



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

IZABELLA VITORIA SOUZA MARAVALHO

SÍNTESE DE CHALCONAS E SEUS DERIVADOS HETEROCÍCLICOS
COM POTENCIAL FOTOFÍSICO

MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO

BRASÍLIA – DF

1º/2019



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

IZABELLA VITORIA SOUZA MARAVALHO

SÍNTESE DE CHALCONAS E SEUS DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COM POTENCIAL FOTOFÍSICO

Trabalho de Conclusão do Curso em Bacharel em Química apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Wender Alves da Silva

BRASÍLIA – DF

1º/2019

Índice

1. Introdução	1
2. Fundamentação Teórica	3
3. Objetivos	16
4. Resultados e Discussão	17
5. Materiais e Métodos	24
6. Conclusão e Perspectivas	29
7. Referência Bibliográfica	30
8. Anexos	34

Índice de Figuras

Figura 1. Núcleo fundamental das chalconas	1
Figura 2. Estruturas fluorescentes já descritas na literatura	2
Figura 3. Chalconas isoladas de extratos vegetais	3
Figura 4. Fármacos derivados de chalconas disponíveis no mercado	8
Figura 5. Diagrama de Jablonski	8
Figura 6. Estrutura doador-aceptor-doador das chalconas	10
Figura 7. Estrutura geral de uma 2-pirazolina	11
Figura 8. Exemplo de 2-pirazolina com atividade no tratamento de melanomas	11
Figura 9. Estrutura geral da pirimidina e pirimidinona	14

Índice de Esquemas

Esquema 1. Rota biossintética de chalconas	4
Esquema 2. Esquema geral das reações de condensação de Claisen-Schmidt	5
Esquema 3. Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt	6
Esquema 4. Síntese de dinitrochalconas assistida por ultrassom	7
Esquema 5. Síntese para formação de 3-hidroxiaril e heteroaril chalconas assistidas por micro-ondas	7
Esquema 6. Síntese de pirazolinas realizados por Safaei-Ghomi	12
Esquema 7. Síntese de pirazolinas sob irradiação de luz de tungstênio	13
Esquema 8. Mecanismos possíveis para a formação das pirazolinas	13
Esquema 9. Reação de Pinner para formação da pirimidinona	14
Esquema 10. Reação de ciclização entre chalconas e ureia/tioureia	15

Índice de Tabelas

Tabela 1- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da chalcona 1.....	18
Tabela 2- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da chalcona 2	19
Tabela 3- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) chalcona 3	19
Tabela 4- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da chalcona 4	20
Tabela 5- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) pirimidina 2	22
Tabela 6- Dados espectroscópicos de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) pirimidina 3	23

1. Introdução

1.1 – Chalconas

As chalconas podem ser definidas como moléculas com cadeia aberta e presença de dois grupos aromáticos ligados por uma carbonila e uma olefina conjugada – sistema carbonílico de três carbonos, ou seja, são cetonas α - β -insaturadas que apresentam o núcleo 1,3-diarilprop-2-en-1-ona.^[1] Pertencem à classe das fitoalexinas, produzidas durante a biossíntese de flavonoides, e ocorrem principalmente como compostos polifenólicos extraídos de vegetais e frutas, e encontram-se principalmente em pigmentos de pétalas (cor amarela), folhas, frutos e raízes.^[2]

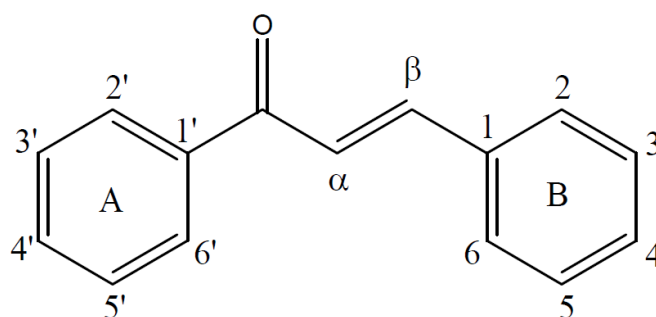


Figura 1. Núcleo fundamental das chalconas.

As chalconas têm sido amplamente estudadas em virtude da sua estrutura relativamente simples e da diversidade de atividades farmacológicas que apresentam, sendo justificado pelo estudo delas como anticancerígenas, antimicrobiais, anti-inflamatórias, antiprotozoária,^[3,4] antibacteriana, antiviral, antifúngica, antimalárica, tripanossomicida,^[5] anti-leishmania,^[6] hipoglicemiante,^[7] antioxidante, citotóxica, antitumoral e antileucêmica.^[8] Essas atividades biológicas variam de acordo com os dois anéis aromáticos e seus substituintes, podendo ser obtida uma vasta gama de atividades e moléculas devido às inúmeras possibilidades de substituições em seus anéis aromáticos.^[9]

1.2 – Luminescência

A luminescência é determinada pela emissão de luz por algumas substâncias. Isso ocorre quando os elétrons de uma molécula são excitados a um nível de maior energia e relaxam ao seu estado fundamental, emitindo luz. Para que essa excitação ocorra, é necessário que uma fonte externa ceda energia à molécula. Quando a fonte externa é luz, temos a fotoluminescência (fluorescência e

fosforescência), e quando a fonte é uma reação química, temos a quimioluminescência e a bioluminescência, este sendo um fenômeno que ocorre em seres vivos. [10]

Fluorescência é o processo em que há a emissão de luz instantânea quando uma substância é exposta à radiação, podendo ser ultravioleta, raios-X ou raios catódicos. [11] A luz cessa quando acaba a exposição da substância, diferentemente da fosforescência, na qual a conversão de energia em luz é feita lentamente após o término da exposição à fonte. [12] O comprimento de onda da radiação emitida possui menor energia do que o comprimento de onda da radiação incidente, sendo explicado pelas conversões internas, não radiativas, que ocorrem entre a excitação e a emissão. [10]

A fluorescência geralmente ocorre a partir de moléculas aromáticas. Alguns dos núcleos mais conhecidos que apresentam esta propriedade estão ilustrados na figura 2, dentre eles destaca-se a quinina, fluoresceína, rodamina B e a laranja de acridina. [10] O interesse no núcleo chalcona deve-se ao fato dela possuir uma arquitetura molecular com anéis aromáticos, ligações π -conjugadas, entre outras características que favorecem a sua atividade fluorescente.

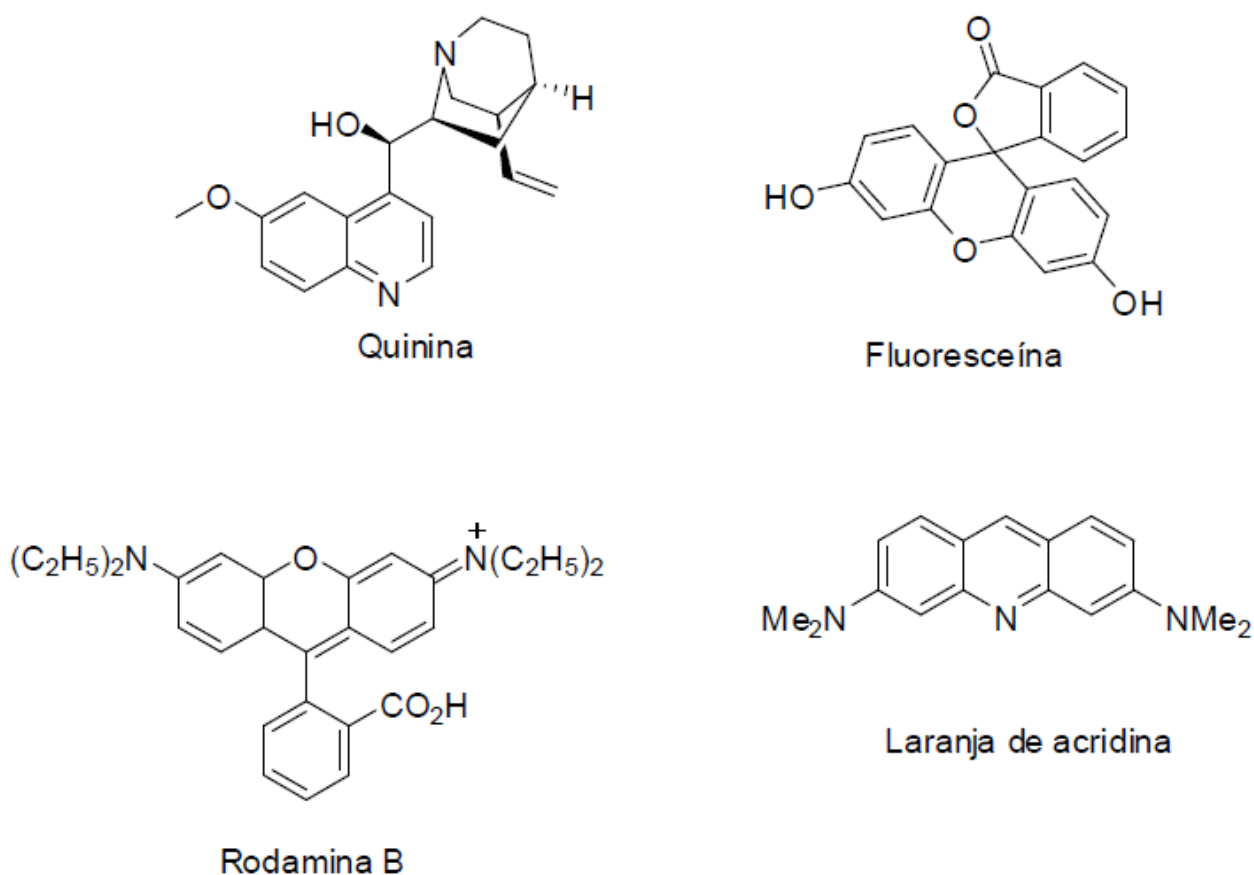


Figura 2. Estruturas fluorescentes já descritas na literatura.

2. Fundamentação Teórica

2.1 – Chalconas

Os primeiros relatos de isolamento de chalconas foram feitos por Kametaka e Perkin e datam de 1910, através da manipulação de extratos da espécie *Carthamus tinctorius* – flores de açafrão. A primeira chalcona a ser estudada como produto natural e isolada de extratos vegetais foi a Cartamidina.^[13] Desde então, várias outras foram isoladas, podendo ser destacadas a isoliquiritigenina e a buteína, vide Figura 3.^[14]

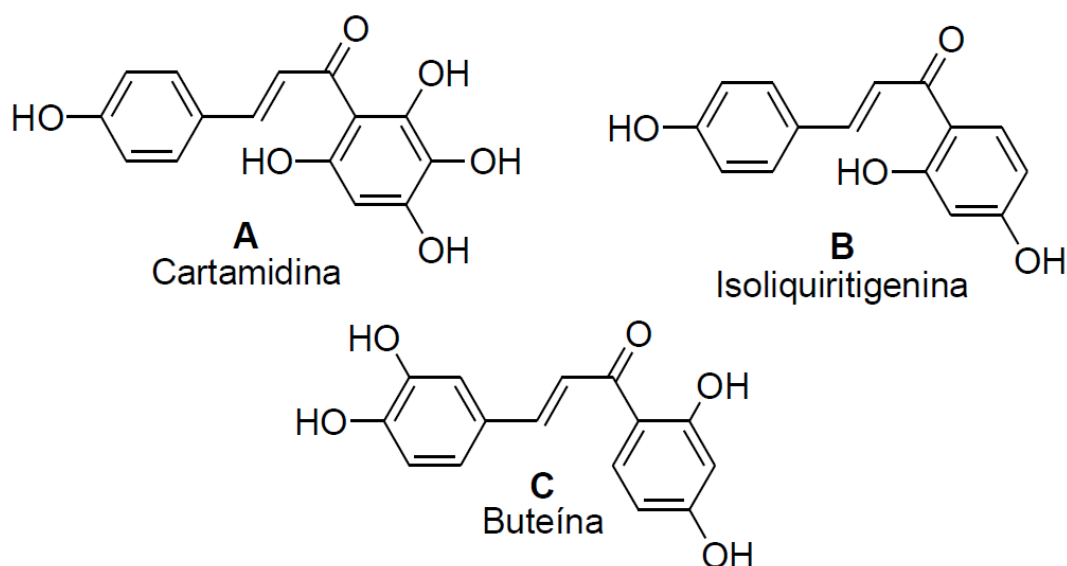
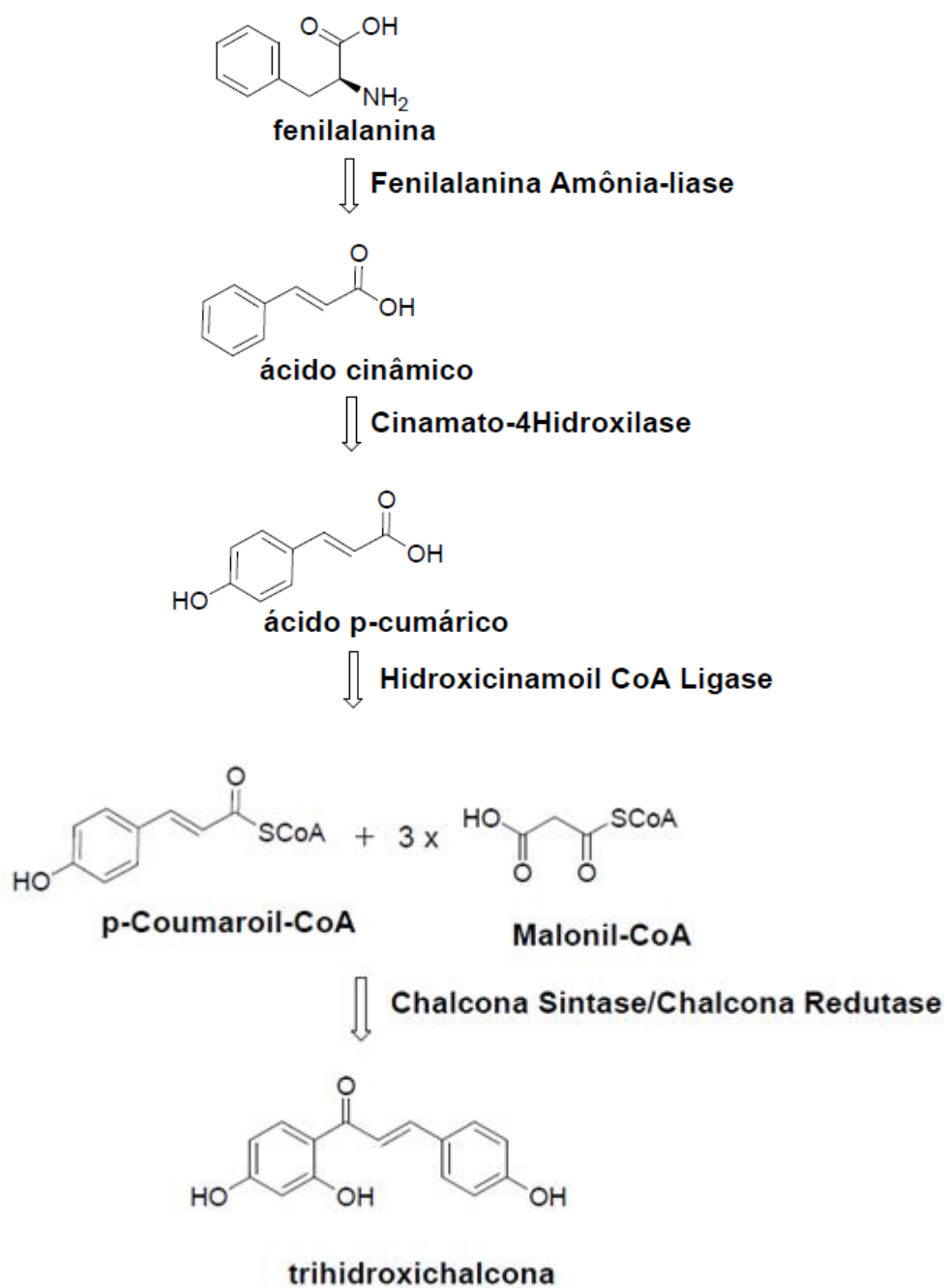


