

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA APLICADA

LARISSA SENS

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ANÁLISE CONFORMACIONAL E  
ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE ANÁLOGOS DE CHALCONAS  
BROMADAS E HIDROXILADAS

PONTA GROSSA

2014

LARISSA SENS

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ANÁLISE CONFORMACIONAL E  
ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE ANÁLOGOS DE CHALCONAS  
BROMADAS E HIDROXILADAS

Dissertação apresentada para a obtenção do título de Mestre em Química Aplicada no Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Dra. Barbara Celânia Fiorin

Coorientadora: Dra. Juliana Inaba

PONTA GROSSA

2014

**Ficha Catalográfica**  
**Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG**

S478      Sens, Larissa  
            Síntese, caracterização, análise  
            conformacional e atividade antioxidante de  
            análogos de chalconas bromadas e  
            hidroxiladas/ Larissa Sens. Ponta Grossa,  
            2014.  
            106f.

            Dissertação (Mestrado em Química  
            Aplicada - Área de Concentração: Química),  
            Universidade Estadual de Ponta Grossa.

            Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Barbara Celânia  
            Fiorin.

            Co-Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana  
            Inaba.

            1.Chalconas. 2.Análise conformacional.  
            3.Atividade antioxidante. I.Fiorin,  
            Barbara Celânia. II. Inaba, Juliana. III.  
            Universidade Estadual de Ponta Grossa.  
            Mestrado em Química Aplicada. IV. T.

CDD: 541

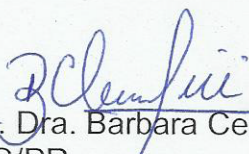
## TERMO DE APROVAÇÃO

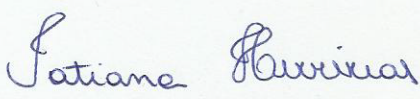
LARISSA SENS

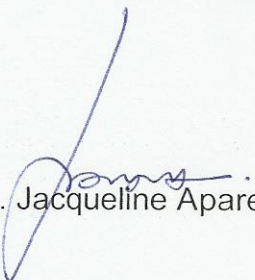
**“SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ANÁLISE CONFORMACIONAL E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE ANÁLOGOS DE CHALCONAS BROMADAS E HIDROXILADAS.”**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

Orientadora:

  
Profa. Dra. Barbara Celânia Fiorin  
UEPG/PR

  
Profa. Dra. Tatiana Herrerias  
UNIVERSIDADE POSITIVO/PR

  
Profa. Dra. Jacqueline Aparecida Marques  
UEPG/PR

Ponta Grossa, 18 de fevereiro de 2014.

Dedico esse trabalho à minha mãe,  
que me ensinou a viver com muito amor e amizade.  
Pelos sacrifícios feitos para a realização dos meus sonhos.  
Foste não apenas mãe, mas foste também pai  
Amo você

## Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus e a Nossa Senhora do Perpétuo Socorro, por sempre me iluminarem.

Agradeço à minha mãe, por todos os sacrifícios feitos para a realização dos meus estudos, pelo companheirismo, e principalmente por sempre ser a Melhor Mãe do Mundo. Te amo minha mãe e minha melhor amiga.

Ao meu namorado, companheiro e amigo Filipy por sempre me ajudar e estar do meu lado deixando todas as coisas mais leves. E, principalmente, pela ajuda neste trabalho. Amo-te.

À professora e orientadora Barbara, pelos seis anos de trabalho, companheirismo, amizade que me trouxeram ensinamentos valiosos e uma imensa paixão pela pesquisa. O que fica em meu coração é uma imensa gratidão por tudo que me ensinou. Obrigada, você sempre ficará no meu coração.

À professora Juliana, pela coorientação e principalmente pela paciência em ensinar uma área totalmente nova para o nosso grupo. Sua parceria foi essencial para o trabalho, sou infinitamente grata. Obrigada!

Aos meus colegas de pesquisa Carol, Tai, Marcela, Sissa, Mariana, Carlos, Gui, Paola e Leandro. Agradeço à Carol pelas inúmeras histórias, desde os aprendizados juntas até os últimos desastres. À Tai pelos primeiros aprendizados. À Sissa, Carlos, Gui e Paola por despertarem em mim o amor por ser um co-orientadora, espero muito ter contribuído para o aprendizado de vocês e de alguma forma ter feito a diferença. Em geral agradeço a todos do grupo de pesquisa pelas conversas divertidas, pelas palavras de apoio e pela amizade que com certeza ficará para sempre.

Agradeço a CAPES, pelo apoio financeiro que foi crucial para o andamento desse trabalho.

Agradeço ao C-LABMU/PROPEPSP pelas análises realizadas.

A todos que contribuíram direta e indiretamente para a conclusão desse trabalho. Muito Obrigada!

“Crê em ti mesmo, age e verá os resultados.  
Quando te esforças, a vida também se esforça para te ajudar.”

Francisco Cândido Xavier

## Resumo

Nesse trabalho são apresentados resultados teóricos referentes ao equilíbrio conformacional de três diferentes chalconas, CHALBr [1-(2-bromofenil)-2-propen-3-fenil-1-ona], CHALOH [1-fenil-2-propen-3-(4-hidroxifenil)-1-ona] e CHALBrOH [1-(2-bromofenil)-2-propen-3-(4-hidroxifenil)-1-ona]. Esse estudo reafirma a preferência conformacional de uma forma geral das chalconas, no entanto, cada estrutura diferenciada da chalcona apresenta um comportamento específico tanto quanto a sua conformação assim como sua ação biológica. As geometrias majoritárias em cada equilíbrio são explicadas pelos seus posicionamentos espaciais. Para CHALBr observa-se quatro confôrmeros, sendo dois deles os preferenciais pelo posicionamento do bromo em relação a carbonila. A CHALOH apresentou um equilíbrio conformacional com seis geometrias, sendo duas delas majoritárias, devido ao posicionamento do grupo carbonila em relação à ligação dupla vinílica. Já para a CHALBrOH são obtidas quatro conformações majoritárias e outras quatro minoritárias, a diferença entre elas está no posicionamento do bromo, assim como na CHALBr o bromo dos rotâmeros preferenciais estão distantes da carbonila. Os cálculos de otimização com rotinas de solvatação foram realizados utilizando água como solvente, para as três chalconas. Ambas apresentaram o mesmo comportamento frente a um solvente polar, as geometrias com maior momento de dipolo apresentaram uma afinidade maior com o meio, resultando em um aumento populacional. No entanto, mesmo com essa afinidade não foi possível ultrapassar a população dos confôrmeros majoritários (que apresentavam o menor momento de dipolo), isso porque as interações que as estabilizam são superiores ao efeito do meio. Com os cálculos de NBO, foi possível identificar algumas interações hiperconjugativas para cada conformação e com os de deleção total, verificou-se quais efeitos foram predominantes no equilíbrio, o efeito estérico ou o hiperconjugativo. Quanto a atividade antioxidante, foi verificado que as chalconas que apresentavam a hidroxila (CHALOH, CHALBrOH) têm maior atividade antioxidante do que a chalcona com apenas o substituinte bromo (CHALBr). Além disso, foi possível correlacionar a conformação majoritária de cada chalcona com sua atividade biológica.

**Palavras-chave:** Chalconas; análise conformacional, atividade antioxidante.



## Abstract

This study presents theoretical results regarding the conformational equilibrium of three different chalcones CHALBr (2-propen-1-one, 1-(2-bromophenyl)-3-phenyl), CHALOH (2-Propen-1-one, 3-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl) and CHALBrOH (2-Propen-1-one, 1-(2-bromophenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)). The study also confirms the conformational preference of chalcones in general, however, each differentiated chalcone structure presents specific behavior both in relation to its conformation and its biological action. The major geometries in each equilibrium were explained through their spatial position. For CHALBr, four conformers were observed, two of these were the preferential ones for the Bromo position in relation to the carbonyl. The CHALOH presented conformation equilibrium with six geometries, from which two were majoritary, due to the carbonyl group position in relation to the vinyl double bond. While for CHABrOH four majority and four minority conformations were obtained, the difference between them is in the Bromo position, as in the CHALBr the preferential rotamer bromo was distant from the carbonyl. The optimization calculation with solvation routines was carried out using water as solvent for the three chalcones. Both presented the same behavior with a polar solvent, the geometries with the largest dipole moment presented better affinity with the medium, resulting in population increase. However, even with this affinity, it was not possible to overcome the majority conformer population (which presented the smallest dipole moment), since the interactions which stabilized them were superior when compared to the medium effect. With the NBO calculation it was possible to identify some hyperconjugative interactions for each conformation and with the total deletion, it was possible to verify which effects were predominant in the equilibrium, that is the steric or hyperconjugative effect. Regarding the antioxidant activity, it was seen that the chalcones which presented hydroxyl (CHALOH, CHALBrOH) had higher antioxidant activity than the chalcone with the bromo substituent only (CHALBr). Furthermore, it was possible to correlate the majority conformation of each chalcone with its biological activity.

**Keywords:** chalcone; conformational analysis; antioxidant activity.

## Lista de Figuras

Figura 1 – Exemplos de flavonoides. Núcleo fundamental dos flavonoides (a), antocianinos (b), flavanois (c), flavonois (d), flavonas (e), flavanonas (f) e chalconas (g) .....	21
Figura 2 – Representação das chalconas .....	22
Figura 3 – Representação da naringina na forma 2S (a) e na forma 2R (b) .....	22
Figura 4 – Exemplo da condensação de Claisen-Schmidt. Acetofenona (a), benzaldeído (b) e chalcona (c) .....	23
Figura 5 – Exemplo da síntese de chalconas via reação de acoplamento de Suzuki. Ácido <i>p</i> -metóxilfenilvinilborônico (a), cloreto de 3,4-dimetóxi benzoila (b) e [1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-3-(4-metoxifenil)-1-ona] (c) .....	23
Figura 6 – Exemplo de síntese da chalcona usando $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ . Acetofenona <i>para</i> -acetilado (a), 4-hidroxibenzaldeído (b) e [1-(4-acetilfenil)-2-propen-3-(4-hidroxifenil)-1-ona] (c) .....	24
Figura 7 – Exemplo de Acilação de Friedel-Crafts. 2,4-dimetil-1,3,5-benzenotriol (a), cloreto de 3-fenilpropionilo (b) e 2',4',6'-trihidroxi-3',5'-dimetilchalcona (c) .....	24
Figura 8 – Estrutura molecular das chalconas utilizadas no estudo de Mascarello <i>et al.</i> (2010) .....	26
Figura 9 – Modelos de ligações dos análogos das chalconas com o sítio ativo MPtpA .....	27
Figura 10 – Estrutura molecular da hydroxy panduratin A (a) e a panduratin A (b) .....	27
Figura 11 – Estruturas moleculares da CHALBr (a), CHALOH (b) e CHALBrOH (c) .....	29
Figura 12 – Exemplo de uma superfície de energia potencial ou <i>scan</i> .....	35
Figura 13 – Molécula de formaldeído imersa em uma cavidade de esferas sobrepostas.	

Solvatação pelo contínuo dielétrico .....	36
Figura 14 – Interações hiperconjugativas com o orbital $\sigma_{C-Z}$ doando densidade eletrônica para o orbital $\sigma_{C-Y}^*$ .....	37
Figura 15 – Alguns exemplos de modos normais de vibração de estiramento e dobramento .....	38
Figura 16 – Espectro de um padrão de acoplamento do brometo de etila com a indicação das constantes de acoplamento .....	39
Figura 17 – Curva de Karplus .....	39
Figura 18 – Mecanismo de ação geral de antioxidantes primários .....	41
Figura 19 – Mecanismo antioxidante de chalconas fenólicas dissustituídas ( <i>orto</i> e <i>para</i> ). <i>Orto</i> -substituído (a), <i>orto</i> -semiquinona (b), <i>orto</i> -quinona (c), <i>para</i> -substituído (d), <i>para</i> -semiquinona (e) e <i>para</i> -quinona (f) .....	41
Figura 20 – Ângulos diedros girados da CHALBr .....	47
Figura 21 – SEP obtida a partir do giro do diedro 1 .....	47
Figura 22 – SEP obtidas pelo giro do diedro 1 (a) e respectivos <i>scans</i> do ângulo diedro 2 das estruturas correspondentes aos mínimos do primeiro <i>scan</i> (b), (c) e (d) .....	48
Figura 23 – Geometrias dos confôrmeros CHALBr-1 (a), CHALBr-2 (b), CHALBr-3 (c) e CHALBr-4 (d) .....	49
Figura 24 – Conformações <i>s-cis</i> e <i>s-trans</i> obtidas pelo estudo de Opletalová <i>et al.</i> (2000). (E)- <i>s-cis</i> -2-hidroxi-2',5'-diazachalcona (a) e (E)- <i>s-trans</i> -2-hidroxi-2',5'-diazachalcona (b) .....	51
Figura 25 – Mecanismo geral da Reação de Claisen-Schmidt para as chalconas CHALBr, CHALOH e CHALBrOH .....	56
Figura 26 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da CHALBr .....	57
Figura 27 – Hidrogênios $\alpha$ da 2-bromoacetofenona (a) e da CHALBr (b) .....	58
Figura 28 – Prótons vinílicos ( $\text{H}_a$ - $\text{H}_b$ ) da CHALBr .....	58
Figura 29 – Sinal no espectro de RMN de $^1\text{H}$ do $\text{H}_a$ da CHALBr .....	58

Figura 30 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da CHALBr	59
Figura 31 – Carbonos com mesmo deslocamento químico da CHALBr	59
Figura 32 – Ângulos diedros da CHALOH	61
Figura 33 – Geometrias dos confômeros CHALOH-1 (a), CHALOH-2 (b), CHALOH-3 (c), CHALOH-4 (d), CHALOH-5 (e) e CHALOH-6 (f)	62
Figura 34 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da CHALOH	67
Figura 35 – Hidrogênios $\alpha$ da acetofenona (a) e da CHALOH (b)	67
Figura 36 – Prótons vinílicos ( $\text{H}_a$ - $\text{H}_b$ ) da CHALOH	68
Figura 37 – Sinal no espectro de RMN de $^1\text{H}$ do $\text{H}_b$ (a) e $\text{H}_a$ (b) da CHALOH	68
Figura 38 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da CHALOH	68
Figura 39 – Carbonos com mesmo deslocamento químico da CHALOH	69
Figura 40 – Ângulos diedros da CHALBrOH	70
Figura 41 – Geometrias do confômero CHALBrOH-1 (a), do confômero CHALBrOH-2 (b), do confômero CHALBrOH-3 (c) e do confômero CHALBrOH-4 (d), CHALBrOH-5 (e), CHALBrOH-6 (f), CHALBrOH-7 (g) e CHALBrOH-8 (h)	72
Figura 42 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da CHALBrOH	76
Figura 43 – Hidrogênios $\alpha$ da 2-bromo-acetofenona (a) e da CHALBrOH (b)	77
Figura 44 – Prótons vinílicos ( $\text{H}_a$ - $\text{H}_b$ ) da CHALBrOH	77
Figura 45 – Sinal no espectro de RMN de $^1\text{H}$ do $\text{H}_b$ (a) e do $\text{H}_a$ (b) da CHALBrOH	78
Figura 46 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da CHALBrOH	78
Figura 47 – Carbonos com mesmo deslocamento químico da CHALBrOH	78
Figura 48 – Fórmula estrutural do DPPH como radical (a) e na forma reduzida (b)	80
Figura 49 – Efeito da concentração de CHALOH sobre a inibição do radical DPPH	81
Figura 50 – Efeito da concentração de CHALBr sobre a inibição do radical DPPH	82

Figura 51 – Efeito da concentração de CHALBrOH sobre a inibição do radical DPPH 82

Figura 52 – Geometrias dos confôrmeros mais estáveis CHALBr-3 (a), CHALOH-6 (b)  
e CHALBrOH-1 ..... 84

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Relação de reagentes utilizados .....	44
Tabela 2 – Dados sobre as sínteses da CHALBr, CHALOH e CHALBrOH .....	45
Tabela 3 – Energias e populações referentes aos confôrmeros da CHALBr em fase isolada, calculadas com o nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ .....	50
Tabela 4 – Parâmetros calculados pelo nível de teoria B <sub>3</sub> LYP/cc-pVDZ para o composto CHALBr .....	52
Tabela 5 – Principais interações obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ para as conformações da CHALBr (kcal·mol <sup>-1</sup> ) .....	53
Tabela 6 – Valores de energia energia total, de energia de deleção, da variação energética e a contribuição de cada uma delas em termos de variação energética ( $\Delta E_{FULL}$ , $\Delta E_{Lewis}$ , $\Delta\Delta E_{Hyper}$ ) calculados com o nível de teoria B <sub>3</sub> LYP/cc-pVDZ para a CHALBr .....	54
Tabela 7 – População e momento de dipolo da CHALBr obtidos por cálculos teóricos que levaram em conta o efeito do solvente e em fase isolada .....	55
Tabela 8 – Principais absorções de estiramentos da CHALBr no IV .....	60
Tabela 9 – Energias e populações referentes aos confôrmeros da CHALOH em fase isolada, calculadas com o nível de teoria B <sub>3</sub> LYP/cc-pVDZ .....	61
Tabela 10 – Parâmetros calculados pelo nível de teoria B <sub>3</sub> LYP/cc-pVDZ para o composto CHALOH .....	63
Tabela 11 – Principais interações obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria B <sub>3</sub> LYP/cc-pVDZ para as conformações da CHALOH (kcal·mol <sup>-1</sup> ) .....	64
Tabela 12 – Valores de energia energia total, de energia de deleção, da variação energética e a contribuição de cada uma delas em termos de variação energética ( $\Delta E_{FULL}$ , $\Delta E_{Lewis}$ , $\Delta\Delta E_{Hyper}$ ) calculados com o nível de teoria	

B <sub>3</sub> LYP/cc-pVDZ para a CHALOH .....	65
Tabela 13 – População e momento de dipolo da CHALOH obtidos por cálculos teóricos que levaram em conta o efeito do solvente e em fase isolada .....	65
Tabela 14 – Principais absorções de estiramentos da CHALOH no IV .....	70
Tabela 15 – Energias e populações referentes aos confôrmeros da CHALBrOH em fase isolada, calculadas com o nível de teoria B <sub>3</sub> LYP/cc-pVDZ .....	71
Tabela 16 – Parâmetros calculados pelo nível de teoria B <sub>3</sub> LYP/cc-pVDZ para o composto CHALBrOH .....	71
Tabela 17 – Principais interações obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria B <sub>3</sub> LYP/cc-pVDZ para as conformações da CHALBr (kcal·mol <sup>-1</sup> ) .....	73
Tabela 18 – Valores de energia energia total, de energia de deleção, da variação energética e a contribuição de cada uma delas em termos de variação energética ( $\Delta E_{FULL}$ , $\Delta E_{Lewis}$ , $\Delta\Delta E_{Hyper}$ ) calculados com o nível de teoria B <sub>3</sub> LYP/cc-pVDZ para a CHALBrOH .....	75
Tabela 19 – População e momento de dipolo da CHALBrOH obtidos por cálculos teóricos que levaram em conta o efeito do solvente e em fase isolada .....	75
Tabela 20 – Principais absorções de estiramentos da CHALBrOH no IV .....	79

## Lista de Siglas

EROs	Espécies reativas de oxigênio
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
NBO	Orbitais naturais de ligação, do inglês “natural bond orbital”
HIV	Vírus da imunodeficiência humana, do inglês “human immunodeficiency virus”
PTPs	Proteína tirosina fosfatase, do inglês “protein tyrosine phosphatases”
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MtPtpA	Proteína tirosina fosfatase A de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , do inglês “protein tyrosine phosphatases A <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ”
MtPtpB	Proteína tirosina fosfatase B de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , do inglês “protein tyrosine phosphatases B <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ”
SBDD	Desenho de drogas baseados em estrutura, do inglês “structure based drug design”
HIV-1 PR	Protease do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1, do inglês “human immunodeficiency virus type-1 protease”
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana do tipo 1, do inglês “human immunodeficiency virus type-1”
CHALBr	1-(2-bromofenil)-2-propen-3-fenil-1-ona
CHALOH	1-fenil-2-propen-3-(4-hidroxifenil)-1-ona
CHALBrOH	1-(2-bromofenil)-2-propen-3-(4-hidroxifenil)-1-ona
IV	Infravermelho
RMN	Ressonância magnética nuclear
MQ	Mecânica Quântica
AM1	Austin Model 1
HF	Hartree-Fock
DFT	Teoria do funcional de densidade, do inglês “density functional theory”
B3LYP	Funcional de troca-correlação de Becke e o funcional de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr
STO	Funções de Slater, do inglês “Slater type orbitals”



GTO	Funções Gaussianas, do inglês “Gaussian type orbitals”
cc	Correlação consistente, do inglês “correlation consistent”
cc-pVDZ	Consistente com correlação e valência polarizada com duplo zeta
cc-pVTZ	Consistente com correlação e valência polarizada com triplo zeta
cc-pVQZ	Consistente com correlação e valência polarizada com quádruplo zeta
cc-pV5Z	Consistente com correlação e valência polarizada com quintúplo zeta
cc-pV6Z	Consistente com correlação e valência polarizada com sêxtuplo zeta
SEP	Superfície de energia potencial
EPZ	Energia no ponto zero
PCM	Modelo de contínuo polarizável, do inglês “Polarizable continuum model”
NBO	Orbitais naturais de ligação, do inglês “natural bond orbital”
DEPT	Aumento sem distorção por transferência de polarização, do inglês “distortionless enhancement by polarization transfer”
UV	Ultravioleta
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazila, do inglês “2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl”
DMSO	Dimetilsulfóxido
pH	Potencial hidrogeniônico
2D	Bidimensionais
C-LABMU	Complexo de Laboratórios Multiusuários
UEPG	Universidade Estadual de Ponta Grossa
TMS	Tetrametilsilano
KBr	Brometo de potássio
$\Delta E_{FULL}$	Varição da energia conformacional total
$\Delta E_{Lewis}$	Energia de deleção
$\Delta\Delta E_{Hyper}$	Varição da variação da energia de deleção pela energia total

## Lista de Símbolos

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$p$	<i>Para</i>
$\sigma$	Sigma
$J$	Constante de acoplamento
$^{13}\text{C}$	Carbono-13
$^1\text{H}$	Hidrogênio-1
$\delta$	Deslocamento químico
d	Dupleto
m	Multipleteo
s	Simpleto

# Sumário

<b>1</b>	<b>Justificativa</b>	19
<b>2</b>	<b>Estado da arte</b>	20
2.1	Flavonoides	20
2.2	Chalconas	21
2.2.1	Sínteses de chalconas	23
2.2.2	Atividade biológica	24
<b>3</b>	<b>Delimitação do problema e hipóteses</b>	29
<b>4</b>	<b>Técnicas e seus fundamentos</b>	30
4.1	Análise Conformacional	30
4.2	Cálculos Teóricos	31
4.2.1	Conjuntos de base	33
4.2.2	Superfície de energia potencial, cálculos de otimização e frequência	35
4.2.3	Cálculos de solvatação	36
4.2.4	Orbitais naturais de ligação	37
4.3	Infravermelho	37
4.4	Ressonância magnética nuclear	38
4.5	Avaliação da atividade antioxidante	40
<b>5</b>	<b>Objetivos</b>	42
5.1	Objetivo geral	42
5.2	Objetivos específicos	42
<b>6</b>	<b>Parte experimental e computacional</b>	43
6.1	Materiais	43
6.2	Métodos	44
6.2.1	Cálculos teóricos	44
6.2.2	Sínteses dos compostos	45
6.3	Caracterizações das chalconas	45
6.3.1	Experimentos de RMN	45
6.3.2	Experimentos de IV	46
6.4	Avaliação da atividade antioxidante	46
<b>7</b>	<b>Resultados e discussão</b>	47
7.1	CHALBr	47
7.1.1	Cálculos de otimização	47
7.1.2	Cálculos de NBO	52
7.1.3	Cálculos de solvatação	55
7.1.4	Síntese da CHALBr	55
7.2	CHALOH	61

7.2.1 Cálculos de otimização .....	61
7.2.2 Cálculos de NBO .....	63
7.2.3 Cálculos de solvatação .....	65
7.2.4 Síntese da CHALOH .....	66
7.3 CHALBrOH .....	70
7.3.1 Cálculos de otimização .....	70
7.3.2 Cálculos de NBO .....	73
7.3.3 Cálculos de solvatação .....	75
7.3.4 Síntese da CHALBrOH .....	76
7.4 Avaliação da atividade antioxidante .....	80
<b>8 Conclusões .....</b>	<b>84</b>
<b>Referências .....</b>	<b>86</b>
<b>Anexo A – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz da CHALBr em CDCl<sub>3</sub> .</b>	<b>92</b>
<b>Anexo B – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz da CHALBr em CDCl<sub>3</sub></b>	<b>93</b>
<b>Anexo C – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, DEPT-90, DEPT-135 da CHALBr em CDCl<sub>3</sub> .....</b>	<b>94</b>
<b>Anexo D – Espectro de IV da CHALBr em pastilha de KBr .....</b>	<b>95</b>
<b>Anexo E – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz da CHALOH em CDCl<sub>3</sub></b>	<b>96</b>
<b>Anexo F – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz da CHALOH em CDCl<sub>3</sub></b>	<b>97</b>
<b>Anexo G – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, DEPT-90, DEPT-135 da CHALOH em CDCl<sub>3</sub> .....</b>	<b>98</b>
<b>Anexo H – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz da CHALOH em DMSO</b>	<b>99</b>
<b>Anexo I – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz da CHALOH em DMSO</b>	<b>100</b>
<b>Anexo J – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, DEPT-90, DEPT-135 da CHALOH em DMSO .....</b>	<b>101</b>
<b>Anexo K – Espectro de IV da CHALOH em pastilha de KBr .....</b>	<b>102</b>
<b>Anexo L – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz da CHALBrOH em DMSO</b>	<b>103</b>
<b>Anexo M – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz da CHALBrOH em DMSO .....</b>	<b>104</b>
<b>Anexo N – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, DEPT-90, DEPT-135 da CHALBrOH em DMSO .....</b>	<b>105</b>
<b>Anexo O – Espectro de IV da CHALBrOH em pastilha de KBr .....</b>	<b>106</b>

# 1 Justificativa

Os compostos que apresentam atividade antioxidante são de enorme interesse para combater os radicais livres. Essas e outras espécies reativas como as do oxigênio (EROs) ou do nitrogênio (ERNs) são facilmente formados endogenamente ou exogenamente, além de estar envolvido no processo de envelhecimento. Os radicais livres têm sido associados a diversas doenças como câncer, diabetes, doenças cardiovasculares entre outras, além de estar envolvido no processo de envelhecimento. (JARDINI *et al.*, 2010).

As chalconas apresentam potencial atividade antioxidante e ampla gama de ações biológicas, as mesmas podem ser explicadas pela sua estrutura química que apresenta dois anéis aromáticos e muitas vezes têm a presença de hidroxilas fenólicas. Essa classe de compostos é flexível, obtendo diferentes conformações, dessa forma, a estabilização da conformação e a introdução de determinados substituintes podem resultar em agentes terapêuticos com grande utilidade. (OPLETALOVÁ *et al.*, 2000).

Na modelagem computacional, têm-se grande interesse em realizar análises conformacionais de moléculas que atuam em sistemas biológicos, além de verificar o seu comportamento frente a diferentes solventes. Esses estudos nos permitem encontrar interações e tendências no equilíbrio conformacional que interferem diretamente sobre esses sistemas biológicos. Outro cálculo computacional, muito presente em artigos sobre estudos estruturais, são os orbitais naturais de ligação (NBO) que exibem dados sobre efeitos eletrônicos possibilitando encontrar interações específicas que estabilizam ou desestabilizam determinado sistema.

Diante do exposto anteriormente, esse trabalho inclui o estudo conformacional e a avaliação da atividade antioxidante de três chalconas com diferentes substituintes, o átomo de bromo e o grupamento hidroxila. Com isso verificaremos qual será o efeito que esses substituintes podem gerar isoladamente e juntos na estrutura básica das chalconas.

## 2 Estado da arte

### 2.1 Flavonoides

A descoberta dos flavonoides ocorreu em 1930, com o prêmio Nobel de Szent-György, que extraiu da casca do limão a citrina, uma reguladora da permeabilidade dos capilares. A princípio, os flavonoides foram denominados vitamina P, por sua permeabilidade, e também como vitamina C2, pois alguns desses compostos apresentavam semelhanças com as propriedades da vitamina C. Como essas substâncias não foram confirmadas como vitaminas, esta classificação foi abandonada por volta de 1950. (LOPES *et al.*, 2000).

A palavra flavonoide é derivada do latim flavus, que significa amarelo, sendo esse o seu principal pigmento, porém há classes dentro dos flavonoides que variam seu espectro de coloração. (LOPES *et al.*, 2000).

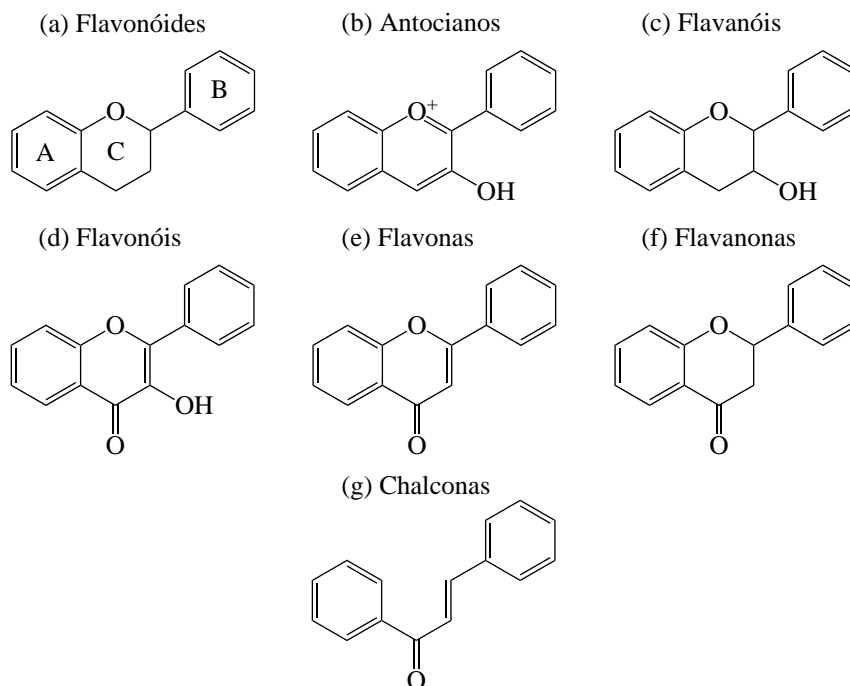
Essa classe de compostos é de origem natural, estão presentes nos vegetais e protegem os organismos de agentes oxidantes, como os raios ultravioleta, a poluição ambiental e substâncias químicas de determinados alimentos, além de apresentar propriedades farmacológicas e bioquímicas que os fazem atuar sobre sistemas biológicos. (FLÓREZ *et al.*, 2002; LOPES *et al.*, 2000). Dentre essas propriedades podem ser citadas as ações anti-inflamatória, antiespasmódica, antiplaquetária, vasodilatadora, anticarcinogênica, antimicrobiana, antiviral, antialérgica, diurética. (CLIMENT *et al.*, 2004).

Todas essas propriedades podem ser explicadas pela estrutura química dos flavonoides que apresenta um grande número de hidroxilas fenólicas e uma função especial de quelação do ferro e outros metais de transição. A atividade antioxidante dos flavonoides depende das propriedades redox de seus grupos hidroxifenólicos e da relação estrutural entre as diferentes partes da estrutura química. (FLÓREZ *et al.*, 2002).

Como os flavonoides não podem ser sintetizados pelo nosso organismo, esse antioxidante pode ser ingerido como suplemento alimentar ou por alimentos como chá verde, chá preto, soja, cerveja, frutas, verduras e vinho. (FLÓREZ *et al.*, 2002). Os flavonoides são

subdivididos em diferentes classes, que estão representadas na Figura 1, sendo o exemplo (g) uma chalcona. (MIDDLETON JÚNIOR; KANDASWAMI; THEOHARIDES, 2000).

Figura 1 – Exemplos de flavonoides. Núcleo fundamental dos flavonoides (a), antocianos (b), flavanois (c), flavonois (d), flavonas (e), flavanonas (f) e chalconas (g)



Fonte: Adaptado de Middleton Júnior, E.; Kandaswami, C.; Theoharides, T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. **Pharmacological Reviews**, v. 52, n. 4, p. 673-751, 2000.

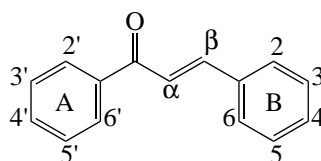
## 2.2 Chalconas

A chalcona é uma classe de compostos naturais, que pertence ao grupo dos flavonoides. (BARROS *et al.*, 2004). A grande diferença das chalconas (Figura 1g) com as outras classes dos flavonoides é a abertura do anel C (Figura 1a). Dessa maneira, a estrutura base da chalcona apresenta dois anéis aromáticos ligados por três carbonos com um sistema  $\alpha$ - $\beta$ -insaturado. (BUKHARI *et al.*, 2013; DEVIA *et al.*, 1999; PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009). Com isso, essa classe de compostos pode ser classificada como cetona  $\alpha$ - $\beta$ -insaturada (CLIMENT *et al.*, 2004) ou 1,3-difenil-2-propen-1-ona (PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009). A representação das chalconas pode ser observada na Figura 2. Os anéis aromáticos são nominados como A e B, sendo o primeiro ligado diretamente ao carbono carbonílico e o segundo ligado ao carbono  $\beta$ .

Esta classe de compostos apresenta uma gama de coloração que varia do tom de amarelo ao tom laranja, sendo essas moléculas as responsáveis pelos pigmentos coloridos

de algumas flores, como por exemplo, da espécie *Coreopsis*. (ANDERSEN; MARKHAM, 2006). As chalconas estão abundantemente presentes em frutas, vegetais e plantas dos gêneros *Angelica*, *Glycyrrhiza*, *Pipper* e *Razcus*. (ANTO *et al.*, 1995; ESPINOZA-HICKS *et al.*, 2012; SIVAKUMAR; PRABHAKAR; DOBLE, 2011).

