

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

**Síntese de 3-tioidrochalconas através de  
reações *one pot* e redução de chalconas  
utilizando glicerol como solvente**

Katiúcia Daiane Mesquita

Pelotas, 2014.

Katiúcia Daiane Mesquita

**Síntese de 3-tioidrochalconas através de reações *one pot* e redução de chalconas utilizando glicerol como solvente**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para à obtenção do título de Doutor em Química.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Raquel Guimarães Jacob

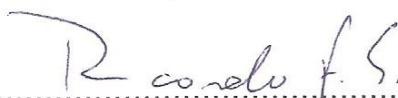
Pelotas, 2014.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada "Síntese de 3-tioidrochalconas através de reações *one pot* e redução de chalconas utilizando glicerol como solvente", de autoria de Katiúcia Daiane Mesquita.

**Banca Examinadora:**



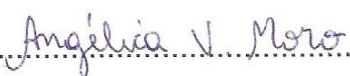
Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Raquel Guimarães Jacob – Orientadora – UFPel



Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher – UFPel



Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho – UFPel



Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Angélica Venturini Moro – UFRGS

Aos meus pais, Darlei e Isabel,  
aos meus irmãos Letícia e Fábio pelo carinho,  
incentivo, compreensão e paciência.  
Meu eterno agradecimento pelos esforços  
para me proporcionar uma educação de qualidade.

Ao Lucas, por todo amor, paciência e incentivo. Obrigada meu amor, amigo e companheiro por você fazer parte da minha vida. Esta conquista também é sua.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por me permitir chegar até aqui.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Raquel Guimarães Jacob pela orientação, ensinamentos e pela oportunidade concedida.

Aos Profs. Drs. Diego Alves, Gelson Perin, Eder João Lenardão e Ricardo Schumacher pelos ensinamentos transmitidos ao longo destes anos.

À USP e UFSM pelas análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  realizadas.

À Daniela, Cátia e Renata pela eterna amizade, companheirismo, conversas e apoio durante os anos que nos conhecemos.

Aos colegas do laboratório Bianca, Renata, Paola, Thalita, Edmilson, Fernando que sempre me apoiaram e ajudaram.

À Djanira, secretária do PPGQ pela disponibilidade e dedicação.

À FAPERGS pela bolsa de doutorado.

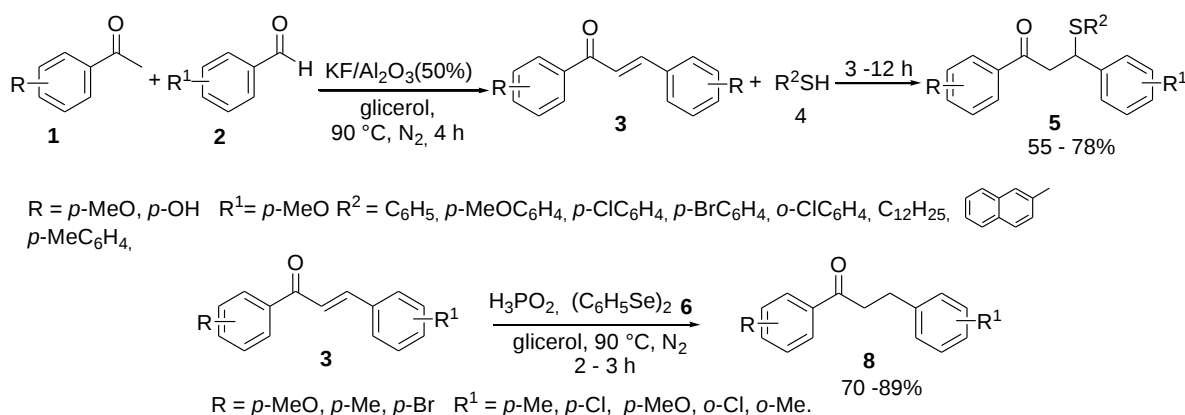
A todos os demais colegas de laboratório do grupo Lasol pela ajuda e cooperação.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram pra que eu realizasse o doutorado.

## RESUMO

Mesquita, Katiúcia Daiane. **Síntese de 3-tioidrochalconas através de reações *one pot* e redução de chalconas utilizando glicerol como solvente**. 2014. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS.

Neste trabalho foram sintetizadas 3-tioidrochalconas, utilizando a base KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e glicerol como solvente. A metodologia proposta baseia-se nos princípios da química verde, através de um procedimento *one pot*, a partir de cetonas **1**, aldeídos **2** e tióis **4**, foram obtidas dez 3-tioidrochalconas **5** contendo substituintes aromáticos e alifáticos, com bons rendimentos. Além disso, foi possível a redução de doze cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas em uma condição semelhante, com o uso de disseleneto de difenila **6**, ácido hipofosforoso (H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>) e o glicerol, formando as respectivas cetonas saturadas **8** com bons rendimentos (Esquema 1). Também foi possível reutilizar o sistema H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/glicerol sem tratamento prévio, mantendo sua eficiência.



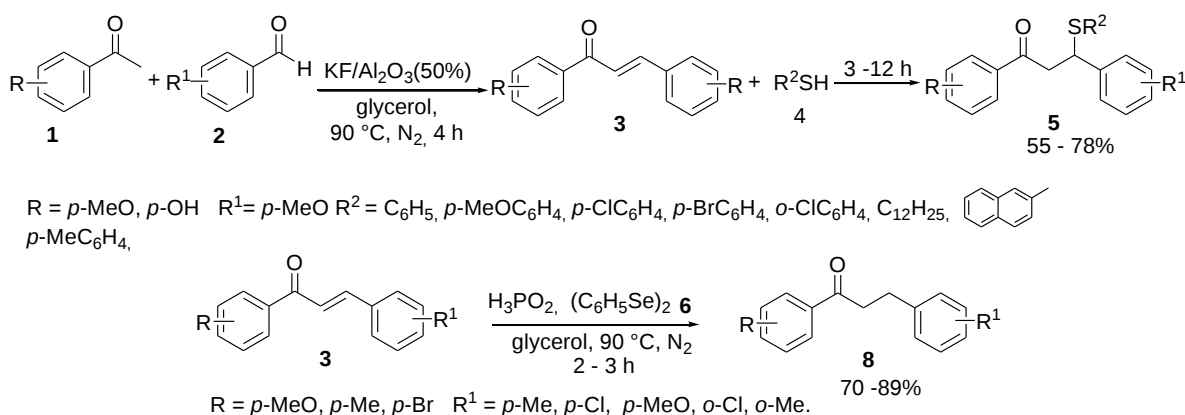
**Esquema 1**

Palavras-chave: 3-tioidrochalconas, glicerol, chalconas.

## ABSTRACT

Mesquita, Katiúcia Daiane. **Synthesis of 3-thiohydrochalcones through one pot reactions and chalcones reduced using as solvent glycerol.** 2014. Thesis (Doctor's degree) - Post-graduation Program on Chemistry. Federal University of Pelotas, Pelotas-RS.

In this study 3-thiohydrochalcones were synthesized using  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  as a base and glycerol as a solvent. The methodology proposed is based on the principles of Green Chemistry using one pot procedure from ketones **1**, aldehydes **2** and thiols **4**. Ten 3-thiohydrochalcones **5** were obtained containing aromatic and aliphatic substituents in good yields. Moreover, it was possible to reduce twelve  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones in a similar condition using diphenyl diselenide **6**, hypophosphorous acid ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) and glycerol to form the corresponding saturated ketones **8** in good yields (Scheme 1). It was also possible to reuse the  $\text{H}_3\text{PO}_2$ /glycerol system without prior treatment while maintaining its efficiency.



**Scheme 1**

Keywords: 3-thiohydrochalcones, glycerol, chalcones.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1:</b> Núcleo fundamental da chalcona e estrutura do flavonoide .....                                                            | 13 |
| <b>Figura 2:</b> Fármaco que contém unidade $\beta$ -sulfanil cetona.....                                                                  | 14 |
| <b>Figura 3:</b> Estrutura da selenocisteína.....                                                                                          | 15 |
| <b>Figura 4:</b> Estrutura da Zingerona.....                                                                                               | 32 |
| <b>Figura 5:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ da 1,3-difenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona <b>5a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 500 MHz. ....    | 38 |
| <b>Figura 6:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da 1,3-difenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona <b>5a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 125 MHz. .... | 39 |
| <b>Figura 7:</b> Espectro de Massas da 1,3-difenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona <b>5a</b> . ....                                          | 40 |
| <b>Figura 8:</b> Esqema do ciclo catalítico.....                                                                                           | 48 |
| <b>Figura 9:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....                                      | 49 |
| <b>Figura 10:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz.....                                   | 51 |
| <b>Figura 11:</b> Espectro de Massas do composto <b>8a</b> .....                                                                           | 52 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1:</b> Otimização das condições de reação para síntese da Chalcona <b>3a</b> ....                                              | 36 |
| <b>Tabela 2:</b> Otimização das condições de reação para síntese da 3-tioidrochalcona <b>5a</b> .....                                    | 37 |
| <b>Tabela 3:</b> Síntese de 3-tioidrochalconas <b>5a-j</b> .....                                                                         | 41 |
| <b>Tabela 4:</b> Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ e EM de baixa resolução das 3-tioidrochalconas sintetizadas..... | 43 |
| <b>Tabela 5:</b> Otimização das condições de reação .....                                                                                | 47 |
| <b>Tabela 6:</b> Dados de RMN $^{13}\text{C}$ de compostos encontrados na literatura.....                                                | 50 |
| <b>Tabela 7:</b> Redução de chalconas <b>8a-k</b> .....                                                                                  | 53 |
| <b>Tabela 8:</b> Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ e EM de baixa resolução dos produtos sintetizados. ....          | 55 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|                           |                                                          |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>CC</b>                 | Cromatografia em coluna                                  |
| <b>CCD</b>                | Cromatografia em Camada Delgada                          |
| <b>EM</b>                 | Espectrometria de massas                                 |
| <b>Hz</b>                 | Hertz                                                    |
| <b>J</b>                  | Constante de acoplamento                                 |
| <b><i>m/z</i></b>         | Razão Massa/Carga                                        |
| <b>PEG-400</b>            | Polietilenoglicol – 400                                  |
| <b>ppm</b>                | Partes por Milhão                                        |
| <b>RMN <sup>13</sup>C</b> | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono <sup>13</sup>   |
| <b>RMN <sup>1</sup>H</b>  | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio <sup>1</sup> |
| <b>t.a.</b>               | Temperatura Ambiente                                     |
| <b>THF</b>                | Tetraidrofurano                                          |
| <b>DMF</b>                | Dimetilformamida                                         |
| <b>TMS</b>                | Tetrametilsilano                                         |
| <b>VOCs</b>               | Compostos Orgânicos Voláteis                             |
| <b>δ</b>                  | Deslocamento químico                                     |
| <b>CAN</b>                | Nitrato de cério amoniacal                               |

## SUMÁRIO

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introdução e Objetivos .....</b>                                   | <b>12</b> |
| <b>1.Revisão bibliográfica.....</b>                                   | <b>18</b> |
| 1.1. Métodos de obtenção de calcogenochalconas .....                  | 19        |
| 1.1.1. Síntese de 3-tioidrochalconas .....                            | 19        |
| 1.1.2. Síntese de 3-fenilselenoidrochalcona .....                     | 23        |
| 1.2. Métodos para redução de chalconas.....                           | 26        |
| 1.3. Aplicações e atividades biológicas.....                          | 30        |
| 1.3.1. Zingerona.....                                                 | 32        |
| <b>2. Apresentação e Discussão dos Resultados .....</b>               | <b>34</b> |
| 2.1. Preparação da Chalcona .....                                     | 35        |
| 2.2. Síntese de 3-tioidrochalconas .....                              | 36        |
| 2.2.1.Sistematização da Reação de Síntese de 3-tioidrochalconas ..... | 40        |
| 2.3. Síntese de 3-fenilselenoidrochalcona .....                       | 45        |
| 2.3.1. Síntese de 1,3-difenilpropan-1-ona .....                       | 47        |
| 2.3.2. Sistematização da reação de redução de chalconas.....          | 52        |
| Considerações Finais e conclusão.....                                 | 58        |
| <b>3. Parte Experimental .....</b>                                    | <b>60</b> |
| 3.1. Materiais e Métodos .....                                        | 61        |
| 3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....          | 61        |
| 3.1.2. Espectrometria de Massas.....                                  | 61        |
| 3.1.3. Solventes e Reagentes .....                                    | 61        |
| 3.2. Tratamento de Solventes e Auxiliares.....                        | 62        |
| 3.2.1. Procedimento para a secagem do Sulfato de Magnésio .....       | 62        |
| 3.2.2. Recuperação da Sílica gel .....                                | 62        |
| 3.2.3. Preparação do revelador químico para CCD .....                 | 63        |
| 3.2.4. Preparação da $KF/Al_2O_3$ (50%) .....                         | 63        |
| 3.2.5. Síntese do Disseleneto de Difenila .....                       | 63        |

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| 3.2.6. Síntese de 3-tioidrochalconas.....          | 64        |
| 3.2.7. Procedimento para redução de chalconas..... | 67        |
| <b>Referências Bibliográficas .....</b>            | <b>72</b> |
| <b>4. Espectros Seleccionados .....</b>            | <b>77</b> |

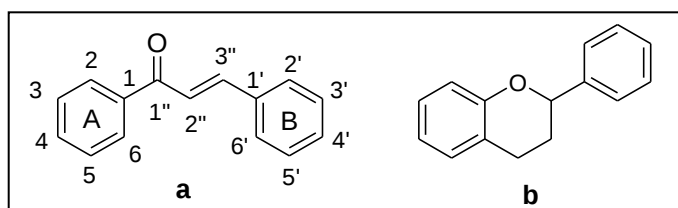
## **Introdução e Objetivos**

## Introdução e Objetivos

O desenvolvimento de novos fármacos é um dos maiores desafios para a química orgânica moderna. Dentre esses desafios, destacam-se os esforços para a obtenção de moléculas utilizando metodologias mais limpas, eficientes e altamente seletivas. Nesse sentido, as chalconas são uma promissora classe de compostos orgânicos que vem sendo estudada, a qual apresenta diversas propriedades farmacológicas e cuja unidade estrutural esta presente na rota biossintética dos flavonoides.<sup>1</sup>

As chalconas representam uma das principais classes de produtos naturais, podendo ser encontradas nos mais diversos tipos de plantas. Considerada um dos compostos intermediários essenciais para as plantas, a chalcona apresenta uma ampla distribuição em frutas, legumes, especiarias, chás, alimentos baseados na soja entre outros. Além disso, essa classe de compostos tem chamado a atenção por apresentar interessantes atividades farmacológicas.<sup>1</sup>

As chalconas possuem um esqueleto estrutural comum, o 1,3-diaril-2-propen-1-ona, que pertence à família dos flavonoides de cadeia aberta, contendo dois anéis aromáticos A e B unidos por três carbonos em um sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (Figura 1, **a** e **b**).<sup>2</sup>



**Figura 1:** Núcleo fundamental da chalcona e estrutura do flavonoide.

As chalconas são moléculas precursoras de flavonoides e isoflavonoides, além de serem utilizadas como intermediários importantes para a síntese de uma série de compostos heterocíclicos, tais como as benzodiazepinas,<sup>3</sup> pirazolidinas,<sup>4</sup> cumarinas,<sup>5</sup> entre outros.

<sup>1</sup> Carlo, G. D.; Mascolo, N.; Izzo, A. A.; Capasso, F. *Life Sci.* **1999**, 65, 337.

<sup>2</sup> M. R. Jayapal, M. R.; Sreedhar, N. Y. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2011**, 3, 127.

<sup>3</sup> Fu, X.; Feng, J.; Dong, Z.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 27, 5233.

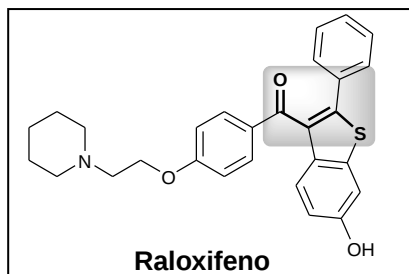
<sup>4</sup> Parmar, K. A.; Vihol, J. R.; Dabhi, Y. M.; Sutariya, S. D. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, 4, 1584.

<sup>5</sup> Elarfi, M. J.; Al-Difar, H. A. *Elixir Appl. Chem.* **2012**, 42, 6243.

Considerando sua síntese, um método muito utilizado é a condensação aldólica.<sup>2</sup> No entanto, são encontradas na literatura outras metodologias para a síntese das chalconas e análogos, tais como: reação de acoplamento cruzado de Suzuki,<sup>5</sup> reação de acoplamento de Heck,<sup>6</sup> reação de Wittig e acilação de Friedel-Crafts,<sup>7</sup> entre outras.

Dentro da classe das chalconas, outros compostos de interesse são as 3-tioidrochalconas, que são compostos formados a partir da adição de tióis em compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. O interesse frente a esses produtos ocorre devido à presença da ligação carbono-enxofre. Compostos contendo enxofre apresentam propriedades distintas como atuação em reações redox, como catalisador e formação de ligações com metais,<sup>8</sup> por exemplo, as metaloproteínas. Também possuem atividades antibióticas, antifúngicas<sup>9</sup> e anticâncer.<sup>10</sup>

Recentemente, nestas cetonas funcionalizadas foi encontrado atividade antiproliferativa contra células de câncer de mama (Figura 2).<sup>10</sup> Assim, o desenvolvimento de novas metodologias para sintetizar esta classe de compostos tem sido importante em síntese orgânica.



**Figura 2:** Fármaco que contém unidade  $\beta$ -sulfanil cetona.

Para obtenção desses compostos é possível a utilização de sistemas recicláveis em síntese orgânica, tais como catalisadores em suporte sólido e solventes não-voláteis como o glicerol, que além disso é oriundo de fonte renovável.

<sup>6</sup> Hermange, P.; Gogsig, T. M.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2444.

<sup>7</sup> Petrov, O.; Ivanova, Y.; Gerova, M. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 315.

<sup>8</sup> Jacob, C. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 851.

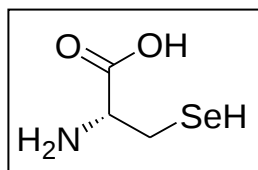
<sup>9</sup> Jacob, C. Anwar, A. *Physiol. Plant.* **2008**, 133, 469.

<sup>10</sup> Kumar, A.; Tripathi, V. D.; Kumar, P.; Gupta, L. P.; Akanksha, Trivedi, R.; Bid, H.; Nayak, V. L.; Siddiqui, J. A.; Chakravarti, B.; Saxena, R.; Dwivedi, A.; Siddiquee, M. I.; Siddiqui, U.; Konwar, R. N. Chattopadhyay, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5409.

Nesta linha, o uso de fluoreto de potássio suportado em alumina ( $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ) tem aumentado e é considerado um sistema catalítico verde para um grande número de transformações. Usando  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ , os produtos podem ser facilmente isolados por filtração e pode ser evitada a geração de grandes quantidades de sais no final da síntese, bem como o uso de bases fortes.<sup>11</sup>

As 3-fenilselenoidrochalconas também são compostos interessantes para serem sintetizados, visto que, compostos orgânicos de selênio são considerados intermediários importantes na síntese orgânica. Eles são utilizados em reações químico, régio e estereosseletivas.<sup>12a,b</sup>

O selênio é um elemento traço biologicamente muito importante para o organismo humano, estando presente em algumas enzimas e proteínas, como por exemplo, o aminoácido selenocisteína (Figura 3), que participa na síntese da proteína.<sup>12c</sup>



**Figura 3:** Estrutura da selenocisteína.

Além disso, compostos que possuem selênio na estrutura apresentam uma variedade de atividades biológicas, como por exemplo, atividade antioxidante,<sup>13b,d</sup> antimicrobiana,<sup>13a</sup> anticâncer,<sup>13e</sup> antiviral,<sup>13c</sup> antidepressiva,<sup>13e</sup> como também possuem propriedades neuroprotetora<sup>13c</sup> e anti-inflamatória.<sup>13c</sup>

<sup>11</sup> Victoria, F.N.; Radatz C.S.; Sachini, M.; Jacob R.G.; Perin G.; Silva W.P.da.; Lenardão E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761.

<sup>12</sup> a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255; b) Muges, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125; c) Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B. *Curr Org. Chem.* **2010**, *14*, 2442.

<sup>13</sup> a) Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G.; Motta, A. S.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Food Control* **2012**, *23*, 95; b) Meotti, F. C.; Stangherlin, E.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Environ. Res.* **2004**, *94*, 276; c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255; d) Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Moro, A. V.; Borges, V. C. ; Santo, F. W.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Pharmacol. Biochem. Be.* **2006**, *83*, 221; e) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Be.* **2009**, *93*, 419.

Existem diversas metodologias disponíveis na literatura para a preparação de compostos com selênio, mas geralmente, utilizam condições severas de reação, tais como bases fortes, ácidos de Lewis e solventes tóxicos,<sup>14</sup> entre outros.

Os métodos tradicionais para a formação de ligações C-Se através de seleno-adição de Michael normalmente fazem uso do já disponível benzenosselenol. A reação de adição 1,4 pode ser catalisada por hidreto de potássio,<sup>15</sup> nitrato de cério amoniacal,<sup>16</sup> ou  $\beta$ -ciclodextrina.<sup>17</sup>

Existem na literatura algumas metodologias que utilizam compostos organosselênio como catalisadores em síntese orgânica. A utilização de reagentes eletrofílicos de selênio é uma estratégia versátil para funcionalização de alcenos.<sup>18a</sup> Para evitar a utilização de quantidades estequiométricas de reagentes de selênio, pesquisadores têm procurado métodos catalíticos. Por exemplo, selenonilação-deselenonilação que envolve dois passos: o primeiro selenofuncionalização, seguido pela oxidação da porção organosselênio, que permite a regeneração do reagente através de  $\beta$ -eliminação ou substituição.<sup>18b</sup>

Também pode ser utilizado o PhSeBr como catalisador para promover a adição de tióis em compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados sob condições brandas, para obter  $\beta$ -mercapto cetonas ou tioacetais.<sup>19</sup>

Recentemente, o desenvolvimento de metodologias verdes, utilizando materiais de fontes renováveis, tem recebido muita atenção onde se busca a substituição dos solventes voláteis derivados do petróleo e o uso de metodologias mais suaves.

---

<sup>14</sup> Banerjee, S.; Adak, L.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2149.

<sup>15</sup> Fleming, F. F.; Pak, J. J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4299.

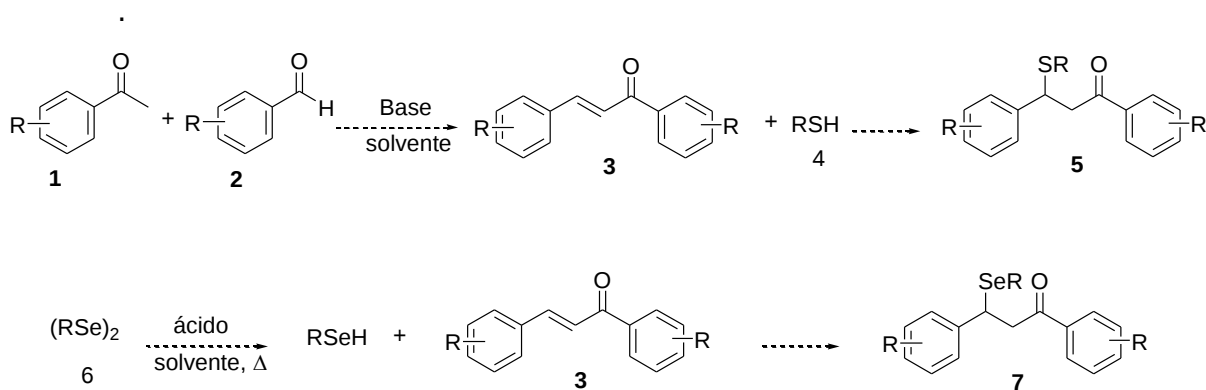
<sup>16</sup> Chu, C. M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Kuo, C. W.; Lu, c.; Liu, J. T.; Yao, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4272.

<sup>17</sup> Srinivas, B.; Kumar, V. P.; Sridhar, R.; Reddy, V. P.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *Helv. Chim. Acta.* **2009**, 92, 1080.

<sup>18</sup> a) Iwaoka, M.; Tomoda, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1165; b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bagnoli, L.; Santi, C. *Synlett* **1993**, 798.

<sup>19</sup> Zeni, G.; Schneider, C. C.; Manarin, F.; Panatieri, R. B.; Barros, S. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2088.

Baseado nos princípios da Química Verde,<sup>20</sup> os objetivos deste trabalho foram desenvolver uma metodologia *one pot* para a síntese de 3-tioidrochalconas e 3-fenilselenoidrochalcona, utilizando solvente verde, como o glicerol, conforme representado no Esquema 2.



**Esquema 2**

<sup>20</sup> Lenardão, E. J.; Freitag, R. O.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F. *Quím. Nova* **2003**, 26, 123.

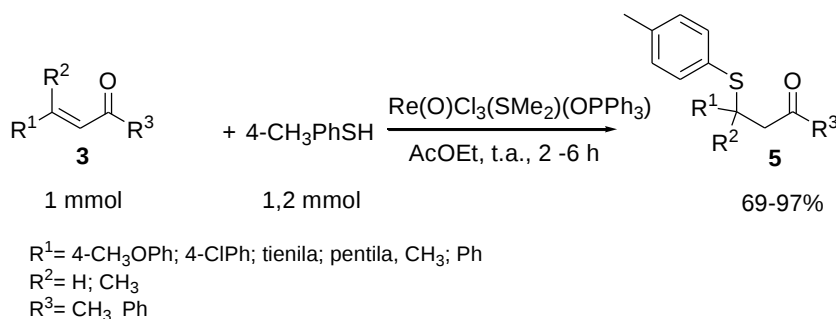
## **Revisão Bibliográfica**

## 1.1. Métodos de obtenção de calcogenochalconas

### 1.1.1. Síntese de 3-tioidrochalconas

A utilidade sintética e propriedades farmacêuticas de  $\beta$ -sulfanilcetonas têm sido objeto de muitas publicações.<sup>21</sup> Recentemente, análogos das  $\beta$ -aril- $\beta$ -sulfanilcetonas apresentaram atividade antiproliferativa numa série de linhagens celulares de câncer de mama.<sup>21</sup> A adição conjugada de tióis a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas permite a formação destes compostos.

O desenvolvimento de um método altamente eficiente e prático para a adição conjugada de 4-metilbenzenotiol a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **3** foi descrito por Peng e colaboradores,<sup>22</sup> catalisado por um complexo de rênio V e acetato de etila como solvente. Foi possível a remoção do catalisador por filtração, eliminado assim a necessidade de extração aquosa. Os produtos (Esquema 3) foram obtidos com rendimentos de 69-97%.



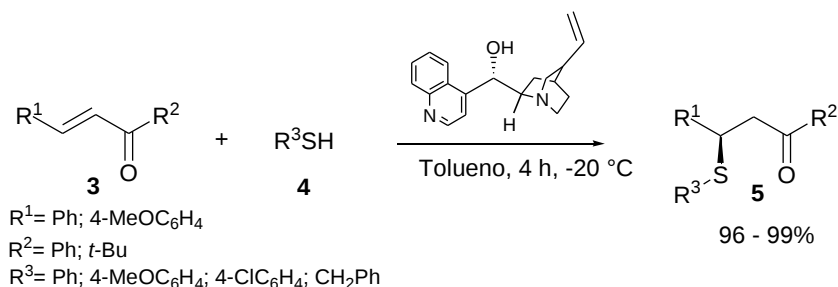
**Esquema 3**

Skarzewski e colaboradores,<sup>23</sup> desenvolveram um método simples para preparação enantiosseletiva do aduto de Michael a partir de tióis **4** e chalconas **3**. Neste trabalho foi utilizado o alcaloide cinchonina como catalisador quiral e tolueno como solvente a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (Esquema 4). Foi possível a obtenção dos produtos com bons rendimentos e excelentes e.e. do isômero *R* (77-95%).

<sup>21</sup> Kumar, A.; Tripathi, V. D.; Kumar, P.; Gupta, L. P.; Akanksha; Trivedi, R.; Bid, H.; Nayak, V. L.; Siddiqui, J. A.; Chakravarti, B.; Saxena, R.; Dwivedi, A.; Siddiquee, M. I.; Siddiqui, U.; Konwar, R.; Chattopadhyay, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5409.

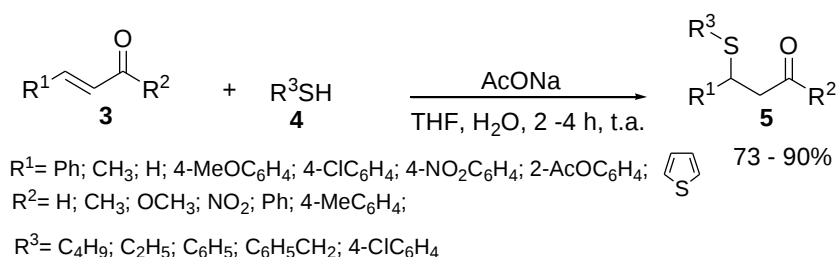
<sup>22</sup> Peng, A.; Rosenblatt, R.; Nolin, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2712.

<sup>23</sup> Skarzewski, J.; Blajet, M. Z.; Tyrk. I. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1923.



**Esquema 4**

Em 2007 foi desenvolvida uma metodologia simples e eficiente através de um procedimento verde, para adição 1,4 de tióis em alquenos conjugados. A reação ocorre em meio aquoso THF/H<sub>2</sub>O (1:1) e a temperatura ambiente, utilizando AcONa como catalisador, o qual possui a vantagem de ter baixo custo e não ser tóxico. Foi possível a adição de tióis formando os produtos **5** em bons rendimentos 73-90% e curto tempo reacional (Esquema 5).<sup>24</sup>



**Esquema 5**

A reação de adição de Michael é amplamente reconhecida como uma das mais importantes para formação de ligações C - C, C - O, C - N e C - S, resultando em produtos de grande importância.<sup>25</sup> Vários ácidos/base,<sup>26a,b</sup> sais de metais de transição,<sup>27</sup> e organocatalisadores<sup>28</sup> são conhecidos para promover a reação.

No trabalho de Roy e colaboradores<sup>29</sup> foi realizado um estudo envolvendo o princípio da catálise cooperativa na reação de Michael, utilizando um novo

<sup>24</sup> Ranu, B. C.; Mandal, T. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 223.

<sup>25</sup> Wang, W.; Liu, X.; Cao, W.; Wang, J.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1664.

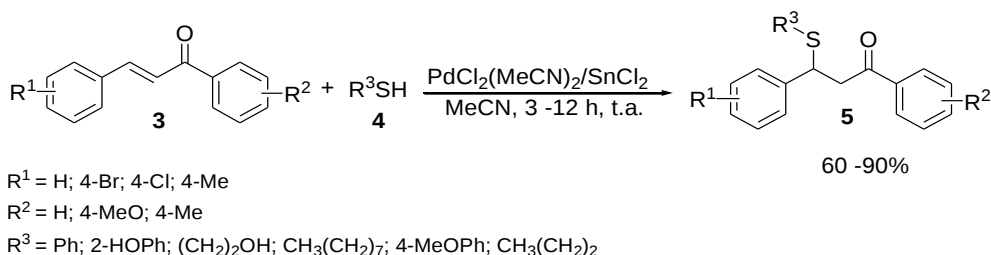
<sup>26</sup> a) Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633. b) Ueno, M.; Kitanosono, T.; Sakai, M.; Kobayashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3619.

<sup>27</sup> Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.

<sup>28</sup> Delp, S. A.; Munro-Leighton, C.; Goj, L. A.; Ramirez, M. A.; Gunnoe, T. B.; Petersen, J. L.; Boyle, P. D. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 2365.

<sup>29</sup> Roy, S.; Pratihari, S.; Das, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2430.

catalisador heterobimetálico de "Pd - Sn" para estabelecer o âmbito da sua reatividade. Foi possível a adição de vários aceptores de Michael **3** com tióis **4**, utilizando  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2/\text{SnCl}_2$  como catalisador e acetonitrila como solvente, formando os produtos com rendimentos de 60-90% (Esquema 6).



### Esquema 6

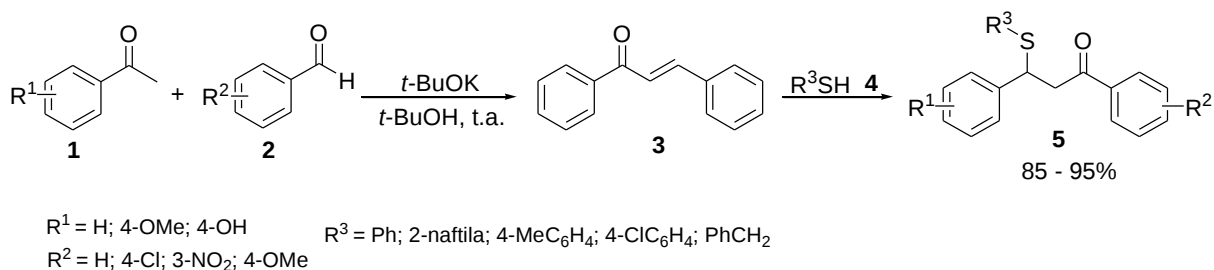
Reações *one pot* ou multicomponentes constituem uma estratégia sintética especialmente atraente devido à sua excepcional eficiência.<sup>30</sup> Além disso, elas permitem um acesso fácil e rápido a uma vasta variedade de compostos, evitando a síntese em múltiplos passos. As adições conjugadas do tipo Michael, a um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturados têm sido reconhecida como um dos métodos de funcionalização mais importantes na síntese orgânica. A tioadição de Michael para formar uma ligação carbono-enxofre constitui um papel-chave na biossíntese, bem como na síntese química de compostos biologicamente ativos, tais como o diltiazem, antagonista do canal de cálcio.<sup>31</sup>

Na metodologia descrita por Movassagh e colaboradores,<sup>32</sup> foi utilizado o *t*-butóxido de potássio como um catalisador altamente eficaz para reação *one pot* entre aril aldeídos **2**, acetofenonas **1** e tióis **4** via Aldol/adicação de Michael, para a síntese de tio-adutos de Michael **5**, com rendimentos elevados. As melhores condições reacionais ocorreram em álcool *terc*-butilíco e a temperatura ambiente. O método apresenta vantagens como a simplicidade operacional e tempo reacional curto (de 6 a 40 minutos) proporcionando a formação dos produtos em excelentes rendimentos (Esquema 7).

<sup>30</sup> Doemling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int.* **2000**, 39, 3168.

<sup>31</sup> Kita, Y.; Shibata, N.; Miki, T.; Takemura, Y.; Tamura, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 12.

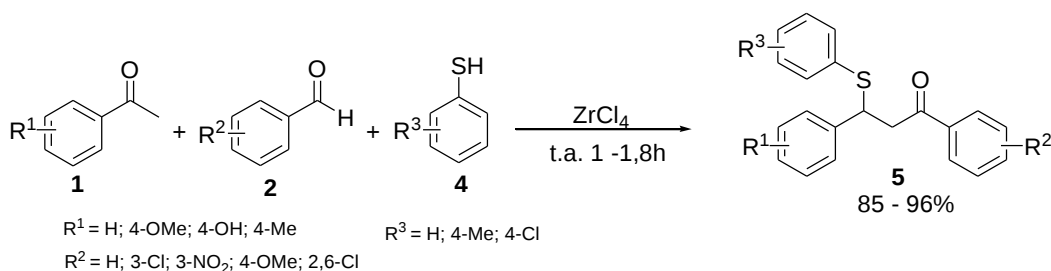
<sup>32</sup> Movassagh, B.; Rakhshani, A. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 1179.



**Esquema 7**

Kumar e colaboradores,<sup>33</sup> desenvolveram uma reação multicomponente para síntese de  $\beta$ -aril- $\beta$ -mercaptocetonas **5** usando cloreto de zircônio como catalisador. Partindo da acetofenona **1**, benzaldeído **2** e tiofenol **4**, sem o uso de solvente, a temperatura ambiente e com  $\text{ZrCl}_4$  foi possível a formação do produto com 92% de rendimento. A metodologia foi estendida para outras cetonas, aldeídos e tióis, onde foi possível a formação dos respectivos produtos com bons rendimentos (Esquema 8).

Ao utilizar reagentes sólidos como a 4-metoxi e 4-hidroxiacetofenona e também o 3-nitrobenzaldeído houve a necessidade do uso de diclorometano como solvente. Esta metodologia possui como vantagens altos rendimentos, curto tempo reacional e procedimento experimental simples.

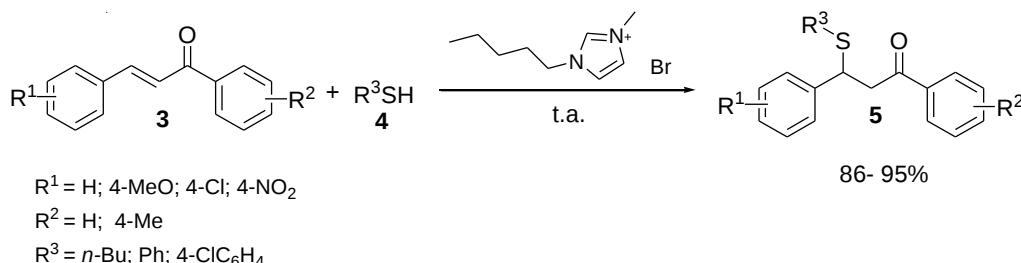


**Esquema 8**

Outro método para adição de Michael de tióis **4** a chalconas **3** é realizado com o uso de líquidos iônicos. Foi utilizado  $[\text{pmlm}]\text{Br}$  a temperatura ambiente, formando os produtos sem a necessidade de qualquer outro solvente orgânico e catalisador, em um tempo reacional de 30 a 90 minutos (Esquema 9). O líquido iônico também pode ser reciclado para as reações subsequentes sem qualquer perda significativa de eficiência. Outras vantagens desta metodologia são os

<sup>33</sup> Kumar, A.; Akanksha *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8730.

aspectos verdes, evitando perigosos solventes orgânicos, catalisadores tóxicos e resíduos. Portanto, este trabalho demonstra claramente o potencial de um líquido iônico a temperatura ambiente para agir como um catalisador eficiente e reciclável.<sup>34</sup>



**Esquema 9**

### 1.1.2. Síntese de 3-fenilselenoidrochalcona

Recentemente, a utilidade de compostos organocalcogênicos em química tem sido descrita em um grande número de artigos e livros.<sup>35</sup> Entre os compostos de organosselênio, os  $\beta$ -selenocarbonil são interessantes porque podem ser usados como intermediários na síntese de derivados altamente funcionalizados como o biciclo [2.2.2]octenona,<sup>36</sup> as 1,2,4-tri-substituído-1,2,5,6-tetraidropiridinas,<sup>37</sup> e taxol.<sup>38</sup> Os métodos tradicionais para a formação de ligações C-Se *via* seleno-adição de Michael, normalmente fazem uso do benzenosselenol.

Um processo suave e eficiente para adição 1,4 de benzenosselenol **9** a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **3**, foi descrito por Chu e colaboradores.<sup>39</sup> Foi utilizado nitrato de cério amoniacal (CAN) como catalisador formando os produtos com excelentes rendimentos (Esquema 10). O CAN possui vantagens como ser de baixo custo, não ser tóxico, facilmente disponível e ter uma elevada atividade catalítica.

<sup>34</sup> Ranu, B. C.; Dey, S. S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4183.

<sup>35</sup> a) Devillanova, F. A. *In Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2006**; b) Alberto, E. E.; Braga, A. L. *In Selenium and Tellurium Chemistry – From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J., Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011; c) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**; d) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277; e) Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 2442.

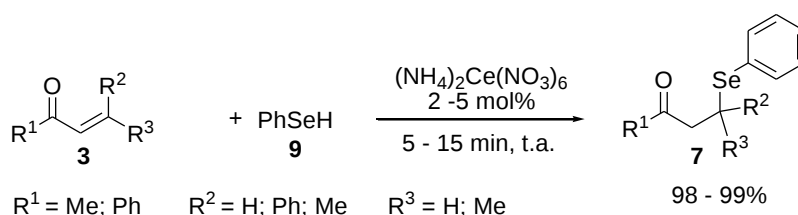
<sup>36</sup> Gao, S.-Y.; Chittimalla, S. K.; Chuang, G. J.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1632.

<sup>37</sup> Chang, M.-Y.; Lee, M.-F.; Lee, N.-C.; Huang, Y.-P.; Lin, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 588.

