



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TAYSSA DOS SANTOS ANDRADE BARRETO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DE
CHALCONAS BROMADAS PARA A AVALIAÇÃO DE
ATIVIDADES BIOLÓGICAS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BROMINATED
CHALCONES ANALOGUES FOR THE EVALUATION OF
BIOLOGICAL ACTIVITIES





UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TAYSSA DOS SANTOS ANDRADE BARRETO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DE
CHALCONAS BROMADAS PARA A AVALIAÇÃO DE
ATIVIDADES BIOLÓGICAS

*Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Química, da Universidade Federal de
Sergipe, para a obtenção do título de
Mestre em Química*

Orientador: Prof. Dr. Péricles Barreto Alves

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BROMINATED
CHALCONES ANALOGUES FOR THE EVALUATION OF
BIOLOGICAL ACTIVITIES

*Master dissertation presented to the
Graduate Program in Chemistry of the
Federal University of Sergipe to obtain
MSc. in Chemistry.*

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

B273s Barreto, Tayssa dos Santos Andrade
Síntese e caracterização de análogos de chalconas bromadas para a avaliação de atividades biológicas / Tayssa dos Santos Andrade Barreto ; orientador Péricles Barreto Alves. – São Cristóvão, SE, 2024.
225 f.; il.

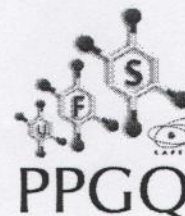
Dissertação (mestrado em Química) – Universidade Federal de Sergipe, 2024.

1. Química. 2. Chalcona. 3. Flavonóides. 4. Compostos bioativos. I. Alves, Péricles Barreto, orient. II. Título.

CDU 547



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
Programa de Pós-Graduação em Química
PPGQ

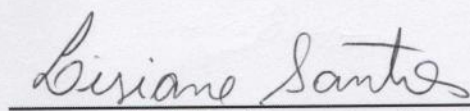


FOLHA DE APROVAÇÃO

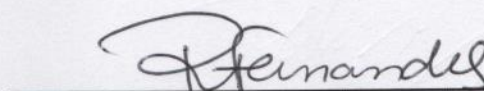
Membros da Comissão Julgadora da Dissertação de Mestrado de Tayssa dos Santos Andrade Barreto apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Sergipe em 17/07/2024.



Prof. Dr. Péricles Barreto Alves
Departamento de Química - UFS



Profª. Drª. Lisiane dos Santos Freitas
Departamento de Química - UFS



Profª. Drª. Roberta Pereira Miranda Fernandes
Departamento de Fisiologia - UFS

RESUMO

As chalconas, subgrupo de flavonoides encontrados na natureza, possuem diversas propriedades farmacológicas relatadas na literatura. Tendo em vista a diversidade estrutural das chalconas, a avaliação da relação estrutura-atividade, configura-se uma estratégia promissora para amplificar suas atividades biológicas. Neste contexto, as chalconas halogenadas têm atraído crescente interesse, em decorrência de sua eficácia contra bactérias, fungos e protozoários. Logo, o objetivo do presente estudo consiste em sintetizar, mediante condensação de Claisen-Schmidt, caracterizar e avaliar as atividades biológicas de uma série de chalconas bromadas. Foram sintetizadas vinte e duas chalconas bromadas, com rendimentos entre 26% e 91%, caracterizadas mediante espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier, espectrometria de massas de alta resolução e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. A análise por espectrometria de massas de alta resolução confirmou as fórmulas moleculares dos produtos. As análises espectroscópicas de absorção na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear permitiram confirmar os produtos das sínteses. A análise estrutura-atividade revelou um potencial correlação entre as estruturas moleculares das chalconas e seus valores de inibição de crescimento bacteriano para a *Acidovorax citrulli* com resultados de até 54,94%, enquanto nos ensaios antifúngicos para *Sclerotium* sp, *Macrophomina phaseolina* e *Lasiodiplodia* sp tiveram os melhores resultados variando entre 20 e 30%. E apresentando resultados promissores de atividade antiprotozoária para promastigotas de *Leishmania amazonensis* com resultados de até 99,81%. Por fim, o presente estudo fornece uma base para a construção de uma biblioteca estrutural diversificada para futuras investigações visando o desenvolvimento de terapias mais eficazes, contribuindo desta forma para avanços no campo da química medicinal e da microbiologia.

Palavras-chave: Substâncias bioativas. Chalconas bromadas. Atividades biológicas.

ABSTRACT

Chalcones, a subgroup of naturally occurring flavonoids, exhibit various pharmacological properties reported in the literature. Given the structural diversity of chalcones, evaluating structure-activity relationships represents a promising strategy to enhance their biological activities. In this context, halogenated chalcones have attracted growing interest due to their efficacy against bacteria, fungi and protozoa. Therefore, the aim of the present study is to synthesize, via Claisen-Schmidt condensation, characterize, and evaluate the biological activities of a series of brominated chalcones. Twenty-two brominated chalcones were synthesized with yields ranging from 26% to 91%, characterized by Fourier-transform infrared spectroscopy, high-resolution mass spectrometry, and proton and carbon nuclear magnetic resonance. High-resolution mass spectrometry confirmed the molecular formulas of the products. Infrared absorption and nuclear magnetic resonance spectroscopic analyses confirmed the synthesized products. Structure-activity analysis revealed a potential correlation between the molecular structures of the chalcones and their bacterial growth inhibition values for *Acidovorax citrulli*, with results up to 54,94%, while antifungal assays for *Sclerotium* sp., *Macrophomina phaseolina*, and *Lasiodiplodia* sp. showed the best results ranging from 20% to 30%. Additionally, promising antiprotozoal activity results were observed for *Leishmania amazonensis* promastigotes, with inhibition up to 99.81%. Finally, this study provides a foundation for constructing a diverse structural library for future investigations aimed at developing more effective therapies, thereby contributing to advances in the fields of medicinal chemistry and microbiology.

Keywords: Bioactive substances. Brominated chalcones. Biological activities.

Lista de Figuras

Figura 1: Núcleo fundamental dos flavonoides e sua numeração.	3
Figura 2: Esquema representativo da biossíntese de flavonoides (via sintética do ácido malônico). Fenilalanina amônia-liase (PAL), 4-hidroxilase cinâmica (C4H), 4-cumarato: CoA ligase (4CL), chalcona sintase (CHS) e chalcona isomerase (CHI)	4
Figura 3: Estruturas genéricas das principais classes de flavonoides.....	5
Figura 4: Estrutura básica da chalcona.	7
Figura 5: Estereoisômeros da molécula da chalcona.....	8
Figura 6: Reações de acoplamento para obtenção de chalcona.....	10
Figura 7: Mecanismo da reação de condensação.....	12
Figura 8: Mecanismo da desidratação do produto de condensação e formação da chalcona.	13
Figura 9: Derivados de chalconas com potencial atividade antimicrobiana. ...	13
Figura 10: Estrutura do composto estudado para avaliação antibacteriana do <i>Staphylococcus aureus</i>	14
Figura 11: Estrutura da dihidroxichalcona 3-(4-Clorofenil)-3-Hidroxi-1-(2-Hidroxifenil) Propan-1-ona.....	15
Figura 12: Sintomas da mancha aquosa em meloeiro: plântula, lesões nas folhas cotiledonares - face adaxial (A) e abaxial (B); planta, lesões cloróticas, aquosas e necróticas nas folhas - face adaxial (C, E) e abaxial (D); fruto, manchas aquosas na casca (F) e podridão seca na polpa (G).....	16
Figura 13: Chalcona bromada antiprotozoária.	21
Figura 14: Ciclo biológico da <i>Leishmania</i> sp.	22
Figura 15: Podridão dos frutos cobra (A) e podridão do caule da alface (B)...	20
Figura 16: Reações para obtenção de chalconas bromadas a partir da 3-bromoacetofenona.	28
Figura 17: Reações para obtenção de chalconas bromadas a partir da 4-bromoacetofenona.	29
Figura 18: Estruturas propostas das chalconas sintetizadas, derivadas da 3-bromoacetona.	35

Figura 19: Estruturas propostas das chalconas sintetizadas, derivadas da 4-bromoacetona.	36
Figura 20: Estrutura química da chalcona CH_1 - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona.....	38
Figura 21: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_1.	39
Figura 22: Espectro de massas da chalcona CH_1.	39
Figura 23: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH_1.	40
Figura 24: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH_1.	41
Figura 25: Mapa de contorno COSY de CH_1.	42
Figura 26: Mapa de contorno HSQC de CH_1.....	42
Figura 27: Mapa de contorno HMBC de CH_1.....	43
Figura 28: Estrutura química da chalcona CH_2 - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona.	45
Figura 29: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_2.	46
Figura 30: Espectro de massas da chalcona CH_2.	46
Figura 31: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH_2.	47
Figura 32: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH_2.	48
Figura 33: Mapa de contorno COSY de CH_2.	49
Figura 34: Mapa de contorno HSQC de CH_2.....	49
Figura 35: Mapa de contorno HMBC de CH_2.....	50
Figura 36: Estrutura química da chalcona CH_3 - (E)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(3-bromofenil)prop-2-en-1-ona.....	51
Figura 37: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_3.	52
Figura 38: Espectro de massas da chalcona CH_3.	52
Figura 39: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH_3.	53
Figura 40: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH_3.	54
Figura 41: Mapa de contorno COSY de CH_3.	55
Figura 42: Mapa de contorno HSQC de CH_3.....	55
Figura 43: Mapa de contorno HMBC de CH_3.....	56
Figura 44: Estrutura química da chalcona CH_4 - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona.	58
Figura 45: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_4.	59
Figura 46: Espectro de massas da chalcona CH_4.	59
Figura 47: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH_4.	60

Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH_4.	61
Figura 49: Mapa de contorno COSY de CH_4.	62
Figura 50: Mapa de contorno HSQC de CH_4.	62
Figura 51: Mapa de contorno HMBC de CH_4.	63
Figura 52: Estrutura química da chalcona CH_5 - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona.	65
Figura 53: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_5.	66
Figura 54: Espectro de massas da chalcona CH_5.	66
Figura 55: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH_5.	67
Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH_5.	68
Figura 57: Mapa de contorno COSY de CH_5.	69
Figura 58: Mapa de contorno HSQC de CH_5.	69
Figura 59: Mapa de contorno HMBC de CH_5.	70
Figura 60: Estrutura química da chalcona CH_7 - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.	72
Figura 61: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_7.	73
Figura 62: Espectro de massas da chalcona CH_7.	73
Figura 63: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH_7.	74
Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH_7.	75
Figura 65: Mapa de contorno COSY de CH_7.	76
Figura 66: Mapa de contorno HSQC de CH_7.	76
Figura 67: Mapa de contorno HMBC de CH_7.	77
Figura 68: Estrutura química da chalcona CH_8: (E)-1-(3-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.	79
Figura 69: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_8.	80
Figura 70: Espectro de massas da chalcona CH_8.	80
Figura 71: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH_8.	81
Figura 72: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH_8.	82
Figura 73: Mapa de contorno COSY de CH_8.	83
Figura 74: Mapa de contorno HSQC de CH_8.	83
Figura 75: Mapa de contorno HMBC de CH_8.	84
Figura 76: Estrutura química da chalcona CH_9 - (2E,4E)-1-(3-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona.	86
Figura 77: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_9.	87

Figura 78: Espectro de massas da chalcona CH_9.	87
Figura 79: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH_9.	88
Figura 80: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH_9.	89
Figura 81: Mapa de contorno COSY de CH_9.	90
Figura 82: Mapa de contorno HSQC de CH_9.	90
Figura 83: Mapa de contorno HMBC de CH_9.	91
Figura 84: Estrutura química da chalcona CH_10 - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona.	93
Figura 85: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_10.	94
Figura 86: Espectro de massas da chalcona CH_10.	94
Figura 87: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH_10.	95
Figura 88: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH_10.	96
Figura 89: Mapa de contorno COSY de CH_10.	97
Figura 90: Mapa de contorno HSQC de CH_10.	97
Figura 91: Mapa de contorno HMBC de CH_10.	98
Figura 92: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_11.	100
Figura 93: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_11.	100
Figura 94: Espectro de massas da chalcona CH_11.	101
Figura 95: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH_11.	102
Figura 96: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH_11.	103
Figura 97: Mapa de contorno COSY de CH_11.	104
Figura 98: Mapa de contorno HSQC de CH_11.	104
Figura 99: Mapa de contorno HMBC de CH_11.	105
Figura 100: Estrutura química da chalcona CH_12 - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.	107
Figura 101: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_12.	108
Figura 102: Espectro de massas da chalcona CH_12.	108
Figura 103: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH_12.	109
Figura 104: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH_12.	110
Figura 105: Mapa de contorno COSY de CH_12.	110
Figura 106: Mapa de contorno HSQC de CH_12.	111
Figura 107: Mapa de contorno HMBC de CH_12.	112
Figura 108: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_13.	113
Figura 109: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_13.	114

Figura 110: Espectro de massas da chalcona CH ₁₃	114
Figura 111: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₃	115
Figura 112: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₃	116
Figura 113: Mapa de contorno COSY de CH ₁₃	117
Figura 114: Mapa de contorno HSQC de CH ₁₃	117
Figura 115: Mapa de contorno HMBC de CH ₁₃	118
Figura 116: Estrutura química da chalcona CH ₁₄ - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona.	119
Figura 117: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH ₁₃	120
Figura 118: Espectro de massas da chalcona CH ₁₄	120
Figura 119: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₄	121
Figura 120: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₄	122
Figura 121: Mapa de contorno COSY de CH ₁₄	123
Figura 122: Mapa de contorno HSQC de CH ₁₄	123
Figura 123: Mapa de contorno HMBC de CH ₁₄	124
Figura 124: Estrutura química da chalcona CH ₁₅ - (E)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona.	125
Figura 125: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH ₁₅	126
Figura 126: Espectro de massas da chalcona CH ₁₅	126
Figura 127: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₅	127
Figura 128: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₅	128
Figura 129: Mapa de contorno COSY de CH ₁₅	129
Figura 130: Mapa de contorno HSQC de CH ₁₅	129
Figura 131: Mapa de contorno HMBC de CH ₁₅	130
Figura 132: Estrutura química da chalcona CH ₁₆ - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona.	132
Figura 133: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH ₁₆	133
Figura 134: Espectro de massas da chalcona CH ₁₆	133
Figura 135: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₆	134
Figura 136: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₆	135
Figura 137: Mapa de contorno COSY de CH ₁₆	136
Figura 138: Mapa de contorno HSQC de CH ₁₆	136
Figura 139: Mapa de contorno HMBC de CH ₁₆	137

Figura 140: Estrutura química da chalcona CH ₁₇ - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona.	139
Figura 141: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH ₁₇	140
Figura 142: Espectro de massas da chalcona CH ₁₇	140
Figura 143: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₇	141
Figura 144: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₇	142
Figura 145: Mapa de contorno COSY de CH ₁₇	143
Figura 146: Mapa de contorno HSQC de CH ₁₇	143
Figura 147: Mapa de contorno HMBC de CH ₁₇	144
Figura 148: Estrutura química da chalcona CH ₁₈ - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.	146
Figura 149: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH ₁₈	147
Figura 150: Espectro de massas da chalcona CH ₁₈	147
Figura 151: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₈	148
Figura 152: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₈	149
Figura 153: Mapa de contorno COSY de CH ₁₈	150
Figura 154: Mapa de contorno HSQC de CH ₁₈	150
Figura 155: Mapa de contorno HMBC de CH ₁₈	151
Figura 156: Estrutura química da chalcona CH ₁₉ - (2E,4E)-1-(4-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona.	153
Figura 157: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH ₁₉	154
Figura 158: Espectro de massas da chalcona CH ₁₉	154
Figura 159: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₉	155
Figura 160: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₁₉	156
Figura 161: Mapa de contorno COSY de CH ₁₉	157
Figura 162: Mapa de contorno HSQC de CH ₁₉	157
Figura 163: Mapa de contorno HMBC de CH ₁₉	158
Figura 164: Estrutura química da chalcona CH ₂₀ - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona.	159
Figura 165: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH ₂₀	160
Figura 166: Espectro de massas da chalcona CH ₂₀	160
Figura 167: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₂₀	161
Figura 168: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH ₂₀	162
Figura 169: Mapa de contorno COSY de CH ₂₀	163

Figura 170: Mapa de contorno HSQC de CH_20.....	163
Figura 171: Mapa de contorno HMBC de CH_20.....	164
Figura 172: Estrutura química da chalcona CH_21 - (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona.....	166
Figura 173: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_21.	167
Figura 174: Espectro de massas da chalcona CH_21.	167
Figura 175: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH_21.	168
Figura 176: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH_21.	169
Figura 177: Mapa de contorno COSY de CH_21.	170
Figura 178: Mapa de contorno HSQC de CH_21.....	170
Figura 179: Mapa de contorno HMBC de CH_21.....	171
Figura 180: Estrutura química da chalcona CH_22 - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-ona.....	173
Figura 181: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_22.	174
Figura 182: Espectro de massas da chalcona CH_22.	174
Figura 183: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de CH_22.	175
Figura 184: Espectro de RMN ¹³ C (500 MHz, CDCl ₃) de CH_22.	176
Figura 185: Mapa de contorno COSY de CH_22.	177
Figura 186: Mapa de contorno HSQC de CH_22.....	177
Figura 187: Mapa de contorno HMBC de CH_22.....	178
Figura 188: Ensaio antifúngico para <i>Macrophomina</i> faseolina. A) controle e C) CH_8.	183
Figura 189: Ensaio antifúngico para <i>Sclerotium</i> sp. A) controle, B) CH_0, C) CH_10, D) CH_8, E) CH_1.....	183
Figura 190: Ensaio antifúngico para <i>Lasiodiplodia</i> sp. A) CH_8, B) CH_1, C) controle, D) CH_0.....	184

Lista de Tabelas

Tabela 1: Reações de acoplamento para obtenção de chalconas.....	11
Tabela 2: Reagentes e solventes utilizados e suas respectivas procedências e purezas.	25
Tabela 3: Reagentes utilizados nas sínteses e seus respectivos produtos. ...	27
Tabela 4: Rendimentos, ponto de fusão e fator de retenção das chalconas....	37
Tabela 5: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_1.....	44
Tabela 6: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_2.....	50
Tabela 7: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_3.....	57
Tabela 8: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_4.....	64
Tabela 9: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_5.....	71
Tabela 10: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_7.....	78
Tabela 11: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_8.....	85
Tabela 12: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_9.....	92
Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_10.....	99
Tabela 14: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_11.....	106
Tabela 15: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_12.....	112
Tabela 16: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_13.....	118
Tabela 17: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_14.....	124

Tabela 18: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_15.	131
Tabela 19: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_16.	138
Tabela 20: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_17.	145
Tabela 21: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_18.	152
Tabela 22: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_19.	158
Tabela 23: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_20.	165
Tabela 24: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_21.	172
Tabela 25: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_22.	179
Tabela 26: Inibição do crescimento do crescimento bacteriano da <i>Acidovorax citrulli</i>	180
Tabela 27: Inibição da viabilidade da <i>Leishmania amazonensis</i>	186
Tabela 28: Valores de IC_{50} de chalconas sobre promastigotas de <i>Leishmania amazonenses</i>	187
Tabela 29: Atividade antifúngica de chalconas bromadas na concentração de $250 \mu\text{g mL}^{-1}$ para os fungos fitopatogênicos <i>Sclerotium</i> sp, <i>Macrophomina phaseolina</i> e <i>Lasiodiplodia</i> sp.	182

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1	Flavonoides	2
2.2	Chalconas	6
2.2.1	Aspectos Estruturais e químicos	6
2.2.2	Síntese de Chalconas	8
2.3	Atividade antimicrobiana das chalconas	14
2.3.1	Atividade Antibacteriana	14
2.3.1.1	<i>Acidovorax citrulli</i>	15
2.3.2	Atividade Antifúngica	17
2.3.2.1	<i>Macrophomina phaseolina</i>	18
2.3.2.2	<i>Lasiodiplodia sp</i>	18
2.3.2.3	<i>Sclerotium sp</i>	19
2.4	Atividade Antiprotozoária das chalconas	21
2.4.1	<i>Leishmania amazonensis</i>	22
3	OBJETIVOS	24
3.1	Objetivo Geral	24
3.2	Objetivos Específicos	24
4	METODOLOGIA	25
4.1	Reagentes e Solventes	25
4.2	Procedimento de Síntese das Chalconas	26
4.2.1	Cromatografia de Camada Delgada Analítica (CCDA)	26
4.3	Avaliação da atividade antimicrobiana	30
4.3.1	Avaliação das chalconas	30
4.3.2	Avaliação da atividade inibitória da bactéria de <i>Acidovorax citrulli</i>	30
4.3.3	Avaliação da atividade antifúngica sobre fungos <i>Macrophomina phaseolina</i> , <i>Sclerotium sp</i> e <i>Lasiodiplodia sp</i>	30
4.4	Avaliação da atividade antiprotozoária	31
4.4.1	Manutenção das culturas	31
4.4.2	Atividade antiprotozoária	31
4.5	Equipamentos	32
4.5.1	Ponto de fusão (PF)	32

4.5.2	<i>Espectrometria de absorção na região do infravermelho</i>	32
4.5.3	<i>Espectrometria de massas de alta resolução</i>	33
4.5.4	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C, COSY, HSQC e HMBC</i>	33
5	Resultados e Discussão	34
5.1	Síntese	34
5.2	Caracterização das Chalconas	38
5.2.1	CH_1: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona	38
5.2.2	CH_2: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona	45
5.2.3	CH_3: (E)-3-(4-(benziloxy)fenil)-1-(3-bromofenil)prop-2-en-1-ona	51
5.2.4	CH_4: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona	58
5.2.5	CH_5: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona	65
5.2.6	CH_7: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona	72
5.2.7	CH_8: (E)-1-(3-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona	79
5.2.8	CH_9: (2E,4E)-1-(3-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona	86
5.2.9	CH_10: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona	93
5.2.10	CH_11: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-ona	100
5.2.11	CH_12: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona	107
5.2.12	CH_13: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona	113
5.2.13	CH_14: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona	119
5.2.14	CH_15: (E)-3-(4-(benziloxy)fenil)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona	125
5.2.15	CH_16: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona	132
5.2.16	CH_17: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona	139
5.2.17	CH_18: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona	146
5.2.18	CH_19: (2E,4E)-1-(4-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona	153
5.2.19	CH_20: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona	159
5.2.20	CH_21: (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona	166
5.2.21	CH_22: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-ona	173
5.3	Atividades Biológicas das Chalconas	179
5.3.1	<i>Inibição do Crescimento Celular da Bactéria: Acidovorax citrulli</i>	179

5.3.2	<i>Ensaio de atividade antifúngica para os fungos fitopatogênicos</i> <i>Sclerotium sp, Macrophomina phaseolina e Lasiodiplodia sp.....</i>	181
5.3.3	<i>Ensaio de atividade antiprotozoária para promastigotas de</i> <i>Leishmania amazonensis</i>	185
6	CONCLUSÃO.....	189
7	PERSPECTIVAS DO TRABALHO	190
8	REFERÊNCIAS	191

Dedico este trabalho a Deus, meu tudo e meu refúgio, por todos os milagres e bençãos operados em minha vida e ao longo deste trabalho. Aos meus pais, Carlos Sérgio e Valdecy, e meu irmão Sérgio Júnior, por todo amor, carinho e apoio SEMPRE! Amo vocês!

“Somewhere, something incredible is waiting to be known.”
(Sharon Begley, atribuída a Carl Sagan)

Agradecimentos

À UFS e ao PPGQ, por todo aprendizado e infraestrutura fornecida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Péricles Barreto Alves pela orientação e por toda a confiança, apoio, amizade e aprendizado.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

Ao Prof. Dr. Emmanoel Vilaça Costa e Liciane Assis Pinheiro, do Departamento de Química da Universidade Federal de Manaus, pelas análises de RMN.

À Prof^a. Dr^a. Roberta Pereira Miranda Fernandes e à Dr^a. Tamiris Aparecida de Carvalho Santos, pelos ensaios antibacterianos realizados no Laboratório de Enzimologia da Universidade Federal de Sergipe.

Ao Prof. Dr. Ricardo Scher e à Dr^a. Audrey Rouse Sousa Tavares Silva, pelos ensaios antiprotzoários realizados no Laboratório de Biologia Molecular de Bioagentes Patogênicos da Universidade Federal de Sergipe.

À equipe do NEREES, pelas análises de FTIR, aqui representados por Dr^a Samia Maciel e Rennan Batista.

Ao CLQM da Universidade Federal de Sergipe, pelas análises de UHRMS, aqui representados pelo Prof. Dr. Alberto Wisniewski Junior, Dr^a Roberta Menezes Santos e MSc. Tarcísio Martins.

Aos técnicos do DQI, em especial Edinalva e Normélia, por todo suporte.

Aos meus amigos do LPPN, Aline, Cassia, Henrique e Rodiney. E aqueles que ganhei ao longo da graduação e mestrado, Ana Cláudia, Andréa, Júlia e Rosianne, por todo apoio e carinho.

Ao meu amigo Allan, com quem também compartilho a paixão pela química, por seu constante apoio e presença inspiradora ao longo desta jornada. Sua companhia tornou cada desafio mais leve.

À minha amiga-irmã Manuela, que apesar de estar a quilômetros de distância, se faz presente na minha vida com todo seu amparo e carinho.

Aos meus amigos de longa data, Dayane, Hugo, Isabella, Jaelsson, Juliana, Leonardo, Lidia, Liliane, Luciola, Manoela, Mariana, Maurício, Tainá e Thiago.

E a todos que de alguma forma contribuíram para este trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UV	-	Ultravioleta
CCDA	-	Cromatografia de Camada Delgada Analítica
DMSO	-	Dimetilsulfóxido
EM	-	Espectrometria de massas
FTIR	-	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>
J	-	Constante de acoplamento
Hz	-	Hertz
MS	-	Ministério da Saúde
m/z	-	Razão massa carga
PF	-	Ponto de Fusão
RMN	-	Ressonância Magnética Nuclear
$\nu_{\mu\xi}$	-	Frequência máxima
δ	-	Deslocamento químico
d	-	Dubleto
s	-	Singleto
dd	-	Duplo dubleto
m	-	Multipleto
UV	-	Ultravioleta
CoA	-	Coenzima A
PAL	-	Fenilalanina amônia-liase
4CL	-	4-cumarato-CoA ligase
CHS	-	Chalcona sintase
C4H	-	4-hidroxilase cinâmica
CHI	-	Chalcona isomerase
SAR	-	Relação Estrutura-Atividade
BFB	-	Mancha bacteriana dos frutos
EPPO	-	<i>European and Mediterranean Plant Protection Organization</i>
REA	-	Relação Estrutura-Atividade
mmol	-	Milimol
mL	-	Mililitro
g	-	Gramma

L	-	Litro
rpm	-	Rotações por Minuto
h	-	Hora
nm	-	Nanometro
μL	-	Microlitro
°C	-	Grau Celsius
V	-	Voltz
W	-	Watt
cm	-	Centímetro
MHz	-	Megahertz
ppm	-	Partes por milhão
<i>t</i>	-	Tripleto
<i>dt</i>	-	Duplo tripleto
<i>ddd</i>	-	Duplo Duplo dubleto
TMS	-	Tetrametilsilano
ua	-	Unidade arbitrária
COSY	-	<i>Correlated Spectroscopy</i>
HSQC	-	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HMBC	-	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
FWHM	-	Largura a meia altura
R _f	-	Fator de Retenção
Da	-	Daltons
UHRMS	-	Espectrometria de massas de alta resolução
THF	-	Tetraidrofurano
APPI	-	<i>Atmospheric Pressure Photoionization</i>
LB	-	Luria Bertani
B. O. D	-	Demanda Bioquímica de Oxigênio
BDA	-	Batata Dextrose e ágar
IC ₅₀	-	Concentração inibitória de 50% do crescimento
DM	-	Diâmetro médio da colônia
PIC	-	Porcentagem de inibição do crescimento

1 INTRODUÇÃO

A família dos flavonoides, que consiste em um grupo de compostos fenólicos, desempenha papéis cruciais no reino vegetal, proporcionando proteção contra raios UV, defesa contra micro-organismos e propriedades antioxidantes. Com uma ampla variabilidade de compostos, os flavonoides exibem uma notável diversidade estrutural, sendo sintetizados por duas rotas biossintéticas. Entre as subclasses desses compostos, as chalconas, cetonas aromáticas naturalmente presentes, têm recebido destaque devido às suas reconhecidas propriedades farmacológicas, especialmente em estudos biológicos e desenvolvimento de fármacos.

As chalconas, encontradas em abundância em plantas de diversas famílias, desempenham funções essenciais no metabolismo vegetal, desde atuar como precursores na síntese de compostos pigmentados, até converter-se em substâncias vitais, como a naringenina.

Além da relevância para as plantas, essas moléculas têm despertado interesse crescente devido a seus potenciais aplicações na agricultura no combate de pragas a diversas culturas, e na medicina. Destacando-se em estudos recentes pelo papel no combate a doenças de saúde pública.

A capacidade desses compostos interagirem com diversos alvos celulares, juntamente à sua eficácia contra patógenos multirresistentes, destaca seu potencial farmacológico, surgindo como agentes promissores na luta contra infecções causadas por protozoários, fungos, bactérias e vírus.

Ao avaliar as (suas múltiplas) atividades biológicas das chalconas, são observadas sua diversidade estrutural e seus isômeros *cis* e *trans*, a fim de direcionar o método de síntese a ser utilizada para obtenção dessas moléculas. Neste contexto, uma das principais estratégias de obtenção consiste na condensação de Claisen-Schmidt, uma abordagem comum e eficiente, que proporciona uma visão abrangente do campo emergente de pesquisa no qual as chalconas desempenham um papel central.

Desta forma, neste trabalho foram sintetizados derivados de chalconas bromadas e avaliada sua possível atividade biológica voltada ao seu potencial antibacteriano, antifúngico e leishmanicida.

2 REVISÃO DA LITERATURA

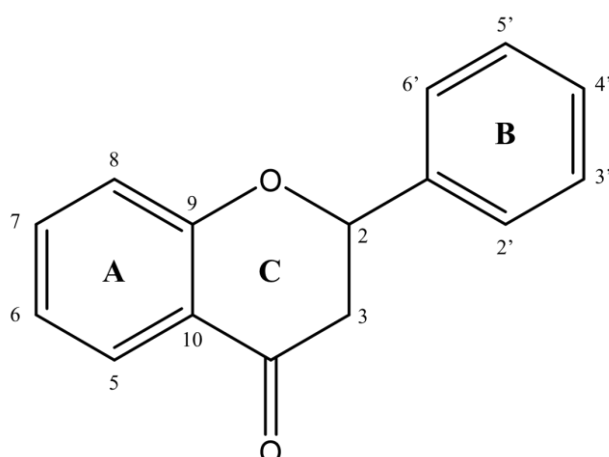
2.1 Flavonoides

Os flavonoides representam um dos grupos mais significativos e amplamente distribuídos de fenólicos na natureza. Diversas funções são atribuídas a esses compostos nas plantas, incluindo a proteção contra a incidência de raios ultravioleta e visíveis, bem como defesa contra o ataque de insetos, fungos, vírus e bactérias. Além disso, os flavonoides desempenham outros papéis como atrativos para polinizadores, propriedades antioxidantes, controle hormonal em plantas, como agentes alelopáticos e inibidor enzimático.^{1,2}

Devido à sua abundância em quase todo o reino vegetal, os flavonoides podem ser utilizados como marcadores taxonômicos. Além disso, estendendo-se a essa aplicação, podem ser empregados na determinação do parentesco de híbridos e na identificação de novos cultivares.²⁻⁵

Apresentam diversas formas estruturais, podendo ser classificados em até 13 categorias com mais de 5000 compostos distintos. Entretanto, a maioria dos representantes dessa classe possui 15 átomos de carbono em seu núcleo fundamental. Esse núcleo apresenta uma estrutura química difenilpropano (C6-C3-C6), composta por dois anéis aromáticos (A e B) unidos por um anel heterocíclico oxigenado (C), conforme ilustrado na **Figura 1**.

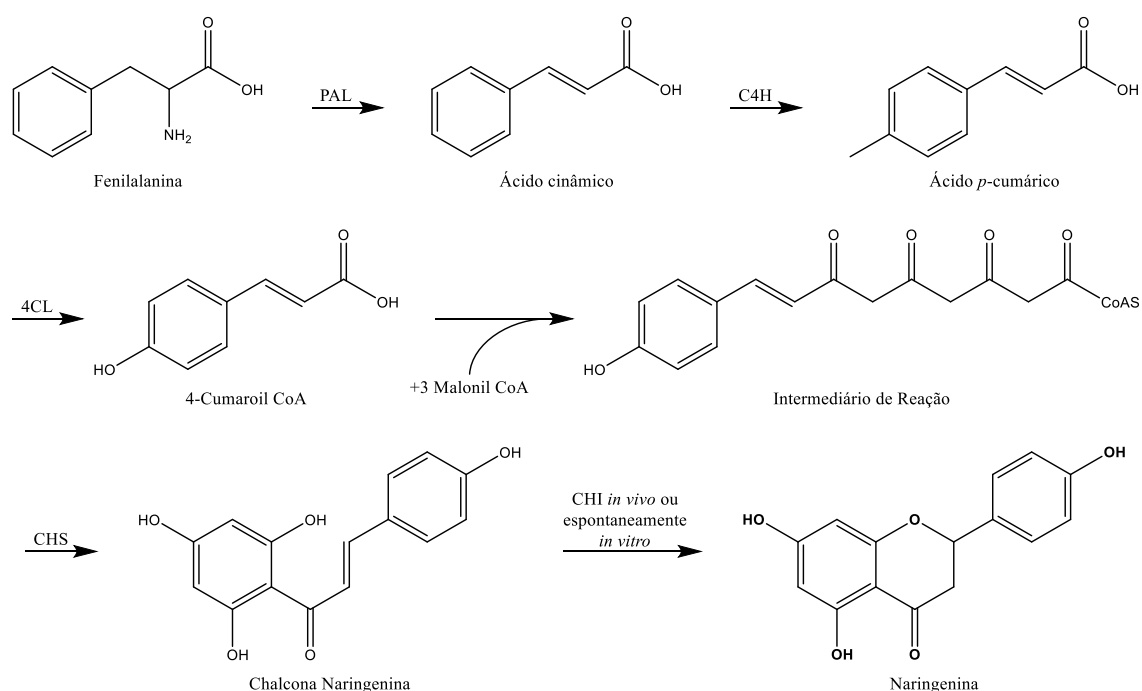
Figura 1: Núcleo fundamental dos flavonoides e sua numeração.²



Fonte: Simões, C. M. O. (2007)

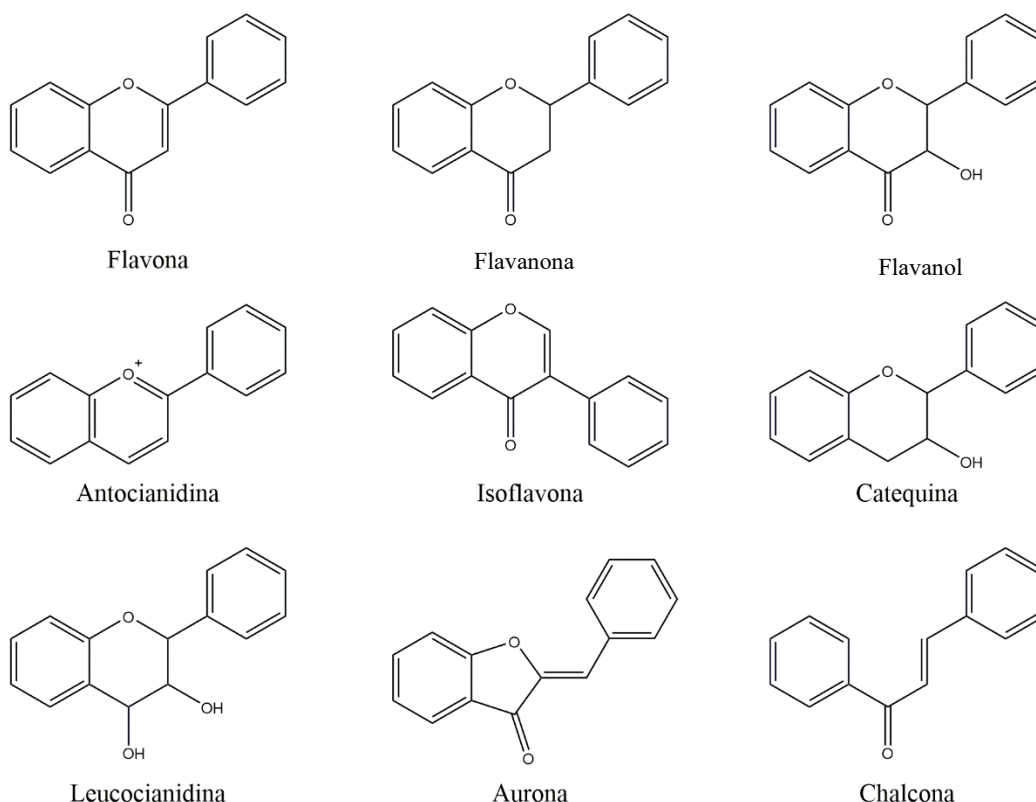
A síntese dos flavonoides nas plantas pode ocorrer mediante duas rotas biossintéticas: a rota do ácido chiquímico e a via do ácido malônico. A segunda utiliza uma chalcona como intermediário para a produção dos demais flavonoides. Na rota do ácido malônico (**Figura 2**), ocorre a condensação do *p*-cumaroil-CoA com três moléculas de malonil-CoA, gerando um intermediário. Sob a influência da enzima chalcona sintase, esse intermediário converte-se na chalcona naringenina. Após a síntese da chalcona precursora, a enzima chalcona isomerase desempenha um papel crucial na formação da naringenina, uma flavonona que serve como precursora para outros flavonoides nas plantas.^{2,6-9}

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



Fonte: Simões, C. M. O. (2007)

Os flavonoides apresentam uma variabilidade estrutural resultante de pequenas modificações químicas na sua estrutura básica. Estas modificações podem ocorrer mediante processos como hidroxilação, metilação, acilação, glicosilação, hidrogenação, malonilação e sulfatação. A variação nas ligações entre o anel C e o anel B, o grau de insaturação do anel C e os substituintes presentes nos anéis aromáticos conduzem à subdivisão dos flavonoides em subclasses (**Figura 3**), tais como flavonas, flavononas, flavonóis, antocianidinas, isoflavonas, catequinas, chalconas, entre outras.^{2,10-14}

Figura 3: Estruturas genéricas das principais classes de flavonoides.¹⁵

Fonte: Shahidi, F. & Naczki, M. (2004)

Os flavonoides, exceto as catequinas, são predominantemente encontrados nas plantas na forma glicosilada, ou seja, associados a moléculas de açúcar. Geralmente, essas moléculas de açúcar estão ligadas ao grupo hidroxila nas posições C3 ou C7. Por outro lado, as moléculas desprovidas de açúcares são chamadas de agliconas.²

A indústria farmacêutica se beneficia grandemente dessa diversidade estrutural entre as classes dos flavonoides por várias razões. Primeiramente, oferece uma gama de compostos bioativos que podem ser explorados no desenvolvimento de novos medicamentos. A compreensão de como as variações estruturais afetam a atividade biológica permite a criação de derivados com propriedades otimizadas para eficácia e segurança. Além disso, a capacidade de personalizar tratamentos com base nas variações estruturais dos flavonoides pode aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais, proporcionando tratamentos mais personalizados e eficazes para diversas condições de saúde.¹⁶

A presença de grupos hidroxila em posições específicas é essencial para a atividade antioxidante, como observado na quercetina, que possui múltiplos grupos hidroxila e é um dos flavonoides mais potentes. No campo da atividade anti-inflamatória, flavonoides como a apigenina e a quercetina demonstram a capacidade de inibir mediadores inflamatórios e a atividade de enzimas-chave envolvidas na inflamação.¹⁷⁻¹⁹

As chalconas, especificamente, são investigadas no âmbito do desenvolvimento de terapias anticâncer devido à sua capacidade de inibir a proliferação de células tumorais e induzir apoptose. Além disso, elas têm demonstrado atividades antimicrobianas significativas, sendo estudadas para o desenvolvimento de novos antibióticos e controle de pragas.^{17,20,21}

2.2 Chalconas

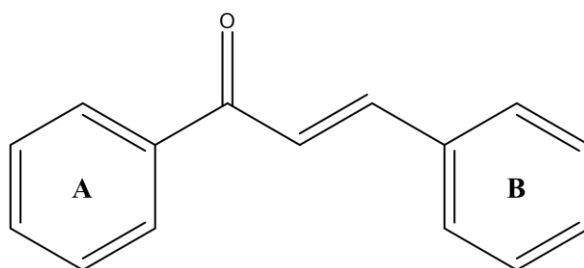
2.2.1 Aspectos Estruturais e químicos

As chalconas podem ser encontradas naturalmente em plantas das famílias Leguminosae, Compositae e Moraceae, além de frutas, vegetais, grãos, raízes e flores. Após sua biossíntese, essas substâncias desempenham três papéis fundamentais no metabolismo das plantas. Primeiramente, atuam como precursores na síntese das auronas, por intermédio da enzima aureusidina sintase. Em seguida, participam na formação de conjugados glicosil, responsáveis pela coloração amarela ou vermelha nas pétalas das flores, atraindo animais polinizadores.²² A última, e principal, função consiste na conversão em naringenina pela ação da chalcona isomerase, considerada a precursora natural na biossíntese de flavonoides e isoflavonoides.²³⁻²⁶

Além disso, as chalconas desempenham funções protetivas nas plantas, incluindo, por exemplo, a ação defensiva contra fungos e bactérias, bem como o combate a espécies reativas de oxigênio, graças ao sistema de elétrons π deslocalizado em seus anéis benzênicos (anel A e B) (**Figura 4**). Logo, essa classe de compostos tem despertado interesse devido às suas atividades biológicas, como antifúngicas, antibacterianas, anticancerígenas, antivirais,

antimaláricas, anti-inflamatórias, antidiabéticas, larvicidas, entre outras. A presença de chalconas em diversas plantas tem sido destacada na literatura, associando-as com suas propriedades medicinais e terapêuticas, como a encontrada na *Didymocarpus aurentiaca*, com suas propriedades antioxidantes, ajudando a proteger as células contra danos oxidativos, na *Piper methysticum* (kava-kava) como potencial antidepressivo, modulando neurotransmissores como a serotonina e dopamina, enquanto a encontrada na *Glycyrrhiza glabra* (alcaçuz) têm demonstrado uma potente atividade anti-inflamatória, inibindo enzimas como a ciclo-oxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX).²³⁻³³

Figura 4: Estrutura básica da chalcona.³⁴



Fonte: Cordeiro, M. N. S., 2010.

Estudos recentes investigam o potencial de determinadas classes de chalconas no combate de pragas e doenças virulentas, como o SARS-CoV-2, em que há indícios da sua capacidade de inibir protease viral e helicase, impedindo, desta forma, a replicação do vírus, destacando a importância desses compostos no desenvolvimento de possíveis tratamentos. Com a baixa quantidade de chalconas nas plantas e as dificuldades na extração, a síntese dessas substâncias surge como uma alternativa eficiente, oferecendo métodos simples, altos rendimentos e a possibilidade de escolha dos substituintes nos anéis aromáticos.³⁵⁻³⁷

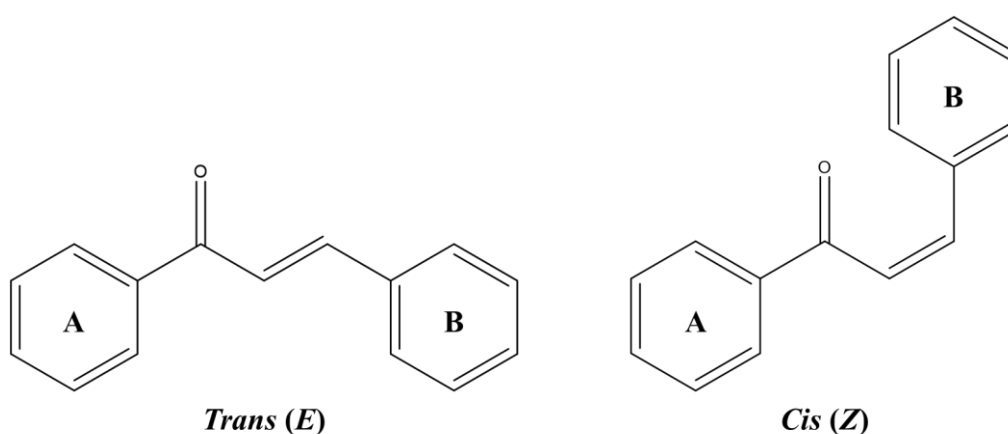
2.2.2 Síntese de Chalconas

O progresso da síntese orgânica de chalconas tem revolucionado a busca por novos fármacos, oferecendo a vantagem de uma produção rápida e eficiente de uma diversidade de substâncias potencialmente ativas, cada uma apresentando padrões distintos de substituição.³⁸

As primeiras chalconas foram sintetizadas por volta de 1800, na tentativa de preparar compostos coloridos, enquanto seu processo de isolamento a partir de plantas ocorreu em 1910, identificada segundo nomenclatura IUPAC como 1,3-diaril-2-propen-1-ona.^{25,25,30,34}

As chalconas podem conter diferentes anéis aromáticos, fundidos ou não, com heteroátomos em sua estrutura, assim como diferentes substituintes. Elas existem como isômeros *trans* (*E*) ou *cis* (*Z*) (**Figura 5**), em que, na maioria dos casos, o isômero *trans* (*E*) é considerado termodinamicamente mais estável, uma vez que apresenta menor repulsão estérica entre o grupo carbonil e o anel B, sendo a configuração predominante entre as chalconas.^{39,40} Acredita-se que a explicação para suas inúmeras atividades biológicas, assim como sua pigmentação amarelada, está na presença de um sistema conjugado em toda extensão da estrutura.³⁹

Figura 5: Estereoisômeros da molécula da chalcona.⁴⁰



Fonte: Gomes *et al.*, 2017

A literatura apresenta diversos métodos para a síntese de chalconas, com destaque para a condensação de duas espécies aromáticas, considerada a mais prevalente (**Figura 6 e Tabela 1**).^{24,39} Essas reações envolvem a formação de uma nova ligação C-C ou C-X, mediante adição oxidativa e transmetalização-eliminação redutiva, utilizando vários catalisadores, sendo X um heteroátomo.³⁹

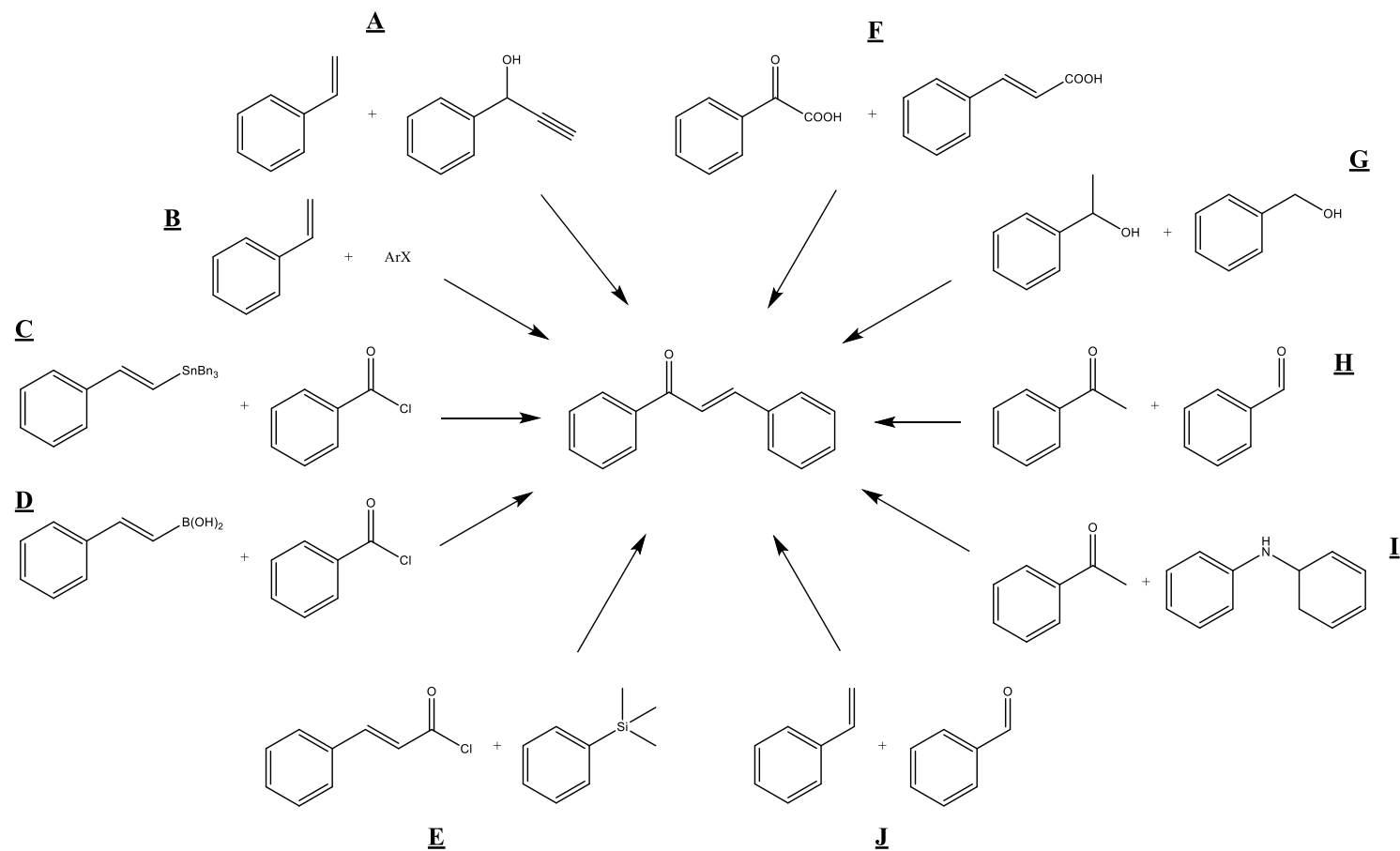
Dentre os métodos, destacam-se reações de acoplamento, como Heck e Suzuki-Miyaura, reação de Wittig, olefinação de Julia-Kocienski, reações sem solventes, e a condensação de Claisen-Schmidt, esta última sendo a mais comum.^{41,42} A escolha do método de síntese depende de fatores como disponibilidade de reagentes, solventes e interesse em um substituinte específico.⁴³

A síntese por acoplamento de Heck, que utiliza iodetos ou ácidos arilborônicos, demandam catalisadores de paládio e bases. Outra abordagem carbonilativa dessa reação utiliza ácidos arilborônicos ou iodetos de arila, estireno e monóxido de carbono. Embora apresente bons rendimentos entre 60 e 90%, essa metodologia requer monóxido de carbono, catalisadores com alto custo e tem limitações na variedade de reagentes.⁴⁴

A reação de Suzuki, também empregando um catalisador de paládio, envolve o acoplamento de um haleto de cinamoíla ou benzoíla com um ácido fenilborônico. As condições variam, afetando o rendimento que pode variar de 70 a 95%, porém o método é muito moroso assim como a reação de Wittig, que historicamente levava dias, foram otimizados com assistência de irradiação por micro-ondas, resultando em tempos reduzidos e bons rendimentos.⁴⁴⁻⁴⁸

A olefinação de Julia-Kocienski, uma adaptação da olefinação convencional de Julia, é menos comum devido à dependência de fatores como escolha da base, solvente, temperatura e reagentes. Apesar disso, alguns trabalhos recentes exploraram essa metodologia, variando condições para sintetizar chalconas com substituintes específicos. A desvantagem reside na necessidade de reagentes específicos, tornando o processo caro e exigindo precauções rigorosas.^{24,31,34,39,40,49}

Figura 6: Reações de acoplamento para obtenção de chalcona.²⁴



Fonte: Farooq e Ngaini, 2019.

Tabela 1: Reações de acoplamento para obtenção de chalconas.²⁴

Rota	Reação	Reagentes	Catalisador
A	Acoplamento de Sonogashira	Álcoois propargílicos e haleto de arila	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$
B	Acoplamento de Heck	Propiofenona e halo-benzeno	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$
		Alcenos e Aldeídos	CuCl_2
		Álcoois alílicos	$\text{O}_2/\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Dmphen}$
C	Acoplamento de Still	Cloreto de benzoíla e alcenilestananos	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PPh}_3$
D	Acoplamento de Suzuki	Ácidos benzoilacrílicos	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$
		N-fenil-N-tosilbenzamida com ácido borônico	$\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2/\text{PCy}_3$
		Cloreto de benzoíla e (<i>E</i>)-ácido estirilborônico	Complexos de paládio
		Ácido fenilborônico e nacilsacarinas	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$
E	Acoplamento de Hiyama	(<i>E</i>)-stiril/ariltrifluoro silano e cloretos de benzoíla	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PtBu}_3$ ou $[\{\text{Ir}(\mu\text{Cl})(\text{cod})\}_2]$
F	Acoplamento descarboxilativo	Ácido cinâmico e ácido benzoilfórmico	$\text{FeCl}_2/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ou $\text{AgNO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$
G	Acoplamento oxidativo aeróbio	Álcoois primários e secundários	$\text{Co-N-C}/\text{CMK-3}$ ou $\text{Au-Pd}/\text{HT}$
H	Condensação de Claisen-Schmidt	Cetonas e Aldeídos	H^+ ou OH^-
I	Acoplamento desidrogenativo cruzado (CDC)	Amina secundária com cetona	DDQ/DMF ou $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$
J	Acoplamento oxidativo C-C	Feniletino e benzaldeído	SnCl_2 , $\text{H}\beta$ zeólita, $\text{IPy}_2\text{BF}_4/\text{HBF}_4$

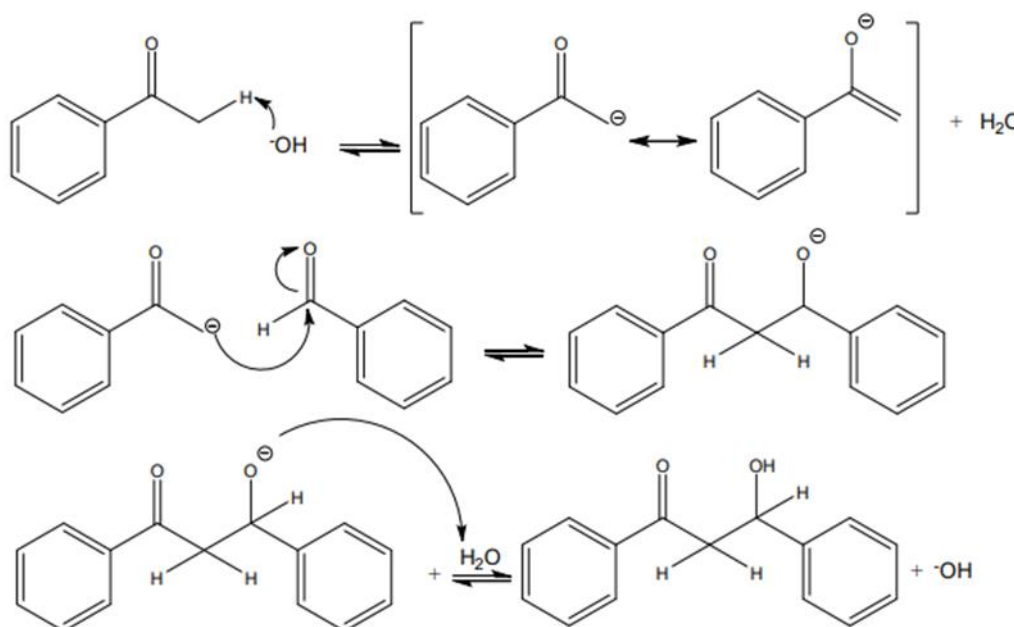
H^+ pode ser HCl , H_3BO_3 , H_2SO_4 , AlCl_3 , ácido 12-tungstosfórico.

OH^- pode ser $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, K_2CO_3 , KOH , NaOH , $\text{Ba}(\text{OH})_2$.

Fonte: Farooq e Ngaini, 2019.

Dentre os métodos listados na **Tabela 1**, a reação mais frequentemente utilizada é condensação aldólica cruzada, também denominada de condensação de Claisen-Schmidt, sob catálise básica ou ácida.³⁴ Nessa reação de condensação (**Figura 7**) o catalisador básico remove um hidrogênio alfa ácido da cetona, formando um carbânion, que pode ser estabilizado por ressonância. Na sequência ocorre um ataque nucleofílico do carbânion ao carbono da carbonila do aldeído, formando um intermediário tetraédrico, o íon alcóxido, que, ao ser protonado por um hidrogênio da água, é convertido no produto de condensação, regenerando o meio básico.^{24,34,50,51}

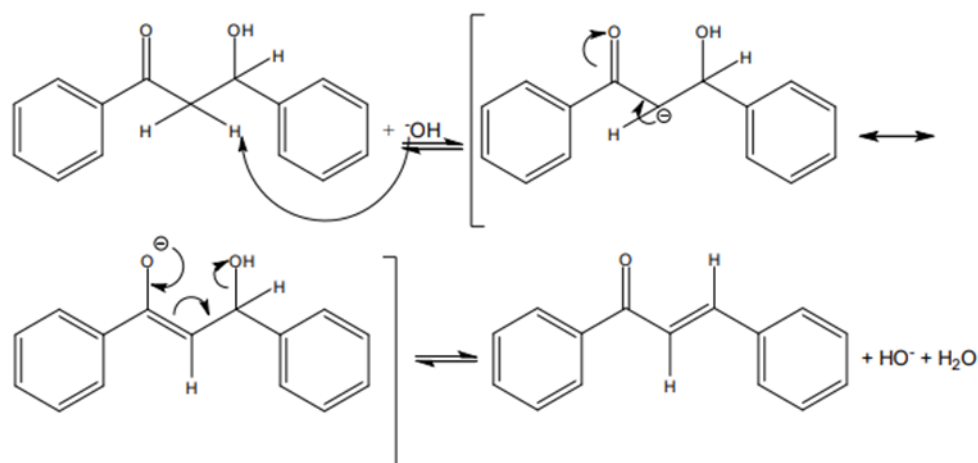
Figura 7: Mecanismo da reação de condensação.³⁴



Fonte: Claisen, L. (1881); Schmidt, J. (1881)

Na sequência, o produto de condensação sofre uma desidratação básica (**Figura 8**). Para isso, um hidrogênio ácido é abstraído da posição alfa, resultando no íon enolato, que, por equilíbrio, elimina o grupo OH^- , formando a chalcona.^{50,51}

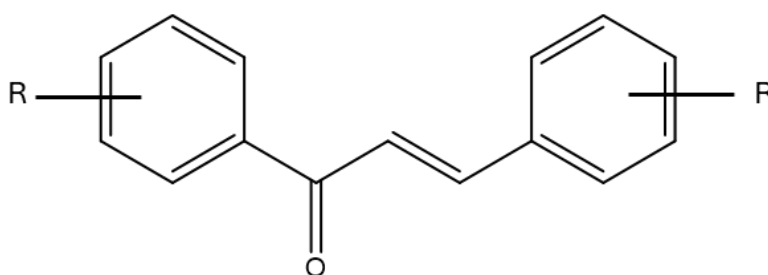
Figura 8: Mecanismo da desidratação do produto de condensação e formação da chalcona.



Fonte: Claisen, L. (1881); Schmidt, J. (1881)

Nesse método, são obtidas inúmeras estruturas mediante a combinação de diferentes cetonas e aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos (**Figura 9**), a depender do grupo substituinte que se pretende obter, como é o caso das chalconas bromadas, bastante promissoras no estudo de suas atividades antimicrobiana.^{23,24,34,40,52,53}

Figura 9: Derivados de chalconas com potencial atividade antimicrobiana.



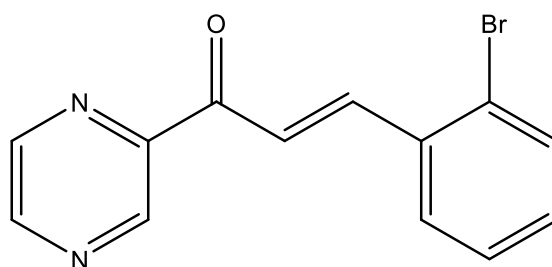
$R = \text{OCH}_3$ ou Br

Fonte: Jesus, Ana (2022)

2.3 Atividade antimicrobiana das chalconas

Uma propriedade muito relevante das chalconas consiste em seu efeito antimicrobiano, desempenhando um papel crucial no combate a infecções causadas por protozoários, fungos, bactérias e vírus. Neste contexto, a diversidade estrutural das chalconas apresenta-se como uma estratégia promissora para o lidar com o desafio contemporâneo relacionado ao surgimento de patógenos multirresistentes (**Figura 10**).^{54–57}

Figura 10: Estrutura da 3-(2-bromophenyl)-1-(pyrazin-2-yl)prop-2-en-1-one estudada para avaliação antibacteriana do *Staphylococcus aureus*.

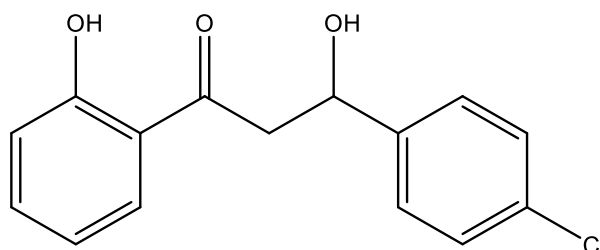


Fonte: Konečná, Klára (2022)

2.3.1 Atividade Antibacteriana

A atividade antibacteriana das chalconas naturais é extensamente documentada na literatura científica, sendo estruturalmente associada à capacidade da porção insaturada do seu grupo cetônico de interagir com a porção nucleofílica das moléculas presentes nas células, especialmente com o grupo tiol presente nas proteínas essenciais. Adicionalmente, as chalconas sintéticas halogenadas têm demonstrado eficácia contra bactérias, onde halogênio nas posições 2 e 4 no anel atua promovendo uma retirada de elétrons, amplificando a atividade antibacteriana das chalconas. Neste contexto, Schraufstatter e Bernt (1949) mostraram um aumento na ação bacteriostática com a introdução dos substituintes hidroxila e bromo (**Figura 11**).^{53,54,56,58–62}

Figura 11: Estrutura da dihidroxichalcona 3-(4-Clorofenil)-3-Hidroxi-1-(2-Hidroxifenil) Propan-1-ona.



Fonte: Romeu, Mairton (2022)

Assim como em outros efeitos farmacológicos, o estudo da Relação Estrutura-Atividade (SAR, do inglês *Structure-Activity Relationship*) possibilita o desenvolvimento de drogas antibacterianas mais eficazes, contribuindo para o enfrentamento de bactérias resistentes a antibióticos.^{59,61}

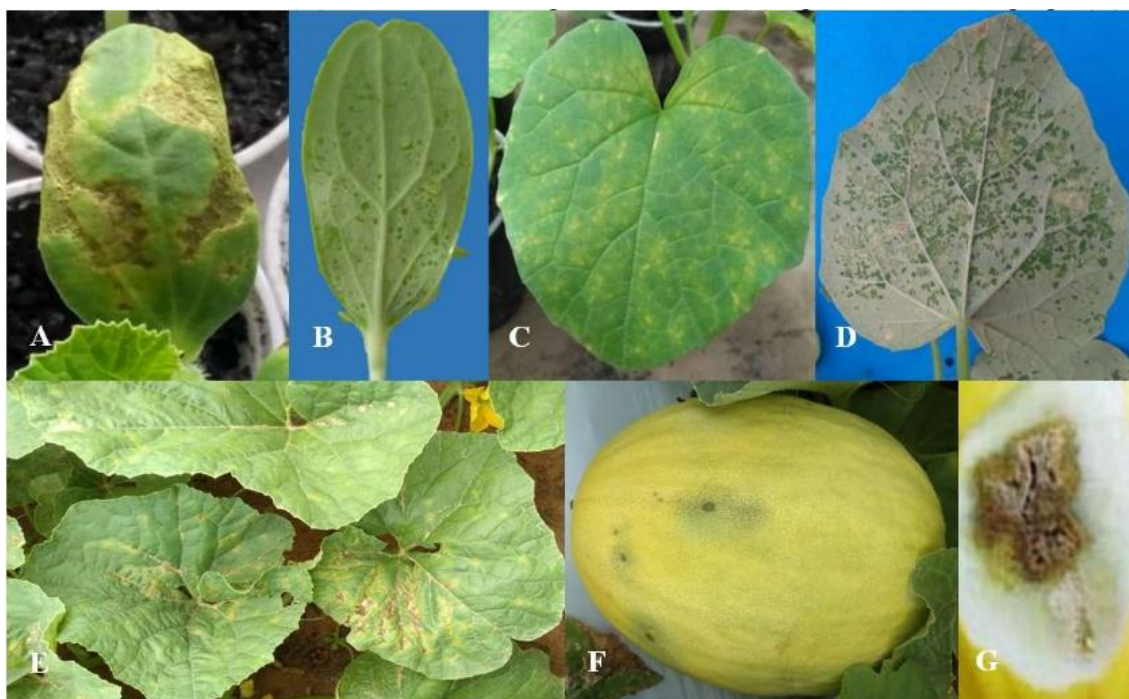
2.3.1.1 *Acidovorax citrulli*

A *Acidovorax citrulli* consiste em uma bactéria Gram-negativa, causadora da “mancha bacteriana dos frutos” (BFB, do inglês *Bacterial fruit blotch*), uma doença destrutiva que infecta plantas de cucurbita, nas quais os hospedeiros mais suscetíveis são a melancia e o melão. O primeiro relato vem da década de 60, nos Estados Unidos, devido ao aparecimento de grandes lesões verde-escuras e encharcadas de água em frutos de melancia, acompanhadas de mancha foliar, que dizimaram a respectiva plantação. Sob condições favoráveis, como clima quente e úmido, foram observadas perdas de 90-100% dos frutos de alguns campos comerciais de melancias. Nos últimos anos, a doença espalhou-se por muitas partes do mundo, mediante sementes comerciais contaminadas, levando, em 2020, a sua inclusão na lista A1 de pragas quarentenária da *European and Mediterranean Plant Protection Organization* (EPPO), devido à sua importância econômica e social para cucurbitáceas.^{63–65}

No contexto brasileiro, a doença atinge, principalmente, os campos de cultivo de melão, que possui elevada importância comercial na região Nordeste, principal polo produtor e exportador de melão do país, com destaque para os estados do Ceará e Rio Grande do Norte. As perdas de colheitas causadas pela BFB nesta região são estimadas em 40-50%, atingindo 100% em alguns plantios.

Os sintomas se desenvolvem nos frutos e nas folhas, embora os mais comuns e facilmente diagnosticados ocorram nos frutos, tornando-o impróprio para comercialização. Os frutos infectados apresentam pequenas manchas oleosas que se expandem e tornam-se marrons e necróticas, com ou sem rupturas no centro. A podridão seca interna ocorre devido à colonização bacteriana da polpa do fruto (**Figura 12**).^{63,64,66,67}

Figura 12: Sintomas da mancha aquosa em meloeiro: plântula, lesões nas folhas cotiledonares - face adaxial (A) e abaxial (B); planta, lesões cloróticas, aquosas e necróticas nas folhas - face adaxial (C, E) e abaxial (D); fruto, manchas aquosas na casca (F) e podridão seca na polpa (G).



Fonte: Assunção, Emanuel (2019)

A doença é uma das mais graves que atinge o melão, uma vez que pode afetar diversos órgãos da planta durante diferentes estágios de desenvolvimento. Consequentemente, as estratégias de controle devem incluir desde o tratamento de sementes e folhagens, utilizando sementes livres de bactérias, além tratamentos físicos das sementes e pulverizações químicas da cultura, embora ainda não controlem a doença de forma eficiente, fazendo-se necessário o desenvolvimento de compostos que auxiliem neste trabalho.^{63,66,68,69}

2.3.2 Atividade Antifúngica

Diversas doenças fúngicas, assim como diversos patógenos agrícolas, como *Macrophomina phaseolina*, *Lasiodiplodia* sp e *Sclerotium* sp, que todos os anos causam em diversas culturas de grande importância econômica, destacam a necessidade urgente de desenvolvimento de novos agentes antifúngicos.^{54,54,70,71,71-74}

Macrophomina phaseolina é um fungo do solo que afeta uma ampla gama de hospedeiros, sendo responsável pela podridão do carvão na soja. Presente em regiões tropicais ao redor do mundo, pode causar perdas significativas tanto na soja quanto no sorgo, reduzindo os rendimentos agrícolas devido à dificuldade no controle, especialmente devido à formação de microescleródios que podem persistir no solo por até 15 anos.⁷⁵

Recentes pesquisas da Embrapa Agroindústria Tropical indicam um aumento na variedade de hospedeiros e na severidade das infecções por cepas de *Lasiodiplodia*. Embora geralmente considerado um patógeno de baixa virulência, *L. theobromae* causa doenças em culturas como mangueira, coqueiro, cajueiro, *Spondias* spp., entre outras. Acredita-se que sua patogenicidade evoluiu devido às pressões ambientais, especialmente em áreas semiáridas como o Nordeste brasileiro, onde afeta culturas como cajueiro, cacaueiro, guaranazeiro, mamoneira, gravioleira e ateira, causando sintomas como murcha e cancro em tronco e ramos de mangueira.⁷⁶

Outro fungo fitopatogênico relevante é o *Sclerotium* sp., conhecido por causar doenças em diversas culturas como a alface. *Sclerotium rolfsii*, por exemplo, causou surtos severos de podridão do pé e da cabeça em importantes regiões produtoras de repolho na Índia.^{76,77}

Tendo em vista a diversidade estrutural das chalconas, diversos estudos observaram atividade antifúngica em estruturas contendo tanto grupos doadores de elétrons quanto grupos receptores para ambos os anéis aromáticos. Chalconas com substituintes NO₂ nas posições 2 e 4 do anel B e bromo na posição 4 do anel A exibem notável atividade antifúngica. Neste contexto, substituintes retiradores de elétrons no anel aromático, como no caso do grupo nitro, podem aumentar de 2 a 4 vezes a atividade antifúngica das chalconas contra alguns grupos de fungos.⁷³

2.3.2.1 *Macrophomina phaseolina*

Macrophomina phaseolina é um fungo ascomiceto da família *Botryosphaeriaceae*, amplamente reconhecido por sua capacidade de infectar mais de 500 espécies de plantas pertencentes a mais de 100 famílias botânicas. No Brasil, as culturas mais suscetíveis incluem feijão caupi, soja, sorgo, milho, amendoim, girassol e crotalária, sendo responsável por causar diversas doenças como podridão de caule e raiz, além de carvão e ferrugem de mudas.^{75,78,79}

Em condições climáticas favoráveis, particularmente em temperaturas elevadas (30-35 °C) e baixa umidade (<60%), *M. phaseolina* pode provocar perdas consideráveis na produção agrícola, especialmente em culturas importantes como soja e sorgo. O fungo é distribuído globalmente, predominando em regiões de clima árido e semiárido, onde sua sobrevivência é facilitada por solos com estresse hídrico e altas temperaturas.^{78,80}

As consequências econômicas das infecções por *M. phaseolina* são significativas, com relatos de perdas de rendimento de até 100% em plantações de amendoim em fase pré-emergencial e uma redução estimada de 1,9 a 2 milhões de toneladas na produção de soja ao longo de uma década. A persistência do fungo no solo é atribuída à formação de microescleródios, estruturas de resistência que podem sobreviver por até três anos. Esses microescleródios germinam na superfície da raiz hospedeira, originando hifas que penetram as células do hospedeiro, especialmente durante o período de semeadura e emergência das plantas.^{78,80}

2.3.2.2 *Lasiodiplodia sp*

Lasiodiplodia theobromae (anteriormente *Botryodiplodia theobromae*) é um fungo cosmopolita e polífago, com uma inclinação oportunista para infectar uma ampla variedade de hospedeiros vegetais. Este fungo frequentemente está associado a processos patogênicos em plantas que estão estressadas ou que sofreram ferimentos naturais ou provocados, incluindo danos causados por insetos, pássaros, primatas nativos ou práticas agrícolas humanas.⁸¹

A capacidade de *Lasiodiplodia* de infectar frutos o torna um agente significativo em problemas pós-colheita, especialmente em sementes,

contribuindo para a disseminação do fungo e o surgimento de doenças graves. Em diversas culturas, este patógeno é responsável por uma gama de sintomas devastadores, como murcha, podridão basal de frutos, cancro de tronco e de ramos, além da podridão-seca-da-haste em anonáceas.⁸²

O controle eficaz dessas doenças é desafiador devido à vasta diversidade de hospedeiros de *Lasiodiplodia*. Estratégias exclusivamente baseadas em controle químico frequentemente não são suficientes, sendo recomendada a implementação de abordagens integradas como manejo cultural e controle biológico para melhorar a eficácia do manejo.⁸¹

Estudos detalhados revelaram variações marcantes entre isolados de *Lasiodiplodia* de diferentes hospedeiros em termos de características culturais, desenvolvimento micelial, esporulação e patogenicidade. Pesquisas indicam que isolados provenientes de diversas culturas exibem diferenças significativas em sua morfologia e comportamento, especialmente no que diz respeito ao crescimento micelial, esporulação e capacidade de causar doenças.⁸¹

Essas variações sublinham a importância de um conhecimento detalhado das características biológicas de *Lasiodiplodia* para o desenvolvimento de estratégias de manejo mais eficazes e menos impactantes ao meio ambiente.⁸¹

2.3.2.3 *Sclerotium* sp

Sclerotium rolfsii é a espécie mais estudada do gênero *Sclerotium*, sendo um fungo de solo altamente destrutivo que infecta uma ampla variedade de plantas, incluindo culturas importantes como tomate, batata, amendoim, maçã, além de plantas lenhosas e ornamentais. Com mais de 500 hospedeiros conhecidos, a infecção por *Sclerotium* geralmente começa na parte inferior do caule, próximo ao solo. À medida que a doença progride, causa murcha, formação de uma massa de micélio, e eventualmente, o tombamento da planta devido à podridão do caule inferior, frequentemente acompanhada de escleródios visíveis na área afetada. A incidência dessa doença é maior em regiões quentes e úmidas, mas ocorre globalmente (**Figura 13**).^{76,77,83}

Figura 13: Podridão dos frutos cobra (A) e podridão do caule da alface (B).



