

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

EDUARDO PROTACHEVICZ

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E AVALIAÇÃO
ANTIOXIDANTE DE DERIVADOS DE FURANOCHALCONAS**

PONTA GROSSA

2021

EDUARDO PROTACHEVICZ

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E AVALIAÇÃO
ANTIOXIDANTE DE DERIVADOS DE FURANOCHALCONAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito para obtenção do título de Mestre em Química.

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

Coorientador: Prof. Dr. Thiago de C. Rozada.

PONTA GROSSA

2021

P967 Protachevicz, Eduardo
Síntese, caracterização espectroscópica e avaliação antioxidante de derivados de furanochalconas / Eduardo Protachevicz. Ponta Grossa, 2021.
80 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. Síntese orgânica. 2. Furanochalconas. 3. Atividade antioxidante. I. Fiorin,
Barbara Celânia. II. Rozada, Thiago de Castro. III. Universidade Estadual de
Ponta Grossa. Química. IV.T.

CDD: 541



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

EDUARDO PROTACHEVICZ

“SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA E AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE DE DERIVADOS DE FURANOCHALCONAS”

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. Adriano Gonçalves Viana
UEPG/PR

Profa. Dra. Jociani Ascari
UTFPR/PR

Ponta Grossa, 13 de

outubro de 2021



Documento assinado eletronicamente por **Barbara Celia Fiorin, Professor(a)**, em 13/10/2021, às 19:20, conforme Resolução UEPG CA 114/2018 e art. 1º, III, "b", da Lei 11.419/2006.



Documento assinado eletronicamente por **JOCIANI ASCARI, Usuário Externo**, em 14/10/2021, às 12:52, conforme Resolução UEPG CA 114/2018 e art. 1º, III, "b", da Lei 11.419/2006.



Documento assinado eletronicamente por **Adriano Goncalves Viana, Professor(a)**, em 14/10/2021, às 15:42, 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 **0723314** e o código CRC **CF5916F5**.

21.000057846-0

0723314v2

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, pelas oportunidades dadas em meu caminho e pelas conquistas adquiridas. Todo esforço não é em vão e com fé e amor a gente alcança todos os nossos objetivos.

Agradeço a minha família, meu pai Luis e minha mãe Valdete por acreditarem sempre em mim, com base para o conhecimento e o incentivo constante. Pela união e presença.

Aos meus amigos que sempre estiveram comigo, em especial aos amigos que conquistei dentro do laboratório de pesquisa L13, André, Adriele, Francielle e Henrique, que me fazem rir nos momentos difíceis e por todo o apoio tanto na parte profissional, em conhecimentos científicos, troca de experiências e saberes, quanto na parte pessoal de poder saber que posso confiar. Essa base de amizade faz com que pensamos que não estamos sozinhos e assim podemos ter mais autoconfiança em buscar nossos objetivos.

Agradeço a todos os professores que passaram por minha trajetória e dividiram seus conhecimentos, me fazendo crescer como pessoa e profissional. Foi com essa ajuda que conquistei o ingresso no mestrado.

Um agradecimento mais que especial a minha professora e orientadora Prof^a Dr^a Barbara Celânia Fiorin por me aceitar em seu grupo de pesquisa e me dar todo o incentivo necessário e apoiar minhas ideias diferenciadas para o projeto e aceitar com amor e compreensão, isso faz com que nosso interesse pela pesquisa aumente cada vez mais.

Agradeço a Universidade Estadual de Ponta Grossa, instituição que apoia a pesquisa e abre espaço para novos avanços científicos. Ao PPGQ por possibilitar a realização deste mestrado. Ao CLabMu pelos ensaios realizados e pela CAPES pela disponibilidade financeira.

RESUMO

Chalconas são uma classe de flavonoides e estão associadas a várias atividades biológicas, são amplamente estudadas pela indústria farmacêutica. As furanochalconas são compostos análogos as chalconas, nesses ocorre a substituição ou inserção de um grupo furano em sua estrutura em substituição a um dos anéis benzênicos. Esta modificação estrutural proporciona semelhantes ou até mesmo diferentes funções biológicas para tais compostos, o que continua fazendo com que os mesmos sejam atrativos sob o ponto de vista científico. São estruturas que comumente são obtidas por via sintética e caracterizadas por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Este projeto teve como objetivo a síntese de uma série de cinco furanochalconas, com os seguintes substituintes em posição *orto* ao anel aromático: hidroxila, nitro, bromo e hidroxila com o grupo nitro na posição 5, além da furanochalcona sem substituinte. As sínteses foram assistidas por ultrassom, utilizando o fenômeno de cavitação para a ativação da reação. Observando os resultados da caracterização por RMN uni e bidimensional, comprovou-se a eficácia do uso do ultrassom com a ausência de sinais interferentes de impurezas, sobras de reagentes ou subprodutos. Todos os compostos foram obtidos com rendimentos satisfatórios. Na avaliação biológica, foi possível analisar o poder antioxidante das substâncias, ou seja, sua capacidade de evitar a oxidação e/ou inibir radicais livres, uma vez que estes radicais livres estão associados a várias patologias. Utilizando-se das metodologias de sequestro do radical DPPH e a metodologia de redução do complexo fosfomolibdênio. A partir das análises, observou-se melhores resultados para os compostos substituídos com o grupo hidroxila e nitro, correlacionando as duas técnicas utilizadas e realizando comparativos com o padrão quercetina, furanochalcona sem substituinte e uma chalcona tradicional sem substituinte.

Palavras chave: Síntese orgânica, furanochalcona, atividade antioxidante.

ABSTRACT

Chalcones are a class of flavonoids and are associated with various biological activities, are widely studied by the pharmaceutical industry. The furanchalcones are analogous compounds such as chalcones, they replace or insert a furan group in its structure in place of one of the benzene rings. This structural modification provides similar or even different biological functions for such compounds, which continues to make them attractive from a scientific point of view. They are structures that are obtained synthetically and characterized by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy. This project aimed to synthesize a series of five furanchalcones, with the following substituents in position or to the aromatic ring: hydroxyl, nitro, bromine and hydroxyl with the nitro group in position 5, in addition to furanchalcone without substituent. As synthesis, they were assisted by ultrasound, using the cavitation phenomenon for the activation of the reaction. Observing the results of the characterization by one-dimensional and two-dimensional NMR, the efficacy of the use of the use of ultrasound was demonstrated with the absence of interfering signs of impurities, leftovers of reagents or by-products. All compounds were obtained with satisfactory yields. In the biological evaluation, it was to analyze the antioxidant power of the substances, that is, their ability to prevent oxidation and/or inhibit possible free radicals, since these free radicals are associated with several pathologies. Using the radical DPPH sequestration methodologies and the methodology for reducing the phosphomolybdenum complex. From the analyses, it was observed better results for the compounds replaced with the hydroxyl and nitro group, correlating the two techniques used and performing comparisons with the quercetin pattern, furanchalcone without substituent and a traditional chalcone without substituent.

Keywords: Organic synthesis, furanchalcones, antioxidant activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fármacos registrados nos últimos anos.....	15
Figura 2	Representação da estrutura base de uma chalcona.....	17
Figura 3	Estrutura química do Furano.....	18
Figura 4	Moléculas usadas em medicamentos que possuem o grupo furano.....	18
Figura 5	Exemplos de furanochalconas.....	19
Figura 6	Sonda ultrassônica.....	21
Figura 7	Formação da Cavitação ultrassônica.....	21
Figura 8	Diagrama de RMN com transformada de Fourier.....	23
Figura 9	Regiões características dos deslocamentos químicos para o espectro de RMN ¹ H.....	23
Figura 10	Representação hipotética de um espectro de RMN ¹ H com desdobramentos de sinais.....	24
Figura 11	Representação hipotética do espectro de RMN de ¹³ C com DEPT 90 e 135.....	26
Figura 12	Espectro de domínio da frequência com formato de pico ou como um contorno.....	26
Figura 13	Eliminação do radical livre DPPH.....	28
Figura 14	Condições gerais reacionais de obtenção das furanochalconas.....	32
Figura 15	Estrutura geral dos aldeídos (a) e cetonas (b), ambos α , β – insaturados.....	35
Figura 16	Reagentes de partida para formação da furanochalcona.....	36
Figura 17	Mecanismo geral para obtenção de uma furanochalcona (reação de Claisen-Schmidt).....	36
Figura 18	Foto dos produtos das sínteses.....	38
Figura 19	Ampliação do espectro de RMN ¹ H da Furanochalcona entre 6,3 e 8,4 ppm.....	41

Figura 20	Ampliação do espectro de RMN ¹ H Furanochalcona entre 7,3 e 7,65 ppm.	42
Figura 21	Espectro de RMN ¹³ C da Furanochalcona.	43
Figura 22	Espectro de RMN Bidimensional HMBC da furanochalcona.	44
Figura 23	Espectro de RMN Bidimensional HMQC da furanochalcona.	45
Figura 24	Espectro de RMN ¹ H da 2'-OH-Furanochalcona ampliado entre 6 e 13 ppm.....	45
Figura 25	Espectro de RMN ¹ H 2'-OH-Furanochalcona ampliado entre 6 e 8 ppm.....	46
Figura 26	Espectro de RMN ¹ H 2'-OH-Furanochalcona ampliado entre 7,5 e 7,72 ppm.....	46
Figura 27	Correlação dos espectros de RMN ¹ H dos reagentes com o produto 2'-OH-Furanochalcona.....	47
Figura 28	Espectro de RMN ¹³ C da 2'-OH-Furanochalcona.....	47
Figura 29	Espectro de RMN 2D HMQC da 2'-OH-Furanochalcona.....	48
Figura 30	Espectro de RMN 2D HMBC da 2'-OH-Furanochalcona.	48
Figura 31	Curvas padrões ([]nmol L ⁻¹ x %AAO).....	50
Figura 32	Reação de neutralização do DPPH através do grupo hidroxila da 2'-OH-Furanochalcona.....	51
Figura 33	Reação de neutralização do DPPH através do grupo nitro da 2'-NO ₂ -Furanochalcona.....	51
Figura 34	Resultado da análise de redução do complexo fosfomolibdênio.	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Parâmetros operacionais do espectrômetro de RMN.	33
Tabela 2	Volumes das soluções para a elaboração da curva padrão da quercetina e da furanochalcona.....	34
Tabela 3	Aspecto e cor dos produtos finais com o rendimento de cada síntese.	37
Tabela 4	Valores de IC ₅₀ para as furanochalconas e o padrão quercetina.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RMN	Ressonância magnética nuclear
MHz	Mega-hertz
KHz	Kilo-herz
FT	Transformada de Fourier
FID	Sinal de decaimento livre, do inglês “ <i>free induction decay</i> ”
DEPT	Aumento sem distorção por transferência de polarização, do inglês “ <i>distortionless enhancement by polarization transfer</i> ”
COSY	Espectroscopia de correlação ^1H - ^1H , do inglês “ <i>Correlation Spectroscopy</i> ”.
HETCOR	Correlação heteronuclear, do inglês “ <i>Heteronuclear Correlation</i> ”.
HMBC	Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C de longa distância com detecção de Hidrogênio, do inglês “ <i>heteronuclear multiple bond coherence</i> ”
HMQC	Correlação Heteronuclear ^1H - ^{13}C de curta distância
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
ppm	Partes por milhão
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazila, do inglês “ <i>2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl</i> ”
DMSO	Dimetilsulfóxido
IC_{50}	Concentração mínima necessária para 50% de inibição
pH	Potencial hidrogeniônico

LISTA DE SIMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
ν	Radiofrequência
I	Spin
m	Multiplicidade
n	Número de hidrogênios

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 FURANOCHALCONAS COMO ANÁLOGOS DE CHALCONAS	17
2.2 SÍNTESE ASSISTIDA POR ULTRASSOM	20
2.3 CARACTERIZAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	22
2.4 RADICAIS LIVRES	27
2.5 MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE IN VITRO	28
3 OBJETIVOS.....	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4 MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....	32
4.2 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA	32
4.3 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE.....	33
4.3.1 Ensaio do sequestro do radical DPPH.....	33
4.3.2 Ensaio da redução do complexo Fosfomolibdênio.....	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....	35
5.2 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA POR RMN	38
5.2.1 Furanochalcona	41
5.2.2 2'-OH-Furanochalcona.....	45
5.3 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE.....	49
5.3.1 Método DPPH	49
5.3.2 Método de redução do complexo fosfomolibdênio.....	52
6 CONCLUSÕES.....	54
7 PERSPECTIVAS FUTURAS	55

REFERÊNCIAS	56
APÊNDICE A -ESPECTRO DE RMN DE ¹ H A 400MHZ DA FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	61
APÊNDICE B -ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C E DEPT 90 100MHZ DA FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	62
APÊNDICE C -ESPECTRO DE RMN BIDIMENSIONAL HMBC DA FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	63
APÊNDICE D -ESPECTRO DE RMN BIDIMENSIONAL HMQC DA FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	64
APÊNDICE E -RMN DE ¹ H A 400 MHZ: 2'-OH-FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	65
APÊNDICE F -RMN DE ¹³ C E DEPT90 100 MHZ: 2'-OH-FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	66
APÊNDICE G -RMN BIDIMENSIONAL HMBC: 2'-OH-FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	67
APÊNDICE H -RMN BIDIMENSIONAL HMQC: 2'-OH-FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	68
APÊNDICE I -RMN DE ¹ H A 400 MHZ: 2'-NO ₂ -FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	69
APÊNDICE J -RMN DE ¹³ C E DEPT90 100 MHZ: 2'-NO ₂ -FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	70
APÊNDICE K -RMN BIDIMENSIONAL HMBC: 2'-NO ₂ -FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	71
APÊNDICE L -RMN BIDIMENSIONAL HMQC: 2'-NO ₂ -FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	72
APÊNDICE M -RMN DE ¹ H A 400 MHZ: 2'-Br-FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	73
APÊNDICE N -RMN DE ¹³ C E DEPT90 100 MHZ: 2'-Br-FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	74
APÊNDICE O -RMN BIDIMENSIONAL HMBC: 2'-Br-FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	75
APÊNDICE P -RMN BIDIMENSIONAL HMQC: 2'-Br-FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	76
APÊNDICE Q -RMN DE ¹ H A 400 MHZ: 2'-OH-5'-NO ₂ -FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	77

APÊNDICE R -RMN DE ¹³ C E DEPT90 100 MHZ: 2'-OH-5'-NO ₂ - FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	78
APÊNDICE S -RMN BIDIMENSIONAL HMBC: 2'-OH-5'-NO ₂ - FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	79
APÊNDICE T -RMN BIDIMENSIONAL HMQC: 2'-OH-5'-NO ₂ - FURANOCHALCONA EM CDCL ₃	80

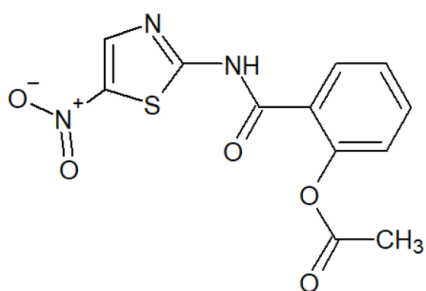
1 INTRODUÇÃO

A utilização de substâncias orgânicas naturais para tratamentos de enfermidades é comum e de grande importância desde a antiguidade até os dias atuais. Com o desenvolvimento de novas tecnologias, o isolamento das substâncias orgânicas naturais enriqueceu a gama de produtos destinados ao tratamento de inúmeras enfermidades. Com esse avanço e a necessidade de se produzir e descobrir novos compostos, viu-se na síntese orgânica uma grande aliada na produção de moléculas que podem ser candidatas a fármacos ou material de partida para outras modificações estruturais (LI; VEDERAS, 2009; NEWMAN; CRAGG, 2012).

O número de estudos e a complexidade das sínteses orgânicas teve uma grande evolução nas últimas duas décadas. Verificou-se que, no Brasil, mais mil novos medicamentos foram registrados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) nesse período, são mais de 54 medicamentos por ano. Podemos citar como exemplo de moléculas registradas nesse período de fontes internacionais: Annita (Figura 1.a) registrada em 2005 e princípio ativo da do medicamento nitazoxanida, classificado terapeuticamente como antiparasitário e o Brukinsa (Figura 1.b), registrada em 2021 e princípio ativo do Zanubrutinibe, utilizado no tratamento de câncer do sistema linfático (ANVISA, 2021).

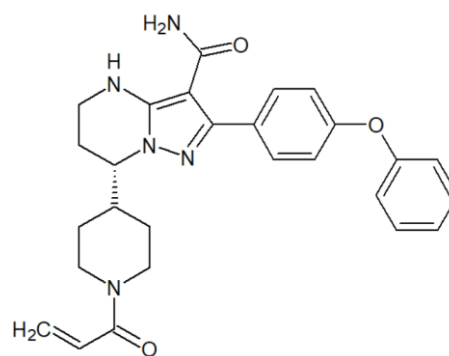
Figura 1 Fármacos registrados nos últimos anos.

a) Annita



2-(acetiloxi)-*N*-(5-nitro-2-tiazolil)-Benzamida

b) Brukinsa



4,5,6,7-tetrahidro-7-[1-(1-oxi-2-propen-1-il)-4-piperidinil]-2-(4-fenoxifenil)-(7*S*)-pirazol-[1,5-*a*] pirimidina-3-carboxamida

Fonte: ANVISA (2021)

Compostos que são produzidos via síntese orgânica ou produtos naturais, após os processos de isolamento e purificação, são geralmente caracterizados por espectroscopia de

Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (SILVERSTEIN *et al.*, 2019). Tais compostos para serem considerados moléculas bioativas, como por exemplo ligantes em sistemas biológicos, devem passar por análises biológicas e bioquímicas, como a avaliação do seu potencial antioxidante por exemplo, e também por triagem virtual com processos computacionais mediante a planejamentos. Entretanto, as propriedades biológicas devem sempre ser determinadas experimentalmente em ensaios padronizados e de qualidade (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008).

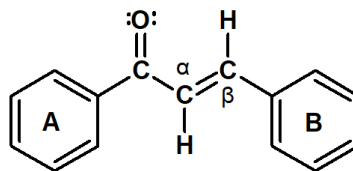
Dentre as moléculas orgânicas que são investigadas periodicamente podemos mencionar as chalconas. Substâncias do grupo dos flavonoides, identificadas por possuírem um sistema carbonílico α,β -insaturado entre dois anéis aromáticos. As chalconas vem sendo objeto de estudo por muitos anos e possuem diversas atividades biológicas já comprovadas por grupos de pesquisa de todo o mundo (VH; SETYOWATI, 2018). Um grupo de compostos análogos as chalconas e que ainda é pouco estudado são as furanochalconas, nas quais um dos anéis aromáticos é substituído por um grupo furano. O levantamento de dados sobre estes compostos, ampliou ainda mais o conhecimento sobre esta classe. Sendo assim, este trabalho permitiu a realização de um estudo que incluiu a síntese, isolamento e purificação de furanochalconas, sua caracterização espectroscópica e a avaliação de suas propriedades antioxidantes.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FURANOCHALCONAS COMO ANÁLOGOS DE CHALCONAS

Chalconas pertencem a um grupo de compostos orgânicos denominados flavonoides, possuem dois anéis aromáticos ligados por um sistema carbonílico α,β - insaturado (Figura 2), têm origem vegetal, entretanto podem ser produzidas em laboratório sob rotas sintéticas orgânicas já relatadas na literatura. Possuem grande importância e ampla função biológica. Por estes motivos, esses compostos vêm sendo amplamente estudados no desenvolvimento de fármacos para tratamento de vírus, parasitas, patologias, entre outros (GARCIA *et al.*, 2019; VH; SETYOWATI, 2018; ZHUANG *et al.*, 2017).

Figura 2 Representação da estrutura base de uma chalcona.



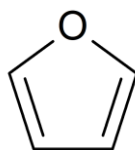
Fonte: o autor.

Podem apresentar substituintes em ambos os anéis aromáticos gerando características diversificadas quanto sua função e ação. É comum encontrarmos chalconas com a presença dos substituintes hidroxila, metoxila, halogênio, entre outros, dispostos nas posições *orto*, *meta* e/ou *para* dos anéis aromáticos (KOZLOWSKI *et al.*, 2007).

Como relata Rozada e colaboradores (2015), o tipo, a natureza e a posição do substituinte nos anéis aromáticos das chalconas podem modificar características como eletronegatividade, interações estruturais, como efeitos eletrônicos e estéricos, o que provoca alterações nas propriedades biológicas e farmacológicas dos compostos. Nesse aspecto, estudos relacionados a modificação de substituintes nas estruturas estão mais presentes como ferramenta para descoberta de compostos bioativos, para avaliação de propriedades como atividades antioxidantes, antibacteriana, antimicrobiana, anti-inflamatórias, dentre outras (HASSAN, 2011; SINGH, 2014).

Neste sentido, um grupo que não poderia deixar de ser citado é o furano, um heterociclo aromático de cinco membros onde um dos átomos é o oxigênio (Figura 3). O grupo furano, tem sido bem-visto por suas significativas atividades biológicas em alguns de seus derivados, como as atividades inseticida e fitocida (MALLADI *et al.*, 2017).

Figura 3 Estrutura química do Furano.

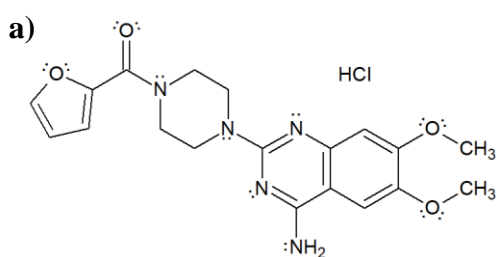


Fonte: o autor.

Sua estrutura é muito encontrada em moléculas oriundas de produtos naturais, as quais em sua maioria são biologicamente ativas. Tais estruturas geralmente são bons solutos, sendo miscíveis em água devido a presença do oxigênio, que pode realizar ligações de hidrogênio intermoleculares (BANERJEE; HKS; BANERJEE, 2012; ALVES, 2016). As propriedades biológicas em que o grupo furano atua, encoraja o estudo de novas moléculas utilizando-o como derivado e em construção de moléculas que apresentem o furano com propósito de operar como receptores e/ou alvos quimioterapêuticos (MALLADI *et al.*, 2017).

A química medicinal é uma área de estudo de extrema importância, na qual sínteses orgânicas são utilizadas para obtenção de compostos biologicamente ativos. Entre esses compostos, junções de substâncias com potencial atividade quimioterapêutica são realizadas, o que inclui o furano. Além disso, moléculas utilizadas em medicamentos com este grupo (Figura 4) estão sendo usadas como agentes anti-hipertensivo (a), antibacteriano (b), para a doença de Parkinson (c), entre outros.

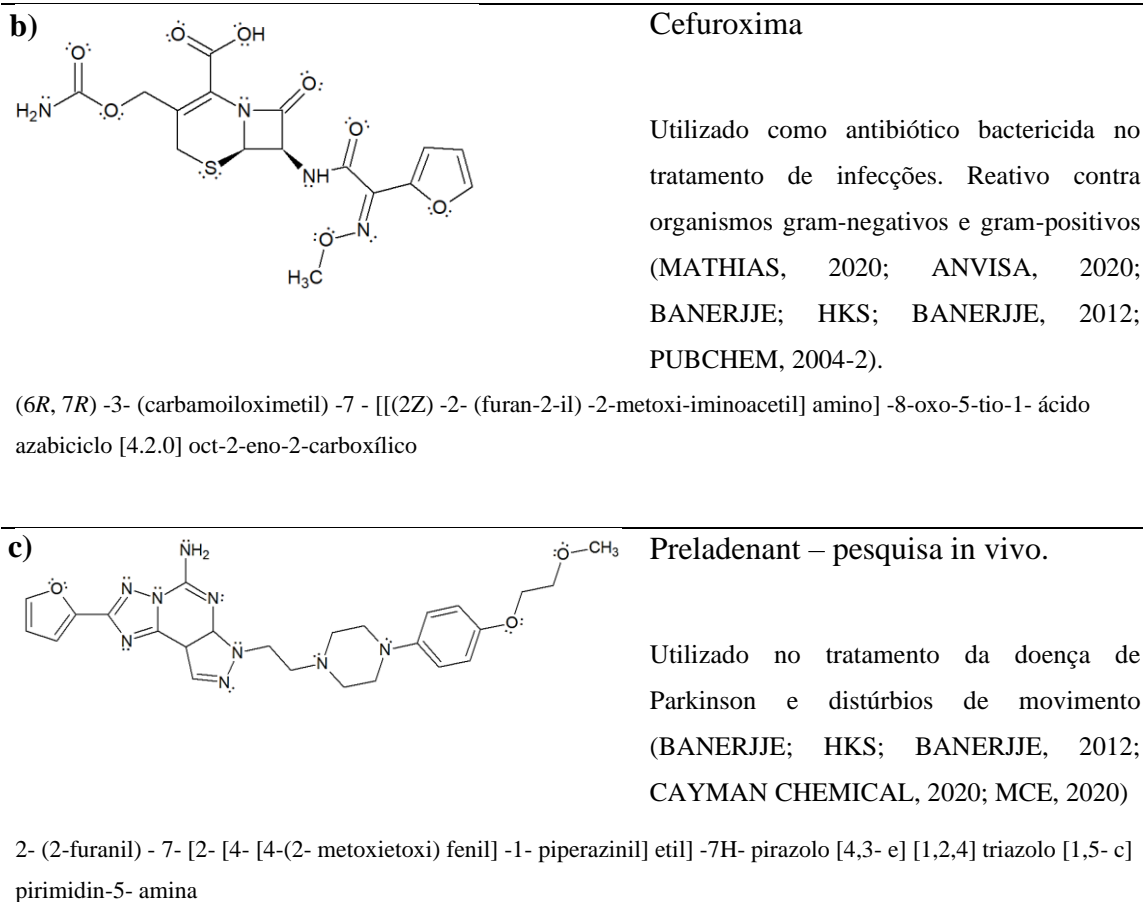
Figura 4 Moléculas usadas em medicamentos que possuem o grupo furano.



Cloridrato de Prazosina

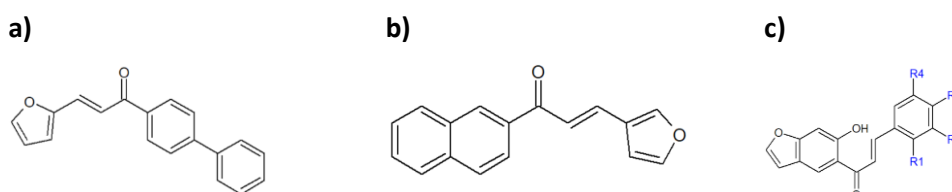
Utilizado para o tratamento de hipertensão arterial, é altamente ligante com as proteínas plasmáticas (MATHIAS, 2020; ANVISA, 2020; BANERJEE; HKS; BANERJEE, 2012; PUBCHEM, 2004-1).