<sup>38</sup> Kreilein, M. M.; Hofferberth, J. E.; Hart, A. C.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7329.

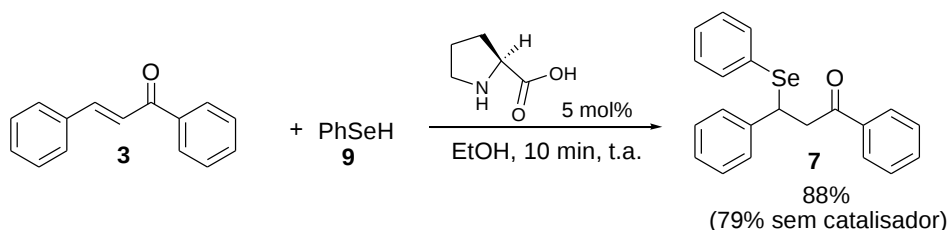
<sup>39</sup> Chu, C.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Kuo, C.; Lu, C.; Liu, J.; Yao, C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1863.

A reação é simples e pode ser aplicada a uma ampla variedade de substratos em condições livres de solventes, exceto no reagente com substituintes  $R^1$ ,  $R^2 = \text{Ph}$  e  $R^3 = \text{H}$  onde foi utilizado acetonitrila como solvente. As reações ocorrem a temperatura ambiente, diminuindo assim o gasto de energia, exceto o reagente com substituintes  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2$  e  $R^3 = \text{H}$  que acontece a temperatura de  $0^\circ\text{C}$ .



**Esquema 10**

Outra metodologia para adição de Michael de benzenosselenol **9** à chalcona **3** foi estudada por Toma e colaboradores.<sup>40</sup> A reação ocorre com etanol como solvente e L-Prolina como catalisador proporcionando o produto **7** com rendimento de 88%, em um tempo reacional de 10 minutos a temperatura ambiente. Enquanto, a reação sem o uso do catalisador forma o produto **7** com 79% de rendimento (Esquema 11).



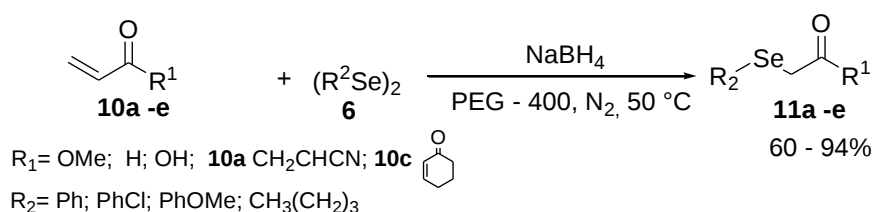
**Esquema 11**

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia simples para a clivagem de diorganil disselenetos **6** com  $\text{NaBH}_4$  e polietilenoglicol (PEG 400) como solvente, e as espécies formadas se adicionaram em alquenos deficientes de elétrons.<sup>41</sup>

<sup>40</sup> Toma, S.; Meciarová, M. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 794.

<sup>41</sup> Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1718.

Espécies nucleófilicas de selênio foram geradas *in situ* a partir da reação de diorganil disselenetos com NaBH<sub>4</sub> em PEG-400 os quais adicionaram-se seletivamente em várias cetonas α,β-insaturadas, ésteres, ácidos e nitrila **10a-e** (Esquema 12), com tempo reacional de 1-2h. Por este procedimento simples, ânions calcogenolatos foram diretamente adicionados, fornecendo os respectivos adutos de Michael, com bons rendimentos (60-94%), com exceção do exemplo com ácido acrílico que obteve-se um rendimento de 20%.<sup>42</sup>

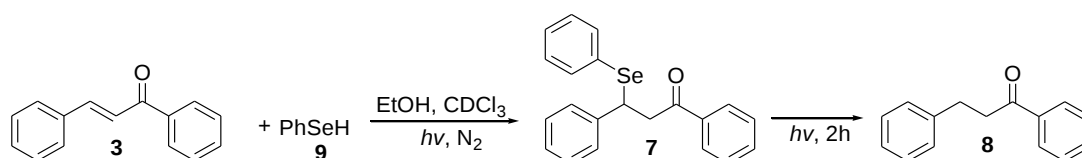


**Esquema 12**

Compostos contendo selênio têm recebido muita atenção como agentes redutores. Benzenosselenol, por exemplo, foi usado para reduzir sulfóxidos,<sup>42,43</sup> dissulfetos,<sup>43</sup> sais de diazônio<sup>44</sup> e azo-compostos aromáticos.<sup>43</sup>

Em uma metodologia descrita por Perkins e colaboradores<sup>45</sup> foi promovida a redução da dupla ligação carbono-carbono de compostos carbonílicos β-aril-α,β-insaturados **3** por benzenosselenol **9** (Esquema 13). Foi observado que a redução da chalcona por benzenosselenol em etanol ou clorofórmio é lenta no escuro, mas é acelerada na presença de irradiação ultravioleta.

A 3-selenoidrochalcona obtida foi reduzida por benzenosselenol sob irradiação com uma lâmpada ultravioleta de 300 W, formando o produto **8** em baixo rendimento.



**Esquema 13**

<sup>42</sup> Gunther, W. H. H. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1202.

<sup>43</sup> Perkins, M. J.; Smith, B. V.; Terem, B.; Turner, E. S. *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 341.

<sup>44</sup> James, F. G.; Perkins, M. J.; Porta, O.; Smith, B. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 131.

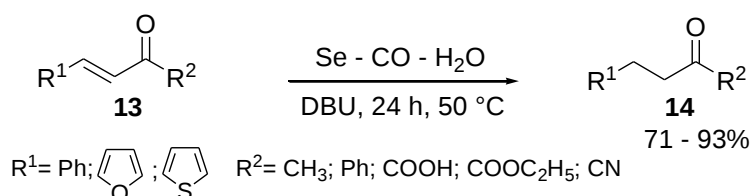
<sup>45</sup> Perkins, M. J.; Smith, B. V.; Turner, E. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 977.

## 1.2. Métodos para redução de chalconas

A hidrogenação de funções orgânicas insaturadas, tais como olefinas, carbonilas e iminas está se tornando um procedimento padrão em ambos os laboratórios acadêmicos e industriais.<sup>46</sup> Embora a redução de um grupo funcional isolado pode ser realizado convenientemente com vários reagentes, a redução seletiva de um grupo funcional sem afetar a porção sensível de uma molécula é um problema frequente em síntese orgânica. Assim, o desenvolvimento de uma técnica para a hidrogenação seletiva da dupla ligação carbono-carbono de compostos carbonílicos conjugados na presença de outras ligações duplas isoladas é muito importante e está em constante estudo.<sup>47</sup>

Na metodologia descrita por Nishiyama e colaboradores<sup>48</sup> foi promovida a redução seletiva de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados **13** com monóxido de carbono, água e selênio elementar. A dupla ligação carbono-carbono pode ser reduzida com seleneto de hidrogênio gerado *in situ* a partir da reação de selênio elementar com monóxido de carbono e água na presença de uma base forte como uma amina terciária. As reações ocorrem à temperatura de 50 °C, exceto quando se utiliza um ácido carboxílico que precisa de uma temperatura de 100 °C. O mecanismo de redução não foi totalmente esclarecido, mas os autores sugerem que a reação deve passar pelo aduto de Michael, como intermediário, formado *in situ* através da adição de seleneto de hidrogênio a compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Vários compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados foram reduzidos formando os produtos **14** com rendimentos de 71-93% (Esquema 14). Este método possui a vantagem de ser altamente seletivo.



### Esquema 14

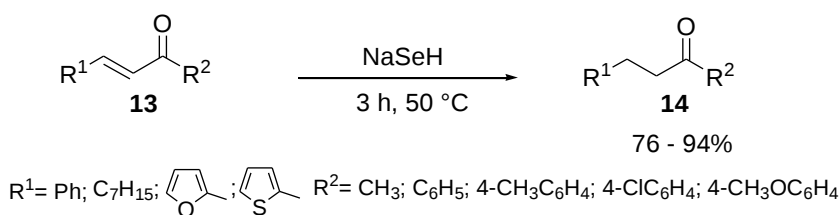
<sup>46</sup> Blaser, H. U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 103.

<sup>47</sup> Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5356.

<sup>48</sup> Nishiyama, Y.; Makino, Y.; Hamanaka, S.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 1682.

Outra metodologia para redução da ligação dupla carbono-carbono também utiliza seleneto de hidrogênio que é preparado *in situ* pela reação de selênio elementar com um agente de redução, como por exemplo, sódio. Foi utilizado hidrogeno seleneto de sódio para redução de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados **13** à temperatura de 50 °C, formando os produtos **14** com rendimentos de 76-94% (Esquema 15).<sup>49</sup>

A natureza do cátion do sal tem uma influência significativa sobre a redução. No entanto, as razões por que isso ocorre não são claras. Embora os detalhes do mecanismo continuem a ser elucidados, é provável que as reduções procedam através do aduto de Michael formado pela adição do seleneto de hidrogênio. Por esta metodologia pode-se obter uma nova aplicação sintética de sais de metais alcalinos de seleneto de hidrogênio.<sup>49</sup>



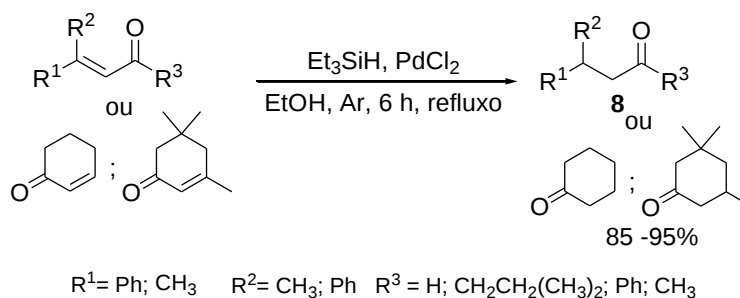
**Esquema 15**

Na metodologia descrita por Aghayan e colaboradores,<sup>50</sup> foi realizada a redução de compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalisada por paládio. A hidrogenação seletiva de ligações carbono-carbono acontece com o uso de cloreto de paládio II, trimetilsilano ( $\text{Et}_3\text{SiH}$ ), em atmosfera de argônio.

A metodologia se mostra simples e altamente eficiente para formação dos compostos saturados **8** em altos rendimentos (Esquema 16). Acredita-se que a reação ocorra por adição seletiva de hidrogênio molecular, produzido *in situ*, à dupla ligação carbono-carbono. No entanto, sem detalhes experimentais, é difícil tirar qualquer conclusão quanto à via de reação observada.

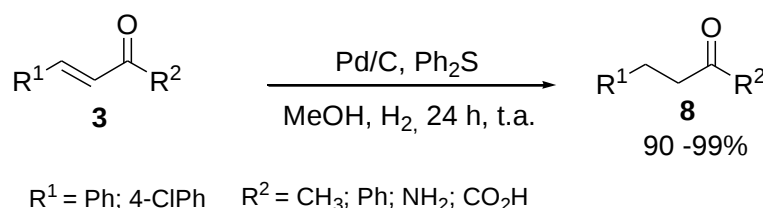
<sup>49</sup> Nishiyama, Y.; Yoshida, M.; Ohkawa, S.; Hamanaka, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6720.

<sup>50</sup> Aghayan, M. M.; Boukherroub, R.; Bolourtchian, M.; Rahimifard, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 5113.



**Esquema 16**

O uso do catalisador Pd/C na presença de sulfeto de difenila também promove uma hidrogenação quimiosseletiva de olefinas. A metodologia descreve condições suaves de reação com o uso de metanol, atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente (Esquema 17). O método é promissor para hidrogenação de chalconas **3**, sendo um processo prático em química orgânica sintética e que fornece os produtos **8** em altos rendimentos (90-99%).<sup>51</sup>

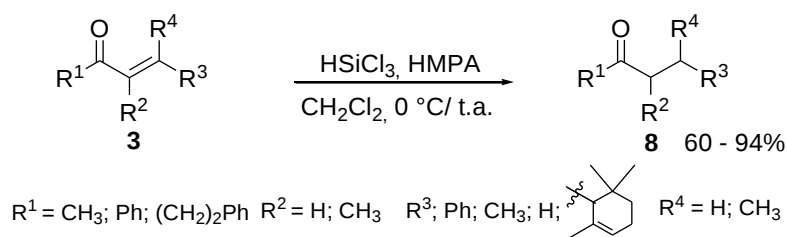


**Esquema 17**

Em 2008, Sugiura e colaboradores<sup>52</sup> promoveram a redução de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **3** catalisadas por base, utilizando triclorossilano e diclorometano. A reação acontece com o uso de uma base de Lewis, hexametilfosforamida (HMPA), que catalisa a redução 1,4 de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. As reações ocorrem a 0 °C num tempo reacional de 30 a 60 minutos, formando os produtos **8** com rendimentos de 60-94% (Esquema 18). As cetonas com substituintes  $\alpha$  e/ou  $\beta$  à carbonila, como por exemplo, substituintes  $R^4 = \text{Me}$  e  $R^2 = \text{Me}$ , necessitam um tempo reacional prolongado de 5h e 9h a 0 °C e posteriormente, 19h e 17h a temperatura ambiente.

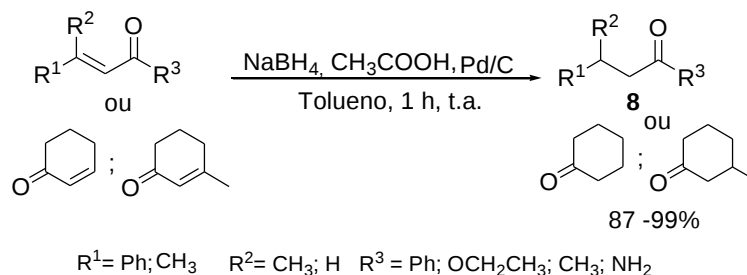
<sup>51</sup> Sajiki, H.; Mori, A.; Miyakawa, Y.; Ohashi, E.; Haga, T.; Maegawa, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 15.

<sup>52</sup> Sugiura, M.; Sato, N.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4309.



**Esquema 18**

O uso de hidreto de boro e sódio e tolueno também se mostrou eficiente para redução 1,4 de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. O uso de  $\text{NaBH}_4$  em combinação com um catalisador heterogêneo de paládio e ácido acético reduz seletivamente a dupla ligação carbono-carbono destes compostos. O uso de solventes apolares como o tolueno aumenta a seletividade formando os produtos **8** com excelentes rendimentos de 87-99% (Esquema 19), em um tempo reacional de uma hora. Esta metodologia simples permite a redução seletiva de vários compostos insaturados, sendo um método alternativo a hidrogenação catalítica tradicional.<sup>53</sup>



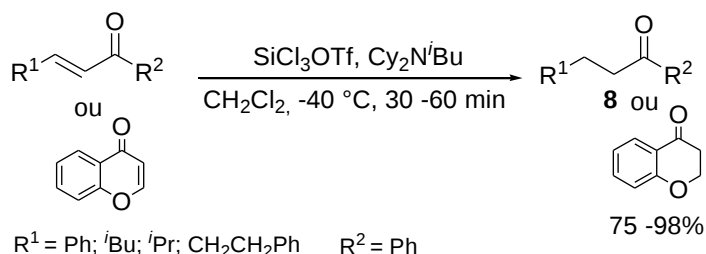
**Esquema 19**

Em 2011, Kotani e colaboradores,<sup>54</sup> utilizaram uma amina terciária como doadora de hidreto para a redução de cetonas insaturadas, mediada por triclorossililtriflato ( $\text{SiCl}_3\text{OTf}$ ). Aminas terciárias volumosas, como por exemplo, a dicicloexilisobutilamina ( $\text{Cy}_2\text{N}^i\text{Bu}$ ) reduzem bem cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas na presença de  $\text{SiCl}_3\text{OTf}$ , diclorometano, temperatura de  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  em um tempo reacional de 30 a 60 minutos. As cetonas saturadas correspondentes **8** foram formadas em excelentes rendimentos (Esquema 20). Estudos mostraram que o

<sup>53</sup> Cordes, D. B.; Russo, A. T.; Amezcua, K. L.; Huynh, V. A.; Rousslang, Z. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6823.

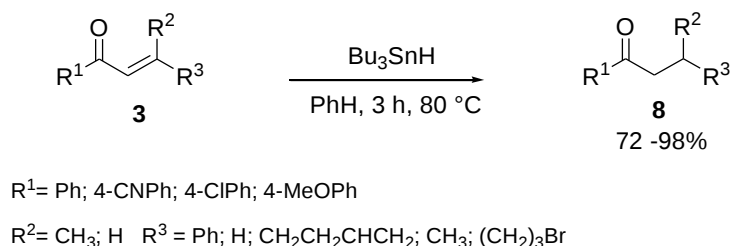
<sup>54</sup> Kotani, S.; Osakama, K.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3968.

hidrogênio  $\alpha$  da amina foi transferido para as cetonas durante a redução. Uma vantagem deste método é o uso da amina que é considerado um dos reagentes mais versáteis e de baixo custo em síntese orgânica.



**Esquema 20**

No mesmo ano, Krafft e colaboradores<sup>55</sup> utilizaram hidreto de tributilestanho ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ), como um agente seletivo para redução de enonas arílicas. Através de uma redução 1,4 na presença de benzeno como solvente,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , a temperatura de 80 °C e um tempo reacional de 3 horas foi possível à formação das respectivas cetonas saturadas com bons rendimentos 72-98% (Esquema 21). Pode-se verificar que sob condições iônicas  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  age como um agente redutor seletivo para cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.



**Esquema 21**

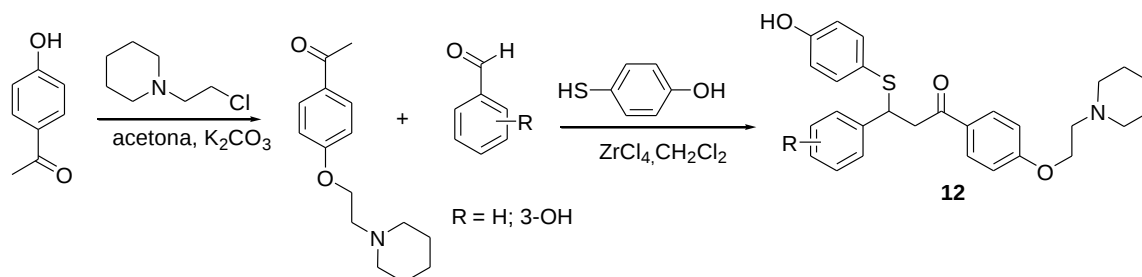
### 1.3. Aplicações e atividades biológicas

O câncer de mama é o mais frequentemente diagnosticado com risco de morte em mulheres. Mais de 1 milhão de mulheres são diagnosticadas com câncer de mama a cada ano, representando 10% de todos os novos tipos de câncer e 23% de todos os casos de cânceres feminino.<sup>56</sup>

<sup>55</sup> Krafft, M. E.; Vidhani, D. V.; Cran, J. W. *Synlett*. **2011**, 16, 2355.

<sup>56</sup> Coley, A. M. *Cancer Treat. Rev.* **2008**, 34, 378.

Neste sentido, Kumar e colaboradores<sup>22</sup> promoveram a síntese de derivados 1,3-biarilsulfanil **12** como novos agentes para o combate do câncer de mama. Dois compostos mostraram atividade antiproliferativa significativa em células de câncer de mama semelhante ao medicamento Tamoxifeno (Esquema 22).

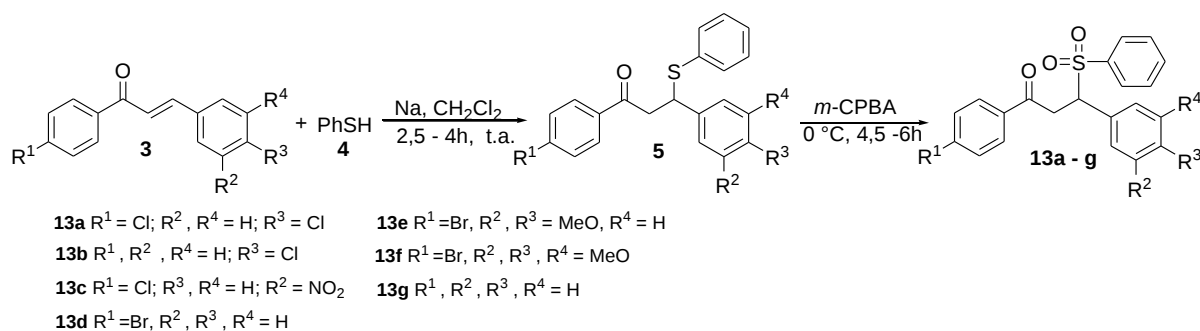


**Esquema 22**

Em 2013, Konduru e colaboradores<sup>57</sup> avaliaram a atividade antibacteriana e antifúngica de algumas chalconas baseadas em sulfonas. As sulfonas foram sintetizadas a partir de chalconas **3** e tiofenol **4** a temperatura ambiente, seguida pela oxidação dos sulfetos a 0 °C (Esquema 23).

Os produtos foram avaliados por suas atividades antimicrobianas contra as leveduras *Aspergillus niger* e *Candida albicans* e as bactérias *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* (Gran +) e *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella typhimurium* (Gran -). Os produtos **13b**, **13c**, **13f** e **13g**, mostraram alta atividade antifúngica contra *C. albicans* comparados aos medicamentos de referência Anfotericina B e nistatina. O Composto **13a** mostrou melhor atividade antibacteriana contra *B. subtilis* e os compostos **13e**, **13f** e **13g** mostraram excelente atividade antibacteriana contra *S. typhimurium* comparado com os medicamentos de referência ampicilina e canamicina.

<sup>57</sup> Konduru, N. K.; Dey, S.; Sajid, M.; Owais, M.; Ahmed, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 59, 23.



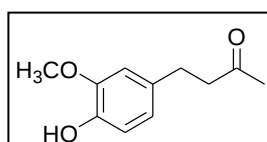
**Esquema 23**

Em 2013, foi descrita uma metodologia que realiza transformações microbianas de chalconas para produzir derivados do adoçante. Foi avaliada a biotransformação da chalcona e da 2-hidroxicalcona utilizando-se quatro cepas de leveduras e cinco fungos. A chalcona foi hidrogenada em todas as culturas testadas com 80-99% de conversão para o produto de redução em uma hora, porém nas culturas de fungos a reação para redução foi mais lenta.<sup>58</sup>

Mudanças na estrutura do substrato podem ativar os diferentes grupos de enzimas do biocatalisador usado. No caso da 2-hidroxicalcona a hidrogenação procedeu muito mais lenta, formando o produto na cultura de *Yarrowia lipolytica* com 97% de conversão após 3 dias. A metodologia proporciona os produtos com bons rendimentos e podem ser usados na indústria de alimentos.<sup>58</sup>

### 1.3.1. Zingerona

A zingerona é um potente antioxidante, extraída do gengibre e possui algumas aplicações biológicas (Figura 4).



**Figura 4:** Estrutura da Zingerona

Uma dessas aplicações mostra que o composto tem potencial fitoterápico, visto que, um resistente patógeno *Pseudomonas Aeruginosa* produz barreiras chamadas biofilmes que protegem o patógeno de antibióticos e células do sistema

<sup>58</sup> Janeczko, T.; Gładkowski, W.; Susłow, E. K. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, 98, 55.

imune. A formação do biofilme contribui para infecções crônicas persistentes causada por *P. aeruginosa*. O uso extensivo de antibióticos para tratar infecções associadas ao biofilme tem proporcionado o surgimento de cepas multirresistentes as drogas. Novas metodologias são necessárias para resolver este problema. Os fitoquímicos são fontes de agentes antibacterianos e por isso podem ser utilizados para atividade antibiofilme.<sup>59</sup>

Portanto, na metodologia descrita por Harjai e colaboradores<sup>59</sup> foi avaliado a inibição da formação de biofilme na presença de zingerona e sua habilidade para aumentar a suscetibilidade do patógeno a ciprofloxacina. Através do microscópio eletrônico foi possível observar que a zingerona deixou a camada do biofilme mais fina e esta juntamente com a ciprofloxacina apresenta uma significativa redução da atividade do patógeno, comprovando que a zingerona tem potencial para ser aplicada como um agente fitoterápico na prevenção de doenças.

Em outra metodologia foi avaliado o potencial antioxidante e antibacteriano da zingerona e de seus derivados. Os derivados da zingerona foram sintetizados a partir da 2-aminoacetofenona. O ensaio antioxidante foi realizado pelo método de estabilização do radical livre DPPH, mostrando um resultado significativo para a zingerona de 81% de inibição na concentração de 15 ppm. A atividade antibacteriana foi testada com duas bactérias Gram-positivas (*Bacillus cereus* e *Staphylococcus aureus*) e duas bactérias Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Yersinia enterocolitica*). Os resultados obtidos para a zingerona não foram muito eficazes (MIC > 1256 µM), porém obteve-se um bom resultado para o seu derivado com substituinte cloro MIC < 877 µM para bactérias Gram-negativas e MIC < 501 µM para bactérias Gram-positivas.<sup>60</sup>

---

<sup>59</sup> Harjai, K.; Kumar, L.; Chhibber, S. *Fitoterapia* **2013**, 90, 73.

<sup>60</sup> Srinivas, P.; Manjunatha, J. R.; Bettadaiah, B. K.; Negi, P. S. *Food Chem.* **2013**, 136, 650.

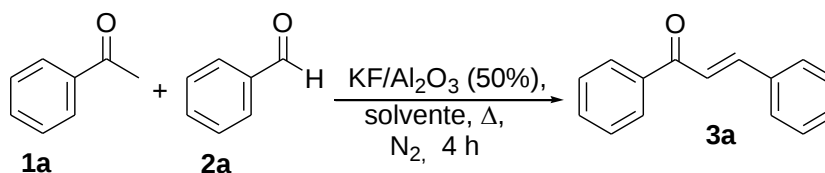
## **Apresentação e Discussão dos Resultados**

## 2. Apresentação e Discussão dos Resultados

Ampliando os estudos do nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de metodologias mais limpas para a síntese de novos compostos contendo organocalcogênio em sua estrutura, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese de 3-tioidrochalconas, através de uma reação de adição 1,4 entre aldeídos, cetonas e tióis. Além disso, será mostrado o uso do glicerol e  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  através de uma reação *one pot* visando à eliminação ou minimização de resíduos e substâncias tóxicas nocivas ao homem e ao meio ambiente.

### 2.1. Preparação da chalcona

O estudo teve início pela síntese da chalcona **3a** que foi utilizada como material de partida. Para isto, realizou-se a reação da acetofenona **1a** (1,0 mmol) com o benzaldeído **2a** (1,0 mmol) usando  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  50% (1,0 mmol) (Esquema 24). Utilizou-se glicerol como solvente variando as temperaturas para 50, 75 e 90 °C (Tabela 1, linhas 1-3). O produto foi obtido com rendimentos de 42, 53 e 78% respectivamente. Como pode ser verificado na linha 4, com a utilização de 1,2 mmol de **2a**, o produto **3a** foi obtido com rendimento de 90%, em um tempo reacional de 4h onde foi observado o consumo dos materiais de partida por CCD. Quando foram utilizados outros solventes, como o PEG-400, etanol, THF e DMF os rendimentos obtidos de **3a** foram de moderados a bons (Tabela 1, linhas 5-8). Também foi testada a reação com o dobro da quantidade de  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  50% (2,0 mmol), porém o rendimento foi de 72% (Tabela 1, linha 9).



Esquema 24

**Tabela 1:** Otimização das condições de reação para a síntese da chalcona **3a**.

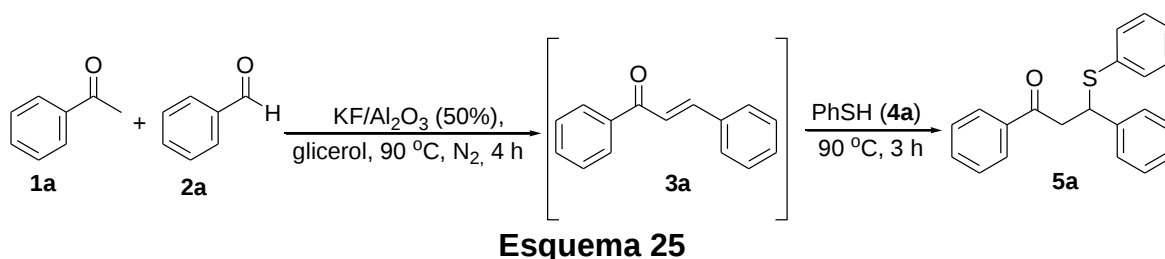
| Linha | <b>2a</b> (mmol) | KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (mmol) | Solvente | Temperatura (°C) | Rend. (%) <sup>a</sup> |
|-------|------------------|------------------------------------------|----------|------------------|------------------------|
| 1     | 1,0              | 1,0                                      | Glicerol | 50               | 42                     |
| 2     | 1,0              | 1,0                                      | Glicerol | 75               | 53                     |
| 3     | 1,0              | 1,0                                      | Glicerol | 90               | 78                     |
| 4     | 1,2              | 1,0                                      | Glicerol | 90               | 90                     |
| 5     | 1,2              | 1,0                                      | PEG-400  | 90               | 70                     |
| 6     | 1,2              | 1,0                                      | Etanol   | Refluxo          | 60                     |
| 7     | 1,2              | 1,0                                      | THF      | Refluxo          | 30                     |
| 8     | 1,2              | 1,0                                      | DMF      | 90               | 61                     |
| 9     | 1,2              | 2,0                                      | Glicerol | 90               | 72                     |

<sup>a</sup> Rendimentos dos produtos isolados.

Desta forma, a melhor condição reacional encontrada para a obtenção do composto **3a** envolve a utilização do glicerol na temperatura de 90 °C, na qual diminui a viscosidade do solvente, e 1,2 mmol de benzaldeído, obtendo-se um rendimento de 90% (Tabela 1, linha 4).

## 2.2. Síntese de 3-tioidrochalconas

Depois de sintetizado o composto **3a**, a quantidade de tiol **4a** também foi estudada com o objetivo de obter, através de uma reação *one pot*, a 3-tioidrochalcona **5a** (Esquema 25).



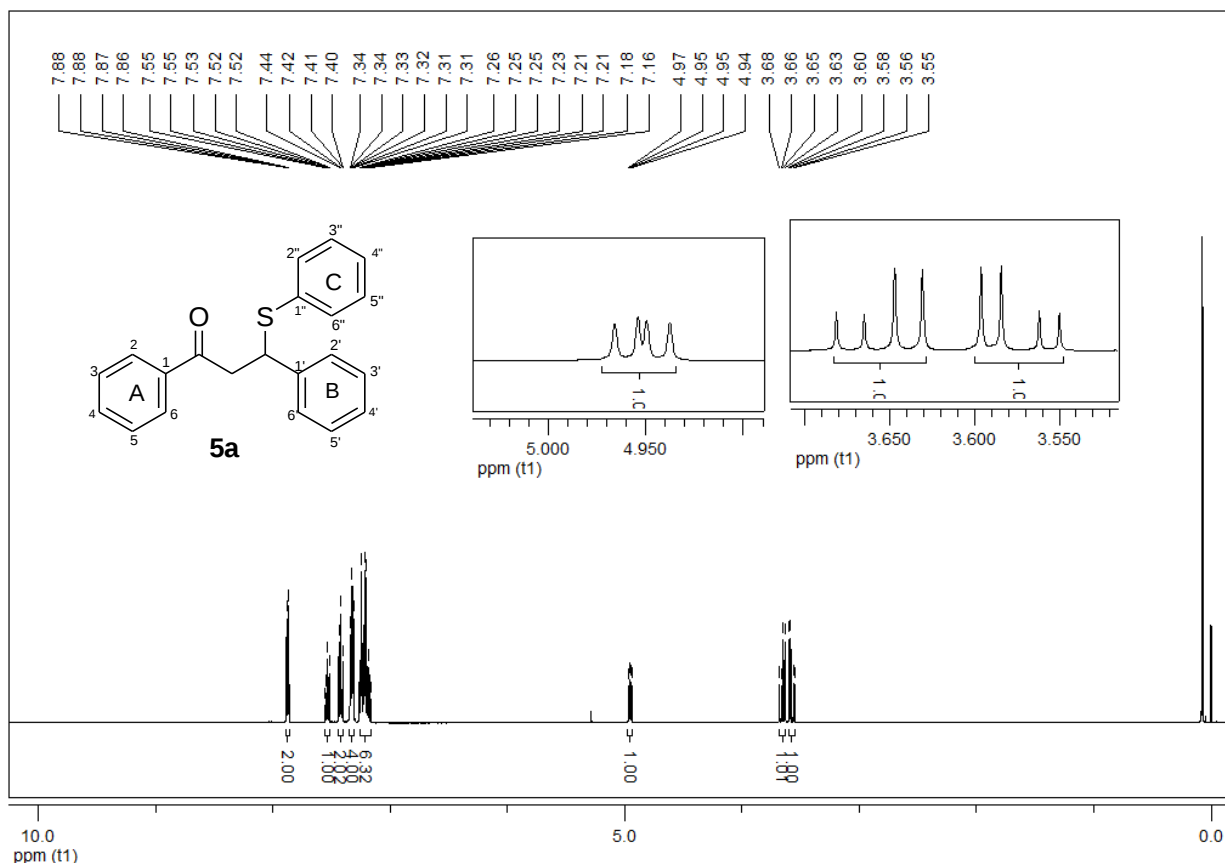
Observou-se que a utilização de 1,0 ou 1,5 mmol de benzenotiol **4a** forma o produto desejado **5a** com um rendimento moderado (Tabela 2, linhas 1 e 2). Quando a quantidade de tiol **4a** foi aumentada para 2,0 mmol (Tabela 2, linha 3), o produto foi obtido com um rendimento de 78%, indicando a melhor condição reacional.

**Tabela 2:** Otimização das condições de reação para síntese da 3-tioidrochalcona **5a**.

| Linha | <b>2a</b> (mmol) | <b>4a</b> (mmol) | Solvente | Temperatura (°C) | Produto (Rend. %) <sup>a</sup> |
|-------|------------------|------------------|----------|------------------|--------------------------------|
| 1     | 1,2              | 1,0              | Glicerol | 90               | 59                             |
| 2     | 1,2              | 1,5              | Glicerol | 90               | 65                             |
| 3     | 1,2              | 2,0              | Glicerol | 90               | 78                             |

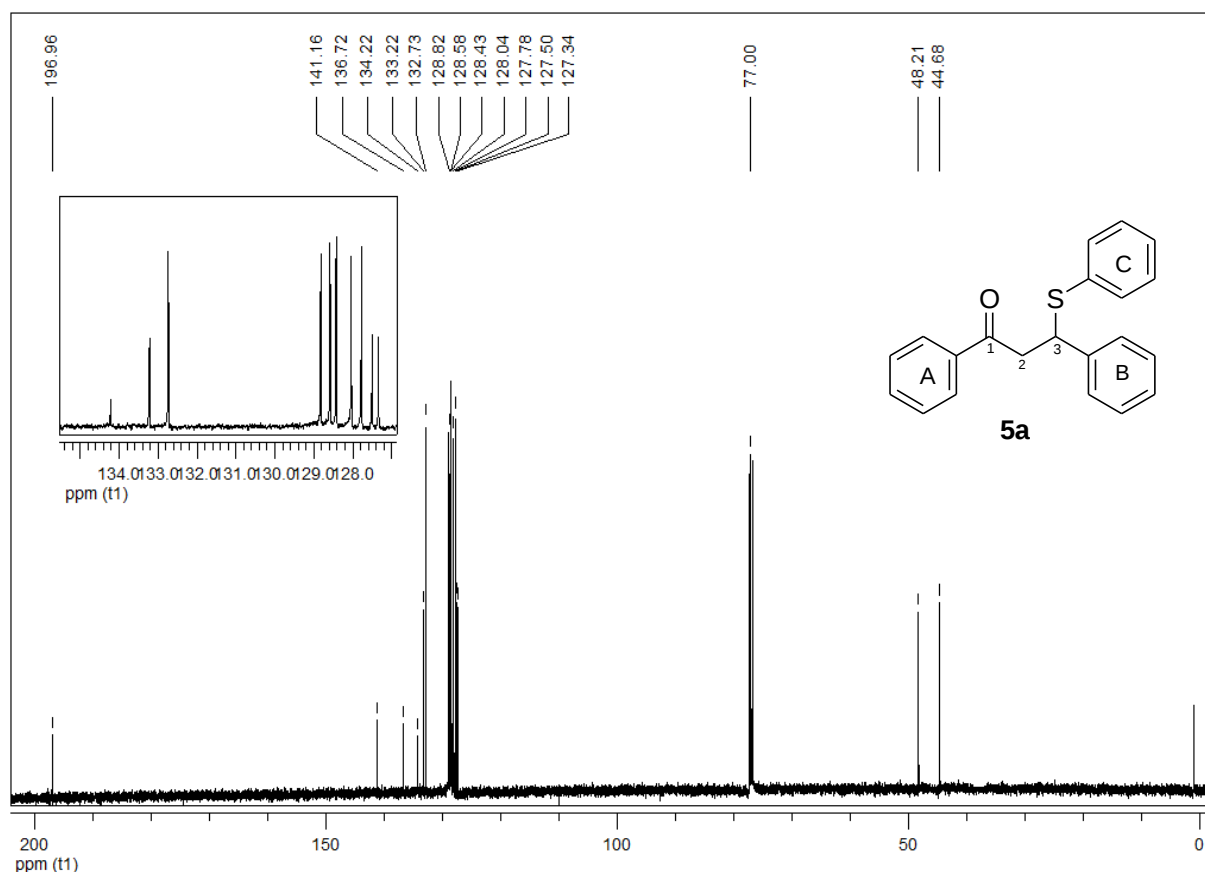
<sup>a</sup> Rendimentos dos produtos isolados.

A 3-tioidrochalcona **5a** foi identificada por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e Espectrometria de Massas. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** (Figura 5), podemos observar em 7,87 ppm um duplete com  $J = 8,4$  Hz referente aos dois átomos de hidrogênio dos carbonos 2 e 6 do anel A. Em 7,54 ppm pode-se observar um tripleto com  $J = 7,4$  Hz referente ao átomo de hidrogênio do carbono 4 do anel A. Observou-se em 7,42 outro tripleto com  $J = 7,3$  Hz referente aos outros dois átomos de hidrogênio deste anel aromático. Em 7,31-7,34 ppm observa-se um multiplete referente a quatro átomos de hidrogênio dos carbonos 3' e 5' do anel B e dos carbonos 2'' e 6'' do anel aromático C. Em 7,16-7,26 observa-se outro multiplete referente a seis átomos de hidrogênio aromáticos dos carbonos 2', 4', 6' do anel B e dos carbonos 3'', 4'' e 5'' do anel aromático C. Podemos ver em 4,95 ppm um duplo duplete, com  $J = 8,2$  e 6,0 Hz referente ao átomo de hidrogênio do carbono ligado ao enxofre. Em 3,65 ppm observa-se outro duplo duplete com  $J = 17,2$  e 8,2 Hz, referente a um dos átomos de hidrogênio do carbono  $\alpha$  a carbonila. O outro átomo de hidrogênio deste carbono é observado em 3,57 ppm através de um duplo duplete com  $J = 17,2$  e 6,0 Hz, pois os átomos de hidrogênio  $\alpha$  a carbonila são diastereotópicos.