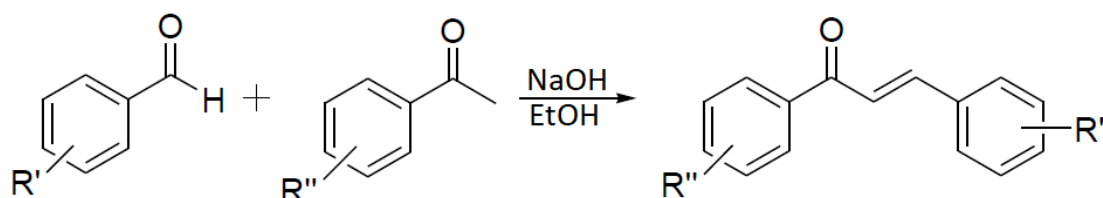
Figura 3. Chalconas isoladas de extratos vegetais.^[14]

A principal rota biossintética para obtenção das chalconas ocorre por meio da fenilalanina, sendo necessárias, no mínimo, 7 etapas para a formação da trihidroxichalcona. Inicialmente, tem-se três enzimas para a obtenção do intermediário *p*-Coumaroil-CoA. Esse intermediário reage com três equivalentes do Malonil-CoA para formar a trihidroxichalcona.^[15] A rota biossintética é ilustrada no Esquema 1.



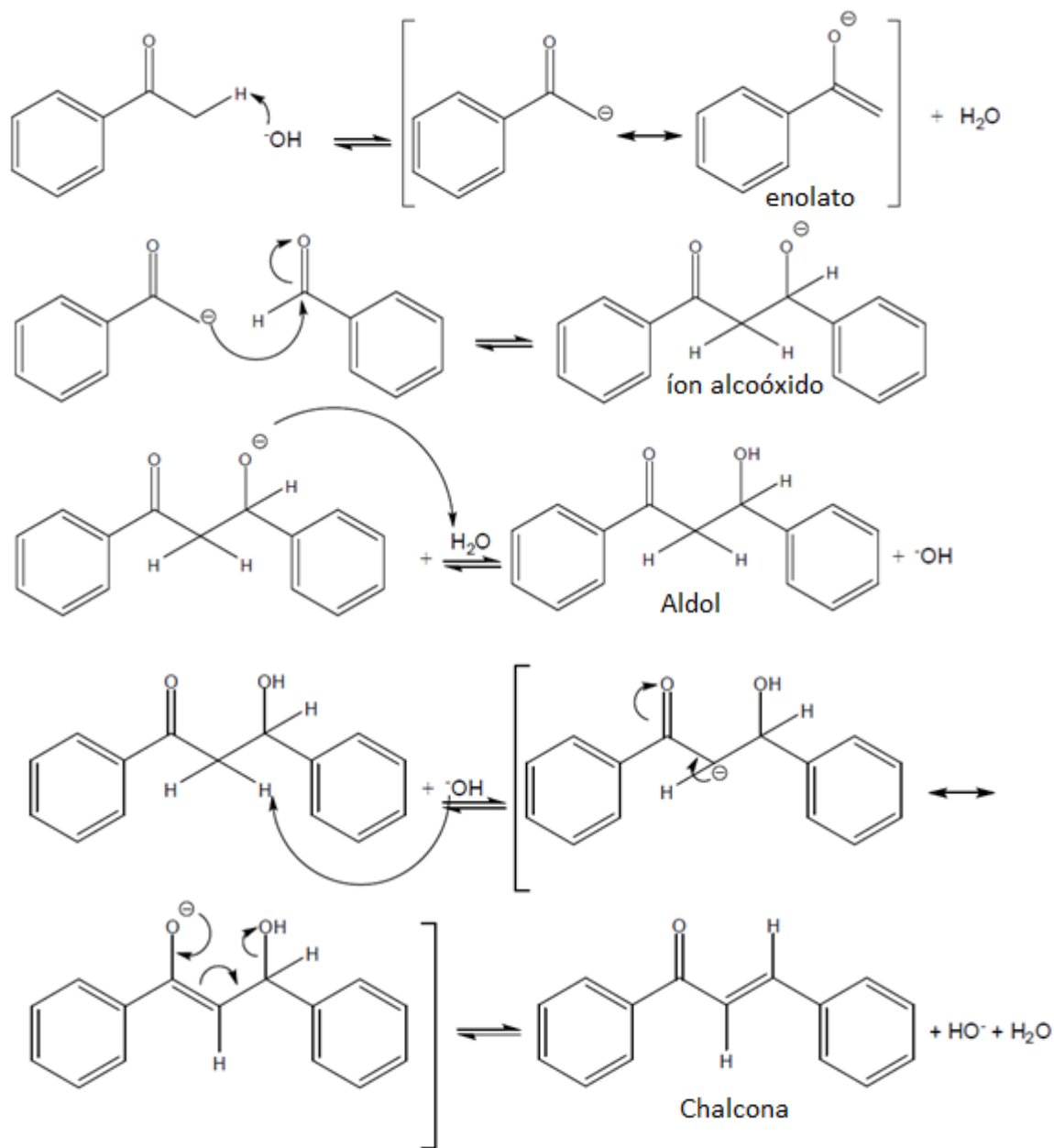
Esquema 1. Rota biossintética de chalconas.^[16]

Várias metodologias são propostas para a síntese das chalconas e também dos compostos análogos. Entretanto, as chalconas são obtidas mais facilmente através da reação de condensação aldólica do tipo Claisen-Schmidt, utilizando aldeídos aromáticos e cetonas aromáticas (Esquema 2). [17]



Esquema 2. Esquema geral das reações de condensação de Claisen-Schmidt.

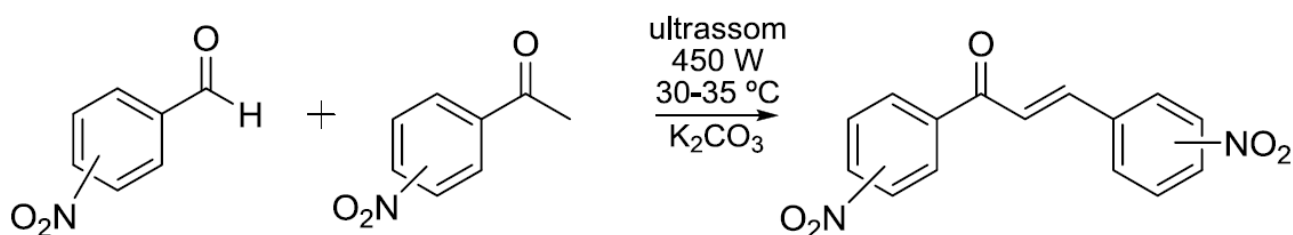
A primeira etapa da condensação de Claisen-Schmidt é a desprotonação da cetona, na qual a base abstrai o hidrogênio ácido da molécula e ocorre a formação de um carbânion, que é estabilizado por ressonância com o oxigênio (enolato). Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico da ligação dupla ao carbono carbonílico do aldeído, formando um intermediário tetraédrico (íon alcoóxido). A reação continua por meio da protonação do íon alcoóxido, gerando o produto da adição (aldol) e regenerando a base. Após isso, a base regenerada retira um dos hidrogênios ácidos do produto de adição e forma outro íon enolato, que, por equilíbrio, elimina o grupo OH⁻ (E1Cb), formando o núcleo de chalcona α,β insaturada. O mecanismo para essa reação é citado na literatura como principal método de obtenção das chalconas, e está detalhado no Esquema 3. [18, 19]



Esquema 3. Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt.

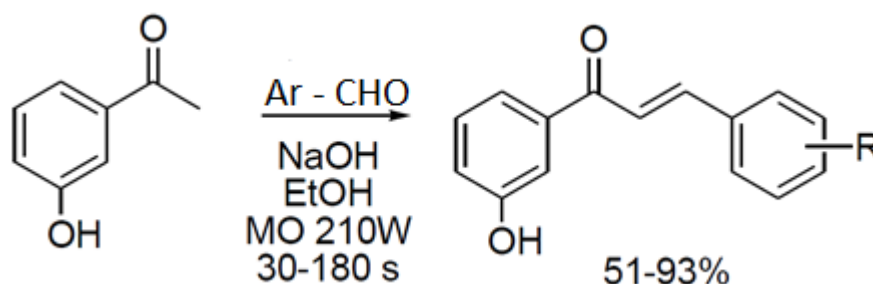
A metodologia convencional para a condensação aldólica de Claisen requer a presença de uma base catalítica, um período de reação que varia de 3 a 24 horas, dependendo dos substituintes dos anéis aromáticos, o que fornece rendimentos moderados. Para a melhoria da síntese clássica, novas metodologias vêm sendo descritas na literatura, como a utilização de ultrassom para acelerar a reação e melhorar o rendimento^[20] e a substituição dos processos via catálise homogênea pelo processo que faz uso de catalisadores sólidos, catálise heterogênea.^[21]

A síntese de dinitrochalconas com auxílio de ultrassom, por meio da reação entre nitrobenzaldeído, nitroacetofenona e carbonato de potássio solubilizados em metanol, foi descrita por Wei e colaboradores (Esquema 4). Os reagentes foram submetidos à irradiação por 5 minutos em banho-maria de 30-35°C, e o produto foi obtido com ótimo rendimento. Enquanto a síntese de dinitrochalconas através da metodologia tradicional não obteve sucesso. [22]



Esquema 4. Síntese de dinitrochalconas assistida por ultrassom. [22]

Outra síntese proposta assistida por micro-ondas foi a das 3-hidroxiaril e heteroaril chalconas com potencial antibacteriano contra *Bordetella bronchiseptica*, proposta por Ansari (Esquema 5). [23]



Esquema 5. Síntese para formação de 3-hidroxiaril e heteroaril chalconas assistidas por micro-ondas. [23]

A reação de condensação de Claisen-Schmidt, mesmo em condições tradicionais, constitui ferramenta sintética versátil para a construção de moléculas-alvo, principalmente quando estas possuem potencial de aplicação farmacológica. Como exemplos comerciais, pode-se citar a metochalcona, que possui ação colerética, e a solfacona com ação anti-úlceras [2] (Figura 4).

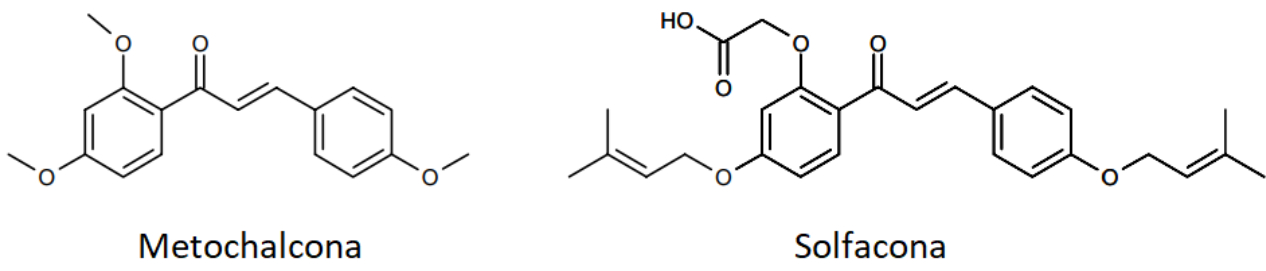


Figura 4. Fármacos derivados de chalconas disponíveis no mercado. ^[2]

2.2 – Luminescência

O diagrama de Jablonski é um dos pontos de partida para qualquer discussão que envolva absorção e emissão de luz e é utilizado para a compreensão da relaxação molecular e seus processos (Figura 5).