[4-(4-amino-6,7-metoxiquinolinolona- 2-il) piperazin-1-il] - (furan-2-il) metanona



Desse modo, o grupo furano, uma estrutura bem reativa em termos de síntese orgânica e bioatividade, vem despertando interesse em pesquisas que visam a produção de novos modelos de chalconas. Essa classe de compostos onde se substitui um dos anéis aromáticos da chalcona por um grupo furano é denominada de furanochalcona (SHAIKH *et al.*, 2014; SURESH *et al.*, 2018). Como exemplo, podemos citar o híbrido furanochalcona-bifenil (Figura 5.a), que atua como anti-tripassômico, segundo Garcia *et al.* (2019). A adição do grupo furano em uma molécula de chalcona pode se dar por diferentes formas, seja em substituição a um dos anéis aromáticos (Figura 5.b) ou como substituinte em uma das posições dos anéis aromáticos e até mesmo anexado ao grupamento fenila (Figura 5.c).

Figura 5 Exemplos de furanochalconas.



Fonte: (a) Garcia *et al.* (2019); (b) Budhiraja *et al.* (2012); (c) Rao *et al.* (2012).

Arias *et al.* (2016) mostraram que estudos utilizando compostos derivados de furanochalconas possuem inibição expressiva contra alguns agentes patogênicos, como o câncer. Além disso, na literatura existem relatos de estudos com furanochalconas que incluem avaliação da atividade antileishmanicida, antifúngica, antiproliferativo e distúrbios neurodegenerativos (ROBINSON *et al.*, 2013). Alguns derivados de furanochalcona também foram avaliados como agentes citotóxico e antimicrobiano (BUDHIRAJA *et al.*, 2012) (Figura 5.b) e como inibidor da α -glucosidase, diminuindo a absorção da glicose em tratamentos da diabetes (RAO *et al.*, 2012) (Figura 5.c) dentre outras. Tais informações mostram como a avaliação biológica destes derivados é de extrema importância e devem ser ampliadas (GARCIA *et al.*, 2019; ROBINSON *et al.*, 2013).

2.2 SÍNTESE ASSISTIDA POR ULTRASSOM

O ultrassom é definido como uma onda mecânica gerada por transdutores ultrassônicos na faixa de frequência de 20 KHz a 500 MHz dependendo do estado em que se propaga. Essas ondas são normalmente geradas por transdutores de materiais piezoelétricos, ou seja, que sofrem deformação mecânica e assim gerando cargas elétricas (MASON; LORIMER, 2002) (BAIG; VARMA, 2012). Há uma ampla faixa de utilização do ultrassom, em frequências mais altas e de baixa amplitude é utilizada em diagnósticos por imagem na medicina, medem a velocidade do coeficiente de absorção em intervalos de 1 a 10 MHz, já em frequências mais baixas e de alta amplitude na faixa de 20 a 100 KHz é usualmente para limpezas, soldas plásticas e sonoquímica (MASON; LORIMER, 2002; SANTOS, 2009).

Descoberta no final do século XIX, a sonoquímica foi inicialmente utilizada para análise de erosão metálica em barcos e por volta dos anos 80 iniciaram-se estudos da utilização de equipamentos mais modernos como ferramentas de laboratório relativamente baratas, controladas e eficazes (LUPACCHINI *et al.*, 2017). Consiste na utilização de sondas ultrassônicas (Figura 6) que emitem ondas de baixas frequências para o desenvolvimento de reações químicas fazendo que se crie e desenvolva microbolhas de vapor na solução chegando a um ponto de implosão das mesmas, esse fenômeno é denominado cavitação (SCHNEIDER, 2005).

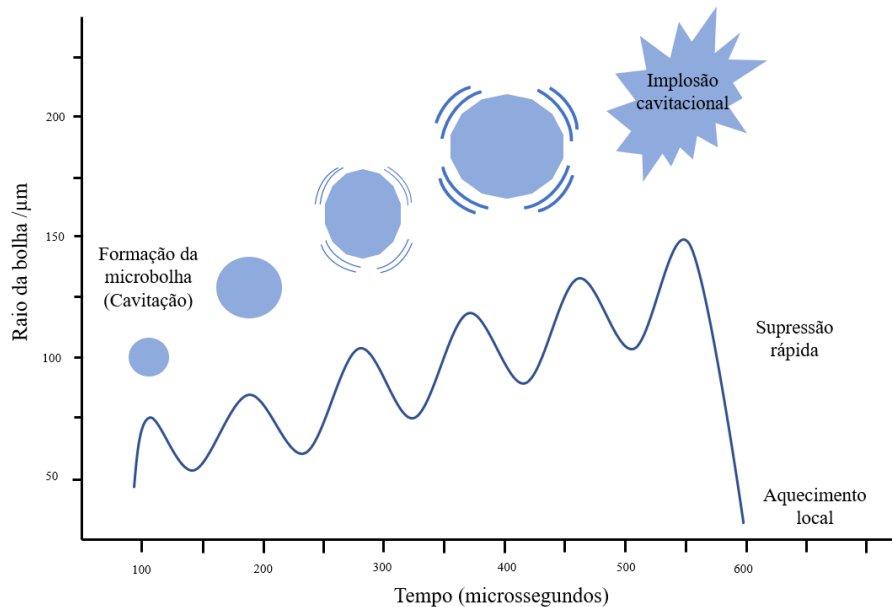
Figura 6 Sonda ultrassônica.



Fonte: BIOVERA (2019)

Na etapa de desenvolvimento da cavitação, nas microbolhas a pressão é positiva produzindo um “vácuo” nas cavitações, forte o suficiente para desequilibrar as interações de Van der Waals, fazendo que pequenos componentes da mistura reacional evaporem nesse vácuo e reduzindo a pressão entre o interior e o exterior das cavidades. Após vários ciclos, as cavidades tornam-se grandes o suficiente para ocorrer a implosão e produzir pontos quentes com pressão extrema. Essa energia torna-se suficiente para induzir e iniciar a reação química mantendo as condições de reação (Figura 7) (LUPACCHINI *et al.*, 2017).

Figura 7 Formação da Cavitação ultrassônica.



Fonte: Adaptado de Suslick (1989).

Gong e Hart (1998) apontam que existem parâmetros a serem considerados que estão associados a intensidade e a reatividade, são eles a amplitude, frequência e geometria dos transdutores do equipamento ultrassônico assim como a temperatura de reação, tensão

superficial dos líquidos, pressão de vapor e teor de gases em solução e assim é possível realizar comparações com métodos tradicionais de ativação como fotoquímica, microondas e métodos térmicos.

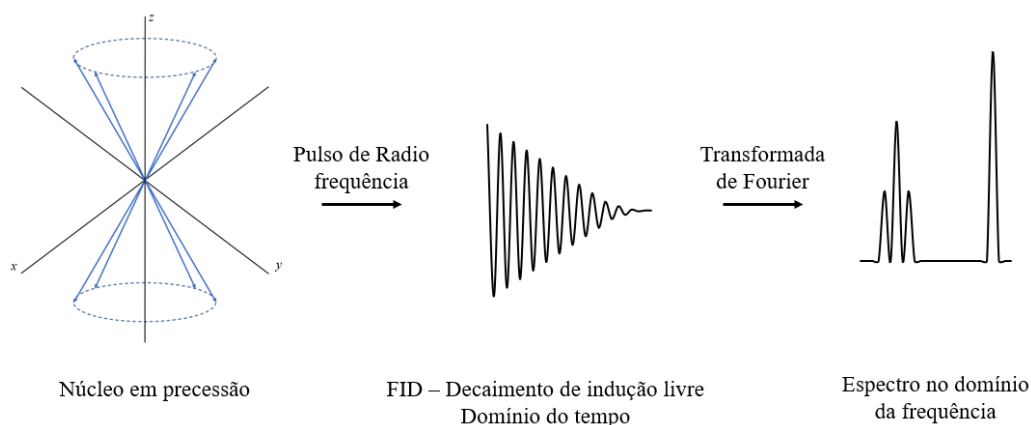
2.3 CARACTERIZAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é amplamente utilizada para a identificação de estruturas moleculares de compostos orgânicos que basicamente consiste em um magneto, transmissor de radiofrequência ou oscilador e um detector adequado (ROBERTS, 2006). A interpretação da influência mútua de uma energia aplicada a um composto, podendo ser absorvida, emitida, transmitida e/ou gerar variação magnética, posteriormente é quantizada para gerar espectros legíveis. Assim, pode-se obter informações detalhadas sobre o composto que está sendo investigado (BARTLE; JONES, 1978).

Nesse contexto, uma das técnicas mais empregadas é a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, pois núcleos de elementos como o hidrogênio e carbono, possuem características de spins, denominado I , tendo-se números quânticos de spin $\frac{1}{2}$, contendo dois estados: $+\frac{1}{2}$ ou $-\frac{1}{2}$. Esses núcleos, apresentam-se como pequenos ímãs girando em torno de um eixo. Assim que um composto contendo núcleos de hidrogênio (^1H) ou de carbono (^{13}C) são colocados em um campo magnético forte e ao mesmo tempo irradiado com um curto pulso (da ordem de microssegundos) de alta energia eletromagnética específica, absorvem essa energia em regiões de radiofrequência ν (na ordem de mega-hertz (MHz)), nesse momento o sistema está em ressonância (SILVERSTEIN *et al.*, 2019).

Esses núcleos, de um mesmo tipo, por exemplo ^1H , passam para um estado de energia mais elevado, sofrem precessão no seu campo magnético, ou seja, quando um núcleo magnético é disposto em um campo magnético há mudança do seu eixo de rotação em uma velocidade angular diretamente proporcional ao campo magnético no núcleo (ROBERTS, 2006), o que cria uma corrente na bobina da sonda de RMN resultando em um sinal FID, sinal de decaimento livre (em inglês *free induction decay*), sendo um informação em função do tempo, é digitalizado para um computador onde passa por processamento utilizando a operação matemática transformada de Fourier, transformando-a em um espectro no domínio da frequência, esse que pode ser lido e analisado (Figura 8). (GEROTHABASSIS *et al.*, 2002; JAMES, 1998)

Figura 8 Diagrama de RMN com transformada de Fourier.

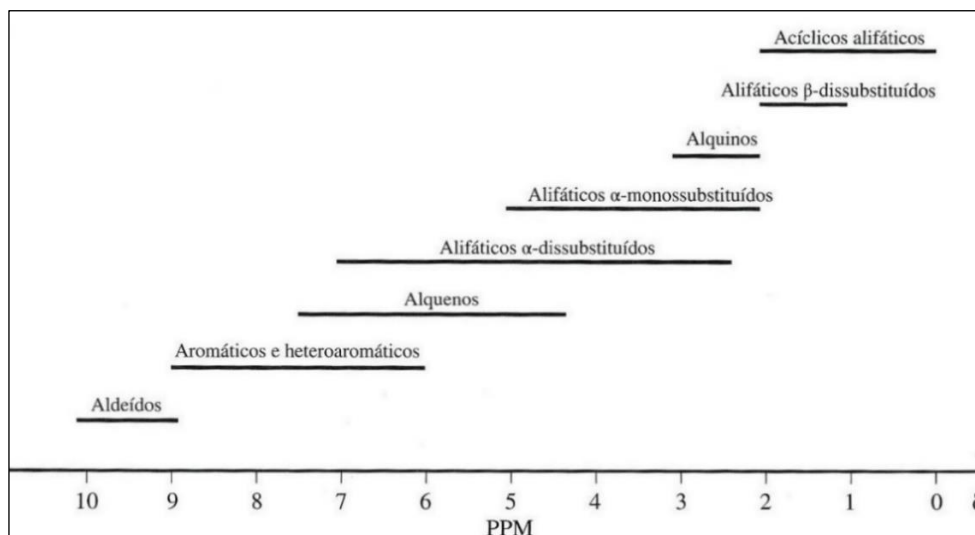


Fonte: Adaptado pelo autor do Silverstein, *et al.* (2019).

O espectro de RMN nada mais é que um gráfico que apresenta as propriedades de frequências e suas intensidades de uma amostra, pois cada sinal apropriado da molécula dará em uma posição do gráfico, denominado deslocamento químico, assim podendo tirar informações estruturais da molécula estudada (SILVERSTEIN *et al.*, 2019).

O deslocamento químico está diretamente relacionado com sua frequência de precessão. Como cada núcleo apresenta um ambiente químico diferente, conseqüentemente esses núcleos precessam em diferentes frequências exibindo sinais com deslocamento químico diferentes, que é a posição dos sinais ao longo do espectro. A posição está sujeita ao efeito elétrico de proteção, ou seja, blindagem diamagnética gerada por outras de grupos substituintes na molécula. Tal fato permite a criação de tabelas de deslocamentos padrões para diferentes ambientes químicos e substituintes (Figura 9) (ROBERTS, 2006).

Figura 9 Regiões características dos deslocamentos químicos para o espectro de RMN ^1H .



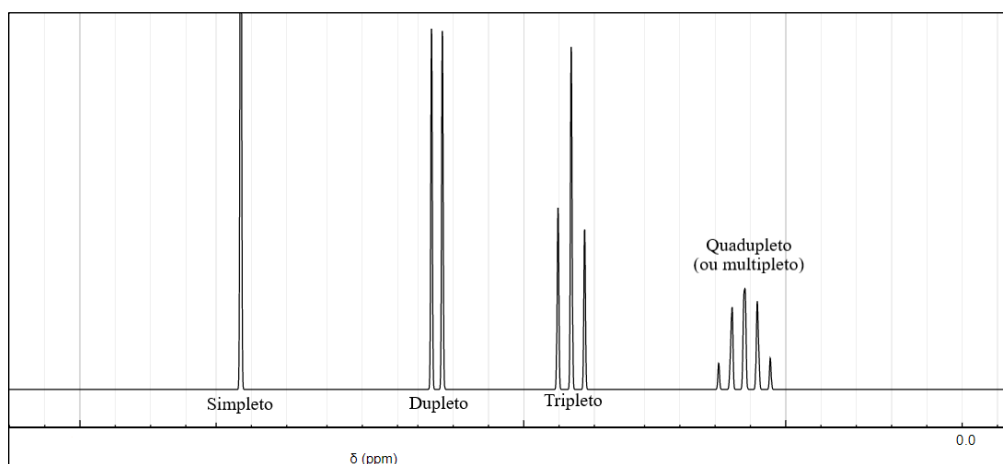
Fonte: Silverstein, *et al.* (2019).

Em uma primeira aproximação, a quantidade de sinais no espectro nos indica a quantidade de núcleos com ambientes químicos diferentes que a molécula apresenta. Caso núcleos diferentes possuam ambientes químicos iguais, os sinais terão o mesmo deslocamento (PAVIA *et al.*, 2015; SILVERSTEIN *et al.*, 2019).

Nestes espectros, sinais com mesmo ambiente químico apresentaram mesmo deslocamento químico de mesma intensidade. Para a verificação de quantos núcleos com mesmo ambiente químico está produzindo o sinal, faz-se uso da integração sob a área de absorção desse sinal onde está diretamente relacionado a quantidade de hidrogênios (PAVIA *et al.*, 2015; GEROTHABASSIS *et al.*, 2002).

Sinais descritos no espectro podem apontar um elemento de acoplamento de spins, onde um sinal pode apresentar multiplicidade de picos. Como descreve Silverstein e colaboradores (2019): “[...] acoplamento entre um par de spin significa que a energia (*e*, portanto, a frequência na RMN) associada a um spin individual do par depende do estado do outro spin”. Essa multiplicidade de picos em um sinal é incitada pelo efeito magnético de hidrogênios análogos que estão a duas ou três ligações de distância do hidrogênio que produz o sinal. Esses hidrogênios que estão próximos faz o efeito de desdobrar (acoplar) os níveis de energia dos hidrogênios que estão sendo lidos. A quantidade de múltiplos picos do sinal de um determinado hidrogênio está relacionado a quantidade de hidrogênios que estão próximos a ele, assim fazendo esse desdobramento do sinal (Figura 10) (SILVERSTEIN *et al.*, 2019; ROBERTS, 2006).

Figura 10 Representação hipotética de um espectro de RMN ^1H com desdobramentos de sinais.



Fonte: o autor.

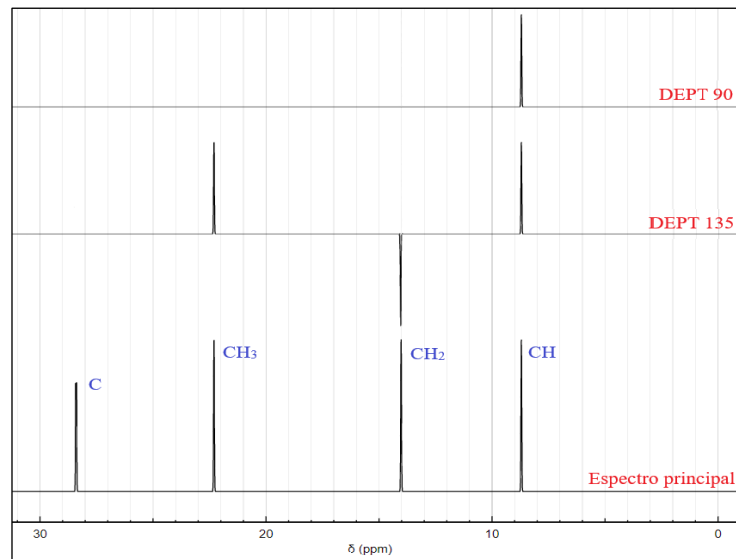
A representação de um espectro de RMN de ^{13}C é similar ao de ^1H , porém mais simplificada, diferenciando-se em produzir um único pico para cada carbono distinto. Nos dá uma ampla oportunidade de elucidação principalmente em compostos com número de hidrogênios mais reduzidos (YADAV, 2005).

Richards e Hollerton (2011) apontam que núcleos de ^{13}C , que possuem *spin* $\frac{1}{2}$ sensível ao equipamento, estão presentes somente em 1,1% do total de carbono em qualquer composto, possui sensibilidade apreciavelmente menor que as dos prótons, necessitando a operação de equipamentos de RMN em torno de 100 MHz. Tendo em vista que as moléculas são compostas majoritariamente por núcleos de ^{12}C , possuem *spin* igual a 0, não sendo magneticamente ativos, consequentemente não tendo sensibilidade ao equipamento, a relação sinal ruído é mais abrangente.

O fato de núcleos de ^{13}C não serem abundantes, não ocorre desdobramento de sinais carbono-carbono e consequentemente não é observado sinais em múltiplos sinais devido a improbabilidade de núcleos ^{13}C adjacentes. Hidrogênios ligados a carbonos podem realizar esse desdobramento de sinal, porém esses múltiplos picos não são observados devido a configuração de parâmetros instrumentais que desacoplam as interações $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$, assim pode-se afirmar que o espectro está totalmente desacoplado do ^1H . Similar ao espectro de RMN de ^1H , o deslocamento químico é proporcional a sua densidade eletrônica relativa ao seu redor (ambiente químico) (PAVIA *et al.*, 2015)

Juntamente com o espectro de RMN ^{13}C total, onde apresenta-se todos os picos referente a todos os carbonos da molécula, pode-se inserir uma análise que produz um outro espectro denominado DEPT (do inglês, *distortionless enhancement by polarization transfer* O espectro de RMN ^{13}C -DEPT propõe quantos hidrogênios estão ligados diretamente com cada átomo de carbono. Existem dois tipos clássicos de DEPT, o 135 e o 90. Para o DEPT 135, o espectro produz sinais para cima que se referem a grupos, metino (CH) e metila (CH_3) e picos para baixo referentes aos grupos metilênicos (CH_2). O espectro de DEPT 90 produz picos para cima somente para carbonos ligados a um hidrogênio (grupo metino, CH). Caso o carbono não tenha hidrogênios ligados a ele, somente será observado o sinal no espectro RMN ^{13}C total, assim pode-se determinar exatamente com quantos hidrogênios estão ligados a cada carbono da molécula e obter informações mais concretas sobre sua estrutura (Figura 11) (SILVERSTEIN *et al.*, 2019).

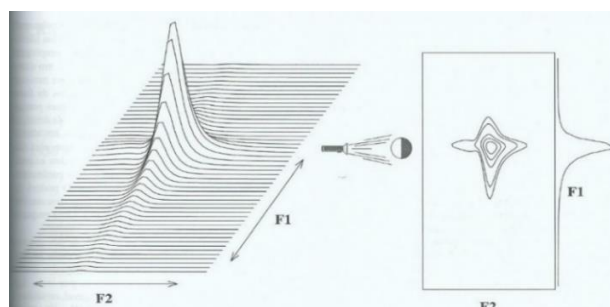
Figura 11 Representação hipotética do espectro de RMN de ^{13}C com DEPT 90 e 135.



Fonte: O autor.

As técnicas mencionadas até aqui fazem parte da espectroscopia unidimensional, porém, pode-se unir informações de acoplamentos em uma metodologia conhecida como espectroscopia de RMN multidimensional, dentre as quais podemos citar o RMN bidimensional (RMN-2D). Demonstra-se duas dimensões no espectro correlacionando eixos independentes de frequência, podendo ser uma correlação do tipo $^1\text{H} - ^1\text{H}$, denominado COSY (do inglês *Correlation Spectroscopy*), ou correlação do tipo heteronuclear $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$, denominado HMQC (do inglês *Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*), onde se correlacionam hidrogênios ligados aos seus respectivos carbonos, e $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ longa distância, denominado HMBC (do inglês *Heteronuclear Multiple Bond Coherence*) onde se correlacionam os hidrogênios que estão a duas ou mais ligações de distância de um carbono. A correlação ocorre em um ponto de eixos ortogonais por acúmulos de sinais FID em função do tempo. A Figura 12 mostra a aparência de um espectro de correlação, nesse caso o espectro F1 correlacionando com o espectro F2.

Figura 12 Espectro de domínio da frequência com formato de pico ou como um contorno.



Fonte: Silverstein, *et al.* (2019).

2.4 RADICAIS LIVRES

A oxidação é habitualmente definida como a inserção de átomos de oxigênio nas estruturas, mas na atualidade sabemos que é mais precisamente definida como a perda de elétrons de uma substância resultando em um derivado de menor número de elétrons. O processo oposto, onde ocorre o ganho de elétrons é definido como redução (OLIVEIRA, 2015).

Esse processo de troca de elétrons ocorre corriqueiramente nas células e é de fundamental importância biológica. Porém, uma consequência dessa troca é a formação de radicais livres e subprodutos reativos com oxigênio. Radicais livres são espécies que são produzidos durante processos metabólicos, como por exemplo nas organelas citoplasmáticas que metabolizam oxigênio, cloro e nitrogênio (SOUSA *et al.*, 2007). Eles desempenham papéis importantes no organismo como a regulação do crescimento celular, fagocitose, entre outras funções. Entretanto, o excesso desses radicais livres pode ter efeitos danosos ao DNA, células e membranas, provocando modificações indesejadas associadas ao câncer, envelhecimento degenerativo e precoce, doenças cardiovasculares e neurológicas, entre outras (DROGE, 2002).

O próprio corpo produz como mecanismo de defesa, substâncias antioxidantes que combatem o excesso de radicais livres e a complexação de metais por um ou vários mecanismos, apresentando-se e agindo de diferentes formas no processo oxidativo. Substâncias antioxidantes podem ser obtidas de fontes externas em alimentos e bebidas que apresentam β -caroteno e vitaminas A, C e E, entre outras substâncias, que possuem alto poder redutor, exercendo a função de antioxidante sequestrando esses radicais livres (JAYAPRAKASHA; PATIL, 2007; KLIMCZAK *et al.*, 2007).

Quando o organismo não suporta combater a alta formação desses radicais livres, ocorrem os distúrbios oxidativos. Desta maneira, o organismo necessita de substâncias que tenham a capacidade de sequestro de radicais livres, auxiliando o metabolismo a controlar seu excesso e evitando patologias. Assim, inúmeros estudos utilizam experimentação para a formação de substâncias capazes de realizar esse sequestro de radicais livres, sendo métodos de determinação da atividade antioxidante, abatendo a formação de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio, um estudo preliminar de suma importância na descoberta de novas moléculas candidatas a serem medicamentos efetivos (SOUSA *et al.*, 2007; BARREIROS *et al.*, 2006).

Cerqueira e colaboradores (2007) relataram que a investigação da capacidade antioxidante de chalconas vem sendo material de estudo de diversos trabalhos, pois esta atividade está relacionada a sua estrutura que se assemelha a diversos antioxidantes conhecidos. Essas estruturas podem desempenhar um papel importante sendo capaz de serem doadoras de

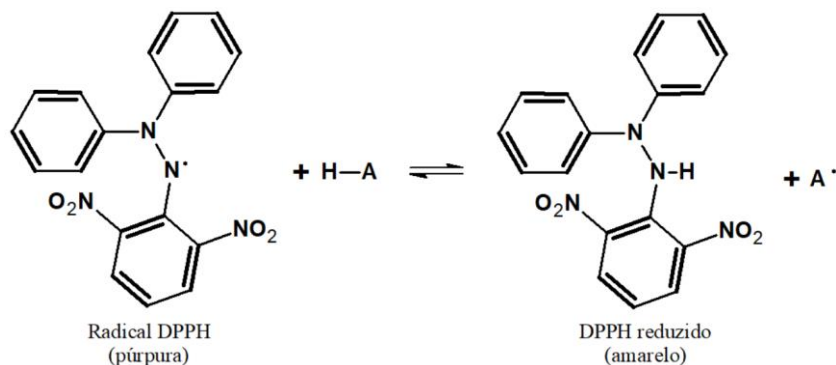
elétrons, e/ou acopladores por possuir um sistema conjugado estendido. Sivakumar e colaboradores (2011) relataram bons resultados de atividade antioxidante em derivados de chalconas, sendo promissor o avanço de pesquisas nesses sistemas α,β -insaturados característicos das chalconas e seus derivados.

2.5 MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE IN VITRO

O conhecimento de substâncias com potencial antioxidante é de fundamental importância, tanto para extratos de plantas como para moléculas sintéticas. Existem várias técnicas para a determinação da atividade antioxidante, dentre as quais podemos citar a eliminação do radical livre estável DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil), ensaio TEAC (do inglês *Trolox equivalent antioxidant capacity*), capacidade antioxidante equivalente do decaimento do cátion radical ABTS•+ (ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolona-6-sulfônico), análise ORAC (do inglês *Oxygen Radical Absorbance Capacity*) sendo a capacidade de absorção do radical de oxigênio, FRAP (do inglês *ferric reducing antioxidant power*), capacidade em que fenóis tem redução do Fe^{3+} em Fe^{2+} , redução do complexo de fosfomolibdênio além de métodos de fluorescência, peroxidação lipídica e técnicas eletroquímicas (TOMEI; SALVADOR, 2007; ALVES *et al.*, 2010; OLIVEIRA, 2015).