Fonte: Wonglom, Prisana (2019)

Este fungo tem sido associado a perdas significativas em várias culturas ao redor do mundo. Na Tailândia, *Sclerotium* spp. causou severa podridão em frutos da cobra e danos graves na cultura da alface. Na Índia, *Sclerotium* foi relatado pela primeira vez causando surtos graves de podridão do pé em repolho em 2017 e podridão da cabeça em 2019. Em relação ao arroz, *Sclerotium oryzae* é responsável por uma doença que pode reduzir a colheita em até 35%, um impacto significativo considerando a importância do arroz como produto de subsistência.^{77,84}

O manejo das doenças causadas por *Sclerotium* spp. envolve várias estratégias. A remoção de plantas doentes é uma medida comum, assim como o tratamento do solo e a rotação de culturas. A utilização de variedades resistentes é uma abordagem importante para minimizar os danos. No caso específico de infecções por *Sclerotium oryzae*, fungicidas como propiconazol, tiofanato-metílico, carbendazim e benomil têm sido utilizados com sucesso.⁸⁴

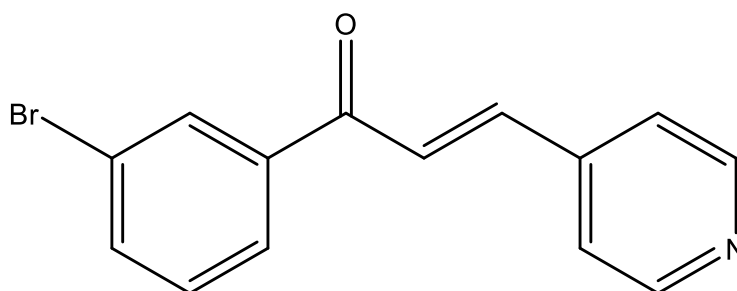
Recentemente, o controle biológico utilizando o fungo *Trichoderma* spp. tem se mostrado promissor. Este método aproveita a capacidade de *Trichoderma* de competir com *Sclerotium* spp., reduzindo a infecção e promovendo um controle mais sustentável e menos agressivo ao meio ambiente.^{83,84}

A pesquisa sobre *Sclerotium* spp. e seus mecanismos de patogenicidade é essencial para desenvolver estratégias de manejo mais eficazes e minimizar os prejuízos econômicos e ecológicos causados por este patógeno em diferentes sistemas agrícolas.^{76,84}

2.4 Atividade Antiprotozoária das chalconas

Diversas pesquisas indicam que as chalconas desempenham um papel significativo no desenvolvimento de estratégias de combate a protozooses como a doença de Chagas, malária e a leishmaniose (**Figura 14**).^{54,85-89}

Figura 14: Estrutura chalcona antiprotozoária 1-(3-bromophenyl)-3-(pyridin-4-yl)prop-2-en-1-one.



Fonte: Bhambra, Avninder (2017)

A leishmaniose, uma doença transmitida por picadas de flebotomíneos infectados, envolve mais de 20 espécies de *Leishmania*, conforme indicado pela Organização Mundial da Saúde, em 2014. Estima-se que ocorram cerca de 2 milhões de novos casos anualmente, com 1,5 milhão deles apresentando a forma cutânea da doença.^{90,91}

Esta enfermidade persiste como um desafio à saúde pública em 88 países, sendo considerada uma das seis endemias globalmente prioritárias, resultando em aproximadamente 59.000 óbitos anuais. Apresentando-se em três formas - cutânea, mucocutânea e visceral - a leishmaniose tem sua maior incidência notificada em países como Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã, Paquistão, Peru, Arábia Saudita e Síria.^{90,91}

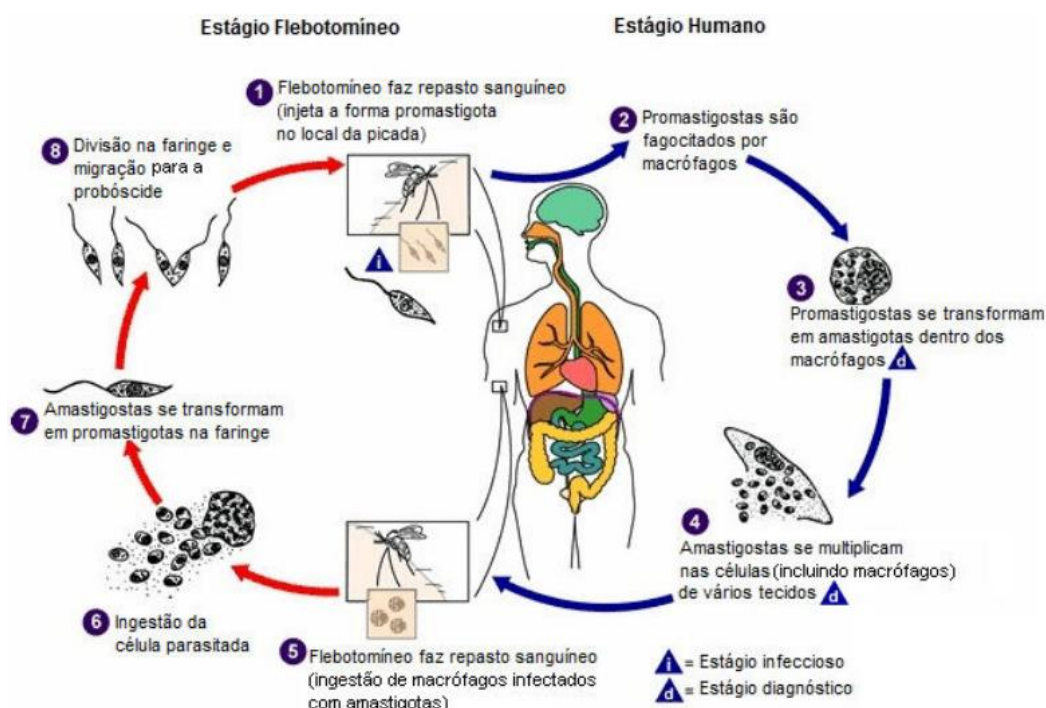
Apesar de sua relevância, a leishmaniose é uma doença negligenciada, com investimentos insuficientes em seu tratamento. Atualmente, as opções terapêuticas para a leishmaniose cutânea incluem antimoniais pentavalentes, anfotericina B, pentamidina e paromomicina. Entretanto, esses medicamentos, em uso prolongado, mostram potencial para o desenvolvimento de resistência parasitária.⁹⁰

As chalconas têm sido objeto de estudo em diversas espécies de *Leishmania*, demonstrando atuar nas mitocôndrias do parasita. Embora existam relatos sobre a atividade leishmanicida das chalconas, os estudos que elucidam os prováveis mecanismos de ação desses compostos contra protozoários do gênero *Leishmania* permanecem escassos.^{90,92,93}

2.4.1 *Leishmania amazonensis*

A Leishmaniose *amazonensis* é uma doença causada pelo protozoário *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, endêmica na região amazônica da América do Sul. A transmissão ocorre pela picada de flebotomíneos infectados, principalmente do gênero *Lutzomyia*. Estes insetos são vetores essenciais para o ciclo de vida do parasita, no qual ocorre a inoculação do protozoário durante o repasto sanguíneo (**Figura 15**).⁹⁴

Figura 15: Ciclo biológico da *Leishmania* sp.



Fonte: Machado, Michelle (2014)

No ciclo biológico da leishmaniose, o parasita assume formas diferentes dependendo do ambiente em que se encontra. No vetor (flebotomíneo), o

parasita se desenvolve como promastigota, uma forma flagelada que se multiplica ativamente no trato digestivo do inseto. Durante a picada, promastigotas são depositados na pele do hospedeiro humano e fagocitados por macrófagos, onde se transformam em amastigotas, a forma intracelular do parasita. No interior dos macrófagos, os amastigotas se multiplicam e podem causar doença.^{94,95}

Clinicamente, a *Leishmaniose amazonensis* pode se manifestar de diversas formas, incluindo lesões cutâneas localizadas que podem se disseminar e levar a formas mais graves como a leishmaniose cutânea difusa. Esta forma da doença é caracterizada por lesões múltiplas e disseminadas, que podem ser de difícil tratamento e frequentemente não respondem bem às terapias disponíveis. O diagnóstico geralmente é baseado na observação clínica das lesões, apoiado por exames parasitológicos para identificação do parasita.⁹⁵

O seu controle é complexo devido à sua distribuição geográfica em áreas de difícil acesso e à resistência de alguns parasitas aos tratamentos disponíveis. Medidas de prevenção incluem o uso de repelentes, mosquiteiros e controle de vetores para reduzir a transmissão. Dessa forma, torna-se crucial o desenvolvimento de novas estratégias de controle e tratamento que possam melhorar o manejo dessa doença negligenciada que afeta populações vulneráveis na região amazônica e outras áreas endêmicas.^{94,95}

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Sintetizar, mediante condensação de Claisen-Schmidt, uma série de chalconas bromadas, caracterizá-las e avaliar suas atividades biológicas, a fim de compor uma biblioteca de dados sobre esses compostos.

3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar uma série de 21 chalconas bromadas utilizando a metodologia da reação de condensação de Claisen–Schmidt.
- Caracterizar as chalconas por ponto de fusão, espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier, espectrometria de massas de alta resolução e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono mono e bidimensional.
- Avaliar as atividades antimicrobiana: antibacteriana, leishmanicida e antiprotozoária, assim como avaliar sua Relação Estrutura-Atividade (REA), para futuros estudos.

4 METODOLOGIA

4.1 Reagentes e Solventes

A **Tabela 2** apresenta os reagentes e solventes utilizados no presente estudo:

Tabela 2: Reagentes e solventes utilizados e suas respectivas procedências e purezas.

Reagente	Fórmula	Fabricante	Pureza
2,4,5-Trimetoxibenzaldeído	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CHO}$	Merck	95,0%
2-Fluorobenzaldeído	$\text{FC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	Sigma-Aldrich	97%
2-Tiofenocarboxialdeído	$\text{C}_5\text{H}_4\text{OS}$	Sigma-Aldrich	98%
3-Bromoacetofenona	$\text{BrC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$	Sigma-Aldrich	99%
4-(Benziloxi)benzaldeído	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	Sigma-Aldrich	97%
4-(Metiltio)benzaldeído	$\text{CH}_3\text{SC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	Sigma-Aldrich	95%
4-Bromoacetofenona	$\text{BrC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$	Merck	98%
4-Dimetiloaminobenzaldeído	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$	Neon	99,9%
Acetato de etila	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$	Synth	99,97%
Acetonitrila	CH_3CN	Merck	99,9%
Água destilada	H_2O	-	-
Anisaldeído	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$	Neon	99,4%
Benzaldeído	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$	Merck	98%
Brometo de potássio	KBr	Merck	99,95%
Cinamaldeído	$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$	Merck	95%
Cloreto de sódio	NaCl	Merck	99,0%
Clorofórmio deuterado	99,8%	Merck	
Dimetilsulfóxido	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Merck	99,9%
Etanol	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Neon	99,70%
Hexano	C_6H_{14}	Neon	99%
Hidróxido de sódio	NaOH	Neon	98,50%
Isopropanol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	Merck	99,9%
Naftaldeído	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CHO}$	Merck	95%
Piperonal	$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3$	Merck	99%
<i>p</i> -Tolualdeído	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	Merck	97%
Tetraidrofurano	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$	Merck	99,9%

4.2 Procedimento de Síntese das Chalconas

Em um Erlenmeyer (250,0 mL), adicionou-se água destilada (10,0 mL) e etanol (12,0 mL). O sistema foi mantido em banho de gelo em uma placa sob agitação magnética. Posteriormente, acrescentou-se o hidróxido de sódio (1,0 g) e observou-se até que toda a base fosse dissolvida. E seguida, adicionou-se a cetona (2,8 mmol) e o aldeído (2,8 mmol). A mistura reacional foi removida do banho de gelo e a agitação magnética foi mantida por, aproximadamente, 3 horas. As reações foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA). O produto reacional foi resfriado por 24 horas e filtrado a vácuo, lavando com porções de água destilada gelada. Por fim, as chalconas foram purificadas por recristalização, utilizando hexano (CH_1, CH_2, CH_4, CH_7, CH_8, CH_9, CH_10, CH_12, CH_14, CH_15, CH_17, CH_18, CH_19, CH_20, CH_21), isopropanol (CH_5, CH_11, CH_16, CH_22), acetonitrila (CH_3) e metanol (CH_13) à quente.

4.2.1 Cromatografia de Camada Delgada Analítica (CCDA)

A Cromatografia de Camada Delgada foi realizada em placa de alumínio revestida por uma fina camada de sílica (Macherey-Nagel) utilizando como eluente a mistura 8:2, hexano (8,0 mL) e acetato de etila (2,0 mL) para a maioria das chalconas, excetuando as chalconas CH_5, CH_8, CH_9, CH_10 e CH_11, que foram eluídas em um sistema 7:3, hexano (7,0 mL) e acetato de etila (3,0 mL). A placa foi revelada com vapor de iodo ou em uma solução de anisaldeído com o auxílio de uma pistola de ar quente da Marca Smart, tensão de 127 V, potência de 1500 W, temperatura de 300 - 500 °C.

Realizou-se as seguintes reações de chalconas bromadas (**Tabela 3**):

Tabela 3: Reagentes utilizados nas sínteses e seus respectivos produtos.

Cód.	Cetona	Aldeído	Produto
CH_1	3-Bromoacetofenona	2-Fluorobenzaldeído	(<i>E</i>)-1-(3-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona
CH_2	3-Bromoacetofenona	2-Tiofenocarboxialdeído	(<i>E</i>)-1-(3-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona
CH_3	3-Bromoacetofenona	4-(Benziloxi)benzaldeído	(<i>E</i>)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(3-bromofenil)prop-2-en-1-ona
CH_4	3-Bromoacetofenona	4-(Metiltio)benzaldeído	(<i>E</i>)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona
CH_5	3-Bromoacetofenona	4-Dimetiloaminobenzaldeído	(<i>E</i>)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona
CH_7	3-Bromoacetofenona	Anisaldeído	(<i>E</i>)-1-(3-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona
CH_8	3-Bromoacetofenona	Benzaldeído	(<i>E</i>)-1-(3-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona
CH_9	3-Bromoacetofenona	Cinamaldeído	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1-(3-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona
CH_10	3-Bromoacetofenona	Naftaldeído	(<i>E</i>)-1-(3-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona
CH_11	3-Bromoacetofenona	<i>p</i> -Tolualdeído	(<i>E</i>)-1-(3-bromofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)prop-2-en-1-ona
CH_12	4-Bromoacetofenona	2,4,5-Trimetoxibenzaldeído	(<i>E</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona
CH_13	4-Bromoacetofenona	2-Fluorobenzaldeído	(<i>E</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona
CH_14	4-Bromoacetofenona	2-Tiofenocarboxialdeído	(<i>E</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona
CH_15	4-Bromoacetofenona	4-(Benziloxi)benzaldeído	(<i>E</i>)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona
CH_16	4-Bromoacetofenona	4-(Metiltio)benzaldeído	(<i>E</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona
CH_17	4-Bromoacetofenona	4-Dimetiloaminobenzaldeído	(<i>E</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona
CH_18	4-Bromoacetofenona	Anisaldeído	(<i>E</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona
CH_19	4-Bromoacetofenona	Cinamaldeído	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1-(4-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona
CH_20	4-Bromoacetofenona	Naftaldeído	(<i>E</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona
CH_21	4-Bromoacetofenona	Piperonal	(<i>E</i>)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona
CH_22	4-Bromoacetofenona	<i>p</i> -Tolualdeído	(<i>E</i>)-1-(4-bromofenil)-3-(<i>p</i> -tolil)prop-2-en-1-ona

Figura 13: Reações para obtenção de chalconas bromadas a partir da 3-bromoacetofenona.

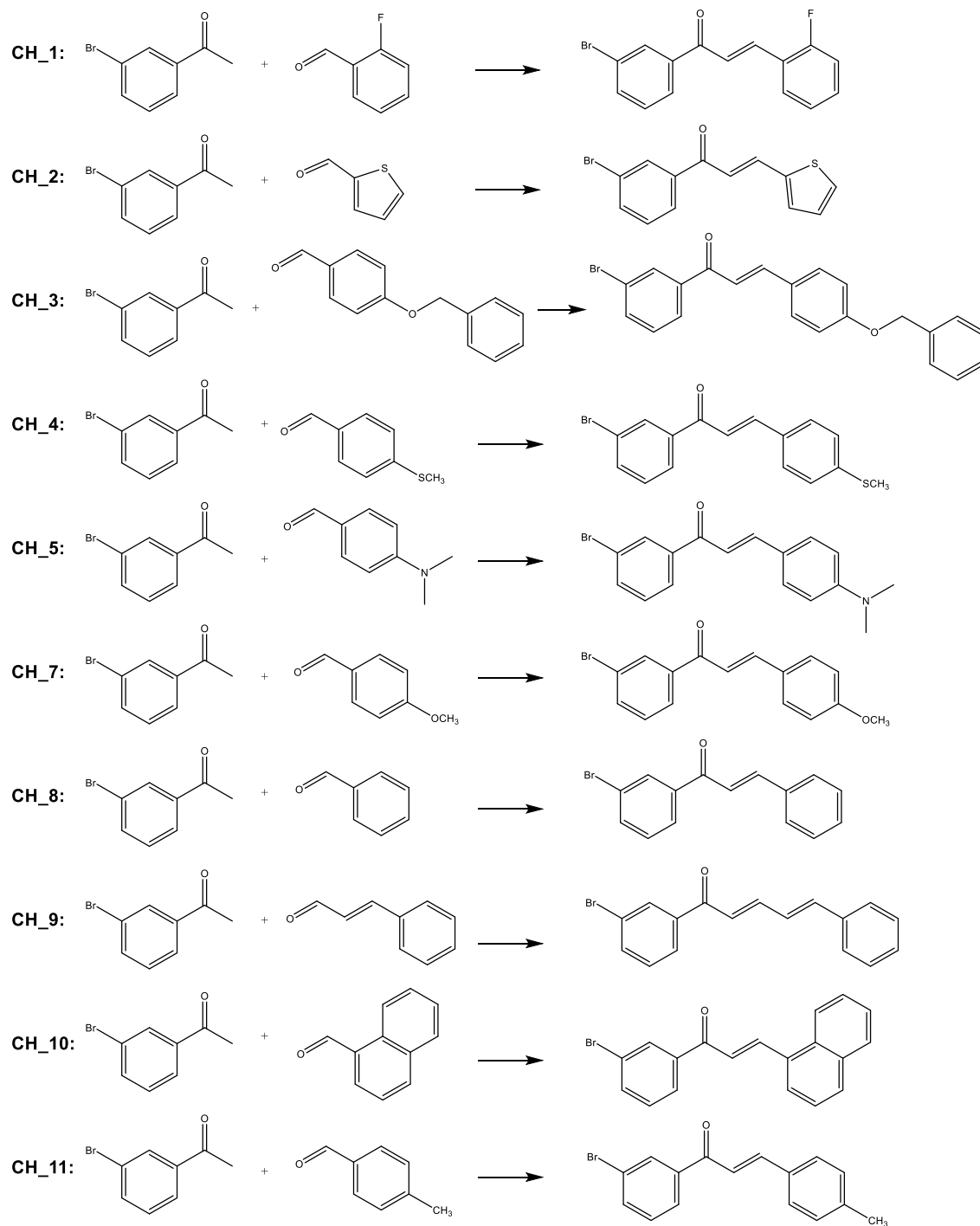
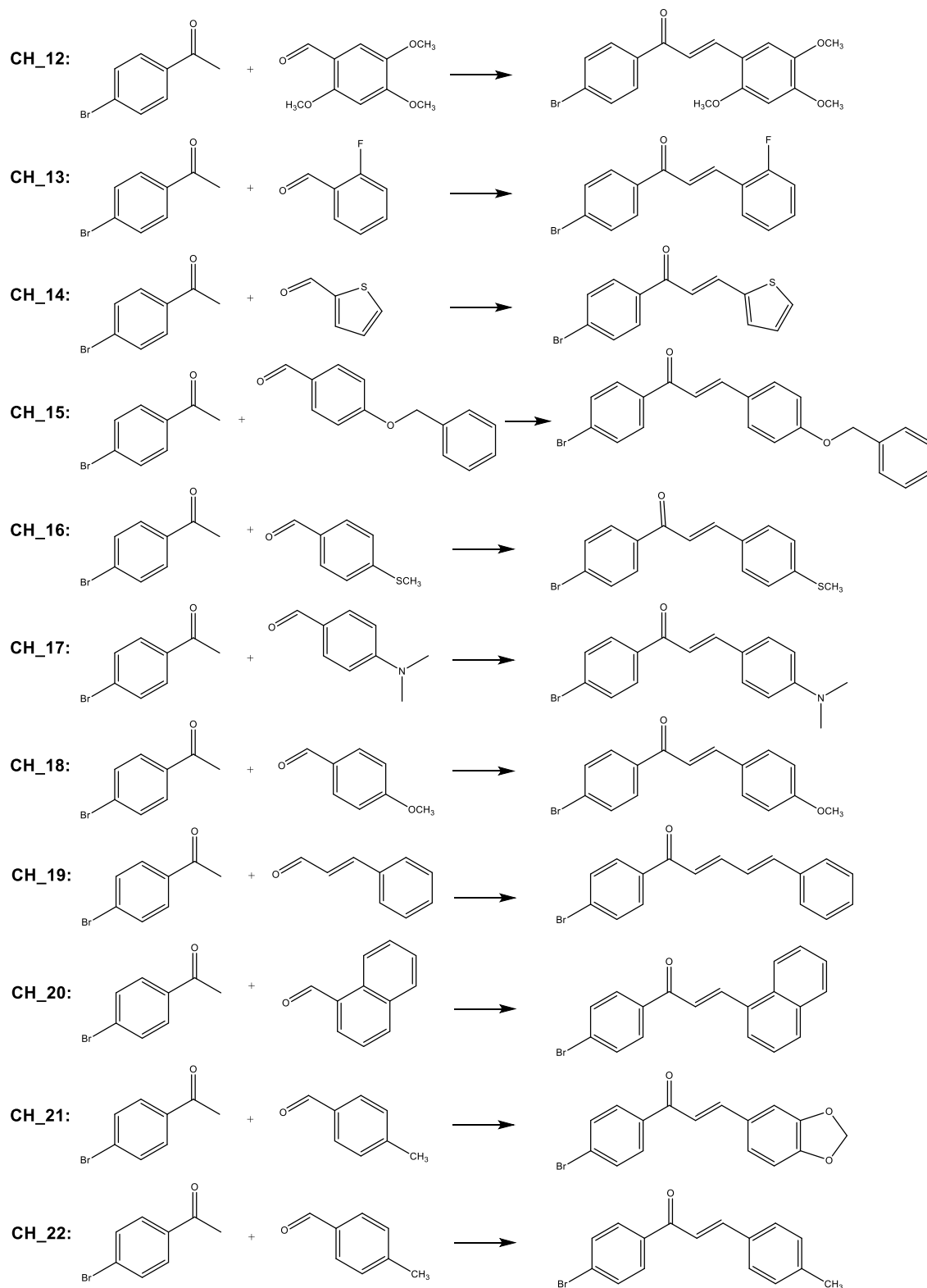


Figura 14: Reações para obtenção de chalconas bromadas a partir da 4-bromoacetofenona.



4.3 Avaliação da atividade antimicrobiana

4.3.1 Avaliação das chalconas

As chalconas foram dissolvidas em DMSO na concentração de 10 mg mL⁻¹ e mantidos a -4 °C.

4.3.2 Avaliação da atividade inibitória da bactéria de *Acidovorax citrulli*

A bactéria de *Acidovorax citrulli*, cepa CCRM 1.39, foram crescidos em meio LB (10 g L⁻¹ de extrato de triptona, 5 g L⁻¹ de extrato de levedura e 10 g L⁻¹ de NaCl em 1 L de água destilada) líquido e agitação orbital (150 rpm) na temperatura de 28 ± 2 °C. O inóculo bacteriano foi padronizado na densidade ótica DO 0,5 (λ 600 nm) equivalente à 10⁸ UF. 100 µL do inóculo foi misturado à 100 µL da solução de derivados de chalconas e foi adicionado aos poços na concentração final de 500 µg mL⁻¹. O controle positivo foi realizado com estreptomicina 500 µg mL⁻¹ e o controle negativo com DMSO à 2%. As placas foram incubadas em agitação orbital (150 rpm) e temperatura de 28 ± 2 °C por 24 h. A absorbância foi mensurada (λ 600 nm) pelo espectrofotômetro leitor de microplaca modelo Synergy H1, BIOTEK. Os dados foram expressos em média e erro padrão da média. A atividade inibitória foi calculada comparada ao controle negativo e os dados expressos em porcentagem de inibição. Os ensaios foram realizados em triplicata, no Laboratório de Enzimologia da Universidade Federal de Sergipe em colaboração com a Prof^a. Dr^a. Roberta Pereira Miranda Fernandes e a Dr^a. Tamiris Aparecida de Carvalho Santos.

4.3.3 Avaliação da atividade antifúngica sobre fungos *Macrophomina phaseolina*, *Sclerotium sp* e *Lasiodiplodia sp*

Os derivados de chalconas foram inicialmente dissolvidas em DMSO na concentração de 50 mg mL⁻¹. As chalconas foram incorporados ao meio de cultura BDA (batata-dextrose-ágar) suplementado com antibiótico sulfato de estreptomicina na concentração de 0,1%. Os derivados foram acrescentados ao meio, ainda estado fundente, e vertidos em placas de Petri (90 × 15 mm) na concentração de 250 µg mL⁻¹. Após a solidificação foi transferido para o centro

das placas um disco de micélio de 0,5 mm. O controle negativo foi realizado com adição de DMSO ao meio DBA na concentração de 0,5%, concentração não tóxica aos fungos e equivalente a utilizadas nas chalconas. Para o controle positivo foi utilizado tiabendazol na concentração de 250 µg mL⁻¹. As placas foram vedadas e incubadas em estufa na temperatura de 28 ± 2 °C. As placas foram avaliadas após 72 (*Macrophomina phaseolina* e *Lasiodiplodia* sp) e 96 h (*Sclerotium* sp). Foi mensurado o diâmetro médio da colônia (DM), a partir dos valores de diâmetro médio foi calculado para a porcentagem de inibição do crescimento (PIC), as leituras foram realizadas nas porções verticais e horizontais dos discos. Foram realizadas três repetições para cada chalcona e o experimento foi realizado em dois dias independentes. A mensuração dos diâmetros foi realizada com régua milimetrada. O PIC foi calculado a partir da fórmula:

$$PIC = \frac{(DMc - DMt)}{DMc} \times 100$$

Onde DMc: Diâmetro médio do controle; DMt: Diâmetro médio do tratamento.

4.4 Avaliação da atividade antiprotozoária

4.4.1 Manutenção das culturas

As promastigotas da cepa PH8 de *Leishmania amazonensis* foram mantidas em meio Schneider® (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) (Gibco®, Thermo Fisher Scientific), 1% de solução de antibióticos (100 mg mL⁻¹ de estreptomicina e 100 U/mL de penicilina, Sigma-Aldrich) e mantidas a 26 ± 2 °C em estufa B.O.D. (Demanda Bioquímica de Oxigênio).

4.4.2 Atividade antiprotozoária

Promastigotas de *Leishmania amazonensis* 1×10⁶ células mL⁻¹ foram cultivadas em meio Schneider na ausência e na presença de chalconas na

concentração de 50 μM . Células não tratadas e expostas ao DMSO na concentração de 0,1% foram utilizadas como controle negativo. A anfotericina B foi utilizada como controle positivo. As placas de 96 poços foram incubadas na temperatura de 26 °C em incubadora B.O.D. A viabilidade das promastigotas foi avaliada após 24 h pelo método da resazurina (40 μM) e a fluorescência foi mensurada no leitor de microplaca (BioTek synergy H1) nos comprimentos de 550-590 nm (Excitação/Emissão). Foi calculada a inibição da viabilidade em relação ao controle negativo. As chalconas com inibição acima de 90% da viabilidade tiveram a IC_{50} determinada. Promastigotas 1×10^6 células mL^{-1} foram cultivadas em concentrações que variaram de (50 – 0,78 μM) das chalconas CH_12, CH_13, CH_8, CH_5, CH_4 e CH_0. A anfotericina B foi utilizada como controle positivo e as concentrações utilizadas variaram de (1 – 0,0015 μM). As placas foram incubadas em incubadas a 26 °C em incubadora B.O.D. A viabilidade foi calculada pelo método resazurina descrito acima. A IC_{50} , concentração que inibe 50% dos parasitas, foi calculada por equação logarítmica por meio do programa GraphPad Prism 8. Os dados foram expressos em média e erro padrão da média de três experimentos independentes.

4.5 Equipamentos

4.5.1 Ponto de fusão (PF)

As determinações dos pontos de fusão das chalconas foram realizadas em um equipamento Micro Química MQAPF-301, com taxa de aquecimento de 1 °C a 3 °C min^{-1} .

4.5.2 Espectrometria de absorção na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do Infravermelho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro de FT-IR modelo Spectrum Two da PerkinElmer. As análises foram realizadas utilizando pastilhas de brometo de potássio anidro (KBr). Os máximos de frequência ($\nu_{\text{máx}}$) das absorções foram expressos em centímetros recíprocos (cm^{-1}) com faixa de absorção de 400 a 4000 cm^{-1} .

4.5.3 Espectrometria de massas de alta resolução

As soluções de análise foram preparadas a partir da dissolução das amostras em tetraidrofurano (THF) produzindo soluções com concentrações de 10 ppm. As análises via UHRMS foi realizada em um Orbitrap Exactive Plus (Thermo-Fisher Scientific, Bremen, Alemanha) equipado com uma fonte de ionização Ion Max API com uma *probe* APPI (do inglês *Atmospheric Pressure Photoionization*) que operou no modo de ionização positiva. Para as análises foram empregadas as seguintes condições instrumentais: *sheat gas*, 5 unidades arbitrárias (ua); *auxiliar gas*, 5 ua; temperatura de vaporização de 150 °C, RF da S-Lens de 50, e temperatura do capilar de 320 °C. Os espectros de massa foram adquiridos em modo de varredura, na faixa m/z de 150 a 500 Da, com uma resolução em massa de 140.000 FWHM (m/z 200). O espectro de massas de cada amostra foi obtido após subtração do espectro de massas do branco. Os dados foram processados utilizando o *software* Xcalibur (versão 3.1, Thermo Fisher Scientific).

4.5.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , COSY, HSQC e HMBC

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) das substâncias sintetizadas, tanto monodimensional (RMN de ^1H e ^{13}C) quanto bidimensional (COSY, HSQC e HMBC), foram obtidos em um equipamento BRUKER AVANCE III HD, operando a 11,75 Teslas (500,13 MHz para RMN de ^1H e 125,76 MHz para RMN de ^{13}C). As amostras foram solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm. Como padrão de referência interno foi utilizado o tetrametilsilano (TMS), δ 0,00. As multiplicidades dos sinais foram indicadas por: *s* (singleto), *d* (dubleto), *dd* (duplo-dubleto), *ddd* (duplo-duplo-dubleto), *t* (tripleto), *dt* (duplo-tripleto) e *m* (multiplete). As constantes de acoplamento (*J*) foram registradas em Hertz (Hz).

5 Resultados e Discussão

5.1 Síntese

Foram sintetizadas vinte e três chalconas, sendo treze derivadas de 3-bromoacetona (**Figura 18**) e outras dez derivadas de 4-bromoacetofenona (**Figura 19**). Os precipitados formados foram filtrados a vácuo, lavados com água destilada gelada, secos, e purificados por recristalização. Após, foram determinados os rendimentos, os pontos de fusão e os fatores de retenção (R_f) de cada composto (**Tabela 4**). Conforme exposto na tabela, os pontos de fusão dos compostos sintetizados estão de acordo com a literatura e os rendimentos reacionais variaram de 41% a 91%.

Figura 15: Estruturas propostas das chalconas sintetizadas, derivadas da 3-bromoacetona.

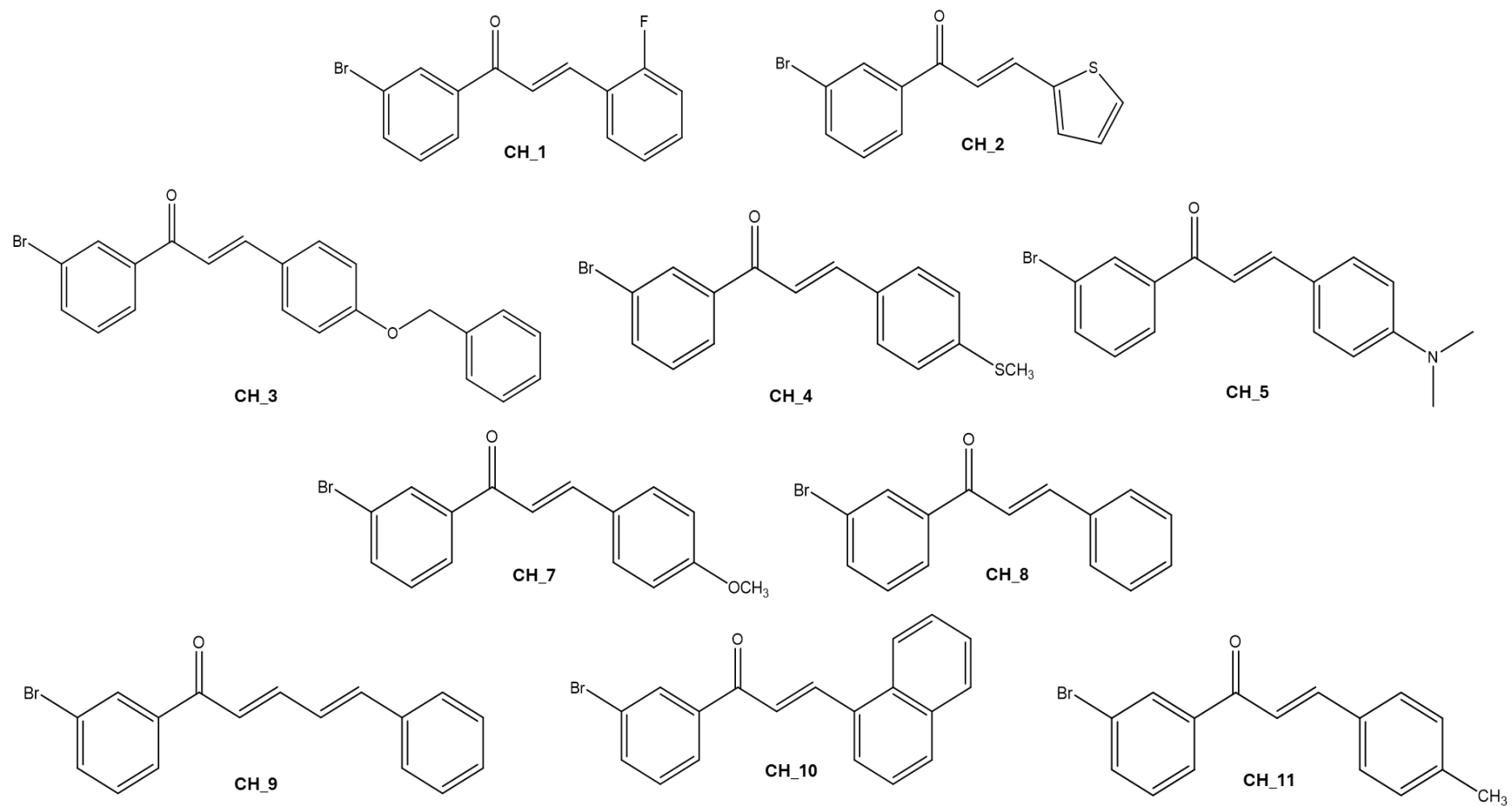


Figura 16: Estruturas propostas das chalconas sintetizadas, derivadas da 4-bromoacetona.

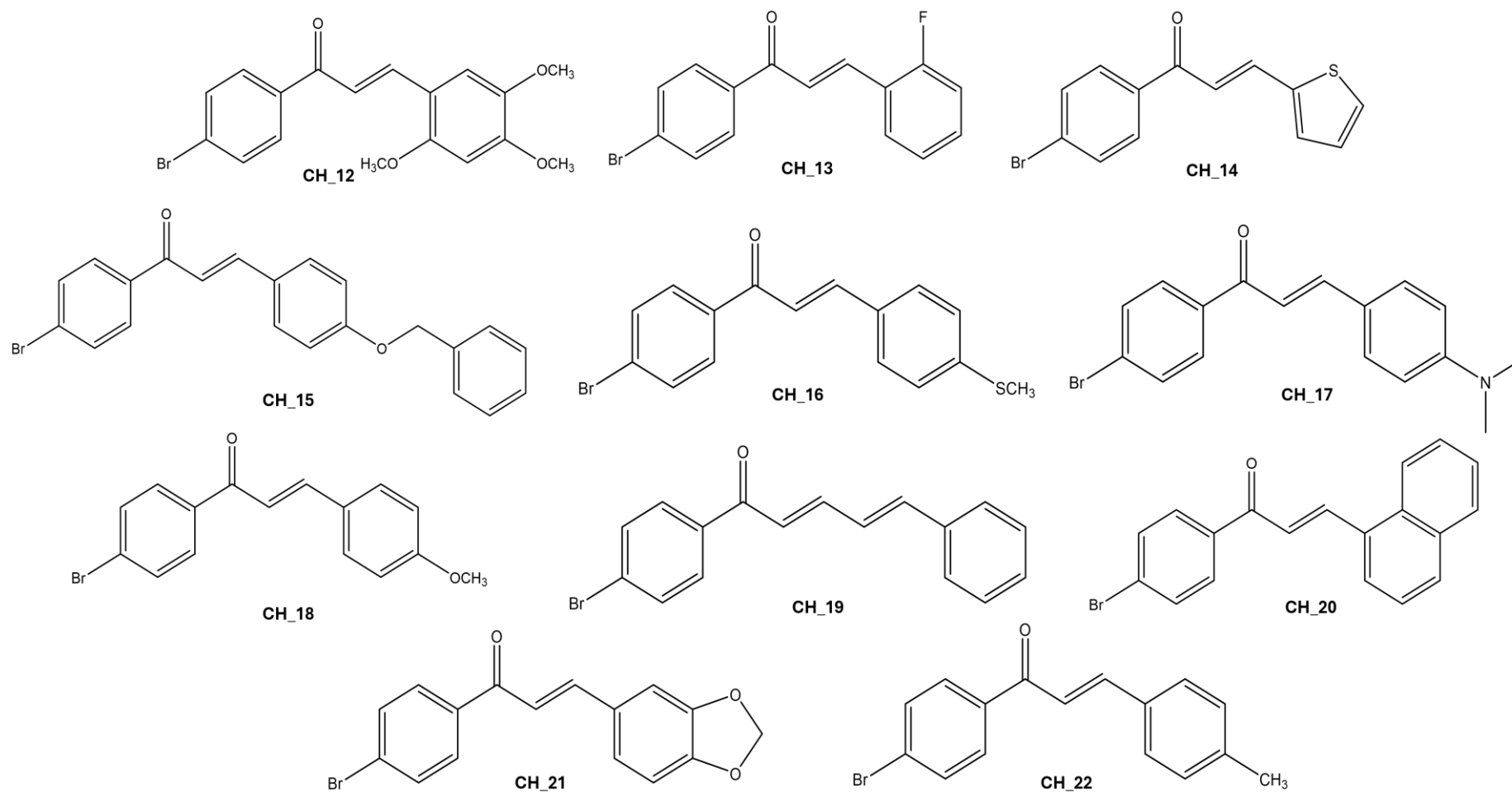


Tabela 4: Rendimentos (%), ponto de fusão(PF°C) e fator de retenção(f) das chalconas.

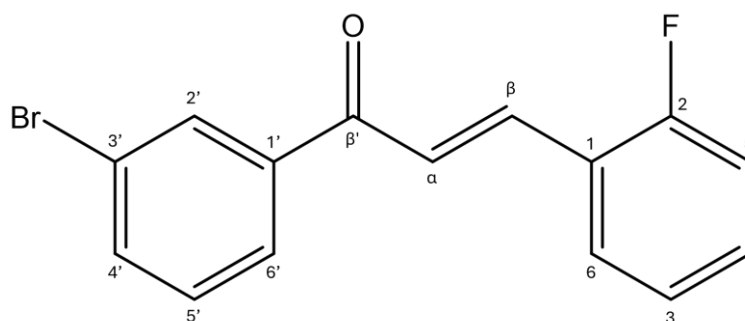
Cód.	Chalcona	Fórmula	MM (g mol ⁻¹)	Rend. (%)	PF Exp. (°C)	PF Lit. (°C)	R _f
CH_1	(E)-1-(3-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona	C ₁₅ H ₁₀ BrFO	303,99	41,74	52,1 - 53,8	- - -	0,45
CH_2	(E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona	C ₁₃ H ₉ BrOS	291,96	77,95	92 - 95	99 - 102	0,63
CH_3	(E)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(3-bromofenil)prop-2-en-1-ona	C ₂₃ H ₁₉ BrO ₂	392,04	87,36	136 - 138,2	- - -	0,58
CH_4	(E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₃ BrOS	331,99	85,90	91,1 - 91,8	- - -	0,56
CH_5	(E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona	C ₁₇ H ₁₆ BrNO	329,04	83,90	83,9 - 86	83	0,51
CH_7	(E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₃ BrO ₂	316,01	90,74	86 - 90,6	78 - 90	0,46
CH_8	(E)-1-(3-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona	C ₁₅ H ₁₁ BrO	286,00	80,92	93,8 - 93,8	92 - 94	0,64
CH_9	(2E,4E)-1-(3-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona	C ₁₇ H ₁₃ BrO	312,01	69,73	86 - 86,4	- - -	0,57
CH_10	(E)-1-(3-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona	C ₁₉ H ₁₃ BrO	336,01	76,52	119 - 120	- - -	0,60
CH_11	(E)-1-(3-bromofenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₃ BrO	300,01	75,85	162 - 162	144	0,73
CH_12	(E)-1-(4-bromofenil)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona	C ₁₈ H ₁₇ BrO ₄	376,03	76,45	145 - 150,3	140 - 142	0,20
CH_13	(E)-1-(4-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona	C ₁₅ H ₁₀ BrFO	303,99	48,14	93,2 - 93,8	- - -	0,55
CH_14	(E)-1-(4-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona	C ₁₃ H ₉ BrOS	291,96	70,25	121,2 - 127	115 - 117	0,51
CH_15	(E)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona	C ₂₂ H ₁₇ BrO ₂	392,04	76,74	149,2 - 150,1	- - -	0,52
CH_16	(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₃ BrOS	331,99	74,01	156,7 - 156,9	157 - 158	0,50
CH_17	(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona	C ₁₇ H ₁₆ BrNO	329,04	74,69	138,5 - 141,7	- - -	0,45
CH_18	(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₃ BrO ₂	316,01	72,52	142	142 - 143	0,47
CH_19	(2E,4E)-1-(4-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona	C ₁₇ H ₁₃ BrO	312,01	59,74	147,3 - 148,3	146 - 147	0,63
CH_20	(E)-1-(4-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona	C ₁₉ H ₁₃ BrO	336,01	75,50	106,3 - 110	- - -	0,53
CH_21	(E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₁ BrO ₃	329,99	77,87	131 - 136,9	127 - 128	0,46
CH_22	(E)-1-(4-bromofenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₃ BrO	300,01	78,40	162 - 163,3	162 - 164	0,57

5.2 Caracterização das Chalconas

5.2.1 CH_1: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 20** produzido a partir da 3-bromoacetofenona e do 2-fluorobenzaldeído, forneceu um sólido branco com rendimento de 41,74%.

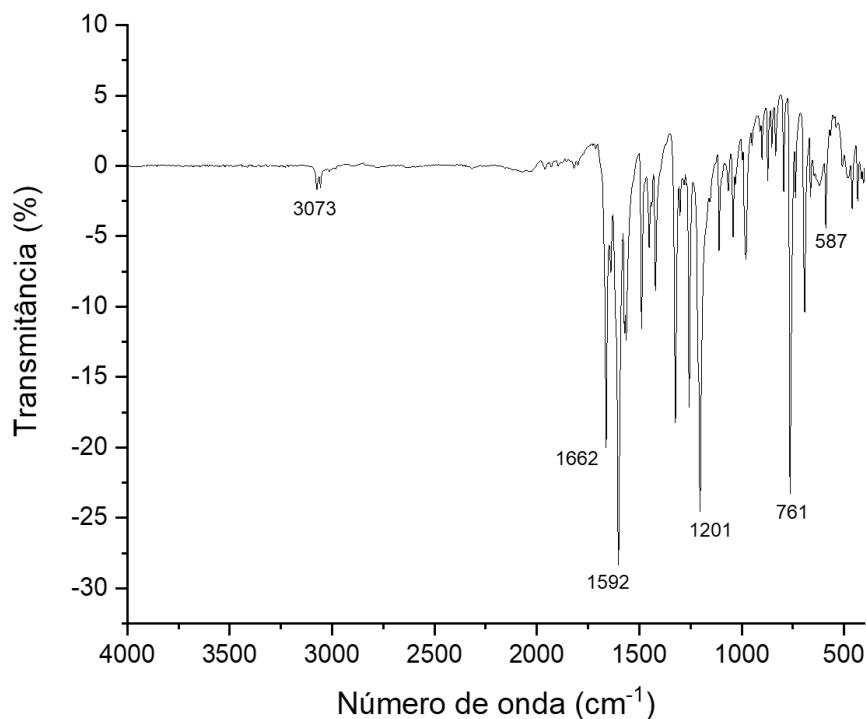
Figura 17: Estrutura química da chalcona CH_1 - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_1 (**Figura 21**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1662 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1592 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3073 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}2}\text{-H}$) e de bromo em 587 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). Essas atribuições de estiramentos compõem o esqueleto básico da chalcona bromada e, portanto, serão frequentes nos espectros das demais chalconas discutidas neste estudo.

Enquanto a presença das bandas em 761 cm^{-1} $\delta(\text{C-F})$ e 1201 cm^{-1} são características do flúor ligado ao anel aromático e suas respectivas deformações no plano e fora do plano do anel.

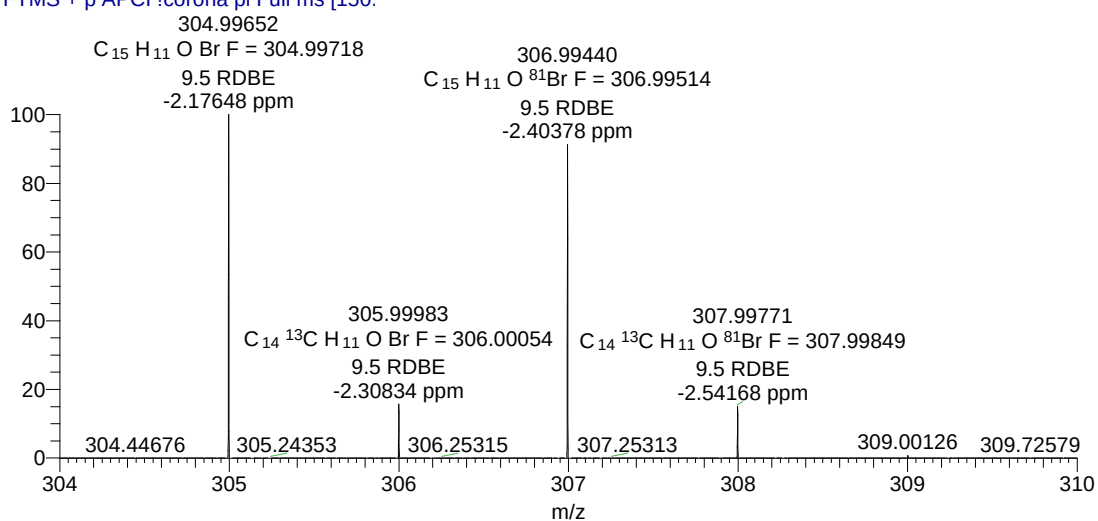
Figura 18: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁.



O espectro de massas obtido (**Figura 22**) mostrou o íon molecular $[M + H]^+$ 304,99652, corroborando com a fórmula molecular C₁₅H₁₀BrFO.

Figura 19: Espectro de massas da chalcona CH₁.

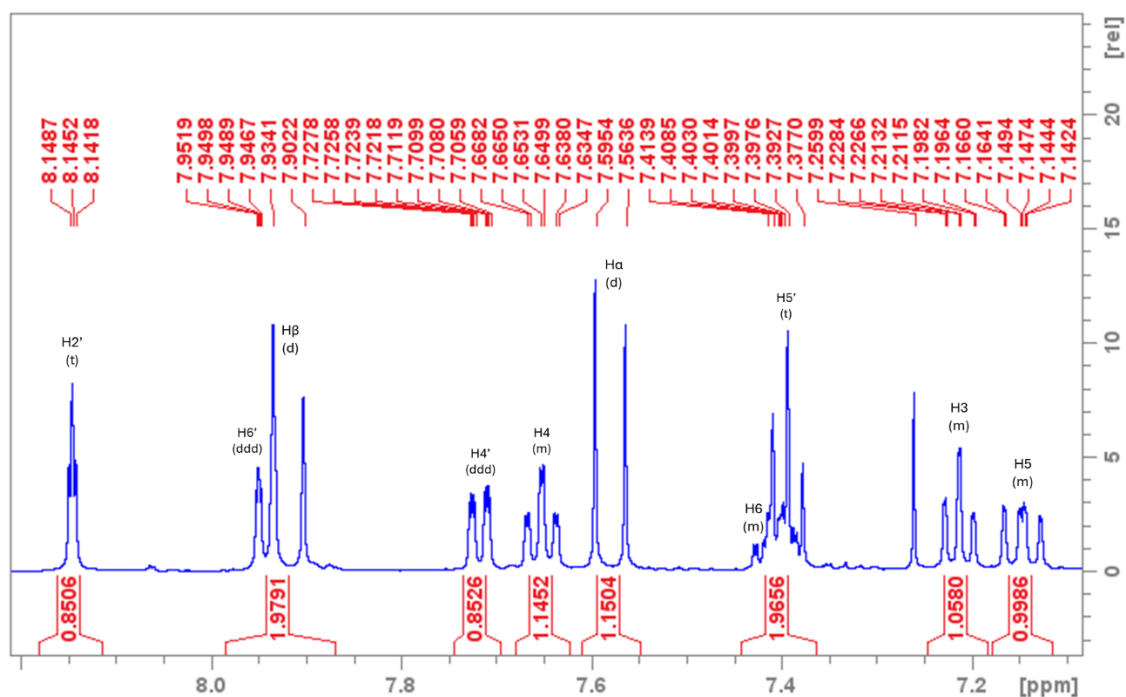
APPI(+)_THF_T30_2 #107-210 RT: 2.82-3.72 AV: 104 SB: 105 0.01-0.92 NL: 1.65E7
T: FTMS + p APCI Icorona pi Full ms [150].



No que tange aos sinais presentes no espectro de RMN de ¹H da CH₁ (**Figura 23**), os duplo-duplo-dubletos em δ 7,72 e δ 7,94, aliados ao multipeto

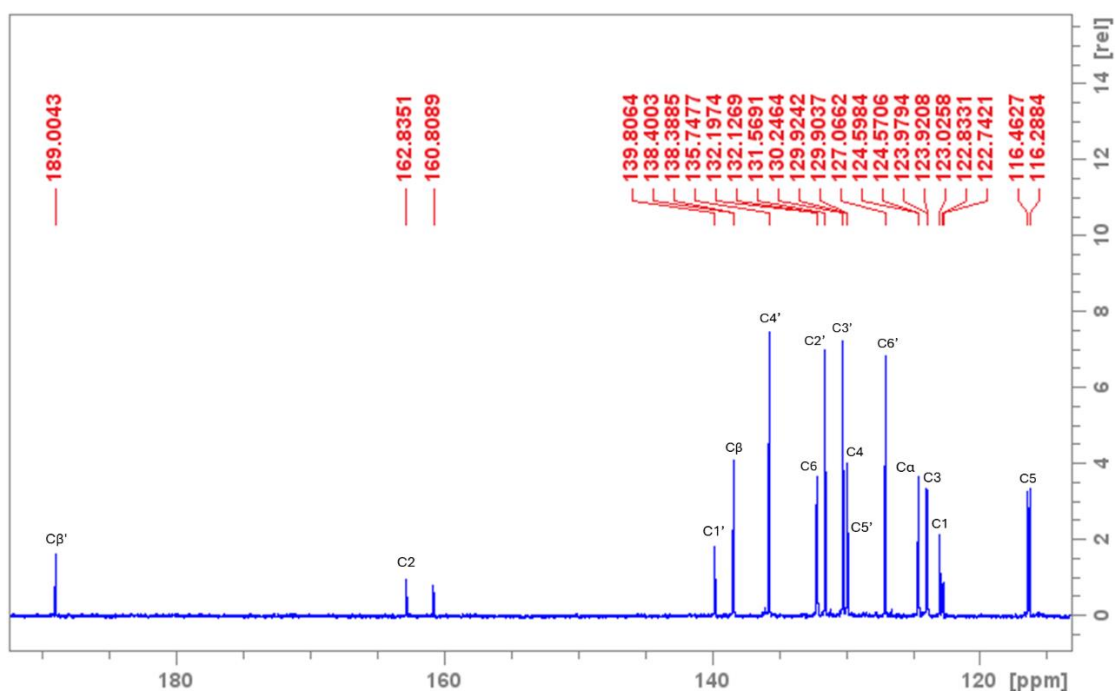
em δ 7,40 e ao tripleto em δ 8,15, são característicos de anel benzênico *A meta*-dissubstituído. Ademais, os multipletos em δ 7,21, δ 7,64, δ 7,15 e δ 7,40, a substituição do flúor na posição *orto* no anel B. Além disso, os dubletos em δ 7,92 e δ 7,58 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 20: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₁.



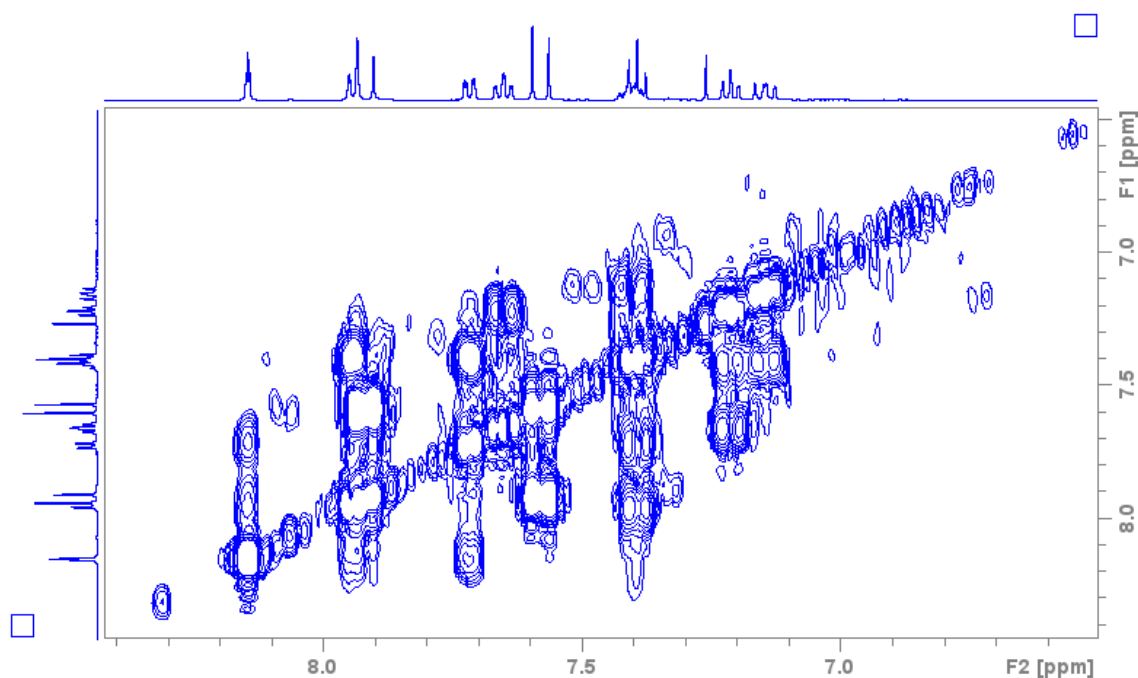
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 24**), o deslocamento de $\text{C}=\text{O}$ em 189,00, de C_α em 123,92 ppm e de C_β em 138,01 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 5**.

Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH_1.



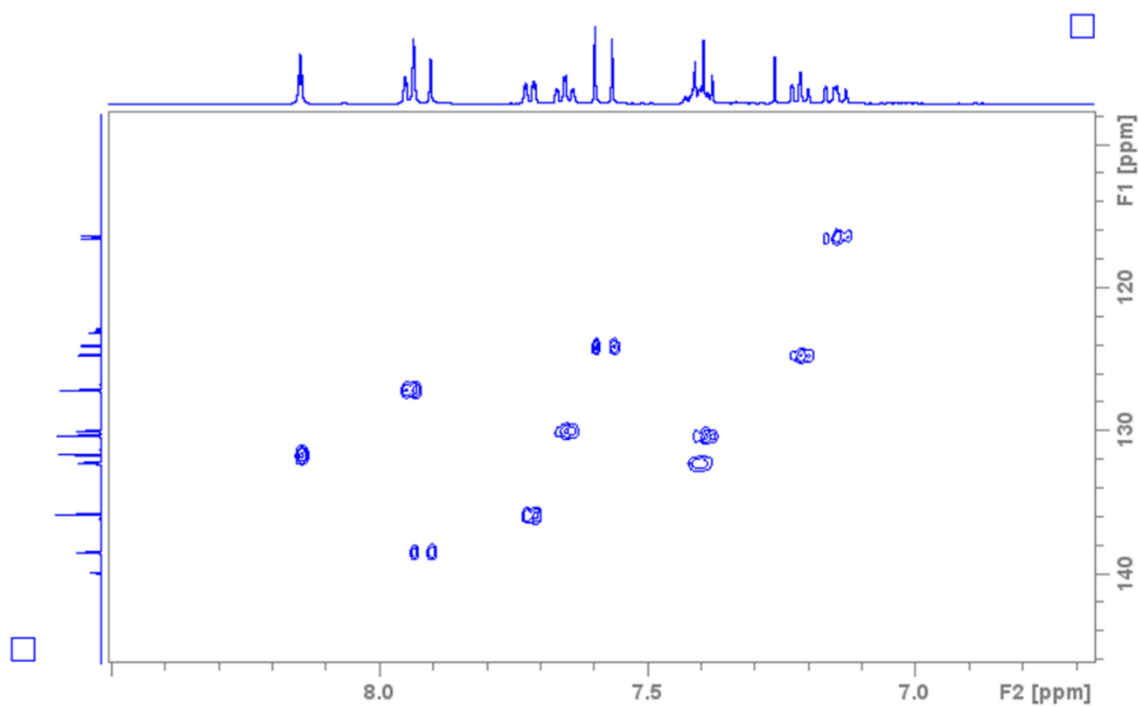
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 25**), a correlação entre $\text{H}2'$ e os hidrogênios $\text{H}4'$ e $\text{H}6'$, nas posições *meta* em relação ao primeiro, bem como a correlação de $\text{H}4'$ com os hidrogênios na posição *meta* em relação a $\text{H}4'$ ($\text{H}2'$ e $\text{H}6'$), e com o hidrogênio na posição *orto*, $\text{H}5'$, confirma a *meta*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, as correlações entre os hidrogênios $\text{H}3$, $\text{H}4$, $\text{H}5$ e $\text{H}6$ confirmam a *o*-dissubstituição do anel B. Na **Tabela 5** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 22: Mapa de contorno COSY de CH₁.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 26**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 5**.

Figura 23: Mapa de contorno HSQC de CH₁.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 27**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, as correlações de H β com C2 e C6 sustentam a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Na **Tabela 5** são descritas todas as correlações encontradas no espectro HMBC.

Figura 24: Mapa de contorno HMBC de CH₁.

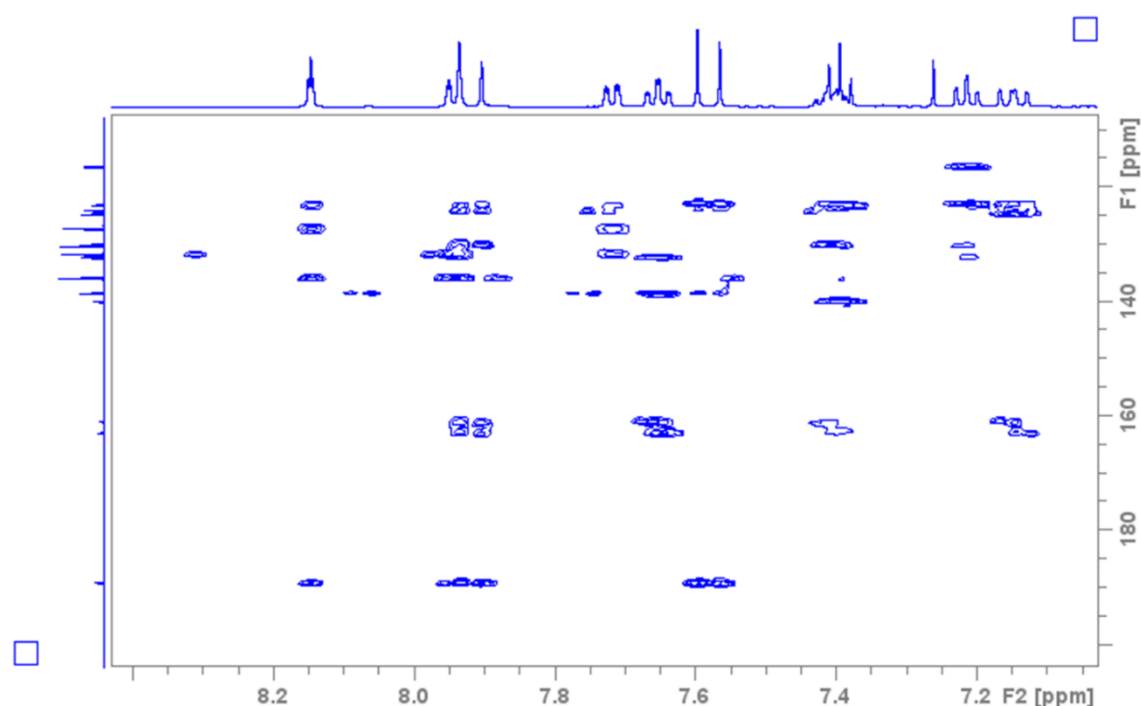


Tabela 5: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_1.

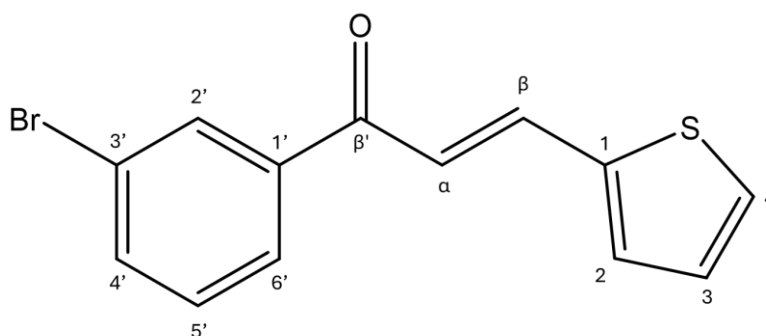
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	123,03	-	-	-
2	162,84	-	-	-
3	124,57	7,21 (<i>m</i> ; $J = 7,7$ Hz; 1H)	H4, H5, H6	C6, C5, C2
4	129,90	7,64 (<i>m</i> ; $J = 7,7$ Hz; 1H)	H3, H5, H6	C6, C1, C3, C4
5	116,46	7,15 (<i>m</i> ; 1H)	H3, H4, H6	C1, C β , C2, C5
6	132,13	7,40 (<i>m</i> ; 1H)	H3, H4, H5	C1, C5, C2, C4
α	123,92	7,58 (<i>d</i> ; $J = 15,8$ Hz; 1H)	H β	C1', C β ', C β , C1
β	138,39	7,92 (<i>d</i> ; $J = 15,8$ Hz; 1H)	H α	C β ', C1, C6, C α , C2
β'	189,00	-	-	-
1'	139,81	-	-	-
2'	131,57	8,15 (<i>t</i> ; $J = 2,0$ Hz; 1H)	H4', H6''	C4', C6', C3', C β'
3'	129,92	-	-	C4', C2', C5', C1'
4'	135,75	7,72 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, $J_3 = 1,0$ Hz; 1H)	H5', H2', H6'	-
5'	130,25	7,4 (<i>m</i> ; 1H)	H4', H6'	C4', C6', C3', C1'
6'	127,07	7,94 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, $J_3 = 1,0$ Hz; 1H)	H5', H4', H2'	C4', C2', C5', C β'

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona.

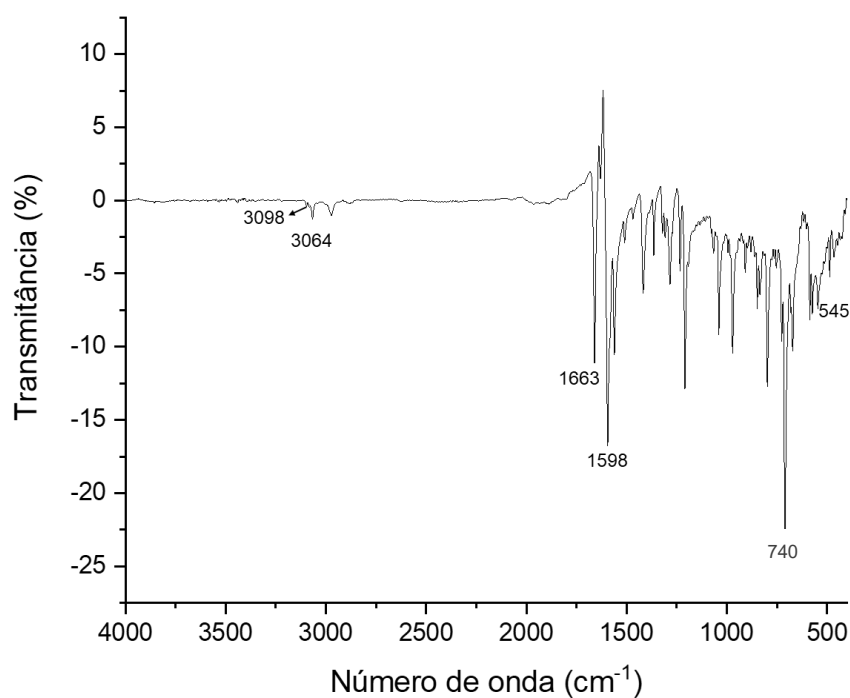
5.2.2 CH₂: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 28** produzido a partir da 3-bromoacetofenona e do 2-tiofenocarboxialdeído, forneceu um sólido amarelo claro com rendimento de 77,95%.

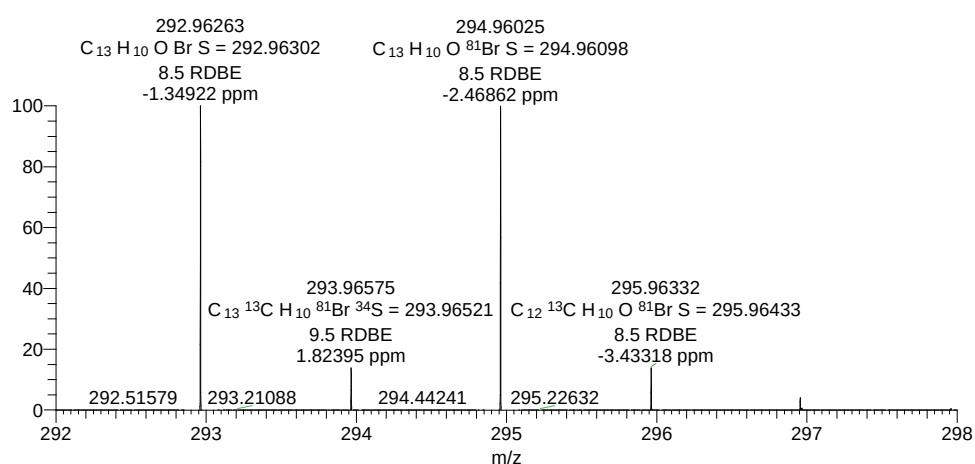
Figura 25: Estrutura química da chalcona CH₂ - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH₂ (**Figura 29**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1663 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1598 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3064 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 545 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). Essas atribuições de estiramentos compõem o esqueleto básico da chalcona bromada e, portanto, serão frequentes nos espectros das demais chalconas discutidas neste estudo. O espectro também indicou a presença de anel tiofeno mediante os estiramentos em 3098 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e 740 cm^{-1} ($\nu\text{ C-S}$).

Figura 26: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₂.

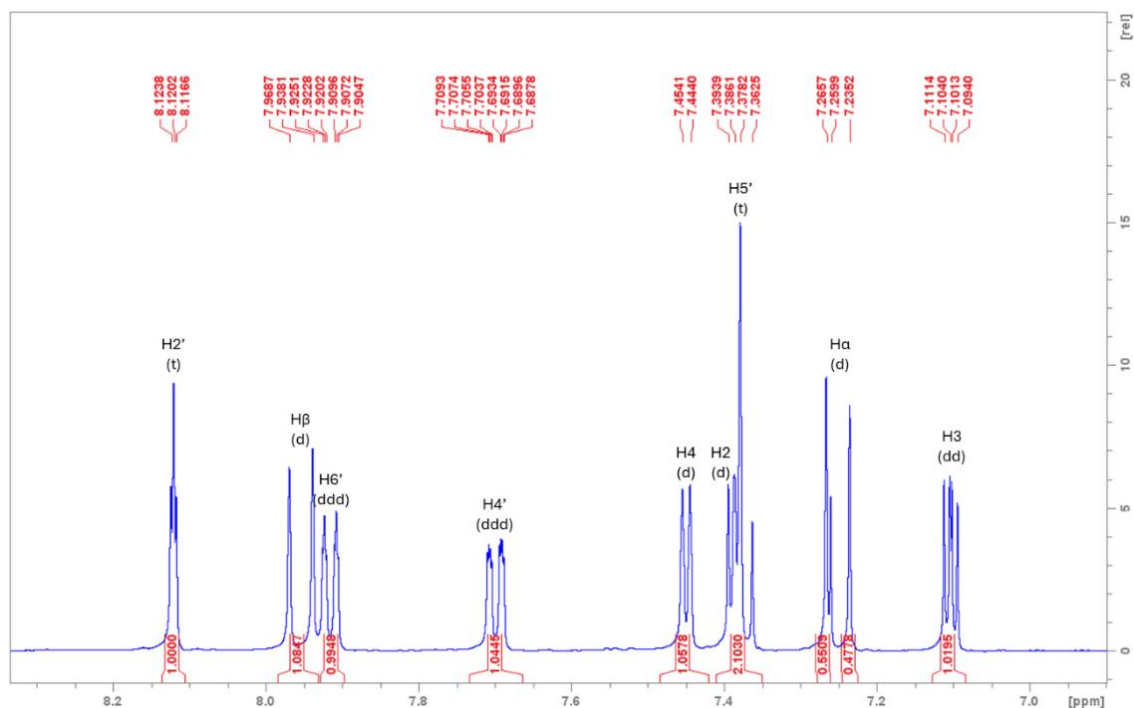
O espectro de massas obtido (**Figura 30**) mostrou o íon molecular $[M + H]^+$ 292,96263, corroborando com a fórmula molecular $C_{13}H_9BrOS$.

Figura 27: Espectro de massas da chalcona CH₂.