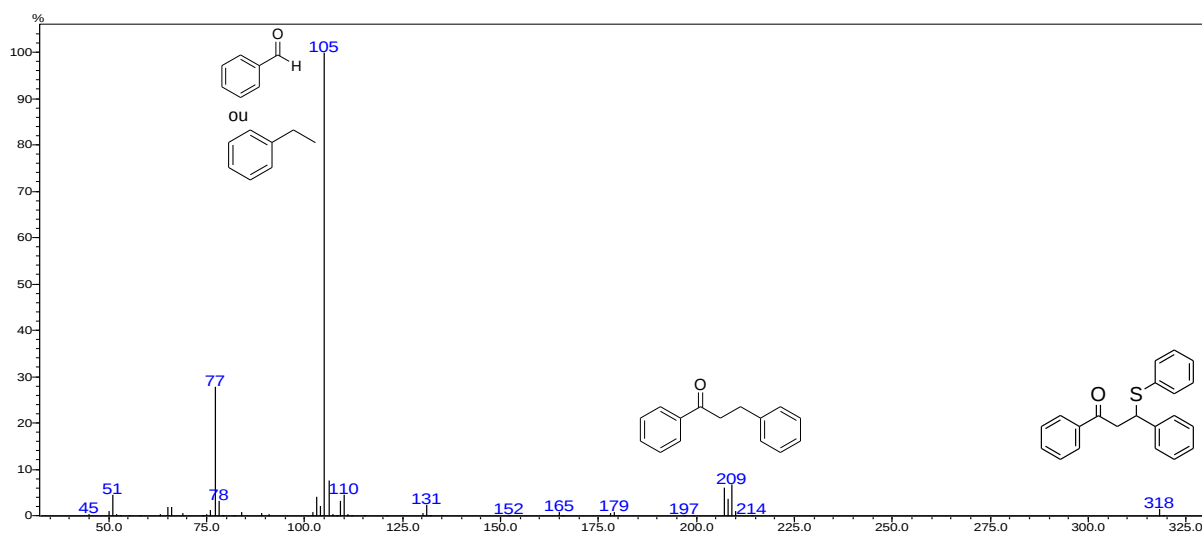
**Figura 5:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da 1,3-difenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** (Figura 6), podemos observar em 197,0 ppm o sinal referente ao carbono carbonílico e na faixa de 141,1 a 127,3 ppm aparecem os 12 sinais referentes aos carbonos aromáticos. Em 44,6 ppm podemos observar o sinal referente ao carbono do grupo  $\text{CH}_2$  (metileno)  $\alpha$  à carbonila. Em 48,2 ppm observa-se o sinal referente ao carbono do grupo  $\text{CH}$  (metino) ligado simultaneamente ao átomo de enxofre e ao grupo fenila, que o torna mais desblindado e portanto com sinal em campo mais baixo que o metileno.



**Figura 6:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da 1,3-difenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz.

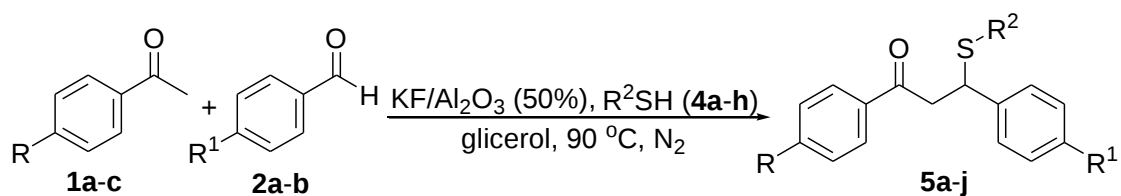
No espectro de massas de baixa resolução do composto **5a** (Figura 7), nota-se o íon molecular  $\text{M}^+$  de 318, com intensidade de 5%, sendo pouco estável. Pela perda do grupo tiofenila tem-se o fragmento de  $m/z$  209 com intensidade de 7%. O fragmento  $m/z$  105 que também é o pico base com intensidade de 100%, é referente à perda dos grupos fenila e tiofenila. Observa-se também o fragmento  $m/z$  77 com intensidade de 28%, mostrando como fragmento o anel aromático.



**Figura 7:** Espectro de Massas da 1,3-difenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona **5a**.

### 2.2.1. Sistematização da Reação de Síntese de 3-tioidrochalconas

Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outros tióis, aldeídos e cetonas (Esquema 26). Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 3.



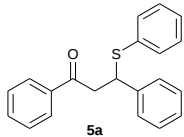
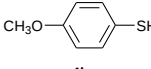
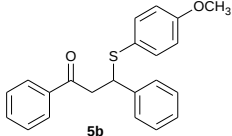
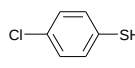
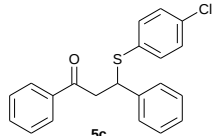
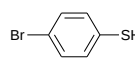
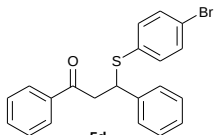
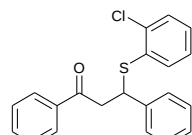
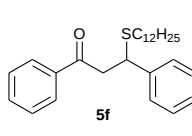
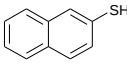
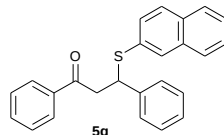
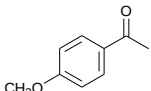
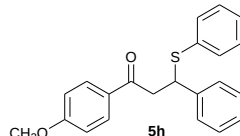
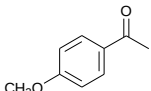
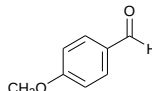
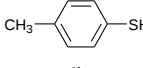
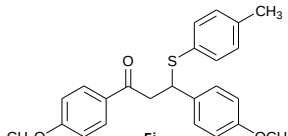
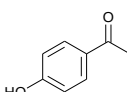
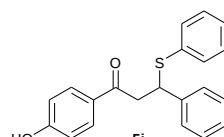
R = MeO, OH

R<sup>1</sup> = MeO

R<sup>2</sup> = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>, *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

**Esquema 26**

**Tabela 3: Síntese de 3-tioidrochalconas 5a-j.<sup>a</sup>**

| Linha | Cetona 1                                                                                  | Aldeído 2                                                                                 | Tiol 4                                                                                    | Produto 5                                                                                  | Tempo (h) | Rend. <sup>b</sup> (%) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|
| 1     | <br>1a   | <br>2a   | <br>4a   | <br>5a   | 7         | 78                     |
| 2     | <br>1a   | <br>2a   | <br>4b   | <br>5b   | 14        | 65                     |
| 3     | <br>1a   | <br>2a   | <br>4c   | <br>5c   | 7         | 60                     |
| 4     | <br>1a   | <br>2a   | <br>4d   | <br>5d   | 7         | 63                     |
| 5     | <br>1a  | <br>2a  | <br>4e  | <br>5e  | 9         | 60                     |
| 6     | <br>1a | <br>2a | <br>4f | <br>5f | 7         | 64                     |
| 7     | <br>1a | <br>2a | <br>4g | <br>5g | 14        | 57                     |
| 8     | <br>1b | <br>2a | <br>4a | <br>5h | 7         | 61                     |
| 9     | <br>1b | <br>2b | <br>4h | <br>5i | 11        | 55                     |
| 10    | <br>1c | <br>2a | <br>4a | <br>5j | 16        | 57                     |

<sup>a</sup>Reações realizadas na presença de **1** (1,0 mmol), **2**, KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,07 g), e glicerol (5 mL) sob atmosfera de N<sub>2</sub> por 4 h para obter **3**. <sup>b</sup>Rendimento dos produtos isolados por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt).

As 3-tioidrochalconas **5a-j** foram obtidas com bons rendimentos. Foi observado que ao utilizar tióis aromáticos com grupos doadores e atratores de elétrons causou uma pequena diminuição no rendimento das 3-tioidrochalconas **5** (Tabela 3, Linhas 2-5). Isso ocorre devido à ambiguidade do substituinte no tiol, substituintes retiradores ajudam a remover o próton, porém o nucleófilo gerado é menos reativo. Já os substituintes doadores dificultam a remoção do próton. Assim quando *p*-cloro e *p*-bromo benzenotiol foram adicionados à chalcona **3a** formada previamente, as respectivas 3-tioidrochalconas **5c** e **5d** foram obtidas depois de 7 horas de reação em 60 e 63% de rendimento respectivamente (Tabela 3, Linhas 3 e 4). Quando utilizado o *o*-clorobenzenotiol **4e** obteve-se **5e** em um rendimento similar aos compostos **5c** e **5d**, após 9 horas de reação (Tabela 3, Linha 5). A presença de um grupo elétron doador afeta o tempo de reação sendo necessário 14 horas de reação, sendo 4 h para formação da chalcona e 10 h para formação da cetona funcionalizada **5b**, derivada do *p*-metoxibenzenotiol **4b** (Tabela 3, Linha 2).

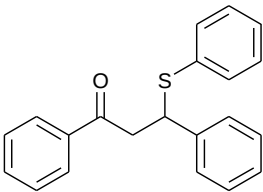
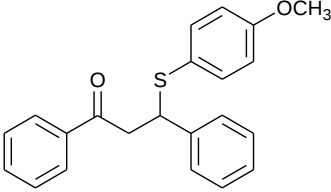
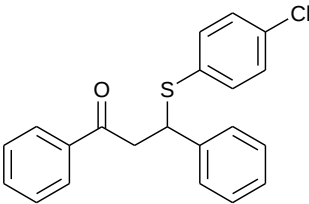
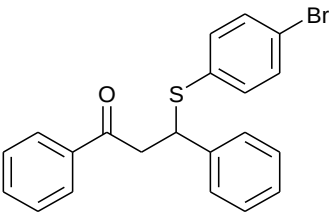
Não foi observado nenhum efeito significativo quando variou-se as cetonas **1b-c** e também quando utilizou-se o anisaldeído **2b**, obtendo-se rendimentos de 61, 55 e 57% respectivamente (Tabela 3, Linhas 8-10). Também foram obtidos bons resultados ao utilizar o dodecanotiol **4f** que reagiu para formar **5f** em 64% de rendimento após 7 horas de reação (Tabela 3, Linha 6). Foi possível obter através desta metodologia os produtos a partir de ambos os substratos, líquidos e sólidos, devido ao uso do solvente verde glicerol, diferente de uma metodologia sem solvente que dificultaria a reação. Assim, por exemplo, a reação de acetofenona **1a**, benzaldeído **2a** e 2-naftil mercaptano **4g** que é um reagente sólido, formou o produto desejado **5g** com rendimento de 57% após 14 horas de reação (Tabela 3, Linha 7).

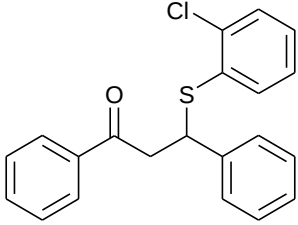
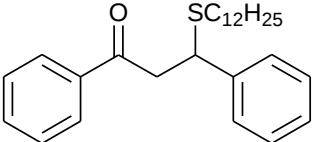
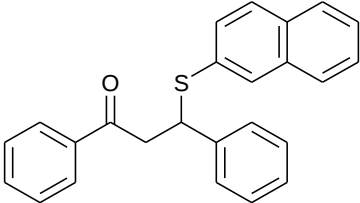
No que diz respeito à estabilidade dos compostos sintetizados, as 3-tioidrochalconas mostraram-se estáveis, podendo ser purificadas por coluna cromatográfica de sílica gel e, se conservados ao abrigo da luz e umidade, em temperaturas menores de 20 °C, duram por meses, sem resultar em decomposição.

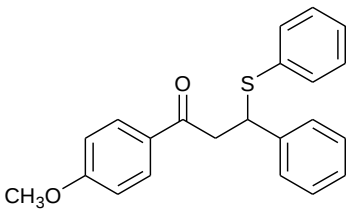
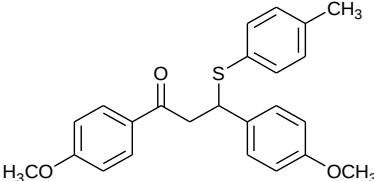
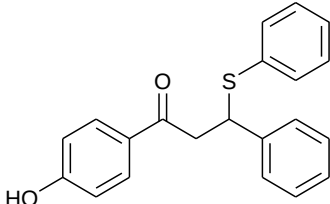
Após serem isoladas, as 3-tioidrochalconas foram devidamente identificadas por análises de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectrometria de massas. Os dados espectrais encontram-se listados na Tabela 4. Além destas análises, foram realizadas análises de espectrometria de massa de alta resolução dos compostos **5d**, **5e** e **5f** que são inéditos. O valor encontrado e o calculado [M + H]<sup>+</sup> do composto **5d** foi de 397,0266

e 397,0262 respectivamente. Para o composto **5e** o valor encontrado foi de 353,0765 e o calculado 353,0767. No caso do composto **5f** os valores encontrado e calculado foram 411,2712 e 411,2722, confirmando com esses valores que o resultado está de acordo com as estruturas propostas para as respectivas 3-tioidrochalconas.

**Tabela 4:** Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e EM de baixa resolução das 3-tioidrochalconas sintetizadas.

| Linha | Produto                                                                                              | RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), Frequência (MHz), $\delta$ (ppm), J (Hz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | EM (m/z) Intensidade (%)                               |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1     |  <p><b>5a</b></p>   | RMN $^1\text{H}$ , 500, $\delta$ : 7,87 (d, $J=8,4$ , 2H); 7,54 (t, $J=7,4$ , 1H); 7,42 (t, $J=7,3$ , 2H); 7,30-7,34 (m, 4H); 7,16-7,26 (m, 6H); 4,95 (dd, $J=8,2$ e 6,0, 1H); 3,95 (dd, $J=17,2$ e 8,2, 1H); 3,57 (dd, $J=17,2$ e 6,0 1H).<br>RMN $^{13}\text{C}$ , 125, $\delta$ : 197,0; 141,2; 136,7; 134,2; 133,2; 132,7; 128,8; 128,6; 128,4; 128,0; 127,8; 127,5; 127,3; 48,2; 44,7.                                                  | 318 ( $\text{M}^+$ , 5), 209 (7), 105 (100), 77 (28).  |
| 2     |  <p><b>5b</b></p> | RMN $^1\text{H}$ , 500, $\delta$ : 7,86 (d, $J=8,2$ , 2H); 7,52 (t, $J=7,4$ , 1H); 7,41 (t, $J=7,8$ , 2H); 7,15-7,27 (m, 7H); 6,74 (d, $J=8,8$ , 2H); 4,78 (dd, $J=7,8$ e 6,6, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,61 (dd, $J=17,2$ e 7,8, 1H); 3,56 (dd, $J=17,2$ e 6,6, 1H).<br>RMN $^{13}\text{C}$ , 125, $\delta$ : 197,0; 159,8; 141,3; 136,7; 136,1; 133,1; 128,5; 128,3; 128,0; 127,8; 127,2; 124,1; 114,3; 55,2; 49,3; 44,2.                        | 348 ( $\text{M}^+$ , 4), 140 (14), 105 (100), 77 (31). |
| 3     |  <p><b>5c</b></p> | RMN $^1\text{H}$ , 500, $\delta$ : 7,87 (d, $J=8,4$ , 2H); 7,52 (t, $J=7,4$ , 1H); 7,41 (t, $J=8,0$ , 2H); 7,29 (d, $J=7,4$ , 2H); 7,14-7,25 (m, 7H); 6,74 (d, $J=8,8$ , 2H); 4,91 (dd, $J=7,6$ e 6,6, 1H); 3,61 (dd, $J=17,2$ e 7,6, 1H); 3,56 (dd, $J=17,2$ e 6,6, 1H).<br>RMN $^{13}\text{C}$ , 125, $\delta$ : 196,6; 140,9; 136,6; 134,1; 133,7; 133,3; 132,6; 128,9; 128,6; 128,4; 128,0; 127,7; 127,4; 48,4; 44,5.                    | 352 ( $\text{M}^+$ , 3), 207 (17), 105 (100), 77 (34). |
| 4     |  <p><b>5d</b></p> | RMN $^1\text{H}$ , 500, $\delta$ : 7,88 (d, $J=8,2$ , 2H); 7,54 (t, $J=7,4$ , 1H); 7,42 (t, $J=7,6$ , 2H); 7,31-7,33 (m, 2H); 7,25 (t, $J=7,6$ , 2H); 7,17-7,20 (m, 1H); 7,14 (d, $J=8,6$ , 2H); 4,92 (dd, $J=7,8$ e 6,6, 1H); 3,62 (dd, $J=17,2$ e 7,8, 1H); 3,56 (dd, $J=17,2$ e 6,6, 1H).<br>RMN $^{13}\text{C}$ , 125, $\delta$ : 196,6; 140,9; 136,6; 134,2; 133,3; 133,2; 131,9; 128,6; 128,5; 128,0; 127,7; 127,5; 121,8; 48,3; 44,5. | 396 ( $\text{M}^+$ , 2), 207 (9), 105 (100), 77 (26).  |

| Linha | Produto<br>5                                                                                  | RMN (CDCl <sub>3</sub> ), Frequência<br>(MHz), $\delta$ (ppm), J (Hz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | EM (m/z)<br>Intensidade (%)                                  |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 5     |  <p>5e</p>   | <p>RMN <sup>1</sup>H, 500, <math>\delta</math>: 7,87 (d, J=8,4, 2H); 7,53 (t, J=7,4, 1H); 7,40-7,44 (m, 4H); 7,31-7,36 (m, 2H); 7,25 (t, J=7,6, 2H); 7,18 (t, J=7,4, 1H); 7,09-7,13 (m, 2H); 5,12 (dd, J=8,6 e 5,4, 1H); 3,74 (dd, J=17,2 e 8,6, 1H); 3,58 (dd, J=17,2 e 5,4, 1H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 125, <math>\delta</math>: 196,6; 140,5; 136,5; 135,9; 133,7; 133,2; 132,7; 129,8; 128,6; 128,5; 128,1; 128,0; 127,8; 127,5; 127,0; 46,6; 44,8.</p>                                                                       | <p>352 (M<sup>+</sup>, 2), 207 (10), 105 (100), 77 (28).</p> |
| 6     |  <p>5f</p>   | <p>RMN <sup>1</sup>H, 500, <math>\delta</math>: 7,90 (d, J=8,4, 2H); 7,53 (t, J=7,4, 1H); 7,40-7,43 (m, 4H); 7,29 (t, J=7,8, 2H); 7,20 (t, J=7,4, 1H); 4,55 (dd, J=7,4 e 6,8, 1H); 3,54 (dd, J=17,0 e 7,4, 1H); 3,51 (dd, J=17,0 e 6,8, 1H); 2,26-2,39 (m, 2H); 1,45-1,52 (m, 2H); 1,21-1,31 (m, 18H); 0,88 (t, J=7,0, 3H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 125, <math>\delta</math>: 196,9; 142,3; 136,8; 133,1; 128,5; 128,4; 128,0; 127,8; 127,1; 45,4; 44,3; 31,9; 31,5; 29,6; 29,5 (2C); 29,4; 29,3; 29,1; 29,0; 28,8; 22,6; 14,1.</p> | <p>410 (M<sup>+</sup>, 1), 210 (30), 105 (100), 77 (20).</p> |
| 7     |  <p>5g</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H, 500, <math>\delta</math>: 7,86 (d, J=8,4, 2H); 7,74-7,78 (m, 2H); 7,66-7,70 (m, 2H); 7,51 (t, J=7,4, 1H); 7,36-7,45 (m, 7H); 7,22-7,25 (m, 2H); 7,17 (t, J=7,2, 1H); 5,07 (dd, J=8,0 e 6,2, 1H); 3,68 (dd, J=17,2 e 8,0, 1H); 3,61 (dd, J=17,2 e 6,2, 1H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 125, <math>\delta</math>: 197,0; 141,1; 136,7; 133,5; 133,2; 132,4; 131,6; 131,5; 129,8; 128,5; 128,4; 128,3; 128,0; 127,8; 127,6; 127,5; 127,4; 126,4; 126,2; 48,1; 44,7.</p>                                             | <p>368 (M<sup>+</sup>, 4), 207 (14), 105 (100), 77 (29).</p> |

| Linha | Produto<br>5                                                                                  | RMN (CDCl <sub>3</sub> ), Frequência<br>(MHz), $\delta$ (ppm), J (Hz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | EM (m/z)<br>Intensidade (%)                             |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 8     |  <p>5h</p>   | <p>RMN <sup>1</sup>H, 500, <math>\delta</math>: 7,86 (d, J=9,0, 2H); 7,30-7,34 (m, 4H); 7,15-7,25 (m, 6H); 6,88 (d, J=9,0, 2H); 4,95 (dd, J=8,2 e 6,0, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,59 (dd, J=17,0 e 8,2, 1H); 3,52 (dd, J=17,0 e 6,0, 1H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 125, <math>\delta</math>: 195,4; 163,5; 141,3; 134,3; 132,6; 130,3; 129,8; 128,8; 128,4; 127,7; 127,4; 127,2; 113,7; 55,4; 48,3; 44,2.</p>                                                         | 348 (M <sup>+</sup> , 2), 207 (10), 135 (100), 77 (16). |
| 9     |  <p>5i</p>   | <p>RMN <sup>1</sup>H, 500, <math>\delta</math>: 7,84 (d, J=7,0, 2H); 7,21-7,25 (m, 4H); 7,03 (d, J=7,8, 2H); 6,88 (d, J=9,0, 2H); 6,77 (d, J=8,8, 2H); 4,85 (dd, J=8,6 e 5,8, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,55 (dd, J=16,8 e 8,6, 1H); 3,46 (dd, J=16,8 e 5,8, 1H); 2,29 (s, 3H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 125, <math>\delta</math>: 195,7; 163,5; 158,6; 137,6; 133,3; 130,7; 130,3; 129,9; 129,6; 128,8; 113,7; 113,6; 55,4; 55,1; 48,2; 44,3; 21,1.</p> | 335 (M <sup>+</sup> , 1), 268 (18), 135 (100), 77 (19). |
| 10    |  <p>5j</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H, 500, <math>\delta</math>: 7,82 (d, J=8,8, 2H); 7,30-7,33 (m, 4H); 7,18-7,24 (m, 6H); 6,83 (d, J=8,8, 2H); 4,94 (dd, J=8,2 e 6,0, 1H); 3,59 (dd, J=17,0 e 8,2, 1H); 3,51 (dd, J=17,0 e 6,0, 1H); 1,58 (sl, 1H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 125, <math>\delta</math>: 195,9; 160,4; 141,2; 134,2; 132,7; 130,7; 129,8; 128,8; 128,4; 127,8; 127,5; 127,3; 115,4; 48,4; 44,3.</p>                                                              | 334 (M <sup>+</sup> , 3), 199 (100), 77 (11).           |

### 2.3. Síntese de 3-fenilselenoidrochalcona

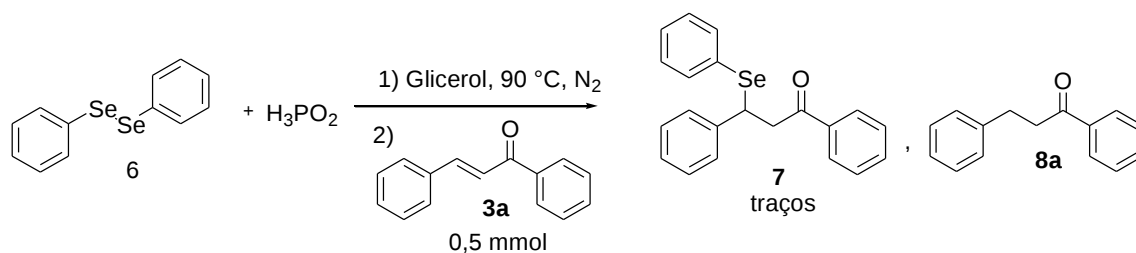
Após a síntese das 3-tioidrochalconas **5**, buscou-se estudar a obtenção dos compostos análogos contendo selênio. Para isto, partindo do composto **3a**, realizou-se uma reação de adição 1,4 usando benzenosselenol (Esquema 27).

No entanto, pelo motivo do benzenosselenol ser sensível ao ar, altamente volátil e ter cheiro desagradável, levando a sérios problemas ecológicos e de segurança, alternativamente, neste trabalho, este reagente foi gerado *in situ* a partir

da reação do disseleneto de difenila **6** com o ácido hipofosforoso ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) porém, utilizando o glicerol como solvente.

A seguir serão descritos os resultados obtidos no estudo da síntese da 3-fenilselenoidrochalcona **7**.

Inicialmente, o benzenosselenol foi gerado a partir da reação do  $\text{H}_3\text{PO}_2$  com disseleneto de difenila em glicerol e em seguida, foi adicionada a chalcona **3a** para formação do produto **7** (Esquema 27). Então foram utilizados 0,25 mmol de disseleneto de difenila **6**, 0,1 mL de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  em 1 mL de glicerol, aquecido a 90 °C por 30 minutos, sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , gerando o benzenosselenol. Após foi adicionada a chalcona **3a** onde permaneceu a temperatura de 90 °C por 24 horas. Nessas condições somente traços do produto **7** foi formado, porém o produto **8a** foi formado com 42% de rendimento (Tabela 5, linha 1). Ampliamos os estudos aumentando a quantidade de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  para 0,2 e 0,5 mL e um pequeno acréscimo no rendimento do produto **8a** foi observado 47% (Tabela 5, linhas 2 e 3) e ainda apenas traços do produto **7** foram observados. Aumentamos a quantidade de disseleneto de difenila para 0,5, 0,75 e 1,0 mmol e os rendimentos do produto **8a** foram de 89, 81 e 82% respectivamente, num tempo reacional de 2 horas (Tabela 5, linhas 4, 5 e 6). Sem o uso de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  e sem o uso de disseleneto de difenila não houve formação de nenhum dos produtos (Tabela 5, linhas 7 e 8).



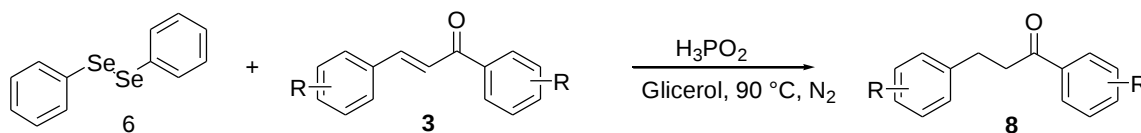
**Esquema 27**

**Tabela 5:** Otimização das condições de reação.

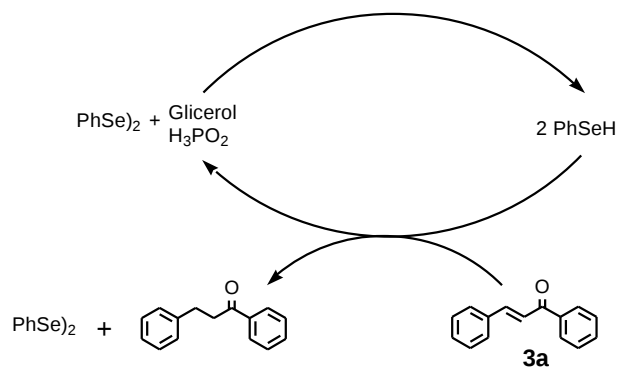
| Linha | <b>6</b> (mmol) | <b>H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub></b> (mL) | Glicerol (mL) | Tempo (h) | Rend. <b>8a</b> (%) |
|-------|-----------------|-----------------------------------------|---------------|-----------|---------------------|
| 1     | 0,25            | 0,1                                     | 1,0           | 24        | 42                  |
| 2     | 0,25            | 0,2                                     | 1,0           | 24        | 47                  |
| 3     | 0,25            | 0,5                                     | 1,0           | 24        | 47                  |
| 4     | 0,5             | 0,2                                     | 1,0           | 2         | 89                  |
| 5     | 0,75            | 0,3                                     | 1,0           | 2         | 81                  |
| 6     | 1,0             | 0,4                                     | 1,5           | 2         | 82                  |
| 7     | 0,5             | -                                       | 1,0           | 24        | -                   |
| 8     | -               | 0,2                                     | 1,0           | 24        | -                   |

### 2.3.1. Síntese de 1,3-difenilpropan-1-ona

Embora não tenha sido observado o resultado esperado, foi possível a formação do produto de redução 1,4 das chalconas com o aumento da quantidade de disseleneto de difenila para 0,5 mmol, sendo este resultado interessante, visto que na literatura existem várias metodologias que utilizam catalisadores com paládio<sup>56,57</sup> e solventes tóxicos como MeOH,<sup>57</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,<sup>58</sup> tolueno,<sup>59</sup> entre outros, para redução 1,4 de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

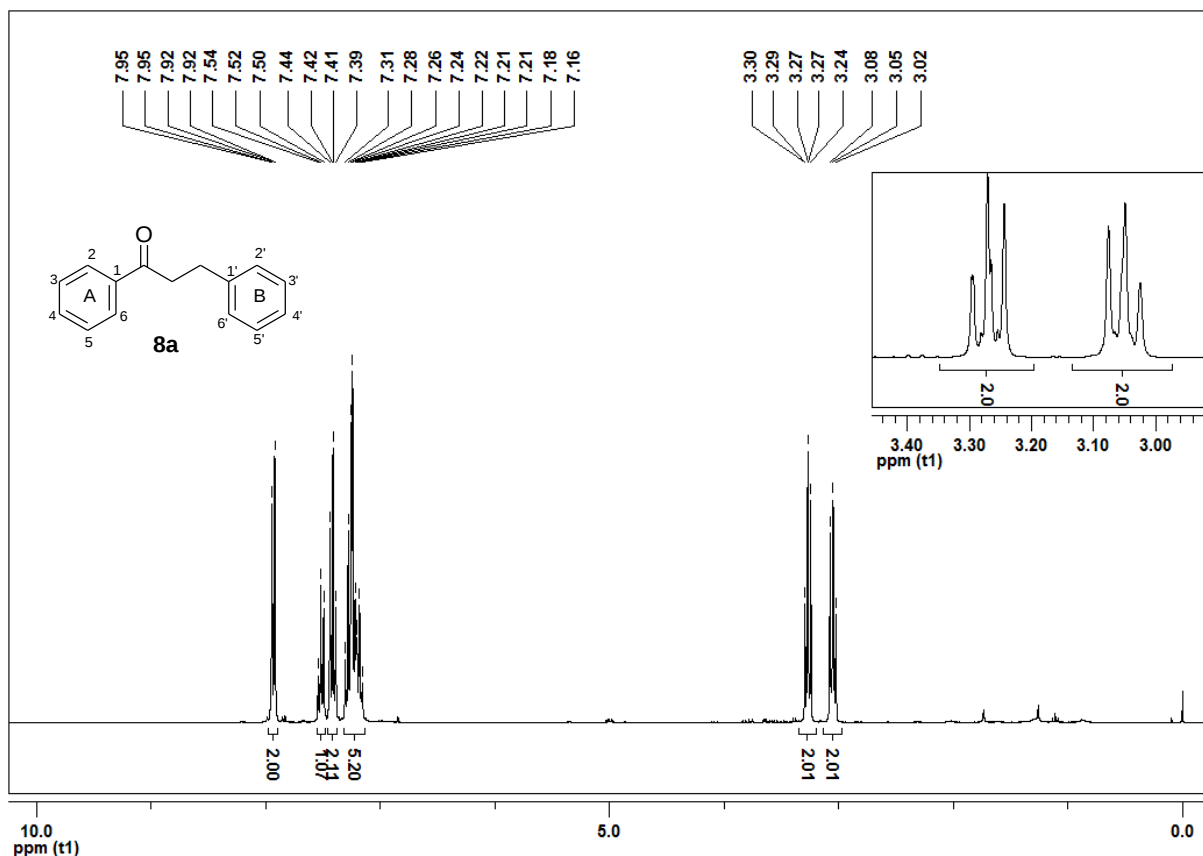
**Esquema 28**

Após o estudo da otimização da reação de redução, foi realizado o estudo do reuso do sistema glicerol e ácido hipofosforoso (Figura 8). Para isto, a reação foi extraída com uma mistura contendo 10% de acetato de etila em hexano. Foram utilizadas cinco porções de 5 mL cada. Após retirado todo o produto, o balão reacional foi colocado na bomba de vácuo para remoção de solvente residual. Então foi colocado novamente o disseleneto de difenila e adicionada a chalcona **3a**. Este procedimento foi realizado por cinco vezes obtendo-se rendimentos de 86, 82, 77, 74 e 71% respectivamente. Na Figura 8 encontra-se resumido o ciclo catalítico redutor do sistema PhSeSePh/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/glicerol.



**Figura 8:** Esquema do ciclo catalítico.

Os produtos reduzidos foram identificados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e Espectrometria de Massas. No espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8a** (Figura 9), podemos observar em 7,91-7,96 ppm um multipeto referente aos dois átomos de hidrogênio dos carbonos 2 e 6 do anel aromático A. Em 7,49-7,55 observa-se outro multipeto referente ao átomo de hidrogênio do carbono 4 deste anel. Observou-se em 7,39-7,44 um multipeto referente aos dois átomos de hidrogênio do carbono 3 e 5 deste anel aromático. Em 7,15-7,31 observa-se outro multipeto referente aos cinco átomos de hidrogênio do anel aromático B. Podemos ver em 3,27 ppm um tripleto, com *J* = 8,0 Hz referente aos dois átomos de hidrogênio do carbono ligado a carbonila. Em 3,05 ppm observou-se outro tripleto com *J* = 8,0 Hz, referente aos dois átomos de hidrogênio do carbono ligado ao anel aromático B.



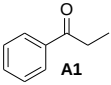
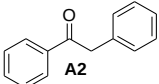
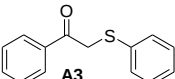
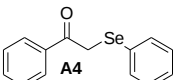
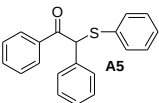
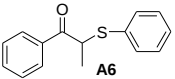
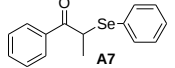
**Figura 9:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8a** (Figura 10), podemos observar em 199,03 ppm o sinal referente ao carbono carbonílico e na faixa de 141,2 a 126,0 ppm aparecem os sinais referentes aos carbonos aromáticos (8 sinais). Com base em dados espectroscópicos observado na literatura (Tabela 6) é possível supor que em 30,0 ppm observa-se o sinal referente ao carbono metilênico adjacente à carbonila, mais blindado que o carbono metilênico contendo um grupo fenila que é observado em 40,3 ppm.

Como pode ser observado nos dados espectroscópicos dos compostos da Tabela 6, os átomos de Se e S deixam o carbono ligado a eles mais blindado (campo mais alto) que o grupo fenila.

Comparando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **8a** com os espectros dos derivados contendo enxofre **5a** e selênio **7** é possível verificar o efeito dos átomos de calcogênios sobre o carbono 3 e sobre os hidrogênios vizinhos. Grupos metilênicos  $\alpha$  ou  $\beta$  ao átomo de calcogênio Y (S, Se e Te) apresentam sinais de deslocamento químico diferentes dos observados com compostos correspondentes que não possuem calcogênio.

**Tabela 6:** Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  de compostos encontrados na literatura.

| Composto                                                                                | CH<br>( $\delta = \text{ppm}$ ) | CH <sub>2</sub><br>( $\delta = \text{ppm}$ ) | CH <sub>3</sub><br>( $\delta = \text{ppm}$ ) | Referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|
| <br>A1 |                                 | 31,69                                        | 8,15                                         | 61a        |
| <br>A2 |                                 | 45,33                                        | -                                            | 62a        |
| <br>A3 |                                 | 41,20                                        | -                                            | 62b        |
| <br>A4 |                                 | 32,90                                        | -                                            | 62c        |
| <br>A5 | 60,3                            | -                                            | -                                            | 62d        |
| <br>A6 | 46,10                           | -                                            | 17,00                                        | 62e        |
| <br>A7 | 39,70                           | -                                            | 17,20                                        | 62e        |

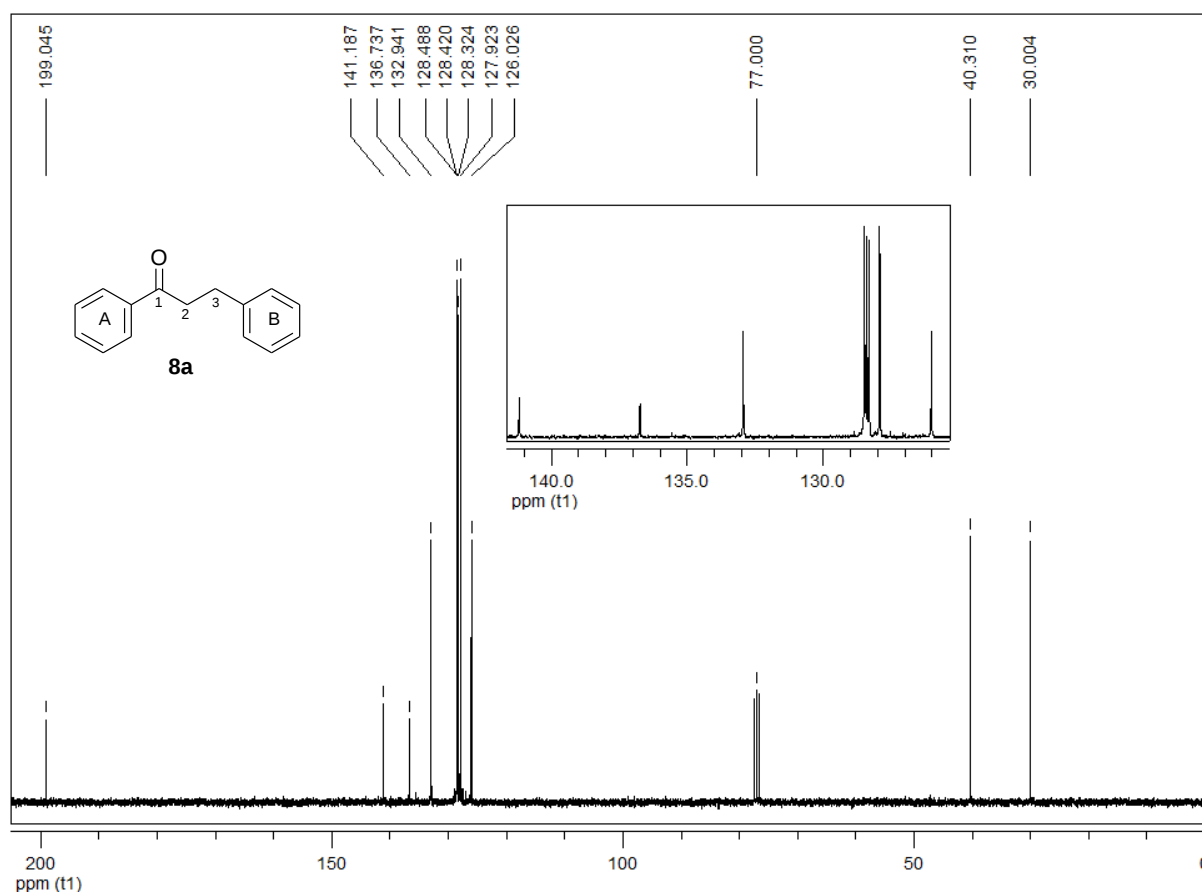
A desproteção dos hidrogênios vizinhos ao átomo de calcogênio é devido ao efeito de anisotropia diamagnética causado pelo volume deste átomo. Quando a molécula se orienta de maneira a que o campo magnético aplicado ( $B_0$ ) seja perpendicular ao plano de ligação C-Y, os elétrons do átomo volumoso circulam com maior mobilidade. Este movimento eletrônico é chamado de corrente diamagnética local e gera um campo magnético anisotrópico (não homogêneo) contrário ao campo magnético aplicado ( $B_0$ ).<sup>62</sup> Este campo anisotrópico desblinda as zonas laterais de forma não homogênea e sua magnitude diminui com a distância. Os prótons situados fora da região cônica estão desblindados e os que se encontram dentro estão blindados.<sup>63</sup>

Por outro lado, como os átomos de carbonos vizinhos ao átomo de calcogênio se encontram no interior da região cônica eles sofrem um efeito de blindagem e apresentam menor deslocamento químico (campo mais alto) que os carbonos de um grupamento alquila no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . A desblindagem do

<sup>61</sup> a) Lu, X.; Zhao, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6765; b) Khouzani, H. L.; Poorheravi, M. R.; Sadeghi, M.M.M.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7419; c) Wang, W.; Wang, J.; Li, H. Mei, Y.; Lou, B.; Xu, D.; Xie, D.; Guo, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5678; d) Arisawa, M.; Nihei, Y.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5729; e) Shindo, M.; Yoshikawa, T.; Mori, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8832.

<sup>62</sup> Silverstein R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 6ª Ed. **2000**, LTC, Rio de Janeiro, RJ, 460p.

