



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE - PB
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA - CCT
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA INDUSTRIAL

PALLOMA SOARES DE LIMA

SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DE CHALCONAS PRODUZIDAS A PARTIR DO 1,2-DIFENIL-ETANODIONA (BENZIL)

**CAMPINA GRANDE
2018**

PALLOMA SOARES DE LIMA

SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DE CHALCONAS PRODUZIDAS A PARTIR DO 1,2-DIFENIL-ETANODIONA (BENZIL)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Química Industrial.

Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. José Arimateia Nóbrega

**CAMPINA GRANDE
2018**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

L732s Lima, Palloma Soares de.
Síntese e identificação de chalconas produzidas a partir do
1,2-Difenil-Etanodiona (Benzil) [manuscrito] : / Palloma Soares
de Lima. - 2018.
45 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química
Industrial) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de
Ciências e Tecnologia, 2018.

"Orientação : Prof. Dr. José Arimateia Nóbrega,
Coordenação do Curso de Química Industrial - CCT."

1. Chalcona. 2. Síntese orgânica. 3. Biossíntese. 4. Benzil.

21. ed. COD 660

PALLOMA SOARES DE LIMA

SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DE CHALCONAS PRODUZIDAS A PARTIR DO 1,2-DIFENIL-ETANODIONA (BENZIL)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Química Industrial da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Química Industrial.

Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. José Arimateia Nóbrega.

Aprovada em: 26/06/2018.

BANCA EXAMINADORA

José Arimateia Nóbrega
Prof. Dr. José Arimateia Nóbrega (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Maria da Conceição de Menezes Torres
Prof. Dra. Maria da Conceição de Menezes Torres
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Soraya Alves de Moraes
Prof. Dra. Soraya Alves de Moraes
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente e, sobretudo a Deus, por ter me dado força e determinação para que eu chegasse até aqui. A ele toda honra e toda glória!

Aos meus pais, Maisa Soares e Paulo Antonio e a minha irmã Mycaelly Soares, por todo apoio e incentivo em todos os meus sonhos.

Ao meu noivo Arthur Nascimento, por todo amor, paciência, apoio, compreensão e ajuda nos estudos acadêmicos, assim como na vida. Sou grata por tudo.

Ao professor Dr. José Arimateia Nóbrega pelos ensinamentos, orientações, paciência e por ter me proporcionado grande aprendizado durante todo o curso. Obrigada por acreditar no meu potencial. És um espelho para mim como profissional.

A Universidade Estadual da Paraíba, assim como aos professores, coordenadores e funcionários do curso de Química Industrial pela boa vivência e disponibilidade.

Aos meus colegas e amigos que adquiri durante o curso, em especial, Agnis, Alluska, Ellen, Franklin e Hosana, que sempre me apoiaram, incentivaram e compartilharam momentos bons e ruins no decorrer da caminhada acadêmica.

Aos colegas de laboratório, que me ajudaram na execução do trabalho de bancada.

A UFPB, principalmente ao Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF), pelas análises espectroscópicas.

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

Minha sincera gratidão!

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.

Charles Chaplin

RESUMO

O desenvolvimento de moléculas que apresentam diferentes atividades biológicas, vem despertando intenso interesse no campo da síntese orgânica. Assim, as chalconas são estruturas que constituem moléculas estratégicas bastante promissora na obtenção de métodos terapêuticos alternativos para várias doenças. São compostos comumente sintetizados via condensação de Claisen-Schmidt entre uma cetona e um aldeído. No entanto, a obtenção dessas estruturas ocorre através de métodos convencionais, utilizando grandes quantidades de solventes, o que pode gerar inconvenientes como, formação de mistura de produtos, toxicidade de alguns reagentes utilizados e baixo rendimento. Desse modo, vários métodos vêm sendo empregados para a obtenção dessa classe de compostos, como por exemplo a maceração. Nessa perspectiva, o presente trabalho teve como objetivo propor a síntese e caracterização de chalconas, a partir da combinação da acetofenona com o benzil, visando desenvolver uma metodologia eficiente para a obtenção de novos derivados das chalconas. A síntese foi realizada através do processo de maceração, onde os reagentes foram atritados em almofariz por determinado tempo reacional. Os produtos obtidos foram caracterizados por ponto de fusão e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz). Todos os rendimentos reacionais se apresentaram satisfatórios, acima de 90 %, sendo a combinação da 3-metoxi acetofenona com o benzil, a que apresentou melhor resultado, com rendimento (94 %) durante um curto tempo reacional e não apresentando subprodutos da reação. Portanto, a partir dos resultados químicos demonstrados, a metodologia proposta no trabalho mostrou ser uma alternativa viável, rápida e de baixo custo, e que segue os princípios da química verde. Por conseguinte, tal metodologia pode ser usada para a obtenção dessa classe bastante promissora biologicamente.

Palavras-Chave: chalconas, benzil, maceração.

ABSTRACT

The development of molecules that introduce the biological activities needs has aroused the interest in the field of organic synthesis. Thus, chalcones are structures that have quite compose strategies which are molecules in getting alternative treatment methods for various diseases. They are synthesized by Claisen-Schmidt condensation between a ketone and an aldehyde. However, obtaining such structures occurs through conventional methods, using large amounts of solvents, which can generate drawbacks such as formation of product mix, toxicity of some reagents used and low yield. Thus, several methods have been used to obtain this class of compounds, such as maceration. In this perspective, this study aimed to propose the synthesis and characterization of chalcones from the combination of acetophenone with benzyl objectifying in order to develop an efficient method for obtaining new derivatives of chalcones. The synthesis was carried out by maceration process, where the reactants were rubbed in a mortar determined by reaction time. The obtained products were characterized by melting point and Nuclear Magnetic Resonance (NMR) ^1H (200 MHz) and ^{13}C (50 MHz). All the reaction yields were satisfactory, above 90%. The combination of 3-methoxy acetophenone and benzyl, which presented the best result, yielded (94%) for a short reaction time and do not present by products of the reaction. Therefore, from the chemical results demonstrated the methodology proposed in the work showed to be a viable alternative, fast and low cost, and that follows the principles of green chemistry. Therefore, such a methodology can be used to obtain this highly biologically promising class.

Key-Words: chalcones, benzyl, maceration.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Rota biossintética de chalconas	17
Esquema 2 – Esquema genérico das reações de condensação de Claisen-Schmidt para síntese de chalconas	18
Esquema 3 – Mecanismo geral da reação de Claisen-Schmidt catalisada por base	19
Esquema 4 – Esquema de obtenção do derivado de chalcona a partir do benzil	28
Esquema 5 – Proposta de mecanismo de reação para a obtenção das chalconas	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1–	Esqueleto chalcônico	13
Figura 2–	Molécula cartamidina proveniente da planta <i>Carthamus tinctorius</i>	14
Figura 3–	Estruturas de chalconas utilizadas em fórmulas farmacêuticas.	15
Figura 4–	Banho ultrassônico	21
Figura 5–	Espectro eletromagnético e os respectivos efeitos provocados nas moléculas	22
Figura 6–	Método de maceração de reagentes em estado sólido	23
Figura 7–	Estrutura do 1,2-difenil-etanodiona (Benzil)	25
Figura 8–	Mudança de coloração durante o processo sintético de maceração, utilizando a acetofenona como reagente de partida	30
Figura 9–	Fragmento de estruturas (benzil e acetofenona) utilizados como referência	33
Figura A 1–	Espectro de RMN ¹ H da chalcona 1	42
Figura A 2–	Espectro de RMN ¹³ C da chalcona 1	43
Figura A 3–	Espectro de RMN ¹ H da chalcona 2	44
Figura A 4–	Espectro de RMN ¹³ C da chalcona 2	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CHI	Chalcona Isomerase
CHS	Chalcona Sintase
CoA	Coenzima A
GHz	Gigahertz
KHz	Quilohertz
KOH	Hidróxido de potássio
LCD's	Liquid Crystal Display
NaCl	Cloreto de sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
PEG-400	Polietilenoglicol 400
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	CHALCONAS: HISTÓRICO, ESTRUTURA E FONTES NATURAIS	13
2.2	CHALCONAS E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS	14
2.3	SÍNTESE DAS CHALCONAS.....	16
2.3.1	Biossíntese	16
2.3.2	Síntese química	18
2.3.2.1	Uso do Ultrassom	20
2.3.2.2	Uso do Micro-ondas	21
2.3.2.3	Uso da Maceração	23
2.4	SÍNTESES DE CHALCONAS A PARTIR DO BENZIL	24
3	METODOLOGIA	26
3.1	SÍNTESE DAS CHALCONAS.....	26
3.2	PURIFICAÇÃO DOS DERIVADOS	26
3.3	CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS DERIVADOS.....	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
	REFERÊNCIAS	36
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ¹H E ¹³C	42

1 INTRODUÇÃO

Devido à complexidade da Química Orgânica, mais precisamente na obtenção de novas moléculas, tornou-se necessário investigações sobre as reações orgânicas, bem como as configurações das moléculas envolvidas. Diante disso, surgiu a chamada síntese orgânica, que é o pilar científico da Química Fina, onde moléculas mais complexas e/ou valiosas são obtidas a partir de matérias primas mais baratas e abundantes. Ela é o ponto de partida no desenvolvimento de processos para a obtenção de substâncias mais nobres, com alto valor agregado, destinado a várias aplicações (FERREIRA, 1993).

A qualidade da vida humana depende fortemente do avanço da química orgânica e das indústrias que se baseiam nisso, como a indústria químico-farmacêutica (BELETSKAYA; ANANOKOV, 2015). Portanto, com o processo sintético pode-se obter, embora em pequenas quantidades, moléculas novas para aplicação na medicina, farmacologia, agricultura e materiais avançados (FERREIRA, 1993). Em resposta à crescente demanda por substâncias inovadoras nas mais diversas áreas torna-se imprescindível a sintetização de novas moléculas ou desenvolvimento de novas metodologias no campo da química orgânica.

Dentre os compostos extensivamente sintetizados na atualidade estão as chalconas. Quimicamente conhecidas pela estrutura base 1,3-difenil-2-propen-1-ona, as chalconas são moléculas de cadeia aberta que contêm dois anéis aromáticos ligados por um fragmento enona de três carbonos, ou seja, são cetonas α , β -insaturadas, em que um anel aromático está diretamente ligado à carbonila e o outro ao carbono β da função olefínica (FONSECA, 2012). São metabólitos secundários proeminentes de plantas e precursores biogenéticos de flavonóides e isoflavonóides (TAJUDDEEN, 2017). Em vista disso, esse composto permanece como um grande alvo de interesse entre os pesquisadores no século XXI devido à sua química simples, facilidade de síntese e uma grande variedade de produtos biológicos de atividade farmacológica marcante (MAHAPATRA et al., 2015).

Os derivados de chalconas encontram aplicações como estabilizadores, cintiladores, agentes de clareamento fluorescentes, aditivos e corantes de brilho (KAMAKSHI, 2010), quimiossensores de ativação de fluorescência (SUN et al., 2012; LEE et al., 2010), em aparelhos de exibição de cristais líquidos (LCD's) (MAHSIR, 2008), bem como na indústria alimentícia.

Em meio as suas aplicações mais gerais, as chalconas possuem diversas atividades farmacológicas intensamente estudadas, como atividade antibacteriana (KAR, 2018), anti-

inflamatória (AHMAD et al., 2006), anticancerígena (AYATI et al., 2018), antidiabética (MAHAPATRA et al., 2015), antimalárica (SYAHRI et al., 2017), antileishmania (TAJUDDEEN, 2017), anti-alérgica (YAMAMOTO et al., 2004), antidengue (KIAT et al., 2006), antifúngica (GABER et al., 2018), anti-úlceras (SASHIDHARA et al., 2015), anti-aids (CHEENPRACHA et al.; 2006), antigota (KIM et al., 2014), anti-oxidante (SIVAKUMAR et al., 2011), entre outras.

