



DANILO FORTI CARVALHO DE BENEDICTO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CHALCONAS E
BIS-CHALCONAS: UM ESTUDO TEÓRICO-
EXPERIMENTAL**

LAVRAS-MG

2021

DANILO FORTI CARVALHO DE BENEDICTO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CHALCONAS E BIS-CHALCONAS:
UM ESTUDO TEÓRICO-EXPERIMENTAL**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Química, para a obtenção de título de Licenciado.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi

Orientador

LAVRAS-MG

2021

DANILO FORTI CARVALHO DE BENEDICTO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CHALCONAS E BIS-CHALCONAS:
UM ESTUDO TEÓRICO-EXPERIMENTAL**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Química, para a obtenção de título de Licenciado.

APROVADO em 17 de novembro de 2021
Dra. Bárbara Sayuri Bellete UFLA
Dra. Luciana Lopes Silva Pereira UFLA
Dr. Sérgio Scherrer Thomasi UFLA

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi

Orientador

LAVRAS-MG

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à Deus por ter me abençoado e dirigido durante todo o tempo. Sendo o doador da vida e da capacidade de pensar, proporcionou todo o meu sucesso e as minhas conquistas.

Aos meus pais que sempre me apoiaram e incentivaram.

Aos meus colegas de curso pela companhia, auxílio e amizade.

A todos os meus professores pela sua imensa e inestimável contribuição na minha formação, especialmente ao professor Sérgio Scherrer Thomasi que, além de me orientar neste trabalho, foi um dos que mais me inspiraram a seguir o sonho de me tornar um cientista, apesar de todos os desafios.

À Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química pela oportunidade.

MUITO OBRIGADO!!

RESUMO

As chalconas são compostos orgânicos naturais pertencentes à classe dos flavonóides e atuam como precursores na biossíntese de metabólitos secundários de plantas, como outros flavonóides e isoflavonóides. Os compostos da classe das chalconas possuem grande potencial de atividade biológica como antioxidantes, antibacterianos, anti-inflamatórios, antimaláricos, antitumorais, entre outros. Outra classe de compostos derivados das chalconas e com potencial farmacológico é a classe das dibenzalacetonas (ou *bis*-chalconas). Tanto as chalconas quanto as dibenzalacetonas são compostos aromáticos e possuem uma carbonila alfa-beta insaturada e, portanto, consistem em aceptores de Michael passíveis de sofrer reações de adição conjugada, que têm sido apontadas como a origem dos diversos efeitos biológicos de tais substâncias. Neste trabalho foram sintetizados a dibenzalacetona, um de seus derivados e um derivado de chalcona por condensação de Claisen-Schmidt catalisada por base. A dibenzalacetona sintetizada foi caracterizada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C (600 MHz). O mecanismo da reação de formação das chalconas foi investigado por métodos computacionais semiempíricos a fim de obter parâmetros cinéticos e termodinâmicos associados a tais reações. Por fim, os espectros de RMN ^1H e ^{13}C simulados de uma série de 16 chalconas monosubstituídas foram obtidos por meio do programa *NMR Simulator* com o objetivo de analisar o efeito de grupos substituintes nas chalconas sobre a carga parcial dos átomos do sistema carbonílico alfa-beta insaturado e, dessa forma, investigar a sua possível influência na reatividade das chalconas frente à reações de adição direta e conjugada.

Palavras chave: chalconas, dibenzalacetonas, condensação de Claisen-Schmidt, espectros de RMN simulados, síntese orgânica

SUMÁRIO

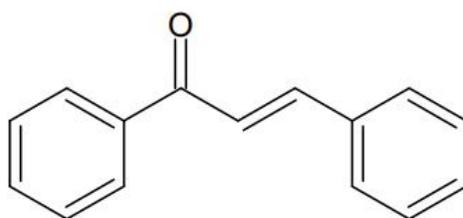
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVOS GERAIS.....	12
2.1. Objetivos específicos.....	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
3.1. Síntese de chalconas.....	13
3.2. Síntese de Dibenzalacetonas.....	20
3.3. Ressonância magnética nuclear (RMN).....	22
3.3.1. Deslocamento químico.....	25
3.3.2. Acoplamento spin-spin.....	26
3.4. Química teórica computacional.....	29
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1. Parte experimental.....	31
4.1.1. Síntese da 1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.....	32
4.1.2. Síntese da 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona.....	32
4.1.3. Síntese da 1,5-bis(4-hidroxifenil)penta-1,4-dien-3-ona.....	33
4.2. Caracterização.....	33
4.3. Espectros de RMN teóricos.....	34
4.4. Métodos computacionais.....	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5.1. Parte experimental.....	36
5.1.1. Síntese do composto A.....	37
5.1.2. Síntese do composto B.....	41
5.1.3. Síntese do composto C.....	44
5.2. Caracterização.....	46
5.3. Análise teórica do mecanismo de condensação de Claisen-Schmidt.....	48
5.4. Análise dos espectros de RMN simulados de chalconas.....	52
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85

1. INTRODUÇÃO

Os primeiros estudos em química orgânica datam de meados do século XVIII, quando evoluía das práticas da alquimia a uma ciência moderna. Na época, os poucos compostos orgânicos conhecidos eram obtidos exclusivamente a partir das plantas e animais (McMURRY, 2016). De fato, a natureza consiste em uma fonte de diversidade química que não pode ser subestimada e o ser humano tem explorado essa diversidade ao longo da história (DÍAZ-TIELAS, *et al*, 2016). Nesse sentido, a síntese orgânica (construção de moléculas complexas em laboratório) se apresenta como uma estratégia moderna para imitar as moléculas já presentes na natureza e provadas pela mesma. Dessa forma é possível, a partir dos produtos naturais e modernas técnicas de síntese, explorar novas possibilidades de fármacos, agroquímicos e outras substâncias de interesse (DÍAZ-TIELAS, *et al*, 2016, McMURRY, 2016).

As chalconas (ou 1,3-difenil-2-propen-1-onas) são substâncias naturais e uma das mais importantes classes de flavonóides no reino vegetal, atuando como precursores de cadeia aberta na biosíntese de outros flavonóides e isoflavonóides (RAMMOHAN, *et al*, 2020, GOMES, *et al*, 2017). A estrutura molecular das chalconas consiste em dois anéis aromáticos unidos por uma cadeia alifática de três carbonos, que contém uma cetona alfa-beta insaturada (figura 1.1). O grupo cetona, juntamente com a insaturação, atua como um cromóforo e é responsável pela coloração das chalconas, que varia do amarelo claro até o laranja escuro (GAONKAR, VIGNESH, 2017). O termo chalcona deriva da palavra grega “*chalcos*”, que significa “bronze”, uma referência à coloração de boa parte das chalconas naturais. A presença da insaturação possibilita a existência dos isômeros *cis* e *trans*, porém o isômero *cis* possui menor estabilidade termodinâmica devido a efeitos estéricos (ZHUANG, *et al*, 2017).

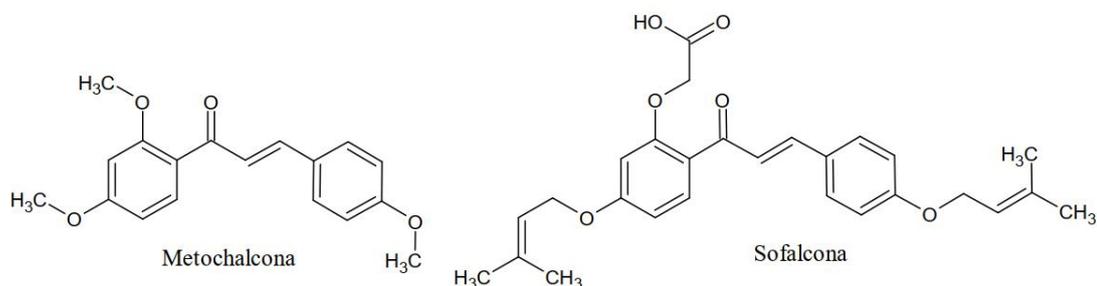
Figura 1.1 - Estrutura básica das chalconas.



Fonte: Do autor

A família das chalconas tem atraído muito a atenção da comunidade científica devido à sua ampla atividade biológica e potencial terapêutico no tratamento de várias condições médicas diferentes. Nesse sentido, vários compostos derivados das chalconas já foram aprovados para uso clínico, como por exemplo a metochalcona (figura 1.2), utilizada como droga colerética (que facilita o esvaziamento da vesícula biliar) e a sofalcona (figura 1.2), utilizada como droga antiulcera e mucoprotetora (ZHUANG, *et al*, 2017). Além disso, a química das chalconas tem sido alvo de um vasto número de estudos, muitos dos quais demonstraram o potencial das chalconas como agentes antibacterianos (DAN, DAI, 2020), antitumorais (GAO, *et al*, 2020), antimaláricos (CHENG, *et al*, 2020, QIN, *et al*, 2020), antioxidantes, anti-inflamatórios, entre outros. Chalconas híbridas também têm sido investigadas quanto ao seu potencial no tratamento da doença de Alzheimer (THAPA, *et al*, 2021). A natureza eletrofílica do sistema carbonílico alfa-beta insaturado das chalconas, que pode atuar como um aceptor de Michael, tem sido apontada como uma possível causa para os seus efeitos no organismo (GOMES, *et al*, 2017).

Figura 1.2 - Estruturas da metochalcona e sofalcona.

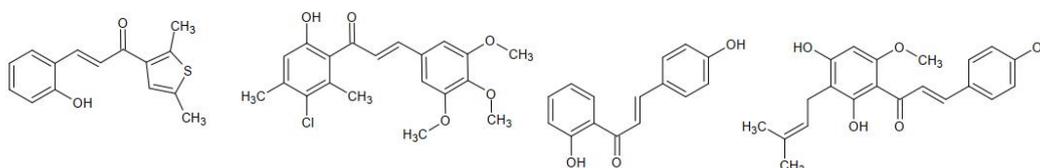


Fonte: Do autor.

Muitos grupos de pesquisa têm reportado a atividade anti-inflamatória tanto de chalconas naturais quanto sintéticas através de diversos mecanismos, que incluem inibição da enzima ciclooxigenase, inibição da síntese de prostaglandinas, inibição da produção de óxido nítrico (NO), entre outros. A inibição da ciclooxigenase (COX) é um mecanismo de ação capaz de aliviar a dor e outros sintomas associados a processos inflamatórios, sendo, portanto, um mecanismo muito comum de atuação de medicamentos (RASHID, *et al*, 2019, BANO, *et al*, 2013, WON, *et al*, 2005). Bano e

colaboradores sintetizaram uma série de chalconas e verificaram a sua atividade anti-inflamatória. Dentre os compostos estudados, a chalcona 5'-cloro-2'-hidroxi-4'6'-dimetil-3,4,5-trimetoxichalcona foi a que se destacou em sua atividade (BANO, *et al*, 2013). Vários outros estudos apontam chalconas e seus derivados como agentes anti-inflamatórios eficientes que tem o potencial de se tornar novos fármacos no futuro (WON, *et al*, 2005, ZHAO, *et al*, 2003). A figura 1.3 contém algumas das moléculas mais promissoras apontadas em tais estudos, cujos mecanismos de ação incluem a inibição da cicloxigenase e da produção de NO.

Figura 1.3 - Compostos com potencial de atividade anti-inflamatória.



Fonte: BANO, *et al*, 2013, WON, *et al*, 2005, ZHAO, *et al*, 2003.

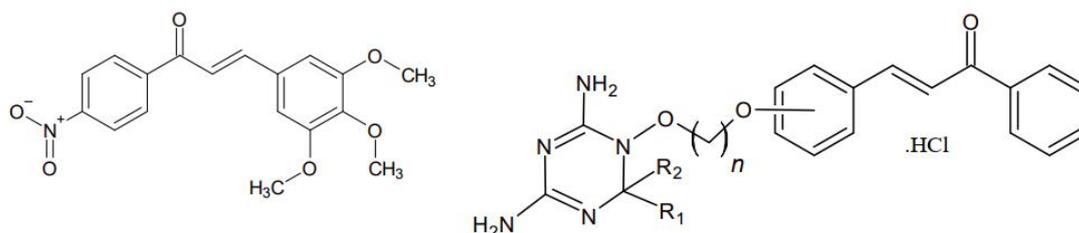
As chalconas também têm sido amplamente estudadas quanto ao seu potencial antibacteriano. O desenvolvimento de resistência a antibióticos pelas bactérias por meio da seleção de cepas resistentes é um fato bem estabelecido e um sério problema de saúde pública que surge principalmente devido ao uso indiscriminado desses fármacos pela população. Assim, os medicamentos conhecidos logo perdem sua eficácia contra um número crescente de microorganismos patológicos, o que cria uma demanda constante de novos fármacos com ação antimicrobiana (NIELSEN, *et al*, 2004). Nesse sentido, vários compostos derivados das chalconas têm sido sintetizados e testados, com resultados bastante promissores (ZHANG, *et al*, 2018, DAN, DAI, 2020). Novamente, tal efeito é geralmente atribuído à cetona alfa-beta insaturada, uma sistema reativo capaz de sofrer adições conjugadas com grupos nucleofílicos presentes em proteínas de membrana, contribuindo para a atividade antimicrobiana. Nesse sentido, as chalconas contendo grupos doadores de elétrons, como grupos metóxi e hidroxil, apresentaram maior atividade antibacteriana. (GAONKAR, VIGNESH, 2017).

Aoki e colaboradores extraíram um conjunto de chalconas da erva *Angelica keiskei* e observaram que tais compostos possuíam a capacidade de reagir com o ânion

superóxido, atuando, portanto como antioxidantes (AOKI, *et al*, 2008). Os processos celulares geram radicais livres e espécies reativas de oxigênio naturalmente, contudo tais substâncias têm a capacidade de causar dano em moléculas de DNA, proteínas, lipídeos e outros compostos de importância biológica por meio de reações de oxidação. Tais reações estão associadas ao processo de envelhecimento, surgimento de câncer, entre outros. Portanto, a remoção de radicais livres pelos antioxidantes é essencial para manter o bom funcionamento das células (SINGH, ANAND, KUMAR, 2014). Doan e Tran sintetizaram uma série de chalconas alílicas e pirazólicas. O potencial antioxidante de tais compostos foi avaliado pelo método de eliminação de radicais 1,1-bifenil-2-picrilhidrazil (DPPH). Ambas as classes de chalconas avaliadas apresentaram potencial antioxidante, embora inferior ao do ácido ascórbico (DOAN, TRAN, 2011).

Outra propriedade extremamente atraente demonstrada pelas chalconas e seus derivados é a atividade antitumoral. Embora existam tratamentos disponíveis para o câncer (uma das maiores causas de morte no mundo atualmente), eles possuem diversas limitações, como a possibilidade de metástase, e sérios efeitos colaterais, além do fato de existirem muitos tipos de tumores refratários à terapêutica convencional. Isso motiva a busca dos pesquisadores por fármacos que sejam mais seguros, potentes e específicos (SINGH, *et al*, 2014). Quanto às chalconas, o seu efeito antitumoral tem sido reportado em diversos estudos e por diferentes mecanismos de inibição do crescimento de tumores e da replicação das células cancerosas (NG, *et al*, 2017, GAO, *et al*, 2020). A figura 1.4 apresenta algumas das chalconas cujo efeito antitumoral por meio da inibição das enzimas dihidrofolato redutase e tioredoxina redutase foi reportado.

Figura 1.4 - Exemplos de chalconas com atividade antitumoral reportada.



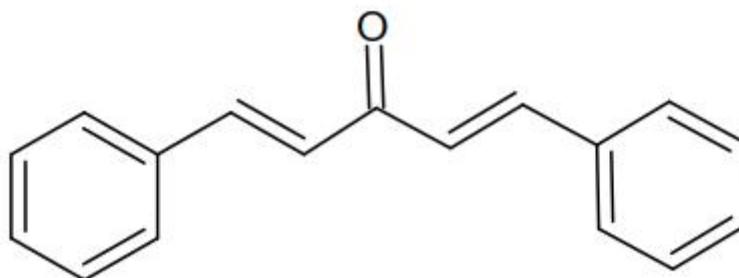
Fonte: SINGH, *et al*, 2014, NG, *et al*, 2017.

Higgs e colaboradores sintetizaram uma série de 20 derivados de chalconas e avaliaram a sua afinidade pelo sítio ligante dos benzodiazepínicos nos receptores de ácido gama aminobutírico (GABA) e serotonina, através de testes em roedores. Dessa forma, foi demonstrado o efeito ansiolítico, antidepressivo e analgésico de muitos desses compostos (HIGGS, *et al*, 2019). A chalcona isoquiritigenina (2', 2', 4'-trihidroxichalcona) teve seu efeito hipnótico demonstrado por Cho e colaboradores, indicando assim o seu potencial como fármaco para tratamento de insônia e ansiedade (em baixas doses) (CHO, *et al*, 2011). Além disso, chalconas têm sido reportadas como agentes anti-obesidade (BIRARI, *et al*, 2011), antialérgicos (YAMAMOTO, *et al*, 2004), anti-HIV (SHARMA, *et al*, 2011) e também como agroquímicos (DÍAZ-TIELAS, *et al*, 2016).

Entre os principais compostos derivados das chalconas, encontra-se as dibenzalacetonas (1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona), também chamadas de *bis*-chalconas, cuja estrutura básica é apresentada na figura 1.5. Essa classe de compostos derivados das chalconas também apresentam uma grande variedade de propriedades biológicas (MASTACHI-LOZA, *et al*, 2019). Os principais estudos sobre essa classe específica de derivados das chalconas avaliam a sua atividade contra microorganismos patológicos como *Plasmodium falciparum* e *Trypanosoma cruzi* (DOHUTIA, *et al*, 2017, AGUILERA, *et al*, 2016). Além disso, tais compostos são utilizados como intermediários em diversas rotas de síntese de moléculas mais complexas (FRANCO, *et al*, 2012, VERMA, *et al*, 2017).

Tendo em vista a grande variedade de atividades biológicas das chalconas e dibenzalacetonas, bem como a sua estrutura química relativamente simples, o estudo de tais compostos e a busca por metodologias de síntese eficientes e de baixo custo se mostram de grande relevância devido ao potencial de aplicação farmacológica desses compostos.

Figura 1.5 - Estrutura da dibenzalacetona.



Fonte: Do autor.

2. OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho tem como objetivo a síntese e caracterização de chalconas e dibenzalacetonas, bem como a análise teórica por métodos computacionais do mecanismo da reação de Claisen-Schmidt, com o intuito de elucidar os aspectos cinéticos da formação de subprodutos. Além disso, objetiva-se a obtenção de espectros de RMN teóricos de diversas chalconas substituídas a fim de investigar o efeito dos substituintes nas propriedades espectroscópicas de tais compostos.

2.1. Objetivos específicos

- Sintetizar os compostos 1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona, 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona e 1,5-bis(4-hidroxifenil)penta-1,4-dien-3-ona.
- Caracterizar os compostos sintetizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).
- Obter espectros teóricos de RMN de chalconas substituídas.
- Avaliar o efeito dos substituintes nas propriedades espectroscópicas das chalconas.
- Obter informações sobre a cinética da reação de Claisen-Schmidt por meio de técnicas computacionais semiempíricas.

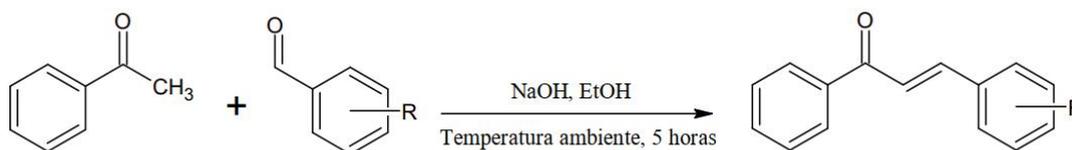
- Analisar e comparar a cinética de formação do produto principal e de um dos produtos minoritários da reação de síntese de chalconas (reação de Claisen-Schmidt).

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Síntese de chalconas

Existe uma grande diversidade de estratégias de síntese para as chalconas, envolvendo diferentes mecanismos, reagentes e catalisadores, uma consequência do fato de possuírem uma química relativamente simples. Todavia, o método de condensação de Claisen-Schmidt é o mais comum. Nessa reação, a chalcona é formada pela condensação de derivados do benzaldeído e da acetofenona na presença de catalisadores ácidos ou básicos em um solvente líquido. A síntese, em geral, demora algumas horas e pode ser realizada em temperaturas que variam da temperatura ambiente até 100°C (GOMES, *et al*, 2017). Na figura 3.1 encontra-se um esquema da síntese de chalconas por condensação de Claisen-Schmidt realizada por Bashary e Khatik, na qual foi utilizado etanol como solvente e NaOH como catalisador básico. A reação foi realizada em temperatura ambiente, sob agitação e com 5 horas de duração. A reação com benzaldeído alcançou 98% de rendimento, ao passo que a reação com o 4-metoxibenzaldeído alcançou um rendimento de 57% (BASHARY, KHATIK, 2019).

Figura 3.1: Condensação de Claisen-Schmidt.



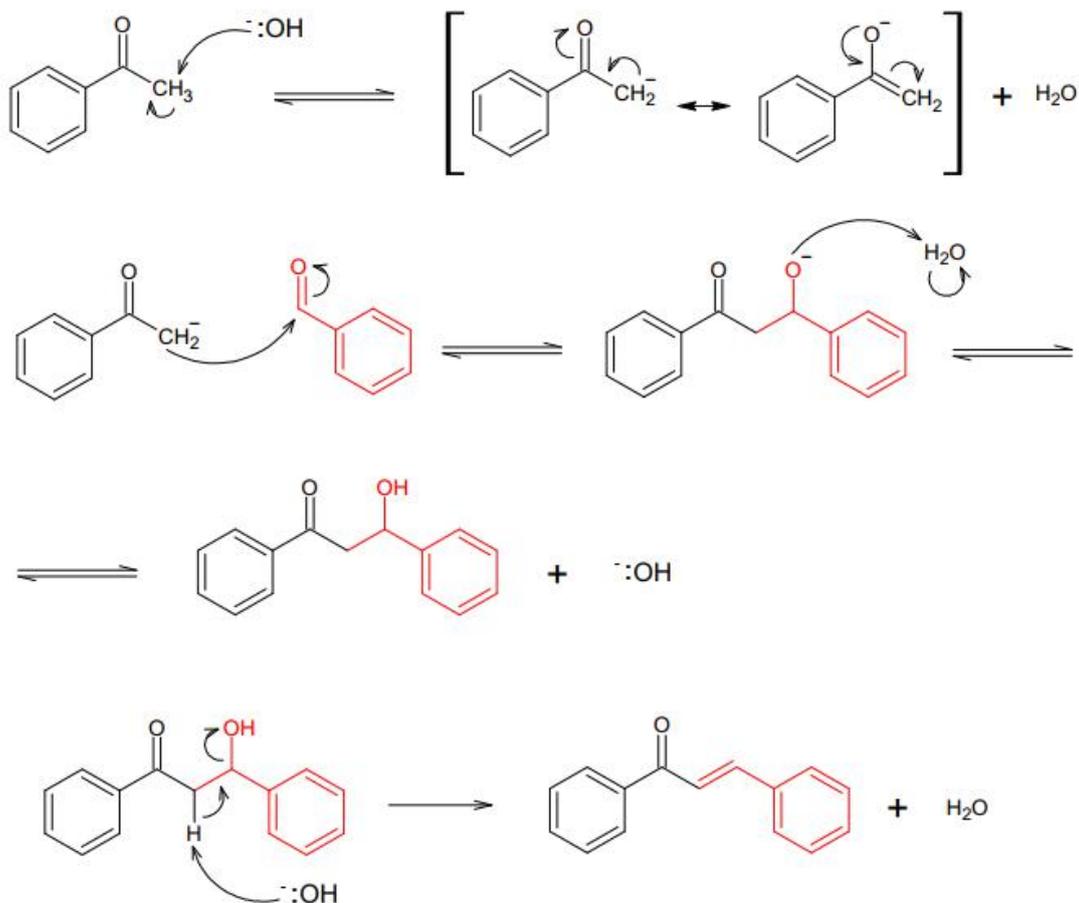
Fonte: Do autor.

Entretanto, existem mais de uma metodologia de síntese de chalconas utilizando a condensação de Claisen-Schmidt, por exemplo, Bennedsen e colaboradores

realizaram a síntese de uma chalcona simples, sem grupos funcionais nos anéis aromáticos, com um rendimento de aproximadamente 100% utilizando um pequeno excesso de benzaldeído e tolueno como solvente em um sistema com refluxo a 80°C por um período de 24 horas. Foi adicionado também uma certa quantidade (1.5 equivalente) de K_3PO_4 (BENNEDSEN, *et al*, 2019). Chang e colaboradores realizaram uma síntese semelhante, porém sem a presença de fosfato de potássio e utilizando uma solução de metanol em refluxo como solvente (CHANG, *et al*, 2014).

Essa reação consiste basicamente em uma condensação aldólica convencional. Na verdade, a reação de Claisen-Schmidt é um caso particular de condensação aldólica no qual o uso de uma cetona e um aldeído sem hidrogênios alfa impede as reações cruzadas e aumenta a seletividade da reação. De fato, o benzaldeído (um aldeído aromático sem hidrogênios alfa) é incapaz de sofrer enolização, portanto não pode atuar como um nucleófilo. A cetona, um dos reagentes, possui uma certa acidez devido a presença de hidrogênios no carbono alfa, que são passíveis de remoção pela ação de uma base forte (em geral NaOH ou KOH). A remoção desse hidrogênio dá origem a um íon enolato que se encontra em equilíbrio cetoenólico pela ressonância do par de elétrons entre o oxigênio carbonílico e o carbono alfa. O carbono negativamente carregado é um forte nucleófilo e, portanto, realiza um ataque nucleofílico à carbonila do aldeído, formando assim um alcóxido e, posteriormente, um aldol, que devido à presença de base no meio reacional sofre rapidamente uma desidratação, resultando em um sistema carbonílico alfa-beta insaturado, que é favorecido pela presença do anel aromático (McMURRY, 2016, CAREY, SUNDBERG, 2008). O mecanismo dessa reação está ilustrado na figura 3.2.

Figura 3.2 - Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt catalisada por base.



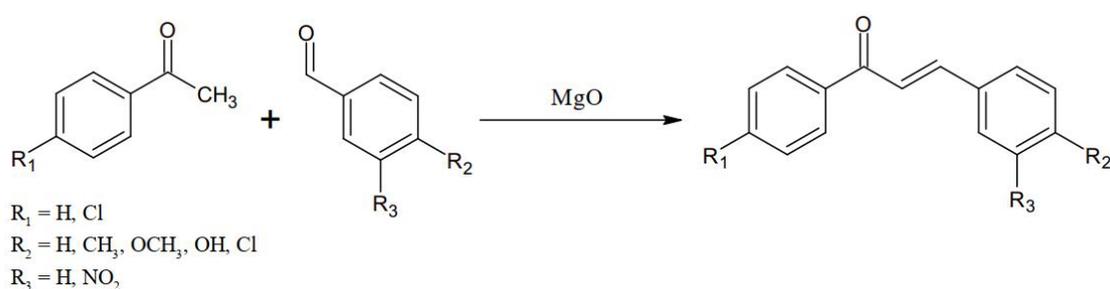
Fonte: Do autor.

A condensação de Claisen-Schmidt também pode ser conduzida na presença de catalisadores inorgânicos. Zhuofei Li e colaboradores utilizaram nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) em um suporte de óxido de grafeno reduzido (RGO) como um catalisador heterogêneo da condensação de Claisen-Schmidt. Dessa forma, foi possível obter a chalcona com 98% de rendimento utilizando 10 mol% do catalisador ZnO/RGO e uma mistura de etanol e água (2:1) como solvente. O tempo de reação foi de 15 a 20 minutos. Essa metodologia apresenta a vantagem de não exigir o uso de base (LI, *et al*, 2017). Chakrabarti *et al* utilizaram um complexo de rutênio em concentração de 0,1 mol% para realizar a síntese de chalconas na presença de NaOH e tolueno como solvente. Nesse caso, a reação durou 90 minutos em refluxo com um rendimento de aproximadamente 100% (CHAKRABARTI, *et al*, 2016).

Outro exemplo de catálise heterogênea para a reação de Claisen-Schmidt foi estudado por Roy e colaboradores. Nesse estudo, óxido de magnésio (MgO) nanoestruturado foi utilizado como catalisador na síntese de uma série de diferentes

chalconas. As reações conduzidas na presença de um excesso do derivado de benzaldeído e utilizando 0,025g do catalisador em um sistema de refluxo a 150°C exibiram um rendimento que variava de 78% a 98% dependendo dos reagentes de partida. O tempo de reação também apresentou variações que iam de 2 a 6 horas. O estudo também revelou que nessas condições, os melhores solventes são o etanol e o metanol. De forma geral, a síntese da chalcona original (sem grupos funcionais) foi a que apresentou o maior rendimento (98%), com duração de 3 horas (ROY, *et al*, 2016). Os derivados de chalconas sintetizados nesse trabalho estão esquematizados na figura 3.3.

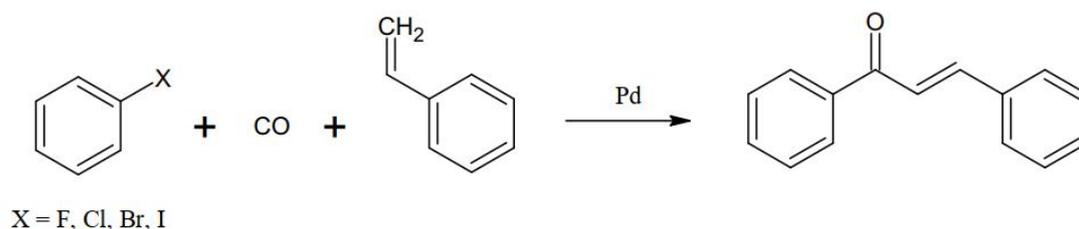
Figura 3.3 - Síntese de chalconas catalisada por MgO.



