

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção

Dissertação



Chalconas: síntese em glicerina e análise das propriedades antifúngicas e antibacterianas

Marina Ritter

Pelotas, 2014

Marina Ritter

Chalconas: síntese em glicerina e análise das propriedades antifúngicas e antibacterianas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (Área do conhecimento: Bioquímica e Bioprospecção)

Orientador: Prof. Dr. Claudio Martin Pereira de Pereira

Co-Orientador: Prof. Dr. Rogério Antônio Freitag

Pelotas, 2014

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

R614c Ritter, Marina

Chalconas: síntese em glicerina e análise das propriedades antifúngicas e antibacterianas / Marina Ritter ; Claudio Martin Pereira de Pereira, orientador ; Rogério Antônio Freitag, coorientador. – Pelotas, 2014.

115 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2014.

1. Chalcona. 2. Glicerina. 3. Testes antimicrobianos. I. Pereira, Claudio Martin Pereira de, orient. II. Freitag, Rogério Antônio, coorient. III. Título.

CDD : 574.192

Marina Ritter

Chalconas: síntese em glicerina e análise das propriedades antifúngicas e antibacterianas

Dissertação aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Mestre em Ciências (Área do conhecimento: Bioquímica e Bioprospecção), Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 26/02/2014

Banca examinadora:

.....
Prof. Dr. Claudio Martin Pereira de Pereira (Orientador)
Doutor em Química pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

.....
Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores
Doutor em Química pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

.....
Prof^a. Dr^a. Elizandra Braganhol
Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Aos meus pais, Enio e Marly, e aos meus irmãos, Carolina e Eduardo,
por todo apoio, carinho e amizade.

Agradecimentos

A Deus, por me dar a vida, força e persistência nesta caminhada;

Aos meus pais e irmãos, por estarem sempre do meu lado e pela certeza de que sempre encontrarei meu porto seguro neles;

Ao meu namorado Bruno, pela paciência e pelos bons momentos;

Às minhas amigas Luana, Letícia, Thaís e Jéssica, que além de dividirem casa comigo, são grandes amigas e conselheiras;

Ao meu orientador Claudio por sempre acreditar em mim, me apoiar, orientar e pela amizade durante esses anos;

Ao professor Rogério, pela amizade, pelo incentivo e pelos conselhos, que sempre me fizeram seguir em frente;

Aos colegas de laboratório Marco, Priscila, Rosiane, Silvana, Carol Carapina, Bruna, Carol Tuchtenhagen, Camila, Carol Elicker, Daiane, Thiely, Vanderléia, Chayane, Cristiano, Bruno Nunes, Guília, Bruno Muchale, André e Pedro, pelos momentos científicos, de amizade e companheirismo.

Aos colegas do Laboratório 410, Bruna, Daniela, Helen, Adriana, Juliano, José Campos, Auri, Marisani, Camila, Gabriele, Roberta, Carol e Liane, que sempre me acolheram com amizade, chimarrão e foram ótima companhia em congressos.

*“Se nós somos feitos de átomos, então um cientista que estuda átomos
é na verdade um grupo de átomos estudando a si mesmo”.*

CARL SAGAN

Resumo

RITTER, Marina. Chalconas: síntese em glicerina e análise das propriedades antifúngicas e antibacterianas. 2014. 115f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

Infecções bacterianas e fúngicas representam um dos maiores problemas de saúde, principalmente devido ao uso indiscriminado de medicamentos, o que resulta em organismos resistentes. Os avanços nas áreas da química sintética e analítica, aliados aos modelos biológicos *in vitro* contribuem efetivamente na busca por novos compostos de referência. Dentro deste contexto, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de chalconas através da condensação de Claisen-Schmidt utilizando a glicerina, a qual resultou nas moléculas de interesse com bons rendimentos e com alto grau de pureza. Nos testes microbiológicos, tais moléculas foram testadas frente às bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC19095, *Enterococcus faecalis* ATCC 4083, *Escherichia coli* ATCC 29214 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 e quatro fungos: *Candida albicans* ATCC 6254 e três cepas de *C. albicans* coletadas de cavidades orais humanas e armazenadas em micoteca, utilizando o método de diluição em caldo. Dentre os resultados obtidos, destaca-se a 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**3a**), que apresentou MIC de 250 µg/mL frente a *C. albicans* 1, enquanto que o fluconazol apresentou MIC maior que 500 µg/mL; a 3-(4-bromofenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3l**) com IC₅₀ de 13,91 µg/mL frente à bactéria *E. faecalis*, porém, maior que o do cloranfenicol e tetraciclina e 3-(3-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3p**), que apresentou atividade frente ao maior número de bactérias, com IC₅₀ de 219,1 µg/mL para *S. aureus*, 441,9 µg/mL para *P. aeruginosa* e de 338,5 µg/mL para *E. faecalis*. Desta forma, algumas das chalconas testadas mostraram-se promissoras, principalmente frente às cepas de fungos.

Palavras-chave: chalcona; glicerina; testes antimicrobianos.

Abstract

RITTER, Marina. **Chalcones: synthesis in glycerin and analysis of antifungal and antibacterial properties**. 2014. 115f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

A series of sixteen chalcones was synthesized by Claisen-Schmidt condensation, using glycerin as reaction solvent. The glycerin comprises a renewable solvent, and it is a co-product of biodiesel production. The interesting molecules were obtained in good yields and purity. In microbial assays, the method employed was microdilution, most recommended for these molecules, which were tested in bacterial strains *Staphylococcus aureus* ATCC19095, *Enterococcus faecalis* ATCC4083, *Escherichia coli* ATCC29214 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027 and four strains of yeasts: *Candida albicans* ATCC 62342 and three clinical strains from the human oral cavity of the *C. Albicans* and stored in mycology collection. Also, we highlight the 1,3-diphenylprop-2-en-1-one (**3a**), which showed MIC of 250 µg/mL at *C. albicans* 1, whereas the fluconazole showed MIC greater than 500 mg/mL; the 3-(4-bromophenyl)-1-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one (**3l**) with IC₅₀ 13,91 µg/mL in *E. faecalis*, however, greater than tetracycline and chloramphenicol and the 3-(3-methoxyphenyl)-1-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one (**3p**), that showed activity in several bacterias, with IC₅₀ 219,1 µg/mL for *S. aureus*, 441,9 µg/mL for *P. aeruginosa* and 338,5 µg/mL for *E. faecalis*.

Key-words: chalcone; glycerin; microbial assays.

Lista de Figuras

Figura 1	Estrutura básica da chalcona	21
Figura 2	Estrutura das chalconas 6d e 6u	22
Figura 3	Estrutura das chalconas 9o e 9p	24
Figura 4	Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt para obtenção de chalconas	42
Figura 5	Espectro de infravermelho com as bandas de absorção da chalcona 3a	46
Figura 6	Espectro de infravermelho com as bandas de absorção da chalcona 3i	47
Figura 7	Espectro de massas com os fragmentos da chalcona 3a	48
Figura 8	Tautomerismo ceto-enólico da chalcona 3g	49
Figura 9	Espectro de massas com os fragmentos da chalcona 3h	50
Figura 10	RMN de ¹³ C da chalcona 3f	53
Figura 11	RMN de ¹ H da chalcona 3f	54
Figura 12	Espectro de infravermelho da chalcona 3a	67
Figura 13	Espectro de infravermelho da chalcona 3b	67
Figura 14	Espectro de infravermelho da chalcona 3c	68
Figura 15	Espectro de infravermelho da chalcona 3d	68
Figura 16	Espectro de infravermelho da chalcona 3e	69
Figura 17	Espectro de infravermelho da chalcona 3f	69
Figura 18	Espectro de infravermelho da chalcona 3g	70
Figura 19	Espectro de infravermelho da chalcona 3h	70
Figura 20	Espectro de infravermelho da chalcona 3i	71
Figura 21	Espectro de infravermelho da chalcona 3j	71
Figura 22	Espectro de infravermelho da chalcona 3k	72
Figura 23	Espectro de infravermelho da chalcona 3l	72
Figura 24	Espectro de infravermelho da chalcona 3m	73

Figura 25	Espectro de infravermelho da chalcona 3n	73
Figura 26	Espectro de infravermelho da chalcona 3o	74
Figura 27	Espectro de infravermelho da chalcona 3p	74
Figura 28	Cromatograma da chalcona 3a	75
Figura 29	Espectro de massas da chalcona 3a	75
Figura 30	Cromatograma da chalcona 3b	76
Figura 31	Espectro de massas da chalcona 3b	76
Figura 32	Cromatograma da chalcona 3c	77
Figura 33	Espectro de massas da chalcona 3c	77
Figura 34	Cromatograma da chalcona 3d	78
Figura 35	Espectro de massas da chalcona 3d	78
Figura 36	Cromatograma da chalcona 3e	79
Figura 37	Espectro de massas da chalcona 3e	79
Figura 38	Cromatograma da chalcona 3f	80
Figura 39	Espectro de massas da chalcona 3f	80
Figura 40	Cromatograma da chalcona 3g	81
Figura 41a	Espectro de massas da chalcona 3g (pico TR 19,77)	81
Figura 41b	Espectro de massas da chalcona 3g (pico RT 21,82)	82
Figura 42	Cromatograma da chalcona 3h	83
Figura 43	Espectro de massas da chalcona 3h	83
Figura 44	Cromatograma da chalcona 3i	84
Figura 45	Espectro de massas da chalcona 3i	84
Figura 46	Cromatograma da chalcona 3j	85
Figura 47	Espectro de massas da chalcona 3j	85
Figura 48	Cromatograma da chalcona 3k	86
Figura 49	Espectro de massas da chalcona 3k	86
Figura 50	Cromatograma da chalcona 3l	87
Figura 51	Espectro de massas da chalcona 3l	87
Figura 52	Cromatograma da chalcona 3m	88
Figura 53	Espectro de massas da chalcona 3m	88
Figura 54	Cromatograma da chalcona 3n	89
Figura 55	Espectro de massas da chalcona 3n	89
Figura 56	Cromatograma da chalcona 3o	90

Figura 57	Espectro de massas da chalcona 3o	90
Figura 58	Cromatograma da chalcona 3p	91
Figura 59	Espectro de massas da chalcona 3p	91
Figura 60	RMN de ^{13}C da chalcona 3a	92
Figura 61	RMN de ^1H da chalcona 3a	92
Figura 62	RMN de ^{13}C da chalcona 3b	93
Figura 63	RMN de ^1H da chalcona 3b	93
Figura 64	RMN de ^{13}C da chalcona 3c	94
Figura 65	RMN de ^1H da chalcona 3c	94
Figura 66	RMN de ^{13}C da chalcona 3d	95
Figura 67	RMN de ^1H da chalcona 3d	95
Figura 68	RMN de ^{13}C da chalcona 3e	96
Figura 69	RMN de ^1H da chalcona 3e	96
Figura 70	RMN de ^{13}C da chalcona 3f	97
Figura 71	RMN de ^1H da chalcona 3f	97
Figura 72	RMN de ^{13}C da chalcona 3g	98
Figura 73	RMN de ^1H da chalcona 3g	98
Figura 74	RMN de ^{13}C da chalcona 3h	99
Figura 75	RMN de ^1H da chalcona 3h	99
Figura 76	RMN de ^{13}C da chalcona 3i	100
Figura 77	RMN de ^1H da chalcona 3i	100
Figura 78	RMN de ^{13}C da chalcona 3j	101
Figura 79	RMN de ^1H da chalcona 3j	101
Figura 80	RMN de ^{13}C da chalcona 3k	102
Figura 81	RMN de ^1H da chalcona 3k	102
Figura 82	RMN de ^{13}C da chalcona 3l	103
Figura 83	RMN de ^1H da chalcona 3l	103
Figura 84	RMN de ^{13}C da chalcona 3m	104
Figura 85	RMN de ^1H da chalcona 3m	104
Figura 86	RMN de ^{13}C da chalcona 3n	105
Figura 87	RMN de ^1H da chalcona 3n	105
Figura 88	RMN de ^{13}C da chalcona 3o	106
Figura 89	RMN de ^1H da chalcona 3o	106

Figura 90	RMN de ^{13}C da chalcona 3p	107
Figura 91	RMN de ^1H da chalcona 3p	107

Lista de Esquemas

Esquema 1	Síntese das chalconas 3a-p	19
Esquema 2	Síntese das chalconas 6a-d'	22
Esquema 3	Síntese das chalconas 9a-p	23
Esquema 4	Síntese das chalconas 12a-q e derivados 14a-q	25
Esquema 5	Síntese de tiazóis com base em chalconas 17a-e e 18a-e	25
Esquema 6	Síntese de tiazóis com base em chalconas 21a-j	27
Esquema 7	Síntese de novas 2,4-tiazolidinonas contendo chalconas em sua estrutura 26a-x	28
Esquema 8	Síntese de chalconas esteroidais 29a-j	29
Esquema 9	Síntese das chalconas esteroidais 31a-p	29
Esquema 10	Síntese das chalconas quinolinicas 33a-s e 34a-s	31
Esquema 11	Síntese das chalconas 40a-f	31
Esquema 12	Síntese de chalconas quinolínicas contendo ferroceno 38a-f	32
Esquema 13	Síntese de chalconas quinolínicas contendo ferroceno 46a-f	33
Esquema 14	Síntese das chalconas 3a-h e 3i-p	35

Lista de Tabelas

Tabela 1	MICs das chalconas 6d e 6u para o MSSA e MRSA	22
Tabela 2	Substituintes das cetonas aromáticas 25a-x	28
Tabela 3	Metilarilcetonas 32a-s	30
Tabela 4	Chalconas 3a-p sintetizadas	40
Tabela 5	Pontos de fusão experimental e da literatura, pureza e rendimento das chalconas 3a-p	43
Tabela 6	Dados de FT-IR e MS das chalconas 3a-p	44
Tabela 7	Dados de RMN de ^{13}C e ^1H das chalconas 3a-p	51
Tabela 8	Resultados dos testes antifúngicos	60
Tabela 9	Resultados dos testes antibacterianos	63

Lista de Abreviaturas e Siglas

ATCC	American Type Culture Collection
CCF	Cromatografia de Camada Fina
CG	Cromatografia Gasosa
CG/MS	Espectrômetro de Massas acoplado à Cromatografia a Gás
CLSI	Manual Clinical and Laboratory Standards Institute
CMM	Concentração Microbicida Mínima
DMSO	Dimetilssulfóxido
FID	Flame Ionization Detector (Detector por Ionização em Chama)
FT-IR	Fourier Transform InfraRed (Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier)
HCl	Ácido Clorídrico
IC ₅₀	Half Maximal Inhibitory Concentration (Concentração Inibitória de 50% do crescimento)
KOH	Hidróxido de potássio
LC ₅₀	Letal Concentration (dose letal mediana)
MBC	Concentração Bactericida Mínima
MIC	Minimal Inhibitory Concentration (Concentração Inibitória Mínima)
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a meticilina
NaOH	Hidróxido de sódio
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RPMI	Meio para Cariótipo
UFC	Unidades Formadoras de Colônia

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivos gerais	19
2.2 Objetivos específicos	19
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
3.1 Chalconas	21
3.1.1 Reações de obtenção	21
3.1.2 Síntese de chalconas com atividade biológica	21
3.2 Glicerina.....	33
3.3 Micro-organismos.....	35
4 METODOLOGIA.....	38
4.1 Síntese das chalconas 3a-p	38
4.2 Avaliação antimicrobiana das chalconas 3a-p	39
4.2.1 Micro-organismos testados.....	39
4.2.2 Teste de susceptibilidade	39
4.2.3 Determinação da CMM	41
4.3 Equipamentos utilizados.....	41
4.3.1 Ponto de Fusão	41
4.3.2 Infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR).....	41
4.3.3 Cromatógrafo a Gás (CG).....	41
4.3.4 Espectrômetro de Massas acoplado à Cromatografia a Gás (CG/MS)	42
4.3.5 Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹³ C e ¹ H	42
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1 Moléculas sintetizadas	43
5.2 Análises de pureza das moléculas	47
5.3 Análises para confirmação da estrutura das moléculas.....	48
5.4 Avaliação microbiológica das chalconas 3a-p	59
6 CONCLUSÃO	66
REFERÊNCIAS	67
ANEXOS	74

1 INTRODUÇÃO

Infecções bacterianas e fúngicas representam um dos maiores problemas de saúde, principalmente devido ao uso indiscriminado de medicamentos, o que acaba resultando em organismos resistentes (LIVERMORE, 2005). Há estimativas de que 70% das bactérias patogênicas são resistentes a pelo menos um dos antibióticos comumente utilizados em tratamentos clínicos (KATZ et al, 2006). Diante deste quadro, o desenvolvimento de novas substâncias para uso terapêutico capazes de combater doenças e micro-organismos resistentes torna-se mais necessário (PALANIAPPAN e HOLLEY, 2010; TEKWU, PIEME e BENG, 2012).

Os avanços nas áreas da química sintética e analítica, aliados aos modelos biológicos *in vitro* têm contribuído efetivamente na busca por novos fármacos, uma vez que se torna possível obter uma diversidade de moléculas com estruturas conhecidas e alto grau de pureza, utilizando metodologias menos agressivas ao meio ambiente. Como resultado são desenvolvidas substâncias que podem ser utilizadas como protótipos de moléculas bioativas com atividade similar ou superior aos fármacos existentes (RISHTON, 2008). Dentre as diversas classes de compostos estudadas estão as chalconas, moléculas versáteis pertencentes ao grupo dos flavonóides, testadas frente a diversos agentes biológicos. Existem várias técnicas para sua síntese, sempre visando variações estruturais e melhores rendimentos das reações (PANDHURNEKAR et al, 2013). Dentre as atividades apresentadas pelas chalconas, podemos destacar: antiinflamatória (BANO et al, 2013), antifúngica, antibacteriana (PANDHURNEKAR et al, 2013), antimalarial (ARANCIBIA et al, 2013), antileishmanial, antitubercular (MONGA et al, 2013) e antioxidante (VASCONCELOS et al, 2011).

As chalconas são cetonas α,β -insaturadas com um anel aromático ligado a carbonila e outro ligado a insaturação (ZHANG et al, 2013). Estas moléculas são encontradas em produtos naturais ou obtidas por processos sintéticos (BANO et al, 2013). O método clássico para a síntese de chalconas é a reação de Claisen-Schmidt, que ocorre pela condensação entre uma cetona e um aldeído aromático na presença de catalisador (PANDHURNEKAR et al, 2013).

Atualmente, muitas pesquisas estão voltadas para a química limpa, trazendo aprimoramentos de técnicas de reações orgânicas com o objetivo de deixá-las menos agressivas ao meio ambiente e à saúde (DUBE e SALEHPOUR, 2014). Para que isto aconteça, cada vez é maior o investimento em processos limpos, que diminuam a demanda de resíduos químicos, empregando tecnologias alternativas, como sonoquímica (PIZZUTI et al, 2010; VENZKE et al, 2011) e microondas (THIRUNARAYANAN, MAYAVEL, e THIRUMURTHY, 2012; BHUIYAN et al, 2011), catalisadores recuperáveis (RAJENDER, RAMESH, e PALANIAPPAN, 2014), solventes biorenováveis ou até mesmo reações sem solvente (LU et al, 2013).

Dentro deste contexto, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de chalconas através da condensação de Claisen-Schmidt utilizando glicerina (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS, BR 1020120279657, 31 Out. 2012), e posterior análise microbiológica, frente a duas bactérias *Gram*-positivas: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)-ATCC 19095, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)-ATCC 4083 e duas *Gram*-negativas: *Escherichia coli* (*E. Coli*)-ATCC29214 e *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)-ATCC 9027; e quatro cepas de leveduras: *Candida albicans* (*C. albicans*)-ATCC 62342 e três cepas de *C. albicans* coletadas de cavidades orais humanas, armazenadas em micoteca.

A glicerina foi eleita como solvente uma vez que é um subproduto da produção de biodiesel. Atualmente, a produção de biodiesel vem aumentando, o que acaba resultando em uma maior quantidade deste subproduto e torna-se necessária a aplicação desta glicerina em outros processos. (DÍAZ-ÁLVAREZ e CADIerno, 2013; GANESAN et al, 2013; KUMAR, DEVI, e DUBEY, 2013; NANDRE et al, 2012; SOHAL et al, 2013).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

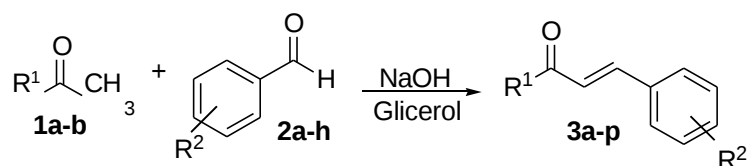
- Obtenção de uma série de chalconas utilizando glicerina como solvente
- Avaliação das moléculas sintetizadas quanto a sua atividade antimicrobiana.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar uma série de chalconas a partir de duas diferentes cetonas aromáticas, a acetofenona (**1a**) ou o 2-acetiltiofeno (**1b**) com diferentes benzaldeídos substituídos (**2a-h**) utilizando hidróxido de sódio (NaOH) como catalisador e glicerol como solvente, resultando nas chalconas **3a-p** (Esquema 1).

- Purificação das chalconas para testes biológicos.

- Realização de testes quanto à atividade antimicrobiana das chalconas sintetizadas frente a duas bactérias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 19095 a *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ATCC 4083 e duas Gram-negativas: *Escherichia coli* (*E. Coli*) ATCC29214 e *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC 9027 e quatro cepas de leveduras: *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 62342 e três cepas de *C. albicans* coletadas de cavidades orais humanas, armazenadas em micoteca.



$\text{R}^1 =$ (a) Fenil $\text{R}^2 =$ (a) H; (b) 4-OCH₃; (c) 4-F; (d) 4-Br;
 (b) Tien-2-il (e) 4-Cl; (f) 4-CH₃; (g) 3-OH; (h) 3-OCH₃

Esquema 1 - Síntese das chalconas **3a-p**.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nos últimos anos, vários trabalhos vêm sendo publicados mostrando o aprimoramento de metodologias para síntese de chalconas, variando reagentes de partida, catalisadores, solventes e agentes promotores das reações. Esta variedade de trabalhos se deve a tendência atual da comunidade científica em adotar procedimentos que sejam menos agressivos ao meio ambiente. Para isto se dá a preferência ao uso de solventes e reagentes menos tóxicos e a processos que sejam mais rápidos e econômicos, onde haja a possibilidade de emprego de energias alternativas. (DUBE e SALEHPOUR, 2014; PIZZUTI et al, 2010; VENZKE et al, 2011; THIRUNARAYANAN, MAYAVEL, e THIRUMURTHY, 2012; BHUIYAN et al, 2011; RAJENDER, RAMESH, e PALANIAPPAN, 2014; LU et al, 2013).

Concomitantemente com a pesquisa na área de síntese orgânica, estão os diferentes métodos para avaliação biológica, que utilizam as moléculas sintetizadas em testes *in vitro* e *in vivo*, com o objetivo de encontrar candidatos a novos fármacos. Desta maneira, a indústria farmacêutica está em constante avanço, desenvolvendo medicamentos mais eficazes e com menores efeitos colaterais, ou que sejam capazes de combater doenças que até então não têm cura definitiva (LIVERMORE, 2005; KATZ et al, 2006; PALANIAPPAN e HOLLEY, 2010).

3.1 Chalconas

Dentre os vários grupos de moléculas pesquisadas, estão as chalconas (1,3-diaril-2-propen-1-onas), que são moléculas α,β -insaturadas com um anel aromático ligado a carbonila e outro ligado a insaturação, conforme estrutura representada na Figura 1. Estas moléculas são extremamente versáteis, devido a possibilidade de variação nas estruturas dos anéis aromáticos, que podem conter ou não heteroátomos em sua estrutura, além de diferentes substituintes (ZHANG et al, 2013).

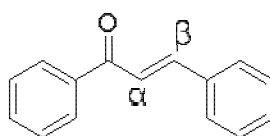


Figura 1 - Estrutura básica da chalcona.

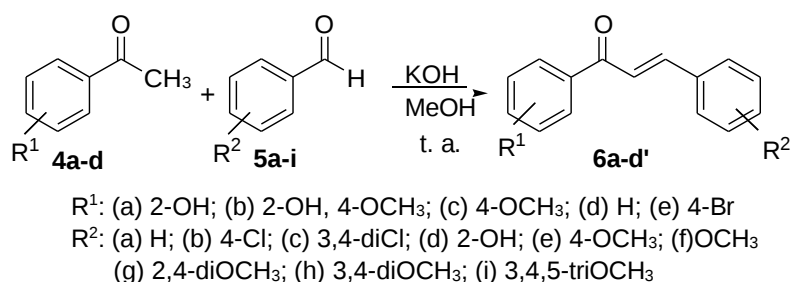
3.1.1 Reações de obtenção

As chalconas podem ser obtidas através de fonte natural, (RIVIÈRE et al, 2010; OLDONI et al, 2011; HSEU et al, 2012; SUFIAN et al, 2013) ou através de reações químicas. A condensação de Claisen-Schmidt é a reação mais comum para a síntese dessas moléculas, que podem ser obtidas através de outras reações, como Suzuki Miyaura (AL-MASUM, NG, e WAI, 2011; VIEIRA, PAIXÃO, e CORRÊA, 2012). A condensação de Claisen-Schmidt baseia-se na reação entre um aldeído e uma cetona aromáticos na presença de um catalisador, que pode ser ácido ou básico. Os catalisadores mais usados são os básicos, como hidróxido de sódio (NaOH) ou de potássio (KOH) (PANDHURNEKAR et al, 2013).

3.1.2 Síntese de chalconas com atividade biológica

Tran e colaboradores mostraram a síntese de uma série de chalconas via condensação de Claisen-Schmidt, utilizando acetofenonas substituídas **4a-d** e diferentes benzaldeídos **5a-i** usando KOH como catalisador em metanol, conforme Esquema 2. A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por algumas

horas, resultando nas chalconas **6a-d'**, com rendimentos entre 45 e 79% (TRAN et al, 2012).



Esquema 2 - Síntese das chalconas **6a-d'**.

Posteriormente, as chalconas sintetizadas foram testadas quanto à atividade antibacteriana *in vitro* frente ao *Staphylococcus aureus* sensível a metilina (MSSA) *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), sozinhas ou em combinação com os antibióticos ciprofloxacina, cloranfenicol, eritromicina, vancomicina, cixiciclina e gentamicina. Duas chalconas testadas, a 1,3-bis(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**6d**) e a 1-fenil-3-(4-hidroxifenil)propen-1-ona (**6u**), mostraram efeitos sinérgicos predominantes e têm suas estruturas apresentadas na Figura 2. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela1.

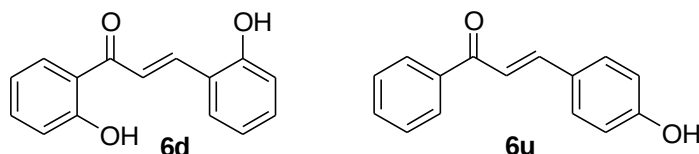


Figura 2 - Estrutura das chalconas **6d** e **6u**.

Tabela 1 - MICs das chalconas **6d** e **6u** para o MSSA e MRSA.

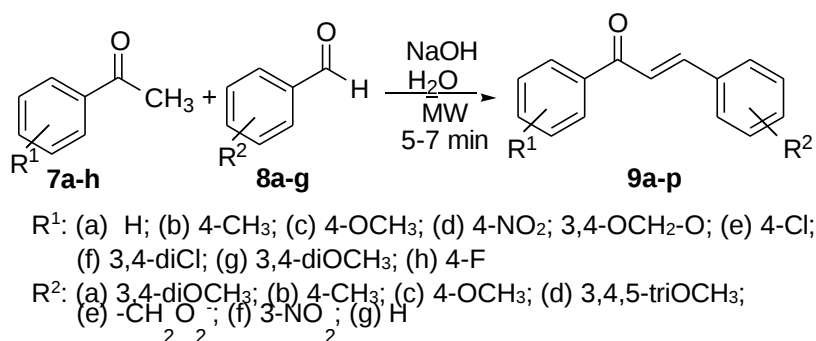
MSSA		MRSA	
	MIC (µg/mL)		MIC (µg/mL)
6d	64	6d	64
doxiciclina	1	doxiciclina	4
doxiciclina + 6d	0,125	doxiciclina + 6d	0,25
ciprofloxacina	0,5	ciprofloxacina	0,5
ciprofloxacina + 6d	0,0625	ciprofloxacina + 6d	0,0625
6u	64	6u	32
doxiciclina	1	doxiciclina	4
doxiciclina + 6u	0,125	doxiciclina + 6u	0,25
ciprofloxacina	0,25	ciprofloxacina	0,5
ciprofloxacina + 6u	0,0625	ciprofloxacina + 6u	0,0625

A combinação entre a chalcona **6d** com a doxiciclina mostrou o melhor efeito sinérgico sobre MSSA e MRSA. Para o MSSA, o MIC da doxiciclina foi de 1 $\mu\text{g/mL}$, enquanto que combinado com a chalcona **6d** o MIC apresentado diminuiu para 0,125 $\mu\text{g/mL}$. Em relação ao MRSA, o MIC da doxiciclina foi de 4 $\mu\text{g/mL}$ e em combinação com a substância **6d** passou para 0,25 $\mu\text{g/mL}$.

As chalconas **6d** e **6u** demonstraram sinergismo significativo em combinação com o ciprofloxacina sobre o MRSA, baixando o MIC para 0,0625 $\mu\text{g/mL}$, que antes era de 0,5 $\mu\text{g/mL}$. A chalcona **6u** também mostrou efeito sinérgico com o ciprofloxacina sobre o MSSA, reduzindo o MIC de 0,25 $\mu\text{g/mL}$ para 0,0625 $\mu\text{g/mL}$.

Este estudo mostrou a possibilidade da combinação de chalconas com antibióticos já utilizados no tratamento de MSSA e MRSA com o intuito de torná-los mais eficazes. As chalconas com grupos hidroxila foram as que obtiveram os resultados mais significativos, sugerindo que este grupamento seja o responsável pelos melhores resultados.

Nesta mesma linha de pesquisa, Shakil e colaboradores desenvolveram uma técnica para obtenção das chalconas **9a-p** utilizando uma fonte de energia alternativa, o microondas. A síntese foi feita a partir de cetonas aromáticas substituídas **7a-h** e benzaldeídos substituídos **8a-g** em quantidade equimolar, tendo como catalisador o NaOH em meio aquoso (Esquema 3). A mistura foi irradiada por sucessivos períodos de 10 segundos, sendo os tempos totais de reação variáveis entre 5 e 7 minutos. O precipitado formado foi neutralizado com ácido clorídrico (HCl) à frio, filtrado e recristalizado em etanol quente. Neste mesmo trabalho, as chalconas foram utilizadas como intermediários em reações para obtenção de cicloexanonas e indazóis (SHAKIL et al, 2013).



Esquema 3 - Síntese das chalconas **9a-p**.

O uso da radiação microondas para síntese destas moléculas mostrou-se vantajoso, uma vez que o tempo de reação variou entre 5 e 7 minutos, muito inferior às 24 horas reportadas no estudo (VYRAS et al, 2009) que utilizava uma metodologia convencional, com agitação a temperatura ambiente. Além disso, os rendimentos subiram para uma faixa entre 71 e 96%, enquanto que o método convencional apresentou rendimentos entre 55 e 89%.

Em continuação ao estudo, as chalconas sintetizadas **9a-p** foram testadas quanto à atividade fungicida sobre dois fungos patogênicos o *Rhizoctonia solani* (*R. solani*) e *Sclerotium rolfsii* (*S. rolfsii*). Os efeitos inibitórios no crescimento destes fungos foram expressos em termos de 50% da concentração letal (LC₅₀). As chalconas **9o** e **9p** (Figura 3) tiveram os melhores efeitos fungicidas sobre o *R. solani*, com valores de LC₅₀ de 2,36 e 2,49 mg/L, respectivamente. Estes valores foram bastante próximos aos encontrados para o fungicida comercial hexaconazol, que mostrou um LC₅₀ de 1,12 mg/L.

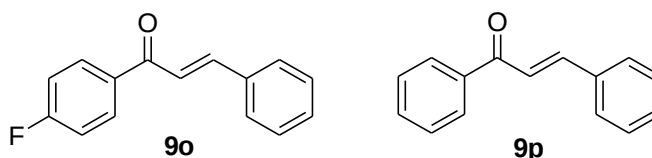
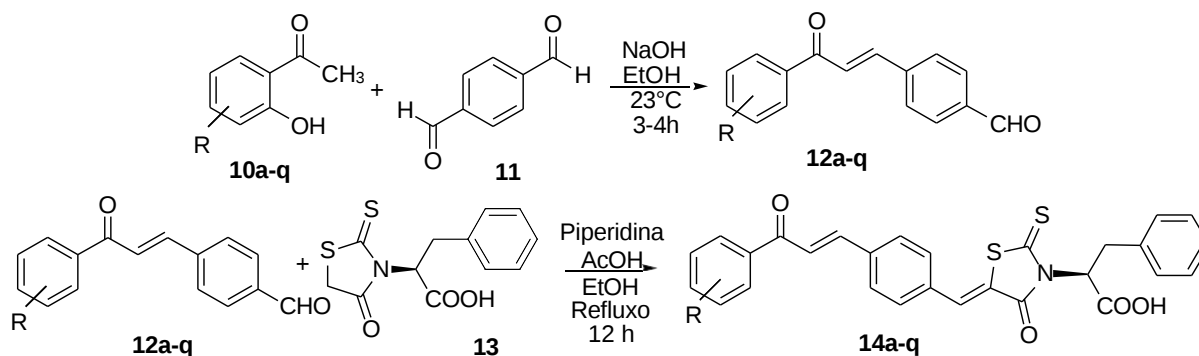


Figura 3 - Estrutura das chalconas **9o** e **9p**.

Jin e colaboradores sintetizaram diferentes grupos de moléculas, duas séries de chalconas **12a-q** e **14a-q**, e derivados contendo ácido tiobarbitúrico **17a-e** ou 2-tioxo-4-tiazolidinona **18a-e**. As chalconas **12a-q** foram sintetizadas através da reação de Claisen-Schmidt a partir de acetofenonas substituídas **10a-q** com ftalaldeído (**11**) catalisada por KOH em etanol, conforme, Esquema 4 (JIN et al, 2012).

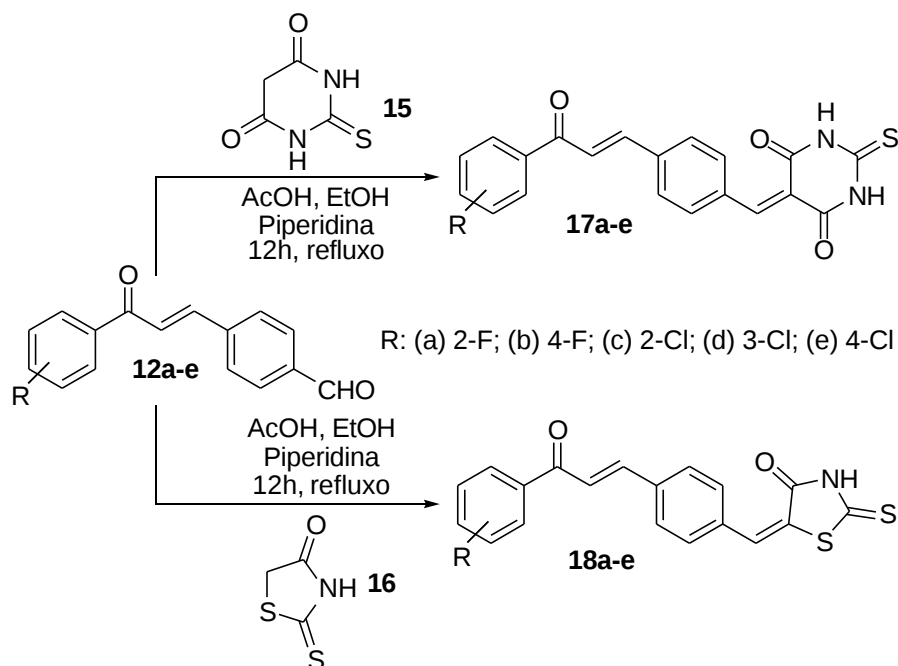


R: (a) 2-F; (b) 4-F; (c) 2-Cl; (d) 3-Cl; (e) 4-Cl; (f) 2,4-diCl; (g) 2-Br; (h) 3-Br; (i) 4-Br; (j) 4-CH₃; (k) 2,4-diCl; (l) 2-OCH₃; (m) 3-OCH₃; (n) 4-OCH₃; (o) 4-NHCOCH₃; (p) H; (q) C₆H₆(3,4-fundido)

Esquema 4 - Síntese das chalconas **12a-q** e derivados **14a-q**.

Os derivados de chalconas **14a-q** foram obtidos através da reação de condensação de Knoevenagel entre as chalconas **12a-q** e o ácido (S)-2-(4-oxo-2-tioxotiazolidin-3-il)-3-fenilpropanóico (**13**). A reação foi realizada em refluxo de etanol e ácido acético com piperidina por 12 horas (Esquema 4).

Finalmente, as chalconas **12a-q** foram reagidas com ácido tiobarbitúrico (**15**) ou 2-tioxo-4-tiazolidinona (**16**), usando piperidina em etanol e ácido acético em refluxo por 12 horas, resultando nos compostos **17a-e** e **18a-e**, respectivamente. As reações são mostradas no Esquema 5.

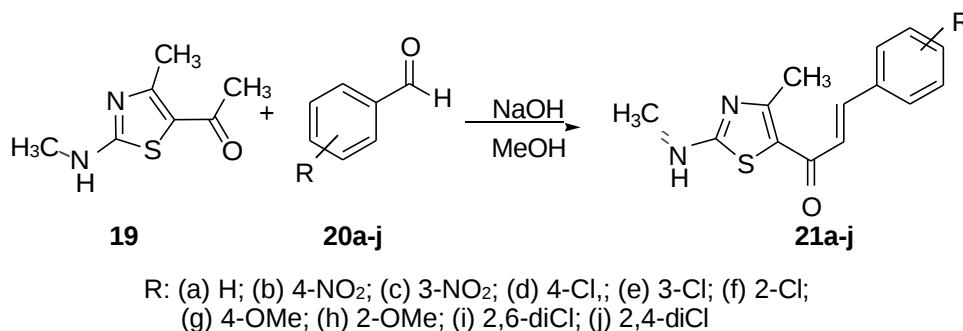


Esquema 5 - Síntese de tiazóis com base em chalconas **17a-e** e **18a-e**.

Os compostos sintetizados (**14a-q**, **17a-e** e **18a-e**) foram avaliados quanto a atividade contra bactérias *Gram*-positivas, *Gram*-negativas e resistentes, tendo seus resultados comparados com agente antibacterianos conhecidos (oxacilina e norfloxacin). As chalconas **14a-q** apresentaram níveis antibacterianos nas cepas de *S. aureus* significantes, com MICs entre 2 e 16 µg/mL, porém superiores ao MIC de 1 µg/mL apresentado pela oxacilina, utilizada como droga de referência. As chalconas **14c-e**, **14g**, **14i**, **14j**, **14q** apresentaram MICs de 2 µg/mL para uma cepa de *S. aureus*, que é igual ao MIC encontrado no teste com a norfloxacin. Os derivados de chalcona contendo ácido tiobarbitúrico **17a-e** ou 2-tioxo-4-tiazolidinona **18a-e** se mostraram os compostos com menor efeito antibacteriano, apresentando MICs de 64 µg/mL. Nenhuma das moléculas estudadas inibiu o crescimento da *E. coli*. Os compostos **14a-q** exibiram atividade significativa sobre o *S. aureus* multirresistente (MRSA CCARM 3167 e MRSA CCARM 3506) e resistente a quinolonas (QRSA CCARM 3505 e QRSA CCARM 3519) com MICs entre 2 e 8 µg/mL, sendo que estes valores representam a metade do encontrado para a norfloxacin, para estas mesmas cepas.

Diante dos resultados apresentados, pode-se concluir que dentre as moléculas estudadas, algumas se destacam quanto ao potencial de inibição em bactérias *Gram*-positivas e multirresistentes. Este é o primeiro passo para o desenvolvimento de drogas que sejam capazes de suprir a necessidade por antibióticos capazes de combater organismos resistentes, que infelizmente vêm se tornando cada vez mais comuns, devido ao uso excessivo e muitas vezes banalizado de medicamentos pela população.

Liaras e colaboradores publicaram de chalconas com porção tiazol, reagindo a 1-(4-metil-2-(metilamino)tiazol-5-il)etanona (**19**) e aldeídos aromáticos **20a-j** em meio básico, utilizando NaOH_(aq) 10% em metanol, como mostrado no Esquema 6, resultando nos compostos **21a-j**. O produto foi obtido com rendimentos de moderados a bons (entre 32 e 84%) e recristalizado em dioxano ou etanol (LIARAS et al, 2011).



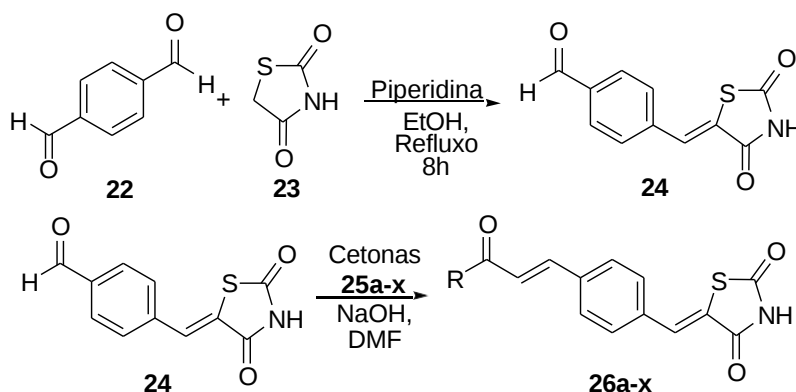
Esquema 6 - Síntese tiazóis com base em chalconas **21a-j**.

Posteriormente os compostos **21a-j** foram testados quanto às suas propriedades antimicrobianas sobre bactérias *Gram*-positivas e *Gram*-negativas e uma série de fungos. Todas as moléculas testadas apresentaram a concentração inibitória mínima (MIC) entre 7,64 e 45,87 $\mu\text{mol/mL} \cdot 10^{-2}$ e concentração bactericida mínima (MBC) entre 30,58 e 68,37 $\mu\text{mol/mL} \cdot 10^{-2}$. Estes valores podem ser comparados ao MIC e ao MBC da ampicilina, que foi de 24,79 e 37,19 $\mu\text{mol/mL} \cdot 10^{-2}$, respectivamente. Dentre esta gama de compostos, alguns se destacam, como por exemplo, o **21f** que apresentou MIC de 7,64 $\mu\text{mol/mL} \cdot 10^{-2}$ sobre o *Enterococcus faecalis* e os compostos **21d**, com MIC de 17,10 $\mu\text{mol/mL} \cdot 10^{-2}$ e **21g**, com MIC de 17,09 $\mu\text{mol/mL} \cdot 10^{-2}$ contra o *Micrococcus flavus*, sendo que estes MICs são menores, se comparados ao da ampicilina.

Quanto à atividade antifúngica, duas chalconas se destacaram, apresentando MIC de 15,29 $\mu\text{mol/mL} \cdot 10^{-2}$ para diferentes fungos. A chalcona **21f** apresentou o melhor resultado sobre os fungos *Aspergillus versicolor*, *N. viride* e *F. sporotrichoides* e a chalcona **21i** sobre o *N. viride*, o *Penicillium ochrochloron* e o *F. sporotrichoides*. Ao comparar com os MICs apresentados pelas drogas de referencia, cetoconazol e bifonazol, percebe-se que as chalconas testadas possuem menor atividade antifúngica.

Avupati e colaboradores desenvolveram a síntese de novas 2,4-tiazolidinonas contendo chalconas em sua estrutura. Primeiramente foi preparado o intermediário da reação (Z)-4-((2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil)benzaldeído (**22**) através de uma condensação de Knoevenagel entre o tereftaldeído (**19**) e 1,3-tiazolidin-2,4-diona (**20**), utilizando piperidina como catalisador sob refluxo em etanol. Posteriormente, o intermediário **22** reagiu com uma série de cetonas aromáticas

22a-x (Tabela 2) em dimetilformamida na presença de NaOH, resultando nos compostos **23a-x** (AVUPATI et al, 2012).



Esquema 7 - Síntese de novas 2,4-tiazolidinonas contendo chalconas em sua estrutura **26a-x**.

Tabela 2 - Substituintes das cetonas aromáticas **25a-x**.

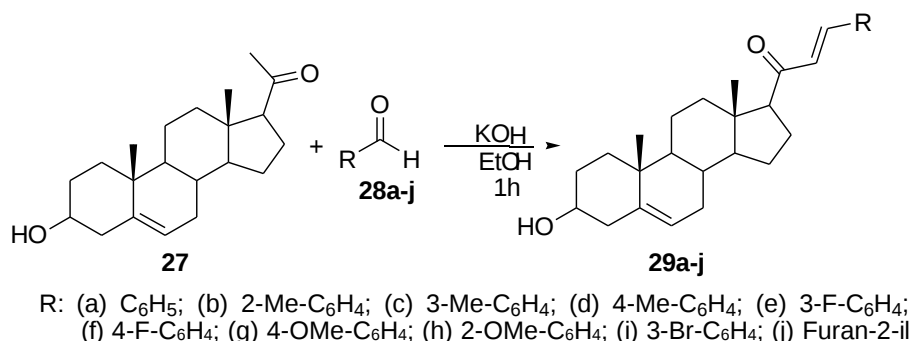
	R		R		R
25a	C ₆ H ₅	25i	2-OH,5-Me(C ₆ H ₃)	25q	3-F(C ₆ H ₄)
25b	4-Me(C ₆ H ₄)	25j	6-OH,5-Me(C ₆ H ₃)	25r	4-F(C ₆ H ₄)
25c	3-OMe(C ₆ H ₄)	25k	3-NH ₂ (C ₆ H ₄)	25s	3,5-diC ₇ H ₇ O(C ₆ H ₃)
25d	4-OMe(C ₆ H ₄)	25l	4-NH ₂ (C ₆ H ₄)	25t	Tiofen-2-il
25e	2-OH(C ₆ H ₄)	25m	3-NO ₂ (C ₆ H ₄)	25u	Piridin-2-il
25f	4-OH(C ₆ H ₄)	25n	4-NO ₂ (C ₆ H ₄)	25v	Piridin-3-il
25g	2,4-diOH(C ₆ H ₃)	25o	3-Cl(C ₆ H ₄)	25w	Naftalen-2-il
25h	2,5-diOH(C ₆ H ₃)	25p	4-Cl(C ₆ H ₄)	25x	Fluoren-2-il

Os compostos **26r** e **26s** foram os que apresentaram melhor atividade, com MIC entre 16 e 32 µg/mL sobre todos os micro-organismos. O composto **26r** foi o mais ativo sobre as bactérias *Gram*-positivas e *Gram*-negativas (exceto sobre a *Proteus vulgaris*) e também sobre os fungos testados, com um valor de MIC de 16 µg/mL contra estes organismos.

