



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LÍVIA OLIVEIRA ALVES FERREIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E
ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE BISCHALCONAS
SIMÉTRICAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Química da Universidade Federal de Goiás como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de mestre em Química.

Orientadora: Dr.^a Caridad Noda Pérez

Co-orientador: Dr. Felipe Terra Martins

GOIÂNIA – GO
2019

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:


Nome completo do autor: Livia Oliveira Alves Ferreira de Almeida

Título do trabalho: Síntese, caracterização físico-química e elucidação estrutural de bischalconas simétricas.


3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 01 / 07 / 2019

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

LÍVIA OLIVEIRA ALVES FERREIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E
ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE BISCHALCONAS
SIMÉTRICAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Química da Universidade Federal de Goiás como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de mestre em Química.

Orientadora: Dr.^a Caridad Noda Pérez

Co-orientador: Dr. Felipe Terra Martins

GOIÂNIA – GO
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Oliveira Alves Ferreira de Almeida, Lívia
Síntese, caracterização físico-química e elucidação estrutural de bischalconas simétricas [manuscrito] / Lívia Oliveira Alves Ferreira de Almeida. - 2019.
xiii, 64 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Caridad Noda Pérez; co-orientadora Dra. Felipe Terra Martins.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2019.
Bibliografia. Anexos.
Inclui siglas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Bischalconas simétricas. 2. Antitumorais. 3. Cristalografia. I. Noda Pérez, Caridad, orient. II. Título.

CDU 547



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ-IQ)

Ata da defesa de Dissertação de Mestrado de Livia Oliveira Alves Ferreira, aluna regularmente matriculada no Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, para a obtenção do título de Mestre em Química.

Aos dias 07 (sete) de junho do ano de 2019 (dois mil e dezenove), com início às 09:00 hrs no Instituto de Química da UFG, reuniu-se a Banca designada pela Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação em Química da UFG, composta pelos seguintes doutores: Caridad Noda Pérez (UFG), Carlito Lariucci (UFG) e Maísa Borges Costa (UEG), sob a presidência da primeira, para julgar a dissertação de Livia Oliveira Alves Ferreira intitulada: "Síntese, caracterização físico-química e elucidação estrutural de bischalconas simétricas". A presidente da Banca Examinadora abriu a sessão prestando esclarecimentos sobre os trâmites da avaliação e, em seguida, passou a palavra à candidata para que a mesma fizesse uma exposição do seu trabalho. Terminada a exposição, a candidata foi arguida pelos membros da Banca Examinadora e, após as arguições, foi determinado um intervalo de tempo para que a banca, em sessão fechada, procedesse ao julgamento do trabalho. O resultado do julgamento foi o seguinte:


Prof. Dra. Caridad Noda Pérez: Aprovada

Prof. Dr. Carlito Lariucci: Aprovada

Prof. Dra. Maísa Borges Costa: Aprovada

A seguir, na presença do público e da candidata, a presidente da Banca Examinadora declarou que Livia Oliveira Alves Ferreira, candidata ao título de Mestre em Química foi: Aprovada (); Reprovada ().

Este resultado deverá ser homologado pela Coordenadoria de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Química do IQ/UFG. Nada mais havendo a tratar, a senhora presidente cumprimentou a candidata e encerrou os trabalhos. E para constar, eu, Themerson Blenner Cavalcante Souza, lavei a presente ata que segue assinada pelos membros da banca examinadora. Goiânia, 07 de junho de 2019.



Prof. Dra. Caridad Noda Pérez (UFG)



Prof. Dr. Carlito Lariucci (UFG)



Prof. Dra. Maísa Borges Costa (UEG)

Dedico esse trabalho aos meus pais Soraya e Ronaldo, meus irmãos Bruno e Murilo e ao meu esposo Rafael.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela saúde, pela oportunidade de estudo, por colocar as pessoas certas no meu caminho e por conduzir minha vida sem cometer erros.

À Prof^a. Dr^a. Caridad Noda Pérez, oportunidade, sinceridade durante a realização deste trabalho, pelo suporte técnico-científico, sabedoria e paciência desde o primeiro dia.

Ao Prof. Dr. Felipe Terra Martins, pelo suporte técnico-científico, pela paciência e dedicação desde o início do trabalho.

Aos meus Professores do Curso de Mestrado, e todo o corpo docente do Instituto de Química, pelos notáveis conhecimentos adquiridos e pela inspiração na arte de ensinar.

Aos técnicos Rangel, Gustavo e Hugo pelas análises realizadas na Central Analítica do IQ/UFG.

Ao Prof. Dr. Luiz Keng pela caracterização da chalcona por RMN.

À colega e amiga Ana Karolina Vado, pela amizade e ajuda na parte experimental da cristalografia.

Às colegas de laboratório e verdadeiras amigas Lidiane e Caroline, pelos conhecimentos transmitidos e pela imensurável ajuda.

A CAPES pelo apoio financeiro.

Aos meus irmãos Murilo e Bruno, pela inspiração, proteção e sinceridade.

Ao meu querido esposo Rafael pelo amor, confiança e muito incentivo.

Aos meus pais, Soraya e Ronaldo, pelo amor incondicional, apoio e dedicação.

À minha Avó Cira Vânia pela inspiração e amor pelo Ensino.

RESUMO

No presente trabalho foi feita a síntese, caracterização de sete bischalconas simétricas, das quais duas são inéditas, e a elucidação estrutural por meio da cristalografia de uma delas, além da análise cito toxicológica de todos os compostos contra 3 linhagens diferentes de câncer. Após sintetizados os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ponto de fusão, infravermelho (IV), Espectrometria de Massas (EM) e análise elementar de C e H (CHN). Os compostos foram obtidos pela reação de condensação aldólica entre a acetona e os benzaldeídos para substituídos, com rendimento entre 81,19 e 26,92%. Os resultados das análises de RMN de ^1H , EM e CHN confirmaram que foram obtidos os compostos esperados com elevada pureza. O estudo cristalográfico foi escolhido como técnica para elucidação da estrutura cristalina pois vem mostrando ser de fundamental importância para conhecer o arranjo molecular e assim servindo como uma ferramenta importantíssima para a farmacologia e demais áreas afins. Os dados da molécula inédita foram obtidos por difração de Raios X de monocristal, assim permitindo avaliar os parâmetros geométricos, as distâncias e os ângulos interatômicos, interações intermoleculares e o arranjo supramolecular. O cristal selecionado cristalizou-se no sistema monoclinico com quatro operações de simetria e uma desordem de 50% em dois de seus átomos, suas distâncias interatômicas e seus ângulos de ligação foram medidos e comparados com estruturas previamente depositadas no banco de dados Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC). Com auxílio da Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido (RMN-s) de ^{13}C e análise teórica de energia detectou-se a presença do confômero misto *anti-syn*. Considerando o grande avanço nos estudos das bischalconas e no seu potencial inibidor tumoral esses compostos foram enviados para o Núcleo de Pesquisas e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC), com o intuito de avaliar sua atividade antitumoral contra células de câncer humano, linhagens SNB-19 (glioblastoma), PC-3 (próstata) e HCT-116 (colon), obtendo valores de inibição de crescimento na faixa de 11% a 100% e em relação a capacidade de inibir (CI_{50}) de 50% da proliferação celular de 0,48 a 13,17 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, sendo o melhor composto o 5.

Palavras-chave: Bischalconas simétricas; Antitumorais; Cristalografia.

ABSTRACT

In the present work the synthesis, characterization of seven symmetric bischalcones, of which two are unpublished, and the structural elucidation by means of the crystallography of one of them, besides the cytotoxic analysis of all the compounds against 3 different lines of cancer. After synthesizing the compounds were characterized by ^1H Nuclear Magnetic Resonance (NMR), melting point, infrared (IR), Mass Spectrometry (MS) and elemental analysis of C and H (CHN). The compounds were obtained by the reaction of aldol condensation between the acetone and the benzaldehydes for substituted, in a yield of between 81.19 and 26.92%. The results of ^1H NMR, MS and CHN analyzes confirmed that the expected compounds were obtained in high purity. The crystallographic study was chosen as a technique to elucidate crystalline structure because it has been shown to be of fundamental importance to know the molecular arrangement and thus serving as an important tool for pharmacology and other related areas. The data of the unpublished molecule were obtained by X-ray diffraction of monocystal, thus allowing to evaluate the geometric parameters, the distances and the interatomic angles, intermolecular interactions and the supramolecular arrangement. The selected crystal crystallized in the monoclinic system with four symmetry operations and a 50% disorder in two of its atoms, its interatomic distances and its binding angles were measured and compared with structures previously deposited in the Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC). With the aid of ^{13}C solid-state nuclear magnetic resonance (NMR-s) and theoretical energy analysis, the presence of the mixed anti-syn conformer was detected. Considering the great advance in the studies of bischalcone and its potential tumor inhibitor, these compounds were sent to the Nucleus of Research and Development of Medicines (NRDM) of the Federal University of Ceará (UFC), with the purpose of evaluating its antitumor activity against the human cancer cells (SNB-19) (glioblastoma), PC-3 (prostate) and HCT-116 (colon), obtaining values of inhibition of growth in the 11% to 100%, and the ability to inhibit (IC_{50}) 50% of cell proliferation from 0.48 to 13.17 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, the best compound being the 5.

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA TABELAS	x
LISTAS FIGURAS	xi
LISTAS ESQUEMAS	xiv
LISTAS ABREVIATURAS E SIGLAS	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO	3
2.1. Chalconas e Bischalconas	3
2.2. Rotas Sintéticas das bischalconas	4
2.3. Uso das bischalconas	6
2.3.1. Atividades antitumorais	7
2.4. Cristalografia	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1 Síntese das bischalconas	12
3.2 Caracterização físico química das bischalconas	12
3.3 Elucidação estrutural por técnicas cristalográficas	13
3.4. Avaliação da atividade antitumoral	14
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
4.1. Síntese	16
4.2. Caracterização físico-química	17
4.3. Elucidação estrutural por técnicas cristalográficas	23
4.4. Avaliação atividade antitumoral	32
5. CONCLUSÕES	35
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS	41

LISTA TABELAS

Tabela 1 – <i>Rendimento das reações e ponto de fusão das bischalconas.</i>	16
Tabela 2 – <i>Correlação entre os hidrogênios das bischalconas 8a – 8g de acordo com a Figura 5 e seus respectivos deslocamentos químicos em ppm segundo espectro RMN de ¹H CDCl₃.</i>	18
Tabela 3 – <i>Porcentagens de carbono e hidrogênio para os compostos 8a – 8g.</i>	23
Tabela 4 – <i>Dados cristalinos e estatísticos do refinamento e da coleta da (1E,4E)-1,5bis(4-fluorfenil)penta-1,4-dien-3-ona(8a).</i>	24
Tabela 5 – <i>Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do composto 8a.</i>	30
Tabela 6 – <i>Percentual de inibição do crescimento tumoral in vitro na concentração única de 25 µg/ml frente a três linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento determinado pelo método do MTT. IC – Inibição do Crescimento; DP – Desvio Padrão.</i>	33
Tabela 7 – <i>Determinação da CI₅₀ em µg.ml⁻¹ de chalconas sintéticas em linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento, determinado pelo método do MTT. NT = não testada.</i>	34

LISTAS FIGURAS

Figura 1 – Núcleo fundamental das chalconas (19).....	3
Figura 2 – Exemplo de bischalconas: dichalconas (A) e isodichalconas (B) (10).....	4
Figura 3 – Núcleos aromáticos para produção de bischalconas simétricas (10).....	4
Figura 4 – Estrutura 1,1'-((propa-1,3-dilbix(oxi) bis(4,1-fenileno)) bis(5-(4-(dimetilamino) fenil) penta-2,4-dien-1-ona)(9) (1).	6
Figura 5 – Estrutura (2E,2'E)-3,3'-(1,3-fenileno)bis(3-(2,4-di-hidroxifenil)prop-1-en-2-ona)(10) (32).	7
Figura 6 – Série de bischalconas de Iqbal et al. (2014)(11) (21).	7
Figura 7 – Estrutura (2E,2'E)-1,1'-(4,6-dihidroxi-1,3-fenileno)bis3-fenilprop-2-em-1-ona(12) (25).....	8
Figura 8 – Série bischalconas Winter et. al. (2014)(13) (24).....	8
Figura 9 – Série bischalconas Lima et al. (2016)(14) (9).	8
Figura 10 – Série bischalconas derivadas de curcumina(15) (33).	9
Figura 11 – Bischalconas sintetizadas no presente trabalho.	12
Figura 12 – Bischalconas sintetizadas no presente trabalho com a numeração dos seus carbonos.	17
Figura 13 – Espectro RMN de ¹ H do (1E,4E)-1,5bis(4-fluorfenil)penta-1,4-dien-3-ona(8a), (500,13 MHz; CDCl ₃).	1
Figura 14 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(4-fluorfenil)penta-1,4-dien-3-ona(8a), incorporada em KBr.	21
Figura 15 – Espectro de massas da (1E,4E)-1,5bis(4-fluorfenil)penta-1,4-dien-3-ona(8a).	22
Figura 16 – Composto 8a, com as duas desordens juntas representadas pelas linhas pontilhadas e sólidas (topo) e com as desordens separadas apresentando o confôrmero AS.....	25
Figura 17 – Ângulos formados entre o plano do anel e o plano médio da cetona para as conformações syn (A) e anti (B) do composto 8a, respectivamente.	26
Figura 18 – Distribuição das bischalconas no CCDC para os ângulos de torção de C7 – C8 – C9 – C7 e C6 – C1 – C7 – C8.....	27
Figura 19 – Composto 8a reportado em 2007(37).	28
Figura 20 – Representação das ligações de hidrogênio CH · · O (linhas azuis) no sínton C(5) no composto 8a. Cada molécula pode apresentar quatro ambientes distintos (a-d),	

<i>constituídos a partir da combinação de contatos marcados como α e β para molécula intermediária.</i>	29
Figura 21 – Espectro de RMN-s de ^{13}C na região do grupo carbonila.....	30
Figura 22 – Representação das interações $\text{CH} \cdots \text{F}$ no plano <i>ab</i> mostrando seu ângulo de ligação de hidrogênio e o deslocamento entre as cadeias ao longo do eixo <i>c</i> para a estrutura descrita neste trabalho (a) e da literatura (b) (37). Código de simetria: (i) - $x+3\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}+y$, $\frac{1}{2}-z$; (vi): $2-x$, $1+y$, $\frac{1}{2}-z$	32
Figura 23 – Bischalcona composto 8a	41
Figura 24 – Bischalcona composto 8b	41
Figura 25 – Bischalcona composto 8c	42
Figura 26 – Bischalcona composto 8d	42
Figura 27 – Bischalcona composto 8e	42
Figura 28 – Bischalcona composto 8f	43
Figura 29 – Bischalcona composto 8g	43
Figura 30 – Espectro RMN de ^1H da (1E,4E)-1,5bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona(8b), (500,13 MHz; CDCl_3).....	44
Figura 31 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona(8b), incorporada em KBr.....	45
Figura 32 – Espectro de Massas da (1E,4E)-1,5bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona(8b).	46
Figura 33 – Espectro RMN de ^1H da (1E,4E)-1,5bis(4-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona(8c), (500,13 MHz; CDCl_3).....	47
Figura 34 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(4-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona(8c), incorporada em KBr.....	48
Figura 35 – Espectro de Massas da (1E,4E)-1,5bis(4-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona(8c).....	49
Figura 36 – Espectro RMN de ^1H da (1E,4E)-1,5bis(4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona(8d), (500,13 MHz; CDCl_3).....	50
Figura 37 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona, incorporada em KBr(8d).....	51
Figura 38 – Espectro de Massas da (1E,4E)-1,5bis(4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona(8d), isômero Z.....	52
Figura 39 – Espectro de Massas da (1E,4E)-1,5bis(4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona(8d), isômero E.....	53

Figura 40 – Espectro RMN de ^1H da (1E,4E)-1,5bis(2-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona (8e), (500,13 MHz e diluída em CDCl_3).....	54
Figura 41 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(2-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona(8e), incorporada em KBr.....	55
Figura 42 – Espectro de Massas da (1E,4E)-1,5bis(2-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona(8e).....	56
Figura 43 – Espectro RMN de ^1H da (1E,4E)-1,5bis(2-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona(8f), (500,13 MHz e diluída em CDCl_3).	57
Figura 44 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(2-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona(8f), incorporada em KBr.....	58
Figura 45 – Espectro de massas da (1E,4E)-1,5bis(2-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona(8f), isômero Z.....	59
Figura 46 – Espectro de massas da (1E,4E)-1,5bis(2-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona(8f), isômero E.....	60
Figura 47 – Espectro RMN de ^1H da (1E,4E)-1,5bisfenilpenta-1,4-dien-3-ona(8g), (500,13 MHz e diluída em CDCl_3).	61
Figura 48 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bisfenilpenta-1,4-dien-3-ona(8g), incorporada em KBr.....	62
Figura 49 – Espectro de massas da (1E,4E)-1,5bisfenilpenta-1,4-dien-3-ona(8g), isômero Z.....	63
Figura 50 – Espectro de massas da (1E,4E)-1,5bisfenilpenta-1,4-dien-3-ona(8g), isômero E.....	64

LISTAS ESQUEMAS

<i>Esquema 1 – Metodologia para sínteses de bischalconas simétricas (10).....</i>	<i>5</i>
<i>Esquema 2 – Condensação aldólica catalisada por NaOH (31).....</i>	<i>5</i>
<i>Esquema 3 – Mecanismo de condensação aldólica catalisado por base forte (19).....</i>	<i>5</i>
<i>Esquema 4 – Reação de síntese das bischalconas simétricas.</i>	<i>16</i>

LISTAS ABREVIATURAS

°C – Graus Celsius;
μg – microgramas;
μl – microlitros;
Å – Angliston;
ACh – Acetilcolina;
AChE – Acetilcolinesterase;
CCD – Cromatografia de Camada Delgada;
CCDC – Cambridge Crystallographic Data Center;
cel – Células;
CHN – Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio;
CI₅₀ – Capacidade Inibitória de 50%;
cm – centímetros;
DP – Desvio Padrão;
DQF – Departamento de Química Farmacêutica;
EM – Espectro de Massa;
ESI – Ionização de eletrospray;
EUA – Estados Unidos da América;
HPLC – *High performance liquid chromatography*;
Hz – Hertz;
IC – Inibição de Crescimento;
IF – Instituto de Física;
IQ – Instituto de Química;
IV – Análise de Infravermelho;
K – Graus Kelvin;
kV – Kilovolts;
l – Litros;
LQSA – Laboratório de Química Sintética e Aplicada;
mg – miligramas;
MHz – Mega Hertz;
ml – mililitros;
mm – milímetro;
mmol – milimols;

MTT – Método do 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium;

NaOH – Hidróxido de Sódio;

NCI – *National Institute of Cancer*;

nm – nanômetro;

NPDM – Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos;

ppm – Parte por milhão;

RMN de ^1H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio;

RMN-s de ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono no estado sólido;

T – Tesla;

TCD – Detector de Condutividade Térmica;

UFC – Universidade Federal do Ceará;

UFG – Universidade Federal de Goiás;

UP – Universidade de Pécs.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos as indústrias farmacêuticas vêm analisando mais de um milhão de moléculas por ano, porém a busca e desenvolvimento de novos fármacos é árdua e com inúmeros processos. Um dado interessante é que somente 20% de todas as novas descobertas introduzem fortes candidatos para ensaios clínicos e apenas 10% deste total são registrados (1). Visualizando essa demanda, um novo paradigma se estabelece na busca de novos compostos e na otimização do desenvolvimento de fármacos. Entre os compostos mais estudados com o objetivo de romper esse paradigma estão as chalconas ou 1,3-diarilprop-2-en-1-onas mais conhecidas como cetonas aromáticas α,β -insaturadas com ocorrência natural e sintética que apresentam diversas atividades biológicas, como por exemplo a antibiótica (2).