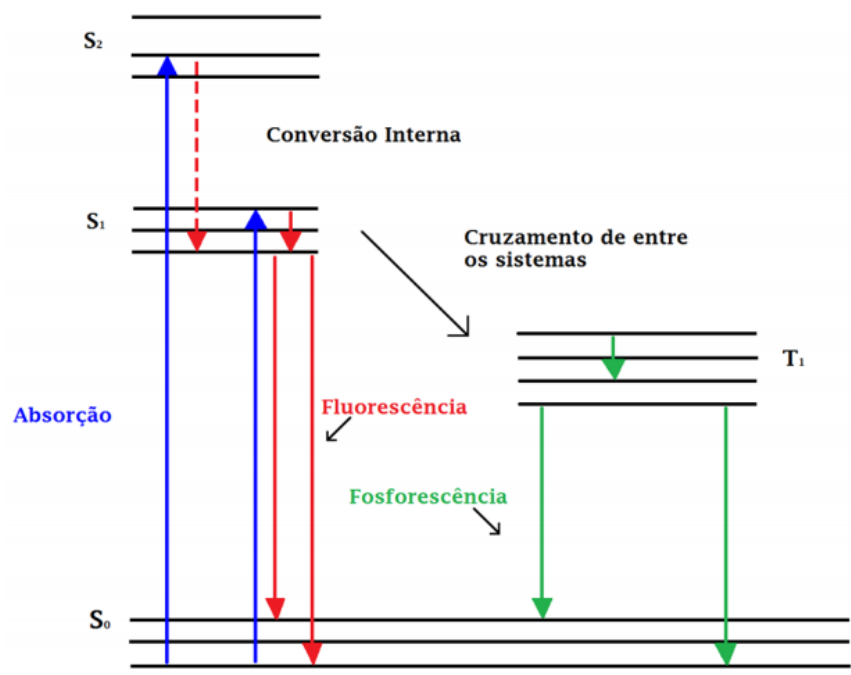


Figura 5. Diagrama de Jablonski. ^[10]

O estado eletrônico fundamental é descrito com S_0 , e o primeiro e segundo estados excitados são descritos como os singletos S_1 e S_2 . E T_1 é o primeiro estado tripleto. O diagrama representa as formas de relaxação radiativa, fluorescência e fosforescência, nas quais as energias absorvidas são dissipadas como energia luminosa. As transições não radiativas são as conversões internas e o cruzamento intersistemas, mecanismos físicos que ocorrem de forma concomitante e concorrente à emissão luminescente. ^[10,24] Sendo assim, a emissão luminescente pode ser caracterizada por dois fenômenos, a fosforescência e a fluorescência.

Na fluorescência, a transição dá-se do estado singleto excitado S_1 para o estado singleto fundamental S_0 na escala de 10^{-9} a 10^{-6} s. No estado singleto excitado, o elétron do orbital está pareado, spins opostos, com o elétron remanescente no estado singleto fundamental. Logo, a relaxação para o estado fundamental é uma transição spin permitida e ocorre de forma rápida. Na fosforescência, a transição ocorre do estado tripleto T_1 para o estado singleto fundamental S_0 . O elétron do orbital excitado tem no seu estado singleto o mesmo spin do elétron no estado fundamental. Assim, o elétron no estado singleto excitado sofre um cruzamento intersistemas, passando para o estado tripleto, de onde relaxa para o estado fundamental. Esse tipo de transição eletrônica é chamada spin não permitida, tornando o fenômeno da fosforescência mais lento de 10^{-3} a 1 s. ^[10,24]

Avaliando o diagrama de Jablonski, é possível perceber que, de modo geral, a energia de emissão é menor que a energia de absorção, logo a fluorescência ocorre em menores energias e maiores comprimentos de onda, sendo a perda de energia atribuída à relaxação vibracional. Sir. G. G. Stokes em 1852, Universidade de Cambridge, observou esse fenômeno, que recebeu o nome de deslocamento de Stokes. O deslocamento de Stokes ($\Delta\nu$) dá-se pela diferença entre o valor máximo da banda de absorção (ν_a) e o valor máximo da banda de emissão (ν_e) correspondente. Maiores deslocamentos de Stokes representam estados excitados mais estáveis, proporcionando maiores comprimentos de onda na fluorescência. ^[24]

$$\Delta\nu = \lambda_E - \lambda_A = \nu_A - \nu_E$$

Equação 1. Deslocamento de Stokes

O rendimento quântico (ϕ) é definido como a taxa de moléculas que retornam para o estado fundamental com a emissão de fluorescência em relação ao número de moléculas totais excitadas ou a razão entre os fótons emitidos e os fótons absorvidos. ^[25]

A equação 2 descreve o rendimento quântico da fluorescência, na qual K_f é a constante de velocidade de primeira ordem para a relaxação por fluorescência, e K_{nr} é para a relaxação não radiativa.

$$\Phi_f = \frac{K_f}{K_{nr} + K_f}$$

Equação 2. Rendimento quântico.

Interações da molécula fluorescente com o solvente também são possíveis e interferem na diferença de energia entre os estados excitados e fundamentais. Esse fenômeno é compreendido pela equação de Lippert-Mataga, que leva em consideração o efeito do momento dipolo e constante dielétrica das interações entre o fluoróforo e o solvente nos estados S_1 e S_0 . A avaliação é feita por meio de uma curva – momento dipolo em função do deslocamento de Stokes. Os fluoróforos mais sensíveis apresentam uma grande mudança no momento dipolo no estado excitado e maior inclinação da reta. [10,26,27]

Algumas características estruturais em moléculas orgânicas são importantes para a avaliação das propriedades fluorescentes, sendo necessário que a molécula apresente alguns requisitos, como: rigidez estrutural, planaridade, ligações π -conjugadas, grupos funcionais aromáticos e anéis condensados. [10] Essas características podem ser observadas, em sua maioria, nas chalconas e nos compostos análogos, pois ainda possuem uma arquitetura molecular no modelo doador-aceptor-doador, que favorece a atividade fluorescente devido a uma melhor estabilização no estado excitado [3] (Figura 6).

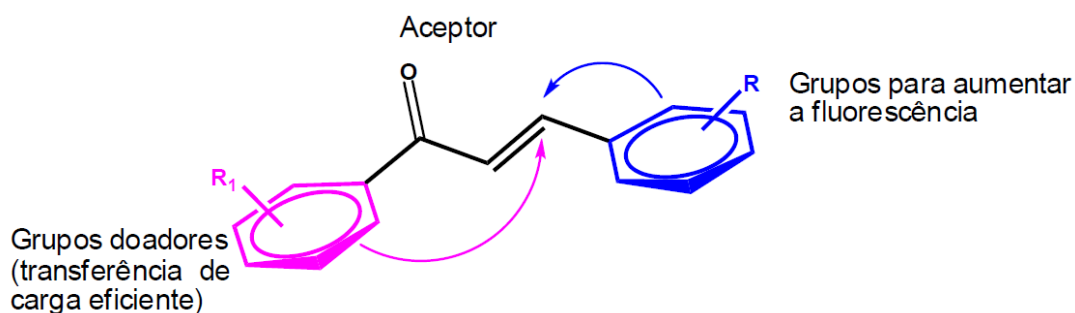


Figura 6. Estrutura doador-aceptor-doador das chalconas. [3]

Assim, com a adição de substituintes doadores de elétrons aos grupos fenil, espera-se que o efeito de transferência interna de carga – ICT (Internal Transfer Charge seja favorecido, aumentando o fluxo de elétrons. [28]

Para suprir a busca por novas tecnologias que exploram a capacidade de transmissão de energia e informação por meio de fótons, é necessária a compreensão do fenômeno de transferência de carga. Dessa forma, novos derivados do núcleo 1,3-diaril-2-propen-1-ones serão obtidos com a adição de substituintes retiradores e doadores de elétrons aos grupos aromáticos e heterociclização.

2.3 – Pirazolinás

A pirazolinás são uma importante classe de heterociclos de cinco membros, compostos por três carbonos e dois nitrogênios.^[29] São, também, exemplos importantes de moléculas que possuem versatilidade estrutural e atividades biológicas.^[30]

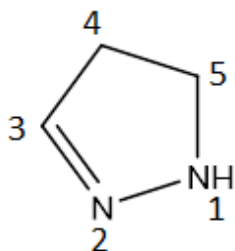


Figura 7. Estrutura geral de uma 2-pirazolina

São descritas, na literatura, diversas atividades biológicas envolvendo o núcleo 2-pirazolinás, como, por exemplo, antimalárica,^[31] antitumoral,^[32] antioxidante,^[33] antimicrobiana^[34] e anti-inflamatória.^[35] O crescente interesse pela pirazolinás dá-se em função de suas aplicações na síntese de heterociclos e na medicina. Esses heterociclos nitrogenados também são amplamente encontrados na natureza como alcaloides, vitaminas e pigmentos ^[36]

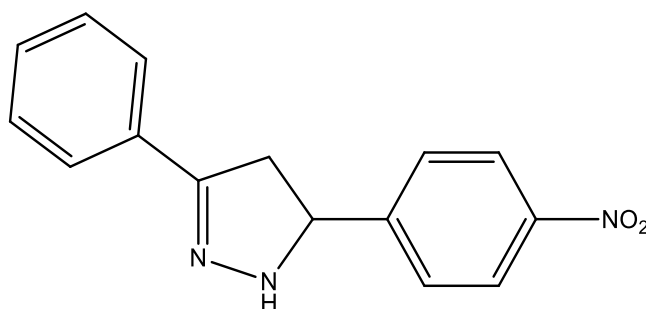
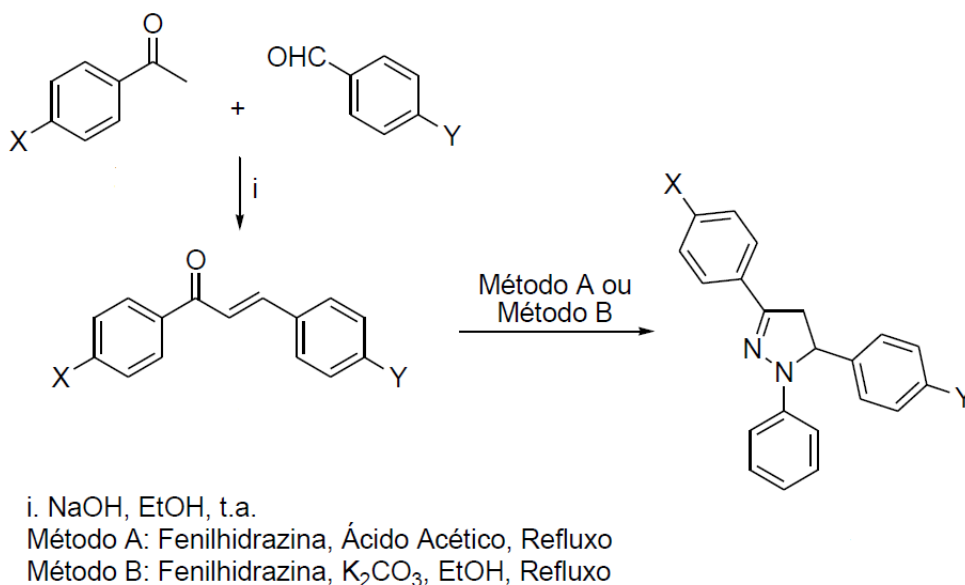


Figura 8. Exemplo de 2-pirazolina com atividade no tratamento de melanomas.

O método de preparação mais usual para a síntese de derivados 2-pirazolínicos é a reação de ciclização entre chalconas α,β -insaturadas e fenilhidrazinas em ácido acético e refluxo, porém, na literatura são descritas outras metodologias utilizadas na síntese desses heterociclos.

Estudos realizados por Safaei-Ghomi mostram a síntese de 10 pirazolininas, utilizando K_2CO_3 no lugar do ácido acético comumente utilizado, gerando rendimentos maiores que o primeiro método.

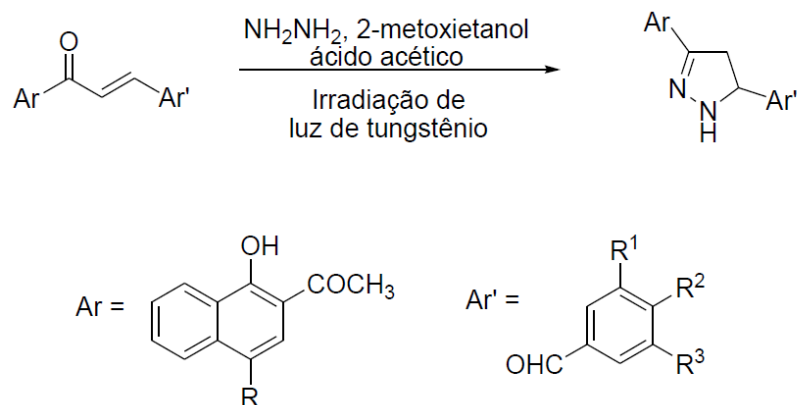
[37]



Esquema 6. Síntese de pirazolininas realizados por Safaei-Ghomi.