De acordo com os resultados obtidos, percebe-se que as chalconas **26r** e **26s** foram as mais promissoras da série, uma vez que mostraram atividade inibitória contra fungos e bactérias.

Banday e colaboradores sintetizaram uma série de chalconas esteroidais **29a-j** tendo como precursores a pregnolona (**27**) e diferentes aldeídos aromáticos **28a-j**. Para obtenção dos compostos **29a-j**, 10 mL de uma solução 0,001 M (1 eq.) de pregnolona (**27**) em etanol foram adicionados a uma solução 2 eq. de KOH e 1,2 eq.

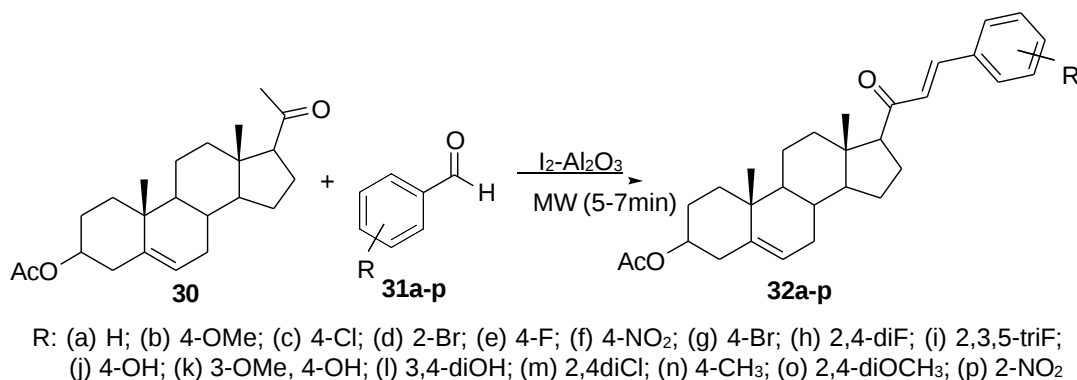
dos benzaldeídos **28a-j** (Esquema 8). Os compostos **29a-j** foram obtidos em 1 hora de reação (BANDAY, ZARGAR, e GANAIE, 2011).



Esquema 8 - Síntese de chalconas esteroidais **29a-j**.

Todas as moléculas testadas mostraram atividade antimicrobiana sobre as cepas testadas (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger* e *Penicillium chrysogenum*), mas nenhum deles foi mais potente que as drogas de referência, canamicina e fluconazol.

Seguindo a linha de pesquisa para síntese de chalconas esteroidais a partir da pregnolona (**27**), Kakati e colaboradores transformaram o precursor **27** em acetato de pregnolona (**30**) para posterior reação com uma série de benzaldeídos **31a-p** utilizando irradiação microondas, resultando nas chalconas **32a-p**, conforme Esquema 9. A principal vantagem desta metodologia, se comparada a apresentada por Banday e colaboradores (BANDAY, ZARGAR, e GANAIE, 2011), é a redução do tempo de reação de 1 hora para um intervalo de tempo de 5 a 7 minutos, mostrando a eficiência das microondas (KAKATI et al, 2013).

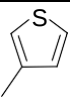
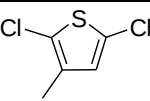
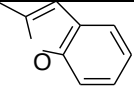
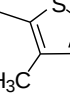
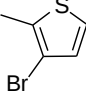
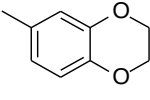
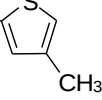
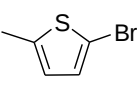
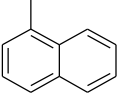
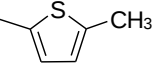
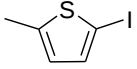
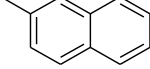
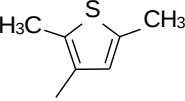
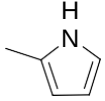
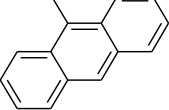
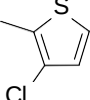
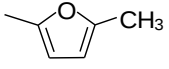
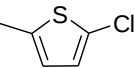
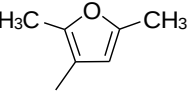


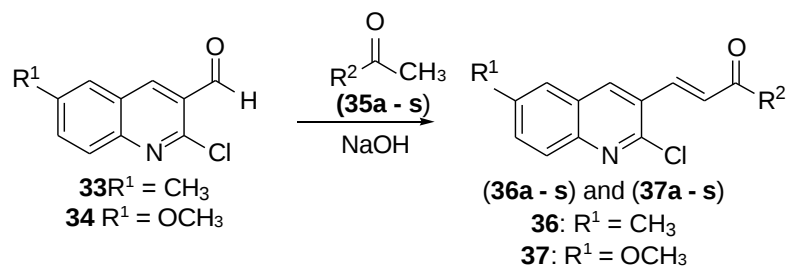
Esquema 9 - Síntese das chalconas esteroidais **32a-p**.

Estes compostos foram analisados quanto à sua atividade frente a duas bactérias *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli* e duas cepas de fungos *Aspergillus niger* e *Candida albicans*. Dentre as dezesseis chalconas testadas, seis se destacaram: **32a**, **32c**, **32e**, **32h**, **32i** e **32m**, apresentando atividade sobre as cepas microbianas, sendo que a chalcona **32e** mostrou-se mais promissora, com MIC de 150 e 300 $\mu\text{g/mL}$ sobre os fungos e as bactérias, respectivamente.

Rizvi e colaboradores sintetizaram chalconas a partir de dois precursores 2-cloro-6-metil-3-formilquinolina (**33**) e 2-cloro-6-metoxi-3-formiquinolina (**34**) através da condensação de Claisen-Schmidt com diferentes metilarilcetonas **35a-s** (Tabela 3), na presença de NaOH, como descrito no Esquema 10, resultando nas chalconas quinolinicas **36a-s** e **37a-s** (RIZVI et al, 2010).

Tabela 3 - Metilarilcetonas **35a-s**.

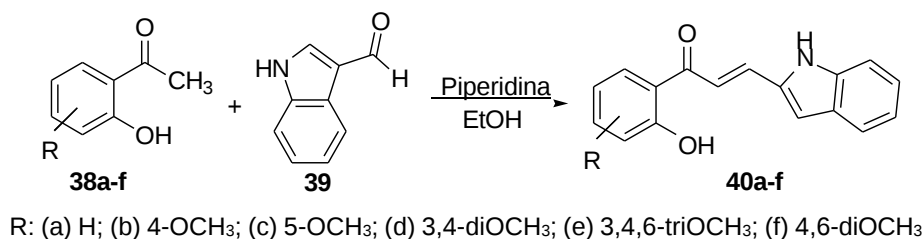
Cetonas	R ²	Cetonas	R ²	Cetonas	R ²
a		h		o	
b		i		p	
c		j		q	
d		k		r	
e		l		s	
f		m			
g		n			



Esquema 10 - Síntese das chalconas quinolínicas **33a-s** e **34a-s**.

Todos os compostos foram avaliados quanto a atividade sobre diferentes cepas de fungos e bactérias. No estudo antibacteriano, as chalconas **36f-i**, **36l**, **36o**, **36p**, **37f-i**, **37l**, **37o** e **37p** se destacaram, especialmente as **37h**, **37o** e **37p**, que apresentando halos de inibição próximas ao padrão cloranfenicol, na concentração de 1 mmol/mL, sobre as bactérias: *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus* e *Staphylococcus aureus*. Já os compostos **36a** e **37a** mostraram atividade antifúngica equivalente ao medicamento de referência, o fluconazol, também na concentração de 1 mmol/mL.

Uma série de novas chalconas foram obtidas por Yesuthangam e colaboradores pela condensação de diferentes o-hidroxiacetofenonas **38a-f** com o indol-3-benzaldeído (**39**) na proporção de 1:1,1 em etanol, utilizando piperidina como catalisador. A reação foi mantida sob refluxo até a formação dos produtos **40a-f** (Esquema 11) (YESUTHANGAM et al, 2011).

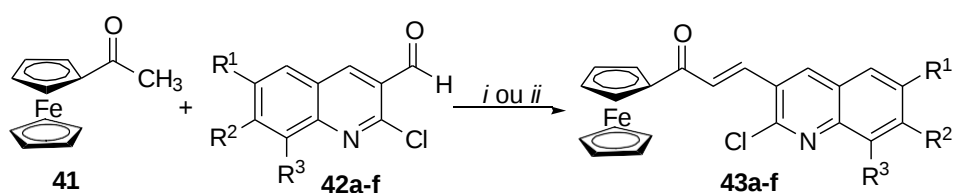


Esquema 11 - Síntese das chalconas **40a-f**.

Estas chalconas **40a-f** foram testadas quanto à atividade frente a *E. coli*, *S. cerevisiae* e *B. subtilis*, sendo que nenhuma delas apresentou atividade sobre a última. Todas as chalconas apresentaram atividade frente a *E. coli* e as chalconas **40a** e **40b** também inibiram a *S. cerevisiae*. A chalcona **40a** teve o melhor resultado antifúngico da série, apresentando um halo de inibição de 0,14 cm.

De acordo com os trabalhos apresentados, pode-se perceber que as chalconas são moléculas muito versáteis, podendo conter diferentes grupos funcionais ligados a sua estrutura principal. Outro substituinte muito comum nestas moléculas é o ferroceno. Em geral, substâncias com estes grupos apresentam aplicações em várias áreas, como no desenvolvimento de novos fármacos, especialmente em casos onde alguns micro-organismos desenvolvem resistência a terapia convencional. (PEREIRA e VENZKE, 2013).

Nesta linha de pesquisa, Prasath e colaboradores sintetizaram uma série de chalconas quinolínicas contendo ferroceno em sua estrutura **43a-f** e **46a-f**, comparando o método convencional (agitação em temperatura ambiente) com o uso de ultrassom. As chalconas **43a-f** foram obtidas através da condensação entre o acetilferroceno (**41**) e diferentes 2-cloro-3-formilquinolina substituídas **42a-f**, em quantidade equimolar, utilizando KOH como catalisador em etanol. A síntese convencional foi realizada em um período de 10 a 12 horas, sob agitação em temperatura ambiente (Esquema 12) (PRASATH et al, 2013).



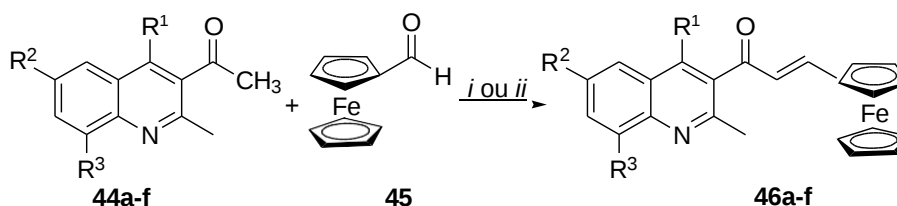
i = KOH, EtOH, 10-12h, t.a.

ii = KOH, EtOH, 12-20min, t.a.

R: (a) $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=H$; (b) $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=H$; (c) $R^1=H$, $R^2=CH_3$, $R^3=H$;
(d) $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=CH_3$; (e) $R^1=OCH_3$, $R^2=H$, $R^3=H$; (f) $R^1=H$, $R^2=OCH_3$, $R^3=H$;

Esquema 12 - Síntese de chalconas quinolínicas contendo ferroceno **43a-f**.

As chalconas **46a-f** foram obtidas através da condensação entre uma série de 2-metil-3-acetilquinolinas substituídas (**44a-f**) e ferrocenocarboxibenzaldeído (**45**) em quantidade equimolar, utilizando as mesmas condições apresentadas para a síntese dos compostos **43a-f** (Esquema 13).



i = KOH, EtOH, 10-12h, t.a.

ii = KOH, EtOH, 12-20min, t.a.

R: (a) $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=Br$; (b) $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $R^3=H$; (c) $R^1=C_6H_5$, $R^2=CH_3$, $R^3=H$;
(d) $R^1=C_6H_5$, $R^2=Cl$, $R^3=CH_3$; (e) $R^1=C_6H_5$, $R^2=NO_2$, $R^3=H$; (f) $R^1=2-ClC_6H_5$, $R^2=Cl$, $R^3=H$;

Esquema 13 - Síntese de chalconas quinolínicas contendo ferroceno **46a-f**.

Observando as reações, percebe-se que o uso da radiação ultrassom reduziu significativamente os tempos das reações, mostrando a eficiência do método frente a esta síntese. Além disso, houve um aumento nos rendimentos das reações, que passaram de 50-76% no método convencional, para 82-96% com aplicação da radiação ultrassom. O uso do ultrassom vem sendo uma alternativa no campo da química sintética e vem sendo muito difundido no que diz respeito a busca de novas fontes de energia para a síntese, conforme os princípios da química limpa (DONG et al, 2014).

Neste mesmo trabalho, posteriormente foi testada a atividade das chalconas **43a-f** e **46a-f** frente a diferentes micro-organismos: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Candida albicans* (*C. albicans*) e *Aspergillus Níger* (*A. niger*). Dentre elas, as ferrocenil chalconas **43a**, **43c**, **43d**, **46a** e **46f** exibiram as melhores atividades sobre as bactérias Gram-positivas (*S. aureus*) e Gram-negativas (*E. coli* e *P. aeruginosa*).

3.2 Glicerina

Em muitos dos artigos citados anteriormente, percebe-se a busca por metodologias alternativas para síntese orgânica, que sejam menos agressivas ao meio ambiente. Neste contexto, a glicerina se encaixa como um solvente renovável, uma vez que é subproduto da produção de biodiesel. Com o aumento significativo da produção deste combustível, a este subproduto acabou tornando-se um inconveniente, já que não pode ser descartado no meio ambiente, torna-se necessário dar alguma aplicação para esta glicerina (DÍAZ-ÁLVAREZ e CADIerno,

2013). Há estimativas de que cerca de 2,6 bilhões de litros de biodiesel e 300 mil toneladas de glicerol sejam produzidos por ano no Brasil (ALBARELLI et al, 2011).

A glicerina é um triálcool (propan-1,2,3-triol), líquido, incolor e viscoso. Quando destilado e purificado, recebe também o nome de glicerol, que acaba tendo um valor comercial mais elevado, devido ao maior grau de pureza.

Recentemente, no Brasil, foram definidos padrões para o uso da glicerina proveniente do biodiesel na ração animal, na proporção de até 10%. Esta glicerina, pode ter no máximo 150 ppm de metanol em sua constituição, de acordo com o que é especificado pela FDA (Food and Drug Administration, EUA). A grande oferta de glicerina no mercado fez com que o mesmo tivesse seu preço comercial diminuído, passando de R\$ 3,00/Kg em 2005, para R\$ 1,60/Kg em 2012 (LEONETI, ARAGÃO-LEONETI e OLIVEIRA, 2012).

Muitas indústrias como a cosmética, a farmacêutica e a de alimentos, têm utilizado o glicerol como matéria-prima. Porém, o glicerol proveniente da obtenção do biodiesel não é refinado, sendo necessária sua purificação antes do uso nestes processos industriais, aumentando os custos para sua utilização.

Vários pesquisadores já trabalham em pesquisas nessa área, agregando valor industrial a glicerina, que pode ser matéria-prima para a produção de carbonato de glicerol, utilizado como solvente polar, com ponto de ebulição elevado, como emulsificante para cosméticos, como uma fonte de novos materiais poliméricos, para a produção de policarbonatos e poliuretanos (LANJEKAR E RATHOD, 2013).

A glicerina também pode ser utilizado como matéria-prima para produção de aditivos para combustíveis, através da condensação com aldeídos e cetona e ciclização, formando acetais e cetais (NANDA et al, 2014).

Outra importante aplicação do glicerol é seu uso como solvente em reações. Ganesan e colaboradores mostraram a síntese de aminonaftols, nafto-1,3-oxazinas e benzoxantonas obtendo bons rendimentos (GANESAN et al, 2013). Nesta mesma linha de pesquisa, Kumar e colaboradores desenvolveram uma metodologia simples para a obtenção de benzoimidazóis substituídos e *N*-alquil derivados, utilizando glicerol e PEG-600 (polietilenoglicol) (KUMAR, DEVI, e DUBEY, 2013), Nandre e colaboradores mostraram a síntese de tetrazóis em glicerol (NANDRE et al, 2012) e Sohal e colaboradores sintetizaram uma série de dihidropirano[2,3-*c*]pirazóis, também utilizando glicerol como solvente (SOHAL et al, 2013).

3.3 Micro-organismos

Neste trabalho, serão realizados testes frente a diferentes cepas de fungos e bactérias, armazenados em micoteca e cedidos pelo laboratório de Microbiologia Oral, da Faculdade de Odontologia da UFPel. Os micro-organismos testados foram: duas bactérias *Gram*-positivas: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 19095 e *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ATCC 4083 e duas *Gram*-negativas: *Escherichia coli* (*E. Coli*) ATCC 29214 e *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC 9027 e quatro cepas de leveduras: *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 62342 e três cepas de *C. albicans* coletadas de cavidades orais humanas.

3.3.1 Fungos

Os fungos são organismos formados por células eucarióticas os fungos patogênicos podem causar doenças que variam desde infecções cutâneas, como micoses superficiais, até infecções sistêmicas. Eles estão presentes em diversos ambientes, inclusive fazem parte da microbiota do ser humano, sendo que alguns deles podem causar patologias, ocasionando infecções graves, principalmente em indivíduos imunocomprometidos (HARVEY, CHAMPE e FISCHER, 2008).

A *Candida albicans* é o fungo patogênico que causa mais infecções sistêmicas, entre elas, a candidíase oral, sendo um micro-organismo comensal que se desenvolve na pele e na mucosa humana. Apesar dos grandes avanços na indústria farmacêutica, ainda há deficiência na área para tratamento de fungos, principalmente quanto a toxicidade e efeitos colaterais destes medicamentos. Além disso, o uso indiscriminado de medicamentos pode acabar induzindo resistência aos micro-organismos. As infecções fúngicas tornam-se ainda mais graves, quando acometem indivíduos com imunodeficiência (SMEEKENS et AL, 2013).

Neste trabalho, foi testado o efeito antifúngico sobre quatro cepas de *C. Albicans*, sendo que três delas foram coletadas da cavidade oral de pacientes na faculdade de Odontologia, na UFPel.

A *C. Albicans* está presente na cavidade oral de indivíduos saudáveis, no entanto, pode assumir forma patogênica frente a determinadas condições, como: idade, imunossupressão, uso de próteses dentárias, uso de aparelhos ortodônticos, má higienização oral, tabagismo, diabetes mellitus, deficiências nutricionais, uso de

antibióticos, entre outros (AKPAN e MORGAN, 2002; NAGLIK et al, 2004; MISRHA et al, 2007).

A candidíase oral tem como tratamento de primeira escolha antifúngicos tópicos, principalmente os polienóis nistatina e anfotericina B; os azóis cetoconazol, miconazol e clotrimazol também são podem ser utilizados, porém com menos frequência (AKPAN & MORGAN, 2002; NEVILLE et al., 2004). Em pacientes intolerantes ao tratamento tópico ou com risco elevado de desenvolver infecção sistêmica, há a necessidade do uso de antifúngicos sistêmicos, anfotericina B e os azóis cetoconazol, fluconazol, e itraconazol (NEVILLE et al., 2004).

3.3.2 Bactérias

As bactérias são organismos procarióticos que só conseguem viver parasitando animais, plantas ou ambientes ricos como o leite, e geralmente colaboram com nossos processos nutricionais e digestivos. Esta forma de vida unicelular e procarionte pode ser encontrada isolada ou em colônias, sendo que a maioria das bactérias têm formas descritas como bacilos, esferas ou espirais e muitas delas possuem estruturas extracelulares como flagelos ou cílios, organelas de locomoção presentes nas bactérias móveis.

Podem ser classificadas em Gram-positivas e Gram-negativas, de acordo com a constituição da parede celular. Esta diferença é evidenciada no teste de coloração de Gram, onde a reação das bactérias à técnica expressa diferentes características, de modo especial no que diz respeito à composição química, estrutura, permeabilidade da parede celular, fisiologia, metabolismo e patogenicidade.

As bactérias Gram-positivas possuem uma espessa camada de peptidoglicano e ácido teicóico, enquanto que as Gram-negativas são mais complexas, apresentando uma fina camada de peptidoglicano, sobre a qual se encontra uma camada composta por lipoproteínas, fosfolipídeos, proteínas e lipopolissacarídeos. Elas podem ser diferenciadas através do teste de coloração de Gram, que consiste na capacidade das paredes celulares de bactérias Gram-positivas de reterem o corante cristal violeta no citoplasma durante um tratamento com etanol-acetona enquanto que as paredes celulares de bactérias Gram-negativas não o fazem. Logo, as bactérias Gram-positivas colorem de roxo enquanto que as Gram-negativas permanecem rosa. (HARVEY, CHAMPE e FISCHER, 2008)

Para a realização deste trabalho foram realizados testes antibacterianos em quatro micro-organismos: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Estas cepas foram cedidas pela Faculdade de Odontologia da UFPel.

O *Staphylococcus aureus* é responsável por diferentes doenças nos seres humanos, desde pequenas infecções cutâneas até doenças como septicemia, endocardite e pneumonia. (GARCÍA-ÁLVAREZ et al, 2011). Nos testes realizados utilizou-se a cepa de *S. aureus* ATCC 19095, responsável pelo surgimento de abscessos.

A bactéria *Enterococcus faecalis* faz parte do trato gastrointestinal e implica frequentemente em vários tipos de infecções nosocomiais em pacientes imunocomprometidos. (RAMS et al, 2012). A *E. faecalis* ATCC 4083 foi coletada da cavidade oral de pacientes.

Dentre as bactérias gram-negativas, a *Escherichia coli* é um patógeno humano onipresente, sendo a causa mais comum de infecções no trato urinário e bacteriemia em humanos de todas as idades. Além disso, é uma causa frequente de infecções em vários órgãos, desde o sistema biliar até o sistema nervoso central (ROGERS, SIDJABAT e PATERSON, 2011). A *E. Coli* ATCC 29214, utilizada neste trabalho é responsável por infecção urinária.

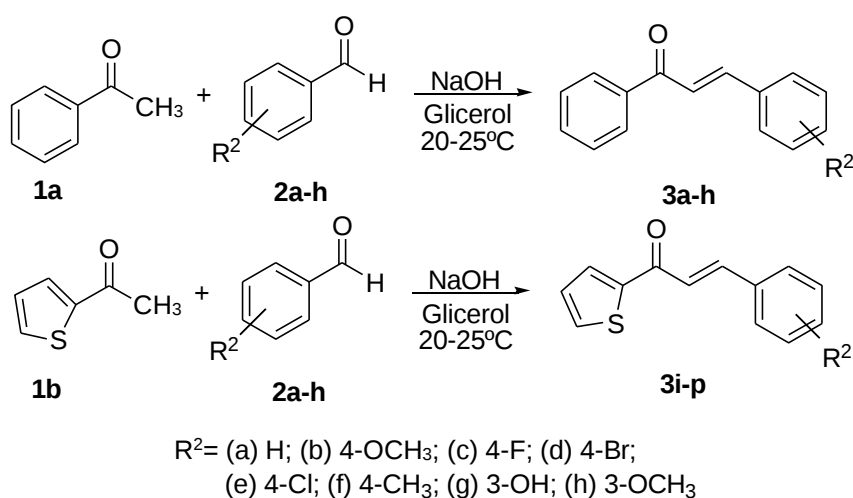
Já a *Pseudomonas aeruginosa*, bactéria ambiental onipresente, em humanos é a causa de infecções crônicas no pulmão e vias aéreas, bem como infecções agudas em indivíduos imunocomprometidos e sérios problemas associados pneumonia (FERNÁNDEZ et al, 2010). Esta bactéria é frequentemente multirresistente a antibióticos, sendo associada o ranking das superbactérias, devido a sua enorme capacidade em adquirir resistência (BREIDENSTEIN, FUENTE-NÚÑEZ e HANCOCK, 2011). A *P. aeruginosa* ATCC 9027, utilizada neste experimento é causadora de infecção no ouvido.

4 METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido em duas etapas, sendo a primeira realizada no Laboratório de Heterociclos Bioativos e Bioprospecção (LAHBBio) da Universidade Federal de Pelotas (UFPeI), onde as chalconas foram sintetizadas, purificadas e analisadas, exceto quanto as análises em Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C e ^1H , que foram realizadas na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). A segunda etapa, referente aos testes biológicos, foi realizada no Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Odontologia, da Universidade Federal de Pelotas (UFPeI).

4.1 Síntese das chalconas **3a-p**

Para a síntese das chalconas **3a-p**, foram escolhidas duas cetonas aromáticas, a acetofenona (**1a**) e o 2-acetiltiofeno (**1b**) para reação de condensação com uma série de aldeídos aromáticos **2a-h**. Como catalisador utilizou-se NaOH, e como solvente a glicerina (Esquema 14).



Esquema 14. Síntese das chalconas **3a-h** e **3i-p**.

Inicialmente, pesou-se 0,24 g de NaOH (6 mmol) em um balão de fundo redondo e adicionou-se 5 mL de glicerina. Deixou-se sob forte agitação para dissolução do NaOH. Posteriormente, foram adicionados 0,5 mL de acetofenona (**1a**) (5 mmol) ou 0,6 mL de 2-acetiltiofeno (**1b**) (5 mmol) e diferentes benzaldeídos substituídos (**2a-h**) (5 mmol) e manteve-se a agitação por 24 horas. A reação foi monitorada por cromatografia de camada fina (CCF) e cromatografia gasosa (CG), observando-se que a melhor conversão foi obtida com o tempo de 24 horas. Neutralizou-se a reação com HCl 0,5% e deixou-se a reação sob refrigeração. Após, filtrou-se a reação em funil de Büchner, lavando com água destilada. Para purificação, as chalconas **3a-p** foram recristalizadas em etanol a quente.

4.2 Avaliação antimicrobiana das chalconas 3a-p

4.2.1 Micro-organismos testados

A atividade antimicrobiana das chalconas e fármacos de referência foi avaliada contra dois representantes de bactérias *Gram*-positivas, *Staphylococcus aureus* ATCC 19095 e *Enterococcus faecalis* ATCC 4083, dois representantes *Gram*-negativos, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 e *Escherichia coli* ATCC 29214, e quatro fungos: *Candida albicans* ATCC 62342 e três isolados clínicos de *Candida albicans* obtidos da cavidade oral de pacientes atendidos no Centro de Diagnóstico de Doenças da Boca da Universidade Federal de Pelotas e armazenadas na Micoteca do Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Odontologia da UFPel.

4.2.2 Teste de susceptibilidade

Os ensaios de susceptibilidade foram realizados pela técnica de microdiluição em caldo, de acordo com os documentos de referência M27-A3 (CLSI, 2008) e M7-A7 (CLSI, 2006). Os compostos foram primeiramente diluídos em dimetilsulfóxido (DMSO) e, a partir da solução-mãe (100 mg/mL), concentrações foram obtidas por diluições sucessivas em uma progressão geométrica de 0,5; obtendo-se, desse modo, dez concentrações, a concentração mãe mais nove diluições (100 mg/mL a 0,2 mg/mL). Posteriormente, as concentrações foram diluídas em uma razão de 1:100 em meio de cultura (RPMI para fungos e Mueller-Hinton para bactérias).

As cepas repicadas 24 h antes foram suspensas em 5 mL de solução salina estéril até a turvação correspondente a turvação 0,5 do padrão de McFarland ($1,5 \times 10^8$ UFC/mL). Em seguida, a suspensão foi ajustada para 10^7 UFC/mL, diluindo-se essa suspensão inicial em salina estéril em uma razão de 1:100 e, posteriormente, em uma razão de 1:40 em meio de cultura.

O teste de susceptibilidade foi realizado em microplacas plásticas estéreis de 96 poços, constituídas de oito séries identificadas de A a H, cada qual com doze poços. Em cada micropoço da placa foram adicionados 100 µL do inóculo final e 100 µL de cada concentração dos compostos, obtendo concentrações finais de 500 µg/mL a 1 µg/mL. Nas colunas de controle positivo e negativo foram adicionados respectivamente 100 µL de inóculo mais 100 µL de meio de cultura e 100 µL da suspensão do extrato mais 100 µL de meio de cultura. Fluconazol, cloranfenicol e tetraciclina foram fármacos utilizados como referência. A concentração de DMSO foi de 0,5% em cada poço.

As microplacas foram lidas em leitor de microplaca (MR-96A, Mindray Shenzhen, China) a 590nm para fungos e a 630nm para bactérias ($t=0$), posteriormente incubadas em estufa a 37°C por 24h (para bactérias) e 48h (para fungos) e novamente lidas ($t=1$). A atividade antimicrobiana foi expressa em porcentagem de atividade (% AE) através da fórmula: $\% AE = 100 - (AE - AEB / AC - ACB) \times 100$ (STEIN et al., 2011).

Onde:

AE = Abs dos poços testes após incubação ($t=1$)

AEB = Abs dos poços testes no $t=0$

AC = Abs do poço controle após incubação (100% crescimento)

ACB = Abs do poço controle no $t=0$

Os pontos finais de IC_{50} foram determinados como a primeira concentração dos compostos que resultou em 50% de redução do crescimento do inóculo em relação ao poço controle positivo. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi definida como a menor concentração capaz de inibir 100% do crescimento das cepas em relação ao poço controle positivo. Os valores de IC_{50} foram calculados por regressão não linear (GraphPad Prism)®

4.2.3 Determinação da CMM

A Concentração Microbicida Mínima (CMM) foi determinada através da subcultura de 20µl, de cada poço em que não houve crescimento, em placas de ágar (Sabouraud para fungos e Mueller-Hinton para bactérias). A leitura foi feita de forma visual após incubação por 24h a 37 °C. A CMM foi definida como a menor concentração de cada composto que não resultou em crescimento celular na superfície das placas.

4.3 Equipamentos utilizados

4.3.1 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados no LAHBBio (UFPel), em um aparelho da marca Fisatom, com três tubos capilares, modelo 430, 230 V, 60 Hz, 50 W, com termômetro suportando até 360°C.

4.3.2 Infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)

As análises por infravermelho foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Cromatografia do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, da UFPel, em um aparelho da marca Agilent Technologies, modelo Cary 600 series, em ATR.

4.3.3 Cromatógrafo a Gás (CG)

As reações foram monitoradas no Laboratório Multiusuário de Cromatografia do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, da UFPel, em um CG da marca Shimadzu, modelo GC/FID 2010 equipado com injetor split/splitless, detector por ionização em chama (FID). Foi utilizada uma coluna capilar HP-1 30m x 0,32mm x 0,25µm, sendo as condições cromatográficas: temperatura inicial de 60°C subindo a 10°C/min até 280°C, permanecendo nesta temperatura por 15 min.

4.3.4 Espectrômetro de Massas acoplado à Cromatografia a Gás (CG/MS)

As estruturas das chalconas **3a-p** foram confirmadas por um CG/MS da marca Shimadzu, modelo GC-MS-QP 2010SE, equipado com autoinjeter AOC-20i. Foi utilizada uma coluna capilar Rtx-5MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm, sendo as condições cromatográficas: temperatura inicial de 50°C por 1 min., subindo a 10°C/min até 280°C, permanecendo nesta temperatura por 11 min.; volume injetado: 1 µL; interface: 280°C; temperatura do injetor: 200°C; gás de arraste: hélio; fluxo linear de gás: 1,22 mL/min; corrida em modo scan; faixa de massa 40 a 700 m/z e voltagem do filamento 70 eV. As análises foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Cromatografia do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, da UFPel.

4.3.5 Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C e ^1H

Outra forma de confirmação foi a análise por Ressonância Magnética Nuclear, que foi realizada Na Universidade Federal de Santa Maria, (UFSM), em um espectrômetro da Bruker, modelo DPX 400, sendo 400.13 MHz para ^1H e 100,32 MHz para ^{13}C , a 300 K.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Moléculas sintetizadas

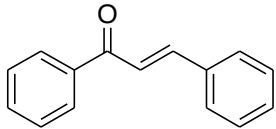
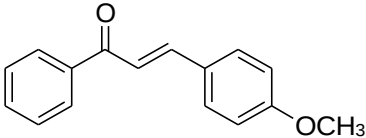
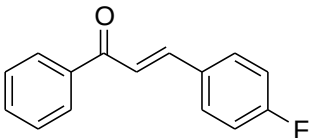
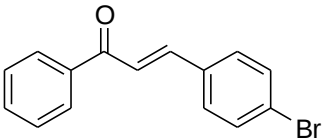
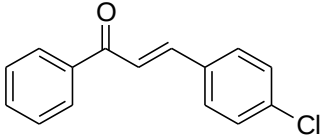
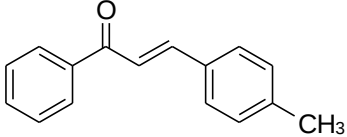
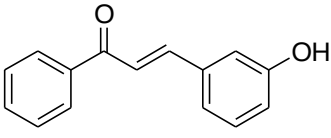
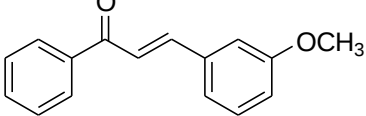
Os reagentes de partida foram escolhidos com a intenção obter variações nas moléculas nas porções provenientes do aldeído e da cetona, sendo que os aldeídos possibilitaram uma variedade de substituintes no anel benzênico e as cetonas proporcionaram mudança no tipo de anel aromático, fenil ou tiofen-2-eno.

Para a síntese de chalconas podem ser utilizados catalisadores ácidos ou básicos, sendo que no caso da reação descrita neste trabalho, um básico é mais eficiente, pois forma o íon enolato que age como um eficiente nucleófilo no ataque à carbonila do aldeído. O hidróxido de sódio foi escolhido como catalisador, pois é um reagente eficiente e de baixo custo.

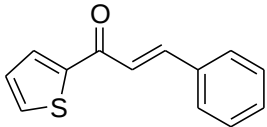
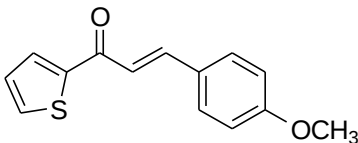
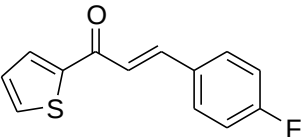
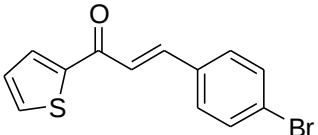
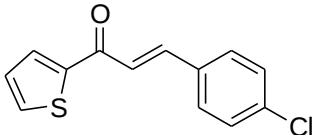
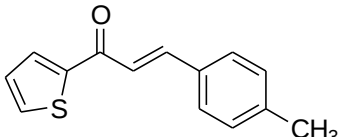
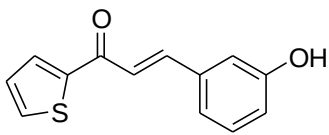
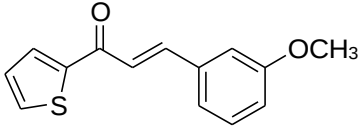
A escolha do solvente foi baseada nas metodologias encontradas na literatura, onde os solventes mais utilizados são o álcool metílico e o etílico, solventes polares próticos. Da mesma forma, o solvente utilizado na reação, a glicerina, é um triálcool, que possui característica polar prótica. A maior diferença em relação aos alcoóis anteriores é em relação à densidade, uma vez que a glicerina possui densidade maior. Isto é facilmente contornado através da maceração prévia do catalisador básico e agitação vigorosa juntamente com a glicerina, o que faz com que haja maior homogeneidade no meio. Além disso, a maior densidade no meio permite que a reação aconteça de forma mais controlada e resulte em moléculas com alto grau de pureza.

As chalconas **3a-p** sintetizadas estão listadas na Tabela 4, com suas respectivas nomenclaturas.

Tabela 4. Chalconas **3a-p** sintetizadas.

Chalcona	Estrutura	Fórmula Molecular	Massa (g/mol)	Nomenclatura
3a		$C_{15}H_{12}O$	208,09	1,3-difenilprop-2-en-1-ona
3b		$C_{16}H_{14}O_2$	238,28	1-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona
3c		$C_{15}H_{11}FO$	226,08	1-fenil-3(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona
3d		$C_{15}H_{11}BrO$	286	3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona
3e		$C_{15}H_{11}ClO$	242,05	3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona
3f		$C_{16}H_{14}O$	222,1	1-fenil-3(4-metilfenil)prop-2-em-1-ona
3g		$C_{15}H_{12}O_2$	224,08	1-fenil-3(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona
3h		$C_{16}H_{14}O_2$	238,1	1-fenil-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

Continuação da Tabela 4. Chalconas **3a-p** sintetizadas.

Chalcona	Estrutura	Fórmula Molecular	Massa (g/mol)	Nomenclatura
3i		$C_{13}H_{10}OS$	214,0 5	3-fenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona
3j		$C_{14}H_{12}O_2S$	244,0 6	3-(4-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona
3k		$C_{13}H_9FOS$	232,0 4	3-(4-fluorfenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona
3l		$C_{13}H_9BrOS$	291,9 6	3-(4-bromofenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona
3m		$C_{13}H_9ClOS$	248,0 1	3-(4-clorofenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona
3n		$C_{14}H_{12}OS$	228,0 6	3-(4-metilfenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona
3o		$C_{13}H_{10}O_2S$	230,0 4	3-(3-hidroxiifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona
3p		$C_{14}H_{12}O_2S$	244,0 6	3-(3-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona

As chalconas sintetizadas têm como precursoras duas cetonas diferentes, a acetofenona (**1a**) e o 2-acetiltiofeno (**1b**) e oito aldeídos aromáticos: benzaldeído (**2a**), 4-metoxibenzaldeído (*p*-anisalaldeído) (**2b**), 4-fluorbenzalaldeído (**2c**), 4-bromobenzaldeído (**2d**), 4-clorobenzaldeído (**2e**), 4-metilbenzalaldeído ou *p*-tolualaldeído (**2f**), 3-hidroxibenzaldeído (**2g**) e 3-metoxibenzaldeído (*m*-anisalaldeído) (**2h**). Estes aldeídos e cetonas foram combinados, originando dezesseis chalconas **3a-p**, através de uma condensação aldólica, tendo o NaOH como catalisador. Esta reação é conhecida como condensação de Claisen-Schmidt. O mecanismo desta reação é mostrado na Figura 4.

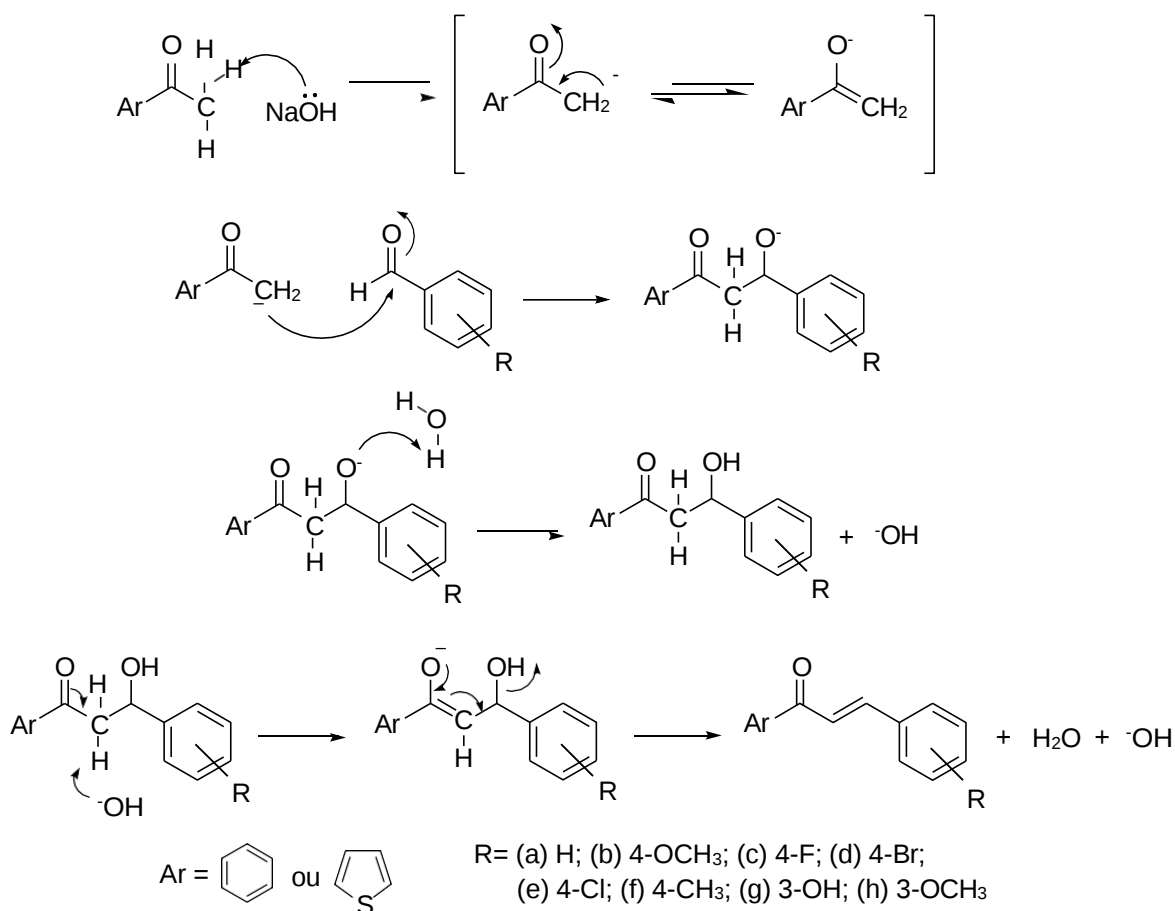


Figura 4. Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt para obtenção de chalconas.

O mecanismo acima representa de forma genérica a reação para obtenção das chalconas **3a-p**, onde Ar é a porção aromática das cetonas e o R representa os diferentes substituintes dos aldeídos. Inicialmente, o par de elétrons do oxigênio da base captura um hidrogênio ácido da cetona, formando um carbânion. Há então, tautomerismo entre a forma cetônica e enólica do composto, o que torna o carbono um excelente nucleófilo. A presença da glicerina na reação acaba favorecendo a formação deste carbânion, uma vez que solventes próticos estabilizam íons, neste caso, através de ligações de hidrogênio. Este nucleófilo ataca o centro eletrofílico do aldeído aromático, a carbonila, ocorrendo a adição, formando um intermediário alcóxido tetraédrico, com o deslocamento dos elétrons para o oxigênio. Este intermediário é protonado, e em condições básicas, o hidrogênio α ácido é removido, originando um íon enolato que expulsa o grupo OH^- , que apesar de não ser um

grupo abandonador fraco, a presença da carbonila favorece a desidratação, formando a chalcona e restituindo o meio básico.

5.2 Análises de pureza das moléculas

As moléculas sintetizadas foram purificadas através de recristalização em etanol a quente, apresentando bons rendimentos. Como mostrado na Tabela 5, as chalconas **3c**, **3d**, **3e**, **3k**, **3l**, e **3m** foram obtidas em maior rendimento. Isto pode ser explicado devido ao efeito retirador de elétrons dos átomos de flúor, bromo e cloro, que têm a capacidade de diminuir a densidade eletrônica no anel, e consequentemente tornar a carbonila mais suscetível ao ataque do carbânion.

Tabela 5. Características das chalconas **3a-p**.

Chalcona	Cor do sólido	Ponto de fusão experimental (°C)	Ponto de fusão literatura (°C)	Pureza (%)	Rendimento (%)
3a	Amarelo	53-54	55-56 [a]	100	80
3b	Amarelo	78-79	75-76 [a]	95	80
3c	Branco	82-83	83 [b]	100	91
3d	Branco	109-110	123 [b]	100	94
3e	Amarelo	100-102	111-112 [a]	100	93
3f	Amarelo	85-86	93 [b]	100	90
3g	Branco amarelado	156-157	151 [c]	33,21/66,79	75
3h	Branco amarelado	58-59	58-59 [a]	100	88
3i	Branco amarelado	145-146	144-146 [d]	100	78
3j	Amarelo alaranjado	70-72	70 [e]	100	80
3k	Branco	119-120	123-124 [f]	100	93
3l	Branco amarelado	132-133	131-133 [d]	100	96
3m	Branco	125-126	118-120 [d]	99	91
3n	Amarelo	101-102	116-117 [f]	100	90
3o	Bege	138-139	ne	100	73
3p	Branco amarelado	58-59	ne	100	89

a: DONG et al, 2008; b: PATI et al, 2007; c: HASAN et al, 2005; d: BASAIF et al, 2005; e: RAMESH e RAO, 2009; f: THANGAMANI, 2010; ne: não encontrado.

Nesta mesma Tabela 5, estão relacionados os pontos de fusão experimentais destas chalconas. Cada composto possui seu ponto de fusão característico, que varia de acordo com a estrutura e as forças intermoleculares entre eles. Comparando os pontos de fusão experimentais com os pontos de fusão descritos na literatura, observa-se semelhança entre eles na maioria das vezes. Os valores mais distintos são encontrados nos compostos **3d**, com 13°C de diferença, **3e**, com 9°C, **3f**, com 7°C, **3n**, com 5°C, e a maior discordância foi na chalcona **3n**, onde o ponto de fusão encontrado foi 14°C menor do que o da literatura. Apesar destas diferenças, não há comprometimento na estrutura das moléculas. Além disso, a faixa de ponto de fusão encontrada experimentalmente é estreita, variando na maioria das vezes, apenas 1°C, o que indica um alto grau de pureza, o que foi confirmado em análise por CG.

