

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

ANDRÉ LUIS KEREK

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDO TEÓRICO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE
CHALCONAS HIDROXILADAS

PONTA GROSSA
2021

ANDRÉ LUIS KEREK

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDO TEÓRICO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE
CHALCONAS HIDROXILADAS

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

Orientadora: Prof^a Dr^a Barbara Celânia Fiorin.

Coorientador: Prof. Dr. Thiago de Castro Rozada.

PONTA GROSSA
2021

K39 Kerek, André Luis
Síntese, caracterização, estudo teórico e atividade biológica de chalconas hidroxiladas / André Luis Kerek. Ponta Grossa, 2021.
155 f.

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

Orientadora: Profa. Dra. Barbara Celânia Fiorin.
Coorientador: Prof. Dr. Thiago de Castro Rozada.

1. Chalconas. 2. Síntese. 3. Caracterizações espectroscópicas. 4. Atividade biológica. I. Fiorin, Barbara Celânia. II. Rozada, Thiago de Castro. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Química. IV.T.

CDD: 541.37



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
Av. General Carlos Cavalcanti, 4748 - Bairro Uvaranas - CEP 84030-900 - Ponta
Grossa - PR - <https://uepg.br>

TERMO

TERMO DE APROVAÇÃO

ANDRÉ LUIS KEREK

**“SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, ESTUDO TEÓRICO E
ATIVIDADE BIOLÓGICA DE CHALCONAS HIDROXILADAS”**

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

Orientadora: Profa. Dra. Barbara Celânia Fiorin-UEPG/PR

Prof. Dr. Éder Carlos Ferreira de Souza UEPG/PR

Prof. Dr. Paulo Roberto de Oliveira UTFPR/PR

Ponta Grossa, 08 de outubro de 2021



Documento assinado eletronicamente por **Barbara Celania Fiorin, Professor(a)**, em 13/10/2021, às 19:08, conforme Resolução UEPG CA 114/2018 e art. 1º, III, "b", da Lei 11.419/2006.



Documento assinado eletronicamente por **Eder Carlos Ferreira de Souza, Professor(a)**, em 13/10/2021, às 23:37, conforme Resolução UEPG CA 114/2018 e art. 1º, III, "b", da Lei 11.419/2006.



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Roberto de Oliveira, Usuário Externo**, em 18/10/2021, às 16:10, conforme Resolução UEPG CA 114/2018 e art. 1º, III, "b", da Lei 11.419/2006.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://sei.uepg.br/autenticidade> informando o código verificador **0723310** e o código CRC **355C3387**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha orientadora professora Dr^a Barbara Celânia Fiorin e meu co-orientador professor Dr. Thiago de Castro Rozada pela oportunidade e ensinamentos durante toda a realização do projeto, além da paciência para me orientar.

A todos no Laboratório de Espectroscopia, Caracterização e Modelagem (LEsCaM) pela ajuda e apoio durante o projeto, em especial para Eduardo Protachevich e Francielle Lopes pelo auxílio no trabalho e amizade durante esses três anos. Também para Thiago Mendanha da Cruz pela amizade e ajuda em alguns experimentos.

A todos os professores que tive o prazer de conviver durante a pós-graduação, pois foram fundamentais, com suas contribuições para o andamento do projeto.

A minha namorada Adrielle Cristina dos Reis por toda a ajuda, paciência e apoio sempre que precisei.

A toda minha família pelo apoio e suporte durante minha jornada, em especial aos meus pais e avós que estiveram comigo em todos os momentos.

"Você deve aproveitar os pequenos desvios ao máximo. Porque é aí que você encontrará as coisas importantes que você quer."

Ging Freecs

RESUMO

Nesse trabalho são apresentadas as sínteses de cinco chalconas: CHAL, 2-CHALOH, 4-CHALOH, 2'-CHALOH e 2',2-CHALOH, através da metodologia de condensação aldólica de Claisen-Schmidt, além da realização das caracterizações espectroscópicas, por técnicas de RMN e FT-IR, cálculos teóricos de análise conformacional, avaliação de atividade biológica e utilização dessas chalconas sintetizadas para obtenção de complexos metálicos com diversos centros metálicos. Através das caracterizações espectroscópicas foi possível observar a eficiência na obtenção das chalconas, com a presença de bandas características para esses compostos no FT-IR e a presença de sinais que comprovam a formação das chalconas, principalmente o sinal referente a formação da dupla C=C, com constante de acoplamento $^3J_{HH}$ entre 14 e 18 Hz. Com relação aos cálculos teóricos do equilíbrio conformacional pode-se observar a preferência na configuração (*E*) e a maior porcentagem de população no equilíbrio sendo nas conformações *s-cis*, bem como a análise das interações orbitales que mais contribuem para a estabilidade das estruturas. Quanto as avaliações das atividades biológicas, destacam-se a potencialidade das chalconas hidroxiladas como bons antioxidantes, com a 4-CHALOH apresentando um resultado de 60,79% de inibição do radical DPPH, e uma atividade antimicrobiana promissora, com bons resultados encontrados contra cepas de *E. Coli* e de *S. aureus*. Já para a obtenção de complexos metálicos utilizando as chalconas como ligantes pode-se observar o sucesso na síntese do complexo de cobalto com a 4-CHALOH e do complexo de níquel com a 2'-CHALOH, porém sendo necessário estudos futuros para aprimoramento de condições sintéticas bem como realização de mais análises de caracterizações dos complexos metálicos, para melhor caracterização deles.

Palavras-chave: chalconas, síntese, caracterizações espectroscópicas, atividade biológica.

ABSTRACT

This paper presents the synthesis of five chalcones: CHAL, 2-CHALOH, 4-CHALOH, 2'-CHALOH and 2',2'-CHALOH through Claisen-Schmidt's aldolic condensation methodology, in addition to performing spectroscopic characterizations, by NMR and FT-IR techniques, theoretical calculations of conformational analysis, evaluation of biological activity and use of these synthesized chalcones to obtain metal complexes with several metal centers. Through spectroscopic characterizations it is possible to observe the efficiency in obtaining the chalcones, with the presence of characteristic bands for these compounds in FT-IR and the presence of signs that prove the formation of chalcones, mainly the signal referring to the formation of the double C=C, with coupling constant $^3J_{HH}$ between 14 and 18 Hz. Regarding the theoretical calculations of the conformational equilibrium, one can observe the preference in configuration (*E*), and the highest percentage of population in equilibrium being in *s-cis* conformations, as well as the analysis of orbital interactions that most contribute to the stability of structures. Regarding the evaluations of biological activities, the potential of hydroxylated chalcones as good antioxidants, with 4-CHALOH presenting a 60.79% DPPH radical inhibition result, and a promising antimicrobial activity, with good results found against strains of *E. Coli* and *S. aureus*. In order to obtain metal complexes using chalcones as ligands, it is possible to observe the success in the synthesis of the cobalt complex with 4-CHALOH and the nickel complex with the 2'-CHALOH. However, future studies are needed to improve synthetic conditions as well as further analysis of the characterization of metal complexes, for better characterization of them.

Keywords: chalcones, synthesis, spectroscopic characterizations, biological activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura geral de um flavonoide.....	22
Figura 2 - Esquema representativo da biossíntese de flavonoides (via sintética do ácido malônico). Fenilalanina amônia-liase (PAL), 4-hidroxilase cinâmica (C4H), 4-cumarato:CoA ligase (4CL), chalcona sintase (CHS) e chalcona isomerase (CHI). .	23
Figura 3 - Classificação de alguns subgrupos dos flavonoides.	24
Figura 4 - Estrutura geral da chalcona.	25
Figura 5 - Flor de <i>Coreopsis grandiflora</i> (a), flor da espécie <i>Solanum</i> (b), folhas e frutos da espécie <i>Schinus molle</i> (c) e planta de <i>Piper nigrum</i> (d).	26
Figura 6 - <i>Glycyrrhiza glabra</i> (a) e raiz de alcaçuz (b).....	27
Figura 7 - Estruturas de compostos análogos das chalconas.	29
Figura 8 - Esquema da síntese de chalconas por acoplamento de Heck (A) e por acoplamento carbonilativo de Heck (B).....	30
Figura 9 - Esquema de reação para obtenção de chalconas pela reação de Suzuki, com o acoplamento de haleto de cinamoila com ácido fenilborônico (A) e com haletos de benzoila e ácidos borônicos (B).	31
Figura 10 - Esquema de reação de Wittig para síntese de chalconas.....	32
Figura 11 - Esquema da reação de olefinação de Julia-Kocienski para produção de chalconas.	32
Figura 12 - Esquema de reação da condensação de Claisen-Schmidt para a síntese de chalconas.	33
Figura 13 - Estrutura do derivado de chalcona, com fragmento aril-piperazina, que apresentou melhor atividade anti-inflamatória <i>in vivo</i>	35
Figura 14 - Híbrido de chalcona com cumarina com resultado promissor de atividade antitumoral.....	36

Figura 15 - Estrutura química da Licochalcona A.....	37
Figura 16 - Chalcona que em associação com Artemisinina apresentou sinergia contra a cepa PfINDO.....	37
Figura 17 - Estrutura da chalcona com resultado promissor para a atividade antioxidante.....	38
Figura 18 - Imagem da amoreira papel (<i>Broussonetia papyrifera</i> Vent.) (A) e estrutura da Brousochalcona A (B).....	39
Figura 19 - Estrutura do complexo metálico de vanádio (A) e complexo metálico de manganês (B), com propriedades antimicrobianas e estrutura de outro complexo de cromo (C), com relato de atividade anticancerígena.....	40
Figura 20 - Estrutura do complexo metálico de zinco, que apresentou promissora atividade antioxidante.....	41
Figura 21 - Exemplos de estruturas de complexos metálicos utilizando chalconas como ligantes: complexo monodentado (A); complexo de coordenação η^4 (B), complexo bidentado (C).	42
Figura 22 - Estruturas de alguns complexos metálicos, utilizando chalconas e derivados, como ligantes.....	43
Figura 23 - Gráfico de curva de potencial energético da (<i>E</i>)-chalcona.....	45
Figura 24 - Estrutura otimizada da (2 <i>E</i>)-1-(3-hidroxifenil)-3-(2,4,6-trimetoxipenil)prop-2-en-1-ona (A) e mapa de superfície de potencial eletrostático molecular (MEP) dos confôrmeros da mesma chalcona (B).....	46
Figura 25 - Interação das chalconas com o sítio ativo da proteína DHFR-TS da <i>Plasmodium falciparum</i>	47
Figura 26 - Estruturas das chalconas escolhidas para serem sintetizadas bem como seus nomes convencionais, nomes IUPAC, massa molar e fórmula.	48

Figura 27 - Espectro eletromagnético, com destaque para a região do infravermelho.....	49
Figura 28 - Exemplo de vibrações de deformações axiais e deformações angulares em moléculas orgânicas.....	50
Figura 29 - Demonstração do efeito da aplicação de um campo magnético nos estados de spins nucleares de um próton, com a ΔE sendo proporcional à intensidade do campo aplicado.	52
Figura 30 - Regiões características de deslocamentos químicos de diversos compostos.....	53
Figura 31 - Alguns dos principais deslocamentos químicos da RMN de ^{13}C (com os deslocamentos químicos sendo listados em partes por milhão a partir do padrão TMS)..	54
Figura 32 - Espectro bidimensional COSY ^1H - ^1H (A) e HSQC ^1H - ^{13}C (B) do ipsenol.....	56
Figura 33 - Estrutura de um chalcona geral, com as possíveis rotações dos diedros (A) e um gráfico de superfície de energia potencial, resultado da análise de scan (B).....	58
Figura 34 - Representação de um dos possíveis mecanismos de inibição do radical DPPH (A) e fórmula de porcentagem de inibição do radical (B).....	60
Figura 35 - Esquema de reação geral para síntese das chalconas.....	64
Figura 36 - Centrifuga utilizada (A) e complexo metálico obtido após o procedimento (B).	67
Figura 37 - Mecanismo de reação da condensação de Claisen-Schmidt para síntese de chalconas.	69
Figura 38 - Espectro de FT-IR da CHAL.	70

Figura 39 - Espectros de FT-IR da 2-CHALOH (A), 4-CHALOH (B) e 2'-CHALOH (C).....	71
Figura 40 - Espectro de FT-IR da 2',2-CHALOH.	73
Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H da CHAL (400 MHz, CDCl_3).	74
Figura 42 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H da CHAL (400 MHz, CDCl_3).	75
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C da CHAL (100 MHz, CDCl_3).	76
Figura 44 - Expansão do espectro bidimensional de HMBC da CHAL.....	77
Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H da 2-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).....	78
Figura 46 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 2-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).....	79
Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2-CHALOH (100 MHz, CDCl_3).	80
Figura 48 - Expansões dos espectros bidimensionais de HSQC (A) e HMBC (B) da 2-CHALOH.	81
Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H da 4-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).....	82
Figura 50 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 4-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).....	83
Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C da 4-CHALOH (100 MHz, CDCl_3).	84
Figura 52 - Expansão do espectro bidimensional HMBC da 4-CHALOH.	85
Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H da 2'-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).....	86
Figura 54 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 2'-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).....	87
Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2'-CHALOH (100 MHz, CDCl_3).....	88

Figura 56 - Expansões dos espectros bidimensionais de HSQC (A) e HMBC (B) da 2'-CHALOH.	89
Figura 57 - Espectro de RMN de ¹ H da 2',2-CHALOH (400 MHz, DMSO-d ₆).....	90
Figura 58 - Ampliação do espectro de RMN de ¹ H da 2',2-CHALOH (400 MHz, DMSO-d ₆).....	91
Figura 59 - Espectro de RMN de ¹³ C da 2',2-CHALOH (100 MHz, DMSO-d ₆).	92
Figura 60 - Expansões dos espectros bidimensionais de HSQC (A) e HMBC (B) da 2',2-CHALOH.	93
Figura 61 - Estruturas dos confômeros <i>s-cis</i> (a) e (b) e <i>s-trans</i> (c) da CHAL encontradas com os cálculos de otimização no nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p), bem como população de cada geometria no equilíbrio e diferença de energia entre os confômeros.....	96
Figura 62 - Estruturas dos confômeros <i>s-cis</i> (a) e (b) e <i>s-trans</i> (c) e (d) da 2-CHALOH encontradas com os cálculos de otimização no nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p), bem como população de cada geometria no equilíbrio e diferença de energia entre os confômeros.....	99
Figura 63 - Estruturas dos confômeros <i>s-cis</i> (a) e (b) e <i>s-trans</i> (c) e (d) da 4-CHALOH encontradas com os cálculos de otimização no nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p), bem como população de cada geometria no equilíbrio e diferença de energia entre os confômeros.....	102
Figura 64 - Estruturas do confômero <i>s-cis</i> (a) e do confômero <i>s-trans</i> (b) da 2'-CHALOH, encontradas com os cálculos do equilíbrio conformacional com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).	104
Figura 65 - Estruturas dos confômeros <i>s-cis</i> (a) e (b) e dos confômeros <i>s-trans</i> (c) e (d) da 2',2-CHALOH, encontradas com os cálculos do equilíbrio conformacional com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).....	106

Figura 66 - Avaliação de atividade antioxidante pela metodologia de inibição do radical DPPH, com leitura de microplaca em 517 nm.....	108
Figura 67 - Gráfico de % de inibição do radical DPPH pela concentração das chalconas testadas.....	109
Figura 68 - Placas de Petri da avaliação da atividade antimicrobiana contra a <i>E. coli</i> e <i>S.aureus</i> , bem como resultados obtidos das chalconas.	110
Figura 69 - Possível estrutura do complexo de cobalto com a 4-CHALOH.....	111
Figura 70 - Espectro de FT-IR do complexo de Cobalto com a 4-CHALOH.....	112
Figura 71 - Comparação entre os espectros de RMN de ¹³ C da 4-CHALOH com o complexo Co-4-CHALOH, na região da carbonila.....	113
Figura 72 - Possível estrutura do complexo de Níquel com a 2'-CHALOH.....	113
Figura 73 - Comparação entre os espectros de RMN de ¹ H da 2'-CHALOH com o complexo Ni-2'-CHALOH, na região dos hidrogênios aromáticos.	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela abreviada de frequência e intensidade de determinados grupos funcionais.	51
Tabela 2 - Reagentes utilizados e suas marcas e graus de pureza.....	63
Tabela 3 - Produtos obtidos através da síntese de Claisen-Schmidt e suas características e reagentes utilizados.	65
Tabela 4 - Bandas de absorção máxima das chalconas sintetizadas.....	94
Tabela 5 - Ponto de fusão das chalconas sintetizadas.	95
Tabela 6 - Interações entre orbitais (kcal mol^{-1}) da CHAL, no nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).	97
Tabela 7 - Interações entre orbitais (kcal mol^{-1}) da 2-CHALOH, com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).	100
Tabela 8 – Interações entre orbitais (kcal mol^{-1}) da 4-CHALOH, com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).	103
Tabela 9 - Interações entre orbitais (kcal mol^{-1}) da 2'-CHALOH, com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).	105
Tabela 10 - Interações entre orbitais (kcal mol^{-1}) da 2',2-CHALOH, com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).	106

LISTA DE SIGLAS

ABTS	Ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina- 6-sulfônico
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Correlação)
DFT	<i>Density-functional theory</i> (<i>Teoria do Funcional de Densidade</i>)
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazil
EPR	<i>Electron paramagnetic resonance</i> (Ressonância Paramagnética eletrônica)
FRAP	<i>Ferric-Reducing Antioxidant Power</i> (Poder de redução do íon ferro III)
FT-IR	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i> (Espectroscopia de Infravermelho com transformada de Fourier)
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> (Correlação Heteronuclear através de muitas ligações)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> (Correlação Heteronuclear através de uma ligação)
IC ₅₀	Concentração de um composto necessária para reduzir o crescimento populacional de organismos, incluindo células eucarióticas, em 50 por cento, <i>in vitro</i>
NBO	<i>Natural Bond Orbital</i> (Orbital Natural de Ligação)
QSAR	<i>Quantitative structure–activity relationship</i> (Relação quantitativa Estrutura-Atividade)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAR	<i>Structure–activity relationship</i> (Relação Estrutura-Atividade)
TGA	<i>Thermogravimetric analysis</i> (Análise Termogravimétrica)
THF	Tetrahidrofurano

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
mM	Milimolar
μL	Microlitro
μg	Microgramas
nm	Nanômetros
π	Pi
σ	Sigma
δ	Deslocamento químico
J	Constante de acoplamento
^1H	Hidrogênio-1
^{13}C	Carbono-13
d	Dupleto
m	Multiplete
s	Simpleto

SUMÁRIO

1	JUSTIFICATIVA	20
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
2.1	FLAVONOIDES	22
2.2	CHALCONAS	25
2.2.1	Chalconas Naturais	25
2.2.2	Síntese de Chalconas.....	28
2.3	ROTAS SINTÉTICAS	30
2.4	ATIVIDADES BIOLÓGICAS	34
2.4.1	Chalconas.....	34
2.4.2	Complexos Metálicos.....	39
2.5	QUÍMICA COMPUTACIONAL	44
3	DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA E HIPÓTESES	48
4	TÉCNICAS E SEUS FUNDAMENTOS	49
4.1	ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO	49
4.2	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	52
4.3	EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL.....	57
4.4	ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	59
4.5	ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.....	60
5	OBJETIVOS	62
5.1	OBJETIVO GERAL.....	62
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	62
6	MATERIAL E MÉTODOS	63
6.1	MATERIAL.....	63
6.2	MÉTODOS	63
6.2.1	Síntese das Chalconas.....	63
6.2.2	Caracterizações Espectroscópicas.....	65

6.2.3	Cálculos Computacionais	65
6.2.4	Atividade Antioxidante	66
6.2.5	Atividade Antimicrobiana Sobre <i>E. Coli</i> e <i>S. Aureus</i>	66
6.2.6	Síntese dos Complexos Metálicos.....	67
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	68
7.1	SÍNTESES DAS CHALCONAS	68
7.2	CARACTERIZAÇÕES DAS CHALCONAS.....	70
7.2.1	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).....	70
7.2.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	73
7.2.3	Espectroscopia no UV-vis.....	94
7.2.4	Ponto de Fusão	94
7.2.5	Equilíbrio Conformacional das Chalconas	95
7.2.6	Atividade Antioxidante	108
7.2.7	Atividade Antimicrobiana	110
7.3	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS METÁLICOS.....	111
8	CONCLUSÕES	116
	REFERÊNCIAS.....	118
	ANEXO A – ESPECTROS DE FT-IR DOS REAGENTES UTILIZADOS NAS SÍNTESES DAS CHALCONAS... ..	127
	ANEXO B – ESPECTROS DE RMN DE ¹H E ¹³C DOS REAGENTES UTILIZADOS NAS SÍNTESES DAS CHALCONAS EM CDCl₃.	130
	ANEXO C – ESPECTROS TOTAL DE RMN ¹³C E HMBC DA CHAL EM CDCl₃...140	
	ANEXO D – ESPECTRO TOTAL DE RMN DE ¹³C, HSQC E HMBC DA 2-CHALOH EM CDCl₃.....	142
	ANEXO E – ESPECTRO TOTAL DE RMN DE ¹³C, HSQC E HMBC DA 4-CHALOH EM CDCl₃.....	145
	ANEXO F – ESPECTRO TOTAL DE RMN DE ¹³C, HSQC E HMBC DA 2'-CHALOH EM CDCl₃.....	147

ANEXO G – ESPECTRO TOTAL DE RMN DE ^{13}C, HSQC E HMBC DA 2',2- CHALOH EM DMSO	150
ANEXO H – GRÁFICO COM % DE INIBIÇÃO DO DPPH, CONCENTRAÇÃO E CÁLCULO DO IC_{50} PARA AS HIDROXICHALCONAS.	153
ANEXO I - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO COMPARATIVO ENTRE A 4- CHALOH E O COMPLEXO DE COBALTO (CDCl_3, 100 MHZ).....	154
ANEXO J - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO COMPARATIVO ENTRE A 2'- CHALOH (CDCl_3, 100 MHZ) E O COMPLEXO DE NÍQUEL (DMSO, 100 MHZ)...	155

1 JUSTIFICATIVA

Atualmente muitos trabalhos na literatura têm como intuito a obtenção de compostos que possam apresentar possíveis atividades biológicas visando a sua utilização como um potencial agente farmacológico (SINGH; ANAND; KUMAR, 2014). Esses compostos são os mais diversos possíveis, podendo-se destacar os flavonoides, que possuem uma diversa gama de aplicabilidades e atividades biológicas relatadas na literatura, como por exemplo, antidiabética, antifúngica, antimicrobiana, anticâncer, atividade neuro protetora, entre outras (FAHMY et al., 2018; SONG et al., 2019).

Os flavonoides são classificados como metabolitos secundários de maior abundância no reino vegetal, possuem grupos poli fenólicos em sua estrutura e estão presentes principalmente em frutas, chás e algumas raízes (DEWICK, 2008). Essa classe de compostos, por estar associada a uma grande variedade de atividades biológicas, atrai o interesse para diversos tipos de indústrias, destacando-se as indústrias farmacêutica, de cosméticos, alimentícia, entre outras. Podem ser encontrados na natureza em diversas partes das plantas, tendo função na proteção contra pragas e auxiliando no desenvolvimento vegetal. Pode-se obter os flavonoides através de técnicas de extração (HAVSTEEN, 2002).

Dentro dos flavonoides existem diversos subgrupos, nos quais estão inclusos, flavonas, flavonóis, isoflavonas e chalconas, sendo esse último grupo um precursor para uma grande quantidade de derivados dos flavonoides, com a naringenina chalcona sendo a precursora, de boa parte dos flavonoides, na rota biossintética (DEWICK, 2009; ZHUANG et al., 2017). As chalconas, classificadas como flavonoides de cadeia aberta, possuem em sua estrutura um sistema conjugado α,β -carbonílico, apresentando também diversas atividades biológicas relatadas na literatura como por exemplo, capacidade anti-inflamatória, atividade de prevenção contra cânceres, antimicrobiana, antifúngica, antimalárica, antiviral, entre outras (BATOVSKA; TODOROVA, 2010; SAHU et al., 2012).

Devido ao fato da presença de chalconas em vegetais se dar em quantidades baixas opta-se por realizar a sua obtenção por processo sintético, pois a síntese das substâncias de interesse proporciona, geralmente, um bom rendimento além da possibilidade de se sintetizar compostos com diversos substituintes, com a finalidade

de potencializar alguma determinada atividade biológica (GOMES et al., 2017; ROZMER; PERJÉSI, 2016).

Entre os principais substituintes utilizados nas sínteses de chalconas podem-se destacar os grupos funcionais metila, nitro, amina, hidroxila, entre outros. Diversas chalconas com inúmeras propriedades biológicas são relatadas na literatura utilizando esses substituintes, sendo cada grupo funcional adicionado para potencializar uma atividade biológica específica, como por exemplo, as chalconas hidroxiladas, que são sintetizadas visando a sua aplicação na atividade antimicrobiana (RAMMOHAN et al., 2020; ZHUANG et al., 2017). Estudos mais recentes também trazem complexos metálicos, utilizando chalconas como ligantes, sendo sintetizados para diversas utilidades farmacológicas, principalmente a atividade anticâncer (SULPIZIO; BREIBECK; ROMPEL, 2018).

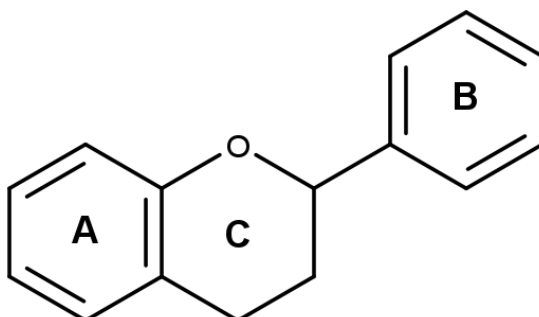
O objetivo deste trabalho consiste inicialmente na síntese de chalconas substituídas com o grupo funcional hidroxila, seguido de caracterizações espectroscópica. A segunda etapa será a realização de testes de atividade antioxidante e também de atividade biológica. A última etapa consiste na produção de complexos metálicos utilizando as mesmas como ligante, bem como realizar a caracterização espectroscópicas dos compostos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FLAVONOIDES

Os flavonoides são uma das classes de compostos fenólicos que possuem diversas aplicabilidades devido às inúmeras atividades biológicas que são relatadas na literatura (DI CARLO et al., 1999). Essa classe de compostos está presente na natureza nas diferentes partes das plantas, como por exemplo, folhas, flores, frutos, raízes, entre outros, exercendo funções protetivas nas mesmas (HAVSTEEN, 2002). A estrutura geral dos flavonoides, que são componentes de baixa massa molecular, consiste em dois anéis benzênicos unidos por um anel pirano heterocíclico (HOLLMAN et al., 1999; KOGAWA et al., 2007; PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016). A Figura 1 traz a representação da estrutura geral de um flavonoide, composto por dois anéis aromáticos (A e B) unidos por um grupo pirano (C).

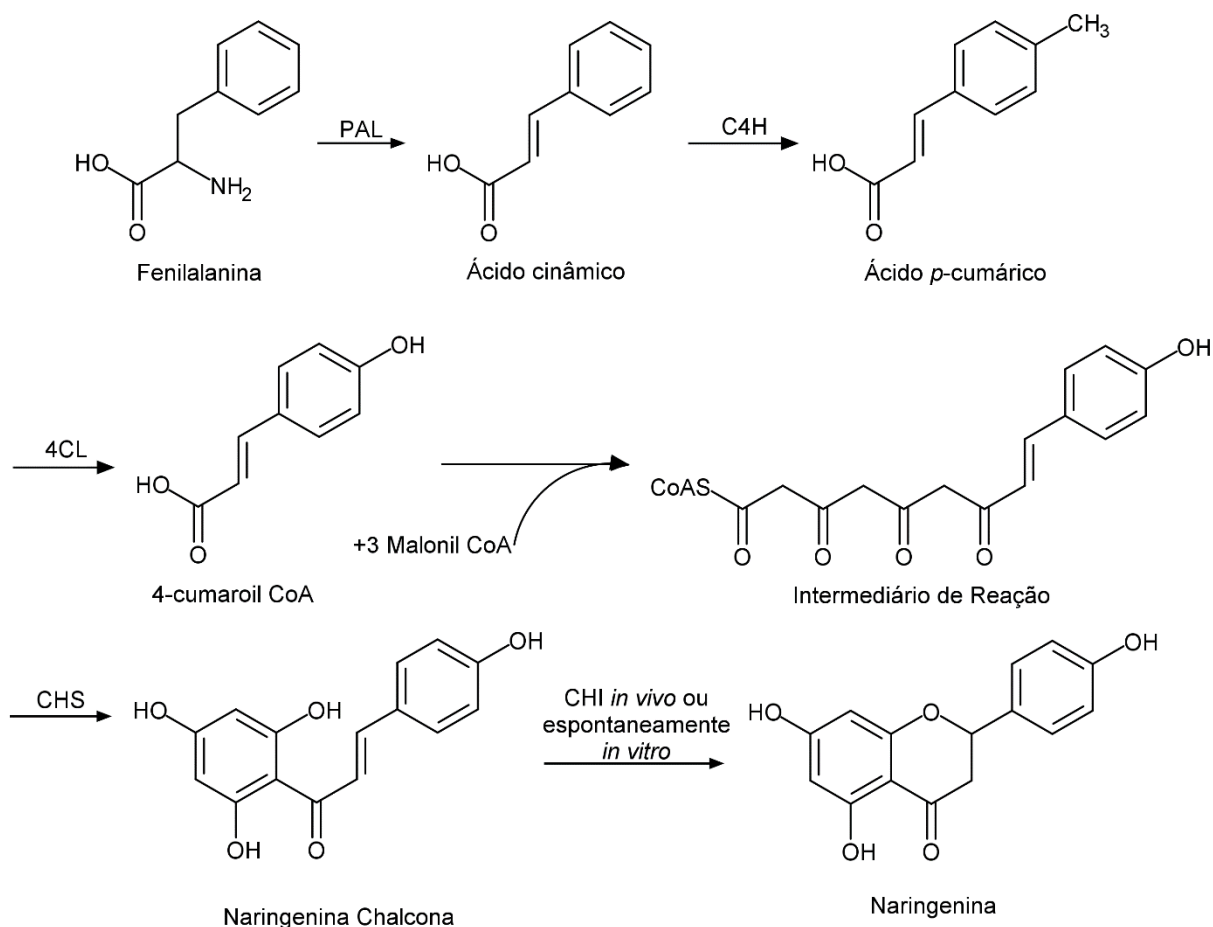
Figura 1 - Estrutura geral de um flavonoide.



FONTE: O Autor.

A biossíntese dos flavonoides em plantas pode ocorrer através de duas rotas sintéticas, a rota do ácido chiquímico e a via sintética do ácido malônico. Esta última utiliza uma chalcona como intermediária, para a síntese dos demais flavonoides. A rota sintética do ácido malônico (Figura 2) ocorre com a condensação do *p*-cumaroil CoA com três moléculas de malonil CoA, resultando em um intermediário, que através da ação da enzima chalcona sintase, resulta no composto naringenina chalcona. Após a síntese da chalcona precursora, a enzima chalcona isomerase atua na biossíntese da naringenina, a flavonona que será precursora dos demais flavonoides nas plantas (KHALID et al., 2019). A Figura 2 traz a representação esquemática da biossíntese de flavonoides.

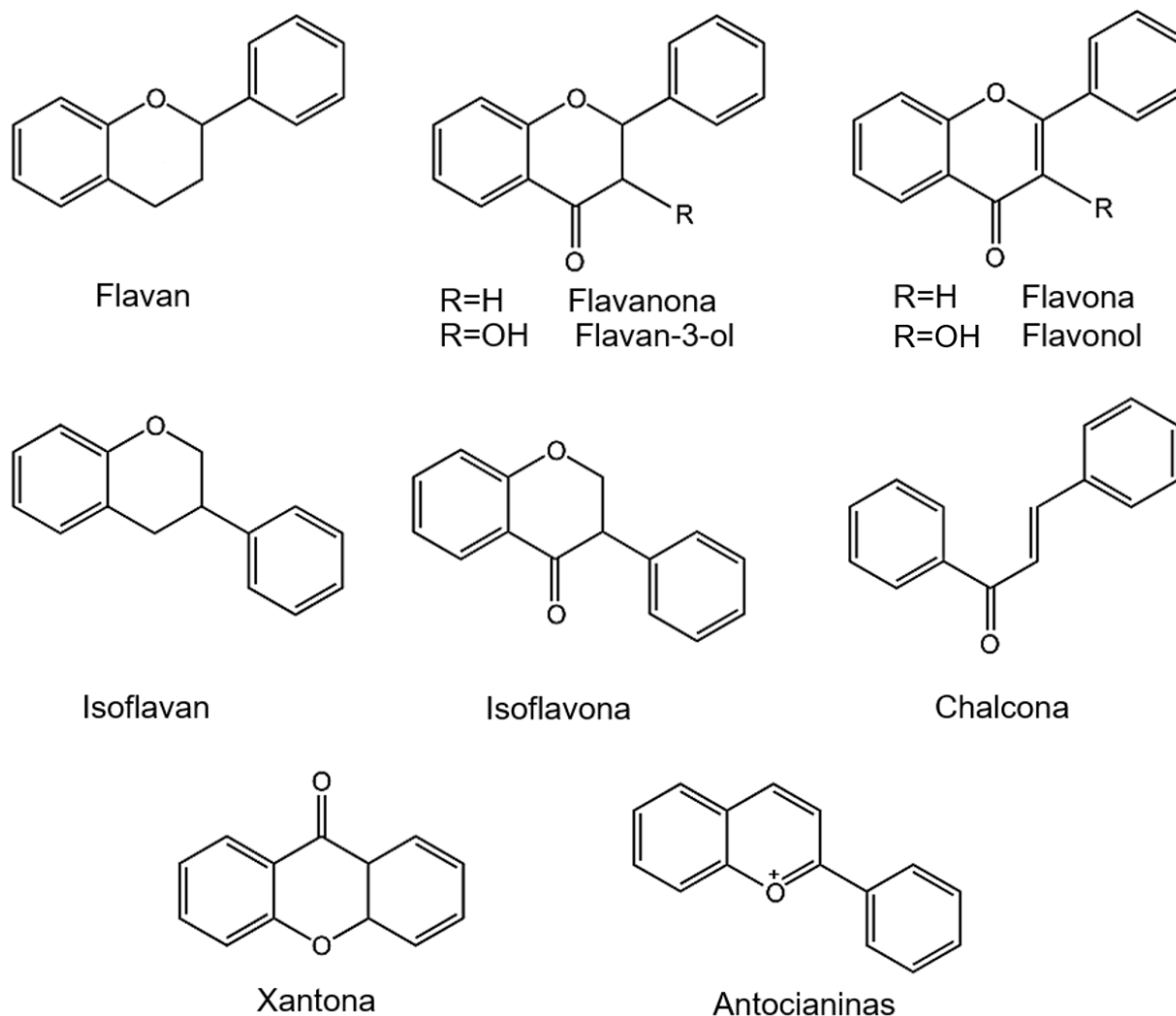
Figura 2 - Esquema representativo da biossíntese de flavonoides (via sintética do ácido malônico). Fenilalanina amônia-liase (PAL), 4-hidroxilase cinâmica (C4H), 4-cumarato:CoA ligase (4CL), chalcona sintase (CHS) e chalcona isomerase (CHI).



FONTE: Adaptado de WANG, C. et al. Isolation and characterization of a novel chalcone synthase gene family from mulberry. *Plant Physiology and Biochemistry*, v. 115, p. 107–118, jun. 2017.

Esses flavonoides podem ser subdivididos em vários grupos dependendo de como estão as ligações do anel C com o anel B, do grau de insaturação do anel C, dos substituintes presentes nos anéis aromáticos, entre outros fatores. Desta maneira, podem ser destacados os seguintes subgrupos de flavonoides: flavonas, flavononas, isoflavonas, isoflavononas, antocianinas, xantonas e chalconas (HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ; BAQUERO; LARROTA, 2019). As diversas classes de flavonoides (Figura 3) têm sido muito estudadas na literatura pelas suas propriedades farmacológicas, e são relatadas devido à utilização de plantas medicinais que possuem esses compostos em suas estruturas.

Figura 3 - Classificação de alguns subgrupos dos flavonoides.



FONTE: Traduzido de HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, P.; BAQUERO, L. P.; LARROTA, H. R. Flavonoids. In: **Bioactive Compounds**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 265–288.

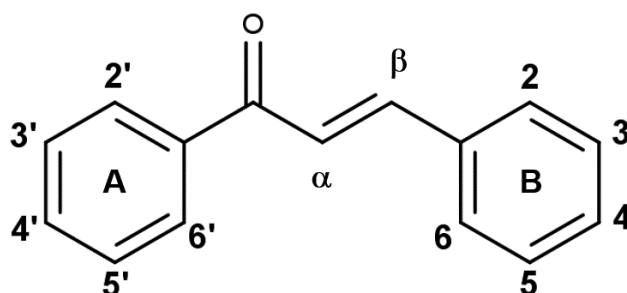
A variedade de subclasses existentes dos flavonoides possibilita que existam uma grande variedade desses compostos nas plantas, além daqueles sintetizados visando aplicação farmacológica, devido às suas propriedades. Podemos destacar a classe das chalconas, a qual será o foco deste trabalho, principalmente por chamar atenção devido aos inúmeros estudos sobre atividades biológicas relacionados a mesma, tanto na defesa de plantas, como por exemplo, o desenvolvimento de possíveis fármacos a serem sintetizados. Entre essas atividades destacam-se, a antifúngica, antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória, entre outras (DEWICK, 2008).

2.2 CHALCONAS

2.2.1 Chalconas Naturais

As chalconas, que possuem o nome derivado do grego *chalcos*, que significa bronze (SAHU et al., 2012), apresentam em sua estrutura básica o núcleo 1,3-difenil-2-propen-1-ona. Podem ser classificadas como cetonas α,β -insaturadas pois contém um sistema carbonílico conjugado, a presença da dupla ligação (C=C), segundo relatos da literatura, está ligado diretamente com às suas propriedades e suas atividades biológicas (SINGH; ANAND; KUMAR, 2014). É possível encontrá-las nas cascas, folhas, frutos e raízes das plantas, são consideradas precursoras fundamentais na biossíntese dos flavonoides. Sua estrutura geral pode ser observada na Figura 4.

Figura 4 - Estrutura geral da chalcona.

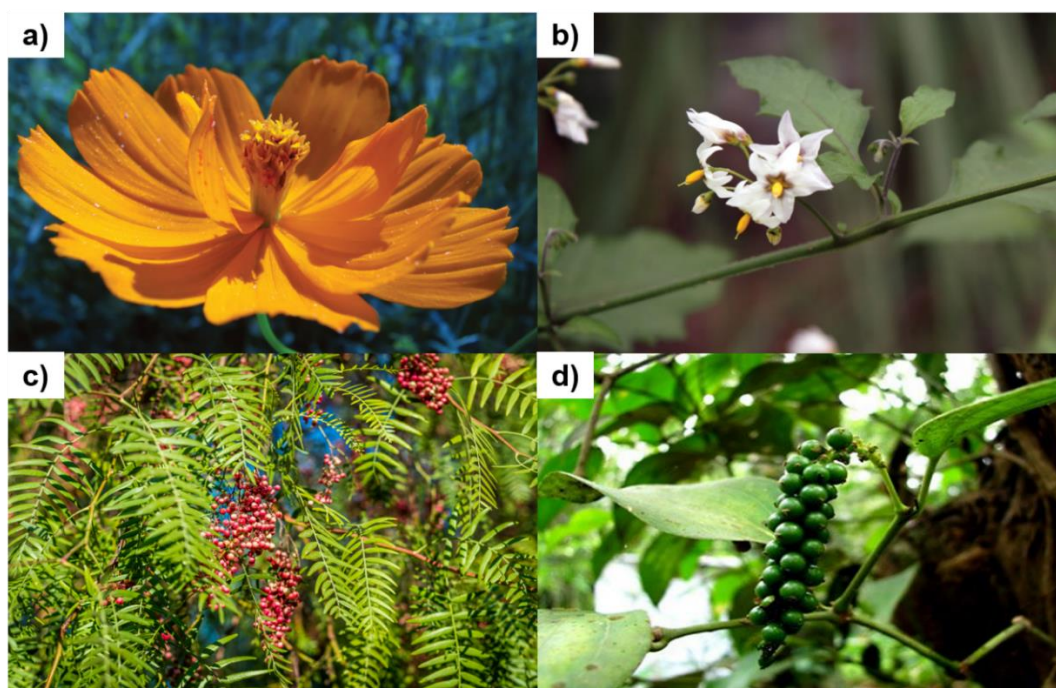


FONTE: O Autor.

Após ocorrer a biossíntese das chalconas, estas possuem três utilizações no metabolismo das plantas. A primeira função é como precursora na síntese das auronas, através da ação da enzima Aureusidina sintase. A segunda é a formação de conjugados glicosil, que serão responsáveis pela pigmentação das flores, produzindo coloração amarela ou vermelha em pétalas, o que promove a atração de animais polinizadores, como as abelhas (HARBORNE, 1966). A última função, e principal, é a conversão em naringenina pela ação da chalcona isomerase, considerada a precursora natural dos flavonoides, conforme explicitado na Figura 2 da seção anterior. Possuem também funções protetivas nas plantas e são comumente utilizadas em práticas da medicina tradicional (ROZMER; PERJÉSI, 2016). Essas funções protetivas se devem a atuação das chalconas no mecanismo de defesa, principalmente contra fungos e bactérias e no combate de espécies reativas do

oxigênio. Esse mecanismo ocorre pelo fato das chalconas possuírem em sua estrutura duplas ligações conjugadas e um sistema de elétrons π deslocalizado nos dois anéis benzênicos presentes na estrutura geral (anel A e B). Devido a esse fator, essa classe de compostos, geralmente, apresentam baixos potenciais redox, apresentando assim uma maior chance de ocorrer reações de transferência de elétrons (DÍAZ-TIELAS et al., 2016; KATSORI; HADJIPAVLOU-LITINA, 2011). Um dos primeiros relatos da presença de chalconas em estruturas de plantas ocorreu nos pigmentos de flores amarelas do gênero *Coreopsis*, e posteriormente foi encontrada em diversas plantas de outras famílias, como a *Solanaceae*, *Anacardiaceae*, *Caesalpiniaceae*, *Piperaceae*, entre outras (NINOMIYA; KOKETSU, 2013). Na Figura 5 estão representadas plantas que contêm chalconas em sua constituição.

Figura 5 - Flor de *Coreopsis grandiflora* (a), flor da espécie *Solanum* (b), folhas e frutos da espécie *Schinus molle* (c) e planta de *Piper nigrum* (d).



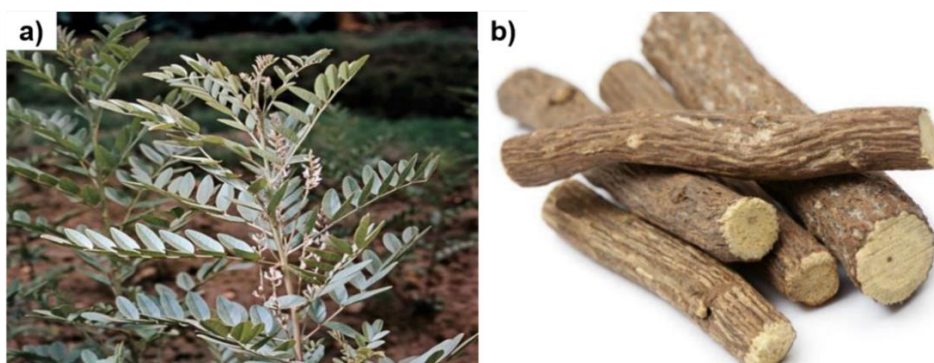
FONTE: ENCYCLOPÆDIA BRITANNICA. Disponível em: <<https://www.britannica.com>>. Acesso em: 28 jul. 2020

Outros relatos na literatura citam a presença de chalconas em plantas, como por exemplo, no trabalho de Adityachaudhury e colaboradores (1976) que relata o isolamento da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-3'-metilchalcona da *Didymocarpus aurentiaca*, com posterior realização da síntese da mesma para comparação e comprovação da presença dessa chalcona nessa planta. Abu e colaboradores (2013), apresentaram em seu trabalho a presença de uma grande variedade de chalconas na *Piper*

methysticum, conhecida como Kava-Kava, que é utilizada na medicina asiática como anti-inflamatório, antioxidante e com funções hepatoprotetoras.

Outra planta que possui inúmeros estudos sobre a presença de chalconas em suas estruturas é a *Glycyrrhiza glabra*, conhecida como alcaçuz, utilizada largamente na medicina oriental, principalmente a chinesa, no tratamento para problemas intestinais, úlceras, doenças de pele, como eczema e urticária (FENWICK; LUTOMSKI; NIEMAN, 1990). Alguns estudos recentes buscaram encontrar relação dos compostos presentes nessa planta no combate de doenças virulentas, como por exemplo, o SARS-CoV-2, com algumas chalconas específicas sendo destacadas como possível inibidor da glicoproteína contida no vírus (PRASANSUKLAB et al., 2021; SHAHID; CHOWDHURY; KASHEM, 2020; SINHA et al., 2020). A Figura 6 traz a representação da *Glycyrrhiza glabra* e da raiz de alcaçuz, de onde são extraídas e isoladas as substâncias com potencial farmacológico dessa planta.

Figura 6 - *Glycyrrhiza glabra* (a) e raiz de alcaçuz (b).



FONTE: ENCYCLOPÆDIA BRITANNICA. Licorice plant. Disponível em: <<https://www.britannica.com/plant/licorice#/media/1/339735/6383>>. Acesso em: 28 jul. 2020.

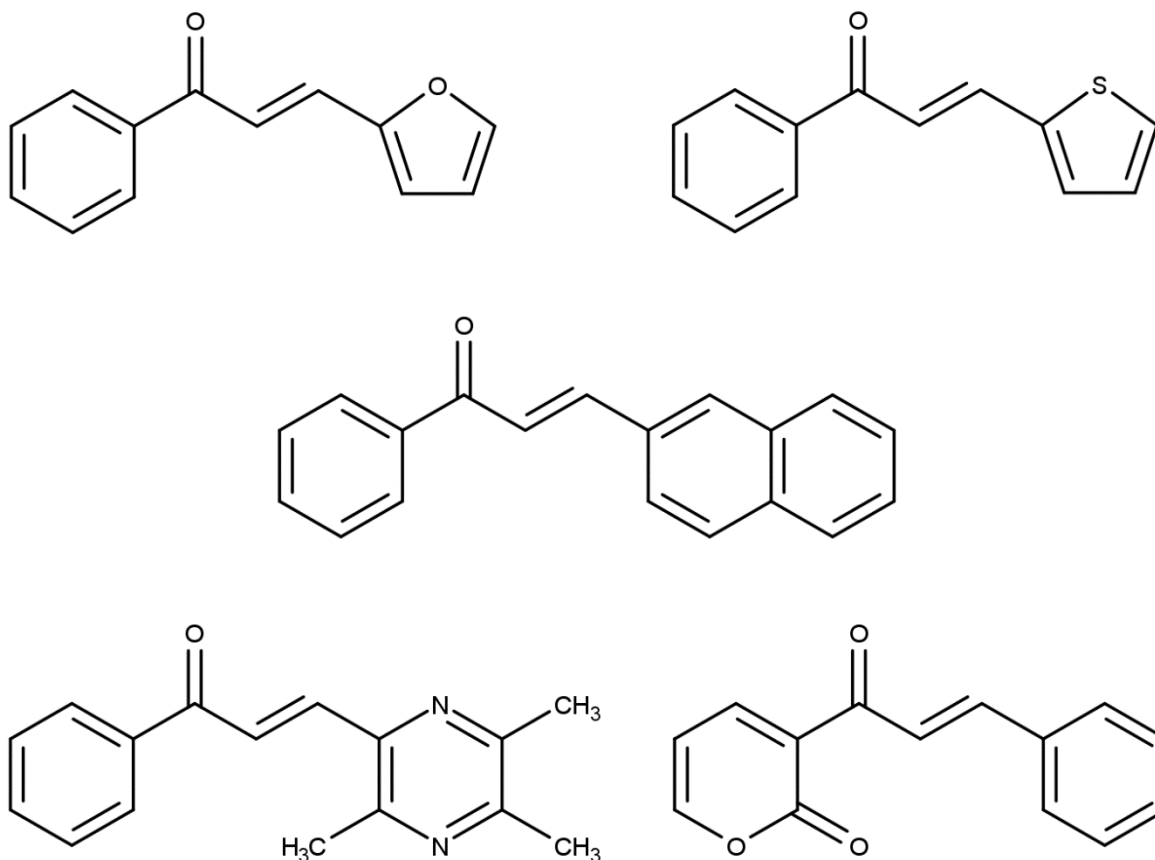
As chalconas podem se apresentar nas plantas em duas formas isoméricas (*E*) e (*Z*) em relação aos substituintes na ligação vinílica, também conhecidas por *trans* (*E*) e *cis* (*Z*), sendo, geralmente, os isômeros (*E*), os mais estáveis termodinamicamente. Devido a esse motivo o isolamento destes compostos se dá nessa forma (GO; WU; LIU, 2005). A maioria das chalconas encontradas na natureza estão na forma monomérica. É possível observar uma grande variabilidade de compostos devido a possibilidade de possuir vários substituintes, com destaque para chalconas substituídas com grupos metoxilas, metílicos e hidroxilas presentes em suas estruturas (ROZMER; PERJÉSI, 2016).

2.2.2 Síntese de Chalconas

As chalconas presentes nas composições das plantas apresentam uma imensa variedade de substituintes, podendo ser encontrados em um dos anéis aromáticos ou em ambos (Figura 4 da seção anterior). Porém, para se obter esses compostos das plantas são necessários processos de extração e isolamento que podem acarretar no baixo rendimento na obtenção dos compostos de interesse, aliado ao fato da quantidade de chalconas presentes nas plantas ser relativamente baixa. Devido a esses fatores a síntese das chalconas se torna uma alternativa eficiente, pois os métodos de obtenção são relativamente simples, apresentam bons rendimentos e na maioria dos casos é possível selecionar com facilidade os substituintes que estarão nos anéis aromáticos (CAZAROLLI et al., 2013).

A síntese de chalconas possibilita um controle sobre quais substituintes estarão presentes na estrutura, direcionando assim para um determinado estudo farmacológico, como por exemplo, a realização da síntese de chalconas hidroxiladas, que são descritas na literatura com um grande potencial antioxidante e antimicrobiano (BATOVSKA; TODOROVA, 2010; SAHU et al., 2012). São relatados na literatura também a síntese de diversos análogos de chalconas, com modificações sendo realizadas de acordo com o interesse desejado, para que os compostos possam apresentar uma melhora na eficiência de alguma atividade biológica. Dentre esses análogos podem ser destacadas as furanochalconas, tienilchalconas, compostos com inserção de outros elementos nos anéis aromáticos, como por exemplo, o nitrogênio ou oxigênio, ou até mesmo com mais de dois anéis aromáticos em suas estruturas (QIN et al., 2020; THAPA et al., 2021). A Figura 7 traz algumas estruturas de análogos de chalconas relatadas.

Figura 7 - Estruturas de compostos análogos das chalconas.



FONTE: O Autor.

Outro fator interessante com a obtenção destes compostos através de síntese é a possibilidade de realizar a produção de complexos metálicos utilizando chalconas como ligantes, com relatos na literatura da utilização desses compostos como agentes farmacológicos, com várias atividades relatadas, como por exemplo, a ação antitumoral (GABER; EL-GHAMRY; MANSOUR, 2018).

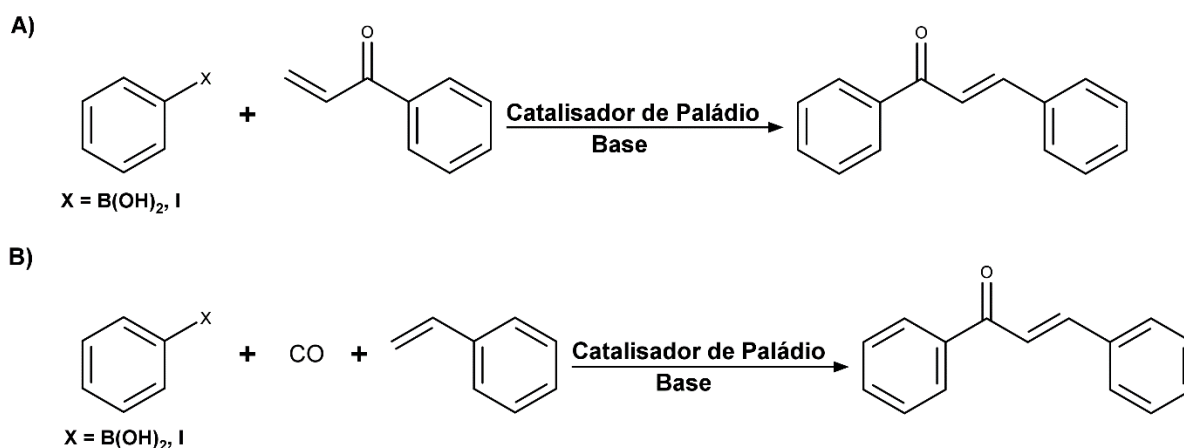
Tanto as chalconas, como seus derivados, geralmente, apresentam um sistema conjugado α,β -carbonílico, sendo assim podem atuar como agentes quelantes com diversos metais para a formação de complexos. Desta maneira, a busca pela produção de complexos metálicos com chalconas seria uma ferramenta muito interessante para a potencialização de determinadas atividades biológicas.

2.3 ROTAS SINTÉTICAS

Diversas metodologias para a síntese de chalconas são relatadas na literatura, destacando-se, reações de acoplamento, como Heck e Suzuki-Miyaura, reação de Wittig, olefinação de Julia-Kocienski, reações sem solventes, e a mais comumente utilizada, condensação de Claisen-Schmidt. A escolha da metodologia para a síntese desses compostos se baseia em alguns fatores, como disponibilidade de reagentes, solventes e do interesse em um substituinte específico.

A síntese através da reação de acoplamento de Heck ocorre com a adição de algum iodeto de arila, ou ácido arilborônico, com uma cetona insaturada, utilizando também catalisador de paládio e alguma base (CAVARISCHIA et al., 2003). Outra metodologia similar também utilizada para a produção de chalconas é a reação de acoplamento carbonilativo de Heck, que também utiliza ácidos arilborônicos ou iodetos de arila, porém na presença de estireno e com a utilização de monóxido de carbono para a síntese (WU; NEUMANN; BELLER, 2010). A Figura 8 demonstra os esquemas das sínteses de acoplamento de Heck.

Figura 8 - Esquema da síntese de chalconas por acoplamento de Heck (A) e por acoplamento carbonilativo de Heck (B).



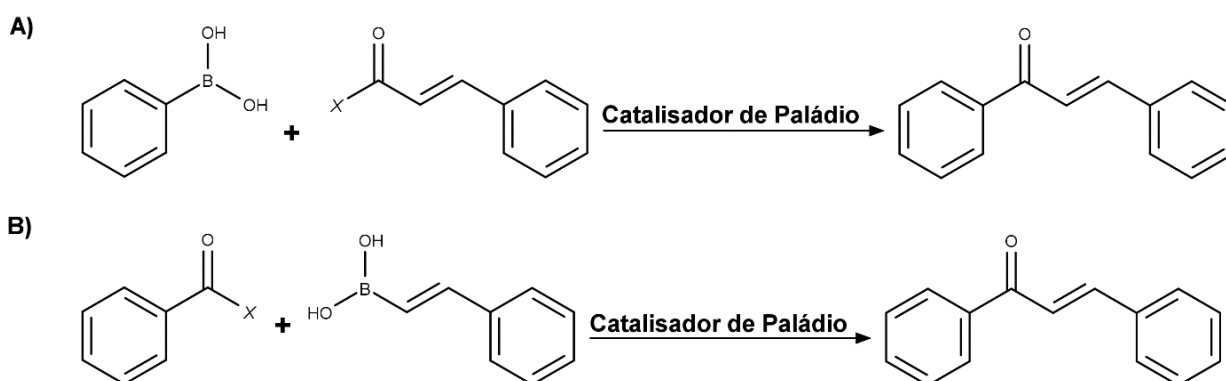
FONTE: O Autor.

Essa metodologia apresenta bons rendimentos de síntese, porém possui a limitação de necessitar de monóxido de carbono, bem como a pouca variabilidade de reagentes, limitando assim a possibilidade de chalconas que podem ser sintetizadas (WU et al., 2010).

Outra reação de acoplamento utilizada para a síntese de chalconas é a reação de Suzuki, que também se utiliza de um catalisador de paládio para a obtenção dos

compostos de interesse. Esse tipo de reação, geralmente é realizado através de duas abordagens, a primeira com o acoplamento de um haleto de cinamoila, geralmente o cloreto, com um ácido fenilborônico. A segunda abordagem consiste no acoplamento de haletos de benzoila com ácidos borônicos. As condições de reações possuem diversas variações, afetando diretamente o rendimento da obtenção das chalconas (EDDARIR et al., 2003; MIYAURA; YAMADA; SUZUKI, 1979). A Figura 9 demonstra o esquema para a obtenção de chalconas através dessas duas abordagens.

Figura 9 - Esquema de reação para obtenção de chalconas pela reação de Suzuki, com o acoplamento de haleto de cinamoila com ácido fenilborônico (A) e com haletos de benzoila e ácidos borônicos (B).

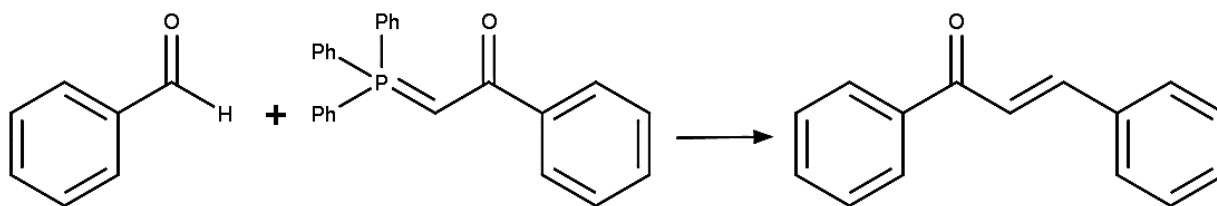


FONTE: O Autor.