Fonte: Adaptado de ROY, *et al*, 2016.

A condensação de Claisen-Schimidt é de fato a metodologia mais simples de síntese de chalconas, porém não é a única. Muitas outras metodologias estão disponíveis. A reação de acoplamento carbonilativo de Heck (figura 3.4) é uma delas, na qual um haleto de fenila reage com estireno na presença de monóxido de carbono e utilizando paládio como catalisador (GOMES, *et al*, 2017, WU, *et al*, 2010).

Figura 3.4 - Reação de acoplamento carbonilativo de Heck.

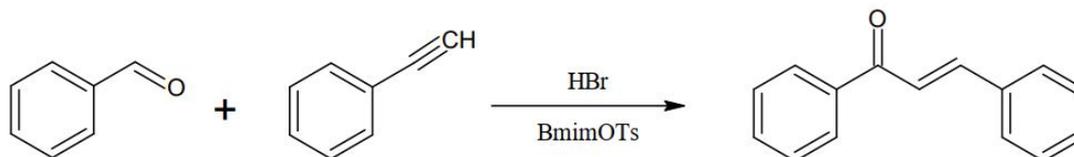


Fonte: Do autor.

Uma outra reação de acoplamento (figura 3.5) pode ser realizada entre o benzaldeído e o fenilacetileno na presença de HBr como catalisador e líquidos iônicos como o 4-metilbenzenosulfonato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol (BmimOTs). Nessas

condições, é possível obter chalconas em reações que duram 12 horas a temperatura de 100°C (RASHID, *et al*, 2019).

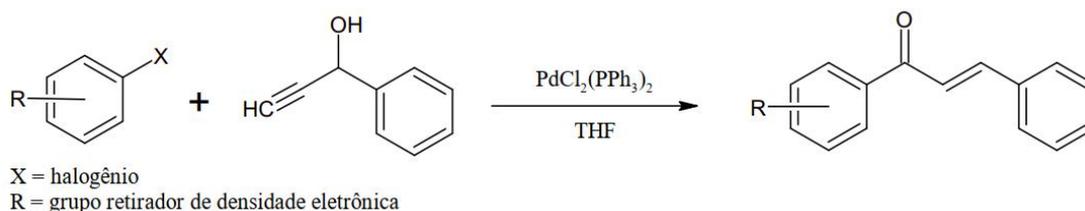
Figura 3.5 - Reação de acoplamento para formação de chalconas.



Fonte: Do autor.

Na síntese por isomerização de Sonogashira (figura 3.6), ocorre uma reação de acoplamento entre um derivado de haleto de fenila contendo um grupo retirador de densidade eletrônica e álcool propargílico. O catalisador da reação é o complexo de paládio $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, o solvente utilizado é o THF (tetrahidrofurano) e a reação é conduzida na presença de radiação de microondas (RASHID, *et al*, 2019, GOMES, *et al*, 2017).

Figura 3.6 - Isomerização de Sonogashira.

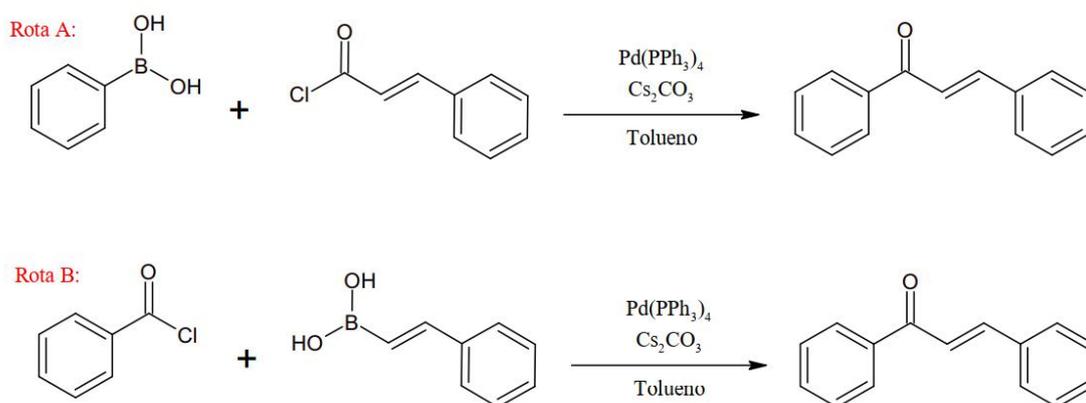


Fonte: Do autor.

A síntese de chalconas também pode ser realizada pela chamada reação de Suzuki-Miyaura, outro exemplo de reação de acoplamento. Essa estratégia de síntese de chalconas foi demonstrada pela primeira vez em 2003 por Eddarir e colaboradores (EDDARIR, *et al*, 2003). Nesse caso, a reação pode ser conduzida por duas rotas distintas, mas com o mesmo resultado. A primeira possibilidade (rota A) consiste em combinar um derivado de ácido fenilborônico com um derivado de cloreto de cinamoíla, o que resulta em um rendimento razoável de 41 a 51%. A segunda possibilidade (rota B) envolve a reação de um derivado do ácido estirilborônico com um derivado de cloreto de benzoíla, resultando em rendimentos mais atraentes de 68 a 93%. Ambas as rotas, porém, são conduzidas na presença de um catalisador de

paládio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) e de carbonato de césio (Cs_2CO_3), utilizando tolueno anidro como solvente (SELEPE, VAN HEERDEN, 2013). Os diagramas das reações de Suzuki-Miyaura estão representados na figura 3.7.

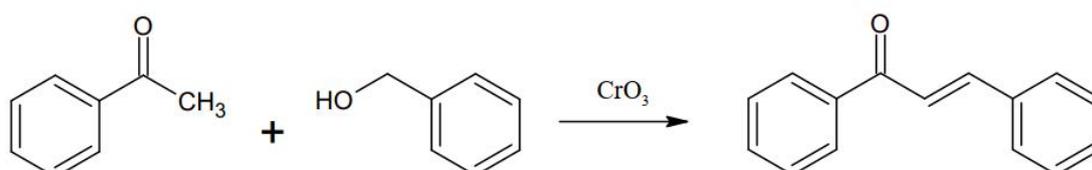
Figura 3.7 - Reações de Suzuki-Miyaura.



Fonte: Adaptado de EDDARIR, *et al*, 2003 e SELEPE, VAN HEERDEN, 2013.

Entretanto, é importante ressaltar que toda a estratégia de síntese gera resíduos que precisam ser tratados e descartados corretamente para evitar impactos ambientais e quanto mais etapas uma síntese possui, mais resíduos ela gera. Nesse sentido, com o surgimento da Química Verde, há uma busca por metodologias mais sustentáveis de síntese. A síntese em uma única etapa (*one-pot synthesis*) provê uma estratégia simples, efetiva e sustentável para a síntese de chalconas, além de possuir altíssimo rendimento, eliminando assim a necessidade de etapas adicionais de purificação e poupando tempo e recursos. Essa metodologia consiste na reação da acetofenona com o fenilmetanol (figura 3.8) na presença de CrO_3 como agente oxidante. Dessa forma, o álcool é oxidado a aldeído enquanto este reage com a cetona, formando o produto desejado (GOMES, *et al*, 2017, RASHID, *et al*, 2019).

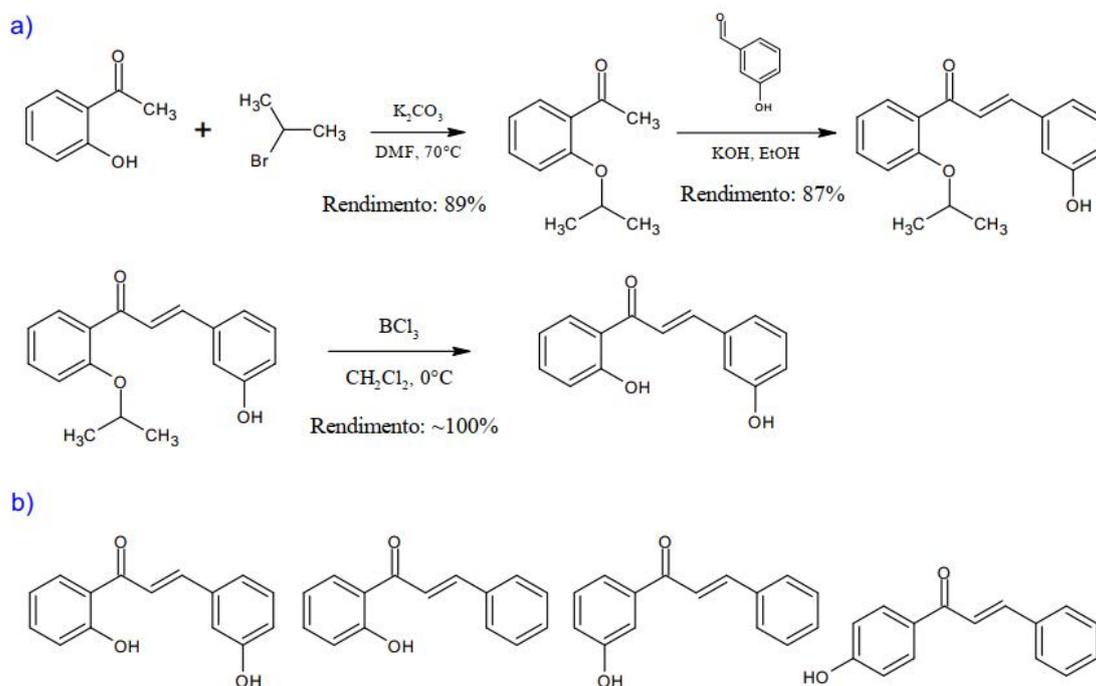
Figura 3.8 - Síntese de chalconas em uma única etapa.



Fonte: Adaptado de GOMES, *et al*, 2017.

Os derivados de chalconas com hidroxilas ligadas aos anéis aromáticos despertam um grande interesse devido às suas propriedades farmacológicas, como, por exemplo, o seu efeito anti-angiogênico (KARKI, *et al*, 2012). Lee e colaboradores realizaram a síntese de uma série de hidroxichalconas utilizando uma metodologia diferenciada, na qual há o uso de um grupo protetor nas hidroxilas. Isso foi necessário, pois a presença de ligações de hidrogênio intramoleculares desfavoreceu a reação aldólica. Nesse sentido, os derivados da acetofenona foram tratados com brometo de isopropila e carbonato de potássio com dimetilformamida (DMF) como solvente em uma temperatura de 70°C. Dessa forma, o grupo hidroxila é protegido pelo grupo isopropila, gerando um grupo éter, bem menos reativo e suscetível a ligação de hidrogênio. Esse intermediário é então tratado com benzaldeído e KOH em etanol, formando uma chalcona intermediária cuja hidroxila está protegida. A remoção do grupo protetor ocorre pela reação da chalcona intermediária com cloreto de boro (BCl₃) em diclorometano a uma temperatura de 0° (LEE, *et al*, 2014). Essas reações e os produtos sintéticos estão representados na figura 3.9.

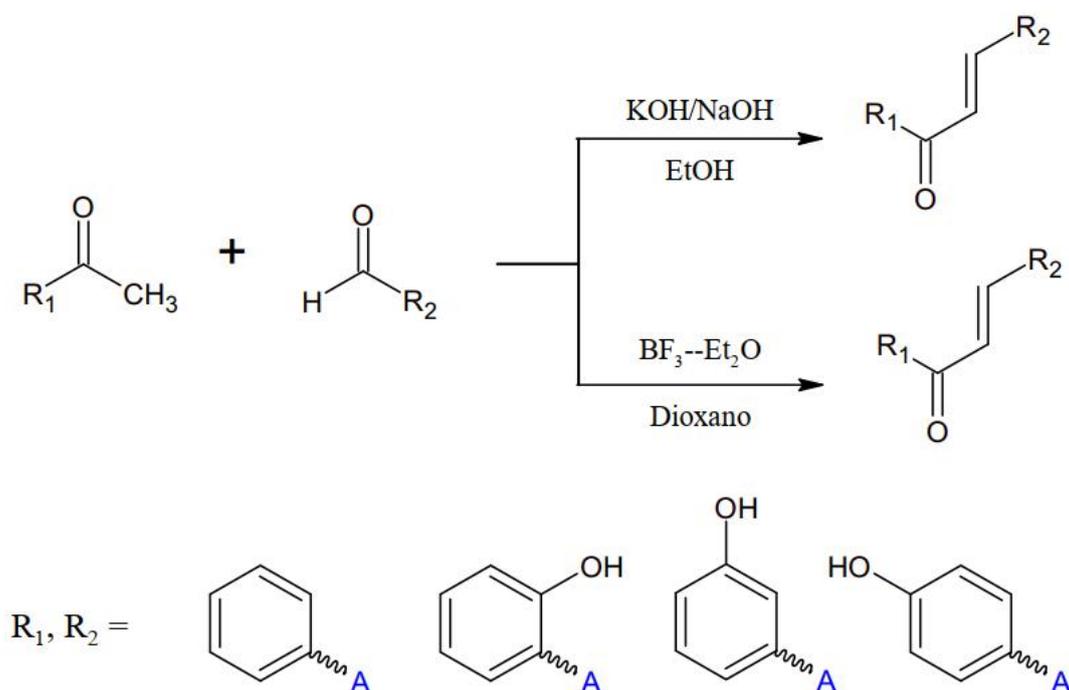
Figura 3.9 - Síntese de hidroxichalconas utilizando grupos protetores.



Legenda: **a)** Exemplo de reação realizada por Lee e colaboradores. **b)** Chalconas sintetizadas por meio da reação esquematizada em a). Fonte: Adaptado de LEE, *et al*, 2014.

Karki e colaboradores utilizaram metodologias diferenciadas na síntese de hidroxichalconas (figura 3.10), nas quais não são empregados grupos protetores para a hidroxila. A primeira estratégia consiste em uma reação catalisada por base (KOH ou NaOH) de uma mistura equimolar de derivados de acetofenona e benzaldeído em etanol, obtendo um rendimento de 36 a 94%. O segundo método consiste na mesma reação, porém catalisada por um ácido de Lewis, no caso $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, na presença de dioxano como solvente e com rendimento de 74% (KARKI, *et al*, 2012).

Figura 3.10 - Síntese de hidroxichalconas sem uso de grupos protetores.



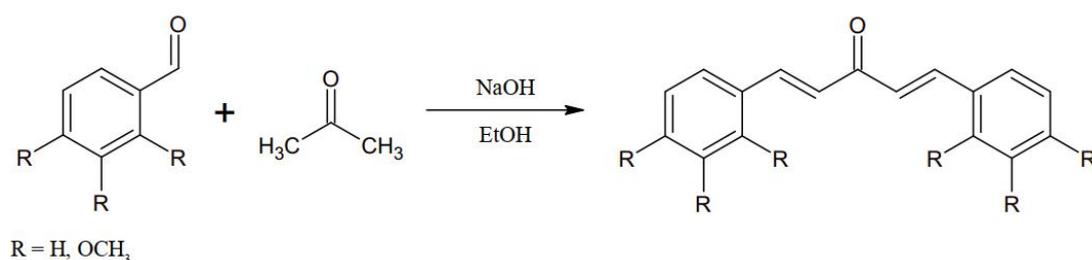
Fonte: Adaptado de KARKI, *et al*, 2012.

3.2. Síntese de Dibenzalacetonas

As dibenzalacetonas são compostos derivados das chalconas e, portanto, possuem mecanismos de síntese muito semelhantes. De fato, a reação de condensação de Claisen-Schmidt consiste na estratégia mais comum de síntese de dibenzalacetonas, na qual um derivado de benzaldeído reage com acetona em uma proporção de 2:1 na presença de um catalisador básico ou ácido. Todavia, embora a reação seja a mesma, existem diversas metodologias experimentais para a sua realização. Franco e colaboradores realizaram a síntese de dibenzalacetonas (figura 3.11) partindo de uma

solução etanólica de um derivado de benzaldeído e uma solução etanólica de acetona na presença de NaOH. A reação foi conduzida a uma temperatura de 0°C com agitação por 15 minutos. Em seguida, o sistema foi deixado em repouso até atingir a temperatura ambiente e então o sólido formado foi filtrado, lavado com uma mistura fria de etanol e água e, finalmente, recristalizado em uma mistura de hexano e acetato de etila. Os rendimentos de reação variaram de 76% a 95% (FRANCO, *et al*, 2012).

Figura 3.11 - Síntese de dibenzalacetonas por condensação de Claisen-Schimidt.



Fonte: Do autor.

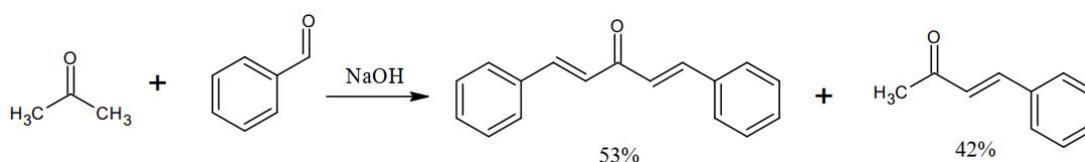
Dohutia e colaboradores realizaram a síntese de dibenzalacetonas por condensação de Claisen utilizando duas rotas distintas. A primeira delas consistiu em uma condensação catalisada por base, na qual a acetona e o derivado de benzaldeído reagiram na presença de etanol 99% como solvente. O sistema permaneceu em agitação por 24 horas a temperatura ambiente e uma solução de NaOH 10% foi gotejada no sistema durante a reação. Os rendimentos obtidos variaram de 83% a 91%. Já a segunda rota, catalisada por ácido, foi realizada partindo dos mesmos reagentes, porém na presença de ácido acético glacial e cloreto de hidrogênio gasoso. O sistema foi agitado por cerca de 2 a 3 horas a uma temperatura de 25-35°C e deixado em repouso por dois dias, obtendo assim um rendimento de 70% a 77% (DOHUTIA, *et al*, 2017).

Abae e colaboradores reportaram um protocolo eficiente para a condensação aldólica de aldeídos e cetonas utilizando apenas água como solvente e adicionando quantidades subestequiométricas de dietilamina (Et₂NH) como organocatalisador. No caso específico da síntese de dibenzalacetonas, foram utilizados acetona, derivados do benzaldeído e 25 mol% de dietilamina, com uma reação de 8 horas de duração em temperatura ambiente. Os rendimentos obtidos foram de 85-97%. Essa estratégia

possui a vantagem de ser considerada ambientalmente amigável e não requer condições alcalinas ou ácidas para a sua realização (ABAEE, *et al*, 2009).

Todavia, a reação de síntese de dibenzalacetonas, também pode ser feita na ausência de solventes, como a síntese feita por Rahman e colaboradores (figura 3.12), na qual a acetona e o benzaldeído foram macerados com o auxílio de almofariz e pistilo juntamente com 20 mol% de NaOH sólido por 2 minutos, obtendo assim, um rendimento de 98% (RAHMAN, *et al*, 2012).

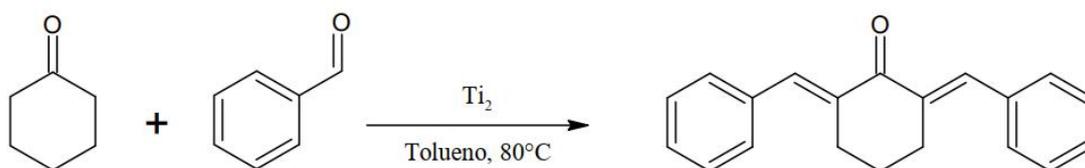
Figura 3.12 - Síntese de dibenzalacetonas e benzalacetonas feita por Rahman e colaboradores.



Fonte: Adaptado de RAHMAN, *et al*, 2012.

A síntese de dibenzalacetonas também pode ser conduzida na presença de catalisadores metálicos. Wu e colaboradores realizaram a síntese de um derivado da dibenzalacetona (figura 3.13), partindo de benzaldeído e ciclohexanona, utilizando 24 mol% de Ti₂ como catalisador e tolueno como solvente. A reação foi realizada a 80°C, com 13 horas de duração e rendimento de 97,8% (WU, *et al*, 2016).

Figura 3.13 - Síntese de dibenzalacetonas feita por Wu e colaboradores.



Fonte: Adaptado de WU, *et al*, 2016.

3.3. Ressonância magnética nuclear (RMN)

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) se destaca como uma das principais técnicas instrumentais de caracterização de compostos orgânicos. Ao fornecer informações sobre o número de átomos magneticamente distintos de um

determinado isótopo a espectroscopia de RMN serve como uma ferramenta bastante útil na determinação estrutural dos compostos investigados (PAVIA, et al, 2015). Nesse sentido, a espectroscopia de RMN está fundamentada nas propriedades magnéticas dos núcleos atômicos.

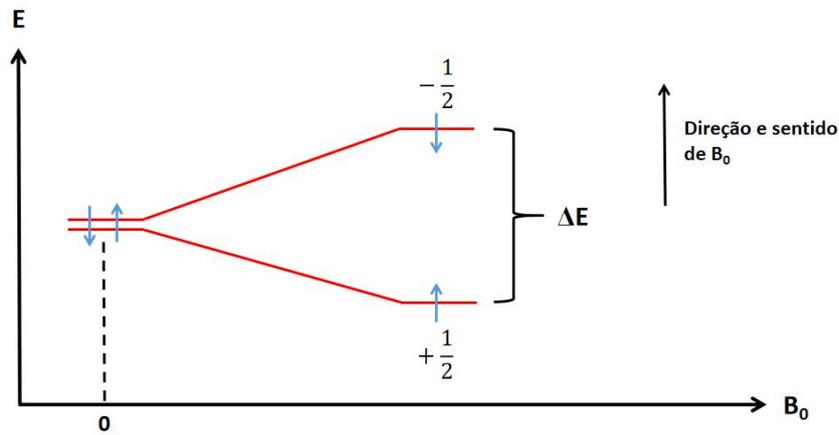
As partículas elementares que compõe o núcleo dos átomos (os prótons e nêutrons) possuem um momento angular intrínseco denominado *spin* e os prótons, além do *spin*, possuem carga. Logo, a combinação de carga e *spin*, gera um momento de dipolo magnético. Dessa forma, dependendo da quantidade de prótons e nêutrons em um núcleo atômico, surge um spin nuclear (I) e um momento magnético nuclear (μ). O valor de I é fixo para um dado isótopo (PAVIA, et al, 2015). A técnica de RMN é capaz de detectar diversos isótopos, porém o 1_1H e o ${}^{13}_6C$, ambos com $I = 1/2$, são os mais comuns de serem analisados. Os núcleos com valor nulo de *spin* não podem ser detectados pois não possuem momento magnético nuclear e os núcleos com I maior ou igual a 1 possuem distribuição assimétrica de carga e, portanto, geram sinais mais complicados no aparelho (SILVERSTEIN, et al, 2005).

Para cada núcleo que possui *spin*, o número (n) de estados de *spin* possíveis de serem assumidos depende do valor de I e é dado por:

$$n = 2I + 1 \quad \text{(equação 1)}$$

dessa forma, tanto o núcleo de 1_1H quanto o núcleo de ${}^{13}_6C$ possuem apenas dois estados de *spin* possíveis, $+1/2$ e $-1/2$. Na ausência de um campo magnético externo ambos os estados possuem a mesma energia (encontram-se degenerados), contudo, na presença de um campo magnético externo (B_0) o estado de *spin* que encontra-se orientado na mesma direção de B_0 apresenta uma energia menor quando comparado ao estado de *spin* que se encontra orientado na direção contrária ao campo externo (figura 3.14). Assim, há um excesso populacional (previsto pela distribuição de Boltzmann) de núcleos que se encontram no nível mais baixo de energia (PAVIA, et al, 2015; SILVERSTEIN, et al, 2005).

Figura 3.14 - Separação de energia dos estados de spin em função do campo magnético externo.



Fonte: Do autor.

Todavia, é possível induzir os núcleos a inverter a sua orientação de *spin* em relação ao campo externo através da absorção de energia na forma de radiação eletromagnética. Para isso, ondas de radiofrequência são irradiadas sobre a amostra. Quando a frequência da radiação eletromagnética incidente é igual à frequência natural de precessão dos núcleos em questão, sob a ação de um dado campo magnético externo, energia é absorvida pelo núcleo e ocorre a ressonância com consequente inversão da orientação de *spin*. A frequência da radiação incidente para a qual ocorre a ressonância (ν_L) varia em função do campo magnético externo e da natureza do núcleo em questão:

$$\nu_L = \left(\frac{\gamma}{2\pi}\right) B_0 \quad (\text{equação 2})$$

onde γ é a razão giromagnética, uma constante associada a cada núcleo, dada por:

$$\gamma = \frac{2\pi\mu}{hI} \quad (\text{equação 3})$$

onde h é a constante de planck (SILVERSTEIN, et al, 2005).

Após absorver energia e inverter a orientação do *spin* os núcleos eventualmente retornam para a posição menos energética (sofrem relaxação), liberando a energia absorvida na forma de radiação eletromagnética, que é então detectada pelo equipamento gerando um sinal na forma de pico cuja intensidade é

proporcional à quantidade de núcleos magneticamente equivalentes na molécula (PAVIA, et al, 2015).

3.3.1. Deslocamento químico

A frequência exata de ressonância de um determinado núcleo varia em função do ambiente químico ao redor do mesmo. Isso ocorre pois o campo magnético externo induz os elétrons a circular, gerando uma corrente diamagnética local que, por sua vez, produz um campo magnético induzido em sentido contrário ao do campo externo. Portanto, o campo magnético resultante sentido pelo núcleo será ligeiramente menor do que o campo externo fornecido pelo equipamento (efeito denominado blindagem diamagnética) e, conseqüentemente, a frequência de absorção do núcleo, bem como a frequência emitida após a relaxação, variam. Isso faz com que átomos localizados em regiões diferentes de uma molécula entrem em ressonância em frequências diferentes e possam então ser diferenciados uns dos outros nos sinais obtidos pelo equipamento. (PAVIA, et al, 2015).

Tais variações na frequência de ressonância dos núcleos é muito pequena, o que torna difícil a sua quantificação e interpretação, em unidades de frequência (Hz), de forma absoluta. Assim, é conveniente estabelecer um valor de referência e quantificar os deslocamentos de frequência como uma variação relativa. Por convenção, foi estabelecido que o tetrametilsilano (TMS) possui valor zero de deslocamento de frequência, por ser uma espécie química cujos núcleos de hidrogênio e carbono são altamente blindados (entre os de maior blindagem conhecidos). Dessa forma, os deslocamentos de frequência são medidos em relação ao deslocamento de frequência do TMS (PAVIA, et al, 2015).

Entretanto, a magnitude dessa variação na frequência absorvida depende da intensidade do campo magnético aplicado e, portanto, muda de um equipamento para o outro em função da sua potência. Assim, espectros obtidos em equipamentos de diferentes potências seriam muito difíceis de serem comparados. Para corrigir esse problema, basta calcular a razão entre o deslocamento de frequência (em Hz) do composto em relação ao TMS e a frequência de operação do espectrômetro (em MHz), obtendo então uma grandeza que é independente da intensidade do campo produzido

pelo aparelho. Esse parâmetro é denominado deslocamento químico (δ) e é dado em partes por milhão (ppm).

$$\delta = \frac{\nu_{\text{TMS}}}{\nu_{\text{Esp}}} \quad (\text{equação 4})$$

onde ν_{TMS} é o deslocamento de frequência do composto em relação ao TMS e ν_{Esp} é a frequência de operação do espectrômetro de RMN. Os principais efeitos que influenciam o deslocamento químico de um dado sinal incluem a eletronegatividade de grupos substituintes, hibridização, anisotropia diamagnética, entre outros (PAVIA, et al, 2015).

3.3.2. Acoplamento spin-spin

Além dos efeitos de blindagem e desblindagem diamagnética devido à densidade eletrônica, um núcleo também pode sentir o efeito do spin nuclear de um núcleo vizinho não equivalente magneticamente. Esse fenômeno, chamado acoplamento *spin-spin*, faz com que o sinal obtido se divida em multipletos. O acoplamento *spin-spin* pode ocorrer entre núcleos de átomos de elementos diferentes (acoplamento heteronuclear) ou então entre átomos do mesmo elemento (acoplamento homonuclear) (PAVIA, et al, 2015). Nesse sentido, o acoplamento homonuclear entre núcleos de hidrogênio é o mais comum e será a base da discussão a seguir.

Como já mencionado anteriormente, o hidrogênio possui $I = 1/2$, resultando em dois estados de *spin* possíveis (paralelo ou antiparalelo ao campo externo). De fato, o sinal obtido para um dado núcleo é influenciado pela configuração dos estados de *spin* dos núcleos vizinhos segundo a "regra do $N + 1$ ", onde "N" é o número de átomos não magneticamente equivalentes vizinhos ao núcleo em questão. Assim, um hidrogênio vizinho a apenas um outro hidrogênio não magneticamente equivalente ($N = 1$) irá gerar um sinal na forma de dubleto, um hidrogênio vizinho a outros dois não magneticamente equivalentes ($N = 2$) irá gerar um sinal na forma de tripleto e assim sucessivamente. Toda separação de um sinal em multipletos vem acompanhada de um valor que quantifica a magnitude dessa separação, a constante de acoplamento (J), medida em Hz. Em outras palavras, a constante de acoplamento é uma medida do quão intensa é a influência dos *spins* dos outros núcleos sobre o campo sentido por

um determinado núcleo. Como o acoplamento necessariamente envolve mais de um átomo, um valor de J sempre vem acompanhado de um correspondente no espectro de RMN (PAVIA, et al, 2015).