Visando a obtenção de derivados de chalconas, várias rotas sintéticas são reportadas na literatura, mas no geral a estratégia envolve o uso de reações de condensação de Claisen Schmidt, onde ocorre a condensação de aldeído com cetona em um solvente polar (EJAZ et al., 2017). Outros estudos demonstram a utilização de irradiação ultrassom (LI et al., 2002), sínteses livres de solvente (WANG; ZENG, 2009), micro-ondas (AHMAD et al., 2016), bem como a utilização de uma infinidade de diferentes catalisadores. Contudo, são raros os trabalhos que descrevem a síntese de chalconas envolvendo a combinação de acetofenona e 1,2-difenil-etanodiona (benzil) em meio básico utilizando o processo de maceração (reação sem solvente).

Nesse contexto, o presente trabalho propõe a síntese e caracterização de chalconas, a partir da combinação da acetofenona com o benzil, com o objetivo de desenvolver uma metodologia eficiente para a obtenção de novos derivados das chalconas com potencial atividade biológica.

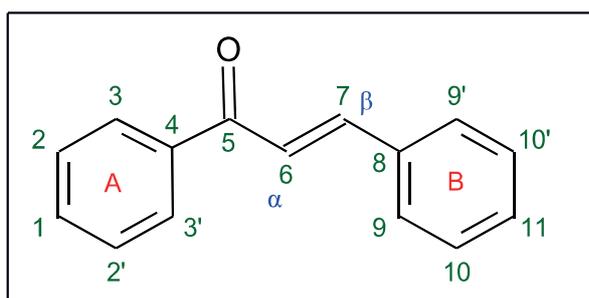
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CHALCONAS: HISTÓRICO, ESTRUTURA E FONTES NATURAIS

A palavra chalcona é derivada da palavra grega “chalcos” que significa bronze (GUPTA et al., 2010). As chalconas são um grupo de compostos polifenólicos intermediários na biossíntese de flavonóides e isoflavonóides, no qual apresentam, em sua estrutura, um sistema conjugado capaz de promover naturalmente pigmentos às pétalas de muitas flores, assim como podem ser encontradas também nas folhas, frutos, cascas, caules e raízes das plantas. Segundo Zuanazzi (2001) as chalconas têm importante papel na polinização das plantas, visto que são responsáveis pela coloração das pétalas, o que atrairá insetos e pássaros que posteriormente polinizam outras plantas para o equilíbrio biológico.

A estrutura da chalcona é representada por uma cetona insaturada que contém o grupo cetoetilênico reativo $-C(=O)-CH=CH$ (Figura 1). A presença de anéis aromáticos no esqueleto chalcônico, identificados por anel A proveniente da cetona e o anel B, este normalmente advindo do aldeído, contribui para que a molécula apresente uma versatilidade quanto as diversas possibilidades de substituintes, o que pode acarretar em uma série de atividades farmacológicas importantes.

Figura 1- Esqueleto chalcônico.



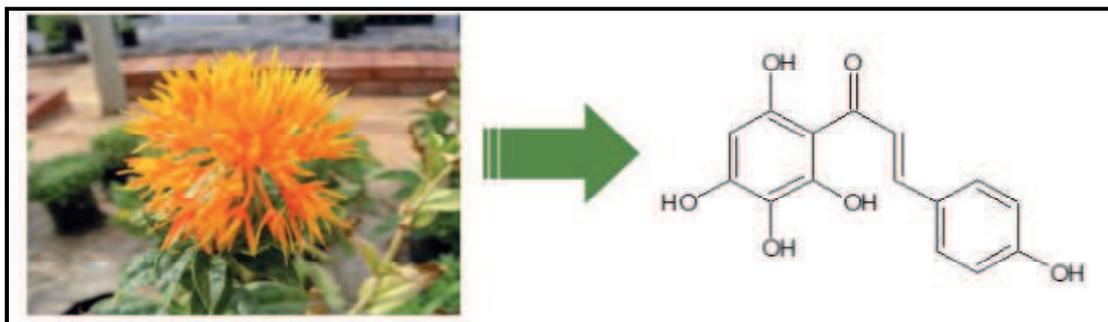
Fonte: Autor (2018).

Como a estrutura apresenta uma insaturação, esta pode conferir a chalcona configuração *trans* ou *cis*, contudo, a estrutura *trans* é definida como a mais estável termodinamicamente, sendo ela a forma obtida de modo majoritário tanto a partir de fontes naturais, quanto através de métodos sintéticos.

O isolamento pioneiro de chalconas só foi realizado em 1910 por Kametaka e Perkin, mediante manipulação de extratos da espécie *Carthamus tinctorius* (flores de açafrão), em que

obtiveram um pigmento vermelho cristalino característico da molécula cartamidina (Figura 2), tornando-a, historicamente, a primeira chalcona a ser estudada como produto natural (FONSECA apud SHIMOKORIYAMA, 2012).

Figura 2 - Molécula cartamidina proveniente da planta *Carthamus tinctorius*.



Fonte: <http://www.herbgarden.co.za> (adaptado).

Após essa descoberta, outros estudos comprovaram que as chalconas ocorrem naturalmente em várias outras espécies de plantas, como *Angélica*, *Glycyrrhiza*, *Humulus* e *Scutellaria*, que são amplamente utilizados como remédios populares tradicionais (CHAVAN et al., 2015). A *Humulus lupulus L.* é uma planta habitualmente cultivada e usada pela indústria de fabricação de cerveja para adicionar aroma e amargura a mesma, na qual há a presença da chalcona xanthohumol (VANHOECKE et al., 2005).

A chalcona pode ser encontrada ainda em frutos como a maçã (*Malus doméstica*) na forma de dihidrochalconas (YAHYAA et al., 2017), bem como na pele do tomate na forma de naringenina chalcona (YAMAMOTO et al., 2004). O esqueleto chalcônico pode ser encontrado ainda em flores ornamentais, por ser responsável pela formação característica da cor da flor, como é o caso da peônia herbácea (*Paeonia lactiflora Pall.*), muito famosa na China, em que a coloração amarelada da mesma está associada ao gene chalcona isomerase (YAN-QING et al., 2018).

2.2 CHALCONAS E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Os compostos chalcônico são alvo de inúmeros estudos de isolamento e investigação de suas propriedades biológicas. Por isso, muitos deles já são empregados em processos industriais e no desenvolvimento de novos fármacos (Figura 3).

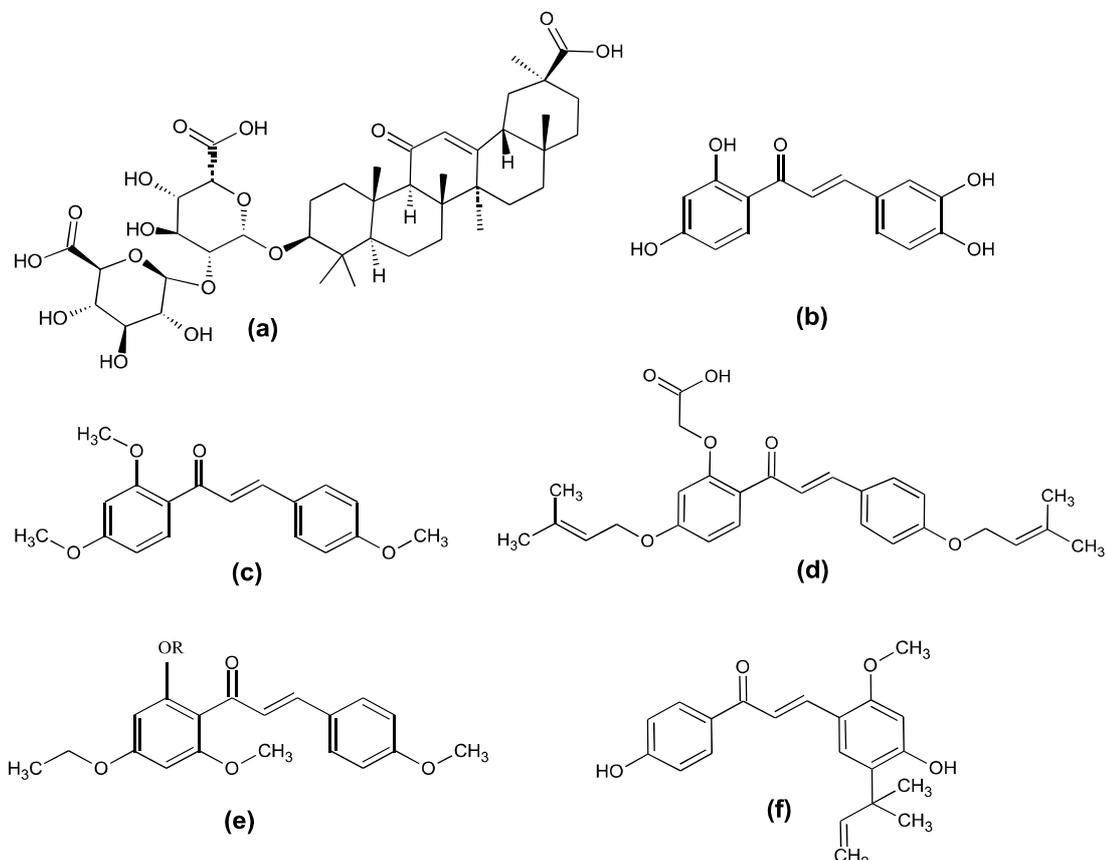
A chalcona glicirrizina (**a**), por exemplo, tem sido utilizada comercialmente como aditivo alimentar no Japão, devido ao seu poder adoçante (SANTOS apud KIMURA et al.,

2008). A Buteína **(b)**, por sua vez, é utilizada tradicionalmente na Coreia, Japão e China para o tratamento de dor, parasitas e doenças trombóticas (KANG et al., 2004).

Atualmente, no âmbito da indústria farmacêutica já se encontram disponíveis no mercado, fármacos que apresentam algum tipo de chalcona na composição. Dentre elas podem ser destacadas a metochalcona **(c)**, com atividade colerética, vendida como Vesydry®, Auxibilina® ou Megalip® (SANTOS apud NI, 2008), a sofalcona **(d)** com ação antiulcerosa e mucoprotetora (ISOMOTO et al., 2005), além da metil hesperidina **(e)** que possui ação contra a insuficiência venosa crônica e varicoses. Além disso, as chalconas ganharam espaço também na indústria de cosméticos em vários países, como por exemplo, a licochalcona A **(f)**, que possui atividade antioxidante e está presente em cosméticos comercializados como Eucerin®.

Mediante a importância dos compostos chalcônicos, vários autores têm relatado a obtenção de chalconas, com diferentes substituintes, visando obter resultados terapêuticos mais eficazes e aumentar a gama de produtos biologicamente ativos que podem ser utilizados como fármacos.

Figura 3- Estruturas de chalconas utilizadas em fórmulas farmacêuticas.



Fonte: Autor (2018).