Outros métodos não tão usuais para a produção de chalconas também são relatados na literatura, como por exemplo, a reação de Wittig, que demorava aproximadamente 3 dias em refluxo com benzeno ou 30 horas em refluxo com THF (RAMIREZ; DERSHOWITZ, 1957). Posteriormente, os avanços da tecnologia possibilitaram a realização das sínteses em um tempo muito mais curto, com a utilização de assistência de irradiação por micro-ondas, com tempos inferiores a 10 minutos, apresentando bons rendimentos, superiores a 80% para uma variedade de chalconas, com as condições de síntese variando de acordo com o produto de interesse (XU; CHEN; HUANG, 1995). A

Figura 10 traz o esquema de reação de Wittig para a síntese de chalconas.

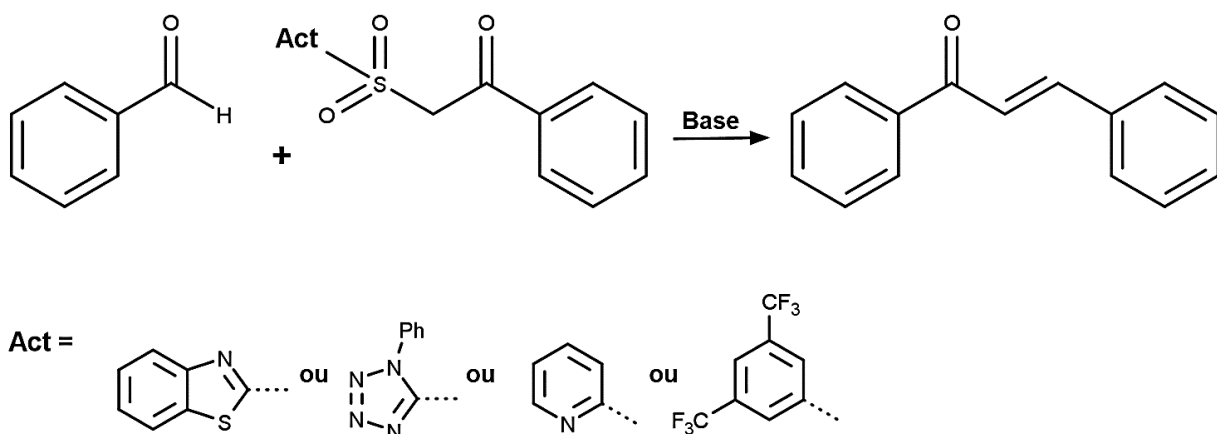
Figura 10 - Esquema de reação de Wittig para síntese de chalconas.



FONTE: O Autor.

A obtenção de chalconas por olefinação de Julia-Kocienski, que é uma adaptação da olefinação convencional de Julia, não é um método muito usual de síntese para essa classe de compostos, pelo fato de seu rendimento depender de diversos fatores, como a escolha da base utilizada, do solvente, da temperatura de síntese e dos reagentes utilizados. Essa síntese consiste na adição de benzaldeídos a reagentes preparados previamente, chamados de reagentes de Julia, na presença de alguma base, e com escolha de solvente e temperatura variada. Kumar e colaboradores (2010) trazem em seu trabalho a síntese de diversas chalconas e derivados através dessa metodologia, variando os substituintes e por consequência as condições da síntese para chegar no produto desejado. A desvantagem dessa metodologia é o fato de exigir reagentes muito específicos, fazendo com que o processo sintético possua um custo elevado e um preparo muito cuidadoso. A Figura 11 demonstra o esquema de reação para essa metodologia.

Figura 11 - Esquema da reação de olefinação de Julia-Kocienski para produção de chalconas.



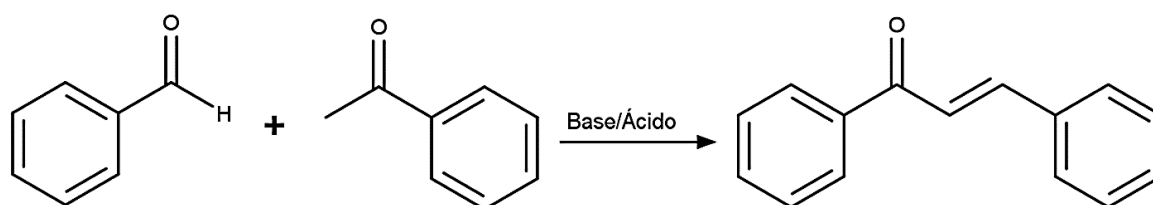
FONTE: O Autor.

A metodologia mais utilizada para a síntese de chalconas é a condensação de Claisen-Schmidt, que consiste na adição de um benzaldeído com uma

acetofenona, através de catálise básica ou ácida e podendo levar horas ou dias para que a reação obtenha um rendimento satisfatório, dependendo dos reagentes e do catalisador que será utilizado. As principais vantagens dessa metodologia são: o baixo custo dos reagentes utilizados e a simplicidade do procedimento experimental.

Para a catálise básica, geralmente, utiliza-se de terc-butóxido de potássio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio, com metanol ou etanol como solvente, em temperatura ambiente, sendo utilizada, preferencialmente, para a síntese de hidroxichalconas. Dependendo dos substituintes presentes nos anéis aromáticos as condições de sínteses podem sofrer mudanças, como aumento de temperatura ou ser mantida em refluxo. Também podem ocorrer mudanças no catalisador utilizado, visando um produto específico. As condições de catálise ácida também podem ser aplicadas na rota sintética, porém são menos comuns, podendo levar a uma diminuição do rendimento da síntese, porém em alguns casos só é possível obter o produto desejado com essas condições. Podem ser utilizados tanto ácidos de Brønsted ou de Lewis, sendo um dos mais comuns o ácido clorídrico, na fase líquida ou gasosa, e o ácido p-tolueno sulfônico (ZHUANG et al., 2017). A Figura 12 demonstra o esquema da reação de condensação de Claisen-Schmidt para a síntese de chalconas.

Figura 12 - Esquema de reação da condensação de Claisen-Schmidt para a síntese de chalconas.



FONTE: O Autor.

Existem outras metodologias para obtenção de chalconas, porém menos usuais, pois dependem de condições muito específicas, bem como reagentes, tornando assim mais difícil o seu preparo. Também são relatados na literatura métodos para realizar a substituição de grupos em chalconas já obtidas.

2.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS

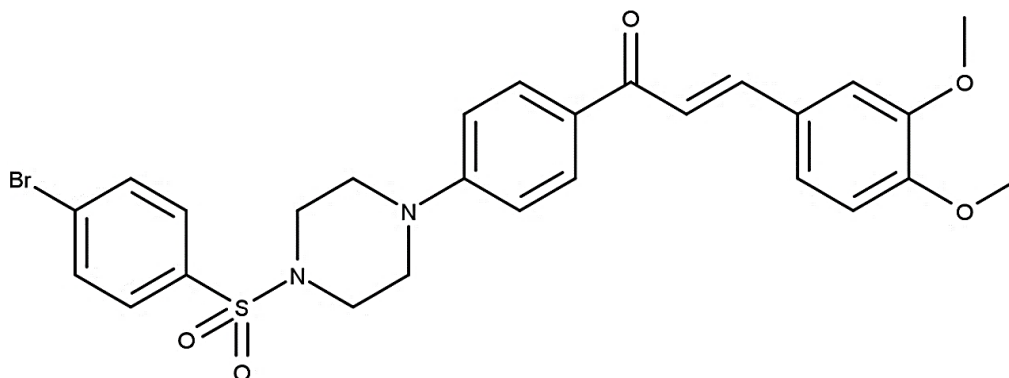
2.4.1 Chalconas

As chalconas apresentam uma grande aplicabilidade no que diz respeito a suas atividades biológicas, pois além das chalconas naturais, que são utilizadas, principalmente na medicina oriental, as obtidas sinteticamente apresentam a vantagem de serem obtidas visando a potencialização de uma determinada atividade farmacológica conhecida previamente. Com a síntese, podem ocorrer a inserção de ilimitados grupos de substituintes, como por exemplo, amino, nitro, aceto, grupos carbonílicos, grupos heterocíclicos, entre outros, podendo assim, aumentar o seu poder de ação para determinada atividade. Procura-se manter o sistema carbonílico α,β -insaturado, pois diversos estudos mostram que a retirada, ou modificação dessa estrutura, pode acarretar no decréscimo de determinadas atividades biológicas, devido ao fato de que essa estrutura gera uma deslocalização eletrônica extensa, tornando os compostos mais suscetíveis a sofrerem transferência de elétrons (BATOVSKA; TODOROVA, 2010; PATIL; MAHAJAN; KATTI, 2009).

Alguns trabalhos, inicialmente fazem uma avaliação teórica das estruturas das chalconas, com o auxílio da química computacional, através de estudos conformacionais. Buscando grupos específicos ou modificações na estrutura da molécula que aumente sua eficiência em um possível tratamento, bem como a diminuição de efeitos adversos. Os relatos na literatura trazem diversas atividades biológicas dessa classe de compostos, como atividade anti-inflamatória, antitumoral, antimalárica, antioxidante, antimicrobiana, entre outras (GAONKAR; VIGNESH, 2017; HAVSTEEN, 2002; SINGH; ANAND; KUMAR, 2014).

Com relação a atividade anti-inflamatória Li e colaboradores (2017) relataram a síntese de trinta e cinco derivados de chalconas, que continham o fragmento aril-piperazina ou arilsulfonilpiperazina em suas estruturas, sendo consideradas eficientes para essa atividade biológica, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Na avaliação *in vivo*, o composto da Figura 13, apresentou, na dose de 40 mg kg⁻¹, uma inibição de mais de 75% da ação inflamatória em orelhas de camundongos, sendo comparado ao controle, aspirina na concentração de 100 mg kg⁻¹, que apresentou inibição superior a 77%.

Figura 13 - Estrutura do derivado de chalcona, com fragmento aril-piperazina, que apresentou melhor atividade anti-inflamatória *in vivo*.

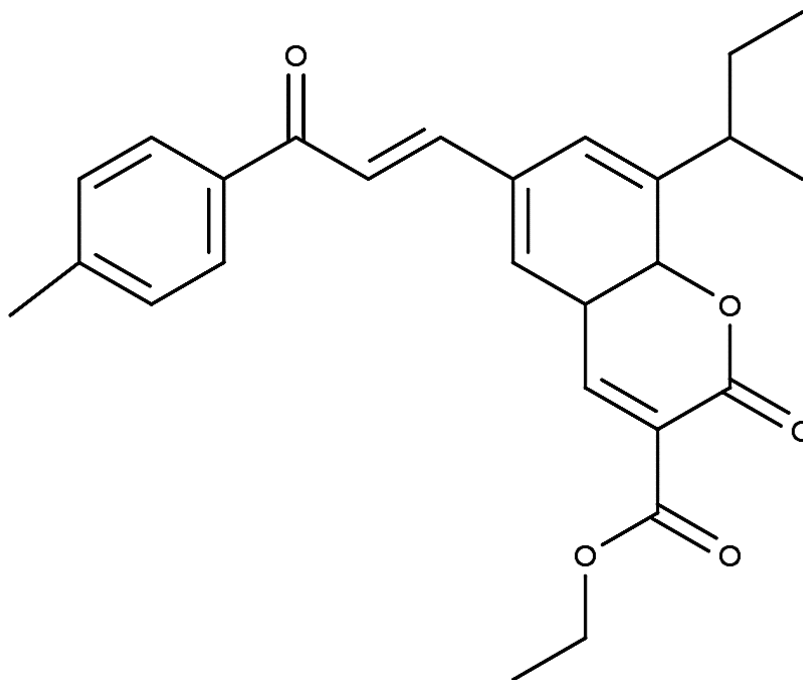


FONTE: Adaptada de LI, J. et al. Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking of chalcone derivatives as anti-inflammatory agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 3, p. 602–606, fev. 2017.

Outros diversos estudos relacionados a ação anti-inflamatória de chalconas e seus derivados apontam que a ação desses compostos se dá através da inibição da superprodução do óxido nítrico (ALCARAZ; FERNANDEZ; GUILLEN, 2003).

Os relatos sobre atividade antitumoral são os mais variados possíveis, devido à importância em encontrar tratamentos mais eficientes e com menos efeitos colaterais, com as chalconas ganhando destaque nos últimos anos devido a sua baixa toxicidade. Dentre as principais chalconas testadas para essa atividade pode-se destacar as que contêm em sua estrutura derivados da cumarina, apresentando resultados farmacológicos promissores. Sashidhara e colaboradores (2010) apresentaram em seu trabalho a atividade antitumoral contra 4 linhagens de células cancerígenas, a de carcinoma de células escamosas orais (KB), carcinoma cervical (C33A), adenocarcinoma de mama (MCF-7) e carcinoma de pulmão (A549), além do controle contra fibroblastos normais (NIH3T3). O composto da Figura 14 demonstrou um resultado promissor para esse teste, com um $IC_{50} = 3,59 \mu M$ para a linhagem C33A, considerada uma dose baixa. Já para a linhagem KB apresentou o $IC_{50} = 17,97 \mu M$, seguido de um $IC_{50} = 32,80 \mu M$ para a linhagem A549 e para a MCF7 um $IC_{50} = 81,10 \mu M$, não apresentando atividade contra a linhagem de células NIH3T3. Os autores relataram que a presença do grupo funcional éster e o anel cumarínico foram fundamentais para uma melhoria significativa da atividade anticancerígena dos compostos testados.

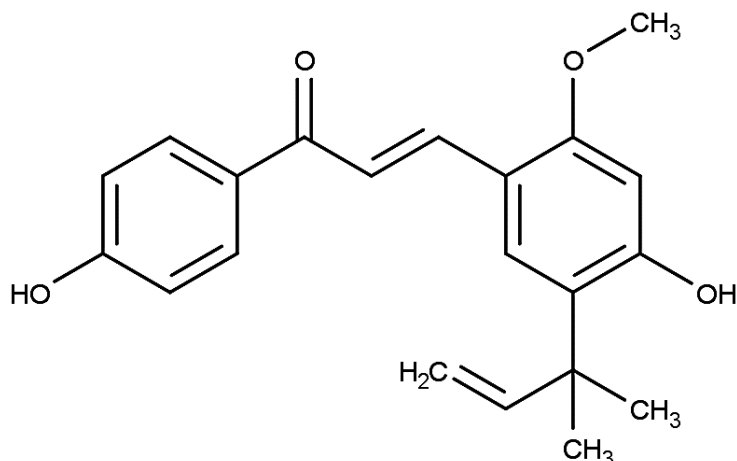
Figura 14 - Híbrido de chalcona com cumarina com resultado promissor de atividade antitumoral.



FONTE: Adaptado de SASHIDHARA, K. V. et al. Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin–chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 20, n. 24, p. 7205–7211, dez. 2010.

Chalconas também são estudadas acerca das suas propriedades antimaláricas, pois essa doença, causada por protozoários, é causa de muitos óbitos, principalmente em países tropicais subdesenvolvidos (EMMANUEL OKAFOR; AMZAT, 2007). O desenvolvimento de novos fármacos contra a malária é fundamental, pois os protozoários causadores da doença se tornam resistentes aos medicamentos atuais, e nesse cenário Chen e colaboradores (1994) trouxeram, como um dos primeiros trabalhos nesse assunto, a utilização de chalconas como tratamento contra a malária, através da ação da Licochalcona A (Figura 15), presente nas raízes de alcaçuz chinês.

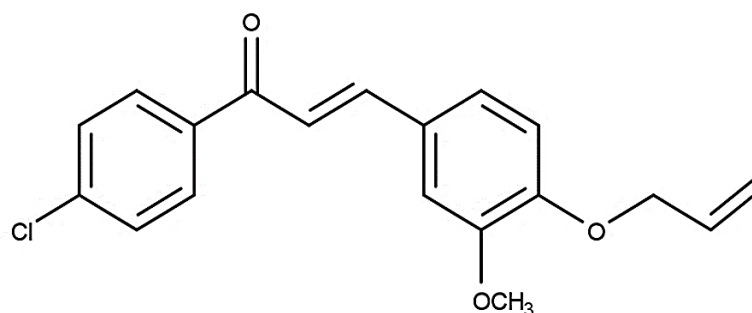
Figura 15 - Estrutura química da Licochalcona A.



FONTE: Adaptado de CHEN, M. et al. Licochalcone A, a new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* and protects mice from *P. yoelii* infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 7, p. 1470–1475, 1 jul. 1994.

Estudos recentes fizeram o comparativo entre algumas chalconas sintetizadas e a cloroquina, um remédio comumente utilizado no tratamento contra a malária, contra duas cepas de *Plasmodium falciparum*, a cepa que possui resistência contra a cloroquina (Pf1NDO) e a que não apresenta (Pf3D7). Dessas chalconas sintetizadas, oito apresentaram resultados promissores, com IC₅₀ menor que 5 µM, além de um dos compostos (Figura 16) apresentou sinergia em associação com a Artemisinina, outro medicamento utilizado no tratamento antimalárico, porém em associação com a cloroquina o composto apresentou uma fraca sinergia contra a cepa resistente (Pf1NDO). Os autores relataram também que a chalcona apresentou bons resultados em relação a sinergia com outro medicamento, possuindo efeitos citotóxicos contra as três fases do parasita da malária (SHARMA et al., 2014).

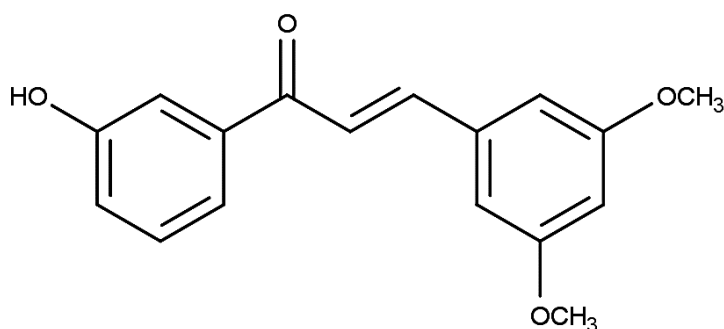
Figura 16 - Chalcona que em associação com Artemisinina apresentou sinergia contra a cepa Pf1NDO.



FONTE: Adaptada de SHARMA, N. et al. Design, economical synthesis and antiplasmodial evaluation of vanillin derived allylated chalcones and their marked synergism with artemisinin against chloroquine resistant strains of *Plasmodium falciparum*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 79, p. 350–368, maio 2014.

Existem também diversos relatos sobre as propriedades antioxidantes de chalconas e seus derivados, sendo um grande objeto de estudo para os pesquisadores. Como são considerados flavonoides de cadeia aberta, as chalconas também possuem as características para serem consideradas bons antioxidantes, sendo capazes de eliminar alguns radicais livres, entre as chalconas que se destacam na atividade antioxidante podem ser destacados os compostos que apresentam grupos hidroxila em suas estruturas. O trabalho de Lahsasni, Al Korbi e Aljaber (2014), traz a síntese de diversas chalconas, com os mais variados substituintes, aplicando-as na atividade antioxidante frente ao radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil), comparando os resultados com o ácido ascórbico, um potente antioxidante já elucidado na literatura. Um dos compostos sintetizados (Figura 17) apresentou, na concentração de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$, 86,94% de inibição do radical DPPH, enquanto o ácido ascórbico, na mesma concentração da chalcona, apresentou 66,70% de inibição, sendo considerado um resultado muito promissor para essa atividade.

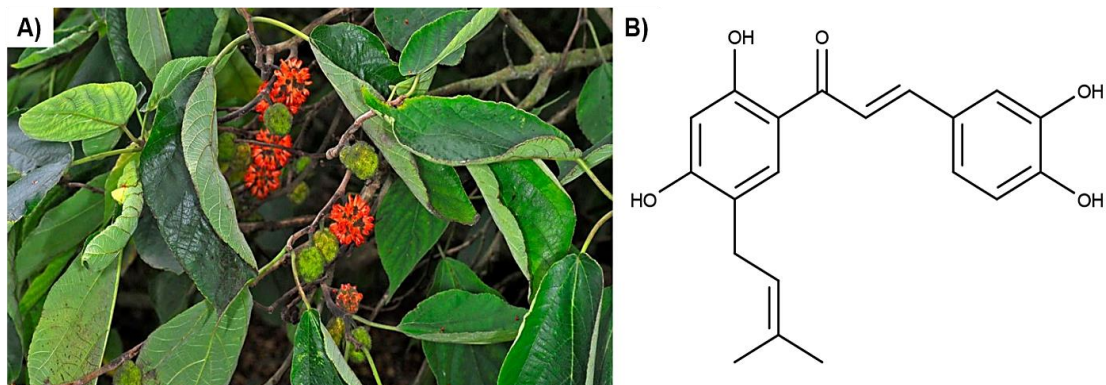
Figura 17 - Estrutura da chalcona com resultado promissor para a atividade antioxidante.



FONTE: Adaptado de LAHSASNI, S. A.; AL KORBI, F. H.; ALJABER, N. A.-A. Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant activities of some novel chalcones analogues. *Chemistry Central Journal*, v. 8, n. 1, p. 32, 7 dez. 2014.

Já o trabalho de Cheng e colaboradores (2001) apresentou a extração e isolamento da Brousochalcona A, proveniente da *Broussonetia papyrifera* Vent., também conhecida como amoreira de papel. Esse composto apresentou diversas propriedades de interesse, como por exemplo, eliminação de radicais livres e efeito sobre a produção de óxido nítrico nos lipopolissacarídeos. O resultado de atividade antioxidante frente ao radical DPPH mostrou-se promissor, uma vez que o IC_{50} foi de aproximadamente $8,0 \mu\text{M}$, podendo ser comparado com o α -tocoferol, um conhecido antioxidante. A Figura 18 demonstra a estrutura da Brousochalcona A e da amoreira papel, planta da qual foi extraído o composto.

Figura 18 - Imagem da amoreira papel (*Broussonetia papyrifera* Vent.) (A) e estrutura da Brousochalcona A (B).



FONTE: (A) Royal Botanic Gardens *Kewscience: Plants of the World online*. *Broussonetia papyrifera*. Disponível em: <<http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:850861-1>>.

(B) CHENG, Z.-J. et al. Brousochalcone A, a potent antioxidant and effective suppressor of inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Abbreviations: NF- κ B, nuclear factor- κ B; NO, nitric oxide; NOS, nitric oxide synthase; iNOS, inducible NOS; BC.* **Biochemical Pharmacology**, v. 61, n. 8, p. 939–946, abr. 2001.

Outras diversas atividades biológicas são atribuídas às chalconas e seus derivados, sendo cada vez mais objeto de estudo para o descobrimento de possíveis compostos com potencial farmacológico.

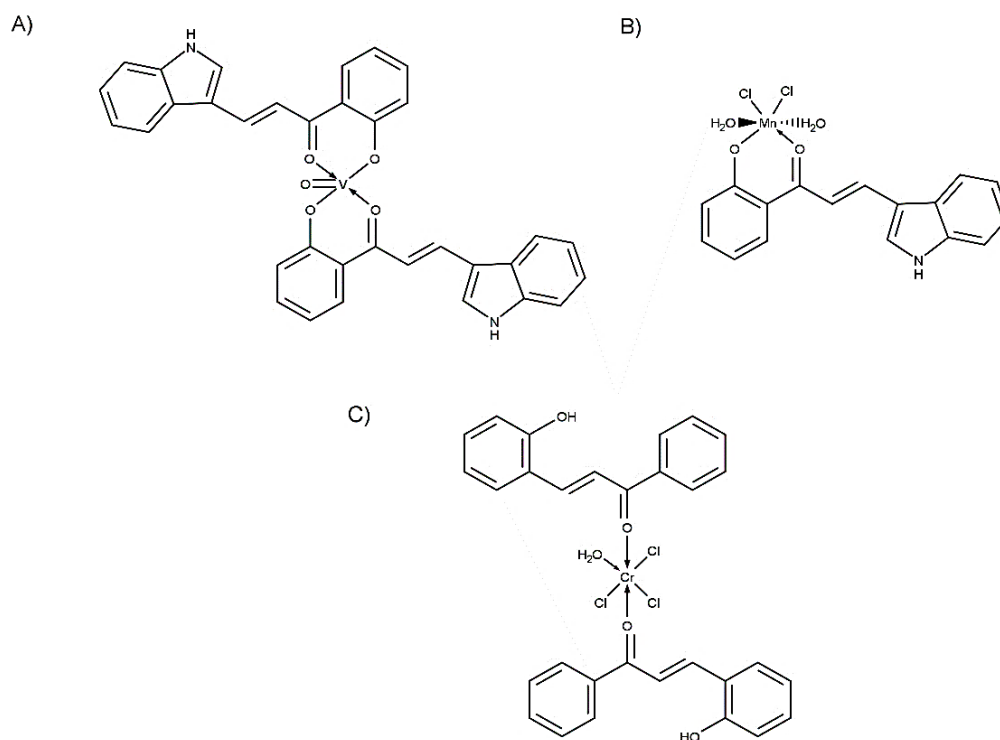
2.4.2 Complexos Metálicos

A utilização de chalconas e derivados para a produção de complexos metálicos se mostrou interessante por ser uma classe de compostos que possuem um sistema carbonílico α,β -insaturado, capaz de produzir complexos estáveis, devido a diversos fatores, tais como, o tamanho das chalconas, estabilidade, presença de diversos grupos funcionais, bons doadores de elétrons, são considerados compostos quelantes de metais (MAHAPATRA et al., 2019). Essa produção de complexos metálicos tem o intuito de buscar a sinergia entre a porção orgânica, chalconas, e o íon metálico, para a potencialização de diversas atividades biológicas, sendo a atividade anticâncer o foco principal dos estudos atualmente.

Sumathi e colaboradores (2011) trouxeram em seu trabalho complexos metálicos de chalconas, com vanádio (Figura 19 A) e manganês (Figura 19 B), como íon metálico, como um agente antimicrobiano frente cepas de *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* e *Saccharomyces cerevisiae*, mostrando um ligeiro aumento na atividade antimicrobiana dos complexos em relação as chalconas livres. Al-Obaidi (2014) apresentou em seu trabalho que o complexo metálico de cromo (Figura 19 C), com uma chalcona substituída com grupos hidroxila atuando como ligante, apresentou uma

atividade antimicrobiana considerada moderada, porém apresentou também resultados promissores com relação a atividade anticancerígena contra a linhagem de células tumorais L₂₀B, em roedores, com seus resultados sendo comparados com a *cis*-platina, um fármaco utilizado no tratamento de diversos tipos de tumores.

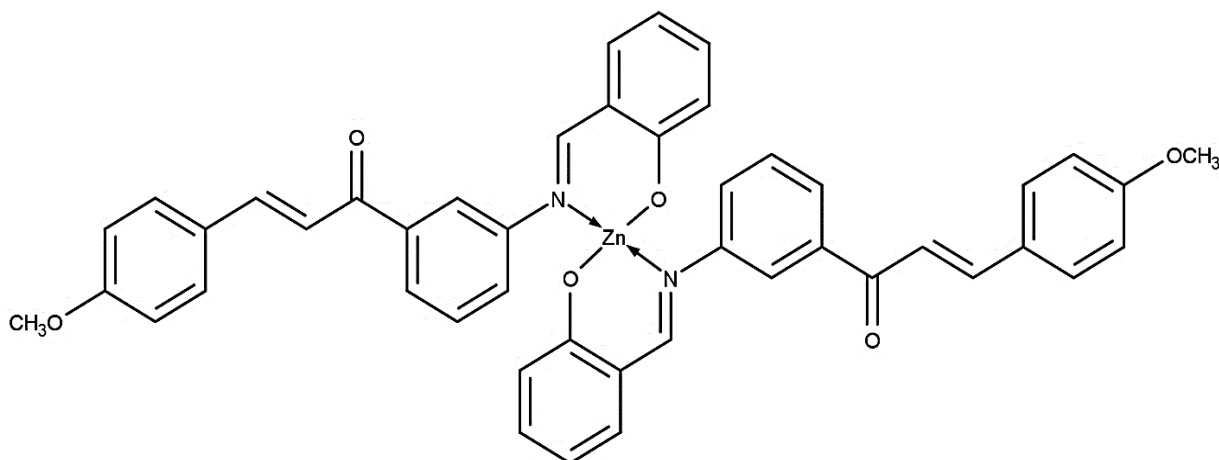
Figura 19 - Estrutura do complexo metálico de vanádio (A) e complexo metálico de manganês (B), com propriedades antimicrobianas e estrutura de outro complexo de cromo (C), com relato de atividade anticancerígena.



FONTE: (A) e (B) SUMATHI, S. et al. Synthesis, spectral, bioactivity, and NLO properties of chalcone metal complexes. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 64, n. 10, p. 1707–1717, 20 maio 2011.
(C) AL-OBAIDI, O. H. Study Of The Cytotoxicity Effect Of New Co(II), Mn(II), Ni(II), And Cu(II) Complexes Of Chalcone On Cancer (Cell Line L 20 b) And Antimicrobial Activity. **Journal of Applicable Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 151–156, 2014.

O trabalho de El Sayed Aly, Abd El Razek Fodah e Saleh (2014) apresentou a síntese de diversos complexos metálicos de chalconas, com o íon de zinco, relatando diversos testes de atividades biológicas, como por exemplo, antiobesidade, citotoxicidade e antioxidante. Com relação a atividade antioxidante, frente ao radical DPPH, um dos complexos metálicos sintetizados mostrou-se, aproximadamente, 60% mais ativo, em comparação com o derivado da chalcona livre, e com resultados próximos ao trolox, um antioxidante bem conhecido da literatura. A Figura 20 traz a estrutura do complexo com resultados promissores em relação a atividade antioxidante.

Figura 20 - Estrutura do complexo metálico de zinco, que apresentou promissora atividade antioxidante.

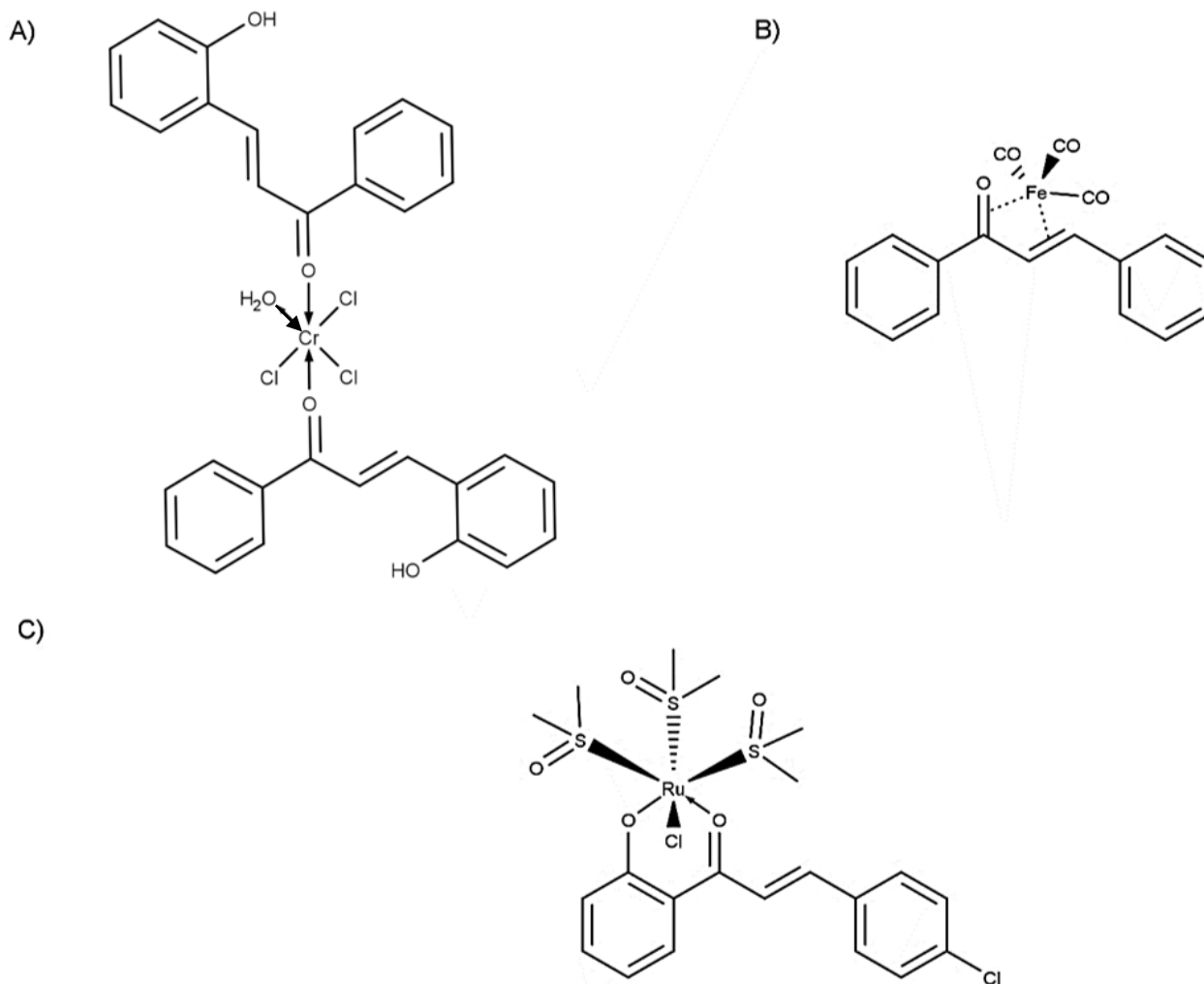


FONTE: Adaptado de EL SAYED ALY, M. R.; ABD EL RAZEK FODAH, H. H.; SALEH, S. Y. Antiobesity, antioxidant and cytotoxicity activities of newly synthesized chalcone derivatives and their metal complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 76, p. 517–530, abr. 2014.

Existem relatos de diversos outros complexos na literatura que são testados para a potencialização de atividades biológicas, como por exemplo, antiviral, antifúngica, antiansiedade, antitumoral, entre outras, sendo o enfoque principal em possíveis tratamentos anticancerígenos (GABER; AWAD; ATLAM, 2018; VERMA; KUMAR; ARAVINDHAKSHAN, 2017). Também existe uma grande variedade de metais que são utilizados para a produção desses complexos, entre eles pode-se destacar, os íons de ferro, magnésio, cobalto, platina, rutênio, entre outros, dependendo do interesse que se busca (SULPIZIO; BREIBECK; ROMPEL, 2018).

Os complexos podem ser formados de diversas maneiras, como por exemplo, na estrutura geral da chalcona (Figura 4 da seção 2.2.1), o oxigênio carbonílico pode atuar como um doador de elétrons σ , resultando em um complexo monodentado (Figura 21 A), com os elétrons π , do sistema enona, atuando como doadores eletrônicos e também como aceptores, resultando em um modo de coordenação η^4 (Figura 21 B). Porém, a produção mais comum de complexos metálicos de chalconas ocorre na presença de um grupo hidroxila, na posição 2' do anel aromático A, resultando em um complexo bidentado (Figura 21 C) que irá apresentar maior estabilidade, devido a presença de dois oxigênios atuando como doadores de elétrons, produzindo um enolato que será compensado pela carga positiva do íon metálico, favorecendo assim a ligação entre o metal e o ligante.

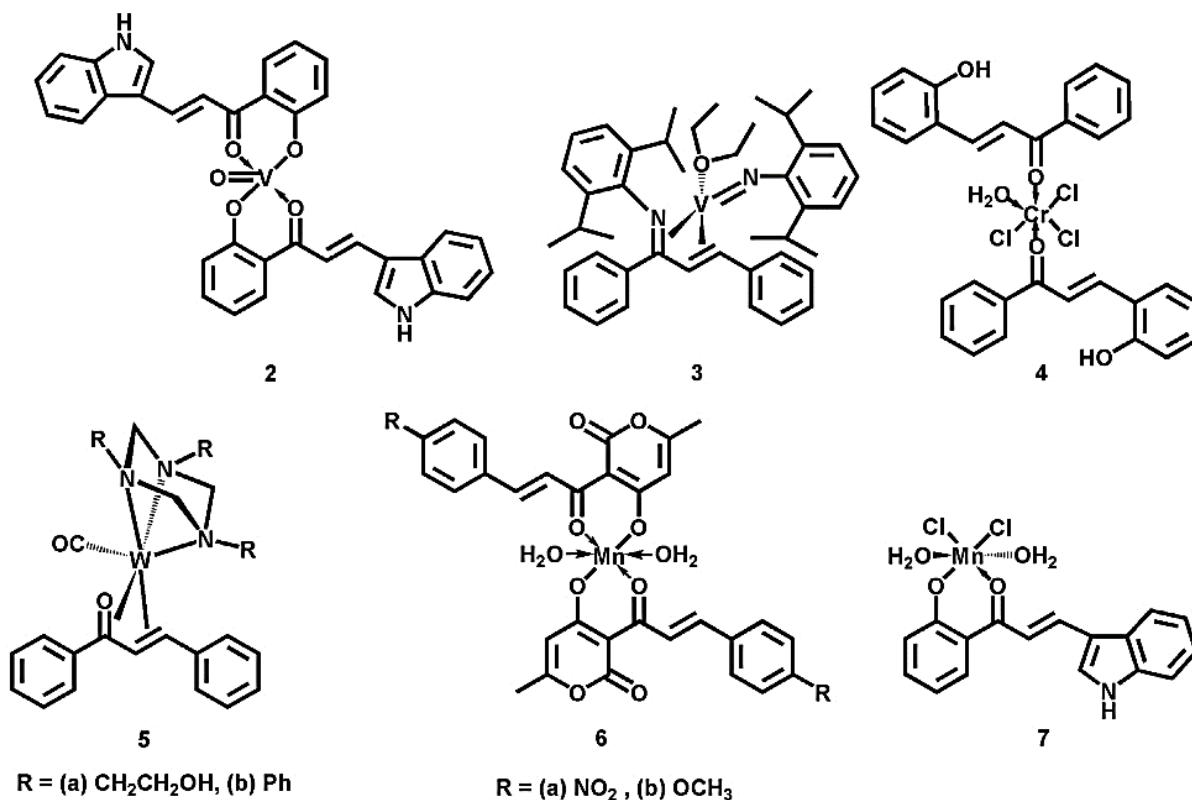
Figura 21 - Exemplos de estruturas de complexos metálicos utilizando chalconas como ligantes: complexo monodentado (A); complexo de coordenação η^4 (B), complexo bidentado (C).



FONTE: (A) SHIHAB, O. H. Study of the cytotoxicity effect of new Cr (III), Co (II), Fe (III) and Cu (II) complexes of chalcone on cancer (Cell Line RD) and antimicrobial activity. **Elixir Applied Chemistry**, v. 64, p. 19481–19483, 2013.
 (B) MOULTON, B. E. et al. A Rationale for the Linear Correlation of Aryl Substituent Effects in Iron(0) Tricarbonyl Complexes Containing α,β -Unsaturated Enone (Chalcone) Ligands. **Organometallics**, v. 26, n. 25, p. 6354–6365, dez. 2007. et al., 2007.
 (C) GAUR, R.; MISHRA, L. Synthesis and Characterization of Ru(II)–DMSO–Cl–Chalcone Complexes: DNA Binding, Nuclease, and Topoisomerase II Inhibitory Activity. **Inorganic Chemistry**, v. 51, n. 5, p. 3059–3070, 5 mar. 2012.; MISHRA, 2012.

A produção desses complexos metálicos com chalconas surgiu com o intuito de realizar a sinergia entre as atividades biológicas de determinadas chalconas com as atividades de alguns íons metálicos, potencializando assim as suas propriedades de interesse farmacológico (SULPIZIO; BREIBECK; ROMPEL, 2018; YAN et al., 2016). A Figura 22 traz exemplos de complexos metálicos de chalconas que apresentam atividades biológicas.

Figura 22 - Estruturas de alguns complexos metálicos, utilizando chalconas e derivados, como ligantes.



FONTE: SULPIZIO, C.; BREIBECK, J.; ROMPEL, A. Recent progress in synthesis and characterization of metal chalcone complexes and their potential as bioactive agents. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 374, p. 497–524, nov. 2018.

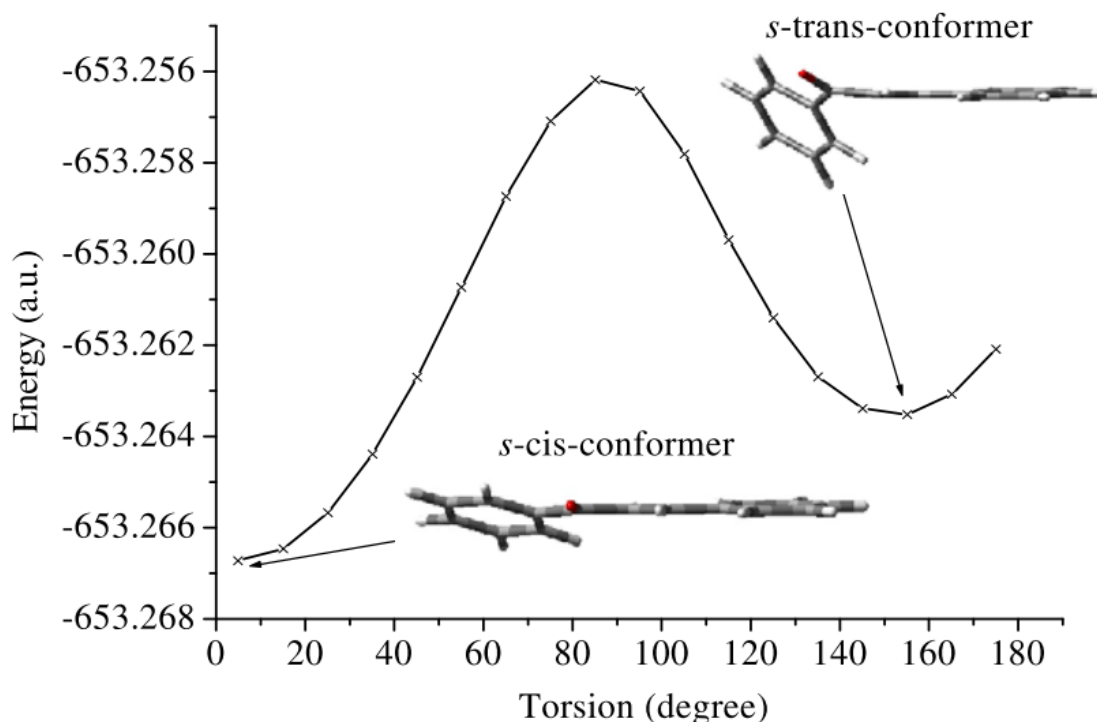
Tanto as sínteses de chalconas e seus derivados, como a dos complexos metálicos, podem ser realizadas através de diferentes metodologias, dependendo de diversos fatores, tais como, qual substituinte estará presente nas estruturas das chalconas, qual metal de transição será utilizado, bem como seu estado de oxidação, se será um complexo com uma chalcona utilizada como ligante (Figura 22, compostos 5 e 7), duas chalconas (Figura 22, compostos 2, 4 e 6), entre outros. No caso das chalconas, geralmente, utiliza-se as reações de condensação de Claisen-Schmidt como método mais comum para sua produção.

2.5 QUÍMICA COMPUTACIONAL

A utilização de cálculos computacionais para verificação de algumas propriedades dos compostos possui grande importância para que seja possível correlacionar resultados obtidos experimentalmente com diversos tipos de cálculos, no intuito de tentar entender quais fatores são fundamentais em determinada atividade. São realizados diversos tipos de cálculos com as estruturas das chalconas, como por exemplo, estudos de SAR (*Structure–activity relationship* ou Relação Estrutura-Atividade) e QSAR (*Quantitative structure–activity relationship* ou Relação quantitativa Estrutura-Atividade), que avaliam a atividade de um composto com relação a sua estrutura, estudos de *docking* molecular, que verificam uma possível ação de atividade biológica com a modelagem de compostos para melhor correspondência com o alvo, estudos de equilíbrio conformacional, que calculam os confômeros que possuem menor energia e maior estabilidade eletrônica para correlacionar com resultados obtidos experimentalmente, entre outros (ARIF et al., 2020; GABER; AWAD; ATLAM, 2018; UDDIN et al., 2020).

A maioria dos estudos sobre as chalconas são concentrados no equilíbrio conformacional, geralmente utilizando o método DFT para a realização dos cálculos, que utilizam modelagem para a investigação das estruturas eletrônicas dos compostos, principalmente no seu estado fundamental (ARSHAD et al., 2017; SINOPOLI; CALOGERO; BARTOLOTTA, 2019). O trabalho de Xue e Gong (2009) apresentou a utilização do DFT para a verificação do equilíbrio conformacional, além de propriedades eletrônicas de algumas chalconas, demonstrando as diferenças entre os confômeros. A Figura 23 traz o gráfico de potencial energético dos confômeros *s-trans* e *s-cis* da chalcona com configuração (E) em relação a ligação C=C. Esses resultados demonstram que o confômero *s-cis* apresentou menor energia em relação ao *s-trans*, apresentando uma maior planaridade, o que contribuiu para sua estabilidade.

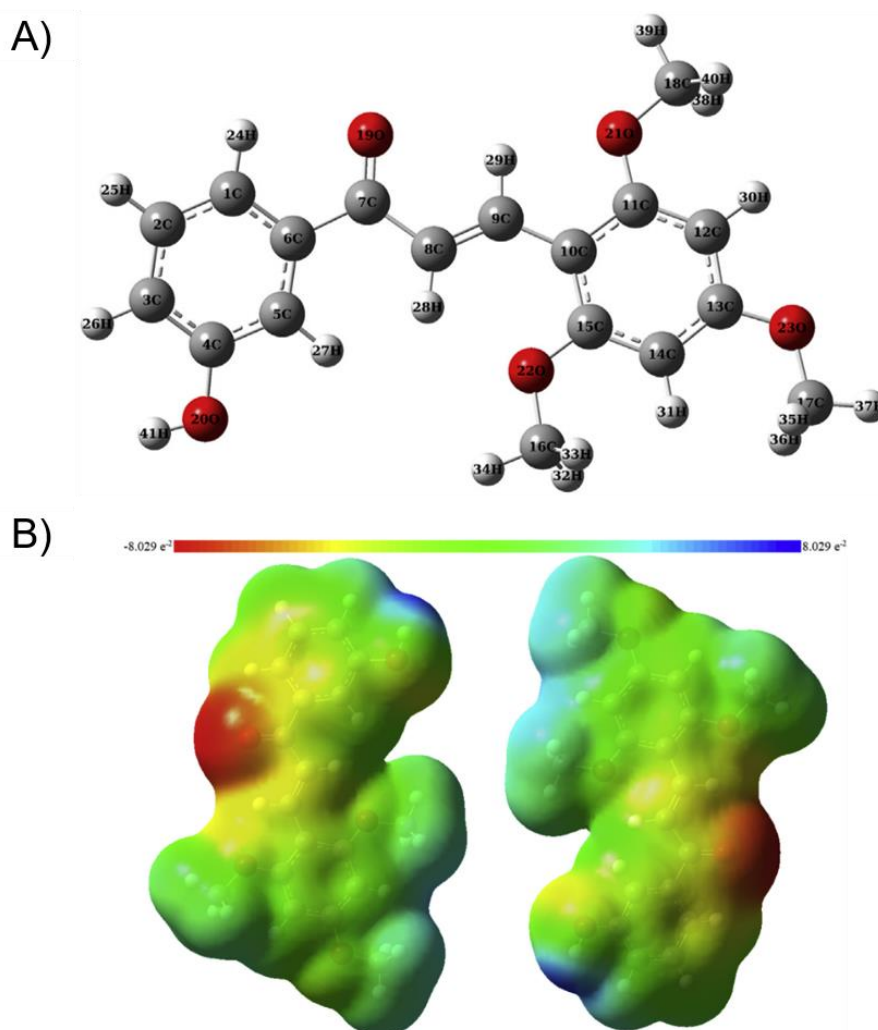
Figura 23 – Gráfico de curva de potencial energético da (*E*)-chalcona.



FONTE: XUE, Y.; GONG, X. The conformational, electronic and spectral properties of chalcones: A density functional theory study. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 901, n. 1–3, p. 226–231, maio 2009.

Outro cálculo comumente realizado é o de otimização dos confôrmeros, o qual realiza pequenos ajustes nas moléculas a fim de se obter as estruturas de menor energia. O trabalho de Kaya e colaboradores (2020) apresentou a estrutura otimizada de uma chalcona para posterior análise e comparação com outros parâmetros obtidos, como por exemplo, frequências vibracionais, orbitais moleculares de fronteira, como HOMO e LUMO, potencial eletrostático molecular, entre outros. A Figura 24 apresenta a estrutura otimizada do composto sintetizado pelos autores bem como o mapa de superfície do potencial eletrostático dos confôrmeros, buscando correlacionar as propriedades encontradas experimentalmente.

Figura 24 – Estrutura otimizada da (2E)-1-(3-hidroxifenil)-3-(2,4,6-trimetoxipenil)prop-2-em-1-ona (A) e mapa de superfície de potencial eletrostático molecular (MEP) dos confôrmeros da mesma chalcona (B).

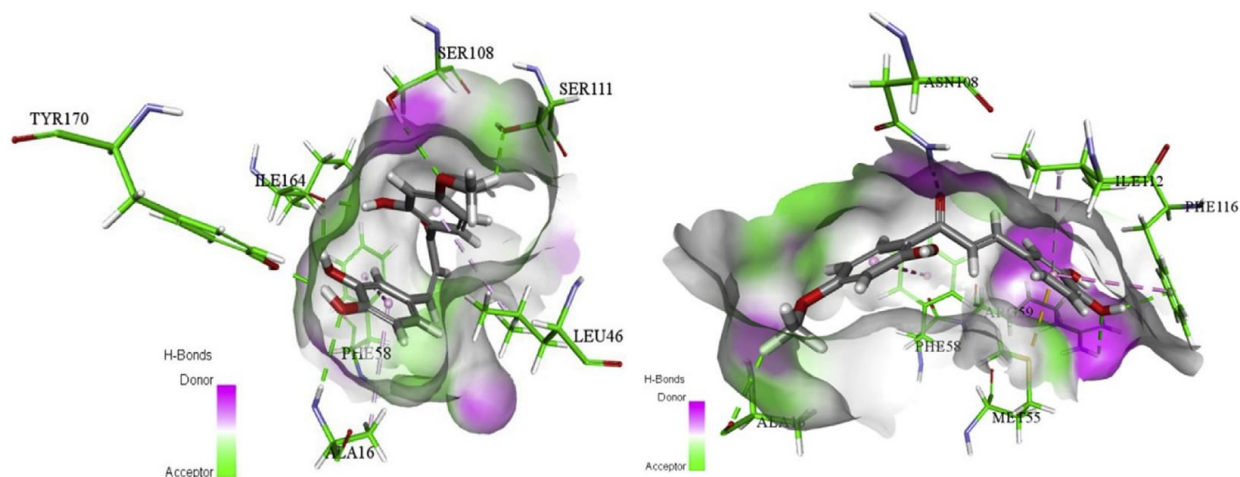


FONTE: KAYA, S. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT computations, nonlinear optical profile and molecular docking study of a novel chalcone derivative. **Journal of Molecular Structure**, v. 1202, p. 127270, fev. 2020.

Outra análise muito realizada atualmente é o *docking molecular*, que consiste na predição da orientação preferencial de um composto em relação a outro, formando assim um sistema mais estável possível. Esse tipo de análise é muito utilizado quando se trata de moléculas que podem atuar como fármacos, sendo testados com proteínas responsáveis por doenças já conhecidas ou para novas doenças, como por exemplo, o novo coronavírus (VIJAYAKUMAR et al., 2020). O trabalho de Syahri e colaboradores (2017) relata a síntese de análogos de chalconas como possíveis compostos com atividade antimalárica, para isso realizou o *docking* desses compostos com proteínas conhecidas do *Plasmodium falciparum*, o parasita responsável por essa

doença. A Figura 25 demonstra a interação de dois dos compostos sintetizados com o sítio ativo da proteína DHFR-TS da *Plasmodium falciparum*.

Figura 25 – Interação das chalconas com o sítio ativo da proteína DHFR-TS da *Plasmodium falciparum*.



FONTE: SYAHRI, J. et al. Chalcone analogue as potent anti-malarial compounds against *Plasmodium falciparum*: Synthesis, biological evaluation, and docking simulation study. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 7, n. 8, p. 675–679, ago. 2017.

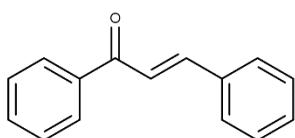
Essas análises se mostram cada vez mais fundamentais na compreensão do modo de ação de determinados compostos com potenciais farmacológicos. Visto isso, o presente trabalho busca a síntese de uma série de hidroxichalconas, com posterior obtenção de seus complexos metálicos, para teste com uma determinada atividade biológica, bem como análises conformacionais de cunho teórico e caracterizações espectroscópicas dos compostos obtidos.

3 DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA E HIPÓTESES

Dentro do contexto exposto acima, houve o interesse na síntese de uma série de chalconas para posteriormente utilização na preparação de complexos metálicos, visando sua utilização em atividades biológicas. Foram realizadas também análises de caracterização dos compostos bem como sua análise conformacional, para buscar correlacionar os resultados obtidos experimentalmente com os teóricos. As chalconas escolhidas para serem sintetizadas estão apresentadas na Figura 26, com seus nomes IUPAC, nome convencional, massa molar e suas fórmulas químicas.

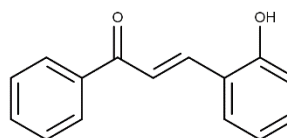
Figura 26 - Estruturas das chalconas escolhidas para serem sintetizadas bem como seus nomes convencionais, nomes IUPAC, massa molar e fórmula.

CHALCONA (CHAL)



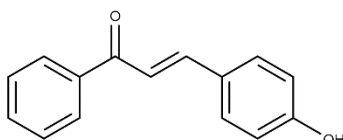
Nome IUPAC: (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona
 Peso Molecular: 208,26 g
 Fórmula: C₁₅H₁₂O

2-HIDROXICHALCONA (2-CHALOH)



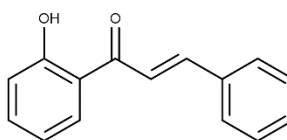
Nome IUPAC: (2E)-3-(2-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona
 Peso Molecular: 224,26 g
 Fórmula: C₁₅H₁₂O₂

4-HIDROXICHALCONA (4-CHALOH)



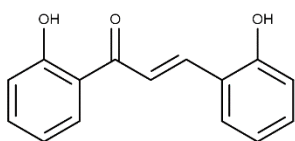
Nome IUPAC: (2E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona
 Peso Molecular: 224,26 g
 Fórmula: C₁₅H₁₂O₂

2'-HIDROXICHALCONA (2'-CHALOH)



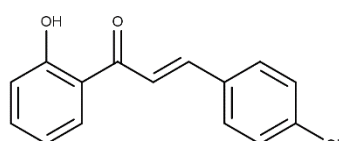
Nome IUPAC: (2E)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona
 Peso Molecular: 224,26 g
 Fórmula: C₁₅H₁₂O₂

2',2-DIHIDROXICHALCONA (2',2-CHALOH)



Nome IUPAC: (2E)-1,3-bis(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona
 Peso Molecular: 240,26 g
 Fórmula: C₁₅H₁₂O₃

2',4-DIHIDROXICHALCONA (2',4-CHALOH)



Nome IUPAC: (2E)-1-(2,4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona
 Peso Molecular: 240,26 g
 Fórmula: C₁₅H₁₂O₃

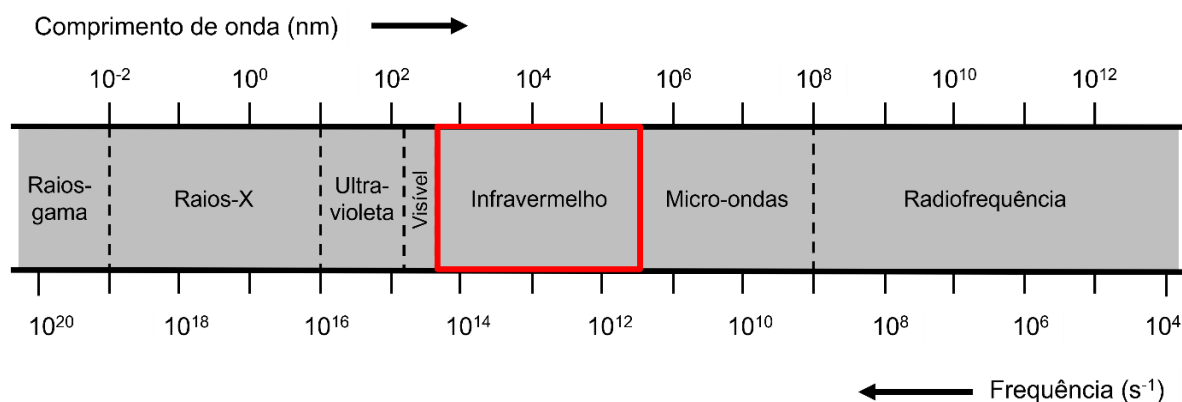
FONTE: O Autor.

4 TÉCNICAS E SEUS FUNDAMENTOS

4.1 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

A caracterização por espectroscopia no infravermelho é comumente utilizada em síntese de compostos orgânicos, como por exemplo as chalconas. Em conjunto com outras técnicas de caracterização fornece informações sobre os grupos funcionais e estrutura do composto de interesse. Essa técnica se baseia na radiação na região do infravermelho, que está situada entre as regiões do visível e das radiações micro-ondas no espectro eletromagnético. A porção mais comum utilizada na identificação de compostos orgânicos está situada entre 4000 cm^{-1} e 400 cm^{-1} , porém as regiões de infravermelho próxima e distante podem conter algumas interações de interesse (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007). A Figura 27 apresenta o espectro eletromagnético, com a faixa do infravermelho estando entre o visível e micro-ondas.

Figura 27 - Espectro eletromagnético, com destaque para a região do infravermelho.