Uma das técnicas mais empregadas na determinação da capacidade antioxidante de uma substância é o método de eliminação do radical livre estável DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil) (Figura 13).

Figura 13 Eliminação do radical livre DPPH.



Fonte: o autor.

Essa molécula é comumente utilizada por possuir vantagem como ser um radical livre estável na carência de luz e ser relativamente simples, aplicável e viável. Sua forma radicalar possui coloração púrpura e ao ser reduzida por compostos antioxidantes adquire coloração

amarela. Essa variação de coloração pode ser verificada via espectroscopia Ultravioleta Visível (Uv-Vis), a sua forma oxidada do radical DPPH pode ser lida com medidas de absorbância em 517 nm (OLIVEIRA, 2015).

Como relata Brand-Williams e colaboradores (1995), o efeito da capacidade antioxidante pelo método radical DPPH é comumente apresentado em valores de IC₅₀ que consiste em uma quantidade mínima de amostra capaz de inibir ou inativar em 50% da concentração inicial do material oxidante e/ou do radical livre. Valores que são calculados a partir de uma curva padrão de concentrações representadas graficamente como a porcentagem de inibição do radical livre em função da concentração do material antioxidante estudado.

A metodologia de redução do complexo de fosfomolibdênio, descrito primeiramente por Prieto e colaboradores (1999), tem como fundamentação a redução do molibdênio (VI) para molibdênio (V). O reativo é preparado a partir de fosfato de dissódico ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 - 0,1 \text{ molL}^{-1}$) e molibdato de amônio ($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} - 0,03 \text{ molL}^{-1}$) em meio ácido sulfúrico ($\text{H}_2\text{SO}_4 - 3 \text{ molL}^{-1}$) onde o molibdênio encontra-se no estado de oxidação comum +4, com coloração amarelada, quando na presença de substâncias antioxidantes, é reduzido ao complexo fosfato/molibdênio +5, estado de oxidação de coloração verde/azul intenso. Essa mudança de coloração pode ser avaliada por espectroscopia Ultravioleta-visível em 695 nm.

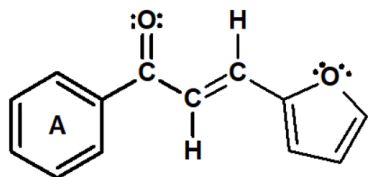
As análises antioxidantes possuem basicamente dois tipos de mecanismo de inibição, tendo como mesmo objetivo a capacidade de um determinado composto em neutralizar ou eliminar radicais livres. Um mecanismo fundamenta-se na transferência de um átomo de hidrogênio ácido do antioxidante para neutralizar o radical e outro fundamenta-se na transferência de elétrons a partir de reações redox com o oxidante (HUANG *et al.*, 2005).

Todo estudo de atividade antioxidante, em qualquer composto, é de caráter importante, mas não deve ser o único para determinar a eficácia de sua ação biológica. Esses ensaios devem avaliar critérios como, ser um bom agente antioxidante em baixas concentrações, ser atóxico e/ou com o mínimo efeito colateral possível, não ter odor, sabor ou coloração indesejável, fácil dissolução e estabilidade em condições de armazenamento (RAMALHO; JORGE, 2006).

3 OBJETIVOS

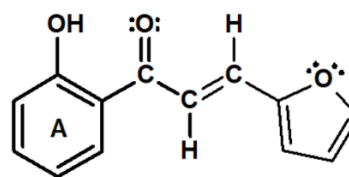
3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar, isolar, caracterizar e avaliar a capacidade antioxidante das furanochalconas:



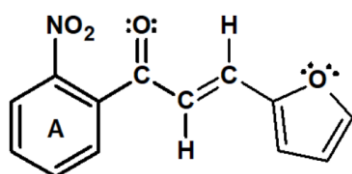
Furanochalcona

3-(2-furano)-1-fenil-2-propen-1-ona



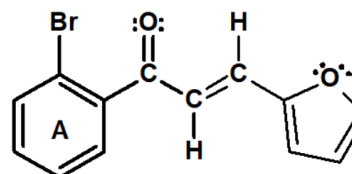
2'-OH-Furanochalcona

3-(2-furano)-1-(2-hidroxifenil)-2-propen-1-ona



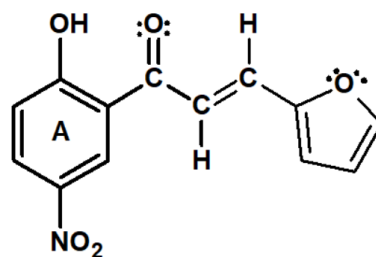
2'-NO₂-Furanochalcona

3-(2-furano)-1-(2-nitrofenil)-2-propen-1-ona



2'-Br-Furanochalcona

3-(2-furano)-1-(2-bromofenil)-2-propen-1-ona



2'-OH-5'-NO₂-Furanochalcona

3-(2-furano)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-2-propen-1-ona

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar as furanochalconas com metodologia de reação assistida por ultrassom adaptada da literatura.
- Caracterizar por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Uni e Bidimensional, como RMN de ¹H, de ¹³C, HMQC e HMBC.

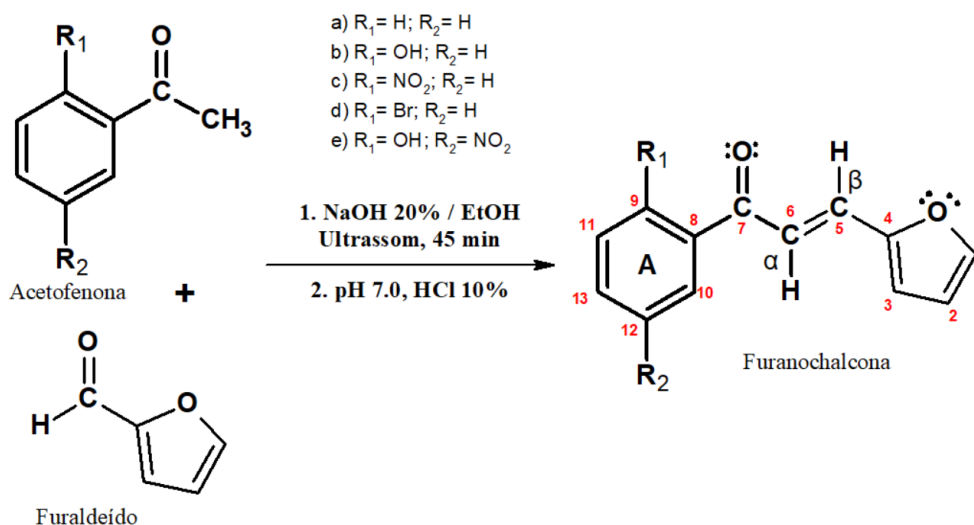
- Avaliar a capacidade antioxidante pelo método do sequestro do radical DPPH e redução do complexo fosfomolibdênio, utilizando como comparação a chalcona sem substituinte e o padrão de comparação a quercetina.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

Para a síntese das furanochalconas, empregou-se o método de síntese assistida por ultrassom adaptado de Garcia *et al.* (2019), utilizando-se as respectivas acetofenonas (Sigma Aldrich, 97 - 99%) e furaldeído (Sigma Aldrich, 99%) na proporção de estequiométrica 1:1, em meio etanólico (20 mL), posteriormente adicionando-se solução aquosa de hidróxido de sódio 20% (m/v) (10 mL). A mistura reacional foi mantida em banho de gelo por 45 minutos em agitação por sonda de ultrassom SONICS Vibra Cell (750 watts, 20 KHz, amplitude em 25%). Após, fez-se a neutralização do meio reacional, em banho de gelo, utilizando-se solução aquosa de ácido clorídrico 10 % (v/v) (Figura 14). A fase orgânica foi extraída com clorofórmio (3x10mL) e lavada com água destilada (3x10mL). Fez-se a rotaevaporação do solvente para obtenção do produto bruto, esse por sua vez foi seco em dessecador a temperatura ambiente. O produto foi analisado por espectroscopia de RMN de ^1H , de ^{13}C e bidimensional.

Figura 14 Condições gerais reacionais de obtenção das furanochalconas.



Fonte: o autor.

4.2 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H , ^{13}C , DEPT-90, HMBC e HMQC) foram obtidos a partir de um espectrômetro de RMN - Bruker 400MHz, AVANCE III. O equipamento está alocado no Complexo de Laboratórios Multiusuários (C-LABMU) da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

Para a aquisição do espectro das furanochalconas substituídas empregou-se parâmetros típicos de aquisição de espectros mostrada na Tabela 01. Para todas as amostras utilizou-se como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl_3) aproximadamente na concentração de 33 mg.mL^{-1} e temperatura de 25°C .

Tabela 1 Parâmetros operacionais do espectrômetro de RMN.

		Frequência (MHz)	Janela espectral (Hz)	Número de scans
Núcleo de Hidrogênio (RMN ^1H)		400,1	8012,8	16
Núcleo de Carbono (RMN ^{13}C e DEPT-90)		100,6	24038,5	1024
2D – HMBC/HMQC	^1H	400,1	4201,7	16
	^{13}C	100,6	22347,8	

Fonte: O autor

4.3 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

4.3.1 Ensaio do sequestro do radical DPPH

Adotou-se a quercetina como substância padrão nos ensaios devido sua similaridade com as estruturas sintetizadas e por sua já conhecida capacidade antioxidante. Para a realização dos cálculos de IC_{50} , fez-se a construção da curva padrão considerando as concentrações de 1,0; 2,5; 5,0; 7,5 e $10,0 \text{ mmol L}^{-1}$ de quercetina *versus* suas respectivas porcentagens de inibição. Fez-se também a curva padrão da furanochalcona nas concentrações 1,0; 5,0; 10,0; 15,0 e $20,0 \text{ mmol L}^{-1}$ *versus* suas respectivas porcentagens de inibição utilizando solução de radical DPPH $150 \mu\text{mol L}^{-1}$. Com essas informações plotadas em um gráfico, foi obtida a equação da reta e a partir desta fez-se o cálculo de concentração mínima para inibir 50% do radical DPPH (IC_{50}).

As soluções de quercetina e furanochalcona foram preparadas em etanol/acetona (4:1) nas concentrações pré-estabelecidas no parágrafo anterior. Em uma microplaca de leitor de Elisa de 96 poços, adicionou-se os volumes expressos na Tabela 02 em cada poço. Os volumes são iguais na construção da curva padrão da quercetina e das furanochalconas.

Tabela 2 Volumes das soluções para a elaboração da curva padrão da quercetina e da furanochalcona.

	Solução da amostra em cada concentração (μL)	Solução de DPPH (μL)	Solvente etanol/acetona (μL)	Volume total (μL)
Amostra (triplicata)	40	160	---	200
Branco da amostra	40	---	160	200
Controle	---	160	40	200

Fonte: o autor.

Após a preparação da microplaca, deixou-se incubada na ausência de luz por 30 minutos, realizou-se a leitura da absorbância em 517 nm, fazendo uso de um leitor de Elisa Synergy H1 – Biotek, alocado no laboratório de pós-graduação em química (UEPG).

4.3.2 Ensaio da redução do complexo Fosfomolibdênio

O ensaio foi realizado utilizando a metodologia descrita por Prieto e colaboradores (1999). Para esse experimento fez-se necessário a preparação de um reativo em um balão volumétrico de 100 mL adicionou-se 12 mL de solução de molibdato de amônio ($0,03 \text{ mol L}^{-1}$), 28 mL de solução fosfato monossódico ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), solução de ácido sulfúrico (3 mol L^{-1}) e água destilada até completar o volume do referido balão.

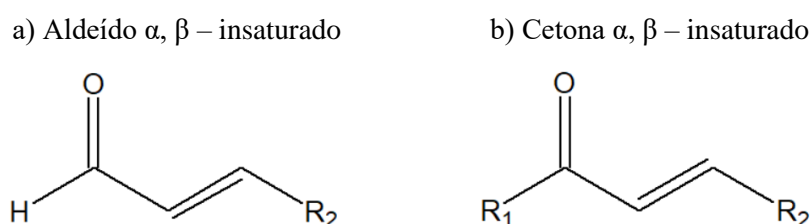
As soluções foram preparadas nas concentrações 1,0; 5,0; 10,0; 15,0 e 20,0 mmol L^{-1} das furanochalconas e do padrão quercetina em etanol/acetona (4:1). Em triplicata, foram adicionados 0,3 mL de amostra e 3 mL do reativo em tubos com tampa, assim como um tubo com 0,15 mL de água destilada, 0,15 mL de etanol e 3 mL do reativo como o branco do experimento. Os tubos foram fechados hermeticamente e levados a banho maria por 90 minutos a 70° C . Decorrido este tempo, retirou-se os tubos do banho maria e aguardou-se seu resfriamento até temperatura ambiente, posteriormente retirou-se alíquotas de 200 μL de cada tubo adicionando-os em microplaca de 96 poços para a realização da leitura da absorbância UV/VIS a 695 nm em leitor de Elisa Synergy H1 – Biotek.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

Os aldeídos e cetonas α,β -insaturados, compostos carbonilados, estão entre os compostos orgânicos mais importantes devido a versatilidade sintética e aplicabilidade biológica, suas estruturas gerais estão representadas na Figura 15 (VOGEL, 1989).

Figura 15 Estrutura geral dos aldeídos (a) e cetonas (b), ambos α, β – insaturados.

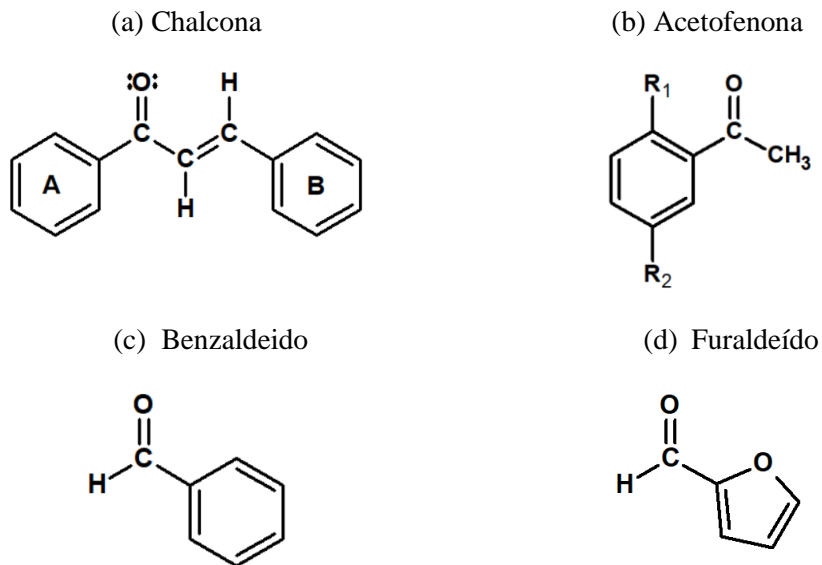


Fonte: O autor.

Para a preparação de cetonas e aldeídos α,β -insaturados, dentre as várias metodologias existentes, pode-se aplicar a reação aldólica seguida de desidratação. Na química orgânica, quando se utiliza dois compostos carbonilados diferentes como reagentes de partida em uma síntese, denomina-se esta como condensação aldólica. Os métodos são aplicados a aldeídos aromáticos que se condensam com alquilarilcetonas alifáticas ou mistas na presença de catalisador básico para a formação das cetonas α,β -insaturadas, denominando-se reação de Claisen-Schmidt (VOGEL, 1989). A reação apresenta-se satisfatória devido somente o reagente acetofenona ser enolizável e o aldeído ser eletrofílico (CARRUTHERS; COLDHAM, 2004).

A reação geral para obtenção de uma chalcona (Figura 16.a) se dá pela reação entre uma acetofenona (Figura 16.b) e um benzaldeído (Figura 16.c). Entretanto, como o objetivo deste trabalho foi a obtenção de furanochalconas, optou-se por substituir o benzaldeído pelo furaldeído (Figura 16.d).

Figura 16 Reagentes de partida para formação da furanochalcona.

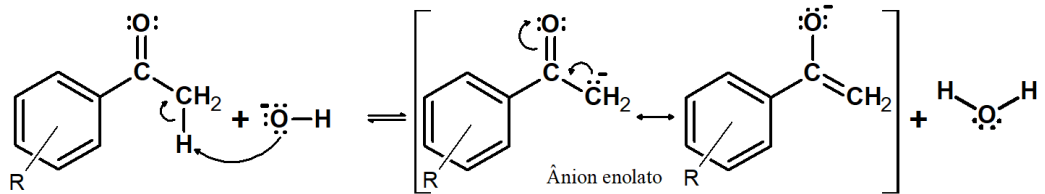


Fonte: o autor.

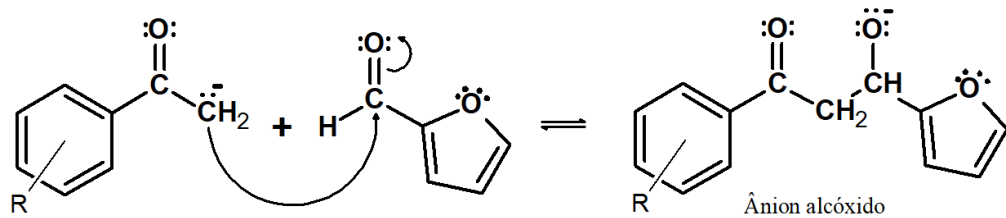
O mecanismo geral da reação de obtenção das furanochalconas, obtida a partir de uma condensação de Claisen-Schmidt, está ilustrado na Figura 17.

Figura 17 Mecanismo geral para obtenção de uma furanochalcona (reação de Claisen-Schmidt).

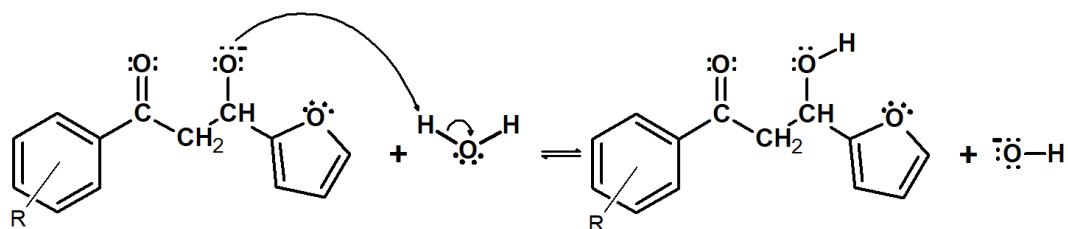
Etapa 1:



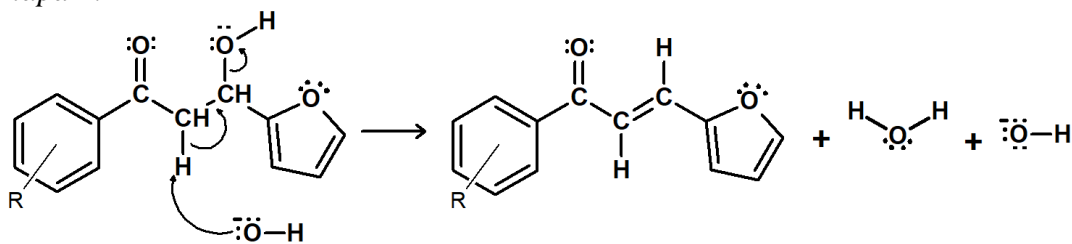
Etapa 2:



Etapa 3:



Etapa 4:



Fonte: o autor.

Inicialmente o íon hidróxido proveniente da base, aqui usada como catalisador, retira um dos hidrogênios α da molécula da acetofenona, pois são os hidrogênios que apresentam maior acidez, devido ao fato do grupo carbonila ser um forte retirador de elétrons. Com a perda do hidrogênio α , o resultado é a formação do ânion enolato que se estabiliza por ressonância. Esse ânion, por sua vez, age como nucleófilo (carbânion), atacando o carbono da carbonila do furaldeído, o que resulta na formação do ânion alcóxido, o qual age como uma base para remoção de um próton da molécula de água. A formação do composto carbonila conjugado ocorre espontaneamente com a desidratação da hidroxiketona (VOGEL, 1989; CARRUTHERS; COLDHAM, 2004).

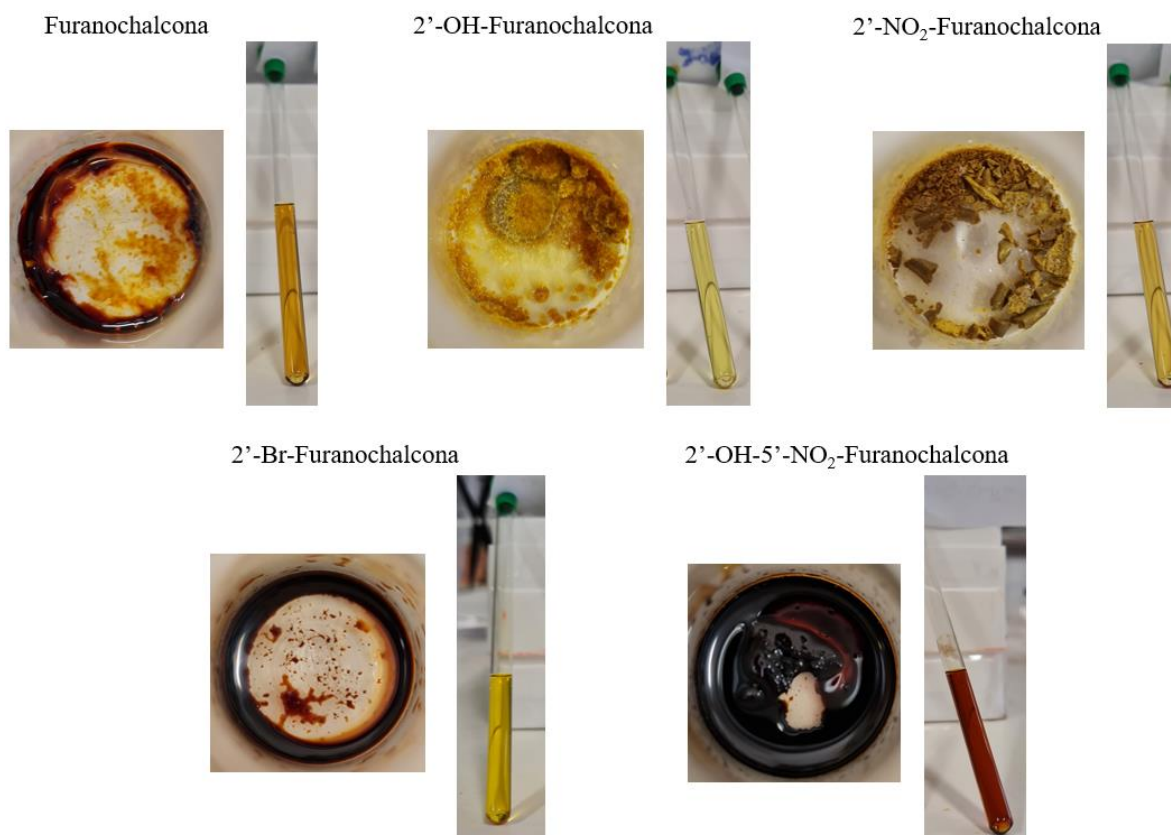
Após o isolamento dos materiais obtidos a partir do procedimento descrito na seção anterior, o resultado das sínteses está apresentado na Tabela 3 e Figura 18.

Tabela 3 Aspecto e cor dos produtos finais com o rendimento de cada síntese.

Composto	Aspecto	Cor	Rendimento
Furanochalcona	Oleoso	Marrom	83%
2'-OH-Furanochalcona	Sólido	Amarelo escuro	88%
2'-NO₂-Furanochalcona	Sólido	Amarelo escuro	81%
2'-Br-Furanochalcona	Oleoso	Marrom	74%
2'-OH-5'-NO₂-Furanochalcona	Oleoso	Marrom	78%

Fonte: o autor.

Figura 18 Foto dos produtos das sínteses.



Fonte: o autor.

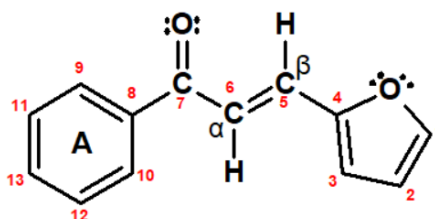
Na sequência, os produtos foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear como está descrito na próxima seção.

5.2 CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA POR RMN

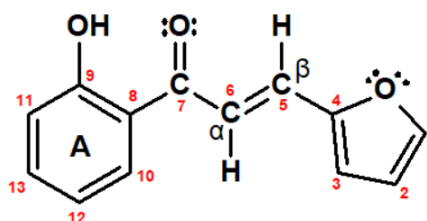
As atribuições da caracterização por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para todas as sínteses estão apresentadas a seguir, a numeração segue padronizada para todas as moléculas, todos os espectros adquiridos apresentam-se em anexo nos apêndices. Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm, assim como as multiplicidades indicadas (s) como simpletos, (d) dupletos, (dd) duplo duplete e (m) multipletos.

Furanochalcona: 3-(2-Furano)-1-fenil-prop-2-en-1-ona, rendimento 83%, óleo marrom; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,52 ($1\text{H}_{(2)}$, dd, $J= 3,38; 1,79$ Hz); 6,73 ($1\text{H}_{(3)}$, d, $J= 3,43$ Hz); 7,46 (1H_{β} , d, $J= 15,34$ Hz); 7,49 ($4\text{H}_{(11;12)}$, m); 7,53 ($1\text{H}_{(1)}$, s); 7,57 ($1\text{H}_{(13)}$); 7,59 (1H_{α} , d, $J= 15,50$ Hz); 8,03 ($4\text{H}_{(9,10)}$, m). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 112,69 ($\text{C}_{(2)}$); 116,25 ($\text{C}_{(3)}$);

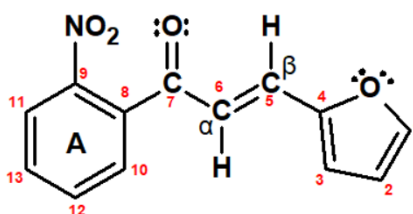
119,33 (C_β); 128,44 (C_(9;10)); 128,61 (C_(11;12)); 130,71 (C_α); 132,78 (C₁₃); 138,15 (C₈); 144,94 (C₍₁₎); 151,68 (C₍₄₎); 189,90 (C₍₇₎).