No que tange aos sinais presentes no espectro de RMN de ^1H da CH₂ (**Figura 31**), os duplo-duplo-dubletos em δ 7,70 e 7,92, aliados aos tripletos em δ 7,38 e δ 8,12 são característicos de anel benzênico A *meta*-dissubstituído. Ademais, os dubletos em δ 7,38 e δ 7,45, aliado ao duplo-dubeto em δ 7,11,

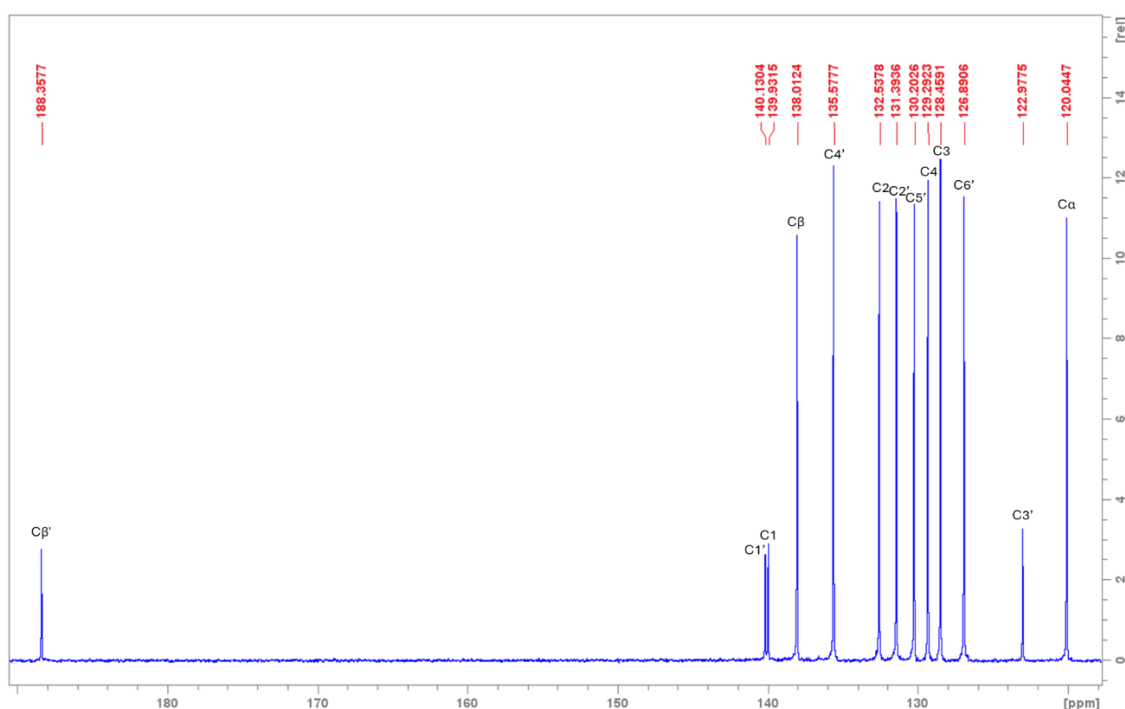
indicam que o anel B é o tiofeno. Além disso, os dubletos em δ 7,95 e δ 7,25 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 28: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₂.

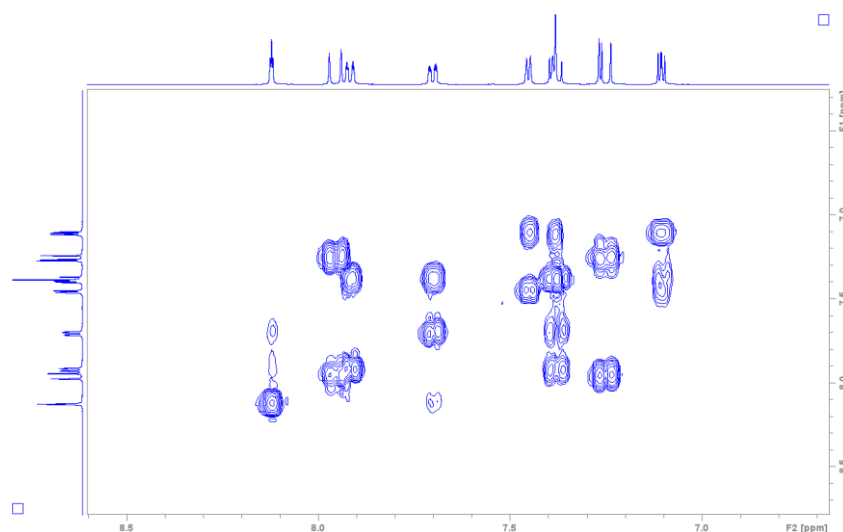


No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 32**), o deslocamento de $\text{C}=\text{O}$ em 188,36 ppm, de C_α em 120,04 ppm e de C_β em 138,01 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 6**.

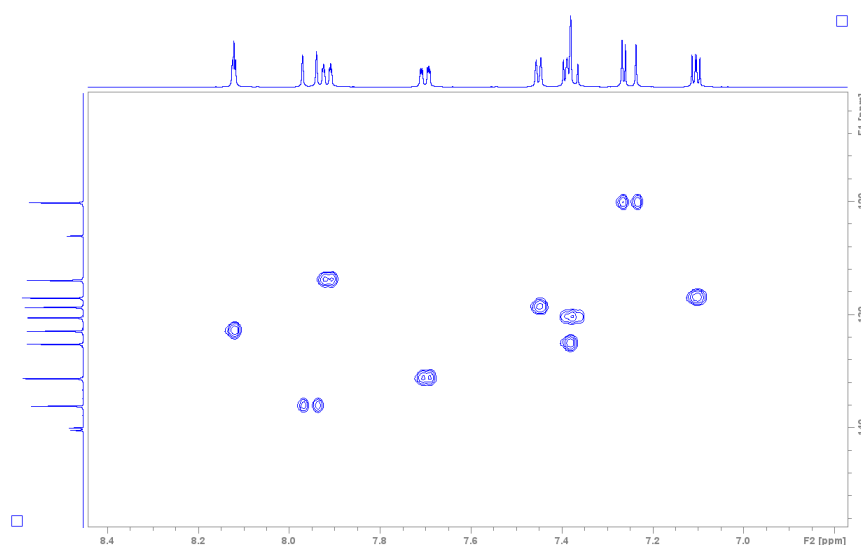
Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₂.



Avaliando o espectro de COSY (**Figura 33**), nota-se algumas correlações relevantes para se confirmar o resultado obtido anteriormente. A correlação entre H2' e os hidrogênios H4' e H6', nas posições *meta* em relação ao primeiro, bem como a correlação de H4' com os hidrogênios na posição *meta* em relação a H4' (H2' e H6'), e com o hidrogênio na posição *orto*, H5', confirma a *meta*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Ademais, destaca-se a correlação entre H3 e os hidrogênios H2 e H4 do anel B tiofênico. Na **Tabela 6** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 30: Mapa de contorno COSY de CH₂.

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 34**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 6**.

Figura 31: Mapa de contorno HSQC de CH₂.

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 35**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto pelas técnicas descritas anteriormente. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao

carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação entre H β e C2 sustentam atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel tiofênico. Na **Tabela 6** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 32: Mapa de contorno HMBC de CH₂.

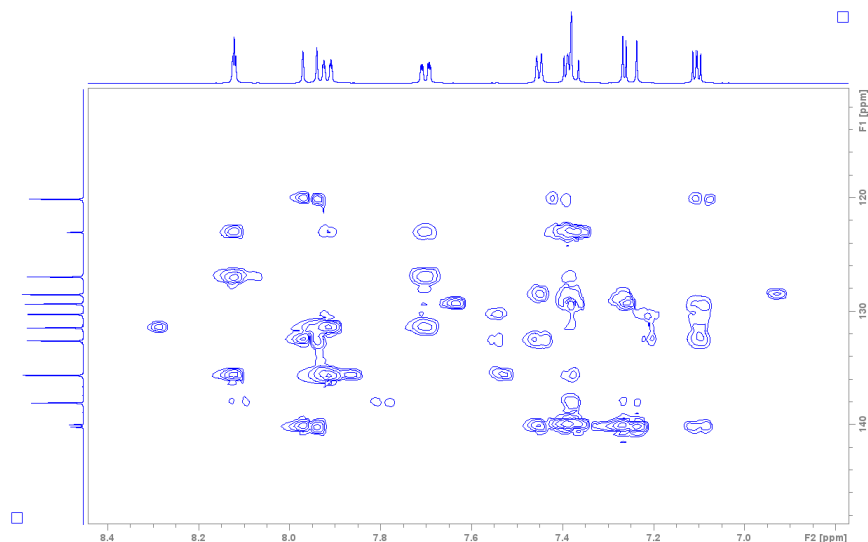


Tabela 6: Dados de RMN ¹H, ¹³C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl₃ da chalcona CH₂.

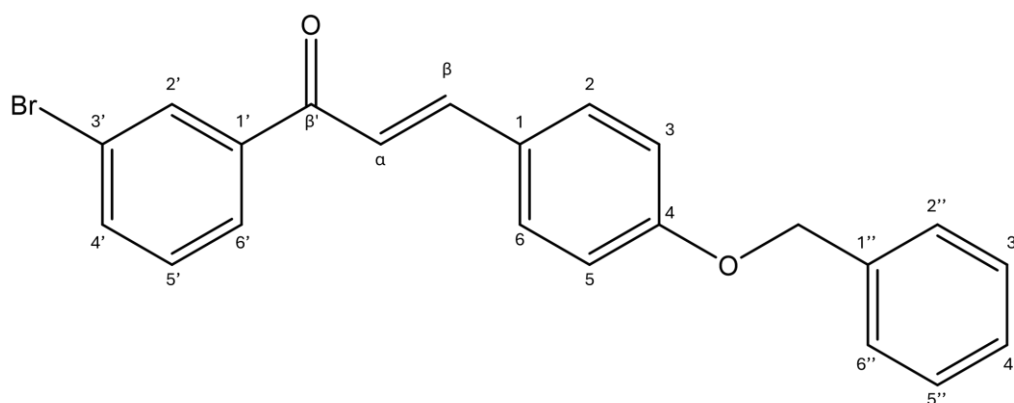
C	δ_c (ppm)	δ_H (ppm)	COSY	HMBC
1	139,93	-	-	-
2	132,54	7,38 (<i>d</i> ; $J = 3,8$ Hz; 1H)	H3	C4, C3
3	128,46	7,11 (<i>dd</i> ; $J_1 = 5,3$ Hz; $J_2 = 3,8$ Hz; 1H)	H2, H4	C1, C2, C4
4	129,29	7,45 (<i>d</i> ; $J = 5,0$ Hz; 1H)	H3	C4, C3, C1
α	120,04	7,25 (<i>d</i> ; $J = 15,4$ Hz; 1H)	H β	C1', C1, C β , C β'
β	138,01	7,95 (<i>d</i> ; $J = 15,4$ Hz; 1H)	H α	C α , C2, C1, C β'
β'	188,36	-	-	-
1'	140,13	-	-	-
2'	131,39	8,12 (<i>t</i> ; $J = 1,8$ Hz; 1H)	H4', H6'	C3', C6', C4', C β'
3'	122,98	-	-	-
4'	135,58	7,70 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,8$ Hz; $J_2 = 2,0$ Hz; $J_3 = 0,9$ Hz; 1H)	H2', H6', H5'	C3', C6', C2', C5'
5'	130,20	7,38 (<i>t</i> ; $J = 7,8$ Hz; 1H)	H4', H6'	C4', C3', C1', C6'
6'	126,89	7,92 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,8$ Hz; $J_2 = 2,0$ Hz; $J_3 = 0,9$ Hz; 1H)	H2', H4', H5'	C4', C2', C1', C β'

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona.

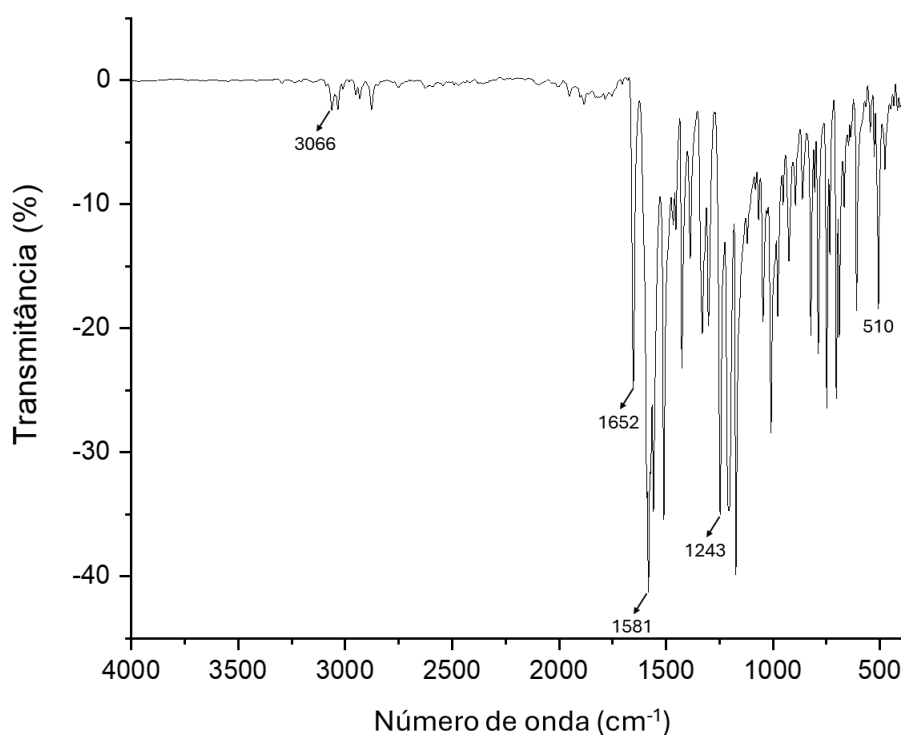
5.2.3 CH₃: (*E*)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(3-bromofenil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 36** produzida a partir da 3-bromoacetofenona e do 4-(benziloxi)benzaldeído, forneceu um sólido amarelo com rendimento de 87,36%.

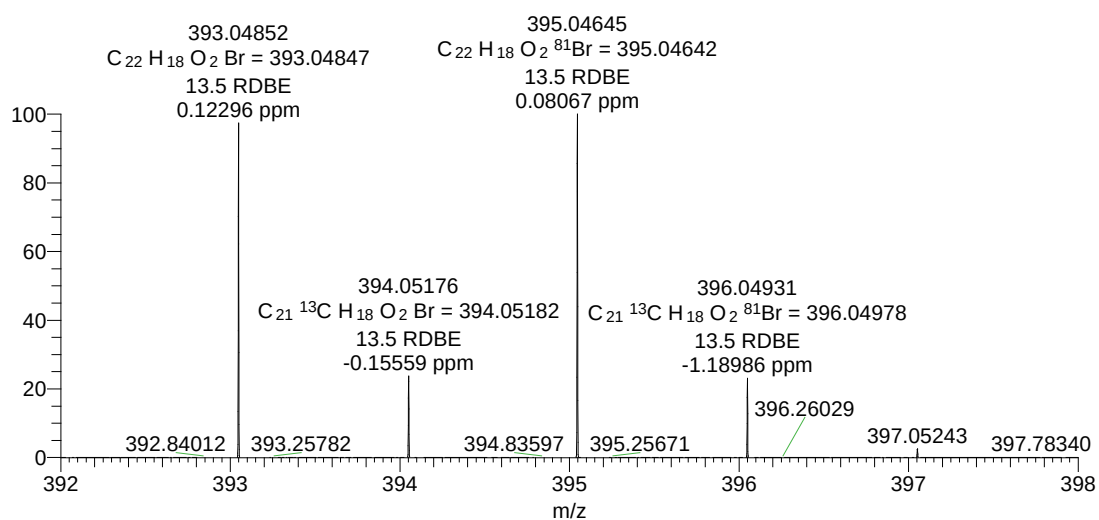
Figura 33: Estrutura química da chalcona CH₃ - (*E*)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(3-bromofenil)prop-2-en-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH₃ (**Figura 37**) indicou a presença de carbonila α,β -insaturada em 1652 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1581 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3066 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}2}\text{-H}$) e de bromo em 510 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). O espectro também indicou a presença de alquil aril éter mediante o estiramento em 1243 cm^{-1} ($\nu\text{ C-O-C}$).

Figura 34: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₃.

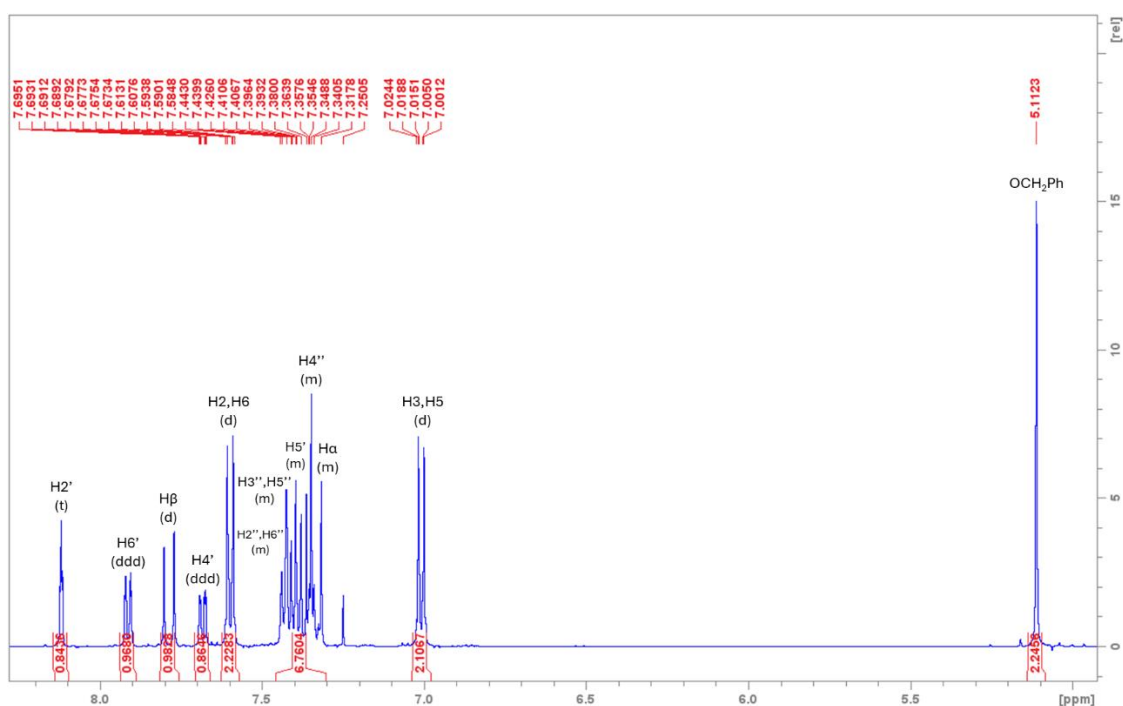
O espectro de massas obtido (**Figura 38**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 393,04852, corroborando com a fórmula molecular $C_{22}H_{17}BrO_2$.

Figura 35: Espectro de massas da chalcona CH₃.

No que tange aos sinais presentes no espectro de RMN de ^1H (**Figura 39**), os duplo-duplo-dubletos em δ 7,68 e δ 7,91, aliados aos sinais em δ 7,37 e

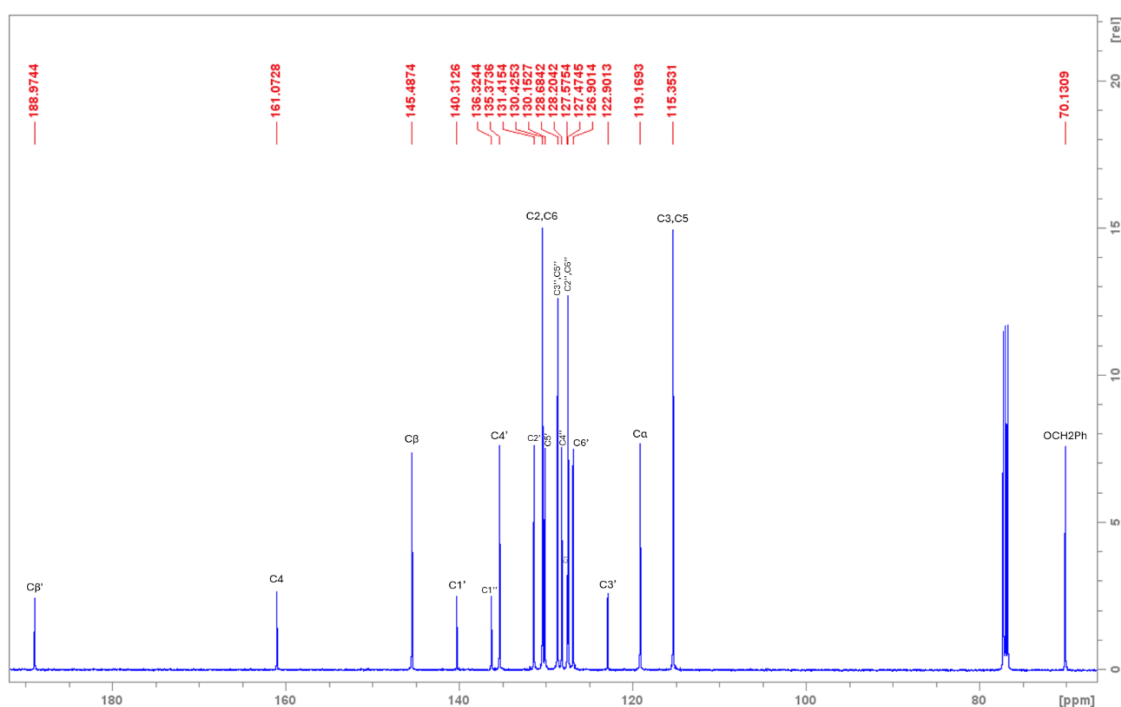
δ 8,12, são característicos do anel benzênico A *meta*-dissubstituído. Os dubletos em δ 7,60 e δ 7,02, ambos integrados para 2 hidrogênios cada, são característicos do anel benzênico B *para*-dissubstituído. Ademais, os multipletos entre δ 7,43 e δ 7,35, integrando para 5 hidrogênios, indicam a presença de um anel benzênico monossustituído, aliados à presença de um singlete em δ 5,11, integram para dois hidrogênios, que confirmam a presença do grupo benziloxi. Além disso, os sinais em δ 7,79 e δ 7,33, confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 36: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH_3 .



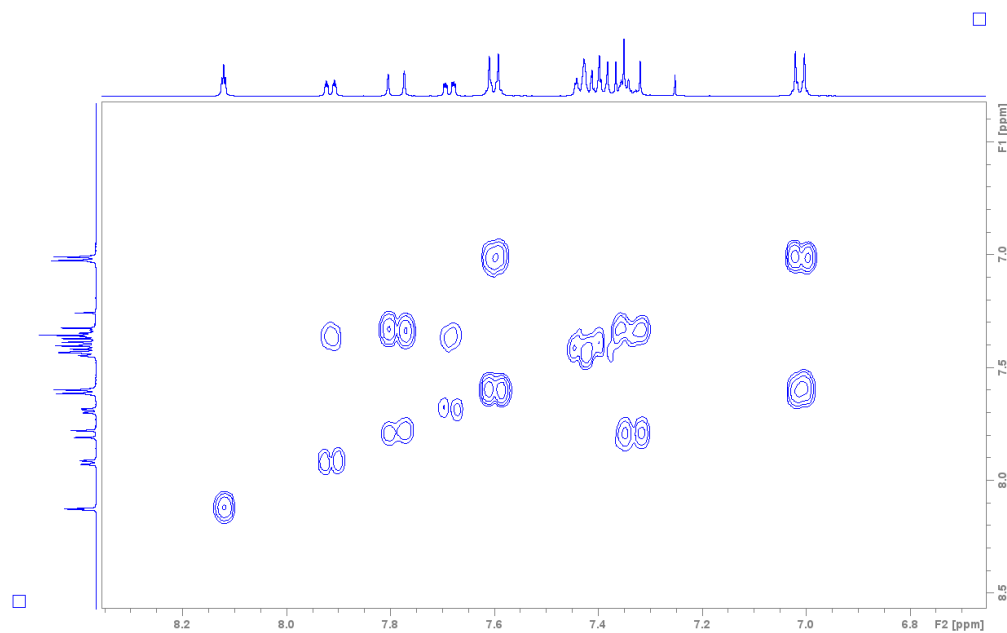
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 40**), o deslocamento de $\text{C}=\text{O}$ em 188,97 ppm, de C_α em 119,17 ppm e de C_β em 145,49 ppm confirmam a presença da carbonila α , β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 7**.

Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₃.



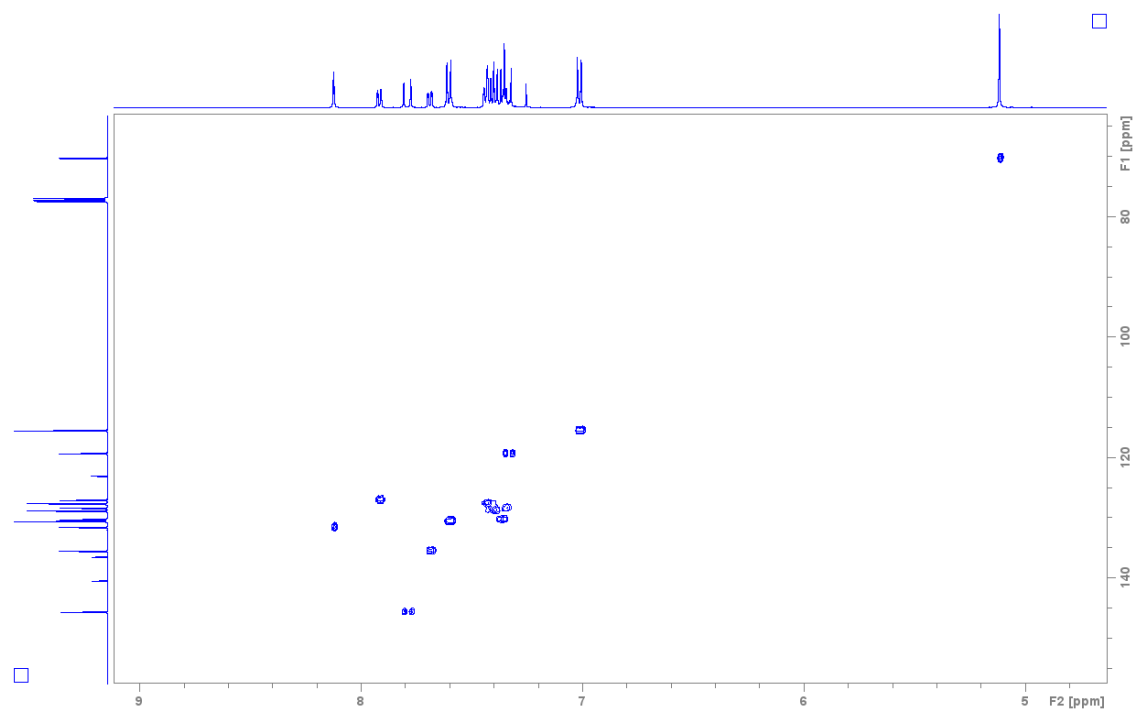
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 41**), pode-se notar algumas correlações relevantes. A correlação entre H2' e os hidrogênios H4' e H6', nas posições *meta* em relação ao primeiro, bem como a correlação *meta* de H4' com os hidrogênios H4' (H2' e H6'), e com o hidrogênio na posição *orto*, H5', confirmando a *meta*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, o padrão de correlação de H2 e H6 com H3 e H5, respectivamente, confirmam a *p*-dissubstituição do anel B. Vale ressaltar que a ausência de correlação de sinais fora da região do multipeto de δ 7,35 a δ 7,43, atribuído aos hidrogênios adjacentes no anel do grupo benziloxi, com os demais hidrogênios da estrutura, sustenta a presença deste grupo na molécula. Na **Tabela 7** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 38: Mapa de contorno COSY de CH₃.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 42**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 7**.

Figura 39: Mapa de contorno HSQC de CH₃.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 43**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustentam atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre os hidrogênios ligados ao carbono sp^3 do grupo beziloxi com o C4, confirma a substituição deste grupo na posição *para* do anel B. Na **Tabela 7** são descritas todas as correlações encontradas no espectro HMBC.

Figura 40: Mapa de contorno HMBC de CH₃.

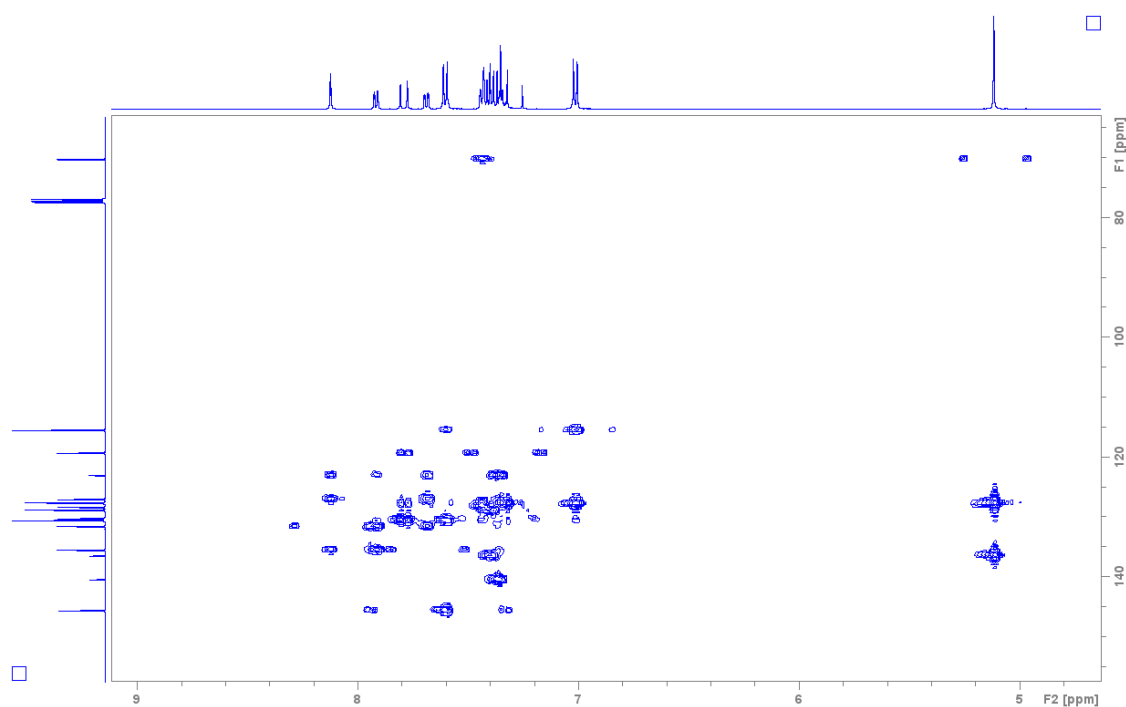


Tabela 7: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_3.

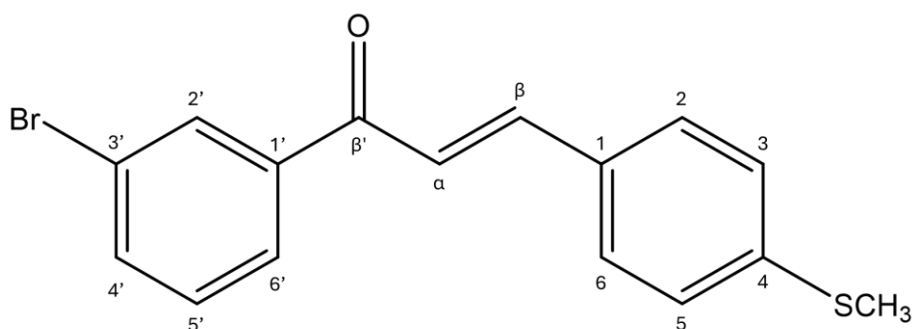
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	127,58	-	-	-
2	130,43	7,60 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H3	C3, C6, C β , C1, C4
3	115,35	7,02 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H2	C1, C5, C2, C4
4	161,07	-	-	-
5	115,35	7,02 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H6	C1, C3, C6, C4
6	130,43	7,60 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H5	C5, C2, C β , C1, C4
α	119,17	7,33 (<i>m</i> ; 1H)	H β	C1, C β' , C1', C β
β	145,49	7,79 (<i>d</i> ; $J = 15,6$ Hz; 1H)	H- α	C α , C1, C2, C6, C β'
β'	188,97	-	-	-
1'	140,31	-	-	-
2'	131,42	8,12 (<i>t</i> ; $J = 1,8$ Hz; 1H)	H4', H6'	C3', C6', C4', C β' , C1'
3'	122,90	-	-	-
4'	135,37	7,68 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, $J_3 = 1,0$ Hz; 1H)	H5', H2', H6'	C3', C6', C2', C5'
5'	130,15	7,37 (<i>m</i> ; 1H)	H4', H6'	C3', C1', C4', C6'
6'	126,90	7,91 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, $J_3 = 1,0$ Hz; 1H)	H5', H2', H4'	C2', C4', C β' , C5'
1''	136,32	-	-	-
2''	127,47	7,43 (<i>m</i> ; 2H)	H6'', H3'', H4''	C6'', C3'', C4'', OCH ₂ Ph
3''	128,68	7,40 (<i>m</i> ; 2H)	H2'', H5'', H4''	C2'', C5'', C4'', C1''
4''	128,20	7,35 (<i>m</i> ; 1H)	H2'', H6'', H3'', H5''	C2'', C6'', C5'', C3''
5''	128,68	7,40 (<i>m</i> ; 2H)	H6'', H3'', H4''	C6'', C3'', C4'', C1''
6''	127,47	7,43 (<i>m</i> ; 2H)	H2'', H5'', H4''	C2'', C5'', C4'', OCH ₂ Ph
OCH ₂ Ph	70,13	5,11 (<i>s</i> ; 2H)	-	C1'', C4, C2'', C6''

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-3-(4-(benziloxy)fenil)-1-(3-bromofenil)prop-2-en-1-ona.

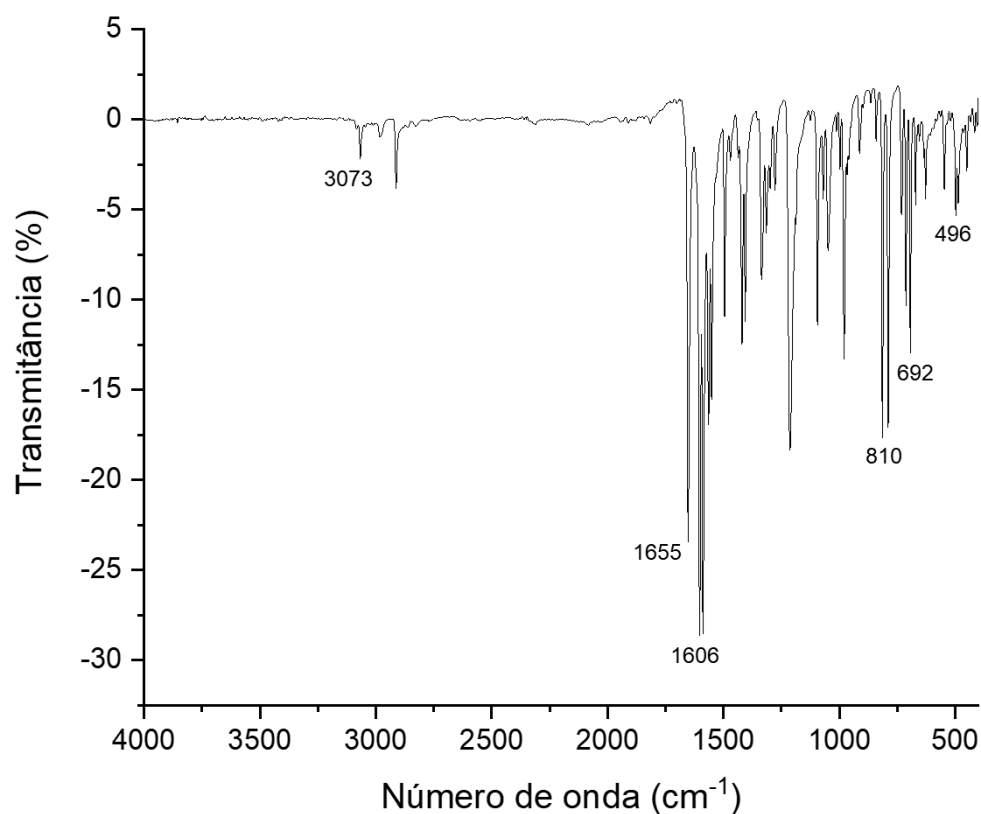
5.2.4 CH₄: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 44** produzido a partir da 3-bromoacetofenona e do 4-(metiltio)benzaldeído, forneceu um sólido amarelo claro com rendimento de 85,90%.

Figura 41: Estrutura química da chalcona CH₄ - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona.



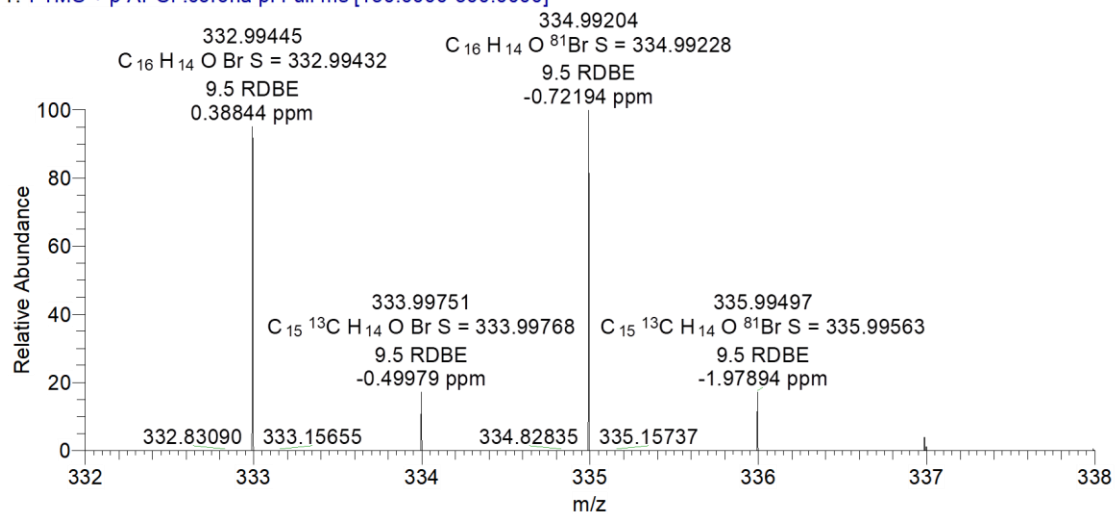
O espectro da região do infravermelho da chalcona CH₄ (**Figura 45**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1655 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1606 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3073 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 496 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). O espectro também indicou a presença do grupo metiltio mediante os estiramentos em 692 cm^{-1} ($\nu\text{ C-S}$) e 810 cm^{-1} ($\nu\text{ S-CH}_3$).

Figura 42: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_4.

O espectro de massas obtido (**Figura 46**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 332,99432, corroborando com a fórmula molecular $C_{16}H_{13}BrOS$.

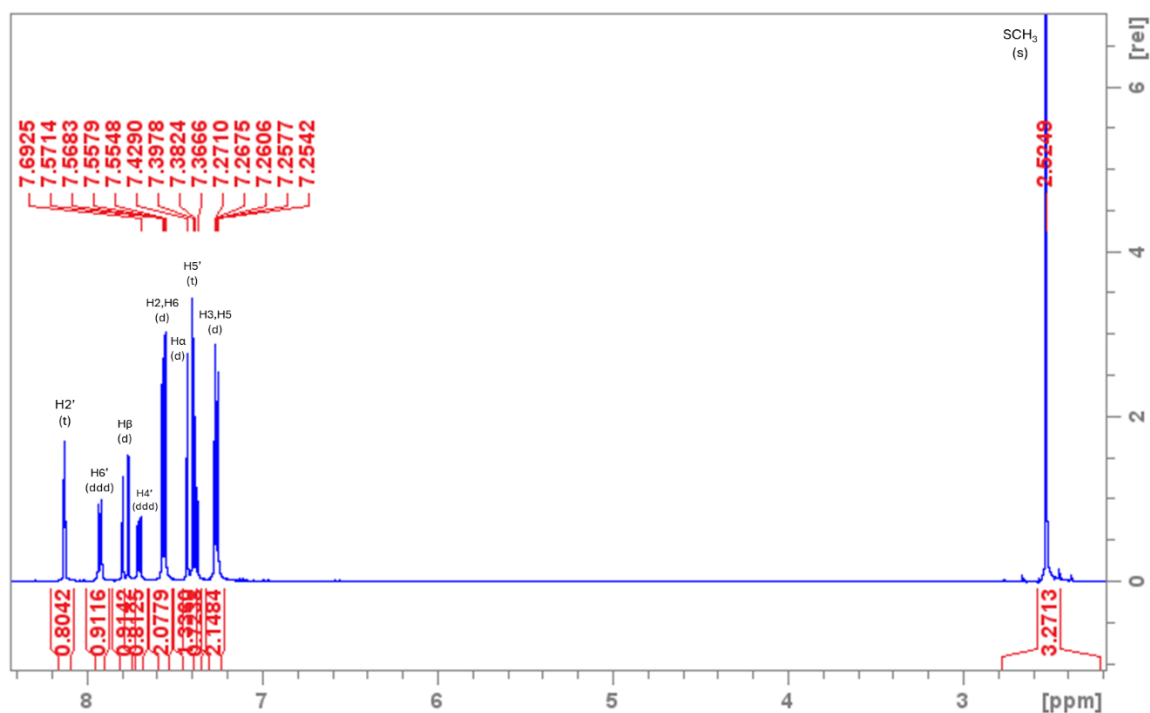
Figura 43: Espectro de massas da chalcona CH_4.

APPI (+)_THF_T34 #107-207 RT: 2.49-3.36 AV: 101 SB: 100 0.01-0.87 NL: 9.25E8
T: FTMS + p APCI Icorona pi Full ms [150.0000-500.0000]



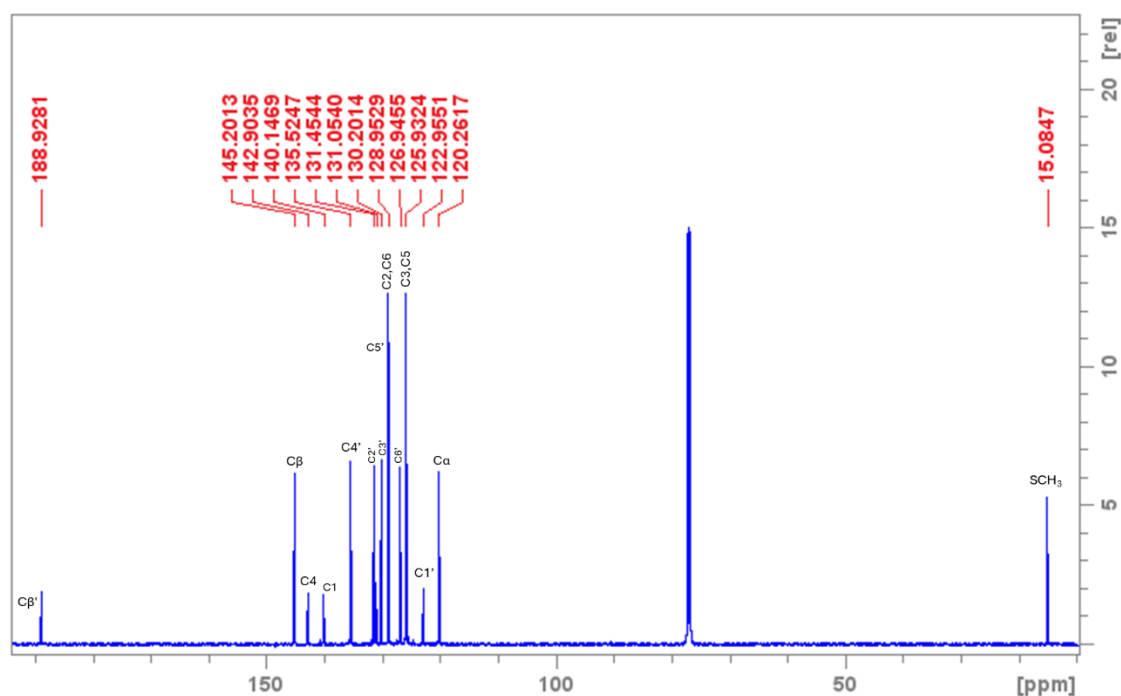
No que tange aos sinais presentes no espectro de RMN de ^1H da CH₄ (**Figura 47**), os duplo-duplo-dubletos em δ 7,70 e δ 7,93, aliados aos tripletos em δ 7,38 e δ 8,13 são característicos de anel benzênico A *meta*-disubstituído. Ademais, os dubletos em δ 7,57 e δ 7,27, indicam a substituição do grupo metilmercapto na posição *para* no anel B. Além disso, os dubletos em δ 7,78 e 7,41 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 44: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₄.



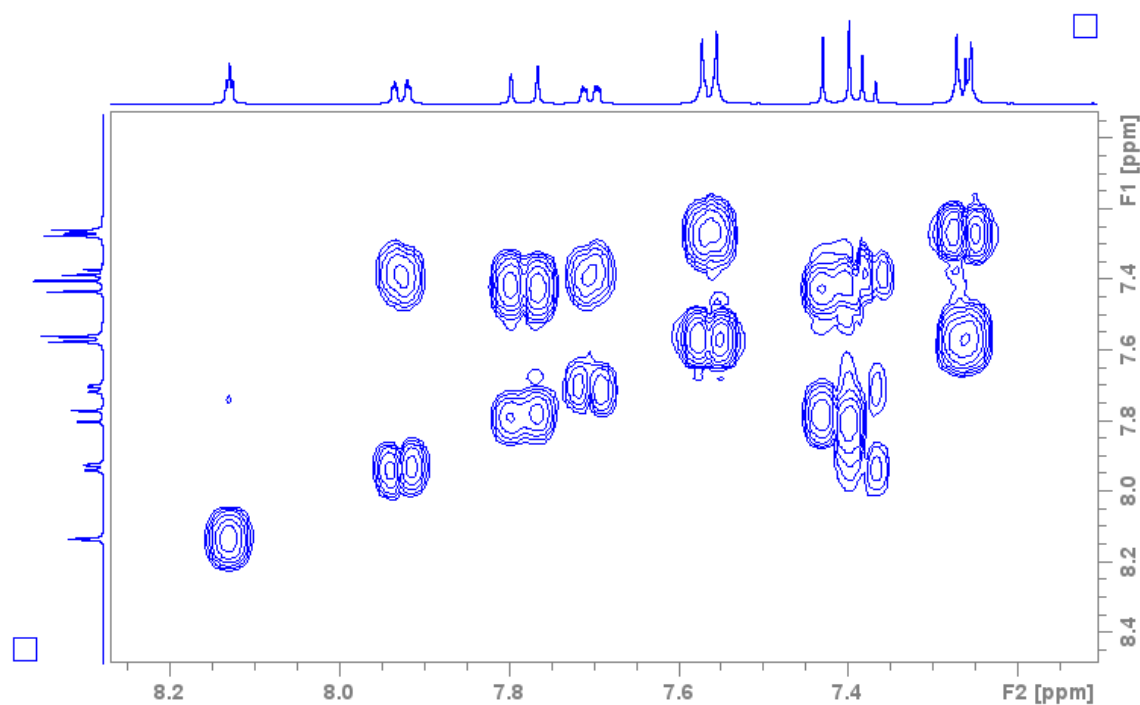
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 48**), o deslocamento de C=O em 188,92, de C α em 120,26 ppm e de C β em 145,20 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 8**.

Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH_4 .



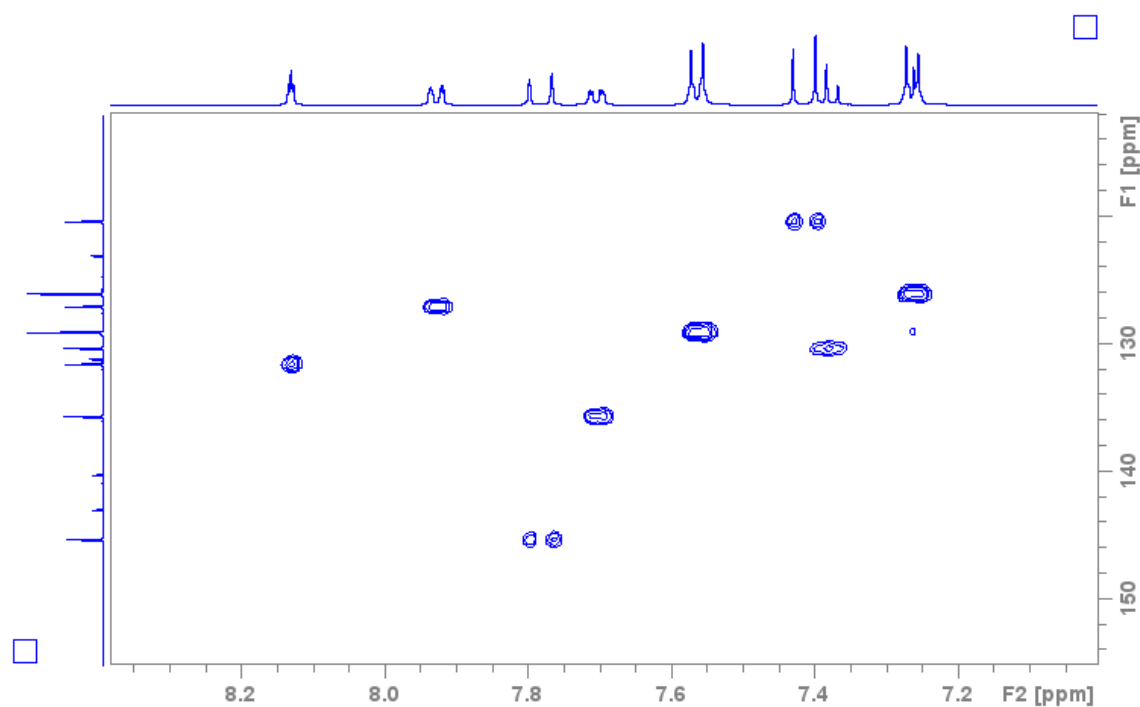
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 49**), a correlação entre $\text{H}2'$ e os hidrogênios $\text{H}4'$ e $\text{H}6'$, nas posições *meta* em relação ao primeiro, bem como a correlação de $\text{H}4'$ com os hidrogênios na posição *meta* em relação a $\text{H}4'$ ($\text{H}2'$ e $\text{H}6'$), e com o hidrogênio na posição *orto*, $\text{H}5'$, confirma a *meta*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, o padrão de correlação de $\text{H}2$ e $\text{H}6$ com $\text{H}3$ e $\text{H}5$, respectivamente, confirmam a *p*-dissubstituição do anel B. Na **Tabela 8** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 46: Mapa de contorno COSY de CH₄.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 50**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 8**.

Figura 47: Mapa de contorno HSQC de CH₄.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 51**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustentam a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre os três hidrogênios metílicos com C4 confirma a substituição do grupo metilmercapto na posição *para* do anel B. Na **Tabela 8** são descritas todas as correlações encontradas no espectro HMBC.

Figura 48: Mapa de contorno HMBC de CH₄.

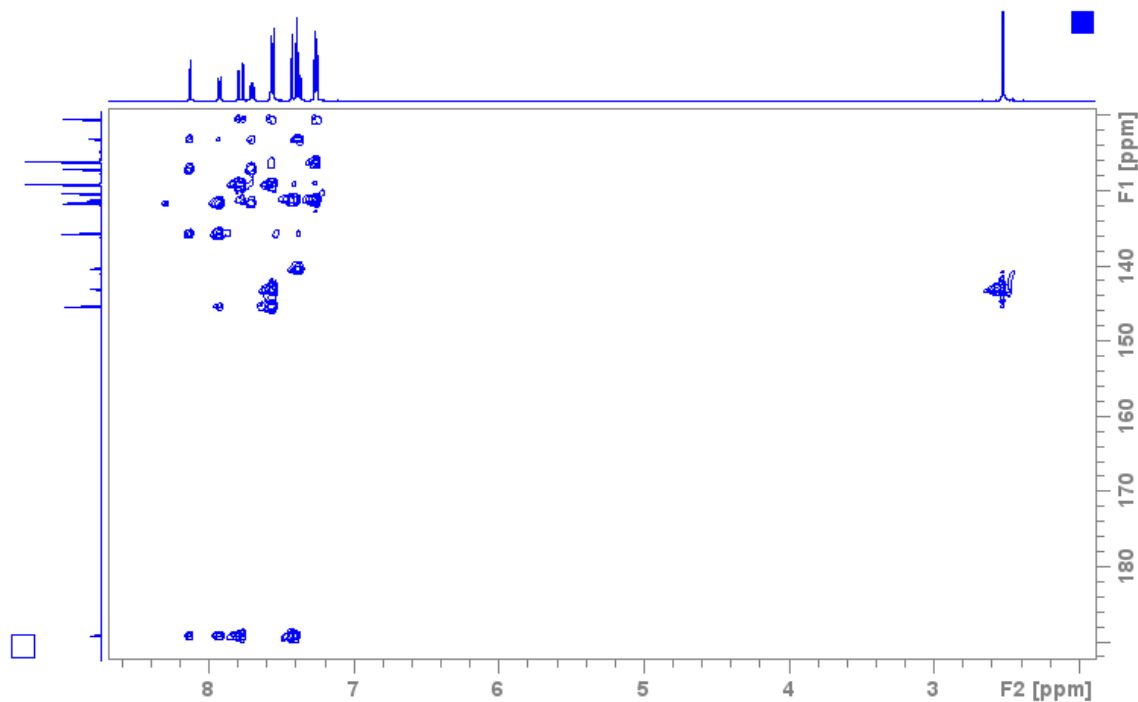


Tabela 8: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH₄.

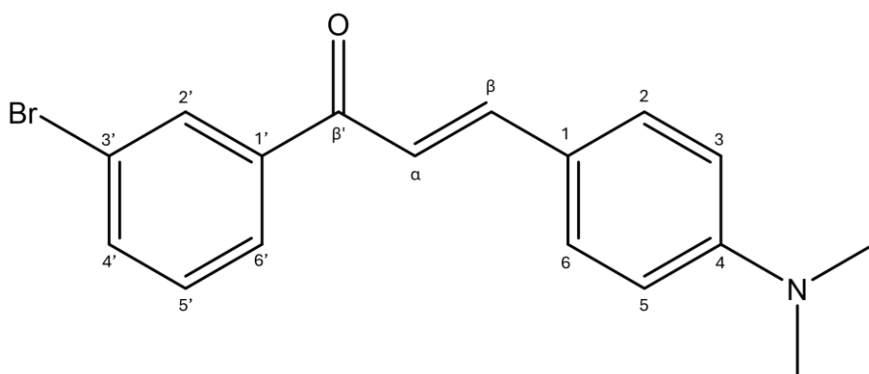
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	140,15	-	-	-
2	128,95	7,57 (<i>d</i> ; $J = 8,3$ Hz; 2H)	H3	C4, C β , C6, C3
3	125,93	7,27 (<i>d</i> ; $J = 8,3$ Hz; 2H)	H2	C5, C1, C4, C2
4	142,90	-	-	-
5	125,93	7,27 (<i>d</i> ; $J = 8,3$ Hz; 2H)	H6	C3, C1, C4, C6
6	128,95	7,57 (<i>d</i> ; $J = 8,3$ Hz; 2H)	H5	C4, C β , C2, C5
α	120,26	7,41 (<i>d</i> ; $J = 15,5$ Hz; 1H)	H β	C1, C β , C β'
β	145,20	7,78 (<i>d</i> ; $J = 15,5$ Hz; 1H)	H α	C α , C1, C2, C6, C β'
β'	188,93	-	-	-
1'	122,96	-	-	-
2'	131,45	8,13 (<i>t</i> ; $J = 1,8$; 1H)	H4', H6'	C β' , C1', C6', C4', C3'
3'	131,05	-	-	-
4'	135,52	7,70 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, $J_3 = 1,1$ Hz; 1H)	H5', H2', H6'	C2', C6', C5', C3'
5'	130,20	7,38 (<i>t</i> ; $J = 7,6$ Hz; 1H)	H4', H6'	C3', C4', C6', C1'
6'	126,95	7,93 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,6$, $J_2 = 1,8$ Hz, $J_3 = 1,1$ Hz; 1H)	H5', H2', H4'	C4', C2', C1', C5', C β'
SCH ₃	15,08	2.52 (s; 3H)	-	C4

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona.

5.2.5 CH_5: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona

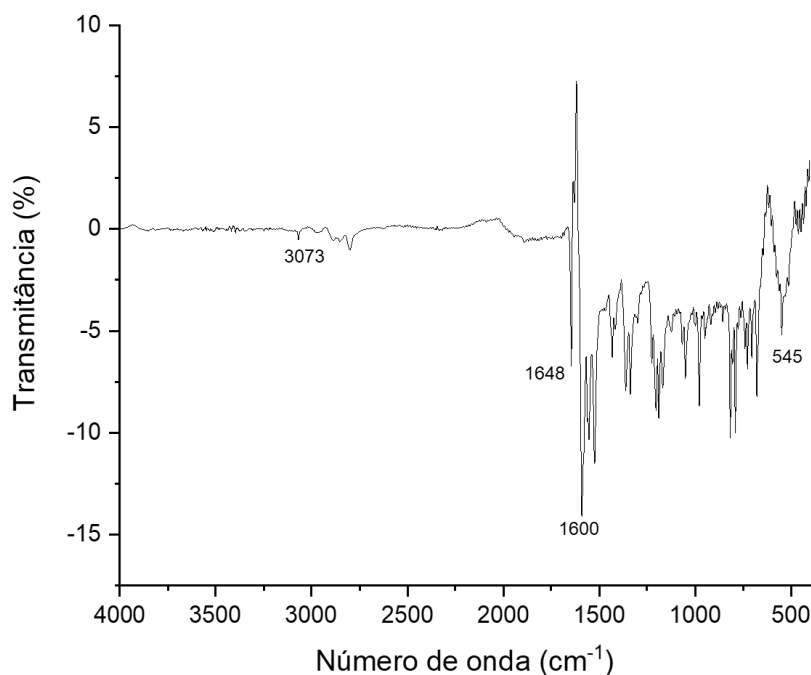
A síntese deste composto **Figura 52** produzido a partir da 3-bromoacetofenona e do 4-dimetilaminobenzaldeído, forneceu um sólido amarelo intenso com rendimento de 83,90%.

Figura 49: Estrutura química da chalcona CH_5 - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona.



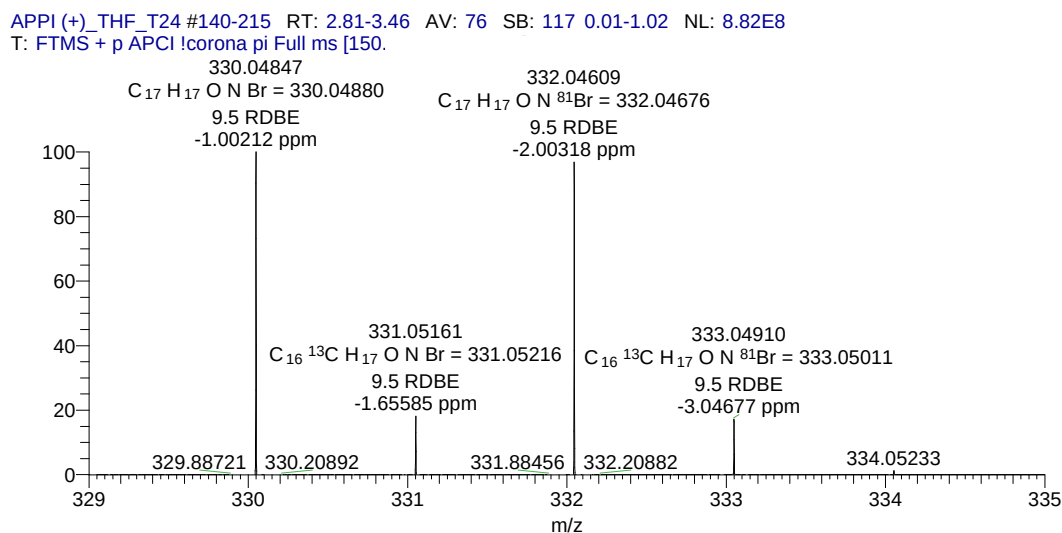
O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_5 (**Figura 53**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1648 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1600 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3073 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}2}\text{-H}$) e de bromo em 545 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). Enquanto a banda em 1245 cm^{-1} ($\nu\text{ C-N}$) está associada ao dimetilamino presente na estrutura.

Figura 50: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₅.



O espectro de massas obtido (**Figura 54**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 330,04847, corroborando com a fórmula molecular C₁₇H₁₆BrNO.

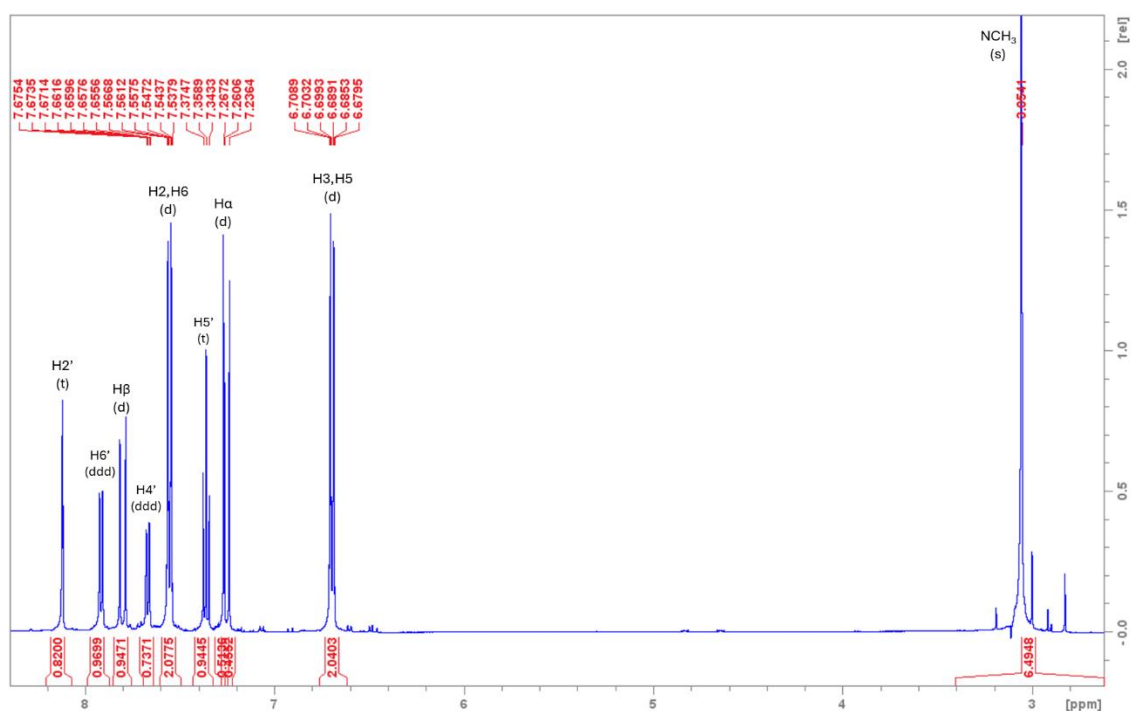
Figura 51: Espectro de massas da chalcona CH₅.



No que tange os sinais presentes no espectro de RMN de ¹H (**Figura 55**), os duplo-duplo-dubletos em δ 7,67 e δ 7,91, aliados aos tripletos em δ 7,37 e δ 8,13 são característicos do anel benzênico A *meta*-dissubstituído. Os dubletos

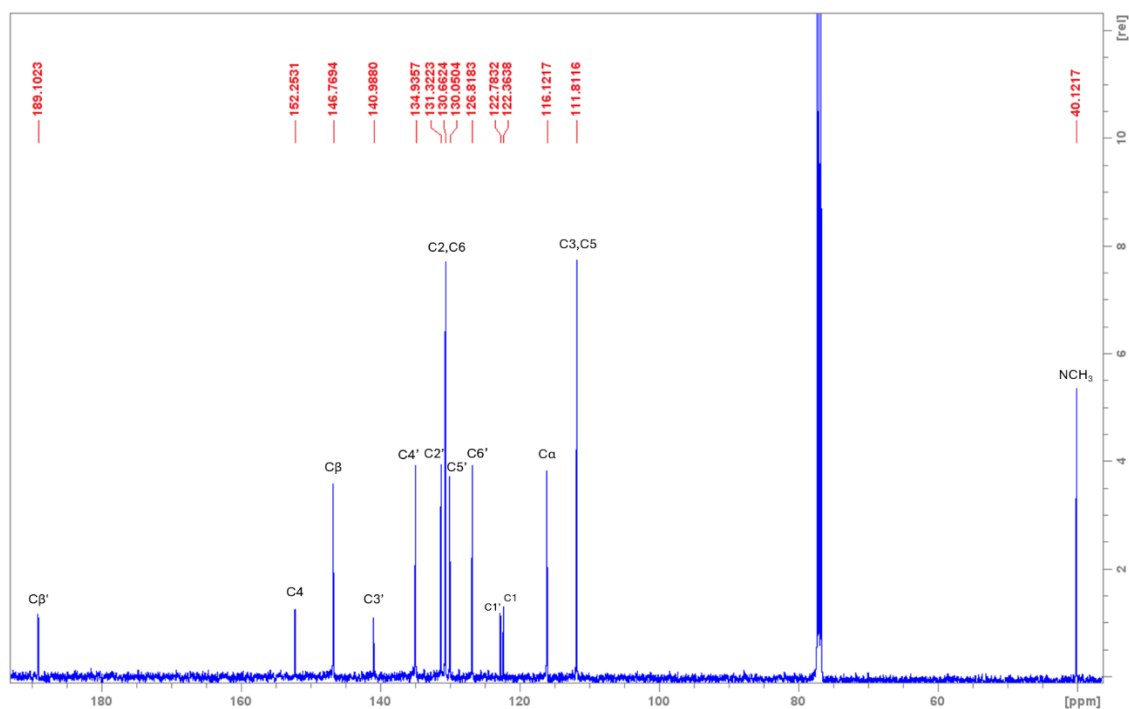
em δ 7,55 e δ 6,69, ambos integrados para 2 hidrogênios cada, são característicos do anel benzênico B *para*-dissubstituído. Ademais, o singlete em δ 3,86, integrando para 6H, confirma a presença do grupo dimetilamino. Além disso, os dubletos em δ 7,80 e δ 7,25 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 52: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₅.



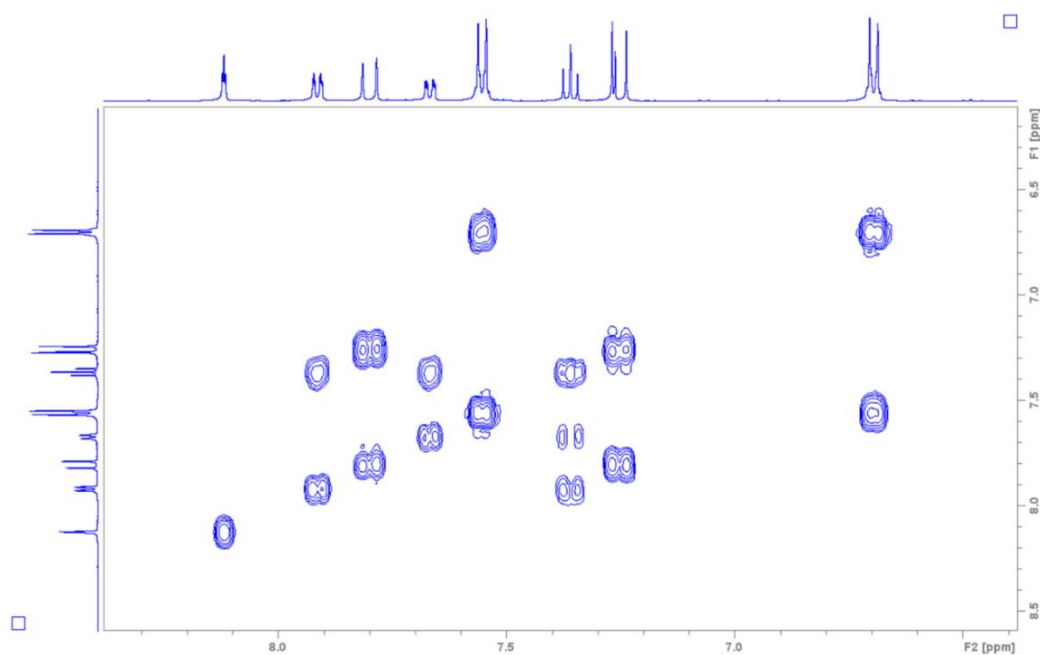
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 56**), o deslocamento de C=O em 189,10, de C α em 116,12 ppm e de C β em 146,77 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 9**.

Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH_5.



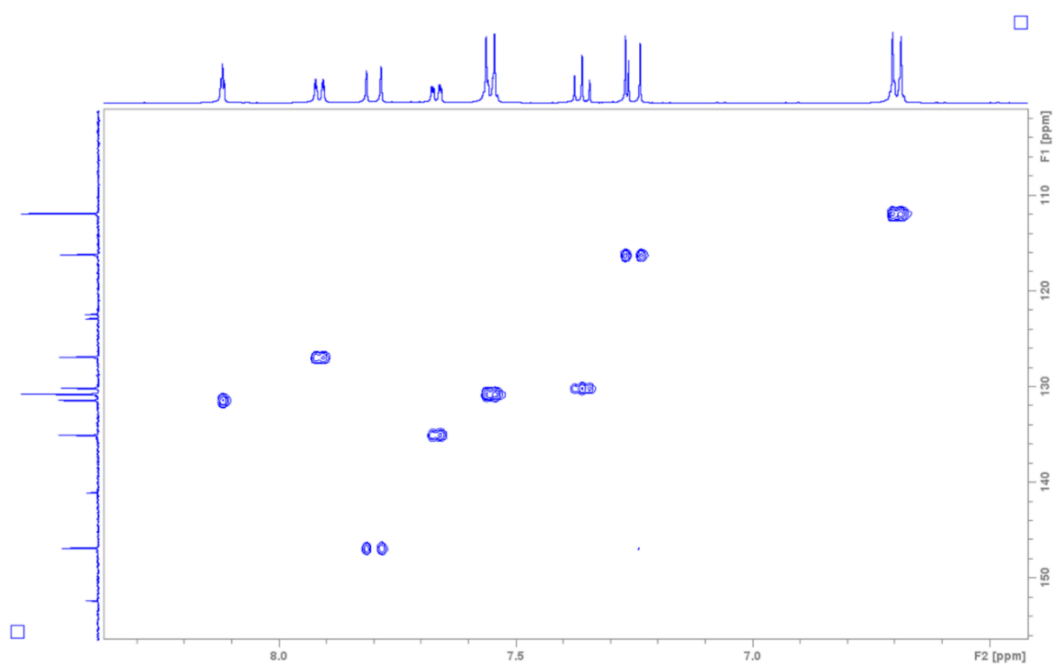
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 57**), a correlação entre H2' e os hidrogênios H4' e H6', nas posições *meta* em relação ao primeiro, bem como a correlação de H4' com os hidrogênios na posição *meta* em relação a H4' (H2' e H6'), e com o hidrogênio na posição *orto*, H5', confirma a *meta*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β. Além disso, o padrão de correlação de H2 e H6 com H3 e H5, respectivamente, confirmam a *p*-dissubstituição do anel B. Na **Tabela 9** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 54: Mapa de contorno COSY de CH₅.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 58**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 9**.

Figura 55: Mapa de contorno HSQC de CH₅.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 59**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustentam a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre os três hidrogênios metílicos com C4 confirma a substituição na posição *para* do anel B. Na **Tabela 9** são descritas todas as correlações encontradas no espectro HMBC.

Figura 56: Mapa de contorno HMBC de CH₅.

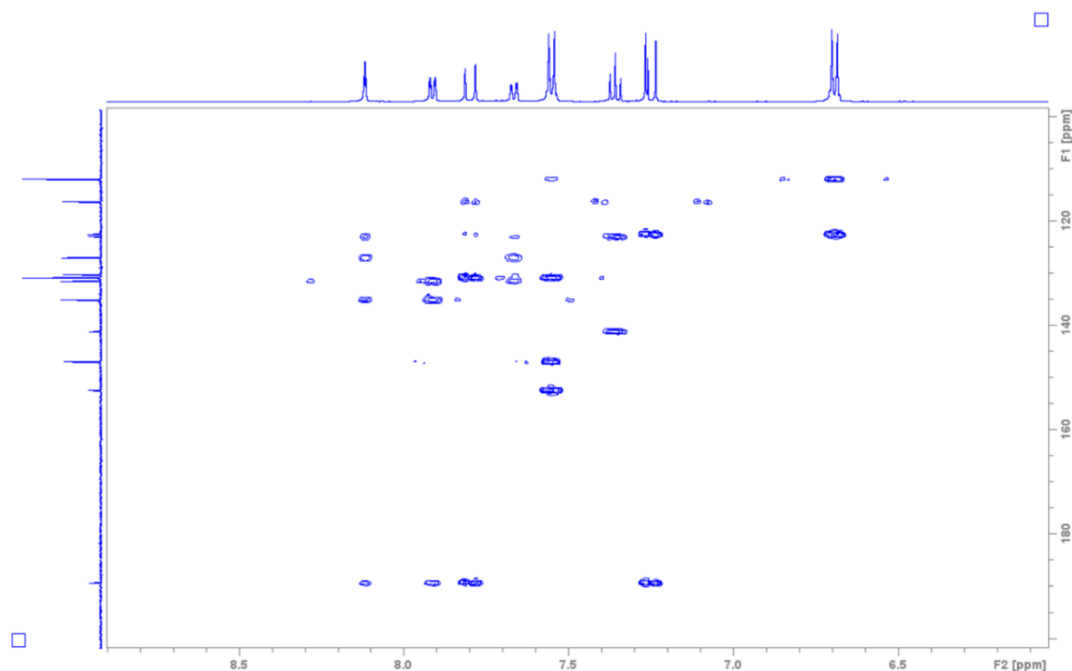


Tabela 9: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_5.