5.3 Análises para confirmação da estrutura das moléculas

Após a análise preliminar das moléculas, estas foram submetidas a análise em FT-IR e CG/MS, para confirmação de suas estruturas. A análise em por FT-IR tem o objetivo de identificar os grupos funcionais, através das vibrações moleculares, enquanto que a por CG/MS mostra o íon molecular, que corresponde à massa do composto, e as fragmentações deste, com o objetivo ilustrar sua estrutura. Os dados obtidos nestes dois tipos de análises estão relacionados na Tabela 6.

Tabela 6 - Dados de FT-IR e MS das chalconas **3a-p**.

Chalcona	Dados do FT-IR (cm ⁻¹)	Dados de MS m/z (%)
3a	3300 (C=O); 3100-3000 (C=C); 1960-1700 (C=C-Ar); 1680-1640 (C=C); 1650 (C=O); 760-700 (Ar)	208(M, 54); 207(72); 131(32); 105(30); 103(42); 77(100)
3b	3400-3000 (C=O); 3080-3000 (C=C); 1680-1640 (C=C-Ar); 1600-1560 (C=O); 1000 (C-O); 840-760 (Ar)	238(M, 100); 237(53); 207(28); 161(59); 108(70); 105(37); 77(79)
3c	3260 (C=O); 3080-3040 (C=C); 1680-1640 (C=C-Ar); 1600(C=O); 840-760 (Ar)	227(M+1, 14); 226(M, 89); 197(240); 149(54); 105(58); 101(65); 95(14); 77(100)
3d	3280-3240 (C=O); 3080-3040 (C=C); 1720-1680 (C=C-Ar); 1640-1560(C=O); 840-760 (Ar)	288(M+2, 31); 286(M, 31); 207(72); 181(9); 179(41); 130(25); 105(56); 102(97); 77(100)

Continuação da Tabela 6 - Dados de FT-IR e MS das chalconas **3a-p**.

Chalcona	Dados do FT-IR (cm ⁻¹)	Dados de MS m/z (%)
3e	3320 (C=O); 3080-3040 (C=C); 1640 (C=C-Ar); 1600-1560(C=O); 840-760 (Ar)	243(M+1, 21); 242(M, 57); 207(58); 179(41); 165(39); 137(25); 130(24); 105(59); 77(100)
3f	3220(C=O); 3080-3040 (C=C); 1680-1640 (C=C-Ar); 1600(C=O); 840-760 (Ar)	222(M, 29); 221(38); 207(100); 179(21); 145(31); 117(24); 115(55); 105(30); 77(75)
3g	3100-3000 (C=O); 1640 (C=C-Ar); 1600 (C=O); 760-700 (Ar)	Pico RT 19,77: 224(M, 89,61); 223(100); 147(44,34); 105(58,06); 77(90,05). Pico RT 21,82: 224(M, 100); 223(96,3); 147(48,80); 105(61); 77(88,58).
3h	3220(C=O); 3000(C=C); 1680- 1640 (C=C-Ar); 1600-1560(C=O); 840-760 (Ar)	238(M, 58); 237(49); 207(73); 161(26); 105(42); 77(100)
3i	3360(C=O); 3000(C=C); 1680- 1640 (C=C-Ar); 1600-1560(C=O); 840-760 (Ar)	214(M+1, 75); 231(M, 100); 131(14); 111(580; 103(33); 83(12); 77(42)
3j	3320(C=O); 3080(C=C); 1640 (C=C-Ar); 1600-1560(C=O); 1400 (C-O) 840-760 (Ar)	244(M, 100); 243(57); 213(27); 161(21); 133(24); 111(62); 83(14); 77(20)
3k	3320(C=O); 3160-3120 (C=C); 1640 (C=C-Ar); 1520-1480(C=O); 840-720 (Ar)	232(M, 99); 231(64); 203(39); 149(22); 136(25); 121(34); 111(100); 95(15)
3l	3320-3280(C=O); 3080-3040 (C=C); 1640 (C=C-Ar); 1600- 1560(C=O); 840-720 (Ar)	294(M+2, 36); 293(M+1, 31); 292(M, 38); 213(64); 184(38); 181(7); 155(2); 152(18); 111(100); 102(88); 83(21)
3m	3280(C=O); 3080-3000 (C=C); 1640 (C=C-Ar); 1600-1560(C=O); 840-720 (Ar)	249(M+1, 27); 248(M, 56); 247(52); 213(50); 185(36); 165(16); 111(100); 83(24)
3n	3320(C=O); 3080-3040 (C=C); 1640 (C=C-Ar); 1600-1560(C=O); 840-720 (Ar)	228(M, 32); 227(41); 213(100); 185(20); 184(18); 136(13); 117(15); 111(57); 91(30); 83(15)
3o	3400-3200 (OH); 3120-3040 (C=O); 1640 (C=C-Ar); 1600- 1650 (C=O), 1400 (C-O); 820-760 (Ar)	230(M, 100); 229(77); 201(27); 119(14); 111(87); 83(17)
3p	3320 (C=O); 3100-3000 (C=C); 1700-1640 (C=C-Ar); 1600 (C=O), 1240 (C-O); 820-760 (Ar)	244(M, 94); 243(71); 213(91); 161(12); 111(100); 83(23); 77(28)

Nas análises por FT-IR, foram encontradas em todas as chalconas bandas correspondentes aos grupos funcionais carbonila (C=O), devido às vibrações de deformação axial, com banda entre 1820 e 1600 cm^{-1} , ligação dupla (C=C), que apresenta banda em 1650 cm^{-1} e anel aromático, com banda forte entre 1650 e 1450 cm^{-1} , além de um overtone na região entre 2000 e 1700 cm^{-1} (SILVERSTEIN, WEBSTER, e KIEMLE, 2007). Na Figura 5 está demonstrado um espectro de Infravermelho da chalcona **3a**.

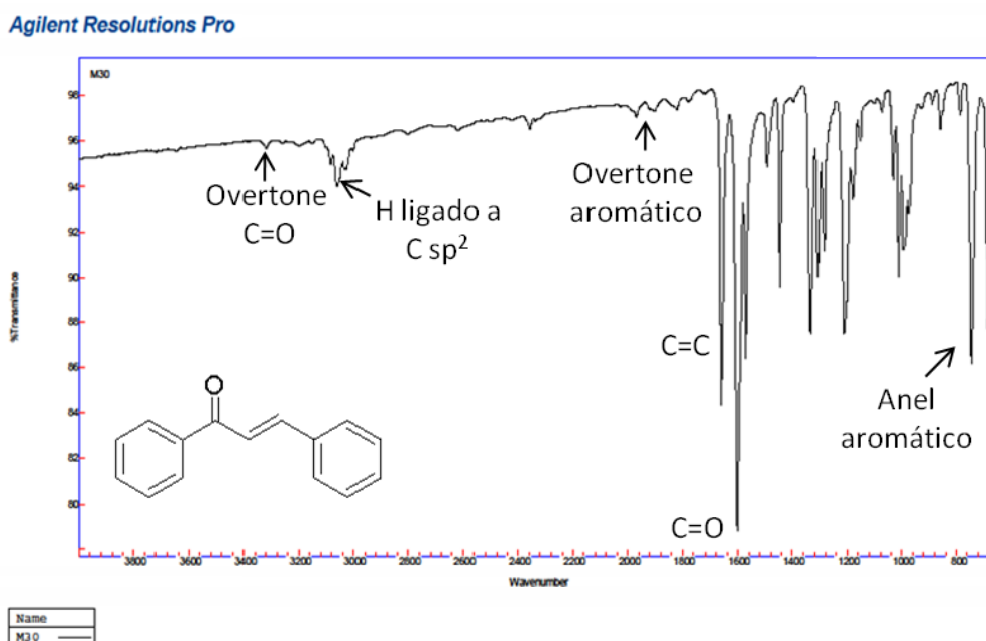


Figura 5 - Espectro de infravermelho com as bandas de absorção da chalcona **3a**.

Na Figura 5, é possível identificar a presença do grupo carbonila, devido a uma banda forte em 1600 cm^{-1} , correspondente a deformação axial da ligação dupla entre carbono e oxigênio. Ela aparece com uma frequência levemente menor do que o esperado, pois está conjugada com o grupo fenila (SILVERSTEIN, WEBSTER, e KIEMLE, 2007), com seu overtone bem a esquerda de 3000 cm^{-1} , aproximadamente em 3300 cm^{-1} . Outra banda característica deste composto é a da deformação axial da dupla ligação entre carbonos, que aparece entre 1680 e 1640 cm^{-1} , neste caso, apresenta uma intensidade maior, devido à conjugação com o grupo carbonila, bem como uma banda menor, na faixa de 3100 a 3000 cm^{-1} , que indica a presença de hidrogênio ligado a carbono sp^2 . Por fim, duas bandas entre 760 e 700 cm^{-1} indicam a presença de anel aromático, devido às deformações angulares fora do plano da

ligação C-H e C=C, que tem seu overtone mostrado na faixa de 1960 a 1700 cm^{-1} . Além disso, há ausência de bandas de absorção entre 2850 e 2750 cm^{-1} , que são características de aldeídos. Desta maneira, observa-se a provável formação da chalcona, devido a detecção por infravermelho dos grupos funcionais presentes na molécula e ausência da banda de um dos reagentes de partida, o aldeído.

A mesma análise foi feita para as chalconas sintetizadas a partir do 2-acetiltofeno, conforme mostrado na Figura 6.

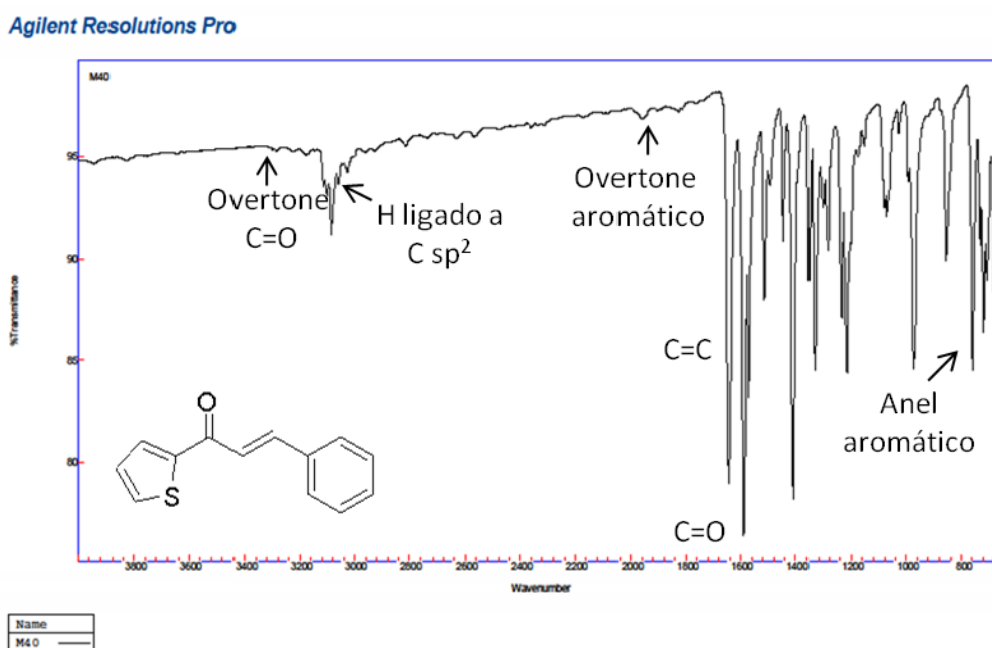


Figura 6 - Espectro de infravermelho com as bandas de absorção da chalcona **3i**.

Ao analisar a Figura 6, percebe-se que as bandas de absorção são bem próximas às da chalcona anterior (**3a**), pois os grupos funcionais presentes são os mesmos, apesar do anel aromático presente ser outro.

Nas chalconas **3b**, **3h**, **3j** e **3p**, além das bandas mostradas no espectro acima, estão presentes as de ligação entre carbono e oxigênio (C-O), com banda na região de 1300-1600 cm^{-1} ; e nas chalconas **3g** e **3o**, incluindo a banda citada anteriormente, há presença de uma banda forte entre 3600 e 3300 cm^{-1} , característica da hidroxila (OH) (Ver Figuras 13, 19, 21, 27, 26 e 18 no Anexo A).

No que diz respeito à análise em espectrômetro de massas, os íons moleculares foram todos correspondentes com as massas das chalconas, além de os fragmentos apresentados nos espectros foram correspondentes às quebras nas moléculas. Nas Figuras 7 e 8 estão mostrados dois espectros, das chalconas **3a** e **3f**, que mostram as quebras das chalconas com acetofenona e 2-acetiltiofeno como material de partida, respectivamente.

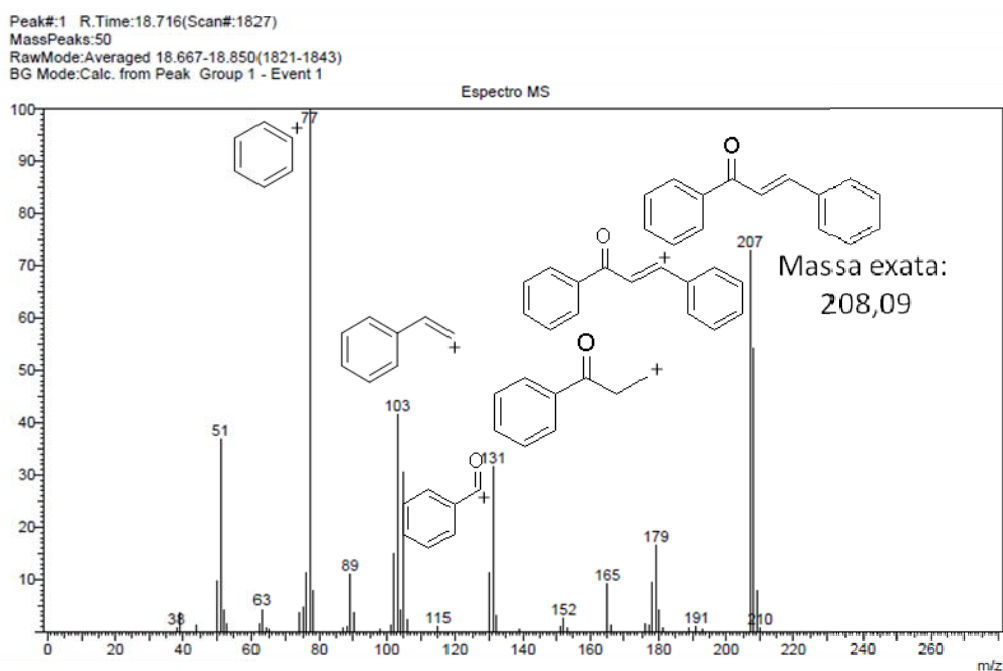


Figura 7 - Espectro de massas com os fragmentos da chalcona **3a**.

Na Figura 7, o íon molecular com m/z 208 é correspondente com a massa da chalcona **3a**. O segundo pico tem m/z 207, que mostra a perda rápida de um hidrogênio durante o impacto de elétrons. O próximo pico tem m/z 131, que corresponde à perda de um anel aromático na molécula, este mesmo anel é identificado como o pico base do espectro (m/z 77), sendo o fragmento mais estável. Os picos com m/z 103 e 105 mostram a quebra entre os carbonos da carbonila e a insaturação. Os demais espectros das chalconas provenientes da acetofenona seguem esta linha, diferenciando-se pela soma dos substituintes na estrutura principal (ver Figuras 31, 33, 35, 37, 39, 41a e 41b, no Anexo B).

A exceção foi a chalcona **3g**, que apresentou dois picos na análise por CG (ver Figura 40, no Anexo B) um com tempos de retenção em 19,77 min e 21,82 min e na proporção de 33,21 e 66,79%, respectivamente. Estes dois picos apresentaram espectros de massas diferentes (ver Figuras 41a e 41b, no Anexo B), porém muito semelhantes. A maior diferença é quanto ao pico base, que no primeiro pico foi com m/z 223 e no segundo pico foi igual ao íon molecular, com m/z 224. Os demais fragmentos são iguais, diferindo muito pouco em relação porcentagem de intensidade dos picos. Uma possível explicação para isto, é que o composto apresenta característica fenólica, devido à hidroxila ligada ao anel aromático e normalmente o fenol apresenta o íon molecular como seu pico base, o que é observado no tempo de retenção de 21,82 min. Por outro lado, o que se observa no tempo de retenção de 33,21 min, é o íon molecular com m/z 223, indicando a perda de um hidrogênio. Isto pode ser devido ao possível favorecimento de tautomerismo ceto-enólico da hidroxila com o sistema aromático em que ela está ligada, conforme Figura 8.

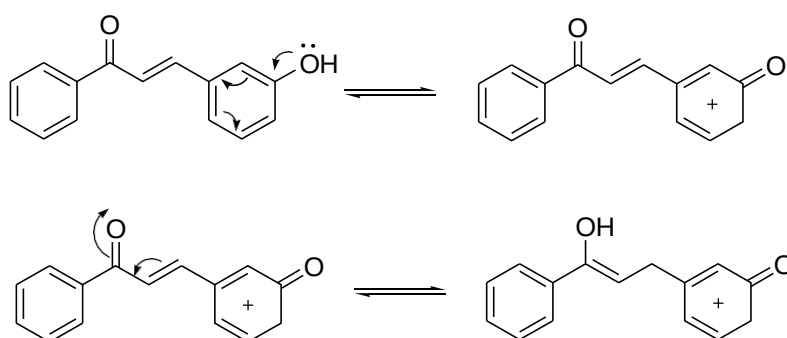


Figura 8 – Tautomerismo ceto-enólico da chalcona **3g**.

Ao contrário do que na análise por infravermelho, o espectro de massas da chalcona **3h** possui maiores diferenças, se comparado ao da chalcona **3a**, como pode ser observado na Figura 9.

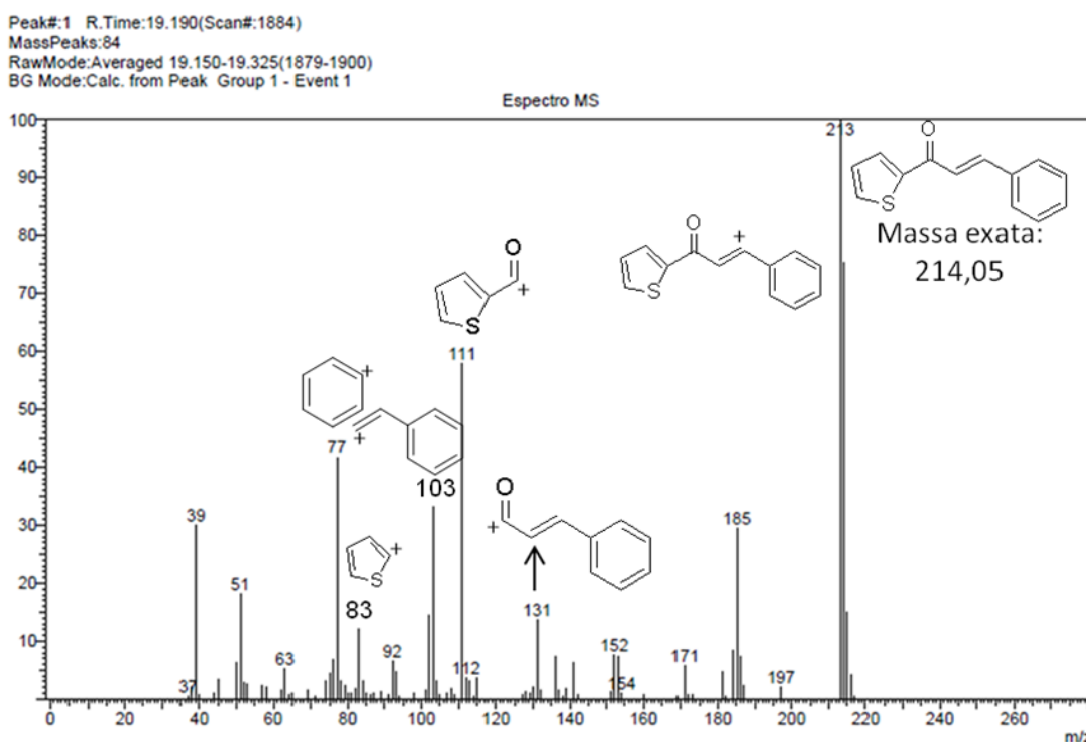


Figura 9 - Espectro de massas com os fragmentos da chalcona **3h**.

Na Figura acima, observamos o íon molecular com m/z 214, massa correspondente a da chalcona **3h** e as fragmentações seguintes seguem a lógica do espectro da Figura 7. O primeiro pico, com m/z 131 é igual ao do espectro anterior, pois corresponde a perda do anel aromático, neste caso o tiofeno (observado no pico com m/z 83) proveniente da cetona utilizada na reação. Os picos com m/z 111 e m/z 103 correspondem aos fragmentos provenientes da quebra entre a carbonila e a ligação dupla, e o pico com m/z 77 corresponde ao anel benzênico. Desta vez ele não é o pico base, pois o fragmento mais estável neste caso é o com m/z 213. Uma possível explicação para isto pode ser a presença de um anel de cinco membros contendo enxofre, que por ser mais eletronegativo acaba mantendo a molécula mais coesa e mais estável. Os demais espectros das chalconas derivadas do 2-acetiltiofeno estão nas Figuras 47, 49, 51, 53, 55, 57 e 59 do Anexo B.

Dando continuidade, as moléculas foram submetidas à análise por ressonância magnética nuclear. A chalcona **3n** foi escolhida para representar as demais moléculas sintetizadas, uma vez que foi a que gerou o melhor espectro de RMN de ^1H e ^{13}C . Os dados de deslocamentos e desdobramentos obtidos estão relacionados na Tabela 7 e os espectros encontram-se nas Figuras 60 a 92, no Anexo C.

Tabela 7 - Dados de RMN de ^{13}C e ^1H das chalconas **3a-p**.

	Dados de RMN de ^{13}C (CDCl_3)	Dados de RMN de ^1H
3a	δ 121,92 (C2); δ 132,62-128,22 (C5, C6, C7, C9, C10, C11); δ 134,72 (C4); δ 138,04 (C8); δ 144,62 (C3); δ 190,23 (C1)	δ 7,36 (d, 2H, $J=2,33$ Hz, H1); δ 7,38 (t, 1H, H3); δ 7,46 (t, 2H, H2); δ 7,50 (d, 1H, $J=15,73$ Hz, Ha); δ 7,54 (t, 2H, H5); δ 7,60 (t, 1H, H6); δ 7,79 (d, 1H, $J=15,72$ Hz, Hb); δ 8,0 (d, 2H, $J=7,04$ Hz, H4)
3b	δ 55,42 (C12); δ 114,47 (C6); δ 119,80 (C2); δ 138,54 (C8); δ 127,64 (C4); δ 132,58-128,44 (C5, C6, C9, C10, C11); δ 144,70 (C3); δ 161,73 (C7); δ 190,53 (C1)	δ 3,79 (s, 3H, CH_3); δ 6,88 (d, 2H, $J=8,69$ Hz, H2); δ 7,37 (d, 1H, $J=15,64$ Hz, Ha); δ 7,45 (t, 2H, H5); δ 7,51 (t, 1H, H6); δ 7,54 (d, 2H, $J=7,55$, H1); δ 7,75 (d, 1H, $J=15,63$ Hz, Hb); δ 7,97 (d, 2H, $J=7,29$ Hz, H4)
3c	δ 116,43, d, $J^2_{\text{C-F}} = 21,93$ Hz, (C6); δ 122,13 (C2); δ 128,80-128,94 (C9, C10); δ 130,67, d, $J^3_{\text{C-F}} = 8,50$ Hz, (C5); δ 131,49, d, $J^4_{\text{C-F}} = 3,33$ Hz, (C4); δ 133,16 (C11); δ 138,45 (C8); δ 143,77 (C3); δ 164,37 d, $J^1_{\text{C-F}} = 251,75$ Hz, (C6); δ 190,55 (C1)	δ 7,08 (t, 2H, H5); δ 7,37 (d, 1H, $J=15,42$ Hz, Ha); δ 7,65-7,45 (m, 5H, Ar); δ 7,76 (d, 1H, $J=15,70$ Hz, Hb); δ 8,00 (d, 2H, $J=8,21$ Hz, H4)
3d	δ 122,88 (C2); δ 125,11 (C7); δ 133,26-128,83 (C4, C5, C6, C9, C10, C11); δ 134,14 (C8); δ 138,32 (C7); δ 143,62 (C3); δ 190,91 (C1)	δ 7,60-7,40 (m, 6H, Ar); δ 7,49 (d, 1H, $J=15,94$ Hz, Ha); δ 7,70 (d, 1H, $J=15,71$ Hz, Hb); δ 7,99 (d, 2H, $J=7,11$ Hz, H4)
3e	δ 122,49 (C2); δ 132,94-128,52 (C5, C6, C9, C10, C11); δ 133,41 (C4); δ 136,42 (C7); δ 138,04 (C8); δ 145,02 (C3); δ 190,15 (C1)	δ 7,60-7,40 (m, 4H, Ar); δ 7,48 (d, 1H, $J=15,61$ Hz, Ha); δ 7,73 (d, 1H, $J=15,71$ Hz, Hb); δ 8,00 (d, 2H, $J=7,16$ Hz, H4)
3f	δ 121,56 (C12); δ 121,28 (C2); δ 128,50-132,68 (C4, C5, C6, C9, C10, C11); δ 138,56 (C7); δ 141,09 (C8); δ 144,96 (C3); δ 190,59 (C1)	δ 2,38 (s, 3H, CH_3); δ 7,21 (d, 2H, $J=7,95$ Hz, H2); δ 7,49 (d, 1H, $J=15,47$ Hz, Ha); δ 7,60-7,40 (m, 4H, Ar); δ 7,80 (d, 1H, $J=15,70$ Hz, Hb); δ 8,02 (d, 2H, $J=8,41$ Hz, H6)
3g*	δ 115,28 (C5); δ 117,96 (C7); δ 120,00 (C9); δ 121,98 (C2); δ 128,55-135,97 (C8, C10, C11, C12, C13); δ 137,64 (C7); δ 144,38 (C3); δ 157,79 (C8); δ 189,39 (C1)	δ 3,52 (s, 1H, OH); δ 6,91-6,93 (m, 1H, H3); δ 7,35-7,66 (m, 3H, Ar); δ 7,58-7,62 (m, 1H, Ar); δ 7,60 (d, 1H, $J=15,04$ Hz, Ha); δ 7,67-7,71 (m, 2H, Ar); δ 7,85 (d, 1H, $J=15,63$ Hz, Hb); δ 8,16 (d, 2H, $J=7,72$ Hz, H6)
3h	δ 55,19 (C14); δ 116,17 (C5); δ 120,95 (C7); δ 122,24 (C9); δ 128,37 (C2); δ 128,55-135,97 (C8, C10, C11, C12, C13); δ 136,13 (C4); δ 138,04 (C10); δ 144,58 (C3); δ 159,86 (C6); δ 190,32 (C1)	δ 3,85 (s, 3H, CH_3); δ 7,17 (s, 1H, H1); δ 7,24 (d, 1H, $J=7,63$ Hz, H5); δ 7,33 (t, 1H, H4); δ 7,50 (t, 2H, H7); δ 7,52 (d, 1H, $J=15,55$ Hz, Ha); δ 7,59 (t, 1H, H8); δ 7,79 (d, 1H, $J=15,70$ Hz, Hb); δ 8,03 (d, 2H, $J=8,45$ Hz, H6)

Continuação da Tabela 7 - Dados de RMN de ^{13}C e ^1H das chalconas **3a-p**.

	Dados de RMN de ^{13}C (CDCl_3)	Dados de RMN de ^1H
3i	δ 121,48 (C2); δ 128,80-128,13 (C5, C6, C7); δ 130,34 (C10); δ 131,33-133,75 (C9, C11); δ 134,52 (C4); δ 143,84 (C3); δ 145,36 (C8); δ 181,85 (C1)	δ 7,10 - 7,15 (m, 1H, H5); δ 7,35-7,40 (m, 3H, Ar); δ 7,38 (d, 1H, $J=15,56$ Hz, Ha); δ 7,50-7,60 (m, 4H, Ar); δ 7,81 (d, 1H, $J=14,78$ Hz, Hb); δ 7,38 (d, 1H, $J=3,76$ Hz, H6)
3j	δ 55,33 (C12); δ 114,36 (C6); δ 119,22 (C2); δ 133,41-127,35- (C4, C5, C9, C10, C11); δ 143,78 (C8); δ 145,70 (C3); δ 161,65 (C7); δ 181,98 (C1)	δ 3,85 (s, 3H, CH_3); δ 6,94 (d, 2H, $J=8,77$ Hz, H2); δ 7,15 - 7,20 (m, 1H, H5); δ 7,32 (d, 1H, $J=15,51$ Hz, Ha); δ 7,60 (d, 2H, $J=8,59$, H1); δ 7,66 (d, 1H, $J=6,03$ Hz, H4); δ 7,83 (d, 1H, $J=15,59$ Hz, Hb); δ 7,86 (d, 1H, $J=4,92$ Hz, H6)
3k	δ 116,00, d, $J^2_{\text{C-F}} = 21,91$ Hz (C6); δ 121,26 (C2); δ 133,85-128,18 (C4, C10, C11); δ 130,29, d, $J^3_{\text{C-F}} = 8,56$ Hz δ 142,58 (C9); δ 145,32 (C3); δ 162,70 (C8); δ 163,94, d, $J^1_{\text{C-F}} = 251,82$ Hz (C7); δ 181,70 (C1)	δ 7,15-7,20 (m, 3H, Ar); δ 7,35 (d, 1H, $J=15,56$ Hz, Ha); δ 7,55-7,70 (m, 3H, Ar); δ 7,80 (d, 1H, $J=15,58$ Hz, Hb); δ 7,97 (d, 2H, $J=4,76$ Hz, H6)
3l	δ 122,03 (C7); δ 124,72 (C2); δ 128,21-132,06 (C4, C5, C6, C10, C11); δ 133,48 (C8); δ 134,02 (C9); δ 142,45 (C3); δ 145,22 (C7); δ 181,58 (C1)	δ 7,10 - 7,16 (m, 1H, H5); δ 7,37 (d, 1H, $J=15,59$ Hz, Ha); δ 7,45-7,55 (m, 4H, Ar); δ 7,66 (d, 1H, $J=4,92$ Hz, H4); δ 7,73 (d, 1H, $J=15,59$ Hz, Hb); δ 7,84 (d, 2H, $J=3,78$ Hz, H6)
3m	δ 122,03 (C7); δ 124,72 (C2); δ 128,21-132,06 (C4, C5, C6, C10, C11); δ 133,48 (C8); δ 134,02 (C9); δ 142,45 (C3); δ 145,22 (C7); δ 181,58 (C1)	δ 7,20 (m, 1H, H5); δ 7,35-7,45 (d, 2H, H3); δ 7,40 (d, 1H, $J=15,77$ Hz, Ha); δ 7,57 (d, 1H, $J=8,3$ Hz, H2); δ 7,70 (d, 1H, $J=4,90$ Hz, H4); δ 7,79 (d, 1H, $J=15,58$ Hz, Hb); δ 7,89 (d, 1H, $J=2,76$ Hz, H6)
3n	δ 121,91 (C2); δ 128,19 (C4); δ 129,08-133,98 (C5, C6, C9, C10, C11); δ 136,30 (C8); δ 143,35 (C3); δ 145,22 (C7); δ 181,57 (C1)	δ 2,35 (s, 3H, CH_3); δ 7,14 (m, 1H, H5); δ 7,19 (d, 2H, $J=7,91$ Hz, H2); δ 7,36 (d, 1H, $J=15,56$ Hz, Ha); δ 7,50 (d, 2H, $J=8,04$, H1); δ 7,79 (d, 1H, $J=15,92$ Hz, Hb); δ 7,83 (d, 1H, $J=4,6$ Hz, H6)
3o*	δ 115,06 (C5); δ 117,76-135 (C2, C4, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13); δ 143,29 (C3); δ 145,18 (C10); δ 157,59 (C6); δ 181,43 (C1)	δ 3,79 (s, 1H, OH); δ 6,94-6,97 (m, 1H, H3); δ 7,28-7,35 (m, 4H, Ar); δ 7,70 (d, 1H, $J=15,60$ Hz, Ha); δ 7,81 (d, 1H, $J=15,59$ Hz, Hb); δ 8,05-8,06 (m, 1H, Ar); δ 8,33-8,34 (m, 1H, H4)
3p	δ 55,20 (C14); δ 113,46 (C5); δ 116,15 (C7); δ 120,94-135,92 (C2, C4, C7, C8, C9, C11, C12, C13); δ 143,78 (C10); δ 145,35 (C3); δ 159,80 (C6); δ 181,84 (C1)	δ 3,82 (s, 3H, CH_3); δ 6,94 (m, 1H, H7); δ 7,12 (s, 1H, H1); δ 7,15 (t, 1H, H7); δ 7,21 (d, 1H, $J=7,6$ Hz, H5); δ 7,30 (t, 1H, H4); δ 7,36 (d, 1H, $J=15,58$ Hz, Ha); δ 7,64 (d, 1H, $J=5,96$ Hz, H6); δ 7,78 (d, 1H, $J=15,77$ Hz, Hb); δ 7,84 (d, 1H, $J=4,79$ Hz, H8)

*Análise realizada em DMSO-d_6 .

Na Figura 10, está o espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **3n**, bem como a representação dos carbonos presentes nas moléculas.

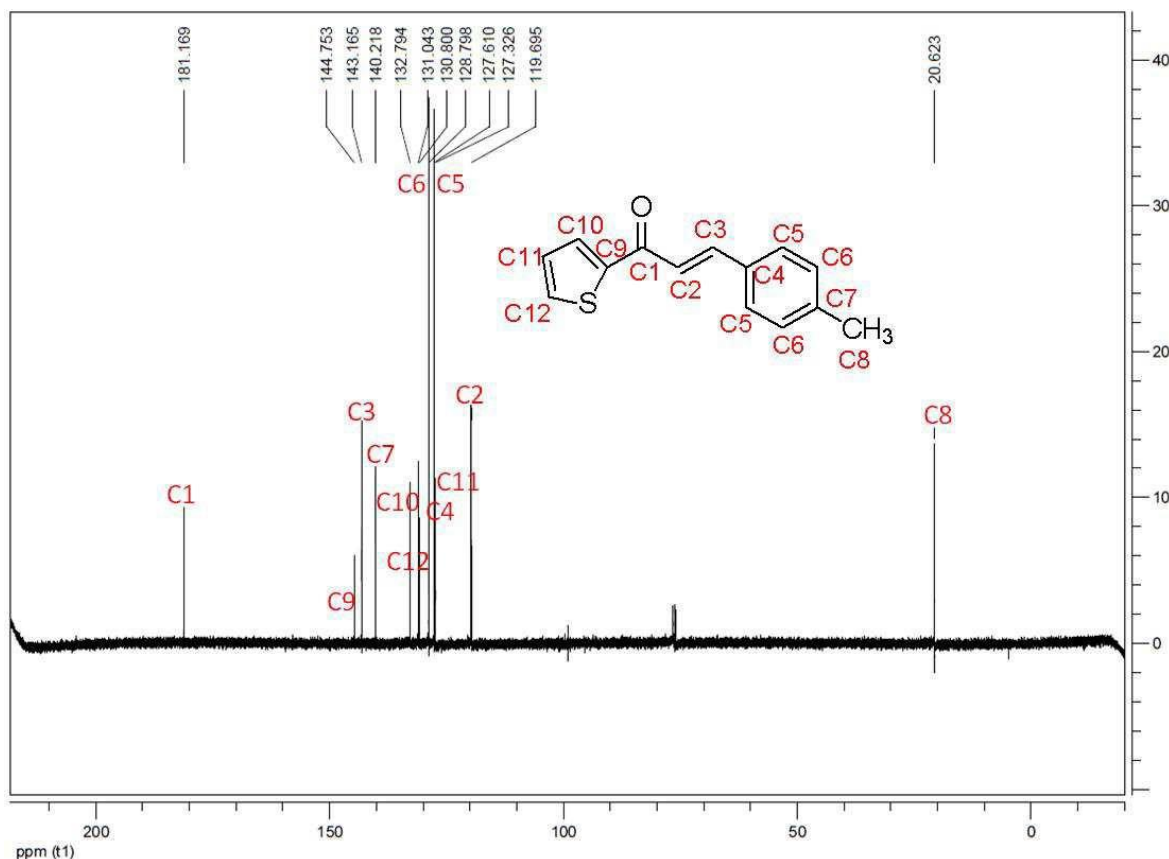


Figura 10 – RMN de ^{13}C da chalcona **3f**.

Na Figura 10, observam-se doze sinais no espectro, indicando a presença de 12 carbonos distintos. Na molécula **3n**, os carbonos C5 e C6 estão representados, cada um deles, em um único sinal, pois correspondem a carbonos equivalentes. O carbono mais desblindado é o C1, que é o da carbonila, devido à ligação dupla com o oxigênio, que deslocaliza os elétrons da ligação na sua direção. O C9 é o segundo mais desblindado, pois é o está entre a insaturação do anel tiofeno e a carbonila. Geralmente, a presença da carbonila desblinda os carbonos ligados a ela, porém, isto não acontece nos carbonos α,β -insaturados. Como pode ser visto na Figura acima, o C3 tem maior deslocamento que o C2, devido ao efeito de ressonância entre a carbonila e a dupla conjugada a ela, o que acaba aumentando a densidade eletrônica em torno do C- α . Na faixa entre 140,22 e 130,80 ppm estão os demais carbonos presentes na molécula. O carbono da metila C8 é o mais blindado.

Na Figura 11, está o RMN de ^1H da chalcona **3n**, onde são mostrados os sinais com seus respectivos deslocamentos, multiplicidades e integrais.

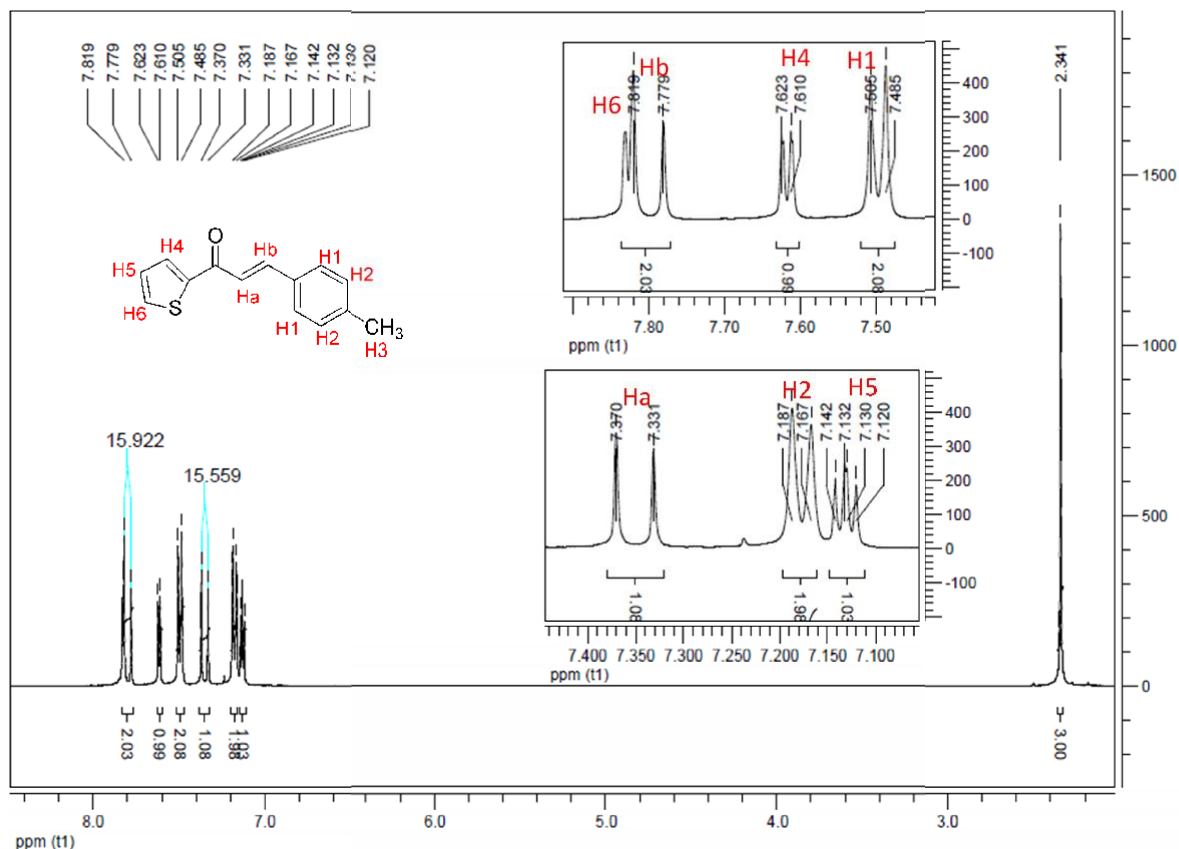


Figura 11 – RMN de ^1H da chalcona **3n**.

Na figura acima, estão identificados todos os hidrogênios presentes na molécula **3n**. A ligação dupla na molécula permite que a mesma assumas duas configurações, sendo *E* com hidrogênios *trans* ou *Z* com os hidrogênios *cis* entre eles. Para determinar a isomeria, foi preciso analisar os dubletes entre 7,37 e 7,82 ppm, correspondentes a estes hidrogênios, onde verificou-se que a constante de acoplamento (*J*), que foi de 15,92 e de 15,56 Hz, o que é característico de hidrogênios na posição *trans*. Consequentemente, a chalcona está em sua forma *E*. Os demais espectros de RMN de ^1H também apresentam estes dois dubletes, com *J* de aproximadamente 15 Hz, o que indica esta mesma configuração *E* para todas as moléculas.

O hidrogênio mais desblindado é o H6, que está ligado ao átomo de enxofre, que por ser mais eletronegativo que o carbono acaba deslocalizando os elétrons e desblindando este hidrogênio, diferentemente do H4, que está ligado somente a carbonos. O segundo hidrogênio, Hb, que tem posição-β a carbonila, acaba sendo

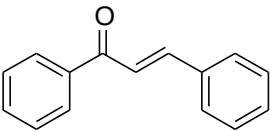
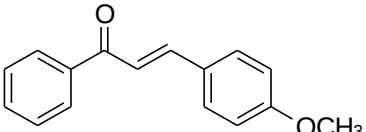
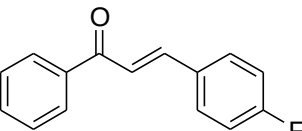
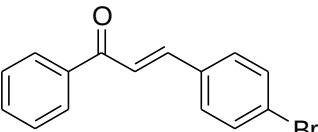
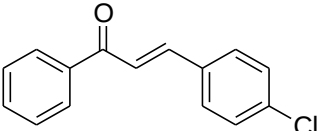
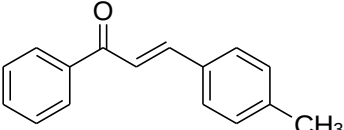
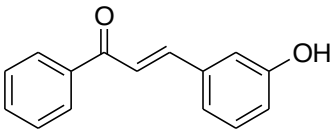
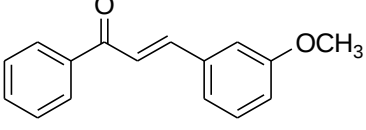
mais desblindado que o Ha devido a ressonância entre a ligação dupla (hibridização sp^2) e a carbonila, o que acaba aumentando a densidade eletrônica em volta do hidrogênio- α . Os H1 e H2 possuem hidrogênios equivalentes, a exemplo dos carbonos, mostrados anteriormente, sendo representados por dublete com integral igual a 2. Já o H5 é representado na forma de multiplete no espectro, sendo mais blindado, pois está ligado ao anel aromático tiofeno. O sinal mais blindado e mais intenso corresponde aos três hidrogênios da metila.

As análises em RMN de ^{13}C e 1H levaram ao entendimento das estruturas das chalconas, e pode-se afirmar que as chalconas sintetizadas apresentam configuração *E*.

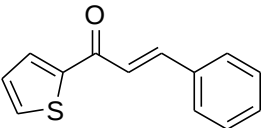
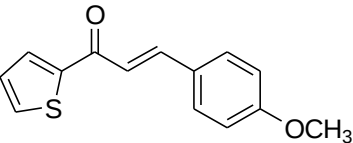
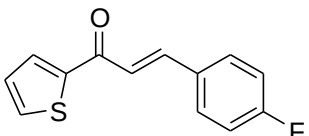
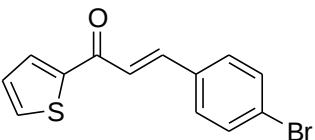
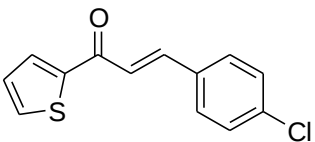
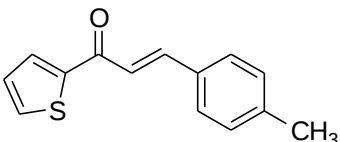
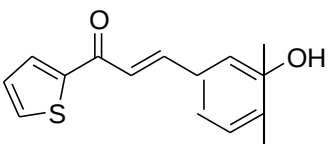
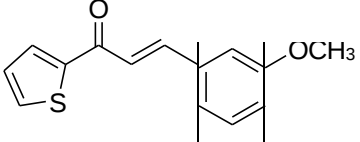
5.4 Avaliação microbiológica das chalconas 3a-p

Depois de todas as análises realizadas, confirmando a estrutura e a pureza dos compostos, estes foram submetidos a uma série de testes antimicrobianos frente a duas bactérias *Gram*-positivas: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 19095 a *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ATCC 4083 e duas *Gram*-negativas: *Escherichia coli* (*E. Coli*) ATCC29214 e *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC 9027 e quatro cepas de leveduras: *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 62342 e três cepas de *C. albicans* coletadas de cavidades orais humanas, armazenadas na micoteca do laboratório de microbiologia oral. O método utilizado foi o de diluição em caldo e os resultados obtidos nos testes antifúngicos estão relacionados na Tabela 8 e os dos testes antibacterianos na Tabela 9.

Tabela 8 - Resultados dos testes antifúngicos.