2.3 SÍNTESE DAS CHALCONAS

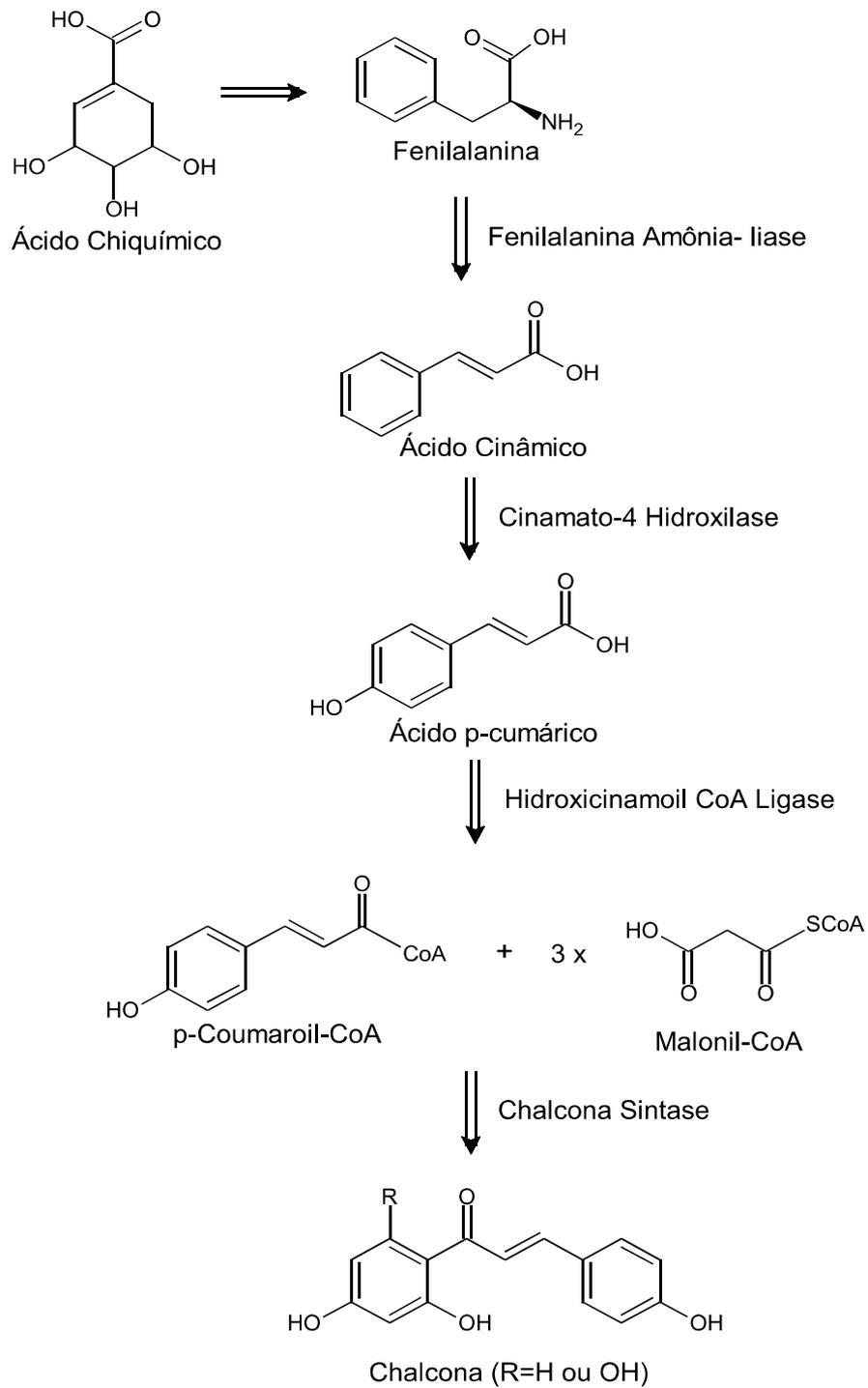
Como já descrito anteriormente, as chalconas podem ser obtidas tanto através de métodos naturais, como métodos sintéticos. Deste modo, tais compostos são obtidos por dois diferentes mecanismos: biossíntese e síntese química. A biossíntese é caracterizada pela presença de enzimas que catalisam a reação de formação de chalconas em plantas, enquanto a síntese química ocorre via condensação de Claisen-Schmidt, na presença de catalisadores básicos.

2.3.1 Biossíntese

Biologicamente as chalconas são produzidas pelas plantas durante a biossíntese de flavonóides, através de uma via mista, a via do ácido chiquímico e a do acetato. O ácido chiquímico é o precursor da fenilalanina, responsável pela produção do ácido cinâmico, que sofre diversas modificações estruturais catalisadas por enzimas específicas até a formação do ácido *p*-cumárico na forma de coenzima A. Desse modo, a reação começa pela condensação de uma molécula de CoA-éster de ácido cinâmico ou derivados como ácido cumárico ou ferúlico, e três moléculas de malonil-CoA, produzindo a chalcona como produto principal (DAO et al., 2011). A reação é, portanto, catalisada pela enzima chalcona sintase (CHS), e isomerizada a uma flavona pela enzima chalcona flavanona isomerase (CHI), onde a partir desses intermediários, pode-se chegar a uma classe diferente de flavonóides. Através do Esquema 1 pode ser visualizada a rota biossintética.

A rota biossintética do ácido chiquímico é a responsável pela formação dos compostos classificados como fenilpropanóides, onde apresenta uma cadeia lateral, também chamada de ponte de três carbonos ligada a um anel aromático (anel B). Enquanto, que a segunda rota, a do acetato, resulta no outro anel aromático (anel A), pela conclusão de unidades de malonil-CoA do esqueleto básico das chalconas (SIMÕES et al., 2007).

Esquema 1- Rota biossintética de chalconas.

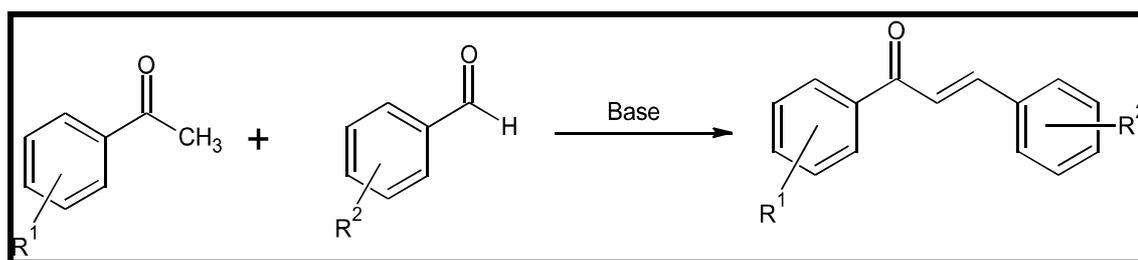


Fonte: Adaptada de Simões et al., (2007).

2.3.2 Síntese química

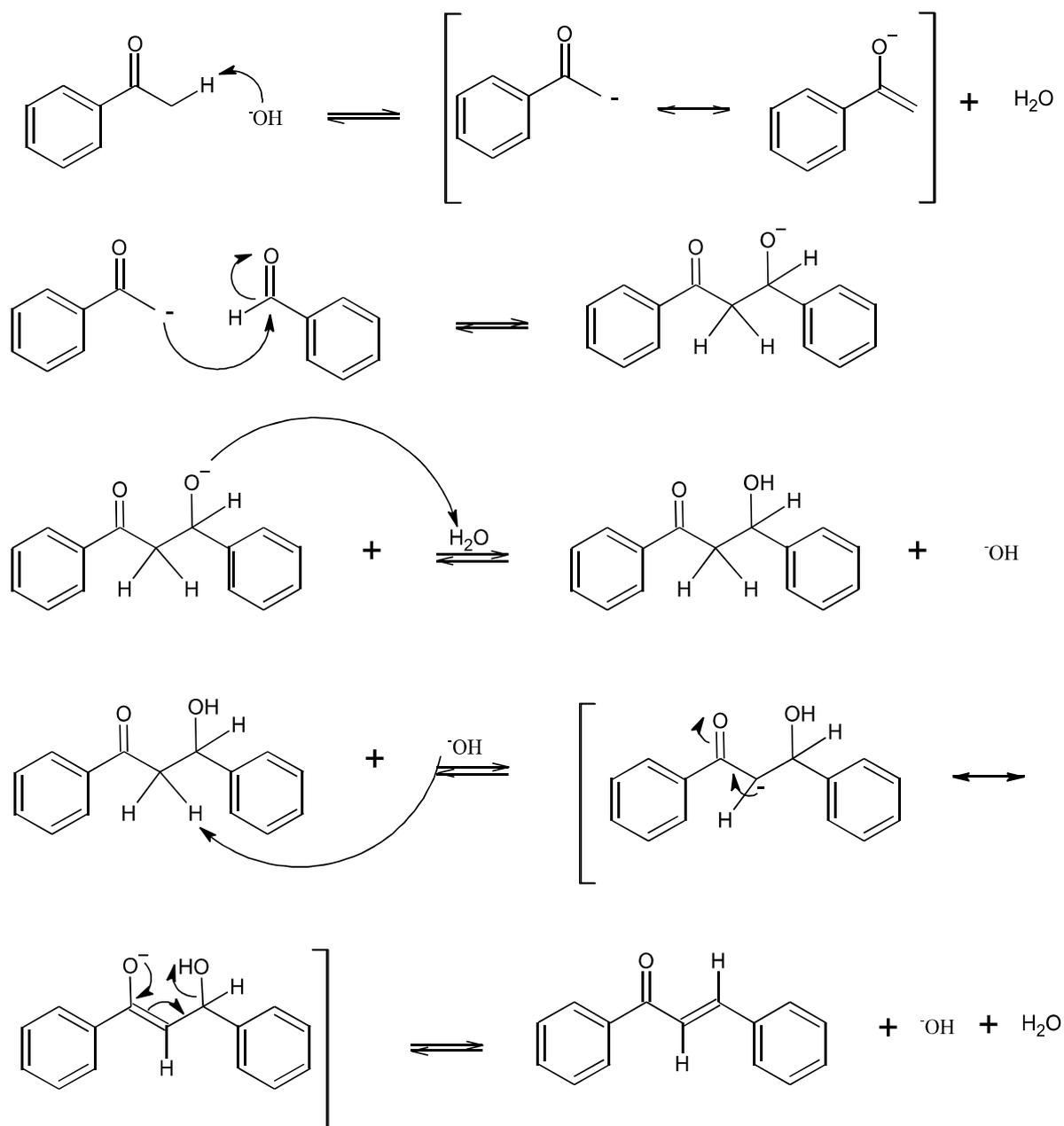
As chalconas são obtidas por síntese química, principalmente, a partir de reações de condensação de Claisen-Schmidt, um tipo de condensação aldólica cruzada, na qual envolve a combinação de cetonas e aldeídos. O nome Claisen-Schmidt dado a esse tipo de reação, resulta da homenagem aos químicos alemães J. G. Schmidt, que descobriu a reação em 1880 e também a Ludwig Claisen, este responsável por desenvolver a reação entre os anos de 1881 e 1889. Essas reações são práticas quando bases são utilizadas, porque, sob essas condições, as cetonas não sofrem autocondensação apreciável (SOLOMONS; FRYHLE, 2009). Dessa forma, catalisadores básicos como o hidróxido de sódio, são largamente utilizados em reações de condensação de Claisen-Schmidt. A reação de síntese de chalconas é mostrada no Esquema 2.

Esquema 2- Esquema genérico das reações de condensação de Claisen-Schmidt para síntese de chalconas.



Fonte: Autor (2018).

Segundo Solomons e Fryhle (2009), a reação de formação das chalconas se inicia com a desprotonação da cetona, a partir do ataque do catalizador básico que remove um próton do carbono alfa da molécula da cetona, levando a formação de um enolato, o qual é estabilizado por ressonância. Por meio de um ataque nucleofílico, o ânion enolato ataca o carbono carbonílico do aldeído, produzindo dessa forma um ânion alcóxido. Na sequência, esse alcóxido remove um próton de uma molécula de água, levando a formação do produto da reação e ao mesmo tempo regenerando a base. A formação da enona conjugada se dá através da desidratação. Em condições básicas, um hidrogênio ácido é removido da posição alfa, resultando em um íon enolato, que elimina o grupo de saída $-OH$, formando a chalcona. O Esquema 3 demonstra o mecanismo de formação das chalconas através da reação de Claisen-Schmidt.

Esquema 3- Mecanismo geral da reação de Claisen-Schmidt catalisada por base.

Fonte: Solomons; Fryhle, 2009.

Como pôde ser visto esse tipo de reação constitui a estratégia sintética mais utilizada para a construção do núcleo chalcônico. Contudo, o procedimento reacional de síntese via reação de condensação de Claisen-Schmidt apresenta tempo reacional longo, elevadas temperaturas e reagentes de alto custo, o que reflete na formação de produtos juntamente com impurezas, necessitando de metodologias de purificação (BHAGAT et al., 2006).

