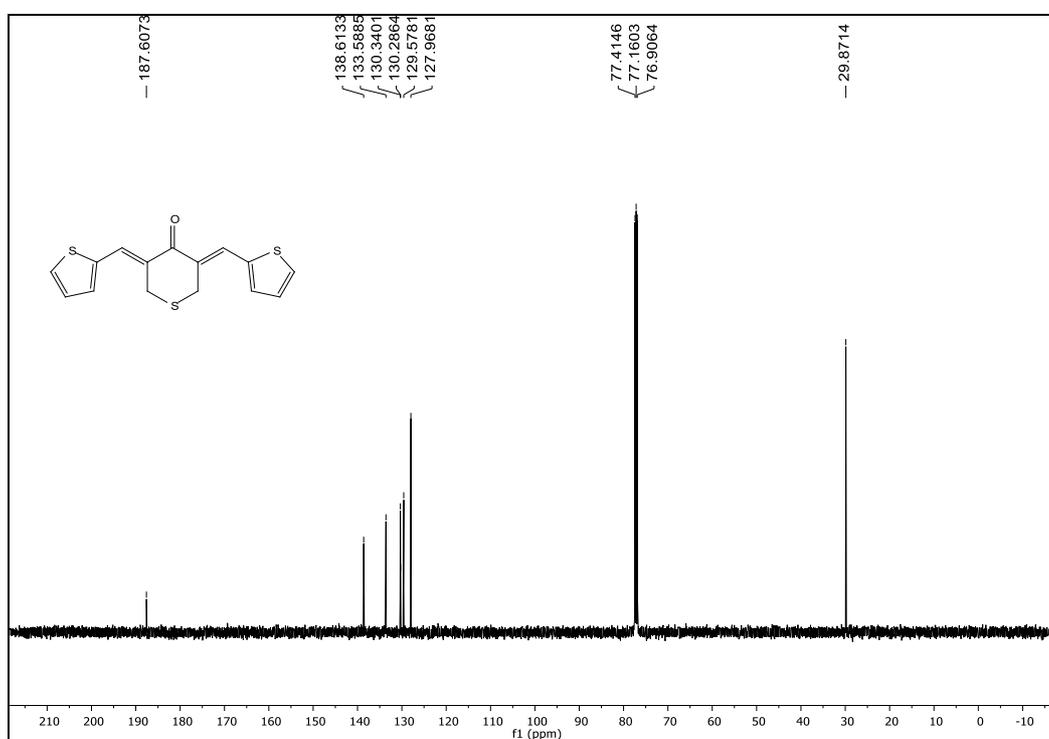
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (48)

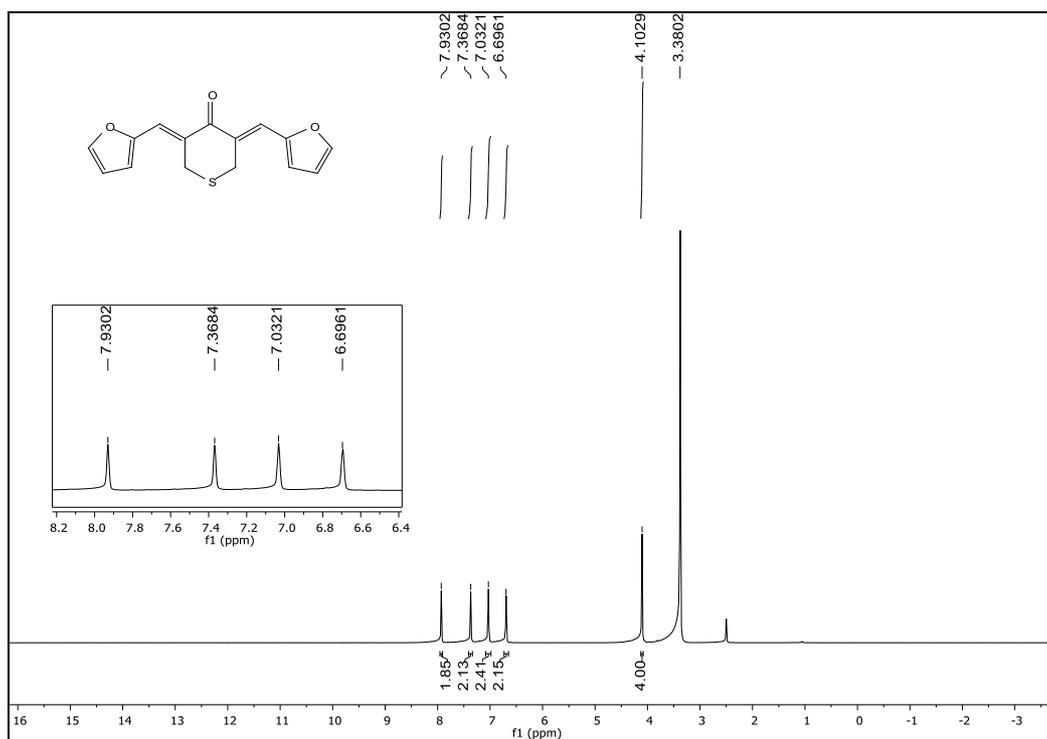
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (49)

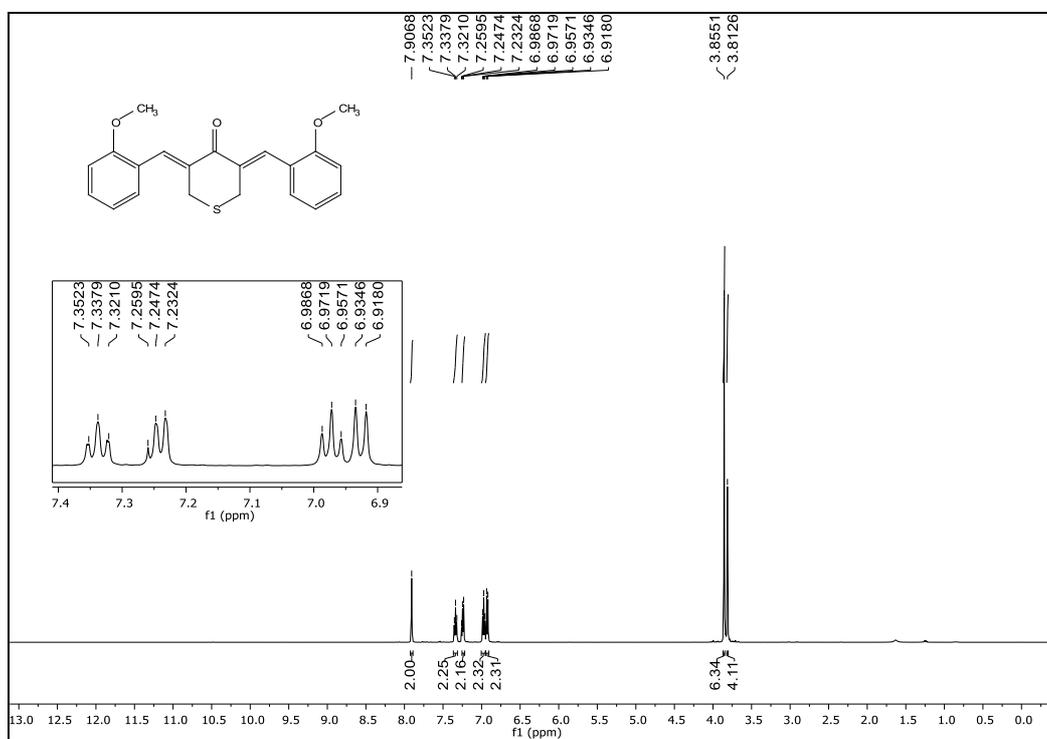
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (49)

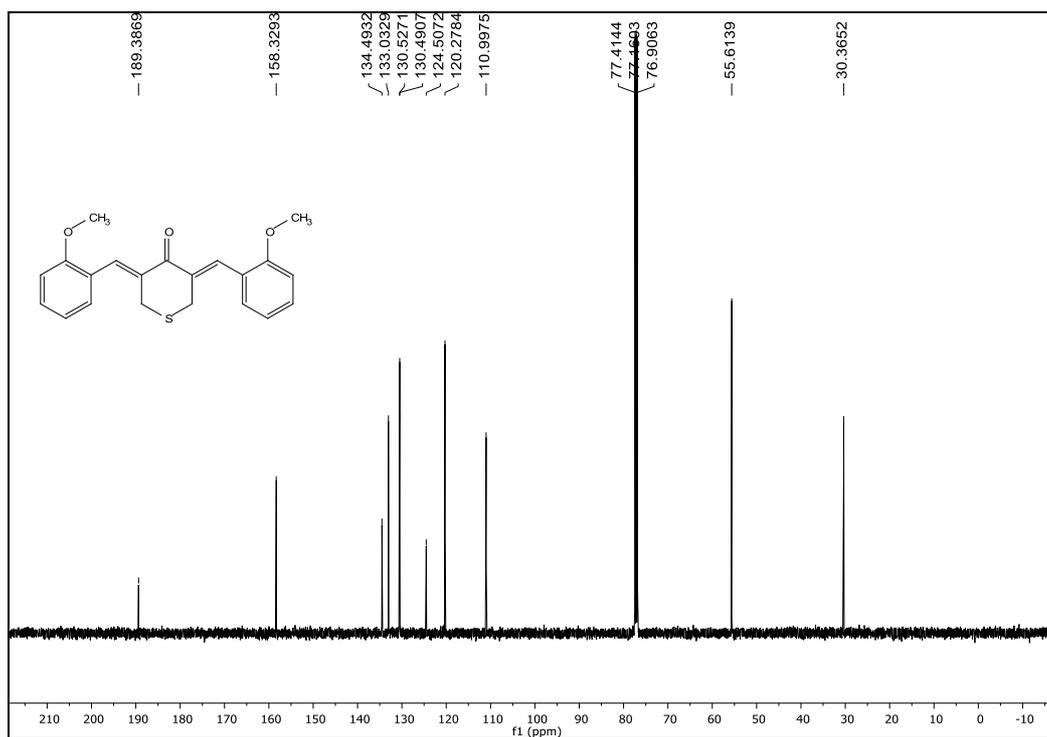
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 MHz) do composto (**50**)

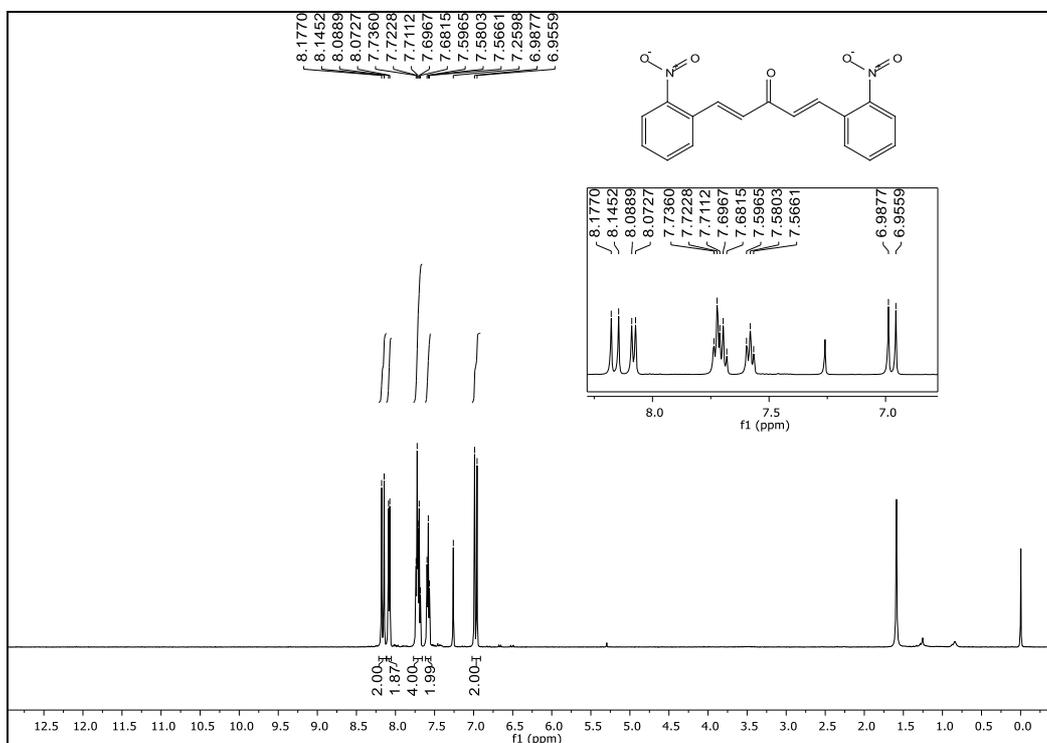
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**51**)

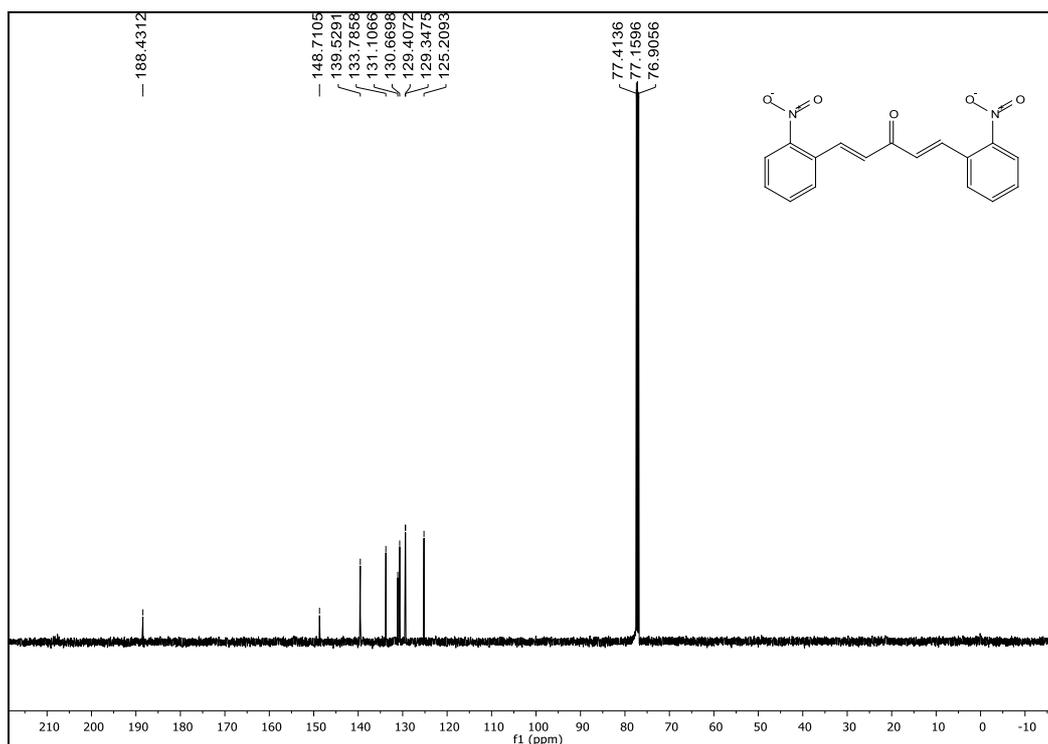
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (51)

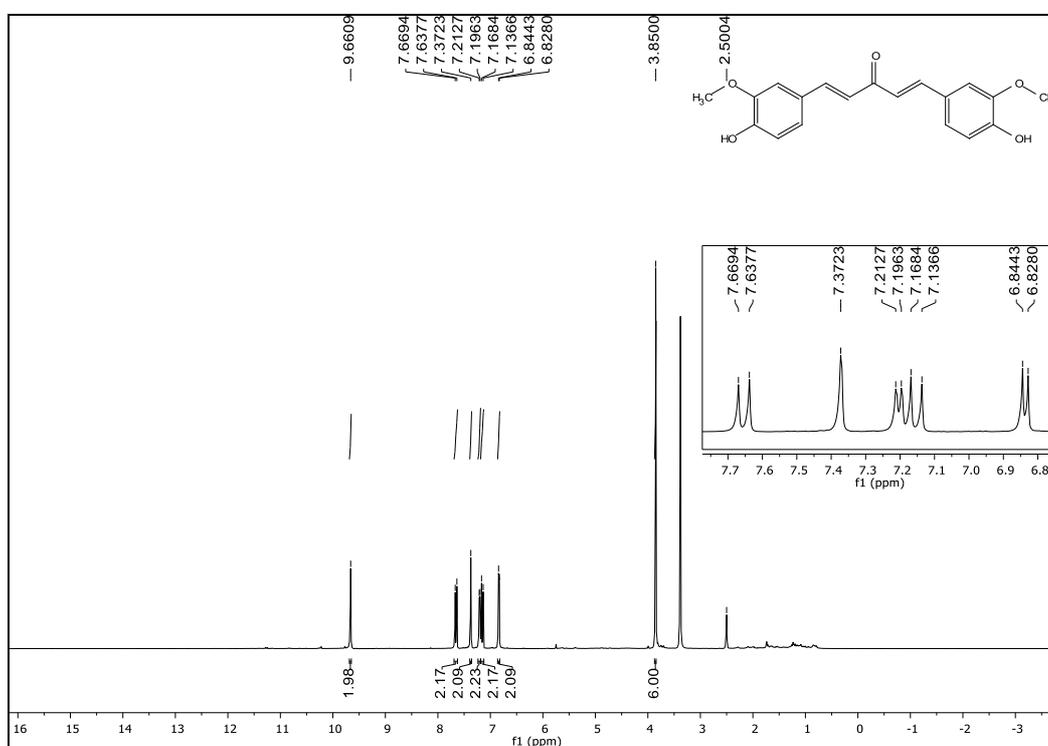
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (52)

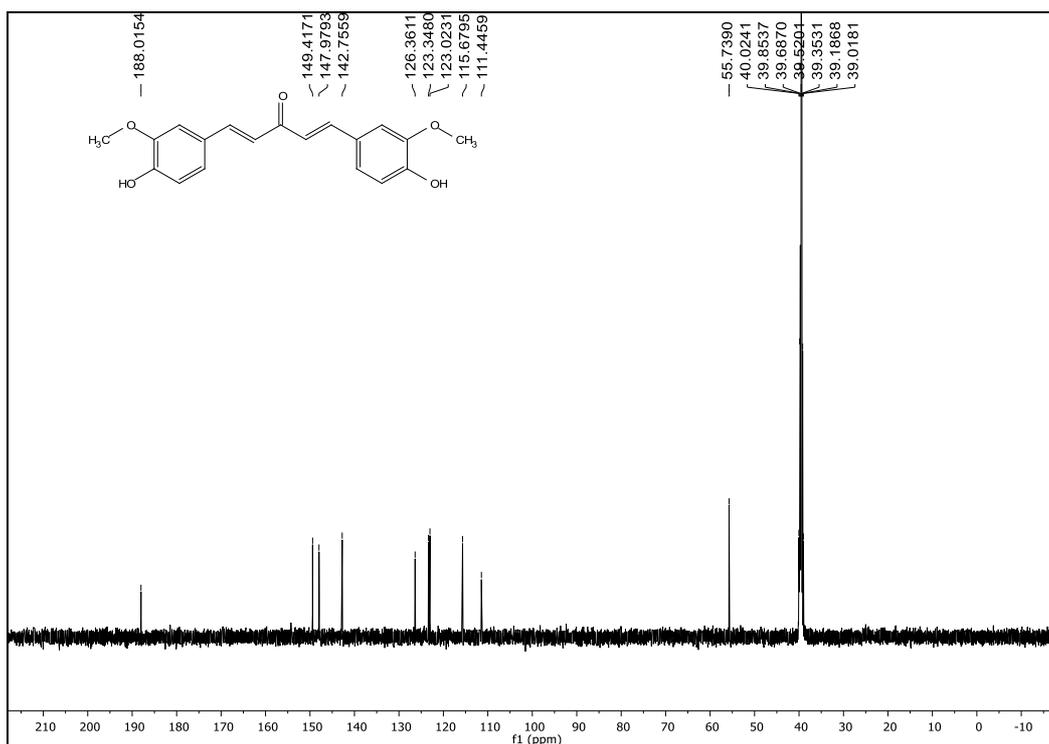
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**52**)