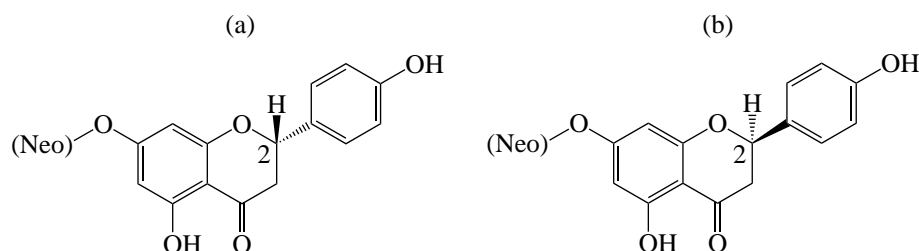
Figura 2 – Representação das chalconas



Fonte: A autora.

As chalconas são consideradas precursores biogênicos dos flavanonas. (BUKHARI *et al.*, 2013; DOAN; TRAN, 2011; MALTESE *et al.*, 2009). Nas plantas ocorre uma reação enzimática que catalisa a conversão das chalconas a flavanonas, essa reação é altamente estereoespecífica, portanto as flavanonas são encontradas, normalmente, como o isômero levógiro. A enzima que catalisa essa ciclização é a chalcona isomerase, e apresenta uma preferência de 100.000:1 do isômero 2S sobre o 2R da flavanona. (ANDERSEN; MARKHAM, 2006; MALTESE *et al.*, 2009). No entanto, estudos sobre frutas cítricas revelaram que o grau de maturidade dos frutos está relacionado com a presença de uma mistura enantiomérica das flavanonas. (MALTESE *et al.*, 2009). Gaffield *et al.* (1975) relataram que a naringina, flavanona encontrada na toranja, estava presente em frutos pré-maturos principalmente na forma 2S, porém no fruto maturo ocorreu uma conversão para a forma 2R em uma proporção de 3:2. Os autores explicaram essa diastomerização pela abertura do anel da flavanona em condições básicas e consequente formação da chalcona correspondente e esta, formando a flavanona rapidamente de uma maneira não-estereoespecífica. (MALTESE *et al.*, 2009). Na Figura 3 está representada a naringina nas formas 2S e 2R.

Figura 3 – Representação da naringina na forma 2S (a) e na forma 2R (b)



Fonte: Adaptado de Gaffield, W. *et al.* C-2 stereochemistry of naringin and its relation to taste and biosynthesis in maturing grapefruit. **Bioorganic Chemistry**, v. 4, n. 3, p. 259-269, sep. 1975.

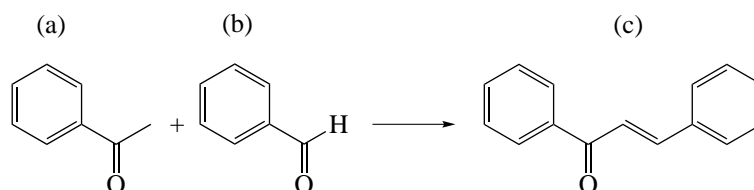
Nota: A abreviação “Neo” refere-se ao dissacarídeo neohesperidose.



## 2.2.1 Sínteses de chalconas

As chalconas são de origem natural, porém também são obtidas por síntese. Existem alguns métodos relatados na literatura para a síntese desses compostos. No entanto, a síntese mais utilizada é a condensação de Claisen-Schmidt, entre derivados de acetofenona e benzaldeído. Essa reação é uma reação aldólica cruzada com o diferencial do uso de uma cetona no lugar de um aldeído. (SOLOMONS; FRYHLE, 2002). Essa condensação leva a formação da ligação C=C, da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. A tradicional condensação de Claisen-Schmidt é realizada a 50°C usando uma solução básica (hidróxido de sódio ou etóxido de sódio) em um período de 12-15 horas. (CLIMENT *et al.*, 2004; MANDGE *et al.*, 2007). Na Figura 4, está representado um esquema desta reação.

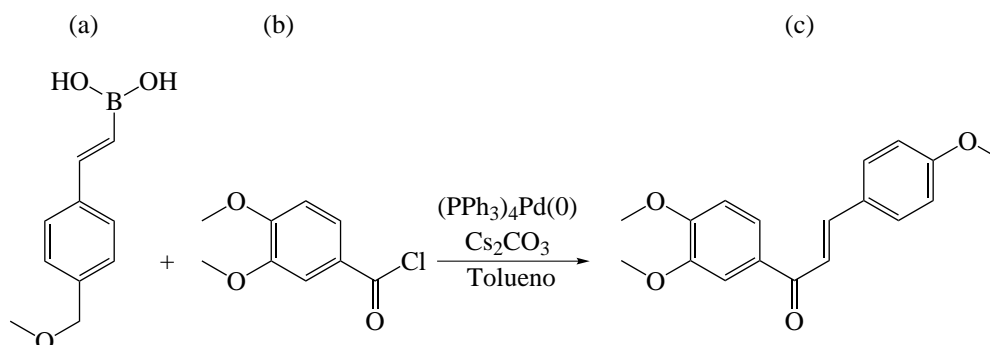
Figura 4 – Exemplo da condensação de Claisen-Schmidt. Acetofenona (a), benzaldeído (b) e chalcona (c)



Fonte: Adaptado de BUKHARI, S. N. A. *et al.* Review of methods and various catalysts used for chalcone synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 73-83, feb. 2013.

Outra estratégia para obter as chalconas é a reação de acoplamento de Suzuki, que tradicionalmente leva a formação de alcenos conjugados, porém para a formação de chalconas utiliza-se cloreto de benzoila. (EDDARIR *et al.*, 2003). A Figura 5 mostra um exemplo dessa reação usando ácido *p*-metóxfenilvinilborônico e cloreto de 3,4-dimetóxi benzoila para formar a [1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-3-(4-metoxifenil)-1-ona].

Figura 5 – Exemplo da síntese de chalconas via reação de acoplamento de Suzuki. Ácido *p*-metóxfenilvinilborônico (a), cloreto de 3,4-dimetóxi benzoila (b) e [1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-3-(4-metoxifenil)-1-ona] (c)

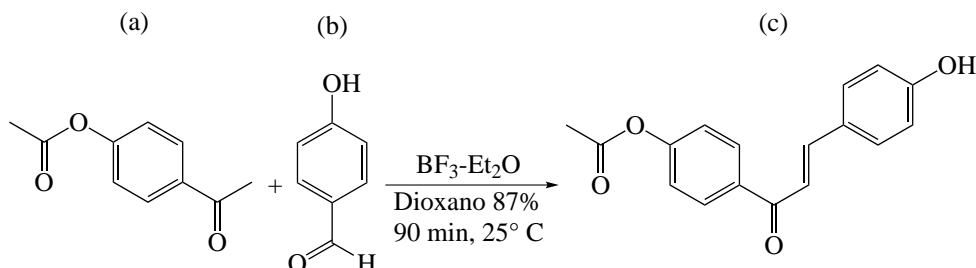


Fonte: Adaptado de EDDARIR, S.; COTELLE, N.; BAKKOUR, Y.; ROLANDO, C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 28, p. 5359-5363, july 2003.

Narender e Reddy (2007) criaram uma metodologia diferenciada utilizando  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$

(trifluoreto de boro eterato) para produzir chalconas substituídas, principalmente àquelas que apresentam grupos funcionais, como os ésteres e amidas (Figura 6).

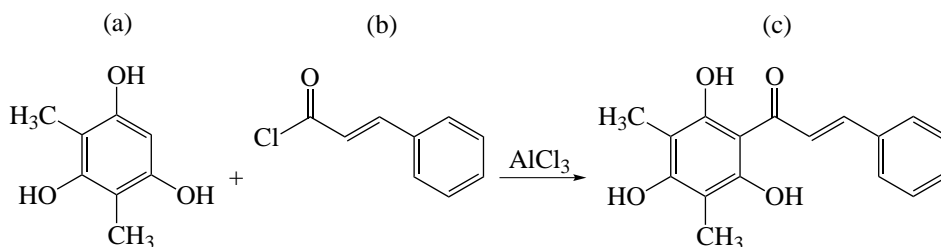
Figura 6 – Exemplo de síntese da chalcona usando  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ . Acetofenona *para*-acetilado (a), 4-hidroxibenzaldeído (b) e [1-(4-acetilfenil)-2-propen-3-(4-hidroxifenil)-1-ona] (c)



Fonte: Adaptado de Narender, T.; Reddy, K. P. A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 18, p. 3177-3180, apr. 2007.

A acilação de Friedel-Crafts, também, pode resultar em uma chalcona. Neste caso, um dos reagentes deve ser um fenol, para formar o anel A, o outro deve apresentar os átomos do anel B e os três átomos de carbono que formam a ponte entre os anéis aromáticos (Figura 7). (BUKHARI *et al.*, 2013).

Figura 7 – Exemplo de Acilação de Friedel-Crafts. 2,4-dimetil-1,3,5-benzenotriol (a), cloreto de 3-fenilpropionilo (b) e 2',4',6'-trihidroxi-3',5'-dimetilchalcona (c)



Fonte: Adaptado de BUKHARI, S. N. A. *et al.* Review of methods and various catalysts used for chalcone synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 73-83, feb. 2013.

Dentre as sínteses descritas na literatura a mais utilizada é a condensação de Claisen-Schmidt, porém pequenas variações da síntese tradicional são observadas (por exemplo, diferentes catalisadores).

## 2.2.2 Atividade biológica

A estrutura química das chalconas possui ligações duplas conjugadas, o que lhe confere uma deslocalização eletrônica nos anéis aromáticos. Moléculas que possuem tal sistema têm potenciais relativamente baixos de redox e têm uma maior probabilidade de serem submetidos a reações de transferência de elétrons. (PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009).

As chalconas são estruturalmente um dos mais diversos grupos dos flavonoides, isso é resultado da formação de dímeros, oligômeros, adutos de Diels-Alder e os conjugados de vários tipos. (ANDERSEN; MARKHAM, 2006). Além do mais, a presença de diferentes substituintes nos anéis aromáticos da chalcona conferem propriedades físicas e químicas diferentes, o qual é refletido em suas atividades biológicas. Como essas aril cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas possuem uma ampla variedade de atividade biológica, os estudos sobre suas propriedades são de grande importância, principalmente em relação a arranjos eletrônicos e espaciais, com o intuito de estudar as interações com sítios de ligações biológicas. (ESPINOZA-HICKS *et al.*, 2012).

Algumas atividades biológicas relatadas na literatura são: atividade antioxidante (DOAN; TRAN, 2011; SIVAKUMAR; PRABHAKAR; DOBLE, 2011; NARSINGHANI; SHARMA; BHARGAV, 2013), anti-tumoral (ANTO *et al.*, 1995; NOWAKOWSKA, 2007; WINTER *et al.*, 2010), anti-inflamatórias (NOWAKOWSKA, 2007; WINTER *et al.*, 2010), antifúngica (LÓPEZ *et al.*, 2001; NOWAKOWSKA, 2007), bacteriostática (OLIVELLA *et al.*, 2001), antibacteriana (NIELSEN *et al.*, 2004), anti-HIV (CHEENPRACHA *et al.*, 2006; TADIGOPPULA *et al.*, 2013). Essa classe de composto também apresentam propriedades para combater a tuberculose (CHIARADIA *et al.*, 2008; LIN *et al.*, 2002), leishmaniose (TADIGOPPULA *et al.*, 2013; ZHAI *et al.*, 1999) e a malária (TADIGOPPULA *et al.*, 2013).

Dentre os diversos estudos podem ser citados a 2',4'-dihidroxichalconas e 2',4,4'-trihidroxichalconas que apresentaram a propriedade de inibição do crescimento de células de câncer de ovário e, também, possuem atividade antitumoral. (FOREJTNÍKOVÁ *et al.*, 2005). Há estudos que demonstram que a presença de grupos hidroxilas nas posições 4 e 4' da 2'-hidroxichalconas (Figura 2) aumenta a atividade bacteriostática contra a *Staphylococcus aureus* ATCC 25 923, ou seja, o aumento do número de hidroxilas pode estar diretamente ligado com a ação bacteriostática. (DEVIA *et al.*, 1999). Outro trabalho realizou uma comparação de chalconas trihidroxiladas e dihidroxiladas frente à bactéria *Escherichia coli* ATCC 25 922. Conclui-se que a presença de um grupo hidroxila na posição 4' na estrutura da 2',3-dihidrochalcona aumenta a atividade bacteriostática do composto, no entanto para as outras chalconas analisadas não obteve-se o mesmo resultado. (ALVAREZ *et al.*, 2004).

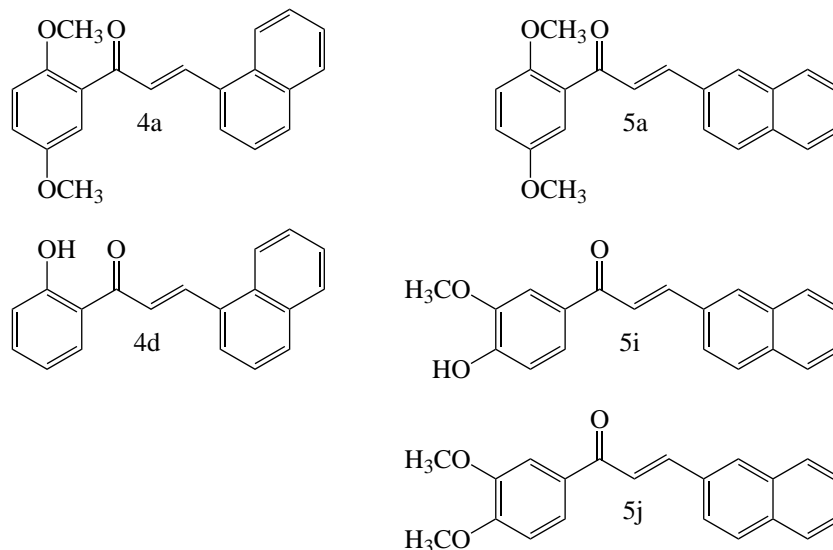
Já Olivella *et al.* (2001), verificaram que a introdução de um grupamento hidroxila, grupo doador de elétrons, aumenta a bioatividade do composto frente a *Staphylococcus aureus*. Além disso, identificaram que as chalconas dentre os flavonoides, flavona e flavanona (Figuras 1a, 1e e 1f, respectivamente), apresentaram a melhor resposta quanto à

atividade bacteriostática. Outro estudo demonstrou um aumento da citotoxicidade com a inserção de grupos hidroxila. (DIMMOCK *et al.*, 1998).

Recentemente há relatos sobre uma série de derivados de chalconas como agentes contra a leishmaniose. Análogos com a função sulfonamida apresentaram atividade antiparasitária e “leishmanicida”. (ANDRIGHETTI-FRÖHNER *et al.*, 2009). Chalconas oxigenadas exibem uma maior atividade antileishmaniose, tanto *in vitro* como *in vivo*. (ZHAI *et al.*, 1999).

As chalconas aparecem, também, como compostos protótipos de inibidores das PTPs (proteína tirosina fosfatase), em particular, as naftilchalconas por apresentar maiores interações hidrofóbicas, dessa forma, estabilizando a interação inibidor-enzima. A inibição das PTPs é de grande interesse, pois uma análise do genoma da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), bactéria responsável pela tuberculose, indicou a presença de genes que codificam as proteínas tirosina fosfatase A e B de Mtb (MtPtpA e MtPtpB, respectivamente), portanto a sua inibição atenua o crescimento da Mtb em macrófagos humanos. (BACH *et al.*, 2008; MASCARELLO *et al.*, 2010).

Figura 8 – Estrutura molecular das chalconas utilizadas no estudo de Mascarello *et al.* (2010)

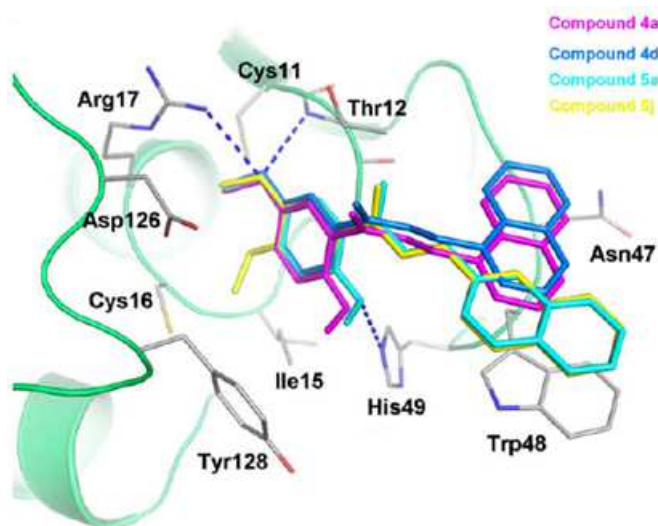


Fonte: Adaptado de Mascarello, A. *et al.* Inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 11, p. 3783-3789, jun. 2010.

No trabalho de Mascarello *et al.* (2010), foram analisadas as moléculas demonstradas na Figura 8. Dentre os estudos realizados está o “docking molecular”, um método muito utilizado na SBDD (desenho de drogas baseados em estrutura), que contribui para o desenvolvimento de novas drogas. Na Figura 9 está ilustrado o modelo de ligações dos análogos das chalconas com o sítio ativo da MtPtpA, onde por exemplo verificou-se uma ligação de

hidrogênio entre os grupos metóxis dos compostos 4a e 5a com o nitrogênio do resíduo de aminoácido tirosina (THR12) . De acordo com os autores, as chalconas analisadas podem ser um potencial protótipo para ser usado contra a tuberculose.

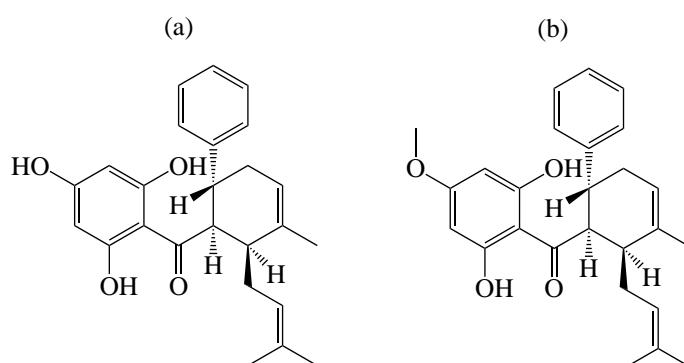
Figura 9 – Modelos de ligações dos análogos das chalconas com o sítio ativo MPtpA



Fonte: Mascarello, A. *et al.* Inhibition of mycobacterium tuberculosis tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 11, p. 3783-3789, jun. 2010.

Notas: Os compostos estão indicados pelo modelo de bastão e as ligações de hidrogênio estão representadas pelas linhas tracejadas azuis;  
Os compostos são referentes à Figura 8.

Figura 10 – Estrutura molecular da hydroxypanduratin A (a) e a panduratin A (b)



Fonte: Adaptado de Cheenpracha, S. *et al.* Anti-HIV-1 protease activity of compounds from boesenbergia pandurata. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 6, p. 1710-1714, mar. 2006.

Outro estudo, sobre agentes contra a tuberculose, verificou que chalconas sem o substituinte halogênio mostraram uma menor atividade comparada com aquelas que apresentavam o átomo de halogênio. (LIN *et al.*, 2002). Quanto à atividade antibacteriana, chalconas com o grupo 4-carboxi apresentaram bons resultados. (NIELSEN *et al.*, 2004).

Na Figura 10, estão representadas a hydroxypanduratin A e a panduratin A, que foram isoladas do rizoma da *Boesenbergia pandurata*, os quais são responsáveis pela atividade

anti-HIV-1 PR. O HIV-1 PR é uma enzima protease necessária para a replicação do vírus HIV-1. (CHEENPRACHA *et al.*, 2006).

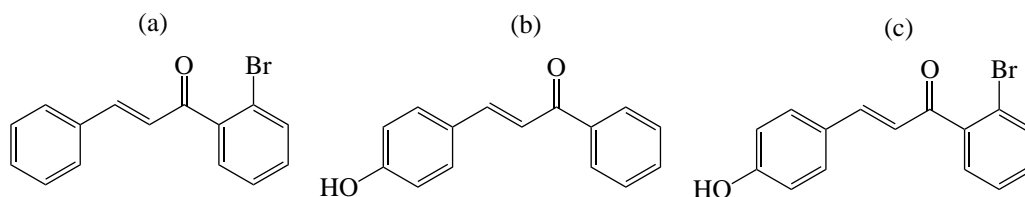
Já a propriedade antioxidante de muitas chalconas, também, pode ser explicada pela inibição enzimática da 5-lipoxigenase e 12-lipoxigenase, que estão envolvidas na geração de espécies reativas de oxigênio. (SOGAWA *et al.*, 1993). Venkatachalam, Nayak e Jayashree (2012) realizaram estudos de atividade antioxidante de chalconas e flavonas, para isso utilizaram quatro métodos diferentes. Todos os métodos avaliados *in vitro* mostraram a mesma tendência dos compostos antioxidantes. Outros pesquisadores identificaram que a inserção do grupo dimetilamino nas posições 4 e 4' aumenta a atividade antioxidante das chalcona. (NARSINGHANI; SHARMA; BHARGAV, 2013). Com o estudo de Anto *et al.* (1995), pode-se certificar que a inserção de grupos doadores de elétrons na posições *orto* e *para* do anel aromático pode aumentar a redução tumoral e a atividade antioxidante das chalconas. Nas chalconas, a capacidade antioxidante pode ser atribuída por um grupo principal, a hidroxila fenólica. (DOAN; TRAN, 2011).

As chalconas que apresentam potencial atividade antioxidante têm sido demonstradas por possuírem propriedades biológicas (como as descritas acima nesse texto), justamente por isso essa avaliação é de extrema importância para realizar uma triagem de outras atividades biológicas a serem testadas. (DOAN; TRAN, 2011; VENKATACHALAM; NAYAK; JAYASHREE, 2012).

### 3 Delimitação do problema e hipóteses

Devido ao exposto anteriormente e pela grande diversidade estrutural das chalconas, surgiu-se o interesse em realizar o estudo conformacional de três análogos de chalconas: (i) 1-(2-bromofenil)-2-propen-3-fenil-1-ona (CHALBr), (ii) 1-fenil-2-propen-3-(4-hidroxifenil)-1-ona (CHALOH) e (iii) 1-(2-bromofenil)-2-propen-3-(4-hidroxifenil)-1-ona (CHALBrOH) (Figura 11) aliado à avaliação de sua atividade antioxidante.

Figura 11 – Estruturas moleculares da CHALBr (a), CHALOH (b) e CHALBrOH (c)



Fonte: A autora.

A diversidade estrutural das chalconas faz com que possuam uma ampla gama de ações biológicas, com isto a estabilização da conformação adequada e a introdução de determinados substituintes podem resultar em agentes terapêuticos com grande utilidade. (OPLETALOVÁ *et al.*, 2000).

Este trabalho terá uma relevância para trabalhos futuros no campo da bioquímica e farmacologia, ajudando na elaboração de futuros fármacos.

## 4 Técnicas e seus fundamentos

### 4.1 Análise Conformacional

Quando existem grupos unidos por ligações sigma ( $\sigma$ ) estes podem sofrer rotação em torno desta ligação. Como resultado, são formados arranjos moleculares temporários que são denominados conformações e cada estrutura possível é denominada confômero. Quando se avalia as variações de energia em uma molécula que sofre rotação em torno de uma ligação simples está se realizando uma análise conformacional. (SOLOMONS; FRYHLE, 2002). A formação dos confômeros só é possível com a variação do ângulo diedro de diferentes grupos.

A palavra conformação pode ser definida como arranjos espaciais dos átomos de uma molécula que não são sobreponíveis uns sobre os outros. Quase todas as moléculas têm inúmeros confômeros, porém apenas algumas conformações são energeticamente favoráveis. (BARTON; COOKSON, 1956).

Hoje em dia, há muitos estudos na área de equilíbrios conformacionais, porém foi Sachse (1890), o fundador da análise conformacional, que fez o reconhecimento de duas conformações do cicloexano diferenciando as posições axiais e equatoriais. Com a análise conformacional, verifica-se que as propriedades físicas e químicas de uma molécula estão diretamente relacionadas com o confômero preferido. (BARTON; COOKSON, 1956).

O equilíbrio conformacional é determinado por processos rotacionais, pois uma molécula assumirá a sua forma de menor energia a partir das rotações em torno das ligações e dos ajustes dos comprimentos e ângulos de ligação. Então, a energia total de uma molécula está relacionada diretamente com a sua forma. Vários fatores que contribuem positivamente ou negativamente para a energia podem ser identificados por seus efeitos de desestabilização ou interações estabilizantes. (SMITH; MARCH, 2001).

Existem vários métodos para o estudo conformacional e cada um apresenta sua singularidade. Nesse trabalho a análise conformacional será realizada com o uso de métodos



de espectroscopia na região do infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear (RMN), além disso, serão utilizados cálculos teóricos para prever geometrias preferenciais e visualizar as interações nas moléculas em estudo. Nas seções seguintes, foi apresentada uma base teórica da metodologia utilizada no presente trabalho.

## 4.2 Cálculos Teóricos

Nas últimas décadas a modelagem molecular surgiu como uma abordagem muito útil e viável para o uso na química e no desenvolvimento de fármacos. Hoje em dia, com o avanço tecnológico a área da química computacional está cada vez mais abrangente e tornando-se indispensável para os químicos.

A química computacional permite aos químicos investigar reações e compostos com o auxílio de cálculos computacionais ao invés de meios experimentais. Para isso são simuladas numericamente estruturas e/ou reações químicas baseando-se em leis fundamentais da física. A grande vantagem desse processo teórico são as informações que seriam impossíveis de se obter por observações experimentais. (FORESMAN; FRISCH, 1996).

Dentro da química computacional há duas grandes áreas sobre o estudo de estruturas moleculares e reatividade, a Mecânica Molecular e a Teoria da Estrutura Eletrônica. Ambas as áreas executam o mesmo tipo básico de cálculos, como: cálculo de energia de estruturas moleculares e as propriedades relacionadas com a energia, realização de cálculos de otimização e frequência, e determinação do caminho de menor energia para uma reação química. (FORESMAN; FRISCH, 1996).

A Mecânica Molecular é baseada nas leis da física clássica para prever as propriedades e estruturas das moléculas porém, não consegue tratar problemas químicos onde efeitos eletrônicos são predominantes, além de apresentar outras limitações. Já, a Teoria da Estrutura Eletrônica utiliza as leis da mecânica quântica. (FORESMAN; FRISCH, 1996). Devido o exposto anteriormente, nesse trabalho o enfoque será a Teoria da Estrutura Eletrônica.

A base para os cálculos do método de estrutura eletrônica baseia-se nas leis da mecânica quântica (MQ). (FORESMAN; FRISCH, 1996). A MQ mostra a descrição matemática correta dos elétrons, sendo também uma descrição química correta. As equações da MQ só foram resolvidas exatamente para sistemas com apenas um elétron porém, foram desenvolvidos métodos que utilizam aproximações para a aplicação da equação da mecânica quântica. Duas formulações foram idealizadas, uma por Schrödinger e outra

por Heisenberg, porém vamos apresentar apenas a equação de Schrödinger (Equação 4.1), uma vez que é a base para a maioria dos métodos de química computacional. (YOUNG, 2001).

$$H\Psi(R, r) = E\Psi(R, r) \quad (4.1)$$

onde  $H$  é o operador Hamiltoniano, que opera sobre uma função matemática que no caso é a função de onda  $\Psi$ , e  $E$  representa a energia do sistema.

A Equação 4.1 é denominada auto-equação, sendo a função de onda uma auto-função e a representação de energia o auto-valor. Nessa formulação o elétron é descrito como uma onda, sendo uma descrição probabilística de seu comportamento. (YOUNG, 2001).

Nos cálculos de estrutura eletrônica existem duas grandes classes: os métodos semiempíricos e os métodos *ab initio*. (FORESMAN; FRISCH, 1996).

Os métodos semiempíricos usam parâmetros derivados de dados experimentais para uma simplificação dos cálculos, e diferentes conjuntos de parâmetros resultam em métodos semiempíricos diferentes. (FORESMAN; FRISCH, 1996). A grande vantagem desse método é sua rapidez comparado com os *ab initio*, já a sua desvantagem é que o resultado pode conter erros e um número mais reduzido de propriedades podem ser previstas de forma confiável. (YOUNG, 2001). Esse é o método mais aplicado a moléculas que possuem um tamanho considerável, pois o ganho em tempo de cálculo é considerável. (FIORIN, 2006). Dos métodos semiempíricos o mais popular para compostos orgânicos é o Austin Model 1 (AM1). (YOUNG, 2001).

Os métodos *ab initio*, que provém do latim “a partir do início”, diferem dos métodos da mecânica molecular e dos semiempíricos, por não usar parâmetros experimentais. Ao contrário, seus cálculos são baseados nas leis da mecânica quântica e nos valores de um pequeno número de constantes físicas: constante de Planck, velocidade da luz, as massas e as cargas dos elétrons e do núcleo. (YOUNG, 2001; FORESMAN; FRISCH, 1996). O método mais comum dos cálculos *ab initio* é o chamado Hartree-Fock (HF). (YOUNG, 2001).

Outra classe de métodos de estrutura eletrônica está sendo amplamente utilizada, a Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Alguns autores defendem que esse novo método é *ab initio*, isso pela sua similaridade, requerendo praticamente os mesmos recursos computacionais da teoria HF. Os métodos DFT incluem efeitos de correlação eletrônica em seus modelos, ou seja, elétrons em uma molécula reagem aos movimentos dos outros

elétrons, com isso podem trazer os benefícios de alguns dos métodos *ab initio* computacionalmente mais caros com o custo de um HF. (FORESMAN; FRISCH, 1996).

Com o auxílio de Becke (1993) percebeu-se que haveria vantagens em mesclar os métodos de HF e DFT, o que deu origem aos métodos híbridos. O mais empregado deles nos dias de hoje é conhecido como B3LYP, sigla que identifica o uso do funcional de troca-correlação de Becke no qual está incluído o funcional de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr (1988). (YOUNG, 2001).

### 4.2.1 Conjuntos de base

O nível de teoria de um cálculo depende do método e do conjunto de funções de bases. (FORESMAN; FRISCH, 1996). Como anteriormente já foi apresentada uma discussão para os métodos agora será mostrada uma fundamentação teórica sobre o conjunto de funções de bases.

As funções de base são utilizadas para descrever orbitais moleculares, sendo estes formados por uma combinação linear dos orbitais atômicos, descrito pela Equação 4.2. Mais tarde o termo orbital atômico foi substituído por “função de base”. (ATKINS, 1999; YOUNG, 2001).

$$\Psi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (4.2)$$

onde  $\Psi_{\mu}$  representa o  $i$ -ésimo orbital molecular,  $C_{\mu i}$  são os coeficientes da combinação linear,  $\phi_{\mu}$  o  $\mu$ -ésimo orbital atômico, e  $N$  o número de orbitais atômicos.

O conjunto de base também pode ser descrito como uma restrição de um elétrons a uma região particular do espaço. Na verdadeira imagem da mecânica quântica, em qualquer lugar do espaço os elétrons têm uma probabilidade finita de estar. Quanto maior for o conjunto de base haverá menor restrição aos elétrons, fazendo dessa forma uma aproximação mais exata dos orbitais moleculares, requerendo também um maior custo computacional. (FORESMAN; FRISCH, 1996).

Nos cálculos de estrutura eletrônica existem dois tipos de funções de base normalmente usados, as funções de Slater e as funções Gaussianas. As funções de Slater (STO) apresentam características assintóticas corretas, com isso, não são adequadas para cálculos envolvendo muitos centros. Já as funções gaussianas (GTO) não possuem o comportamento assintótico correto, contudo são mais fáceis de serem manuseadas e resolvem o

problema de cálculos envolvendo mais centros. (DUNNING; HAY, 1976 apud JÚNIOR, 2008).

Neste trabalho serão utilizadas funções do tipo Gaussianas pelo pacote de programas Gaussian (FRISCH *et al.*, ). Tanto o programa a ser utilizado quanto outros de cálculos de estrutura eletrônica usam funções atômicas do tipo Gaussianas, sendo possíveis inúmeras combinações como é o caso do conjunto de bases de Pople. Esse conjunto de base é muito popular, especialmente para orgânicos, e por esse motivo será utilizado na metodologia deste projeto. (YOUNG, 2001).

Dentre as combinações das funções de bases de Pople pode-se citar: 3-21G, 6-31G, 6-31+G, 6-31+G\*, 6-311G, 6-311+G\*\*. Na notação 6-31, o número 6 indica que existe uma função de base do tipo *s* consistindo de seis funções Gaussianas, o número 31 indica que existem duas funções de base do tipo *p* consistindo de três e uma funções Gaussianas. As bases podem ser modificadas pela adição de funções difusas e/ou de polarização. As notações + e ++ indicam que funções difusas foram adicionadas ao conjunto, a primeira refere-se a um conjunto de funções *s* e *p* para átomos diferentes do hidrogênio, e a segunda indica que a função difusa *s* é adicionada também aos hidrogênios. Essas funções são usadas para ânions, os quais têm elevada distribuição de densidade eletrônica, e também, são utilizadas para descrever interações a longa distância, tais como interações de Van der Waals. O símbolo \* ou uma letra entre parênteses significa que funções de polarização foram adicionadas ao conjunto, essas quando empregadas produzem melhores resultados para as geometrias e frequências vibracionais calculadas. (FIORIN, 2006; YOUNG, 2001).

Em 1976, foi proposto um conjunto de base consistente para serem usados em métodos que determinam a correlação eletrônica devida aos elétrons de valência. Essas bases foram classificadas como cc (correlação consistente). Esse conjunto de base foi feito para contribuir com quantidades iguais para a energia de correlação que são incluídas no mesmo estágio, independente do tipo de função. Existem variados tamanhos de conjuntos de base do tipo cc, esses conjuntos de base são conhecidos por suas siglas: cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, cc-pV5Z e cc-pV6Z (consistente com correlação e valência polarizada com duplo, triplo, quádruplo, quádruplo e sêxtuplo zeta, respectivamente). (DUNNING; HAY, 1976 apud JÚNIOR, 2008).