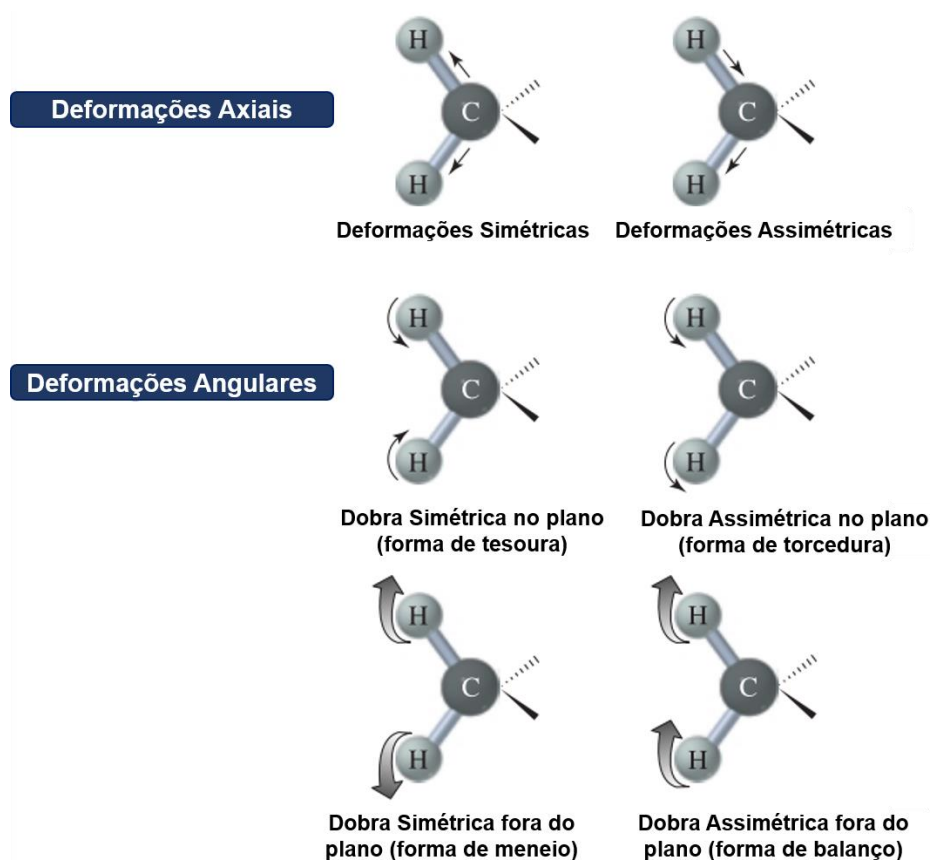


FONTE: Adaptado de CAREY, F. A. **Química Orgânica**, v. 1, 7. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2011.

A técnica se baseia na interação das moléculas com a radiação eletromagnética, pois quando a radiação na região do infravermelho, na faixa entre 10.000 cm^{-1} a 100 cm^{-1} , incide no composto a energia é absorvida na forma de vibração molecular, sendo posteriormente quantizada, para a formação do espectro, que se dará na forma de bandas. A frequência, ou comprimento de onda, de uma absorção depende de diversos fatores, como por exemplo, das constantes de força de ligação, geometria dos átomos, massa relativa, entre outras. Essas vibrações moleculares podem ser classificadas em dois tipos: as deformações axiais, chamada

também de estiramento, e as deformações angulares, conhecidas como dobramentos. As deformações axiais representam um movimento ritmado ao longo do eixo de ligação, resultando no aumento e diminuição da distância interatômica de maneira alternada. Já as deformações angulares estão relacionadas com a alteração dos ângulos de ligação da molécula. A Figura 28 traz um exemplo dos modos vibracionais de deformações axiais e angulares.

Figura 28 - Exemplo de vibrações de deformações axiais e deformações angulares em moléculas orgânicas.



FONTE: Traduzido de BRUICE, P. Y. **Organic Chemistry**. 4ª ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2004.

A obtenção de espectros de infravermelho podem acontecer independente do estado físico que se encontra a amostra. Se a amostra for líquida adiciona-se uma gota entre dois discos de cloreto de sódio, geralmente, para a passagem da radiação. As amostras sólidas comumente são maceradas com brometo de potássio para a formação de uma pastilha fina que será colocada no caminho do feixe de radiação (CAREY, 2011). O espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier possui diversas vantagens em comparação com outros equipamentos, como por exemplo, uma maior sensibilidade de detecção, devido à realização de uma varredura

em todas as frequências simultaneamente, resultando em um tempo de análise menor em relação a outros equipamentos (BRUICE, 2004; PAVIA et al., 2010).

Um espectro de infravermelho pode ser dividido em duas áreas principais, a primeira na faixa entre 4000 cm^{-1} e 1400 cm^{-1} , chamada de região dos grupos funcionais, que é a faixa onde os principais grupos funcionais absorvem a radiação. A outra área, que está compreendida entre 1400 cm^{-1} e 600 cm^{-1} , chamada de região de impressão digital, apresenta o maior número de bandas, muitas vezes dificultando a atribuição dos grupos funcionais de cada composto analisado. A Tabela 1 apresenta alguns grupos funcionais e números de ondas ou energia característicos.

Tabela 1 – Tabela abreviada de frequência e intensidade de determinados grupos funcionais.

Ligação	Tipo de composto	Número de onda (cm^{-1})	Intensidade
C – H	Alcanos	2850-2970	Forte
		1340-1470	Forte
C – H	Alquenos	3010-3095	Média
		675-995	Forte
C – H	Alquinos	3300	Forte
C – H	Anéis Aromáticos	3010-3100	Média
		690-900	Forte
O – H	Álcoois monoméricos e fenóis	3590-3650	Variável
	Álcoois e fenóis com ligações de hidrogênio	3200-3600	Variável as vezes larga
	Ácidos carboxílicos monoméricos	3500-3650	Média
	Ácidos carboxílicos com ligações de hidrogênio	2500-2700	Larga
N – H	Aminas, amidas	3300-3500	Média
C = C	Alquenos	1610-1680	Variável
C = C	Anéis Aromáticos	1500-1600	Variável
C \equiv C	Alquinos	2100-2260	Variável
C – N	Aminas, amidas	1180-1360	Forte
C \equiv N	Nitrilas	2210-2280	Forte
C – O	Álcoois, éteres, ácidos carboxílicos, ésteres	1050-1300	Forte
C = O	Aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres	1690-1760	Forte
NO ₂	Nitro compostos	1500-1570	Forte
		1300-1370	Forte

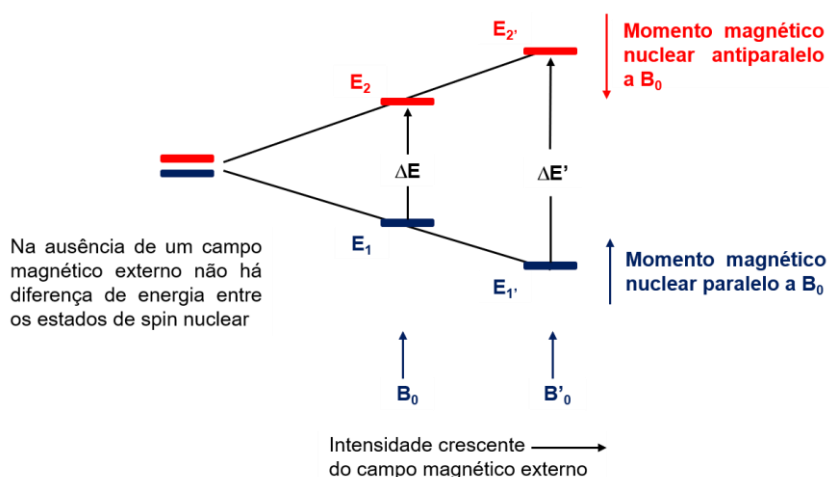
FONTE: Traduzido de SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Principles of Instrumental Analysis**. 6th. ed. Belmonte, CA: Thomson Brooks/Cole, 2007.

4.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é uma técnica de caracterização espectroscópica, como o infravermelho e o UV-vis. A espectroscopia de RMN consiste na absorção de radiação eletromagnética, sob a presença de um campo magnético, dependendo da absorção de energia quando o núcleo de um determinado átomo é excitado, de um estado de spin com energia mais baixa para um de energia mais alta. As análises de RMN mais comuns são dos núcleos de ^1H e ^{13}C , presentes na maioria dos compostos orgânicos, desta maneira constituem uma ferramenta fundamental para caracterização de tais compostos. (CAREY, 2011; PAVIA et al., 2010).

Essa técnica se baseia no fato dos núcleos de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) apresentarem dois estados de spin, com números quânticos $+1/2$ e $-1/2$, sendo que não irá existir diferença de energia entre esses dois estados do spin, na ausência de um campo magnético, tendo eles assim a mesma probabilidade de possuir um spin $+1/2$ ou $-1/2$, não ocorrendo assim a absorção de radiação eletromagnética. Porém ao incidir um pulso de radiação eletromagnética, de intensidade alta, ocorre a ordenação dos spins nucleares, permitindo assim a absorção dessa radiação, sendo detectado no equipamento e posteriormente transformado em um espectro. A Figura 29 demonstra o efeito do campo magnético que faz com que a energia entre os dois estados de spins se torne diferente, e o pulso de radiação eletromagnética leva a excitação dos spins de mais baixa energia.

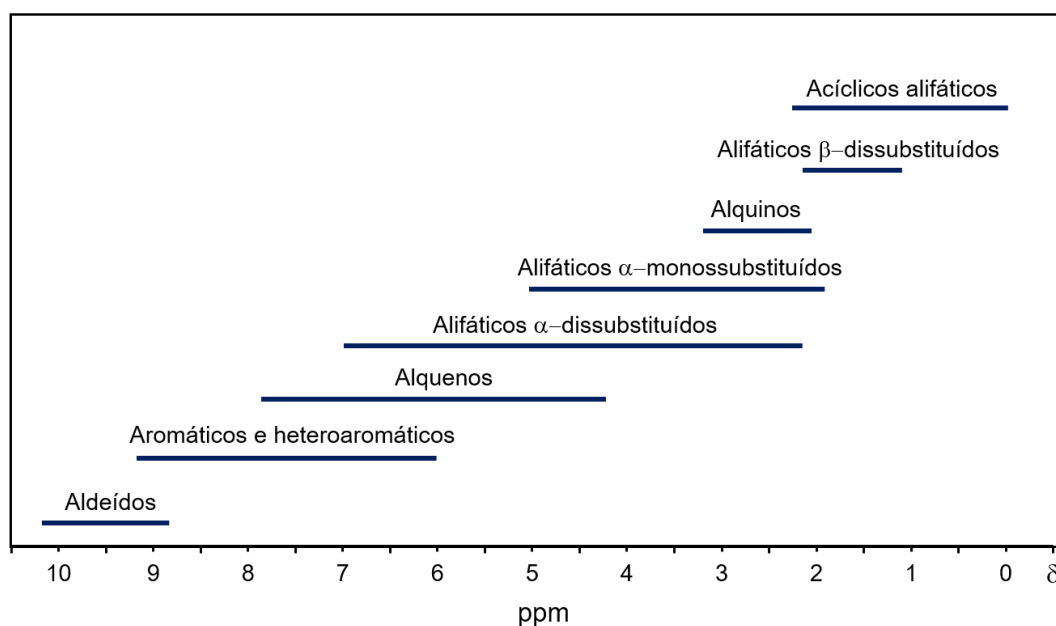
Figura 29 - Demonstração do efeito da aplicação de um campo magnético nos estados de spins nucleares de um próton, com a ΔE sendo proporcional à intensidade do campo aplicado.



Um fato importante que pode ser destacado nessa técnica é que nem todos os hidrogênios (no caso do espectro de RMN de ^1H) da molécula irão possuir a ressonância na mesma frequência, devido ao fato da molécula conter elétrons orbitando em volta dos hidrogênios, causando um efeito de blindagem que irá interferir diretamente na densidade eletrônica, tornando o ambiente químico diferente de molécula para molécula (SKOOG; HOLLER; CROUCH, 2007).

Os diferentes deslocamentos químicos dos hidrogênios possibilitam a identificação de grupos funcionais, bem como o arranjo estrutural das moléculas. Os espectros de RMN de hidrogênio, são úteis na distinção dos diferentes tipos de hidrogênios na molécula, além de aferir quantos hidrogênios são referentes a cada pico. A Figura 30 mostra os deslocamentos químicos dos hidrogênios de compostos característicos.

Figura 30 - Regiões características de deslocamentos químicos de diversos compostos.



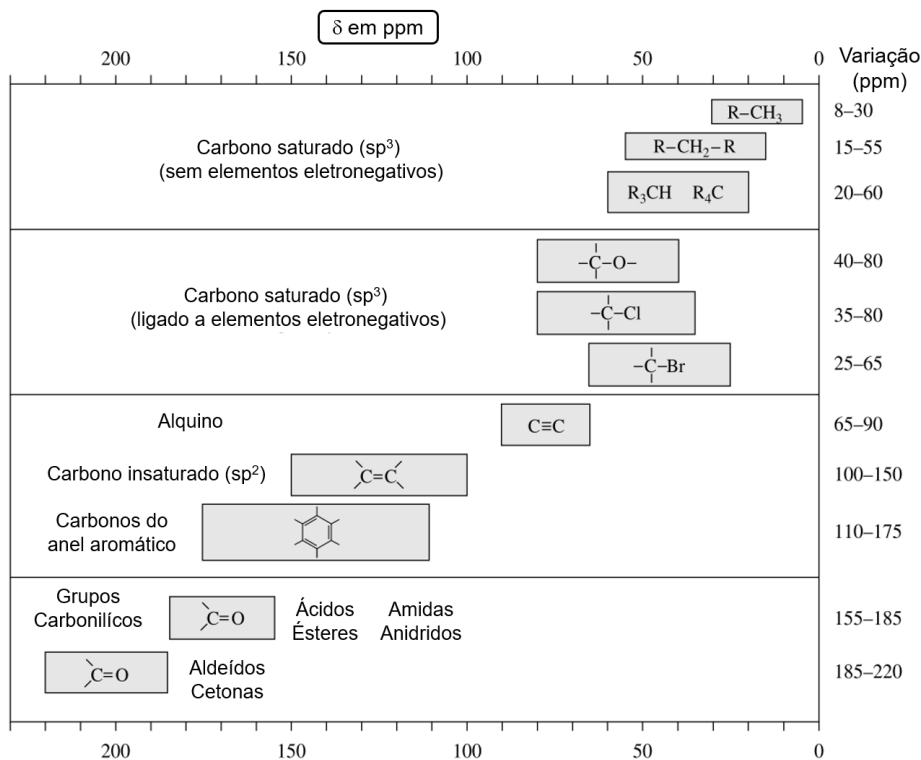
FONTE: Adaptada de SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7ª ed. Rio de Janeiro: LTC, p. 137, 2007.

Existem diversos outros fatores importantes que afetam o deslocamento químico em uma molécula, como a mudança na hibridização, a desblindagem gerada pelos elétrons π de duplas ligações, entre outros. Outro fator interessante em uma análise de espectro de RMN é a distância entre picos em um multipletto, chamada de constante de acoplamento J , que para as chalconas podem ser um parâmetro interessante de confirmação na síntese, uma vez que hidrogênios, substituídos em

trans de uma dupla ligação C=C, acoplam-se com maior intensidade, resultando em um valor característico 3J de aproximadamente 16 Hz, enquanto que a constante de acoplamento para hidrogênios substituídos em *cis* é de aproximadamente 10 Hz (PAVIA et al., 2010). A presença desses acoplamentos pode servir de base para a confirmação da síntese de uma chalcona, uma vez que em condições normais, ocorre o favorecimento da formação de um isômero (*E*).

O núcleo de ^{13}C na análise de RMN apresenta muitas similaridades em relação ao ^1H , devido ao fato de que o ^{12}C apresenta $spin=0$, não sendo detectado e por isso se torna necessário analisar o isótopo, ^{13}C , que apresenta uma abundância natural de aproximadamente 1%, tornando mais difícil observar os sinais no espectro. Existem também as análises de DEPT (45, 90 e 135), que irão servir para comprovação dos resultados obtidos com os espectros de ^1H e ^{13}C , pois conseguem distinguir com quantos átomos o carbono está ligado. Outro fator interessante é que os picos de carbono, por serem espectros desacoplados dos hidrogênios, raramente se sobrepõem uns aos outros. A Figura 31 apresenta alguns deslocamentos químicos característicos para carbonos.

Figura 31 - Alguns dos principais deslocamentos químicos da RMN de ^{13}C (com os deslocamentos químicos sendo listados em partes por milhão a partir do padrão TMS).

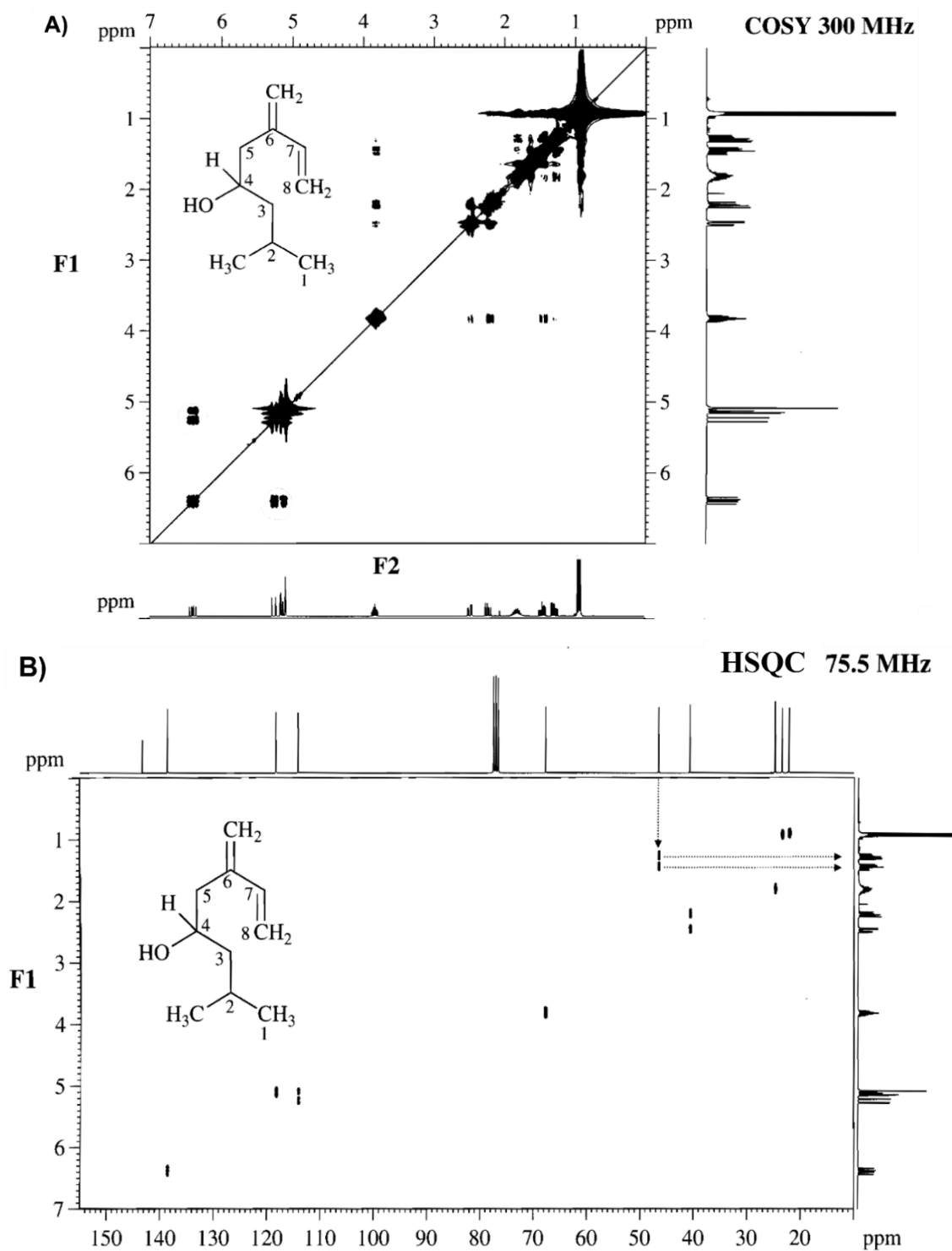


FONTE: Traduzida de PAVIA, D. L. et al. **A Small Scale Approach to Organic Laboratory Techniques**. Third Edit ed. Belmont, CA: Brooks/Cole, Cengage Learning, 2011.

Existem também a análise de espectros de RMN bidimensionais, que são utilizados em conjunto com os espectros de ^1H e ^{13}C para atribuição inequívoca da estrutura dos compostos. A análise de RMN bidimensional consiste na plotagem de espectros com dois eixos de frequências, ao invés de apenas um dos espectros em uma dimensão, podendo assim realizar correlações entre os hidrogênios e com os carbonos presentes no composto de interesse. Esses espectros podem ser realizados com correlações homonucleares ($^1\text{H}, ^1\text{H}$), como por exemplo, nos experimentos COSY (*Correlation Spectroscopy*), ou heteronucleares ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$), como nos experimentos HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*) que irá avaliar as correlações entre os núcleos do composto que estão distantes por uma ligação química e também no experimento HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) que apresenta as correlações entre os núcleos do composto que estão à duas ou mais ligações químicas de distância. Assim, um experimento HSQC $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ indica a qual carbono está ligado cada um dos hidrogênios da molécula orgânica, enquanto um experimento HMBC $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ indica a qual carbono os hidrogênios estão distantes a duas ou três ligações (KAISER, 2000; PRETSCH; BÜHLMANN; BADERTSCHER, 2009; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

As figuras a seguir trazem um exemplo de espectro bidimensional homonuclear do tipo COSY $^1\text{H}-^1\text{H}$ (Figura 32 A) e heteronuclear do tipo HSQC $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (Figura 32 B), para o composto ipsenol.

Figura 32 - Espectro bidimensional COSY ^1H - ^1H (A) e HSQC ^1H - ^{13}C (B) do ipsenol.



FONTE: SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 7ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

Com diversas possibilidades de ferramentas para avaliar compostos a espectroscopia de RMN é uma das ferramentas mais importantes no que diz respeito a elucidação de estrutura de compostos químicos.

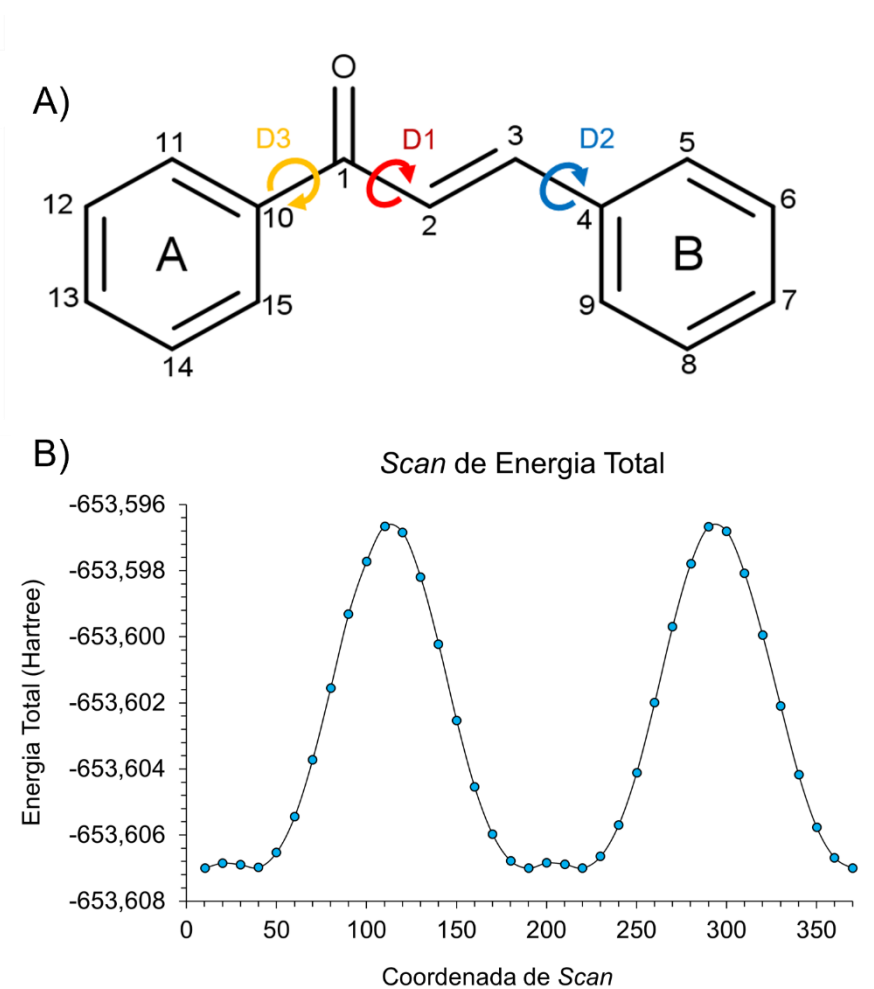
4.3 EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL

Nos últimos anos investiu-se muito nos estudos no campo da química computacional para buscar dados que possam auxiliar nas explicações de algumas propriedades observadas em determinados compostos, e nesse cenário observa-se o crescente aumento nos trabalhos que possuem cálculos computacionais. Para as chalconas são realizados diversos tipos de análises, como *docking* molecular, QSAR e SAR, e estudos conformacionais, sendo esse último muito importante para auxiliar nos resultados experimentais. A análise conformacional se baseia nas rotações possíveis de ligações sigmas de um composto, formando arranjos tridimensionais dos átomos, resultando em confôrmeros (BACHRACH, 2007).

Atualmente para a realização de estudos conformacionais de chalconas, o método mais comumente utilizado é o do DFT (*Density-functional theory* ou Teoria do Funcional de Densidade), que consiste em expressar a energia de um sistema como função da sua densidade eletrônica, que irá fornecer inúmeros dados importantes a respeito do composto analisado, como por exemplo, a sua eletronegatividade e os seus orbitais de fronteira. Esses parâmetros são fundamentais para se estabelecer uma conexão entre as conformações de uma molécula com determinada atividade biológica que esse composto possua. Outro fator importante para utilização desse método se encontra na sua eficiência para descrever sistemas mais complexos bem como sua maior rapidez na realização dos cálculos, resultando em um melhor custo benefício para a análise (BACHRACH, 2007; CRAMER, 2004).

Existem diversos softwares para a realização dos cálculos, sendo o Gaussian© (FRISCH et al., 2010) um dos programas mais comumente utilizado. O primeiro passo para a realização dos cálculos consiste no desenho da molécula desejada no programa, realizando em seguida cálculos de *scan*, que nada mais são que a rotação dos ângulos diedros, quando existe a possibilidade de rotação ao longo das ligações, presentes na estrutura para encontrar os confôrmeros de menor energia, sendo, geralmente, realizada a rotação de um diedro por vez. A Figura 33 A traz quais os ângulos diedros que podem ser rotados na estrutura de uma chalcona e a representação da superfície de energia potencial, que é o resultado obtido em uma análise de *scan*.

Figura 33 – Estrutura de um chalcona geral, com as possíveis rotações dos diedros (A) e um gráfico de superfície de energia potencial, resultado da análise de *scan* (B).



FONTE: O Autor.

Existem três possibilidades de rotações de ângulos diedros em uma chalcona convencional: o primeiro ângulo diedro (D1) envolve o átomo de oxigênio com os carbonos do sistema conjugado (1, 2 e 3), o segundo ângulo diedro (D2) compreende os carbonos da dupla ligação (1 e 2) e os carbonos do anel aromático B (4 e 5), já o último ângulo diedro (D3) envolve a carbonila e os carbonos do anel aromático A (10 e 11). O resultado dessas rotações é um gráfico de superfície de energia potencial (Figura 33 B), que apresenta os confôrmeros com menor energia, que serão utilizados para os cálculos dos demais ângulos diedros.

Após a realização de todos os *scans* os confôrmeros de menor energia que representam determinada molécula passam pelo cálculo de otimização que, como o nome sugere, otimiza os parâmetros envolvidos nessa estrutura, como distância e ângulos de ligação, a fim de obter as conformações mais estáveis para cada

composto. Por último, são obtidos através dos cálculos de NBO a representação de ligações localizadas e pares isolados como as unidades básicas de uma estrutura molecular (MINKIN, 1999). Através desses cálculos é possível observar as principais interações entre os orbitais existentes nos confôrmeros, conseguindo assim, determinar quais possuem maiores efeitos de estabilidade nas estruturas.

4.4 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

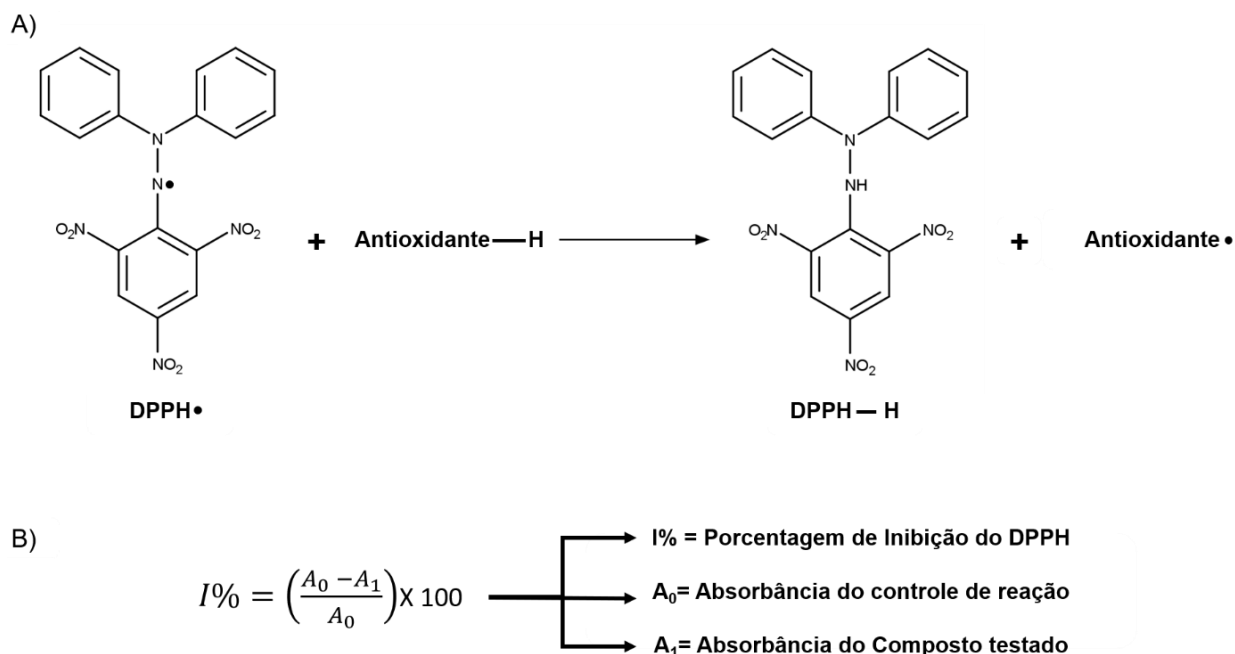
Para um composto possuir a característica de atuar como antioxidante ele deve, em pequenas quantidades, ser estável para capturar um radical livre, assim neutralizando-o, e por consequência diminuindo a sua capacidade de causar danos (LOBO et al., 2010). Associam-se aos radicais livres diversas doenças, como câncer, problemas cardiovasculares, envelhecimento celular, entre outras, e nesse cenário a busca por novos compostos com essa ação protetiva atrai a atenção de inúmeros estudos (DI MEO et al., 2013)

Existem diversos estudos a respeito do potencial antioxidante das chalconas, pois a sua estrutura geral, aliada a possibilidade de modificações, como a inserção de grupamentos hidroxila, permite potencializar a sua ação para esta atividade. Outro fator interessante para a utilização dessa classe de compostos é a sua baixa toxicidade em comparação a outras substâncias (NARSINGHANI; SHARMA; BHARGAV, 2013). Existem três tipos de mecanismos mais comuns de ação antioxidante, sendo eles, a transferência de átomo de hidrogênio para o radical livre, transferência, primeiramente, de elétron do agente antioxidante para o radical, e em seguida de um próton, para o mesmo, e por último, a perda de um próton do agente antioxidante para subsequente transferência de elétron para o radical, a fim de que o mesmo capture o próton desprendido na primeira etapa (DI MEO et al., 2013; HAMLAOUI et al., 2018).

Um dos métodos mais comuns utilizados para avaliação da atividade antioxidante de um composto é o de inibição do radical DPPH, que pode possuir mecanismo de ação por transferência de hidrogênio e por transferência de elétron seguida pela de um próton. Essa metodologia consiste na aplicação da amostra de interesse em uma certa quantidade de DPPH, mantendo-a em ambiente livre de luminosidade por determinado tempo para posterior análise de absorbância em comprimento de onda de 517 nm. A Figura 34 traz um dos possíveis mecanismos, de

maneira simplificada, de ação de inibição do DPPH, bem como a fórmula utilizada para realização dos cálculos.

Figura 34 - Representação de um dos possíveis mecanismos de inibição do radical DPPH (A) e fórmula de porcentagem de inibição do radical (B).



FONTE: (A) OLIVEIRA, G. L. S. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH: estudo de revisão. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 17, n. 1, p. 36–44, mar. 2015.

(B) HAMLAOUI, I. et al. Experimental and theoretical study on DPPH radical scavenging mechanism of some chalcone quinoline derivatives. *Journal of Molecular Structure*, v. 1156, p. 385–389, mar. 2018.

Podem ser realizados outros tipos de testes para verificar a capacidade antioxidante de um composto, como inibição do radical ABTS (Ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico), quelação de metais, FRAP (*Ferric-Reducing Antioxidant Power*), entre outros.

4.5 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Para um composto ser considerado um agente antimicrobiano ele deve matar ou inibir o micro-organismo, sem causar danos ao hospedeiro. As chalconas naturais apresentam nas plantas a função de agente antimicrobiano, o que explica o interesse na síntese desses compostos para avaliação desta atividade farmacológica. Outro fator interessante a favor da pesquisa de novos compostos com atividade antimicrobiana é o crescimento da resistência de determinadas bactérias aos

medicamentos já existentes, tornando essencial o desenvolvimento de novos fármacos para contornar essa situação.

Compostos com propriedade antimicrobiana possuem diversas classificações, de acordo com a origem (sintéticos ou naturais) e com o mecanismo de ação que irão apresentar, sendo classificados como bactericidas ou bacteriostáticos. No caso do primeiro, causam destruição ou morte da célula bacteriana, podendo agir na parede ou membrana celular, e também no DNA da bactéria. Já os agentes bacteriostáticos, irão atuar como inibidores da replicação celular, geralmente afetando a síntese proteica. Entretanto, um composto pode atuar de ambas as formas, dependendo contra qual bactéria ele estará atuando (LEEKHA; TERRELL; EDSON, 2011).

Existem inúmeros testes utilizados para verificar a atividade antimicrobiana de compostos, dependendo de qual micro-organismo existe o interesse, porém a metodologia mais utilizada para isso é a de disco, que também pode ser chamada de metodologia Kirby-Bauer, pois resulta em ótimos resultados e apresenta procedimentos de fácil realização (DAN; DAI, 2020; KHAN; ASIRI, 2017). Essa metodologia consiste na inoculação de uma placa de Petri contendo um meio de ágar sólido, com uma quantidade determinada dos micro-organismos de interesse. Em sequência discos de papel filtro, contendo os possíveis agentes antimicrobianos, são colocados sobre a superfície do ágar, e deixados por um determinado período de incubação, geralmente de 18 a 24 horas. Com isso os compostos se difundem dos discos para o meio de cultura, sendo determinados os halos de inibição do crescimento. O diâmetro da zona de inibição é comparado a valores de referência de substâncias que já possuem uma conhecida atividade antioxidante (ANVISA, 2008; YOLANDA; KRAJAEJUN, 2020).

Existem muitos relatos na literatura, referentes a atividade antimicrobiana das chalconas, apontando o grupo carbonílico α,β -insaturado como um possível responsável para o bom potencial desta atividade, atuando como inibidores da biossíntese da parede celular dos micro-organismos, tornando interessante a síntese de compostos visando essa aplicação (XU et al., 2019).

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar chalconas substituídas com grupos hidroxilas, realizar a análise conformacional dos compostos, ensaio para avaliação de atividade biológica e produção de complexos metálicos, utilizando as chalconas como ligantes.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar a síntese de chalconas hidroxiladas pelo método de Claisen-Schimidt com catálise homogênea básica.

Purificar e caracterizar os compostos obtidos pelas espectroscopias de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C , HSQC e HMBC.

Sintetizar complexos com as hidroxichalconas obtidas utilizando sais de cobalto, cobre, níquel, entre outros, como centros metálicos.

Testar a atividade antioxidante e posteriormente realizar um teste de atividade biológica para avaliar o potencial dos compostos sintetizados como possíveis fármacos.

Realizar os cálculos teóricos para determinação das geometrias envolvidas no equilíbrio conformacional.

6 MATERIAL E METÓDOS

6.1 MATERIAL

Para a realização das sínteses das chalconas, análises de caracterização espectroscópicas e de atividade antioxidante deste trabalho utilizou-se os reagentes listados na Tabela 2, não sendo necessário a realização de nenhum procedimento de purificação dos mesmos.

Tabela 2 - Reagentes utilizados e suas marcas e graus de pureza.

Reagente	Marca	Grau de pureza (%)
Benzaldeído	Dinâmica	99,0
2-hidroxibenzaldeído	Sigma-Aldrich	98,0
4-hidroxibenzaldeído	Sigma-Aldrich	98,0
Acetofenona	Vetec	99,0
2-hidroxiacetofenona	Sigma-Aldrich	99,0
Álcool etílico	Reatec e Anidrol	99,5
Hidróxido de sódio	Biotec	99,0
Ácido clorídrico	Reatec	37,0
Clorofórmio deuterado (CDCl ₃)	Sigma-Aldrich	99,8
DPPH	Sigma-Aldrich	-
Quercetina		

FONTE: O Autor.

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 Ubuntu MATE 18.04 (Linux) e interface gráfica KDE. Todos os cálculos foram realizados utilizando o pacote de programas Gaussian 09. 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.

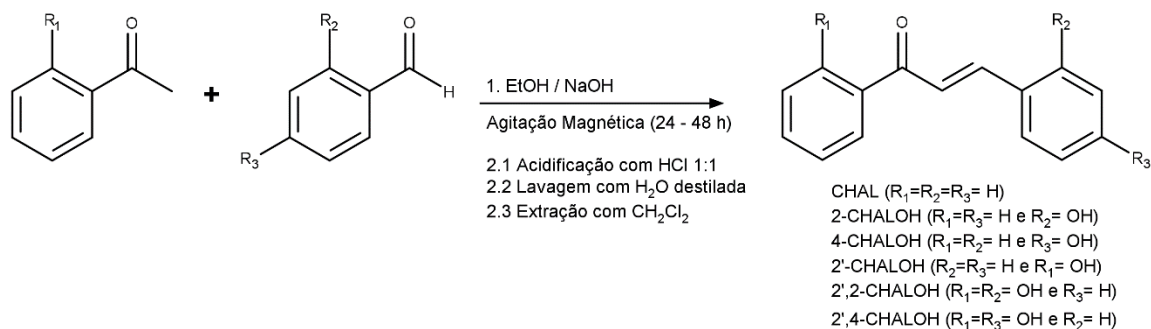
6.2 MÉTODOS

6.2.1 Síntese das Chalconas

Primeiramente foram realizadas as sínteses das hidroxichalconas, monossustituídas, pelo método de Claisen-Schmidt, com catálise homogênea

básica, utilizando uma solução aquosa 50% de hidróxido de sódio. Para isso adicionou-se a um balão de fundo redondo, primeiramente a acetofenona, na concentração de 0,01 mol, seguido de 10 mL de álcool etílico e 10 mL do catalisador, em seguida adicionou-se o benzaldeído, também na concentração de 0,01 mol. Após isso a mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por um período de 24 h, e posteriormente a mistura reacional foi acidificada até o pH 3,0 para que ocorresse a precipitação, conforme a metodologia descrita por (YAZDAN et al., 2014). A Figura 35 traz o esquema de reação geral para a síntese das chalconas monossustituídas. A última etapa consistiu na filtração a vácuo do produto obtido, com lavagens de água destilada gelada.

Figura 35 - Esquema de reação geral para síntese das chalconas.



FONTE: O Autor.

Para a síntese das chalconas dissustituídas realizou-se, primeiramente, a adição da respectiva acetofenona, na concentração de 0,01 mol, em um balão de fundo redondo, juntamente com 50 mL de álcool etílico, e posteriormente 8 mL do catalisador (NaOH, 50%), deixando em agitação com banho de gelo por 30 minutos. Após esse tempo adicionou-se lentamente o benzaldeído, na concentração de 0,01 mol, e deixou-se agitar por 48 horas. Em seguida a mistura reacional foi deixada em refrigeração por um período de 12 horas para consequente acidificação até pH 3.

Foram realizadas extrações com CH₂Cl₂ a fim de se obter o produto em fase orgânica, com posteriores lavagens com água destilada. Por fim utilizou-se MgSO₄, como agente secante. Foram realizados também os procedimentos de recristalizações das chalconas, para obtenção de um produto mais puro (PEREIRA et al., 2018). A Tabela 3 apresenta as chalconas obtidas através desses procedimentos, bem como as características dos produtos, rendimento após procedimentos de purificação e os reagentes que foram utilizados nas sínteses.

Tabela 3 - Produtos obtidos através da síntese de Claisen-Schmidt e suas características e reagentes utilizados.

Produto da Síntese	Reagentes utilizados		Características final do Produto	Rendimento (%)
	Aldeídos	Acetofenonas		
CHAL	Benzaldeído	Acetofenona	Sólido amarelo	63
2-CHALOH	2-hidroxibenzaldeído	Acetofenona	Sólido alaranjado	46
4-CHALOH	4-hidroxibenzaldeído	Acetofenona	Sólido amarelo-palha	51
2'-CHALOH	Benzaldeído	2'-hidroxiacetofenona	Sólido amarelo-gema	29
2',2-CHALOH	2-hidroxibenzaldeído	2'-hidroxiacetofenona	Sólido alaranjado	19
2',4-CHALOH	4-hidroxibenzaldeído	2'-hidroxiacetofenona	Sólido amarelo	38

FONTE: O Autor.

6.2.2 Caracterizações Espectroscópicas

As caracterizações por RMN ^1H e ^{13}C foram realizadas em espectrômetro de ressonância magnética nuclear- Bruker 400MHz, AVANCE III, utilizando-se aproximadamente 20 mg do composto nos solventes, com tetrametilsilano (TMS) como referência interna e temperatura da probe mantida próxima de 25 °C. Já as análises de FT-IR, foram realizadas no espectrômetro Shimadzu FT-IR Prestige-21, com as amostras sendo preparadas em pastilha de brometo de potássio (KBr) e as condições de operação do equipamento foram de 64 *scans*, resolução de 2 cm^{-1} e a faixa analisada foi de 400-4000 cm^{-1} . As análises de UV-vis, foram realizadas no espectrômetro Varian Cary 50, sendo utilizado uma varredura de *scans*, com parâmetros de 64 espectros, com range de 200 a 830 nm, para a obtenção das absorvâncias das amostras. Já o ponto de fusão foi realizado com o equipamento digital de ponto de fusão MQAPF - 301, com taxa de aquecimento de 1,0 °C por minuto.

As caracterizações espectroscópicas foram realizadas em equipamentos alocados no Complexo de Laboratórios Multiusuários (C-Labmu) e a atividade antioxidante e ponto de fusão no Laboratório de Espectroscopia, Caracterização e Modelagem (LEsCaM) da UEPG.

6.2.3 Cálculos Computacionais

Foram realizados cálculos teóricos para obtenção das conformações mais estáveis de cada composto, utilizando um computador com sistema operacional Linux.

Os cálculos de *scan*, para todos os compostos sintetizados, foram obtidos através das análises de superfície de energia potencial (SEP), que consistia em cálculos, com nível de teoria M06-2X/6-31G, onde realizavam-se combinações de giros de ângulos diedros para obtenção da energia dos confôrmeros de acordo com a sua geometria. Em seguida realizou-se os cálculos de otimização e frequência, com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p), utilizando o pacote de programas Gaussian 09 (FRISCH et al., 2010), que buscou confirmar as estruturas de menor energia. Os cálculos de orbitais naturais de ligação (NBO), com mesmo nível de teoria dos cálculos de otimização e frequência, foram realizados com o programa NBO 5.9 (GLENDENING et al., 2009) afim de verificar as interações hiperconjugativas que mais contribuem para estabilização dos confôrmeros.

6.2.4 Atividade Antioxidante

A atividade antioxidante foi avaliada pela metodologia de inibição do radical DPPH, que consiste primeiramente na adição, em uma microplaca, de 160 μ L de uma solução 1,5 mM de DPPH, seguida da adição de 40 μ L das soluções das amostras de estudo em variadas concentrações. Em seguida deixou-se em descanso em ambiente livre de luminosidade por 30 minutos. O último passo consistiu na leitura da absorbância no comprimento de onda de 517 nm, de acordo com a metodologia descrita por Hamlaoui e colaboradores (2018). Posteriormente realizou-se a comparação dos resultados obtidos com diferentes concentrações de chalcona com uma solução padrão de 1,0 mM da quercetina, um conhecido antioxidante da literatura.

6.2.5 Atividade Antimicrobiana Sobre *E. Coli* e *S. Aureus*

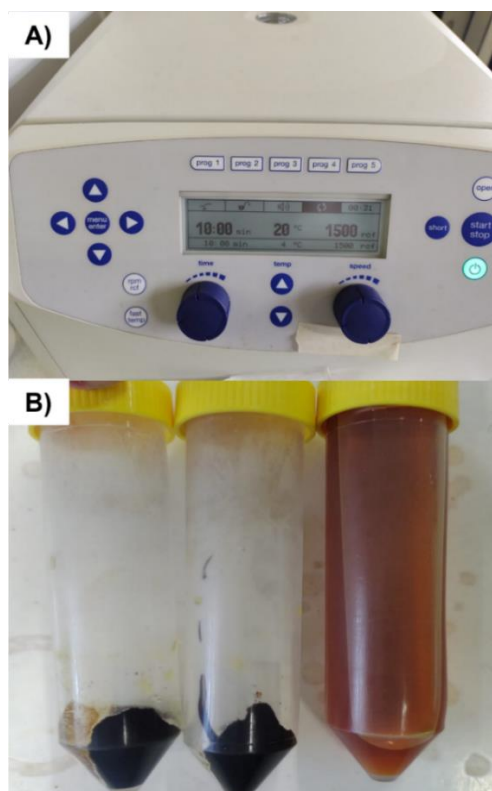
Para o ensaio de atividade antimicrobiana foi utilizado o método padronizado descrito pelo CLSI (*Clinical & Laboratory Standards Institute*). O pré-inóculo foi feito a partir de uma colônia de bactérias em 10 mL de meio Luria Broth (LB), a 37 °C durante 18 h. Posteriormente 300 mL de cultura foram coletados e misturados com 700 μ L de meio LB. Então 300 μ L da suspensão de bactérias foram semeadas em placas contendo 80 mL de meio sólido. Discos esterilizados foram dispostos sobre as placas já secas e adicionados 4 μ L de amostras (50mM), controle positivo (Tetraciclina 10

mg/mL) e negativo (dos solventes etanol e DMSO). As placas foram incubadas a 37 °C durante 18 h e a formação do halo de inibição avaliada, com os seus diâmetros sendo medidos (CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE, 2003).

6.2.6 Síntese dos Complexos Metálicos

A síntese dos complexos foram realizadas seguindo um procedimento geral, que consiste na adição de 10 mL de uma solução em um balão de fundo redondo, metanólica ou etanólica, de um cloreto de metal hidratado (0,01 mol) com 10 mL de uma solução alcoólica das chalconas (0,01 mol), com posterior ajuste do pH para próximo de 9 com solução de NaOH 50%, sendo mantido em refluxo por cerca de 5 horas. Os complexos formados foram centrifugados a frio, com rotação de 1500 rpm, temperatura de 4°C e tempo de 10 minutos em cada ciclo, posteriormente lavados inúmeras vezes com álcool etílico e secos em dessecador a vácuo (TABTI et al., 2018; VERMA; KUMAR; ARAVINDHAKSHAN, 2017). A Figura 36 traz o equipamento utilizado para a centrifugação e um dos complexos metálicos obtidos após o procedimento.

Figura 36 - Centrifuga utilizada (A) e complexo metálico obtido após o procedimento (B).



7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1 SÍNTESES DAS CHALCONAS

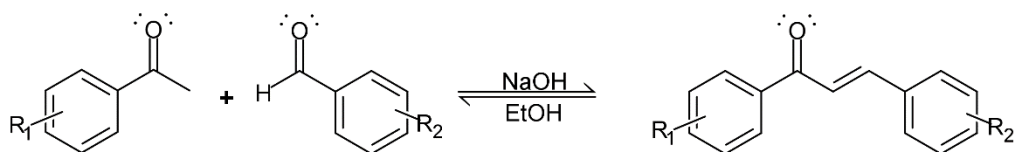
Para a realização das sínteses, primeiramente, optou-se por fazer as caracterizações por espectroscopias FT-IR e RMN de ^1H dos reagentes utilizados. Os espectros de FT-IR estão contidos no Anexo A. Os espectros obtidos foram comparados com dados da literatura e observou-se a semelhança entre os espectros e bandas bem característicos entre ambos, sendo um indício da pureza dos reagentes. Os espectros de RMN estão contidos no Anexo B e confirmam a pureza indicada pela análise de infravermelho. As atribuições de ambos os espectros foram realizadas conforme relatos obtidos na literatura, levando-se em consideração efeitos de blindagem e desblindagem (ABRAHAM; MOBILI; SMITH, 2003; KIM et al., 2003; MOLBASE, 2020; PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

As sínteses das chalconas foram realizadas pelo mecanismo de reação aldólica cruzada, com utilização de cetonas e aldeídos, sendo comumente conhecida como reação de Claisen-Schmidt. Utilizou-se a catálise básica, com o hidróxido de sódio, pois nessas condições, as cetonas não sofrem autocondensação apreciável, contribuindo para um maior rendimento da síntese.

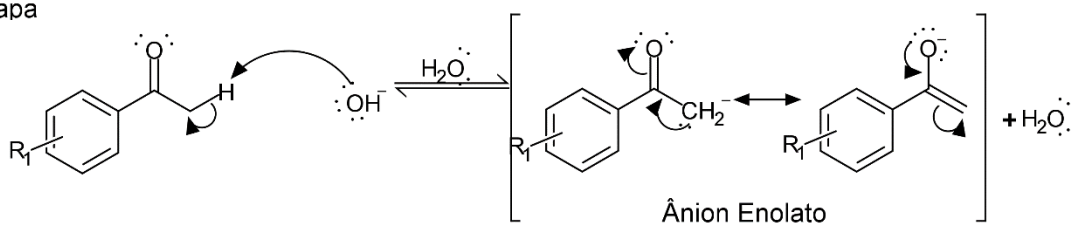
A Figura 37 demonstra o mecanismo geral de síntese de uma chalcona pela condensação de Claisen-Schmidt. A primeira etapa da reação consistiu na remoção do próton α do derivado de acetofenona pelo íon hidróxido, resultando em um ânion enolato, que foi estabilizado pelo efeito da ressonância. A segunda etapa ocorreu com uma adição nucleofílica, com o ânion enolato atacando o carbono carbonílico do benzaldeído, formando um ânion alcóxido. Na terceira etapa aconteceu a remoção de um próton de uma molécula de água, sendo a etapa extremamente favorável para o sentido de formação dos produtos. A quarta etapa foi da formação do intermediário de reação para posterior formação da chalcona. A quinta, e última etapa da condensação, foi uma eliminação do tipo $\text{E}_{1\text{cb}}$, resultando na formação da dupla ligação ($\text{C}=\text{C}$), da chalcona, através do processo de desidratação, regenerando o catalisador da reação e uma molécula de água. A desidratação ocorrida na última etapa foi extremamente favorecida, devido a formação de um sistema carbonílico α,β -insaturado, que confere estabilidade ao produto formado (CLAYDEN et al., 2001; SMITH; MARCH, 2007).

Figura 37 - Mecanismo de reação da condensação de Claisen-Schmidt para síntese de chalconas.

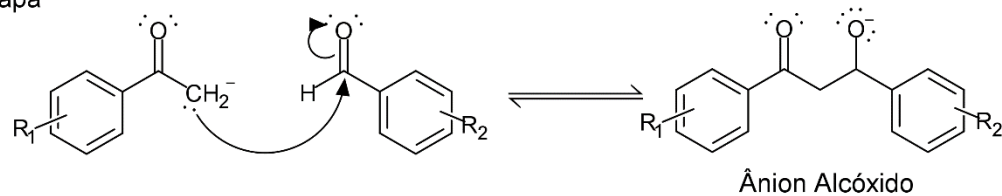
Reação Geral



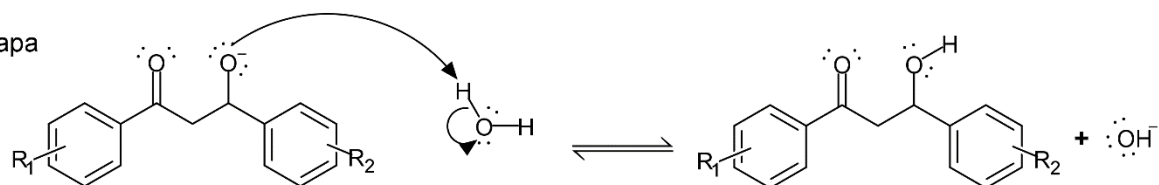
1ª Etapa



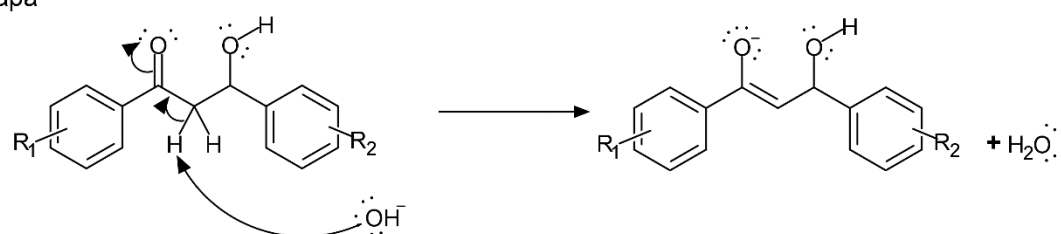
2ª Etapa



3ª Etapa



4ª Etapa



5ª Etapa



FONTE: O Autor.

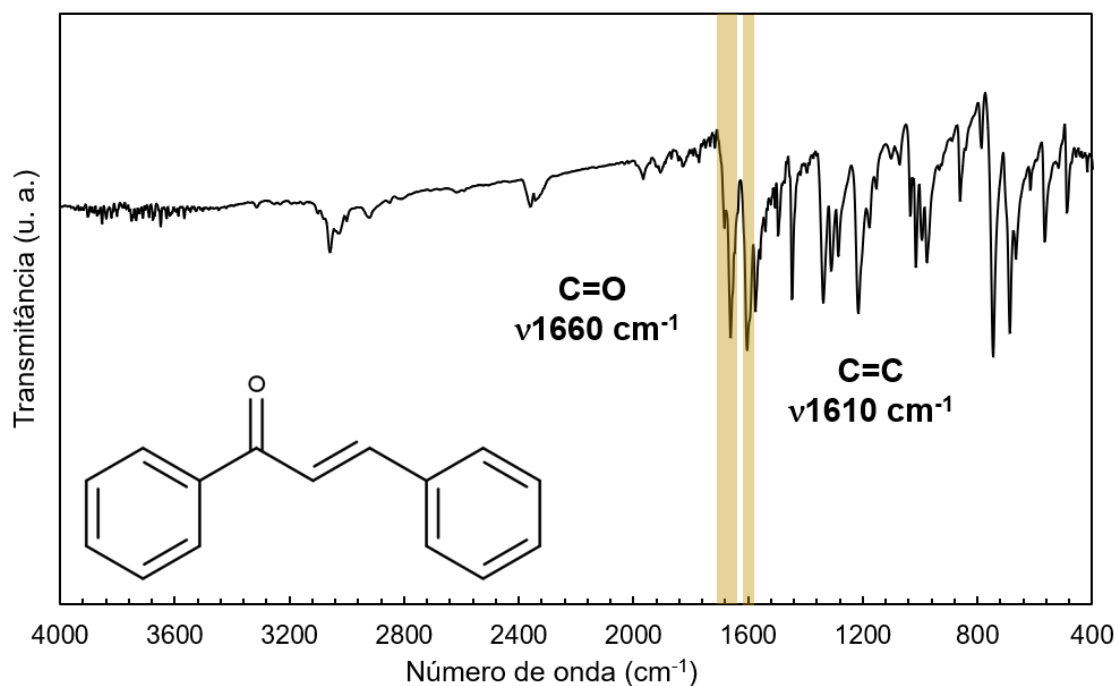
7.2 CARACTERIZAÇÕES DAS CHALCONAS

7.2.1 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Foram realizadas as caracterizações de FT-IR das seguintes chalconas: CHAL, 2-CHALOH, 4-CHALOH, 2'-CHALOH e 2',2-CHALOH. As amostras obtidas foram preparadas com uma pastilha de KBr e analisadas na faixa de número de onda de 4000 cm^{-1} até 400 cm^{-1} .

A CHAL foi o único composto sintetizado que não possui em sua estrutura o grupamento hidroxila, com isso seu espectro não apresentou a banda característica entre 3200 cm^{-1} e 3000 cm^{-1} . A Figura 38 traz o espectro para a CHAL.

Figura 38 - Espectro de FT-IR da CHAL.