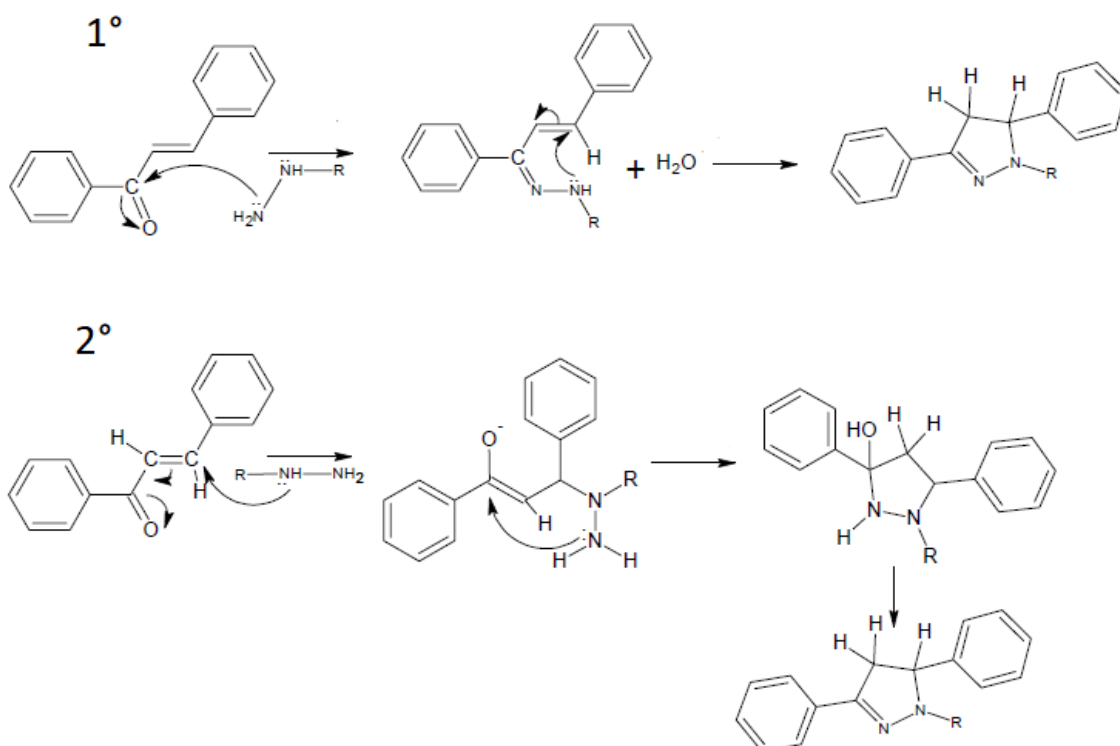
Outro método utilizado para a síntese de pirazolininas foi descrito por Li e colaboradores, em 2007, utilizando radiação ultrassônica. Os autores realizaram um estudo comparativo entre a síntese convencional e a síntese com o uso de ultrassom e apresentaram resultados melhores utilizando radiação, sendo necessário temperaturas e tempos reacionais menores. [38]

Zangade e colaboradores descreveram uma reação simples entre 2-hidroxicalconas e hidrato de hidrazina em 2-metoxietanol, na presença de quantidade catalítica de ácido acético, sob irradiação de lâmpadas de tungstênio, para a formação de pirazolininas. [39]



Esquema 7. Síntese de pirazolinas sob irradiação de luz de tungstênio. ^[39]

São possíveis dois mecanismos para a formação da pirazolina. No primeiro, a reação ocorre pelo ataque à carbonila, finalizando na dupla ligação (adição 1,2), enquanto no segundo a reação ocorre com o ataque primeiro à dupla ligação e, por último, à carbonila (adição de Michael 1,4).



Esquema 8. Mecanismos possíveis para a formação das pirazolinas.

As pirazolinas também apresentam fluorescência devido às características fotoelétricas do sistema conjugado do anel pirazolínico. O átomo de nitrogênio da posição 1 e o átomo de carbono da posição 3 são, respectivamente, eletrodoador e eletroretirador, aumentando a transferência intramolecular de elétrons. ^[40]

2.4 – Pirimidinonas

As pirimidinonas são compostos derivados das pirimidinas, diferenciando-se pela presença do grupo carbonila em sua estrutura e apresenta algumas propriedades químicas em comum.

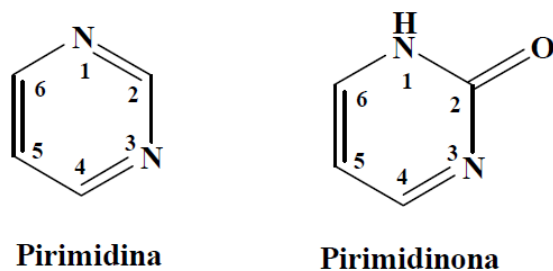
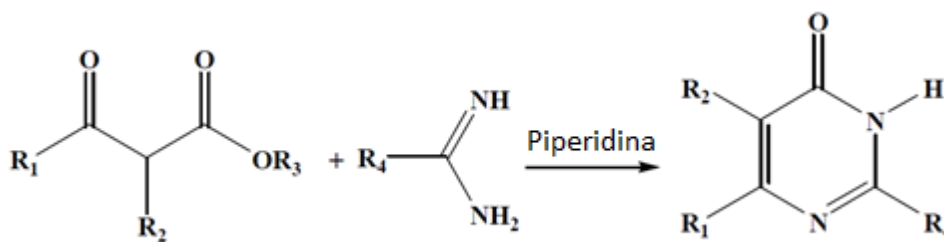


Figura 9. Estrutura geral da pirimidina e pirimidinona.

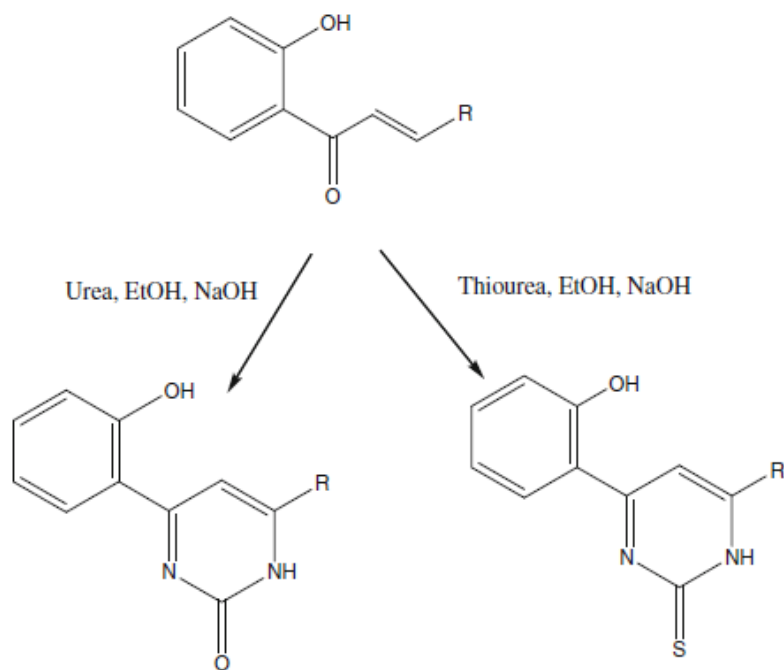
A síntese desses compostos vem ganhando destaque devido a sua aplicação farmacológica. Atribuídas ao núcleo da pirimidinona, destacando-se as ações: antimicrobianas,^[41] antifúngicas,^[42] antibacterianas,^[43] e anti-inflamatórias.^[44]

Diversas metodologias para a obtenção do anel pirimidinônico são descritas na literatura. Entre elas, estão a reação descrita por Pinner, na qual ocorre a condensação entre β -ceto ésteres com amidinas na presença de piperidina catalítica.^[45]



Esquema 9. Reação de Pinner para formação da pirimidinona.^[45]

Outra metodologia muito utilizada para a formação do núcleo da pirimidinona é a reação de ciclização entre chalconas, ureia ou tiourea, na presença de etanol e hidróxido de sódio em refluxo descrita por Jacob e Mathew^[46] (Esquema 10).



Esquema 10. Reação de ciclização entre chalconas e ureia/tiourea.^[46]

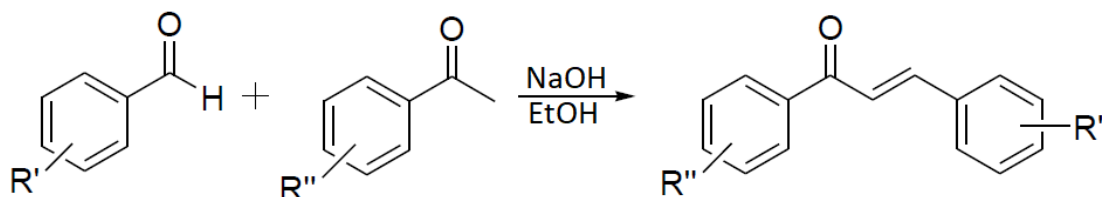
3. Objetivos

- Síntese e caracterização estrutural de chalconas derivadas da (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona, variando substituintes;
- Síntese e caracterização estrutural de pirazolinás;
- Síntese e caracterização estrutural de pirimidinonas;
- Avaliação dos parâmetros fotofísicos das estruturas sintetizadas.

4. Resultados e Discussão

4.1 – Chalconas

Foram sintetizadas quatro chalconas através da reação clássica de condensação aldólica de Claisen Schmidt, sendo utilizados aldeídos e cetonas aromáticos com substituintes variados na posição 4 dos anéis aromáticos.



1. R' = H, R'' = H (55%)
2. R' = NMe₂, R'' = NO₂ (72%)
3. R' = NMe₂, R'' = OMe (60%)
4. R' = NMe₂, R'' = Cl (70%)

Para a caracterização das moléculas obtidas, foi utilizada a análise por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (300 MHz). A análise de RMN para as chalconas indicou a presença de dois dupletos na região de 7 a 8 ppm, integrando para 1 hidrogênio, garantindo a presença dos hidrogênios presentes na ligação dupla. Esses dois dupletos apresentaram constante de acoplamento no valor aproximado de 15,5, caracterizando o acoplamento *trans*. Outro sinal característico apareceu na região de 3 ppm como um simpleto, garantindo a presença do grupo dimetilamino nas chalconas 2,3 e 4.

Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN ¹H estão organizados segundo a convenção: δ (deslocamento químico), número de hidrogênios (integração), constante de acoplamento em Hz e a multiplicidade dos picos. As abreviações das multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN ¹H foram utilizadas segundo: s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete) e m (multiplete).

4.2 – Dados espectroscópicos

Chalcona 1

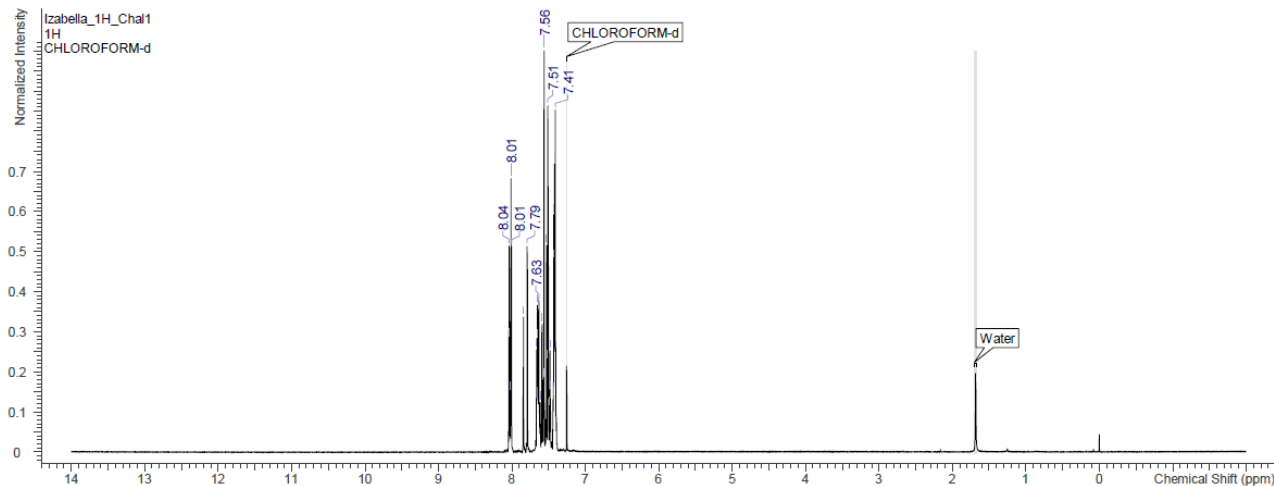


Figura 10. Espectro (300 MHz, CDCl_3) chalcona 1

Tabela 1- Dados espectroscópicos de RMN de H^1 (300 MHz, CDCl_3) da chalcona 1

δ (ppm)	Integração	J (Hz)	Multiplicidade
7,59	1	15,5	d
7,82	1	15,8	d
7,38 – 8,06	10	-	m