2'-OH-Furanochalcona: 2'-OH-Furanochalcona: 3-(2-furano)-1-(2-hidroxifenil)-2-propen-1-ona, rendimento 88%, sólido amarelo escuro; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,55 (1H₍₂₎, dd, *J*= 3,36; 1,76 Hz); 6,77 (1H₍₃₎, d, *J*= 3,41 Hz); 6,94 (1H₍₁₂₎, t); 7,02 (1H₍₁₁₎, d, *J*= 8,31 Hz); 7,49 (1H₍₁₃₎, t); 7,56 (1H_β, d, *J*= 15,11 Hz); 7,56 (1H₍₁₎, s); 7,68 (1H_α, d, *J*= 15,15 Hz); 7,92 (1H₍₁₀₎, d, *J*= 3,11 Hz); 12,88 (1H_(OH), s). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 112,85 (C₍₂₎); 117,16 (C₍₃₎); 117,64 (C_β); 118,56 (C₍₁₁₎); 118,86 (C₍₁₂₎); 120,06 (C₍₄₎); 129,65 (C₍₁₀₎); 131,14 (C_α); 136,32 (C₁₃); 145,42 (C₍₁₎); 151,54(C₈); 163,56 (C₍₉₎); 193,34 (C₍₇₎).

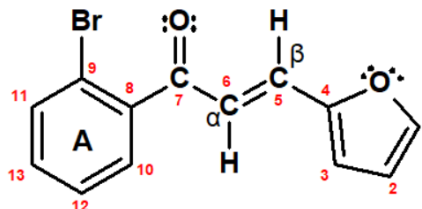


2'-NO₂-Furanochalcona: 3-(2-furano)-1-(2-nitrofenil)-2-propen-1-ona, rendimento 81%, sólido amarelo escuro; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,49 (1H₍₂₎, dd, *J*= 3,40; 1,76 Hz); 6,67 (1H₍₃₎, d, *J*= 3,44 Hz); 6,88 (1H_β, d, *J*= 15,88 Hz); 7,08 (1H_α, d, *J*= 15,88 Hz); 7,50 (1H₍₁₀₎, d, *J*= 7,56 Hz); 7,52 (1H₍₁₎, s); 7,64 (1H₍₁₂₎, t); 7,74 (1H₍₁₃₎, t); 8,16 (1H₍₁₁₎, d, *J*= 8,12 Hz). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 112,85 (C₍₂₎); 116,98 (C₍₃₎); 123,28 (C_β); 124,56 (C₍₁₁₎); 128,78 (C₍₁₀₎); 130,57 (C₍₁₂₎); 131,95 (C_α); 133,97 (C₁₃); 136,42 (C₍₄₎); 145,72 (C₍₁₎); 146,77 (C₍₉₎); 150,58 (C₈); 192,23 (C₍₇₎).

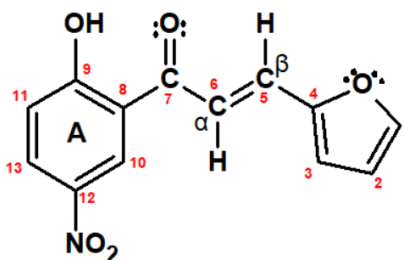


2'-Br-Furanochalcona: 3-(2-furano)-1-(2-bromofenil)-2-propen-1-ona, rendimento 74%, óleo marrom; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,51 (1H₍₂₎, dd, *J*= 3,42; 1,78 Hz); 6,70 (1H₍₃₎, d, *J*= 3,42 Hz); 6,98 (1H_β, d, *J*= 15,78 Hz); 7,21 (1H_α, d, *J*= 15,78 Hz); 7,32 (1H₍₁₂₎, m);

7,41 (1H_(11, 13), m); 7,54 (1H₍₁₎, s); 7,64); (1H₍₁₀₎, d, $J = 7,84$ Hz). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 112,80 (C₍₂₎); 116,74 (C₍₃₎); 119,52 (C₍₉₎); 123,54 (C _{β}); 127,33 (C₍₁₁₎); 129,17 (C₍₁₃₎); 131,31 (C₍₁₂₎); 132,25 (C _{α}); 133,46 (C₍₁₀₎); 141,14 (C₍₈₎); 145,57 (C₍₁₎); 151,07 (C₍₄₎); 194,15 (C₍₇₎).



2'-OH-5'-NO₂-Furanochalcona: 3-(2-furano)-1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-2-propen-1-ona, rendimento 78%, óleo marrom; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,59 (1H₍₂₎, dd, $J = 3,36$; 1,72 Hz); 6,89 (1H₍₃₎, d, $J = 3,35$ Hz); 7,12 (1H₍₁₁₎, d, $J = 9,21$ Hz); 7,57 (1H _{β} , d, $J = 15$ Hz); 7,78 (1H _{α} , d, $J = 15$ Hz); 8,37 (1H_(1; 13), m); 8,89 (1H₍₁₀₎, d, $J = 2,59$ Hz); 13,67 (1H_(OH), s). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 113,3 (C₍₂₎); 1165,95 (C _{β}); 118,89 (C₍₉₎); 118,98 (C₍₃₎); 119,57 (C₍₁₁₎); 126,08 (C₍₁₀₎); 130,80 (C₍₁₃₎); 133,14 (C _{α}); 139,55 (C₍₈₎); 146,46 (C₍₁₎); 151,13 (C₍₄₎); 168,42 (C₍₁₂₎); 192,46 (C₍₇₎).



Em todas as moléculas sintetizadas sinais característicos de compostos aromáticos e grupos vinílicos apresentando-se na faixa entre 6,3 a 8,4 ppm no espectro de RMN de ¹H e 110 a 200 ppm no espectro de RMN de ¹³C (SILVERSTEIN, *et al.* 2019).

Observa-se o padrão de formação da furanochalcona tendo em vista os sinais dos hidrogênios vinílicos (5 - H _{β} e 6 - H _{α}), dois sinais de dupletos com constante de acoplamento entre 15 e 16 Hz. Essa formação é a principal característica observada e pode ser comprovada através da análise de RMN (PAVIA, *et al.* 2015).

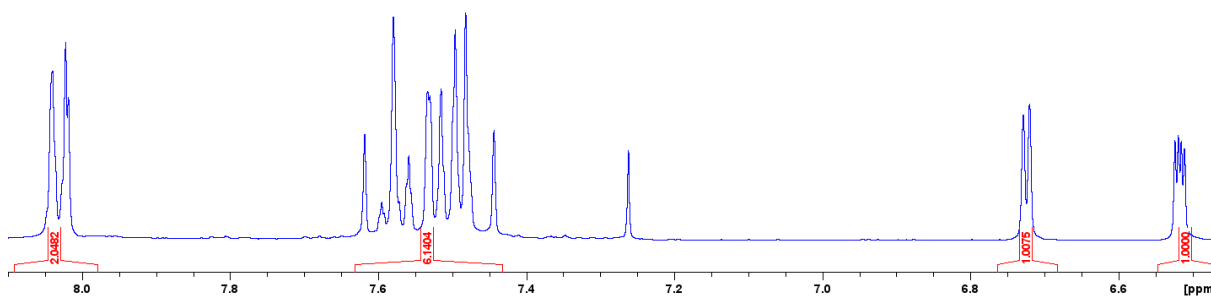
Atribuições mais detalhadas foram realizadas dos seguintes compostos: Furanochalcona e 2'-OH-Furanochalcona, estão descritas a seguir.

5.2.1 Furanochalcona

Analisando-se o espectro de RMN de ^1H como um todo (Apêndice A), não se observou sinais entre 9,0 a 10,0 ppm, característicos de hidrogênios do grupo aldeído, nesse caso não temos a presença de furaldeído na amostra do produto final. Outro sinal importante a ser buscado é o que se refere ao grupo metila da acetofenona, também utilizada como um dos reagentes. Estes hidrogênios deveriam aparecer na região dos hidrogênios acíclicos alifáticos, como um sinal agudo em 2,1-2,4 ppm, o que não foi observado (SILVERSTEIN, *et al.* 2019). Essas considerações nos levam a determinar que não houve resíduos de reagentes ao final da reação.

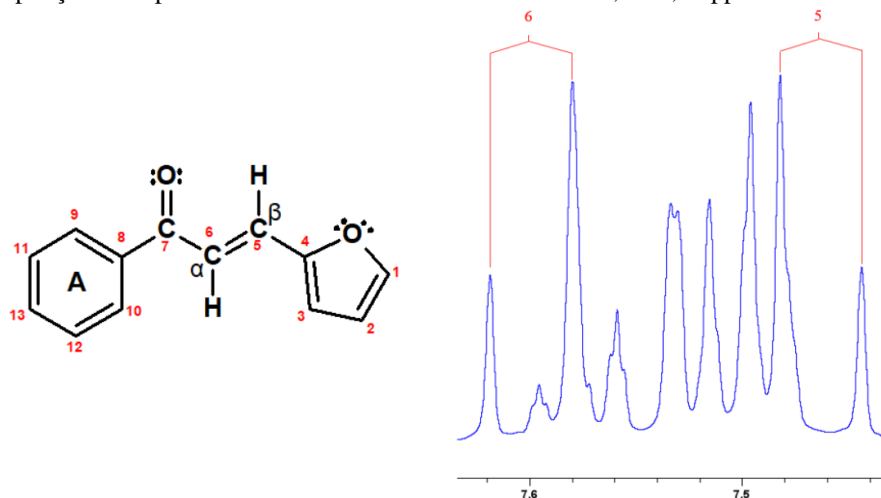
O espectro de RMN de ^1H apresentou sinais em 6,3 a 8,4 ppm (Figura 19), faixa característica de alenos e hidrogênios aromáticos (SILVERSTEIN, *et al.* 2019). Nesta região, destacamos os sinais de dupletos, um em 7,59 ppm, com constante de acoplamento de 15,50 Hz e outro em 7,46 ppm com constante de acoplamento de 15,34 Hz (Figura 20), refere-se aos hidrogênios vinílicos α e β , respectivamente. Esses valores de constante de acoplamento caracterizou a configuração *trans* desta dupla ligação carbono-carbono, pois a configuração *cis* possui constante de acoplamento entre 6 e 12 Hz (PAVIA, *et al.* 2015; SILVERSTEIN, *et al.* 2019).

Figura 19 Ampliação do espectro de RMN ^1H da Furanochalcona entre 6,3 e 8,4 ppm.



Fonte: o autor.

Figura 20 Ampliação do espectro de RMN ^1H Furanochalcona entre 7,3 e 7,65 ppm.



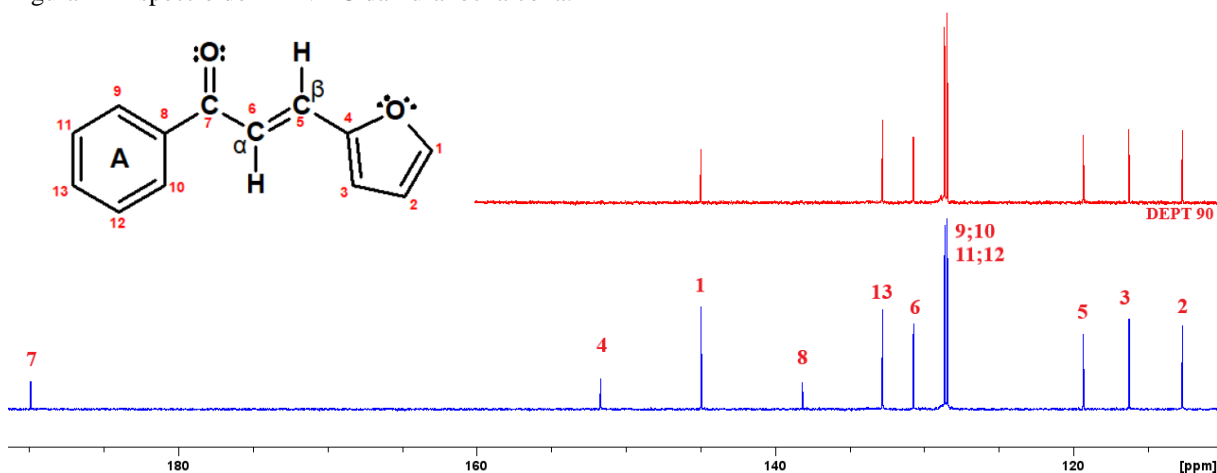
Fonte: o autor.

Alguns hidrogênios do anel aromático encontram-se em posição mais desblindada, ou seja, em campo mais baixo, ocasionada pelo efeito da corrente eletrônica de anel. O duplete em 8,03 ppm com constante de acoplamento de 7,15 Hz e integral de área correspondente a dois hidrogênios, é referente aos hidrogênios em posição *orto* do anel aromático ($\text{H}_{(9)}$ e $\text{H}_{(10)}$), os quais possuem mesmo ambiente químico. Essa maior desblindagem ocorre devido a corrente do anel e ao efeito adicional da carbonila, que deslocaliza os elétrons, consequentemente desblindando-os (PAVIA, *et al.* 2015; SILVERSTEIN, *et al.* 2019).

Os sinais mais blindados do espectro pertencem ao grupo furano. Sendo assim, o sinal em 6,51 ppm, com aspecto de um duplo duplete e integral de área referente a um hidrogênio, corresponde ao hidrogênio $\text{H}_{(2)}$. O sinal representado por um duplete em 6,72 ppm, com integral de um hidrogênio, é referente ao hidrogênio ligado ao carbono 3, $\text{H}_{(3)}$.

Os hidrogênios em posição *meta* e *para* do anel aromático ($\text{H}_{(11)}$, $\text{H}_{(12)}$ e $\text{H}_{(13)}$), assim como o hidrogênio ligado ao carbono 1 do anel furano ($\text{H}_{(1)}$) encontram-se sobrepostos na região entre 7,4 e 7,6 ppm (PAVIA, *et al.* 2015; SILVERSTEIN, *et al.* 2019).

O espectro de RMN de ^{13}C (Apêndice B) com ampliação apresentada na Figura 21, observa-se a presença de sinais apenas acima de 110 ppm, o que dá a indicação de presença de carbonos de alenos, aromáticos e carbonílicos. Este resultado é positivo, pois está de acordo com o produto desejado.

Figura 21 Espectro de RMN ^{13}C da Furanochalcona.

Fonte: o autor.

A presença de um sinal entre 182 e 215 ppm, mais precisamente em 190 ppm, é um indicativo da presença de carbono carbonílico, característico de cetona ou aldeído (nesse caso, são os dois reagentes utilizados). Entretanto, a ausência de sinal entre 0 e 40 ppm comprovou que não há presença do reagente acetofenona, pois o carbono alquila primário apareceria nessa região do espectro. Além disso, o DEPT 90 não apresentou sinal entre 182 e 215 ppm, concluiu-se então que o carbono em 190 ppm é referente a carbonila de cetona formada, a furanochalcona. Estes dados corroboram com os dados de RMN de ^1H (PAVIA, *et al.* 2015; SILVERSTEIN, *et al.* 2019).

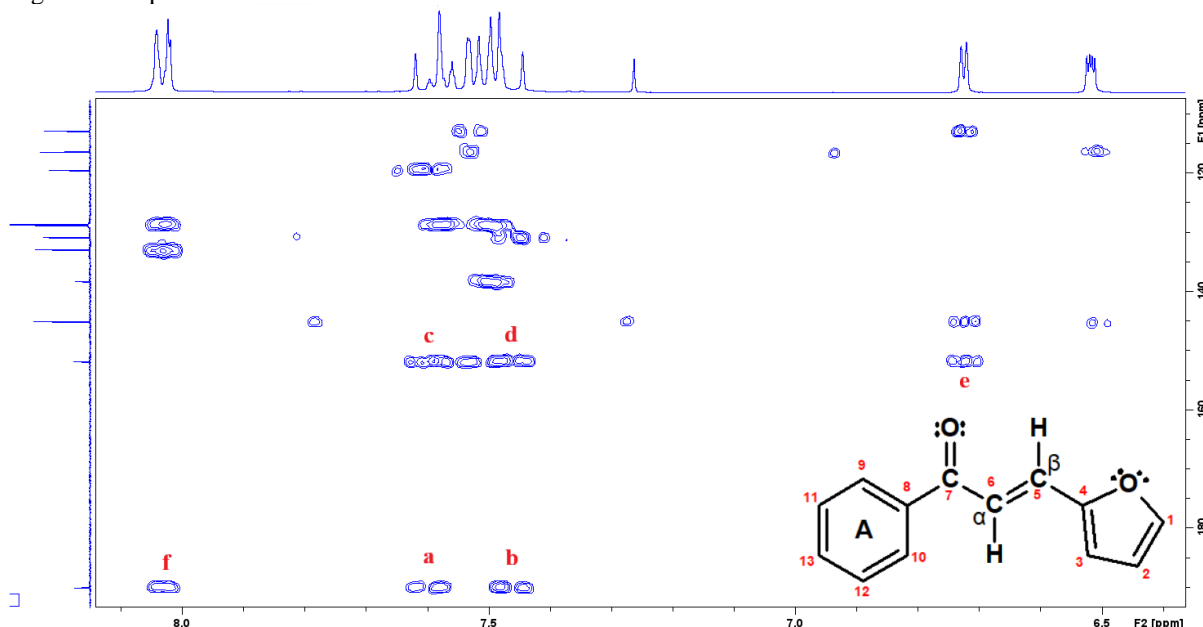
O anel aromático A apresenta carbonos com sinais característicos no espectro, os carbonos em posição *orto* e *meta* ($\text{C}_{(9)} - \text{C}_{(12)}$), por não possuírem nenhum substituinte, adquirem ambientes químicos semelhantes e assim aparecem como dois picos bem próximos em cerca de 128 ppm. Já o carbono em posição *para* ($\text{C}_{(13)}$) está levemente localizado em campo mais baixo, em 130,71 ppm, isso ocorre devido a sua leve desblindagem ocasionada pelo efeito de corrente do anel. O carbono que está ligado ao carbono carbonílico ($\text{C}_{(8)}$) está mais desblindado, em 138,15 ppm justamente por estar próximo ao oxigênio que deslocaliza a nuvem eletrônica para ele.

Carbonos do grupo furano, opostos ao oxigênio ($\text{C}_{(2)}$ e $\text{C}_{(3)}$) possuem sinais característicos quando um grupo “R” alceno, está ligado ao carbono adjacente ao oxigênio e aparecem em 112,6 e 11,25 ppm, respectivamente. Já os carbonos $\text{C}_{(1)}$ e $\text{C}_{(4)}$, por estarem vizinhos ao oxigênio aparecem em 144,94 ppm ($\text{C}_{(1)}$) e 151,68 ppm ($\text{C}_{(4)}$).

Para uma melhor interpretação, obteve-se os espectros bidimensionais de RMN, o HMBC de correlação heteronuclear C-H de longa distância (2 ou mais ligações de distância), e o HMQC de correlação heteronuclear C-H diretamente ligados.

Bidimensional HMBC demonstra a interação de sinais do espectro de ^1H (espectro na horizontal) com o espectro de RMN de ^{13}C (espectro na vertical). Desta maneira, os sinais encontrados são interações de um carbono com hidrogênio(s) com no mínimo duas ligações de distância (Apêndice C). Uma ampliação deste espectro bidimensional está apresentada na Figura 22 destacando-se os pontos de interações importantes que demonstram a formação do produto desejado (furanochalcona) e corroboram com os demais dados espectroscópicos apresentados até aqui. O ponto **a** correlaciona o carbono carbonílico ($\text{C}_{(7)}$) com o hidrogênio β em três ligações de distância e o sinal **b** correlaciona o carbono carbonílico com o hidrogênio α a duas ligações de distância, assim como o ponto **f** correlaciona o mesmo carbono com os hidrogênios *orto* do anel aromático. Da mesma maneira, os pontos **c** e **d** mostram a correlação do $\text{C}_{(4)}$ do anel furano com o hidrogênio β e o hidrogênio α da dupla ligação vinílica, respectivamente, assim como o ponto **e** correlaciona o mesmo carbono com o hidrogênio $\text{H}_{(3)}$ do anel furano.

Figura 22 Espectro de RMN Bidimensional HMBC da furanochalcona.

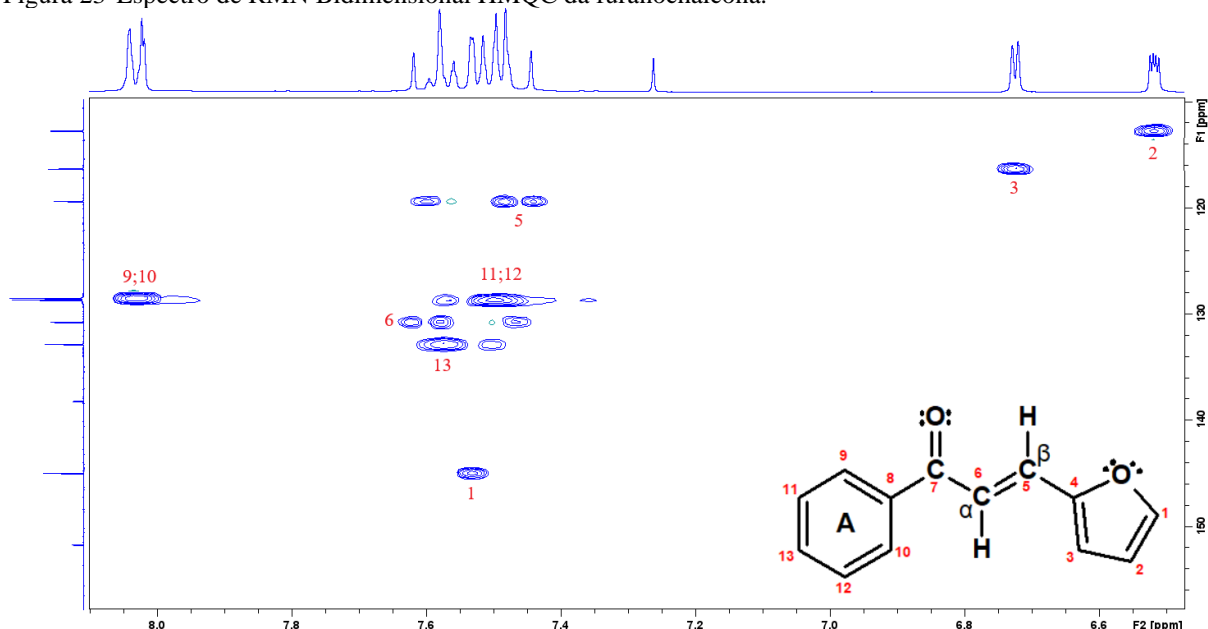


Fonte: o autor.

Fez-se uso do espectro bidimensional HMQC para atribuir com precisão os sinais de carbono que estão ligados diretamente com um hidrogênio. A Figura 23 mostra a essa correlação de espectros apontando os sinais correlacionados com suas respectivas numerações.

Essa correlação colabora, juntamente com o DEPT 90, a definição de carbonos sp^3 , ou seja, que não estão ligados a hidrogênios.

Figura 23 Espectro de RMN Bidimensional HMQC da furanochalcona.

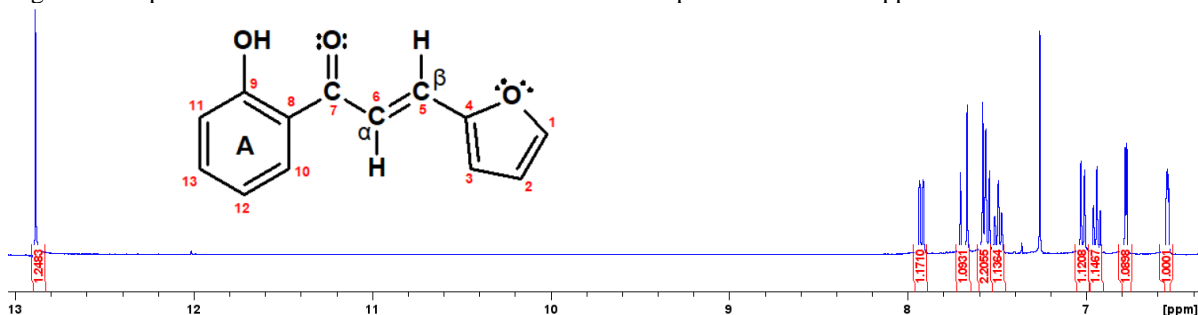


Fonte: o autor.

5.2.2 2'-OH-Furanochalcona

O espectro de RMN de 1H da furanochalcona substituída com hidroxila fornece um sinal característico desse grupamento, devido a interação intermolecular do tipo ligação de hidrogênio com o oxigênio, seu sinal é deslocado para uma região mais desblindada, entre 10 e 13 ppm, o que se compra com um sinal agudo em 12,88 ppm (Figura 23), nesse caso, hidroxila ligada ao anel aromático em posição *orto*.

Figura 24 Espectro de RMN 1H da 2'-OH-Furanochalcona ampliado entre 6 e 13 ppm.

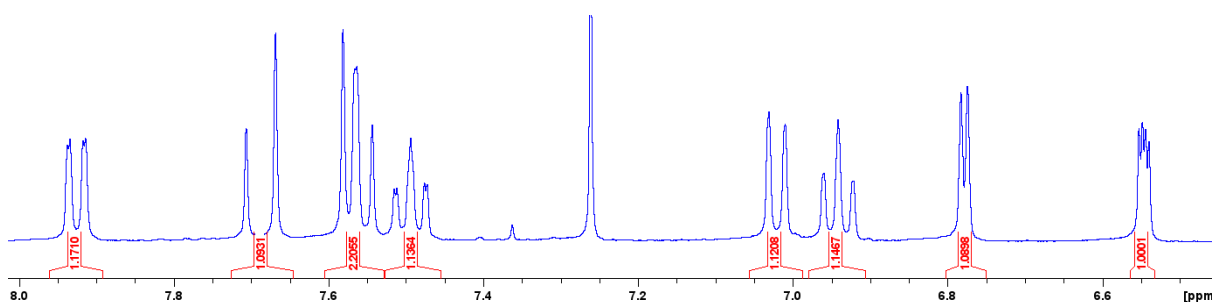


Fonte: o autor.