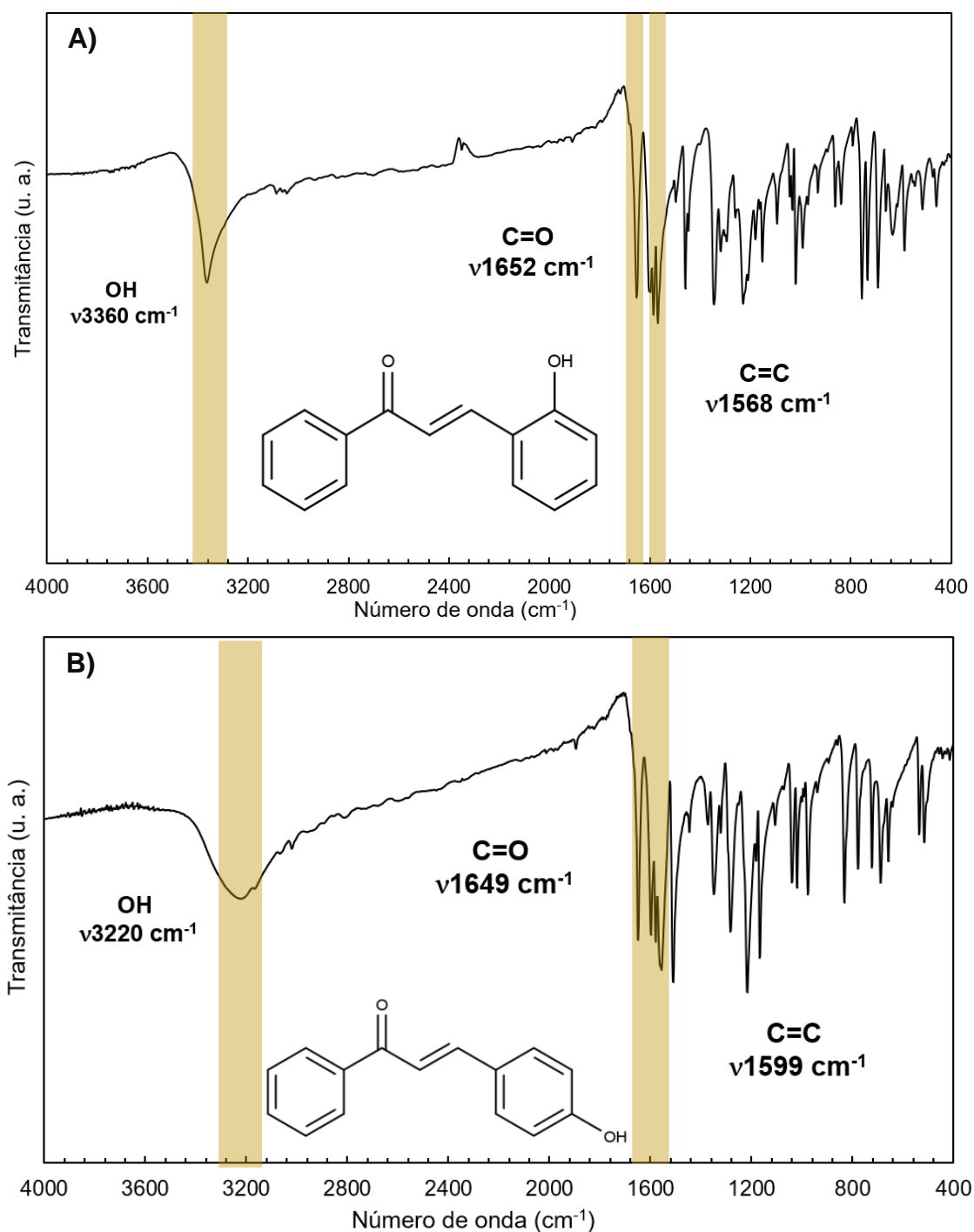
FONTE: O Autor.

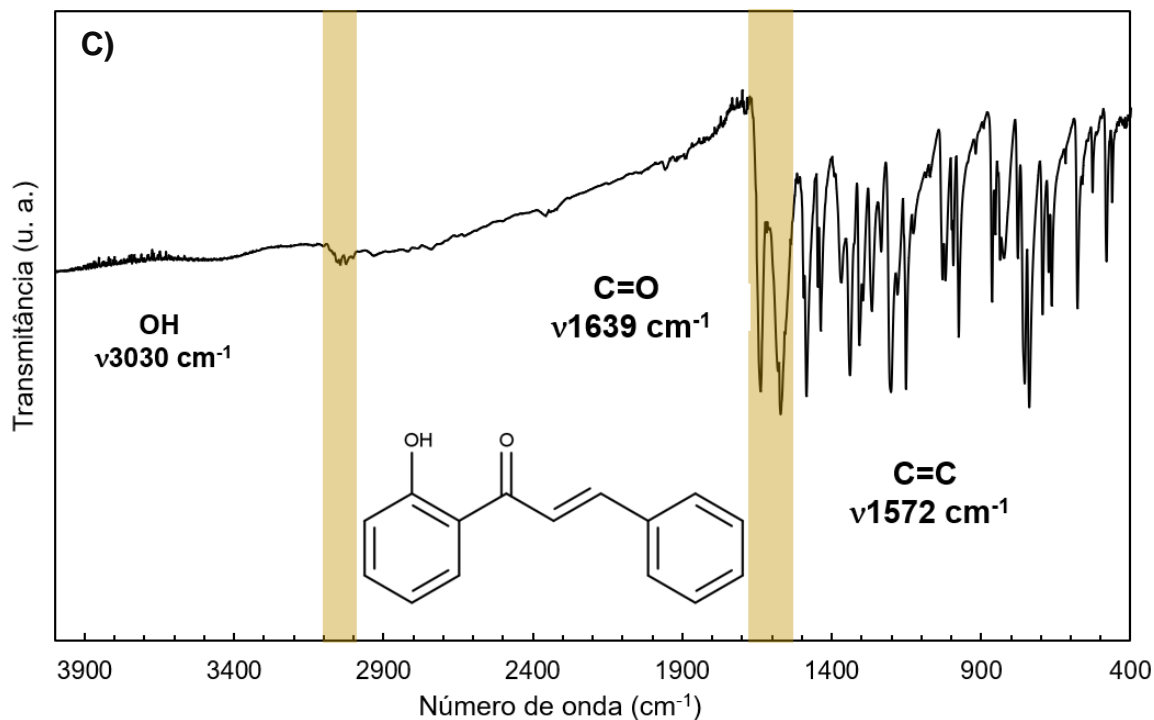
Podem ser observadas as bandas em, aproximadamente 1660 cm^{-1} , referente a ligação C=O, presente em um sistema conjugado α,β -insaturado, e a banda em 1610 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C=C em um composto com dupla ligação *trans*, condizente com as chalconas. Outras bandas interessantes aparecem na faixa de 1200 cm^{-1} até 700 cm^{-1} , relacionada aos carbonos e hidrogênios aromáticos, bem como sinais de estiramento de intensidade fraca próximos a 3000 cm^{-1} , referente a

ligação C-H do anel aromático (PRETSCH; BÜHLMANN; AFFOLTER, 2000; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

Com relação aos espectros da 2-CHALOH, 4-CHALOH e 2'-CHALOH, não existem diferenças muito significativas, pois a principal variação entre esses compostos está na posição da hidroxila, apresentando assim um perfil muito similar. A Figura 39 traz os espectros de FT-IR desses compostos.

Figura 39 - Espectros de FT-IR da 2-CHALOH (A), 4-CHALOH (B) e 2'-CHALOH (C).



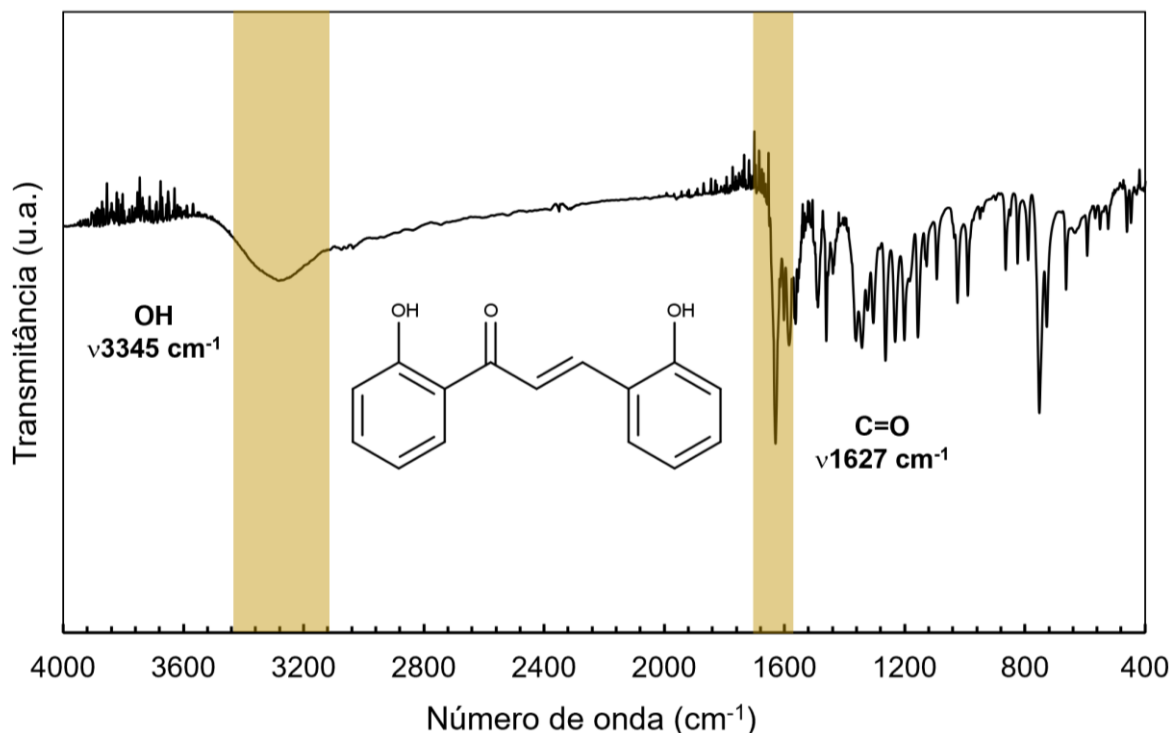


FONTE: O Autor.

Observa-se nos espectros das hidroxichalconas a presença de bandas entre 3400 cm^{-1} e 3000 cm^{-1} , que são características do grupo hidroxila, ligados a anéis aromáticos, além de um perfil similar em relação ao espectro da chalcona, devido a manutenção do sistema conjugado e dos anéis aromáticos (PAVIA et al., 2010).

Com relação ao espectro da 2',2-CHALOH (Figura 40), puderam ser observados picos similares aos obtidos nas outras chalconas, com a presença de uma banda alargada em 3345 cm^{-1} , referente as duas hidroxilas presentes no composto, além da manutenção dos picos característicos da estrutura geral da chalcona, como a banda da carbonila em 1627 cm^{-1} . O perfil do espectro obtido para essa chalcona foi condizente com relatos encontrados na literatura (MOORTHY et al., 2006).

Figura 40 - Espectro de FT-IR da 2',2-CHALOH.



FONTE: O Autor.

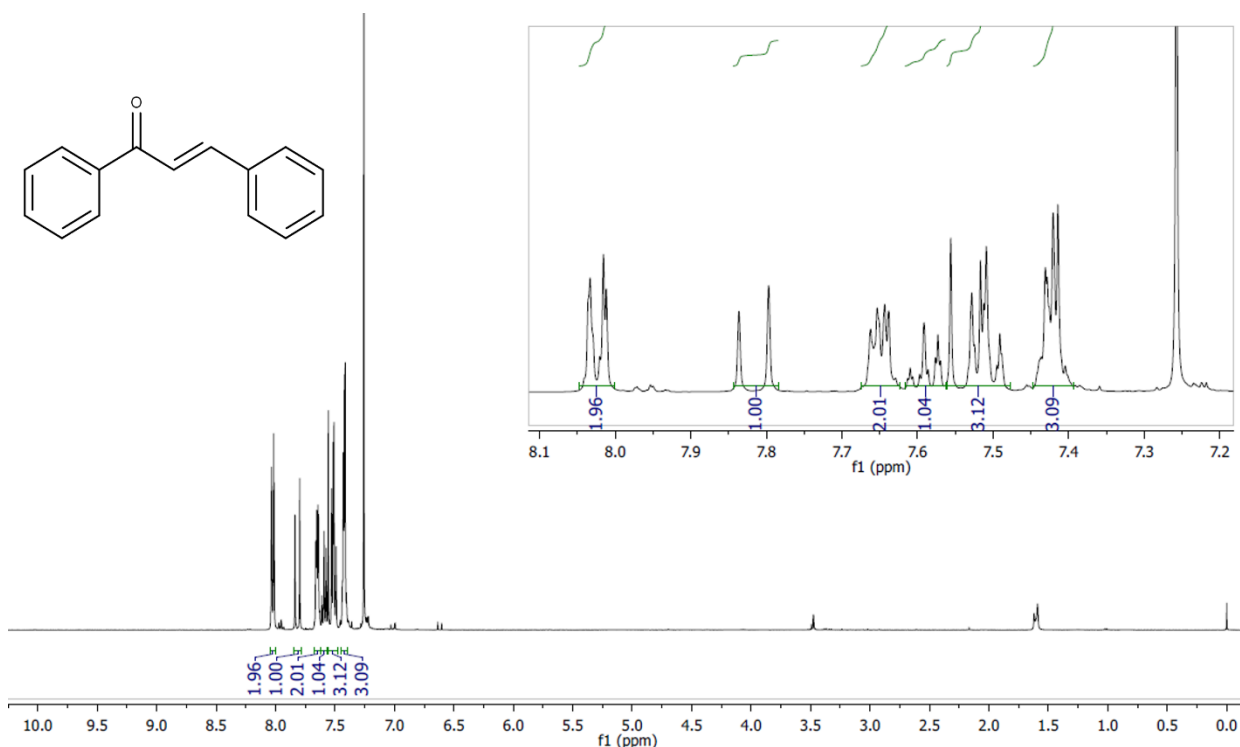
7.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Uma das técnicas de caracterizações mais importantes na química orgânica, especialmente na área de síntese, é a ressonância magnética nuclear, que permite identificar compostos através de atribuições de hidrogênio, carbono, e outros núcleos, tendo sido uma ferramenta fundamental, para o desenvolvimento dessa dissertação. O espectro de FT-IR da 2',4-CHALOH apresentou sinais condizentes com a sua estrutura, porém na caracterização por RMN não foi possível observar a formação do composto, sendo necessário no futuro, a realização de novos procedimentos de purificação ou mudança de metodologia na rota sintética. Foram obtidos os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC e HMBC das seguintes chalconas: CHAL, 2-CHALOH, 4-CHALOH, 2'-CHALOH e 2',2-CHALOH. A atribuição dos sinais presentes no espectro de RMN de ^{13}C foi realizada após comparação com os espectros bidimensionais obtidos, HSQC (Correlação Heteronuclear através de uma ligação) e HMBC (Correlação Heteronuclear através de várias ligações).

Com relação a CHAL, pode-se observar, no espectro de ^1H (Figura 41), a ausência de sinal com deslocamento químico, entre 9,0 e 10,0 ppm, referente ao hidrogênio ligado a carbonila presente no benzaldeído, sendo um indício de que não

houve sobra do reagente no produto obtido. Pode-se observar também que o deslocamento químico referente ao grupo metila da acetofenona, entre 2,0 e 2,5 ppm, não aparece no espectro, sugerindo que o produto não contém traços desse reagente de partida em sua composição.

Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H da CHAL (400 MHz, CDCl_3).

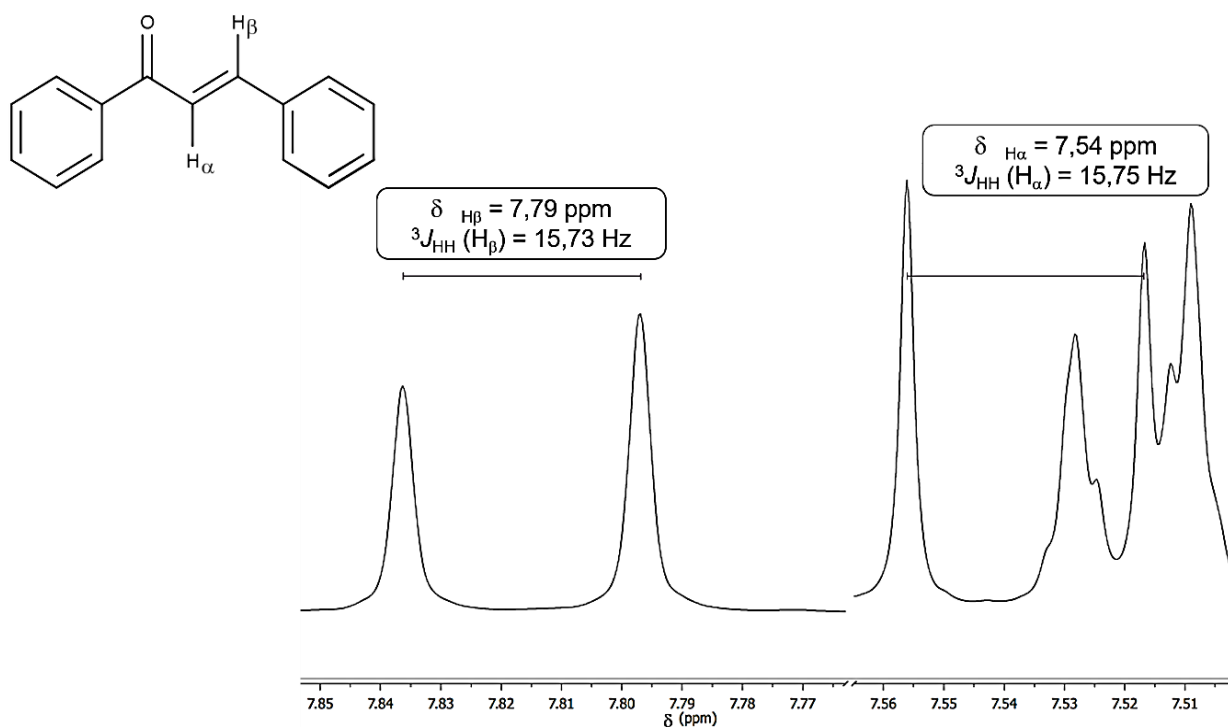


FONTE: O Autor.

Pode-se observar também a presença de picos entre 7,0 e 8,5 ppm, que são correspondentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos e os hidrogênios vinílicos presentes na estrutura. Realizando uma ampliação no espectro da chalcona, entre 7,50 e 7,80 ppm, é possível verificar a presença de dois sinais que são um indicativo da formação do produto de síntese. A primeira em δ 7,79 ppm (Figura 42) é referente ao hidrogênio vinílico β , apresentando uma constante de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ de 15,73 Hz, valor característico de dupla ligação $\text{C}=\text{C}$ *trans*. A segunda, com uma difícil identificação, pois apresentou sinais sobrepostos com os sinais de hidrogênios aromáticos, possui δ 7,54 ppm (Figura 42), sendo referente ao hidrogênio α da ligação vinílica, e possui uma constante de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ de 15,75 Hz, corroborando a formação de uma dupla ligação $\text{C}=\text{C}$ *trans* (PRETSCH; BÜHLMANN; AFFOLTER, 2000; SAWHNEY et al., 2017; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007). A

ampliação desta região do espectro que acabou de ser discutida está apresentada na Figura 42.

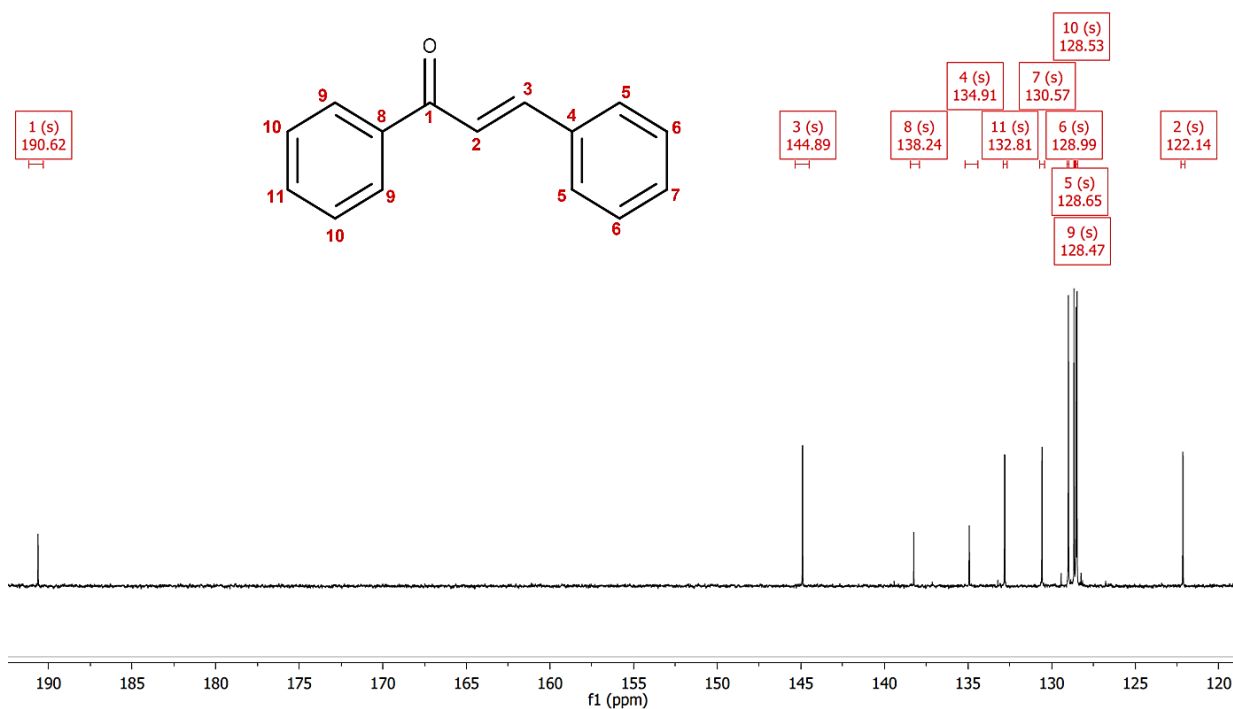
Figura 42 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H da CHAL (400 MHz, CDCl_3).



FONTE:O Autor.

Pode-se analisar também que o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 43) apresenta o pico próximo a 190 ppm (C1) característico de presença de carbonila, além de picos em 144,89 ppm (C3) e 122,14 ppm (C2), referentes aos carbonos vinílicos. O espectro total de RMN de ^{13}C da CHAL está contido no Anexo C.

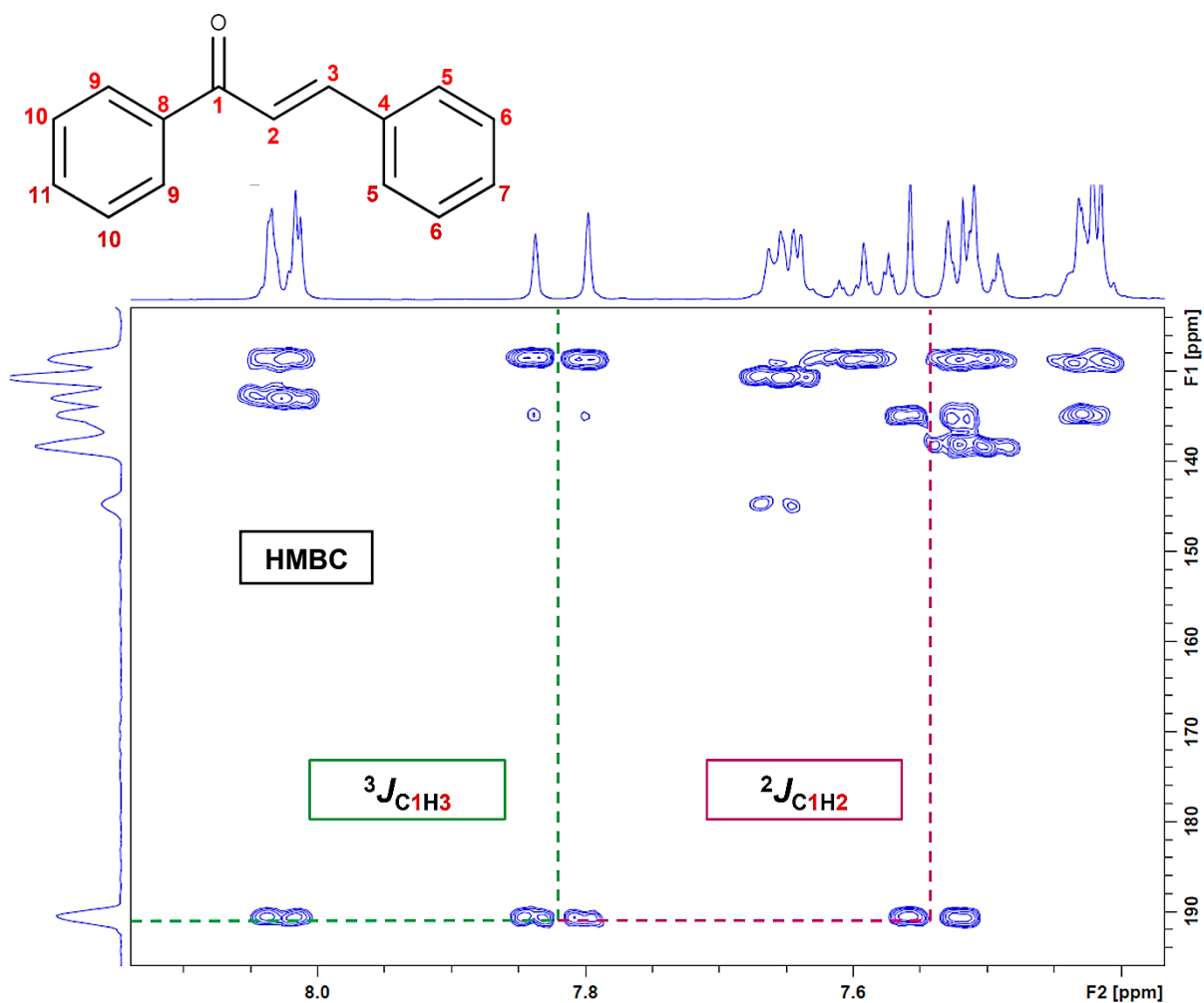
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C da CHAL (100 MHz, CDCl_3).



FONTE: O Autor.

Para atribuir inequivocadamente os sinais presentes no espectro de RMN de ^{13}C e para confirmar o sucesso na obtenção da CHAL foi obtido o espectro bidimensional HBMC. Através dessa análise foi possível observar as interações entre carbono e hidrogênios que estejam a mais de duas ligações de distância. Na expansão do espectro (Figura 44) é possível observar correlações entre o carbono carbonílico (C1) com os hidrogênios vinílicos (C=C) dos carbonos (H2) e (H3). Foi possível verificar também o acoplamento do carbono carbonílico (C1) com os hidrogênios do anel aromático (H9) que possuem deslocamento um pouco acima de 8,0 ppm. Esses sinais são uma das comprovações da formação da chalcona sintetizada. O espectro total de HBMC está apresentado no Anexo C.

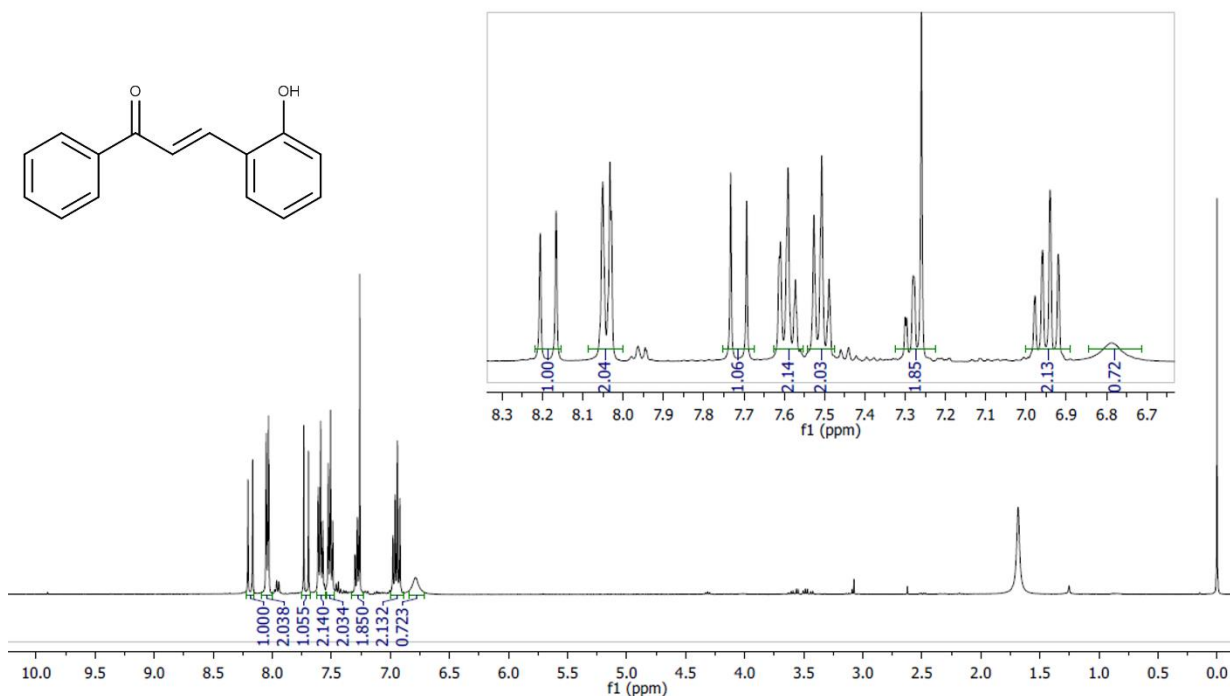
Figura 44 - Expansão do espectro bidimensional de HMBC da CHAL.



FONTE: O Autor.

A próxima chalcona a ser analisada foi a 2-CHALOH. Com relação ao espectro de RMN de ^1H desse composto (Figura 45) também foi possível verificar a ausência do pico na região característica do hidrogênio carbonílico do 4-hidroxibenzaldeído. Não foi possível observar sinais significativos com relação a acetofenona, indicando que não há a presença do reagente de partida no produto. Existe também a presença de um pequeno pico próximo a 1,5 ppm, que pode ser apontado como referente a água, indicando umidade na amostra. É possível observar também um sinal alargado em 6,75 ppm, que pode ser referente a hidroxila ligada ao anel aromático na posição *orto* (MOLBASE, 2020; PAVIA et al., 2013).

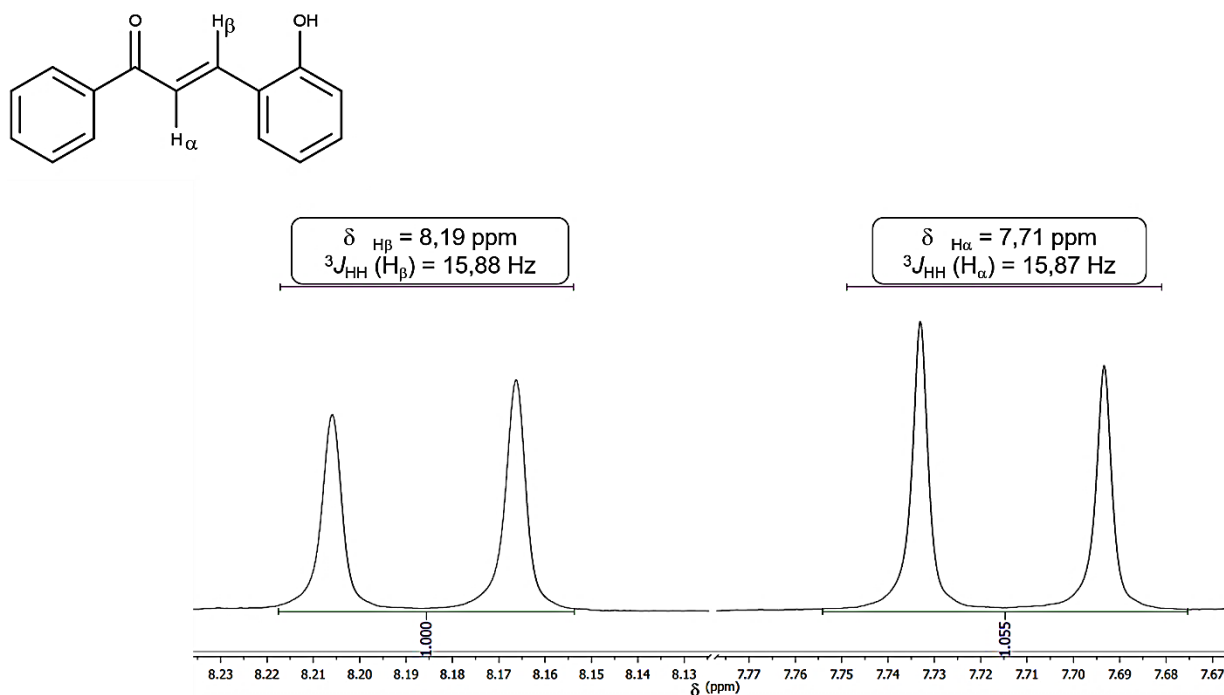
Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H da 2-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).



FONTE: O Autor.

Pode-se observar na ampliação do espectro de RMN de ^1H da 2-CHALOH (Figura 46), a presença de sinais entre 7,50 e 8,20 ppm, que são referentes a presença da dupla ligação $\text{C}=\text{C}$, sendo possível evidenciar a formação do produto da reação de Claisen-Schmidt. O primeiro pico com δ 8,19 ppm é referente ao hidrogênio vinílico β , e possui uma constante de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ de 15,88 Hz, sendo coerente com o valor característico de ligação $\text{C}=\text{C}$ com configuração *trans*. O segundo pico possui δ 7,71 ppm, sendo referente ao hidrogênio α da ligação vinílica, com constante de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ de 15,87 Hz. Esses valores mais uma vez vão de acordo com relatos da literatura para ligações vinílicas com configuração *trans* em sínteses de chalconas, sendo um indicativo da eficácia do procedimento adotado. Para a comprovação dessa discussão, a Figura 46 traz a ampliação na região entre 8,23 e 7,67 ppm do espectro de RMN de ^1H da 2-CHALOH.

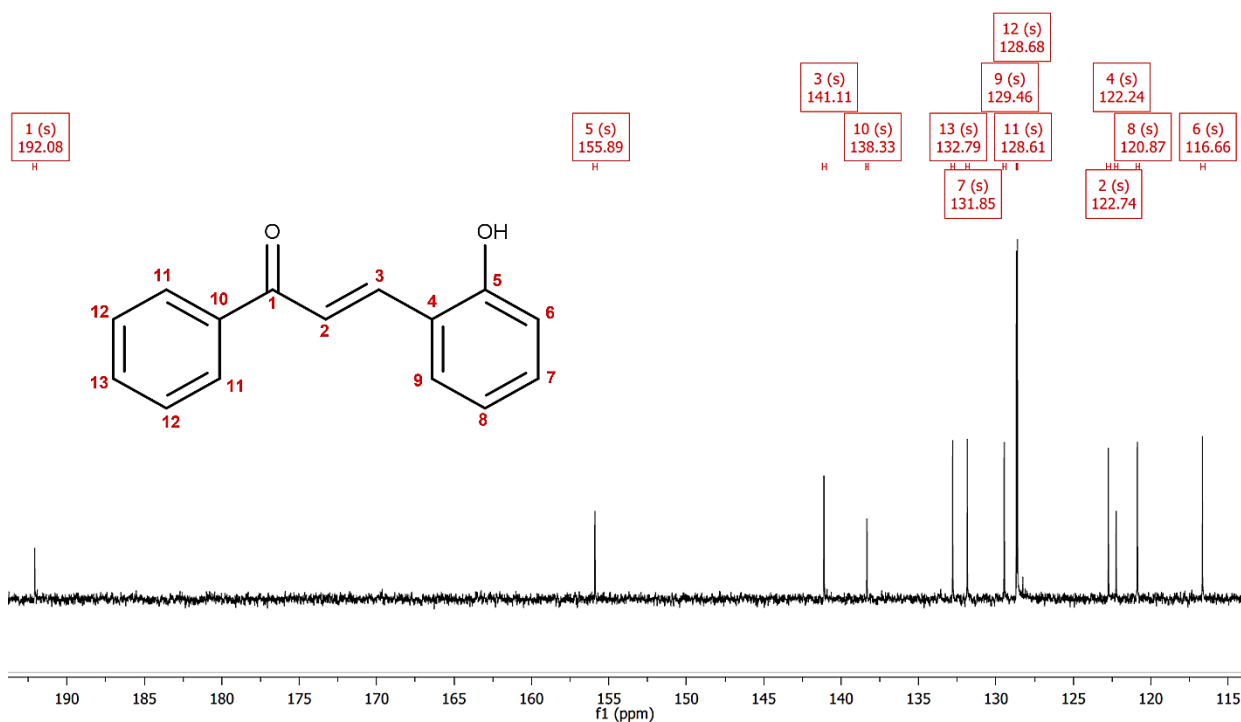
Figura 46 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 2-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).



FONTE: O Autor.

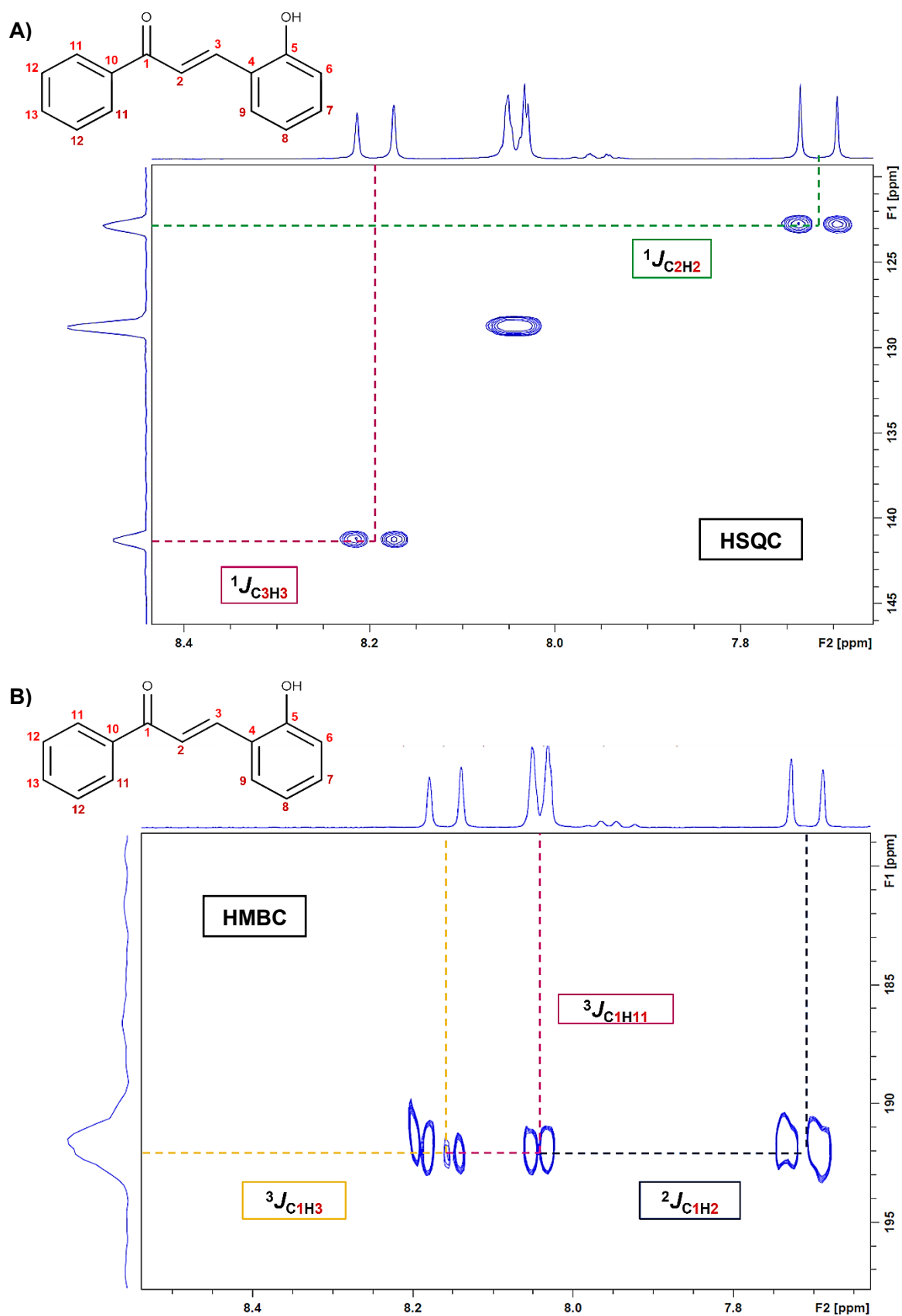
Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C da 2-CHALOH (Figura 47) pode-se verificar a presença de sinais característicos para esse composto. Primeiramente, o espectro apresenta um pico um pouco acima de 192 ppm (C1) característico de carbono carbonílico, além de picos em 141,11 ppm (C3) e 122,74 ppm (C2), sendo referentes aos carbonos vinílicos, esses deslocamentos são semelhantes a diversos espectros relatados na literatura para chalconas. Apresentou também sinais entre 140 e 120 ppm, que podem ser designados como referentes aos carbonos aromáticos. Por último, pode ser verificado a presença de um sinal em 155,89 ppm, condizente com o carbono do anel aromático ligado diretamente ao grupo hidroxila (C5), estando na faixa descrita na literatura para esse tipo de ligação (MOLBASE, 2020; PRETSCH; BÜHLMANN; AFFOLTER, 2000; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2-CHALOH (100 MHz, CDCl_3).



FONTE: O Autor.

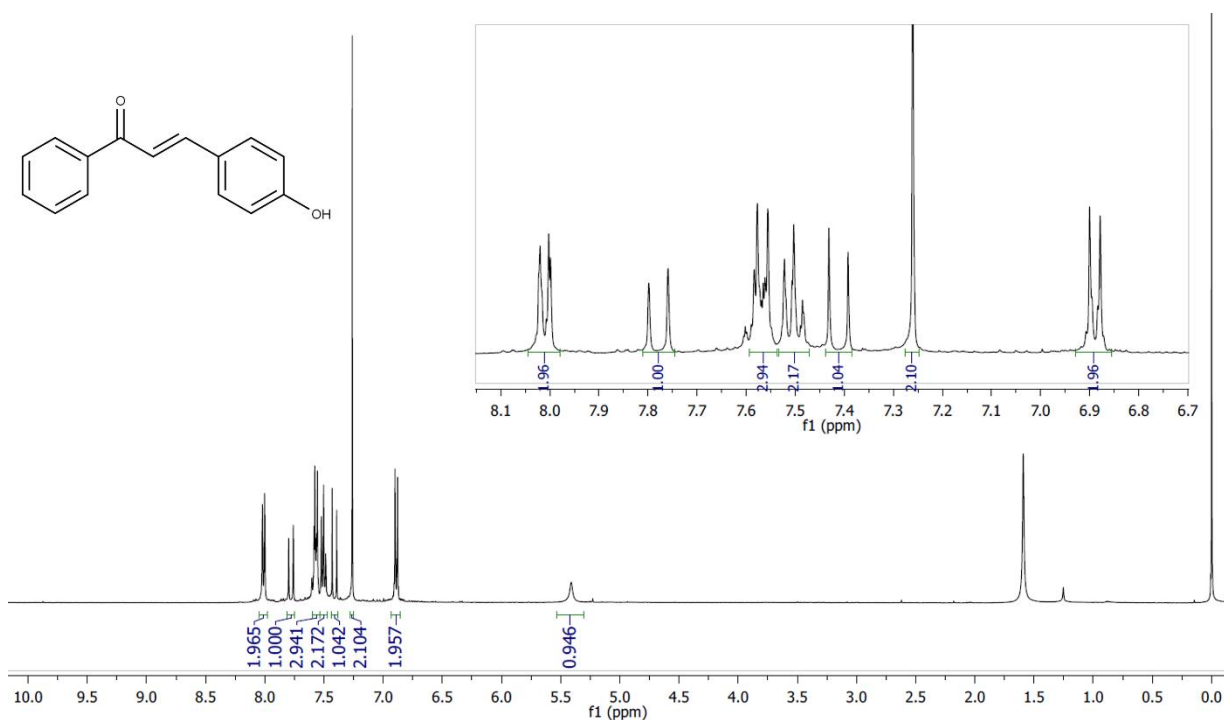
Foram utilizados também a análise dos espectros bidimensionais de HSQC e HMBC da 2-CHALOH a fim de confirmar a presença dos sinais indicativos de que o produto desejado pela síntese foi obtido. Para a análise de HSQC (Figura 48 A), que traz a correlação entre o hidrogênio e o carbono que está diretamente ligado, é possível observar o acoplamento entre o carbono com deslocamento em 141,11 ppm (C3) com o hidrogênio com δ 8,19 ppm e o acoplamento do carbono em 122,74 ppm (C2) com o hidrogênio com δ 7,71 ppm, que são referentes a presença da ligação vinílica caracterizando assim a formação da chalcona de interesse. Com a análise do espectro de HMBC (Figura 48 B), verificou-se as correlações do carbono carbonílico (C1) com o hidrogênio β (H3) em δ 8,19 ppm, com o hidrogênio α (H2) em δ 7,71 ppm e com os hidrogênios do carbono do anel aromático (H11), evidenciando assim a formação do composto desejado. O Anexo D traz os espectros bidimensionais completos da 2-CHALOH.

Figura 48 - Expansões dos espectros bidimensionais de HSQC (A) e HMBC (B) da 2-CHALOH.

FONTE: O Autor.

A terceira chalcona caracterizada foi a 4-CHALOH, seu espectro de RMN ^1H (Figura 49) também não apresentou os sinais característicos dos reagentes utilizados, o sinal próximo a 10 ppm, referente ao hidrogênio carbonílico do 4-hidroxibenzaldeído, e o sinal em 2,5 ppm, referente aos hidrogênios metílicos do carbono carbonílico da acetofenona. Podemos observar a presença de um sinal em 5,5 ppm, referente ao grupo hidroxila, da posição *para* do anel aromático. São observados também os sinais característicos de hidrogênios vinílicos e aromáticos de 8,5 a 6,5 ppm.

Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H da 4-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).

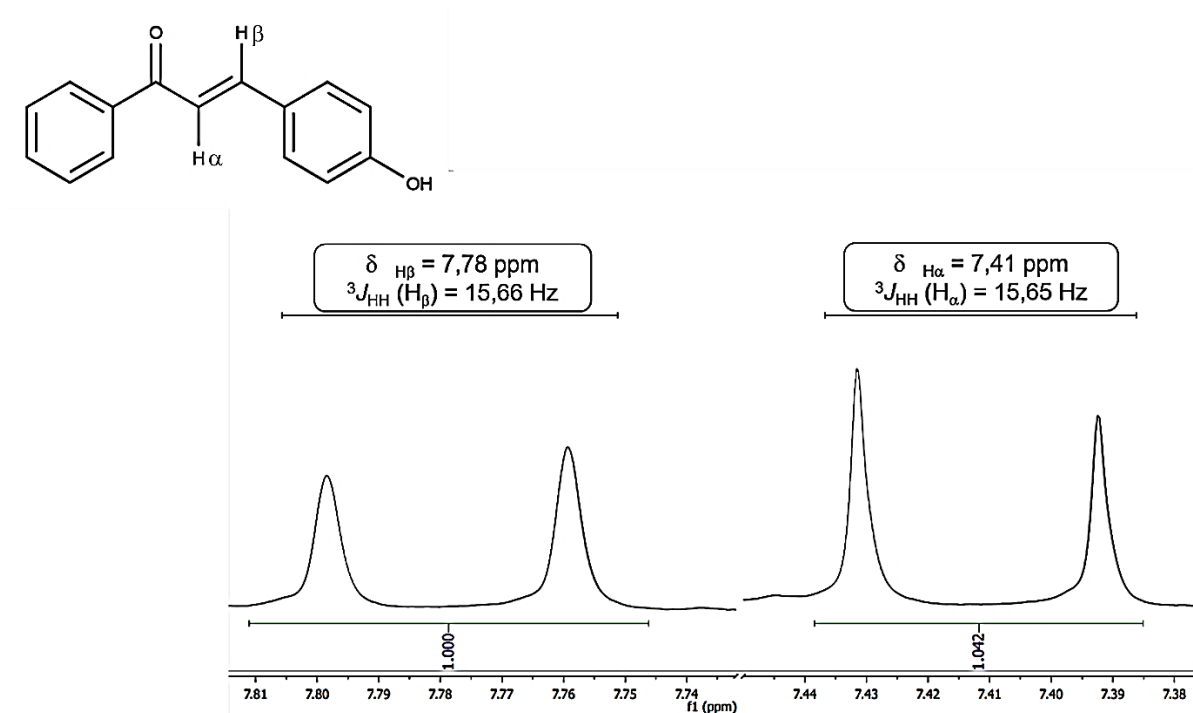


FONTE: O Autor.

Na observação da ampliação do espectro da 4-CHALOH (Figura 50), pode-se verificar a presença de picos entre 7,80 e 7,40 ppm, sendo referentes a formação da dupla ligação $\text{C}=\text{C}$, dando um indício da efetividade da síntese desse composto. O primeiro sinal observado se dá em δ 7,78 ppm, sendo referente ao hidrogênio vinílico β , com uma constante de acoplamento de $^3J_{\text{HH}}$ de 15,66 Hz, indo de acordo com a literatura como valor característico de ligação $\text{C}=\text{C}$ com configuração (*E*). O segundo sinal com δ 7,41 ppm pode ser atribuído ao hidrogênio α da ligação vinílica, e possui uma constante de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ de 15,65 Hz. Observa-se mais uma vez que esses valores estão coerentes com os descritos na literatura para ligações vinílicas com os substituintes orientados em *trans*, sendo possível deduzir que ocorreu a

formação da chalcona através da sua síntese (MOORTHY et al., 2006; PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

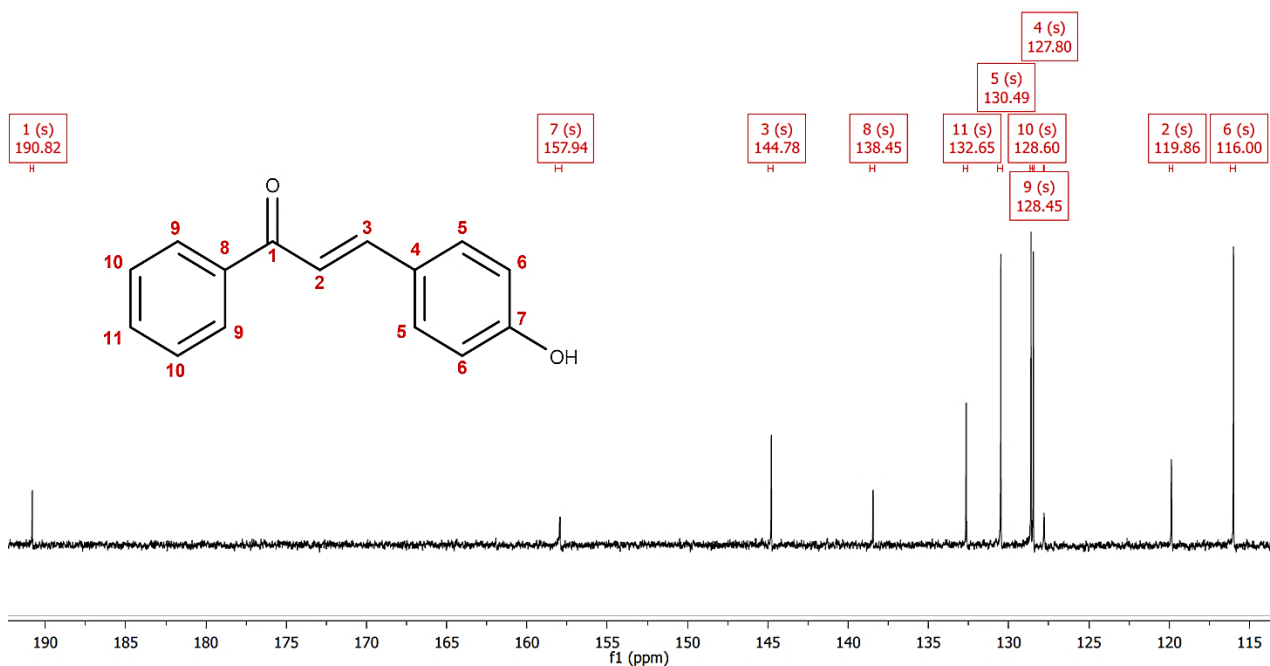
Figura 50 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 4-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).



FONTE: O Autor.

Continuando as atribuições, ao analisar o espectro de RMN de ^{13}C da 4-CHALOH (Figura 51), o sinal em frequência mais elevada, está localizado próximo a 191 ppm (C1), condizente com a faixa de deslocamento para carbono carbonílico, além de sinais de deslocamentos químicos em 144,78 ppm (C3) e 119,86 ppm (C2), que são referentes aos carbonos vinílicos ($\text{C}=\text{C}$), sendo valores similares com deslocamentos de diversos espectros relatados na literatura (MOLBASE, 2020; MOORTHY et al., 2006). Os sinais entre 140 e 120 ppm, que estão relacionados aos carbonos aromáticos, porém necessitam de análises bidimensionais para a atribuição inequívoca de todos os carbonos da estrutura. O sinal observado em 157,94 ppm está relacionado ao carbono aromático ligado diretamente ao grupo hidroxila (C7), de acordo com valores encontrados na literatura (PAVIA et al., 2010; PRETSCH; BÜHLMANN; AFFOLTER, 2000; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

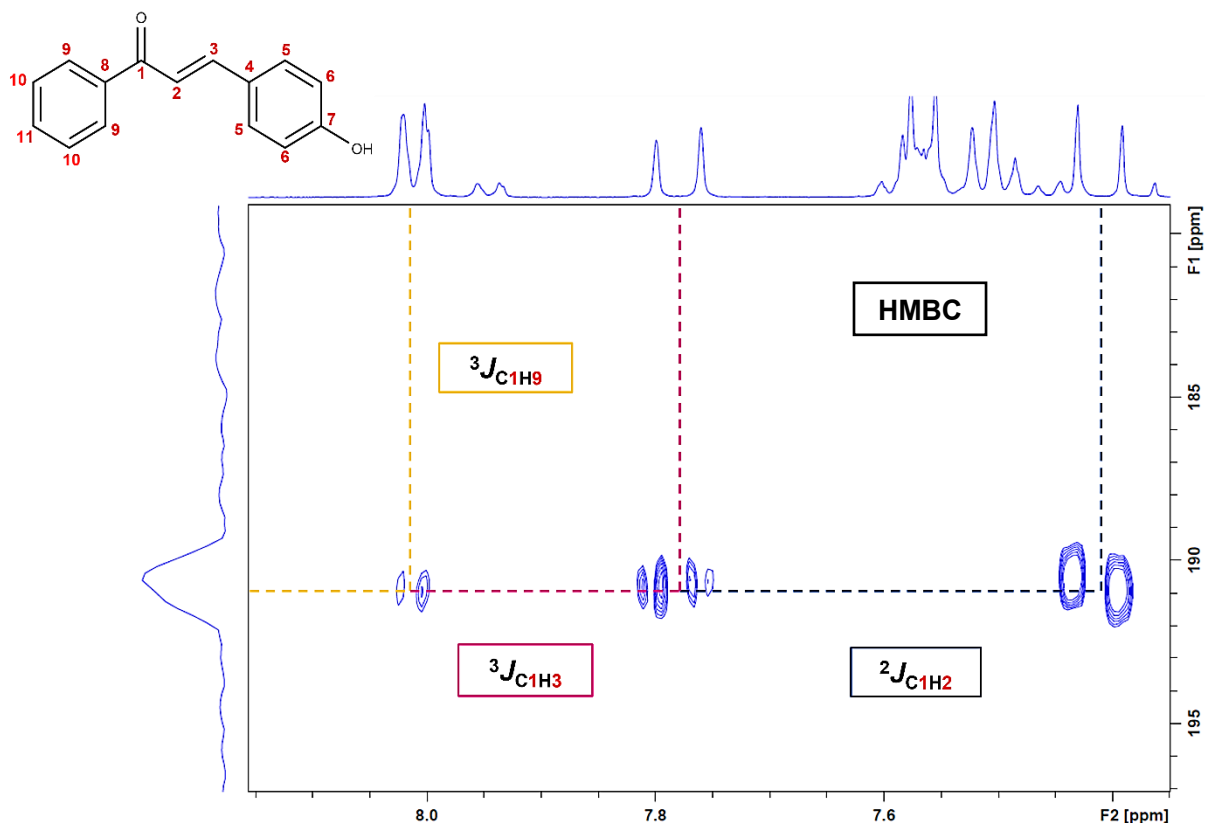
Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C da 4-CHALOH (100 MHz, CDCl_3).



FONTE: O Autor.

Analisou-se também o espectro bidimensional de HMBC da 4-CHALOH, juntamente com os outros espectros, para atribuição correta dos sinais presentes na estrutura da chalcona sintetizada. Foi possível observar com a análise do espectro de HMBC (Figura 52) as correlações de duas ou mais distâncias de ligação do composto. Pode-se observar as correlações do carbono carbonílico (C1) com o hidrogênio β (H3) em δ 7,78 ppm, com o hidrogênio α (H2) em δ 7,41 ppm e com os hidrogênios presentes nos carbonos do anel aromático (H9), sendo um indício da formação do composto desejado. O Anexo E traz os espectros bidimensionais da 4-CHALOH.