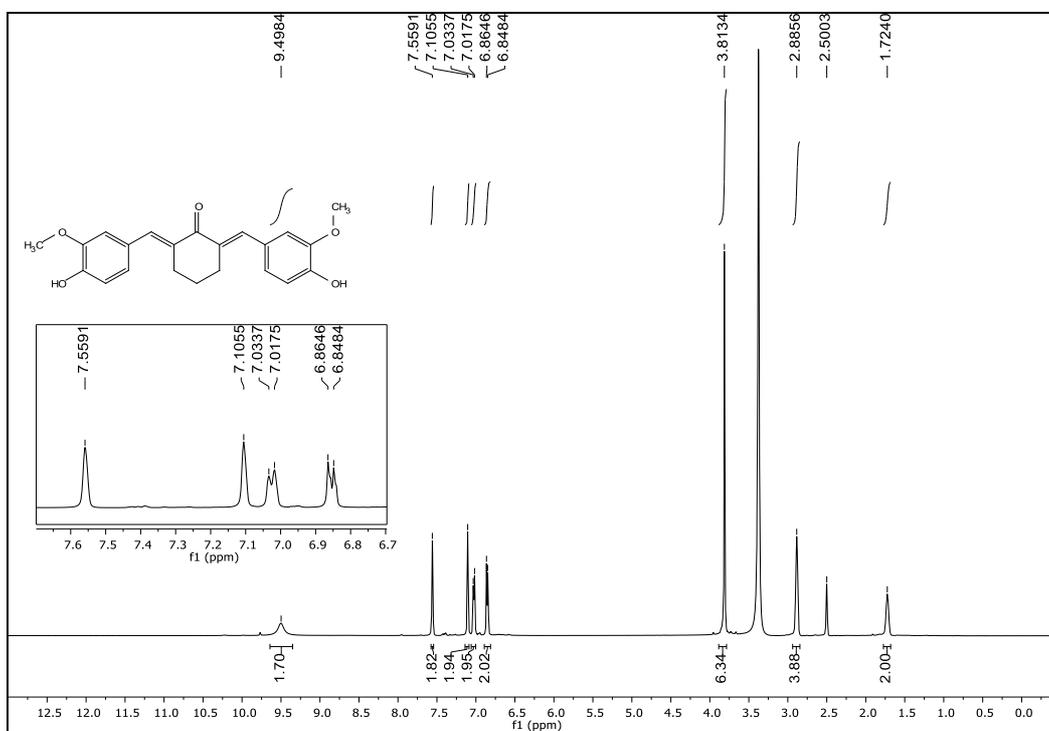
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 500 MHz) do composto (**53**)

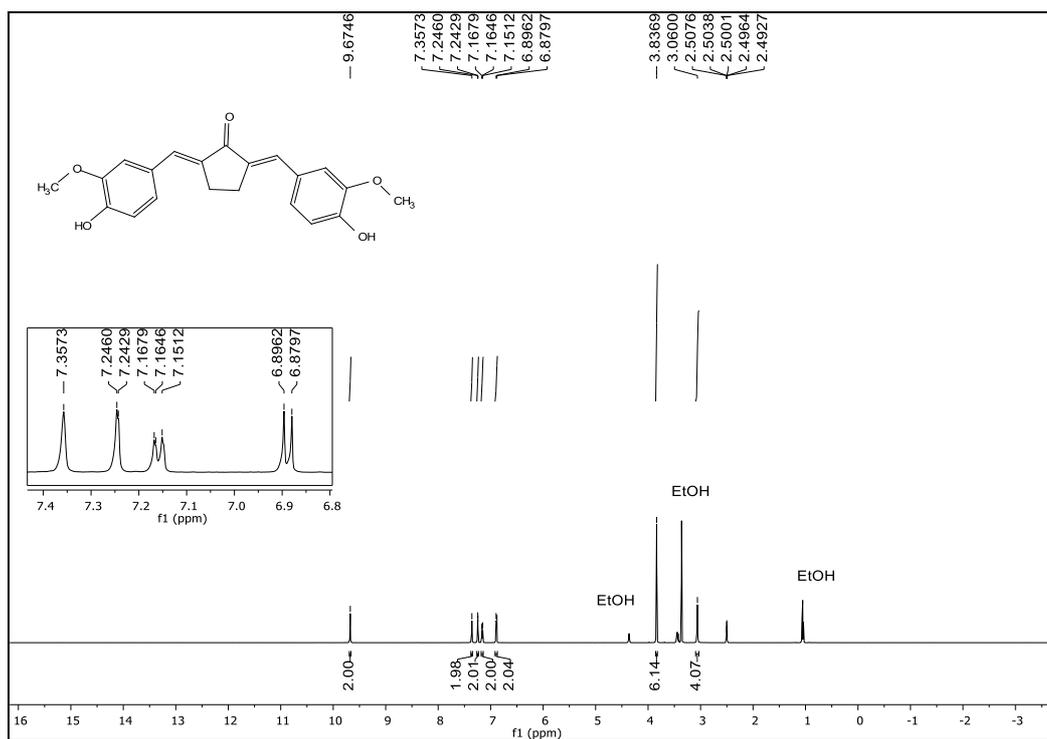
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 125 MHz) do composto (53)

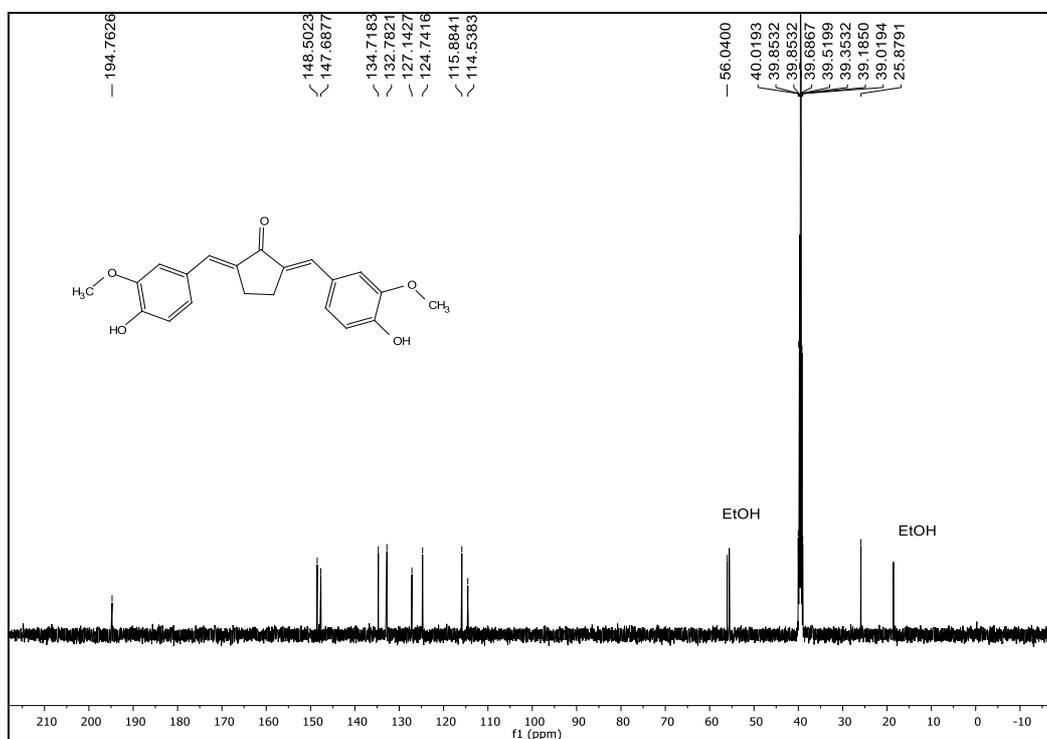
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 MHz) do composto (54)

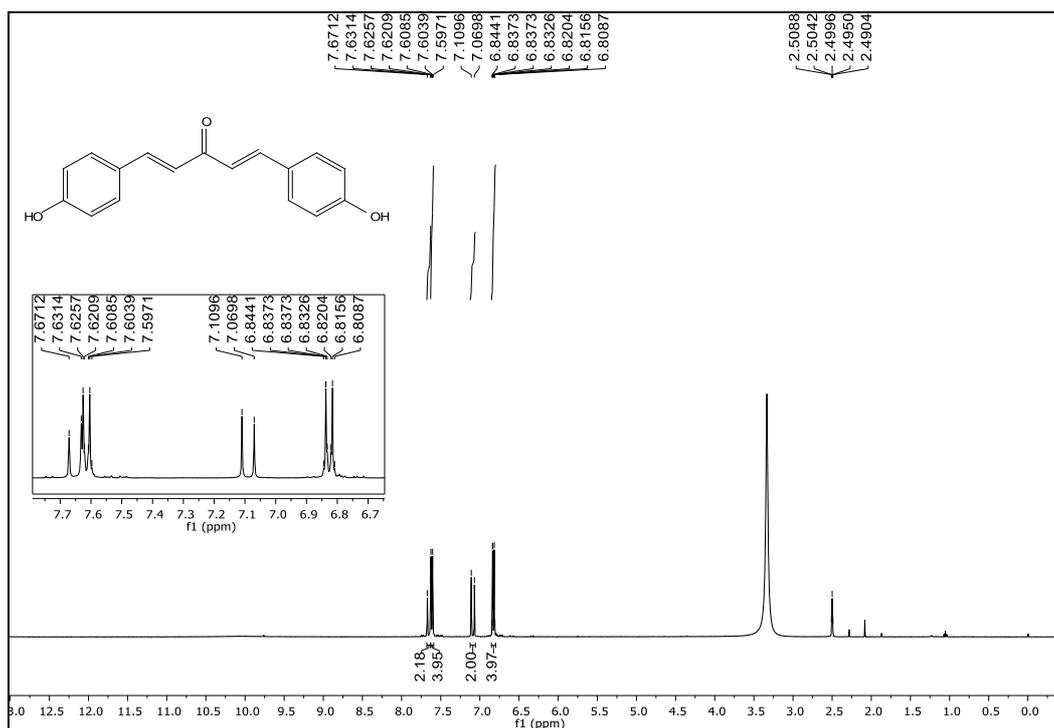
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 MHz) do composto (**55**)

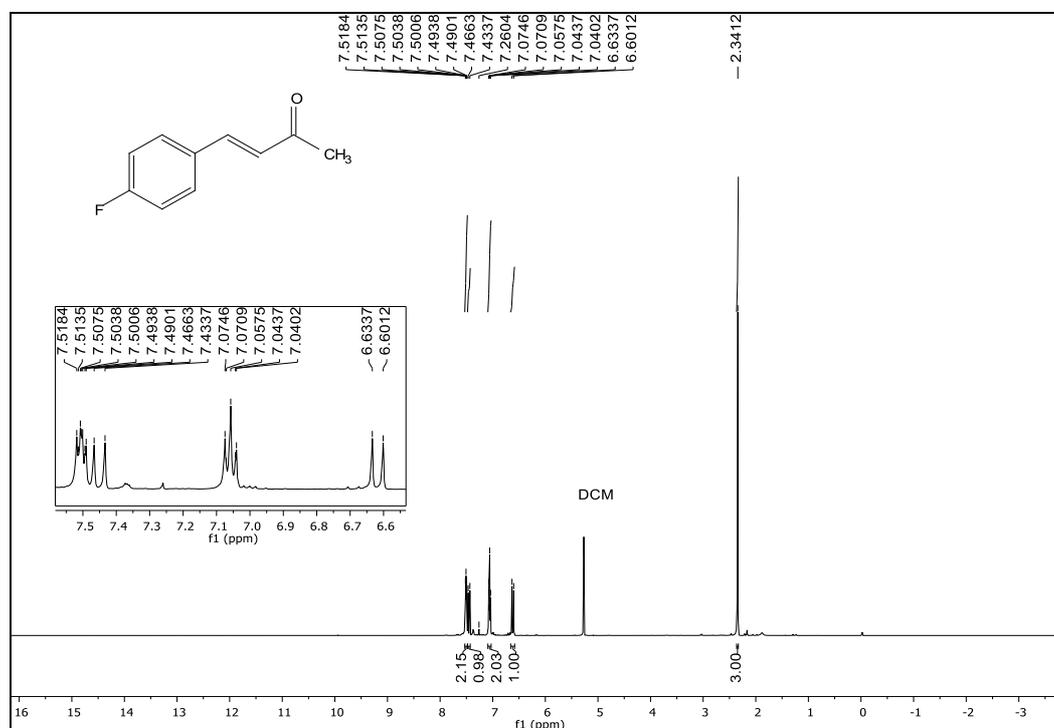
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 125 MHz) do composto (**55**)

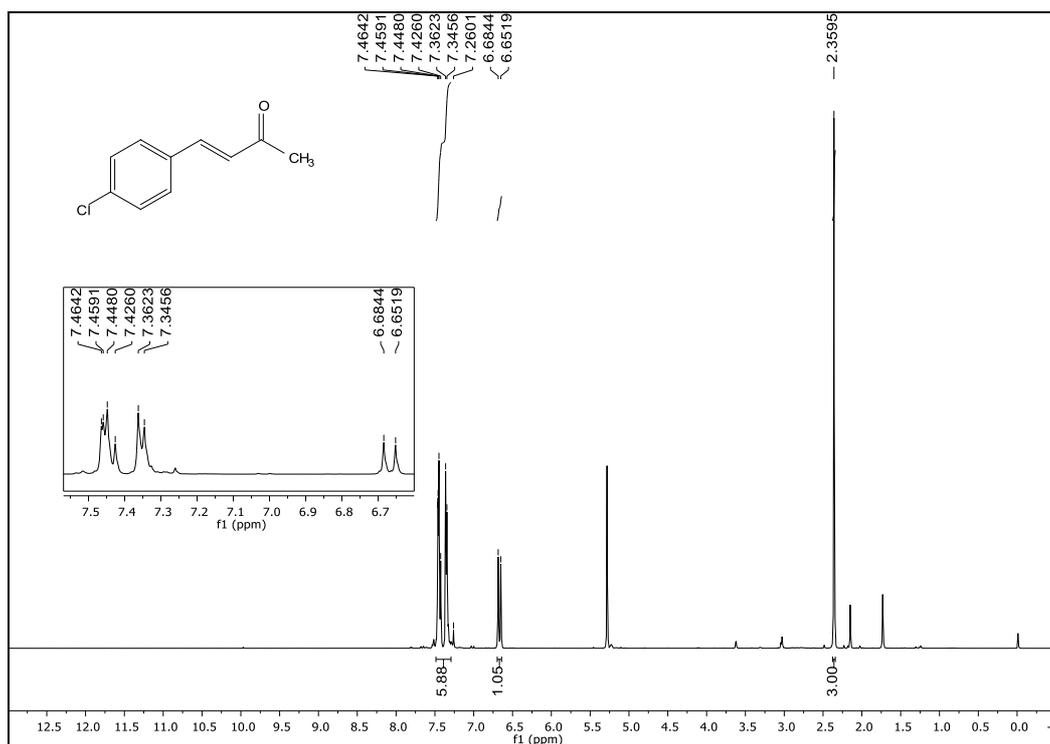
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz) do composto (56)

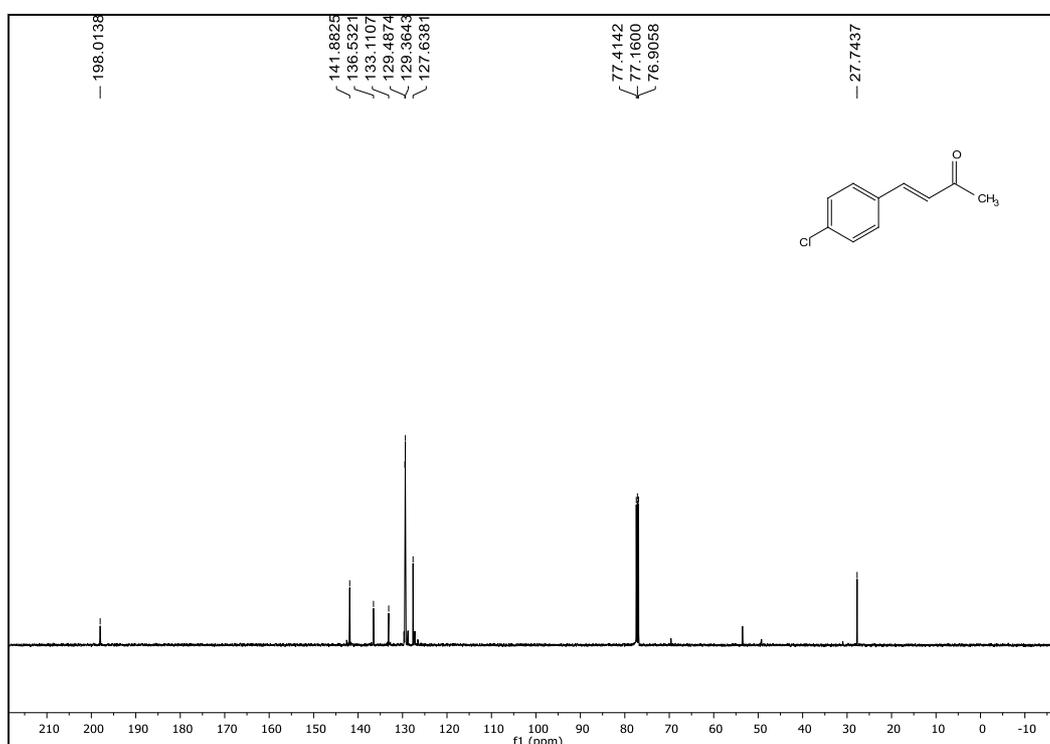
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (57)

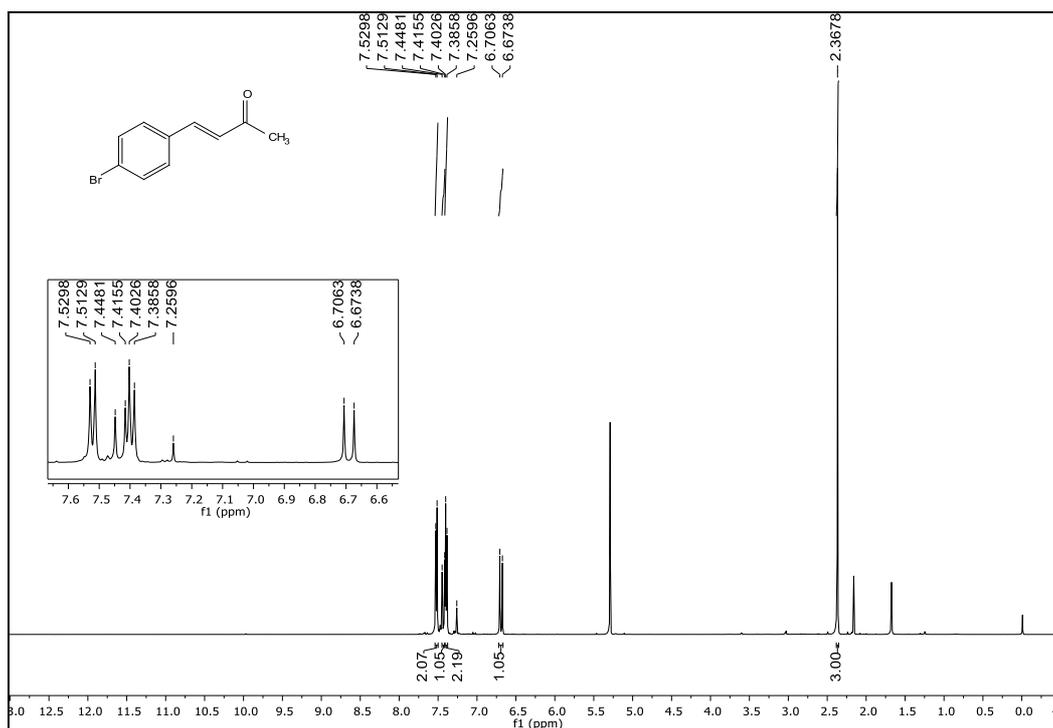
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**58**)

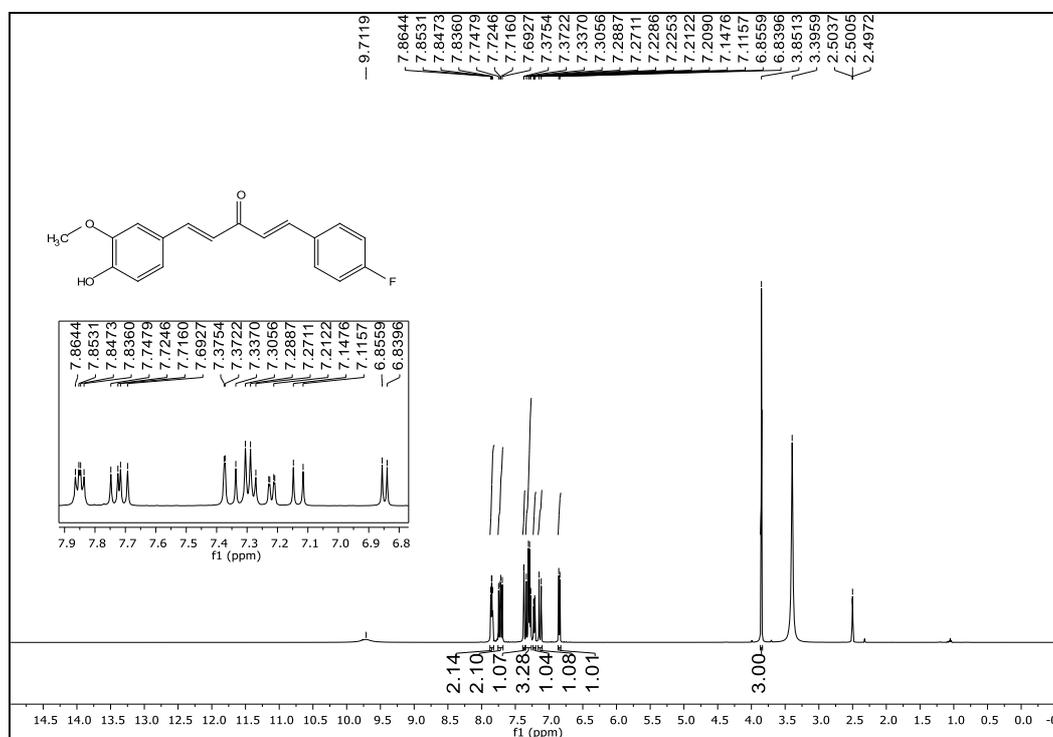
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz) do composto (**58**)