As bischalconas simétricas e seus derivados começaram a ser estudadas na década de 70 por Tsukerman *et al.* (1970) (3), no intuito de aplicar seus efeitos luminescentes. Com o avanço desses estudos foi reportado que esse tipo de composto também apresenta atividade antimicrobiana (4), anticancerígena (5), antimalárica (6), agentes radio protetora e antivirais (7) aumentando o interesse das indústrias farmacêuticas. Uma grande variedade de autores tem estudado as rotas sintéticas das bischalconas (4,7–15), das mais simples às mais complexas, permitindo a criação de uma variedade de compostos químicos para utilização em diferentes tipos de fármacos.

As bischalconas simétricas foram sintetizadas empregando a reação de condensação aldólica entre a acetona e o aldeído aromático *para* substituído em meio básico à temperatura ambiente como reportado por Furnis *et al.* (1989) (16), formando o produto de interesse. Os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ^1H , espectros vibracionais de absorção na região do IV, EM, CHN e ponto de fusão. A nova bischalcona foi elucidada estruturalmente utilizando a técnica de difração de Raios X de monocristal envolvendo o empacotamento, arranjo cristalino, análise dos ângulos e distâncias interatômicas, geometria molecular e interações intermoleculares. Como complemento se realizou um RMN-s de ^{13}C para confirmação da conformação presente no composto.

Assim sendo, o presente trabalho teve como objetivos a síntese, a caracterização físico-química, de sete bischalconas com diferentes ligantes no anel benzílico nas

posições *orto* (2) e *para* (4), a elucidação estrutural de uma das duas bischalconas inéditas e a avaliação antitumoral de toda as sete bischalconas simétricas sintetizadas.

Já os objetivos específicos foram:

- Síntese de uma série de sete bischalconas simétricas com diferentes ligantes na posição *para* e *orto* do anel benzílico com alta pureza no LQSA do IQ da UFG.
- A caracterização físico-química da série de sete bischalconas por IV, RMN de ^1H , CHN e ponto de fusão no IQ da UFG, além da análise de RMN-s de ^{13}C .
- A análise por HPLC-ESI-MS realizada no DQF da UP na cidade de Pécs na Hungria.
- Análise cristalográfica e elucidação estrutural de uma das bischalconas inéditas utilizando técnicas de difração de Raios X acoplada a um detector bidimensional com co-orientação do Prof. Dr. Felipe Terra Martins do Laboratório de Processamentos de Dados Cristalográficos do IQ da UFG.
- Avaliação da atividade antitumoral *in vitro* das bischalconas sintetizadas contra três linhagens de células tumorais (SNB-19, PC-3 e HCT-116) no NPDM da UFC, em colaboração com o Prof. Manoel Odorico Moraes.

2. REVISÃO

2.1. Chalconas e Bischalconas

As chalconas (1,3-diarilprop-2-en-1-ona)(**1**) são definidas como cetonas aromáticas α,β -insaturadas, podem ser encontradas na natureza nas plantas ou sintetizadas fazendo uso da reação de condensação aldólica conhecida como condensação de Claisen-Schmidt em meio básico ou ácido (17). As chalconas são consideradas os precursores da biossíntese dos flavonóis, conhecidas como “flavonoides menores” e ocorrem naturalmente em pigmentos de pétalas, folhas, frutas e raízes como nas espécies *Angelica*, *Glycyrrhiza*, *Piper* e *Ruscus*. Essas espécies de plantas têm sido utilizadas em muitos tratamentos médicos no hemisfério sul (18). A nomenclatura das chalconas sintéticas difere das dos flavonoides, o anel aromático **A** proveniente da acetofenona, é numerado ordinalmente seguido de uma apostrofo. Já o anel **B**, proveniente do aldeído aromático é enumerado ordinalmente, como mostrado na Figura 1 (19).

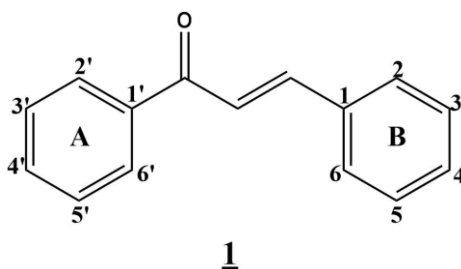


Figura 1 – Núcleo fundamental das chalconas (11).

Na literatura inúmeros artigos relatam a aplicação e eficácia das chalconas como agentes antivirais (20), antifúngicos (12), antioxidantes (21), antiulcerogênicos (22), entre outras. Diante disso e da fácil obtenção das chalconas e seus derivados, surgiu um grande interesse no estudo dessa classe de compostos.

As bischalconas simétricas podem ser definidas como uma molécula formada pela junção de duas partes de chalconas podendo ter cadeias carbônicas de tamanho e estrutura diferentes, com simetria molecular (14,23). Os primeiros estudos das bischalconas são datados da década de 70 por Tsukerman *et al.* (1970), na avaliação de sua atividade luminescente das “dichalconas” e “isodichalconas” (Figura 2) (3) e posterior aprofundamento nas atividades biológicas (10). Análogo às chalconas, tem sido desenvolvido estudos promissores na utilização das bischalconas simétricas, como precursores de medicamentos (4–7,9,14,15,24–28).

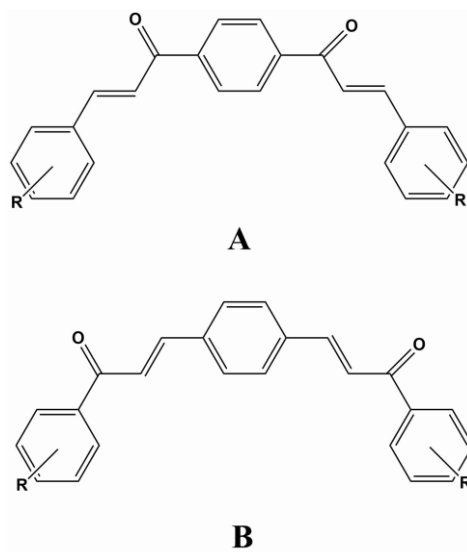


Figura 2 – Exemplo de bischalconas: dichalconas (A) e isodichalconas (B) (10).

2.2. Rotas Sintéticas das bischalconas

A síntese das bischalconas parte da escolha de um núcleo aromático que permita a condensação aldólica, geralmente o tereftaldeído(**2**) ou o diacetilbenzeno(**3**), representados na Figura 3 (10). A diferença estrutural do produto se dá pelo posicionamento da cetona α,β -insaturada, característica que demonstra grande importância nas propriedades biológicas das bischalconas simétricas (29).

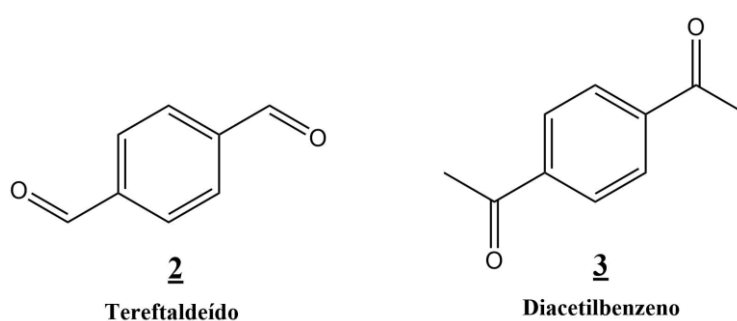
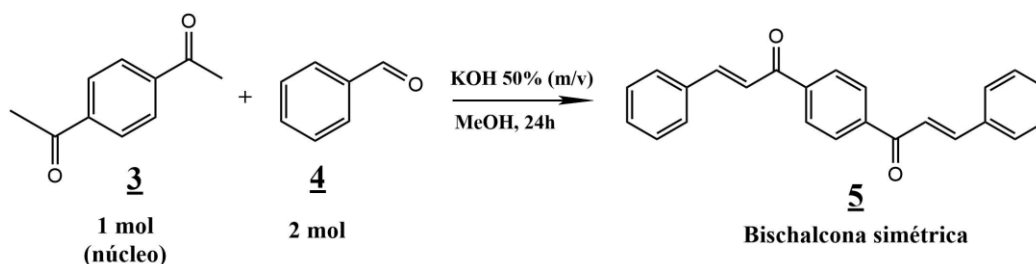


Figura 3 – Núcleos aromáticos para produção de bischalconas simétricas (10).

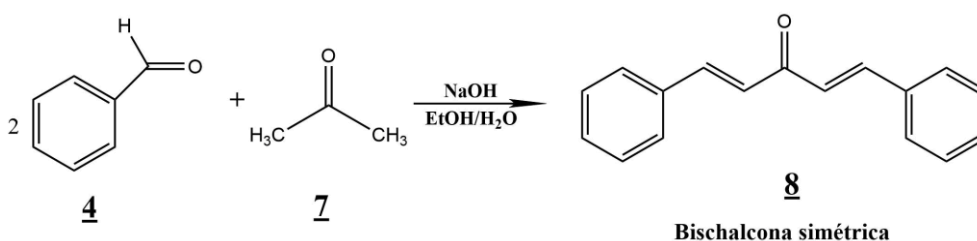
Diversas condições para a síntese de bischalconas já foram reportadas, por vários autores, no qual as principais vias fazem uso da catálise ácida e básica (25,30). A metodologia de síntese mais comum para a obtenção de bischalconas simétricas envolve 1 mol do núcleo escolhido para 2 mols de um aldeído ou cetona, como ilustrado no

Esquema 1, não muito diferente das chalconas, uma vez que acontecem via reação de condensação de Claisen-Schmidt (10).



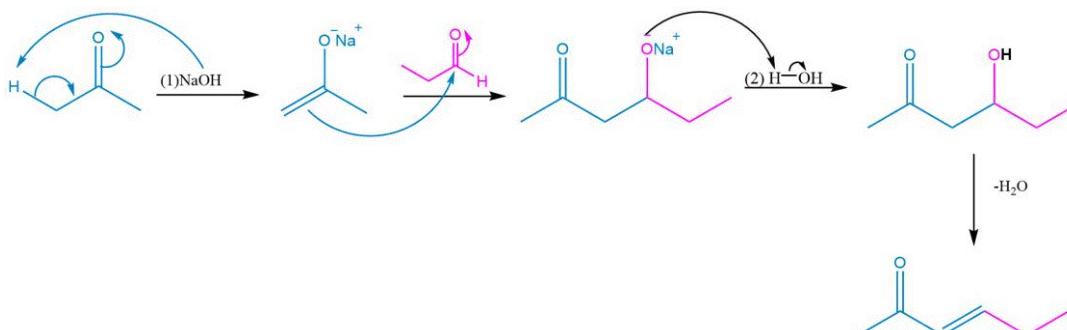
Esquema 1 – Metodologia para sínteses de bischalconas simétricas (10).

Outra metodologia bastante simples que fornece uma boa concentração de bischalconas simétricas é a simples condensação aldólica básica usando acetona e algum benzaldeído, na proporção 1:2, respectivamente, catalisado por hidróxido de sódio (NaOH). Metodologia ilustrada no Esquema 2 (31).



Esquema 2 – Condensação aldólica catalisada por NaOH (31).

O mecanismo geral de reação de condensação aldólica catalisado por uma base forte se apresenta no Esquema 3 (19).



Esquema 3 – Mecanismo de condensação aldólica catalisado por base forte (19).

2.3. Uso das bischalconas

Assim como as chalconas, as bischalconas atuam na inibição do crescimento celular e desperta um grande interesse para síntese de compostos heterocíclicos biologicamente ativos. Inúmeros estudos relatam que as bischalconas apresentam propriedades antimalárica (6), citotóxica (9), anti-inflamatória (15), antibiótica (4), anticancerígena e fungicida (5,12).

Analogamente, outros estudos mostram que as bischalconas poderão ser utilizadas de diversas maneiras. Isso ocorre, por exemplo, na inibição das enzimas do tipo fosfatases ácidas e alcalinas. Essas enzimas presentes em tecidos vivos removem o fosfato das proteínas e de outras moléculas. Sendo assim, a alteração de sua concentração é um indicativo de doenças dos ossos e do sistema neural. A série de cicloexanonas disubstituídas por anéis benzílicos diversos, mostrou grande poder de inibição das fosfatases alcalinas, enzima que remove grupos fosfato do organismo causando doenças ósseas (7).

As bischalconas também podem ser utilizadas como auxiliares no tratamento de pessoas com a doença de Alzheimer, pois devido a sua estrutura ressonante podem atuar como inibidores da acetilcolinesterase (AChE). Esta enzima é capaz de hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina (ACh), e a alta concentração de AChE é um indicativo de pessoas com mal de Alzheimer (1). O estudo de Liargkova *et al.* (2015) mostrou que a 1,1'-((propa-1,3-dilbix(oxi)) bis(4,1-fenileno)) bis(5-(4-(dimetilamino)fenil) penta-2,4-dien-1-ona) (**9**), Figura 4, uma bischalcona simétrica apresentou um valor de CI_{50} de 0,49 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ contra a acetilcolinesterase.

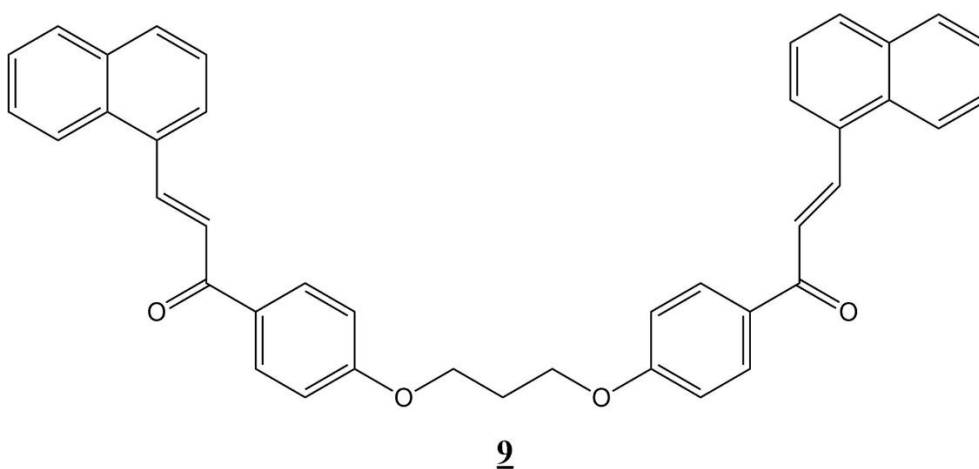


Figura 4 – Estrutura 1,1'-((propa-1,3-dilbix(oxi)) bis(4,1-fenileno)) bis(5-(4-(dimetilamino)fenil) penta-2,4-dien-1-ona)(**9**) (1).