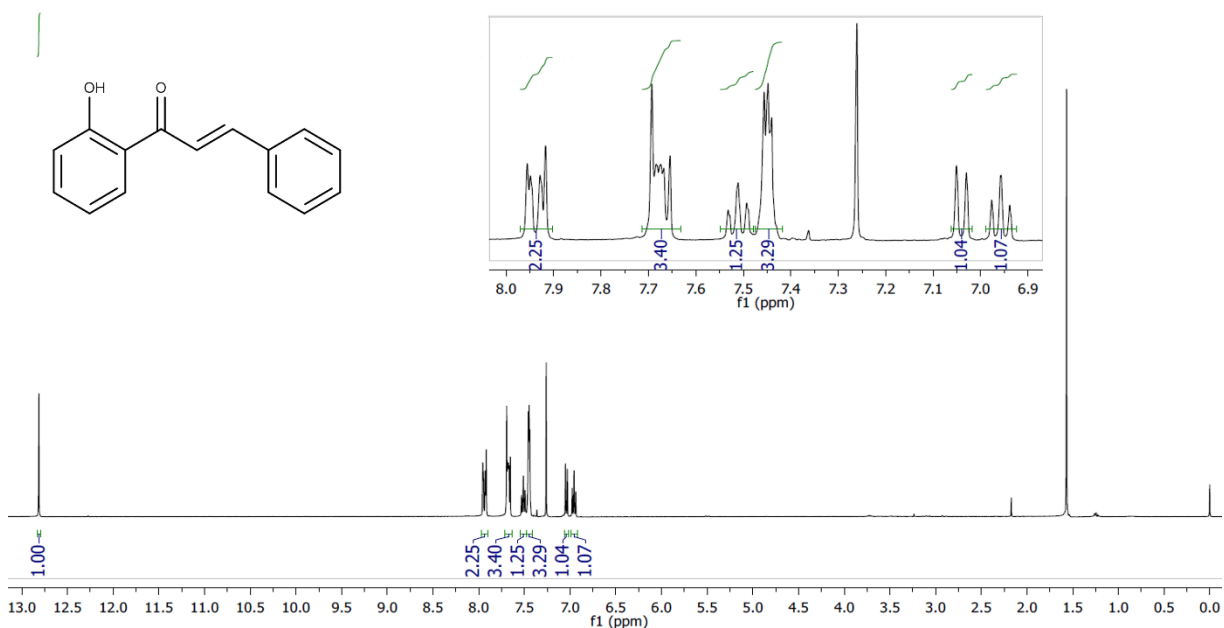
Figura 52 - Expansão do espectro bidimensional HMBC da 4-CHALOH.



FONTE: O Autor.

Daqui para frente será discutido a atribuição espectroscópica da 2'-CHALOH. Pode-se observar, no espectro de RMN de ^1H (Figura 53), a ausência de sinal com deslocamento químico, entre 9,0 e 10,0 ppm, referente ao hidrogênio ligado a carbonila presente no benzaldeído, sendo um indício de que não houve sobra do reagente no produto obtido. Pode-se observar também a presença de um pequeno sinal com deslocamento químico em 2,2 ppm, referente ao grupo metila da acetofenona, proveniente de um pequeno resquício do reagente, bem como um sinal intenso em 1,5 ppm, indicativo de umidade na amostra. Pode-se observar também a presença de um sinal em 12,75 ppm, referente ao hidrogênio do grupo hidroxila ligado ao anel aromático da chalcona.

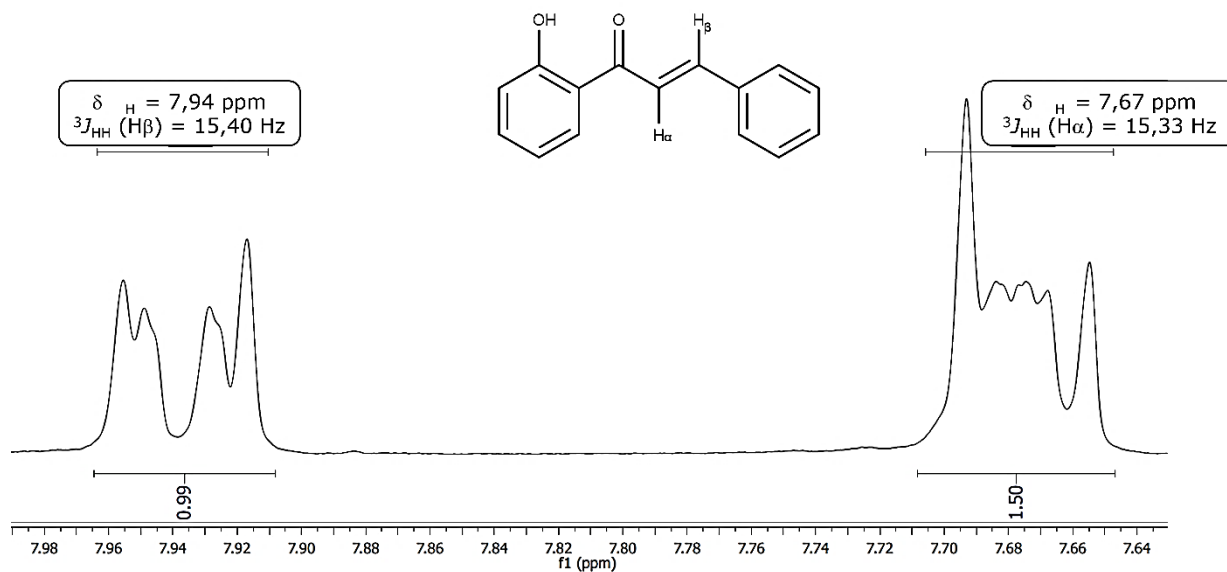
Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H da 2'-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).



FONTE: O Autor.

Foi possível observar na ampliação do espectro da 2'-CHALOH (Figura 54), a presença de picos entre 8,00 e 7,60 ppm, referentes aos hidrogênios da dupla ligação vinílica, sendo um indicativo de que ocorreu a formação do produto da reação de Claisen-Schmidt. O primeiro sinal com δ 7,94 ppm é referente ao hidrogênio vinílico β , e possui uma constante de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ de 15,40 Hz, o que condiz com o valor característico encontrado para uma ligação C=C com configuração *trans*. O segundo sinal em δ 7,67 ppm, é referente ao hidrogênio α da ligação vinílica, com uma constante de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ de 15,33 Hz. Esses resultados, novamente, estão de acordo com relatados na literatura para ligações vinílicas *trans* em sínteses de chalconas, sendo um dos indícios de que a síntese ocorreu de maneira eficiente.

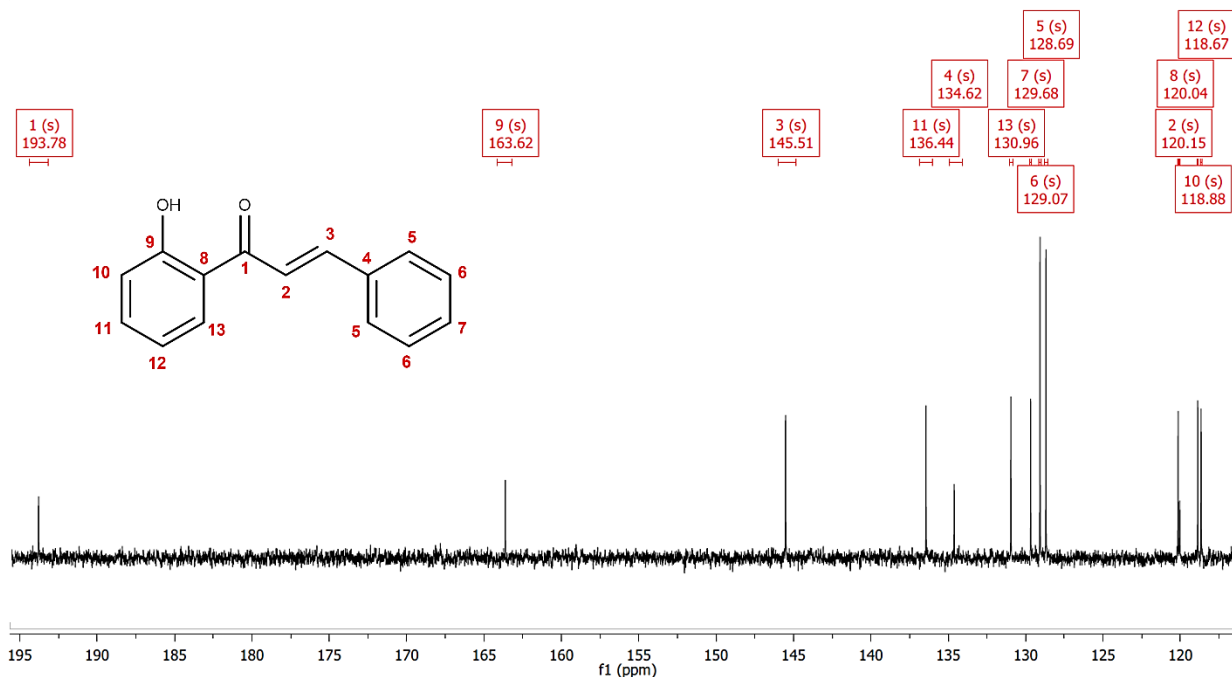
Figura 54 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 2'-CHALOH (400 MHz, CDCl_3).



FONTE: O Autor.

Com relação ao espectro RMN de ^{13}C da 2'-CHALOH (Figura 55), o sinal que aparece mais desblindado em 193,78 ppm (C1), é referente ao carbono carbonílico, sendo condizente com a faixa de deslocamento para essa classe de compostos, além de sinais com deslocamentos químicos em 145,51 ppm (C3) e 120,15 ppm (C2), que são referentes aos carbonos vinílicos ($\text{C}=\text{C}$), sendo valores similares com deslocamentos químicos de diversos espectros de chalconas relatados na literatura (BARROS et al., 2004; MOLBASE, 2020). Apresentou sinais entre 140 e 120 ppm, que estão relacionados aos carbonos aromáticos e um sinal em 163,62 ppm, que é referente ao carbono aromático ligado diretamente ao grupo hidroxila (C9), estando de acordo com valores encontrados na literatura (BARROS et al., 2004; PRETSCH; BÜHLMANN; AFFOLTER, 2000; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

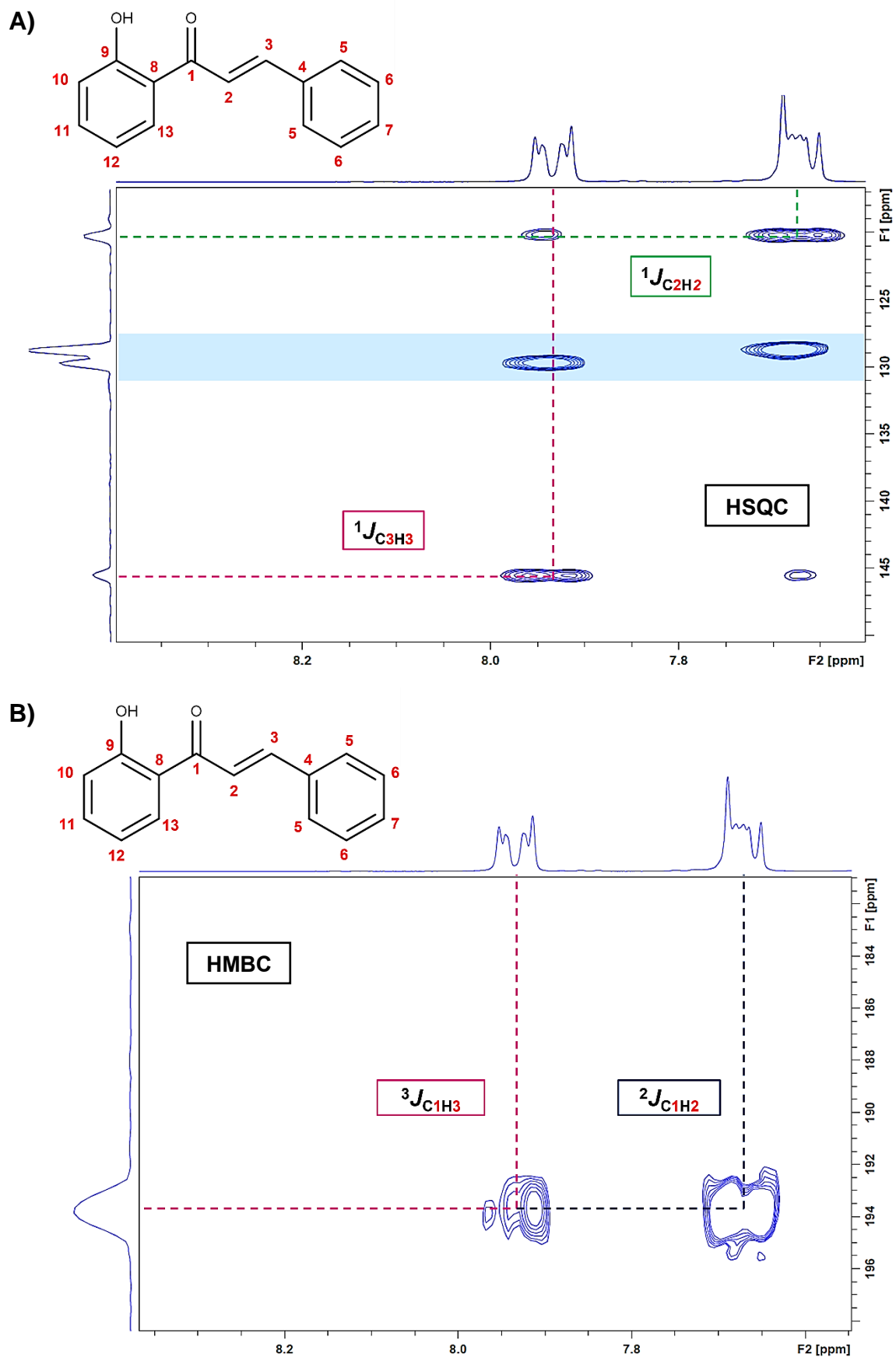
Figura 55 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2'-CHALOH (100 MHz, CDCl_3).



FONTE: O Autor.

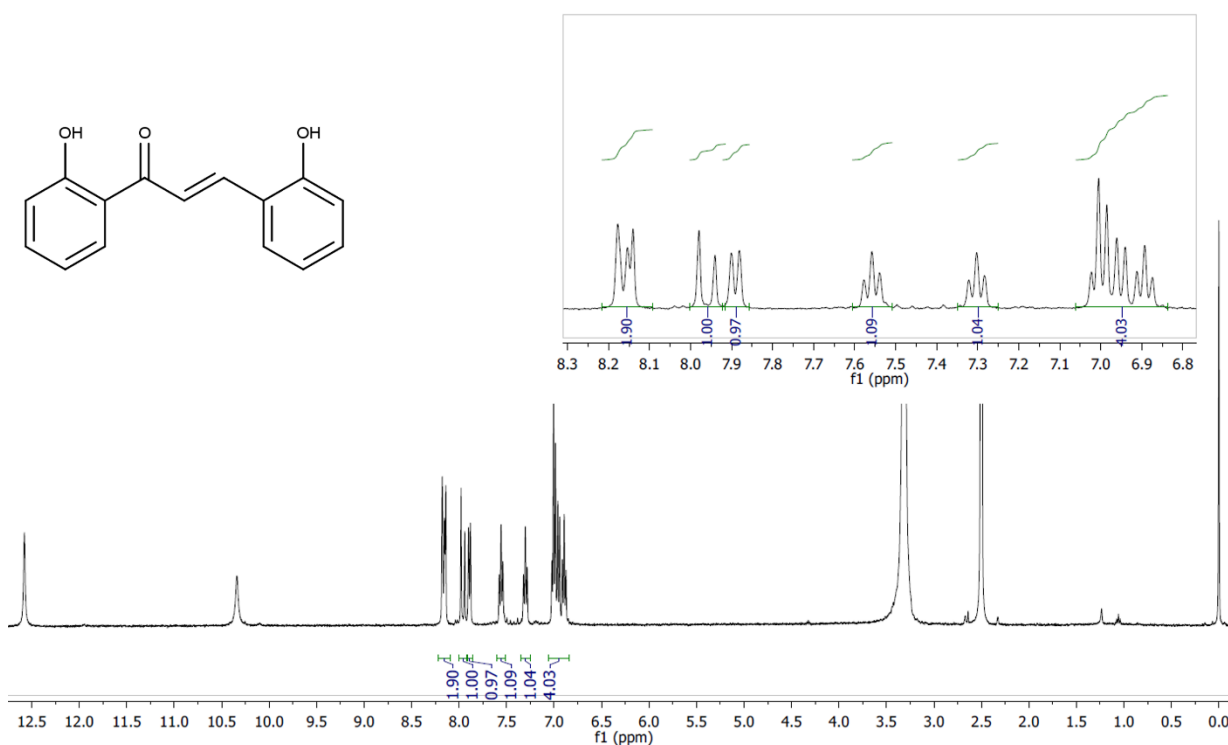
Foram realizadas análises de espectros bidimensionais de HSQC e HMBC da 2'-CHALOH, para que fosse possível realizar a atribuição inequívoca dos sinais presentes na sua estrutura. Na análise de HSQC (Figura 56 A), foi possível observar a presença de uma interação entre o carbono com deslocamento químico em 145,51 ppm (C3) com o hidrogênio β (H3) em δ 7,94 ppm e a correlação do carbono em 120,15 ppm (C2) com o hidrogênio α (H2) em δ 7,67 ppm, referentes a formação da dupla ligação (C=C), sendo mais um indício da formação do produto desejado. Observou-se também na região sombreada (Figura 56 A) a interação de outros carbonos com os hidrogênios vinílicos, isso se deve ao fato de que nessa região ocorre a sobreposição de sinais no espectro de RMN de hidrogênio, referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos. Já no espectro de HMBC (Figura 56 B), foi possível verificar as correlações de duas ou mais distâncias de ligação entre os núcleos, observando-se as correlações do carbono carbonílico (C1) com o hidrogênio β (H3) e com o hidrogênio α (H2), mais uma confirmação da formação do composto desejado. O Anexo F traz os espectros bidimensionais totais da 2'-CHALOH.

Figura 56 - Expansões dos espectros bidimensionais de HSQC (A) e HMBC (B) da 2'-CHALOH.



Para finalizar as discussões sobre a caracterização das chalconas sintetizadas neste projeto, serão relatados na sequência os dados espectroscópicos da 2',2-CHALOH. O espectro de RMN de ^1H da referida chalcona (Figura 57), obtido em solução de $\text{DMSO-}d_6$, apresentou sinal próximo a 10,5 ppm, e acima de 12,5 ppm que são referentes aos grupos hidroxilas dos anéis aromáticos.

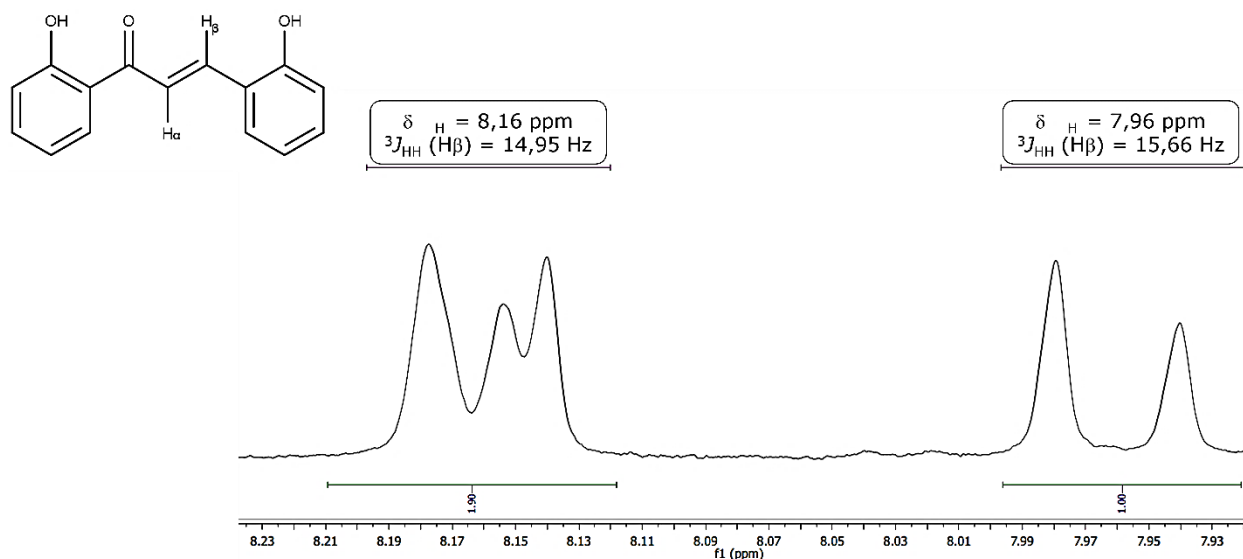
Figura 57 - Espectro de RMN de ^1H da 2',2-CHALOH (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



FONTE: O Autor.

Com a expansão do espectro de RMN da 2',2-CHALOH (Figura 58), foi possível verificar a presença de picos entre 8,50 e 6,70 ppm, que são referentes aos hidrogênios aromáticos e de dupla ligação $\text{C}=\text{C}$. O primeiro sinal com δ 8,16 ppm é referente ao hidrogênio vinílico β , e possui uma constante de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ de 14,95 Hz, sendo condizente com o valor característico para uma ligação $\text{C}=\text{C}$ com configuração *trans*. O segundo sinal possui δ 7,96 ppm, sendo referente ao hidrogênio α da ligação vinílica e com constante de acoplamento semelhante ao hidrogênio β . Esses resultados, novamente, estão de acordo com relatados na literatura para ligações vinílicas com configuração *trans* e comprovam a obtenção da chalcona desejado.

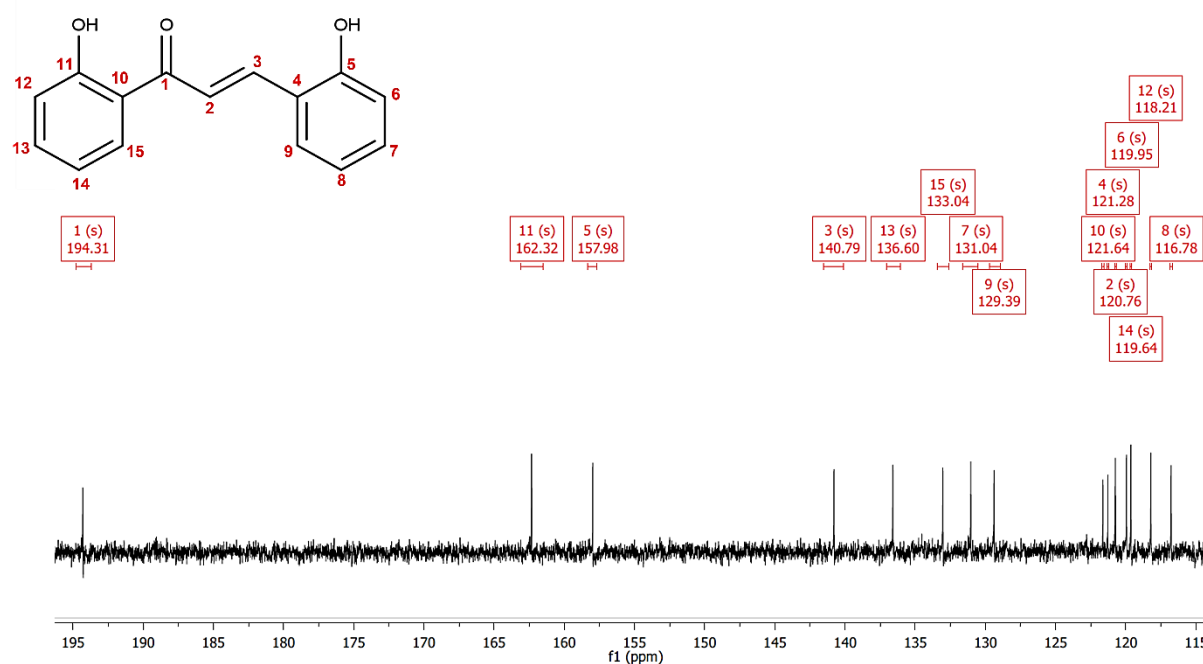
Figura 58 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 2',2-CHALOH (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).



FONTE: O Autor.

Além disto, no espectro RMN de ^{13}C da 2',2-CHALOH (Figura 59), podem ser observados sinais característicos de uma cetona α,β -insaturada, como por exemplo, o sinal que aparece mais deslocado, em 194,31 ppm (C1), referente ao carbono carbonílico, sendo condizente com o deslocamento dessa classe de compostos. O espectro também mostrou sinais de deslocamentos químicos em 140,79 ppm (C3) e 120,76 ppm (C2), que são correspondentes aos carbonos vinílicos (PETROV et al., 2008). Outros sinais que devem ser destacados estão entre 138 e 115 ppm, que são correspondentes aos carbonos aromáticos. O sinal em 162,22 ppm é referente ao carbono (C11) do anel aromático ligado diretamente ao grupo hidroxila e o sinal em 157,98 ppm que corresponde ao carbono (C5) ligado a hidroxila do outro anel aromático. Estes valores de deslocamento químico estão condizentes com dados encontrados na literatura (PETROV et al., 2008; PRETSCH; BÜHLMANN; AFFOLTER, 2000; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

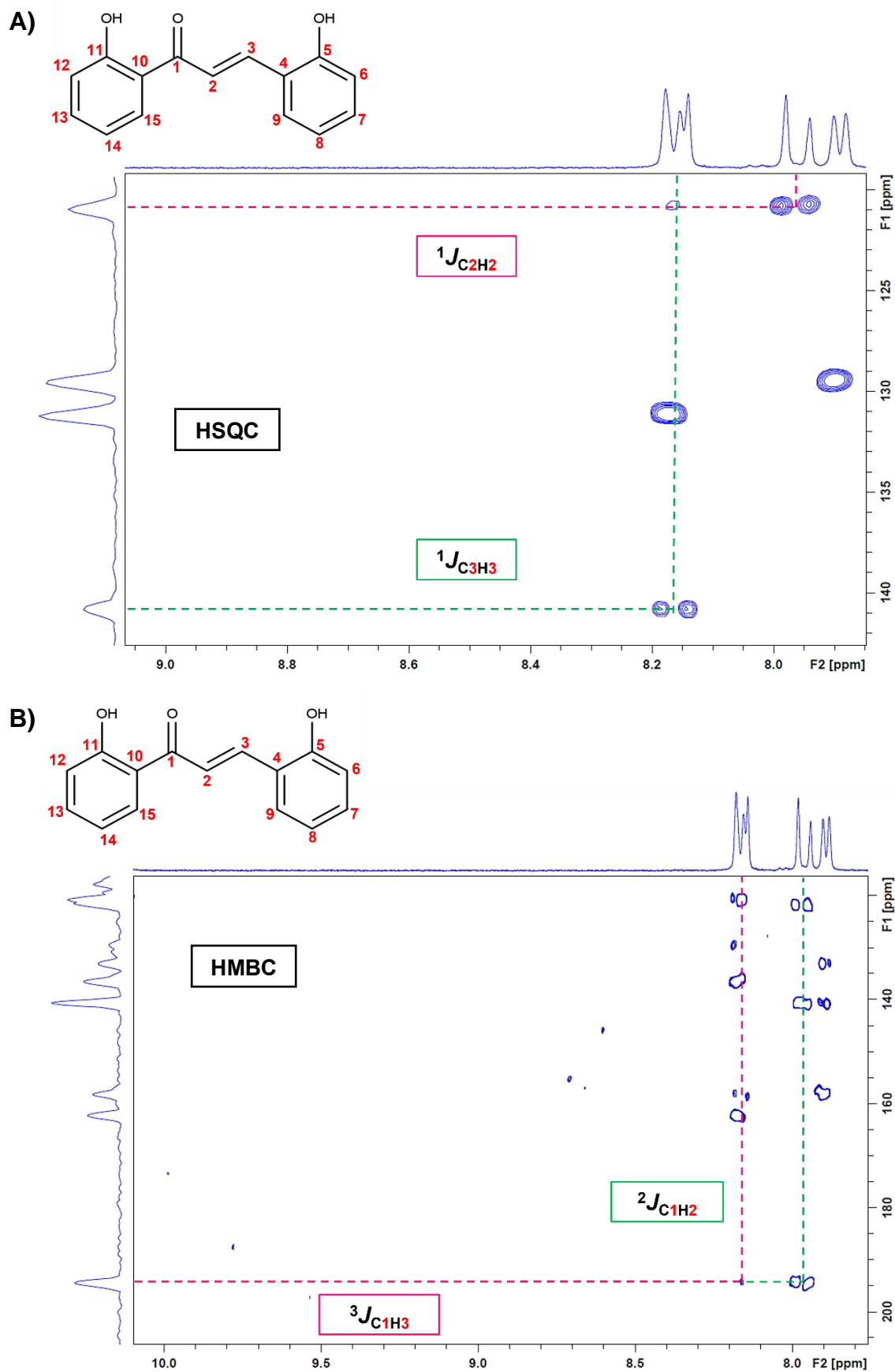
Figura 59 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2',2-CHALOH (100 MHz, DMSO- d_6).



FONTE: O Autor.

Para finalizar a identificação da 2',2-CHALOH, realizou-se as análises bidimensionais de HSQC e HMBC para que fosse possível realizar a atribuição inequívoca dos sinais presentes na sua estrutura. Nesse composto, em específico, foi difícil a atribuição de todos os sinais, devido a presença de algumas impurezas, como resquícios de reagentes e a sobreposição de sinais. Na análise de HSQC (Figura 60 A), foi possível observar a presença de acoplamento entre o carbono com deslocamento químico em 140,79 ppm (C3) com o hidrogênio β (H3) em δ 8,16 ppm e do carbono em 120,76 ppm (C2) com o hidrogênio α (H2) em δ 7,96 ppm, indicando a formação da ligação vinílica (C=C), através da condensação de Claisen-Schmidt. Com relação ao espectro de HMBC (Figura 60 A), foi possível verificar acoplamentos a duas ou mais ligações de distância. Com isso, observou-se o acoplamento do carbono carbonílico (C1) com o hidrogênio α (H2) em δ 7,96 ppm, o que corrobora com a formação de um produto de condensação. De maneira mais discreta, o espectro (Figura 60 B) apresentou o acoplamento do carbono carbonílico (C1) com um sinal próximo a 8,20 ppm, referente ao hidrogênio β (H3). O Anexo G traz os espectros bidimensionais totais da 2',2-CHALOH.

Figura 60 - Expansões dos espectros bidimensionais de HSQC (A) e HMBC (B) da 2',2'-CHALOH.



FONTE: O Autor.

7.2.3 Espectroscopia no UV-vis

Foram realizadas análises de espectroscopia no UV-vis para as chalconas sintetizadas, sendo inicialmente preparada uma solução em metanol, de concentração 1 mg mL⁻¹. Os resultados obtidos estão contidos na Tabela 4.

Tabela 4 - Bandas de absorção máxima das chalconas sintetizadas.

Composto	UV $\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	UV $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) Literatura
CHAL	281	-
2-CHALOH	355, 294, 255	356, 301 ^a
4-CHALOH	358, 244	367 ^a
2'-CHALOH	348	316 ^a
2',2-CHALOH	369, 252	370, 311 ^a

^aOHKATSU, Y.; SATOH, T. Antioxidant and Photo-antioxidant Activities of Chalcone Derivatives. *Journal of the Japan Petroleum Institute*, v. 51, n. 5, p. 298–308, 2008.

FONTE: O Autor.

Esses resultados estão condizentes com valores relatados na literatura. O trabalho de Ohkatsu e Satoh (2008) traz valores de bandas máximas de absorção para algumas das chalconas sintetizadas, com esses valores tendo uma ligeira variação, que pode ser atribuída devido ao solvente utilizado na análise, que no trabalho citado foi o etanol.

7.2.4 Ponto de Fusão

Realizou-se também a análise de determinação do ponto de fusão dos produtos obtidos ao final das sínteses. A Tabela 5 apresenta os resultados encontrados para essas análises. Os pontos de fusão obtidos estão, em sua maioria, próximos aos relatados na literatura. Algumas diferenças entre estes valores, podem ser devido a presença de resquícios de reagentes, umidade e até mesmo a taxa de elevação da temperatura no equipamento. Entretanto, os dados espectroscópicos, relatados em seções anteriores, não deixam dúvidas de que as chalconas relatadas na Tabela 5 foram obtidas através das sínteses descritas nesse trabalho.

Tabela 5 - Ponto de fusão das chalconas sintetizadas.

Composto	Ponto de Fusão (°C)	Ponto de Fusão (°C) Literatura
CHAL	51,8 – 55,2	53 – 54 ^a
2-CHALOH	136,0 – 148,9	150 ^b
4-CHALOH	176,8 – 186,3	188 – 189 ^c
2'-CHALOH	85,4 – 87,6	89 – 91 ^d
2',2-CHALOH	158,4 – 162,3	160,4 – 161,1 ^c

^aFANG, F.; LI, Y.; TIAN, S. Stereoselective Olefination of N-Sulfonyl Imines with Stabilized Phosphonium Ylides for the Synthesis of Electron-Deficient Alkenes. n. 1, p. 1084–1091, 2011.

^bBEGUM, N. A. et al. Mosquito larvicidal studies of some chalcone analogues and their derived products: Structure-activity relationship analysis. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 2, p. 184–191, 2011.

^cOHKATSU, Y.; SATOH, T. Antioxidant and Photo-antioxidant Activities of Chalcone Derivatives. **Journal of the Japan Petroleum Institute**, v. 51, n. 5, p. 298–308, 2008.

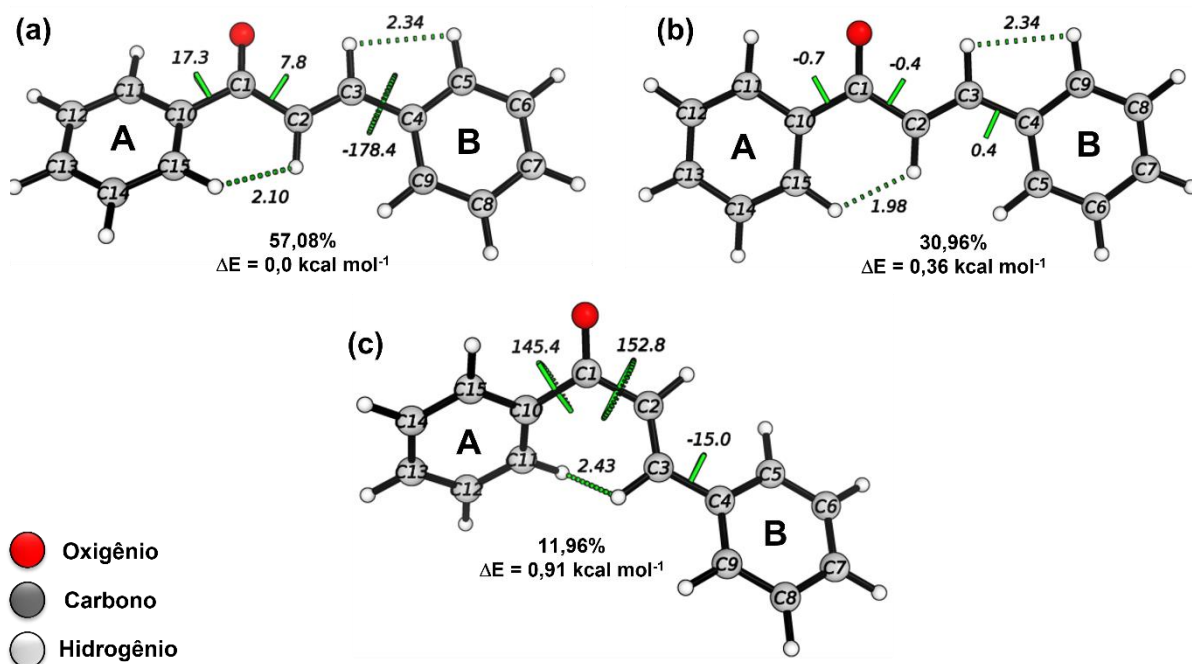
^dARYAPOUR, H. et al. Biological evaluation of synthetic analogues of curcumin: Chloro-substituted-20-hydroxychalcones as potential inhibitors of tubulin polymerization and cell proliferation. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 4, p. 503–510, 2011.

FONTE: O Autor.

7.2.5 Equilíbrio Conformacional das Chalconas

A análise conformacional das chalconas é de extrema importância para determinação das estruturas mais estáveis envolvidas no equilíbrio, além de ser possível a correlação com dados experimentais, na tentativa de buscar explicações para as atividades biológicas observadas experimentalmente e descritas nas próximas seções. Primeiramente foram realizados os cálculos de *scan*, que consistem na rotação dos ângulos diedros da estrutura a fim de obter os confôrmeros de menor energia, que por consequência se apresentam como os mais estáveis. O segundo passo para esse estudo consistiu na realização de cálculos de otimização, para cada estrutura de mínimo encontrada nas análises de *scan*, que estão relacionados com ajustes na estrutura dos confôrmeros, sendo corrigidas distâncias de ligação entre os átomos, ângulos de ligação, entre outros, com o intuito de minimizar ainda mais as energias das estruturas encontradas com os cálculos de *scan*. Além disso, são realizados os cálculos de frequência para confirmar se as estruturas são realmente mínimos de energia. Após os cálculos de otimização e frequência comprovou-se quais são as geometrias mais estáveis para cada uma das chalconas selecionadas neste estudo. Com esses cálculos são obtidos confôrmeros que irão apresentar características específicas, como por exemplo, a sua preferência por serem *s-cis*, que é quando ambas as ligações duplas estão no mesmo lado de uma ligação sigma, ou sendo *s-trans*, que é quando ocorre o oposto. A Figura 61 traz os três confôrmeros de menor energia encontrados para a CHAL.

Figura 61 - Estruturas dos confôrmeros *s-cis* (a) e (b) e *s-trans* (c) da CHAL encontradas com os cálculos de otimização no nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p), bem como população de cada geometria no equilíbrio e diferença de energia entre os confôrmeros.



FONTE: O Autor.

Na Figura 61, podem ser observados os confôrmeros *s-cis* (a) e (b) e o confôrmero *s-trans* (c). Essas designações estão relacionadas com a orientação das duas duplas ligações, C=O e C2=C3, em relação a ligação simples C1-C2, *s-cis* significa que ambas ligações duplas (C=O e C2=C3) estão direcionadas no mesmo lado da ligação sigma C1-C2, como é o caso da geometria da Figura 61 (a) e (b) por exemplo, já a orientação *s-trans* quando cada substituinte está posicionado de um lado diferente, como é possível verificar na Figura 61 (c).

O confôrmero *s-cis* (a) apresentou a menor energia entre todos, com uma população de 57,08%, enquanto o confôrmero *s-cis* (b) apresentou 30,96% da população em equilíbrio, com $\Delta E = 0,36 \text{ kcal mol}^{-1}$, em relação a estrutura de menor energia. Já o confôrmero *s-trans* (c) mostrou uma população de 11,96%, com $\Delta E = 0,91 \text{ kcal mol}^{-1}$. Diversos fatores contribuíram para esse resultado, como por exemplo, os valores de ângulos diedros das estruturas *s-cis* estão mais próximos de 0° ou 180° , o que garante mais estabilidade para o composto devido a sua maior planaridade. Outra característica importante de ser ressaltada é as distâncias entre os átomos envolvidos, principalmente, na dupla ligação vinílica, do anel aromático B com a dupla C=C e do anel aromático A com a carbonila. Esses resultados já eram esperados, devido ao fato das chalconas serem encontradas mais facilmente nas conformações

s-cis, devido a maior estabilidade fornecida por esse tipo de estrutura (XUE et al., 2012).

Foram realizados também os cálculos de NBO, do inglês *Natural Bond Orbital* ou Orbital Natural de Ligação, a fim de investigar as interações orbitales presentes nos confôrmeros, principalmente as interações entre orbitais doadores e aceptores da densidade eletrônica, verificando as suas colaborações para a estabilidade da molécula. Esses cálculos levam em consideração, por exemplo, o fato de que delocalização de densidade eletrônica de um orbital de alta ocupância para um orbital acceptor de baixa ocupância resulta em um efeito estabilizante. Pode-se ressaltar também que essas interações envolvem os orbitais π , e por consequência, são influenciadas pelos ângulos diedros, uma vez que o alinhamento entre os orbitais é muito importante para a delocalização eletrônica, sendo importante descrever como são esses orbitais e de que forma a variação do ângulo diedro influencia na sobreposição orbital. A Tabela 6 traz as interações orbitales da CHAL, calculadas no nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).

Tabela 6 - Interações entre orbitais (kcal mol⁻¹) da CHAL, no nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).

Interações	Confôrmeros		
	<i>s-cis</i> (a)	<i>s-cis</i> (b)	<i>s-trans</i> (c)
$\pi_{C=O} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$	3,96	3,69	5,50
$\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	23,88	23,31	19,89
$\pi_{C=O} \rightarrow \pi^*_{Anel-A}$	5,11	4,68	3,76
$\pi_{Anel-A} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	19,87	18,48	14,36
$\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{Anel-B}$	12,53	12,51	12,08
$\pi_{Anel-B} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$	18,47	18,44	16,63
No Anel A	167,32	168,04	169,48
No Anel B	166,59	166,55	167,58
LP _{O16}	50,18	50,36	48,81
Σ_{TOTAL} (kcal mol⁻¹)	467,91	466,06	458,09

FONTE: O Autor.

Pode-se observar que a conformação *s-cis* (a) apresentou maior efeito estabilizador, de 467,91 kcal mol⁻¹, em relação ao outro confôrmero *s-cis* (b), com somatório de interações de 466,06 kcal mol⁻¹, e em relação aos confôrmeros *s-trans*

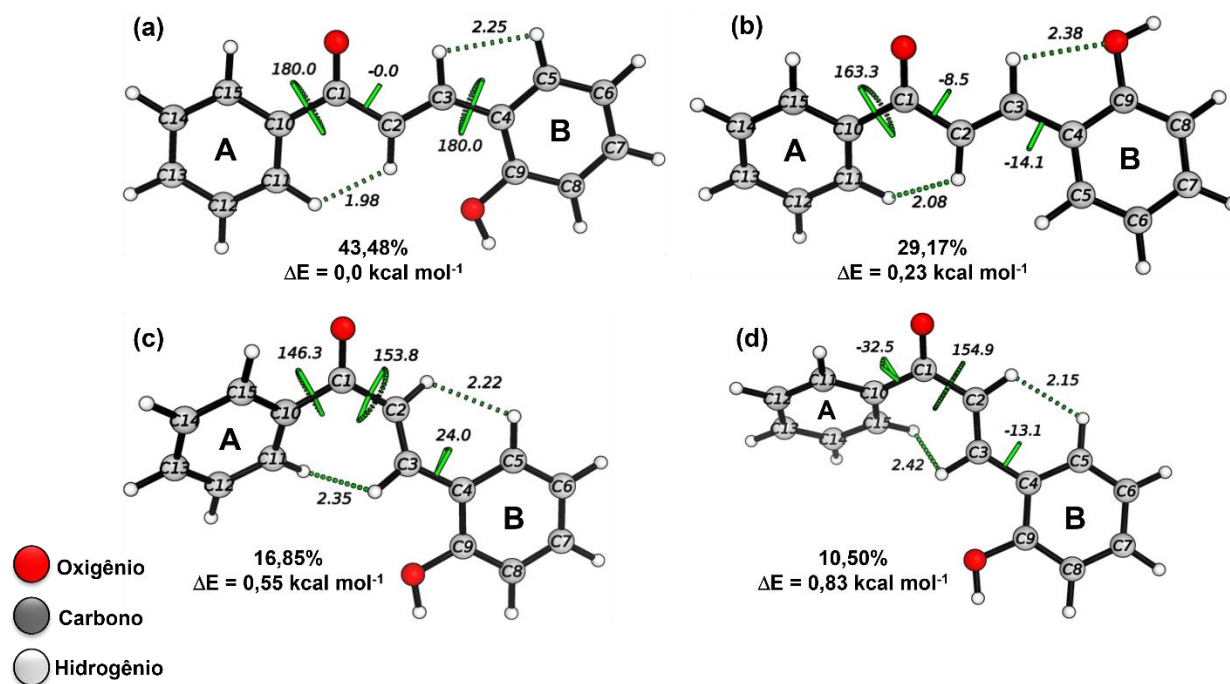
(c), com $458,09 \text{ kcal mol}^{-1}$. Podemos destacar entre as principais interações que contribuem para a maior estabilidade dos confômeros *s-cis*, a interação do orbital $\pi_{C_2-C_3}$, com o orbital $\pi^*_{C=O}$, da carbonila, com uma contribuição de $23,88 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o confômero *s-cis* (a) e de $23,31 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o *s-cis* (b), enquanto o confômero *s-trans* (c) apresentou uma contribuição de $19,89 \text{ kcal mol}^{-1}$. Esse resultado pode ser atribuído principalmente pelo fato de os confômeros *s-cis* (a) e (b) possuírem valores de ângulos diedros (D1), referente a ligação entre o carbono carbonílico e a ligação vinílica, mais próximos de 0° ou 180° , levando assim a um alinhamento que facilita as sobreposições orbitales, conferindo aos confômeros uma maior estabilidade. Já com o confômero *s-trans* (c) o valor desse ângulo diedro ($152,8^\circ$) está mais afastado de 0 ou 180, diminuindo essa sobreposição de orbitais, e por consequência, levando a uma contribuição menor dessa interação para a estabilidade do confômero.

Outra interação que contribuiu significativamente para a estabilização da molécula é a interação $\pi_{\text{Anel-A}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, com energia de estabilização de $19,87 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o confômero *s-cis* (a) e $18,48 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o *s-cis* (b). Essa interação pode ser resultante do ângulo diedro entre eles, que foi de $17,3^\circ$ para o confômero (a) e de $-0,7^\circ$ para o (b), fazendo com que o anel contribuísse com um maior efeito de estabilização, devido, principalmente, em relação a planaridade dos confômeros, que influenciou na delocalização eletrônica pelos orbitais π , causando um efeito estabilizador superior ao confômero *s-trans* (c), que possuiu contribuição de $14,36 \text{ kcal mol}^{-1}$, para essa interação, e apresentou ângulo diedro de $145,4^\circ$, sendo menos plano em relação aos outros confômeros e por consequência possuindo uma estabilidade menor. O confômero *s-cis* (a) possuiu a menor energia, a maior população, e maior energia de estabilização em relação ao confômero *s-cis* (b). O confômero *s-trans* (c) apresentou uma menor energia de estabilização, em relação os confômeros *s-cis*, fato esse que está de acordo com relatos de trabalhos da literatura (KAYA et al., 2020; XUE et al., 2012).

Para a 2-CHALOH foram encontrados quatro confômeros de menor energia (Figura 62). Pode-se observar que o confômero *s-cis* (a) apresentou a menor energia entre os obtidos, com uma população de 43,48%, e o confômero *s-cis* (b) apresentou 29,17% da população em equilíbrio, com $\Delta E = 0,23 \text{ kcal mol}^{-1}$, em relação ao confômero de menor energia. O confômero *s-trans* (c) apresentou uma população de 16,85%, enquanto o *s-trans* (d), população de 10,15%. Dentre as principais contribuições para esses resultados podem-se destacar, novamente, a proximidade

dos valores de ângulos diedros que envolvem a carbonila e o anel aromático A e com a dupla ligação C=C, das estruturas *s-cis*, perto de 0° ou 180°, o que garante mais estabilidade para esses confôrmeros.

Figura 62 - Estruturas dos confôrmeros *s-cis* (a) e (b) e *s-trans* (c) e (d) da 2-CHALOH encontradas com os cálculos de otimização no nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p), bem como população de cada geometria no equilíbrio e diferença de energia entre os confôrmeros.



FONTE: O Autor.

Com relação aos cálculos de NBO, foram verificadas as interações entre os orbitais que mais colaboraram para a estabilidade das moléculas, nesta situação considerando a presença do grupo hidroxila, o qual apresentou uma contribuição positiva na estabilidade dos confôrmeros. Um fator interessante observado para a 2-CHALOH foi a orientação do substituinte hidroxila, que se deu, na maioria dos confôrmeros, em posição contrária à da carbonila. A Tabela 7 traz as interações orbitales da 2-CHALOH, calculadas com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).

Tabela 7 - Interações entre orbitais (kcal mol⁻¹) da 2-CHALOH, com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).

Interações	Confômeros			
	<i>s-cis</i> (a)	<i>s-cis</i> (b)	<i>s-trans</i> (c)	<i>s-trans</i> (d)
$\pi_{C=O} \rightarrow \pi_{C_2-C_3}^*$	3,86	4,00	5,72	5,50
$\pi_{C_2-C_3} \rightarrow \pi_{C=O}^*$	24,13	23,58	20,97	20,16
$\pi_{C=O} \rightarrow \pi_{Anel-A}^*$	5,10	4,79	3,64	3,80
$\pi_{Anel-A} \rightarrow \pi_{C=O}^*$	19,77	18,50	13,86	14,58
$\pi_{C_2-C_3} \rightarrow \pi_{Anel-B}^*$	12,54	11,69	11,98	10,34
$\pi_{Anel-B} \rightarrow \pi_{C_2-C_3}^*$	16,39	17,39	16,71	13,84
No Anel A	167,40	167,95	169,47	169,21
No Anel B	166,90	165,36	165,83	167,66
LP _{O16}	49,81	50,43	48,38	48,26
LP _{O28}	38,37	39,60	38,89	38,23
Σ_{TOTAL} (kcal mol⁻¹)	504,29	503,29	495,45	491,58

FONTE: O Autor.

O confômero *s-cis* (a) apresentou o maior somatório das interações orbitales, com 504,29 kcal mol⁻¹, contribuindo assim para sua maior estabilidade. O outro confômero *s-cis* (b), com somatório de interações de 503,29 kcal mol⁻¹, apresentou valores próximos ao do confômero de maior estabilidade, e como consequência são os confômeros que apresentaram a maior porcentagem da população em equilíbrio. Já os confômeros *s-trans* (c), com 495,45 kcal mol⁻¹, e o *s-trans* (d) com um somatório de interações de 491,58 kcal mol⁻¹, possuíram valores abaixo dos confômeros *s-cis*, indo de acordo com os relatos da literatura (KARUNAKARAN; BALACHANDRAN, 2013).

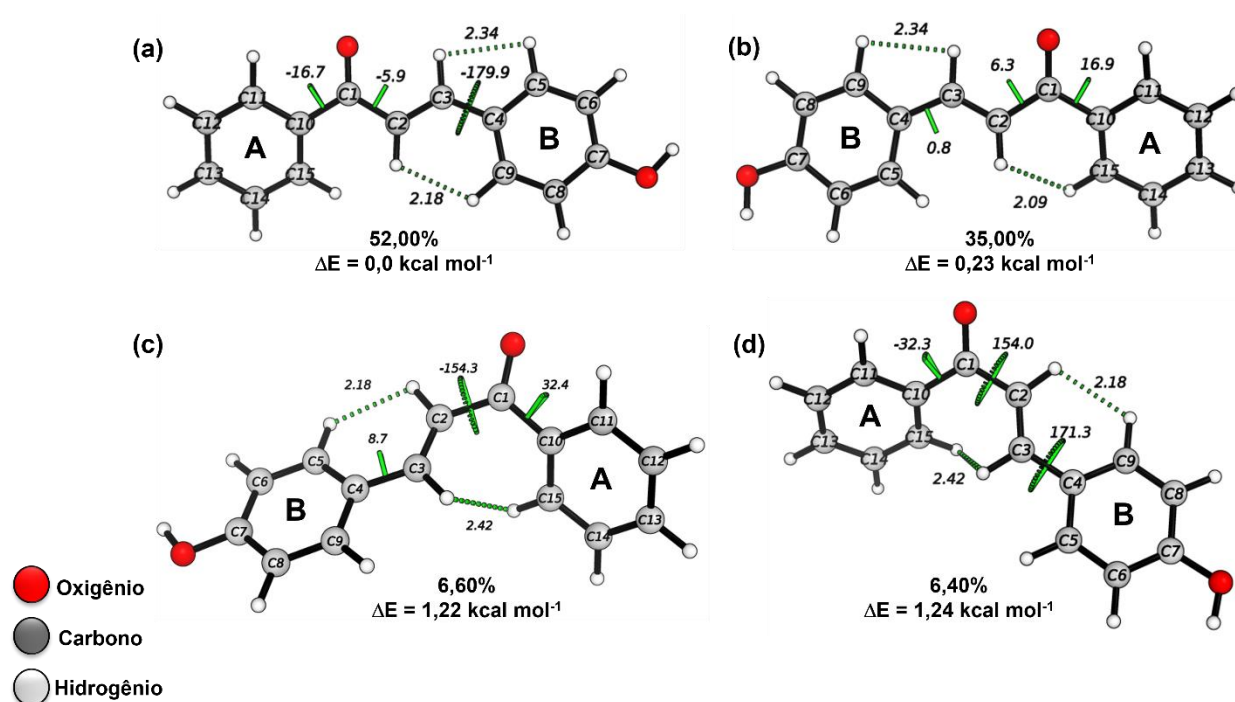
Realizando uma comparação entre as principais interações, pode-se destacar a interação entre o orbital $\pi_{C_2-C_3}$ com o orbital $\pi_{C=O}^*$. O confômero *s-cis* (a) apresentou uma contribuição de 24,13 kcal mol⁻¹, enquanto o confômero *s-cis* (b) de 23,58 kcal mol⁻¹, sendo próximos entre si, porém acima dos valores encontrados para o confômero *s-trans* (c), com 20,97 kcal mol⁻¹, e o confômero *s-trans* (d), com 20,16 kcal mol⁻¹, reforçando novamente que as estruturas na conformação *s-cis* apresentaram uma maior estabilização em relação aos confômeros *s-trans*. Essa diferença entre os valores dos confômeros pode ser atribuída ao valor dos ângulos diedros referente a essa ligação, que foram de 0° para o *s-cis* (a) e -8,5° para o *s-cis*

(b), estando mais próximo de 0° , apresentando uma planaridade que contribuiu para a sobreposição dos orbitais e para sua maior estabilidade. Enquanto o conformero *s-trans* (c), com ângulo diedro de $153,8^\circ$ e o *s-trans* (d) com $154,9^\circ$, apresentaram uma menor estabilidade, devido a esse afastamento entre os átomos envolvidos na interação.

A interação $\pi_{\text{Anel-A}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$, apresentou um fator importante na estabilidade do composto, com energia de estabilização de $19,77 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o conformero *s-cis* (a) e $18,50 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o *s-cis* (b). Já os conformeros *s-trans* apresentaram valores inferiores para este parâmetro, com $13,86 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o *s-trans* (c) e de $14,58 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o *s-trans* (d), resultado do maior ângulo diedro entre eles, devido à repulsão que o hidrogênio β da ligação vinílica tem com o hidrogênio em *orto* do anel aromático A. A planaridade apresentada pelos conformeros *s-cis* pode ser observada no ângulo diedro envolvidos nessa ligação, com $180,0^\circ$ para o conformero (a) e de $163,3^\circ$ para o (b), resultando, novamente, em uma maior contribuição do anel aromático A no efeito de estabilização, devido a delocalização eletrônica pelos orbitais π , causando um efeito estabilizador superior aos conformeros *s-trans* (c) e (d), que apresentaram ângulos diedros de $146,3^\circ$ e $-32,5^\circ$, respectivamente.

Com relação a 4-CHALOH foram obtidos quatro conformeros de menor energia, com a maior parte da população no equilíbrio se apresentando com as conformações *s-cis*, indo de acordo com o esperado. A Figura 63 apresenta os conformeros de menor energia encontrados para a 4-CHALOH.

Figura 63 - Estruturas dos confôrmeros *s-cis* (a) e (b) e *s-trans* (c) e (d) da 4-CHALOH encontradas com os cálculos de otimização no nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p), bem como população de cada geometria no equilíbrio e diferença de energia entre os confôrmeros.



FONTE: O Autor.

Pode-se observar na Figura 63 os confôrmeros *s-cis* (a) e (b) e os confôrmeros *s-trans* (c) e (d). O confôrmero *s-cis* (a) apresentou a menor energia entre todos, com uma população de 52,0%, enquanto o confôrmero *s-cis* (b) apresentou 35,0% da população em equilíbrio, com $\Delta E = 0,23 \text{ kcal mol}^{-1}$, em relação a estrutura de menor energia. Já o confôrmero *s-trans* (c) mostrou uma população de 6,6% e o confôrmero *s-trans* (d) 6,4%.

A Tabela 8 traz as interações orbitales obtidas com os cálculos NBO da 4-CHALOH, calculadas com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).

Tabela 8 – Interações entre orbitais (kcal mol⁻¹) da 4-CHALOH, com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).

Interações	Confôrmers			
	<i>s-cis</i> (a)	<i>s-cis</i> (b)	<i>s-trans</i> (c)	<i>s-trans</i> (d)
$\pi_{C=O} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$	3,86	3,86	5,49	5,51
$\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	24,34	24,35	20,85	20,92
$\pi_{C=O} \rightarrow \pi^*_{Anel-A}$	4,70	4,70	3,68	3,67
$\pi_{Anel-A} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	18,42	18,49	13,92	13,94
$\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{Anel-B}$	11,87	12,14	12,03	11,88
$\pi_{Anel-B} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$	20,28	20,31	18,83	18,84
No Anel A	168,11	168,05	169,68	169,69
No Anel B	168,43	162,02	162,14	166,60
LP _{O16}	50,11	50,07	48,61	48,57
LP _{O28}	40,14	41,33	41,29	40,09
Σ_{TOTAL} (kcal mol⁻¹)	510,37	505,32	496,52	499,71

FONTE: O Autor.

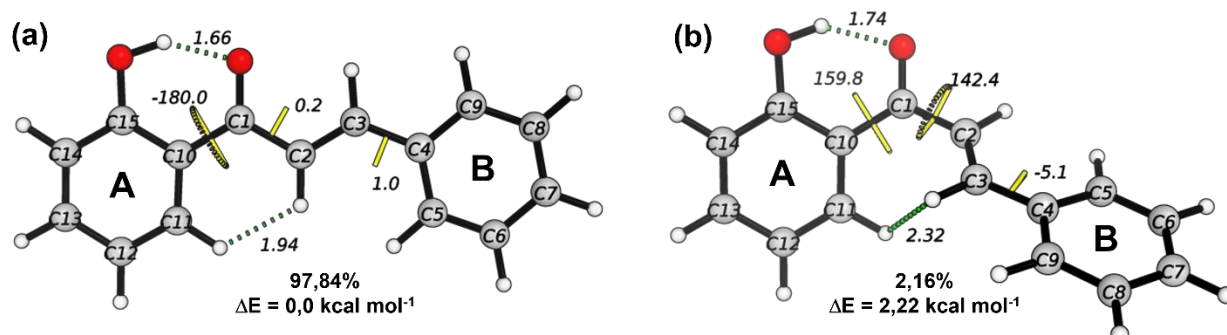
Pode-se observar que a conformação *s-cis* (a) apresentou maior efeito estabilizador (510,37 kcal mol⁻¹) em relação ao outro confômero *s-cis* (b), com somatório de interações de 505,32 kcal mol⁻¹, e em relação aos confômeros *s-trans* (496,52 (c) e 499,71 (d) kcal mol⁻¹, respectivamente). Podemos destacar entre as principais interações que contribuíram para a estabilidade, a interação do orbital π_{C2-C3} com o orbital $\pi^*_{C=O}$, com uma contribuição de 24,34 kcal mol⁻¹ para o confômero *s-cis* (a) e de 24,35 kcal mol⁻¹ para o *s-cis* (b), enquanto os confômeros *s-trans* apresentaram contribuição de 20,85 (c) e 20,92 (d) kcal mol⁻¹, respectivamente. Esta interação está relacionada com o menor ângulo diedro presente nos confômeros *s-cis* em relação aos confômeros *s-trans*, contribuindo assim para uma maior planaridade da molécula, facilitando a sobreposição de orbitais e resultando em uma maior estabilidade para os confômeros (a) e (b).