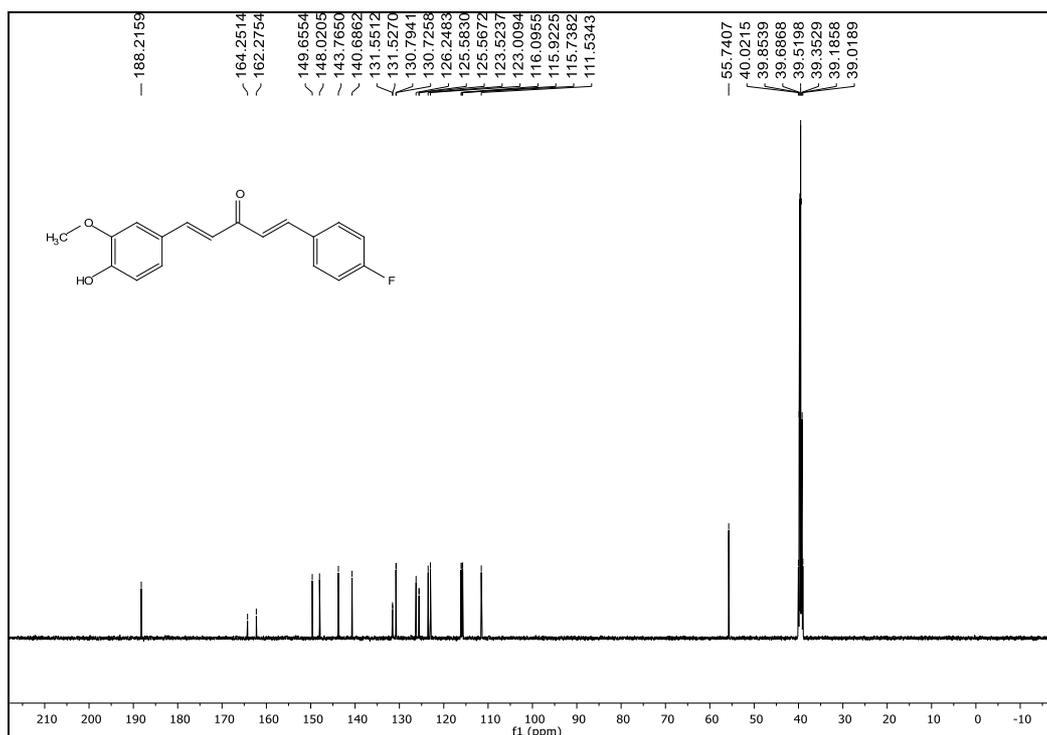
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz) do composto (**59**)

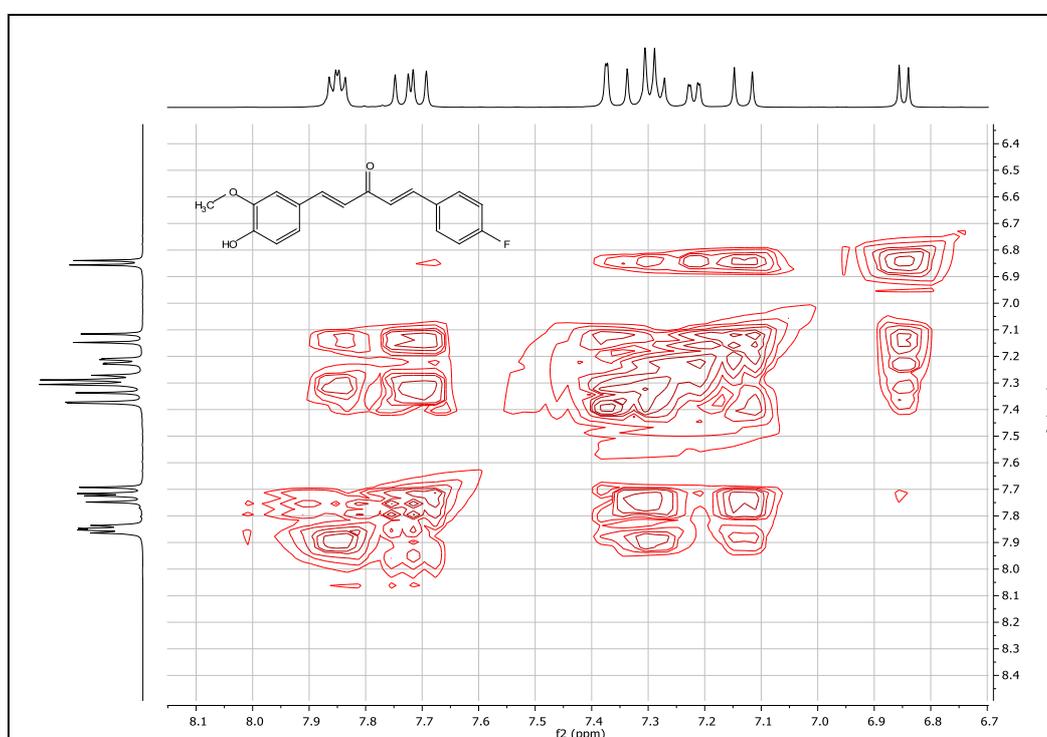
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 500 MHz) do composto (**60**)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

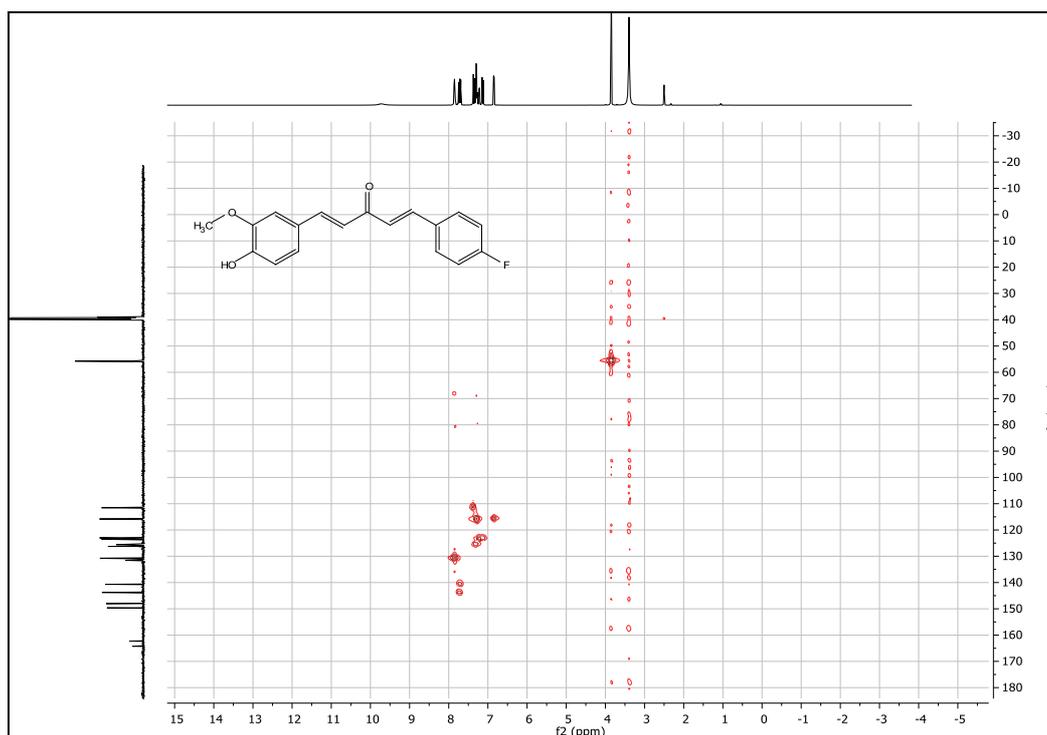
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 125 MHz) do composto (60)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Mapa de contorno COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) do composto (60)

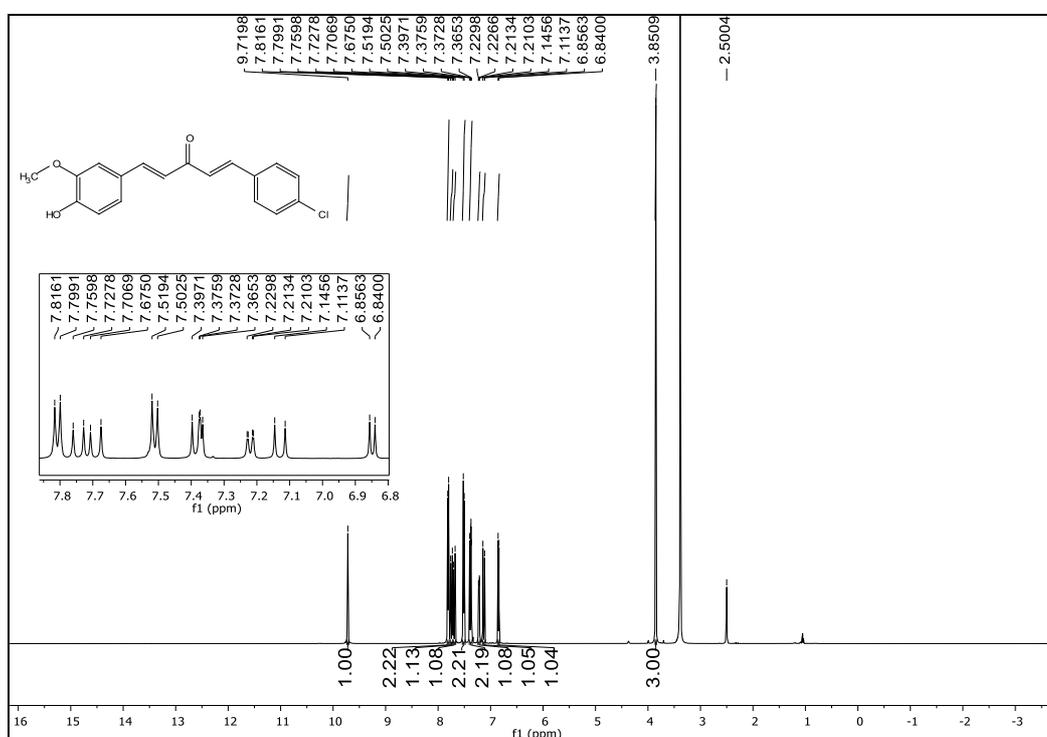
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Mapa de contorno HSQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) do composto (60)

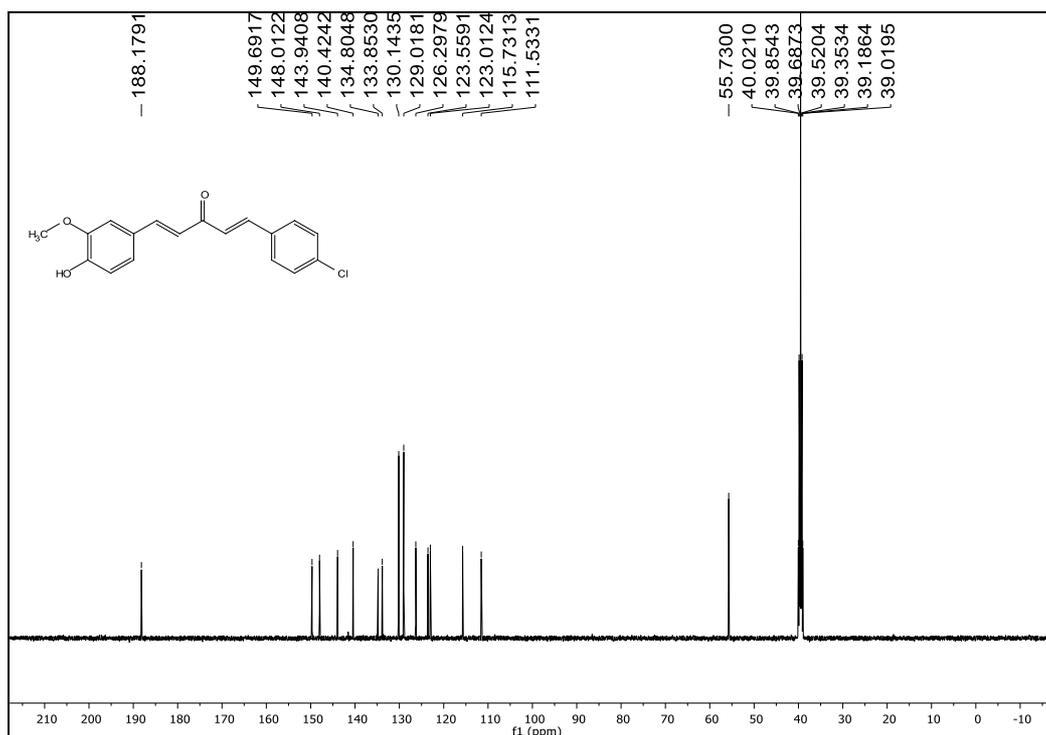


Fonte: Elaborado pela própria autora.

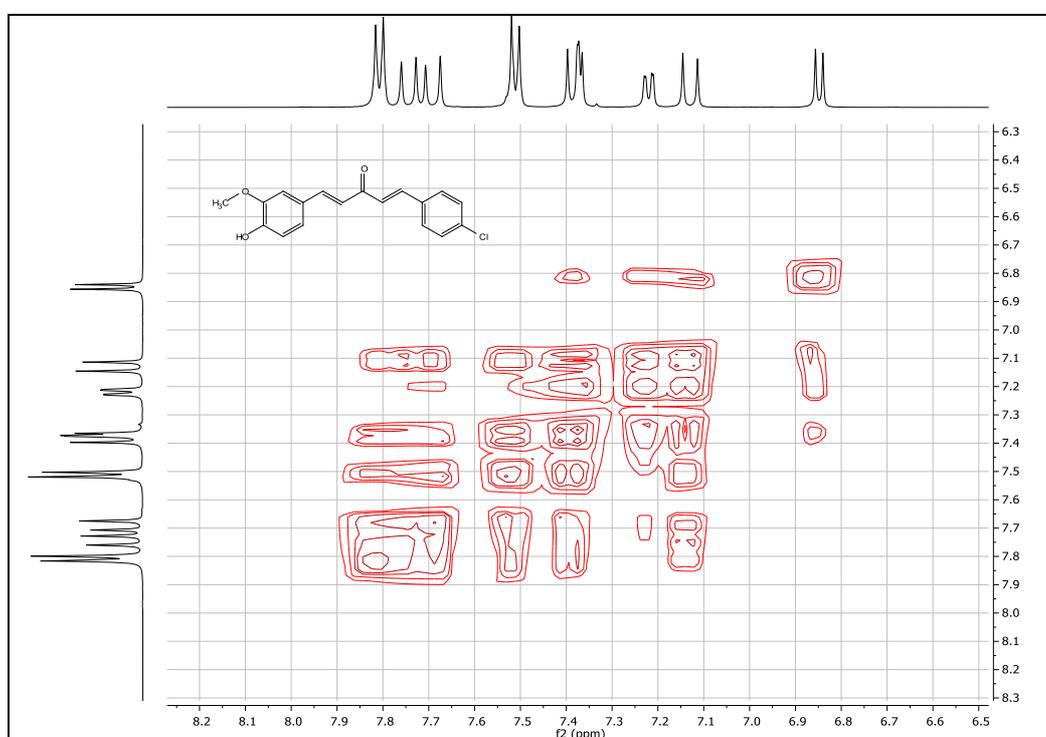
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 500 MHz) do composto (61)



Fonte: Elaborado pela própria autora.

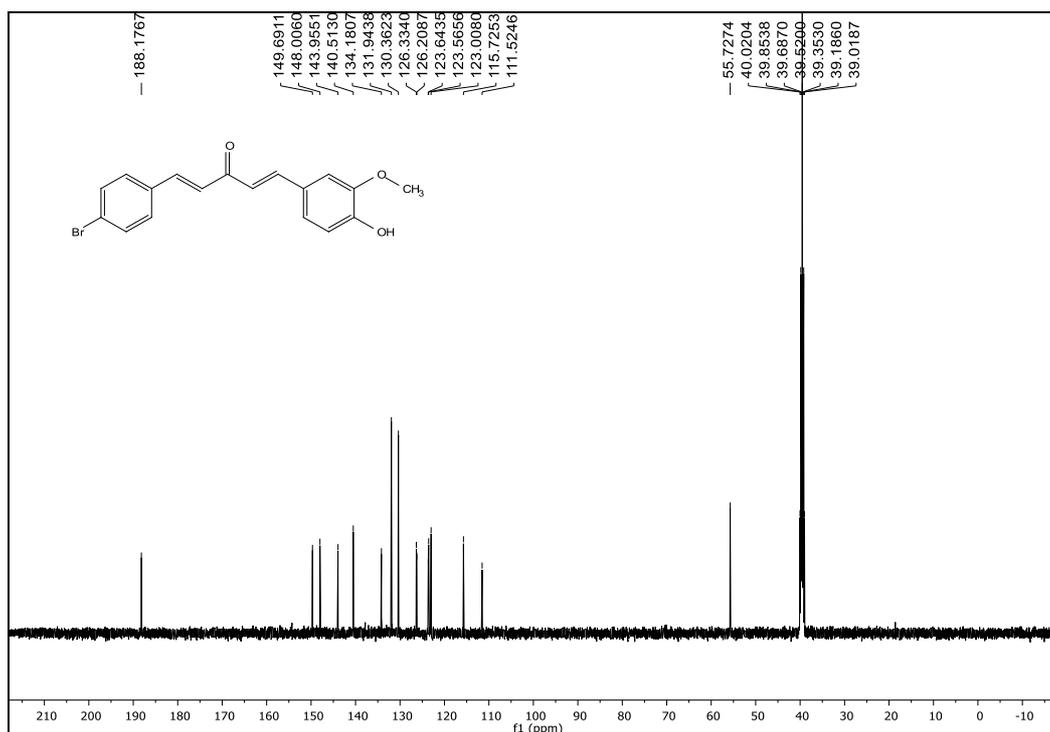
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 125 MHz) do composto (61)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

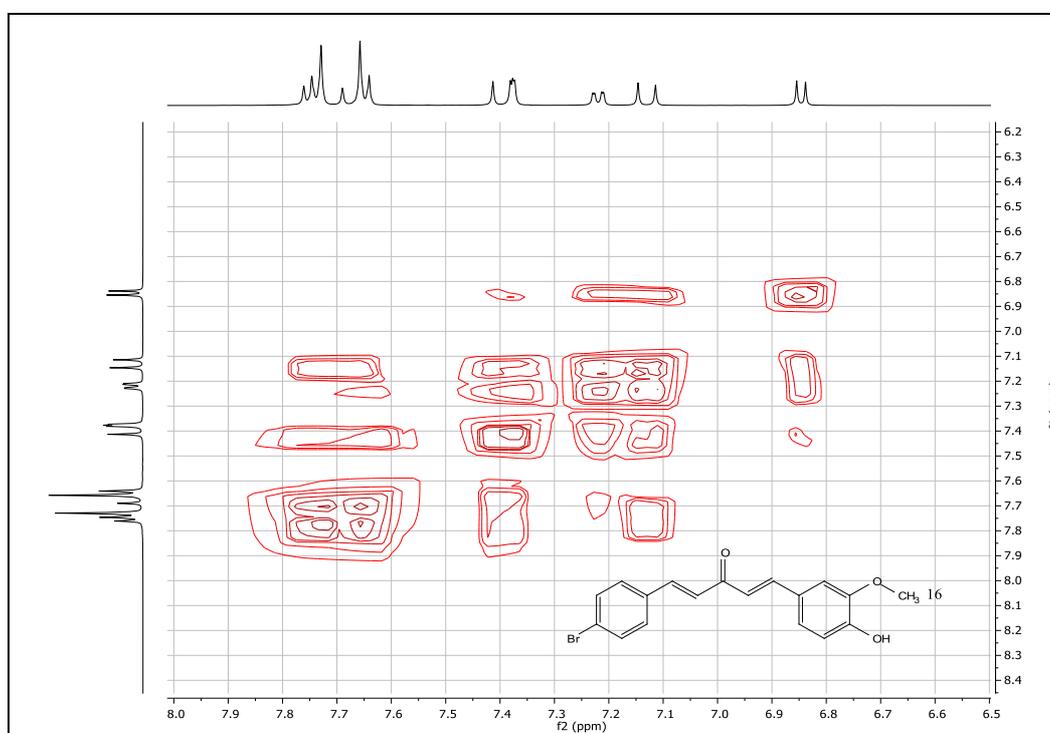
Mapa de contorno COSY ( $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ ) do composto (61)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