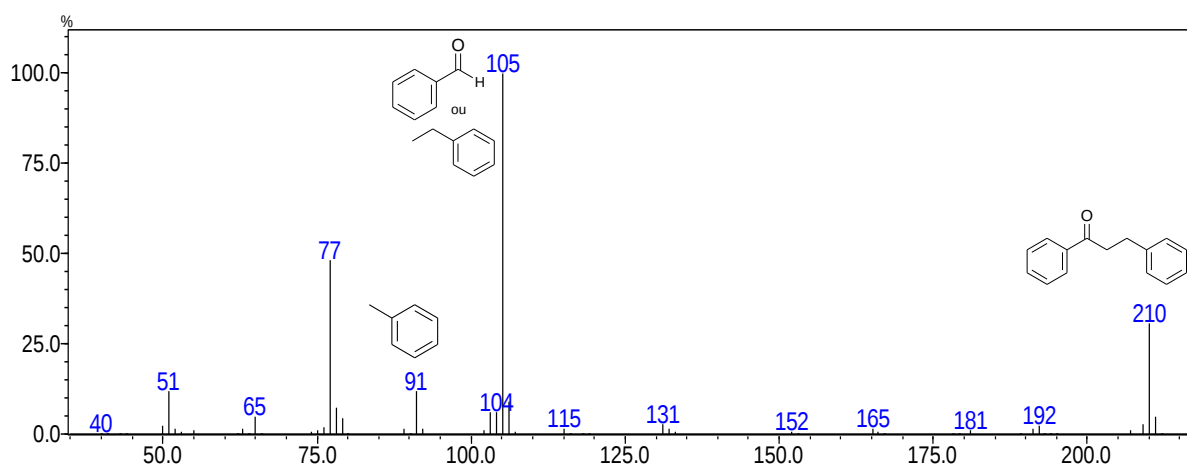
grupo metileno diretamente ligado ao átomo de calcogênio ( $R'Y-CH_2-R$ ), varia de acordo com o calcogênio e também com a eletronegatividade do grupo  $R'$  que está ligado ao átomo de calcogênio. Quanto mais volumoso o calcogênio, mais fácil a sua polarização devido à influência da eletronegatividade crescentes desses grupos ( $Csp^3 < Csp^2 < Csp$ ). Este efeito, além da anisotropia do calcogênio ( $Te > Se > S$ ), é transmitido ao carbono vizinho diminuindo a sua densidade eletrônica, provocando um pequeno deslocamento dos sinais dos hidrogênios metilênicos para campo mais baixo à medida que a eletronegatividade do grupo  $R'$  aumenta. Quanto mais afastado estiver o grupo metilênico do átomo de calcogênio, menor será o efeito.



**Figura 10:** Espectro de RMN  $^{13}C$  do composto **8a** em  $CDCl_3$  a 75 MHz.

No espectro de massas de baixa resolução do composto **8a** (Figura 11), nota-se o íon molecular  $M^+$  de 210, com intensidade de 30,62%. O fragmento  $m/z$  105 que também é o pico base com intensidade de 100%, é referente à perda do grupo fenila. Pela perda de outro grupo fenila tem-se o fragmento de  $m/z$  91 com

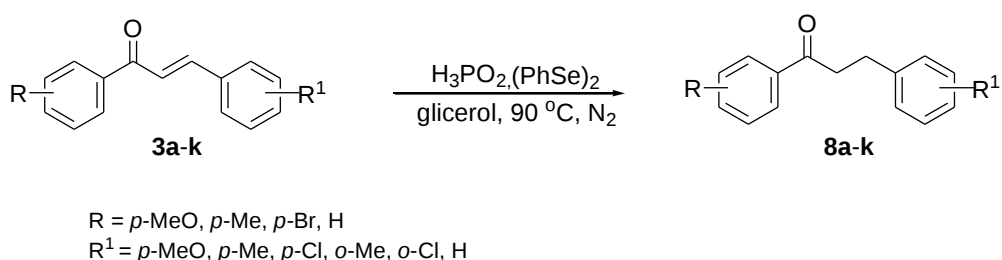
intensidade de 11,96%. Observa-se também o fragmento  $m/z$  77 com intensidade de 48,18%, mostrando a fragmentação do anel aromático.



**Figura 11:** Espectro de Massas do composto **8a**.

### 2.3.2. Sistematização da Reação de Redução de Chalconas

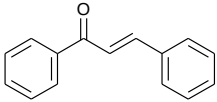
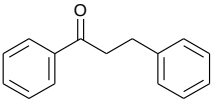
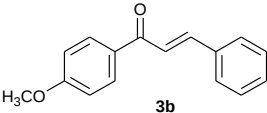
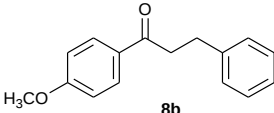
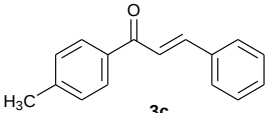
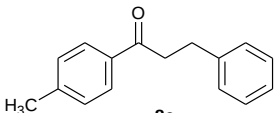
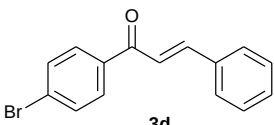
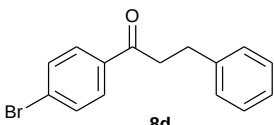
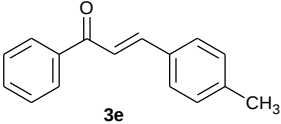
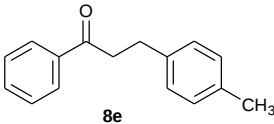
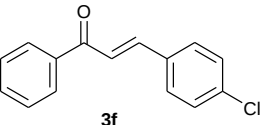
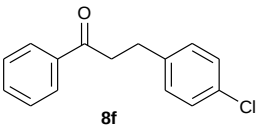
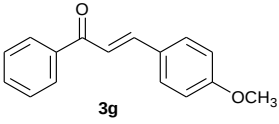
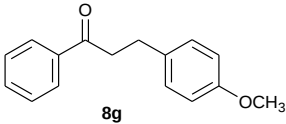
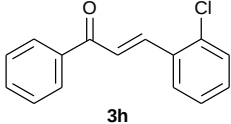
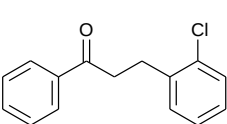
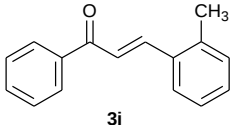
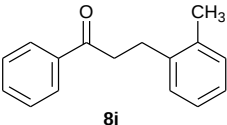
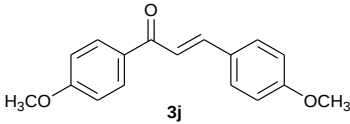
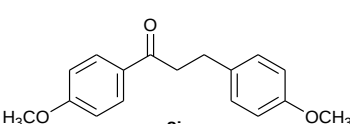
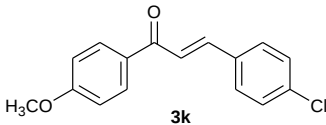
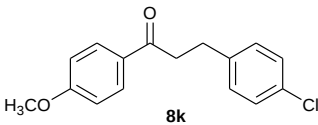
Após a determinação das melhores condições reacionais (Tabela 5, linha 4), o procedimento foi estendido para outras chalconas, com diferentes padrões de substituição (Esquema 29). Os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela 8.

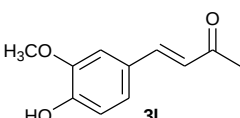
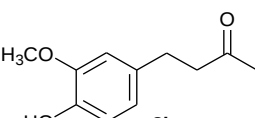


**Esquema 29**

Os produtos **8a-k** foram obtidos com bons rendimentos. Foi observado que a presença do grupo metila, elétron doador, proporcionou os produtos **8c**, **8e** e **8i** com rendimentos de 80, 87 e 78% tanto na posição *para* quanto na posição *orto* (Tabela 7, linhas 3, 5 e 9). Com o grupo metoxila também foi possível a formação dos produtos **8b** e **8g** em bons rendimentos 72 e 70% (Tabela 7, linhas 2 e 7), inclusive quando foi utilizado dois substituintes metoxila, o produto **8j** foi obtido com rendimento de 80% (Tabela 7, linha 10).

**Tabela 7:** Redução de chalconas **8a-k<sup>a</sup>**

| Linha | Chalcona <b>3</b>                                                                                | Produto <b>8</b>                                                                                  | Tempo (h) | Rend. <sup>b</sup> (%) |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|
| 1     | <br><b>3a</b>   | <br><b>8a</b>    | 2         | 89                     |
| 2     | <br><b>3b</b>   | <br><b>8b</b>   | 2         | 72                     |
| 3     | <br><b>3c</b>   | <br><b>8c</b>   | 2         | 80                     |
| 4     | <br><b>3d</b>   | <br><b>8d</b>   | 2         | 74                     |
| 5     | <br><b>3e</b>  | <br><b>8e</b>  | 2         | 87                     |
| 6     | <br><b>3f</b> | <br><b>8f</b> | 3         | 75                     |
| 7     | <br><b>3g</b> | <br><b>8g</b> | 2         | 70                     |
| 8     | <br><b>3h</b> | <br><b>8h</b>  | 2,5       | 74                     |
| 9     | <br><b>3i</b> | <br><b>8i</b>  | 2         | 78                     |
| 10    | <br><b>3j</b> | <br><b>8j</b> | 2         | 80                     |
| 11    | <br><b>3k</b> | <br><b>8k</b> | 2,5       | 87                     |

|    |                                                                                         |                                                                                          |     |    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|
| 12 | <br>3I | <br>8I | 0,5 | 68 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|

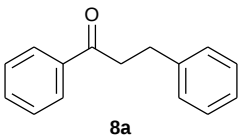
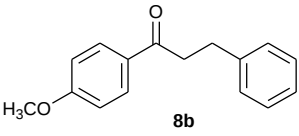
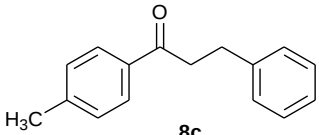
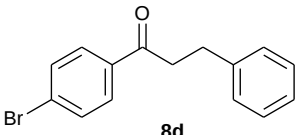
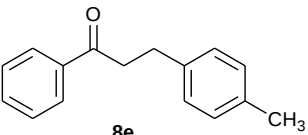
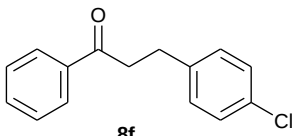
<sup>a</sup>Reações realizadas na presença de disseleneto de difenila **6** (0,5 mmol), H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (0,2 mL), glicerol (1 mL), e **3** (0,5 mmol) sob atmosfera de N<sub>2</sub>. <sup>b</sup>Rendimento dos produtos isolados por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt).

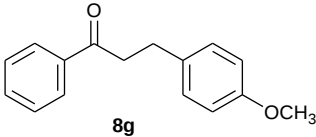
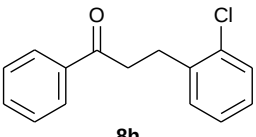
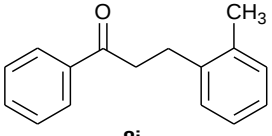
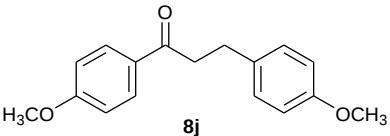
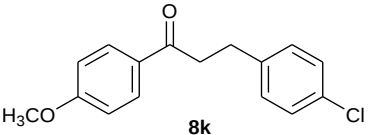
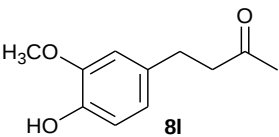
Também foram obtidos bons resultados ao utilizar grupos atratores de elétrons como o bromo formando o produto **8d** com 74% de rendimento (Tabela 7, linha 4) e o cloro tanto na posição *para* quanto *orto*, com rendimentos de 75 e 74%, respectivamente (Tabela 7, linhas 6 e 8). Ao utilizarmos uma chalcona com um substituinte metoxila e outro substituinte cloro obteve-se rendimento de 87% do produto **8k** (Tabela 7, linha 11).

Por fim utilizamos a mesma metodologia para a redução da deidrozingerona **3I** onde foi possível a obtenção da zingerona **8I**, um produto natural, com rendimento de 68% (Tabela 7, linha 12).

Após serem isolados, os produtos foram devidamente identificados por análises de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectrometria de massas, e os dados espectrais encontram-se listados na Tabela 8.

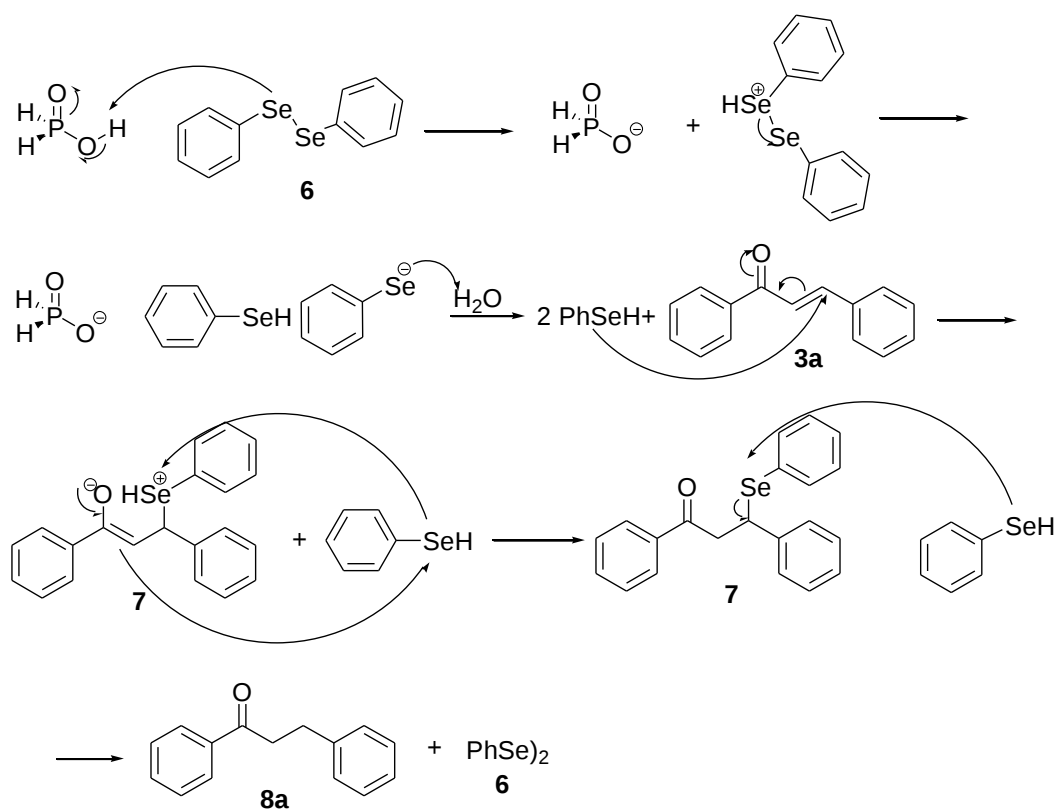
**Tabela 8:** Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e EM de baixa resolução dos produtos sintetizados.

| Linha | Produto 8                                                                                 | RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), Frequência (MHz), $\delta$ (ppm), J (Hz)                                                                                                                                                                                                                                                                        | EM (m/z) Intensidade (%)                                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | <br>8a   | RMN $^1\text{H}$ , 300, $\delta$ : 7,91-7,96 (m, 2H); 7,49-7,55 (m, 1H); 7,39-7,44 (m, 2H); 7,15-7,31 (m, 5H); 3,27 (t, $J=8,0$ , 2H); 3,05 (t, $J=8,0$ , 2H).<br>RMN $^{13}\text{C}$ , 75, $\delta$ : 199,0; 141,2; 136,7; 132,9; 128,5; 128,4; 128,3; 127,9; 126,1; 40,3; 30,0.                                                        | 210 ( $\text{M}^+$ , 31), 105 (100), 91 (12), 77 (48).                                                                    |
| 2     | <br>8b   | RMN $^1\text{H}$ , 300, $\delta$ : 7,93 (d, $J=8,9$ , 2H); 7,19-7,32 (m, 5H); 6,92 (d, $J=8,9$ , 2H); 3,85 (s, 3H); 3,21-3,27 (m, 2H); 3,05 (t, $J=8,0$ , 2H).<br>RMN $^{13}\text{C}$ , 75, $\delta$ : 197,8; 163,4; 141,4; 130,3; 129,9; 128,5; 128,4; 126,0; 113,7; 55,4; 40,1; 30,3.                                                  | 240 ( $\text{M}^+$ , 18), 136 (9), 135 (100), 107 (11), 92 (12), 77 (25), 64 (6), 51 (2).                                 |
| 3     | <br>8c  | RMN $^1\text{H}$ , 400, $\delta$ : 7,84 (d, $J=8,1$ , 2H); 7,18-7,30 (m, 7H); 3,25 (t, $J=8,0$ , 2H); 3,05 (t, $J=8,0$ , 2H); 2,38 (s, 3H).<br>RMN $^{13}\text{C}$ , 100, $\delta$ : 198,8; 143,7; 141,4; 134,4; 129,2; 128,5; 128,4; 128,1; 126,0; 40,3; 30,2; 21,5.                                                                    | 224 ( $\text{M}^+$ , 15), 209 (27), 120 (9), 119 (100), 105 (6), 91 (46), 77 (6), 65 (19), 51 (4).                        |
| 4     | <br>8d | RMN $^1\text{H}$ , 300, $\delta$ : 7,80 (d, $J=8,7$ , 2H); 7,57 (d, $J=8,7$ , 2H); 7,17-7,32 (m, 5H); 3,22-3,28 (m, 2H); 3,05 (t, $J=8,0$ , 2H).<br>RMN $^{13}\text{C}$ , 75, $\delta$ : 198,1; 141,0; 135,5; 131,9; 129,5; 128,5; 128,4; 128,2; 126,2; 40,3; 30,0.                                                                      | 288 ( $\text{M}^+$ , 24), 209 (31), 185 (94), 183 (100), 157 (20), 155 (21), 105 (37), 91 (29), 77 (17), 65 (10), 51 (9). |
| 5     | <br>8e | RMN $^1\text{H}$ , 400, $\delta$ : 7,93-7,95 (m, 2H); 7,53 (t, $J=7,2$ , 1H); 7,41-7,45 (m, 2H); 7,13 (d, $J=8,0$ , 2H); 7,09 (d, $J=8,0$ , 2H); 3,26 (t, $J=8,0$ , 2H); 3,02 (t, $J=8,0$ , 2H); 2,31 (s, 3H).<br>RMN $^{13}\text{C}$ , 100, $\delta$ : 199,3; 138,2; 136,9; 135,6; 132,9; 129,2; 128,5; 128,2; 128,0; 40,5; 29,7; 20,9. | 224 ( $\text{M}^+$ , 30), 209 (7), 119 (16), 105 (100), 91 (8), 77 (37), 51 (7).                                          |
| 6     | <br>8f | RMN $^1\text{H}$ , 300, $\delta$ : 7,92-7,95 (m, 2H); 7,52-7,57 (m, 1H); 7,41-7,46 (m, 2H); 7,23 (d, $J=8,6$ , 2H); 7,16 (d, $J=8,6$ , 2H); 3,23-3,29 (m, 2H); 3,00-3,05 (m, 2H).<br>RMN $^{13}\text{C}$ , 75, $\delta$ : 198,7; 139,7; 136,7; 133,1; 131,8; 129,8; 128,6; 128,5; 127,9; 40,2; 29,3.                                     | 244 ( $\text{M}^+$ , 18), 125 (8), 105 (100), 77 (47), 51 (12).                                                           |

| Linha | Produto 8                                                                                     | RMN (CDCl <sub>3</sub> ), Frequência (MHz), δ (ppm), J (Hz)                                                                                                                                                                                                                                                            | EM (m/z) Intensidade (%)                                                                                    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7     |  <p>8g</p>   | <p>RMN <sup>1</sup>H, 400, δ: 7,93 (d, J=7,6, 2H); 7,53 (t, J=7,1, 1H); 7,42 (t, J=7,5, 2H); 7,15 (d, J= 8,2, 2H); 6,83 (d, J=8,2, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,24 (t, J=7,8, 2H); 3,0 (t, J=7,8, 2H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 100, δ: 199,3; 158,0; 136,9; 133,3; 132,9; 129,3; 128,5; 128,0; 113,9; 55,2; 40,6; 29,3.</p> | <p>240 (M<sup>+</sup>, 31), 135 (12), 121 (100), 108 (21), 105 (47), 91 (11), 77 (45), 65 (5), 51 (10).</p> |
| 8     |  <p>8h</p>   | <p>RMN <sup>1</sup>H, 300, δ: 7,94-7,97 (m, 2H); 7,51-7,57 (m, 1H); 7,41-7,46 (m, 2H); 7,28-7,36 (m, 2H); 7,12-7,21 (m, 2H); 3,27-3,33 (m, 2H); 3,14-3,20 (m, 2H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 75, δ: 198,9; 138,8; 136,7; 133,9; 133,1; 130,7; 129,5; 128,5; 128,0; 127,7; 126,9; 38,4; 28,3.</p>                      | <p>243 (M<sup>+</sup>, 1), 210 (13), 209 (79), 105 (100), 103 (7), 77 (54), 51 (12).</p>                    |
| 9     |  <p>8i</p>  | <p>RMN <sup>1</sup>H, 300, δ: 7,94-7,97 (m, 2H); 7,51-7,57 (m, 1H); 7,41-7,46 (m, 2H); 7,12-7,20 (m, 4H); 3,21-3,26 (m, 2H); 3,02-3,07 (m, 2H); 2,34 (s, 3H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 75, δ: 199,3; 139,3; 136,8; 135,9; 133,0; 130,3; 128,7; 128,5; 128,0; 126,3; 126,1; 39,0; 27,4; 19,3.</p>                     | <p>224 (M<sup>+</sup>, 9), 206 (30), 119 (11), 105 (100), 104 (24), 91 (10), 77 (38), 51 (7).</p>           |
| 10    |  <p>8j</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H, 300, δ: 7,91 (d, J=8,9, 2H); 7,15 (d, J=8,7, 2H); 6,90 (d, J=8,9, 2H); 6,83 (d, J= 8,7, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,16-3,22 (m, 2H); 2,95-3,00 (m, 2H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 75, δ: 197,8; 163,3; 157,8; 133,3; 130,1; 129,8; 129,2; 113,8; 113,6; 55,3; 55,1; 40,2; 29,3.</p>      | <p>270 (M<sup>+</sup>, 29), 135 (100), 134 (13), 121 (54), 108 (9), 107 (9), 91 (6), 77 (20).</p>           |
| 11    |  <p>8k</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H, 300, δ: 7,92 (d, J=8,9, 2H); 7,24 (d, J=8,5, 2H); 7,16 (d, J=8,5, 2H); 6,91(d, J=8,9, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,21 (t, J=7,7, 2H); 3,01 (t, J=7,7, 2H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 75, δ: 197,3; 163,4; 139,8; 131,7; 130,2; 129,7(2C); 128,4; 113,7; 55,6; 39,6; 29,4.</p>                           | <p>274 (M<sup>+</sup>, 11), 135 (100), 107 (11), 92 (11), 77 (20).</p>                                      |
| 12    |  <p>8l</p> | <p>RMN <sup>1</sup>H, 300, δ: 6,81 (d, J=8,0, 1H); 6,64-6,70 (m, 2H); 5,73 (sl, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,80-2,85 (m, 2H); 2,70-2,75 (m, 2H); 2,13 (s, 3H).</p> <p>RMN <sup>13</sup>C, 75, δ: 208,3; 146,3; 143,8; 132,7; 120,6; 114,3; 110,0; 55,7; 45,4; 30,0; 29,3.</p>                                                  | <p>194 (M<sup>+</sup>, 43), 151 (12), 137 (100), 119 (24), 91 (23), 77 (10), 43 (27).</p>                   |

Os resultados demonstraram que sem disseleneto de difenila não ocorre a formação do produto de redução e também que há necessidade de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  para que a reação ocorra. Com base nessas informações e no artigo proposto por Nishiyama e colaboradores,<sup>49</sup> onde é possível a redução da dupla ligação carbono-carbono de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando  $\text{NaSeH}$ , foi proposto um possível mecanismo para a reação de redução de chalconas (Esquema 30).

No primeiro passo da reação, o disseleneto de difenila **6** reagiria com o  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , liberando 2 equivalentes de  $\text{PhSeH}$  após protonação pela água. Em seguida, ocorre a adição-1,4 do benzenosselenenol a chalcona **3a**, onde o nucleófilo ataca o carbono  $\beta$  da cetona formando a 3-fenilselenoidrochalcona **7** como intermediário. Posteriormente, outra molécula de benzenosselenenol ataca o átomo de selênio da 3-fenilselenoidrochalcona **7**, levando à formação de uma nova ligação Se-Se que provoca a quebra da ligação C-S formando o produto **8a** e o disseleneto de difenila.



Esquema 30

## **Considerações Finais e Conclusão**

Considerando os objetivos propostos para este trabalho e analisando os resultados obtidos, podemos observar que foi possível através de uma reação *one pot*, partindo de aldeídos aromáticos, cetonas aromáticas e tióis, a formação de dez 3-tioidrochalconas, sendo três inéditas. Nesta reação utilizou-se o glicerol como solvente verde e ambientalmente correto e  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  como catalisador sólido heterogêneo, onde foi possível a formação dos produtos em bons rendimentos, tanto a partir de reagentes sólidos como líquidos, pois o uso de um solvente verde, como o glicerol, facilita a reação se comparado a uma metodologia livre de solvente. Os resultados deste estudo já foram publicados na revista *Synthetic Communications* **2014**, *44*, 49-58.

Embora não tenha sido possível obter as 3-fenilselenoidrochalconas foi possível realizar a redução-1,4 seletiva de chalconas a partir do disseleneto de difenila, na presença de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  e glicerol a 90 °C. Nestas condições de reação, doze produtos de redução foram sintetizados com rendimentos de 68-89%. Os resultados deste estudo foram submetidos à publicação em revista da área, atingindo os objetivos desse trabalho.

Dando continuidade a este trabalho, os compostos obtidos estão sendo encaminhados para testes de atividades biológicas para avaliar as aplicações desses produtos, valorizando os resultados obtidos.

**Parte Experimental**

### **3.1. Materiais e Métodos**

#### **3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 300 e 500 MHz (Departamento de Química – USP) e na frequência de 200 e 400 MHz (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ) e  $\text{CDCl}_3$  (para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = sinpleto, sl = sinpleto largo, d = dupleto, t = tripleto, m = multipuleto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). O programa utilizado para análise dos dados foi o Mestre C.

#### **3.1.2. Espectrometria de Massas**

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massa por impacto eletrônico de marca Shimadzu – modelo QP 2010 (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - UFPel – Pelotas/RS).

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massa de alta resolução de íon ciclotron com transformada de fourier de marca Bruker Daltonics 4,7 T (BioApex II) (Departamento de Ciências Farmacêuticas – Ribeirão Preto – USP).

#### **3.1.3. Solventes e Reagentes**

Os solventes hexano e acetato de etila ( $\text{AcOEt}$ ) foram purificados por destilação fracionada. Alguns reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação e outros foram obtidos através dos métodos apresentados na seção 3.2.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou

mistura de solventes hexano/acetato de etila. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais: Silicagel 60 F<sub>254</sub> (20 x 20 cm, Merck). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

### **3.2. Tratamento de solventes e auxiliares**

Foi necessário para a realização de diversos procedimentos o uso de alguns solventes, e auxiliares, para que isso fosse possível em alguns casos foi necessário o tratamento dessas substâncias que serão mostradas a seguir.

#### **3.2.1. Procedimento para a secagem do sulfato de magnésio**

Colocou-se o sulfato de magnésio hidratado em uma cápsula de porcelana, levou-se ao forno elétrico no período de 2 horas sob temperatura de 250 °C. Deixou-se resfriar, triturou-se em um gral, obtendo-se o sulfato de magnésio anidro.

#### **3.2.2. Recuperação da sílica gel**

Para a recuperação da sílica gel utilizada em coluna cromatográfica, esta deve passar por várias etapas, primeiro é lavada com etanol até que a sua cor se torne o mais branca possível, em seguida é retirado o excesso de solvente por filtração, a próxima etapa é colocar em um forno por 3 h aumentando a temperatura gradativamente na faixa de 50-150 °C retirando assim o restante do etanol contido na sílica.

A última etapa é a calcinação da sílica, onde esta é levada a uma mufla por 2 dias a altas temperaturas de até 500 °C retirando assim qualquer resquício de matéria orgânica contida como resíduo. Após esfriar, esta é armazenada em frascos plásticos devidamente rotulados.

Este processo pode ser repetido diversas vezes, obtendo sílica recuperada pela primeira vez, segunda vez e etc., sem diminuir significativamente suas propriedades, se o tratamento for realizado corretamente.

### 3.2.3. Preparação do revelador químico para CCD

Para a preparação do revelador químico a base de vanilina inicialmente é misturado em um erlenmeyer 21,5 mL de água destilada e 21,5 mL de álcool etílico devidamente medido, pesar 4,9 g de vanilina e adicionar sobre a solução, agitar o recipiente até que forme uma única fase.

Com o auxílio de uma pipeta graduada adicionar com cuidado o volume de 2,2 mL de ácido sulfúrico, em pequenas quantidades para não ocorrer uma reação violenta, esta solução final é transferida para um frasco de vidro, e o revelador pode ser imediatamente utilizado.

### 3.2.4. Preparação da KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50%)

Para a preparação do fluoreto de potássio suportado em alumina, pesou-se 4,0 g de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutra e 6,0 g KF.2H<sub>2</sub>O em um cadinho de porcelana, adiciona-se então 10 ml de H<sub>2</sub>O. A suspensão foi agitada por 1 hora e após levada ao forno e seca por 1 hora a 80 °C, em seguida aumentou-se a temperatura para 100 °C, 200 °C e 300 °C respectivamente, permanecendo no forno por mais 3 horas. Após foi armazenada em um dessecador. O conteúdo de KF é 50% (m/m).

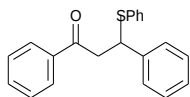
### 3.2.5. Síntese do disseleneto de difenila

Em um balão de 3 bocas de 1 litro, flambado, sob atmosfera inerte, equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e funil de adição, colocou-se magnésio metálico (6,75 g; 0,29 mol), alguns cristais de iodo e THF anidro (100 mL). Em seguida, adicionou-se, lentamente, aproximadamente 17% da solução de bromobenzeno (0,27 mol em 100 mL de THF). Após alguns minutos de agitação, adicionou-se, lentamente, o restante da solução do bromobenzeno, através do funil de adição. Após praticamente todo magnésio ter sido consumido, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de sólidos, através do qual passou-se a adicionar selênio elementar (21,33 g; 0,27 mol) em pequenas porções, durante um período de 30 minutos. Deixou-se a mistura agitando por 14 horas a temperatura ambiente. Após adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (aq.) até a neutralização da solução. Deixou-se o sistema reacional aberto sob

agitação durante 4 horas para a total oxidação do selenol ao disseleneto de difenila. Extraíu-se com acetato de etila (5 x 50 mL), secou-se sob  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Recristalizou-se o produto em hexano obtendo um sólido amarelo.<sup>63</sup>

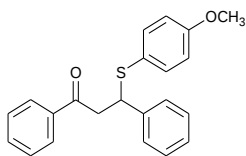
### 3.2.6. Síntese de 3-tioidrochalconas

Em um balão de 2 bocas de 25 mL colocou-se a acetofenona (1 mmol) e o aldeído apropriado (1,2 mmol),  $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$  50% (0,07 g) e 5 mL de glicerol. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C durante 4 h sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Decorrido este tempo, acrescentou-se o tiol (2 mmol) e a reação foi acompanhada por CCD. Após o tempo indicado na Tabela 3, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (10 mL), e lavou-se com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e a seguir foi evaporado o solvente em rota evaporador a pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando acetato de etila/hexano como eluente, obtendo-se os produtos com rendimentos de 78-55%.



**1,3-Difenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona (5a):** Rend: 0.248g (78%);

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,87 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H), 7,30-7,34 (m, 4H), 7,16-7,26 (m, 6H), 4,95 (dd,  $J$  = 8,2 e 6,0 Hz, 1H), 3,65 (dd,  $J$  = 17,2 e 8,2 Hz, 1H), 3,57 (dd,  $J$  = 17,2 e 6,0 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 197,0; 141,2; 136,7; 134,2; 133,2; 132,7; 128,8; 128,6; 128,4; 128,0; 127,8; 127,5; 127,3; 48,2; 44,7. MS (Intensidade relativa)  $m/z$  318 (5), 209 (7), 105 (100), 77 (28).

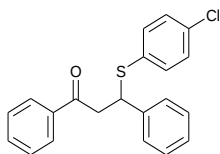


**1,3-Difenil-3-(4-metoxifenilsulfanil)propan-1-ona (5b):** Rend:

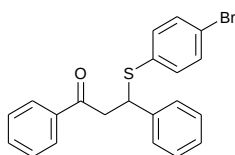
0.226g (65%); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,86 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,41 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,15-7,27 (m, 7H), 6,74 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 4,78

<sup>63</sup> Sharpless, K. B.; Voun, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.

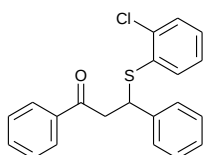
(dd,  $J = 7,8$  e  $6,6$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (dd,  $J = 17,2$  e  $7,8$  Hz, 1H), 3,56 (dd,  $J = 17,2$  e  $6,6$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197,0$ ; 159,8; 141,3; 136,7; 136,1; 133,1; 128,3; 128,0; 127,8; 127,2; 124,1; 114,3; 55,2; 49,3; 44,2. MS (Intensidade relativa)  $m/z$  348 (4), 140 (14), 105 (100), 77 (31).



**1,3-Difenil-3-(4-clorofenilsulfanil)propan-1-ona (5c):** Rend: 0.211g (60%); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,87$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,52 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,41 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,29 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,14-7,25 (m, 7H), 6,74 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,91 (dd,  $J = 7,6$  e  $6,6$  Hz, 1H), 3,61 (dd,  $J = 17,2$  e  $7,6$  Hz, 1H), 3,56 (dd,  $J = 17,2$  e  $6,6$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 196,6$ ; 140,9; 136,6; 134,1; 133,7; 133,3; 132,6; 128,9; 128,6; 128,4; 128,0; 127,7; 127,4; 48,4; 44,5. MS (Intensidade relativa)  $m/z$  352 (3), 207 (17), 105 (100), 77 (34).

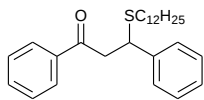


**1,3-Difenil-3-(4-bromofenilsulfanil)propan-1-ona (5d):** Rend: 0.250g (63%); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,88$  (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,54 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,42 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,25 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 4,92 (dd,  $J = 7,8$  e  $6,6$  Hz, 1H), 3,62 (dd,  $J = 17,2$  e  $7,8$  Hz, 1H), 3,56 (dd,  $J = 17,2$  e  $6,6$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 196,6$ ; 140,9; 136,6; 134,2; 133,3; 133,2; 131,9; 128,6; 128,5; 128,0; 127,7; 127,5; 121,8; 48,3; 44,5. MS (Intensidade relativa)  $m/z$  396 (2), 207 (9), 105 (100), 77 (26).

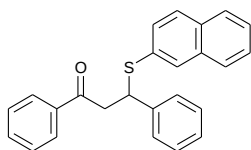


**1,3-Difenil-3-(2-clorofenilsulfanil)propan-1-ona (5e):** Rend: 0.211g (60%); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,87$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,53 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 4H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,25 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,18 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 2H), 5,12 (dd,  $J = 8,6$  e  $5,4$  Hz, 1H), 3,74 (dd,  $J = 17,2$  e  $8,6$  Hz, 1H), 3,58 (dd,  $J = 17,2$  e  $5,4$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 196,6$ ; 140,5; 136,5; 135,9; 133,7; 133,2; 132,7; 129,8; 128,6; 128,5; 128,1; 128,0; 127,8; 127,5; 127,0; 46,6; 44,8. MS (Intensidade relativa)  $m/z$  352 (2), 207 (10), 105 (100),

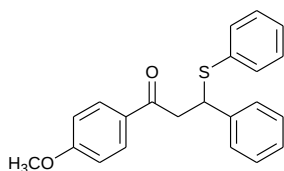
77 (28). HRMS calculada para  $C_{21}H_{17}ClOS$ :  $[M + H]^+$  353,0767. Encontrada: 353,0765.



**1,3-Difenil-3-(dodecilsulfanil)propan-1-ona (5f):** Rend: 0.262g (64%); RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,90 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 4H), 7,29 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,20 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 4,55 (dd,  $J$  = 7,4 e 6,8 Hz, 1H), 3,54 (dd,  $J$  = 17,0 e 7,4 Hz, 1H), 3,51 (dd,  $J$  = 17,0 e 6,8 Hz, 1H), 2,26-2,39 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 18H), 0,88 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 196,9; 142,3; 136,8; 133,1; 128,5; 128,4; 128,0; 127,8; 127,1; 45,4; 44,3; 31,9; 31,5; 29,6; 29,5(2C); 29,4; 29,3; 29,1; 29,0; 28,8; 22,6; 14,1. MS (Intensidade relativa)  $m/z$  396 (2), 207 (9), 105 (100), 77 (26). HRMS calculada para  $C_{27}H_{38}OS$ :  $[M + H]^+$  411,2722. Encontrada: 411,2712.

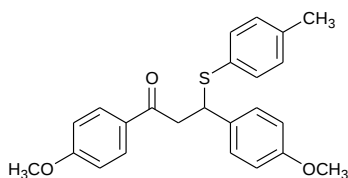


**1,3-Difenil-3-(nafitilsulfanil)propan-1-ona (5g):** Rend: 0.209g (57%); RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,86 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 2H), 7,51 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 7H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,17 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,07 (dd,  $J$  = 8,0 e 6,2 Hz, 1H), 3,68 (dd,  $J$  = 17,2 e 8,0 Hz, 1H), 3,61 (dd,  $J$  = 17,2 e 6,2 Hz, 1H). RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 197,0; 141,1; 136,7; 133,5; 133,2; 132,4; 131,6; 131,5; 129,8; 128,5; 128,4; 128,3; 128,0; 127,8; 127,6; 127,5; 127,4; 126,2; 48,1; 44,7. MS (Intensidade relativa)  $m/z$  352 (2), 207 (10), 105 (100), 77 (28). HRMS calculada para  $C_{21}H_{17}ClOS$ :  $[M + H]^+$  353,0767. Encontrada: 353,0765.

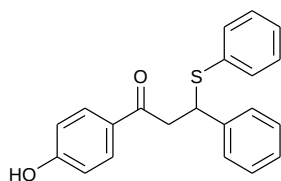


**1-(4-metoxifenil)-3-fenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona (5h):** Rend: 0.212g (61%); RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,86 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 7,30-7,34 (m, 4H), 7,15-7,25 (m, 6H), 6,88 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 4,95 (dd,  $J$  = 8,2 e 6,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (dd,  $J$  = 17,0 e 8,2 Hz, 1H), 3,52 (dd,  $J$  = 17,0 e 6,0 Hz, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 195,4; 163,5; 141,3; 134,3; 132,6; 130,3; 129,8; 128,8; 128,4; 127,7; 127,4; 127,2; 113,7; 55,4; 48,3; 44,2. MS (Intensidade relativa)  $m/z$  348 (2), 207 (10), 135 (100), 77 (16).



**1,3-Bis-(4-metoxifenil)-3-(4-metilfenilsulfanil)propan-1-ona (5i):** Rend: 0.215g (55%); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,84 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 4H), 7,03 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 6,88 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 6,77 (dd,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 4,85 (dd,  $J$  = 8,6 e 5,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); 3,55 (dd,  $J$  = 16,8 e 8,6 Hz, 1H); 3,46 (dd,  $J$  = 16,8 e 5,8 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 195,7; 163,5; 158,6; 137,6; 133,3; 130,7; 130,3; 129,9; 129,6; 128,8; 113,7; 113,6; 55,4; 55,1; 48,2; 44,2; 21,1. MS (Intensidade relativa)  $m/z$  335 (1), 268 (18), 135 (100), 77 (19).

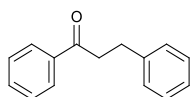


**1-(4-hidroxifenil)-3-fenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona (5j):** Rend: 0.190g (57%); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,82 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,33 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 6H), 6,83 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 4,94 (dd,  $J$  = 8,2 e 6,0 Hz, 1H), 3,59 (dd,  $J$  = 17,0 e 8,2 Hz, 1H), 3,51 (dd,  $J$  = 17,0 e 6,0 Hz, 1H), 1,58 (sl, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 195,9; 160,4; 141,2; 134,2; 132,7; 130,7; 129,8; 128,8; 128,4; 127,8; 127,5; 127,3; 115,4; 48,4; 44,3. MS (Intensidade relativa)  $m/z$  334 (3), 199 (100), 77 (11).

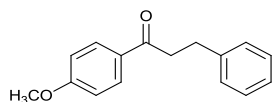
### 3.2.7. Procedimento para redução de chalconas

Em um balão de 2 bocas de 25 mL adicionou-se o disseleneto de difenila (0,5 mmol; 0,156 g), em seguida adicionou-se o glicerol (1 mL) e o ácido hipofosforoso (0,2 mL). Após acrescentou-se a chalcona (0,5 mmol) e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 90 °C e atmosfera de  $\text{N}_2$ . A reação foi acompanhada por CCD e após o tempo indicado na Tabela 7, a mistura reacional foi

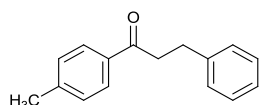
resfriada a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (10 mL), e lavou-se com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e a seguir foi evaporado o solvente em rota evaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando acetato de etila/hexano como eluente, obtendo-se os produtos com rendimentos de 70-89%.