Chalcona 2

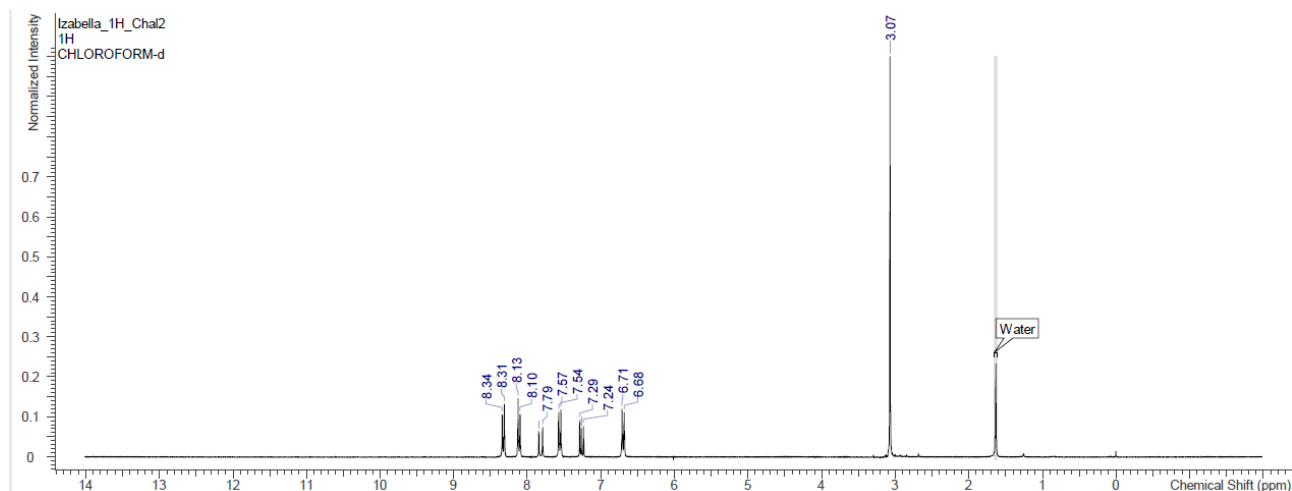


Figura 11. Espectro (300 MHz, CDCl_3) chalcona 2

Tabela 2- Dados espectroscópicos de RMN de H¹ (300 MHz, CDCl₃) da chalcona 2

δ (ppm)	Integração	J (Hz)	Multiplicidade
3,07	6	-	s
6,70	2	9,0	d
7,26	1	15,3	d
7,55	2	8,7	d
7,82	1	15,5	d
8,11	2	8,7	d
8,33	2	9,0	d

Chalcona 3

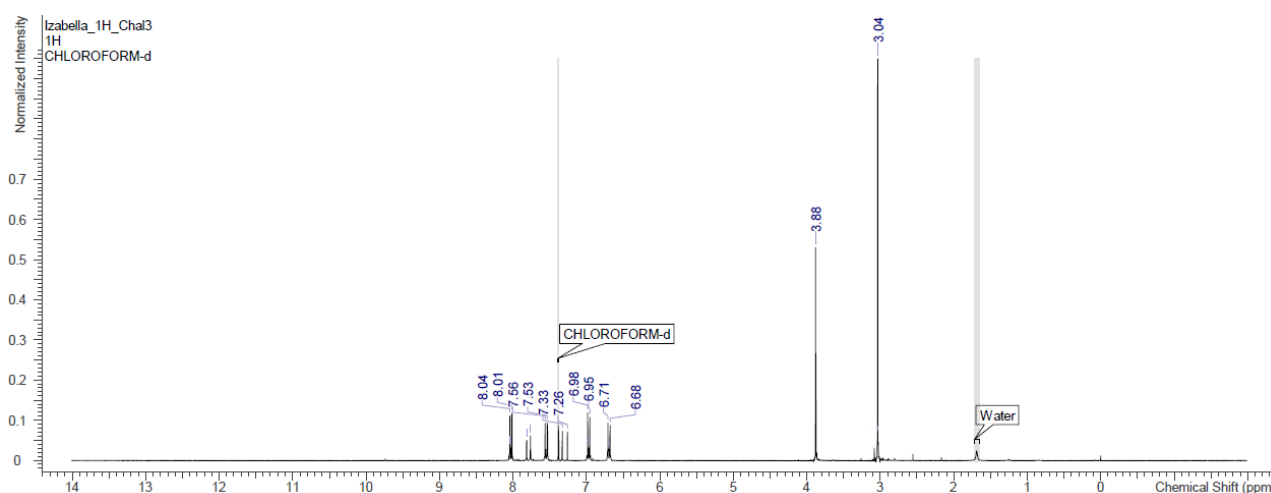


Figura 12. Espectro (300 MHz, CDCl₃) chalcona 3

Tabela 3- Dados espectroscópicos de RMN de H¹ (300 MHz, CDCl₃) chalcona 3

δ (ppm)	Integração	J (Hz)	Multiplicidade
3,04	6	-	s
3,88	3	-	s
6,70	2	9,1	d
7,00	2	8,0	d
7,30	1	15,4	d
7,55	2	8,9	d
7,79	1	15,4	d
8,02	2	7,9	d

Chalcona 4

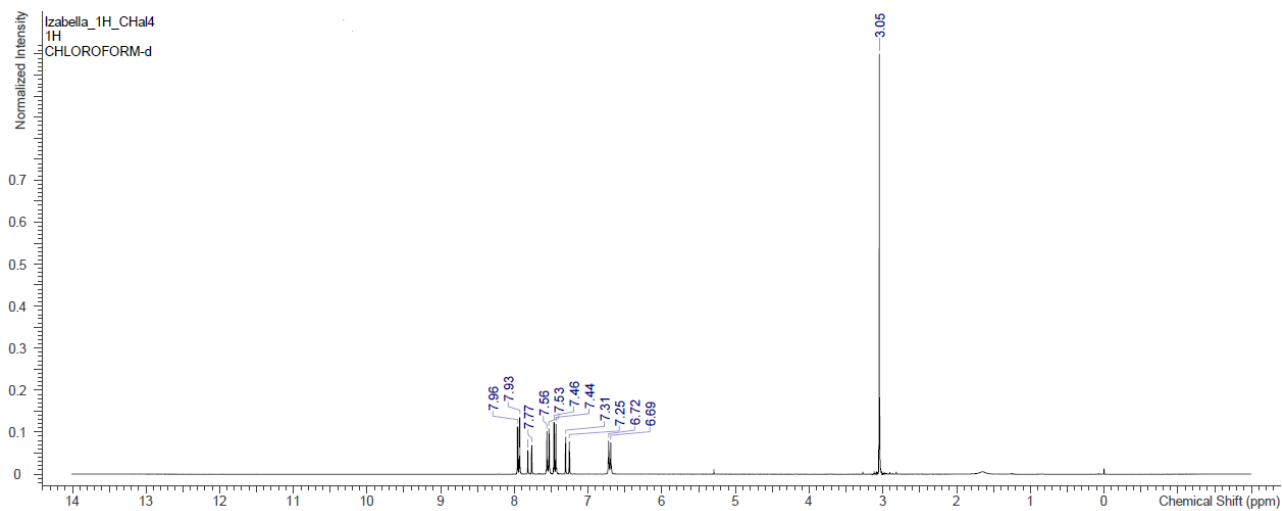


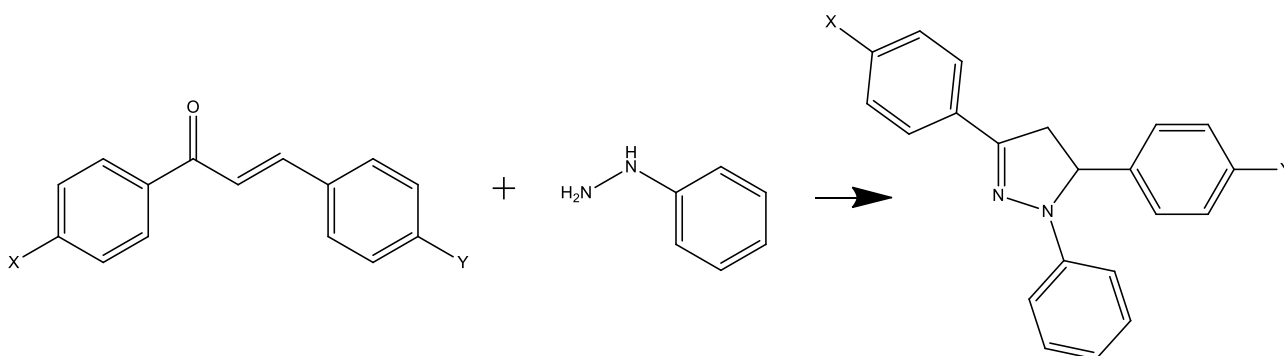
Figura 13. Espectro (300 MHz, CDCl_3) chalcona 4

Tabela 4- Dados espectroscópicos de RMN de H^1 (300 MHz, CDCl_3) da chalcona 4

δ (ppm)	Integração	J (Hz)	Multiplicidade
3,05	6	-	s
6,70	2	8,0	d
7,30	1	15,6	d
7,45	2	8,3	d
7,55	2	8,7	d
7,80	2	8,2	d
7,94	1	15,5	d

4.3 – Pirazolinás

Foram sintetizados quatro pirazolinás a partir das chalconas obtidas na primeira etapa deste trabalho. A síntese foi realizada através da reação de ciclização entre chalconas e fenilhidrazinas em ácido acético e refluxo.



1. X = H, Y = H -
2. X = NMe₂, Y = NO₂ (35%)
3. X = NMe₂, Y = OMe (23%)
4. X = NMe₂, Y = Cl -

Para a caracterização das moléculas obtidas, foi utilizada a análise por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (300 MHz). A análise de RMN para as pirazolinás indicou a presença de dois duplos dupletos na região de 3 ppm, integrando para 1 hidrogênio, garantindo a presença dos hidrogênios do carbono 4 do núcleo pirazolínico; e um duplo duplo na região de 5 ppm, garantindo a presença do hidrogênio do carbono 5 do núcleo pirazolínico. Os três duplos dupletos apresentam constantes de acoplamento referentes aos acoplamentos entre os três hidrogênios Ha, Hb e Hc. A análise também apresentou um sinal simpleto na região de 3,0 ppm, garantindo a existência do grupo dimetilamino nas pirazolinás e os picos característicos na região de 6 a 8 ppm dos hidrogênios aromáticos. Apenas duas das quatro reações feitas apresentaram a formação do produto esperado.

4.4 – Dados espectroscópicos

Pirazolina 2

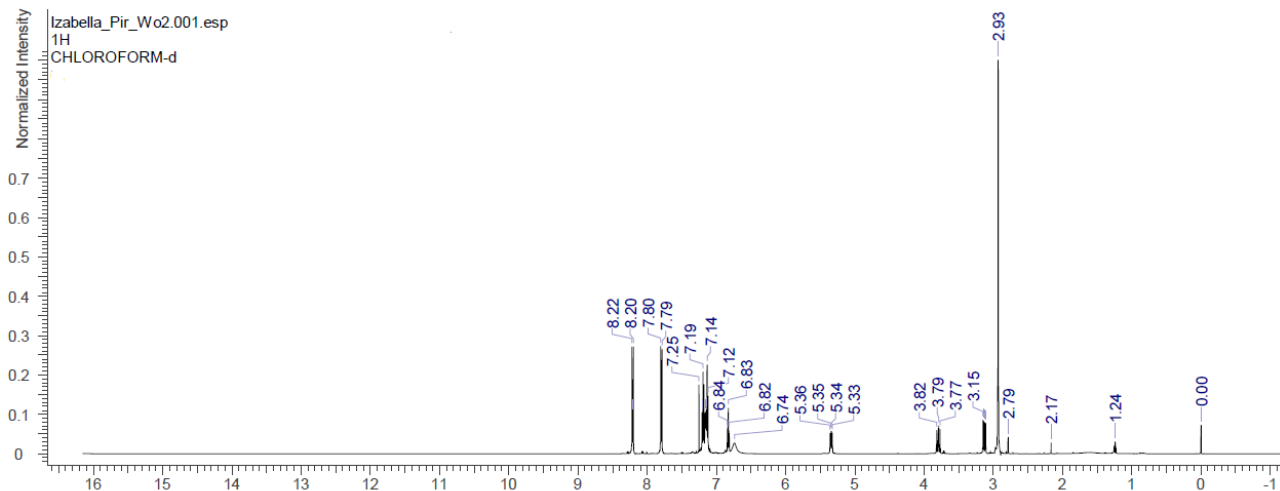


Figura 24. Espectro (300 MHz, CDCl_3) pirimidina 2

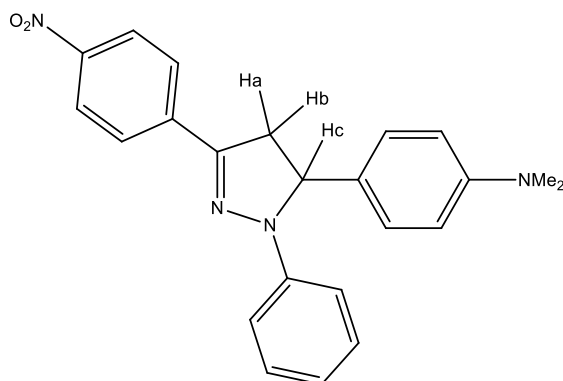


Tabela 5- Dados espectroscópicos de RMN de H^1 (300 MHz, CDCl_3) pirimidina 2

Hidrogênio	δ (ppm)	Integração	J (Hz)	Multiplicidade
Ha	3,13	1	J_1 7,0 J_2 16,9	dd
Hb	3,80	1	J_1 12,5 J_2 16,9	dd
Hc	5,34	1	J_1 7,0 J_2 12,5	dd