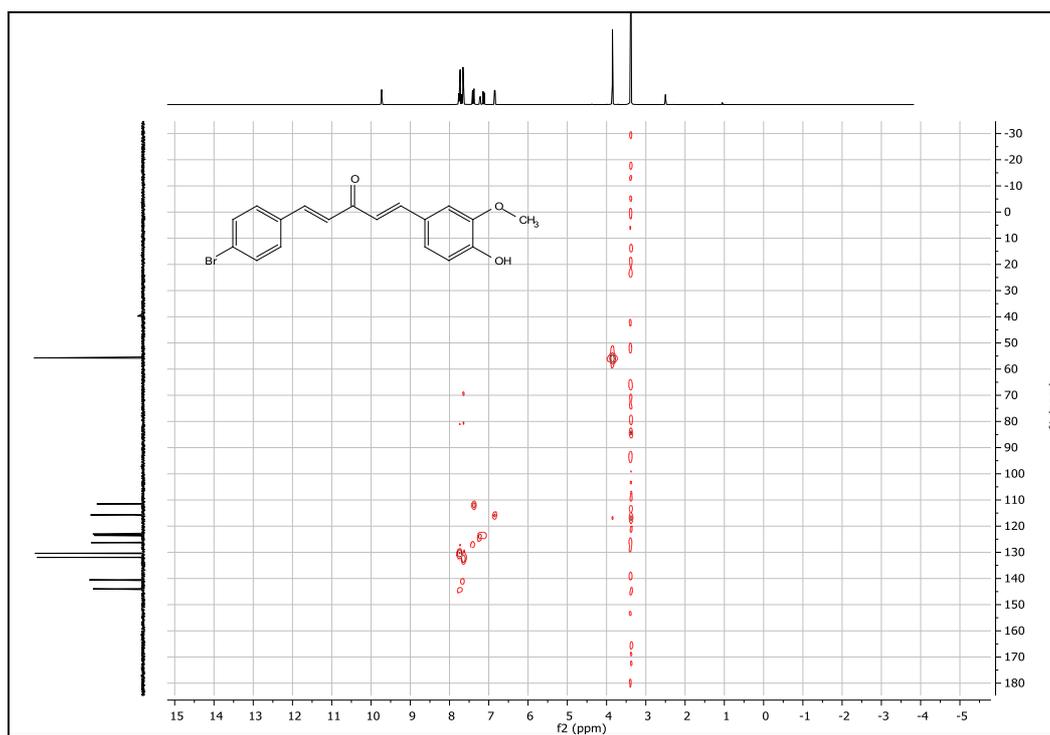


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ; 125 MHz) do composto (62)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

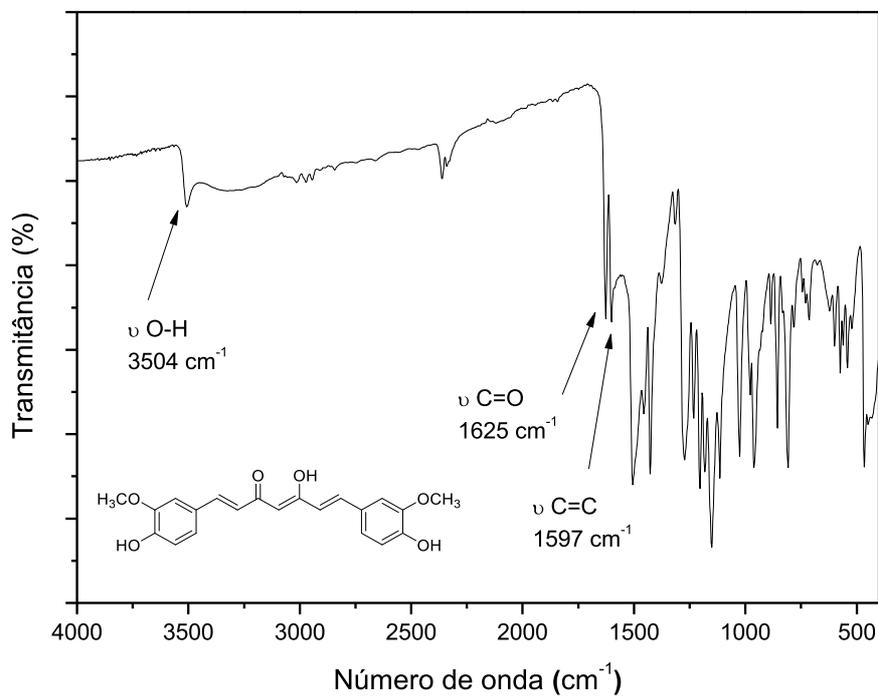
Mapa de contorno COSY ( $^1\text{H}$  x  $^1\text{H}$ ) do composto (62)

Fonte: Elaborado pela própria autora.

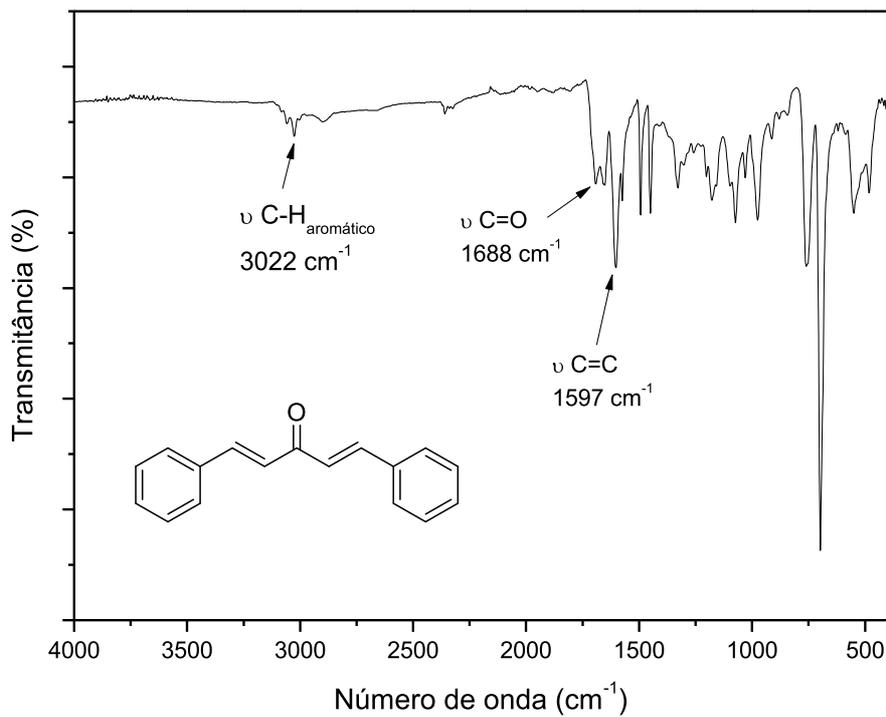
Mapa de contorno HSQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ ) do composto **(62)**

Fonte: Elaborado pela própria autora.

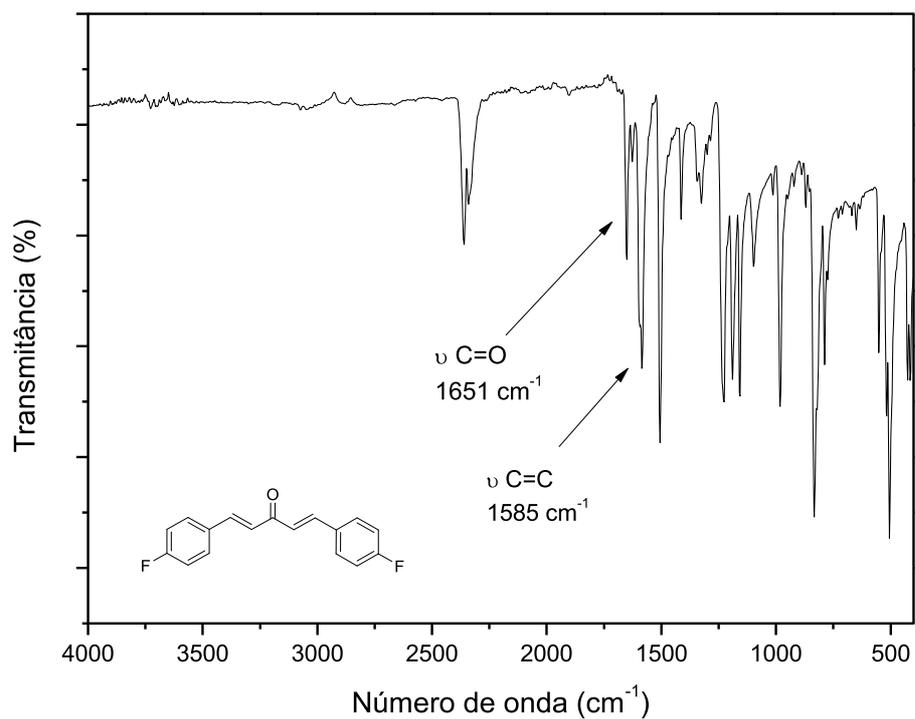
## APENDICE C – Espectros na região do IV

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) da Curcumina

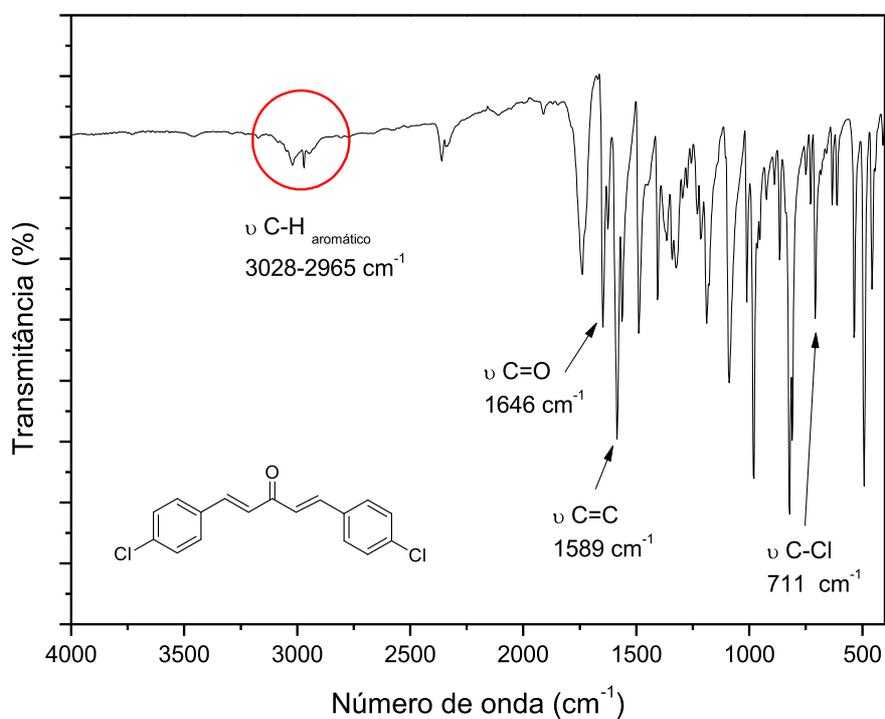
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (16)

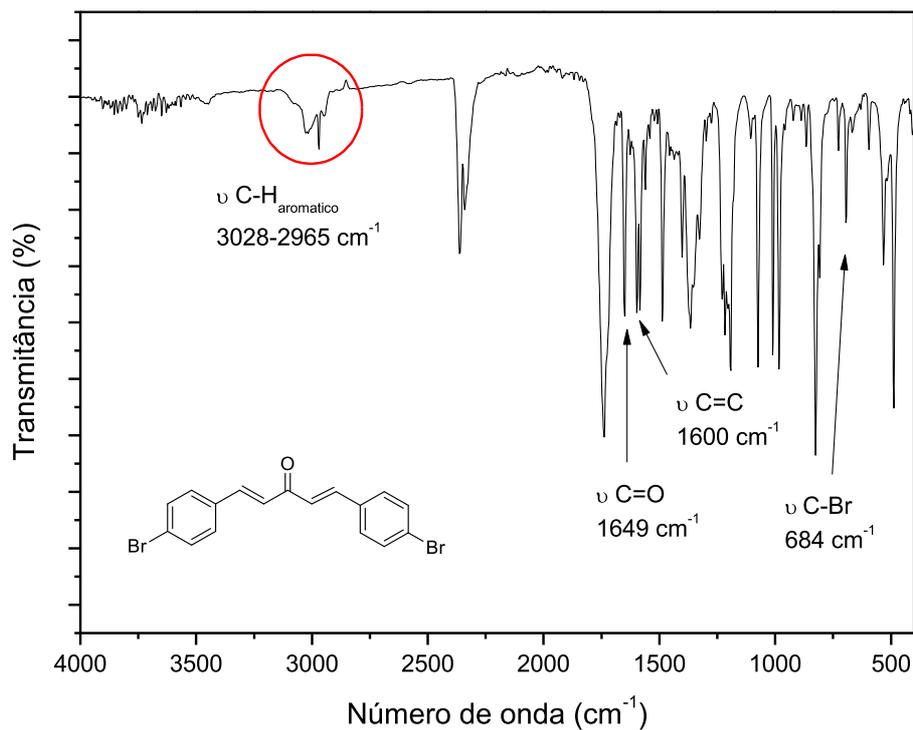
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (17)

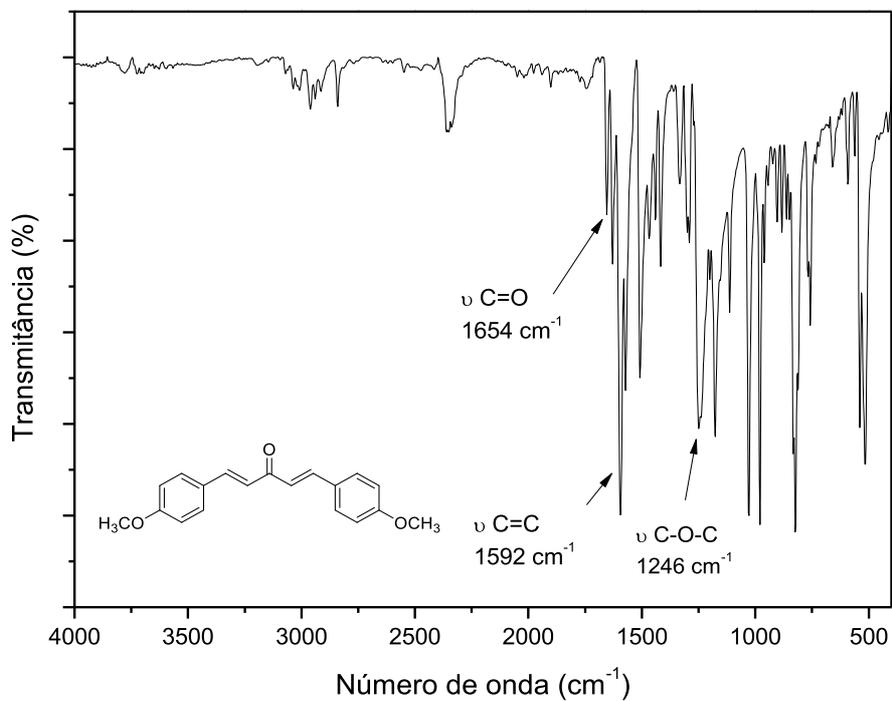
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (18)

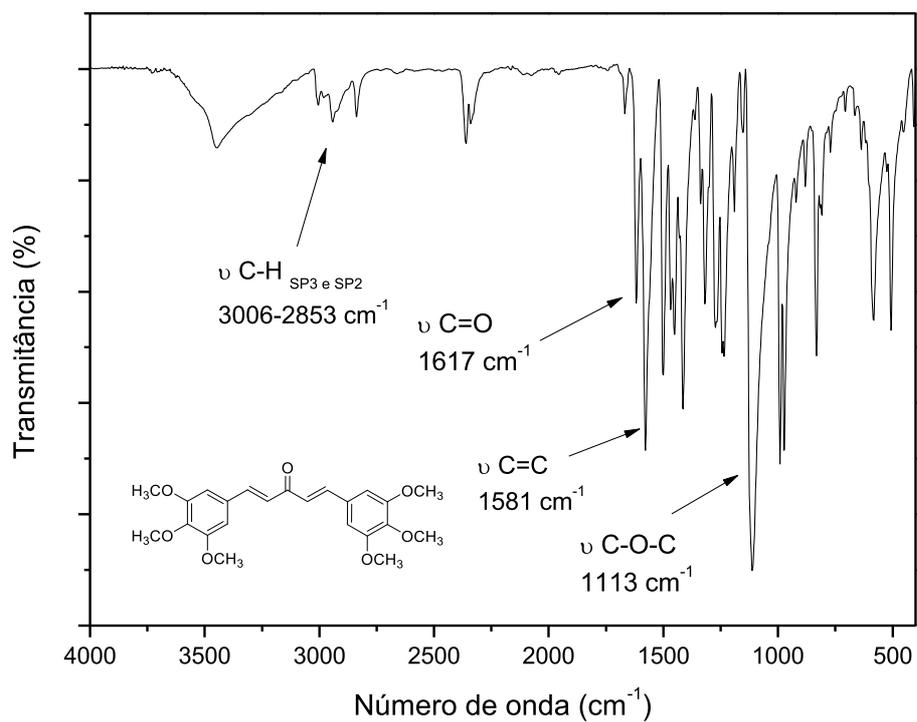
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(19)**

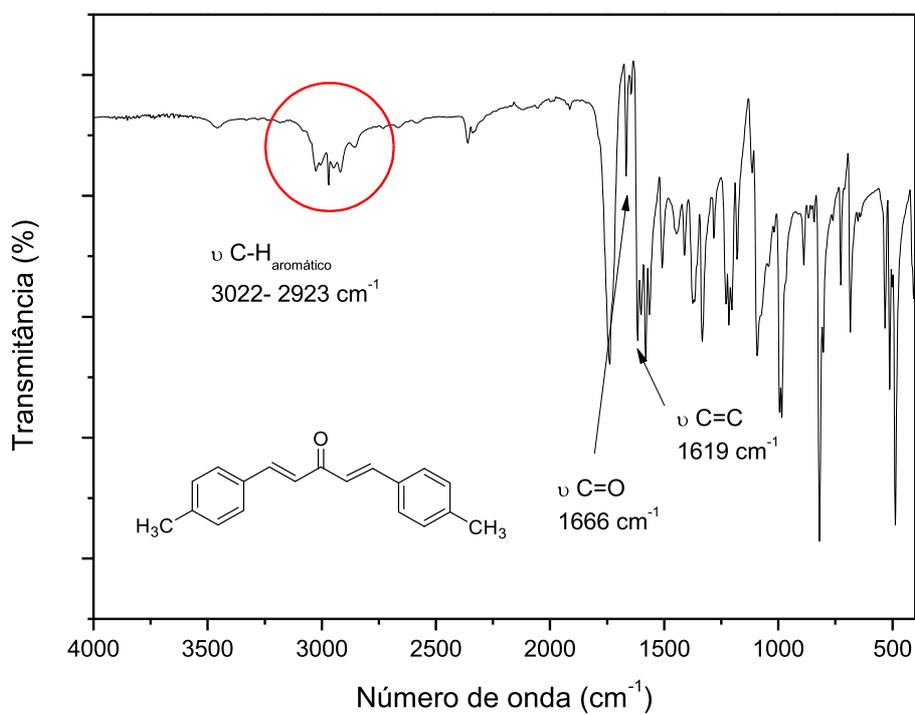
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(20)**