Outra interação que contribuiu significativamente para a estabilização da molécula é a interação $\pi_{Anel-A} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, com energia de estabilização de 18,42 kcal mol⁻¹ para o confômero *s-cis* (a) e 18,49 kcal mol⁻¹ para o *s-cis* (b). Essa interação é resultante do maior ângulo diedro entre o anel aromático A e a carbonila, devido à repulsão que o hidrogênio β , da ligação vinílica, tem com o hidrogênio em *orto* do anel A. A repulsão resultante faz com que o ângulo diedro fique mais distante de 0 ou 180 graus, diminuindo assim a sobreposição entre os orbitais $\pi \rightarrow \pi^*$. O confômero *s-cis*

(a) possui a menor energia e a maior população. Isso pode ser explicado pelo fato da diferença na estereoquímica da hidroxila do Anel B aromático, com a estrutura *s-cis* (b) possuindo mais repulsões eletrônicas em comparação ao *s-cis* (a), devido à sua posição em relação aos hidrogênios do anel aromático (KEREK; ROZADA; FIORIN, 2021).

O equilíbrio conformacional de outra chalcona, a 2'-CHALOH, apresentou dois confôrmeros de menor energia (Figura 64). Pode-se observar que o confôrmero *s-cis* (a) apresentou a menor energia entre os obtidos, com uma população de 97,84%, e o confôrmero *s-trans* (b) apresentou 2,16% da população em equilíbrio, com $\Delta E = 2,22$ kcal mol⁻¹. Esse composto foi o primeiro que apresentou a presença de grupo hidroxila no anel aromático A, e observou-se, através dos cálculos, que a presença de ligação de hidrogênio intramolecular da hidroxila com o oxigênio da carbonila foram sobrepujantes nos confôrmeros em comparação as estruturas que apresentaram a hidroxila em posição contrária a carbonila.

Figura 64 - Estruturas do confôrmero *s-cis* (a) e do confôrmero *s-trans* (b) da 2'-CHALOH, encontradas com os cálculos do equilíbrio conformacional com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).



FONTE: O Autor.

A Tabela 9 traz as interações orbitales obtidas com os cálculos NBO da 2'-CHALOH, calculadas com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).

Tabela 9 - Interações entre orbitais (kcal mol⁻¹) da 2'-CHALOH, com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).

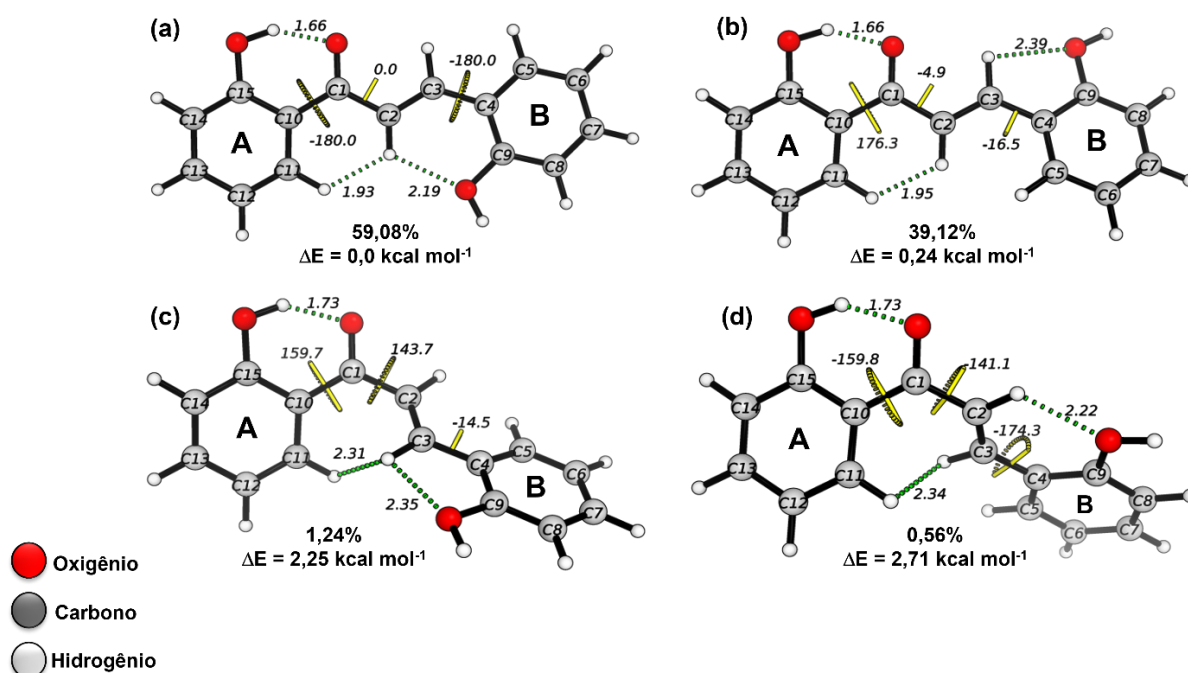
Interações	s-cis (a)	s-trans (b)
$\pi_{C=O} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$	3,35	4,29
$\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	26,11	19,13
$\pi_{C=O} \rightarrow \pi^*_{Anel-A}$	3,41	3,30
$\pi_{Anel-A} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	30,93	26,13
$\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{Anel-B}$	11,40	12,19
$\pi_{Anel-B} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$	15,28	17,51
No Anel A	156,32	158,73
No Anel B	173,21	166,84
LP _{O16}	68,57	58,50
LP _{O28}	55,66	52,77
Σ_{TOTAL} (kcal mol⁻¹)	544,24	519,39

FONTE: O Autor.

Observou-se que a conformação *s-cis* (a) apresentou maior efeito estabilizador com 544,24 kcal mol⁻¹ em relação ao confômero *s-trans* (b), com somatório de interações de 519,39 kcal mol⁻¹. Essa diferença de valores exacerbada foi resultando da diferença nas conformações, sendo a *s-cis* (a) a com o maior somatório das interações orbitales, conforme era esperado. A maior planaridade do confômero (a), devido ao alinhamento orbitalar causado pelos ângulos diedros, é mais um fator que influenciou na maior estabilidade do confômero *s-cis* (a).

A 2',2-CHALOH (Figura 65) foi o primeiro composto dissubstituído e apresentou quatro confômeros de menor energia. Pode-se observar que o confômero *s-cis* (a) apresentou a menor energia entre os obtidos, com uma população de 59,08%, e o confômero *s-cis* (b) apresentou 39,12% da população em equilíbrio, com $\Delta E = 0,24$ kcal mol⁻¹. Já o confômero *s-trans* (c) apresentou uma população de 1,24%, enquanto o *s-trans* (d) população de 0,56%.

Figura 65 - Estruturas dos confôrmeros *s-cis* (a) e (b) e dos confôrmeros *s-trans* (c) e (d) da 2',2-CHALOH, encontradas com os cálculos do equilíbrio conformacional com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).



FONTE: O Autor.

A Tabela 10 traz as interações hiperconjugativas obtidas com os cálculos NBO da 2'-CHALOH, calculadas com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).

Tabela 10 - Interações entre orbitais (kcal mol⁻¹) da 2',2-CHALOH, com nível de teoria M06-2X/6-311G++(2d,2p).

Interações	Confôrmeros			
	<i>s-cis</i> (a)	<i>s-cis</i> (b)	<i>s-trans</i> (c)	<i>s-trans</i> (d)
$\pi_{C=O} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$	3,32	3,42	4,32	3,93
$\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	26,38	26,23	19,76	18,68
$\pi_{C=O} \rightarrow \pi^*_{Anel-A}$	3,41	3,41	3,26	3,30
$\pi_{Anel-A} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	30,53	30,41	26,42	26,17
$\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{Anel-B}$	12,49	10,64	10,85	12,22
$\pi_{Anel-B} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$	20,48	15,67	14,78	18,89
No Anel A	156,66	156,56	158,96	157,86
No Anel B	58,99	59,73	59,64	58,89
LP _{O16}	68,46	68,61	59,71	59,97
LP _{O27}	8,09	8,00	8,12	8,02
LP _{O29}	7,38	7,83	7,77	7,30
Σ_{TOTAL} (kcal mol⁻¹)	396,19	390,51	373,59	375,23

FONTE: O Autor.

Observou-se que a conformação *s-cis* (a) apresentou maior efeito estabilizador com 396,19 kcal mol⁻¹ enquanto o confômero *s-cis* (b) 390,51 kcal mol⁻¹. Essa diferença nas interações dos orbitais está relacionada com a interação $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{Anel-B}$ e com a interação orbitalar $\pi_{Anel-B} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$, indicando que a posição, desalinhada com a carbonila, da hidroxila do anel aromático B, contribuiu para uma maior estabilidade para o confômero *s-cis* (a).

Outra contribuição interessante para a maior estabilidade dos confômeros foi entre a interação $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, que apresentou valores 26,38 kcal mol⁻¹ para o *s-cis* (a) e de 26,23 kcal mol⁻¹ para o *s-cis* (b), enquanto os confômeros *s-trans* (c) e (d) apresentaram contribuição de 19,76 e 18,68 kcal mol⁻¹, respectivamente. Isso está relacionado com a maior estabilidade que a configuração (*E*) proporciona para o composto. Pode ser relacionado também com o ângulo diedro envolvido nessa interação, que ficou mais próximo de 0° ou 180° nos confômeros *s-cis*, resultando em uma maior planaridade do composto, facilitando a sobreposição dos orbitais.

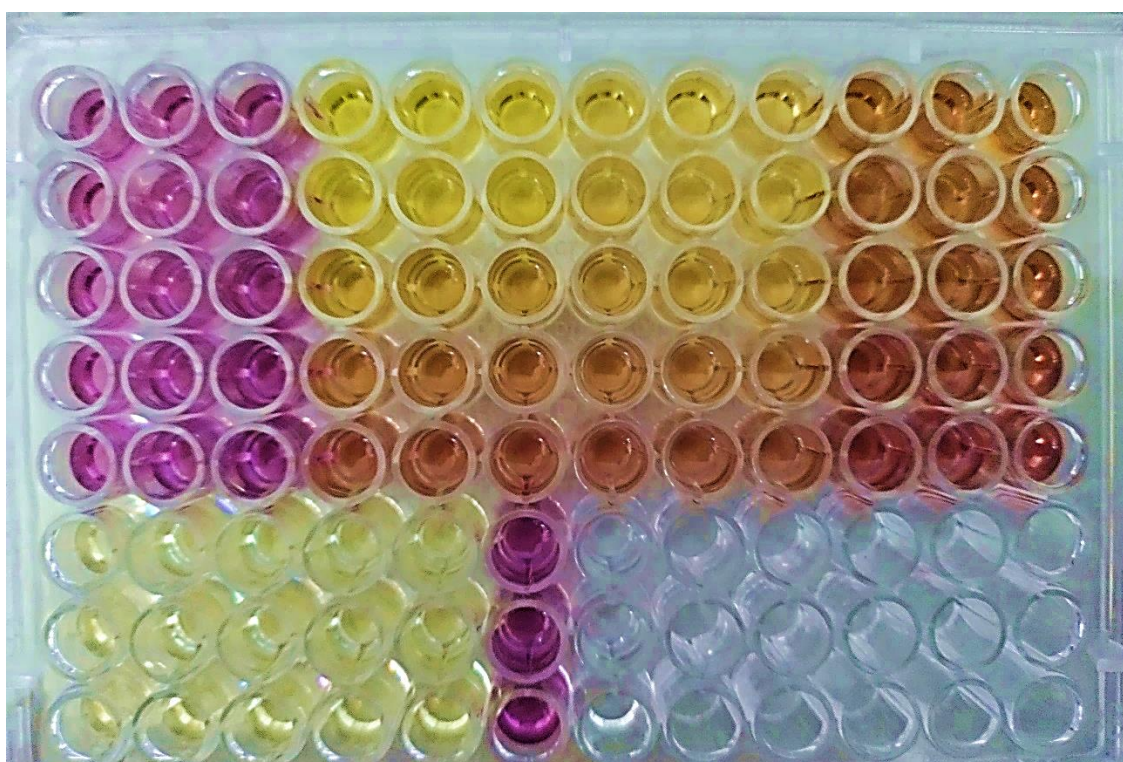
O cálculo de NBO para a 2',2-CHALOH apresentou dois problemas nas interações entre orbitais. O primeiro problema encontrado estava relacionado com uma descrição errada que o NBO estava fazendo da ligação π entre C8 e C9. Geralmente o orbital π deveria ter um peso acima de 99% de característica *p* em cada átomo, porém apresentou um valor mais condizente com uma hibridização do tipo *sp*³, com uma ocupância muito baixa e altamente polarizada. Por isso desconsiderou-se a deslocalização eletrônica envolvendo essa ligação para todos os confômeros.

O segundo problema estava relacionado com a maior capacidade de doação de densidade eletrônica do segundo par de elétrons livres do LP_{O27} para a ligação $\pi^*_{C10-C15}$ do confômero *s-trans* (d), quando comparado com os outros confômeros. Esse fato ocorreu devido ao confômero *s-trans* (d) apresentar uma porcentagem maior de caráter *s*, em relação aos demais confômeros para o orbital desse par de elétrons (5,40% contra menos de 1% nos demais) e em uma maior integral de sobreposição orbital com o orbital $\pi^*_{C10-C15}$ (0,161 para o confômero (d) contra um valor médio de 0,136 para os outros três confômeros). Essa anomalia de cálculo no valor do somatório dos pares de elétrons não-ligantes do LP_{O27} do confômero *s-trans* (d), foi desconsiderado, por não estar envolvido na relação dos ângulos diedros das conformações, e retirou-se essa contribuição dos outros confômeros para que pudessem ser avaliados somente as mesmas interações orbitales para todos.

7.2.6 Atividade Antioxidante

A atividade antioxidante foi realizada através da metodologia de inibição do radical DPPH, avaliando a eficiência do poder de inibição do radical perante a CHAL, 2-CHALOH, 4-CHALOH e da 2'-CHALOH, em concentrações que variaram de 50 mM a 400 mM, e comparando com uma solução de 3,3 mM de quercetina, sendo realizadas triplicatas para todas as análises, com o metanol como solvente. A Figura 66 traz a imagem da análise de avaliação da atividade antioxidante.

Figura 66 – Avaliação de atividade antioxidante pela metodologia de inibição do radical DPPH, com leitura de microplaca em 517 nm.

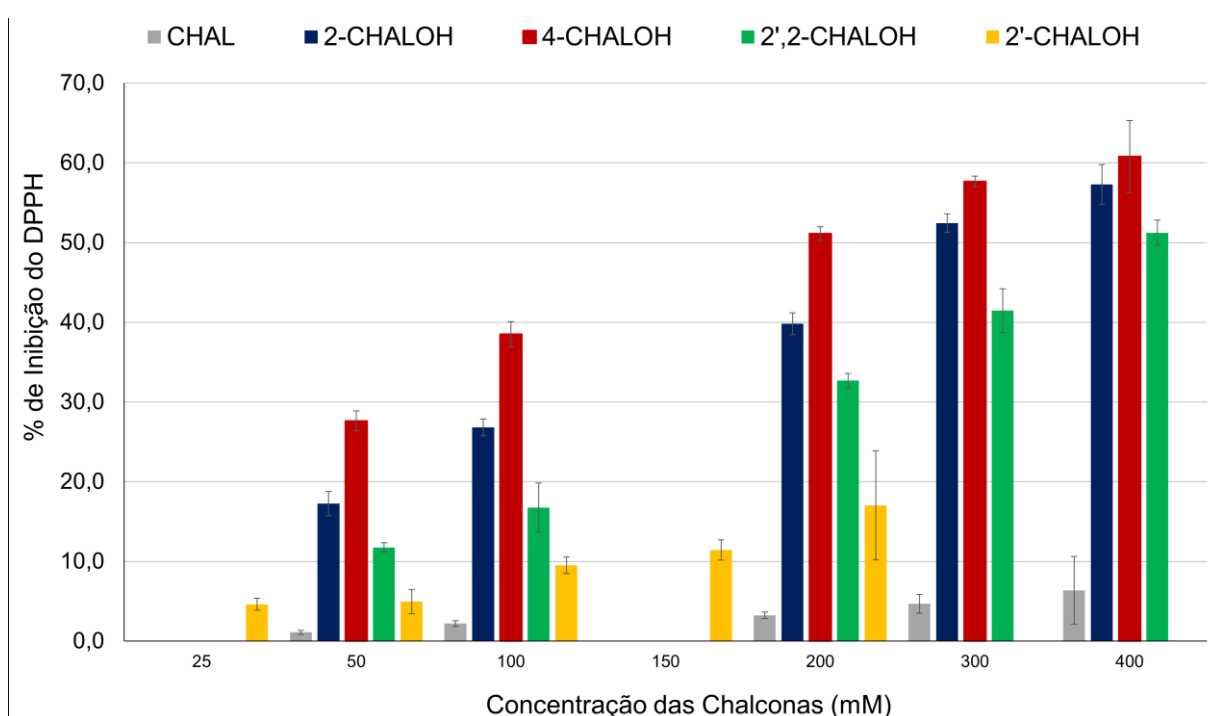


FONTE: O Autor.

A análise da atividade antioxidante foi observada com a redução do radical DPPH, pela diminuição da absorvância em 517 nm, sendo estimada a porcentagem da atividade antioxidante ou inativação do radical. O melhor resultado observado foi da 4-CHALOH, com inibição de 60,79% do radical, em uma concentração de 400 mM, sendo considerado um bom resultado em comparação com o padrão quercetina, um composto que apresenta ótima atividade antioxidante segundo a literatura, com valor de porcentagem de inibição de 96,16%, na concentração de 1,0 mM, encontrado nas análises (BOOTS; HAENEN; BAST, 2008; HATAHET et al., 2016).

A Figura 67 traz o gráfico de % de inibição do DPPH para variadas concentrações das chalconas sintetizadas. Pode-se observar que os compostos 2-CHALOH, 4-CHALOH e 2',2-CHALOH, apresentaram inibição de mais de 50% do radical DPPH, considerado um bom resultado de inibição. Realizando a extrapolação do gráfico de inibição do radical DPPH pela concentração das chalconas (Anexo H) foram encontradas as concentrações de 307,49 mM da 2-CHALOH e 377,54 mM da 2',2-CHALOH, para inibir 50% do DPPH.

Figura 67 – Gráfico de % de inibição do radical DPPH pela concentração das chalconas testadas.



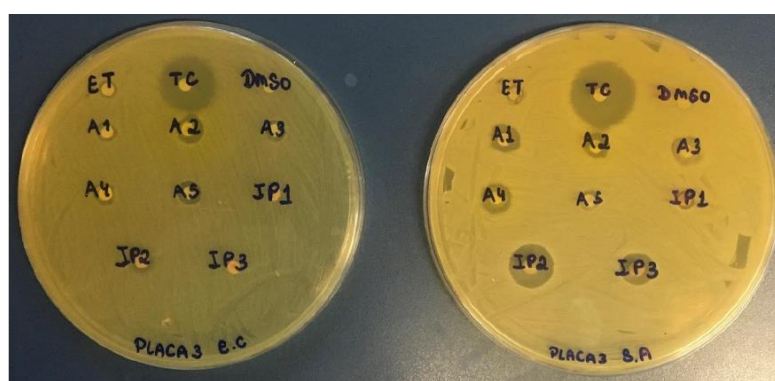
FONTE: O Autor.

As outras chalconas testadas necessitariam de uma concentração muito elevada do composto para conseguir inibir 50% do radical DPPH, desta maneira foram consideradas antioxidantes mais brandos. Pode-se observar também que as chalconas que possuem o grupo hidroxila em sua estrutura apresentaram resultados acima da CHAL, que não possui nenhum substituinte. Esse resultado está de acordo com a literatura, que traz o relato de que chalconas hidroxiladas possuem boa capacidade antioxidante (QIAN et al., 2011). Outro fator de destaque é que a presença do grupo hidroxila em *orto* no anel aromático A atua como um inibidor da atividade antioxidante, possivelmente pela sua maior disponibilidade histérica para ser retirado pelo radical.

7.2.7 Atividade Antimicrobiana

Para o ensaio de atividade antimicrobiana foi utilizado o método padronizado descrito pelo CLSI. Foram utilizadas todas as chalconas sintetizadas para a realização dessa análise, sendo preparadas soluções de concentração de 200 mM para cada um dos compostos. Os diâmetros dos halos de inibição foram medidos e os dados obtidos estão representados na Figura 68.

Figura 68 – Placas de Petri da avaliação da atividade antimicrobiana contra a *E. coli* e *S. aureus*, bem como resultados obtidos das chalconas.



Amostras	Abreviaturas	Diâmetro halo <i>E. Coli</i> (cm)	Diâmetro halo <i>S. Aureus</i> (cm)
Etanol	EtOH	0,7	0,7
Dimetilsulfóxido	DMSO	0,5	0,5
Tetraciclina	TC	2,4	2,6
CHAL	A1	0,9	1,3
4-CHALOH	A2	1,2	1,1
2-CHALOH	A3	0,9	1,5
2'-CHALOH	A4	1,0	1,2
2',2'-CHALOH	A5	1,0	0,8

FONTES: O Autor.

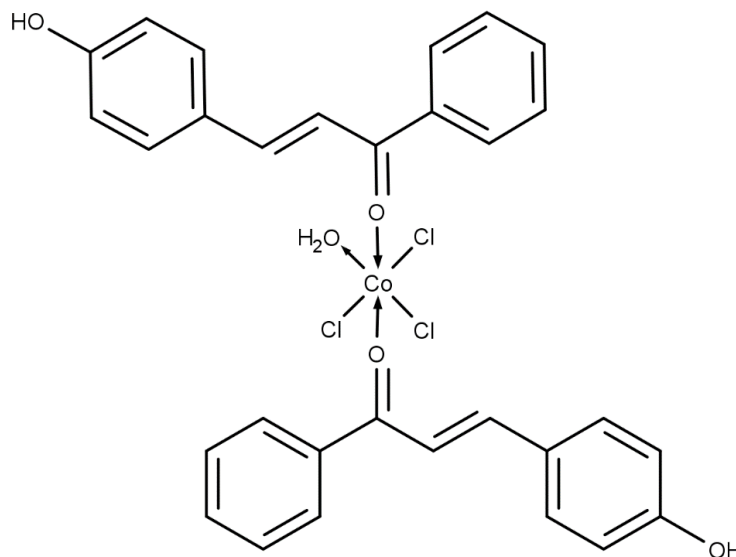
Pode-se observar que para a *E. coli* o resultado foi bom para todas as chalconas testadas, com destaque para a 4-CHALOH, que obteve o melhor resultado com diâmetro do halo de inibição de 1,2 cm, apresentando metade do valor encontrado para a tetraciclina, um antibiótico utilizado para combater diversas infecções bacterianas. A atividade antimicrobiana contra a *S. aureus* mostrou que todas apresentaram um bom resultado de diâmetro de halo de inibição da proliferação bacteriana, com destaque para a 2-CHALOH. Essas variações de resultados podem estar relacionadas com a posição do grupamento hidroxila na molécula, resultando em diferentes mecanismos de ação para cada composto. O trabalho de Khan e Asiri

(2017) apresenta o resultado de diâmetro de halo de inibição para quatro cepas de bactérias para diversas chalconas sintetizadas, variando entre 0,92 cm até 2,24 cm, sendo consideradas promissoras para esta finalidade.

7.3 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS METÁLICOS

Foram realizadas sínteses para obtenção de complexos com as chalconas: 2-CHALOH, 4-CHALOH e 2'-CHALOH. O primeiro complexo sintetizado utilizou como reagentes de partida a 4-CHALOH e o cloreto de cobalto hexahidratado ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), em proporções equimolares e solubilizados em etanol. Inicialmente, a solução de cobalto apresentou a coloração azul enquanto a solução da chalcona possuía coloração amarelo claro e após o tempo de refluxo observou-se a formação de um sólido fino com coloração marrom avermelhado. Esta mudança de coloração é considerada um indicativo de formação de um composto de coordenação, devido a ligação do íon metálico com outro composto.

Figura 69 - Possível estrutura do complexo de cobalto com a 4-CHALOH.

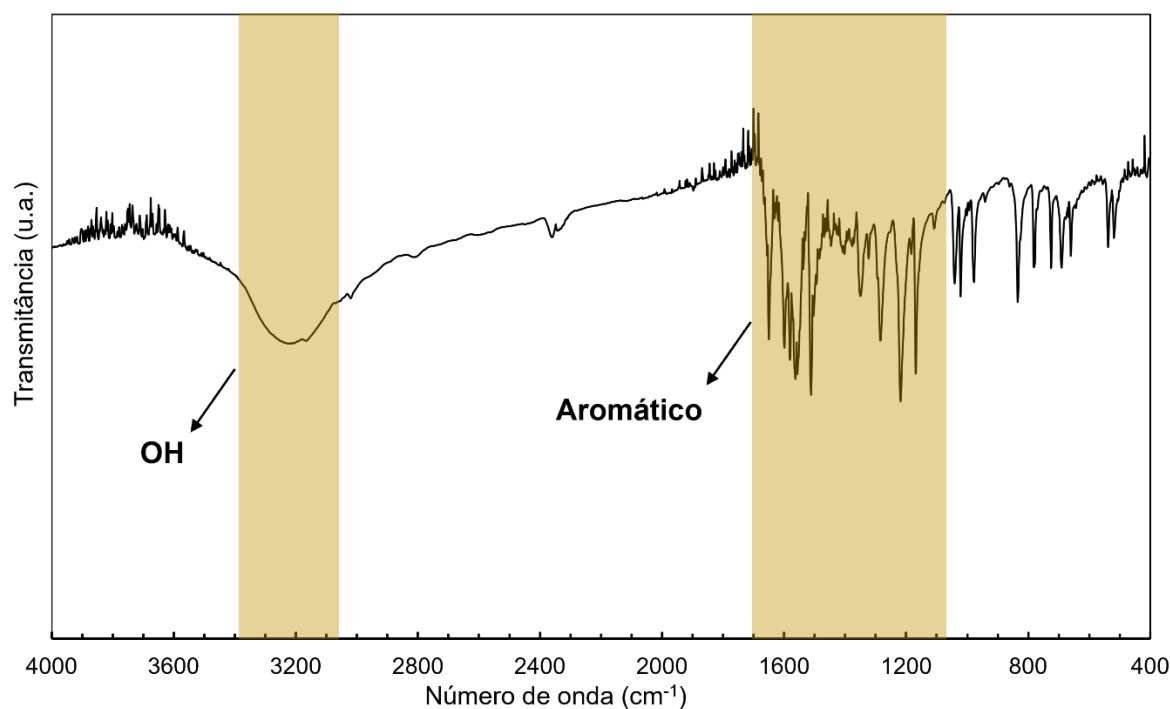


FONTE: O Autor.

Ao final do procedimento, o produto foi centrifugado e filtrado para posterior secagem à vácuo, a fim de remover a umidade presente na amostra para a realização das caracterizações espectroscópicas por FT-IR e RMN. Realizou-se inicialmente a análise de FT-IR a fim de verificar o comportamento do composto sintetizado. O

espectro (Figura 70) apresentou bandas similar à da 4-CHALOH, com a presença de uma banda alargada na região de 3200 cm^{-1} , referente a hidroxila, e os picos comumente encontrados na estrutura geral da chalcona da carbonila e dos aromáticos.

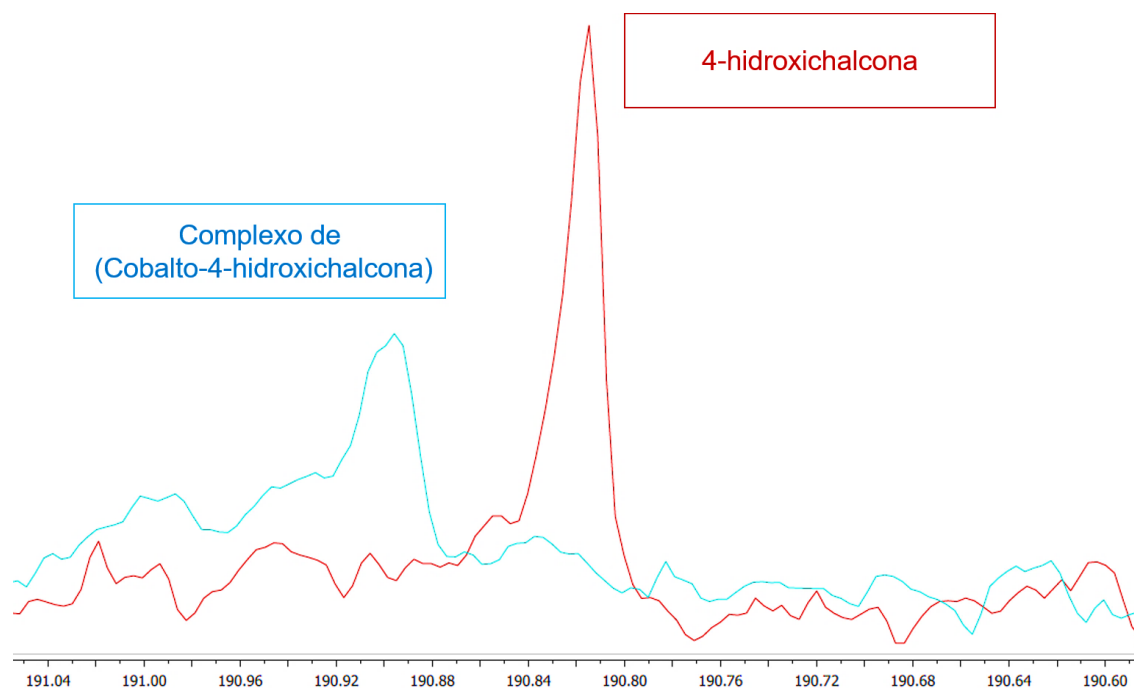
Figura 70 - Espectro de FT-IR do complexo de Cobalto com a 4-CHALOH.



FONTE: O Autor.

No espectro de RMN de ^{13}C do complexo de cobalto (Figura 71) pode-se observar, de maneira geral, que não houve mudanças significativas entre o espectro do complexo para a chalcona, porém houve um deslocamento do sinal da carbonila, próximo a 190 ppm, quando comparado com o sinal da carbonila da chalcona de partida. Esse resultado evidencia alguma mudança no ambiente químico do composto, sendo um indicativo da complexação do íon de cobalto com o oxigênio carbonílico. O Anexo I apresenta o espectro de RMN de ^{13}C do comparativo entre a 4-CHALOH e o complexo de cobalto.

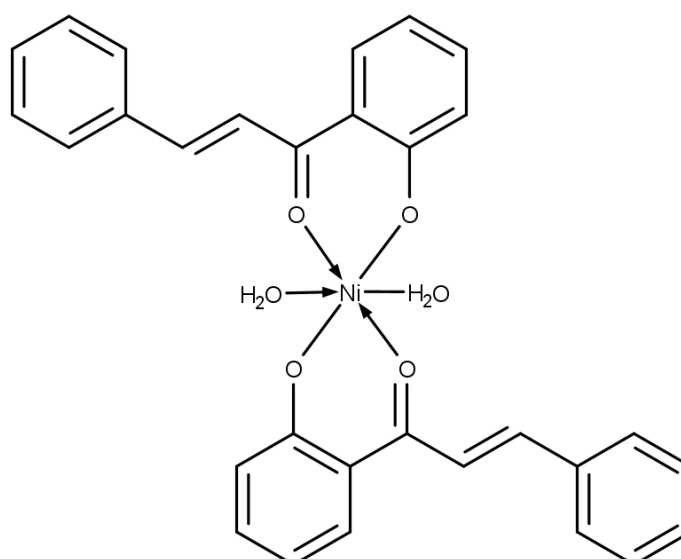
Figura 71 - Comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C da 4-CHALOH com o complexo Co-4-CHALOH, na região da carbonila.



FONTE: O Autor.

Testou-se também a utilização da 2'-CHALOH, com o intuito de formação de complexo bidentado com o centro metálico. Porém foi realizada a síntese do complexo com a 2'-CHALOH com o sulfato de níquel hexahidratado ($\text{Ni}(\text{SO}_4) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Esse composto se apresentou como um sólido de coloração laranja com ligeira solubilidade em DMSO, sendo assim realizado a RMN para esse composto.

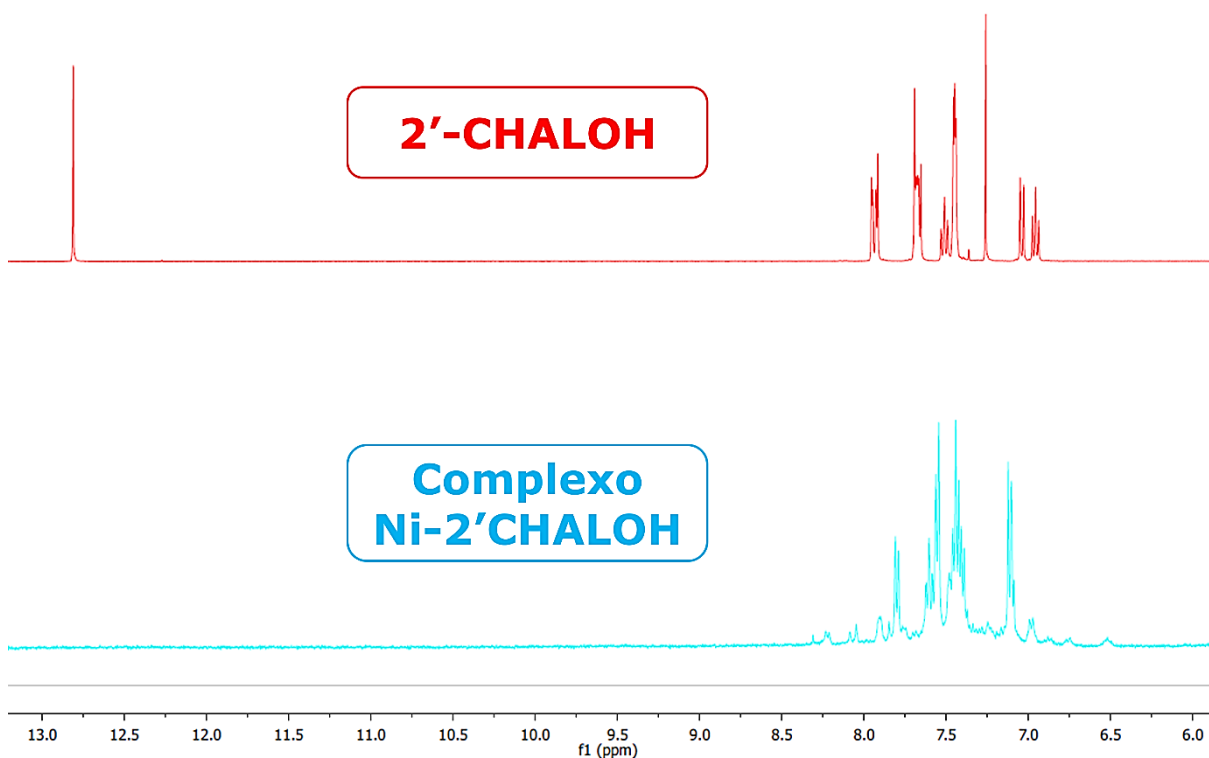
Figura 72 - Possível estrutura do complexo de Níquel com a 2'-CHALOH.



FONTE: O Autor.

A Figura 73 traz o espectro de RMN de ^1H para o complexo da 2'-CHALOH com o níquel como centro metálico, e pôde-se observar alguns pontos interessantes, como por exemplo, a manutenção dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos presentes na chalcona, na região entre 6,5 e 8,0 ppm. Outro sinal importante para a caracterização foi o desaparecimento do sinal em 12,75 ppm, referente ao hidrogênio da hidroxila em *orto* da 2'-CHALOH. Esse desaparecimento é um indício de que aquele hidrogênio não está mais presente na estrutura, o que é coerente com a suposição de que a 2'-CHALOH está formando um complexo bidentado com o níquel como centro metálico. O Anexo J traz os espectros completos para a 2'-CHALOH, realizado em CDCl_3 , e do complexo com o níquel, que foi obtido com o DMSO como solvente, devido a sua baixa solubilidade em CDCl_3 .

Figura 73 - Comparação entre os espectros de RMN de ^1H da 2'-CHALOH com o complexo Ni-2'-CHALOH, na região dos hidrogênios aromáticos.



FONTE: O Autor.

Dentre as tentativas realizadas para obtenção dos complexos envolvendo as chalconas como ligantes, utilizou-se também a 2-CHALOH para realização da síntese de um complexo utilizando o ferro como centro metálico e a 2'-CHALOH para a síntese com o cobre como centro metálico. Porém foi difícil a caracterização dos compostos obtidos, devido a sua baixa solubilidade em alguns solventes orgânicos. Para a 2-

CHALOH isso pode ter sido decorrente devido ao fato de que cetonas, sem a presença de outro grupo que auxilie a complexação, como nesse caso, não são considerados bons grupos complexantes. Já a 2^o-CHALOH, que devido a presença de uma hidroxila próximo a carbonila, é considerado um bom grupo complexante, pois a presença do grupo aromático fenólico promove a deslocalização dos elétrons, e por consequência favorece o caráter covalente nos complexos, devido a participação de ligações π doadoras, criando uma maior afinidade pelos íons dos metais de transição (TOMA, 2013).

Porém esse mesmo caráter doador de elétrons facilita a oxidação pelo ar, sendo necessário futuros estudos para mudanças na metodologia, para evitar que o composto se oxide ou forme outros subprodutos. São necessárias também a realização de outras análises de caracterização para os complexos, como por exemplo, Análise Termogravimétrica (TGA), Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR), entre outras.

8 CONCLUSÕES

Com o presente trabalho foi possível inicialmente observar que a síntese das chalconas, através da condensação de Claisen-Schmidt, foi satisfatória. Sendo necessários poucos ajustes durante as sínteses, devido a presença de mais de um grupo hidroxila e a posição nos anéis aromáticos desses substituintes.

As caracterizações espectroscópicas, como o RMN, o FT-IR e o UV-vis foram fundamentais e eficientes para comprovação da formação do produto desejado pelas sínteses. Com essas análises pode-se observar claramente a formação da ligação vinílica (C=C) característica do sistema carbonílico α,β -insaturado das chalconas.

A RMN foi a principal técnica de caracterização utilizada, pois com ela pode-se aferir a presença dos sinais referentes a formação da dupla ligação, que apresentam, constante de acoplamento, do tipo $^3J_{HH}$, entre 14-18 Hz, característico de ligações *trans* em chalconas. Foi possível também através das análises dos espectros bidimensionais (HSQC e HMBC), realizar a correlação entre os sinais do carbono carbonílico com os hidrogênios da dupla ligação (C=C), sendo mais um indicativo da formação do sistema α,β -insaturado desses compostos.

Os cálculos teóricos para o estudo da análise conformacional mostraram que as chalconas resultam em compostos com configuração (*E*), e com as conformações sendo majoritariamente do tipo *s-cis*, indo de acordo com os relatos da literatura, que trazem que as chalconas se apresentam, nas formas mais estáveis, nessa configuração e conformação. Além disso, conseguiu-se verificar as principais interações de orbitais que contribuem para a estabilidade das conformações através dos resultados das análises de NBO.

Com relação a atividade antioxidante destaca-se a 4-CHALOH, que apresentou 60,79% de inibição do radical DPPH, sendo considerado um resultado eficiente para essa atividade. Observou-se também que os compostos com hidroxila em sua estrutura apresentaram resultados melhores em comparação com a CHAL, comprovando os relatos da literatura. A atividade antimicrobiana trouxe resultados interessantes e que corroboram com outros estudos sobre o potencial desses compostos para esse parâmetro.

A formação dos complexos metálicos, com as chalconas como ligante, apresentaram resultados promissores. Porém são necessários mais estudos sobre a síntese desses compostos, bem como outras técnicas para sua caracterização, pois

devido a sua baixa solubilidade, os espectros de RMN apresentaram baixa resolução, dificultando a identificação da formação desses compostos.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, R. J.; MOBLI, M.; SMITH, R. J. ¹H chemical shifts in NMR: Part 19. Carbonyl anisotropies and steric effects in aromatic aldehydes and ketones. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 41, n. 1, p. 26–36, jan. 2003.
- ABU, N. et al. The flavokawains: uprising medicinal chalcones. **Cancer Cell International**, v. 13, n. 1, p. 102, 2013.
- ADITYACHAUDHURY, N. et al. Aurentiacin, a new chalcone from *Didymocarpus aurentiaca*. **Phytochemistry**, v. 15, n. 1, p. 229–230, jan. 1976.
- AL-OBAIDI, O. H. Study Of The Cytotoxicity Effect Of New Co(II), Mn(II), Ni(II), And Cu(II) Complexes Of Chalcone On Cancer (Cell Line L 20 b) And Antimicrobial Activity. **Journal of applicable Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 151–156, 2014.
- ALCARAZ, M.; FERNANDEZ, P.; GUILLEN, M. Anti-Inflammatory Actions of the Heme Oxygenase-1 Pathway. **Current Pharmaceutical Design**, v. 9, n. 30, p. 2541–2551, 1 nov. 2003.
- ANVISA. **Métodos para o TSA - Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo2/metodos5.htm>. Acesso em: 26 ago. 2020.
- ARIF, R. et al. Facile synthesis of chalcone derivatives as antibacterial agents: Synthesis, DNA binding, molecular docking, DFT and antioxidant studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1208, p. 127905, 2020.
- ARSHAD, M. N. et al. Synthesis, crystal structures, spectroscopic and nonlinear optical properties of chalcone derivatives: A combined experimental and theoretical study. **Journal of Molecular Structure**, v. 1141, p. 142–156, ago. 2017.
- ARYAPOUR, H. et al. Biological evaluation of synthetic analogues of curcumin: Chloro-substituted-20-hydroxychalcones as potential inhibitors of tubulin polymerization and cell proliferation. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 4, p. 503–510, 2011.
- BACHRACH, S. M. **Computational Organic Chemistry**. Hoboken, N.J: Wiley-Interscience, 2007.
- BARROS, A. I. R. N. A. et al. 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, jul. 2004.
- BATOVSKA, D.; TODOROVA, I. Trends in Utilization of the Pharmacological Potential of Chalcones. **Current Clinical Pharmacology**, v. 5, n. 1, p. 1–29, 2010.
- BEGUM, N. A. et al. Mosquito larvicidal studies of some chalcone analogues and their derived products: Structure-activity relationship analysis. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 2, p. 184–191, 2011.

BOOTS, A. W.; HAENEN, G. R. M. M.; BAST, A. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. **European Journal of Pharmacology**, v. 585, n. 2–3, p. 325–337, maio 2008.

BRUICE, P. Y. **Organic Chemistry**. 4^a ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2004.

CAREY, F. A. **Química Orgânica**. 7. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2011.

CAVARISCHIA, C. et al. A new synthesis of flavonoids via Heck reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 51, p. 9107–9109, dez. 2003.

CAZAROLLI, L. H. et al. Natural and Synthetic Chalcones: Tools for the Study of Targets of Action—Insulin Secretagogue or Insulin Mimetic? In: **Studies in Natural Products Chemistry**. [s.l.: s.n.]. v. 39p. 47–89.

CHEN, M. et al. Licochalcone A, a new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* and protects mice from *P. yoelii* infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 7, p. 1470–1475, 1 jul. 1994.

CHENG, Z.-J. et al. Brousochalcone A, a potent antioxidant and effective suppressor of inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-activated macrophages. **Biochemical Pharmacology**, v. 61, n. 8, p. 939–946, abr. 2001.

CLAYDEN, J. et al. **Organic Chemistry**. Oxford; New York: Oxford University Press, 2001.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eighth Edition**. Eighth ed. West 940 Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania, USA: NCCLS, 2003.

CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models**. Second Edi ed. Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

DAN, W.; DAI, J. Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 187, p. 111980, fev. 2020.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products A Biosynthetic Approach**. 3^a Edition ed. Chichester: Wiley, 2008.

DEWICK, P. M. The Shikimate Pathway: Aromatic Amino Acids and Phenylpropanoids. In: **Medicinal Natural Products**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009. p. 137–186.

DI CARLO, G. et al. Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. **Life Sciences**, v. 65, n. 4, p. 337–353, jun. 1999.

DI MEO, F. et al. Free Radical Scavenging by Natural Polyphenols: Atom versus Electron Transfer. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 117, n. 10, p. 2082–2092, 14 mar. 2013.

DÍAZ-TIELAS, C. et al. Biological Activities And Novel Applications Of Chalcones. **Planta Daninha**, v. 34, n. 3, p. 607–616, set. 2016.

EDDARIR, S. et al. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 28, p. 5359–5363, jul. 2003.

EL SAYED ALY, M. R.; ABD EL RAZEK FODAH, H. H.; SALEH, S. Y. Antiobesity, antioxidant and cytotoxicity activities of newly synthesized chalcone derivatives and their metal complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 76, p. 517–530, abr. 2014.

EMMANUEL OKAFOR, E.; AMZAT, J. Problems of Malaria Menace and Behavioural Intervention for its Management in Sub-Saharan Africa. **Journal of Human Ecology**, v. 21, n. 2, p. 155–162, 24 fev. 2007.

ENCYCLOPÆDIA BRITANNICA. **Licorice plant**. Disponível em: <<https://www.britannica.com/plant/licorice#/media/1/339735/6383>>. Acesso em: 28 jul. 2020.

FAHMY, N. M. et al. Comprehensive review on flavonoids biological activities of Erythrina plant species. **Industrial Crops and Products**, v. 123, n. June, p. 500–538, 2018.

FENWICK, G. R.; LUTOMSKI, J.; NIEMAN, C. Licorice, *Glycyrrhiza glabra* L.—Composition, uses and analysis. **Food Chemistry**, v. 38, n. 2, p. 119–143, jan. 1990.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09**. Wallingford CT Gaussian Inc, 2010.

GABER, M.; AWAD, M. K.; ATLAM, F. M. Pd (II) complexes of bidentate chalcone ligands: Synthesis, spectral, thermal, antitumor, antioxidant, antimicrobial, DFT and SAR studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1160, p. 348–359, maio 2018.

GABER, M.; EL-GHAMRY, H. A.; MANSOUR, M. A. Pd(II) and Pt(II) chalcone complexes. Synthesis, spectral characterization, molecular modeling, biomolecular docking, antimicrobial and antitumor activities. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 354, p. 163–174, mar. 2018.

GAONKAR, S. L.; VIGNESH, U. N. Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. **Research on Chemical Intermediates**, v. 43, n. 11, p. 6043–6077, 28 nov. 2017.

GAUR, R.; MISHRA, L. Synthesis and Characterization of Ru(II)–DMSO–Cl–Chalcone Complexes: DNA Binding, Nuclease, and Topoisomerase II Inhibitory Activity. **Inorganic Chemistry**, v. 51, n. 5, p. 3059–3070, 5 mar. 2012.

GLENDENING, E. D. et al. **NBO 5.9** Madinson, WI Theoretical Chemistry Institute,

University of Wisconsin, , 2009.

GO, M.; WU, X.; LIU, X. Chalcones: An Update on Cytotoxic and Chemoprotective Properties. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 4, p. 483–499, 1 fev. 2005.

GOMES, M. N. et al. Chalcone derivatives: Promising starting points for drug design. **Molecules**, v. 22, n. 8, 2017.

HAMLAOUI, I. et al. Experimental and theoretical study on DPPH radical scavenging mechanism of some chalcone quinoline derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1156, p. 385–389, mar. 2018.

HARBORNE, J. B. Comparative biochemistry of flavonoids—I. Distribution of chalcone and aurone pigments in plants. **Phytochemistry**, v. 5, n. 1, p. 111–115, jan. 1966.

HATAHET, T. et al. Quercetin topical application, from conventional dosage forms to nanodosage forms. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 108, p. 41–53, nov. 2016.

HAVSTEEN, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 96, n. 2–3, p. 67–202, nov. 2002.

HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, P.; BAQUERO, L. P.; LARROTA, H. R. Flavonoids. In: **Bioactive Compounds**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 265–288.

HOLLMAN, P. C. H. et al. The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. **Free Radical Research**, v. 31, n. 6, p. 569–573, 7 jan. 1999.

KAISER, C. R. RMN 2D: Detecção inversa e gradiente de campo na determinação estrutural de compostos orgânicos. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p. 231–236, 2000.

KARUNAKARAN, V.; BALACHANDRAN, V. Experimental and computational study on molecular structure, natural bond orbital and natural hybrid orbital analysis of non-linear optical material trans-3-(o-hydroxyphenyl-1-phenyl)-2-propen-1-one. **Journal of Molecular Structure**, v. 1053, p. 66–78, dez. 2013.

KATSORI, A.-M.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Recent progress in therapeutic applications of chalcones. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 21, n. 10, p. 1575–1596, 28 out. 2011.

KAYA, S. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT computations, nonlinear optical profile and molecular docking study of a novel chalcone derivative. **Journal of Molecular Structure**, v. 1202, p. 127270, fev. 2020.

KEREK, A. L.; ROZADA, T. D. C.; FIORIN, B. C. Synthesis, Characterization, Antioxidant Activity and Conformational Study of 4-Hydroxychalcone. **Orbital: The Electronic Journal of Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 120–123, 30 jun. 2021.

KHALID, M. et al. Role of flavonoids in plant interactions with the environment and

against human pathogens — A review. **Journal of Integrative Agriculture**, v. 18, n. 1, p. 211–230, 2019.

KHAN, S. A.; ASIRI, A. M. Green synthesis, characterization and biological evaluation of novel chalcones as anti bacterial agents. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S2890–S2895, 2017.

KIM, H. et al. NMR analysis of lignins in CAD-deficient plants. Part 1. Incorporation of hydroxycinnamaldehydes and hydroxybenzaldehydes into lignins. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 1, n. 2, p. 268–281, 2003.

KOGAWA, K. et al. Biosynthesis of malonylated flavonoid glycosides on the basis of malonyltransferase activity in the petals of *Clitoria ternatea*. **Journal of Plant Physiology**, v. 164, n. 7, p. 886–894, jul. 2007.

KUMAR, A. et al. Synthesis of chalcones and flavanones using Julia–Kocienski olefination. **Tetrahedron**, v. 66, n. 48, p. 9445–9449, nov. 2010.

LAHSASNI, S. A.; AL KORBI, F. H.; ALJABER, N. A.-A. Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant activities of some novel chalcones analogues. **Chemistry Central Journal**, v. 8, n. 1, p. 32, 7 dez. 2014.

LEEKHA, S.; TERRELL, C. L.; EDSON, R. S. General Principles of Antimicrobial Therapy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, n. 2, p. 156–167, fev. 2011.

LI, J. et al. Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking of chalcone derivatives as anti-inflammatory agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 3, p. 602–606, fev. 2017.

LOBO, V. et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. **Pharmacognosy Reviews**, v. 4, n. 8, p. 118, 2010.

MAHAPATRA, D. K. et al. Perspectives of medicinally privileged chalcone based metal coordination compounds for biomedical applications. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 174, p. 142–158, jul. 2019.

MINKIN, V. I. Glossary of terms used in theoretical organic chemistry. **Pure and Applied Chemistry**, v. 71, n. 10, p. 1919–1981, 30 out. 1999.

MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. **Tetrahedron Letters**, v. 20, n. 36, p. 3437–3440, jan. 1979.

MOLBASE. **Encyclopedia**. Disponível em: <<http://www.molbase.com/moldata>>. Acesso em: 1 ago. 2020.

MOORTHY, N. S. H. N. et al. Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Metabolic and Toxicity Prediction of Some Flavanone Derivatives. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 54, n. 10, p. 1384–1390, 2006.

MOULTON, B. E. et al. A Rationale for the Linear Correlation of Aryl Substituent Effects

in Iron(0) Tricarbonyl Complexes Containing α,β -Unsaturated Enone (Chalcone) Ligands. **Organometallics**, v. 26, n. 25, p. 6354–6365, dez. 2007.

NARSINGHANI, T.; SHARMA, M. C.; BHARGAV, S. Synthesis, docking studies and antioxidant activity of some chalcone and aurone derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 9, p. 4059–4068, 19 set. 2013.

NINOMIYA, M.; KOKETSU, M. Minor Flavonoids (Chalcones, Flavanones, Dihydrochalcones, and Aurones). In: **Natural Products**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. p. 1867–1900.

OHKATSU, Y.; SATOH, T. Antioxidant and Photo-antioxidant Activities of Chalcone Derivatives. **Journal of the Japan Petroleum Institute**, v. 51, n. 5, p. 298–308, 2008.

OLIVEIRA, G. L. S. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 1, p. 36–44, mar. 2015.

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: An overview. **Journal of Nutritional Science**, v. 5, p. 1–15, 2016.

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. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4^a Edição ed. São Paulo: CENGAGE Learning, 2010.

PAVIA, D. L. et al. **A Small Scale Approach to Organic Laboratory Techniques**. Third Edit ed. Belmont, CA: Brooks/Cole, Cengage Learning, 2011.

PAVIA, D. L. et al. **Introduction to Spectroscopy**. Fifth ed. Stamford, CT: CENGAGE Learning, 2013.

PEREIRA, V. R. D. et al. In Vitro and in Vivo Antischistosomal Activities of Chalcones. **Chemistry & Biodiversity**, v. 15, n. 12, p. cbdv.201800398, 10 dez. 2018.

PETROV, V. et al. 2'-Hydroxyflavylium: introducing flavanones into the flavylium network of chemical reactions. **Tetrahedron**, v. 64, n. 4, p. 714–720, jan. 2008.

PRASANSUKLAB, A. et al. Anti-COVID-19 drug candidates: A review on potential biological activities of natural products in the management of new coronavirus infection. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 11, n. 2, p. 144–157, mar. 2021.

PRETSCH, E.; BÜHLMANN, P.; AFFOLTER, C. **Structure Determination of Organic Compounds**. 3th Editio ed. Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hong Kong; London; Milan; Paris; Singapore; Tokyo: Springer, 2000.

PRETSCH, E.; BÜHLMANN, P.; BADERTSCHER, M. **Structure Determination of Organic Compounds**. [s.l.] Springer, 2009.

QIAN, Y. et al. Hydroxychalcones as potent antioxidants: Structure – activity relationship analysis and mechanism considerations. **Food Chemistry**, v. 126, n. 1, p. 241–248, 2011.

QIN, H.-L. et al. Chalcone hybrids as privileged scaffolds in antimalarial drug discovery: A key review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 193, p. 112215, maio 2020.

RAMIREZ, F.; DERSHOWITZ, S. Phosphinemethylenes. 1 II. Triphenylphosphineacylmethylenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 22, n. 1, p. 41–45, jan. 1957.

RAMMOHAN, A. et al. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 18, n. 2, p. 433–458, 6 mar. 2020.

ROZMER, Z.; PERJÉSI, P. Naturally occurring chalcones and their biological activities. **Phytochemistry Reviews**, v. 15, n. 1, p. 87–120, 12 fev. 2016.

SAHU, N. K. et al. Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 209–225, 1 jan. 2012.

SASHIDHARA, K. V. et al. Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin–chalcone hybrids as potential anticancer agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 24, p. 7205–7211, dez. 2010.

SAWHNEY, N. et al. Acoustical studies of synthesized α,β -unsaturated ketones in ethanol and different percentage composition of DMSO in ethanol. **Journal of Molecular Liquids**, v. 236, p. 422–434, jun. 2017.

SHAHID, M. A.; CHOWDHURY, M. A.; KASHEM, M. A. Scope of natural plant extract to deactivate COVID-19. **Research Square**, 2020.

SHARMA, N. et al. Design, economical synthesis and antiplasmodial evaluation of vanillin derived allylated chalcones and their marked synergism with artemisinin against chloroquine resistant strains of *Plasmodium falciparum*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 79, p. 350–368, maio 2014.

SHIHAB, O. H. Study of the cytotoxicity effect of new Cr(III), Co(II), Fe(III) and Cu(II) complexes of chalcone on cancer (Cell Line RD) and antimicrobial activity. **Elixir Applied Chemistry**, v. 64, p. 19481–19483, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

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

SINHA, S. K. et al. Identification of bioactive compounds from *Glycyrrhiza glabra* as

possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and non-structural protein-15: a pharmacoinformatics study. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–15, 18 jun. 2020.

SINOPOLI, A.; CALOGERO, G.; BARTOLOTTA, A. Computational aspects of anthocyanidins and anthocyanins: A review. **Food Chemistry**, v. 297, n. January, p. 124898, nov. 2019.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Principles of Instrumental Analysis**. 6th. ed. Belmonte, CA: Thomson Brooks/Cole, 2007.

SMITH, M.; MARCH, J. **March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure**. Sixth Edit ed. [s.l.] Wiley-Interscience, 2007.

SONG, L. et al. Supercritical CO₂ fluid extraction of flavonoid compounds from Xinjiang jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) leaves and associated biological activities and flavonoid compositions. **Industrial Crops and Products**, v. 139, n. June, p. 111508, 2019.

SULPIZIO, C.; BREIBECK, J.; ROMPEL, A. Recent progress in synthesis and characterization of metal chalcone complexes and their potential as bioactive agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 374, p. 497–524, nov. 2018.

SUMATHI, S. et al. Synthesis, spectral, bioactivity, and NLO properties of chalcone metal complexes. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 64, n. 10, p. 1707–1717, 20 maio 2011.