Chalcona	Ensaio ($\mu\text{g/mL}$)	Fungos			
		C.a	C.a1	C.a2	C.a3
	IC ₅₀	5,34	21,21	<1	<1
Fluconazol	MIC	-	-	1,95	31,25
	MMC	nd	nd	62,5	31,25
	IC ₅₀	76,61	29,51	141,4	134,3
	MIC	-	250	-	250
	MMC	nd	-	nd	-
	IC ₅₀	41,22	14,85	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	63,03	-	-
	MIC	-	500	-	-
	MMC	nd	-	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	122,6
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	204,4	188,3	163,1	295,4
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	376,4	76,83	202,3	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd

Continuação da Tabela 8 - Resultados dos testes antifúngicos.

Chalcona	Ensaio ($\mu\text{g/mL}$)	Fungos			
		C.a	C.a1	C.a2	C.a3
Fluconazol	IC ₅₀	5,34	21,21	<1	<1
	MIC	-	-	1,95	31,25
	MMC	nd	nd	62,5	31,25
	IC ₅₀	471,2	209,1	223,3	111,3
	MIC	-	500	500	500
	MMC	nd	-	-	-
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	14,77	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	21,03	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	272,5	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	24,76	-	-
	MIC	-	62,5	-	-
	MMC	nd	-	nd	nd
	IC ₅₀	149,7	62,75	159,6	112,9
	MIC	-	250	500	250
	MMC	nd	500	500	500
	IC ₅₀	204,9	163	54,59	41,35
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd

(-): > 500 $\mu\text{g/mL}$; nd: não determinado, como MIC maior que 500 $\mu\text{g/mL}$; nt: não testado. Cepas microbianas: Ca: *Candida albicans* ATCC62342, Ca1: *Candida albicans* isolada clinicamente 1, Ca2: *Candida albicans* isolada clinicamente 2, Ca3: *Candida albicans* isolada clinicamente 3.

Com os testes realizados, foi possível determinar o IC₅₀, que é a concentração do produto que inibe 50% do crescimento dos micro-organismos em relação ao controle positivo, onde os valores foram calculados por regressão não linear, a MIC (Concentração Inibitória Mínima), que corresponde à mínima concentração necessária para inibir o 100% crescimento em relação ao controle positivo e a MMC (Concentração Microbicida Mínima), que a concentração capaz de matar o micro-organismo. As chalconas que não apresentaram inibição na concentração de 500 µg/mL possuem um traço (-) na Tabela e não foram testadas quanto a MMC.

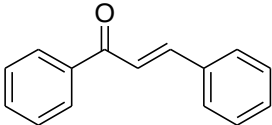
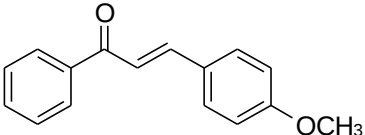
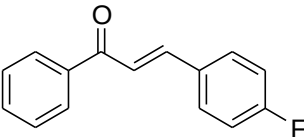
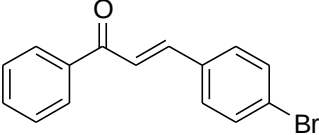
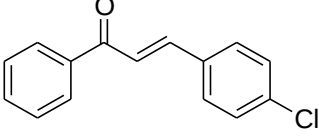
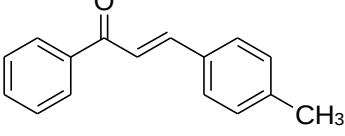
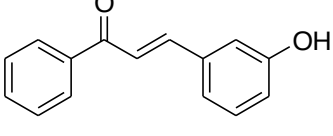
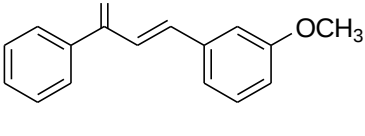
Nos testes antifúngicos, a chalcona **3b** apresentou IC₅₀ de 14,85 µg/mL, menor do que o da droga de referência, o fluconazol, com IC₅₀ de 21,21 µg/mL, quando em contato com a cepa de *C. albicans* 1. Este mesmo composto apresentou IC₅₀ de 41,22 µg/mL, frente a *C. albicans*. O menor valor de IC₅₀ foi apresentado pela chalcona **3k** frente a *C. albicans*, que foi de 14,77 µg/mL, relativamente próximo ao do fluconazol, que foi de 5,34 µg/mL,

As chalconas **3a**, **3g**, **3i**, **3o** e **3p** apresentaram atividade sobre todas as cepas de fungos testadas, porém, com valores de IC₅₀ maiores se comparados ao fluconazol. A chalcona **3a** foi capaz de inibir 100% do crescimento da *C. albicans* 1, apresentando MIC de 250 µg/mL, enquanto que o fluconazol apresentou MIC maior que 500 µg/mL. As chalconas **3c** e **3i** apresentaram MIC de 500 µg/mL frente a esta mesma cepa e o composto **3o** MIC de 250 µg/mL. O composto **3n** apresentou o melhor resultado, com um MIC de 62,5 µg/mL. Além disso, a chalcona **3o** foi o único composto sintetizado que apresentou atividade microbicida frente às cepas de *C. albicans* 2 e 3, com MMC de 500 µg/mL para ambos, porém maiores que o do fluconazol, com MMC de 62,5 e de 31,25 µg/mL para estas cepas, respectivamente.

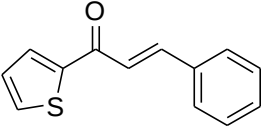
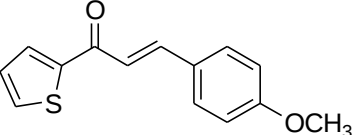
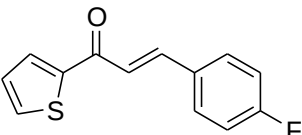
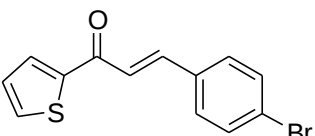
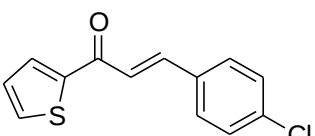
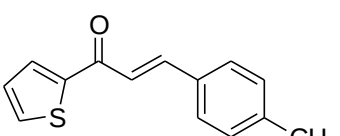
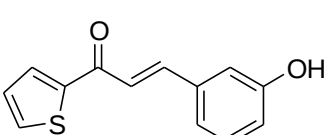
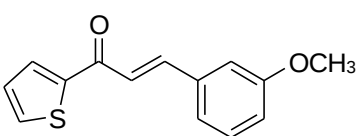
Observando-se os resultados obtidos, percebe-se que as chalconas sem substituinte no anel benzênico e as que possuíam grupos doadores de elétrons na posição meta foram as que mostraram melhores resultados frente às cepas de fungos testadas. Ainda são necessários maiores estudos para fazer uma relação estrutura/atividade, mas a princípio estas características podem ser responsáveis pela interação das moléculas com o sítio ativo destes fungos.

Estas mesmas moléculas foram submetidas a testes antibacterianos e os resultados obtidos encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9 - Resultados dos testes antibacterianos.

Chalcona	Ensaio ($\mu\text{g/mL}$)	Fungos			
		C.a	C.a1	C.a2	C.a3
Cloranfenicol	IC ₅₀	2,1	148,7	1,92	1,94
	MIC	3,9	250	3,9	3,9
	MMC	62,5	500	31,25	31,25
Tetraciclina	IC ₅₀	<1	36,39	<1	<1
	MIC	<1	62,5	<1	<1
	MMC	3,9	500	3,9	15,62
	IC ₅₀	-	-	171,8	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	425,9
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd

Continuação da Tabela 9 - Resultados dos testes antifúngicos.

Chalcona	Ensaio ($\mu\text{g/mL}$)	Fungos			
		C.a	C.a1	C.a2	C.a3
Cloranfenicol	IC ₅₀	IC ₅₀	2,1	148,7	1,92
	MIC	MIC	3,9	250	3,9
	MMC	MMC	62,5	500	31,25
Tetraciclina	IC ₅₀	IC ₅₀	<1	36,39	<1
	MIC	MIC	<1	62,5	<1
	MMC	MMC	3,9	500	3,9
	IC ₅₀	420,5	-	-	471
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	30,2
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	13,91
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	420,5	-	-	471
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd
	IC ₅₀	-	-	-	-
	MIC	-	-	-	-
	MMC	nd	nd	nd	nd

(-): > 500 $\mu\text{g/mL}$; nd: não determinado, como MIC maior que 500 $\mu\text{g/mL}$; nt: não testado. Cepas microbianas: Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC19095, Ec: *Escherichia coli* ATCC29214, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027, Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC4083.

O melhor resultado foi apresentado pela chalcona **3l**, com IC₅₀ de 13,91 µg/mL frente à bactéria *E. faecalis*, porém, maior que o do cloranfenicol e tetraciclina, que foram de 1,94 e menor que 1 µg/mL, respectivamente. A chalcona **3p** foi a que apresentou atividade frente ao maior número de bactérias, com IC₅₀ de 219,1 µg/mL para *S. aureus*, 441,9 µg/mL para *P. aeruginosa* e de 338,5 µg/mL para *E. faecalis*, sendo que todos os valores são superiores ao dos fármacos de referência.

A cepa de bactéria *E. faecalis* foi a que se mostrou mais suscetível às chalconas testadas, onde o composto **3h** apresentou IC₅₀ de 425,9 µg/mL, o **3i** IC₅₀ de 471 µg/mL, o **3k** IC₅₀ 30,2 µg/mL e o **3p** IC₅₀ 338,5 µg/mL, além da chalcona **3l**, com IC₅₀ de 13,91 µg/mL, citada anteriormente.

As chalconas com anel tiofeno, de maneira geral, apresentaram melhores resultados nos testes antibacterianos, se comparadas às demais chalconas, podendo ser este o grupo responsável pela atividade destas chalconas. Da mesma forma que nos testes antifúngicos, ainda são necessários maiores estudos da relação estrutura/atividade das chalconas testadas.

Comparando todos os resultados obtidos, as chalconas testadas mostraram-se mais promissoras frente às cepas de fungos testadas. Esta característica é positiva, mostrando a seletividade destas chalconas, que poderiam ser usadas contra um alvo terapêutico, neste caso os fungos, sem comprometer as bactérias envolvidas no funcionamento adequado do organismo.

Para dar continuidade ao trabalho, pretende-se fazer testes de citotoxicidade das chalconas que mostraram bons resultados nos testes antimicrobianos. Destaca-se a molécula **3a**, que mostrou efeito fungistático contra uma cepa resistente ao fluconazol, com MIC de 250 mg/mL, sendo que o fluconazol é citotóxico com 69 µg/mL. Este estudo é necessário para mostrar a futura viabilidade das chalconas como antifúngicos, a fim de determinar se as mesmas não são citotóxicas nas concentrações em que apresentaram atividade.

6 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados apresentados, a metodologia para a síntese de chalconas utilizando glicerol como solvente, mostrou-se eficiente uma vez que os produtos foram obtidos em bons rendimentos e com ótimo grau de pureza. Após os testes microbiológicos, observou-se que algumas das chalconas apresentaram boa atividade sobre as cepas testadas, entre as quais podemos citar a 1-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3b**), que apresentou IC₅₀ de 14,85 µg/mL, menor que o do fluconazol, com IC₅₀ de 21,21 µg/mL, quando em contato com a cepa de *C. albicans* 1 e a 3-(3-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3p**) foi a que apresentou atividade frente ao maior número de bactérias, com IC₅₀ de 219,1 µg/mL para *S. aureus*, 441,9 µg/mL para *P. aeruginosa* e de 338,5 µg/mL para *E. faecalis*, sendo que todos os valores são superiores ao das drogas de referência. Neste sentido, destaca-se a 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**3a**), que apresentou MIC de 250 µg/mL frente a *C. albicans* 1, enquanto que o fluconazol apresentou MIC maior que 500 µg/mL. Desta maneira, este composto mostrou-se promissor frente a esta cepa resistente ao fluconazol.

REFERÊNCIAS

AKPAN, A.; MORGAN, R. Oral Candidiasis. **Postgraduate Medical Journal**, v.78, p.455-459, 2002.

ALBARELLI, J. Q.; SANTOS, D. T.; HOLANDA, M. R. Energetic and Economic Evaluation of Waste Glycerol Ccogeneration in Brasil. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 28, n. 4, p. 691-698, 2011.

AL-MASUM, M.; NG, E.; WAI, M. C. Palladium-catalyzed direct cross-coupling of potassium styryltrifluoroborates and benzoyl chlorides-a one step method for chalcone synthesis. **Tetrahedron Letters**, Nashville, v. 52 p. 1008-1010, 2011.

ARANCIBIA, R.; BIOT, C.; DELANEY, G.; ROUSSEL, P.; AURÉLIE, PASCUAL, A.; PRADINES, B.; KLAHN, H. Cyrhetrenyl chalcones: Synthesis, characterization and antimalarial evaluation. **Journal of Organometallic Chemistry**, Valparaíso, v. 723, p. 143-148, 2013.

AVUPATI, V. R.; YEJELLA, R. P.; AKULA, A.; GUNTUKU, G. S.; DODDI, B. R.; VUTLA, V. R.; ANAGANI, S. R.; ADIMULAM, L. S.; VYRICHARLA, A. K. Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel 2,4-thiazolidinediones as potential cytotoxic, antimicrobial and antihyperglycemic agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Andhra Pradesh, v. 22. 6442-6450, 2012.

BANDAY, A. H.; ZARGAR, M. I.; GANAIE, B. A. Synthesis and antimicrobial studies of chalconyl pregnenolones. **Steroids**, Srinagar, v. 76, p. 1358-1362, 2011.

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

BASAI, S. A.; SOBAHI, T. R.; KHALIL, A. K.; HASSAN, M. A. Stereoselective Crossed-Aldol Condensation of Hetaryl methyl Ketones with Aromatic Aldehydes in Water: Synthesis of (2*E*)-3-Aryl-1-hetarylprop-2-en-1-ones. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, Jeddah, v. 26, n. 11, 1677-1681, 2005.

BHUIYAN, M. M. H.; HOSSAIN, M. I.; MAHMUD, M. M.; AL-AMIN, M. Microwave-assisted Efficient Synthesis of Chalcones as Probes for Antimicrobial Activities. **Chemistry Journal**, Chittagong, v. 01, n. 01, p. 21-28, 2011.

BREIDENSTEIN, E.; FUENTE-NÚÑEZ, C.; HANCOCK, R. E. W. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads Lead to resistance. **Trends in Microbiology**, Columbia, v. 19, n. 8, 2011.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) **Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Document M27-A3**, Approved Standard, 3 ed. USA: Wayne, 2008. v. 28, n. 14, 25p.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI), **Reference Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that grow aerobically. Document M7-A7**, Approved Standard, 7. Ed. USA: Wayne, 2006. v. 26, n. 2, 16p.

DÍAZ-ÁLVAREZ, A. E.; CADIerno, V. Glycerol: A promising Green Solvent and Reducing Agent for Metal-Catalyzed Transfer Hydrogenation Reactions and Nanoparticles Formation. **Applied Sciences**, Oviedo, v. 3, p. 55-69, 2013.

DONG, F.; JIAN, C.; ZHENGHAO, F.; KAI, G.; ZULIANG, L. Synthesis of chalcones via Claisen–Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. **Catalysis Communications**, Nanjing, v. 9, p. 1924-1927, 2008.

DONG, Y-Y.; DENG, F.; ZHAO, J-J.; JING HE, MA, M-G.; XU, F.; SUN, R-C. Environmentally friendly ultrasound synthesis and antibacterial activity of cellulose/Ag/AgCl hybrids. **Carbohydrate Polymers**, Beijing, v. 99 p. 166-172, 2014.

DUBE, M. A.; SALEHPOUR, S.; Applying the Principles of Green Chemistry to Polymer Production Technology. **Macromolecular Reaction Engineering**, Weinheim, v. 8, p. 7-28, 2014.

FERNÁNDEZ, L.; JAMES GOODERHAM, W. J.; BAINS, M.; MCPHEE, J. B.; WIEGAND, I.; HANCOCK, R. E. W. Adaptive Resistance to the “Last Hope” Antibiotics Polymyxin B and Colistin in *Pseudomonas aeruginosa* Is Mediated by the Novel Two-Component Regulatory System ParR-ParS. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Vancouver, v. 54, n. 8, p. 3372-3382, 2010.

GANESAN, S. S.; RAJENDRAN, N.; SUNDARAKUMAR, S. I.; GANESAN, A.; PEMIAH, B. β -Naphthol in Glycerol: A Versatile Pair for Efficient and Convenient Synthesis of Aminonaphthols, Naphtho-1,3-oxazines, and Benzoxanthenes. Synthesis, Thanjavur, v. 45, p. 1564-1568, 2013.

GARCÍA-ÁLVAREZ, L.; HOLDEN, M. T. G.; LINDSAY, H.; WEBB, C. R.; BROWN, D. F. J.; CURRAN, M. D.; WALPOLE, E.; BROOKS, K.; PICKARD, D. J.; TEALE, C.; PARKHILL, J.; BENTLEY, S. D.; EDWARDS, G. F.; GIRVAN, K.; KEARNS, A. M.; PICHON, B.; HILL, R. L. R.; LARSEN, A. R.; SKOV, R. L.; PEACOCK, S. J.; MASKELL, D. J.; HOLMES, M. A. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. **The Lancet Infectious Diseases**, Cambridge, v. 11, p. 595–603, 2011.

HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C.; FISHER, B. D. Microbiologia Ilustrada. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

HASAN, A.; KHAN, K. M.; SHER, M.; MAHARVI, G. M.; NAWAZ, S. A.; CHOUDHARY, M. I.; RAHMAN, A-U.; SUPURAN, C. T.; Synthesis and inhibitory potential towards acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and lipoxygenase of some variably substituted chalcones. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, Islamabad, v. 20, n. 1, 41-47, 2005.

HSEU, Y-C.; LEE, M-S.; WU, C-R.; CHO, H-S.; LIN, K-Y.; LAI, G-H.; WANG, S-Y.; KUO, Y-H.; KUMAR, K. J. S.; YANG, H-L. The Chalcone Flavokawain B Induces G2/M Cell-Cycle Arrest and Apoptosis in Human Oral Carcinoma HSC-3 Cells through the Intracellular ROS Generation and Downregulation of the Akt/p38 MAPK Signaling Pathway. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Taichung, v. 60, p. 2385-2397, 2012.

JIN, X.; ZHENG, C-J.; SONG, M-X.; WU, Y.; SUN, L. P.; LI, Y-J.; LI-JUN YU, L-J.; PIAO, H-R. Synthesis and antimicrobial evaluation of L-phenylalanine-derived C5-substituted rhodanine and chalcone derivatives containing thiobarbituric acid or 2-thioxo-4-thiazolidinone. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Yanji, v. 56, p. 203-209, 2012.

KAKATI, D.; SARMA, R. K.; SAIKIA, R.; BARUA, N. C.; SARMA, J. C. Rapid microwave assisted synthesis and antimicrobial bioevaluation of novel steroidal chalcones. *Steroids*, Jorhat, v. 78, p. 321-326, 2013.

KATZ, M. L; MUELLER, L. V.; POLYAKOV, M.; WEINSTOCK, S. F. Where have all the antibiotic patents gone? **Nature Biotechnology**, Illinois, v. 24, n. 12, p. 1529-1531, 2006.

KUMAR, T. A.; B. DEVI, B. R.; DUBEY, P. K. Simple, facile and complete green syntheses of -alkyl-2-styrylbenzimidazoles using glycerol and PEG-600 as green solvents. **Der Chemica Sinica**, Kukatpally, v. 4, n. 1, p. 116-121, 2013.

LANJEKAR, K.; RATHOD, V. K. Utilization of glycerol for the production of glycerol carbonate through greener route. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, Matunga, v. 1 p. 1231-1236, 2013.

LEONETI, A. B.; ARAGÃO-LEONETI, V.; OLIVEIRA, S. V. W. B. Glycerol as a by-product of biodiesel production in Brazil: alternatives for the use of unrefined glycerol. **Renewable Energy**, São Paulo v. 45, p. 138-145, 2012.

LIARAS, K.; GERONIKAKI, A.; GLAMOČLIJA, J.; ĆIRIĆ, A.; SOKOVIĆ, M. Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Thessaloniki, v. 19 p. 3135-3140, 2011.

LIVERMORE, D. M. Minimising antibiotic resistance. **The Lancet Infectious Diseases**, Londres, v. 5, p. 450-459, 2005.

LU, H-F.; ZHOU, J. T.; CHENG, H-L.; SUN, L-L.; YANG, F-F.; WU, R-Z.; GAO Y-H.; LUO, Z-B. An efficient catalyst for ring opening of epoxides with phenol and thiophenol under solvent-free conditions. *Tetrahedron*, Zhenjiang, v. 69, p. 11174-11184, 2013.

MISHRA, N.N.; PRASAD, T.; SHARMA, N.; PAYASI, A.; PRASAD, R.; GUPTA, D.K.; SINGH, R. Pathogenicity and drug resistance in *Candida albicans* and other yeast species. **Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica**, v. 54 (3), p. 201–235, 2007.

MONGA, V.; GOYAL, K.; STEINDEL, M.; MALHOTRA, M.; RAJANI, D. P.; RAJANI, S. D. Synthesis and evaluation of new chalcones, derived pyrazoline and cyclohexenone derivatives as potent antimicrobial, antitubercular and antileishmanial agents. **Medicinal Chemistry Research**, Nova Iorque, DOI 10.1007/s00044-013-0803-1, 2013.

NAGLIK, J.; ALBRECHT, A.; BADER, O.; HUBE, B. *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. **Cellular Microbiology**, v. 6(10), p. 915–926, 2004.

NANDA, M. R.; YUAN, Z.; QIN, W.; GHAZIASKAR, H. S.; POIRIER, M-A.; XU, C. C. Thermodynamic and kinetic studies of a catalytic process to convert glycerol into solketal as an oxygenated fuel additive. *Fuel*, London, n. 117, p. 470-477, 2014.

NANDRE, K. P.; SALUNKE, J. K.; NANDRE, J. P.; PATIL, V. S.; AMUL U. BORSE, A. U.; BHOSALE, S. V. Glycerol mediated synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazole under catalyst free conditions. **Chinese Chemical Letters**, Jalgaon, v. 23, p. 161-164, 2012.

NEVILLE, B.W. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.183, 2004.

OLDONI, T. L. C.; CABRAL, I. S. R.; D'ARCE, M. A. B. R.; ROSALEN, P. L.; IKEGAKI, M.; NASCIMENTO, A. M.; ALENCAR, S. M. Isolation and analysis of bioactive isoflavonoids and chalcone from a new type of Brazilian propolis. **Separation and Purification Technology**, São Paulo, v. 77, p. 208-213, 2011.

PALANIAPPAN, K.; HOLLEY, R. A. Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. **International Journal of Food Microbiology**, Winnipeg, v. 140, p. 164–168, 2010.

PANDHURNEKAR, C. P.; MESHRAM, E. M.; HIMANI N. CHOPDE, H. N.; BATRA, R. J. Synthesis, Characterization, and Biological Activity of 4-(2-Hydroxy-5-(aryl-

diazenyl)phenyl)-6-(aryl)pyrimidin-2-ols Derivatives. **Organic Chemistry International**, Nagpur, v. 2013, 10p. 2013.

PATI, H. N.; DAS, U.; CLERCQ, E.; BALZARINI, E. J.; DIMMOCK, J. R. Molecular modifications of 2-arylidene-1-indanones leading to increased cytotoxic potencies. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, Saskatoon, v. 22, n. 1, 37-42, 2007.

PEREIRA, C. M. P.; VENZKE, D. Síntese de heterociclos bioativos derivados do ferroceno. **Química Nova**, Pelotas, v. 36, n. 1, p. 143-152, 2013.

PIZZUTI, L.; MARTINS P. L. G.; RIBEIRO, B. A.; QUINA, F. H.; PINTO, E.; FLORES, A. F. C.; VENZKE, D.; PEREIRA, C. M. P. Efficient sonochemical synthesis of novel 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboximidamides. **Ultrasonics Sonochemistry**, Cubatão, v. 17, p. 34-37, 2010.

PRASATH, R.; BHAVANA, P.; WENG NG, S.; TIEKINK, E. R. T. The facile and efficient ultrasound-assisted synthesis of new quinoline-appended ferrocenyl chalcones and their properties. *Journal of Organometallic Chemistry*, Zuarinagar, v. 726 p. 62-70, 2013.

RAJENDER, B.; RAMESH, G.; PALANIAPPAN, S. Polyaniline coated glass/SS sheet: Novel, convenient, efficient, reusable and green catalyst. **Catalysis Communications**, Hyderabad, v. 43, p. 93–96, 2014.

RAMESH, B.; RAO, B. S. Synthesis, Spectral Studies and Anti-Inflammatory Activity of 2-Acetylthiophene. **E-Journal of Chemistry**, Tumkur, v. 7, n. 2, 433-436, 2010.

RAMS, T. E.; FEIK, D.; MORTENSEN, J. E.; DEGENER, J. E.; WINKELHOFF, A. J. V. Antibiotic susceptibility of periodontal *Enterococcus faecalis*. **Journal of Periodontology**, v. 84, n. 7, 2012.

RISHTON, G. M. Natural products as a robust source of new drugs and drug leads: past successes and present day issues. **The American Journal of Cardiology**, Camarillo, v. 101, p. 43-49, 2008.

RIVIÈRE, C.; HONG, V. N. T.; HONG, Q. T.; CHATAIGNÉ, G.; HOAI, N. N.; DEJAEGHER, B.; TISTAERT, C.; KIM, T. N. T.; HEYDEN, Y V.; VAN, M. C.; QUETIN-LECLERCQ, J. Mallotus species from Vietnamese mountainous areas: phytochemistry and pharmacological activities. **Phytochemistry Reviews**, v. 9, p. 217-253, 2010.

RIZVI, S. U. F.; SIDDIQUI, H. L.; PARVEZ, M.; AHMAD, M.; SIDDIQUI, W. A.; YASINZAID, M. M. Antimicrobial and Antileishmanial Studies of Novel (2E)-3-(2-Chloro-6-methyl/methoxyquinolin-3-yl)-1-(Aryl)prop-2-en-1-ones. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Punjab, v. 58, n. 3, p. 301-306, 2010.

ROGERS, B. A.; SIDJABAT, H. S.; PATERSON, D. L. Escherichia coli O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, p. 1–14, 2011.

SHAKIL, N. A.; SINGH, M. K.; SATHIYENDIRAN, M.; KUMAR, J.; PADARIA, J. C. Microwave synthesis, characterization and bio-efficacy evaluation of novel chalcone based 6-carbethoxy-2-cyclohexen-1-one and 2H-indazol-3-ol derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Nova Deli, v. 59, p. 120-131, 2013.

SILVERSTEIN, Robert M.; WEBSTER, Francis X.; KIEMLE, David J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7.ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007, 490p.

SMEEKENS, S. P.; NG, A.; KUMAR, V.; JOHNSON, M. D.; PLANTINGA, T. S.; DIEMEN, C. V.; ARTS, P.; VERWIEL, E. T. P.; GRESNIGT, M. S.; FRANSEN, K.; SOMMEREN, S. V.; OOSTING, M.; CHENG, S-C.; JOOSTEN, L. A. B.; HOISCHEN, A.; KULLBERG, B-J.; SCOTT, W. K.; PERFECT, J. R.; VAN DER MEER, O. W. M.; WIJMENGA, C.; NETEA, M. G.; XAVIER, R. J. Functional genomics identifies type I interferon pathway as central for host defense against *Candida albicans*. **Nature Communications**. Nijmegen, v. 4, p. 1342, 2013.

SOHAL, H. S.; GOYAL, A.; SHARMA, R.; KHARE, R.; KUMAR, S. Glycerol mediated, one pot, multicomponent synthesis of dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles. **European Journal of Chemistry**, Mullana, v. 4 n. 4, p. 450-453, 2013.

STEIN, E. M.; COLEPICOLO, P.; FAK, F.; FUJII MT. Screening for antifungal activities of extracts of the brazilian seaweed genus *Laurencia* (Ceramiales, Rhodophyta). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 21 n. 2, p. 290-295, 2011.

SUFIAN, A. S.; RAMASAMY, K.; AHMAT, N.; ZAKARIA, Z. A.; YUSOF, M. I. M. Isolation and identification of antibacterial and cytotoxic compounds from the leaves of *Muntingia calabura* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 146, p. 198-204, 2013.

TEKWU, E. M.; PIEME, A. C.; BENG, V. P. Investigations of antimicrobial activity of some Cameroonian medicinal plant extracts against bacteria and yeast with gastrointestinal relevance. **Journal of Ethnopharmacology**, Yaounde, v. 142, p. 265–273, 2012.

THANGAMANI, A. Regiospecific synthesis and biological evaluation of spirooxindolopyrrolizidines via [3+2] cycloaddition of azomethine ylide. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Guwahati, v. 45, n. 6, 120-6126, 2010.

THIRUNARAYANAN, G.; MAYAVEL, P.; THIRUMURTHY, K. Fly-ash: H₂SO₄ catalyzed solvent free efficient synthesis of some aryl chalcones under microwave irradiation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Annamalainagar, v. 91, p. 18- 22, 2012.

TRAN, T. D.; DO, T. H.; TRAN, N. C.; NGO, T. D.; HUYNH, T. N. P.; TRAN, C. D.; THAI, K. M. Synthesis and anti Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* activity of substituted chalcones alone and in combination with non-beta-lactam antibiotics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Chi Minh City, v. 22, p. 4555-4560, 2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS, (Brasil) Claudio Martin Pereira de Pereira; Marina Ritter; Bruno Vieira; Marco A. Z. dos santos; Wilson Cunico J. Filho; Wellington L. O. Rosa. **Processo sustentável para síntese de chalconas utilizando glicerol como solvente**. BR 1020120279657, 31 Out. 2012.

VASCONCELOS, A.; OLIVEIRA, P. S.; RITTER, M.; FREITAG, R. A.; ROMANO, R. L.; QUINA, F. H.; PIZZUTI, L.; PEREIRA, C. M. P.; STEFANELLO, F. M.; BARSCHAK, A. G. Antioxidant Capacity and Environmentally Friendly Synthesis of Dihydropyrimidin-(2H)-ones Promoted by Naturally Occurring Organic Acids. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, Capão do Leão, v. 26, p. 155-161, 2011.

VENZKE, D.; FLORES, A. F. C.; QUINA, F. H.; PIZZUTI, L.; PEREIRA, C. M. P. Ultrasound promoted greener synthesis of 2-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-4-phenylthiazoles. *Ultrasonics Sonochemistry*, Pelotas, v. 18, p. 370–374, 2011.

VIEIRA, L. C. C.; PAIXÃO, M. W.; CORRÊA, A. G. Green synthesis of novel chalcone and coumarin derivatives via Suzuki coupling reaction. **Tetrahedron Letters**, São Carlos, v. 53, p. 2715-2718, 2012.

VYRAS, D. H.; TALA, S. D.; AKBARI, J. D.; DHADUK, M. F.; JOSHI, K. A.; JOSHI, H. S. Synthesis and antimicrobial activity of some new cyanopyridine and cyanopyrans towards *Mycobacterium tuberculosis* and other microorganisms. **Indian Journal of Chemistry**, Gujarat, v. 48B, p. 833-839, 2009.

YESUTHANGAM, Y.; PANDIAN, S.; VENKATESAN, K.; GANDHIDASAN, R.; MURUGESAN, R. Photogeneration of reactive oxygen species and photoinduced plasmid DNA cleavage by novel synthetic chalcones. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Periyakulam, v. 102, p. 200-208, 2011.

ZHANG, J.; FU, X-L.; YANG, N.; WANG, Q-A. Synthesis and Cytotoxicity of Chalcones and 5-Deoxyflavonoids. **Scientific World Journal**, Changsha, v. 2013, 6p, 2013.

ANEXOS

Anexo A- Análises por Infravermelho

Agilent Resolutions Pro

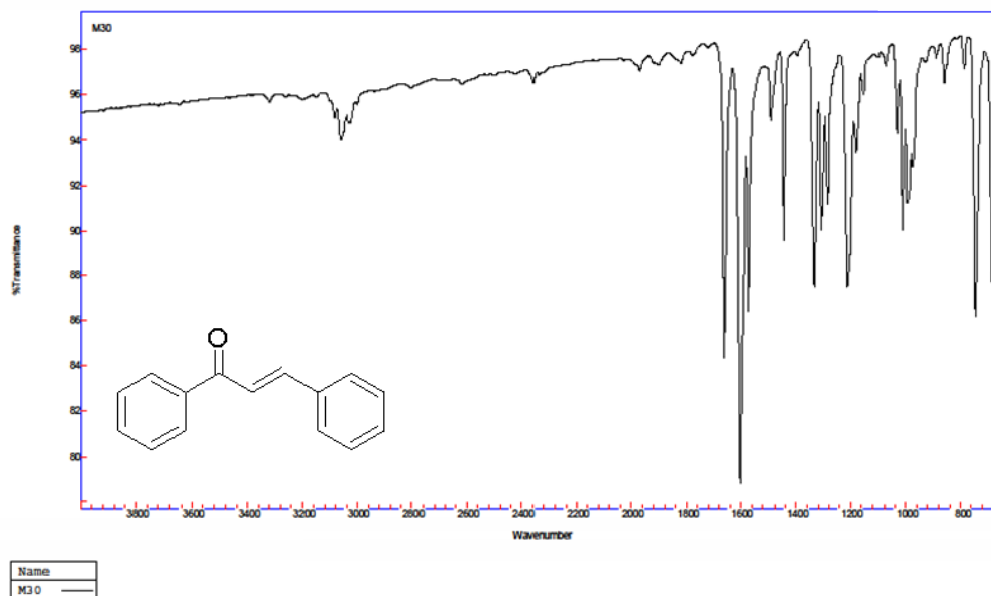


Figura 12 - Espectro de infravermelho da 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**3a**).

Agilent Resolutions Pro

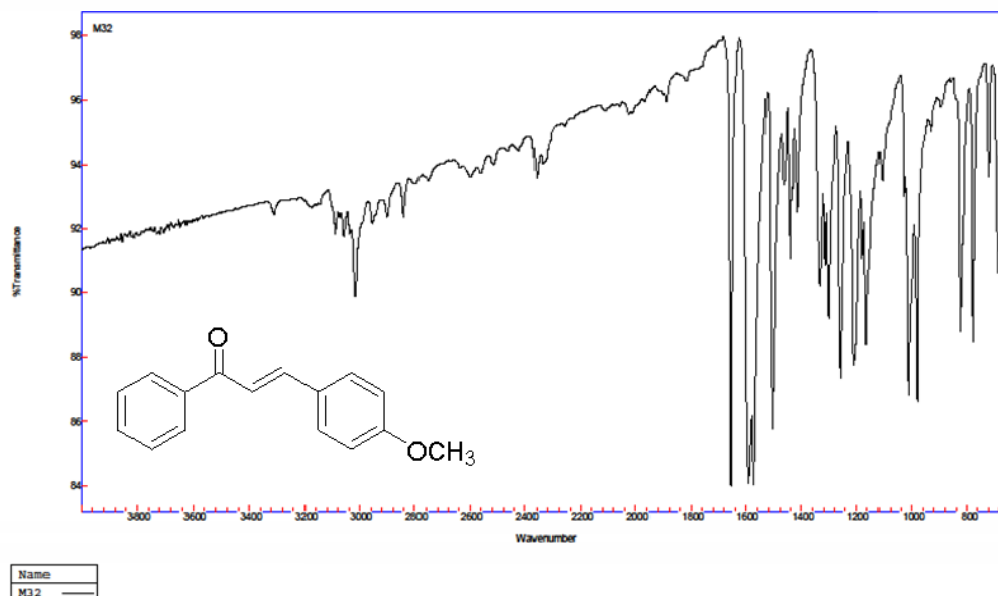
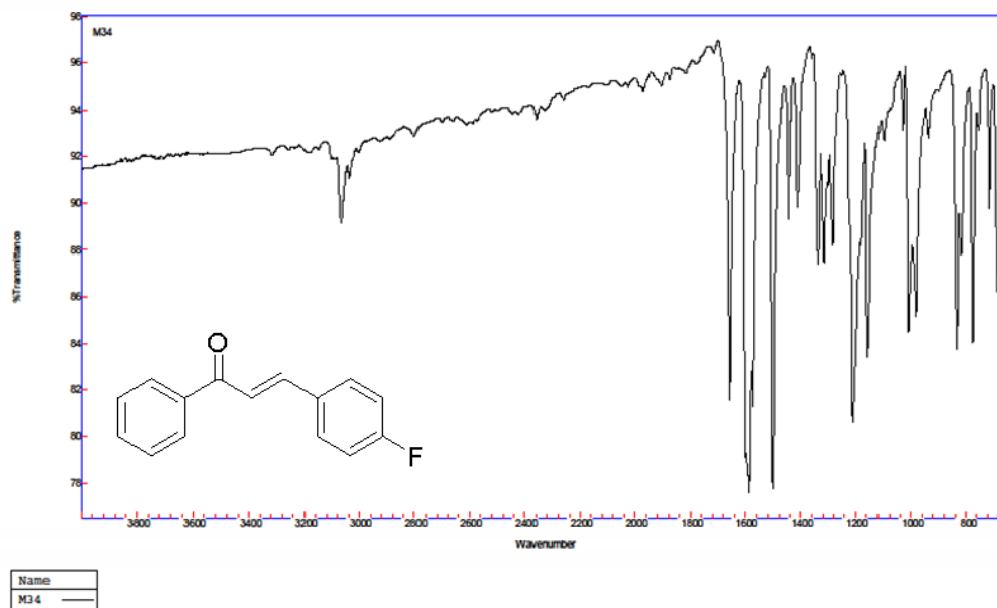
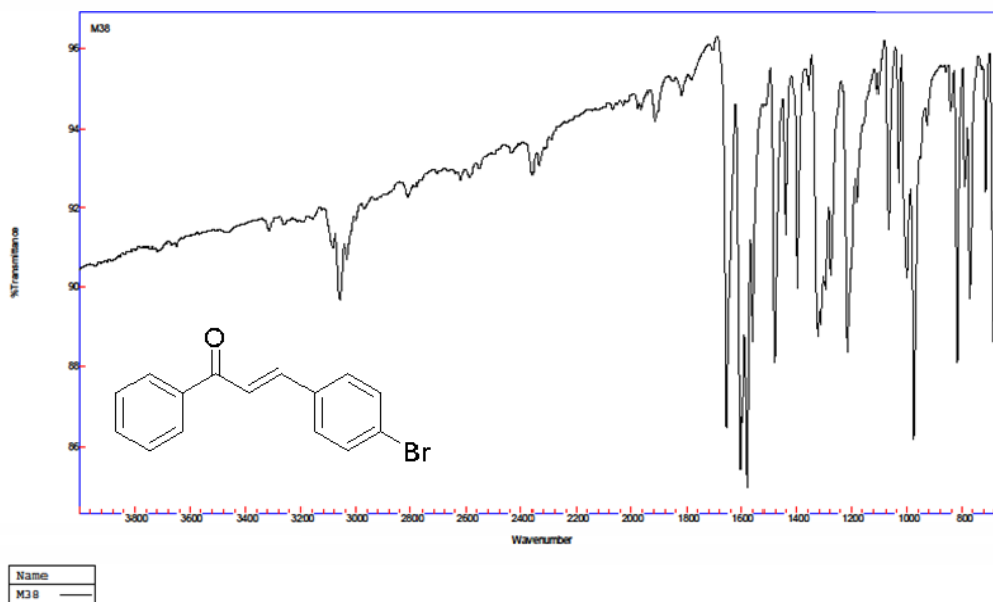


Figura 13 - Espectro de infravermelho da 1-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3b**).

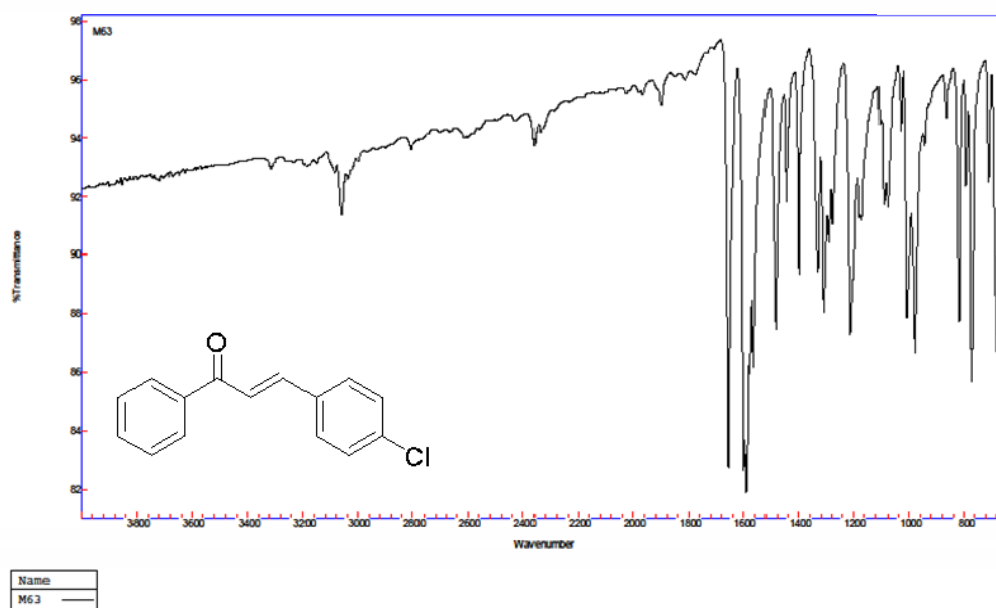
Agilent Resolutions Pro

Figura 14 - Espectro de infravermelho da 1-fenil-3(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (**3c**).

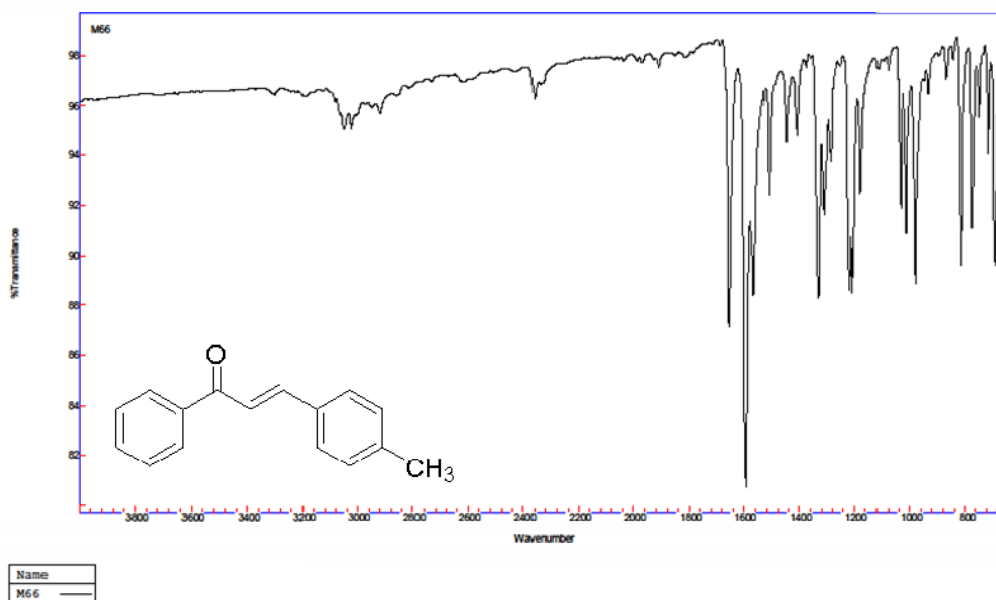
Agilent Resolutions Pro

Figura 15 - Espectro de infravermelho da 3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**3d**).

Agilent Resolutions Pro

Figura 16 - Espectro de infravermelho da 3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**3e**).

Agilent Resolutions Pro

Figura 17 - Espectro de infravermelho da 1-fenil-3(4-metilfenil)prop-2-em-1-ona (**3f**).

Agilent Resolutions Pro

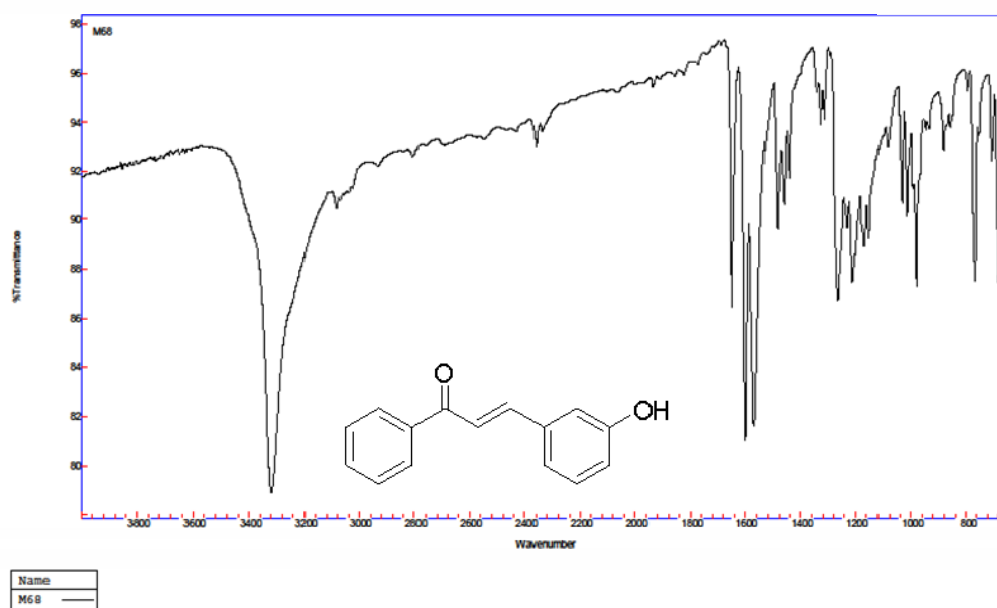


Figura 18 - Espectro de infravermelho da 1-fenil-3(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (3g).