Embora esta seja uma reação bastante comum para obtenção de compostos chalcônicos, vários autores vêm investigando outras condições que favoreçam a formação do

produto desejado, ao mesmo tempo em que o rendimento deste seja satisfatório. Dessa forma, alguns trabalhos demonstram metodologias na qual envolvem o uso de diferentes catalizadores.

Pal et al. (2013), utilizaram o óxido de magnésio, impregnados com céσιο para a obtenção de chalconas, onde os mesmos consideram que o MgO é um excelente catalisador básico e seu desempenho é bem controlado, bem como o tamanho de partícula, cristalinidade e área superficial.

Wang e Zeng (2009), por sua vez, utilizaram o iodo como catalizador, chegando a obter rendimento acima de 80% em um tempo reacional de 5 minutos, mostrando-se uma alternativa para obtenção de chalconas via condensação de Claisen-Schmidt.

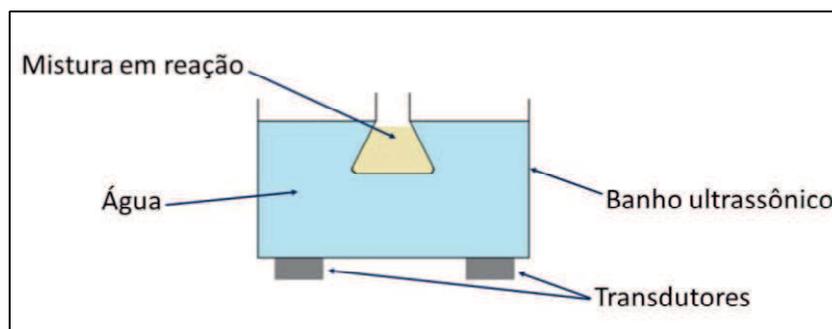
A utilização de ultrassom, irradiação por micro-ondas e maceração em almofariz também são propostas na literatura, onde vários trabalhos demonstram a eficiência do método utilizado, tornando-se uma nova alternativa para obtenção de chalconas.

2.3.2.1 Uso do Ultrassom

O ultrassom desempenha um papel importante no campo da medicina, no entanto, ele também é empregado em diversas outras áreas como na bioquímica para a obtenção de material celular, na engenharia para perfurações e processamentos de materiais e no segmento industrial para a dispersão de pigmentos e limpeza de materiais (MIYAZAKI, 2012). Além disso, vem apresentando grande utilidade também no segmento da síntese orgânica, pois, segundo relatos na literatura, o rendimento e a pureza de muitos produtos aumentam aliados ao fato de que ocorre uma diminuição no tempo reacional.

A técnica consiste no uso de ondas com frequência maiores que o limite da audição humana, isto é, maiores que 16 KHz, objetivando transformações químicas e físicas dos reagentes da reação requerida. A promoção de reações químicas pelo ultrassom é um fenômeno físico baseado no processo de criar, aumentar e implodir microbolhas de vapor e gases em um líquido, denominado cavitação, promovendo efeitos de ativação em reações químicas. Durante a etapa de compressão a pressão é positiva, enquanto que a expansão resulta em “vácuo”, chamado de pressão negativa, constituindo-se em um ciclo de compressão e expansão, que gera as bolhas de cavitação (SCHNEIDER, 2005). A Figura 4, ilustra o método ultrassônico.

Figura 4- Banho ultrassônico.



Fonte: Autor (2018).

Segundo Mason e Lorimer (2002) comparando a técnica de irradiação ultrassônica com os métodos convencionais, é possível concluir que trata-se de uma técnica limpa e útil em síntese orgânica, pois o procedimento é considerado mais conveniente e rentável. Além disso, a mesma apresenta desenvolvimento de protocolos ambientalmente benignos, uma vez que essa técnica atende aos princípios da química verde. Por isso, muitos trabalhos foram publicados e continuam em ascensão no campo da síntese orgânica, especialmente no que diz respeito a obtenção de compostos chalcônicos.

Prasath et al. (2013), propuseram a síntese de derivados de chalconas, em etanol e com KOH sob condições básicas pelo método ultrassônico e também por método convencional, onde foi feita uma comparação dos resultados obtidos, chegando a conclusão que a ultrassom apresentou tempos reacionais um pouco maior, porém o rendimento passou dos 80% o que não ocorreu através do método convencional.

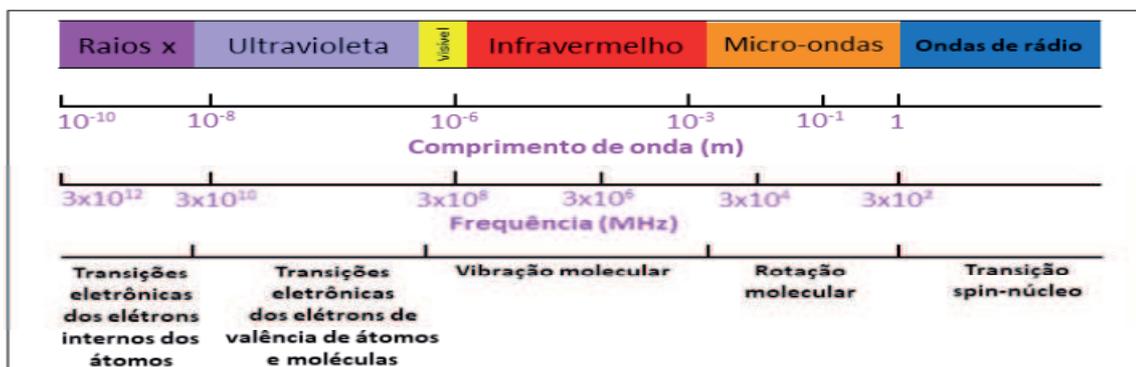
2.3.2.2 Uso do Micro-ondas

O uso de micro-ondas existe há várias décadas, porém sua aplicação em química orgânica é considerada relativamente recente para sintetizar compostos químicos, onde essas reações podem ser conduzidas em forno micro-ondas de cozinha ou mesmo em reatores específicos desenvolvidos para tal finalidade.

A irradiação de micro-ondas são ondas eletromagnéticas que possuem frequência na faixa de 0,3 a 300 GHz, onde tanto os fornos domésticos quanto os reatores desenvolvidos operam a uma frequência de 2,45 GHz, correspondente ao comprimento de onda de 12,24 cm, evitando assim interferências com outras frequências (KAPPE, 2004). A região de micro-

ondas encontra-se situada entre a região de infravermelho e as ondas de rádio no espectro eletromagnético, conforme visto através da Figura 5.

Figura 5- Espectro eletromagnético e os respectivos efeitos provocados nas moléculas.



Fonte: Adaptado de Valadeiro, 2012.

Este aquecimento promovido pela irradiação de micro-ondas pode ser obtido basicamente por dois mecanismos: polarização dipolar e condução iônica. Desta maneira, no mecanismo de polarização dipolar quando uma reação é irradiada com micro-ondas, os dipolos ou íons presentes na mistura reacional alinham-se ao campo elétrico aplicado. Como o campo elétrico oscila, os dipolos ou íons tendem a se realinhar ao campo elétrico oscilante e neste processo perdem energia sob a forma de calor, devido aos choques moleculares e perdas dielétricas (SOUZA; MIRANDA, 2011). O segundo mecanismo é chamado de condução iônica, e o calor é gerado através de perdas por fricção, que acontecem através da migração de íons dissolvidos quando sob a ação de um campo eletromagnético. Estas perdas dependem do tamanho, carga, condutividade dos íons dissolvidos e interação destes últimos com o solvente (SANSEVERINO, 2002).

Shakil et al. (2013), sintetizaram novos derivados de 6-carboxi-2-ciclo-hexen-1-ona através do método de micro-ondas, e obtiveram rendimentos consideráveis, entre 71 e 96 %, com um tempo relativamente curto quando comparado com o método sobre a agitação.

Krishnakumar et al. (2011), conseguiram sintetizar uma série de chalconas, utilizando como catalisador o $\text{TIO}_2\text{-SO}_4^{2-}$, obtendo a maioria dos rendimentos acima de 90 % e tempos reacionais de no máximo 3 minutos, isso sob irradiação micro-ondas, o que mostrou ser uma rota sintética eficiente para obtenção de compostos chalcônicos.

Portanto, a técnica de micro-ondas mostra-se bastante promissora no campo da química orgânica, no desenvolvimento de novas classes, principalmente no que diz respeito a obtenção de compostos chalcônicos.

2.3.2.3 Uso da Maceração

Rothenberg et al. (2001), relata que qualquer sistema no qual reagentes puros reagem juntos, na ausência de solventes, levando a formação de um terceiro sólido, caracterizado como produto, é considerada uma reação sólido-sólido.

A mecanoquímica, mais conhecido como o processo de maceração, é o campo da ciência que trabalha com reações entre sólidos, através de forças mecânicas, isto é, utiliza o atrito entre os reagentes, o que leva a quebra das ligações químicas e a partir disso, a interação mecânica de um sólido com outro permite que as reações químicas consigam ser iniciadas por determinada energia de ativação, em geral mais baixa do que uma reação termoquímica.

Nessa técnica, a fricção de duas substâncias sólidas gera uma série complexa de transformações, a energia mecânica quebra a estrutura cristalina, produzindo fissuras e novas superfícies. No ponto de colisão, os sólidos deformam-se e até derretem, formando pontos quentes, onde as moléculas podem atingir uma excitação vibracional muito alta que conduz à ruptura da ligação. Estes processos estocásticos ocorrem num período de 10^{-7} s, onde o equilíbrio térmico não existe. Este período, denominada fase de plasma, é seguido por um período de pós de plasma de 10^{-6} s ou mais, onde o processo de relaxação dissipa a energia. Estas reações pós plasmáticas são responsáveis por muitos dos produtos formados (CHAVES, 2015).

Em geral, a moagem pode ser efetuada em vários dispositivos, sendo o almofariz e o pistilo, o sistema mais simples utilizado (Figura 6). Este processo de moagem produz um grande número de reações mecanoquímicas que não necessitam ultrapassar uma barreira de energia elevada (CHAVES, 2015). Dessa forma, a síntese realizada nesse tipo de reator torna-se um processo fácil e barato, além de ser mecanicamente viável. Assim sendo, vários trabalhos utilizando a maceração para obtenção de chalconas vem sendo reportado na literatura.

Senthilkumar et al. (2014), sintetizaram chalconas utilizando o método da maceração e obtiveram produtos com rendimentos acima de 80 %, em um período de 1 hora de moagem dos reagentes. O método mostrou ser uma alternativa viável para produção de chalconas sem o uso de solventes.

O método da maceração chama atenção pelo fato de que muitas das transformações orgânicas ocorrem com altas conversões e tempo reacional relativamente curto (ROTHENBERG et al., 2001). Além de não utilizar solventes, o que está de acordo com os princípios da química verde, o método mostra-se muito promissor para reações aldólicas,

como é o caso das chalconas, embora seja ainda pouco explorada para tal finalidade, quando comparada com outros métodos.

Figura 6- Método de maceração de reagentes em estado sólido.



Fonte: Autor (2018).

2.4 SÍNTESES DE CHALCONAS A PARTIR DO BENZIL

Em geral, há alguns inconvenientes nos métodos convencionais para a síntese de chalconas, tais como as condições enérgicas, formação de mistura de produtos, toxicidade de alguns reagentes utilizados. Dessa forma, com o objetivo de superar essas dificuldades estão sendo desenvolvidos procedimentos alinhados com os princípios da química verde, como simplicidade reacional, diminuição do tempo de reação, melhora nos rendimentos e na pureza dos produtos obtidos.

A química verde tem a preocupação do desenvolvimento de tecnologias e processos incapazes de causar poluição. Por isso, é denominado química sustentável ou química verde, a criação, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias tóxicas. Além dos benefícios ambientais, tal pensamento apresenta também um impacto econômico graças à diminuição de gastos com o armazenamento e tratamento de resíduos, a descontaminação e o pagamento de indenizações (PRADO, 2003).

