

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
MESTRADO EM QUÍMICA

LIGIA SOUZA DA SILVEIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA DE
CHALCONAS E AURONAS FRENTE A VERMES ADULTOS DE *SCHISTOSOMA
MANSONI***

Juiz de Fora

2013

LIGIA SOUZA DA SILVEIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA DE
CHALCONAS E AURONAS FRENTE A VERMES ADULTOS DE *SCHISTOSOMA*
*MANSONI***

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

Orientadora: Mara Rubia Costa Couri

Co-orientador: Ademar Alves da Silva Filho

Juiz de Fora

2013

*“Foi o tempo que perdeste com tua
rosa, que fez a tua rosa tão
importante.”*

Antoine Saint Exupéry

Dedico este trabalho aos meus pais (João e Mônica), aos meus irmãos (Lidimara, João Francisco e Lidiane) e ao meu noivo (Fabio), que sempre torceram por mim.

Agradecimentos

Á Deus, em primeiro lugar, por me dar forças para não desistir nos momentos mais difíceis desta caminhada.

Ao meu pai João e minha mãe Mônica pelo amor, carinho, apoio e incentivo durante todos os anos de minha vida.

Aos meus irmãos João Francisco, Lidimara e Lidiane pelo companheirismo e amizade. A minha sobrinha Maria Clara pela alegria e carinho.

Ao meu noivo Fabio pelas conversas, companheirismo, amizade, incentivo e apoio.

À minha orientadora Mara Rubia Costa Couri pela paciência, disponibilidade, ensinamentos, dedicação, apoio e incentivo durante a iniciação científica e mestrado.

Ao professor Mauro Vieira de Almeida pela oportunidade em iniciar os trabalhos no laboratório de orgânica.

Ao professor Ademar Alves da Silva Filho pela co-orientação e pelas contribuições feitas ao projeto.

Aos professores Giovanni W. Amarante e Richard M. Grazul pelas contribuições feitas no exame de qualificação deste trabalho.

À professora Renata Diniz e suas alunas Giselle e Márcia, pela Difração de Raio-X.

Ao professor Renato Camargo e seu aluno Gustavo pela análise de voltametria cíclica.

Ao professor Jorge William e seu aluno Paulo Henrique pelos testes de citotoxicidade e anti-inflamatório.

Ao colega Fabio pela amizade e por todos os espectros de RMN feitos. E ao colega William pela amizade e ajuda na realização do teste antioxidante.

Ao aluno de iniciação científica Vinícius pela ajuda na síntese dos compostos.

Aos demais colegas de laboratório: Balbino, Tayrine, Karine, Juliana, Bianca, Angelina, Camila, Isabella, Lara, Juliana, Eloah, Vanessa, Rodrigo, Jaqueline, Amanda, Adriane, Celso, Larissa, Bruno, Taís, João V. e Joana pela amizade e ensinamentos.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química.

À CAPES pela bolsa concedida.

Resumo

O interesse pela obtenção de chalconas e suas respectivas auronas deve-se as inúmeras propriedades biológicas descritas para estes compostos como atividade antibacteriana, anti-inflamatória, antifúngica, antiviral, antitumoral e principalmente pelo promissor papel nas atividades antiparasitárias. Este trabalho descreve a síntese de derivados chalcona e aurona, sendo dez compostos inéditos, a saber: três análogos de chalconas e sete análogos de auronas. Foram obtidos vinte e um análogos de chalcona através de reações de condensação de Claisen-Schmidt, pela reação de sete aldeídos alquilados e dezenove aldeídos comerciais, com a 2-hidroxi-acetofenona ou 4-flúor-2-hidroxi-acetofenona. Para a obtenção das chalconas de cadeia longa o 4-hidroxibenzaldeído foi alquilado com os haletos de alquila, 1-cloroexano, 1-cloro-octano, 1-bromononano, 1-clorododecano, 1-clorotetradecano e 1-bromo-propargila. Foram obtidas dezessete auronas pela ciclização oxidativa das chalconas previamente sintetizadas em reação com $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ em piridina. Em todas as reações não foram detectadas a formação da flavona correspondente. As chalconas foram obtidas na sua configuração *E*, em uma conformação *s-cis* confirmado por difração de raio-x do composto (*E*)-2'-hidroxichalcona. A configuração *Z* para dupla ligação de auronas foi inferida por comparação com dados da literatura.

As chalconas e auronas sintetizadas foram avaliadas quanto as suas atividades citotóxicas, anti-inflamatórias e antioxidantes e as mesmas estão sendo avaliadas quanto à sua atividade esquistossomicida.

Palavras-chave: chalcona, aurona.

Abstract

The interest in obtaining chalcones and their aurones due to the numerous biological properties described for these compounds as antibacterial, anti-inflammatory, antifungal, antiviral, antitumor activities and especially the promising role in antiparasitic activities. Thus, this work describes the synthesis of chalcone and aurone derivatives, resulting in ten novel compounds being three analogues of chalcones and seven analogues of aurones. Were obtained twenty-one chalcone analogues by Claisen-Schmidt condensation by reaction of seven long chain aldehydes and nineteen commercial aldehydes with 2-hydroxy-acetophenone or 4-fluoro-2-hydroxy-acetophenone. For the obtention of long chain chalcones, the 4-hydroxybenzaldehyde was alkylated in reaction with alkyl halides, 1-chlorohexane, 1-chlorooctane, 1-bromononane, 1-chlorodecane, 1-chlorododecane, 1-chlorotetradecane and 1-bromopropargyl. Were obtained seventeen aurones by oxidative cyclization from chalcones previously synthesized in reaction with Hg(OAc)₂ and pyridine. In all reactions were not detected the formation of the corresponding flavone. The chalcones were obtained in *E* configuration in *s-cis* conformation. This fact was confirmed by X-ray diffraction of the compound (*E*)-2'-hydroxichalcone. The configuration *Z* for aurones was inferred by comparison with literature data.

Chalcones and aurones synthesized were evaluated for their cytotoxic activities, anti-inflammatory and antioxidant properties and the same are being evaluated for their activity schistosomicidal.

Keywords: chalcone, aurone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição geográfica de esquistossomíase no mundo	1
Figura 2: Ciclo de vida do <i>Schistosoma mansoni</i> (A: vermes adultos, macho e fêmea; B: ovos de <i>Schistosoma</i> ; C: miracídio ciliado; D: caramujos; E: cercaria)	2
Figura 3: Estrutura da (I) oxamniquina e (II) praziquantel	3
Figura 4: Análogos de chalconas com potencial atividade antileishmania	7
Figura 5: Análogos de chalconas com potencial atividade antimalarial	7
Figura 6: Estrutura geral de auronas e flavonas	7
Figura 7: Análogos de aurona que apresentaram atividade antileishmania	13
Figura 8: Análogos de aurona com potencial atividade antimalarial	13
Figura 9: Estrutura da Licochalcona-A	14
Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do bruto da reação para 43	27
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído 11	28
Figura 12: Unidade assimétrica do composto 21 obtida por difração de Raios-X	31
Figura 13: Ligações de hidrogênio intramoleculares e intermoleculares, visão ao longo do eixo	31
Figura 14: Estrutura em três dimensões da chalcona 21 , obtida do programa Chemdraw 3D	32
Figura 15: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 30	33
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H do composto 30 (CDCl_3 , 300 MHz)	34
Figura 17: Expansão da região dos hidrogênios aromáticos e olefínicos do espectro de RMN de ^1H do composto 30 (CDCl_3 , 300 MHz)	35
Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30 (CDCl_3 , 75 MHz)	35
Figura 19: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 50	44
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 50	45
Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 50	45
Figura 22: Espectro de COSY do composto 50	46
Figura 23: Expansão da região dos hidrogênios aromáticos e olefínico do espectro de COSY do composto 50	46
Figura 24: Espectro de massas (ESI) do composto 50	47
Figura 25: Compostos submetidos aos testes de citotoxicidade	55

Figura 26: Determinação da influência das auronas (100µM) sobre a viabilidade celular de macrófagos RAW 264.7	56
Figura 27: Voltamograma de pulso diferencial para a determinação de mercúrio na amostra, contendo 47	58
Figura 28: Voltamograma de pulso diferencial para a determinação de mercúrio na amostra, contendo 50	59
Figura 29: Curva padrão de NaNO ₂	60
Figura 30: Avaliação da atividade das auronas (100µM) sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos RAW 264.7 estimulados com Concanavalina A	61
Figura 31: Análogos de aurona que apresentaram atividade antioxidante	61
Figura 32: Compostos submetidos aos testes antioxidantes	62
Figura 33: Derivados de chalcona e aurona inéditos obtidos neste trabalho	63
Figura 34: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído 9	97
Figura 35: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído 9	97
Figura 36: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído 10	98
Figura 37: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído 10	98
Figura 38: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído 11	99
Figura 39: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído 11	99
Figura 40: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do 4-(deciloxi)-benzaldeído 12	100
Figura 41: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do 4-(dodeciloxi)-benzaldeído 13	100
Figura 42: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) do 4-(dodeciloxi)-benzaldeído 13	101
Figura 43: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído 14	101
Figura 44: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído 14	102
Figura 45: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do 4-(prop-2-iniloxi)-benzaldeído 15	102
Figura 46: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) do 4-(prop-2-iniloxi)-benzaldeído 15	103
Figura 47: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 21	103
Figura 48: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) de 21	104
Figura 49: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) de 21	104

Figura 50: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 22	105
Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 22	105
Figura 52: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 22	106
Figura 53: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 2	106
Figura 54: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 23	107
Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 23	107
Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 + CDCl_3 , 300 MHz) de 24	108
Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 + CDCl_3 , 75 MHz) de 24	108
Figura 58: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 25	109
Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 25	109
Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 25	110
Figura 61: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 26	110
Figura 62: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 26	111
Figura 63: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 26	111
Figura 64: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 27	112
Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 27	112
Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 27	113
Figura 67: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 28	113
Figura 68: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 28	114
Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 28	114
Figura 70: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 29	115
Figura 71: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 29	115
Figura 72: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 29	116
Figura 73: Espectro de massa (ESI) do composto 29	116
Figura 74: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 30	117
Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 30	117
Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 30	118
Figura 77: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 31	118
Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 31	119
Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 31	119
Figura 80: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 32	120
Figura 81: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 32	120
Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 32	121
Figura 83: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 33	121

Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 33	122
Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 33	122
Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 34	123
Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 34	123
Figura 88: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 35	124
Figura 89: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 35	124
Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 35	125
Figura 91: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 36	125
Figura 92: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 36	126
Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 36	126
Figura 94: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 37	127
Figura 95: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 37	127
Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 37	128
Figura 97: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 38	128
Figura 98: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 38	129
Figura 99: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 38	129
Figura 100: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 39	130
Figura 101: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 39	130
Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 39	131
Figura 103: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 40	131
Figura 104: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 40	132
Figura 105: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 42	132
Figura 106: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 42	133
Figura 107: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 42	133
Figura 108: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 43	134
Figura 109: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 43	134
Figura 110: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 43	135
Figura 111: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 44	135
Figura 112: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 44	136
Figura 113: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 44	136
Figura 114: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 46	137
Figura 115: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 46	137
Figura 116: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 46	138
Figura 117: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 47	138

Figura 118: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 47	139
Figura 119: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 47	139
Figura 120: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 48	140
Figura 121: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 48	140
Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 48	141
Figura 123: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 49	141
Figura 124: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 49	142
Figura 125: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 49	142
Figura 126: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 50	143
Figura 127: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 50	143
Figura 128: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 50	144
Figura 129: Espectro de massa (ESI) do composto 50	144
Figura 130: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 51	145
Figura 131: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 51	145
Figura 132: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 51	146
Figura 133: Espectro de massa (ESI) do composto 51	146
Figura 134: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 52	147
Figura 135: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 52	147
Figura 136: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 52	148
Figura 137: Espectro de massa (ESI) do composto 52	148
Figura 138: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 53	149
Figura 139: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 53	149
Figura 140: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 53	150
Figura 141: Espectro de massa (ESI) do composto 53	150
Figura 142: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 54	151
Figura 143: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 54	151
Figura 144: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 54	152
Figura 145: Espectro de massa (ESI) do composto 54	152
Figura 146: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 56	153
Figura 147: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 56	153
Figura 148: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 56	154
Figura 149: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 57	154
Figura 150: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 57	155
Figura 151: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 57	155

Figura 152: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 58	156
Figura 153: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 58	156
Figura 154: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 58	157
Figura 155: Espectro de massa (ESI) do composto 58	157
Figura 156: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 59	158
Figura 157: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 59	158
Figura 158: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 59	159
Figura 159: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 60	159
Figura 160: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 60	160
Figura 161: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 60	160

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema geral da reação de condensação de Claisen-Schmidt	4
Esquema 2: Mecanismo geral para formação de chalconas em meio básico	5
Esquema 3: Mecanismo geral para formação de chalconas em meio ácido	5
Esquema 4: Modelo representativo que justifica a estereoquímica da cetona α,β -insaturada	6
Esquema 5: Equilíbrio entre as conformações <i>s-trans</i> e <i>s-cis</i>	6
Esquema 6: Metodologia para síntese de auronas usando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ em DMSO	8
Esquema 7: Metodologia para síntese de auronas usando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ em AcOH	8
Esquema 8: Metodologia para síntese de auronas usando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ em piridina	9
Esquema 9: Metodologia para síntese de auronas usando H_2O_2	9
Esquema 10: Metodologia para síntese de auronas usando nitrato de tálio	9
Esquema 11: Metodologia para síntese de auronas via ciclização de intermediário Bromado	10
Esquema 12: Metodologia para síntese de auronas a partir de fenilpropinóis	10
Esquema 13: Metodologia para síntese de auronas a partir de fenilpropinóis na presença de nanopartículas de prata	11
Esquema 14: Metodologia para síntese de auronas a partir de fenóis	11
Esquema 15: Metodologia para síntese de auronas via reação de condensação em meio ácido	12
Esquema 16: Metodologia para síntese de auronas via reação de condensação em meio básico	12
Esquema 17: Metodologia para síntese de auronas via reação de condensação aldólica a partir da diidroxiacetofenona e cetonas aromáticas	12
Esquema 18: Plano de síntese para obtenção das chalconas aromáticas 20-36	15
Esquema 19: Plano de síntese para obtenção das chalconas heteroaromáticas 37-40	16
Esquema 20: Plano de síntese para obtenção dos aldeídos alquilados 9-15	16
Esquema 21: Plano de síntese para a obtenção das auronas aromáticas 41-57 e heteroaromáticas 58-61	17
Esquema 22: Esquema de síntese para obtenção dos aldeídos alquilados 9-15	18
Esquema 23: Mecanismo proposto para a formação dos aldeídos alquilados	18

Esquema 24: Diagrama representativo da diferença de energia dos orbitais ligante e antiligante para ligações C-X	19
Esquema 25: Esquema de síntese para obtenção das chalconas aromáticas 20-36	20
Esquema 26: Esquema de síntese para obtenção das chalconas heteroaromáticas 37-39	21
Esquema 27: Esquema de síntese para obtenção da chalcona aromática 24	21
Esquema 28: Esquema de síntese para obtenção da chalcona heteroaromática 40	22
Esquema 29: Esquema de síntese para obtenção das auronas aromáticas 42-44; 46-54; 56-57	24
Esquema 30: Esquema de síntese para obtenção das auronas 58-60	25
Esquema 31: Proposta de mecanismo para a síntese de auronas	26
Esquema 32: Proposta de mecanismo para a síntese de flavonas	26
Esquema 33: Esquema de reação usada no método de Griess	59
Esquema 34: Esquema de síntese para obtenção dos aldeídos alquilados 9-15	65
Esquema 35: Esquema de síntese para obtenção das chalconas aromáticas 21-23; 25-36 e heteroaromáticas 37-39	68
Esquema 36: Esquema de síntese para obtenção da chalcona aromática 24	77
Esquema 37: Esquema de síntese para obtenção da chalcona heteroaromática 40	77
Esquema 38: Esquema de síntese para obtenção das auronas aromáticas 42-44; 46-54; 56-57 e heteroaromáticas 58-60	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições de reação e técnicas de purificação usadas para as tentativas de aumentar o rendimento da reação na obtenção de 22	22
Tabela 2: Condições de reação usadas na obtenção da chalcona 37	23
Tabela 3: Condições de reação usadas na obtenção da chalcona 38	23
Tabela 4: Comparação dos deslocamentos químicos de 43 com dados da literatura	27
Tabela 5: Alguns dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos aldeídos alquilados 9-15	29
Tabela 6: Alguns dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos aldeídos alquilados 9-11 e 13-15	30
Tabela 7: Dados cristalográficos do cristal de chalcona 21	32
Tabela 8: Dados do espectro no IV (KBr) das chalconas aromáticas 21-23; 25-27 e 35-36	36
Tabela 9: Dados do espectro no IV (KBr) das chalconas alquiladas 28-33 e heteroaromáticas 37-39	36
Tabela 10: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das chalconas aromáticas 21-25	37
Tabela 11: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das chalconas aromáticas 26-27; 35-36	38
Tabela 12: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das chalconas alquiladas 28-31	39
Tabela 13: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das chalconas alquiladas 32-34	40
Tabela 14: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das chalconas heteroaromáticas 37-40	41
Tabela 15: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das chalconas aromáticas 21-27; 35-36	42
Tabela 16: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das chalconas alquiladas 28-34	43
Tabela 17: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das chalconas heteroaromáticas 37-40	43

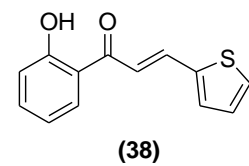
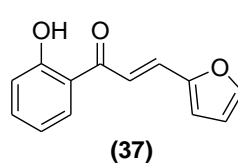
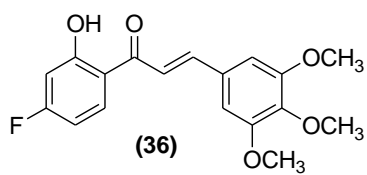
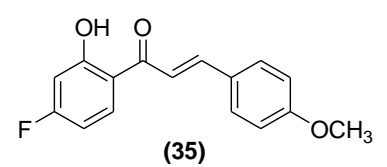
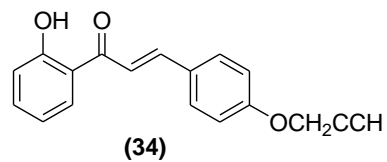
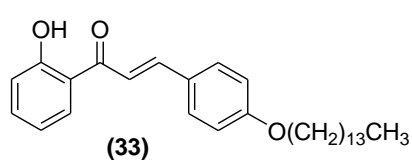
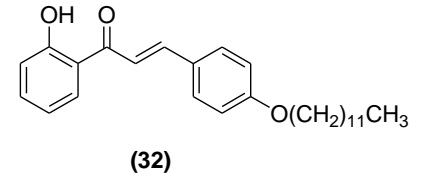
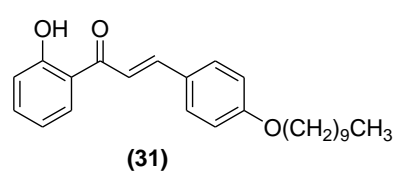
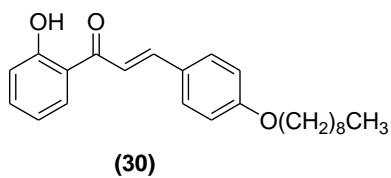
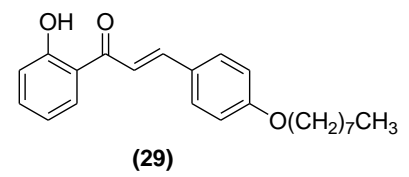
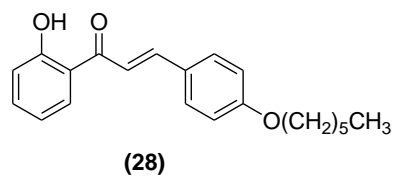
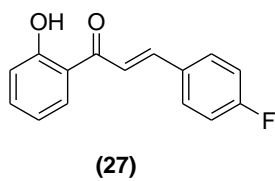
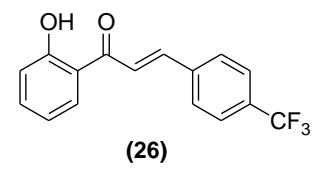
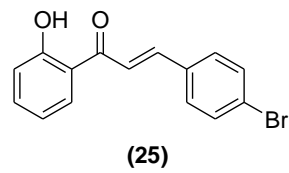
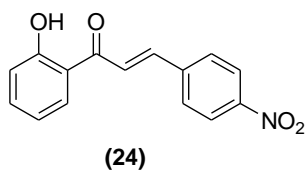
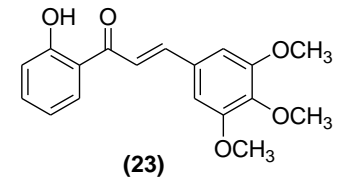
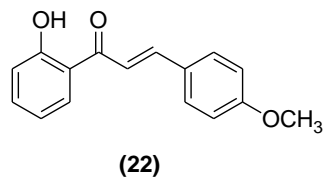
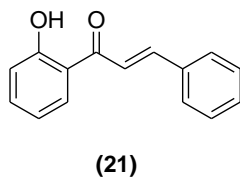
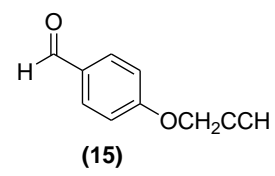
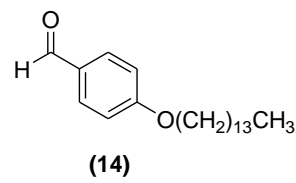
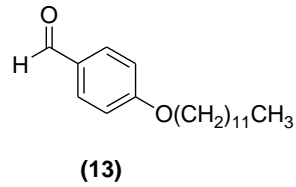
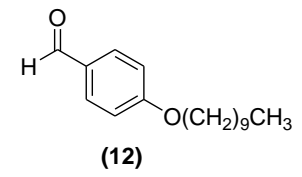
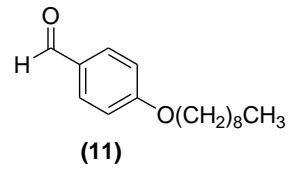
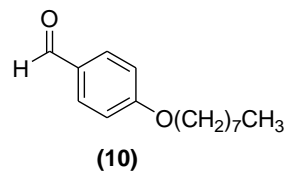
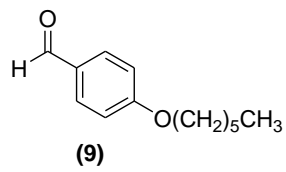
Tabela 18: Dados do espectro no IV (KBr) das auronas aromáticas 42-44; 46-48; 56 e 57	47
Tabela 19: Dados do espectro no IV (KBr) das auronas alquiladas 49-54 e heteroaromáticas 58-60	48
Tabela 20: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das auronas aromáticas 42-44; 46	49
Tabela 21: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das auronas aromáticas 47-48; 56-57	50
Tabela 22: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das auronas alquiladas 49-51	51
Tabela 23: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das auronas alquiladas 52-54	51
Tabela 24: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das auronas heteroaromáticas 58-60	52
Tabela 25: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das auronas aromáticas 42-44; 46-48; 56-57	53
Tabela 26: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das auronas alquiladas 49-54	54
Tabela 27: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das chalconas heteroaromáticas 58-60	54
Tabela 28: Parâmetros utilizados na técnica voltamétrica de redissolução anódica	58
Tabela 29: Concentração de nitrito obtida pela equação da reta anterior	60

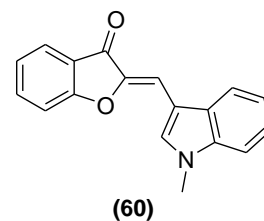
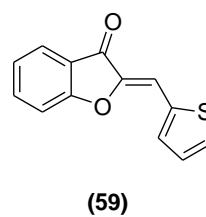
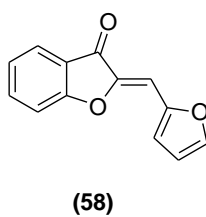
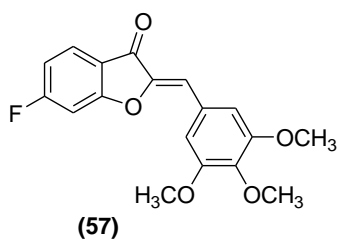
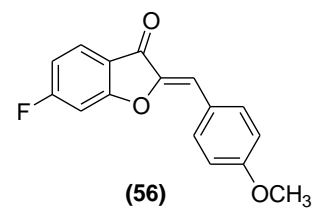
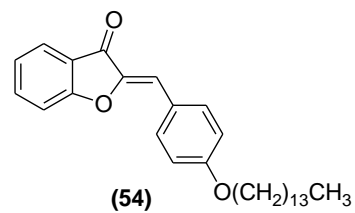
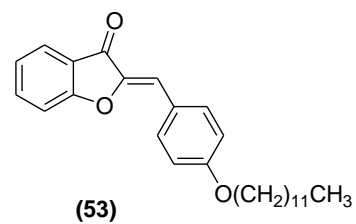
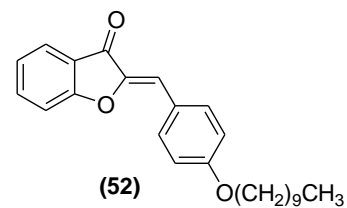
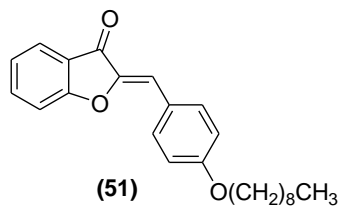
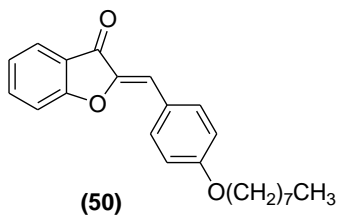
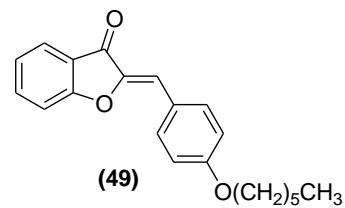
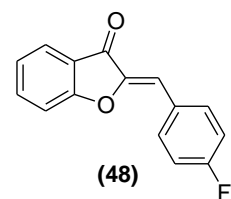
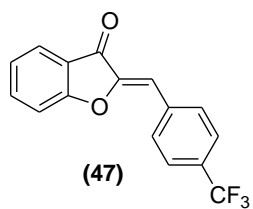
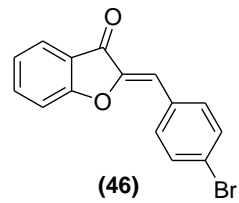
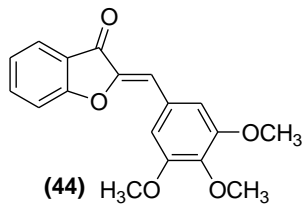
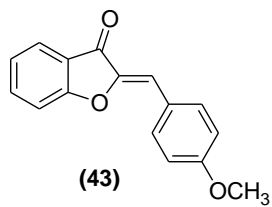
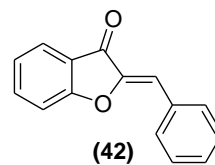
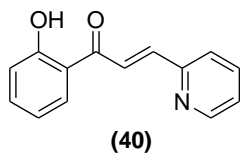
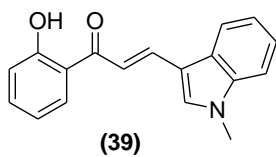
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Abs	absorbância
AcOEt	acetato de etila
AcOH	ácido acético
CC	cromatografia em coluna
CCD	cromatografia em camada delgada
CCS	cromatografia em coluna de sílica
CSNs	carbon black-supported silver nanoparticles
DCC	diciclohexilcarbodiimida
dd	duplete duplo
ddd	duplo duplete duplo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMEM	dulbecco's modified eagle medium
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	difenilpicrilhidrazina
EtOH	etanol
E1cB	eliminação unimolecular
ESI	electrospray ionization
F.F.	faixa de fusão
h	hora
Hg(OAc) ₂	acetato de mercúrio II
I.V.	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
MeCN	acetonitrila
MeOH	metanol
MHz	mega-hertz
MS	mass spectrometry
MTT	brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol
NDGA	nordihydroguaiaretic acid
nm	nanômetro
Pi	piridina
ppm	partes por milhão

qui	quinteto
RAW 264.7	Macrófagos leucêmicos de camundongos da linhagem RAW 264.7
Rdt	rendimento
RMN de ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
S _N 2	substituição nucleofílica de segunda ordem
sl	simpleto largo
t.a.	temperatura ambiente
TBATB	tribrometo de <i>n</i> -tetrabutílamônio
t-BuOK	terc butóxido de potássio
td	tripleto de dupletos
THF	tetra hidrofurano
TTN	nitrate de tálio (III)
U.V.	ultravioleta
μM	micromolar
δ	deslocamento químico

Lista de Estruturas dos Compostos Sintetizados





SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. ESQUISTOSSOMÍASE	1
1.1.1. Histórico e epidemiologia	1
1.1.2. Agente etiológico	1
1.1.3. Transmissão e ciclo de vida	2
1.1.4. Sintomas e Diagnóstico	3
1.1.5. Prevenção, tratamento e mecanismo de ação	3
1.2. CHALCONAS E AURONAS	4
2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE	14
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
3.1. ASPECTOS GERAIS DAS REAÇÕES	18
3.2. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	28
3.2.1. Caracterização do aldeído alquilado 11	28
3.2.2. Caracterização das chalconas 21 e 30	30
3.2.2.1. Caracterização da chalcona 21	30
3.2.2.2. Caracterização da chalcona 30	33
3.2.3. Caracterização da aurona 50	43
4. ENSAIOS BIOLÓGICOS	55
4.1. TESTE DE CITOTOXICIDADE	55
4.1.1. Técnica voltamétrica de redissolução anódica	57
4.2. TESTE ANTI-INFLAMATÓRIO	59
4.3. TESTE ANTIOXIDANTE	61
5. CONCLUSÃO	62
6. PARTE EXPERIMENTAL	64
6.1. MATERIAIS E MÉTODOS	64
6.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS ALQUILADOS 9-15	65
6.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DAS CHALCONAS 21-23; 25-39	68
6.4. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DA CHALCONA 24	76
6.5. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DA CHALCONA 40	77

6.6. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DAS AURONAS 42-44; 46-54; 56-60	78
7. REFERÊNCIAS	88
APÊNDICE A - Seção de espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos aldeídos alquilados 9-15	97
APÊNDICE B - Seção de espectros de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e massas das chalconas 21-40	103
APÊNDICE C - Seção de espectros de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e massas das auronas 42-44; 46-60	132

1. INTRODUÇÃO

1.1. ESQUISTOSSOMÍASE

1.1.1. Histórico e epidemiologia

A esquistossomíase também chamada esquistossomose, bilharziose ou barriga d'água é uma doença bastante antiga, tendo sido encontrada em múmias egípcias e introduzida no continente americano através do tráfico de escravos trazidos da África (NEVES, 2004). No Brasil, esta parasitose chegou em meados do século XVI e disseminou-se a partir de 1920 (NOVAES; SOUZA; ARAÚJO, 1999).

Essa doença ainda hoje é um problema de saúde pública, estando no quadro das doenças tropicais negligenciadas e sendo a segunda maior endemia parasitária do mundo, depois da malária (WHO, 2013). A esquistossomíase afeta mais de 200 milhões de indivíduos e mais de 700 milhões de pessoas vivem em áreas endêmicas, em todo o mundo (**Figura 1**). Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil, a área endêmica de esquistossomíase abrange 19 estados, sendo Minas Gerais o estado com maior área endêmica do país (SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2011).

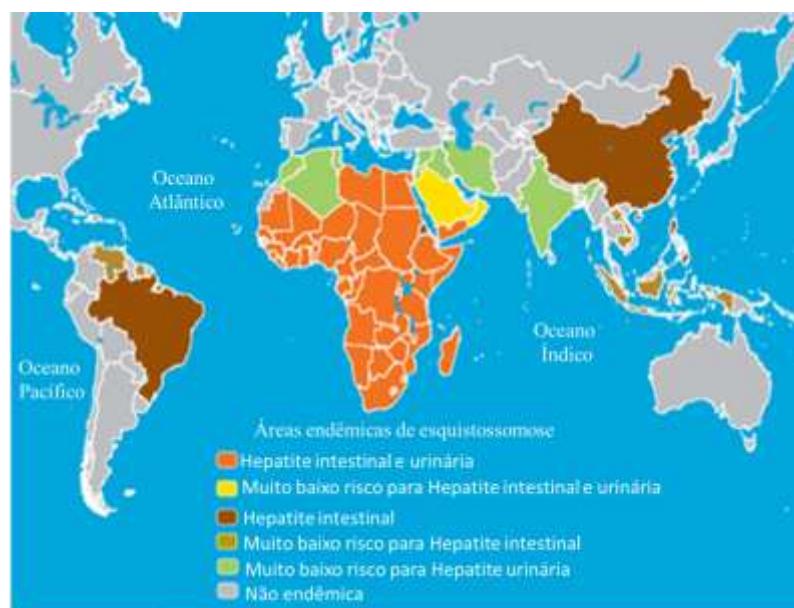


Figura 1: Distribuição geográfica de esquistossomíase no mundo (Adaptado de: Centers for Disease Control and Prevention, acessado em 26/03/13).

1.1.2. Agente etiológico

A esquistossomíase é uma doença parasitária causada por parasitos do gênero *Schistosoma*. Os esquistossomas adultos são vermes de coloração branca ou acinzentada,

apresentam corpo cilíndrico e sexos separados. A fêmea, mais alongada, encontra-se alojada em uma fenda ou canal ginecóforo no corpo do macho (GRYSEELS *et al.*, 2006) (**Figura 2**).

Existem algumas espécies que podem infectar o homem: *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma intercalatum* e *Schistosoma mansoni*. A última espécie é de maior importância, por ser a única que se fixou no Brasil (NEVES, 2004).

1.1.3. Transmissão e ciclo de vida

Os ovos de *Schistosoma mansoni*, excretados nas fezes, ao entrarem em contato com a água eclodem para a forma de miracídio. Este infecta um caramujo, de espécies do gênero *Biomphalaria*, que é o seu hospedeiro intermediário. Dentro do caramujo dois estágios de vida são alcançados por um processo de reprodução assexuada, os esporocistos e as cercárias. Após algumas semanas as cercárias deixam o caramujo e migram em busca de um hospedeiro definitivo, o homem (GRYSEELS *et al.*, 2006; UTZINGER *et al.*, 2003).

As pessoas são contaminadas em suas atividades recreativas e profissionais, através de penetração ativa das cercárias em sua pele e mucosa (NEVES, 2004). Através da corrente sanguínea, as cercárias chegam ao fígado e transformam-se em formas jovens ou esquistossômulos e após algumas semanas, estes se transformam em vermes adultos. Os vermes adultos reproduzem-se de forma sexuada e após a cópula os ovos são levados ao intestino, e ao serem liberados juntamente com as fezes o ciclo é reiniciado (GRYSEELS *et al.*, 2006; UTZINGER *et al.*, 2003) (**Figura 2**).

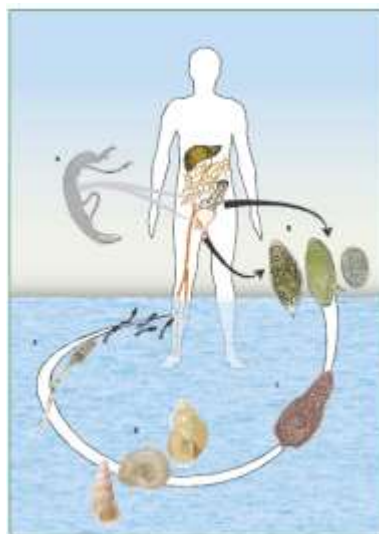


Figura 2: Ciclo de vida do *Schistosoma mansoni* (A: vermes adultos, macho e fêmea; B: ovos de *Schistosoma*; C: miracídio ciliado; D: caramujos; E: cercária) (GRYSEELS *et al.*, 2006).

1.1.4. Sintomas e Diagnóstico

Os principais sintomas da esquistossomíase intestinal estão associados aos ovos do *Schistosoma* e não aos próprios vermes. Os ovos no intestino do doente podem causar ulcerações na parede intestinal, abscesso, diarreia com sangue e dores abdominais, além de sintomas associados aos órgãos onde os ovos se encontram, como o aumento do fígado (WHO, 2013; HICKMAN, 2001).

Os métodos utilizados no diagnóstico da esquistossomíase são classificados em direto e indireto. Os métodos diretos baseiam-se no encontro de ovos nas fezes ou tecidos do doente. Já os métodos indiretos medem a resposta do organismo do hospedeiro frente a antígenos do parasito. Estas são técnicas inconclusivas, devido à ocorrência de reações cruzadas (NEVES, 2004).

Os ovos de *Schistosoma* podem ser detectados através de exame de fezes do doente. A técnica rotineiramente utilizada é conhecida como técnica de Kato-Katz e além da visualização dos ovos permite também a sua contagem, sendo utilizada para levantamentos epidemiológicos e indicativos de medidas profiláticas. Outras técnicas também são descritas, no entanto, devido a fatores como complexidade do método, problemas logísticos, condições de manuseio e custo da técnica, são menos utilizadas (NEVES, 2004).

1.1.5. Prevenção, tratamento e mecanismo de ação

Segundo a OMS o controle da esquistossomíase se faz pelo tratamento de populações em risco, acesso à água potável, saneamento básico, educação em higiene e controle do caramujo (WHO, 2013).

Atualmente, no Brasil, dois fármacos são utilizados para o tratamento da esquistossomíase, a oxamniquina (I) e o praziquantel (II) (**Figura 3**), sendo o último utilizado como fármaco de primeira escolha no tratamento da esquistossomíase (SOUZA, 2008). A escolha do praziquantel deve-se a sua eficácia, facilidade de administração, efeitos colaterais toleráveis e seu baixo custo (CIOLI, 1998).

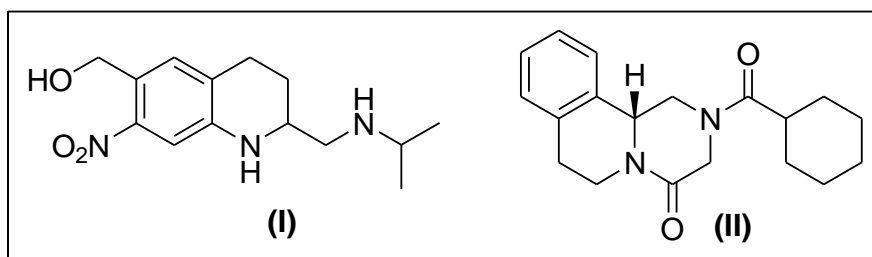


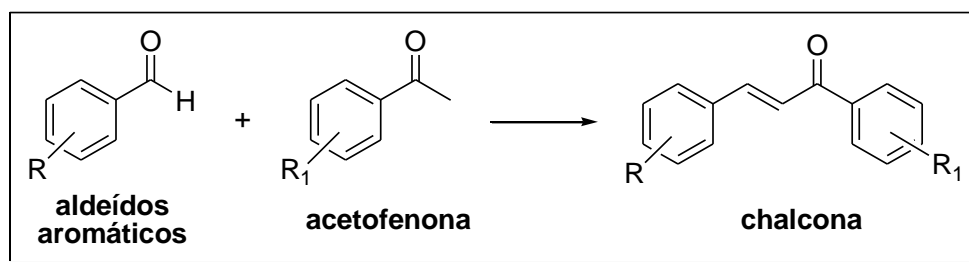
Figura 3: Estrutura da (I) oxamniquina e (II) praziquantel.

O mecanismo de ação deste fármaco ainda não é bem conhecido, entretanto, sabe-se que está relacionado: à distribuição do cálcio entre o tecido do verme e o ambiente a sua volta, levando a um estímulo da atividade motora e forte contração muscular no verme; danos no tegumento; mudanças metabólicas, alterando o conteúdo de glicogênio e metabolismo energético (UTZINGER *et al.*, 2003).

Há relatos sobre o surgimento de linhagens resistentes a este medicamento (DOENHOFF *et al.*, 2000; CIOLI, 1998) e dessa forma, o desenvolvimento de novos fármacos pode ser uma importante alternativa para o tratamento com o praziquantel. Dentre os compostos aromáticos naturais com potencial atividade biológica, especialmente antiparasitária, estão as chalconas e auronas.

1.2. CHALCONAS E AURONAS

As chalconas (**Esquema 1**) são flavonóides de cadeia aberta que apresentam dois anéis aromáticos ligados por um sistema carbonílico α,β -insaturado (BANDGAR *et al.*, 2010) e podem ser obtidas por meio de reações de condensação aldólica entre aldeídos aromáticos e derivados da acetofenona, denominada de condensação de Claisen-Schmidt (**Esquema 1**).

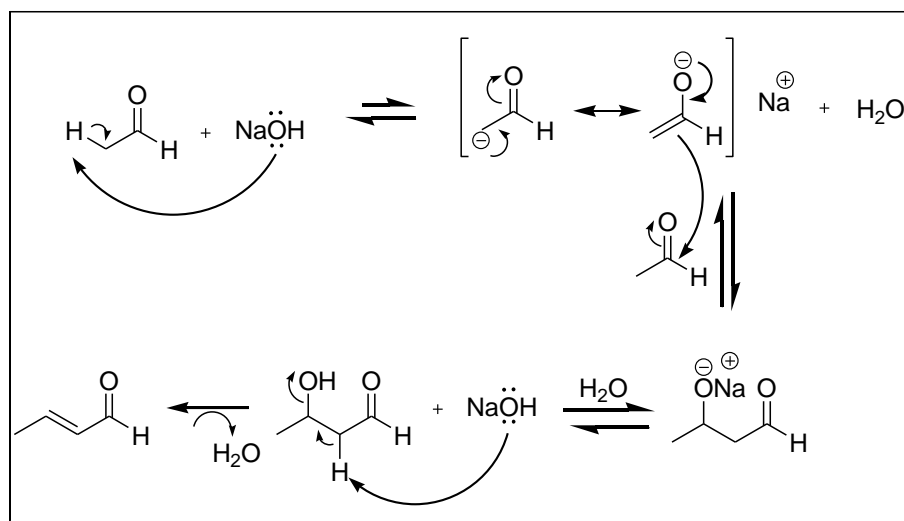


Esquema 1: Esquema geral da reação de condensação de Claisen-Schmidt.

A reação aldólica cruzada é uma das reações mais usuais para a formação de ligação C-C e de maior interesse do ponto de vista sintético. Esta ligação é formada através da reação entre uma substância carbonílica enolizável que age como nucleófilo e outra substância carbonílica que age como eletrófilo, podendo ser catalisada por ácido ou base, para a geração de compostos β -hidróxi-carbonílicos. Através de uma reação de condensação aldólica, ocorre eliminação de água, dando origem ao composto α,β -insaturado (MARTINS, 2009).

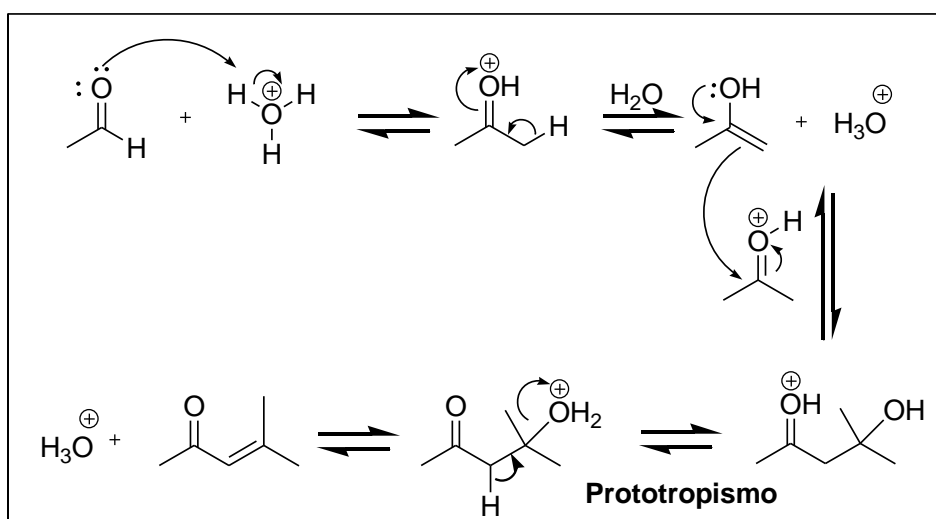
O mecanismo de adição aldol catalisado por base (**Esquema 2**), fundamenta-se na acidez dos hidrogênios α , em compostos carbonílicos. Na primeira etapa do mecanismo ocorre à formação do enolato, que posteriormente se adiciona à carbonila de um aldeído ou cetona, gerando um alcóxido. Em seguida, ocorre a sua protonação, com formação do

β -hidróxi-aldeído. Na última etapa ocorre desidratação para formação da cetona α,β -insaturada (COSTA, 2005).



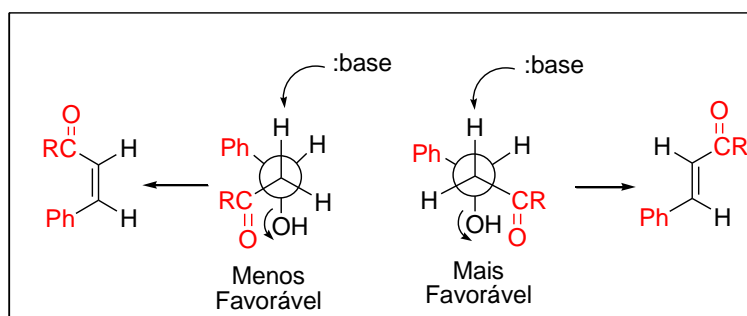
Esquema 2: Mecanismo geral para formação de chalconas em meio básico (COSTA, 2005).

O mecanismo catalisado por ácido (**Esquema 3**) baseia-se na protonação do oxigênio da carbonila, tornando-a mais eletrofílica. Posteriormente, através de um equilíbrio ceto-enólico, ocorre à formação do enol. Este será adicionado a carbonila protonada, gerando um íon oxônio, que sofre prototropismo. Por fim, ocorre a saída de água, com formação da cetona α,β -insaturada (COSTA, 2005).



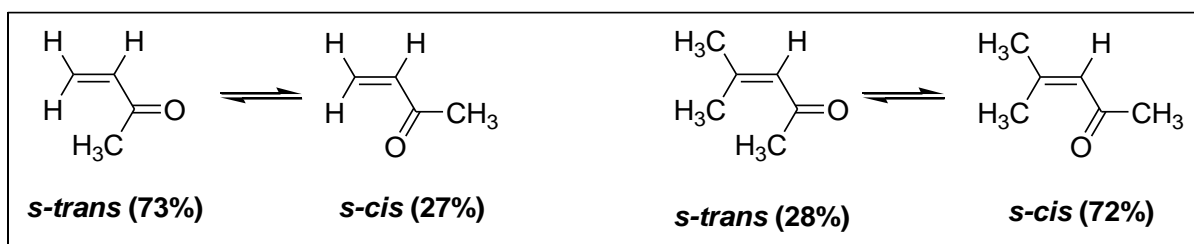
Esquema 3: Mecanismo geral para formação de chalconas em meio ácido (COSTA, 2005).

Na etapa de desidratação da reação de Claisen-Schmidt surge uma pronunciada preferência pelo isômero *E*, devido à ausência de interação entre os grupos R e fenil da cetona (CAREY & SUNDBERG, 2000) (**Esquema 4**).



Esquema 4: Modelo representativo que justifica a estereoquímica da cetona α,β -insaturada (CAREY & SUNDBERG, 2000).

Em cetonas α,β -insaturadas a favorecida coplanaridade do sistema $C=C-C=O$, permite a rotação em torno da ligação $C-C$ e conformações *s-trans*/*s-cis* podem ser assumidas pelo sistema. A conformação, *s-trans* e *s-cis*, em cetonas α,β -insaturadas são dependentes da interação de van der Waals entre os substituintes, que nesse caso denomina-se interação alílica A(1,3). Como exemplo pode-se citar a metil vinil cetona onde existe uma mínima repulsão entre os substituintes existindo predominantemente na conformação *s-trans*. Já na 4-metil-3-penten-2-ona a conformação *s-cis* será favorecida (**Esquema 5**) (CAREY & SUNDBERG, 2000).



Esquema 5: Equilíbrio entre as conformações *s-trans* e *s-cis*.

Na literatura é possível encontrar relatos sobre diversas propriedades biológicas importantes relacionadas as chalconas como: atividade antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, antiparasitária e antiviral (NOWAKOWSKA, 2007), além de atividade contra o câncer (BANDGAR *et al.*, 2010).

Bello e colaboradores sintetizaram uma série de chalconas, dentre as quais, as metoxichalconas **III** ($IC_{50} = 2,70 \mu M$), **IV** ($IC_{50} = 3,94 \mu M$) e **V** ($IC_{50} = 4,62 \mu M$) (**Figura 4**),

que apresentaram melhor atividade antileishmania do que a pentamidina ($IC_{50} = 6,0 \mu M$), usada como controle positivo (BELLO *et al.*, 2011).

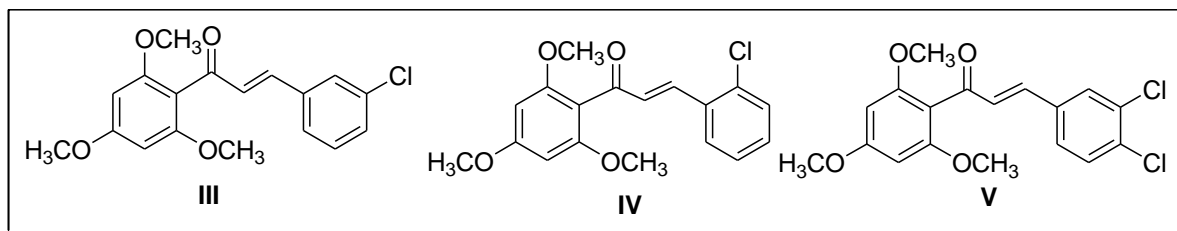


Figura 4: Análogos de chalconas com potencial atividade antileishmania.

Awasthi e colaboradores sintetizaram uma série de chalconas e avaliaram o seu potencial antimalarial. Todos os compostos apresentaram valores de $IC_{50} < 10 \mu g/mL$, exceto os compostos **VI** ($IC_{50} = 13,0 \pm 0,26 \mu g/mL$) e **VII** ($IC_{50} = 17,03 \pm 0,20 \mu g/mL$) (**Figura 5**). Os compostos **VIII** ($IC_{50} = 1,61 \pm 0,34 \mu g/mL$), **IX** ($IC_{50} = 2,03 \pm 0,57 \mu g/mL$) e **X** ($IC_{50} = 2,48 \pm 0,37 \mu g/mL$) foram os mais efetivos contra o parasita da malária, com valores de IC_{50} comparáveis ao da Licochalcona A ($IC_{50} = 1,43 \mu g/mL$) (AWASTHI *et al.*, 2009).

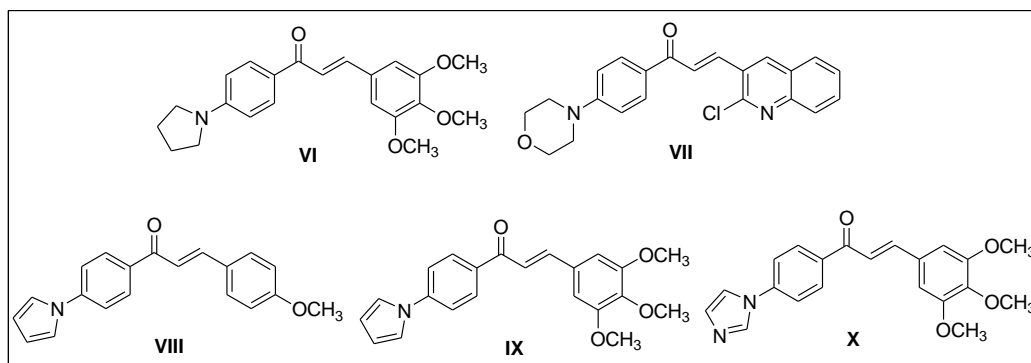


Figura 5: Análogos de chalconas com potencial atividade antimalarial.

A 2-hidroxi-chalcona têm sido bastante utilizada como intermediário para a preparação de compostos da família dos flavonóides, como auronas, as quais também apresentam valor terapêutico (BARROS *et al.*, 2004). As auronas também se apresentam como cetonas α,β -insaturadas e são isômeros das flavonas (**Figura 6**).

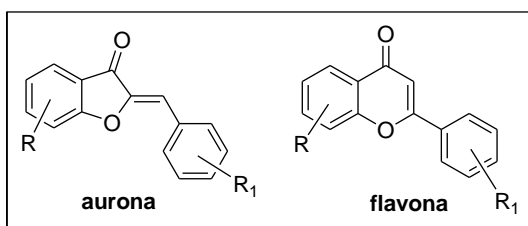
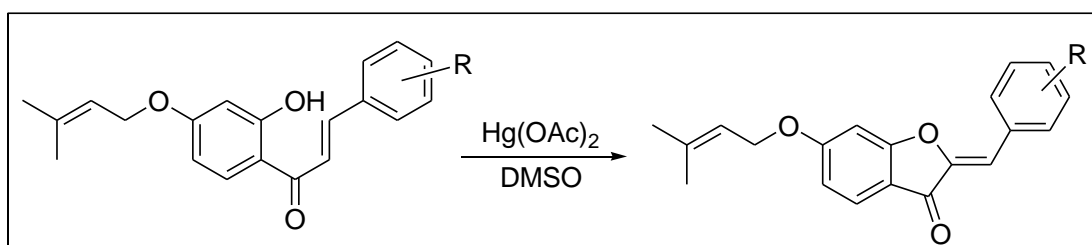


Figura 6: Estrutura geral de auronas e flavonas.

Essa classe de compostos está presente em plantas (HUANG *et al.*, 2008) e organismos marinhos (RAHMAN *et al.*, 2001), sendo responsáveis pela coloração amarelo ouro de algumas flores ornamentais, como: boca de lobo, cosmos e dália. Esses compostos também podem exercer a função de proteção em algumas plantas (BOUMENDJEL, 2003).

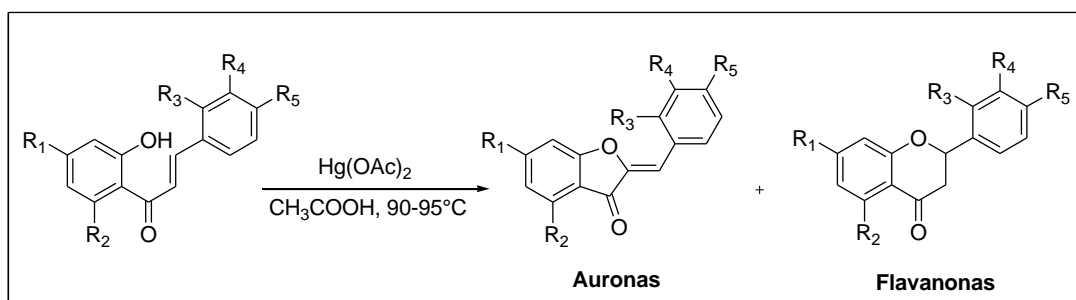
Na literatura algumas metodologias são utilizadas para a síntese de auronas, como: reações de ciclização oxidativa de chalconas e 1-(2-hidroxifenil)-3-fenilpropinóis, além das reações de condensação aldólica entre análogos de benzofuranona e aldeídos aromáticos, em meio ácido ou básico (ZWERGEL *et al.*, 2012).

Bhasker e Reddy procederam a ciclização oxidativa de auronas, a partir de chalconas previamente sintetizadas, utilizando-se acetato de mercúrio em DMSO (**Esquema 6**). As auronas foram obtidas em rendimentos que variaram entre 25-49 % (BHASKER & REDDY, 2011).



Esquema 6: Metodologia para síntese de auronas usando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ em DMSO.

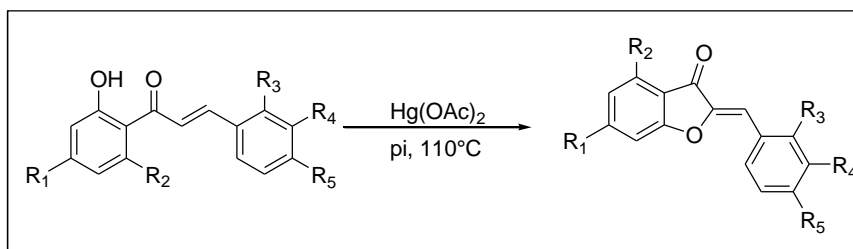
Sekizaki sintetizou derivados auronas por oxidação de chalconas, com acetato de mercúrio em ácido acético (**Esquema 7**). As auronas foram obtidas como produto majoritário em rendimentos que variaram de 28-62%, no entanto, flavanonas também foram observadas em rendimentos que variaram entre 5-21% (SEKIZAKI, 1988).



Esquema 7: Metodologia para síntese de auronas usando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ em AcOH.

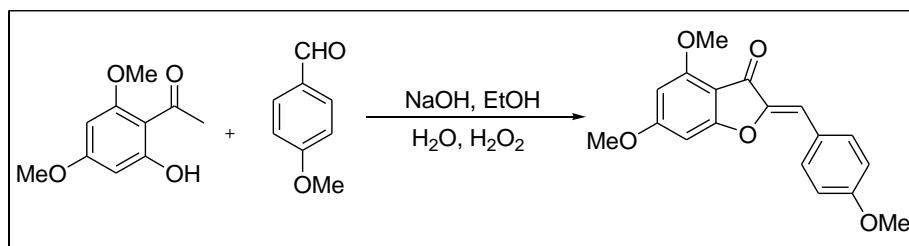
Detsi e colaboradores sintetizaram uma série de derivados aurona em rendimentos que variaram entre 44-70%, a partir de chalconas utilizando-se acetato de mercúrio em piridina (**Esquema 8**) (DETSI *et al.*, 2009). Essa metodologia foi descrita como uma alternativa a

metodologia anterior, de forma a minimizar a formação de uma mistura de produtos, aurona e flavona (VENKATESWARLU, 2007).



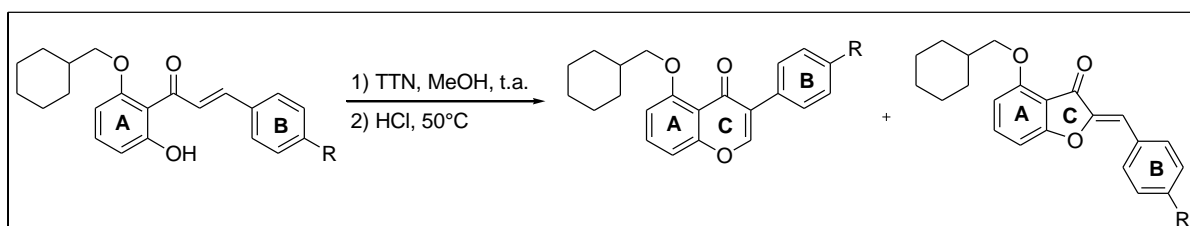
Esquema 8: Metodologia para síntese de auronas usando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ em piridina.

Zhao e colaboradores utilizaram uma metodologia simples para a síntese de auronas, a partir de chalconas, utilizando-se peróxido de hidrogênio em meio alcalino (**Esquema 9**). As auronas sintetizadas foram obtidas em rendimentos que variaram entre 50-72%. Através desta metodologia foram obtidas misturas complexas de produtos quando substituintes nitro e amida estavam presentes na posição orto da acetofenona. Quando ambos os reagentes, acetofenona e aldeído, continham grupos retiradores de elétrons, o produto não foi observado (ZHAO *et al.*, 2012).



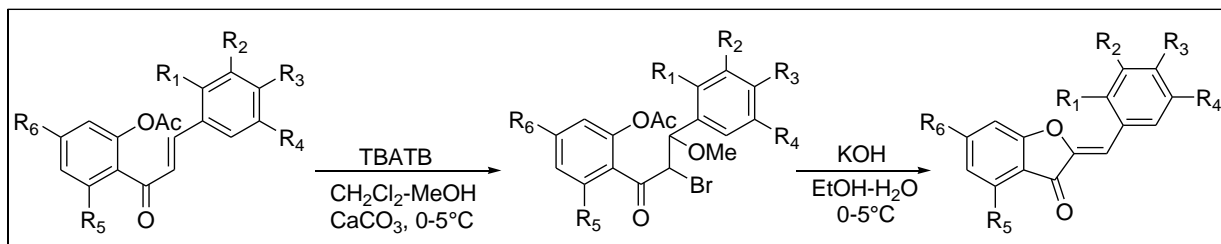
Esquema 9: Metodologia para síntese de auronas usando H_2O_2 .

Thanigaimalai e colaboradores procederam a ciclização oxidativa de 2-hidroxi-6-ciclohexilmetoxichalconas com trinitrato de tálio em solventes alcoólicos fornecendo isoflavonas e/ou auronas (**Esquema 10**). Verificou-se que a formação do produto era dependente da natureza eletrônica dos substituintes em posição *para* no anel B (THANIGAIMALAI *et al.*, 2010).



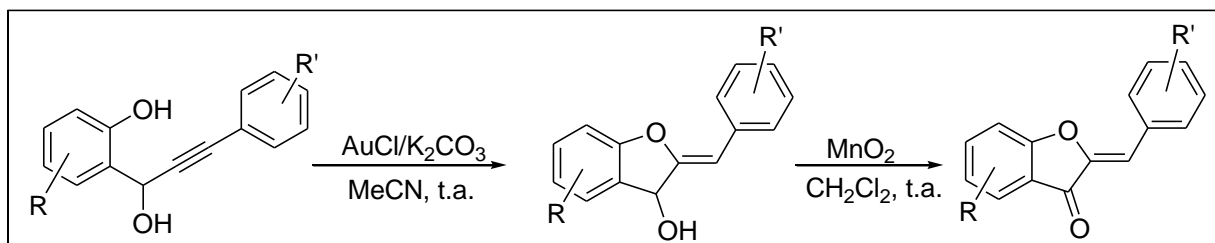
Esquema 10: Metodologia para síntese de auronas usando nitrato de tálio.

Bose e colaboradores prepararam análogos auronas em rendimentos que variaram entre 85-95% em duas etapas. Inicialmente ocorre a bromação de 2-acetoxichalconas usando TBATB (tribrometo de *n*-tetrabutylamônio) na presença de carbonato de cálcio e uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH. Posteriormente, houve a ciclização do intermediário bromado em tratamento com uma solução etanólica de hidróxido de potássio (**Esquema 11**). A formação da aurona é favorecida, pois o íon brometo é melhor grupo abandonador que o metóxido e dessa forma a ciclização ocorrerá somente no carbono α (BOSE *et al.*, 2001).



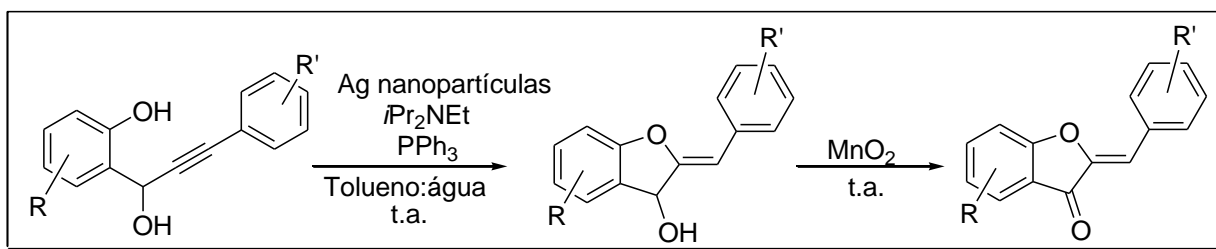
Esquema 11: Metodologia para síntese de auronas via ciclização de intermediário bromado.

Harkat e colaboradores descreveram a síntese de auronas em rendimentos que variaram entre 64-99% pela reação de ciclização de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenilpropinóis catalisada por ouro, seguida por sua oxidação utilizando-se óxido de manganês (**Esquema 12**) (HARKAT *et al.*, 2007).



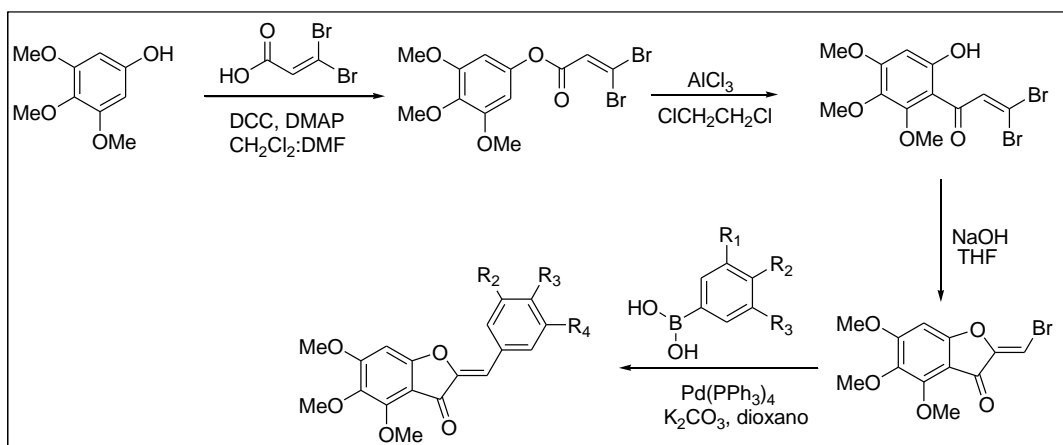
Esquema 12: Metodologia para síntese de auronas a partir de fenilpropinóis.

Yu e colaboradores descreveram a síntese de auronas em rendimentos que variaram entre 83-93% pela reação de ciclização de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenilpropinóis com nanopartículas de prata, na presença de ligante fosfina e uma mistura de tolueno e água, seguida por sua oxidação utilizando-se óxido de manganês (**Esquema 13**). Estas nanopartículas de prata possuem a vantagem de serem recuperadas e reutilizadas (YU *et al.*, 2010).