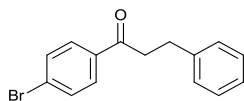
**1,3-difenil-1-propanona (8a):** Rend: 0.093g (89%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,96-7,91 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,31-7,15 (m, 5H), 3,27 (t,  $J$  = 8,0, 2H), 3,05 (t,  $J$  = 8,0, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 199,0; 141,2; 136,7; 132,9; 128,5; 128,4; 128,3; 127,9; 126,1; 40,3; 30,0. MS (intensidade relativa)  $m/z$  210 ( $\text{M}^+$ , 31), 105 (100), 91 (12), 77 (48).



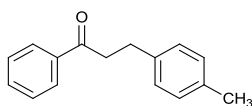
**1-(4-metoxifenil)-3-fenilpropan-1-ona (8b):** Rend: 0.086g (72%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,93 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,32-7,19 (m, 5H), 6,92 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 2H); 3,05 (t,  $J$  = 8,0, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 197,8; 163,4; 141,4; 130,3; 129,9; 128,5; 128,4; 126,0; 113,7; 55,4; 40,1; 30,3. MS:  $m/z$  (intensidade relativa.) 240 (18), 136 (9), 135 (100), 107 (11), 92 (12), 77 (25), 64 (6), 51 (2).



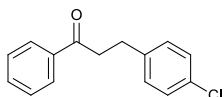
**3-fenil-1-(p-tolil)propan-1-ona (8c):** Rend: 0.090g (80%); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,84 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 7,30-7,18 (m, 7H), 3,25 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 3,05 (t,  $J$  = 8,0, 2H), 2,38 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,8; 143,7; 141,4; 134,4; 129,2; 128,5; 128,4; 128,1; 126,0; 40,3; 30,2; 21,5. MS:  $m/z$  (intensidade relativa) 224 (15), 209 (27), 120 (9), 119 (100), 105 (6), 91 (46), 77 (6), 65 (19), 51 (4).



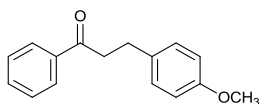
**1-(4-bromofenil)-3-fenilpropan-1-ona (8d):** Rend: 0.107g (74%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,80 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,57 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,32-7,17 (m, 5H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,05 (t,  $J$  = 8,0, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,1; 141,0; 135,5; 131,9; 129,5; 128,5; 128,4; 128,2; 126,2; 40,3; 30,0. MS:  $m/z$  (intensidade relativa) 288 (24), 209 (31), 185 (94), 183 (100), 157 (20), 155 (21), 105 (37), 91 (29), 77 (17), 65 (10), 51 (9).



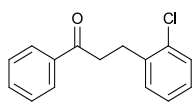
**1-fenil-3-(p-tolil)propan-1-ona (8e):** Rend: 0.097g (87%); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,95-7,93 (m, 2H), 7,53 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,13 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 3,26 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 3,02 (t,  $J$  = 8,0, 2H), 2,31 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 199,3; 138,2; 136,9; 135,6; 132,9; 129,2; 128,5; 128,2; 128,0; 40,5; 29,7; 20,9. MS:  $m/z$  (intensidade relativa) 225 (5), 224 (30), 209 (7), 119 (16), 105 (100), 91 (8), 77 (37), 51 (7).



**3-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ona (8f):** Rend: 0.085g (70%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,95-7,92 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,23 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 7,16 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H); 3,05-3,00 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,7; 139,7; 136,7; 133,1; 131,8; 129,8; 128,6; 128,5; 127,9; 40,2; 29,3. MS:  $m/z$  (intensidade relativa) 244 (18), 125 (8), 105 (100), 77 (47), 51 (12).

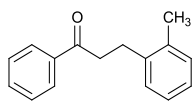


**3-(4-metoxifenil)-1-fenilpropan-1-ona (4g):** Rend: 0.090g (75%); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,93 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 1H), 7,42 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 7,15 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 6,83 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,24 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H); 3,00 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 199,3; 158,0; 136,9; 133,3; 132,9; 129,3; 128,5; 128,0; 113,9; 55,2; 40,6; 29,3; MS:  $m/z$  (intensidade relativa) 240 (31), 135 (12), 121 (100), 108 (21), 105 (47), 91 (11), 77 (45), 65 (5), 51 (10).



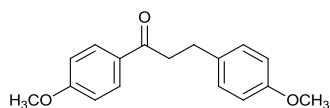
**3-(2-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ona (8h):** Rend: 0.090g (74%); RMN

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,97-7,94 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H); 7,21-7,12 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,9; 138,8; 136,7; 133,9; 133,1; 130,7; 129,5; 128,5; 128,0; 127,7; 126,9; 38,4; 28,3. MS:  $m/z$  (intensidade relativa) 243 (1), 210 (13), 209 (79), 105 (100), 103 (7), 77 (54), 51 (12).



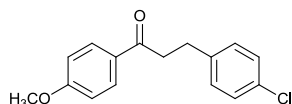
**1-fenil-3-(o-tolil)propan-1-ona (8i):** Rend: 0.087g (78%); RMN  $^1\text{H}$

(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,97-7,94 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 4H), 3,26-3,21 (m, 2H); 3,07-3,02 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 199,3; 139,3; 136,8; 135,9; 133,0; 130,3; 128,7; 128,5; 128,0; 126,3; 126,1; 39,0; 27,4; 19,3. MS:  $m/z$  (intensidade relativa) 224 (9), 206 (30), 119 (11), 105 (100), 104 (24), 91 (10), 77 (38), 51 (7).



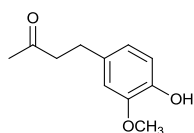
**1,3-bis(4-metoxifenil)propan-1-ona (8j):** Rend: 0.108g

(80%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,91 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,15 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 6,83 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 197,8; 163,3; 157,8; 133,3; 130,1; 129,8; 129,2; 113,8; 113,6; 55,3; 55,1; 40,2; 29,3. MS:  $m/z$  (intensidade relativa) 270 (29), 135 (100), 134 (13), 121 (54), 108 (9), 107 (9), 91 (6), 77 (20).



**3-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ona (8k):** Rend:

0.119g (87%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,92 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 7,24 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 6,91 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,21 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 2H), 3,01 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 197,3; 163,4; 139,8; 131,7; 130,2; 129,7 (2C); 128,4; 113,7; 55,6; 39,6; 29,4. MS:  $m/z$  (intensidade relativa) 274 (11), 135 (100), 107 (11), 92 (11), 77 (20).



**4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-butanona) (8l):** Rend: 0.066g (68%);

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6,81 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,70-6,64 (m, 2H), 5,73 (sl, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,13 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 208,3; 146,3; 143,8; 132,7; 120,6; 114,3; 111,0; 55,7; 45,4; 30,0; 29,3. MS:  $m/z$  (rel. int.) 194 ( $\text{M}^+$ , 43), 151 (12), 137 (100), 119 (24), 91 (23), 77 (10), 43 (27).

## **Referências Bibliográficas**

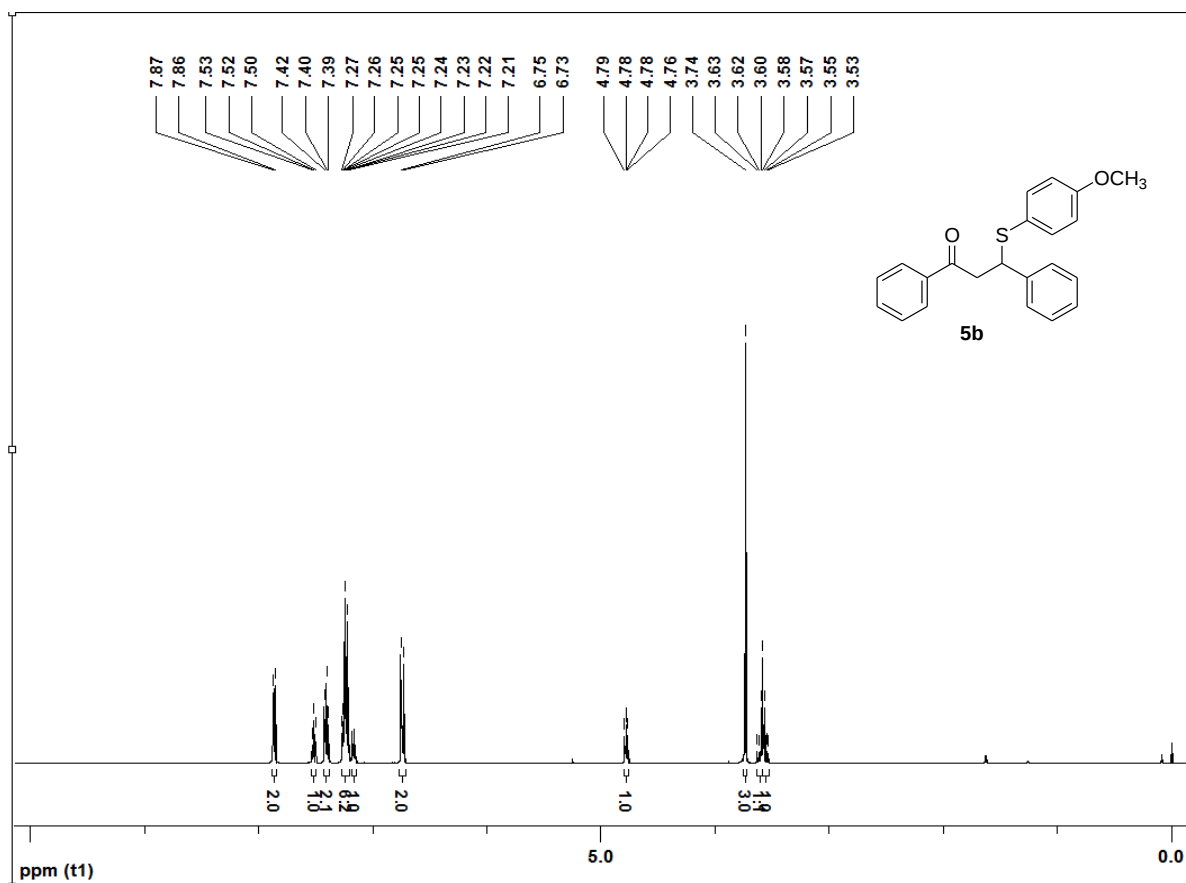
1. Carlo, G. D.; Mascolo, N.; Izzo, A. A.; Capasso, F. *Life Sci.* **1999**, 65, 337.
2. M. R. Jayapal, M. R.; Sreedhar, N. Y. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2011**, 3, 127.
3. Fu, X.; Feng, J.; Dong, Z.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 27, 5233.
4. Parmar, K. A.; Vihol, J. R.; Dabhi, Y. M.; Sutariya, S. D. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, 4, 1584.
5. Elarfi, M. J.; Al-Difar, H. A. *Elixir Appl. Chem.* **2012**, 42, 6243.
6. Hermange, P.; Gogsig, T. M.; Lindhardt, A. T.; Taaning, R. H.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2444.
7. Petrov, O.; Ivanova, Y.; Gerova, M. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 315.
8. Jacob, C. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 851.
9. Jacob, C. Anwar, A. *Physiol. Plant.* **2008**, 133, 469.
10. Kumar, A.; Tripathi, V. D.; Kumar, P.; Gupta, L. P.; Akanksha, Trivedi, R.; Bid, H.; Nayak, V. L.; Siddiqui, J. A.; Chakravarti, B.; Saxena, R.; Dwivedi, A.; Siddiquee, M. I.; Siddiqui, U.; Konwar, R. N. Chattopadhyay, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5409.
11. Victoria, F.N.; Radatz C.S.; Sachini, M.; Jacob R.G.; Perin G.; Silva W.P.da.; Lenardão E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6761.
12. a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255; b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125; c) Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B. *Curr Org. Chem.* **2010**, 14, 2442.
13. a) Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G.; Motta, A. S.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Food Control* **2012**, 23, 95; b) Meotti, F. C.; Stangherlin, E.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Environ. Res.* **2004**, 94, 276; c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255; d) Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Moro, A. V.; Borges, V. C. ; Santo, F. W.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Pharmacol. Biochem. Be.* **2006**, 83, 221; e) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Be.* **2009**, 93, 419.
14. Banerjee, S.; Adak, L.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2149.
15. Fleming, F. F.; Pak, J. J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4299.
16. Chu, C. M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Kuo, C. W.; Lu, c.; Liu, J. T.; Yao, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4272.

17. Srinivas, B.; Kumar, V. P.; Sridhar, R.; Reddy, V. P.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *Helv. Chim. Acta.* **2009**, 92, 1080.
18. a) Iwaoka, M.; Tomoda, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1165; b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bagnoli, L.; Santi, C. *Synlett* **1993**, 798.
19. Zeni, G.; Schneider, C. C.; Manarin, F.; Panatieri, R. B.; Barros, S. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2088.
20. Lenardão, E. J.; Freitag, R. O.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F. *Quím. Nova* **2003**, 26, 123.
21. Kumar, A.; Tripathi, V. D.; Kumar, P.; Gupta, L. P.; Akanksha; Trivedi, R.; Bid, H.; Nayak, V. L.; Siddiqui, J. A.; Chakravarti, B.; Saxena, R.; Dwivedi, A.; Siddiquee, M. I.; Siddiqui, U.; Konwar, R.; Chattopadhyay, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5409.
22. Peng, A.; Rosenblatt, R.; Nolin, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2712.
23. Skarzewski, J.; Blajet, M. Z.; Tyrk, I. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1923.
24. Ranu, B. C.; Mandal, T. *Aust. J. Chem.* **2007**, 60, 223.
25. Wang, W.; Liu, X.; Cao, W.; Wang, J.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1664.
26. a) Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633. b) Ueno, M.; Kitanosono, T.; Sakai, M.; Kobayashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3619.
27. Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 9608.
28. Delp, S. A.; Munro-Leighton, C.; Goj, L. A.; Ramirez, M. A.; Gunnoe, T. B.; Petersen, J. L.; Boyle, P. D. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 2365.
29. Roy, S.; Pratihar, S.; Das, D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2430.
30. Doemling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int.* **2000**, 39, 3168.
31. Kita, Y.; Shibata, N.; Miki, T.; Takemura, Y.; Tamura, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 12.
32. Movassagh, B.; Rakhshani, A. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 1179.
33. Kumar, A.; Akanksha *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8730.
34. Ranu, B. C.; Dey, S. S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4183.
35. a) Devillanova, F. A. *In Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2006**; b) Alberto, E. E.; Braga, A. L. *In Selenium and Tellurium Chemistry – From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J., Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2011; c) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*;

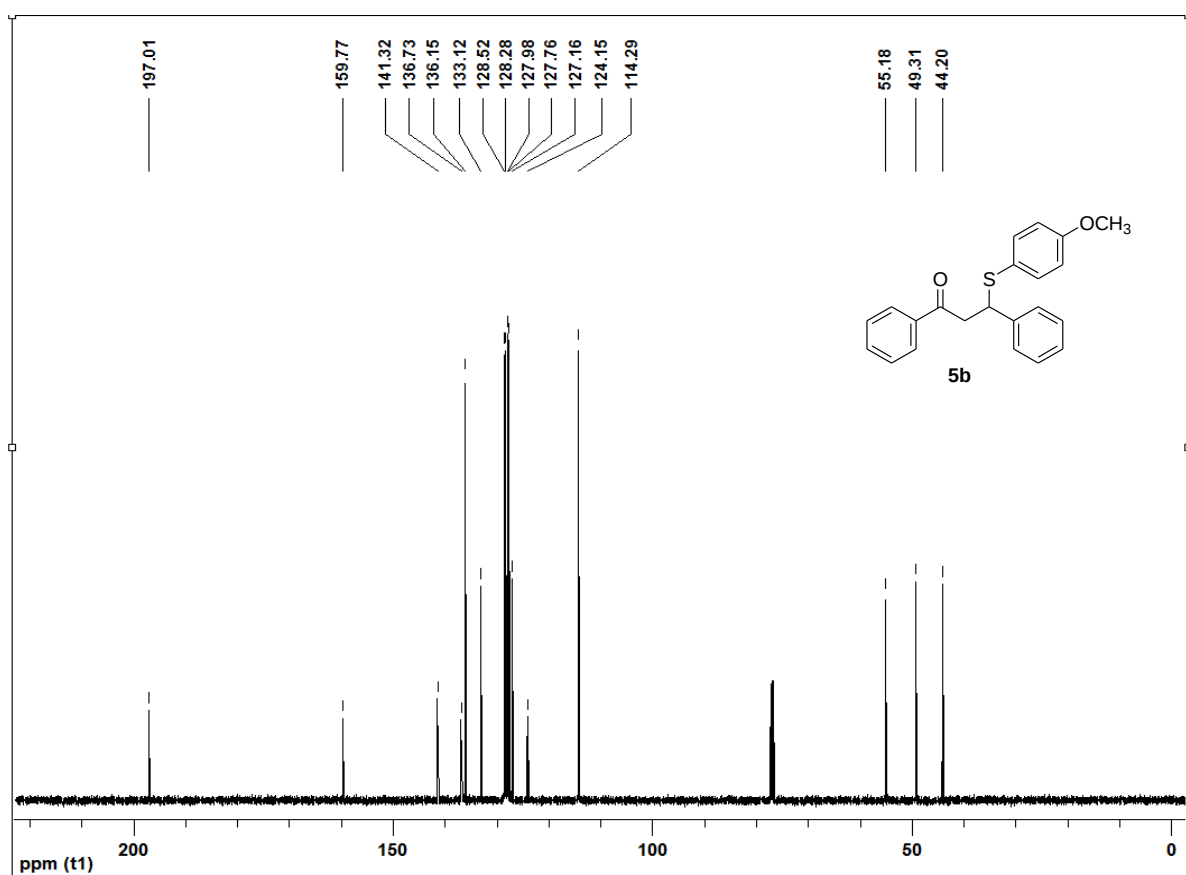
- Wiley-VCH: Weinheim, **2011**; d) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277; e) Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 2442.
36. Gao, S.-Y.; Chittimalla, S. K.; Chuang, G. J.; Liao, C.-C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1632.
37. Chang, M.-Y.; Lee, M.-F.; Lee, N.-C.; Huang, Y.-P.; Lin, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 588.
38. Kreilein, M. M.; Hofferberth, J. E.; Hart, A. C.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7329.
39. Chu, C.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Kuo, C.; Lu, C.; Liu, J.; Yao, C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1863.
40. Toma, S.; Meciarová, M. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 794.
41. Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1718.
42. Gunther, W. H. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1202.
43. Perkins, M. J.; Smith, B. V.; Terem, B.; Turner, E. S. *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 341.
44. James, F. G.; Perkins, M. J.; Porta, O.; Smith, B. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 131.
45. Perkins, M. J.; Smith, B. V.; Turner, E. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 977.
46. Blaser, H. U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103.
47. Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5356.
48. Nishiyama, Y.; Makino, Y.; Hamanaka, S.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1682.
49. Nishiyama, Y.; Yoshida, M.; Ohkawa, S.; Hamanaka, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6720.
50. Aghayan, M. M.; Boukherroub, R.; Bolourtchian, M.; Rahimifard, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5113.
51. Sajiki, H.; Mori, A.; Miyakawa, Y.; Ohashi, E.; Haga, T.; Maegawa, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 15.

52. Sugiura, M.; Sato, N.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4309.
53. Cordes, D. B.; Russo, A. T.; Amezcua, K. L.; Huynh, V. A.; Rousslang, Z. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6823.
54. Kotani, S.; Osakama, K.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3968.
55. Krafft, M. E.; Vidhani, D. V.; Cran, J. W. *Synlett.* **2011**, 16, 2355.
56. Coley, A. M. *Cancer Treat. Rev.* **2008**, 34, 378.
57. Konduru, N. K.; Dey, S.; Sajid, M.; Owais, M.; Ahmed, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 59, 23.
58. Janeczko, T.; Gładkowski, W.; Susłow, E. K. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, 98, 55.
59. Harjai, K.; Kumar, L.; Chhibber, S. *Fitoterapia* **2013**, 90, 73.
60. Srinivas, P.; Manjunatha, J. R.; Bettadaiah, B. K.; Negi, P. S. *Food Chem.* **2013**, 136, 650.
61. a) Lu, X.; Zhao, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6765; b) Khouzani, H. L.; Poorheravi, M. R.; Sadeghi, M. M. M.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7419; c) Wang, W.; Wang, J.; Li, H. Mei, Y.; Lou, B.; Xu, D.; Xie, D.; Guo, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5678; d) Arisawa, M.; Nihei, Y.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5729; e) Shindo, M.; Yoshikawa, T.; Mori, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8832.
62. Silverstein R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 6ª Ed. **2000**, LTC, Rio de Janeiro, RJ, 460p.
63. Sharpless, K. B.; Voun, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 947.

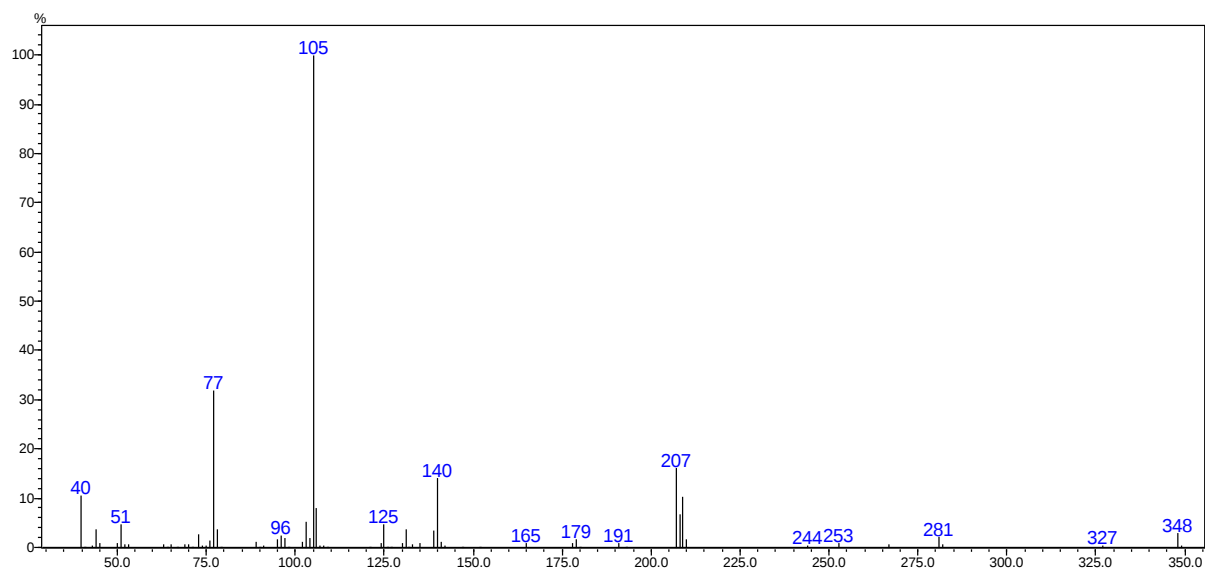
**Espectros Seleccionados**



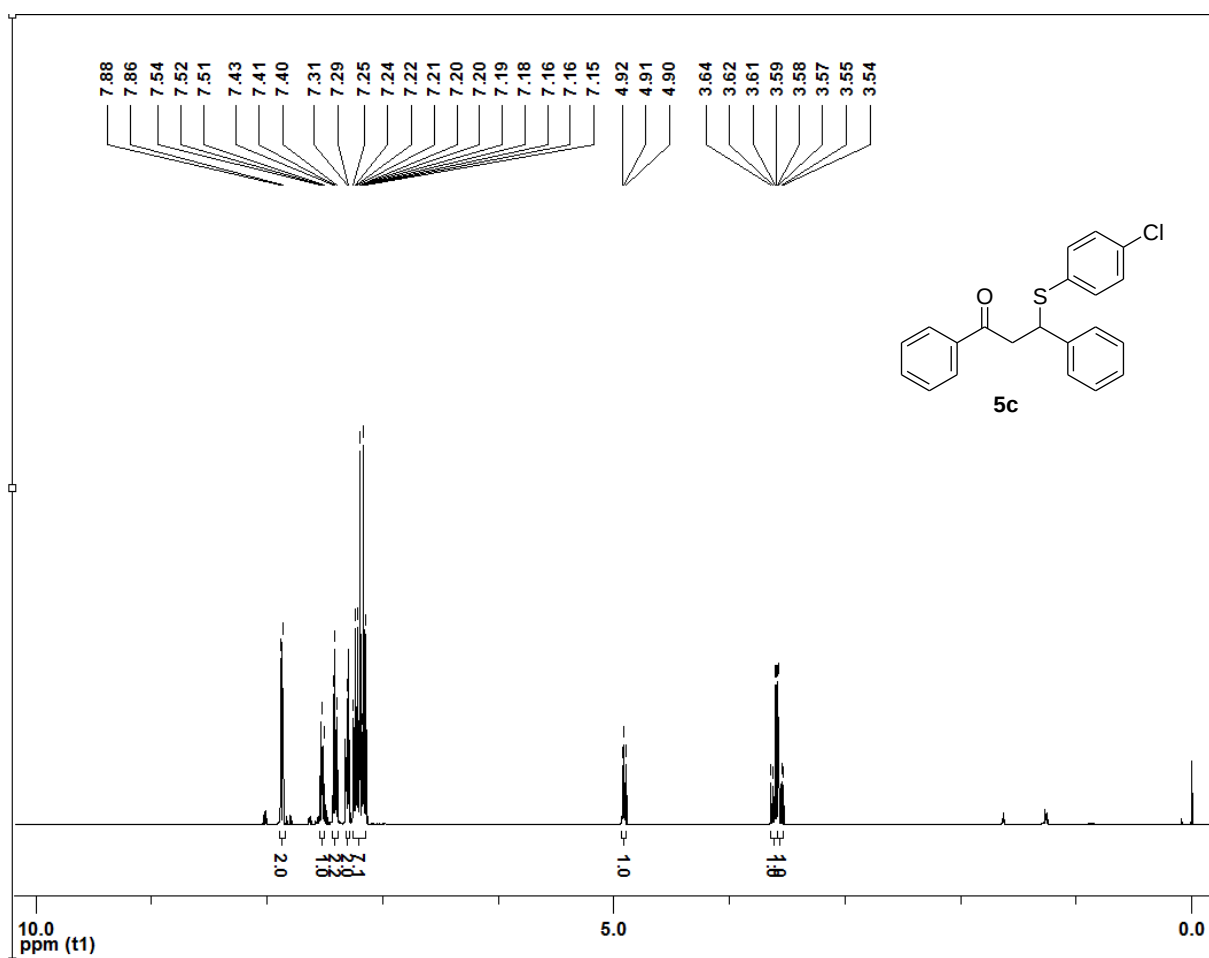
Espectro de RMN <sup>1</sup>H da 1,3-difenil-3-(4-metoxifenilsulfanil)propan-1-ona **5b** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz.



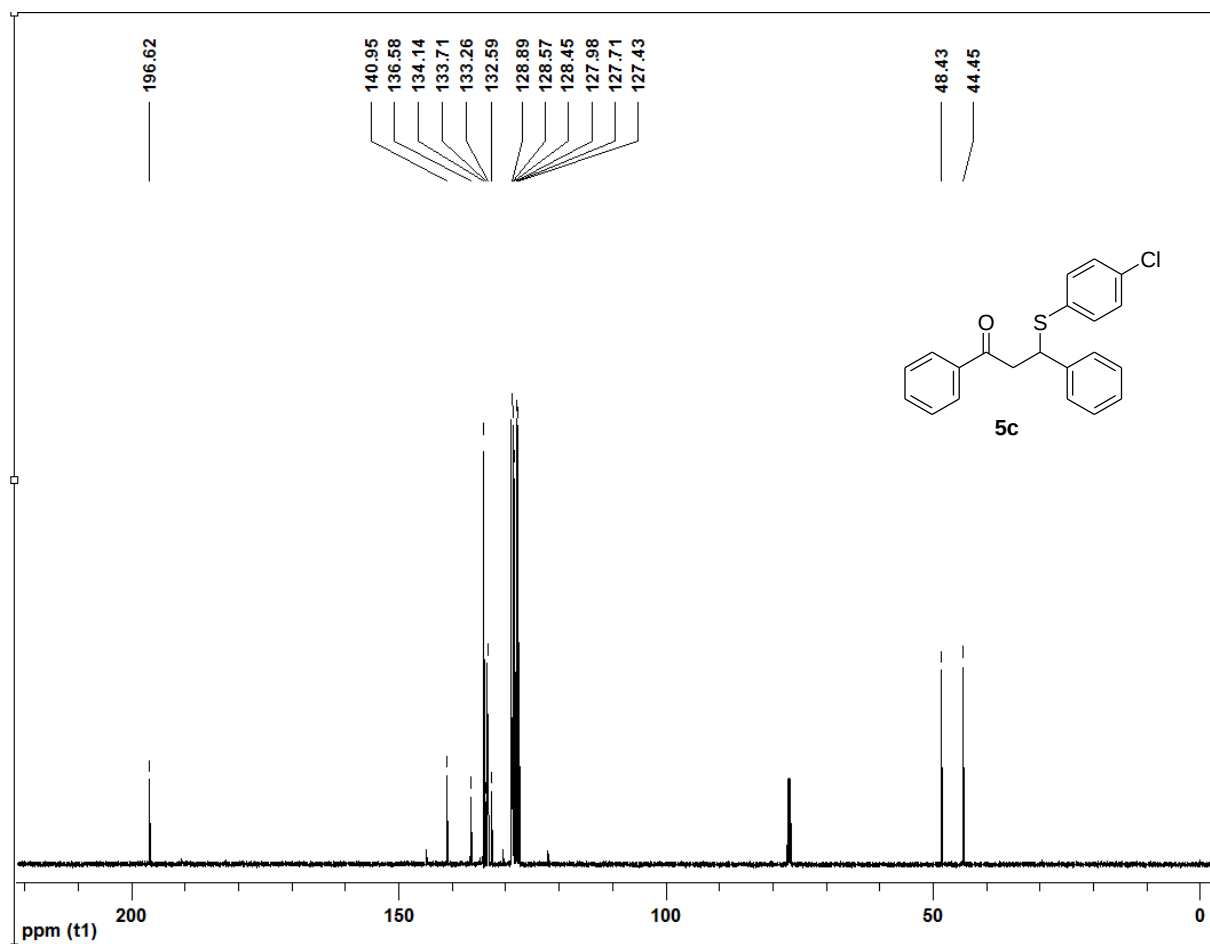
Espectro de RMN <sup>13</sup>C da 1,3-difenil-3-(4-metoxifenilsulfanil)propan-1-ona **5b** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz.



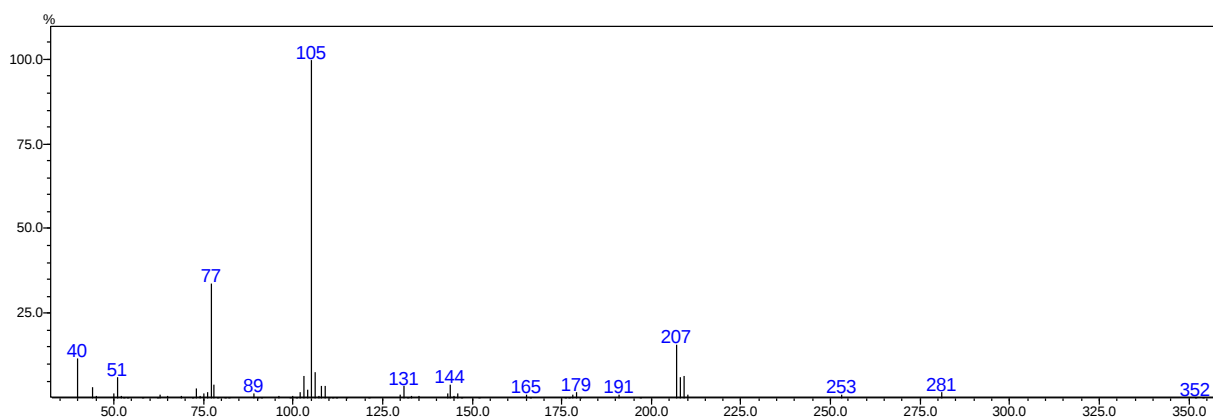
Espectro de Massas da 1,3 difenil-3-(4-metoxifenilsulfanil)propan-1-ona **5b**.



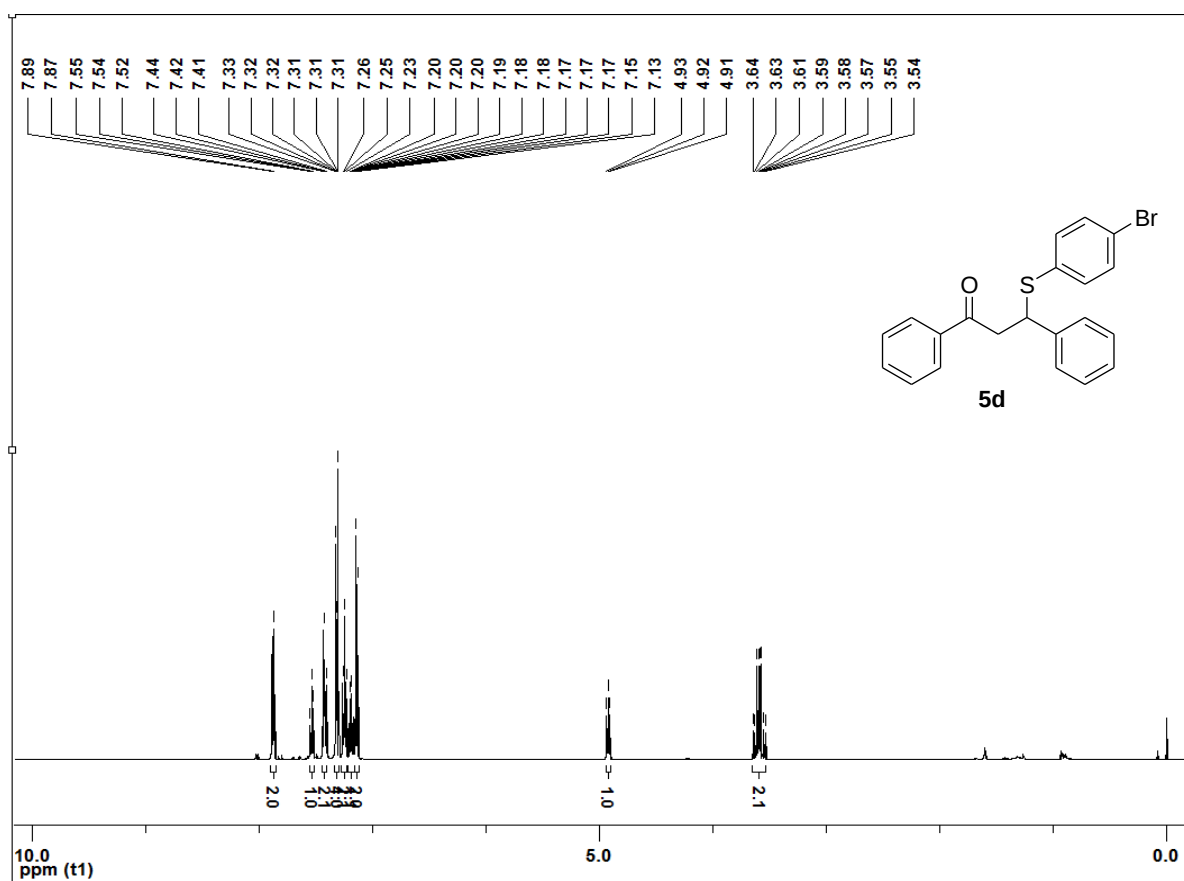
Espectro de RMN <sup>1</sup>H da 1,3-difenil-3-(4-clorofenilsulfanil)propan-1-ona **5c** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz.



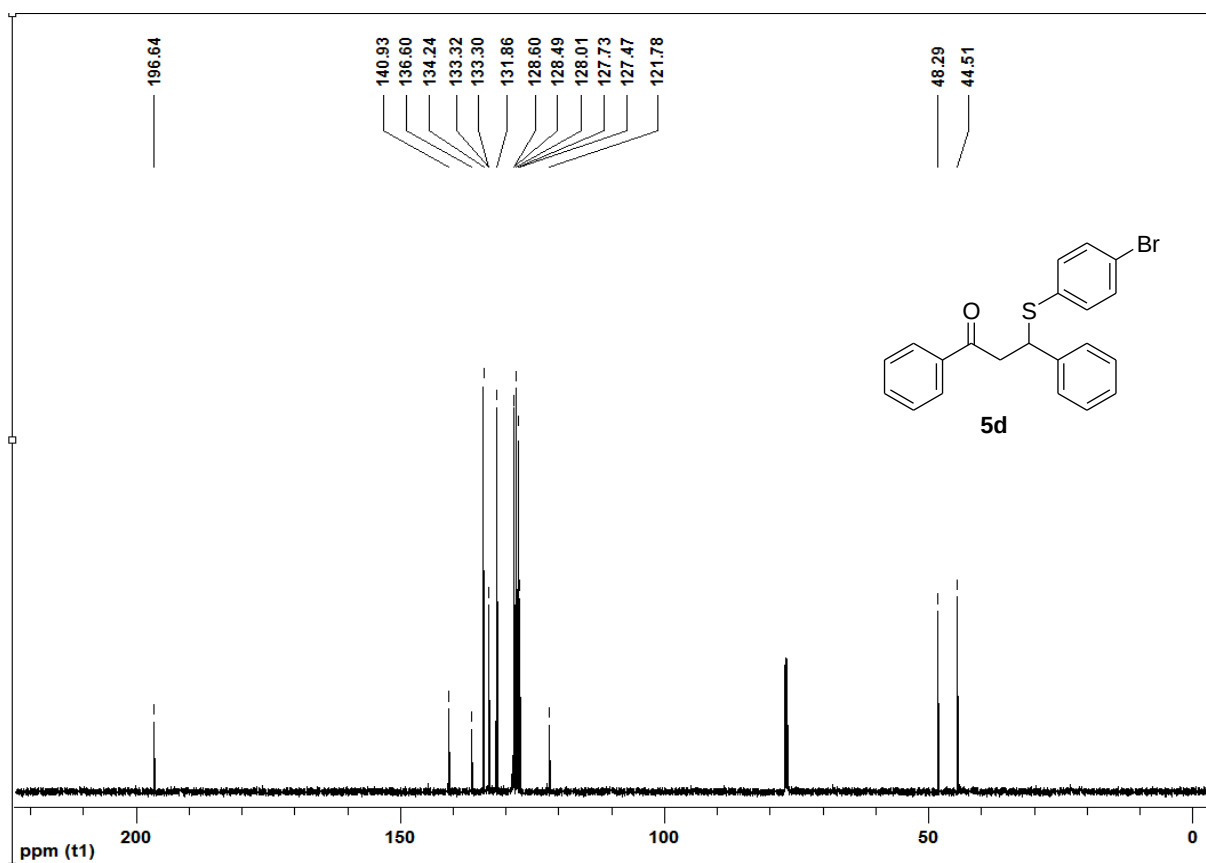
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da 1,3-difenil-3-(4-clorofenilsulfanil)propan-1-ona **5c** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz.