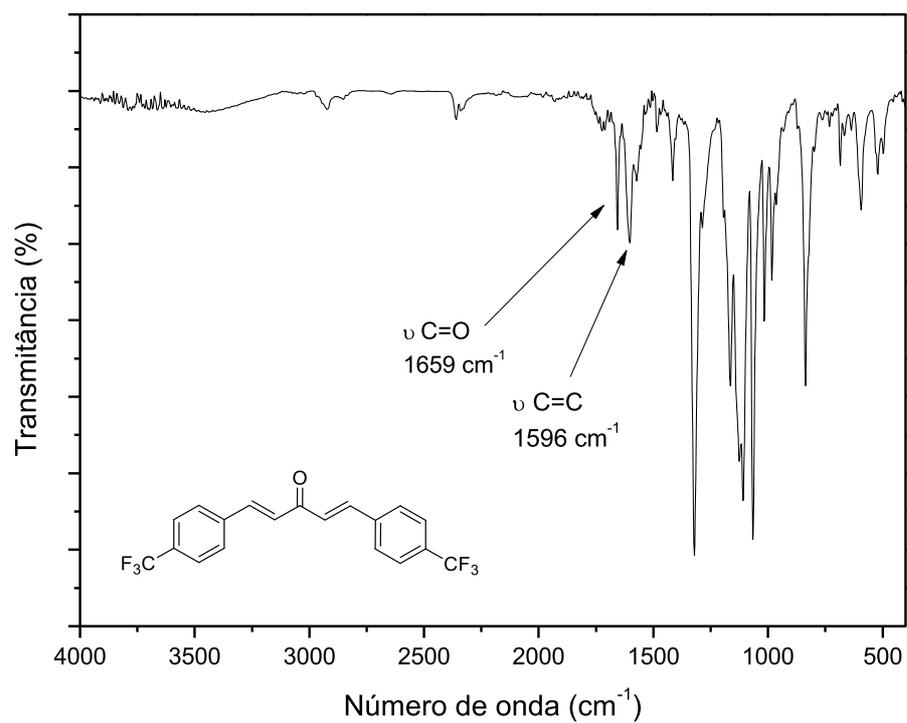
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(21)**

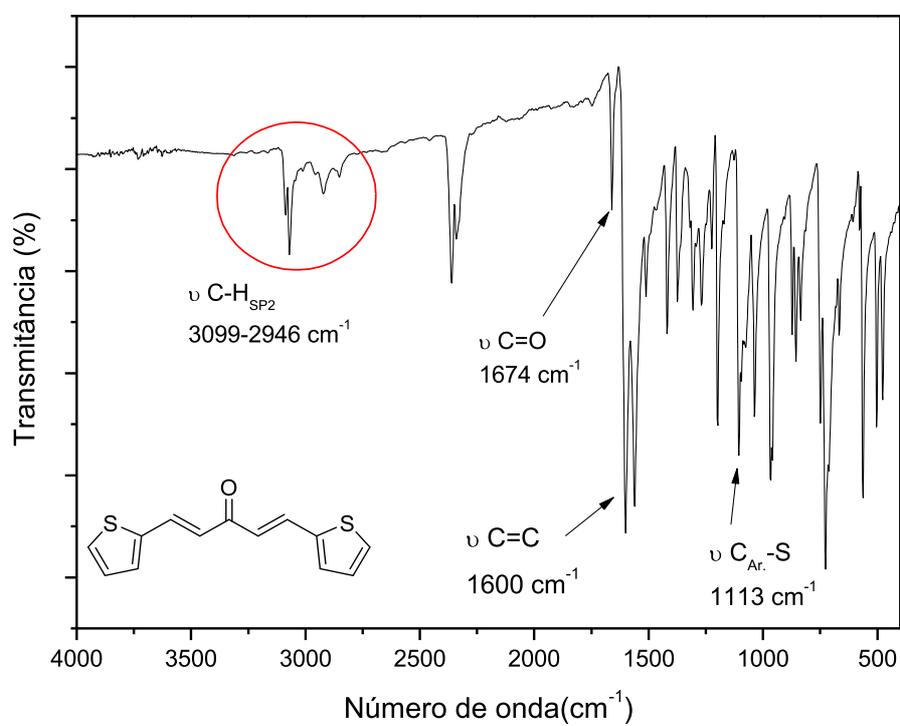
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(22)**

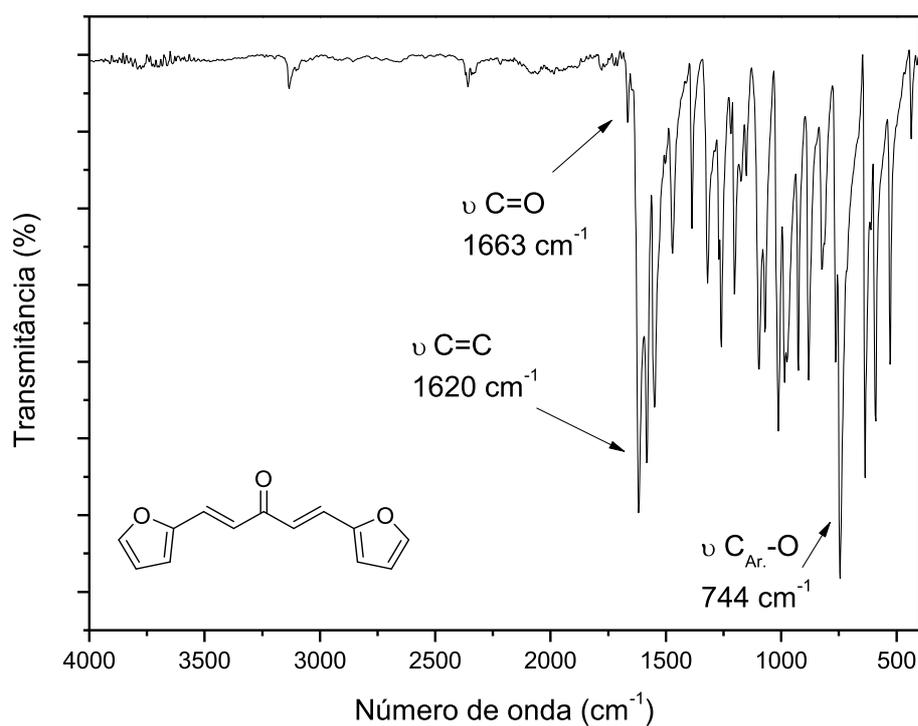
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(23)**

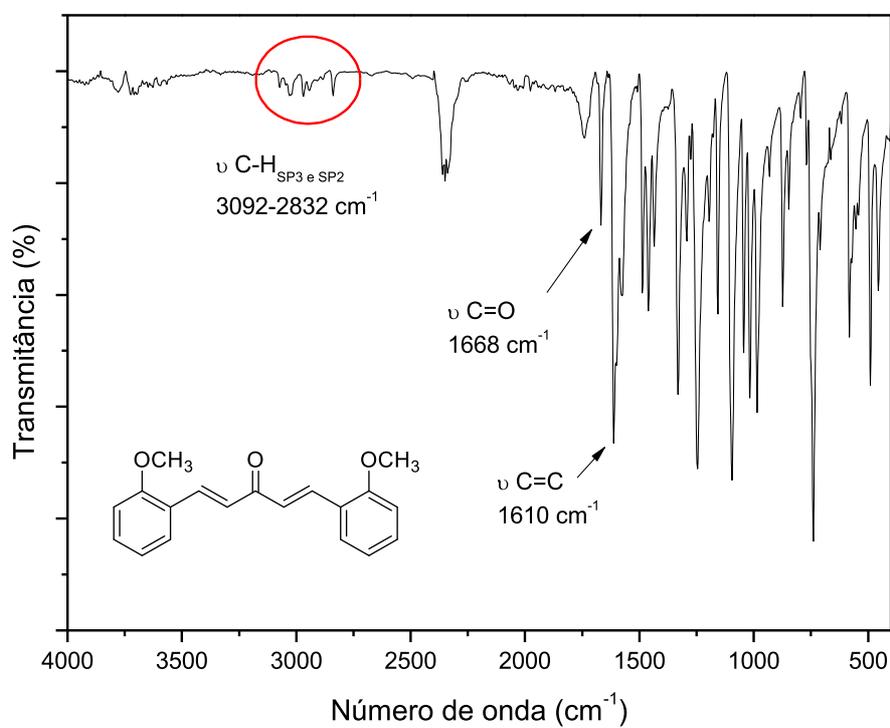
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(24)**

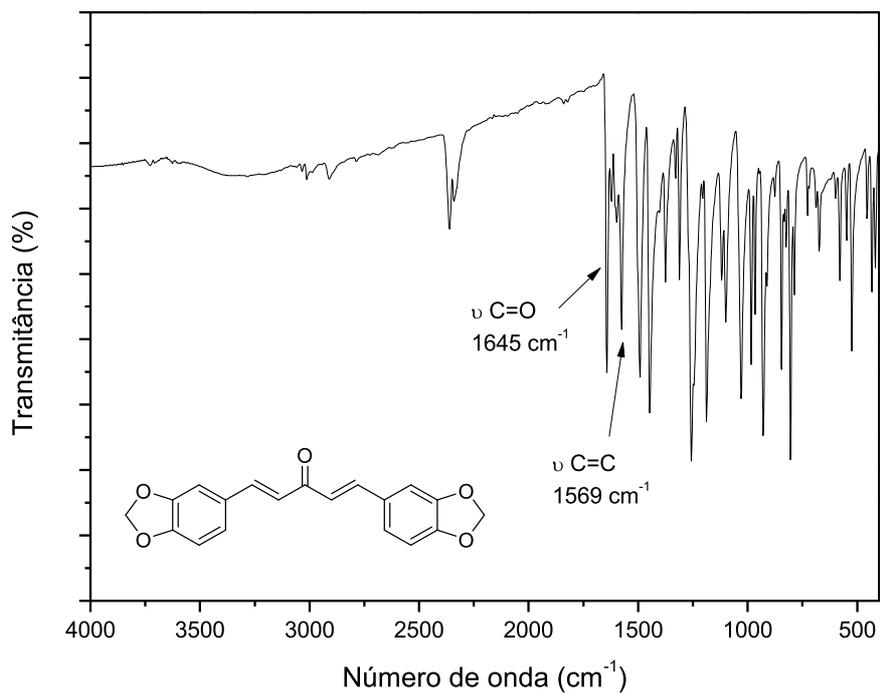
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(25)**

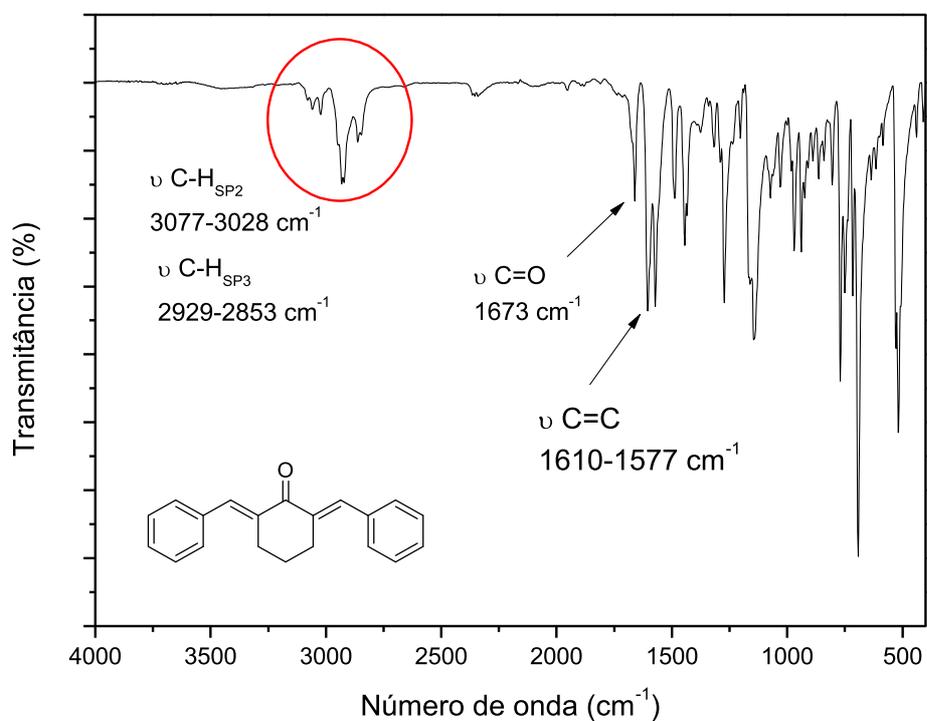
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(26)**

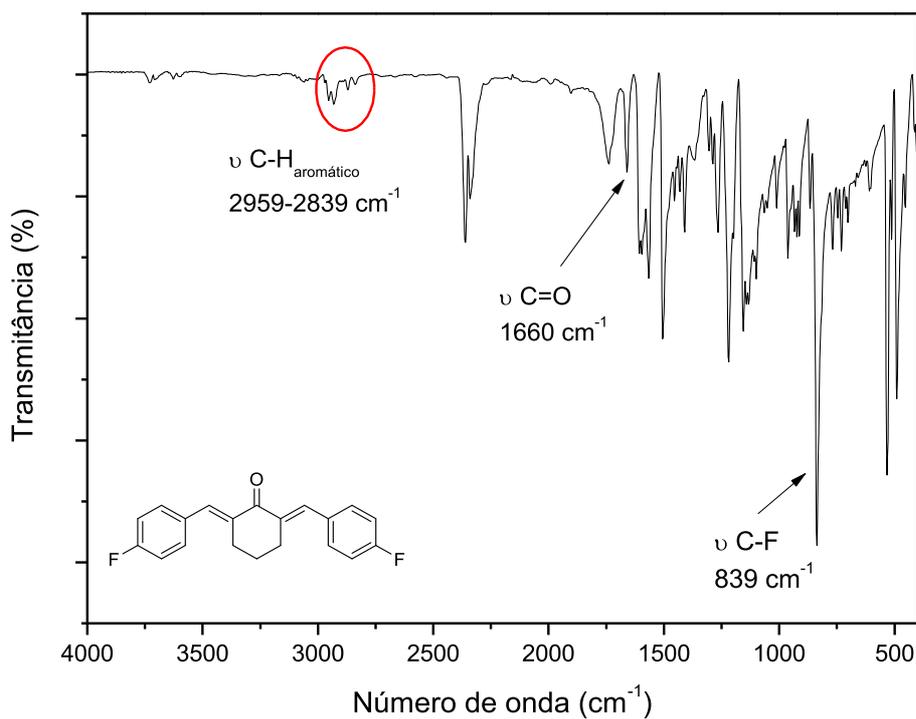
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (27)

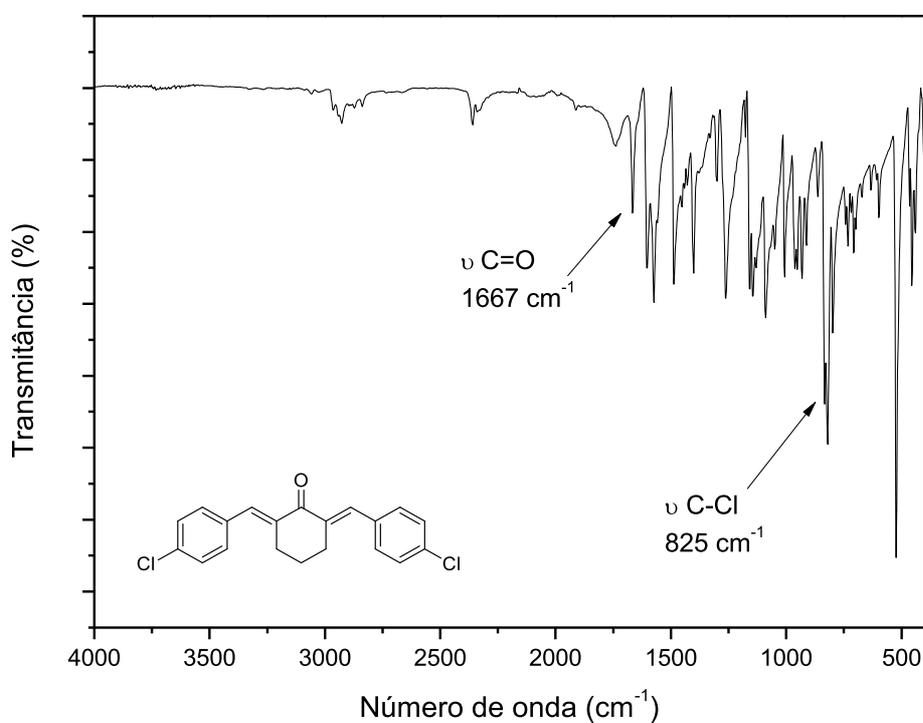
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (28)

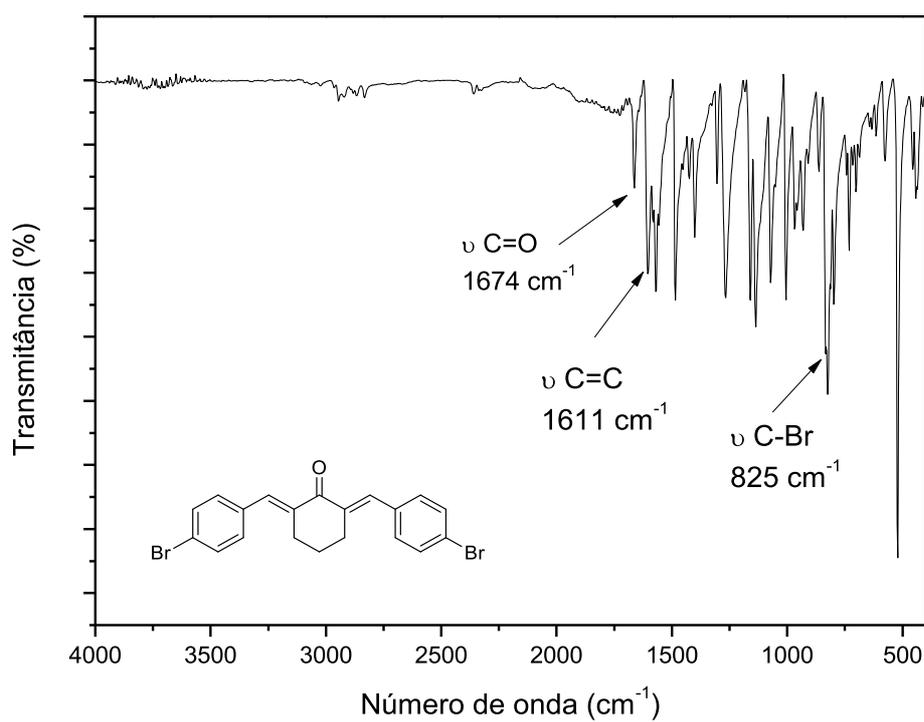
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(29)**

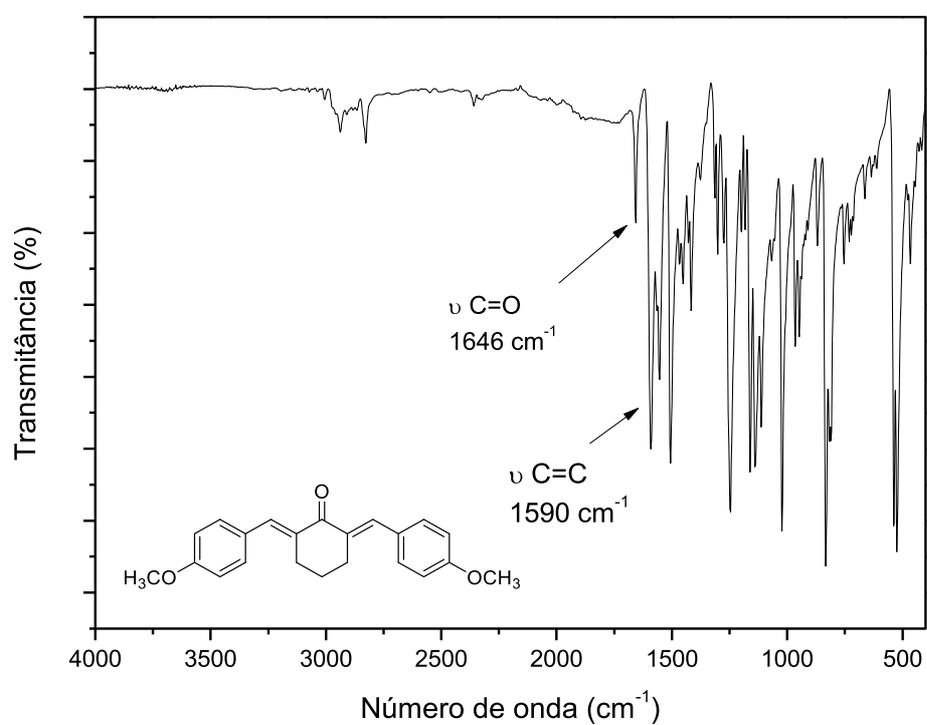
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(30)**