Outra aplicação inovadora das bischalconas pode ser o seu uso como inibidora da enzima α -glicosidase, enzima que tem a função de fracionar a sacarose, o amido e a maltose, assim podendo retardar a digestão de carboidratos, reduzindo o aumento pós-prandial da glicemia, podendo ser usada no tratamento da diabetes Tipo 2. O (2E,2'E)-3,3'-(1,3-fenileno)bis(3-(2,4-di-hidroxifenil)prop-1-en-2-ona) (**10**), Figura 5, bischalcona testada, conseguiu ser mais eficaz na redução da glicose que o 1-desoxinojirimicina, fármaco comumente usado no tratamento da diabetes Tipo 2 (33).

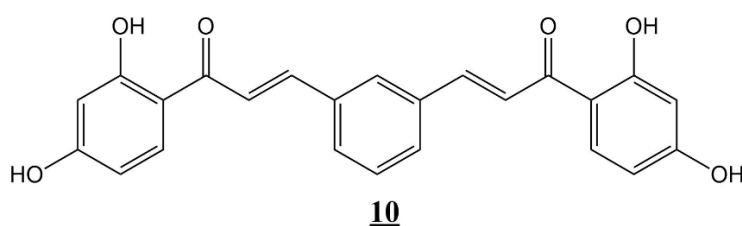


Figura 5 – Estrutura (2E,2'E)-3,3'-(1,3-fenileno)bis(3-(2,4-di-hidroxifenil)prop-1-en-2-ona)(**10**) (33).

A variação do grupo substituinte tanto nas chalconas como nas bischalconas é de fundamental importância para a sua atividade biológica (26). O teste anti-inflamatório feito por Iqbal *et al.* (2014) usando uma série de bischalconas (**11a – 11j**), Figura 6, levou a concluir que a atividade anti-inflamatória varia de 73% a 91%, dependendo do tipo de substituinte (Cl, F e CH₄). Os compostos que levaram ao melhor resultado foram aqueles que apresentavam o flúor em sua estrutura.

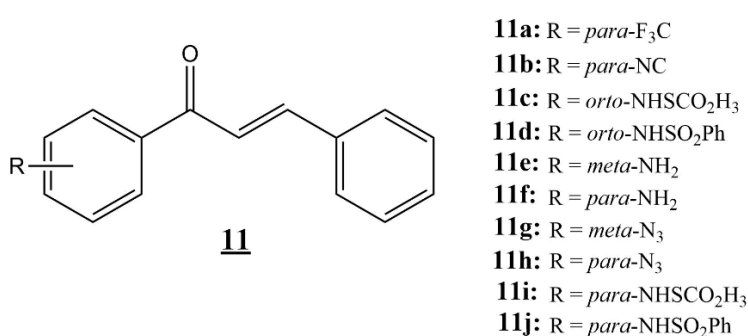


Figura 6 – Série de bischalconas de Iqbal *et al.* (2014)(**11**) (21).

2.3.1. Atividades antitumorais

A atividade citotóxica das bischalconas foi reportada em vários estudos, com resultados comparáveis aos da doxorubicina, quimioterápico utilizado no tratamento

convencional. A (2*E*,2'*E*)-1,1'-(4,6-dihidroxi-1,3-fenileno)bis3-fenilprop-2-em-1-ona (**12**), Figura 7, apresentou alta atividade citotóxica e foi seletiva contra diversas linhagens de células cancerígenas, DU-145 (próstata), A549 (pulmão) e KB (nasofaringe), com inibição de monóxido de oxigênio (NO) (28).

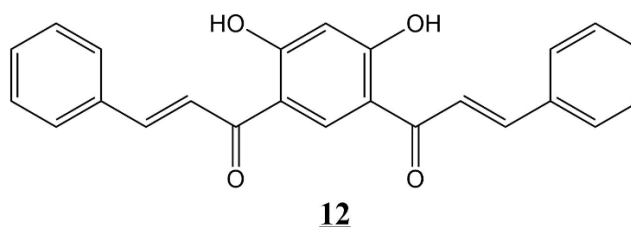


Figura 7 – Estrutura (2*E*,2'*E*)-1,1'-(4,6-dihidroxi-1,3-fenileno)bis3-fenilprop-2-em-1-ona (**12**) (28).

Outro estudo com uma nova série de bischalconas simétricas (**13a – 13l**), Figura 8, permitiu avaliar a inibição das proteínas resistentes que geram o câncer de mama do tipo ABCG2. Os resultados levaram a uma percentagem de inibição tumoral de até 97%, além de um poder de sinergismo ótimo com medicamentos já existentes(27). Outra série de bischalconas do tipo terpenoide (**14a – 14f**), Figura 9, com substituintes halogênicos, apresentaram valores semelhantes de porcentagem de inibição a doxorubicina ao serem testadas em três diferentes linhagens de células cancerígenas (sistema nervoso central SF-295, mama OVCAR-8 e cólon HCT-116) (9).

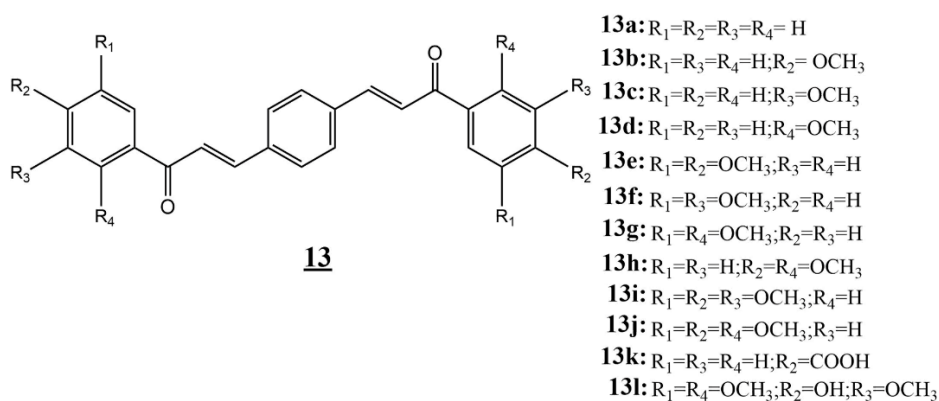


Figura 8 – Série bischalconas Winter *et. al.* (2014)(**13**) (27).

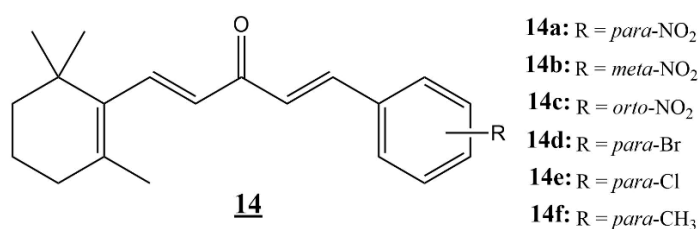


Figura 9 – Série bischalconas Lima *et al.* (2016)(**14**) (9).

Khazaei, Sarmasti e Seyf (2016) realizaram um estudo quantitativo da relação estrutura atividade citotóxica de uma série de bischalconas simétricas derivadas da curcumina (**15a – 15k**), Figura 10, onde foram testadas as capacidades inibitórias perante as células cancerígenas da próstata PC-3, do cólon HT-29 e do pâncreas PANC-1, obtendo um resultado de CI_{50} variante entre 3 e 24 μ M para os compostos do grupo C, grupo semelhante ao analisados nesse trabalho (34).

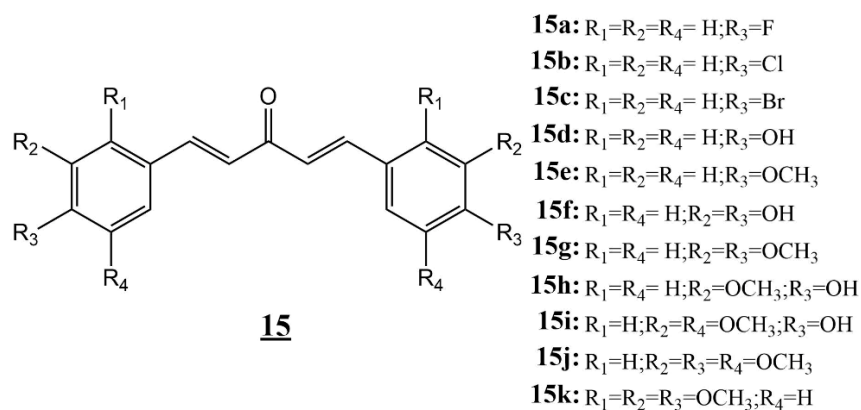


Figura 10 – Série bischalconas derivadas de curcumina(**15**) (34).

2.4. Cristalografia

A difração de Raios X de monocristais pode ser utilizada na elucidação estrutural das moléculas, sendo então uma técnica auxiliar para definir novos rumos na pesquisa a partir da relação estrutura/atividade. Na farmacologia a análise estrutural tem um importante papel na descrição das possíveis atividades farmacológicas (35). Partindo da cristalografia é possível obter dados cruciais para a compreensão da estrutura tais como: distância de ligação, empacotamento, ângulos de torção, grupo de simetria, interações intra e intermoleculares, entre outras (36).

Devido a essa quantidade de conhecimentos adquiridos pelas análises cristalográficas a técnica pode ser utilizada em diversas áreas para fins de desenvolvimento científico e tecnológico. Uma confirmação disso é que essa metodologia vem sendo amplamente utilizada para elucidação estrutural e investigação dos efeitos das bischalconas simétricas (8,24). Dentro do CCDC várias bischalconas simétricas estão descritas, algumas iguais ou semelhantes às sintetizadas nesse trabalho (37–42).

Para melhor entender o funcionamento da cristalografia devemos primeiro compreender as diversas formas de interação entre matéria e radiação. Dos três fenômenos mais importantes, a absorção, a emissão e o espalhamento, esse último é o que

mais interessa para a difração de Raios X. A partir do momento em que a interação da radiação é vista sob a óptica física, considerando o raio luminoso como uma reta orientada no espaço indicando a direção e o sentido da propagação da luz, então, a refração e a reflexão podem ser extraídas a partir do espalhamento (43). Ou seja, ao incidir sobre um determinado cristal o feixe de Raios X força os elétrons a oscilarem por causa do campo elétrico dessa radiação incidente, fazendo com que os mesmos se tornem novas fontes pontuais espalhadoras de radiação em todas as direções e devido à forte interação entre campo elétrico e os meios materiais apenas o campo elétrico aparece na interação da luz com a matéria ao se analisar o espalhamento (36).

O fenômeno do espalhamento discreto pode ser descrito como difração por uma rede tridimensional, obedecendo regularidades e demonstrando que os cristais constituem uma rede natural para a difração de Raios X (43). Essa condição é caracterizada pela Lei de Bragg, em amostras cristalinas, estabelecendo o caminho óptico percorrido em um feixe espalhado por dois planos paralelos que sejam um múltiplo inteiro do comprimento de onda do feixe incidente, permitindo então a cristalografia determinar as direções de interferência construtiva de um cristal (44). A partir da Lei de Bragg (Equação 1) é possível conhecer o tipo de retículo cristalino associado ao ordenamento dos átomos, a estrutura cristalina e molecular e também a simetria envolvida no empacotamento dos átomos.

$$2 d_{hkl} \sin \theta = n \lambda \quad \text{Equação 1}$$

onde d indica a distância interplanar, θ o ângulo de incidência, λ o comprimento de onda do feixe incidente e n a ordem de difração.

Cada feixe espalhado é representado em função de sua amplitude F_{hkl} e fase ϕ . A amplitude desse feixe é proporcional à densidade eletrônica, $\rho(\mathbf{r})$ (Equação 2), enquanto a fase é dada em função da direção do vetor de espalhamento, \vec{S} , e do vetor posição, \vec{r} , do centro espalhador, o elétron. Assim a função espalhamento $F(\mathbf{S})$ depende do vetor espalhamento e da densidade eletrônica. Assim a equação da densidade eletrônica pode ser obtida partindo da transformada de Fourier do Fator de estrutura $F(\mathbf{S})$ (43), definido como a resultante vetorial das ondas espalhadas individualmente e constituído por um módulo, fase e direção próprio.

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} F_{hkl} e^{-2\pi i \vec{s} \cdot \vec{r} + i\phi} \quad \text{Equação 2}$$

Se as posições e tipos de átomos que estiverem na cela unitária forem conhecidas é possível calcular $F(S)$. Porém, o que a cristalografia busca é resolver o problema inverso, ou seja, partindo de um módulo de $F(S)$ encontrar as posições atômicas (44). A grande dificuldade da cristalografia está em encontrar a fase, pois durante o experimento de Raios X só se registram as intensidades, perdendo todas as informações da fase. A recuperação das fases dos fatores de estrutura, utilizando as intensidades, é conhecido como o problema das fases (44). Logo é impossível determinar a estrutura diretamente a partir das medidas de padrão de difração, visto que parte do conjunto de fases correspondente a d_{hkl} não podem ser definidas diretamente pelo experimento (45). Assim é impossível determinar uma estrutura cristalina por meio de experimento direto ou até mesmo por meio de cálculos diretos devido ao desconhecimento das fases relativas às ondas de radiação. Então para contornar esse problema se utiliza a metodologia dos métodos diretos que objetiva encontrar as fases dos fatores de estrutura através de relações matemáticas a partir de um simples conjunto de intensidades medidas experimentalmente (36).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Síntese das bischalconas

As bischalconas estudadas no presente trabalho foram sintetizadas no LQSA do IQ da UFG, fazendo uso da condensação aldólica entre a acetona e aldeídos aromáticos para substituído, baseado no trabalho de Furnis *et al.* (1989) (16) para formar as bischalconas **8** (Figura 11).

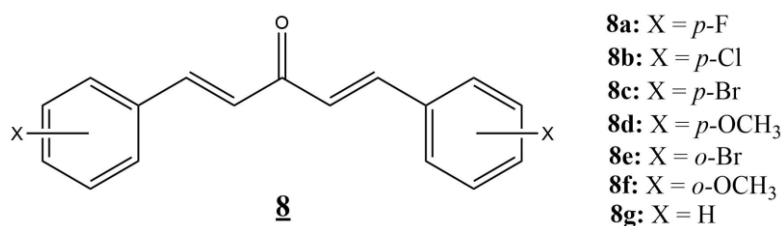


Figura 11 – Bischalconas sintetizadas no presente trabalho.

No balão de reação foram adicionados 12 mmols do respectivo benzaldeído *para*-substituído dissolvidos em 5 ml de metanol. Após solubilização adicionaram-se 6 mmol (424 μ l) de acetona. A solução de NaOH concentrada (4 mol.l⁻¹) foi adicionada lentamente à mistura reacional. O produto da reação precipitava no meio reacional entre 60 e 90 minutos após o início da reação. A seguir, lavou-se o precipitado com água destilada e metanol gelados. Após secagem o sólido formado foi submetido à recristalização com etanol a quente. O progresso da reação foi monitorado por meio de CCD, como fase móvel a mistura de acetato de etila:hexano (20:80).

3.2 Caracterização físico química das bischalconas

Os espectros de RMN de ¹H foram obtidos em um Espectrômetro Bruker Avance III de 11,75 T, operando na frequência de 500,13 MHz para o núcleo de hidrogênio, presente no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás. Os experimentos foram realizados em tubos de 5 mm de diâmetro, a temperatura ambiente e coletados usando o software Topspin 3.1 desenvolvido pela Bruker BioSpin. As amostras (10 mg) foram solubilizadas em 600 μ l de clorofórmio deuterado (CDCl₃), com trimetilsilano como referência interna.

As análises de IV foram registrados em um equipamento Spectrum 400 da Perkin Elmer da Central Analítica/IQ-UFG, na região do infravermelho médio, 4000 a 400 cm⁻¹

e varredura de 4 *scans*. A absorção foi expressa em número de ondas (cm^{-1}). As amostras foram incorporadas em KBr e comprimidas para formar uma pastilha antes de serem analisadas no espectrofotômetro.

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro de massas modelo Thermoscientific Q Extractive Focus, do DQF da UP. As amostras foram submetidas à análise por espectroscopia de massas, com fonte de ionização por eletrospray modo positivo (ESI(+)), na faixa de varredura (m/z) de 100 – 1000, voltagem de spray 3,5 kV, temperatura capilar 350 °C, por infusão direta. Para preparo da amostra, adicionou-se 0,1% de ácido fórmico à amostra solubilizada em metanol na concentração de 1 ppm.

Para realização das medidas de CHN, inicialmente foram pesados 2 a 3 mg de amostra sólida (seca e finamente pulverizada). A amostra foi alocada em cápsulas de estanho e posteriormente submetidas à temperatura de 900 °C sob fluxo contínuo de Hélio e oxigênio em um equipamento FLASH 200 Organic Elemental Analyser da Thermo Scientific instalado no IQ/UFG. O sistema de detecção é do tipo TCD (detector de condutividade térmica) e a curva de calibração foi construída utilizando o padrão Sulfanilamida (P/N 338 25100), realizada na Central Analítica do IQ da UFG.

O ponto de fusão foi determinado com o sólido suportado em lamínulas de vidro e submetido ao aquecimento num aparelho de ponto de fusão Karl Kolb, Frankfurt, M. – Germany, Modelo W-NR6719, instalado no IQ da UFG.

O espectro RMN-s de ^{13}C foi obtido no mesmo espectrômetro descrito anteriormente, operando a 125,77 MHz, equipado com uma sonda de 4 mm CP / MAS. A amostra foi empacotada em um rotor de zircônia de 4 mm, usando uma sequência de pulso CP a 298 K. A deconvolução dos sinais foi realizada no software Topspin 3.5 com perfil Pseudo-Voigt.