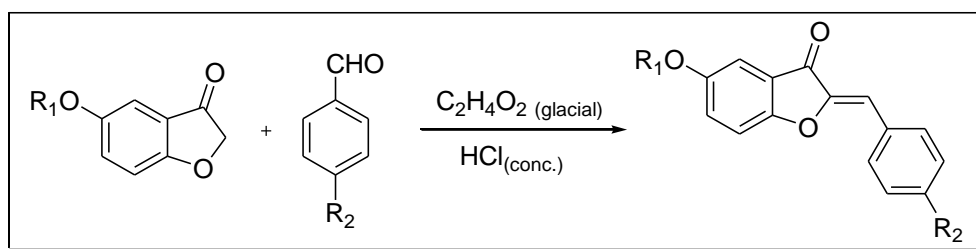
Esquema 13: Metodologia para síntese de auronas a partir de fenilpropinóis na presença de nanopartículas de prata.

Kraus e Gupta iniciaram a síntese de auronas com o acoplamento do fenol com ácido 3,3-dibromoacrílico, utilizando-se DCC e DMAP. Posteriormente, ocorreu a formação da cetona, por um rearranjo de Fries usando cloreto de alumínio em 1,2-dicloroetano. A ciclização com hidróxido de sódio diluído forneceu a bromocetona, que pelo acoplamento com o ácido borônico forneceu a aurona (80-85%) (**Esquema 14**). Esta metodologia é dependente do ácido dihaloacrílico utilizado, onde a presença do substituinte bromo conduz a formação de auronas, enquanto o substituinte cloro leva a formação de flavonas (KRAUS & GUPTA, 2010).

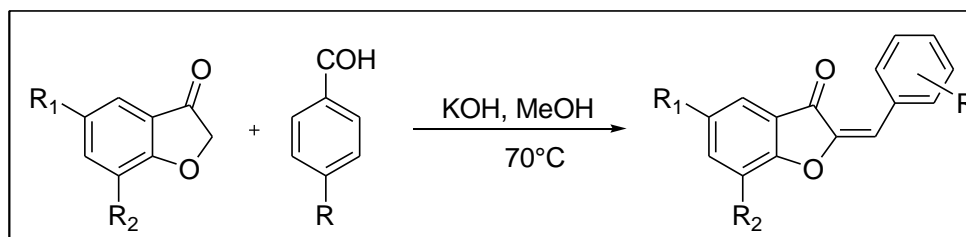


Esquema 14: Metodologia para síntese de auronas a partir de fenóis.

Cheng e colaboradores sintetizaram derivados auronas através da reação de condensação entre benzofuranonas e derivados de benzaldeídos, em meio ácido (**Esquema 15**) (CHENG *et al.*, 2010). Essa reação também pode ser realizada em meio básico (**Esquema 16**), como descrito por Souard e colaboradores (SOUARD *et al.*, 2010).

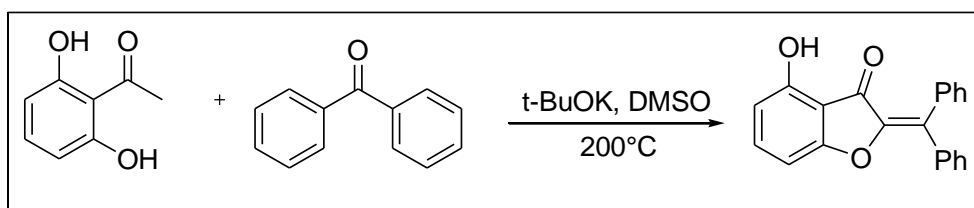


Esquema 15: Metodologia para síntese de auronas via reação de condensação em meio ácido.



Esquema 16: Metodologia para síntese de auronas via reação de condensação em meio básico.

Sousa e colaboradores descreveram a síntese de auronas a partir de 2,6-diidroxiacetofenona com cetonas aromáticas utilizando-se terc-butóxido de potássio (**Esquema 17**). O mecanismo proposto para a síntese passa por um intermediário chalcona, através de uma reação de condensação aldólica, seguida pela adição nucleofílica intramolecular. A aurona é obtida por desidrogenação, em baixo rendimento (8-10%), porém sendo eficiente para a síntese de moléculas complexas (SOUSA *et al.*, 2011).



Esquema 17: Metodologia para síntese de auronas via reação de condensação aldólica a partir da diidroxiacetofenona e cetonas aromáticas.

Em geral, reações de ciclização oxidativa de 2-hidroxi-chalconas formam misturas de produtos e estes são dependentes do reagente utilizado (TIWARI *et al.*, 2011).

As auronas, assim como as chalconas, também apresentam uma vasta gama de atividades biológicas, tais como: atividade antioxidante e antibacteriana (VENKATESWARLU *et al.*, 2007), anti-inflamatória e antifúngica (BANDGAR *et al.*, 2010), antitumoral (HUANG *et al.*, 2007), antiparasitária (ROUSSAKI *et al.*, 2012), antiviral

(HAUDECOEUR *et al.*, 2011), além de serem utilizadas como inibidor da tirosina (AUF'MKOLK *et al.*, 1986).

Roussaki e colaboradores sintetizaram uma série de auronas e testaram sua atividade antileishmania. A posição dos substituintes e sua natureza eletrônica, no anel **B**, parecem ser importantes na atividade antiparasitária. Auronas **XI** e **XII** exibiram potente atividade antileishmania, com valores de $IC_{50} = 1,3 \pm 0,1 \mu M$ e $1,6 \pm 0,2 \mu M$, que são comparáveis ao da anfotericina B, $IC_{50} = 1,2 \pm 0,1 \mu M$. No entanto, a substituição por um átomo de cloro (aurona **XIII**) reduziu a atividade antileishmania, apresentando valor de $IC_{50} = 12,2 \pm 0,4 \mu M$ (**Figura 7**) (ROUSSAKI *et al.*, 2012).

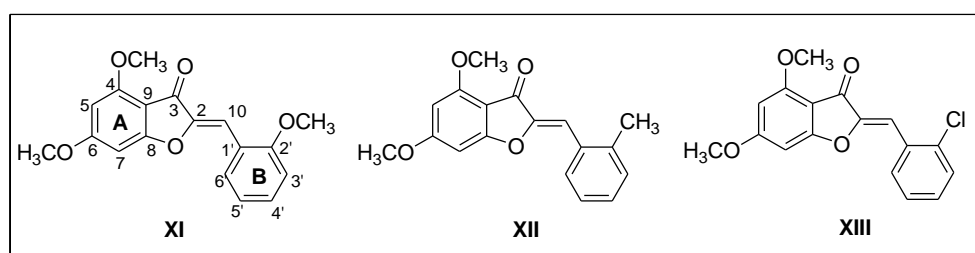


Figura 7: Análogos de aurona que apresentaram atividade antileishmania.

Kayser e colaboradores sintetizaram uma série de auronas e testaram sua atividade antimalarial. As auronas, tri ($IC_{50} = 0,03 \mu M$ e $0,12 \mu M$) e tetra ($IC_{50} = 0,03 \mu M$), oxigenadas apresentaram uma melhor atividade contra a cepa K_1 do *Plasmodium falciparum* (**Figura 8**). No entanto, nenhuma destas auronas foi tão efetiva quanto à artemisinina ($IC_{50} = 0,001 \mu M$) (KAYSER *et al.*, 2001).

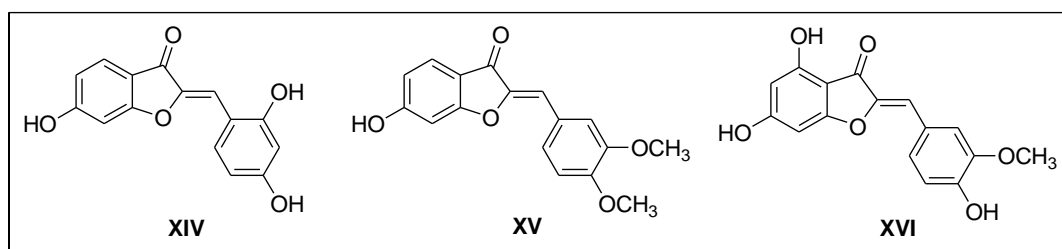


Figura 8: Análogos de aurona com potencial atividade antimalarial.

Diante do amplo espectro de atividades biológicas apresentadas pelas chalconas e auronas, e principalmente o promissor papel nas atividades antiparasitárias, descrevemos neste trabalho a busca por derivados que possam atuar como fármacos. Cabe ressaltar ainda que apesar de chalconas e auronas apresentarem propriedades antiparasitárias, até o momento nenhum dado na literatura foi encontrado sobre a atividade esquistossomicida destes compostos, sendo relatadas apenas doenças causadas por protozoários.

Em ensaios de triagem realizados pelo grupo de pesquisa do prof. Ademar foi demonstrada atividade esquistossomicida *in vitro* para Licochalcona-A (**Figura 9**), uma das principais chalconas encontradas nas raízes de *Glycyrrhiza* sp, sendo capazes de promover a morte de todos os casais adultos (machos e fêmeas) de *Schistosoma mansoni* (Dados ainda não publicados).

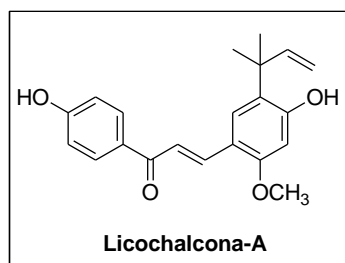


Figura 9: Estrutura da Licochalcona-A

Chalconas e auronas apresentam em seu esqueleto anéis aromáticos, o que possibilita a inserção de substituintes nestas unidades em diferentes posições gerando grande variedade de derivados com diferentes propriedades químicas e biológicas, podendo-se avaliar a influência do tamanho da cadeia carbônica e da presença de diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons no anel.

2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

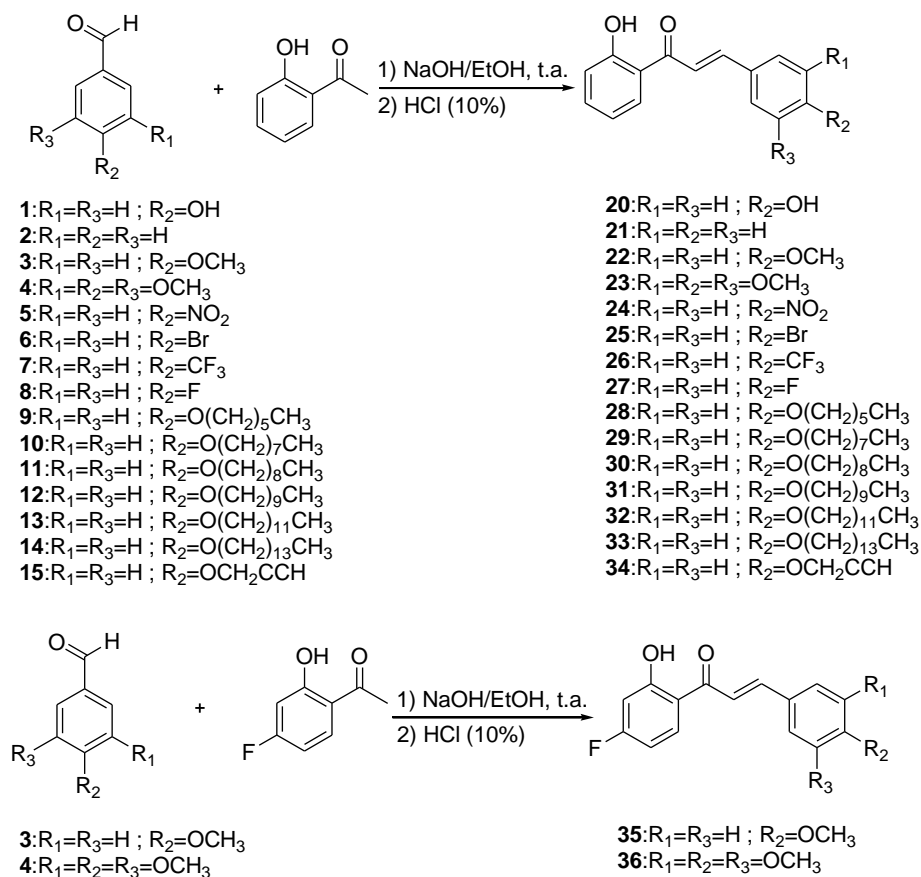
A esquistossomíase é uma doença típica de países em desenvolvimento, os quais possuem recursos reduzidos para investimento em saúde pública. O governo brasileiro tem aplicado grande investimento nas pesquisas em busca de novos medicamentos para as doenças negligenciadas, no entanto, nenhum avanço tem sido alcançado. O motivo maior é o baixo interesse das indústrias farmacêuticas, que não vê um retorno lucrativo.

No entanto, a busca por fármacos alternativos ao praziquantel se faz necessária e as chalconas e auronas demonstram grande potencial, por suas estruturas simples, rota sintética curta e diversas atividades biológicas.

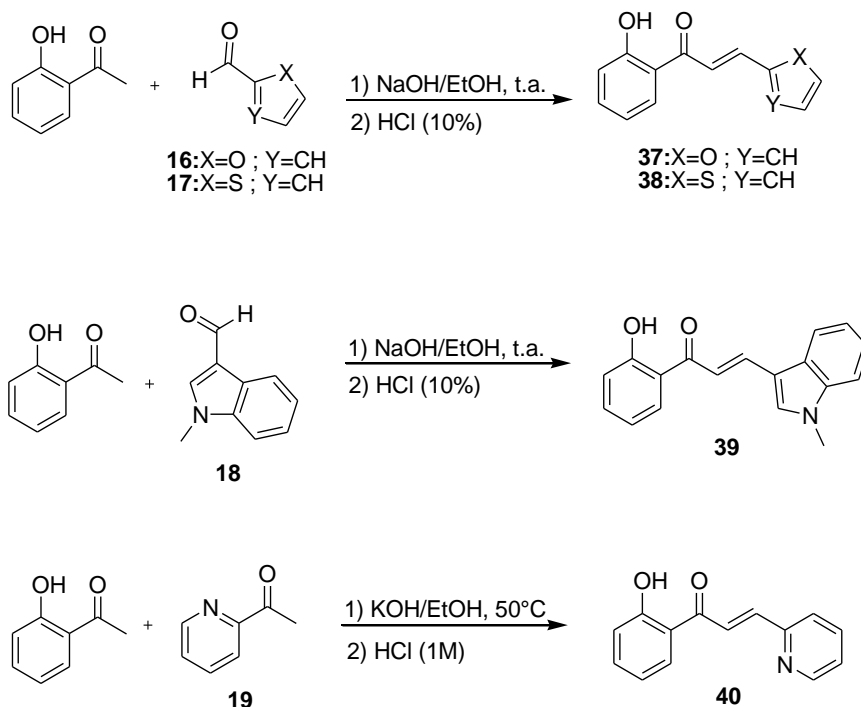
Nesse sentido, o presente projeto propõe sintetizar, purificar e caracterizar 21 chalconas e 21 auronas. Pretende-se também, avaliar suas atividades esquistossomicidas *in vitro* visando encontrar moléculas e/ou protótipos com grande potencial esquistossomicida, avaliando a influência do tamanho da cadeia carbônica e da presença de diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons no anel. Os ensaios de atividade esquistossomicida serão

realizados no Laboratório de Biotecnologia Aplicada, no Instituto Adolfo Lutz, IAL, São Paulo, sob a supervisão do Prof. Josué de Moraes.

Com o intuito de obter as chalconas **20-40**, diferentes aldeídos aromáticos **1-15** e heteroaromáticos **16-19** serão submetidos à reação de condensação aldólica com a 2-hidroxiacetofenona ou 4-flúor-2-hidroxiacetofenona, em meio alcalino (**Esquema 18** e **Esquema 19**).

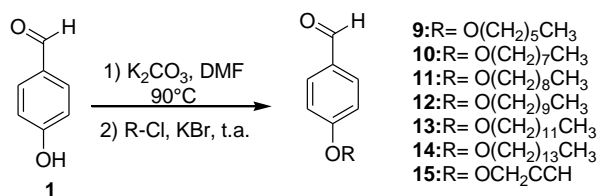


Esquema 18: Plano de síntese para obtenção das chalconas aromáticas **20-36**.



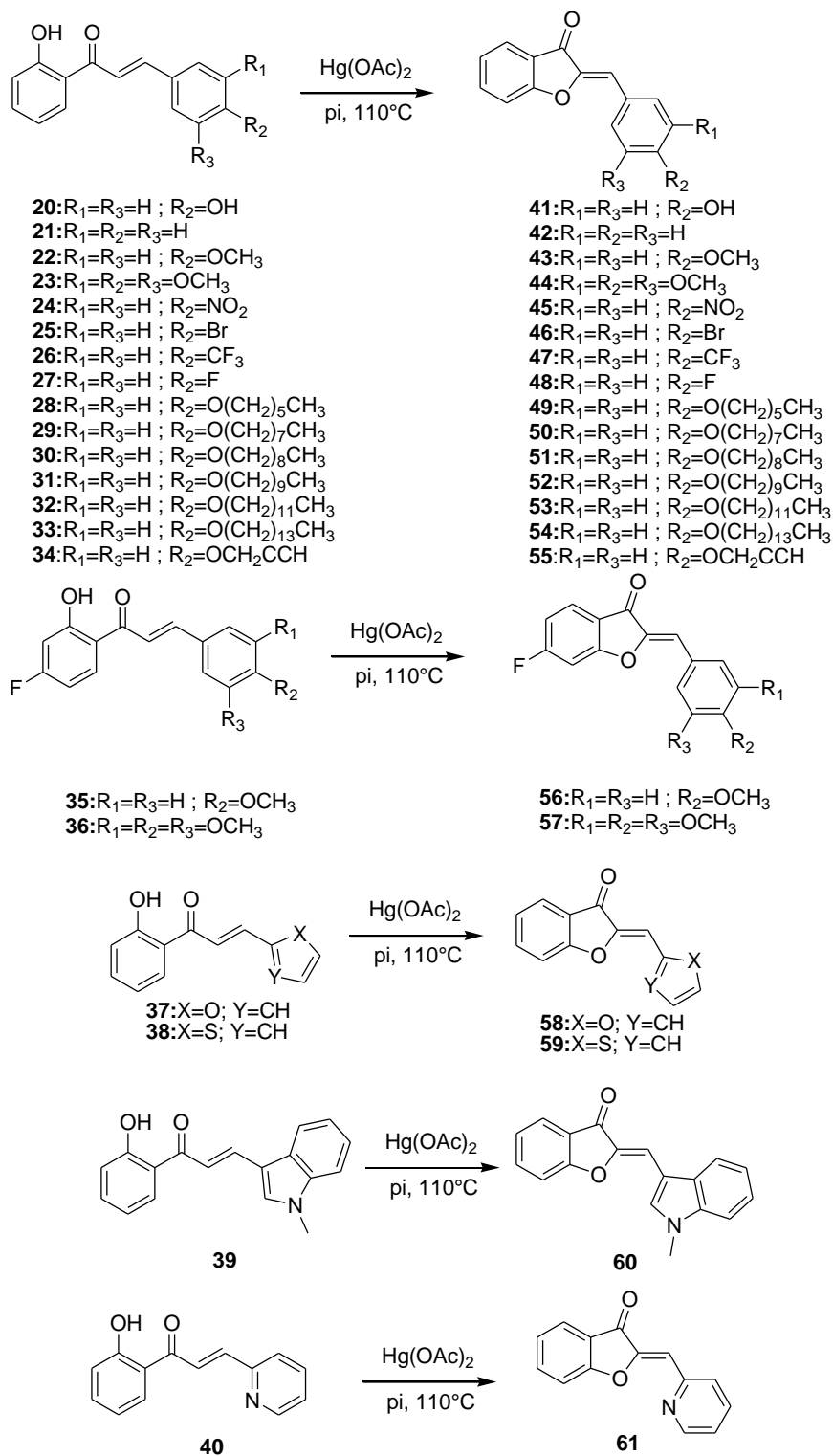
Esquema 19: Plano de síntese para obtenção das chalconas heteroaromáticas **37-40**.

Para obter os aldeídos alquilados **9-15**, o 4-hidroxibenzaldeído (**1**) deverá ser inicialmente submetido a uma reação de *O*-alquilação com os haletos 1-clorohexano, 1-clorooctano, 1-bromononano, 1-clorodecano, 1-clorododecano, 1-clorotetradecano e brometo de propargila (**Esquema 20**).



Esquema 20: Plano de síntese para obtenção dos aldeídos alquilados **9-15**.

As auronas aromáticas **41-57** e heteroaromáticas **58-61** serão obtidas por meio de reações de ciclização oxidativa a partir das chalconas **20-40** usando acetato de mercúrio (II) em piridina, sob aquecimento (**Esquema 21**).



Esquema 21: Plano de síntese para a obtenção das auronas aromáticas **41-57** e heteroaromáticas **58-61**.

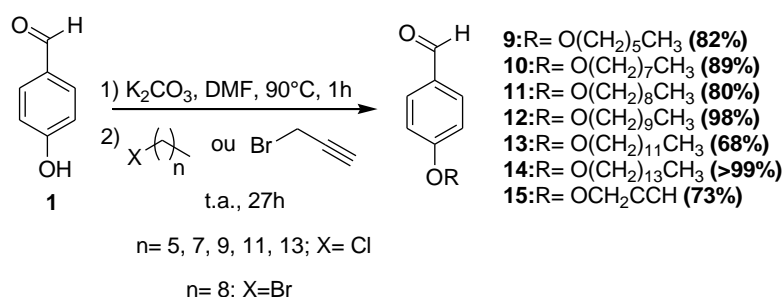
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando diferentes eluentes e reveladores. Os produtos foram purificados por recristalização

e/ou cromatografia em coluna. A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi feita com base nas propriedades físico-químicas, nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C , espectrometria de massas de alta resolução e nos espectros no infravermelho, além de dados de difração de raios-X de um cristal obtido.

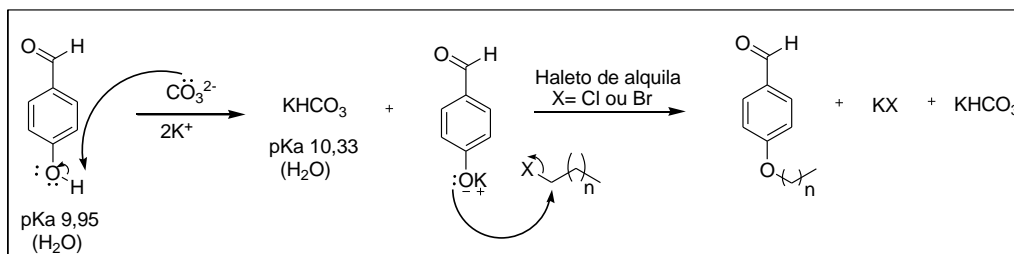
3.1. ASPECTOS GERAIS DAS REAÇÕES

O trabalho iniciou-se pela síntese dos aldeídos *O*-alquilados **9-15** através de uma reação de substituição nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}2$), entre um íon fenóxido e um haleto de alquila primário, conhecida como reação de Williamson, como já descrito por nosso grupo de pesquisa (GOMES, 2011) (**Esquema 22**).



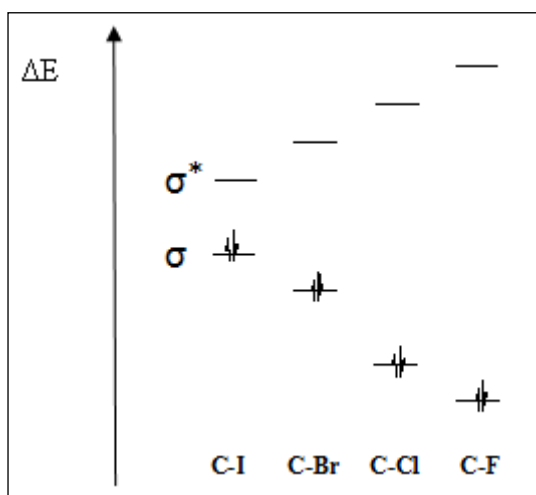
Esquema 22: Esquema de síntese para obtenção dos aldeídos alquilados **9-15**.

A reação ocorreu entre o 4-hidroxi-benzaldeído **1** e K_2CO_3 em presença de um solvente polar e aprótico (DMF) sob aquecimento, para a formação do íon fenóxido no meio reacional. Posteriormente, os haleto de alquila de 6, 8, 9, 10, 12 e 14 átomos de carbonos e o brometo de propargila, foram separadamente adicionados. Adicionou-se quantidade catalítica de KBr para o caso em que foi utilizado o cloreto de octano, de forma a proporcionar a troca do cloreto pelo brometo. Posteriormente, houve o ataque do íon fenóxido ao brometo de alquila formado *in situ*, para a formação dos aldeídos alquilados desejados **9-15** (**Esquema 23**) (GOMES, 2011).



Esquema 23: Mecanismo proposto para a formação dos aldeídos alquilados.

De acordo, com a Teoria do Orbital Molecular uma explicação para o íon brometo ser um melhor grupo abandonador que o íon cloreto, deve-se a diferença em energia das ligações C-X σ/σ^* . Comparando-se elementos de uma mesma família da tabela periódica, temos que a ligação C-Br é melhor acceptora de elétrons que C-Cl, devido à diferença de energia dos orbitais para o primeiro ser menor, necessitando assim de uma menor energia para a quebra da ligação (ALABUGIN *et al.*, 2002) (**Esquema 24**).



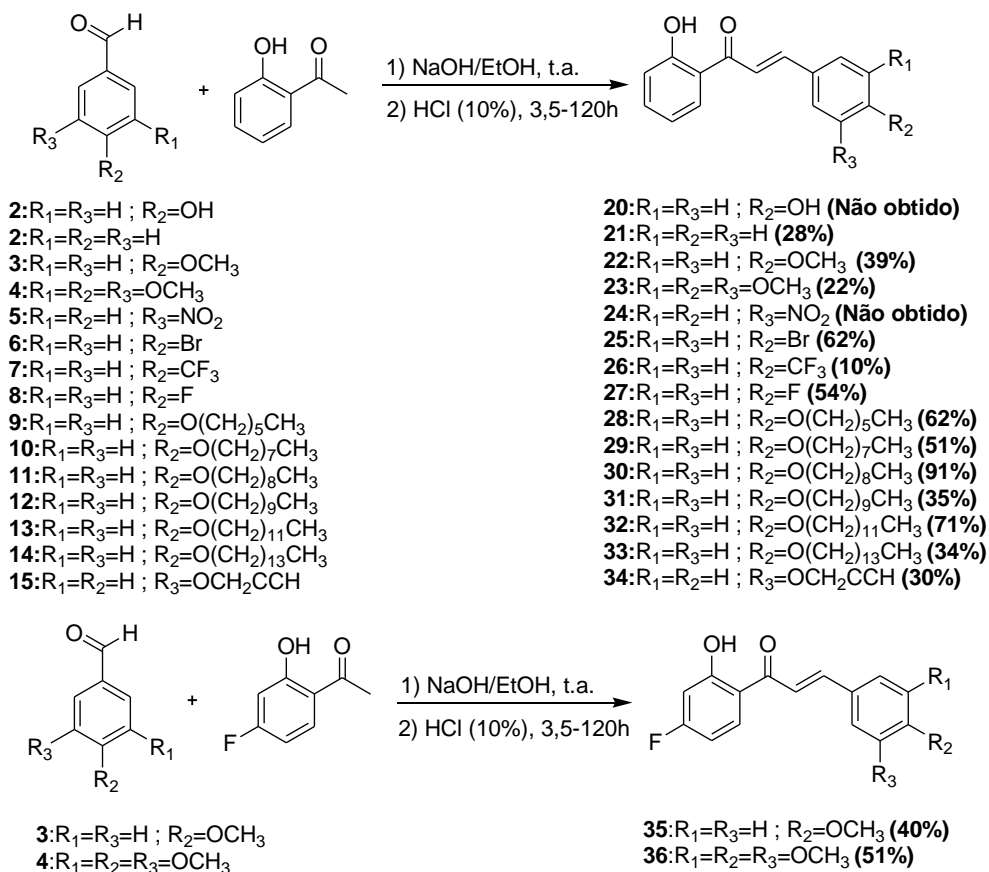
Esquema 24: Diagrama representativo da diferença de energia dos orbitais ligante e antiligante para ligações C-X (ALABUGIN *et al.*, 2002).

Os aldeídos alquilados **9-14** foram obtidos na forma de óleo após extração com éter dietílico e a fase orgânica lavada com água, com rendimentos que variaram de 68 à > 99%. O aldeído **15** foi obtido como um sólido branco após extração em um rendimento de 73%.

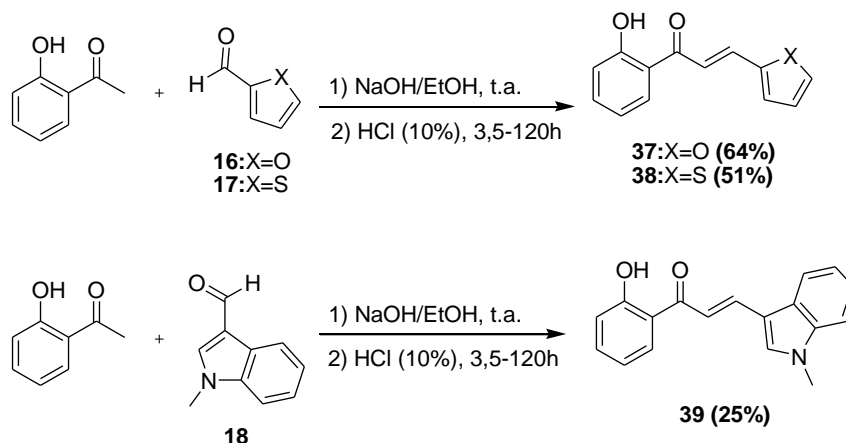
De posse dos aldeídos alquilados **9-15** e dos aldeídos comerciais **1-8**; **16-19** procedeu-se a síntese das chalconas aromáticas **20-36** e heteroaromáticas **37-40**, como planejado (**Esquema 25** e **Esquema 26**).

Na metodologia descrita, adiciona-se primeiramente a 2-hidroxi-acetofenona ou 4-flúor-2-hidroxi-acetofenona a uma solução etanólica de NaOH, deixando-a em agitação até que se forme o íon enolato (cerca de 30 minutos) (HASAN *et al.*, 2005). Um excesso de base é adicionado de forma a garantir a formação do íon enolato, que será obtido após a desprotonação da hidroxila fenólica devido o hidrogênio α a carbonila ser um ácido mais fraco que o hidrogênio da hidroxila fenólica, como verificado por seus valores de pKa entre 20-22 (COSTA, 2005) e 18 (<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>), respectivamente. A etapa lenta do processo será a adição do enolato da 2-hidroxi-acetofenona ou 4-flúor-2-hidroxi-acetofenona (nucleófilo), à carbonila dos aldeídos (**2-4**; **6-18**), mais

reativa. A formação das cetonas α,β -insaturada (**21-23**; **25-39**) será favorecida pela formação de um sistema conjugado (COSTA, 2005). O tempo de reação variou entre 3,5 e 120 horas. Após o término da reação a mistura foi mantida na geladeira durante a noite de forma a facilitar a precipitação, posteriormente acidificada com uma solução aquosa de HCl 10%. Essa mudança de pH do meio reacional proporcionou uma visível mudança de coloração do meio que passa de laranja para amarelo, coloração característica das chalconas (GAZONI, 2009), apenas não sendo observado nos casos em que forma-se uma mistura escura **37** e **38**. A fase orgânica foi extraída com diclorometano (**22**; **25**; **29**; **31**; **33**; **36**; **37**; **39**) ou acetato de etila (**21**; **26**; **28**; **30**; **32**; **34**; **35**; **38**), secada com sulfato de sódio e o solvente removido em evaporador rotatório. Os resíduos obtidos foram purificados por recristalização usando-se como solventes: etanol (chalconas **21-22**; **25**; **29-31**; **34-38**), hexano/metanol (**26**), etanol/diclorometano (**33**), etanol/água (**27-28**), metanol/clorofórmio (**32**) ou hexano/acetato de etila (**39**). Para o composto **23**, após acidificação o sólido obtido foi apenas lavado com (1:1) etanol/água gelados.



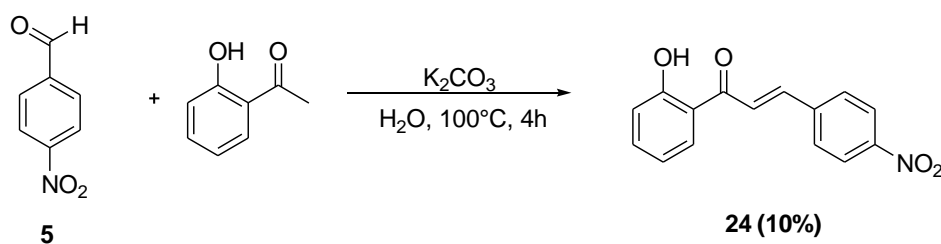
Esquema 25: Esquema de síntese para obtenção das chalconas aromáticas **20-36**.



Esquema 26: Esquema de síntese para obtenção das chalconas heteroarômicas **37-39**.

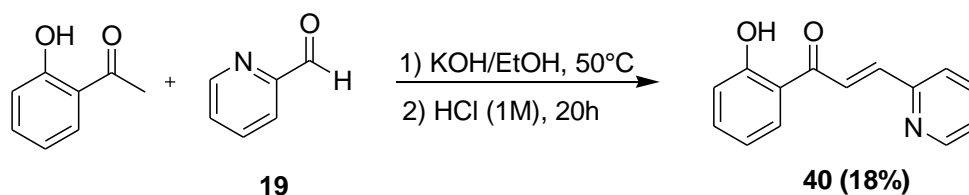
Na reação para obtenção da chalcona **20** utilizando-se a metodologia descrita para a 2-hidroxi-acetofenona e o 4-hidroxi-benzaldeído não foram totalmente consumidos, não sendo possível isolar o produto. Outras metodologias foram empregadas, afim de que todos os reagentes de partida fossem consumidos. Em reação descrita por Singh e colaboradores, utilizou como base o KOH, a reação ficou em agitação por 22 horas em temperatura ambiente (SINGH *et al.*, 2011). Acompanhando-se a reação por CCD, verificou-se que não houve a formação do produto. Em metodologia descrita por Gomes a reação foi realizada em HCl (concentrado), permanecendo sob agitação magnética por 48 horas e a temperatura ambiente (GOMES, 2011). Acompanhando-se a reação por CCD, observou-se a formação do produto, porém os reagentes de partida não foram totalmente consumidos. Nesta metodologia também não foi possível isolar o produto.

A chalcona **24** não foi obtida pela metodologia inicial, devido à formação de uma mistura complexa de produtos e de difícil purificação. Outra tentativa para a síntese desta chalcona foi realizada utilizando-se K_2CO_3 como base e aquecimento a 100°C (REZENDE *et al.*, 2007) (**Esquema 27**). O tempo de reação foi de 4 horas. Posteriormente, a mistura reacional foi colocada sob banho de gelo e o sólido gerado lavado com água até $\text{pH} \approx 7$. O resíduo obtido foi purificado por recristalização em etanol, sendo a chalcona **24** obtida com 10% de rendimento.



Esquema 27: Esquema de síntese para obtenção da chalcona aromática **24**.

A chalcona **40** foi preparada por metodologia descrita por Chen e colaboradores, através da reação de condensação aldólica entre a 2-hidroxi-acetofenona e o aldeído **19**, na presença de KOH à 50°C (CHEN *et al.*, 2009) (**Esquema 28**). O tempo de reação foi de 20 horas. Posteriormente a mistura reacional foi acidificada com uma solução aquosa de HCl (1M) até pH \approx 7,0 e a fase orgânica extraída com AcOEt. O resíduo obtido foi purificado por CCS em uma mistura de AcOEt/hexano, seguida por recristalização em EtOH, sendo a chalcona obtida como sólido em 18% de rendimento.



Esquema 28: Esquema de síntese para obtenção da chalcona heteroarômica **40**.

Neste trabalho foram feitas diversas tentativas em busca de aumentar-se o rendimento das reações. Para a chalcona **21**, adicionou-se excesso do benzaldeído no meio reacional, conseguindo-se um aumento de 12% para o rendimento da reação, que passou de 16% para 28%.

Ainda na tentativa de aumentar o rendimento das reações foram empregadas algumas condições de reação e técnicas de purificação para a chalcona **22**, como mostradas na **Tabela 1**. Os produtos foram obtidos somente quando se usou condições básicas e apesar do baixo rendimento, houve um ligeiro aumento no rendimento da reação, quando se usou excesso do 4-metoxi-benzaldeído.

Tabela 1: Condições de reação e técnicas de purificação usadas para as tentativas de aumentar o rendimento da reação na obtenção de **22**.

Tentativas	Razão molar Cetona:Aldeído	Meio reacional	Solvente da reação	Purificação	Rdt (%)
1	1:1	Solução NaOH (4M)	Etanol	Recristalização (Etanol)	27
2	1:1	Solução NaOH (4M)	Etanol	CCS (AcOEt/hexano)	24
3	1:1	HCl (concentrado)	Etanol	-	- ^a
4	1:4	Solução NaOH (4M)	Etanol	Recristalização (Etanol)	39

^a Não houve a formação de produto.

As chalconas derivadas dos anéis furano **37** e tiofeno **38** foram obtidas como uma mistura escura, possivelmente pela formação de subprodutos, e de difícil purificação por recristalização. Reações de condensação aldólica estão sujeitas a reações laterais, como as reações de Canizzaro (COSTA, 2005) e a oxidação da hidroxila fenólica da 2-hidroxi-acetofenona levando a formação de quinonas. Sendo assim diferentes condições de reações foram empregadas na tentativa de se obter as chalconas **37** e **38** com maior pureza (Tabelas 2 e 3, respectivamente). O uso de atmosfera de nitrogênio melhorou visualmente o aspecto da mistura reacional na preparação dos compostos **37** e **38**, porém não mudou significativamente o rendimento da reação, como observado pelas tentativas 2 e 3 (Tabela 2). Verificou-se um aumento do rendimento reacional, quando se adicionou excesso de aldeído.

Tabela 2: Condições de reação usadas na obtenção da chalcona **37**.

Tentativas	Razão molar Cetona:Aldeído	Atmosfera (N ₂)	Tempo de reação (h)	Purificação	Rdt (%)
1	1:1,2	-	44	CCS (Acetato de etila:hexano)	43
2	1:2	+	23	Recristalização (Etanol)	64
3	1:2	-	23	Recristalização (Etanol)	59
4	2:1	+	36	Recristalização (Etanol)	37

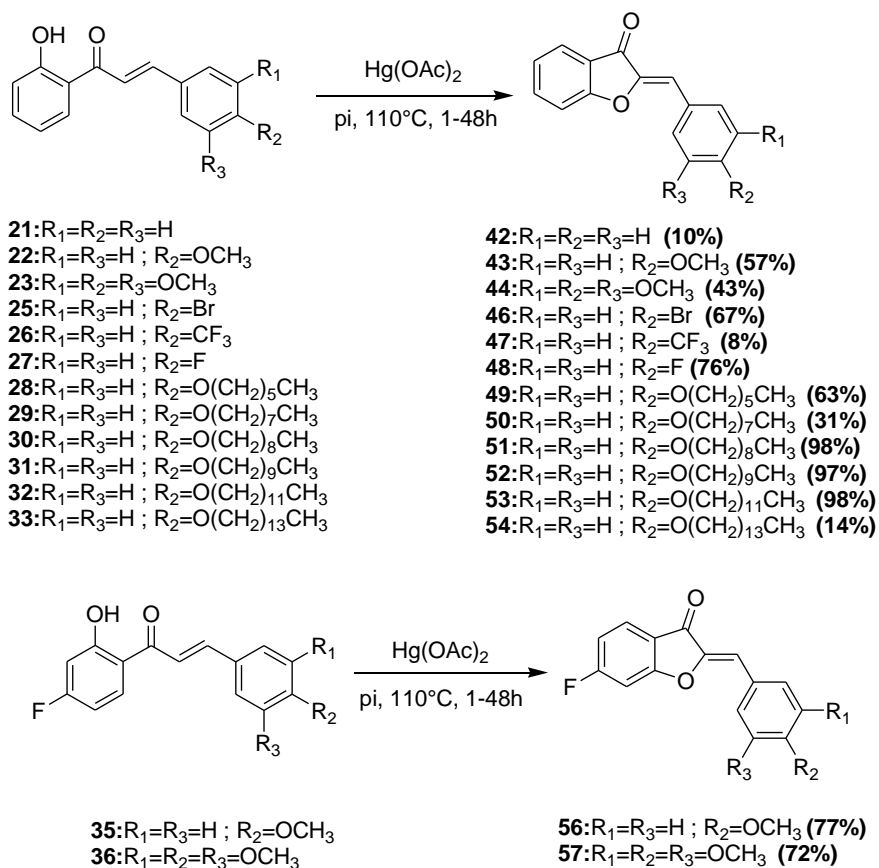
Tabela 3: Condições de reação usadas na obtenção da chalcona **38**.

Tentativas	Razão molar Cetona:Aldeído	Atmosfera (N ₂)	Tempo de reação (h)	Purificação	Rdt (%)
1	1:1,1	-	22	Recristalização (Etanol)	49
2	1:2	+	48	Recristalização (Etanol)	51

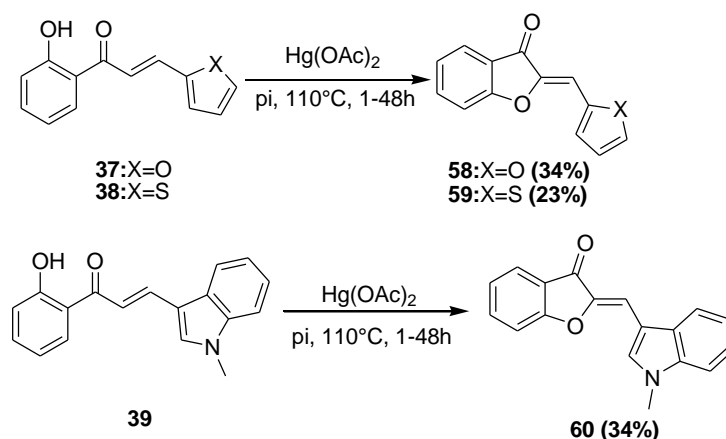
*todas as condições de reações, descritas nas tabelas 2 e 3, utilizaram solução de NaOH (4M) e etanol como solvente.

De posse das chalconas **21-23**; **25-33**; **35-39**, essas foram submetidas à reação de ciclização oxidativa usando acetato de mercúrio (II) em piridina, sob aquecimento a 110°C,

para a formação das auronas aromáticas **42-44**; **46-54**; **56-57** e heteroaromáticas **58-60** (DETSI *et al.*, 2009) (**Esquema 29** e **Esquema 30**). O tempo de reação variou entre 1 e 48 horas. Após o término da reação a mistura reacional foi acidificada com uma solução aquosa de HCl 10% e extraiu-se a fase orgânica com CH₂Cl₂ (**42-44**; **46**; **49-50**; **52**; **59**) ou acetato de etila (**47-48**; **51**; **53**; **56-58**; **60**). As fases orgânicas foram lavadas com água destilada e secadas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Não foram feitas purificações adicionais para as auronas **52** e **53**. Para as demais, os resíduos obtidos por extração líquido-líquido foram purificados por recristalização (MeOH/CHCl₃ - auronas **43**, **50**; AcOEt/MeOH - aurona **44**; AcOEt/ hexano - aurona **46**; EtOH - auronas **42**, **47**, **49-50**, **56**; EtOH/H₂O - aurona **48**; MeOH - auronas **51**, **54**, **57**; EtOH/CHCl₃ e MeOH/hexano - aurona **60**) ou cromatografia em coluna (auronas **58-59**), usando como suporte a alumina. As auronas foram obtidas como sólidos em rendimentos que variaram entre 10 e 98% (**Esquema 29** e **Esquema 30**). Devido à dificuldade de obtenção e purificação das chalconas **20**, **24**, **34** e **40**, as mesmas não foram utilizadas para obtenção da respectiva aurona. Tentativas estão sendo realizadas com o intuito de se melhorar o rendimento das reações.



Esquema 29: Esquema de síntese para obtenção das auronas aromáticas **42-44**; **46-54**; **56-57**.

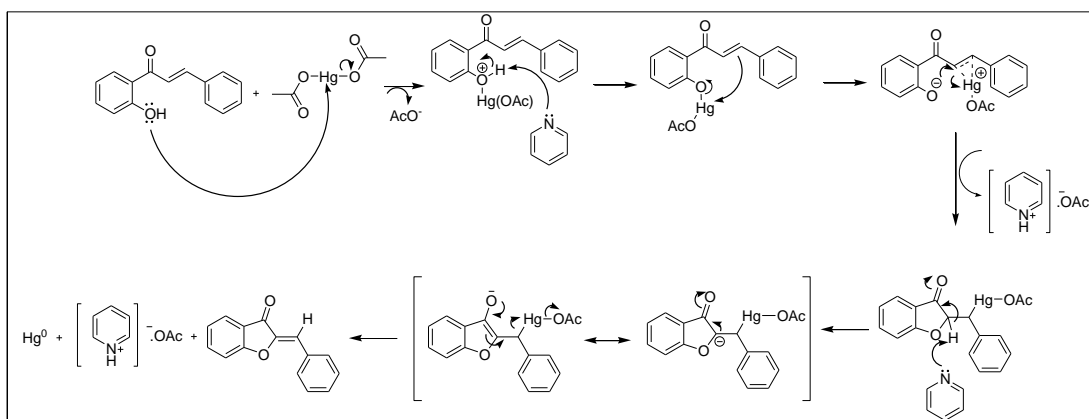


Esquema 30: Esquema de síntese para obtenção das auronas **58-60**.

A adição de acetato de mercúrio (II) em quantidade estequiométrica e sob aquecimento é importante segundo descrito por Agrawal e Soni que observaram que nenhum produto foi formado em experimentos utilizando-se acetato de mercúrio (II) em quantidade catalítica ou o seu uso em quantidade estequiométrica, porém sem aquecimento (AGRAWAL & SONI, 2006). A utilização da base também é de bastante relevância. Tiwari e colaboradores relataram que a reação de ciclização oxidativa na ausência de base não ocorre, e que a velocidade da reação é aumentada pela substituição da piridina por uma base forte (TIWARI *et al.*, 2011).

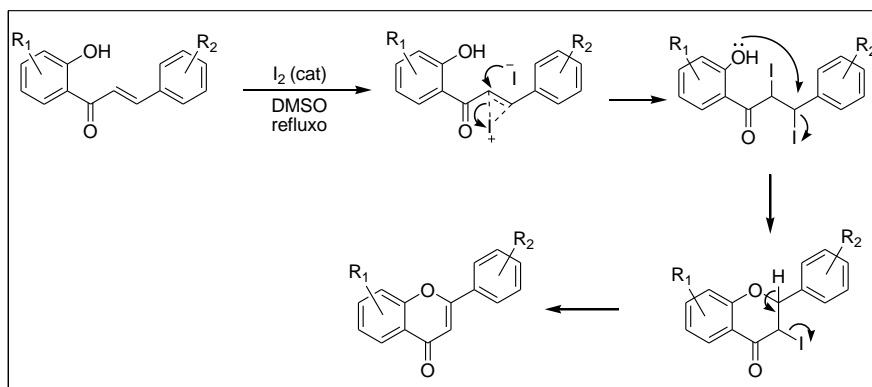
Em reações de ciclofuncionalização ocorre o ataque de um nucleófilo (interno) a uma insaturação previamente ativada por um agente eletrofílico, dando origem a um complexo π (ou íon ônio). O eletrófilo pode permanecer ligado diretamente (endo) ou na cadeia lateral (exo) do anel formado (BOMBONATO, 2002; CARDILLO & ORENA, 1990). Diante o discutido, acredita-se que o mecanismo da reação para a formação das auronas seja iniciado pela coordenação de $[\text{HgOAc}]^+$ ao oxigênio do fenol que posteriormente se ligará a dupla ligação (TIWARI *et al.*, 2011). Em seguida, ocorre o ataque da base conjugada do fenol ao carbono α a carbonila, e assim será gerado o intermediário com um anel de cinco membros. Isso ocorre possivelmente devido a fatores estéreos (AGRAWAL & SONI, 2006) e devido o carbono β a carbonila, que também é uma carbono benzílico ser estabilizado pela ressonância do anel aromático. O hidrogênio α a carbonila será removido pela base, sem que ocorra a concomitante saída do HgOAc , pois o ânion resultante é bastante estável devido a deslocalização de elétrons no grupo carbonila adjacente. Embora essa estabilização ocorra, ainda há uma preferência pela perda do grupo HgOAc . Assim na última etapa do mecanismo

ocorre uma reação de eliminação do tipo E1cB, com formação preferencial da aurona Z, isômero termodinamicamente mais estável (RAHMAN *et al.*, 2001) (**Esquema 31**).



Esquema 31: Proposta de mecanismo para a síntese de auronas.

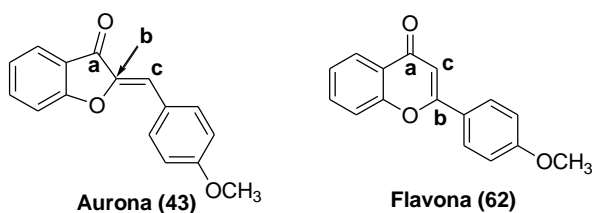
Conforme salientado anteriormente (p. 12), reações de ciclização de 2-hidroxi-chalconas podem levar a formação de dois diferentes isômeros (auronas e flavonas) dependendo das condições reacionais utilizadas. De acordo com o trabalho de Villemin e colaboradores, existe diferença nos deslocamentos químicos dos átomos de carbonos **a**, **b** e **c** na estrutura de auronas e flavonas o que possibilita a distinção entre esses dois compostos (**Tabela 4**) (VILLEMIN *et al.*, 1979). Sendo assim, com o intuito de se comprovar a formação de somente auronas nesse trabalho preparou-se a flavona **62** (**Tabela 4**) de forma a comparar os dados de RMN de ^{13}C desse composto com o isômero **43** e também com os dados da literatura. A flavona **62** foi obtida pela reação da chalcona **22** com quantidade catalítica de I_2 em DMSO em 16 % de rendimento (AGRAWAL & SONI, 2005). Apesar desta reação também envolver condição oxidativa, o mecanismo não ocorre pelo mesmo caminho, que para a formação de auronas, ocorrendo como a proposta descrita por Alvim (ALVIM JUNIOR, 2011) (**Esquema 32**).



Esquema 32: Proposta de mecanismo para a síntese de flavonas (ALVIM JUNIOR, 2011).

Os deslocamentos químicos para os compostos aqui preparados estão muito próximos dos deslocamentos químicos descritos na literatura para auronas o que nos permitiu inferir que a ciclização das 2-hidroxi-chalconas **21-23**, **25-33**, **35-39** sob as condições utilizadas neste trabalho conduziu de forma seletiva a formação de suas respectivas auronas.

Tabela 4: Comparação dos deslocamentos químicos de **43** com dados da literatura (VILLEMIN *et al.*, 1979).



	δ (ppm)		
	C=O (a)	C= (b)	=CH (c)
Aurona (lit.)	183-185	145-148	111-113
Flavona (lit.)	177-178	160-163	106-112
Aurona 43 (exp.)	184,7	146,1	113,1
Flavona 62 (exp.)	178,5	163,6	106,2

Reações de ciclização oxidativa podem levar a formação de auronas nas suas configurações *Z/E*, com formação preferencial de auronas *Z*, conforme relatado anteriormente. A análise do espectro de RMN de ^1H do bruto da reação (**Figura 10**) para a aurona **43** permitiu inferir que não houve a formação de mistura dos isômeros *Z/E*. Foi feito RMN de ^1H do bruto da reação para as auronas **49**, **58** e **59** e também não foi observado a presença de mistura de isômeros.

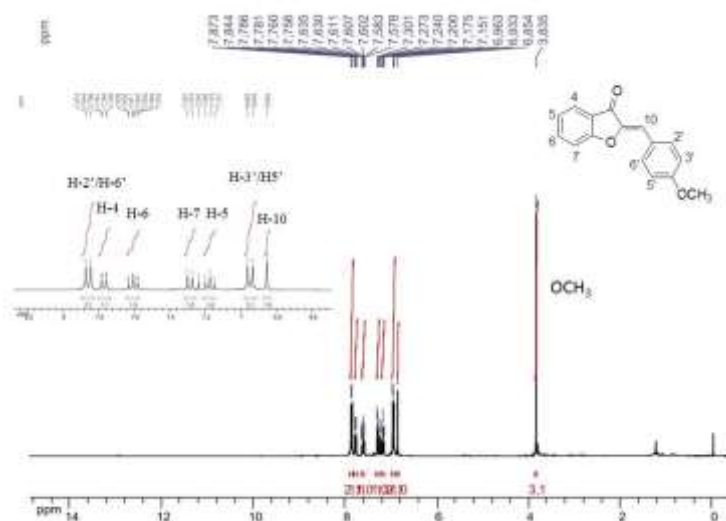
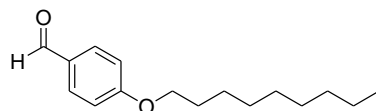


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do bruto da reação para **43**.

3.2. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

3.2.1. Caracterização do aldeído alquilado 11

O composto **11**, obtido pela reação de eterificação de Williamson, apresentou-se como óleo após 27 horas de reação em 80% de rendimento.



11

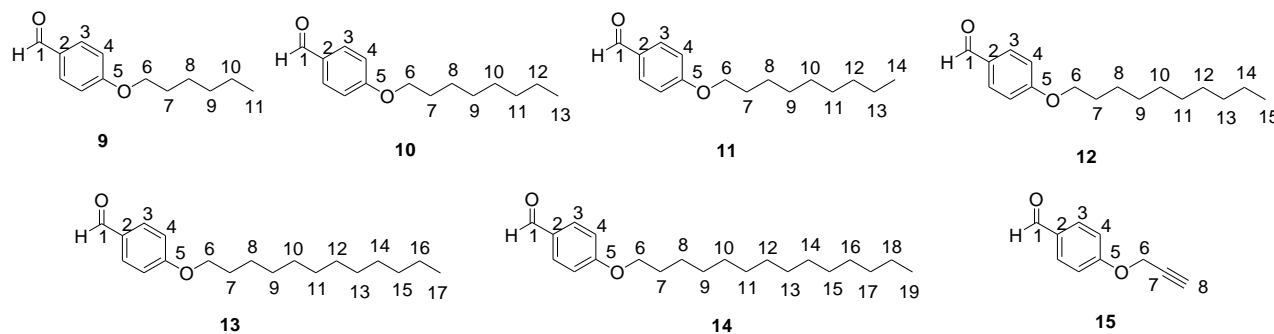
A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **11** (**Figura 11**) permitiu observar um tripleto (3H) em δ 0,87 ($J= 6,0$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos H-14, um multipletto (12H) entre δ 1,26-1,47 correspondente aos hidrogênios metilênicos H-7 à H-13, um tripleto (2H) em δ 4,01 ($J= 6,0$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos H-6, sinais entre δ 6,95-7,82 (4H) referentes aos hidrogênios aromáticos H-3 e H-4, além de um simpleto (1H) em δ 9,85 referente ao hidrogênio do aldeído.



Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(nonyloxi)-benzaldeído **11**.

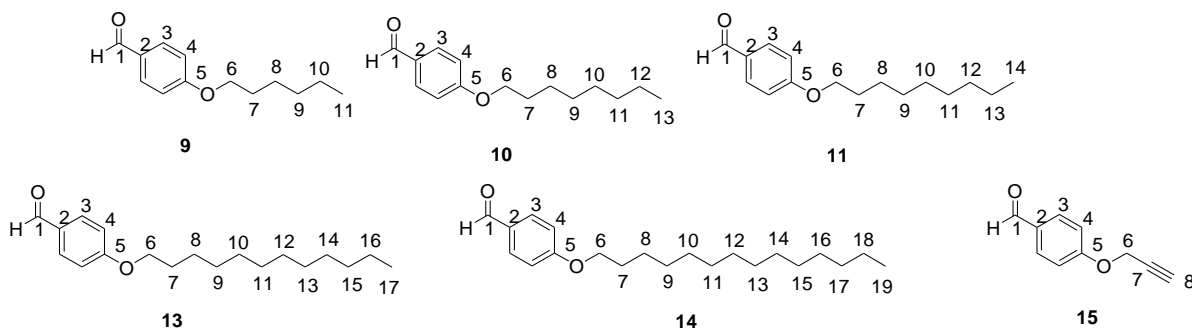
Por se tratar de uma série de compostos análogos estão apresentados nas tabelas **5** e **6**, os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C dos aldeídos alquilados **9-15**. Em anexo (Seção 8, pág. 97) estão disponíveis os seus respectivos espectros.

Tabela 5: Alguns dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos aldeídos alquilados **9-15**.



Atribuições	9			10			11			12			13			14			15				
	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)		
CHO	9,82	s	-	9,87	s	-	9,85	s	-	9,87	s	-	9,84	s	-	9,84	s	-	9,86	s	-	-	-
H-3	7,77	d	9,0	7,82	d	9,0	7,81	d	9,0	7,82	d	9,0	7,78	d	9,0	7,78	d	9,0	7,82	d	8,5	-	-
H-4	6,94	d	9,0	6,99	d	9,0	6,96	d	9,0	6,98	d	9,0	6,94	d	9,0	6,95	d	9,0	7,05	d	8,5	-	-
H-6	3,98	t	6,0	4,04	t	6,0	4,01	t	6,0	4,03	t	6,0	3,99	t	6,0	4,00	t	6,0	4,75	s	-	-	-
CH₃	0,87	t	6,0	0,89	t	6,0	0,87	t	6,0	0,88	t	6,0	0,85	t	6,0	0,85	sl	-	-	-	-	-	-

Tabela 6: Alguns dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos aldeídos alquilados **9-11** e **13-15**.

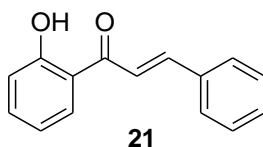


	9	10	11	13	14	15
Atribuições	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1	190,8	191,0	190,9	190,9	190,9	190,8
C-2	129,8	129,9	129,9	128,9	129,9	130,7
C-3	132,0	132,1	132,1	132,1	132,1	131,9
C-4	114,8	114,9	114,9	114,9	114,9	115,3
C-5	164,3	164,4	164,4	164,4	164,4	162,4
C-6	68,5	68,6	68,6	68,5	68,5	56,0
C-7	22,7-31,6	22,8-32,0	22,8-32,0	22,9-32,1	22,9-32,1	77,7
C-8	22,7-31,6	22,8-32,0	22,8-32,0	22,9-32,1	22,9-32,1	76,5
CH₂	22,7-31,6	22,8-31,9	22,8-32,0	22,8-32,1	22,8-32,0	-
CH₃	14,1	14,2	14,2	14,2	14,2	-

3.2.2. Caracterização das chalconas **21** e **30**

3.2.2.1. Caracterização da chalcona **21**

A chalcona **21** foi obtida como um sólido amarelo após 3,5 horas de reação com 28% de rendimento e uma faixa de fusão de 81-83°C, estando de acordo com o valor descrito na literatura (BARROS *et al.*, 2004).



Monocristais da chalcona **21** foram obtidos por recristalização em EtOH. Através dos dados obtidos por difração de Raios-X observou-se que este composto cristalizou-se no sistema triclinico, onde $\mathbf{a} \neq \mathbf{b} \neq \mathbf{c}$ e $\alpha \neq \beta \neq \gamma$, e grupo espacial **P-1**. A estrutura obtida por difração de Raios-X, apresenta na sua unidade assimétrica duas moléculas do composto cristalograficamente independentes (**Figura 12**). As diferenças entre as duas moléculas estão no ângulo de torção entre os anéis aromáticos que em uma molécula é de 10,33° e na outra é de 10,53°, e na distância entre os átomos de oxigênio que em uma molécula é de 2,519(2) e na

outra de 2,530(2) Å, respectivamente. Os dados cristalográficos dos mesmos estão na Tabela 7.

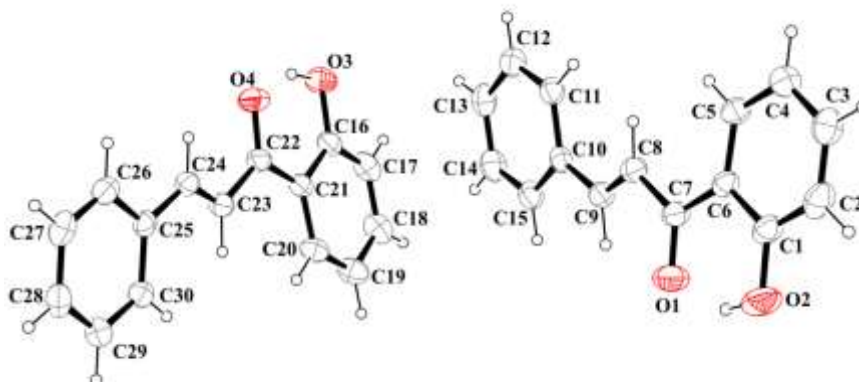


Figura 12: Unidade assimétrica do composto **21** obtida por difração de Raios-X.

O composto é estabilizado por interações intermoleculares fracas denominadas de ligação de hidrogênio não convencionais do tipo CH...O, cujas distâncias H...O são 2,525 e 2,630 Å. São observadas também interações intramoleculares moderadas do tipo OH...O, cujas distâncias O1...O2 e O3...O4 são 2,519(2) e 2,530(2) Å, como relatado anteriormente (Figura 13).

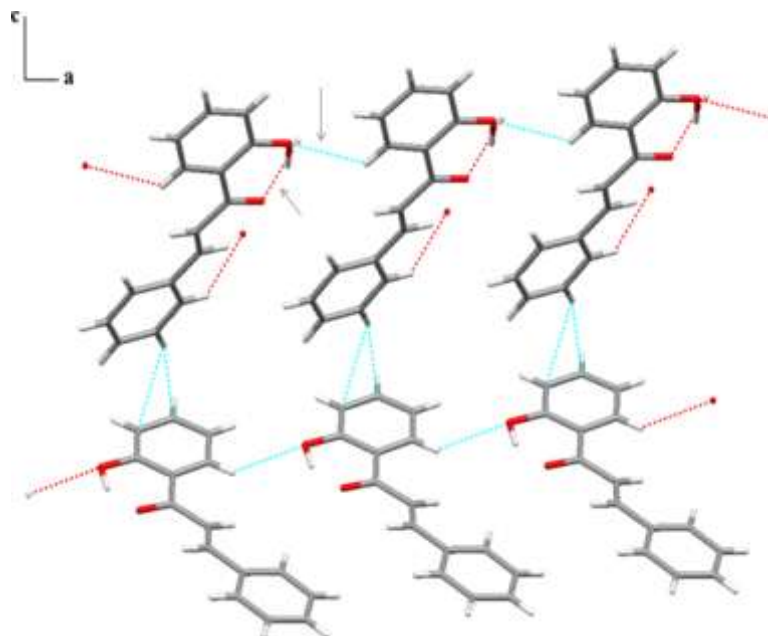


Figura 13: Ligações de hidrogênio intramoleculares e intermoleculares, visão ao longo do eixo.

Tabela 7: Dados cristalográficos do cristal de chalcona **21**.

Fórmula Molecular	C ₃₀ H ₂₄ O ₄
Massa Molecular / g.mol ⁻¹	448,49
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a / Å	6,8278(3)
b / Å	10,4783(6)
c / Å	17,0991(8)
α / °	73,860(5)
β / °	84,356(4)
γ / °	87,715(4)
Volume / Å ³	1169,28(10)
Z	1
Reflexões Coletadas	20542
Reflexões independentes	2935
d _{calc.} / g.cm ⁻³	0,637
Radiação	λ = 0,71073 Å (KαMo)
θ limits / °	2,02 / 29,25
Parameters	332
R	0,0522
wR	0,1084
S	0,954

Legenda: a, b e c: planos espaciais; Å: Ângstrom; Z: Número de moléculas presentes na célula unitária; R: Coeficiente de correlação; wR: coeficiente de correlação ponderado; S: qualidade do ajuste.

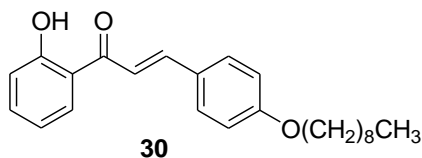
A partir da estrutura obtida por difração de Raios-X do composto **21**, foi confirmada a configuração *E* das ligações olefínicas C8-C9 e C23-C24 e uma conformação *s-cis* em relação às ligações C7-C8 e C22-C23, que pode ser justificada devido a uma maior interação de Van der Waals entre os substituintes H e Ph, na conformação *s-trans* (**Figura 14**).



Figura 14: Estrutura em três dimensões da chalcona **21**, obtida do programa Chemdraw 3D.

3.2.2.2. Caracterização da chalcona 30

A chalcona **30** foi obtida como um sólido amarelo após 18 horas de reação com 91% de rendimento e uma faixa de fusão de 68-70°C, diferente daquela descrita pela literatura 75-77°C (CABRERA *et al.*, 2007). Através dos dados dos espectros no infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C provou-se que o produto obtido se trata do composto desejado **30**.



No espectro no infravermelho (**Figura 15**) observam-se bandas de absorção em 3415 cm^{-1} referentes ao estiramento de OH, de fraca intensidade possivelmente devido à formação de ligação de hidrogênio intramolecular entre os grupos OH e C=O (BARBOSA, 2007); em 2951 cm^{-1} , 2921 cm^{-1} e 2859 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H; em 1638 cm^{-1} uma banda correspondente ao estiramento da ligação C=O de uma cetona α,β -insaturada. Em geral estiramentos correspondentes ao grupo carbonila aparecem em 1715 cm^{-1} , mas a conjugação com uma ligação C=C e a realização de ligação de hidrogênio envolvendo a carbonila, enfraquece a ligação C=O e reduz a frequência de absorção. Observam-se também em 1602 cm^{-1} , 1561 cm^{-1} e 1512 cm^{-1} estiramentos das ligações C=C de aromático.