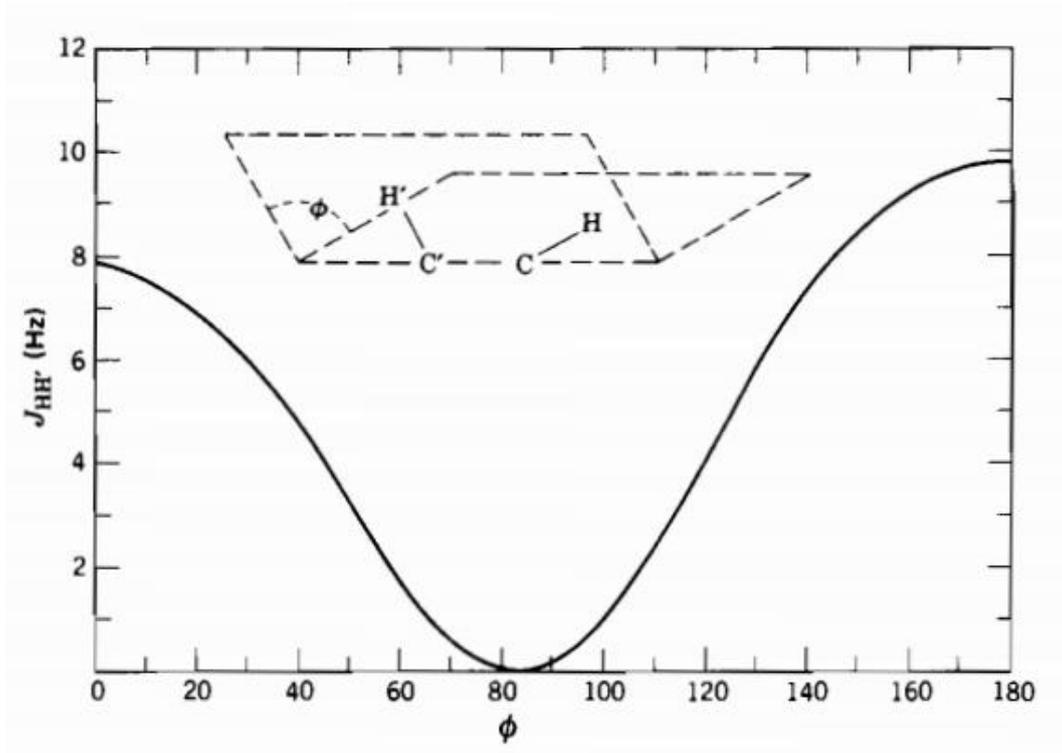
O mecanismo que explica o acoplamento *spin-spin* é complicado e envolve a transmissão de informações de *spin* nuclear através do *spin* dos elétrons envolvidos nas ligações químicas. Sendo assim, é possível observar acoplamentos a uma, duas, três ou mais ligações de distância entre os núcleos que acoplam, gerando constantes de acoplamento 1J , 2J , 3J , nJ , etc. O acoplamento entre a duas ligações de distância é denominado acoplamento geminal e sua constante de acoplamento (2J) depende, entre outros fatores, do ângulo de ligação. Esse tipo de acoplamento é útil na caracterização de grupos metileno em compostos cíclicos e em grupos metileno terminais, onde há uma insaturação (SILVERSTEIN, et al, 2005).

O acoplamento a três ligações de distância (denominado acoplamento vicinal), por sua vez, é particularmente importante nos espectros de hidrogênio. A magnitude da constante de acoplamento vicinal entre dois núcleos de hidrogênio ($^3J_{HH}$) varia em função do ângulo diedro (ϕ) e pode ser expressa pela equação de Karplus:

$$^3J_{HH}(\phi) = A + B \cos \phi + C \cos 2\phi \quad (\text{equação 5})$$

onde A, B e C são constantes. A equação de Karplus, todavia, é apenas uma aproximação e não leva em consideração todos os efeitos que influenciam no valor de $^3J_{HH}$ (KARPLUS, 1959; PAVIA, et al, 2015; SILVERSTEIN, et al, 2005). A representação gráfica da variação no valor da constante de acoplamento vicinal em função do ângulo diedro está representada na figura 3.15.

Figura 3.15 - Variação da constante de acoplamento vicinal (J_{HH}) em função do ângulo diedro (ϕ).



Fonte: SILVERSTEIN, et al, 2005.

Pelo diagrama da figura 3.15 é possível perceber que a constante de acoplamento atinge valor máximo quando o ângulo diedro é igual a 0 ou 180°, ao passo que atinge valor mínimo quando o mesmo é próximo de 90°. Isso acontece pois a transmissão de informações de *spin* nuclear pelos elétrons exige algum nível de sobreposição orbitalar, que ocorre de forma mais eficiente quando o ângulo diedro é nulo ou igual a 180° (SILVERSTEIN, et al, 2005; PAVIA, et al, 2015).

O acoplamento a longa distância (acima de 4 ligações de distância) ocorre por meio da transmissão de informações de *spin* através de elétrons π e é observado principalmente em sistemas com ligações duplas conjugadas ou sistemas aromáticos (KARPLUS, 1960; PAVIA, et al, 2015). É importante notar que o valor numérico das constantes de acoplamento diminui com a distância entre os núcleos que acoplam, de forma que núcleos que encontram-se muito distantes um do outro não apresentam acoplamento observável no espectro de RMN (PAVIA, et al, 2015).

A ressonância magnética nuclear é a principal técnica instrumental de caracterização de compostos orgânicos, mas também é empregada em estudos de compostos inorgânicos. É largamente utilizada para elucidação estrutural de moléculas, mas também pode ser utilizada em outras áreas da química, como na análise de alimentos, entre outros produtos (HATZAKIS, 2019).

3.4. Química teórica computacional

A mecânica quântica é a base sobre a qual fundamenta-se toda a compreensão a respeito da estrutura da matéria e dos fenômenos químicos mais elementares, tais como as ligações químicas. Por muito tempo a chamada química quântica foi um campo de pesquisa bastante restrito, devido a sua elevada complexidade e exigência de recursos computacionais avançados e dispendiosos. A situação, todavia, se alterou drasticamente nas últimas duas ou três décadas. Os avanços na área de computação possibilitaram uma grande difusão e evolução dos métodos utilizados pela química quântica e, atualmente, as técnicas computacionais são uma ferramenta essencial em todas as áreas das ciências naturais e da engenharia. De fato, boa parte das pesquisas modernas na área da química teórica computacional podem ser realizadas com o auxílio de computadores convencionais e *softwares* relativamente fáceis de usar (BANNWARTH, *et al*, 2021, CAO, *et al*, 2019).

De forma geral, a química quântica utiliza os princípios da mecânica quântica para obter informações a respeito das propriedades físico-químicas de sistemas atômicos ou moleculares. Isso pode ser feito, a princípio, para qualquer sistema a partir das soluções da equação de Schrödinger. No entanto, a obtenção de tais soluções num tempo razoável e com os recursos computacionais disponíveis é um grande desafio, o que limita essa abordagem a sistemas muito simples. Na prática, os métodos computacionais devem buscar soluções aproximadas, que reduzem o tempo de processamento dos cálculos e o custo computacional, embora isso acarrete à redução na precisão dos resultados (DRAL, 2020).

Nesse sentido, os principais métodos computacionais que empregam aproximações são os métodos *ab initio*, a teoria do funcional de densidade (*Density Functional Theory*, DFT) e os métodos semiempíricos. As abordagens *ab initio* convencionais, de forma simplificada, avaliam a energia de um elétron em cada orbital molecular se movendo no campo médio de todos os demais elétrons. Essa aproximação de campo médio, porém, resulta numa descrição incompleta da correlação entre as posições dos elétrons devido à repulsão instantânea, o que reduz a precisão do método. Metodologias mais sofisticadas têm sido desenvolvidas com resultados mais precisos, porém com maior custo computacional (LAM, *et al*, 2020).

A teoria do funcional de densidade (DFT) tornou-se o método computacional mais utilizado no campo da química quântica principalmente devido a sua precisão razoável e baixo custo computacional. Na DFT a energia do sistema investigado é expressa nos termos da densidade eletrônica total, evitando assim o tratamento da função de onda para múltiplos elétrons na sua forma completa. Contudo, a qualidade do método depende muito do funcional empregado nos cálculos e não existe uma forma padronizada de se determinar qual funcional é mais apropriado para um determinado sistema químico (LAM, *et al*, 2020, CAO, *et al*, 2019). Por fim, os métodos semiempíricos são a variação mais simples da teoria da estrutura eletrônica e envolve integrais aproximadas e parametrizações que limitam sua precisão, mas tornam o método eficiente. Uma forma de reduzir os erros gerados pelas aproximações nos cálculos consiste em incorporar parâmetros empíricos, obtidos de dados teóricos e experimentais de referência, no formalismo dos cálculos (THIEL, 2014). Em suma, um bom método computacional deve fornecer resultados razoáveis, em um curto período de tempo e ser aplicável a diversos sistemas químicos e propriedades físico-químicas (BANNWARTH, *et al*, 2021).

As aplicações da química teórica computacional são inúmeras. As operações de rotina incluem determinação estrutural de compostos químicos, exploração de mecanismos de reação, análise conformacional, obtenção de dados cinéticos e termodinâmicos de reações, previsão de dados espectrais de moléculas e até mesmo de sólidos, entre outras (BANNWARTH, *et al*, 2021). As aplicações da química quântica também têm ganhado cada vez mais importância na indústria farmacêutica, onde as técnicas computacionais fornecem uma ferramenta poderosa no processo de desenvolvimento e descoberta de novos compostos.

As potencialidades química computacional aplicada à indústria farmacêutica incluem a previsão da acidez de compostos, estimativas sobre a distribuição populacional de confôrmers, tautômeros e estereoisômeros, e dados cinéticos e termodinâmicos de sistemas reacionais de interesse (LAM, *et al*, 2020). Além disso, cálculos *ab initio* têm sido realizados com o objetivo de investigar o mecanismo da reação de formação de chalconas pela reação de Claisen-Schmidt, fornecendo informações detalhadas sobre a cinética de cada etapa do mecanismo (ENCHEV, MEHANDZHIYSKI, 2017).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Parte experimental

Todas as sínteses foram realizadas no laboratório de bioquímica do departamento de química (DQI) da Universidade Federal de Lavras (UFLA). Os reagentes e solventes utilizados nas sínteses realizadas encontram-se listados abaixo:

- Água destilada
- Hidróxido de sódio
- Benzaldeído
- Acetona
- Etanol
- 3-hidroxiacetofenona
- Hidróxido de potássio
- Metanol
- Acetato de etila
- 4-hidroxibenzaldeído
- Ácido clorídrico

Os materiais utilizados nas sínteses realizadas encontram-se listados abaixo:

- Balança analítica
- Proveta de 25mL e 250mL
- Béquer de 100mL e 50mL
- Micropipeta de 1mL e 5mL
- Erlenmeyer de 125mL
- Balão de fundo redondo de 100mL
- Funil de separação de 150mL
- Bastão de vidro
- Banho de gelo
- Agitador magnético
- Chapa de aquecimento

- Banho-maria
- Rotoevaporador
- Equipamento para filtração (bomba de vácuo, kitassato, papel de filtro e funil de Buchner)

4.1.1. Síntese da 1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona

A 1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (uma hidroxichalcona) foi preparada utilizando duas metodologias distintas. A primeira foi adaptada do trabalho realizado por Rostamizadeh e colaboradores (2015). Uma solução de 10mmol (1,3613g) de 3-hidroxiacetofenona em 30mL de etanol foi preparada e posta em agitação, com auxílio de um agitador magnético, a temperatura ambiente em um balão de fundo redondo. Em seguida foi adicionado 1mL de solução de NaOH 50% (m/v) e 10mmol (1,014mL) de benzaldeído ao sistema em agitação. O sistema reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas e 20 minutos. Ao final da reação, o sistema foi posto em um banho de gelo e o produto foi então armazenado em uma geladeira.

A segunda metodologia foi adaptada da síntese realizada por Karki e colaboradores (2010). Com auxílio de uma balança analítica, 0,6866g de 3-hidroxiacetofenona foi pesada. Em seguida a 3-hidroxiacetofenona foi solubilizada em 18mL de uma solução de metanol e água (5:1) juntamente com 0,5mL de uma solução de KOH 50% (m/v) em um balão de fundo redondo de 100mL. Após a completa dissolução da 3-hidroxiacetofenona, 0,510mL de benzaldeído foram adicionados lentamente à mistura. O sistema foi posto em agitação a temperatura ambiente por um período de 3 horas. Ao final da reação foi realizada a extração orgânica do produto com acetato de etila. O extrato contendo o produto foi então rotoevaporado numa temperatura de 40°C e velocidade de 30rpm. O produto obtido após a rotoevaporação (um líquido oleoso) foi então transferido para um béquer de 50mL e armazenado na geladeira, onde foi cristalizado.

4.1.2. Síntese da 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona

Em um béquer de 100mL foi preparada uma solução contendo 1g de NaOH em 15mL de água destilada. Em seguida foi adicionado 15mL de etanol. Posteriormente, em um erlenmeyer de 125mL, foi adicionado 1,15mL de benzaldeído e 0,5mL de acetona com agitação até a homogeneização da mistura. A solução do erlenmeyer foi então adicionada à solução do béquer sob agitação vigorosa com auxílio de um bastão de vidro. A mistura final foi agitada por cerca de 40 minutos ao final dos quais um sólido amarelo é formado. O sólido foi filtrado com auxílio de uma bomba de vácuo e lavado com água destilada. A metodologia de síntese da 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona (dibenzalacetona) supracitada foi adaptada da metodologia utilizada por Franco e colaboradores (2012).

4.1.3. Síntese da 1,5-bis(4-hidroxifenil)penta-1,4-dien-3-ona

Em um béquer de 50mL foi preparada uma solução contendo 1g de NaOH em 15mL de água destilada e 15mL de etanol, a qual foi posta de lado. Em outro béquer de 50mL uma mistura de 0,9g de 4-hidroxibenzaldeído e 0,5mL de acetona foi preparada e agitada até a homogeneização. As duas soluções foram então misturadas e agitadas como auxílio de um bastão de vidro por cerca de 40 minutos. Em seguida o sistema foi posto sob agitação magnética em uma chapa de aquecimento a uma temperatura de 60°C por 2 horas. Após o término da reação o sistema foi posto num banho de gelo para a cristalização do produto. A metodologia em questão foi adaptada da síntese realizada por Franco e colaboradores (2012).

4.2. Caracterização

Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN). Os espectros de RMN foram obtidos em um equipamento Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do hidrogênio) com magneto blindado (Ultra shield Plus®) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). O espectrômetro é equipado com sonda criogênica TCI (Triple Resonance Cryoprobe Inverse) de 5 mm, com bobinas de ^1H e ^{13}C e pré-amplificador refrigerados a uma temperatura de aproximadamente 77K. A sonda possui bobina de gradiente de campo no eixo z (53G/cm) e unidade de ajuste automático de sintonia –

ATMA® (Automatic Tuning e Matching). O processamento para os espectros de RMN de ^1H , foi feito aplicando-se uma transformada de Fourier com 65.536 pontos (SI), a fase (apk) e a linha de base (abs) foram corrigidas automaticamente.

Os espectros de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ necessários foram realizados com a sequência de pulso zgpg30, sem girar a amostra e numa temperatura de 25°C. Os parâmetros de aquisição padrão são: número de pontos do domínio de tempo (TD) 32.768; janela espectral (SW) 240,0 ppm; tempo de aquisição (AQ) 0,68 s; número de promediações (ns) 1024; duração do pulso de 30° (13C) 4,95 μs ; frequência central do pulso (O1P) 100,0 ppm; tempo de relaxação (d1) 0,2 s; programa de desacoplamento (CPDPRG) waltz 16; duração do pulso de 90° para desacoplamento 90 μs . Na sequência, os dados foram processados utilizando uma rotina que o fabricante denomina c13cryo. Esta rotina contempla a realização da transformada de Fourier, que é realizada com 32.768 pontos (SI), e as correções automáticas de fase (apk) e de linha de base (abs). Além dessas correções rotineiras o processamento ainda elimina ruídos eletrônicos típicos da criosonda, uma vez que a bobina transmissora e receptora de sinal é sensível a aplicações de pulsos de mais alta potência, como é o caso dos pulsos no carbono-13.

4.3. Espectros de RMN teóricos

Foram analisados os espectros teóricos de RMN de 16 chalconas substituídas a fim de avaliar o efeito dos grupos substituintes nas propriedades espectroscópicas das chalconas. Os espectros foram gerados com o auxílio do programa *NMR Simulator*, desenvolvido em parceria pelas Universidades de Cali e Bogotá (Colômbia) e Escola Politécnica Federal de Lausanne (Suíça) (CASTILLO, *et al*, 2011). Esse programa consiste uma plataforma online de acesso livre que conta com um algoritmo para a simulação de espectros de RMN e uma base de dados de estruturas químicas e dados espectroscópicos das mesmas (BANFI, PATINY, 2008, STEINBECK, *et al*, 2003, CASTILLO, *et al*, 2011). O programa *NMR Simulator* é capaz de simular espectros de ^1H e ^{13}C de compostos orgânicos, fornecendo informações como integrais dos picos, deslocamentos químicos, multiplicidade dos sinais e constantes de acoplamento com bastante rapidez. A precisão dos resultados, quando comparados com espectros experimentais, é satisfatória, mas varia em função da complexidade da estrutura, de tal forma que para estruturas maiores e mais complexas os espectros apresentam

menor coerência com os dados experimentais (SOUSA, *et al*, 2002, CASTILLO, *et al*, 2011).

Os espectros simulados analisados no presente trabalho foram gerados simulando os dados de um espectrômetro de 400 MHz com espessura de linha de 1Hz e utilizando 64000 pontos. Os espectros de ^1H foram gerados no intervalo de 0 a 11ppm, enquanto os espectros de ^{13}C foram gerados no intervalo de 0 a 240ppm com espessura de linha de 10Hz. Para isso, as estruturas químicas dos compostos em questão foram construídas dentro do campo apropriado dentro da própria plataforma. Em seguida, após poucos segundos, o espectro simulado é gerado juntamente com uma tabela, fornecendo os principais dados espectroscópicos de cada átomo magneticamente distinto na estrutura.

4.4. Métodos computacionais

O mecanismo da reação de formação de chalconas foi investigada por métodos computacionais semiempíricos. Nesse sentido, o mecanismo usual da reação de Claisen-Schmidt foi considerada, assim como o mecanismo proposto para a formação de um dos produtos minoritários, no qual o íon enolato ataca o aldeído quando a carga está localizada no átomo de oxigênio, gerando assim um hemiacetal.

As estruturas químicas espécies que participam do mecanismo estudado foram obtidas e otimizadas através do método *Extended tight-binding* (xTB) GFN2-xTB, utilizando o *software* xtb. Durante a otimização das estruturas foi obtido também uma curva de energia total em função do comprimento da ligação formada entre o íon enolato e o aldeído, que possibilitou a identificação das estruturas do produto usual, do produto minoritário e também de um intermediário comum. Em seguida, o estudo do caminho de reação foi realizado com auxílio do *software* xtb e do método *Meta-dynamics reaction path finder*. Nesse método, o caminho de reação é obtido a partir da estrutura dos reagentes otimizada como ponto de partida, enquanto a estrutura otimizada do produto é considerada como ponto final. O procedimento foi realizado para o caminho usual de reação e em seguida para o caminho de formação do produto alternativo, fornecendo uma estimativa das barreiras de ativação e das energias totais dos produtos. O método de cálculo GFN2-xTB combinado com o método *meta-*

dynamics é frequentemente utilizado na investigação de mecanismos de reação (BANNWARTH, *et al*, 2021, GRIMME, 2019).

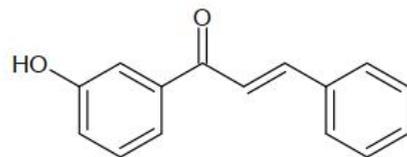
Todavia, para uma descrição mais precisa do caminho de reação, é necessário levar em consideração os efeitos do solvente, principalmente da água, no sistema reacional, o que é um complicador no estudo de mecanismos. Isso é necessário pois a água é capaz de interagir com as espécies químicas presentes no meio, inclusive com intermediários de reação, (como um solvente) e também participar diretamente do mecanismo (ENCHEV, MEHANDZHIYSKI, 2017). As moléculas de água foram, portanto, consideradas explicitamente nos cálculos realizados, porém suas posições espaciais tiveram de ser incluídas de forma artesanal nas estruturas investigadas. Todos os cálculos foram realizados no Laboratório de Química Fundamental (LQF) do Departamento de Química (DQI) da Universidade Federal de Lavras.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Parte experimental

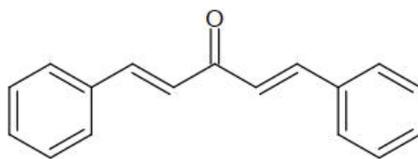
Ao todo foram sintetizadas uma chalcona e duas bis-chalconas, todas a partir da reação de condensação de Claisen-Schmidt. Os três compostos preparados estão esquematizados na figura 5.1.

Figura 5.1 - Compostos sintetizados.



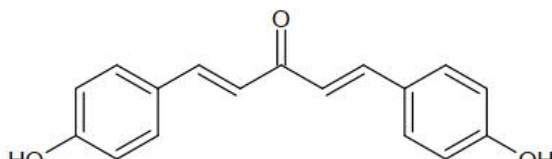
(2E)-1-(3-hydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one

Composto A



(1E,4E)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one

Composto B



(1E,4E)-1,5-bis(4-hydroxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one

Composto C

Fonte: Do autor.

5.1.1. Síntese do composto A

O composto A foi preparado utilizando duas metodologias de síntese distintas. A primeira metodologia envolveu a reação entre a 3-hidroxiacetofenona e o benzaldeído na presença de NaOH como catalisador básico e etanol como solvente. A princípio, foi preparada uma solução etanólica de 3-hidroxiacetofenona, que imediatamente adquiriu uma coloração amarelada. Em seguida, foi adicionado o NaOH e o benzaldeído com o sistema sob agitação. O sistema então adquiriu uma forte coloração alaranjada que permaneceu até o final da reação (figura 5.2).

Figura 5.2 - Sistema reacional da síntese do composto A (metodologia 1).

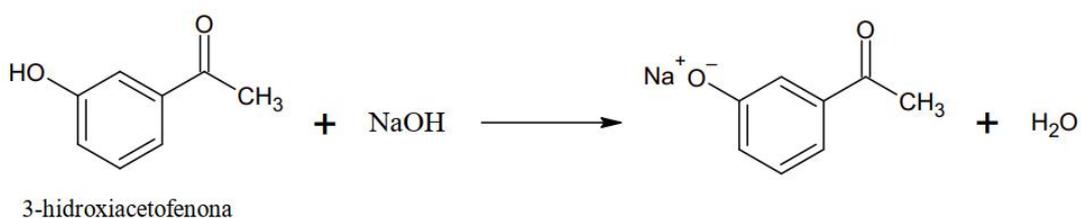


Fonte: Do autor.

O sistema permaneceu em agitação a temperatura ambiente por 3 horas e 20 minutos, sem mais alterações visíveis na aparência. Em seguida, o sistema foi posto em um banho de gelo com o intuito de induzir a cristalização do produto, porém nenhuma alteração foi observada. O produto da reação foi então armazenado em uma geladeira por cerca de 24 horas, mas a cristalização não ocorreu. Nesse sentido, é provável que a reação esperada não tenha acontecido, ao invés disso, a mudança de coloração pode ser em função da desprotonação do grupo fenol presente na 3-hidroxiacetofenona (figura 5.3) devido à atuação da base forte no meio reacional. Sendo assim, a base não abstrai o hidrogênio ácido do grupo cetona e, portanto, não gera o íon enolato necessário para a condensação aldólica. Além disso, o íon fenóxido formado pode ser estabilizado por ressonância no anel aromático.

Para testar essa hipótese, uma quantidade de HCl suficiente para neutralizar a base presente no meio reacional foi adicionada ao sistema de forma lenta. A coloração laranja então desapareceu e a solução adquiriu novamente a coloração amarelada observada antes da adição de NaOH no início da síntese. Dessa forma, foi constatado que a síntese não foi bem sucedida, o que motivou a utilização de uma metodologia alternativa.

Figura 5.3 - Desprotonação do grupo fenol da 3-hidroxiacetofenona.



Fonte: Do autor.

A segunda metodologia de síntese do composto A, assim como a primeira, envolveu a reação entre a 3-hidroxiacetofenona e o benzaldeído. Entretanto, a base utilizada foi o hidróxido de potássio (KOH) e o solvente foi uma solução de metanol e água na proporção 5:1. A cetona foi inicialmente dissolvida no solvente, juntamente com o KOH, e o benzaldeído foi adicionado lentamente. A solução final, novamente, adquiriu a coloração amarelada. O sistema foi então posto em agitação a temperatura ambiente por 3 horas, contudo a coloração do líquido permaneceu a mesma, a cor laranja não foi observada. Após o término da reação, o produto foi extraído com acetato de etila, ficando retido na fase orgânica. Posteriormente, o extrato contendo o produto foi rotoevaporado para separar o produto do solvente (acetato de etila).

Durante a rotoevaporação, porém, um líquido amarelo oleoso se formou no balão de fundo redondo. O líquido oleoso (figura 5.4) foi transferido para um béquer e armazenado na geladeira por cerca de 24 horas. Após o período de repouso na geladeira, foi observado um sólido amarelo claro no fundo do béquer o qual não sofreu fusão em temperatura ambiente.

Figura 5.4 - Produto da síntese do composto A utilizando a segunda metodologia.

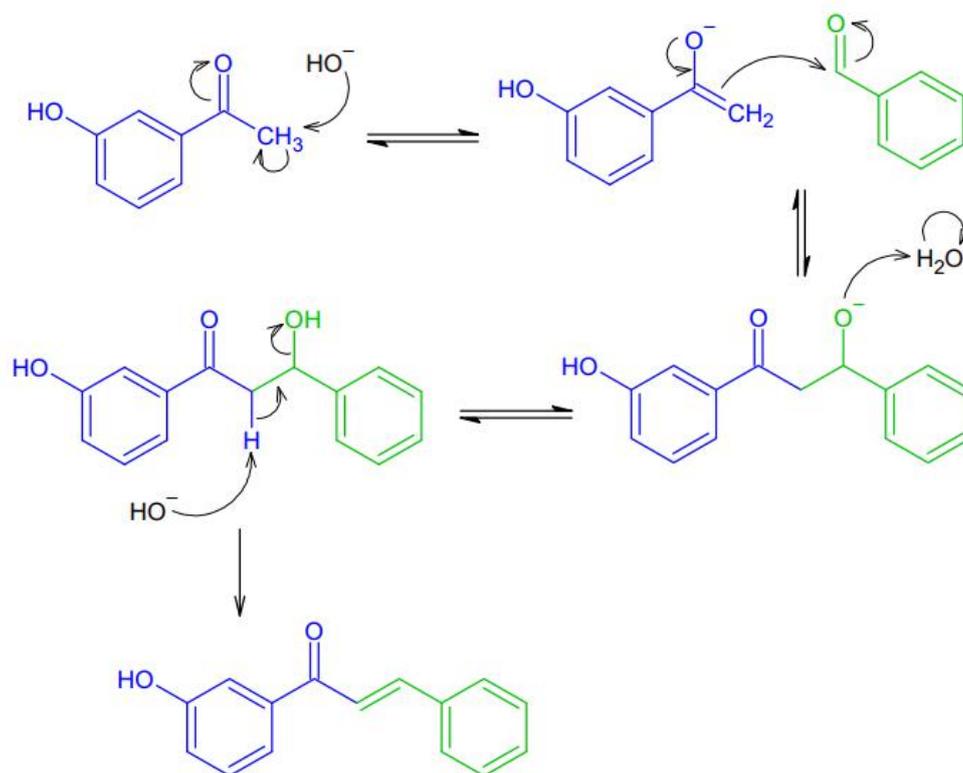


Fonte: Do autor.

O mecanismo completo proposto para a reação em questão está ilustrado na figura 5.5. A reação tem início com o ataque da base, no caso OH^- , a um hidrogênio alfa da cetona, formando um ânion enolato, que é estabilizado por ressonância com a carbonila. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do carbono negativamente

carregado do ânion enolato ao carbono carbonílico do benzaldeído. Isso ocorre pois o carbono ligado por dupla ligação a um átomo de oxigênio adquire carga parcial positiva devido ao efeito retirador de elétrons do oxigênio eletronegativo. A formação da nova ligação C-C rompe uma ligação C-O da carbonila, gerando um intermediário tetraédrico e fazendo com que o átomo de oxigênio oriundo do benzaldeído adquira carga negativa. A carga negativa no oxigênio desaparece com a abstração de um próton de uma molécula de água presente no meio, restaurando o catalisador básico e formando uma β -hidroxicetona intermediária. Na última etapa do mecanismo um segundo hidrogênio alfa carbonílico é removido pela base, gerando uma dupla ligação C-C com a remoção do grupo OH.

Figura 5.5 - Mecanismo da reação de síntese do composto A.



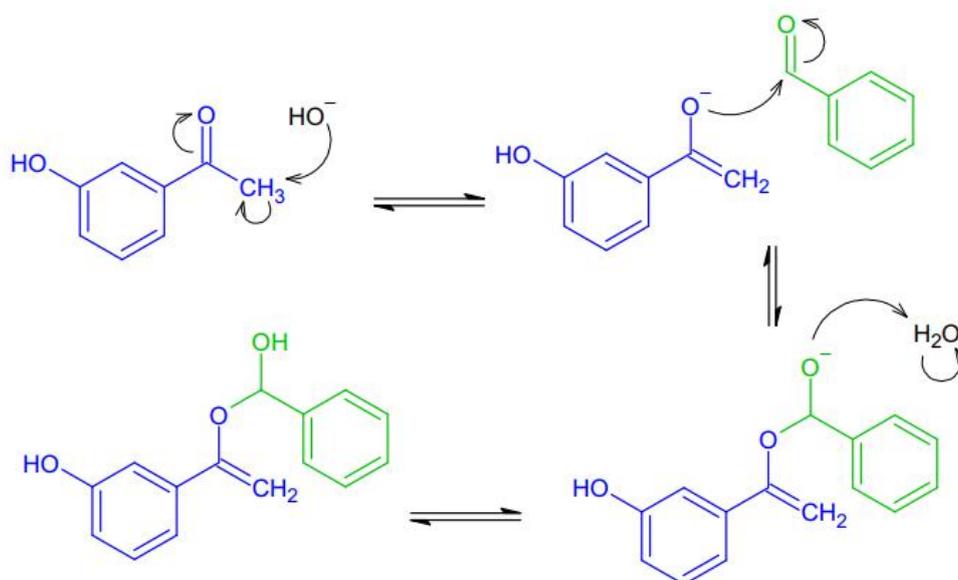
Fonte: Do autor.