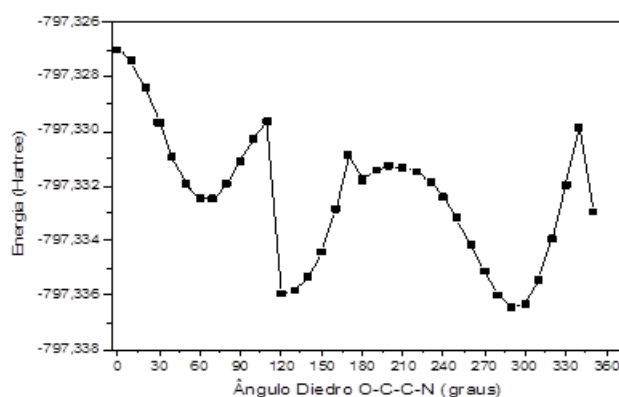
A escolha do nível de teoria a ser utilizado é feito pelo balanço entre o custo operacional da máquina e a precisão dos resultados.

## 4.2.2 Superfície de energia potencial, cálculos de otimização e frequência

Na química computacional é possível a construção de superfícies de energia potencial, mais comumente chamada *scan*, na qual possibilita a identificação de conformações mais estáveis de determinados compostos. O estudo conformacional é de extrema importância para a identificação dos confôrmeros mais estáveis, porém outro fator importante é o momento de dipolo, que também é um dado disponível nos cálculos. Os valores de momento de dipolo das estruturas em fase vapor podem ser utilizados para se ter ideia do comportamento em solução.

Uma superfície de energia potencial (SEP) é muitas vezes representada por gráficos como o da Figura 12.

Figura 12 – Exemplo de uma superfície de energia potencial ou *scan*



Fonte: A Autora.

A SEP pode ser definida pela energia potencial de uma serie de átomos sobre todos os possíveis arranjos atômicos. (CRAMER, 2004). No exemplo apresentado na Figura 12, cada ponto da SEP corresponde a valores específicos de duas variáveis estruturais (energia e ângulo diedro) e representam uma estrutura molecular. Cada ponto representado no eixo das ordenadas está se referindo à energia de uma estrutura e o eixo das abscissas é correspondente à variação a cada dez graus do ângulo diedro que é previamente definido. As SEP desse trabalho serão semelhantes a ilustrada e descrita acima.

Em uma análise conformacional, as estruturas do equilíbrio correspondem aos diferentes mínimos de energia. Portanto a análise destas superfícies revela quais são as geometrias de menor energia, possivelmente as mais estáveis. Já os cálculos de otimização são utilizados para que as estruturas mais estáveis da superfície de energia potencial se convertam às geometrias de menor valor energético possível. (FORESMAN; FRISCH, 1996).

Em relação aos cálculos de frequência, estes são capazes de realizar a correção da

energia no ponto zero (EPZ) para os valores de energia de determinados confôrmeros, esse processo é necessário devido às vibrações moleculares de baixa energia que não são consideradas no cálculo de otimização. Além da EPZ, os cálculos de frequência são capazes de caracterizar a geometria como um “real” ponto de mínimo pela inexistência de frequências imaginárias. (FORESMAN; FRISCH, 1996).

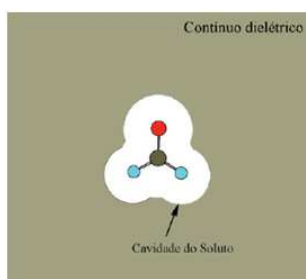
### 4.2.3 Cálculos de solvatação

A princípio os cálculos de otimização são realizados no vácuo (fase isolada), no entanto, têm-se os cálculos de solvatação que avaliam o efeito do solvente dentro de um sistema. Dessa forma, a comparação com os dados experimentais, realizados em solução, torna-se mais precisa. Além disso, o interesse da química computacional pelos cálculos de solvatação extrapola as aplicações em química sintética, atingindo outras áreas, como a bioquímica e o desenvolvimento de fármacos, afirmando, assim, sua importância. (PLIEGO JÚNIOR, 2006).

Diante do abordado acima, necessita-se de uma simulação de moléculas em solução que seja adequada para reproduzir os efeitos do solvente. Há diversos métodos que desempenham essa função, no entanto o modelo contínuo ainda é o mais utilizado.

O modelo contínuo é uma aproximação que considera o solvente de maneira implícita, as moléculas são colocadas em uma cavidade num meio contínuo polarizável, sendo que a constante dielétrica é a informação sobre o solvente. (YOUNG, 2001). A cavidade que acomoda o soluto é definida como esferas centradas sobre os átomos, que se sobrepõem, e em torno deste encontra-se o contínuo dielétrico (Figura 13). (PLIEGO JÚNIOR, 2006).

Figura 13 – Molécula de formaldeído imersa em uma cavidade de esferas sobrepostas. Solvatação pelo contínuo dielétrico



Fonte: Pliego Júnior, J. R. Modelos contínuos do solvente: fundamentos. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 535-542, 2006.

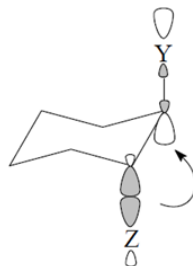
Provavelmente, o modelo contínuo mais conhecido é o PCM (modelo de contínuo polarizável), desenvolvido por Tomasi, Scrocco e Miertus (1981). O PCM considera todos os momentos elétricos da molécula, além disso, usa uma integração numérica sobre a den-

sidade de carga do soluto, considerando uma cavidade esférica centrada em cada átomo, cujo raio depende da natureza do átomo. Esse método é conhecido na literatura por sua eficiência na reprodução do efeito da polaridade do meio nas propriedades moleculares. (FORESMAN J; FRISCH, 1996; PLIEGO, 2006).

#### 4.2.4 Orbitais naturais de ligação

Os cálculos de orbitais naturais de ligação (NBO) são orbitais localizados na molécula, ou seja, orbitais existentes entre determinadas ligações diferentemente dos orbitais moleculares, os quais se estendem por toda molécula. Scrocco e Tomasi (1973) investigaram os efeitos eletrônicos, como, por exemplo, as interações hiperconjugativas, sendo essas uma forma diferenciada para explicar o equilíbrio conformacional e analisar as interações atrativas e repulsivas existentes entre orbitais de cada ligação. Na Figura 14, um exemplo das interações hiperconjugativas. (CEDRAN, 2006).

Figura 14 – Interações hiperconjugativas com o orbital  $\sigma_{C-Z}$  doando densidade eletrônica para o orbital  $\sigma_{C-Y}^*$



Fonte: Cedran, J. D. C. **Síntese e análise conformacional de alguns derivados do N,N-dimetil carbamato de cicloexila**. 2006, 92 p. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências Exatas, Universidade de Estadual de Maringá, Maringá, 2006.

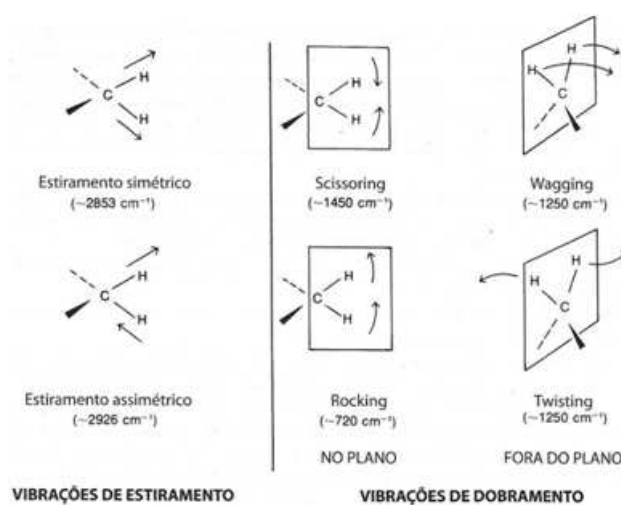
### 4.3 Infravermelho

Compostos que apresentam ligações químicas covalentes absorvem frequências de radiação eletromagnética na região do IV. A região vibracional do IV é a faixa estudada pelos químicos, que vai de  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ . (PAVIA *et al.*, 2010).

As moléculas quando absorvem radiação no IV, passam para um nível de energia maior, sendo este um processo quantizado. (PAVIA *et al.*, 2010). Os níveis de energia vibracionais específicos pode ser explicado pelas vibrações das ligações covalente que comportam-se como molas conectadas aos átomos, quando os átomos vibram, eles podem vibrar apenas com determinadas frequências. (SOLOMONS; FRYHLE, 2002).

Existem dois tipos de vibrações moleculares: as deformações axiais (estiramento) e as deformações angulares (dobramento). Uma vibração de deformação axial é um movimento rítmico ao longo do eixo de ligação, de forma que a distância interatômica aumente e diminua alternadamente. As vibrações de vibração angular corresponde as variações de ângulo de ligação, seja internamente em um conjunto de átomos, seja deste grupo de átomos em relação à molécula como um todo. As vibrações mais simples podem ser observadas na Figura 15. (PAVIA *et al.*, 2010; SILVERSTEIN; BASSIER; MORRILL, 1994).

Figura 15 – Alguns exemplos de modos normais de vibração de estiramento e dobramento



Fonte: Pavia, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. Tradução da 4ª edição norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 716 p.

Em geral, as vibrações de estiramento simétrico ocorrem em frequências mais baixas do que as vibrações de estiramento assimétrico. Já quando se compara essas vibrações com as de dobramento, percebe-se que as de estiramento ocorrem em frequências mais altas. Os termos *scissoring* (tesoura), *wagging* (balanço) e *twisting* (torção) são termos usados para distinguir diferentes tipos de vibrações de dobramento. (PAVIA *et al.*, 2010).

Os espectros de infravermelho fornecem informações estruturais das moléculas. (PAVIA *et al.*, 2010). Por isso, essa técnica será utilizada para a caracterização dos compostos que serão sintetizados.

## 4.4 Ressonância magnética nuclear

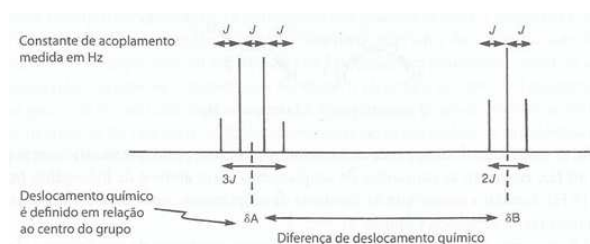
O maior acervo de informações estruturais está presente nos espectros de RMN. (DYER, 1969). Vários núcleos podem ser estudados pelas técnicas de RMN, sendo que os mais utilizados são hidrogênio e carbono. Com a RMN, é possível determinar o nú-



mero de cada um dos diferentes tipos de prótons e carbonos não equivalentes, além disso, pode-se obter informações sobre a natureza do ambiente químico. Especificamente no espectro de hidrogênio, além de informações sobre deslocamento químico e integral (área do pico) pode-se observar o fenômeno acoplamento spin-spin. (PAVIA *et al.*, 2010). O acoplamento spin-spin pode ser descrito como o acoplamento indireto dos spins dos hidrogênio pela interveniência de elétrons de ligação, ou seja, o acoplamento ocorre devido à tendência do elétron ligante emparelhar seu spin com o spin do hidrogênio mais próximo. Uma vez que o spin do elétron ligante foi influenciado, o efeito se transmite ao spin do outro elétron ligante e, por sua vez ao hidrogênio seguinte. (SILVERSTEIN; BASSIER; MORRILL, 1994)

A distância entre os picos em um multipletto é chamada de constante de acoplamento,  $J$ . Na Figura 16 está demonstrado o espectro do etila, indicando suas constantes de acoplamento. (PAVIA *et al.*, 2010).

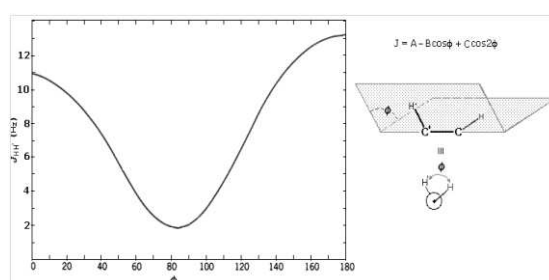
Figura 16 – Espectro de um padrão de acoplamento do brometo de etila com a indicação das constantes de acoplamento



Fonte: Pavia, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. Tradução da 4ª edição norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 716 p.

Quando uma molécula possui isomerismo rotacional, as conformações predominantes apresentarão alguns núcleos com ambientes químicos diferentes, dessa maneira as constantes de acoplamento são afetadas pelas mudanças dos comprimentos e ângulos de ligação. Isto foi demonstrado por Karplus (Figura 17) no caso da constante de acoplamento  $^3J_{HH}$ . (HORE, 1995).

Figura 17 – Curva de Karplus



Fonte: Hore, P. J. **Nuclear magnetic resonance**. New York: Oxford Science Publication, 1995. 816 p.

Pela RMN pode-se obter espectros de DEPT (aumento sem distorção por transferência de polarização), DEPT-90 (com o ângulo de inclinação  $90^\circ$ ) e DEPT-135 (com o ângulo de inclinação  $135^\circ$ ). Esses espectros mostram informações úteis, já que os sinais de  $^{13}\text{C}$  dos átomos de carbono na molécula exibem fases diferentes, dependendo do número de hidrogênio ligados a cada carbono. O espectro de DEPT-90 apresenta apenas os sinais dos carbonos com apenas um único hidrogênio. Já, o DEPT-135 mostra sinais de todos os carbonos que têm prótons, o que difere é a fase do sinal, grupos CH ou  $\text{CH}_3$ , tem picos positivos, enquanto sinais de grupos  $\text{CH}_2$  formam picos negativos. (PAVIA *et al.*, 2010).

A espectroscopia de RMN será de extrema importância para a caracterização dos compostos sintetizados nesse trabalho.

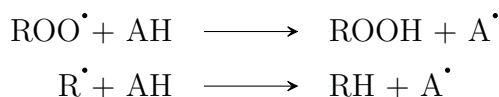
## 4.5 Avaliação da atividade antioxidante

Os radicais livres e as EROs ou as ERNs são facilmente formados endogenamente ou exogenamente, na primeira formada pelos produtos de vias metabólicas, na segunda por fatores externos, como poluição, estresse, poluição e radiação UV. (JARDINI *et al.*, 2010). Os radicais livres têm sido associados a diversas doenças como câncer, diabetes, doenças cardiovasculares entre outras, além de estar envolvido com o processo de envelhecimento. (PAWAR; KONDHARE; ZUBAIDHA, 2012). Com o intuito de evitar os malefícios causados por radicais livres e outras espécies reativas tem sido cada vez mais estudados compostos que apresentam atividade antioxidante.

Os antioxidantes podem ser definidos como substâncias que mesmo em concentrações mínimas em relação ao substrato oxidável, é capaz de minimizar ou impedir a oxidação do substrato. (FRANKEL; MEYER, 2000). Com isso, esses compostos devem apresentar um efeito protetor, prevenindo ou diminuindo a severidade de doenças causadas pelas espécies reativas.

Os antioxidantes podem ser divididos em primários, removedores de oxigênio, sinérgicos, agentes quelantes, biológicos e mistos. (SHAHIDI, 2005). Os primários são compostos que, principalmente, apresentam fenóis em sua estrutura química. (RAMALHO; JORGE, 2006). Esses compostos devem apresentar algumas propriedades como ter a capacidade de doar átomos de hidrogênio ou elétrons, apresentar estrutura estável após a reação com o radical livre. (JARDINI *et al.*, 2010). As chalconas podem ser incluídas como prováveis antioxidantes primários. A Figura 18, mostra o mecanismo geral de ação de um antioxidante primário.

Figura 18 – Mecanismo de ação geral de antioxidantes primários

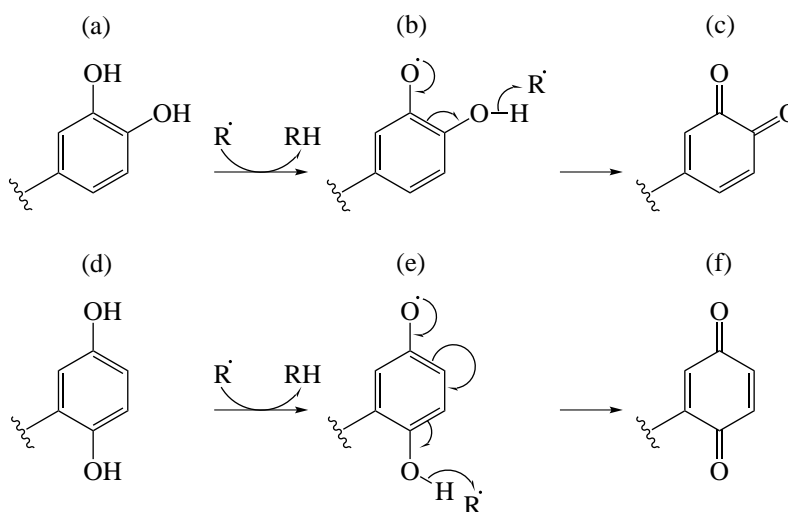


Fonte: Ramalho, V. C.; Jorge, N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 755-760, jul. 2006.

Notas:  $\text{ROO}^\bullet$  e  $\text{R}^\bullet$  são radicais livres;  
 $\text{AH}$  é antioxidante;  
 $\text{A}^\bullet$  é radical inerte.

Segundo o mecanismo indicado na Figura 19, o átomo de hidrogênio ativo do antioxidante é removido por radicais livres, dessa maneira, são formadas espécies inativas. O radical do antioxidante apresenta baixa reatividade, sendo um radical inerte, isso porque o mesmo é estabilizado por ressonância, não inicializando reações de propagação de radicais livres. (FRANKEL, 1980; RAMALHO; JORGE, 2006; SHAHIDI, 2005).

Figura 19 – Mecanismo antioxidante de chalconas fenólicas dissubstituídas (*orto* e *para*). *Orto*-substituído (a), *orto*-semiquinona (b), *orto*-quinona (c), *para*-substituído (d), *para*-semiquinona (e) e *para*-quinona (f)



Fonte: Patil, C. B.; Mahajan, S. K.; Katti, S. A. Chalcone: a versatile molecule. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 1, n. 3, p. 11-22, 2009.

Na Figura 19, está demonstrado o mecanismo antioxidante de chalconas fenólicas, porém na ilustração aparece apenas o anel aromático que apresenta as hidroxilas. O hidrogênio ativo (fenólico) das chalconas *orto* e *para* substituídas é retirado pelo radical formando o derivado quinona (Figura 19c e 19f).

## 5 Objetivos

### 5.1 Objetivo geral

Realizar uma análise estrutural com cálculos teóricos e espectroscopias de RMN e na região do IV aliada à avaliação da atividade antioxidante de três chalconas: CHALBr, CHALBrOH e CHALOH (Figura 11).

### 5.2 Objetivos específicos

- Proporcionar uma visualização tridimensional das estruturas das chalconas, como também conhecer os confôrmeros preferidos em fase isolada e em solução;
- Verificar quais os efeitos que favorecem a estabilidade conformacional, pelas técnicas computacionais como NBO;
- Sintetizar as três chalconas: (i) CHALBr, (ii) CHALOH e (iii) CHALBrOH de acordo com procedimentos descritos na literatura e caracterizar os compostos sintetizados por RMN e IV;
- Utilizar a RMN como uma técnica que confirma informações conformacionais, analisando os prótons vinílicos;
- Utilizar o IV como uma ferramenta para certificar características conformacionais;
- Realizar uma avaliação da atividade antioxidante de cada uma das chalconas em questão;
- Verificar como os substituintes bromo e/ou hidroxila afetam a atividade antioxidante;
- Correlacionar a inibição de radicais DPPH com a conformação majoritária de cada chalcona.

## 6 Parte experimental e computacional

A metodologia utilizada incluiu a síntese das CHALBr, CHALOH e CHALBrOH com suas respectivas caracterizações por RMN e IV. Além disso, utilizaram-se cálculos teóricos para obtenção do equilíbrio conformacional. Também foi realizada uma avaliação da atividade antioxidante das chalconas, já que a mesma pode ser modificada dependendo do substituinte presente na estrutura.

### 6.1 Materiais

Para os cálculos teóricos utilizou-se um computador com Intel Core 2 Quad de 2,4 GHz, 64 bits e 4,0 GB de memória RAM, com sistema operacional KUBUNTU versão 9.04 (Linux) e interface gráfica KDE. Todos os cálculos foram realizados utilizando o pacote de programas Gaussian 03. (FRANKEL, 1980).

Para o desenvolvimento do trabalho foram utilizados os seguintes equipamentos:

- Espectrômetro Shimadzu FT-IR Prestige-21;
- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear- Bruker 400MHz, AVANCE III;
- Leitor de Elisa Synergy H1- Biotek.

Os reagentes utilizados neste trabalho estão listados na Tabela 1

Tabela 1 – Relação de reagentes utilizados

Reagente	Marca	Grau de pureza (%)
Aldeído benzoico	Vetec Química Fina	95,0%
Acetofenona	Vetec Química Fina	99,0%
2'-bromoacetofenona	Sigma Aldrich	99,0%
4-hidroxibenzaldeído	Sigma Aldrich	98,0%
Hidróxido de sódio	Vetec Química Fina	99,0%
Álcool etílico	Biotec Reagentes Analíticos	95,0%
Ácido clorídrico	Vetec Química Fina	37,0%
Acetona	Biotec Reagentes Analíticos	99,5%
Clorofórmio deuterado (CDCl <sub>3</sub> )	Cambridge isotope Laboratories	99,8%
DMSO-d <sub>6</sub>	Cambridge isotope Laboratories	99,9%
DPPH	Sigma Aldrich	-
Vitamina C	Merck	99,7%
DMSO	Macron Chemicals	99,9%

Fonte: A Autora.

Notas: DMSO (dimetilsulfóxido);

DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila, do inglês “2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl”).

## 6.2 Métodos

### 6.2.1 Cálculos teóricos

Para todos os compostos obtiveram-se as SEPs, a partir de um cálculo com nível de teoria HF/6-31G, que combina o giro de um ângulo diedro com um cálculo de energia da geometria, este tipo de procedimento é chamado de *scan*. As chalconas analisadas apresentam diferentes ângulos diedros, portanto para obter os mínimos que provavelmente correspondem às geometrias mais estáveis do equilíbrio foram rotacionados variados ângulos torsionais de cada composto.

Para a confirmação das formas de menor energia, foram realizados cálculos de otimização e frequência com as possíveis geometrias mais estáveis. Para todos os valores de energia dos conformeros fez-se a correção da energia do ponto zero. (FORESMAN; FRISCH, 1996). O nível de teoria empregado para os cálculos de otimização e frequência foi o B3LYP/cc-pVDZ.

As geometrias do equilíbrio conformacional das chalconas foram submetidas a cálculos de otimização com rotinas de solvatação, utilizando-se o método PCM (TOMASI; SCROCCO; MIERTUS, 1981), para os quais empregou-se o mesmo conjunto de função de base aplicado nas otimizações. Para todos os compostos, os cálculos foram realizados utilizando-se a água como solvente.

Foram realizados cálculos para investigar as interações hiperconjugativas e estéricas, com o intuito de determinar quais efeitos governam a preferência conformacional dos

compostos estudados. Além disso, foi identificada a importância das interações hiperconjugativas com os cálculos de deleção total. Esses cálculos são conhecidos como NBO, para eles foi aplicado o mesmo nível de teoria das otimizações (B3LYP/cc-pVDZ).

## 6.2.2 Sínteses dos compostos

A CHALBr, a CHALOH e a CHALBrOH (Figura 11a, b e c, respectivamente) foram sintetizadas por uma reação de condensação aldólica em meio básico. (PAN *et al.*, 2013). Para isso, primeiramente preparou-se uma solução de 3 g (75 mmol) de hidróxido de sódio em 10 mL de água destilada e 5 mL de álcool etílico. Logo após, foi adicionado o aldeído (20 mmol) e a acetofenona (22 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por um período de 24 h. Cada reação apresentou uma coloração específica (Tabela 2). Após esse período, a solução foi saturada com ácido clorídrico até obtenção de pH 1. Em cada reação, ocorreu a formação de um precipitado que foi filtrado e caracterizado como produto final. No caso da CHALBr este produto não foi purificado, já a CHALOH e CHALBrOH os sólidos foram recristalizados com mistura de solventes (acetona e água). Na Tabela 2 estão apresentados os reagentes empregados na obtenção de cada chalcona, a característica dos produtos e o rendimento das reações.

Tabela 2 – Dados sobre as sínteses da CHALBr, CHALOH e CHALBrOH

Composto	Aldeído	Acetofenona	Características	Rendimento
CHALBr	Aldeído benzóico	2'-bromoacetofenona	Gelatinoso-amarelo	91,7%
CHALOH	4-hidroxibenzaldeído	Acetofenona	Sólido- amarelo	35,0%
CHALBrOH	4-hidroxibenzaldeído	2'-bromoacetofenona	Sólido- amarelo	85,0%

Fonte: A autora.

## 6.3 Caracterizações das chalconas

Os produtos foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135, DEPT-90 e IV.

### 6.3.1 Experimentos de RMN

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram adquiridos em um espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear-Bruker, AVANCE III, operando a 400,131 MHz para o núcleo de hidrogênio e a 100,623 MHz para o núcleo de carbono. Outros experimentos realizados foram o de DEPT-90 e DEPT-135, além da obtenção de espectros 2D (bidimensionais).

O equipamento está alocado no Complexo de Laboratórios Multiusuários (C-LABMU) na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

A aquisição dos espectros foi realizada utilizando-se soluções com aproximadamente 20 mg do composto em 0,7 mL dos solventes:  $\text{CDCl}_3$  e/ou  $\text{DMSO-d}_6$ , com tetrametilsilano (TMS) como referência interna e temperatura da probe mantida a cerca de 25 °C, nas condições típicas de operação.

### 6.3.2 Experimentos de IV

Os espectros de IV foram obtidos em um espectrômetro Shimadzu FT-IR Prestige-21, alocado no C-LABMU na UEPG. As amostras foram preparadas em pastilha de KBr (brometo de potássio). As condições para obtenção dos espectros foram de 64 *scans*, resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  e a faixa analisada foi de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ .

## 6.4 Avaliação da atividade antioxidante

A avaliação da atividade antioxidante das chalconas foi realizada pelo método de DPPH. A metodologia utilizada foi adaptada de Brand-Williams, Cuvelier e Berset (1995), Goupy *et al.* (2003), Molyneux (2004).

Em uma placa de Elisa adicionou-se 22  $\mu\text{L}$  das chalconas nas seguintes concentrações 1, 5, 10, 15, 30, 50, 100  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , os quais foram misturados a 200  $\mu\text{L}$  de uma solução de DPPH (25  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ). Foram preparados, brancos das amostras (22  $\mu\text{L}$  das amostras em diferentes concentrações e 200  $\mu\text{L}$  do solvente) e branco do DPPH (200  $\mu\text{L}$  do DPPH e 22  $\mu\text{L}$  do solvente). As medidas de absorvância em 517 nm foram realizadas no Leitor de Elisa Synergy H1-Biotek. As leituras foram realizadas no tempo 0, 10, 20, 30, 45, 60, 120 minutos. Como controle positivo foi utilizada a vitamina C.

A porcentagem de inibição do radical DPPH foi calculada pela seguinte equação:

$$I(\%) = \frac{[(A_0) - (A_1 - A_2)] \cdot 100}{A_0} \quad (6.1)$$

Onde  $I$  é a inativação do radical DPPH,  $A_0$  é a absorvância do branco do DPPH,  $A_1$  é a absorvância na presença da amostra e  $A_2$  é a absorvância do branco da amostra.



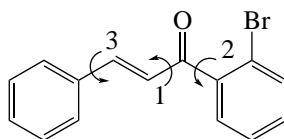
## 7 Resultados e discussão

### 7.1 CHALBr

#### 7.1.1 Cálculos de otimização

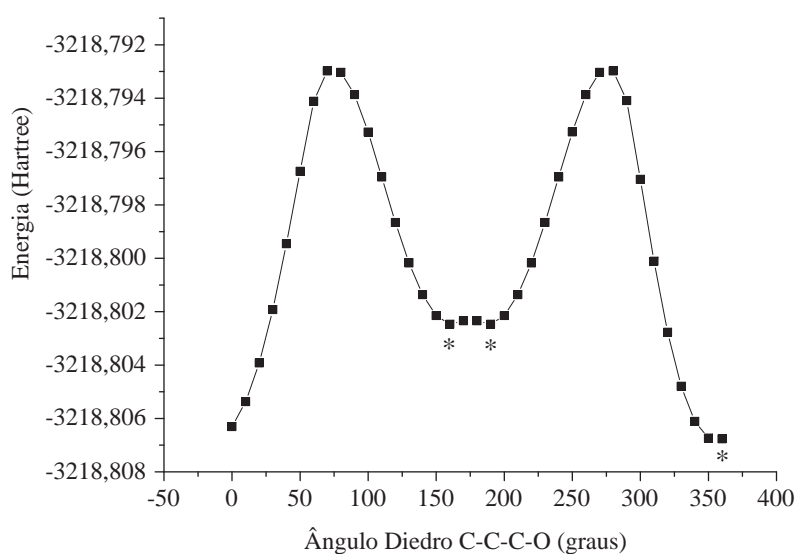
Para encontrar o equilíbrio conformacional da CHALBr foram selecionados e submetidos a cálculos de *scan* três ângulos diedros. Esses ângulos podem ser vistos na Figura 20.

Figura 20 – Ângulos diedros girados da CHALBr



Fonte: A autora.

Figura 21 – SEP obtida a partir do giro do diedro 1



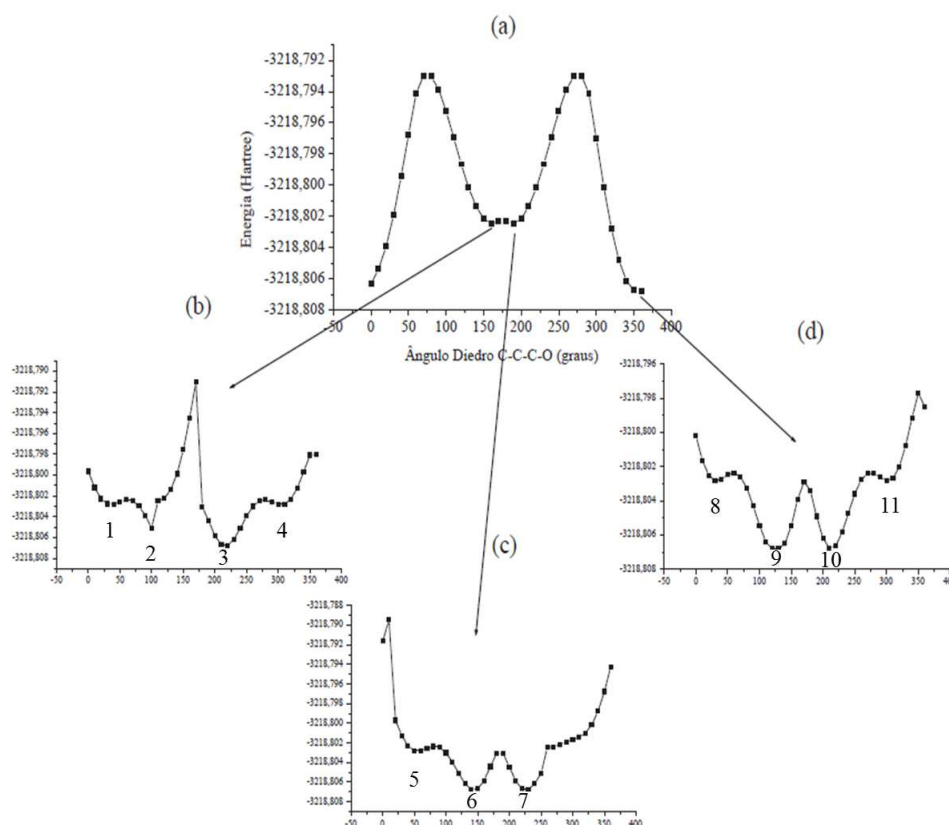
Fonte: A autora.

O cálculo de *scan* combina o giro em 36 etapas a cada 10° do ângulo diedro, obtendo-se

a energia daquela geometria, dessa forma pode-se construir um gráfico de energia *versus* ângulo diedro que é chamado SEP. O primeiro ângulo diedro girado foi o  $C = C - C = O$  (diedro 1, Figura 20), a partir dele obteve-se uma SEP, apresentada na Figura 21.

Foi observado na Figura 21 a existência de três diferentes mínimos (\*), e a partir desses, realizou-se outro cálculo de *scan* girando-se dessa vez, o diedro  $C(Br) - C - C = O$  (diedro 2, Figura 20). As SEPs obtidas podem ser observadas na Figura 22.