3.3 Elucidação estrutural por técnicas cristalográficas

Após recristalização, os melhores monocristais foram selecionados com a ajuda de um microscópio com polarizador de luz associado, a seguir submetidos à análise cristalográfica montados em uma fibra de vidro em um μm loop (MiTeGen MicroLoops TM) com auxílio de uma cola. Para coleta de dados, objetivando a medição da intensidade das ondas difratadas, foram utilizados um computador e um detector bidimensional tipo APEX II CCD (*Charge Couple Device*) acoplado a um difratômetro Bruker-AXS Kappa Duo com monocromador de espelhos em multicamadas, instalado no IF da UFG, utilizado

como uma fonte de radiação do tipo $K\alpha$ do Cobre com $\lambda = 1,54052 \text{ \AA}$, a temperatura de 298 K.

Inicialmente foram coletados os dados para indexação da cela unitária, por meio da varredura de φ . Com os parâmetros da cela unitária foi realizada a pesquisa no banco de dados do CCDC para verificação de depósito, caso inédita o processo de coleta dos dados era prosseguido. Por fim, obteve-se as informações dos índices de Miller (hkl), cossenos diretores e intensidade dos feixes difratados, por meio da varredura de φ e ω utilizando o software APEX2 (36). A resolução da estrutura foi realizada empregando os métodos diretos a partir do software SHELX (46). O refinamento da estrutura foi realizado usando o método dos mínimos quadrados de matriz completa (SHELXL-2014) (47), onde foi minimizada a diferença entre os fatores de estrutura ($F(S)$) calculados e observados, acompanhada da análise dos parâmetros estatísticos. Todos os programas de refinamento de estrutura foram acessados com o uso do programa de interface WINGX (48). Após o refinamento os arquivos gerados de extensão “.cif” foram submetidos à análise no programa checkCIF para verificação de erros associados a falta de preenchimento de dados que o equipamento não faz. As figuras, análises geométricas (ângulos e distâncias) foram feitas com o programa MERCURY (49).

3.4. Avaliação da atividade antitumoral

O material utilizado na avaliação *in vitro* foram linhagens de células tumorais humanas, SNB-19 (glioblastoma), PC-3 (próstata) e HCT-116 (colon). As células foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA), tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂. As amostras foram diluídas em DMSO puro estéril e a maior concentração testada foi de 25 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

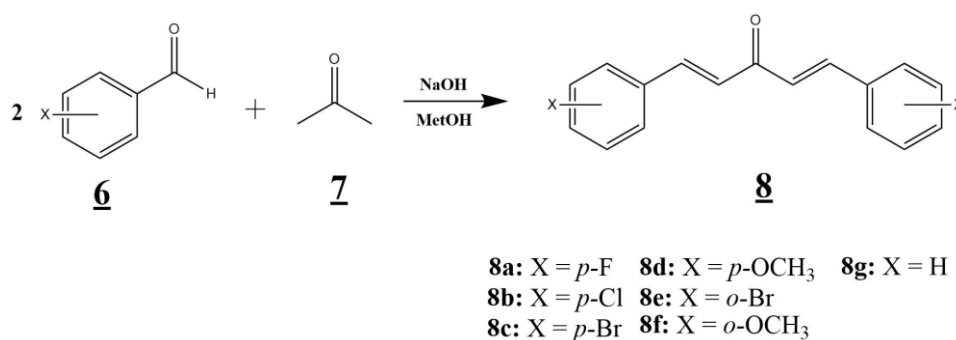
O método do 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) é um dos métodos utilizados no programa de *screening* do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos (NCI), para testar a atividade citotóxica (50). Este método é rápido, sensível e barato e foi descrito primeiramente por Mosman (1983). Conhecido como método do MTT tem a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. A metodologia está baseada na análise colorimétrica da conversão do sal MTT em formazan, pelas enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação (51).

As células tumorais foram plaqueadas nas concentrações $0,1 \times 10^6$ cél.ml⁻¹ para as linhagens SNB-19, PC-3 e $0,7 \times 10^5$ cél.ml⁻¹ para a linhagem HCT-116. Após 24 horas de incubação para que as células aderissem à placa, as células foram tratadas com os compostos-teste e incubadas por 72 horas em estufa a 5% de CO₂ a 37 °C. Ao término deste, as células foram centrifugadas e o sobrenadante removido. Em seguida, foram adicionados 150 µl da solução de MTT a 1%, e as placas foram incubadas por 3h. A absorvância foi lida após dissolução do precipitado com 150 µl de DMSO puro em espectrofotômetro de placa a 595 nm.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Síntese

Os resultados da síntese das sete bischalconas simétricas empregando catálise básica em metanol como solvente estão mostrados no Esquema 4.



Esquema 4 – Reação de síntese das bischalconas simétricas.

O rendimento das reações (Tabela 1) variou de 81,19% a 26,92%. O maior rendimento foi obtido para a bischalcona com o grupo metoxi (OCH₃) tanto na posição *para* quanto na posição *orto*, por ser um grupo doador de elétrons este aldeído produz um intermediário mais estável levando finalmente à formação de maior quantidade de produto.

O ponto de fusão em todos os compostos analisados apresentou uma variação de apenas 1 grau, indicando um provável grau de pureza elevado dos nossos compostos. Além disso, eles foram condizentes com os previamente reportados na literatura.

Tabela 1 – Rendimento das reações e ponto de fusão das bischalconas.

Bischalcona	X	Rendimento	Ponto de Fusão (°C)
8a	<i>p</i> -F	47,59 %	151 – 152
8b	<i>p</i> -Cl	45,91 %	175 – 176
8c	<i>p</i> -Br	29,93 %	211 – 212
8d	<i>p</i> -OCH ₃	69,03 %	130 – 131
8e	<i>o</i> -Br	35,44 %	115 – 116
8f	<i>o</i> -OCH ₃	81,19 %	120 – 121
8g	H	26,92 %	109 – 112

Já ao analisarmos as reações utilizando os aldeídos substituídos por halogênios na posição *para*, o 4-fluor-benzaldeído, o elemento mais eletronegativo dos estudados, F, apresentou maior rendimento devido ao efeito retirador de elétrons maior, fazendo a carbonila ligada ao anel aromático do aldeído mais positiva, ficando mais suscetível ao ataque eletrofílico da acetona. Efeito diminuído para os outros substituintes devido a diminuição da sua eletronegatividade e o aumento do seu volume, conseqüentemente a diminuição do efeito retirador de elétrons. Observando os rendimentos em relação a posição de substituição no anel, percebemos que a posição *orto* possui rendimentos mais elevados frente a posição *para*, justificado pelo motivo que apesar das duas posições apresentarem uma ressonância no anel, formando assim um intermediário mais estável, a proximidade da posição *orto* com a carbonila que sofrerá o ataque nucleofílico, faz com que a carga positiva presente nessa carbonila aumente tornando-a mais suscetível ao ataque.

4.2. Caracterização físico-química

Para fins de caracterização espectroscópica foram realizadas as análises de RMN de ^1H , IV, EM e ponto de fusão. A caracterização espectroscópica completa dos compostos **8a – 8g** encontra-se no Anexo 1 (páginas 41 e 64).

Observando a Figura 12 pode-se perceber que as moléculas analisadas possuem um tamanho relativamente pequeno e são simétricas assim os espectros de RMN de ^1H apresentam uma similaridade, os compostos halogenados substituídos na posição *para* com 2 dupletos representando os hidrogênios 1, 2, 4 e 5 e dois multipletos representando o restante de hidrogênios. Os compostos **8d** e **8f** apresentam um simpleto a mais em aproximadamente 3,85 ppm devido aos hidrogênios do grupo metoxi.

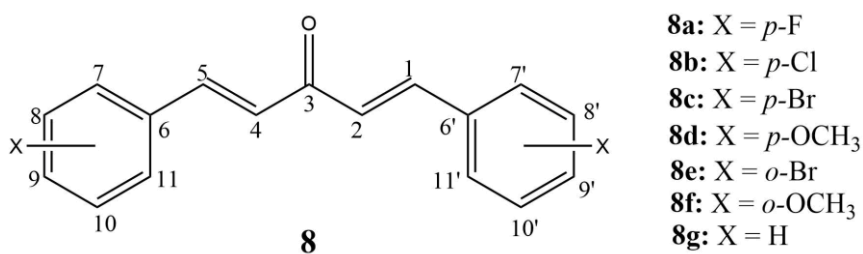


Figura 12 – Bischalconas sintetizadas no presente trabalho com a numeração dos seus carbonos.

Para os compostos substituídos na posição *orto* o padrão é semelhante nos hidrogênios 1, 2, 4 e 5, porém nos hidrogênios do anel tem-se a presença de 2 dupletos

representando os hidrogênios 8, 11, 8' e 11', e dois multipletos correspondentes aos hidrogênios 9, 10, 9' e 10'. Além disso, todos espectros apresentaram um pico em aproximadamente 7,26 ppm originado pelo hidrogênio presente no solvente utilizado (CDCl₃), que apesar de ser clorofórmio deuterado, como o passar do tempo sofre a troca do deutério pelo hidrogênio por não ser uma substância 100% pura. A Tabela 2 mostra a correlação dos deslocamentos químicos para cada hidrogênio dos compostos **8a – 8g**.

Tabela 2 – Correlação entre os hidrogênios das bischalconas **8a – 8g** de acordo com a Figura 5 e seus respectivos deslocamentos químicos em ppm segundo espectro RMN de ¹H CDCl₃.

Hidrogênios	Bischalconas – Deslocamento químico (ppm)						
	8a	8b	8c	8d	8e	8f	8g
11 e 11'	7,61	7,54	7,55	7,58	7,69	7,64	7,62
10 e 10'	7,11	7,39	7,47	6,94	7,37	7,37	7,41
9 e 9'	-	-	-	-	7,25	6,99	7,41
8 e 8'	7,11	7,39	7,47	6,94	7,70	7,18	7,41
7 e 7'	7,61	7,54	7,55	7,58	-	-	7,62
5	7,72	7,70	7,68	7,72	8,10	8,09	7,76
4	7,01	7,05	7,06	6,97	7,04	6,95	7,10
2	6,98	7,01	7,02	6,92	7,01	6,93	7,07
1	7,69	7,67	7,65	7,68	8,07	8,05	7,73
12 e 13	-	-	-	3,85	-	3,92	-

No Anexo 1 se encontram todos os espectros de RMN de ¹H, os de IV e os espectros de EM das bischalconas sintetizadas. A seguir serão analisados apenas os espectros do composto **8a**. Nas Figuras 13, 14 e 15 se apresentam os espectros de RMN de ¹H, de IV e EM do composto **8a**.

No espectro RMN de ¹H, Figura 13, os picos mais deslocados correspondem ao duplete dos hidrogênios 5 e 1 (7,72 e 7,69 ppm, respectivamente) por serem os hidrogênios β da carbonila e sentirem um efeito maior do oxigênio, do mesmo modo, aqueles menos deslocados indicam os hidrogênios α, 4 e , representado por um duplete com deslocamento químico iguais a 7,01 e 6,98 ppm, como referido na literatura (52). O valor da constante de acoplamento calculada para as duas duplas ligações, 4-5 e 1-2, foi de 15,87 e 15,86 Hz, respectivamente, o que conformou que ambas as ligações são *trans* (*E*).

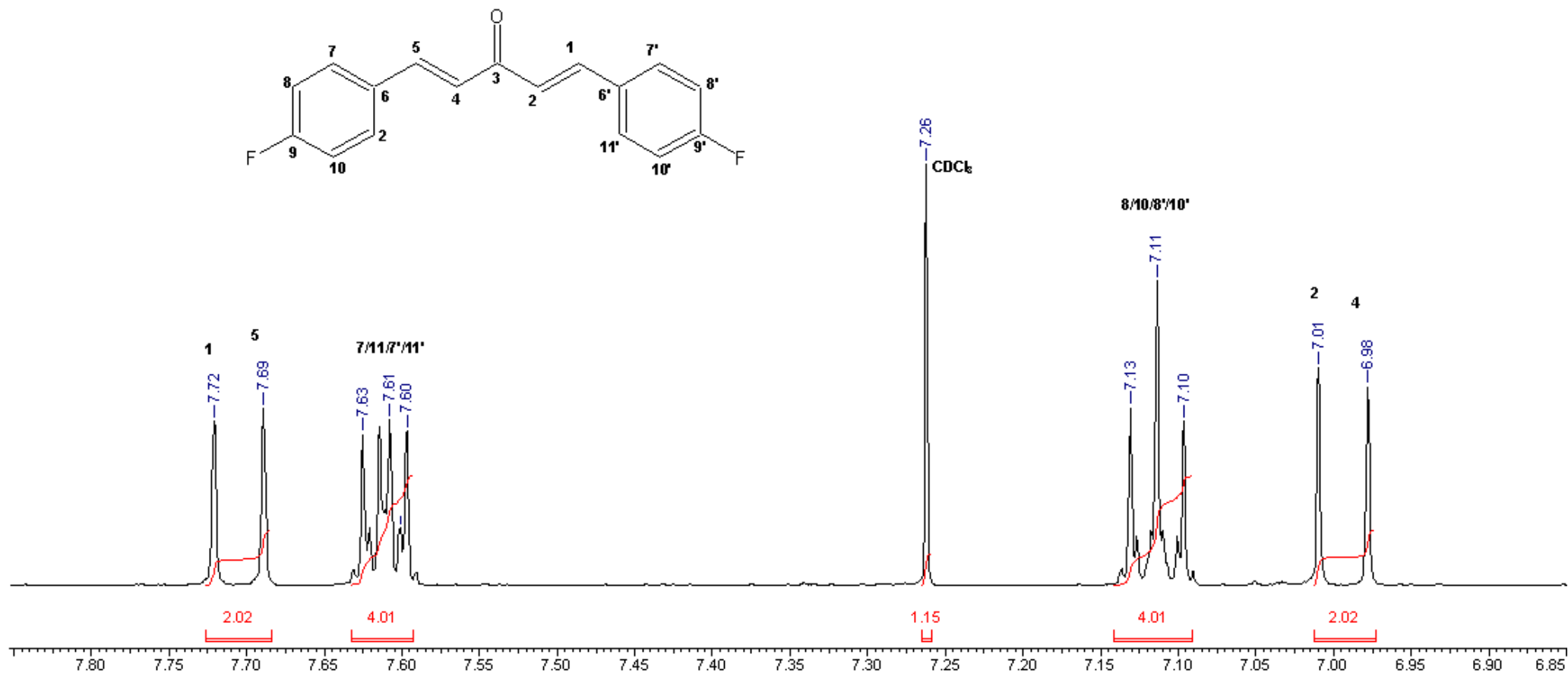


Figura 13 – Espectro RMN de ¹H do (1E,4E)-1,5bis(4-fluorfenil)penta-1,4-dien-3-ona(8a), (500,13 MHz; CDCl₃).

Como o composto sintetizado é simétrico, os hidrogênios do anel fenila estão representados por multipletos e aqueles mais próximos do flúor apresentaram um menor deslocamento, os hidrogênios 7,11, 7' e 11' aparecem entre 7,60 e 7,63 ppm, enquanto os hidrogênios 8, 10, 8' e 10' aparecem entre 7,10 e 7,13 ppm. Essa diferença de deslocamento entre os hidrogênios do anel aromático, se dá pelo fato de que os hidrogênios mais próximos a carbonila são mais ácidos, ou seja, estão mais desblindados, devido ao efeito ressonante que esse grupo apresenta. Já o deslocamento dos hidrogênios mais distantes a carbonila está diretamente ligado ao substituinte do anel, sendo os menos ácidos aqueles com substituinte mais eletronegativo devido ao fato que o efeito indutivo blinda esses hidrogênios mais fortemente.

Continuando a análise espectroscópica, foi feita a análise IV, o espectro de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier obtido para o composto **8a** se apresenta na Figura 14. Os sinais correspondentes à ligação C=O, proveniente de cetona conjugada com uma instauração foram observados em 1654 cm^{-1} e 1239 cm^{-1} , variando muito pouco a posição e a intensidade para todos os compostos sintetizados. Os sinais correspondentes à região das duplas ligações da parte aromática dos compostos foram observados entre 1500 e 1580 cm^{-1} . Além disso, sinais entre 500 e 700 cm^{-1} estão relacionados com a presença dos grupos halogênios para os compostos **8a**, **8b** e **8c**. E finalmente os sinais próximos de 1590 cm^{-1} referem-se às duas duplas ligações próximas ao grupo carbonila.