A eliminação do grupo OH na última etapa do mecanismo ocorre por meio de uma reação do tipo E1cb, na qual um segundo ânion enolato é formado o qual, assim como o primeiro, é estabilizado por ressonância com a carbonila. Em seguida, ocorre a eliminação do grupo OH com a formação de uma ligação dupla C-C. De fato, a hidroxila não é um bom grupo abandonador em geral, devido à baixa polarizabilidade

do átomo de oxigênio. Todavia, a formação de um sistema carbonílico alfa-beta insaturado altamente estável favorece a reação. No caso das chalconas esse efeito é ainda mais pronunciado pelo fato da molécula inteira ser um sistema de ligações duplas conjugadas e, portanto, se estabilizar por ressonância.

Existe ainda a possibilidade de, na segunda etapa da reação, o ataque nucleofílico do ânion enolato ocorrer pelo átomo de oxigênio ao invés do átomo de carbono, formando assim um hemiacetal (figura 5.6). Apesar de ser uma possibilidade plausível em termos de mecanismo, espera-se que esse produto ocorra em quantidades muito pequenas ao final da reação. O ataque nucleofílico quando a carga negativa está localizada no átomo de carbono é favorecido pois o átomo de carbono é um nucleófilo melhor que o átomo de oxigênio, uma vez que possui menor eletronegatividade.

Figura 5.6 - Mecanismo de formação do produto hemiacetal minoritário.



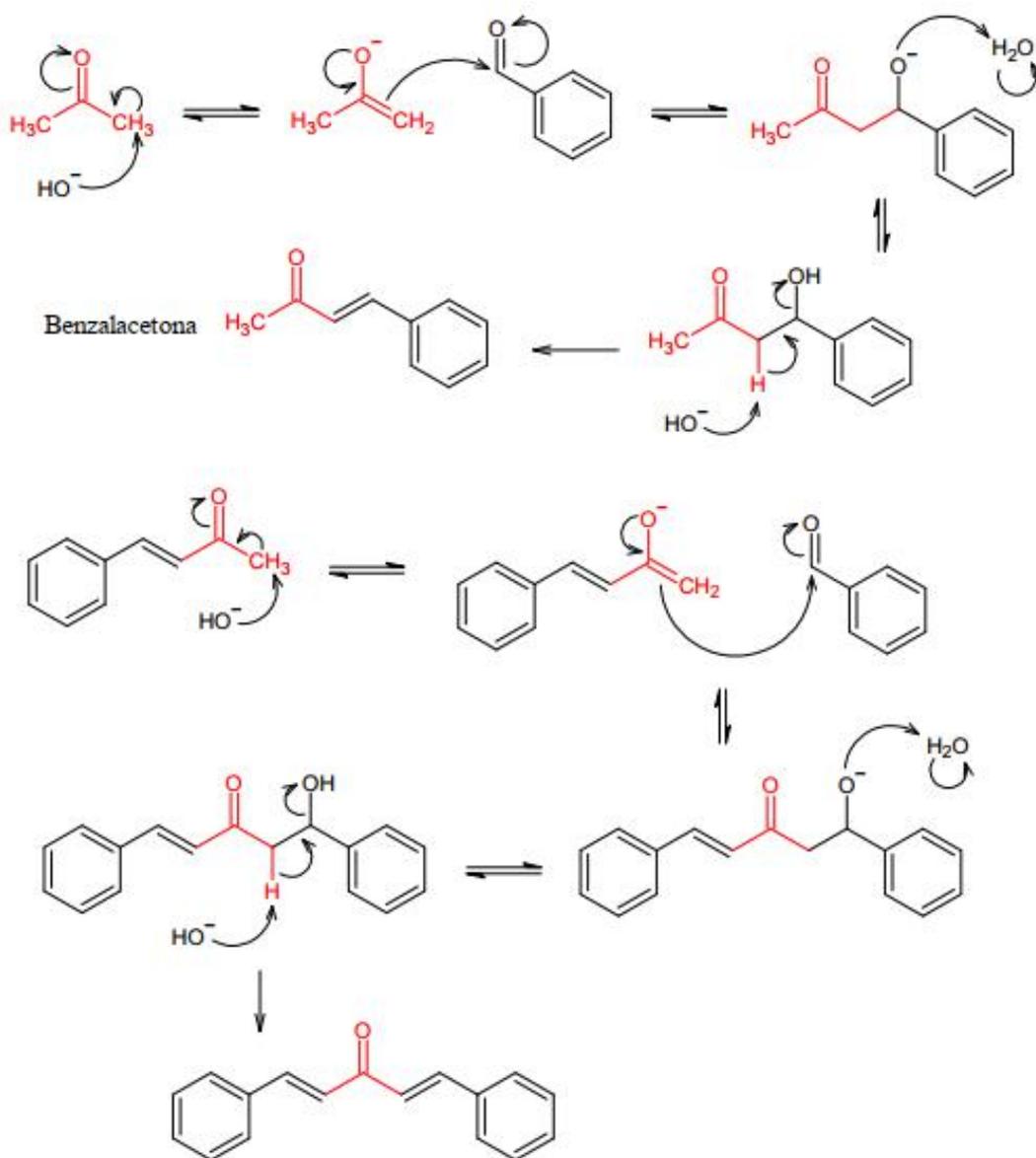
Fonte: Do autor.

5.1.2. Síntese do composto B

A síntese do composto B consiste na condensação aldólica entre o benzaldeído e a acetona em proporção estequiométrica de 2:1. A primeira etapa do mecanismo (figura 5.7) consiste na formação do íon enolato na molécula de acetona devido à remoção de um hidrogênio alfa pela base. Em seguida, o íon enolato realiza um

ataque nucleofílico ao carbono carbonílico de uma molécula de benzaldeído, formando um intermediário contendo uma hidroxila no carbono beta carbonílico. Posteriormente, a hidroxila é eliminada numa reação do tipo E1cb, formando um sistema carbonílico alfa-beta insaturado, uma molécula de benzalacetona. A benzalacetona, contudo, possui ainda um grupo cetona contendo hidrogênios ácidos e a formação do íon enolato resulta na condensação de uma segunda molécula de benzaldeído e na formação do produto final.

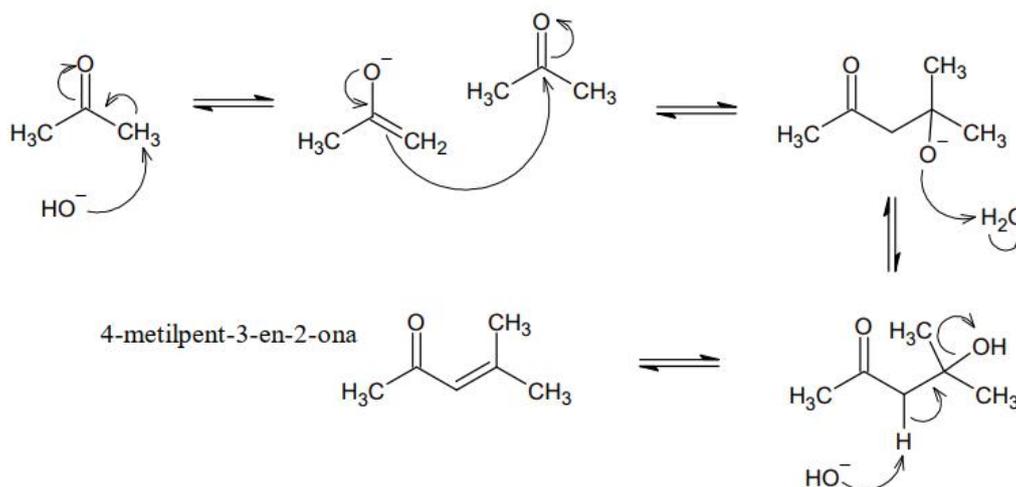
Figura 5.7 - Mecanismo da reação de síntese do composto B.



Fonte: Do autor.

Ao término da reação houve a formação de um sólido amarelo cristalino que foi filtrado a vácuo. O sólido foi lavado com água durante o processo de filtragem e posteriormente foi recristalizado com etanol. A síntese do composto B também pode apresentar subprodutos ao final da reação, sendo o principal deles a benzalacetona, formada como um intermediário estável. Outra possibilidade é a condensação aldólica entre duas moléculas de acetona (figura 5.8), que é catalisada por base, formando a 4-metilpent-3-en-2-ona. A condensação aldólica de duas moléculas de acetona é possível pois a molécula de acetona possui um carbono carbonílico passível de sofrer um ataque nucleofílico. Uma forma de evitar a presença de ambos os subprodutos ao final de reação é conduzir a mesma com um leve excesso de benzaldeído.

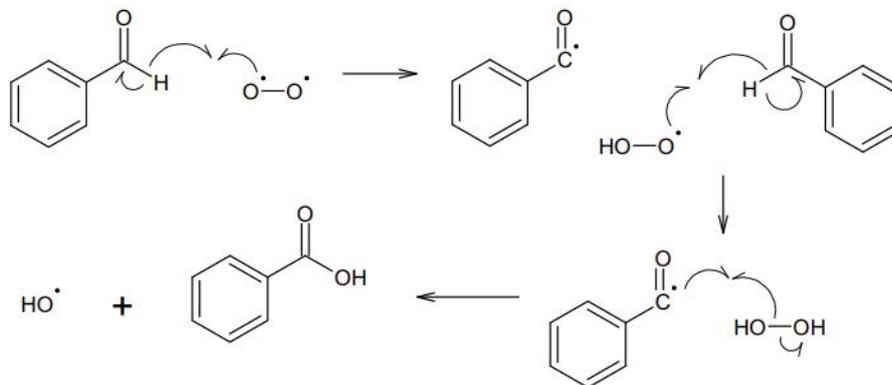
Figura 5.8 - Mecanismo da condensação de duas moléculas de acetona.



Fonte: Do autor.

Um problema que surge frequentemente nas reações envolvendo benzaldeído, incluindo as sínteses dos compostos A, B e C realizadas neste trabalho, e que acaba afetando negativamente os rendimentos das reações é a oxidação do benzaldeído promovida pelo oxigênio atmosférico (O_2). Essa reação ocorre por um mecanismo radicalar (figura 5.9) no qual o O_2 promove a oxidação do benzaldeído em ácido benzoico. Devido ao seu caráter radicalar, essa reação se propaga em cadeia, possuindo assim um grande potencial de degradação do aldeído, apesar de ser uma reação relativamente lenta. Para contornar esse problema de contaminação por ácido benzoico basta realizar uma destilação simples do benzaldeído, contudo tal procedimento não foi realizado.

Figura 5.9 - Mecanismo de oxidação do benzaldeído.



Fonte: Do autor.

5.1.3. Síntese do composto C

O composto C foi formado pela reação entre o 4-hidroxibenzaldeído e a acetona numa proporção de 2:1. Inicialmente foi preparada uma solução contendo 4-hidroxibenzaldeído, acetona, NaOH, água e etanol a qual foi agitada com um bastão de vidro por cerca de 40 minutos, formando uma solução de coloração amarela, mas sem precipitação do produto. O sistema foi então posto sob agitação magnética a uma temperatura de 60°C por cerca de duas horas. Durante o aquecimento a coloração da mistura reacional mudou gradualmente, tornando-se laranja, depois vermelha e por fim chegou a um tom vermelho bastante escuro (figura 5.10). Após o término da reação o sistema foi retirado da agitação e posto num banho de gelo. Imediatamente formou-se um sólido de coloração escura no fundo do frasco. Na tentativa de filtrar o sólido, este se dissolveu na água da lavagem.

Figura 5.10 - Evolução da cor do sistema reacional durante a síntese do composto C.

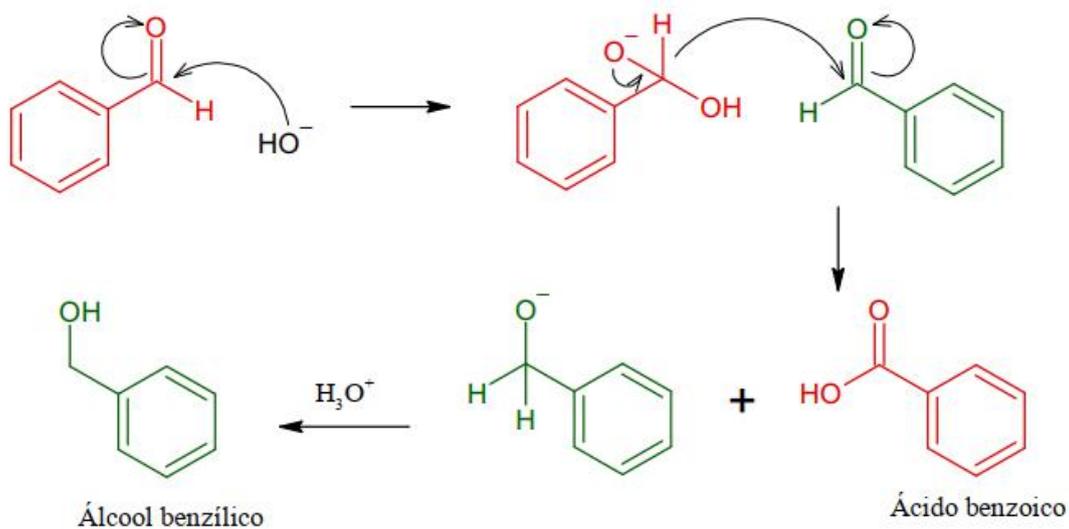


Fonte: Do autor.

O mecanismo da reação de síntese do composto C é completamente análogo ao mecanismo de síntese do composto B (figura 5.7), consistindo na condensação aldólica sucessiva de duas moléculas de 4-hidroxibenzaldeído a uma molécula de acetona. Dessa forma, existe novamente a possibilidade de que o intermediário derivado da benzalacetona acabe como um subproduto ao final da reação. Isso ocorre quando a acetona sofre condensação com apenas uma molécula de 4-hidroxibenzaldeído.

Diferentemente da metodologia de síntese do composto B, a síntese do composto C envolveu o aquecimento do sistema reacional, o que possibilita a ocorrência, em pequena extensão, da reação de Cannizzaro (figura 5.11). A reação de Cannizzaro ocorre quando o benzaldeído sofre aquecimento na presença de uma base forte. Nesse caso ocorre a adição nucleofílica de um íon OH^- no aldeído, produzindo um intermediário tetraédrico que posteriormente expelle um íon hidreto (H^-) como grupo abandonador, formando ácido benzóico. O íon hidreto imediatamente ataca outra molécula de benzaldeído, formando um íon alcóxido secundário que pode ser protonado numa etapa posterior, dando origem a ao álcool benzílico. Sendo assim, é possível considerar a reação de Cannizzaro como o desproporcionamento do benzaldeído, que é simultaneamente oxidado a ácido benzóico e reduzido a álcool benzílico.

Figura 5.11 - Mecanismo da reação de Cannizzaro.

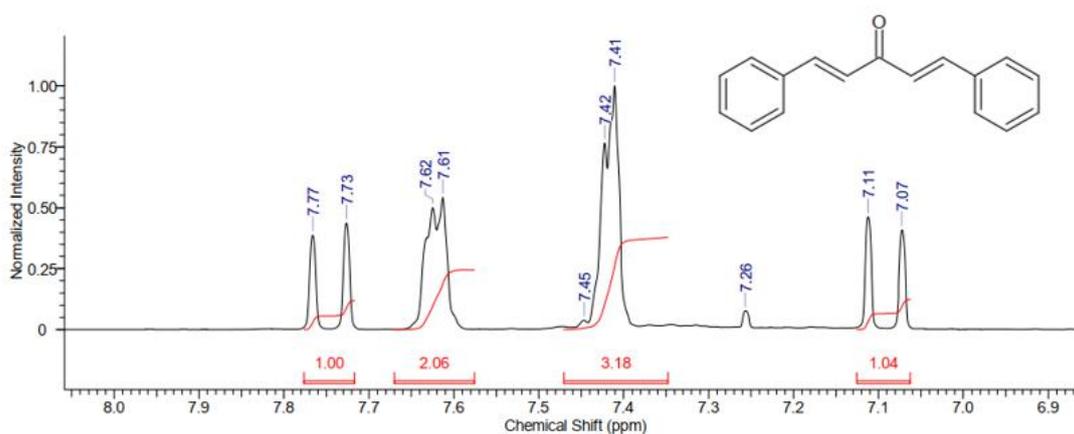


Fonte: Adaptado de McMURRY, 2016.

5.2. Caracterização

A caracterização foi feita por meio de espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , porém apenas a molécula do composto 2 foi analisada. O espectro de ^1H ampliado obtido para o composto 2 está representado na figura 5.12.

Figura 5.12 - Espectro de RMN ^1H (600,23 MHz) ampliado do composto 2

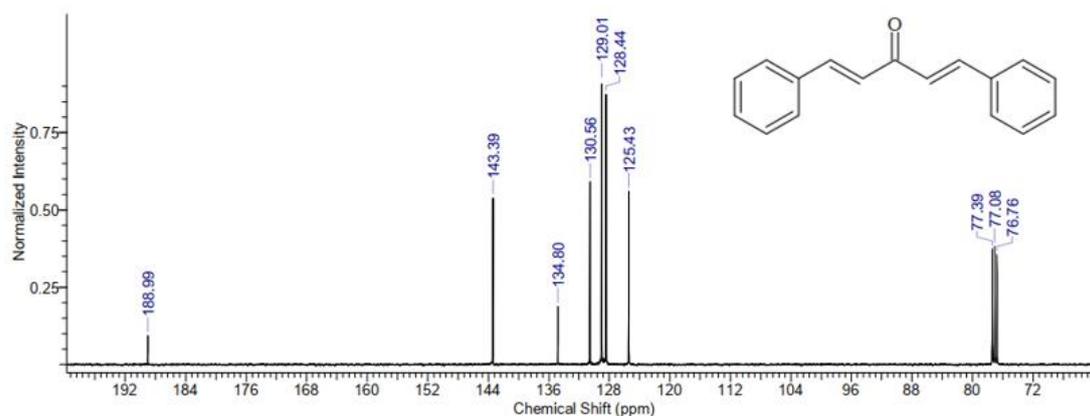


Fonte: Cortesia do Departamento de Química da UFSCar.

Devido à simetria presente na molécula do composto 2, os espectros de ^1H e ^{13}C correspondem a apenas metade da molécula. O sinal na forma de duplete entre

7,07 e 7,11 ppm é referente aos hidrogênios na posição alfa carbonílica. A presença de uma carga parcial negativa nos carbonos alfa (por causa da ressonância com a carbonila) eleva a blindagem diamagnética sobre os hidrogênios alfa, o que faz com que o seu sinal apareça numa região mais blindada do espectro. Já o sinal referente aos hidrogênios beta corresponde ao duplete localizado entre 7,73 e 7,77 ppm e encontra-se numa região mais desblindada do espectro devido à presença de carga parcial positiva nos átomos de carbono beta carbonílicos, o que reduz a sua blindagem diamagnética. O sinal em 7,61 ppm, que integra para dois hidrogênios, corresponde aos hidrogênios nas posições *orto* do anel aromático, enquanto o sinal em 7,41 ppm, que integra para 3 hidrogênios, consiste na sobreposição dos sinais dos hidrogênios nas posições *meta* e *para* dos anéis aromáticos. O espectro de ^{13}C do composto 2 está representado na figura 5.13.

Figura 5.13 - Espectro de RMN ^{13}C (600,23 MHz) do composto 2



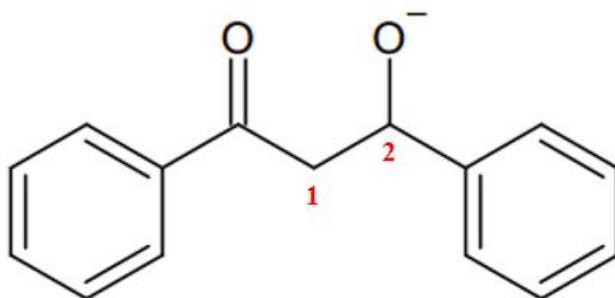
Fonte: Cortesia do Departamento de Química da UFSCar.

No espectro de ^{13}C do composto 2, o sinal em 188,99 ppm corresponde ao carbono carbonílico. A presença do oxigênio ligado a esse carbono reduz drasticamente a blindagem diamagnética sobre o carbono, o que justifica o seu elevado deslocamento químico. O sinal em 143,39 ppm corresponde aos carbonos beta carbonílicos, que são mais desblindados devido à ressonância, enquanto o sinal em 125,43 ppm corresponde aos carbonos alfa carbonílicos. O pico em 134,80 ppm corresponde aos átomos de carbono que ligam os anéis aromáticos à cadeia carbônica central. Já os sinais em 130,56, 129,01 e 128,44 ppm correspondem, respectivamente, aos carbonos nas posições *meta*, *para* e *orto* dos anéis aromáticos.

5.3. Análise teórica do mecanismo de condensação de Claisen-Schmidt

O mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt aplicado à síntese de chalconas, bem como as estruturas dos reagentes e produtos envolvidos foram investigados por métodos computacionais semiempíricos a fim de analisar a possibilidade do ataque nucleofílico do oxigênio à carbonila do aldeído, formando um produto alternativo hemiacetal (figura 5.6). Primeiro foi realizada a otimização da estrutura do produto usual da reação em questão (figura 5.14) utilizando o método *Extended tight-binding* (xTB) GFN2-xTB.

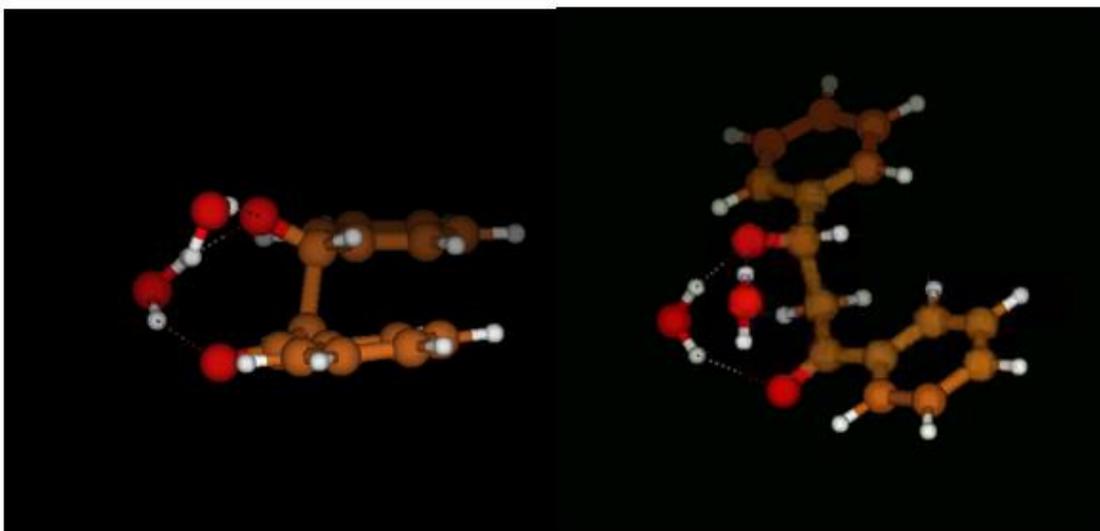
Figura 5.14 - Estrutura do produto usual do ataque nucleofílico do íon enolato ao aldeído.



Fonte: Do autor.

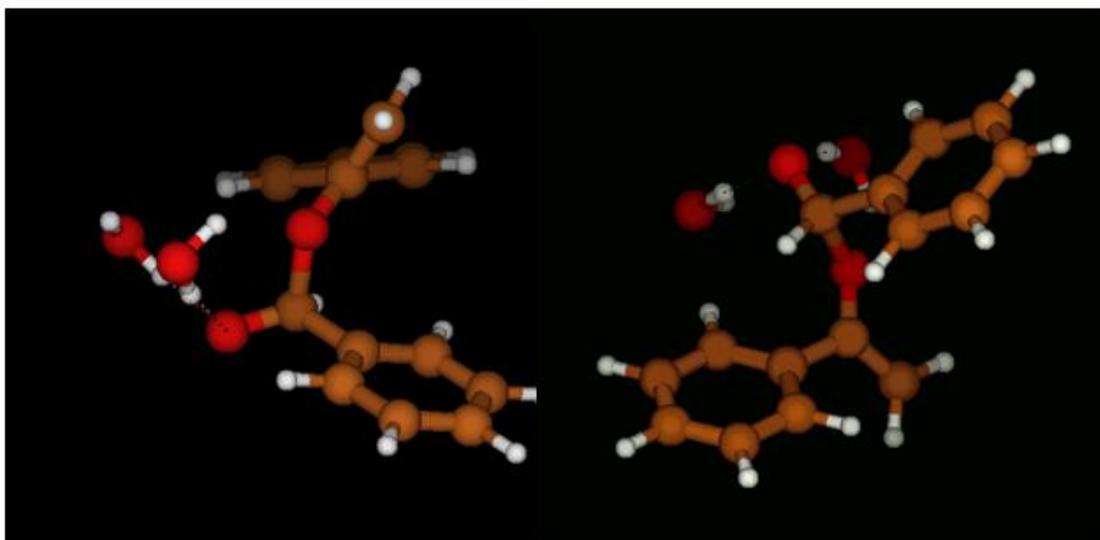
Foi realizada uma varredura considerando a variação no comprimento da ligação entre os átomos 1 e 2 (figura 5.14). Foi observado uma variação de 1,64Å a 6,00Å na distâncias entre os átomos 1 e 2 em 120 pontos de varredura. Durante a otimização da estrutura do produto usual duas moléculas de água foram adicionadas de forma artesanal à estrutura, ligadas por ligações de hidrogênio aos oxigênios presentes na molécula (figura 5.15). A estrutura do produto alternativo também foi otimizada da mesma forma e com as moléculas de água adicionadas (figura 5.16).

Figura 5.15 - Estrutura otimizada do produto usual.



Fonte: Cortesia do prof. Cléber Paulo Andrada Anconi.

Figura 5.16 - Estrutura otimizada do produto alternativo.

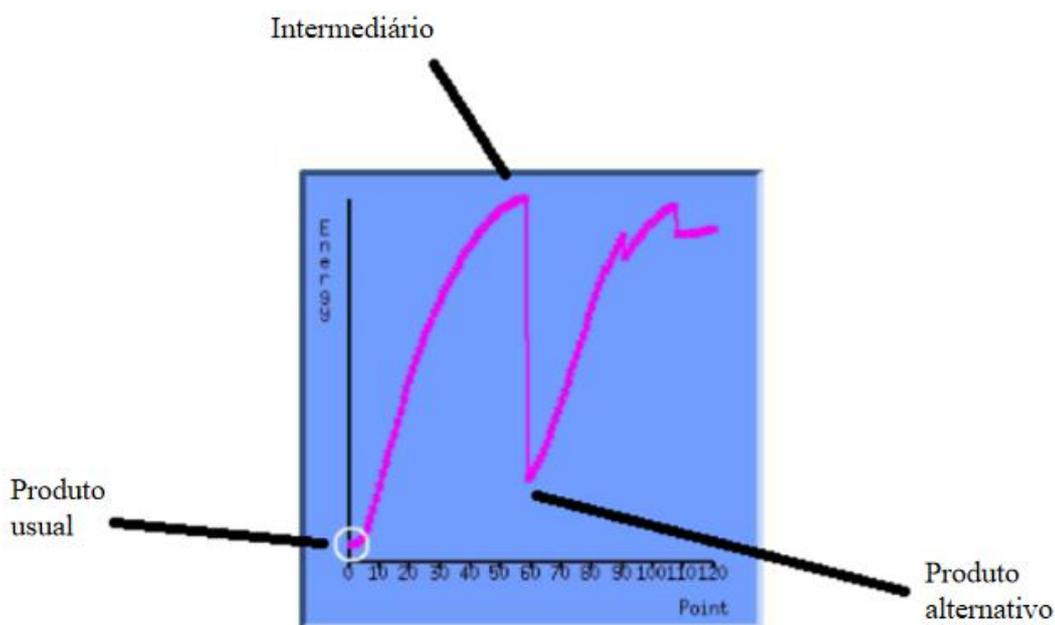


Fonte: Cortesia do prof. Cléber Paulo Andrada Anconi.

Uma curva da energia total em função da distância entre os átomos 1 e 2 (C1-C2 no produto usual e O-C no produto hemiacetal) foi obtida (figura 5.17). Pela curva é possível identificar o produto usual da reação, o produto alternativo e também um intermediário comum a ambos os produtos. Foi constatado que o produto alternativo possui uma energia que é superior ao produto usual em 3,94 kcal/mol, ou seja, a formação do produto usual no qual o enolato ataca o aldeído pelo átomo de carbono é favorecida termodinamicamente, uma vez que seu produto possui um nível de energia menor. A energia do intermediário é maior que a energia de ambos os produtos,

portanto a variação de energia resultante da formação do produto usual é maior do que a variação de energia esperada para a formação do produto alternativo.