Figura 22 – SEP obtidas pelo giro do diedro 1 (a) e respectivos *scans* do ângulo diedro 2 das estruturas correspondentes aos mínimos do primeiro *scan* (b), (c) e (d)



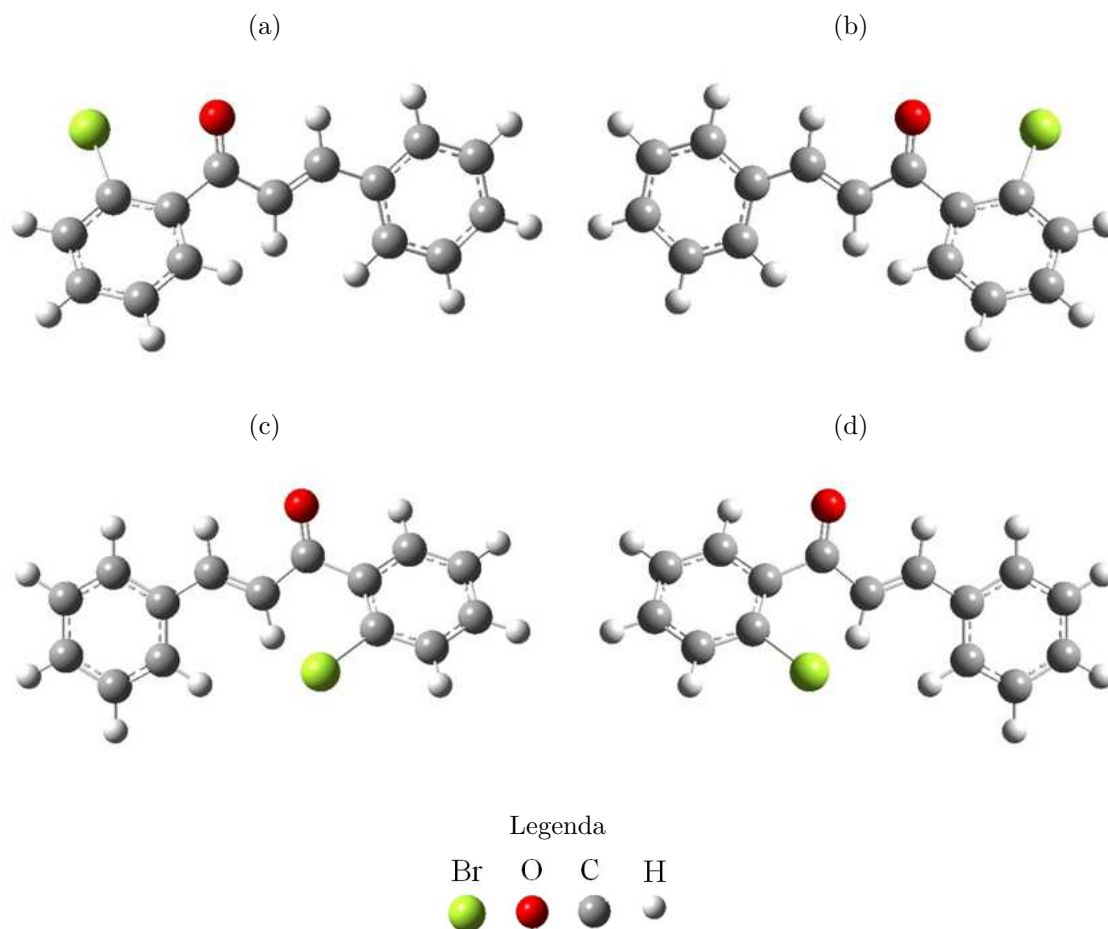
Fonte: A autora.

Observou-se 11 mínimos de energia nas três SEPs (Figura 21), no entanto o terceiro, o sétimo e o décimo correspondem ao mesmo conformero, assim como o quarto e o décimo primeiro mínimo. Dessa forma, os oitos diferentes mínimos foram girados a partir do último diedro  $C = C - C = C$  (diedro 3, Figura 20). Após a análise das SEPs, encontrou-se oito geometrias, em busca da confirmação das formas de menor energia, foram realizados cálculos de otimização e frequência. As otimizações são essenciais para conversão das estruturas mais estáveis da superfície de energia potencial às geometrias de menor valor energético. Outro cálculo importante por considerar as vibrações moleculares de baixa energia é o de frequência, esse cálculo engloba a correção da energia do ponto

zero, além disso, é capaz de caracterizar a geometria como um “real” ponto de mínimo pela inexistência de frequências imaginárias. (FORESMAN; FRISCH, 1996).

Ao final dos cálculos de otimização e frequência observou-se quatro geometrias de menor valor energético, as outras quatro estruturas foram descartadas por terem convergido às mesmas geometrias. As conformações podem ser analisadas na Figura 23.

Figura 23 – Geometrias dos confôrmeros CHALBr-1 (a), CHALBr-2 (b), CHALBr-3 (c) e CHALBr-4 (d)



Fonte: A autora.

No equilíbrio conformacional dessa chalcona é notório a presença de imagens espaciais da CHALBr-1 com a CHALBr-2, assim como a CHALBr-3 com a CHALBr-4, onde cada par apresenta a mesma energia logo a mesma população. Dessa forma os dados apresentados a partir de agora serão compilados e então ficaremos apenas com duas conformações no equilíbrio conformacional.

Verificou-se os valores de energia dos dois confôrmeros, com esses valores foi possível calcular as populações referentes a cada um dos mesmos. As populações dos confôrmeros foram obtidas pelo programa Boltz (“Boltzmann distribution”) e/ou a partir de uma série de equações demonstradas a seguir:

$$\Delta E = E_B - E_A \quad (7.1)$$

Onde  $\Delta E$  é a energia relativa, ou seja, a diferença entre o isômero de maior energia ( $E_B$ ) e o de menor energia, mais estável ( $E_A$ ). Os valores de  $\Delta E$  foram submetidos à Equação 7.1.

$$K = e^{(-\Delta E/RT)} \quad (7.2)$$

Onde  $\Delta E$  é a diferença de energia entre os confôrmeros,  $K$  é a constante de equilíbrio,  $R$  é a constante dos gases ( $1,987 \text{ cal}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) e  $T$  é a temperatura ambiente (K).

Com os valores da constante de equilíbrio obteve-se a fração molar do isômero preferencial (no caso admite-se que seja  $n_1$ ) a partir da relação apresentada na Equação 7.3.

$$n_1 = \frac{1}{1 + K_1 + K_2 + \dots} \quad (7.3)$$

E, com os valores da constante de equilíbrio e a fração molar do isômero majoritário, foi necessário, apenas, utilizar as Equações 7.4 e 7.5.

$$K_1 = \frac{n_2}{n_1} \quad (7.4)$$

$$K_2 = \frac{n_3}{n_1} \quad (7.5)$$

A partir destes cálculos foram obtidas as populações de todas as conformações que representam o equilíbrio conformacional da CHALBr. Os resultados obtidos pelo programa Boltz (“Boltzmann distribution”) se assemelharam com os obtidos manualmente, os quais estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Energias e populações referentes aos confôrmeros da CHALBr em fase isolada, calculadas com o nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ

Confôrmero	Energia (Hartree)	População (%)
CHALBr-1 e CHALBr-2	-3227,408423	9,32
CHALBr-3 e CHALBr-4	-3227,410569	90,7

Fonte: A autora.

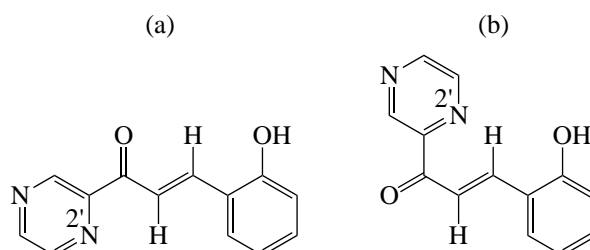
Analisando o equilíbrio conformacional desta chalcona percebeu-se que as geometrias

majoritárias apresentam uma população de 90,7%. Um dos fatores relacionados a maior estabilidade desses confôrmeros é o posicionamento do bromo que, neste caso, está bem distante da carbonila (Figura 23).

Outro fato relevante a ser analisado na Figura 23, diz respeito ao grupo carbonila que pode apresentar conformações *s-cis* e/ou *s-trans* em relação à ligação dupla vinílica. Isso ocorre pela existência da ligação simples com livre rotação entre os grupamentos citados (essa ligação é referente ao diedro 1 da Figura 20).

Na literatura, já foi estudado o equilíbrio entre as conformações *s-cis* e *s-trans* de diferentes chalconas. No trabalho de Opletalová *et al.* (2000) foi essencialmente analisada as geometrias *s-cis* e *s-trans*, sendo verificada a preferência ao confôrmero *s-cis* da 2',5'-diazachalconas. As duas conformações estudadas por este autor podem ser visualizadas na Figura 24. O estudo da CHALBr veio a confirmar o que já foi relatado na literatura, no entanto verificou-se apenas a conformação *s-cis*, isso ocorreu pois outros ângulos diedros foram analisados obtendo-se apenas as geometrias realmente mais estáveis, e o confôrmero *s-trans*, provavelmente, apresenta muito impedimento estérico, pelo posicionamento dos átomos, diminuindo assim a sua estabilidade.

Figura 24 – Conformações *s-cis* e *s-trans* obtidas pelo estudo de Opletalová *et al.* (2000). (E)-*s-cis*-2-hidroxi-2',5'-diazachalcona (a) e (E)-*s-trans*-2-hidroxi-2',5'-diazachalcona (b)



Fonte: Opletalová, V. *et al.* Conformational analysis of 2-hydroxy-2',5'-diazachalcones. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 23, n. 1, p. 55-59, aug. 2000.

Alguns parâmetros obtidos pelos cálculos de otimização e frequência em fase isolada podem ser verificados na Tabela 4.

Na Tabela 4 foram apresentados os parâmetros que são de alguma forma relevantes para o presente estudo. Analisando os valores dos ângulos diedros nota-se a presença dos sinais ( $\pm$ ) que ocorre pela existência das imagens especulares. O ângulo diedro 1 não apresentou grande diferença entre as conformações, visto que em ambas geometrias há apenas a forma *s-cis*. Já no diedro 2, foi verificada uma diferença considerável entre os ângulos, isso porque a CHALBr-3 e a CHALBr-4 têm o bromo mais distante da carbonila e conseqüentemente apresentam um maior ângulo diedro.

Tabela 4 – Parâmetros calculados pelo nível de teoria B<sub>3</sub>LYP/cc-pVDZ para o composto CHALBr

Confômeros	Parâmetros					
	$\theta_1^a$	$\theta_2^b$	$r_{C-Br}^c$	$d_{OBr}^d$	$\mu^e$	$\Delta E_{rel}^f$
CHALBr-1 e CHALBr-2	$\pm 3,260$	$\pm 39,95$	1,916	3,130	4,130	1,350
CHALBr-3 e CHALBr-4	$\pm 4,560$	$\pm 138,9$	1,926	4,400	2,420	0,000

Fonte: A autora.

Notas: <sup>a</sup> diedro 1 (Figura 20);

<sup>b</sup> diedro 2 (Figura 20);

<sup>c</sup> comprimento da ligação C-Br em angstroms (Å);

<sup>d</sup> distância entre o bromo e o oxigênio da carbonila em angstroms (Å);

<sup>e</sup> momento de dipolo em Debyes (D);

<sup>f</sup> energia relativa dos confômeros em Kcal·mol<sup>-1</sup>.

Quanto à distância do bromo e o oxigênio da carbonila, percebeu-se que as conformações que apresentam uma maior distância espacial entre esses átomos são as preferidas no equilíbrio conformacional no vácuo, isso ocorre porque provavelmente o bromo e o oxigênio sofrem algum efeito estérico ou de repulsão. Para verificar e/ou confirmar os efeitos que estabilizam determinadas geometrias foram realizados cálculos de NBO.

## 7.1.2 Cálculos de NBO

Com a intenção de encontrar outro efeito envolvido na estabilidade das conformações, foram realizados cálculos de NBO para avaliar a influência das interações dos orbitais no equilíbrio. Este tipo de cálculo permite a observação das interações envolvidas em cada geometria e o valor de energia envolvido nas mesmas, o que torna possível avaliar se existe alguma interação específica que determina a preferência conformacional (Tabela 5).

Na Tabela 5 estão expressas as principais interações obtidas pelo cálculo de NBO para as geometrias da CHALBr, no entanto verifica-se que as interações hiperconjugativas com maiores valores energéticos são as quatro últimas, e as mesmas apresentam um valor superior para os rotâmeros CHALBr-1 e CHALBr-2. Dentre essas interações, a de valor mais elevado para a CHALBr-3 e CHALBr-4 é a  $\pi_{C_{18}-C_{20}}^* \rightarrow \pi_{C_{23}-C_{24}}^*$ , a qual indica que o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_{18} - C_{20}$  está realizando uma interação hiperconjugativa com o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_{23} - C_{24}$ . Já a de maior valor energético para os confômeros 1 e 2 é a  $\pi_{C_{18}-C_{20}}^* \rightarrow \pi_{C_{19}-C_{21}}^*$ , indicando que o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_{18} - C_{20}$  está realizando uma interação hiperconjugativa com o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_{19} - C_{21}$ .

Observando a terceira e quarta interações, notou-se que os primeiros confômeros realizam a interação  $\sigma_{C_{16}-O_{17}} \rightarrow \sigma_{C_{18}-C_{19}}^*$ , já as últimas geometrias apresentam um valor de energia apenas para a interação  $\sigma_{C_{16}-O_{17}} \rightarrow \sigma_{C_{18}-C_{20}}^*$ , isso acontece pelo posicionamento

dos átomos de carbono envolvidos.

Tabela 5 – Principais interações obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ para as conformações da CHALBr ( $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ )

Interação	Confômeros	
	CHALBr-1 e CHALBr-2	CHALBr-3 e CHALBr-4
$\sigma_{C_{14}-C_{16}} \rightarrow \sigma_{C_{18}-C_{19}}^*$	-	1,680
$\sigma_{C_{14}-C_{16}} \rightarrow \pi_{C_{18}-C_{20}}^*$	-	0,680
$\sigma_{C_{16}-O_{17}} \rightarrow \sigma_{C_{18}-C_{19}}^*$	1,210	-
$\sigma_{C_{16}-O_{17}} \rightarrow \sigma_{C_{18}-C_{20}}^*$	-	1,600
$\eta_{Br(2)} \rightarrow \pi_{C_{12}-C_{14}}^*$	-	0,840
$\pi_{C_{16}-O_{17}}^* \rightarrow \pi_{C_{12}-C_{14}}^*$	55,42	38,30
$\pi_{C_{18}-C_{20}}^* \rightarrow \pi_{C_{16}-O_{17}}^*$	115,8	-
$\pi_{C_{18}-C_{20}}^* \rightarrow \pi_{C_{19}-C_{21}}^*$	288,9	176,0
$\pi_{C_{18}-C_{20}}^* \rightarrow \pi_{C_{23}-C_{24}}^*$	278,2	260,5

Fonte: A autora.

Nota: A numeração dos átomos foi fornecida pelo programa Gaussian.

Desta maneira, as interações que explicam a maior população dos rotâmeros CHALBr-3 e CHALBr-4 são:

- $\eta_{Br(2)} \rightarrow \pi_{C_{12}-C_{14}}^*$ 
  - Nessa interação analisou-se que um dos pares de elétrons isolados do bromo está realizando uma interação hiperconjugativa com o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_{12} - C_{14}$ .
- $\sigma_{C_{14}-C_{16}} \rightarrow \sigma_{C_{18}-C_{19}}^*$ 
  - Essa interação indica que a ligação  $\sigma$  do  $C_{14} - C_{16}$  está realizando uma interação hiperconjugativa com o orbital da ligação  $\sigma^*$  do  $C_{18} - C_{19}$ .
- $\sigma_{C_{14}-C_{16}} \rightarrow \sigma_{C_{18}-C_{20}}^*$ 
  - Neste caso, a ligação  $\sigma$  do  $C_{14} - C_{16}$  está realizando uma interação hiperconjugativa com o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_{18} - C_{20}$ .

Essas três interações são de baixo valor energético porém, estão presentes apenas nas conformações majoritárias, sendo um diferencial para explicar a preferência pelos confômeros 3 e 4. Visto que, as maiores interações hiperconjugativas, mostram preferência pelos rotâmeros CHALBr-1 e CHALBr-2, os minoritários no equilíbrio.

Para avaliar a importância das interações hiperconjugativas foram realizados cálculos de NBO de deleção total. Nesse cálculo a energia obtida não inclui a deslocalização eletrônica dos orbitais, com isso é possível identificar se as interações são realmente importantes para a estabilização dos confôrmeros, além disso, pode-se indicar a contribuição de um efeito desestabilizante, o efeito estérico, para cada conformação. Uma maneira de avaliar essa importância é calculando a variação da energia conformacional total ( $\Delta E_{FULL}$ ), da energia que representa a contribuição do efeito estérico, a energia de deleção ( $\Delta E_{Lewis}$ ) e a da energia hiperconjugativa, a variação da variação da energia de deleção pela energia total ( $\Delta\Delta E_{Hyper}$ ).

Analisando os valores da Tabela 6, foi notório que a CHALBr-3 e CHALBr-4 apresentaram o menor  $\Delta E_{FULL}$ , o que significa que são as conformações mais estáveis do equilíbrio, conseqüentemente, com a maior população. Para a  $\Delta E_{Lewis}$ , que é referente a variação de energia de deleção, chegou-se ao resultado que os confôrmeros 1 e 2 apresentaram a maior contribuição do efeito estérico, sendo este um efeito desestabilizante para o equilíbrio. Já para os valores da  $\Delta\Delta E_{Hyper}$ , foi observado que a CHALBr-1 e CHALBr-2 apresentaram maiores interações hiperconjugativas, sendo o efeito hiperconjugativo o mais efetivo para o aumento populacional das conformações minoritárias, ou seja, esse efeito não supera aquele que estabiliza as geometrias majoritárias.

Tabela 6 – Valores de energia energia total, de energia de deleção, da variação energética e a contribuição de cada uma delas em termos de variação energética ( $\Delta E_{FULL}$ ,  $\Delta E_{Lewis}$ ,  $\Delta\Delta E_{Hyper}$ ) calculados com o nível de teoria B<sub>3</sub>LYP/cc-pVDZ para a CHALBr

	CHALBr-1 e CHALBr-2	CHALBr-3 e CHALBr-4
<b>Energia Total<sup>a</sup></b>	-3227,622447349	-3227,624706249
<b>Energia de deleção<sup>a</sup></b>	-3225,947835078	-3225,953750571
<b>Varição<sup>b</sup></b>	1050,835	1048,540
$\Delta E_{FULL}^b$	1,42	0,00
$\Delta E_{Lewis}^b$	3,71	0,00
$\Delta\Delta E_{Hyper}^b$	2,29	0,00
<b>População (%)</b>	9,32	90,7

Fonte: A autora.

Nota: <sup>a</sup>Energia em Hartree;

<sup>b</sup> Energia em Kcal·mol<sup>-1</sup>.

Com toda a análise descrita acima, concluiu-se que apesar da CHALBr-1 e CHALBr-2 apresentarem uma estabilidade pelas interações hiperconjugativas, as mesmas apresentam um efeito preponderante a esse que as desestabilizam o efeito estérico.



### 7.1.3 Cálculos de solvatação

Como o equilíbrio conformacional pode ser alterado com o meio, é de grande interesse a realização de cálculos de otimização com rotinas de solvatação, pois há a possibilidade de avaliar a tendência da preferência conformacional com o solvente. Para a CHALBr utilizou-se a água como solvente, visto que a molécula de estudo apresenta importância biológica e a água é o maior componente do sangue.

Os valores das populações e os momentos de dipolo dos confôrmers encontrados nos cálculos de solvatação estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – População e momento de dipolo da CHALBr obtidos por cálculos teóricos que levaram em conta o efeito do solvente e em fase isolada

Confôrmers	Solvatação em água		Vácuo
	População (%)	População (%)	$\mu$ (Debye)
CHALBr-1 e CHALBr-2	40,9	9,32	4,130
CHALBr-3 e CHALBr-4	59,1	90,7	2,420

Fonte: A autora.

Pode-se observar que os confôrmers majoritários no vácuo permanecem como os preferenciais em água. No entanto, as populações da CHALBr-1 e CHALBr-2 aumentaram significativamente.

Ao realizarmos cálculos empregando a água como solvente, notou-se que as geometrias com maior momento de dipolo obtiveram um aumento de população no equilíbrio quando comparado com o mesmo em vácuo. Isso pode ser explicado pela polaridade do solvente, pois como a água é um solvente polar as conformações com maior momento de dipolo apresentam uma afinidade mais elevada no meio, portanto mesmo com essa afinidade não foi possível ultrapassar a população da CHALBr-3 e CHALBr-4. Isso pode ser explicado pelas interações que desestabilizam a CHALBr-1 e CHALBr-2, ou seja, o efeito estérico sobre estas conformações continua sendo importante.

### 7.1.4 Síntese da CHALBr

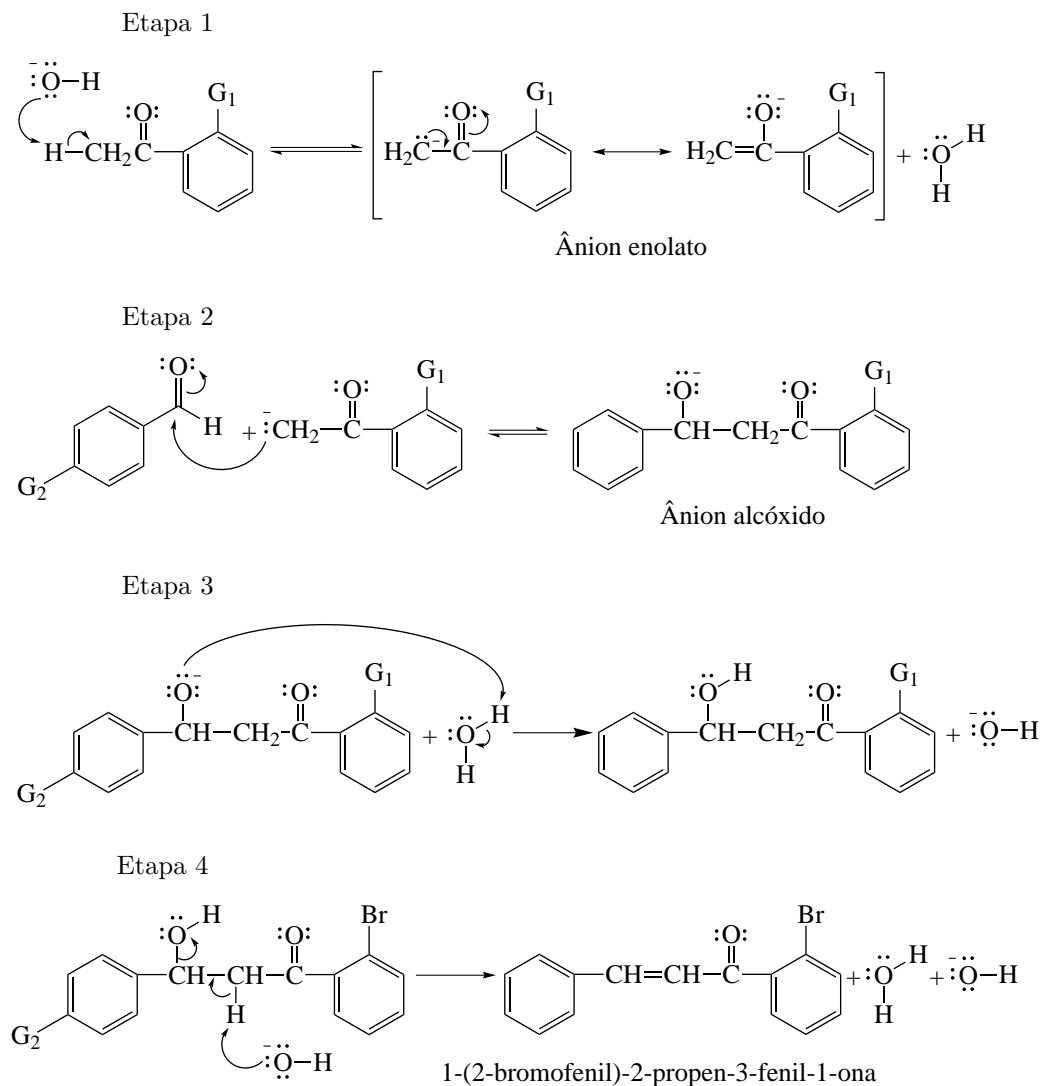
A CHALBr foi sintetizada por uma reação de Claisen-Schmidt sendo, esta, uma reação aldólica cruzada com o diferencial do uso de uma cetona como reagente.

Essas reações normalmente são catalisadas por bases, no caso da síntese da CHALBr usou-se o hidróxido de sódio, isso acontece pois sob essas condições as cetonas não sofrem autocondensação apreciavelmente. (SOLOMONS; FRYHLE, 2002). Para obtenção da

CHALBr foram utilizados o benzaldeído e a 2-bromoacetofenona.

O mecanismo da reação para a obtenção da CHALBr foi dividida em quatro etapas e pode ser analisada na Figura 25.

Figura 25 – Mecanismo geral da Reação de Claisen-Schmidt para as chalconas CHALBr, CHALOH e CHALBrOH



Fonte: A autora.

Notas: Para CHALBr:  $G_1 = \text{Br}$  e  $G_2 = \text{H}$ ;  
 Para CHALOH:  $G_1 = \text{H}$  e  $G_2 = \text{OH}$ ;  
 Para CHALBrOH:  $G_1 = \text{Br}$  e  $G_2 = \text{OH}$ .

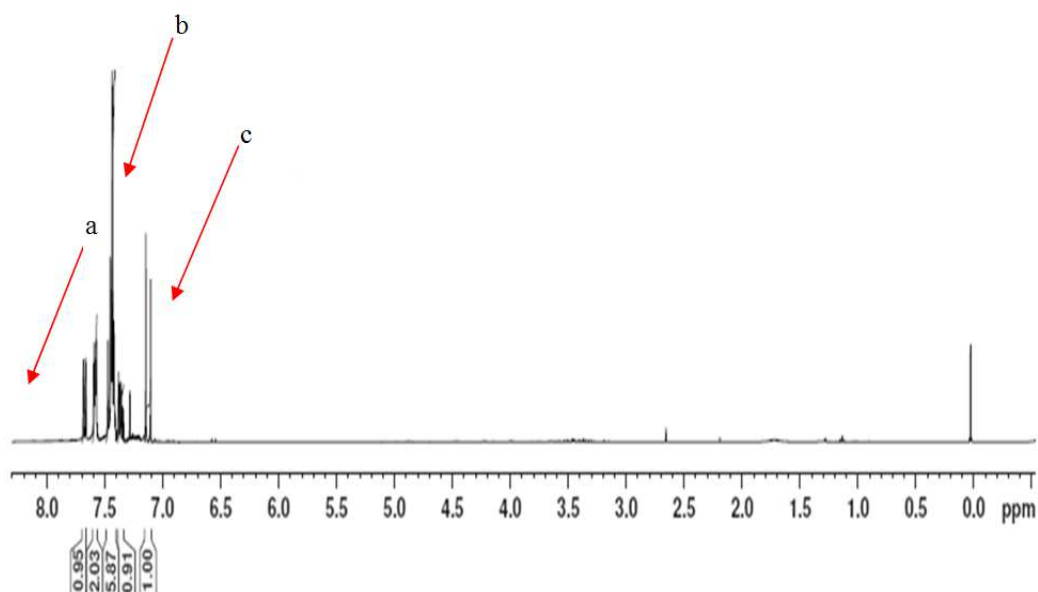
Na primeira etapa da reação um íon hidróxido, proveniente da base hidróxido de sódio, remove um próton do carbono  $\alpha$  da 2-bromoacetofenona, sendo formado um ânion enolato estabilizado por ressonância. Já na etapa seguinte, o ânion enolato age como um nucleófilo, e ataca o carbono carbonílico do benzaldeído (adição nucleofílica), produzindo um ânion alcóxido. Quando analisada a terceira etapa, notou-se que o ânion alcóxido

remove um próton de uma molécula de água. A última etapa resume-se na desidratação (etapa da condensação, eliminação do tipo E2), com a formação da chalcona, água e um íon hidróxido. Nas reações de Claisen-Schmidt, a desidratação ocorre prontamente, visto que a ligação dupla formada se conjuga tanto com o grupo carbonila como com o anel aromático, formando um sistema conjugado estendendo. (SOLOMONS; FRYHLE, 2002).

Após a síntese, foi realizada a caracterização da CHALBr por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e pelos DEPT-90 e DEPT-135, obtidos em clorofórmio deuterado. Os espectros totais podem ser visualizados com suas expansões nos Anexos A, B e C.

Para a formação da CHALBr, uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, realizou-se uma condensação entre uma cetona e um aldeído. Na Figura 26 (<sup>a</sup>), notou-se que o deslocamento químico do próton no grupo aldeído (9,0-10,0 ppm) não foi encontrado, ou seja, não há impurezas de aldeído no produto. Vale ressaltar que a região indicativa de grupo aldeído é muito particular, já que nenhum outro próton aparece nessa região.

Figura 26 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da CHALBr



Fonte: A autora.

Notas: <sup>a</sup> Ausência do sinal de aldeído;

<sup>b</sup> Sinais de hidrogênios aromáticos e vinílicos;

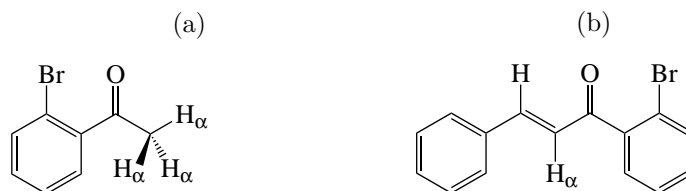
<sup>c</sup> Duplete do hidrogênio  $\alpha$ .

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da CHALBr apresenta picos entre 7-8 ppm, referentes aos hidrogênios aromáticos e vinílicos (Figura 26 (<sup>b</sup>)).

Outro aspecto observado foi referente ao grupamento cetona. Nesta reação utilizou-se uma alquil aril cetona como reagente e obteve-se uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. A grande diferença entre essas cetonas diz respeito aos hidrogênios  $\alpha$  (Figura 27). Os hidrogênios do grupo metila da 2-bromoacetofenona apresentam um único pico agudo em torno de

2,1-2,4 ppm, já o hidrogênio  $\alpha$  da CHALBr, como foi observado, apresentou-se como um duplete desblindado em 7,1 ppm (Figura 26 (c)).

Figura 27 – Hidrogênios  $\alpha$  da 2-bromoacetofenona (a) e da CHALBr (b)

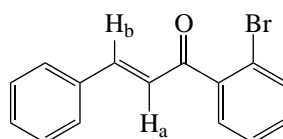


Fonte: A autora.

Além disso, as integrais correspondem ao número total de hidrogênios da molécula em questão e o sinal do hidrogênio  $\alpha$  à carbonila é referente apenas a um hidrogênio, confirmando o que já era esperado.

Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi possível analisar a preferência conformacional da CHALBr no que diz respeito a ligação dupla vinílica. Os prótons vinílicos ( $\text{H}_a$  -  $\text{H}_b$ ) podem ser vistos na Figura 28.

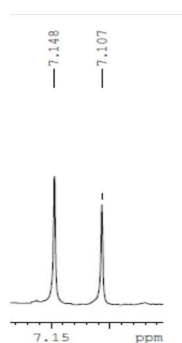
Figura 28 – Prótons vinílicos ( $\text{H}_a$  -  $\text{H}_b$ ) da CHALBr



Fonte: A autora.

O próton  $\text{H}_a$  separou-se em um duplete centrado em 7,13 ppm (Figura 29). Já o próton  $\text{H}_b$  está centrado mais próximo dos hidrogênios aromáticos, dificultando sua identificação no espectro, esse hidrogênio está ligado ao carbono que carrega o anel fenila, apresentando maior deslocamento químico, já que reside no carbono- $\beta$  mais pobre de elétrons do sistema carbonila  $\alpha, \beta$ -insaturado ( PAVIA, 2010).

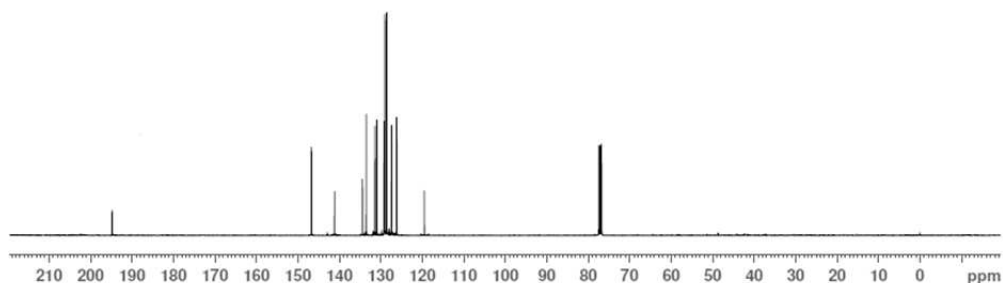
Figura 29 – Sinal no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\text{H}_a$  da CHALBr



Fonte: A autora.

A constante de acoplamento  ${}^3J_{H_aH_b}$  foi determinada a partir do espectro de RMN- ${}^1\text{H}$ , o valor obtido foi de 16,4 Hz, caracterizando um valor comum para acoplamento *trans* próton-próton pela ligação dupla.

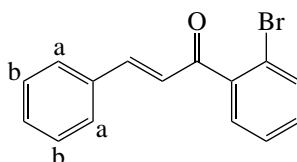
Figura 30 – Espectro de RMN de  ${}^{13}\text{C}$  da CHALBr



Fonte: A autora.

A CHALBr apresenta quinze carbonos em sua estrutura, no entanto no espectro de  ${}^{13}\text{C}$  (Figura 30) foram encontrados apenas treze picos, isso acontece pois há carbonos com o mesmo deslocamento químico, esses carbonos podem ser identificados na Figura 31. Os carbonos nomeados pela letra a apresentam o mesmo valor de deslocamento químico, assim como aqueles denominados pela letra b, os outros carbonos da molécula apresentam sinais distintos, totalizando treze picos.

Figura 31 – Carbonos com mesmo deslocamento químico da CHALBr



Fonte: A autora.

A confirmação da chalcona pela RMN de  ${}^{13}\text{C}$  não pode ser feita pelo carbono carbonílico, pois os carbonos da cetona e do aldeído apresentam valores muito próximos de deslocamento químico, porém já foi verificado pelo RMN de  ${}^1\text{H}$  que não há impurezas de aldeído. Com isso, o pico em 191,78 ppm foi caracterizado como o carbono carbonílico da chalcona.

Além do espectro de RMN de  ${}^{13}\text{C}$  total, foram realizados experimentos de DEPT-135 e DEPT-90. Nestes espectros verifica-se que não há carbonos metilênicos nem metilas, apenas metinos (*CH*). Comparando-se os dois DEPTs, percebe-se que eles são semelhantes, ou seja, os hidrogênios que não estão presentes nesses espectros são carbonos quaternários (Anexo C).

Um resumo com a atribuição dos sinais está demonstrado a seguir. Os deslocamentos

químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm e as multiplicidades foram indicadas pelas abreviações: (d) duplete e (m) multiplete:

- RMN de  $^1\text{H}$  (Anexo A, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,67 (d, 1H;  $J = 8$  Hz); 7,58 (m, 2H); 7,48-7,42 (m, 6H); 7,38-7,34 (m, 1H); 7,13 (d, 1H;  $J = 16,4$  Hz);
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (Anexo B, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 194,78 (C = O); 146,71 ( $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} = \text{C}$ ); 141,14 (C - CO); 134,39 (C - C = C); 133,40-127,40 (carbonos aromáticos); 126,16 (C = C - CO); 119,52 (C - Br).