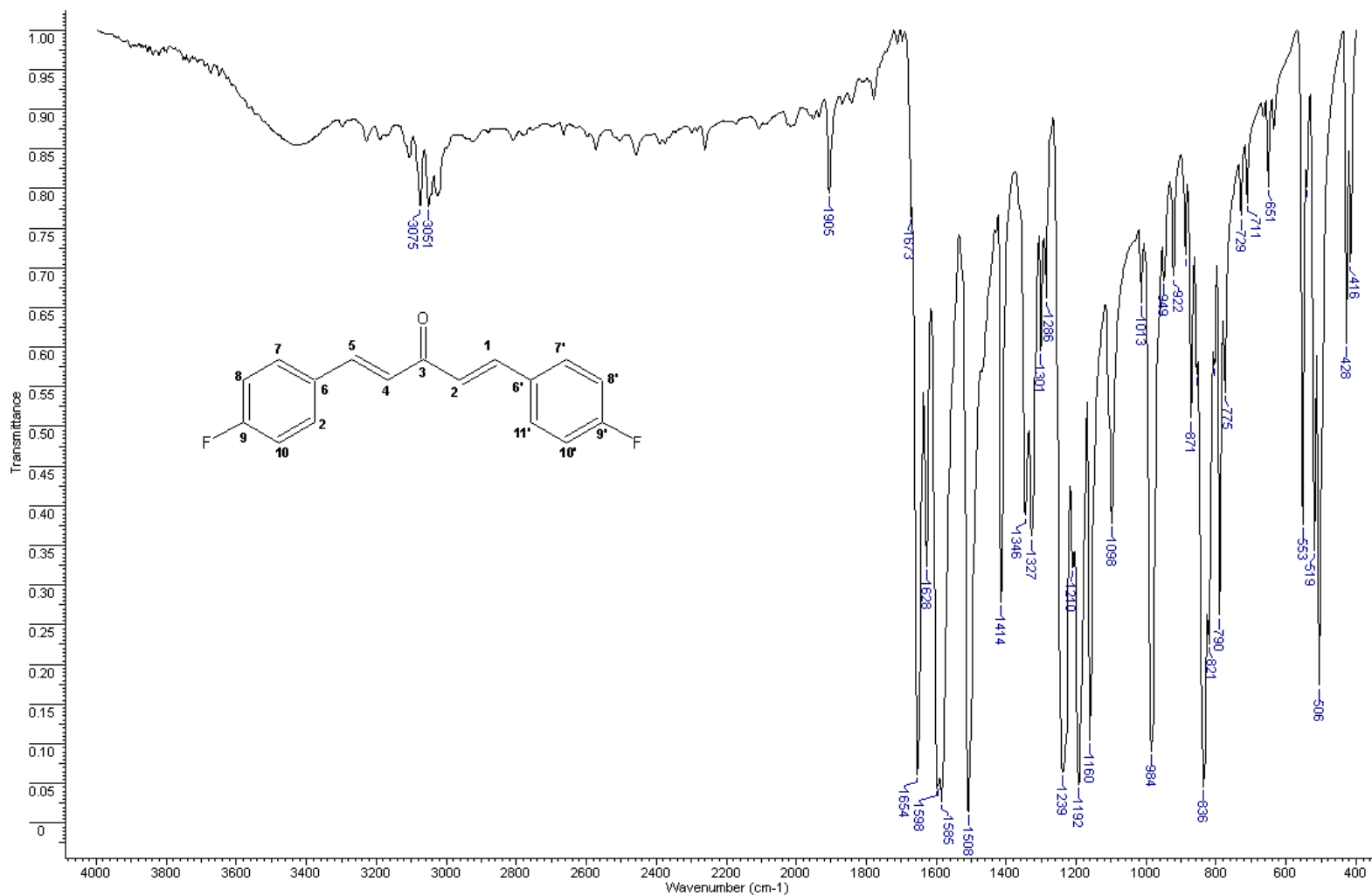


Figura 14 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(4-fluorfenil)penta-1,4-dien-3-ona(**8a**), incorporada em KBr.

Todos os espectros de massas confirmam a obtenção de apenas um produto da reação, com alto grau de pureza, exceto o composto **8e**. O espectro de massa do composto 1, apresentado na Figura 15 confirmou a formação do composto esperado e somente apareceram dois picos de m/z indicando a $[M+H^+]$ de 271,0961 e $[M+2H^+]$ devido a presença do halogênio de 272,0994. Os compostos **8d**, **8f** e **8g** apresentaram dois isômeros devido a exposição a luz por dois dias em laboratório, e ambos os gráficos estão apresentados no Anexo.

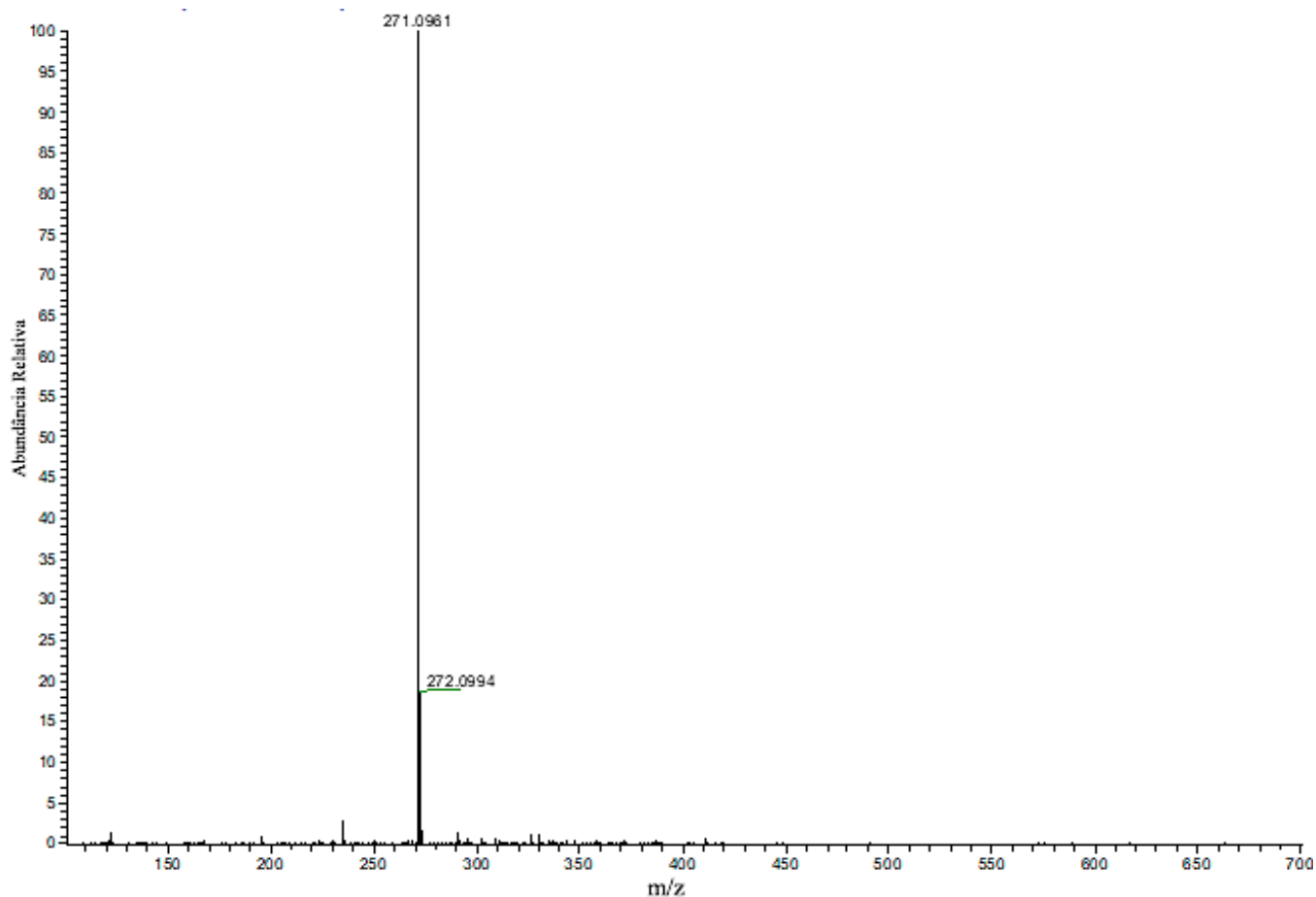


Figura 15 – Espectro de massas da (1E,4E)-1,5bis(4-fluorfenil)penta-1,4-dien-3-ona(**8a**).

Os resultados da CHN dos compostos estão reportados na Tabela 3. As porcentagens de carbono e de hidrogênio de cada composto calculada e experimental, bem como o desvio padrão (DP) e relação carbono e hidrogênio (C/H) encontram-se nessa tabela. Dessa forma foi possível afirmar que os valores obtidos estão dentro do erro experimental, para o carbono foi de 0,016 e para o hidrogênio de 0,043. Portanto os compostos sintetizados foram obtidos com alta pureza, mas contendo água e resquícios de solvente em sua estrutura.

Tabela 3 – Porcentagens de carbono e hidrogênio para os compostos **8a** – **8g**.

Bischalcona	% C		DP	% H		DP	C/H
	Calculada	Experim.		Calculada	Experim.		
8a	75,5 %	74,6 %	0,01	4,4 %	4,6 %	0,04	16,21
8b	67,5 %	67,8 %	0,004	4,0 %	4,3 %	0,07	15,76
8c	52 %	53,4 %	0,03	3,1 %	3,2 %	0,03	16,69
8d	77,6 %	78,2 %	0,008	6,1 %	6,2 %	0,02	12,61
8e	52 %	54,2 %	0,04	3,1 %	3,3 %	0,06	16,42
8f	77,6 %	77,8 %	0,003	6,1 %	5,8 %	0,05	13,41
8g	87,2 %	88,6 %	0,02	5,9 %	5,7 %	0,03	15,54

4.3. Elucidação estrutural por técnicas cristalográficas

O monocrystal do composto **8a**: (1*E*,4*E*)-1,5bis(4-fluorfenil)penta-1,4-dien-3-ona, sintetizado no LQSA do IQ da UFG, foi resolvido pelo programa SHELX (46). O composto **8a** foi resolvido no sistema monoclinico e grupo espacial C2/c totalizando quatro operações de simetria. A unidade assimétrica apresenta apenas metade da molécula do composto **8a** devido a sua simetria estrutural. Foram usadas 1148 reflexões independentes para medição da cela com $\theta_{\min} = 8,74^\circ$ e $\theta_{\max} = 66,13^\circ$. A Tabela 4 contém informações de todos dados cristalográficos e estatísticos do refinamento para o composto **8a**.

Tabela 4 – Dados cristalinos e estatísticos do refinamento e da coleta da (1E,4E)-1,5bis(4-fluorfenil)penta-1,4-dien-3-ona(**8a**).

Fórmula mínima	C ₁₇ H ₁₂ F ₂ O	
Massa molar da fórmula mínima (g.mol ⁻¹)	270,27	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2/c	
Unidades assimétricas (Z)	4	
Temperatura (K)	296 (2)	
Dimensão da cela unitária (Å e °)	a	30,184 (3)
	b	5,8907 (5)
	c	7,7144 (6)
	β	98,04 (5)
Volume da cela unitária (Å³)	1358,18 (19)	
Coefficiente de absorção μ (mm⁻¹)	0,835	
Intervalo θ (°)	8,74 – 66,13	
Intervalo dos índices	h	-34 – 35
	k	-7 – 6
	l	-8 – 9
Reflexões coletadas	4490	
Reflexões independentes	1148	
Reflexões observadas (I > 2σI)	873	
Índices de simetria (R_{int})	0,0403	
Completeza para θ_{máx} (%)	95,2	
F₀₀₀	560	
Parâmetros refinados	174	
Qualidade do ajuste sobre F²	1,060	
Índices residuais pra I > 2σI	R ₁	0,0450
	wR ₂	0,1294
Índices residuais para todos os dados	R ₁	0,0624
	wR ₂	0,1445

Como esperado, configuração *E* foi encontrada em torno da dupla ligação C7 = C8. No entanto, duas conformações em torno da ligação simples C8 — C9 podem ser encontradas na

unidade assimétrica, devido uma desordem na ocupação, de 0,4998 (7) e 0,5002 (7), o que resultou em dois conjuntos de locais para os átomos de carbono e seus hidrogênios, como mostrado na Figura 16. Sua ocupação, que está em um eixo de simetria de segunda ordem, foi assumido de 50%. Cada conjunto de sítios corresponde a uma conformação em torno da ligação vizinha ao grupo carbonila, chamado de *anti* e *syn* que pode ser relacionado por uma rotação de 180° em torno da ligação C8 — C9 ($O1 - C9 - C8A - C7A$ igual a $13,2(7)^\circ$ para o *anti*, $O1^{iv} - C9 - C8B - C7B$ igual a $-168,5(6)^\circ$ para o *syn*; operador de simetria $iv = 1 - x, y, \frac{1}{2} - z$), para as chamadas conformações *anti* e *syn*, que podem ser relacionadas por um rotação de 180° em torno do eixo de ligação C8-C9 ($O1-C9-C8A-C7A = 15,8(7)^\circ$, $O1-C9-C8B-C7B = 169,2(5)^\circ$). A outra metade da bischalcona é gerada pelo eixo de simetria de ordem dois, dando origem a duas moléculas sobrepostas (Figura 16) que apresentam ambas as conformações *anti* e *syn* nos lados da sua cadeia aberta (confômero AS). A desordem encontrada na molécula inteira é comum para chalconas e bischalconas (53,54).

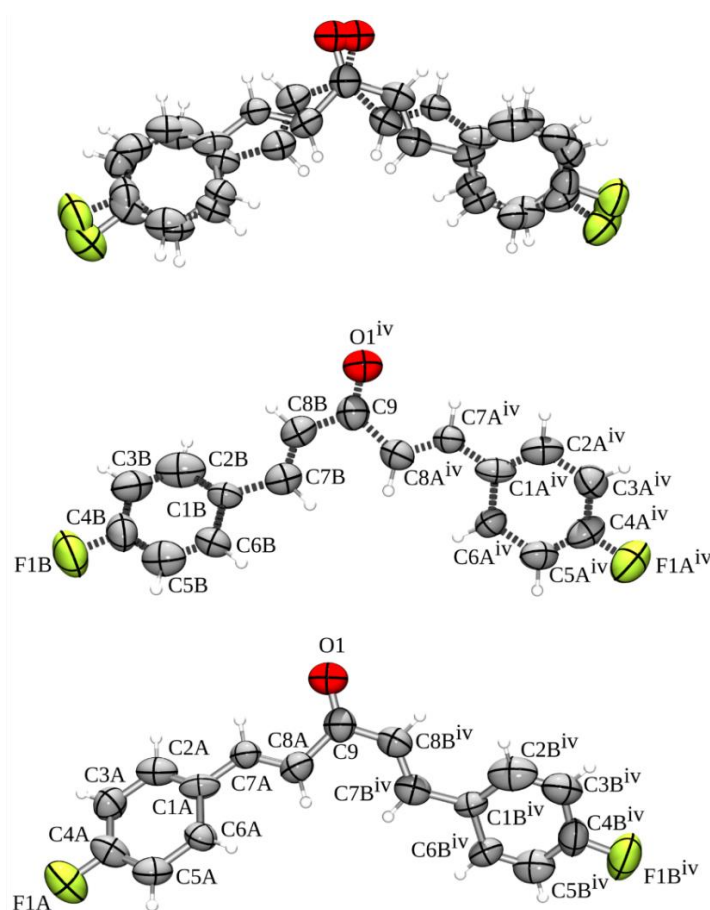


Figura 16 – Composto **8a**, com as duas desordens juntas representadas pelas linhas pontilhadas e sólidas (topo) e com as desordens separadas apresentando o confômero AS.
Operador de simetria: $iv = 1 - x, y, \frac{1}{2} - z$.

O esqueleto de carbono do composto não é inteiramente planar devido à repulsão entre hidrogênios (H2A e H7A, H2B e H8B, H6A e H8A, H6B e H7B, H8A e H7B^{iv}), onde o ângulo entre os planos definidos pela propanona e o anel fenílico foi de 32,9(4)° e 29,1(3)°, para os lados *syn* e *anti* respectivamente, como representado na Figura 17. Além disso, os outros dois ângulos de torção na ligação simples C8 – C9 são 172,4 (4) ° (C7A – C8A – C9 – C8B^{iv}) e 17,0 (6) ° (C7B – C8B – C9 – C8A^{iv}).

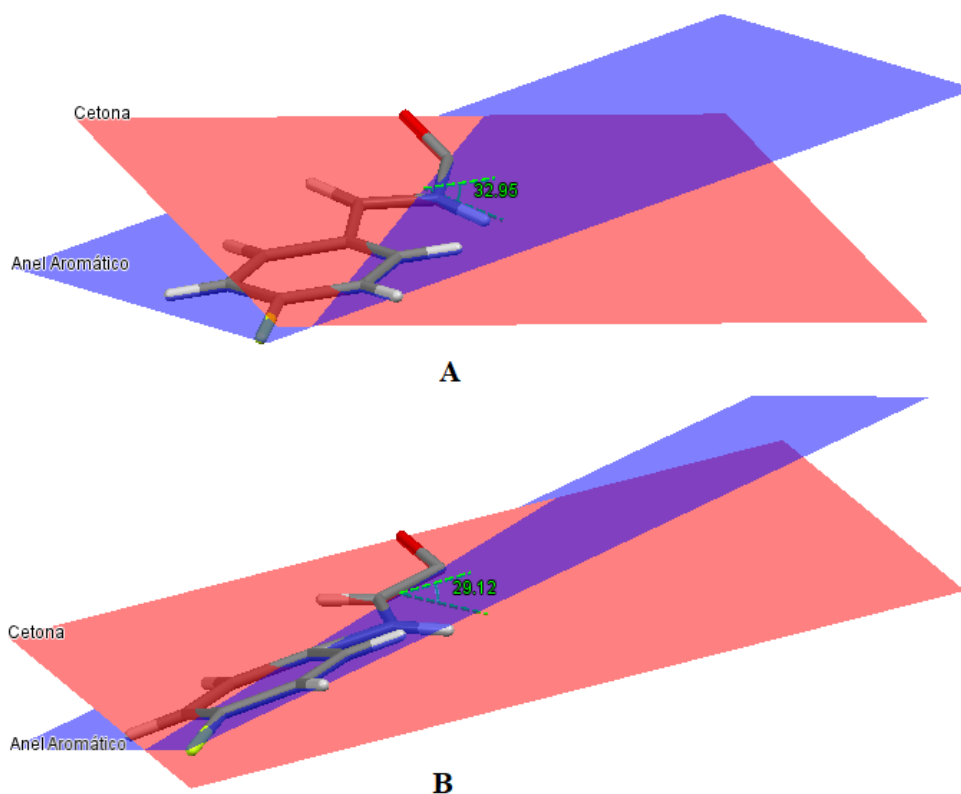


Figura 17 – Ângulos formados entre o plano do anel e o plano médio da cetona para as conformações *syn* (A) e *anti* (B) do composto **8a**, respectivamente.