A Química Verde trabalha com doze importantes princípios: prevenção; economia de átomos; síntese de produtos menos perigosos; desenho de produtos seguros; solventes e auxiliares mais seguros; busca pela eficiência de energia; uso de fontes renováveis de matéria-

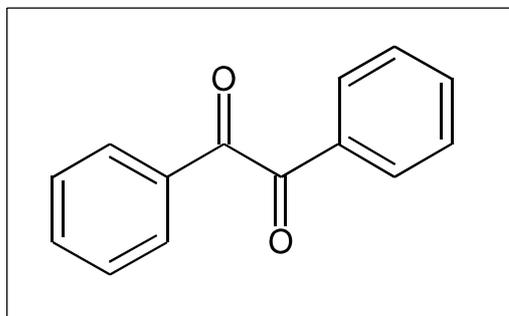
prima; evitar a formação de derivados; catálise; desenho para a degradação; análise em tempo real para prevenção da poluição, química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes (ANASTAS; WARNER, 1998). Com base nisso, a obtenção de chalconas através do método da maceração mostra-se promissor, uma vez que este método abrange vários desses princípios designados pela Química Verde.

Convencionalmente, as chalconas são sintetizadas através da combinação de cetona e aldeído em presença de uma base. São reações já bem conhecidas e estabelecidas na literatura. No entanto, não há relatos feitos até agora sobre a síntese de compostos chalcônicos utilizando cetonas e compostos dicarbonilados, a exemplo do 1,2-difenil-etanodiona, comumente conhecido como benzil.

O benzil é uma dicetona, que constitui um importante material de partida no campo da química orgânica, assim como na síntese farmacêutica, apresentando aplicações em compostos biologicamente importantes, onde possuem aplicação na química dos polímeros (LI; SUN, 2006). É utilizado como intermediário para obtenção de outros compostos, como por exemplo, a fenitoína. O benzil apresenta em sua estrutura duas cetonas que possui a mesma reatividade, assim como dois anéis aromáticos (Figura 7).

Com base nisso, a utilização desse composto para obtenção de chalconas, mostra-se uma alternativa nova e viável para uma nova rota sintética, visto que trata-se de uma combinação sintética ainda não estudada. Da mesma forma como ocorre na síntese com o aldeído, a reação de obtenção do núcleo chalcônico a partir do benzil, envolve a reação de uma das carbonilas do benzil, levando a uma posterior formação da ligação dupla e dando origem a estrutura da chalcona.

Figura 7- Estrutura do 1,2-difenil-etanodiona (Benzil).



Fonte: Autor (2018).

3 METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Pesquisa em Ciências Ambientais (LAPECA) pertencente ao Centro de Ciências e Tecnologia (CCT) da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Campus I, Campina Grande – PB.

3.1 SÍNTESE DAS CHALCONAS

A síntese das chalconas ocorreu através de uma mistura equimolar dos reagentes. Em um almofariz colocou-se a acetofenona (1 mmol), o benzil (1 mmol), o catalizador básico, nesse caso o NaOH (1 mmol) e por fim, 1 mL de PEG-400. A mistura foi macerada, isto é, as partículas dos reagentes foram trituradas, em banho de gelo, por um período de 10-20 minutos. A formação do produto foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD). Posteriormente, a mistura foi neutralizada com 7 mL de solução de ácido clorídrico (0,5 M). Na sequência, foi realizada uma partição líquido-líquido, utilizando para isso, uma solução saturada de NaCl (salmoura) e acetato de etila. Logo após a extração da fase orgânica, foi adicionado sulfato de magnésio como agente secante, para remover a água ainda remanescente na mesma, e então filtrado. A fase orgânica foi concentrada à vácuo, através do evaporador rotativo (Quimis) e posteriormente o resíduo foi submetido a coluna cromatográfica, o qual foi o método utilizado para a separação e purificação do produto da reação. As demais reações foram conduzidas de modo semelhante.

3.2 PURIFICAÇÃO DOS DERIVADOS

O andamento das reações durante os procedimentos experimentais, bem como a pureza dos reagentes de partida utilizados foram acompanhados por CCD, utilizando placas de vidro revestidas de sílica gel 60 GF 254 (Merck). O eluente utilizado foi hexano/acetato de etila com polaridade entre 90:10 e 80:20. A revelação dos produtos foi realizada através do vapor de iodo.

A purificação do produto da reação foi feita através da cromatografia em coluna (CC), utilizando sílica gel (Merck, 70 – 230 mesh ASTM), como adsorvente. Os solventes orgânicos

hexano/acetato de etila foram utilizados para fazer a eluição, aumentando-se a polaridade gradativamente (90:10; 80:20, 70:30, 50:50 e 0:100) no decorrer do procedimento experimental. Foram recolhidas pequenas frações do eluente (numa faixa de 7 a 10 mL), as quais foram monitoradas através da técnica de CCD, onde as frações que apresentassem comportamento semelhante era misturadas e submetidas a secagem no evaporador rotativo e posteriormente levado para análise.

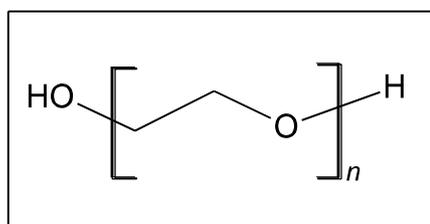
3.3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS DERIVADOS

A determinação do ponto de fusão das amostras foi determinada através do medidor de ponto de fusão (Hydrosan PFM-II). Para a determinação desse parâmetro, as amostras foram colocadas em capilares de vidro e aquecidas, onde foi acoplado ao equipamento um termômetro para realizar a leitura quando fosse observado o momento da fusão da amostra.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) foram obtidos no espectrômetro (Varian Mercury 200) (Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) – UFPB), utilizando o clorofórmio deuterado como solvente na análise.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

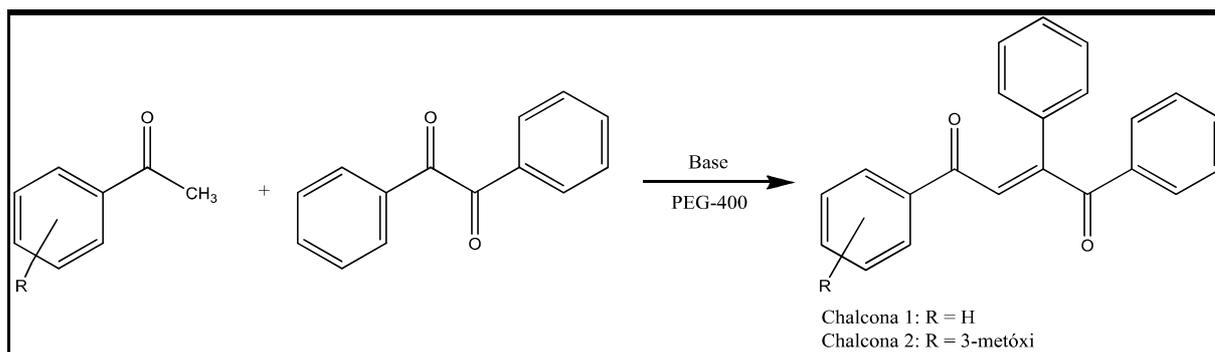
Uma interessante e promissora rota sintética para a produção de chalconas é o uso do PEG-400, um oligômero do polietileno glicol, como suporte da reação.



PEG-400 (Polietilenoglicol)

Nos últimos 15 anos vários relatos na literatura indicam que o PEG-400 tem propriedades catalíticas em potencializar reações de adição nucleofílica diversas (BHASKAR et al, 2012). Dessa forma, efetivamos a combinação de derivados da acetofenona com o benzil, na presença do PEG-400 e de um catalisador básico utilizando o método da maceração (Esquema 4). Esse processo é importante na investigação de novas estruturas chalcônicas no campo da química orgânica, mostrando ser uma combinação promissora para obtenção de tais estruturas, levando em consideração os requisitos da química verde.

Esquema 4- Esquema de obtenção do derivado de chalcona a partir do benzil.



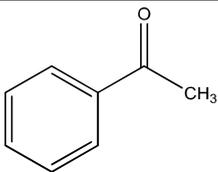
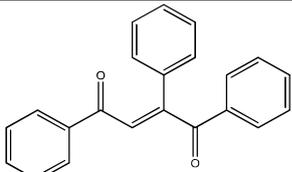
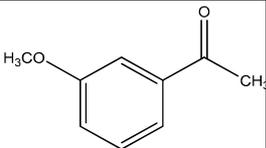
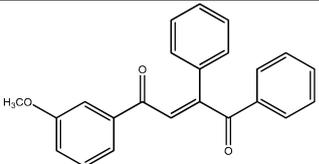
Fonte: Autor (2018).

A reação envolveu a combinação de acetofenonas selecionadas com o benzil em quantidades estequiométricas e na presença de base (1 equivalente molar). O suporte de reação escolhido foi o PEG-400 pois ele apresenta propriedades de solvatação e ativação nucleofílica que o tornam mais eficiente que os solventes polares próticos comumente utilizados nas reações de condensação de Claisen-Schmidt, como o metanol ou o etanol. Por

sua vez, a base utilizada, NaOH, também apresentou bom desempenho assim como nas reações de condensação de Claisen-Schmidt, a qual foi eficiente na reação, promovendo a desprotonação da acetofenona, o que levou a formação do íon enolato e consequente formação do produto da reação.

Os dois exemplos estudados, reação com acetofenona e com 3-metóxiacetofenona, apresentaram comportamento similar. As reações se mostraram rápidas, com mudança de coloração à medida que os reagentes eram atritados, com poucos minutos de maceração, e os rendimentos obtidos foram bastante expressivos (acima de 90%). A Tabela 1 apresenta algumas informações que resumem o comportamento das reações efetuadas.

Tabela 1: Dados referentes aos produtos obtidos nas reações.

Entrada	Cetona	Produto	T (min.)	P.F (°C)	Rend. (%)
1		 Chalcona 1: 1,2,4-trifenil-2-buten-1,4-diona	12	140	91
2		 Chalcona 2: 4-(3-metóxiifenil)-1,2-difenil-2-buten-1,4-diona	10	110	94

Fonte: Autor (2018).

Os rendimentos obtidos para as chalconas produzidas a partir do benzil, utilizando o método da maceração, são concordantes com os rendimentos obtidos por Senthilkumar (2014). Em seu trabalho realizou a síntese aldólica convencional, utilizando o aldeído, através do mesmo método, obtendo rendimentos 86 e 92%, para a acetofenona e 3-metoxiacetofenona, respectivamente. Enquanto, as reações aqui descritas mostram

rendimentos de 91 e 94%, respectivamente, quando combinadas com o benzil. Com isso, nota-se que a síntese utilizando o composto dicarbonilado segue a literatura em termos de conversão do produto da reação, mostrando ser tão eficiente quanto esse método de obtenção bastante explorado.