Além da espectroscopia de RMN, foi obtido um espectro na região do IV (Anexo D). Na Tabela 8 estão expressos os valores experimentais, bem como os valores da literatura para as principais absorções de estiramento.

Tabela 8 – Principais absorções de estiramentos da CHALBr no IV

Ligação	Vibração	Valores tabelados ( $\text{cm}^{-1}$ )	Valores observados ( $\text{cm}^{-1}$ )
$\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ (Ar)	Estiramento	3050-3010 <sup>a</sup> 3080-3030 <sup>b</sup>	3059; 3026
$\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ (Alceno)	Estiramento	3095-3010 <sup>a</sup> 3040-3010 <sup>b</sup>	
C=O (Cetona $\alpha, \beta$ -insaturada)	Estiramento	1700-1675 <sup>a</sup> $\sim 1675$ <sup>b</sup>	1668
C=C (Alceno)	Estiramento	1644-1617 <sup>a</sup> 1650-1600 <sup>b</sup>	1651
C=C (Ar)	Estiramento	1660-1475 1525-1475 <sup>b</sup> 1600-1450 <sup>c</sup>	1604;1573
C-Br (Ar)	Estiramento	1075-1030 <sup>a</sup> 1080-1000 <sup>b</sup>	1064
C=C-H	Deformação angular	980-960 <sup>d</sup>	977

Fonte: A autora.

Notas: <sup>a</sup> Pavia *et al.*, 2010;

<sup>b</sup> Pretsch; Badertscher; Buhlmann, 2009;

<sup>c</sup> Faixa para C=C de aromáticos conjugados com cetonas;

<sup>d</sup> Silverstein; Bassier; Morrill, 1994.

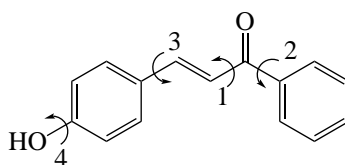
Analisando o espectro de IV, foi possível confirmar a presença de apenas  $\text{C}_{sp^2}$ , assim como, da carbonila, alceno e aromáticos.

## 7.2 CHALOH

### 7.2.1 Cálculos de otimização

Para uma avaliação do equilíbrio conformacional da CHALOH, selecionou-se os mesmo ângulos diedros utilizados na CHALBr, com a adição de um quarto diedro, como é mostrado na Figura 32. Foi necessário girar o quarto diedro, pois a hidroxila apresenta uma livre rotação, podendo contribuir no equilíbrio conformacional da CHALOH. Com a escolha de um ângulo diedro a mais, consequentemente foram realizados mais cálculos de *scans*.

Figura 32 – Ângulos diedros da CHALOH



Fonte: A autora.

Ao final destes cálculos, foram encontradas seis geometrias referentes aos prováveis confôrmeros envolvidos no equilíbrio. Em busca da confirmação das formas de menor energia, realizaram-se cálculos de otimização e frequência com as seis geometrias encontradas pelas SEPs. Ao final destes cálculos verificaram-se os valores de energia dos confôrmeros, com esses valores calcularam-se as populações referentes a cada um deles (Tabela 9).

Tabela 9 – Energias e populações referentes aos confôrmeros da CHALOH em fase isolada, calculadas com o nível de teoria B<sub>3</sub>LYP/cc-pVDZ

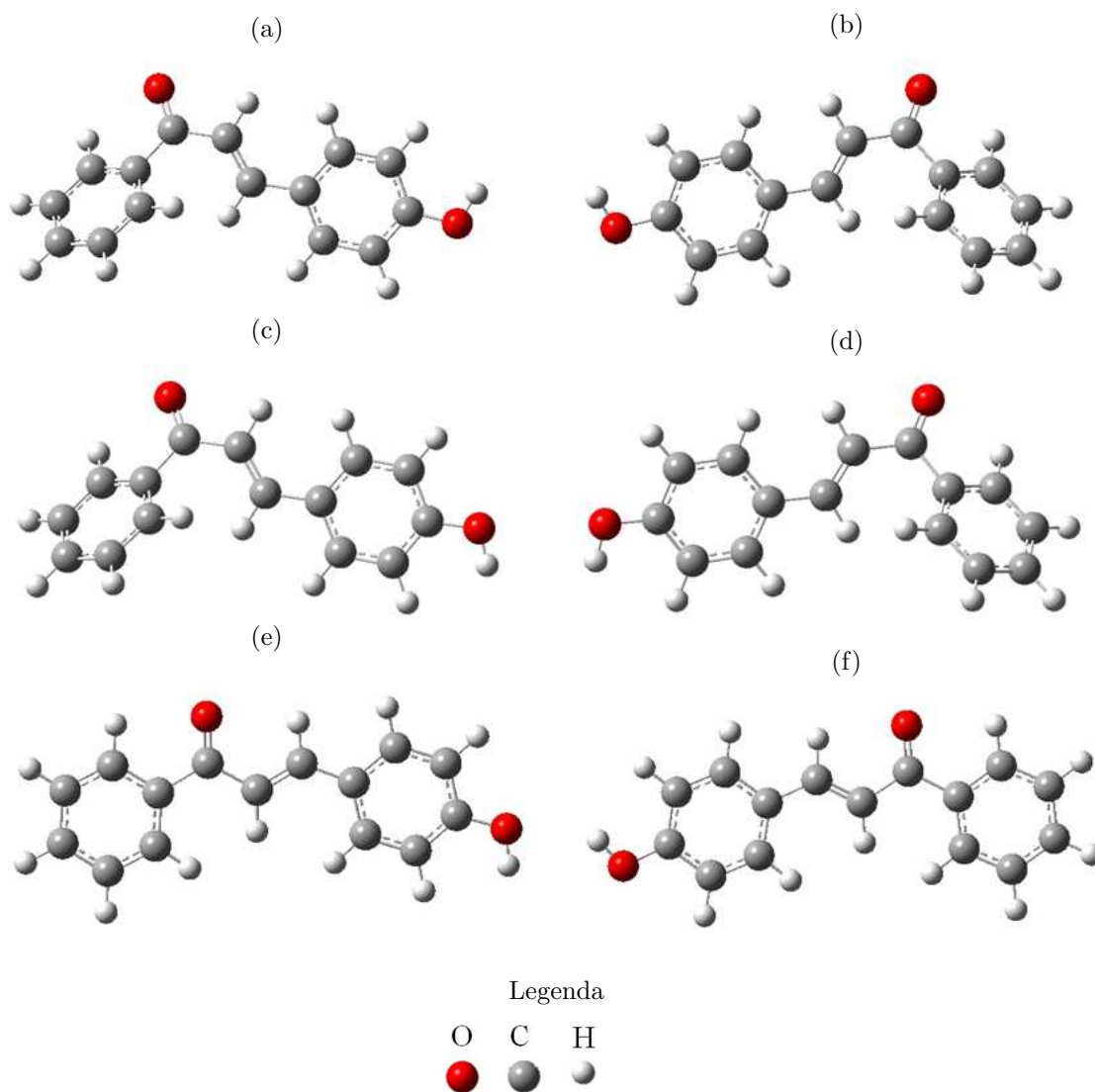
Confôrmero	Energia (Hartree)	População (%)
CHALOH-1 e CHALOH-2	-729,074317	0,92
CHALOH-3 e CHALOH-4	-729,074295	0,90
CHALOH-5	-729,078635	44,8
CHALOH-6	-729,078799	53,4

Fonte: A autora.

No equilíbrio conformacional dessa chalcona também verificou-se a presença de imagens especulares, a CHALOH-1 com a CHALOH-2, assim como a CHALOH-3 com a CHALOH-4, no entanto esses confôrmeros não totalizam nem 2% do equilíbrio. Esse comportamento pode ser explicado pelo posicionamento do grupo carbonila em relação à ligação dupla vinílica, pois as quatro geometrias minoritárias estão na conformação *s-trans*. Como visto na literatura, as chalconas apresentam uma preferência à conformação *s-cis*. O confôrmero *s-trans*, provavelmente, apresenta muito impedimento estérico, ou

algum outro efeito desestabilizante, diminuindo assim a sua estabilidade. Dessa forma, as três conformações, bem como suas imagens especulares podem ser vistas na Figura 33.

Figura 33 – Geometrias dos conformêros CHALOH-1 (a), CHALOH-2 (b), CHALOH-3 (c), CHALOH-4 (d), CHALOH-5 (e) e CHALOH-6 (f)



Fonte: A autora.

Os rotâmeros CHALOH-5 e CHALOH-6 apresentam respectivamente 44,8% e 53,4% da população do equilíbrio conformacional, a diferença entre essas duas estruturas restringe-se ao posicionamento da hidroxila.

Alguns parâmetros obtidos pelos cálculos de otimização e frequência em fase isolada podem ser verificados na Tabela 10.

Na Tabela 10 foram apresentados os parâmetros que são de alguma forma relevantes para o presente estudo. Analisando os valores dos ângulos diedros nota-se a presença dos sinais ( $\pm$ ), isso acontece pela existência das imagens especulares que diferem nesse aspecto estrutural. O ângulo diedro 1 apresentou grande diferença entre as conformações,



Tabela 10 – Parâmetros calculados pelo nível de teoria B<sub>3</sub>LYP/cc-pVDZ para o composto CHALOH

Confôrmers	Parâmetros		
	$\theta_1^a$	$\mu^b$	$\Delta E_{rel}^c$
CHALOH-1 e CHALOH-2	$\pm 154,7$	3,672	2,810
CHALOH-3 e CHALOH-4	$\pm 154,6$	5,202	2,830
CHALOH-5	0,004	4,437	0,100
CHALOH-6	0,005	3,037	0,000

Fonte: A autora.

Notas: <sup>a</sup> diedro 1 (Figura 32);

<sup>b</sup> momento de dipolo em Debyes (D);

<sup>c</sup> energia relativa dos confôrmers em Kcal·mol<sup>-1</sup>.

isso porque as geometrias se apresentaram na forma *s-cis* ou *s-trans*. Quanto a  $\Delta E_{rel}$ , o procedimento habitual seria descartar as geometrias que apresentam um valor igual ou superior a 2 Kcal·mol<sup>-1</sup>. No entanto, nesse caso as geometrias que seriam descartadas são de interesse para o estudo do equilíbrio conformacional, por mais que não totalizem nem 2% no equilíbrio, sendo assim consideradas.

## 7.2.2 Cálculos de NBO

Com a intenção de encontrar os efeitos que regem a estabilidade das geometrias, foram realizados cálculos de NBO para avaliar a influência das interações dos orbitais no equilíbrio. Este tipo de cálculo permite a observação das interações envolvidas em cada geometria e o valor de energia envolvido nas mesmas, o que torna possível avaliar se existe alguma interação específica que determina a preferência conformacional (Tabela 11).

Na Tabela 11 estão expressas as principais interações obtidas pelo cálculo de NBO para as geometrias da CHALOH. Verifica-se que as três últimas interações hiperconjugativas apresentam valores energéticos altos. Dentre essas interações, a  $\eta_{O_{2s(2)}} \rightarrow \pi_{C_1-C_2}^*$ , a qual indica que um par de elétrons isolados do oxigênio da hidroxila está realizando uma interação hiperconjugativa com o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_1 - C_2$ , apresentou um valor maior para os confôrmers CHALOH-3, CHALOH-4 e CHALOH-6. Já a de maior valor energético para a conformação 5 é a  $\pi_{C_3-C_4}^* \rightarrow \pi_{C_{11}-C_{13}}^*$ , indicando que o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_3 - C_4$  está realizando uma interação hiperconjugativa com o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_{11} - C_{13}$ .

Observando as duas primeiras interações, notou-se que as conformações 1, 2 e 5 apresentaram a interação  $\sigma_{C_1-C_2} \rightarrow \sigma_{O_{2s}-H_{29}}^*$ , já os confôrmers 3, 4 e 6 demonstraram um valor de energia apenas para a interação  $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma_{O_{2s}-H_{29}}^*$  devido ao posicionamento dos átomos de carbono envolvidos.

Tabela 11 – Principais interações obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria B<sub>3</sub>LYP/cc-pVDZ para as conformações da CHALOH (kcal.mol<sup>-1</sup>)

Interação	Confômeros			
	CHALOH-1 CHALOH-2	CHALOH-3 CHALOH-4	CHALOH-5	CHALOH-6
$\sigma_{C_1-C_2} \rightarrow \sigma_{O_{28}-H_{29}}^*$	2,260	-	2,270	-
$\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma_{O_{28}-H_{29}}^*$	-	2,280	-	2,280
$\sigma_{C_{13}-C_{15}} \rightarrow \sigma_{C_{16}-C_{17}}^*$	2,010	2,010	-	-
$\sigma_{C_{13}-C_{15}} \rightarrow \sigma_{C_{16}-C_{18}}^*$	-	-	2,380	2,380
$\pi_{C_{15}-O_{27}} \rightarrow \pi_{C_{16}-C_{18}}^*$	4,100	4,100	-	-
$\pi_{C_{15}-O_{27}} \rightarrow \pi_{C_{16}-C_{17}}^*$	-	-	5,190	5,180
$\eta_{O_{28}(2)} \rightarrow \pi_{C_1-C_2}^*$	29,22	30,60	29,23	30,61
$\pi_{C_3-C_4}^* \rightarrow \pi_{C_{11}-C_{13}}^*$	81,39	78,67	90,86	87,70
$\pi_{C_{15}-O_{27}}^* \rightarrow \pi_{C_{11}-C_{13}}^*$	47,70	47,55	58,48	58,44

Fonte: A autora.

Nota: A numeração dos átomos foi fornecida pelo programa Gaussian.

A terceira e a quinta interações apresentam valores apenas para as primeiras geometrias, já a quarta e sexta têm energias somente para as conformações CHALOH-5 e CHALOH-6.

Com a análise das interações hiperconjugativas pode-se verificar que há uma preferência pelo rotâmero CHALOH-5, por apresentar os maiores valores energéticos.

Para avaliar a importância das interações hiperconjugativas foram realizados cálculos de NBO de deleção total. Nesse cálculo a energia obtida não inclui a deslocalização eletrônica dos orbitais, com isso é possível identificar se as interações são realmente importantes para a estabilização dos confômeros, além disso, pode-se indicar a contribuição de um efeito desestabilizante, o efeito estérico, para cada conformação. Uma maneira de avaliar essa importância é calculando  $\Delta E_{FULL}$ , da energia que representa a contribuição do efeito estérico, a  $\Delta E_{Lewis}$  e a da energia hiperconjugativa ( $\Delta \Delta E_{Hyper}$ ).

Os cálculos de deleção total foram realizados apenas para os confômeros majoritários (CHALOH-5 e 6). As conformações minoritárias não foram consideradas pois não totalizam nem 2% do equilíbrio conformacional.

Analisando os valores da Tabela 12, foi notório que a CHALOH-6 apresentou o menor  $\Delta E_{FULL}$ , o que significa que é a conformação mais estável do equilíbrio, conseqüentemente, com a maior população. Para a  $\Delta E_{Lewis}$ , que é referente a variação de energia

de deleção, verificou-se que a CHALOH-5 apresentou o maior valor para o efeito estérico, sendo este, desestabilizante para o equilíbrio. Já para os valores de  $\Delta\Delta E_{Hyper}$ , foi observado que a conformação 5 apresentou a maior estabilidade pelas interações hiperconjugativas, porém este efeito não superou o efeito estérico (fator que diminui a sua porcentagem populacional).

Tabela 12 – Valores de energia total, de energia de deleção, da variação energética e a contribuição de cada uma delas em termos de variação energética ( $\Delta E_{FULL}$ ,  $\Delta E_{Lewis}$ ,  $\Delta\Delta E_{Hyper}$ ) calculados com o nível de teoria B<sub>3</sub>LYP/cc-pVDZ para a CHALOH

	CHALOH-5	CHALOH-6
<b>Energia Total<sup>a</sup></b>	-729,30739132	-729,30761652
<b>Energia de deleção<sup>a</sup></b>	-727.57825930	-727.58706616
<b>Variação<sup>b</sup></b>	1085,046	1079,661
$\Delta E_{FULL}^b$	0,14	0,00
$\Delta E_{Lewis}^b$	5,53	0,00
$\Delta\Delta E_{Hyper}^b$	5,38	0,00
<b>População (%)</b>	44,8	53,4

Fonte: A autora.

Nota: <sup>a</sup> Energia em Hartree;

<sup>b</sup> Energia em Kcal·mol<sup>-1</sup>.

Com toda a análise descrita anteriormente, concluiu-se que a CHALOH-6 é a mais estável por apresentar a menor contribuição do efeito desestabilizante, ou seja, o efeito estérico é predominante ao hiperconjugativo.

### 7.2.3 Cálculos de solvatação

Na etapa seguinte foram realizados cálculos de otimização com rotinas de solvatação, utilizando a água como solvente. Os valores das populações e os momentos de dipolo dos confôrmeros encontrados nos cálculos de solvatação em água estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 – População e momento de dipolo da CHALOH obtidos por cálculos teóricos que levaram em conta o efeito do solvente e em fase isolada

Confôrmeros	Solvatação em água	Vácuo	
	População (%)	População (%)	$\mu$ (Debye)
CHALOH-1 e CHALOH-2	0,75	0,92	3,672
CHALOH-3 e CHALOH-4	0,72	0,90	5,202
CHALOH-5	48,7	44,8	4,437
CHALOH-6	49,8	53,4	3,037

Fonte: A autora.

As populações dos confôrmeros não apresentaram alteração significativa, como foi

demonstrado na Tabela 13. Apenas o rotâmero CHALOH-5 mostrou um discreto aumento resultando em uma pequena diminuição da população para as outras estruturas envolvidas no equilíbrio.

Como foi utilizado água como solvente, para os cálculos de solvatação da CHALOH, era esperado que as geometrias com maior momento de dipolo apresentassem um aumento de população no equilíbrio quando comparado com o mesmo em vácuo. No entanto, os confôrmeros CHALOH-3 e CHALOH-4 com o maior momento de dipolo, apresentaram um decréscimo em suas populações. Isso se deve ao fato do efeito da conformação *s-trans* ser superior ao efeito do momento de dipolo.

As geometrias CHALOH-5 e CHALOH-6 predominaram no equilíbrio conformacional da chalcona, tanto em vácuo quanto em solução aquosa. Entretanto, ocorreu uma diminuição da população do confôrmero CHALOH-6 quando em água, pois o mesmo apresenta um momento de dipolo pequeno, diferente da CHALOH-5, ou seja, as conformações com maior momento de dipolo apresentaram uma afinidade maior com o meio. O resultado de tal afinidade foi expresso nos valores populacionais do equilíbrio.

#### 7.2.4 Síntese da CHALOH

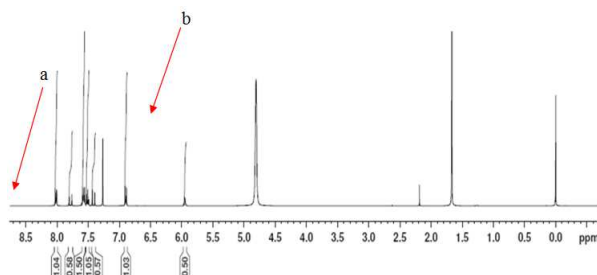
A CHALOH foi sintetizada pela condensação de Claisen-Schmidt, a mesma descrita para a CHALBr. Porém, os reagentes utilizados para reação foram o 4-hidroxibenzaldeído e a acetofenona.

O mecanismo da reação para a obtenção da CHALOH foi dividida em quatro etapas, como foi observado anteriormente na Figura 25.

Após a síntese, foi realizada a caracterização da CHALOH por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-90 e DEPT-135, obtidos em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-d}_6$ . Os espectros podem ser visualizados na sua totalidade com suas expansões nos Anexos E, F, G, H, I e J.

Para a formação da CHALOH, uma cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada, realizou-se uma condensação entre uma cetona e um aldeído. Na Figura 34 (<sup>a</sup>), notou-se que o deslocamento químico do próton no grupo aldeído (9,0-10,0 ppm) não foi encontrado, ou seja, não há impurezas de aldeído no produto.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da chalcona apresenta muitos picos entre 7-8 ppm, pois nessa região encontram-se os hidrogênios aromáticos e os sinais dos hidrogênios vinílicos. (Figura 34 (<sup>b</sup>)).

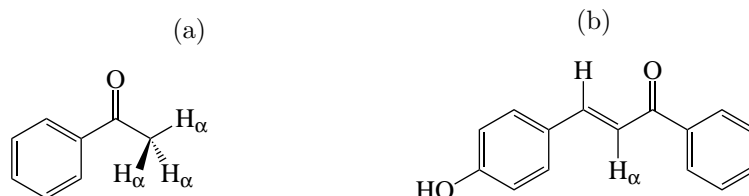
Figura 34 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da CHALOH

Fonte: A autora.

Notas: <sup>a</sup> Ausência do sinal de aldeído;

<sup>b</sup> Sinais de hidrogênios aromáticos e dupletos dos hidrogênios vinílicos.

Outra análise realizada, foi referente ao grupamento cetona, utilizou-se uma cetona como reagente e obteve-se uma cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada. A grande diferença entre essas cetonas diz respeito aos hidrogênios  $\alpha$  (Figura 35). Os hidrogênios do grupo metila da acetofenona apresentaram um único pico agudo em torno de 2,1-2,4 ppm, já o hidrogênio da CHALOH, como foi observado, apresentou-se como um duplete desblindado em 7,41 ppm (Anexo E). Com isso, certificou-se que a chalcona foi formada, e apesar dessa confirmação, pode-se verificar que há alguns resquícios de impureza.

Figura 35 – Hidrogênios  $\alpha$  da acetofenona (a) e da CHALOH (b)

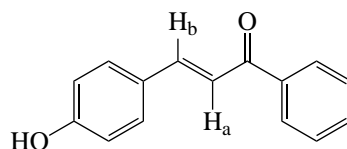
Fonte: A autora.

Além disso, as integrais correspondem ao número total de hidrogênios da molécula em questão e o sinal do hidrogênio  $\alpha$  da carbonila é referente apenas a um hidrogênio, confirmando o que já era esperado. Outro fator observado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da CHALOH foi o padrão dos hidrogênios do anel aromático *para*-substituído (sinais centrados em 6,94 e 8,01 ppm).

Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi possível analisar a preferência conformacional da CHALOH no que diz respeito à ligação dupla vinílica. Os prótons vinílicos ( $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ ), que podem ser vistos na Figura 36.

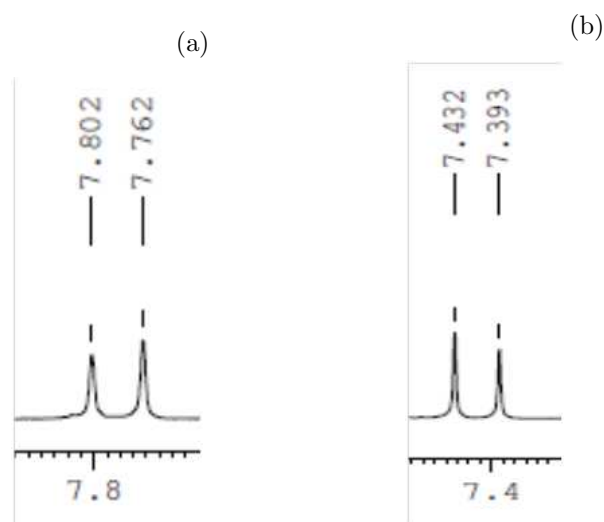
O próton  $\text{H}_a$  separou-se em um duplete centrado em 7,41 ppm, já o próton  $\text{H}_b$  apresentou-se como um duplete em 7,78 ppm. O valor da constante de acoplamento entre esses hidrogênios,  $^3J_{\text{H}_a\text{H}_b}$ , foi de 16 Hz, caracterizando um acoplamento *trans* próton-próton pela ligação dupla (Figura 37).

Figura 36 – Prótons vinílicos ( $H_a$  -  $H_b$ ) da CHALOH



Fonte: A autora.

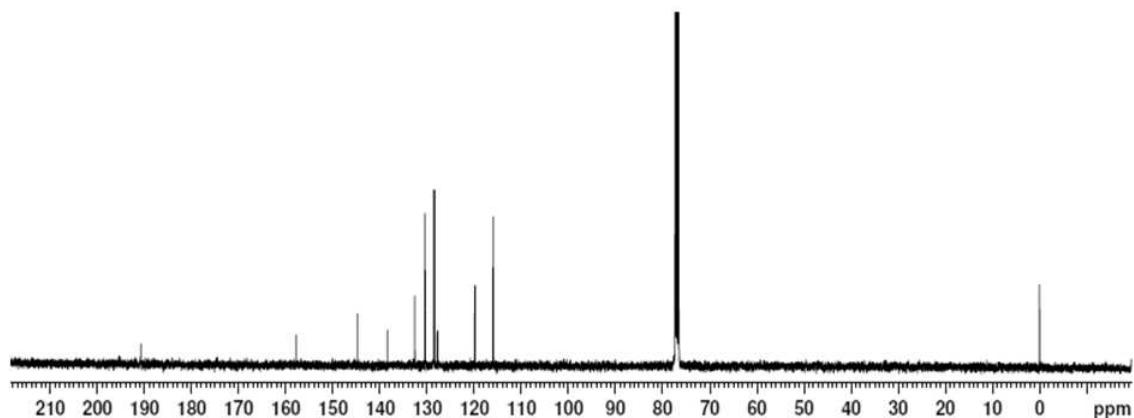
Figura 37 – Sinal no espectro de RMN de  $^1H$  do  $H_b$  (a) e  $H_a$  (b) da CHALOH



Fonte: A autora.

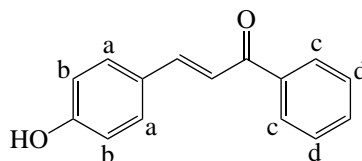
No espectro de RMN de  $^{13}C$  (Figura 38), observaram-se onze picos caracterizando a chalcona em questão. A CHALOH apresenta quinze carbonos em sua estrutura, no entanto no espectro de  $^{13}C$  foram encontrados apenas onze picos, isso acontece, pois há carbonos com o mesmo deslocamento químico. Esses carbonos podem ser identificados na Figura 39. Os carbonos nomeados pela letra a apresentam o mesmo valor de deslocamento químico, assim como aqueles denominados pela letra b, c e d. Os outros carbonos da molécula apresentam sinais distintos, totalizando onze picos.

Figura 38 – Espectro de RMN de  $^{13}C$  da CHALOH



Fonte: A autora.

Figura 39 – Carbonos com mesmo deslocamento químico da CHALOH



Fonte: A autora.

A identificação da chalcona pela RMN de  $^{13}\text{C}$  não pode ser feita pelo carbono carbonílico, pois os carbonos da cetona e do aldeído apresentam valores muito próximos de deslocamento químico, porém já foi verificado pelo RMN de  $^1\text{H}$  que não há impurezas de aldeído. Com isso, o pico em 190,81 foi caracterizado como o carbono carbonílico da chalcona.

A análise dos DEPTs mostrou apenas a presença de grupos metinos e carbonos quaternário (Anexo G).

Um resumo com a atribuição dos sinais está demonstrado a seguir. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm e as multiplicidades foram indicadas pelas abreviações: (s) simpleto, (d) e (m):

- RMN de  $^1\text{H}$  (Anexo E, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8,01 (d, 2H;  $J = 8$  Hz); 7,78 (d, 1H;  $J = 16$  Hz); 7,70-7,46 (m, 5H); 7,41 (d, 1H;  $J = 16$  Hz); 6,89 (d, 2H;  $J = 9$  Hz); 5,90 (s, 1H);
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (Anexo F, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 190,81 (**C = O**); 157,94 (**C - OH**); 144,78 ( $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} = \text{C}$ ); 138,46 (**C - CO**); 132,69-128,46 (carbonos aromáticos); 127,85 (**C - C = C**); 119,87 ( $\text{C} = \text{C} - \text{CO}$ ); 115,99 (carbono aromático);
- RMN de  $^1\text{H}$  (Anexo H, 400 MHz, DMSO):  $\delta$  (ppm) = 10,11 (s, 1H); 8,12 (d, 2H;  $J = 8$  Hz); 7,76-7,70 (m, 4H); 7,70-7,60 (m, 1H); 7,56 (m, 2H); 6,84 (d, 2H;  $J = 8,8$  Hz);
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (Anexo I, 100 MHz, DMSO):  $\delta$  (ppm) = 188,86 (**C = O**); 160,05 (**C - OH**); 144,42 ( $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} = \text{C}$ ); 137,83 (**C - CO**); 132,71-128,23 (carbonos aromáticos); 125,65 (**C - C = C**); 118,34 ( $\text{C} = \text{C} - \text{CO}$ ); 115,70 (carbono aromático).

Além da espectroscopia de RMN, foi obtido um espectro na região do IV (Anexo K), na Tabela 14 estão expressos os valores experimentais, bem como os valores da literatura para as principais absorções de estiramento.

Tabela 14 – Principais absorções de estiramentos da CHALOH no IV

Ligação	Vibração	Valores tabelados ( $\text{cm}^{-1}$ )	Valores observados ( $\text{cm}^{-1}$ )
O-H	Estiramento	3400-3300 <sup>a</sup> 3650-3200 <sup>b</sup>	3226
C <sub>sp<sup>2</sup></sub> -H (Ar)	Estiramento	3050-3010 <sup>a</sup> 3080-3030 <sup>b</sup>	3018
C <sub>sp<sup>2</sup></sub> -H (Alceno)	Estiramento	3095-3010 <sup>a</sup> 3040-3010 <sup>b</sup>	
C=O (Cetona $\alpha, \beta$ -insaturada)	Estiramento	1700-1675 <sup>a</sup> $\sim$ 1675 <sup>b</sup>	1651
C=C (Alceno)	Estiramento	1644-1617 <sup>a</sup> 1650-1600 <sup>b</sup>	1598
C=C (Ar)	Estiramento	1660-1475 <sup>a</sup> 1525-1475 <sup>b</sup> 1600-1450 <sup>c</sup>	1598-1512
C=C-H	Deformação angular	980-960 <sup>d</sup>	977

Fonte: A autora.

Notas: <sup>a</sup> Pavia *et al.*, 2010;

<sup>b</sup> Pretsch; Badertscher; Buhlmann, 2009;

<sup>c</sup> Faixa para C=C de aromáticos conjugados com cetonas;

<sup>d</sup> Silverstein; Bassier; Morrill, 1994.

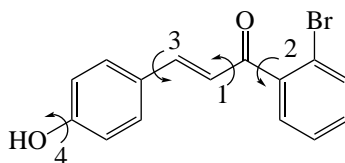
Analisando o espectro de IV, foi possível confirmar a presença da hidroxila, carbonila, alceno, aromáticos e apenas carbonos hibridizados  $sp^2$ . Os valores que de alguma forma diferem com os da literatura podem ser explicados pela conjugação da molécula.

## 7.3 CHALBrOH

### 7.3.1 Cálculos de otimização

Para o estudo teórico da CHALBrOH, foram realizados cálculos de *scan*, para isso foram selecionados ângulos diedros com livre rotação. Os diedros da CHALBrOH são os mesmos utilizados nos cálculos da CHALOH, como pode ser observado na Figura 40.

Figura 40 – Ângulos diedros da CHALBrOH



Fonte: A autora.

Após o giro dos quatro diedros, foram encontradas as prováveis geometrias de menor



valor energético, em busca da confirmação dessas geometrias, realizaram-se cálculos de otimização e frequência com as oito estruturas encontradas pelas SEPs. Ao final dos cálculos de otimização e frequência verificaram-se os valores de energia dos confôrmeros (Tabela 15). Com estes valores foi possível calcular as populações referentes a cada um deles.

Tabela 15 – Energias e populações referentes aos confôrmeros da CHALBrOH em fase isolada, calculadas com o nível de teoria B<sub>3</sub>LYP/cc-pVDZ

Confôrmero	Energia (Hartree)	População (%)
CHALBrOH-1 e CHALBrOH-2	-3302,634857	47,3
CHALBrOH-3 e CHALBrOH-4	-3302,632818	5,46
CHALBrOH-5 e CHALBrOH-6	-3302,634760	42,8
CHALBrOH-7 e CHALBrOH-8	-3302,632625	4,46

Fonte: A autora.

As geometrias presentes no equilíbrio conformacional da CHALBrOH e suas imagens especulares podem ser observadas na Figura 41.

No equilíbrio conformacional da CHALBrOH há duas geometrias majoritárias e outras duas minoritárias juntamente com suas imagens especulares, o que as diferencia é o posicionamento do bromo com relação a carbonila semelhante ao que ocorreu com a CHALBr. Outra semelhança com os dados obtidos pela CHALBr, diz respeito as conformações *s-cis* e *s-trans*, já que todas as geometrias obtidas pelo equilíbrio da CHALBrOH apresentaram apenas conformações *s-cis*, reafirmando o que já foi encontrado na literatura para diazachalconas e o que já foi verificado nesse trabalho com os demais compostos.

Alguns parâmetros obtidos pelos cálculos de otimização e frequência em fase isolada podem ser verificados na Tabela 16.

Tabela 16 – Parâmetros calculados pelo nível de teoria B<sub>3</sub>LYP/cc-pVDZ para o composto CHALBrOH

Confôrmeros	Parâmetros					
	$\theta_1^a$	$\theta_2^b$	$r_{C-Br}^c$	$d_{OBr}^d$	$\mu^e$	$\Delta E_{rel}^f$
CHALBrOH-1 e CHALBrOH-2	$\pm 4,117$	$\pm 138,8$	1,927	4,404	2,569	0,000
CHALBrOH-3 e CHALBrOH-4	$\pm 2,758$	$\pm 41,00$	1,917	3,138	4,309	1,279
CHALBrOH-5 e CHALBrOH-6	$\pm 4,122$	$\pm 138,8$	1,927	4,405	3,86	0,061
CHALBrOH-7 e CHALBrOH-8	$\pm 2,940$	$\pm 41,11$	1,917	3,139	5,625	1,401

Fonte: A autora.