Pirazolina 3

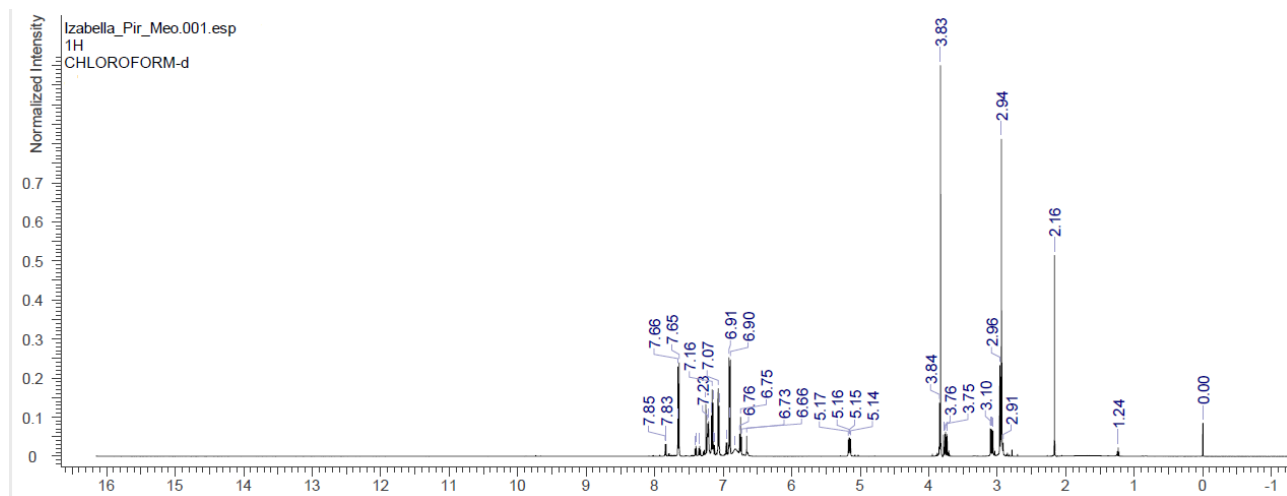


Figura 25. Espectro (300 MHz, CDCl_3) pirimidina 3

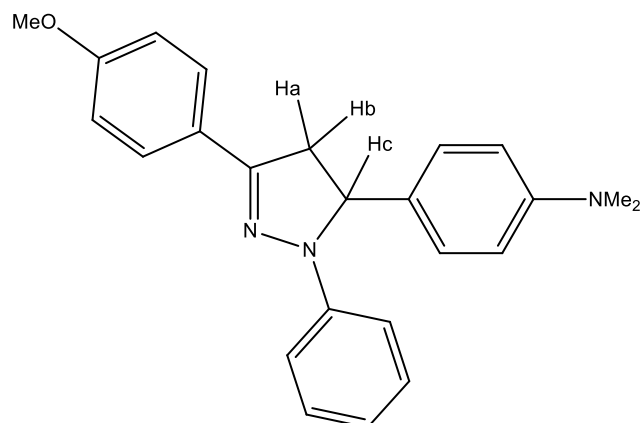


Tabela 6- Dados espectroscópicos de RMN de H^1 (300 MHz, CDCl_3) pirimidina 3

Hidrogênio	δ (ppm)	Integração	J (Hz)	Multiplicidade
Ha	3,08	1	J_1 7,3 J_2 17,0	dd
Hb	3,76	1	J_1 12,3 J_2 17,1	dd
Hc	5,16	1	J_1 7,3 J_2 12,1	dd

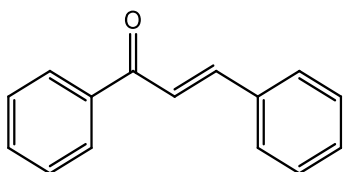
5. Materiais e Métodos

5.1 – Chalconas

Procedimento geral:

Em um erlenmeyer de 250 mL foram dissolvidos 0.8 g de hidróxido de sódio em 8 mL de água e adicionados 15 mL de etanol. Em seguida, foram adicionados 10 mmol da cetona aromática, em banho de gelo e sob agitação, e esperou-se de 15 a 20 minutos para, por fim, adicionar o aldeído aromático. A reação teve duração de 24 horas, sendo finalizada com acréscimo de ácido clorídrico 1 molar até chegar a pH neutro. O sólido formado foi coletado por filtração a vácuo e purificado por recristalização em etanol.

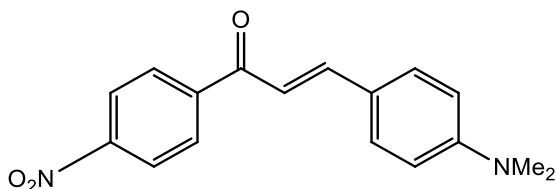
(E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (chalcona 1)



Para a síntese da (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona, foram utilizados 10 mmol de acetofenona e 10 mmol de benzaldeído na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em 15 mL de etanol. O produto foi extraído em diclorometano (3 x 10 mL) e purificado por coluna cromatográfica (10% de acetato de etila e 90% hexano). Apresentou rendimento de 55%, obtido como sólido branco (P.F= 55-58°C)

(E.1.) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (1H, d, J 15,53 Hz); 7,82 (1H, d, J 15,82 Hz); 7,38-8,06 (10H, m).

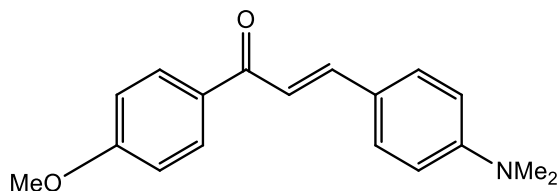
(E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (chalcona 2)



Para a síntese da (E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona, foram utilizados 10 mmol de 4-(nitro) acetofenona e 10 mmol de 4-(dimetilamino)benzaldeído na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em 15 mL de etanol. O produto foi filtrado a vácuo e recristalizado em etanol. Rendimento de 72%, sólido roxo (P.F= 225-227°C)

(E.2.) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,07 (6H, s), 6,70 (2H, d, J 8,98 Hz), 7,26 (1H, d, J 15,29 Hz), 7,55 (2H, d, J 8,74 Hz), 7,82 (1H, d, J 15,54 Hz), 8,11 (2H, d, 8,74 Hz), 8,33 (2H, d, J 8,98 Hz).

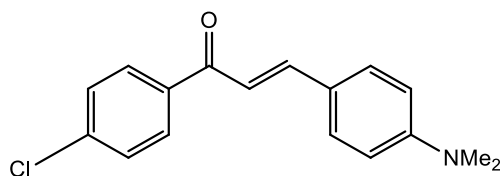
(E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (chalcona 3)



Para a síntese da (E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona, foram utilizados 10 mmol de 4-(metoxi)acetofenona e 10 mmol de 4-(dimetilamino)benzaldeído na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em 15 mL de etanol. O produto foi filtrado a vácuo e recristalizado em etanol. Rendimento de 60%, sólido laranja (P.F= 128-130°C).

(E.3.) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,04 (6H, s), 3,88 (3H, s), 6,70 (2H, d, J 9,08 Hz), 7,00 (2H, d, J 8,00 Hz), 7,30 (1H, d, J 15,38 Hz), 7,55 (2H, d, J 8,86 Hz), 7,79 (1H, d, J 15,38 Hz), 8,02 (2H, d, J 7,85 Hz).

(E)-1-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (chalcona 4)



Para a síntese da (E)-1-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona, foram utilizados 10 mmol de 4-(cloro)acetofenona e 10 mmol de 4-(dimetilamino)benzaldeído na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em 15 mL de etanol. O produto foi filtrado a vácuo e recristalizado em etanol. Rendimento de 70%, sólido amarelo (P.F= 140-142°C).

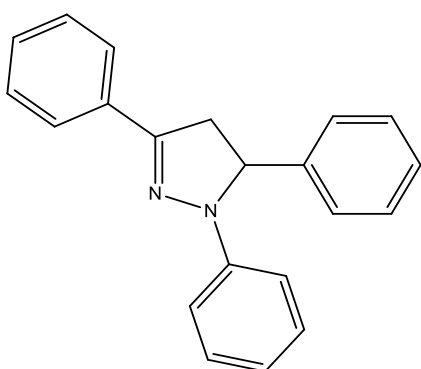
(E.4.) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,05 (6H, s), 6,70 (2H, d, J 8,79 Hz), 7,30 (1H, d, J 14,63 Hz), 7,45 (2H, d, J 8,30 Hz), 7,55 (2H, d, J 8,75 Hz), 7,80 (2H, d, J 8,19 Hz), 7,94 (1H, d, J 15,50 Hz).

5.2 – Pirazolinas

Procedimento geral:

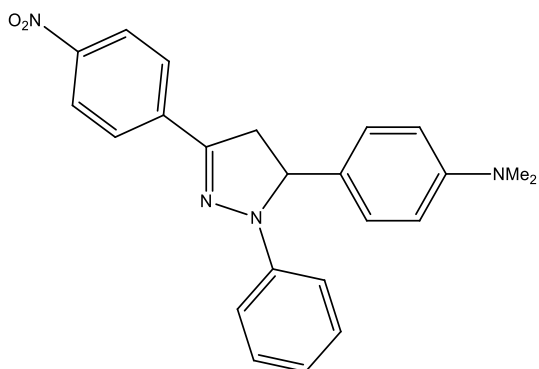
Em um balão de 50 mL, foram adicionados 0,5 mmol da chalcona, 2 mmol da fenilhidrazina e 10 mL de ácido acético em refluxo por 3 horas. A reação foi vertida em gelo e o sólido precipitado foi coletado por filtração a vácuo, lavado com água e purificado por recristalização em etanol.

1,3,5-trifenil-2-pirazolina (pirazolina 1)



Foram adicionados 0,5 mmol de (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona, 2 mL de fenilhidrazina e 10 mL de ácido acético em refluxo por 3 horas. O produto foi coletado por separação de fase e rotaevaporado. Após análise de RMN, verificou-se que não foi formado o produto desejado.

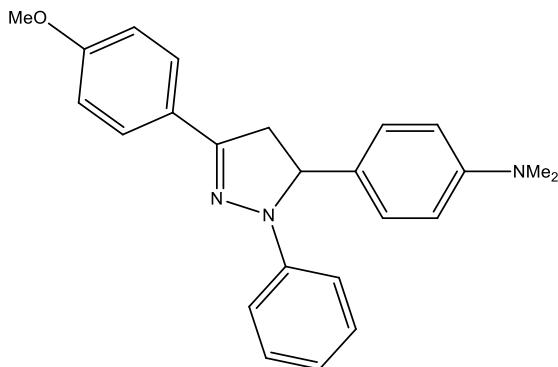
5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-3-(4-nitrofenil)-2-pirazolina (pirazolina 2)



Foram adicionados 0,5 mmol da (E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona, 2 mL de fenilhidrazina e 10 mL de ácido acético em refluxo por 3 horas. O produto foi filtrado a vácuo e recristalizado em etanol. Rendimento de 35%, sólido vermelho (P.F= 150-152°C)

(E.5.) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,13 (1H, dd, J_1 6,97 e J_2 16,97), 3,80 (1H, dd, J_1 12,47 e J_2 16,87), 5,34 (1H, dd, J_1 6,97 e J_2 12,47), 2,93 (6H, s). Hidrogênios aromáticos: δ 6,74; 6,83; 7,13; 7,16; 7,20; 7,83 e 8,24.

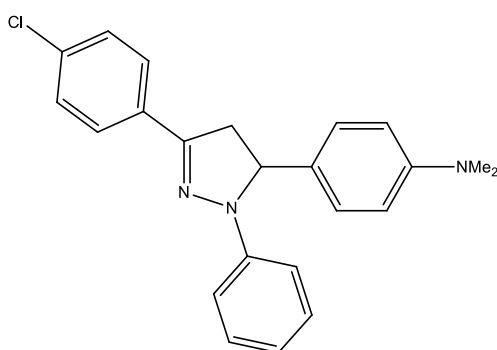
5-(4-(dimetilamino)fenil)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-2-pirazolina (pirazolina 3)



Foram adicionados 0,5 mmol da (E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona, 2 mL de fenilhidrazina e 10 mL de ácido acético em refluxo por 3 horas. O produto foi filtrado a vácuo e recristalizado em etanol. Rendimento de 23%, sólido amarelo (P.F= 169-171°C).

(E.6.) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,08 (1H, dd, J_1 7,34 e J_2 16,87), 3,76 (1H, dd, J_1 12,29 e J_2 17,06), 5,16 (1H, dd, J_1 7,34 e J_2 12,1), 2,94 (6H, s), 3,83 (3H, s). Hidrogênios aromáticos: 6,74; 6,82; 6,90; 7,06; 7,15; 7,22 e 7,65.

3-(4-clorofenil)-1-fenil-5-(4-(dimetilamino)fenil)-2-pirazolina (pirazolina 4)



Foram adicionados 0,5 mmol de (E)-1-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona, 2 mL de fenilhidrazina e 10 mL de ácido acético em refluxo por 3 horas. O produto foi filtrado a vácuo e recristalizado em etanol. Após análise de RMN, verificou-se que não foi formado o produto desejado.

5.3 – Pirimidinona

Nesta parte do trabalho, foram feitas tentativa de síntese de algumas pirimidinonas a partir da reação de ciclização entre as chalconas sintetizadas e ureia ou tioureia.

Procedimento geral:

Em um balão de 50 mL, foram adicionados 1 mmol da chalcona, 1 mmol de ureia/tioureia, 200 mg de ácido p-tolueno sulfônico como catalisador a 80° C sem solvente durante 24h. O produto formado foi coletado por filtração a vácuo e recristalizado em etanol.

Essa metodologia foi baseada no artigo: Uso de chalconas como precursores na síntese de pirimidina-2(1H)onas, de José Antônio de Souza Júnior e Luciana Machado Ramos.

Foram realizadas sete reações:

- As chalconas 1, 2 e 3, reagindo com ureia e tioureia;
- E a chalcona 4, reagindo com ureia.