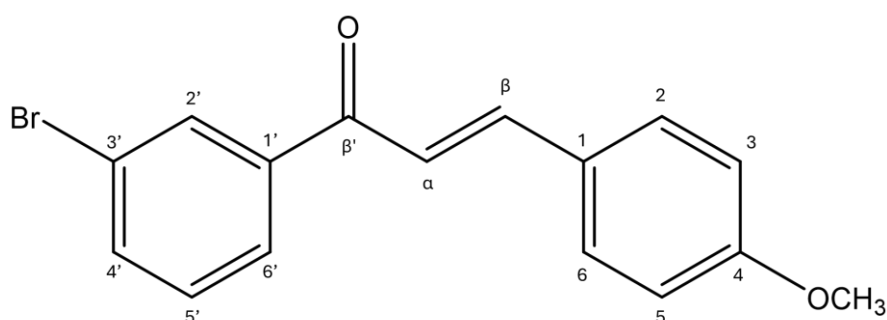
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	122,36	-	-	-
2	130,66	7,55 (<i>d</i> ; $J = 8,9$ Hz; 2H)	H3	C4, C β , C6, C3
3	111,81	6,69 (<i>d</i> ; $J = 8,9$ Hz; 2H)	H2	C5, C1, C4, C2
4	152,25	-	-	-
5	111,81	6,69 (<i>d</i> ; $J = 8,9$ Hz; 2H)	H6	C3, C1, C4, C6
6	130,66	7,55 (<i>d</i> ; $J = 8,9$ Hz; 2H)	H5	C4, C β , C2, C5
α	116,12	7,25 (<i>d</i> ; $J = 15,5$ Hz; 1H)	H β	C1, C β , C β'
β	146,77	7,80 (<i>d</i> ; $J = 15,5$ Hz; 1H)	H α	C α , C1, C2, C6, C β'
β'	189,10	-	-	-
1'	122,78	-	-	-
2'	131,32	8,12 (<i>t</i> ; $J = 1,6$ Hz; 1H)	H4', H6'	C β' , C1', C6', C4', C3'
3'	140,99	-	-	-
4'	134,94	7,67 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, $J_3 = 1$ Hz; 1H)	H5', H2', H6'	C2', C6', C5', C3'
5'	130,05	7,36 (<i>t</i> ; $J = 7,9$ Hz; 1H)	H4', H6'	C3', C4', C6', C1'
6'	126,82	7,91 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, $J_3 = 1$ Hz; 1H)	H5', H2', H4'	C4', C2', C1', C5', C β'
NCH ₃	40,12	3,05 (<i>s</i> ; 6H)	-	C4

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona.

5.2.6 CH_7: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

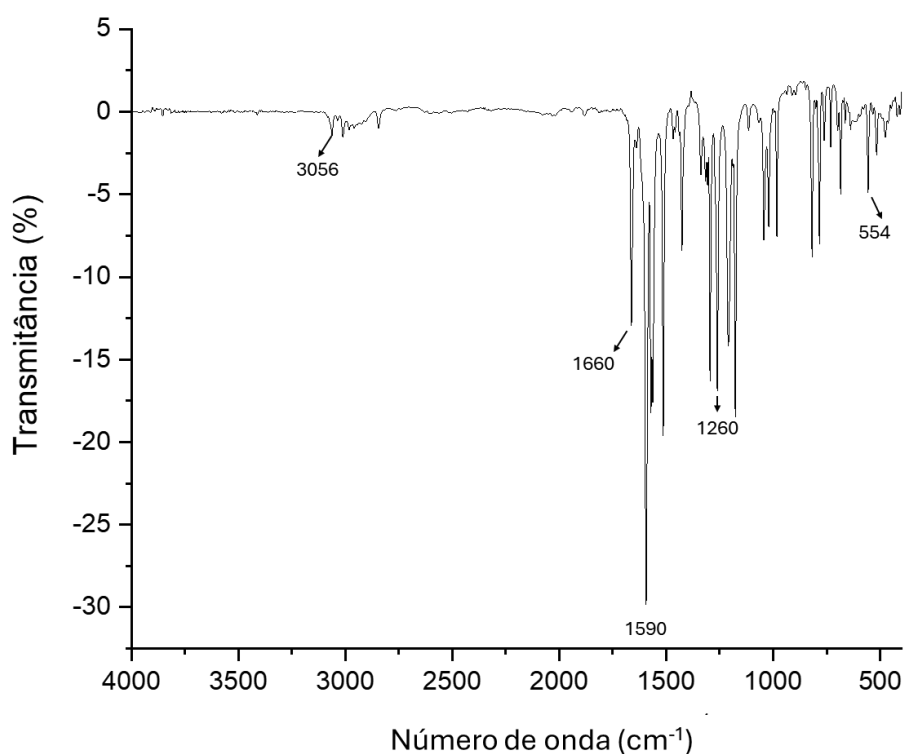
A síntese deste composto **Figura 60** produzido a partir da 3-bromoacetofenona e do anisaldeído, forneceu um sólido branco com rendimento de 90,74%.

Figura 57: Estrutura química da chalcona CH_7 - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.



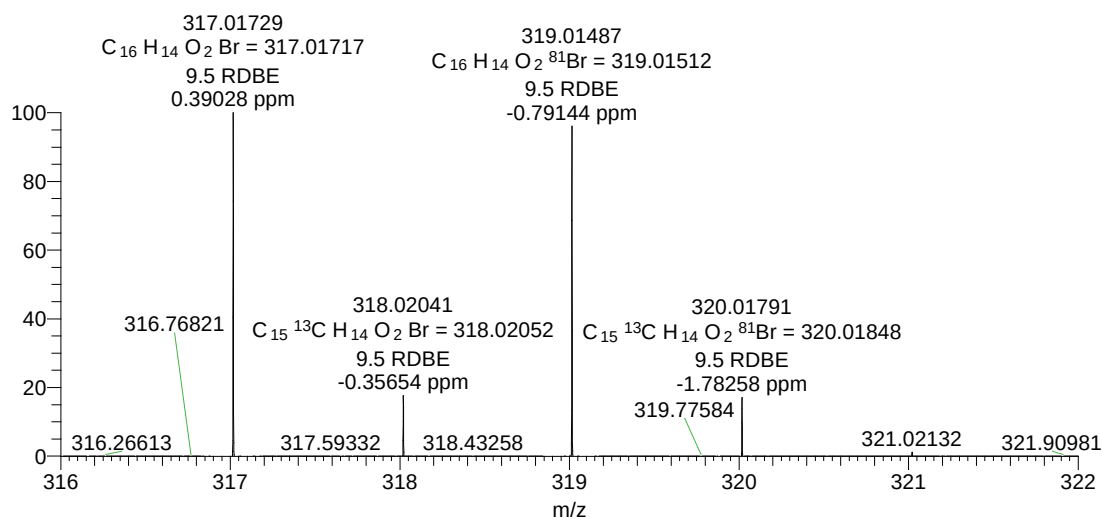
O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_7 (**Figura 61**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1660 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1590 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3056 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 554 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). O espectro também indicou a presença de metoxila em 1260 cm^{-1} ($\nu\text{ C-O-C}$).

Figura 58: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₇.



O espectro de massas obtido (**Figura 62**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 317,01729, corroborando com a fórmula molecular $C_{16}H_{13}BrO_2$.

Figura 59: Espectro de massas da chalcona CH₇.



No que tange os sinais presentes no espectro de RMN de ^1H (**Figura 63**), os duplo-duplo-dubletos em δ 7,69 e δ 7,92, aliados aos tripletos em δ 7,37 e δ

8,13 são característicos do anel benzênico A *meta*-dissubstituído. Os dubletos em δ 7,61 e δ 6,94, ambos integrados para 2 hidrogênios cada, são característicos do anel benzênico B *para*-dissubstituído. Ademais, o singlete em δ 3,86, integrando para 3H, confirma a presença da metoxila. Além disso, os dubletos em δ 7,80 e δ 7,34 confirmam a presença do alceno *trans* característico da estrutura das chalconas.

Figura 60: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH_7.

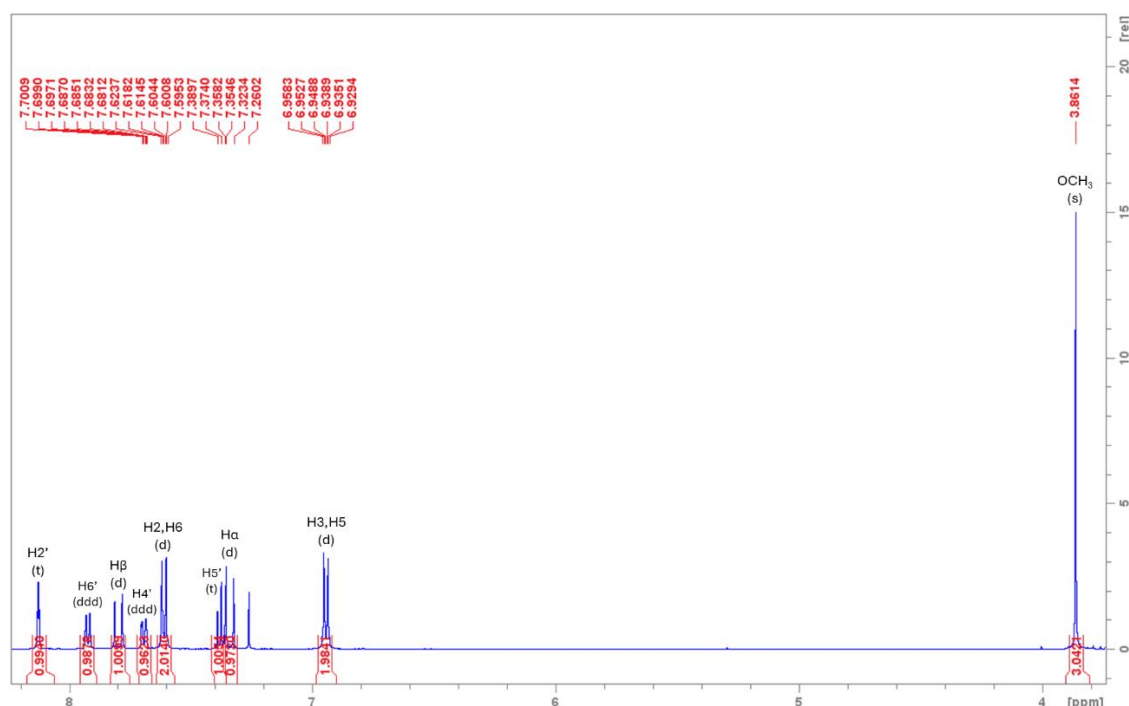
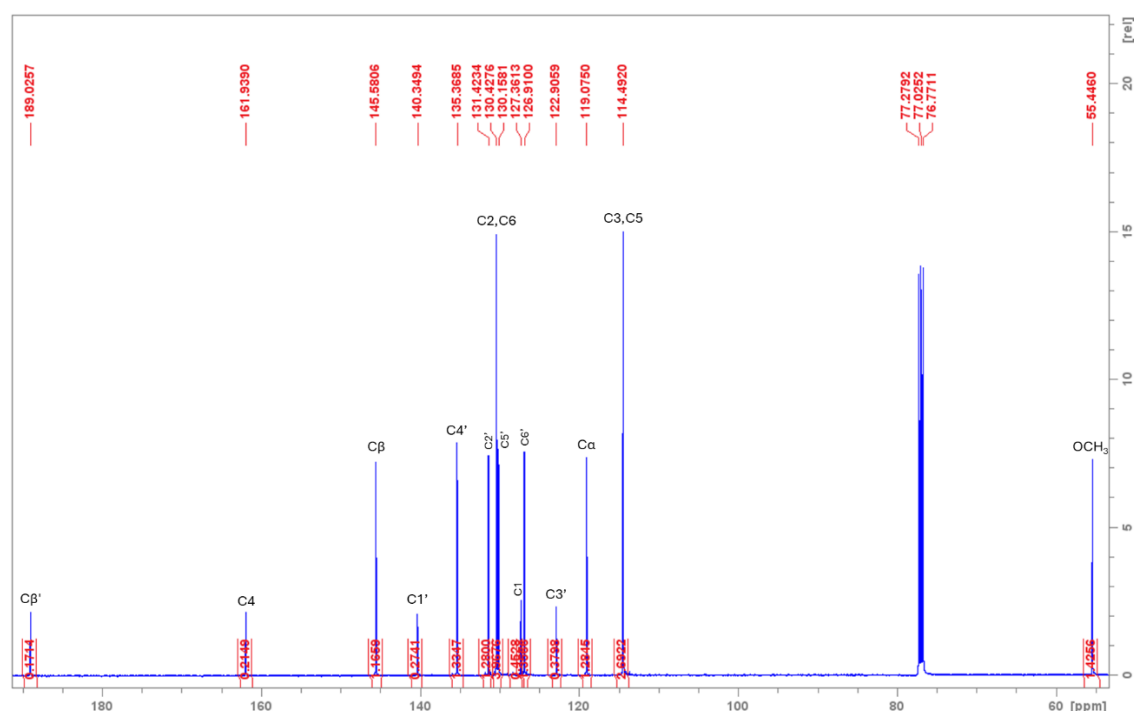
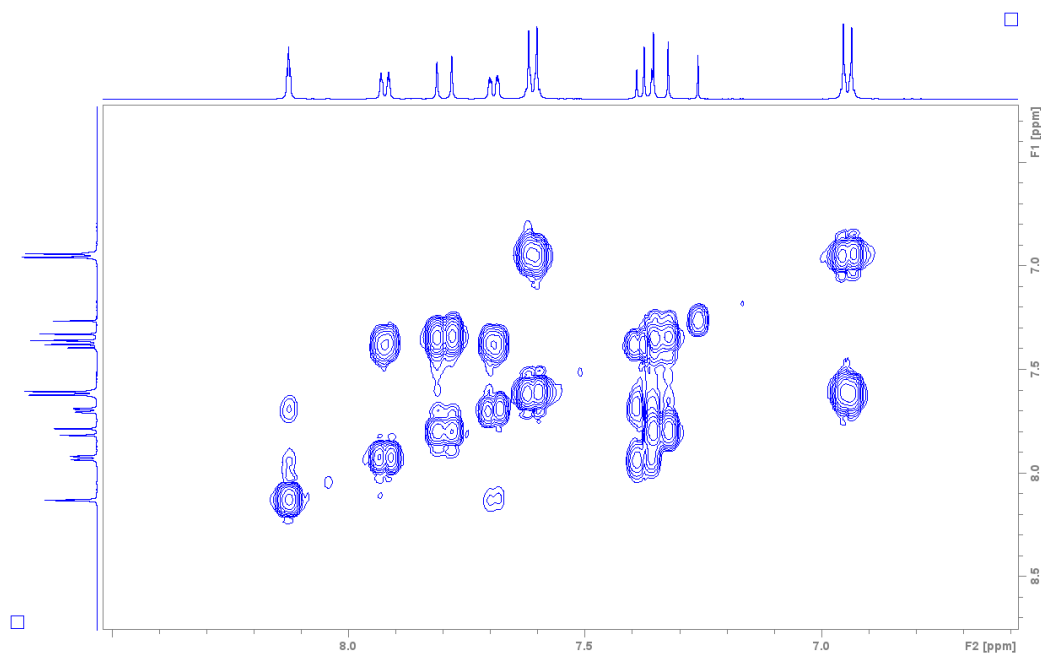


Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₇.



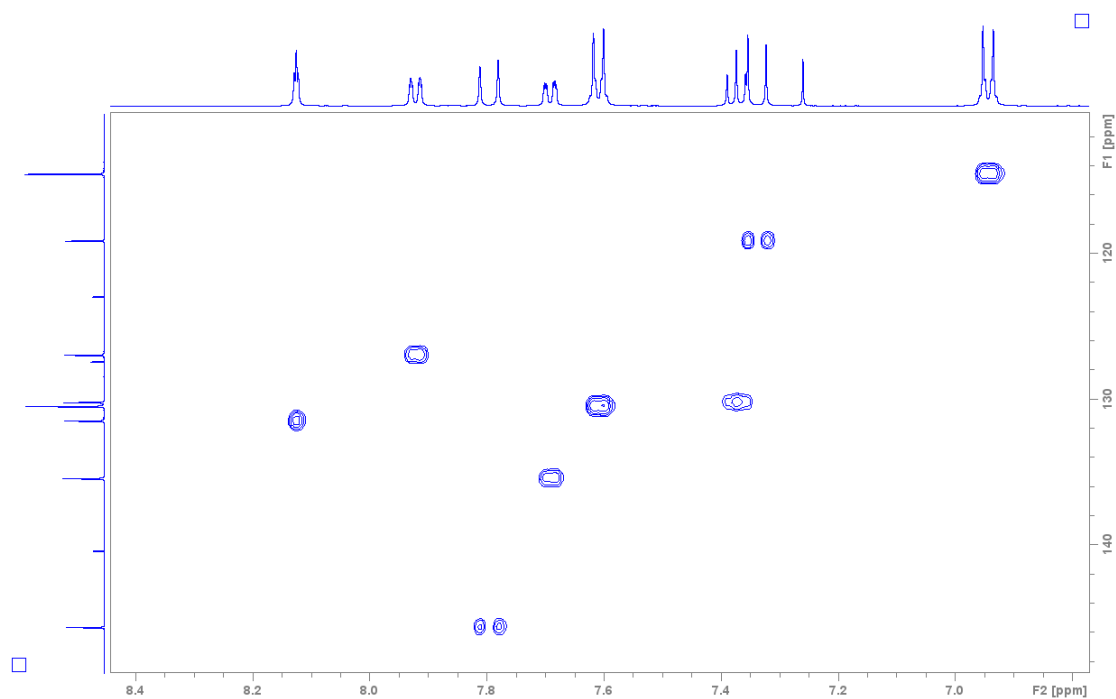
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 65**), a correlação entre H2' e os hidrogênios H4' e H6', nas posições *meta* em relação ao primeiro, bem como a correlação *meta* de H4' com H4' (H2' e H6'), e com o hidrogênio na posição *orto*, H5', confirma a *meta*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β. Além disso, o padrão de correlação de H2 e H6 com H3 e H5, respectivamente, confirmam a *p*-dissubstituição do anel B. Na **Tabela 10** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 62: Mapa de contorno COSY de CH₇.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 66**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 10**.

Figura 63: Mapa de contorno HSQC de CH₇.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 67**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustentam a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre os três hidrogênios metílicos com C4 confirma a substituição da metoxila na posição *para* do anel B. Na **Tabela 10** são descritas todas as correlações encontradas no espectro HMBC.

Figura 64: Mapa de contorno HMBC de CH₇.

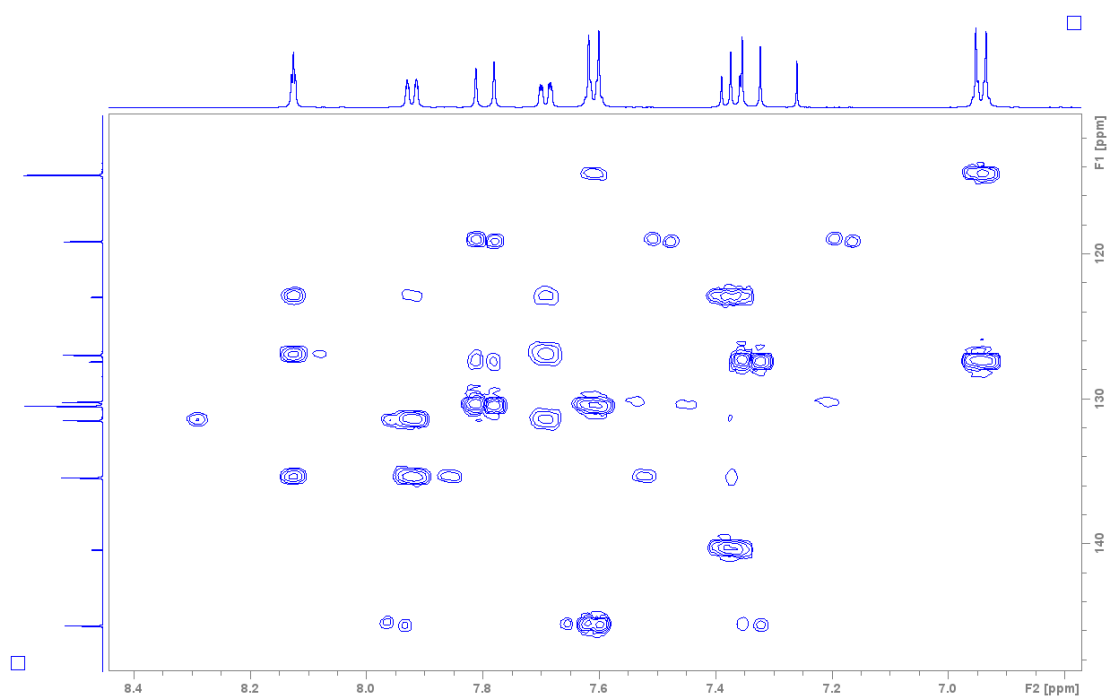


Tabela 10: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_7.

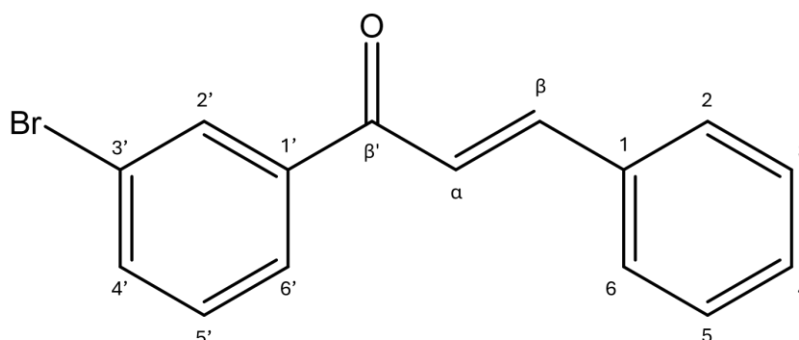
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	127,36	-	-	-
2	130,43	7,61 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H3	C3, C6, C4, C1
3	114,49	6,94 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H2	C5, C1, C4
4	161,94	-	-	-
5	114,49	6,94 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H6	C3, C1, C4
6	130,43	7,61 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H5	C5, C2, C4, C1
α	119,08	7,34 (<i>d</i> ; $J = 15,7$ Hz; 1H)	H α	C1, C β , C β'
β	145,58	7,80 (<i>d</i> ; $J = 15,7$ Hz; 1H)	H β	C α , C1, C2, C6, C β'
β'	189,03	-	-	-
1'	140,34	-	-	-
2'	131,42	8,13 (<i>t</i> , $J = 1,8$ Hz; 1H)	H6', H4'	C3', C6', C4', C β'
3'	122,91	-	-	-
4'	135,37	7,69 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,9$ Hz; $J_2 = 2,0$ Hz; $J_3 = 0,9$ Hz; 1H)	H5', H2', H6'	C3', C6', C2', C5'
5'	130,16	7,37 (<i>t</i> ; $J = 7,9$ Hz; 1H)	H4', H6'	C3', C4', C6', C1'
6'	126,91	7,92 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,9$ Hz; $J_2 = 2,0$ Hz; $J_3 = 0,9$ Hz; 1H)	H5', H2', H4'	C3', C2', C4', C β' , C5'
4-OCH ₃	55,45	3,86 (<i>s</i> , 3H)	-	C4

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.

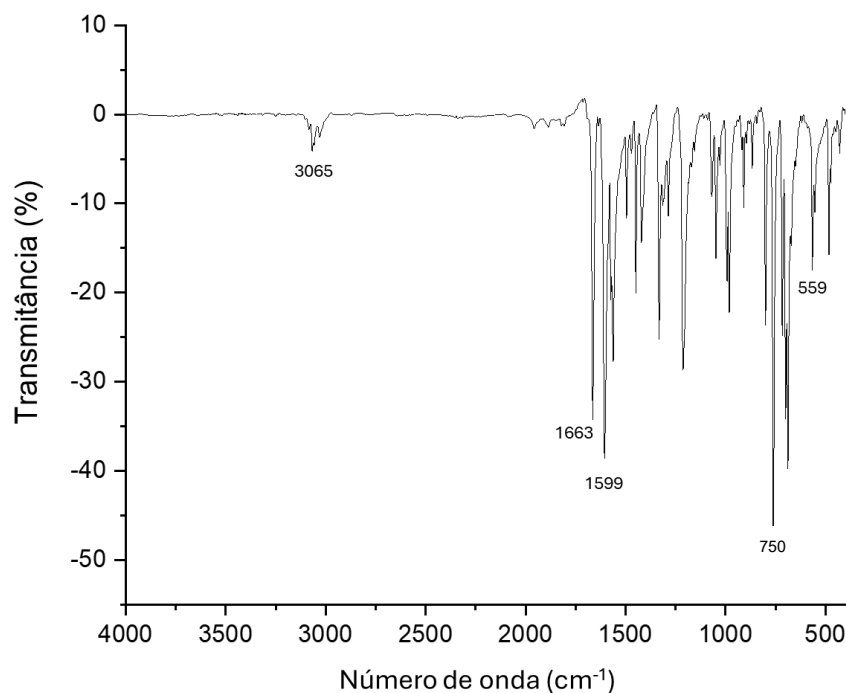
5.2.7 CH_8: (E)-1-(3-bromofenil)-3-fenilprop-2-em-1-ona

A síntese deste composto **Figura 68** produzido a partir da 3-bromoacetofenona e do benzaldeído, forneceu um sólido branco com rendimento de 80,92%.

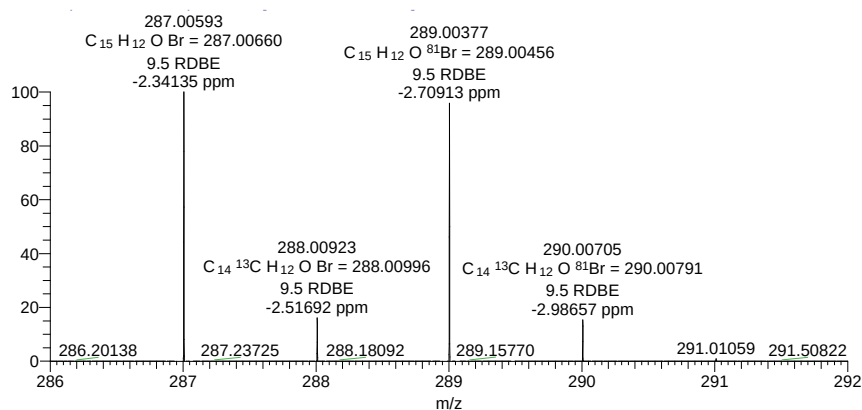
Figura 65: Estrutura química da chalcona CH_8: (E)-1-(3-bromofenil)-3-fenilprop-2-em-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_8 (**Figura 69**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1663 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1599 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3065 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}2}\text{-H}$) e de bromo em 559 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). Além da banda 750 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$) associada a *orto*-substituição do bromo no anel A.

Figura 66: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₈.

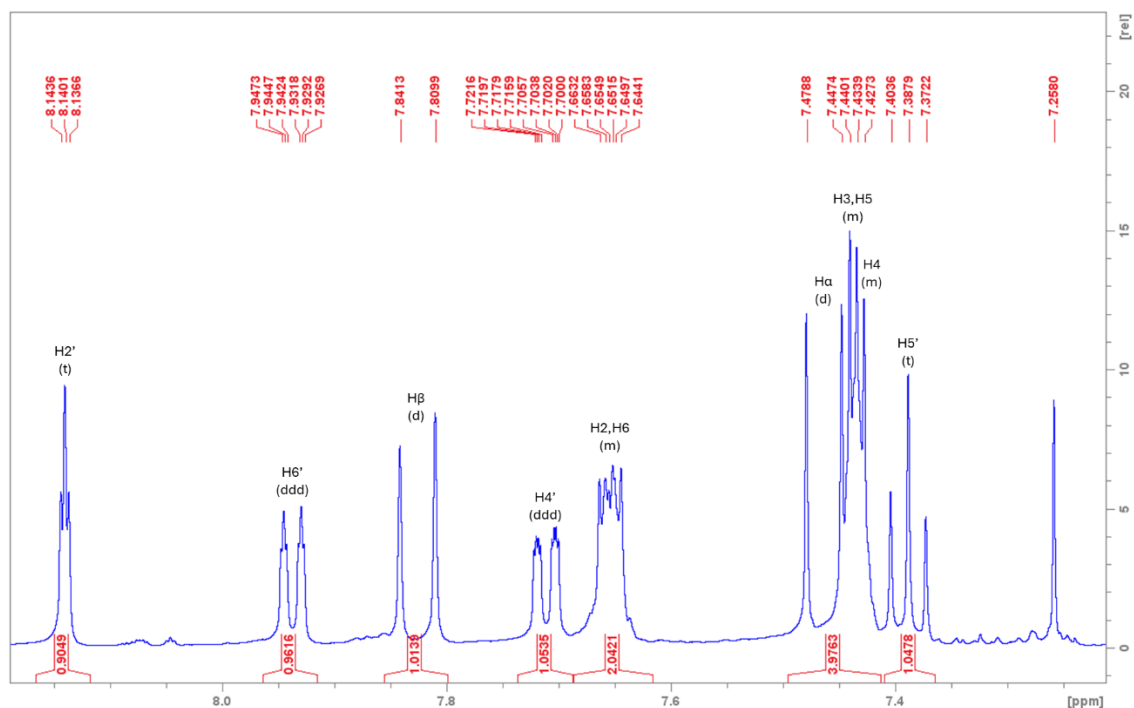
O espectro de massas obtido (**Figura 70**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 287,00593, corroborando com a fórmula molecular C₁₅H₁₁BrO.

Figura 67: Espectro de massas da chalcona CH₈.

No que tange aos sinais presentes no espectro de RMN de ¹H (**Figura 71**), os duplo-duplo-dubletos em δ 7,71 e δ 7,94, aliados aos tripletos em δ 7,39 e δ 8,14 são característicos do anel benzênico A *meta*-disubstituído. Os multipletos em δ 7,65 e em δ 7,43, que juntos integram para 5 hidrogênios, são

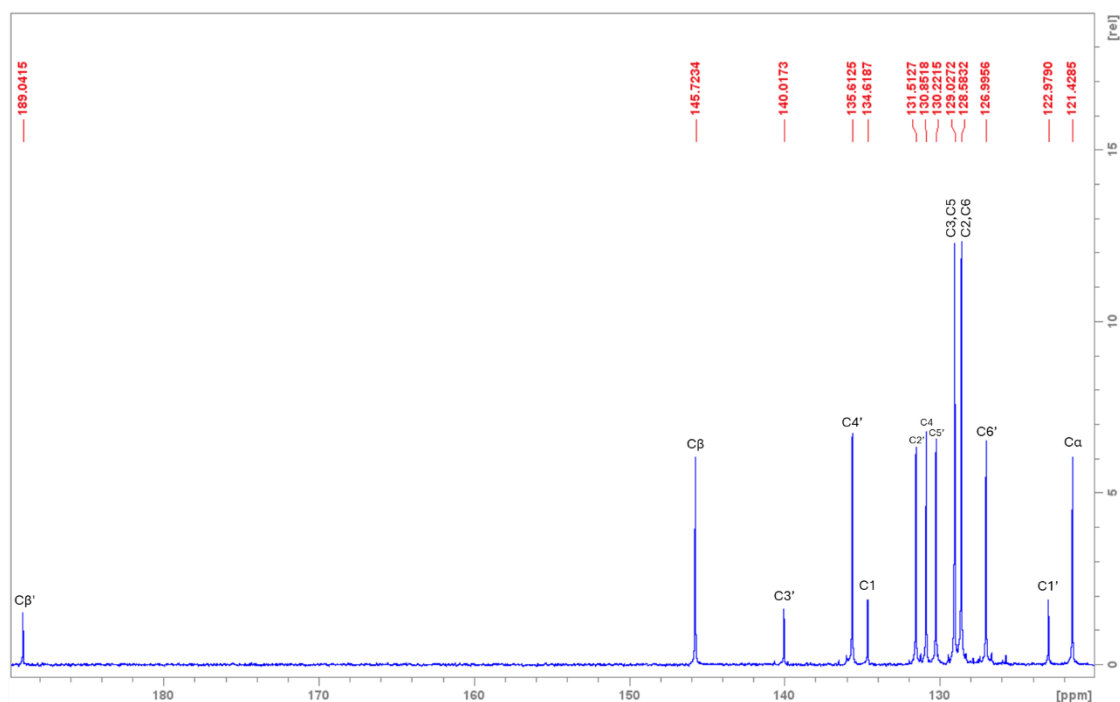
característicos do anel benzênico B monossustituído. Além disso, os dubletos em δ 7,83 e δ 7,46 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 68: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₈.



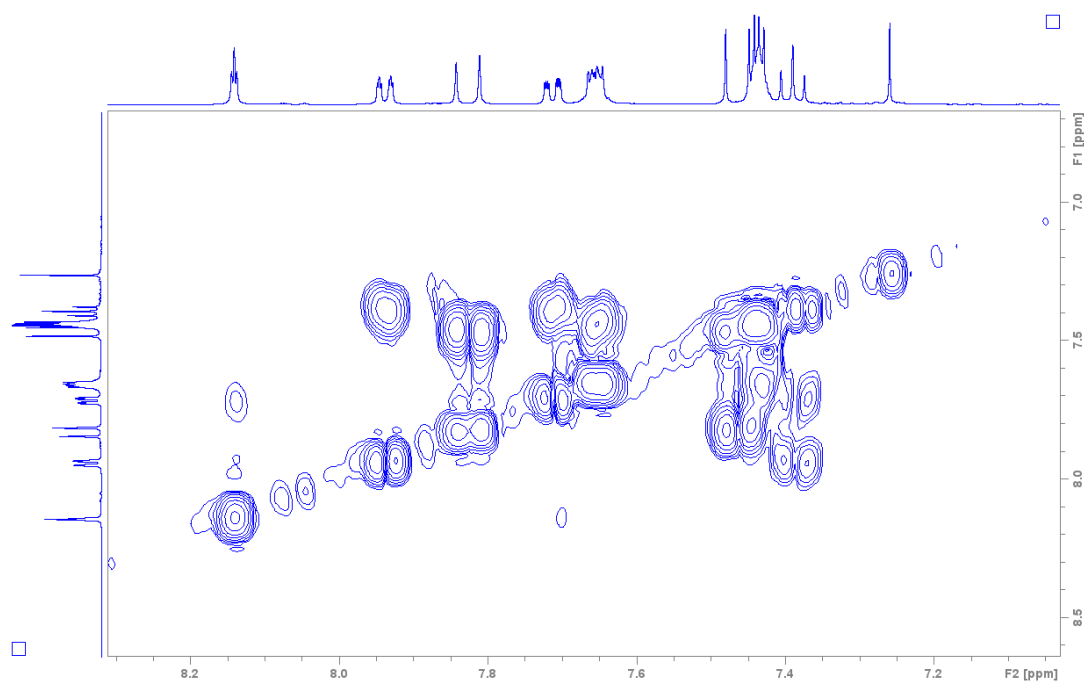
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 72**), o deslocamento de $\text{C}=\text{O}$ em 189,04 ppm, de C_α em 121,43 ppm e de C_β em 145,72 ppm confirmam a presença da carbonila α , β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 11**.

Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₈.



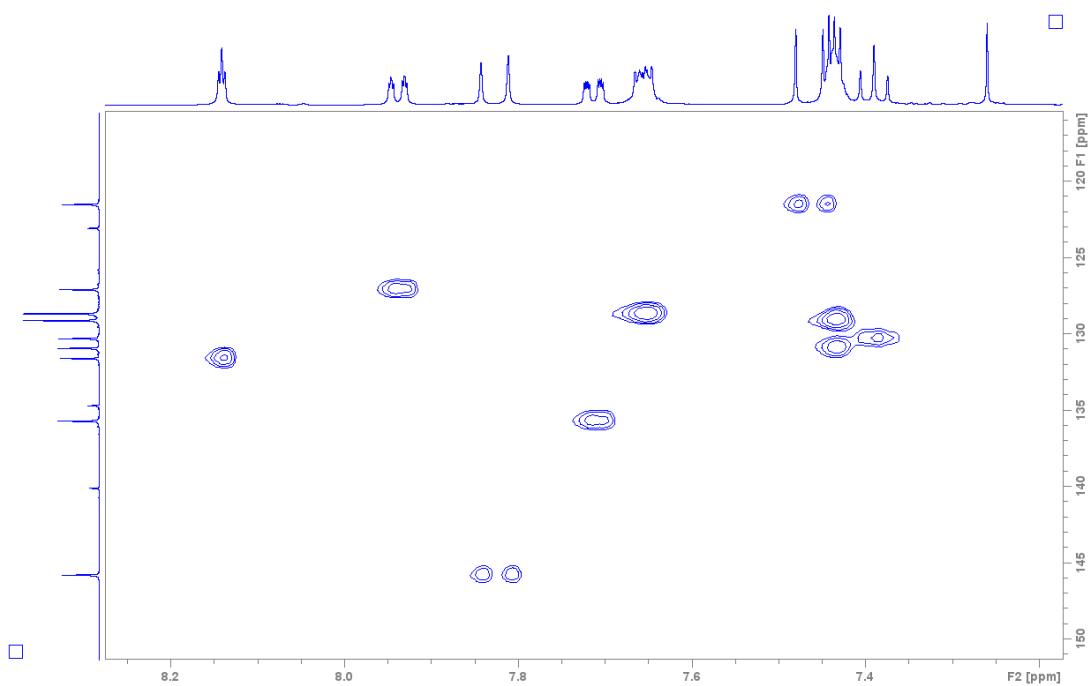
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 73**), a correlação entre H2' e os hidrogênios H4' e H6', nas posições *meta* em relação ao primeiro, bem como a correlação de *meta* H4' com H4' (H2' e H6'), e com o hidrogênio na posição *orto*, H5', confirma a *meta*-disubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β. Além disso, é possível notar a ausência de correlação de sinais fora da região do multipletto de 7,35 a 7,43 ppm, atribuído aos hidrogênios adjacentes no anel B, com os demais hidrogênios da estrutura, sustentando a identificação deste anel na estrutura. Na **Tabela 11** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 70: Mapa de contorno COSY de CH₈.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 74**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 11**.

Figura 71: Mapa de contorno HSQC de CH₈.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 75**) permitiu confirmar o padrão de conectividade. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustentam atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Na **Tabela 11** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 72: Mapa de contorno HMBC de CH₈.

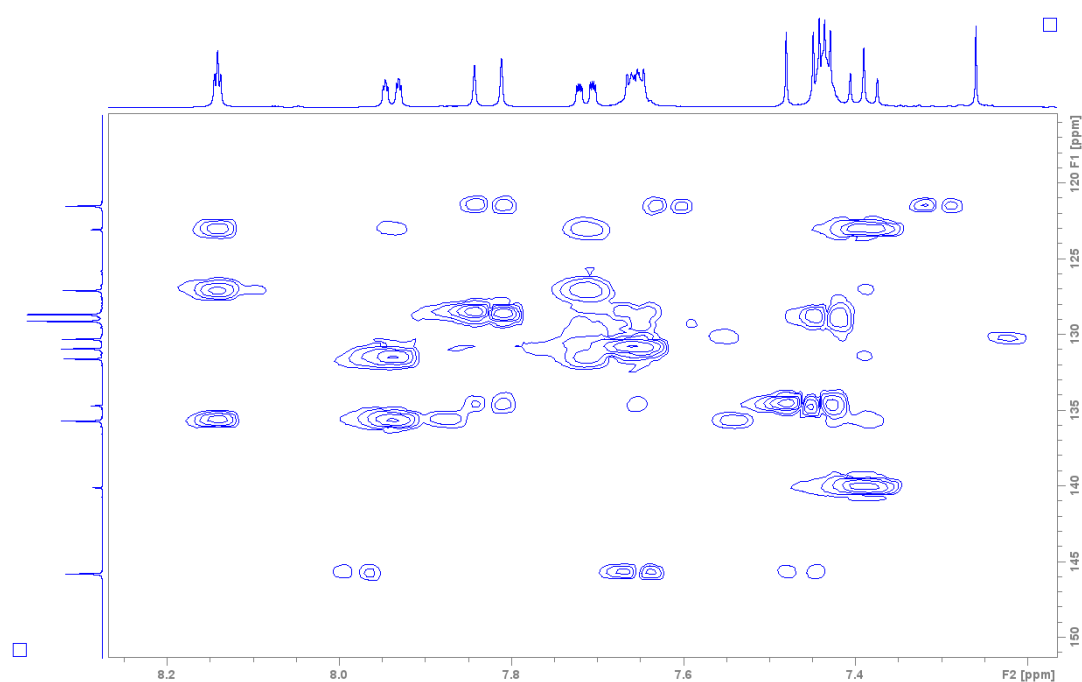


Tabela 11: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_8.

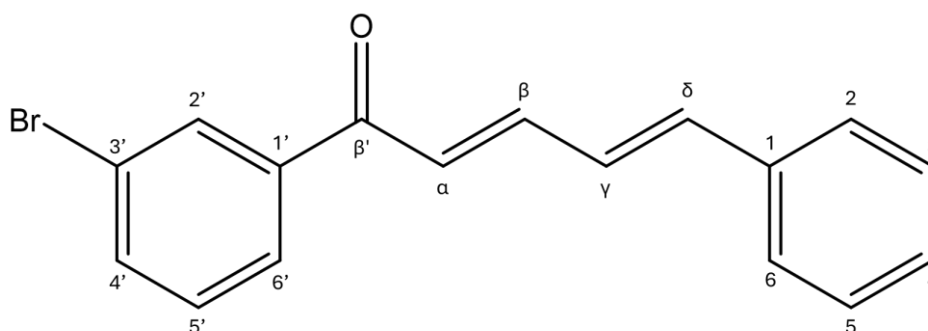
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	134,62	-	-	-
2	128,58	7,65 (<i>m</i> ; 2H)	H3, H4, H6	C6, C4, C1, C β , C3
3	129,03	7,43 (<i>m</i> ; 2H)	H2, H4, H5	C5, C2, C4, C1
4	130,85	7,43 (<i>m</i> ; 1H)	H2, H4, H5, H6	C6, C2, C3, C5
5	129,03	7,43 (<i>m</i> ; 2H)	H6, H4, H3	C3, C6, C4, C1
6	128,58	7,65 (<i>m</i> ; 2H)	H5, H4, H2	C2, C4, C1, C β , C5
α	121,43	7,46 (<i>d</i> ; $J = 15,7 \text{ Hz}$; 1H)	H β	C β , C β' , C1, C1'
β	145,72	7,83 (<i>d</i> ; $J = 15,7 \text{ Hz}$; 1H)	H α	C α , C6, C2, C1, C β'
β'	189,04	-	-	-
1'	122,98	-	-	-
2'	131,51	8,14 (<i>t</i> , $J = 1,7 \text{ Hz}$; 1H)	H4', H6'	C1', C6', C4', C3', C β'
3'	140,02	-	-	-
4'	135,61	7,71 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,9 \text{ Hz}$; $J_2 = 2,1 \text{ Hz}$; $J_3 = 1,0 \text{ Hz}$; 1H)	H5', H2', H6'	C6', C5', C3', C2'
5'	130,22	7,39 (<i>t</i> ; $J = 7,9 \text{ Hz}$; 1H)	H4', H6'	C1', C4', C3', C6'
6'	127,00	7,94 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,9 \text{ Hz}$; $J_2 = 2,1 \text{ Hz}$; $J_3 = 1,0 \text{ Hz}$; 1H)	H5', H4', H2'	C1', C2', C4', C β' , C5'

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.

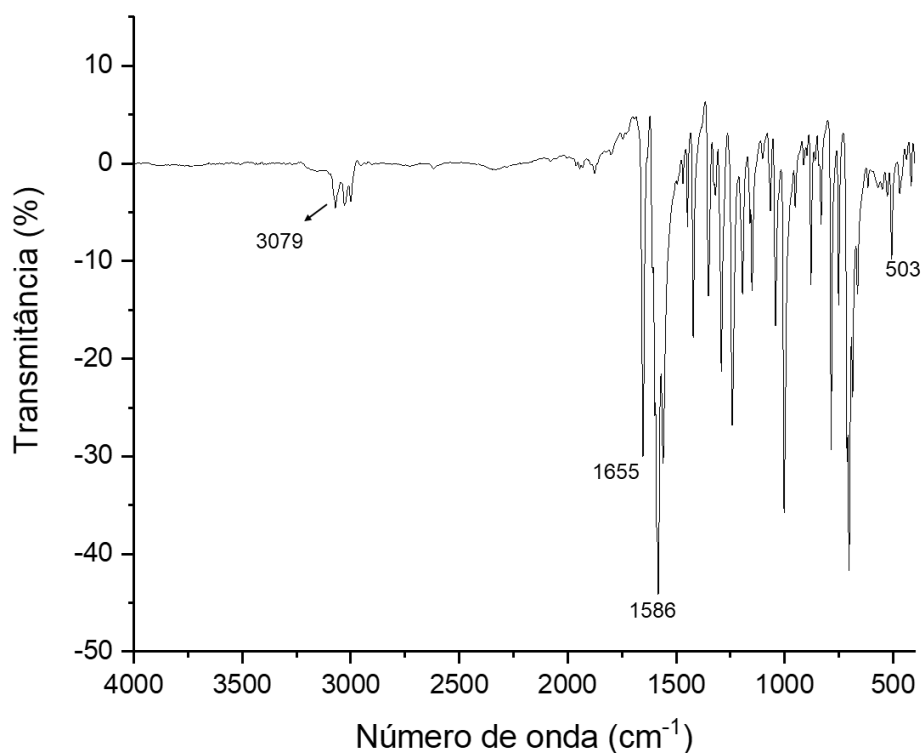
5.2.8 CH_9: (2E,4E)-1-(3-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona

A síntese deste composto **Figura 76** produzido a partir da 3-bromoacetofenona e do cinamaldeído, forneceu um sólido branco com rendimento de 69,73%.

Figura 73: Estrutura química da chalcona CH_9 - (2E,4E)-1-(3-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona.



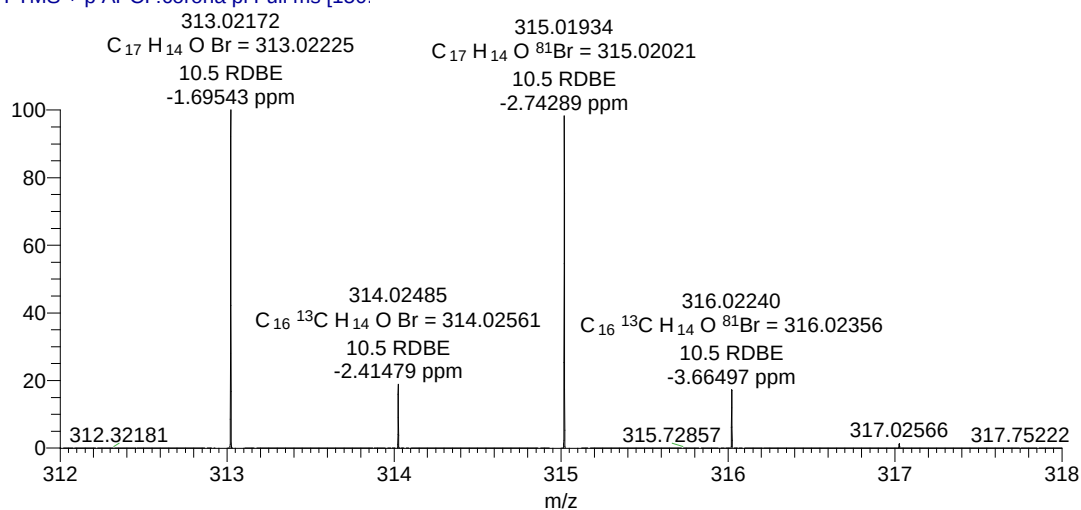
O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_9 (**Figura 77**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1655 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alcenos *trans* em 1586 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3079 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 503 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$).

Figura 74: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_9.

O espectro de massas obtido (**Figura 78**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 313,02225, corroborando com a fórmula molecular $C_{17}H_{13}BrO$.

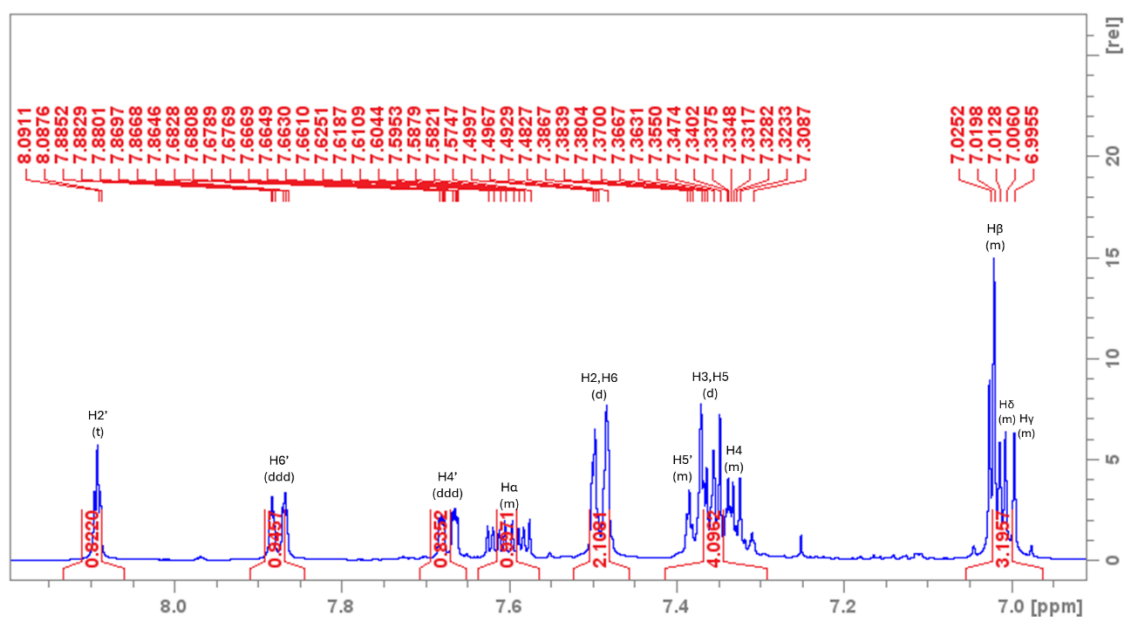
Figura 75: Espectro de massas da chalcona CH_9.

APPI (+)_THF_T3 #112-210 RT: 2.65-3.51 AV: 99 SB: 103 0.01-0.90 NL: 1.31E9
T: FTMS + p APCI !corona pi Full ms [150].



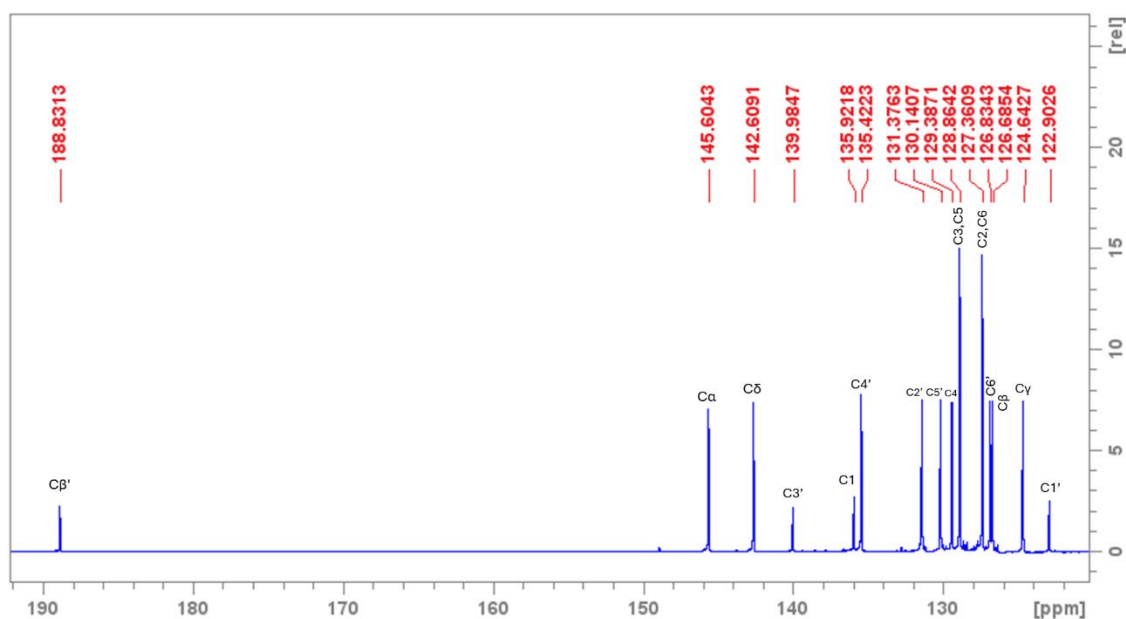
No que tange os sinais presentes no espectro de RMN de ^1H (**Figura 79**), os duplo-duplo-dubletos em δ 7,66 e δ 7,87, aliados ao multipletto em 7,34 ppm e ao triplo to em δ 8,09 ppm são característicos do anel benzênico A *meta*-dissubstituído. Os sinais em δ 7,49 e δ 7,36, ambos integrados para dois hidrogênios cada, e δ 7,33 são característicos do anel benzênico B monossubstituído. Ademais, os multipletos em δ 7,60, δ 7,01 e δ 7,00 confirmam a presença dos dois alcenos *trans*.

Figura 76: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₉.



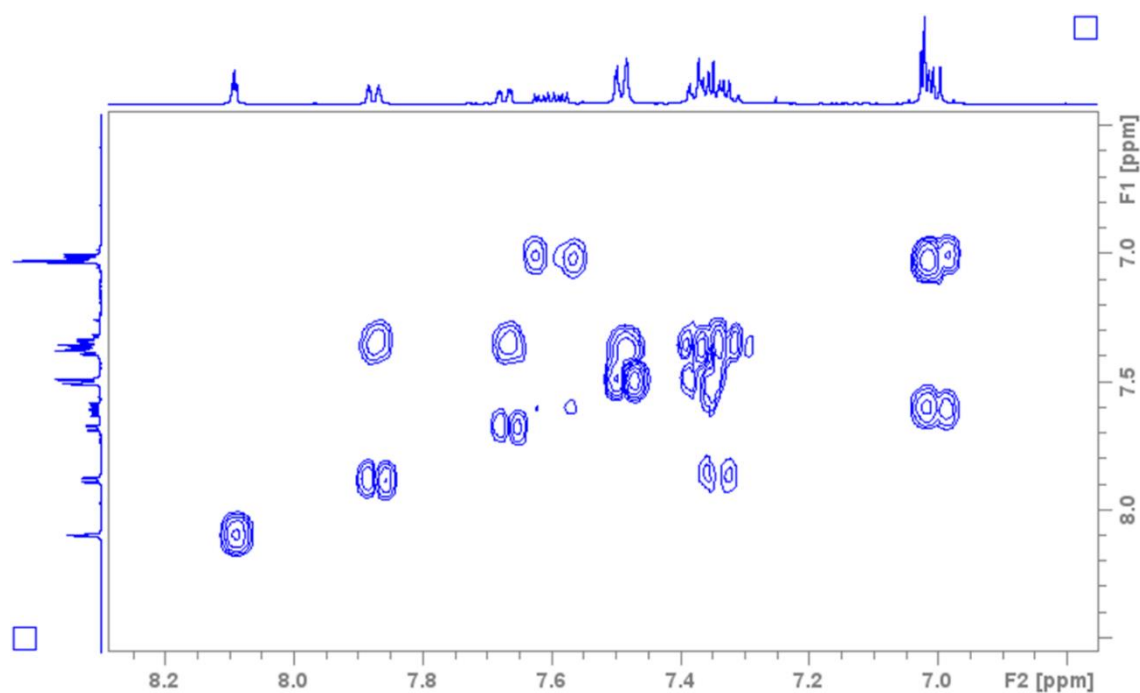
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 80**), o deslocamento de $\text{C}=\text{O}$ em 189,83 ppm, de C_α em 145,60 ppm e de C_β em 126,69 ppm, C_γ em 124,64, C_δ em 142,61 confirmam a presença da carbonila α,β e γ,δ -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 12**.

Figura 77: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₉.



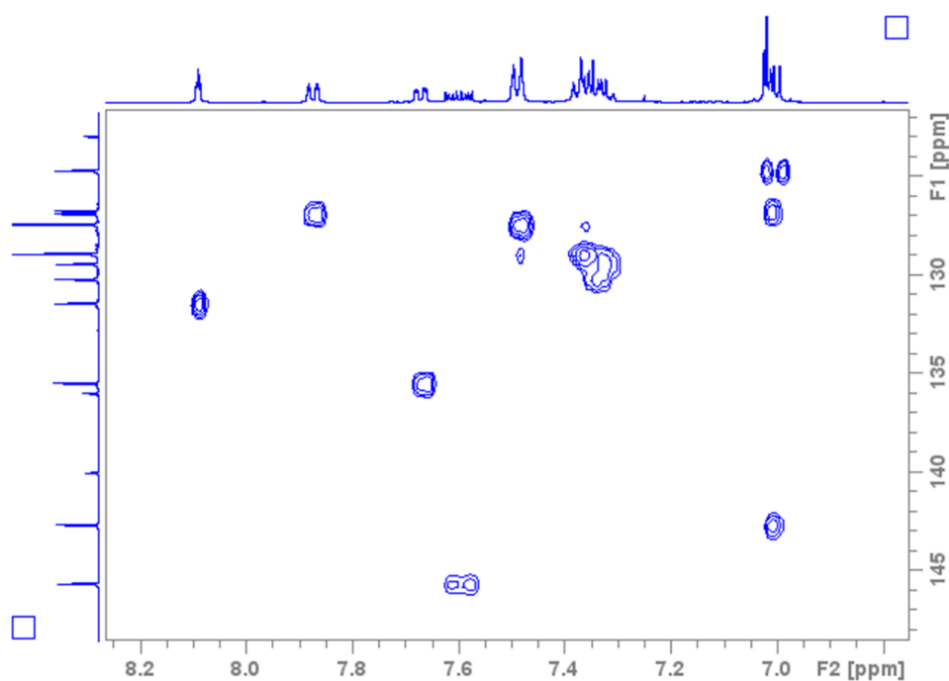
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 81**), a correlação entre H2' e os hidrogênios H4' e H6', nas posições *meta* em relação ao primeiro, bem como a correlação de H4' com os hidrogênios na posição *meta* em relação a H4' (H2' e H6'), e com o hidrogênio na posição *orto*, H5', confirma a *meta*-disubstituição do anel A. Observa-se, também, as correlações entre os hidrogênios alcênicos H β com H α e H γ , bem como H γ com H β e H δ . Além disso, é possível notar a correlação de H2, H3 e H5 e H6, bem como a correlação de H4 com H3 e H5, que corroboram para a elucidação da conectividade do anel B. Na **Tabela 12** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 78: Mapa de contorno COSY de CH₉.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 82**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 12**.

Figura 79: Mapa de contorno HSQC de CH₉.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 83**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto pelas técnicas descritas anteriormente. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H δ com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C δ ao C1 do anel benzênico B.

Figura 80: Mapa de contorno HMBC de CH_9.

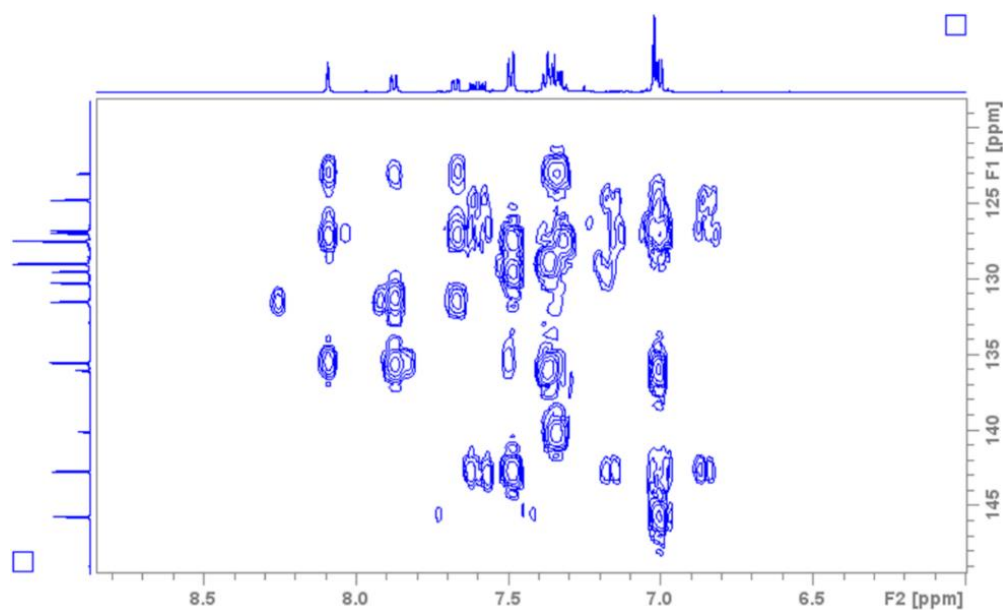


Tabela 12: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_9.

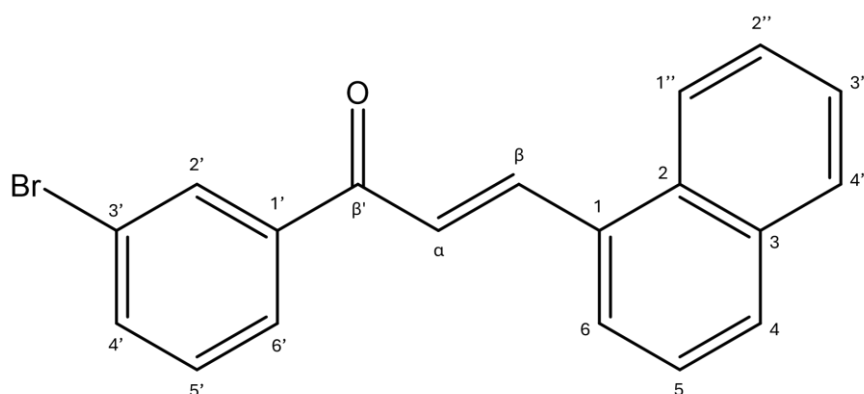
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	135,92	-	-	-
2	127,36	7,49 (<i>d</i> ; $J = 7,1$ Hz; 2H)	H3	C6, C4, C δ , C1, C3
3	128,86	7,36 (<i>d</i> ; $J = 7,6$ Hz; 2H)	H2	C5, C1, C2, C4
4	129,39	7,33 (<i>m</i> ; 1H)	H3, H5	C2, C6, C3, C5
5	128,86	7,36 (<i>d</i> ; $J = 7,6$ Hz; 2H)	H6	C3, C1, C6, C4
6	127,36	7,49 (<i>d</i> ; $J = 7,1$ Hz; 2H)	H5	C2, C4, C δ , C1, C5
α	145,60	7,60 (<i>m</i> ; 1H)	H β	C γ , C β'
β	126,69	7,01 (<i>m</i> ; 1H)	H α , H γ	C δ , C β'
β'	188,83	-	-	-
γ	124,64	7,00 (<i>m</i> ; 1H)	H β , H δ	C1, C α
δ	142,61	7,01 (<i>m</i> ; 1H)	H γ	C β , C2, C6
1'	122,90	-	-	-
2'	131,38	8,09 (<i>t</i> ; $J = 1,6$ Hz; 1H)	H4', H6'	C β' , C1', C6', C4', C3'
3'	139,98	-	-	-
4'	135,42	7,67 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, $J_3 = 1,1$ Hz; 1H)	H5', H2', H6'	C2', C6', C5', C3'
5'	130,14	7,34 (<i>m</i> ; 1H)	H4', H6'	C3', C4', C6', C1'
6'	126,83	7,87 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 7,78$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, $J_3 = 1,1$ Hz; 1H)	H5', H2', H4'	C4', C2', C1', C5', C β'

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (2*E*,4*E*)-1-(3-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona

5.2.9 CH₁₀: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona

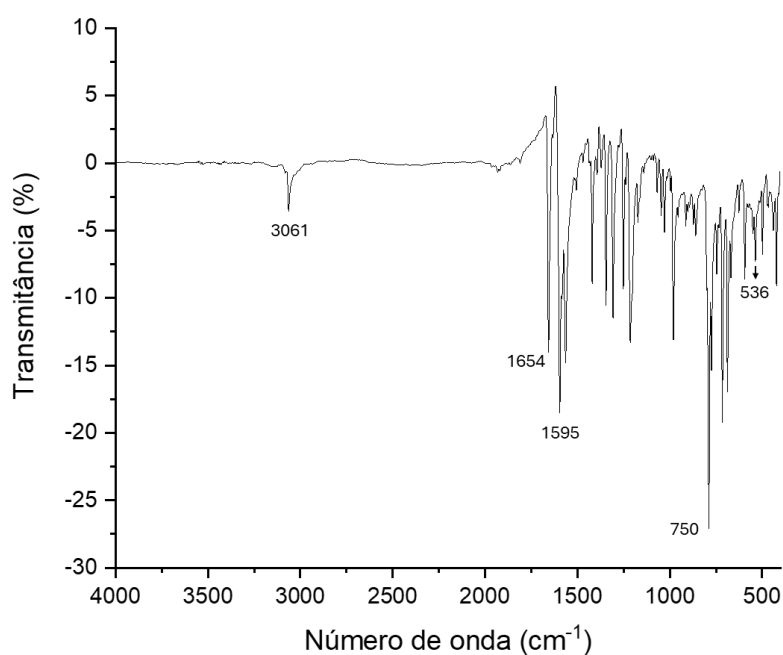
A síntese deste composto **Figura 84** produzido a partir da 3-bromoacetofenona e do naftaldeído, forneceu um sólido amarelo com rendimento de 76,52%.

Figura 81: Estrutura química da chalcona CH₁₀ - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona.



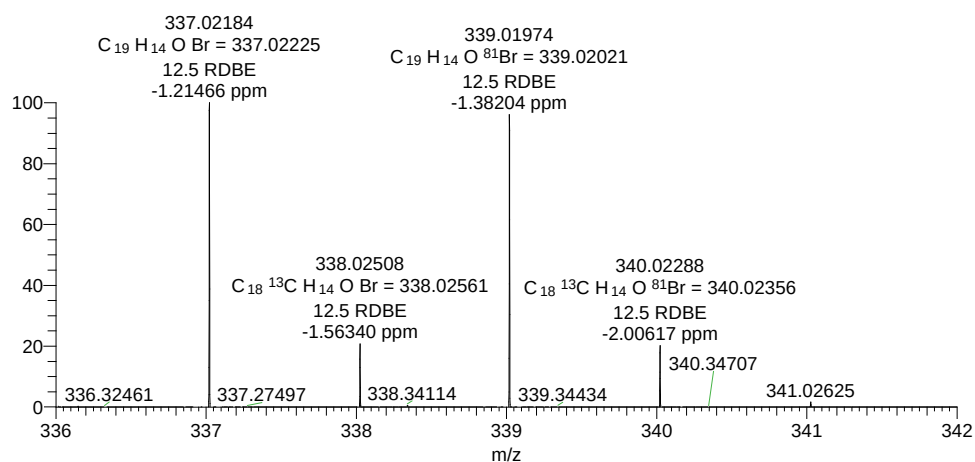
O espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₀ (**Figura 85**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1654 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1595 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3061 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 536 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). Enquanto a banda 750 cm^{-1} ($\nu\text{ C-H}$) está associado ao naftaleno presente no lado B da molécula.

Figura 82: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₀.



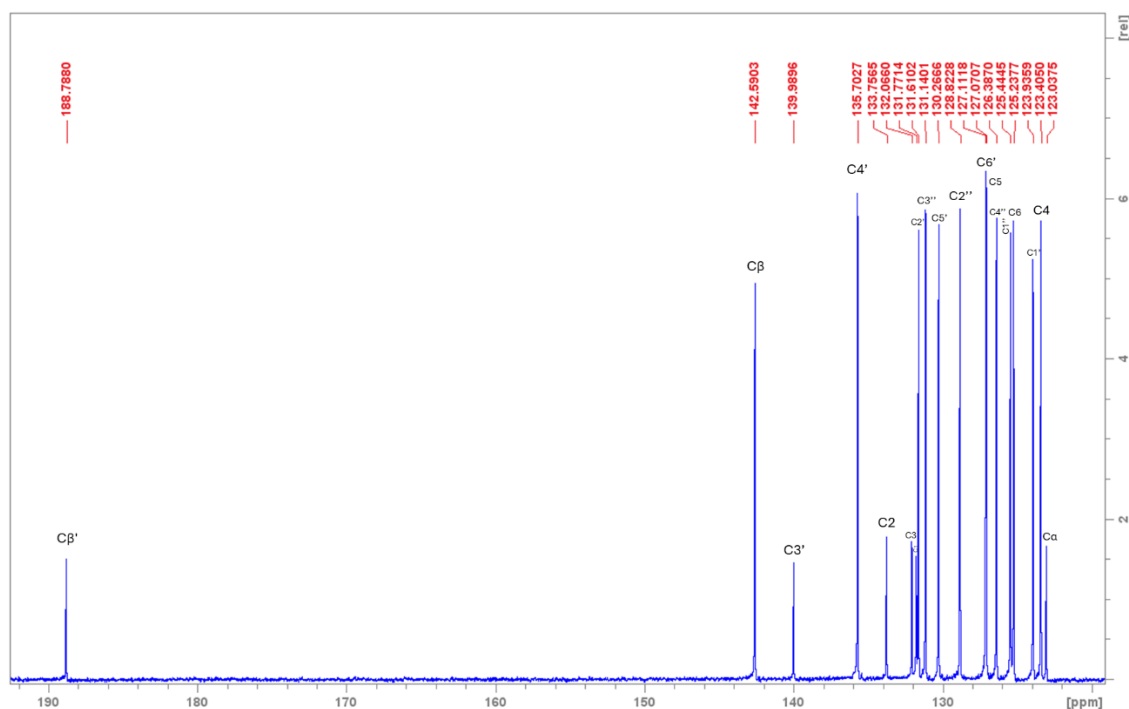
O espectro de massas obtido (**Figura 86**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 337,02184, corroborando com a fórmula molecular $C_{19}H_{13}BrO$.

Figura 83: Espectro de massas da chalcona CH₁₀.



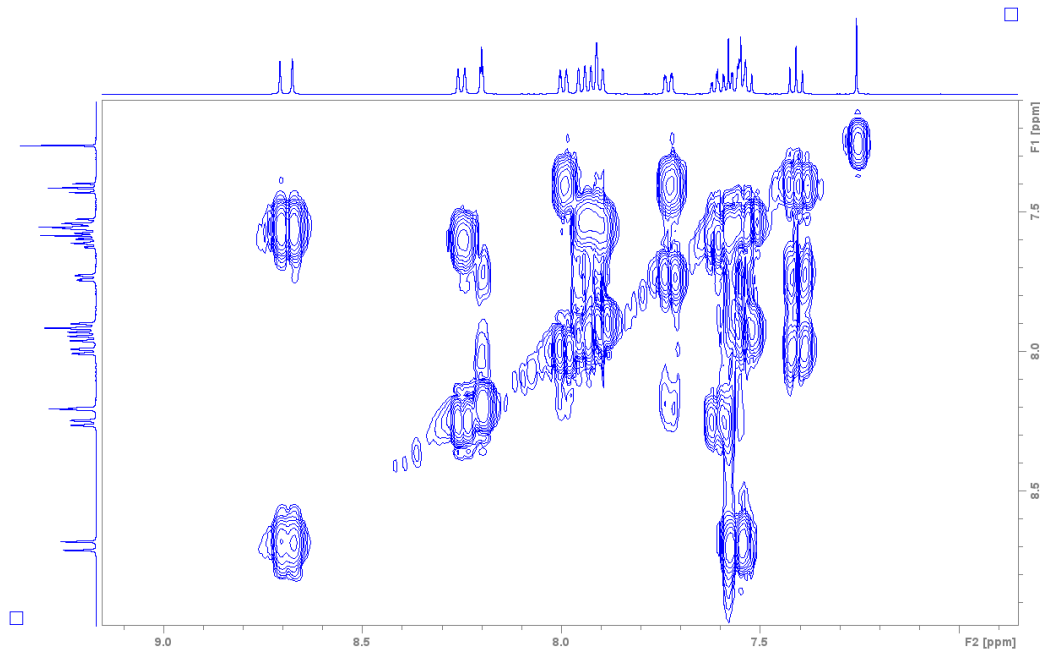
No que tange aos sinais presentes no espectro de RMN de ^1H (**Figura 87**), os duplo-duplo-dubletos em δ 7,73 e δ 7,99, aliado aos tripletos em δ 7,40 e δ 8,20, são característicos do anel benzênico *A meta*-dissubstituído. O dubleto em δ 8,24 ppm e os multipletos em δ 7,90 a δ 7,94 e δ 7,53 e δ 7,60 confirmam

Figura 85: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₀.