Com base em uma pesquisa no CCDC para o ângulo de torção C7 – C8 – C9 – C8^{iv} em bischalconas similares (Figura 18), vemos que a maioria das bischalconas apresentam ângulos próximos a 0° ou 180°, indicando uma tendência de coplanaridade para a cadeia aberta. Além disso, se inspecionarmos as *p*-fluorobischalconas (coloridas em vermelho nos histogramas da Figura 18), a torção C7 – C8 – C9 – C8 mede preferencialmente entre 162-180°, correspondendo às conformações AA e AS presente com a conformação *anti* em torno de C8 – C9, onde nosso composto apresenta um valor de 171° (linha verde no gráfico). Por outro lado, a torção C6 – C1 – C7 – C8 pode medir uma faixa mais ampla de valores, embora a coplanaridade entre o anel fenílico e a propanona central ainda seja preferida, já que um maior número de moléculas

relacionadas está presente com esta torção medindo 0° ou 180° , com preferência para valores menores de 50° , onde nosso composto apresenta um valor de 17° (linha verde no gráfico).

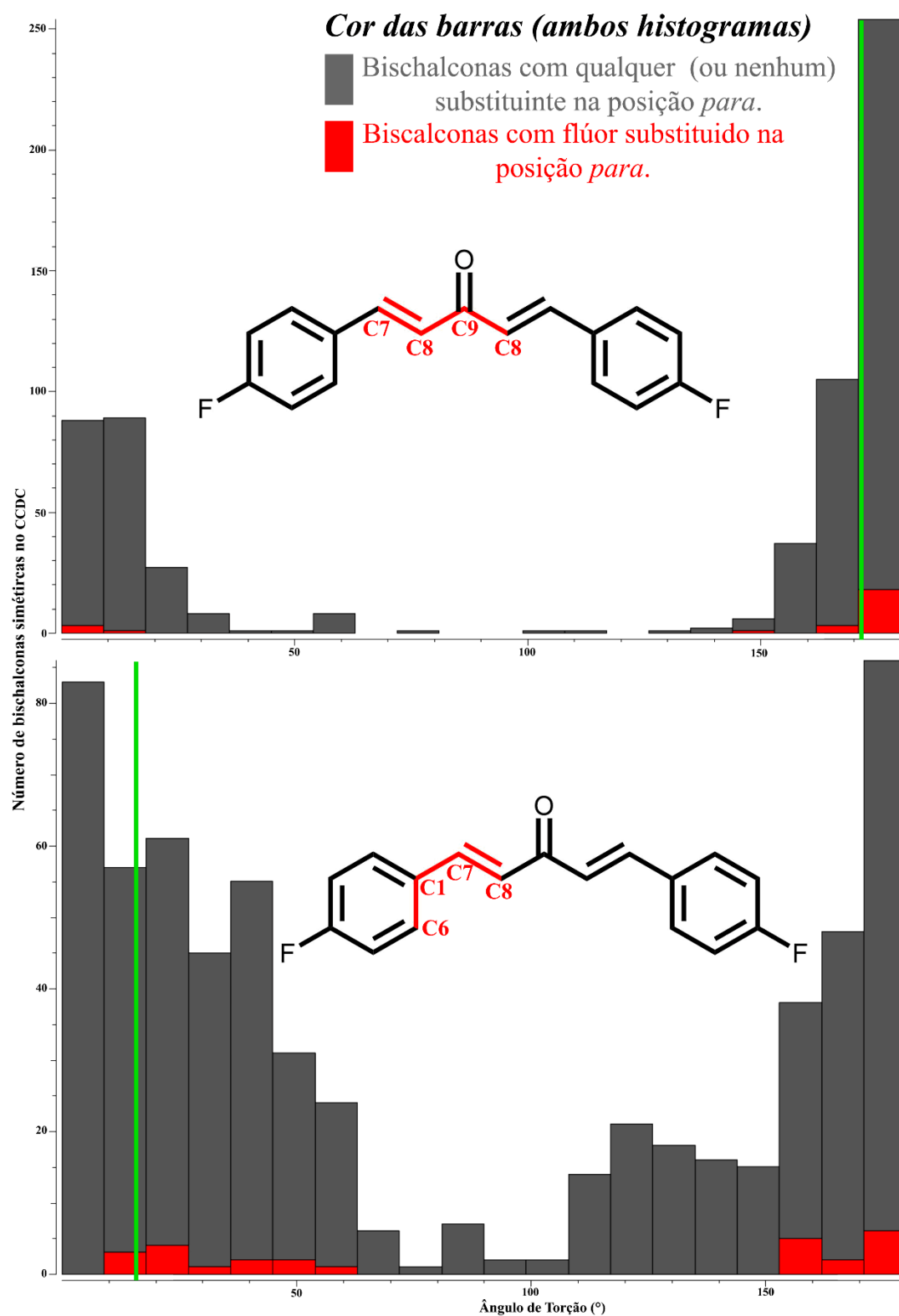


Figura 18 – Distribuição das bischalconas no CCDC para os ângulos de torção de C7 – C8 – C9 – C7 e C6 – C1 – C7 – C8.

O composto **8a** é conhecido por cristalizar com três moléculas independentes ($Z' = 3$) em um sistema monoclinico e grupo espacial Cc (38). Essa estrutura foi elucidada em 2007 e nenhum polimorfo é conhecido até o presente trabalho. De fato esse fenômeno não é muito comum em chalconas e bischalconas devido a uma aparente rigidez na conformação da estrutura de cadeia aberta (53,54). Na estrutura de Butcher *et al.* (2007), apenas o confômero AS foi encontrado. Uma das duas moléculas cristalograficamente independentes também exibiu desordem com ocupações de 0,6844 (16) e 0,3156 (16). A pequena coplanaridade é mantida, onde o ângulo mencionado anteriormente entre as partes propanona e fenila dos lados *anti* e *syn* foi de 28,17 (12)° e 23,6 (2)° para a molécula I, 26,2 (2)° e 27,9 (9)° para II, 25,7 (5)°, 24,5 (3)° para uma parte desordenada de III e 23,9 (17)° e 25,8 (10)° para o segundo componente da desordem, Figura 19.

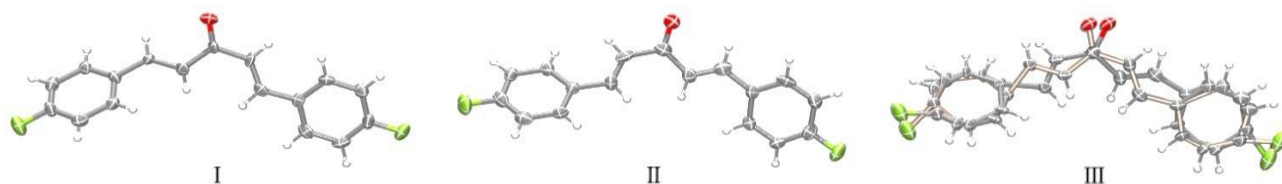


Figura 19 – Composto **8a** reportado em 2007(38).

Em relação ao empacotamento do cristal, o contato $\text{CH} \cdots \text{O}$ é a principal interação intermolecular em **8a**. Esse contato envolve o motivo $\beta\text{-CH}$ da molécula com conformação oposta e o grupo carbonila como doador da ligação de hidrogênio e aceptor, respectivamente, montando o sínthon C(5) (Figura 20). Devido à desordem anteriormente mencionada sobrepondo duas moléculas bischalconas, que podem ser relacionadas por um eixo de simetria de ordem dois que as divide através de C9, quatro padrões distintos de contatos intermoleculares $\text{CH} \cdots \text{O}$ podem ser experimentados por uma molécula na rede, representados na Figura 20. Estes são a combinação de dois contatos $\text{C7B-H7B} \cdots \text{O1}^{\text{ii}}$; $\text{ii} = -x + 1, y-1, -z + \frac{1}{2}$) e β ($\text{C7B} - \text{H7B} \cdots \text{O1}^{\text{iii}}$; $\text{iii} = x, y-1, z$).

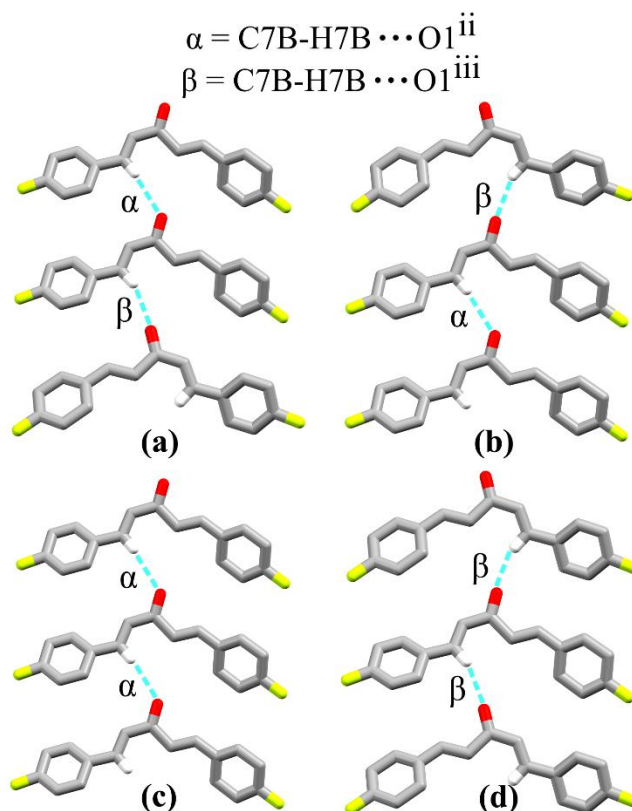


Figura 20 – Representação das ligações de hidrogênio $\text{CH} \cdots \text{O}$ (linhas azuis) no sítio C(5) no composto **8a**. Cada molécula pode apresentar quatro ambientes distintos (a-d), constituídos a partir da combinação de contatos marcados como α e β para molécula intermediária. Operadores de simetria: (ii) $-x+1, y-1, -z+1/2$; (iii) $x, y-1, z$.

A análise de RMN-s corroborou a ocorrência de tais padrões na estrutura cristalina de **8a**. O espectro de RMN-s de ^{13}C do composto **8a** é mostrado na Figura 21, no qual três desvios químicos podem ser atribuídos a C9, portanto existem três ambientes químicos em torno dele. Estes sinais estão centrados em 192,5, 198,7 e 213,4 ppm. As integrais de pico averiguaram sua ocorrência relativa como sendo 27,3, 20,2 e 52,5%, respectivamente. Podemos inferir que o sinal a 192,5 ppm corresponde à maior blindagem, ou seja, o núcleo C9 fica carregado de carga eletrônica. Isto é compatível com O1 retirando pouco da densidade de elétron de C9 e uma conjugação de π maior de C7B para C9 como uma função do aumento de acidez de H7B. Esses dois fatos precisam de O1 aceitando uma distância maior entre $\text{H} \cdots \text{O}$ em contato $\text{CH} \cdots \text{O}$ (contato α , distância $\text{H} \cdots \text{O}$ na Tabela 5) e C7B – H7B participando com uma distância $\text{H} \cdots \text{O}$ menor (contato tipo β , distância $\text{H} \cdots \text{O}$ na Tabela 5). Portanto, esta mudança de RMN pode ser atribuída à molécula média da Figura 20a. Por outro lado, o sinal a 213,4 ppm corresponde à menor blindagem do núcleo C9, com O1 aceitando uma distância menor $\text{H} \cdots \text{O}$ (contato β) e C7B – H7B com maior distância $\text{H} \cdots \text{O}$ (contato α). Esta molécula pode ser vista no meio da Figura 20b. Por sua vez, se os átomos O1 e C7B – H7B de uma mesma molécula estão

envolvidos em interações maiores (contatos α , Figura 20c) ou menores (contatos β , Figura 20d) $H \cdots O$, esses efeitos de remoção e doação de elétrons C9 são compensados, e o núcleo C9 experimentará uma blindagem similar que é intermediária entre os dois anteriores (correspondendo ao sinal mais amplo a 198,7 ppm). É importante mencionar que, embora a distância $H7B \cdots O1$ no contato α tenha sido maior que seu raio de Van der Waals, H7B é o β -hidrogênio do sistema cetona α , β -insaturado, tendo uma acidez aumentada que justifica seu papel no sinton C(5).

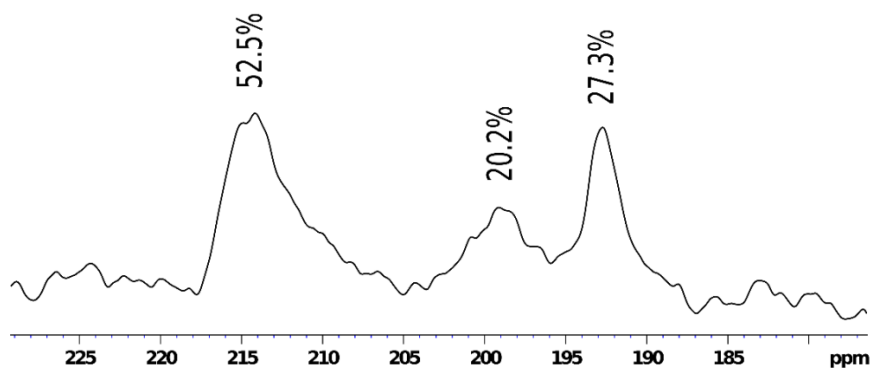


Figura 21 – Espectro de RMN-s de ^{13}C na região do grupo carbonila.

A Tabela 5 apresenta as interações intermoleculares com as respectivas distâncias entre os átomos doador e hidrogênio ($D - H$) (Å), entre o hidrogênio e o átomo acceptor ($H \cdots A$) (Å) e entre o átomo doador e acceptor ($D \cdots A$) (Å), bem como o ângulo formado entre átomo doador e acceptor θ ($D - H \cdots A$) ($^{\circ}$).

Tabela 5 – Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do composto **8a**.

$D - H \cdots A$	$D - H$ (Å)	$H \cdots A$ (Å)	$D \cdots A$ (Å)	θ ($D - H \cdots A$) ($^{\circ}$)
C3A – H3A \cdots F1Aⁱ	0.93	2.59	3.437 (17)	151
C3A – H3A \cdots F1Bⁱ	0.93	2.66	3.477 (17)	146
C3B – H3B \cdots F1Aⁱ	0.93	2.82	3.563 (19)	138
C3B – H3B \cdots F1Bⁱ	0.93	2.71	3.519 (19)	146
C7B – H7B \cdots O1ⁱⁱ	0.93	2.84	3.745 (6)	163
C7B – H7B \cdots O1ⁱⁱⁱ	0.93	2.59	3.448 (4)	154

Operadores de simetria: (i) $-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$; (ii) $-x+1, y-1, -z+1/2$; (iii) $x, y-1, z$.

A explicação dos três sinais de RMN-s de ^{13}C baseados nas ligações $CH \cdots O$ é ainda mais justificada tendo em conta a relevância energética de tais contatos para este composto. De

preferência, na fase gasosa, as moléculas tem preferência para a conformação *anti* em ambos os lados moleculares (confômero AA) devido à sua menor energia, porém se analisarmos as ligações formadas nesse tipo de composto não estão presentes as de $\text{CH} \cdots \text{O}$, devido à distância entre hidrogênio e oxigênio não se encaixarem na faixa descrito na literatura, mesma coisa acontece para o confômero SS (conformação *syn* em ambos os lados moleculares) (55). Portanto, a presença da ligação de hidrogênio $\text{CH} \cdots \text{O}$ justifica a presença do maior conformador AS de energia no estado sólido. Sendo assim, mudanças na geometria desses contatos podem alterar a proteção do núcleo C9, uma vez que são responsáveis por estabilizar um conformador de energia mais elevado no estado sólido.

Além da interação $\text{CH} \cdots \text{O}$, outra ligação de hidrogênio não clássica é encontrada entre as moléculas da bischalcona. Esse contato é do tipo $\text{CH} \cdots \text{F}$ e é responsável por formar sinton C(4) em ambos os lados de todas as moléculas (Figura 22). Comparando com a estrutura anteriormente relatada de **8a** (38), os motivos C(5) e C(4) já citados são conservados. No entanto, existem outras diferenças sutis no empacotamento de ambas as estruturas.

Como pode ser visto na Figura 22, no empacotamento de ambos os polimorfos de **8a**, cadeias correndo ao longo das direções [100] e [010] através de contatos $\text{C} - \text{H} \cdots \text{F}$ estão presentes. A figura 22a foi construída apenas com contatos C3A – H3A \cdots F1A e C3B – H3B \cdots F1B. A geometria dos contatos $\text{C} - \text{H} \cdots \text{F}$ está resumida na Tabela 5. Todas as métricas para essas ligações de hidrogênio não clássicas revelam melhores contatos em nosso polimorfo do que a do polimorfo de Butcher (por exemplo, os ângulos de $\text{C} - \text{H} \cdots \text{F}$ estão mais próximos de 180° , Figura 22 e Tabela 5). As métricas para essas interações intermoleculares estão dentro do intervalo esperado (56). Essa melhora no ângulo dos contatos $\text{C} - \text{H} \cdots \text{F}$ pode indicar mais estabilidade do nosso polimorfo em comparação com o da literatura, o que concorda bem com o menor valor de Z' na forma cristalina relatada aqui devido à otimização da geometria dos contatos intermoleculares para todas as moléculas (57).