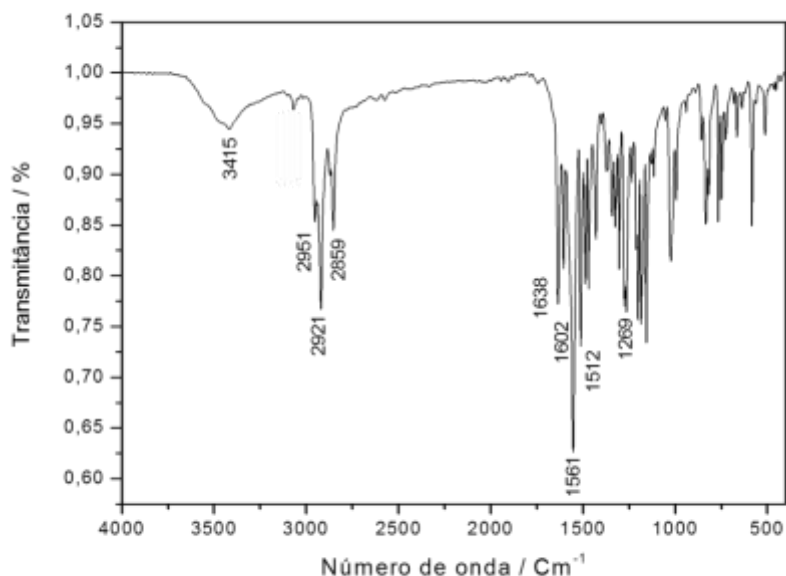


Figura 15: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **30**.

A análise do espectro de RMN de ^1H , com a devida expansão, (**Figura 16 e Figura 17**) permitiu inferir a formação da chalcona pelo aparecimento dos sinais em δ 7,54 e 7,92 referentes aos hidrogênios olefínicos. Pelo valor da constante de acoplamento $J_{\alpha,\beta} = 15,3$ Hz, foi confirmada a configuração *E* para as chalconas (SILVERSTEIN, 2005). Além disso, foram observados: um tripleto (3H) em δ 0,90 ($J = 6,6$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos H-15, um multipletto centrado em δ 1,30 (12H) correspondente aos hidrogênios metilênicos da cadeia alifática H-9 à H-14, um quinteto (2H) em δ 1,81 ($J = 6,6$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos H-8, um tripleto (2H) em δ 4,01 ($J = 6,6$ Hz) correspondente aos hidrogênios H-7, um multipletto entre δ 6,93-7,94 (8H) referente aos hidrogênios aromáticos e um simpleto (1H) em δ 13,00 referente ao hidrogênio da hidroxila fenólica.

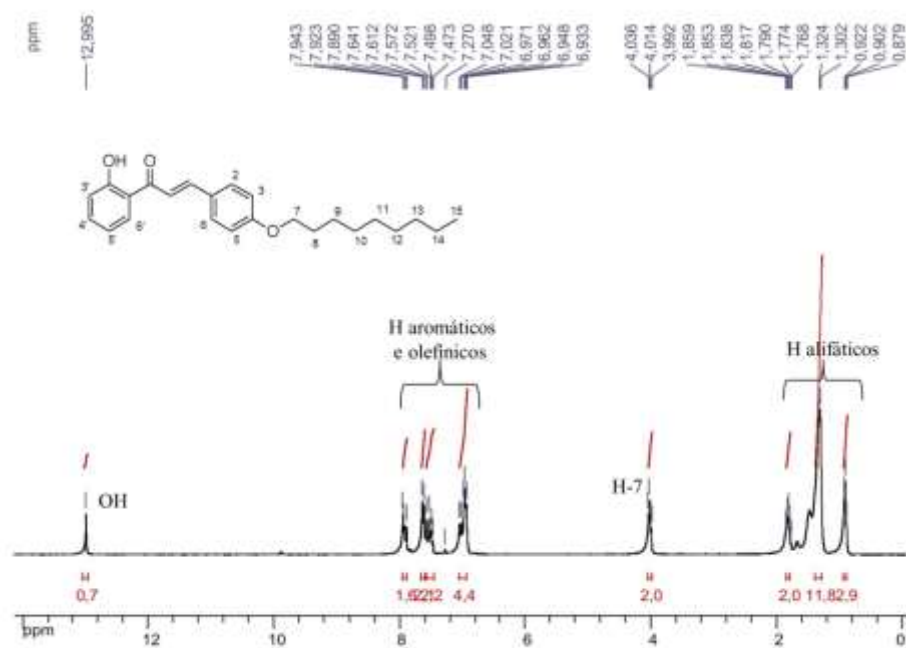


Figura 16: Espectro de RMN de ^1H do composto **30** (CDCl_3 , 300 MHz).

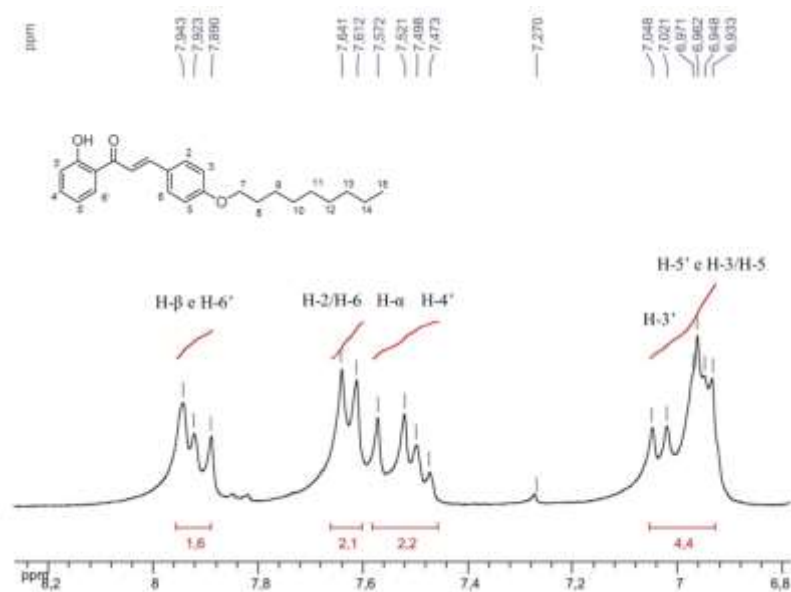


Figura 17: Expansão da região dos hidrogênios aromáticos e olefínicos do espectro de RMN de ^1H do composto **30** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 18**) observam-se sinais na região entre δ 14,3 e δ 68,5 referentes aos carbonos da cadeia alifática, sinais entre δ 115,2 e δ 163,8 referentes aos carbonos olefínicos e aromáticos, além de um sinal em δ 193,9 correspondente ao carbono carbonílico.

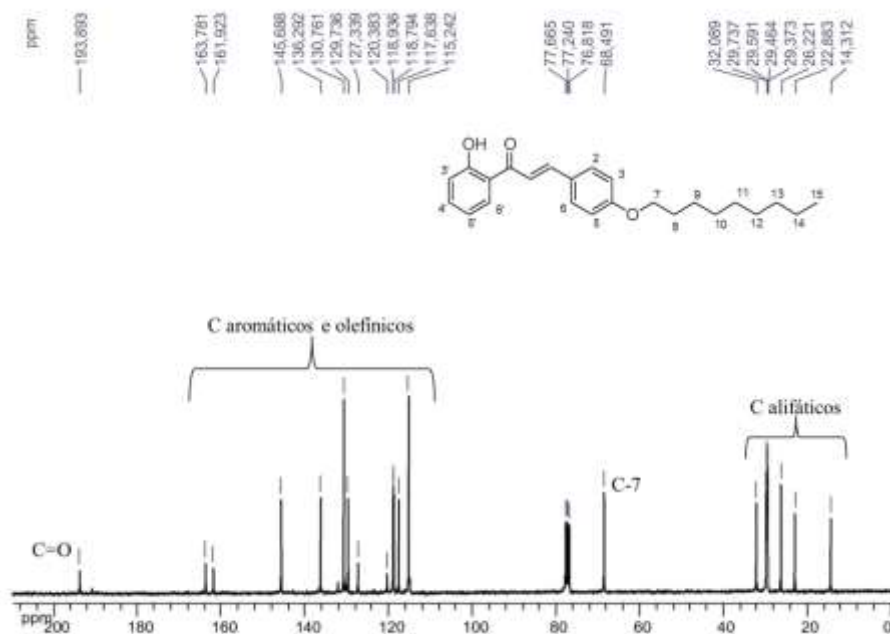
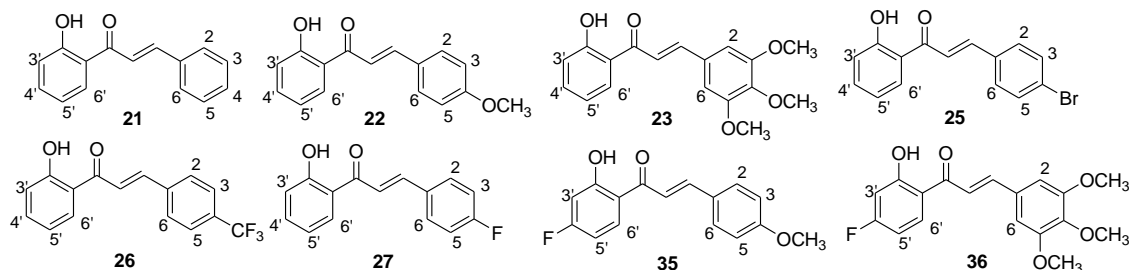


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30** (CDCl_3 , 75 MHz).

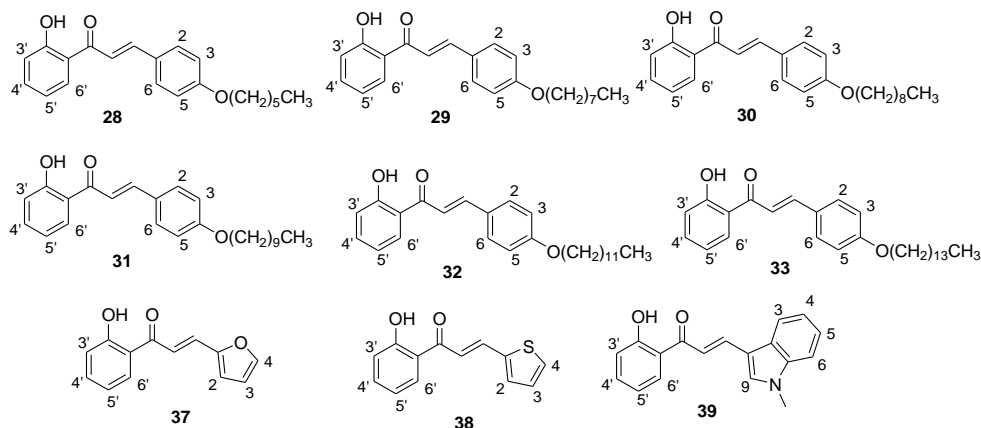
Devido à semelhança estrutural dos compostos estão apresentados nas tabelas 8-17, alguns dados de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C das chalconas 21-40. Os seus respectivos espectros estão em anexo (Seção de espectros, pág. 103).

Tabela 8: Dados do espectro no IV (KBr) das chalconas aromáticas 21-23; 25-27 e 35-36.



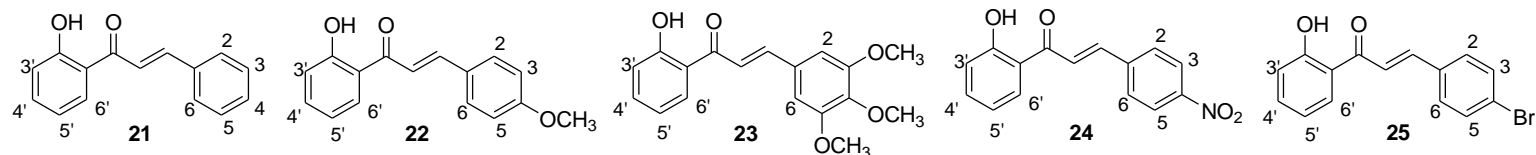
Atribuições	Frequências de absorção (cm^{-1})							
	21	22	23	25	26	27	35	36
ν OH	3435	3435	3439	3412	3426	3421	3437	3466
ν C=O	1643	1643	1635	1646	1643	1642	1636	1643
ν C=C	1571	1561	1575	1575	1580	1581	1511	1584
ν C _{Ar} -Br	-	-	-	478	-	-	-	-
ν C _{Ar} -F	-	-	-	-	1324	1204	-	-
ν C-O	-	1262	1258	-	-	-	1282	1272

Tabela 9: Dados do espectro no IV (KBr) das chalconas alquiladas 28-33 e heteroarômicas 37-39.



Atribuições	Frequências de absorção (cm^{-1})								
	28	29	30	31	32	33	37	38	39
ν OH	3424	3424	3415	3410	3412	3426	3423	3413	3426
ν C-H _{Ar}	-	-	3069	3066	3050	3066	-	3084	3098
ν C-H _{Alif}	2947	2925	2921	2918	2928	2927	-	-	-
ν C=O	1636	1634	1638	1635	1699	1635	1641	1636	1629
ν C=C	1543	1557	1561	1554	1594	1561	1583	1565	1549
ν C _{Ar} -O-C	1273	1275	1269	1272	1258	1275	1259	-	-
ν C _{Ar} -S	-	-	-	-	-	-	-	763	-

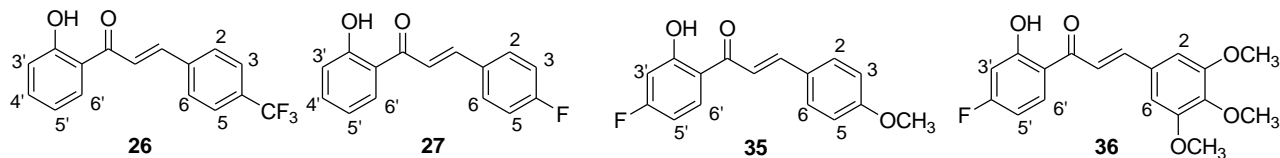
Tabela 10: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das chalconas aromáticas **21-25**.



Atribuições	21			22			23			24*			25		
	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$
OH	8,81	s	-	11,69	s	-	8,81	s	-	12,69	s	-	12,78	s	-
OCH ₃	-	-	-	3,84	s	-	3,92 e 3,94	s	-	-	-	-	-	-	-
H-3'	7,05	d	7,7	7,00	d	8,3	7,03	d	8,1	8,17-8,31	m	-	7,04	d	8,1
H-4'	7,44-7,54	-	-	7,44-7,50	m	-	7,48-7,56	m	-	8,17-8,31	m	-	7,49-7,58	m	-
H-5'	6,96	t	7,7	6,89-6,94	m	-	6,95	t	8,1	7,61	t	8,1	6,95	t	8,1
H-6'	7,91-7,96	m	-	7,85-7,91	m	-	7,93	d	8,1	8,17-8,31	m	-	7,94	d	8,1
H-2/H-6	7,65-7,70	m	-	7,60	d	8,5	6,89	s	-	7,01	d	8,1	7,49-7,58	m	-
H-4	7,44-7,54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-3/H-5	7,44-7,54	-	-	6,89-6,94	m	-	-	-	-	8,17-8,31	m	-	7,49-7,58	m	-
H- α	7,65-7,70	m	-	7,51	d	15,4	7,48-7,56	m	-	8,00	d	15,6	7,63	d	15,6
H- β	7,91-7,96	m	-	7,85-7,91	m	-	7,85	d	15,6	8,17-8,31	m	-	7,84	d	15,6

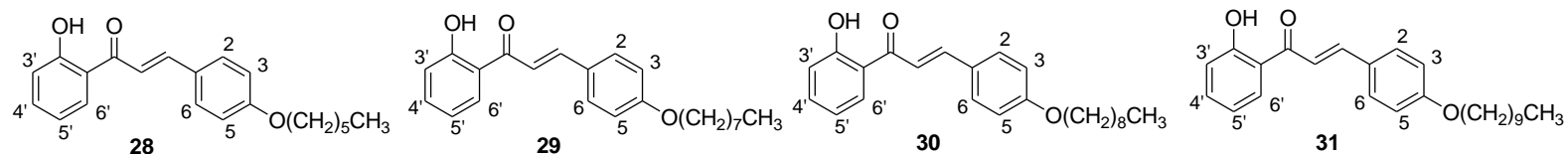
*Solvente: acetona- d_6

Tabela 11: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das chalconas aromáticas **26-27**; **35-36**.



.Atribuições	26			27			35			36		
	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$
OH	12,69	s	-	12,84	s	-	13,37	d	1,5	13,26	d	1,5
OCH ₃	-	-	-	-	-	-	3,87	s	-	3,92 e 3,93	s	-
H-3'	7,05	d	8,1	7,03	d	7,8	6,64	dd	8,4 e 2,7	6,64	dd	8,4 e 2,7
H-4'	7,53	t	8,1	7,47-7,66	m	-	-	-	-	-	-	-
H-5'	6,97	t	8,1	6,94	t	7,8	6,68	td	10,2 e 2,7	6,65-6,72	m	-
H-6'	7,89-7,94	m	-	7,84-7,91	m	-	7,88-7,95	m	-	7,94	dd	9,6 e 6,3
H-2/H-6	7,68-7,78	m	-	7,47-7,66	m	-	7,62	d	8,7	6,87	s	-
H-3/H-5	7,68-7,78	m	-	7,12	t	8,4	6,95	d	8,7	-	-	-
H- α	7,68-7,78	m	-	7,47-7,66	m	-	7,45	d	15,3	7,44	d	15,3
H- β	7,89-7,94	m	-	7,84-7,91	m	-	7,88-7,95	m	-	7,84	d	15,3

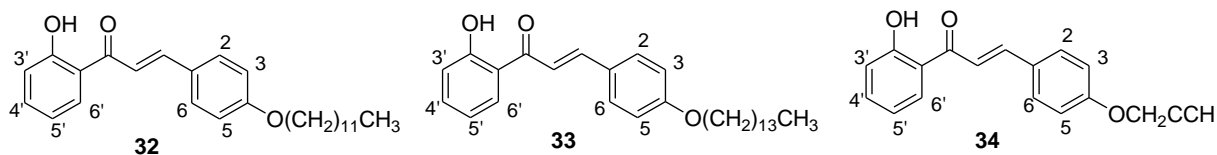
Tabela 12: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das chalconas alquiladas **28-31**.



Atribuições	28			29			30			31		
	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$
OH	12,99	s	-	8,69	s	-	13,00	s	-	13,00	m	-
CH ₃	0,93	t	6,9	0,91	t	6,6	0,90	t	6,6	0,90	t	6,6
-CH ₂ -	1,34-1,53	m	-	1,31-1,50	m	-	1,30-1,32	m	-	1,25-1,29	m	-
OCH ₂ CH ₂ -	1,81	qui	6,9	1,82	qui	6,6	1,82	qui	6,6	1,81	qui	6,6
-OCH ₂ -	4,01	t	6,9	4,01	t	6,6	4,01	t	6,6	4,01	t	6,6
H-3'	7,03	d	8,4	7,03	d	8,4	7,03	d	8,4	7,03	d	8,7
H-4'	7,46-7,51	m	-	7,47-7,52	m	-	6,93-6,97	m	-	7,47-7,52	m	-
H-5'	6,92-6,97	m	-	6,93-6,96	m	-	6,93-6,97	m	-	6,93-6,96	m	-
H-6'	7,88-7,94	m	-	7,89-7,94	m	-	7,88-7,94	m	-	7,89-7,95	m	-
H-2/H-6	7,62	d	8,7	7,62	d	8,7	7,62	d	8,7	7,62	d	8,7
H-3/H-5	6,92-6,97	m	-	6,93-6,96	m	-	6,93-6,97	m	-	6,93-6,96	m	-
H- α	7,54	d	15,3	7,54	d	15,3	7,54	d	15,6	7,54	d	15,6
H- β	7,88-7,94	m	-	7,89-7,94	m	-	7,88-7,94	m	-	7,89-7,95	m	-

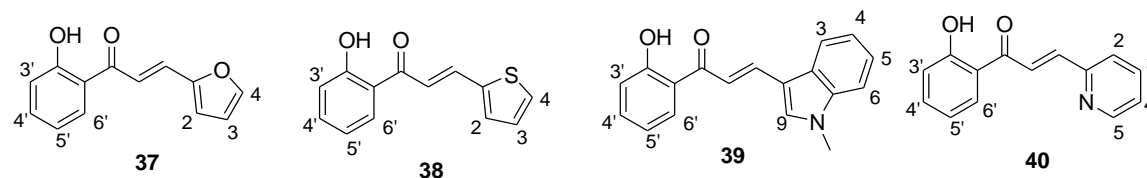
Tabela 13: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das chalconas alquiladas

32-34.



Atribuições	32			33			34		
	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$
OH	8,69	s	-	12,97	s	-	12,93	s	-
CH_3	0,89	t	6,6	0,89	t	6,6	-	-	-
$-\text{CH}_2-$	1,28	m	-	1,25-1,31	m	-	-	-	-
OCH_2CH_2-	1,81	qui	6,6	1,82	qui	6,6	-	-	-
$-\text{OCH}_2-$	4,02	t	6,6	4,02	t	6,6	4,76	d	2,4
$\equiv\text{CH}$	-	-	-	-	-	-	2,58	t	2,4
H-3'	7,03	d	8,4	7,03	d	8,1	7,02-7,05	m	-
H-4'	7,47-7,52	m	-	7,47-7,52	m	-	7,47-7,57	m	-
H-5'	6,92-6,97	m	-	6,92-6,97	m	-	6,95	t	7,5
H-6'	7,89-7,94	m	-	7,89-7,94	m	-	7,88-7,93	m	-
H-2/H-6	7,63	d	9,0	7,62	d	8,7	7,65	d	8,4
H-3/H-5	6,92-6,97	m	-	6,92-6,97	m	-	7,02-7,05	m	-
H- α	7,55	d	15,6	7,54	d	15,6	7,47-7,57	m	-
H- β	7,89-7,94	m	-	7,89-7,94	m	-	7,88-7,93	m	-

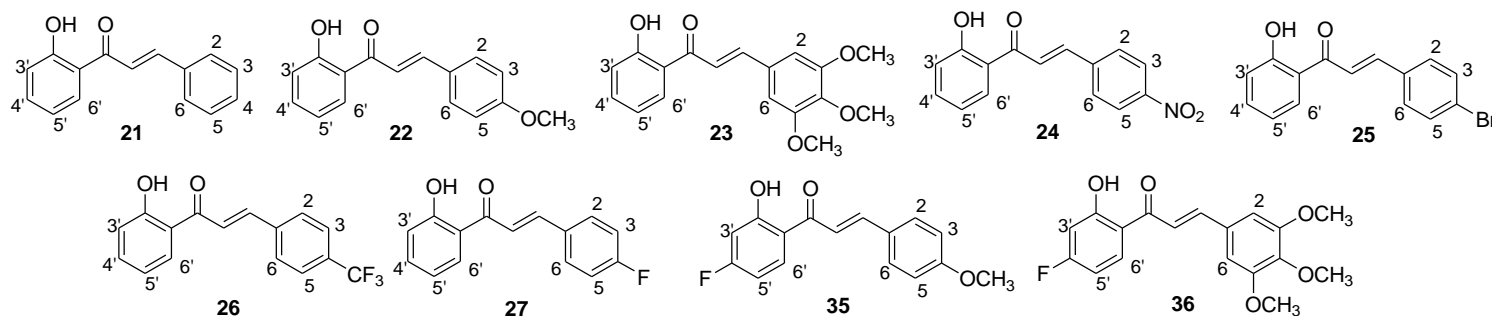
Tabela 14: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das chalconas heteroaromáticas **37-40**.



Atribuições	37			38			39			40		
	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$
OH	12,92	s	-	8,78	s	-	12,38	s	-	12,77	s	-
CH_3	-	-	-	-	-	-	3,85	s	-	-	-	-
H-3'	7,02	d	7,8	7,03	d	7,5	-*	-	-	7,02	dd	8,4 e 0,9
H-4'	7,47-7,71	m	-	7,41-7,53	m	-	-*	-	-	7,61	td	7,5 e 1,8
H-5'	6,94	t	7,8	6,96	t	7,5	-*	-	-	6,92-6,98	m	-
H-6'	7,92	d	7,8	7,89	d	7,5	-*	-	-	8,05	dd	8,1 e 1,8
H-2	6,77	d	2,7	7,41-7,53	m	-	-	-	-	7,29	ddd	7,8; 4,5 e 0,9
H-3	6,54	sl	-	7,12	t	4,3	-*	-	-	7,47-7,54	m	-
H-4	7,47-7,71	m	-	7,41-7,53	m	-	-*	-	-	7,47-7,54	m	-
H-5	-	-	-	-	-	-	-*	-	-	8,70	d	4,2
H- α	7,47-7,71	m	-	7,41-7,53	m	-	7,65	d	15,3	7,85	d	15,0
H- β	7,47-7,71	m	-	8,06	d	15,2	8,20	d	15,3	8,27	d	15,0

*as atribuições de sinal dos hidrogênios do anel aromático não foram detalhadas e se encontram em uma faixa de 6,94-8,22.

Tabela 15: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das chalconas aromáticas **21-27**; **35-36**.



Tipo de carbono	Desl. Químico (δ)								
	21	22	23	24*	25	26	27	35	36
CH ₃	-	55,6	56,5 e 61,2	-	-	-	-	55,7	56,5 e 61,2
C-2'	163,8	163,8	163,7	164,8	163,8	163,9	163,8	166,3 ^b	166,4 ^d
C-4'	118,9-145,7	114,7-145,5	106,2-153,7	119,1-143,1	118,9-144,2	117,1-143,5	118,8-144,2	167,5 ^c	167,6 ^e
C-4	118,9-145,7	162,2	106,2-153,7	149,8	136,8	117,1-143,5	164,4 ^a	162,4	106,3-153,8
C=O	193,9	193,9	193,7	194,7	193,6	193,5	193,7	192,7	192,6

*Solvente: acetona- d_6

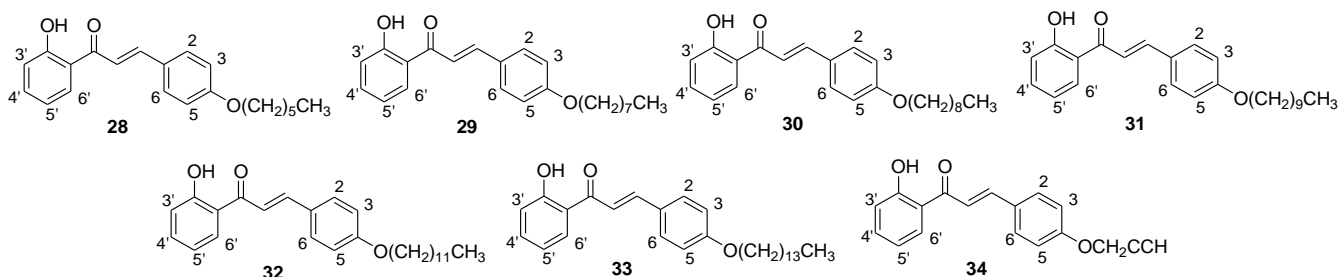
^aduplete com $^1J = 251,0$ Hz

^bduplete com $^3J = 14,2$ Hz; ^cduplete com $^1J = 255,0$ Hz

^dduplete com $^3J = 14,3$ Hz; ^eduplete com $^1J = 256,0$ Hz

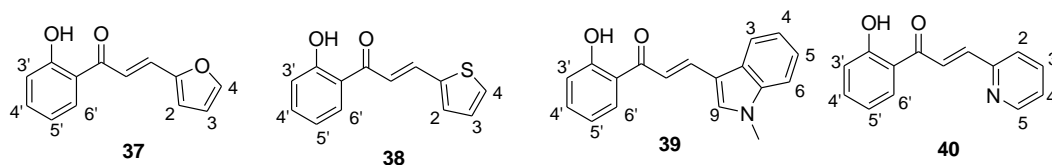
Tabela 16: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das chalconas alquiladas

28-34.



Tipo de carbono	Desl. Químico (δ)						
	28	29	30	31	32	33	34
CH_3	14,2	14,3	14,3	14,3	14,3	14,3	-
OCH_2	68,5	68,5	68,5	68,5	68,5	68,5	56,1
$-\text{C}\equiv$	-	-	-	-	-	-	78,1
$\equiv\text{CH}$	-	-	-	-	-	-	76,3
C-2'	163,8	163,8	163,8	163,8	163,8	163,8	163,8
C-4	161,2	161,9	161,9	161,9	161,9	161,9	160,0
C=O	193,9	193,9	193,9	193,9	193,9	193,9	193,8

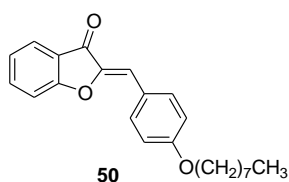
Tabela 17: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das chalconas heteroarômicas **37-40**.



Tipo de carbono	Desl. Químico (δ)			
	37	38	39	40
CH_3	-	-	33,6	-
C-2'	163,7	165,8	163,7	163,9
C-1	151,7	162,5	113,4	153,0
C=O	193,5	188,5	193,9	194,3

3.2.3. Caracterização da aurona 50

A aurona inédita **50** foi obtida como um sólido amarelo após 12 horas de reação com 31% de rendimento e uma faixa de fusão de 83,5-85,2°C.



No espectro no infravermelho (**Figura 19**) observam-se bandas de absorção em 2942 cm^{-1} , 2921 cm^{-1} e 2845 cm^{-1} referentes ao estiramento de C-H de alifático e uma banda em 1700 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C=O de uma cetona α,β -insaturada. O estiramento C=C pôde ser observado em 1649 cm^{-1} e 1597 cm^{-1} .

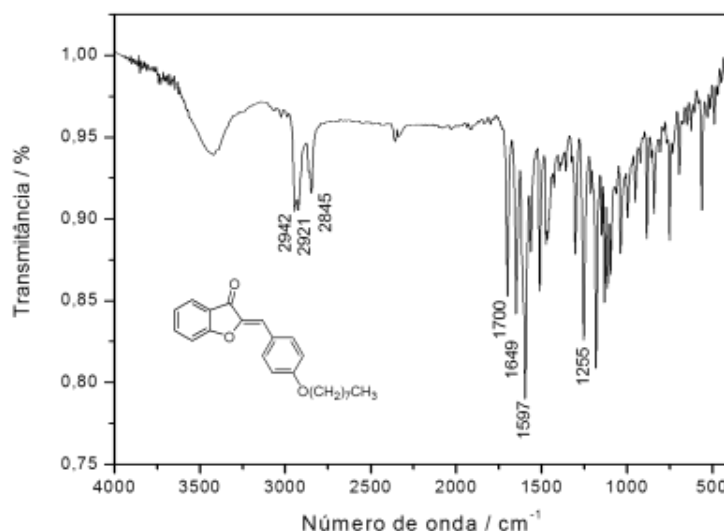


Figura 19: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **50**.

A análise do espectro de RMN de ^1H , com a devida expansão, (**Figura 20**) permitiu confirmar a formação da aurona pela ausência do sinal de hidrogênio da hidroxila fenólica presente no seu precursor (**29**) e pelo aparecimento de um simpleto (1H) em δ 6,89 referente ao hidrogênio olefínico H-10. Além disso, foram observados: um tripleto (3H) em δ 0,90 ($J= 6,6\text{ Hz}$) referente aos hidrogênios metílicos H-14', um multipletto entre δ 1,30-1,34 (10H) correspondente aos hidrogênios metilênicos da cadeia alifática H-9' à H-13', um quinteto (2H) em δ 1,81 ($J= 6,6\text{ Hz}$) referente aos hidrogênios metilênicos H-8', em δ 4,01 ($J= 6,6\text{ Hz}$) um tripleto (2H) referente aos hidrogênios H-7', sinais entre δ 6,89-7,90 (8H) referentes aos hidrogênios aromáticos. Já no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 21**) observam-se sinais na região entre δ 14,3 e δ 68,4 referentes aos carbonos da cadeia alifática, sinais entre δ 113,1 e 160,0 referentes aos carbonos olefínicos e aromáticos, além de um sinal em δ 184,7 correspondente ao carbono carbonílico.

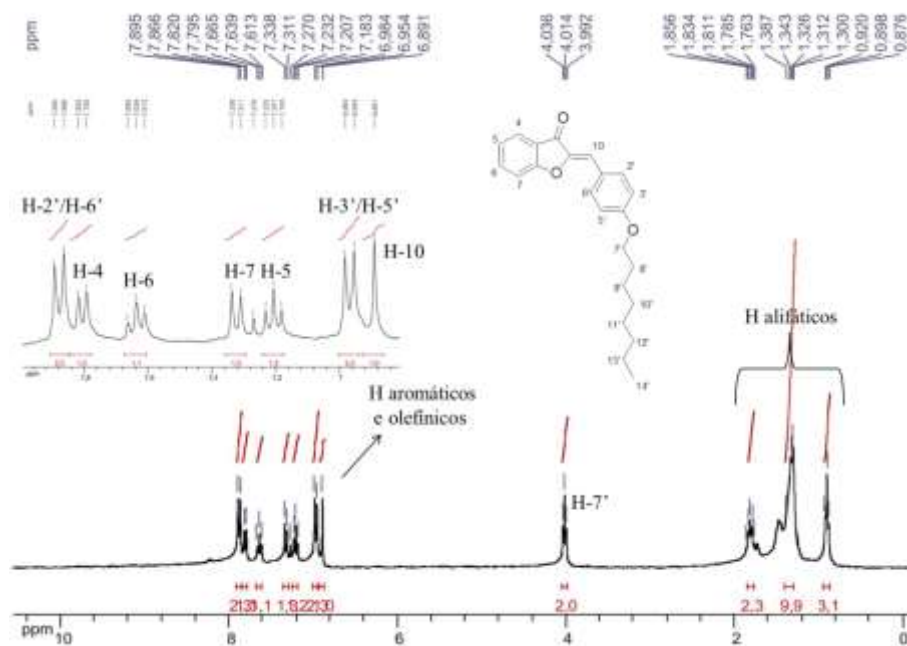


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **50**.

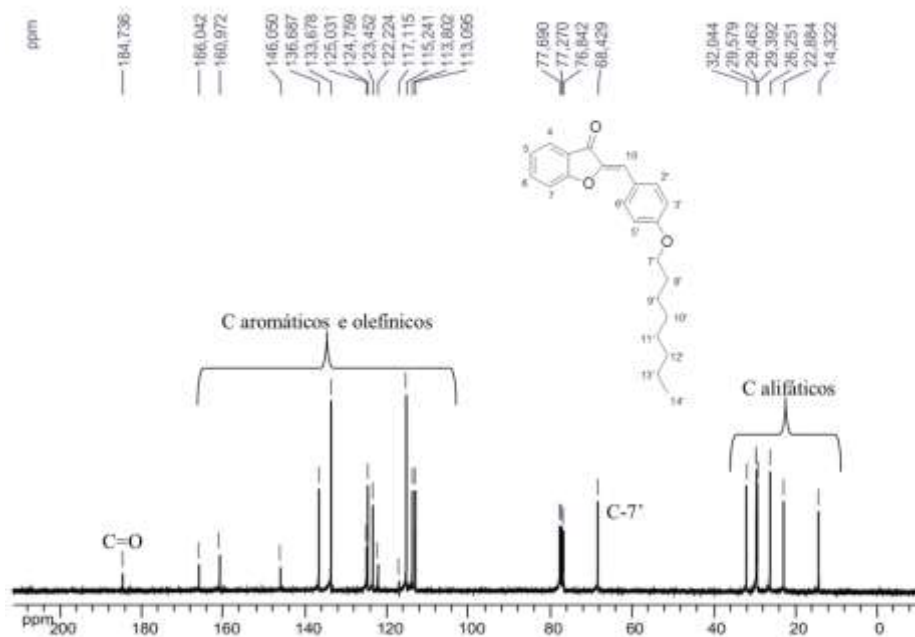


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **50**.

Com a finalidade de determinar corretamente o deslocamento químico dos hidrogênios aromáticos da estrutura **50**, foi realizado um experimento COSY. A análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio-hidrogênio (COSY) permitiu observar a correlação existente entre os hidrogênios dos anéis aromáticos, que apresentam

deslocamentos químicos muito próximos, além da correlação entre os hidrogênios da cadeia alifática (**Figura 22** e **Figura 23**).

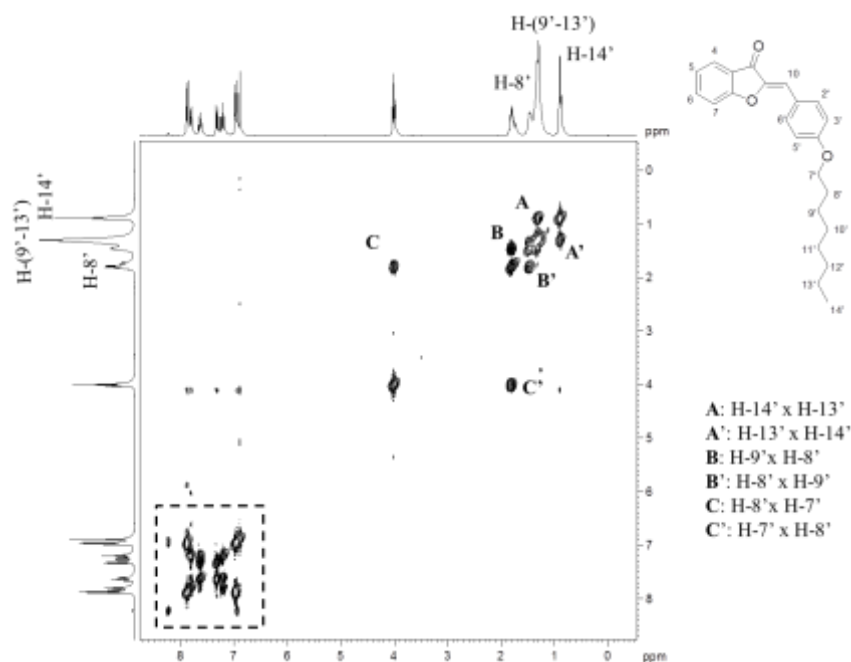


Figura 22: Espectro de COSY do composto **50**.

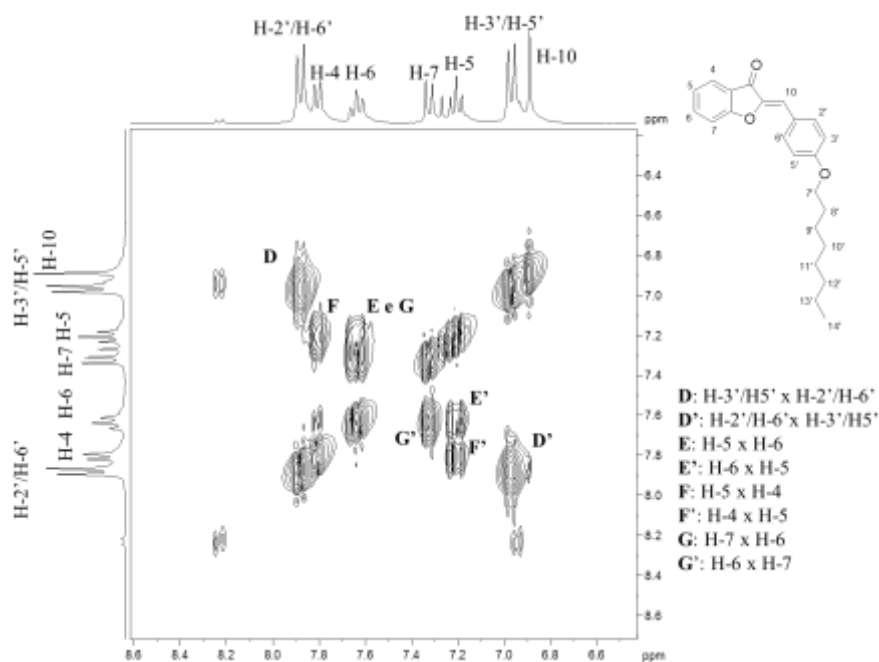


Figura 23: Expansão da região dos hidrogênios aromáticos e olefínico do espectro de COSY do composto **50**.

Pelo espectro de massas (**Figura 24**), verificou-se a formação do composto pela presença do pico do íon molecular mais um átomo de hidrogênio (MS (m/z) [M+1]) em 351,2 m/z (calculado: 351,5 m/z) referente à estrutura proposta.

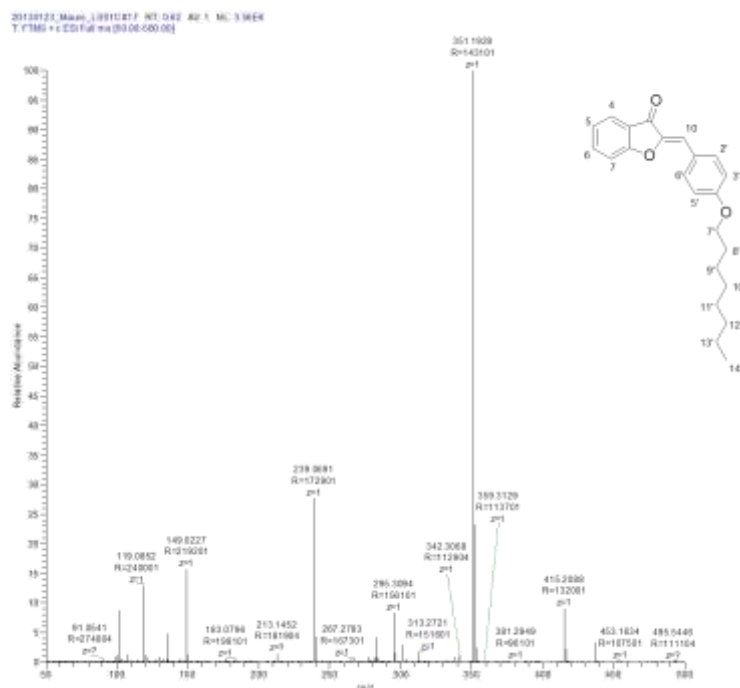
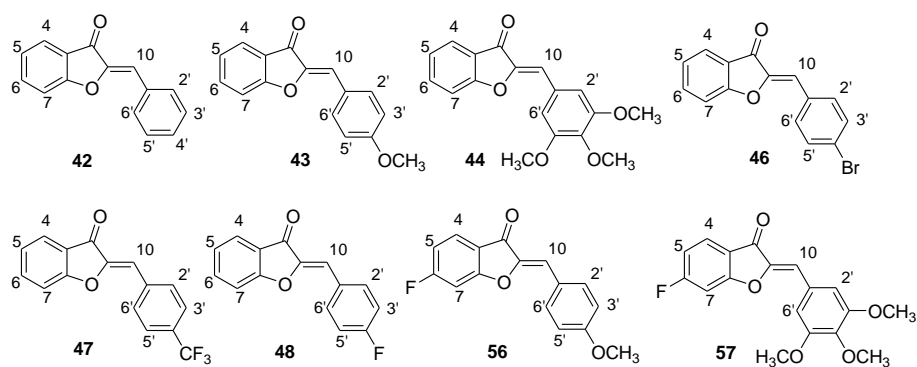


Figura 24: Espectro de massas (ESI) do composto **50**.

Devido à semelhança estrutural dos compostos estão apresentados nas tabelas **18-27**, alguns dados de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C das auronas **42-44**; **46-54**; **56-60**. Os seus respectivos espectros estão em anexo (Seção de espectros, pág. 132).

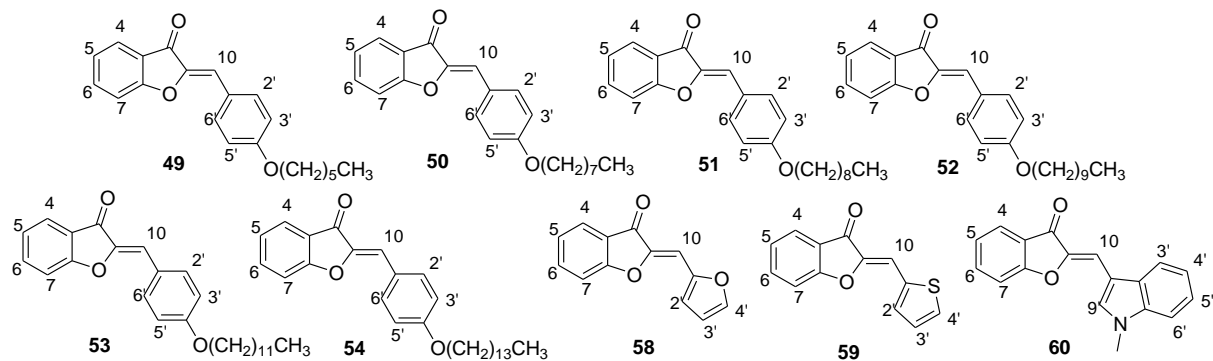
Tabela 18: Dados do espectro no IV (KBr) das auronas aromáticas **42-44**; **46-48**; **56** e **57**.



Atribuições	Frequências de absorção (cm^{-1})							
	42	43	44	46	47	48	56	57
$\nu \text{ C=O}$	1713	1700	1705	1704	1708	1713	1697	1696
$\nu \text{ C=C}$	1659	1597	1646	1653	1602	1595	1601	1601
$\nu \text{ C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$	-	-	-	462	-	-	-	-
$\nu \text{ C}_{\text{Ar}}\text{-F}$	-	-	-	-	1326	1239	1129	1132
$\nu \text{ C-O}$	-	1263	1246	-	-	-	1260	1262

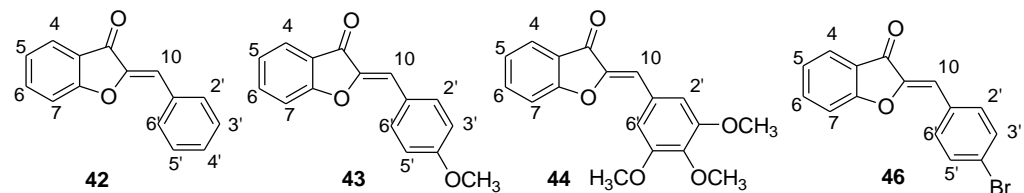
Tabela 19: Dados do espectro no IV (KBr) das auronas alquiladas **49-54** e heteroarômicas

58-60.



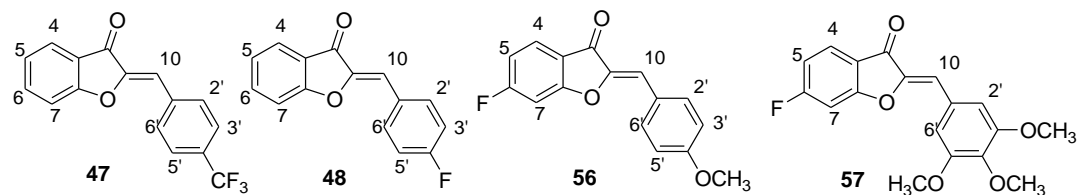
Atribuições	Frequências de absorção (cm^{-1})								
	49	50	51	52	53	54	58	59	60
$\nu \text{C-H}_{\text{Alif}}$	2935	2921	2921	2918	2930	2921	-	-	-
$\nu \text{C=O}$	1697	1700	1700	1702	1700	1702	1706	1696	1683
$\nu \text{C=C}$	1597	1597	1592	1597	1598	1598	1652	1643	1628
$\nu \text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$	1259	1255	1254	1255	1253	1255	1202	-	-
$\nu \text{C}_{\text{Ar}}-\text{S}$	-	-	-	-	-	-	-	710	-

Tabela 20: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das auronas aromáticas **42-44; 46**.



Atribuições	42			43			44			46		
	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$
OCH_3	-	-	-	3,87	s	-	3,92 e 3,94	s	-	-	-	-
H-4	7,81	d	7,5	7,81	d	7,5	7,81	d	7,5	7,74-7,81	m	-
H-5	7,22	t	7,5	7,21	t	7,5	7,22	t	7,5	7,22	t	7,5
H-6	7,66	t	7,5	7,64	t	7,5	7,65	td	7,5 e 1,2	7,66	t	7,5
H-7	7,33	d	7,5	7,32	d	7,5	7,30	d	7,5	7,32	d	7,5
H-10	6,90	s	-	6,89	s	-	6,82	s	-	6,79	s	-
H-4'	7,40-7,49	m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-2'/H-6'	7,93	d	7,2	7,90	d	8,7	7,18	s	-	7,74-7,81	m	-
H-3'/H-5'	7,40-7,49	m	-	6,99	d	8,7	-	-	-	7,56	d	8,7

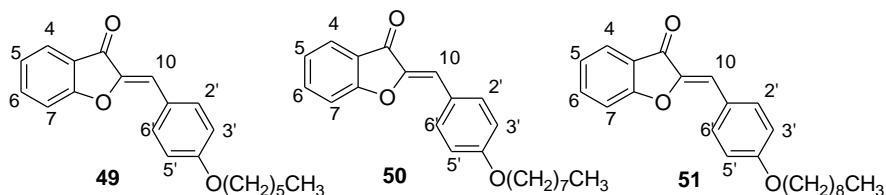
Tabela 21: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das auronas aromáticas **47-48**; **56-57**.



Atribuições	47			48			56			57		
	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$
OCH_3	-	-	-	-	-	-	3,86	s	-	3,91 e 3,92	s	-
H-4	7,86	d	7,5	7,79	d	8,4	7,78	dd	8,4 e 5,7	7,78	dd	8,7 e 5,7
H-5	7,30-7,32	m	-	7,22	t	8,4	6,88-6,95	m	-	6,93	td	8,7 e 2,1
H-6	7,71-7,76	m	-	7,65	td	8,4 e 1,5	-	-	-	-	-	-
H-7	7,39	d	7,5	7,31	d	8,4	6,98-7,01	m	-	6,99	dd	8,7 e 2,1
H-10	6,91	s	-	6,84	s	-	6,85	s	-	6,78	s	-
H-2'/H-6'	7,71-7,76	m	-	7,91	dd	8,7 e 3,0	7,84	d	8,7	7,12	s	-
H-3'/H-5'	8,05	d	8,1	7,14	t	8,7	6,96	d	8,7	-	-	-

Tabela 22: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das auronas alquiladas

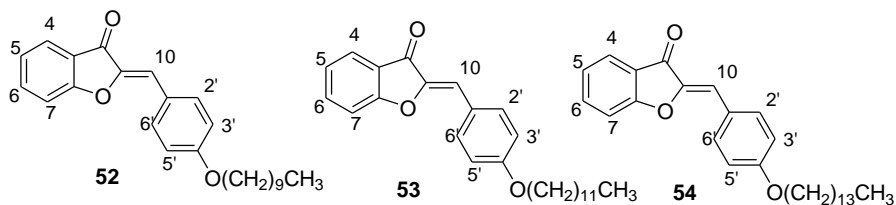
49-51.



Atribuições	49			50			51		
	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$
CH_3	0,93	t	6,6	0,90	t	6,6	0,90	t	6,6
$-\text{CH}_2-$	1,63	sl	-	1,30-1,34	m	-	1,29	sl	-
OCH_2CH_2-	1,83	qui	6,6	1,81	qui	6,6	1,81	qui	6,6
$-\text{OCH}_2-$	4,04	t	6,6	4,01	t	6,6	4,02	t	6,6
H-4	7,83	d	7,5	7,81	d	7,5	7,81	d	7,5
H-5	7,23	t	7,5	7,21	t	7,5	7,21	t	7,5
H-6	7,66	t	7,5	7,64	t	7,5	7,65	t	7,5
H-7	7,35	d	7,5	7,32	d	7,5	7,33	d	7,5
H-10	6,92	s	-	6,89	s	-	6,90	s	-
H-2'/H-6'	7,91	d	8,7	7,88	d	8,7	7,89	d	8,7
H-3'/H-5'	6,99	d	8,7	6,97	d	8,7	6,98	d	8,7

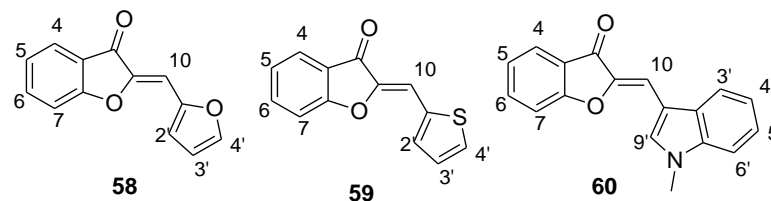
Tabela 23: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das auronas alquiladas

52-54.



Atribuições	52			53			54		
	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$
CH_3	0,89	t	6,6	0,89	t	6,6	0,89	t	6,6
$-\text{CH}_2-$	1,29	sl	-	1,25-1,33	m	-	1,25-1,32	m	-
OCH_2CH_2-	1,81	qui	6,6	1,81	qui	6,6	1,81	qui	6,6
$-\text{OCH}_2-$	4,02	t	6,6	4,02	t	6,6	4,01	t	6,6
H-4	7,81	d	7,5	7,81	d	7,2	7,81	d	7,5
H-5	7,21	t	7,5	7,21	t	7,2	7,21	t	7,5
H-6	7,64	t	7,5	7,64	t	7,2	7,64	t	7,5
H-7	7,33	d	7,5	7,33	d	7,2	7,33	d	7,5
H-10	6,89	s	-	6,89	s	-	6,89	s	-
H-2'/H-6'	7,88	d	8,1	7,88	d	8,7	7,88	d	8,7
H-3'/H-5'	6,97	d	8,1	6,97	d	8,7	6,97	d	8,7

Tabela 24: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) das auronas heteroarômicas **58-60**.

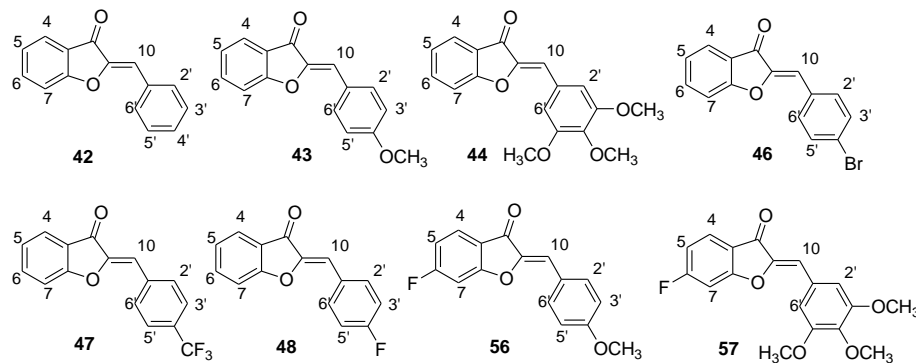


Atribuições	58			59			60		
	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$	(δ)	M	$J(\text{Hz})$
CH_3	-	-	-	-	-	-	3,85	s	-
H-4	7,79	d	7,5	7,74	dd	8,4 e 1,2	-*	-	-
H-5	7,21	t	7,5	7,09-7,19	m	-	-*	-	-
H-6	7,62-7,67	m	-	7,56-7,62	m	-	-*	-	-
H-7	7,31	d	7,5	7,28	d	8,4	-*	-	-
H-10	6,90	s	-	7,09-7,19	m	-	7,36	s	-
H-2'	7,14	d	3,6	7,50	d	3,6	-	-	-
H-3'	6,59-6,61	m	-	7,56-7,62	m	-	-*	-	-
H-4'	7,62-7,67	m	-	7,09-7,19	m	-	-*	-	-
H-9'	-	-	-	-	-	-	7,96	s	-

*as atribuições de sinal dos hidrogênios do anel aromático não foram detalhadas e se encontram em uma faixa de 7,13-7,34 e 7,55-7,88

Tabela 25: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das auronas aromáticas

42-44; 46-48; 56-57.



Tipo de carbono	Desl. Químico (δ)							
	42	43	44	46	47	48	56	57
CH ₃	-	55,6	56,4 e 61,2	-	-	-	55,6	56,4 e 61,2
C-1	147,1	146,1	146,6	147,3	148,0	146,7	146,4	146,9
C-6	113,1-137,1	113,1-136,7	109,2-153,5	111,7-137,2	110,9-137,6	112,0-137,1	168,2 ^b	168,4 ^d
C-8	166,3	166,0	166,1	166,3	166,5	166,3	167,1 ^c	167,2 ^e
C-4'	113,1-137,1	161,3	109,2-153,5	111,7-137,2	110,9-137,6	163,4 ^a	161,4	100,8-153,5
C=O	185,0	184,7	184,7	184,8	184,9	184,8	182,9	182,8

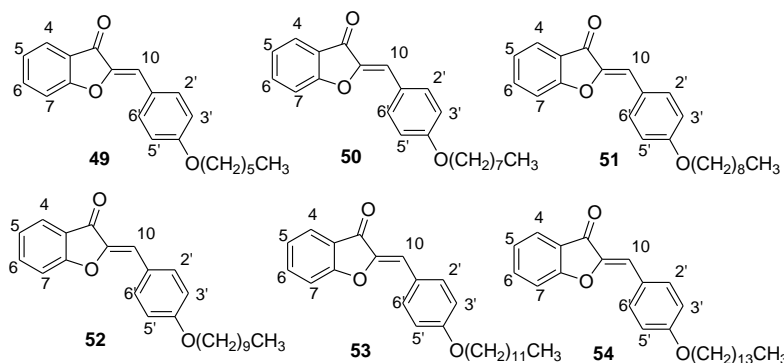
^aduplete com $^1J = 251,0$ Hz

^bduplete com $^1J = 256,0$ Hz; ^cduplete com $^3J = 14,4$ Hz

^dduplete com $^1J = 256,0$ Hz; ^eduplete com $^3J = 14,7$ Hz

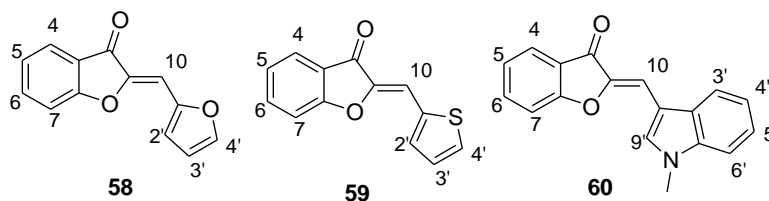
Tabela 26: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das auronas alquiladas

49-54.



Tipo de carbono	Desl. Químico (δ)					
	49	50	51	52	53	54
CH_3	14,2	14,3	14,3	14,3	14,3	14,3
OCH_2	68,4	68,4	68,4	68,4	68,4	68,4
C-1	146,0	146,0	146,0	146,0	146,0	146,0
C-8	166,0	166,0	166,0	166,0	166,0	166,0
C-4'	160,9	160,9	161,0	161,0	161,0	161,0
C=O	184,6	184,7	184,7	184,7	184,7	184,7

Tabela 27: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) das chalconas heteroaromáticas **58-60**.



Tipo de carbono	Desl. Químico (δ)		
	58	59	60
CH_3	-	-	33,7
C-1	149,0	145,4	145,3
C-8	166,0	165,6	164,9
C-1'	145,2	135,6	107,3-137,2
C=O	184,1	183,8	183,2

Os compostos **43**, **48**, **57** e **59** foram enviados para análise por difração de Raios-X. No entanto, não foram obtidos monocristais adequados para análise por essa técnica e dessa forma, estão sendo feitas novas tentativas de recristalização para medida dos mesmos.

4. ENSAIOS BIOLÓGICOS

Conforme mencionado anteriormente, chalconas e auronas apresentam diversas propriedades biológicas, sendo de grande interesse químico e farmacológico. Dessa forma, alguns compostos sintetizados neste trabalho foram submetidos à avaliação biológica de forma a verificar suas propriedades esquistossomicidas. Apesar do objetivo principal desse trabalho envolver a avaliação esquistossomicida dos compostos sintetizados, os mesmos também foram submetidos à avaliação antioxidante e anti-inflamatória conforme colaboração recentemente estabelecida.

Assim, a avaliação citotóxica e anti-inflamatória foi realizada no ICB (Laboratório de análises de glicoconjugados) sob a supervisão do Prof. Jorge William Leandro. A avaliação antioxidante foi realizada no Departamento de Química-UFJF. A atividade esquistossomicida está sendo realizada no Laboratório de Biotecnologia Aplicada (IAL, São Paulo) sob a supervisão do prof. Josué de Moraes.

4.1. TESTE DE CITOTOXICIDADE

Os testes *in vitro*, por meio de ensaios de viabilidade celular, são o primeiro passo para a avaliação da compatibilidade biológica de uma substância, fazendo-se necessário que esta não leve a morte das células ou afete suas funções celulares.

O teste utilizando-se o MTT é um método que envolve ensaios colorimétricos, em que a solução amarela do sal de tetrazólio passa a uma solução azul escuro de formazan, pela redução por células viáveis do anel de tetrazólio.

Os compostos **43-44**; **46-47**; **50**; **52**; **60** (**Figura 25**) foram submetidos aos testes de viabilidade celular pelo ensaio com o MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5 difenil tetrazol).

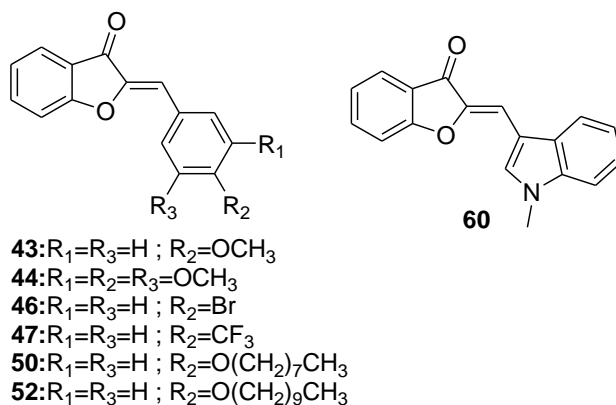
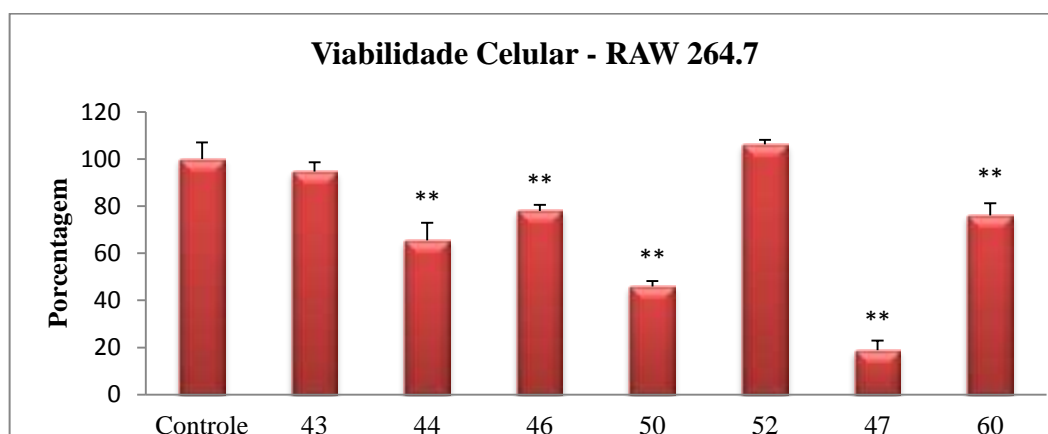


Figura 25: Compostos submetidos aos testes de citotoxicidade.

Para os testes foram utilizadas células de macrófagos (RAW 264.7) previamente cultivadas em placas P100 e posteriormente transferidas para uma placa de 96 poços, na concentração de 1×10^4 células/poço, incubadas por 24h. Posteriormente, foram adicionados 100 μ M das auronas em meio de cultura DMEM sem soro fetal bovino, e a placa foi incubada por 20 horas em estufa de CO₂ a 37°C (CHEN, 2011). Após este período, foi adicionado 20 μ L de MTT na concentração de 5 mg/mL e as células foram incubadas por 4 horas. Em seguida, foi retirado todo o líquido da placa, permanecendo apenas os cristais de formazan precipitados, os quais foram ressuspensos com 200 μ L de DMSO. A quantidade de MTT-formazan obtida é diretamente proporcional ao número de células vivas (viáveis) e foi determinada pela medida da densidade ótica (OD) a 492 nm em leitor de placas Multiskan Ascent (THERMO ELECTRON CORPORATION). O DMSO a 1% em meio de cultura foi utilizado como controle negativo. Após tratamento estatístico dos dados temos os seguintes resultados (**Figura 26**).

Figura 26: Determinação da influência das auronas (100 μ M) sobre a viabilidade celular de macrófagos RAW 264.7.



** diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,01$); Grupo controle contendo DMSO 1%.

Pela análise da **Figura 26** observou-se que as auronas **44; 46; 50; 47 e 60** reduziram significativamente o número de células viáveis quando comparadas ao grupo controle, com redução de até 81,15%, o que demonstra que algumas das auronas testadas possuem alta citotoxicidade em células RAW 264.7. Nesse sentido, as auronas **43 e 52**, por não apresentarem citotoxicidade para a célula estudada, seriam de maior interesse para os testes anti-inflamatórios. Destaca-se a aurona **47** que mesmo sendo bastante tóxica para esta linhagem celular, pode apresentar também uma possível ação tóxica para outras linhagens

celulares (como cancerígenas), apresentando grande potencial para uma possível atividade antitumoral. Nesse sentido, a aurona **47** seria um candidato promissor em futuros estudos, de avaliação da seletividade desta substância por determinada célula (cancerígenas ou normais) e de modificações estruturais que aumentaria a seletividade do mesmo para o alvo farmacológico presente nas células de interesse.

Conforme discutido nas páginas 25 e 26 um dos subprodutos gerados na reação de formação das auronas é o mercúrio metálico como proposto no mecanismo da reação e observado experimentalmente.

Uma vez que algumas das auronas testadas foram bastante citotóxicas, esse resultado poderia ser atribuído à resíduos de Hg(s) nas amostras testadas. Para isso foram realizados teste de voltametria com o intuito de se averiguar a presença ou não de resíduos de Hg(s) nas amostras testadas. Esse teste está discutido a seguir.

4.1.1. Técnica voltamétrica de redissolução anódica

A voltametria de redissolução anódica emprega três etapas: aquela em que o analito (em geral, um íon metálico) será reduzido sobre o eletrodo; o tempo de repouso, para que o sistema volte ao seu estado de equilíbrio e para a completa homogeneização da concentração do metal depositado; além do processo de varredura em direção a potenciais positivos (MARRETO, 2010).