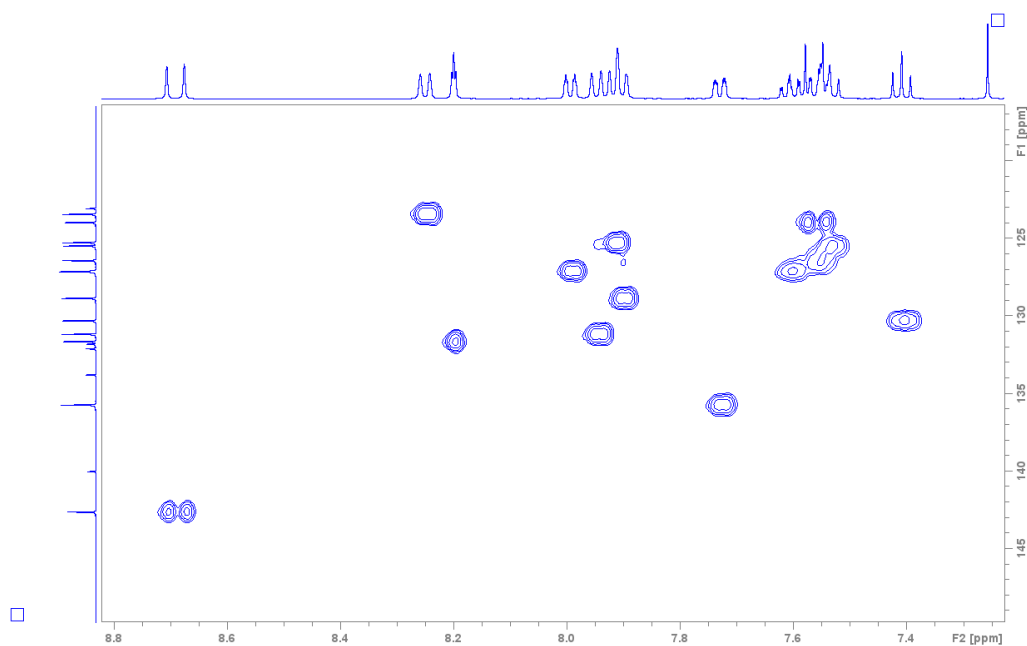
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 89**), pode-se notar algumas correlações relevantes para se confirmar o resultado obtido anteriormente. A correlação entre H2' e os hidrogênios H4' e H6', nas posições *meta* em relação ao primeiro, bem como a correlação de H4' com os hidrogênios na posição *meta* em relação a H4' (H2' e H6'), e com o hidrogênio na posição *orto*, H5', confirma a *meta*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, a correlação de H5 com H4 e H6, bem como as correlações entre H1'' e H4'' com H-2'' e H3'', de H2'' com H1'', H3'' e H4'', e de H3'' com H1'', H2'' e H4'', confirmam a conectividade do grupo naftalênico. Na **Tabela 13** são descritas todas as correlações encontradas no espectro COSY.

Figura 86: Mapa de contorno COSY de CH₁₀.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear (¹J_{H,C}) a uma ligação HSQC (**Figura 90**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 13**.

Figura 87: Mapa de contorno HSQC de CH₁₀.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 91**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto pelas técnicas descritas anteriormente. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustentam atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre H1'' com C1, C2 e C3, e de H4'' com C2, C3 e C4, confirma o padrão de conectividade do grupo naftalênico. Na **Tabela 13** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 88: Mapa de contorno HMBC de CH₁₀.

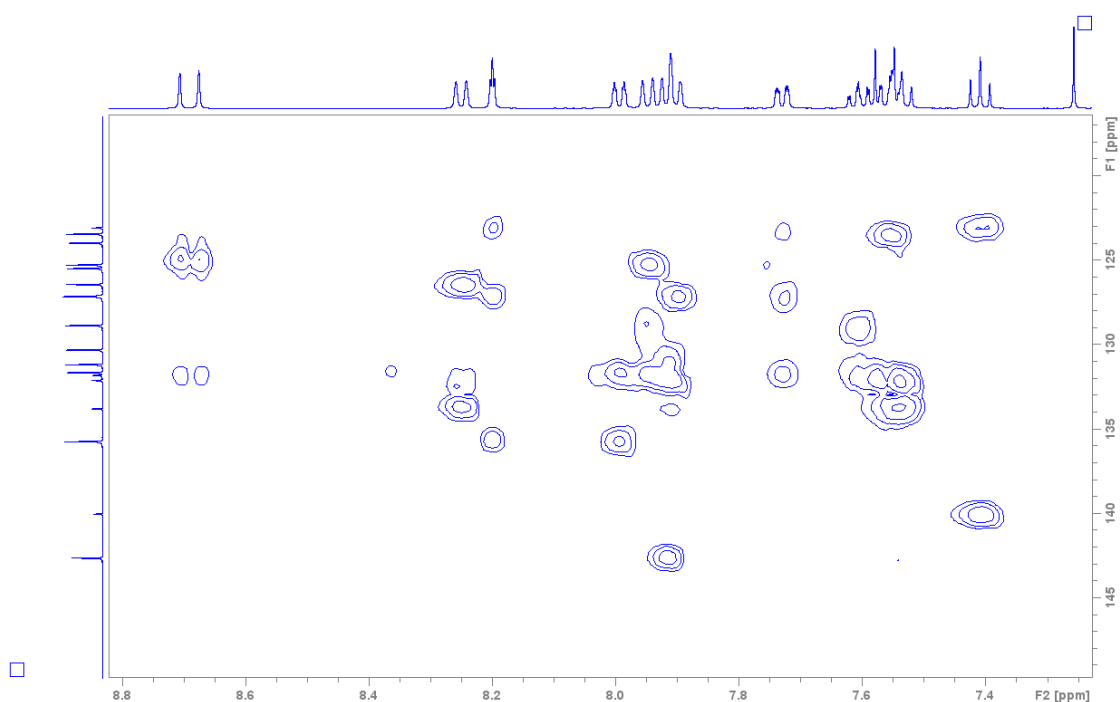


Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH₁₀.

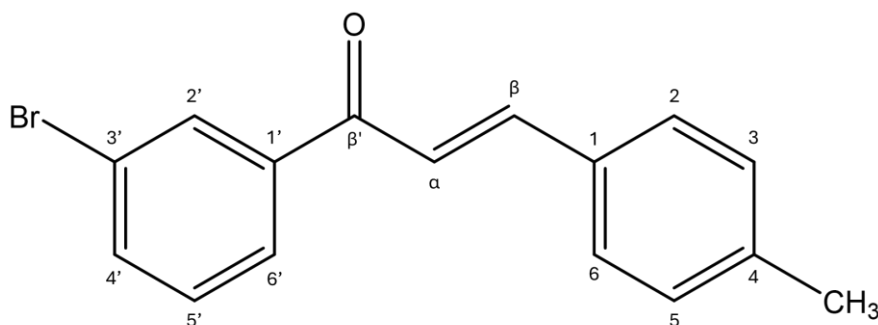
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	131,77	-	-	-
2	133,76	-	-	-
3	132,01	-	-	-
4	123,41	8,24 (<i>d</i> ; $J = 8,4 \text{ Hz}$; 1H)	H5	C2, C3, C6, C4'', C5
5	127,07	7,60 (<i>m</i> ; 1H)	H4, H6	C6, C4, C1, C3
6	125,24	7,91 (<i>m</i> ; 1H)	H5	C β , C1, C2, C5, C4
α	123,04	7,56 (<i>d</i> ; $J = 15,3 \text{ Hz}$; 1H)	H β	C1', C β ', C β , C1
β	142,59	8,68 (<i>d</i> ; $J = 15,3 \text{ Hz}$; 1H)	H α	C β ', C1, C6, C α , C2
β'	188,79	-	-	-
1'	123,94	-	-	-
2'	131,61	8,20 (<i>t</i> , $J = 1,7 \text{ Hz}$; 1H)	H4', H6'	C1', C β ', C3', C4', C6'
3'	139,99	-	-	-
4'	135,70	7,73 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 8,0 \text{ Hz}$; $J_2 = 1,8 \text{ Hz}$; $J_3 = 0,9 \text{ Hz}$; 1H)	H5', H6', H2'	C6', C2', C3', C5'
5'	130,27	7,40 (<i>t</i> ; $J = 8,0 \text{ Hz}$; 1H)	H6', H4'	C1', C3', C4', C6'
6'	127,11	7,99 (<i>ddd</i> ; $J_1 = 8,0 \text{ Hz}$; $J_2 = 1,8 \text{ Hz}$; $J_3 = 0,9 \text{ Hz}$; 1H)	H5', H2', H4'	C β ', C1', C5', C4', C2'
1''	125,44	7,53 (<i>m</i> ; 1H)	H2'', H3''	C1, C2, C2'', C3''
2''	128,82	7,90 (<i>m</i> ; 1H)	H1'', H3'', H4''	C1'', C2, C3'', 4''
3''	131,14	7,94 (<i>m</i> ; 1H)	H1'', H2'', H4''	C1'', C2'', C4'', C3
4''	126,39	7,54 (<i>m</i> ; 1H)	H2'', H3''	C2, C4, C3, C3'', C2''

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona.

5.2.10 CH_11: (E)-1-(3-bromofenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-ona

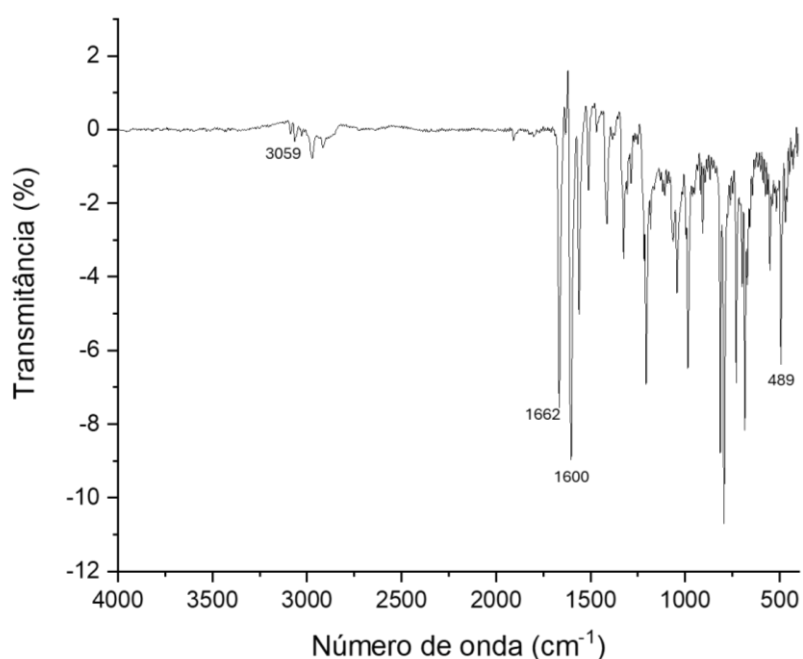
A síntese deste composto **Figura 92** produzido a partir da 3-bromoacetofenona e do *p*-tolualdeído, forneceu um sólido opaco com rendimento de 75,85%.

Figura 89: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_11.



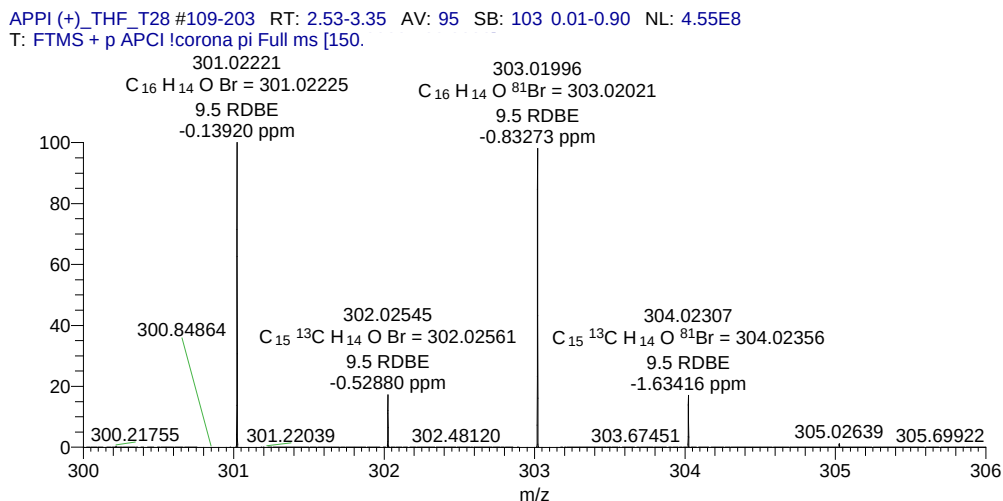
O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_11 (**Figura 93**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1662 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alkenos *trans* em 1600 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3059 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}2}\text{-H}$) e de bromo em 489 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$).

Figura 90: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_11.



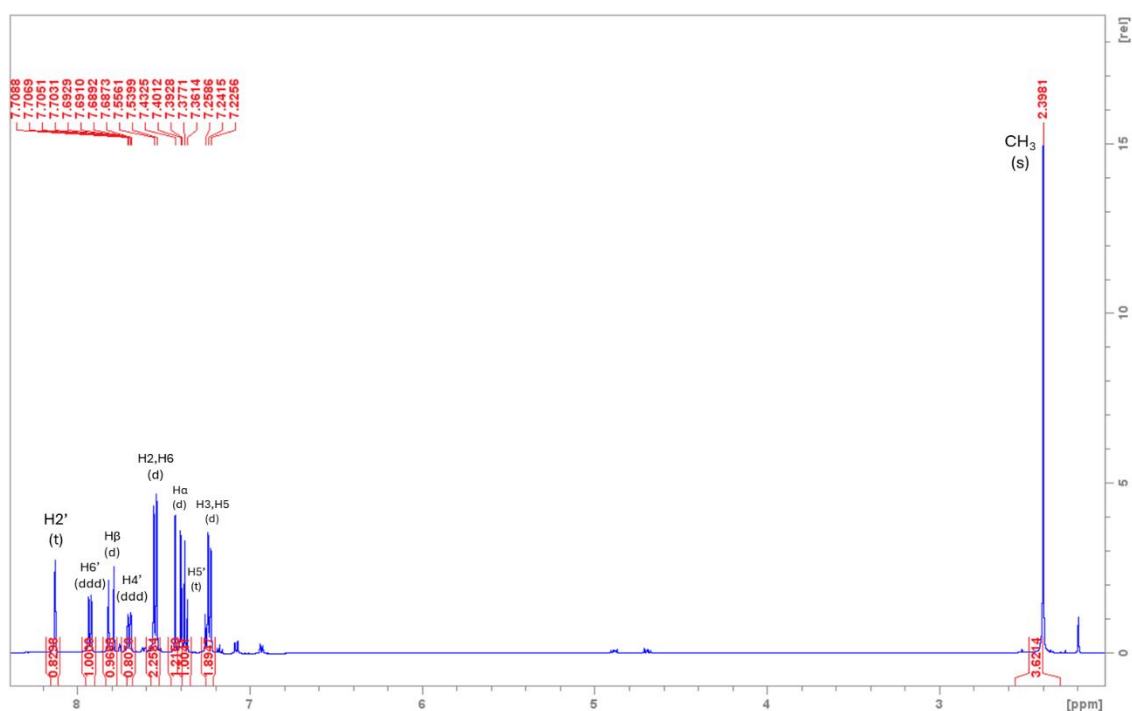
O espectro de massas obtido (**Figura 94**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 301,02221, corroborando com a fórmula molecular $C_{16}H_{13}BrO$.

Figura 91: Espectro de massas da chalcona CH_11.

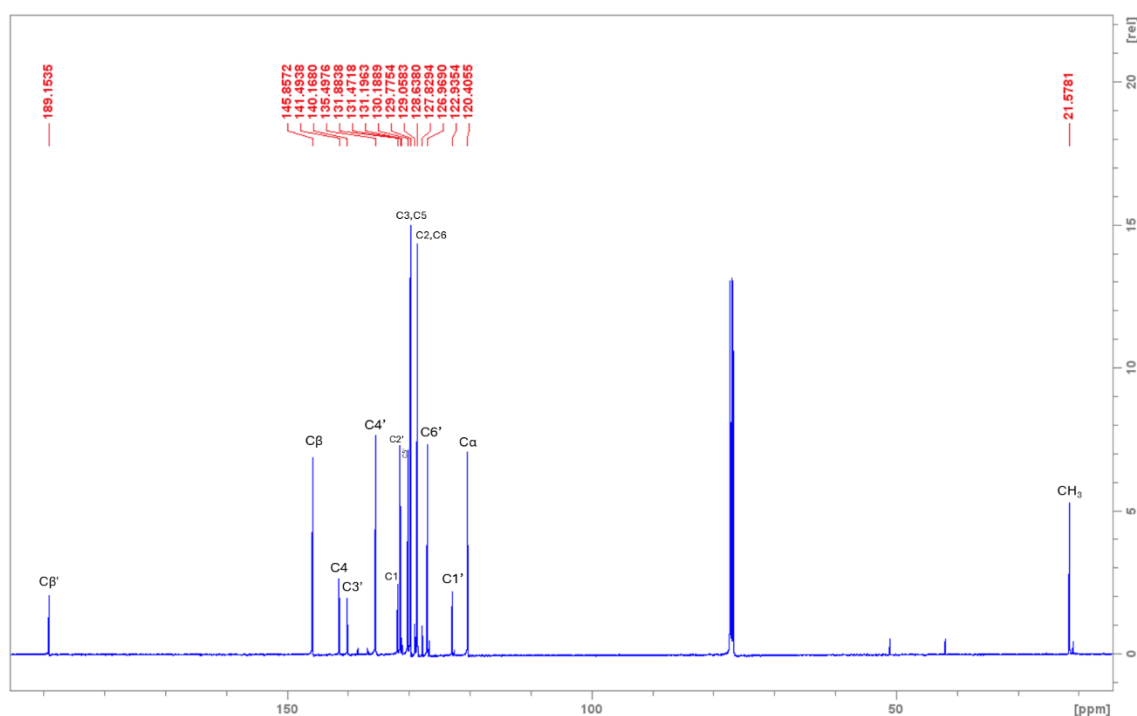


No que tange os sinais presentes no espectro de RMN de ^1H (**Figura 95**), os duplo-duplo-dubletos em δ 7,69 e δ 7,93, aliados aos tripletos em δ 7,38 e δ 8,13 ppm são característicos do anel benzênico A *meta*-dissubstituído. Os dubletos em δ 7,55 e δ 7,23, ambos integrados para 2 hidrogênios cada, são característicos do anel benzênico B *para*-dissubstituído. Ademais, o singlete em δ 2,48 ppm, integrando para 3H, confirma a presença da metila. Além disso, os dubletos em δ 7,80 e δ 7,42 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 92: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₁.

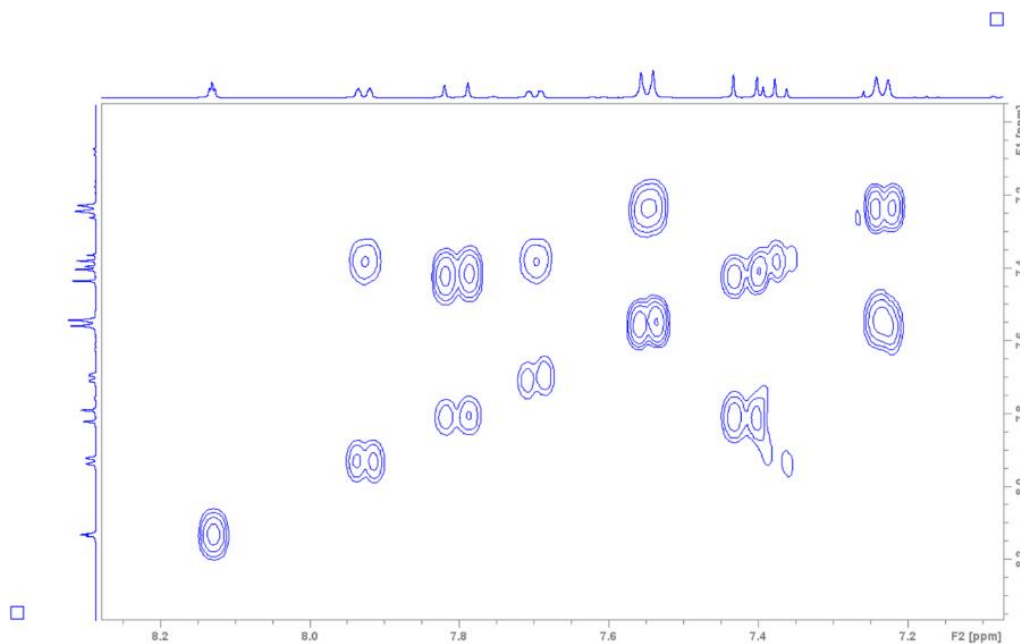


No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 96**), o deslocamento de $\text{C}=\text{O}$ em 189,15 ppm, de C_α em 120,41 ppm e de C_β em 145,86 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 14**.

Figura 93: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH_{11} .

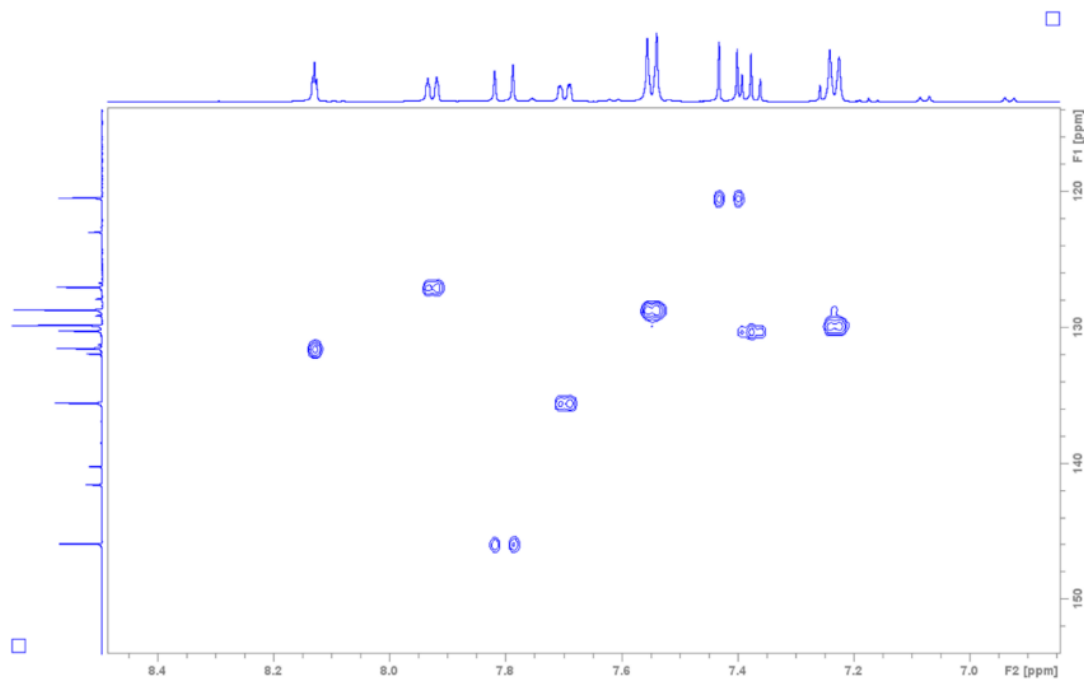
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 97**), a correlação entre $\text{H}2'$ e os hidrogênios $\text{H}4'$ e $\text{H}6'$, nas posições *meta* em relação ao primeiro, bem como a correlação de $\text{H}4'$ com os hidrogênios na posição *meta* em relação a $\text{H}4'$ ($\text{H}2'$ e $\text{H}6'$), e com o hidrogênio na posição *orto*, $\text{H}5'$, confirma a *meta*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, o padrão de correlação de $\text{H}2$ e $\text{H}6$ com $\text{H}3$ e $\text{H}5$, respectivamente, confirmam a *p*-dissubstituição do anel B. Na **Tabela 14** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 94: Mapa de contorno COSY de CH₁₁.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 98**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 14**.

Figura 95: Mapa de contorno HSQC de CH₁₁.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 99**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto pelas técnicas descritas anteriormente. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H δ com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C δ ao C1 do anel benzênico B.

Figura 96: Mapa de contorno HMBC de CH₁₁.

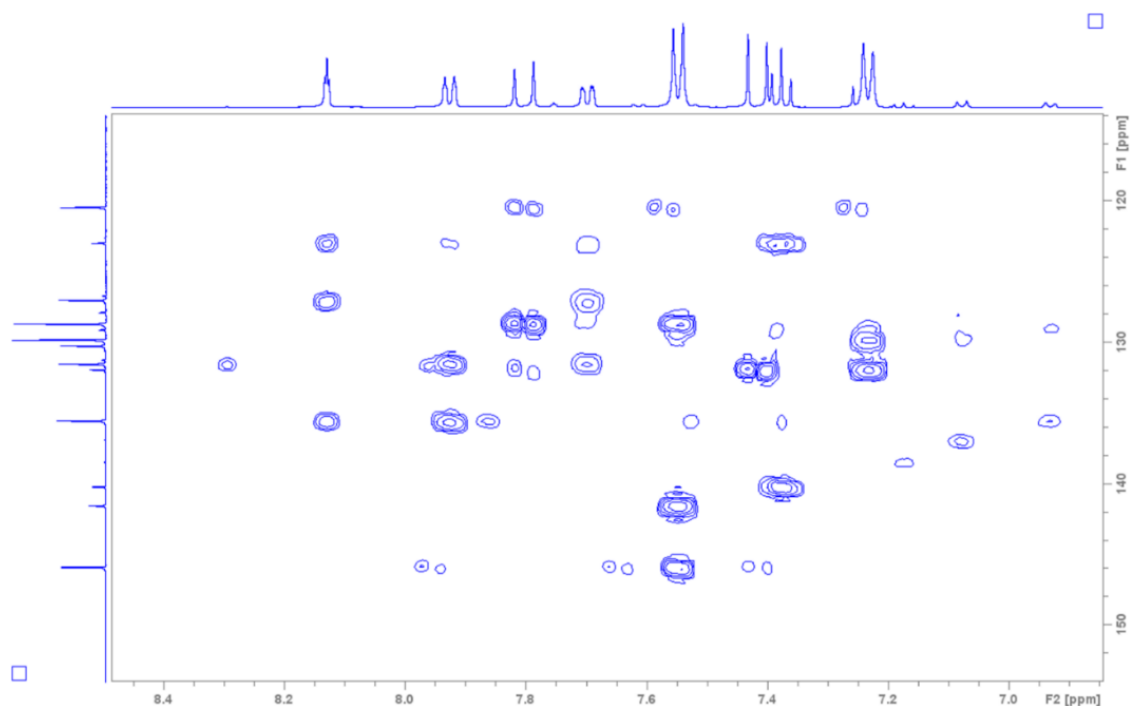


Tabela 14: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH₁₁.

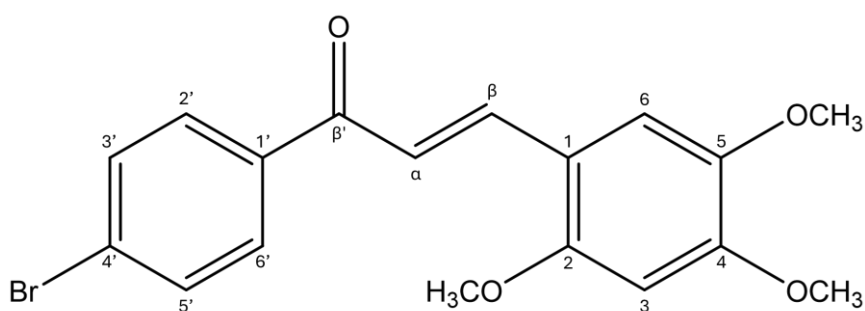
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	131,88	-	-	-
2	128,64	7,55 (<i>d</i> , $J = 8,1$, 2H)	H3	C6, C4, C β , C3
3	129,78	7,23 (<i>d</i> , $J = 8,1$, 2H)	H2	C5, C2, C1, C4, CH3
4	141,49	-	-	-
5	129,78	7,23 (<i>d</i> , $J = 8,1$, 2H)	H6	C3, C6, C1, C4, CH3
6	128,64	7,55 (<i>d</i> , $J = 8,1$, 2H)	H5	C2, C4, C β , C5
α	120,41	7,42 (<i>d</i> , $J = 15,7$, 1H)	H β	C β , C β' , C1, C1'
β	145,86	7,8 (<i>d</i> , $J = 15,7$, 1H)	H α	C2, C6, C α , C1, C β'
β'	189,15	-	-	-
1'	122,94	-	-	-
2'	131,47	8,13 (<i>t</i> , $J = 1,6$, 1H)	H4', H6'	C β' , C1', C6', C4', C3'
3'	140,17	-	-	-
4'	135,50	7,69 (<i>ddd</i> , $J_1 = 7,7$ $J_2 = 2,1$ Hz, $J_3 = 0,9$, 1H)	H5', H2', H6'	C2', C6', C5', C3'
5'	130,19	7,38 (<i>t</i> , $J = 7,7$, 1H)	H4', H6'	C3', C4', C6', C1'
6'	126,97	7,93 (<i>ddd</i> , $J_1 = 7,7$ $J_2 = 2,1$, $J_3 = 0,9$, 1H)	H5', H2', H4'	C4', C2', C1', C5', C β'
CH ₃	21,58	2,48 (<i>s</i> , 3H)	-	C4, C3, C5

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona.

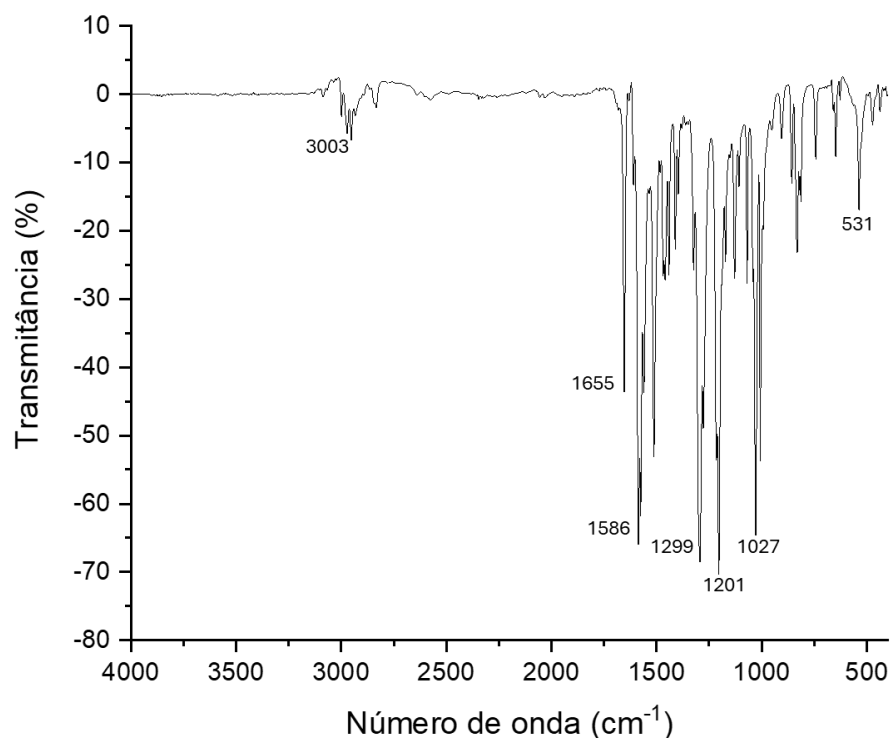
5.2.11 CH₁₂: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 100** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do 2,4,5-trimetoxibenzaldeído, forneceu um sólido amarelo intenso com rendimento de 76,45%.

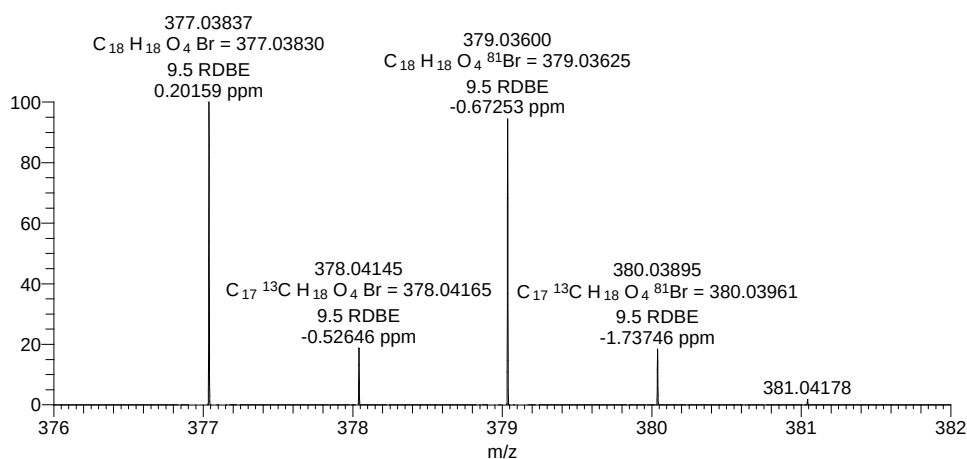
Figura 97: Estrutura química da chalcona CH₁₂ - (E)-1-(3-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₂ (**Figura 101**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1655 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1586 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3003 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}2}\text{-H}$) e de bromo em 531 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). Enquanto as bandas 1027 cm^{-1} ($\nu\text{ C-OCH}_3$), 1201 cm^{-1} ($\nu\text{ C-OCH}_3$) e 1299 cm^{-1} ($\nu\text{ C-OCH}_3$) estão relacionadas a tri-substituição do anel B.

Figura 98: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₂.

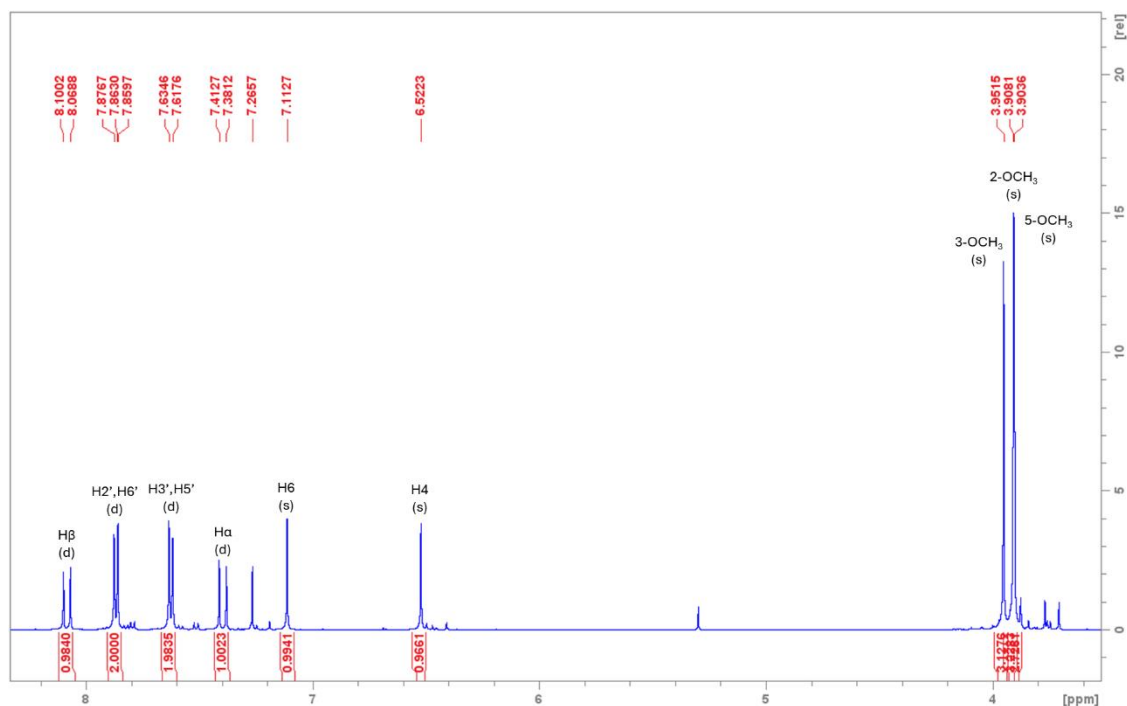
O espectro de massas obtido (**Figura 102**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 377,03837, corroborando com a fórmula molecular $C_{18}H_{17}BrO_4$.

Figura 99: Espectro de massas da chalcona CH₁₂.

No que tange ao espectro de RMN de ^1H obtido (**Figura 103**), os dubletos em δ 7,87 e δ 7,63, ambos integrados para dois hidrogênios, são característicos do anel benzênico A *para*-dissubstituído. Os singletos em δ 6,52 e δ 7,11, ambos integrados para um hidrogênio cada, são característicos do anel benzênico B

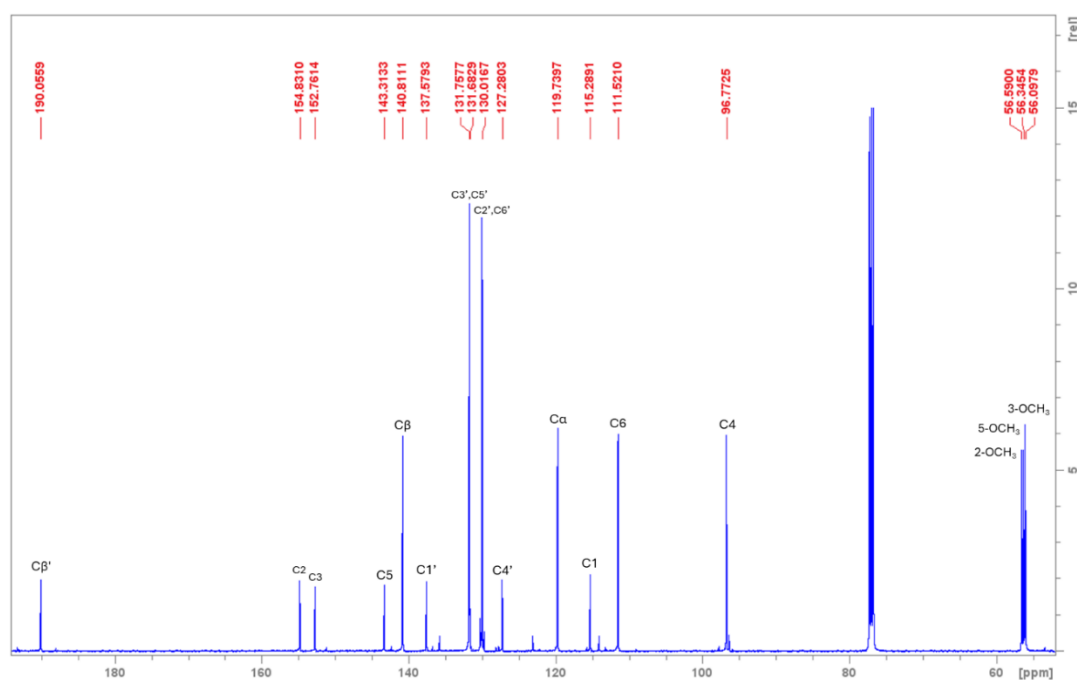
2,4,5-triisubstituído. Ademais, os três singletos em δ 3,9, que integram para três hidrogênios cada, confirmam a presença dos grupos metoxilas. Além disso, os dubletos em δ 8,09 e δ 7,40 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 100: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₂.



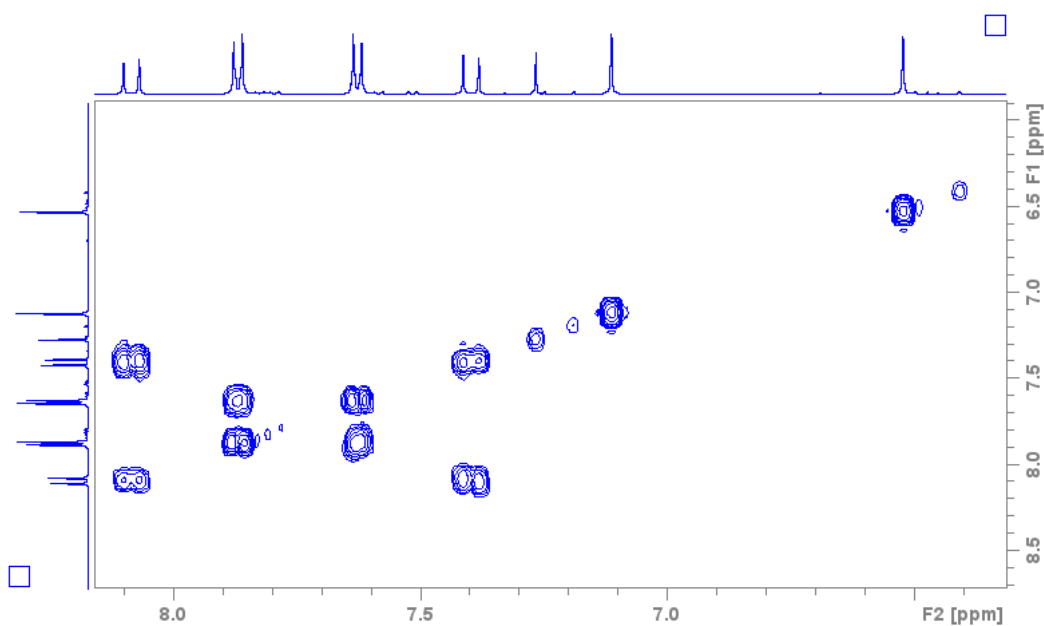
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 104**), o deslocamento de C=O em 190,06 ppm, de C_α em 119,74 ppm e de C_β em 140,81 ppm confirmam a presença da carbonila α,β-insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 15**.

Figura 101: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₂.



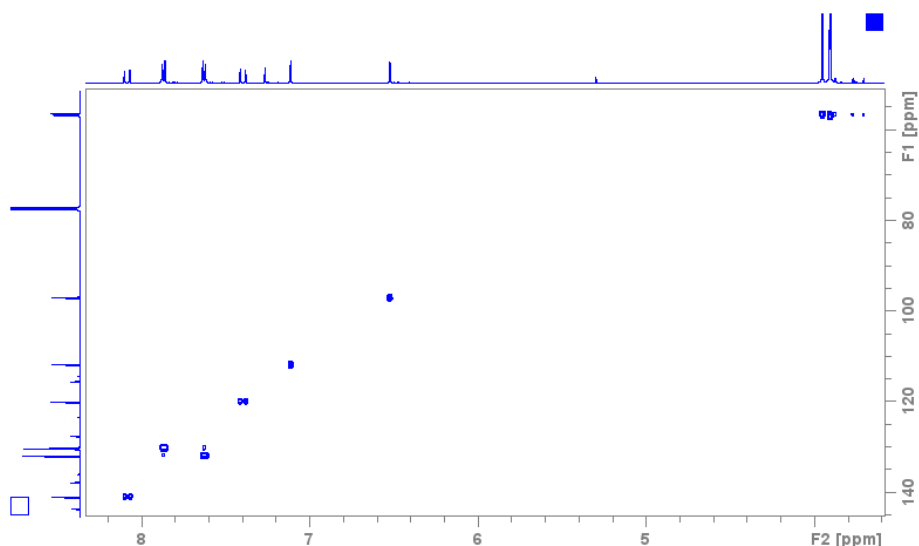
Avaliando o espectro COSY (**Figura 105**), o padrão de correlação de H2' e H6' com H3' e H5', respectivamente, confirma a *para*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Na **Tabela 15** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 102: Mapa de contorno COSY de CH₁₂.

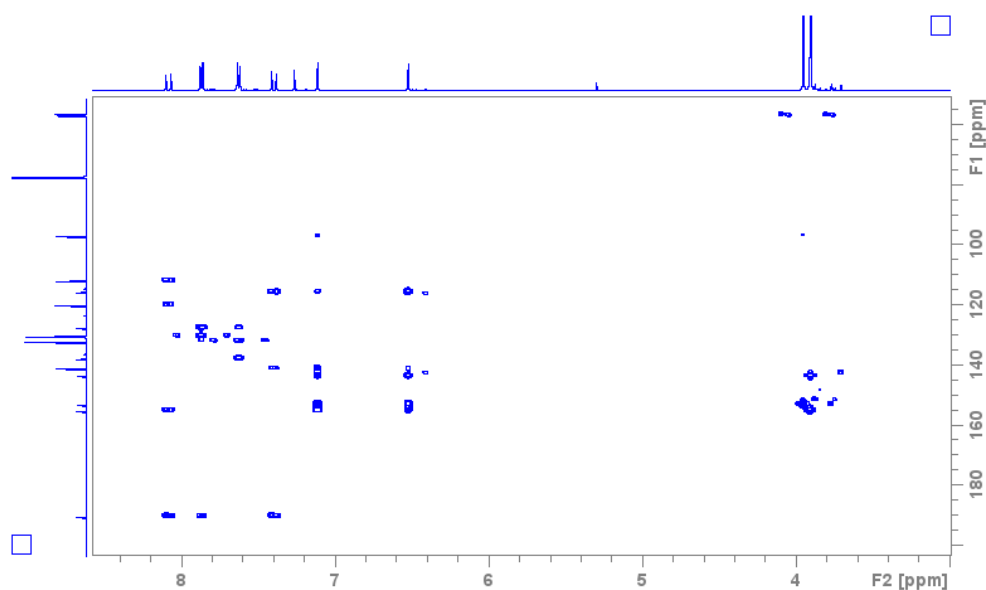


O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 106**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 15**.

Figura 103: Mapa de contorno HSQC de CH₁₂.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 107**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação dos hidrogênios da metoxila com os carbonos do anel B permitiram confirmar a conectividade dos grupos. Na **Tabela 15** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 104: Mapa de contorno HMBC de CH₁₂.**Tabela 15:** Dados de RMN ¹H, ¹³C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl₃ da chalcona CH₁₂.

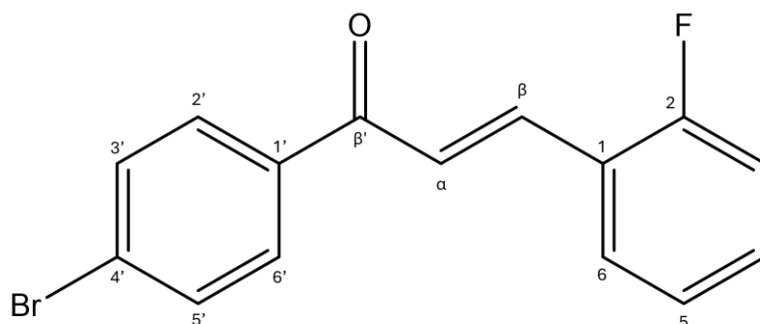
C	δ _c (ppm)	δ _H (ppm)	COSY	HMBC
1	115,29	-	-	-
2	154,83	-	-	-
3	152,76	-	-	-
4	96,77	6,52 (s; 1H)	-	C5, C2, C6, 3
5	143,31	-	-	-
6	111,52	7,11 (s; 1H)	-	C4, C1, Cβ, C5, C2
α	119,74	7,40 (d; J = 15,7 Hz; 1H)	Hβ	C1, Cβ, Cβ'
β	140,81	8,09 (d; J = 15,7 Hz; 1H)	Hα	C6, Cα, C2, Cβ', C1
β'	190,06	-	-	-
1'	137,58	-	-	-
2'	130,02	7,87 (d; J = 8,2 Hz; 2H)	H3'	C4', C6', C3', Cβ'
3'	131,76	7,63 (d; J = 8,2 Hz; 2H)	H2'	C4', C2', C5', C1'
4'	127,28	-	-	-
5'	131,76	7,63 (d; J = 8,2 Hz; 2H)	H6'	C4', C6', C3', C1'
6'	130,02	7,87 (d; J = 8,2 Hz; 2H)	H5'	C4', C2', C5', Cβ'
2-OMe	56,59	3,91 (s; 3H)	-	C2
4-OMe	56,10	3,95 (s; 3H)	-	C4
5-OMe	56,35	3,91 (s; 3H)	-	C5

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(3-bromofenil)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona.

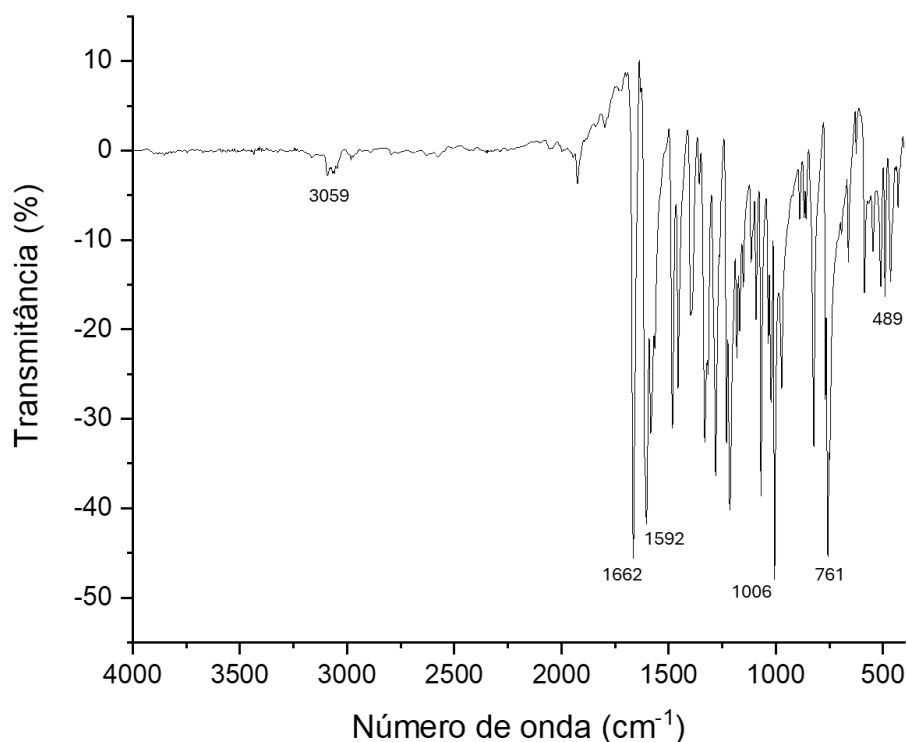
5.2.12 CH_13: (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 108** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do 2-fluorobenzaldeído, forneceu um sólido opaco com rendimento de 48,14%.

Figura 105: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH_13.



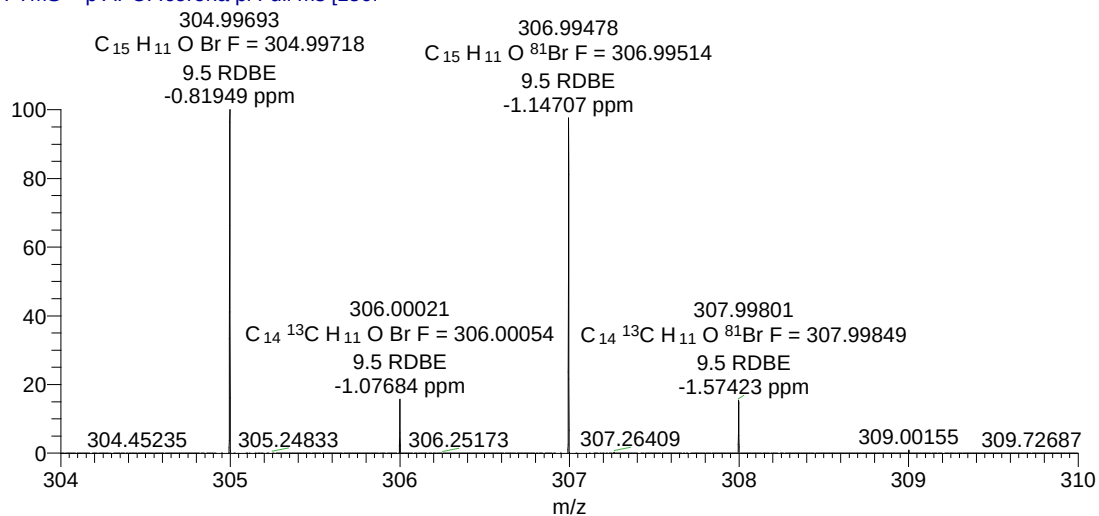
O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_13 (**Figura 109**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1662 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1592 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3059 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 489 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). A presença das bandas em 761 cm^{-1} $\delta(\text{C-F})$ e 1006 cm^{-1} são características do flúor ligado ao anel aromático e suas respectivas deformações no plano e fora do plano do anel.

Figura 106: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₃.

O espectro de massas obtido (**Figura 110**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 304,99718. Associado a esse espectro de RMN de ^{13}C , indicou a presença de 15 sinais de carbono, enquanto o espectro de RMN de ^1H , detectou 10 hidrogênios na molécula, corroborando com a fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrFO}$.

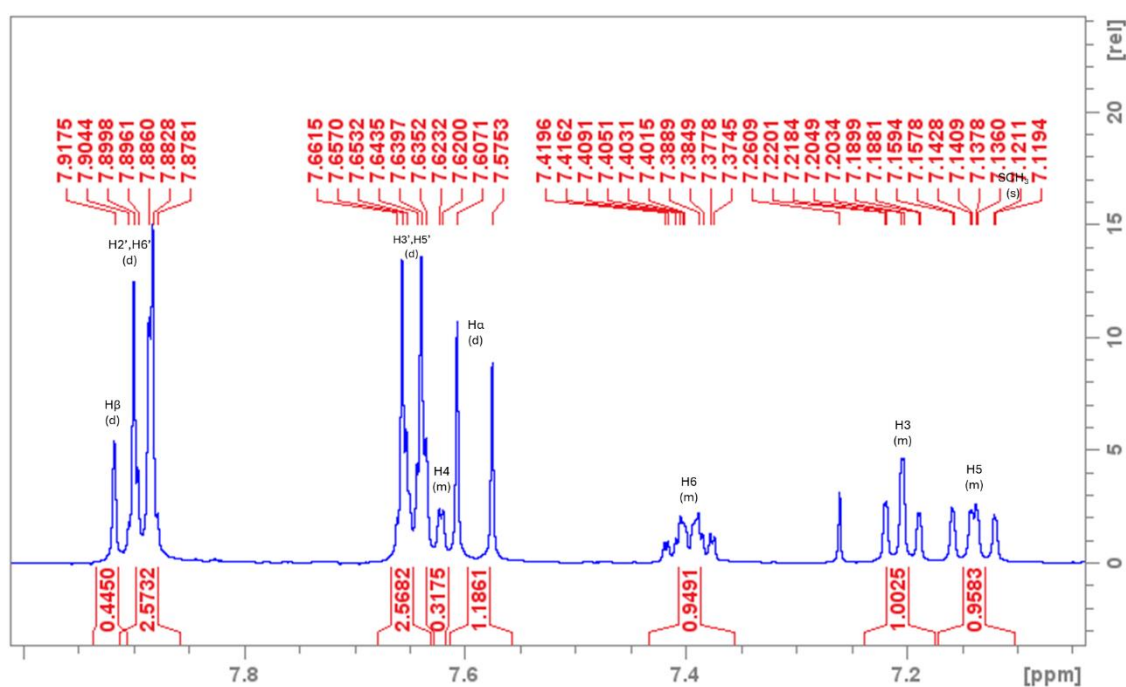
Figura 107: Espectro de massas da chalcona CH₁₃.

APPI (+) THF T14 #104-205 RT: 3.08-3.96 AV: 102 SB: 103 0.01-0.90 NL: 5.49E7
T: FTMS + p APCI !corona pi Full ms [150].



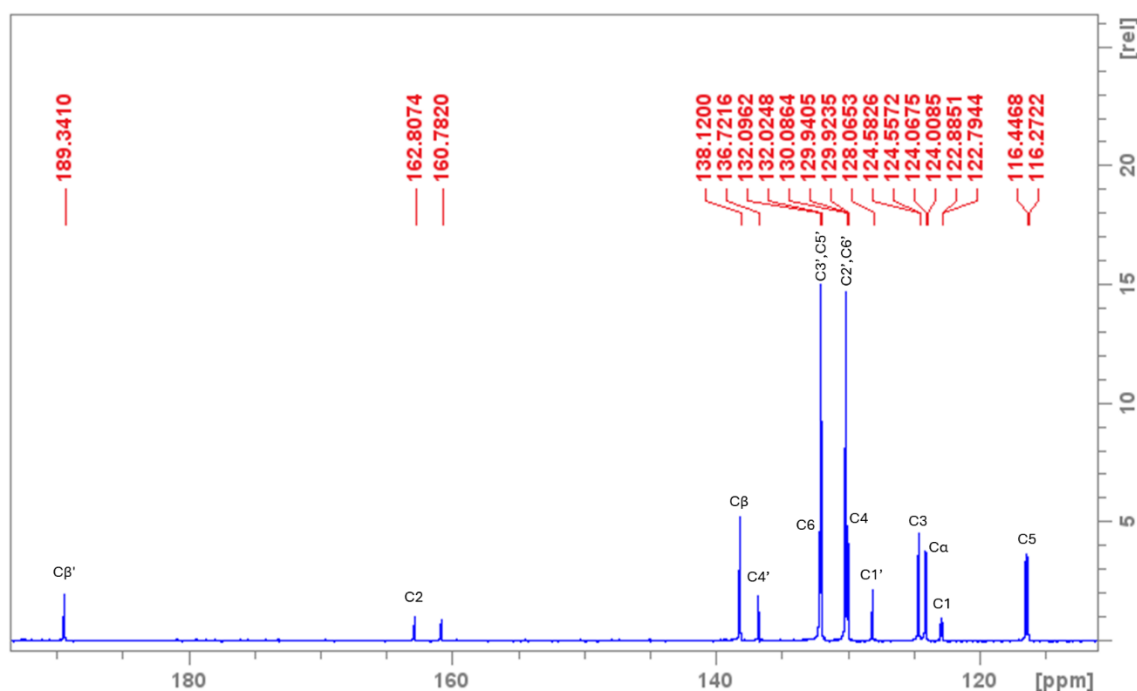
No que tange ao espectro de RMN de ^1H obtido (**Figura 111**), os dubletos em δ 7,89 e δ 7,65, ambos integrados para dois hidrogênios, são característicos do anel benzênico A *para*-dissubstituído. Ademais, os multipletos em δ 7,20, δ 7,63, δ 7,14 e δ 7,39, indicam a substituição do flúor na posição *orto* no anel B. Além disso, os dubletos em δ 7,90 e δ 7,59 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 108: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₃.



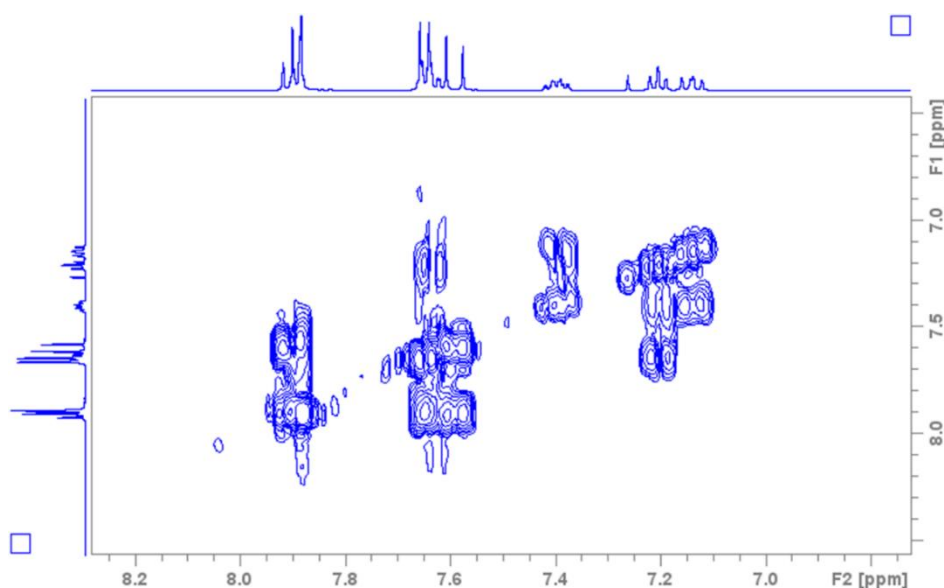
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 112**), o deslocamento de $\text{C}=\text{O}$ em 189,34 ppm, de C_α em 124,07 ppm e de C_β em 138,12 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 16**.

Figura 109: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₃.



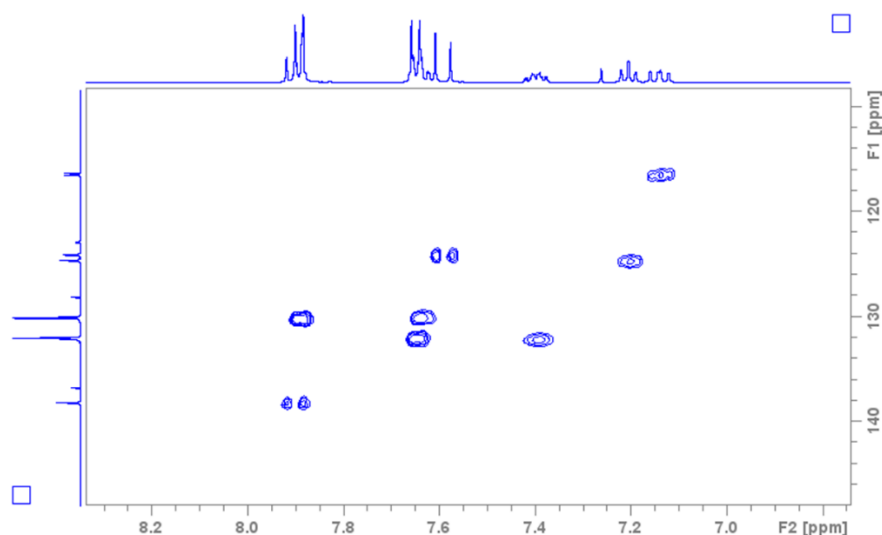
Avaliando o espectro COSY (**Figura 113**), o padrão de correlação de $\text{H}2'$ e $\text{H}6'$ com $\text{H}3'$ e $\text{H}5'$, respectivamente, confirma a *para*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, as correlações entre os hidrogênios $\text{H}3$, $\text{H}4$, $\text{H}5$ e $\text{H}6$ confirmam a *o*-dissubstituição do anel B. Na **Tabela 16** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 110: Mapa de contorno COSY de CH₁₃.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 114**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 16**.

Figura 111: Mapa de contorno HSQC de CH₁₃.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 115**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com Cβ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a

correlação de H β com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Na **Tabela 16** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 112: Mapa de contorno HMBC de CH₁₃.

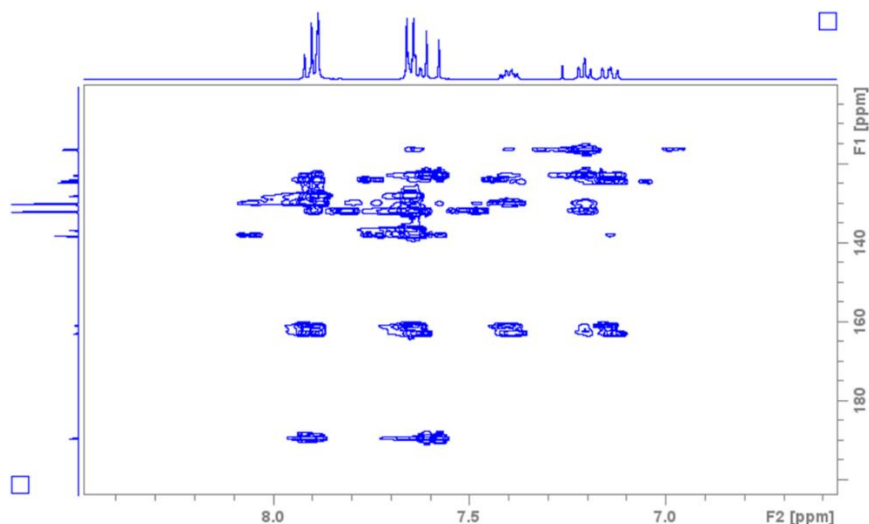


Tabela 16: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH₁₃.

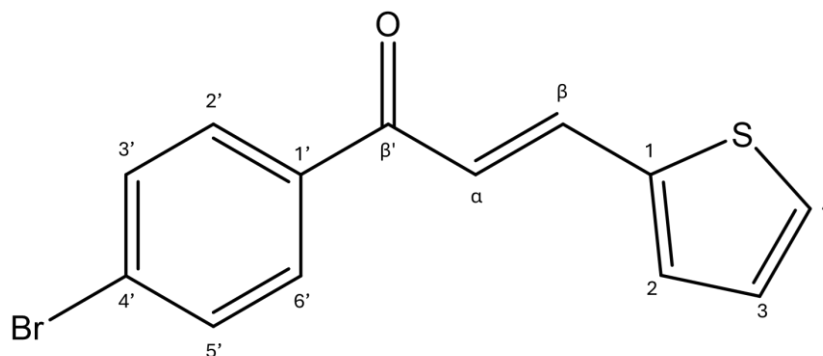
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	122,79	-	-	-
2	162,81	-	-	-
3	124,58	7,2 (<i>m</i> ; 1H)	H4	C6, C5, C2
4	129,94	7,63 (<i>m</i> ; 1H)	H5	C6, C1, C3, C4
5	116,49	7,14 (<i>m</i> ; 1H)	H6	C1, C β , C2, C5
6	132,10	7,39 (<i>m</i> ; 1H)	H5	C1, C5, C2, C4
α	124,07	7,59 (<i>d</i> ; $J = 15,8$ Hz; 1H)	H β	C1', C β ', C β , C1
β	138,12	7,90 (<i>d</i> ; $J = 15,8$; 1H)	H α	C β ', C1, C6, C α , C2
β'	189,34	-	-	-
1'	128,13	-	-	-
2'	130,09	7,89 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H3'	C4', C6', C3'
3'	131,97	7,65 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H2'	C4', C2', C5', C1'
4'	136,72	-	-	-
5'	131,97	7,65 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H6'	C4', C6', C3', C1'
6'	130,09	7,89 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H5'	C4', C2', C5'

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona

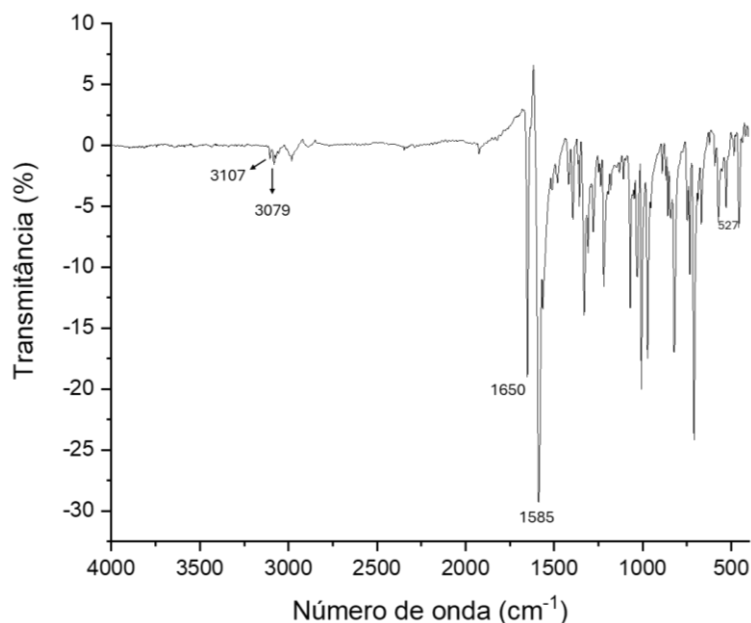
5.2.13 CH_14: (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 116** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do 2-tiofenocarboxialdeído, forneceu um sólido levemente amarelado com rendimento de 70,25%.

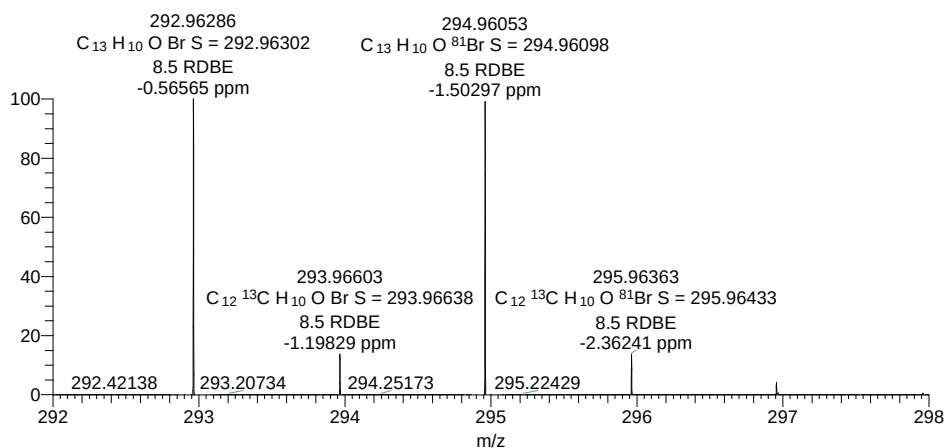
Figura 113: Estrutura química da chalcona CH_14 - (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_14 (**Figura 117**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1650 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1585 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3079 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 527 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). O espectro também indicou a presença de anel tiofeno mediante os estiramentos em 3107 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e 730 cm^{-1} ($\nu\text{ C-S}$).

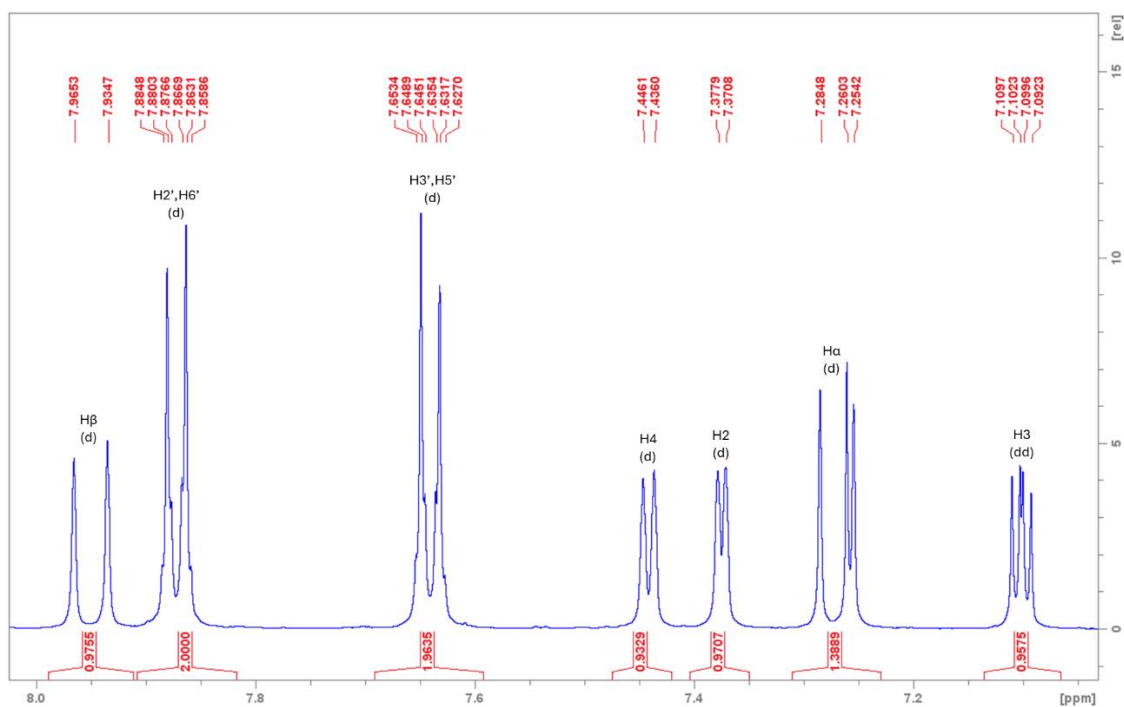
Figura 114: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₃.

O espectro de massas obtido (**Figura 118**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 292,96286, corroborando com a fórmula molecular C₁₃H₉BrOS.

Figura 115: Espectro de massas da chalcona CH₁₄.