Notas: <sup>a</sup> diedro 1 (Figura 40);

<sup>b</sup> diedro 2 (Figura 40);

<sup>c</sup> comprimento da ligação C-Br em angstroms (Å);

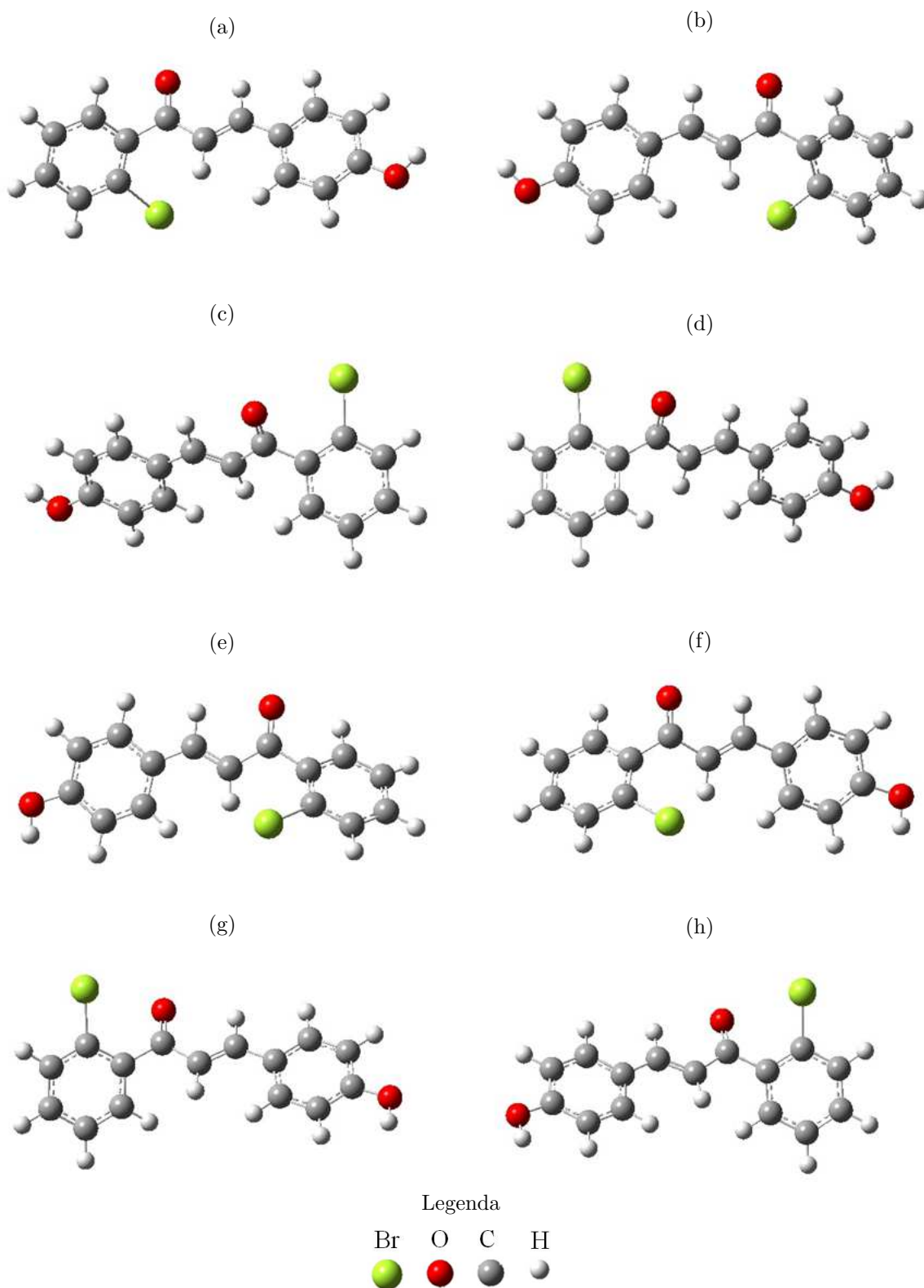
<sup>d</sup> distância entre o bromo e o oxigênio da carbonila em angstroms (Å);

<sup>e</sup> momento de dipolo em Debyes (D);

<sup>f</sup> energia relativa dos confôrmeros em Kcal·mol<sup>-1</sup>.

Na Tabela 16 foram apresentados os parâmetros que são de alguma forma relevantes

Figura 41 – Geometrias do conformero CHALBrOH-1 (a), do conformero CHALBrOH-2 (b), do conformero CHALBrOH-3 (c) e do conformero CHALBrOH-4 (d), CHALBrOH-5 (e), CHALBrOH-6 (f), CHALBrOH-7 (g) e CHALBrOH-8 (h)



Fonte: A autora.

para o presente estudo. Analisando os valores dos ângulos diedros nota-se a presença dos sinais ( $\pm$ ), isso acontece pela existência das imagens especulares que diferem nesse aspecto estrutural. O ângulo diedro 1 não apresentou grande diferença entre as conformações, visto que todas as geometrias existe apenas a forma *s-cis*. Já no diedro 2, foi verificada uma diferença considerável entre os ângulos, isso porque a CHALBrOH-1, CHALBrOH-2, CHALBrOH-5 e CHALBrOH-6 têm o bromo mais distante da carbonila e conseqüentemente apresentam um maior ângulo diedro.

Outro fato que pode ser observado nesse equilíbrio conformacional é que as conformações 1 e 2 diferem apenas no posicionamento da hidroxila com os confôrmeros 5 e 6. O mesmo fato ocorreu com as outras quatro geometrias restantes.

Quanto à distância do bromo e o oxigênio da carbonila, percebeu-se que as conformações que apresentam uma maior distância entre esses átomos são as preferidas no equilíbrio conformacional no vácuo, isso ocorre porque provavelmente o bromo e o oxigênio sofrem algum efeito estérico ou de repulsão. Para verificar e/ou confirmar os efeitos que estabilizam determinadas geometrias foram realizados cálculos de NBO.

### 7.3.2 Cálculos de NBO

Com a intenção de encontrar outro efeito na estabilidade das geometrias foram realizados cálculos de NBO para avaliar a influência das interações dos orbitais no equilíbrio, estes resultados estão apresentados na Tabela 17.

Tabela 17 – Principais interações obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria B<sub>3</sub>LYP/cc-pVDZ para as conformações da CHALBr (kcal·mol<sup>-1</sup>)

Interação	Confôrmeros			
	CHALBrOH 1 e 2	CHALBrOH 3 e 4	CHALBrOH 4 e 6	CHALBrOH 7 e 8
$\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma_{O_{28}-H_{29}}^*$	2,290	2,290	-	-
$\sigma_{C_5-C_6} \rightarrow \sigma_{O_{28}-H_{29}}^*$	-	-	2,270	2,280
$\sigma_{C_{16}-C_{17}} \rightarrow \sigma_{C_{15}-C_{26}}^*$	0,920	-	0,920	-
$\sigma_{C_{16}-O_{18}} \rightarrow \sigma_{C_{15}-O_{26}}^*$	-	1,630	-	1,580
$\eta_{Br(2)} \rightarrow \pi_{C_{11}-C_{13}}^*$	0,810	-	0,800	-
$\pi_{C_{15}-O_{26}}^* \rightarrow \pi_{C_{11}-C_{13}}^*$	44,34	65,70	44,47	65,81

Fonte: A autora.

Nota: A numeração dos átomos foi fornecida pelo programa Gaussian.

Na Tabela 17 estão expressas as principais interações obtidas pelo cálculo de NBO para as geometrias das CHALBrOH. Verifica-se que a última interação hiperconjugativas apresenta o maior valor energético, a  $\pi_{C_{15}-O_{26}}^* \rightarrow \pi_{C_{11}-C_{13}}^*$ , a qual indica que o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_{15} - O_{26}$  está realizando uma interação hiperconjugativa com o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_{11} - C_{13}$ .

Observando a duas primeiras interações, notou-se que as conformações 1-2 e 3-4 realizaram a interação  $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma_{O_{28}-H_{29}}^*$ , já os confôrmeros 5-6 e 7-8 apresentaram um valor de energia apenas para a interação  $\sigma_{C_5-C_6} \rightarrow \sigma_{O_{28}-H_{29}}^*$  devido ao posicionamento dos átomos de carbono envolvidos.

A terceira interação apresenta valores apenas para as geometrias 1-2 e 5-6, já a quarta interação tem energias somente para as conformações 3-4 e 7-8, fato esse que também pode ser explicado pelo posicionamento dos átomos em cada uma das conformações.

Quanto a interação  $\eta_{Br(2)} \rightarrow \pi_{C_{11}-C_{13}}^*$  a qual indica que um dos pares de elétrons do bromo está realizando uma interação hiperconjugativa com o orbital da ligação  $\pi^*$  do  $C_{11} - O_{13}$  estando presente apenas nas conformações majoritárias, as quais tem o átomo de bromo distante da carbonila.

Com a análise das interações hiperconjugativas pode-se verificar que há uma preferência pelos rotâmeros minoritários, por apresentarem os maiores valores energéticos. Com isso, provavelmente a interação hiperconjugativa não é o fator predominante para a explicação do equilíbrio conformacional da CHALBrOH, portanto, foram realizados cálculos de NBO de deleção total, afim de avaliar se essas interações são realmente importantes para a estabilização dos confôrmeros, além disso, pode-se indicar a contribuição do efeito estérico, para cada conformação.

Para os cálculos de deleção total as conformações 1-2 e 5-6 foram unidas sendo explicadas como uma só, isso porque elas apresentaram valores muito semelhantes para as interações demonstradas na Tabela 17, além de diferirem apenas o posicionamento da hidroxila, o mesmo ocorreu para os confôrmeros 3-4 e 7-8.

Foi calculado a  $\Delta E_{FULL}$  da energia que representa a contribuição do efeito estérico, a  $\Delta E_{Lewis}$  e a da energia hiperconjugativa ( $\Delta\Delta E_{Hyper}$ ). Esses valores estão expressos na Tabela 18. Foi notório que a CHALBrOH-1, 2, 5 e 6 obtiveram os menores  $\Delta\Delta E_{Hyper}$ , o que significa que são as conformações mais estáveis do equilíbrio, conseqüentemente, com a maior população. Para a  $\Delta E_{Lewis}$ , que é referente a variação de energia de deleção, verificou-se que a CHALBrOH-3, 4, 7 e 8 apresentaram os maiores valores, como este é um efeito desestabilizante, os mesmos são desestabilizados no equilíbrio. Para o  $\Delta\Delta E_{Hyper}$ ,

os maiores valores foram obtidos para as mesmas conformações descritas acima para o efeito estérico, porém nesse caso este é um efeito estabilizante. Sendo assim, pode-se concluir que o efeito estérico foi predominante às interações hiperconjugativas, pois as conformações minoritárias foram estabilizadas pelo efeito estabilizante e desestabilizadas pelo efeito desestabilizante.

Tabela 18 – Valores de energia total, de energia de deleção, da variação energética e a contribuição de cada uma delas em termos de variação energética ( $\Delta E_{FULL}$ ,  $\Delta E_{Lewis}$ ,  $\Delta\Delta E_{Hyper}$ ) calculados com o nível de teoria B<sub>3</sub>LYP/cc-pVDZ para a CHALBrOH

	CHALBrOH-1 e 2	CHALBrOH-3 e 4
<b>Energia Total<sup>a</sup></b>	-3302,8532248	-3302,85105555
<b>Energia de deleção<sup>a</sup></b>	-3301,0563641	-3301,05188239
<b>Variação<sup>b</sup></b>	1127,547	1128,998
$\Delta E_{FULL}^b$	0,00	1,36
$\Delta E_{Lewis}^b$	0,00	2,81
$\Delta\Delta E_{Hyper}^b$	0,00	1,45
<b>População (%)</b>	47,3	5,46

Fonte: A autora.

Nota: <sup>a</sup> Energia em Hartree;

<sup>b</sup> Energia em Kcal·mol<sup>-1</sup>.

Os confôrmeros majoritários, CHALBrOH-1, 2, 5 e 6 apresentaram os menores valores para ambos efeitos. Como isso, o fato do bromo estar distante da carbonila fez com que essas conformações fossem as preferidas no equilíbrio, fato este comprovado pelos cálculos de NBO de deleção total, especificamente pelo baixo valor para o  $\Delta E_{Lewis}$ .

### 7.3.3 Cálculos de solvatação

Realizaram-se cálculos de otimização com rotinas de solvatação utilizando água como solvente. Os valores das populações e os momentos de dipolo dos confôrmeros encontrados nos cálculos de solvatação em água estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19 – População e momento de dipolo da CHALBrOH obtidos por cálculos teóricos que levaram em conta o efeito do solvente e em fase isolada

Confôrmeros	Solvatação em água	Vácuo	
	População (%)	População (%)	$\mu$ (Debye)
CHALBrOH-1 e CHALBrOH-2	29,9	47,3	2,569
CHALBrOH-3 e CHALBrOH-4	21,4	5,46	4,309
CHALBrOH-5 e CHALBrOH-6	26,9	42,8	3,860
CHALBrOH-7 e CHALBrOH-8	21,7	4,46	5,625

Fonte: A autora.

O equilíbrio conformacional da CHALBrOH no vácuo apresentou quatro estruturas

majoritárias, já em solução aquosa os oito confôrmeros dividem a preferência de forma quase igualitária.

Os rotâmeros CHALBrOH-1, CHALBrOH-2, CHALBrOH-5 e CHALBrOH-6 continuam com os maiores valores de população, porém o decréscimo dos mesmos foi grande, isso aconteceu pois as conformações majoritárias no vácuo apresentam os menores momentos de dipolo. Como a água é um solvente polar, os confôrmeros de maior momento de dipolo apresentaram uma afinidade maior no meio.

Notou-se que por mais que as geometrias majoritárias apresentassem o menor momento de dipolo, elas continuaram sendo as preferidas, isso porque o efeito estérico que desestabiliza as conformações minoritárias é superior ao efeito do meio.

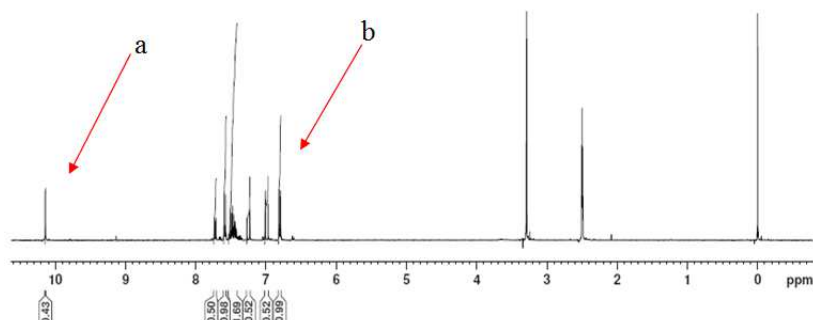
### 7.3.4 Síntese da CHALBrOH

Do mesmo modo como descrito anteriormente, a CHALBrOH foi sintetizada pela condensação de Claisen-Schmidt (Figura 25).

Após a síntese, foi realizada a caracterização da CHALBrOH por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , pelos DEPT-90 e DEPT-135, obtidos em DMSO- $d_6$ . Os espectros podem ser visualizados na sua totalidade com suas expansões nos Anexos L, M e N.

Para a formação da CHALBrOH, uma cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada, realizou-se uma condensação entre uma cetona e um aldeído. Na Figura 42 (<sup>a</sup>), notou-se a presença de um sinal em 10,14 ppm, próximo ao deslocamento químico relatado na literatura para o próton no grupo aldeído (9,0-10,0 ppm). Porém, com o auxílio dos espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT foi possível verificar que esse sinal não corresponde a um aldeído, dessa maneira, o sinal pode ser atribuído ao hidrogênio da hidroxila fenólica.

Figura 42 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da CHALBrOH



Fonte: A autora.

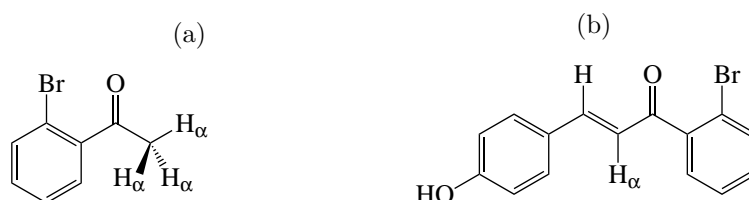
Notas: <sup>a</sup> Hidroxila fenólica;

<sup>b</sup> Sinais de hidrogênios aromáticos e dupletos dos hidrogênios vinílicos.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da chalcona apresenta muitos picos entre 7-8 ppm, pois nessa região encontram-se os hidrogênios aromáticos e os sinais dos hidrogênios vinílicos (Figura 42 <sup>(b)</sup>).

Outra análise realizada, foi referente ao grupamento cetona, utilizou-se uma cetona como reagente e obteve-se uma cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada. A grande diferença entre essas cetonas diz respeito aos hidrogênios  $\alpha$  (Figura 43). Os hidrogênios do grupo metila da acetofenona apresentam um único pico agudo em torno de 2,1-2,4 ppm, já o hidrogênio da CHALBrOH, como foi observado, apresentou-se como um duplete desblindado em 6,99 ppm (Anexo L).

Figura 43 – Hidrogênios  $\alpha$  da 2-bromo-acetofenona (a) e da CHALBrOH (b)

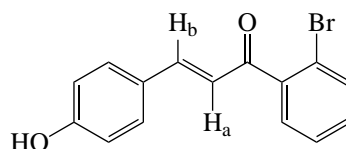


Fonte: A autora.

As integrais correspondem ao número total de hidrogênios da molécula em questão e o sinal do hidrogênio  $\alpha$  a carbonila é referente apenas a um hidrogênio, confirmando o produto desejado. Outro fator observado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da CHALBrOH foi o padrão dos hidrogênios do anel aromático com substituintes em posição *para* (sinais centrados em 6,80 e 7,58 ppm).

Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi possível analisar a preferência conformacional da CHALBrOH no que diz respeito à ligação dupla vinílica. Os prótons vinílicos ( $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ ), que podem ser observados na Figura 44.

Figura 44 – Prótons vinílicos ( $\text{H}_a$  -  $\text{H}_b$ ) da CHALBrOH



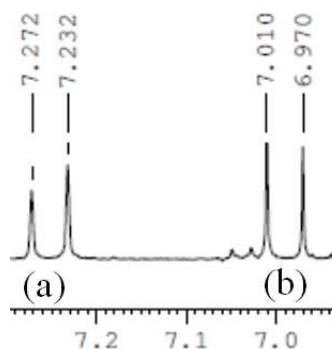
Fonte: A autora.

O próton  $\text{H}_a$  foi visualizado como um duplete centrado em 6,99 ppm, já o próton  $\text{H}_b$  apresentou-se como um duplete em 7,25 ppm. O valor da constante de acoplamento entre esses hidrogênios,  $^3J_{\text{H}_a\text{H}_b}$ , foi de 16 Hz, caracterizando um valor comum para acoplamento *trans* próton-próton (Figura 45).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 46), observaram-se treze picos caracterizando a chalcona em questão. A CHALBrOH apresenta quinze carbonos em sua estrutura, no

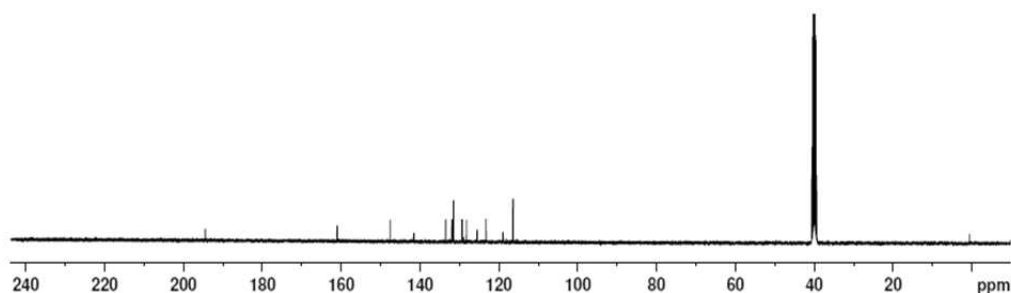
entanto no espectro de  $^{13}\text{C}$  foram encontrados apenas treze picos, isso acontece, pois há carbonos com o mesmo deslocamento químico, esses carbonos podem ser identificados na Figura 47. Os carbonos nomeados pela letra a apresentam o mesmo valor de deslocamento químico, assim como aqueles denominados pela letra b, os outros carbonos da molécula apresentam sinais distintos.

Figura 45 – Sinal no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  $\text{H}_b$  (a) e do  $\text{H}_a$  (b) da CHALBrOH



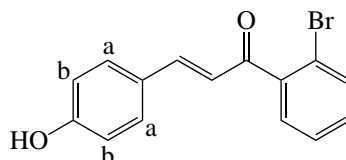
Fonte: A autora.

Figura 46 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da CHALBrOH



Fonte: A autora.

Figura 47 – Carbonos com mesmo deslocamento químico da CHALBrOH



Fonte: A autora.

Com as análises dos DEPTs foi possível a atribuição dos sinais entre grupos metinos e carbonos sem hidrogênios (Anexo N).

Analisando o Anexo N, verifica-se que o pico em 194,50 ppm não apresenta hidrogênios ligado a ele, ou seja, é um carbono quaternário, o que caracteriza o produto como uma cetona. Caso o sinal fosse referente a um aldeído, seria verificado o mesmo pico no DEPT-90.



Um resumo com a atribuição dos sinais está demonstrado a seguir. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm e as multiplicidades foram indicadas pelas abreviações: (s), (d) e (m):

- RMN de  $^1\text{H}$  (Anexo L, 400 MHz, DMSO):  $\delta$  (ppm) = 10,14 (s, 1H), 7,72 (d, 1H;  $J = 8$  Hz), 7,58 (d, 2H;  $J = 8,4$  Hz), 7,54-7,40 (m, 3H), 7,25 (d, 1H;  $J = 16$  Hz), 6,99 (d, 1H;  $J = 16$  Hz), 6,80 (d, 2H;  $J = 8,8$  Hz);
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (Anexo M, 100 MHz, DMSO):  $\delta$  (ppm) = 194,50 (C = O); 161,05 (C – OH); 147,61 ( $\text{C}_6\text{H}_5$  – C = C); 141,62 (C – CO); 133,53-128,25 (carbonos aromáticos); 125,55 (C – C = C); 123,29 (C = C – CO); 118,98 (C – Br); 116,43 (carbono aromático).

Além da caracterização por espectroscopia de RMN, foi obtido um espectro na região do IV (Anexo O). Na Tabela 20 estão expressos os valores experimentais, bem como os valores da literatura para as principais absorções de estiramento.

Tabela 20 – Principais absorções de estiramentos da CHALBrOH no IV

Ligação	Vibração	Valores tabelados ( $\text{cm}^{-1}$ )	Valores observados ( $\text{cm}^{-1}$ )
O-H	Estiramento	3400-3300 <sup>a</sup> 3650-3200 <sup>b</sup>	3350
$\text{C}_{sp^2}$ -H (Ar)	Estiramento	3050-3010 <sup>a</sup> 3080-3030 <sup>b</sup>	3064; 3016
$\text{C}_{sp^2}$ -H (Alceno)	Estiramento	3095-3010 <sup>a</sup> 3040-3010 <sup>b</sup>	
C=O (Cetona $\alpha, \beta$ -insaturada)	Estiramento	1700-1675 <sup>a</sup> $\sim 1675^b$	1651
C=C (Alceno)	Estiramento	1644-1617 <sup>a</sup> 1650-1600 <sup>b</sup>	1591
C=C (Ar)	Estiramento	1660-1475 <sup>a</sup> 1525-1475 <sup>b</sup> 1600-1450 <sup>c</sup>	1577-1514
C-Br (Ar)	Estiramento	1075-1030 <sup>a</sup> 1080-1000 <sup>b</sup>	1074
C=C-H	Deformação angular	980-960 <sup>d</sup>	977

Fonte: A autora.

Notas: <sup>a</sup> Pavia *et al.*, 2010;

<sup>b</sup> Pretsch; Badertscher; Buhlmann, 2009;

<sup>c</sup> Faixa para C=C de aromáticos conjugados com cetonas;

<sup>d</sup> Silverstein; Bassier; Morrill, 1994.

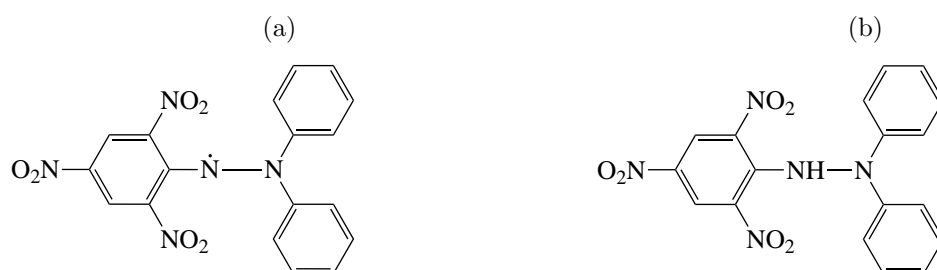
Analisando o espectro de IV, foi possível confirmar a presença de apenas  $\text{C}_{sp^2}$ , assim

como, da hidroxila, carbonila, alceno e aromáticos. Os valores que de alguma forma diferem com o da literatura podem ser explicados pela conjugação da molécula.

## 7.4 Avaliação da atividade antioxidante

A avaliação da atividade antioxidante das chalconas foi dada pela metodologia do radical DPPH. O radical DPPH, Figura 48a, apresenta uma coloração violeta capaz de absorver luz no comprimento de onda em torno de 517 nm. Quando uma solução de DPPH é misturada a uma substância antioxidante ocorre a perda da coloração violeta e o surgimento de uma coloração amarelada. A estrutura química da forma reduzida do radical DPPH, de coloração amarela é apresentada na Figura 48b. (MOLYNEUX, 2004).

Figura 48 – Fórmula estrutural do DPPH como radical (a) e na forma reduzida (b)



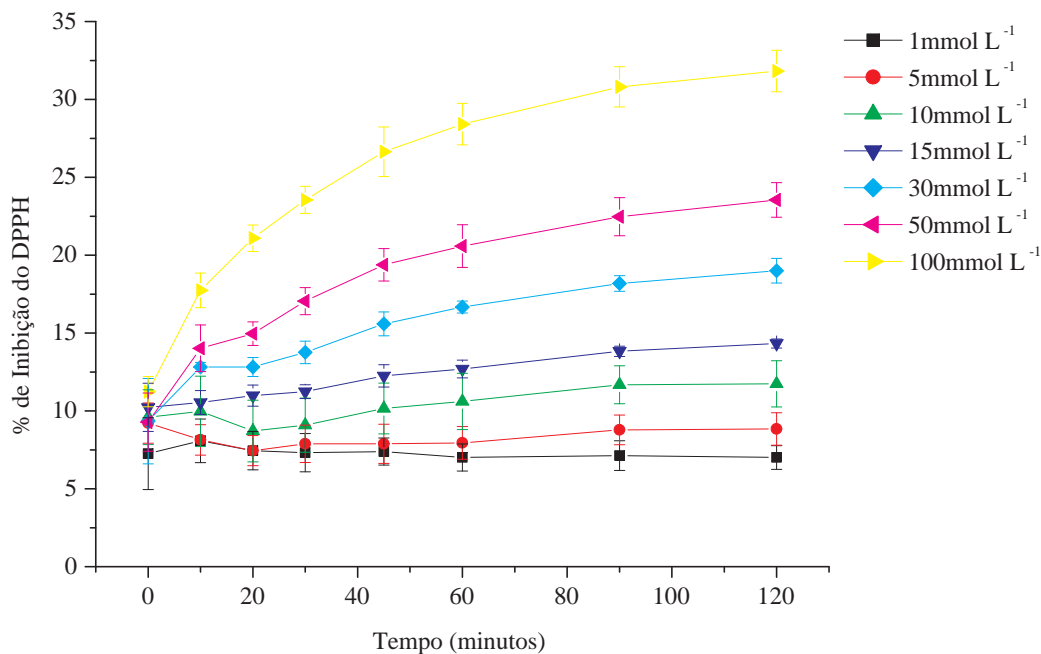
Fonte: Adaptado de Molyneux, P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. **Songklanakarín Journal of Science and Technology**, v. 26, n. 2, p. 211-219, 2004.

A redução do radical por um agente antioxidante é acompanhada pela respectiva diminuição da absorbância em 517 nm, podendo ser estimada a porcentagem da atividade antioxidante ou inativação do radical.

Para avaliar o potencial antioxidante das chalconas obtidas por síntese, amostras de 1, 5, 10, 15, 30, 50 e 100 mmol·L<sup>-1</sup> das referidas chalconas foram adicionadas à uma solução de DPPH e a inibição deste radical monitorada por medidas de  $A_{517nm}$  até 120 minutos de reação. Os resultados obtidos para as três chalconas foram expressos em gráficos de inibição do radical DPPH em função do tempo.

A Figura 49 mostra que nas concentrações de 1-15 mmol·L<sup>-1</sup> a CHALOH apresentou baixa atividade antioxidante, chegando a aproximadamente 12% de inibição do radical DPPH, mesmo após 120 minutos de reação. Um efeito mais pronunciado foi verificado nas concentrações acima de 30 mmol·L<sup>-1</sup>, onde a inibição do radical DPPH chegou até aproximadamente 32% após 120 minutos de reação, na concentração de 100 mmol·L<sup>-1</sup>.

Figura 49 – Efeito da concentração de CHALOH sobre a inibição do radical DPPH



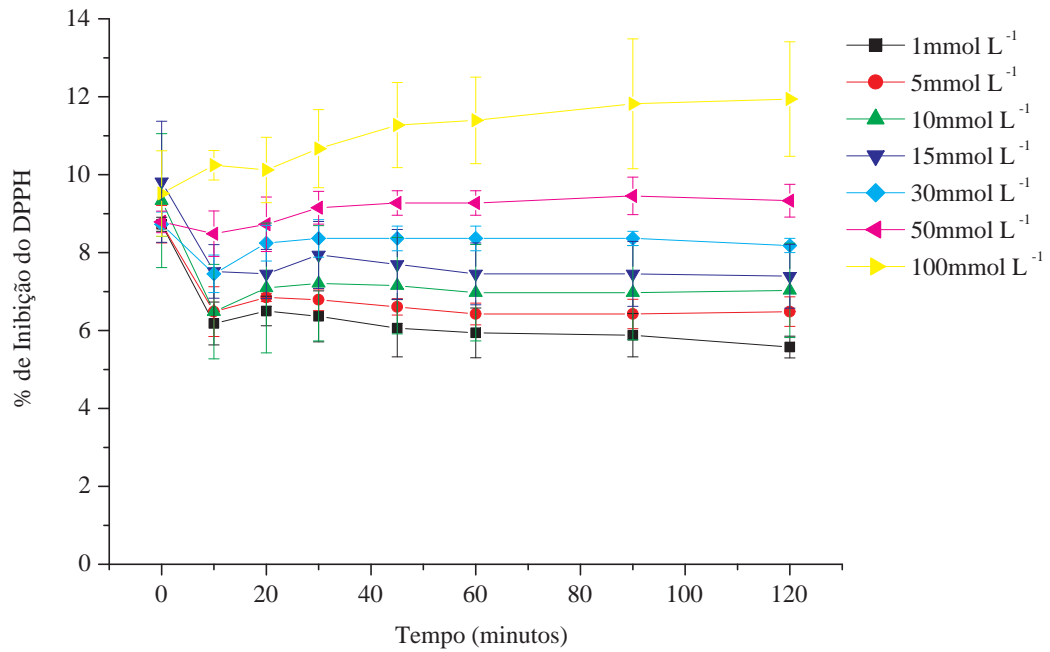
Fonte: A autora.

Quando a chalcona foi substituída pelo grupamento bromo na posição *orto*, uma baixa atividade antioxidante foi observada (Figura 50). Essa chalcona apresentou uma capacidade de inibição do radical máxima de cerca de 12%, na concentração de 100 mmol·L<sup>-1</sup>, mesmo após 120 minutos de reação. O resultado indica que o átomo do bromo diminui o potencial antioxidante da chalcona.

A Figura 51 apresenta a atividade antioxidante da CHALBrOH. Essa chalcona apresentou baixa atividade antioxidante quando nas concentrações de 1-15 mmol·L<sup>-1</sup>. Obtendo um aumento desta atividade nas concentrações acima de 30 mmol·L<sup>-1</sup>, após 120 minutos a inibição do radical DPPH chegou até 22% de inibição.

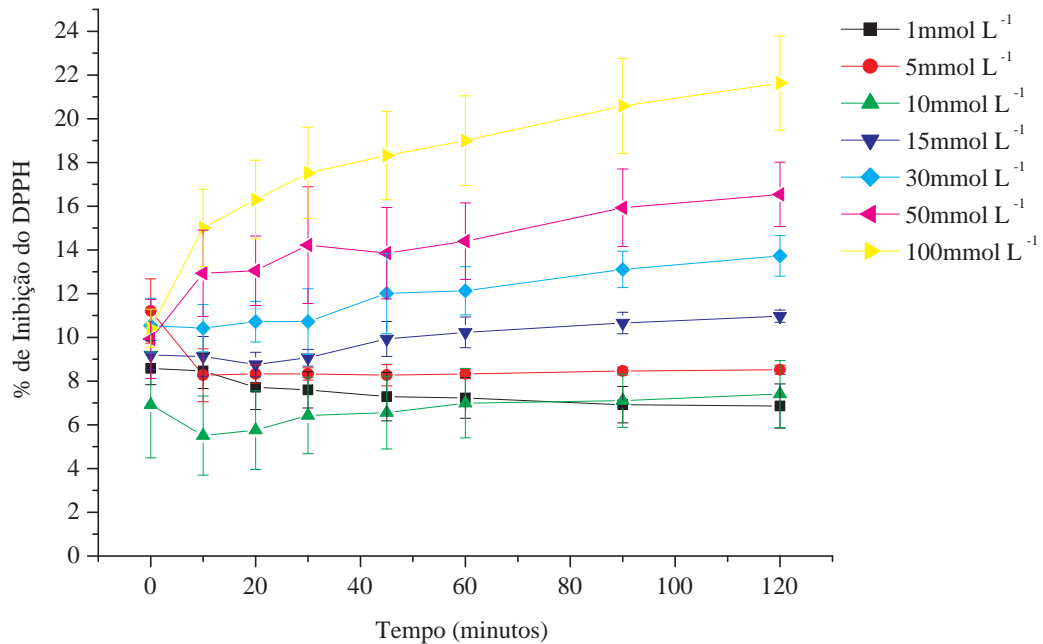
Com os resultados obtidos, pode-se verificar que as chalconas que apresentavam o grupamento hidroxila (CHALOH, CHALBrOH) apresentam maior atividade antioxidante comparada à chalcona contendo apenas o substituinte bromo (CHALBr). Isso pode ser explicado pela presença das hidroxilas fenólicas, já que esse grupamento tem uma maior facilidade de doar seus átomos de hidrogênio.