Após a análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, verificou-se que nenhuma das reações realizadas formaram o produto desejado.

6. Conclusão e Perspectivas

O desenvolvimento de novos compostos com atividade biológica para uso farmacológico, buscando sínteses mais simples e rápidas, tem sido um desafio para químicos orgânicos. A formação de chalconas e heterocíclicos análogos mostra-se uma estratégia sintética bastante promissora na formação de métodos terapêuticos alternativos para diversas doenças, já que esses compostos apresentam uma gama de atividades biológicas já exploradas por diversos pesquisadores.

De modo geral, o objetivo deste projeto de pesquisa foi alcançado em termos de síntese de novos compostos. Na síntese das chalconas, os produtos foram obtidos com bons rendimentos (55-70%). Enquanto na síntese de heterociclos, das duas rotas que foram testadas, apenas uma se mostrou eficiente, formando compostos pirazolínicos.

Por outro lado, não foi possível fazer a análise fotofísica dos compostos obtidos devido à disponibilidade de tempo. Como perspectivas, faz-se necessário o estudo das propriedades fotofísicas desses compostos e a busca por metodologias alternativas para a formação do núcleo pirimidinônico derivado das chalconas.

7. Referências Bibliográficas

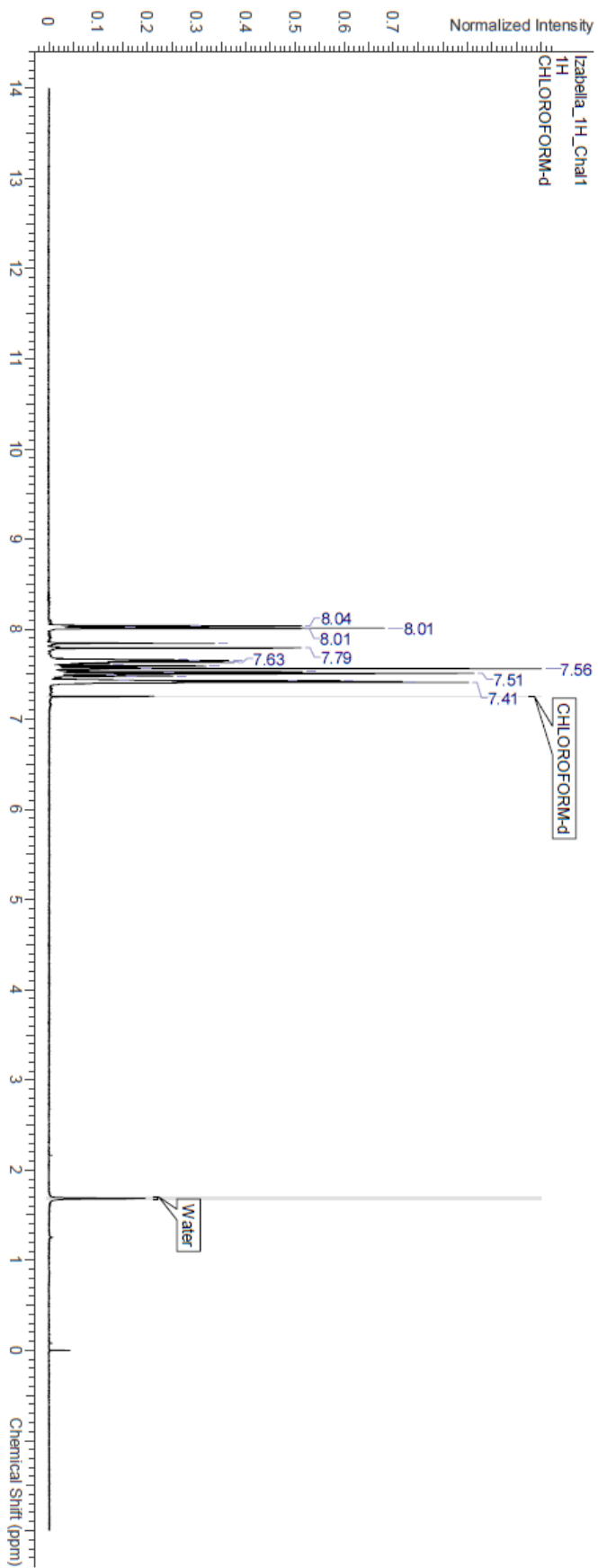
1. ÁVILA, H.P.; SMÂNIA, E. F.; MONACHE, F.D.; JUNIOR, A.S. **Structure-activity relationship of antibacterial chalcones**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 9794, 2008.
2. NI, L., MENG, C. Q., SIKORSKI, J. A. **Recent advances in therapeutic chalcones**. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 14(12), 1669–1691, 2004.
3. ALVIM, H. G. O.; FAGG, E. L.; OLIVEIRA, A. L.; OLIVEIRA, H. C. B.; FREITAS, S. M., XAVIER, M. A. E.; SOARES, T. A.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; SILVA, W. A.; NETO, B.A.D.; *Org. Biomol. Chem*,11, 4764, 2013.
4. a) AKSÖZ, B. E.; ERTAN, R.; *J. Pharm. Sci.* 36, 223, 2011. b) LIU, M.; WILAIRAT, P.; CROFT, S. L.; TAN, A. L.; GO, M.; *Bio. Med. Chem.* 11, 2729, 2003. c) MAHAPATRA, D. K.; BHARTI, S. K.; ASATI, V.; *Eur. J. Med. Chem.* 98, 69, 2015. d) MAHAPATRA, D. K.; BHARTI, S. K.; ASATI, V.; *Eur. J. Med. Chem.* 101, 496, 2015.
5. BORCHHARDT, D. M.; CHIARADIA, L. D.; NUNES, R. J.; OLIVIA, G.; YUNES, R. A.; ANDRICOPULO, A. D. **Biochemical Evaluation of a Series of Synthetic Chalcone and Hydrazone Derivatives as Novel Inhibitors of Cruzain from Trypanosoma cruzi**. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21, 142-150, 2010.
6. YUNES, R. A.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; CECHINEL Filho, V.; SANTOS, E. C. T.; FALCÃO, C. A. B.; BERGMANN, B. R. **Chalcones as new drugs against Leishmaniasis**. *Current Trends in Medicinal Chemistry*, 4, 47-56, 2006.
7. DAMAZIO, R. g.; ZANATTA, A. P.; CAZAROLLI, L. H.; CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; BARRETO, S. F. R. M. **Antihyperglycemic activity of naphthylchalcones**. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1332-1337, 2010.
8. PEDRINI, F. S.; CHIARADIA, L. D.; LICINIO, M. A.; MORAES, A. C. R.; CURTA, J. C.; COSTA, A.; MASCARELLO, A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; SILVA, M. C. S. **Induction of apoptosis and cell cycle arrest in L-1210 murine lymphoblastic leukemia cells by (2E)-3-(2-naphthyl)-1-(3 -methoxy-4 -hydroxy-phenyl)-2-propen-1-one**. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62, 1128-1136, 2010.
9. BATOVSKA, D.; PARUSHEV, S.; STAMBOLIYSKA, B.; TSVETKOVA, I.; NINOVA, M.; NAJDENSKI, H. **Examination of growth inhibitory properties of synthetic chalcones for which antibacterial activity was predicted**. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 2211-2218, 2009.

10. LAKOWICZ, J.R.; **Principles of Fluorescence Spectroscopy**, 3^a ed.; Springer: Nova York, USA, 2006.
11. VOGEL, A.R.; MENDHAM, J.; DENNEY, R.C.; BARNES, J.D.; THOMAS, M. J. K **Análise Química Quantitativa**, 6^a ed.; 2002.
12. LENZ, Guido. **Métodos Fotométricos - Biofísica**, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1997.
13. SHIMOKORIYAMA, M.; GEISSMAN, T. A. **Flavanoids, chalcones and aurones**. MacMillan Company: New York, 286-313, 1962.
14. FONSECA, P. S. **Síntese e Caracterização de Chalconas e Dichalconas contendo unidades 1,2,3 – triazólicas**. Dissertação de Mestrado – Universidade de Brasília, 2012.
15. DAO, T. T. H.; LINTHORST, H. J. M.; VERPOORTE, R.; *Phytochem. Rev.*, 10, 397, 2011.
16. MELO, L.R. **Síntese, Caracterização e Estudo Fotofísico de Chalconas Fluorescentes**. Dissertação de Mestrado – Universidade de Brasília, 2015.
17. LAWRENCE, N. J.; RENNISON, D.; MCGOWN, A. T.; DUCKI, S.; GUL, L. A.; HADFIELD, J. A.; KHAN, N.; *J. Comb. Chem.* 3, 421, 2001.
18. CHIARADIA, L. D. **Síntese, Caracterização e REA de Chalconas e de Compostos Heterocíclicos Biologicamente Ativos em Doenças Negligenciadas, Hiperglicemia e Leucemia**. 536 f. Tese 86 (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC. Florianópolis, 2010.
19. CALVINO, V.; PICALLO, M.; LÓPEZ, P. A. J.; MARTÍN, A. R. M.; DURÁN, V. C. J. **Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: a green route to chalcones**. *Applied Surface Science*, 252, 6071-6074, 2006.
20. GO, M. L.; WU, X.; LIU, X. L. **Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties**. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 483-499, 2005.
21. CLIMET M.J.; CORMA, A.; IBORRA, S.; VELTY, A. **Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest**. *J. Catal.* 221, 474-482, 2004.
22. WEI, W.; QUNRONG, W.; LIQIN, D.; AIQING, Z.; DUOYUAN, W. **Synthesis of dinitrochalcones by using ultrasonic irradiation in the presence of potassium carbonate**. *Ultrasonics Sonochemistry*, 12(6), 411–414, 2005.
23. ANSARI, F. L.; BASEER, M.; IFTIKAHAR, F.; KULSOOM, S.; ULLHA, A.; NAZIR, S.; SHAUKAT, A.; ISHAN-UL-HAQ; MIRZA, B. *Arkivoc.* 318, 2009.
24. WARDLE, B. **Principles and Applications of Photochemistry**, Wiley, Org.; Manchester, UK, 2009.

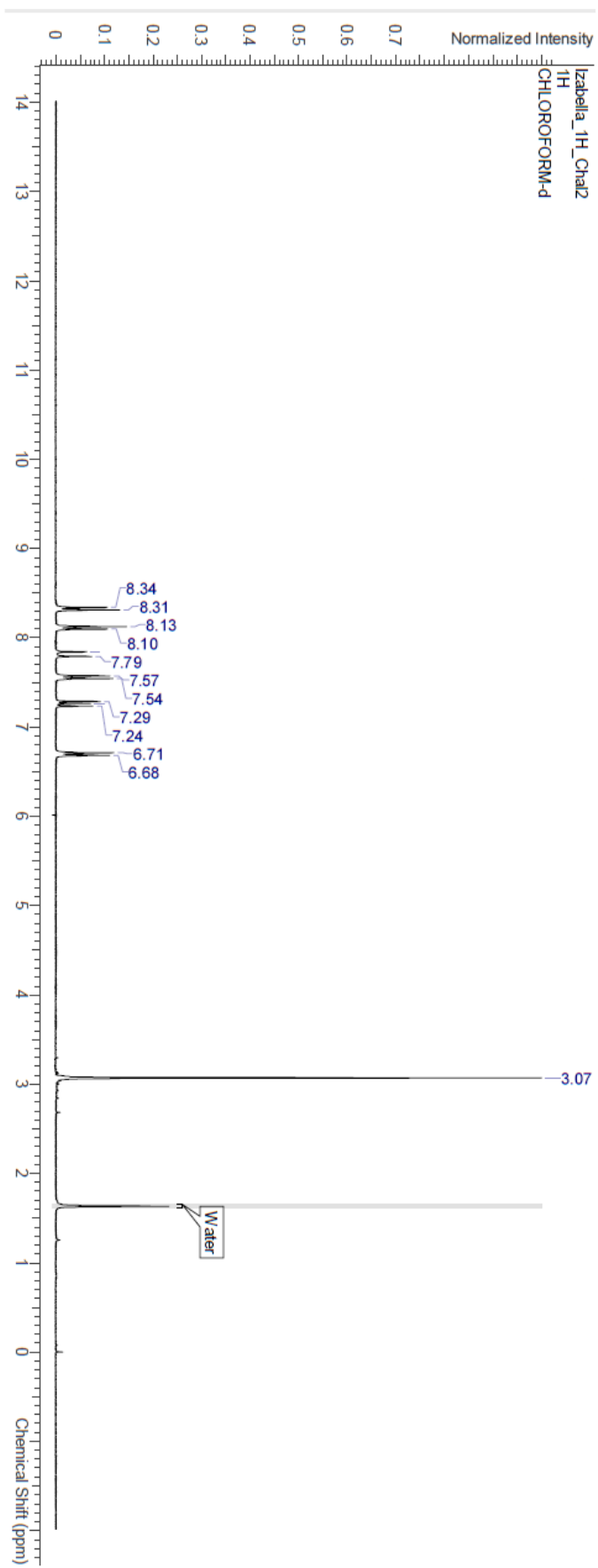
25. SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOOLER, F. J.; STANLEY, R. C.; **Fundamentos da Química Analítica**, 8^a ed.; Ed. Thomson: São Paulo, 2008.
26. REICHARDT, C. **Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry**, Wiley-VCH, Org.; 3^a ed.; Weinheim, Alemanha, 2004.
27. REICHARDT, C.; Chem. Rev., 94, 2319, 1994.
28. LEE, S. C.; KANG, N. Y.; PARK, S. J.; YUN, S. W.; CHANDRAN, Y.; CHANG, Y. T.; Chem. Commun. 48, 6681, 2012.
29. WILLEY, R. H, WEISSBERGER, A. **The chemistry of heterocycles compounds. Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings**. New York: Interscience Publishers, 22, 180, 1967.
30. Chemistry of the Pyrazolines. In Chemistry of Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., 209-278, 2008.
31. ACHARYA, B. N.; SARASWAT, D.; TIWARI, M.; SHRIVASTAVA, A. K.; GHORPADE, R.; BAPNA, S.; KAUSHIK, M. P. European Journal of Medicinal Chemistry, 45, 430, 2010.
32. GORDALIZA, M.; DEL CORRAL, J. M. M.; CASTRO, M. A.; LÓPEZ, V. M. L.; SAN FELICIANO, A.; GARCÍA, G. M. D.; Carpy, A. Bioorg. Med. Chem. 3, 1203, 1995.
33. BANDGAR, B. P.; ADSUL, L. K.; CHAVAN, H. V.; JALDE, S. S.; SHRINGARE, S. N.; SHAIKH, R.; MESHRAM, R. J.; GACCHE, R. N.; MASAND, V. Bioorg. Med. Chem. Lett. 22, 5839, 2012.
34. LOBO, P. L.; POOJARY, B.; KUMSI, M.; CHANDRA, V.; KUMARI, N. S.; CHANDRASHEKAR, K. R. Med. Chem. Res., Ahead of Print, 2012.
35. REDDY, M. V. R.; BILLA, V. K.; PALLELA, V. R.; MALLIREDDIGARI, M. R.; BOOMINATHAN, R.; GABRIEL, J. L.; REDDY, P. E. Bioorg. Med. Chem. 16, 3907, 2008.
36. YUSUF, M.; JAIN, P., **Synthetic and biological studies of pyrazolines and related heterocyclic compounds**. Arabian Journal of Chemistry, 7, 553-596, 2014.
37. SAFAEI, G. J.; BAMONIRI, A. H.; SOLTANIAN, T. M. Chem. Heterocycl. Compd, 42, 892, 2006.
38. LI, J.; ZHANG, X.; LIN, Z. Beilstein J. Org. Chem. 3, 1, 2007.
39. ZANGADE, S.; SHINDE, A.; PATIL, A.; VIBHUTE, Y. Chemistry - A European Journal, 3, 208, 2012.
40. BAI, G.; LI, J.; LI, D.; DONG, C.; HAN, X.; LIN, P. **Dyes and Pigments**, 75, 93, 2007.
41. WAGEEH, S.E.; KAMELIA, M. A.; HANAA, A. T.; MAUSA, E. M. **Synthesis and antimicrobial activity of new 3,4-dihydropyrimidinones**. Int J Pharm Sci Res 2, 1054–1062, 2011.