Agilent Resolutions Pro

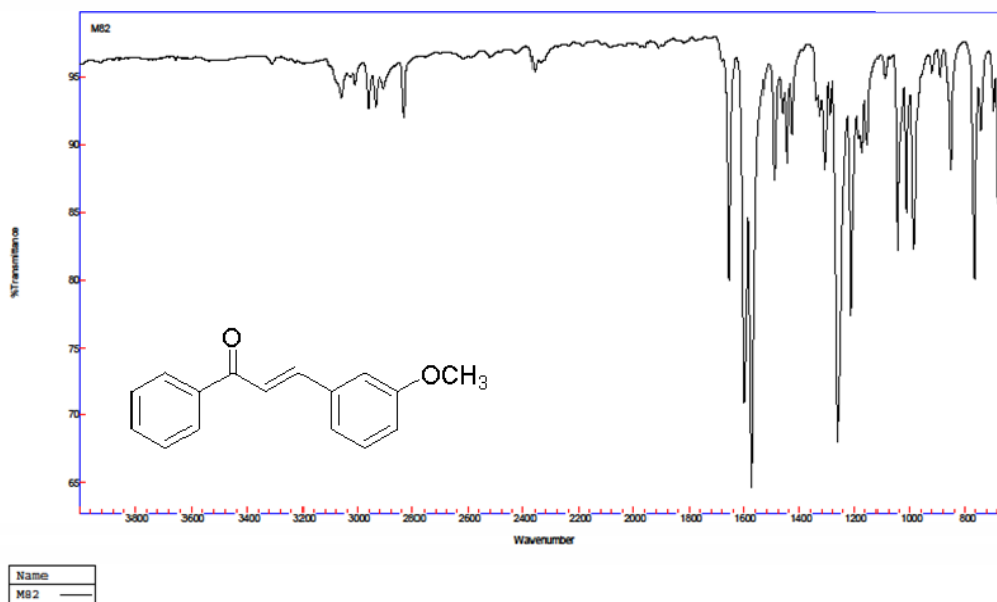
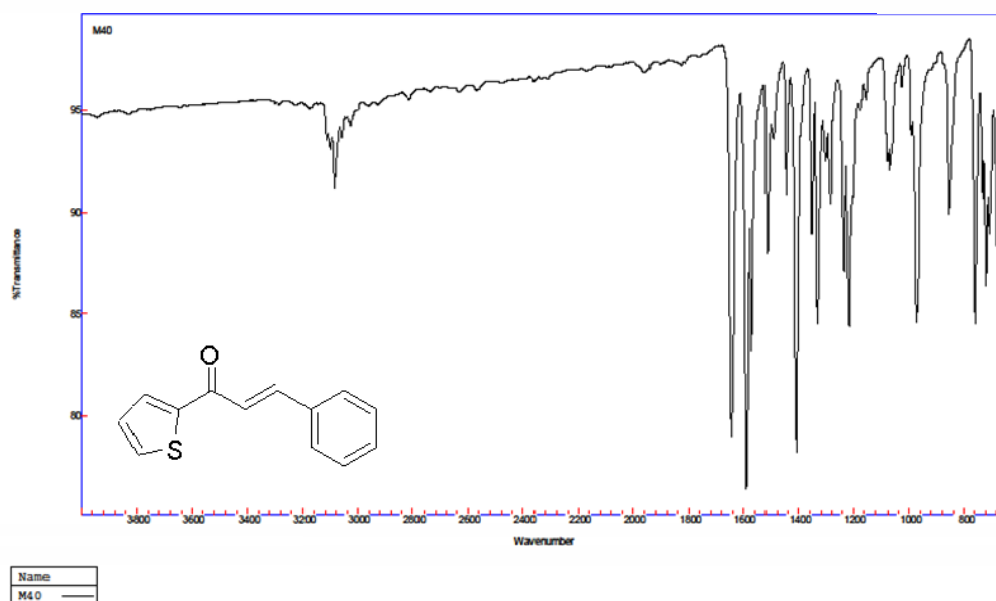
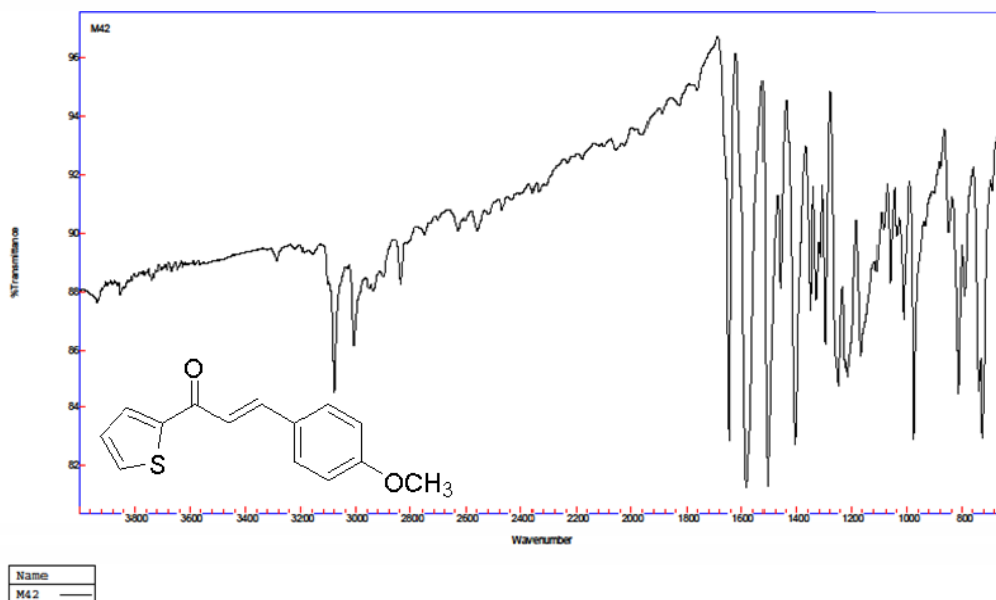


Figura 19 - Espectro de infravermelho da 1-fenil-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (3h).

Agilent Resolutions Pro

Figura 20 - Espectro de infravermelho da 3-fenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3i**).

Agilent Resolutions Pro

Figura 21 - Espectro de infravermelho da 3-(4-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3j**).

Agilent Resolutions Pro

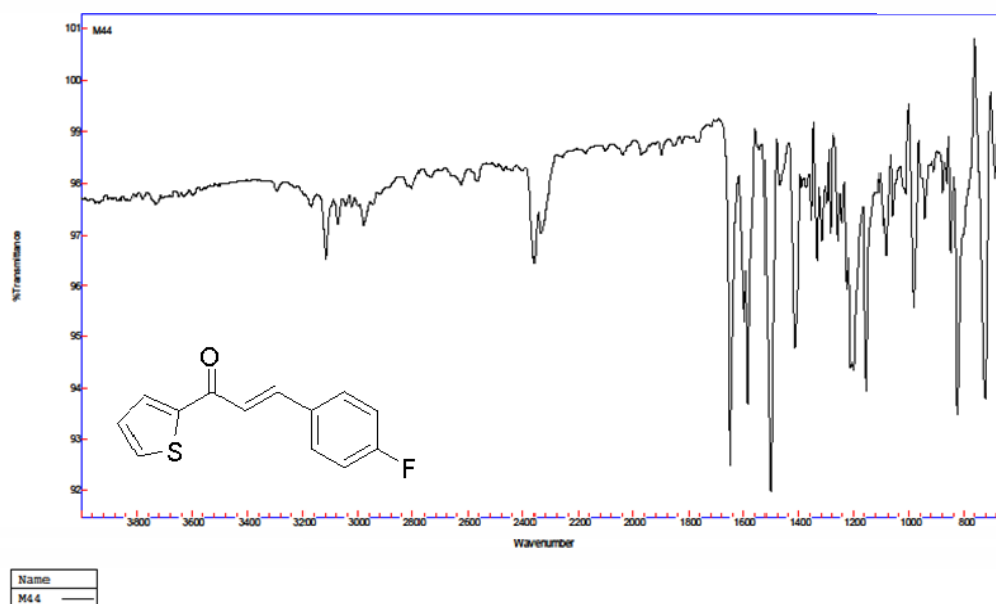


Figura 22 - Espectro de infravermelho da 3-(4-fluorfenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3k**).

Agilent Resolutions Pro

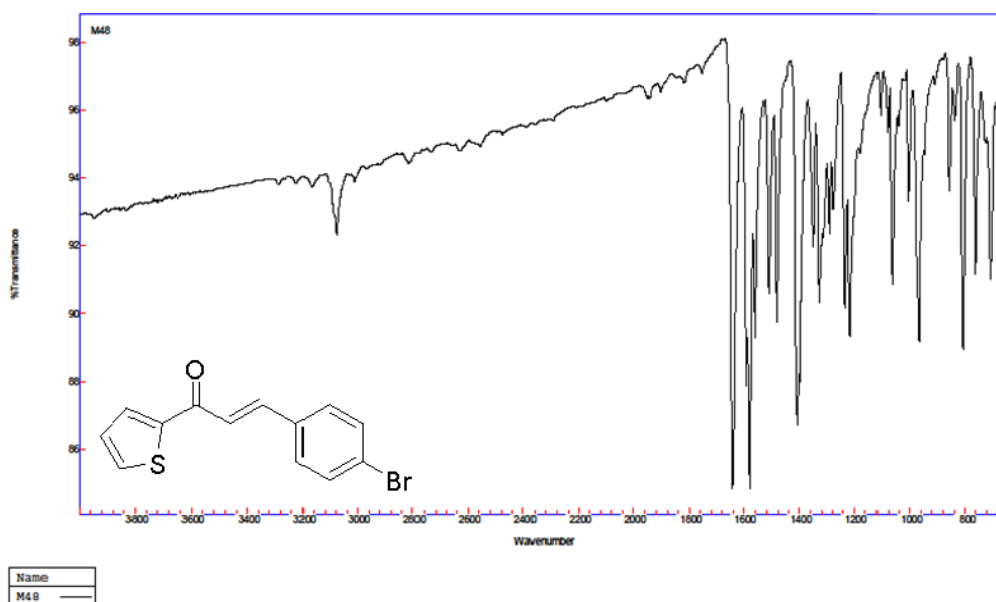


Figura 23 - Espectro de infravermelho da 3-(4-bromofenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3l**).

Agilent Resolutions Pro

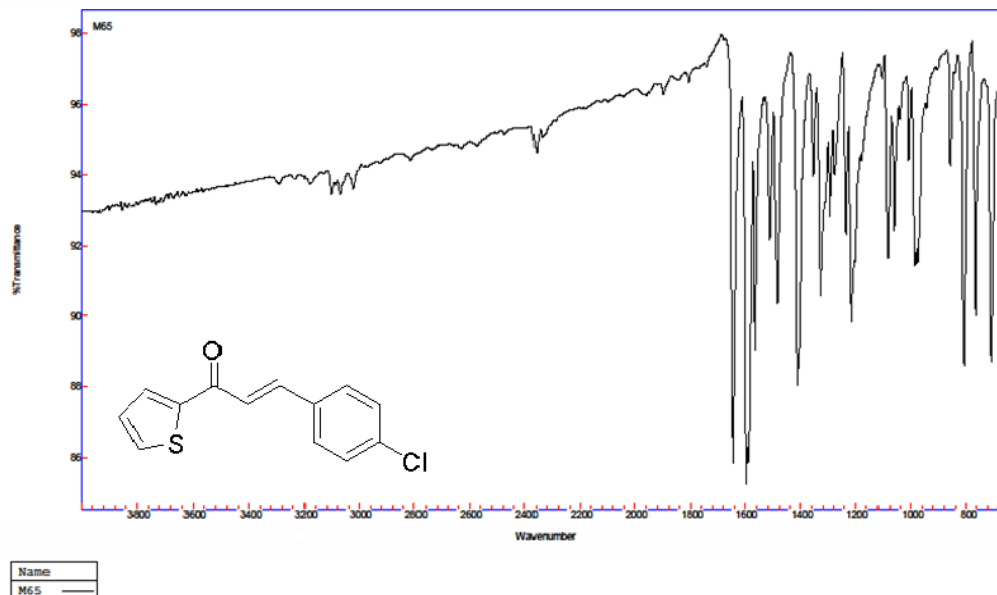


Figura 24 - Espectro de infravermelho da 3-(4-clorofenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3m**).

Agilent Resolutions Pro

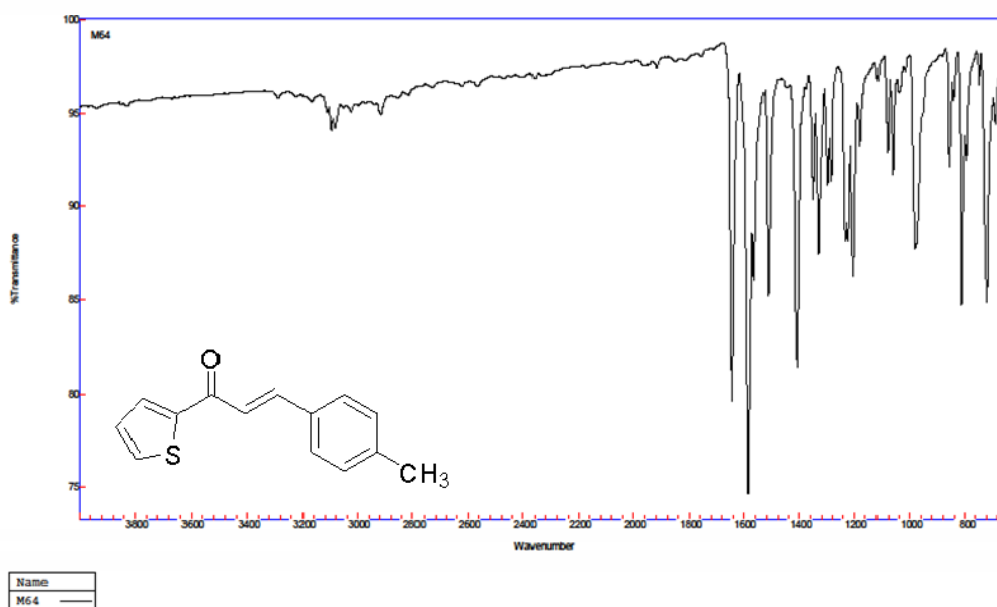


Figura 25 - Espectro de infravermelho da 3-(4-metilfenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3n**).

Agilent Resolutions Pro

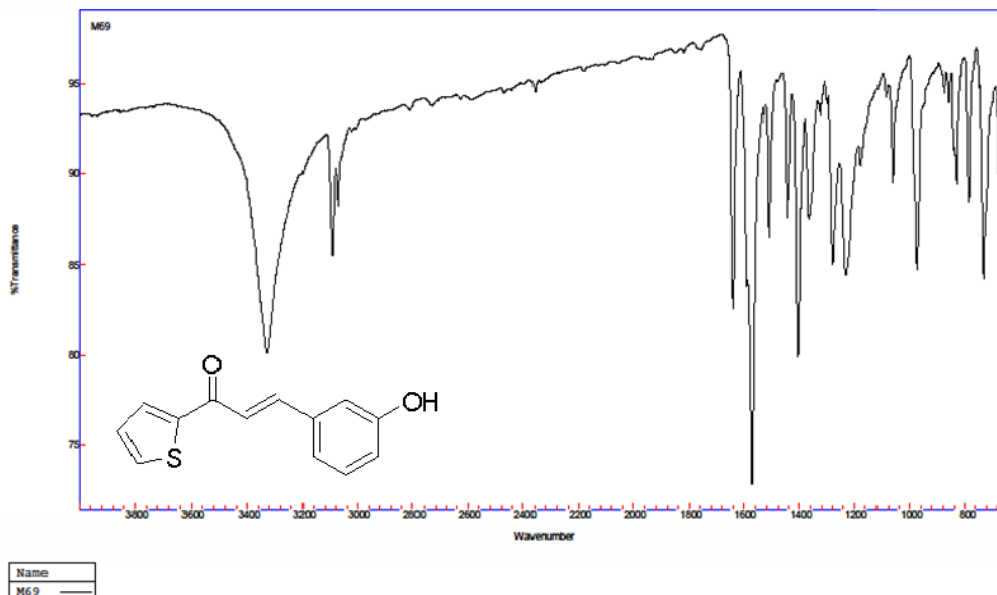


Figura 26 - Espectro de infravermelho da 3-(3-hidroxiifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**30**).

Agilent Resolutions Pro

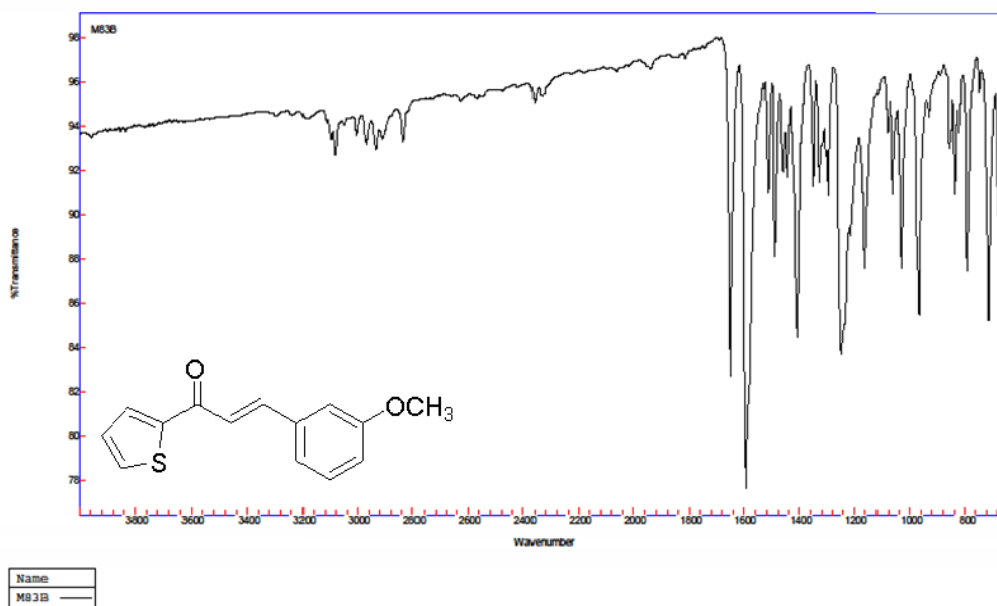


Figura 27 - Espectro de infravermelho da 3-(3-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3p**).

Anexo B- Análises por Cromatografia a Gás e Espectrometria de Massas

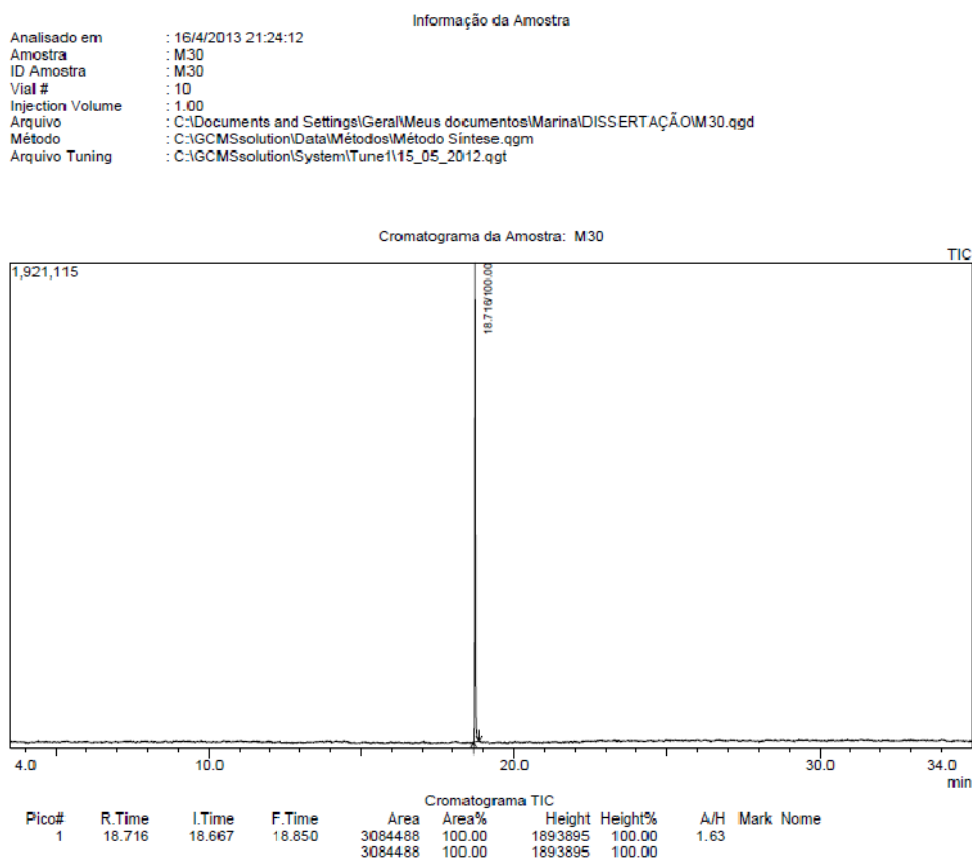


Figura 28 - Cromatograma da 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**3a**).

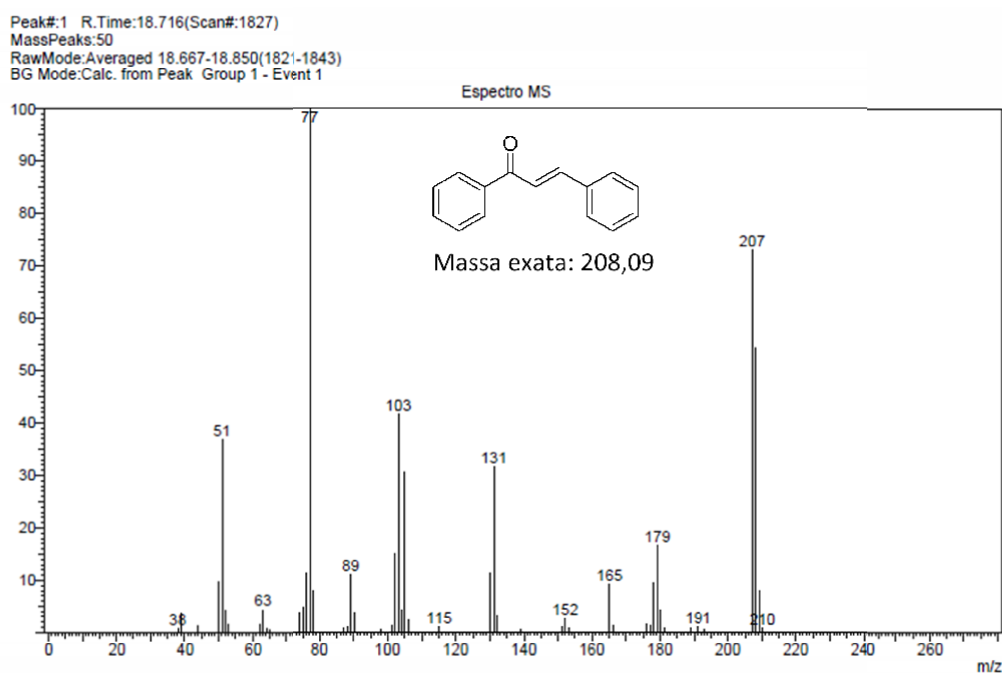


Figura 29 - Espectro de massas da 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**3a**).

Informação da Amostra

Analisado em : 3/9/2013 17:38:38
 Amostra : M32
 ID Amostra : M32
 Vial # : 1
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Geral\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M32.qgd
 Método : C:\GCMSsolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSsolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

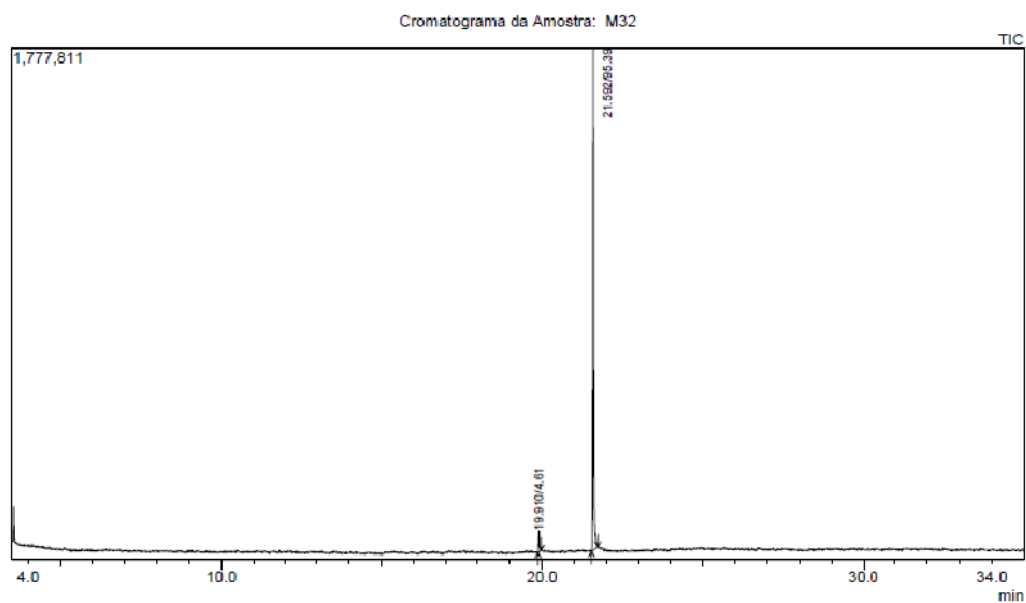


Figura 30 - Cromatograma da 1-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3b**).

Peak# 1 R.Time: 19.910 (Scan#: 1970)
 MassPeaks: 129
 RawMode: Averaged 19.875-19.975 (1966-1978)
 BG Mode: Calc. from Peak Group 1 - Event 1

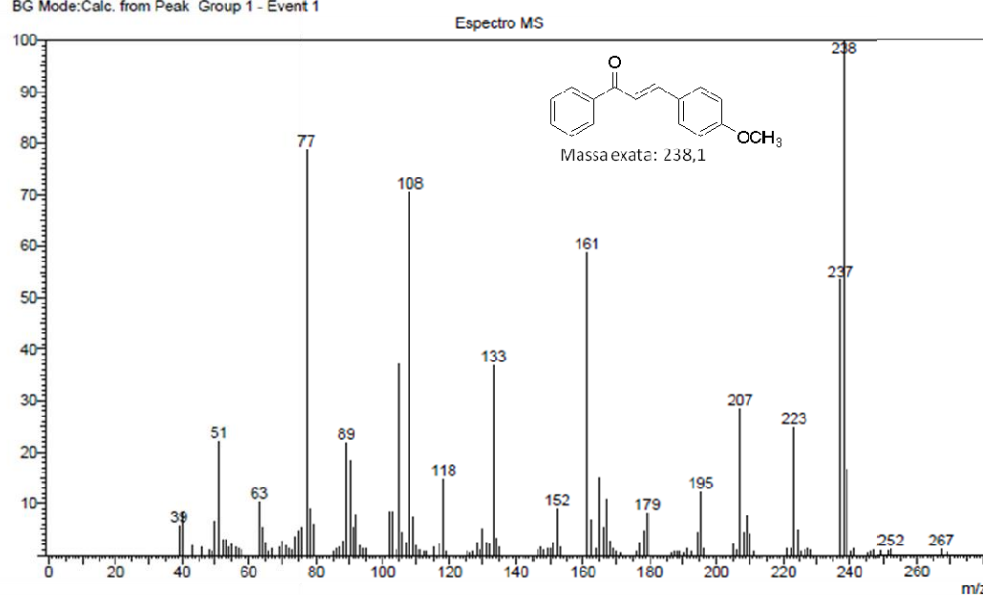


Figura 31 - Espectro de massas da 1-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3b**).

Informação da Amostra

Analisado em : 16/4/2013 22:04:11
 Amostra : M34
 ID Amostra : M34
 Vial # : 11
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Gera\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M34.qgd
 Método : C:\GCMSsolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSsolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

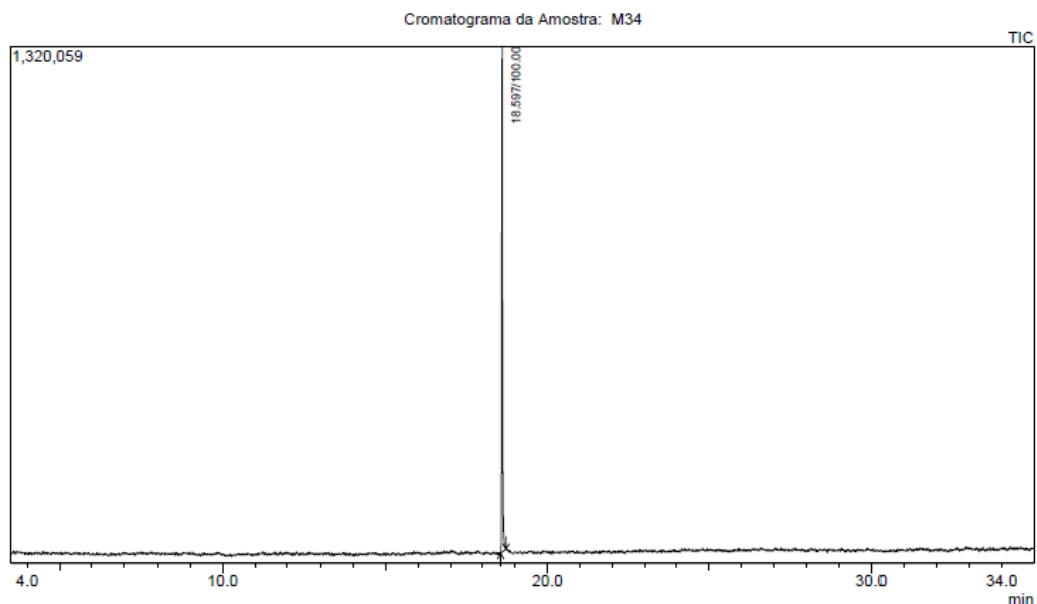


Figura 32 - Cromatograma da 1-fenil-3(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (**3c**).

Peak#:1 R.Time:18.597(Scan#:1813)
 MassPeaks:89
 RawMode:Averaged 18.550-18.717(1807-1827)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

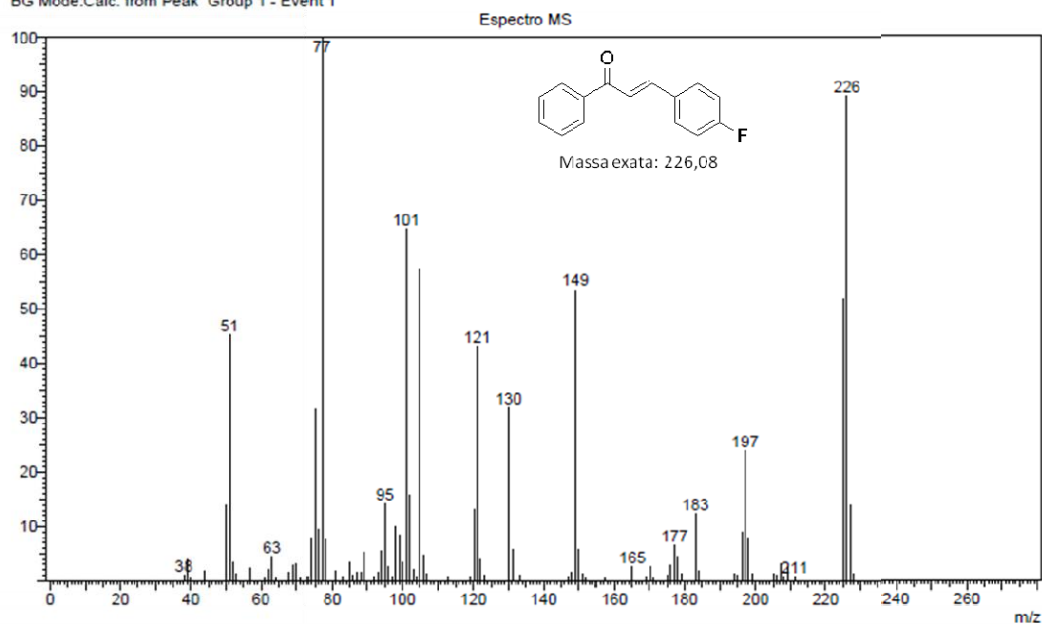


Figura 33 - Espectro de massas da 1-fenil-3(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (**3c**).

Informação da Amostra

Analisado em : 11/4/2013 00:30:07
 Amostra : M48
 ID Amostra : M48
 Vial # : 12
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Geral\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M38.qgd
 Método : C:\GCMSsolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSsolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

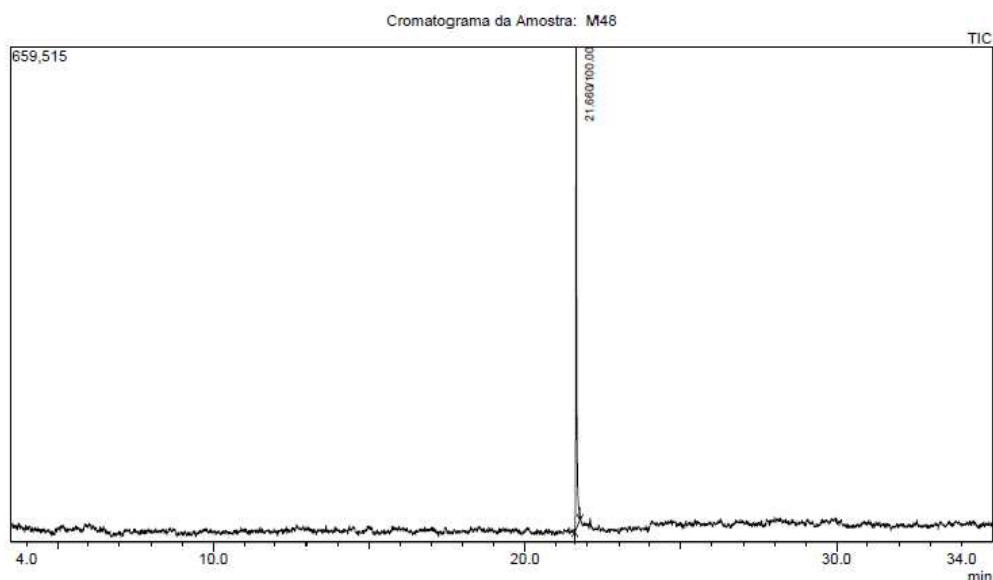


Figura 34 - Cromatograma da 3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**3d**).

Peak#:1 R.Time:21.660(Scan#:2180)
 MassPeaks:81
 RawMode:Averaged 21.617-21.783(2175-2195)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

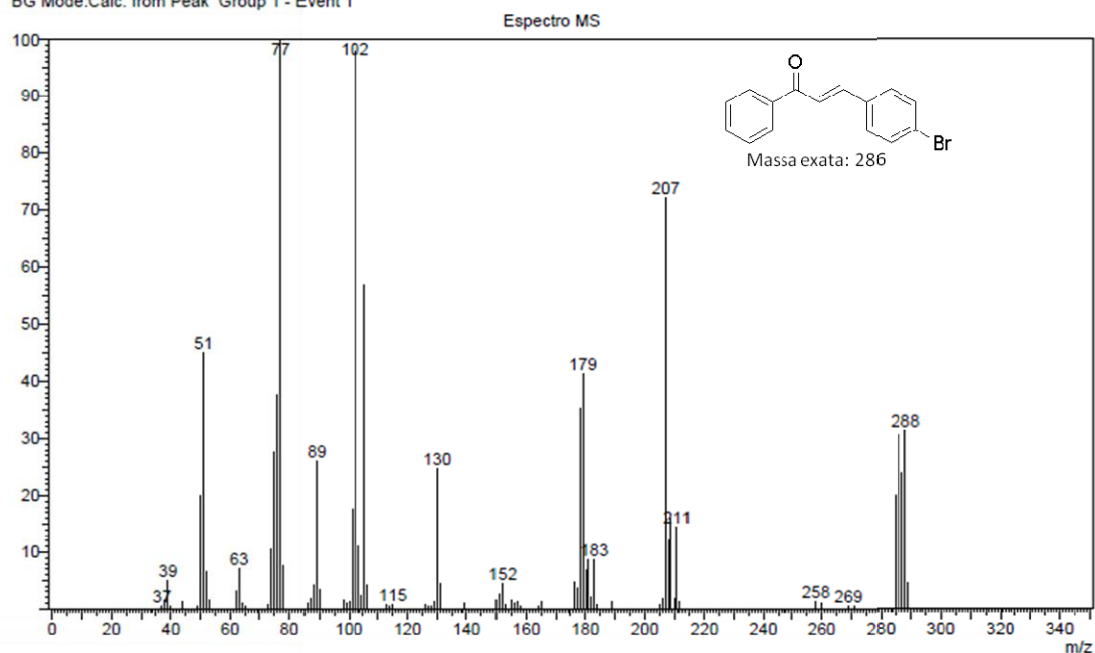


Figura 35 - Espectro de massas da 3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**3d**).

Informação da Amostra

Analisado em : 9/4/2013 18:39:47
 Amostra : M63
 ID Amostra : M63
 Vial # : 9
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Geral\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M63.qgd
 Método : C:\GCMSsolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSsolution\System\Tune\1\15_05_2012.qgt

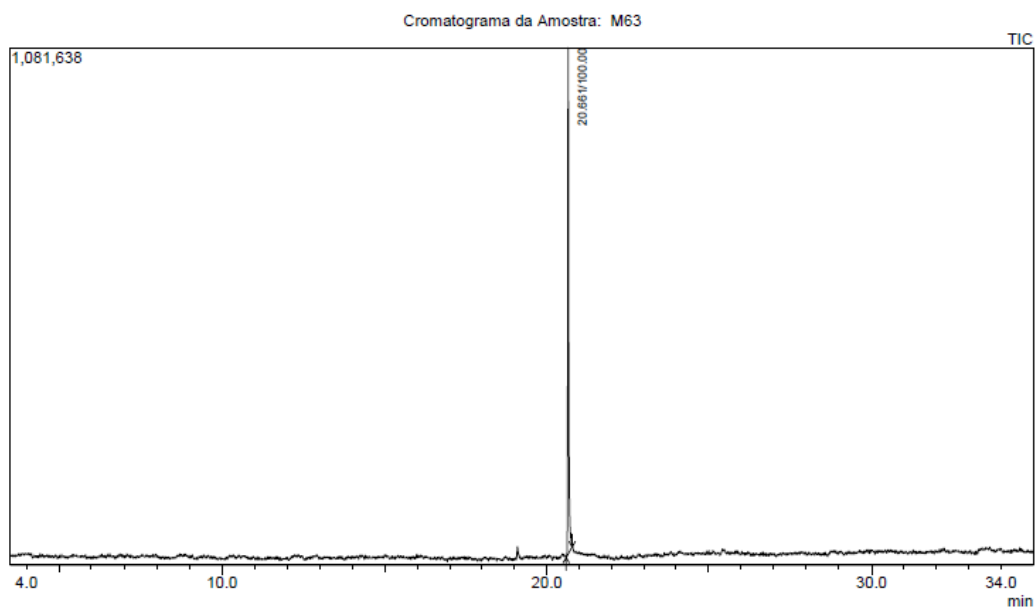


Figura 36 - Cromatograma da 3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**3e**).

Peak#:1 R.Time:20.661(Scan#:2060)
 MassPeaks:81
 RawMode:Averaged 20.650-20.667(2059-2061)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

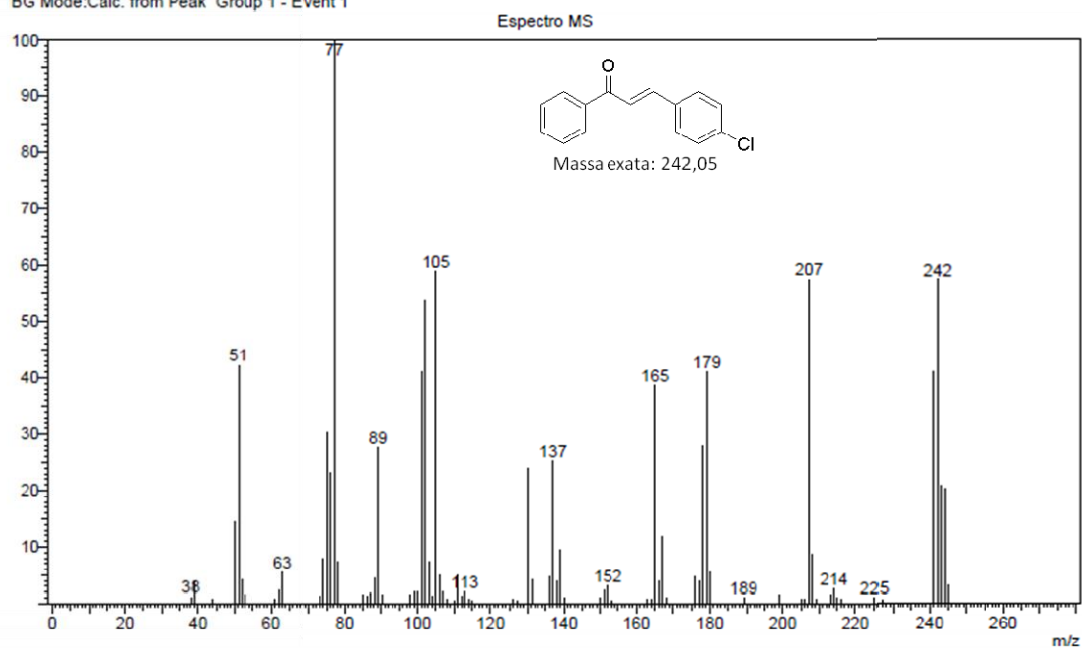


Figura 37 - Espectro de massas da 3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**3e**).

Informação da Amostra
 Analisado em : 17/4/2013 12:29:17
 Amostra : M66
 ID Amostra : M66
 Vial # : 5
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Geral\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M66.qgd
 Método : C:\GCMSsolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSsolution\System\Tune1\115_05_2012.qgt

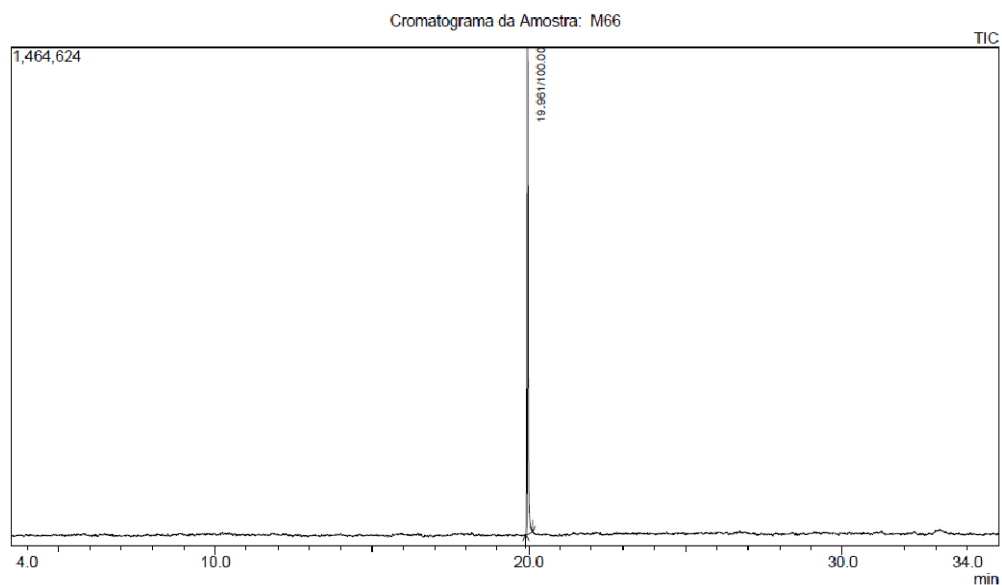


Figura 38 - Cromatograma da 1-fenil-3(4-metilfenil)prop-2-em-1-ona (**3f**).

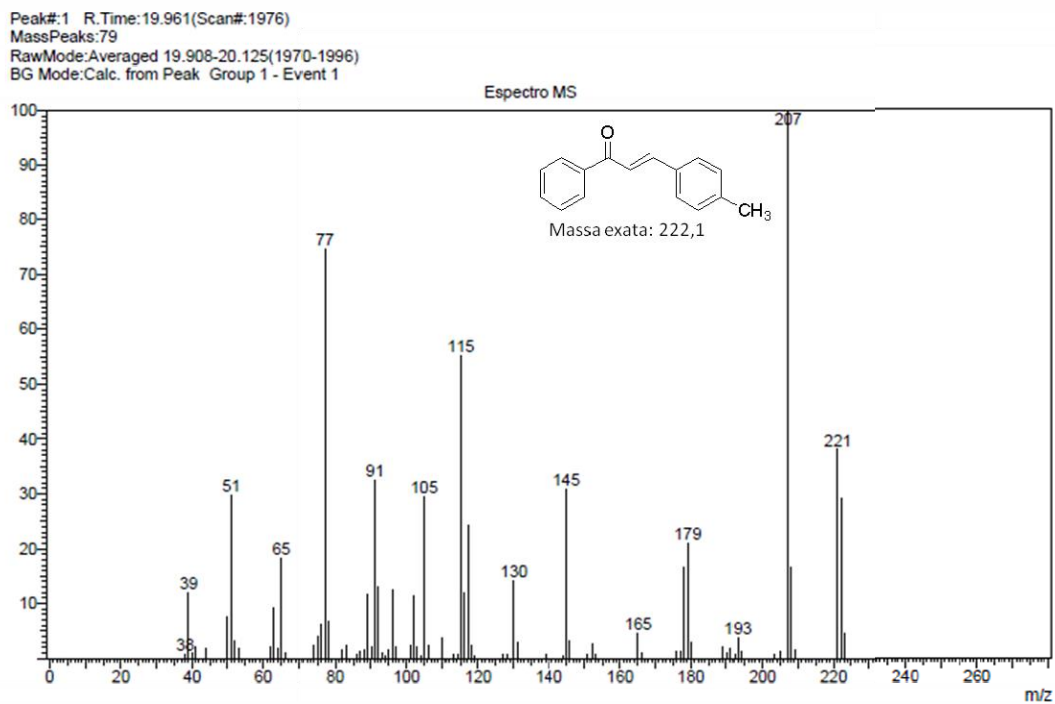


Figura 39 - Espectro de massas da 1-fenil-3(4-metilfenil)prop-2-em-1-ona (**3f**).