Ampliando o espectro entre 6 e 8 ppm (Figura 25), faz-se a análise das duplas ligações vinílicas. Para esse molécula, esses sinais encontram-se em 7,56 ppm para o hidrogênio 5- $H_{(\beta)}$,

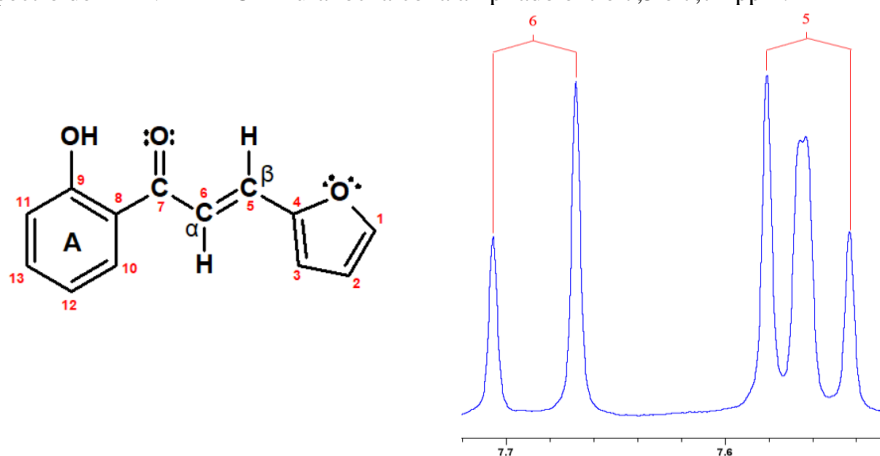
e em 7,68 para o hidrogênio 6-H_(α) (Figura 26), apresentando-se com constantes de acoplamento de 15,13 e 15,16 Hz respectivamente, fazendo assim a comprovação da formação do produto esperado.

Figura 25 Espectro de RMN ¹H 2'-OH-Furanochalcona ampliado entre 6 e 8 ppm.



Fonte: o autor.

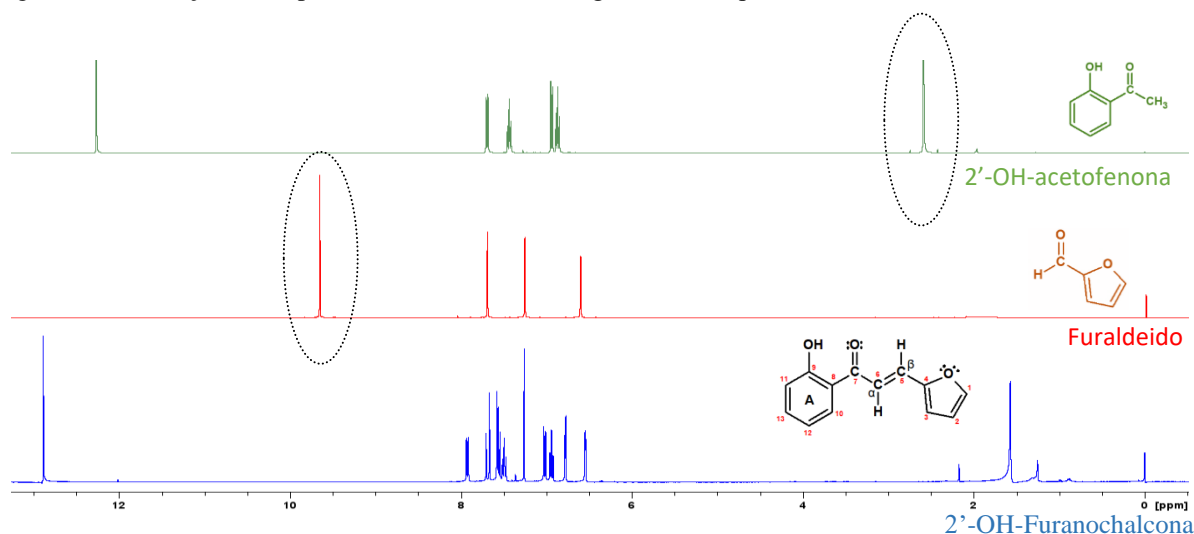
Figura 26 Espectro de RMN ¹H 2'-OH-Furanochalcona ampliado entre 7,5 e 7,72 ppm.



Fonte: o autor.

Para verificar a pureza e a presença de sobras de reagentes, fez-se uma correlação dos espectros de RMN ¹H dos reagentes 2'-OH-acetofenona e o furaldeído com o espectro do produto 2'-OH-Furanochalcona (Figura 27). O sinal de hidrogênio do aldeído, no reagente em 9,65 ppm, pode-se notar a ausência desse sinal no espectro do produto, comprovando que não há sobra desse reagente em específico. O sinal característico de alceno de cetona aromática apresenta-se um sinal simpleto agudo entre 2 e 3 ppm, o que podemos observar no espectro do reagente 2'-OH-acetofenona e não observamos no produto formado. Isso nos leva a comprovação de que os reagentes foram consumidos durante a síntese e eventuais sobras eliminados durante o processo.

Figura 27 Correlação dos espectros de RMN ^1H dos reagentes com o produto 2'-OH-Furanochalcona

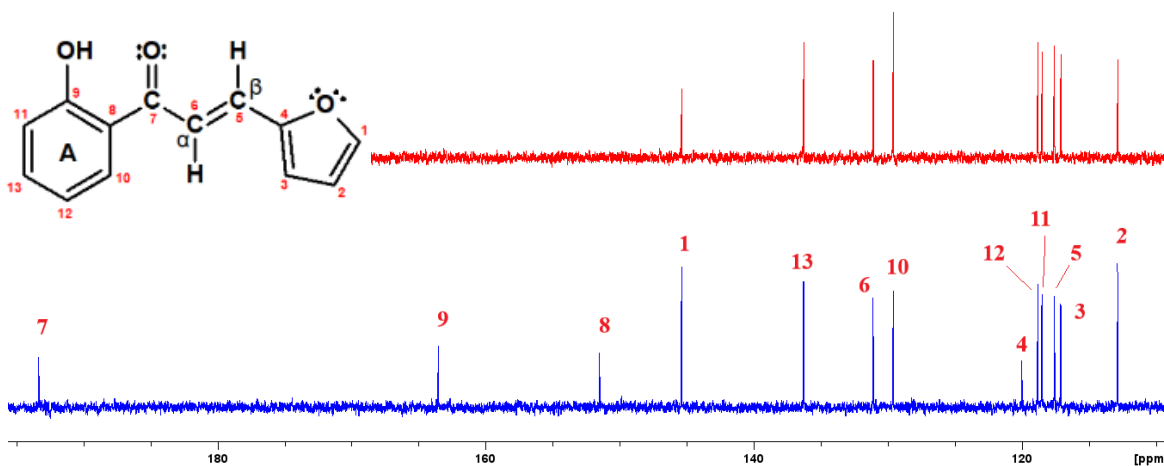


Fonte: O autor.

Os sinais que são observados a direita do espectro do produto, são sinais de solventes residuais, nesse caso, o sinal em 1,25 ppm característico de etanol, sinal em 1,57 ppm característico de água (umidade) e sinal em 2,17 característico de acetona.

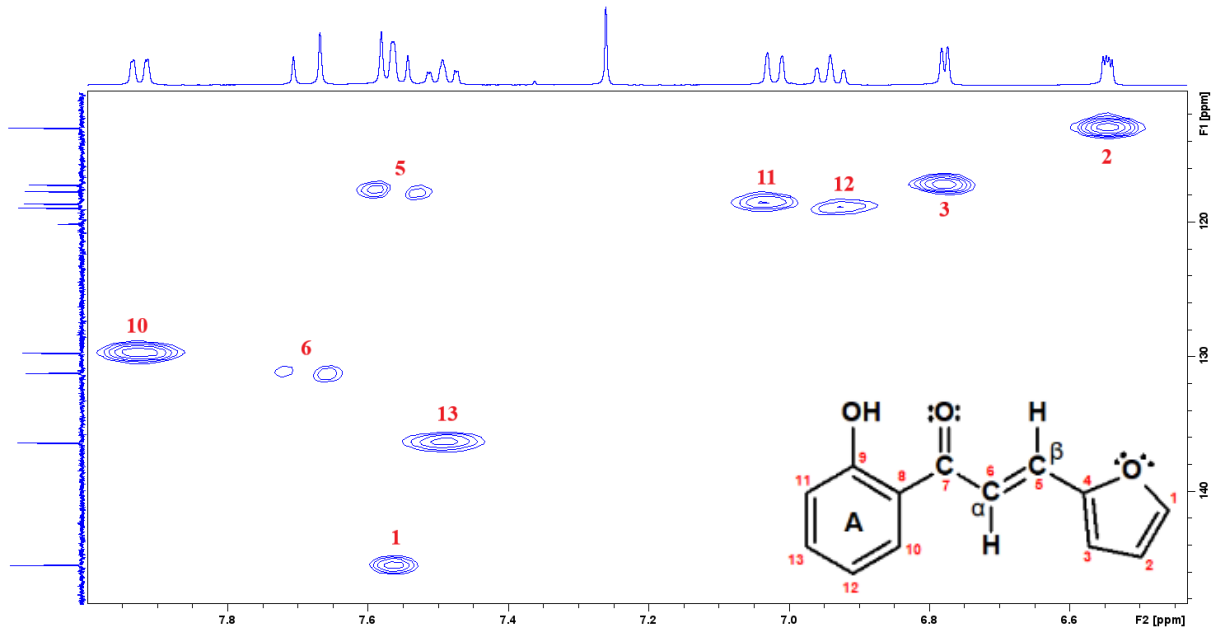
O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28), juntamente com os espectros bidimensional HMQC (Figura 29), faz-se as atribuições para cada carbono presente na molécula, observando presença de sinais apenas acima de 110 ppm, o que dá a indicação de presença de carbonos de alcenos, aromáticos e carbonílicos. No espectro bidimensional HMBC (figura 30), utilizando o mesmo formato de interpretação da Furanochalcona, atribuiu-se os pontos **a** e **b** para a correlação de sinais do carbono carbonílico $\text{C}_{(7)}$ com os hidrogênios vinílicos $5\text{-H}_{(\beta)}$ $6\text{-H}_{(\alpha)}$ respectivamente, assim como os pontos assinalados como **c** e **d** para a correlação do carbono $\text{C}_{(4)}$ do anel furano com os hidrogênios vinílicos $5\text{-H}_{(\beta)}$ $6\text{-H}_{(\alpha)}$ respectivamente.

Figura 28 Espectro de RMN ^{13}C da 2'-OH-Furanochalcona.



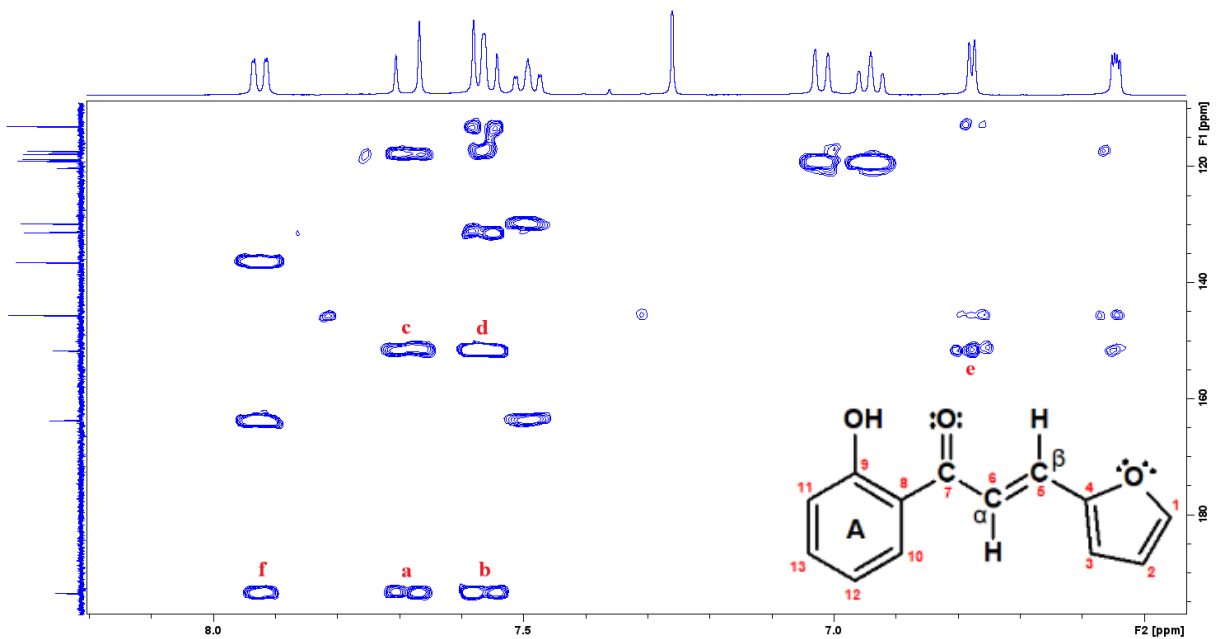
Fonte: o autor.

Figura 29 Espectro de RMN 2D HMQC da 2'-OH-Furanochalcona.



Fonte: o autor.

Figura 30 Espectro de RMN 2D HMBC da 2'-OH-Furanochalcona.



Fonte: o autor.

Sinais nos espectros que não se adequaram a estrutura do composto esperado foram atribuídos a sobras de solventes que, em sua maioria, são de quantidade mínima o que não interfere nos resultados.

5.3 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

5.3.1 Método DPPH

Para avaliar o potencial antioxidante das Furanochalconas obtidas por síntese em comparação com a quercetina, fez-se amostragem nas concentrações 1,0; 5,0; 10,0; 15,0 e 20,0 mmol L⁻¹ para as Furanochalconas e nas concentrações 1,0; 2,5; 5,0; 7,5; e 10,0 mmol L⁻¹ para o padrão quercetina. Todas as concentrações foram colocadas frente a uma solução de DPPH e incubadas por 30 minutos, após realizou-se leitura da absorbância UV-vis em 517nm.

Toda a amostragem foi realizada em triplicata e o resultado da análise com DPPH é expresso em um gráfico da média das porcentagens de inibição *versus* a concentração e assim foi obtida uma curva padrão (Figura 31) utilizando a seguinte fórmula da porcentagem de atividade antioxidante (%AAO):

$$\% \text{ AAO} = \frac{(A_{\text{DPPH}} - A_{517\text{nm}}(\text{amostra}))}{A_{\text{DPPH}}} \times 100$$

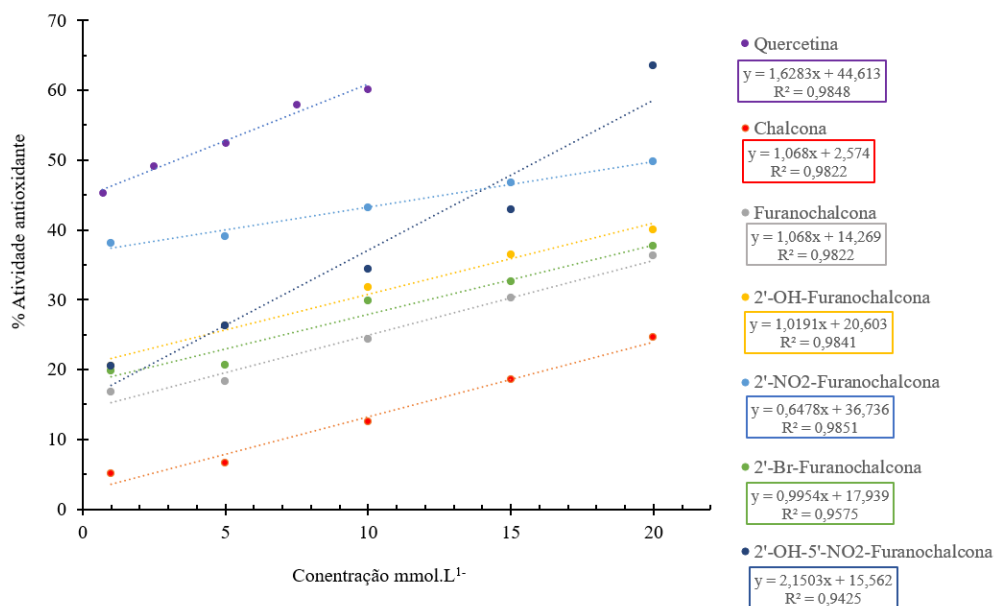
e a partir da inclinação da reta, utilizou-se o cálculo de regressão linear para obter os valores de concentração IC₅₀:

$$y = a \cdot x + b$$

onde os valores “a” e “b” são obtidos a partir do gráfico, sendo “y” = 50 e “x” o valor de concentração IC₅₀, ou seja:

$$\text{IC}_{50} = \frac{(50 - b)}{a}$$

Fez-se o cálculo do IC₅₀, ou seja, a concentração mínima para inibir 50% do radical DPPH. Esses resultados foram expressos na Tabela 04 (PIRES *et al.*, 2017):

Figura 31 Curvas padrões ([] mmol L⁻¹ x %AAO)

Fonte: o autor.

Tabela 4 Valores de IC₅₀ para as furanochalconas e o padrão quercetina.

Amostra	IC ₅₀ (mmol L ⁻¹)
Quercetina	3,31
Chalcona	44,41
Furanochalcona	35,44
2'-OH-Furanochalcona	28,85
2'-NO ₂ -Furanochalcona	20,48
2'-Br-Furanochalcona	32,21
2'-OH-5'-NO ₂ -Furanochalcona	16,02

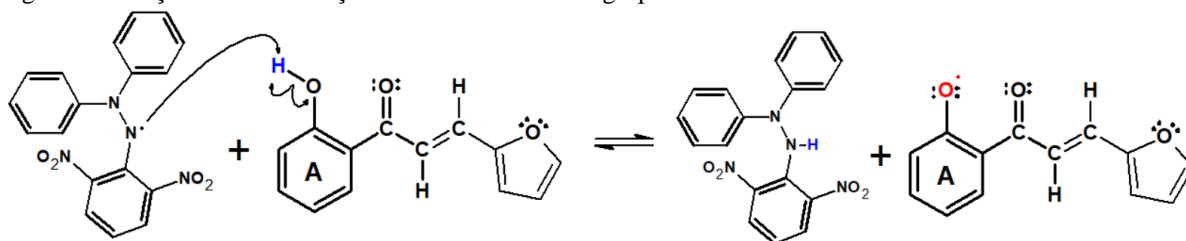
Fonte: o autor

Quanto maior a concentração necessária para a inibição, menos eficaz é a capacidade antioxidante, sobre isso, observa-se que os valores de IC₅₀ das furanochalconas são mais elevados quando comparados com a quercetina que definiu-se uma faixa de concentração menor. Porém, com estes resultados podemos verificar que, a pesar de mais elevados, todas as substâncias apresentaram uma determinada atividade antioxidante frente ao radical DPPH, em especial a 2'-OH-Furanochalcona com IC₅₀ igual a 28,85 mmol L⁻¹ e a 2'-OH-5'-NO₂-Furanochalcona com IC₅₀ igual a 16,02 mmol L⁻¹.

A ação antioxidante pronunciada nesses compostos acontece devido à natureza dos substituintes. No caso do substituinte hidroxilado, a ação acontece na saída do hidrogênio da

hidroxila para interagir com o radical do oxidante, consequentemente promovendo sua inibição (Figura 32) (BRAND-WILLIAMS, *et al.* 1995).

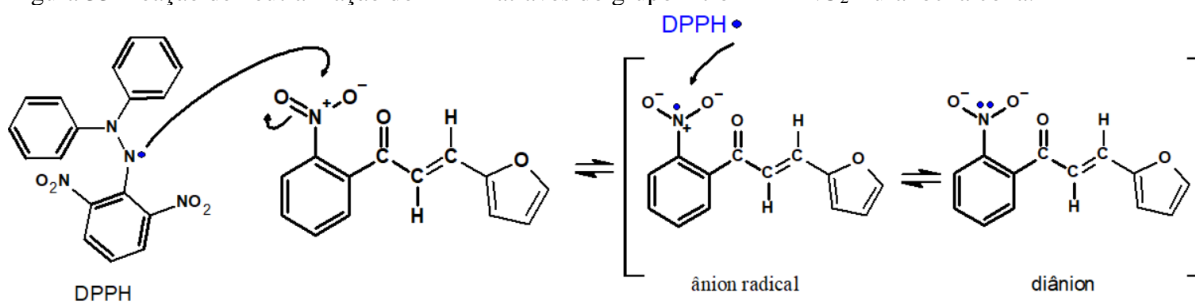
Figura 32 Reação de neutralização do DPPH através do grupo hidroxila da 2'-OH-Furanochalcona.



Fonte: O autor.

Para os compostos nitrados, a interação acontece por transferência de elétrons. Naturalmente ocorre a ressonância no anel aromático juntamente com o grupo nitro tornando-o negativamente carregado assim podendo agir como doador de elétrons para o oxidante estabilizando-o, tornando assim o composto um ânion radical e diânion (Figura 33) (ZHANG; BRIAN, 1993; ZHANG, 2009).

Figura 33 Reação de neutralização do DPPH através do grupo nitro da 2'-NO₂-Furanochalcona.



Fonte: O autor.

É justificável a maior atividade antioxidante no composto que possui substituintes nitro e hidroxila, devido a interação dupla com o oxidante.

A substância com maior IC₅₀ foi a substituída com bromo, apesar de ser um halogênio com considerável eletronegatividade, por ser um elemento volumoso, interfere na interação com o radical DPPH dificultando sua inibição.

Comparativamente, fez-se a análise da chalcona sem substituinte para avaliar se a presença de substituintes em posição *orto* juntamente com a substituição do anel aromático B por um anel aromático furano, tem alguma modificação nos resultados da análise antioxidante com DPPH. Observou-se que as Furanochalconas obtiveram melhores resultados em relação a

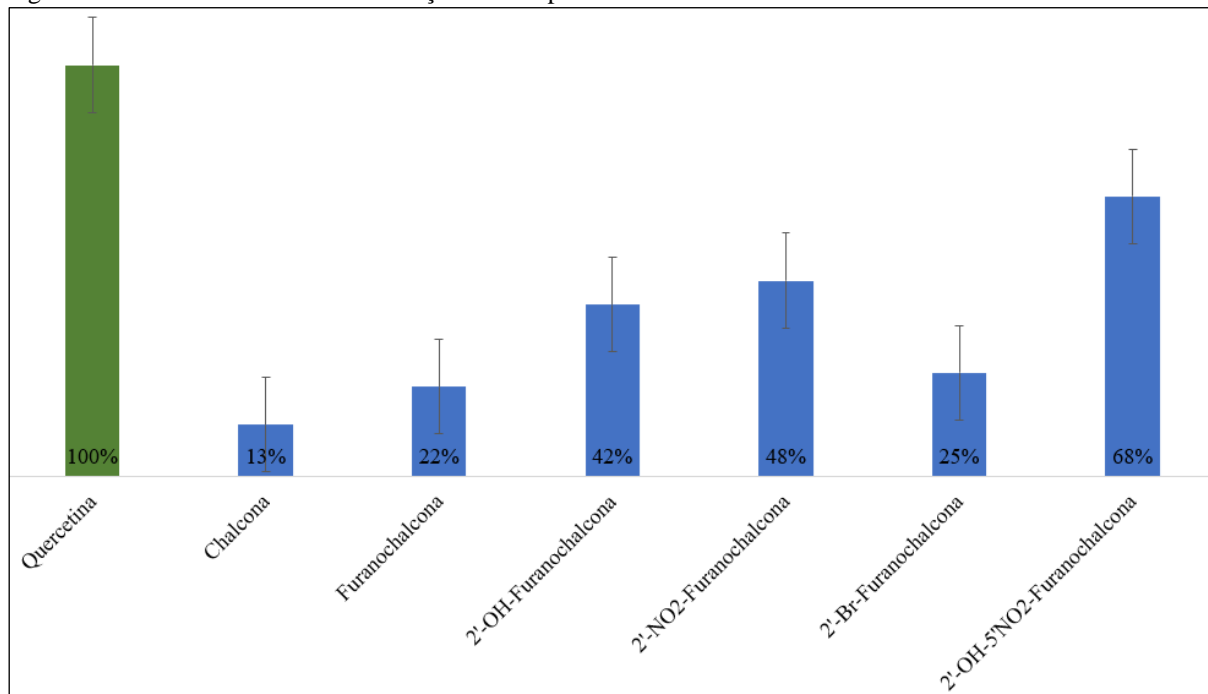
chalcona. Isso nos leva a considerar que modificações da estrutura, tanto no substituinte no anel aromático e a substituição do anel B por anel furano, tiveram melhoras consideráveis.

5.3.2 Método de redução do complexo fosfomolibdênio

A forma de avaliar a capacidade antioxidante frente a redução do molibdênio (VI) a molibdênio (V) na presença de compostos antioxidantes resultando na formação do complexo fosfomolibdênio utiliza uma equação de Atividade Antioxidante Relativa (%AAR) mostrada por Negri e colaboradores (2009) que por sua vez utilizaram um padrão de comparação sendo considerado como 100% de inibição e a partir dessa informação calculou-se a porcentagem de inibição relativa ao padrão utilizando-se da mesma concentração tanto para o padrão como para as demais amostras.

A quercetina também foi empregada como padrão e admitiu-se 100% de inibição para esta substância, fez-se os cálculos para os demais compostos, apresentados na Figura 34, onde o valor é uma média das porcentagens das concentrações utilizadas de 1; 5; 10; e 20 mmol L⁻¹.

Figura 34 Resultado da análise de redução do complexo fosfomolibdênio.



Fonte: o autor.

A amostragem que obteve maior porcentagem relativa a quercetina foi 2'-OH-5'-NO₂-Furanochalcona e corrobora com os resultados da análise frente ao radical DPPH na qual apresentou menor IC₅₀ seguido da 2'-OH-Furanochalcona e da 2'-NO₂-Furanochalcona,

superiores as moléculas sem substituintes. Assim podemos constatar que Furanochalconas substituídas possuem maior atividade antioxidante em comparação com a furanochalcona e a chalcona, ambas sem substituintes.

6 CONCLUSÕES

Utilizando-se uma metodologia adaptada da literatura foi possível realizar a síntese orgânica para a formação de uma série de furanochalconas, obtendo-se rendimento e pureza apreciáveis, o que se pode comprovar através das caracterizações por RMN uni e bidimensional, observando-se a ausência de subprodutos, impurezas e sobras de reagentes, podendo concluir que a síntese ultrassônica funcionou muito bem para este trabalho.

Na avaliação da atividade antioxidante, os resultados obtidos foram avaliados e comparados com o emprego de duas metodologias. Tanto a inserção de substituintes no anel aromático quanto a substituição do anel benzênico B por um anel furano fez com que os resultados fossem mais satisfatórios. Os compostos 2'-OH-Furanochalcona, o 2'-NO₂-Furanochalcona e o 2'-OH-5'-NO₂-Furanochalcona apresentaram os melhores resultados em termos de atividade antioxidante. Os resultados obtidos pelo método de inibição do radical DPPH corroboraram com os resultados obtidos pelo método de redução do complexo fosfomolibdênio.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

- Estudo e síntese de novas furanochalconas utilizando diferentes substituintes em posições distintas e conectar com diferentes estruturas.

- Verificar a atividade antioxidante utilizando outras metodologias descritas na literatura.