Figura 50 – Efeito da concentração de CHALBr sobre a inibição do radical DPPH



Fonte: A autora.

Figura 51 – Efeito da concentração de CHALBrOH sobre a inibição do radical DPPH



Fonte: A autora.

Além disso, levando-se em consideração o que existe na literatura, podemos correlacionar o poder da atividade antioxidante com a capacidade de doação eletrônica dos

substituintes dos anéis aromáticos. Dentre as chalconas estudadas a que apresentou maior atividade antioxidante foi a CHALOH, justificada pela presença da hidroxila, um grupo que doa efetivamente elétrons por ressonância ao anel aromático. Já o átomo de bromo, apesar de doar elétrons por ressonância seu poder de retirar elétrons via efeito indutivo é superior, ou seja, a menor atividade antioxidante da CHALBrOH e CHALBr está relacionada diretamente a característica do grupo. (SOLOMONS; FRYHLE, 2005).

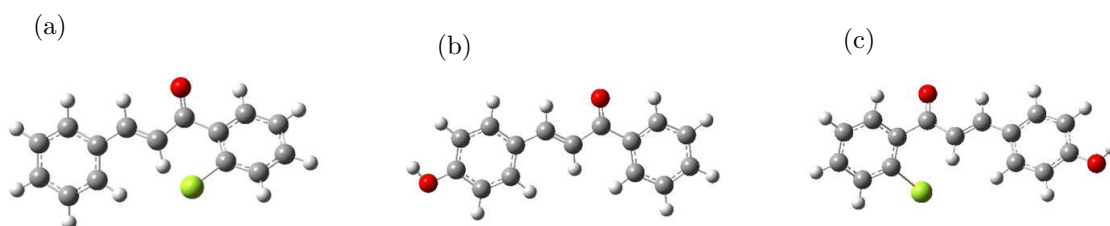
Com isso, as atividades antioxidantes das chalconas foram atribuídas as conformações mais estáveis de cada equilíbrio. Isto porque, as conformações majoritárias, provavelmente, são as responsáveis pelas atividades biológicas que tais chalconas venham a exercer, visto que as mesmas devem estar em maior proporção no equilíbrio.

## 8 Conclusões

O presente trabalho apresentou as seguintes conclusões:

- Foi possível visualizar as estruturas tridimensionais das três chalconas, bem como conhecer os conformêros preferidos em cada caso (Figura 52)

Figura 52 – Geometrias dos conformêros mais estáveis CHALBr-3 (a), CHALOH-6 (b) e CHALBrOH-1



Fonte: A autora.

- As chalconas estudadas apresentaram a conformação *s-cis*. Além disto, no caso da CHALBr E CHALBrOH as geometrias mais estáveis apresentaram a maior distância entre o átomo de bromo e o oxigênio da carbonila.
- A partir dos cálculos de NBO foi possível identificar as interações hiperconjugativas mais significativas para cada conformação. Com os cálculos de deleção total, verificou-se qual efeito foi predominantes nos equilíbrios. Para os três compostos pode-se concluir que o efeito estérico foi predominante às interações hiperconjugativas
- Foi possível sintetizar as chalconas por uma condensação de Claisen-Schimdt, purificadas por recristalização e caracterizadas por espectroscopias de RMN e IV.
- A RMN foi utilizada como uma técnica para predizer informações conformacionais. Os prótons vinílicos de todos os compostos foram identificados pelo posicionamento trans, isso foi verificado pela constante de acoplamento ( ${}^3J_{HH}$ ) obtida.

- Foi observado que a CHALOH apresentou a melhor atividade antioxidante, seguido da CHALBrOH e CHALBr. Com isto, pode-se perceber que o átomo de bromo diminui o potencial antioxidante das chalconas, o que foi atribuído ao fato do mesmo ser um grupo retirador de elétrons.
- Além do mais, as atividades antioxidantes das chalconas foram atribuídas para os confôrmeros majoritários de cada equilíbrio.

## Referências

- ALVAREZ, M. D. L. A.; ZARELLI, V. E. P.; B.PAPPANO, N.; DEBATTISTA, N. B. Bacteriostatic action of synthetic polyhydroxylated chalcones against *Escherichia coli*. **Biocell**, v. 28, n. 1, p. 31–34, apr. 2004.
- ANDERSEN, O. M.; MARKHAM, K. R. **Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications**. Boca Raton: CRC Press, 2006. 1197 p.
- ANDRIGHETTI-FRÖHNER, C. R.; OLIVEIRA, K. N. de; SILVA, D. G.; PACHECO, L. K.; JOUSSEF, A. C.; STEINDEL, M.; SIMÕES, C. M.; SOUZA, A. M. de; MAGALHÃES, U. O.; AFONSO, I. F.; RODRIGUES, C. R.; NUNES, R. J.; CASTRO, H. C. Synthesis, biological evaluation and SAR of sulfonamide 4-methoxychalcone derivatives with potential antileishmanial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 2, p. 755–763, feb. 2009.
- ANTO, R. J.; SUKUMARAN, K.; KUTTAN, G.; RAO, M.; SUBBARAJU, V.; KUTTAN, R. Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds. **Cancer Letters**, v. 97, n. 1, p. 33–37, oct. 1995.
- ATKINS, P. W. **Físico-química**. 6. ed., v. 2, Rio de Janeiro: LTC, 1999. 356 p.
- BACH, H.; PAPA VINASASUNDARAM, K. G.; WONG, D.; HMAMA, Z.; AV-GAY, Y. Mycobacterium tuberculosis virulence is mediated by PtpA dephosphorylation of human vacuolar protein sorting 33B. **Cell Host & Microbe**, v. 3, n. 5, p. 316–322, may 2008.
- BARROS, A. I.; SILVA, A. M.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J. Synthesis, experimental and theoretical NMR study of 2'-hydroxychalcones bearing a nitro substituent on their B ring. **Tetrahedron**, v. 60, n. 31, p. 6513–6521, july 2004.
- BARTON, D. H. R.; COOKSON, R. C. The principles of conformational analysis. **Quarterly Reviews of the Chemical Society**, v. 10, p. 44–82, 1956.
- BECKE, A. D. A new mixing of hartree-fock and local density-functional theories. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 2, p. 1372–1377, jan. 1993.
- BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25–30, 1995.
- BUKHARI, S. N. A.; JASAMAI, M.; JANTAN, I.; AHMAD, W. Review of methods and various catalysts used for chalcone synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 73–83, feb. 2013.
- CEDRAN, J. D. C. **Síntese e análise conformacional de alguns derivados do N,N-dimetil carbamato de cicloexila**. 2006, 92 p. Dissertação (Mestrado em Química) — Centro de Ciências Exatas, Universidade de Estadual de Maringá, Maringá, 2006.



CHEENPRACHA, S.; KARALAI, C.; PONGLIMANONT, C.; SUBHADHIRASAKUL, S.; TEWTRAKUL, S. Anti-HIV-1 protease activity of compounds from *boesenbergia pandurata*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 6, p. 1710–1714, mar. 2006.

CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; PURIFICAÇÃO, M.; VERNAL, J.; CORDEIRO, M. N. S.; ZENTENO, M. E.; VILLARINO, A.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; TERENCEZI, H. Synthetic chalcones as efficient inhibitors of mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase PtpA. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 23, p. 6227–6230, dec. 2008.

CLIMENT, M.; CORMA, A.; IBORRA, S.; VELTY, A. Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest. **Journal of Catalysis**, v. 221, n. 2, p. 474–482, jan. 2004.

CRAMER, C. J. **Essentials of computational chemistry**: theories and models. 2. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2004. 596 p.

DEVIA, A.; FERRETTI, F.; PONCE, C.; TOMAS, F. Conformational equilibrium and intramolecular hydrogen bond of 4'x and 4x substituted 2'(OH)chalcones. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 493, n. 1-3, p. 187–197, dec. 1999.

DIMMOCK, J.; KANDEPU, N.; HETHERINGTON, M.; QUAIL, J.; PUGAZHENTHI, U.; A.M., S.; CHAMANKHAH, M.; ROSE, P.; PASS, E.; ALLEN, T.; HALLERAN, S.; SZYDŁOWSKI, J.; MUTUS, B.; TANNOUS, M.; MANAVATHU, E.; MYERS, T.; DE CLERCQ, E.; BALZARINI, J. Cytotoxic activities of mannich bases of chalcones and related compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 7, p. 1014–1026, mar. 1998.

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, n. 4, p. 282–288, oct. 2011.

DUNNING, T. H.; HAY, P. J. **Theoretical chemistry**. New York: H. F. Schaefer III, 1976. 1-28 p.

DYER, J. R. **Aplicações da espectroscopia de absorção aos compostos orgânicos**. Tradução da 1ª edição inglesa. São Paulo: Edgard Blucher, 1969. 155 p.

EDDARIR, S.; COTELLE, N.; BAKKOUR, Y.; ROLANDO, C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 28, p. 5359–5363, july 2003.

ESPINOZA-HICKS, J.; RODRÍGUEZ-VALDEZ, L.; NEVÁREZ-MOORILLÓN, G.; CAMACHO-DÁVILA, A. Synthesis, experimental and theoretical study of the spectroscopic properties in (2E)-3-{3-methoxy-4-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one. **Journal of Molecular Structure**, v. 1020, p. 88–95, aug. 2012.

FIORIN, B. C. **Estudo do isomerismo rotacional de  $\alpha$ -halotioésteres e  $\alpha$ -fluoracetofenonas por cálculos teóricos e pelas espectroscopias de RMN e IV**. 2006, 95 p. Tese (Doutorado em Ciências) — Centro de Ciências Exatas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2006.

FLÓREZ, S. M.; GONZÁLEZ-GALLEGO, J.; CULEBRAS, J. M.; TUÑÓN, M. J. Los flavonóides: propiedades y acciones antioxidantes. **Nutrición Hospitalaria**, v. 17, n. 6, p. 271–278, 2002.

FOREJTNÍKOVÁ, H.; LUNEROVÁ, K.; KUBÍNOVÁ, R.; JANKOVSKÁ, D.; MAREK, R.; KAREŠ, R.; SUCHÝ, V.; VONDRÁČEK, J.; MACHALA, M. Chemoprotective and toxic potentials of synthetic and natural chalcones and dihydrochalcones in vitro. **Toxicology**, v. 208, n. 1, p. 81–93, mar. 2005.

FORESMAN, J. B.; FRISCH, A. **Exploring chemistry with electronic structure methods: a guide to using Gaussian**. 2. ed. Michigan: Gaussian, Inc., 1996. 302 p.

FRANKEL, E. Lipid oxidation. **Progress in Lipid Research**, v. 19, n. 1-2, p. 1–22, 1980.

FRANKEL, E. N.; MEYER, A. S. The problems of using one-dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 80, n. 13, p. 1925–1941, oct. 2000.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY JR., J. A.; VREVEN, T.; KUDIN, K. N.; BURANT, J. C.; MILLAM, J. M.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENDONÇA, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; LI, X.; KNOX, J. E.; HRATCHIAN, H. P.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; AYALA, P. Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; ZAKRZEWSKI, V. G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CUI, Q.; BABOUL, A. G.; CLIFFORD, S.; CIOSLOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; POPLE, J. A. **Gaussian 03, Revision C.02**. Wallingford: Gaussian, Inc., 2004. 122,3 Mb; Plataforma Linux x86 de 32 bits.

GAFFIELD, W.; LUNDIN, R.; GENTILI, B.; HOROWITZ, R. M. C-2 stereochemistry of naringin and its relation to taste and biosynthesis in maturing grapefruit. **Bioorganic Chemistry**, v. 4, n. 3, p. 259–269, sep. 1975.

GOUPY, P.; DUFOUR, C.; LOONIS, M.; DANGLES, O. Quantitative kinetic analysis of hydrogen transfer reactions from dietary polyphenols to the DPPH radical. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 3, p. 615–622, dec. 2003.

HORE, P. J. **Nuclear magnetic resonance**. New York: Oxford Science Publication, 1995. 816 p.

JARDINI, F.; LIMA, A. de; MENDONÇA, R. M. Z.; PINTO, R. J.; MANCINI, D. A. P.; MANCINI FILHO, J. Compostos fenólicos da polpa e sementes de romã (*Punica*

*Granatum, L.*): atividade antioxidante e protetora em células MDCK\*. **Alimentos e Nutrição**, v. 21, n. 4, p. 509–517, 2010.

JÚNIOR, J. R. L. **Estudo teórico e experimental de CFC's e HCFC's isolados em matrizes criogênicas**. 2008, 155 p. Tese (Doutorado em Química) — Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2008.

LIN, Y.-M.; ZHOU, Y.; FLAVIN, M. T.; ZHOU, L.-M.; NIE, W.; CHEN, F.-C. Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 8, p. 2795–2802, aug. 2002.

LOPES, R. M.; OLIVEIRA, T. T. de; NAGEM, T. J.; PINTO, A. da S. Flavonóides: farmacologia de flavonóides no controle hiperlipidêmico em animais experimentais. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, Brasília, n. 17, p. 18–22, nov./dez. 2000.

LÓPEZ, S. N.; CASTELLI, M. V.; ZACCHINO, S. A.; DOMÍNGUEZ, J. N.; LOBO, G.; CHARRIS-CHARRIS, J.; CORTÉS, J. C.; RIBAS, J. C.; DEVIA, C.; RODRÍGUEZ, A. M.; ENRIZ, R. D. In vitro antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 8, p. 1999–2013, aug. 2001.

MALTESE, F.; ERKELENS, C.; KOOY, F. Van der; CHOI, Y. H.; VERPOORTE, R. Identification of natural epimeric flavanone glycosides by NMR spectroscopy. **Food Chemistry**, v. 116, n. 2, p. 575–579, sep. 2009.

MANDGE, S.; SINGH, H. P.; GUPTA, S. D.; MOORTHY, N. H. N. Synthesis and characterization of some chalcone derivatives. **Trends in Applied Sciences Research**, v. 2, n. 1, p. 52–56, 2007.

MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; VERNAL, J.; VILLARINO, A.; GUIDO, R. V.; PERIZZOLO, P.; POIRIER, V.; WONG, D.; MARTINS, P. G. A.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; ANDRICOPULO, A. D.; AV-GAY, Y.; TERENCEZI, H. Inhibition of mycobacterium tuberculosis tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 11, p. 3783–3789, jun. 2010.

MIDDLETON JÚNIOR, E.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. **Pharmacological Reviews**, v. 52, n. 4, p. 673–751, 2000.

MOLYNEUX, P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. **Songklanakarin Journal of Science and Technology**, v. 26, n. 2, p. 211–219, 2004.

NARENDER, T.; REDDY, K. P. A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 18, p. 3177–3180, apr. 2007.

NARSINGHANI, T.; SHARMA, M.; BHARGAV, S. Synthesis, docking studies and antioxidant activity of some chalcone and aurone derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 9, p. 4059–4068, sept. 2013.

- NIELSEN, S. F.; BOESEN, T.; LARSEN, M.; SCHONNING, K.; KROMANN, H. Anti-bacterial chalcones-bioisosteric replacement of the 4'-hydroxygroup. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 11, p. 3047–3054, june 2004.
- NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 2, p. 125–137, feb. 2007.
- OLIVELLA, M. S.; ZARELLI, V. E.; PAPPANO, N. B.; DEBATTISTA, N. B. A comparative study of bacteriostatic activity of synthetic hydroxylated flavonoids. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 32, n. 3, p. 229–232, oct. 2001.
- OPLETALOVÁ, V.; HARTL, J.; PALÁT JÚNIOR, K.; PATEL, A. Conformational analysis of 2-hydroxy-2',5'-diazachalcones. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 23, n. 1, p. 55–59, aug. 2000.
- PAN, Y.; CHEN, Y.; LI, Q.; YU, X.; WANG, J.; ZHENG, J. The synthesis and evaluation of novel hydroxyl substituted chalcone analogs with in vitro anti-free radicals pharmacological activity and in vivo anti-oxidation activity in a free radical-injury alzheimer's model. **Molecules**, v. 18, n. 2, p. 1693–1703, jan. 2013.
- PATIL, C. B.; MAHAJAN, S. K.; KATTI, S. A. Chalcone: a versatile molecule. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 1, n. 3, p. 11–22, 2009.
- PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. **Introdução à espectroscopia**. Tradução da 4ª edição norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 716 p.
- PAWAR, S.; KONDHARE, D.; ZUBAIDHA, P. Synthesis and evaluation of antioxidante activity of 2-styrylchromones. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 2, p. 753–757, feb. 2012.
- PLIEGO JÚNIOR, J. R. Modelos contínuos do solvente: fundamentos. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 535–542, 2006.
- RAMALHO, V. C.; JORGE, N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 755–760, jul. 2006.
- SACHSE, H. Ueber die geometrischen isomerien der hexamethylenderivete. **Chemische Berichte**, v. 23, n. 1, p. 1363–1370, jan./june 1890.
- SCROCCO, E.; TOMASI, J. The electrostatic molecular potential as a tool for the interpretation of molecular properties. **Topics in Current Chemistry**, v. 42, p. 95–170, 1973.
- SHAHIDI, F. **Bailey's Industrial Oil and Fat Products**. 6. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2005. 3687 p.
- SILVERSTEIN, R. M.; BASSIER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação espectrofotométrica de compostos orgânicos**. Tradução de Ricardo Bicca de Alencastro. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1994. 386 p.
- SIVAKUMAR, P.; PRABHAKAR, P.; DOBLE, M. Synthesis, antioxidant evaluation, and quantitative structure-activity relationship studies of chalcones. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 4, p. 482–492, may 2011.

SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's advanced organic chemistry**: reactions, mechanisms, and structure. 5. ed. Toronto: John Wiley & Sons, 2001. 2083 p.

SOGAWA, S.; NIHRO, Y.; UEDA, H.; IZUMI, A.; MIKI, T.; MATSUMOTO, H.; SATOH, T. 3,4-dihydroxychalcones as potent 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 24, p. 3904–3909, nov. 1993.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química orgânica 2**. Tradução de Whei Oh Lin. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2002. 474 p.

\_\_\_\_\_. **Química orgânica 1**. Tradução de Robson Mendes Matos. 8. ed. Minas Gerais: LTC, 2005. 715 p.

TADIGOPPULA, N.; KORTHIKUNTA, V.; GUPTA, S.; KANCHARLA, P.; KHALIQ, T.; SONI, A.; SRIVASTAVA, R. K.; SRIVASTAVA, K.; PURI, S. K.; RAJU, K. S. R.; WAHAJUDDIN; SIJWALI, P. S.; KUMAR, V.; MOHAMMAD, I. S. Synthesis and insight into the structure-activity relationships of chalcones as antimalarial agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 1, p. 31–45, dec. 2013.

TOMASI, J.; SCROCCO, E.; MIERTUS, S. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. a direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. **Chemical Physics**, v. 55, n. 1, p. 117–129, feb. 1981.

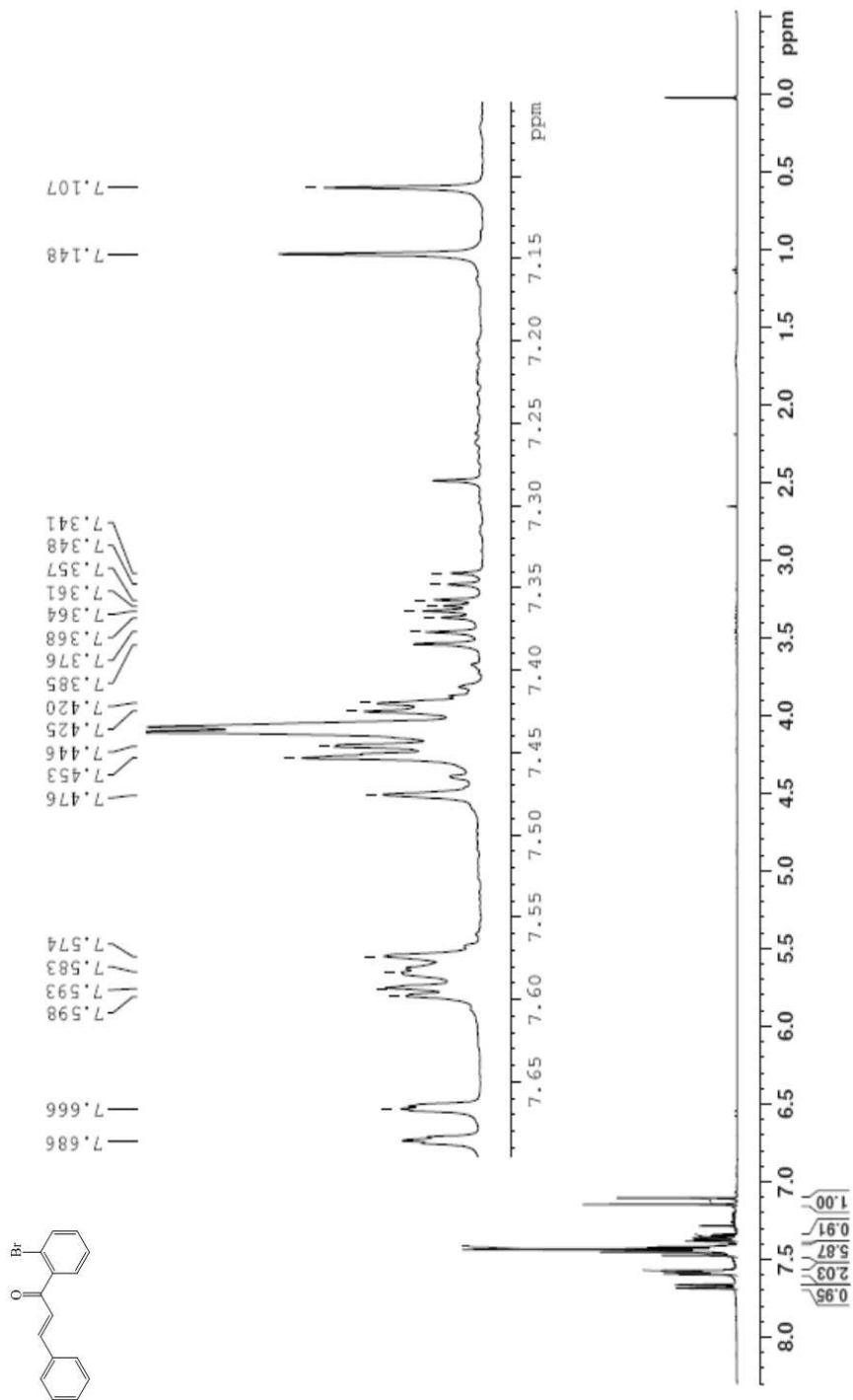
VENKATACHALAM, H.; NAYAK, Y.; JAYASHREE, B. S. Evaluation of the antioxidant activity of novel synthetic chalcones and flavonols. **International Journal of Chemical Engineering and Applications**, v. 3, n. 3, p. 216–219, june 2012.

WINTER, E.; CHIARADIA, L. D.; CORDOVA, C. A. de; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. Naphthylchalcones induce apoptosis and caspase activation in a leukemia cell line: the relationship between mitochondrial damage, oxidative stress, and cell death. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 22, p. 8026–8034, nov. 2010.

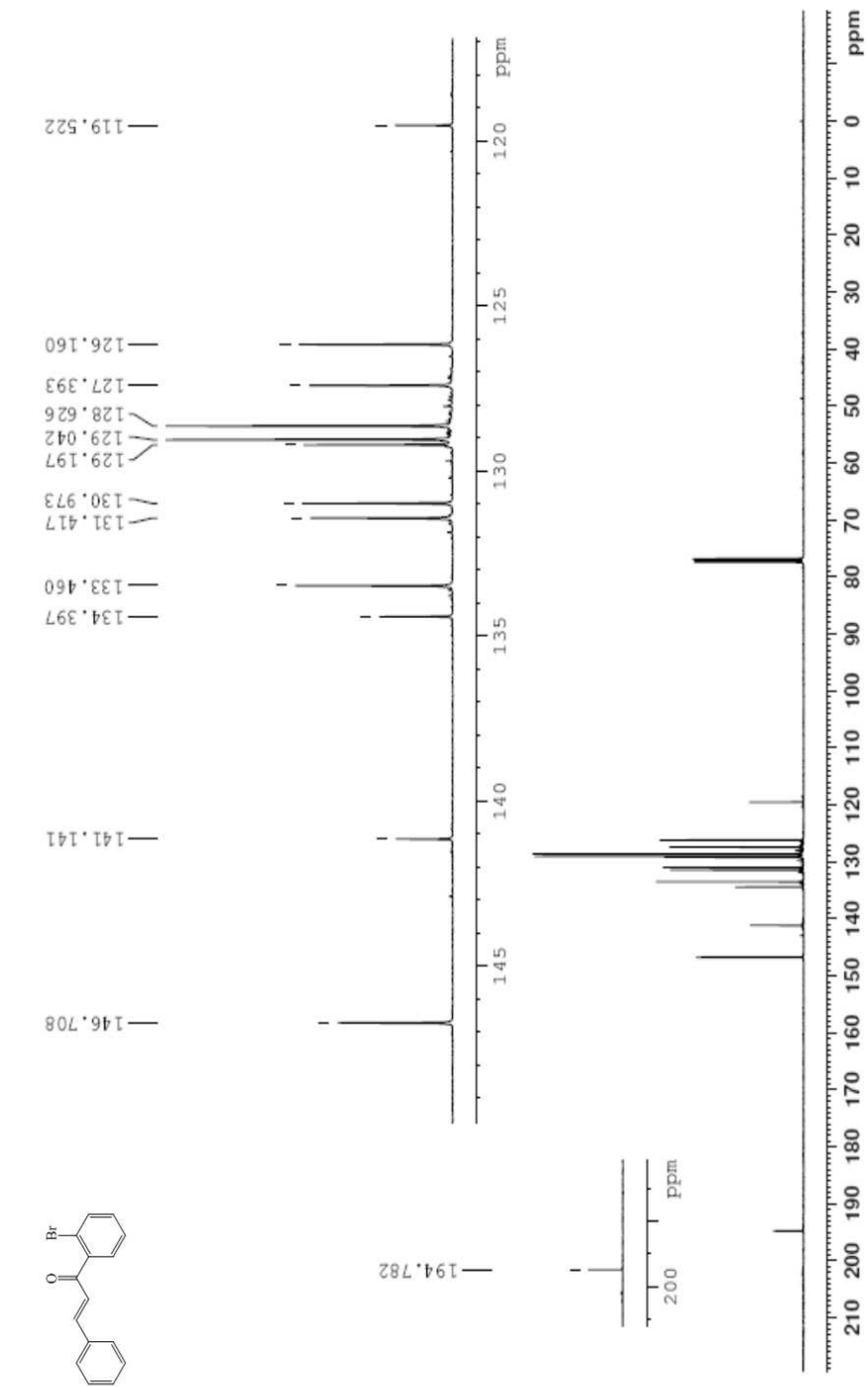
YOUNG, D. C. **Computational chemistry**: a practical guide for applying techniques to real-world problems. New York: John Wiley & Sons, 2001. 370 p.

ZHAI, L.; CHEN, M.; BLOM, J.; THEANDER, T. G.; CHRISTENSEN, S. B.; KHARAZMI, A. The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 43, n. 6, p. 793–803, 1999.

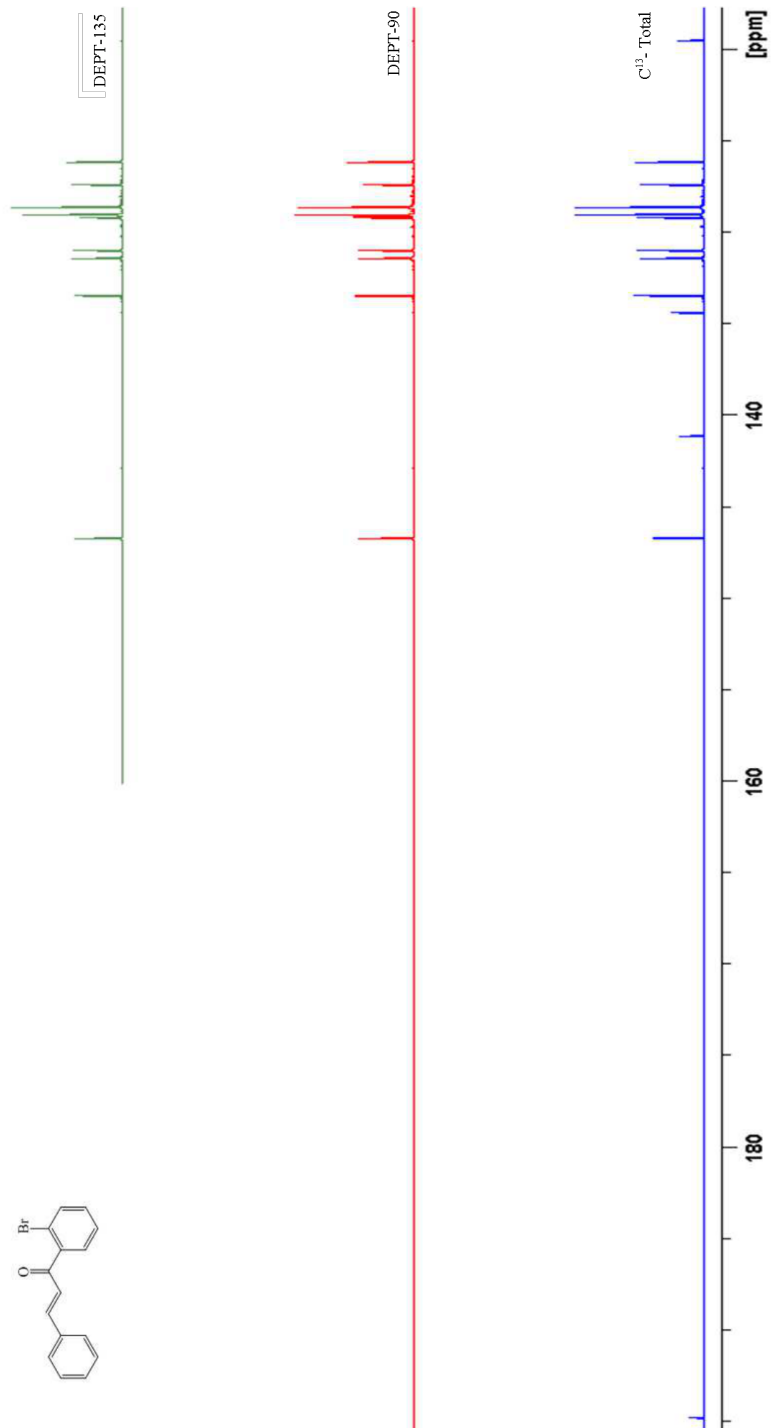
# ANEXO A – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz da CHALBr em $\text{CDCl}_3$



## ANEXO B – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz da CHALBr em $\text{CDCl}_3$

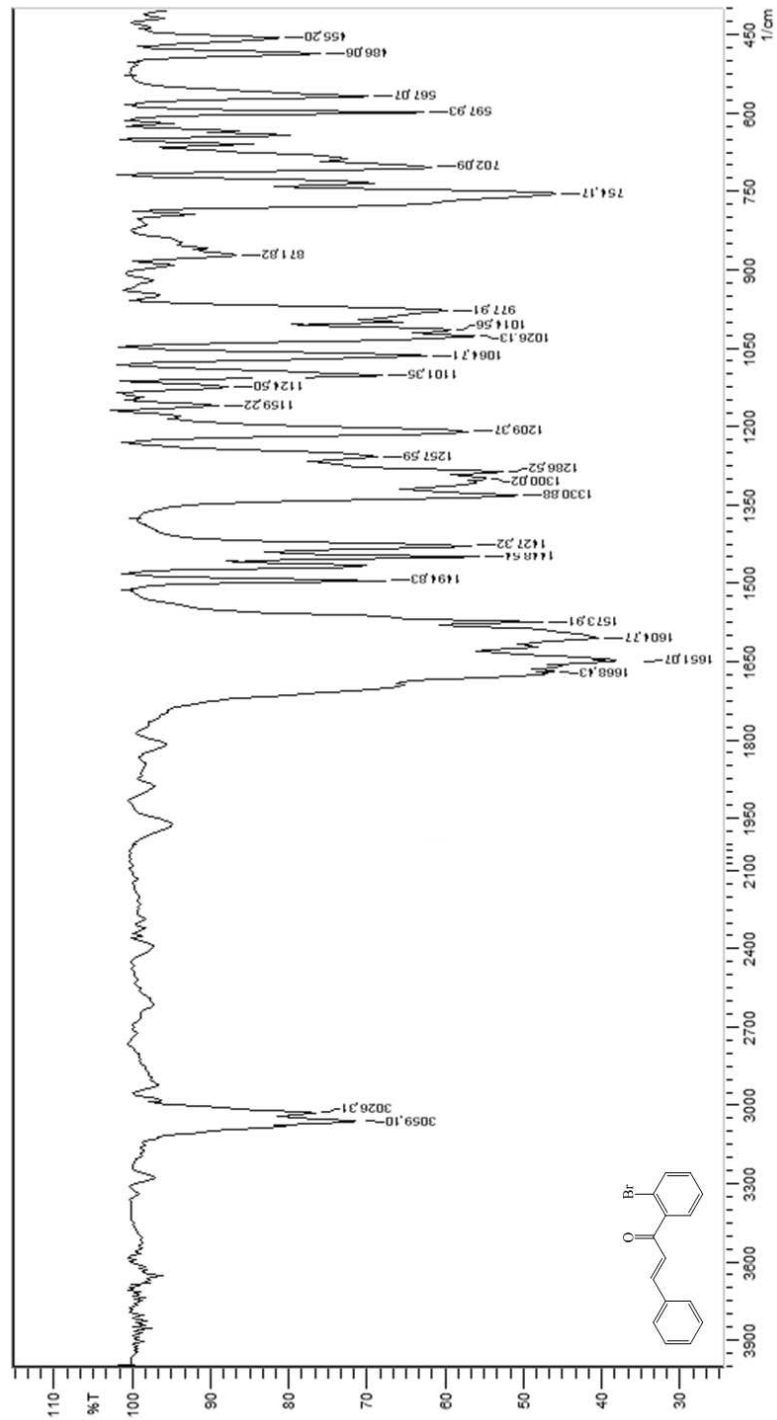


ANEXO C - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , DEPT-90, DEPT-135 da CHALBr em  $\text{CDCl}_3$