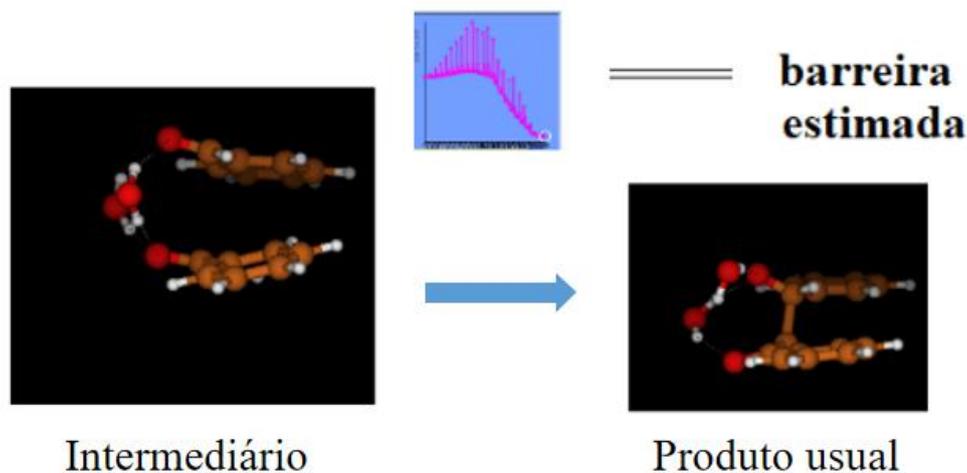
Figura 5.17 - Curva de energia em função do comprimento da nova ligação formada.



Fonte: Cortesia do prof. Cléber Paulo Andrada Anconi.

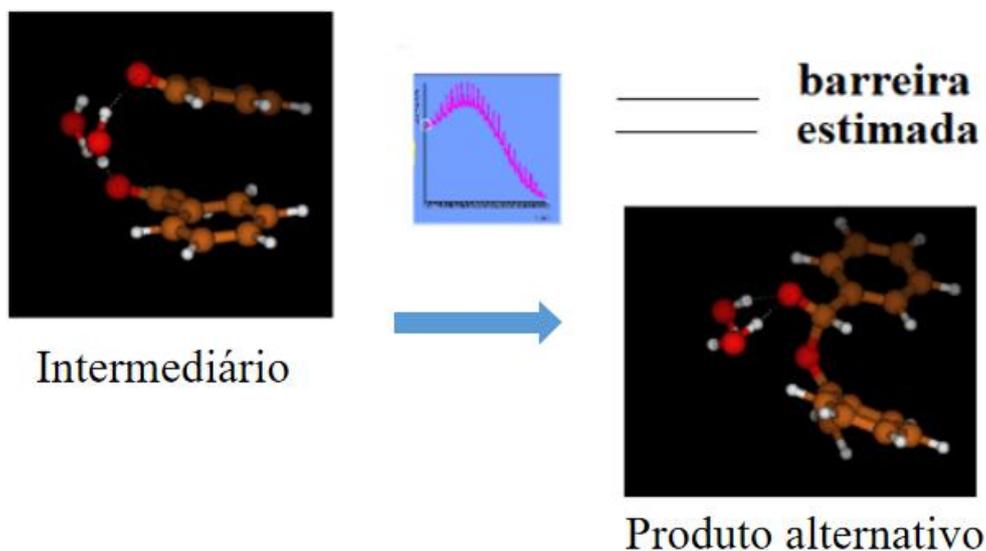
Em seguida foi realizado um estudo do caminho de reação para ambos os produtos utilizando o método *meta-dynamics reaction path finder*. Esse método considera as estruturas otimizadas dos reagentes e produtos, respectivamente, como ponto inicial e final da reação. Entretanto, não foi possível obter o intermediário de reação como um ponto estacionário para estimar as barreiras de ativação. Portanto, o intermediário, ao invés dos reagentes, foi adotado como ponto de partida na análise do caminho de reação. Foi feita uma estimativa das barreiras de ativação para a reação de formação do produto usual (figura 5.18) num primeiro momento, e em seguida foi estimada a barreira de ativação para a reação de formação do produto alternativo (figura 5.19). Apesar das oscilações observadas nos gráficos de caminho reacional, nota-se que a barreira de ativação para a formação do produto usual a partir do intermediário comum é praticamente nula, ao passo que a barreira de ativação estimada para a formação do produto alternativo é de aproximadamente 3,55 kcal/mol.

Figura 5.18 - Estimativa da barreira de ativação para a reação de formação do produto usual.



Fonte: Cortesia do prof. Cléber Paulo Andrada Anconi.

Figura 5.19 - Estimativa da barreira de ativação para a reação de formação do produto alternativo.



Fonte: Cortesia do prof. Cléber Paulo Andrada Anconi.

Os dados obtidos pela análise computacional do caminho de reação indicam que a formação do produto alternativo é desfavorecida tanto do ponto de vista termodinâmico quanto do ponto de vista cinético, o que explica a predominância do produto usual ao final das reações de síntese de chalconas por condensação de Claisen-Schmidt. De fato, como já discutido anteriormente, o ataque do íon enolato

quando a carga negativa se encontra sobre o átomo de oxigênio é desfavorecido pelo fato do oxigênio ser um mal nucleófilo devido à sua elevada eletronegatividade, o que justifica a maior energia de ativação e o impedimento cinético. Além disso, o produto alternativo hemiacetal é mais instável que o produto usual β -hidroxicetona, o que explica as diferenças de energia total entre os dois produtos.

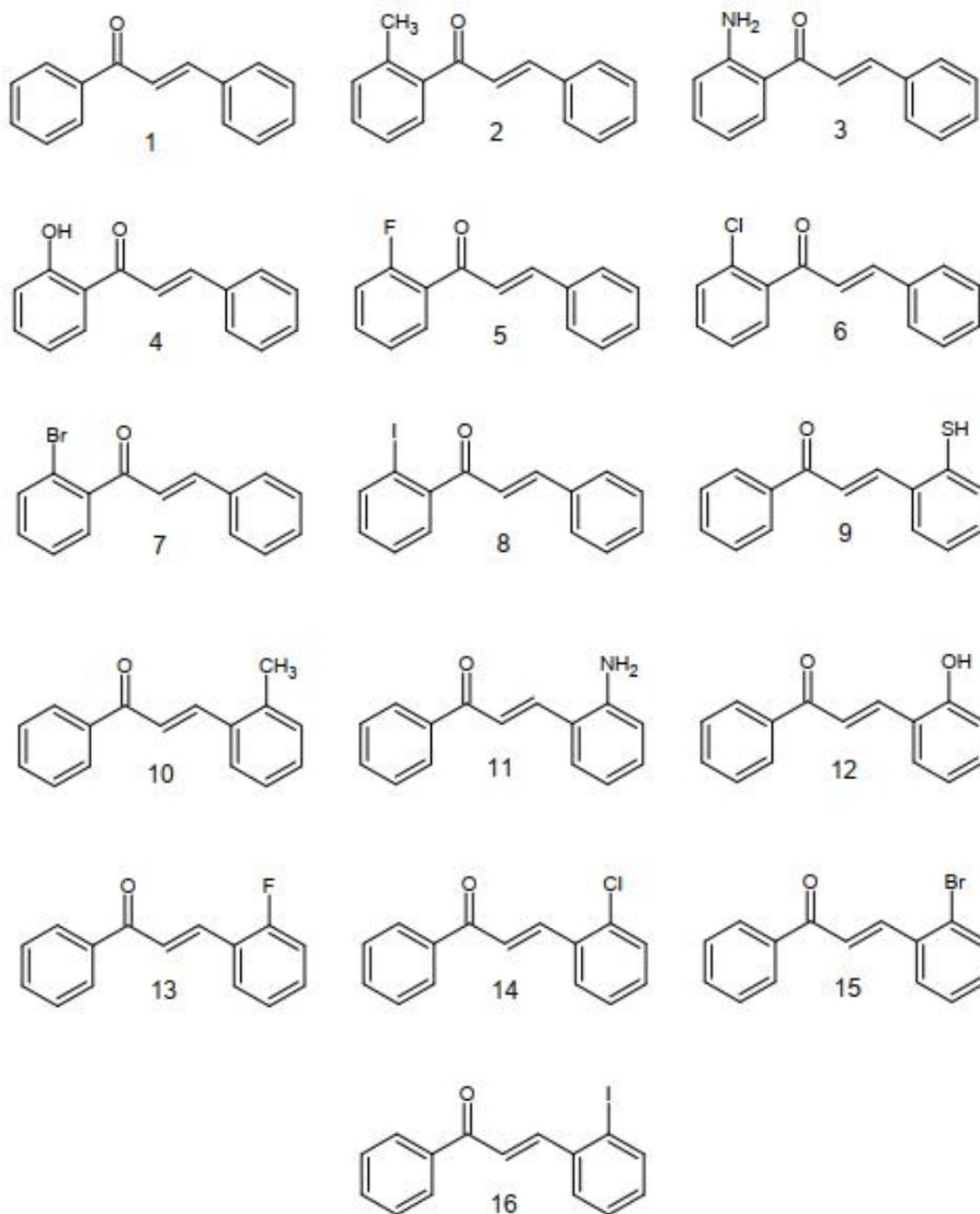
5.4. Análise dos espectros de RMN simulados de chalconas

As chalconas possuem em sua estrutura um sistema carbonílico alfa-beta insaturado, que consiste num aceptor de Michael, passível de sofrer reações de adição conjugada. O sistema carbonílico alfa-beta insaturado das chalconas tem sido apontado como a possível origem dos diversos efeitos biológicos observados nessa classe de compostos. Por exemplo, grupos sulfidril em resíduos do aminoácido cisteína (presente em peptídeos e proteínas) são capazes de reagir por adição conjugada com as chalconas, promovendo a ativação de determinadas proteínas, entre outros efeitos. Além disso, por serem eletrófilos relativamente fracos, as chalconas tendem a ser mais seletivas nas reações de adição conjugada, o que reduz as possibilidades de efeitos colaterais (SILVA, *et al*, 2018).

Dessa forma, a compreensão a respeito de como a reatividade do sistema carbonílico alfa-beta insaturado das chalconas pode ser modificada pode servir como direcionamento para estudos futuros buscando aplicações para tais compostos. Nesse sentido, a investigação do efeito de grupos substituintes na reatividade das chalconas frente às reações de adição conjugada podem ser realizadas pela análise dos espectros simulados de RMN.

Com o auxílio do programa *NMR Simulator*, foram obtidos os espectros simulados de RMN de ^1H e ^{13}C de 16 chalconas contendo diferentes grupos substituintes nos anéis aromáticos. As estruturas dos compostos cujos espectros foram analisados estão esquematizadas na figura 5.20.

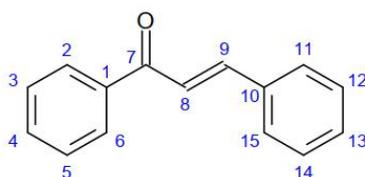
Figura 5.20 - Chalconas cujos espectros de RMN foram obtidos teoricamente.



Fonte: Do autor

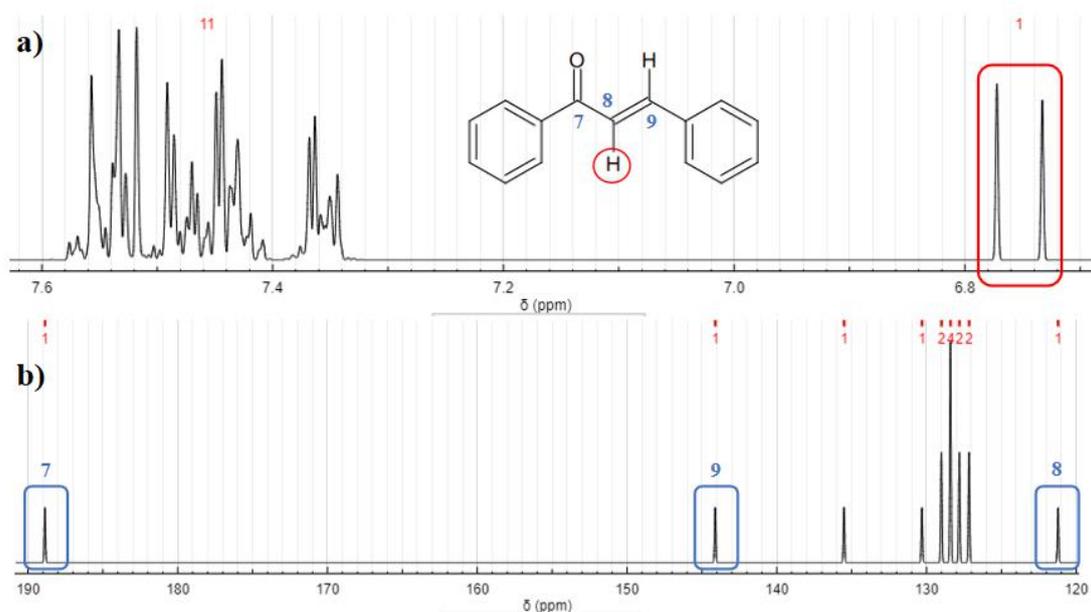
O chalcona identificada como composto 1 na figura 5.20 consiste na estrutura básica das chalconas e, portanto, não possui grupos substituintes. Os dados espectroscópicos obtidos a partir da simulação dos espectros de ¹H e ¹³C do composto 1 estão sistematizados na tabela 1, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.21.

Tabela 1 - Dados espectroscópicos do composto 1.



Átomo	δ_H (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_C (ppm)
1	-	-	138,0
2	7,480	dddd, 8,47; 1,59; 1,47; 0,45	127,8
3	7,549	dddd, 8,47; 7,63; 1,44; 0,45	128,5
4	7,521	tt, 7,63; 1,47	128,9
5	7,549	dddd, 8,47; 7,63; 1,44; 0,45	128,5
6	7,480	dddd, 8,47; 1,59; 1,47; 0,45	127,8
7	-	-	189,2
8	6,753	d, 15,68	120,9
9	7,537	d, 15,68	144,3
10	-	-	134,7
11	7,357	dddd, 7,89; 1,59; 1,47; 0,45	127,3
12	7,434	dddd, 7,89; 7,24; 1,97; 0,45	128,7
13	7,451	tt 7,24; 1,47	128,9
14	7,434	dddd, 7,89; 7,24; 1,97; 0,45	128,7
15	7,357	dddd, 7,89; 1,59; 1,47; 0,45	127,3

Figura 5.21 - Espectros simulados de RMN do composto 1.



Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

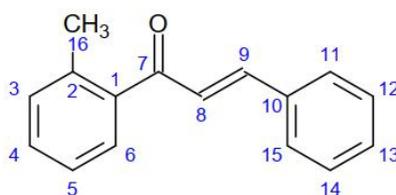
Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 1 é possível identificar um sinal dubleto em 6,753 ppm que é atribuído ao hidrogênio ligado ao C8 (hidrogênio alfa). O sinal se apresenta na forma de um dubleto devido ao acoplamento com o hidrogênio ligado ao C9 (hidrogênio beta). A constante de acoplamento desse sinal é igual a 15,68 Hz e possui um valor elevado devido ao ângulo diedro de 180° formado entre as duas ligações (H-C8 e H-C9) o que, segundo a equação de Karplus, gera uma constante de acoplamento máxima. O sinal correspondente ao hidrogênio ligado ao C9 possui a mesma constante de acoplamento e está localizado em 7,537 ppm, onde encontra-se sobreposto aos sinais oriundos dos hidrogênios dos anéis aromáticos. O sinal referente ao hidrogênio em C8 está localizado numa região mais desblindada do espectro quando comparado ao sinal referente ao hidrogênio em C9. Isso acontece pois, com a ressonância no sistema carbonílico alfa beta insaturado, uma carga parcial negativa fica sobre C9, o que aumenta a blindagem diamagnética sobre esse átomo, ao passo que uma carga parcial positiva fica sobre C8, gerando um efeito oposto.

No espectro de ^{13}C (figura 5.21 b), o sinal correspondente ao carbono carbonílico (C7) encontra-se em 189,2 ppm. Trata-se do carbono mais desblindado presente no composto, isso pois o C7 está diretamente ligado a um átomo bastante eletronegativo, no caso oxigênio, que por efeito indutivo, retira a densidade eletrônica do carbono, polarizando a ligação C=O. O sinal referente ao C8 e C9 encontram-se, respectivamente, em 120,9 e 144,3 ppm. Novamente, devido a ressonância, uma carga parcial negativa fica sobre C8, aumentando a sua blindagem diamagnética e fazendo com que seu sinal fique num menor deslocamento químico quando comparado ao sinal de C9.

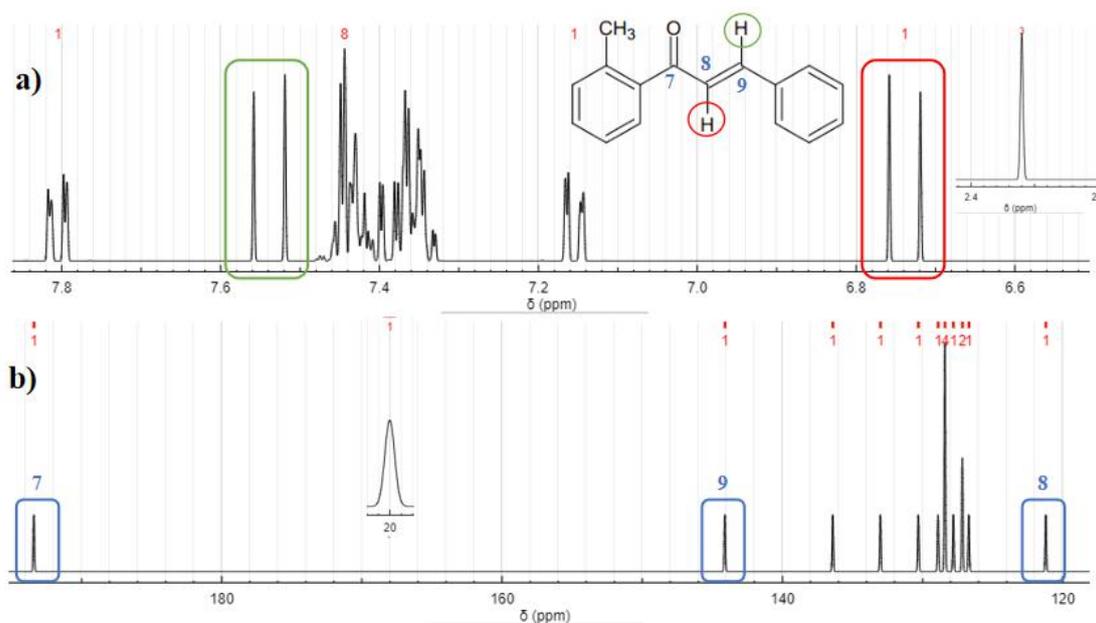
O composto 2 possui um grupo metila ligado ao anel aromático oriundo do derivado de acetofenona. Os dados espectroscópicos do composto 2 estão esquematizados na tabela 2, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.22.

Tabela 2 - Dados espectroscópicos do composto 2.



Átomo	δ_H (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_C (ppm)
1	-	-	133,1
2	-	-	137,2
3	7,155	ddd, 7,91; 1,21; 0,49	130,5
4	7,395	ddd, 7,91; 7,35; 1,30	129,7
5	7,352	ddd, 8,06; 7,35; 1,21	132,4
6	7,805	ddd, 8,06; 1,30; 0,49	125,9
7	-	-	194,0
8	6,739	d, 15,68	122,1
9	7,538	d, 15,68	144,3
10	-	-	134,7
11	7,357	dddd, 7,89; 1,58; 1,47; 0,46	127,3
12	7,434	dddd, 7,89; 7,24; 1,97; 0,46	128,7
13	7,451	tt, 7,24; 1,47	128,9
14	7,434	dddd, 7,89; 7,24; 1,97; 0,46	128,7
15	7,357	dddd, 7,89; 1,58; 1,47; 0,46	127,3
16	2,36	s	20,5

Figura 5.22 - Espectros simulados de RMN do composto 2.



Legenda: a) Espectro de 1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

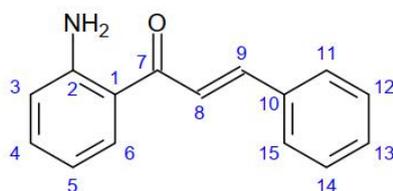
No espectro de 1H do composto 2 é possível identificar o sinal correspondente aos hidrogênios metílicos como um sinal singlete em 2,36 ppm que integra para três átomos de hidrogênio. Ao contrário do espectro do composto 1, o espectro de 1H do composto 2 permite uma visualização clara dos sinais correspondentes aos hidrogênios ligados em C8 e C9. Ambos são dubletos com constante de acoplamento

igual a 15,68 Hz, porém o sinal do hidrogênio em C8 localiza-se em 6,739 ppm, enquanto o sinal do hidrogênio ligado em C9 localiza-se em 7,538.

No espectro de ^{13}C do composto 2, o sinal referente ao grupo metila (C16) encontra-se em 20,5 ppm. O sinal referente ao carbono carbonílico (C7) encontra-se em 194,0 ppm e os sinais correspondentes a C8 e C9 estão, respectivamente, em 122,1 e 144,3 ppm.

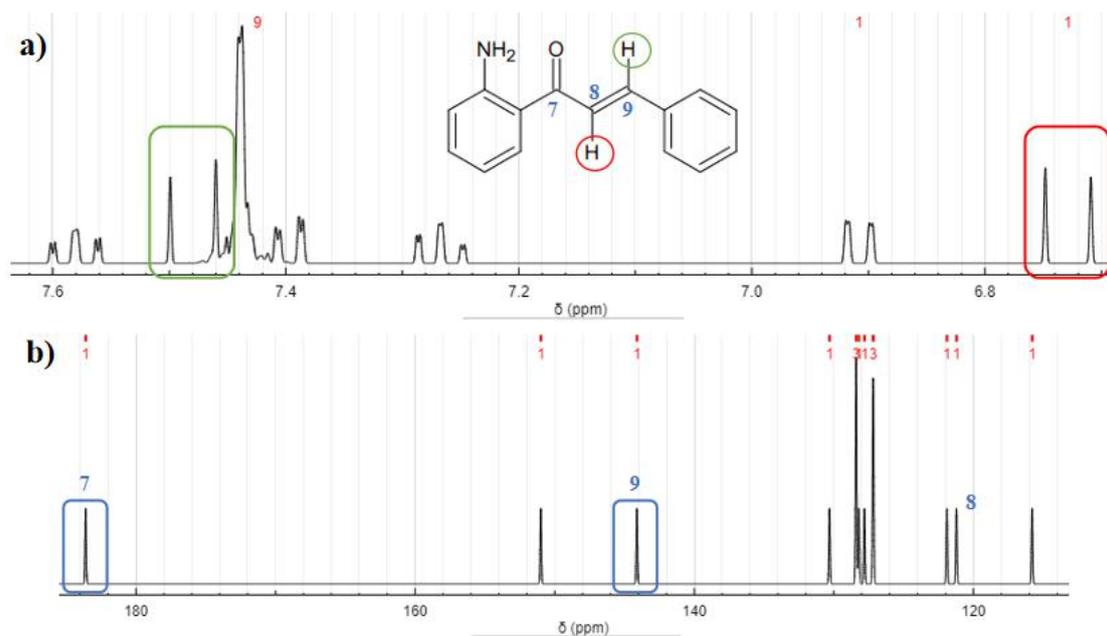
O composto 3 possui um grupo amina ligado ao anel aromático oriundo do derivado de acetofenona. Os dados espectroscópicos do composto 3 estão esquematizados na tabela 3, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.23.

Tabela 3 - Dados espectroscópicos do composto 3.



Átomo	δ_{H} (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_{C} (ppm)
1	-	-	122,6
2	-	-	151,2
3	6,908	ddd, 8,07; 1,19; 0,46	116,9
4	7,580	ddd, 8,07; 7,42; 1,40	130,8
5	7,268	ddd, 7,88; 7,42; 1,19	122,3
6	7,396	ddd, 7,88; 1,40; 0,46	126,9
7	-	-	185,0
8	6,729	d, 15,68	122,1
9	7,479	d, 15,68	144,3
10	-	-	134,7
11	7,448	dddd, 7,90; 1,61; 1,31, 0,46	127,3
12	7,4295	dddd, 7,90; 7,23; 1,99; 0,46	128,7
13	7,439	tt, 7,23; 1,31	128,9
14	7,4295	dddd, 7,90; 7,23; 1,99; 0,46	128,7
15	7,448	dddd, 7,90; 1,61; 1,31, 0,46	127,3

Figura 5.23 - Espectros simulados de RMN do composto 3.



Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

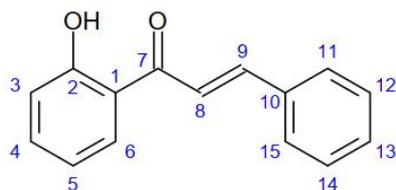
Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 3 é possível identificar os sinais correspondentes aos hidrogênios ligados ao C8 e C9 como dubletos localizados, respectivamente em 6,729 e 7,479 ppm. O *software* utilizado na simulação dos espectros, todavia, não é capaz de estimar a localização e nem as demais características dos sinais referentes a hidrogênios ligados a heteroátomos na estrutura. Portanto o espectro de ^1H do composto 3 não contém nenhum sinal referente aos hidrogênios do grupo amina.

No espectro de ^{13}C do composto 3 é possível identificar o sinal correspondente ao carbono carbonílico (C7), localizado em 185,0 ppm. A presença do nitrogênio ligado ao anel aromático também reduz drasticamente a blindagem sobre o carbono no qual o átomo de nitrogênio está ligado (C2). Isso pode ser verificado pela posição do sinal de C2 em 151,2 ppm. O sinal referente a C9 encontra-se em 144,3 ppm. Já o sinal correspondente a C8 encontra-se em 122,1 ppm e está quase sobreposto ao sinal de C5, localizado em 122,3 ppm.

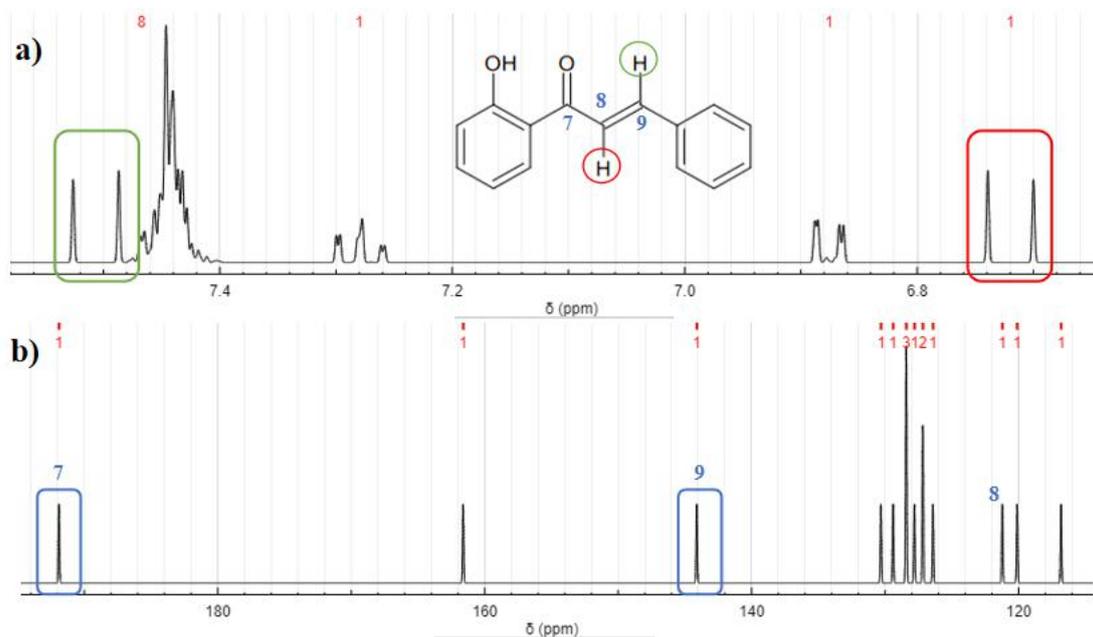
O composto 4 possui um grupo hidroxila ligado ao anel aromático oriundo do derivado de acetofenona. Os dados espectroscópicos do composto 4 estão esquematizados na tabela 4, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.24.

Tabela 4 - Dados espectroscópicos do composto 4.



Átomo	δ_H (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_C (ppm)
1	-	-	121,2
2	-	-	162,9
3	6,876	ddd, 8,33; 1,27; 0,45	118,6
4	7,446	ddd, 8,33; 7,36; 1,35	131,9
5	7,280	ddd, 8,05; 7,36; 1,27	123,4
6	7,443	ddd, 8,05; 1,35; 0,45	130,4
7	-	-	193,2
8	6,720	d, 15,68	119,7
9	7,506	d, 15,68	144,3
10	-	-	134,7
11	7,454	dddd, 7,89; 1,60; 1,31; 0,46	127,3
12	7,431	dddd, 7,89; 7,23; 1,99; 0,46	128,7
13	7,444	tt, 7,23; 1,31	128,9
14	7,431	dddd, 7,89; 7,23; 1,99; 0,46	128,7
15	7,454	dddd, 7,89; 1,60; 1,31; 0,46	127,3

Figura 5.24 - Espectros simulados de RMN do composto 4.



Legenda: a) Espectro de 1H . b) Espectro de ^{13}C .

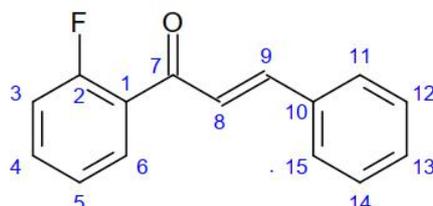
Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 4 é possível identificar os sinais correspondentes aos hidrogênios ligados em C8 e C9 como dubletos localizados, respectivamente, em 6,720 e 7,506 ppm. Assim como ocorre no espectro do composto 3, o sinal correspondente ao hidrogênio ligado ao heteroátomo (no caso o oxigênio da hidroxila) não é previsto pelo *software* e, portanto, não aparece no espectro simulado.