Informação da Amostra

Analisado em : 6/9/2013 11:56:13
 Amostra : M68
 ID Amostra : M68
 Vial # : 1
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : E:\M68.qgd
 Método : C:\GCMSolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSolution\System\Tune1115_05_2012.qgt

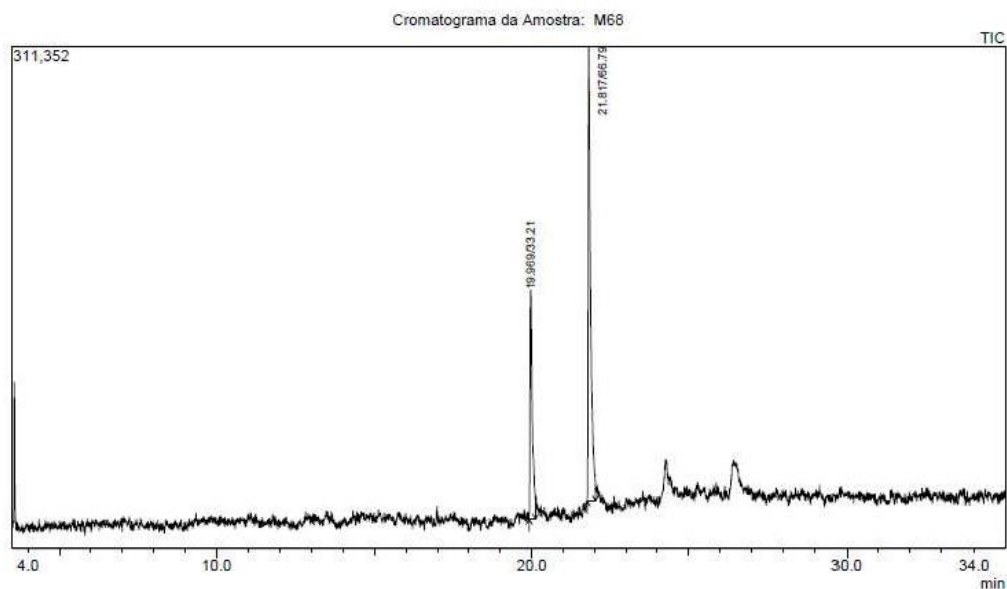


Figura 40 - Cromatograma da 1-fenil-3(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**3g**).

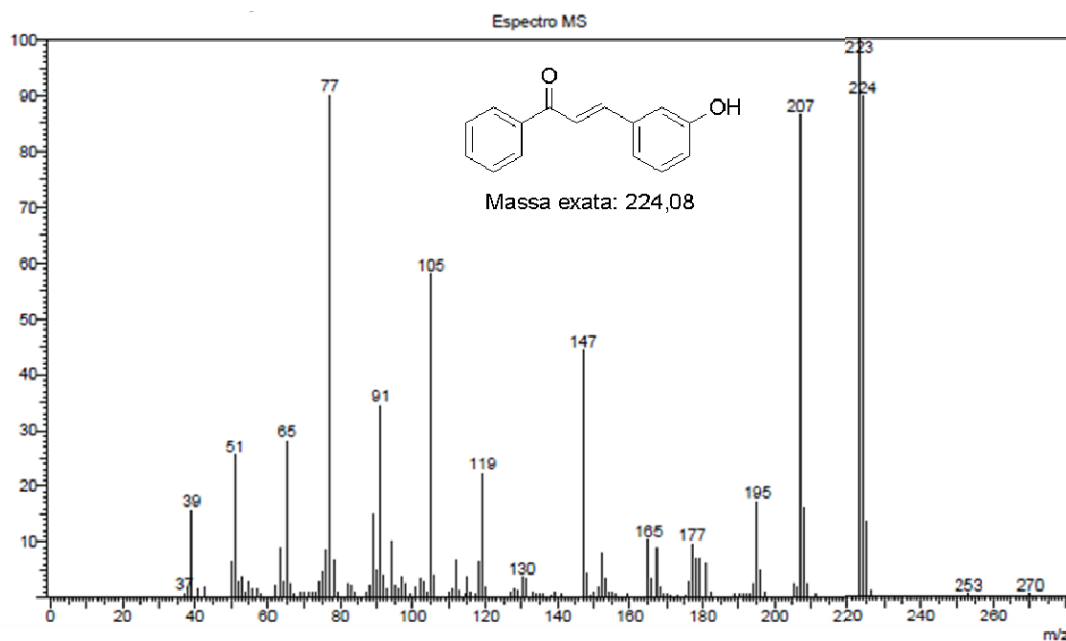


Figura 41a - Espectro de massas da 1-fenil-3(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**3g**) (pico TR 19,77; 33,21%).

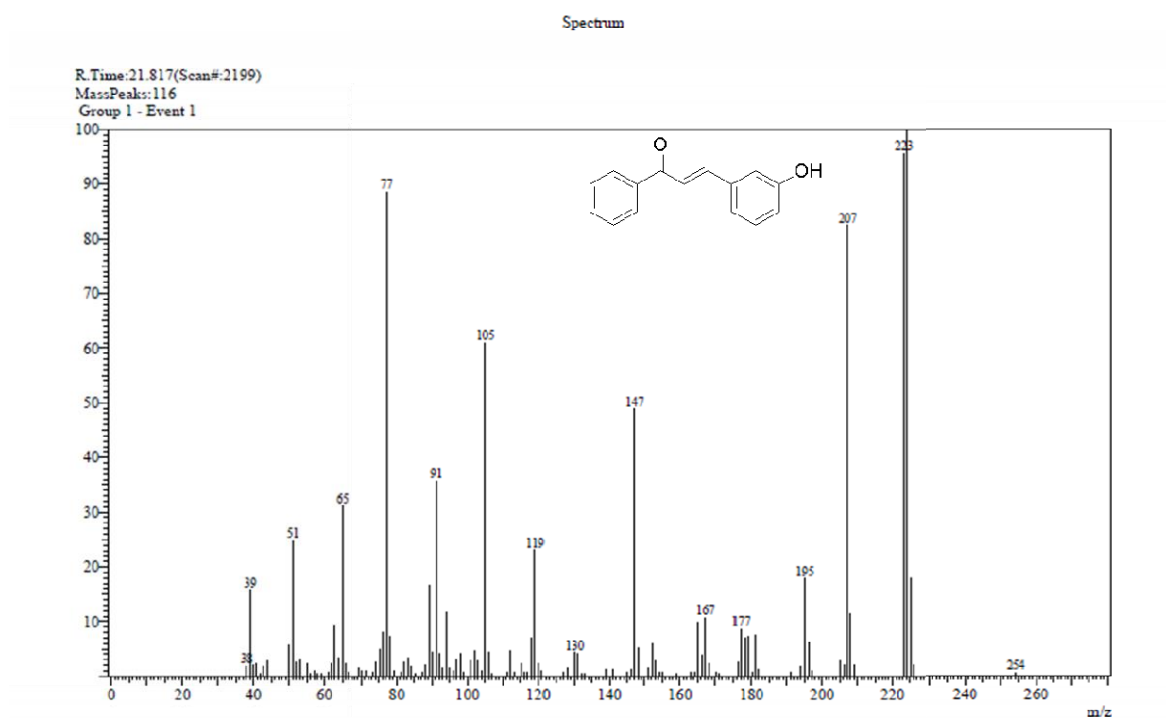


Figura 41b - Espectro de massas da 1-fenil-3(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**3g**) (pico TR 21,82; 66,79%).

Informação da Amostra
 Analisado em : 11/4/2013 08:38:37
 Amostra : M82
 ID Amostra : M82
 Vial # : 2
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Geral\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M82.qgd
 Método : C:\GCMSolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSolution\System1\Tune1\15_05_2012.qyl

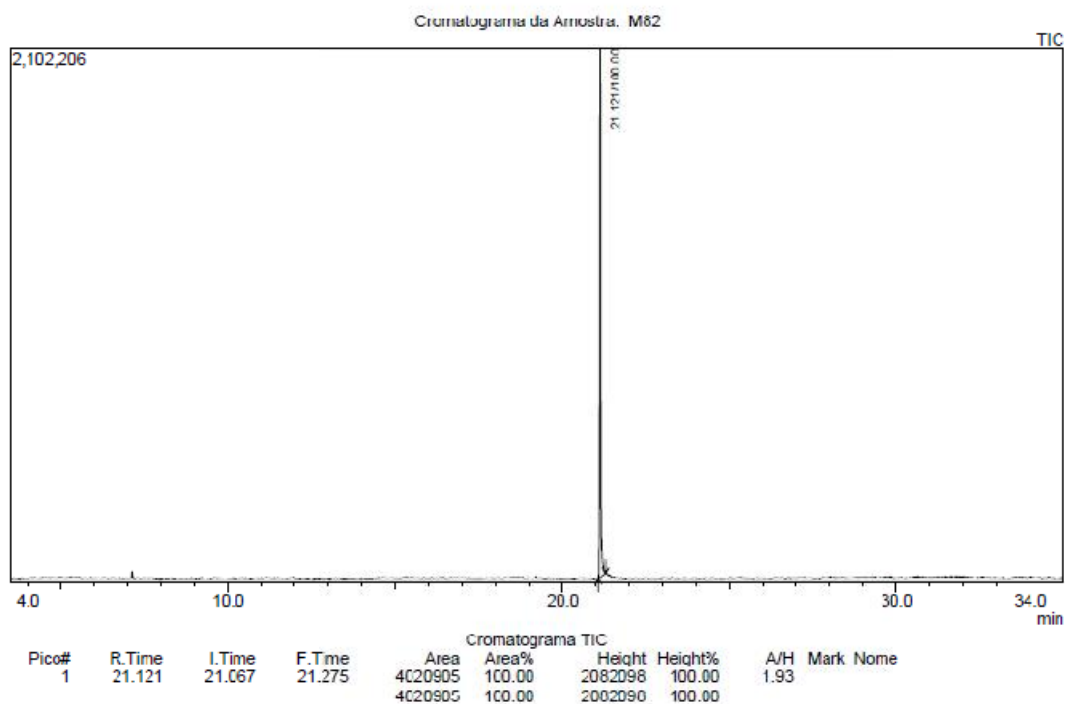


Figura 42 - Cromatograma da 1-fenil-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3h**).

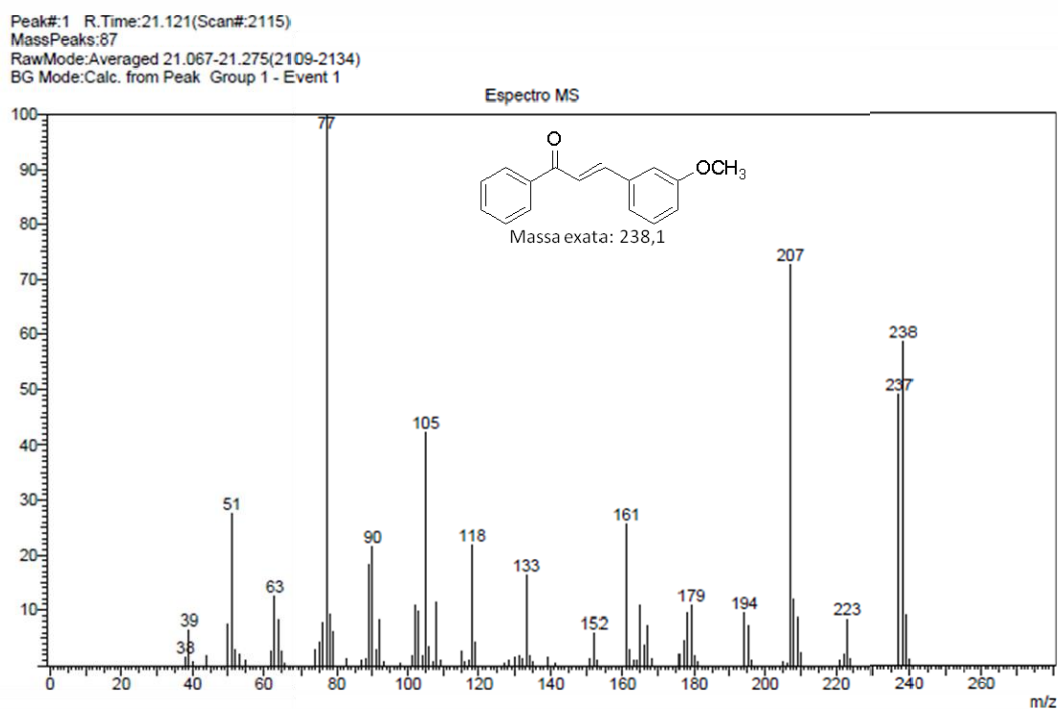


Figura 43 - Espectro de massas da 1-fenil-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3h**).

Informação da Amostra

Analisado em : 2/4/2013 12:23:42
 Amostra : M40
 ID Amostra : M40
 Vial # : 3
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Gera\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M40.qgd
 Método : C:\GCMSsolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSsolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

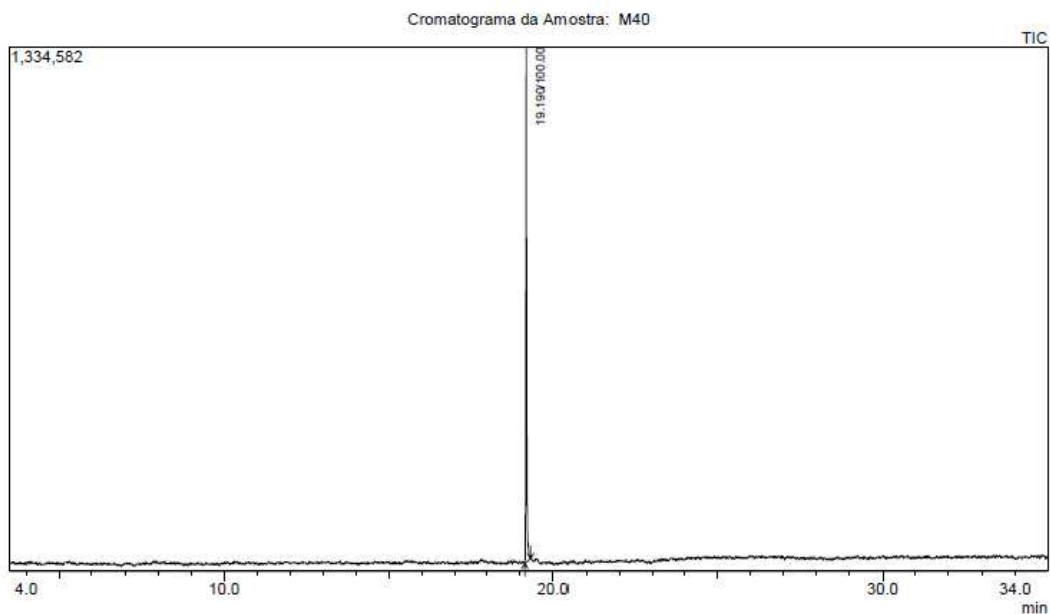


Figura 44 - Cromatograma da 3-fenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3i**).

Peak#:1 R.Time:19.190(Scan#:1884)
 MassPeaks:84
 RawMode:Averaged 19.150-19.325(1879-1900)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

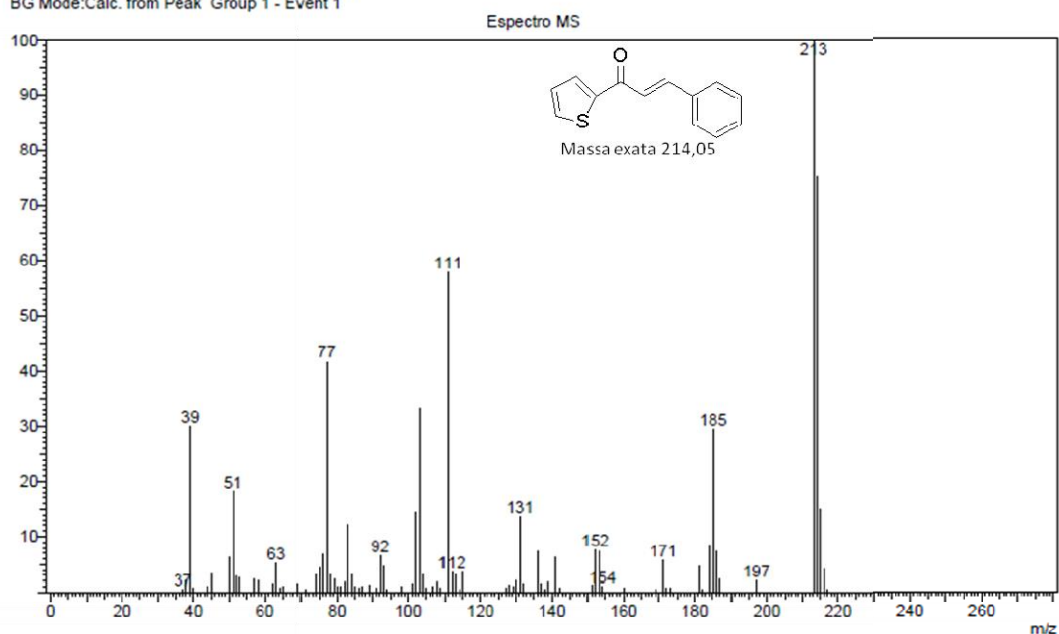


Figura 45 - Espectro de massas da 3-fenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3i**).

Informação da Amostra

Analisado em : 2/4/2013 13:42:55
 Amostra : M42
 ID Amostra : M42
 Vial # : 5
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Geral\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M42.qgd
 Método : C:\GCMSolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

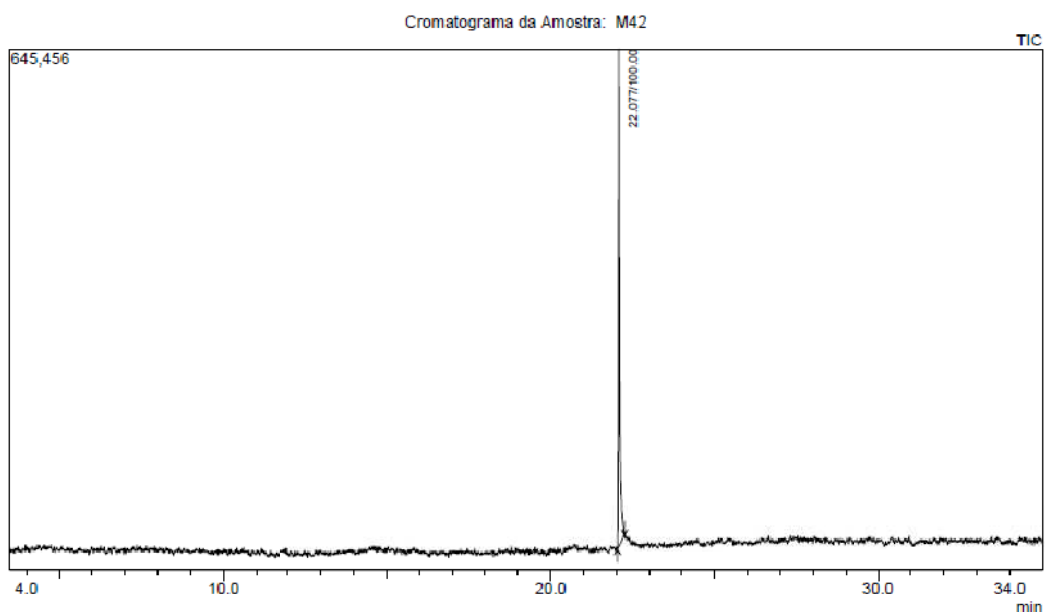


Figura 46 - Cromatograma da 3-(4-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3j**).

Peak#:1 R.Time:22.077(Scan#:2230)
 MassPeaks:137
 RawMode:Averaged 22.033-22.250(2225-2251)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

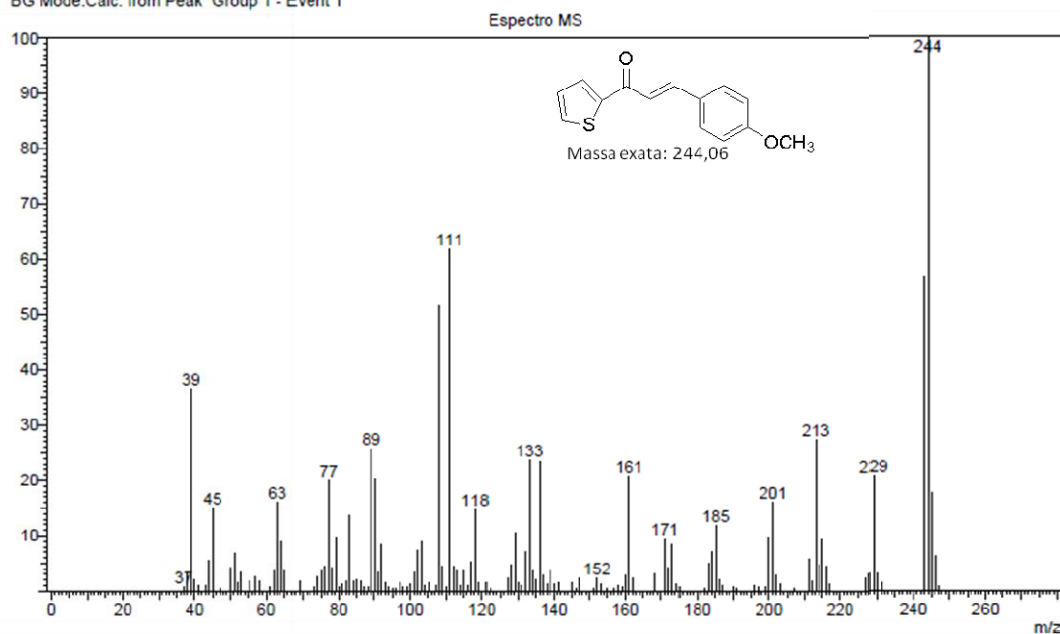


Figura 47 - Espectro de massas da 3-(4-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3j**).

Informação da Amostra

Analisado em : 9/4/2013 16:01:03
 Amostra : M44
 ID Amostra : M44
 Vial # : 5
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Geral\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M44.qgd
 Método : C:\GCMSsolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSsolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

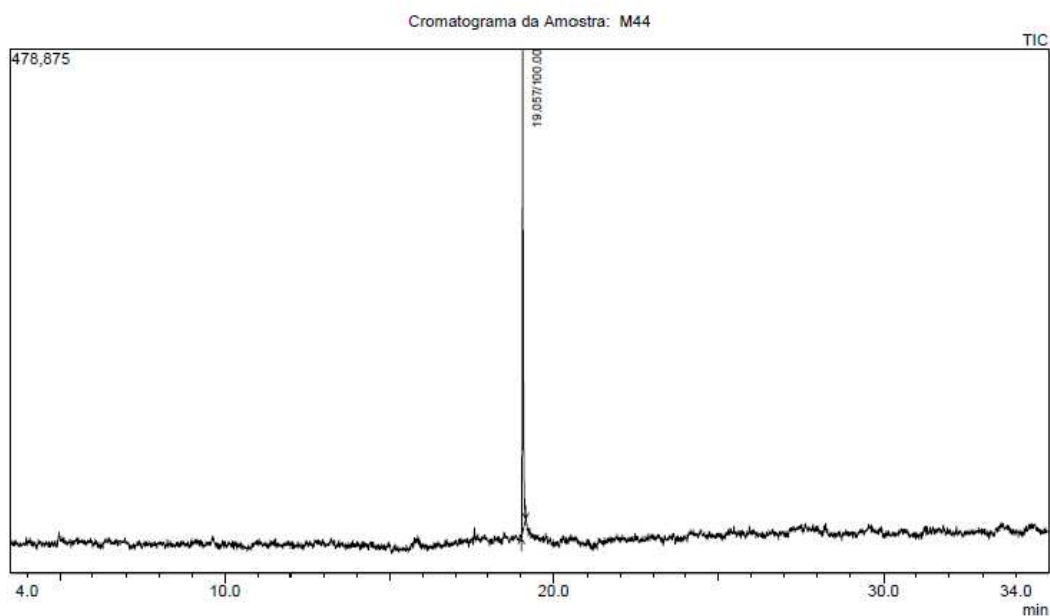


Figura 48 - Cromatograma da 3-(4-fluorfenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3k**).

Peak#1 R.Time:19.057(Scan#:1868)
 MassPeaks:117
 RawMode:Averaged 19.017-19.150(1863-1879)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

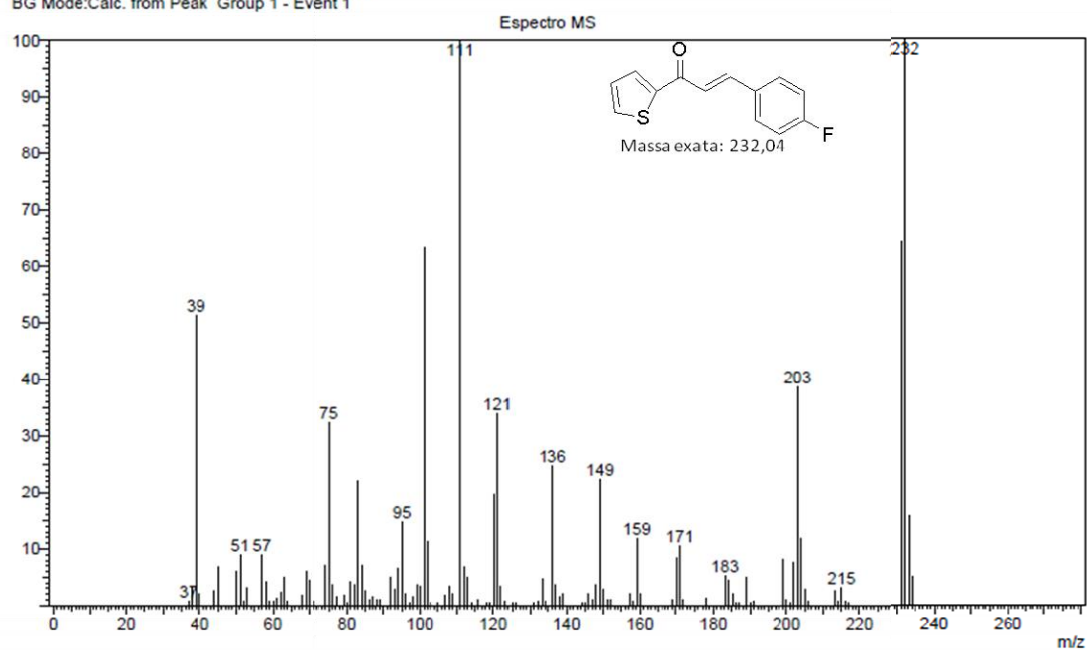


Figura 49 - Espectro de massas da 3-(4-fluorfenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3k**).

Informação da Amostra

Analisado em : 10/4/2013 21:09:17
 Amostra : M38
 ID Amostra : M38
 Vial # : 7
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Gera\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M48.qgd
 Método : C:\GCMSsolution\Data\Métodos\Método Síntese.qqm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSsolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

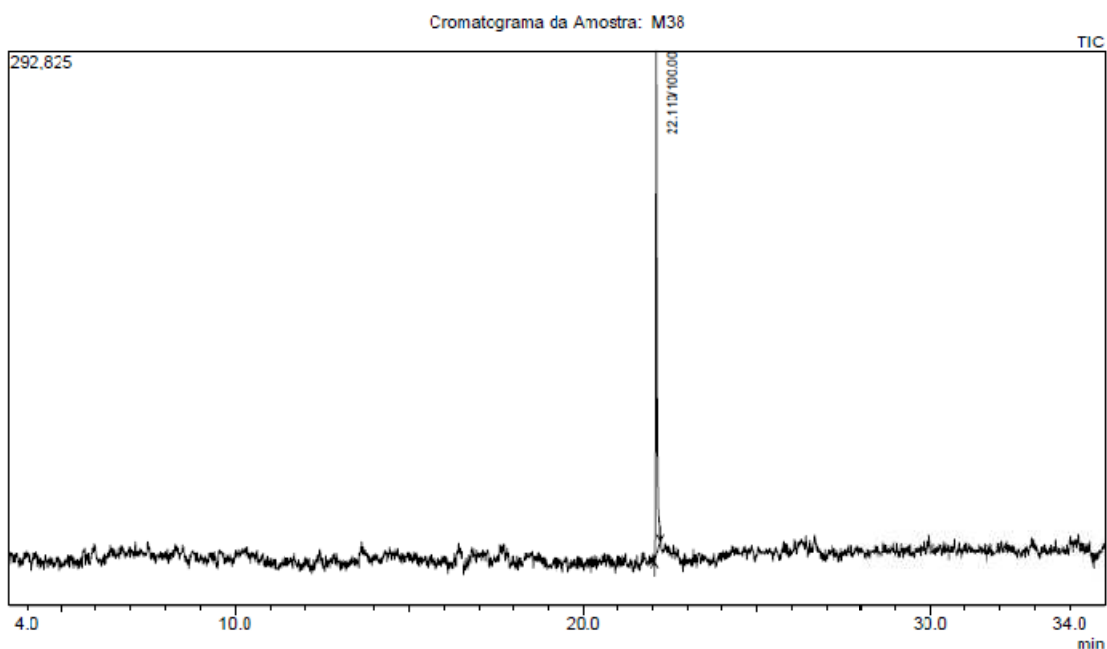


Figura 50 - Cromatograma da 3-(4-bromofenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3I**).

Peak#:1 R.Time:22.110(Scan#:2234)
 MassPeaks:136
 RawMode:Averaged 22.058-22.217(2228-2247)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

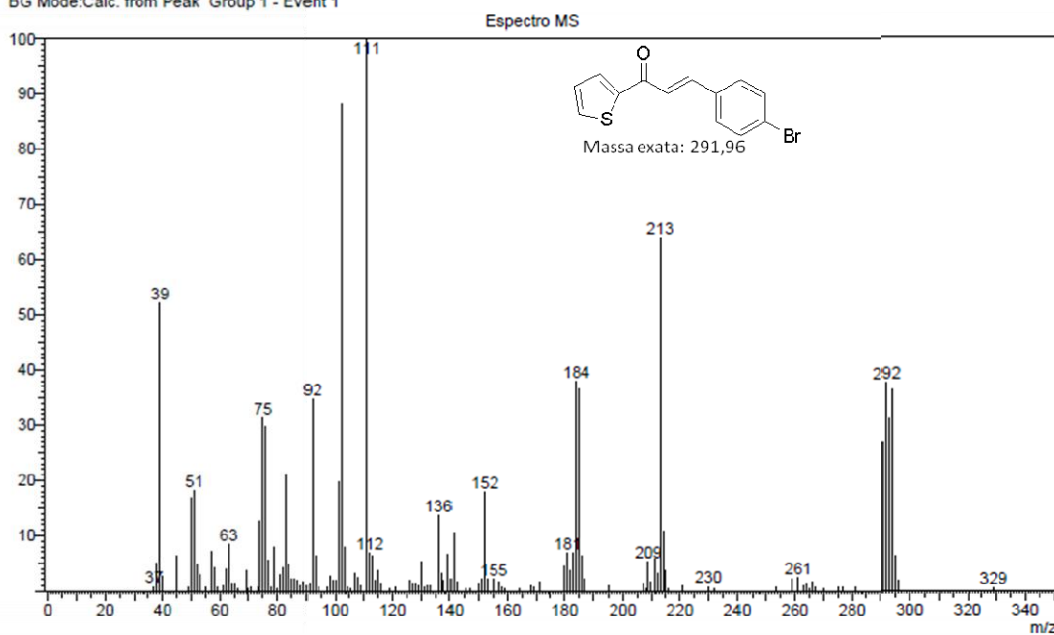


Figura 51 - Espectro de massas da 3-(4-bromofenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3I**).

Informação da Amostra
 Analisado em : 9/4/2013 19:19:38
 Amostra : M65
 ID Amostra : M65
 Vial # : 10
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Gera\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M65.qgd
 Método : C:\GCMSolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

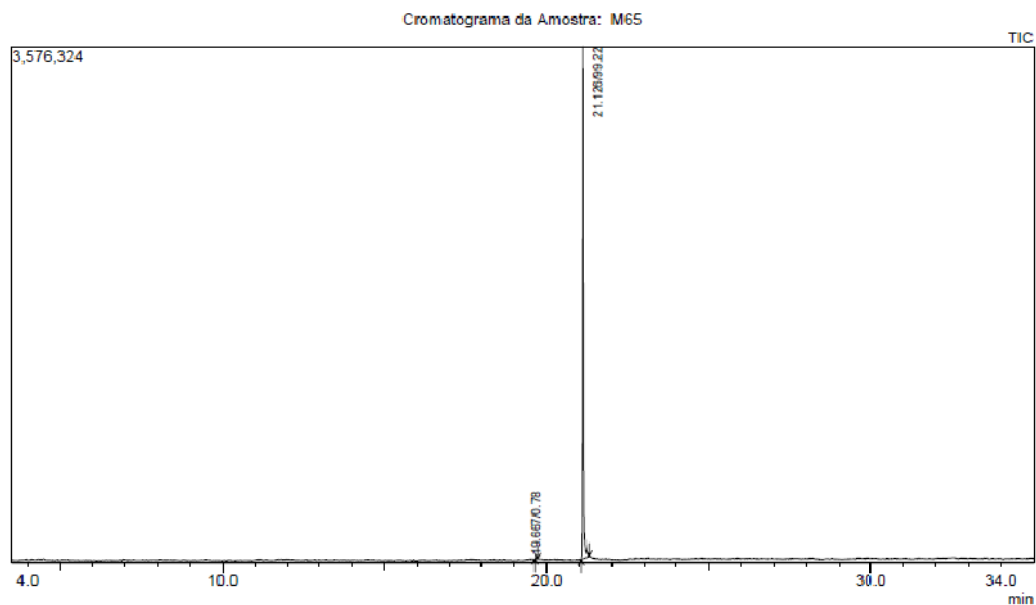


Figura 52 - Cromatograma da 3-(4-clorofenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3m**).

Peak#:1 R.Time:19.667(Scan#:1941)
 MassPeaks:163
 RawMode:Averaged 19.633-19.717(1937-1947)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

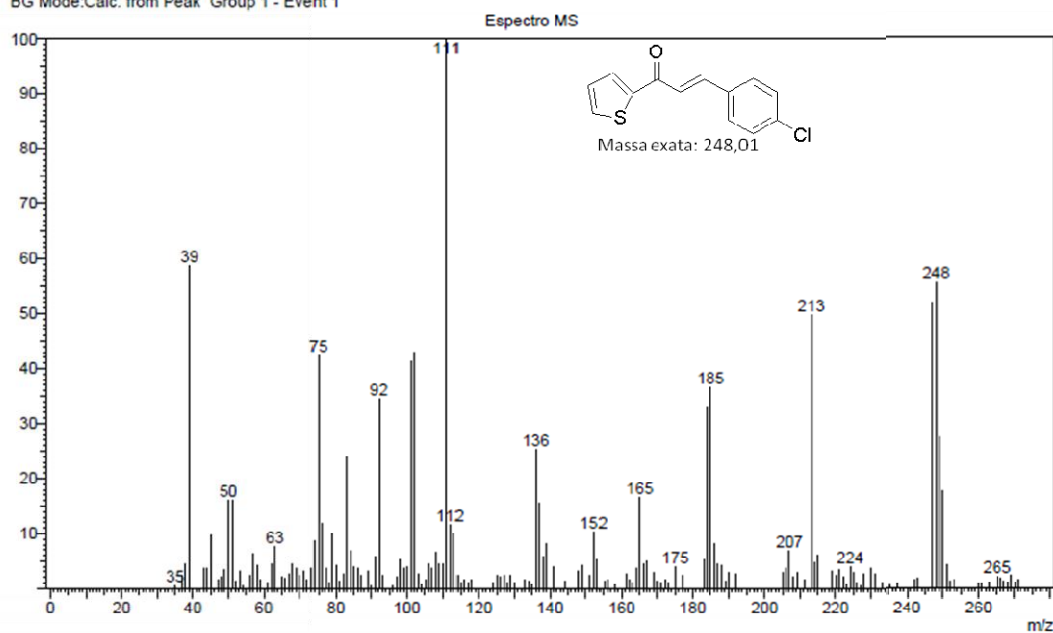


Figura 53 - Espectro de massas da 3-(4-clorofenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3m**).

Analisado em : 17/4/2013 11:49:41
 Amostra : M64
 ID Amostra : M64
 Vial # : 4
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Geral\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M64.qgd
 Método : C:\GCMSolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

Informação da Amostra

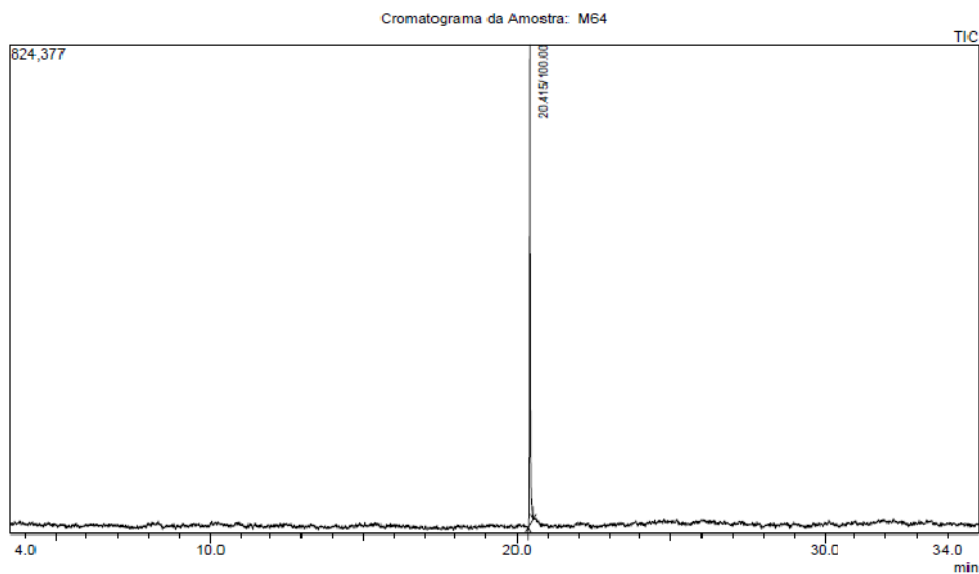


Figura 54 - Cromatograma da 3-(4-metilfenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3n**).

Peak#: 1 R.Time: 20.415 (Scan#: 2031)
 MassPeaks: 106
 RawMode: Averaged 20.358-20.533 (2024-2045)
 BG Mode: Calc. from Peak Group 1 - Event 1

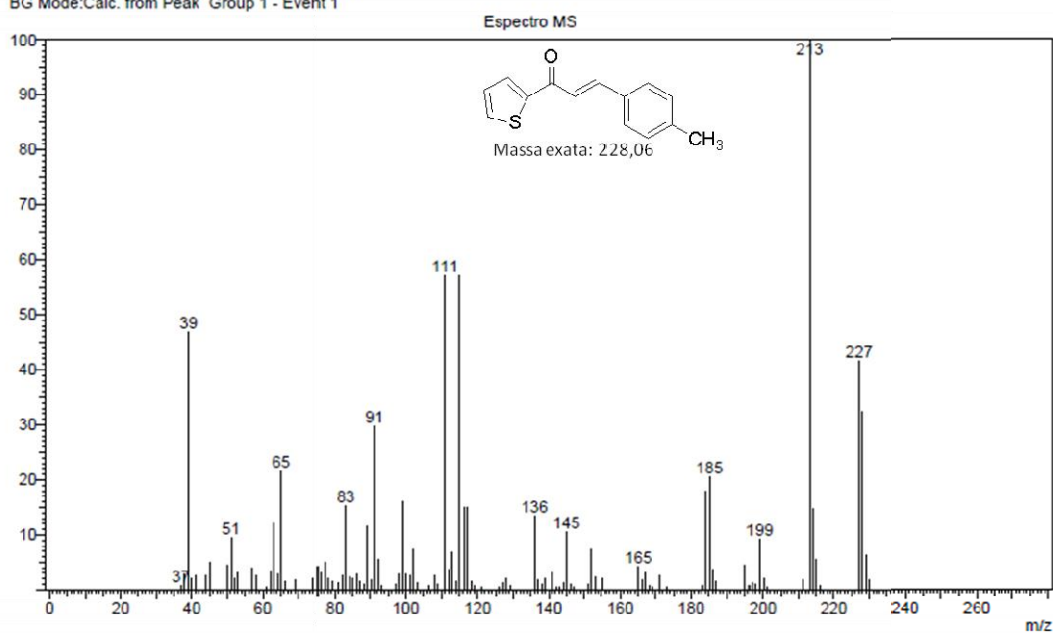


Figura 55 - Espectro de massas da 3-(4-metilfenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3n**).

Informação da Amostra

Analisado em : 3/9/2013 20:17:39
 Amostra : M69
 ID Amostra : M69
 Vial # : 5
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Geral\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M69.qgd
 Método : C:\GCMSolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

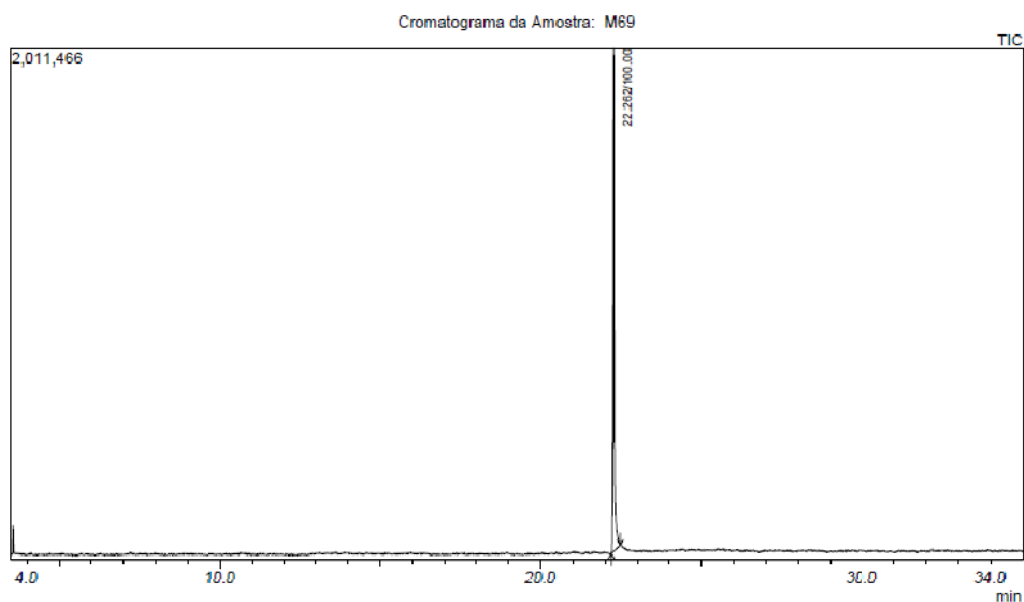


Figura 56 - Cromatograma da 3-(3-hidroxiifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3o**).

Peak#:1 R.Time:22.262(Scan#:2252)
 MassPeaks:128
 RawMode:Averaged 22.192-22.467(2244-2277)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

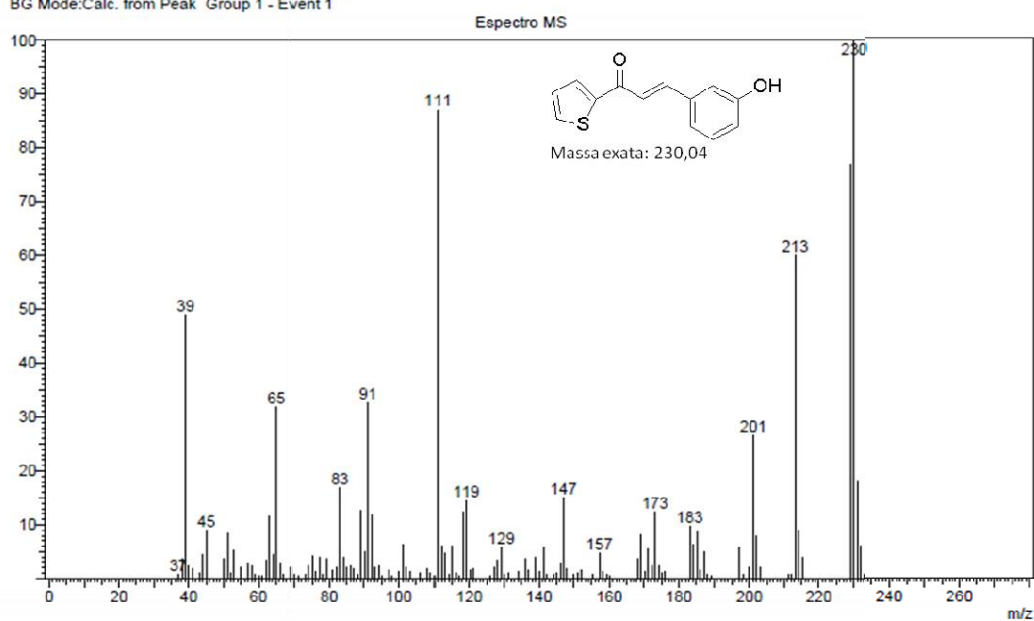


Figura 57 - Espectro de massas da 3-(3-hidroxiifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3o**).

Informação da Amostra

Analisado em : 9/4/2013 12:41:05
 Amostra : M83B_R
 ID Amostra : M83B_R
 Vial # : 1
 Injection Volume : 1.00
 Arquivo : C:\Documents and Settings\Gera\Meus documentos\Marina\DISSERTAÇÃO\M83B.qgd
 Método : C:\GCMSsolution\Data\Métodos\Método Síntese.qgm
 Arquivo Tuning : C:\GCMSsolution\System\Tune1\15_05_2012.qgt

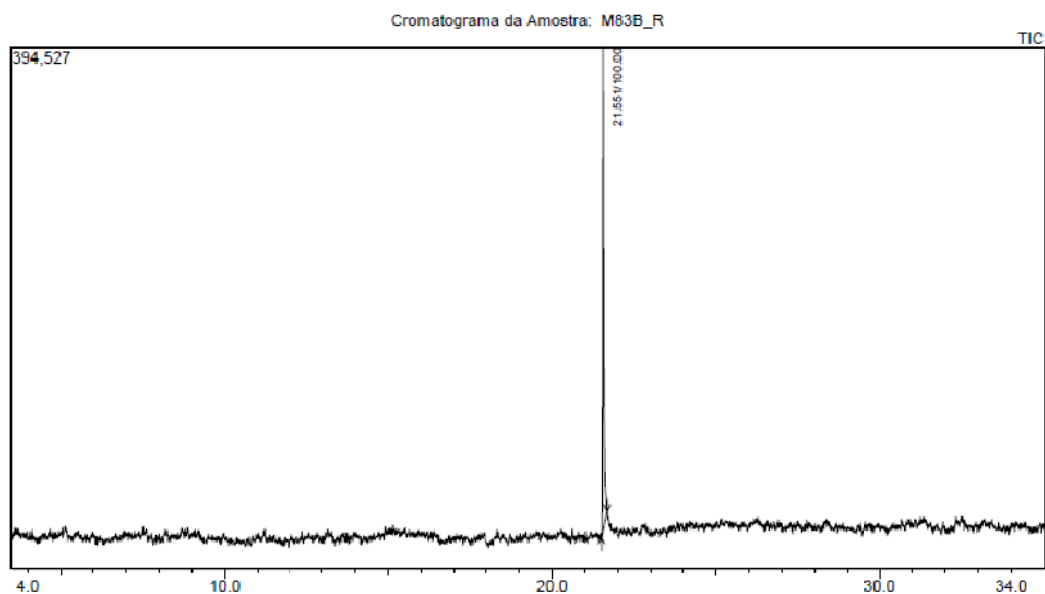


Figura 58 - Cromatograma da 3-(3-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3p**).