42. SINGH, O. M.; SINGH, S. J.; DEVI, M. B.; DEVI, L. N.; SINGH, N. I.; LEE, S. G. **Synthesis and in vitro evaluation of the antifungal activities of dihydropyrimidinones.** *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18, 6462-6467, 2008.
43. LATIF, N. A. A.; SAEED, M. M.; AHMED, N. S.; BATRAN, R. Z.; MOUHTY, N. R. A. E. **Synthesis Of Some Pyridine, Pyrimidine And Cyclohexenone Derivatives As Antibacterial Agents.** *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*, 3, 8517-8529, 2014.
44. RAJESH, S. B.; SIDHANATH, V. B.; SHESHANATH, V. B.; TIANYU, W.; ZUBAIDHA, P. K. **An efficient, high yield protocol for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones catalysed by iodine.** *Tetrahedron Letters*, 4, 9111–9113, 2004.
45. PINNER, A. *Chem. Ber*, 22, 1612-1635, 1889.
46. DINAKARAN, V. S; JACOB, D.; MATHEW, J. E. **Synthesis and biological evaluation of novel pyrimidine-2(1H)-ones/thiones as potent anti-inflammatory and anticancer agents.** *Medicinal Chemistry Research*, 21, 3598–3606, 2011.

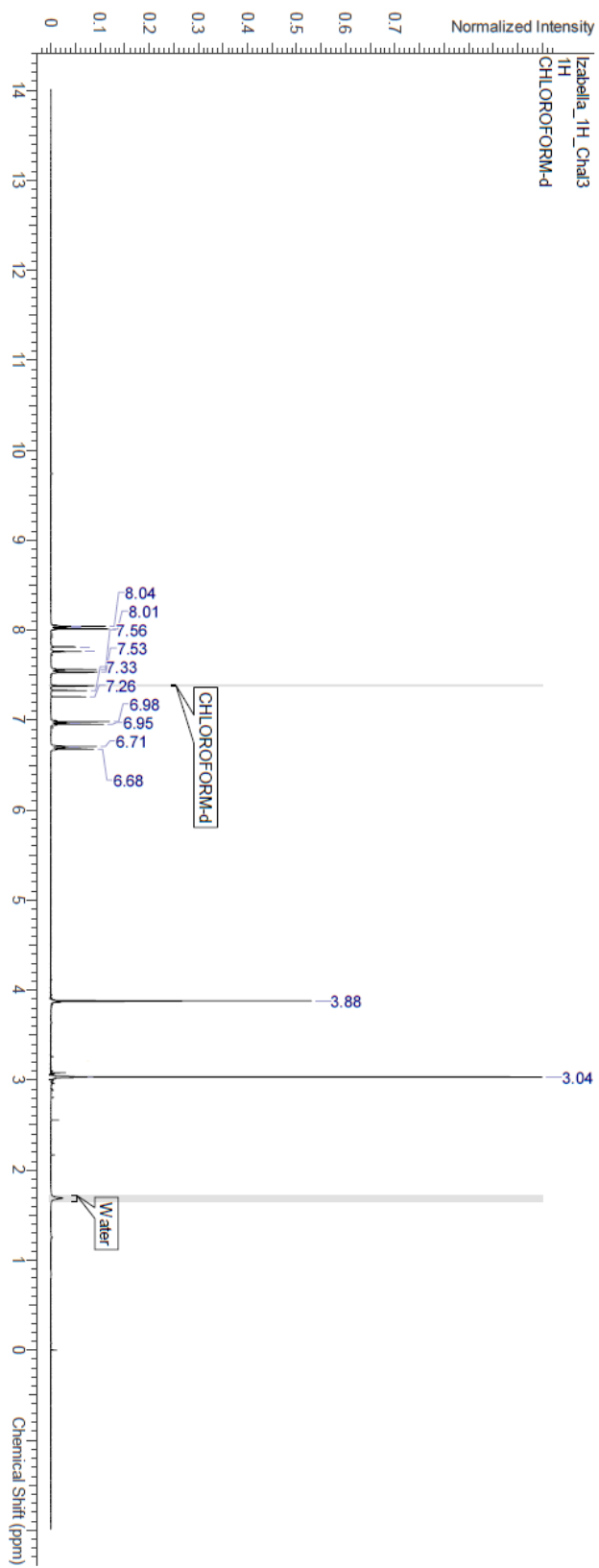
Espectro RMN Chalcona 1 (300 MHz, CDCl₃, H¹)



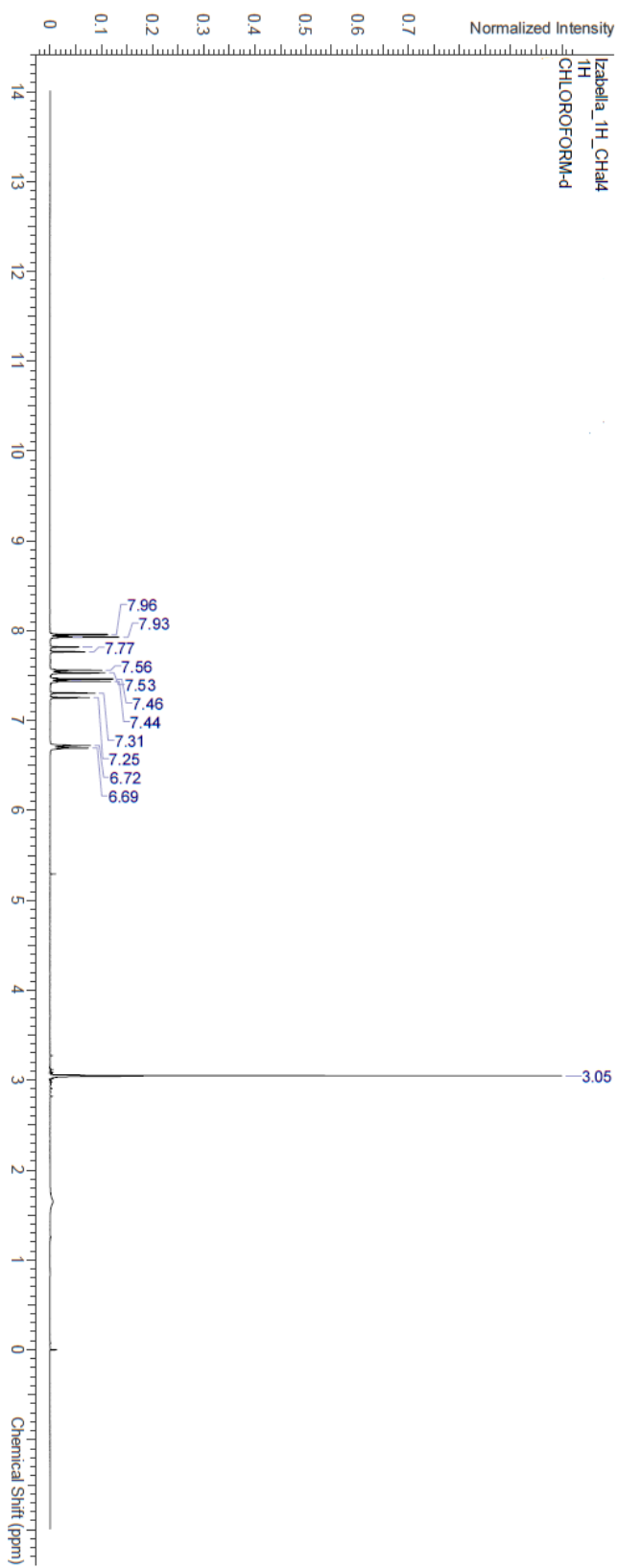
Espectro RMN Chalcona 2 (300 MHz, CDCl₃, H¹)



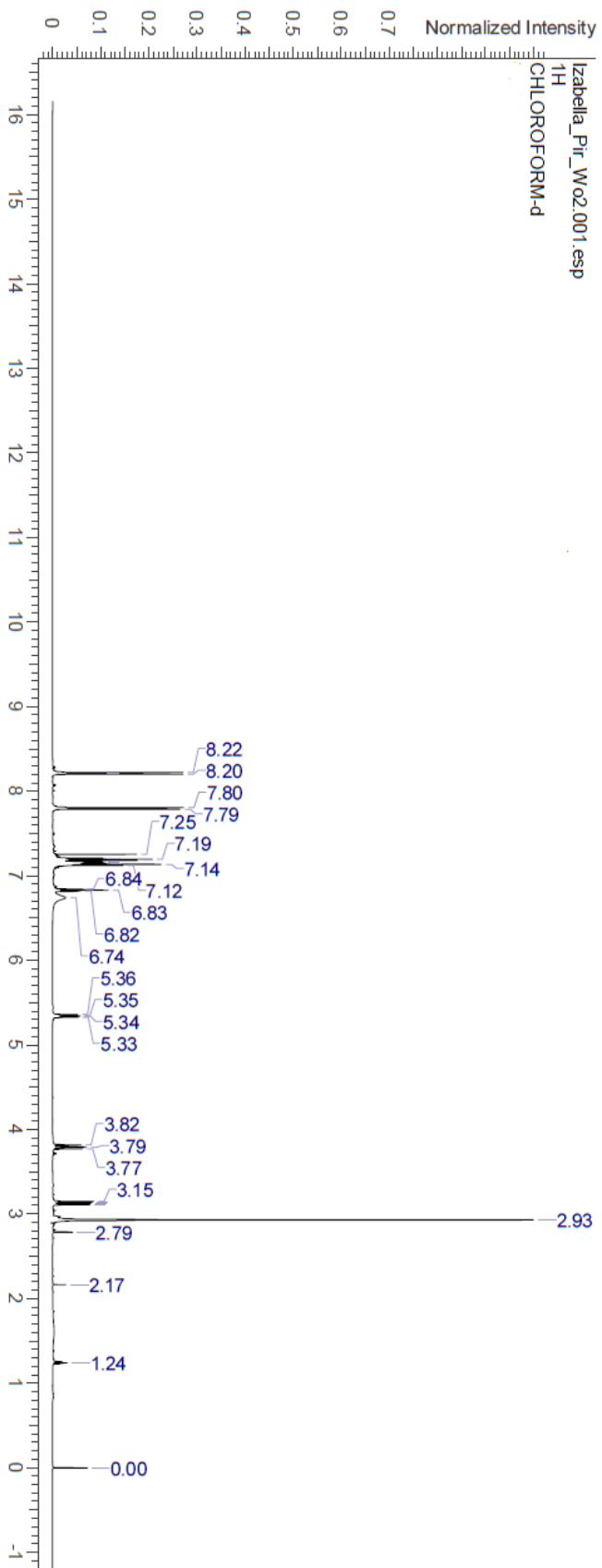
Espectro RMN Chalcona 3 (300 MHz, CDCl₃, H¹)



Espectro RMN Chalcona 4 (300 MHz, CDCl₃, H¹)



Espectro RMN Pirazolina 2 (300 MHz, CDCl₃, H¹)



Espectro RMN Pirazolina 3 (300 MHz, CDCl₃, H¹)