As análises foram realizadas pelo método de adição de padrão, sendo empregado 4 mL de eletrólito suporte (NaClO_4 $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em DMF) e 2 mg de amostra, para a análise. O padrão de Hg utilizado foi preparado por diluição do estoque a 1000 mg.L^{-1} diretamente na célula. Todas as medidas eletroquímicas foram realizadas com um potenciostato μ autolab type III (Eco Chemie) e foram utilizados eletrodos de carbono vítreo, $\text{Ag/AgCl}_{(\text{sat})}$ e platina, como eletrodos de trabalho, referência e auxiliar respectivamente.

A técnica voltamétrica de redissolução anódica no modo de pulso diferencial foi usada no intuito de pré-concentrar e determinar Hg(II) em níveis de traço nas amostras, estando os parâmetros utilizados na técnica descritos na **Tabela 28**.

Tabela 28: Parâmetros utilizados na técnica voltamétrica de redissolução anódica.

Parâmetro	Valor
Potencial de condicionamento (E_c)	0,0 V
Tempo de condicionamento (t_c)	5 s
Potencial de deposição (E_d)	-0,8 V
Tempo de deposição (t_d)	60 s
Tempo de equilíbrio (t_e)	5 s
Potencial inicial de redissolução (E_i)	-0,8 V
Potencial final de redissolução (E_f)	0,6 V

Pela análise dos voltamogramas de pulso diferencial (**Figura 27** e **Figura 28**) verificou-se a ausência de sinal analítico para Hg nas amostras no potencial 0,0 v, enquanto a adição de padrão realizada produziu uma corrente de pico da ordem de 3,79 μA para a amostra **47** e 1,37 μA para a amostra **50**. Desta forma foi possível investigar a presença do contaminante, e descartar a suposição de que a toxicidade dos compostos sintetizados está associada à presença deste metal.

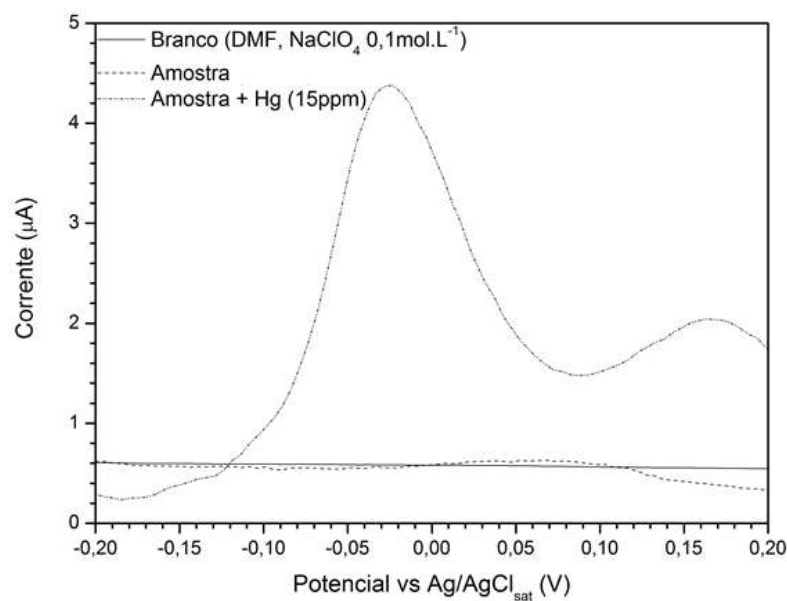


Figura 27: Voltamograma de pulso diferencial para a determinação de mercúrio na amostra, contendo **47**.

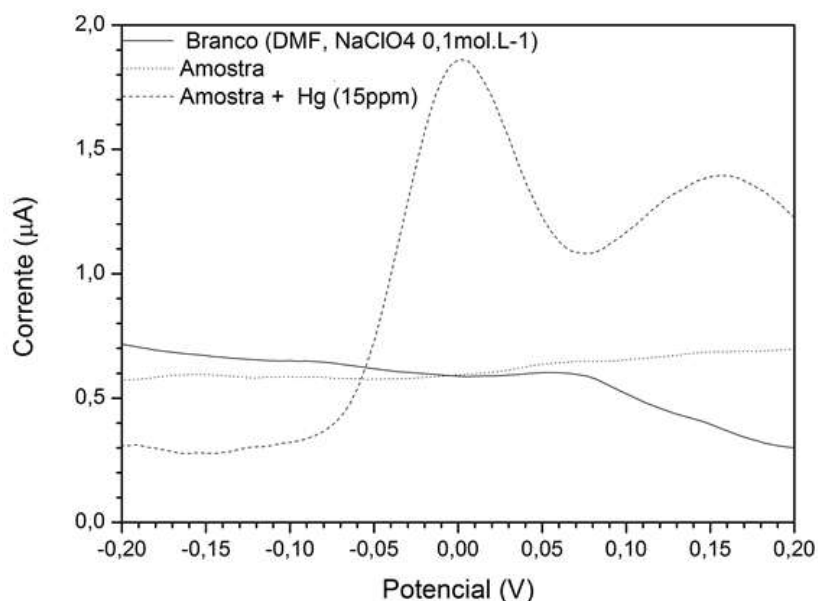
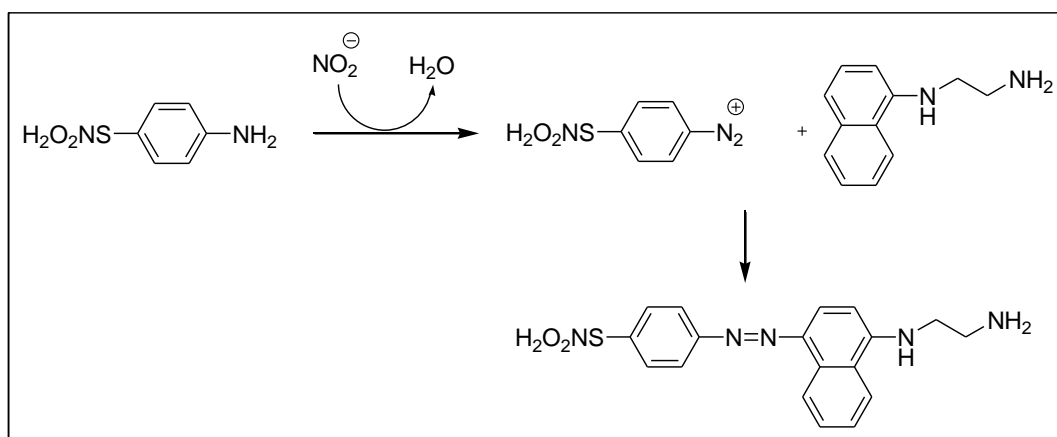


Figura 28: Voltamograma de pulso diferencial para a determinação de mercúrio na amostra, contendo **50**.

4.2. TESTE ANTI-INFLAMATÓRIO

O óxido nítrico é uma importante molécula envolvida na resposta imune e o método oficial para a sua determinação envolve os procedimentos espectrofotométricos baseados na reação de Griess (**Esquema 33**), na qual o nitrito reage com a sulfanilamida em meio ácido, e posteriormente o diazo composto formado reage com o cloridrato de *N*-(1-naftil)-etileno diamina (NED), gerando um composto de coloração rósea. A coloração resultante tem intensidade proporcional à concentração de nitrito na amostra.



Esquema 33: Esquema de reação usada no método de Griess (RAMOS *et al.*, 2006).

Em nosso experimento a concentração de NO foi determinada indiretamente pela dosagem de nitrito no sobrenadante de cultura de macrófagos RAW 264.7 estimulados com concanavalina A por 24 horas, utilizando a metodologia descrita. As células foram

transferidas para uma placa de 96 poços, concentração de 1×10^3 células/poço, incubada por 24 horas. O grupo teste foi tratado com as auronas **43-44; 46-47; 50; 52; 60 (Figura 25)** em uma concentração de 100 μM e incubado a 37°C e 5% de CO_2 por 60 minutos antes do estímulo com concanavalina A, em uma concentração de 20 ng/mL. Como controle negativo foram utilizadas células não estimuladas com concanavalina A e não tratadas. Já como controle positivo as células foram estimuladas com concanavalina A e tratadas apenas com DMSO 1%. Todo o procedimento foi realizado em sextuplicata.

Para realização do experimento, após as 20 horas de incubação, os sobrenadantes foram coletados e 100 μL destes foram transferidos para placa de 96 poços. Posteriormente, foi acrescentado 50 μL de sulfanilamida 1% em HCl (4M) e após 10 minutos, foi adicionado 50 μL do *N*-(1-naftil)-etileno diamina 0,1% em HCl (4M). Após 10 minutos a absorvância foi mensurada a 492 nm em um leitor de placas Multiskan Ascent (THERMO ELECTRON CORPORATION). Um padrão de NaNO_2 (10 a 1000 ng/mL de NO_2^-) foi utilizado para elaboração de uma curva de linearidade, e a equação da reta obtida com a regressão linear dos pontos plotados foi utilizada para calcular a concentração (μM) de nitrito encontrada nas amostras (**Figura 29 e 30, Tabela 29**).

Figura 29: Curva padrão de NaNO_2

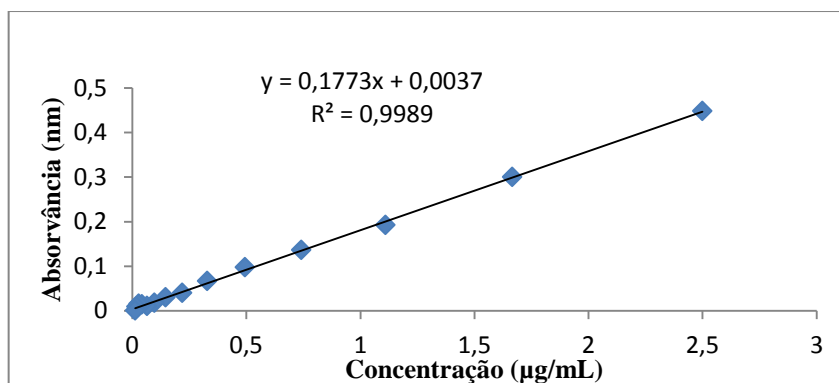
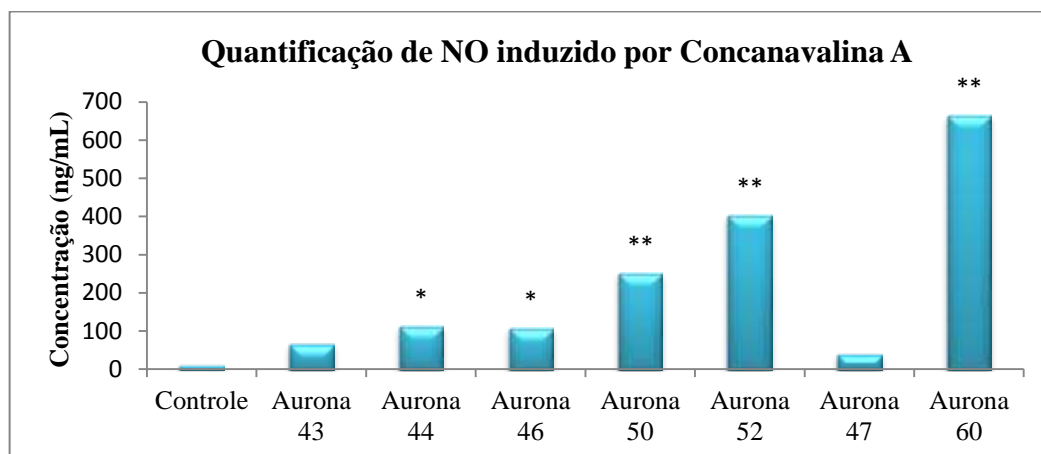


Tabela 29: Concentração de nitrito obtida pela equação da reta anterior.

	Controle	43	44	46
Média (Abs)	-0,0020875	0,0080125	0,016075	0,0151625
Concentração de NO_2^- (ng/mL)	9,09475465	66,0603497	111,534123	106,387479
	50	52	47	60
Média (Abs)	0,04085	0,0675875	0,0033125	0,11415
Concentração de NO_2^- (ng/mL)	251,269036	402,072758	39,5516074	664,692611

Pela análise dos dados contidos na **tabela 29** e **Figura 30** observa-se que as auronas **45-46; 48-49; 52; 54; 60** não demonstraram redução significativa na produção de NO e dessa forma não exibem promissora atividade anti-inflamatória.

Figura 30: Avaliação da atividade das auronas (100 μ M) sobre a produção de óxido nítrico por macrófagos RAW 264.7 estimulados com Concanavalina A.



* diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$); ** diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,01$); Grupo controle contendo DMSO 1%.

4.3. TESTE ANTIOXIDANTE

A atividade antioxidante de auronas já foi relatada por Detsi e colaboradores. Todas as auronas testadas, em uma concentração de 100 μ M e tempo de 60 minutos, apresentaram de moderada para boa habilidade em eliminar radicais DPPH, destacando-se as auronas **I** (97,7%) e **II** (83,8%), que apresentaram habilidade comparável ao composto referência NDGA (83%). (**Figura 31**) (DETSI *et al.*, 2009).

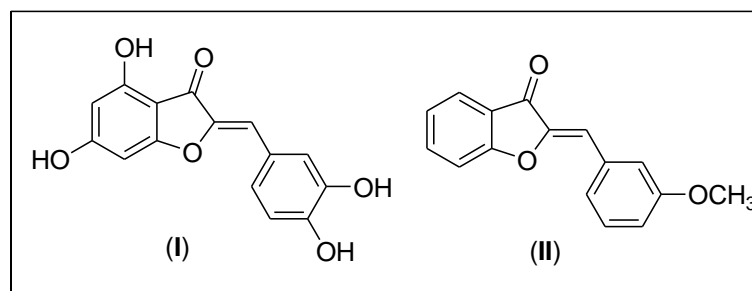


Figura 31: Análogos de aurona que apresentaram atividade antioxidante.

Tendo como base este estudo os derivados aurona sintetizados nesse trabalho foram testados quanto a sua atividade antioxidante. Os testes foram conduzidos no Departamento de Química (ICE-UFJF).

Primeiramente, foi realizado o teste qualitativo para a atividade dos compostos **42-44**; **46-47**; **50**; **52-54** (**Figura 32**). Em uma placa de TLC, os derivados aurona foram aplicados e em seguida nebulizados com uma solução de DPPH (200 µM) e deixados em repouso por 30 minutos. Não foram observadas mudanças de coloração, um indicativo da ausência de atividade antioxidante, porém devido a forte coloração amarela destes compostos foram realizadas as medidas em um espectrofotômetro UV-visível.

Foram preparadas soluções dos compostos **42-44**; **46-47**; **48-54**; **56-60** (**Figura 32**) nas concentrações de 300 µg/mL, 600 µg/mL e 1000 µg/mL. A uma solução de 3,9 mL de DPPH (60 µM) foram adicionados 0,1 mL da solução da amostra, e esta agitada vigorosamente. Após 30 minutos foram realizadas as medidas em um espectrofotômetro UV-visível em 515 nm para verificar a mudança da densidade óptica. Para o branco foi utilizado metanol, e como controle negativo, a própria solução de DPPH previamente preparada. Todos os testes foram realizados em triplicata. Uma vez realizados os testes, foi verificado que para as amostras testadas, nenhuma apresentou atividade antioxidante relevante, com valores de IC₅₀ maiores que 1000 µg/mL.

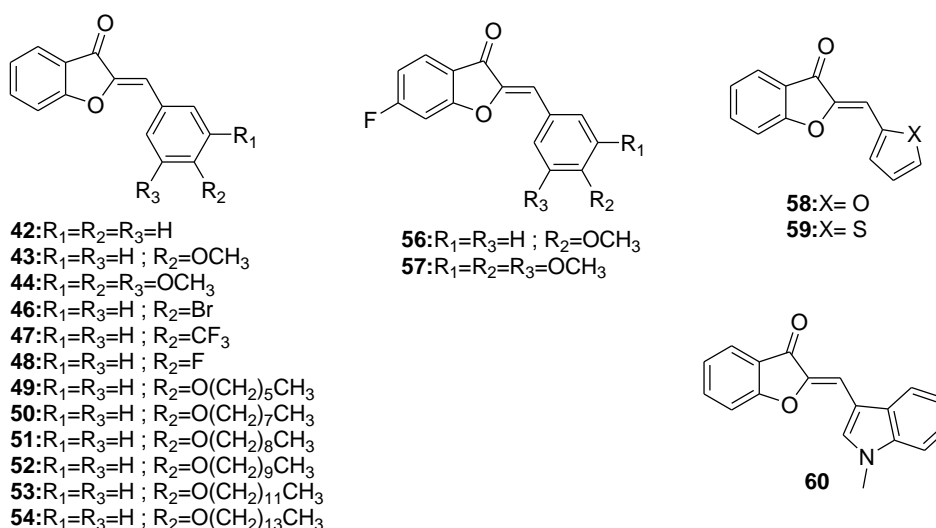


Figura 32: Compostos submetidos aos testes antioxidantes

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados trinta e nove compostos, sendo dez inéditos, a saber: três análogos de chalconas [**29**, **34** e **36** (**Figura 33**)] e sete análogos de auronas [**49-54** e **57** (**Figura 33**)].

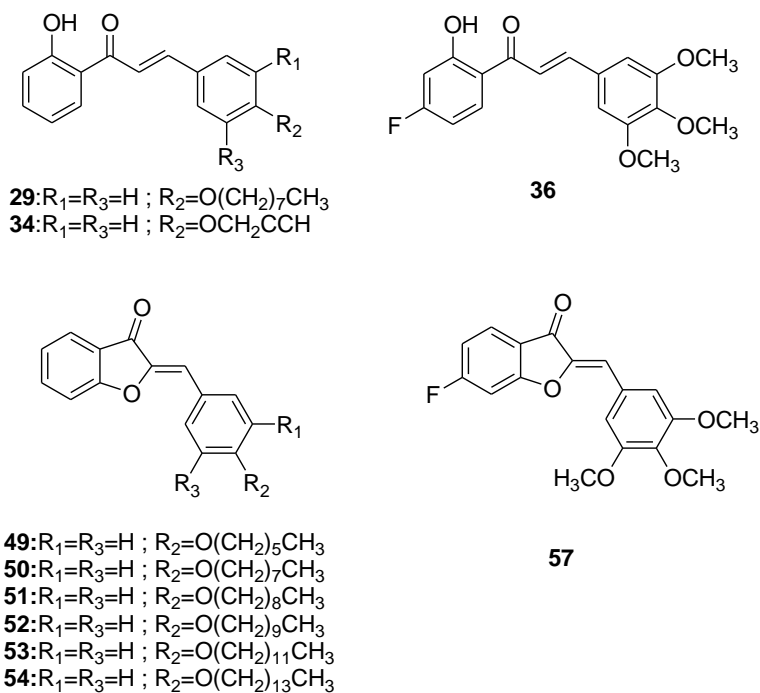


Figura 33: Derivados de chalcona e aurona inéditos obtidos neste trabalho.

Foram empregadas técnicas convencionais de análise como RMN de 1H e ^{13}C , IV, Espectrometria de massas e Raios-X, conseguindo-se caracterizar todos os compostos sintetizados.

Todas as chalconas sintetizadas neste trabalho apresentam configuração *E*, sendo verificadas por meio do espectro de Raios-X do composto **21** e através do espectro de RMN de 1H , por suas constantes de acoplamento de aproximadamente 15,0 Hz.

A ciclização oxidativa de todas as chalconas, utilizando-se acetato de mercúrio em piridina, conduziu a formação apenas de isômeros aurona, o que foi demonstrado pelo espectro de RMN de ^{13}C , através da diferença em deslocamento químico de alguns de seus carbonos. No entanto, para as auronas não foi possível comprovar a configuração *E/Z*, a configuração *Z* foi inferida por comparação com dados da literatura. A obtenção de apenas um dos isômeros foi demonstrada através de espectros de RMN de 1H do bruto da reação para formação das auronas **45**, **51**, **60** e **61**.

As chalconas e as auronas foram obtidas em uma ampla variedade de rendimentos, tendo as chalconas sido obtidas em rendimentos entre 10-91% e as auronas entre 8-98%. Buscando-se aumentar o rendimento das reações algumas tentativas foram empregadas, como: o uso de atmosfera de nitrogênio e excesso de aldeído. Os resultados demonstraram que o emprego de atmosfera de nitrogênio não interferiu de forma significativa no rendimento das reações, porém o excesso de aldeído foi bastante importante para o aumento deste.

Testes preliminares de citotoxicidade demonstraram que os compostos testados **43-44; 46-47; 50; 52; 60** foram citotóxicos para células RAW 264.7 e que os mesmos não exibiram atividade anti-inflamatória.

Os testes antioxidantes demonstraram que as amostras testadas **42-44; 46-47; 48-54; 56-60** não apresentaram atividade antioxidante relevante.

Todos os compostos sintetizados neste trabalho já foram enviados para avaliação afim de verificar suas propriedades esquistossomicidas.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a análise de pureza dos compostos e andamento das reações foi utilizada a cromatografia em camada delgada. Utilizou-se sílica gel 60G em lâminas de vidro.

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos bem como os solventes P.A. utilizados na purificação são das marcas: Merck, Vetec e Sigma Aldrich.

Como reveladores foram utilizados lâmpada ultravioleta (UV) e vapores de iodo.

Nos procedimentos de purificação por extração, recristalização ou coluna cromatográfica foram utilizados solventes P.A.

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB-120 no departamento de química da UFJF.

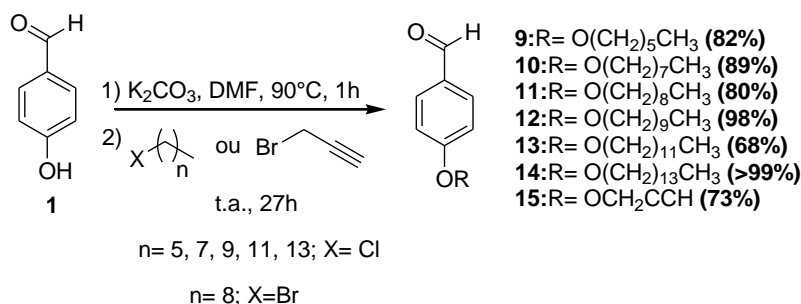
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 foram obtidos a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em um espectrômetro BRUKER AVANCE DRX/300 no departamento de química da UFJF. Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano. O espectro de COSY foi registrado no espectrômetro BRUKER AVANCE DRX/300 no departamento de química da UFJF.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital de ponto de fusão da Microquímica, modelo MQAPF do departamento de química da UFJF.

Os espectros de massas (ESI) foram obtidos em Curitiba.

Por razões didáticas, para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , foram utilizadas neste trabalho numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono dos compostos sintetizados, as quais podem não corresponder àquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

6.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS ALQUILADOS 9-15

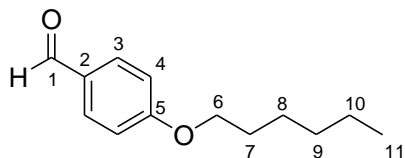


Esquema 34: Esquema de síntese para obtenção dos aldeídos alquilados **9-15**.

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 4-hidroxi-benzaldeído (20 mmol) e carbonato de potássio (40 mmol), em 12 mL de DMF. A mistura reacional foi aquecida à 90°C por 1 hora. Posteriormente, foram adicionados os respectivos haletos de alquila ou brometo de propargila (30 mmol) e brometo de potássio (10 mmol) para as reações em que foi utilizado o respectivo cloreto de alquila. A mistura reacional ficou sob agitação magnética por 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/AcOEt 8:2 v/v, revelador: U.V.), verificando-se que o material de partida não havia sido totalmente consumido. Dessa forma, foram adicionados carbonato de potássio (17 mmol) e uma quantidade catalítica de brometo de potássio, mantendo a mistura reacional sob refluxo por 24 horas. Após o término da reação, foram feitas extrações com éter e água, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os aldeídos **9-11** e **15** foram purificados por CCS (eluente: diclorometano) e os demais aldeídos **12-14** não necessitaram purificações adicionais, sendo obtidos na forma de óleo com rendimentos que variaram de 68 à > 99%. Apenas **15** foi obtido como sólido em 73% de rendimento.

Os dados de RMN de ¹H e de ¹³C dos aldeídos alquilados estão descritos a seguir.

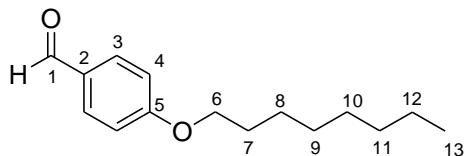
4-(hexilóxi)-benzaldeído (**9**)



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (t, 3H, *J*= 6,0 Hz, CH₃); 1,29-1,45 (m, 6H, CH₂); 1,71-1,81 (m, 2H, OCH₂CH₂-); 3,98 (t, 2H, *J*= 6,0 Hz, OCH₂-); 6,94 (d, 2H, *J*= 9,0 Hz, H-4); 7,77 (d, 2H, *J*= 9,0 Hz, H-3); 9,82 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,1 (CH_3); 22,7-31,6 (CH_2 alifáticos); 68,5 (OCH_2 -); 114,8 (C-4); 132,0 (C-3); 164,3 (C-5); 190,8 (C=O).

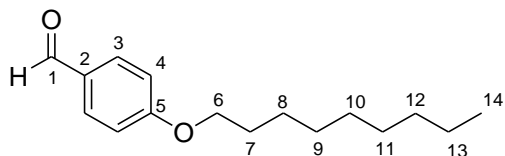
4-(octilóxi)-benzaldeído (10)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,25-1,48 (m, 10H, CH_2); 1,79-1,84 (m, 2H, OCH_2CH_2 -); 4,04 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, OCH_2 -); 6,99 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H-4); 7,82 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H-3); 9,87 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2 (CH_3); 22,8-31,9 (CH_2 alifáticos); 68,6 (OCH_2 -); 114,9 (C-4); 129,9 (C-2); 132,1 (C-3); 164,4 (C-5); 191,0 (C=O).

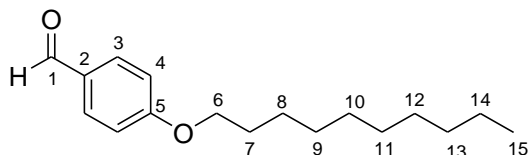
4-(nonilóxi)-benzaldeído (11)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,26-1,47 (m, 12H, CH_2); 1,74-1,81 (m, 2H, OCH_2CH_2 -); 4,01 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, OCH_2 -); 6,96 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H-4); 7,81 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H-3); 9,85 (s, 1H, CHO).

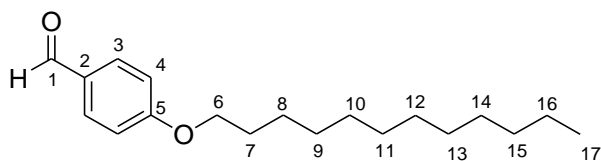
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2 (CH_3); 22,8-32,0 (CH_2 alifáticos); 68,6 (OCH_2 -); 114,9 (C-4); 129,9 (C-2); 132,1 (C-3); 164,4 (C-5); 190,9 (C=O).

4-(decilóxi)-benzaldeído (12)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,27-1,49 (m, 14H, CH_2); 1,76-1,83 (m, 2H, OCH_2CH_2 -); 4,03 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, OCH_2 -); 6,98 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H-4); 7,82 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H-3); 9,87 (s, 1H, CHO).

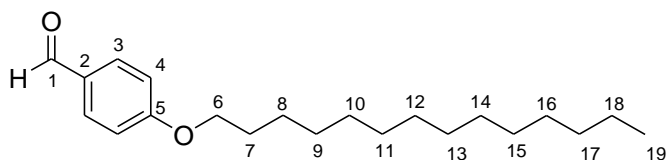
4-(dodecilóxi)-benzaldeído (13)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,85 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,23-1,45 (m, 18H, CH_2); 1,73-1,80 (m, 2H, OCH_2CH_2 -); 3,99 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, OCH_2 -); 6,94 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H-4); 7,78 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H-3); 9,84 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2 (CH_3); 22,8-32,1 (CH_2 alifáticos); 68,5 (OCH_2 -); 114,9 (C-4); 128,9 (C-2); 132,1 (C-3); 164,4 (C-5); 190,9 (C=O).

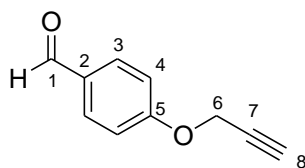
4-(tetradecilóxi)-benzaldeído (14)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,85 (sl, 3H, CH_3); 1,22-1,46 (m, 22H, CH_2); 1,75-1,82 (m, 2H, OCH_2CH_2 -); 4,00 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, OCH_2 -); 6,95 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H-4); 7,78 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H-3); 9,84 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2 (CH_3); 22,8-32,0 (CH_2 alifáticos); 68,5 (OCH_2 -); 114,9 (C-4); 129,9 (C-2); 132,1 (C-3); 164,4 (C-5); 190,9 (C=O).

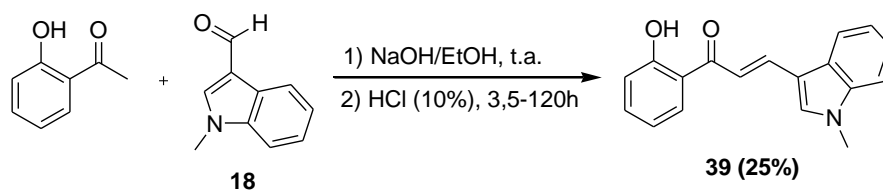
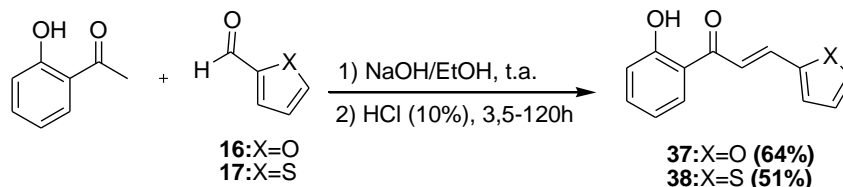
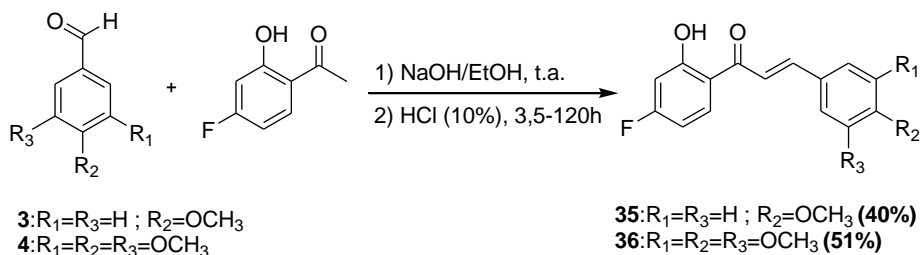
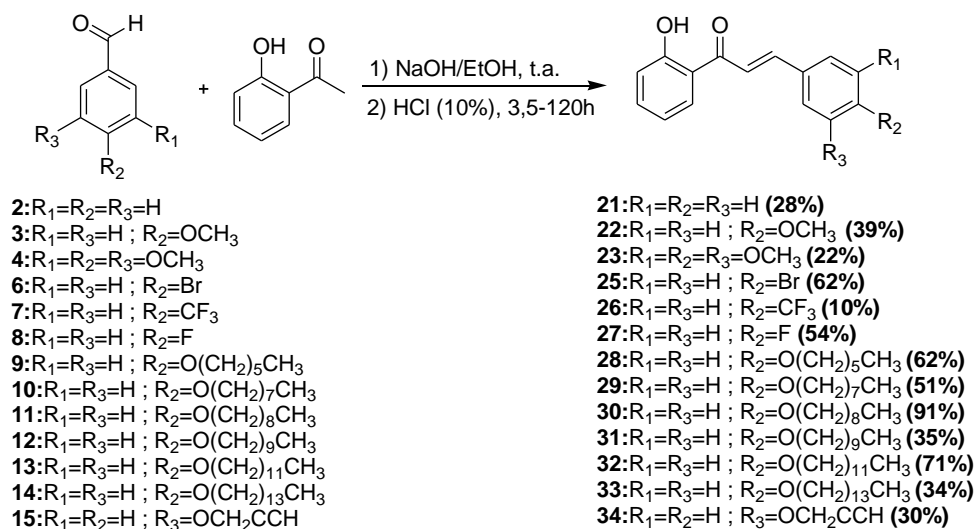
4-(Propargilóxi)-benzaldeído (15)



RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) δ (ppm): 2,58 (1H; s; H-8); 4,75 (2H; s; H-6); 7,05 (2H; d; $J= 8,5$ Hz; H-4); 7,82 (2H; d; $J= 8,5$ Hz; H-3); 9,86 (1H; s; H-1).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) δ (ppm): 56,0 (C-6); 76,5 (C-8); 77,7 (C-7); 115,3 (C-4); 130,7 (C-2); 131,9 (C-3); 162,4 (C-5); 190,8 (C-1).

6.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DAS CHALCONAS 21-23;
25-39



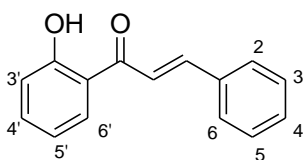
Esquema 35: Esquema de síntese para obtenção das chalconas aromáticas **21-23**; **25-36** e heteroaromáticas **37-39**.

Em um balão de fundo redondo contendo 27 mL de uma solução aquosa de NaOH (4 mol/L) e 25 mL de EtOH, foi adicionado 2-hidroxi-acetofenona ou 4-flúor-2-hidroxiacetofenona (1 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos, sob banho de gelo. Em seguida, foram adicionados, separadamente, os aldeídos **2-4**; **6-18** (1 eq.), mantendo a mistura reacional em agitação magnética à temperatura ambiente por

tempo de reação que variou entre 3,5 e 120 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt 8:2 v/v; revelador: U.V. e I₂). Após o término da reação a mistura reacional foi mantida na geladeira durante a noite. Posteriormente, foi adicionado água gelada e uma solução de HCl 10%. Em seguida, foram feitas extrações com acetato de etila e água ou diclorometano e água, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. As chalconas **21-22**; **25-39** foram purificadas por recristalização em solventes adequados. A chalcona **23**, após acidificação foi lavada com EtOH/H₂O gelados. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram entre 10 e 91%.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das chalconas **21-23**; **25-39** estão descritos a seguir.

(E)-2'-hidroxichalcona (21)



Tempo reacional: 5 horas

Rendimento: 28 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 81,3-82,8 °C

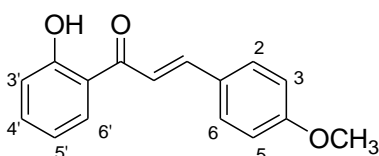
F.F. (lit): 81-83 °C (BARROS *et al.*, 2004)

IV (KBr) v (cm⁻¹): 3435 (OH); 1643 (C=O); 1571 e 1484 (C=C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,96 (t, 1H, *J*= 7,7 Hz, H-5'); 7,05 (d, 1H, *J*= 7,7 Hz, H-3'); 7,44-7,54 (m, 4H, H-3/H-5, H-4 e H-4'); 7,65-7,70 (m, 3H, H-α, H-2/H-6); 7,91-7,96 (m, 2H, H-β e H-6'); 8,81 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 118,9-145,7 (C-α, C-β e Ar); 163,8 (C-2'); 193,9 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-4-metoxichalcona (22)



Tempo reacional: 5 horas

Rendimento: 39 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 86,5-87,0 °C

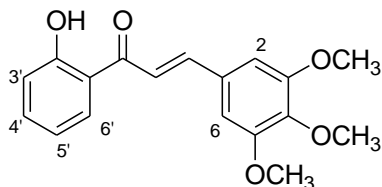
F.F. (lit): 84-86 °C (DETSI *et al.*, 2009)

IV (KBr) v (cm⁻¹): 3435 (OH); 1643 (C=O); 1561 e 1512 (C=C); 1262 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,84 (s, 3H, OCH₃); 6,89-6,94 (m, 3H, H-5', H-3/H-5); 7,00 (d, 1H, *J*= 8,3 Hz, H-3'); 7,44-7,50 (m, 1H, H-4'); 7,51 (d, 1H, *J*_{α,β}= 15,4 Hz, H-α); 7,60 (d, 2H, *J*= 8,5 Hz, H-2/H-6); 7,85-7,91 (m, 2H, H-6' e H-β); 11,69 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55,6 (CH_3); 114,7-145,5 (C- α , C- β e Ar); 162,2 (C-4); 163,8 (C-2'); 193,9 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-3,4,5-trimetoxichalcona (23)



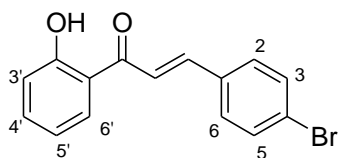
Tempo reacional: 5 horas
Rendimento: 22 %
Aspecto físico: Cristal amarelo
F.F.: 147,1-147,8 °C
F.F. (lit): 147 °C (KROHN *et al.*, 2002)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3439 (OH); 2998, 2946 e 2832 (C-H alifáticos); 1635 (C=O); 1575 e 1495 (C=C); 1258 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,92 e 3,94 (s, 9H, OCH_3); 6,89 (s, 2H, H-2/H-6); 6,95 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-5'); 7,03 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-3'); 7,48-7,56 (m, 2H, H-4' e H- α); 7,85 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,6$ Hz, H- β); 7,93 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-6');

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 56,5 (2 x OCH_3); 61,2 (OCH_3); 106,2-153,7 (C- α , C- β e Ar); 163,7 (C-2'); 193,7 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-4-bromochalcona (25)



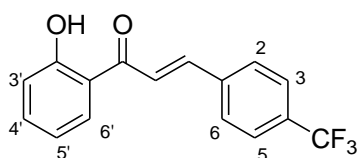
Tempo reacional: 4 horas
Rendimento: 45 %
Aspecto físico: Sólido amarelo
F.F.: 135,2-137 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3412 (OH); 1646 (C=O); 1575 e 1485 (C=C); 478 (δ C-Br).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,95 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-5'); 7,04 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-3'); 7,49-7,58 (m, 5H, H-4', H-2/H-6 e H-3/H-5); 7,63 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,6$ Hz, H- α); 7,84 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,6$ Hz, H- β); 7,94 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-6');

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 118,9-144,2 (C- α , C- β e Ar); 163,8 (C-2'); 136,8 (C-4); 193,6 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-4-trifluorometilchalcona (26)



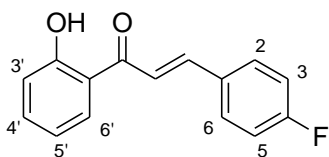
Tempo reacional: 4 horas
Rendimento: 10 %
Aspecto físico: Sólido amarelo
F.F.: 90,1-92,0 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3426 (OH); 1643 (C=O); 1580 e 1486 (C=C); 1324 (CF_3).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,97 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-5'); 7,05 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-3'); 7,53 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-4'); 7,68-7,78 (m, 5H, H- α , H-2/H-6 e H-3/H-5); 7,89-7,94 (m, 2H, H- β e H-6'); 12,69 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 126,2 (q, $^3J = 4,1$ Hz, C-3/C-5); 117,1-143,5 (C- α , C- β e Ar); 163,9 (C-2'); 193,5 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-4-fluorochalcona (27)



Tempo reacional: 48 horas

Rendimento: 54 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

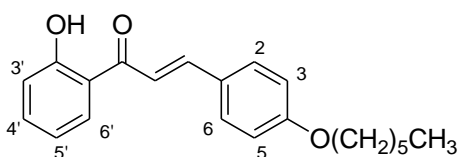
F.F.: 108-109,8 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3421 (OH); 1642 (C=O); 1581 e 1505 (C=C); 1204 (C-F).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,94 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-5'); 7,03 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-3'); 7,12 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5); 7,47-7,66 (m, 4H, H-2/H-6, H-4' e H- α); 7,84-7,91 (m, 2H, H- β e H-6'); 12,84 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 116,4 (d, $^2J = 22,1$ Hz, C-3/C-5); 118,8-144,2 (C- α , C- β e Ar); 130,8 (d, $^3J = 8,7$ Hz, C-2/C-6); 163,8 (C-2'); 164,4 (d, $^1J = 251,0$ Hz, C-4); 193,7 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-4-hexiloxichalcona (28)



Tempo reacional: 72 horas

Rendimento: 62 %

Aspecto físico: Sólido laranja

F.F.: 87-88,3 °C

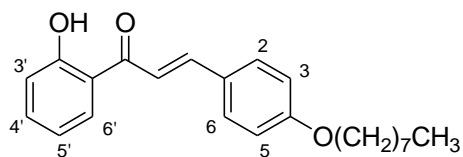
F.F. (lit): 88-90 °C (CABRERA *et al.*, 2007)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3424 (OH); 2947 e 2863 (C-H alifáticos); 1636 (C=O); 1608 e 1543 (C=C); 1273 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,93 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, $-\text{CH}_3$); 1,34-1,53 (m, 6H, $-\text{CH}_2-$); 1,81 (qui, 2H, $J = 6,9$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$); 4,01 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,92-6,97 (m, 3H, H-5', H-3/H-5); 7,03 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-3'); 7,46-7,51 (m, 1H, H-4'); 7,54 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,3$ Hz, H- α); 7,62 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2/H-6); 7,88-7,94 (m, 2H, H- β e H-6'); 12,99 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2-31,8 ($\text{C}_{\text{alifáticos}}$); 68,5 ($-\text{OCH}_2-$); 115,2-145,7 ($\text{C}-\alpha$, $\text{C}-\beta$ e Ar); 161,2 ($\text{C}-4$); 163,8 ($\text{C}-2'$); 193,9 ($\text{C}=\text{O}$).

(E)-2'-hidroxi-4-octiloxichalcona (29)



Tempo reacional: 10 horas
Rendimento: 51 %
Aspecto físico: Sólido amarelo
F.F.: 86-87,9 °C

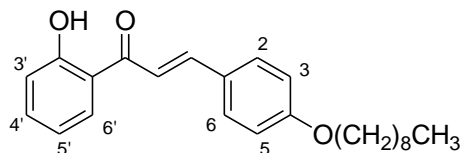
IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3424 (OH); 2925 e 2854 ($\text{C}-\text{H}$ alifáticos); 1634 ($\text{C}=\text{O}$); 1603, 1557 e 1512 ($\text{C}=\text{C}$); 1275 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,91 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$); 1,31-1,50 (m, 8H, $-\text{CH}_2-$); 1,82 (qui, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$); 4,01 (t, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,93-6,96 (m, 3H, H-5', H-3/H-5); 7,03 (d, 1H, $J= 8,4$ Hz, H-3'); 7,47-7,52 (m, 1H, H-4'); 7,54 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta}= 15,3$ Hz, H- α); 7,62 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-2/H-6); 7,89-7,94 (m, 2H, H- β e H-6'); 8,69 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,0 ($\text{C}_{\text{alifáticos}}$); 68,5 ($-\text{OCH}_2-$); 115,2-145,7 ($\text{C}-\alpha$, $\text{C}-\beta$ e Ar); 161,9 ($\text{C}-4$); 163,8 ($\text{C}-2'$); 193,9 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (m/z) $[\text{M}+\text{H}^+]$: 353,2097; calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3^+= 353,4666$.

(E)-2'-hidroxi-4-noniloxichalcona (30)



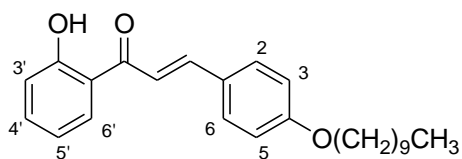
Tempo reacional: 18 horas
Rendimento: 91 %
Aspecto físico: Sólido amarelo
F.F.: 68-70 °C
F.F. (lit): 75-77 °C (CABRERA *et al.*, 2007)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3415 (OH); 3069 ($\text{C}-\text{H}$ aromático); 2951, 2921 e 2859 ($\text{C}-\text{H}$ alifáticos); 1638 ($\text{C}=\text{O}$); 1602, 1561 e 1512 ($\text{C}=\text{C}$); 1269 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$); 1,30-1,32 (m, 12H, $-\text{CH}_2-$); 1,82 (qui, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$); 4,01 (t, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,93-6,97 (m, 4H, H-4', H-5', H-3/H-5); 7,03 (d, 1H, $J= 8,4$ Hz, H-3'); 7,54 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta}= 15,6$ Hz, H- α); 7,62 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-2/H-6); 7,88-7,94 (m, 2H, H- β e H-6'); 13,00 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,1 ($\text{C}_{\text{alifáticos}}$); 68,5 ($-\text{OCH}_2-$); 115,2-145,7 ($\text{C}-\alpha$, $\text{C}-\beta$ e Ar); 161,9 ($\text{C}-4$); 163,8 ($\text{C}-2'$); 193,9 ($\text{C}=\text{O}$).

(E)-2'-hidroxi-4-deciloichalcona (31)



Tempo reacional: 5 horas

Rendimento: 78 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 80,7-81 °C

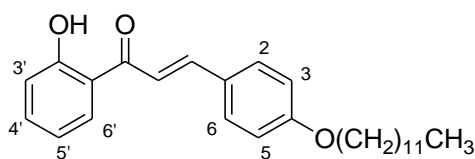
F.F. (lit): 85-85,1 °C (NGAINI *et al.*, 2009)

IV (KBr) v (Cm⁻¹): 3410 (OH); 3066 (C-H aromático); 2955, 2918 e 2850 (C-H alifáticos); 1635 (C=O); 1605, 1554 e 1512 (C=C); 1272 (v_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (t, 3H, *J*= 6,6 Hz, -CH₃); 1,25-1,29 (m, 14H, -CH₂-); 1,81 (qui, 2H, *J*= 6,6 Hz, -OCH₂CH₂-); 4,01 (t, 2H, *J*= 6,6 Hz, -OCH₂-); 6,93-6,96 (m, 3H, H-5', H-3/H-5); 7,03 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz, H-3'); 7,47-7,52 (m, 1H, H-4'); 7,54 (d, 1H, *J*_{α,β}= 15,6 Hz, H-α); 7,62 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-2/H-6); 7,89-7,95 (m, 2H, H-β e H-6'); 13,00 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3-32,1 (C_{alifáticos}); 68,5 (-OCH₂-); 115,2-145,7 (C-α, C-β e Ar); 161,9 (C-4); 163,8 (C-2'); 193,9 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-4-dodeciloichalcona (32)



Tempo reacional: 14 horas

Rendimento: 71 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 75-77 °C

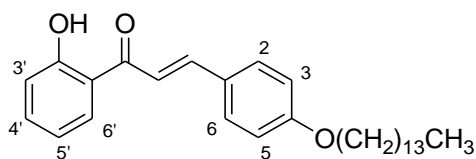
F.F. (lit): 82,5 °C (NGAINI *et al.*, 2009)

IV (KBr) v (cm⁻¹): 3412 (OH); 3050 (C-H aromático); 2928 e 2854 (C-H alifáticos); 1699 (C=O); 1594 (C=C); 1258 (v_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (t, 3H, *J*= 6,6 Hz, -CH₃); 1,28 (m, 18H, -CH₂-); 1,81 (qui, 2H, *J*= 6,6 Hz, -OCH₂CH₂-); 4,02 (t, 2H, *J*= 6,6 Hz, -OCH₂-); 6,92-6,97 (m, 3H, H-5', H-3/H-5); 7,03 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz, H-3'); 7,47-7,52 (m, 1H, H-4'); 7,55 (d, 1H, *J*_{α,β}= 15,6 Hz, H-α); 7,63 (d, 2H, *J*= 9,0 Hz, H-2/H-6); 7,89-7,94 (m, 2H, H-β e H-6'); 8,69 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3-32,1 (C_{alifáticos}); 68,5 (-OCH₂-); 115,2-145,7 (C-α, C-β e Ar); 161,9 (C-4); 163,8 (C-2'); 193,9 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-4-tetradeciloxichalcona (33)



Tempo reacional: 5 horas

Rendimento: 34 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 78,1-80,2 °C

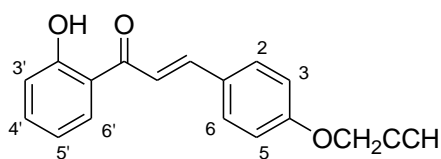
F.F. (lit): 83,4 °C (NGAINI *et al.*, 2009)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3426 (OH); 2927 e 2849 (C-H alifáticos); 1635 (C=O); 1605, 1561 e 1512 (C=C); 1275 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz, -CH₃); 1,25-1,31 (m, 22H, -CH₂-); 1,82 (qui, 2H, $J= 6,6$ Hz, -OCH₂CH₂-); 4,02 (t, 2H, $J= 6,6$ Hz, -OCH₂-); 6,92-6,97 (m, 3H, H-5', H-3/H-5); 7,03 (d, 1H, $J= 8,1$ Hz, H-3'); 7,47-7,52 (m, 1H, H-4'); 7,54 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta}= 15,6$ Hz, H- α); 7,62 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-2/H-6); 7,89-7,94 (m, 2H, H- β e H-6'); 12,97 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,2 (C_{alifáticos}); 68,5 (-OCH₂-); 115,2-145,7 (C- α , C- β e Ar); 161,9 (C-4); 163,8 (C-2'); 193,9 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-4-propiniloxichalcona (34)



Tempo reacional: 7 horas

Rendimento: 30 %

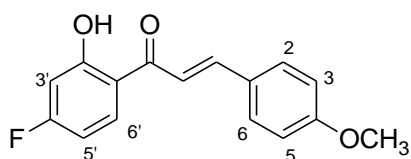
Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 126,2-127,8 °C

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,58 (t, 1H, $J= 2,4$ Hz, $\equiv\text{CH}$); 4,76 (d, 2H, $J= 2,4$ Hz, -OCH₂-); 6,95 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-5'); 7,02-7,05 (m, 3H, H-3/H-5, H-3'); 7,47-7,57 (m, 1H, H-4' e H- α); 7,65 (d, 2H, $J= 8,4$ Hz, H-2/H-6); 7,88-7,93 (m, 2H, H- β e H-6'); 12,93 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 56,1 (-OCH₂-); 76,3 ($\equiv\text{CH}$); 78,1(-C \equiv); 115,6-145,2 (C- α , C- β e Ar); 160,0 (C-4); 163,8 (C-2'); 193,8 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-4'-flúor-4-metoxichalcona (35)



Tempo reacional: 8 horas

Rendimento: 40 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 139,5-142,0 °C

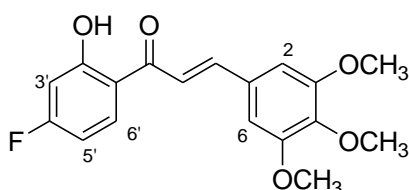
F.F. (lit): 143,0-144,0 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3437 (OH); 1636 (C=O); 1511 (C=C); 1282 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,87 (s, 3H, OCH_3); 6,64 (dd, 1H, $J_{3',\text{F}} = 8,4$ Hz e $J_{3',5'} = 2,7$ Hz, H-3'); 6,68 (td, 1H, $J_{5',\text{F}} = J_{5',6'} = 10,2$ Hz e $J_{5',3'} = 2,7$ Hz, H-5'); 6,95 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3/H-5); 7,45 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,3$ Hz, H- α); 7,62 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2/H-6); 7,88-7,95 (m, 2H, H-6' e H- β); 13,37 (d, 1H, $J_{\text{H,F}} = 1,5$ Hz, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55,7 (CH_3); 114,7-145,8 (C- α , C- β e Ar); 105,3 (d, $^2J = 23,3$ Hz, C-3'); 107,2 (d, $^2J = 22,7$ Hz, C-5'); 162,4 (C-4); 166,3 (d, $^3J = 14,2$ Hz, C-2'); 167,5 (d, $^1J = 255,0$ Hz, C-4'); 192,7 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-4'-flúor-4-trimetoxichalcona (36)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 51 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

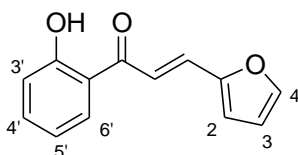
F.F.: 166,5-167,8 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3466 (OH); 1643 (C=O); 1584 e 1503 (C=C); 1272 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,92 e 3,93 (s, 9H, OCH_3); 6,64 (dd, 1H, $J_{3',\text{F}} = 8,4$ Hz e $J_{3',5'} = 2,7$ Hz, H-3'); 6,65-6,72 (m, 1H, H-5'); 6,87 (s, 2H, H-2/H-6); 7,44 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,3$ Hz, H- α); 7,84 (d, 1H, $J_{\beta, \alpha} = 15,3$ Hz, H- β); 7,94 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 9,6$ Hz e $J_{6',\text{F}} = 6,3$ Hz, H-6'); 13,26 (d, 1H, $J_{\text{H,F}} = 1,5$ Hz, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 56,5 e 61,2 (CH_3); 105,4 (d, $^2J = 23,5$ Hz, C-3'); 106,3-153,8 (C- α , C- β e Ar); 107,2 (d, $^2J = 22,7$ Hz, C-5'); 166,4 (d, $^3J = 14,3$ Hz, C-2'); 167,6 (d, $^1J = 256,0$ Hz, C-4'); 192,6 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-furanilchalcona (37)



Tempo reacional: 23 horas

Rendimento: 64 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

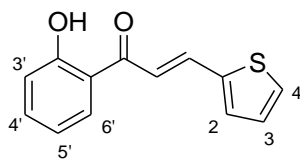
F.F.: 94,2-96 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3423 (OH); 1641 (C=O); 1583 e 1503 (C=C); 1259 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,54 (sl, 1H, H-3); 6,77 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, H-2); 6,94 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-5'); 7,02 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-3'); 7,47-7,71 (m, 3H, H- α , H-4', H-4 e H- β); 7,92 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-6'); 12,92 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 113,1-145,7 (C- α , C- β , Ar e heteroaromático); 151,7 (C-1); 163,7 (C-2'); 193,5 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-tiofenilchalcona (38)



Tempo reacional: 48 horas

Rendimento: 51 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

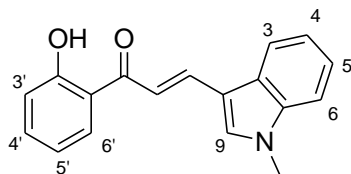
F.F.: 90-92 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3413 (OH); 3084 (C-H aromático); 1636 (C=O); 1565 e 1484 (C=C); 763 (C-S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,96 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-5'); 7,03 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-3'); 7,12 (t, 1H, $J= 4,3$ Hz, H-3); 7,41-7,53 (m, 4H, H- α , H-4', H-2 e H-4); 7,89 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-6'); 8,06 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha}= 15,2$ Hz, H- β); 8,78 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 116,1-142,1 (C- α , C- β , Ar e heteroaromático); 162,5 (C-1); 165,8 (C-2'); 188,5 (C=O).

(E)-2'-hidroxi-1-metilindolchalcona (39)



Tempo reacional: 120 horas

Rendimento: 25 %

Aspecto físico: Sólido laranja

F.F.: 194-196 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3426 (OH); 3098 (C-H aromático); 2930 e 2859 (CH alifático); 1629 (C=O); 1549 (C=C).

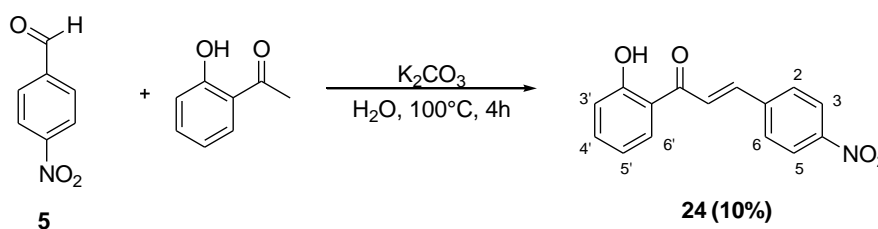
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,85 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 6,97 (dd, 1H, $J= 7,5$ Hz e $J= 1,2$ Hz Ar); 7,04 (dd, $J= 8,4$ Hz e $J= 0,9$ Hz, 1H, Ar); 7,35-7,41 (m, 3H, Ar); 7,46-7,52 (m, 2H, Ar); 7,65 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta}= 15,3$ Hz, H- α); 7,97 (dd, $J= 8,1$ Hz e $J= 1,5$ Hz, 1H, Ar); 8,01-8,04 (m, 1H, Ar); 8,20 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha}= 15,3$ Hz, H- β); 12,38 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33,6 (CH_3); 110,5-139,7 (C- α , C- β , Ar e heteroaromático); 113,4 (C-1); 163,7 (C-2'); 193,9 (C=O).

6.4. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DA CHALCONA 24

Em um balão de fundo redondo contendo 37,5 mL de água, foram adicionados o 4-nitro-benzaldeído e 2-hidroxi-acetofenona (3 mmol). Em seguida adicionou-se K_2CO_3 (0,4 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 4 horas à temperatura de 100 °C. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt 7:3 v/v; revelador: U.V. e I_2). Após o término da reação a mistura reacional foi mantida sob

banho de gelo, e o sólido gerado foi filtrado e lavado com água até pH \approx 7. A chalcona **24** foi purificada por recristalização em EtOH e obtida como um sólido marrom em rendimento de 10%.



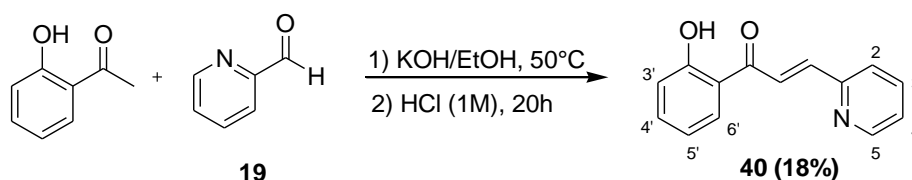
Esquema 36: Esquema de síntese para obtenção da chalcona aromática **24**.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6 + CDCl_3) δ (ppm): 7,01 (d, 2H, $J= 8,1$ Hz, H-2/H-6); 7,61 (t, 1H, $J= 8,1$ Hz, H-5'); 8,00 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta}= 15,6$ Hz, H- α); 8,17-8,31 (m, 6H, H-3', H-4', H-6', H- β e H-3/H-5); 12,69 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6 + CDCl_3) δ (ppm): 119,1-143,1 (C- α , C- β e Ar); 149,8 (C-4); 164,8 (C-2'); 194,7 (C=O).

6.5. PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DA CHALCONA 40

Em um balão de fundo redondo contendo KOH (30 mmol), foi adicionado 2-piridino-carboxialdeído (10,5 mmol). Em seguida adicionou-se 2-hidroxi-acetofenona (3 mmol) em 66 mL de EtOH. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 20 horas à 50 °C. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt 7:3 v/v; revelador: U.V. e I_2) e após o término da reação adicionou-se água gelada e uma solução de HCl (1M) à mistura reacional. Em seguida, foram feitas extrações com acetato de etila e água, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A chalcona **40** foi purificada por CCS utilizando-se uma mistura de acetato de etila e hexano, seguido por recristalização em EtOH. O produto foi obtido em rendimento de 18%.



Esquema 37: Esquema de síntese para obtenção da chalcona heteroaromática **40**.

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 93,4-93,8 °C

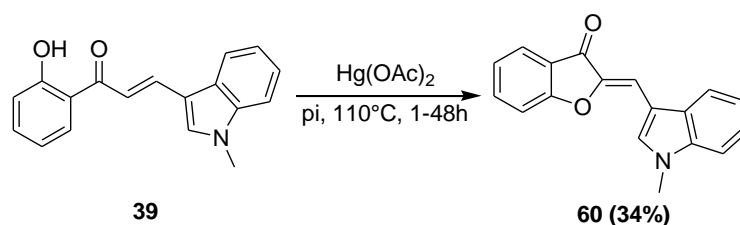
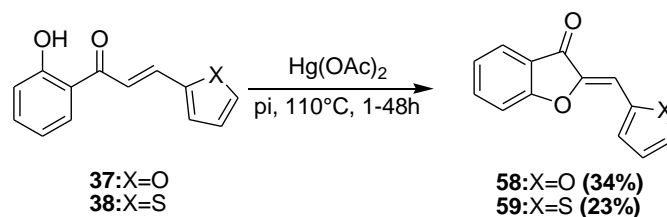
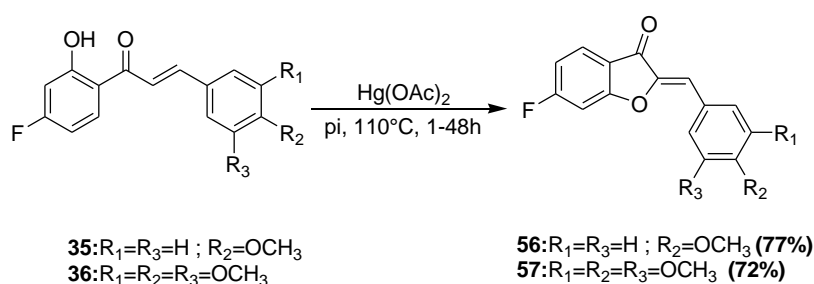
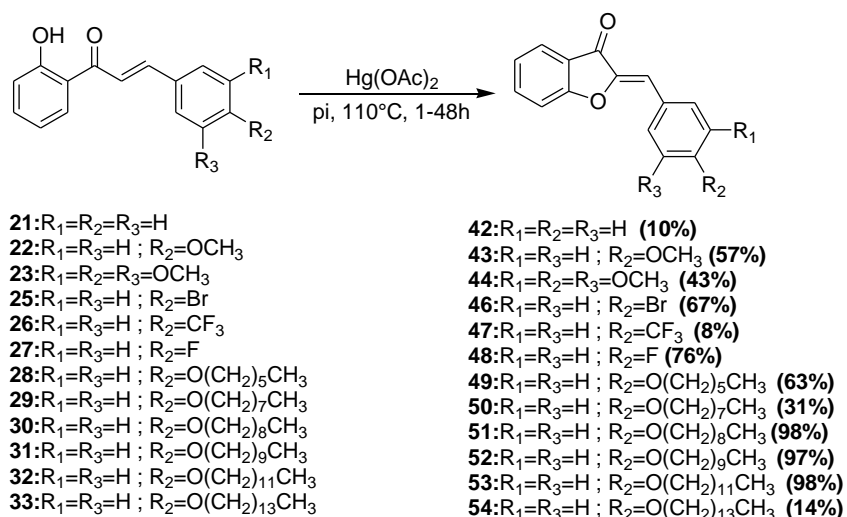
F.F. (lit): 95,8-97,9 °C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,92-6,98 (m, 1H, H-5'); 7,02 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 8,4$ Hz e $J_{3',5'} = 0,9$ Hz, H-3'); 7,29 (ddd, 1H, $J_{2,3} = 7,8$ Hz, $J_{2,4} = 4,5$ Hz e $J_{2,5} = 0,9$ Hz, H-2); 7,61 (td, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 8,4$ Hz e $J_{4',6'} = 1,8$ Hz, H-4'); 7,47-7,54 (m, 2H, H-3 e H-4); 7,85 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,0$ Hz, H- α); 8,05 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,1$ Hz e $J_{6',4'} = 1,8$ Hz, H-6'); 8,27 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,0$ Hz, H- β); 8,70 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz, H-5); 12,77 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 118,7-150,4 (C- α , C- β , Ar e heteroaromáticos); 153,0 (C-1); 163,9 (C-2'); 194,3 (C=O).

6.6. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DAS AURONAS 42-44; 46-54; 56-60.

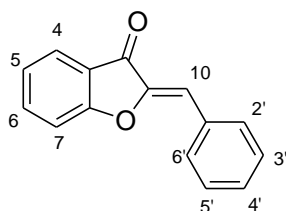
Em um balão de fundo redondo contendo acetato de mercúrio (2,61 mmol) foi adicionado piridina até a sua completa solubilização. Em seguida, foi adicionado a chalcona adequada (2,61 mmol). A mistura reacional foi aquecida à 110°C e foi mantida sob agitação magnética por tempo que variou entre 1 e 48 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt 8:2 v/v; revelador: U.V. e I₂). Após o término da reação foi adicionado água gelada e uma solução de HCl 10% à mistura reacional. Posteriormente, foram feitas extrações com acetato de etila e água ou diclorometano e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. As auronas **42-44**; **46-51**; **54**; **56-57**; **60** foram purificadas por recristalização em solventes adequados. As auronas **52** e **53** foram purificadas apenas por extração com CHCl₃/H₂O e AcOEt/H₂O, respectivamente. Os compostos **58** e **59** foram purificados por CC (eluente: hexano) usando alumina como fase estacionária, seguido por recristalização em MeOH para a aurona **59**. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram entre 8 e 98%.



Esquema 38: Esquema de síntese para obtenção das auronas aromáticas **42-44**; **46-54**; **56-57** e heteroaromáticas **58-60**.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das auronas **42-44**; **46-54**; **56-60** estão descritos a seguir.

(Z)-aurona (42)



Tempo reacional: 5 horas

Rendimento: 10 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 105,2-108,6 °C

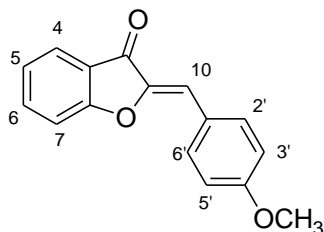
F.F. (lit): 106-108 °C (LÖSER *et al.*, 2004)

IV (KBr) v (cm⁻¹): 3061 e 3021 (C-H aromáticos); 1713 (C=O); 1659 e 1601 (C=C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,90 (s, 1H, H-10); 7,22 (t, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-5); 7,33 (d, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-7); 7,40-7,49 (m, 3H, H-3'/H-5' e H-4'); 7,66 (t, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-6); 7,81 (d, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-4); 7,93 (d, 2H, *J*= 7,2 Hz, H-2'/H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 113,1-137,1 (C-10 e Ar); 147,1 (C-1); 166,3 (C-8); 185,0 (C=O).

(Z)-4'-metoxi-aurona (43)



Tempo reacional: 1 hora

Rendimento: 57 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 132,5-134,8 °C

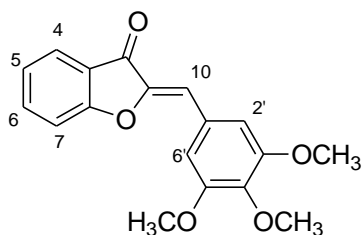
F.F. (lit): 137-138,5 °C (DETSI *et al.*, 2009)

IV (KBr) v (cm⁻¹): 2963, 2925 e 2852 (C-H alifáticos); 1700 (C=O); 1652, 1597 (C=C); 1263 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,87 (s, 3H, OCH₃), 6,89 (s, 1H, H-10); 6,99 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-3'/H-5'); 7,21 (t, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-5); 7,32 (d, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-7); 7,64 (t, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-6); 7,81 (d, 1H, *J*_{4,5}= 7,5 Hz, H-4); 7,90 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-2'/H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 55,6 (CH₃); 113,1-136,7 (C-10 e Ar); 146,1 (C-1); 161,3 (C-4'); 166,0 (C-8); 184,7 (C=O).