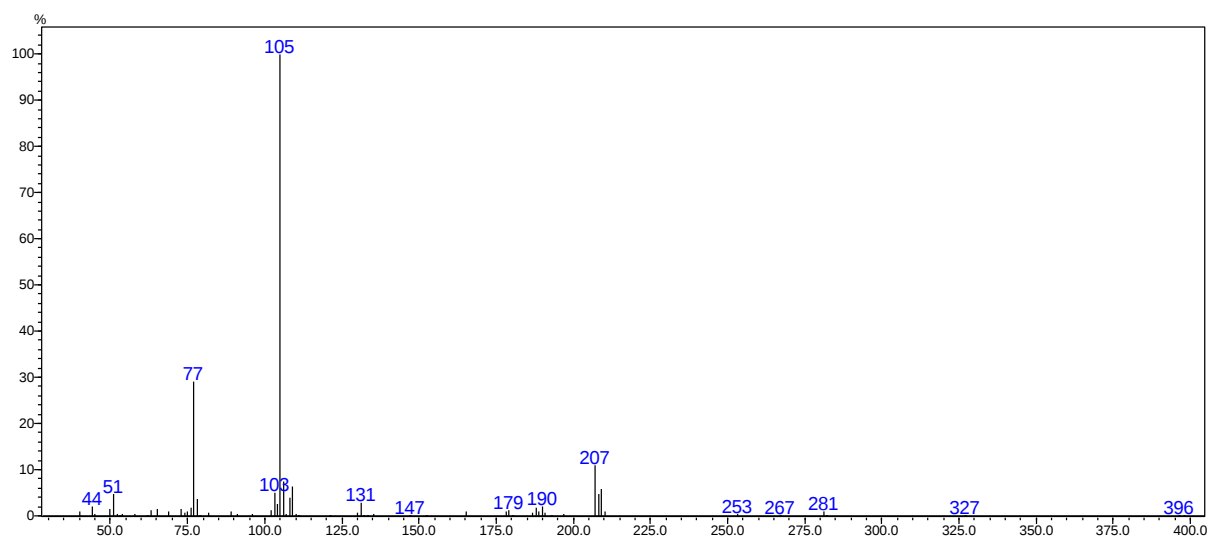
Espectro de Massas da 1,3-difenil-3-(4-clorofenilsulfanil)propan-1-ona **5c**.



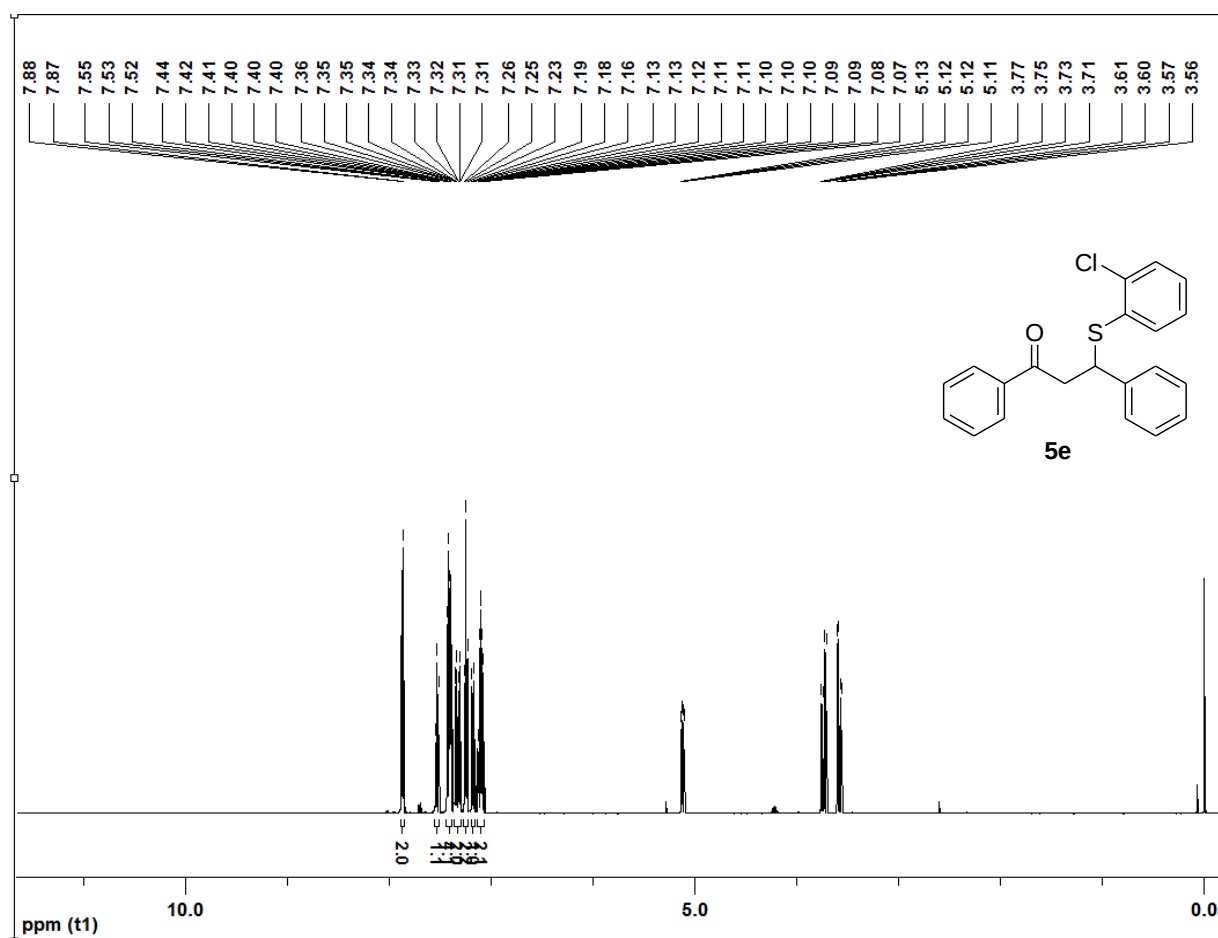
Espectro de RMN <sup>1</sup>H da 1,3-difenil-3-(4-bromofenilsulfanil)propan-1-ona **5d** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz.



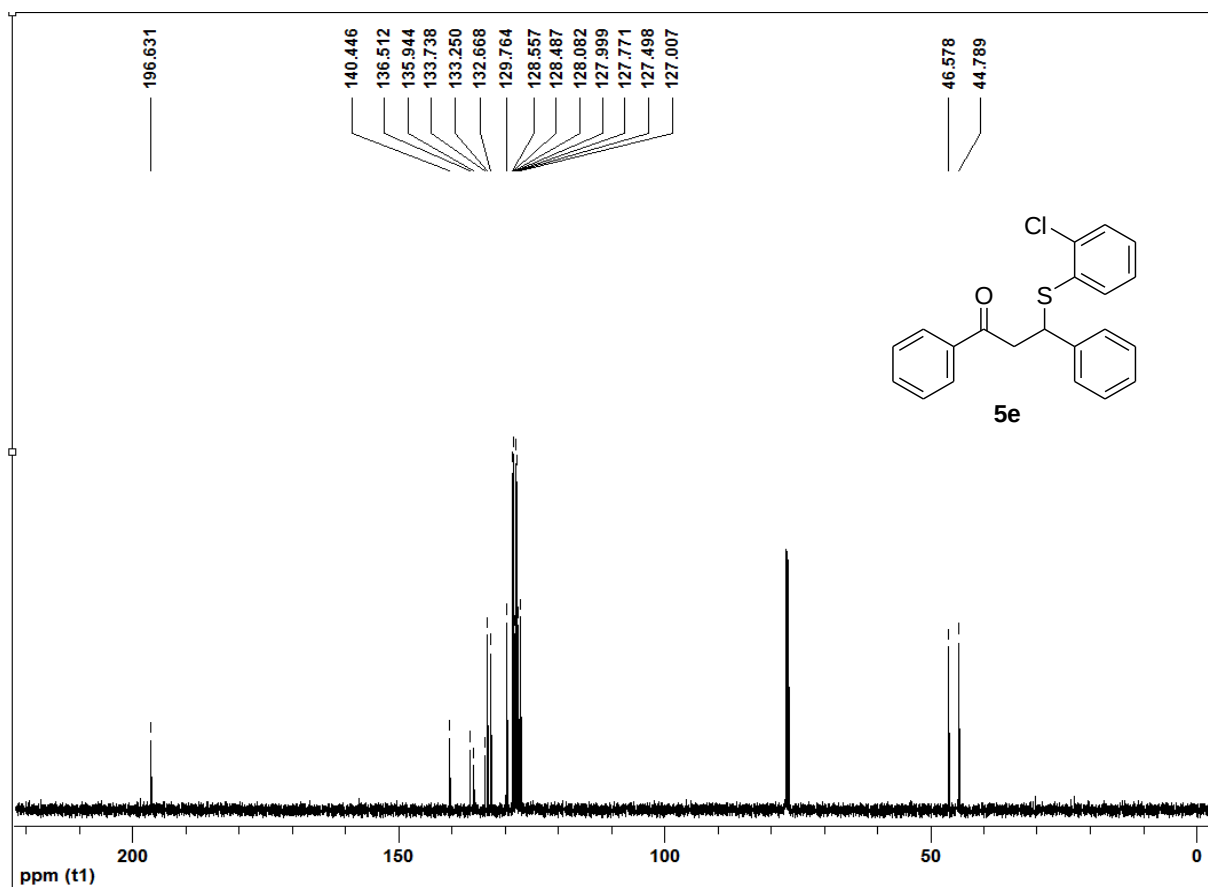
Espectro de RMN <sup>13</sup>C da 1,3-difenil-3-(4-bromofenilsulfanil)propan-1-ona **5d** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz.



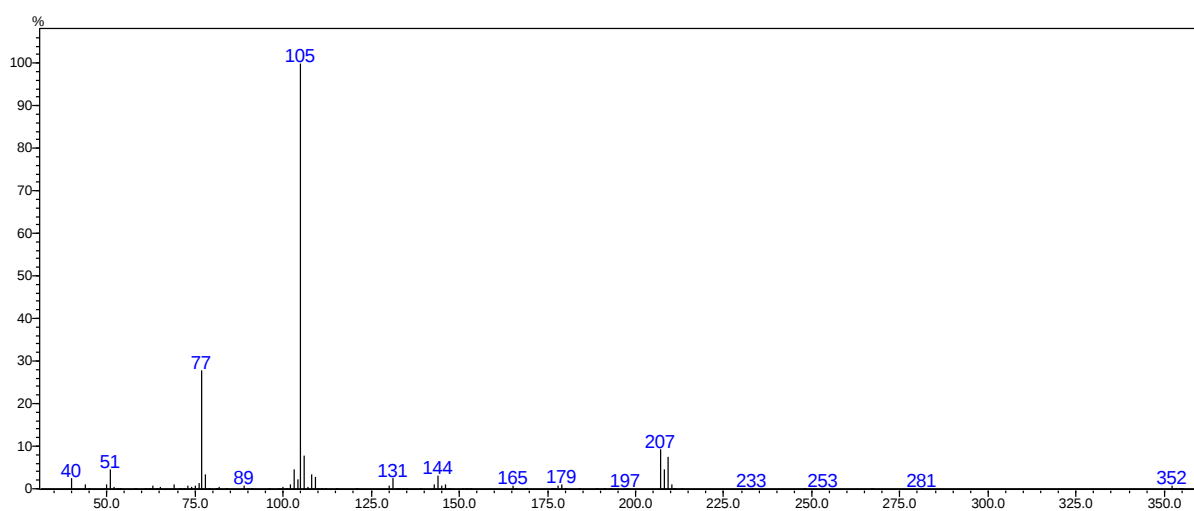
Espectro de Massas da 1,3-difenil-3-(4-bromofenilsulfanil)propan-1-ona **5d**.



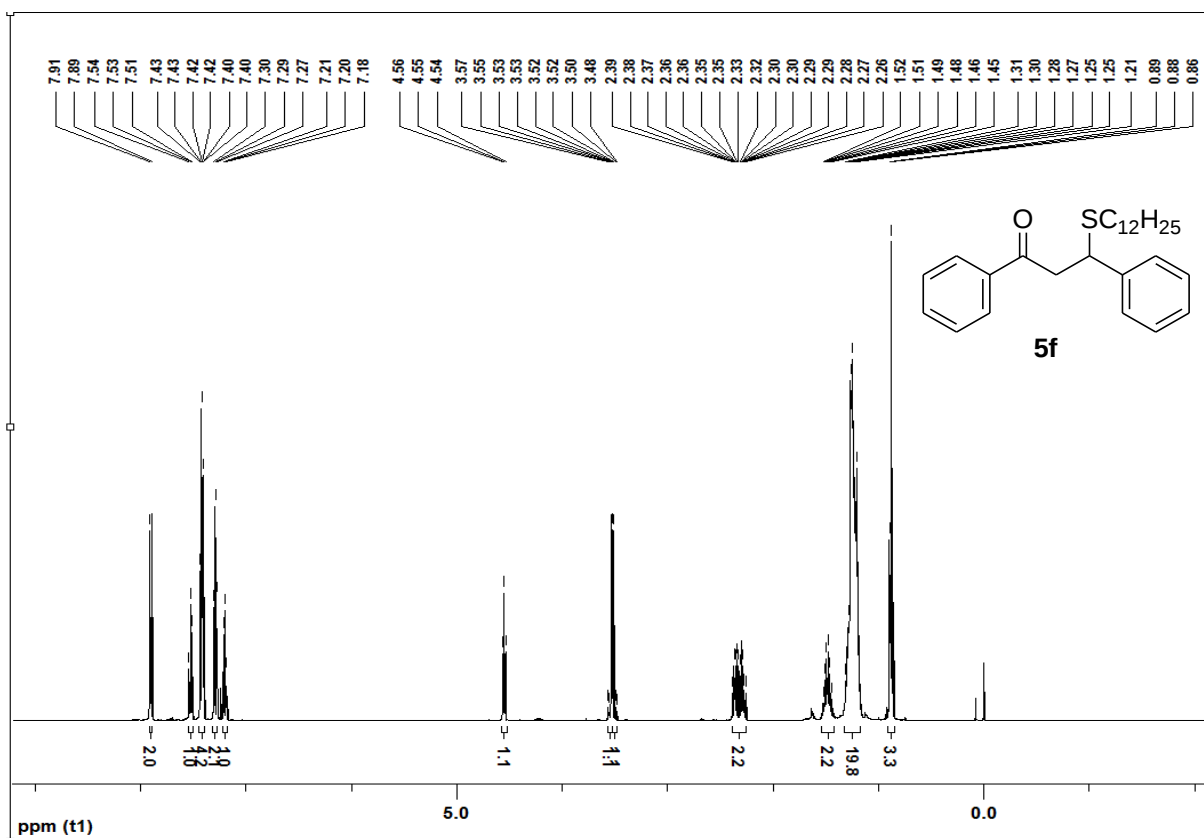
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da 1,3-difenil-3-(2-clorofenilsulfanil)propan-1-ona **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz.



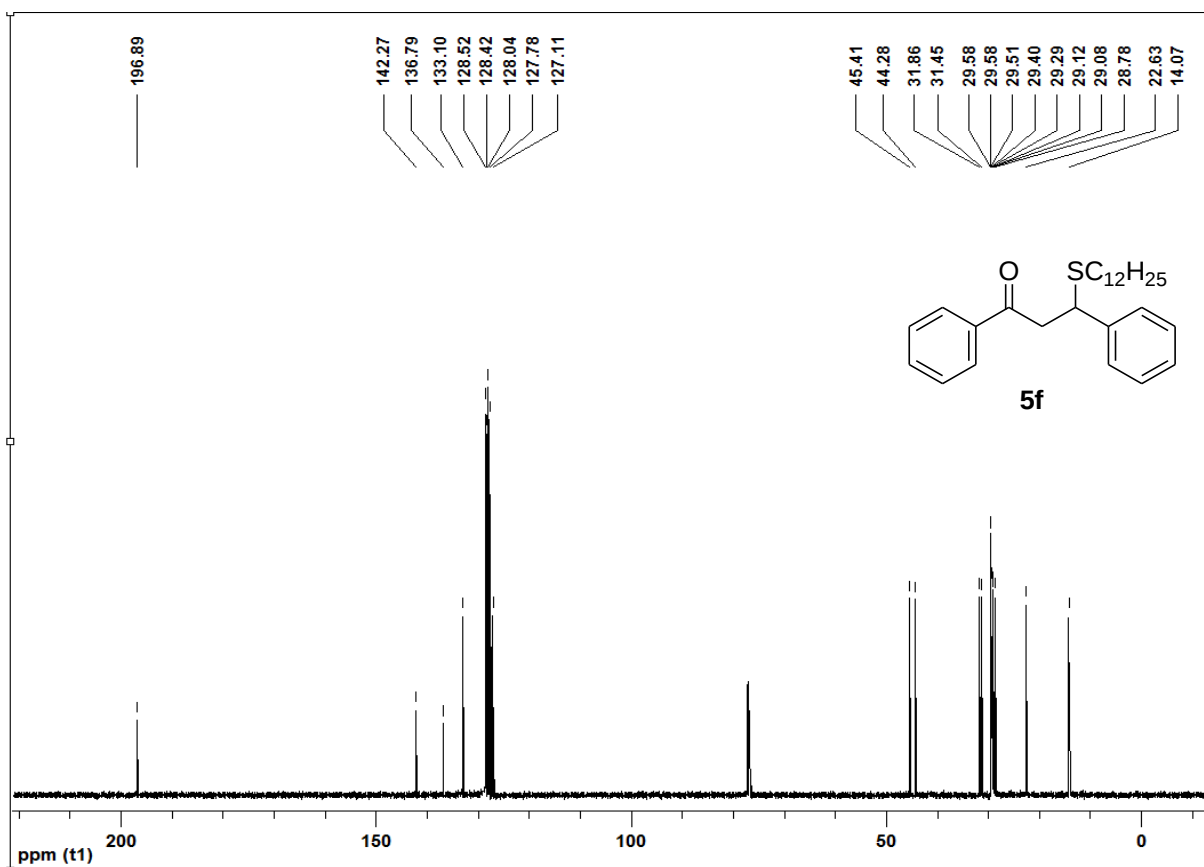
Espectro de RMN <sup>13</sup>C da 1,3-difenil-3-(2-clorofenilsulfanil)propan-1-ona **5e** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz.



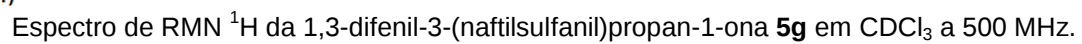
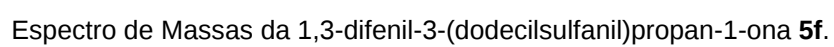
Espectro de Massas da 1,3-difenil-3-(2-clorofenilsulfanil)propan-1-ona **5e**.

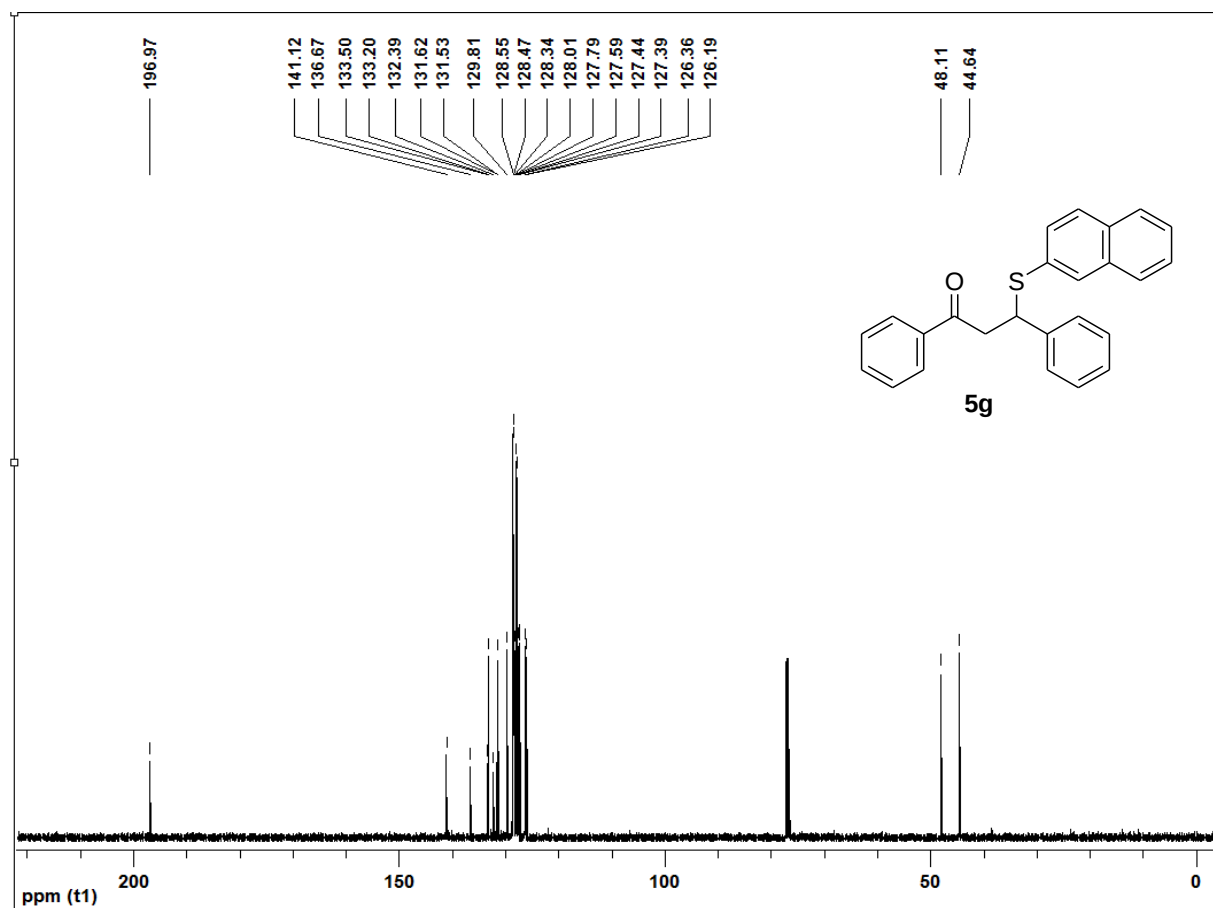


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da 1,3-difenil-3-(dodecilsulfanil)propan-1-ona **5f** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz.

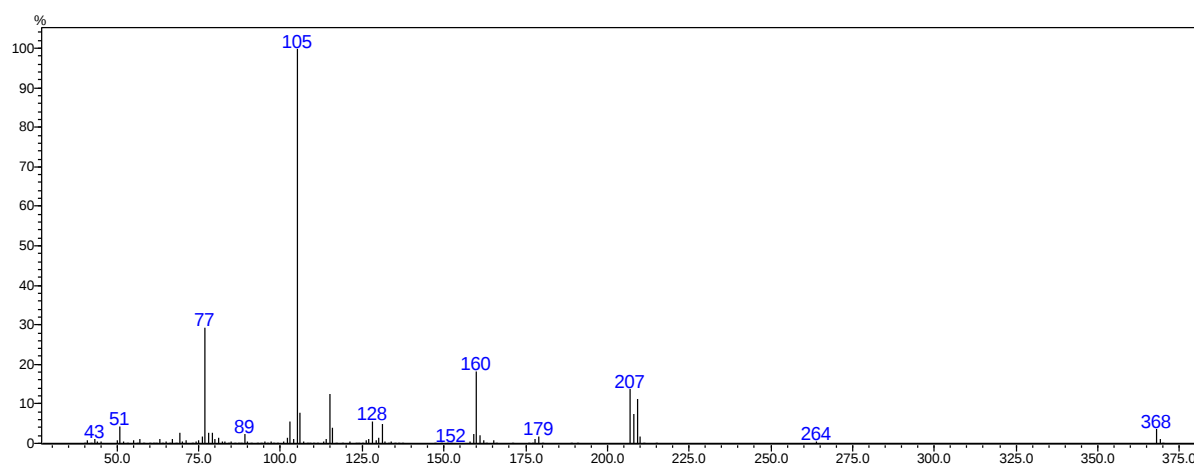


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da 1,3-difenil-3-(dodecilsulfanil)propan-1-ona **5f** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz.

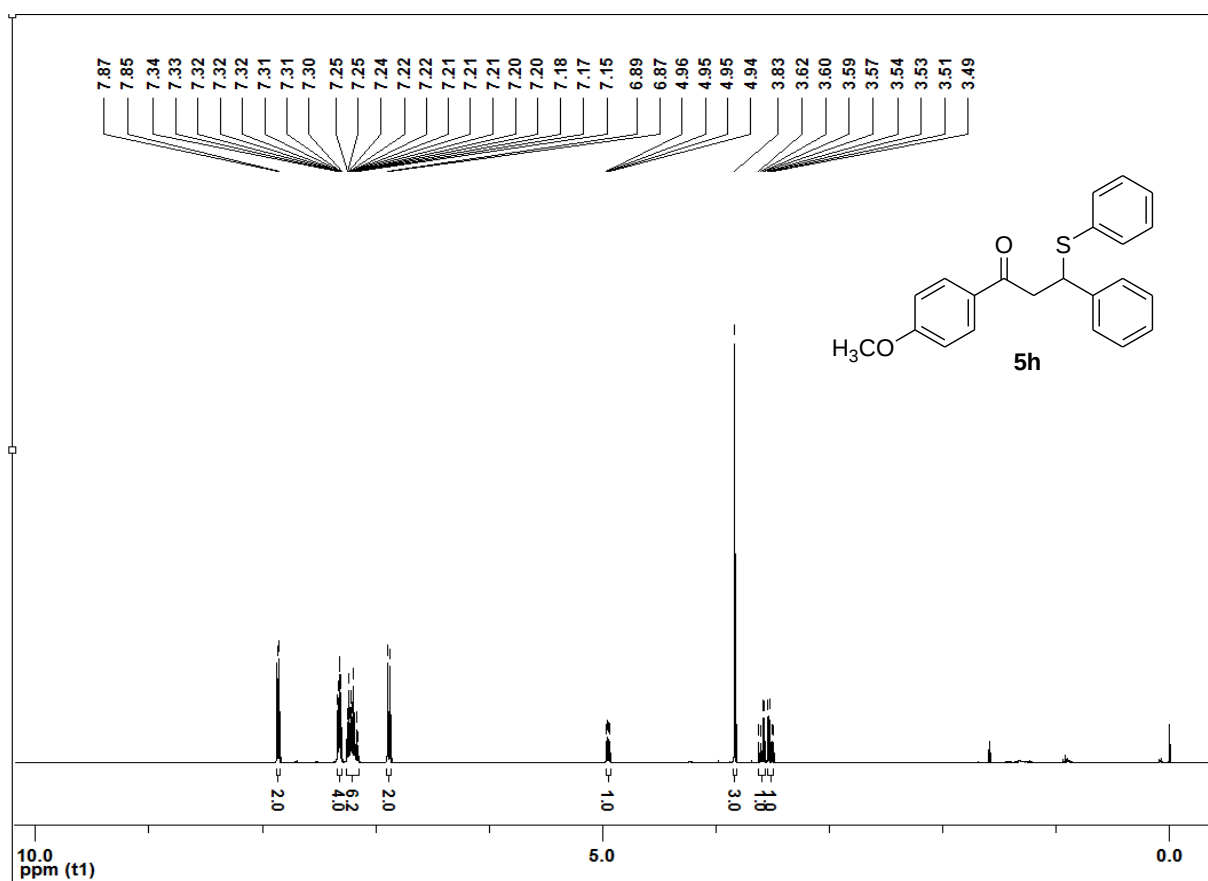




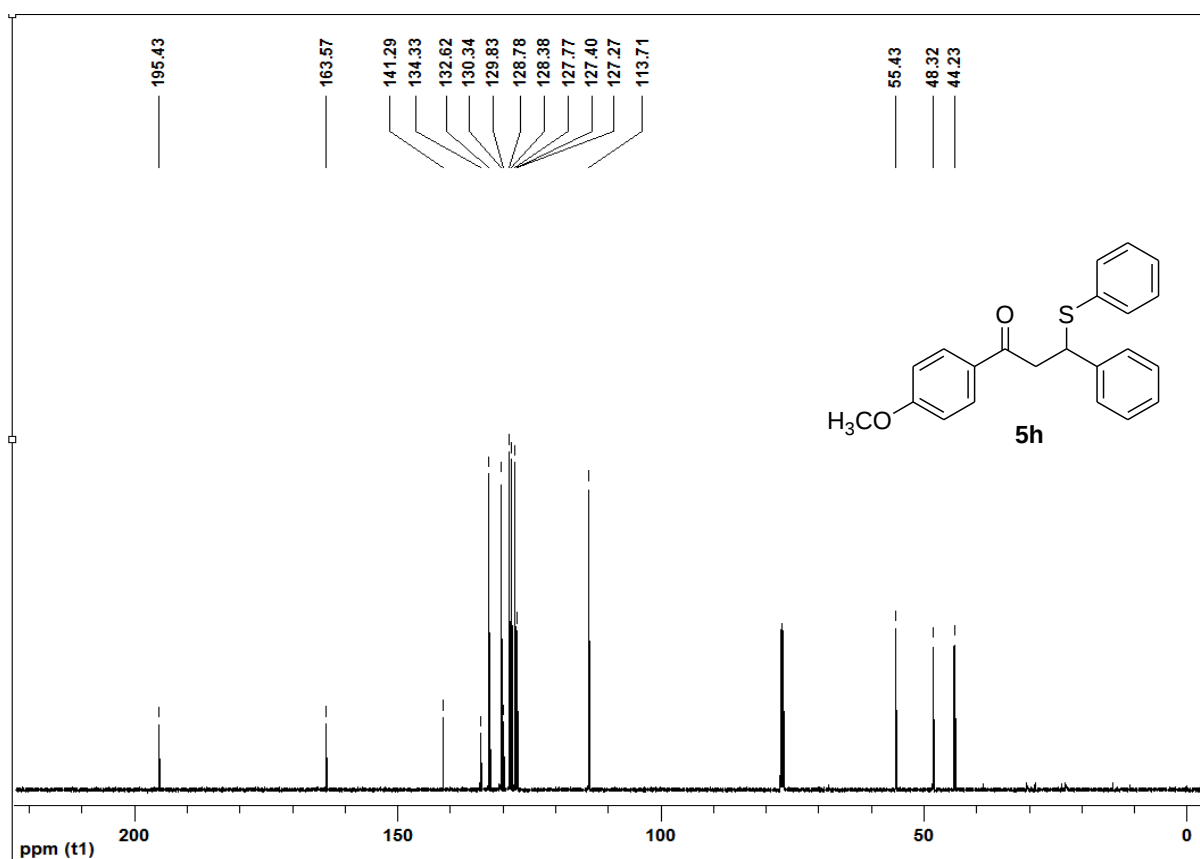
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da 1,3-difenil-3-(naftilsulfanil)propan-1-ona **5g** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz.



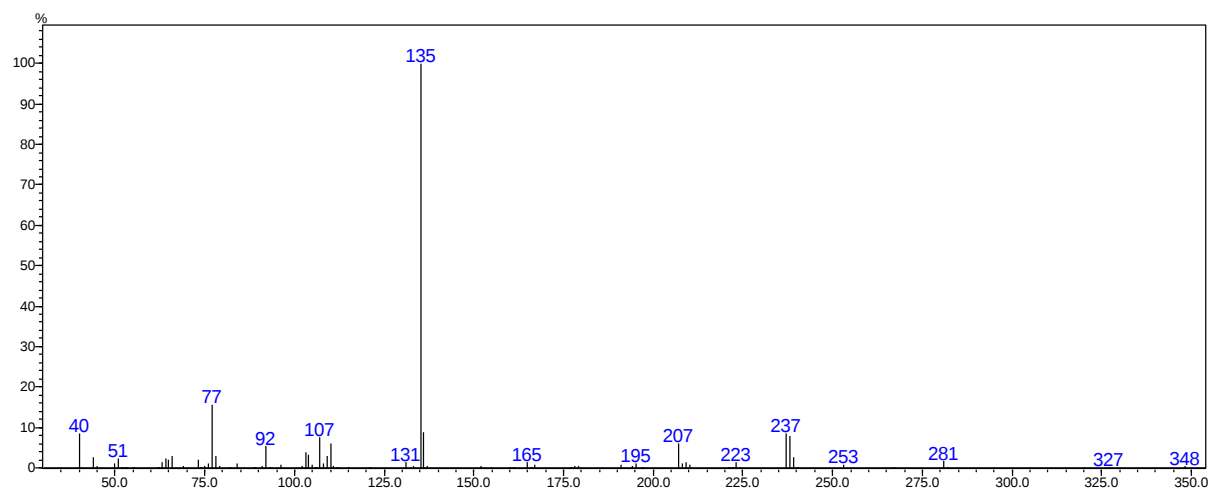
Espectro de Massas da 1,3-difenil-3-(naftilsulfanil)propan-1-ona **5g**.



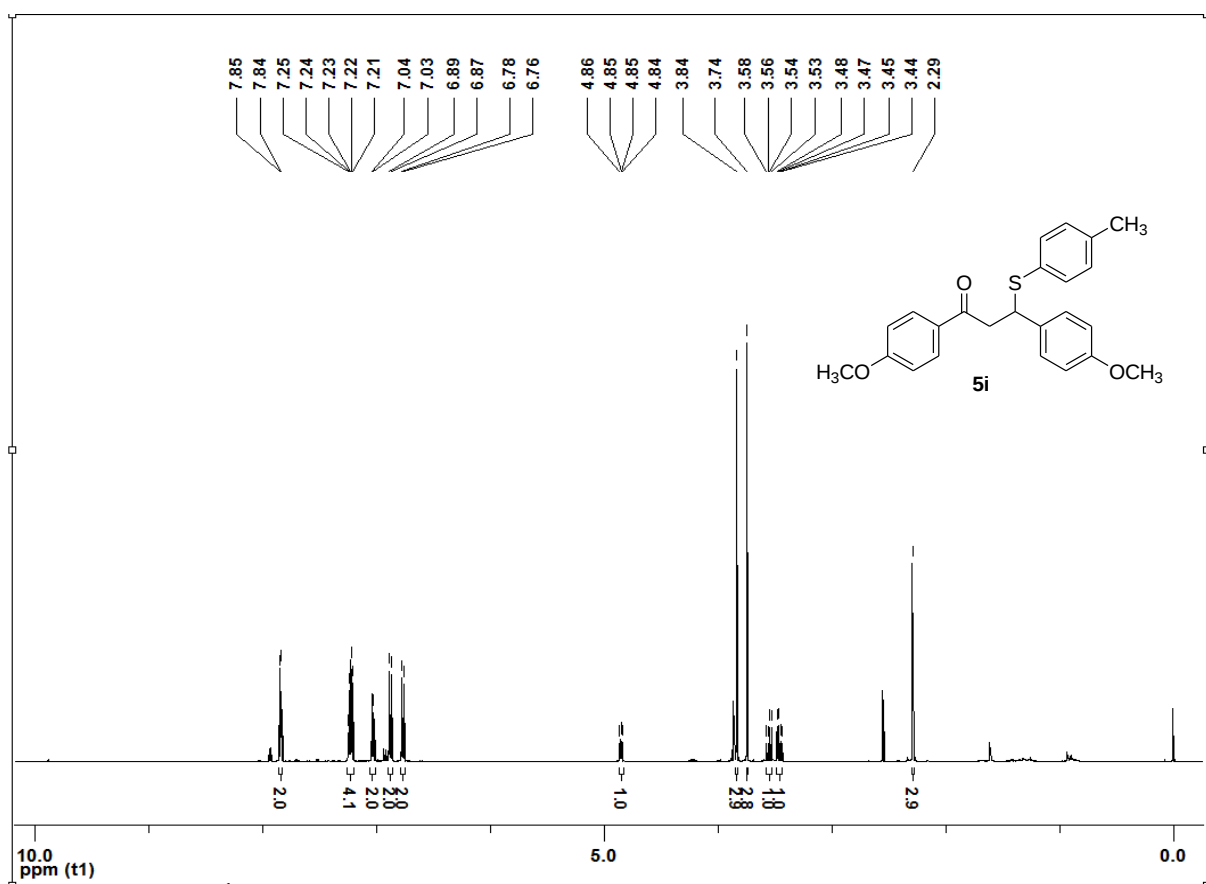
Espectro de RMN <sup>1</sup>H da 1-(4-Metoxifenil)-3-fenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona **5h** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz.



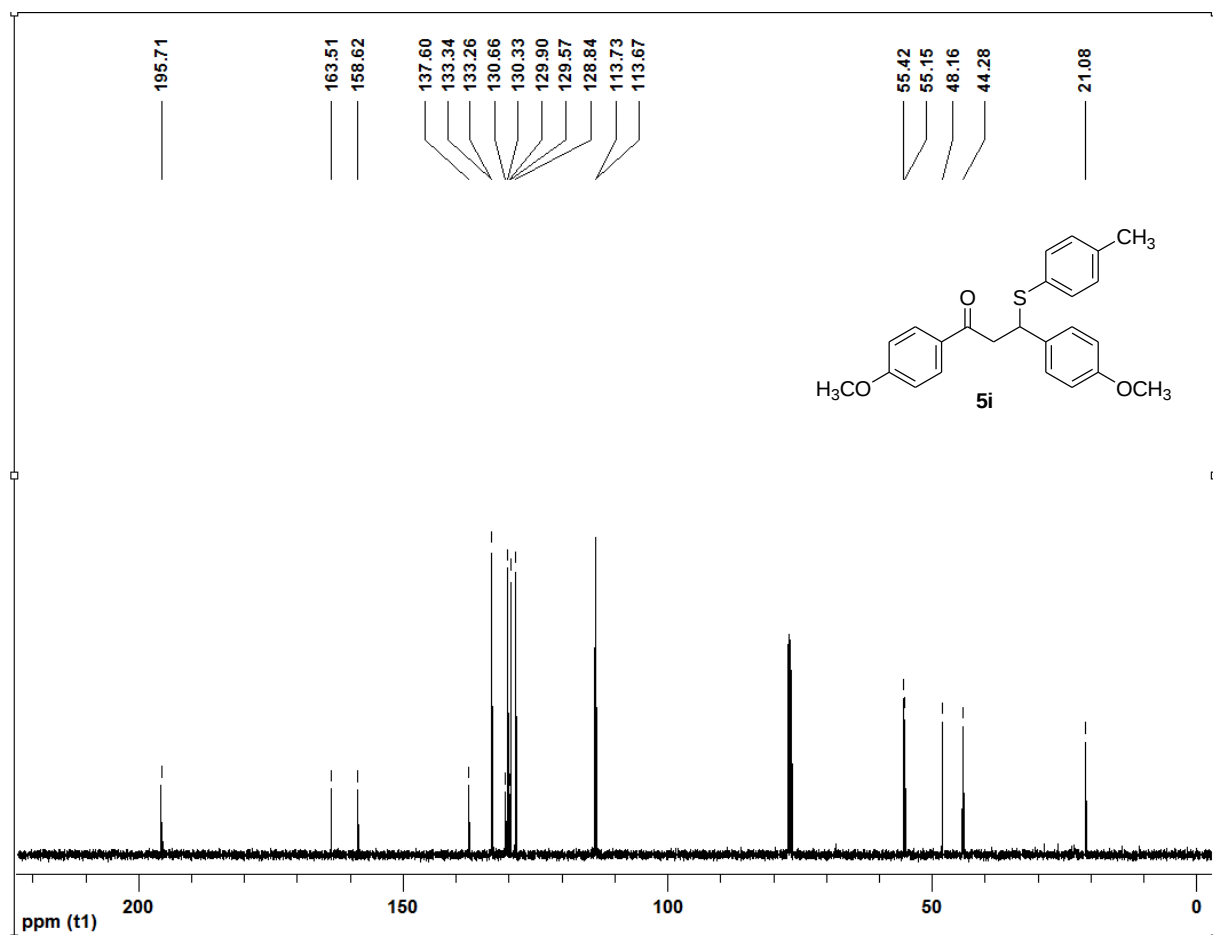
Espectro de RMN <sup>13</sup>C da 1-(4-Metoxifenil)-3-fenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona **5h** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz.



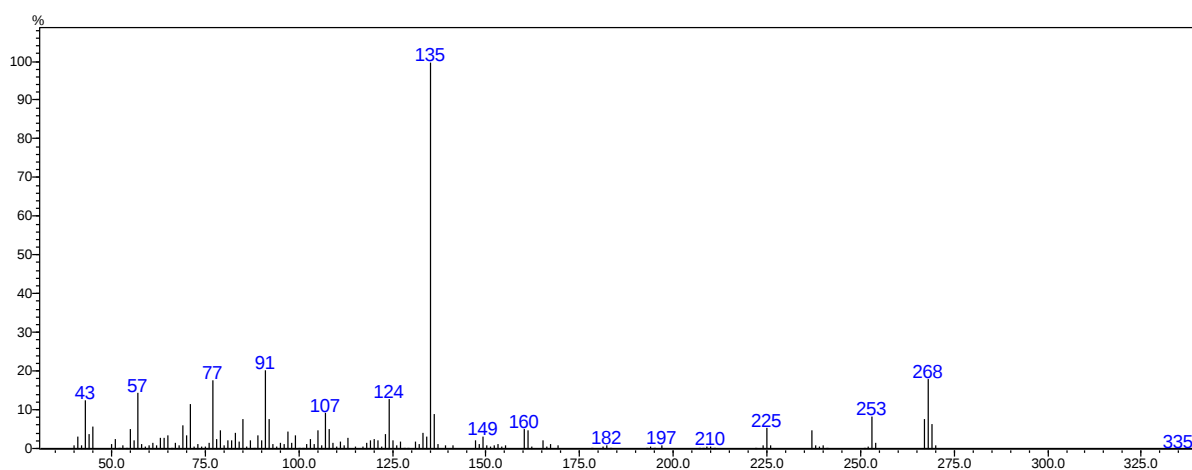
Espectro de Massas da 1-(4-Metoxifenil)-3-fenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona **5h**.