No espectro de ^{13}C do composto 4 o sinal correspondente ao carbono carbonílico (C7) aparece em 193,2 ppm, enquanto o sinal referente a C9 está localizado em 144,3 ppm. A presença de um átomo de oxigênio ligado ao C2 faz com que a sua blindagem diamagnética diminua consideravelmente, o que justifica a presença de um sinal em 162,9 ppm. Já o sinal correspondente a C8 encontra-se em 119,7 ppm.

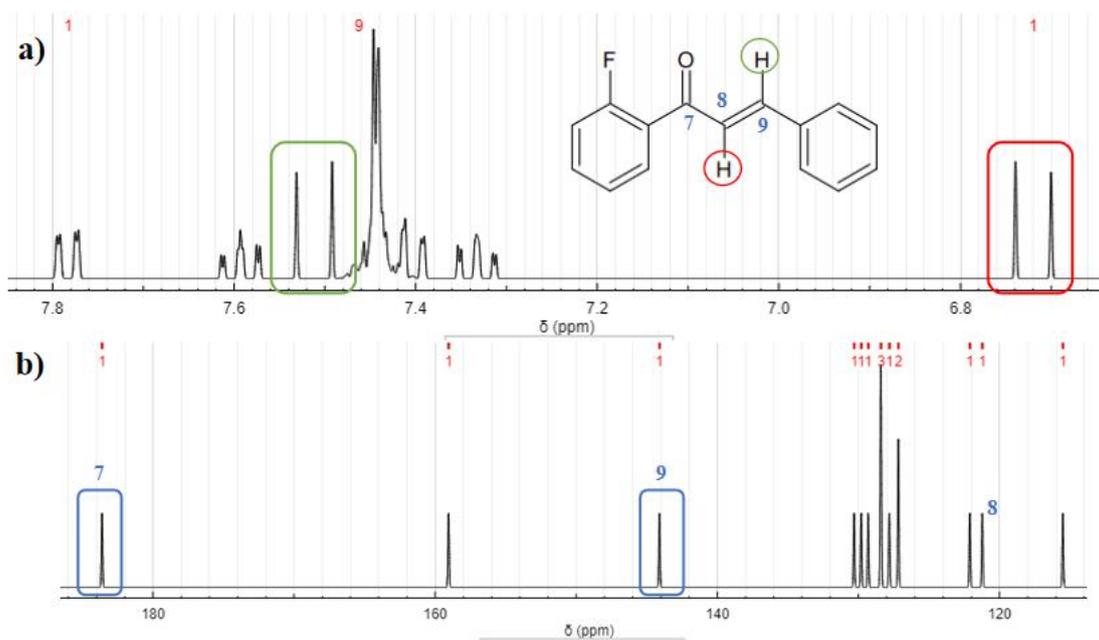
O composto 5 possui um átomo de flúor ligado ao anel aromático oriundo do derivado de acetofenona. Os dados espectroscópicos do composto 5 estão esquematizados na tabela 5, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.25.

Tabela 5 - Dados espectroscópicos do composto 5.



Átomo	δ_{H} (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_{C} (ppm)
1	-	-	123,0
2	-	-	159,3
3	7,403	ddd, 8,30; 1,36; 0,55	116,2
4	7,592	ddd, 8,30; 7,34; 1,44	131,9
5	7,333	ddd, 8,06; 7,34; 1,36	124,3
6	7,784	ddd, 8,06; 1,44; 0,55	130,1
7	-	-	185,0
8	6,720	d, 15,68	122,1
9	7,511	d, 15,68	144,3
10	-	-	134,7
11	7,454	dddd, 7,89; 1,60; 1,31; 0,45	127,3
12	7,432	dddd, 7,89; 7,23; 1,98; 0,46	128,7
13	7,444	tt, 7,23; 1,31	128,9
14	7,432	dddd, 7,89; 7,23; 1,98; 0,46	128,7
15	7,454	dddd, 7,89; 1,60; 1,31; 0,45	127,3

Figura 5.25 - Espectros simulados de RMN do composto 5.



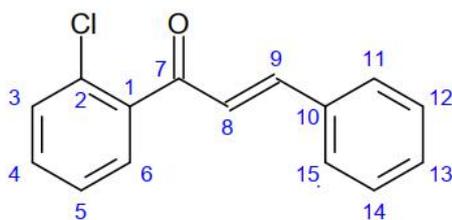
Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 5 o sinal correspondente ao hidrogênio ligado em C8 consiste no dubleto localizado em 6,720 ppm. Já o sinal do hidrogênio ligado em C9 é o dubleto localizado em 7,511 ppm. Os sinais correspondentes aos carbonos 7, 8 e 9 no espectro de ^{13}C seguem uma tendência semelhante aos demais espectros analisados, localizando-se, respectivamente, em 185,0, 122,1 e 144,3 ppm. De maneira semelhante ao caso observado nos espectros de ^{13}C dos compostos 3 e 4, o átomo de flúor, devido a sua elevada eletronegatividade, desblinda o átomo C2, o que explica o aparecimento de um sinal em 159,3 ppm.

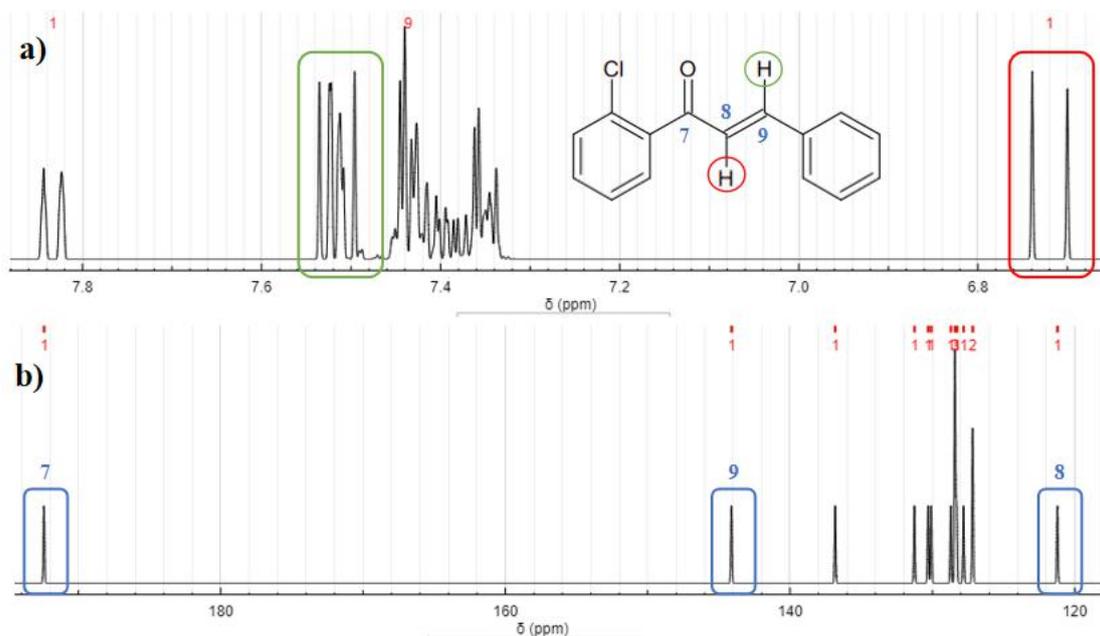
O composto 6 possui um átomo de cloro ligado ao anel aromático oriundo do derivado de acetofenona. Os dados espectroscópicos do composto 6 estão esquematizados na tabela 6, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.26.

Tabela 6 - Dados espectroscópicos do composto 6.



Átomo	δ_H (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_C (ppm)
1	-	-	136,8
2	-	-	134,0
3	7,520	ddd, 8,29; 1,51; 0,51	129,2
4	7,514	ddd, 8,29; 7,59; 1,38	130,6
5	7,393	ddd, 8,05; 7,59; 1,51	127,5
6	7,833	ddd, 8,05; 1,38; 0,51	130,5
7	-	-	192,4
8	6,720	d, 15,68	124,8
9	7,515	d, 15,68	144,3
10	-	-	134,7
11	7,351	dddd, 7,89; 1,59; 1,47; 0,46	127,3
12	7,431	dddd, 7,89; 7,23; 1,99; 0,46	128,7
13	7,446	tt, 7,23; 1,47	128,9
14	7,431	dddd, 7,89; 7,23; 1,99; 0,46	128,7
15	7,351	dddd, 7,89; 1,59; 1,47; 0,46	127,3

Figura 5.26 - Espectros simulados de RMN do composto 6.



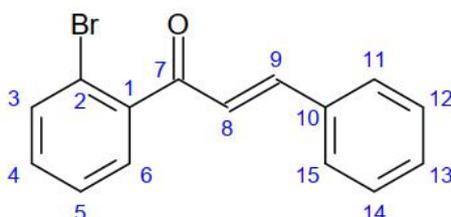
Legenda: a) Espectro de 1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 6, o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C8 encontra-se em 6,720 ppm, enquanto o sinal correspondente ao hidrogênio ligado ao C9 está localizado em 7,515 ppm, onde encontra-se sobreposto aos sinais oriundos dos hidrogênios nos anéis aromáticos. No espectro de ^{13}C do composto 6 é possível identificar os sinais correspondentes aos carbonos 7, 8 e 9, localizados, respectivamente, em 192,4, 124,8 e 144,3 ppm.

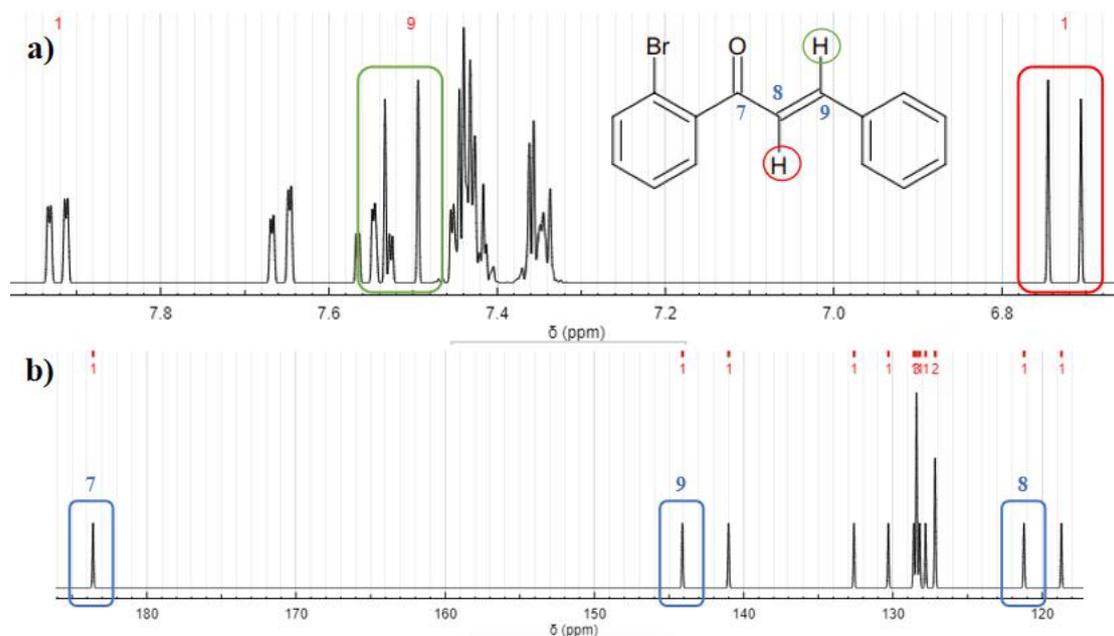
O composto 7 possui um átomo de bromo ligado ao anel aromático oriundo do derivado de acetofenona. Os dados espectroscópicos do composto 7 estão esquematizados na tabela 7, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.27.

Tabela 7 - Dados espectroscópicos do composto 7.



Átomo	δ_{H} (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_{C} (ppm)
1	-	-	140,8
2	-	-	119,3
3	7,656	ddd, 8,34; 1,36; 0,53	133,8
4	7,546	ddd, 8,34; 7,59; 1,39	130,6
5	7,435	ddd, 8,05; 7,59; 1,36	127,5
6	7,922	ddd, 8,05; 1,39; 0,53	128,6
7	-	-	185,0
8	6,726	d, 15,69	122,1
9	7,513	d, 15,69	144,3
10	-	-	134,7
11	7,3505	dddd, 7,90; 1,59; 1,47; 0,46	127,3
12	7,431	dddd, 7,90; 7,23; 1,99; 0,46	128,7
13	7,445	tt, 7,23; 1,47	128,9
14	7,431	dddd, 7,90; 7,23; 1,99; 0,46	128,7
15	7,3505	dddd, 7,90; 1,59; 1,47; 0,46	127,3

Figura 5.27 - Espectros simulados de RMN do composto 7.



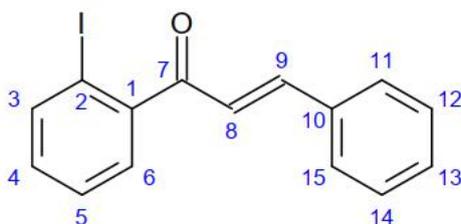
Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 7, o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C8 é o dubleto localizado em 6,726 ppm, enquanto o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C9 é o dubleto localizado em 7,513 ppm. No espectro de ^{13}C do composto 7 é possível identificar os sinais correspondentes aos carbonos 7, 8 e 9, localizados, respectivamente, em 185,0, 122,1 e 144,3 ppm.

O composto 8 possui um átomo de iodo ligado ao anel aromático oriundo do derivado de acetofenona. Os dados espectroscópicos do composto 8 estão esquematizados na tabela 8, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.28.

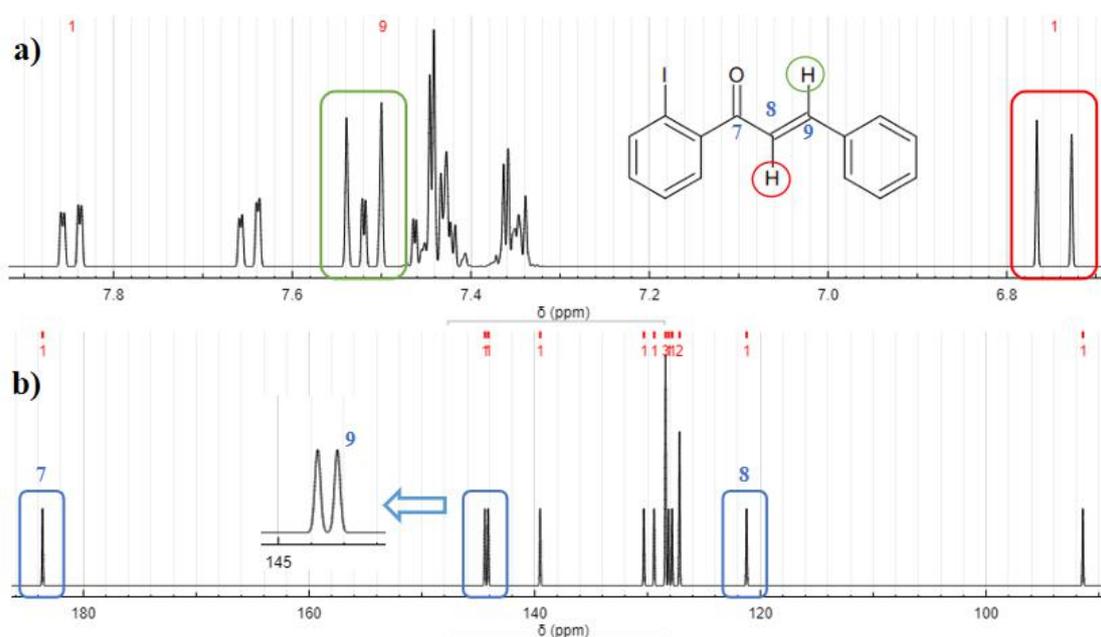
Tabela 8 - Dados espectroscópicos do composto 8.



Átomo	δ_{H} (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_{C} (ppm)
1	-	-	144,9
2	-	-	91,3
3	7,647	ddd, 7,85; 1,28; 0,56	140,5

4	7,519	ddd, 7,85; 7,57; 1,38	130,1
5	7,445	ddd, 7,84; 7,57; 1,28	127,8
6	7,847	ddd, 7,84; 1,38; 0,53	125,9
7	-	-	185,0
8	6,747	d, 15,58	122,1
9	7,519	d, 15,58	144,3
10	-	-	134,7
11	7,352	dddd, 7,89; 1,58; 1,48; 0,46	127,3
12	7,432	dddd, 7,89; 7,23; 1,99; 0,46	128,7
13	7,447	tt, 7,23; 1,48	128,9
14	7,432	dddd, 7,89; 7,23; 1,99; 0,46	128,7
15	7,352	dddd, 7,89; 1,58; 1,48; 0,46	127,3

Figura 5.28 - Espectros simulados de RMN do composto 8.



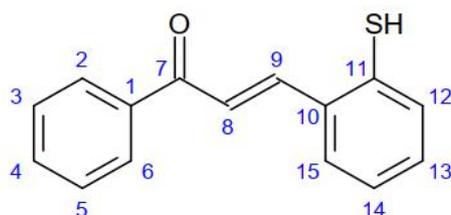
Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 8, o sinal correspondente ao hidrogênio ligado ao C8 encontra-se em 6,747 ppm, enquanto o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C9 encontra-se em 7,519 ppm. No espectro de ^{13}C do composto 8, o sinal referente ao carbono carbonílico (C7) encontra-se em 185,0 ppm. O sinal correspondente ao C8, por sua vez, encontra-se em 122,1 ppm. Já o sinal referente ao C9 encontra-se em 144,3 ppm e está muito próximo ao sinal referente ao C1, de forma que o sinal tem a semelhança de um dubleto. Além disso, é possível identificar um sinal em 91,3 ppm que corresponde ao carbono 2, ligado diretamente ao átomo de iodo.

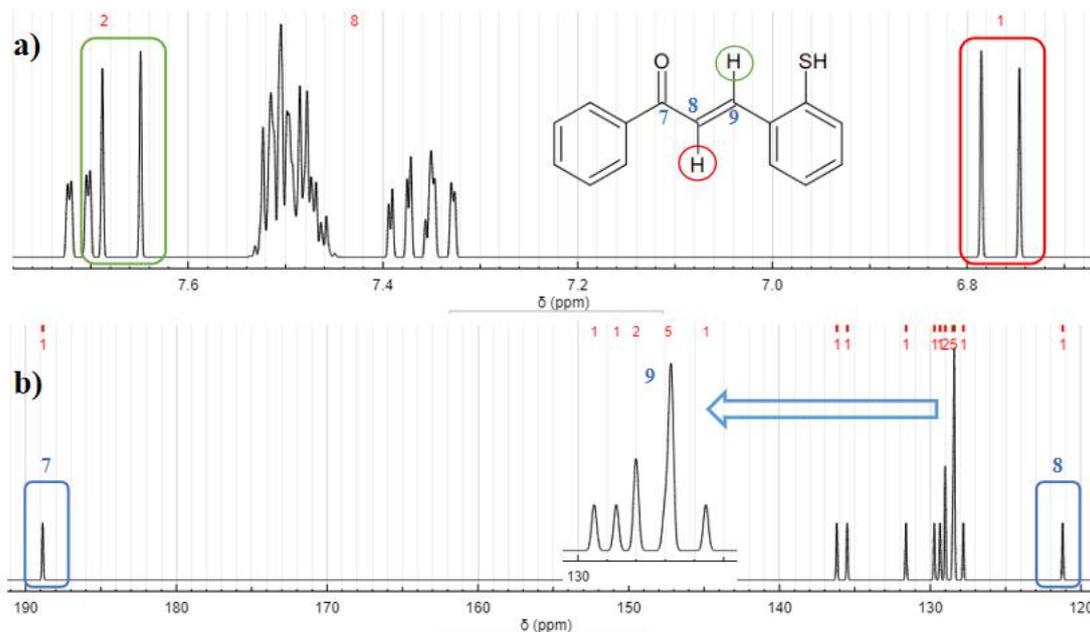
O composto 9 possui um grupo SH ligado ao anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído. Os dados espectroscópicos do composto 9 estão esquematizados na tabela 9, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.29.

Tabela 9 - Dados espectroscópicos do composto 9.



Átomo	δ_H (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_C (ppm)
1	-	-	135,5
2	7,475	dddd, 8,46; 1,87; 1,47; 0,45	129,0
3	7,510	dddd, 8,46; 7,63; 1,48; 0,45	128,4
4	7,515	tt, 7,63; 1,47	127,8
5	7,510	dddd, 8,46; 7,63; 1,48; 0,45	128,4
6	7,475	dddd, 8,46; 1,87; 1,47; 0,45	129,0
7	-	-	188,9
8	6,766	d, 15,70	121,2
9	7,668	d, 15,70	128,4
10	-	-	136,2
11	-	-	129,7
12	7,339	ddd, 8,31; 1,37; 0,55	131,6
13	7,494	ddd, 8,31; 7,32; 1,46	128,5
14	7,374	ddd, 7,77; 7,32; 1,37	128,4
15	7,712	ddd, 7,77; 1,46; 0,55	129,3

Figura 5.29 - Espectros simulados de RMN do composto 9.



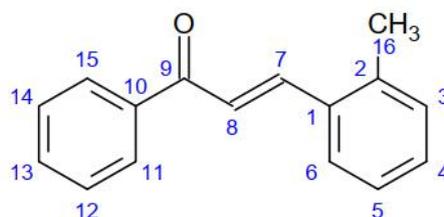
Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 9, o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C8 (hidrogênio alfa) está localizado em 6,766 ppm, enquanto o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C9 (hidrogênio beta) está localizado em 7,668 ppm. No espectro de ^{13}C do composto 9, o sinal referente ao C7 localiza-se em 188,9 ppm, enquanto o sinal correspondente ao C8 encontra-se em 121,2 ppm. Já o sinal referente ao C9 encontra-se em 128,4 ppm e está sobreposto aos sinais de C3, C5, C13 e C14, formando um único sinal que integra para cinco carbonos.

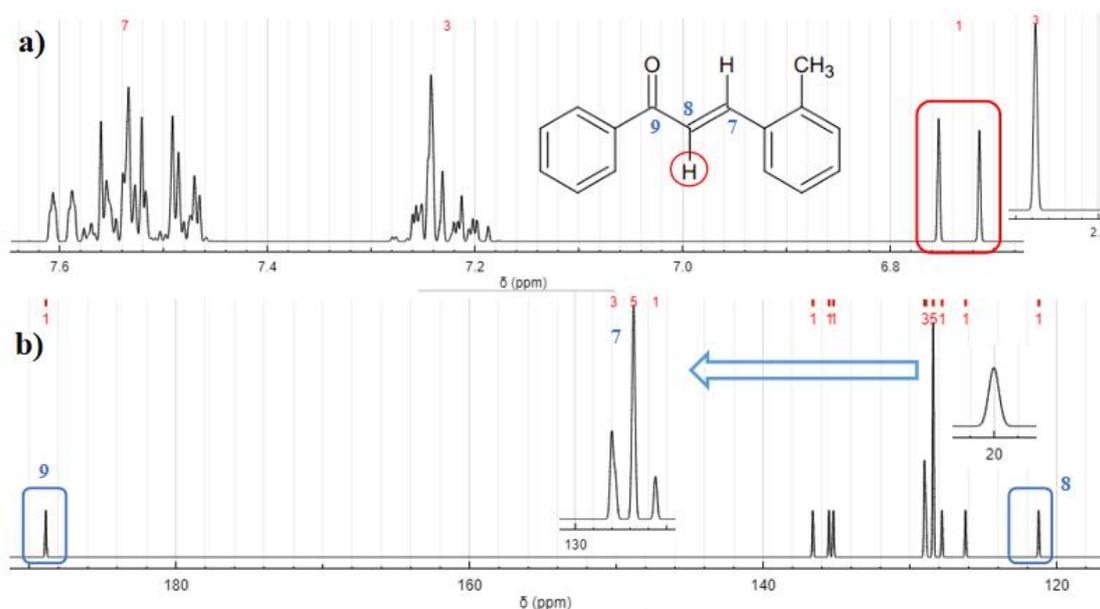
O composto 10 possui um grupo metil ligado ao anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído. Os dados espectroscópicos do composto 10 estão esquematizados na tabela 10, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.30.

Tabela 10 - Dados espectroscópicos do composto 10.



Átomo	δ_H (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_C (ppm)
1	-	-	136,6
2	-	-	135,2
3	7,242	ddd, 7,73; 2,58; 0,45	128,9
4	7,253	td, 7,70; 1,40	128,4
5	7,212	ddd, 7,83; 7,70; 2,58	128,4
6	7,597	ddd, 7,83; 1,40; 0,45	126,2
7	7,540	d, 15,69	128,4
8	6,734	d, 15,69	121,2
9	-	-	188,9
10	-	-	135,5
11	7,480	dddd, 8,47; 1,59; 1,48; 0,45	129,0
12	7,549	dddd, 8,47; 7,63; 1,44; 0,45	128,4
13	7,521	tt, 7,63; 1,48	127,8
14	7,549	dddd, 8,47; 7,63; 1,44; 0,45	128,4
15	7,480	dddd, 8,47; 1,59; 1,48; 0,45	129,0
16	2,238	s	20,0

Figura 5.30 - Espectros simulados de RMN do composto 10.



Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

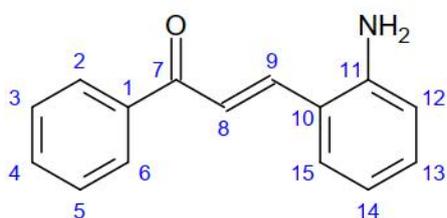
Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 10 é possível identificar o sinal correspondente ao hidrogênio alfa como sendo o duplete localizado em 6,734 ppm. Já o sinal referente ao hidrogênio beta encontra-se em 7,540 ppm e está sobreposto aos sinais oriundos dos hidrogênios dos anéis aromáticos. O sinal dos hidrogênios do grupo metil encontra-se em 2,238 ppm. No espectro de ^{13}C do composto 10, o sinal referente ao carbono carbonílico encontra-se em 188,9 ppm, enquanto o sinal

referente ao carbono alfa está localizado em 121,2 ppm. O sinal do carbono beta, localizado em 128,4 ppm, entretanto, encontra-se sobreposto aos sinais de C4, C5, C12 e C14, dando origem a um pico que integra para 5 átomos de carbono. O sinal da metila (C16) encontra-se em 20,0 ppm.

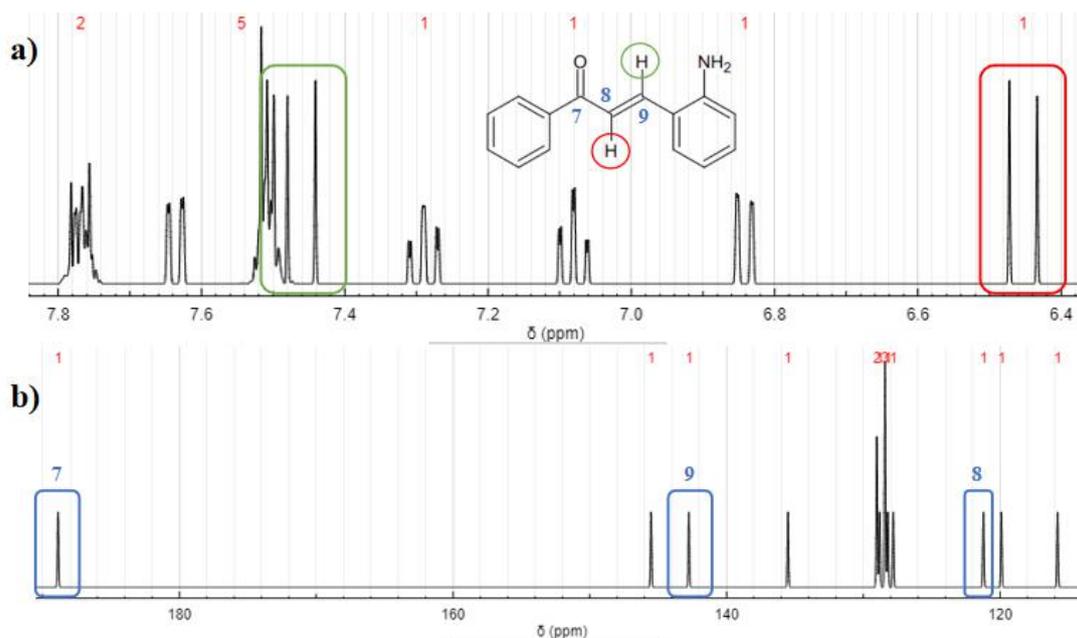
O composto 11 possui um grupo amina ligado ao anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído. Os dados espectroscópicos do composto 11 estão esquematizados na tabela 11, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.31.

Tabela 11 - Dados espectroscópicos do composto 11.



Átomo	δ_H (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_C (ppm)
1	-	-	135,5
2	7,7684	dddd, 8,46; 1,53; 1,47; 0,45	129,0
3	7,507	dddd, 8,46; 7,63; 1,48; 0,45	128,4
4	7,510	tt, 7,63; 1,47	127,8
5	7,507	dddd, 8,46; 7,63; 1,48; 0,45	128,4
6	7,7684	dddd, 8,46; 1,53; 1,47; 0,45	129,0
7	-	-	188,9
8	6,453	d, 15,58	121,2
9	7,460	d, 15,58	142,7
10	-	-	119,9
11	-	-	145,5
12	6,842	ddd, 8,08; 1,20; 0,53	115,8
13	7,289	ddd, 8,08; 7,44; 1,30	128,2
14	7,081	ddd, 7,71; 7,44; 1,20	128,4
15	7,636	ddd, 7,71; 1,30; 0,53	128,8

Figura 5.31 - Espectros simulados de RMN do composto 11.