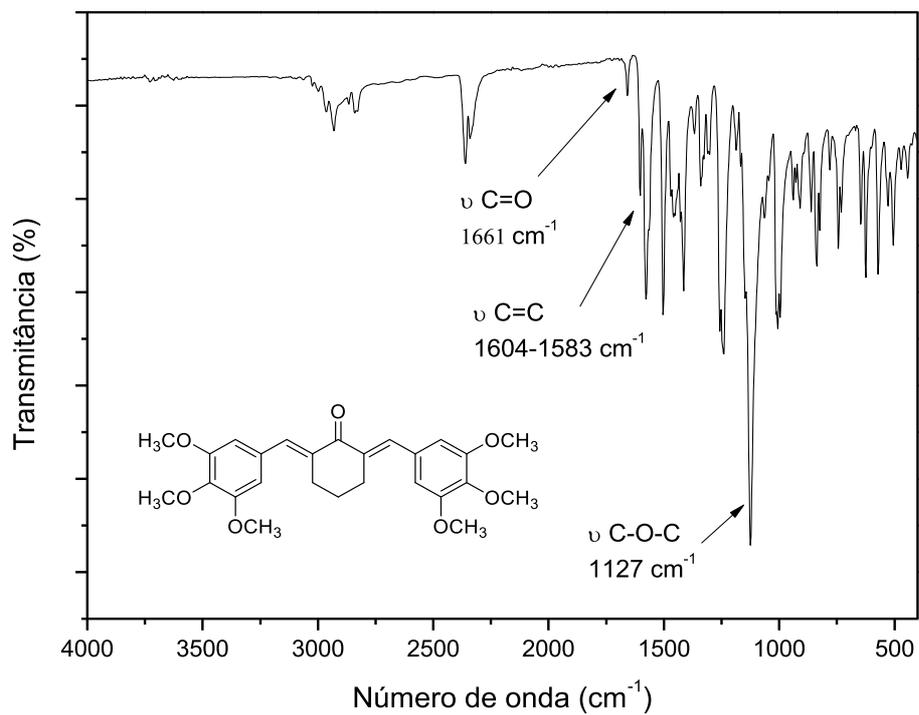
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (31)

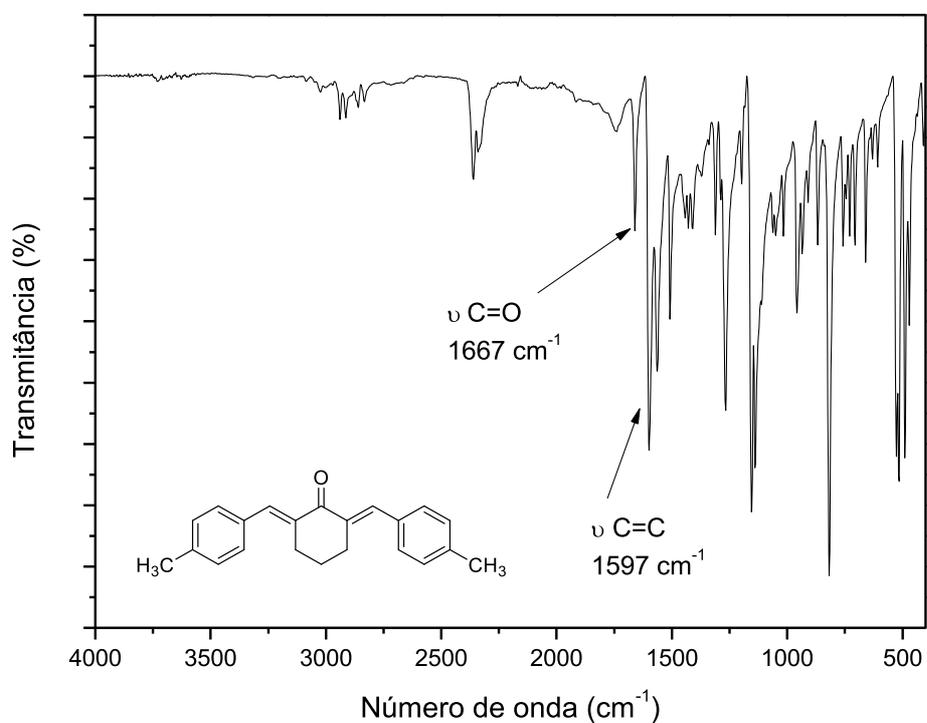
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (32)

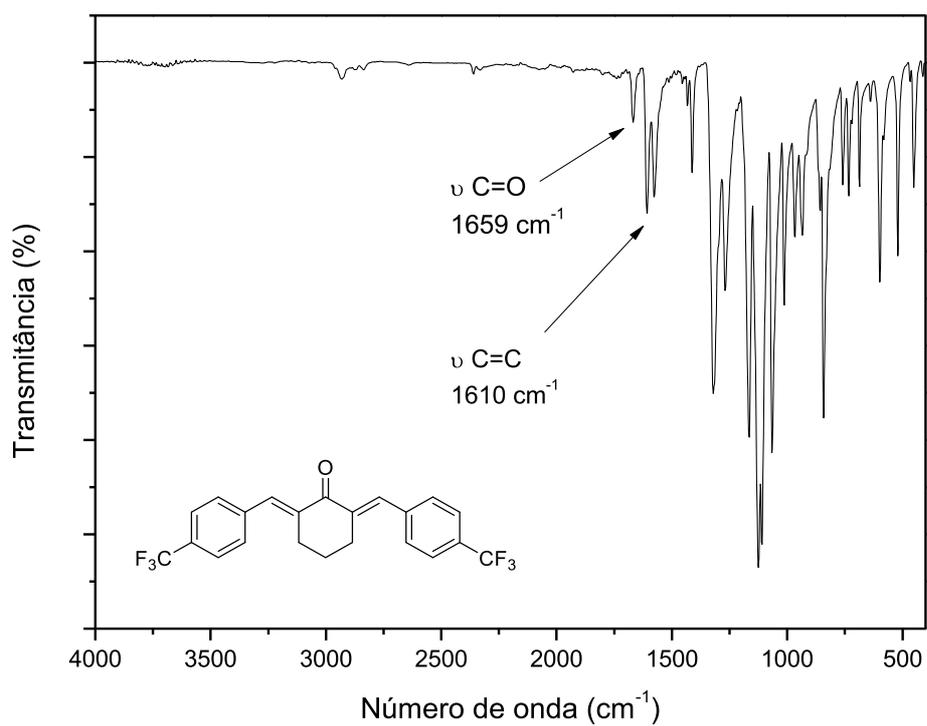
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (33)

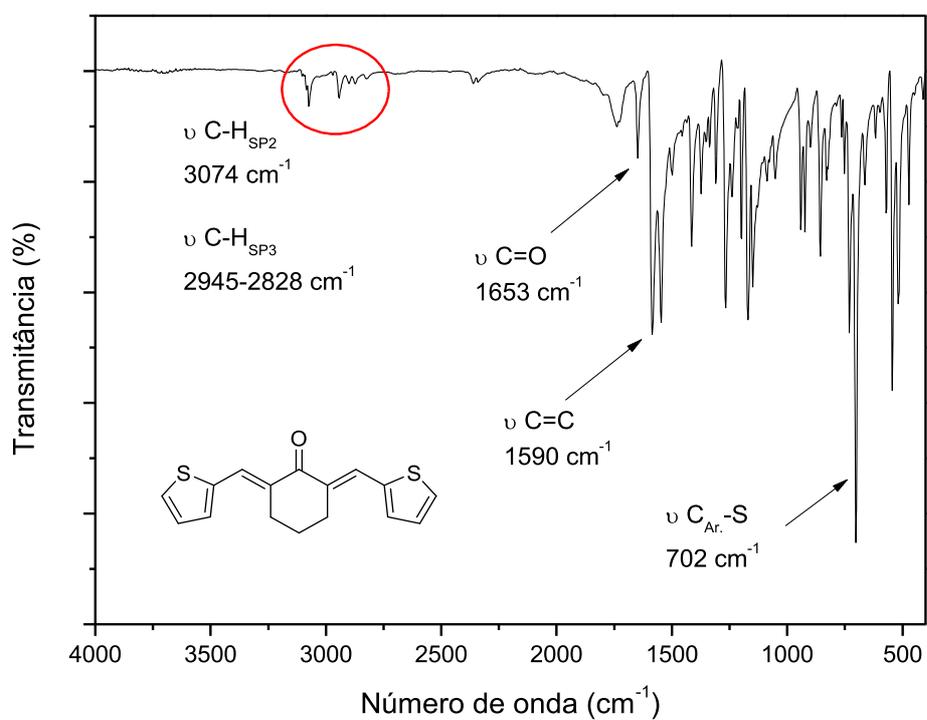
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (34)

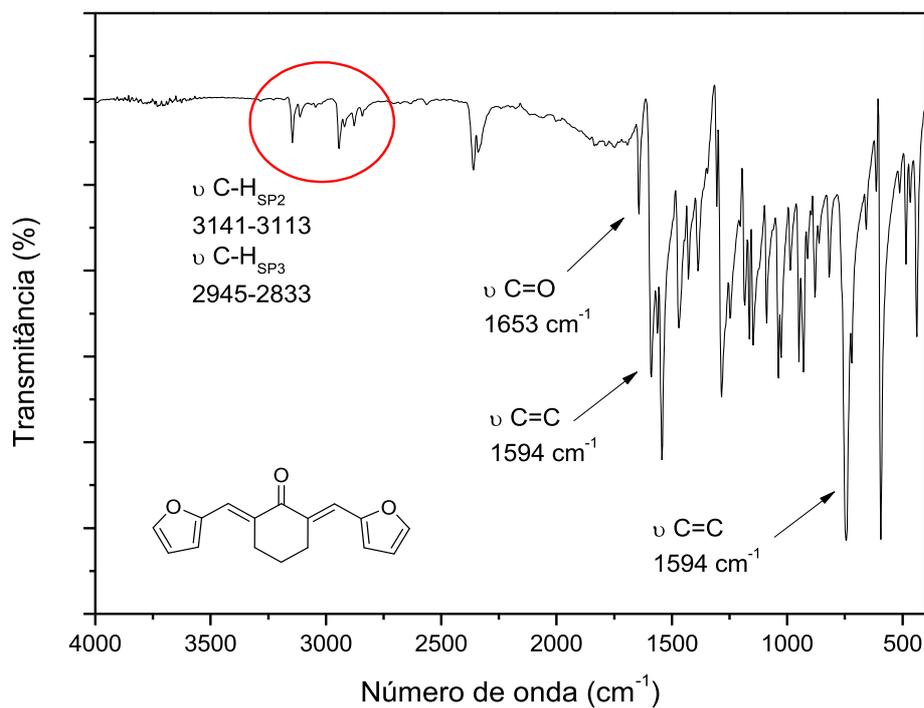
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(35)**

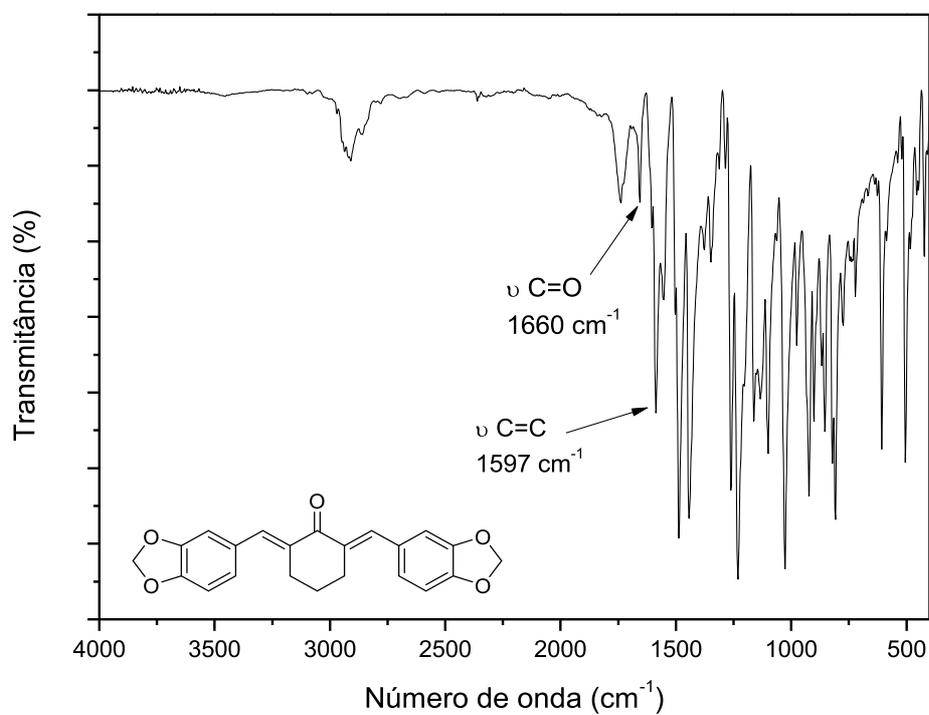
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(36)**

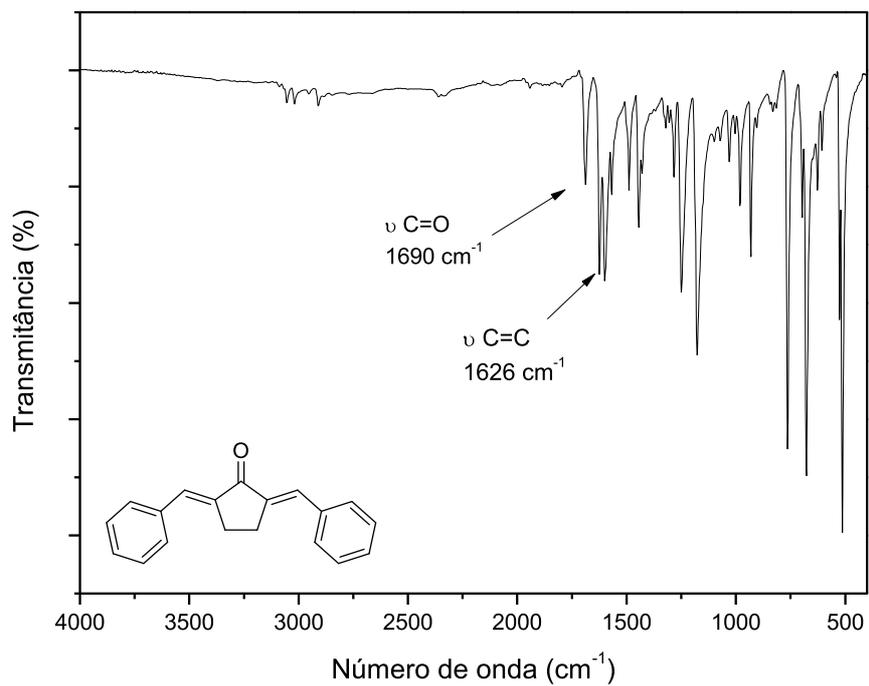
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (37)

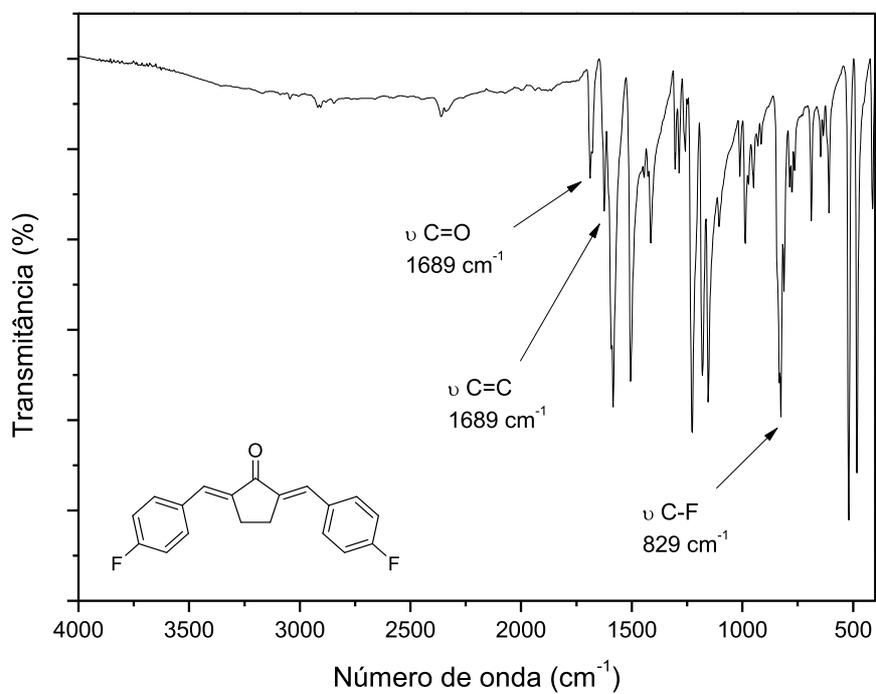
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (38)

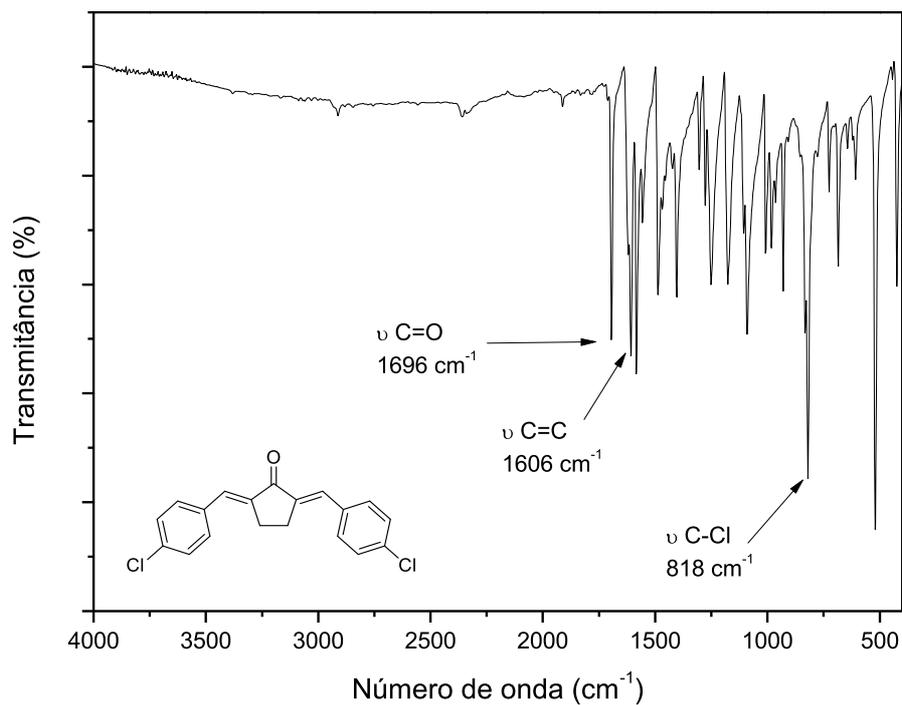
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(39)**

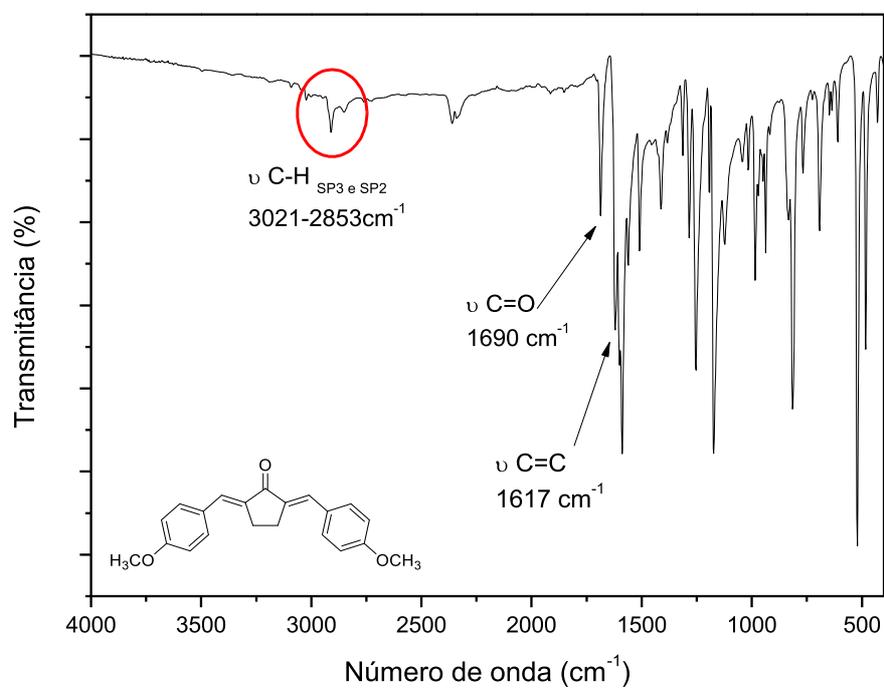
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(40)**