O fenômeno do polimorfismo também é visto no âmbito intermolecular quando se comparam as estruturas no plano (010). O arranjo das cadeias ligadas por hidrogênio $\text{C} - \text{H} \cdots \text{F}$ é visto em forma de escada em nosso polimorfo, em que as moléculas são dispostas lado a lado com um deslocamento regular de $3,16 \text{ \AA}$ (Figura 22a). Este deslocamento foi calculado como sendo a distância entre o plano através de todos os átomos não hidrogenóides da bischalcona e o oxigênio de uma molécula vizinha (porque os planos moleculares não são perfeitamente planares no polimorfo anterior). Na estrutura descrita aqui, esse deslocamento é o mesmo ao longo do eixo c. Enquanto isso, na estrutura anteriormente relatada por Butcher, existe diferentes valores para tal deslocamento, mesmo sendo desprezível a distância correspondente

entre as moléculas I e II da Figura 22b. Estas distâncias foram calculadas resultando em valores de 2,54 Å (entre o plano de I e o oxigênio de ocupação principal de III), 3,53 Å (entre o plano de II e oxigênio de ocupação principal de III) e 0,41 Å (entre o plano de I e o oxigênio de II), como ilustrado na Figura 22b.

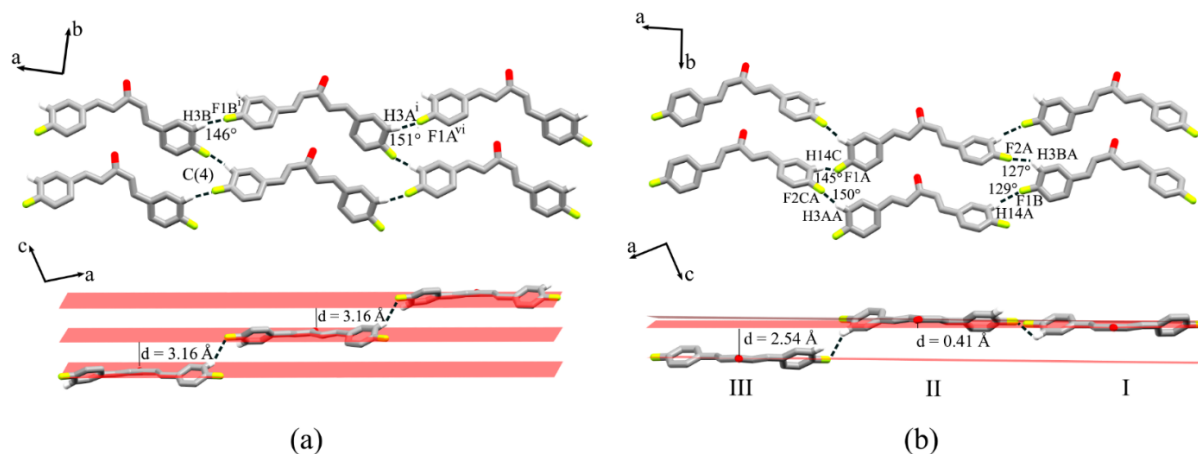


Figura 22 – Representação das interações $CH \cdots F$ no plano ab mostrando seu ângulo de ligação de hidrogênio e o deslocamento entre as cadeias ao longo do eixo c para a estrutura descrita neste trabalho (a) e da literatura (b) (38). Código de simetria: (i) $-x+3\frac{1}{2}, \frac{1}{2}+y, \frac{1}{2}-z$; (vi) $2-x, 1+y, \frac{1}{2}-z$.

4.4. Avaliação atividade antitumoral

Foram testadas 7 bischalconas sintéticas para a verificação do potencial citotóxico destas frente a três linhagens de células tumorais (PC-3, HCT-116 E SNB-19). Inicialmente, estes compostos foram testados na concentração única de $25 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ frente a três linhagens de células tumorais para determinar a porcentagem de inibição do crescimento tumoral. Os dados destes testes estão reportados na Tabela 6. Todos os compostos apresentaram valores de inibição superiores a 75% frente às linhagens de células tumorais testadas, com exceção do composto **8c** e **8d** que apresentaram inibições inferiores a 75% em células PC-3 e SNB-19.

Tabela 6 – Percentual de inibição do crescimento tumoral *in vitro* na concentração única de 25 µg/ml frente a três linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento determinado pelo método do MTT. IC – Inibição do Crescimento; DP – Desvio Padrão.

Bischalconas	PC-3		HCT-116		SNB-19	
	IC (%)	DP (%)	IC (%)	DP (%)	IC (%)	DP (%)
8a	83,69	0,07	90,88	4,60	88,61	0,78
8b	89,41	4,24	93,87	1,90	89,24	2,03
8c	11,02	0,56	102,70	0,22	48,05	1,72
8d	23,48	0,42	90,31	0,89	63,54	0,67
8e	99,65	0,21	103,58	0,80	100,16	0,47
8f	93,98	0,83	99,19	0,49	100,00	0,30
8g	88,28	7,34	94,53	9,12	98,36	0,23

A seguir os compostos foram diluídos de maneira seriada para a determinação da concentração capaz de inibir 50% da proliferação celular. Para avaliação do potencial citotóxico, estes compostos foram testados, utilizando como controle positivo a doxorrubicina, um fármaco amplamente utilizado na quimioterapia do câncer e DMSO como controle negativo.

Na Tabela 7 apresentam-se os valores de CI_{50} para os compostos testados. Os resultados obtidos mostraram que os compostos **8a**, **8b**, **8e**, **8f** e **8g** apresentaram efeito citotóxico frente a todas as linhagens de células tumorais testadas, com valores de CI_{50} que variaram de 2,1 a 9,83 µg.ml⁻¹ para a linhagem PC-3, de 0,48 a 5,09 µg.ml⁻¹ para HCT-116 e de 2,72 a 13,04 µg.ml⁻¹ para SNB-19 (Tabela 8). Os compostos **8c** e **8d** apresentaram efeito citotóxico apenas contra a linhagem HCT-116, com valor de CI_{50} de 5,09 e 13,17 µg.ml⁻¹. Nas demais linhagens testadas, o valor de CI_{50} deste composto foi considerado maior que 25 µg.ml⁻¹.

Observa-se que os compostos **8e** e **8f** foram aqueles que apresentam valores mais baixos de CI_{50} e se apresentam muito atrativo para análises mais aprofundadas de citotoxicidade. Valores esses mais próximos ao controle positivo da doxorrubicina, que apesar de apresentar valores inferiores a 1 µg.ml⁻¹ de concentração ela ataca não só as células cancerígenas no organismo, mas também aquelas saudáveis.

Tabela 7 – Determinação da CI_{50} em $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de chalconas sintéticas em linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento, determinado pelo método do MTT. NT = não testada.

Bisalconas	CI_{50} ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)		
	Intervalo de confiança de 95%		
	PC-3	HCT-116	SNB-19
8a	5,06 (4,62-5,56)	1,39 (1,21-1,59)	7,29 (6,60-8,06)
8b	9,83 (8,54-11,32)	2,42 (2,17-2,71)	13,04 (11,50-14,80)
8c	>25	5,09 (4,50-5,77)	>25
8d	>25	13,17 (11,98 – 14,48)	>25
8e	2,58 (2,35-2,84)	0,48 (0,43-0,54)	2,72 (2,51-2,96)
8f	2,1 (1,95 – 2,27)	1,02 (0,91 – 1,14)	2,83 (2,52 – 3,17)
8g	3,78 (3,56-4,02)	1,04 (0,97-1,06)	5,31 (4,91-5,74)
Doxorrubicina	0,44 (0,34-0,54)	0,12 (0,09-0,17)	NT

5. CONCLUSÕES

As condições reacionais empregadas para síntese dos compostos **8a** a **8g** podem ser consideradas simples, baratas, eficientes e com baixa produção de resíduos, permitindo a obtenção das estruturas desejadas com rendimento razoável para o tempo reacional estabelecido. A caracterização físico-química por RMN de ^1H , IV, EM, CHN e medição do ponto de fusão dos compostos confirmou a obtenção das bischalconas esperadas com alto grau de pureza, seguindo todos os padrões existentes na literatura considerando os erros experimentais pertinentes a cada medida. Esses resultados servirão como complementação para elucidação estrutural cristalográfica.

Neste trabalho foi possível elucidar estruturalmente um novo polimorfo do composto **8a**, uma molécula de simetria monoclinica não planar pertencente ao grupo espacial $C2/c$, de unidade assimétrica correspondente à metade da molécula, que cristaliza em uma conformação em relação à rotação das duas ligações simples adjacentes à cetona, conformação *anti-syn*, além de ser um polimorfo de um cristal já reportado em 2007. Analisando as interações intermoleculares foram encontradas duas ligações, uma de hidrogênio e uma não clássicas de hidrogênio, revelando uma justificativa plausível para a questão de termos 3 picos relatados no espectro de RMN-s de ^{13}C e apresentar somente o confômero AS, fazendo com que a energia maior para sua formação seja superada pela quantidade de ligações que o deixa mais estável.

Com exceção dos compostos **8c** e **8d** todos os outros apresentaram um percentual de inibição superior a 83% contra as três linhagens de células cancerígenas testadas, sendo o composto **8e** e **8f** chegando a 100% em quase todos os testes, provavelmente por se tratarem de compostos *orto* substituídos. Em relação ao CI_{50} podemos concluir que os resultados foram satisfatórios para todos os compostos em relação a célula HCT – 116, porém os compostos **8c** e **8d** não estiveram dentro do limite para as demais células. Apesar de nenhum composto atingir valores menores que a doxorrubicina, os valores encontrados relevantes para o estudo, principalmente o **8e** apresentou valores relativamente próximos a doxorrubicina, além de não ser destrutivo as células sadias do ambiente estudados.

Todas essas informações são de suma importância para compreensão do composto de interesse e futura utilização desses dados para estudos mais aprofundados das bischalconas principalmente na área biológica e medicinal, sendo um grande candidato a possíveis fármacos para o combate ao câncer.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LIARGKOVA, T. et al. Simple chalcones and bis -chalcones ethers as possible pleiotropic agents. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 302–3013, 2015.
2. SANTOS, L. **Síntese, caracterização e avaliação do potencial biológico de derivados obtidos a partir de chalconas**. Doutorado—Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2008.
3. TSUKERMAN, S.; MASLENNIKOVA, V.; NIKITCHENKO, V. Electronic spectra of isomeric para-dichalcones and para-dichalcones analogs. **Zhurnal Prikladnoi Spektroskopii**, v. 12, p. 91–96, 1970.
4. ASIRI, A.; KHAN, S. Synthesis and anti-bacterial activities of a bis-chalcone derived from thiophene and its bis-cyclized products. **Molecules**, v. 16, n. 1, p. 523–531, 2011.
5. MODZELEWSKA, A. et al. Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 10, p. 3491–3495, 2006.
6. SRIVASTAVA, S. et al. Oxygenated chalcones and bischalcones as a new class of inhibitors of DNA topoisomerase II of malarial parasites. **Medicinal Chemistry Research**, v. 17, p. 234–244, 2008.
7. SINGH, M.; RAGHAV, N. Synthesis, docking, and in vitro studies of some substituted bischalcones on acid and alkaline phosphatases. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 4, p. 1781–1788, 2014.
8. VANCHINATHAN, K. et al. Synthesis, crystal growth and characterization of 1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one: An organic crystal. **Physica B: Condensed Matter**, v. 406, n. 22, p. 4195–4199, 2011.
9. LIMA, R. et al. Structure and cytotoxic activity of terpenoid-like chalcones. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, n. 6, p. 207–218, 2016.
10. DOROTEIO, N. **Síntese de análogos de bis-chalconas simétricos e não simétricos**. Mestrado—Brasília: Universidade de Brasília, 2017.
11. CASTRO, M. **Síntese, caracterização físico-química e avaliação citotóxica de chalconas, chalconas sulfonamidas e quinolinonas**. Doutorado—Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2017.
12. MOBINIKHALEDI, A.; KALHOR, M.; JAMALIFAR, H. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of some novel bis-chalcones. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 8, p. 1811–1816, 2012.

13. RAMALHO, S. et al. Synthetic Chalcone Derivatives as Inhibitors of Cathepsins K and B, and Their Cytotoxic Evaluation. **Chemistry & Biodiversity**, v. 10, n. 11, p. 1999–2006, nov. 2013.
14. GANESA, R.; RAO AVUPATI, V.; SHABI, M. Ultrasonic synthesis and in vitro evaluation of some new bischalcones as potential cytotoxic agentes. **Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 03, p. 670–687, 2017.
15. NAGARAJ, A.; REDDY, C. Synthesis and Biological Study of Novel Methylene-bis-chalcones and Substituted Methylene-bis-pyrimidines / pyrimidinones. **Synthetic Communications**, v. 30, n. 16, p. 2903–2921, 2000.
16. FURNISS, B. et al. **Practical Organic Chemistry**. 5. ed. [s.l.] Longman Scientific & Technical, 1989.
17. GROTEWOLD, E. **The science of flavonoids**. 1. ed. [s.l.] Springer, 2006.
18. MENG, C. et al. Discovery of novel heteroaryl-substituted chalcones as inhibitors of TNF- α -induced VCAM-1 expression. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 6, p. 1513–1517, 2004.
19. SOLOMONS, T.; FRYHLE, C. **Organic Chemistry**. 10. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, Inc., 2011.
20. DÌAS-TIELAS, C. et al. Biological Activities and Novel Applications of Chalcones. **Planta Daninha**, v. 34, n. 3, p. 607–616, 2016.
21. IQBAL, H. et al. Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activity of ring-a-monosubstituted chalcone derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 10, p. 4383–4394, 2014.
22. YAMAMOTO, K. et al. Gastric cytoprotective anti-ulcerogenic actions of hydroxychalcones in rats. **Planta Medica**, v. 58, n. 5, p. 389–393, 1992.
23. YUSUF, M.; JAIN, P. New bispyrazoline derivatives built around aliphatic chains: Synthesis, characterization and antimicrobial studies. **Journal of Chemical Sciences**, v. 125, n. 1, p. 117–127, 2013.
24. CYRIAC, J. et al. Conformational variability in a new terpenoid-like bischalcone: Structure and theoretical studies. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 2, n. 6, p. 1112–1121, 2014.
25. BERNARDES, A. et al. Study of reactions of two Mannich bases derived of 4'-hydroxychalcones with glutathione by RP-TLC, RP-HPLC and RP-HPLC-ESI-MS analysis. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 6, p. 1048–1062, 2017.
26. KHAN, A. et al. Synthesis, experimental studies of the antimicrobial potential of some novel 1,5-benzothiazepine derivatives. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n. 10, p. 2619–2622, 2011.

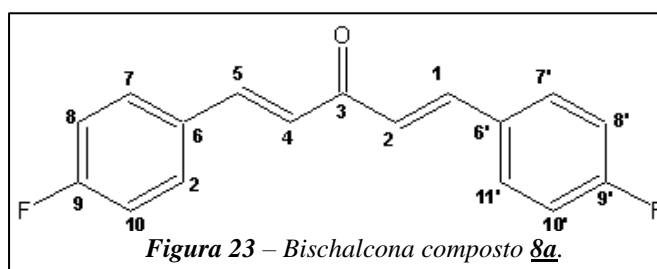
27. WINTER, E. et al. Symmetric bis-chalcones as a new type of breast cancer resistance protein inhibitors with a mechanism different from that of chromones. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 7, p. 2930–2941, 2014.
28. VIJAYA, B. et al. Bis-chalcone analogues as potent NO production inhibitors and as cytotoxic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, n. 1, p. 97–103, 2012.
29. DOMÍNGUEZ, J. N. et al. Synthesis and evaluation of new antimalarial phenylurenyl chalcone derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 10, p. 3654–3658, 2005.
30. SIDDIQUI, Z. N.; KHAN, T. An efficient synthesis of novel bis-chalcones and bis-pyrazolines in the presence of cellulose sulfuric acid as biodegradable catalyst under solvent-free conditions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 6, p. 1002–1011, 2014.
31. HULL, L. A. The Dibenzalacetone Reaction Revisited. **Journal of Chemical Education**, v. 78, n. 2, p. 226–227, 2001.
32. CAI, C. Y. et al. Analogues of xanthenes—Chalcones and bis-chalcones as α -glucosidase inhibitors and anti-diabetes candidates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 130, p. 51–59, 2017.
33. KHAZAEI, A.; SARMASTI, N.; SEYF, J. Y. Quantitative structure-activity relationship of the curcumin-related compounds using various regression methods. **Journal of Molecular Structure**, v. 1108, p. 168–178, 2016.
34. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal -As Bases Moleculares Da Ação Dos Fármacos**. 2^o edição ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
35. GIACOVAZZO, C. et al. **Fundamentals of Crystallography**. 2^o ed. [s.l.] Oxford Science Publications, 2011.
36. SCHWARZER, A.; WEBER, E. Penta- and decafluorinated dibenzalacetones: Synthesis, crystal structure, and cocrystallization experiments. **Crystal Growth and Design**, v. 14, n. 5, p. 2335–2342, 2014.
37. BUTCHER, R. J. et al. 1,5-Bis(4-fluorophenyl)penta-1,4-dien-3-one. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, v. 63, n. 7, 2007.
38. BUTCHER, R. J. et al. 1,5-Bis(4-chlorophenyl)penta-1,4-dien-3-one. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, v. 62, n. 5, p. 1973–1975, 2006.
39. LIANG, G. et al. Synthesis, crystal structure and anti-inflammatory properties of curcumin analogues. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 2, p. 915–919, 2009.
40. ZHANG, L. et al. A solvent-free synthesis of α,α' -bis(substituted benzylidene) cycloalkanones catalyzed by lanthanide amides [(Me₃Si)₂N]₃Ln(μ -Cl)Li(THF)₃ under microwave irradiation. **Green Chemistry**, v. 7, n. 9, p. 683, 2005.