- Realizar estudo biológico frente a alguma patologia (interação com vírus, bactéria, protozoário etc.) juntamente com estudo de ancoragem molecular.

- Realizar estudo computacional sobre o equilíbrio conformacional das referidas moléculas.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. J. DOS S. **Furanos na síntese de novos compostos heterocíclicos**, 2016. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade de Coimbra, Coimbra – Portugal, 2016.
- ALVES, C. Q.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P.; BAHIA, M. V.; AGUIAR, R. M. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2202–2210, 2010.
- ANVISA. DCB – **Denominações Comuns Brasileiras**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/denominacao-comum-brasileira>>. Acesso em: 31 jul. 2020.
- ANVISA. **Consulta de medicamentos**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?categoriasRegulatorias=6&periodoPublicacaoInicial=2000-01-01&periodoPublicacaoFinal=2021-08-30&situacaoRegistro=V>>. Acesso em: 3 set. 2021.
- ARIAS, K. S.; CLIMENT, M. J.; CORMA, A.; IBORRA, S. Chemicals from Biomass: Synthesis of Biologically Active Furanochalcones by Claisen–Schmidt Condensation of Biomass-Derived 5-hydroxymethylfurfural (HMF) with Acetophenones. **Topics in Catalysis**, v. 59, n. 13–14, p. 1257–1265, 2016. Springer US.
- BAIG, R. B. N.; VARMA, R. S. Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. **Chem. Soc. Rev.**, v. 41, n. 4, p. 1559–1584, 2012.
- BANERJEE, R.; HKS, K.; BANERJEE, M. Medicinal significance of furan derivatives: A Review. **Int. J. Rev. Life. Sci**, v. 2, n. 1, p. 7–16, 2012.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113–123, 2006.
- BARTLE, K. D.; JONES, D. W. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. **Analytical Methods for Coal and Coal Products**. v. 4, p.103–160, 1978.
- BIOVERA. **Processador ultrassônico / Sonicador de ponteira**. Disponível em: <<https://www.biovera.com.br/noticias/saiba-tudo-sobre-processador-ultrassonico-sonicador-de-ponteira-sonicador/>>. Acesso em: 25 jul. 2020.
- BOTHNER-BY, A. A. Nuclear Magnetic Resonance. Applications to Organic Chemistry. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, n. 18, p. 5013–5014, 1959.
- BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25–30, 1995.
- BUDHIRAJA, A.; KADIAN, K.; KAUR, M.; *et al.* Synthesis and biological evaluation of naphthalene, furan and pyrrole based chalcones as cytotoxic and antimicrobial agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 9, p. 2133–2140, 2012.

CARRUTHERS, W.; COLDHAM, I. **Modern Methods of Organic Synthesis**. 4^o ed. Cambridge University Press, 2004.

CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G. DE; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 441–449, 2007.

CHEMICAL, C. **Antagonista do receptor da adenosina A2A: Preladenant**. Disponível em: <<https://www.caymanchem.com/product/22210/preladenant>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

DRÖGE, W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 1, p. 47–95, 2002.

GARCÍA, E.; OCHOA, R.; VÁSQUEZ, I.; *et al.* Furanchalcone–biphenyl hybrids: synthesis, in silico studies, antitrypanosomal and cytotoxic activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, n. 4, p. 608–622, 2019.

GEROTHANASSIS, I. P.; TROGANIS, A.; EXARCHOU, V.; BARBAROSSOU, K. Nuclear Magnetic Mesonance (NMR) spectroscopy: basic principles and phenomena, and their applications to chemistry, biology and medicine. **Chem. Educ. Res. Pract.**, v. 3, n. 2, p. 229–252, 2002.

GONG, C.; HART, D. P. Ultrasound induced cavitation and sonochemical yields. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 104, n. 5, p. 2675–2682, 1998.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D. Modelagem Molecular de Fármacos. **Revista Processos Químicos**, v. 2, n. 4, p. 24–36, 2008.

HASSAN, S. Y. Synthesis and biological activity of some new pyrazoline and pyrimidine derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 7, p. 1286–1298, 2011.

JAMES, T. L. **Fundamentals of NMR**. University of California, U.S.A, 1998.

JAYAPRAKASHA, G. K.; PATIL, B. S. In vitro evaluation of the antioxidant activities in fruit extracts from citron and blood orange. **Food Chemistry**, v. 101, n. 1, p. 410–418, 2007.

KLIMCZAK, I.; MAŁECKA, M.; SZLACHTA, M.; GLISZCZYŃSKA-ŚWIGŁO, A. Effect of storage on the content of polyphenols, vitamin C and the antioxidant activity of orange juices. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 20, n. 3–4, p. 313–322, 2007.

KOZLOWSKI, D.; TROUILLAS, P.; CALLISTE, C.; *et al.* Density functional theory study of the conformational, electronic, and antioxidant properties of natural chalcones. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 6, p. 1138–1145, 2007.

LI, J. W. H.; VEDERAS, J. C. Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? **Science**, v. 325, n. 5937, p. 161–165, 2009.

LUPACCHINI, M.; MASCITTI, A.; GIACHI, G.; *et al.* Sonochemistry in non-conventional, green solvents or solvent-free reactions. **Tetrahedron**, v. 73, n. 6, p. 609–653, 2017.

MALLADI, S.; NADH, R. V.; BABU, K. S.; BABU, P. S. Synthesis and antibacterial activity

studies of 2,4-di substituted furan derivatives. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 6, n. 4, p. 345–353, 2017. Beni-Suef University.

MATHIAS, F. T. **Bula do Cloridrato de Prazosina**. Disponível em: <<https://consultaremedios.com.br/cloridrato-de-prazosina/bula>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

MCE. **Receptor de adenosina: Preladenant**. Disponível em: <https://www.medchemexpress.com/Preladenant.html?src=googleproduct&gclid=Cj0KCQjwgo_5BRDuARIsADDEntRRG3leNInPHBTSLOJP_NwqKzaYGez2RTwDfOX36wOxMSOPcV2AFgaAvITEALw_wcB>. Acesso em: 31 jul. 2020.

NEGRI, M. L. S.; POSSAMAI, J. C.; NAKASHIMA, T. Atividade antioxidante das folhas de espinheira-santa - *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss., secas em diferentes temperaturas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2b, p. 553–556, 2009.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 3, p. 311–335, 2012.

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, 2015.

PIRES, J.; TORRES, P. B.; SANTOS, D. Y. A. C. DOS; CHOW, F. Ensaio em microplaca do potencial antioxidante através do método de sequestro do radical livre DPPH para extratos de algas. **Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo**, p. 6, 2017.

PUBCHEM. **PubChem Compound Summary for CID 5479529, Cefuroxime**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cefuroxime>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

PUBCHEM. **PubChem Compound Summary for CID 4893, Prazosin**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Prazosin>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

RAMALHO, V. C.; JORGE, N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 755–760, 2006.

RANGA RAO, R.; TIWARI, A. K.; PRABHAKAR REDDY, P.; *et al.* Synthesis of antihyperglycemic, α -glucosidase inhibitory, and DPPH free radical scavenging furanochalcones. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 6, p. 760–774, 2012. D

ROBINSON, S. J.; PETZER, J. P.; PETZER, A.; BERGH, J. J.; LOURENS, A. C. U. Selected furanochalcones as inhibitors of monoamine oxidase. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 17, p. 4985–4989, 2013.

ROZADA, T. DE C. **Análise da associação de aminoácidos e receptores de carboidratos com alguns carboidratos representativos através de rmn e cálculos teóricos**. 2015. Tese (Doutorado em Ciência) Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2015.

SANGI, D. P. SYNTHETIC STRATEGIES IN DRUG DISCOVERY: EMPLOYING DIVERSITY-ORIENTED SYNTHESIS. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 995–1006, 2016.

SANTOS, F. F. P. DOS. **Produção de biodiesel assistida por ultra-som**. 2009. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Engenharia Química, Universidade Federal do Ceará, Ceará, 2009.

SCHNEIDER, C. C. **Utilização de ultrassom em química orgânica**. 2005. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação Bacharelado em Química) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2005.

SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F.; KIEMLE, D.; BRYCE, D. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 8º ed. LTC, 2019.

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

SIRAJ B. SHAIKH, SADIQUA MUJAHID, NAZIA TAMBAT, KHUDEJA SALGAR, R. V. N. Heteroaryl Chalcones: A Review with Special Focus on Heterocyclic Aryl Ring and their Pharmacological Activities. **International Journal for Pharmaceutical research Scholars**, v. 3, n. 2, p. 540–550, 2014.

SIVAKUMAR, P. M.; PRABHAKAR, P. K.; DOBLE, M. Synthesis, antioxidant evaluation, and quantitative structure–activity relationship studies of chalcones. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 4, p. 482–492, 2011.

SOUSA, C. M. D. M.; SILVA, H. R. E.; VIEIRA-JR., G. M.; *et al.* Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 351–355, 2007.

STERN, M. K.; CHENG, B. K. Amination of nitrobenzene via nucleophilic aromatic substitution for hydrogen: direct formation of aromatic amide bonds. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 24, p. 6883–6888, 1993.

SURESH, J.; BAEK, S. C.; RAMAKRISHNAN, S. P.; KIM, H.; MATHEW, B. Discovery of potent and reversible MAO-B inhibitors as furanochalcones. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 108, p. 660–664, 2018. Elsevier B.V.

SUSANTI VH, E.; EKO SETYOWATI, W. A. A Green Synthesis of Chalcones As an Antioxidant and Anticancer. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 299, n. 1, p. 012077, 2018.

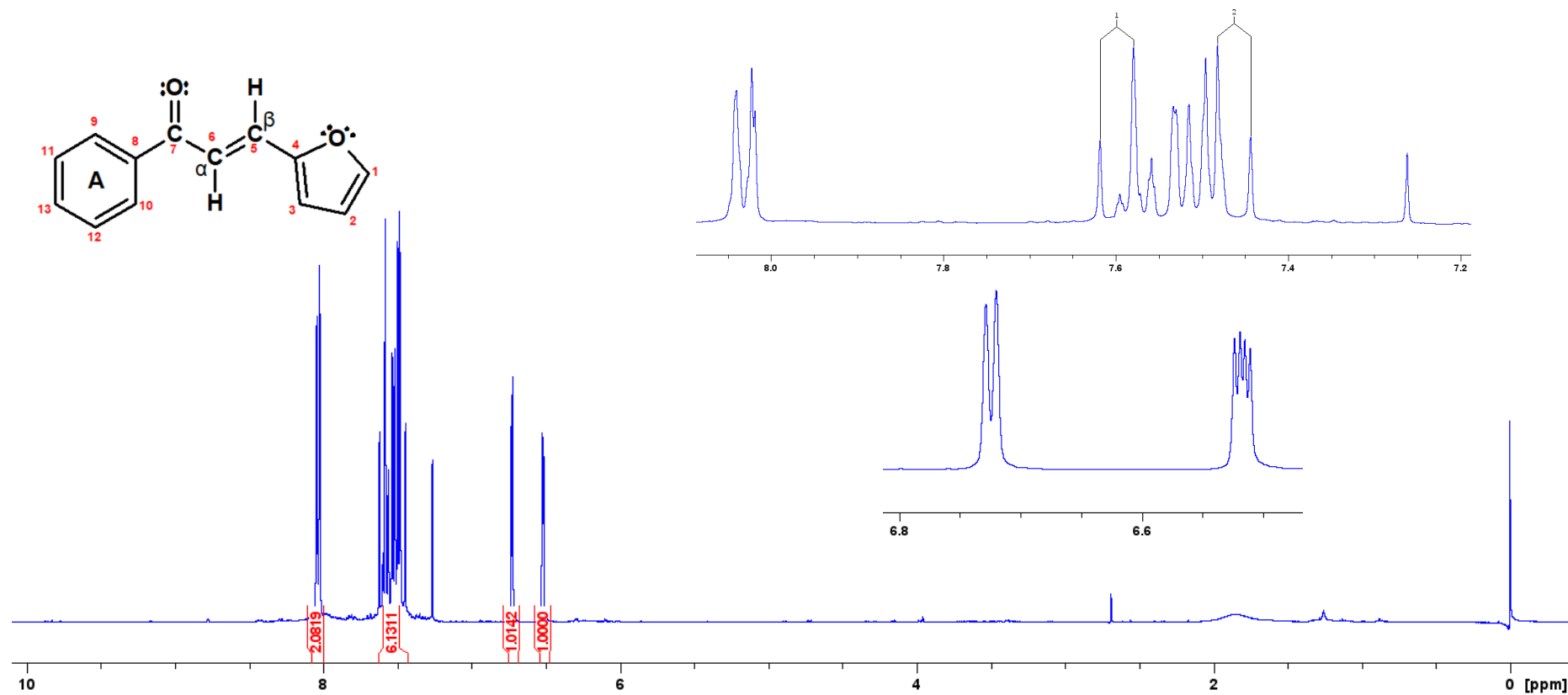
SUSLICK, K. S. The sonochemical hot spot. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 89, n. 4B, p. 1885–1886, 1991.

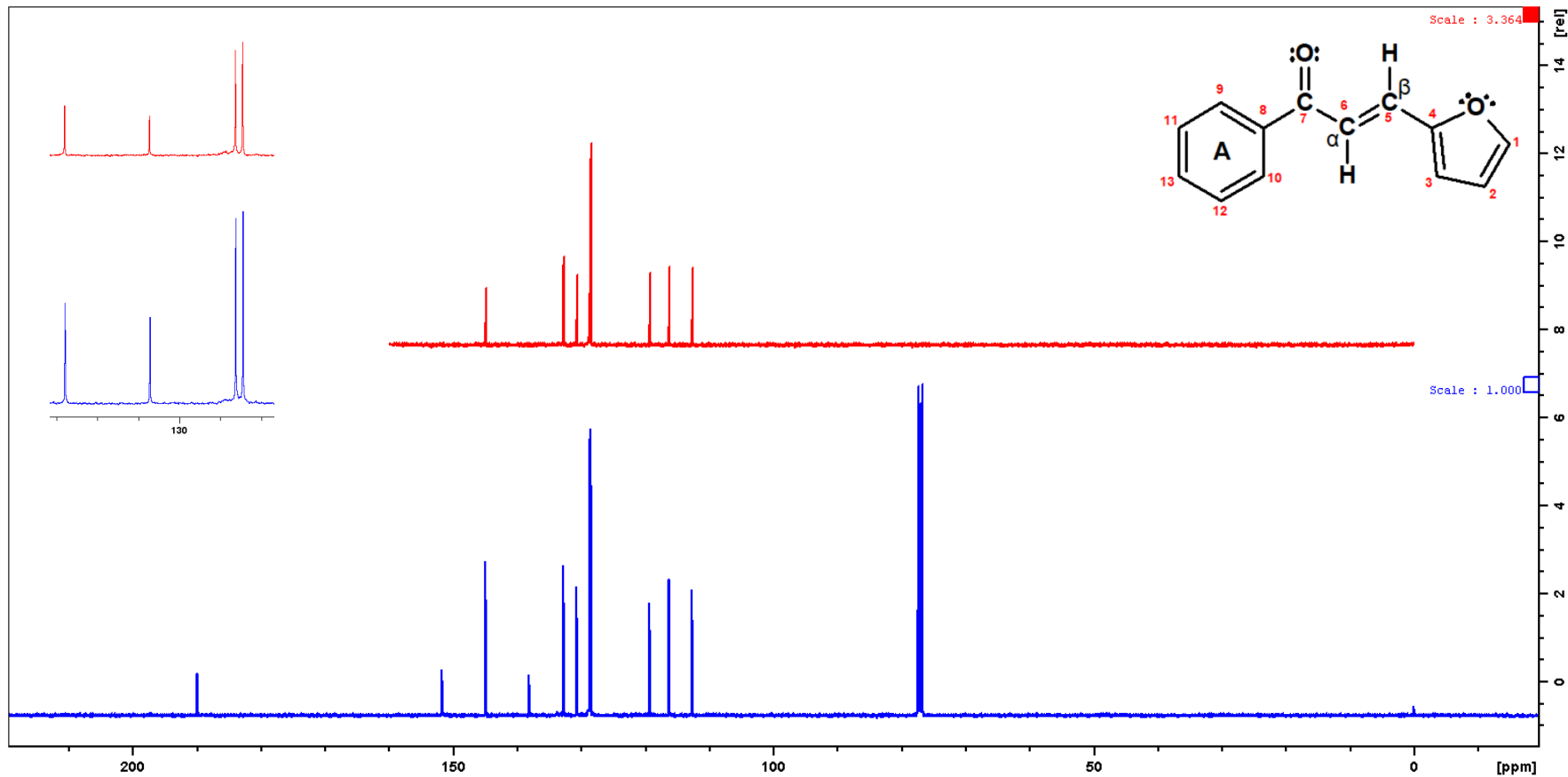
TOMEI, R. R.; SALVADOR, M. J. Metodologias analíticas atuais para avaliação da atividade antioxidante de produtos naturais. **XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação.**, p. 1963–1967, 2007.

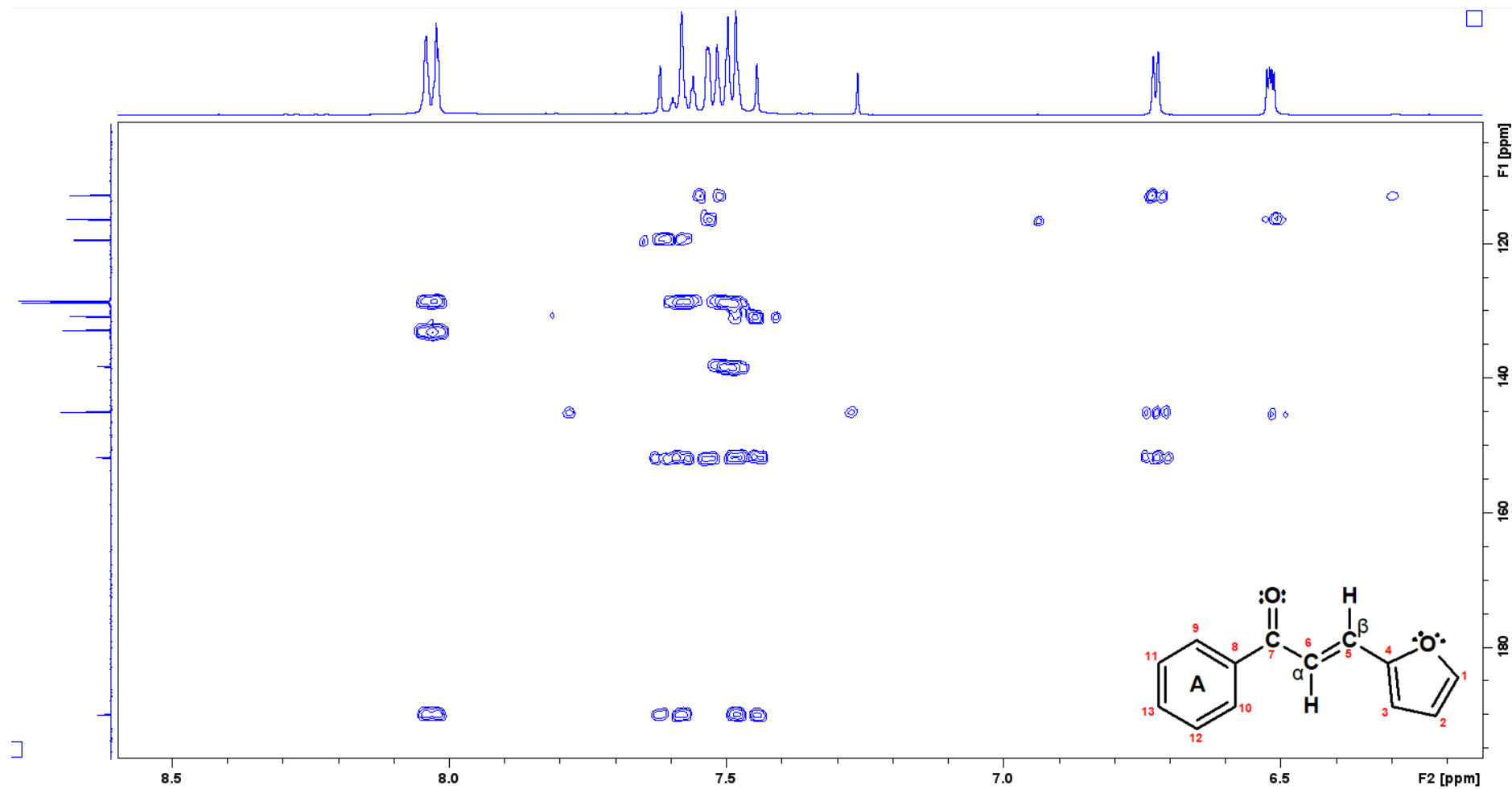
VOGEL, A. I. **Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry**. 5º ed. Prentice Hall, 1996.

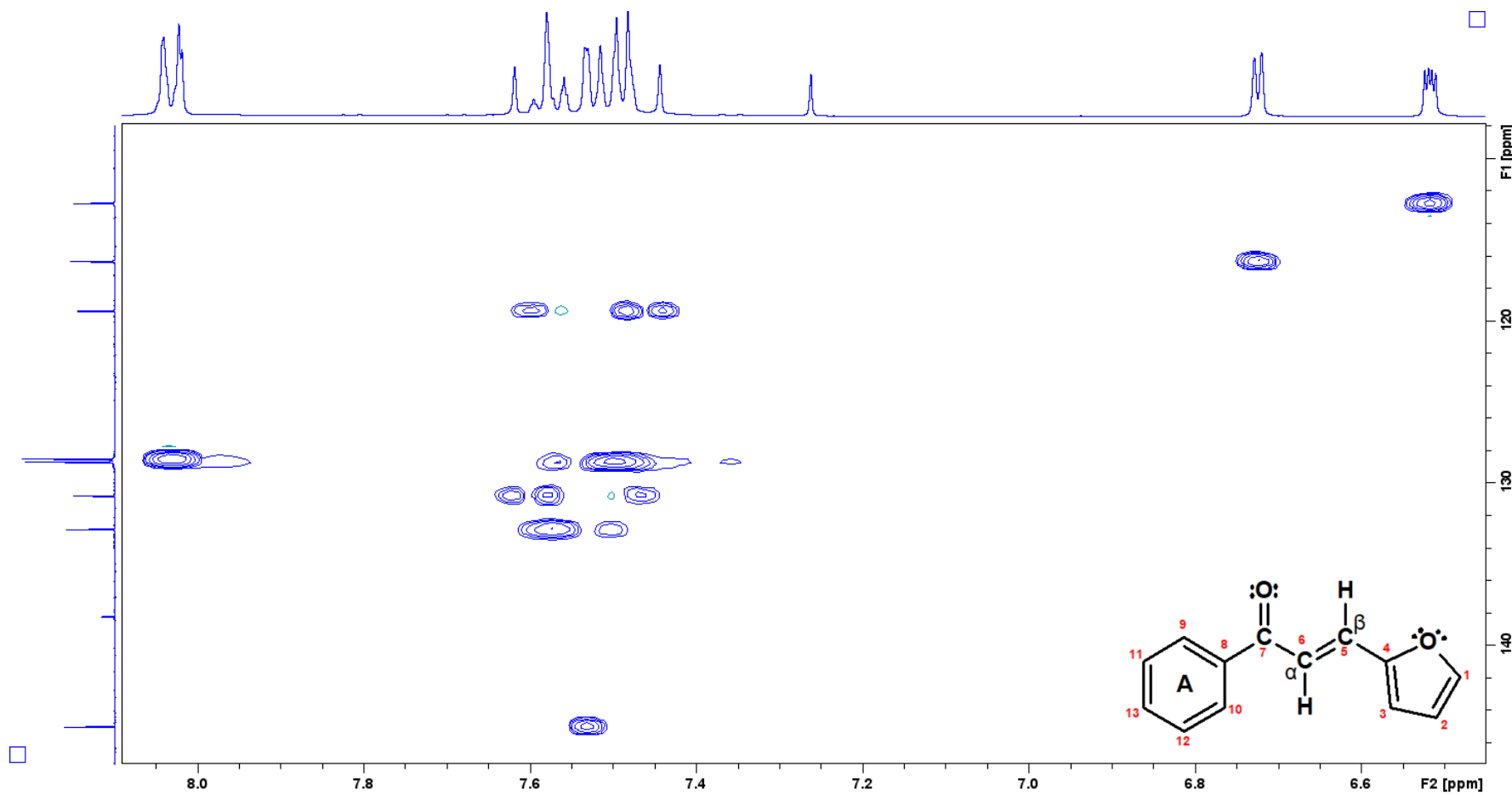
ZHANG, C. Review of the establishment of nitro group charge method and its applications. **Journal of Hazardous Materials**, v. 161, n. 1, p. 21–28, 2009.

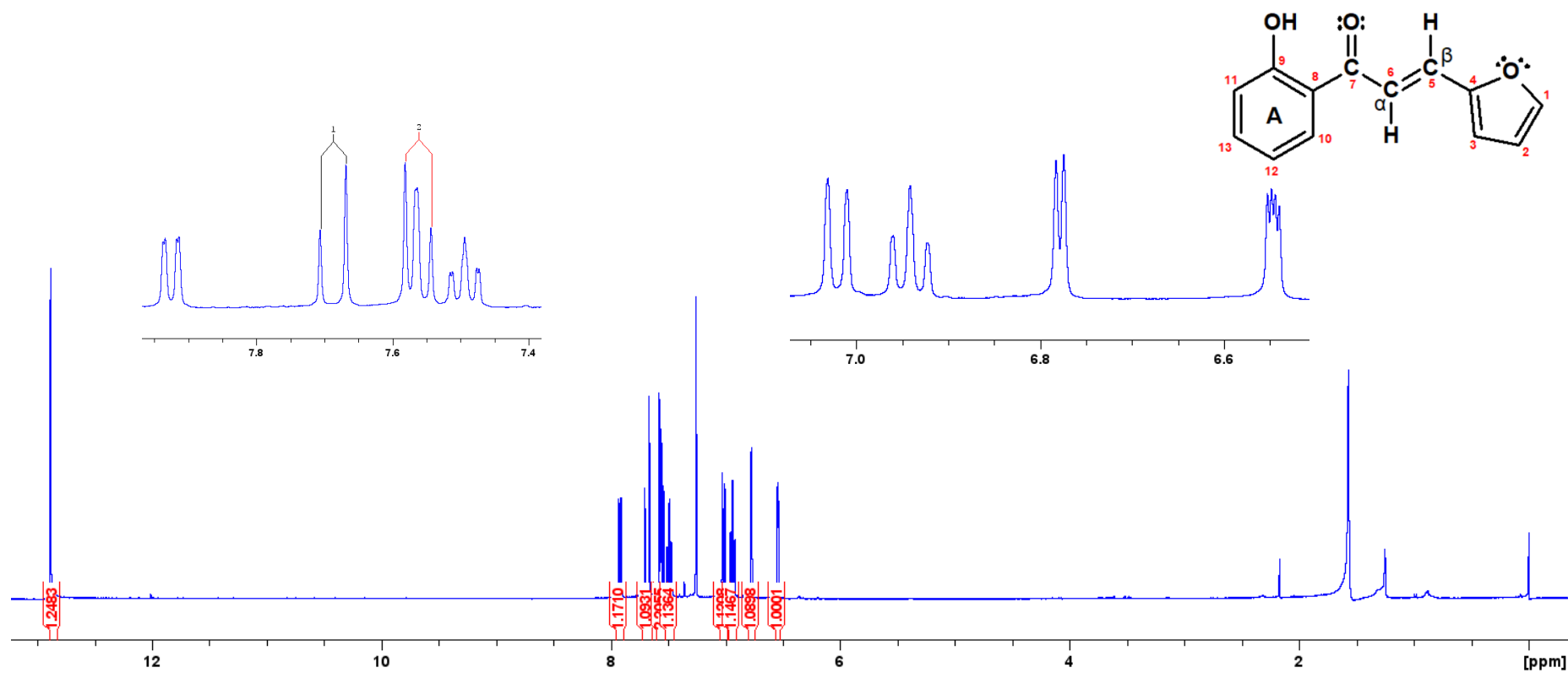
ZHUANG, C.; ZHANG, WEN; SHENG, C.; *et al.* Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 2017.