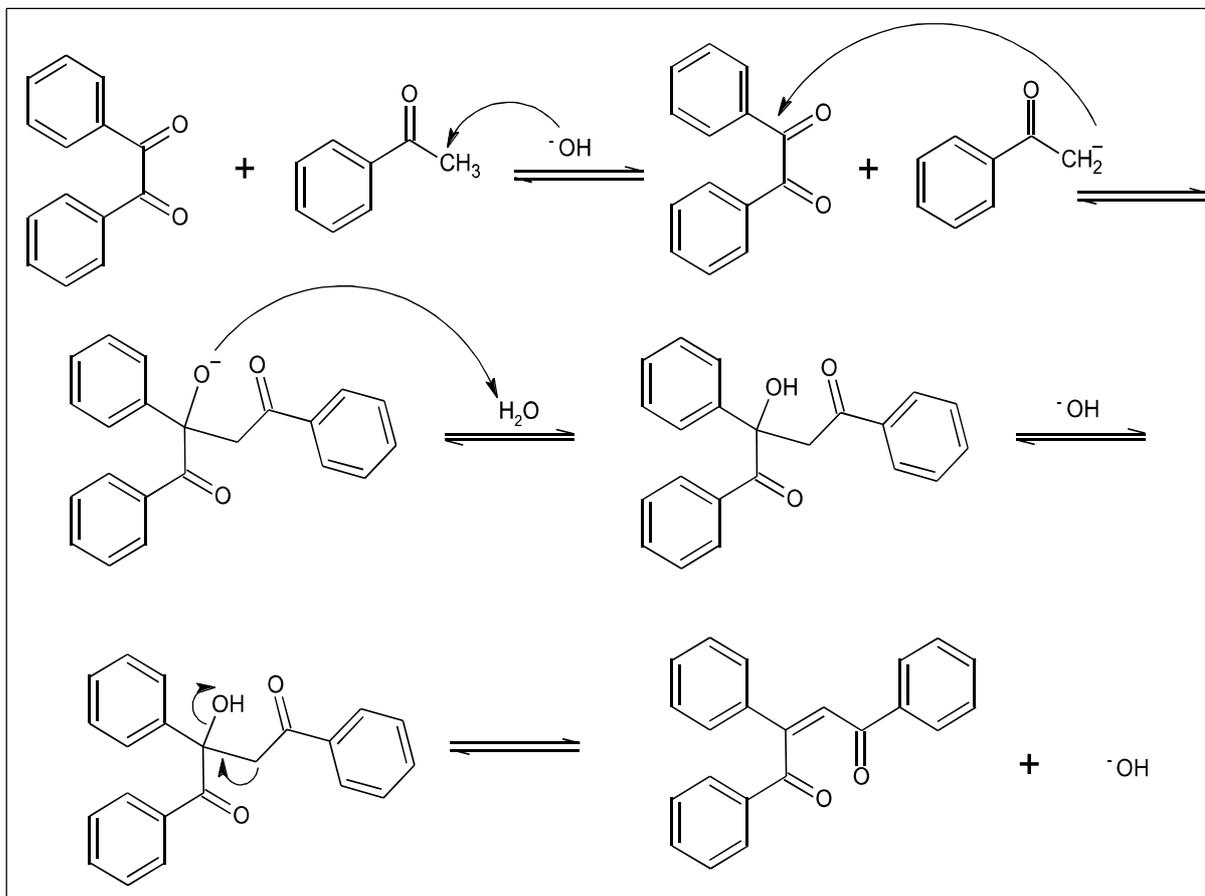
A dinâmica da maceração é bastante simples e é ilustrada na figura 8. Em geral, a fase inicial se apresenta na forma líquida, principalmente devido a presença do PEG-400 (o qual é um líquido bastante viscoso). Com a continuidade do processo a reação adquire uma consistência pastosa (semi-sólida) acompanhada do desenvolvimento de uma coloração variando entre o amarelo ou castanho escuro.

Figura 8- Mudança de coloração durante o processo sintético de maceração, utilizando a acetofenona como reagente de partida.



Fonte: Autor (2018).

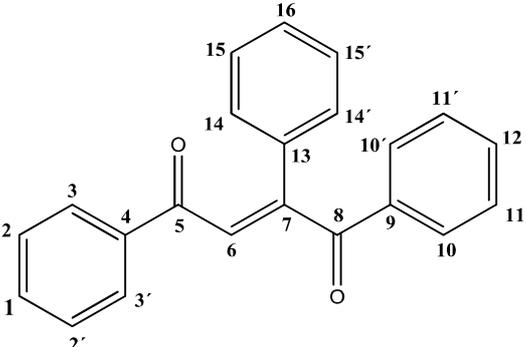
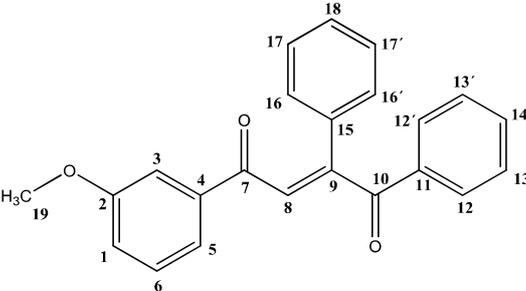
O provável mecanismo para a formação das chalconas **1** e **2** está representado no Esquema 5. A reação pode ser compreendida, simplesmente, como a adição nucleofílica de um íon enolato gerado a partir da acetofenona em uma das carbonilas da 1,2-diona. A desidratação da β -hidróxicetona formada na reação leva a formação do composto carbonilado α,β -insaturado.

Esquema 5— Proposta de mecanismo de reação para a obtenção das chalconas.

Fonte: Autor (2018).

A análise e caracterização dos produtos obtidos das condensações aldólicas foi feita, basicamente, por Ressonância Magnética Nuclear (RMN 1H e ^{13}C), sendo os espectros apresentados no apêndice A. Após o isolamento por meio de coluna cromatográfica foram obtidas, nos seus respectivos experimentos, a chalcona 1 [1,2,4-trifenil-2-buten-1,4-diona] e a chalcona 2 [4-(3-metóxi-fenil)-1,2-difenil-2-buten-1,4-diona]. Os dados espectrométricos que suportam essas identificações estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2- Dados de RMN ^1H e ^{13}C importantes para as chalconas obtidas.

Composto	RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3)	RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3)
 <p>Chalcona 1</p>	δ 7,37-8,01 (mult., $\text{CH}_{\text{arom.}}$ e C_6H).	δ 121,01 (C_6), 127,27 (C_3 - $\text{C}_{3'}$), 128,60 (C_{10} - $\text{C}_{10'}$), 128,70 (C_{15} - $\text{C}_{15'}$), 128,72 (C_2 - C_2'), 128,75 (C_{14} - $\text{C}_{14'}$), 129,21 (C_{11} - $\text{C}_{11'}$), 130,71 (C_{16}), 133,27 (C_1), 133,32 (C_{12}), 134,84 (C_{13}), 136,14 (C_4), 137,34 (C_9), 156,35 (C_7), 188,21 (C_5) e 197,52 (C_8).
 <p>Chalcona 2</p>	δ 3,83 (3H, s, OCH_3), 7,37-8,01 (mult., $\text{CH}_{\text{arom.}}$ e C_3H), 8,03 (1H, s, C_8H).	δ 55,48 (C_{19}), 112,58 (C_3), 120,30 (C_6), 121,01 (C_1), 130,77 (C_{18}), 127,29 (C_{17} - $\text{C}_{17'}$), 128,73 (C_{16} - $\text{C}_{16'}$), 128,81 (C_{13} - $\text{C}_{13'}$), 129,24 (C_{12} - $\text{C}_{12'}$), 129,67 (C_5), 121,23 (C_8), 133,33 (C_{14}), 134,81 (C_4), 136,09 (C_{15}), 138,71 (C_{11}), 156,46 (C_9), 159,99 (C_2), 188,00 (C_7) e 197,56 (C_{10}).

Fonte: Autor (2018).

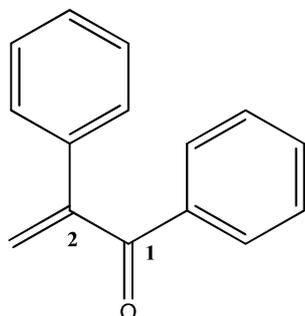
Os aspectos mais interessantes destes dados se referem as diferenças de deslocamento químico observado para os agrupamentos carbonila. O grupo $\text{C}=\text{O}$ geminal ao grupo fenil na insaturação (C_8 na chalcona 1 e C_{10} na chalcona 2) mostra uma significativa desproteção, resultado do efeito eletrônico associado ao anel aromático.

Os carbonos do grupo $\text{C}=\text{C}$ também mostram comportamento similar. Em ambos os casos o carbono vinílico diretamente ligado ao anel aromático (C_7 na chalcona 1 e C_9 na chalcona 2) mostra maior deslocamento químico quando comparado ao outro carbono sp^2 da insaturação.

Basicamente, algumas das atribuições dos valores referente ao ^{13}C foram feitas comparando os dados das duas substâncias (Figura 9) que representam fragmentos dos

compostos que foram produzidos. Dessa forma, bastou procurar os valores semelhantes nos espectros das chalconas produzidas para realizar a identificação.

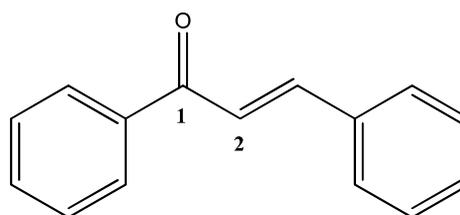
Figura 9- Fragmento de estruturas (benzil e acetofenona) utilizados como referência.



Estrutura 1

Deslocamento químico dos carbonos numerados:

$C_1=197,5$ ppm; $C_2=148,2$ ppm.



Estrutura 2

$C_1=190,42$ ppm; $C_2=122,09$ ppm.

Fonte: Peng et al. (2010).

Peng et al. (2010), mostra em seu trabalho dados referente aos fragmentos do benzil e também da acetofenona, ambos os reagentes utilizados neste trabalho para promover a síntese de chalconas. Dessa forma, comparando os valores, é possível perceber através da estrutura 1 (1,2-difenil-2-propen-1-ona), designados como valores de referências (Figura 9), que o C_1 está localizado em 197,5 ppm e o C_2 em 148,2 ppm. Nas estruturas produzidas, para a chalcona 1 (1,2,4-trifenil-2-buten-1,4-diona), C_8 está em 197,52 ppm e C_7 em 156,35 ppm, enquanto para a chalcona 2 (4-(3-metóxfenil)-1,2-difenil-2-buten-1,4-diona) C_{10} está localizado em 197,56 ppm e C_9 está em 156,46 ppm.

Para o fragmento da acetofenona, os valores encontrados pelo mesmo autor, no que se refere a estrutura 2 (1,3-difenil-2-propen-1-ona), o C_1 está em 190,42 ppm e o C_2 em 122,09 ppm. Nas estruturas produzidas, a chalcona 1 (1,2,4-trifenil-2-buten-1,4-diona), apresenta valores de C_5 em 188,21 ppm e C_6 em 121,01 ppm, enquanto para a chalcona 2 (4-(3-metóxfenil)-1,2-difenil-2-buten-1,4-diona), o C_7 está localizado em 188 ppm, enquanto o C_8 está em 121,23 ppm.

O restante dos valores obtidos para as estruturas das chalconas foi atribuído com base em sugestões de programas de simulação como o ChemDraw. Portanto, pode-se perceber que os valores encontrados estão de acordo com os dados referentes.

Além das duas reações mencionadas foram feitas tentativas de condensação aldólica com outros dois derivados da acetofenona, a *p*-nitro e a *m*-nitroacetofenona. Entretanto, nestes

dois casos, as reações levaram a formação de misturas de produtos os quais não foi possível realizar suas identificações.

A partir da Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H e ^{13}C) foi possível identificar os produtos formados, contudo não temos ainda a confirmação precisa quanto a real configuração da C=C. Futuramente, pretende-se realizar ensaios de ressonância bidimensional ou determinação de cristalografia de Raios-X para a definição dessa configuração.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A estratégia utilizada para promover a formação de chalconas, normalmente relatada na literatura requer a combinação de cetonas e aldeídos em meio básico, onde os métodos de obtenção abrangem desde os mais convencionais, até o uso do ultrassom, micro-ondas e maceração. No entanto, a metodologia utilizada neste trabalho, mostrou ser inovadora e eficiente, na obtenção do esqueleto chalcônico, uma vez que foi possível sintetizar a partir da combinação de uma cetona com um composto dicarbonilado (benzil), procedimento este que ainda não apresenta registros na literatura.

O uso do benzil aliado ao método de maceração possibilitou desenvolver a síntese de forma fácil e reprodutiva, fornecendo uma elevada eficiência para as reações selecionadas, e substituindo a necessidade de utilizar reagentes tóxicos, grandes quantidades de solventes e uso da energia elétrica, o que permitiu propor uma metodologia ecologicamente correta estando, portanto, de acordo com os princípios da química verde.