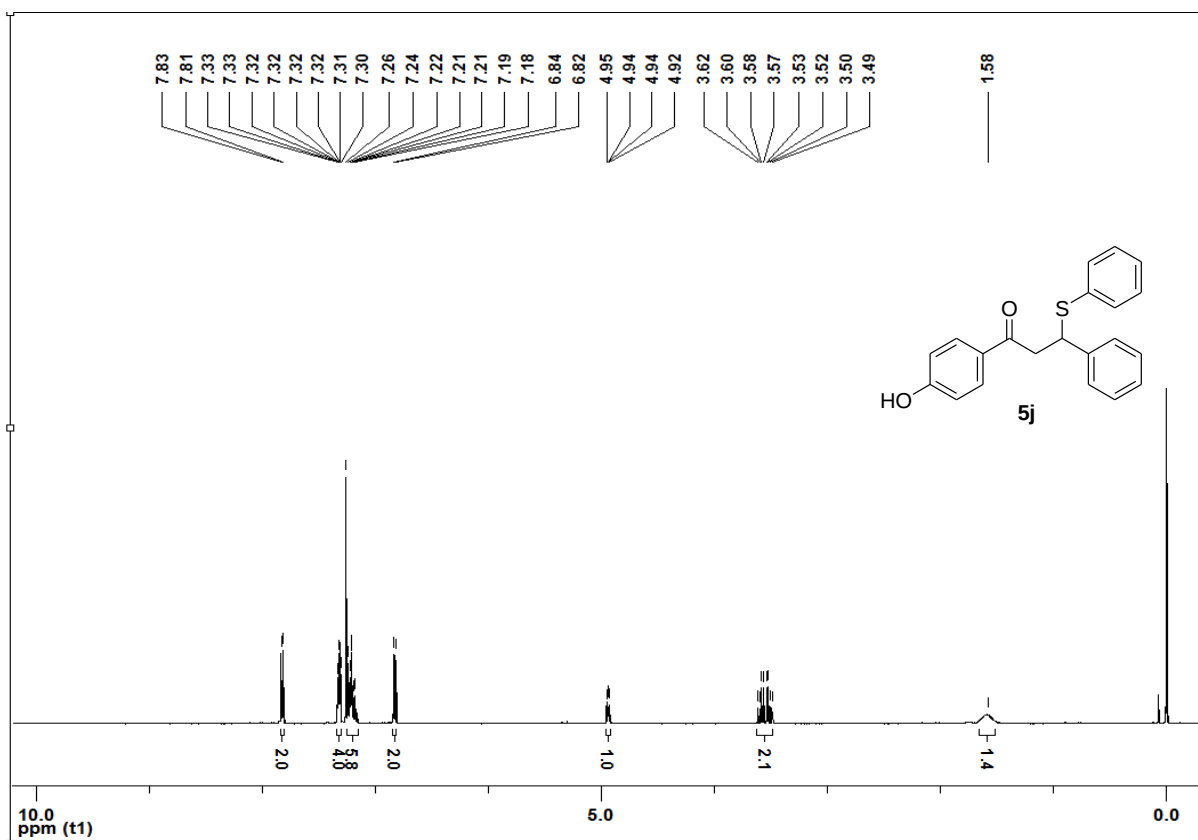
Espectro de RMN <sup>1</sup>H da 1,3-Bis-(4-metoxifenil)-3-(4-metilfenilsulfanil)propan-1-ona **5i** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz.



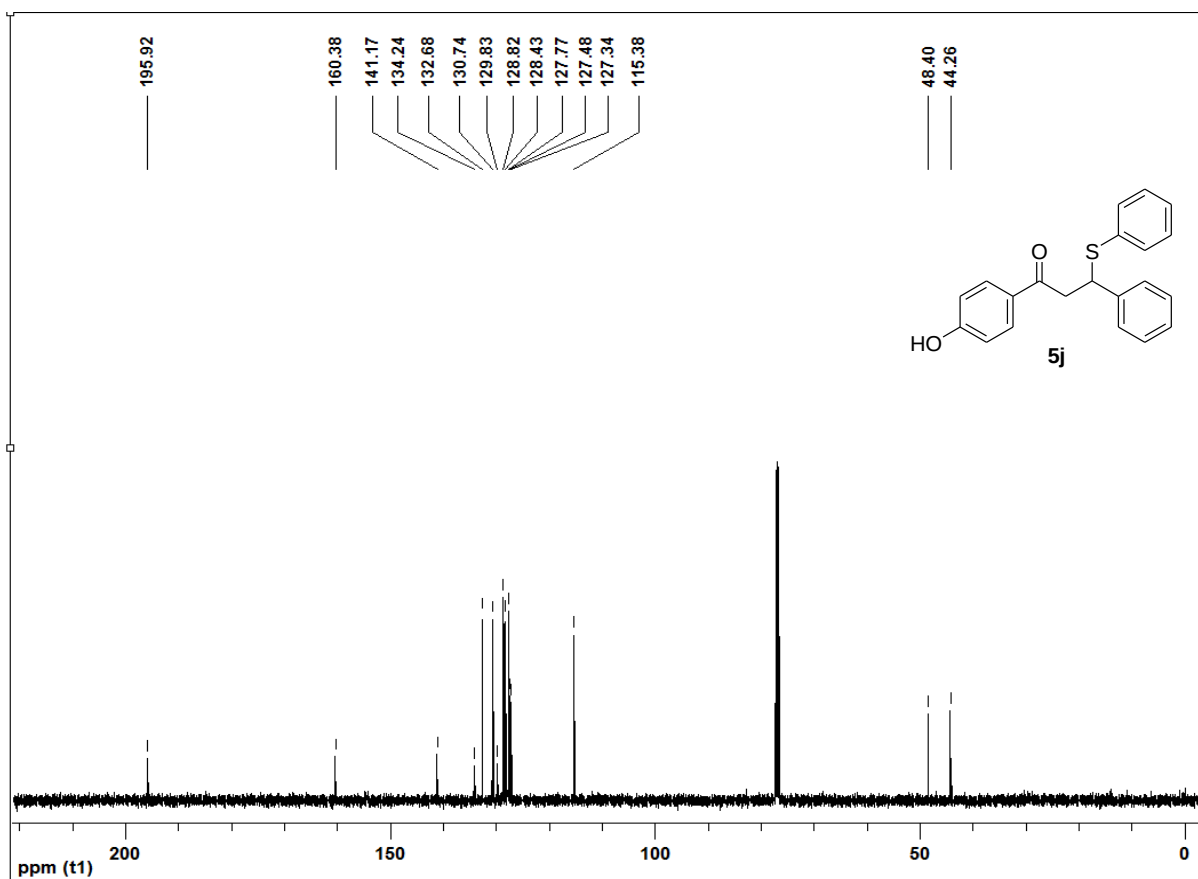
Espectro de RMN <sup>13</sup>C da 1,3-Bis-(4-metoxifenil)-3-(4-metilfenilsulfanil)propan-1-ona **5i** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz.



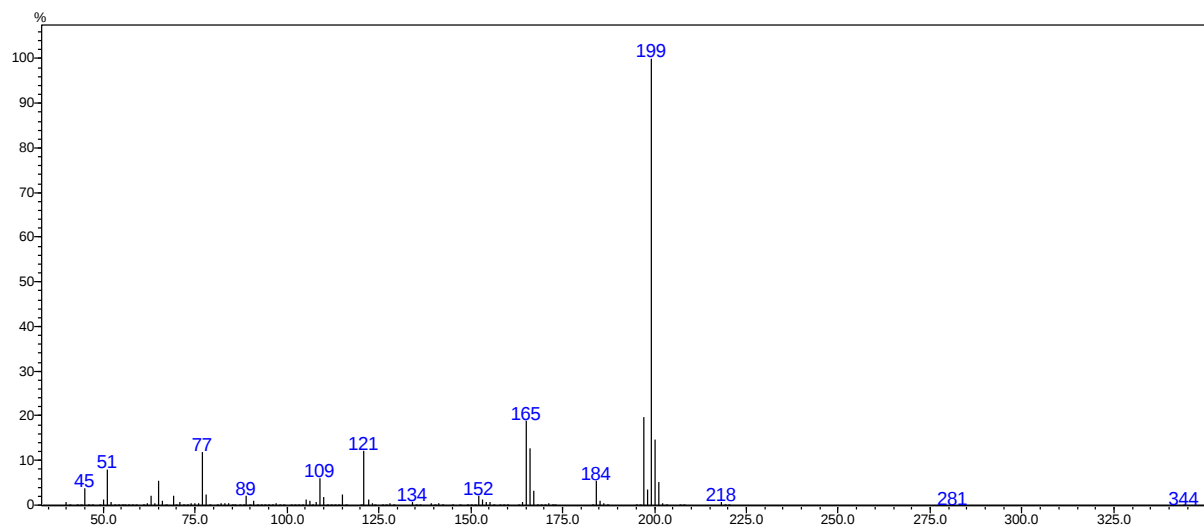
Espectro de Massas da 1,3-Bis-(4-metoxifenil)-3-(4-metilfenilsulfanil)propan-1-ona **5i**.



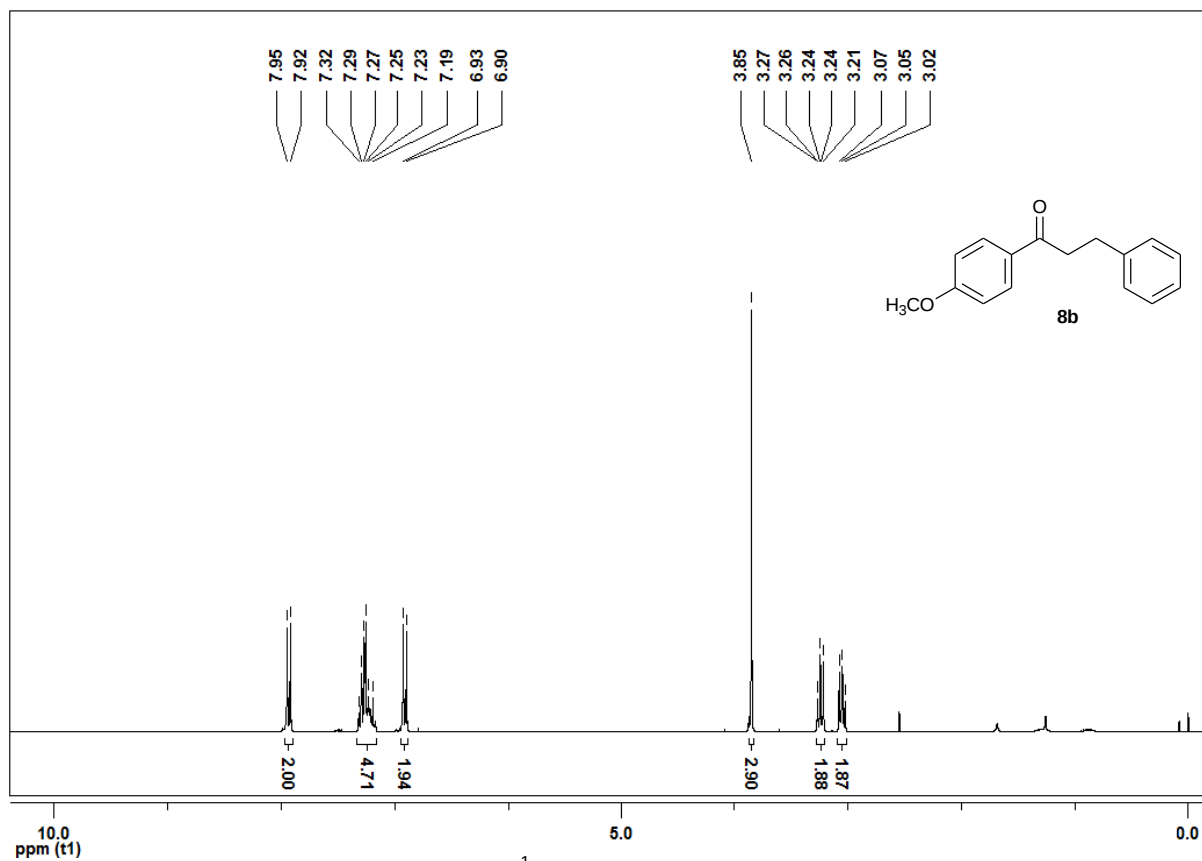
Espectro de RMN <sup>1</sup>H da 1-(4-Hidroxifenil)-3-fenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona **5j** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz.



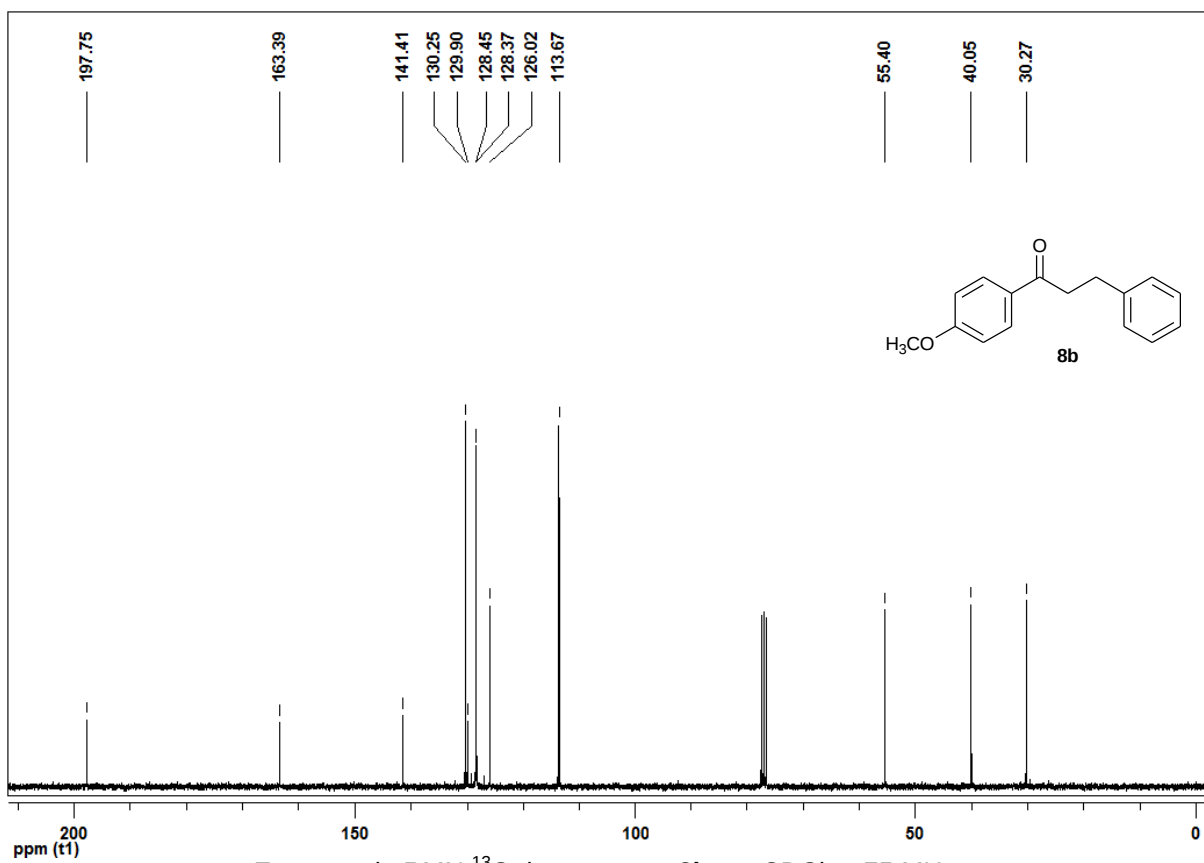
Espectro de RMN <sup>13</sup>C da 1-(4-Hidroxifenil)-3-fenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona **5j** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz.



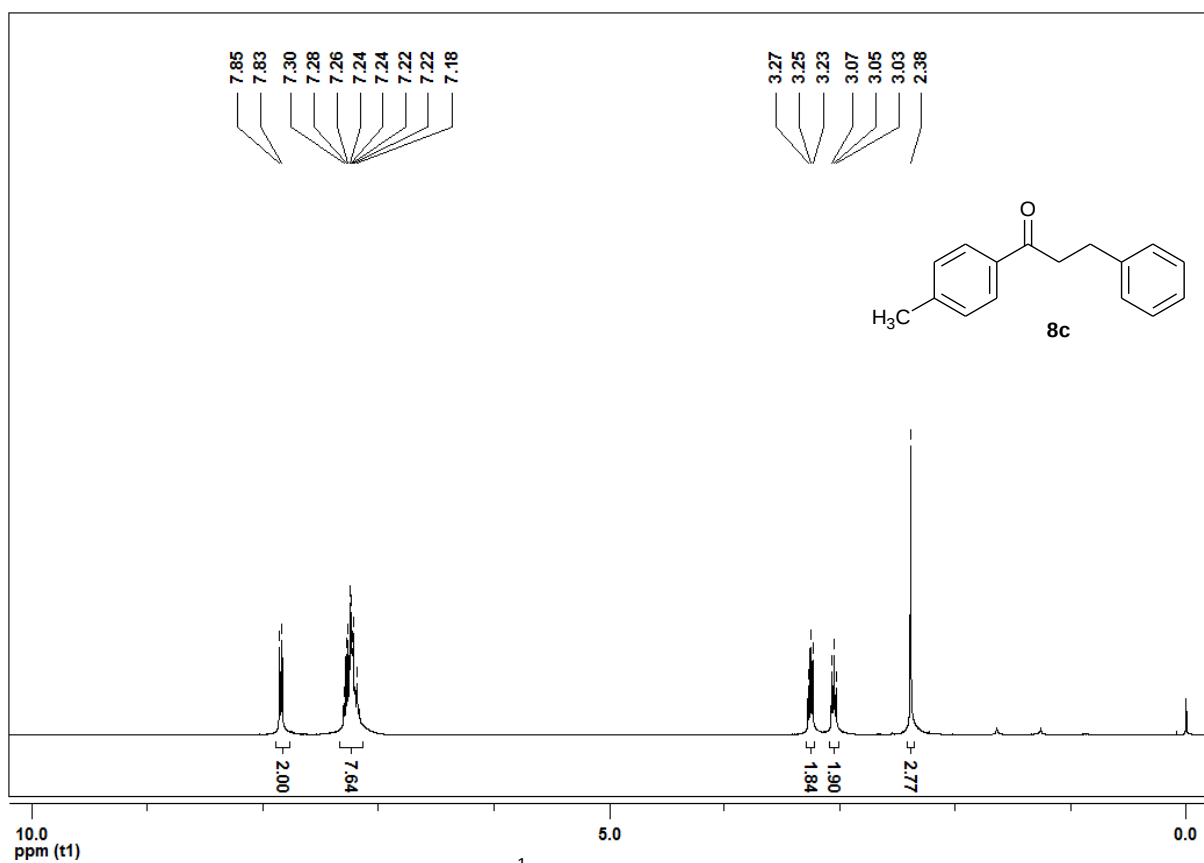
Espectro de Massas da 1-(4-Hidroxifenil)-3-fenil-3-(fenilsulfanil)propan-1-ona **5j**.



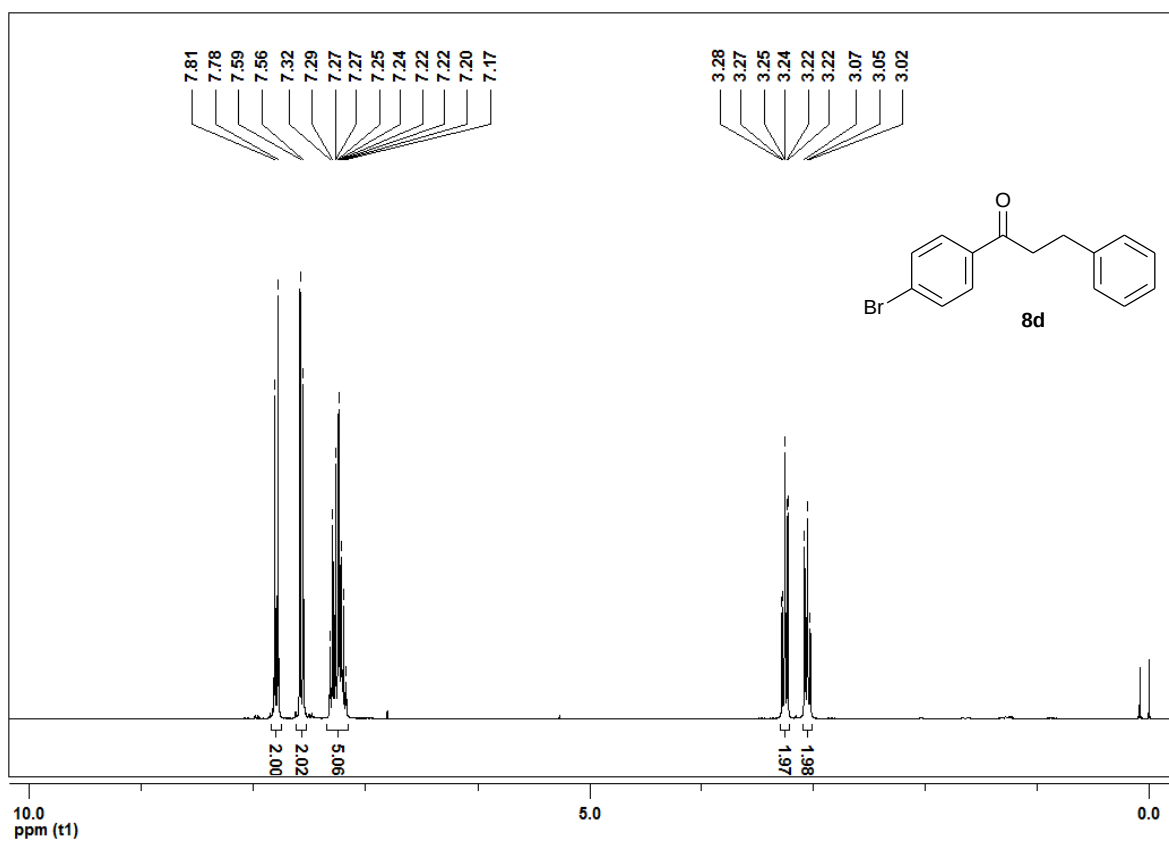
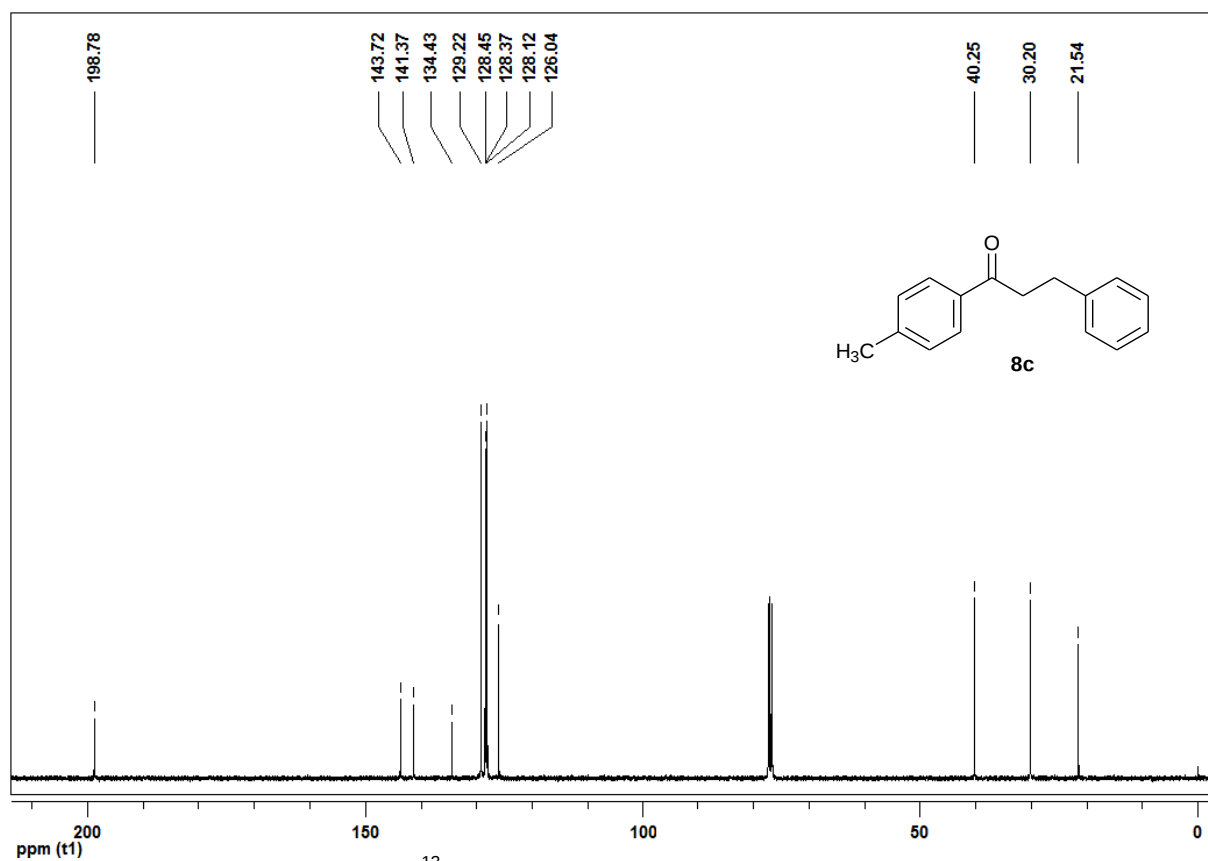
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8b** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.

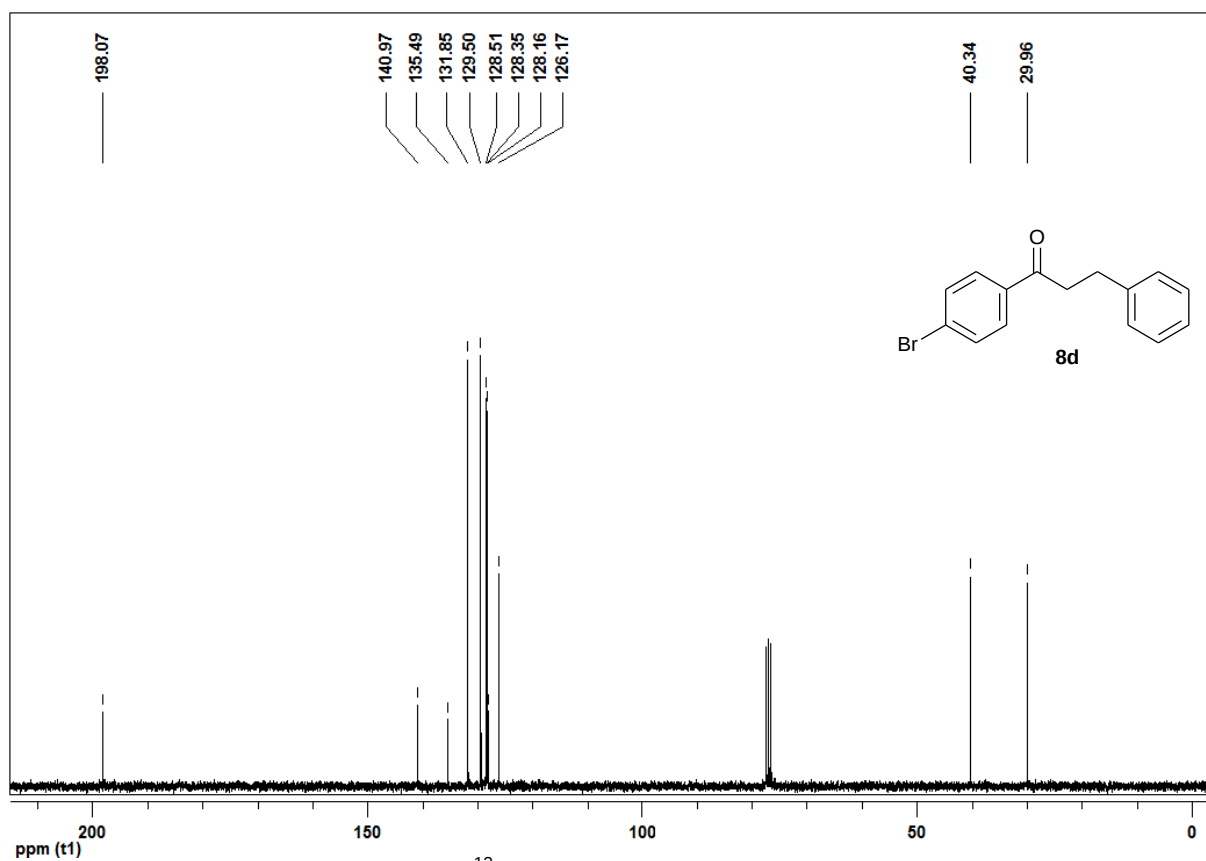


Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **8b** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.

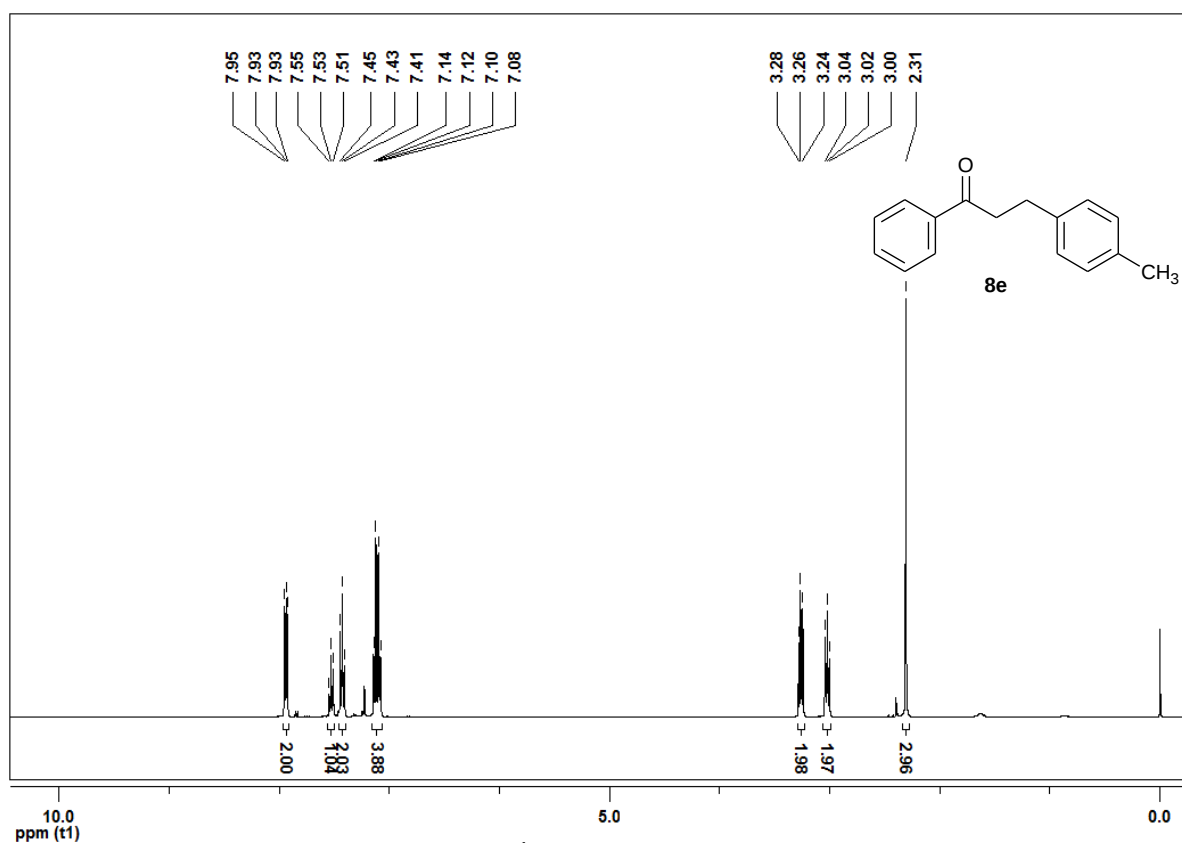


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

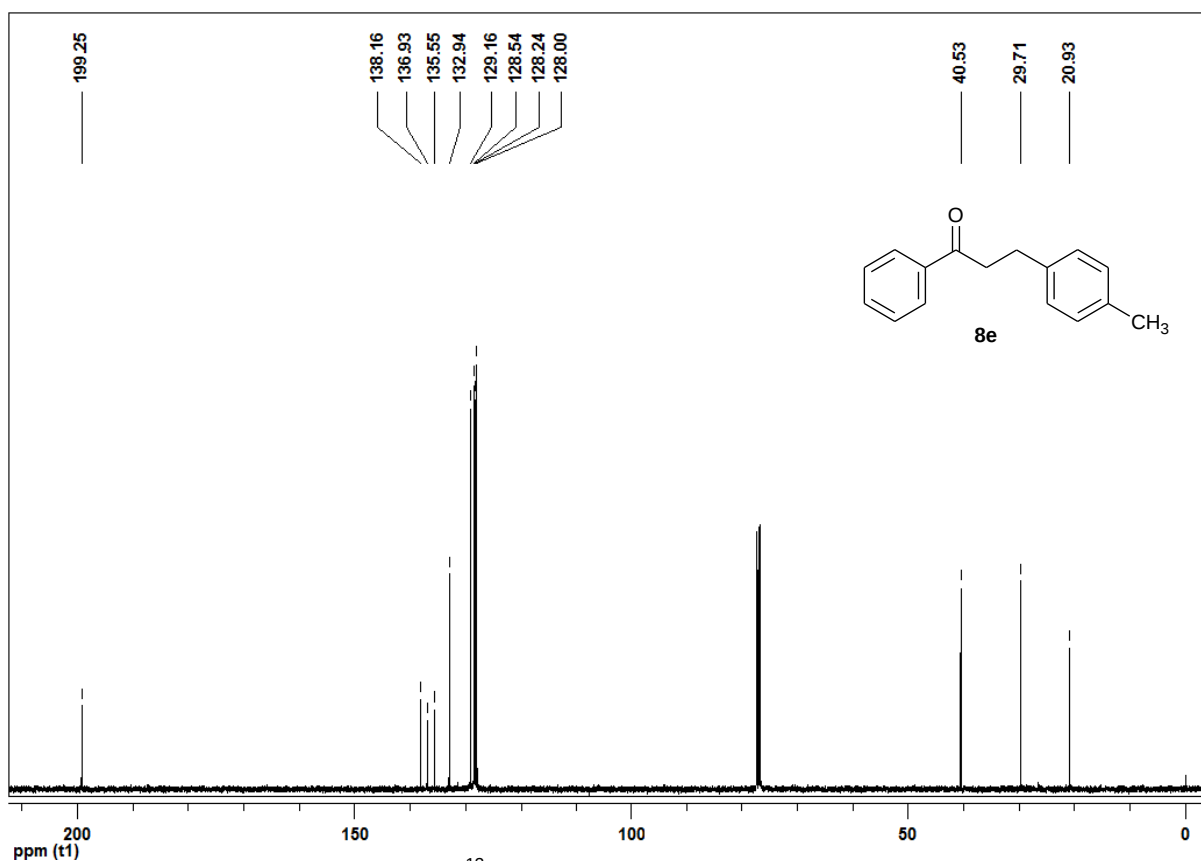




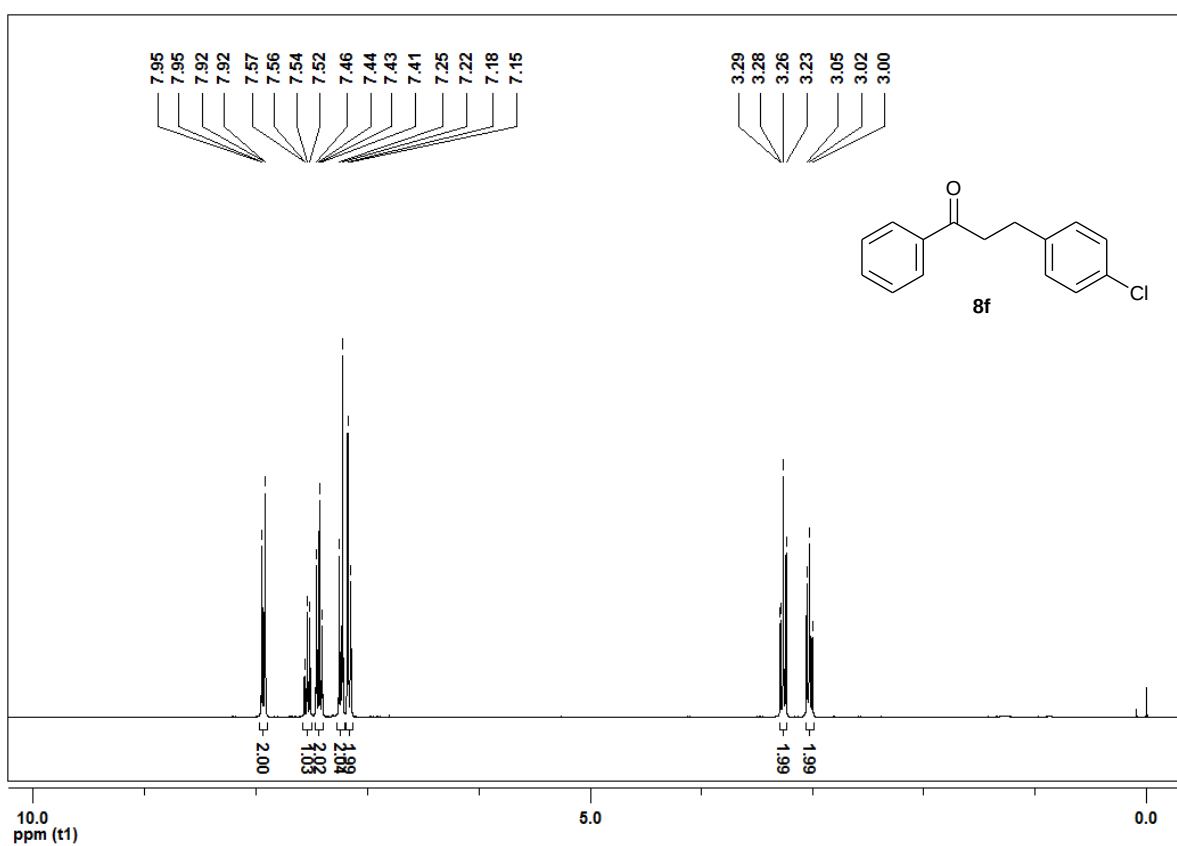
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **8d** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