Peak#:1 R.Time:21.551(Scan#:2167)
 MassPeaks:150
 RawMode:Averaged 21.500-21.675(2161-2182)
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

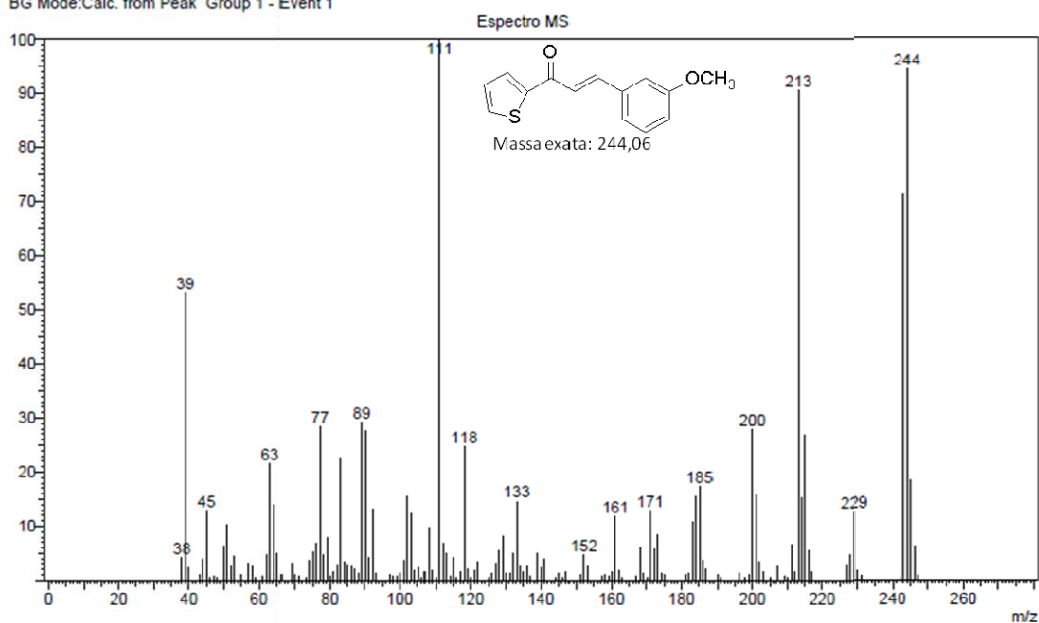


Figura 59 - Espectro de massas da 3-(3-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3p**).

Anexo C – Análises de RMN de ^{13}C e ^1H

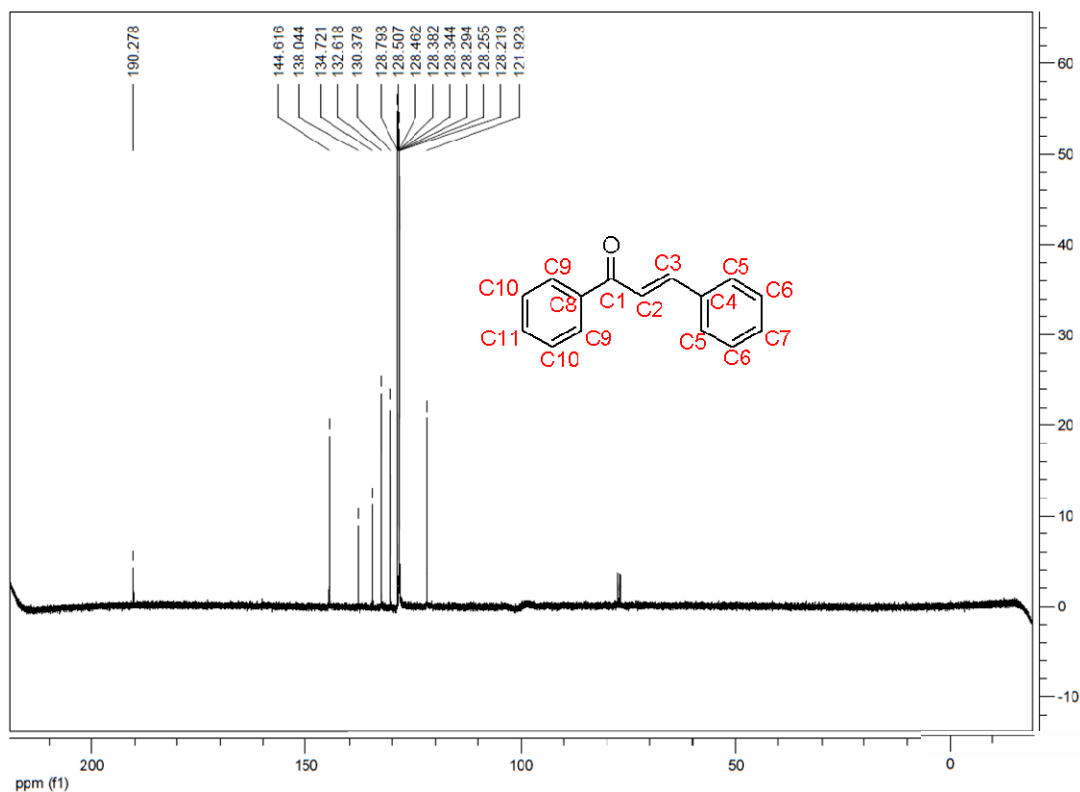


Figura 60 - RMN de ^{13}C da 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**3a**).

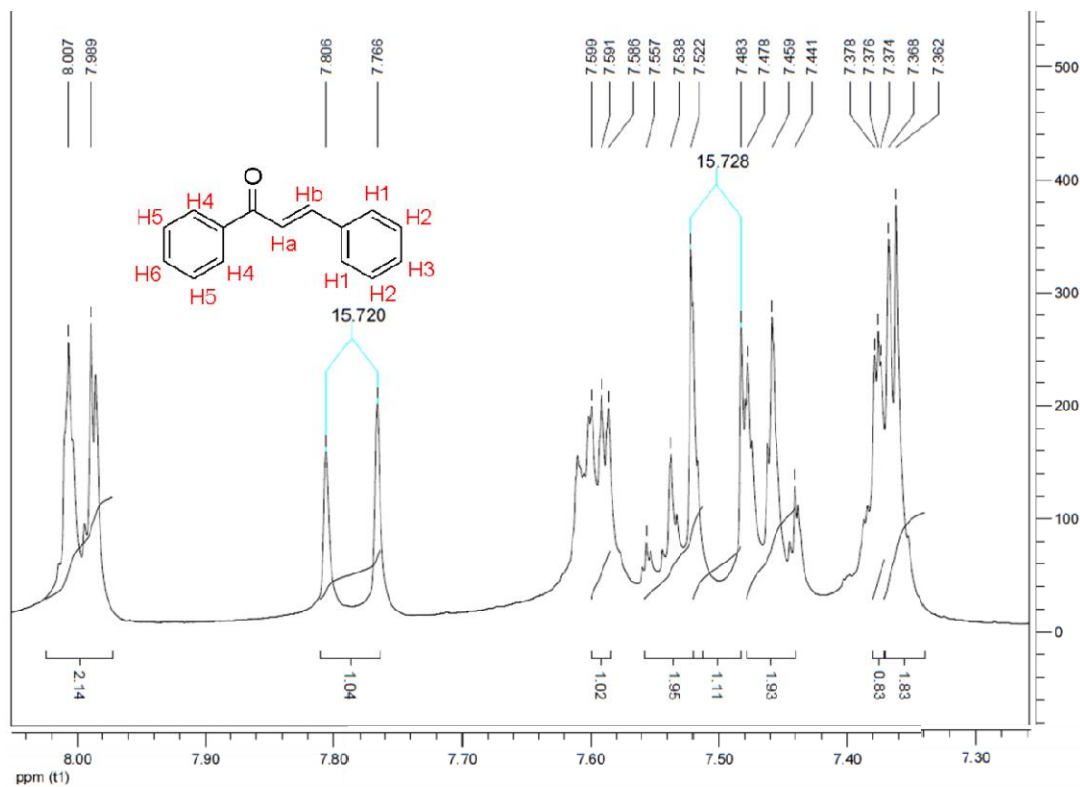


Figura 61 - RMN de ^1H da 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**3a**).

Chemical Structure: (E)-4-methoxychalcone. The structure shows a chalcone core with a methoxy group at the 4-position of the B-ring. Protons are labeled: H_a (α), H_b (β), H₁ (aromatic), H₂ (aromatic), H₃ (methoxy), H₄ (aromatic), H₅ (aromatic), and H₆ (aromatic).

¹H NMR Spectrum (CDCl₃):

- Chemical Shifts (ppm):** 7.983, 7.965, 7.768, 7.729, 7.559, 7.537, 7.530, 7.521, 7.503, 7.464, 7.445, 7.427, 7.394, 7.355, 7.355, 7.355, 3.786.
- Integration:** 1.98, 1.03, 1.98, 0.96, 2.12, 1.04, 3.00.

Figura 63 – RMN de ^1H da 1-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3b**).

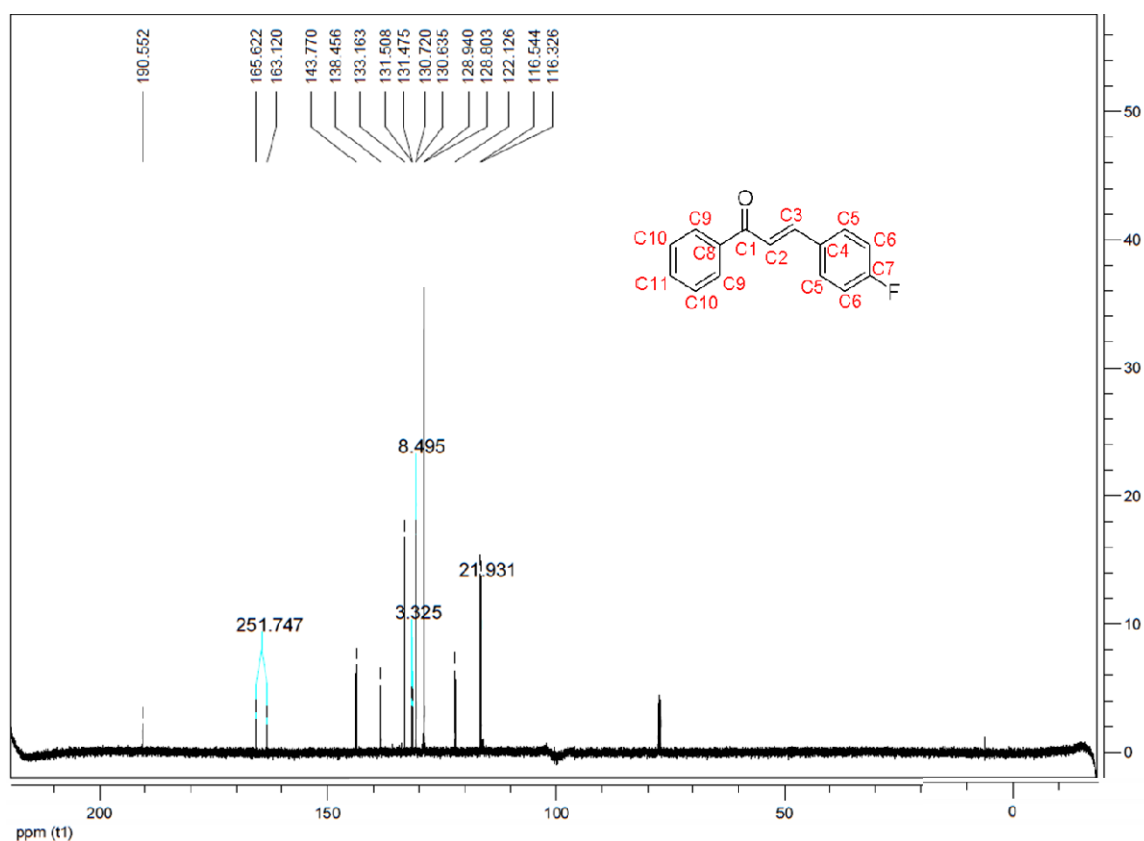


Figura 64 – RMN de ^{13}C da 1-fenil-3(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (**3c**).

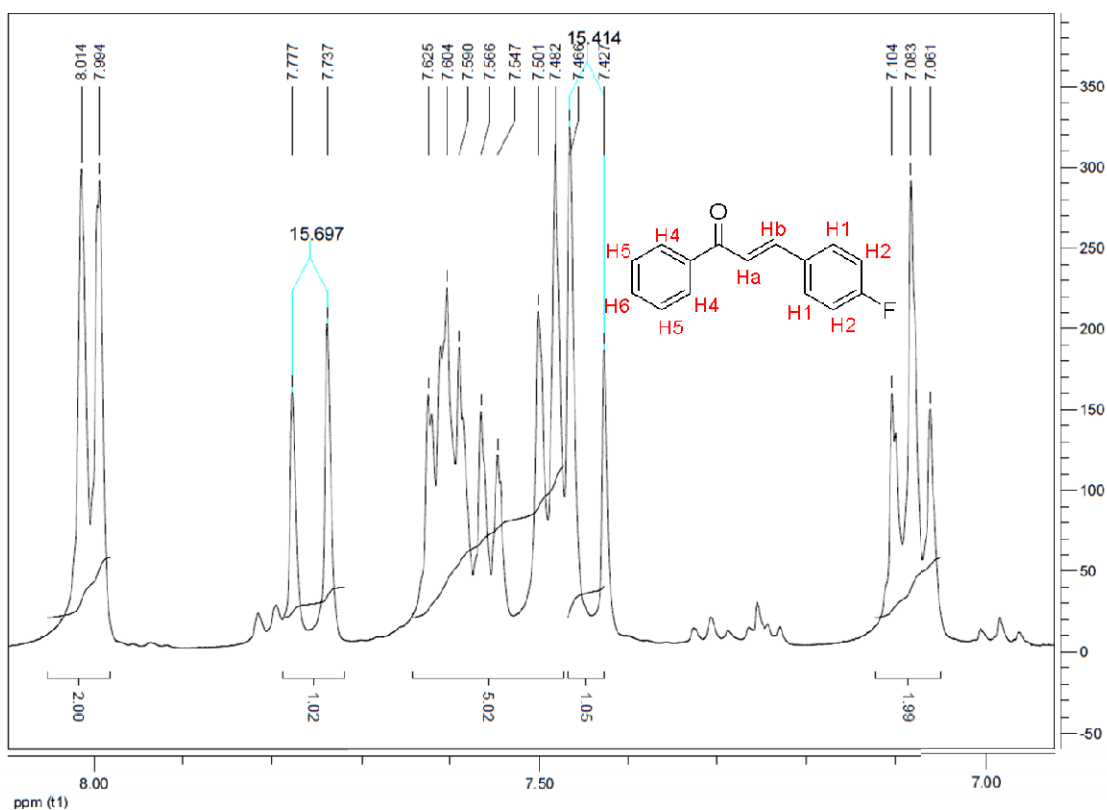


Figura 65 – RMN de ^1H da 1-fenil-3(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (**3c**).

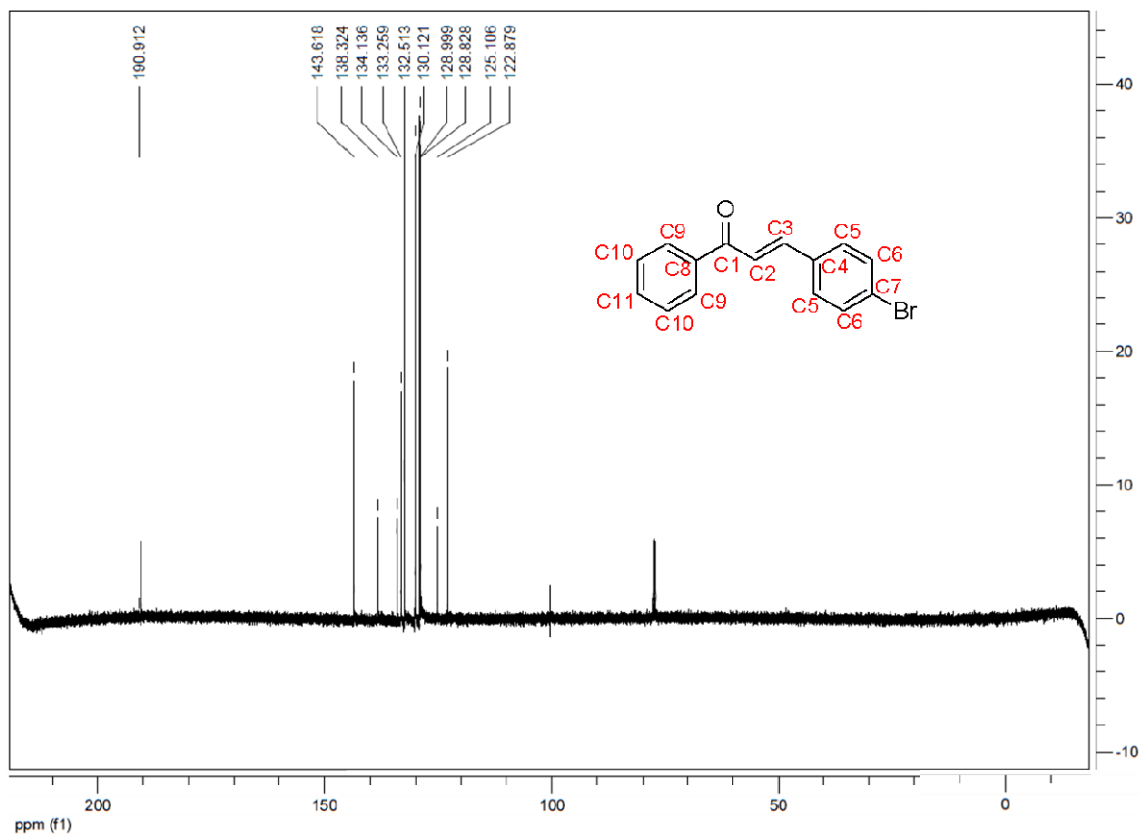


Figura 66 – RMN de ¹³C da 3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (3d).

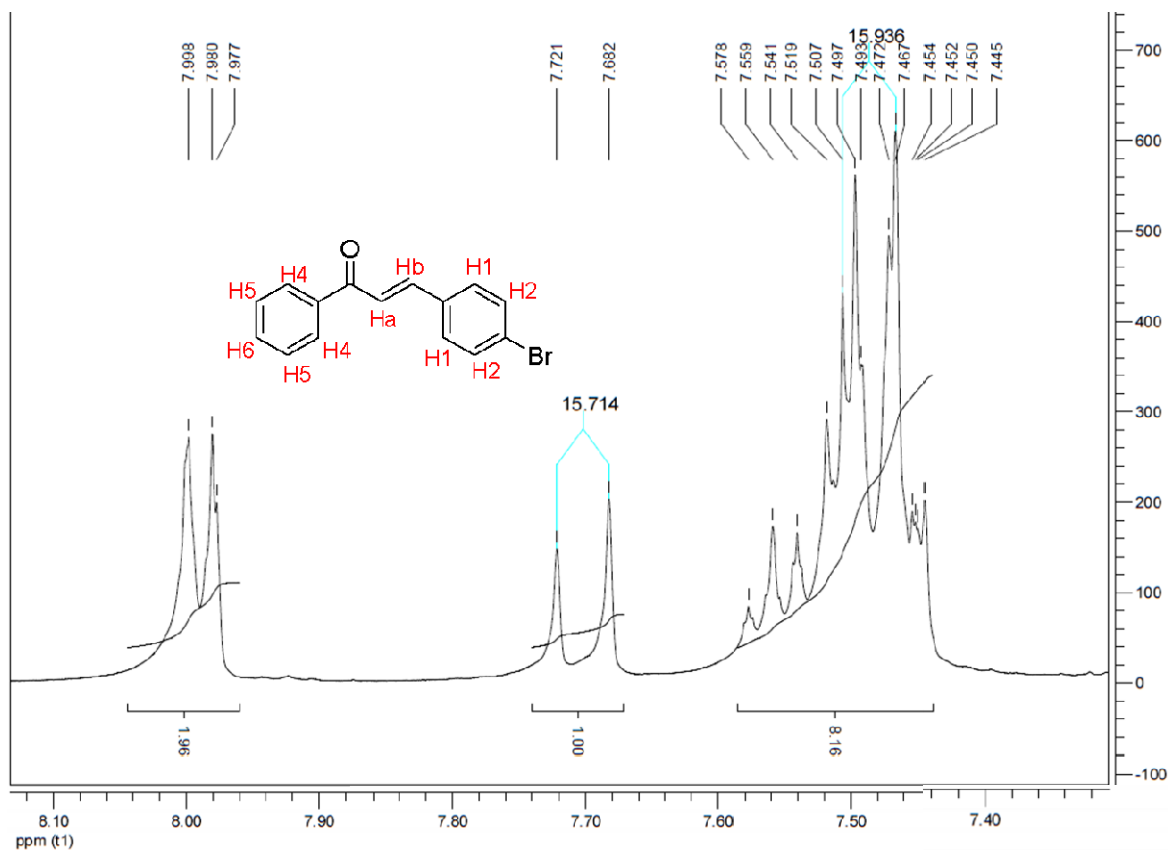


Figura 67 – RMN de ¹H da 3-(4-bromofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (3d).

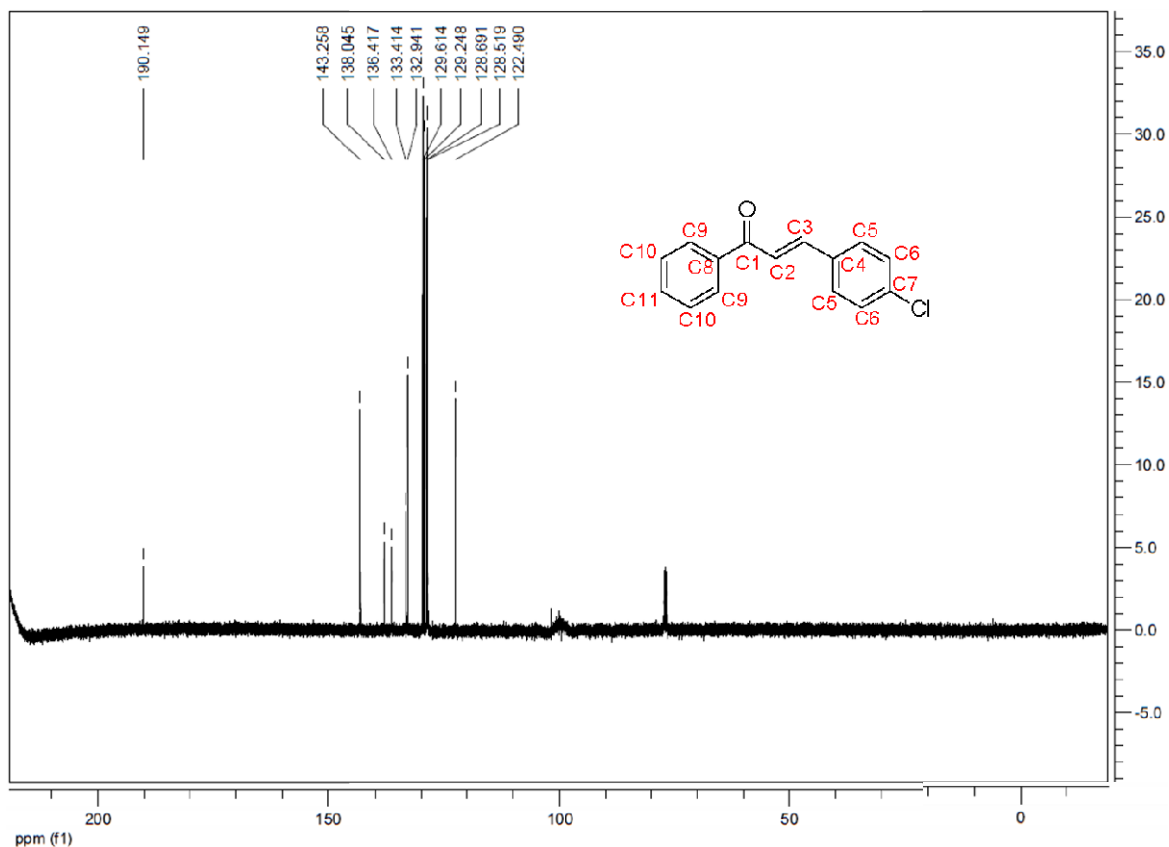


Figura 68 – RMN de ¹³C da 3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (3e).

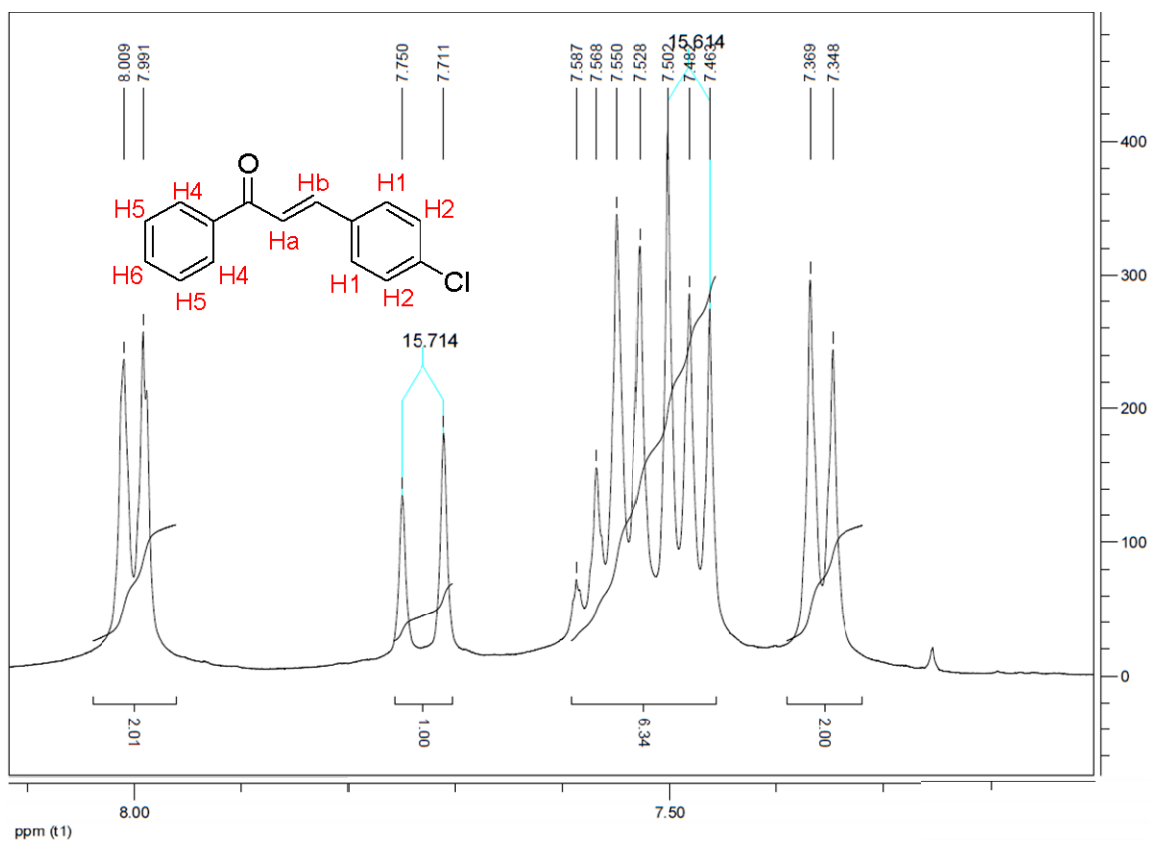


Figura 69 – RMN de ¹H da 3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (3e).

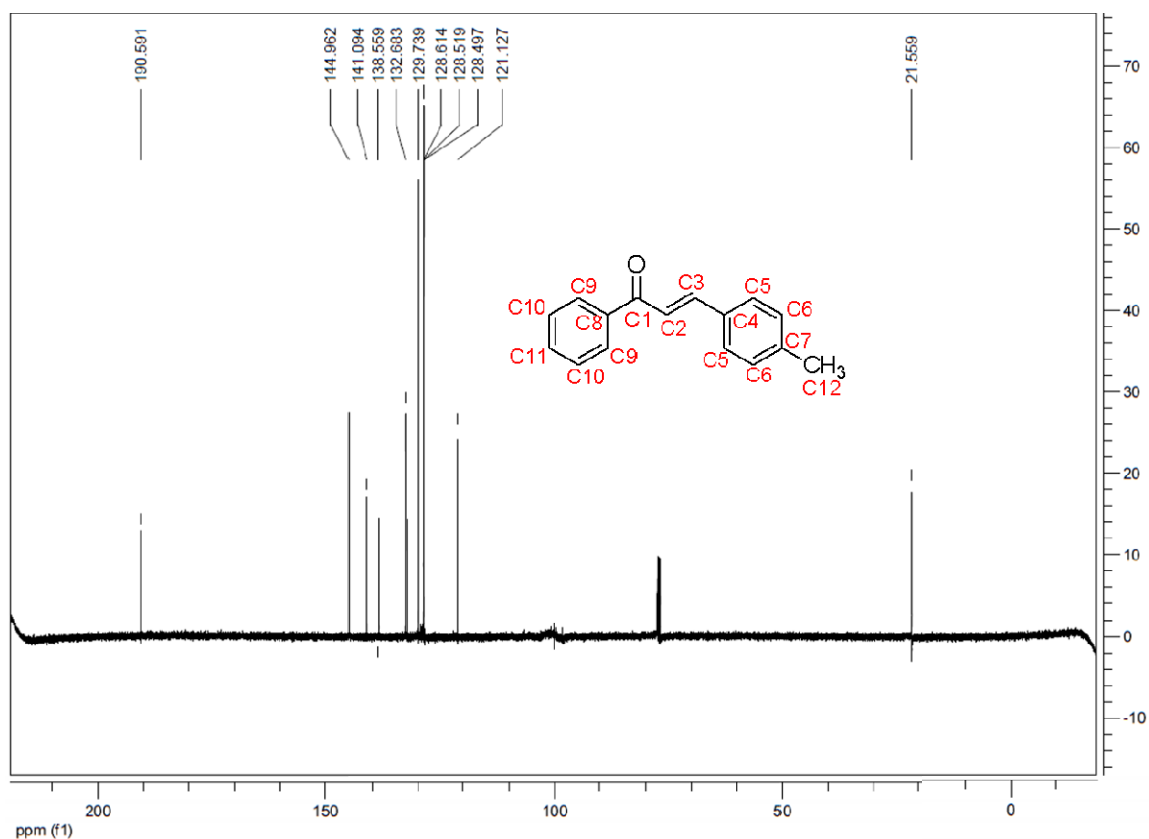


Figura 70 – RMN de ^{13}C da 1-fenil-3(4-metilfenil)prop-2-em-1-ona (3f).

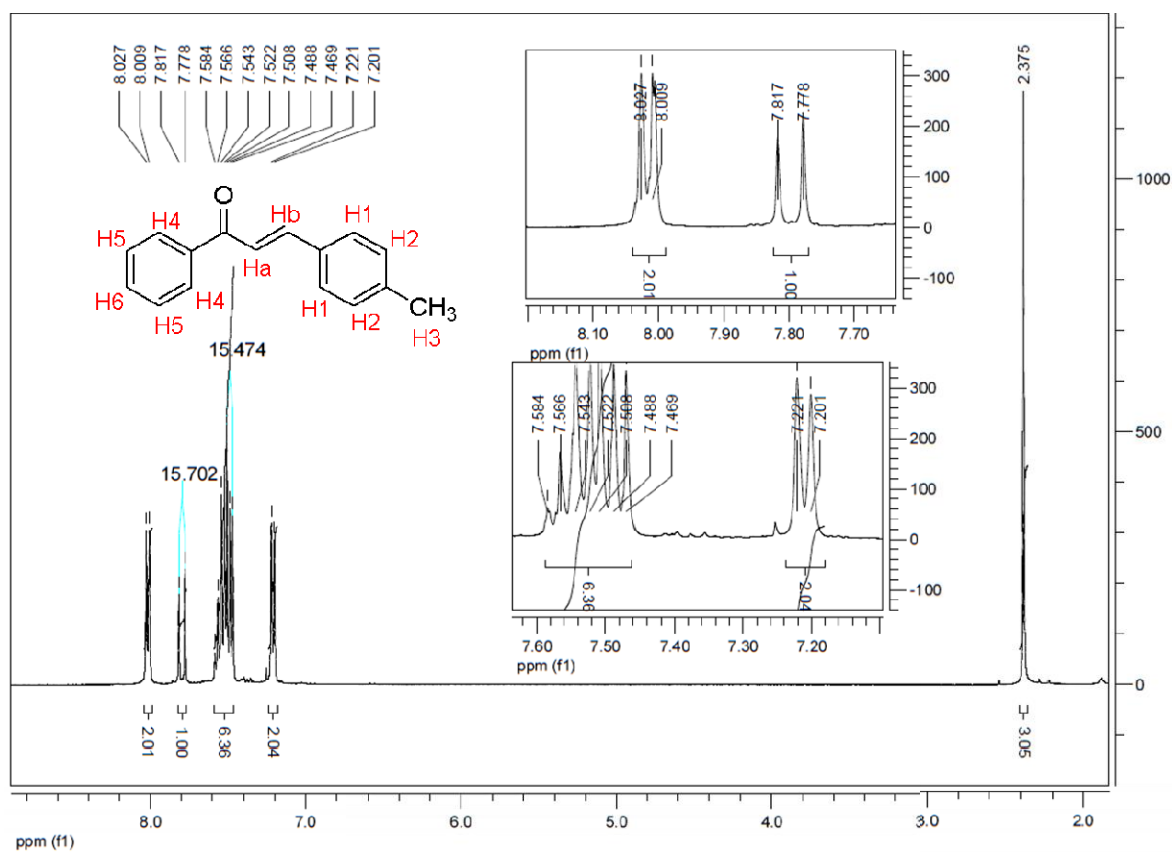


Figura 71 – RMN de ^1H da 1-fenil-3(4-metilfenil)prop-2-em-1-ona (3f).

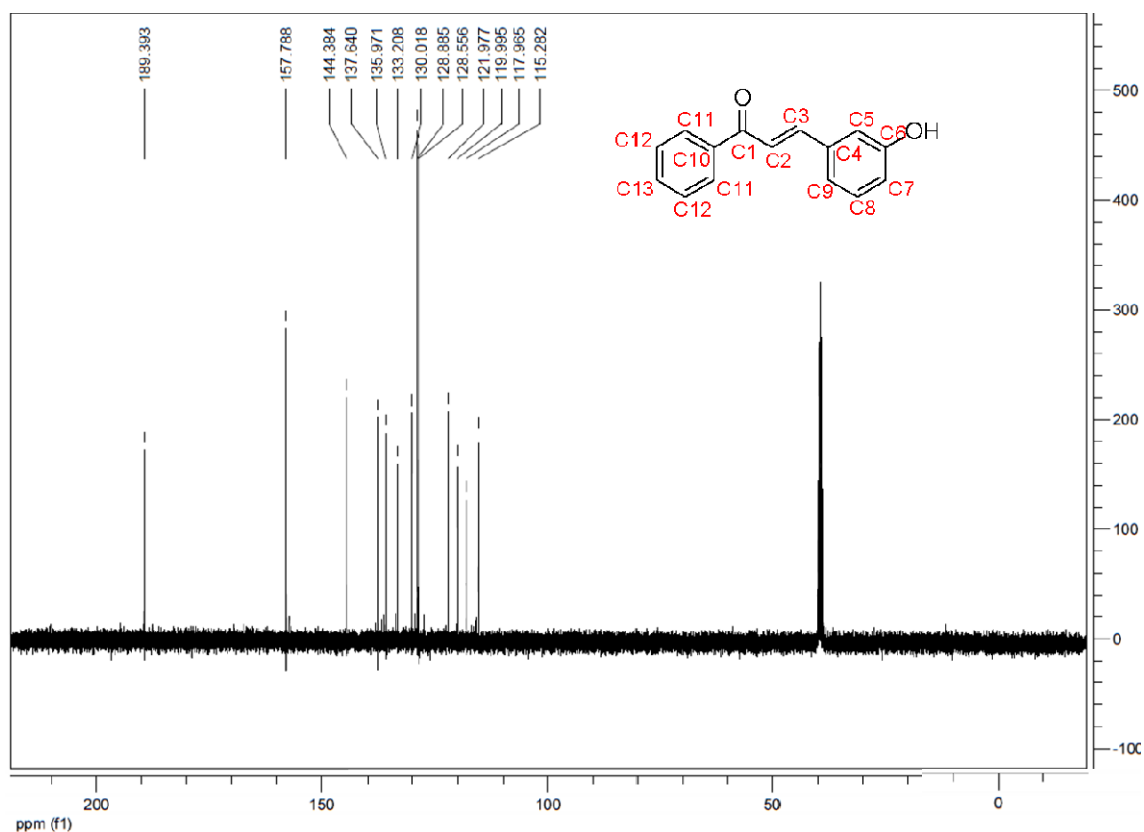


Figura 72 – RMN de ¹³C da 1-fenil-3(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (3g).

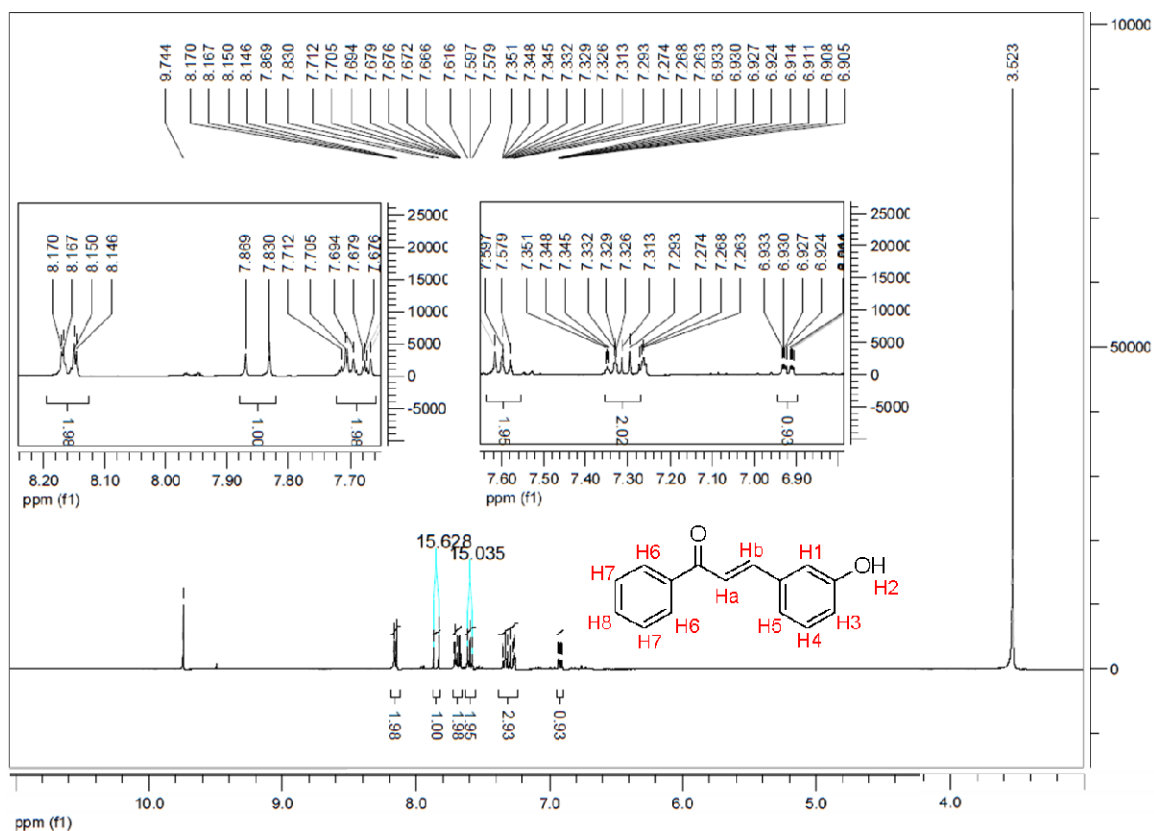


Figura 73 – RMN de ¹H da 1-fenil-3(3-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (3g).

Chemical Structure: Methyl 3-(4-methoxyphenyl)acrylate. Protons are labeled: H1-H8 (aromatic), Ha, Hb (vinylic), and H2 (methoxy).

¹H NMR Spectrum (CDCl₃):

- Chemical Shifts (ppm):** 8.042, 8.025, 7.767, 7.543, 7.524, 7.509, 7.504, 7.336, 7.264, 7.235, 7.167, 6.979, 6.963, 3.843.
- Integration:** 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 3.00.

Inset 1 (Aromatic Region):

- Chemical Shifts (ppm):** 8.042, 8.025, 7.767, 7.543, 7.524, 7.509, 7.504.
- Integration:** 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 1.00.

Inset 2 (Aliphatic Region):

- Chemical Shifts (ppm):** 7.336, 7.264, 7.235, 7.167, 6.979, 6.963.
- Integration:** 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 1.00.

Figura 75 – RMN de ^1H da 1-fenil-3-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**3h**).

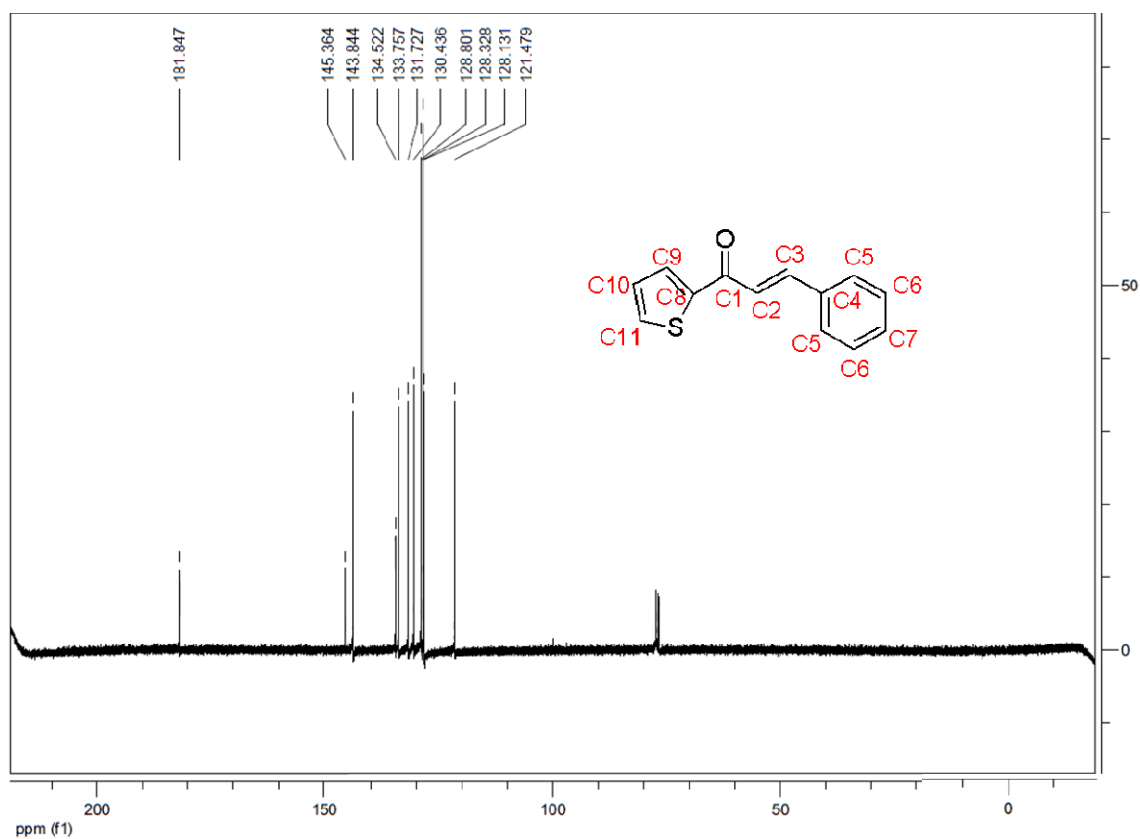


Figura 76 – RMN de ^{13}C da 3-fenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (3i).