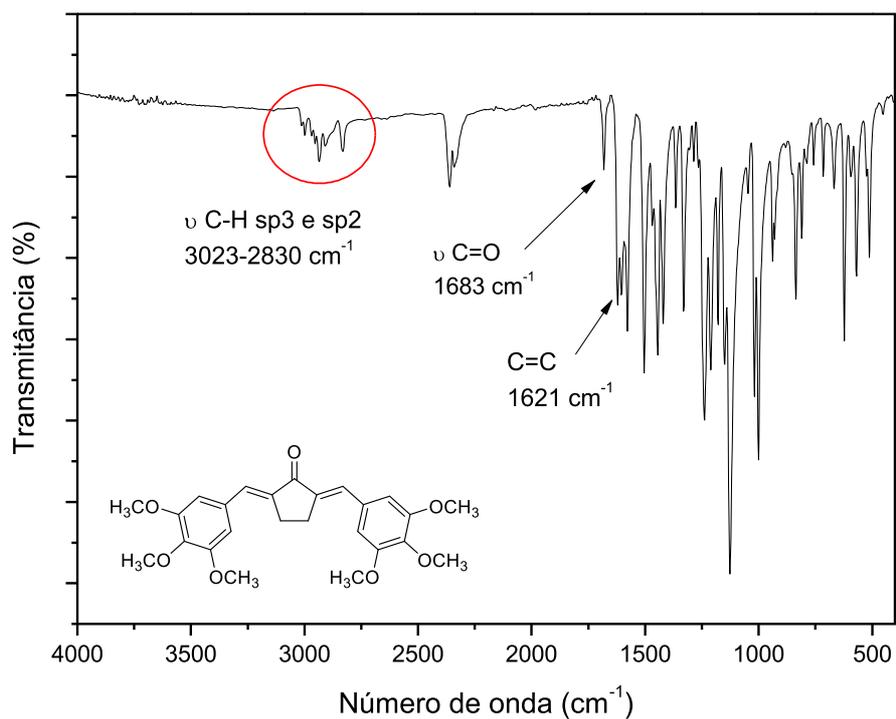
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(41)**

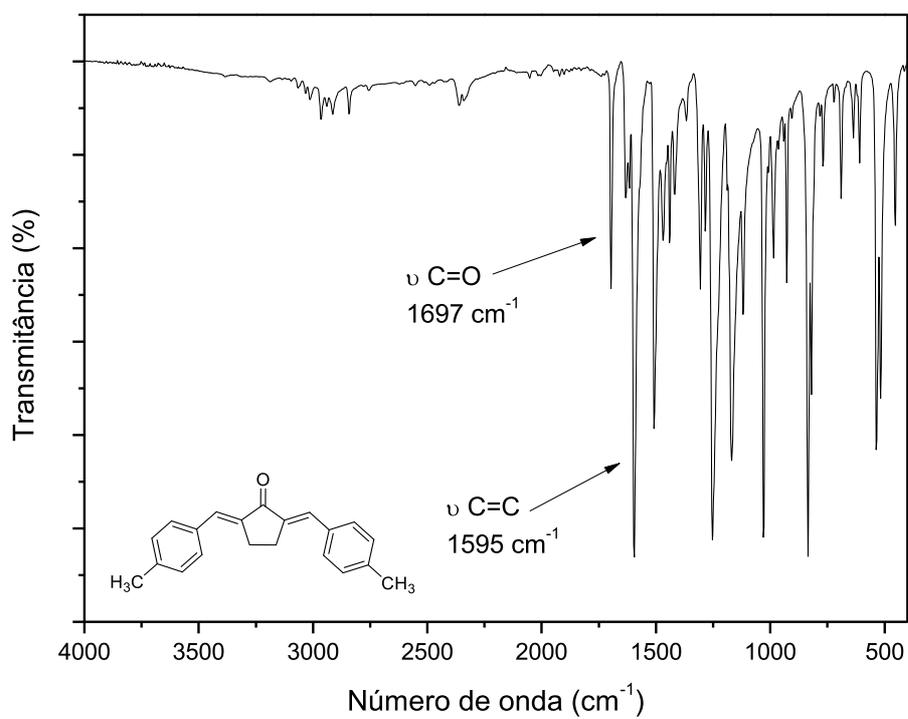
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(42)**

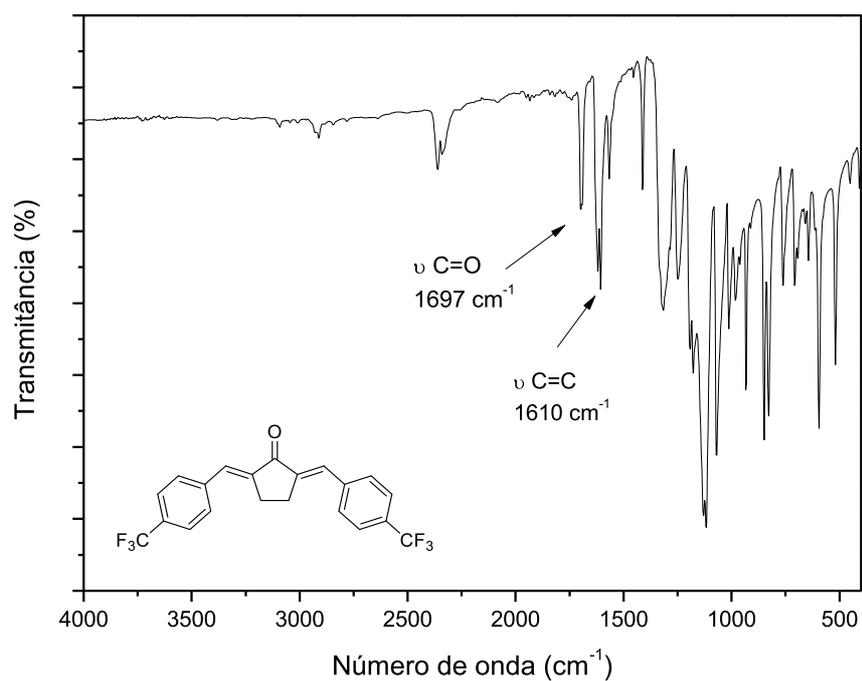
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (43)

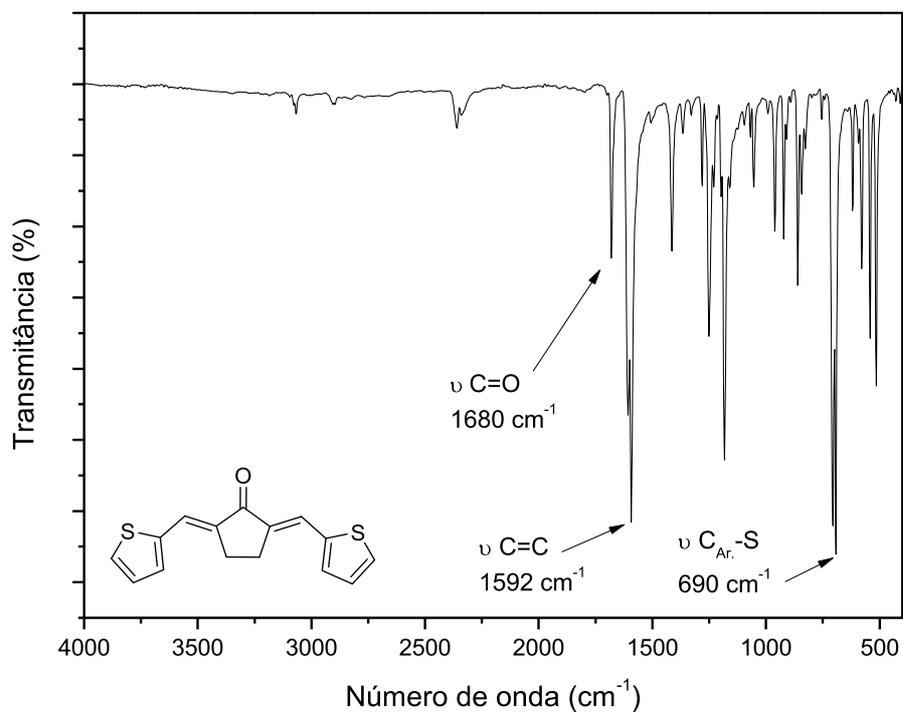
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (44)

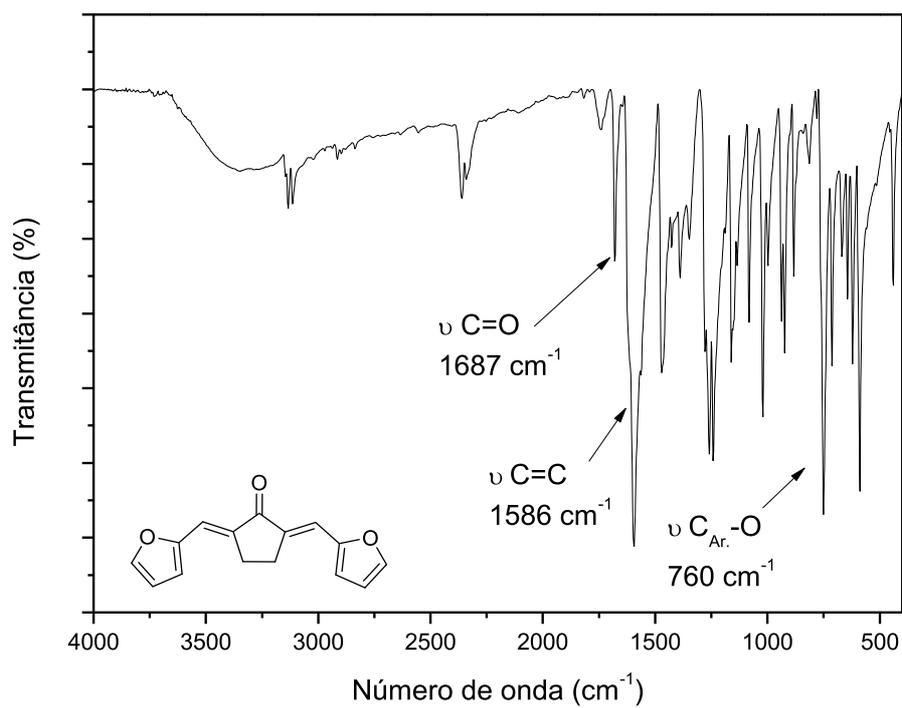
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (45)

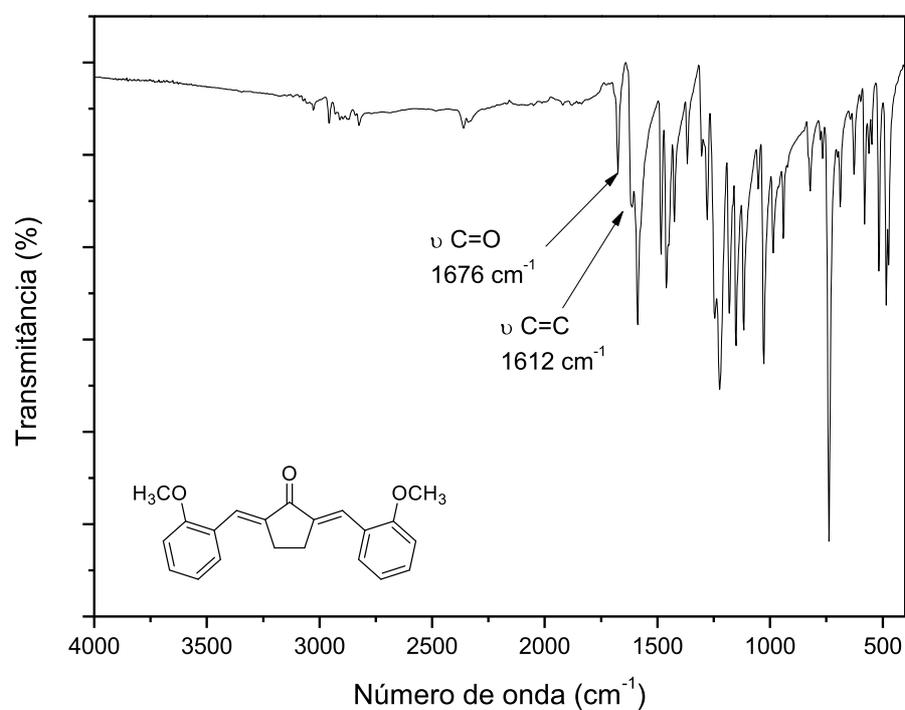
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (46)

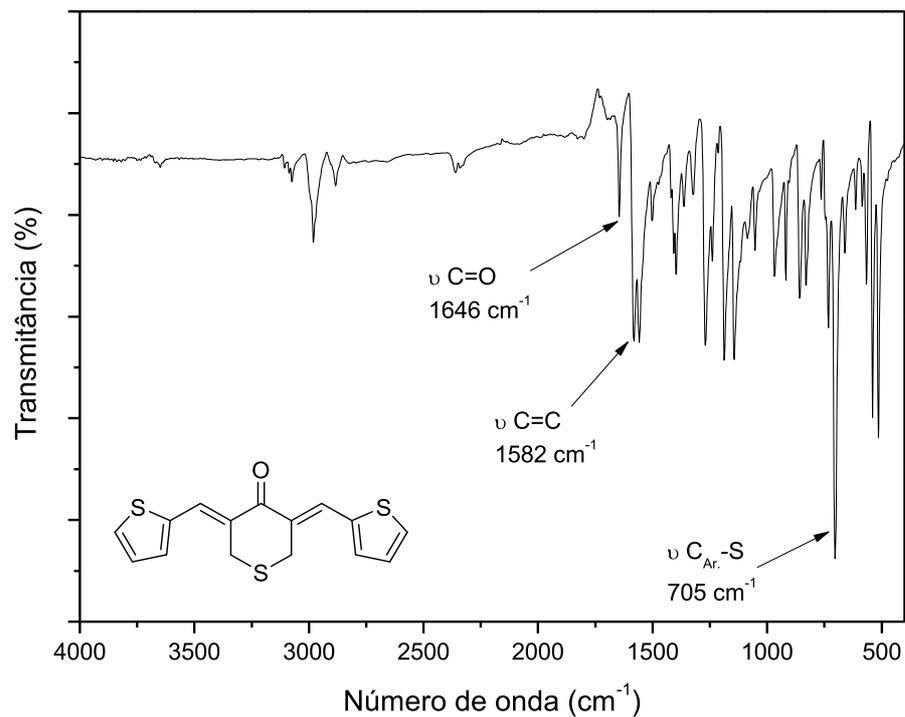
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (47)

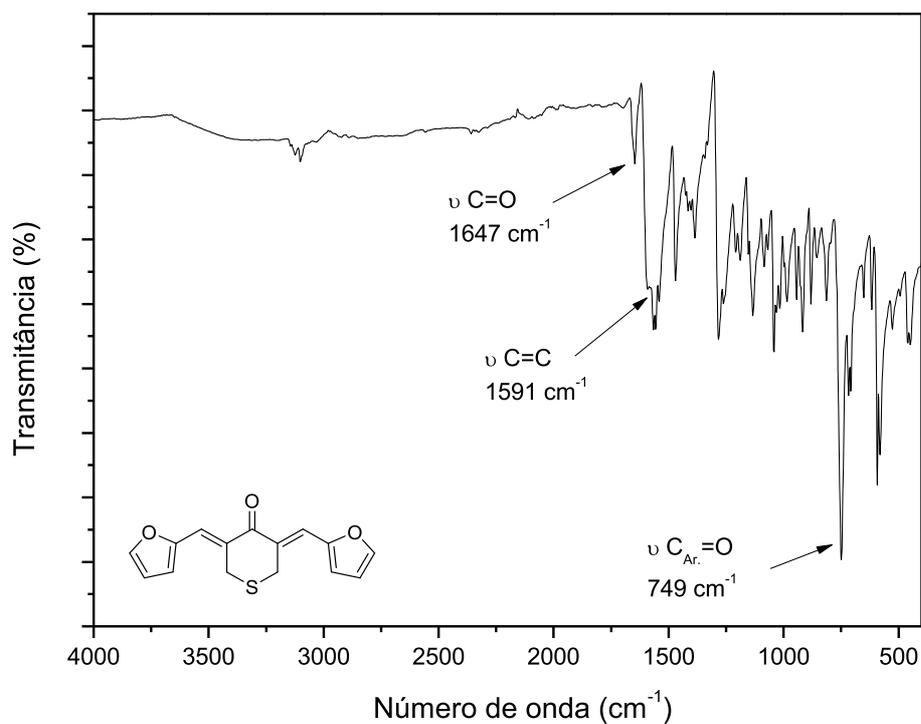
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (48)

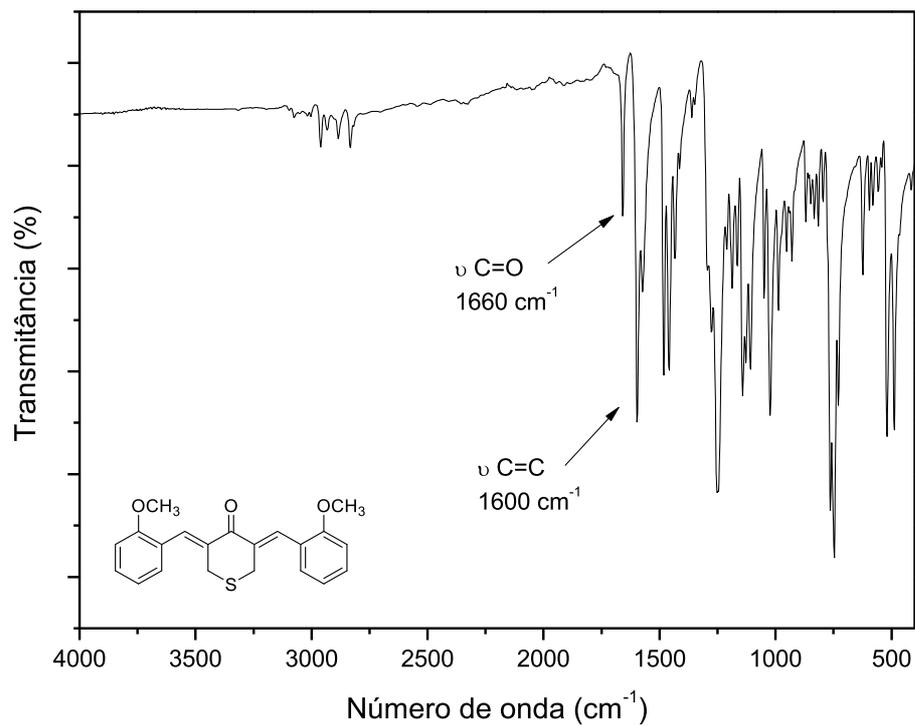
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(49)**

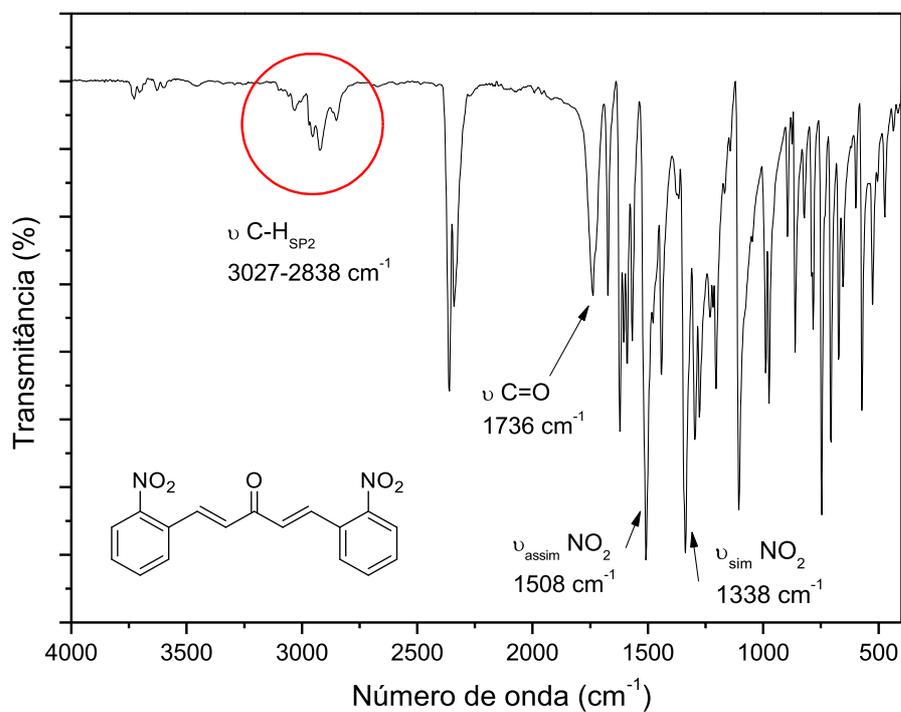
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(50)**