(Z)-3',4',5'-trimetoxi-aurona (44)



Tempo reacional: 1 hora

Rendimento: 43 %

Aspecto físico: Cristal amarelo

F.F.: 173,5-174,5 °C

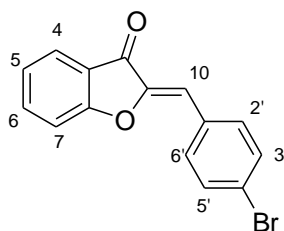
F.F. (lit): 173-174 °C (MORIMOTO *et al.*, 2007)

IV (KBr) v (cm⁻¹): 2998, 2947 e 2838 (C-H alifáticos); 1705 (C=O); 1646 (C=C); 1246 (v_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,92 e 3,94 (s, 9H, OCH₃); 6,82 (s, 1H, H-10); 7,18 (s, 2H, H-2'/H-6'); 7,22 (t, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-5); 7,30 (d, 2H, *J*= 7,5 Hz, H-7); 7,65 (td, 1H, *J*_{6,5}=*J*_{6,7}= 7,5 Hz e *J*_{6,4}= 1,2 Hz, H-6); 7,81 (d, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-4).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 56,4 (2 x OCH₃); 61,2 (OCH₃); 109,2-153,5 (C-1, C-10 e Ar); 166,1 (C-8); 184,7 (C=O).

(Z)-4'-bromo-aurona (46)



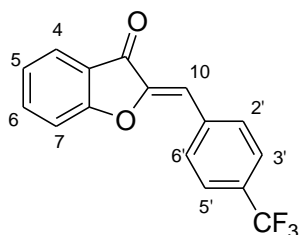
Tempo reacional: 5 horas
Rendimento: 67 %
Aspecto físico: Sólido amarelo
F.F.: 167-169 °C

IV (KBr) v (cm⁻¹): 1704 (C=O); 1653 e 1601 (C=C); 462 (δ C-Br).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,79 (s, 1H, H-10); 7,22 (t, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-5); 7,32 (d, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-7); 7,56 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-3'/H-5'); 7,66 (t, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-6); 7,74-7,81 (m, 3H, H-4, H-2'/H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 111,7-137,2 (C-10 e Ar); 147,3 (C-1); 166,3 (C-8); 184,8 (C=O).

(Z)-4'-trifluormetil-aurona (47)



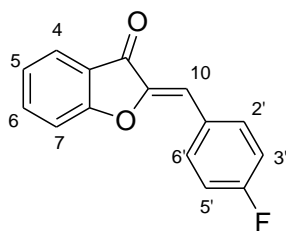
Tempo reacional: 24 horas
Rendimento: 8 %
Aspecto físico: Sólido amarelo
F.F.: 119,3-120,8 °C

IV (KBr) v (cm⁻¹): 1708 (C=O); 1653 e 1602 (C=C); 1326 (CF₃).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,91 (s, 1H, H-10); 7,30-7,32 (m, 1H, H-5); 7,39 (d, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-7); 7,71-7,76 (m, 3H, H-6, H-2'/H-6'); 7,86 (d, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-4); 8,05 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz, H-3'/H-5').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 125,9 (q, ³*J*= 3,5 Hz, C-3'/C-5'); 110,9-137,6 (C-10 e Ar); 148,0 (C-1); 166,5 (C-8); 184,9 (C=O).

(Z)-4'-fluor-aurona (48)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 76 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 154,4-156,3 °C

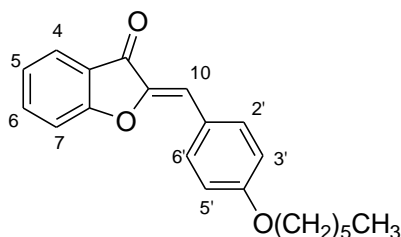
F.F. (lit): 162-164 °C (VENKATESWARLU *et al.*, 2007)

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 1713 (C=O); 1654, 1595 e 1509 (C=C); 1239 (C-F).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,84 (s, 1H, H-10); 7,14 (t, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-3'/H-5'); 7,22 (t, 1H, $J= 8,4$ Hz, H-5); 7,31 (d, 1H, $J= 8,4$ Hz, H-7); 7,65 (td, 1H, $J_{6,5}= J_{6,7}= 8,4$ Hz e $J_{6,4}= 1,5$ Hz, H-6); 7,79 (d, 1H, $J= 8,4$ Hz, H-4); 7,91 (dd, 2H, $J_{2',3'}= 8,7$ Hz e $J_{2',F}= 3,0$ Hz, H-2'/H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 112,0-137,1 (C-10 e Ar); 116,3 (d, $^2J= 21,8$ Hz, C-3'/C-5'); 133,7 (d, $^3J= 8,5$ Hz, C-2'/C-6'); 146,7 (C-1); 163,4 (d, $^1J= 251,0$ Hz, C-4'); 166,3 (C-8); 184,8 (C=O).

(Z)-4'-hexiloxi-aurona (49)



Tempo reacional: 24 horas

Rendimento: 63 %

Aspecto físico: Sólido laranja

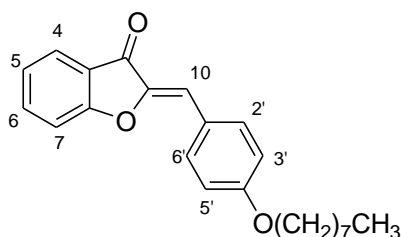
F.F.: 60,2-63,0 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2935 e 2856 (C-H alifáticos); 1697 (C=O); 1655 e 1597 (C=C); 1259 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,93 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$); 1,63 (sl, 6H, $-\text{CH}_2-$); 1,83 (qui, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$); 4,04 (t, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,92 (s, 1H, H-10); 6,99 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-3'/H-5'); 7,23 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-5); 7,35 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-7); 7,66 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-6); 7,83 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-4); 7,91 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-2'/H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2-31,7 ($\text{C}_{\text{alifáticos}}$); 68,4 ($-\text{OCH}_2-$); 113,0-136,6 (C-10 e Ar); 146,0 (C-1); 160,9 (C-4'); 166,0 (C-8); 184,6 (C=O).

(Z)-4'-octiloxi-aurona (50)



Tempo reacional: 11 horas

Rendimento: 31 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 83,5-85,2 °C

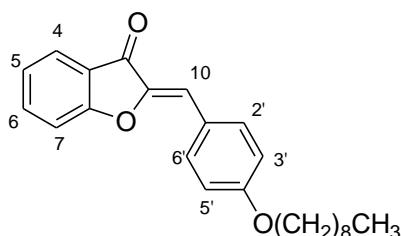
IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2942, 2921 e 2845 (C-H alifáticos); 1700 (C=O); 1649 e 1597 (C=C); 1255 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$); 1,30-1,34 (m, 10H, $-\text{CH}_2-$); 1,81 (qui, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$); 4,01 (t, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,89 (s, 1H, H-10); 6,97 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-3'/H-5'); 7,21 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-5); 7,32 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-7); 7,64 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-6); 7,81 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-4); 7,88 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-2'/H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,0 (C_{alifáticos}); 68,4 ($-\text{OCH}_2-$); 113,1-136,7 (C-10 e Ar); 146,0 (C-1); 160,9 (C-4'); 166,0 (C-8); 184,7 (C=O).

MS (m/z) $[\text{M}+\text{H}^+]$: 351,1928; calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3^+ = 351,4507$.

(Z)-4'-noniloxi-aurona (51)



Tempo reacional: 5 horas

Rendimento: 98 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 56,5-58,7 °C

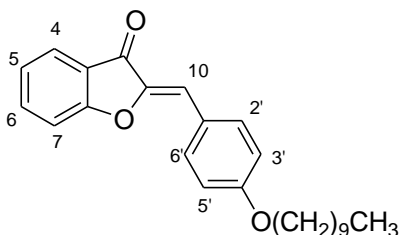
IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2921 e 2848 (C-H alifáticos); 1700 (C=O); 1651 e 1592 (C=C); 1254 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$); 1,29 (sl, 12H, $-\text{CH}_2-$); 1,81 (qui, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$); 4,02 (t, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,90 (s, 1H, H-10); 6,98 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-3'/H-5'); 7,21 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-5); 7,33 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-7); 7,65 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-6); 7,81 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, H-4); 7,89 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H-2'/H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,1 (C_{alifáticos}); 68,4 ($-\text{OCH}_2-$); 113,1-136,7 (C-10 e Ar); 146,0 (C-1); 161,0 (C-4'); 166,0 (C-8); 184,7 (C=O).

MS (m/z) [M+H⁺]: 365,2100; calc. para C₂₄H₂₈O₃⁺ = 365,4773.

(Z)-4'-deciloxi-aurona (52)



Tempo reacional: 48 horas
Rendimento: 97 %
Aspecto físico: Sólido marrom
F.F.: 58,7-60,8 °C

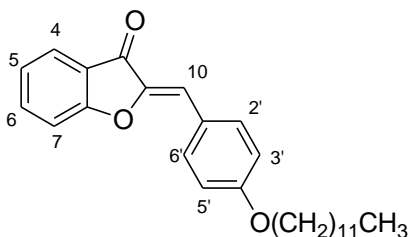
IV (KBr) v (cm⁻¹): 2918 e 2847 (C-H alifáticos); 1702 (C=O); 1652 e 1597 (C=C); 1255 (v_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (t, 3H, *J*= 6,6 Hz, -CH₃); 1,29 (sl, 12H, -CH₂-); 1,81 (qui, 2H, *J*= 6,6 Hz, -OCH₂CH₂-); 4,02 (t, 2H, *J*= 6,6 Hz, -OCH₂-); 6,89 (s, 1H, H-10); 6,97 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz, H-3'/H-5'); 7,21 (t, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-5); 7,33 (d, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-7); 7,64 (t, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-6); 7,81 (d, 1H, *J*= 7,5 Hz, H-4); 7,88 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz, H-2'/H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3-32,1 (C_{alifáticos}); 68,4 (-OCH₂-); 113,1-136,7 (C-10 e Ar); 146,0 (C-1); 161,0 (C-4'); 166,0 (C-8); 184,7 (C=O).

MS (m/z) [M+H⁺]: 379,2240; calc. para C₂₅H₃₀O₃⁺ = 379,5039.

(Z)-4'-dodeciloxi-aurona (53)



Tempo reacional: 24 horas
Rendimento: 98 %
Aspecto físico: Sólido amarelo
F.F.: 67,9-69,5 °C

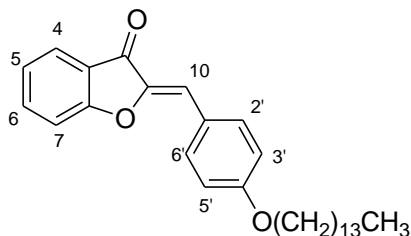
IV (KBr) v (cm⁻¹): 2930 e 2850 (C-H alifáticos); 1700 (C=O); 1653 e 1598 (C=C); 1253 (v_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (t, 3H, *J*= 6,6 Hz, -CH₃); 1,25-1,33 (m, 18H, -CH₂-); 1,81 (qui, 2H, *J*= 6,6 Hz, -OCH₂CH₂-); 4,02 (t, 2H, *J*= 6,6 Hz, -OCH₂-); 6,89 (s, 1H, H-10); 6,97 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-3'/H-5'); 7,21 (t, 1H, *J*= 7,2 Hz, H-5); 7,33 (d, 1H, *J*= 7,2 Hz, H-7); 7,64 (t, 1H, *J*= 7,2 Hz, H-6); 7,81 (d, 1H, *J*= 7,2 Hz, H-4); 7,88 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, H-2'/H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,1 ($\text{C}_{\text{alifáticos}}$); 68,4 ($-\text{OCH}_2-$); 113,1-136,7 ($\text{C}-10$ e Ar); 146,0 ($\text{C}-1$); 161,0 ($\text{C}-4'$); 166,0 ($\text{C}-8$); 184,7 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (m/z) [$\text{M}+\text{H}^+$]: 407,2567; calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_3^+ = 407,5571$.

(Z)-4'-tetradeciloxi-aurona (54)



Tempo reacional: 22 horas

Rendimento: 14 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

F.F.: 74,3-75,7 °C

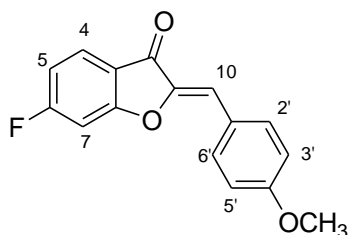
IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2921 e 2850 ($\text{C}-\text{H}$ alifáticos); 1702 ($\text{C}=\text{O}$); 1653 e 1598 ($\text{C}=\text{C}$); 1255 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$); 1,25-1,32 (m, 22H, $-\text{CH}_2-$); 1,81 (qui, 2H, $J = 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$); 4,01 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,89 (s, 1H, H-10); 6,97 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3'/H-5'); 7,21 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-5); 7,33 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-7); 7,64 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-6); 7,81 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-4); 7,88 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2'/H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,1 ($\text{C}_{\text{alifáticos}}$); 68,4 ($-\text{OCH}_2-$); 113,1-136,7 ($\text{C}-10$ e Ar); 146,0 ($\text{C}-1$); 161,0 ($\text{C}-4'$); 166,0 ($\text{C}-8$); 184,7 ($\text{C}=\text{O}$).

MS (m/z) [$\text{M}+\text{H}^+$]: 435,2883; calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_3^+ = 435,6102$.

(Z)-6-flúor-4'-metoxi-aurona (56)



Tempo reacional: 4 horas

Rendimento: 77 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

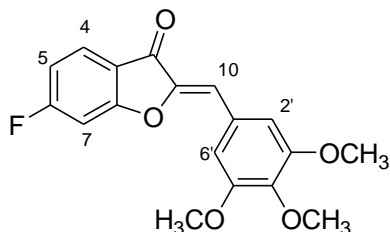
F.F.: 175,4-175,9 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 1697 ($\text{C}=\text{O}$); 1646, 1601 ($\text{C}=\text{C}$); 1260 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$); 1129 ($\text{C}-\text{F}$).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,86 (s, 3H, OCH_3), 6,85 (s, 1H, H-10); 6,88-6,95 (m, 1H, H-5); 6,96 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3'/H-5'); 6,98-7,01 (m, 1H, H-7); 7,78 (dd, 1H, $J_{4,5} = 8,4$ Hz e $J_{4,\text{F}} = 5,7$ Hz, H-4); 7,84 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2'/H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55,6 (CH_3); 113,8-133,6 (C-10 e Ar); 146,4 (C-1); 161,4 (C-4'); 167,1 (d, $^3J=14,4$ Hz, C-8); 168,2 (d, $^1J=256,0$ Hz, C-6); 182,9 (C=O).

(Z)-3',4',5'-trimetoxi-aurona (57)



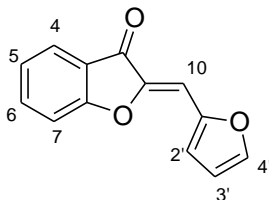
Tempo reacional: 24 horas
Rendimento: 72 %
Aspecto físico: Sólido amarelo
F.F.: 166,5-167,8 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 1696 (C=O); 1652, 1601 (C=C); 1262 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$); 1132 (C-F).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,91 e 3,92 (s, 9H, OCH_3), 6,78 (s, 1H, H-10); 6,93 (td, 1H, $J_{5,4}=J_{5,F}=8,7$ Hz e $J_{5,7}=2,1$ Hz, H-5); 6,99 (dd, 1H, $J_{7,F}=8,7$ Hz e $J_{7,5}=2,1$ Hz H-7); 7,12 (s, 2H, H-2'/H-6'); 7,78 (dd, 1H, $J_{4,5}=8,7$ Hz e $J_{4,F}=5,7$ Hz, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55,6 e 61,2 (CH_3); 101,0 (d, $^2J=26,4$ Hz, C-7); 109,3-153,5 (C-10 e Ar); 112,2 (d, $^2J=23,8$ Hz, C-5); 146,9 (C-1); 167,2 (d, $^1J=256,0$ Hz, C-8); 168,4 (d, $^3J=14,7$ Hz, C-6); 182,8 (C=O).

(Z)-furanil-aurona (58)



Tempo reacional: 26 horas
Rendimento: 34 %
Aspecto físico: Sólido marrom
F.F.: 107,2-108,3 °C

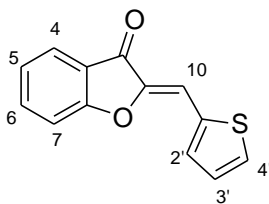
IV (KBr) ν (cm^{-1}): 1706 (C=O); 1652, 1598 e 1473 (C=C); 1202 ($\nu_{\text{as}} =\text{C-O-C}$).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,59-6,61 (m, 1H, H-3'); 6,90 (s, 1H, H-10); 7,14 (d, 1H, $J=3,6$ Hz, H-2'); 7,21 (t, 1H, $J=7,5$ Hz, H-5); 7,31 (d, 1H, $J=7,5$ Hz, H-7); 7,62-7,67 (m, 2H, H-6 e H-4'); 7,79 (d, 2H, $J=7,5$ Hz, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 101,8-145,6 (C-10, Ar e heteroaromático); 149,0 (C-1); 166,0 (C-8); 184,1 (C=O).

MS (m/z) $[\text{M}+\text{H}^+]$: 213,0528; calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_3^+ = 213,2008$.

(Z)-tiofenil-aurona (59)



Tempo reacional: 5 horas

Rendimento: 23 %

Aspecto físico: Sólido amarelo

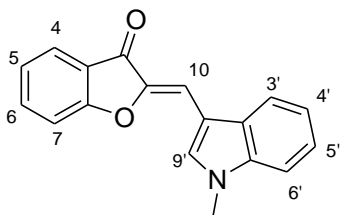
F.F.: 118,4-121,0 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 1696 (C=O); 1643 e 1592 (C=C); 710 (=C-S).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,09-7,19 (m, 3H, H-4', H-5 e H-10); 7,28 (d, 1H, $J= 8,4$ Hz, H-7); 7,50 (d, 1H, $J= 3,6$ Hz, H-2'); 7,56-7,62 (m, 2H, H-6 e H-3'); 7,74 (dd, 1H, $J_{4,5}= 8,4$ Hz e $J_{4,6}= 1,2$ Hz, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 107,0-136,7 (C-10, Ar e heteroaromático); 145,4 (C-1); 165,6 (C-8); 183,8 (C=O).

(Z)-1-metil-indol-aurona (60)



Tempo reacional: 32 horas

Rendimento: 34 %

Aspecto físico: Cristal marrom

F.F.: 156,2-158,0 °C

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 1683 (C=O); 1628, 1590 e 1513 (C=C).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,85 (s, 1H, CH_3); 7,16 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz; Ar); 7,23-7,34 (m, 6H, Ar); 7,36 (s, 1H, H-10); 7,58 (t, 1H, $J= 7,5$ Hz, Ar); 7,78 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, Ar); 7,87 (d, 1H, $J= 7,5$ Hz, Ar); 7,96 (s, 1H, H-9').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33,7 (CH_3); 107,3-137,2 (C-10, Ar e heteroaromático); 145,3 (C-1); 164,9 (C-8); 183,2 (C=O).

7. REFERÊNCIAS

AGRAWAL, N. N.; SONI, P. A. Reaction of 2'-hydroxy-5'-acetamido chalcones with dimethyl sulfoxide-iodine, pyridine-mercuric (II) acetate and triethanolamine. **Indian Journal of Chemistry**, v. 44B, p. 2601-2603, 2005.

AGRAWAL, N. N.; SONI, P. A. A new process for the synthesis of aurones by using mercury (II) acetate in pyridine and cupric bromide in dimethyl sulfoxide. **Indian Journal of Chemistry**, v. 45B, p. 1301-1303, 2006.

ALABUGIN, I. V.; ZEIDAN, T. A. Stereoelectronic Effects and General Trends in Hyperconjugative Acceptor Ability of σ Bonds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 3175-3185, 2002.

ALVIM JUNIOR, J.; **Síntese e Avaliação Biológica de uma Coleção de Flavonóides**. 2011. 264 F. Tese (Doutorado em Química)- Universidade Federal de São Carlos, São Carlos. 2011.

AUF'MKOLK, M.; KOEHRLE, J.; HESCH, R.; CODY, V. Inhibition of Rat Liver Iodothyronine Deiodinase: Interaction of Aurones with the Iodothyronine Ligand-Binding Site. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 261, p. 11623-11630, 1986.

AWASTHI S. K.; MISHRA N.; KUMAR, B.; SHARMA M.; BHATTACHARYA A.; MISHRA L. C.; BHASIN, V. K. Potent antimalarial activity of newly synthesized substituted chalcone analogs in vitro. **Medicinal Chemistry Research**, v. 18, p. 407-420, 2009.

BANDGAR, B. P.; GAWANDE, S. S.; BODADE, R. G.; TOTRE, J. V.; KHOBRADE, C. N. Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 1364-1370, 2010.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no Infravermelho na Caracterização de Compostos Orgânicos**. Viçosa. UFV, 2007. 189p.

BARROS, A. I. R. N. A.; SILVA, A. M. S.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J.; Synthesis, experimental and theoretical NMR study of 2'-hydroxychalcones bearing a nitro substituent on their B ring. **Tetrahedron**, v. 60, p. 6513-6521, 2004.

BELLO, M. L.; CHIARADIA L. D.; DIAS L. R. S.; PACHECO, L. K.; STUMPF, T. R.; MASCARELLO, L.; STEINDEL, M.; YUNES, R. A.; CASTRO, H. C.; NUNES, R. J.; RODRIGUES, C. R. Trimethoxy-chalcone derivatives inhibit growth of *Leishmania braziliensis*: Synthesis, biological evaluation, molecular modeling and structure-activity relationship (SAR). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 5046-5052, 2011.

BHASKER, N.; REDDY, M. K. Synthesis and Characterization of New Series of Prenyloxy Chalcones, Prenyloxy Aurones and Screening for Anti-bacterial Activity. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, v. 2, p. 1266-1272, 2011.

BOMBONATO, F. I.; **Ciclofuncionalização de β -Enamino Ésteres e β -Hidróxi Ésteres**. 2002. 116 F. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade de São Paulo, São Paulo. 2002.

Bose, G.; Mondal, E.; Khan, A. T.; Bordoloi, M. J. An environmentally benign synthesis of aurones and flavones from 2'-acetoxychalcones using *n*-tetrabutylammonium tribromide. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 8907-8909, 2001.

BOUMENDJEL, A. Aurones: A Subclass of Flavones with Promising Biological Potential. **Current Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 2621-2630, 2003.

CABRERA, M.; SIMOENS, M.; FALCHI, G.; LAVAGGI, M. L.; PIRO, O. E.; CASTELLANO, E. E.; VIDAL, A.; AZQUETA, A.; MONGE, A.; CERÁIN, A. L.; SAGRERA, G.; SEOANE, G.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure-activity relationships. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 3356-3367, 2007.

CARDILLO, G.; ORENA, M. Stereocontrolled Cyclofunctionalizations of Double Bonds Through Heterocyclic Intermediates. **Tetrahedron**, v. 46, p. 3321-3408, 1990.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced organic chemistry**: reactions and synthesis. 4ª edição. New York: Kluwer academic/ Plenum Publishers, 2000. 966p.

Centers for Disease Control and Prevention Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/schistosomiasis.htm>, acessado em 26/03/13.

CHENG, H.; ZHANG, L.; LIU, Y.; CHEN, S.; CHENG, H.; LU, X.; ZHENG, Z.; ZHOU, G. C. Design, synthesis and discovery of 5-hydroxyaurone derivatives as growth inhibitors against HUVEC and some cancer cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 5950-5957, 2010.

CHEN, C. L.; LIN, C. W.; HSIEH, C. C.; LAI, C. H.; LEE, G. H.; WANG, C. C.; CHOU, P. T. Dual Excited-State Intramolecular Proton Transfer Reaction in 3-Hydroxy-2 (pyridin-2-yl)-4H-chromen-4-one. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 113, p. 205-214, 2009.

CIOLI, D. Chemotherapy of Schistosomiasis: An update. **Parasitology Today**, v. 14, p. 418-422, 1998.

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, V.; **Substâncias carboniladas e derivados**. Porto Alegre: Bookman, 2005, 412p.

DETSI, A.; MAJDALANI, M.; KONTOGIORGIS, C. A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; KEFALAS, P. Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 8073-8085, 2009.

DOENHOFF, M. J.; KIMANI, G.; CIOLI, D. Praziquantel and the Control of Schistosomiasis. **Parasitology Today**, v. 16, p. 364-366, 2000.

GAZONI, J. **Análise Fitoquímica e Atividade Antioxidante de *Dioscorea Multiflora***. 2009. 56 F. TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (Graduação em Farmácia)- Universidade Regional de Blumenau, Blumenau. 2009.

GOMES, P. R.; **Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Fenilhidrazonas Derivadas de Análogos Curcumina**. 2011. 214 F. Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de Juiz De Fora, Juiz de Fora. 2011.

GRYSEELS B.; POLMAN K.; CLERINX J.; KESTENS L. Human schistosomiasis. **Lancet**, v. 368, p. 1106-1118, 2006.

HARKAT, H.; BLANC, A.; WEIBEL, J. M.; PALE, P. Versatile and Expeditious Synthesis of Aurones via Au^I-Catalyzed Cyclization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, p. 1620-1623, 2008.

HASAN, A.; KHAN, K. M.; SHER, M.; MAHARVI, G. M.; NAWAZ, S. A.; CHOUDHARY, M. I.; RAHMAN, A. U.; SUPURAN, C. T. Synthesis and Inhibitory Potential Towards Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase and Lipoxygenase of Some Variably Substituted Chalcones. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 41-47, 2005.

HAUDECOEUR, R.; AHMED-BELKACEM, A.; YI, W.; FORTUNÉ, A.; BRILLET, R.; BELLE, C.; NICOLLE, E.; PALLIER, C.; PAWLOTSKY, J.; BOUMENDJEL, A. Discovery of Naturally Occurring Aurones that are Potent Allosteric Inhibitors of Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 5395-5402, 2011.

HICKMAN, C. P. *Integrated Principles of Zoology*. 11^a edição, McGraw-Hill, 2001. 918p.

HUANG, W.; LIU, M.; LI, Y.; TAN, Y.; YANG, G. Design, syntheses, and antitumor activity of novel chromone and aurone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 5191-5197, 2007.

HUANG, H. Q.; LI, H. L.; TANG, J.; LV, Y. F., ZHANG, W. D. A new aurone and other phenolic constituents from *veratrum schindleri* loes. f. **Biochemical Systematics & Ecology**, v. 36, p. 590-592, 2008.

KAYSER, O.; KIDERLEN, A. F.; BRUN, R. In Vitro Activity of Aurones against Plasmodium falciparum Strains K1 and NF54. **Planta Medica**, v. 67, p. 718-721, 2001.

KRAUS, G. A.; GUPTA, V. Divergent Approach to Flavones and Aurones via Dihaloacrylic Acids. Unexpected Dependence on the Halogen Atom. **Organic Letters**, v. 12, p. 5278-5280, 2010.

KROHN, K.; STEINGRÖVER, K.; RAO, M. S. Isolation and synthesis of chalcones with different degrees of saturation. **Phytochemistry**, v. 61, p. 931-936, 2002.

LÖSER, R.; CHLUPACOVA, M.; MARECEK, A.; OPLETALOVA, V.; GÜTSCHOW, M. Synthetic Studies Towards the Preparation of 2-Benzyl-2-hydroxybenzofuran-3(2H)-one, the Prototype of Naturally Occurring Hydrated Auronols. **Helvetica Chimica Acta**, v. 28, p. 2597-2601, 2004.

MARRETO, P. D.; **Determinação simultânea de íons metálicos utilizando voltametria de redissolução anódica e métodos de calibração multivariada**. 2010. 176 F. Tese (Doutorado em Química)- Universidade Federal de São Carlos, São Carlos. 2010.

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

MORIMOTO, M.; FUKUMOTO, H.; NOZOE, T.; HAGIWARA, A.; KOMAI, K.; Synthesis and Insect Antifeedant Activity of Aurones against Spodoptera litura Larvae. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, p. 700-705, 2007.

NGAINI, Z.; HARIS-FADZILLAH, S. M.; HUSSAIN, H.; KAMARUDDIN, K.; Synthesis and Antimicrobial Studies of (E)-3-(4-alkyloxyphenyl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one, (E)-3-(4-alkyloxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one and their Analogues. **World Journal of Chemistry**, v. 4, p. 9-14, 2009.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 11ª edição, Atheneu, 2004. 498p.

NOVAES, M. R. C. G.; SOUZA, J. P.; ARAÚJO, H. C. Síntese do anti-helmíntico praziquantel, a partir da glicina. **Química Nova**, v. 22, p. 5-10, 1999.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 125-137, 2007.

RAHMAN, A. U.; CHOUDHARY, M. I.; HAYAT, S.; KHAN, A. M.; AHMED, A. Two New Aurones From Marine Brown Alga *Spatoglossum Variabile*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 49, p. 105-107, 2001.

RAMOS, L. A.; CAVALHEIRO, C. C. S.; CAVALHEIRO, E. T. G. Determinação de Nitrito em Águas Utilizando Extrato de Flores. **Química Nova**, v. 29, p. 1114-1120, 2006.

REZENDE, M. C.; PIZARRO, C.; MILLÁN, D. Preparation, spectroscopic and acidity properties of two hydrazones: an organic lab experiment. **Química Nova**, v. 30, p. 229-231, 2007.

ROUSSAKI, M.; LIMA, S. C.; KYPREOU, A.; KEFALAS, P.; SILVA, A. C.; DETSI, A. Aurones: A Promising Heterocyclic Scaffold for the Development of Potent Antileishmanial Agents. **International Journal of Medicinal Chemistry**, v. 2012, p. 1-8, 2012.

SEKIZAKI, H. Synthesis of 2-Benzylidene-3(2H)-benzofuran-3-ones (Aurones) by oxidation of 2'-hydroxychalcones with mercury (II) acetate. **Chemical Society of Japan**, v. 61, p. 1407-1409, 1988.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7ª edição. New York. John Wiley & Sons, 2005. 502 p.

SINGH, H. P.; PANDEYA, S. N.; CHAUHAN, C. S.; SHARMA, C. S. Synthesis and pharmacological screening of some novel chalconyl derivatives of substituted phenyl semicarbazide. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, p. 74-80, 2011.

Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação: Minas Gerais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 34 p.

SOUSA, C. M.; BERTHET, J.; DELBAERE, S.; COELHO, P. J. One pot synthesis of aryl substituted aurones. **Dyes and Pigments**, v. 92, p. 537-541, 2011.

SOUZA, A. L. R. **Avaliação do efeito do praziquantel veiculado em dispersões lipídicas no tratamento de camundongos infectados com schistosoma mansoni**. 2008. 102 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Araraquara. 2008.

SOUARD, F.; OKOMBI, S.; BENEY, C.; CHEVALLEY, S.; VALENTIN, A.; BOUMENDJEL, A. 1-Azaaurones derived from the naturally occurring aurones as potential antimalarial drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 5724–5731, 2010.

THANIGAIMALAI, P.; YANG, H. M.; SHARMA, V. K.; KIM, Y.; JUNG, S. H. The scope of thallium nitrate oxidative cyclization of chalcones; synthesis and evaluation of isoflavone and aurone analogs for their inhibitory activity against interleukin-5. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 4441–4445, 2010.

TIWARI, K. N.; MONSERRAT, J.; MONTIGNY, F.; JAOUEN, G., RAGER, M.; HILLARD, E. Synthesis and Structural Characterization of Ferrocenyl-Substituted Aurones, Flavones, and Flavonols. **Organometallics**, v. 30, p. 5424-5432, 2011.

UTZINGER, J.; KEISER, J.; SHUHUA, X.; TANNER, M.; SINGER, B. H. Combination Chemotherapy of Schistosomiasis in Laboratory Studies and Clinical Trials. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 47, p. 1487-1495, 2003.

VENKATESWARLU, S.; PANCHAGNULA, G. K.; GOTTUMUKKALA, A. L.; SUBBARAJU, G. V. Synthesis, structural revision, and biological activities of 4'-chloroaurone, a metabolite of marine brown alga *Spatoglossum variabile*. **Tetrahedron**, v. 63, p. 6909-6914, 2007.

VILLEMIN, D.; MARTIN, B.; BAR, N. Application of Microwave in Organic Synthesis. Dry Synthesis of 2-Arylmethylene-3(2)-naphthofuranones. **Molecules**, v. 3, p. 88-93, 1979.

ZHAO, X.; LIU, J.; XIE, Z; LI, Y. A One-Pot Synthesis of Aurones from Substituted Acetophenones and Benzaldehydes: A Concise Synthesis of Aureusidin. **Synthesis**, v. 44, p. 2217-2224, 2012.

ZWERGEL, C.; GAASCHTA, F.; VALENTEA, S.; DIEDERICH, M.; BAGRELA, D.; KIRSCHA, G. Aurones: Interesting Natural and Synthetic Compounds with Emerging Biological Potential. **Natural Product Communications**, v. 7, p. 389-394, 2012.

YU, M.; LIN, M.; HAN, C.; ZHU, L.; LI, C. J.; YAO, X. Ligand-promoted reaction on silver nanoparticles: phosphine-promoted, silver nanoparticle-catalyzed cyclization of 2-(1-hydroxy-3-arylprop-2-ynyl)phenols. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 6722-6725, 2010.

World Health Organization. Disponível em:
http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_parasitic/en/index5.html, 2012.

Apêndices

APÊNDICE A - Seção de espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos aldeídos alquilados 9-15

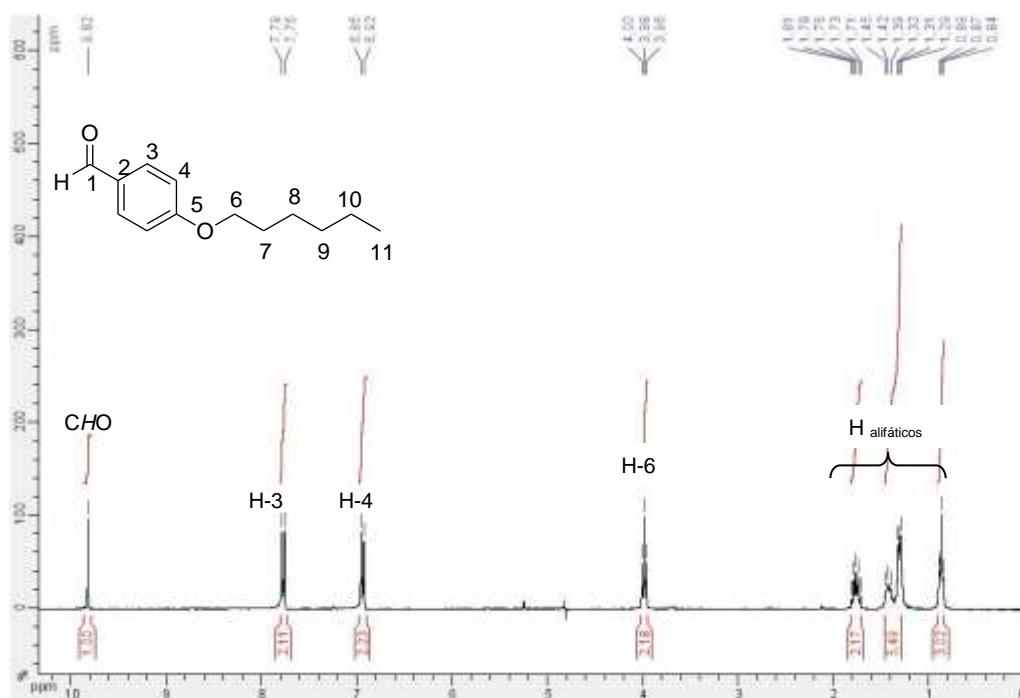


Figura 34: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído **9**.

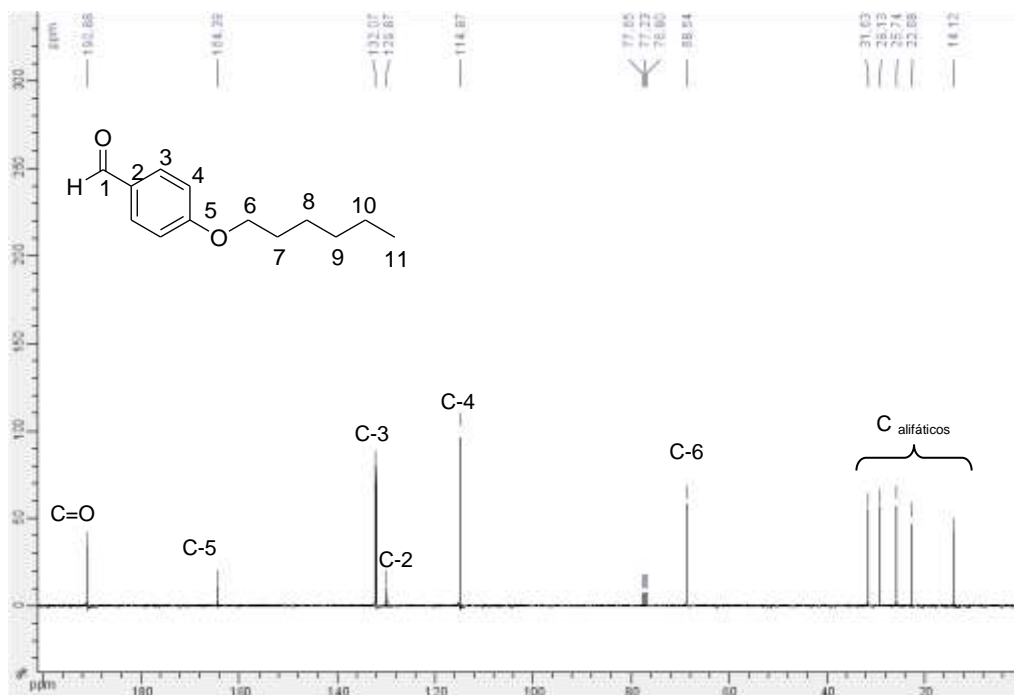


Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído **9**.

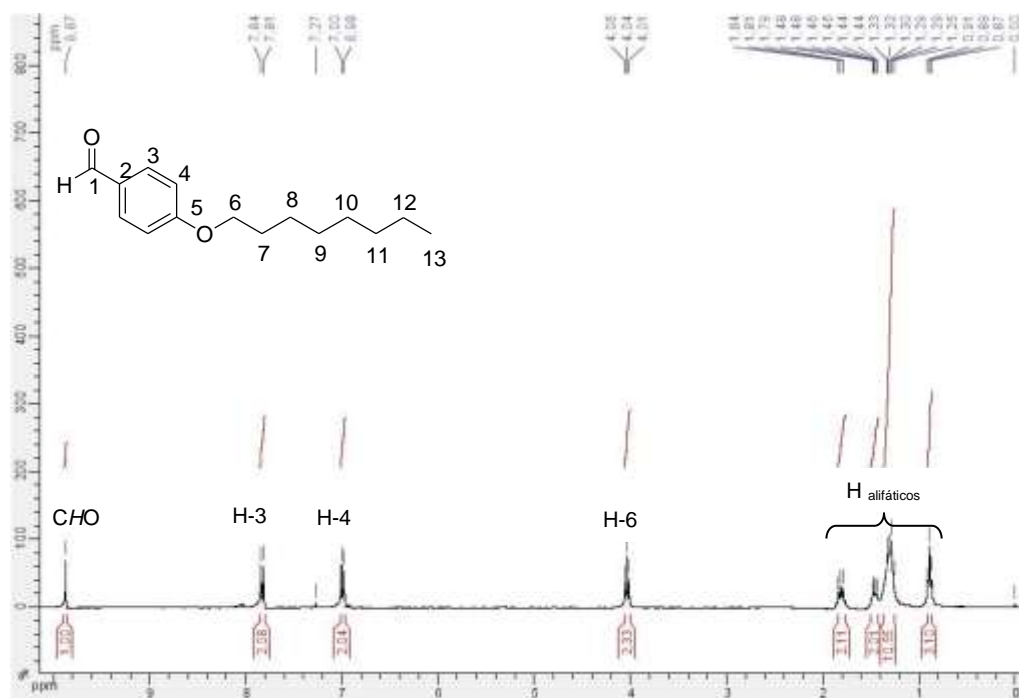


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído **10**.

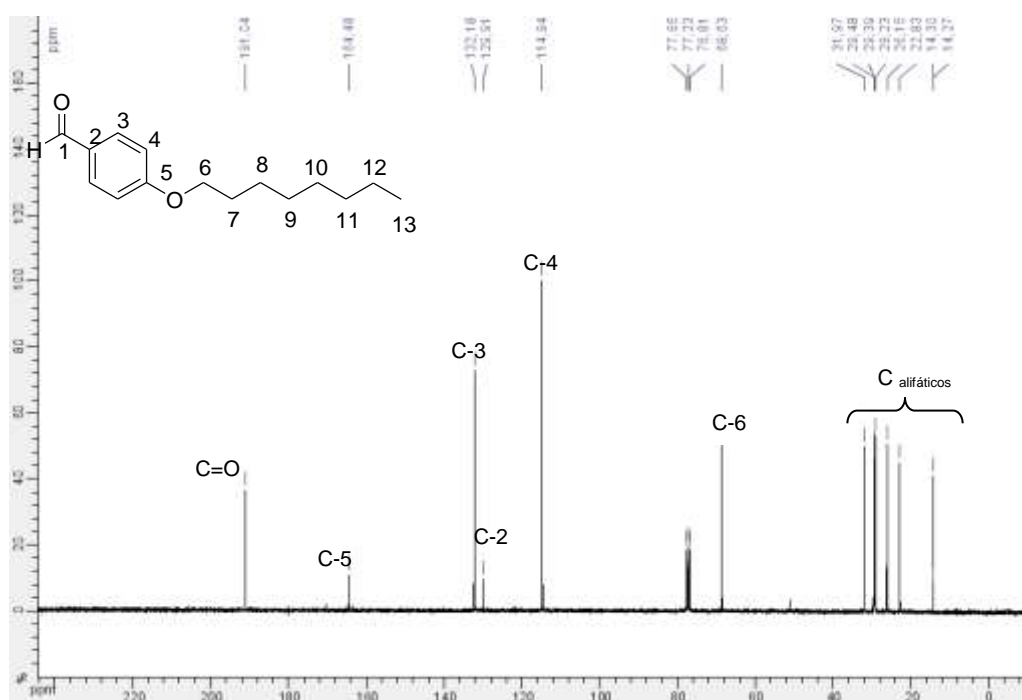


Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído **10**.

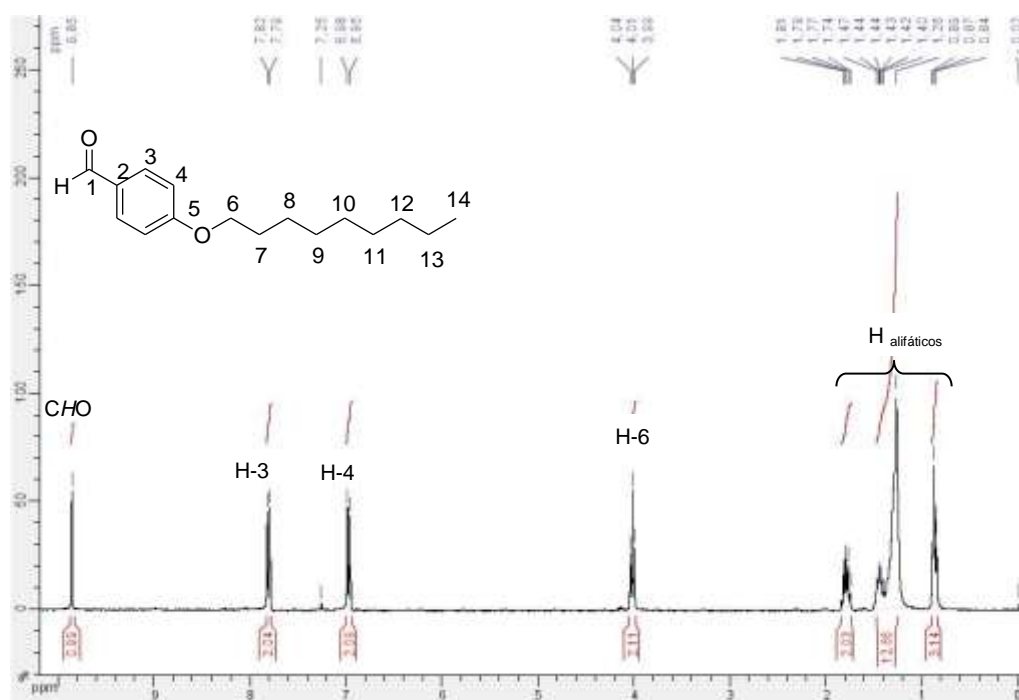


Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do 4-(nonyloxi)-benzaldeído **11**.

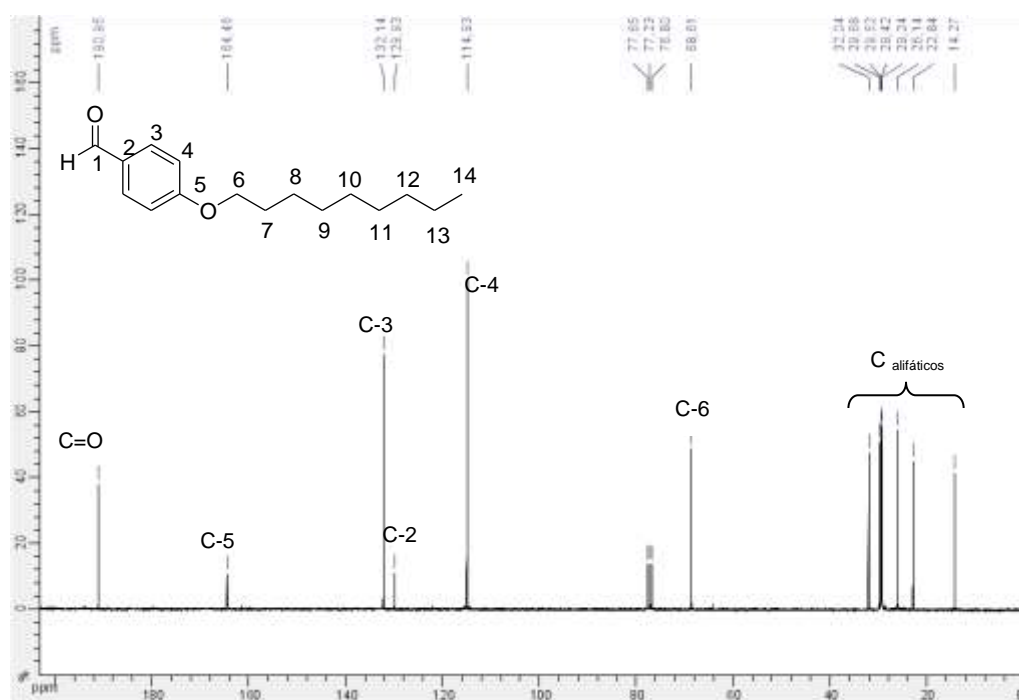


Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do 4-(nonyloxi)-benzaldeído **11**.

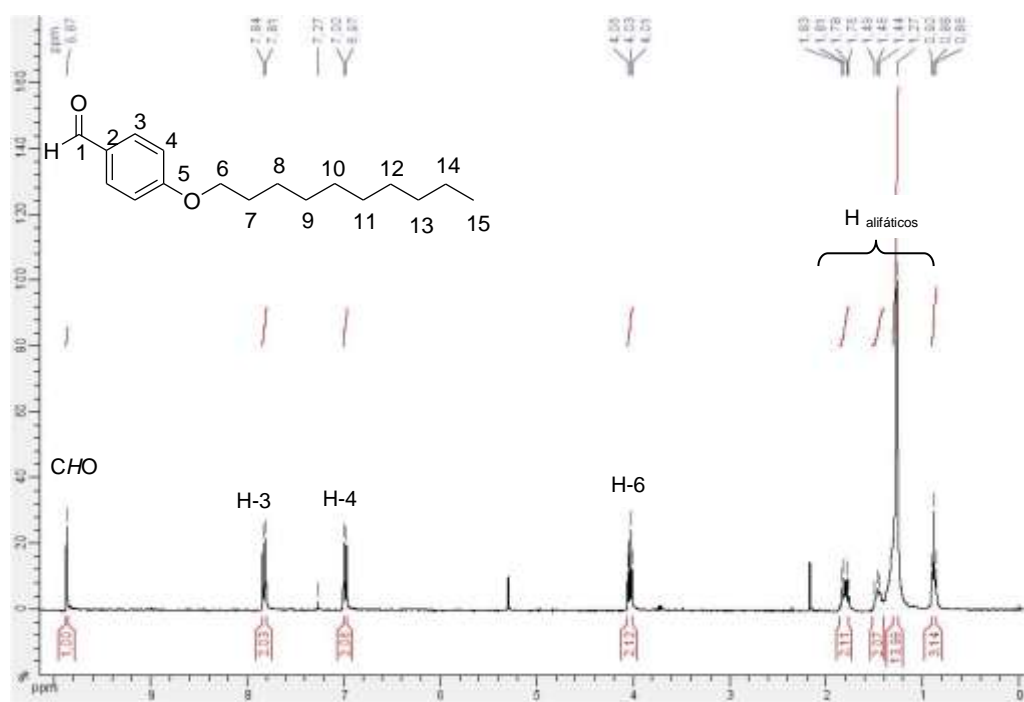


Figura 40: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(deciloxi)-benzaldeído **12**.

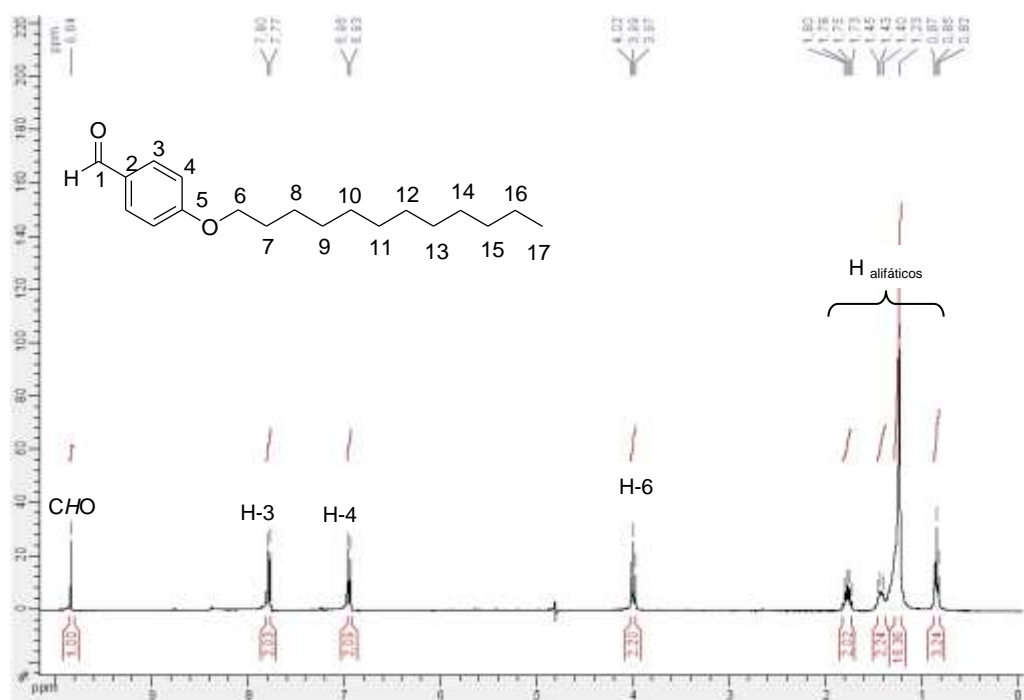


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(dodeciloxy)-benzaldeído **13**.

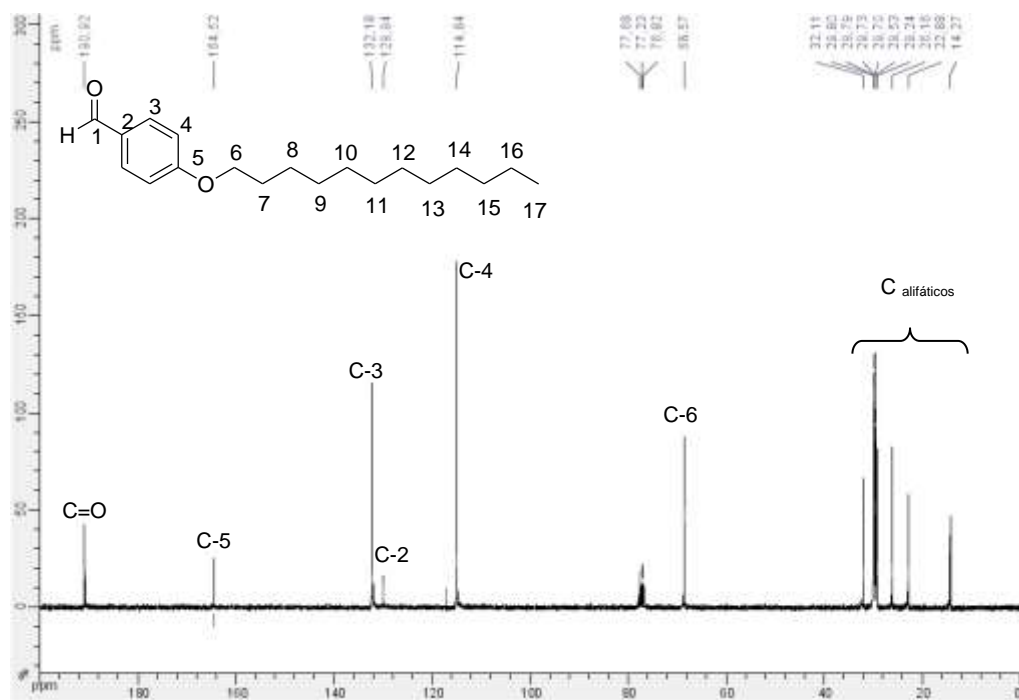


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(dodeciloxi)-benzaldeído **13**.

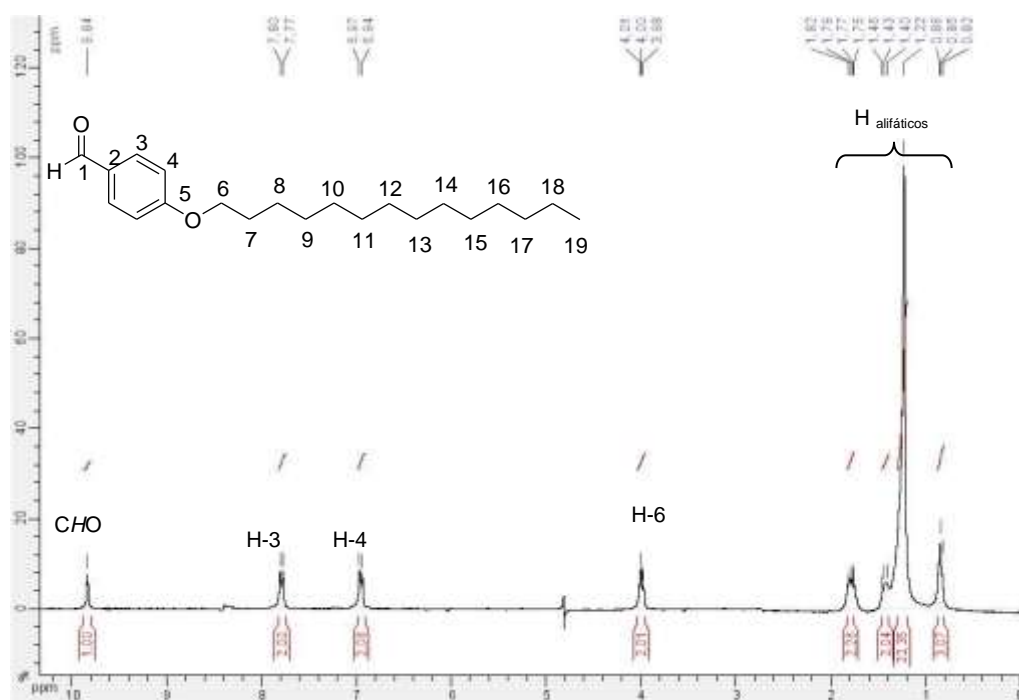


Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído **14**.

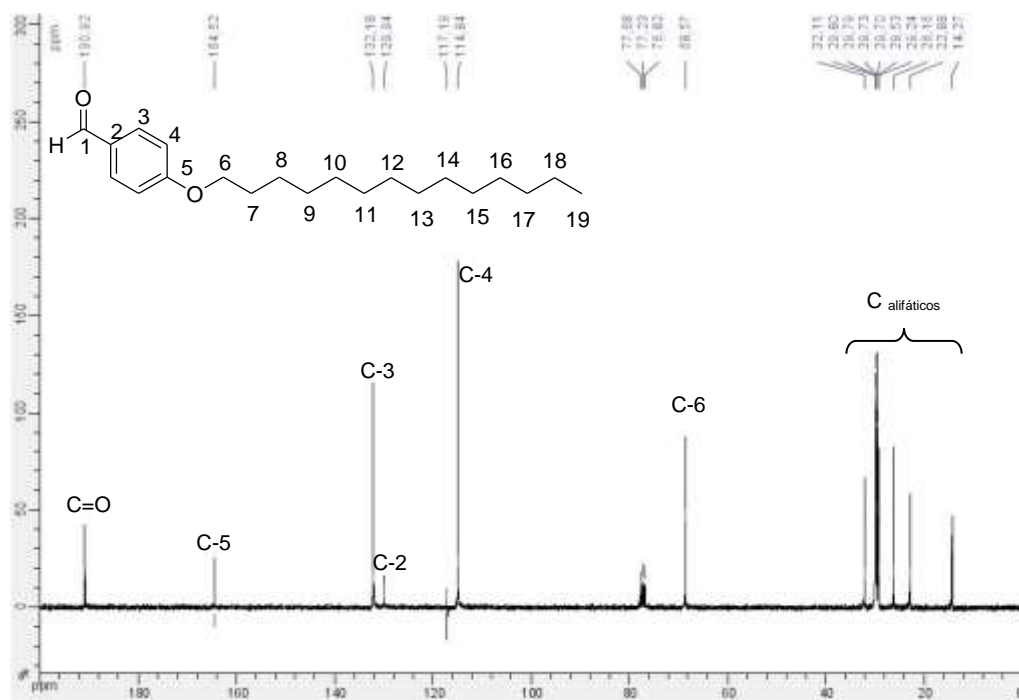


Figura 44: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído 14.

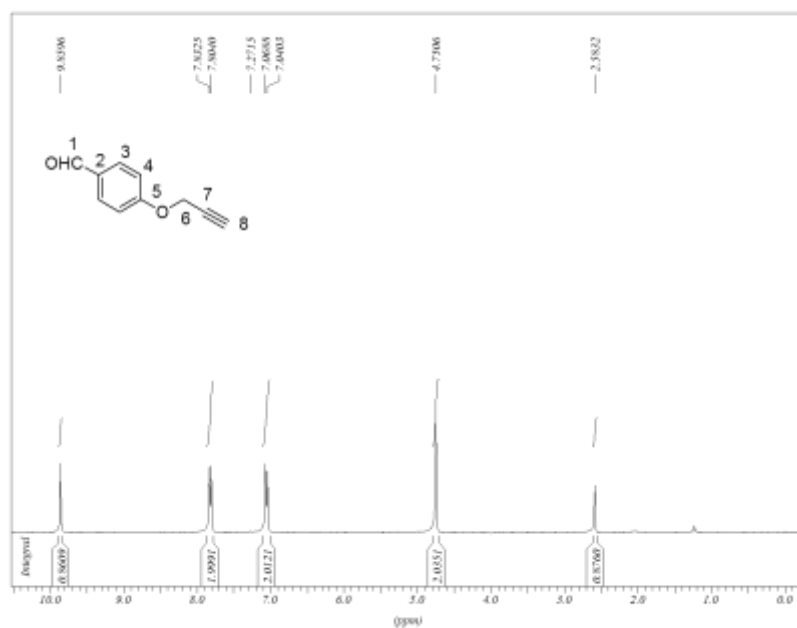


Figura 45: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do 4-(prop-2-iniloxi)-benzaldeído 15.

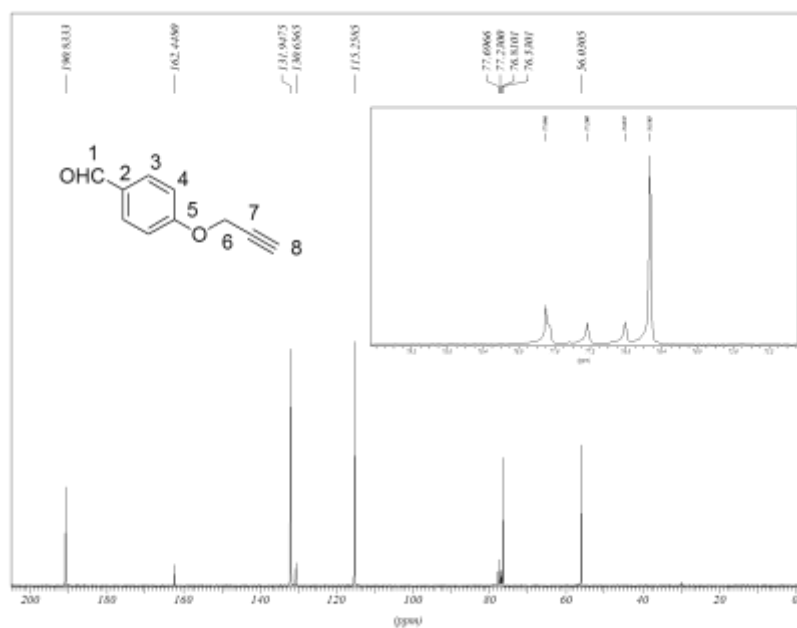


Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(prop-2-iniloxi)-benzaldeído **15**.

APÊNDICE B - Seção de espectros de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e massas das chalconas 21-40

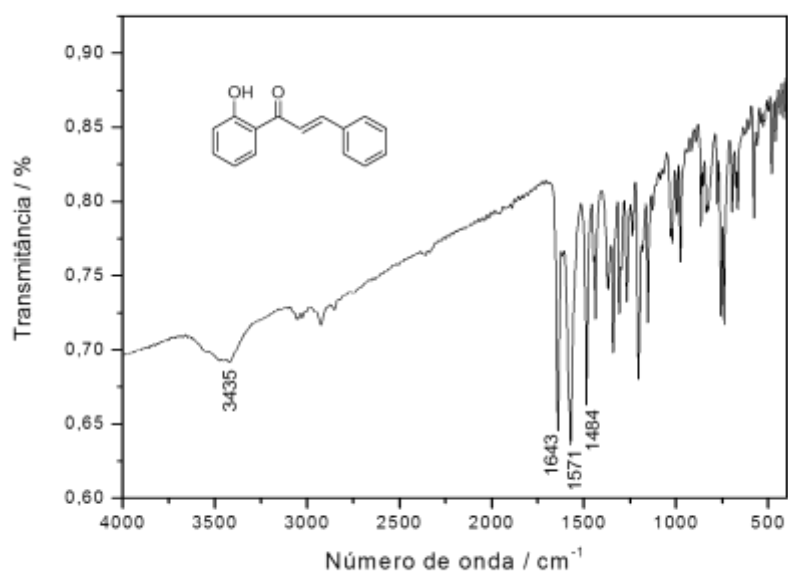


Figura 47: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **21**.

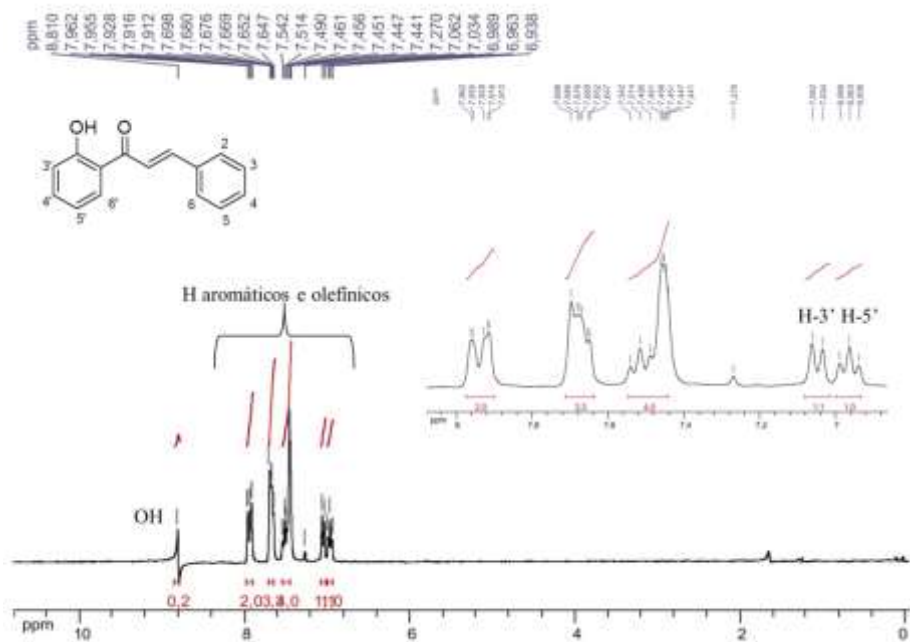


Figura 48: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **21**.