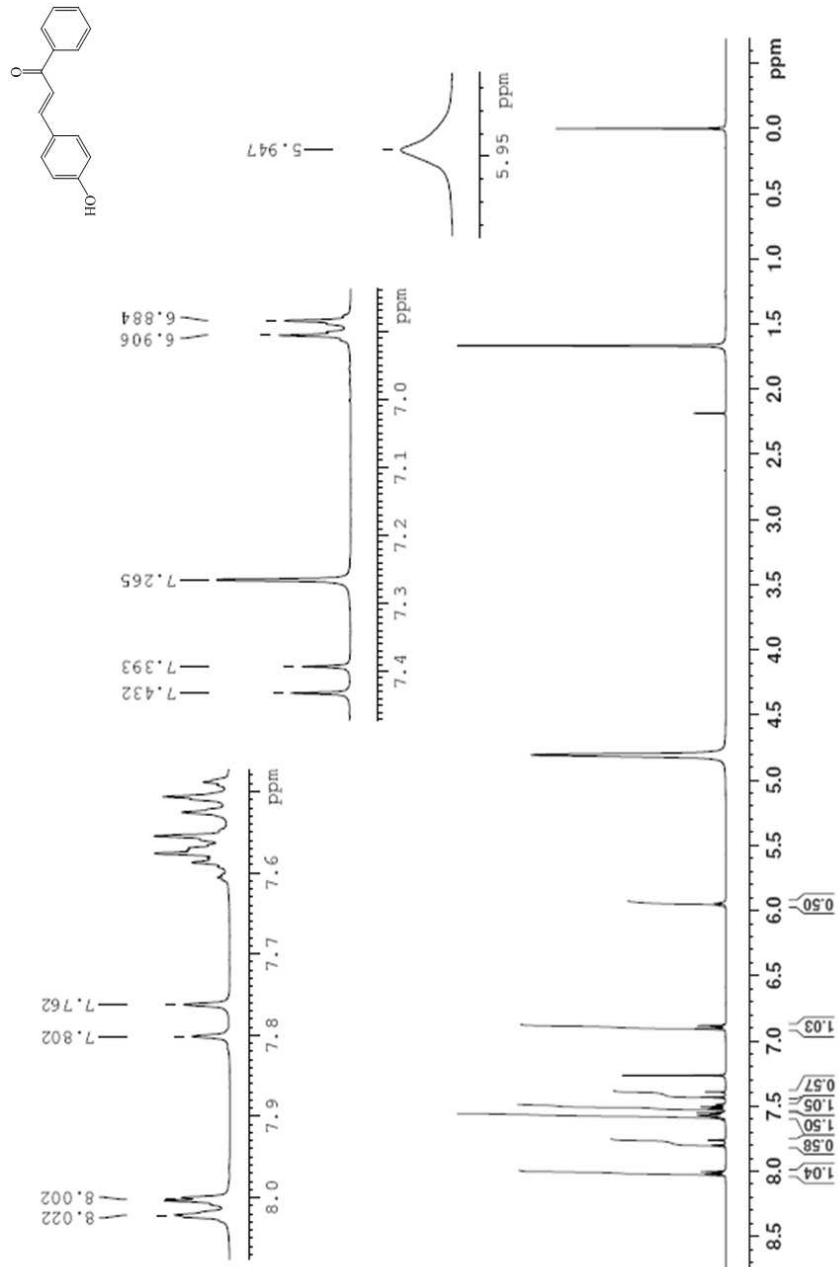




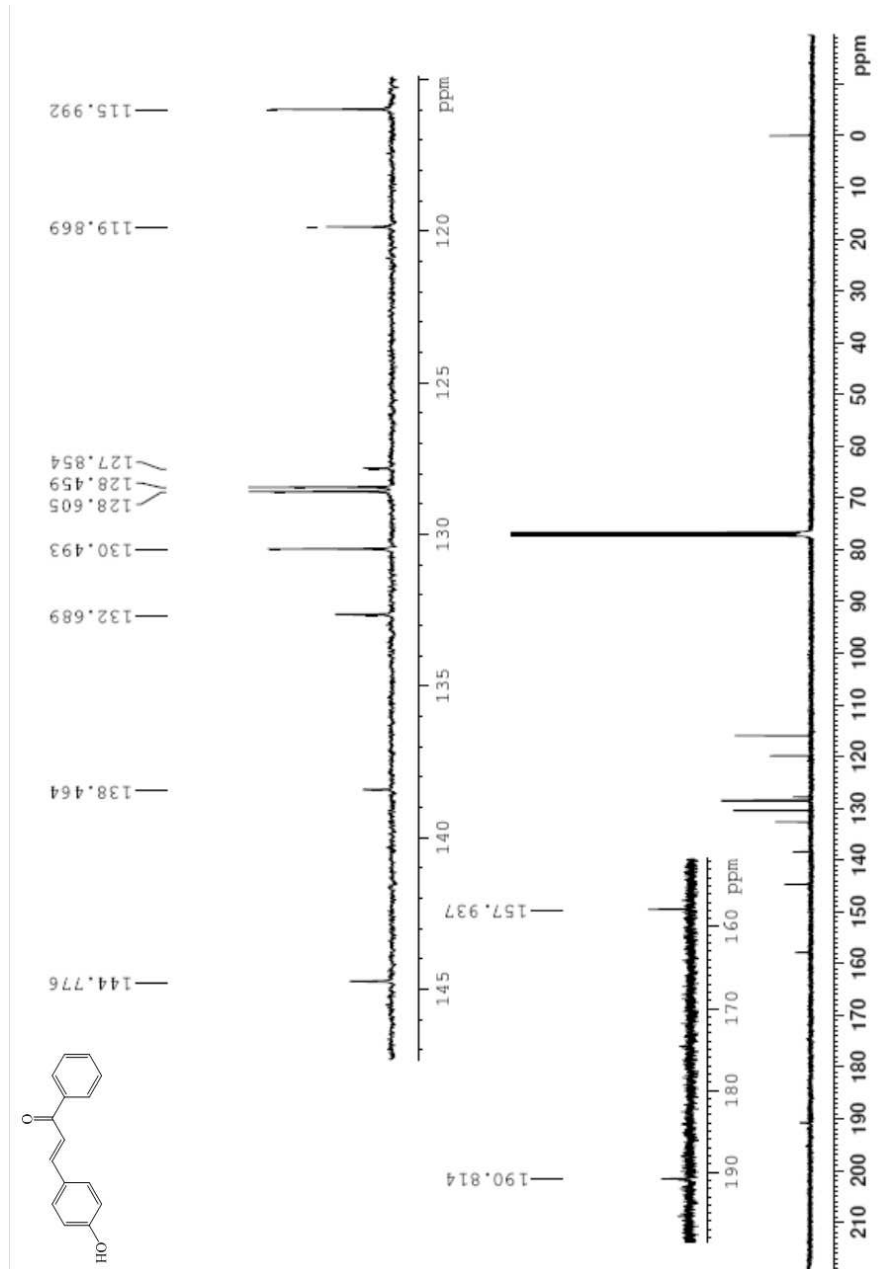
## ANEXO D – Espectro de IV da CHALBr em pastilha de KBr



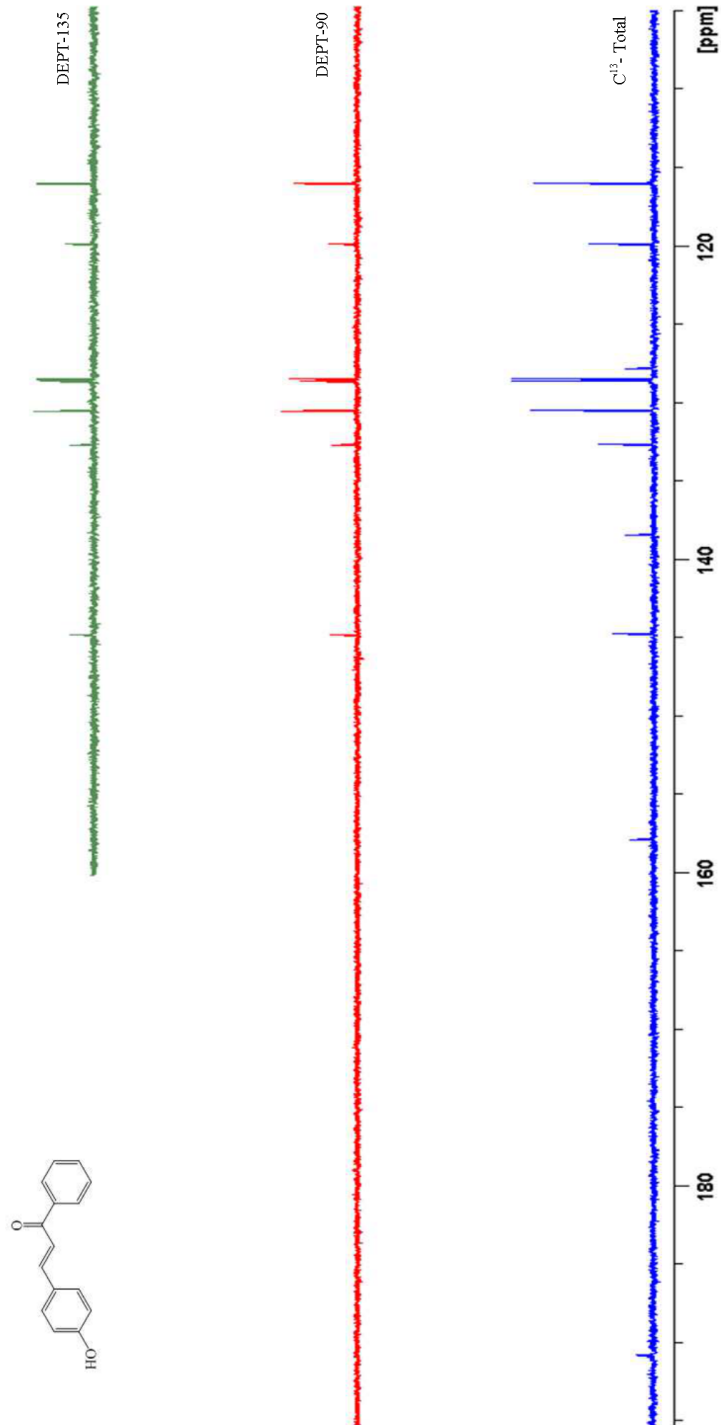
## ANEXO E – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz da CHALOH em $\text{CDCl}_3$



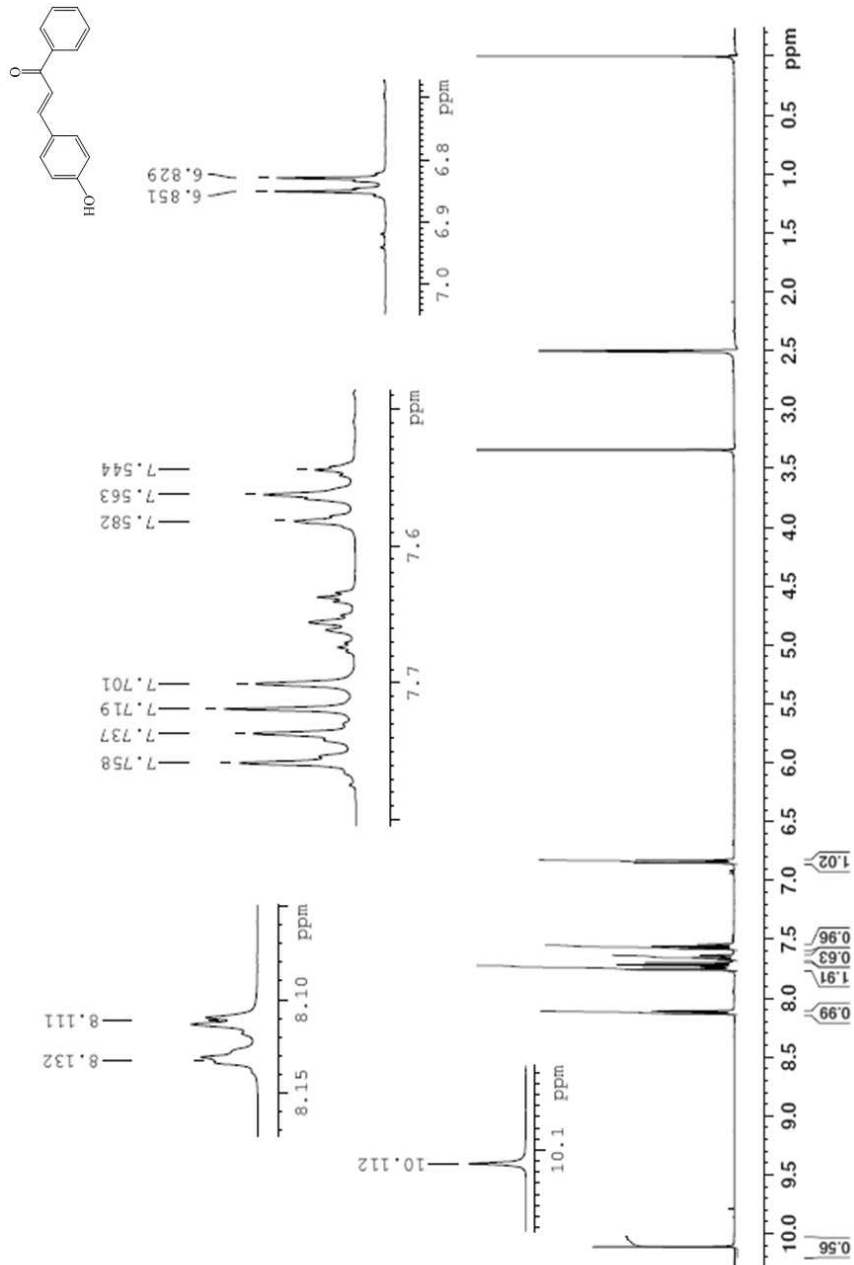
## ANEXO F – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz da CHALOH em $\text{CDCl}_3$



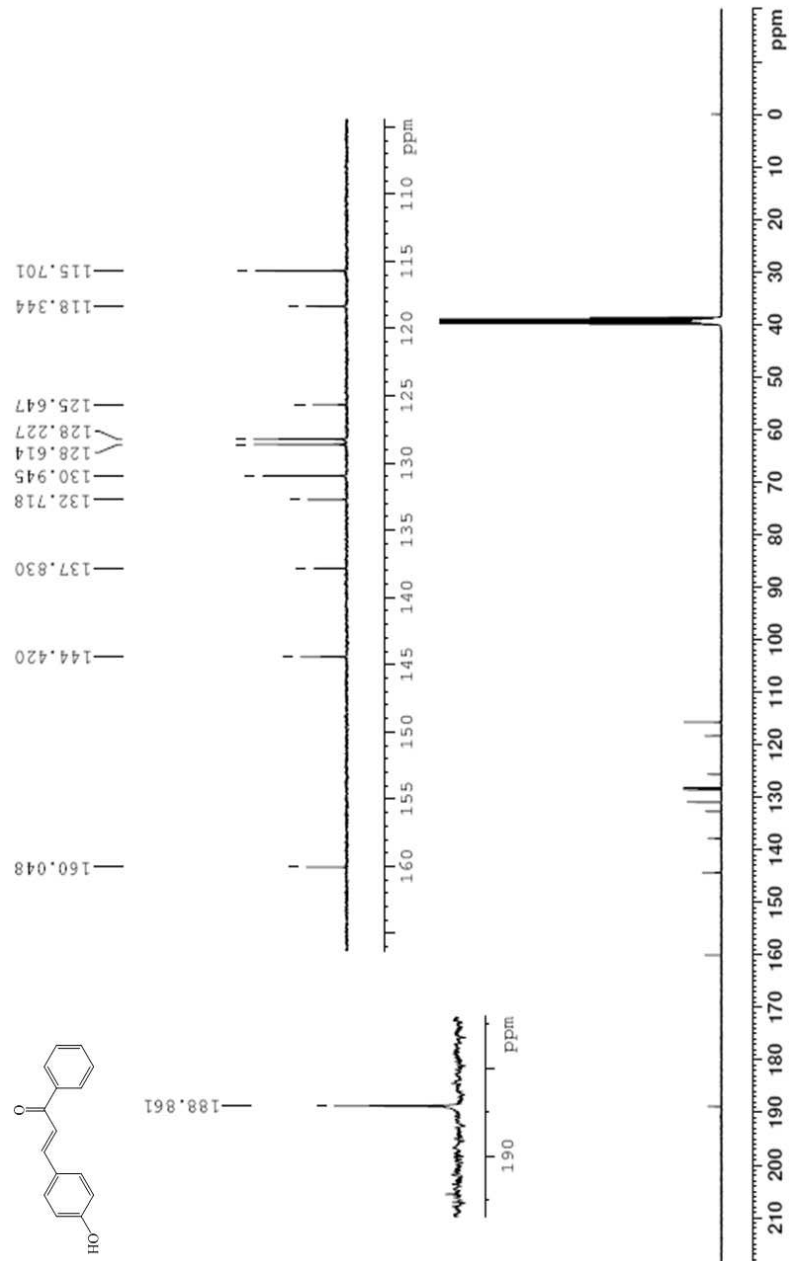
ANEXO G - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , DEPT-90, DEPT-135 da CHALOH em  $\text{CDCl}_3$



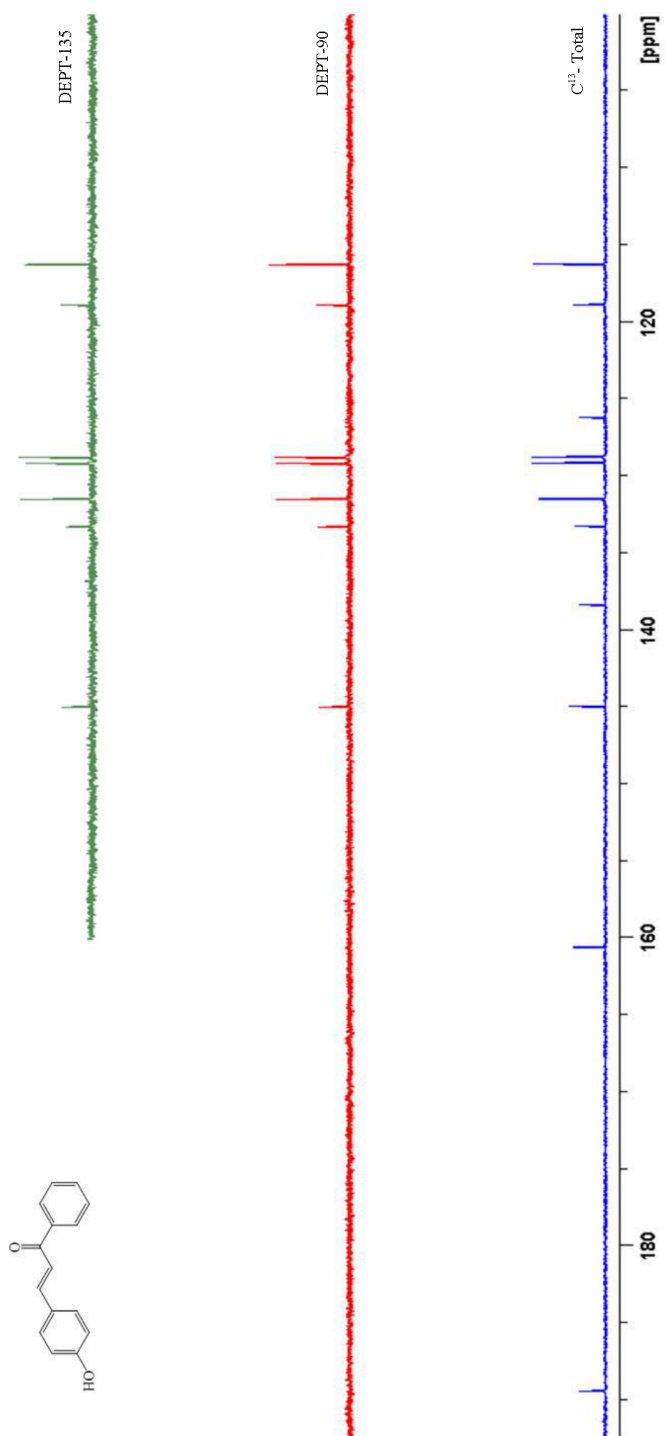
## ANEXO H – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz da CHALOH em DMSO



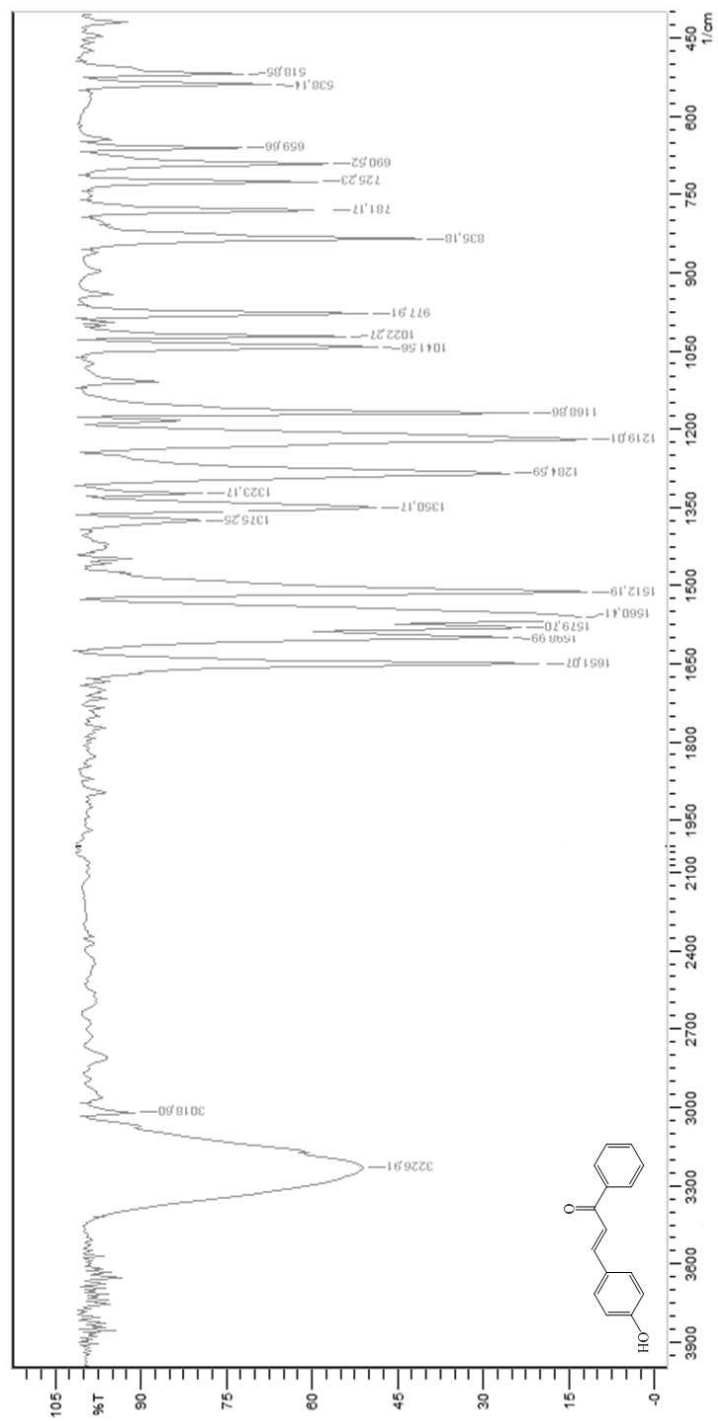
# ANEXO I – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz da CHALOH em DMSO



ANEXO J – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , DEPT-90, DEPT-135 da CHALOH em DMSO

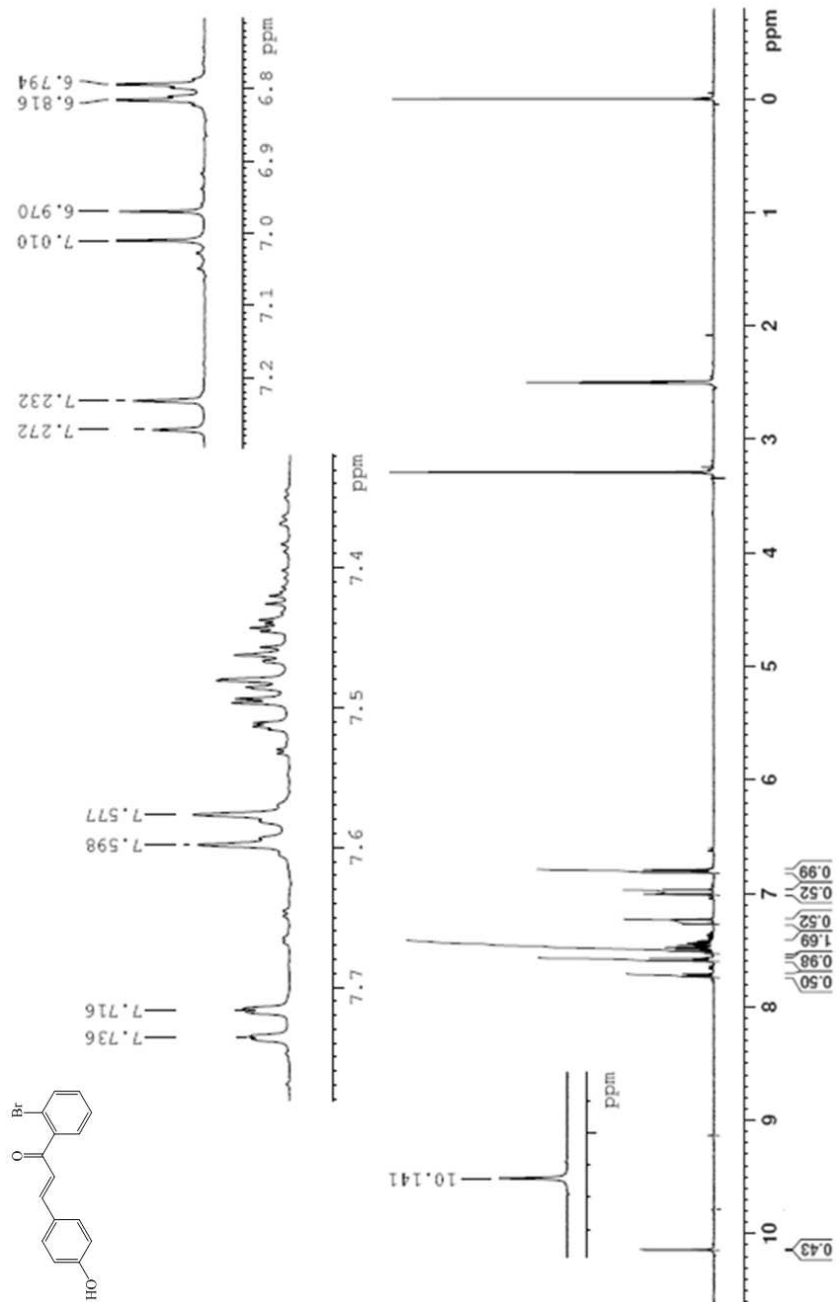


## ANEXO K - Espectro de IV da CHALOH em pastilha de KBr

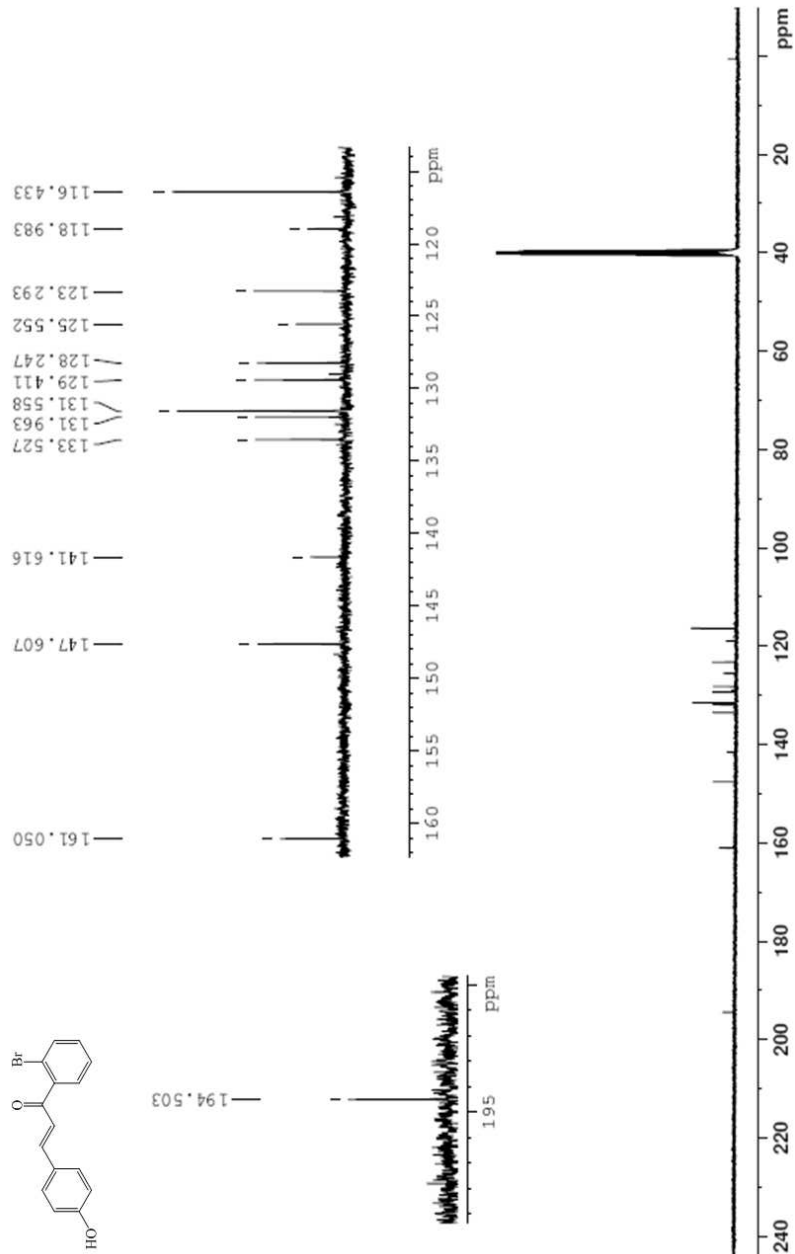




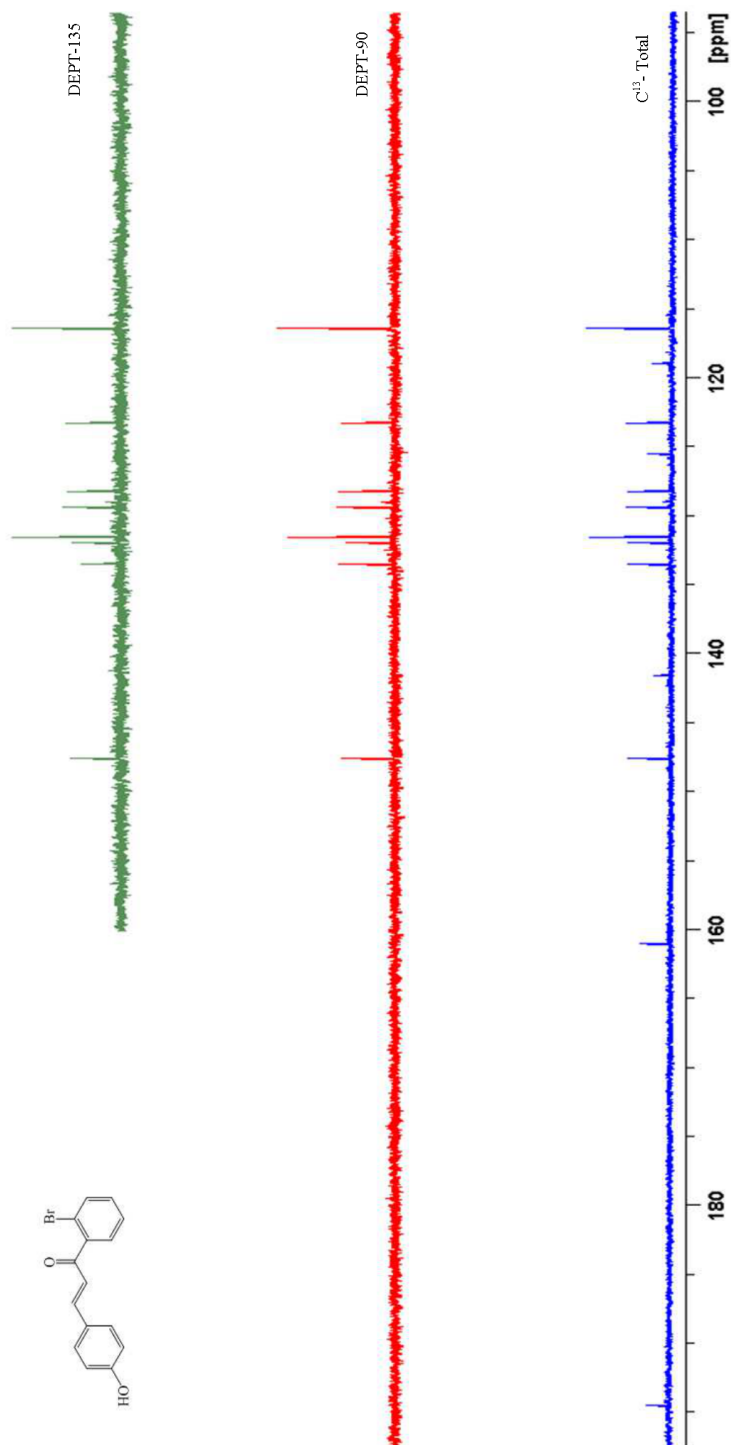
# ANEXO L – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz da CHALBrOH em DMSO



## ANEXO M – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz da CHALBrOH em DMSO



ANEXO N - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , DEPT-90, DEPT-135 da CHALBrOH em DMSO



## ANEXO O - Espectro de IV da CHALBrOH em pastilha de KBr