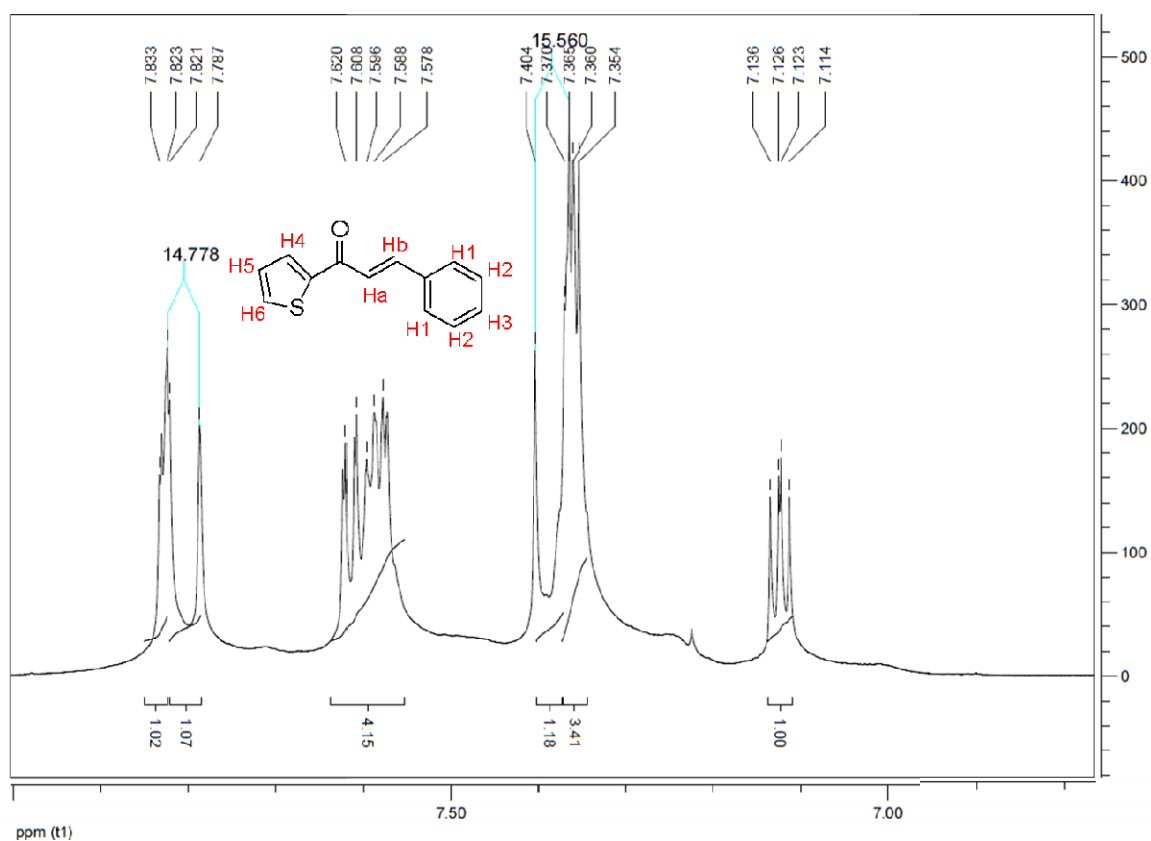


Figura 77 – RMN de ^1H da 3-fenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (3i).

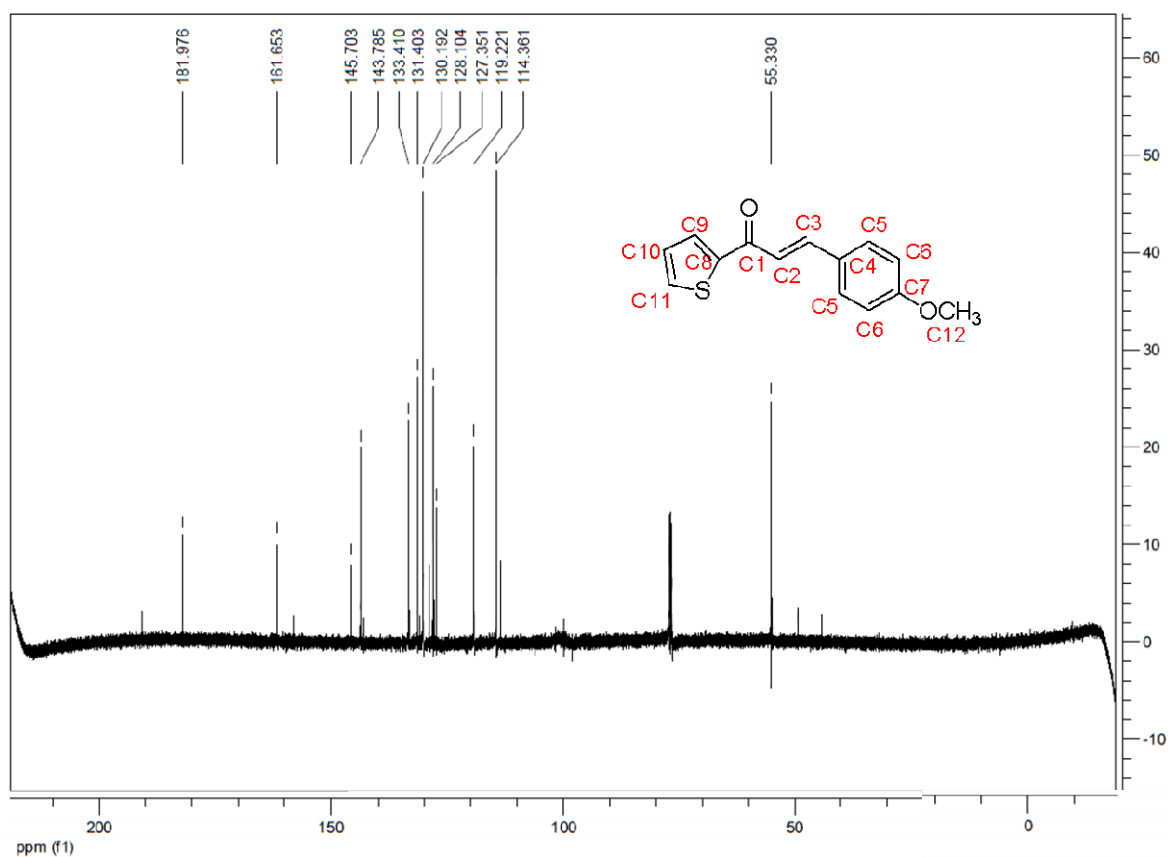


Figura 78 – RMN de ¹³C da 3-(4-metoxifenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3j**).

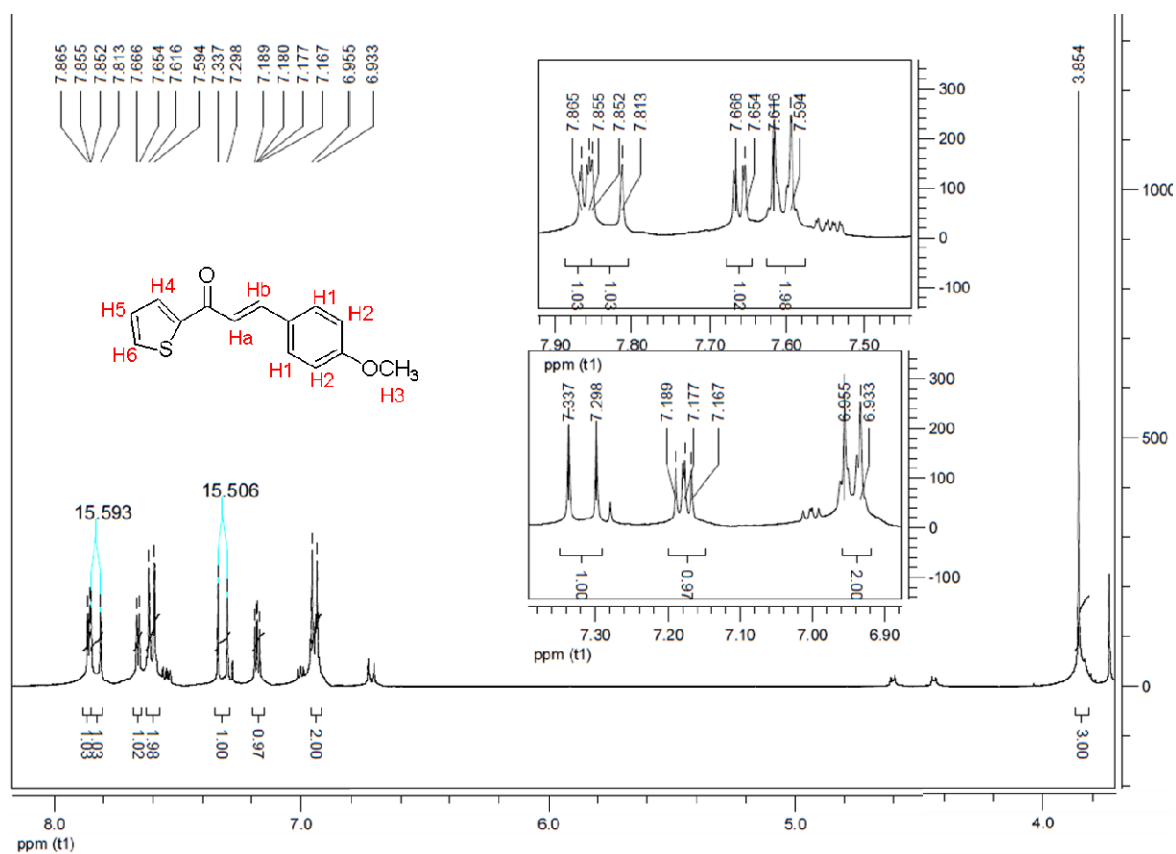


Figura 79 – RMN de ¹H da 3-(4-metoxifenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3j**).

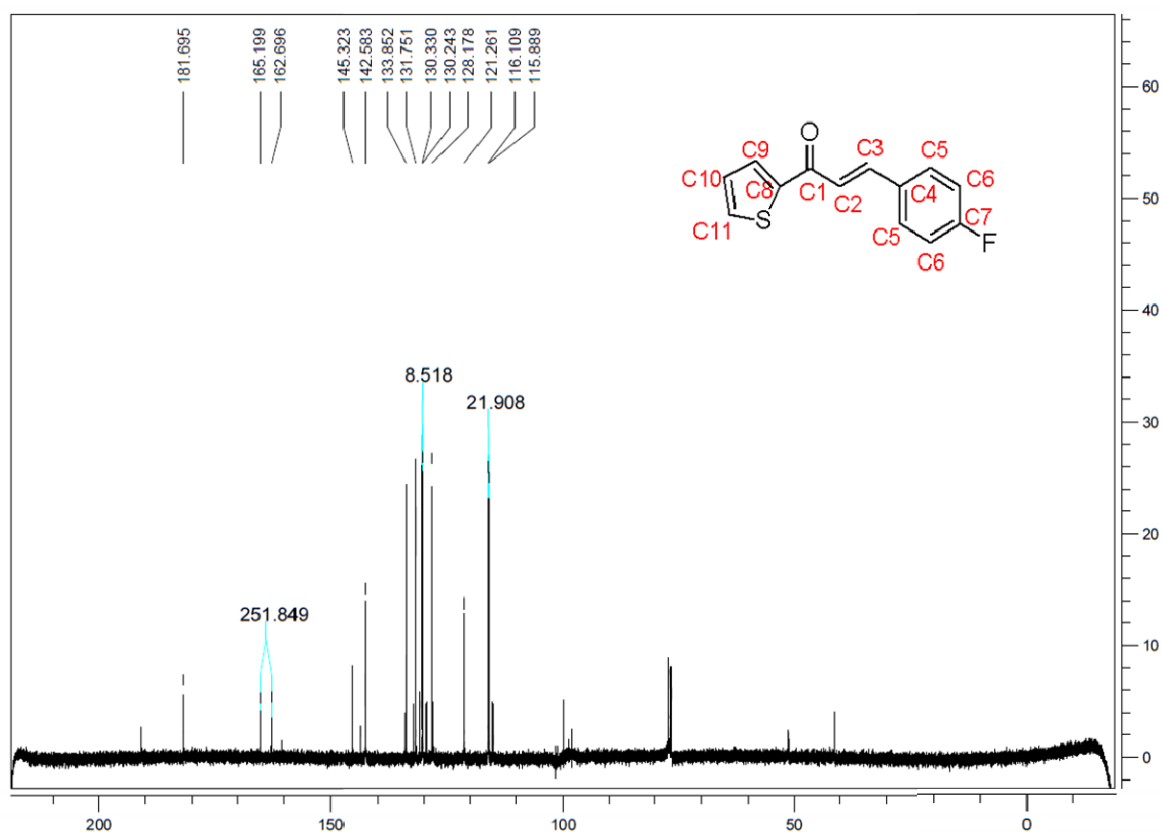


Figura 80 – RMN de ^{13}C da 3-(4-fluorfenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3k**).

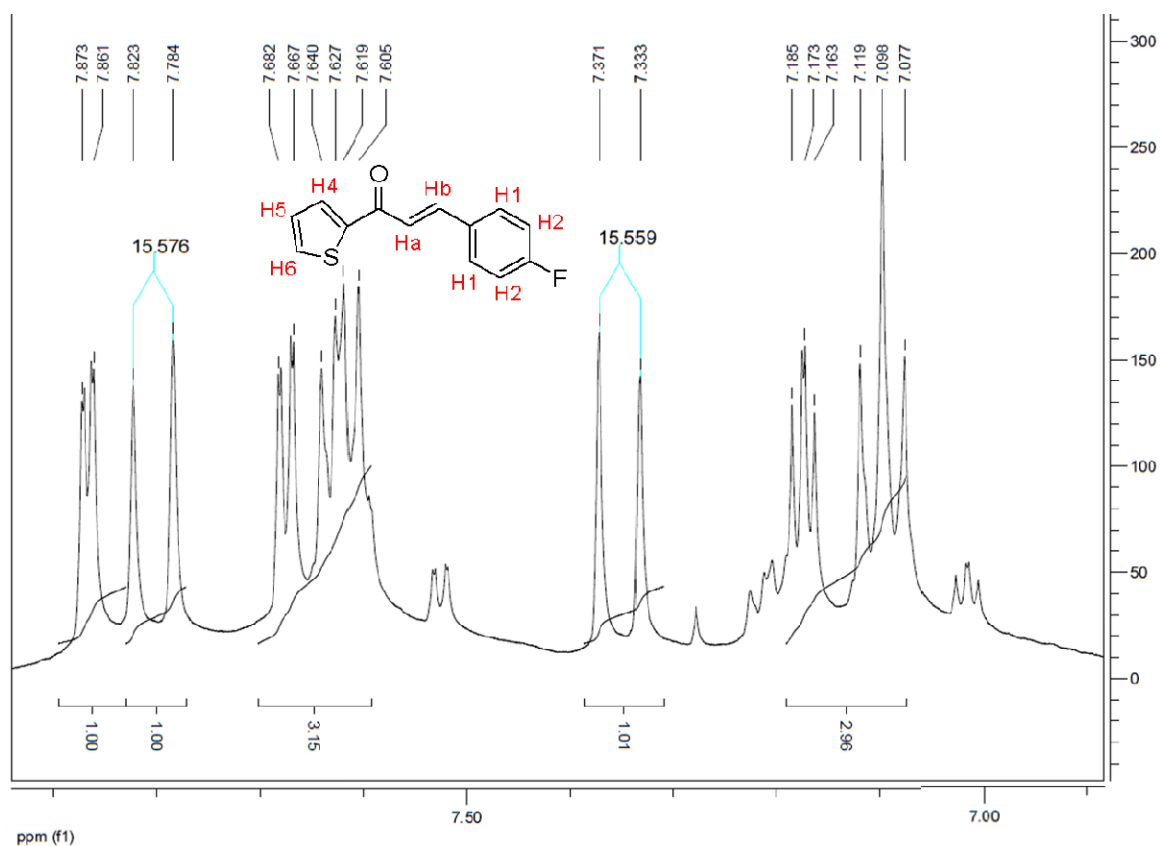


Figura 81 – RMN de ^1H da 3-(4-fluorfenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3k**).

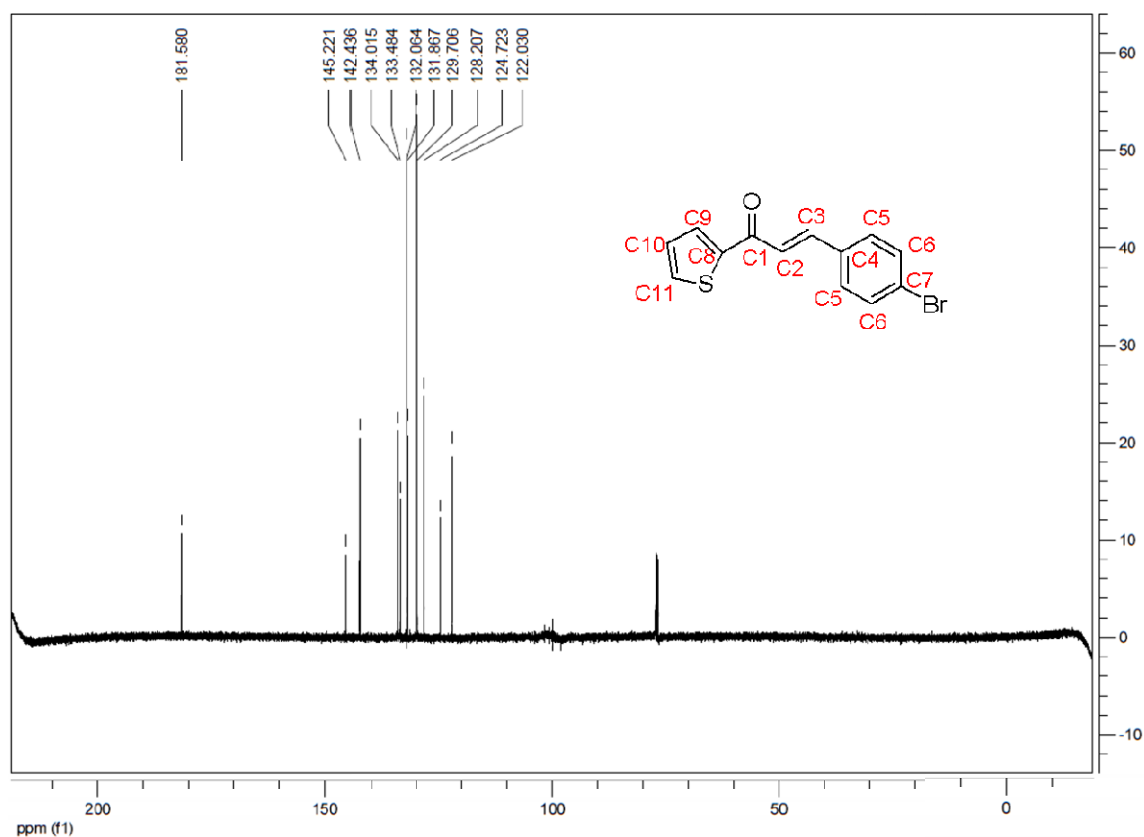


Figura 82 – RMN de ¹³C da 3-(4-bromofenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3I**).

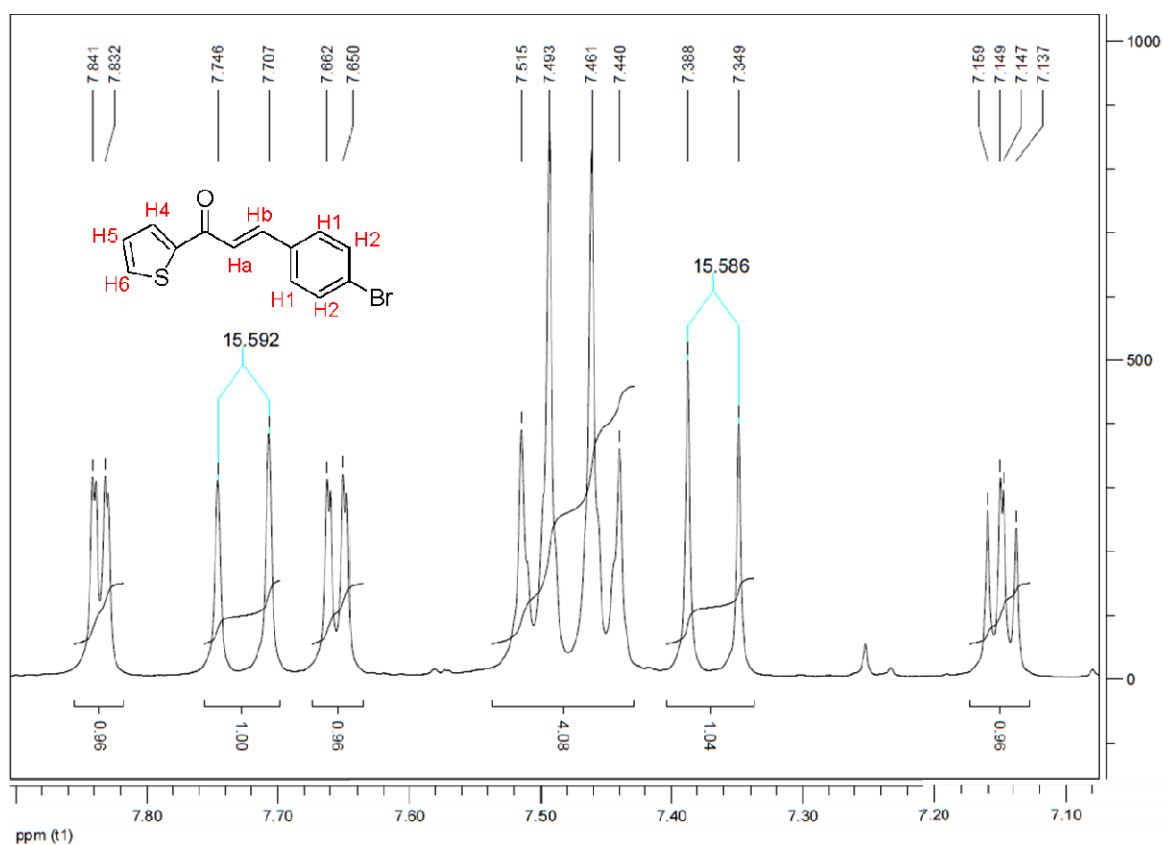


Figura 83 – RMN de ¹H da 3-(4-bromofenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3I**).

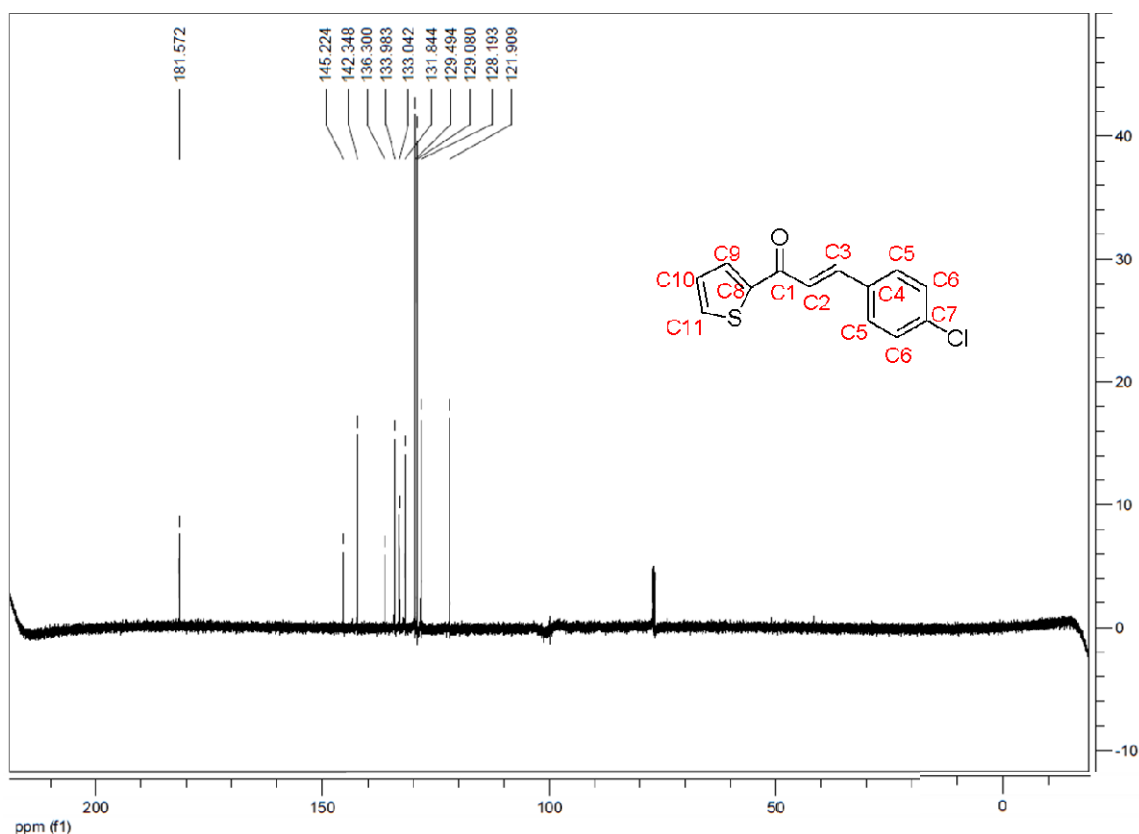


Figura 84 – RMN de ¹³C da 3-(4-clorofenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3m**).

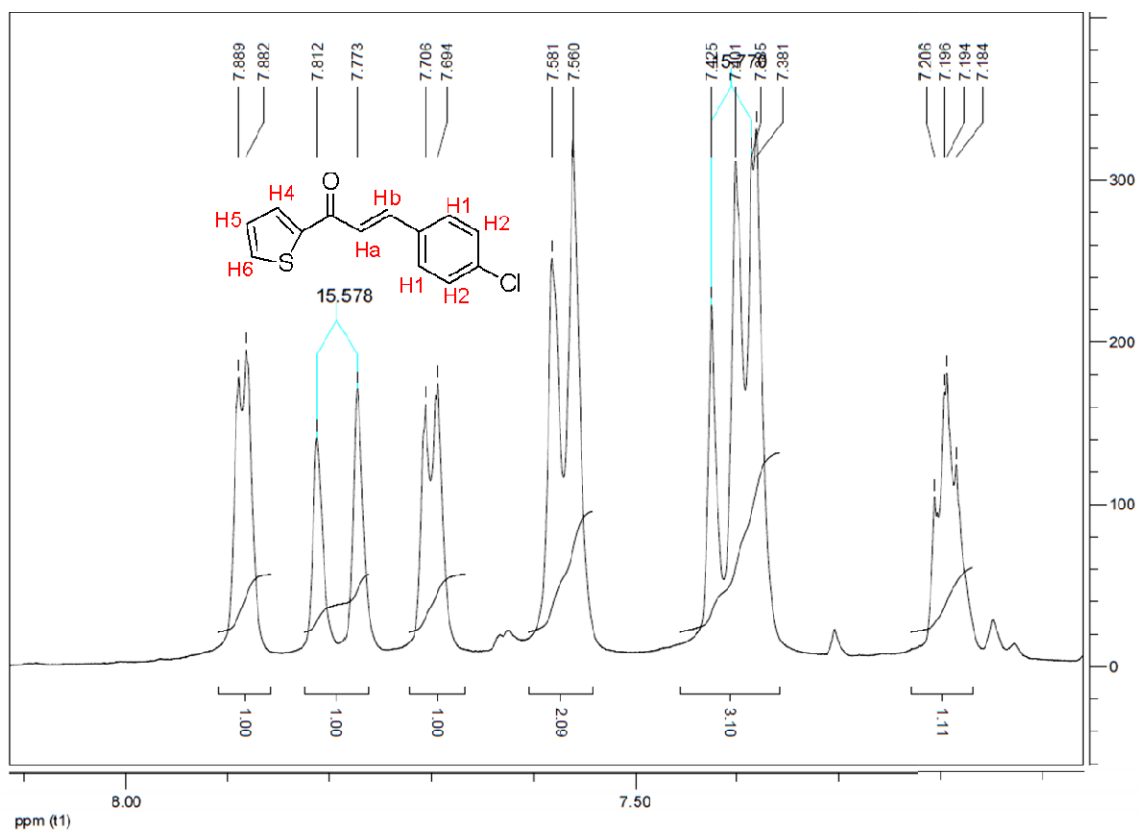


Figura 85 – RMN de ¹H da 3-(4-clorofenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3m**).

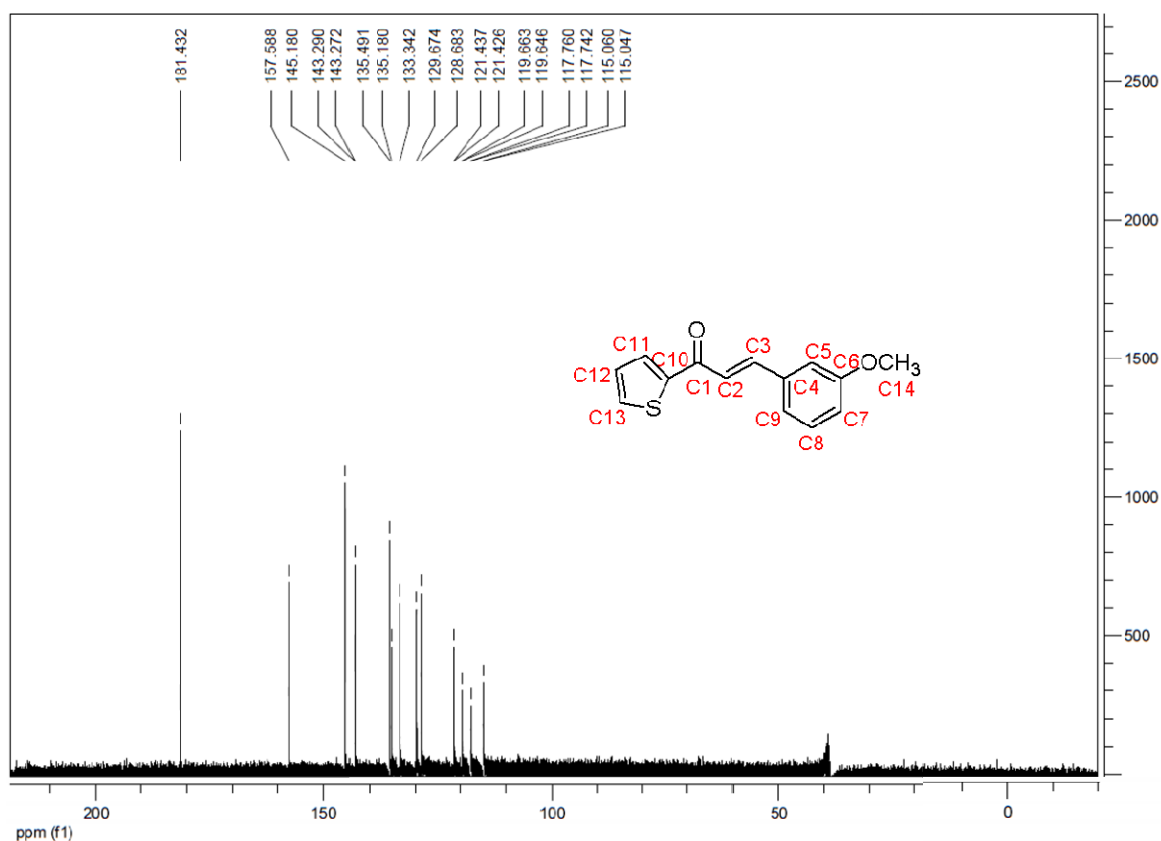


Figura 86 – RMN de ¹³C da 3-(4-metilfenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3n**).

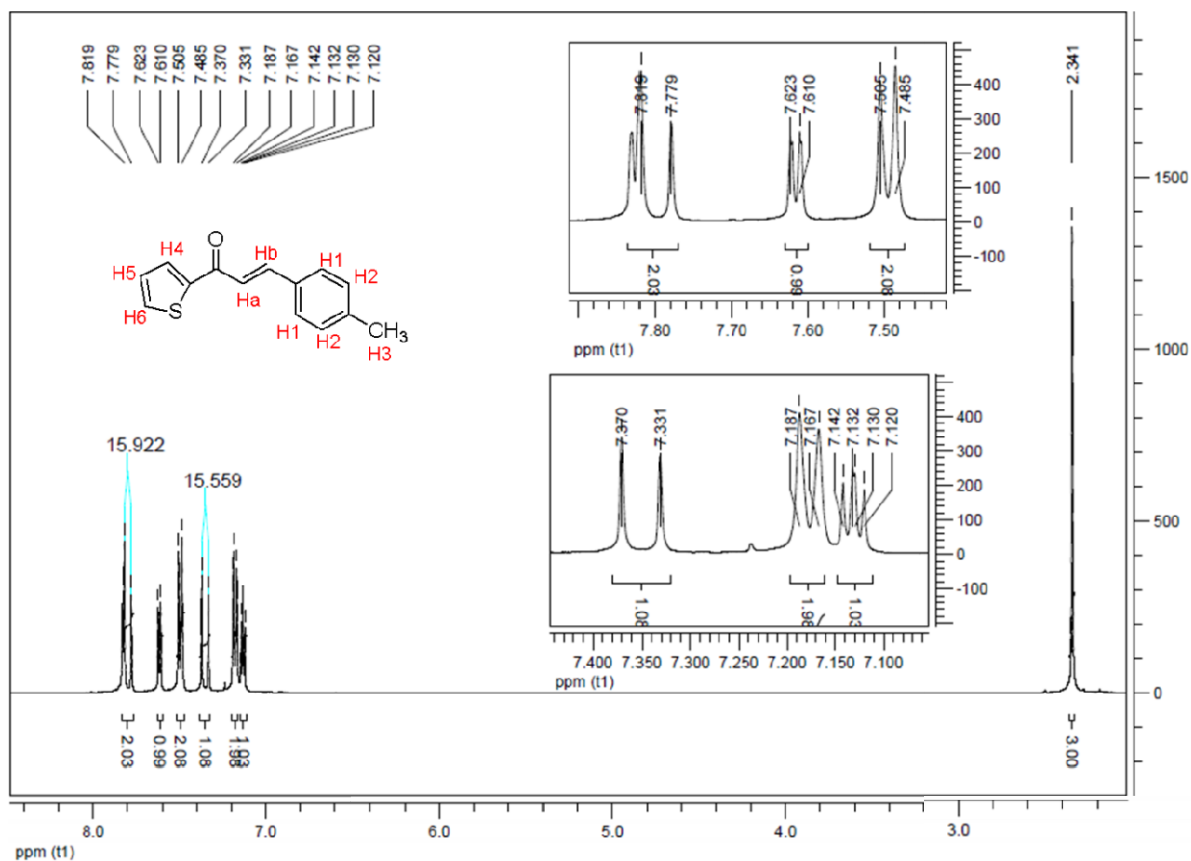


Figura 87 – RMN de ¹H da 3-(4-metilfenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3n**).

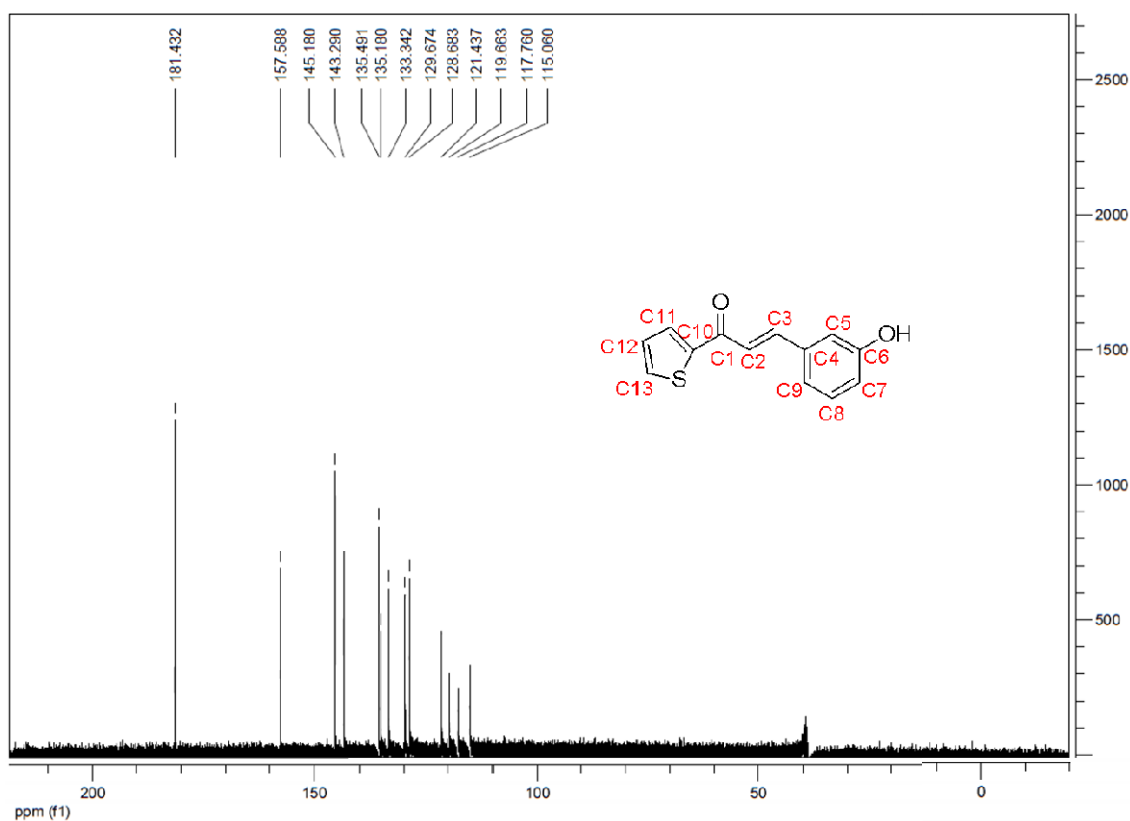


Figura 88 – RMN de ¹³C da 3-(3-hidroxiifenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**30**).

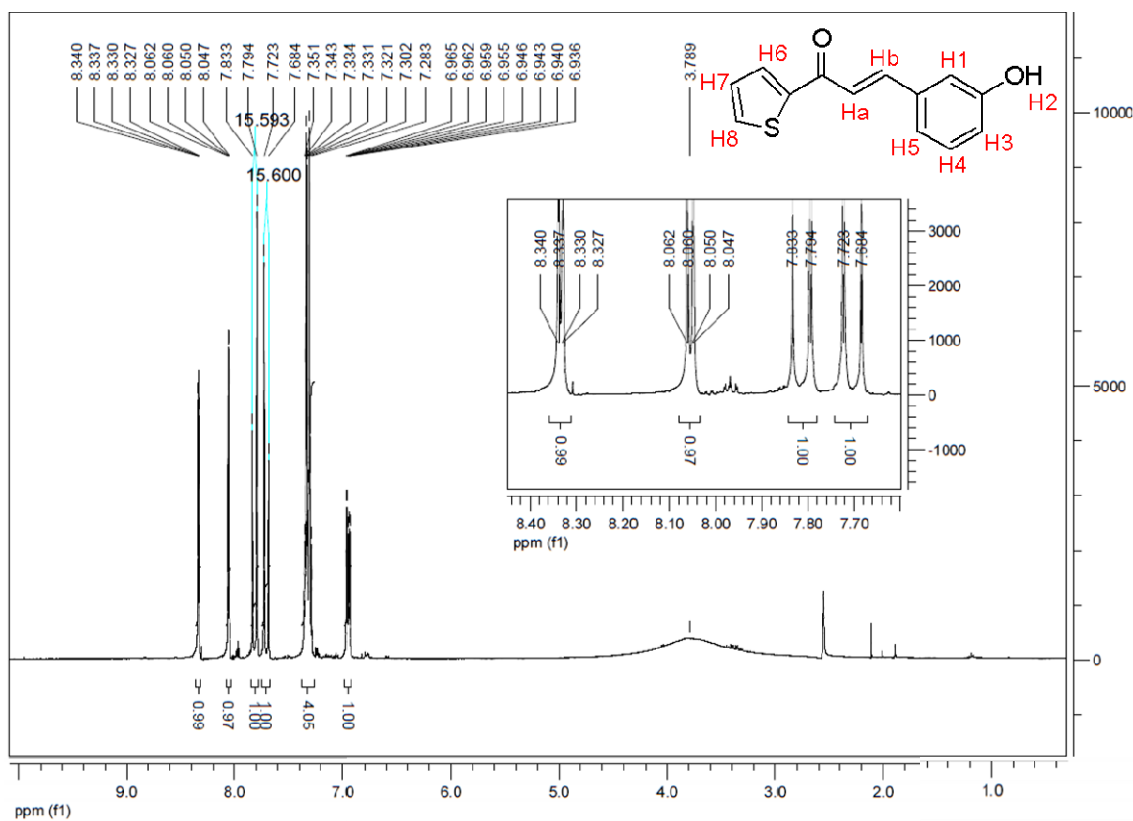


Figura 89 – RMN de ¹H da 3-(3-hidroxiifenil)-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**30**).

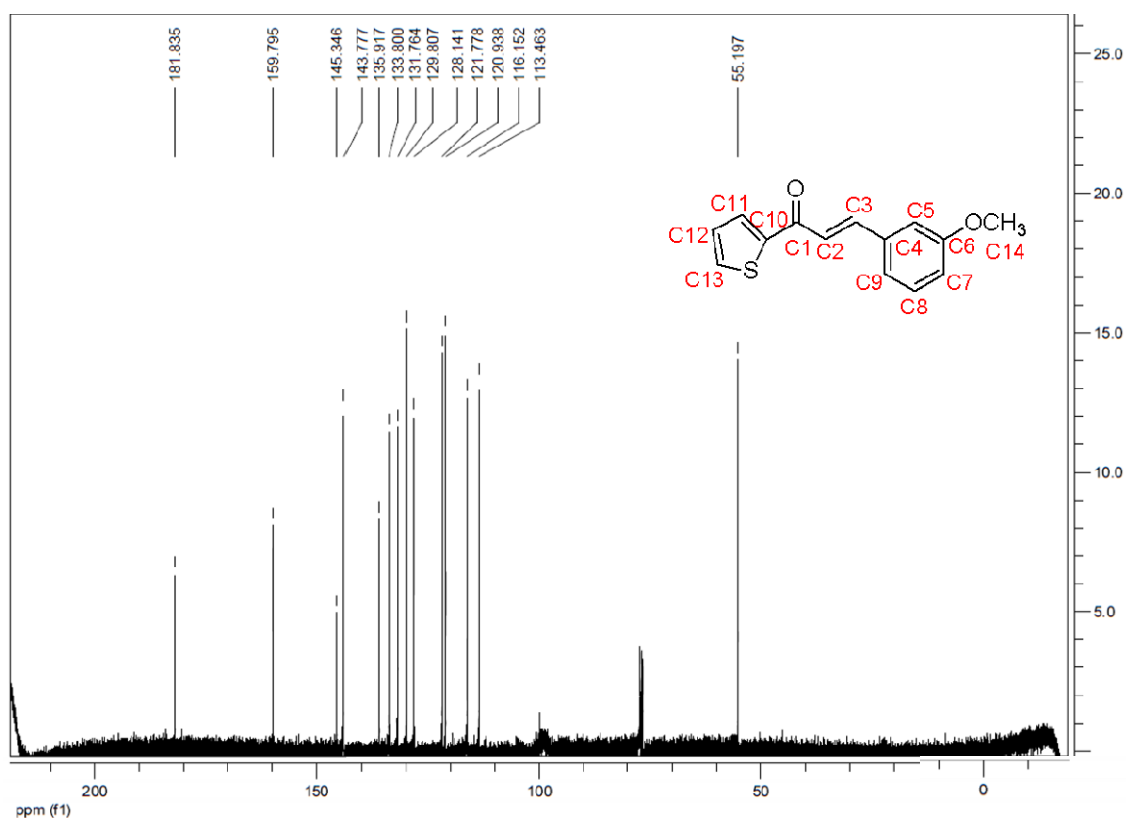


Figura 90 – RMN de ¹³C da 3-(3-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3p**).

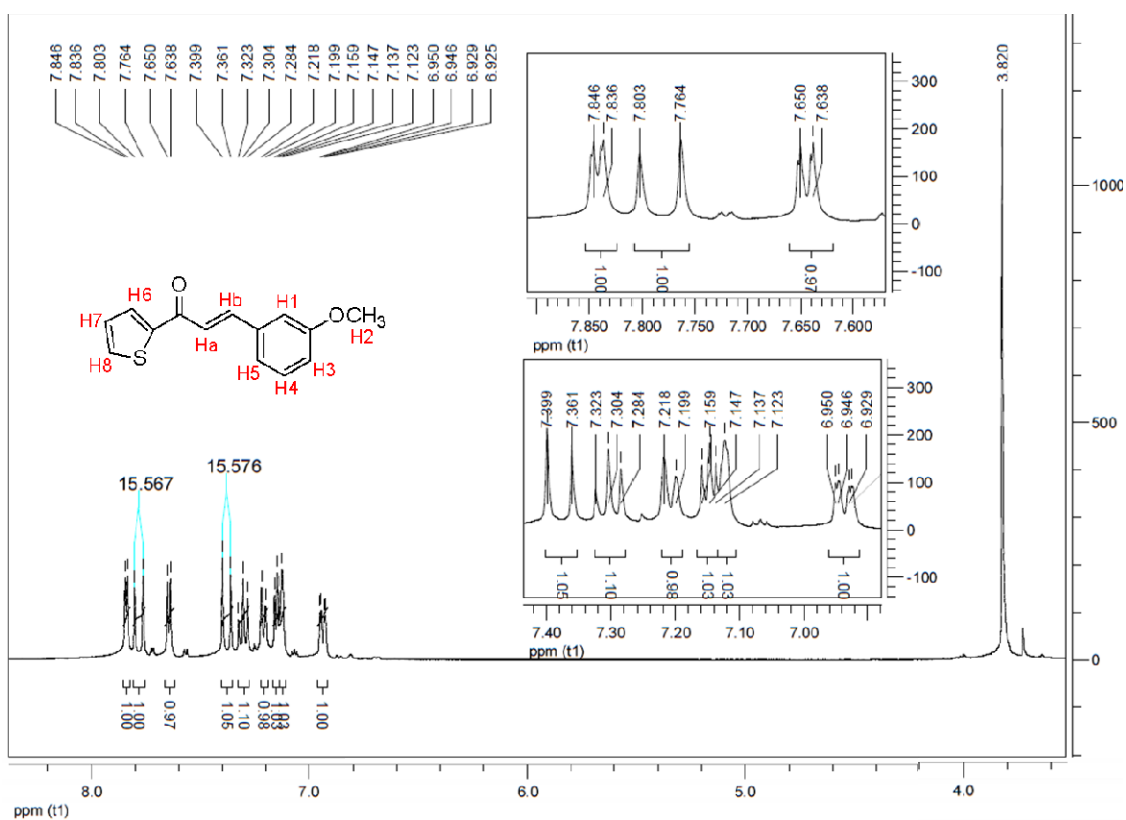


Figura 91 – RMN de ¹H da 3-(3-metoxifenil-(1-tiofen-2-il)-prop-2-en-1-ona (**3p**).