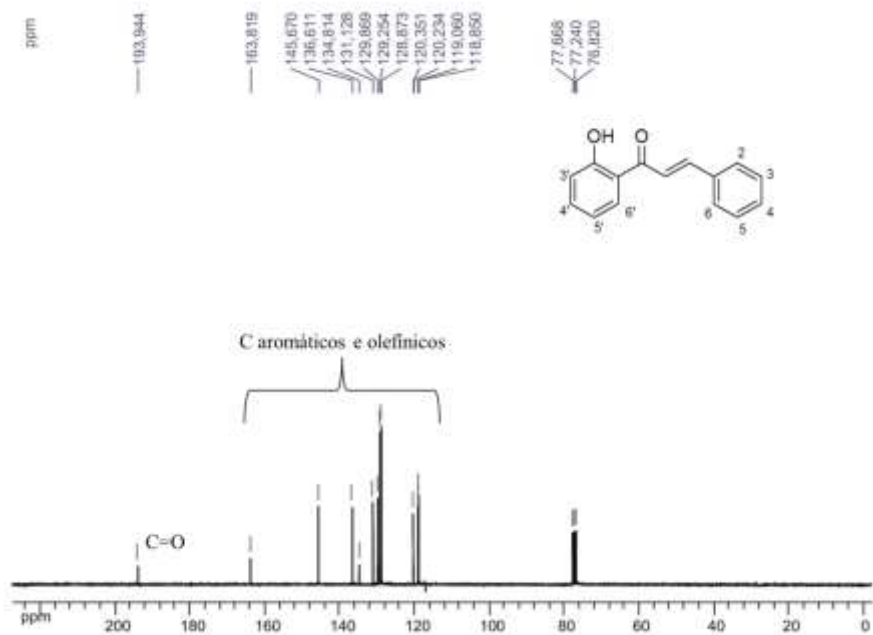


Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **21**.

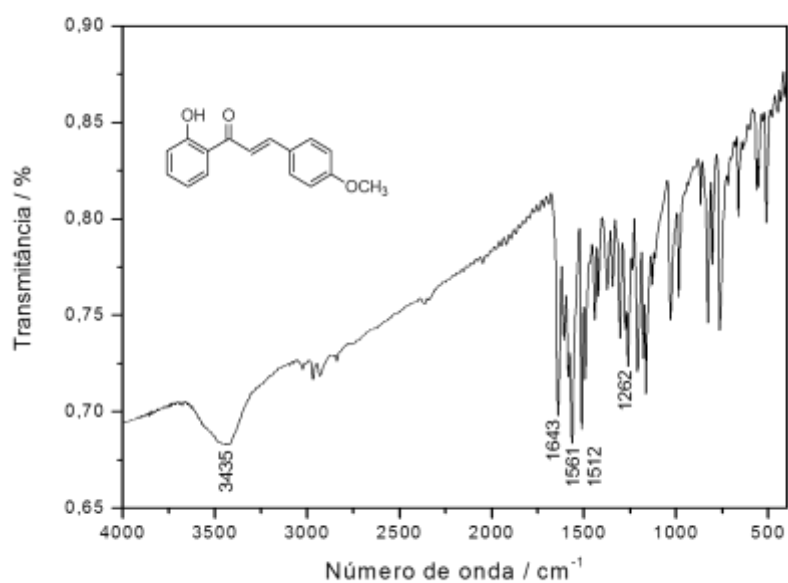


Figura 50: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **22**.

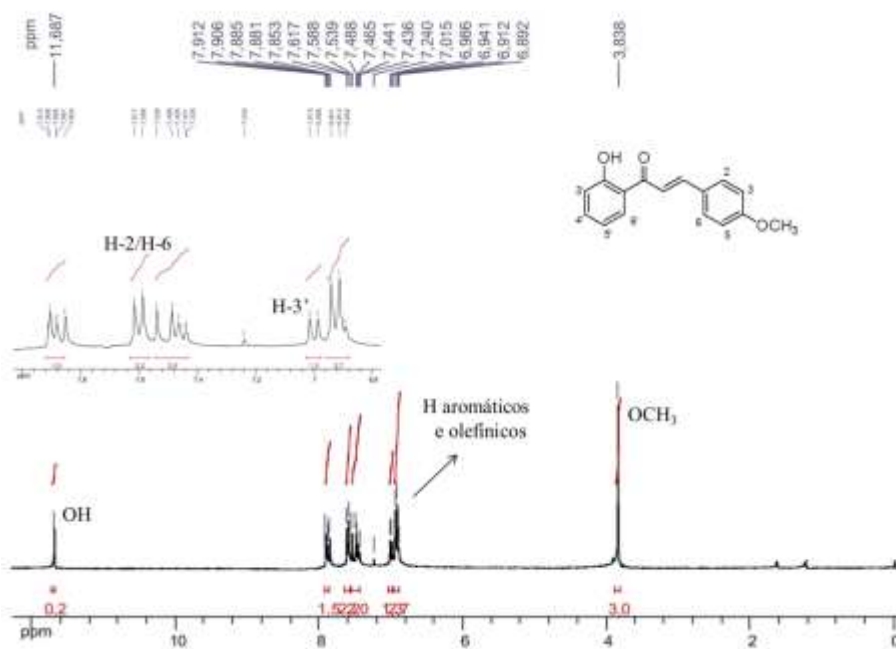


Figura 51: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **22**.

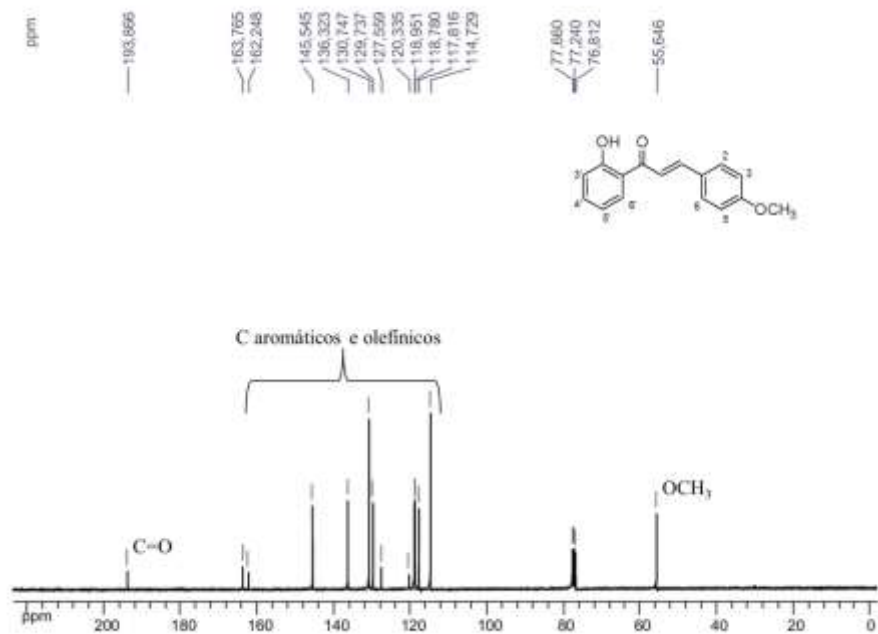


Figura 52: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **22**.

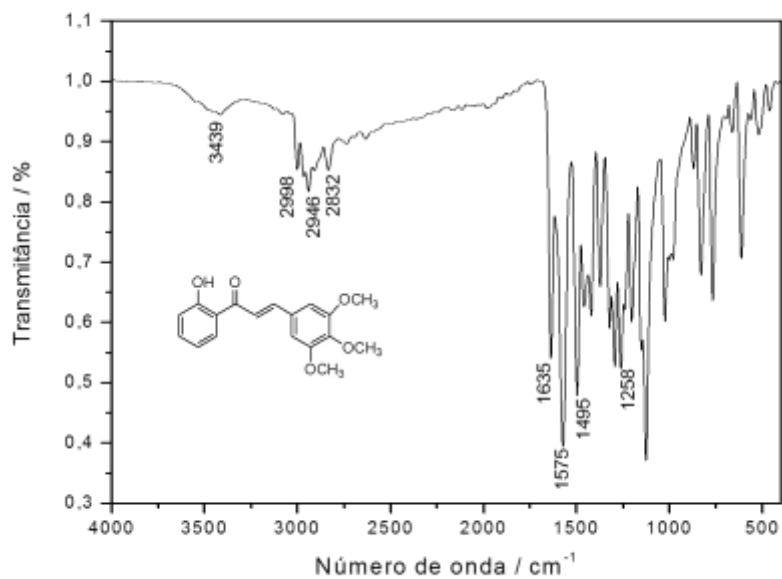
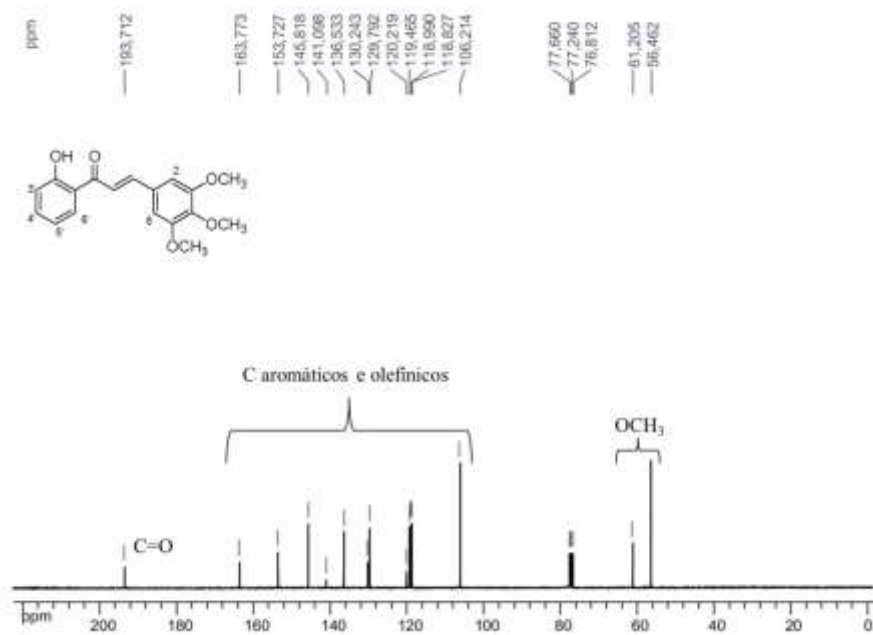
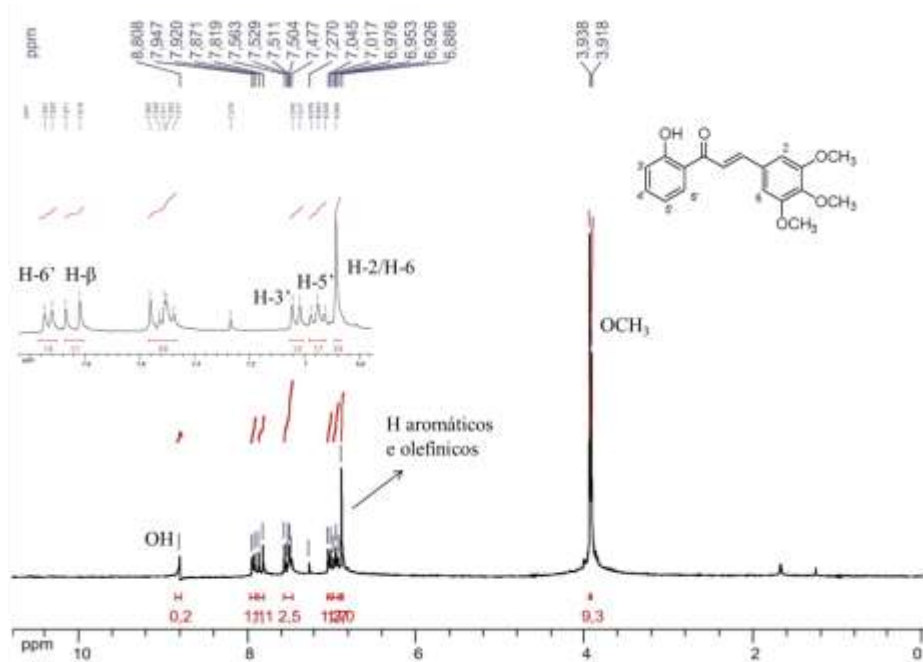


Figura 53: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **23**.



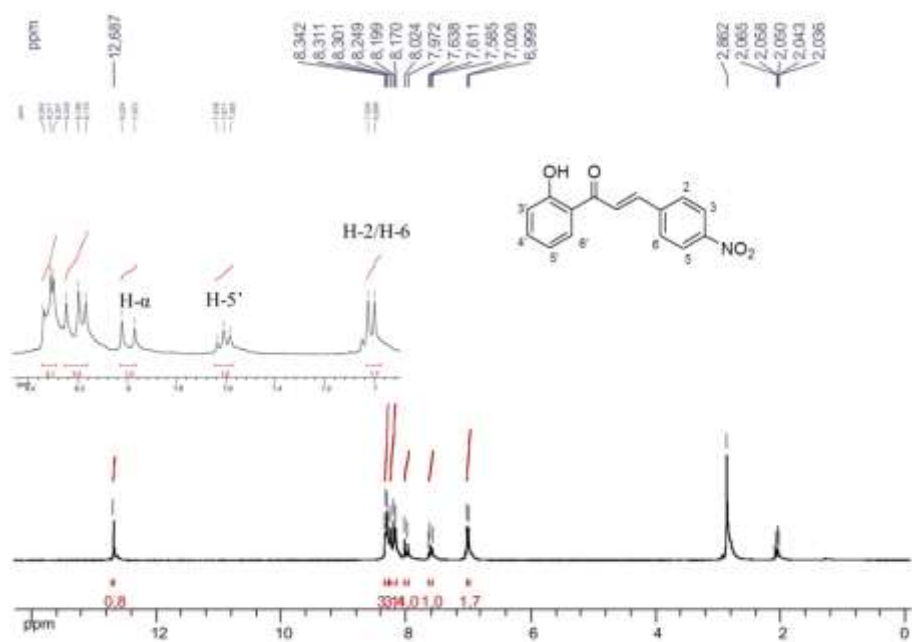


Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 + CDCl_3 , 300 MHz) de **24**.

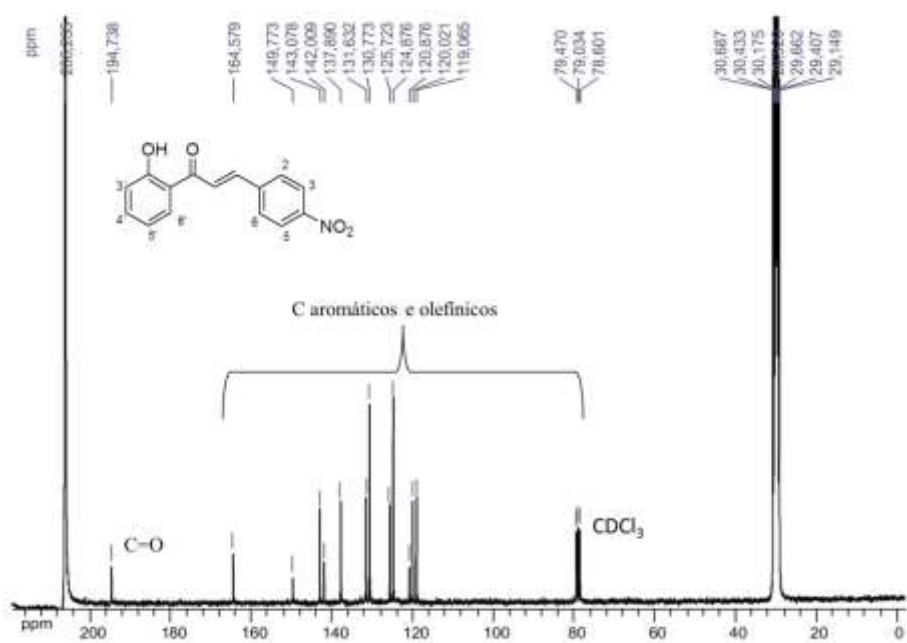


Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 + CDCl_3 , 75 MHz) de **24**.

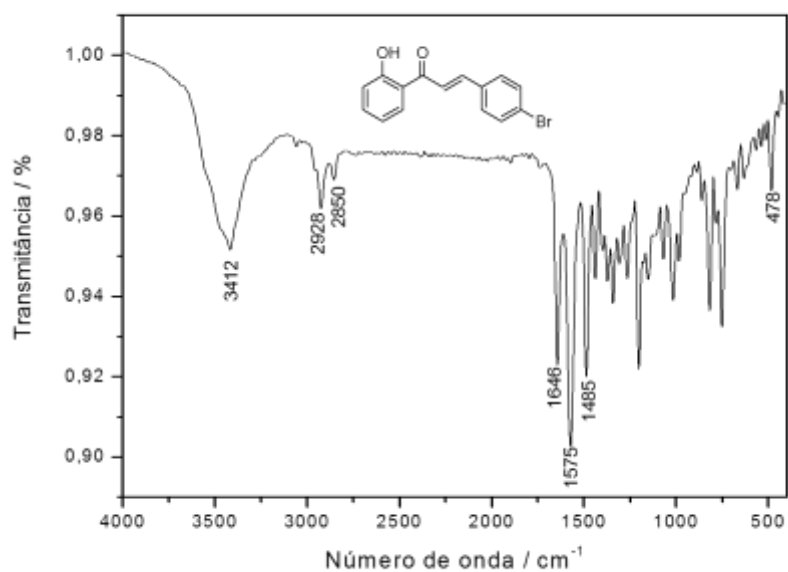


Figura 58: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **25**.

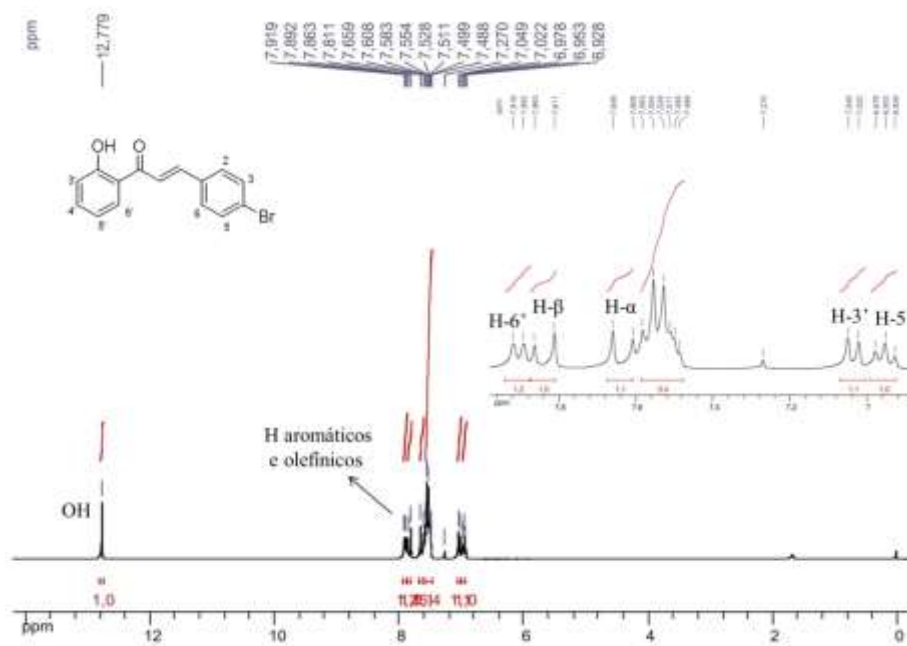


Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **25**.

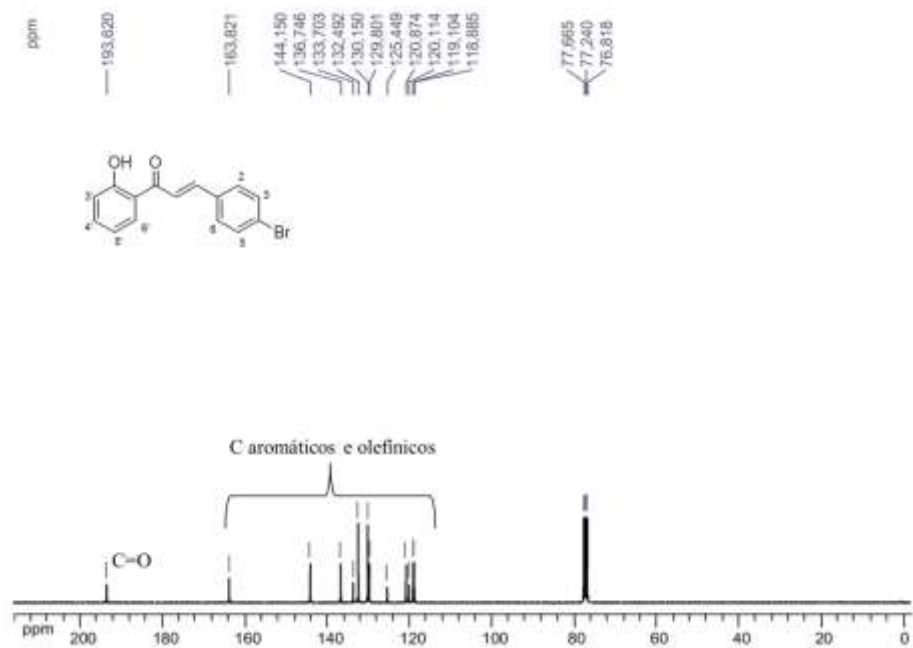


Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **25**.

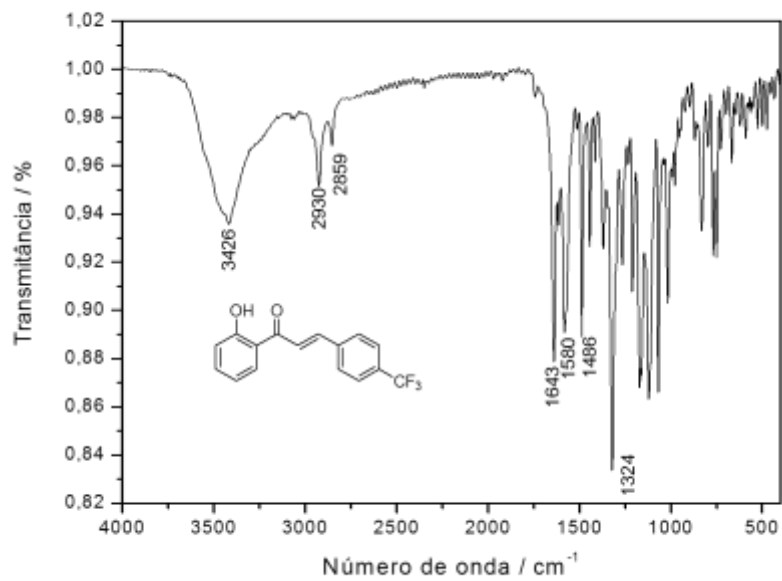


Figura 61: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **26**.

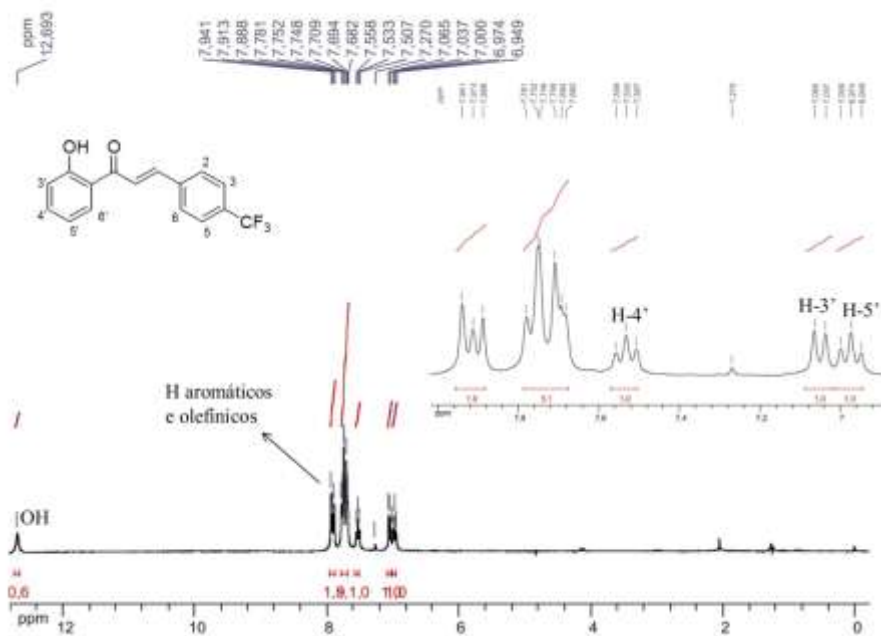


Figura 62: Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de 26.

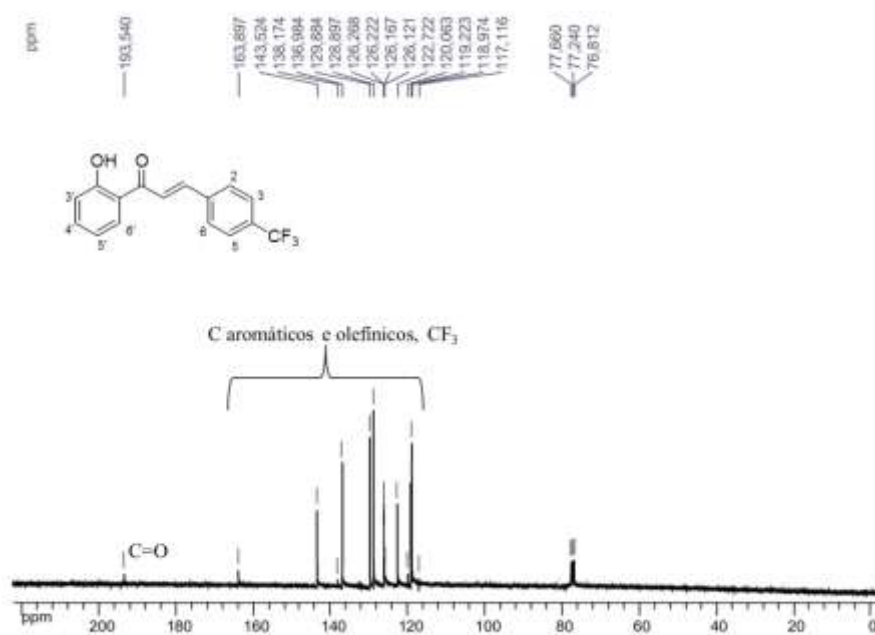


Figura 63: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de 26.

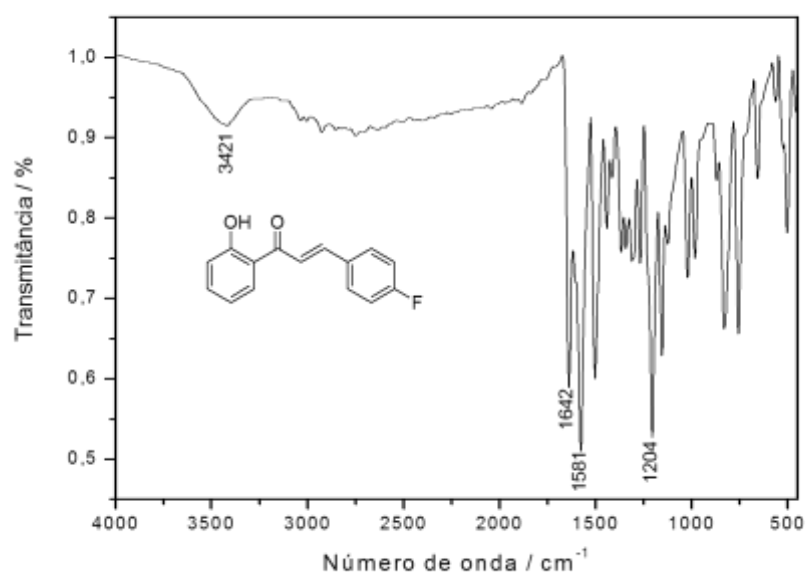


Figura 64: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **27**.

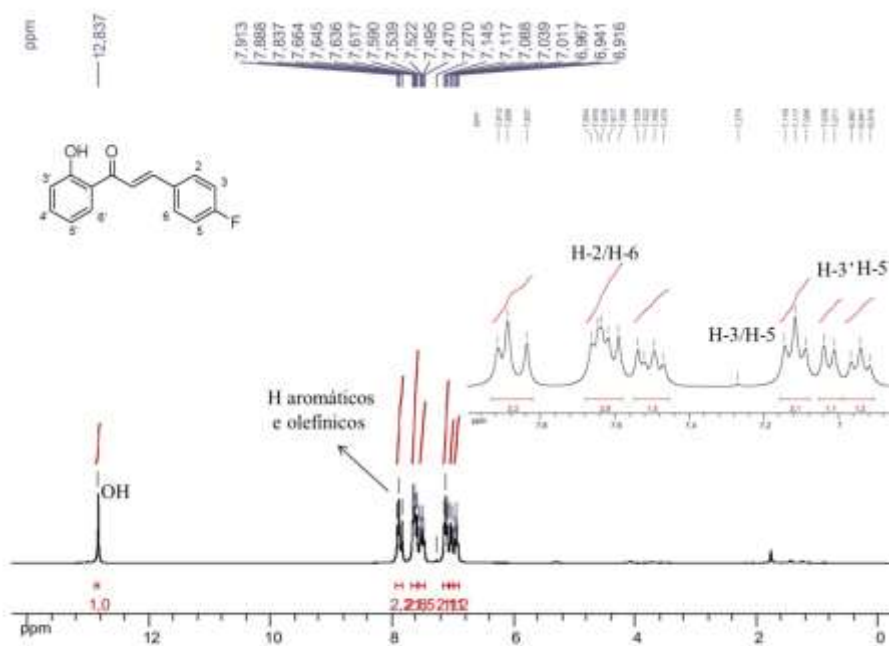


Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **27**.

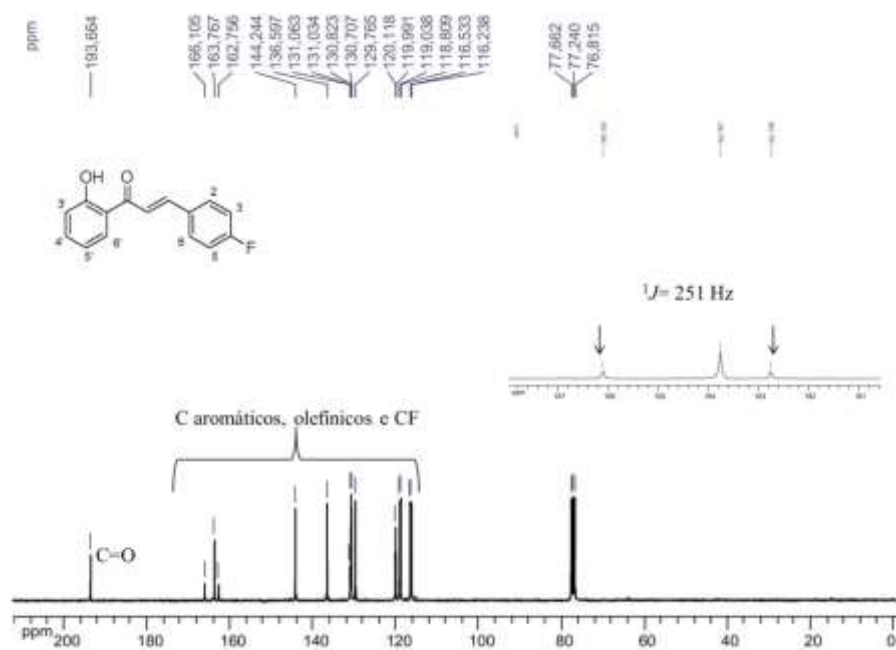


Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **27**.

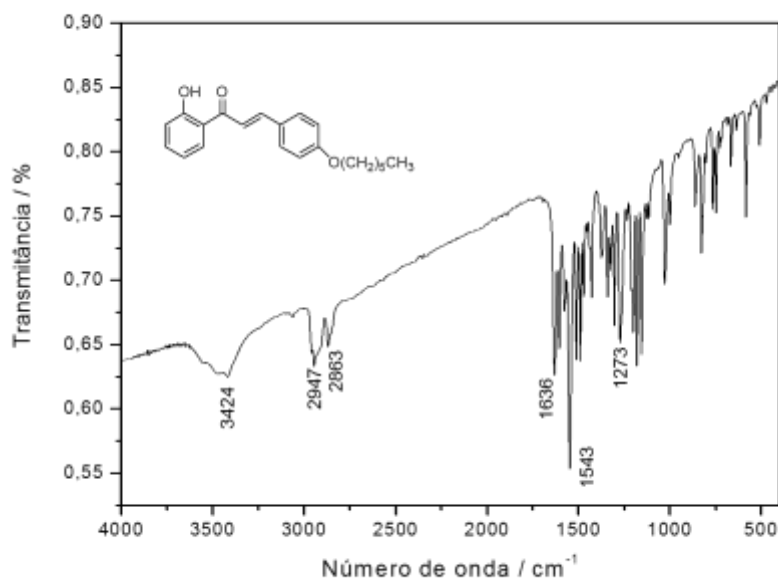


Figura 67: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **28**.

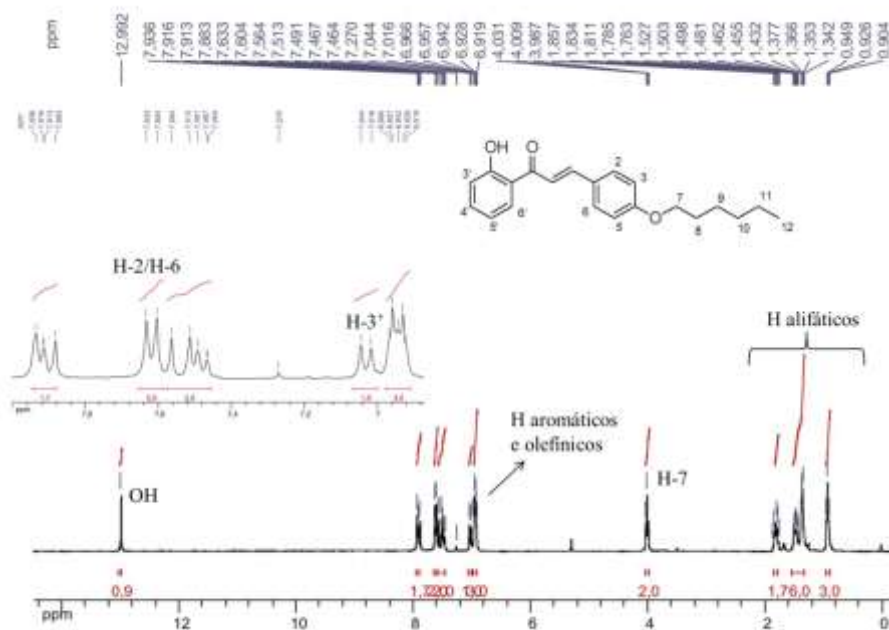


Figura 68: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **28**.

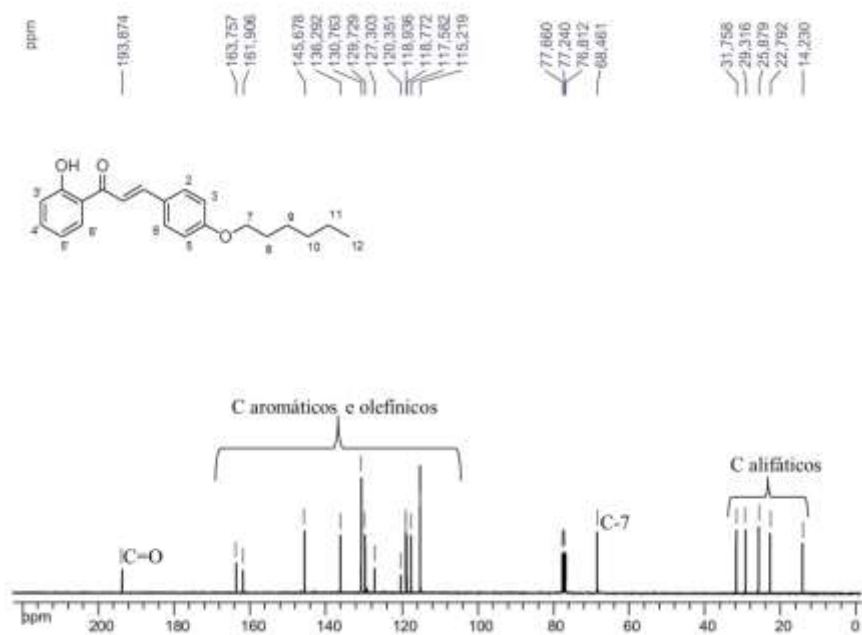


Figura 69: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **28**.

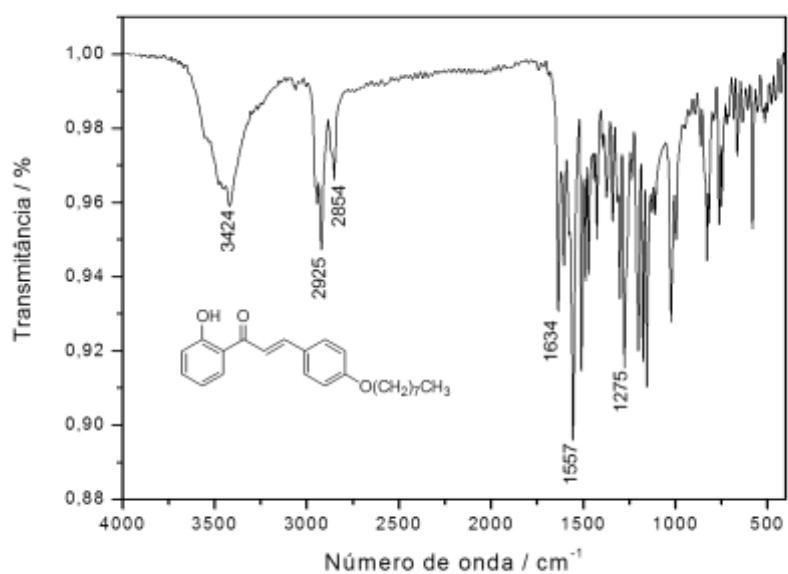


Figura 70: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **29**.

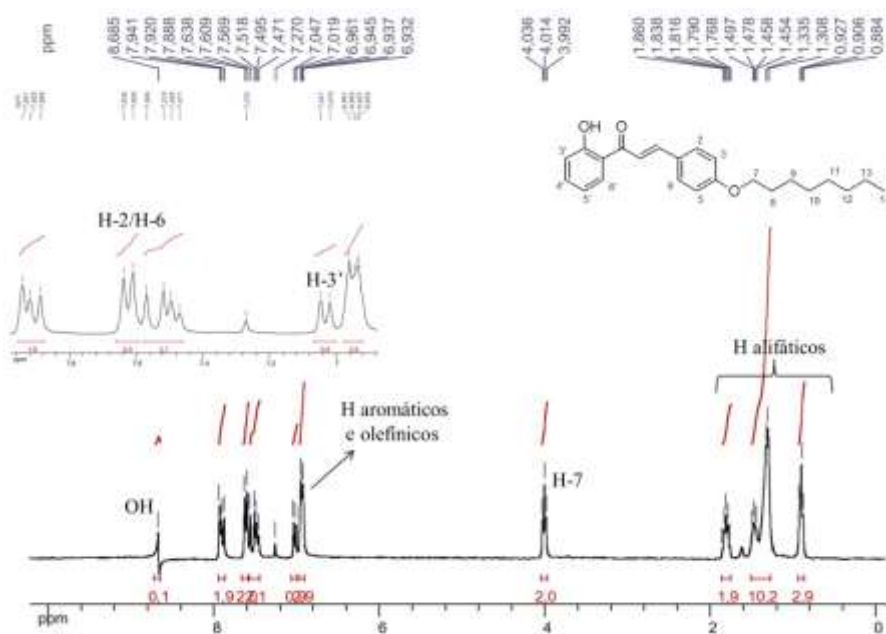


Figura 71: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **29**.

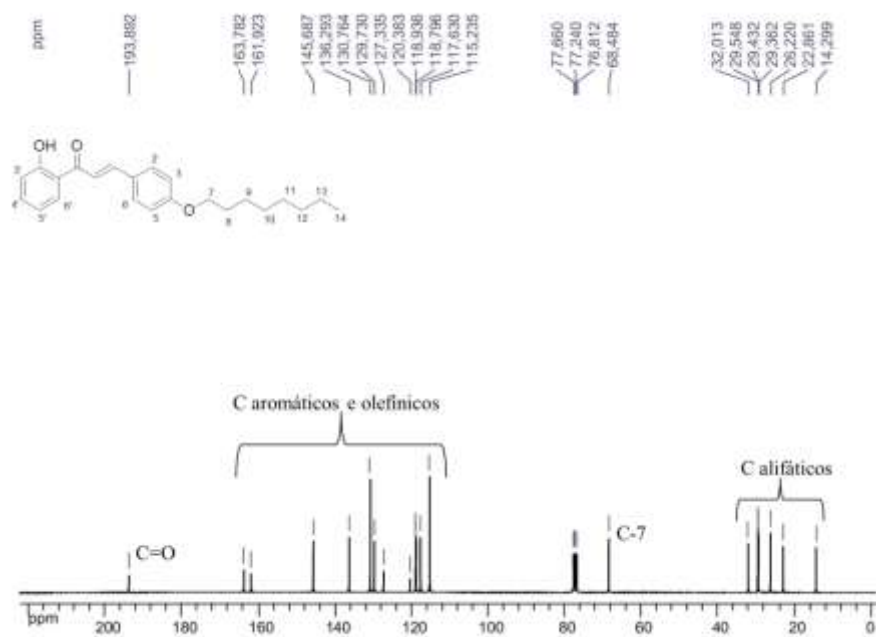


Figura 72: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **29**.

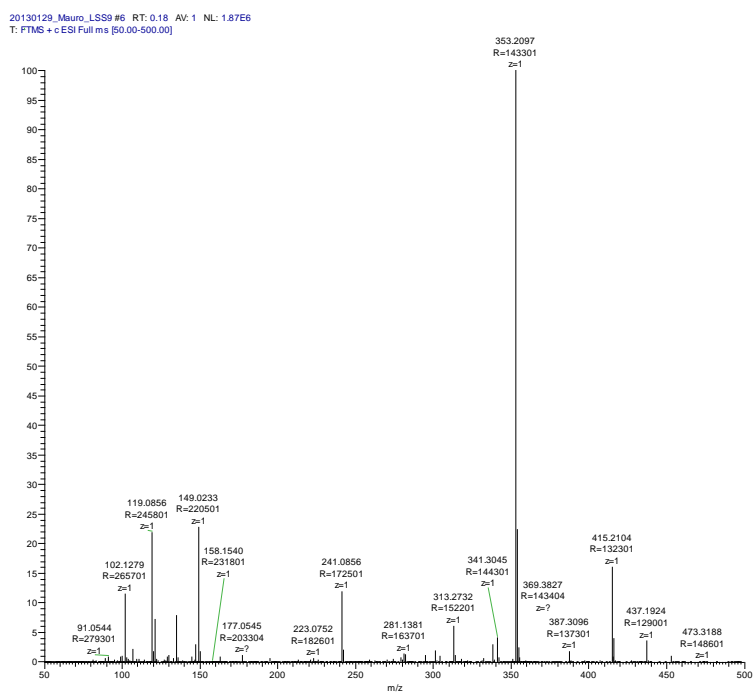


Figura 73: Espectro de massa (ESI) do composto **29**.

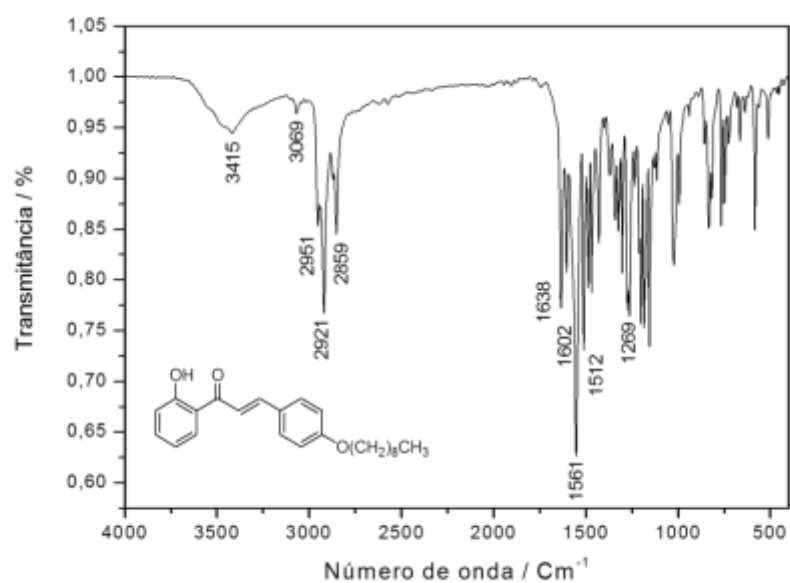


Figura 74: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 30.

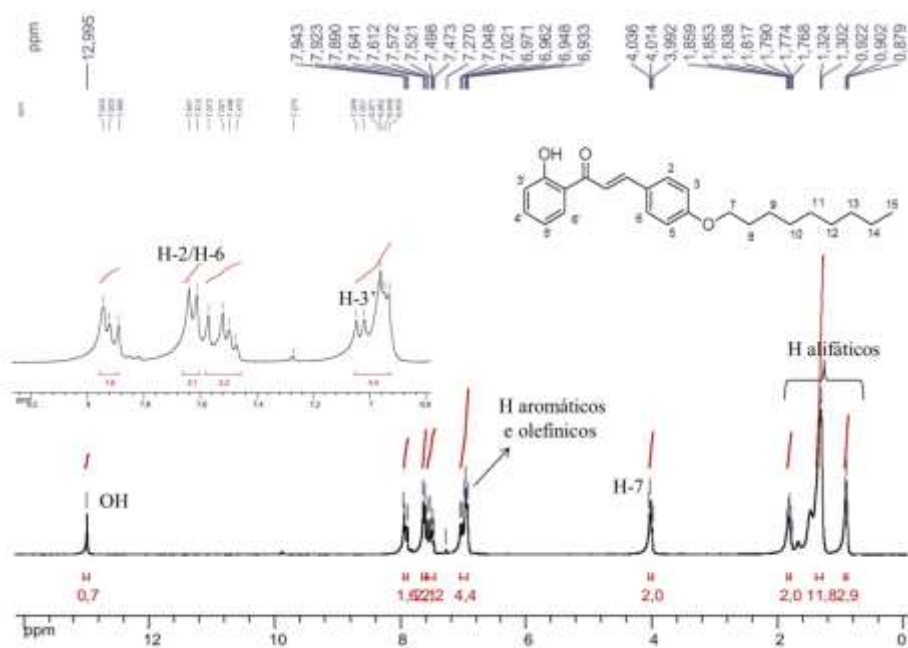


Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 30.

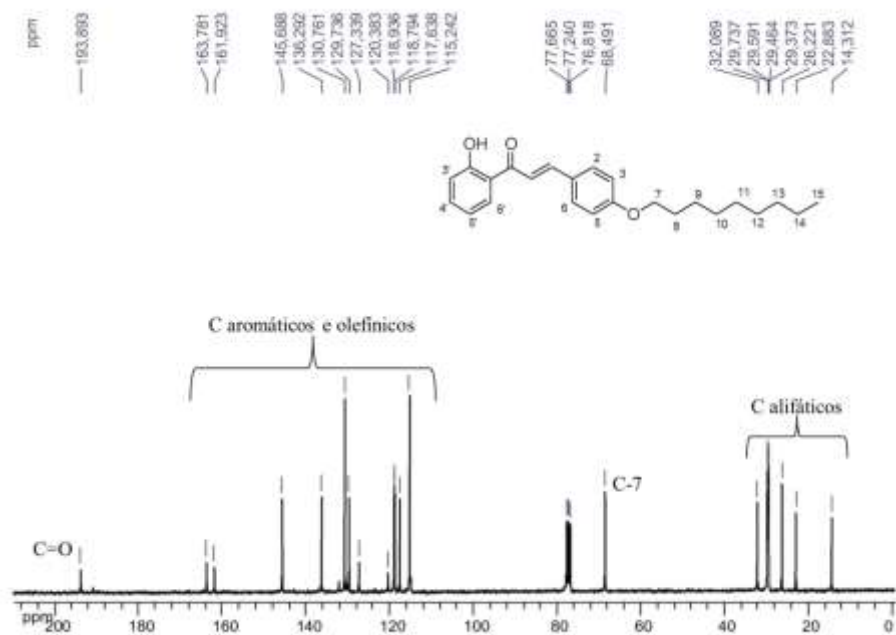


Figura 76: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **30**.

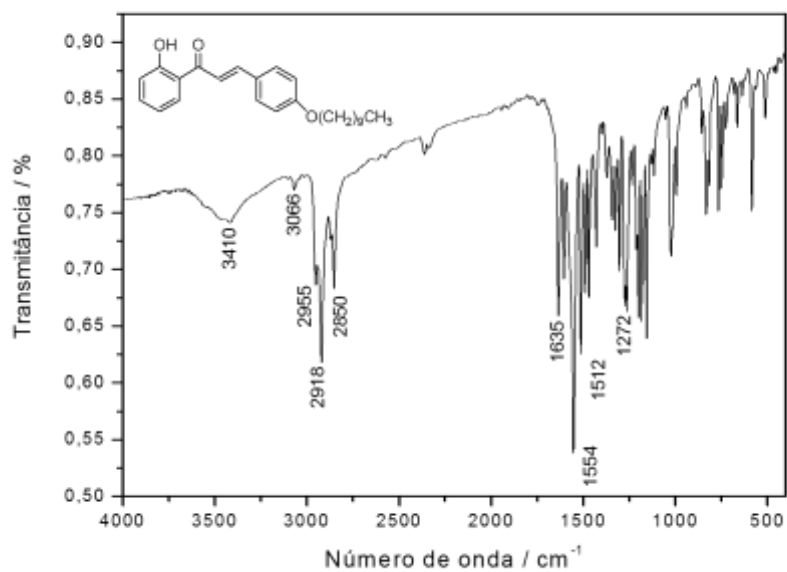


Figura 77: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **31**.

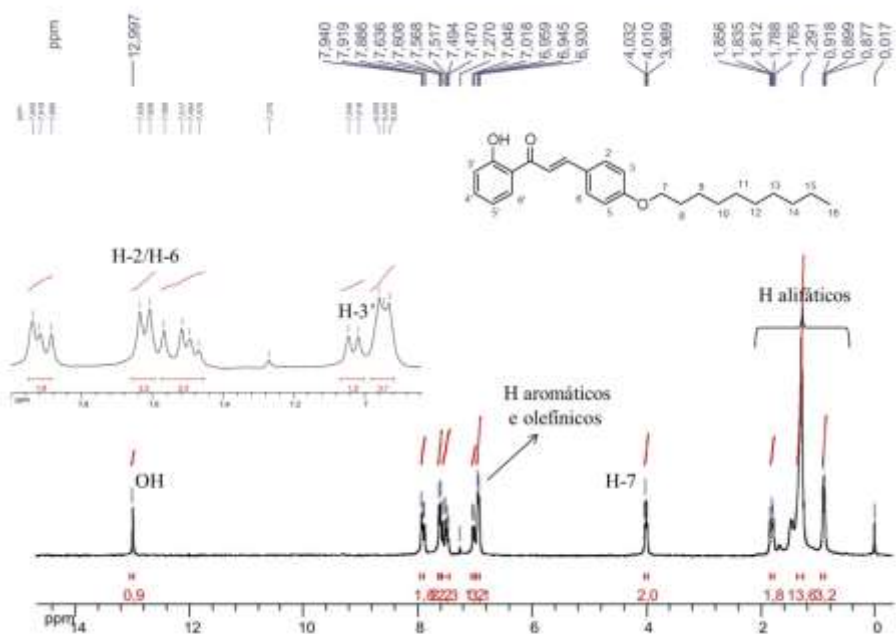


Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **31**.

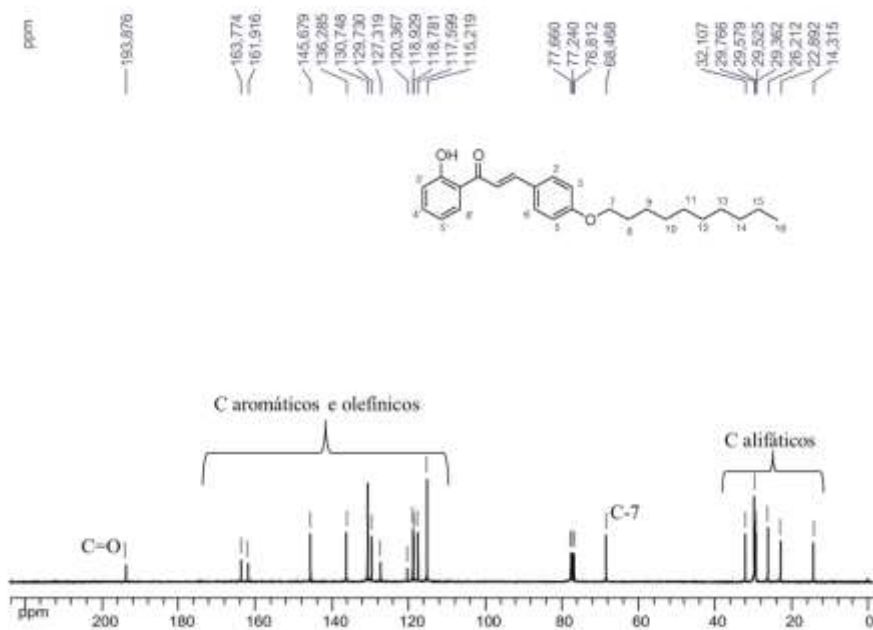


Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **31**.

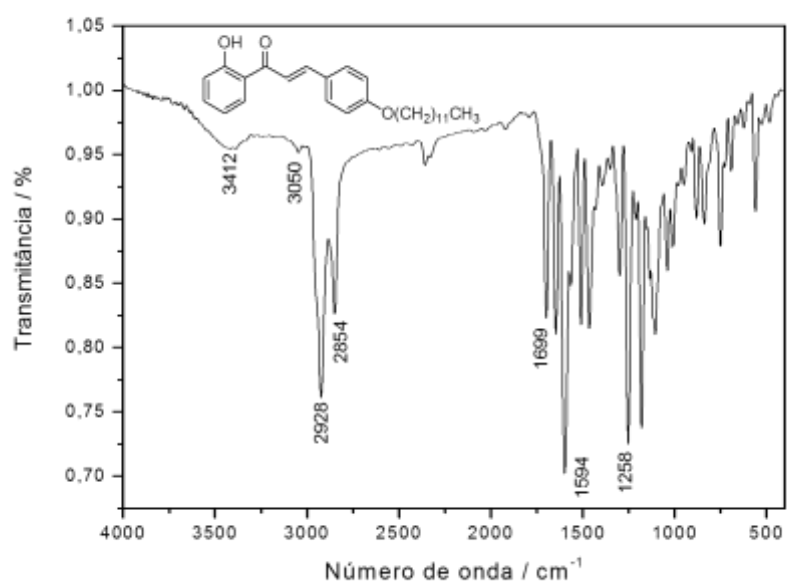


Figura 80: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **32**.

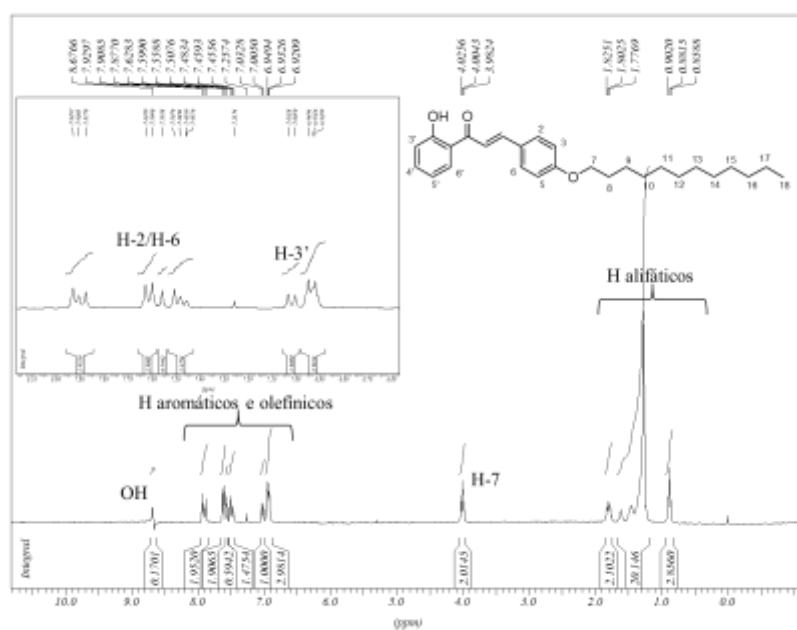


Figura 81: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **32**.

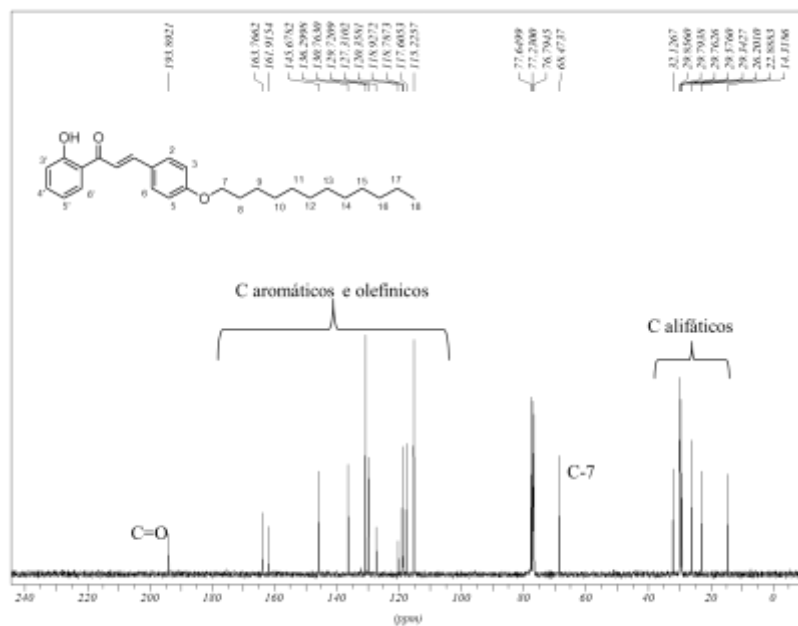


Figura 82: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **32**.

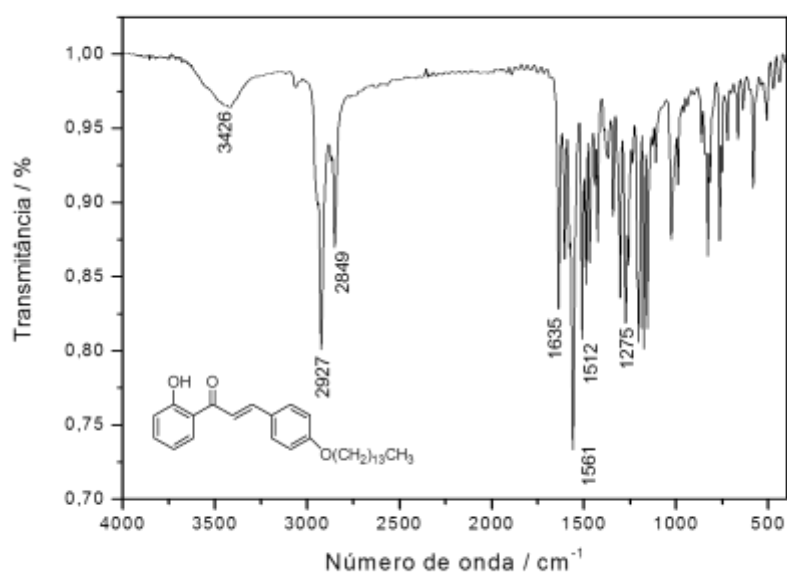


Figura 83: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **33**.

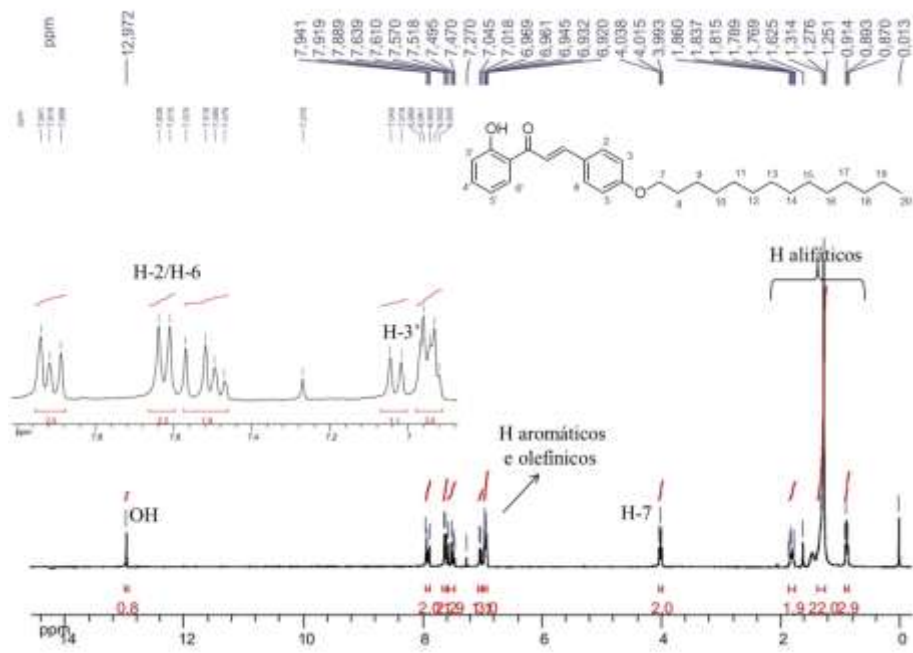


Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **33**.

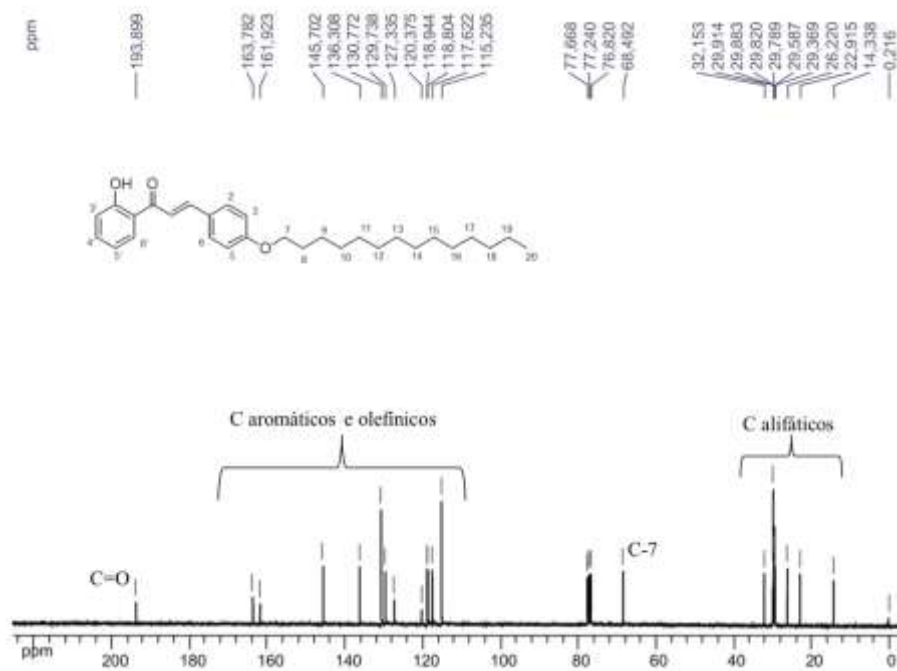


Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **33**.

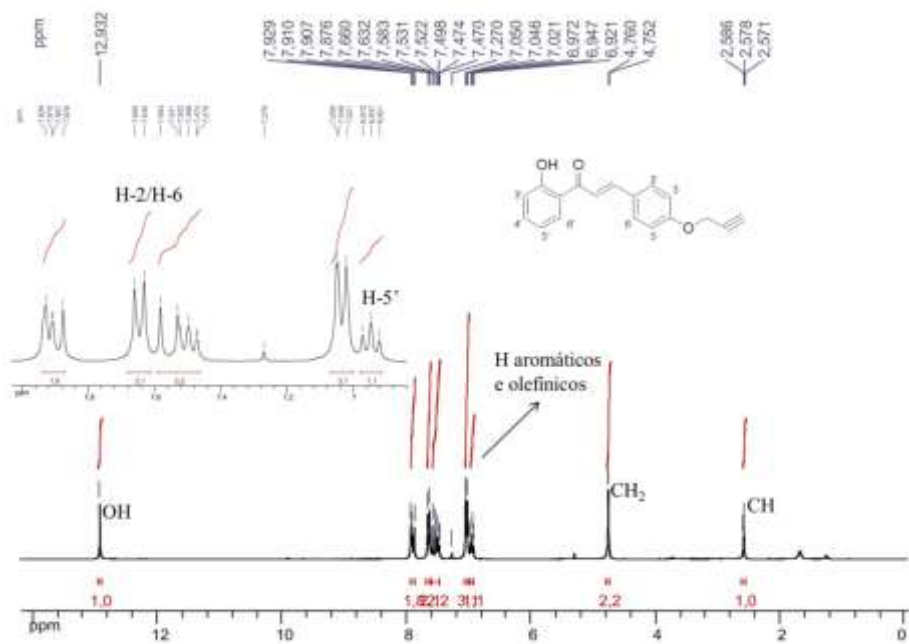


Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **34**.