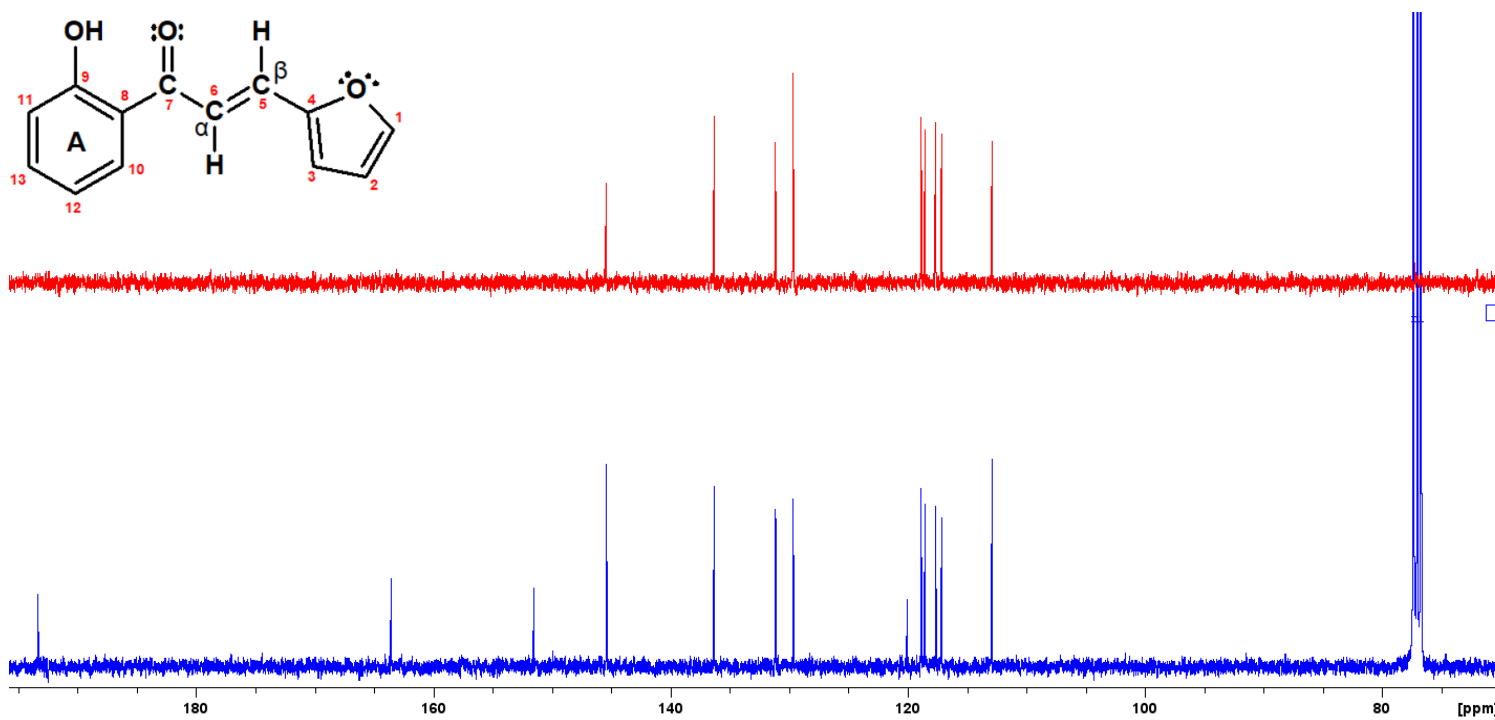
APÊNDICE A - ESPECTRO DE RMN DE ^1H A 400MHZ DA FURANOCHALCONA EM CDCl_3 

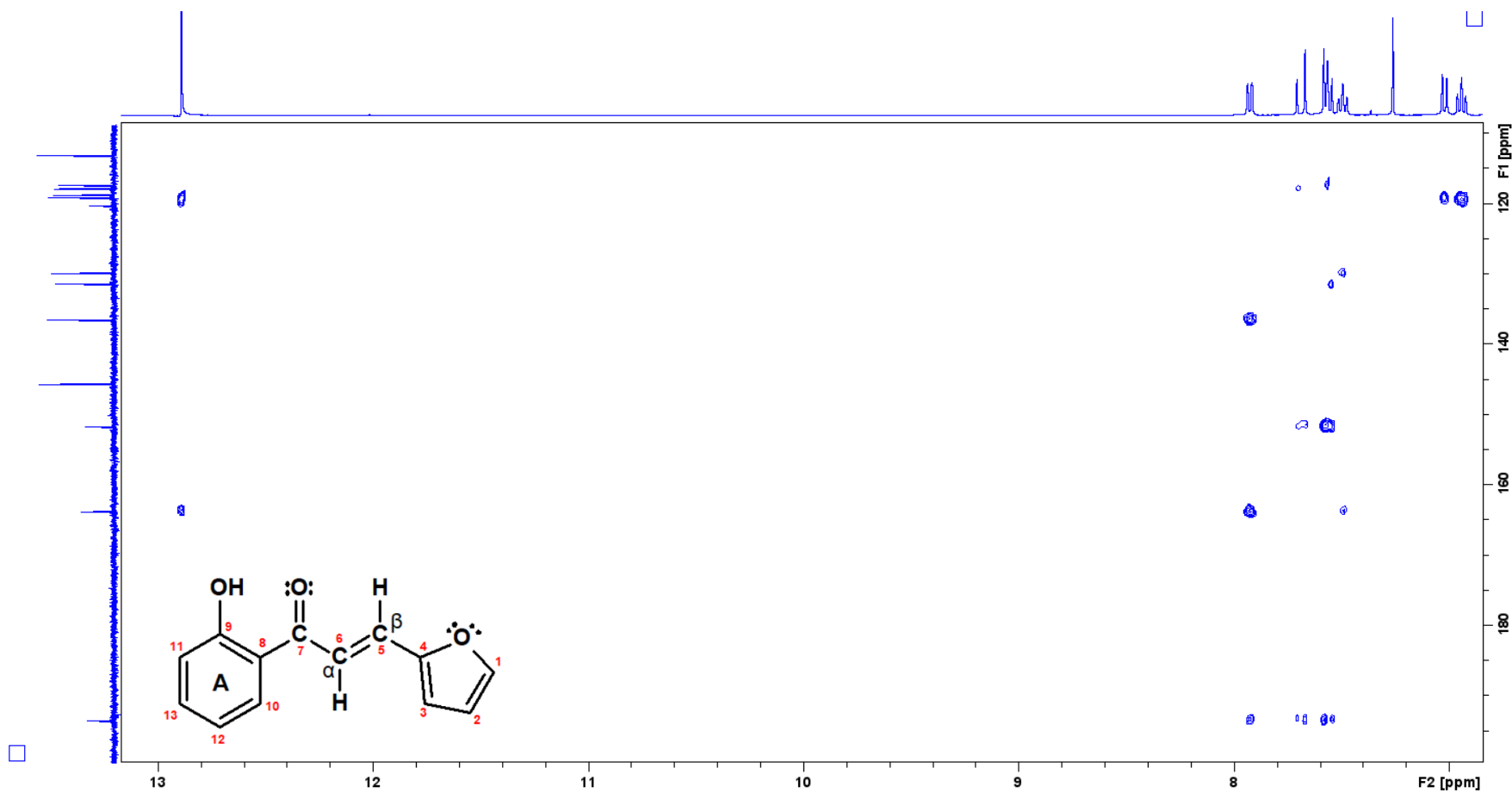
APÊNDICE B - ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C E DEPT 90 100MHZ DA FURANOCHALCONA EM CDCl_3 