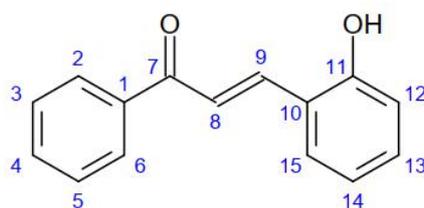
Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 11 é possível identificar os sinais oriundos dos hidrogênios ligados em C8 e C9 como dubletos localizados, respectivamente, em 6,453 e 7,460 ppm. No espectro de ^{13}C do composto 11, os sinais referentes a C7, C8 e C9 encontram-se, respectivamente, em 188,9, 121,2 e 142,7 ppm.

O composto 12 possui um grupo hidroxila ligado ao anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído. Os dados espectroscópicos do composto 12 estão esquematizados na tabela 12, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.32.

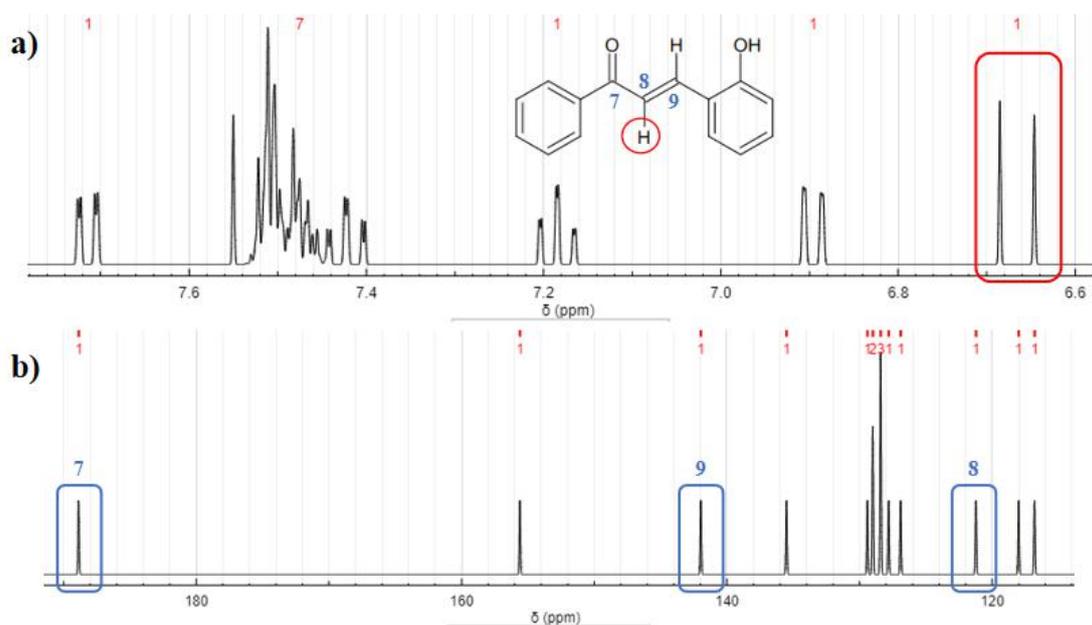
Tabela 12 - Dados espectroscópicos do composto 12.



Átomo	δ_{H} (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_{C} (ppm)
1	-	-	135,5
2	7,472	dddd, 8,46; 1,63; 1,47; 0,45	129,0
3	7,509	dddd, 8,46; 7,63; 1,44; 0,45	128,4
4	7,514	tt, 7,63; 1,47	127,8
5	7,509	dddd, 8,46; 7,63; 1,44; 0,45	128,4
6	7,472	dddd, 8,46; 1,63; 1,47; 0,45	129,0

7	-	-	188,9
8	6,666	d, 15,58	121,2
9	7,530	d, 15,58	142,0
10	-	-	118,0
11	-	-	155,6
12	6,897	ddd, 8,04; 1,10; 0,45	116,8
13	7,422	ddd, 8,04; 7,53, 1,40	129,4
14	7,185	ddd, 7,74; 7,53; 1,10	128,4
15	7,714	ddd, 7,74; 1,40; 0,45	126,9

Figura 5.32 - Espectros simulados de RMN do composto 12.



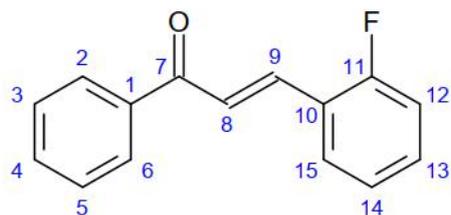
Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 12 é possível identificar o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C8 como sendo o dubleto localizado em 6,666 ppm. Já o sinal correspondente ao hidrogênio ligado ao C9 encontra-se em 7,530 ppm, onde está sobreposto aos sinais dos hidrogênios dos anéis aromáticos. No espectro de ^{13}C do composto 12 os sinais referentes aos carbonos 7, 8 e 9 encontram-se, respectivamente, em 188,9, 121,2 e 142,0 ppm.

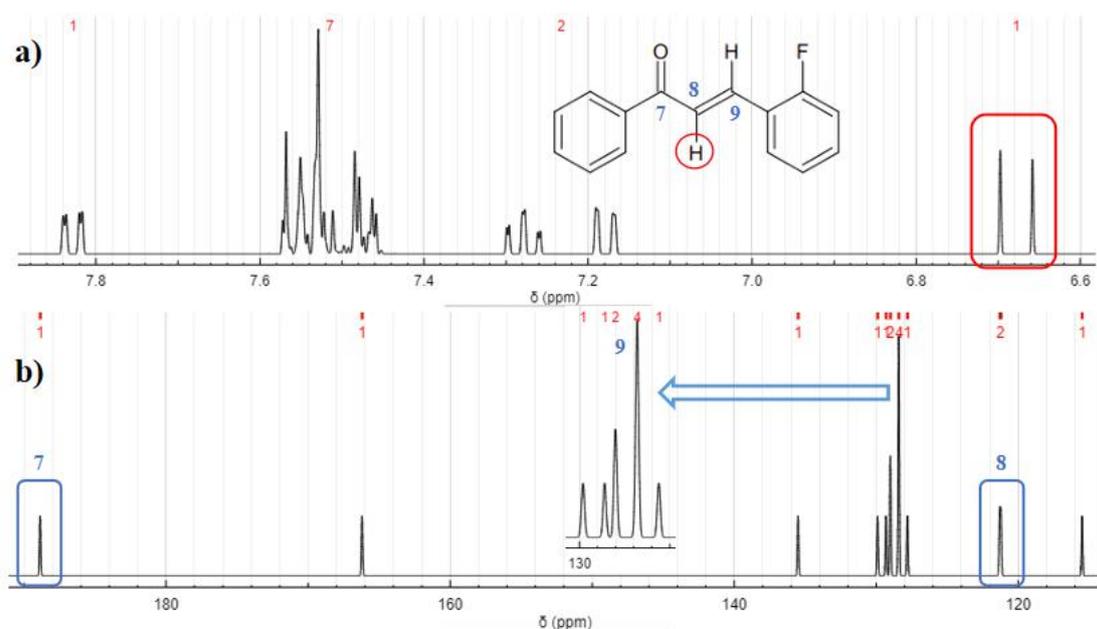
O composto 13 possui um átomo de flúor ligado ao anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído. Os dados espectroscópicos do composto 13 estão esquematizados na tabela 13, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.33.

Tabela 13 - Dados espectroscópicos do composto 13.



Átomo	δ_H (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_C (ppm)
1	-	-	135,5
2	7,473	dddd, 8,46; 1,64; 1,47; 0,45	129,0
3	7,545	dddd, 8,46; 7,63; 1,44; 0,45	128,4
4	7,515	tt, 7,63; 1,47	127,8
5	7,545	dddd, 8,46; 7,63; 1,44; 0,45	128,4
6	7,473	dddd, 8,46; 1,64; 1,47; 0,45	129,0
7	-	-	188,9
8	6,678	d, 15,70	121,2
9	7,548	d, 15,70	128,4
10	-	-	121,3
11	-	-	166,2
12	7,179	ddd, 8,35; 1,22; 0,55	115,5
13	7,550	ddd, 8,35; 7,32; 1,49	129,3
14	7,279	ddd, 7,84; 7,32; 1,22	128,4
15	7,828	ddd, 7,84; 1,49; 0,55	129,9

Figura 5.33 - Espectros simulados de RMN do composto 13.



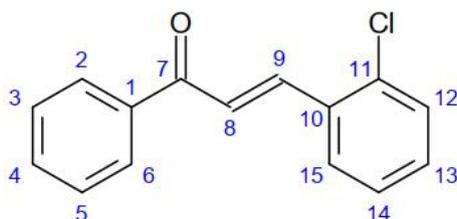
Legenda: a) Espectro de 1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 13 o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C8 é o dubleto localizado em 6,678 ppm. Já o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C9 localiza-se em 7,548 ppm e está sobreposto a outros sinais na região dos aromáticos. No espectro de ^{13}C do composto 13 os sinais correspondentes aos carbonos 7 e 8 encontram-se, respectivamente, em 188,9 e 121,2 ppm. O sinal referente a C9 encontra-se em 128,4 ppm está sobreposto aos sinais de C3, C5 e C14.

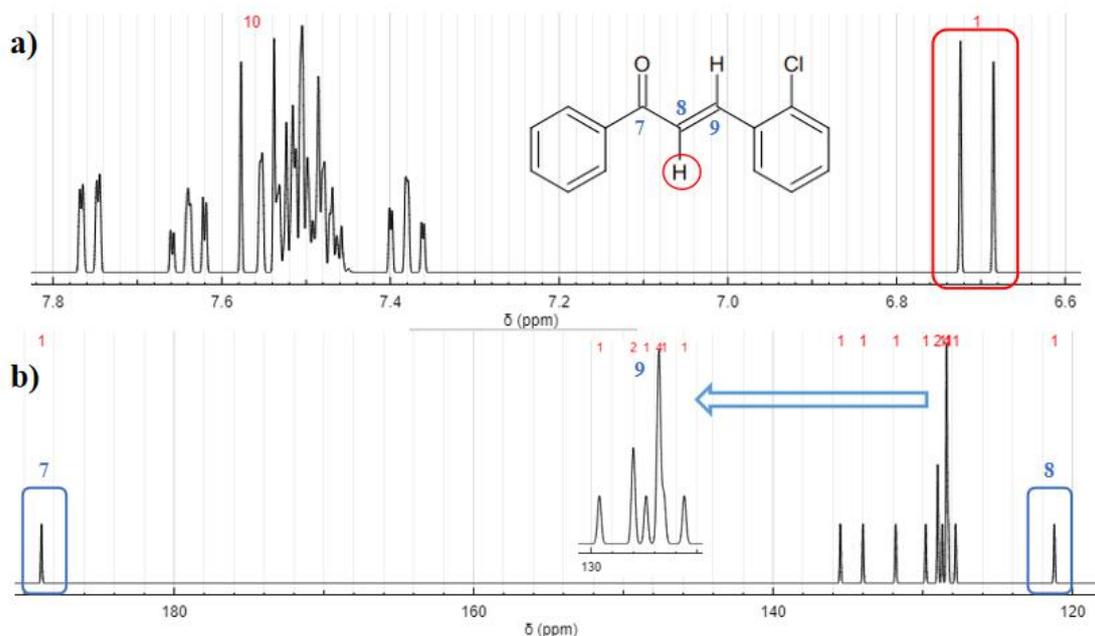
O composto 14 possui um átomo de cloro ligado ao anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído. Os dados espectroscópicos do composto 14 estão esquematizados na tabela 14, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.34.

Tabela 14 - Dados espectroscópicos do composto 14.



Átomo	δ_{H} (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_{C} (ppm)
1	-	-	135,5
2	7,475	dddd, 8,46; 1,87; 1,47; 0,45	129,0
3	7,510	dddd, 8,46; 7,63; 1,48; 0,45	128,4
4	7,516	tt, 7,63; 1,47	127,8
5	7,510	dddd, 8,46; 7,63; 1,48; 0,45	128,4
6	7,475	dddd, 8,46; 1,87; 1,47; 0,45	129,0
7	-	-	188,9
8	6,705	d, 15,71	121,2
9	7,557	d, 15,71	128,4
10	-	-	131,8
11	-	-	134,0
12	7,544	ddd, 8,14; 1,15; 0,54	128,7
13	7,638	ddd, 8,14; 7,39; 1,47	128,3
14	7,381	ddd, 7,89; 7,39; 1,15	128,4
15	7,756	ddd, 7,89; 1,47; 0,54	129,8

Figura 5.34 - Espectros simulados de RMN do composto 14.



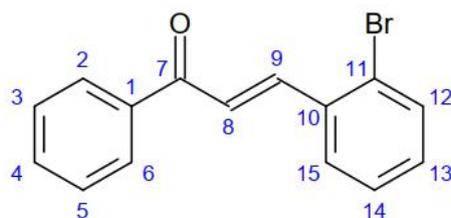
Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 14 o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C8 é o dubleto localizado em 6,705 ppm, enquanto o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C9 é o dubleto localizado em 7,557 ppm, onde encontra-se sobreposto aos sinais oriundos dos hidrogênios nos anéis aromáticos. No espectro de ^{13}C do composto 14 os sinais correspondentes aos carbonos 7 e 8 encontram-se, respectivamente, em 188,9 e 121,2 ppm. Já o sinal correspondente ao C9 encontra-se em 128,4 ppm e está sobreposto aos sinais de C3, C5 e C14.

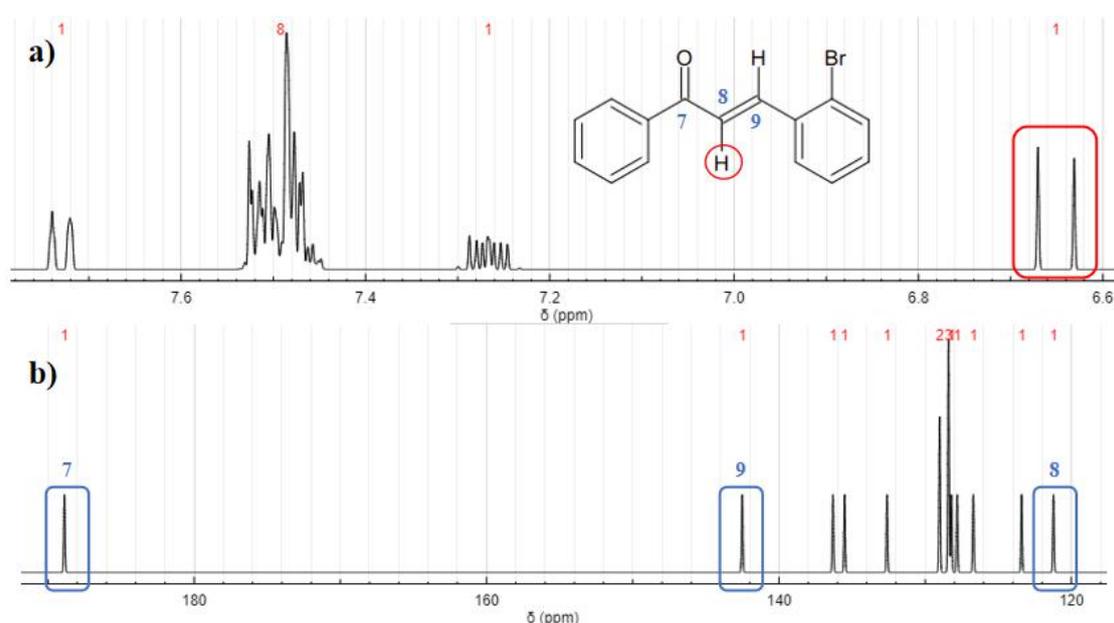
O composto 15 possui um átomo de bromo ligado ao anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído. Os dados espectroscópicos do composto 15 estão esquematizados na tabela 15, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.35.

Tabela 15 - Dados espectroscópicos do composto 15.



Átomo	δ_H (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_C (ppm)
1	-	-	135,5
2	7,474	dddd, 8,46; 1,63; 1,48; 0,45	129,0
3	7,510	dddd, 8,46; 7,63; 1,48; 0,45	128,4
4	7,515	tt, 7,63; 1,48	127,8
5	7,510	dddd, 8,46; 7,63; 1,48; 0,45	128,4
6	7,474	dddd, 8,46; 1,63; 1,48; 0,45	129,0
7	-	-	188,9
8	6,651	d, 15,71	121,2
9	7,506	d, 15,71	142,5
10	-	-	136,3
11	-	-	123,4
12	7,484	ddd, 8,13; 1,44; 0,55	132,6
13	7,473	ddd, 8,13; 7,25; 1,44	128,2
14	7,267	ddd, 7,76; 7,25; 1,44	128,4
15	7,730	ddd, 7,76; 1,44; 0,55	126,7

Figura 5.35 - Espectros simulados de RMN do composto 15.



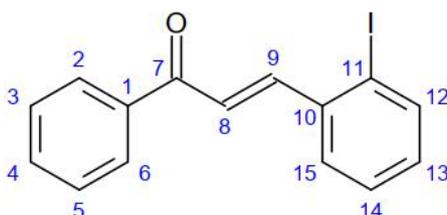
Legenda: a) Espectro de 1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de 1H do composto 15 é possível identificar o dubleto em 6,651 ppm como sendo o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C8. O sinal referente ao hidrogênio ligado ao C9 encontra-se em 7,506 ppm e está sobreposto a outros sinais na região dos aromáticos. No espectro de ^{13}C do composto 15, os sinais correspondentes aos carbonos 7, 8 e 9 encontram-se, respectivamente, em 188,9, 121,2 e 142,5 ppm.

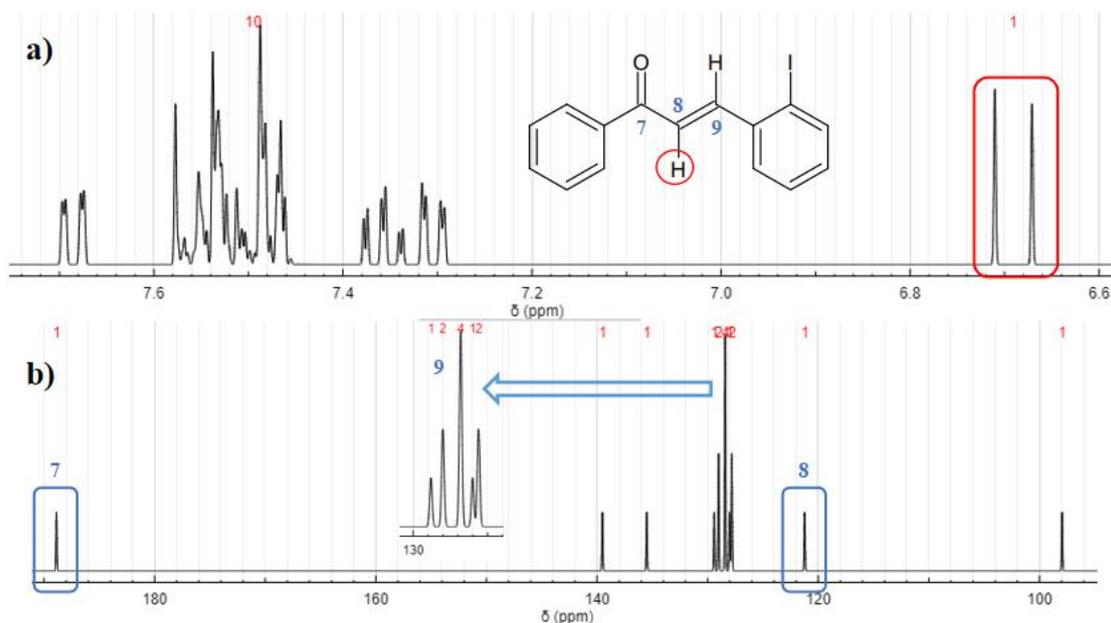
O composto 16 possui um átomo de iodo ligado ao anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído. Os dados espectroscópicos do composto 16 estão esquematizados na tabela 16, enquanto os espectros simulados estão representados na figura 5.36.

Tabela 16 - Dados espectroscópicos do composto 16.



Átomo	δ_H (ppm)	Multiplicidade, J (Hz)	δ_C (ppm)
1	-	-	135,5
2	7,476	dddd, 8,46; 1,63; 1,48; 0,45	129,0
3	7,547	dddd, 8,46; 7,63; 1,48; 0,45	128,4
4	7,516	tt, 7,63; 1,48	127,8
5	7,547	dddd, 8,46; 7,63; 1,48; 0,45	128,4
6	7,476	dddd, 8,46; 1,63; 1,48; 0,45	129,0
7	-	-	188,9
8	6,691	d, 15,72	121,2
9	7,557	d, 15,72	128,4
10	-	-	128,0
11	-	-	97,9
12	7,305	ddd, 7,91; 1,58; 0,55	139,5
13	7,485	ddd, 7,91; 7,25; 1,42	129,4
14	7,358	ddd, 7,76; 7,25; 1,58	128,4
15	7,685	ddd, 7,76; 1,42; 0,55	127,8

Figura 5.36 - Espectros simulados de RMN do composto 16.



Legenda: a) Espectro de ^1H . b) Espectro de ^{13}C .

Fonte: Do autor.

No espectro de ^1H do composto 16, o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C8 é o dubleto localizado em 6,691 ppm, enquanto o sinal referente ao hidrogênio ligado ao C9 é o dubleto que se encontra em 7,557 ppm. No espectro de ^{13}C do composto 16 é possível identificar os sinais de C7 e C8, localizados, respectivamente, em 188,9 e 121,2 ppm. Já o sinal correspondente a C9 encontra-se em 128,4 ppm e está sobreposto aos sinais de C3, C5 e C14.

Os dados obtidos dos espectros simulados possibilitam a análise da influência que os grupos substituintes possuem nas propriedades espectroscópicas das chalconas. Na figura 5.37 está o gráfico que representa a variação do deslocamento químico do sinal referente ao hidrogênio alfa em função do substituinte (R_1) no anel aromático oriundo do derivado de acetofenona.

Figura 5.37 - Variação de δ do sinal de H- α em função do substituinte R_1 .

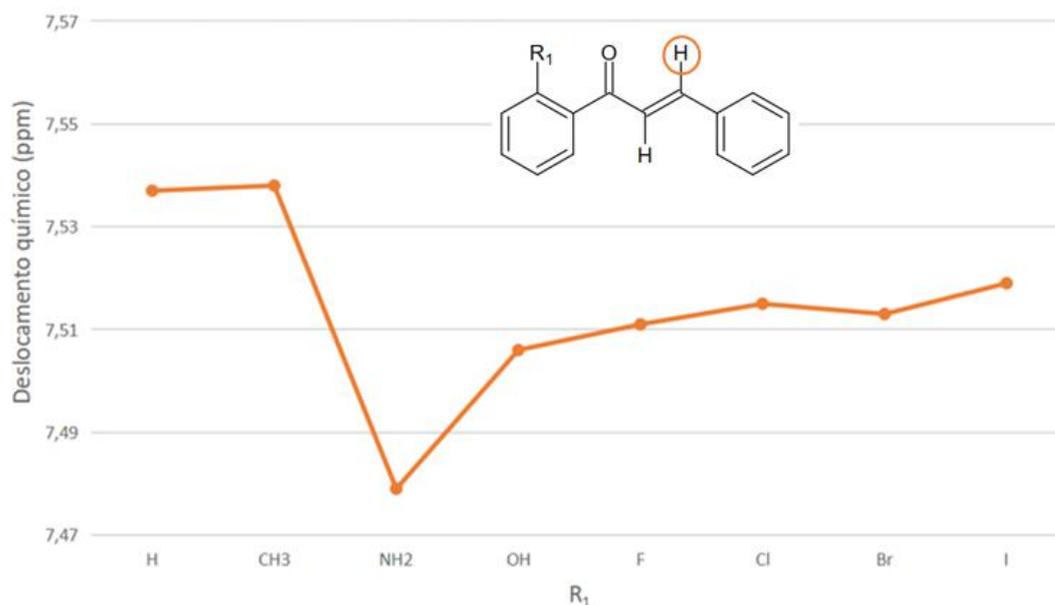


Fonte: Do autor

O deslocamento químico do sinal referente ao hidrogênio alfa possui valor máximo quando $R_1 = H$ (composto 1), ou seja, o hidrogênio alfa encontra-se mais desblindado no composto 1. Os substituintes CH_3 e NH_2 promoveram uma redução progressiva no valor de δ , que atingiu valor mínimo para $R_1 = OH, F, Cl$. O grupo metila é um doador de densidade eletrônica por efeito indutivo, enquanto os grupos NH_2 e OH são doadores de densidade eletrônica por ressonância, o que explica a blindagem crescente do sinal de $H-\alpha$ em função de tais substituintes. Entretanto, os substituintes Br e I promoveram, novamente, um aumento no deslocamento químico do sinal de $H-\alpha$. As variações de deslocamento químico, contudo, foram bastante discretas, sugerindo que o efeito é demasiado sutil. A diferença entre o maior e o menor valor de δ foi de apenas 0,033 ppm.

Na figura 5.38 está o gráfico que representa a variação do deslocamento químico do sinal referente ao hidrogênio beta em função do substituinte (R_1) no anel aromático oriundo do derivado de acetofenona.

Figura 5.38 - Variação de δ do sinal de $H-\beta$ em função do substituinte R_1 .

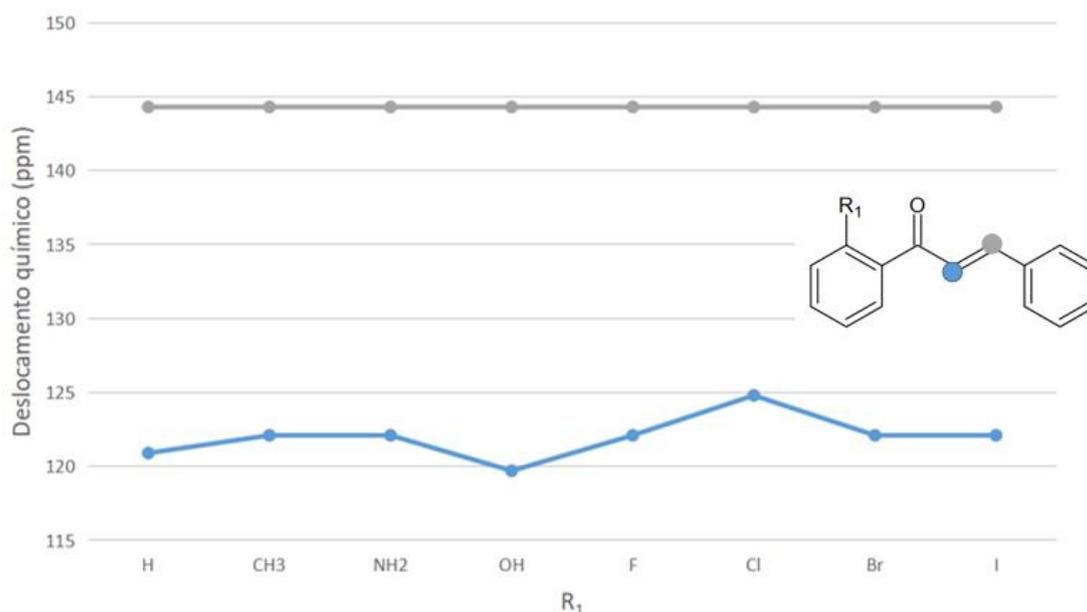


Fonte: Do autor.

O deslocamento químico do sinal correspondente ao hidrogênio beta para os compostos com substituintes em R₁ atingiu valor máximo com o substituinte CH₃, que ficou somente um pouco acima daquele referente ao composto original sem substituição. O substituinte NH₂, por outro lado, promoveu uma redução no valor de δ , que atingiu valor mínimo. Os demais substituintes promoveram apenas um pequeno aumento no valor de δ . A variação máxima de deslocamento químico foi de 0,059 ppm.

Na figura 5.39 está o gráfico que representa a variação do deslocamento químico dos sinais referente aos carbonos alfa e beta em função do substituinte (R₁) no anel aromático oriundo do derivado de acetofenona.

Figura 5.39 - Variação de δ do sinal de C- α e C- β em função do substituinte R₁.

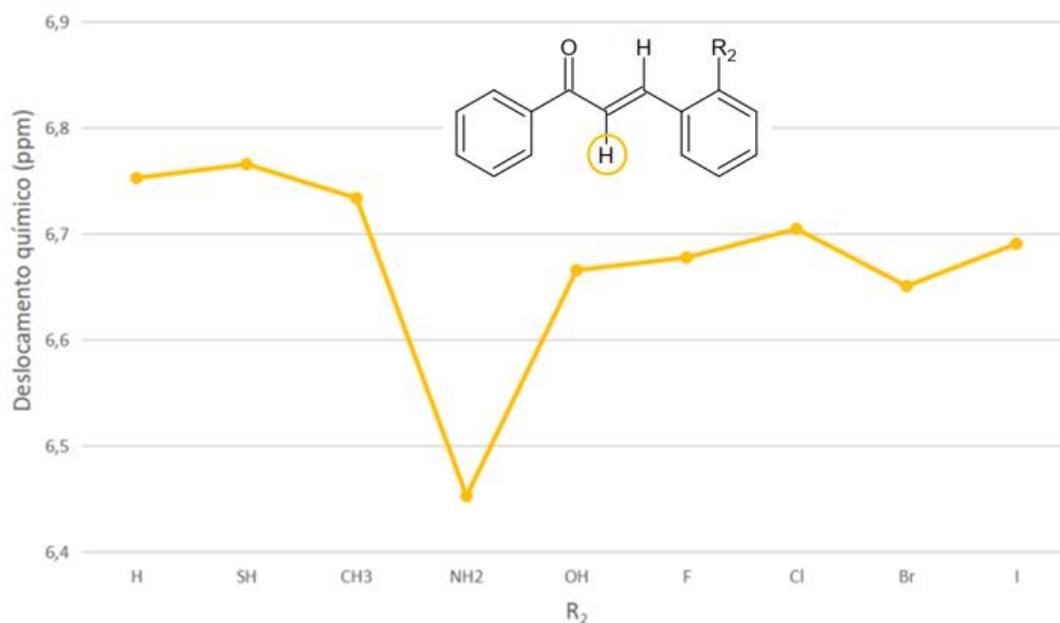


Fonte: Do autor.