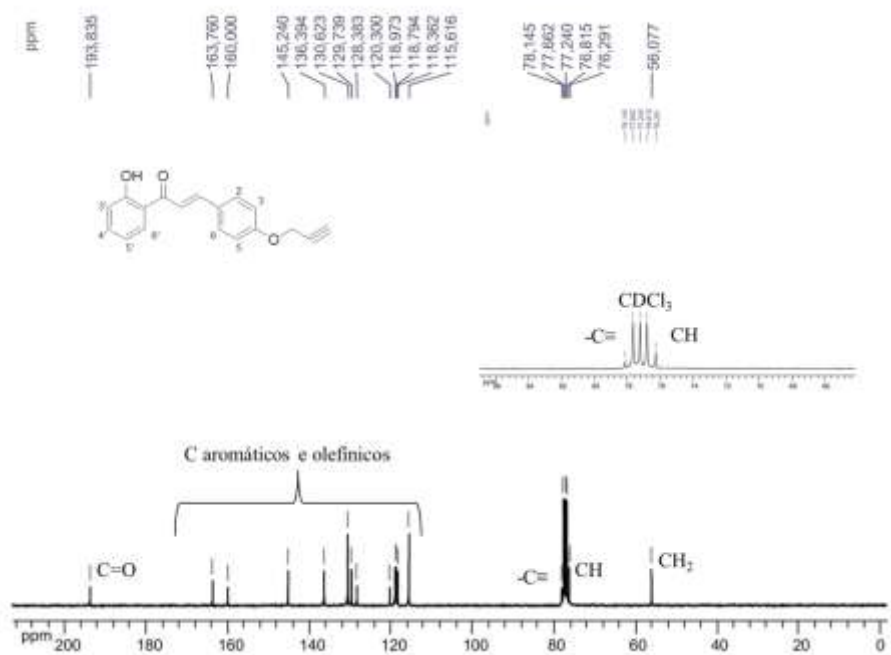


Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **34**.

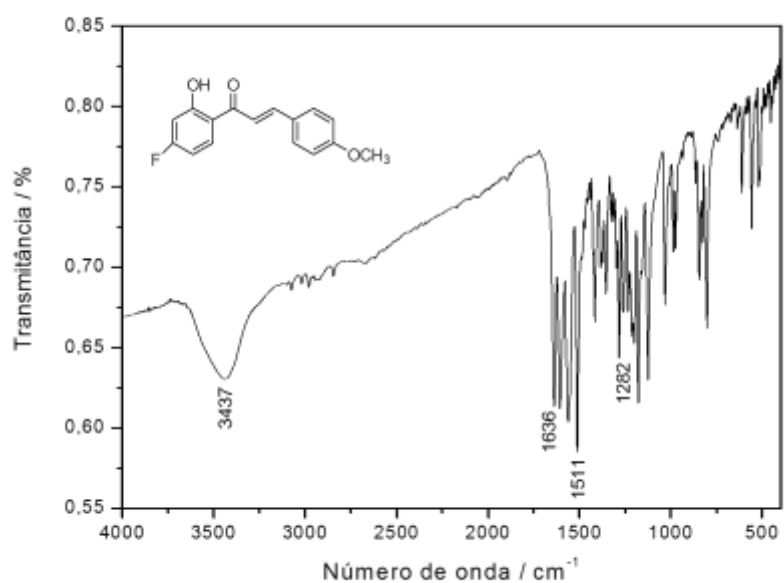


Figura 88: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **35**.

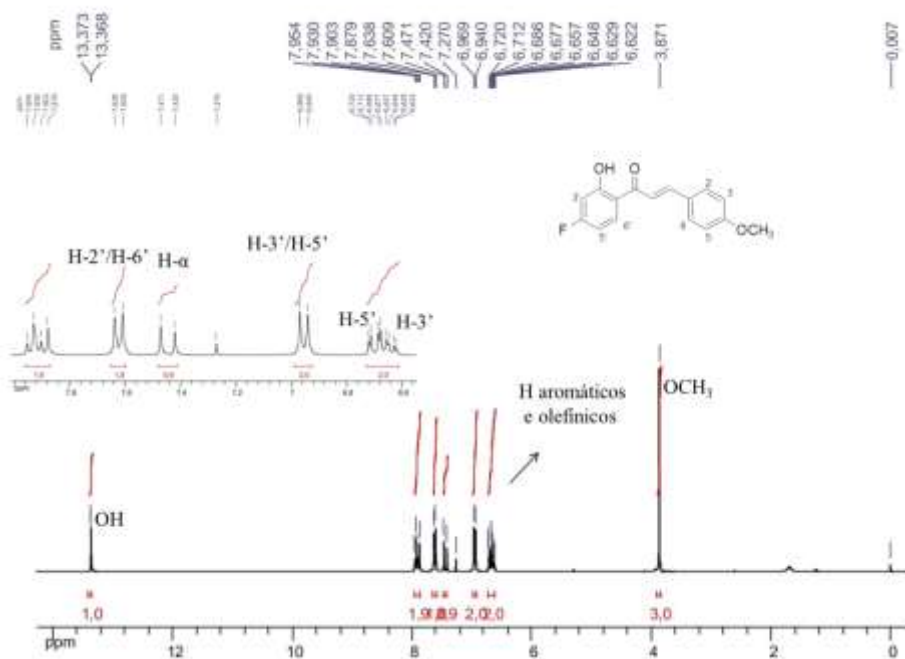


Figura 89: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **35**.

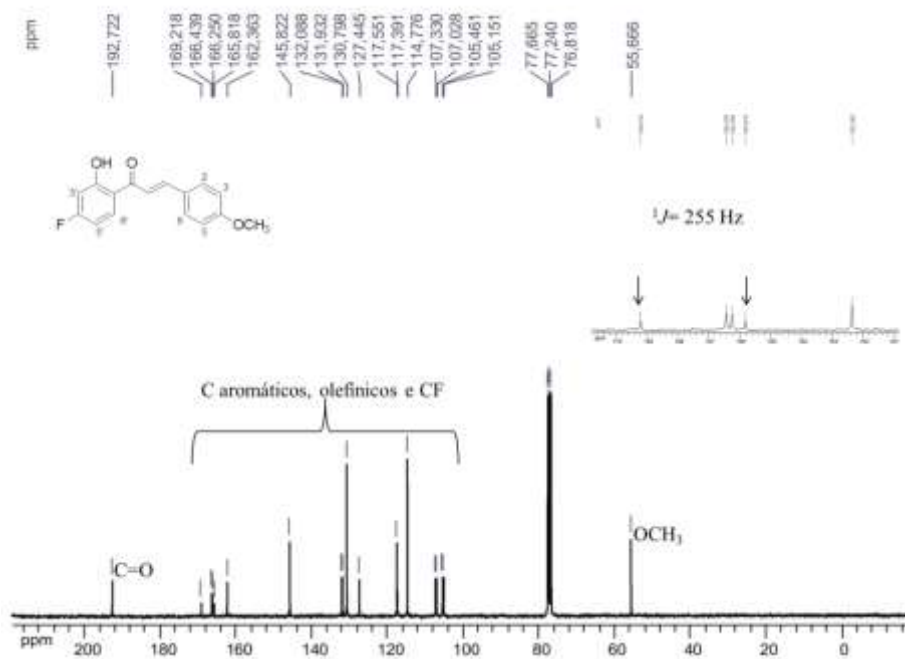


Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **35**.

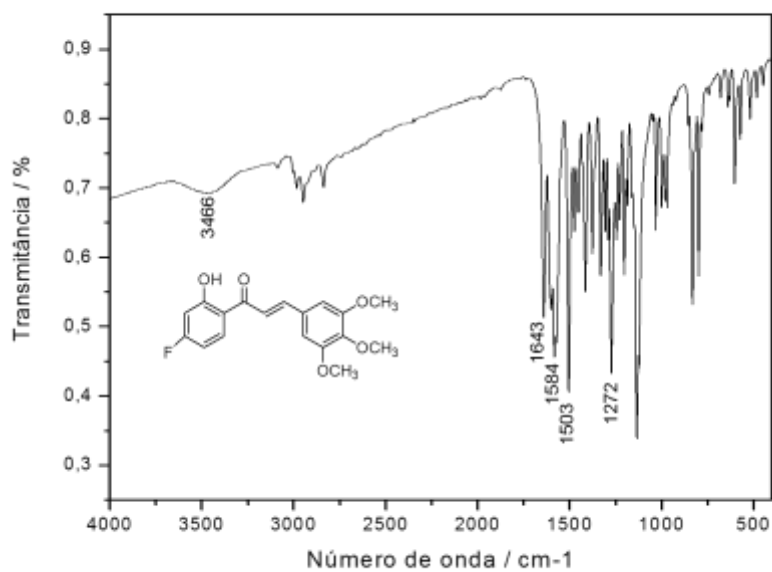


Figura 91: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **36**.

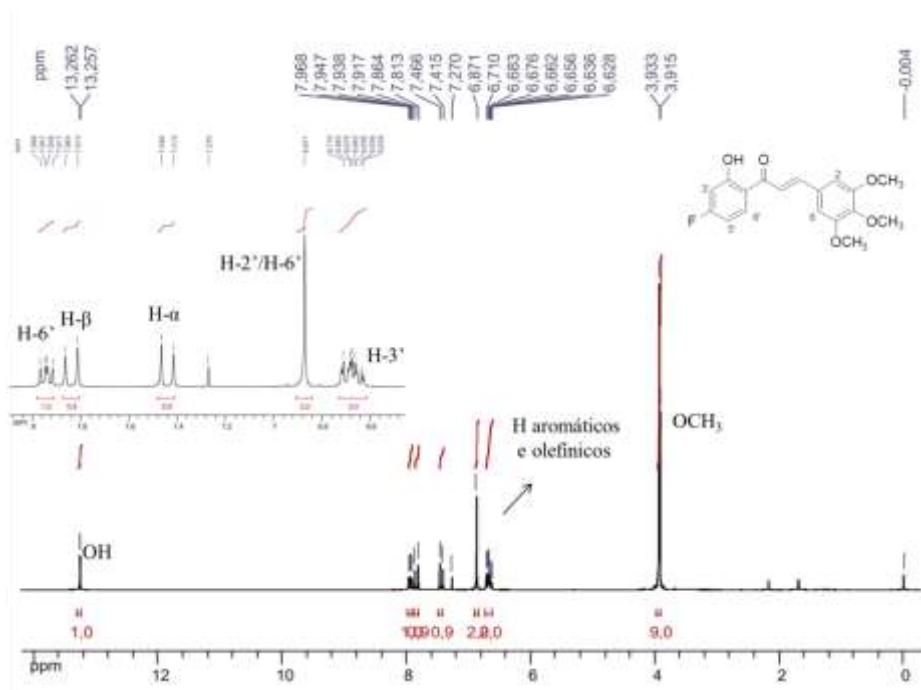


Figura 92: Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de 36.

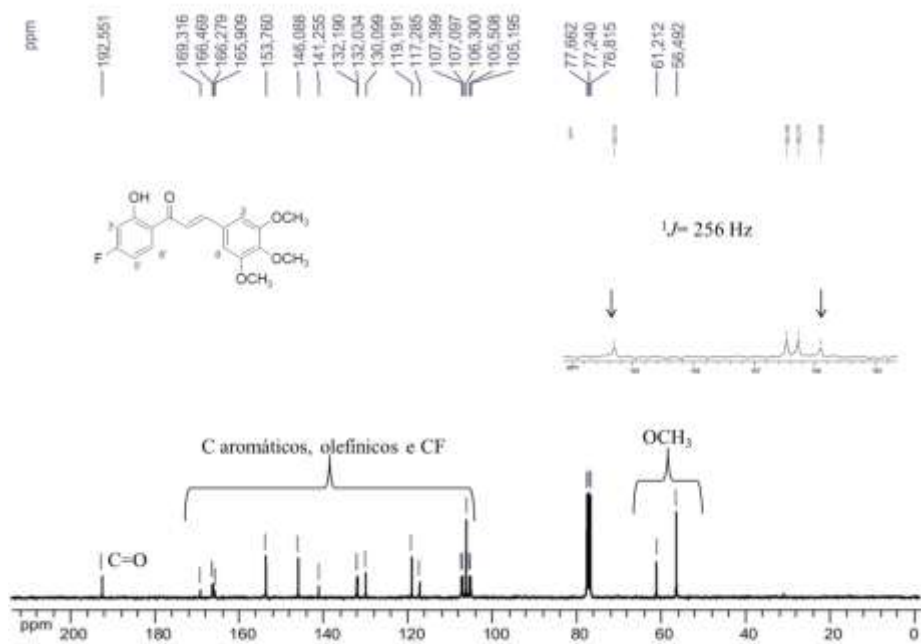


Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de 36.

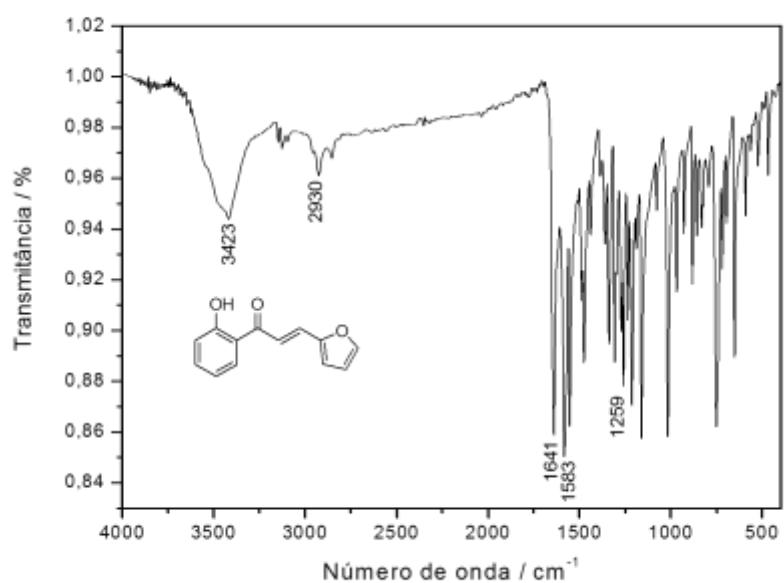


Figura 94: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 37.

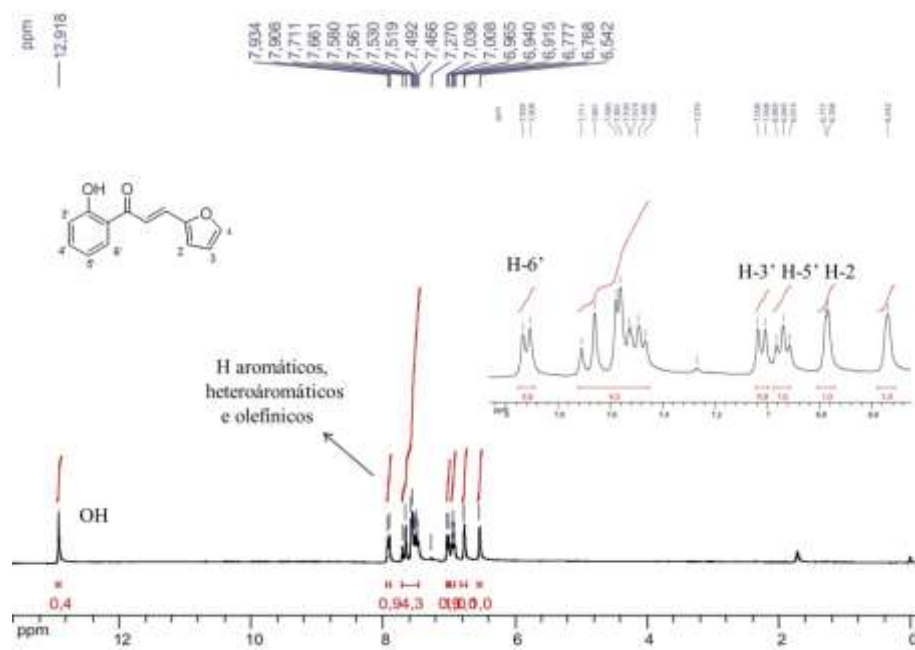


Figura 95: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de 37.

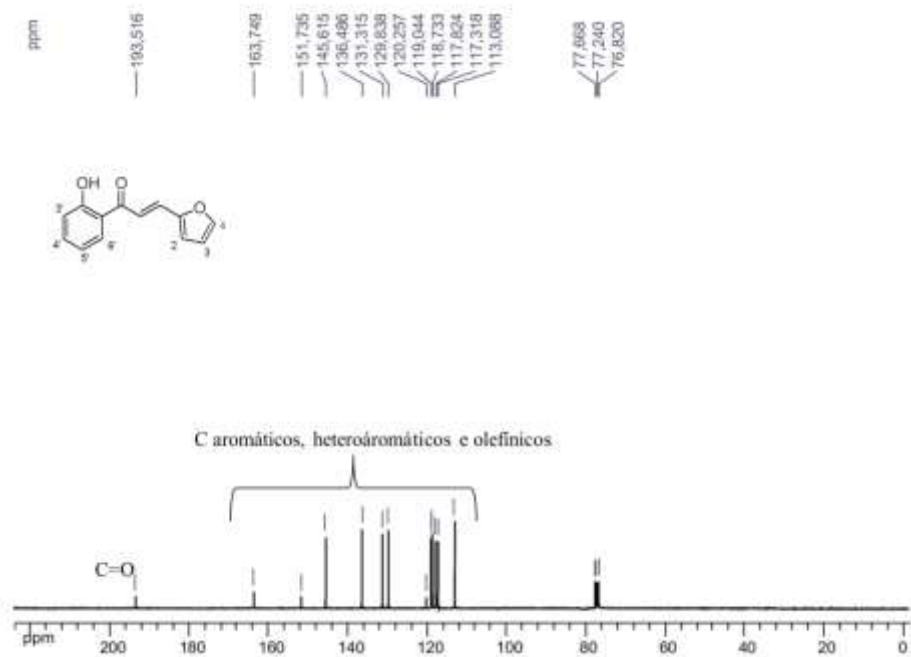


Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **37**.

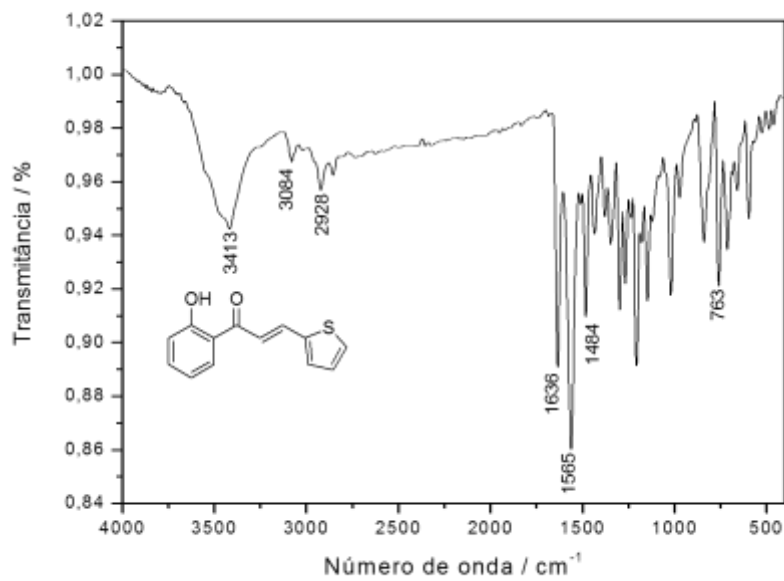


Figura 97: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **38**.

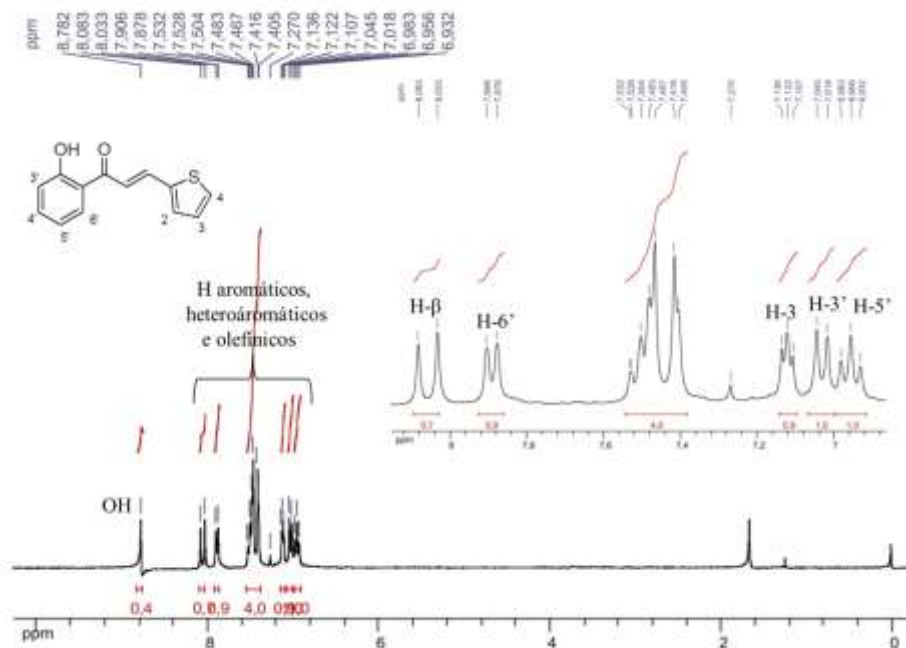


Figura 98: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **38**.

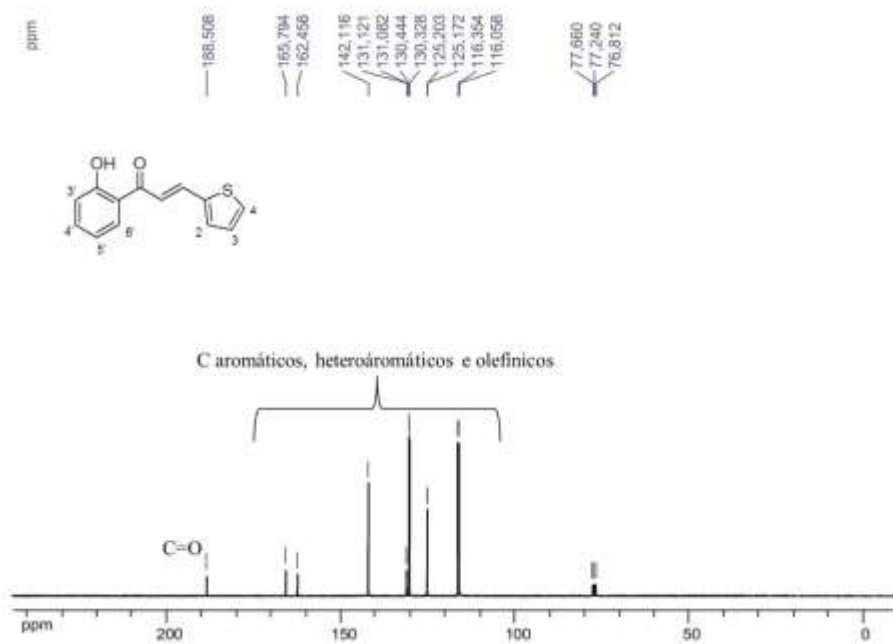


Figura 99: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **38**.

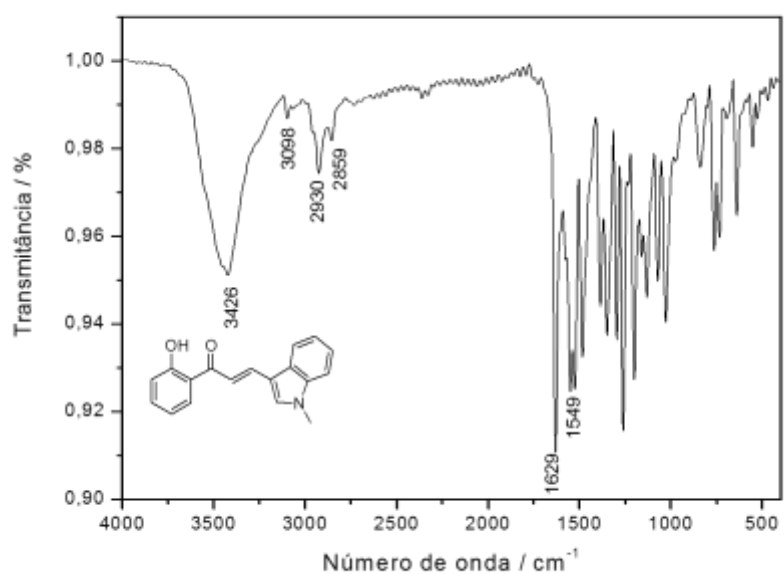


Figura 100: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **39**.

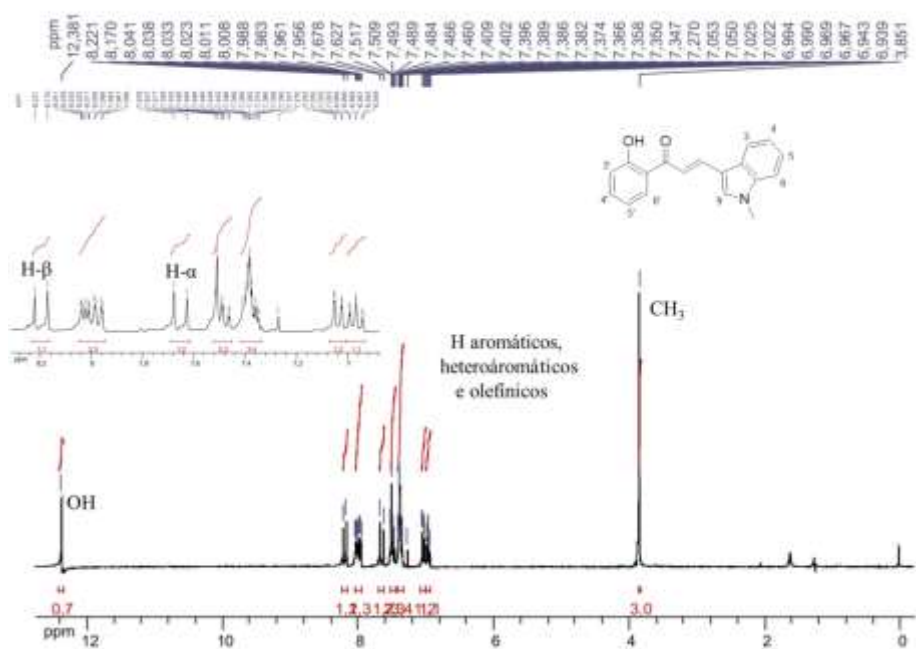


Figura 101: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **39**.

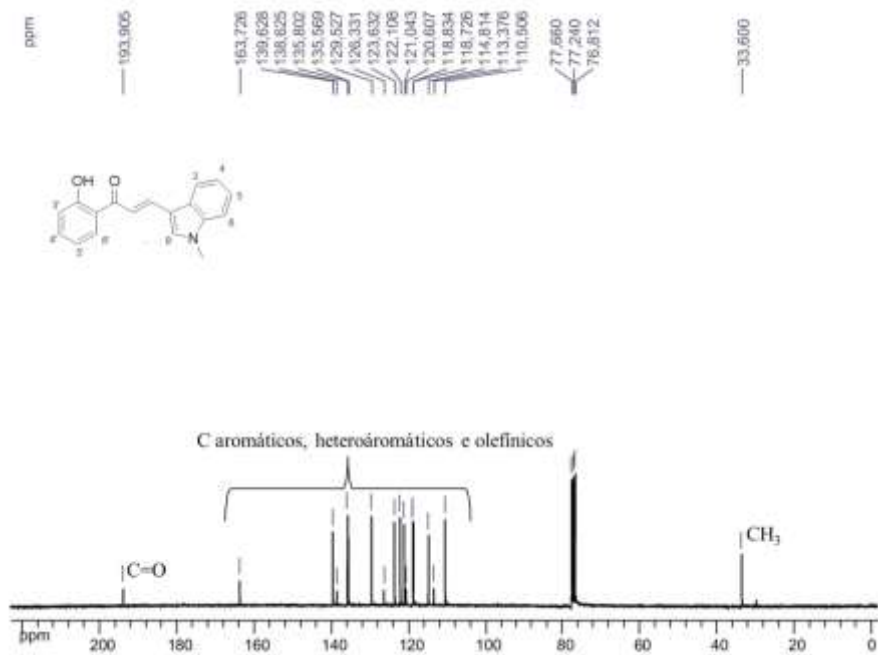


Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **39**.

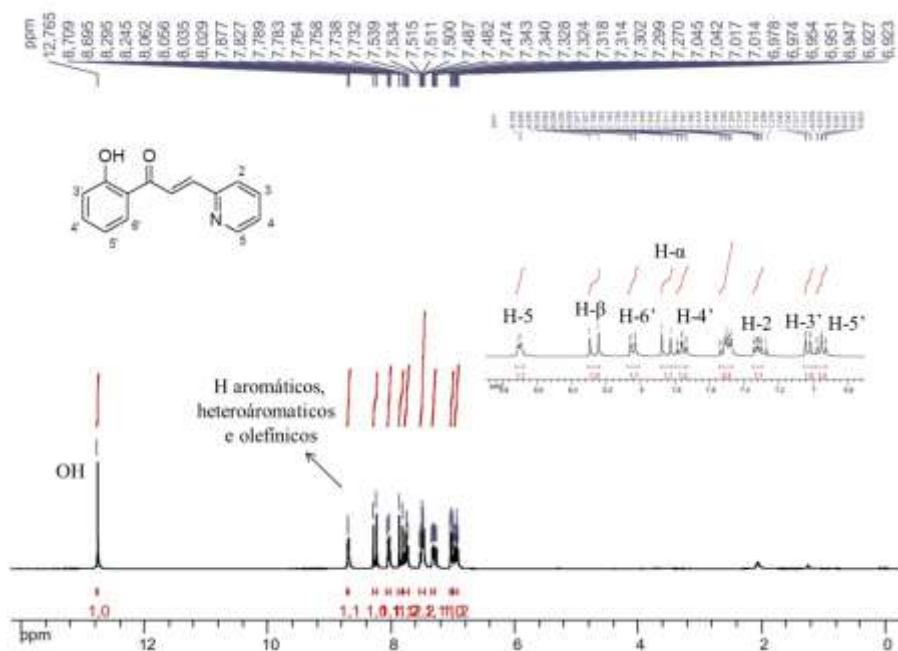


Figura 103: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **40**.

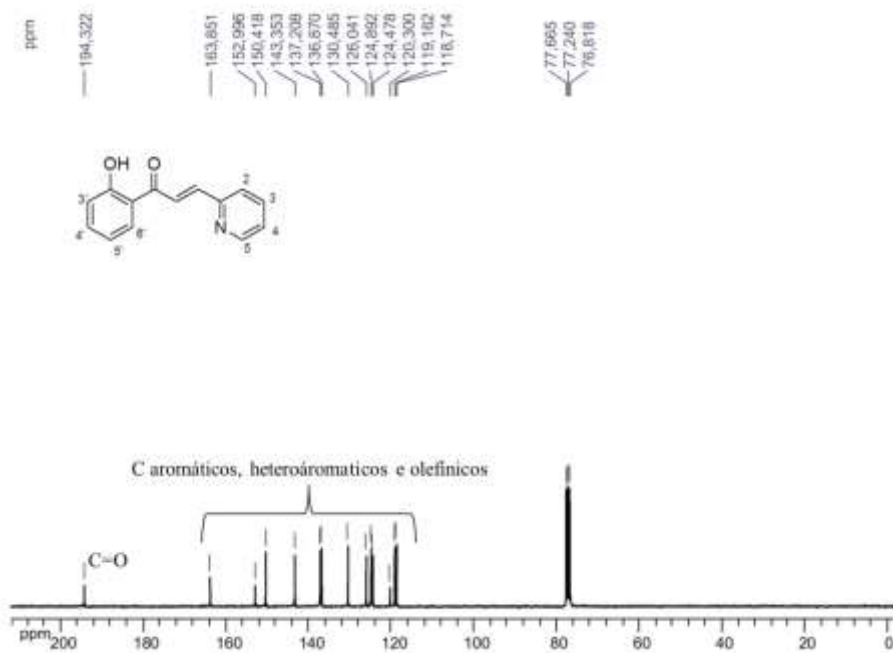


Figura 104: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **40**.

APÊNDICE C - Seção de espectros de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e massas das auronas 42-44; 46-60

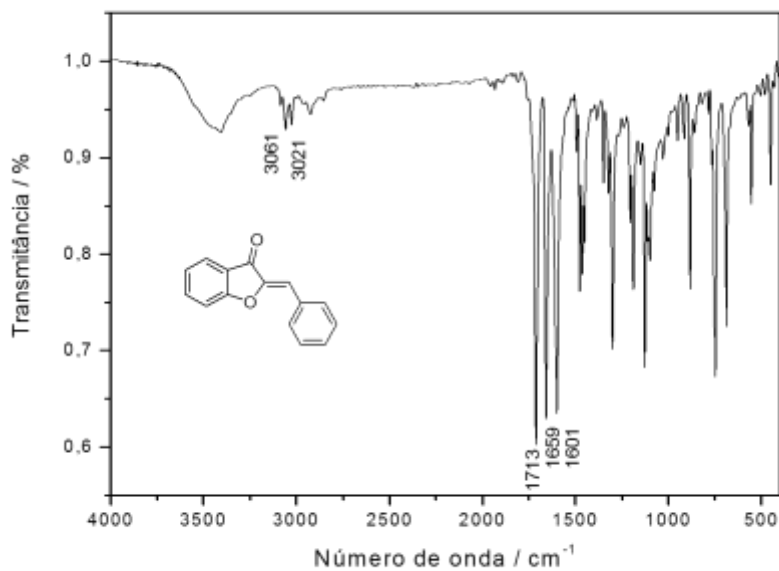


Figura 105: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **42**.

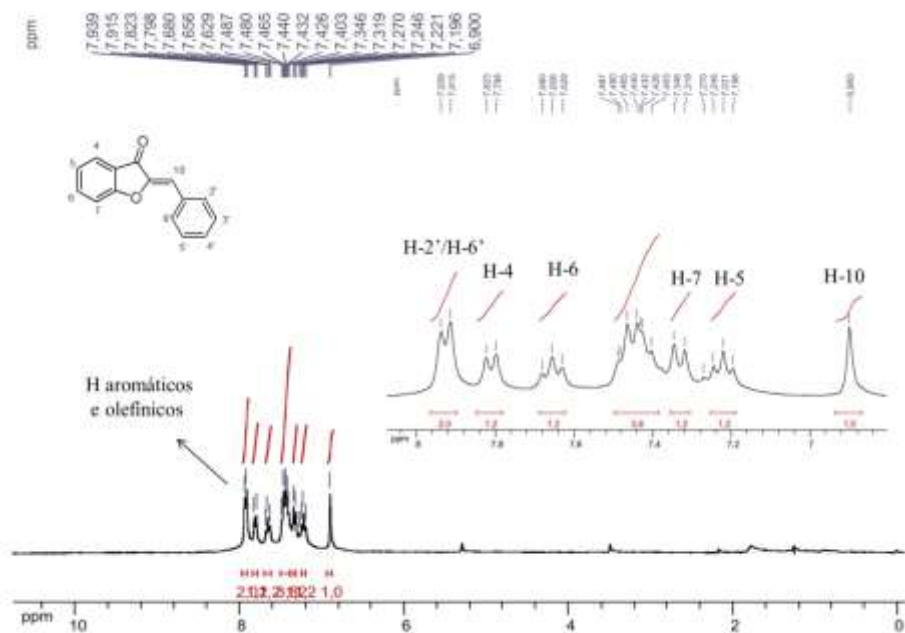


Figura 106: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **42**.

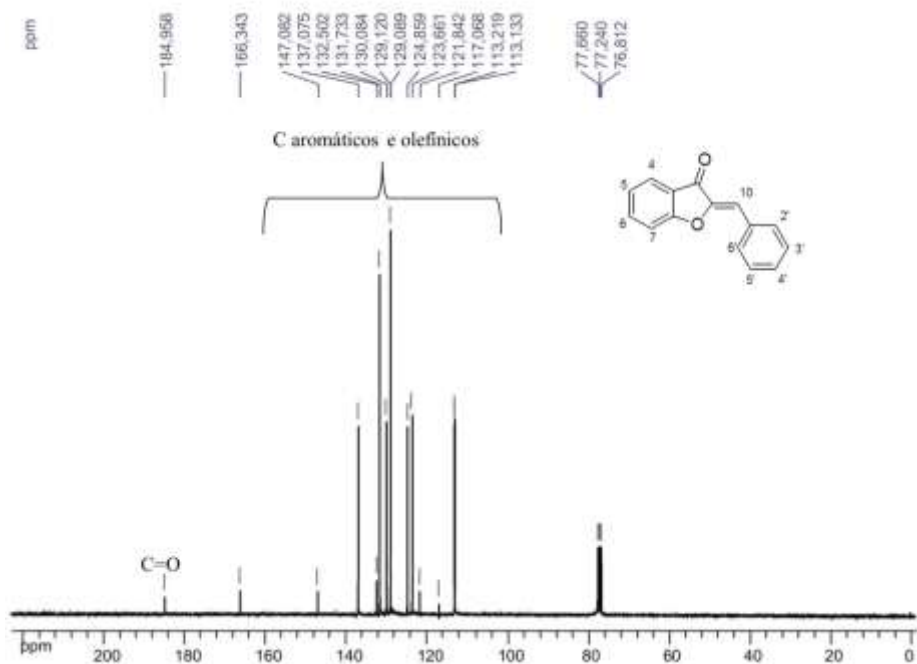


Figura 107: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **42**.

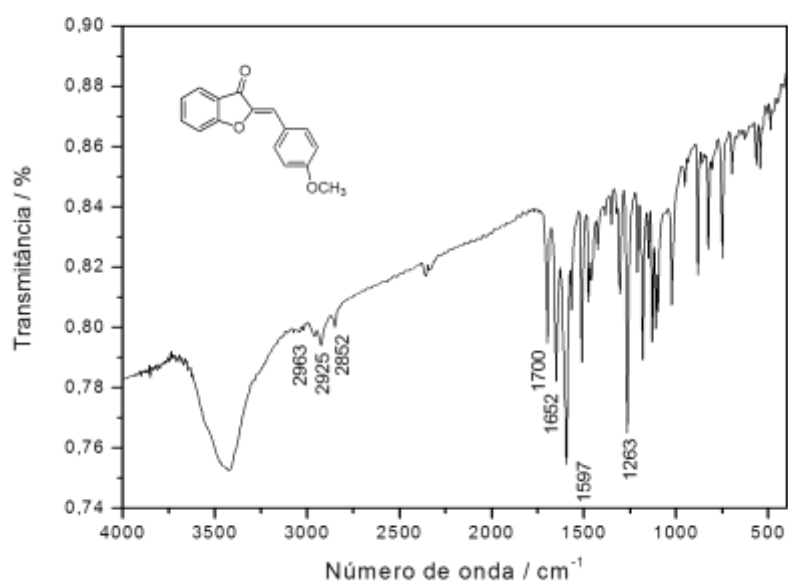


Figura 108: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **43**.

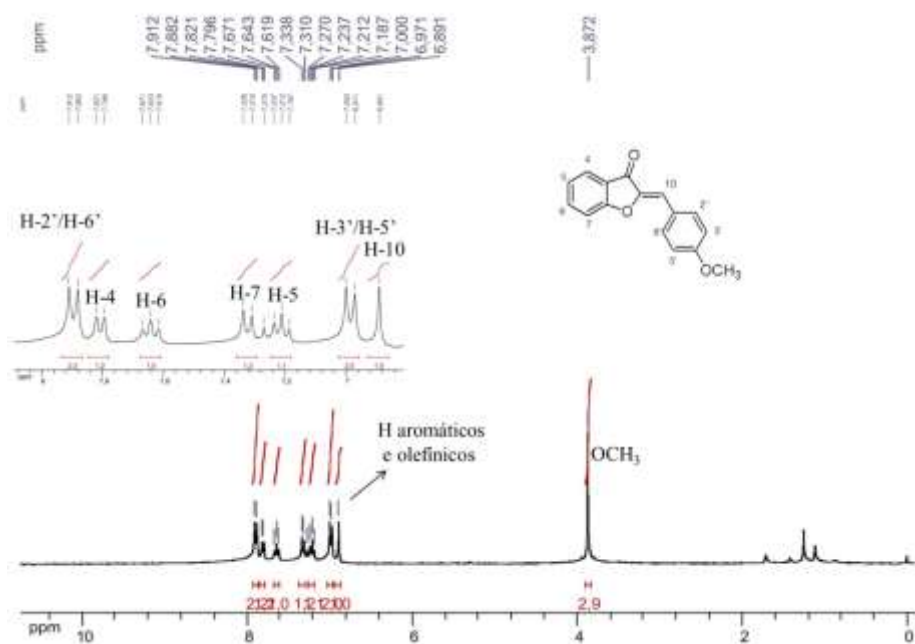


Figura 109: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **43**.

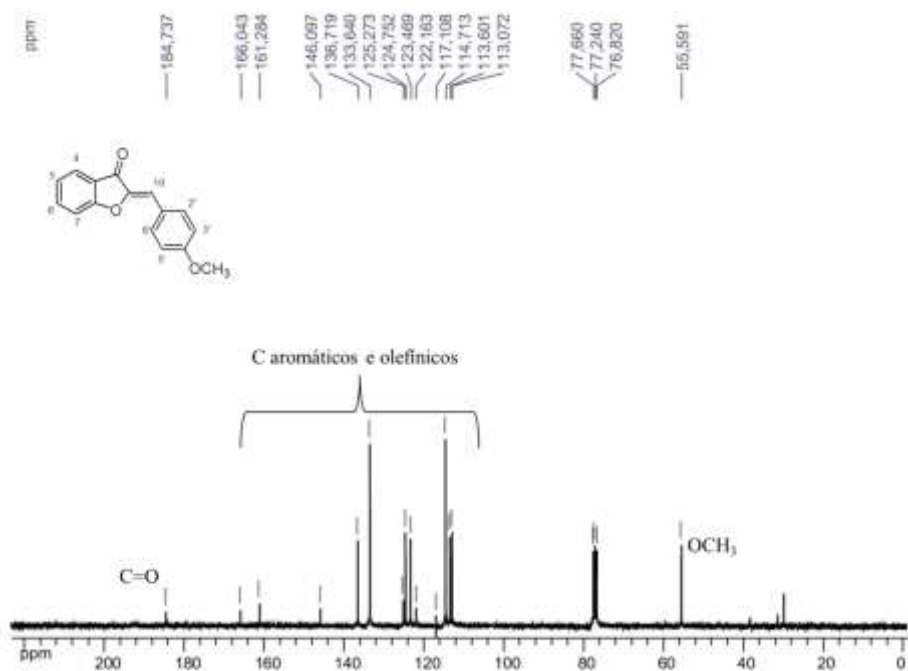


Figura 110: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **43**.

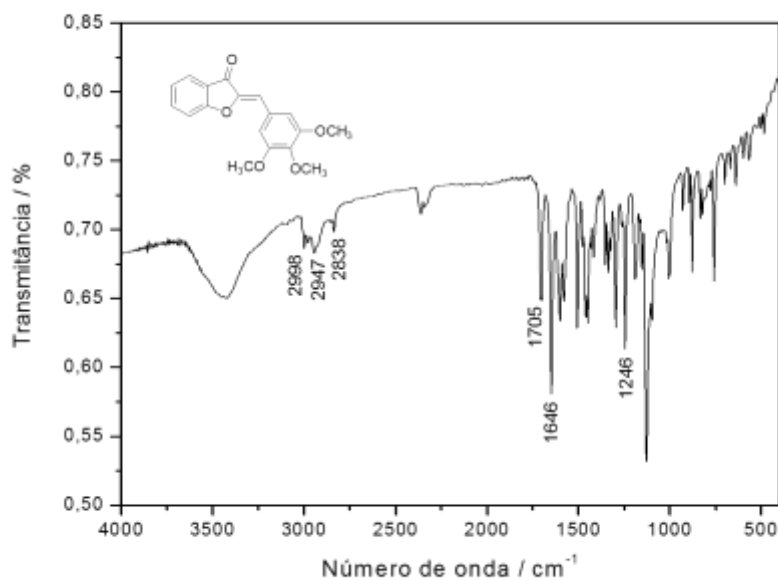


Figura 111: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **44**.

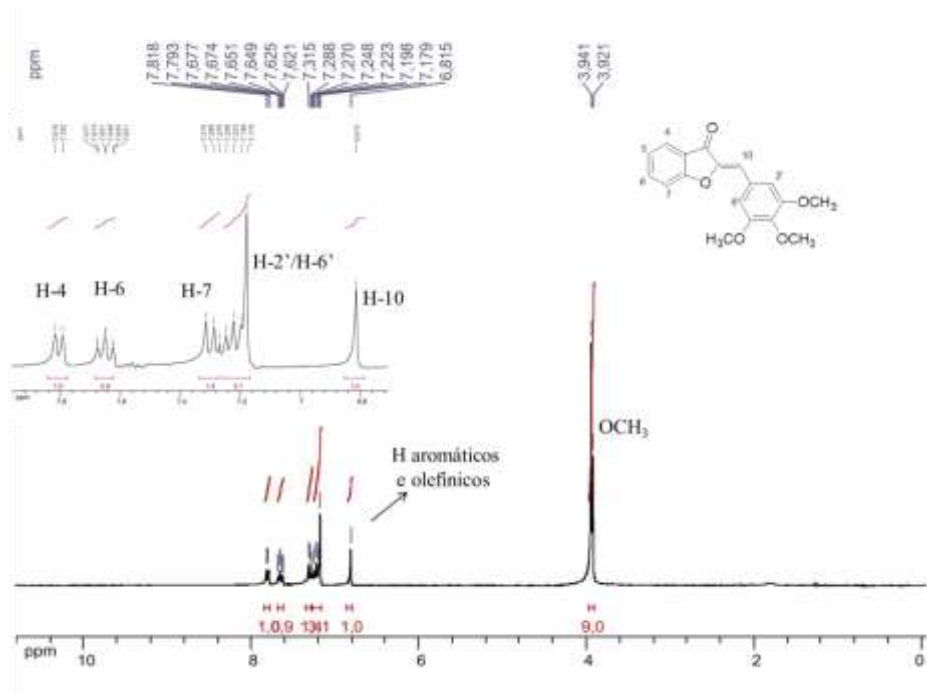


Figura 112: Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **44**.

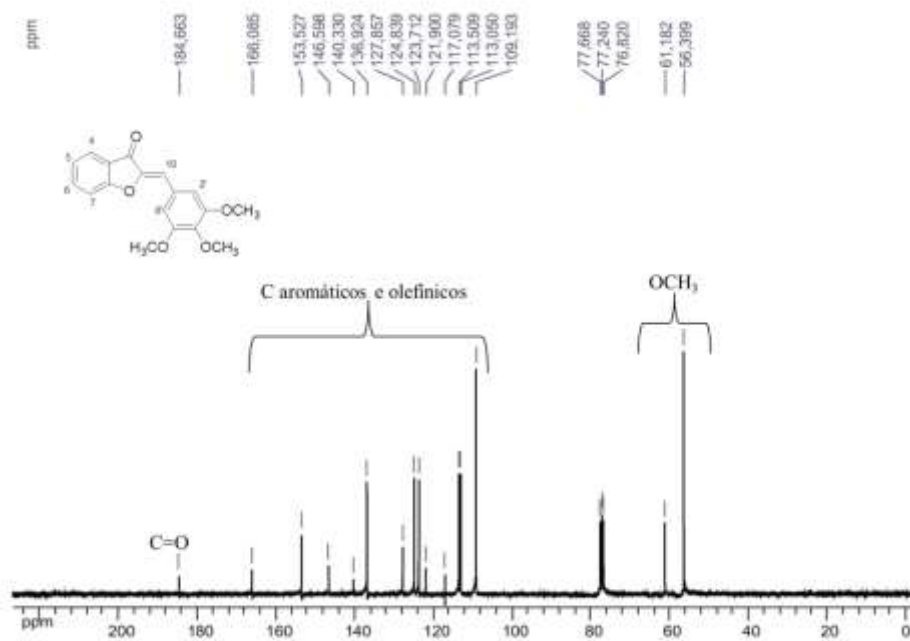


Figura 113: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **44**.

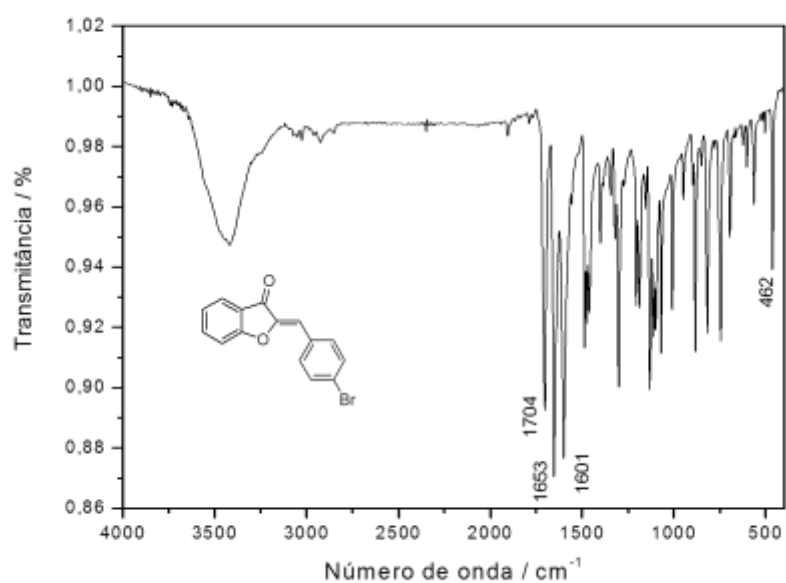


Figura 114: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **46**.

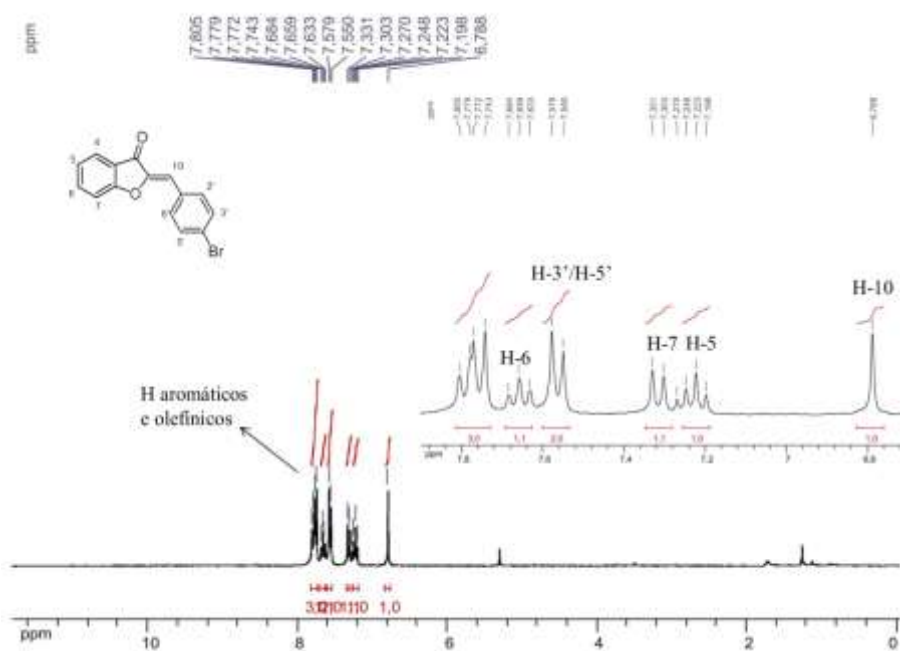


Figura 115: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **46**.

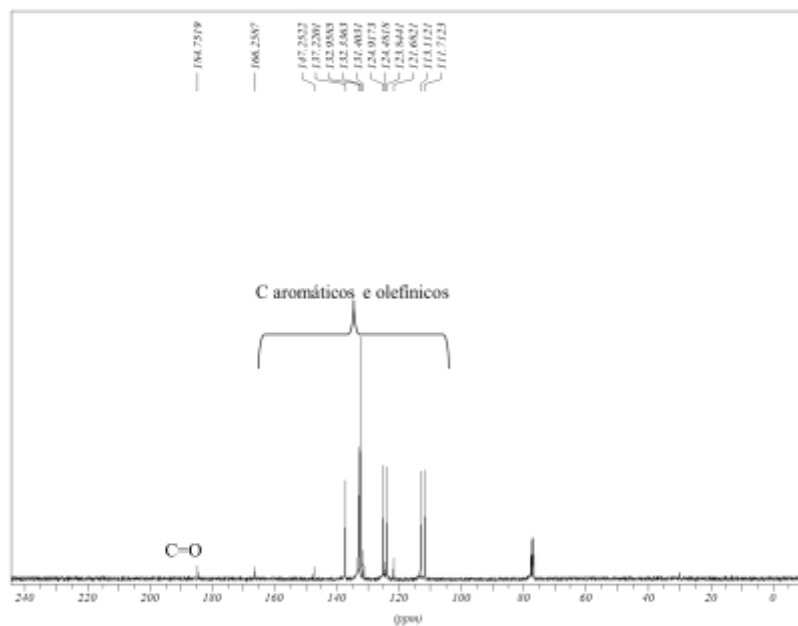


Figura 116: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **46**.

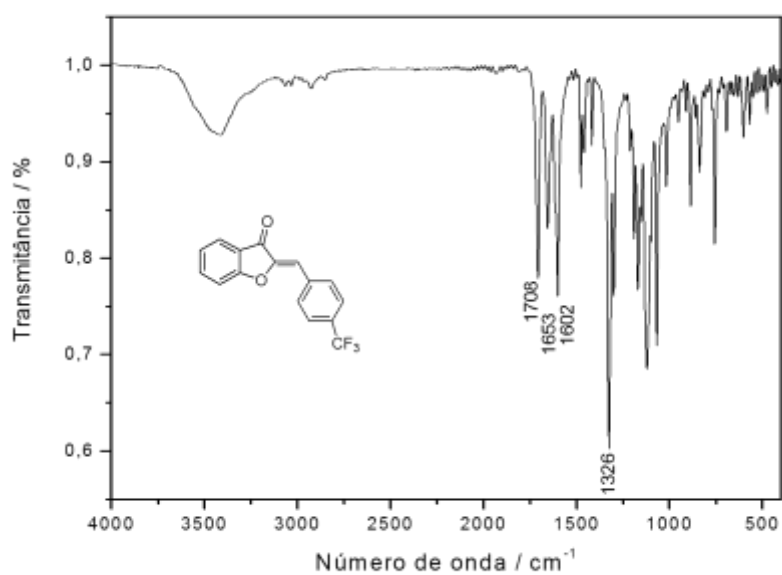


Figura 117: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **47**.

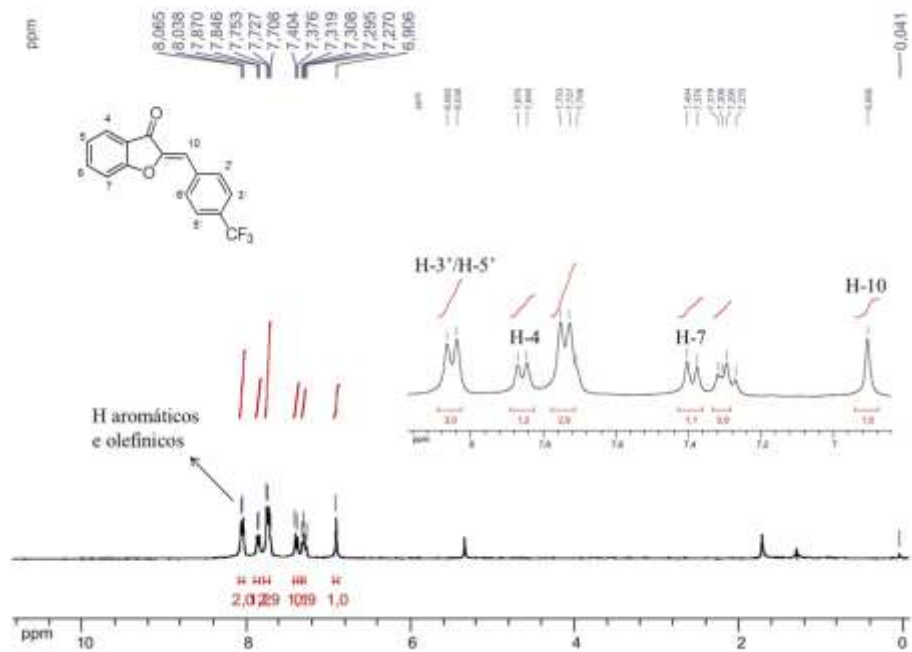


Figura 118: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de 47.

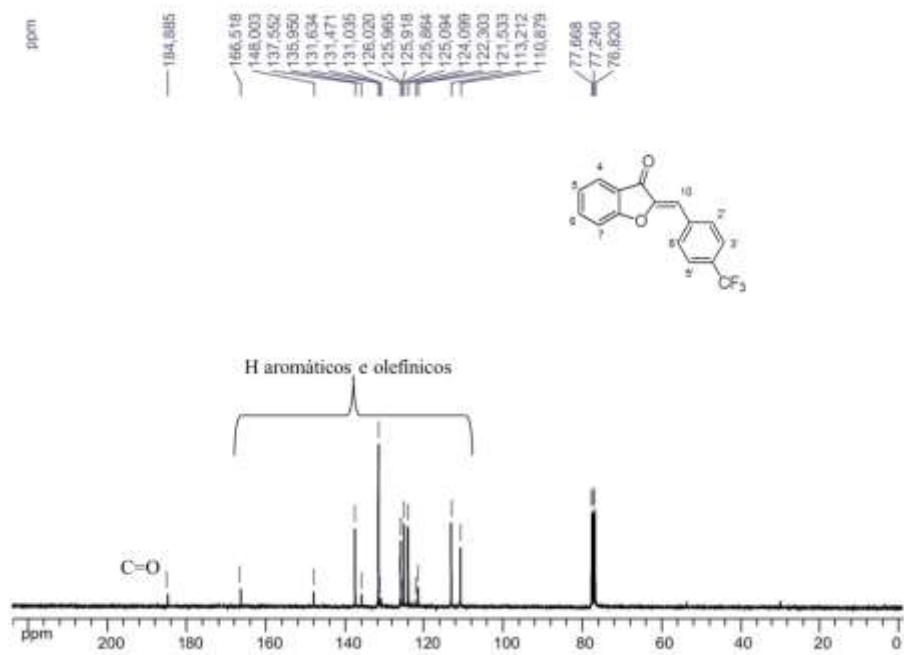


Figura 119: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de 47.

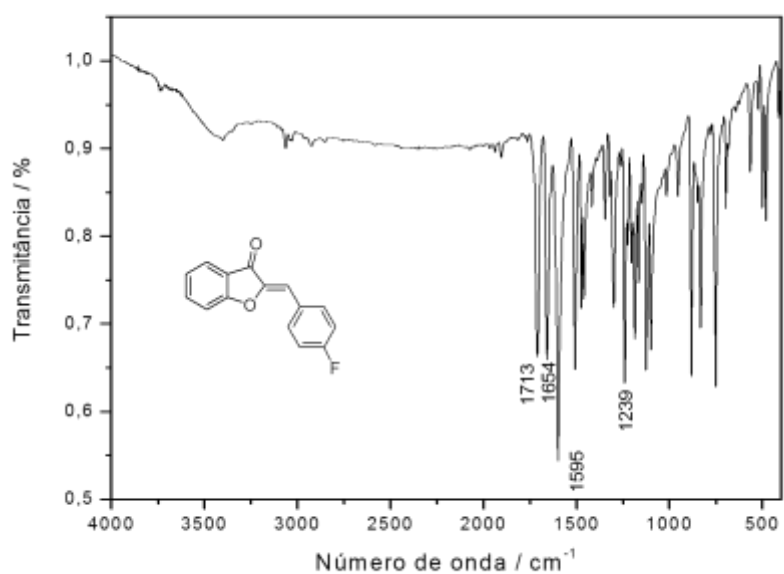


Figura 120: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **48**.

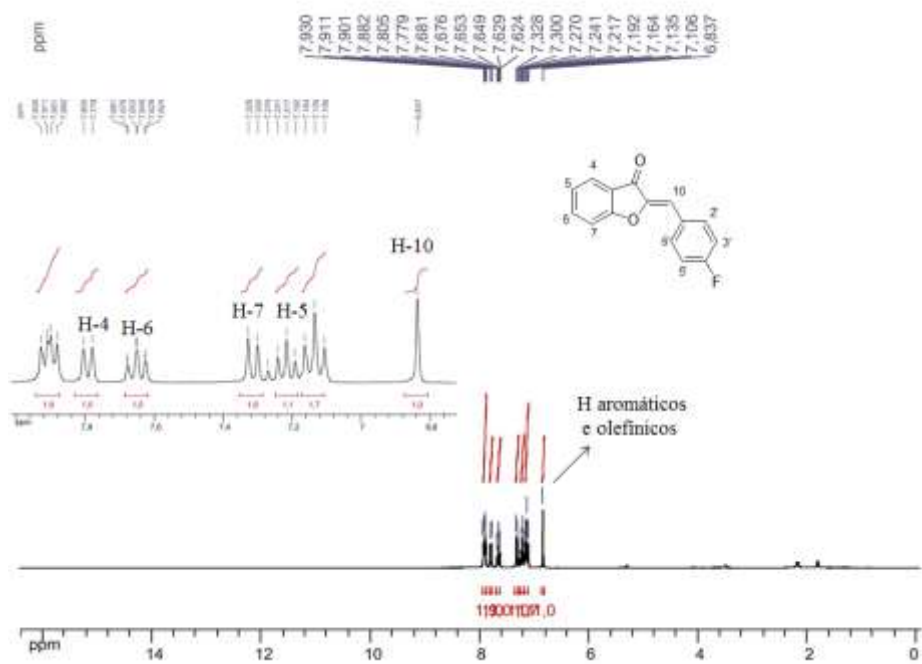


Figura 121: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **48**.

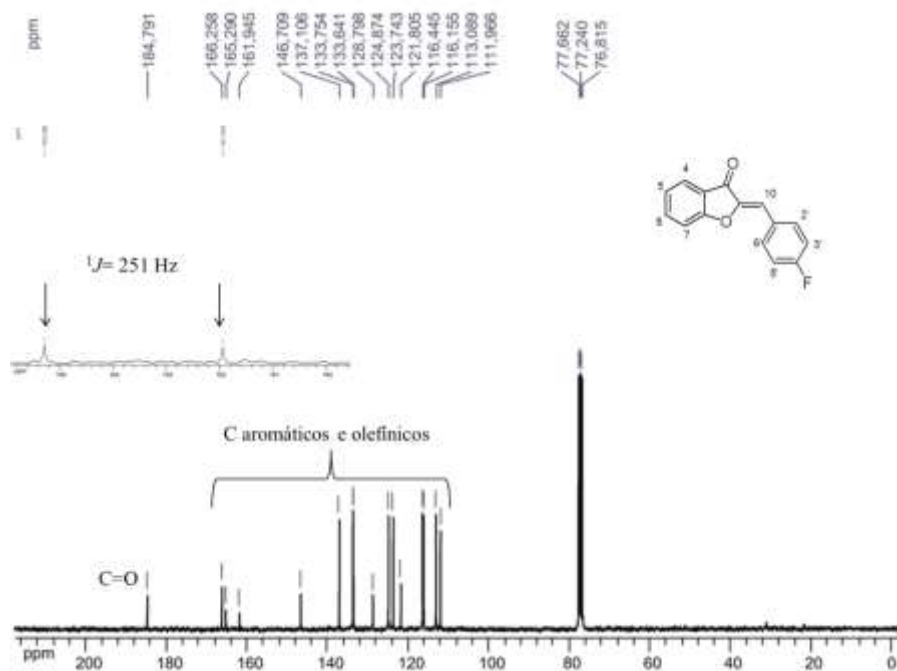


Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **48**.

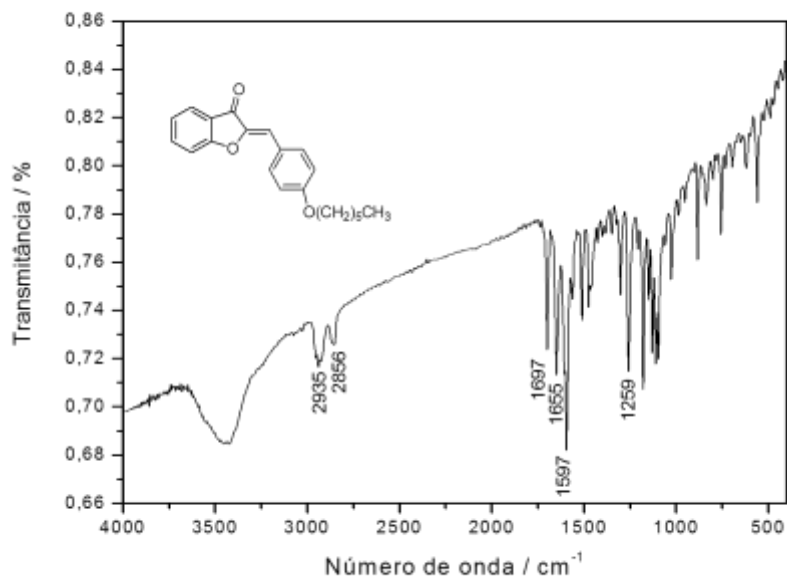


Figura 123: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **49**.

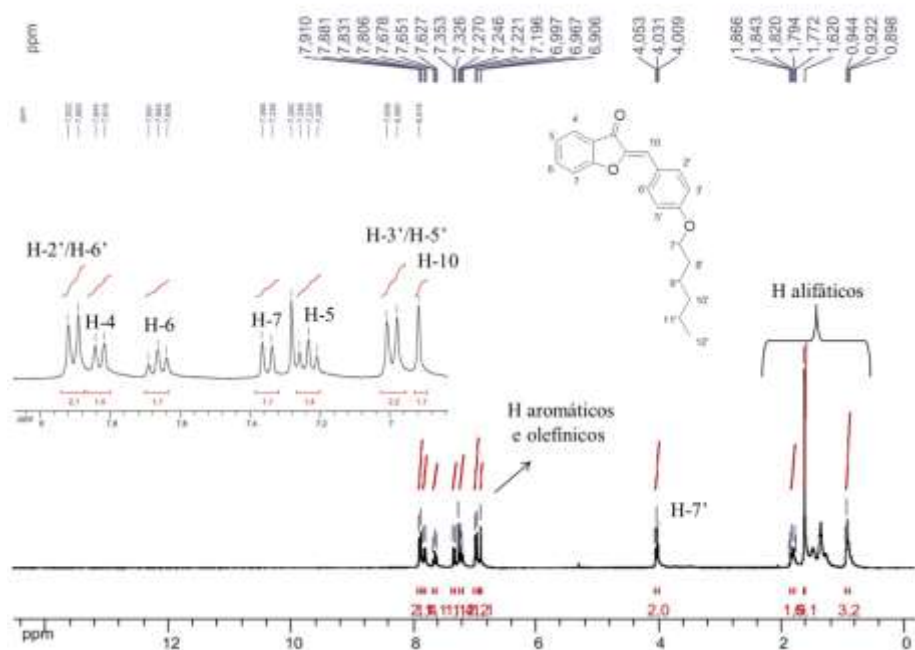


Figura 124: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **49**.