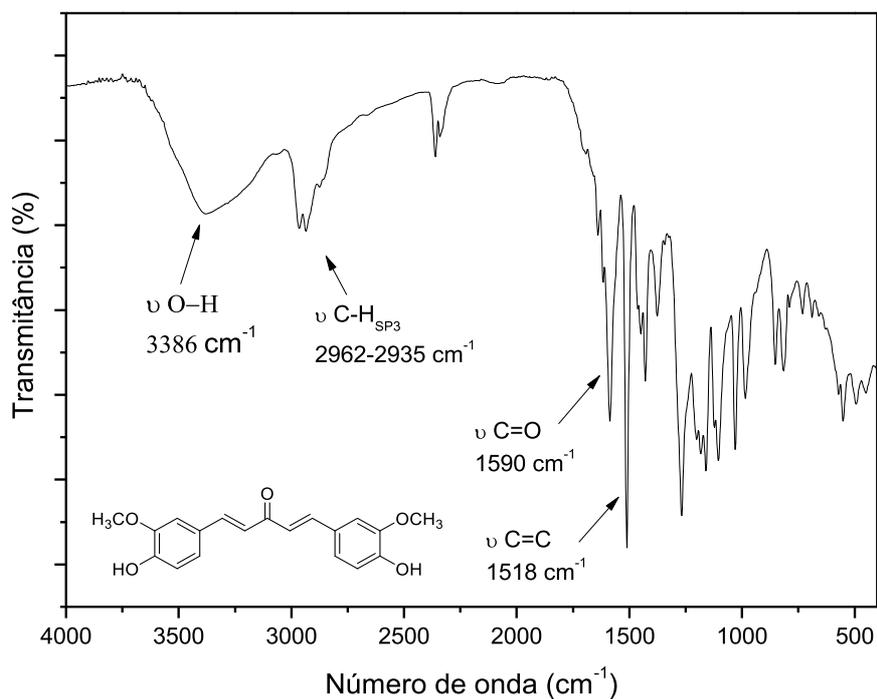
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(51)**

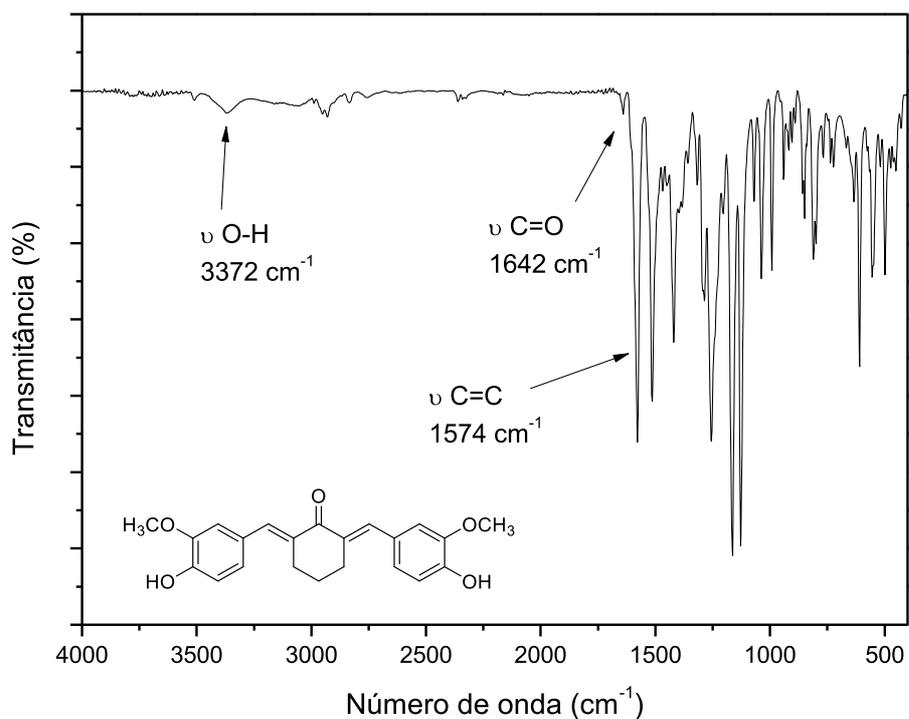
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(52)**

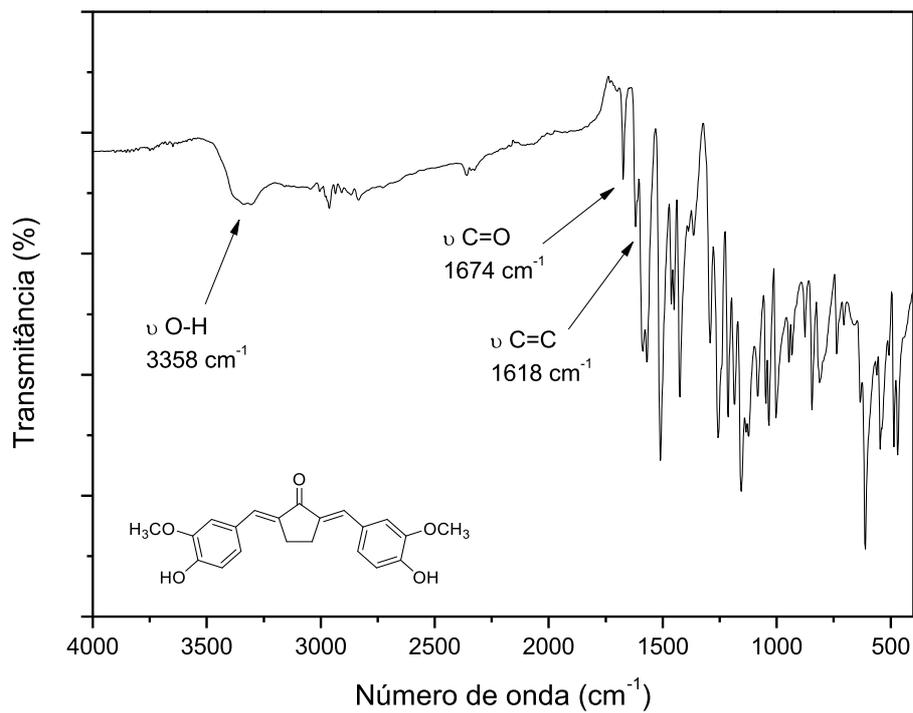
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (53)

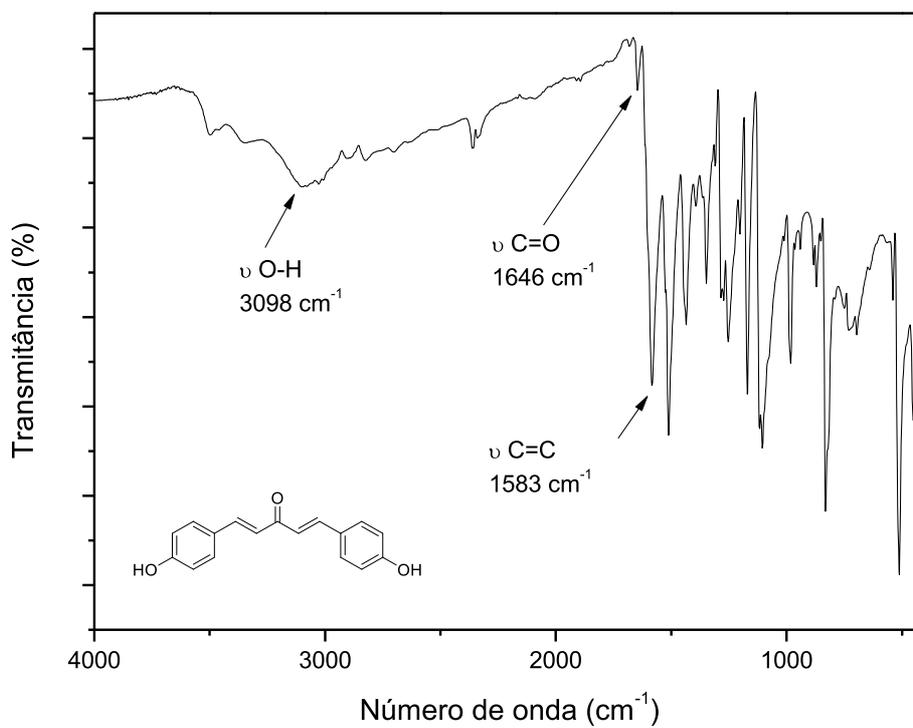
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (54)

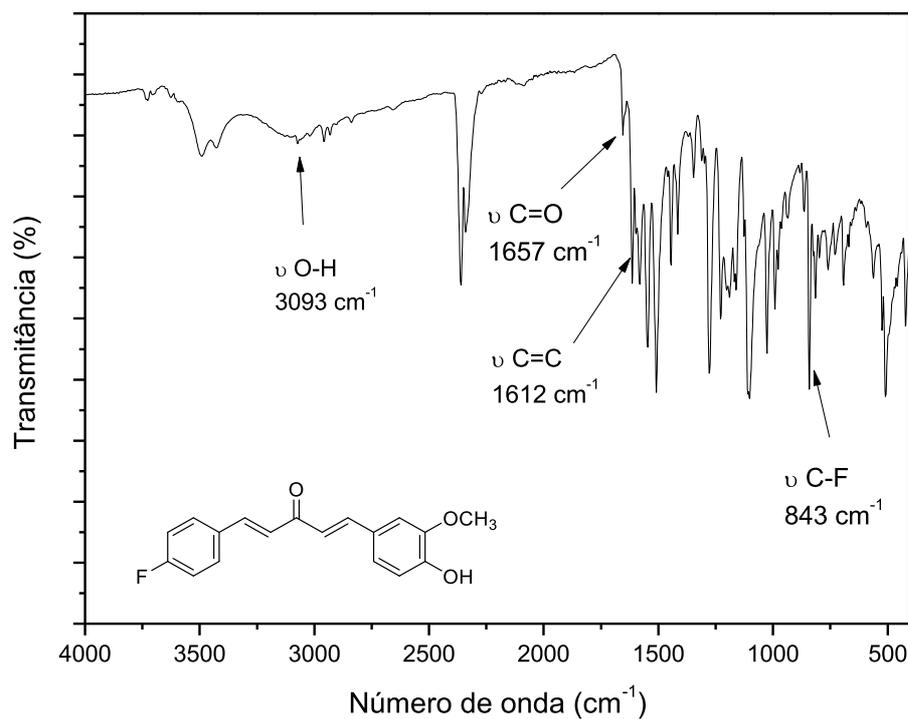
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(55)**

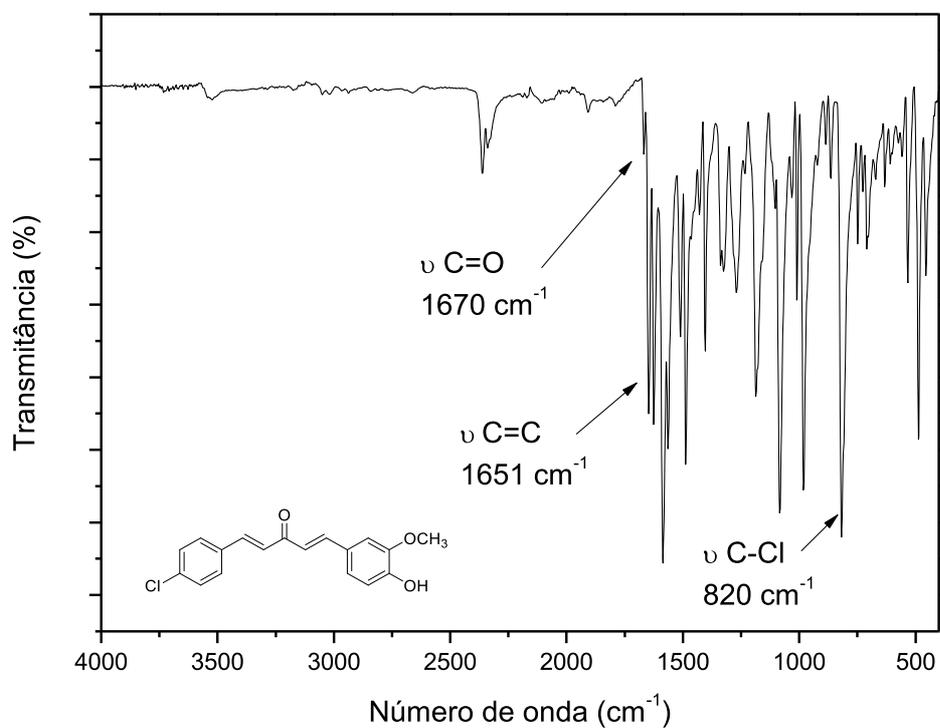
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(56)**

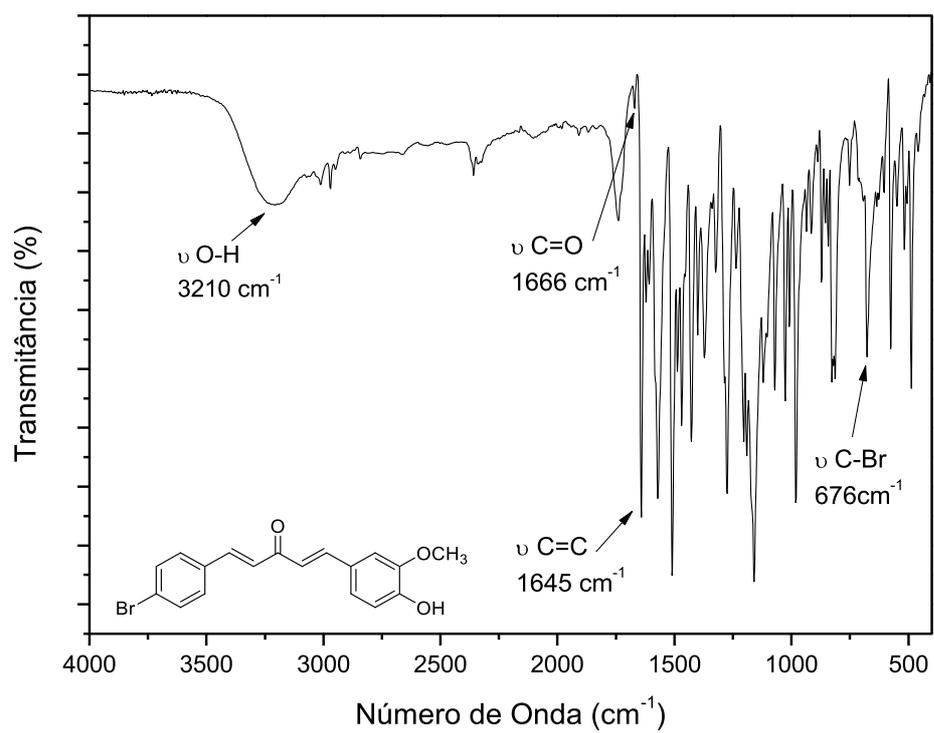
Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(60)**

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto **(61)**

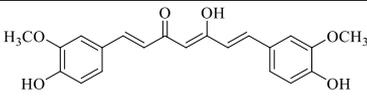
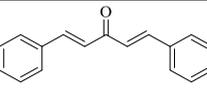
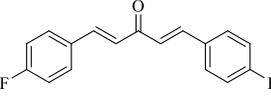
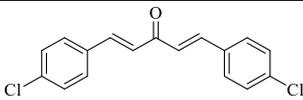
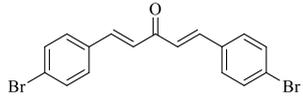
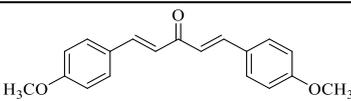
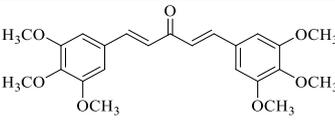
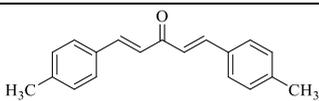
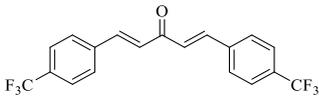
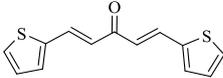
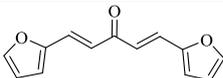
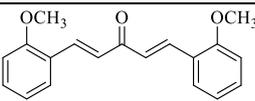
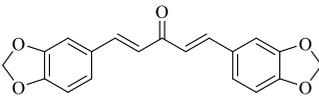
Fonte: Elaborado pela própria autora.

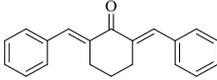
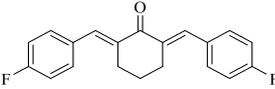
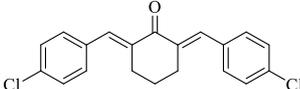
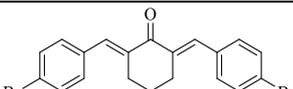
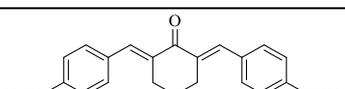
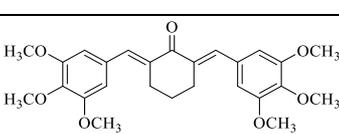
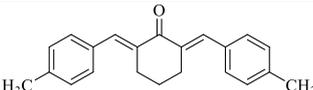
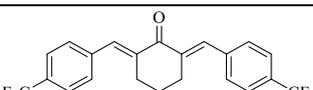
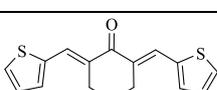
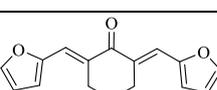
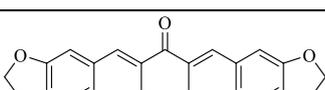
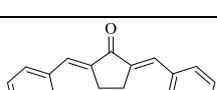
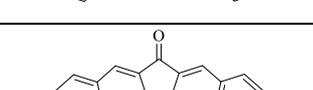
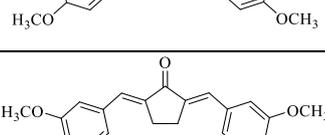
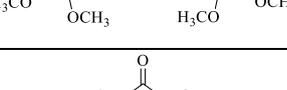
Espectro de IV (ATR;  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto (62)

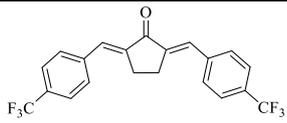
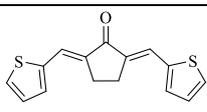
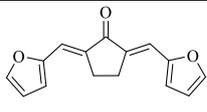
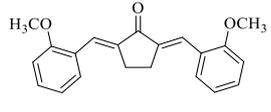
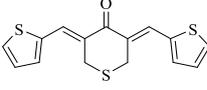
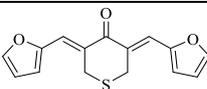
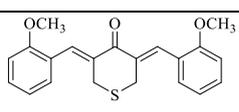
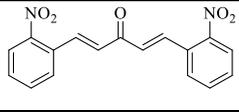
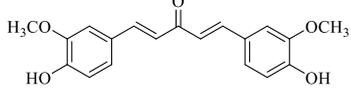
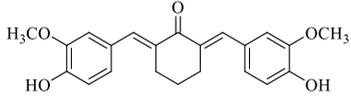
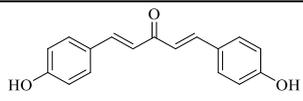
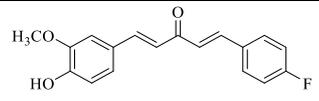
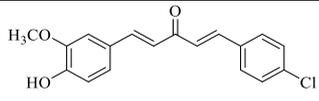
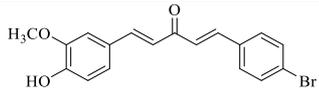
Fonte: Elaborado pela própria autora.

## APÊNDICE D – Atividade antiparasitária das DBAs

**Tabela I** – Atividade antiparasitária das DBAs propostas em vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

Nº	Substância	Estrutura	CE <sub>50</sub> (µM)
1	Curcumina		24,8 ± 5,1
2	16		2,1 ± 0,3
3	17		>50 (inativo)
4	18		>50
5	19		>50
6	20		4,6 ± 0,5
7	21		>50
8	22		>50
9	23		>50
10	24		7,1 ± 2,1
11	25		>50
12	26		15,1 ± 4,6
13	27		>50

14	28		>50
15	29		>50
16	30		>50
17	31		>50
18	32		>50
19	33		>50
20	34		>50
21	35		>50
22	36		$24,9 \pm 3,1$
23	37		$28,4 \pm 4,8$
24	38		>50
25	39		>50
26	42		>50
27	43		>50
28	44		>50

29	45		>50
30	46		>50
31	47		>50
32	48		>50
33	49		>50
34	50		>50
35	51		>50
36	52		>50
37	53		$26,2 \pm 5,5$
38	54		>50
39	56		>50
40	60		>50
41	61		$4.5 \pm 1,0$
42	62		>50