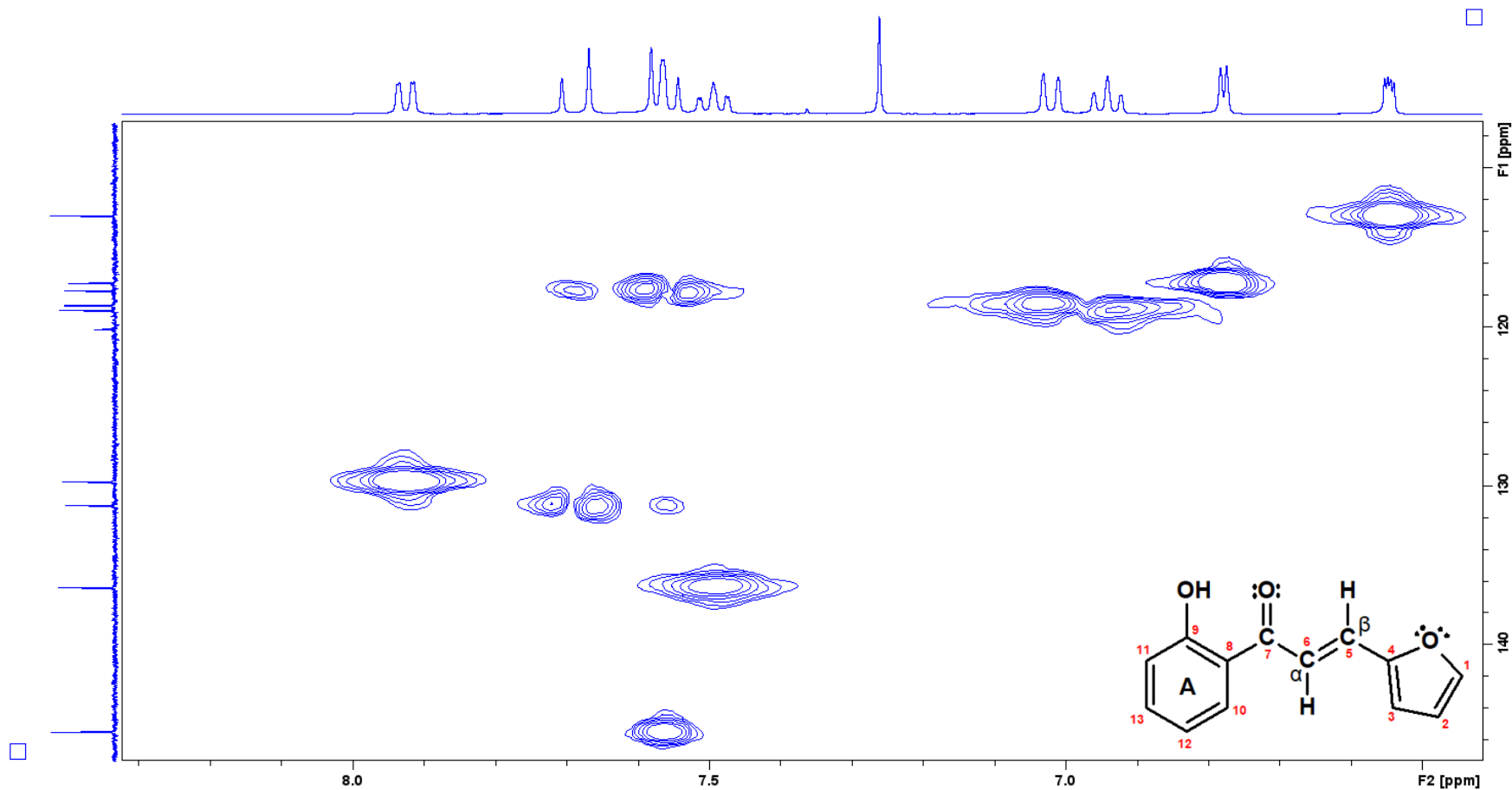
APÊNDICE C - ESPECTRO DE RMN BIDIMENSIONAL HMBC DA FURANOCHALCONA EM CDCL₃

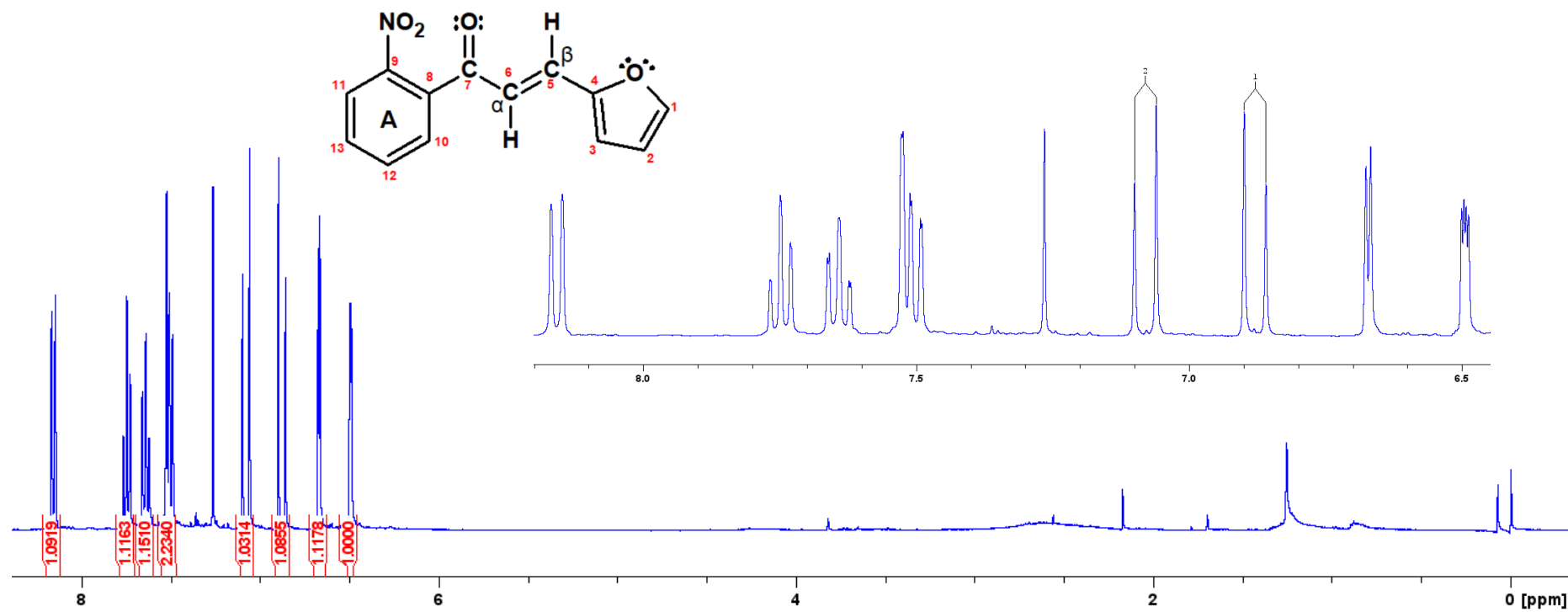
APÊNDICE D - ESPECTRO DE RMN BIDIMENSIONAL HMQC DA FURANOCHALCONA EM CDCL₃

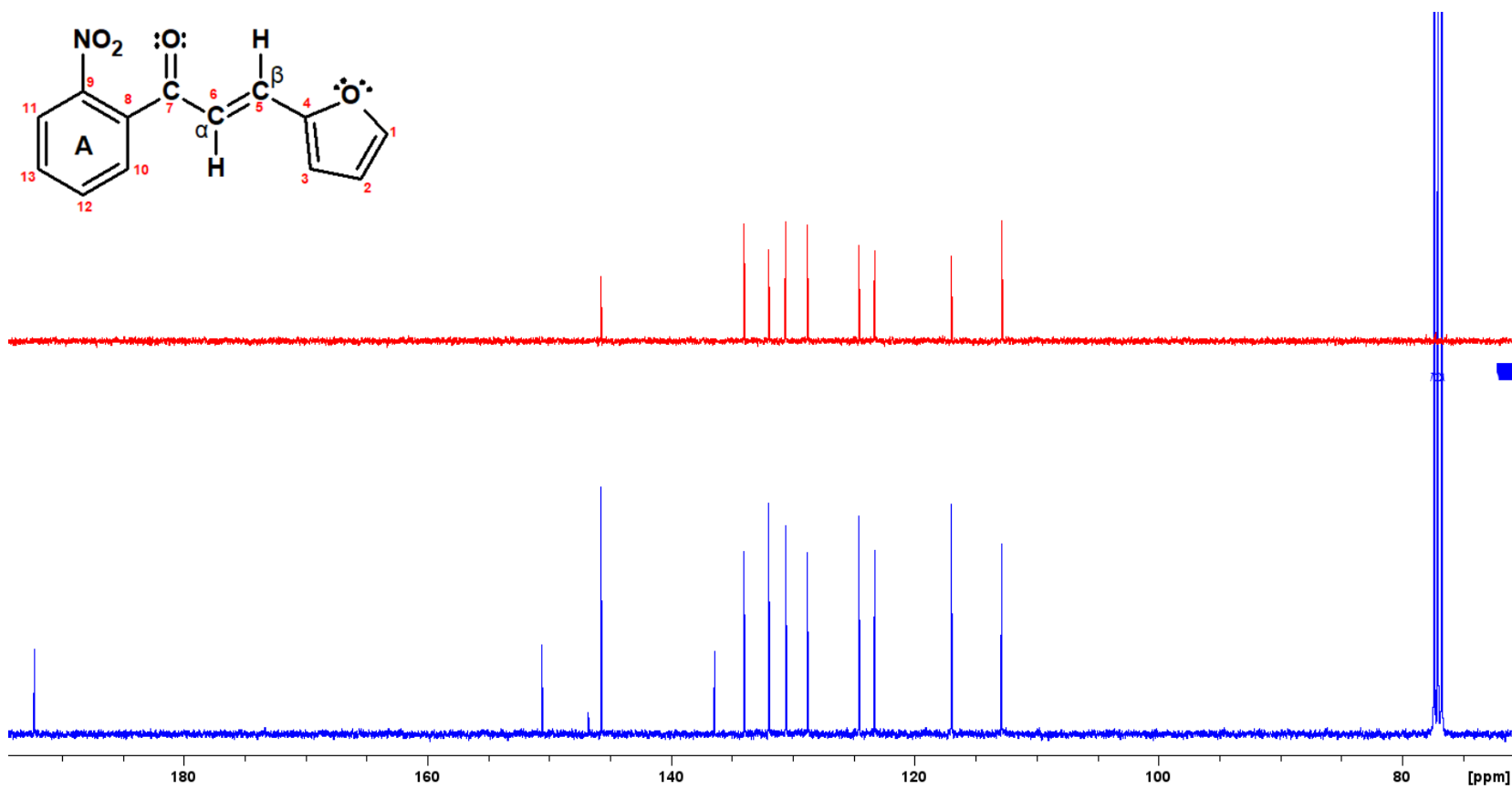
APÊNDICE E - RMN DE ^1H A 400 MHZ: 2'-OH-FURANOCHALCONA EM CDCl_3 

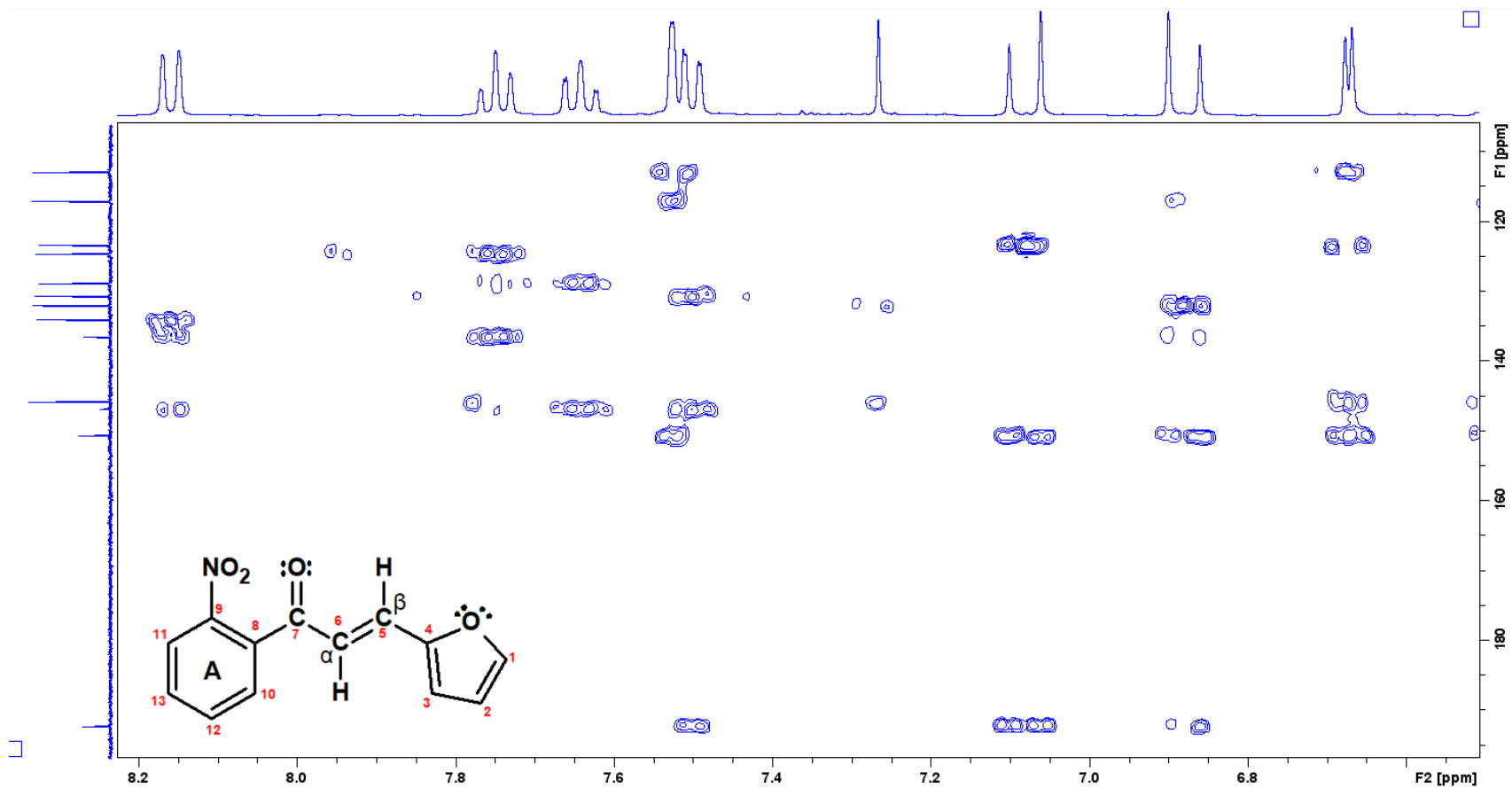
APÊNDICE F - RMN DE ^{13}C E DEPT90 100 MHZ: 2'-OH-FURANOCHALCONA EM CDCl_3 

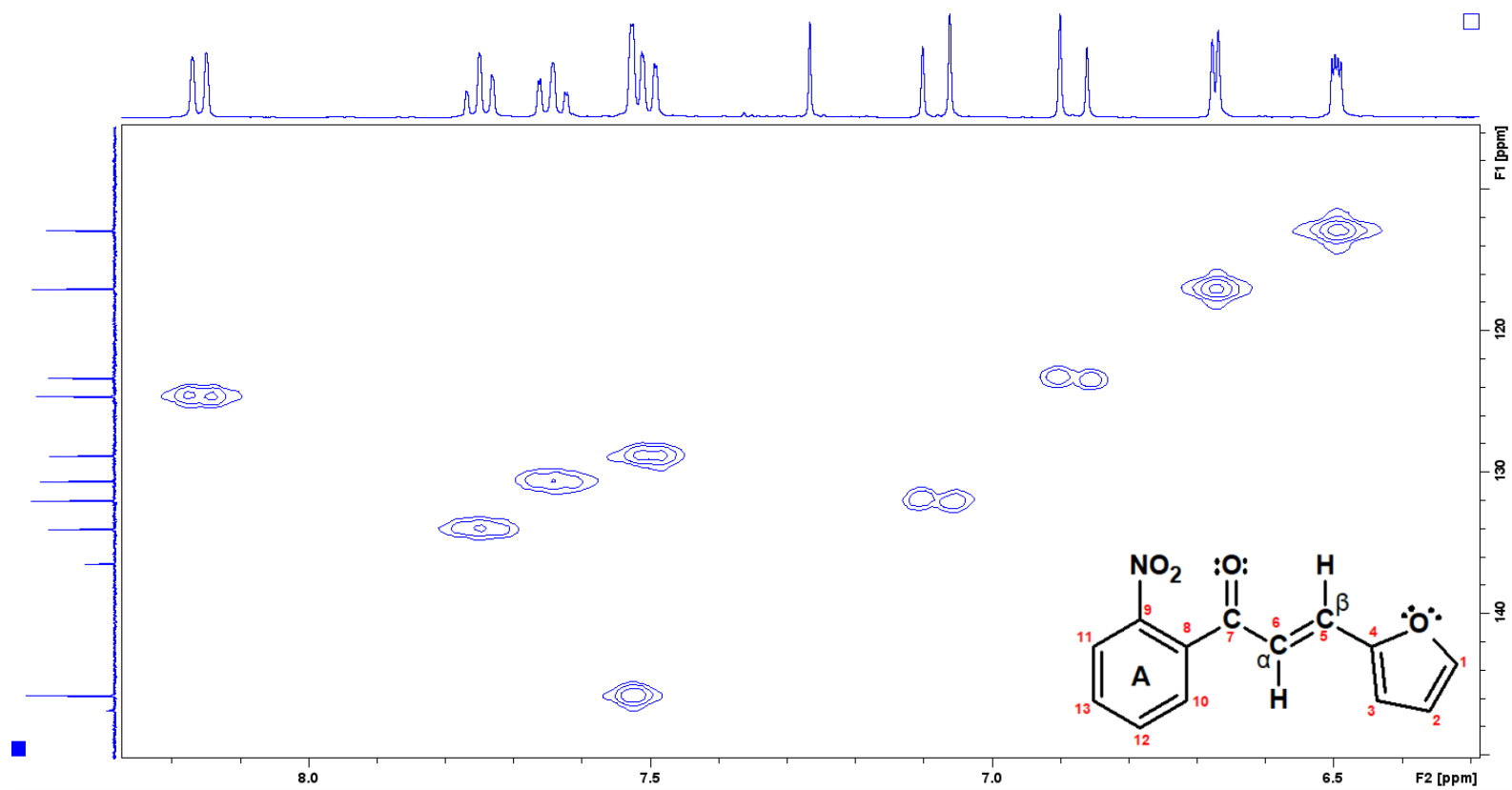
APÊNDICE G - RMN BIDIMENSIONAL HMBC: 2'-OH-FURANOCHALCONA EM CDCL₃

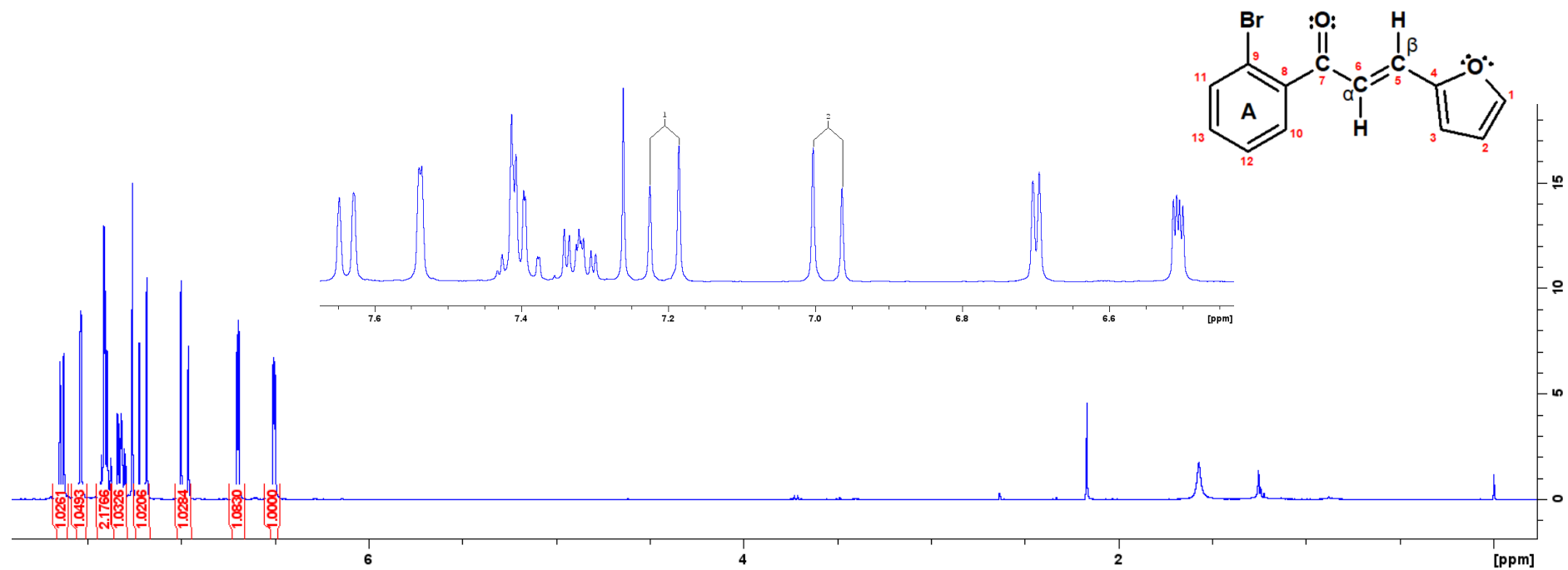
APÊNDICE H - RMN BIDIMENSIONAL HMQC: 2'-OH-FURANOCHALCONA EM CDCL₃

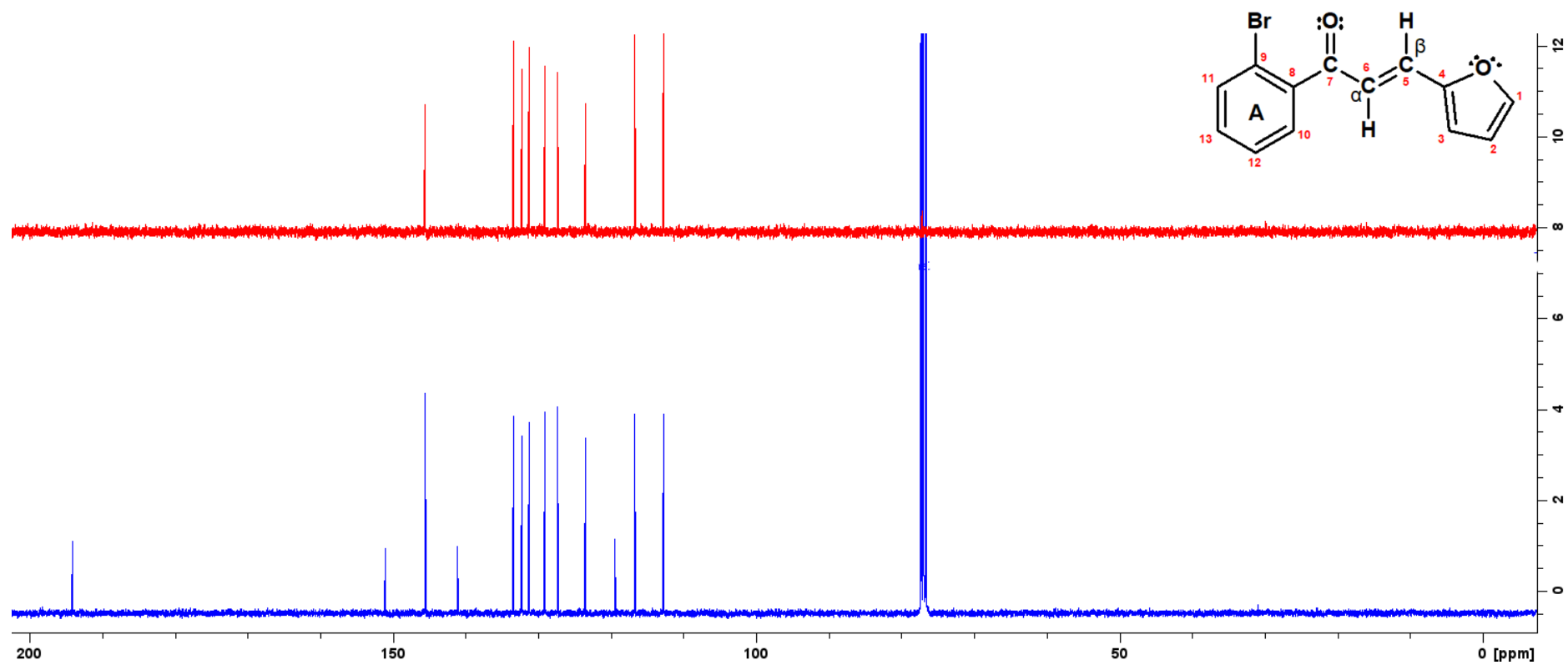
APÊNDICE I - RMN DE ^1H A 400 MHZ: 2'-NO₂-FURANOCHALCONA EM CDCL₃

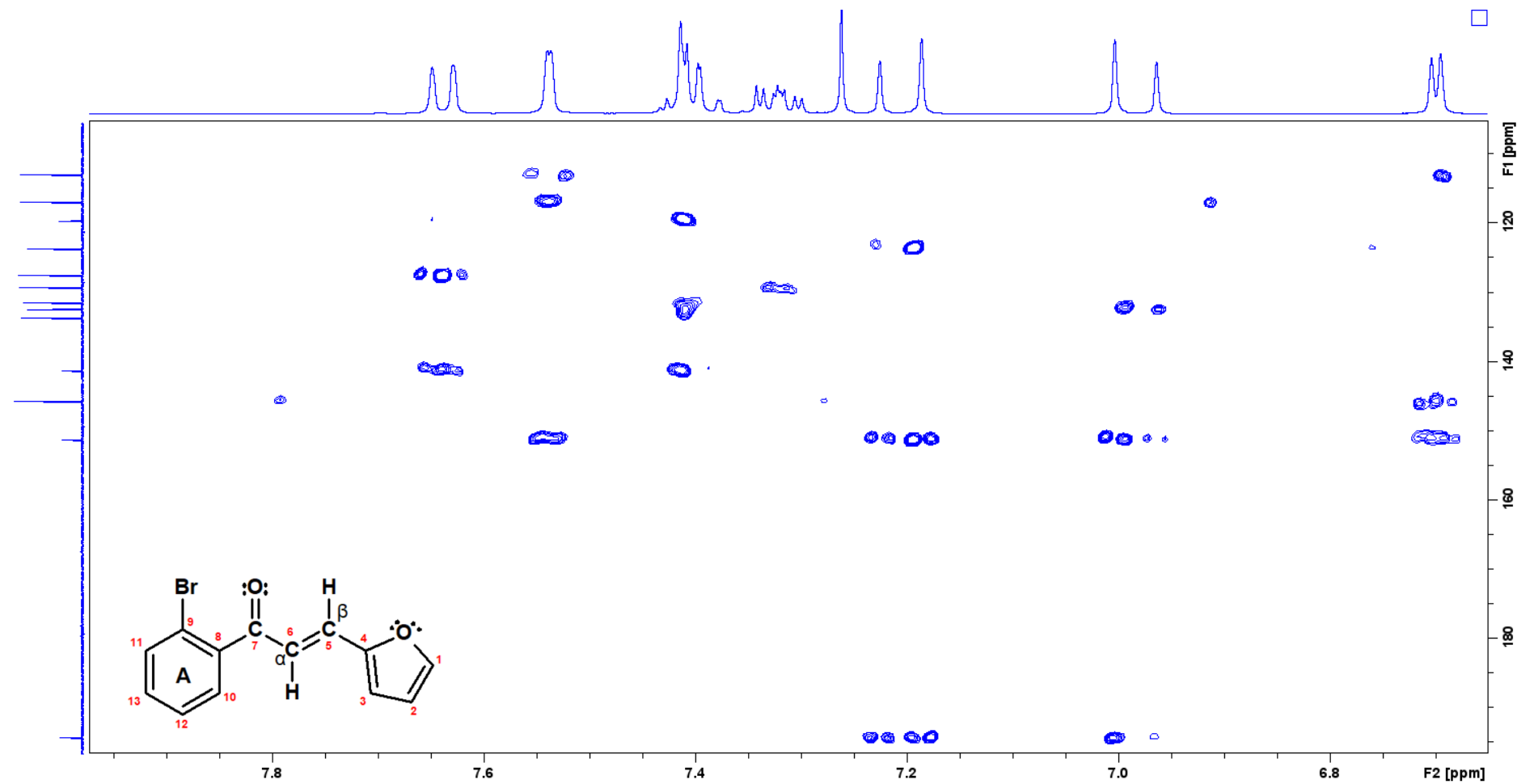
APÊNDICE J - RMN DE ^{13}C E DEPT90 100 MHZ: 2-NO₂-FURANOCHALCONA EM CDCL₃

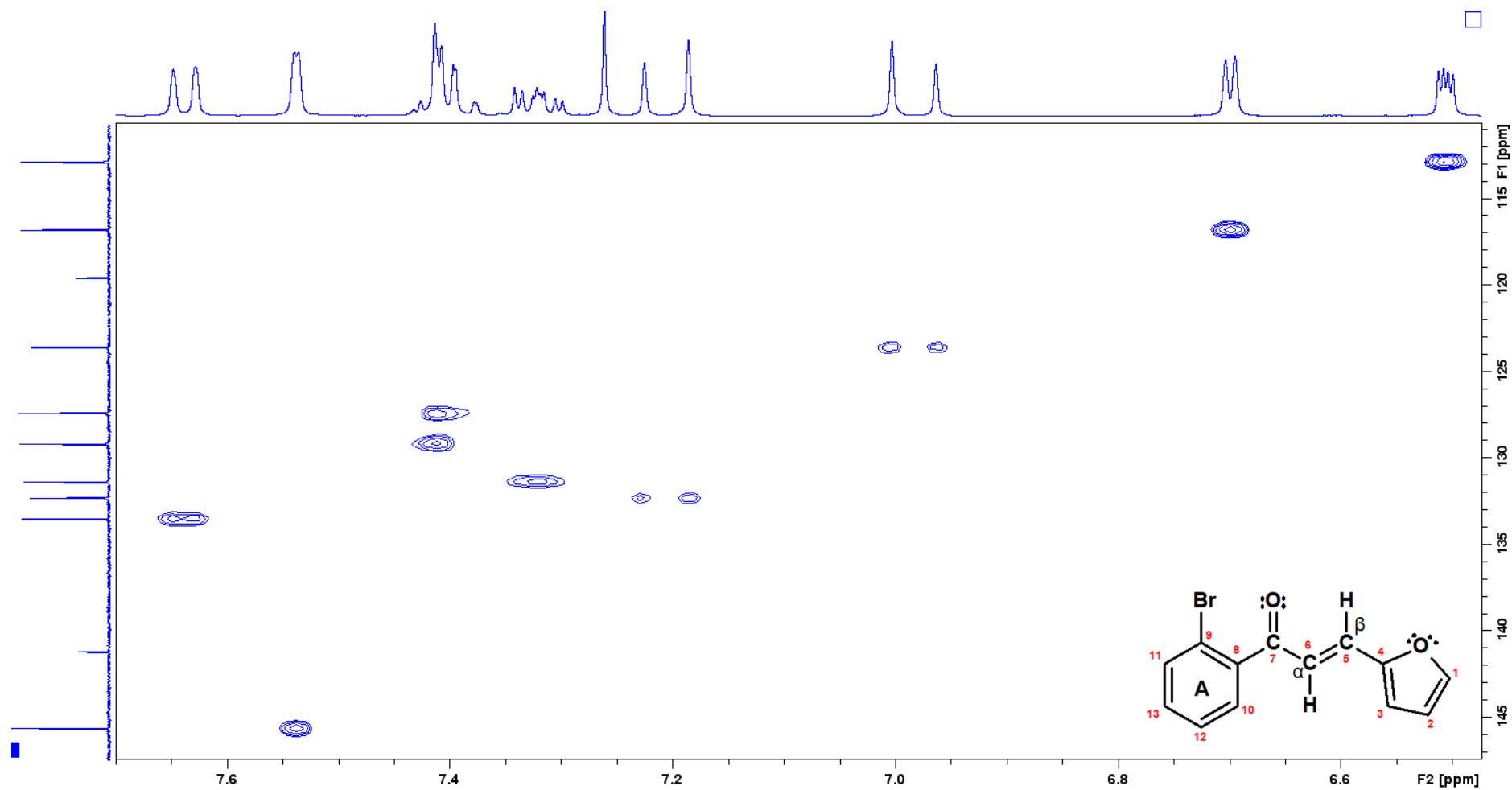
APÊNDICE K - RMN BIDIMENSIONAL HMBC: 2'-NO₂-FURANOCHALCONA EM CDCl₃

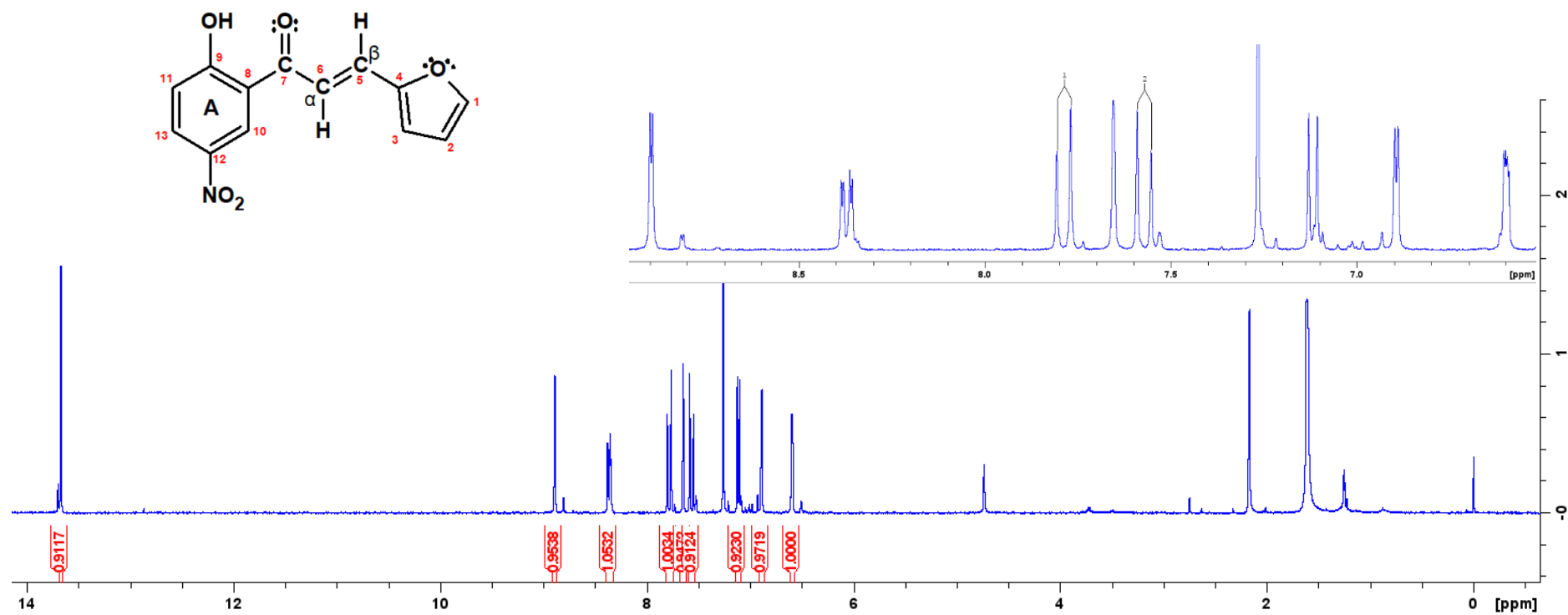
APÊNDICE L - RMN BIDIMENSIONAL HMQC: 2'-NO₂-FURANOCHALCONA EM CDCL₃

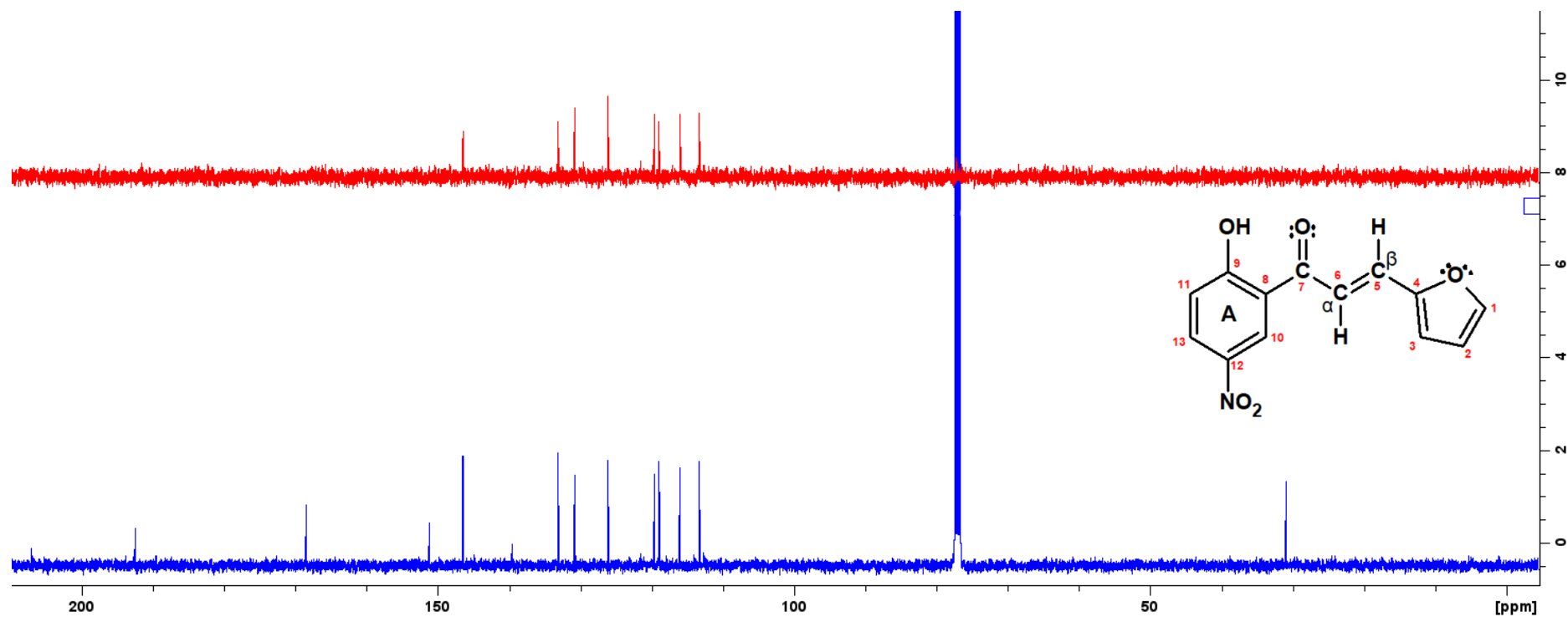
APÊNDICE M - RMN DE ^1H A 400 MHZ: 2'-Br-FURANOCHALCONA EM CDCl_3 

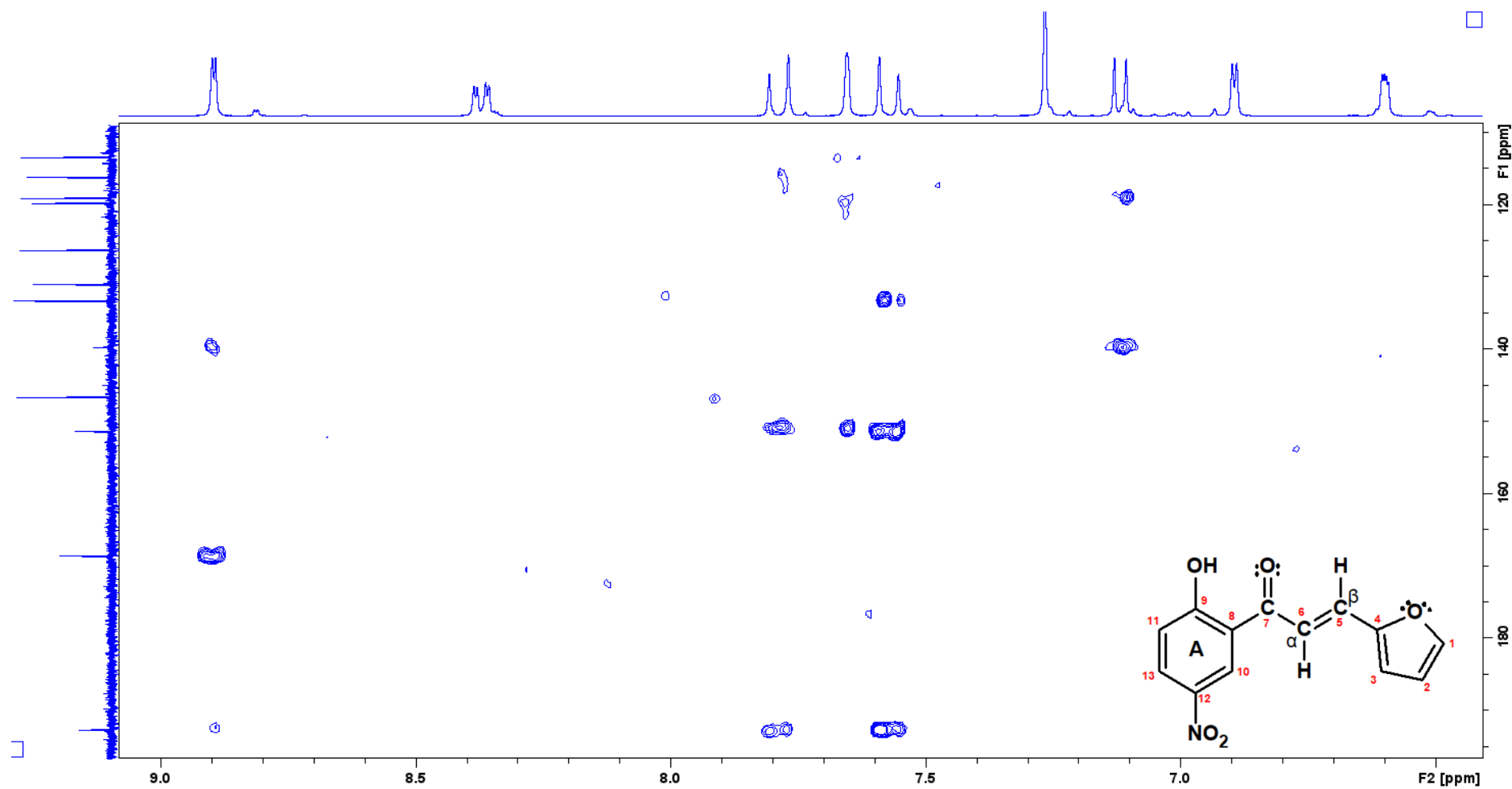
APÊNDICE N - RMN DE ^{13}C E DEPT90 100 MHZ: 2'-Br-FURANOCHALCONA EM CDCl_3 

APÊNDICE O - RMN BIDIMENSIONAL HMBC: 2'-Br-FURANOCHALCONA EM CDCL₃

APÊNDICE P - RMN BIDIMENSIONAL HMQC: 2'-Br-FURANOCHALCONA EM CDCL₃

APÊNDICE Q - RMN DE ^1H A 400 MHZ: 2'-OH-5'-NO₂-FURANOCHALCONA EM CDCl₃

APÊNDICE R - RMN DE ^{13}C E DEPT90 100 MHZ: 2'-OH-5'-NO₂-FURANOCHALCONA EM CDCL₃

APÊNDICE S - RMN BIDIMENSIONAL HMBC: 2'-OH-5'-NO₂-FURANOCHALCONA EM CDCl₃

APÊNDICE T - RMN BIDIMENSIONAL HMQC: 2'-OH-5'-NO₂-FURANOCHALCONA EM CDCL₃