SYAHRI, J. et al. Chalcone analogue as potent anti-malarial compounds against *Plasmodium falciparum*: Synthesis, biological evaluation, and docking simulation study. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 8, p. 675–679, ago. 2017.

TABTI, S. et al. New Cu (II), Co(II) and Ni(II) complexes of chalcone derivatives: Synthesis, X-ray crystal structure, electrochemical properties and DFT computational studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1155, p. 11–20, mar. 2018.

THAPA, P. et al. Chalcone and its analogs: Therapeutic and diagnostic applications in Alzheimer's disease. **Bioorganic Chemistry**, v. 108, n. December 2020, p. 104681, mar. 2021.

TOMA, H. E. **Química de Coordenação, Organometálica e Catálise**. São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda, 2013.

UDDIN, M. N. et al. Microwave assisted synthesis, characterization, molecular docking and pharmacological activities of some new 2'-hydroxychalcone derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1206, p. 127678, 2020.

VERMA, C. P.; KUMAR, K. S.; ARAVINDHAKSHAN, K. K. Synthesis, Characterization and Pharmacological activity of complexes of Cu (II), Ni (II), Mn (II) and Co (II) from Chalcone N (4) - methyl (phenyl) thiosemicarbazone. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 9, n. 9, p. 1444–1449, 2017.

VIJAYAKUMAR, B. G. et al. In silico pharmacokinetic and molecular docking studies of natural flavonoids and synthetic indole chalcones against essential proteins of SARS-CoV-2. **European Journal of Pharmacology**, v. 886, n. July, p. 173448, nov. 2020.

WU, X.-F. et al. Development of a General Palladium-Catalyzed Carbonylative Heck Reaction of Aryl Halides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 41, p. 14596–14602, 20 out. 2010.

WU, X.-F.; NEUMANN, H.; BELLER, M. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Carbonylative Heck Reactions To Give Chalcones. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 31, p. 5284–5288, 22 jun. 2010.

XU, C.; CHEN, G.; HUANG, X. Chalcones By The Wittig Reaction Of A Stable Ylide With Aldehydes Under Microwave Irradiation. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 27, n. 5, p. 559–561, out. 1995.

XU, M. et al. Chalcone derivatives and their antibacterial activities: Current development. **Bioorganic Chemistry**, v. 91, n. April, p. 103133, out. 2019.

XUE, Y. et al. A theoretical study of the structure–radical scavenging activity of hydroxychalcones. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 982, p. 74–83, fev. 2012.

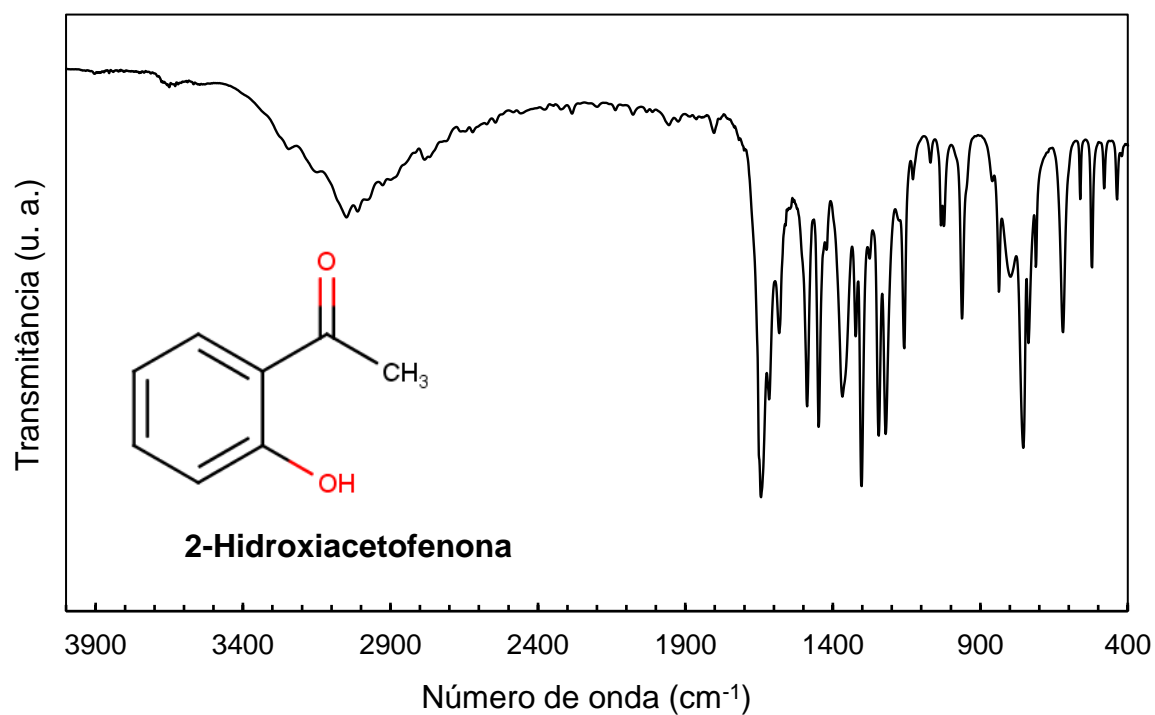
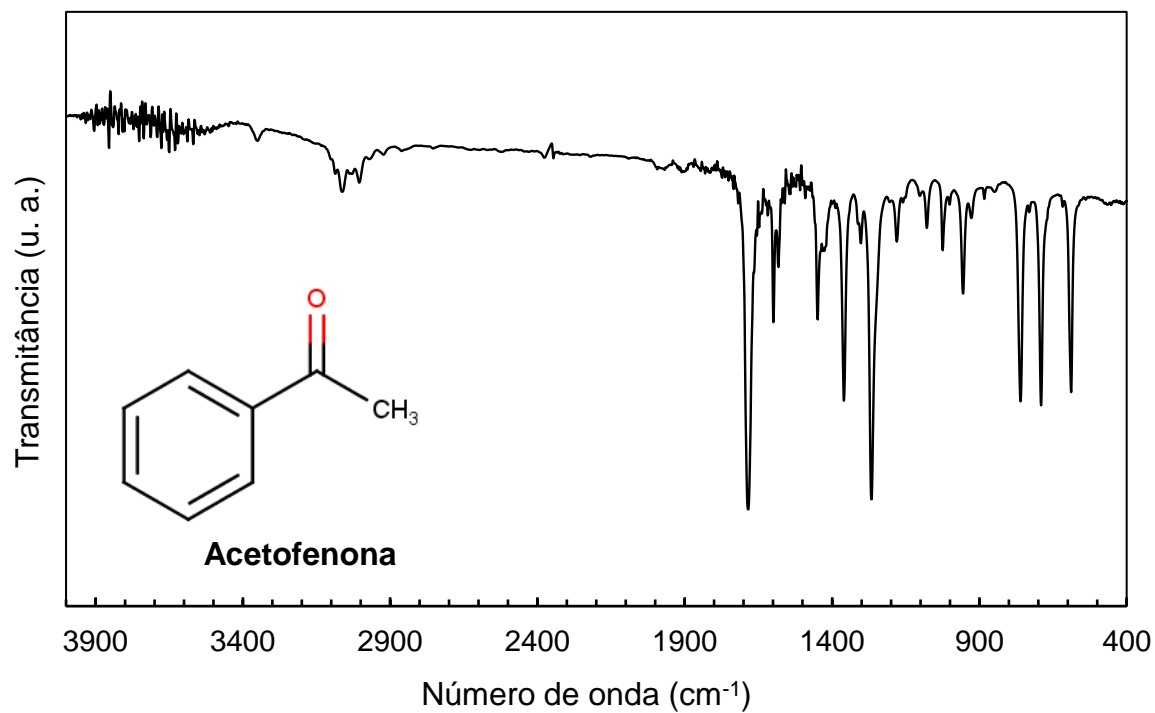
XUE, Y.; GONG, X. The conformational, electronic and spectral properties of chalcones: A density functional theory study. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 901, n. 1–3, p. 226–231, maio 2009.

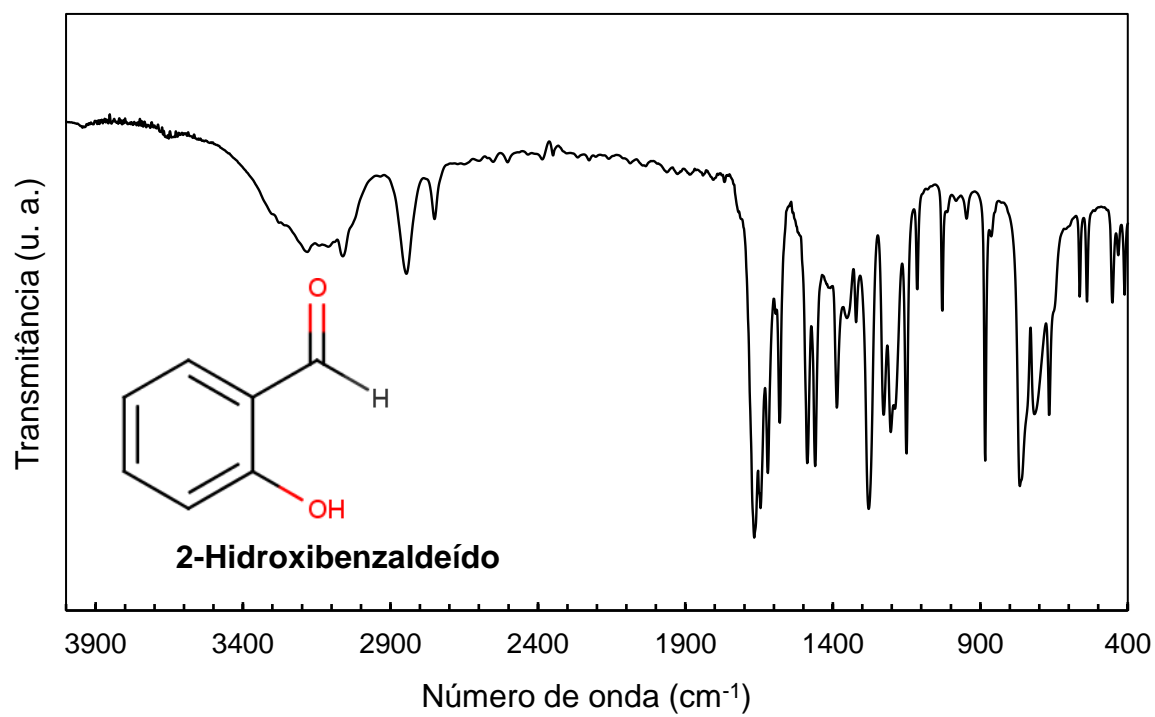
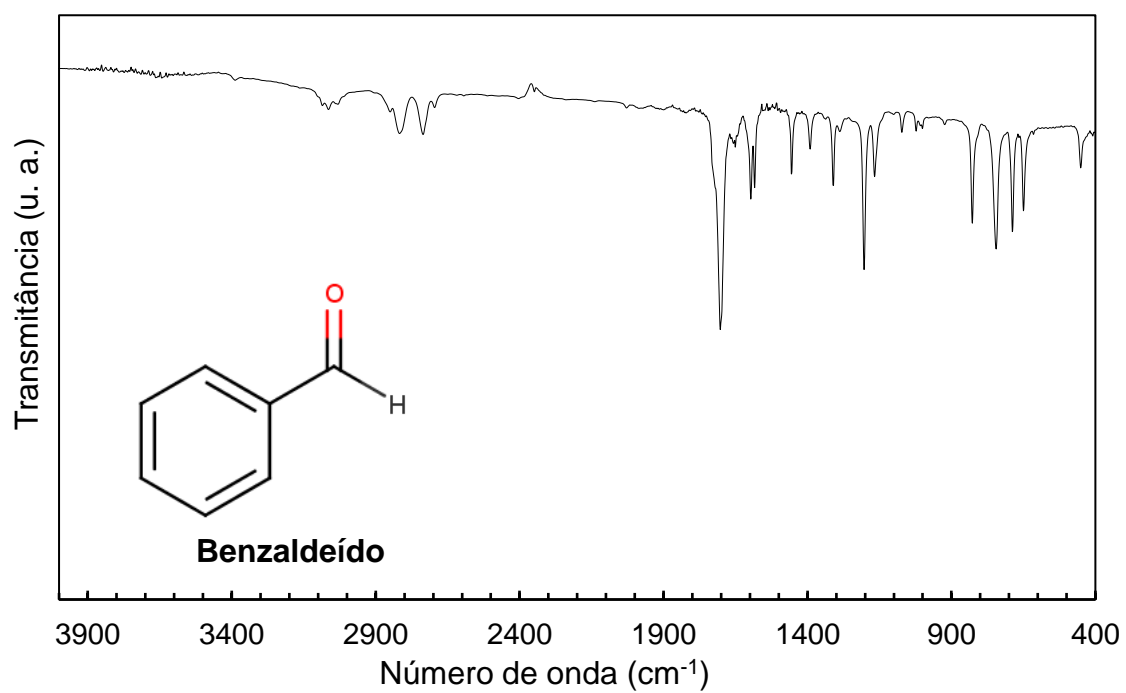
YAN, J. et al. Synthesis, Evaluation, and Mechanism Study of Novel Indole-Chalcone Derivatives Exerting Effective Antitumor Activity Through Microtubule Destabilization in Vitro and in Vivo. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 11, p. 5264–5283, 9 jun. 2016.

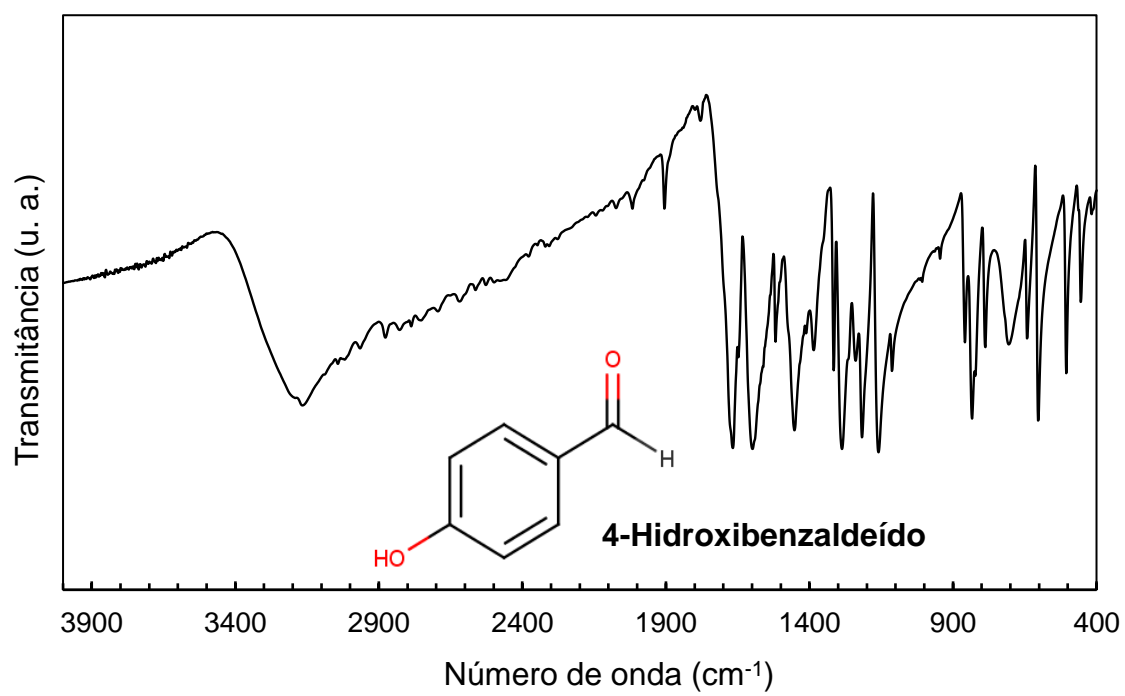
YAZDAN, S. K. et al. Synthesis of Acetophenone Chalcone Derivatives And their Antibacterial Activity. **Journal of Applicable Chemistry**, v. 3, n. 2, p. 601–605, 2014.

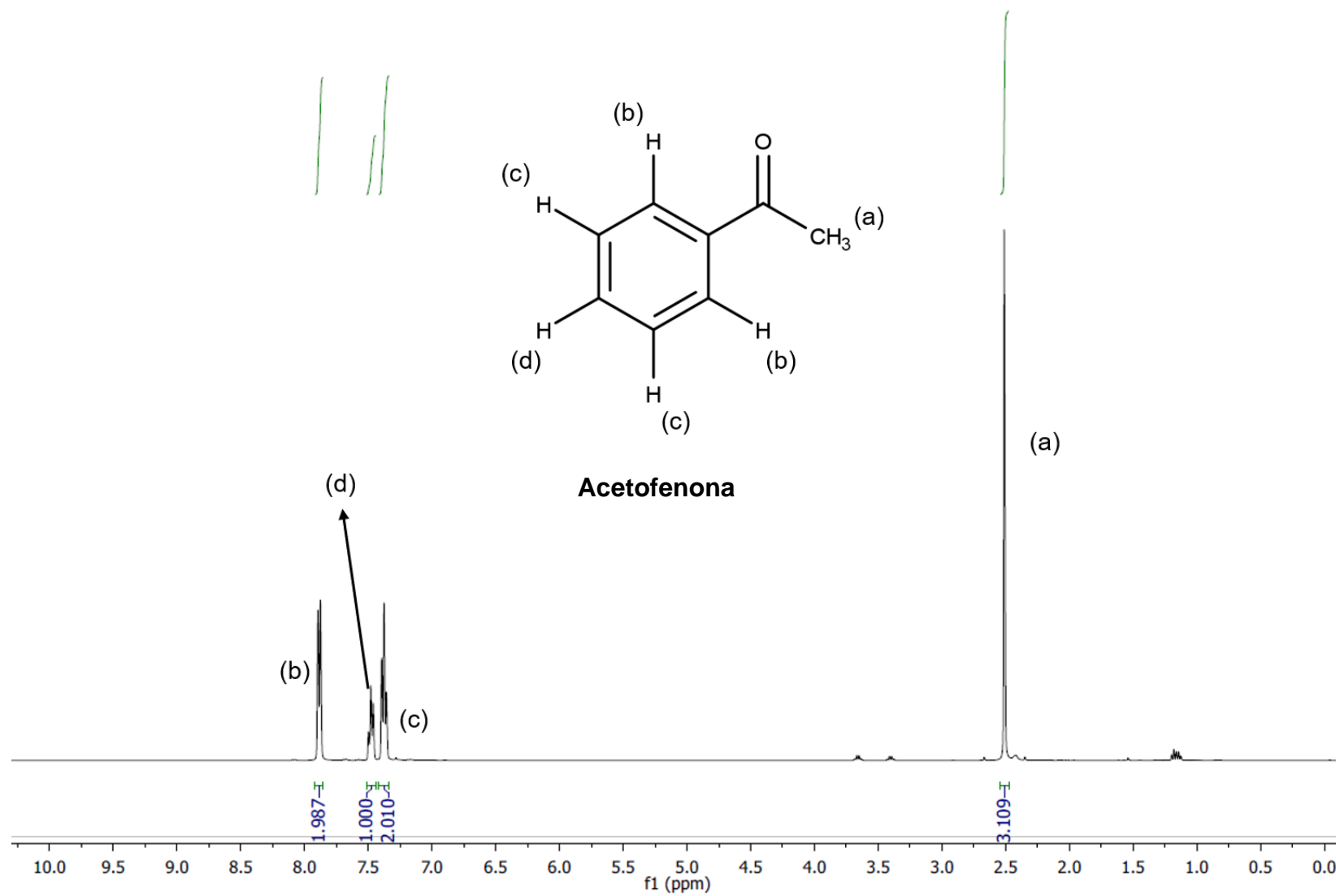
YOLANDA, H.; KRAJAEJUN, T. Review of methods and antimicrobial agents for susceptibility testing against *Pythium insidiosum*. **Heliyon**, v. 6, n. 4, p. e03737, 2020.

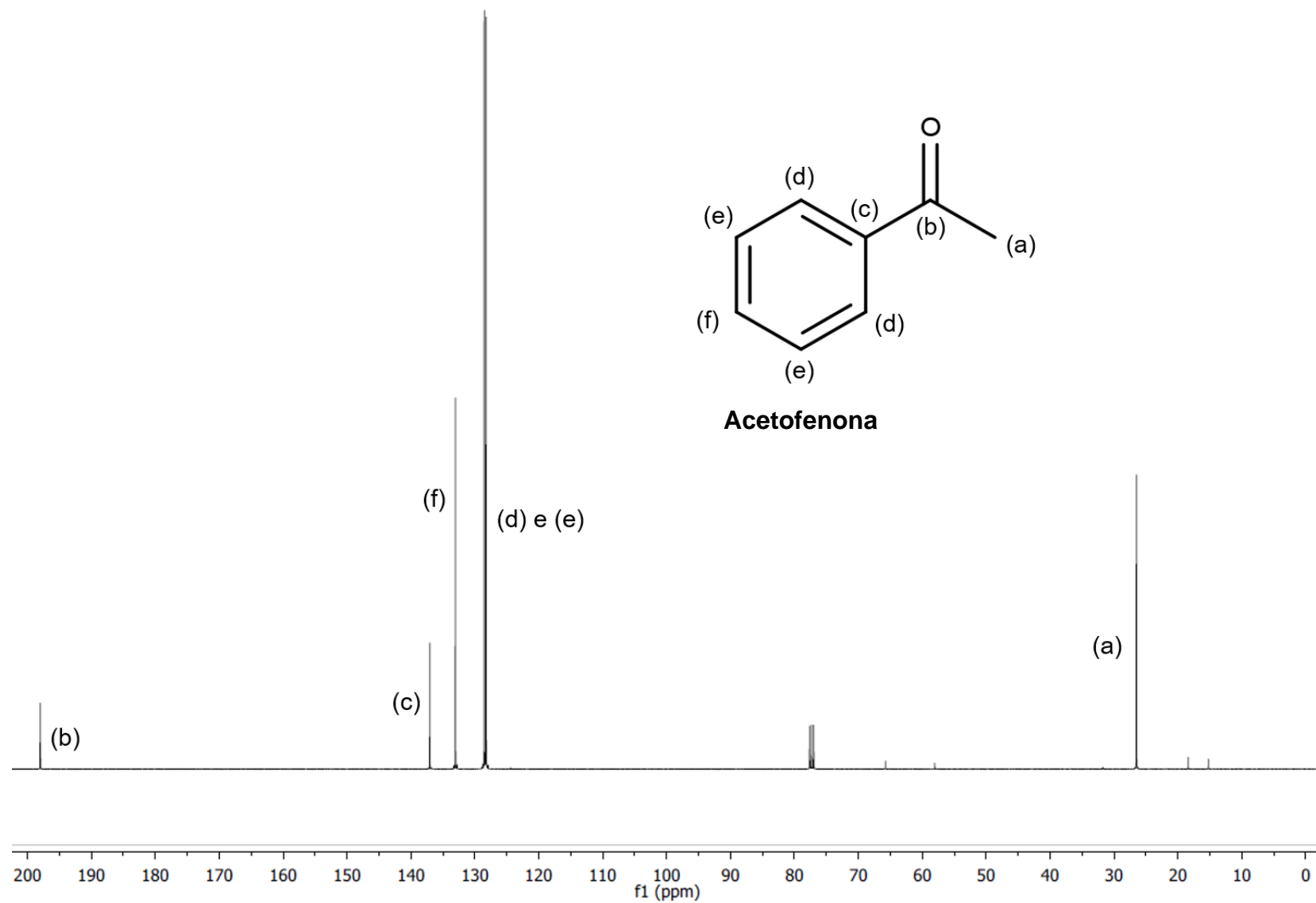
ZHUANG, C. et al. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 28 jun. 2017.

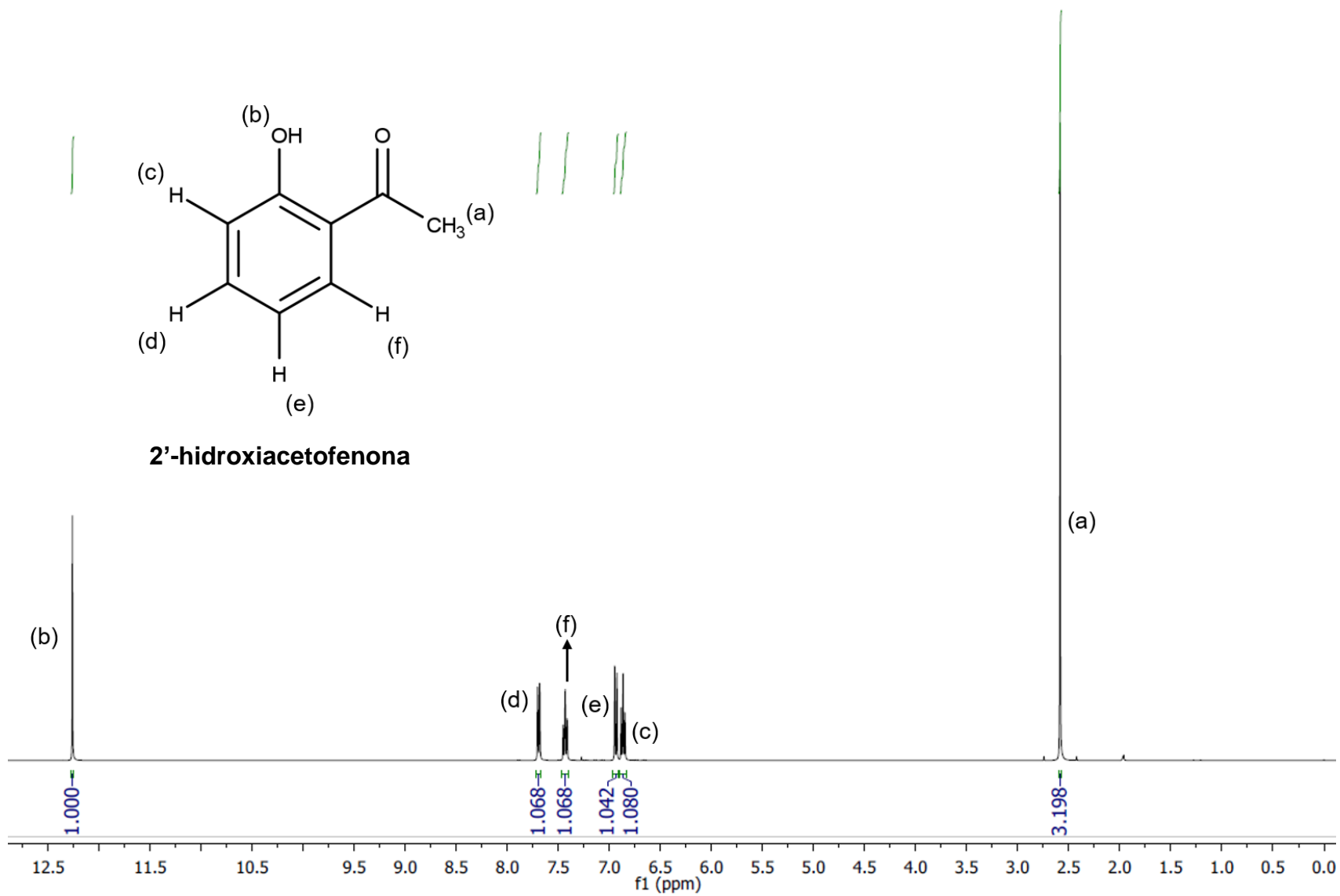
ANEXO A – ESPECTROS DE FT-IR DOS REAGENTES UTILIZADOS NAS SÍNTESES DAS CHALCONAS.

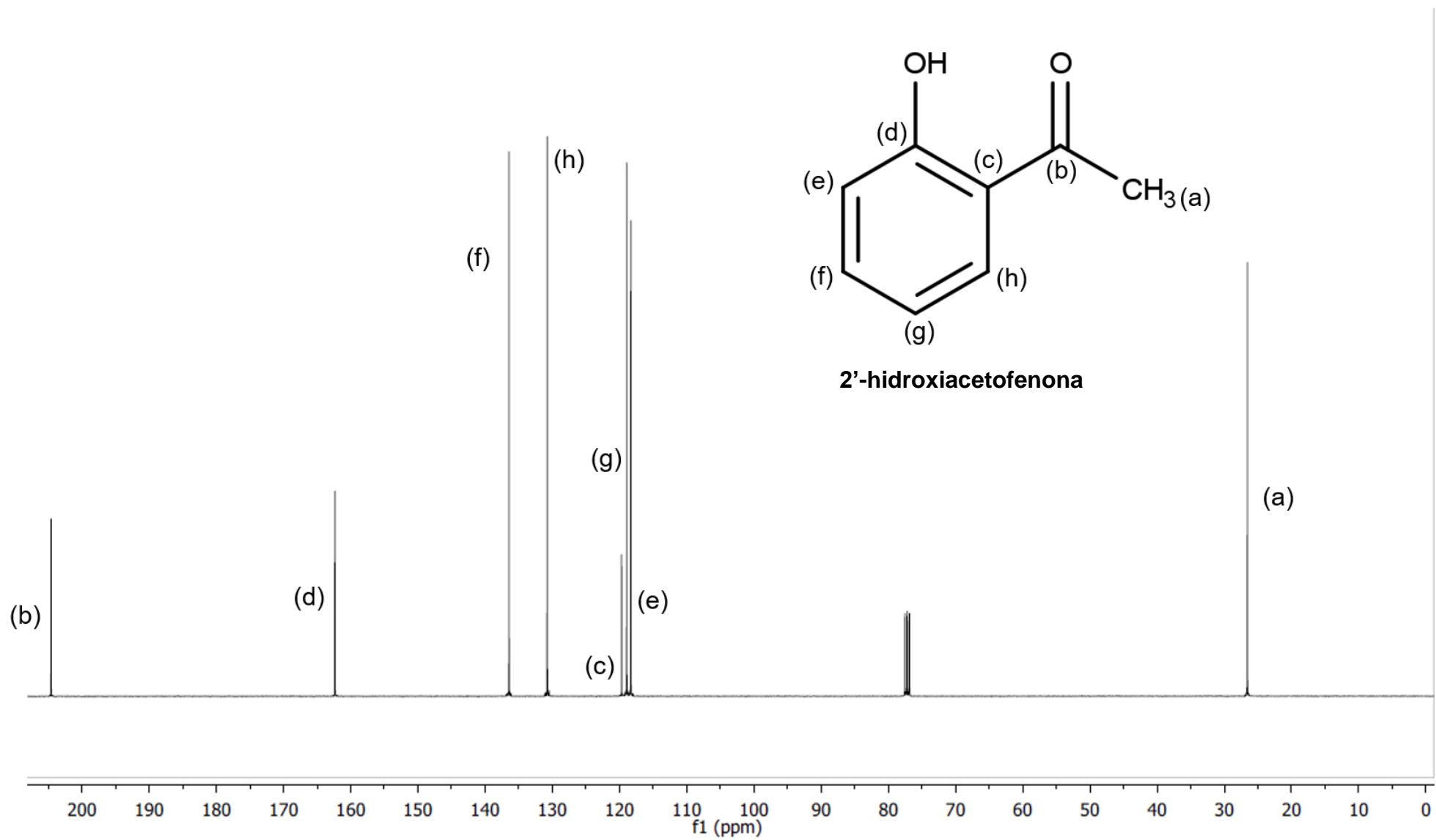


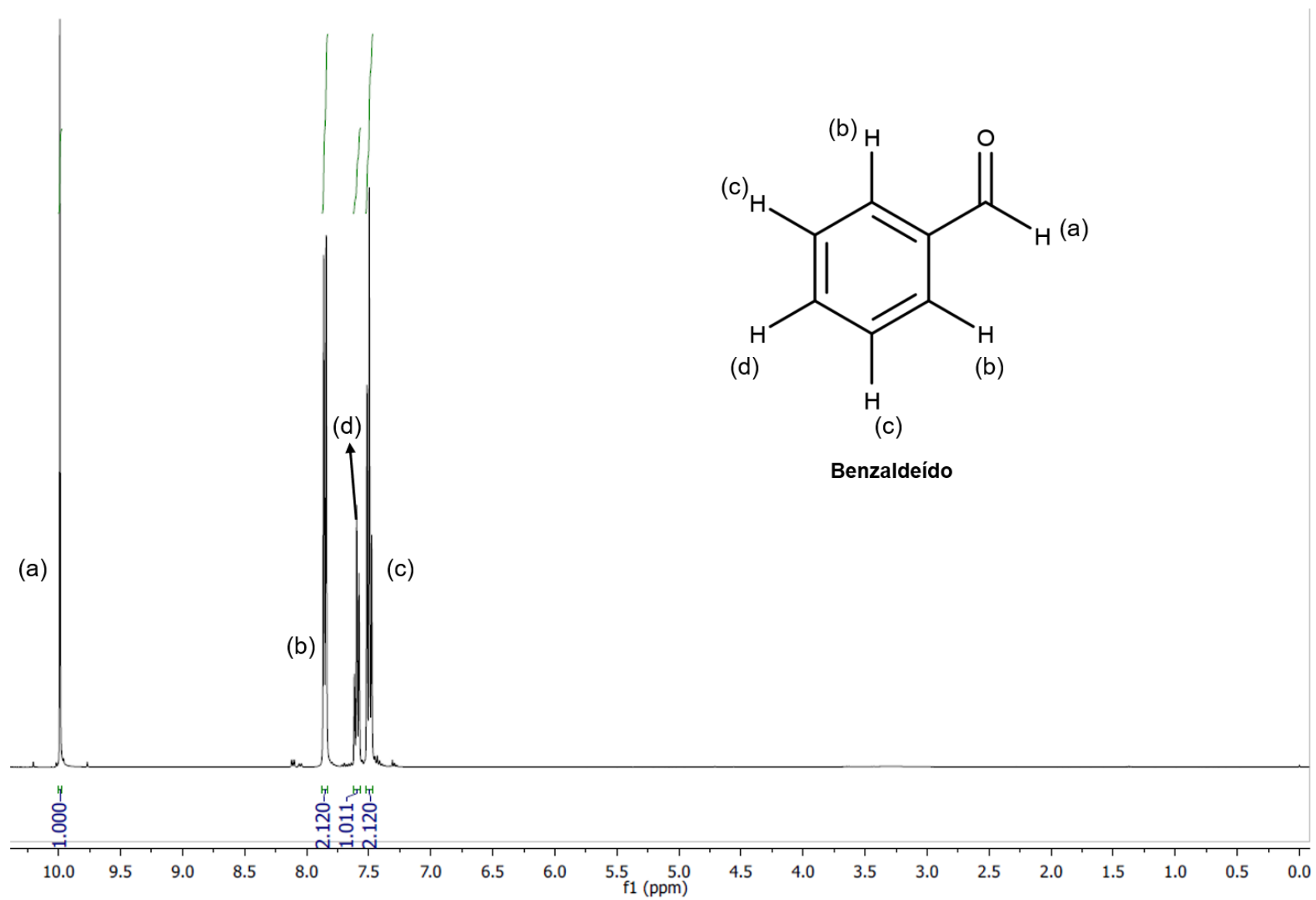


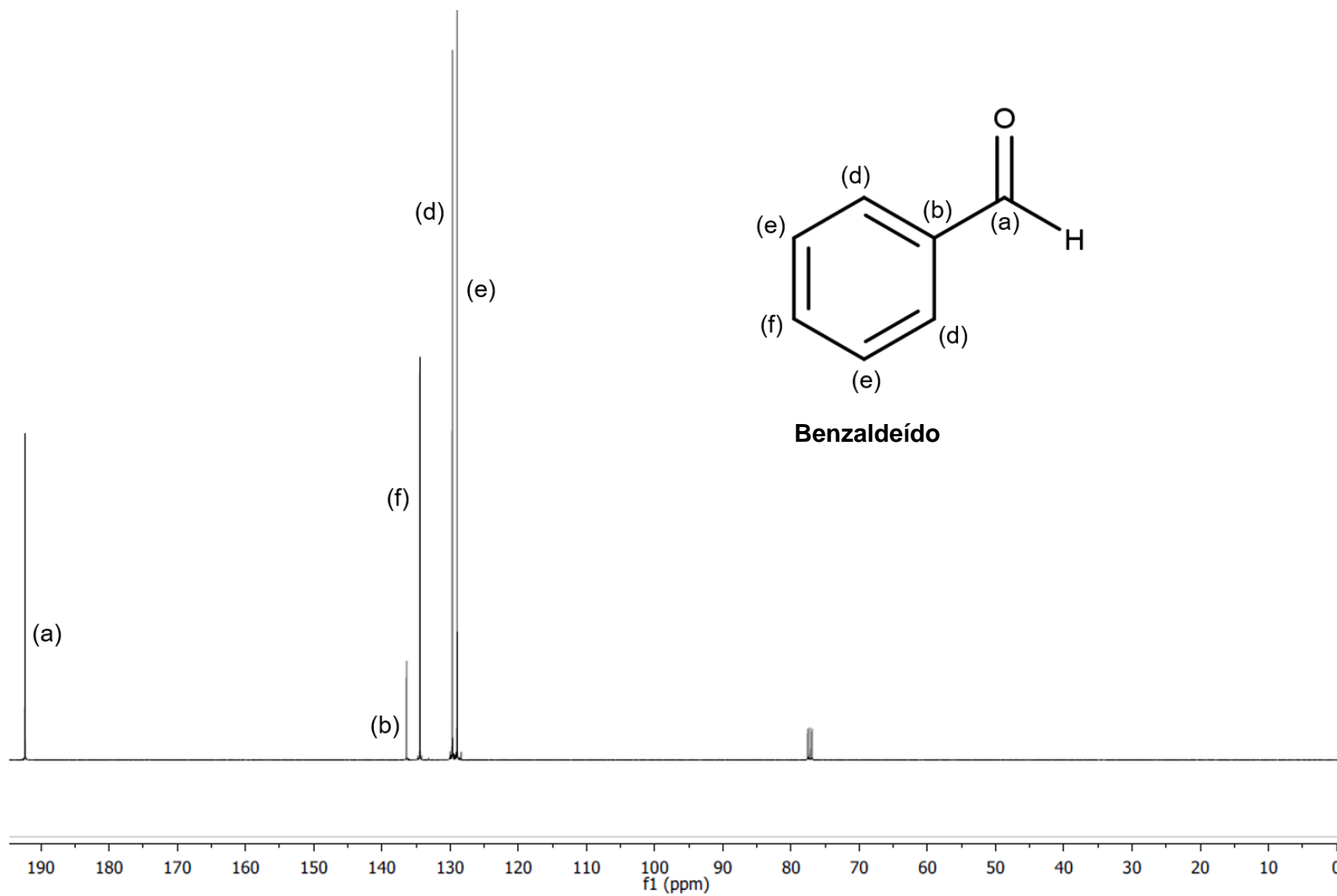
ANEXO B – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C DOS REAGENTES UTILIZADOS NAS SÍNTESES DAS CHALCONAS EM CDCl_3 .

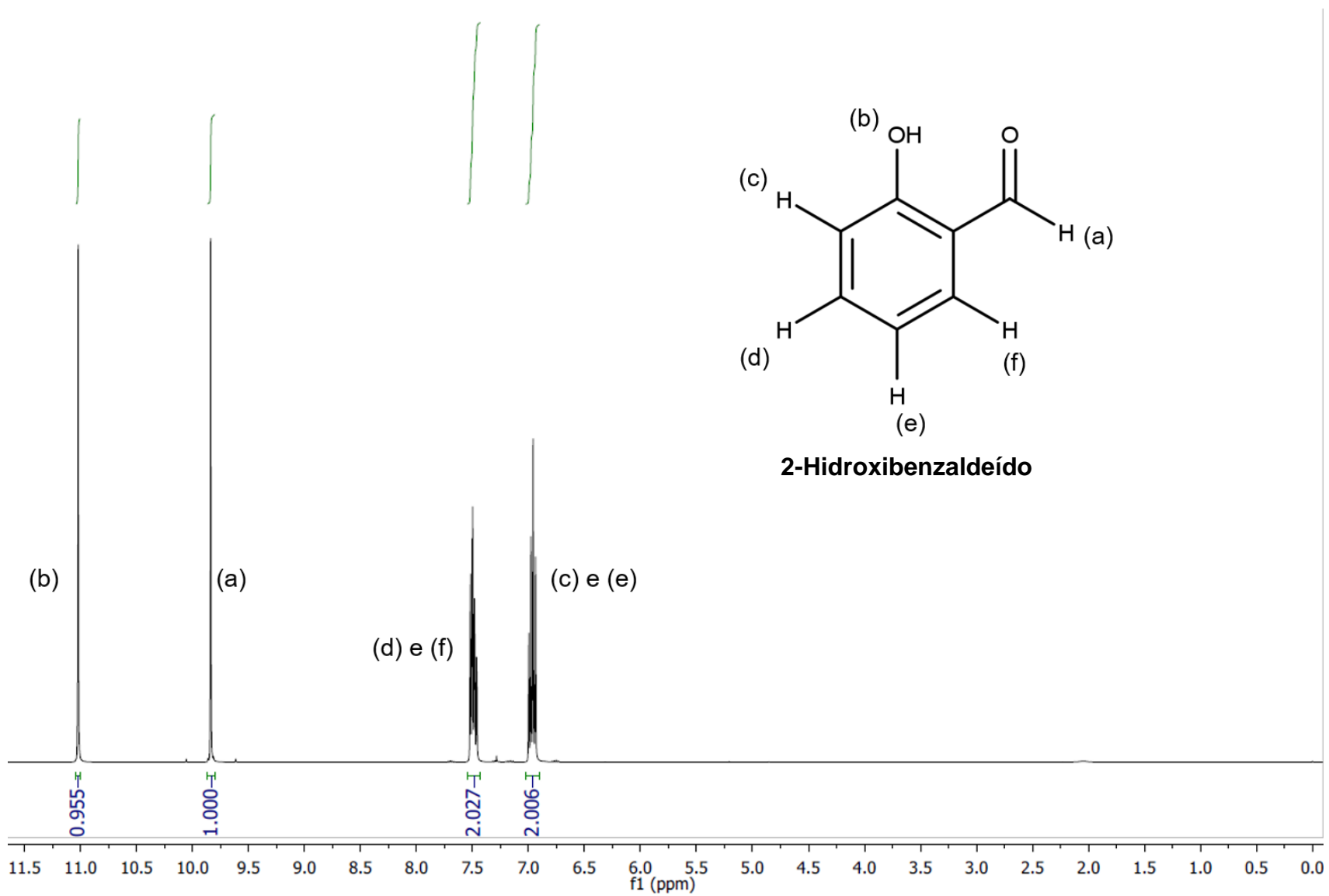


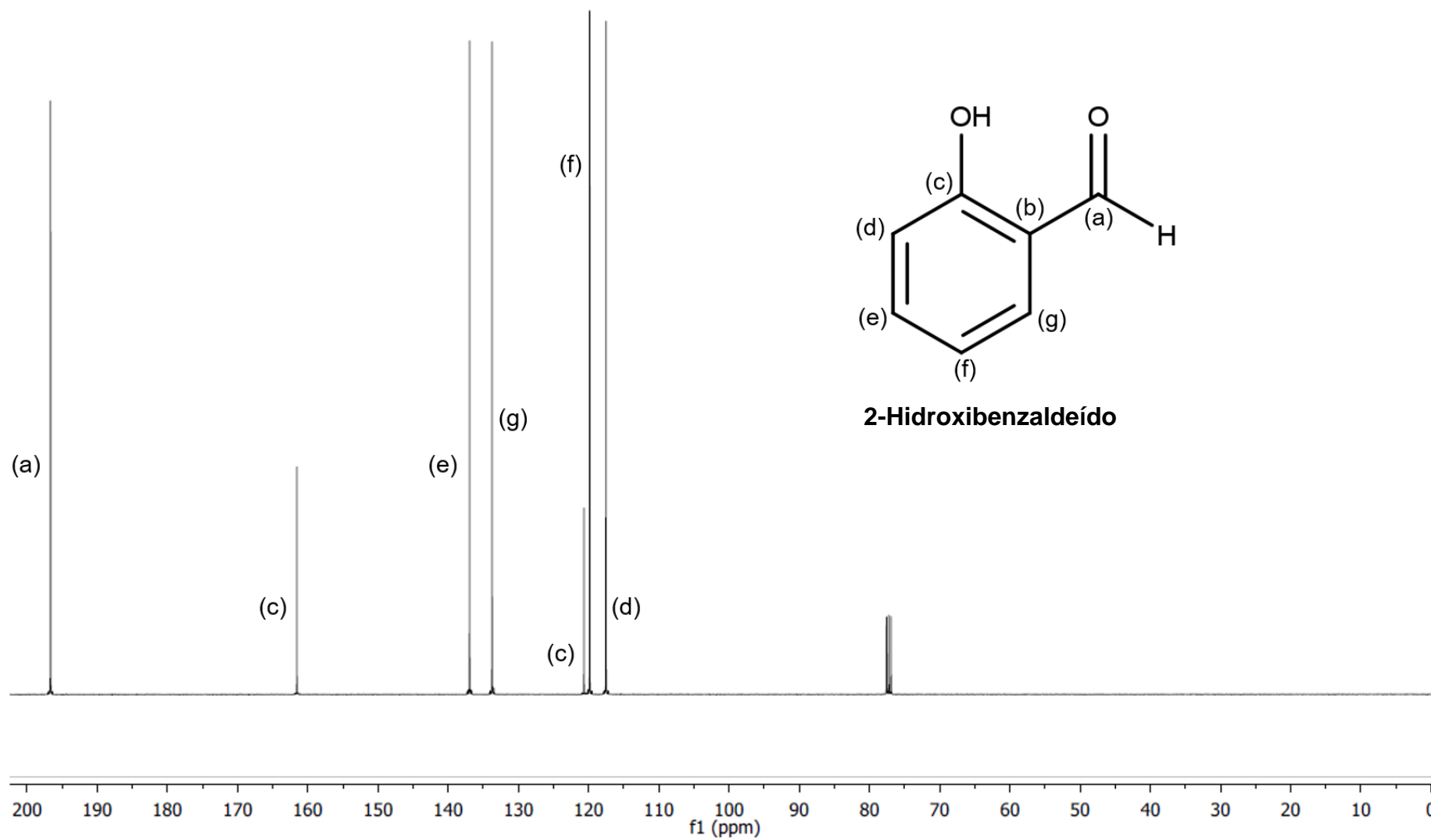


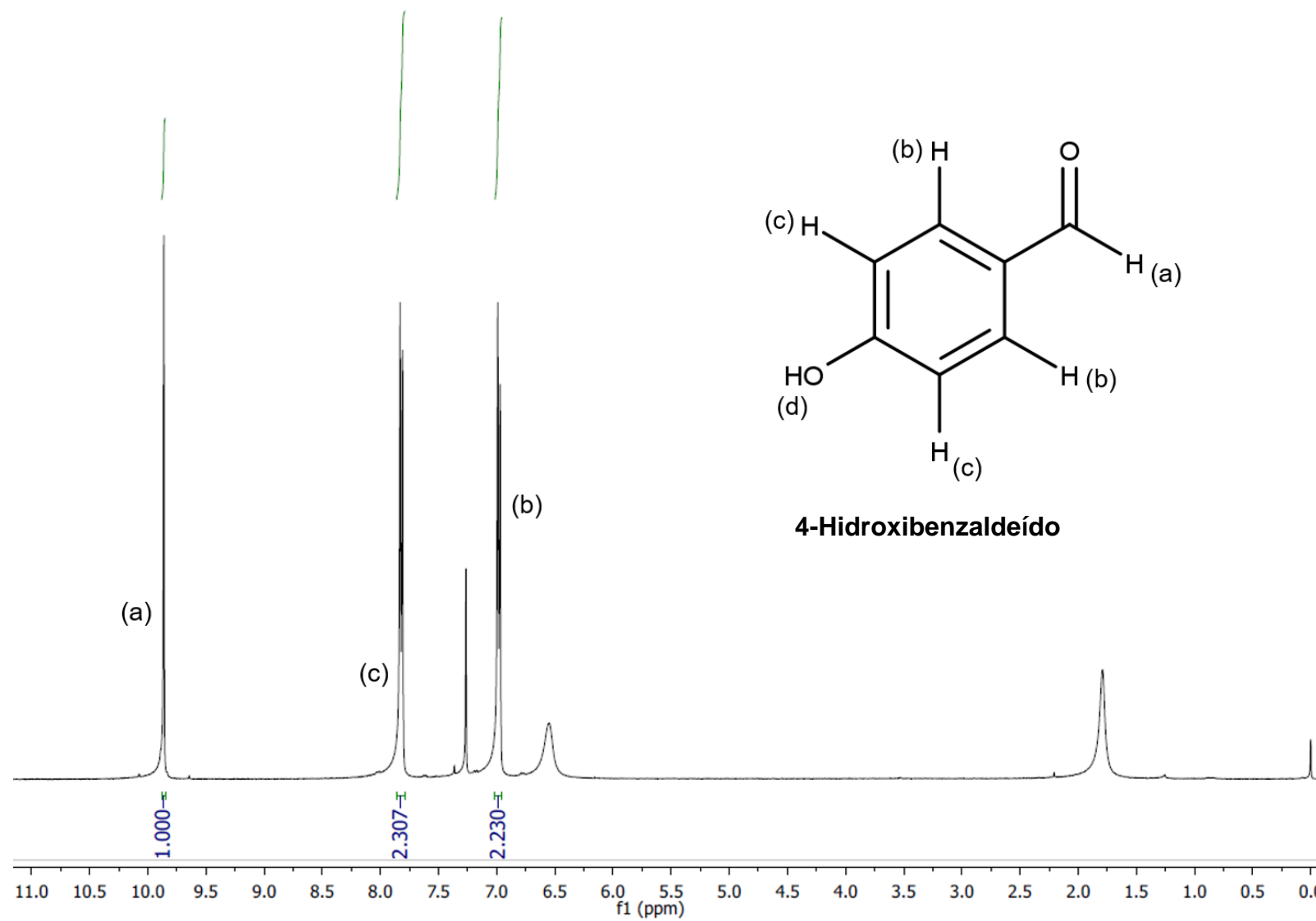


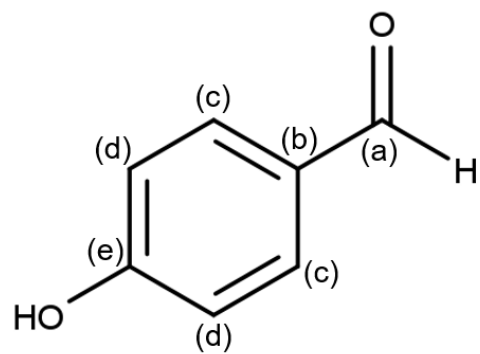




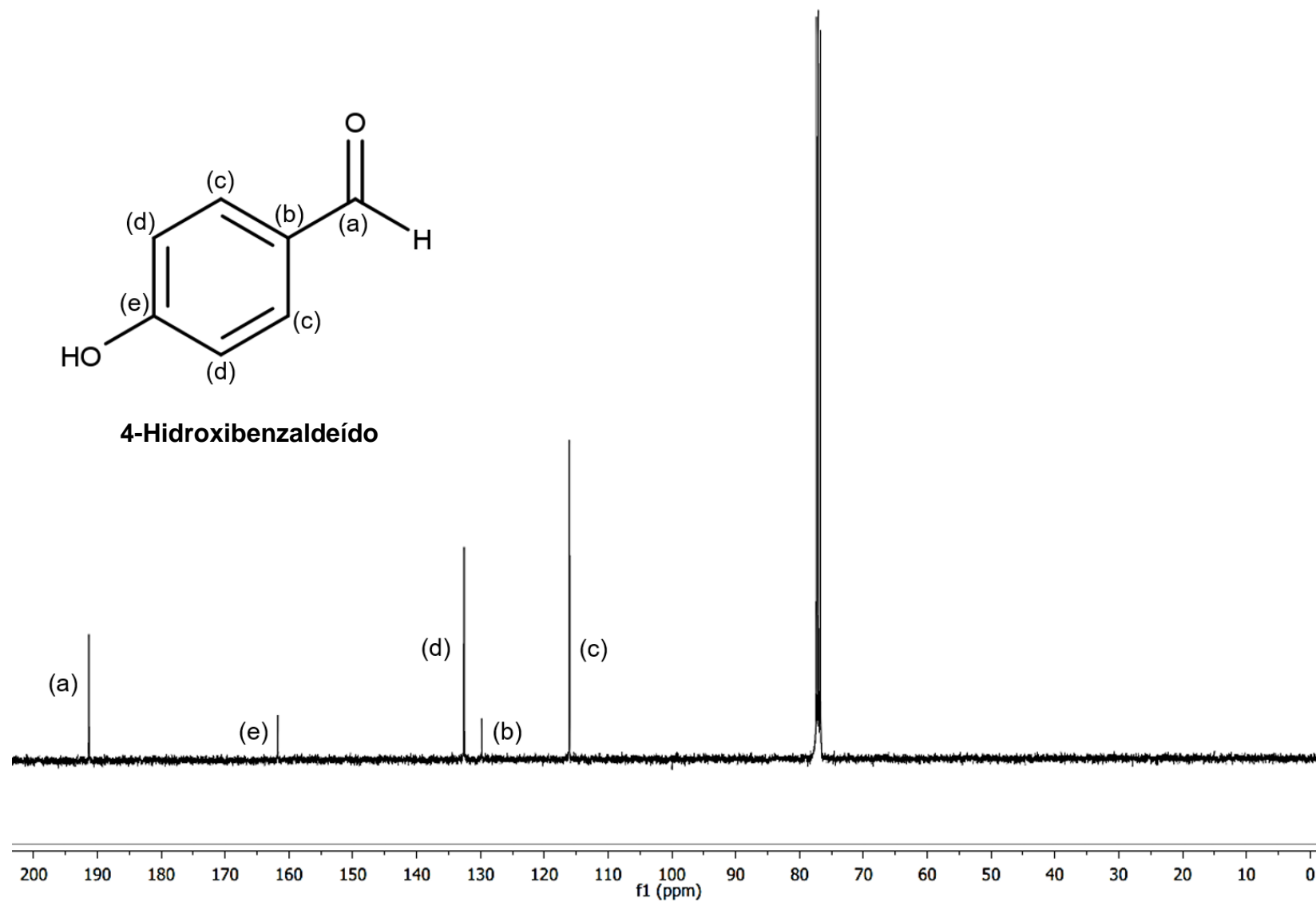


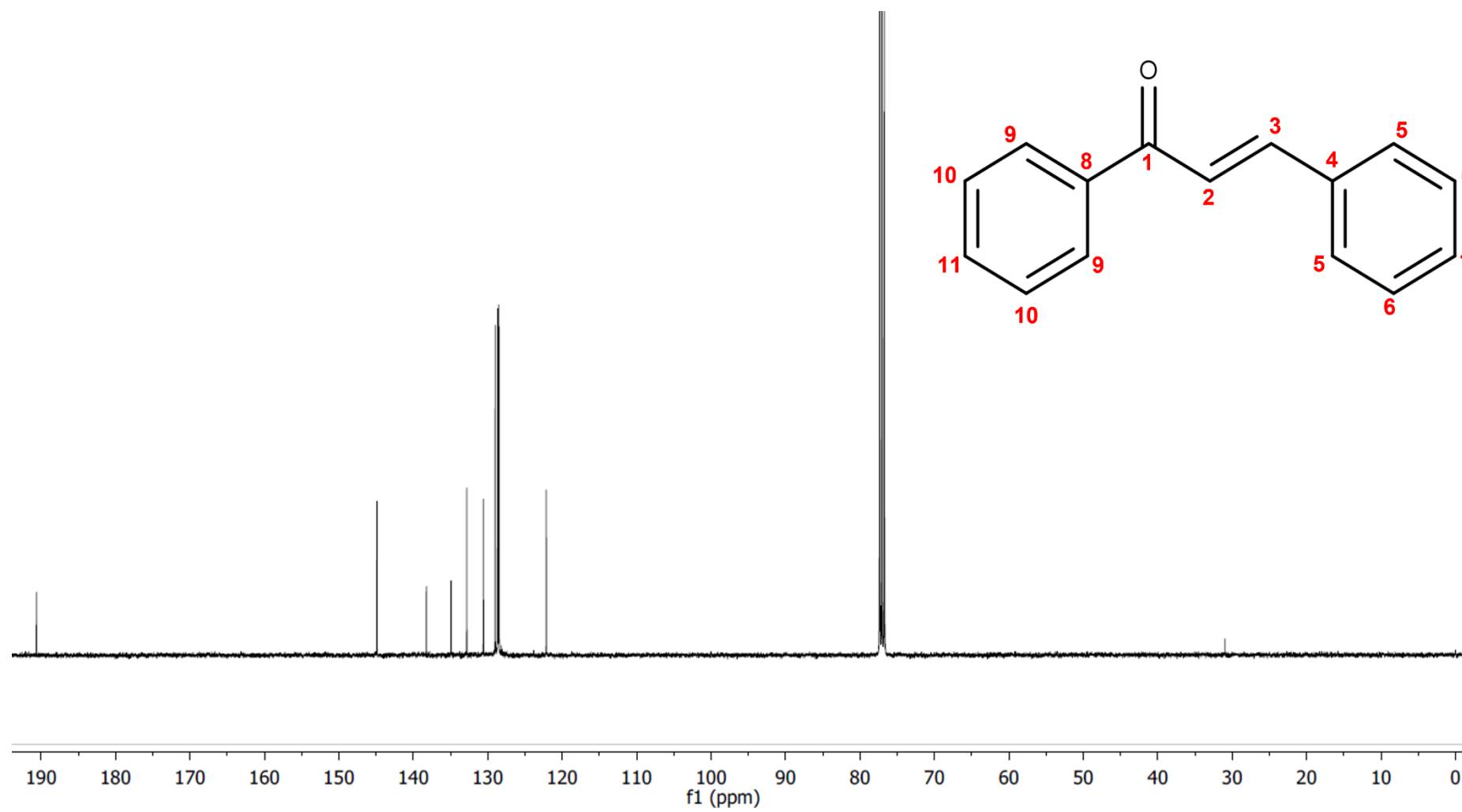


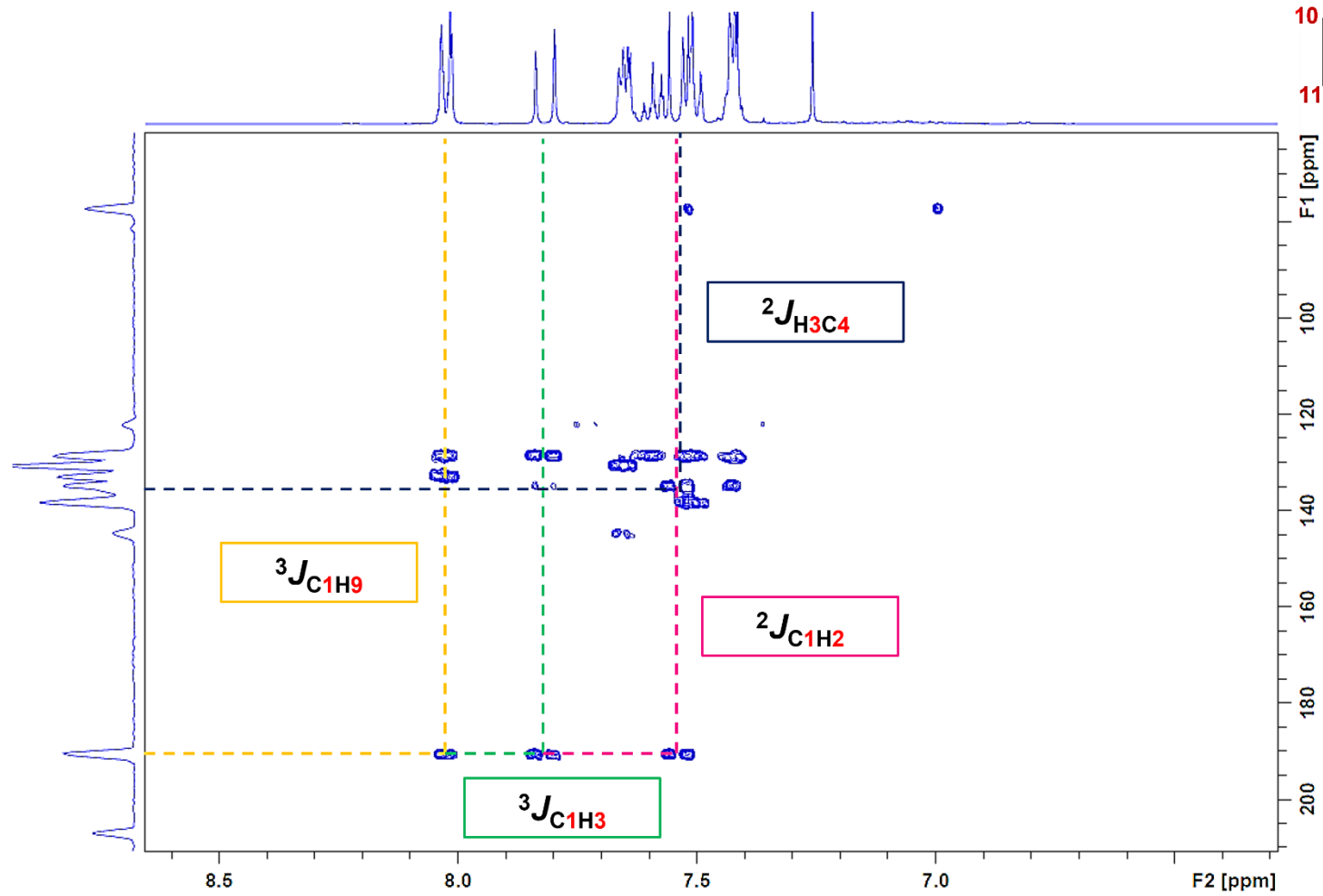
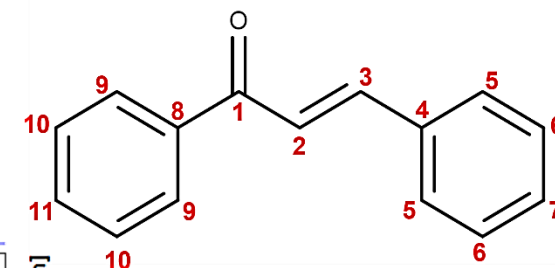