Devido à ressonância com a carbonila, o deslocamento químico do sinal do carbono alfa é sempre muito inferior ao sinal do carbono beta. Isso porque a ressonância faz com que C- α adquira uma carga parcial negativa (aumentando a blindagem diamagnética), ao passo que C- β adquire uma carga parcial positiva, o que o torna um eletrófilo suscetível a reações de adição conjugada (adição 1,4). De acordo com os espectros de ^{13}C dos compostos estudados, o substituinte $\text{R}_1 = \text{OH}$ promoveu o menor valor de δ para o carbono alfa, enquanto o substituinte $\text{R}_1 = \text{Cl}$ promoveu um valor máximo para o deslocamento químico. Em outras palavras, a substituição em R_1 por um átomo de Cl reduziu a blindagem diamagnética sobre C- α , tornando-o um melhor eletrófilo e potencialmente elevando a reatividade da molécula frente à adição conjugada. A variação máxima de δ para o sinal do carbono alfa foi de 5,1 ppm. Já o deslocamento químico do sinal de C- β praticamente não sofreu alteração em função do substituinte R_1 .

Na figura 5.40 está o gráfico que representa a variação do deslocamento químico do sinal referente ao hidrogênio alfa em função do substituinte (R_2) no anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído.

Figura 5.40 - Variação de δ do sinal de H- α em função do substituinte R₂.

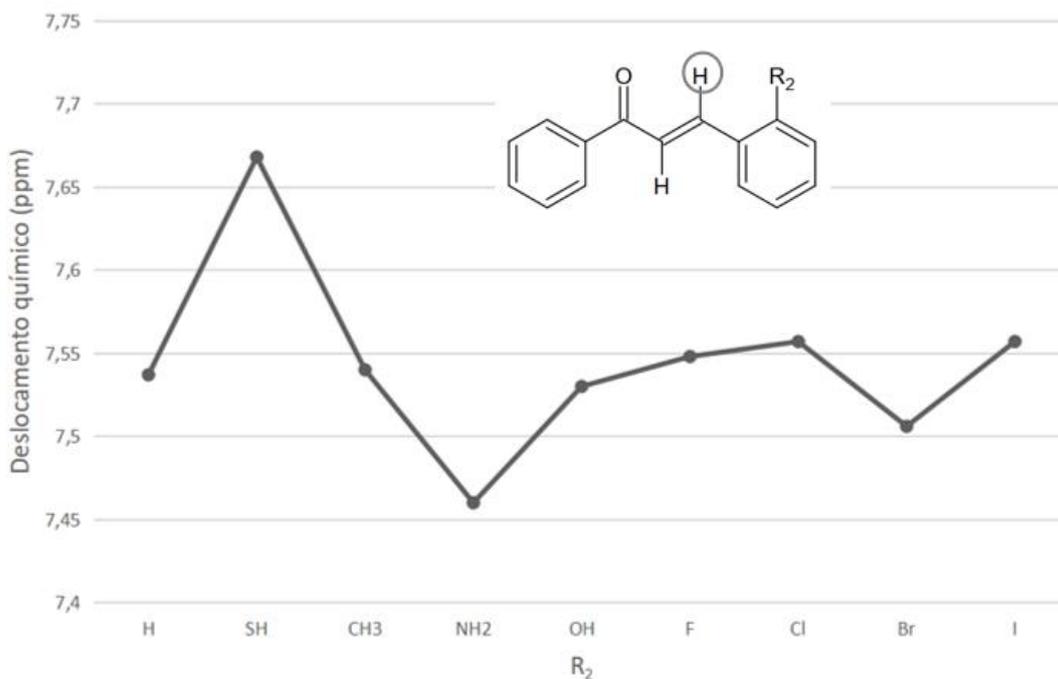


Fonte: Do autor.

O deslocamento químico do sinal equivalente ao hidrogênio alfa atingiu valor máximo quando o substituinte R₂ era um grupo SH, porém esse valor foi apenas um pouco acima do valor observado quando R₂ = H, CH₃. O valor mínimo de δ foi observado para R₂ = NH₂. Os demais substituintes apresentaram pouca variação no valor de δ entre si. Apesar da variação máxima do deslocamento químico ter sido pequena (0,313 ppm) é possível notar que o grupo R₂ possui maior influência sobre o hidrogênio alfa carbonílico do que o grupo R₁.

Na figura 5.41 está o gráfico que representa a variação do deslocamento químico do sinal referente ao hidrogênio beta em função do substituinte (R₂) no anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído.

Figura 5.41 - Variação de δ do sinal de H- β em função do substituinte R₂.

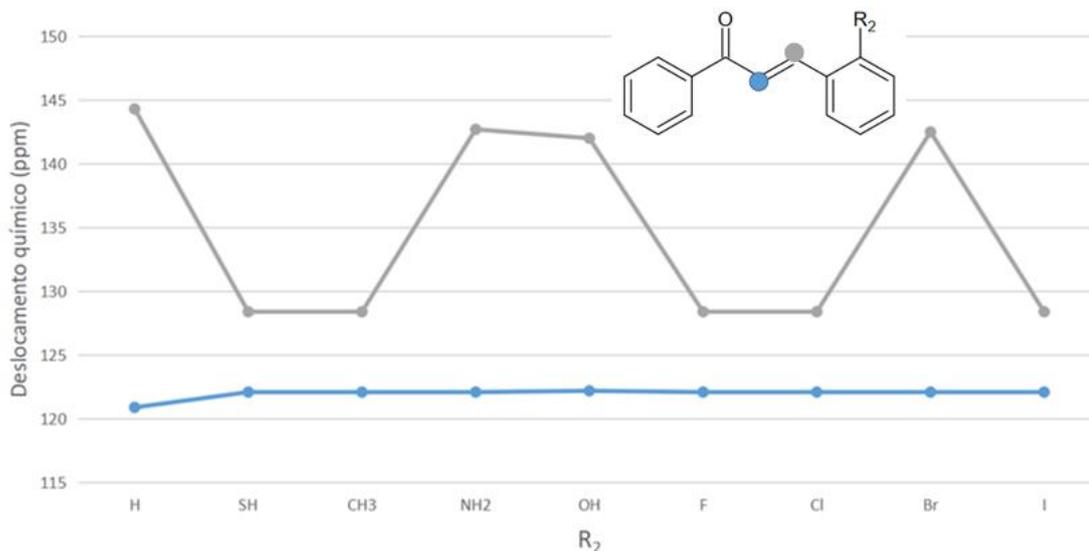


Fonte: Do autor.

O deslocamento químico, novamente, atingiu valor máximo quando o substituinte $R_2 = SH$ e valor mínimo quando $R_2 = NH_2$. Os demais substituintes apresentaram variações muito pequenas quando comparado com o composto original, sem grupos substituintes ($R_2 = H$). Devido à maior proximidade do grupo substituinte, o efeito de R_2 sobre o valor de δ para $H-\beta$ foi mais pronunciado do que o efeito de R_1 (gráfico da figura 5.38). A variação máxima de deslocamento químico, neste caso, foi de 0,208 ppm.

Na figura 5.42 está o gráfico que representa a variação do deslocamento químico dos sinais referentes aos carbonos alfa e beta em função do substituinte (R_2) no anel aromático oriundo do derivado de benzaldeído.

Figura 5.42 - Variação de δ do sinal de $C-\alpha$ e $C-\beta$ em função do substituinte R_2 .

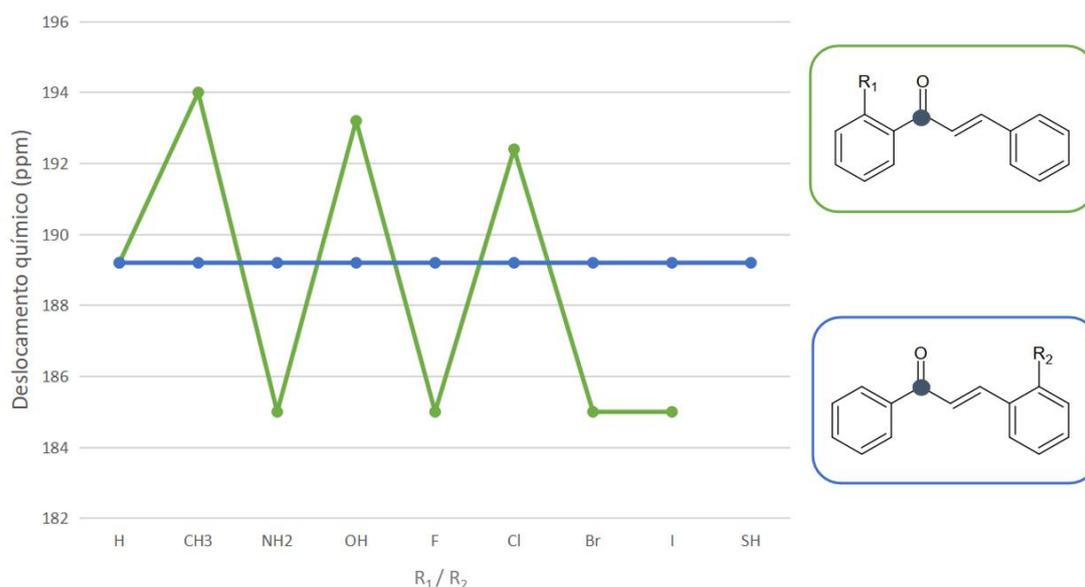


Fonte: Do autor.

Pelo gráfico da figura 5.42 é possível notar uma influência mais pronunciada de R_2 sobre o deslocamento químico do sinal correspondente ao carbono beta, contudo, o valor máximo de δ foi observado para $R_2 = H$, ou seja, para o composto original sem substituição. Os compostos com substituintes $R_2 = NH_2$, OH e Br apresentaram deslocamento químico apenas um pouco inferior ao valor máximo. Já os compostos para os quais $R_2 = SH$, CH_3 , F , Cl e I apresentaram o mesmo deslocamento químico, que foi também o valor mínimo. A variação máxima de deslocamento químico para o sinal de $C-\beta$ foi de 15,9 ppm. Nesse sentido, os substituintes SH , CH_3 , F , Cl e I promoveram uma maior blindagem sobre o carbono beta, o que pode tornar o composto menos reativo frente a reações de adição conjugada. O substituinte R_2 praticamente não alterou o deslocamento químico do sinal de $C-\alpha$.

Na figura 5.43 está o gráfico que representa a variação do deslocamento químico do sinal referente ao carbono carbonílico em função dos substituintes R_1 e R_2 .

Figura 5.43 - Variação de δ do sinal do carbono carbonílico em função dos substituintes R_1 e R_2 .



Fonte: Do autor.

Devido à distância, o grupo substituinte R₂ não promoveu alterações no valor de δ para o sinal referente ao carbono carbonílico. Todavia, o substituinte R₁ apresentou maior influência sobre o sinal da carbonila. O substituinte R₁ = CH₃ foi o que promoveu maior deslocamento químico para o sinal da carbonila, ou seja, o grupo metila na posição orto do anel aromático oriundo do derivado de acetofenona é capaz de reduzir a blindagem sobre o carbono carbonílico, tornando-o mais eletrofílico, o que pode favorecer reações de adição direta na carbonila (adição 1,2). Os substituintes OH e Cl, embora de forma menos intensa, também elevaram o valor de δ para o carbono carbonílico quando comparado ao composto original. Já os substituintes NH₂, F, Br e I promoveram uma redução no valor de δ , que atingiu valor mínimo (igual para todos os substituintes). Isso significa que tais substituintes aumentam a blindagem diamagnética no carbono carbonílico, tornando-o um pior eletrófilo e, provavelmente, desfavorecendo reações de adição 1,2. A variação máxima no deslocamento químico foi de 9 ppm.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese dos derivados de chalconas e dibenzalacetonas realizadas por condensação de Claisen-Schmidt foram bem sucedidas, o que é evidenciado pelos espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C obtidos. A análise teórica por

métodos computacionais semiempíricos do mecanismo de formação de chalconas demonstrou que o produto usual de síntese, que leva à formação da cetona alfa-beta insaturada, é favorecido cinética e termodinamicamente, o que justifica os elevados rendimentos que são geralmente observados nas sínteses de chalconas e bis-chalconas. Além disso, os espectros simulados de RMN revelaram que a maioria dos substituintes nas posições R₁ e R₂ dos derivados de chalconas promoveram uma redução no deslocamento químico dos sinais referentes ao carbono beta carbonílico, o que significa um aumento na blindagem diamagnética e conseqüente diminuição da eletrofilicidade de tais átomos de carbono, resultando numa possível redução na reatividade de tais compostos frente às reações de adição conjugada. Contudo, as variações no valor de δ foram, em geral, pouco expressivas. Já a blindagem diamagnética sobre o carbono carbonílico das chalconas sofreu redução quando R₁ = CH₃, OH e Cl, o que pode resultar num aumento da reatividade de tais compostos frente à reação de adição direta. Entretanto, mais estudos são necessários para estabelecer a relação entre a variação nos valores de deslocamento químico dos sinais nos espectros de RMN das chalconas e a cinética das reações de adição direta e conjugada.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAE, M. S.; MOJTAHEDI, M. M.; FORGHANI, S.; GHANDCHI, N. M.; FOROUZANI, M.; SHARIFI, R.; CHAHARNAZM, B. A Green, Inexpensive and Efficient Organocatalyzed Procedure for Aqueous Aldol Condensations. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 10, p. 1895-1900, 2009.

AGUILERA, A.; VARELA, J.; BIRRIEL, E.; SERNA, E.; TORRES, S.; YALUFF, G.; BILBAO, N. V.; AGUIRRE-LÓPEZ, B.; CABRERA, N.; MAZARIEGOS, S. D.; GÓMEZ-PUYOU, M. T.; GÓMEZ-PUYOU, A.; PÉREZ-MONTFORT, R.; MININI, L.; MERLINO, A.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M.; ALVAREZ, G. Potent and Selective Inhibitors of Trypanosoma cruzi Triosephosphate Isomerase with Concomitant Inhibition of Cruzipain: Inhibition of Parasite Growth through Multitarget Activity. **Chemistry and Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 1328-1338, 2016.

AOKI, N.; MUKO, M.; OHTA, E.; OHTA, S. C-Geranylated Chalcones from the Stems of *Angelica keiskei* with Superoxide-Scavenging Activity. **Journal of Natural Products**, v. 71, p. 1308-1310, 2008.

BANFI, D.; PATINY, L. www.nmrdb.org: Resurrecting and Processing NMR Spectra On-line. **Chimia**, v. 62, n. 4, p. 280-281, 2008.

BANNWARTH, C.; CALDEWEYHER, E.; EHLERT, S.; HANSEN, A.; PRACT, P.; SEIBERT, J.; SPICHER, S.; GRIMME, S. Extended tight-binding quantum chemistry methods. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 11, p. 1493-1542, 2021.

BANO, S.; JAVED, K.; AHMAD, S.; RATHISH, I. G.; SINGH, S.; CHAITANYA, M.; ARUNASREE, K. M.; ALAM, M. S. Synthesis of some novel chalcones, flavanones and flavones and evaluation of their anti-inflammatory activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 65, p. 51-59, 2013.

BASHARY, R.; KHATIK, G. L. Design, and facile synthesis of 1,3 diaryl-3-(arylamino)propan-1-one derivatives as the potential alpha-amylase inhibitors and antioxidants. **Bioorganic Chemistry**, v. 82, p. 156-162, 2019.

BENNEDSEN, N. R.; MORTENSEN, R. L.; KRAMER, S.; KEGNÆS, S. Palladium on carbon-catalyzed α -alkylation of ketones with alcohols as electrophiles: Scope and mechanism. **Journal of Catalysis**, v. 371, p. 153-160, 2019.

BIRARI, R. B.; GUPTA, S.; MOHAN, C. G.; BHUTANI, K. K. Antiobesity and lipid lowering effects of Glycyrrhiza chalcones: Experimental and computational studies. **Phytomedicine**, v. 18, p. 795-801, 2011.

CAO, Y.; ROMERO, J.; OLSON, J. P.; DEGROOTE, M.; JOHNSON, P. D.; KIEFEROVÁ, M.; KIVLICHAN, I. D.; MENKE, T.; PEROPADRE, B.; SAWAYA, N. P. D.; SIM, S.; VEIS, L.; ASPURU-GUZIŁ, A. Quantum Chemistry in the Age of Quantum Computing. **Chemical Reviews**, v. 119, p. 10856-10915, 2019

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. 5. Ed. New York: Springer, LLC, p. 685, 2008.

CASTILLO, A. M.; PATINY, L.; WIST, J. Fast and accurate algorithm for the simulation of NMR spectra of large spin systems. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 209, p. 123-130, 2011.

CHAKRABARTI, K.; PAUL, B.; MAJI, M.; ROY, B. C.; SHEE, S.; KUNDU, S. Bifunctional Ru(II) complex catalysed carbon-carbon bond formation: an eco-friendly hydrogen borrowing strategy. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, p. 10988-10997, 2016.

CHANG, M. Y.; CHEN, Y. C.; CHAN, C. K. One-pot synthesis of multifunctionalized cyclopropanes. **Tetrahedron**, v. 70, p. 2257-2263, 2014.

- CHENG, P.; YANG, L.; HUANG, X.; WANG, X.; GONG, M. Chalcone hybrids and their antimalarial activity. **Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences**, v. 353: e1900350, 2020.
- CHO, S.; KIM, S.; JIN, Z.; YANG, H.; HAN, D.; BAEK, N. I.; JO, J.; CHO, C. W.; PARK, J. H.; SHIMIZU, M.; JIN, Y. H. Isoliquiritigenin, a chalcone compound, is a positive allosteric modulator of GABA_A receptors and shows hypnotic effects. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 413, p. 637-642, 2011.
- DAN, W.; DAI, J. Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 187, p. 111980, 2020.
- DÍAZ-TIELAS, C.; GRAÑA, E.; REIGOSA, M. J.; SÁNCHEZ-MOREIRAS, A. M. Biological Activities and Novel Applications of Chalcones. **Planta Daninha**, v. 34, n. 3, p. 607-616, 2016.
- DOAN, T. N.; TRAN, D. T. Synthesis, Antioxidant and Antimicrobial Activities of a Novel Series of Chalcones, Pyrazolic Chalcones, and Allylic Chalcones. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 2, p. 282-288, 2011.
- DOHUTIA, C.; CHETIA, D.; GOGOI, K.; SARMA, K. Design, in silico and in vitro evaluation of curcumin analogues against Plasmodium falciparum. **Experimental Parasitology**, v. 175, p. 51-58, 2017.
- DRAL, P. O. Quantum Chemistry in the Age of Machine Learning. **The Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 11, p. 2336-2347, 2020.
- EDDARIR, S.; COTELLE, N.; BAKKOUR, Y.; ROLANDO, C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 5359-5363, 2003.
- ENCHEV, V.; MEHANDZHIYSKI, A. Y. Computational insight on the chalcone formation mechanism by the Claisen–Schmidt reaction. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 117: e25365, 2017.
- FRANCO, L. L.; ALMEIDA M. V. de; SILVA, L. F. R. e; VIEIRA, P. P. R.; POHLIT, A. M.; VALLE, M. S. Synthesis and Antimalarial Activity of Dihydroperoxides and Tetraoxanes Conjugated with Bis(benzyl)acetone Derivatives. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 79, p. 790-797, 2012.
- GAO, F.; HUANG, G.; XIAO, J. Chalcone hybrids as potential anticancer agents: Current development, mechanism of action, and structure-activity relationship. **Medicinal Research Reviews**, v. 40, p. 2049-2084, 2020.

- GAONKAR, S. L.; VIGNESH, U. N. Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. **Research on Chemical Intermediates**, v. 43, p. 6043-6077, 2017.
- GOMES, M. N.; MURATOV, E. N.; PEREIRA, M.; PEIXOTO, J. C.; ROSSETO, L. P.; CRAVO, P. V. L.; ANDRADE, C. H.; NEVES, B. J. Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design. **Molecules**, v. 22, p. 1210-1235, 2017.
- GRIMME, S. Exploration of Chemical Compound, Conformer, and Reaction Space with Meta-Dynamics Simulations Based on Tight-Binding Quantum Chemical Calculations. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 15, p. 2847-2862, 2019.
- HATZAKIS, E. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy in Food Science: A Comprehensive Review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 19, p. 189-220, 2019.
- HIGGS, J.; WASOWSKY, C.; MARCOS, A.; JUKIČ, M.; PAVÁN, C. H.; GOBEC, S.; PINTO F. T.; COLLETIS, N.; MARDER, M. Chalcone derivatives: synthesis, in vitro and in vivo evaluation of their anti-anxiety, anti-depression and analgesic effects. **Heliyon**, v. 5, e01376, 2019.
- KARKI, R.; KANG, Y.; KIM, C. H.; KWAK, K.; KIM, J. A.; LEE, E. S. Hydroxychalcones as Potential Anti-Angiogenic Agent. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 33, n. 9, p. 2925-2929, 2012.
- KARKI, R.; THAPA, P.; KANG, M. J.; JEONG, T. C.; NAM, J. M.; KIM, H.; NA, Y.; CHO, W.; KWON, Y.; LEE, E. Synthesis, topoisomerase I and II inhibitory activity, cytotoxicity, and structure–activity relationship study of hydroxylated 2,4-diphenyl-6-aryl pyridines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 3066–3077, 2010.
- KARPLUS, M. Contact Electron-Spin Coupling of Nuclear Magnetic Moments. **The Journal of Chemical Physics**, v. 30, n. 1, p. 11-15, 1959.
- KARPLUS, M. Proton Spin Coupling by Pi Electrons. **The Journal of Chemical Physics**, v. 33, n. 6, p. 1842-1849, 1960.
- LAM, Y.; ABRAMOV, Y.; ANANTHULA, R. S.; ELWARD, J. M.; HILDEN, L. R.; LILL, S. O. N.; NORRBY, P.; RAMIREZ, A.; SHERER, E. C.; MUSTAKIS, J.; TANOURY, G. J. Applications of Quantum Chemistry in Pharmaceutical Process Development: Current State and Opportunities. **Organic Process Research & Development**, v. 24, p. 1496-1507, 2020.
- LEE, Y. T.; FONG, T. H.; CHEN, H. M.; CHANG, C. Y.; WANG, Y. H.; CHERN, C. Y.; CHEN, Y. H. Toxicity Assessments of Chalcone and Some Synthetic Chalcone Analogues in a Zebrafish Model. **Molecules**, v. 19, p. 641-650, 2014.

LI, Z.; ZHAO, H.; HAN, H.; LIU, Y.; SONG, J.; GUO, W.; CHU, W.; SUN, Z. Graphene-supported ZnO nanoparticles: An efficient heterogeneous catalyst for the Claisen-Schmidt condensation reaction without additional base. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 3984-3988, 2017.

MASTACHI-LOZA, S.; RAMÍREZ-CANDELERO, T. I.; TAPIA-BUSTAMANTE, A.; GONZÁLEZ-ROMERO, C.; DÍAZ-TORRES, E.; TAMARIZ, J.; TOSCANO, R. A.; FUENTES-BENÍTES A. Synthesis of 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazol-2-ones by a highly regioselective Diels-Alder cycloaddition of exo-oxazolidin-2-one dienes with chalcones. **Tetrahedron Letters**, v. 60, p. 1370-1374, 2019.

McMURRY, J.; **Química Orgânica: volume 1**. 3. Ed. São Paulo: Cengage Learning, p. 1, 307, 321, 2016.

McMURRY, J.; **Química Orgânica: volume 2**. 3. Ed. São Paulo: Cengage Learning, p. 925-932, 2016.

NG, H. L.; MA, X.; CHEW, E. H.; CHUI, W. K. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Coupled Bioactive Scaffolds as Potential Anticancer Agents for Dual Targeting of Dihydrofolate Reductase and Thioredoxin Reductase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 1734-1745, 2017.

NIELSEN, S. F.; BOESEN, T.; LARSEN, M.; SCHØNNING, K.; KROMANN, H. Antibacterial chalcones–bioisosteric replacement of the 40-hydroxy group. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 3047-3054, 2004.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R.; **Introdução à Espectroscopia**. 2. Ed. São Paulo: Cengage Learning. 2015.

QIN, H.; ZHANG, Z.; LEKKALA, R.; ALSULAMI, H.; RAKESH, K. P. Chalcone hybrids as privileged scaffolds in antimalarial drug discovery: A key review. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 193, 112215, 2020.

RAHMAN, A. F. M. M.; ALI, R.; JAHNG, Y.; KADI, A. A. A Facile Solvent Free Claisen-Schmidt Reaction: Synthesis of α , α' -bis-(Substituted-benzylidene) cycloalkanones and α, α' -bis-(Substituted-alkylidene) cycloalkanones. **Molecules**, v. 17, p. 571-583, 2012.

RAMMOHAN, A.; REDDY, J. S.; SRAVYA, G.; RAO, C. N.; ZYRYANOV, G. V. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. **Environmental Chemistry Letters** v. 18, p. 433-458, 2020.

RASHID, H.; XU, Y.; AHMAD, N.; MUHAMMAD, Y.; WANG, L. Promising anti-inflammatory effects of chalcones via inhibition of cyclooxygenase, prostaglandin E2, inducible NO synthase and nuclear factor κ b activities. **Bioorganic Chemistry**, v. 87, p. 335-365, 2019.

ROSTAMIZADEH, S.; ZEKRI, N.; TAHERSHAMSI, L. Nanosilica-supported dual acidic ionic liquid as a heterogeneous and reusable catalyst for the synthesis of flavanones under solvent-free conditions. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 51, n. 6, p. 526-530, 2015.

ROY, B.; ROY, A. S.; PANDA, A. B.; ISLAM, S. M.; CHATTOPADHYAY, A. P. Nano-structured Magnesium Oxide as Efficient Recyclable Catalyst for Knoevenagel and Claisen-Schmidt Condensation Reactions. **Chemistry Select**, v. 1, p. 4778-4784, 2016.

SELEPE, M. A.; VAN HEERDEN, F. R. Application of the Suzuki-Miyaura Reaction in the Synthesis of Flavonoids. **Molecules**, v. 18, p. 4739-4765, 2013.

SHARMA, H.; PATIL, S.; SANCHEZ, T. W.; NEAMATI, N.; SCHINAZI, R. F.; BUOLAMWINI, J. K. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 2030-2045, 2011.

SILVA, M. F.; PRUCCOLI, L.; MORRONI, F.; SITA, G.; SEGHETTI, F.; VIEGAS JR, C.; TAROZZI, A. The Keap1/Nrf2-ARE Pathway as a Pharmacological Target for Chalcones. **Molecules**, v. 23, p. 1803-1825, 2018.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J.; **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7. Ed. John Wiley & Sons, Inc. 2005.

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

SOUSA, J. A. de; HEMMER, M. C.; GASTEIGER, J. Prediction of ¹H NMR Chemical Shifts Using Neural Networks. **Analytical Chemistry**, v. 74, n. 1, p. 80-90, 2002.

STEINBECK, C.; KRAUSE, S.; KUHN, S. NMRShiftDB - Constructing a Free Chemical Information System with Open-Source Components. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 43, n. 6, p. 1733-1739, 2003.

THAPA, P.; UPADHYAY, S. P.; SUO, W. Z.; SINGH, V.; GURUNG, P.; LEE, E. S.; SHARMA, R.; SHARMA, M. Chalcone and its analogs: Therapeutic and diagnostic applications in Alzheimer's disease. **Bioorganic Chemistry** v. 108, 104681, 2021.

THIEL, W. Semiempirical quantum-chemical methods. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 4, p. 145-157, 2014.

VERMA, A. K.; BISHNOI, A.; FATMA, S.; PARVEEN, H.; SINGH, V. An Easy Synthetic Access to Spiro Derivatives Containing Pyrido[1,2-a]pyrimidine and Quinoline Scaffolds and Their Antimicrobial Activity. **Chemistry Select**, v. 2, p. 4006-4009, 2017.

WON, S. J.; LIU, C. T.; TSAO, L. T.; WENG, J. R.; KO, H. H.; WANG, J. P.; LIN, C. N. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 103-112, 2005.

WU, X. F.; NEUMANN, H.; SPANNENBERG, A.; SCHULZ, T.; JIAO, H.; BELLER, M. Development of a General Palladium-Catalyzed Carbonylative Heck Reaction of Aryl Halides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, p. 14596-14602, 2010.

WU, Y.; HOU, J.; LIU, Y.; ZHANG, M.; TUNG, C. H.; WANG, Y. Chemoselective Claisen-Schmidt bis-substitutional condensation catalyzed by an alkoxy-bridged dinuclear Ti(IV) cluster. **Tetrahedron**, v. 72, p. 1511-1516, 2016.

YAMAMOTO, T.; YOSHIMURA, M.; YAMAGUCHI, F.; KOUCHI, T.; TSUJI, R.; SAITO, M.; OBATA, A.; KIKUSHI, M. Anti-allergic Activity of Naringenin Chalcone from a Tomato Skin Extract. **Biosciences, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 68, n. 8, p. 1706-1711, 2004.

ZHANG, M.; PRIOR, A. M.; MADDOX, M. M.; SHEN, W.; HEVENER, K. E.; BRUHN, D. F.; LEE, R. B.; SINGH, A. P.; REINICKE, J.; SIMMONS, C. J.; HURDLE, J. G.; LEE, R. E.; SUN, D. Pharmacophore Modeling, Synthesis, and Antibacterial Evaluation of Chalcones and Derivatives. **ACS Omega**, v. 3, p. 18343-18360, 2018.

ZHAO, F.; NOZAWA, H.; DAIKONNYA, A.; KONDO, K.; KITANAKA, S. Inhibitors of Nitric Oxide Production from Hops (*Humulus lupulus* L.). **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 26, n. 1, p. 61-65, 2003.

ZHUANG, C.; ZHANG, W.; SHENG, C.; ZHANG, W.; XING, C.; MIAO, Z. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762-7810, 2017.