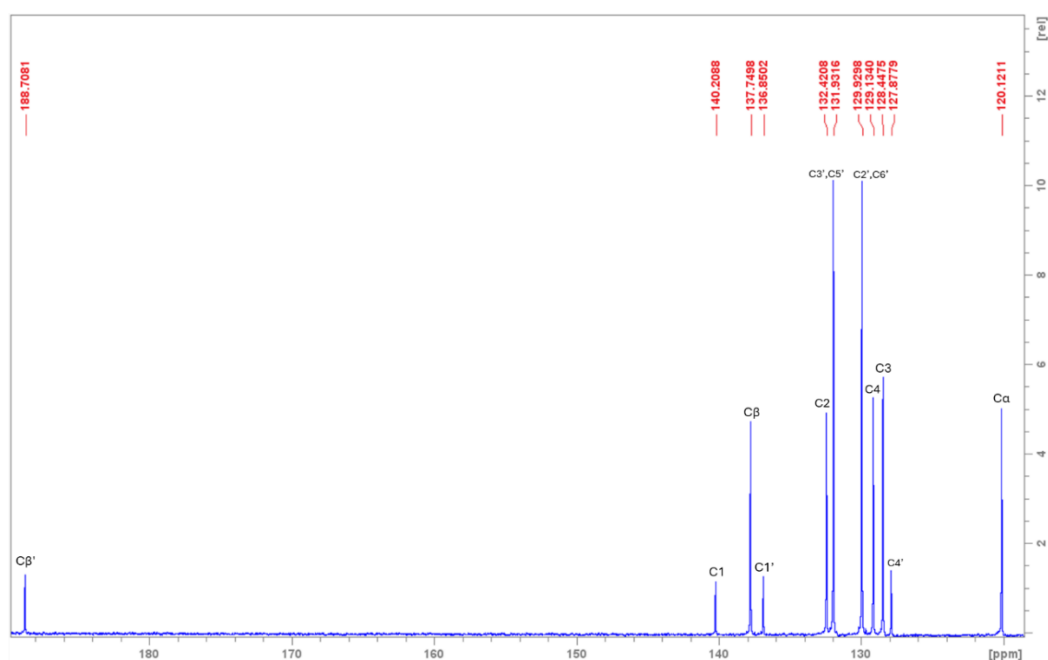
No que tange ao espectro de RMN de ¹H (**Figura 119**), os dubletos em δ 7,87 e δ 7,64 ppm, ambos integrados para dois hidrogênios, são característicos do anel benzênico A *para*-dissubstituído. Ademais, os dubletos em δ 7,37 e δ 7,44, aliados ao duplo-dublete em δ 7,10, indicam que o anel B é o tiofeno. Além disso, os dubletos em δ 7,95 e δ 7,27 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 116: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₄.

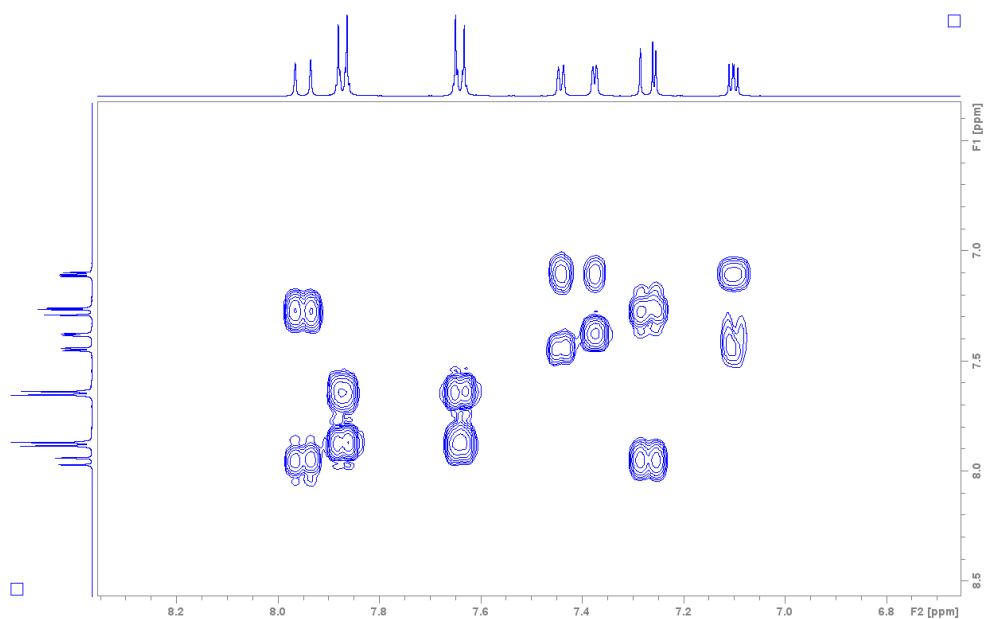


No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 120**), o deslocamento de C=O em 188,71 ppm, de C $_{\alpha}$ em 120,12 ppm e de C $_{\beta}$ em 137,75 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 17**.

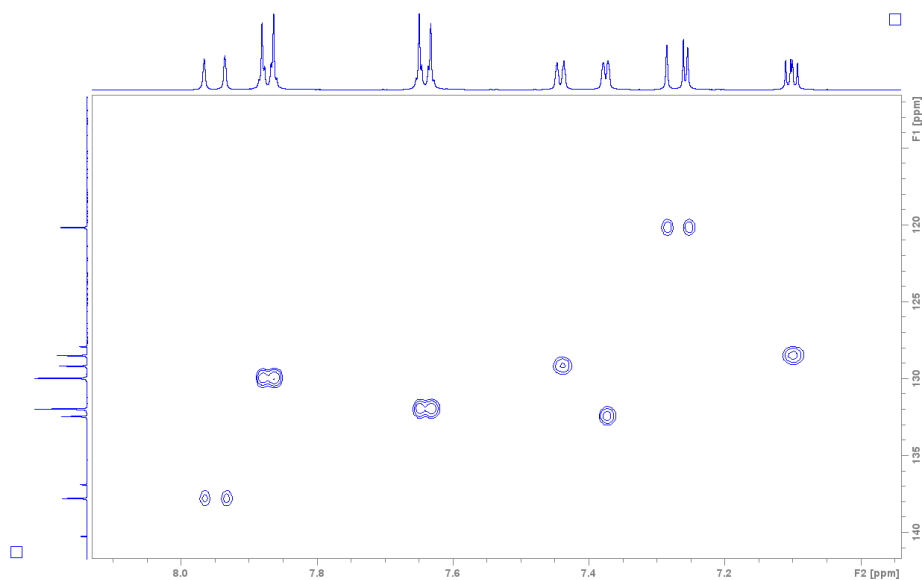
Figura 117: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₄.



Avaliando o espectro de COSY (**Figura 121**), o padrão de correlação de H2' e H6' com H3' e H5', respectivamente, confirmam a *para*-disubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β. Ademais, destaca-se a correlação entre H3 e os hidrogênios H2 e H4 do anel B tiofênico. Na **Tabela 17** são descritas todas as correlações encontradas no espectro COSY.

Figura 118: Mapa de contorno COSY de CH₁₄.

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 122**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 17**.

Figura 119: Mapa de contorno HSQC de CH₁₄.

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 123**) permitiu confirmar o padrão de conectividade. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da

ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação entre H β e C2 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel tiofênico. Na **Tabela 17** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 120: Mapa de contorno HMBC de CH₁₄.

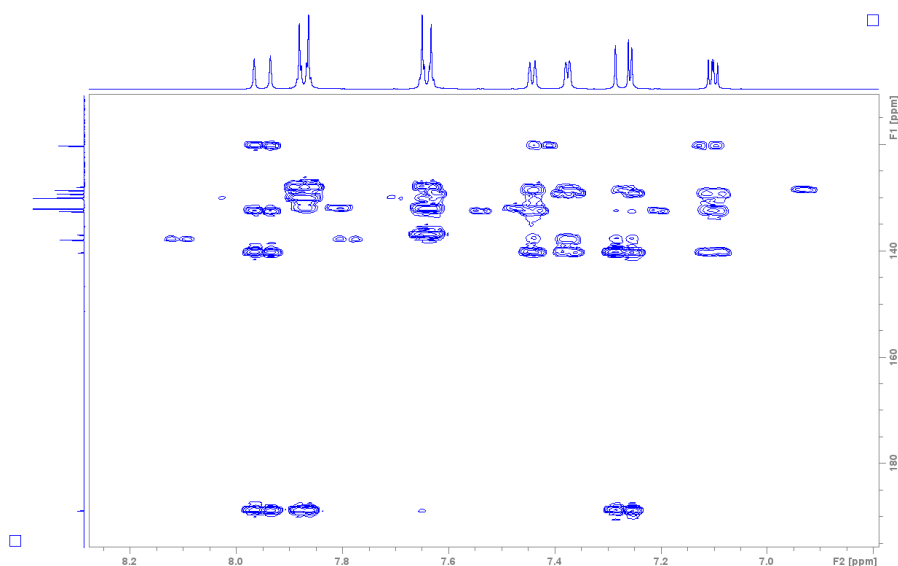


Tabela 17: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH₁₄.

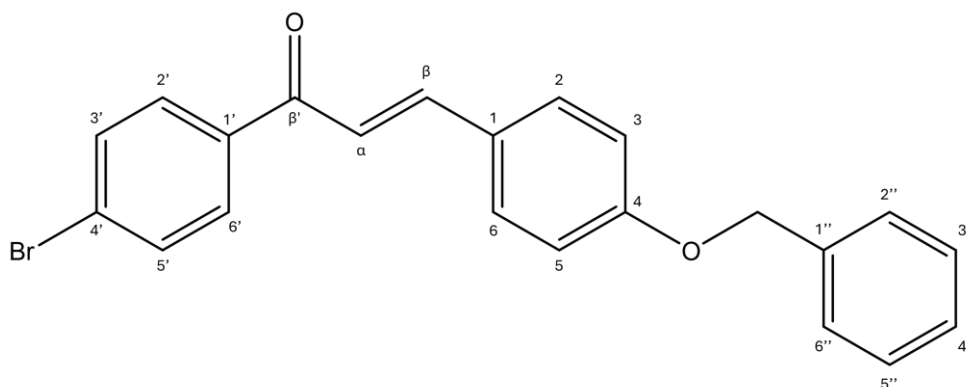
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	140,21	-	-	-
2	132,42	7,37 (<i>d</i> ; $J = 3,6$ Hz; 1H)	H3	C4, C3, C β , C1
3	128,45	7,10 (<i>dd</i> ; $J_1 = 5,2$ Hz; $J_2 = 3,6$ Hz; 1H)	H2, H4	C4, C2, C1
4	129,13	7,44 (<i>d</i> ; $J = 5,0$ Hz; 1H)	H3	C1, C2, C3
α	120,12	7,27 (<i>d</i> ; $J = 15,3$ Hz; 1H)	H β	C1, C β' , C β , C1'
β	137,75	7,95 (<i>d</i> ; $J = 15,3$ Hz; 1H)	H α	C α , C2, C1, C β'
β'	188,71	-	-	-
2'	129,93	7,87 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H3'	C4', C6', C3', C β'
3'	131,93	7,64 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H2'	C1', C5', C2', C4'
4'	127,88	-	-	-
5'	131,93	7,64 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H6'	C1', C3', C6', C4'
6'	129,93	7,87 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H5'	C4', C2', C5', C β'

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona.

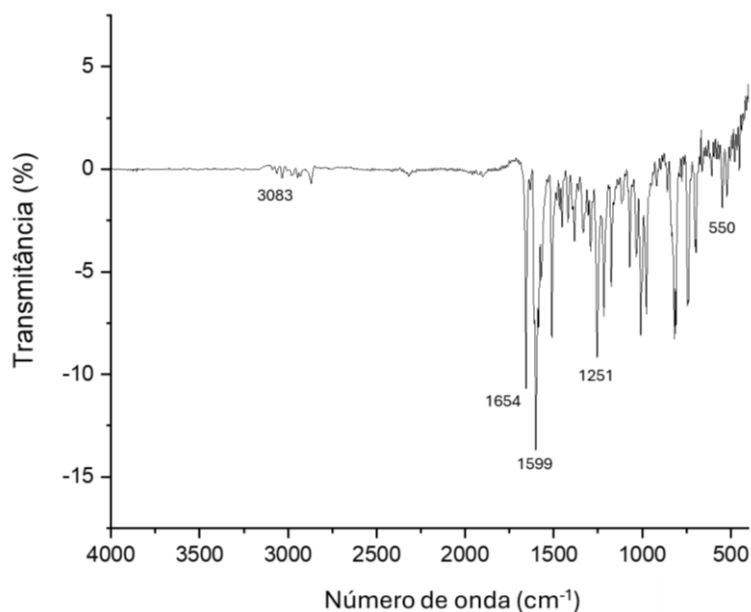
5.2.14 CH₁₅: (*E*)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 124** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do 4-(benziloxi)benzaldeído, forneceu um sólido branco com rendimento de 76,74%.

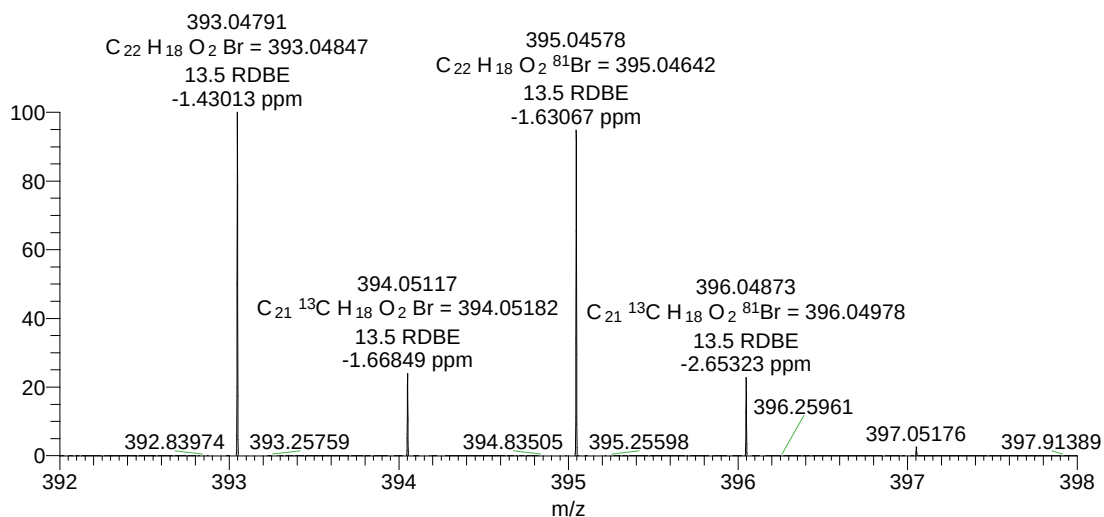
Figura 121: Estrutura química da chalcona CH₁₅ - (*E*)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₅ (**Figura 125**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1654 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1599 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3083 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 550 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). O espectro também indicou a presença de alquil aril éter mediante o estiramento em 1251 cm^{-1} ($\nu\text{ =C-O-C}$).

Figura 122: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₅.

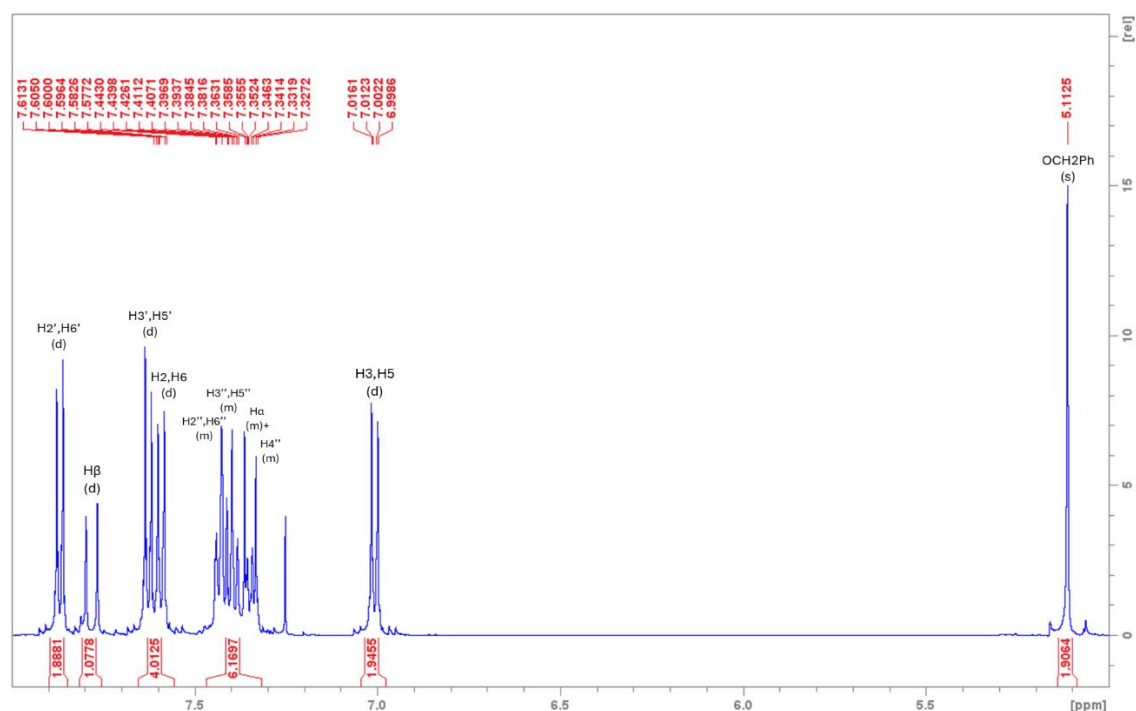
O espectro de massas obtido (**Figura 126**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 393,04791, corroborando com a fórmula molecular $C_{22}H_{17}BrO_2$.

Figura 123: Espectro de massas da chalcona CH₁₅.

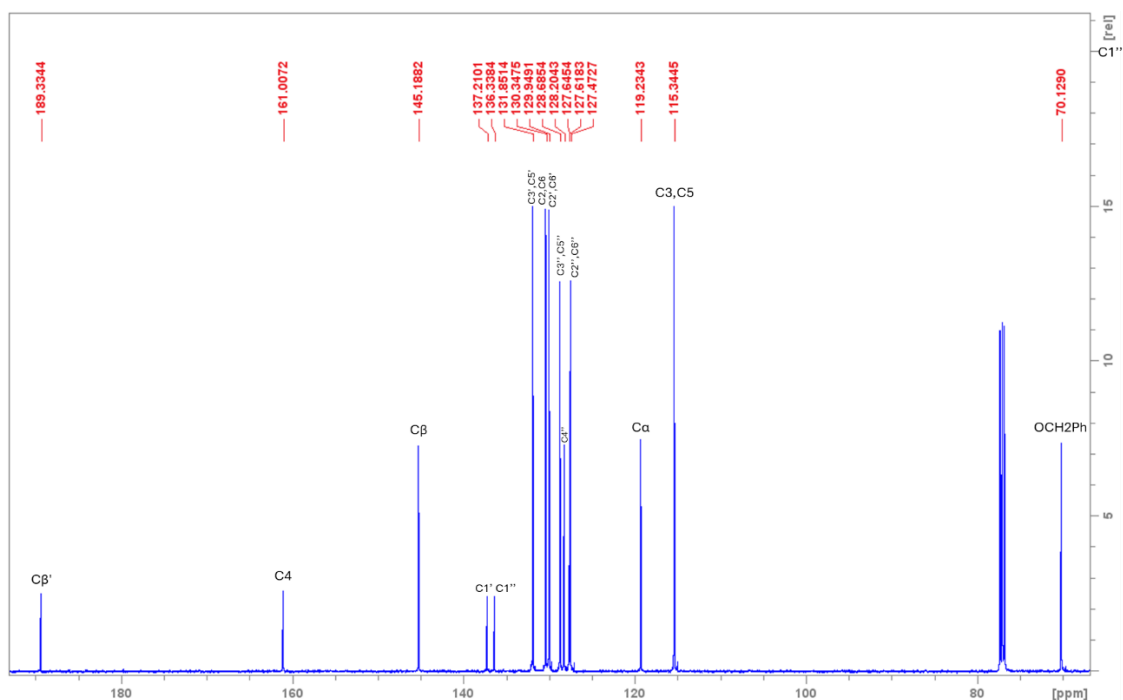
No que tange aos sinais presentes no espectro de RMN de ^1H (**Figura 127**), os dubletos em δ 7,87 e δ 7,63, ambos integrados para dois hidrogênios, são característicos do anel benzênico A *para*-dissubstituído. Similarmente, os dubletos em δ 7,60 e δ 7,01, ambos integrados para dois hidrogênios cada, são característicos do anel benzênico B *para*-dissubstituído. Ademais, os multipletos

entre δ 7,34 e δ 7,43, integrados para 5 hidrogênios, que indicam a presença de um anel benzênico monossustituído, aliados à presença de um singlete em δ 5,10, integrado para dois hidrogênios, confirmam a presença do grupo benziloxi. Além disso, os sinais em δ 7,78, δ 7,35 e δ 7,35 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 124: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₅.

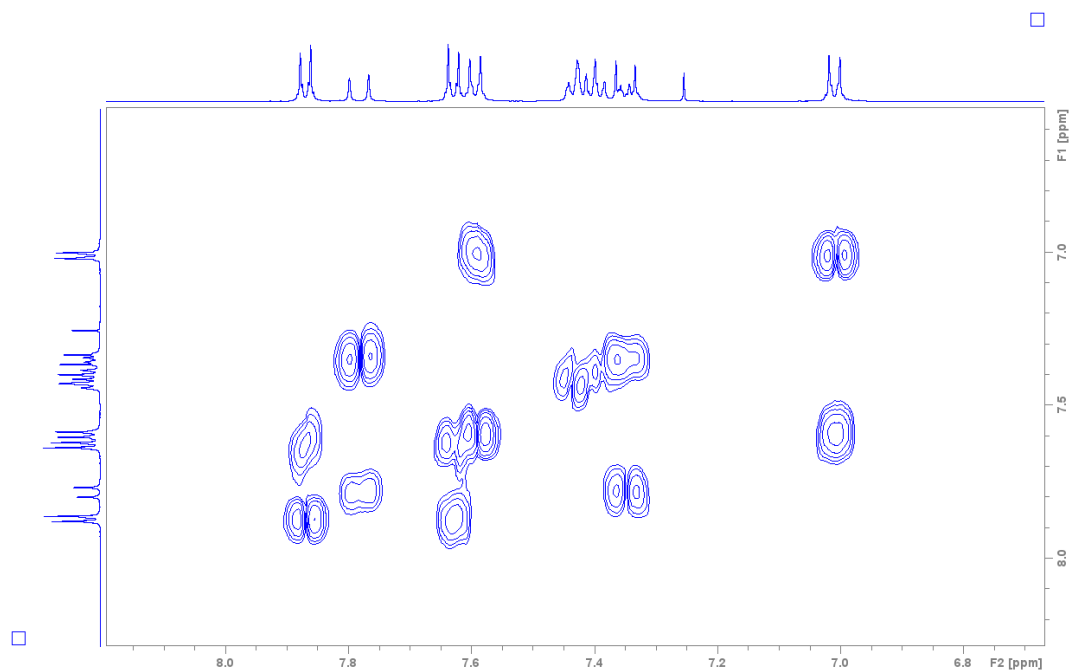


No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 128), o deslocamento de $\text{C}=\text{O}$ em 188,33 ppm, de C_α em 119,23 ppm e de C_β em 145,19 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 18**.

Figura 125: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₅.

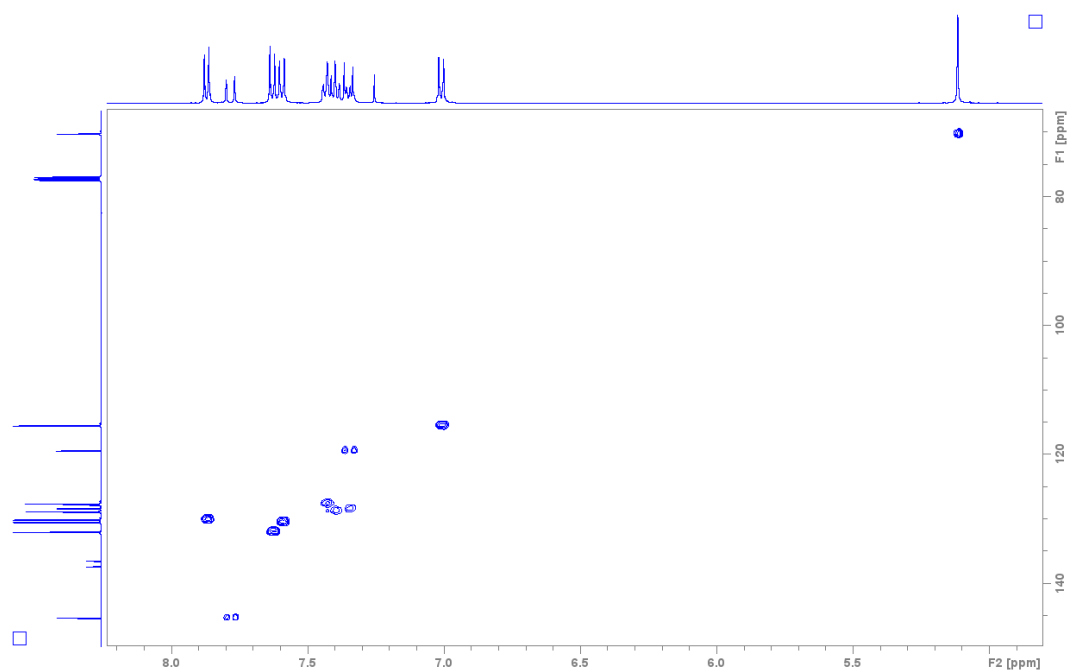
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 129**), pode-se notar algumas correlações relevantes. O padrão de correlação de H2' e H6' com H3' e H5', respectivamente, confirmam a *para*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, o padrão de correlação de H2 e H6 com H3 e H5, respectivamente, confirmam a *p*-dissubstituição do anel B. Vale ressaltar a ausência de correlação de sinais fora da região do multipeto de 7,34 a 7,43 ppm, atribuído aos hidrogênios adjacentes no anel do grupo benziloxi, com os demais hidrogênios da estrutura, que sustenta a presença deste grupo na molécula. Na **Tabela 18** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 126: Mapa de contorno COSY de CH₁₅.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 130**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 18**.

Figura 127: Mapa de contorno HSQC de CH₁₅.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 131**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre os hidrogênios ligados ao carbono sp³ do grupo beziloxi com o C4, confirma a substituição deste grupo na posição *para* do anel B. Na **Tabela 18** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 128: Mapa de contorno HMBC de CH₁₅.

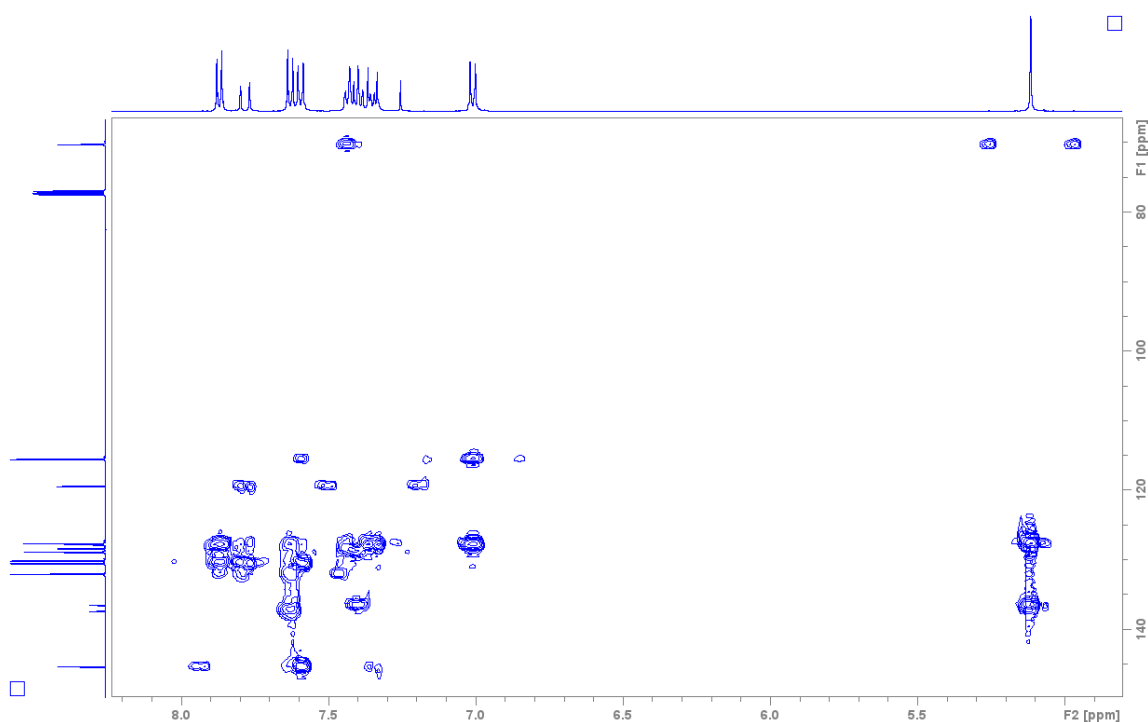


Tabela 18: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_15.

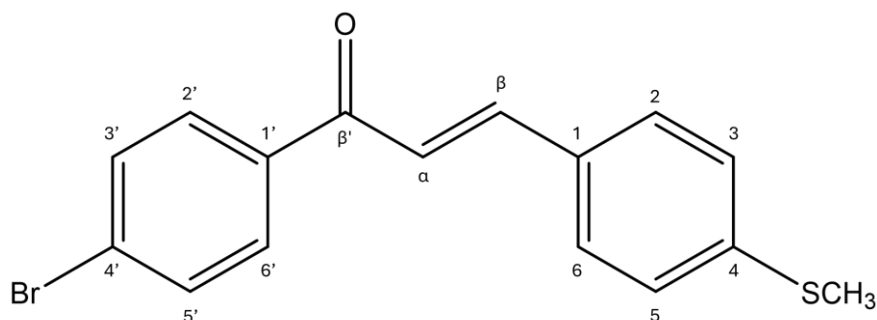
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	127,62	-	-	-
2	130,35	7,60 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H3	C3, C6, C β , C4, C1
3	115,34	7,01 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H2	C5, C1, C4, C2
4	161,01	-	-	-
5	115,34	7,01 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H6	C3, C1, C4, C6
6	130,35	7,60 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H5	C5, C2, C β , C4, C1
α	119,23	7,35 (<i>m</i> ; 1H)	H β	C1, C β' , C β
β	145,19	7,78 (<i>d</i> ; $J = 15,5$ Hz; 1H)	H α	C α , C1, C6, C2, C β'
β'	189,33	-	-	-
1'	137,21	-	-	-
2'	129,95	7,87 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H3'	C4', C6', C3', C β'
3'	131,85	7,63 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H2'	C4', C5', C1', C2'
4'	127,65	-	-	-
5'	131,85	7,63 (<i>d</i> ; $J = 8,7$ Hz; 2H)	H6'	C4', C3', C1', C6'
6'	129,95	7,87 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H5'	C4', C2', C5', C β'
1''	136,34	-	-	-
2''	127,47	7,43 (<i>m</i> ; 2H)	H3'', H6''	C3'', OCH ₂ Ph, C6'', C4''
3''	128,69	7,40 (<i>m</i> ; 2H)	H5'', H2''	C1'', C5'', C2'', C4''
4''	128,20	7,34 (<i>m</i> ; 1H)	H2'', H6'', H5'', H3''	C2'', C6'', C5'', C3''
5''	128,69	7,40 (<i>m</i> ; 2H)	H6'', H3''	C1'', C3'', C6'', C4''
6''	127,47	7,43 (<i>m</i> ; 2H)	H5'', H2''	C5'', OCH ₂ Ph, C2'', C4''
OCH ₂ Ph	70,13	5,1 (<i>s</i> ; 2H)	-	C2'', C6'', C1, C1''

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona.

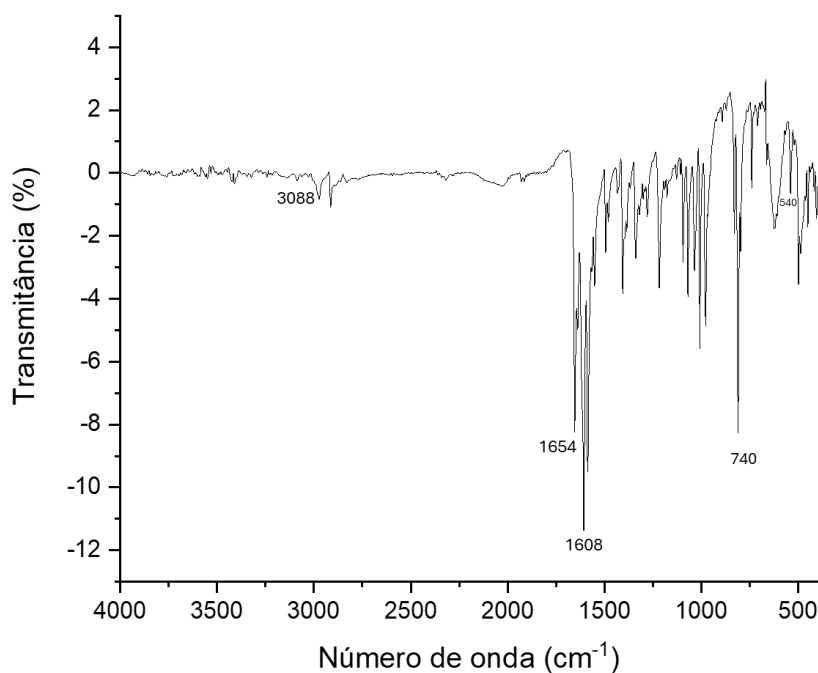
5.2.15 CH_16: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 132** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do 4-(metiltio)benzaldeído, forneceu um sólido amarelo claro com rendimento de 74,01%.

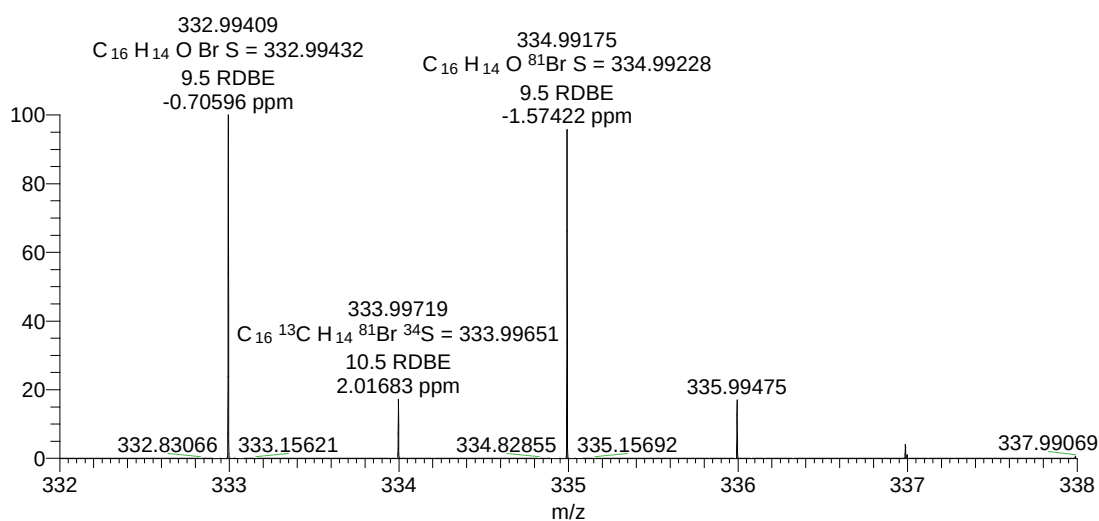
Figura 129: Estrutura química da chalcona CH_16 - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_33 (**Figura 133**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1654 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1608 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3088 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}2}\text{-H}$) e de bromo em 540 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). O espectro também indicou a presença do grupo metiltio mediante o estiramento em 740 cm^{-1} ($\nu\text{ C-S}$).

Figura 130: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₆.

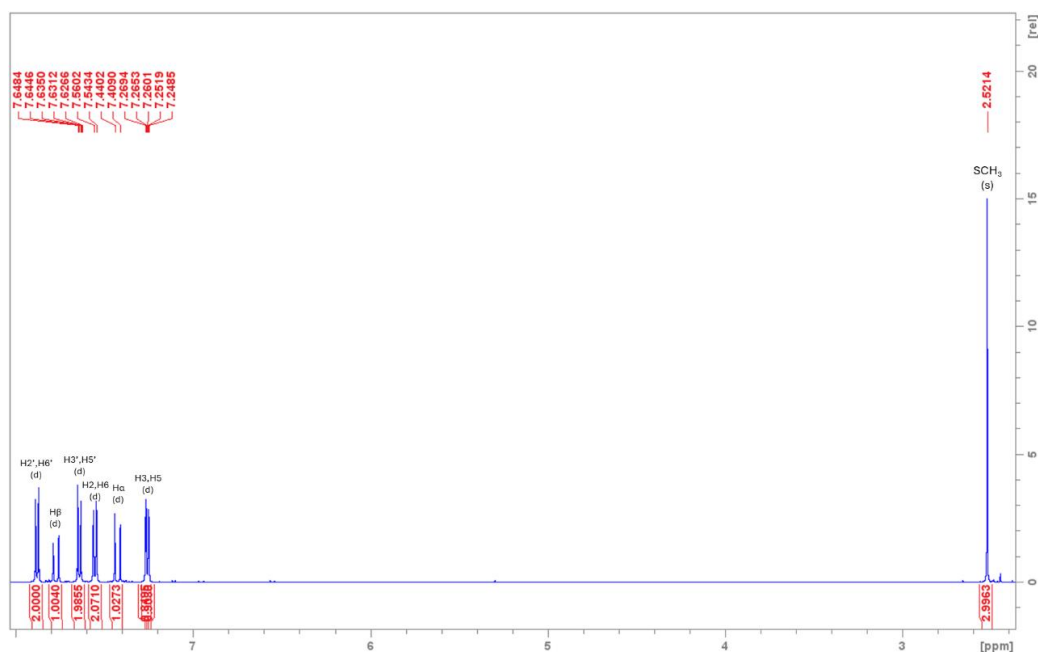
O espectro de massas obtido (**Figura 134**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 332,99409. Associado a esse espectro de RMN de ^{13}C , indicou a presença de 16 sinais de carbono, enquanto o espectro de RMN de ^1H , detectou 13 hidrogênios na molécula, corroborando com a fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrOS}$.

Figura 131: Espectro de massas da chalcona CH₁₆.

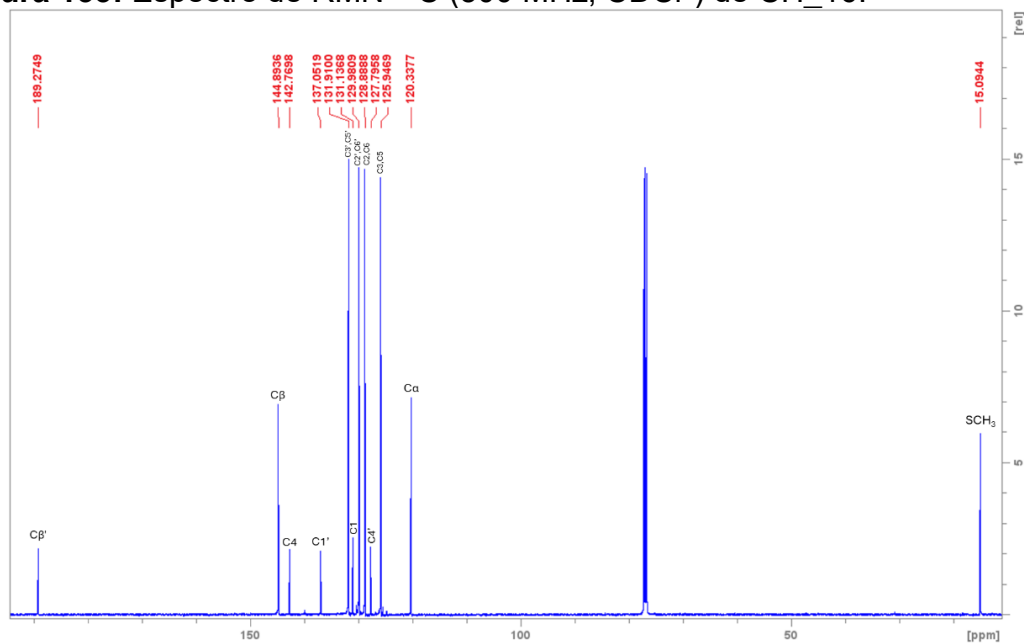
No que tange ao espectro de RMN de ^1H obtido (**Figura 135**), os dubletos em δ 7,88 e δ 7,64, ambos integrados para dois hidrogênios, são característicos

do anel benzênico A *para*-dissubstituído. Similarmente, os dubletos em δ 7,55 e δ 7,26, ambos integram para dois hidrogênios cada, são característicos do anel benzênico B *para*-dissubstituído. Ademais, o singleto em δ 2,5, que integra para três hidrogênios, confirma a presença do grupo metilmercapto. Além disso, os dubletos em δ 7,77 e δ 7,42 confirmam a presença do alceno *trans*.

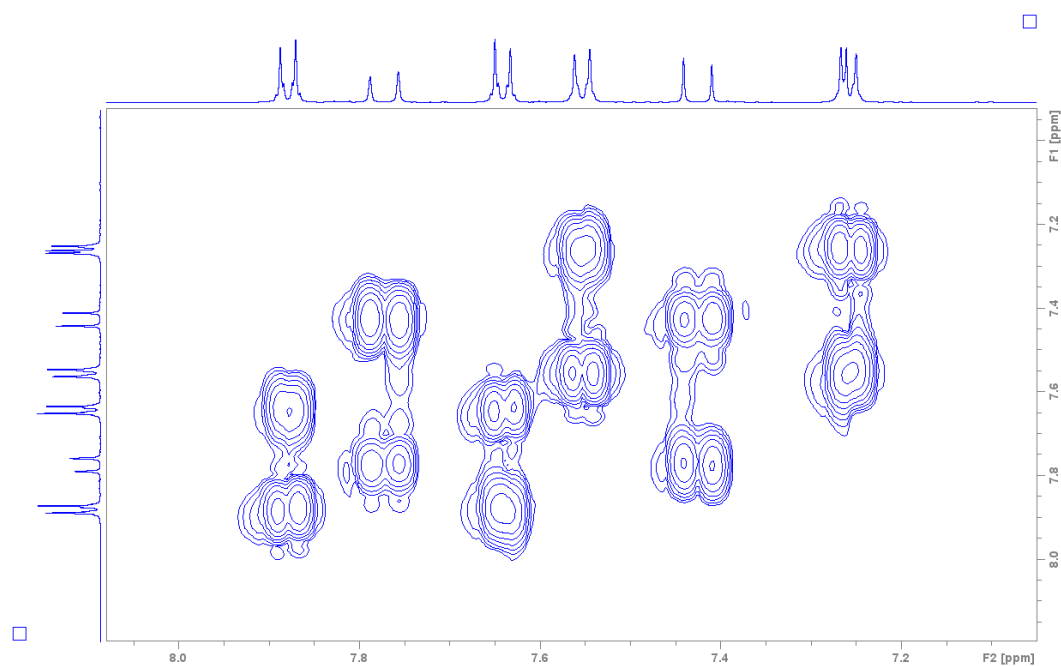
Figura 132: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₆.



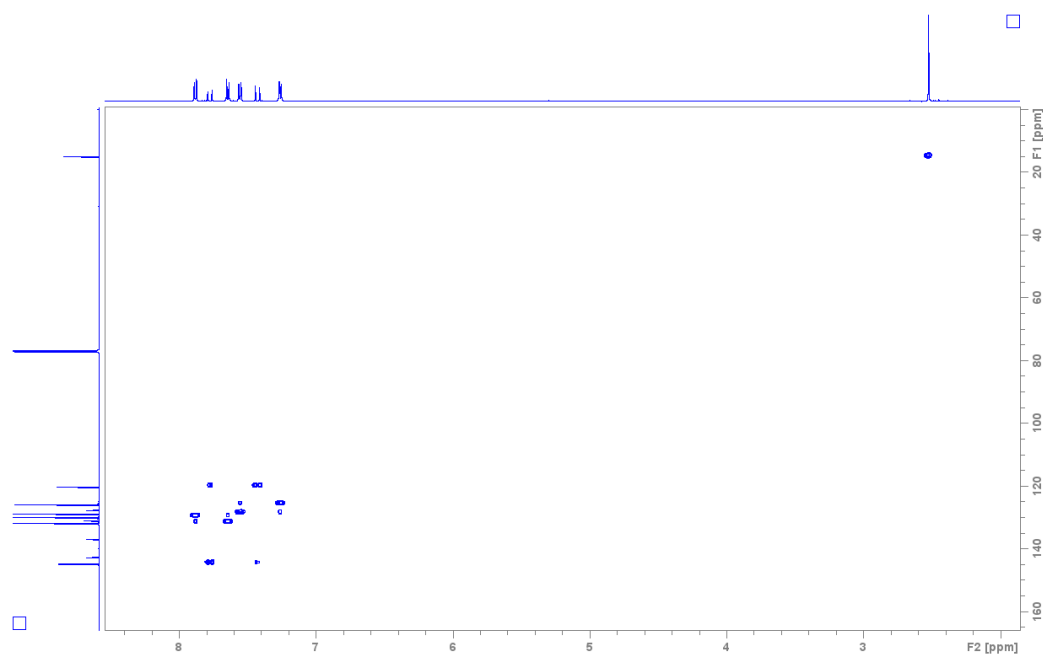
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 136**), o deslocamento de $\text{C}=\text{O}$ em 189,27 ppm, de C_α em 120,34 ppm e de C_β em 144,89 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 19**.

Figura 133: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH_16.

Avaliando o espectro COSY (**Figura 137**), o padrão de correlação de $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{6'}$ com $\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_{5'}$, respectivamente, confirma a *para*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, o padrão de correlação de H_2 e H_6 com H_3 e H_5 , respectivamente, confirma a *p*-dissubstituição do anel B. Na **Tabela 19** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 134: Mapa de contorno COSY de CH₁₆.

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 138**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 19**.

Figura 135: Mapa de contorno HSQC de CH₁₆.

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 139**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre os três hidrogênios metílicos com C4, confirma a substituição do grupo metilmercapto na posição *para* do anel B. Na **Tabela 19** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 136: Mapa de contorno HMBC de CH₁₆.

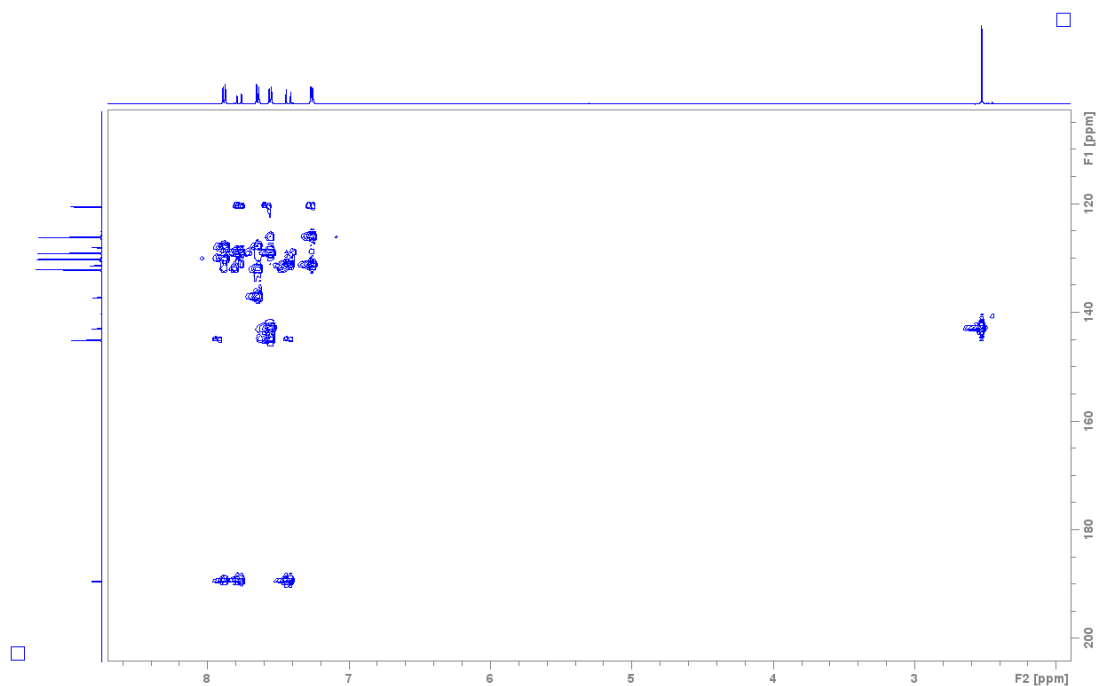


Tabela 19: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH₁₆.

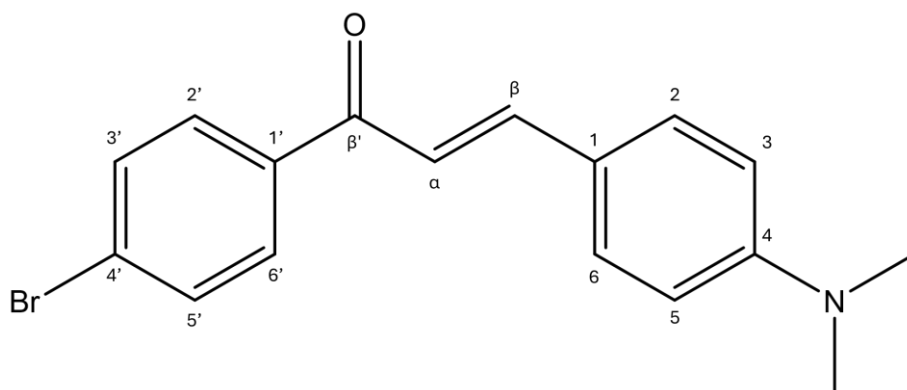
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	131,14	-	-	-
2	128,89	7,55 (<i>d</i> ; $J = 8,4$ Hz; 2H)	H3	C6, C β , C3, C4, C1
3	125,95	7,26 (<i>d</i> ; $J = 8,4$ Hz; 2H)	H2	5, C4, C2, C1
4	142,77	-	-	-
5	125,95	7,26 (<i>d</i> ; $J = 8,4$ Hz; 2H)	H6	C3, C4, C6, C1
6	128,89	7,55 (<i>d</i> ; $J = 8,4$ Hz; 2H)	H5	C2, C β , C5, C4, C1
α	120,34	7,42 (<i>d</i> ; $J = 15,7$ Hz; 1H)	H β	C1', C β ', C β , C1
β	144,89	7,77 (<i>d</i> ; $J = 15,7$ Hz; 1H)	H α	C α , C β ', C1, C2, C6
β'	189,27	-	-	-
1'	137,05	-	-	-
2'	129,98	7,88 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H3'	C4', C6', C3'
3'	131,91	7,64 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H2'	C1', C4', C2', C5'
4'	127,80	-	-	-
5'	131,91	7,64 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H6'	C1', C2', C3', C6'
6'	129,98	7,88 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H5'	C2', C4', C5'
SCH3	15,09	2,5 (s; 3H)	-	C4

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(metiltio)fenil)prop-2-en-1-ona.

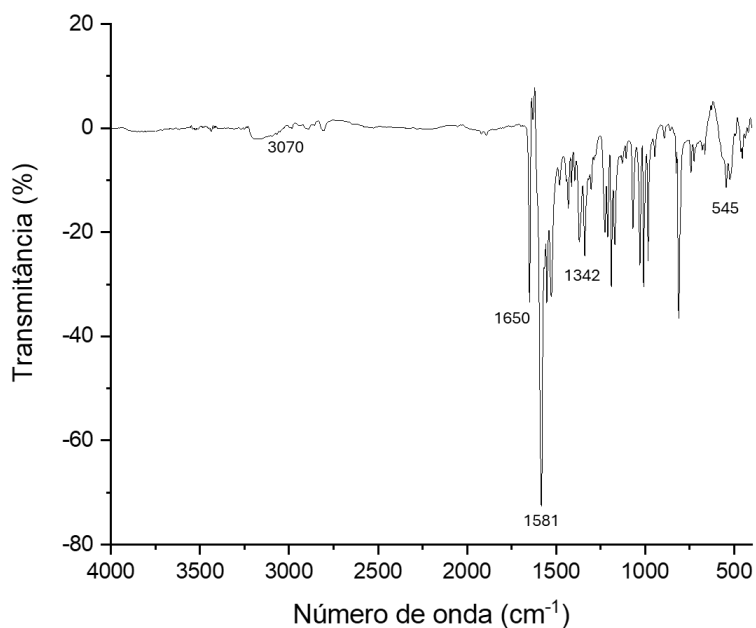
5.2.16 CH_17: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 140** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do 4-dimetilaminobenzaldeído, forneceu um sólido amarelo ouro com rendimento de 74,69%.

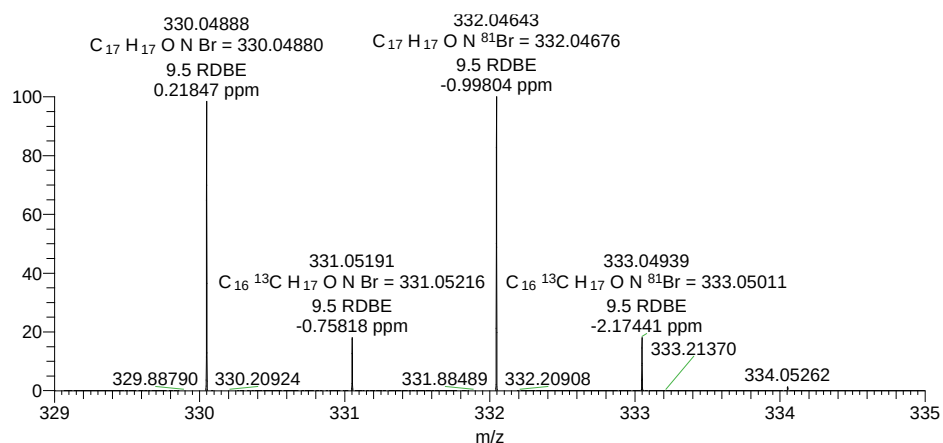
Figura 137: Estrutura química da chalcona CH_17 - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_17 (**Figura 141**) apresentou bandas características da presença de α,β -insaturada em 1650 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1581 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3070 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 545 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). O espectro também indicou a presença do grupo dimetilamino em 1342 cm^{-1} ($\nu\text{ C-N}$).

Figura 138: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₇.

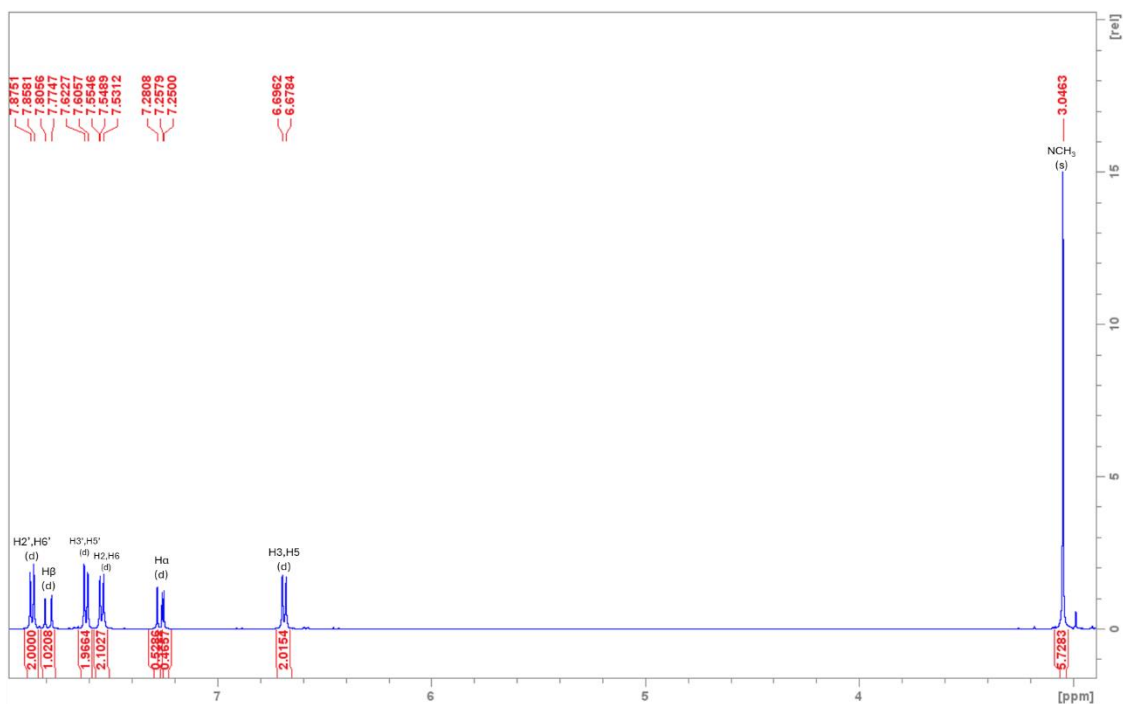
O espectro de massas obtido (**Figura 142**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 330,04888, corroborando com a fórmula molecular $C_{17}H_{16}BrNO$.

Figura 139: Espectro de massas da chalcona CH₁₇.

No que tange ao espectro de RMN de ^1H (**Figura 143**), os dubletos em δ 7,87 e δ 7,61, ambos integrados para dois hidrogênios, são característicos do anel benzênico A *para*-dissubstituído. Similarmente, os dubletos em δ 7,54 e δ 6,69, ambos integram para dois hidrogênios cada, são característicos do anel benzênico B *para*-dissubstituído. Ademais, o singlete em δ 3,04, que integra para

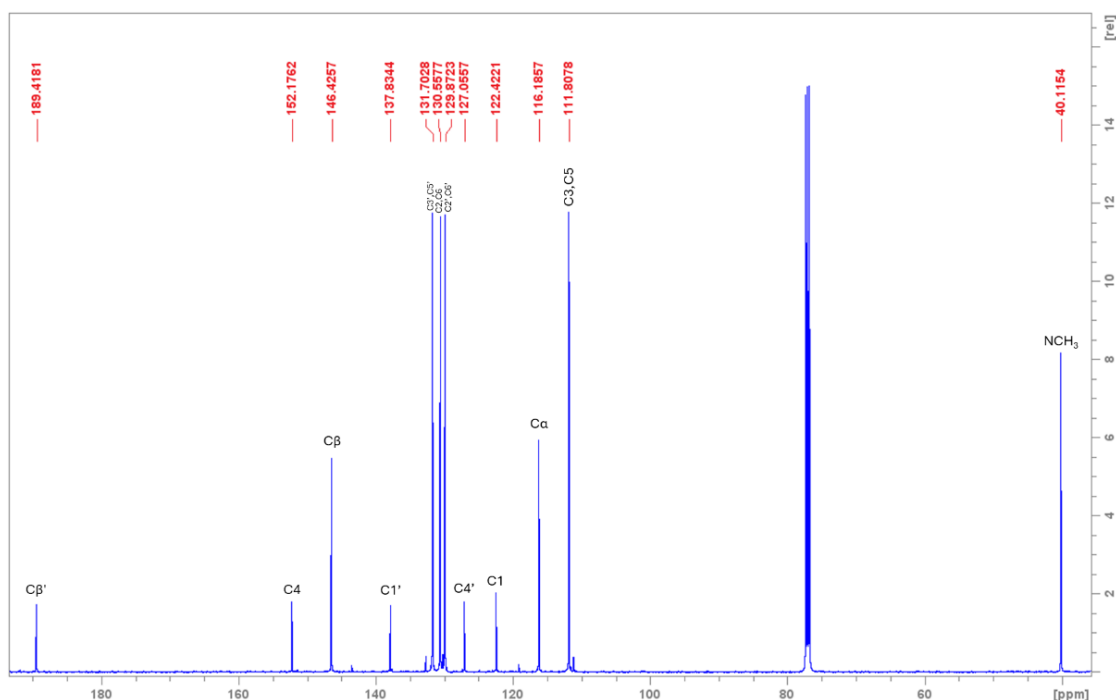
seis hidrogênios, confirma a presença do grupo dimetilamino. Além disso, os dubletos em δ 7,79 e δ 7,26 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 140: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₇.

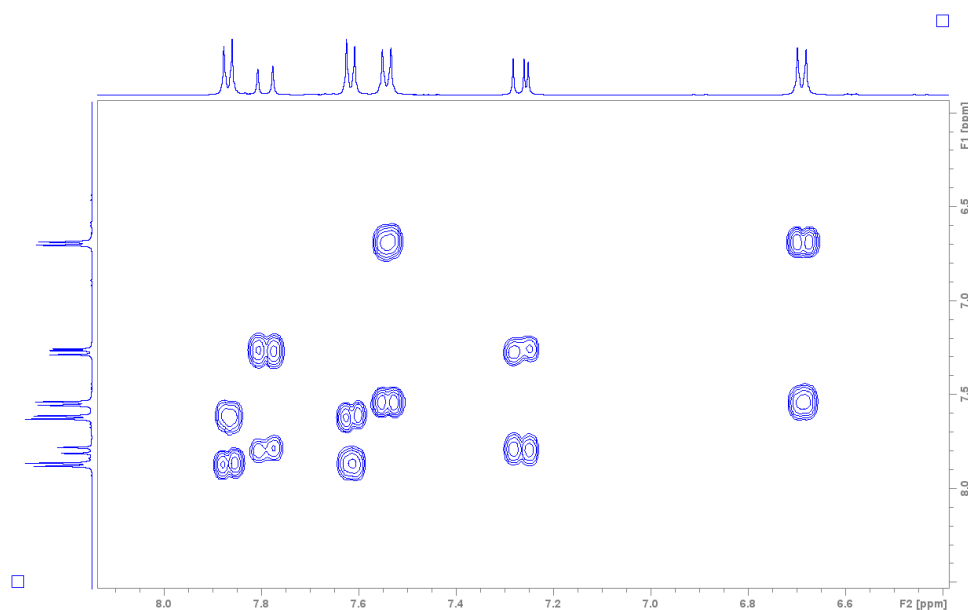


No que diz respeito aos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 144**), o deslocamento de C=O em 189,42 ppm, de C $_{\alpha}$ em 116,19 ppm e de C $_{\beta}$ em 146,43 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 20**.

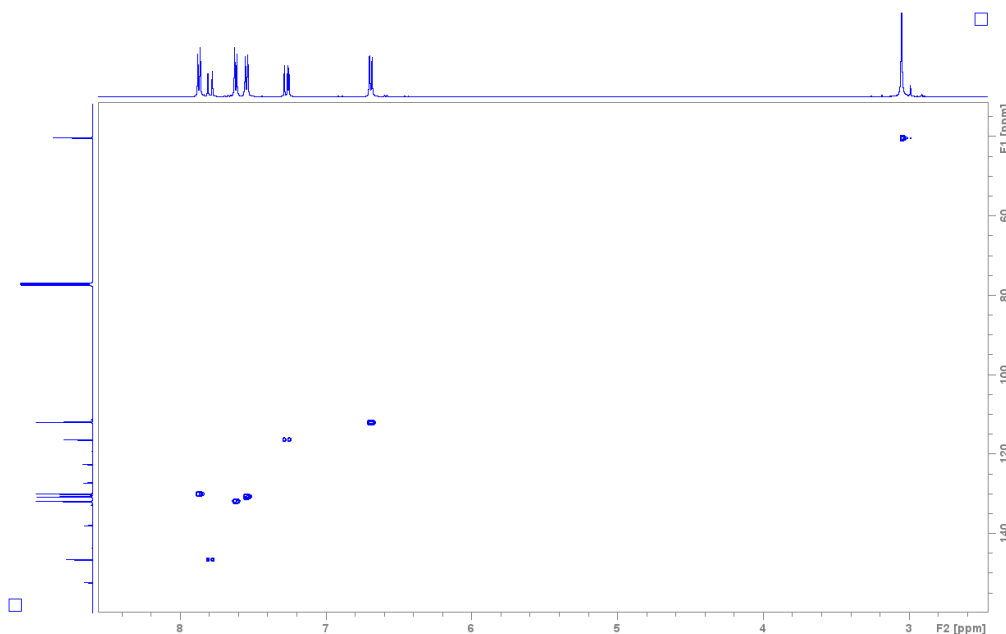
Figura 141: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₇.



Avaliando o espectro de COSY (**Figura 145**), o padrão de correlação de H2' e H6' com H3' e H5', respectivamente, confirma a *para*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, o padrão de correlação de H2 e H6 com H3 e H5, respectivamente, confirma a *p*-dissubstituição do anel B. Na **Tabela 20** são descritas todas as correlações encontradas.

Figura 142: Mapa de contorno COSY de CH₁₇.

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 146**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 20**.

Figura 143: Mapa de contorno HSQC de CH₁₇.

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 147**) permitiu confirmar o padrão de

conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre os seis hidrogênios metílicos com C4 confirma a substituição do grupo dimetilamino na posição *para* do anel B. Na **Tabela 20** são descritas todas as correlações encontradas.

Figura 144: Mapa de contorno HMBC de CH₁₇.

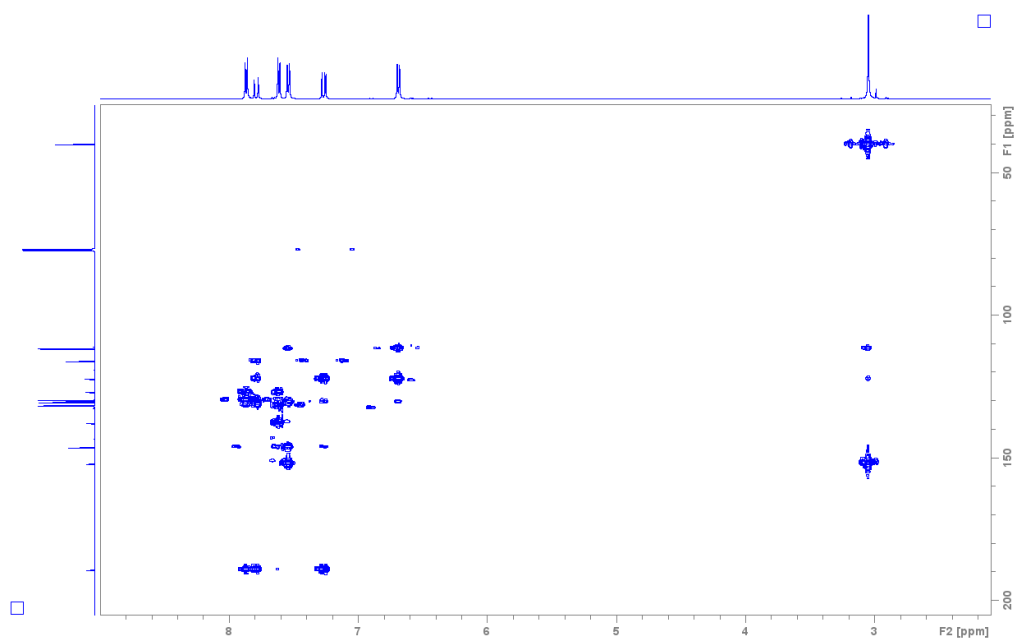


Tabela 20: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_17.

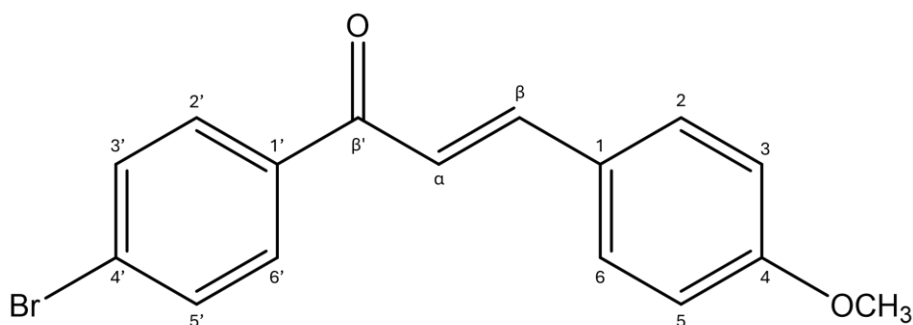
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	122,42	-	-	-
2	130,56	7,54 (<i>d</i> ; $J = 8,9 \text{ Hz}$; 2H)	H3	C3, C6, C β , C4, C1
3	111,81	6,69 (<i>d</i> ; $J = 8,9 \text{ Hz}$; 2H)	H2	C5, C1, C2, C4
4	152,18	-	-	-
5	111,81	6,69 (<i>d</i> ; $J = 8,9 \text{ Hz}$; 2H)	H6	C3, C1, C6, C4
6	130,56	7,54 (<i>d</i> ; $J = 8,9 \text{ Hz}$; 2H)	H5	C5, C2, C β , C4, C1
α	116,19	7,26 (<i>d</i> ; $J = 15,4 \text{ Hz}$; 1H)	H β	C1, C β' , β
β	146,43	7,79 (<i>d</i> ; $J = 15,4 \text{ Hz}$; 1H)	H α	C α , C β' , C6, C2, C1
β'	189,42	-	-	-
1'	137,83	-	-	-
2'	129,87	7,87 (<i>d</i> ; $J = 8,4 \text{ Hz}$; 2H)	H3'	C4', C6', C3', C β'
3'	131,70	7,61 (<i>d</i> ; $J = 8,4 \text{ Hz}$; 2H)	H2'	C4', C5', C1', C2'
4'	127,06	-	-	-
5'	131,70	7,61 (<i>d</i> ; $J = 8,4 \text{ Hz}$; 2H)	H6'	C4', C3', C1', C6'
6'	129,87	7,87 (<i>d</i> ; $J = 8,4 \text{ Hz}$; 2H)	H5'	C4', C2', C5', β'
NCH ₃	40,12	3,04 (s; 6H)	-	C4

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona.

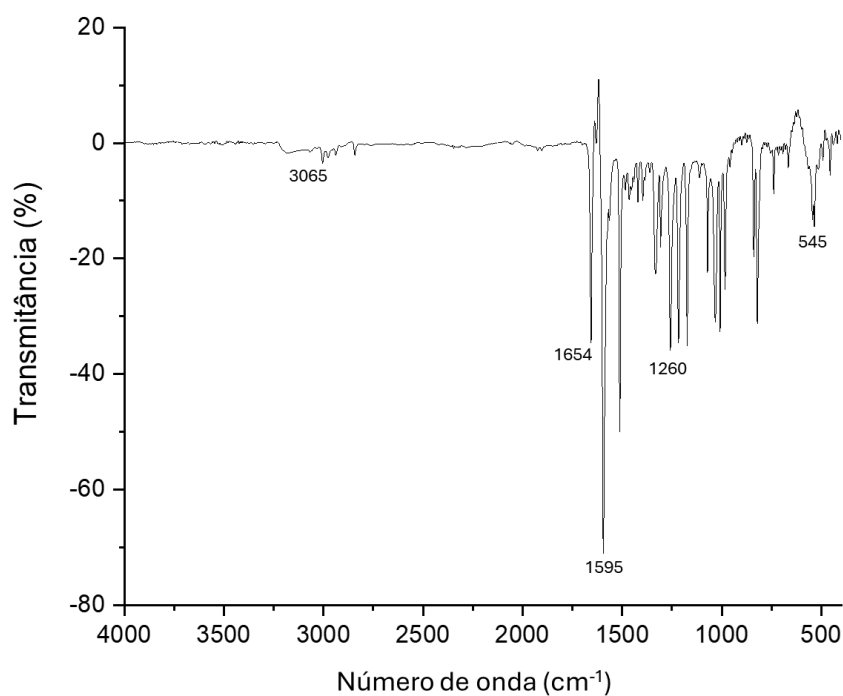
5.2.17 CH_18: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 148** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do anisaldeído, forneceu um sólido branco com rendimento de 72,52%.

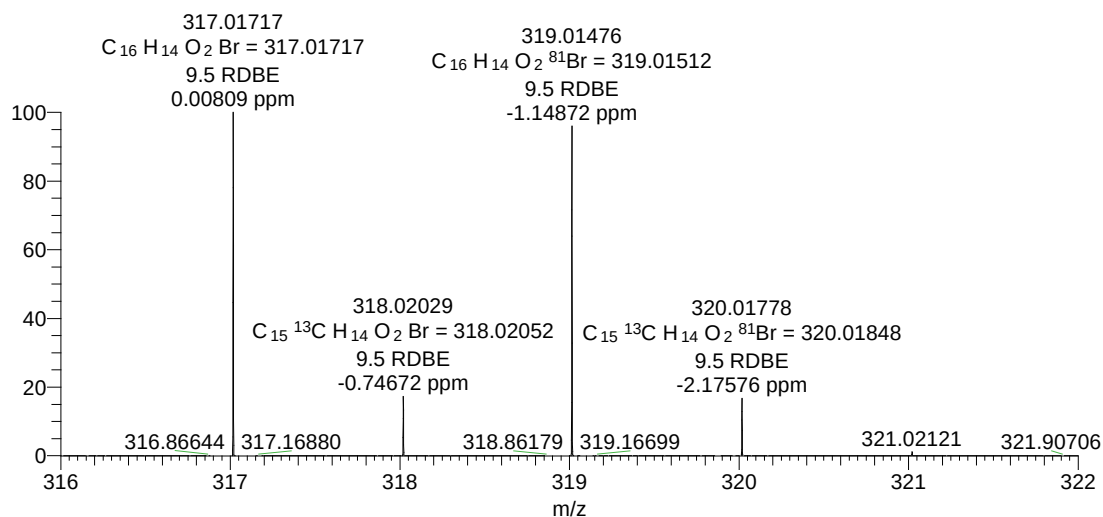
Figura 145: Estrutura química da chalcona CH_18 - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_18 (**Figura 149**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1654 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1595 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3065 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 545 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). O espectro também indicou a presença de metoxila em 1260 cm^{-1} ($\nu\text{ C-O-C}$).