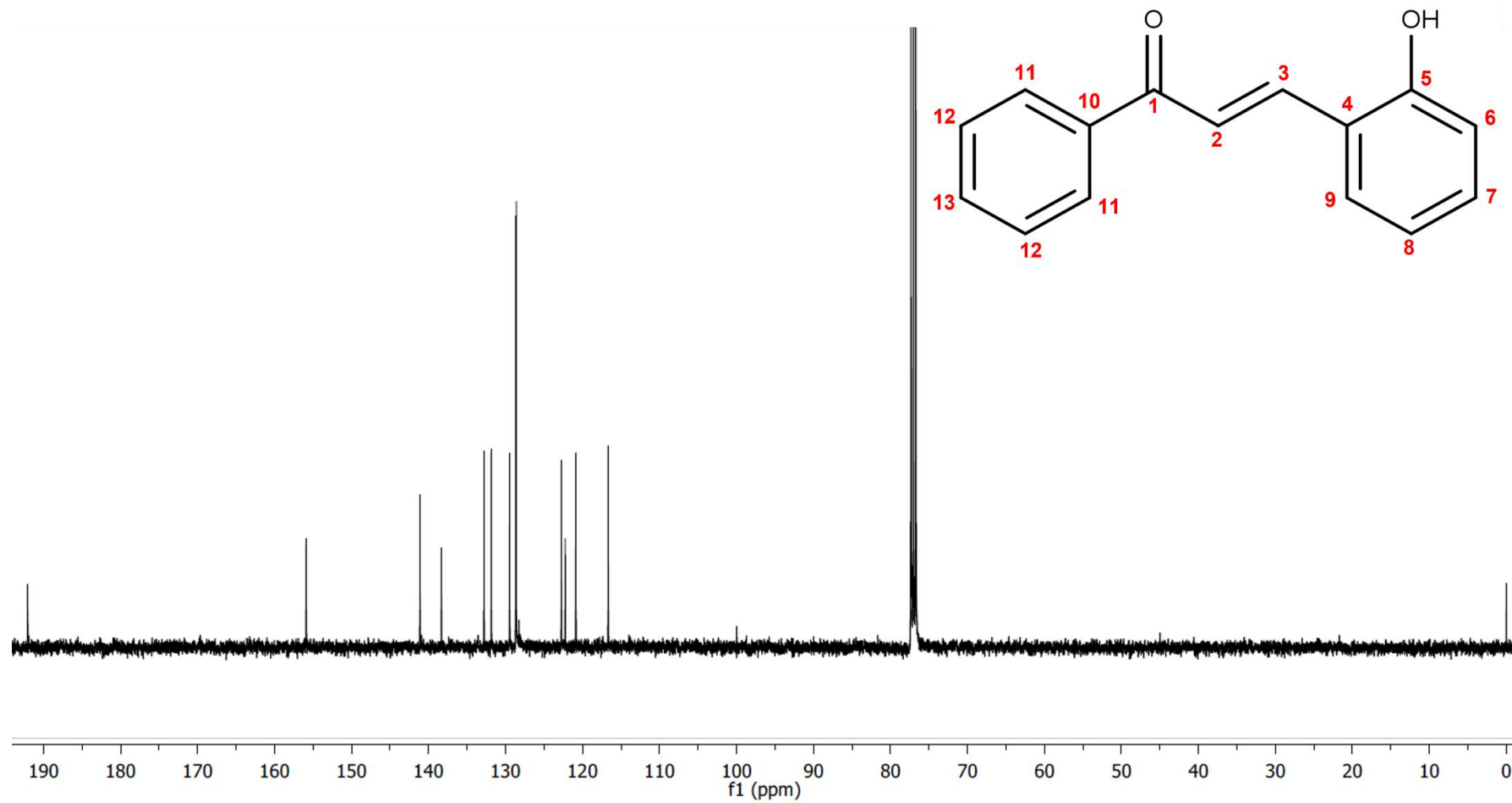


4-Hidroxi benzaldeído

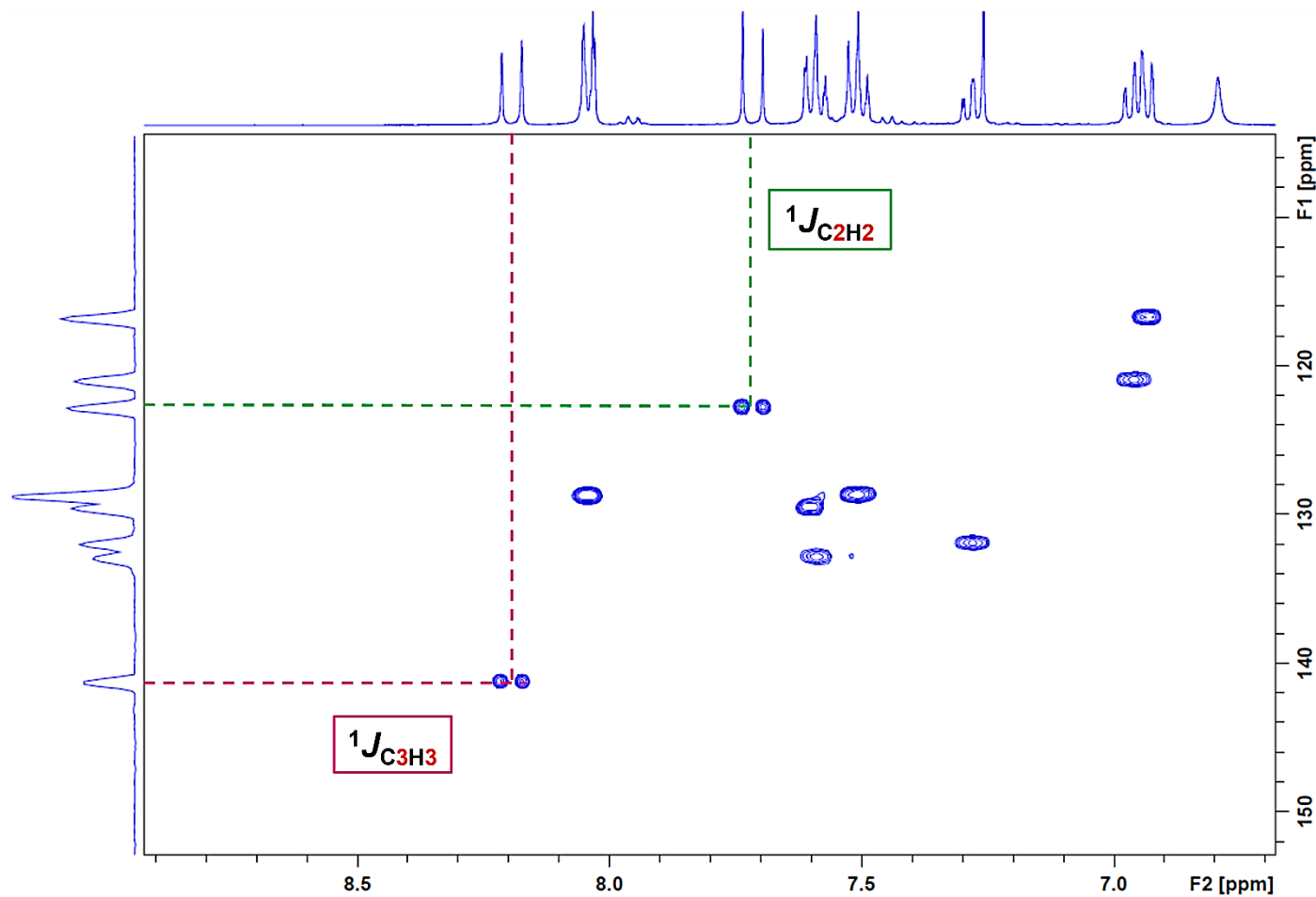
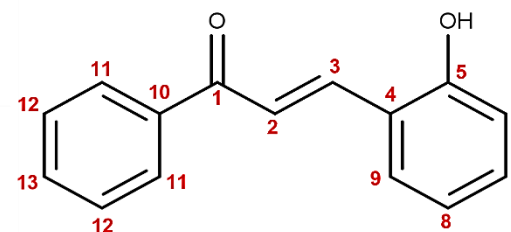


ANEXO C – ESPECTROS TOTAL DE RMN ^{13}C E HMBC DA CHAL EM CDCl_3 .

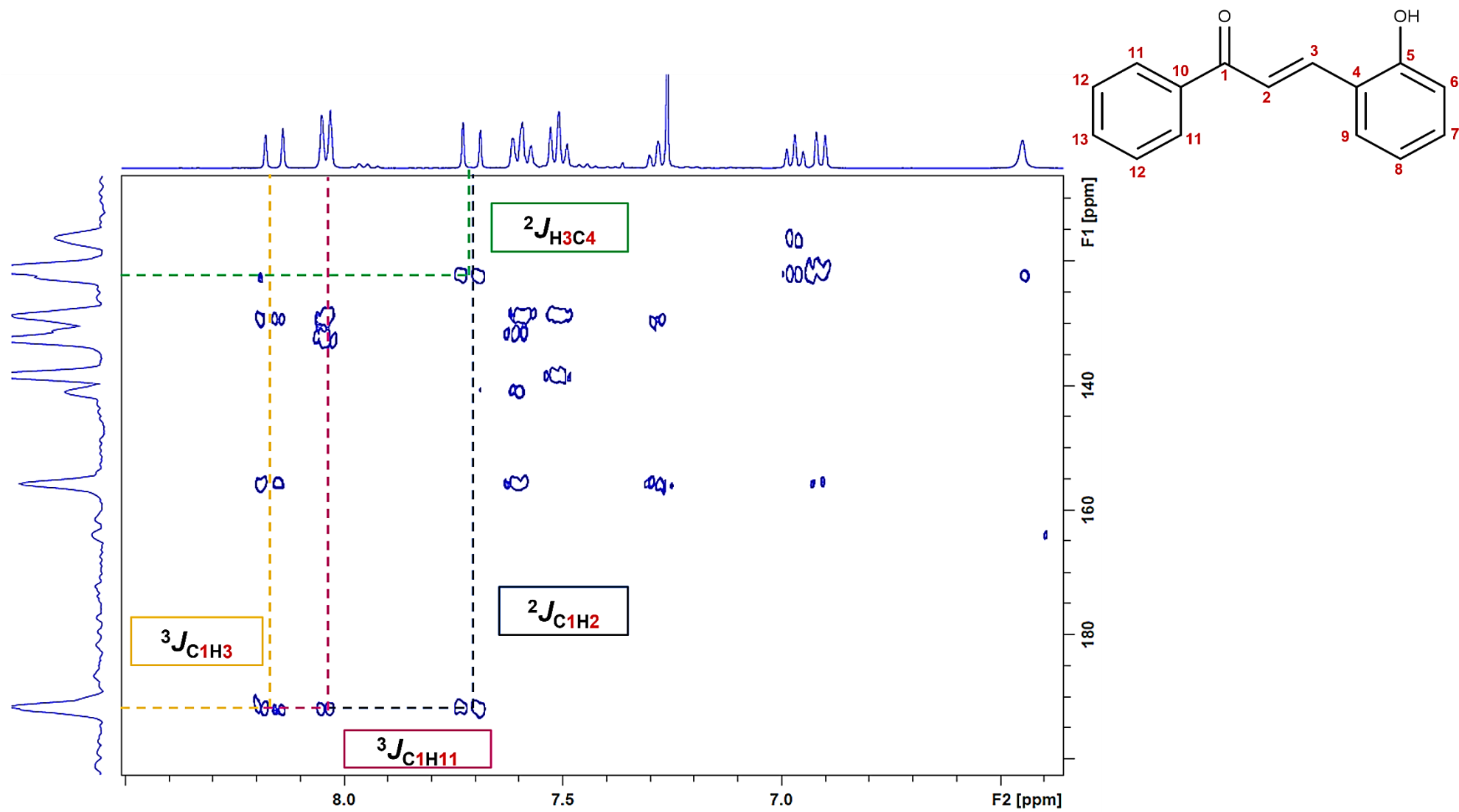
**HMBC**

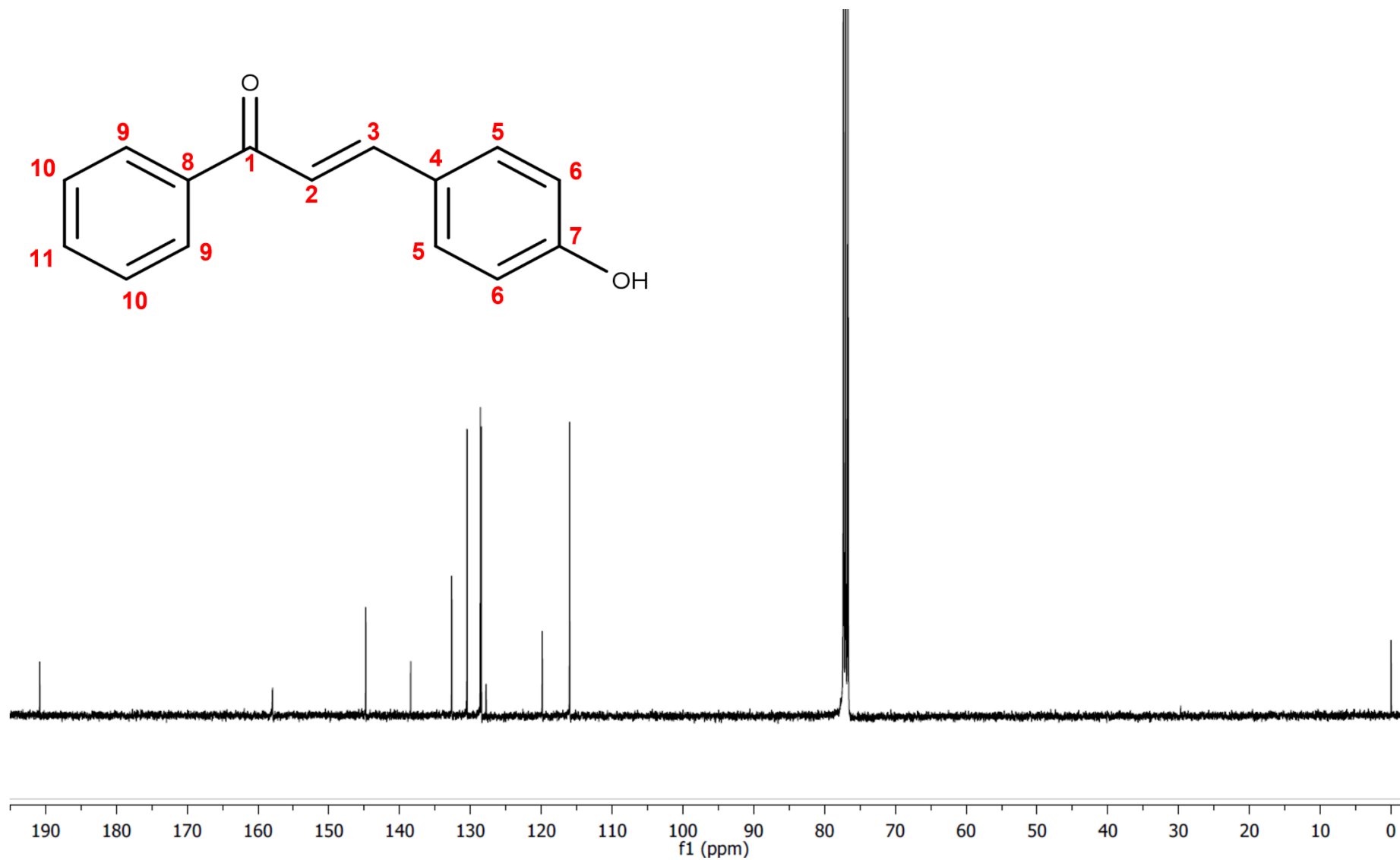
ANEXO D – ESPECTRO TOTAL DE RMN DE ^{13}C , HSQC E HMBC DA 2-CHALOH EM CDCl_3 .

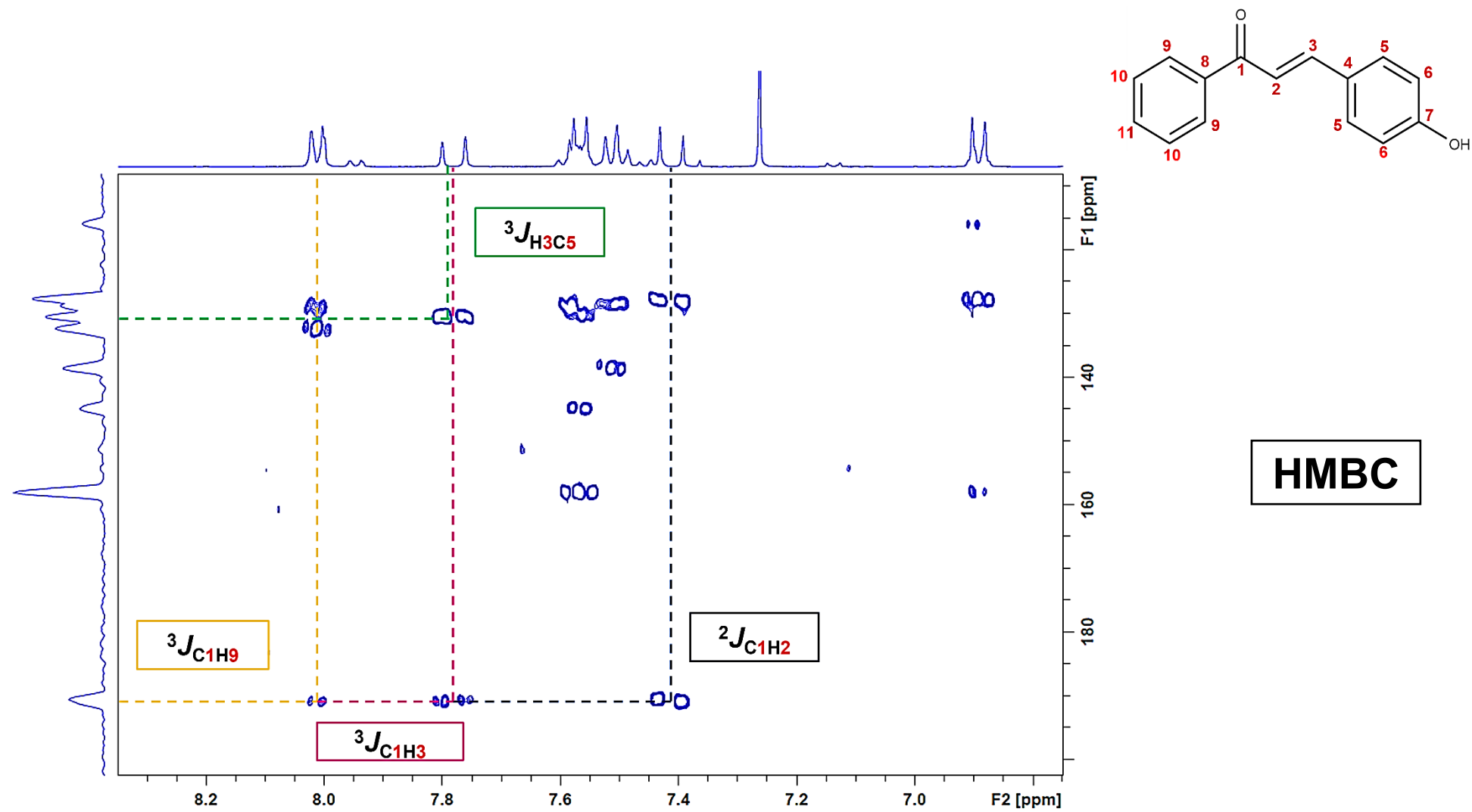
143

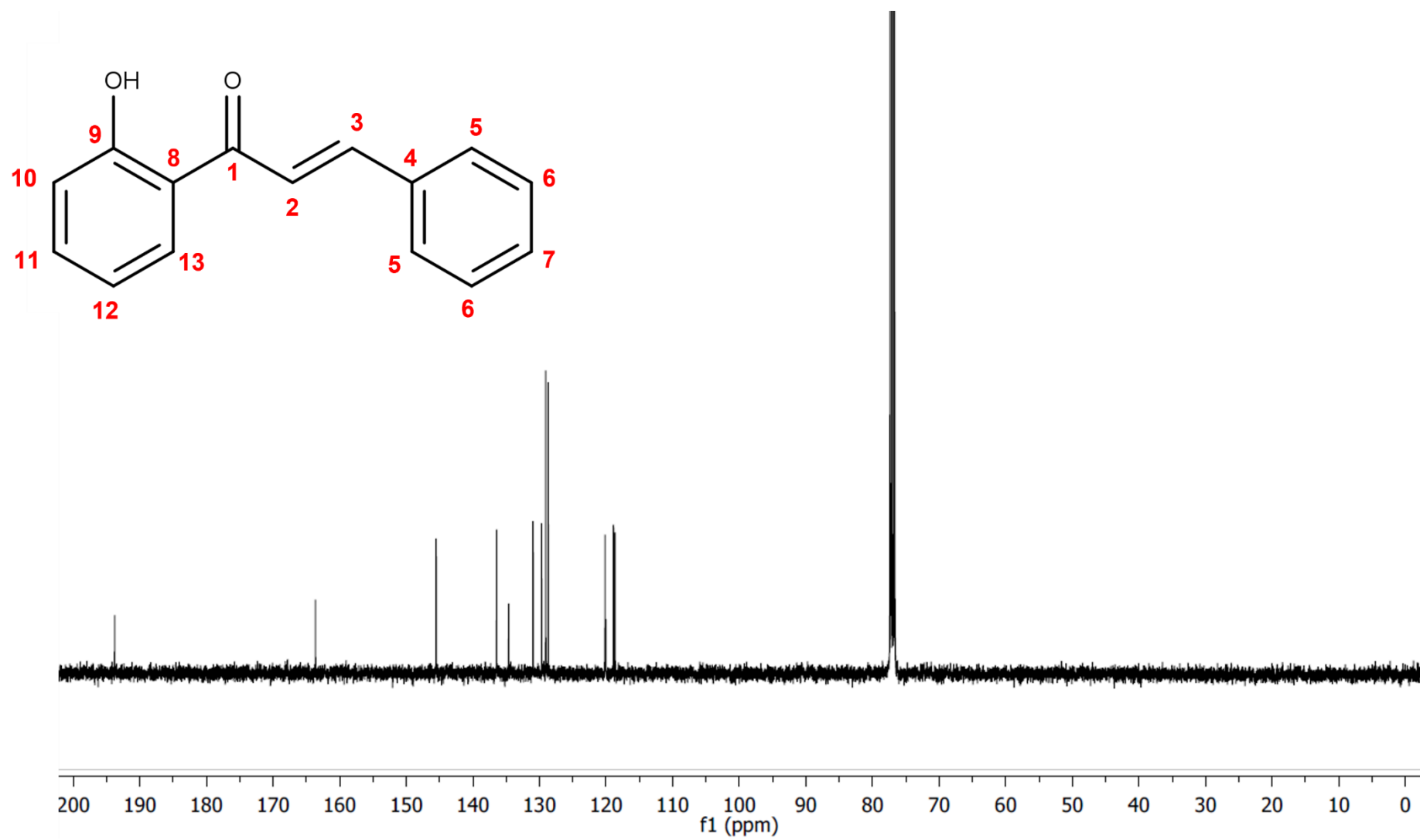


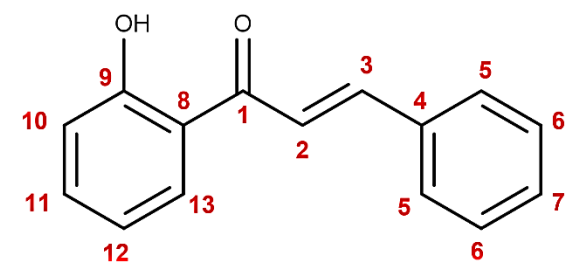
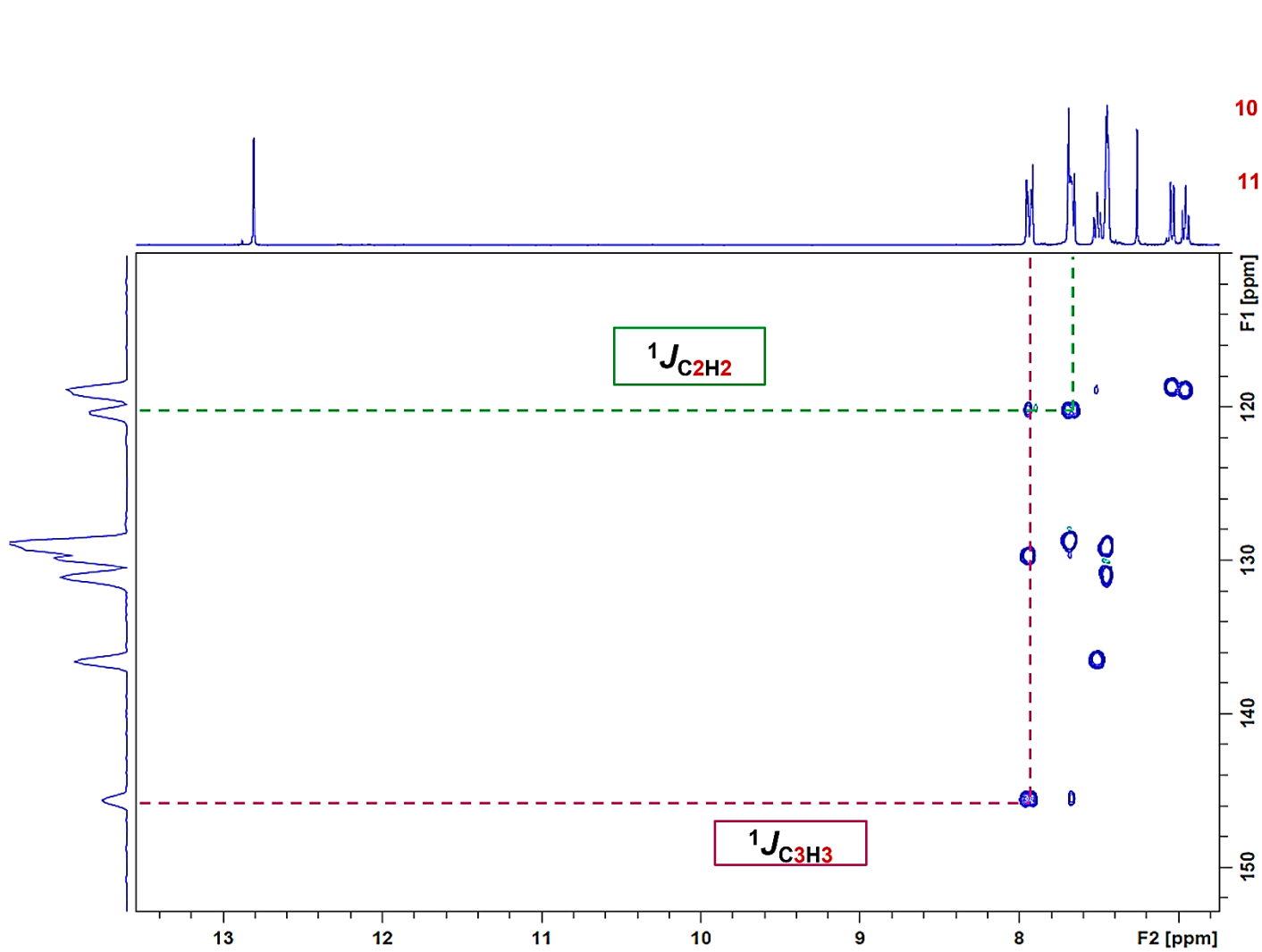
HSQC



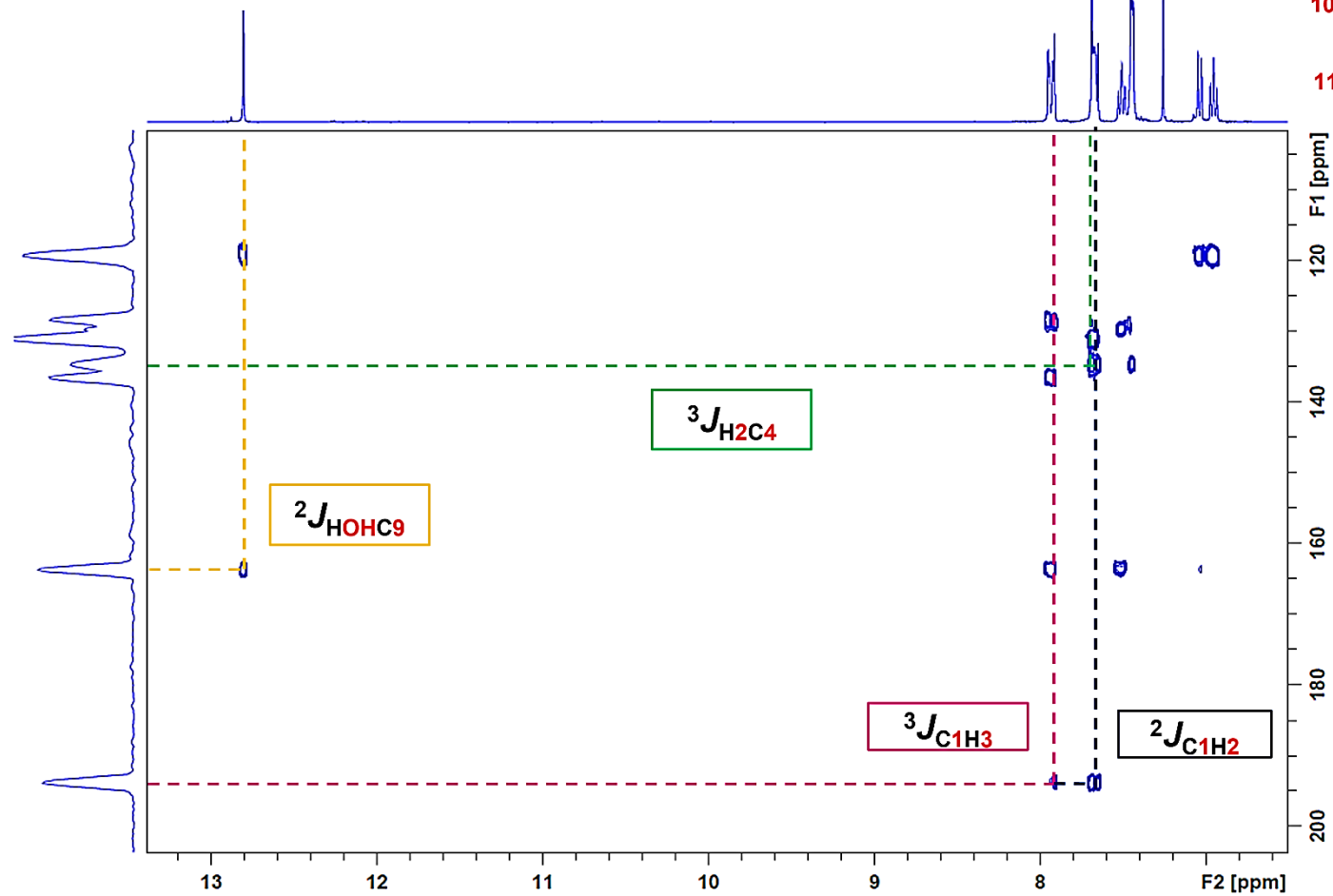
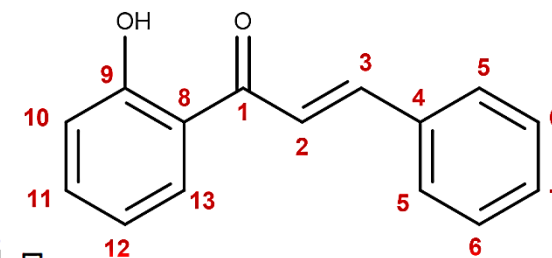
ANEXO E – ESPECTRO TOTAL DE RMN DE ^{13}C , HSQC E HMBC DA 4-CHALOH EM CDCl_3 .



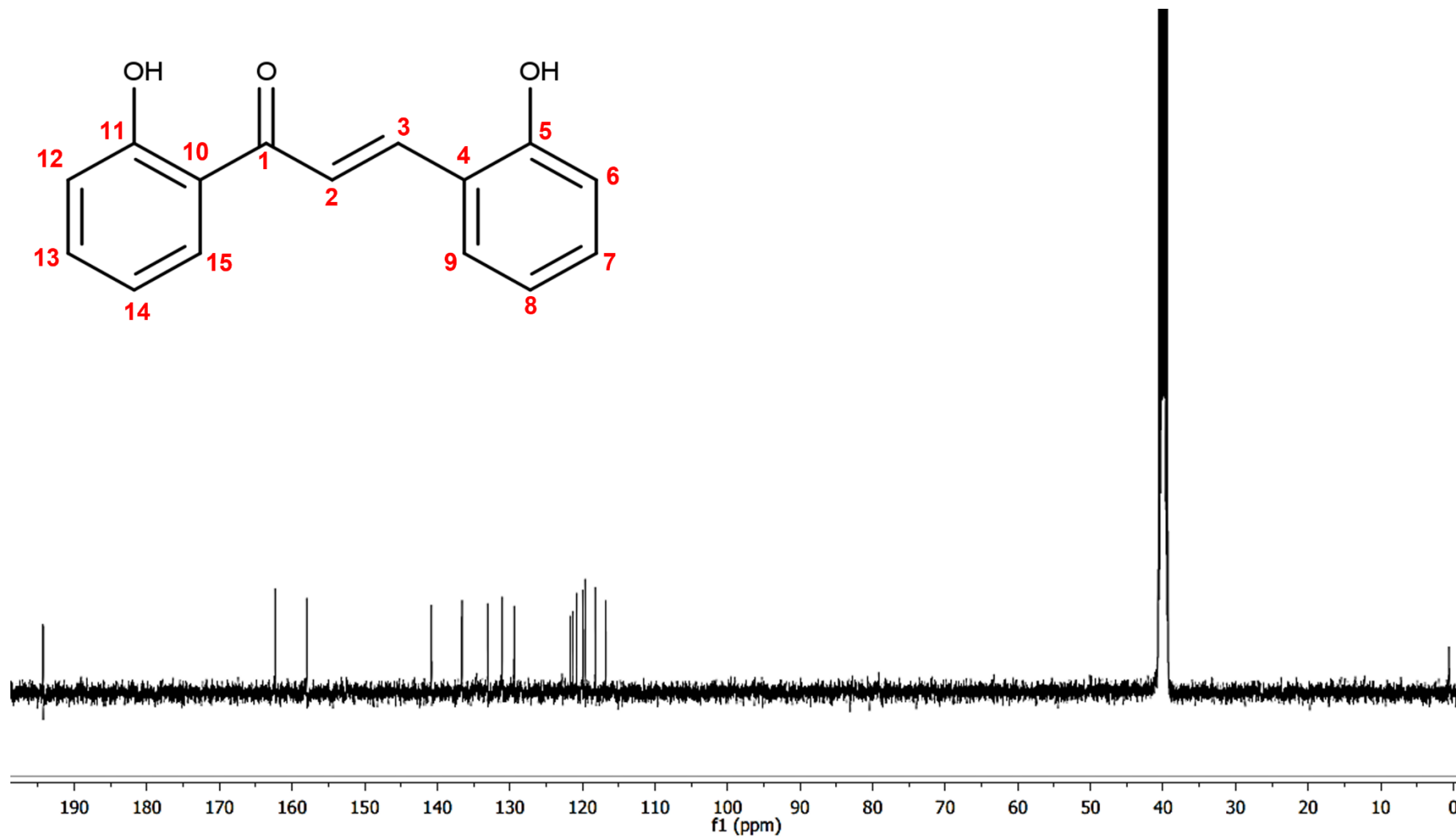
ANEXO F – ESPECTRO TOTAL DE RMN DE ^{13}C , HSQC E HMBC DA 2'-CHALOH EM CDCl_3 .

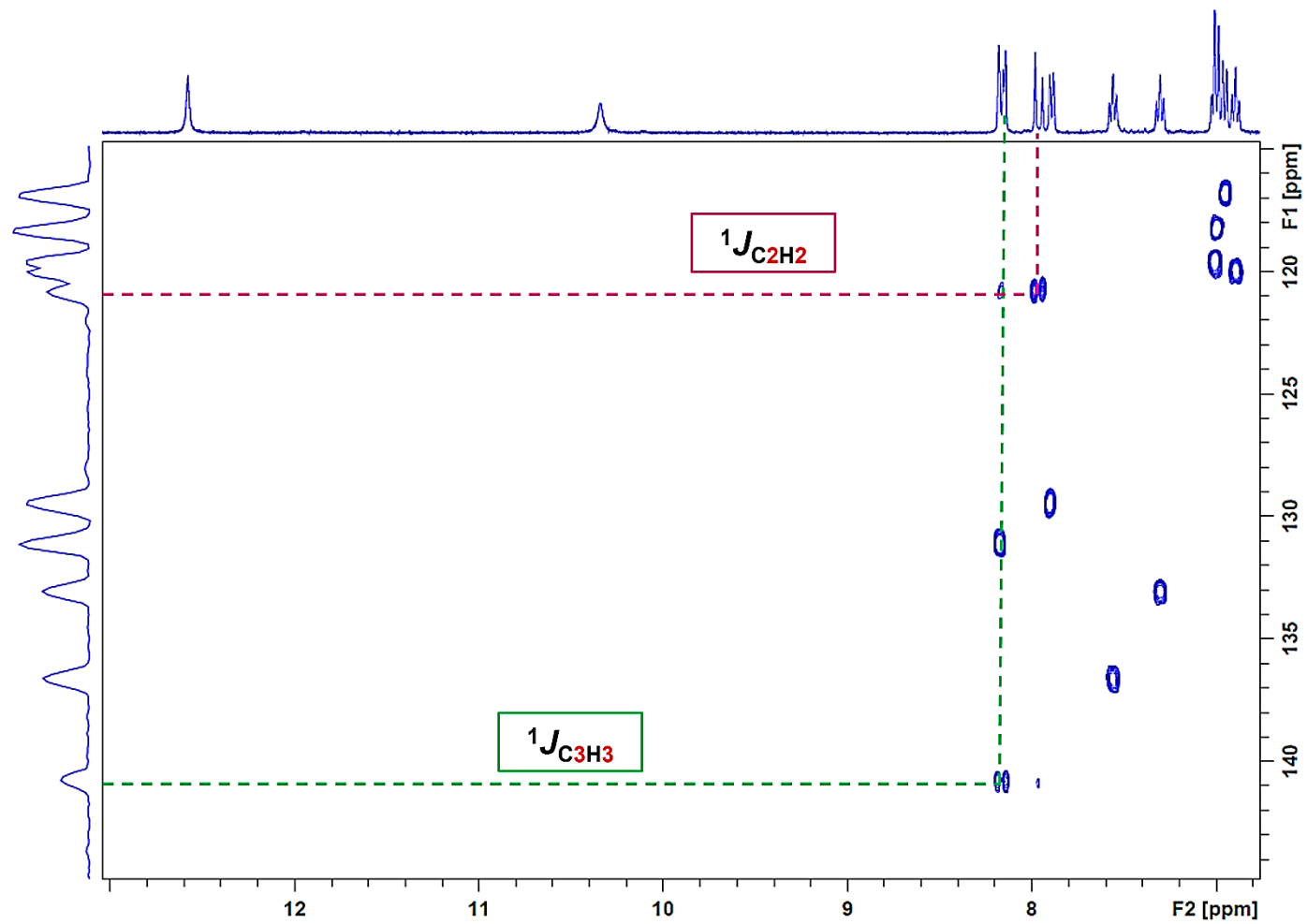
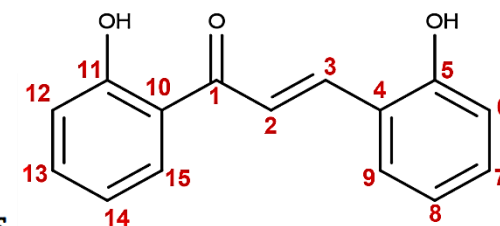


HSQC

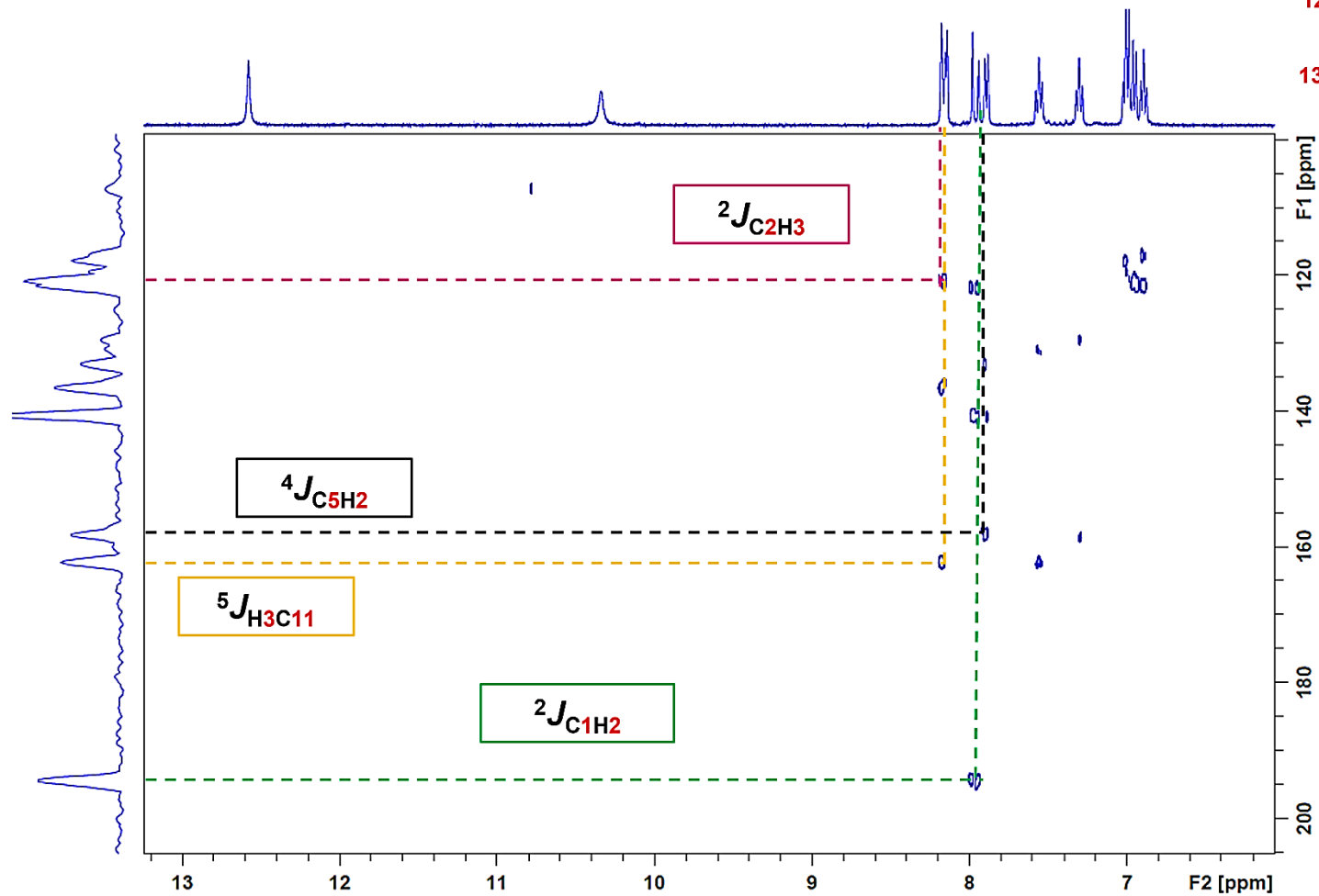
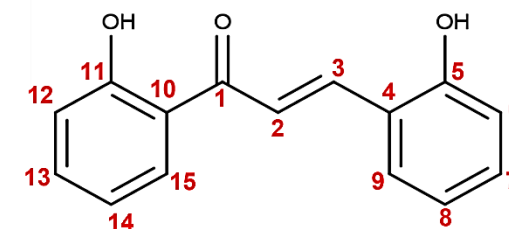


HMBC

ANEXO G – ESPECTRO TOTAL DE RMN DE ^{13}C , HSQC E HMBC DA 2',2'-CHALOH EM DMSO.

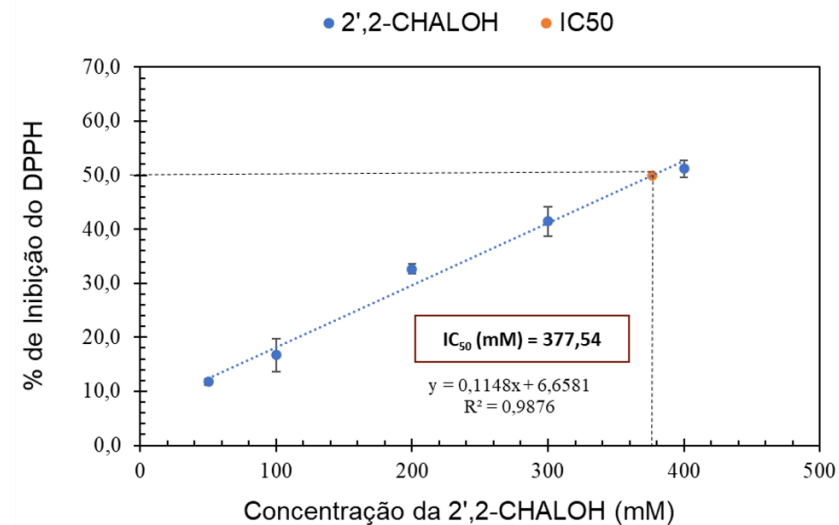
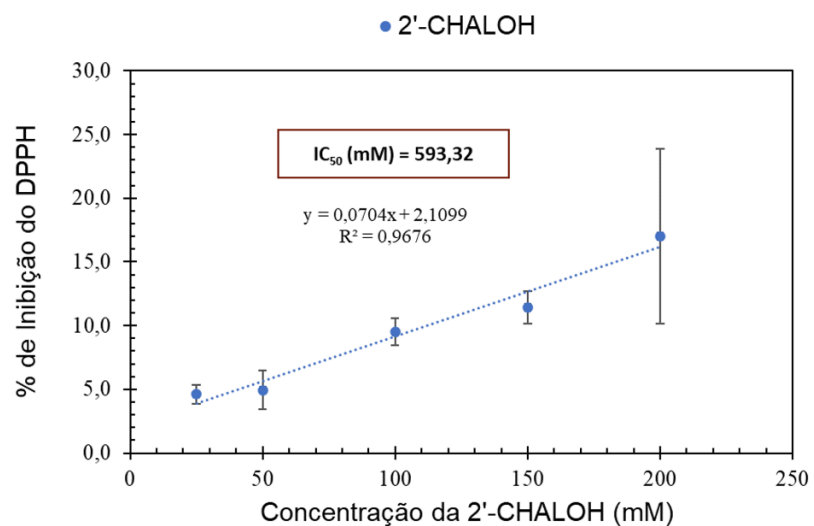
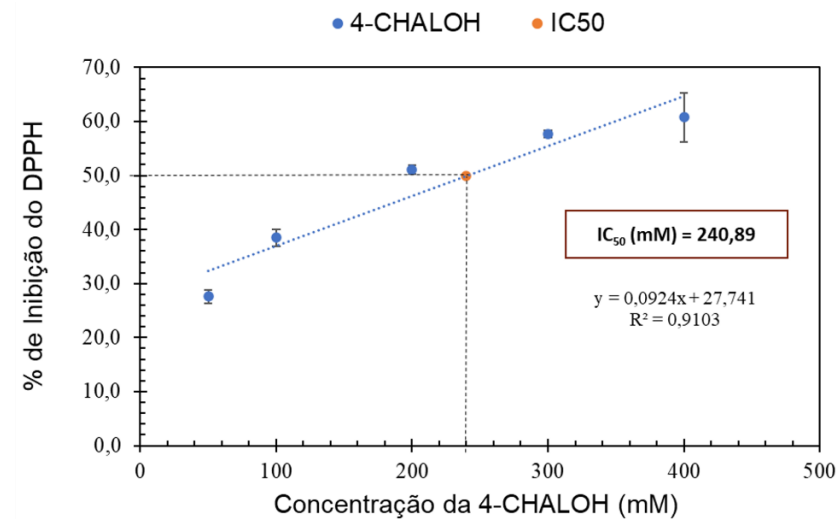
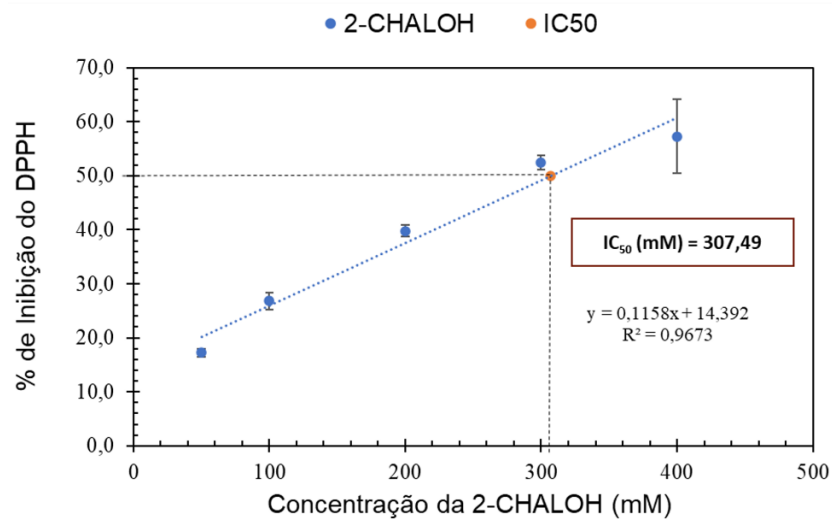


HSQC

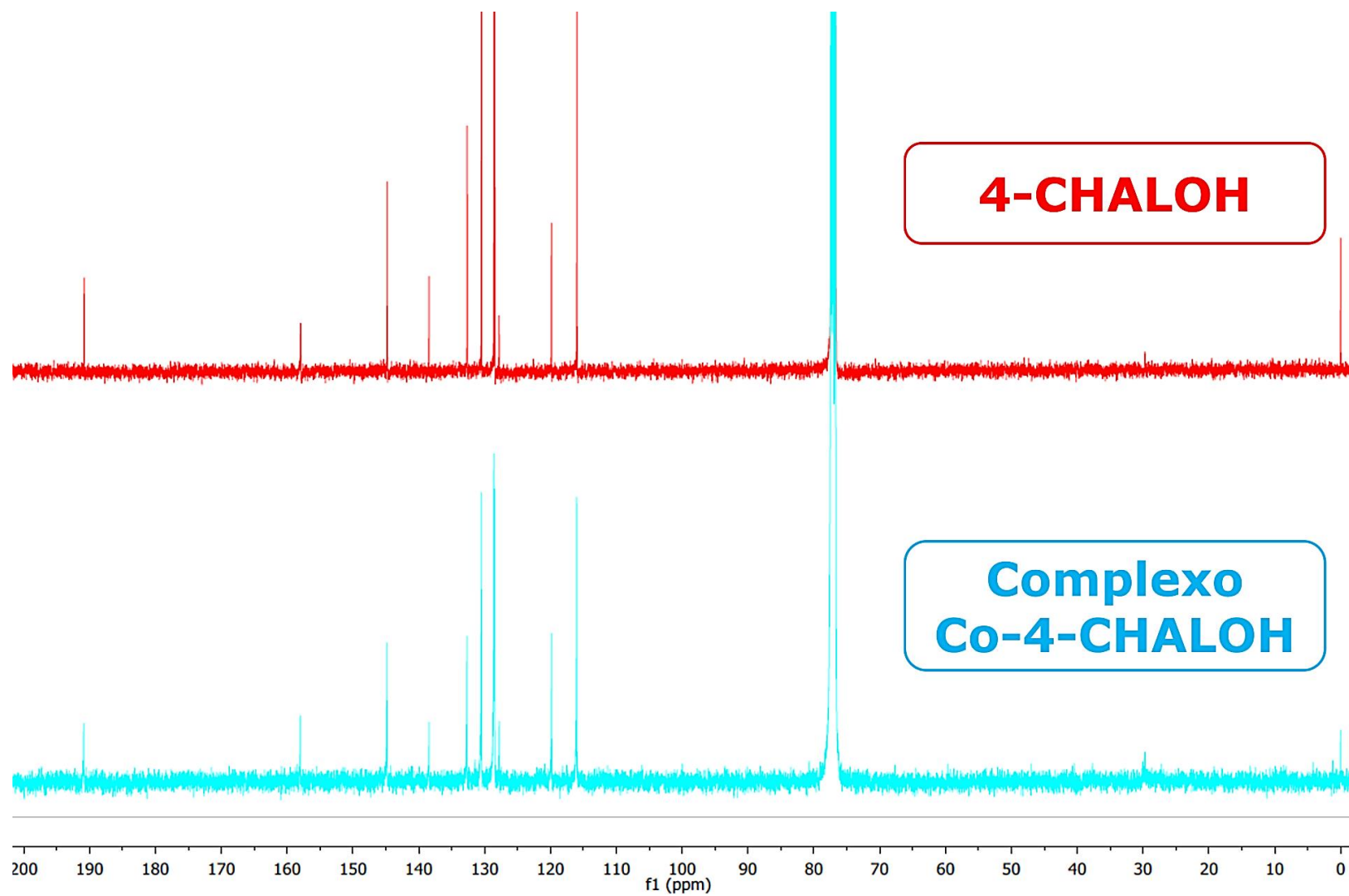


HMBC

ANEXO H – GRÁFICO COM % DE INIBIÇÃO DO DPPH, CONCENTRAÇÃO E CÁLCULO DO IC₅₀ PARA AS HIDROXICHALCONAS.



ANEXO I - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO COMPARATIVO ENTRE A 4-CHALOH E O COMPLEXO DE COBALTO (CDCl_3 , 100 MHz).



ANEXO J - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO COMPARATIVO ENTRE A 2'-CHALOH (CDCl_3 , 100 MHz) E O COMPLEXO DE NÍQUEL (DMSO, 100 MHz).