No âmbito das estratégias sintéticas que visam à obtenção de compostos chalcônicos, o melhor resultado alcançado foi a combinação da 3-metoxi acetofenona com o benzil, onde obteve-se em excelente rendimento (94 %) durante um curto tempo reacional de 10 minutos e não apresentando subprodutos da reação.

Considerando os resultados promissores obtidos nesta pesquisa, verifica-se que a combinação utilizada é uma alternativa viável na síntese orgânica, e que as investigações dessa classe de compostos orgânicos são relevantes principalmente no que diz respeito a aplicações na área farmacêutica. Por ser um estudo inicial e recentemente desenvolvido, as metas futuras são trabalhar mais exemplos dessas reações, bem como utilizar outras técnicas espectrométricas/espectroscópicas para confirmação da identidade dos produtos formados.

REFERÊNCIAS

AHMAD, M. R.; SASTRY, V. G.; BANO, N.; ANWAR, S. Synthesis of novel chalcone derivatives by conventional and microwave irradiation methods and their pharmacological activities. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, p. S931-S935, 2016.

AHMAD, S.; ISRAF, D. A.; LAJIS, N. H.; SHAARI, K.; MOHAMED, H.; WAHAB, A. A.; ARIFFIN, K. T.; HOO, W. Y.; AZIZ, N. A.; KADIR, A. A.; SULAIMAN, M. R.; SOMCHIT, M. N. Cardamonin, inhibits pro-inflammatory mediators in activated RAW 264.7 cells and whole blood. **European Journal of Pharmacology**, v. 538, p. 188-194, 2006.

ANASTAS, P. T., WARNER, J. C. Green Chemistry: Theory and practice, Oxford University Press: New York, p. 30, 1998.

AYATI, A.; ESMAELLI, R.; MOGHIMI, S.; BAKHSHAIESH, T. O.; ESLAMI-S, Z.; MAJIDZADEH-A, K.; SAFAVI, M.; EMAMI, S.; FOROUMADI, A. Synthesis and biological evaluation of 4-amino-5-cinnamoylthiazoles as chalcone-like anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 145, p. 404-412, 2018.

BHAGAT, S., SHARMA, R., SAWANT, D. M., SHARMA, L., CHAKRABORTI, A. K. LiOH·H₂O as a novel dual activation catalyst for highly efficient and easy synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones by Claisen–Schmidt condensation under mild conditions. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 244, p. 20–24, 2006.

BELETSKAYA, I. P.; ANANIKOV, V. P. The reasons organic chemistry is needed for in a well developed country. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n. 2, p. 145–147, 2015.

CHAVAN, B. B.; GADEKAR, A. S.; MEHTAL, P. P.; VAWHALL, P. K.; KOLSUREL, A. K.; CHABUKSWAR, A. R. Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones- A Review. **Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 56, p. 01-07, 2015.

CHAVES, C. M. M. **Novas metodologias em química sustentável**. 2015. 136f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

CHEENPRACHA, S.; KARALAI, C.; PONGLIMANONT, C.; SUBHADHIRASAKUL, S.; TEWTRAKUL, S. Anti-HIV-1 protease activity of compounds from *Boesenbergia pandurata*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 1710-1714, 2006.

DAO, T. T. H.; LINTHORST, H. J. M.; VERPOORTE, R. Chalcone synthase and its functions in plant resistance. **Phytochemistry Reviews**, v. 10, p. 397-412, 2011.

EJAZ, S. A.; SAEED, A.; SIDDIQUE, M. N.; NISA, Z.; KHAN, S.; LECKA, J.; SÉVIGNY, J.; IQBAL, J. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel chalcone sulfonamide hybrids as potent intestinal alkaline phosphatase inhibitors. **Bioorganic Chemistry**, v. 70, p. 229-236, 2017.

FERREIRA, J. T. B. A contribuição fundamental da síntese orgânica no estudo de feromônios. **Química Nova**, v. 16, n. 5, p. 454-460, 1993.

FONSECA, P. S. **Síntese e Caracterização de Chalconas e Dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas**. 2012. 214 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

GABER, M.; AWAD, M. K.; ATLAM, F. M. Pd (II) Complexes of Bidentate Chalcone Ligands: Synthesis, spectral, thermal, antitumor, antioxidant, antimicrobial, DFT and SAR studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1160, p. 348-359, 2018.

GUPTA, D.; JAIN, D. K.; TRIVEDI, P. Recent advances in chalcones as anti-infective agents. **International Journal of Chemical Sciences**, v. 8, n. 1, p. 649-654, 2010.

ISOMOTO, H.; FURUSU, H.; OHNITA, K.; WEN, C. Y.; INOUE, K.; KOHNO, S. Sofalcone, a mucoprotective agent, increases the cure rate of Helicobacter pylori infection when combined with rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin. **World Journal of Gastroenterology**, v. 11, n. 11, p. 1629-1633, 2005.

KAMAKSHI, R.; LATHA, S. S.; REDDY, B. S. R. Na efficient synthesis of bio-active fluorescent benzylidene tetralones. **Indian Journal of Chemistry**, v. 49B, p. 944-947, 2010.

KANG, D. G.; LEE, A. S.; MUN, Y. J.; WOO, W. H.; KIM, Y. C.; SOHN, E. J.; MOON, L. K.; LEE, H. S. Butein ameliorates renal concentrating ability in cisplatin-induced acute renal failure in rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 3, p. 366-370, 2004.

KAPPE, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic. **Angewandte Chemie**, v. 43, p. 6250–6284, 2004.

KAR, S.; MISHRA, R. K.; PATHAK, A.; DIKSHIT, A.; RAO, G. N. In silico modeling and synthesis of phenyl and thienyl analogs of chalcones for potential leads as anti-bacterial agents. **Journal of Molecular Structure**, v. 1156, p. 433-440, 2018.

KIAT, T. S.; PIPPEN, R.; YUSOF, R.; IBRAHIM, H.; KHALID, N.; RAHMAN, N. A. Inhibitory activity of cyclohexenyl chalcone derivatives and flavonoids of fingerroot, *Boesenbergia rotunda* (L.), towards dengue-2 virus NS3 protease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 3337-3340, 2006.

KIM, D. W.; CURTIS-LONG, M. J.; YUK, H. J.; WANG, Y.; SONG, Y. H.; JEONG, S. H.; PARK, K. H. Quantitative analysis of phenolic metabolites from different parts of *Angelica Keiskei* by HPLC-ESI MS/MS and their xanthine oxidase inhibition. **Food Chemistry**, v. 153, p. 20-27, 2014.

KRISHNAKUMAR, B.; VELMURUGAN, R.; SWAMINATHAN, M. $\text{TIO}_2\text{-SO}_4^{2-}$ as a novel solid acid catalyst for highly efficient, solvent free and easy synthesis of chalcones under microwave irradiation. **Catalysis Communications**, v. 12, p. 375-379, 2011.

LEE, S. K.; NOH, Y.; SON, K. NOH, D. Chromotropic ferrocenyl chalcone with two pyrenyl groups: Solvatochromism and molecular chemosensor for Fe(III)/Fe(II) ions. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 13, p. 1343-1346, 2010.

LI, J.; SUN, X. An efficient synthesis of benzils from hydrobenzoin by $\text{CrO}_3\text{-NH}_4$ clunder ultrasound irradiation. **Letters in Organic Chemistry**, v. 3, n. 11, p. 842-844, 2006.

LI, J.; YANG, W.; WANG, S.; LI, S.; LI, T. improved synthesis of chalcones under ultrasound irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 9, p. 237-239, 2002.

LUCAS, A. V. **Ultrassom na engenharia química. Utilização industrial, pesquisas e perspectivas para o futuro**. 2015. 47f. Monografia – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2015.

MAHAPATRA, D. K.; ASATI, V.; BHARTI, S. K.; Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: Structural and pharmacological perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 839-865, 2015.

MAHAPATRA, D. K.; BHARTI, S. K.; ASATI, V. Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 98, p. 69-114, 2015.

MAHSIR, N. B. **Synthesis and Characterization of Cyclophosphazene Bearing Chalcones Derivatives**. 2008. 24f. Monografia - Faculty of Resource Science and Technology, Universiti Malaysia Sarawak, Malásia, 2008.

MASON, T. J.; LORIMER, J. P.; Applied Sonochemistry, in: The uses of power ultra-sound in chemistry and processing, wiley-VCH verlag gmbh, Weinheim, Germany, 2002.

MELO, L. R. **Síntese, Caracterização e Estudo Fotofísico de Chalconas Fluorescentes**. 2015. 119f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

MIYAZAKI, M. E. **Síntese de Intermediários de Fármacos pela Utilização da Tecnologia de Ultrassom**. 2012. 47f. Monografia – Escola De Engenharia De Lorena, Universidade De São Paulo, Lorena, 2012.

PAL, P., PAHARI, S. K., SINHAMAHAPATRA, A., GIRI, A. K., BAJAJ H. C., PANDA, A. B. Porous cesium impregnated MgO (Cs–MgO) nanoflakes with excellent catalytic activity for highly selective rapid synthesis of flavanone. **RSC Advances**, v. 3, p. 2802-2811, 2013.

PENG, C. YAN, G.; WANG, Y.; JIANG, Y.; ZHANG, Y.; WANG J. Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of α -Diazocarbonyl Compounds with Aromatic Boronic Acids or Halides. **Synthesis**, n. 24, p. 4154–4168, 2010.

PRADO, A. G. S. Química Verde, os desafios da química no novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003.

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

ROTHENBERG, G.; DOWNIE, A. P.; RASTON, C. L.; SCOTT, J. L. Understanding solid/solid organic reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 36, p. 8701-8708, 2001.

SANSEVERINO, A. M. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 660-667, 2002.

SANTOS, L. **Síntese, caracterização e avaliação do potencial biológico de derivados obtidos a partir de chalconas**. 2008. 234f. Tese (Doutorado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal De Santa Catarina, Florianópolis – SC, 2008.

SASHIDHARA, K. V.; AVULA, S. R.; MISHRA, V.; PALNATI, G. R.; SINGH, L. R.; SINGH, N.; CHHONKER, Y. S.; SWAMI, P.; BHATTA, R. S.; PALIT, G. Identification of

quinoline-chalcone hybrids as potential antiulcer agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89, p. 638-653, 2015.

SCHNEIDER, C. C. **Utilização de ultrassom em química orgânica**. 2005. 75f. Monografia - Instituto de Química e Geociências, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2005.

SENTHILKUMAR, G.; NEELAKANDAN, K.; MANIKANDAN, H. A convenient, green, solvent free synthesis and characterization of novel fluoro chalcones under grind-stone chemistry. **Der Chemica Sinica**, v. 5, n. 2, p. 106-113, 2014.

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

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. 4ª ed. Porto Alegre/Florianópolis, Ed. Universidade UFRGS/Ed. Da UFSC, p. 418-586, 2007.

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

SOLOMONS, T. W. G., FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**, volume 2, 9ª Edição. Rio de Janeiro-RJ: LTC Editora Ltda, p. 563-64, 2009.

SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. Irradiação de micro-ondas aplicada à síntese orgânica: Uma história de sucesso no Brasil. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 497-506, 2011.

SUN, Y.; CHEN, H.; CAO, D.; LIU, Z.; CHEN, H.; DENG, Y.; FANG, Q. Chalcone derivatives as fluorescence turn-on chemosensors for cyanide anions. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 244, p. 65-70, 2012.

SYAHRI, J.; YUANITA, E.; NUROHMAH, B. A.; ARMUNANTO, R.; PURWONO, B. Chalcone analogue as potent anti-malarial compounds against *Plasmodium falciparum*: Synthesis, biological evaluation, and docking simulation study. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 8, p. 675-679, 2017.

TAJUDDEEN, N.; ISAHB, M. B.; SULEIMANC, M. A.; HEERDEND, F. R. V.; IBRAHIMC, M. A. The chemotherapeutic potential of chalcones against leishmaniasis: a review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 51, p. 311-318, 2017.