Figura 146: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₈.

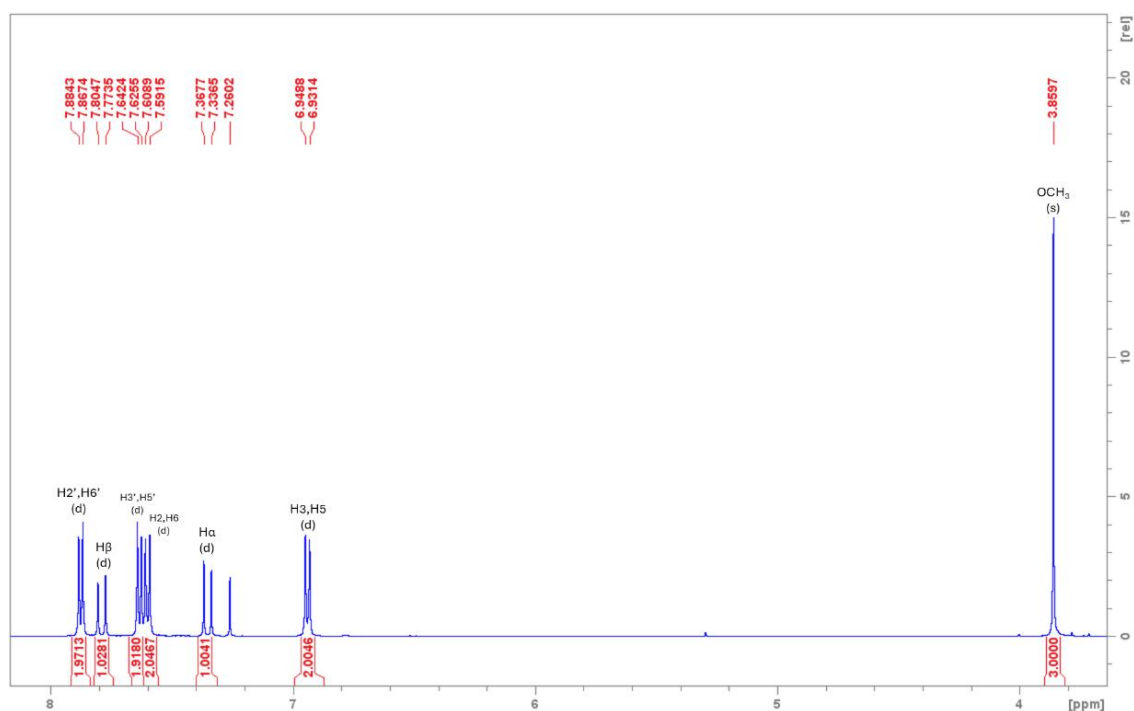
O espectro de massas obtido (**Figura 150**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 317,01717, corroborando com a fórmula molecular $C_{16}H_{13}BrO_2$.

Figura 147: Espectro de massas da chalcona CH₁₈.

No que tange ao espectro de RMN de ^1H (**Figura 151**), os dubletos em δ 7,88 e δ 7,64, ambos integrados para dois hidrogênios, são característicos do anel benzênico *A para*-dissubstituído. Similarmente, os dubletos em δ 7,60 e δ

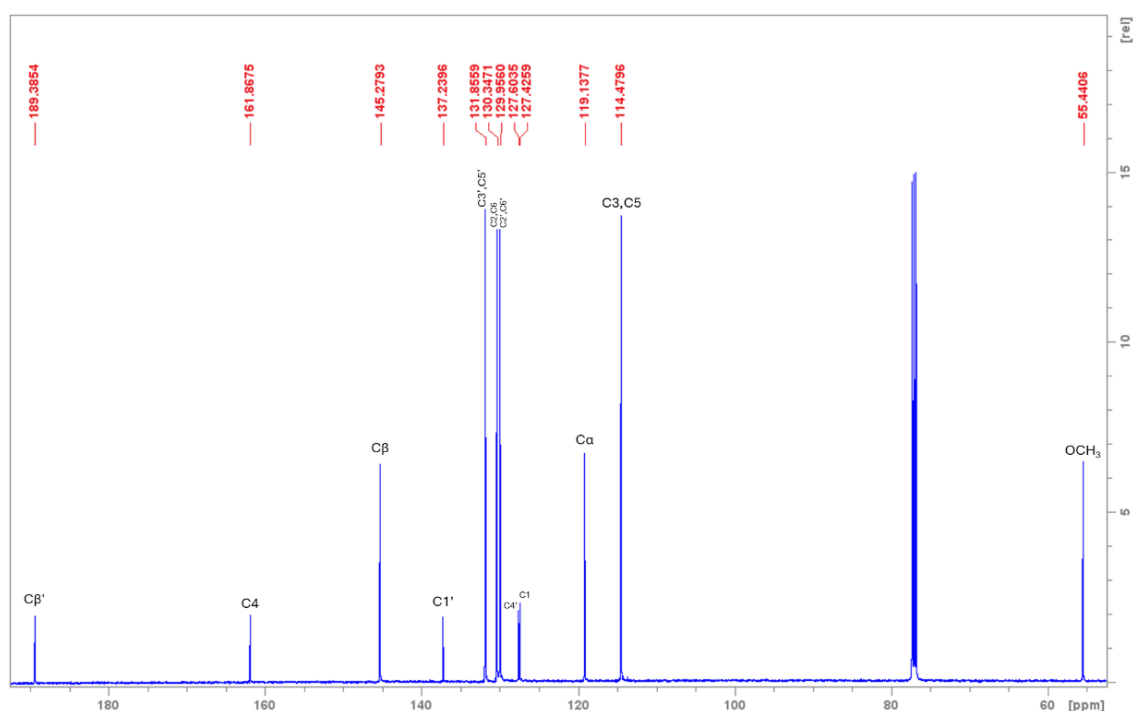
6,94, ambos integrados para dois hidrogênios cada, são característicos do anel benzênico B *para*-disubstituído. Ademais, o singlete em δ 3,86, que integra para três hidrogênios, confirma a presença do grupo metóxi. Além disso, os dubletos em δ 7,79 e δ 7,35 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 148: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₈.

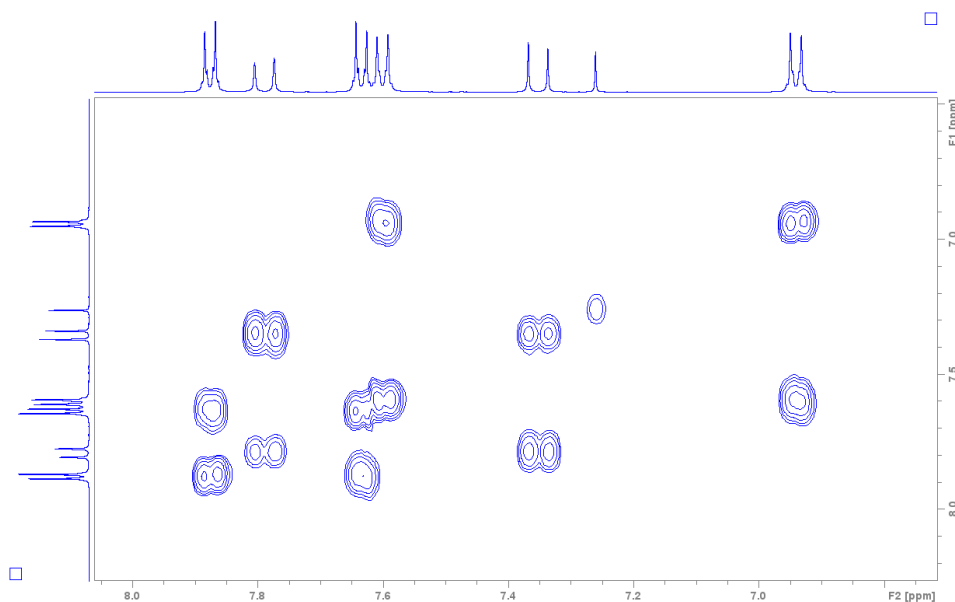


No que diz respeito ao espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 152**), o deslocamento de C=O em 189,39 ppm, de C_α em 119,14 ppm e de C_β em 146,28 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 21**.

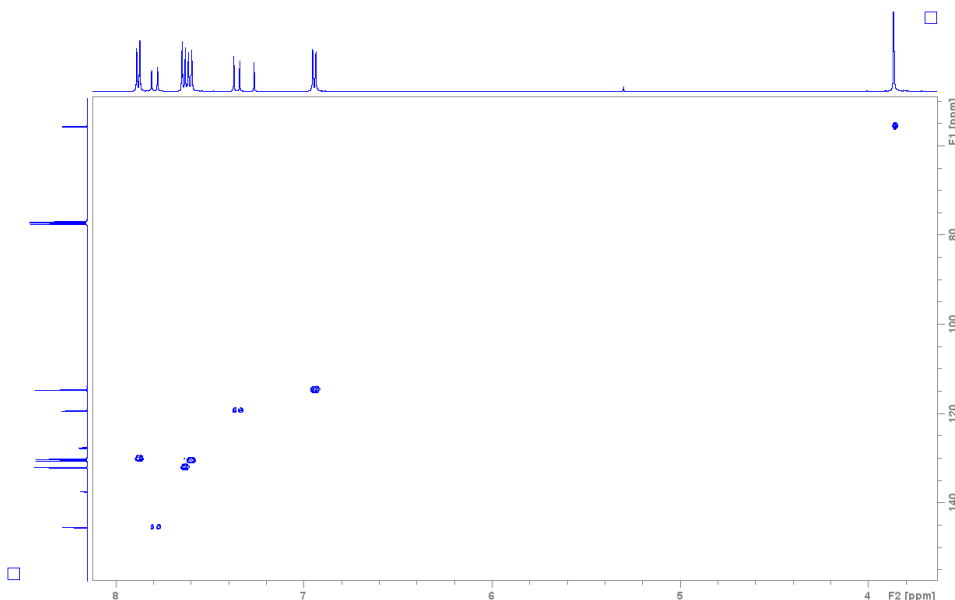
Figura 149: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₈.



Avaliando o espectro de COSY (**Figura 153**), o padrão de correlação de H2' e H6' com H3' e H5', respectivamente, confirma a *para*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, o padrão de correlação de H2 e H6 com H3 e H5, respectivamente, confirma a *p*-dissubstituição do anel B. Na **Tabela 21** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 150: Mapa de contorno COSY de CH₁₈.

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 154**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 21**.

Figura 151: Mapa de contorno HSQC de CH₁₈.

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 155**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com Cβ' permitiu a

confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre os três hidrogênios metílicos com C4 confirma a substituição da metoxila na posição *para* do anel B. Na **Tabela 21** são descritas todas as correlações encontradas.

Figura 152: Mapa de contorno HMBC de CH₁₈.

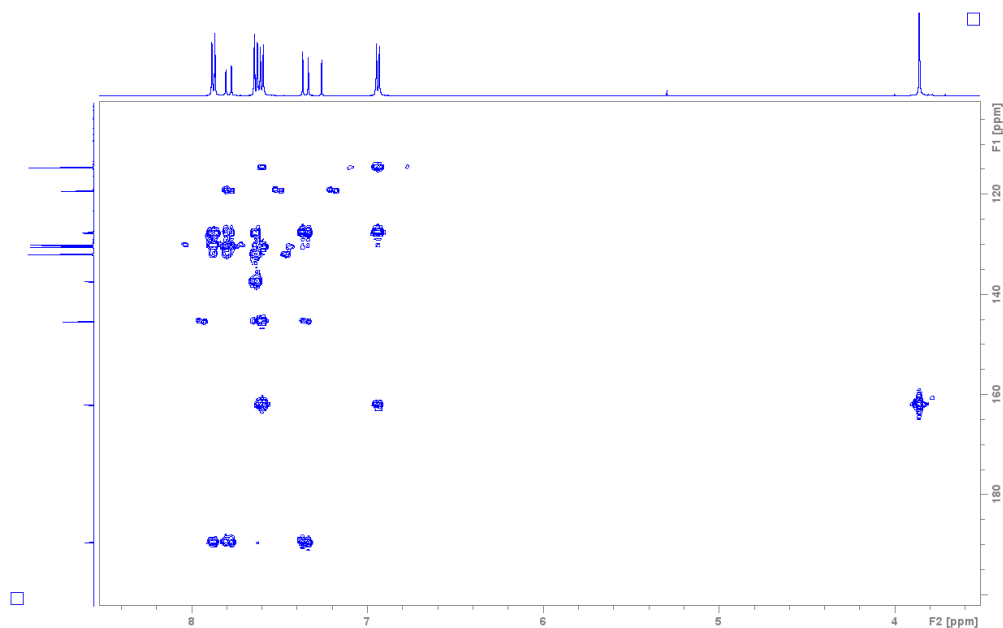


Tabela 21: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_18.

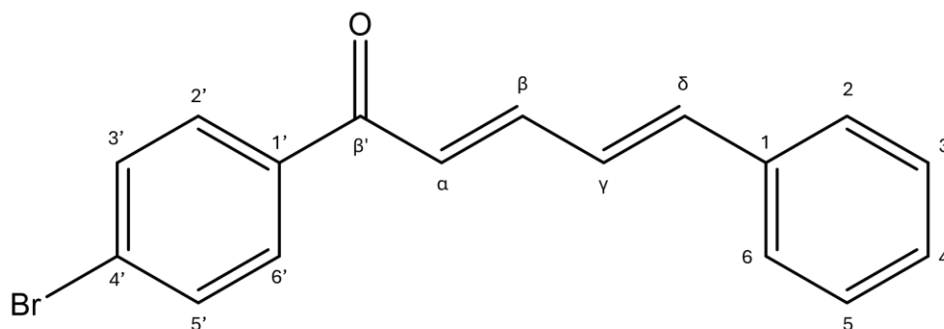
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	127,43	-	-	-
2	130,35	7,60 (<i>d</i> ; $J = 8,8$ Hz; 2H)	H3	C4, C β , C6, C3
3	114,48	6,94 (<i>d</i> ; $J = 8,8$ Hz; 2H)	H2	C5, C1, C4, C2
4	161,87	-	-	-
5	114,48	6,94 (<i>d</i> ; $J = 8,8$ Hz; 2H)	H6	C3, C1, C4, C6
6	130,35	7,60 (<i>d</i> ; $J = 8,8$ Hz; 2H)	H5	C4, C β , C2, C5
α	119,14	7,35 (<i>d</i> ; $J = 15,7$ Hz; 1H)	H β	C1, C β , C β'
β	145,28	7,79 (<i>d</i> ; $J = 15,7$ Hz; 1H)	H α	C α , C1, C2, C6, C β'
β'	189,39	-	-	-
1'	137,24	-	-	-
2'	129,96	7,88 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H3'	C4', C6', C3', C β'
3'	131,86	7,64 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H2'	C4', C2', C5', C1'
4'	127,60	-	-	-
5'	131,86	7,64 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H6'	C4', C6', C3', C1'
6'	129,96	7,88 (<i>d</i> ; $J = 8,6$ Hz; 2H)	H5'	C4', C2', C5', C β'
4-OCH ₃	55,44	3,86 (s, 3H)	-	C4

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.

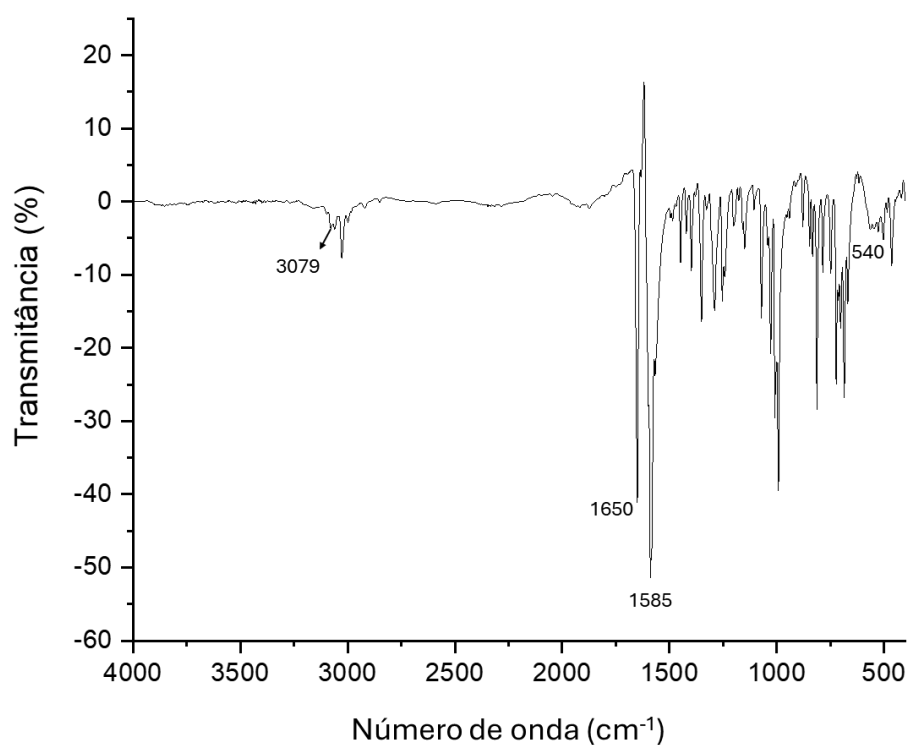
5.2.18 CH_19: (2E,4E)-1-(4-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona

A síntese deste composto **Figura 156** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do cinamaldeído, forneceu um sólido amarelo ouro com rendimento de 59,74%.

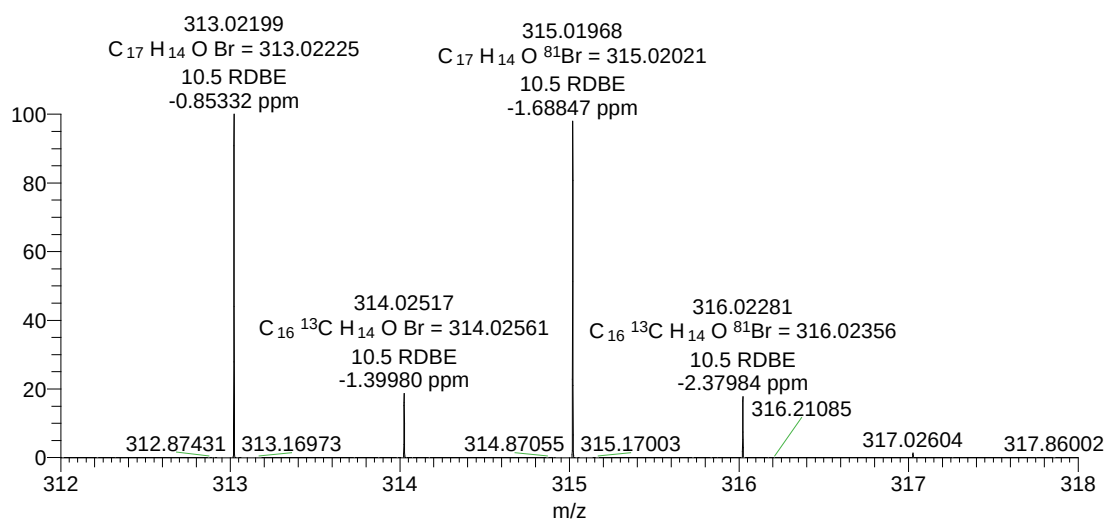
Figura 153: Estrutura química da chalcona CH_19 - (2E,4E)-1-(4-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_19 (**Figura 157**) apresentou bandas características da presença de α,β -insaturada em 1650 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alkenos *trans* em 1585 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3079 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}2}\text{-H}$) e de bromo em 540 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$).

Figura 154: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₁₉.

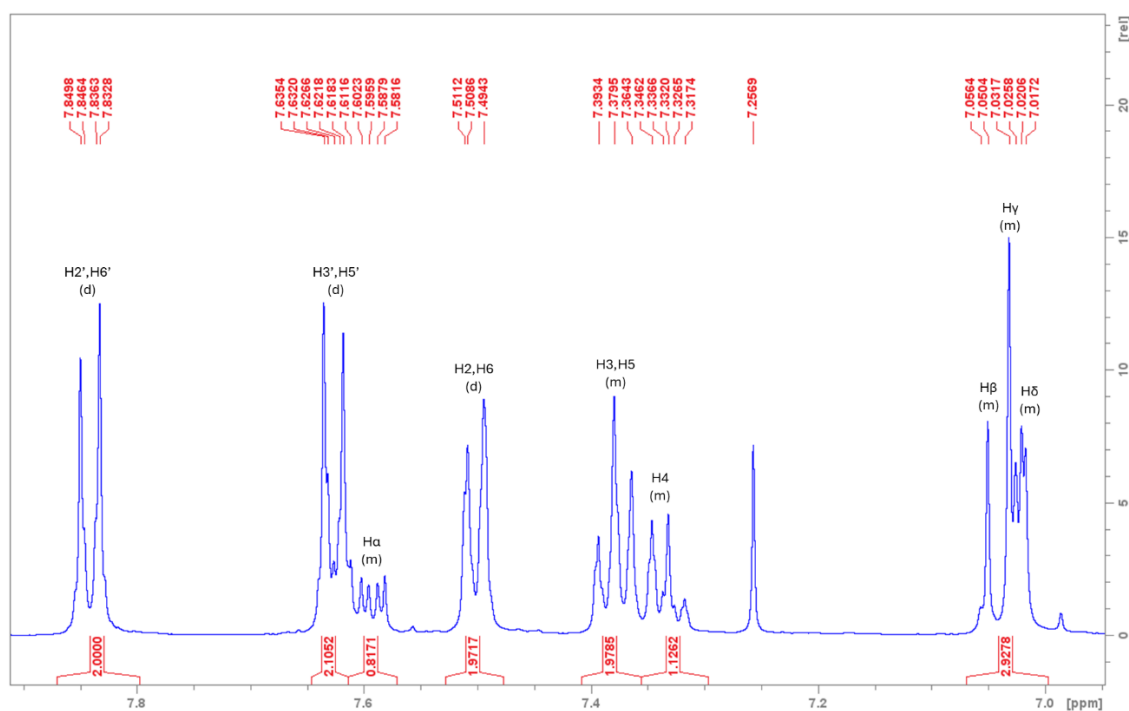
O espectro de massas obtido (**Figura 158**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 313,02225, corroborando com a fórmula molecular $C_{17}H_{13}BrO$.

Figura 155: Espectro de massas da chalcona CH₁₉.

No que tange ao espectro de RMN de ^1H (**Figura 159**), os dubletos em δ 7,85 e δ 7,63, ambos integram para dois hidrogênios, são característicos do anel

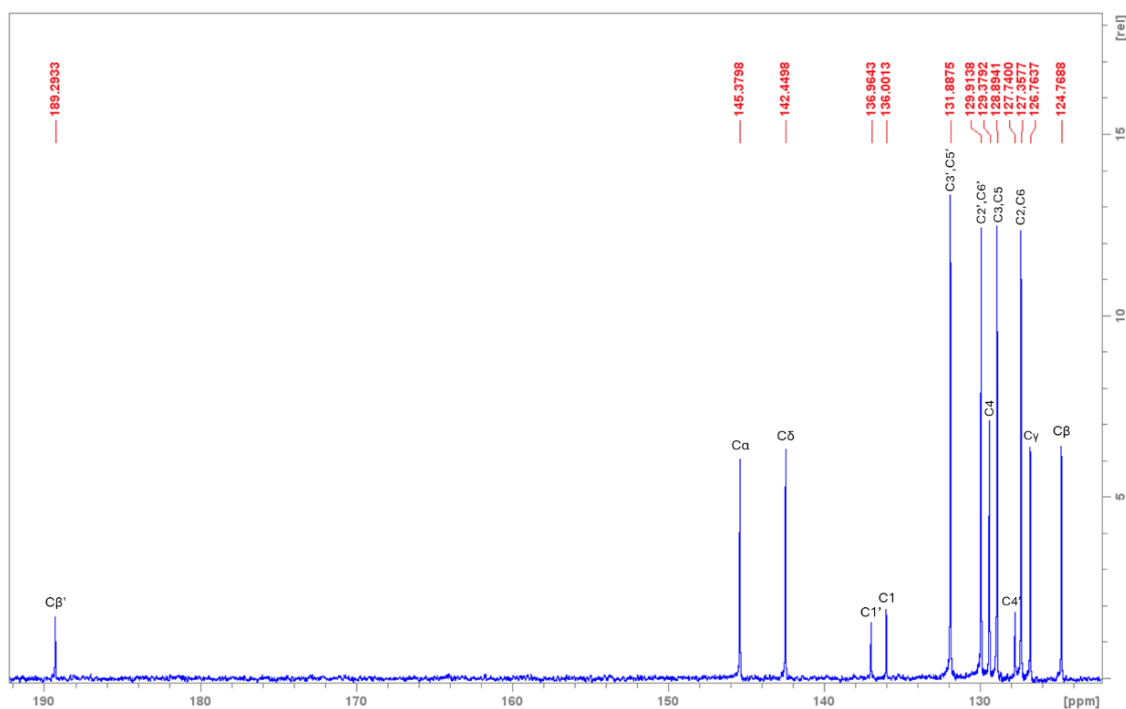
benzênico A *para*-dissubstituído. Similarmente, os sinais em δ 7,50 e δ 7,38, ambos integram para dois hidrogênios cada, são característicos do anel benzênico B *para*-dissubstituído. Ademais, os multipletos em δ 7,61, δ 7,03 e δ 7,02 confirmam a presença dos dois alcenos *trans*.

Figura 156: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₉.



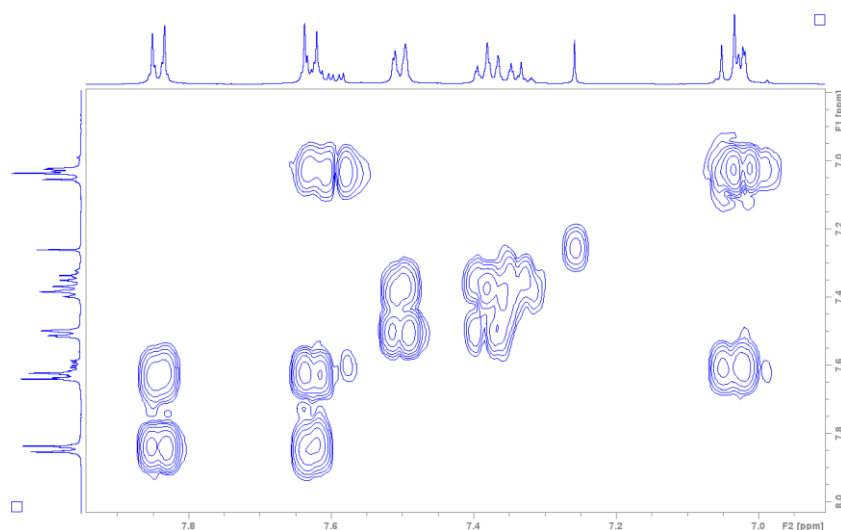
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 160**), o deslocamento de C=O em 189,39 ppm, de C_α em 124,77 ppm e de C_β em 145,38 ppm, C_γ em 126,76, C_δ em 142,45 confirmam a presença da carbonila α,β e γ,δ-insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 22**.

Figura 157: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₁₉.



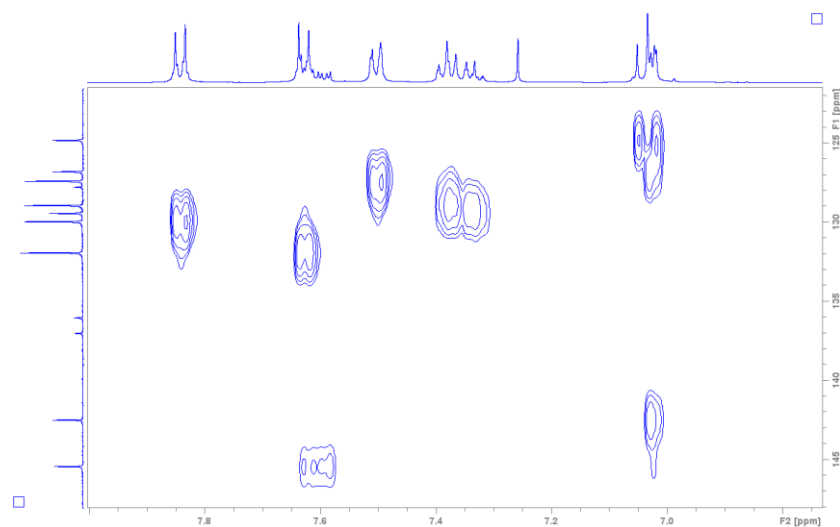
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 161**), o padrão de correlação de H2' e H6' com H3' e H5', respectivamente, confirma a *para*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, as correlações entre os hidrogênios alcênicos Hβ com Hα e Hγ, bem como Hγ com Hβ e Hδ. Além disso, é possível notar a correlação de H3, H4 e H5, atribuídos ao multipeto em 7,43 ppm, com H2 e H6, atribuídos ao multipeto em 7,65 ppm, corroborando para a elucidação da conectividade do anel B. Na **Tabela 22** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 158: Mapa de contorno COSY de CH₁₉.

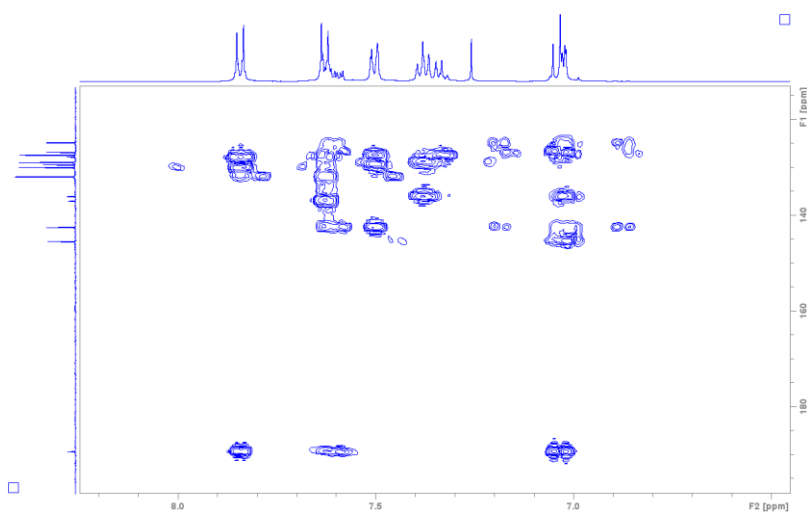


O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 162**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 22**.

Figura 159: Mapa de contorno HSQC de CH₁₉.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 163**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto pelas técnicas descritas anteriormente. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H δ com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C δ ao C1 do anel benzênico B.

Figura 160: Mapa de contorno HMBC de CH₁₉.**Tabela 22:** Dados de RMN ¹H, ¹³C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl₃ da chalcona CH₁₉.

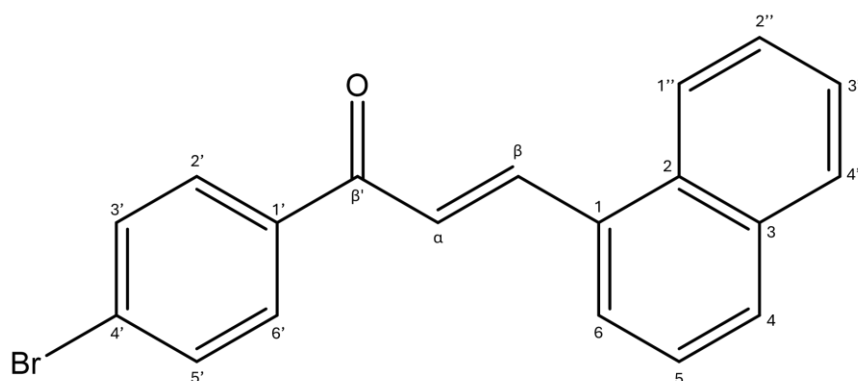
C	δ _C (ppm)	δ _H (ppm)	COSY	HMBC
1	136,00	-	-	-
2	127,36	7,50 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,8 Hz; 2H)	H3	C6, C4, Cδ, C1, C3
3	128,89	7,40 (<i>m</i> ; 2H)	H2	C5, C1, C2, C4
4	129,38	7,30 (<i>m</i> ; 1H)	H3, H5	C2, C6, C3, C5
5	128,89	7,40 (<i>m</i> ; 2H)	H6	C3, C1, C6, C4
6	127,36	7,50 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7,8 Hz; 2H)	H5	C2, C4, Cδ, C1, C5
α	145,38	7,61 (<i>m</i> ; 1H)	Hβ	Cγ, Cβ'
β	124,77	7,03 (<i>m</i> ; 1H)	Hα, Hγ	Cδ, Cβ'
β'	189,29	-	-	-
γ	126,76	7,03 (<i>m</i> ; 1H)	Hβ, Hδ	C1, Cα
δ	142,45	7,02 (<i>m</i> ; 1H)	Hγ	Cβ, C2, C6
1'	136,96	-	-	-
2'	129,91	7,85 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 8,5 Hz; 2H)	H3'	C4', C6', C3'
3'	131,89	7,63 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 8,5 Hz; 2H)	H2'	C4', C5', C1'
4'	127,74	-	-	-
5'	131,89	7,63 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 8,5 Hz; 2H)	H6'	C3', C1', C3'
6'	129,91	7,85 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 8,5 Hz; 2H)	H5'	C2', C6', C5'

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (2*E*,4*E*)-1-(4-bromofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona.

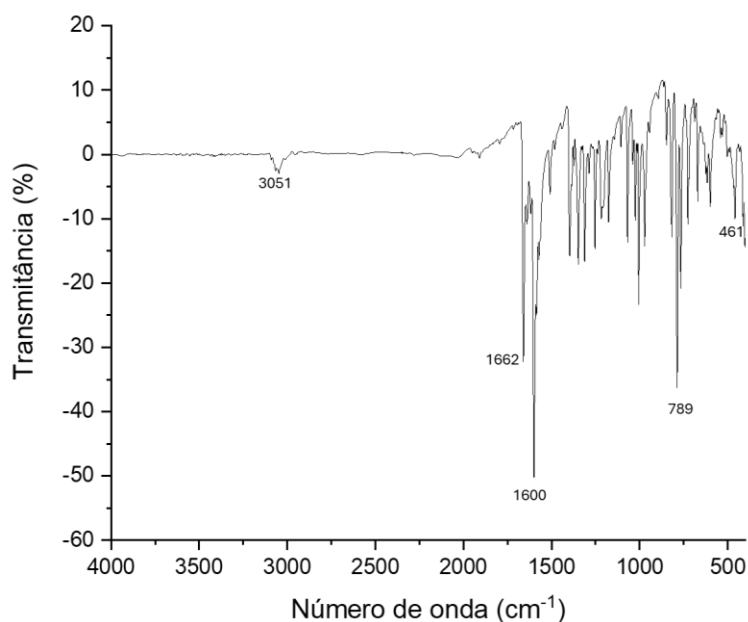
5.2.19 CH_20: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 164** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do naftaldeído, forneceu um sólido amarelo claro com rendimento de 75,50%.

Figura 161: Estrutura química da chalcona CH_20 - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona.



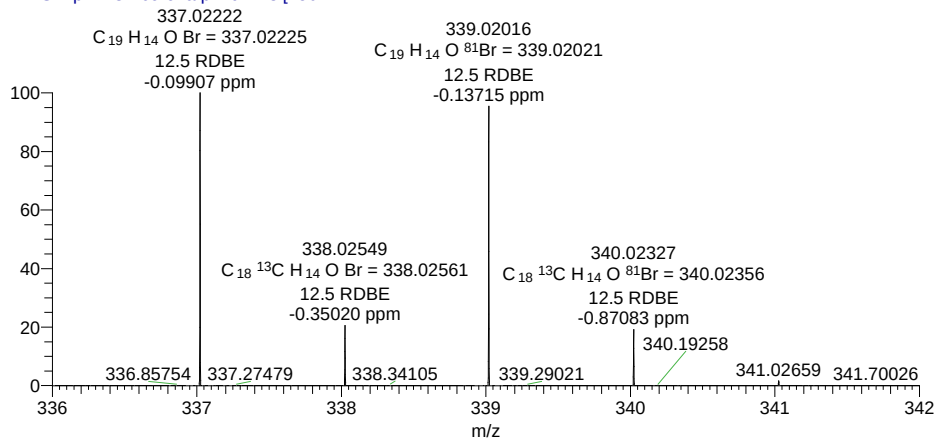
O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_20 (**Figura 165**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1662 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1600 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3051 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 461 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). Enquanto a banda 789 cm^{-1} ($\nu\text{ C-H}$) está associado ao naftaleno presente no lado B da molécula.

Figura 162: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₂₀.

O espectro de massas obtido (**Figura 166**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 337,02222, corroborando com a fórmula molecular C₁₉H₁₃BrO.

Figura 163: Espectro de massas da chalcona CH₂₀.

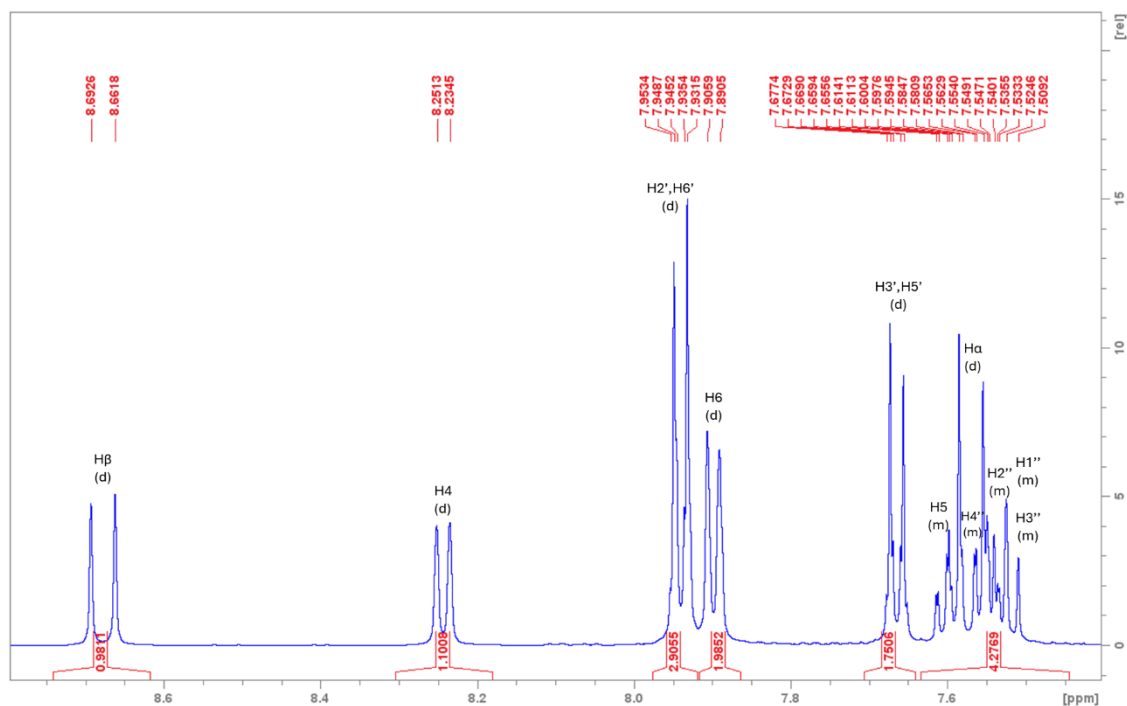
APPI (+)_THF_T8 #118-205 RT: 3.03-3.79 AV: 88 SB: 103 0.01-0.90 NL: 1.60E8
T: FTMS + p APCI Icorona.pi Full ms [150].



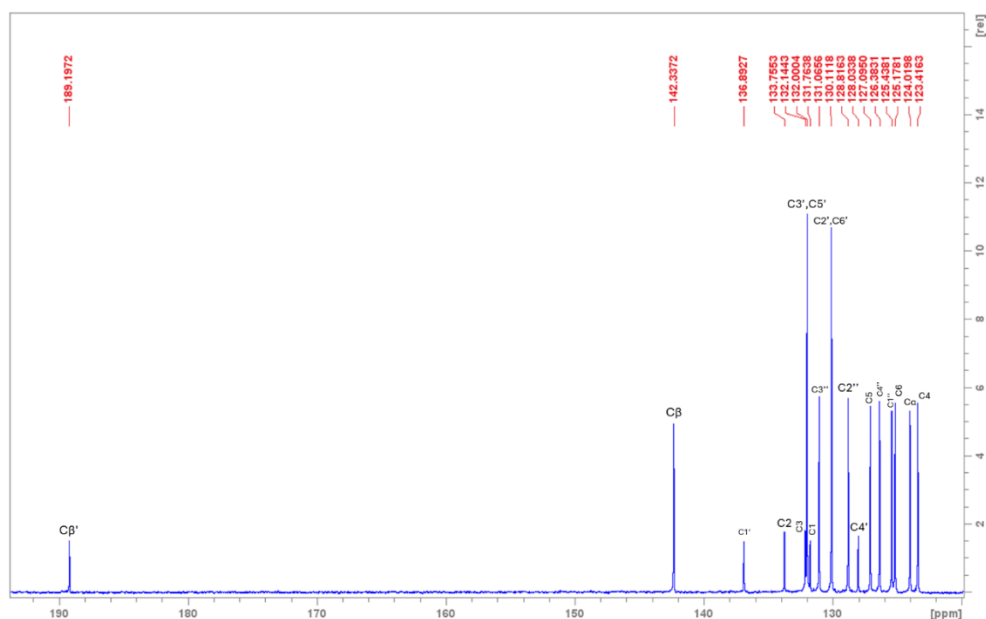
No que tange ao espectro de RMN de ¹H obtido (**Figura 167**), os dubletos em δ 7,94 e δ 7,66, ambos integrados para dois hidrogênios, são característicos do anel benzênico A *para*-dissubstituído. Os dubletos em δ 8,24, δ 7,90 ppm e δ 7,50, bem como os multipletos entre δ 7,50 e δ 7,59 confirmam a presença do

grupo naftalênico. Além disso, os dubletos em δ 8,67 e δ 7,57 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 164: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₂₀.

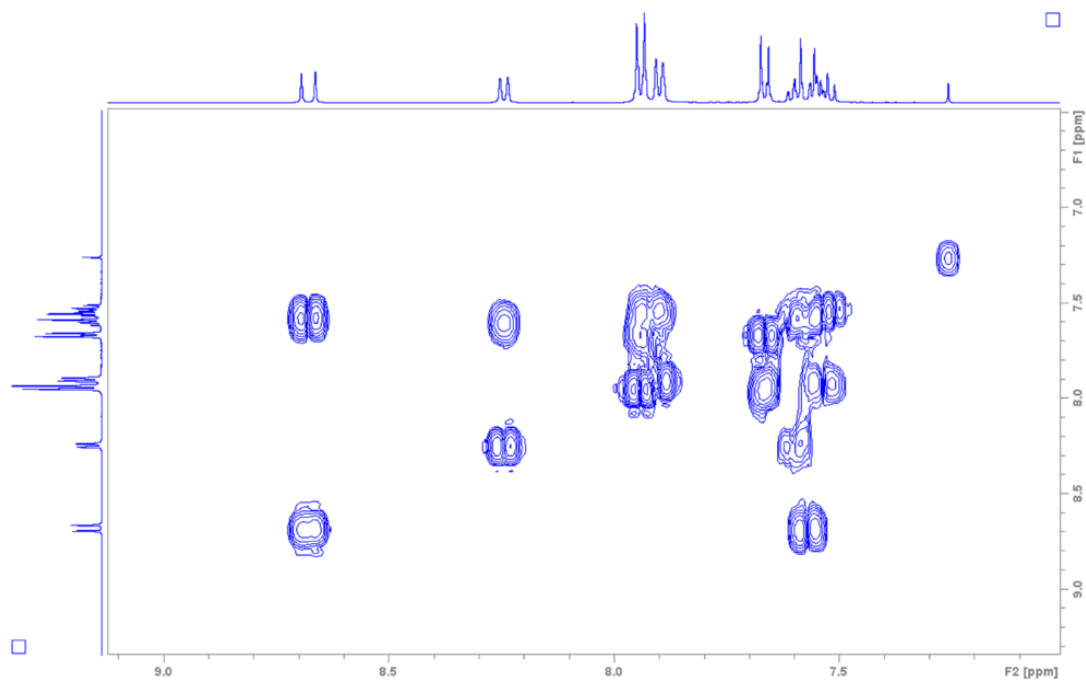


No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 168**), o deslocamento de C=O em 189,20 ppm, de C $_{\alpha}$ em 124,02 ppm e de C $_{\beta}$ em 142,34 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 23**.

Figura 165: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₂₀.

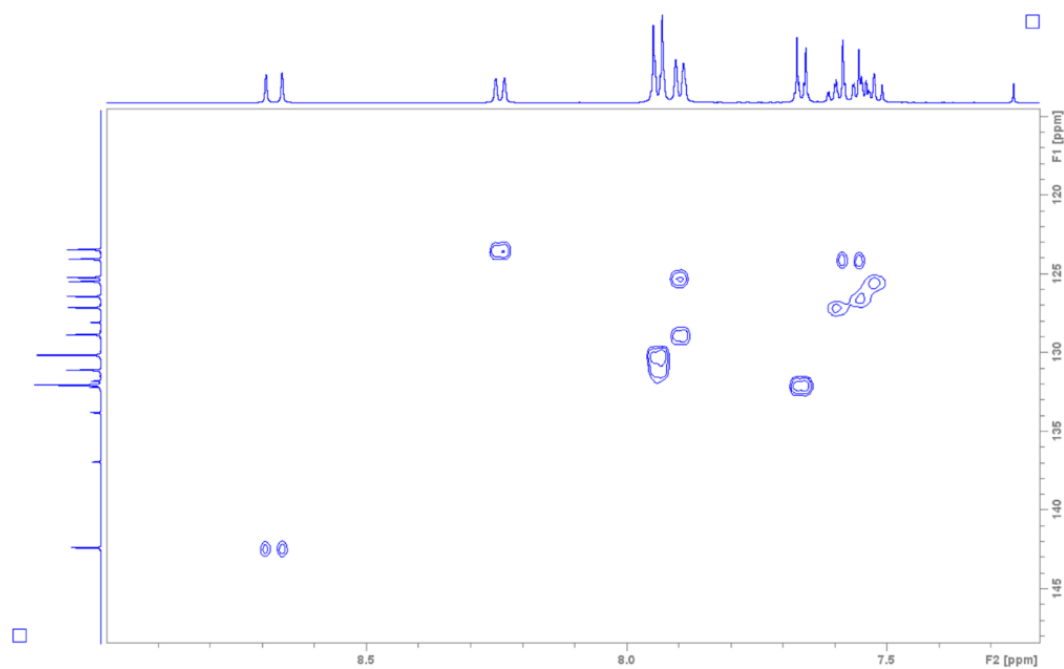
Avaliando o espectro COSY (**Figura 169**), o padrão de correlação de H2' e H6' com H3' e H5', respectivamente, confirma a *para*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, a correlação de H5 com H4 e H6, bem como as correlações entre H1'' e H5'' com H-2'' e H3'', de H2'' com H1'', H3'' e H4'', e de H3'' com H1'', H2'' e H4'', confirmam a conectividade do grupo naftalênico. Na **Tabela 23** são descritas todas as correlações encontradas no espectro COSY.

Figura 166: Mapa de contorno COSY de CH₂₀.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 170**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 23**.

Figura 167: Mapa de contorno HSQC de CH₂₀.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 171**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto pelas técnicas descritas anteriormente. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustentam atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre H1'' com C1, C2 e C3, e de H4'' com C2, C3 e C4, confirma o padrão de conectividade do grupo naftalênico. Na **Tabela 23** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 168: Mapa de contorno HMBC de CH₂₀.

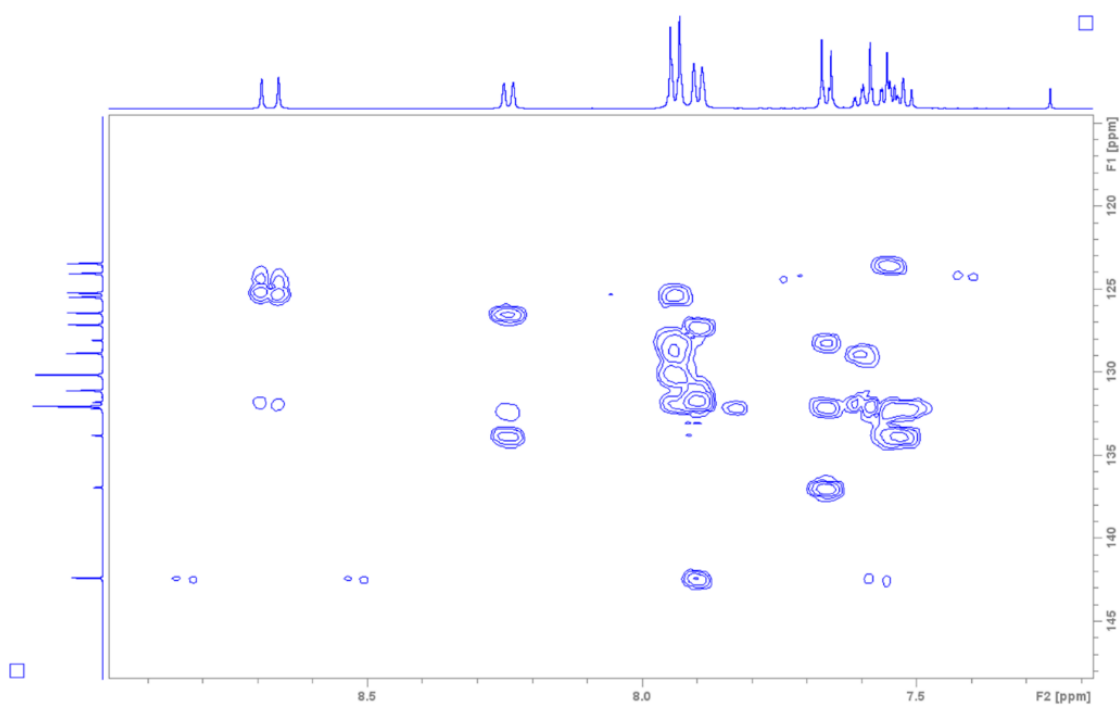


Tabela 23: Dados de RMN ¹H, ¹³C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl₃ da chalcona CH₂₀.

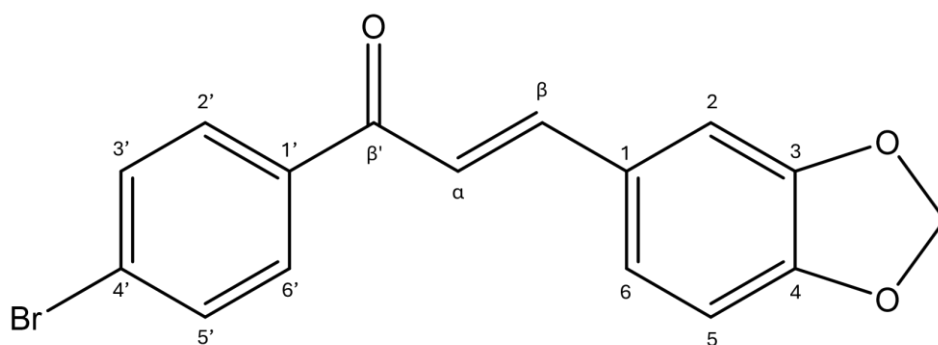
C	δ _c (ppm)	δ _H (ppm)	COSY	HMBC
1	131,76	-	-	-
2	133,76	-	-	-
3	132,14	-	-	-
4	123,42	8,24 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 8,5 Hz; 1H)	H5	C4'', C3, C2, C2''
5	127,10	7,59 (<i>m</i> ; 1H)	H4, H6	C1, C3, C4, C6
6	125,18	7,90 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 7,5 Hz; 1H)	H5	C5, C1, Cβ, C2, C4
α	124,02	7,57 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 15,5 Hz; 1H)	Hβ	C1', Cβ', Cβ, C1
β	142,34	8,67 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 15,5 Hz; 1H)	Hα	Cβ', C1, C6, Cα, C2
β'	189,20	-	-	-
1'	136,89	-	-	-
2'	130,11	7,94 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 7,9 Hz; 2H)	H3'	C4', C6', C3'
3'	132,00	7,66 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 8,5 Hz; 2H)	H2'	C4', C2', C5', C1'
4'	128,03	-	-	-
5'	132,00	7,66 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 8,5 Hz; 2H)	H6'	C4', C6', C3', C1'
6'	130,11	7,94 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 7,9 Hz; 2H)	H5'	C4', C2', C5'
1''	125,44	7,52 (<i>m</i> ; 1H)	H2'', H3''	C1, C2, C2'', C3''
2''	128,82	7,53 (<i>m</i> ; 1H)	H3'', H1'', H4''	C1'', C2, C3'', C4''
3''	131,07	7,50 (<i>d</i> ; <i>J</i> = 7,95 Hz; 1H)	H2'', H4'', H1''	C1'', C2'', C4'', C3
4''	126,38	7,55 (<i>m</i> ; 1H)	H2'', H3''	C2, C4, C3, C3'', C2''

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(naftalen-1-il)prop-2-en-1-ona.

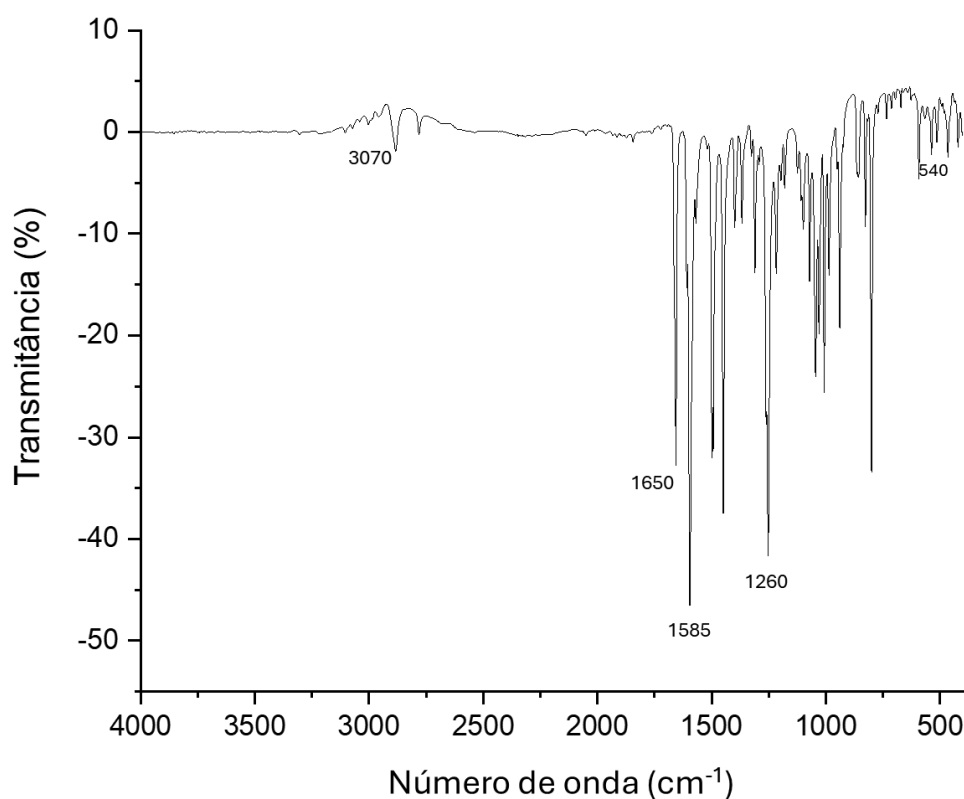
5.2.20 CH_21: (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 172** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do piperonal, forneceu um sólido branco com rendimento de 77,87%.

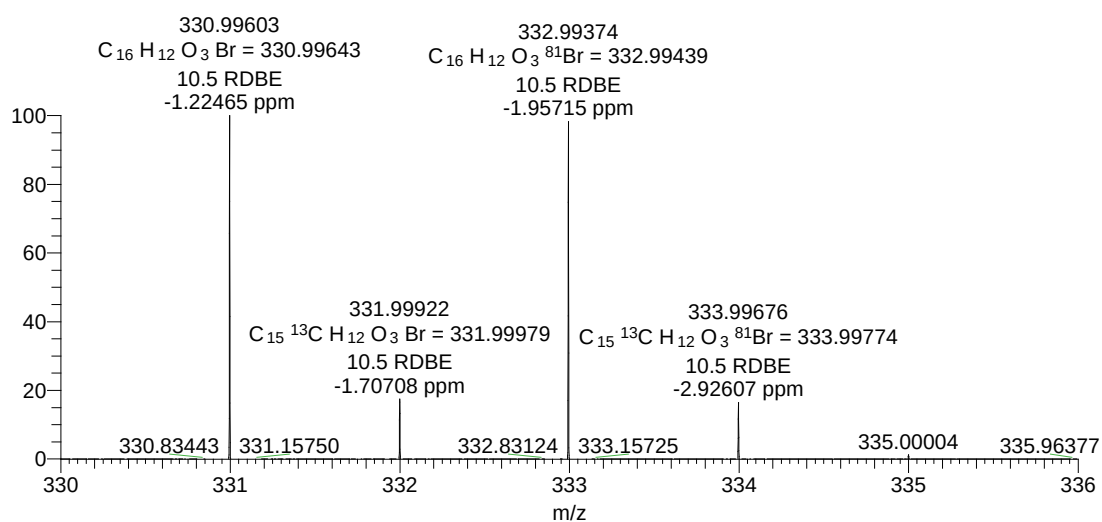
Figura 169: Estrutura química da chalcona CH_21 - (E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona.



O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_21 (**Figura 173**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1650 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1585 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3070 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 540 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$). O espectro também indicou a presença do grupo dioxol em 1260 cm^{-1} ($\nu\text{ C-O-C}$).

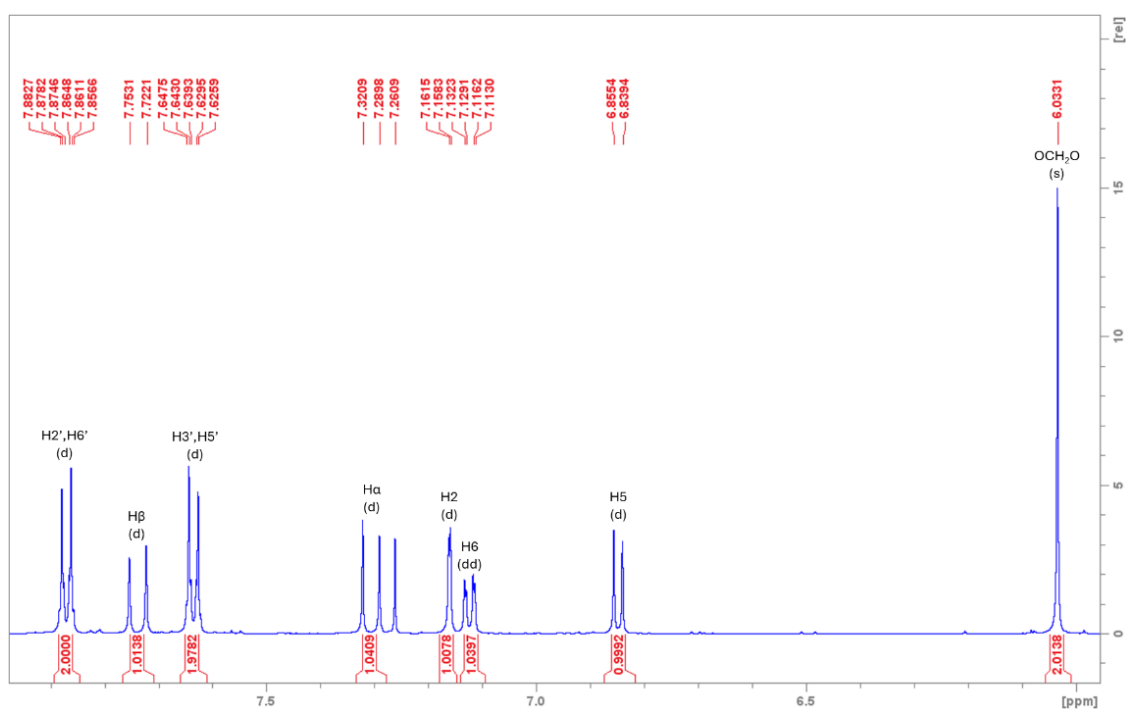
Figura 170: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₂₁.

O espectro de massas obtido (**Figura 174**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 330,99603, corroborando com a fórmula molecular $C_{16}H_{11}BrO_3$.

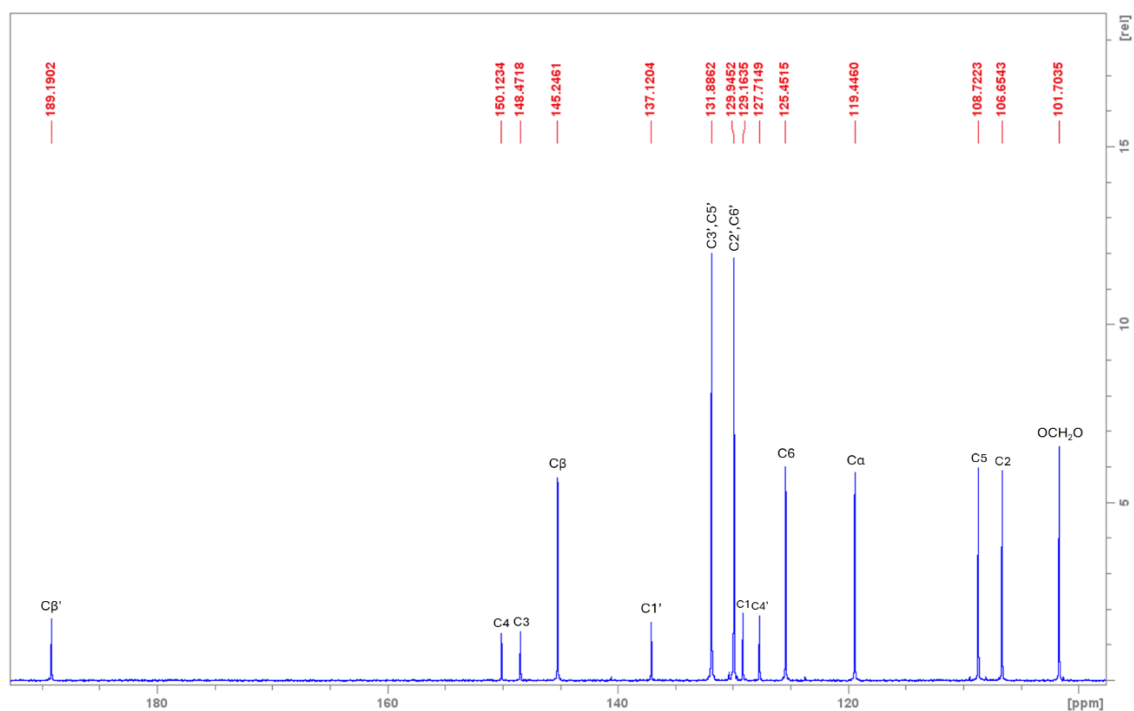
Figura 171: Espectro de massas da chalcona CH₂₁.

No que tange aos sinais presentes no espectro de RMN de ^1H (**Figura 175**), os dubletos em δ 7,87 e δ 7,64, ambos integram para dois hidrogênios, são característicos do anel benzênico A *para*-dissubstituído. Os dubletos em δ 7,16 e δ 6,85, do duplo dubleto em δ 7,12, e do singlete em δ 6,03 confirmam uma substituição 3,4 no anel benzênico B com o grupo dioxol. Ademais, os dubletos em δ 7,74 e δ 7,30 confirmam a presença do alceno *trans* característico das chalconas.

Figura 172: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₂₁.

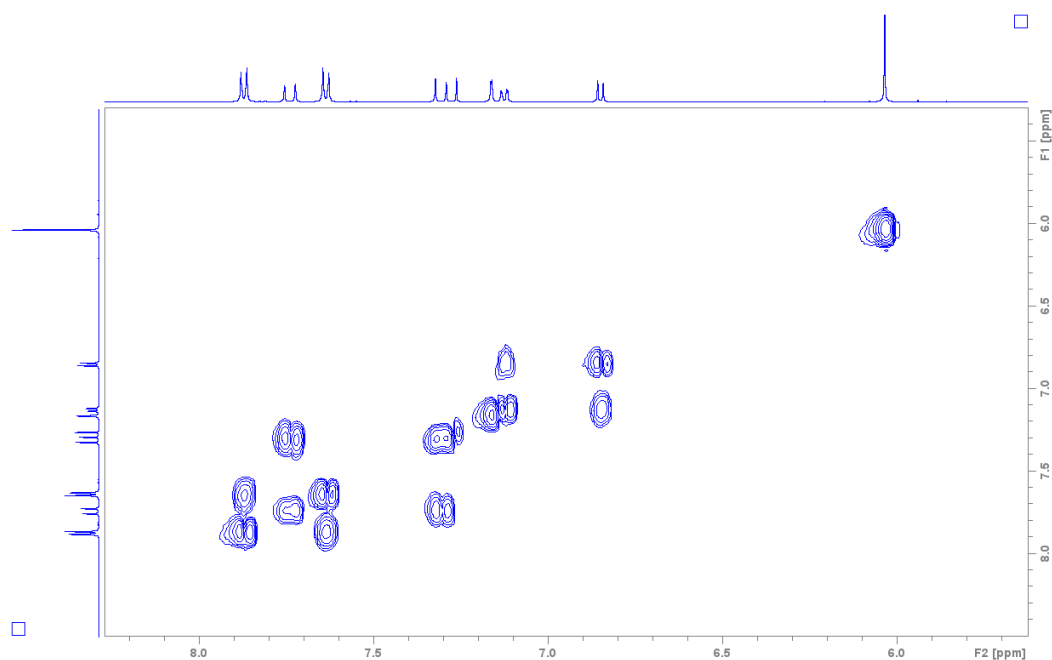


No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 176**), o deslocamento de $\text{C}=\text{O}$ em 189,19 ppm, de C_α em 119,45 ppm e de C_β em 145,25 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 24**.

Figura 173: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₂₁.

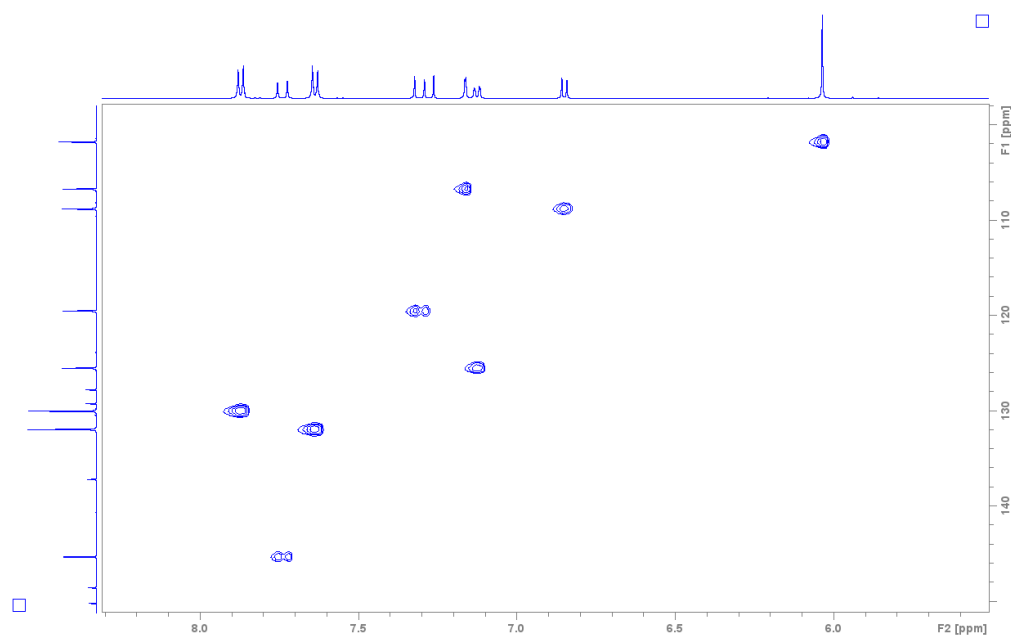
Avaliando o espectro de COSY (**Figura 177**), o padrão de correlação de H2' e H6' com H3' e H5', respectivamente, confirma a *para*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β. Além disso, as correlações de H6 com H2 e H5, enquanto H2 e H5 correlaciona-se apenas com H6, corroboram para a elucidação da conectividade do anel B, com substituições nas posições 1, 3 e 4. Na **Tabela 24** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 174: Mapa de contorno COSY de CH₂₁.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 178**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 24**.

Figura 175: Mapa de contorno HSQC de CH₂₁.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 179**) permitiu confirmar o padrão de conectividade. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre os dois hidrogênios ligados ao carbono *sp*² do grupo dioxol com C3 e C4, confirma a substituição deste grupo dioxol na posição *meta* e *para* do anel B. Na **Tabela 24** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 176: Mapa de contorno HMBC de CH₂₁.

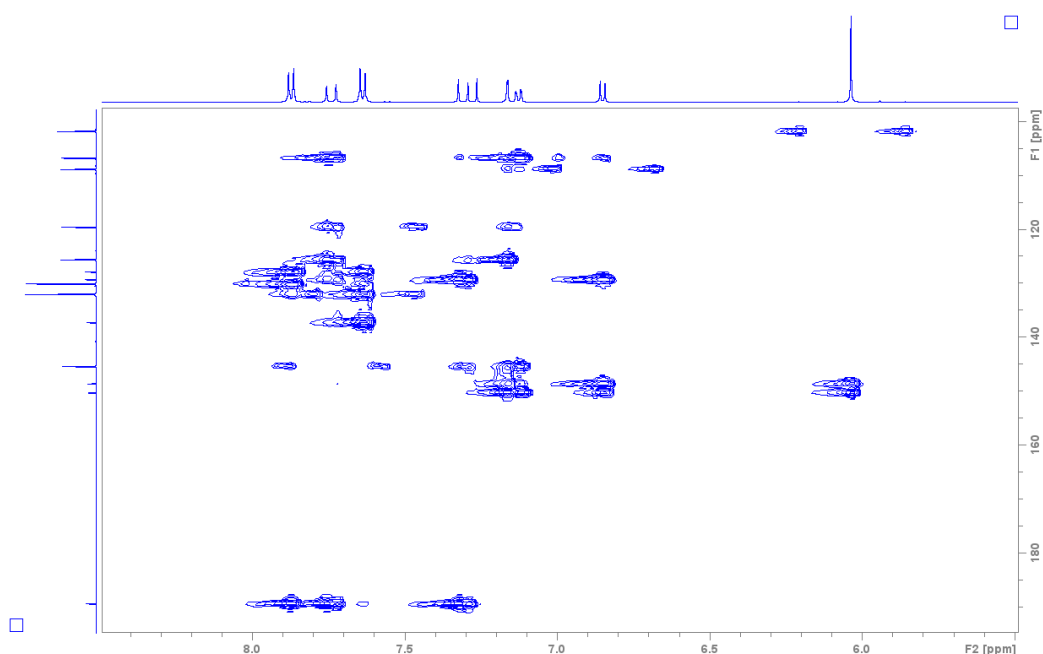


Tabela 24: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_21.

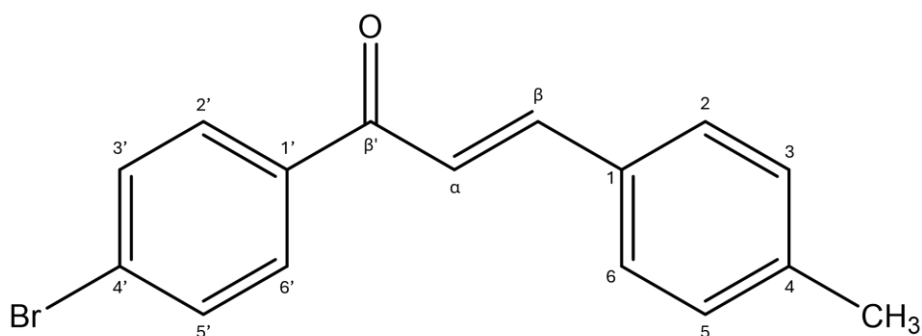
C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	129,16	-	-	-
2	106,65	7,16 (<i>d</i> ; $J = 1,5 \text{ Hz}$; 1H)	H6	C6, C β , C4, C1, C3
3	148,47	-	-	C1, C5, C4, C2
4	150,12	-	-	-
5	108,72	6,85 (<i>d</i> ; $J = 8,0 \text{ Hz}$; 1H)	H6	-
6	125,45	7,12 (<i>dd</i> ; $J_1 = 8,0 \text{ Hz}$; $J_2 = 1,5 \text{ Hz}$; 1H)	H5, H2	C2, C β , C5, C4, C1
α	119,45	7,30 (<i>d</i> ; $J = 15,5 \text{ Hz}$; 1H)	H β	C β' , C1, C β
β	145,25	7,74 (<i>d</i> ; $J = 15,5 \text{ Hz}$; 1H)	H α	C β' , C6, C α , C2, C1
β'	189,19	-	-	-
1'	137,12	-	-	-
2'	129,95	7,87 (<i>d</i> ; $J = 8,8 \text{ Hz}$; 2H)	H3'	C β' , C4', C6', C3'
3'	131,89	7,64 (<i>d</i> ; $J = 8,8 \text{ Hz}$; 2H)	H2'	C4', C2', C5', C1'
4'	127,71	-	-	-
5'	131,89	7,64 (<i>d</i> ; $J = 8,8 \text{ Hz}$; 2H)	H6'	C4', C6', C3', C1'
6'	129,95	7,87 (<i>d</i> ; $J = 8,8 \text{ Hz}$; 2H)	H5'	C β' , C4', C2', C5'
OCH ₂ O	101,70	6,03 (<i>s</i> ; 2H)	-	C4, C5

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona.