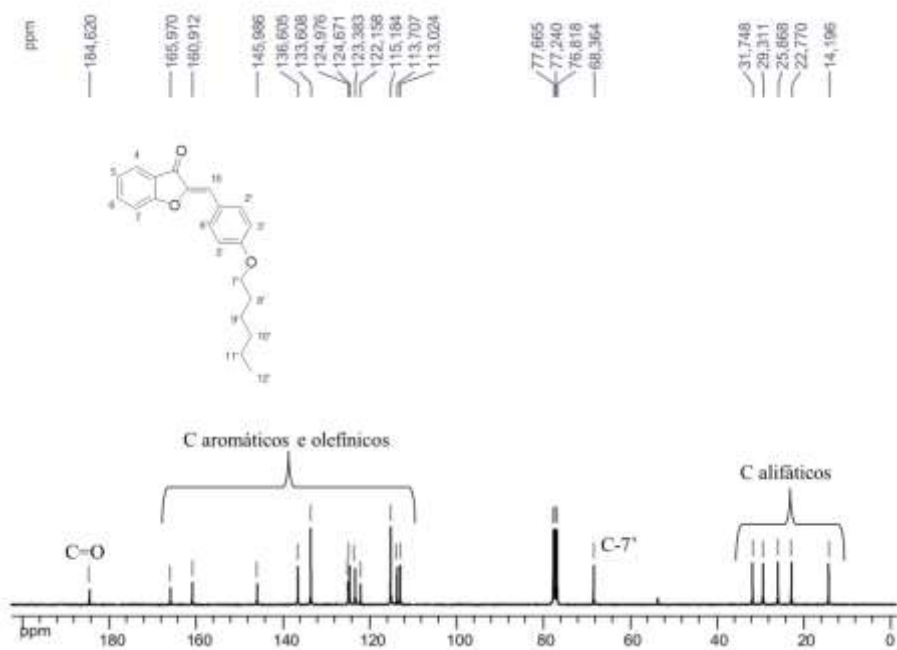


Figura 125: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **49**.

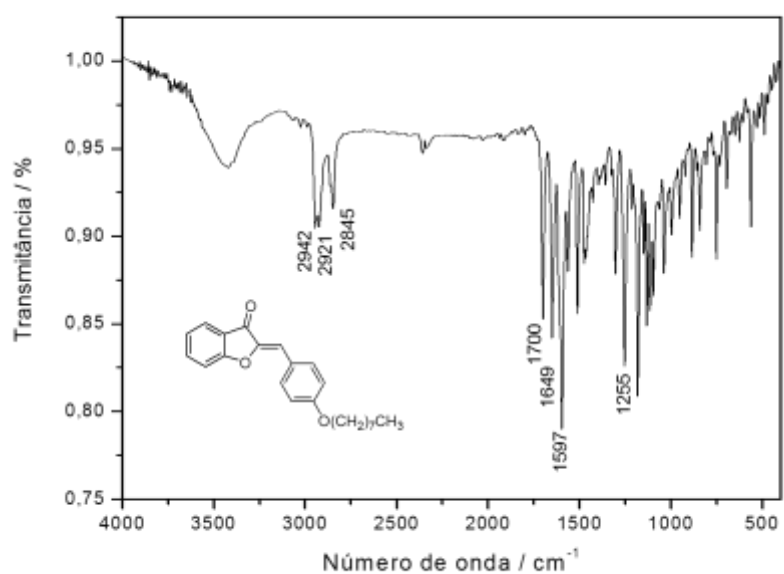


Figura 126: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **50**.

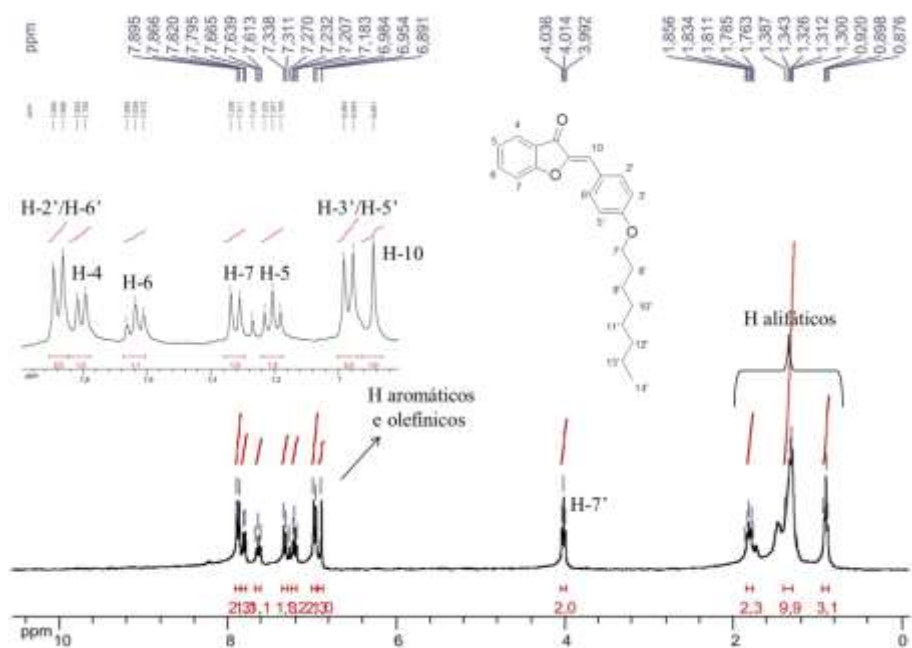


Figura 127: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **50**.

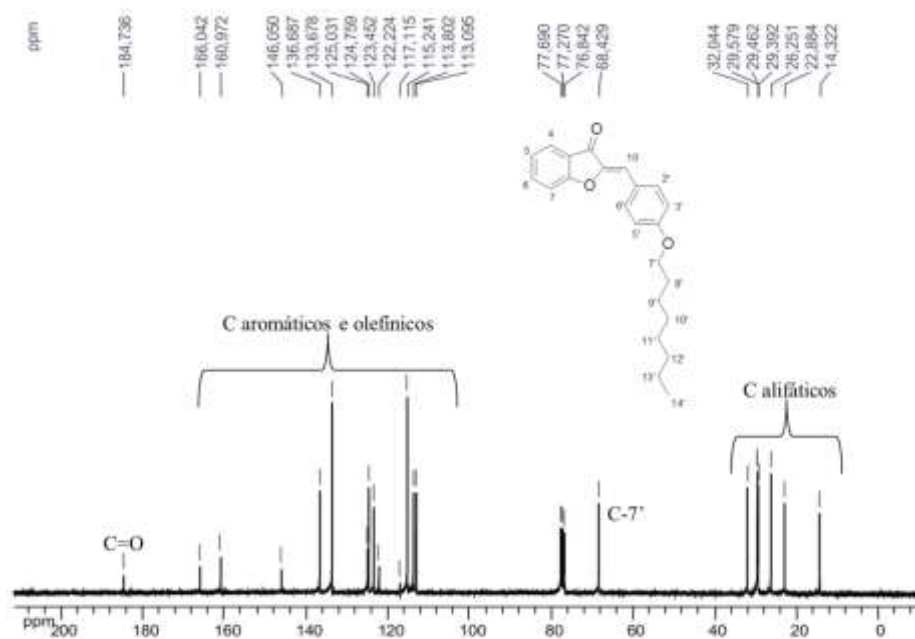


Figura 128: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **50**.

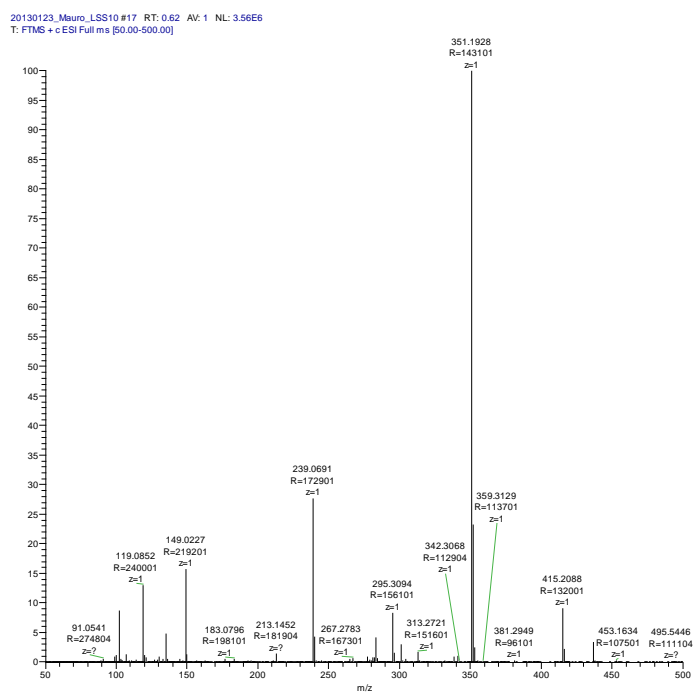


Figura 129: Espectro de massa (ESI) do composto **50**.

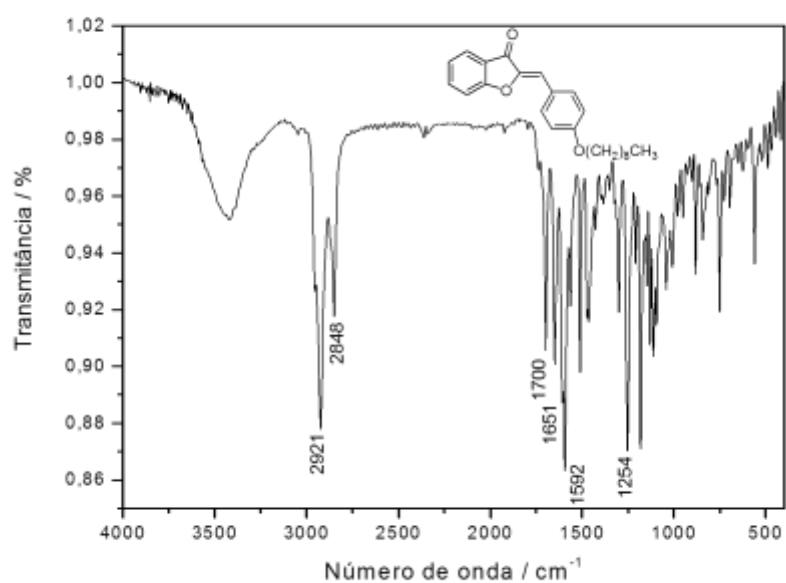


Figura 130: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **51**.

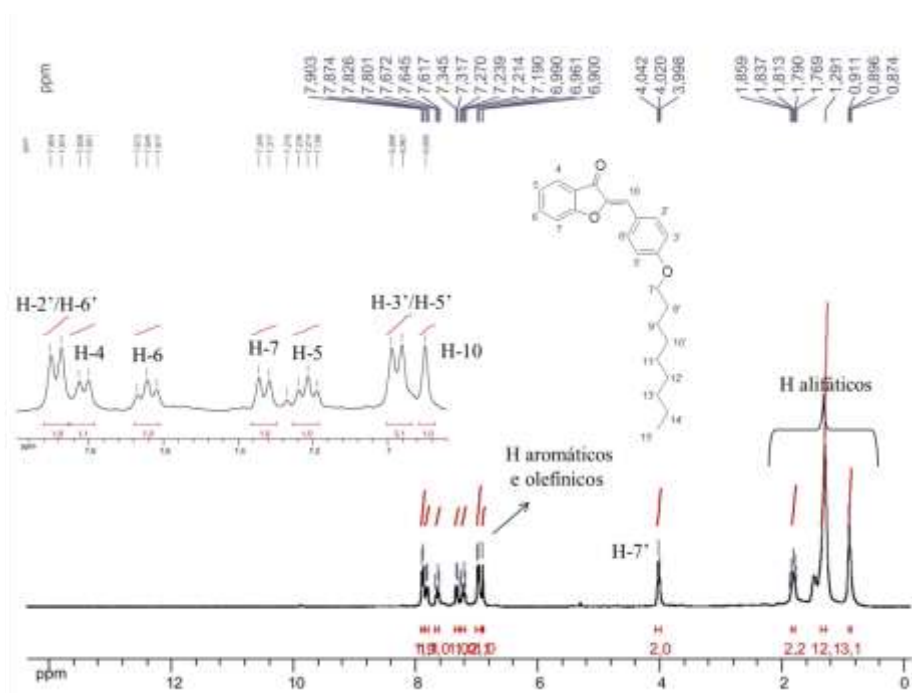


Figura 131: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **51**.

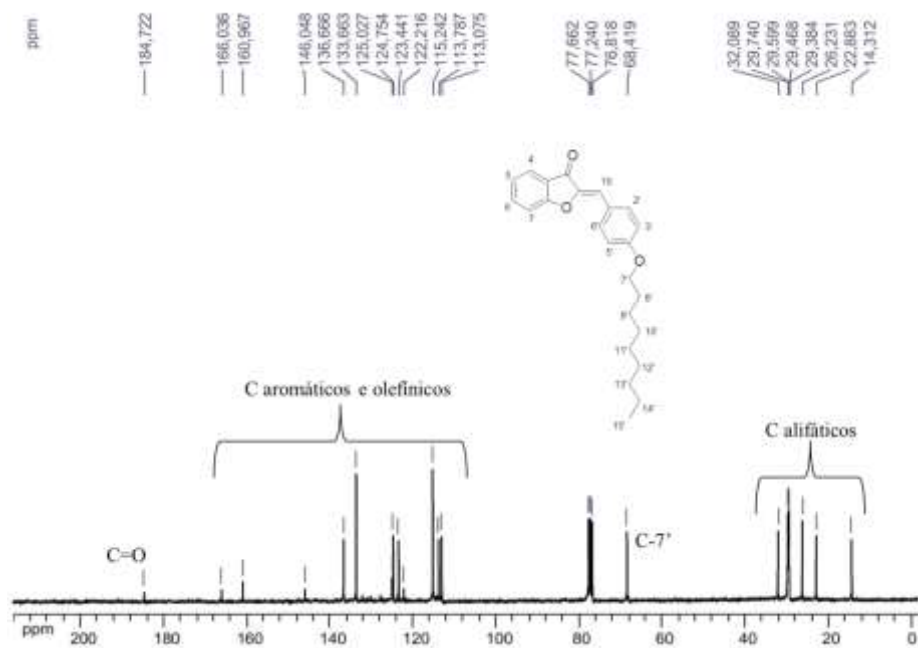


Figura 132: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **51**.

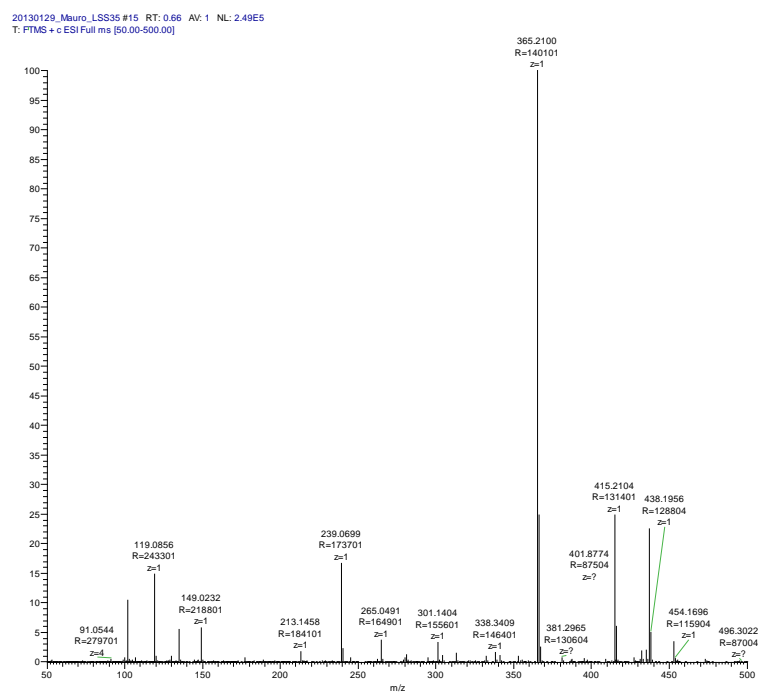


Figura 133: Espectro de massa (ESI) do composto **51**.

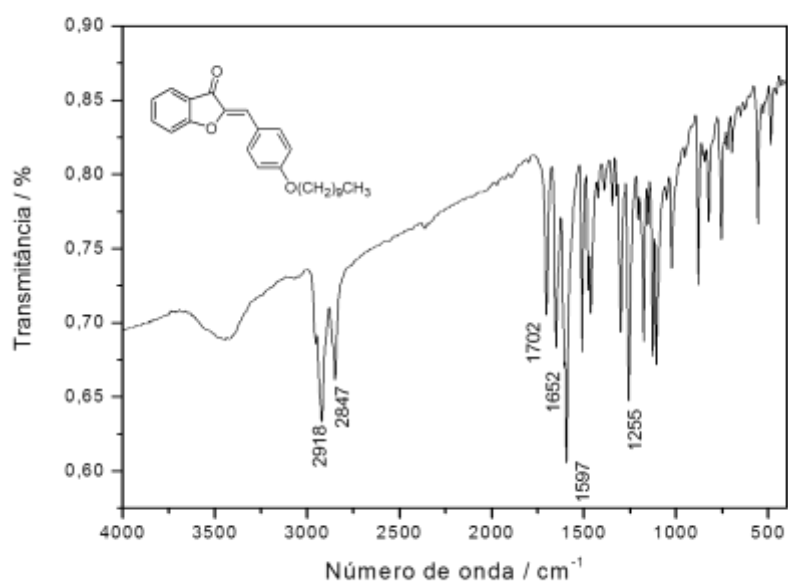


Figura 134: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 52.

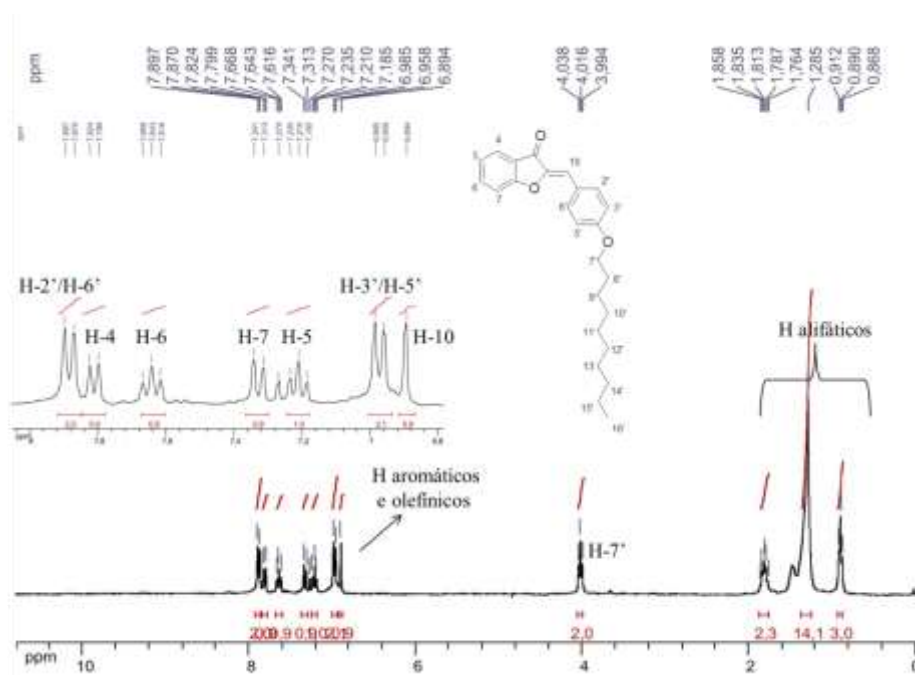


Figura 135: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 52.

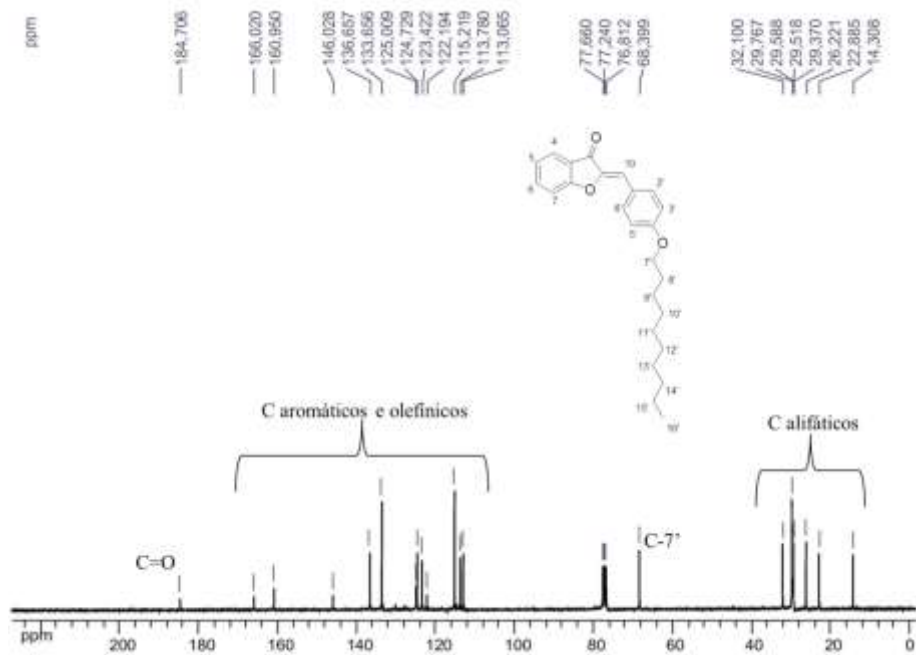


Figura 136: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **52**.

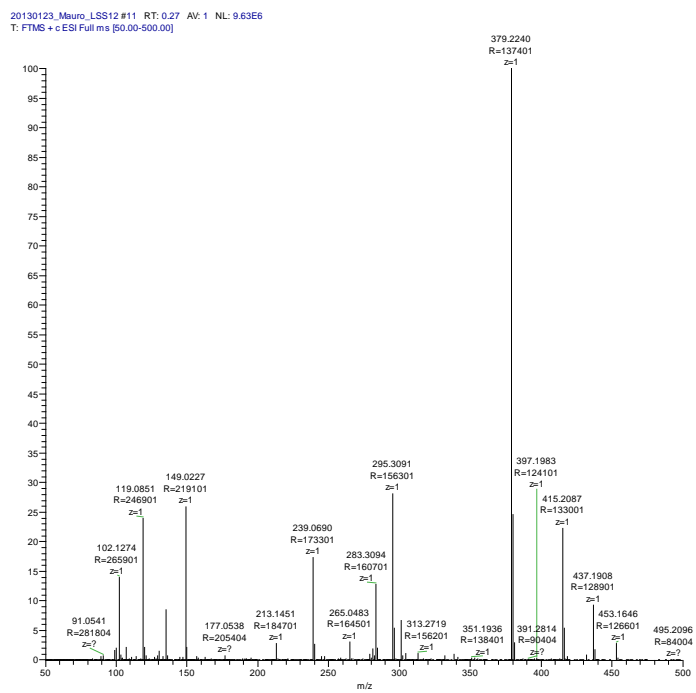


Figura 137: Espectro de massa (ESI) do composto **52**.

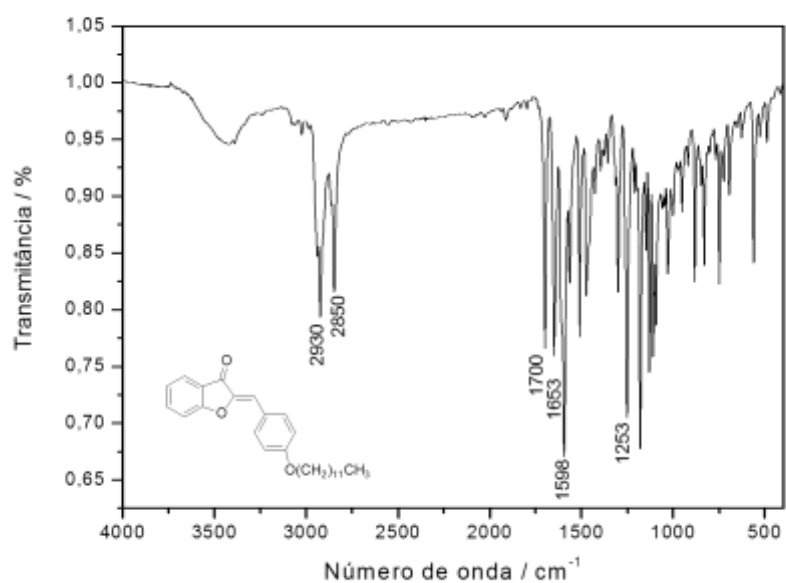


Figura 138: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **53**.

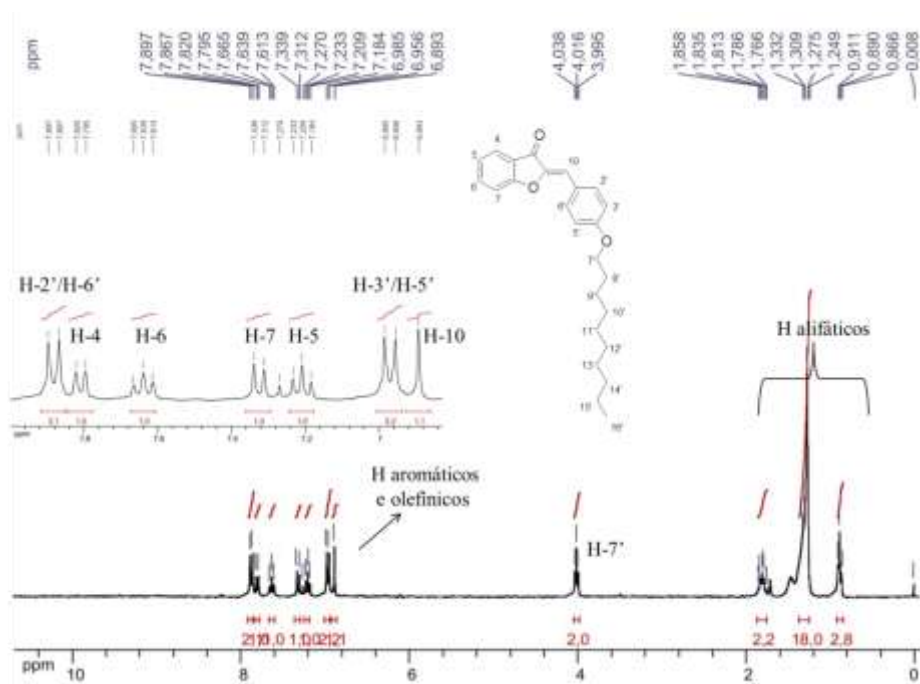


Figura 139: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **53**.

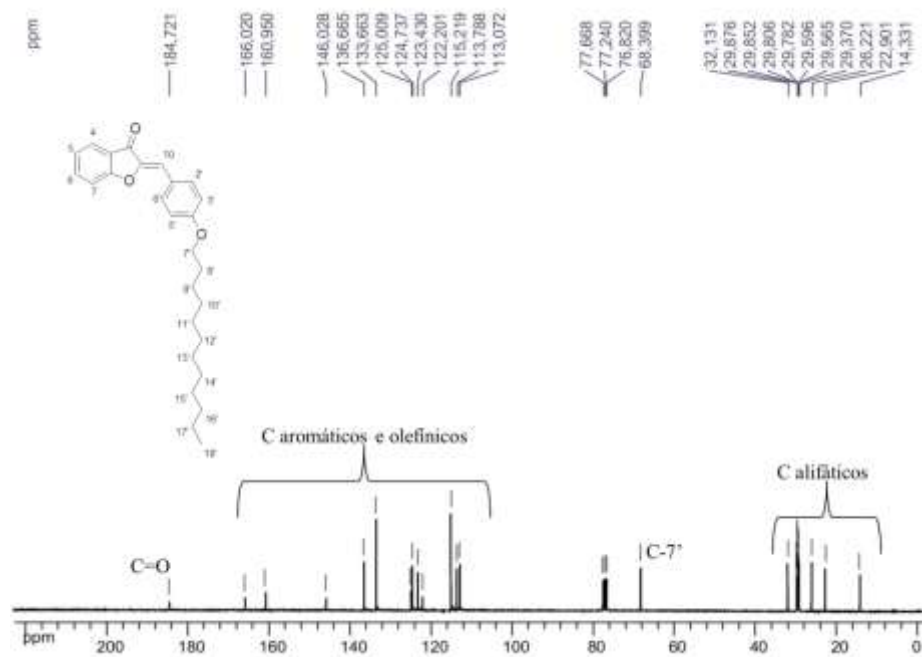


Figura 140: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **53**.

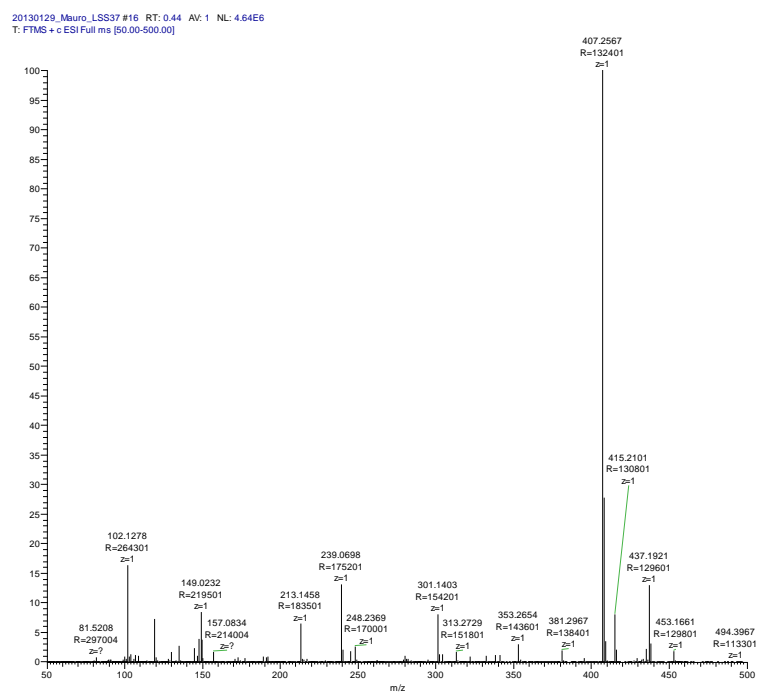


Figura 141: Espectro de massa (ESI) do composto **53**.

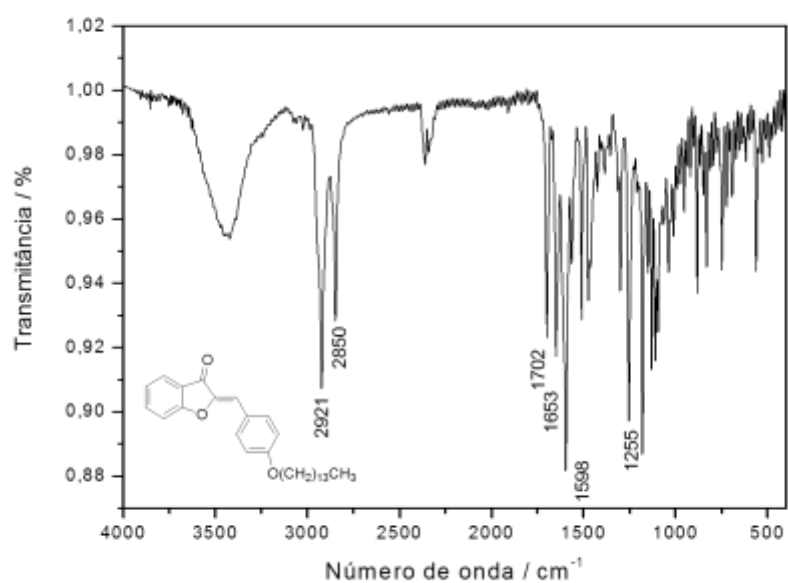


Figura 142: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 54.

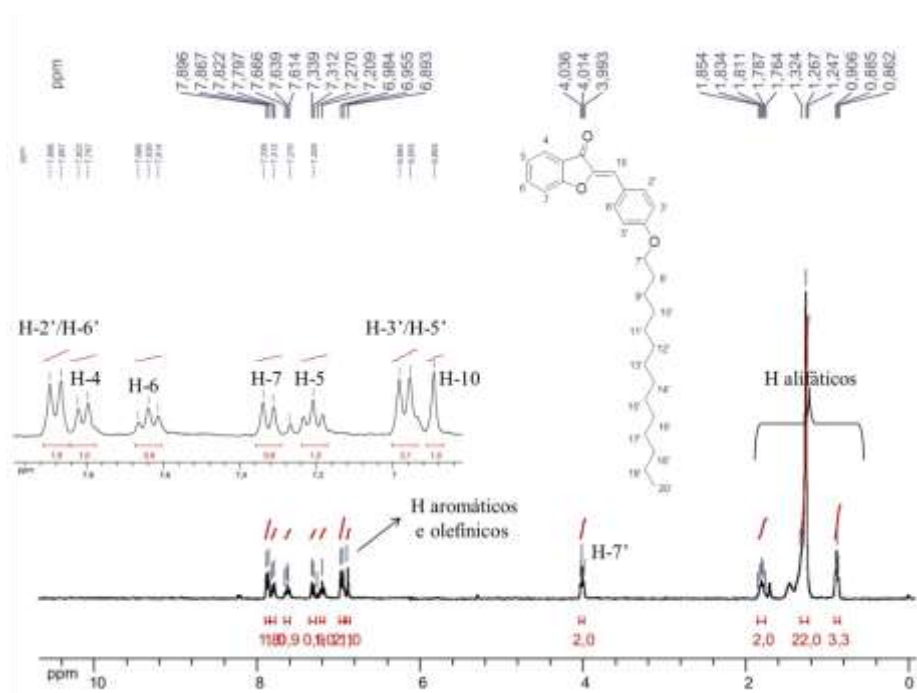


Figura 143: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 54.

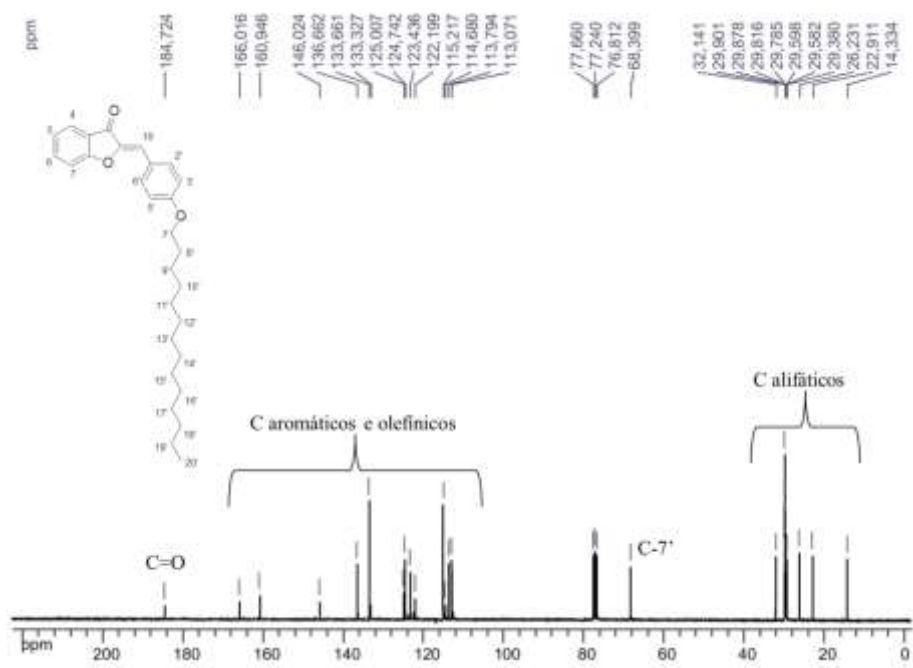


Figura 144: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **54**.

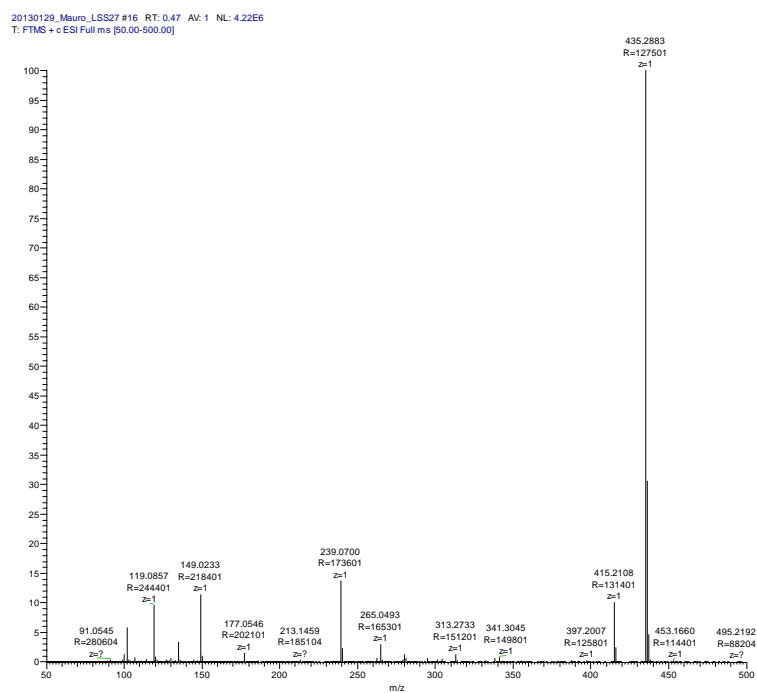


Figura 145: Espectro de massa (ESI) do composto **54**.

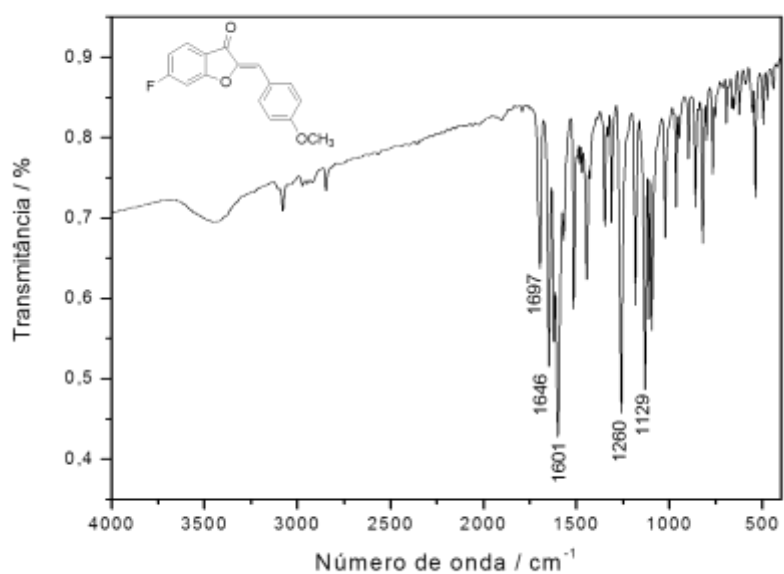


Figura 146: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **56**.

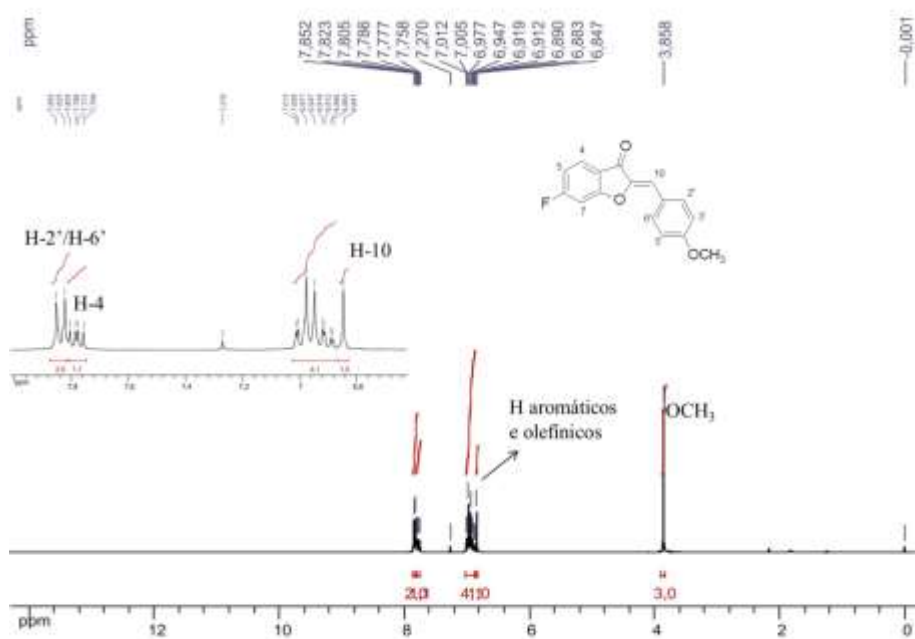


Figura 147: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **56**.

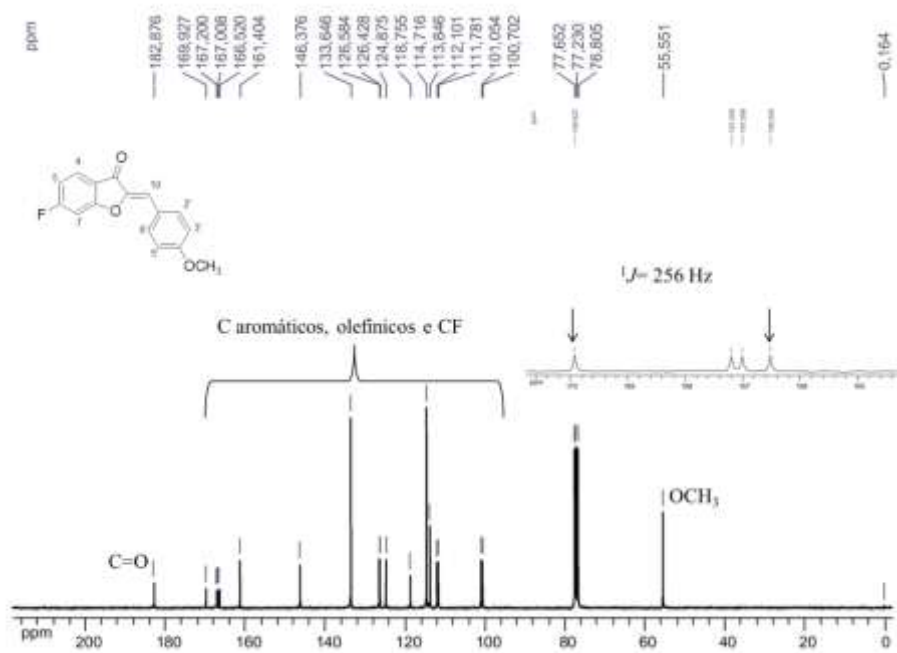


Figura 148: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **56**.

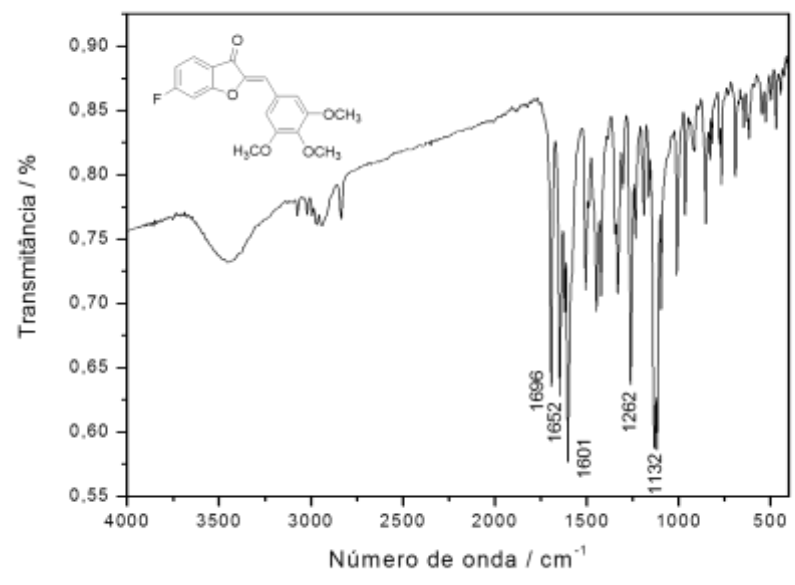


Figura 149: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **57**.

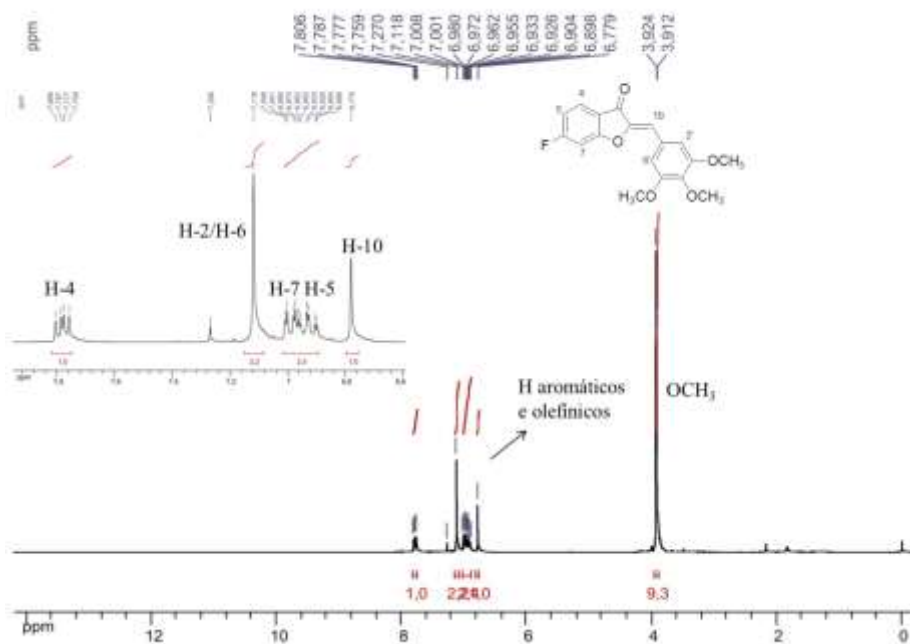


Figura 150: Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **57**.

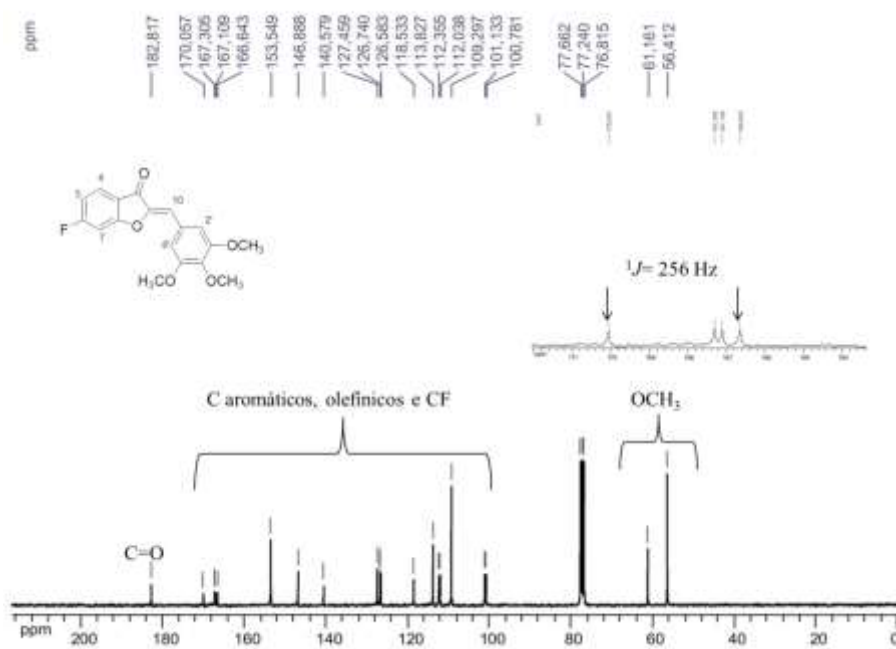


Figura 151: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 300 MHz) de **57**.

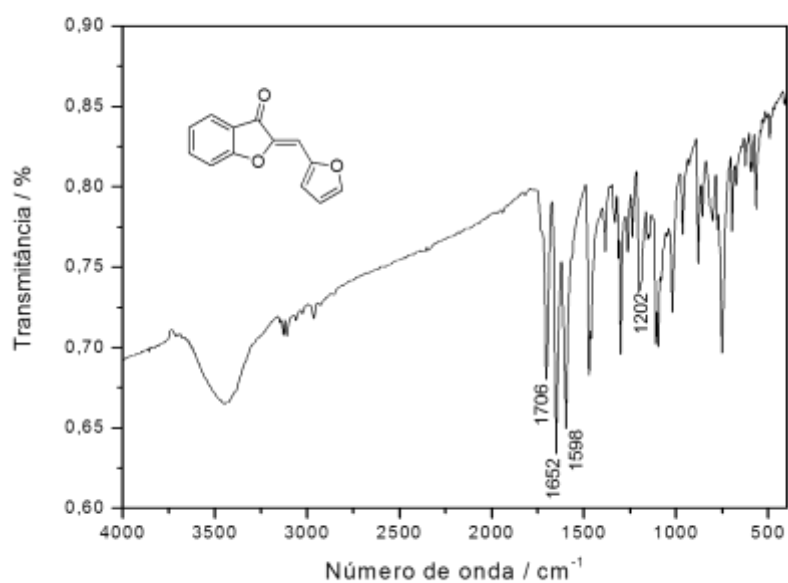


Figura 152: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **58**.

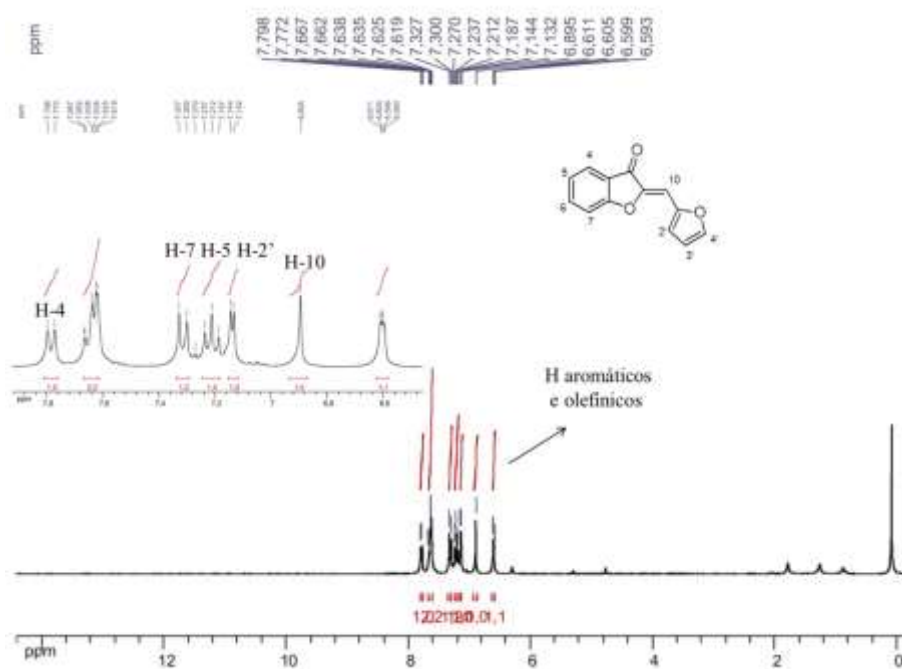


Figura 153: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **58**.

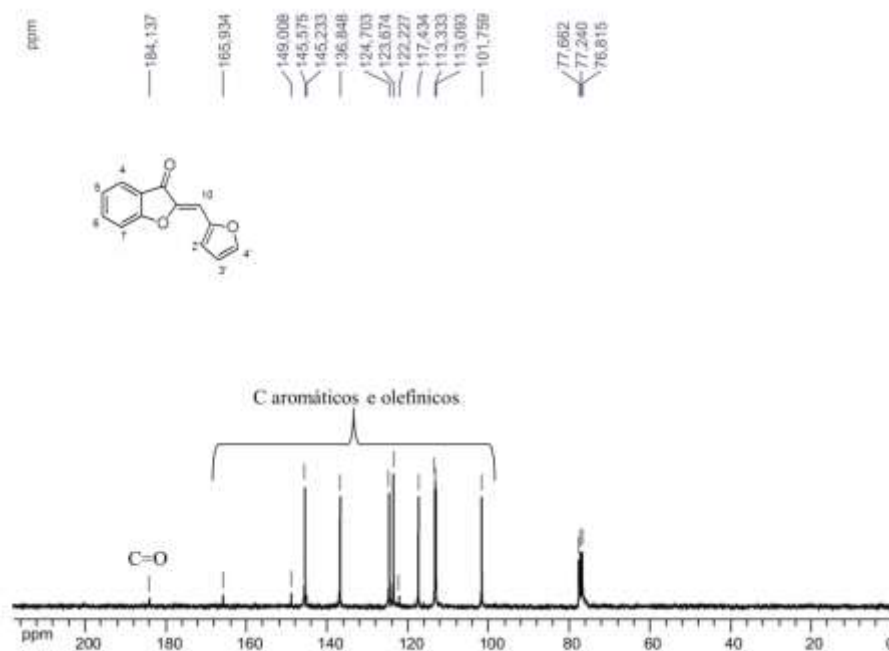


Figura 154: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **58**.

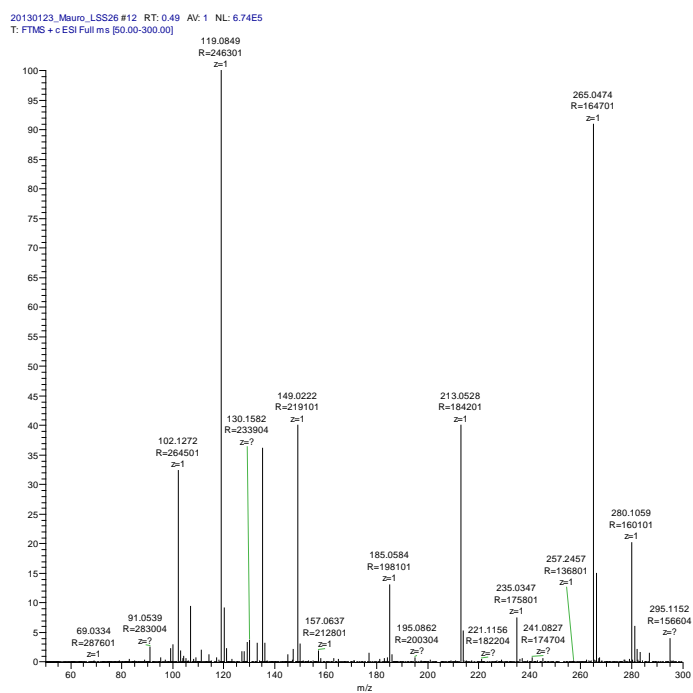


Figura 155: Espectro de massa (ESI) do composto **58**.

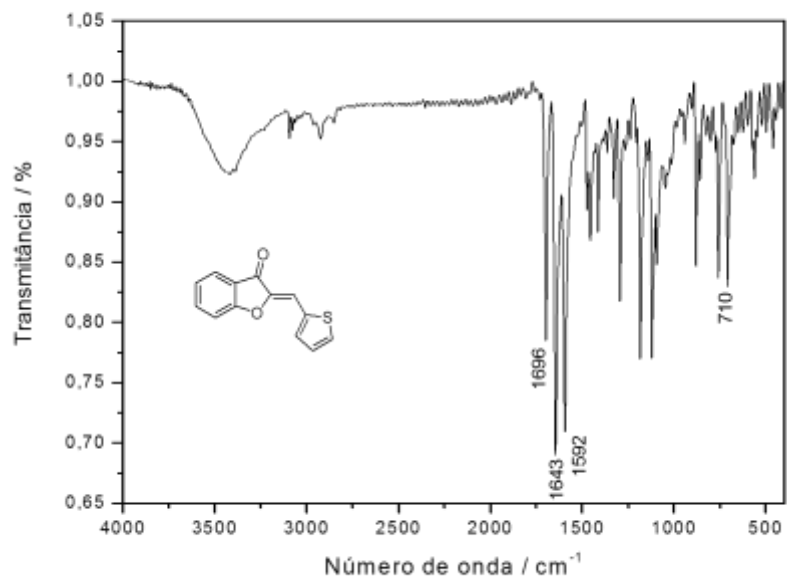


Figura 156 Espectro no infravermelho (KBr) do composto 59.

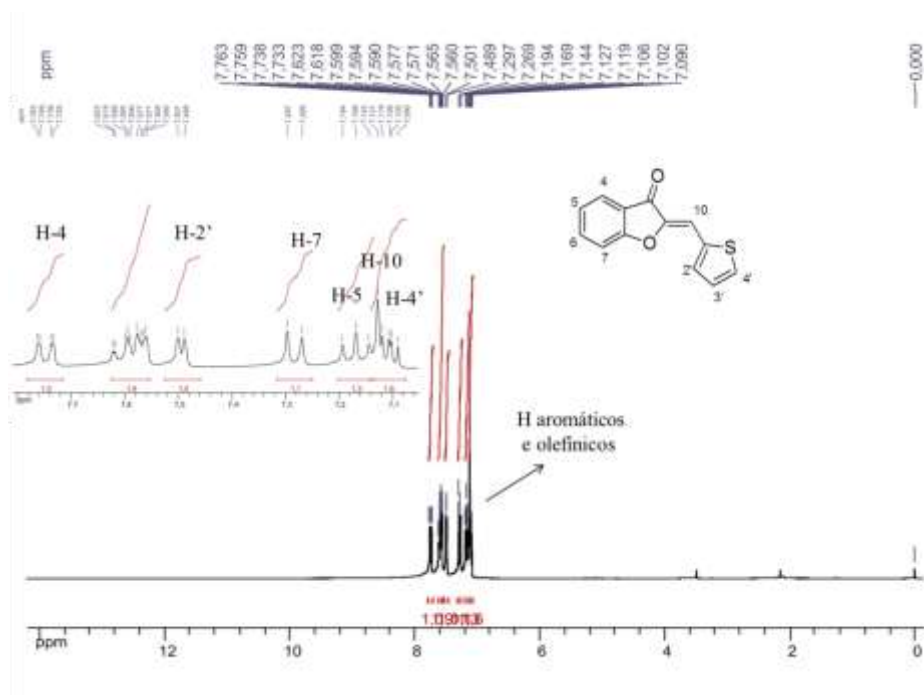


Figura 157: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 59.

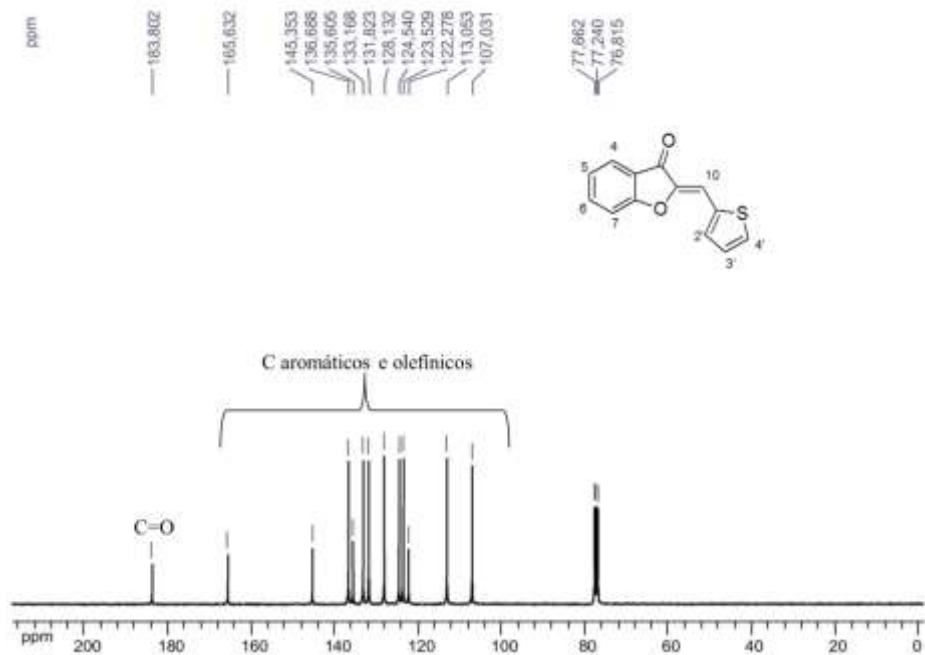


Figura 158: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **59**.

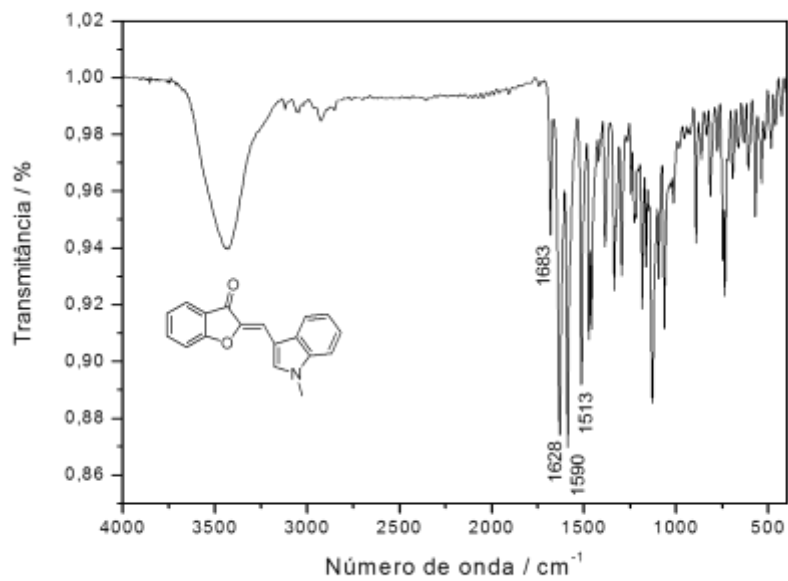


Figura 159: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **60**.

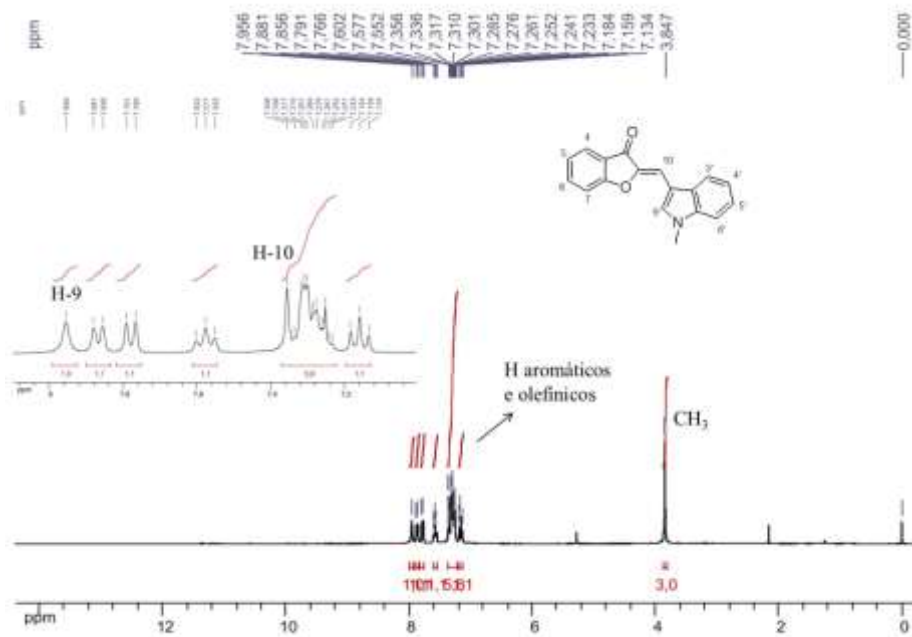


Figura 160: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **60**.

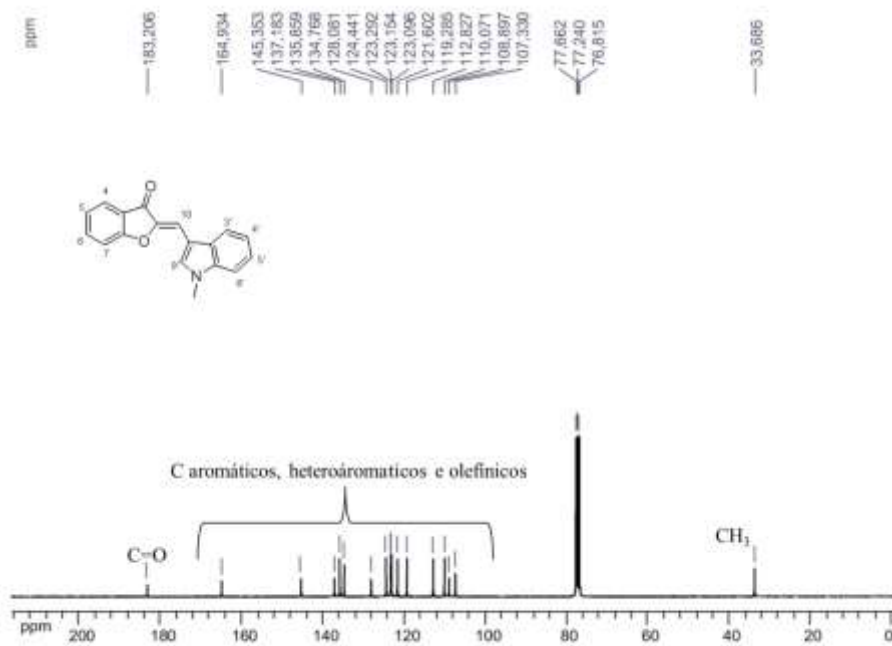


Figura 161: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **60**.