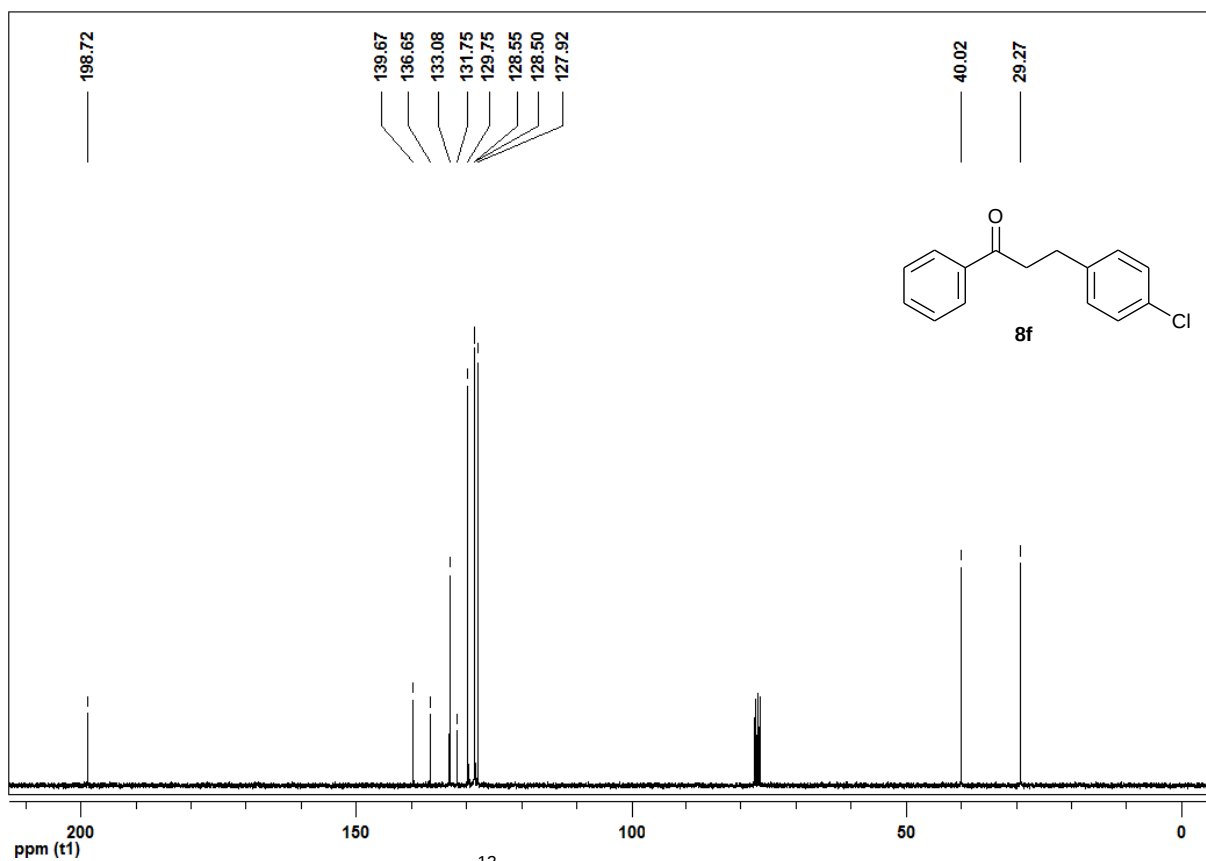
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8e** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



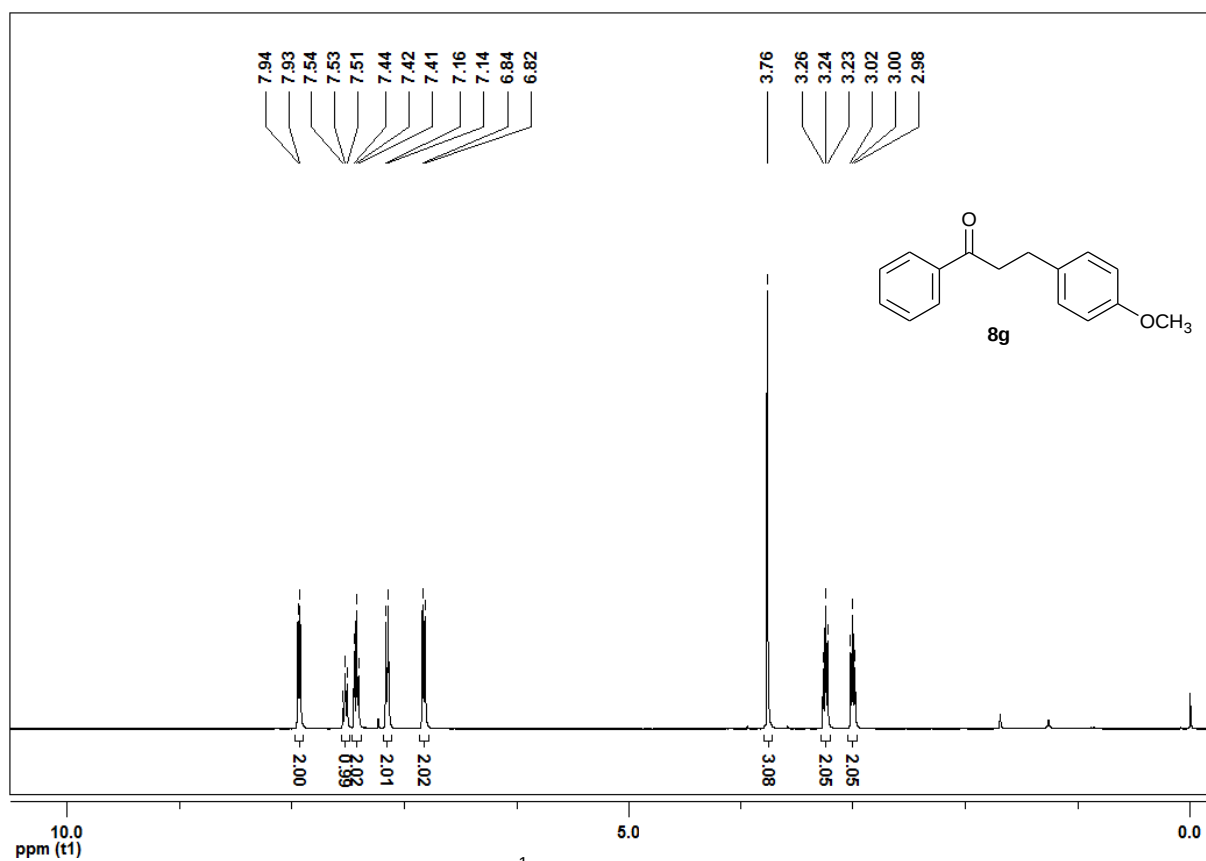
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **8e** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



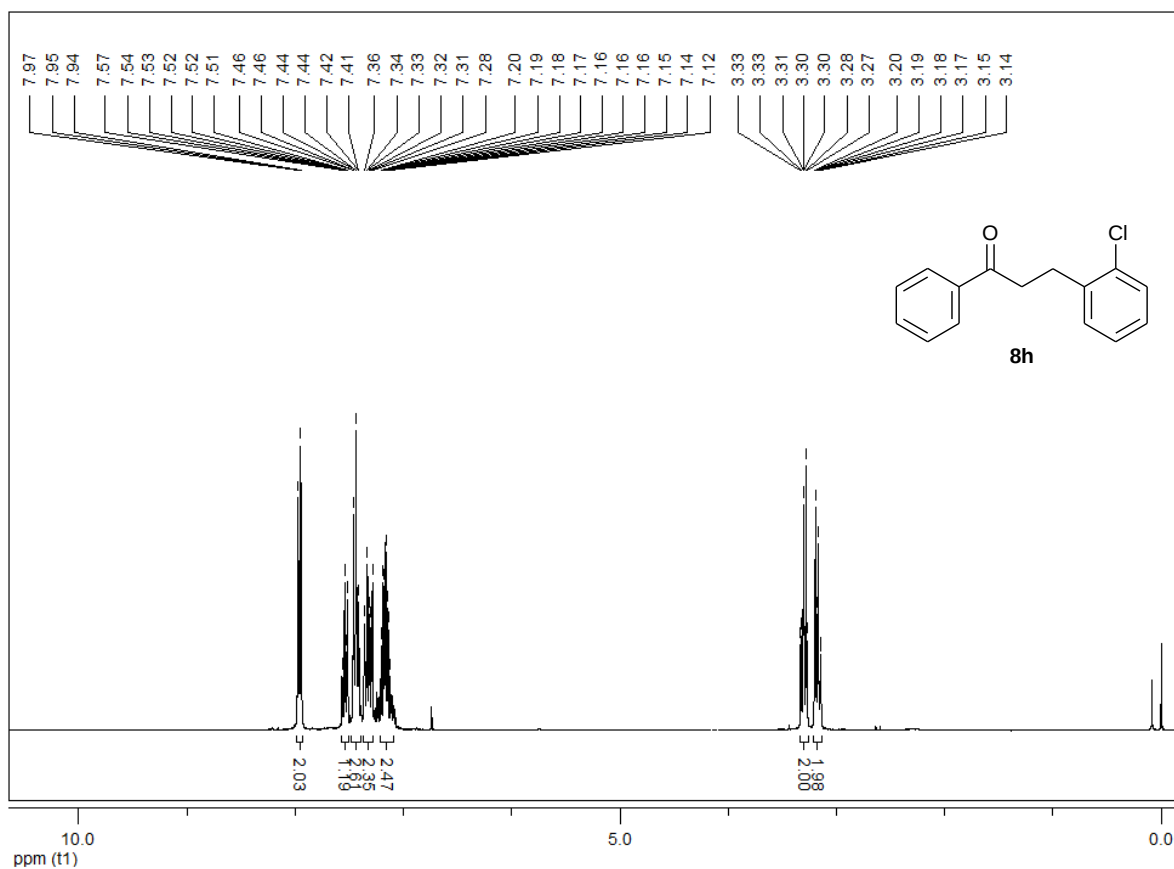
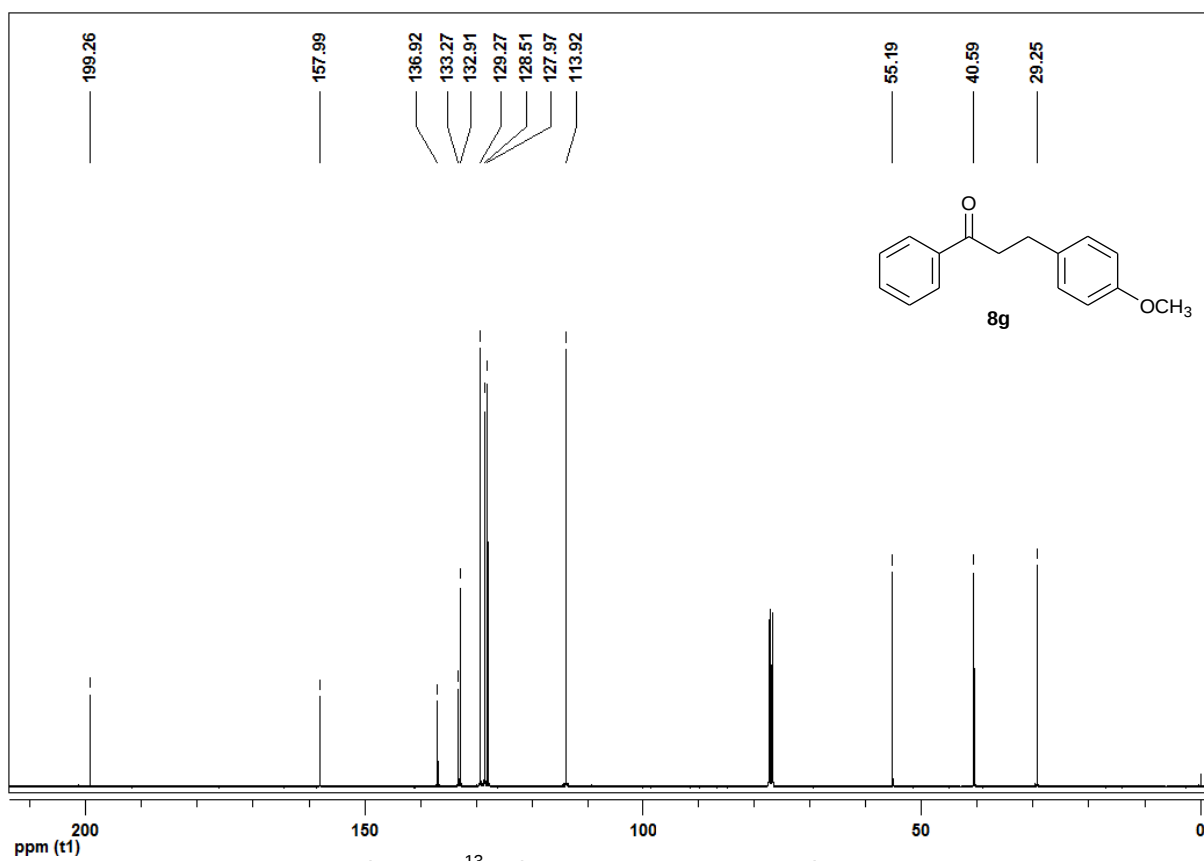
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8f** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.

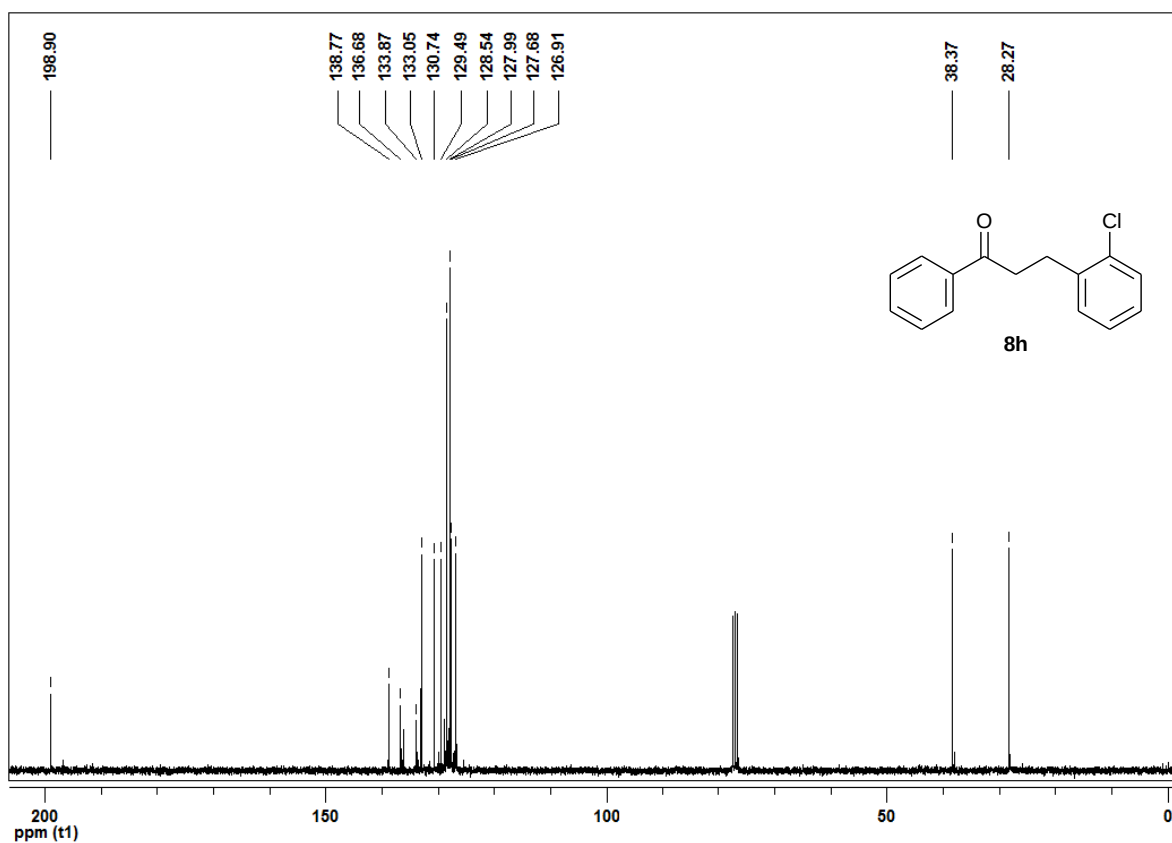


Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **8f** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.

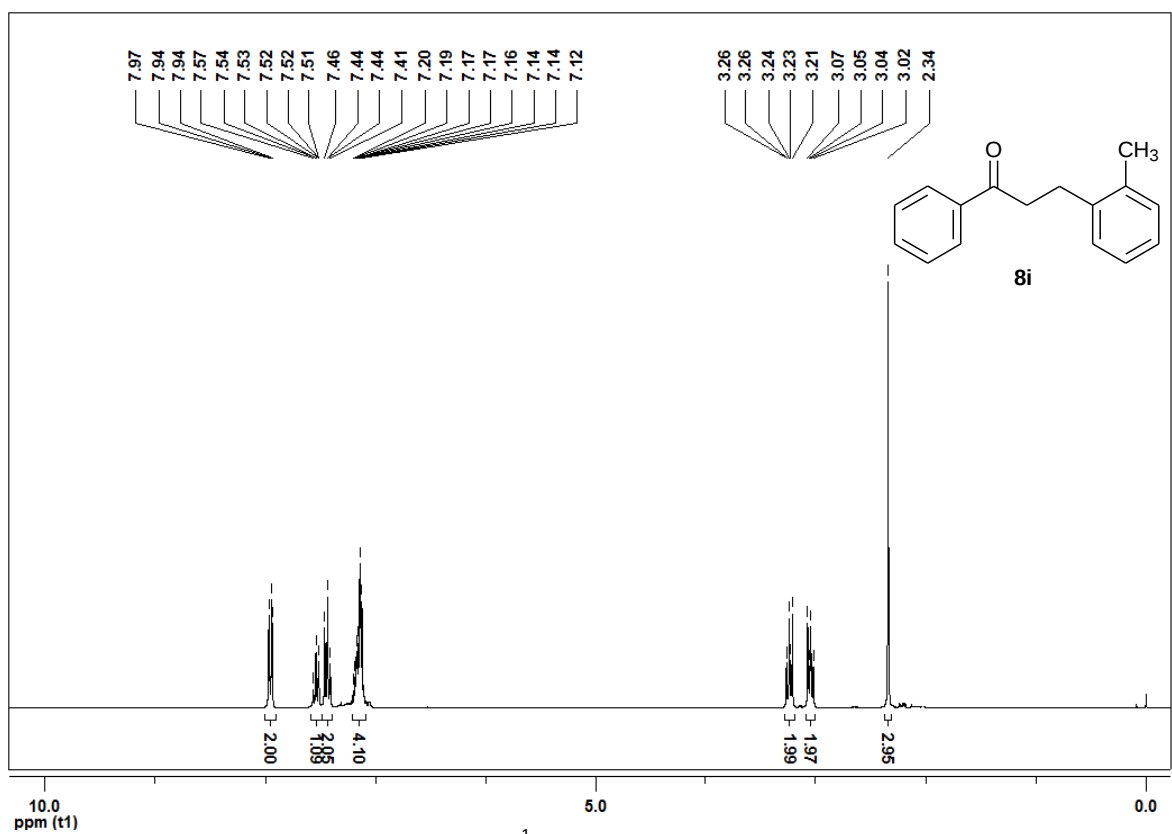


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8g** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

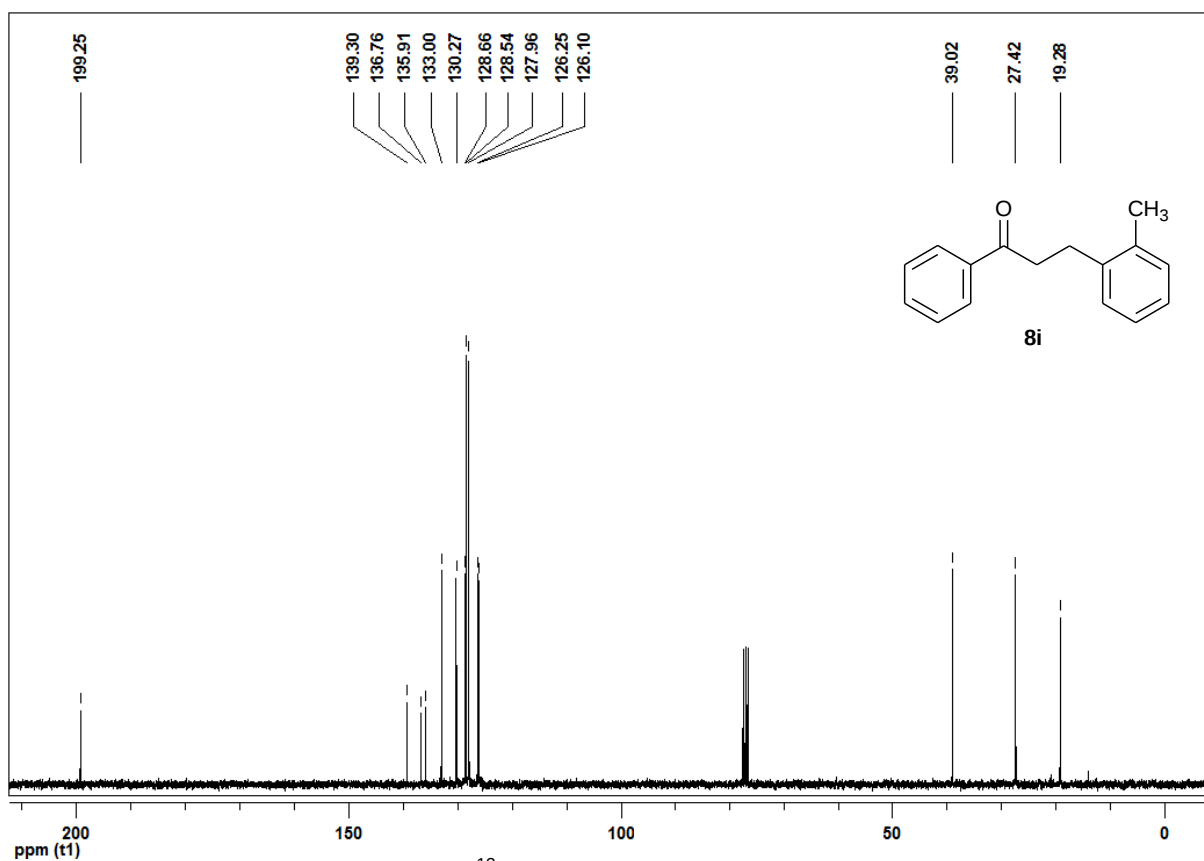




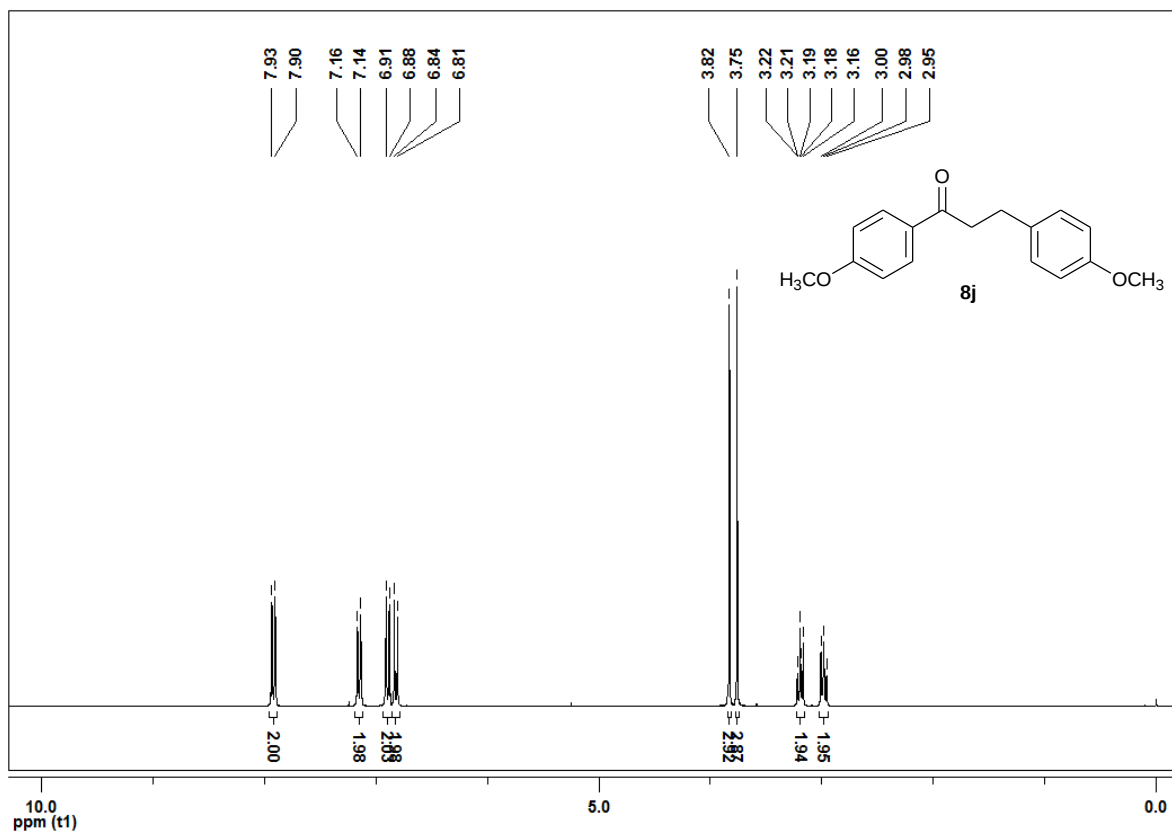
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **8h** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



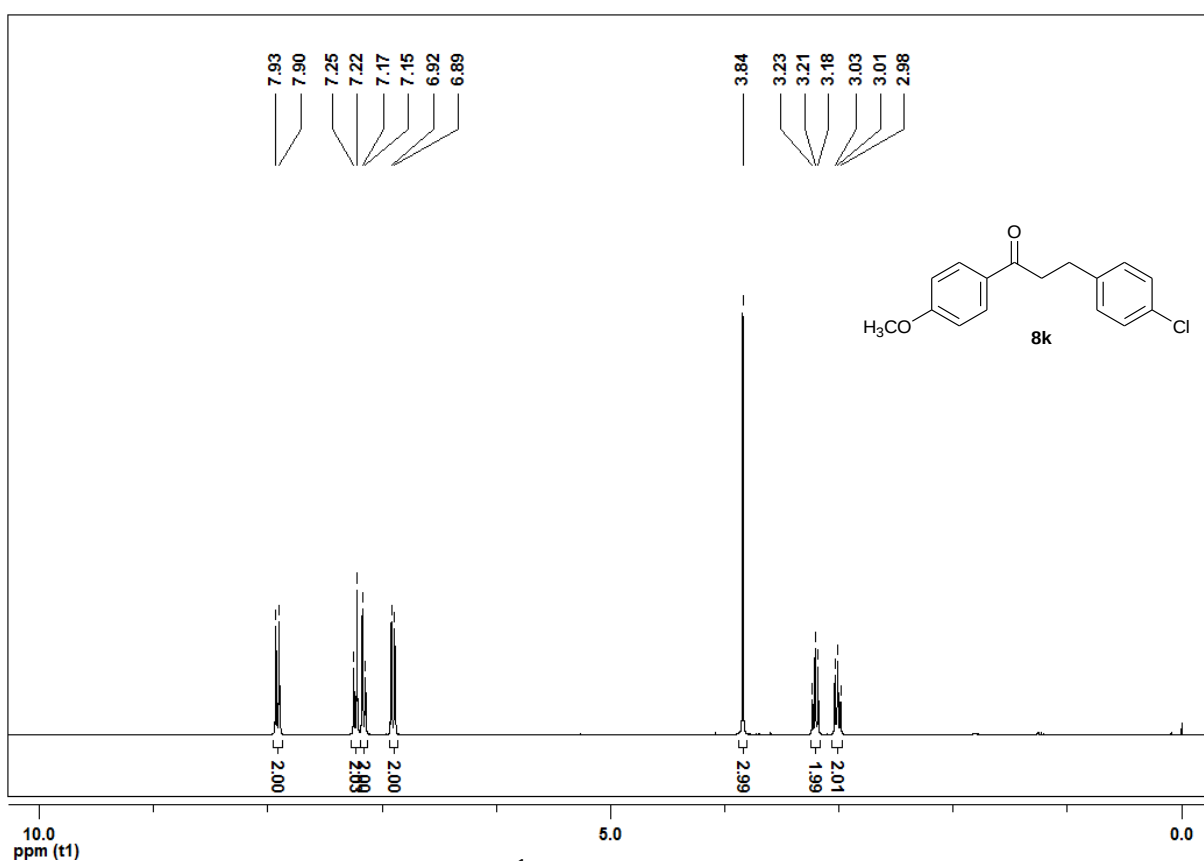
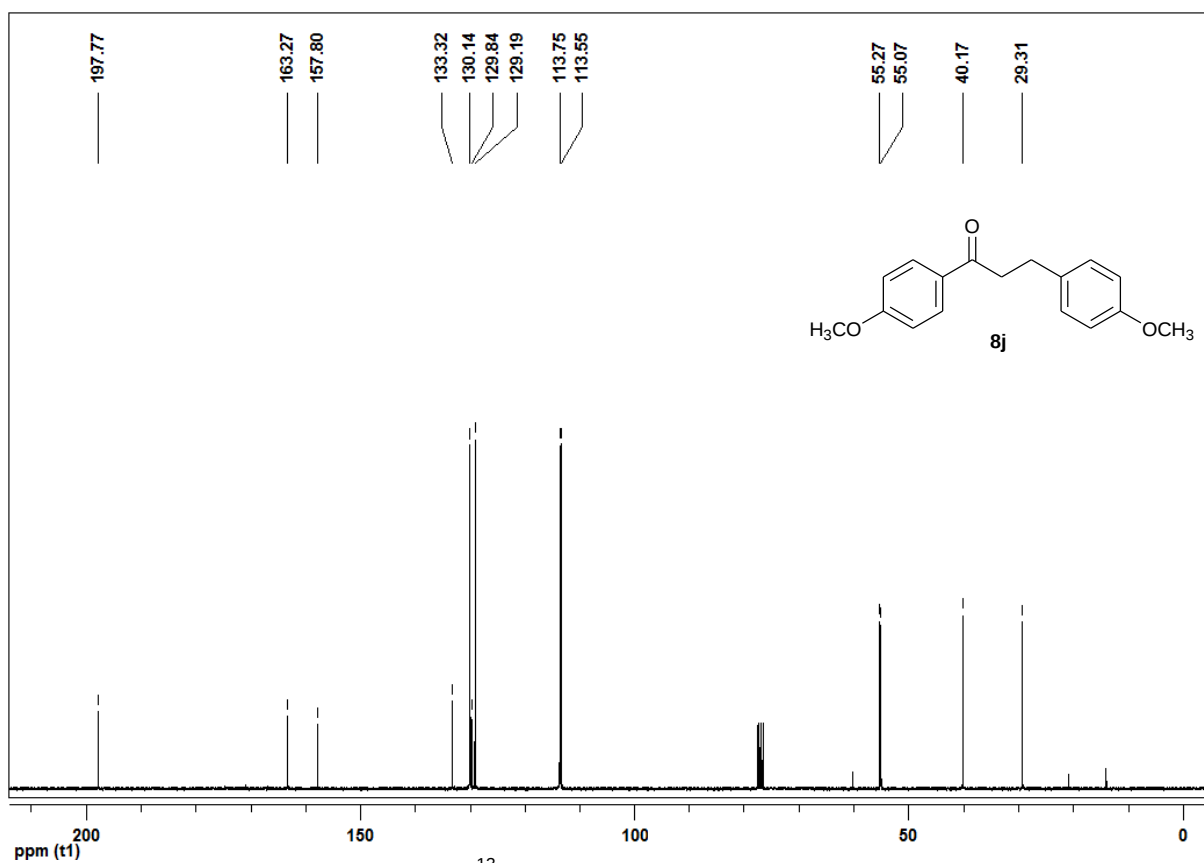
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8i** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.

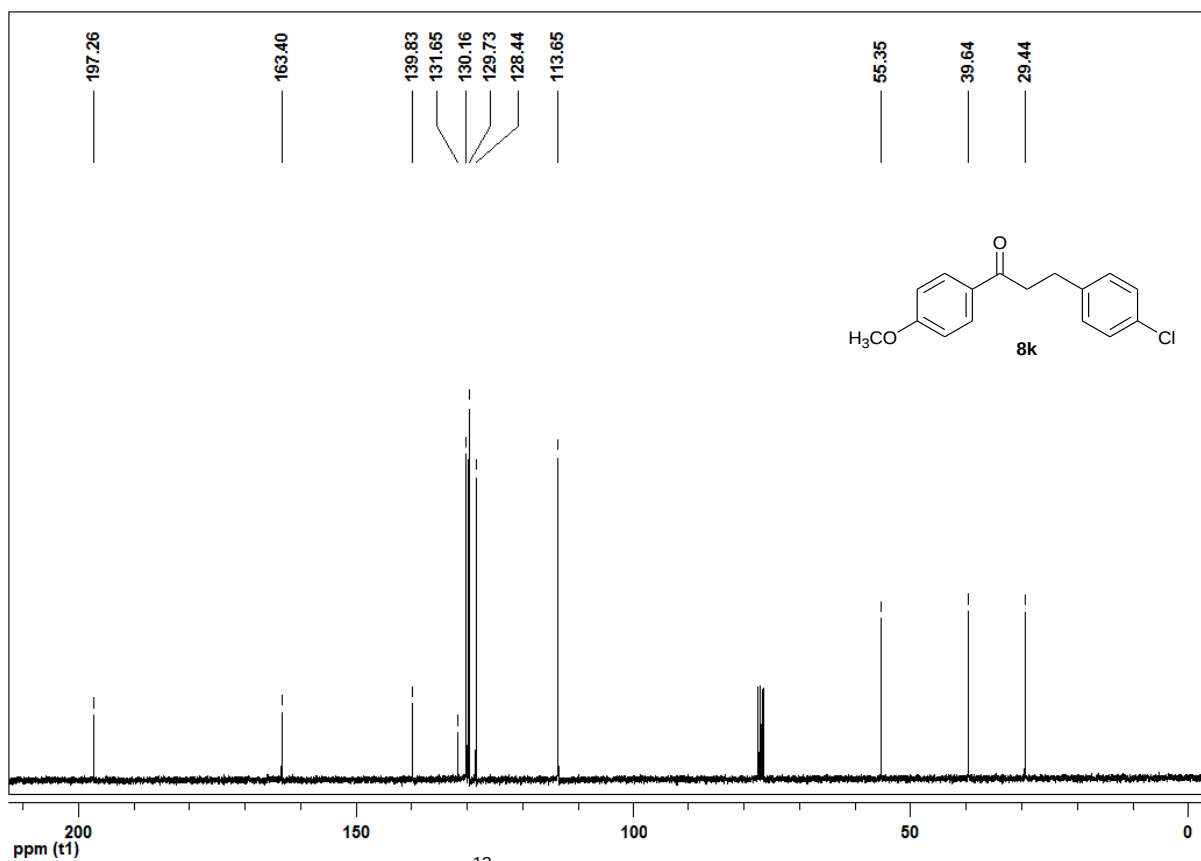


Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **8i** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.

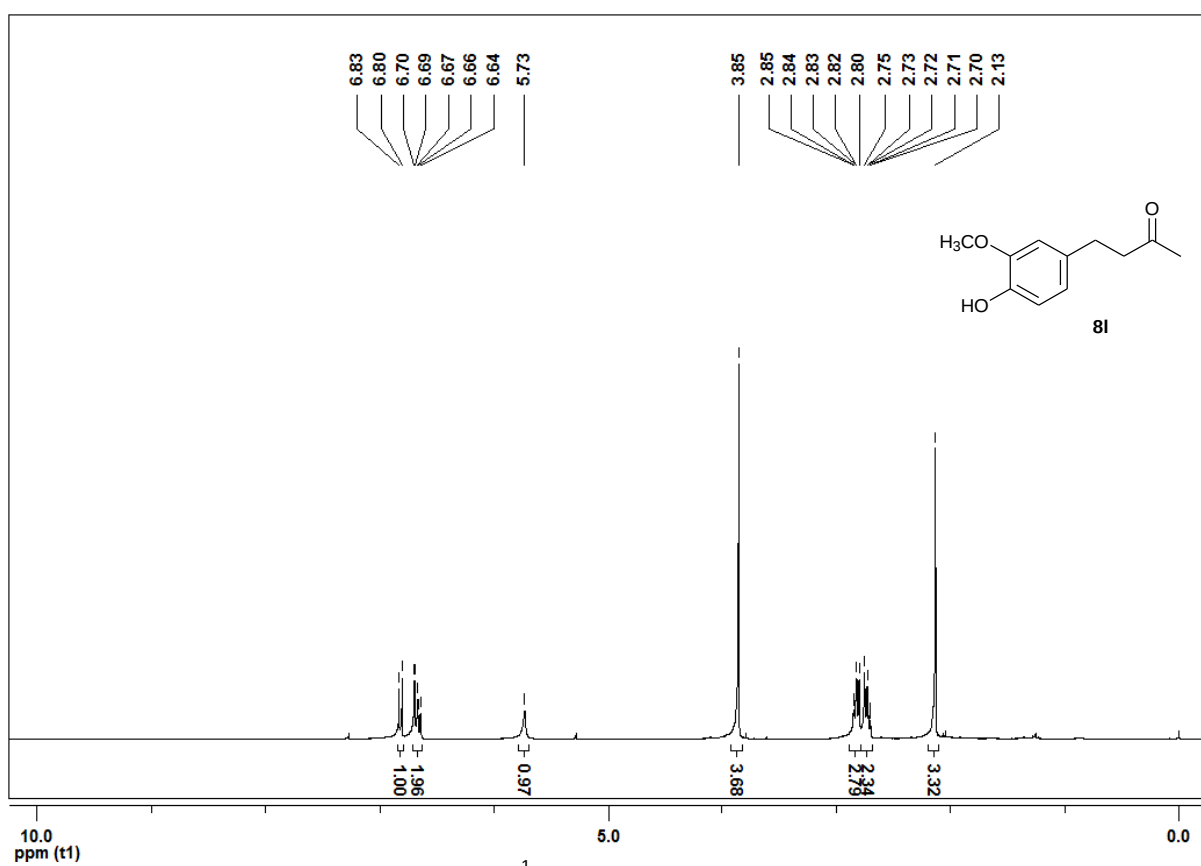


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8j** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.

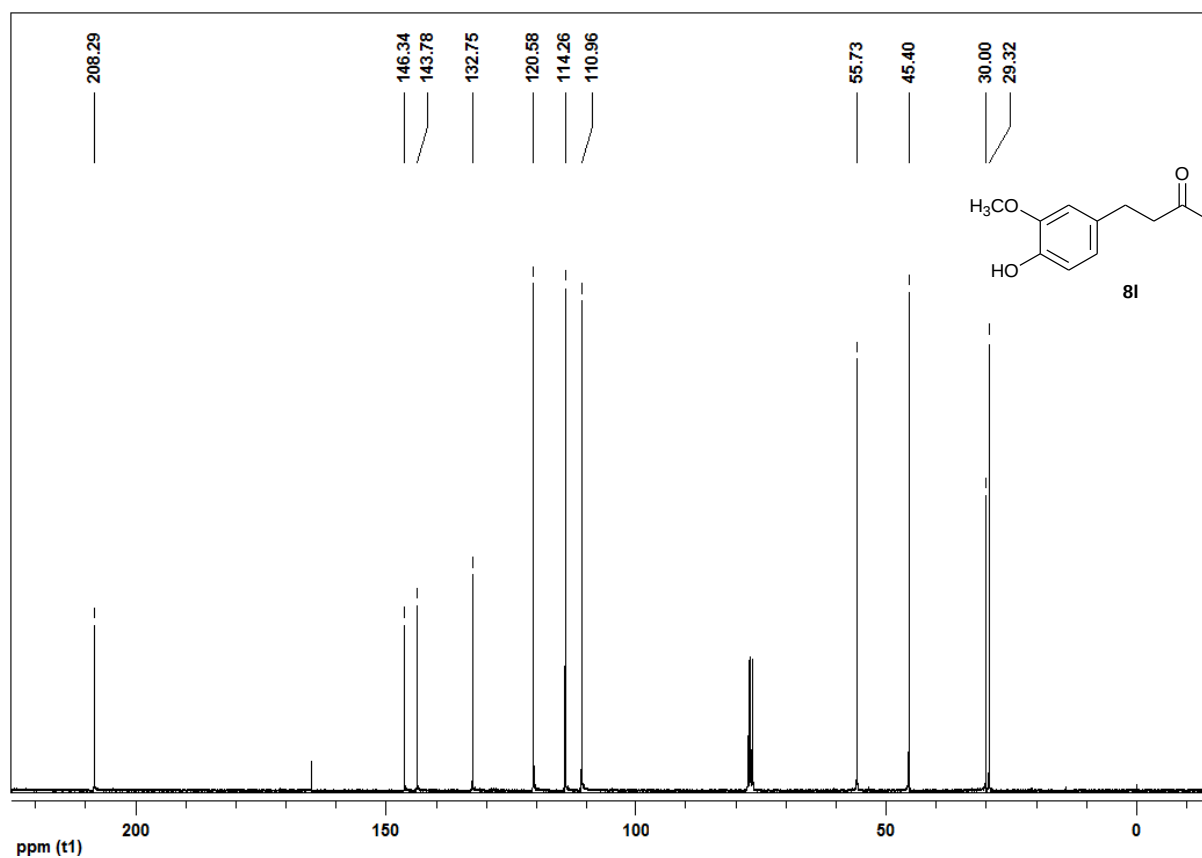




Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **8k** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz.



Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8l** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8I** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.