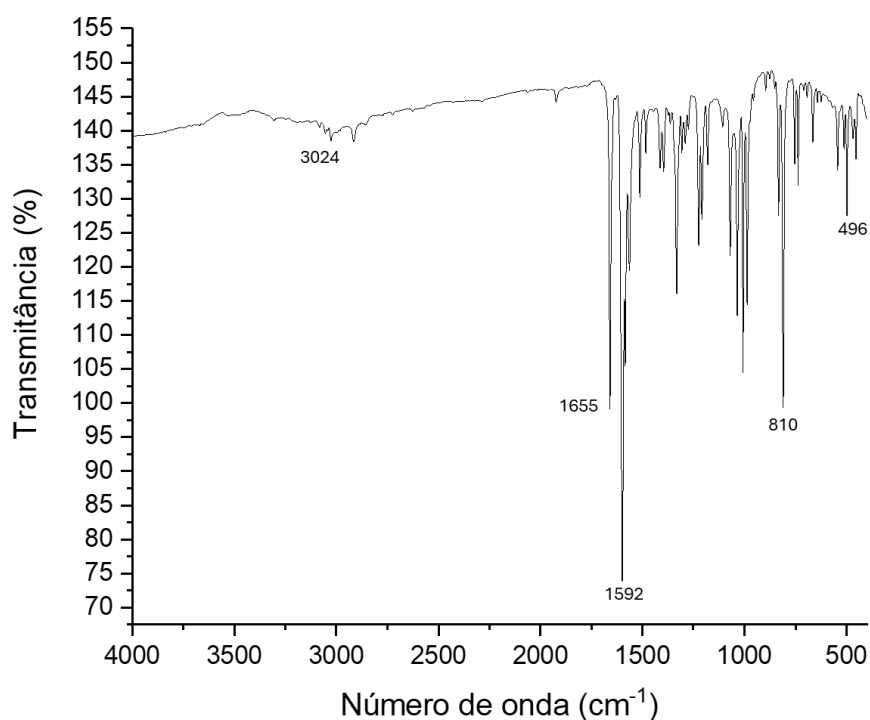
5.2.21 CH_22: (E)-1-(4-bromofenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-ona

A síntese deste composto **Figura 180** produzido a partir da 4-bromoacetofenona e do *p*-tolualdeído, forneceu um sólido branco com rendimento de 78,40%.

Figura 177: Estrutura química da chalcona CH_22 - (E)-1-(4-bromofenil)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona.



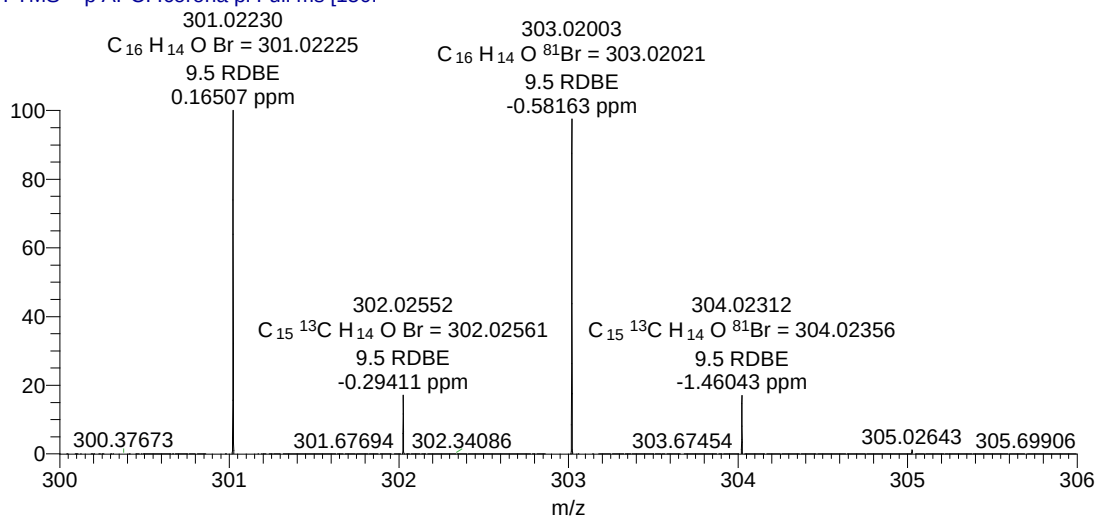
O espectro da região do infravermelho da chalcona CH_33 (**Figura 181**) apresentou bandas características da presença de carbonila α,β -insaturada em 1655 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$), de alceno *trans* em 1592 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$), de anel aromático em 3024 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$) e de bromo em 496 cm^{-1} ($\nu\text{ C-Br}$).

Figura 178: Espectro da região do infravermelho da chalcona CH₂₂.

O espectro de massas obtido (**Figura 182**) detectou o íon molecular $[M + H]^+$ 301,02230, corroborando com a fórmula molecular $C_{16}H_{13}BrO$.

Figura 179: Espectro de massas da chalcona CH₂₂.

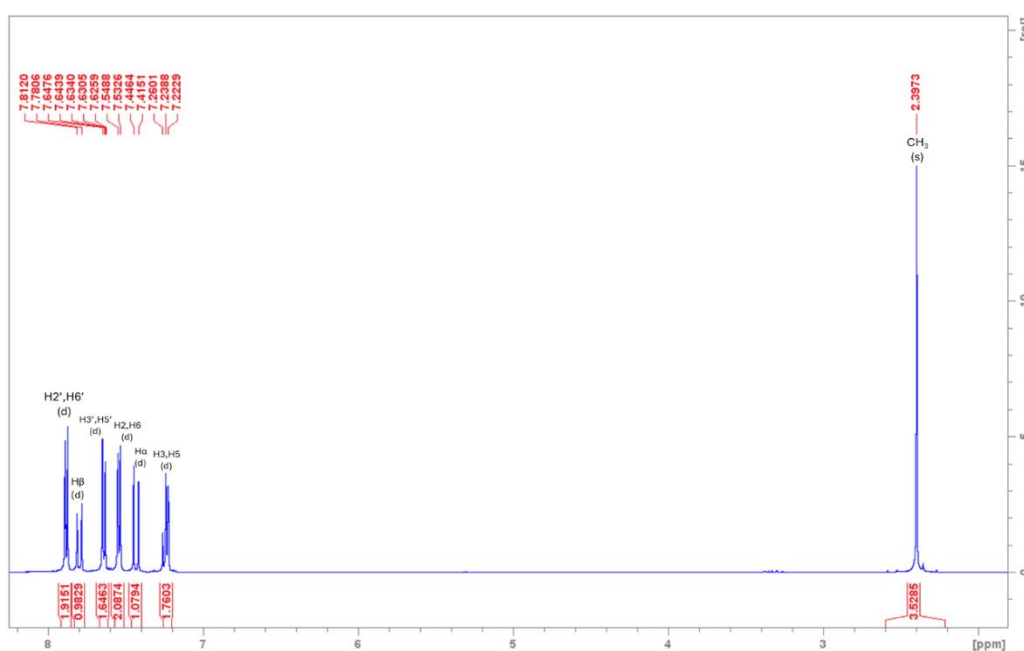
APPI(+)_THF_T4 #117-212 RT: 2.57-3.40 AV: 96 SB: 105 0.01-0.92 NL: 7.05E8
T: FTMS + p APCI !corona pi Full ms [150.



No que tange ao espectro de RMN de ^1H obtido (**Figura 183**), os dubletos em δ 7,88 e δ 7,64, ambos integrados para dois hidrogênios, são característicos

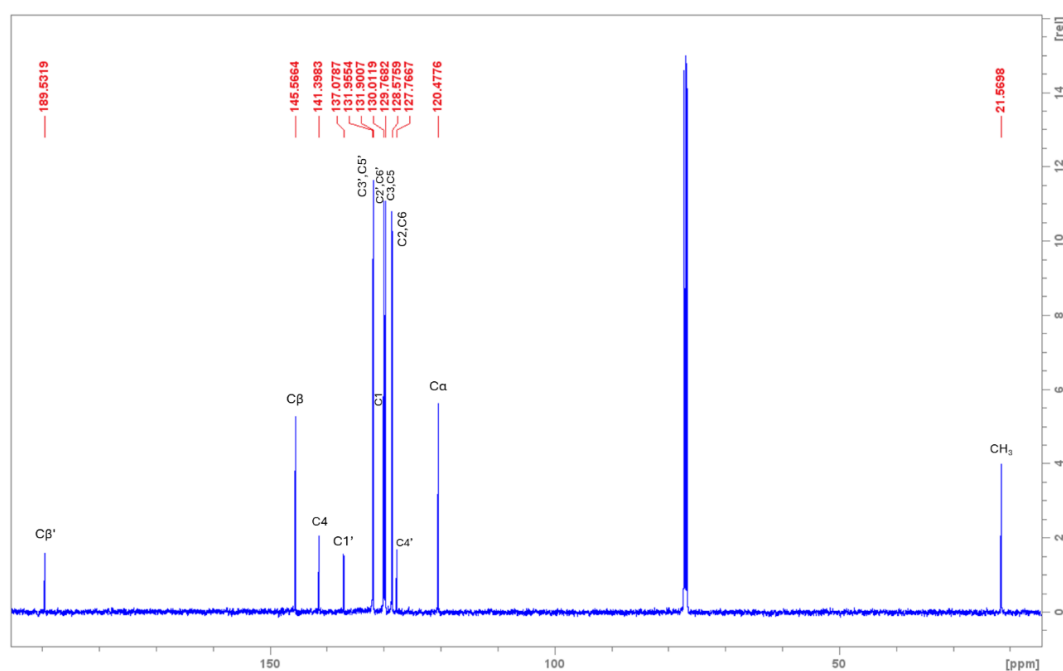
do anel benzênico A *para*-dissubstituído. Similarmente, os dubletos em δ 7,54 e δ 7,24, ambos integrados para dois hidrogênios cada, são característicos do anel benzênico B *para*-dissubstituído. Ademais, o singlete em δ 2,39, que integra para três hidrogênios, confirma a presença do grupo metílico. Além disso, os dubletos em δ 7,80 e δ 7,43 confirmam a presença do alceno *trans*.

Figura 180: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de CH₂₂.



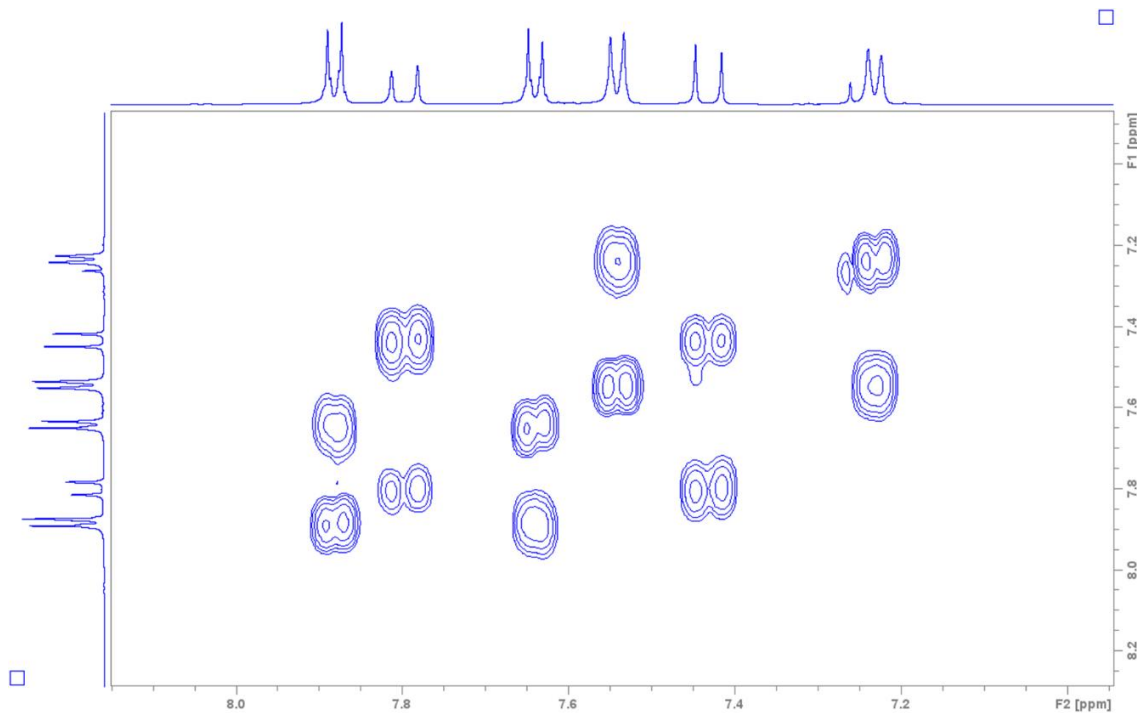
No que diz respeito aos sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figura 184**), o deslocamento de C=O em 189,53 ppm, de C_α em 120,48 ppm e de C_β em 145,57 ppm confirmam a presença da carbonila α,β -insaturada. As demais atribuições estão descritas na **Tabela 25**.

Figura 181: Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de CH₂₂.



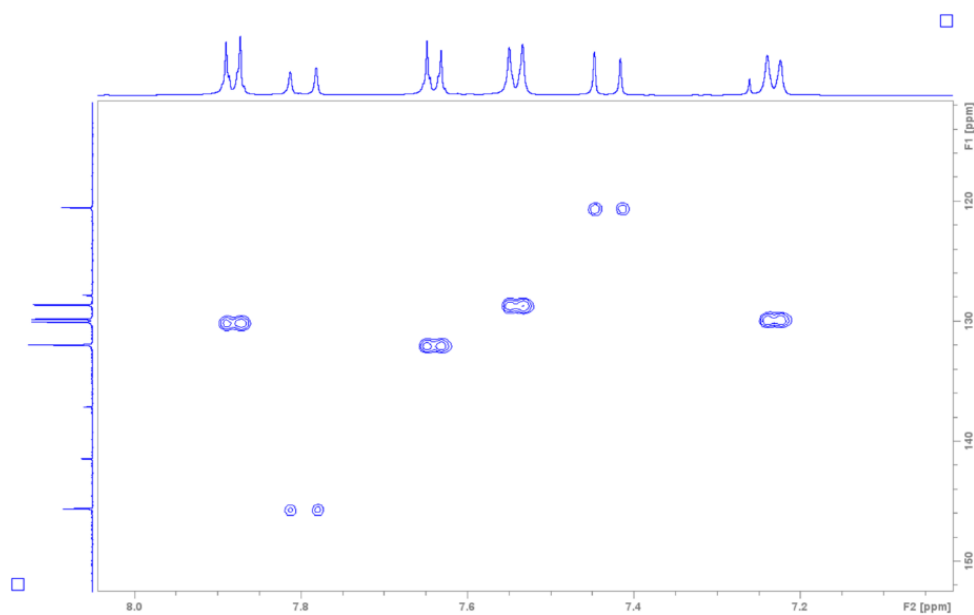
Avaliando o espectro COSY (**Figura 185**), o padrão de correlação de H2' e H6' com H3' e H5', respectivamente, confirma a *para*-dissubstituição do anel A. Observa-se, também, a correlação entre os hidrogênios alcênicos nas posições α e β . Além disso, o padrão de correlação de H2 e H6 com H3 e H5, respectivamente, confirma a *p*-dissubstituição do anel B. Na **Tabela 25** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de COSY.

Figura 182: Mapa de contorno COSY de CH₂₂.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^1J_{H,C}$) a uma ligação HSQC (**Figura 186**) permitiu relacionar os sinais de hidrogênio a seus respectivos carbonos, conforme pode ser observado na **Tabela 25**.

Figura 183: Mapa de contorno HSQC de CH₂₂.



O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear ($^nJ_{H,C}$) a duas e três ligações HMBC (**Figura 187**) permitiu confirmar o padrão de conectividade proposto. A correlação entre H2' e H6' com C β ' permitiu a confirmação da ligação da carbonila ao carbono C1' do anel A. Além disso, a correlação de H β com C2 e C6 sustenta a atribuição da ligação entre o carbono alcênico C β ao C1 do anel benzênico B. Ademais, a correlação entre os três hidrogênios metílicos com C3, C4 e C5, confirma a substituição do grupo metílico na posição *para* do anel B. Na **Tabela 25** são descritas todas as correlações encontradas no espectro de HMBC.

Figura 184: Mapa de contorno HMBC de CH₂₂.

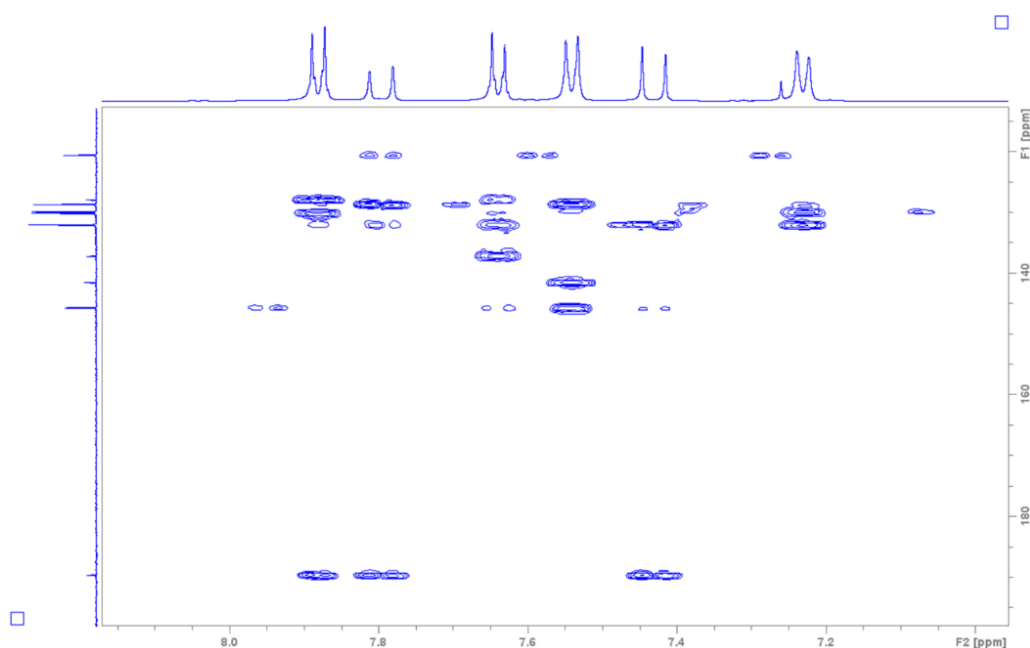


Tabela 25: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e de correlação HSQC, HMBC e COSY em CDCl_3 da chalcona CH_22.

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	COSY	HMBC
1	131,96	-	-	-
2	128,58	7,54 (<i>d</i> ; $J = 8,0$ Hz; 2H)	H3	C6, C4, C β , C3
3	129,77	7,24 (<i>d</i> ; $J = 7,8$; 2H)	H2	C5, C1, C4, C2, CH3
4	141,40	-	-	-
5	129,77	7,24 (<i>d</i> ; $J = 7,8$; 2H)	H6	C3, C1, C4, C6, CH3
6	128,58	7,54 (<i>d</i> ; $J = 8,0$ Hz; 2H)	H5	C2, C4, C β , C5
α	120,48	7,43 (<i>d</i> ; $J = 15,5$ Hz; 1H)	H β	C1, C β , C β'
β	145,57	7,80 (<i>d</i> ; $J = 15,5$ Hz; 1H)	H α	C α , C6, C2, C1, C β'
β'	189,53	-	-	-
1'	137,08	-	-	-
2'	130,01	7,88 (<i>d</i> ; $J = 8,5$ Hz; 2H)	H3'	C4', C6', C3'
3'	131,90	7,64 (<i>d</i> ; $J = 8,5$ Hz; 2H)	H2'	C4', C2', C5', C1'
4'	127,77	-	-	-
5'	131,90	7,64 (<i>d</i> ; $J = 8,5$ Hz; 2H)	H6'	C4', C6', C3', C1'
6'	130,01	7,88 (<i>d</i> ; $J = 8,5$ Hz; 2H)	H5'	C4', C2', C5'
CH ₃	21,57	2,39 (s; 3H)	-	C3, C5, C4

Diante do exposto, confirma-se a síntese da (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona.

5.3 Atividades Biológicas das Chalconas

5.3.1 Inibição do Crescimento Celular da Bactéria: *Acidovorax citrulli*

A inibição do crescimento bacteriano para cada chalcona foi calculada mediante as leituras das absorbâncias obtidas após 24 h de crescimento, comparando com o controle negativo de Streptomicina. Os experimentos foram realizados em triplicata, e os resultados para a inibição do crescimento bacteriano da *Acidovorax citrulli* estão expressos na **Tabela 26**.

Tabela 26: Inibição do crescimento do crescimento bacteriano da *Acidovorax citrulli* pelas chalconas.

Chalconas	Inibição de crescimento (%) [média ± erro]
CH_1	13,18 ± 2,7
CH_2	44,27 ± 1,34
CH_3	22,2 ± 0,63
CH_4	30,61 ± 4,27
CH_5	43,02 ± 4,66
CH_7	19,91 ± 2,77
CH_8	<i>i</i>
CH_9	42,07 ± 2,67
CH_10	27,29 ± 1,79
CH_11	10,7 ± 1,76
CH_12	30,53 ± 0,28
CH_13	9,55 ± 0,22
CH_14	15,89 ± 1,86
CH_15	22,8 ± 0,54
CH_16	25,43 ± 2,56
CH_17	6,36 ± 0,69
CH_18	19,28 ± 0,28
CH_19	34,1 ± 3,35
CH_20	17,23 ± 2,71
CH_21	13,61 ± 0,53
CH_22	54,94 ± 3,17
<i>Strep</i>	73,24 ± 0,52

i: Irrelevante

Entre as chalconas apresentadas na **Tabela 26**, as chalconas CH_2, CH_5, CH_9 e CH_22 foram as que apresentaram os melhores resultados de inibição, com valores acima de 40 e 50%, respectivamente. Essa inibição pode ser explicada pela análise da relação estrutura-atividade.

A partir da estrutura molecular da chalcona CH_22, podemos inferir que a presença do bromo na posição 4 do anel A pode aumentar a reatividade e a

afinidade da molécula por sítios específicos nas células bacteriana, interferindo na síntese de componentes celulares e/ou enzimas cruciais para o metabolismo bacteriano. Já no que diz respeito a estrutura molecular da CH_2, o anel B tiofênico pode interagir com a porção nucleofílica das proteínas essenciais da bactéria, inibindo sua replicação, assim como pode ocorrer com o dimetilamino presente no anel B da molécula da chalcona CH_5.

Enquanto, na CH_9 é possível atribuir esse resultado a presença de um sistema conjugado em toda extensão da estrutura, que é intensificado com o aumento da cadeia principal, quando comparada às demais chalconas avaliadas.

Por outro lado, a chalcona CH_8, que possui um anel B sem substituintes, apresentou valores irrelevantes de inibição, o que não significa, necessariamente, que a molécula não possua atividade antibacteriana, uma vez que foi avaliado somente o parâmetro da inibição sobre a multiplicação celular, enquanto existem outros parâmetros que podem ser avaliados, como a permeabilidade da membrana, efeito sobre o biofilme bacteriano e a comunicação celular.

5.3.2 Ensaio de atividade antifúngica para os fungos fitopatogênicos *Sclerotium* sp, *Macrophomina phaseolina* e *Lasiodiplodia* sp

As chalconas apresentaram baixa atividade antifúngica para os fungos fitopatogênicos *Sclerotium* sp, *Macrophomina phaseolina* e *Lasiodiplodia* sp. De forma geral, as chalconas promoveram taxas de inibição de crescimento abaixo de 30% (**Tabela 27**). Porém, foram observadas alterações na organização do micélio que podem indicar perturbações que as chalconas podem ter causado.

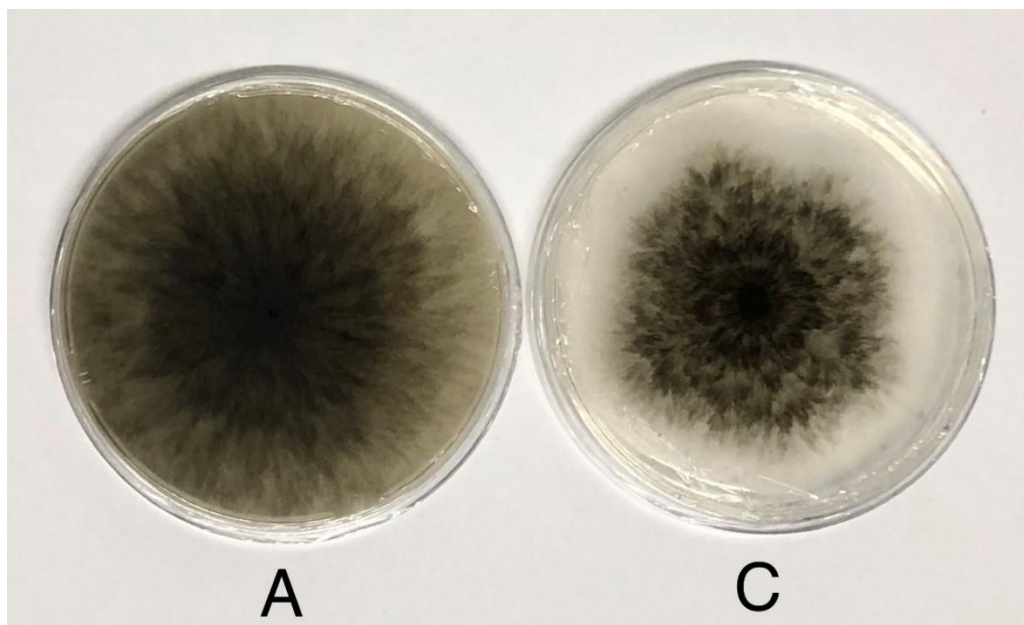
Inibições acima de 30% foram observadas apenas na chalcona CH_8 para *Macrophomina phaseolina* e na CH_1 para o fungo *Sclerotium* sp. Dentre as chalconas estudadas, CH_1 foi a única que apresentou inibição acima de 20% para os três fungos estudados. Já a chalcona CH_0 apresentou inibição acima de 20% apenas para os fungos *Sclerotium* sp e *Lasiodiplodia* sp. O tiabendazol foi utilizado com controle positivo e apresentou taxas de inibição acima de 95% para *Macrophomina phaseolina* e *Lasiodiplodia* sp, sendo, no entanto, inativo para o fungo *Sclerotium* sp.

Tabela 27: Atividade antifúngica de chalconas bromadas na concentração de 250 µg mL⁻¹ para os fungos fitopatogênicos *Sclerotium* sp, *Macrophomina phaseolina* e *Lasiodiplodia* sp.

PIC (%) SEM			
	<i>Sclerotium</i> sp	<i>Macrophomina phaseolina</i>	<i>Lasiodiplodia</i> sp
CH_0	24,2 ± 2,88	11,0 ± 1,75	26,6 ± 1,89
CH_1	31,6 ± 3,06	22,8 ± 0,45	26,2 ± 3,50
CH_2	14,9 ± 8,39	26,2 ± 3,95	17,2 ± 1,16
CH_3	N.A	3,2 ± 0,46	N.A
CH_4	15,3 ± 0,66	6,6 ± 1,85	N.A
CH_5	5,3 ± 0,99	13,7 ± 0,95	N.A
CH_7	21,0 ± 1,62	10,0 ± 0,43	N.A
CH_8	18,6 ± 1,27	30,1 ± 0,02	29,5 ± 1,17
CH_9	N.A	N.A	N.A
CH_10	23,5 ± 1,16	N.A	N.A
CH_11	N.A	8,2 ± 1,07	N.A
CH_12	13,9 ± 3,19	17,0 ± 1,68	N.A
CH_13	19,5 ± 0,13	14,5 ± 2,89	12,3 ± 2,33
CH_14	9,0 ± 1,05	14,2 ± 1,86	N.A
CH_15	N.A	N.A	N.A
CH_16	N.A	4,2 ± 0,81	N.A
CH_17	7,1 ± 0,78	4,4 ± 1,42	N.A
CH_18	7,9 ± 0,72	9,2 ± 0,02	N.A
CH_19	N.A	4,2 ± 1,25	N.A
CH_20	N.A	N.A	N.A
CH_21	6,1 ± 0,78	14,8 ± 2,14	N.A
CH_22	2,9 ± 0,92	6,4 ± 0,67	N.A
Thiab	3,6 ± 2,88	96,2 ± 0,56	98,7 ± 0,00

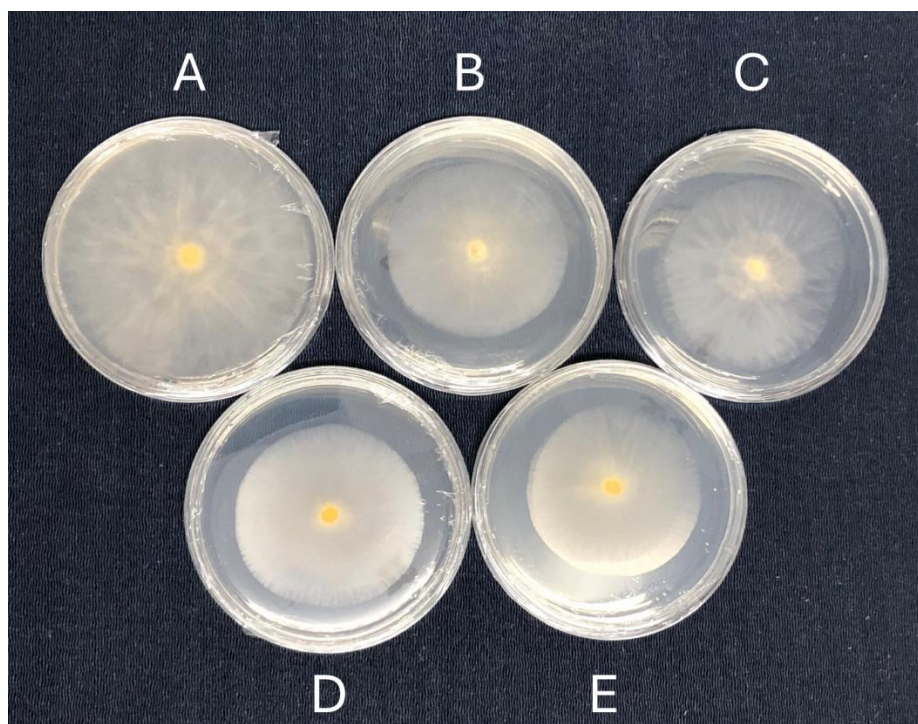
N.A- Não ativo/ CH_0 – chalcona sem modificação

Figura 185: Ensaio antifúngico para *Macrophomina phaseolina*. A) controle e C) CH_8.



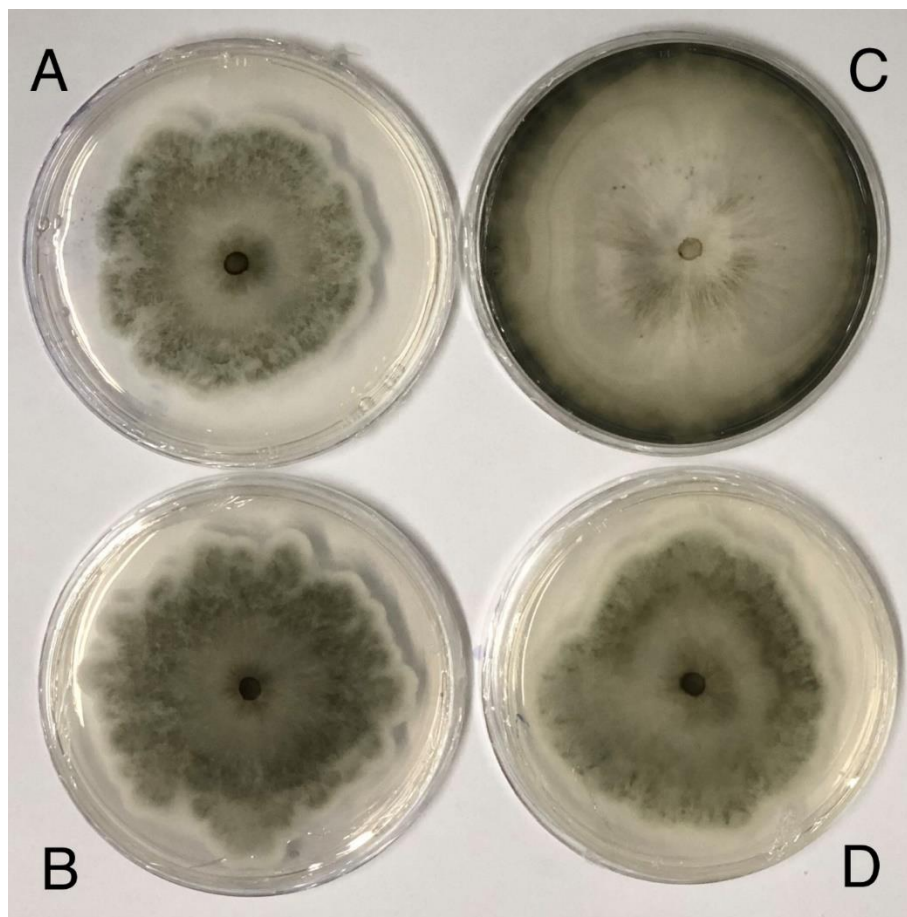
Fonte: Autora

Figura 186: Ensaio antifúngico para *Sclerotium* sp. A) controle, B) CH_0, C) CH_10, D) CH_8, E) CH_1.



Fonte: Autora

Figura 187: Ensaio antifúngico para *Lasiodiplodia* sp. A) CH_8, B) CH_1, C) controle, D) CH_0.



Fonte: Autora.

A atividade antifúngica de chalconas já foi relatada para diversos fungos fitopatogênicos. De acordo com estudos a atividade antimicrobiana da chalcona CH_0, que apresenta ambos os anéis sem a presença de substituintes, pode estar associada a uma cetona reativa α , β insaturada que pode se conjugar com grupo tiol de proteínas essenciais.⁹⁶

A chalcona CH_1 apresenta um átomo de bromo na posição 3 do anel A e um átomo de flúor na posição 2 do anel B. A chalcona CH_13 é isômero de CH_1 e apresenta o bromo na posição 4 do anel. Esta mudança na posição do bromo no anel A pode ter contribuído para a redução da atividade antifúngica em relação a CH_1. A chalcona CH_8 apresenta um átomo de bromo na posição 3 do anel A e o anel B não substituído, e apresentou inibição de 30% para o fungo *Sclerotium* sp, o que indica que nem sempre as substituições no anel aromático B resultam em aumento da atividade biológica.

Dentre as chalconas testadas, nove apresentaram inibições abaixo de 10% (CH_3, CH_16, CH_17, CH_18, CH_19 e CH_22) ou foram completamente inativas como CH_9, CH_15 e CH_20. As chalconas CH_9 e CH_19 são isômeros que apresentam um sistema conjugado em sua estrutura, e diferem na posição do bromo no anel A, ambas estruturas apresentaram baixa ou nenhuma atividade antifúngica, o que indica que a posição bromo não influencia a atividade antifúngica para estas chalconas. Este efeito também foi observado para os derivados CH_3 e CH_15. A atividade antifúngica também foi reduzida em chalconas que apresentam o bromo na posição 4 do anel A associada aos grupos metil (CH_22), naftil (CH_20), dimetilamino (CH_17), metoxi (CH_18) e metiltio (CH_16).

5.3.3 Ensaios de atividade antiprotozoária para promastigotas de *Leishmania amazonensis*

Todas as chalconas apresentaram atividade antiprotozoária para promastigotas de *Leishmania amazonensis* na concentração de 50 μ M. Os valores de inibição da viabilidade celular variaram de $24,16 \pm 1,675$ a $99,81 \pm 0,183$ (**Tabela 28**). As chalconas foram eficientes em reduzir a viabilidade de *Leishmania amazonensis*, sendo que, das vinte duas chalconas testadas, quinze apresentaram inibição igual ou superior a 90%. As chalconas CH_4, CH_5, CH_8, CH_12, CH_13 apresentaram valores de inibição da viabilidade próximos a 100%.

Tabela 28: Inibição da viabilidade da *Leishmania amazonensis*

Chalconas	Fórmula	Inibição da viabilidade (%) SEM
CH_0	C ₁₅ H ₁₂ O	90,11 ± 3,812
CH_1	C ₁₅ H ₁₀ BrFO	91,65 ± 5,825
CH_2	C ₁₃ H ₉ BrOS	86,67 ± 2,454
CH_3	C ₂₃ H ₁₉ BrO ₂	95,03 ± 2,315
CH_4	C ₁₆ H ₁₃ BrOS	97,30 ± 1,488
CH_5	C ₁₇ H ₁₆ BrNO	98,71 ± 0,653
CH_7	C ₁₆ H ₁₃ BrO ₂	92,97 ± 2,757
CH_8	C ₁₅ H ₁₁ BrO	99,81 ± 0,183
CH_9	C ₁₇ H ₁₃ BrO	90,83 ± 4,182
CH_10	C ₁₉ H ₁₃ BrO	90,84 ± 3,621
CH_11	C ₁₆ H ₁₃ BrO	94,80 ± 3,150
CH_12	C ₁₈ H ₁₇ BrO ₄	98,18 ± 0,941
CH_13	C ₁₅ H ₁₀ BrFO	99,42 ± 0,521
CH_14	C ₁₃ H ₉ BrOS	93,64 ± 2,999
CH_15	C ₂₂ H ₁₇ BrO ₂	24,16 ± 1,675
CH_16	C ₁₆ H ₁₃ BrOS	39,30 ± 5,870
CH_17	C ₁₇ H ₁₆ BrNO	91,20 ± 2,662
CH_18	C ₁₆ H ₁₃ BrO ₂	80,70 ± 2,346
CH_19	C ₁₇ H ₁₃ BrO	33,75 ± 7,220
CH_20	C ₁₉ H ₁₃ BrO	83,94 ± 1,819
CH_21	C ₁₆ H ₁₁ BrO ₃	87,45 ± 2,608
CH_22	C ₁₆ H ₁₃ BrO	56,99 ± 3,831

Média e erro padrão da média de três experimentos/ CH_0 – chalcona sem modificação

Apenas três chalconas (CH₁₅, CH₁₆ e CH₁₉) tiveram taxas de inibição abaixo de 50%. Apesar de as chalconas CH₁₉ e CH₉ terem um sistema conjugado ao longo de suas estruturas, a primeira possui bromo na posição 4 do anel A, enquanto no isômero CH₉, está na posição 3. Isso resultou em uma taxa de inibição da viabilidade 2,7 vezes maior que a observada na CH₉. Assim, a alteração da posição do bromo da posição 4 para a posição 3 no anel pode estar relacionada a um aumento da atividade antiprotozoária.

Outro comportamento foi observado para as chalconas CH_3 e CH_15, com o bromo na posição 4 apresentando menor inibição. Estereoquimicamente, o grupo benziloxi é volumoso, e quando o bromo está na posição *para* (como na CH_15), ele está no mesmo plano que o grupo benziloxi, o que pode criar impedimento estérico. Essa interação pode dificultar a capacidade da molécula de interagir com os sítios-alvo do protozoário, possivelmente reduzindo sua eficácia antiprotozoária em comparação com CH_3.⁴⁰ Da mesma forma, comparando as chalconas CH_4 e CH_16, podemos inferir que aquela com bromo na posição 3 (CH_4) teve um melhor efeito inibitório em comparação com a que possui bromo na posição 4, que está no mesmo plano da molécula que o grupo metiltio.

A IC₅₀ das chalconas CH_0, CH_4, CH_5, CH_8, CH_12 e CH_13 podem ser observadas na **Tabela 29**. Dentre as chalconas estudadas, a CH_12 apresentou menor valor de IC₅₀ (5,44 µM). A maior IC₅₀ observada foi para a chalcona CH_13 (23,95 µM). A IC₅₀ da anfotericina B, droga sintética utilizada para o controle positivo foi de 0,11 µM.

Tabela 29: Valores de IC₅₀ de chalconas sobre promastigotas de *Leishmania amazonensis*.

Chalconas	IC ₅₀ (µM ± SEM)
CH_0	10,61 ± 2,518
CH_4	11,37 ± 2,026
CH_5	10,82 ± 0,812
CH_8	13,82 ± 3,052
CH_12	6,33 ± 0,698
CH_13	23,95 ± 2,945
Anfotericina B	0,115 ± 0,003

Média e erro padrão da média de três experimentos/ CH_0 – chalcona sem modificação

A chalcona CH_12 apresentou o melhor IC₅₀ para *L. amazonensis*. Esse efeito pode ser atribuído ao anel trissubstituído com grupos metoxi nas posições 2, 4 e 5, pois a presença desse grupo metoxi pode melhorar a atividade antiprotozoária.⁷⁶ Chalconas contendo grupos metoxi promoveram várias

alterações morfológicas ultraestruturais em *Leishmania braziliensis*.⁷⁶ Outros estudos avaliaram a ação anticancerígena e antioxidante da molécula CH_12, obtendo resultados relevantes.⁹⁷ No entanto, este é o primeiro relato de atividade antiprotozoária dessa chalcona.

As chalconas CH_13 e CH_1 também apresentaram um bom efeito inibitório com bromo nas posições 4 e 3 do anel A e flúor adicionado à posição C-2 do anel B, o que pode ser atribuído à presença de dois halogênios fortemente retiradores de elétrons na mesma molécula.⁹⁸ É importante frisar que a atividade de uma chalcona depende não apenas dos substituintes e suas posições, mas também das diferentes combinações desses substituintes.²⁴

A CH_0 teve um IC₅₀ de 10,61 µM, um valor semelhante ao das outras estruturas modificadas, indicando que tanto a chalcona não substituída CH_0 quanto as chalconas substituídas têm potencial antiprotozoário promissor para *Leishmania amazonensis*. A atividade antiprotozoária de CH_0 foi relatada por outros autores que observaram valores de IC₅₀ de 13,2 ± 1,21 µM para *L. amazonensis* e 8,89 ± 1,91 µM para *L. infantum*, corroborando os valores encontrados neste estudo.⁹⁹

6 CONCLUSÃO

Foram sintetizadas e caracterizadas as chalconas bromadas mediante a reação de condensação aldólica cruzada entre derivados da 3-bromoacetofenona e 4-bromoacetofenona com diferentes aldeídos aromáticos. A análise por espectrometria de massas de alta resolução confirmou as fórmulas moleculares dos produtos, enquanto a determinação do ponto de fusão contribuiu para estipular sua pureza. As espectroscopias de absorção na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC e HMBC confirmaram os produtos das sínteses.

Este estudo demonstrou que a modificação estrutural das chalconas impacta diretamente sua atividade biológica. Chalconas com substituintes específicos mostraram-se promissoras em atividades antiprotozoárias. No entanto, para a atividade antifúngica e antibacteriana, a eficácia foi limitada, sugerindo a necessidade de novas modificações estruturais para melhorar essas propriedades. Esses resultados destacam a relevância da relação estrutura-atividade na eficácia biológica desses compostos, e a importância da constituição uma biblioteca estrutural diversificada para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, que podem ser úteis tanto na agricultura quanto na saúde pública.

7 PERSPECTIVAS DO TRABALHO

- Publicação dos resultados em periódicos científicos.
- Apresentação de trabalho em eventos científicos.
- Realização de testes para o desenvolvimento de um potencial antiprotozoário para o controle da *Leishmania amazonensis*.
- Realização de testes ópticos para geração de segundo harmônico.

8 REFERÊNCIAS

- [1] Thebti, A.; Meddeb, A.; Ben Salem, I.; Bakary, C.; Ayari, S.; Rezgui, F.; Essafi-Benkhadir, K.; Boudabous, A.; Ouzari, H.-I. Antimicrobial Activities and Mode of Flavonoid Actions. *Antibiotics* 2023, 12 (2), 225. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020225>.
- [2] Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R. *Farmacognosia: Da Planta Ao Medicamento*, 6th ed.; Editora da UFSC: Florianópolis, SC, 2007.
- [3] Harborne, J. B. Recent Advances in Chemical Ecology. *Natural Product Reports* 1986, 3, 323. <https://doi.org/10.1039/np9860300323>.
- [4] Harborne, J. B.; Williams, C. A. Advances in Flavonoid Research since 1992. *Phytochemistry* 2000, 55 (6), 481–504. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00235-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00235-1).
- [5] Li, Y.-L.; Ma, S.-C.; Yang, Y.-T.; Ye, S.-M.; But, P. P.-H. Antiviral Activities of Flavonoids and Organic Acid from *Trollius Chinensis* Bunge. *Journal of Ethnopharmacology* 2002, 79 (3), 365–368. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00410-X](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00410-X).
- [6] Hertog, M. G. L.; Feskens, E. J. M.; Kromhout, D.; Hertog, M. G. L.; Hollman, P. C. H.; Hertog, M. G. L.; Katan, M. B. Dietary Antioxidant Flavonoids and Risk of Coronary Heart Disease: The Zutphen Elderly Study. *The Lancet* 1993, 342 (8878), 1007–1011. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92876-U](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92876-U).
- [7] Peterson, J.; Dwyer, J. Flavonoids: Dietary Occurrence and Biochemical Activity Significance. *Revista Nutrition* 1998, 56 (11), 317–333.
- [8] Angelo, P. M.; Jorge, N. Compostos Fenólicos Em Alimentos – Uma Breve Revisão. *Revista Instituto Adolfo Lutz* 2007, 66 (1), 1–9.
- [9] Khalid, M.; Saeed-ur-Rahman; Bilal, M.; Huang, D. Role of Flavonoids in Plant Interactions with the Environment and against Human Pathogens — A Review. *Journal of Integrative Agriculture* 2019, 18 (1), 211–230. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(19\)62555-4](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(19)62555-4).
- [10] Claudot, A.-C.; Ernst, D.; Sandermann, H.; Drouet, A. Chalcone Synthase Activity and Polyphenolic Compounds of Shoot Tissues from Adult and

- Rejuvenated Walnut Trees. *Planta* 1997, 203 (3), 275–282.
<https://doi.org/10.1007/s004250050192>.
- [11] Kosuge, T. The Role of Phenolic in Host Response to Infection. *Annual Review of Phytopathology* 1969, 7, 195–222.
- [12] Herrmann, K. M. The Shikimate Pathway as an Entry to Aromatic Secondary Metabolism. *Plant Physiology* 1995, 107 (1), 7–12.
<https://doi.org/10.1104/pp.107.1.7>.
- [13] Pieta, P. G. Flavonoids as Antioxidants. *Journal of Natural Products* 2000, 63, 1035–1042.
- [14] Hernández-Rodríguez, P.; Baquero, L. P.; Larrota, H. R. Flavonoids. In *Bioactive Compounds*; Elsevier, 2019; pp 265–288.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814774-0.00014-1>.
- [15] Shahidi, F.; Naczk, M. *Phenolics in Food and Nutraceuticals*; CRC Press: Boca Raton, 2004.
- [16] Tânia Regina Mielcke. Avaliação do efeito anti-tumoral de uma série de chalconas derivadas da quinoxalina sobre gliomas - Estudo In Vitro. Dissertação de Mestrado, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- [17] Alexandre Simões Dias. O Antioxidante Quercetina Diminui o Estrsse Oxidativo Hepático Em Ratos Diabéticos. Tese de Doutorado, UFRGS, Porto Alegre, 2005.
- [18] Naiara Silva Dourado. Investigação da atividade neuroprotetora e anti-inflamatória da apigenina em modelos in vitro de neuroinflamação. Dissertação de Mestrado, UFBA, Salvador, 2017.
- [19] Gabriela Hädrich. Nanoemulsão contendo quercetina: avaliação da atividade anti-inflamatória, antioxidante e de parâmetros toxicológicos. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2014.
- [20] Anjos, M. L. D.; Reis, H. S. D.; Bitencourt, H. R.; Galucio, N. C. D. R.; Khayat, A. S.; Souza Filho, A. P. D. S.; Monteiro, M. C. Síntese e Avaliação Biológica de Chalconas e Derivados in Vitro Contra Célula AGP01. *RSD* 2021, 10 (16), e332101623600. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23600>.
- [21] Amanda F. Cidade; Thiago Freitas; Luciano M. Lião; Cláudia Pessoa; Anderson C. S. Feitosa; Assuero Meira; Gilberto L. B. Aquino. Síntese e

- Avaliação Farmacológica de Chalconas Como Novos Candidatos a Protótipos de Fármacos Antitumorais. *Revista Processos Químicos* 2012, 63.
- [22] Harborne, J. B. Comparative Biochemistry of Flavonoids—I. *Phytochemistry* 1966, 5 (1), 111–115. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)85088-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)85088-8).
- [23] Ferreira, M. K. A.; Fontenelle, R. O. dos S.; Magalhães, F. E. A.; Bandeira, P. N.; Menezese, J. E. S. A. de; Santos, H. S. dos. Potencial Farmacológico de Chalconas: Uma Breve Revisão. *Revista Virtual de Química* 2018, 10 (5).
- [24] Farooq, S.; Ngaini, Z. Recent Synthetic Methodologies for Chalcone Synthesis (2013-2018). *COCAT* 2019, 6 (3), 184–192. <https://doi.org/10.2174/2213337206666190306155140>.
- [25] Shinde, R. A.; Adole, V. A.; Jagdale, B. S. Synthesis, Computational, Antibacterial and Antifungal Investigation of Two Tri-Fluorinated Chalcones of 1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]Dioxin-6-Yl)Ethan-1-One. *Polycyclic Aromatic Compounds* 2022, 42 (9), 6155–6172. <https://doi.org/10.1080/10406638.2021.1977346>.
- [26] Nagwanshi, R.; Bakhru, M.; Jain, S. Photodimerization of Heteroaryl Chalcones: Comparative Antimicrobial Activities of Chalcones and Their Photoproducts. *Med Chem Res* 2012, 21 (8), 1587–1596. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9667-4>.
- [27] Ngameni, B.; Cedric, K.; Mbaveng, A. T.; Erdoğan, M.; Simo, I.; Kuete, V.; Daştan, A. Design, Synthesis, Characterization, and Anticancer Activity of a Novel Series of O-Substituted Chalcone Derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2021, 35, 127827. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127827>.
- [28] Fu, Y.; Liu, D.; Zeng, H.; Ren, X.; Song, B.; Hu, D.; Gan, X. New Chalcone Derivatives: Synthesis, Antiviral Activity and Mechanism of Action. *RSC Adv.* 2020, 10 (41), 24483–24490. <https://doi.org/10.1039/D0RA03684F>.
- [29] Jyoti; Gaur, R.; Kumar, Y.; Cheema, H. S.; Kapkoti, D. S.; Darokar, M. P.; Khan, F.; Bhakuni, R. S. Synthesis, Molecular Modelling Studies of Indolyl Chalcone Derivatives and Their Antimalarial Activity Evaluation. *Natural Product Research* 2021, 35 (19), 3261–3268. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1696788>.
- [30] Emam, S. H.; Sonousi, A.; Osman, E. O.; Hwang, D.; Kim, G.-D.; Hassan, R. A. Design and Synthesis of Methoxyphenyl- and Coumarin-Based

- Chalcone Derivatives as Anti-Inflammatory Agents by Inhibition of NO Production and down-Regulation of NF- κ B in LPS-Induced RAW264.7 Macrophage Cells. *Bioorg Chem* 2021, 107, 104630. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104630>.
- [31] Welday Kahssay, S.; Hailu, G. S.; Taye Desta, K. Design, Synthesis, Characterization and in Vivo Antidiabetic Activity Evaluation of Some Chalcone Derivatives. *Drug Des Devel Ther* 2021, 15, 3119–3129. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S316185>.
- [32] Targanski, S. K.; Sousa, J. R.; de Pádua, G. M.; de Sousa, J. M.; Vieira, L. C.; Soares, M. A. Larvicidal Activity of Substituted Chalcones against *Aedes Aegypti* (Diptera: Culicidae) and Non-Target Organisms. *Pest Manag Sci* 2021, 77 (1), 325–334. <https://doi.org/10.1002/ps.6021>.
- [33] Fenwick, G. R.; Lutomski, J.; Nieman, C. Liquorice, *Glycyrrhiza Glabra* L.—Composition, Uses and Analysis. *Food Chemistry* 1990, 38 (2), 119–143. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(90\)90159-2](https://doi.org/10.1016/0308-8146(90)90159-2).
- [34] Cordeiro, Marlon Norberto Sechini. Síntese e Caracterização de Chalconas Derivadas Da 3,4,5-Trimetoxiacetofenona Com Potencial Atividade Antileucêmica; Relatório de Estágio Supervisionado II; Universidade Federal de Santa Catarina: Florianópolis, 2010; p 59.
- [35] Cazarolli, L. H.; Kappel, V. D.; Zanatta, A. P.; Suzuki, D. O. H.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J.; Pizzolatti, M. G.; Silva, F. R. M. B. Chapter 2 - Natural and Synthetic Chalcones: Tools for the Study of Targets of Action—Insulin Secretagogue or Insulin Mimetic? In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Studies in Natural Products Chemistry; Elsevier, 2013; Vol. 39, pp 47–89. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62615-8.00002-3>.
- [36] Prasansuklab, A.; Theerasri, A.; Rangsinth, P.; Sillapachaiyaporn, C.; Chuchawankul, S.; Tencomnao, T. Anti-COVID-19 Drug Candidates: A Review on Potential Biological Activities of Natural Products in the Management of New Coronavirus Infection. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2021, 11 (2), 144–157. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2020.12.001>.
- [37] Shahid, M. A.; Chowdhury, M. A.; Kashem, M. A. Scope of Natural Plant Extract to Deactivate COVID-19. March 25, 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-19240/v1>.

- [38] Bandgar, B. P.; Gawande, S. S. Synthesis and Biological Screening of a Combinatorial Library of β -Chlorovinyl Chalcones as Anticancer, Anti-Inflammatory and Antimicrobial Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010, 18 (5), 2060–2065. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.12.077>.
- [39] Ritter, M.; Martins, R. M.; Rosa, S. A.; Malavolta, J. L.; Lund, R. G.; Flores, A. F. C.; Pereira, C. M. P. Green Synthesis of Chalcones and Microbiological Evaluation. *J. Braz. Chem. Soc.* 2015, 26, 1201–1210. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150084>.
- [40] Gomes, M.; Muratov, E.; Pereira, M.; Peixoto, J.; Rosseto, L.; Cravo, P.; Andrade, C.; Neves, B. Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design. *Molecules* 2017, 22 (8), 1210. <https://doi.org/10.3390/molecules22081210>.
- [41] Claisen, L.; Claparède, A. Ueber Verbindungen Des Acetons Und Mesityloxyds Mit Benzaldehyd Und Über Die Constitution Des Acetophorons. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1881, 14 (1), 349–353. <https://doi.org/10.1002/cber.18810140182>.
- [42] Schmidt, J. G. Ueber Die Einwirkung von Aceton Auf Furfurol Und Auf Bittermandelöl Bei Gegenwart von Alkalilauge. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1881, 14 (1), 1459–1461. <https://doi.org/10.1002/cber.188101401306>.
- [43] Bianco, A.; Cavarischia, C.; Farina, A.; Guiso, M.; Marra, C. A New Synthesis of Flavonoids via Heck Reaction. *Tetrahedron Letters* 2003, 44 (51), 9107–9109. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.10.060>.
- [44] Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Carbonylative Heck Reactions To Give Chalcones. *Angewandte Chemie International Edition* 2010, 49 (31), 5284–5288. <https://doi.org/10.1002/anie.201002155>.
- [45] Eddarir, S.; Cotellet, N.; Bakkour, Y.; Rolando, C. An Efficient Synthesis of Chalcones Based on the Suzuki Reaction. *Tetrahedron Letters* 2003, 44 (28), 5359–5363. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01140-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01140-7).
- [46] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Letters* 1979, 20 (36), 3437–3440. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)95429-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95429-2).

- [47] Ramirez, F.; Dershowitz, S. Phosphinemethylenes.1 II. Triphenylphosphineacylmethylenes. *J. Org. Chem.* 1957, 22 (1), 41–45. <https://doi.org/10.1021/jo01352a010>.
- [48] Xu, C.; Chen, G.; Huang, X. Chalcones by the Wittig Reaction of a Stable Ylide with Aldehydes Under Microwave Irradiation. *Organic Preparations and Procedures International* 1995, 27 (5), 559–561. <https://doi.org/10.1080/00304949509458500>.
- [49] Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V. D.; Srivastava, S. Synthesis of Chalcones and Flavanones Using Julia–Kocienski Olefination. *Tetrahedron* 2010, 66 (48), 9445–9449. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.089>.
- [50] Bruice, P. Y. *Química Orgânica*; Prentice Hall/Sp, 2009.
- [51] Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica*, 10th ed.; Ltc-Livros Tecnicos E Cientificos Editora Lda, 2011.
- [52] Da Silva, P. T.; Da Cunha Xavier, J.; Freitas, T. S.; Oliveira, M. M.; Coutinho, H. D. M.; Leal, A. L. A. B.; Barreto, H. M.; Bandeira, P. N.; Nogueira, C. E. S.; Sena, D. M.; Almeida-Neto, F. W. Q.; Marinho, E. S.; Santos, H. S.; Teixeira, A. M. R. Synthesis, Spectroscopic Characterization and Antibacterial Evaluation by Chalcones Derived of Acetophenone Isolated from *Croton Anisodontus* Müll.Arg. *Journal of Molecular Structure* 2021, 1226, 129403. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129403>.
- [53] Jesus, A.; Durães, F.; Szemerédi, N.; Freitas-Silva, J.; da Costa, P. M.; Pinto, E.; Pinto, M.; Spengler, G.; Sousa, E.; Cidade, H. BDDE-Inspired Chalcone Derivatives to Fight Bacterial and Fungal Infections. *Marine Drugs* 2022, 20 (5), 315. <https://doi.org/10.3390/md20050315>.
- [54] Rozmer, Z.; Perjési, P. Naturally Occurring Chalcones and Their Biological Activities. *Phytochem Rev* 2016, 15 (1), 87–120. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9387-8>.
- [55] Vásquez-Martínez, Y.; Osorio, M.; San Martín, D.; Carvajal, M.; Vergara, A.; Sanchez, E.; Raimondi, M.; Zacchino, S.; Mascayano, C.; Torrent, C.; Cabezas, F.; Mejias, S.; Montoya, M.; Cortez-San Martín, M. Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of Polyoxygenated Chalcones. *J. Braz. Chem. Soc.* 2018. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180177>.

- [56] Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.* 2017, 117 (12), 7762–7810. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020>.
- [57] Konečná, K.; Diepoltoová, A.; Holmanová, P.; Jand'ourek, O.; Vejsová, M.; Voxová, B.; Bárta, P.; Maixnerová, J.; Trejtnar, F.; Kučerová-Chlupáčová, M. Comprehensive Insight into Anti-Staphylococcal and Anti-Enterococcal Action of Brominated and Chlorinated Pyrazine-Based Chalcones. *Front. Microbiol.* 2022, 13, 912467. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.912467>.
- [58] Schraufstatter, E.; Bernt, H. Antibacterial Action of Curcumin and Related Compounds. *Nature* 1949, 164 (4167), 456. <https://doi.org/10.1038/164456a0>.
- [59] Dan, W.; Dai, J. Recent Developments of Chalcones as Potential Antibacterial Agents in Medicinal Chemistry. *Eur J Med Chem* 2020, 187, 111980. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111980>.
- [60] Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Napolitano, H. B.; Vencato, I.; Lariucci, C.; Castro, Miriam. R. C. D.; Camargo, A. J. Biological and Structure-Activity Evaluation of Chalcone Derivatives against Bacteria and Fungi. *J. Braz. Chem. Soc.* 2013, 24 (1), 133–144. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532013000100018>.
- [61] Xu, M.; Wu, P.; Shen, F.; Ji, J.; Rakesh, K. P. Chalcone Derivatives and Their Antibacterial Activities: Current Development. *Bioorganic Chemistry* 2019, 91, 103133. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103133>.
- [62] Mairton Cavalcante Romeu. Espectroscopia vibracional e propriedades estruturais das chalconas (3e)-4-[4-(dimetilamina) fenil]but-3-en-2-ona e (3r)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)propan-1-ona. Tese de Doutorado, UFCE, Fortaleza, 2022.
- [63] Conceição, C. S.; Felix, K. C. S.; Mariano, R. L. R.; Medeiros, E. V.; Souza, E. B. Combined Effect of Yeast and Silicon on the Control of Bacterial Fruit Blotch in Melon. *Scientia Horticulturae* 2014, 174, 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2014.05.027>.
- [64] Bahar, O.; Burdman, S. Bacterial Fruit Blotch: A Threat to the Cucurbit Industry. *Israel Journal of Plant Sciences* 2010, 58 (1), 19–31. <https://doi.org/10.1560/IJPS.58.1.19>.

- [65] European and Mediterranean Plant Protection Organization. Recent additions to EPPO A1 and A2 Lists. https://www.eppo.int/ACTIVITIES/plant_quarantine/https%3A%2F%2Fwww.eppo.int%2FACTIVITIES%2Fplant_quarantine%2FA1_A2_recent_add (accessed 2024-02-28).
- [66] De Melo, E. A.; De Lima R. Mariano, R.; Laranjeira, D.; Dos Santos, L. A.; De Omena Gusmão, L.; Barbosa De Souza, E. Efficacy of Yeast in the Biocontrol of Bacterial Fruit Blotch in Melon Plants. *Trop. plant pathol.* 2015, 40 (1), 56–64. <https://doi.org/10.1007/s40858-015-0008-x>.
- [67] Emanuel Feitosa de Assunção; Claudeana Souza da Conceição; Rosa de Lima Ramos Mariano; Elineide Barbosa de Souza. Situação atual da mancha aquosa, importante bacteriose em meloeiro e melancia. *Anais da Academia Pernambucana de Ciência Agronômica* 2019, 16 (1), 51–73.
- [68] Guo, T.; Xia, R.; Chen, M.; He, J.; Su, S.; Liu, L.; Li, X.; Xue, W. Biological Activity Evaluation and Action Mechanism of Chalcone Derivatives Containing Thiophene Sulfonate. *RSC Adv.* 2019, 9 (43), 24942–24950. <https://doi.org/10.1039/C9RA05349B>.
- [69] Morão, L. G.; Lorenzoni, A. S. G.; Chakraborty, P.; Ayusso, G. M.; Cavalca, L. B.; Santos, M. B.; Marques, B. C.; Dilarri, G.; Zamuner, C.; Regasini, L. O.; Ferreira, H.; Scheffers, D.-J. Investigating the Modes of Action of the Antimicrobial Chalcones BC1 and T9A. *Molecules* 2020, 25 (20), 4596. <https://doi.org/10.3390/molecules25204596>.
- [70] Cortés, J. C. G.; Curto, M.-Á.; Carvalho, V. S. D.; Pérez, P.; Ribas, J. C. The Fungal Cell Wall as a Target for the Development of New Antifungal Therapies. *Biotechnol Adv* 2019, 37 (6), 107352. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.02.008>.
- [71] Mani Chandrika, K. V. S.; Sharma, S. Promising Antifungal Agents: A Minireview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2020, 28 (7), 115398. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115398>.
- [72] Seleem, D.; Pardi, V.; Murata, R. M. Review of Flavonoids: A Diverse Group of Natural Compounds with Anti-Candida Albicans Activity in Vitro. *Arch Oral Biol* 2017, 76, 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.08.030>.
- [73] Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta, M. S.; Gadhwe, S. The Biology and Chemistry of Antifungal Agents:

- A Review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2012, 20 (19), 5678–5698. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.045>.
- [74] Dean, R.; Van Kan, J. A. L.; Pretorius, Z. A.; Hammond-Kosack, K. E.; Di Pietro, A.; Spanu, P. D.; Rudd, J. J.; Dickman, M.; Kahmann, R.; Ellis, J.; Foster, G. D. The Top 10 Fungal Pathogens in Molecular Plant Pathology. *Molecular Plant Pathology* 2012, 13 (4), 414–430. <https://doi.org/10.1111/j.1364-3703.2011.00783.x>.
- [75] Marquez, N.; Giachero, M. L.; Declerck, S.; Ducasse, D. A. *Macrophomina Phaseolina*: General Characteristics of Pathogenicity and Methods of Control. *Front. Plant Sci.* 2021, 12, 634397. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.634397>.
- [76] Prisana Wonglom; Daengsuwan, W.; Ito, S.; Sunpapao, A. Biological Control of Sclerotium Fruit Rot of Snake Fruit and Stem Rot of Lettuce by *Trichoderma* Sp. T76-12/2 and the Mechanisms Involved. *Physiological and Molecular Plant Pathology* 2019, 107, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.pmpp.2019.04.007>.
- [77] Tejaswini, G. S.; Mahadevakumar, S.; Sowmya, R.; Deepika, Y. S.; Meghavarshinigowda, B. R.; Nuthan, B. R.; Sharvani, K. A.; Amruthesh, K. N.; Sridhar, K. R. Molecular Detection and Pathological Investigations on Southern Blight Disease Caused by *Sclerotium Rolfsii* on Cabbage (*Brassica Oleracea* Var. *Capitata*): A New Record in India. *Journal of Phytopathology* 2022, 170 (6), 363–372. <https://doi.org/10.1111/jph.13085>.
- [78] Shirai, M.; Eulgem, T. Molecular Interactions between the Soilborne Pathogenic Fungus *Macrophomina Phaseolina* and Its Host Plants. *Front. Plant Sci.* 2023, 14, 1264569. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1264569>.
- [79] Gupta, G. K.; Sharma, S. K.; Ramteke, R. Biology, Epidemiology and Management of the Pathogenic Fungus *Macrophomina Phaseolina* (Tassi) Goid with Special Reference to Charcoal Rot of Soybean (*Glycine Max* (L.) Merrill). *Journal of Phytopathology* 2012, 160 (4), 167–180. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0434.2012.01884.x>.
- [80] Lodha, S.; Mawar, R. Population Dynamics of *Macrophomina Phaseolina* in Relation to Disease Management: A Review. *Journal of Phytopathology* 2020, 168 (1), 1–17. <https://doi.org/10.1111/jph.12854>.

- [81] Aurenice L. Pereira; Gilson S. Silva; Valdenir Q. Ribeiro. Caracterização Fisiológica, Cultural e Patogênica de Diferentes Isolados de *Lasiodiplodia Theobromae*. *Fitopatologia Brasileira* 2006, 31 (6), 572.
- [82] Joilson Silva Lima; Renato Cesar Moreira; José Emilson Cardoso; Marlon Vagner Valentim Martins; Francisco Marto Pinto Viana. Caracterização Cultural, Morfológica e Patogênica de *Lasiodiplodia Theobromae* Associado a Frutíferas Tropicais. *Summa Phytopathologica* 2013, 39 (2), 81–88.
- [83] Mullen, J. Southern Blight, Southern Stem Blight, White Mold. PHI 2000. <https://doi.org/10.1094/PHI-I-2001-0104-01>.
- [84] Ghosh, T.; Pradhan, C.; Das, A. B. Control of Stem-Rot Disease of Rice Caused by *Sclerotium Oryzae* Catt and Its Cellular Defense Mechanism – A Review. *Physiological and Molecular Plant Pathology* 2020, 112, 101536. <https://doi.org/10.1016/j.pmpp.2020.101536>.
- [85] Andrighetti-Fröhner, C. R.; de Oliveira, K. N.; Gaspar-Silva, D.; Pacheco, L. K.; Joussef, A. C.; Steindel, M.; Simões, C. M. O.; de Souza, A. M. T.; Magalhaes, U. O.; Afonso, I. F.; Rodrigues, C. R.; Nunes, R. J.; Castro, H. C. Synthesis, Biological Evaluation and SAR of Sulfonamide 4-Methoxychalcone Derivatives with Potential Antileishmanial Activity. *Eur J Med Chem* 2009, 44 (2), 755–763. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.04.016>.
- [86] de Mello, M. V. P.; Abrahim-Vieira, B. de A.; Domingos, T. F. S.; de Jesus, J. B.; de Sousa, A. C. C.; Rodrigues, C. R.; Souza, A. M. T. de. A Comprehensive Review of Chalcone Derivatives as Antileishmanial Agents. *Eur J Med Chem* 2018, 150, 920–929. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.047>.
- [87] Gupta, O.; Pradhan, T.; Bhatia, R.; Monga, V. Recent Advancements in Anti-Leishmanial Research: Synthetic Strategies and Structural Activity Relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2021, 223, 113606. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113606>.
- [88] Singh, P.; Anand, A.; Kumar, V. Recent Developments in Biological Activities of Chalcones: A Mini Review. *Eur J Med Chem* 2014, 85, 758–777. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>.
- [89] Bhambra, A. S.; Ruparelia, K. C.; Tan, H. L.; Tasdemir, D.; Burrell-Saward, H.; Yardley, V.; Beresford, K. J. M.; Arroo, R. R. J. Synthesis and

- Antitrypanosomal Activities of Novel Pyridylchalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2017, 128, 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.01.027>.
- [90] Alvarenga, D. G. de; Escalda, P. M. F.; Costa, A. S. V. da; Monreal, M. T. F. D. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2010, 43, 194–197. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000200017>.
- [91] de Mello, T. F. P.; Cardoso, B. M.; Bitencourt, H. R.; Donatti, L.; Aristides, S. M. A.; Lonardoní, M. V. C.; Silveira, T. G. V. Ultrastructural and Morphological Changes in *Leishmania (Viannia) Braziliensis* Treated with Synthetic Chalcones. *Experimental Parasitology* 2016, 160, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2015.11.005>.
- [92] Chen, M.; Christensen, S. B.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. Antileishmanial Activity of Licochalcone A in Mice Infected with *Leishmania Major* and in Hamsters Infected with *Leishmania Donovaní*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38 (6), 1339–1344. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.6.1339>.
- [93] Torres-Santos, E. C.; Rodrigues, J. M.; Moreira, D. L.; Kaplan, M. A. C.; Rossi-Bergmann, B. Improvement of In Vitro and In Vivo Antileishmanial Activities of 2',6'-Dihydroxy-4'-Methoxychalcone by Entrapment in Poly(D,L-Lactide) Nanoparticles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999, 43 (7), 1776–1778. <https://doi.org/10.1128/aac.43.7.1776>.
- [94] Michelle Menezes Machado. Análise de diferentes cepas de *Leishmania (Leishmania) Amazonensis* e *Leishmania (Viannia) Braziliensis* quanto a infectividade/virulência e perfil de citocinas e quimiocinas produzidas por macrófagos murinos infectados. Dissertação de Mestrado, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.
- [95] Fernando T. Silveira; Silvia R. Müller; Adelson A.A. de Souza; Ralph Iainson; Claudia M.C. Gomes; Marcia d. Laurenti; Carlos E.P. Corbett. Revisão sobre a patogenia da leishmaniose tegumentar americana amazônica, com ênfase à doença causada por *Leishmania (V.) Braziliensis* e *Leishmania (L.) Amazonensis*. *Revista Paraense de Medicina* 2008, 22 (1), 9.
- [96] T. A. C. Santos, C. Sousa Ferreira, P. Barreto Alves, R. Scher, L. Assis Pinheiro, E. Vilaça Costa, P. Roberto Gagliardi, R. P. M. Fernandes.

- Methoxy Chalcone Derivatives: Promising Antimicrobial Agents Against Phytopathogens. *Chem.Biodiversity* 2024, 21. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202400945>
- [97] Shenvi S, Kumar K, Hatti KS, Rijesh K, Diwakar L, Reddy GC. Synthesis, anticancer and antioxidant activities of 2,4,5-trimethoxy chalcones and analogues from asaronaldehyde: Structure–activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;62:435-442. doi:10.1016/j.ejmech.2013.01.018
- [98] Hameed A, Masood S, Hameed A, Ahmed E, Sharif A, Abdullah MI. Anti-malarial, cytotoxicity and molecular docking studies of quinolinyl chalcones as potential anti-malarial agent. *J Comput Aided Mol Des*. 2019;33(7):677-688. doi:10.1007/s10822-019-00210-2
- [99] Passalacqua TG, Dutra LA, De Almeida L, et al. Synthesis and evaluation of novel prenylated chalcone derivatives as anti-leishmanial and anti-trypansomal compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015;25(16):3342-3345. doi:10.1016/j.bmcl.2015.05.072