VALADEIRO, T. E. B. **Derivatização de esteroides assistido por micro-ondas**. 2012. 58F. Dissertação (Mestrado em Química Farmacêutica Industrial), Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2012.

VANHOECKE, B.; DERYCKE, L.; MARCK, V. V.; DEPYPERE, H.; KEUKELEIRE, D. D.; BRACKE, M. Antiinvasive effect of xanthohumol, a prenylated chalcone present in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. **International Journal of Cancer**, v. 117, p. 889-895, 2005.

YAHYAA, M.; ALI, S.; DAVIDOVICH-RIKANATI, R.; IBDAH, M.; SHACHTIER, A.; EYAL, Y.; LEWINSOHN, E.; IBDAH, M. Characterization of three chalcone synthase-like genes from apple (*Malus x domestica* Borkh.). **Phytochemistry**, v. 140, p. 125-133, 2017.

YAMAMOTO, T.; YOSHIMURA, M.; YAMAGUCHI, F.; KOUCHI, T.; TSUJI, R.; SAITO, M.; OBATA, A.; KIKUCHI, M. Anti-allergic Activity of Naringenin chalcone from a Tomato Skin Extract. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 68, n. 8, p. 1706-1711, 2004.

YAN-QING, W.; MENG-YUAN, Z.; YU, J.; DA-QIU, Z.; JUN, T. Molecular characterization of chalcone isomerase (CHI) regulating flower color in herbaceous peony (*Paeonia lactiflora* Pall.). **Journal of Integrative Agriculture**, v. 17, n. 1, p. 122-129, 2018.

WANG, H.; ZENG, J. Iodine-catalyzed efficient synthesis of chalcones by grinding under solvent-free conditions. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 87, p. 1209-1212, 2009.

ZUANAZZI, J. A. S. Flavonóides. In: SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da Planta ao Medicamento**, 4ª ed., Porto Alegre/Florianópolis, Ed. Universidade UFRGS/Ed. da UFSC, p. 499-526, 2002.

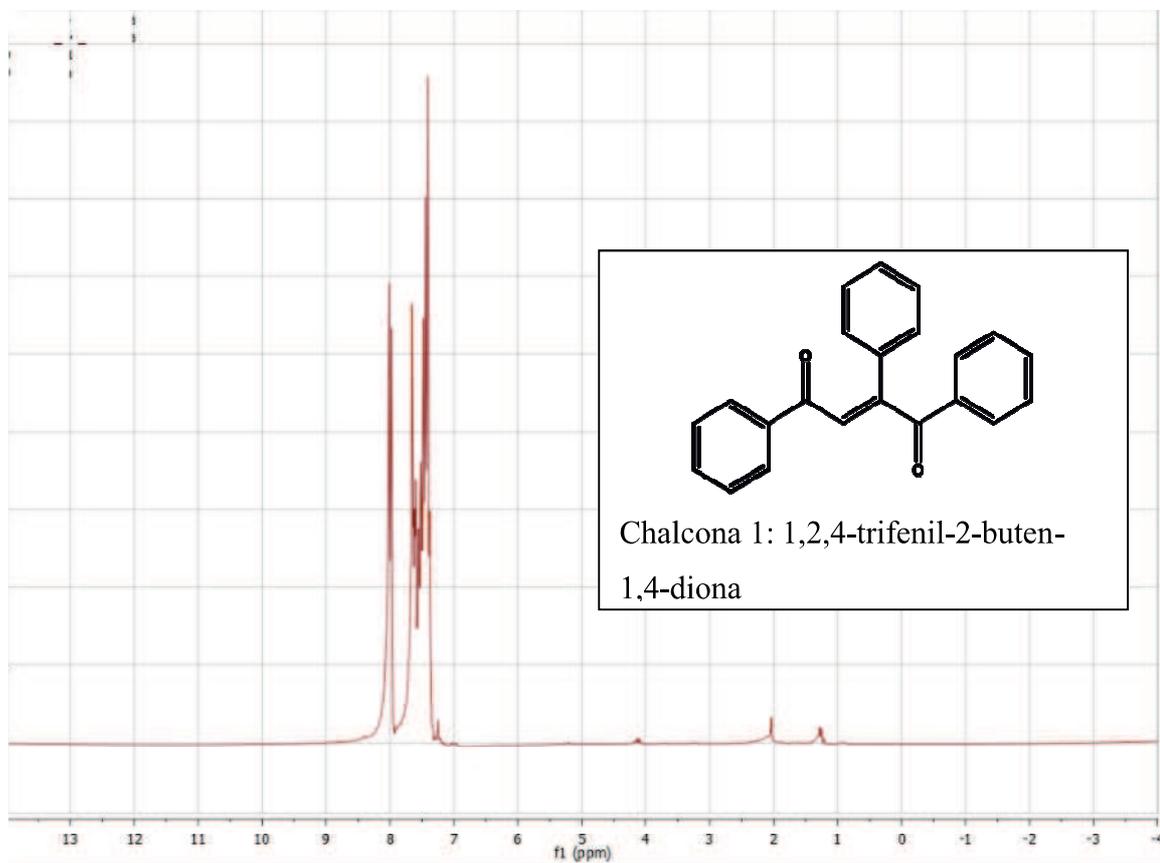
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C **Figura A 1** – Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) da chalcona 1.

Figura A 2 – Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da chalcona 1.

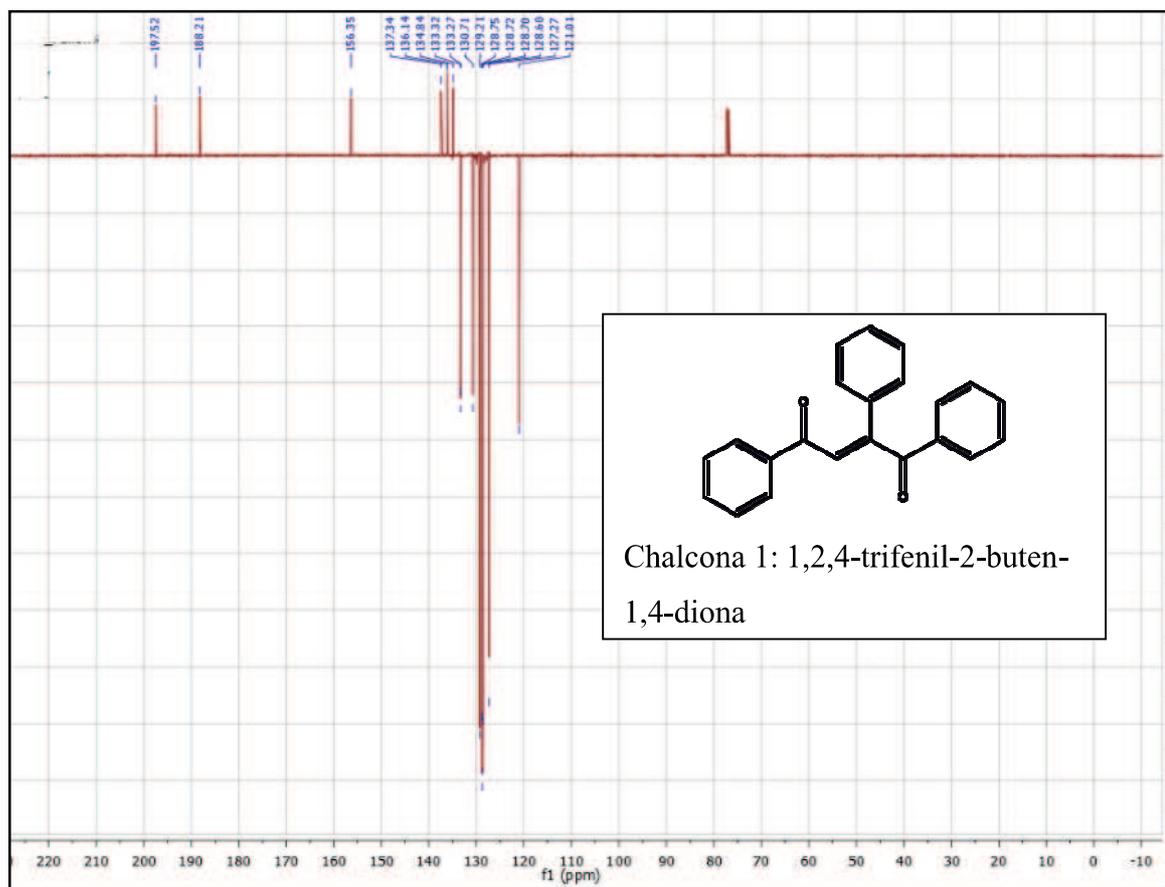


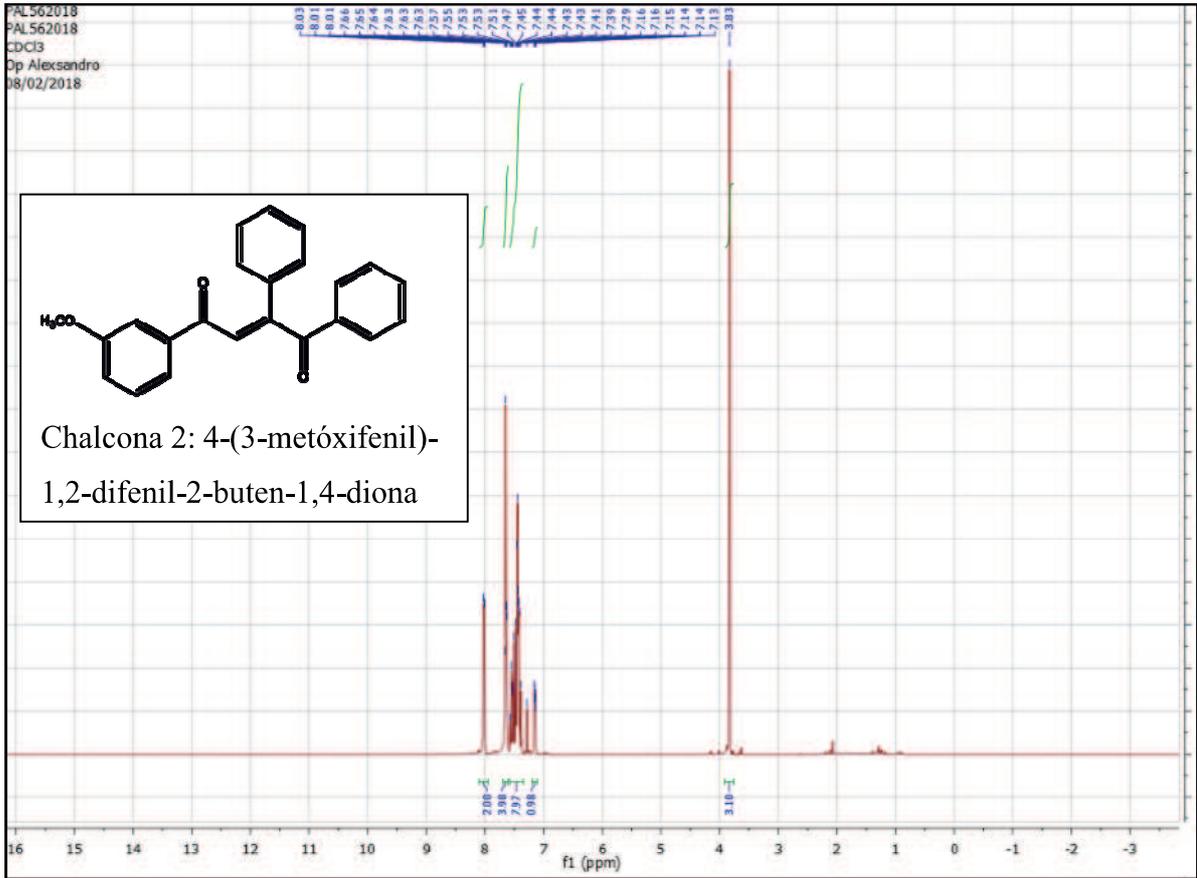
Figura A 3 – Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) da chalcona 2.

Figura A 4 – Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da chalcona 2.