41. KAFTORY, M.; TANAKA, K.; TODA, F. Reactions in the solid state. The Crystal Structures of the Inclusion Complexes of 1,1,6,6-Tetraphenylhepta-2,4-diyne-1,6-diol with benzylideneacetophenone and 2,5-Diphenylhydroquinone with Dibenzylideneacetone. **Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 1, p. 2154–2158, 1985.
42. NAPOLITANO, H. et al. Análise de Difração de Raios-X. **Revista de processos Químicos**, v. 1, p. 35–45, 2007.
43. BARBERATO, C. **Introdução à cristalografia geométrica e determinação de estruturas de pequenas moléculas por difração de Raios-X**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 1992.
44. BRUNO, I. J. et al. Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 44, n. 6, p. 2133–2144, 2004.
45. SHELDRIK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography**, v. 64, n. 1, p. 112–122, 2007.
46. SHELDRIK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. v. C71, p. 3–8, 2014.
47. FARRUGIA, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: An update. **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 4, p. 849–854, 2012.
48. MACRAE, C. F. et al. Mercury CSD 2 . 0 – new features for the visualization and investigation of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 41, p. 466–470, 2008.
49. SKEHAN, P. et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 82, n. 13, p. 1107–1112, 1990.
50. MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1–2, p. 55–63, 1983.
51. PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4^a ed. [s.l.: s.n.].
52. JASINSKI, J. P. et al. A second polymorph of (2E)-1-(4-fluoro-phen-yl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phen-yl)prop-2-en-1-one. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, v. 65, n. 8, p. 1965–1966, 2009.
53. RAMOS, R. R. et al. Polymorphism and conformerism in chalcones. **CrystEngComm**, v. 18, n. 12, p. 2144–2154, 2016.
54. STEPHENS, P. J. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, 1994.
55. SHUKLA, R.; CHOPRA, D. Crystallographic and computational investigation of intermolecular interactions involving organic fluorine with relevance to the hybridization of the carbon atom. **CrystEngComm**, v. 17, p. 3596–3609, 2015.

56. DESIRAJU, G. R. Crystal engineering: A holistic view. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 46, p. 8342–8356, 2007.

ANEXOS

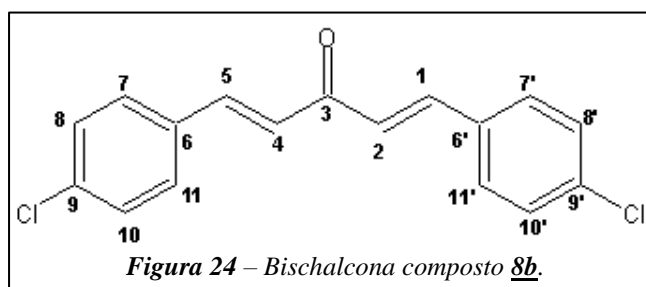
DADOS ESPECTROSCÓPICOS

(1E,4E)-1,5bis(4-fluorfenil)penta-1,4-dien-3-ona:

Sólido cristalino amarelo claro (771 mg, 47,59%), ponto de fusão 151 – 152 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,70 (d, $J = 15,87$ Hz; 2 H; H1 e H5), δ 7,61 (m; 4 H; H7, H11, H7' e H11'), δ 7,26 (s; 1 H; HCDCl_3), δ 7,11 (t, $J = 8,70$ Hz; 4 H; H8,

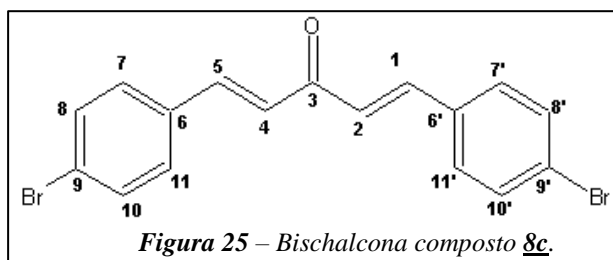
H10, H8' e H10'), δ 6,99 (d, $J = 15,86$ Hz; 2 H; H2 e H4); **IV (cm^{-1}):** 3051 (H_2O), 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1594 ($\text{C}=\text{C}-\text{CO}$), 1574 – 1414 ($\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1239 ($\text{C}=\text{O}$), 821 – 519 ($\text{Ar}-\text{F}$). **EM (m/z):** 270,0961.

(1E,4E)-1,5bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona:

Sólido cristalino amarelo claro (832 mg, 45,91%), ponto de fusão 175 – 176 °C.

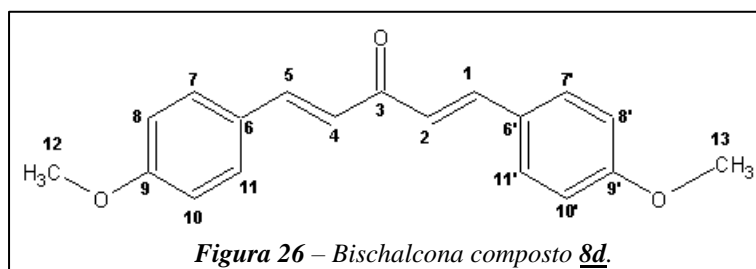
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,68 (d, $J = 15,87$ Hz; 2 H, H1 e H5), δ 7,54 (m, 4 H; H7, H11, H7' e H11'), δ 7,39 (m, 4 H; H8, H10, H8' e H10'), δ 7,26 (s, 1 H,

HCDCl_3), δ 7,03 (d, $J = 15,87$ Hz; 2 H; H2 e H4). **IV (cm^{-1}):** 3050 (H_2O), 1648 ($\text{C}=\text{O}$), 1589 ($\text{C}=\text{C}-\text{CO}$), 1565 – 1489 ($\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1238 ($\text{C}=\text{O}$), 984 – 489 ($\text{Ar}-\text{Cl}$). **EM (m/z):** 302,0395.

(1E,4E)-1,5bis(4-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona:

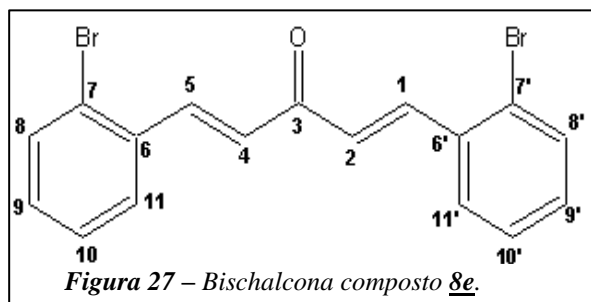
Sólido cristalino amarelo claro (704 mg, 29,93%), ponto de fusão 211 – 212 °C. **RMN de ¹H (CDCl₃):** δ 7,66 (d, *J* = 15,87 Hz; 2 H, H1 e H5), δ 7,55 (m, 4 H; H7, H11, H7' e H11'), δ 7,47 (m, 4 H; H8, H10, H8' e H10'),

δ 7,26 (s, 1 H, HCDCl₃), δ 7,04 (d, *J* = 15,87 Hz; 2 H; H2 e H4). **IV (cm⁻¹):** 3051 (H₂O), 1650 (C=O), 1592 (C=C-CO), 1582 –1402 (C_{Ar}=C_{Ar}), 1191 (C=O), 983 –488 (Ar – Br). **EM (m/z):** 391,9414.

(1E,4E)-1,5bis(4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona:

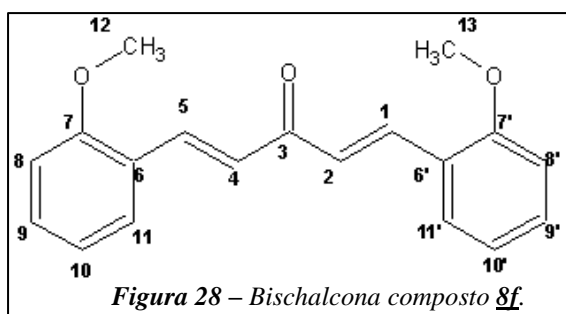
Sólido cristalino amarelo claro (1.217 mg, 69,03%), ponto de fusão 130 – 131 °C. **RMN de ¹H (CDCl₃):** δ 7,70 (d, *J* = 15,87 Hz; 2H, H1 e H5), δ 7,54 (m, 4 H; H7,

H11, H7' e H11'), δ 7,26 (s, 1H; HCDCl₃), δ 6,97 (s, 1H; H4), δ 6,94 (t, *J* = 8,70 Hz; 5H; H2, H8, H10, H8' e H10'), δ 3,85 (s, 6H; 3H₁₂ e 3H₁₃); **IV (cm⁻¹):** 3000 (H₂O), 2961 (-CH₃), 1630 (C=O), 1593 (C=C-CO), 1598 –1519 (C_{Ar}=C_{Ar}), 1419 (-CH₃), 1256 (C_{Ar}-O), 1171 (C=O). **EM (m/z):** 294,1357 (isômero *Z*, tempo 9,28 minutos); 294,1358 (isômero *E*, tempo 9,45 minutos).

(1E,4E)-1,5bis(2-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona:

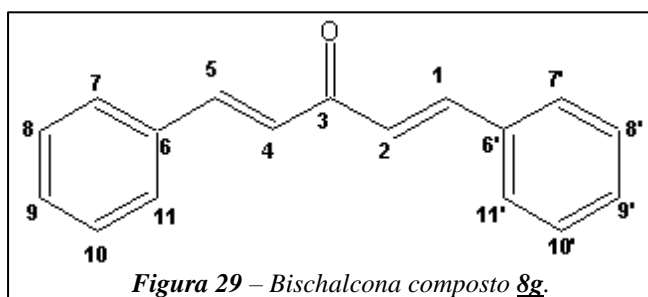
Sólido cristalino amarelo claro (834 mg, 35,44%), ponto de fusão 115 – 116 °C. **RMN de ¹H (CDCl₃):** δ 8,10 (d, *J* = 15,87 Hz; 2H; H1 e H5), δ 7,71 (d, *J* = 8,70 Hz; 2H; H8 e H8'), δ 7,64 (d, *J* = 8,70 Hz; 2H; H11 e H11'), δ 7,36 (m, 2H; H10 e H10'), δ 7,26 (m, 3H; H9, H9' e

HCDCl₃), δ 7,04 (d, *J* = 15,87 Hz; 2H; H2 e H4). **IV (cm⁻¹):** 3058 (H₂O), 1618 (C=O), 1587 (C=C-CO), 1557 –1423 (C_{Ar}=C_{Ar}), 1200 (C=O), 977 –438 (Ar – Br). **EM (m/z):** 304,3027.

(1E,4E)-1,5bis(2-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona:

Sólido cristalino amarelo claro (1.431 mg, 81,19%), ponto de fusão 120 – 121 °C. **RMN de ¹H (CDCl₃):** δ 8,09 (d, *J* = 15,87 Hz; 2H, H1 e H5), δ 7,64 (d, *J* = 8,70 Hz; 2 H; H11 e H11'), δ 7,37 (m, 2H; H10 e H10'), δ 7,26 (s, 1H; HCDCl₃), δ 7,19 (d, *J* = 8,70 Hz; 2H; H8 e H8'),

δ 6,99 (m, 2H; H9 e H9'), δ 6,94 (d, *J* = 15,87 Hz; 2H, H2 e H4), δ 3,92 (s, 6H; 3H18 e 3H19); **IV (cm⁻¹):** 3053 (H₂O), 2967 (–CH₃), 1670 (C=O), 1515 (C=C–CO), 1582 –1437 (C_{Ar}=C_{Ar}), 1334 (–CH₃), 1297 (C_{Ar}–O), 1158 (C=O). **EM (m/z):** 294,1357 (isômero *Z*, tempo 9,16 minutos); 294,1358 (isômero *E*, tempo 9,62 minutos).

(1E,4E)-1,5bisfenilpenta-1,4-dien-3-ona (dibenzilacetona):

Sólido cristalino amarelo claro (378 mg, 26,92%), ponto de fusão 109 – 112 °C. **RMN de ¹H (CDCl₃):** δ 7,76 (d, *J* = 15,87 Hz; 2H; H1 e H5), δ 7,61 (m, 4H; H7, H11, H7' e H11'), δ 7,42 (m, 6H; H8, H9, H10, H8', H9', H10'), δ 7,26 (s, 1H;

HCDCl₃), δ 7,11 (d, *J* = 15, 87 Hz; 2H; H2 e H4). **IV (cm⁻¹):** 3052 (H₂O), 1651 (C=O), 1591 (C=C–CO), 1574 –1445 (C_{Ar}=C_{Ar}), 1195 (C=O). **EM (m/z):** 235,1109 (isômero *Z*, tempo 9,20 minutos); 235,1110 (isômero *E*, tempo 9,46 minutos).

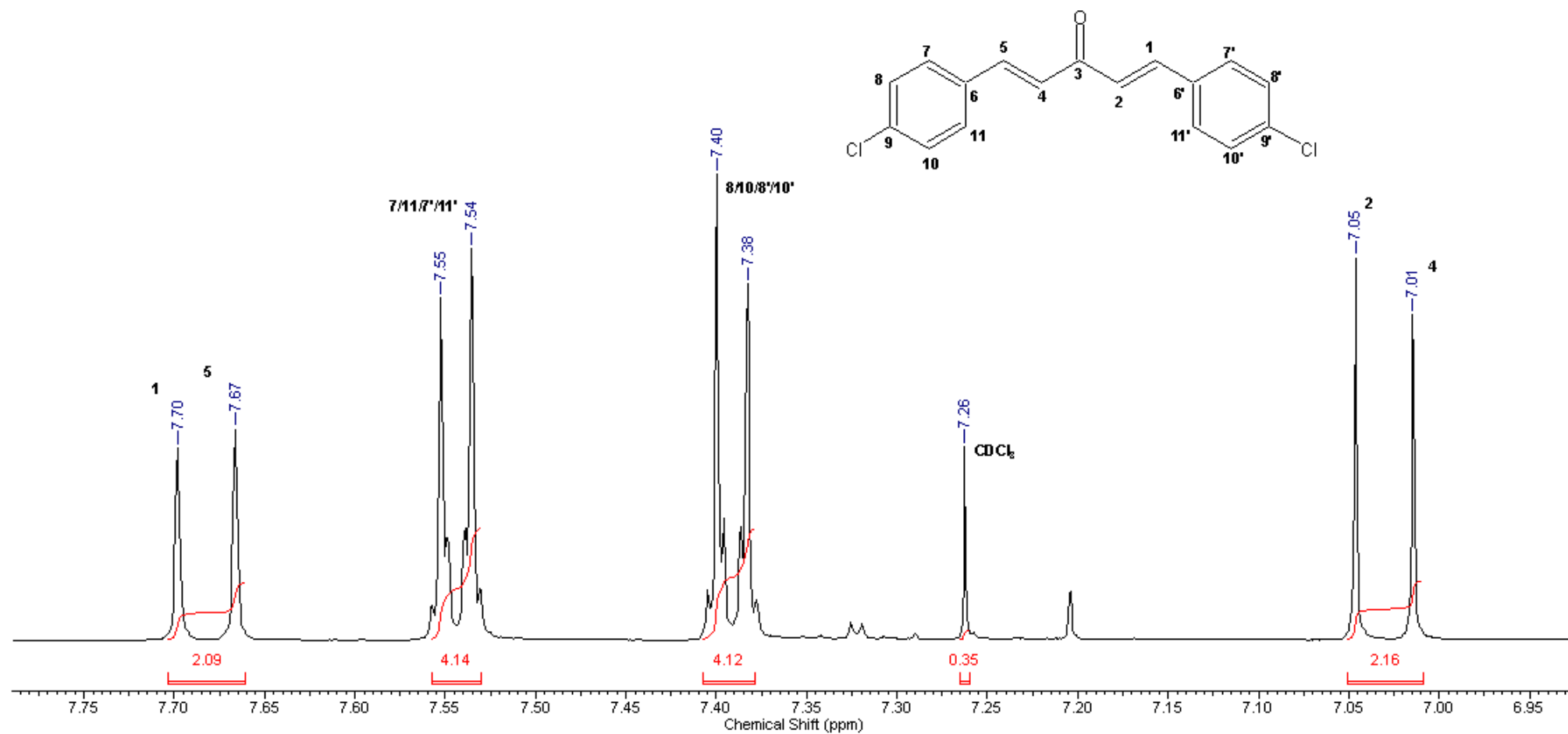


Figura 30 – Espectro RMN de ^1H da $(1E,4E)$ -1,5bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona (**8b**), (500,13 MHz; CDCl_3).

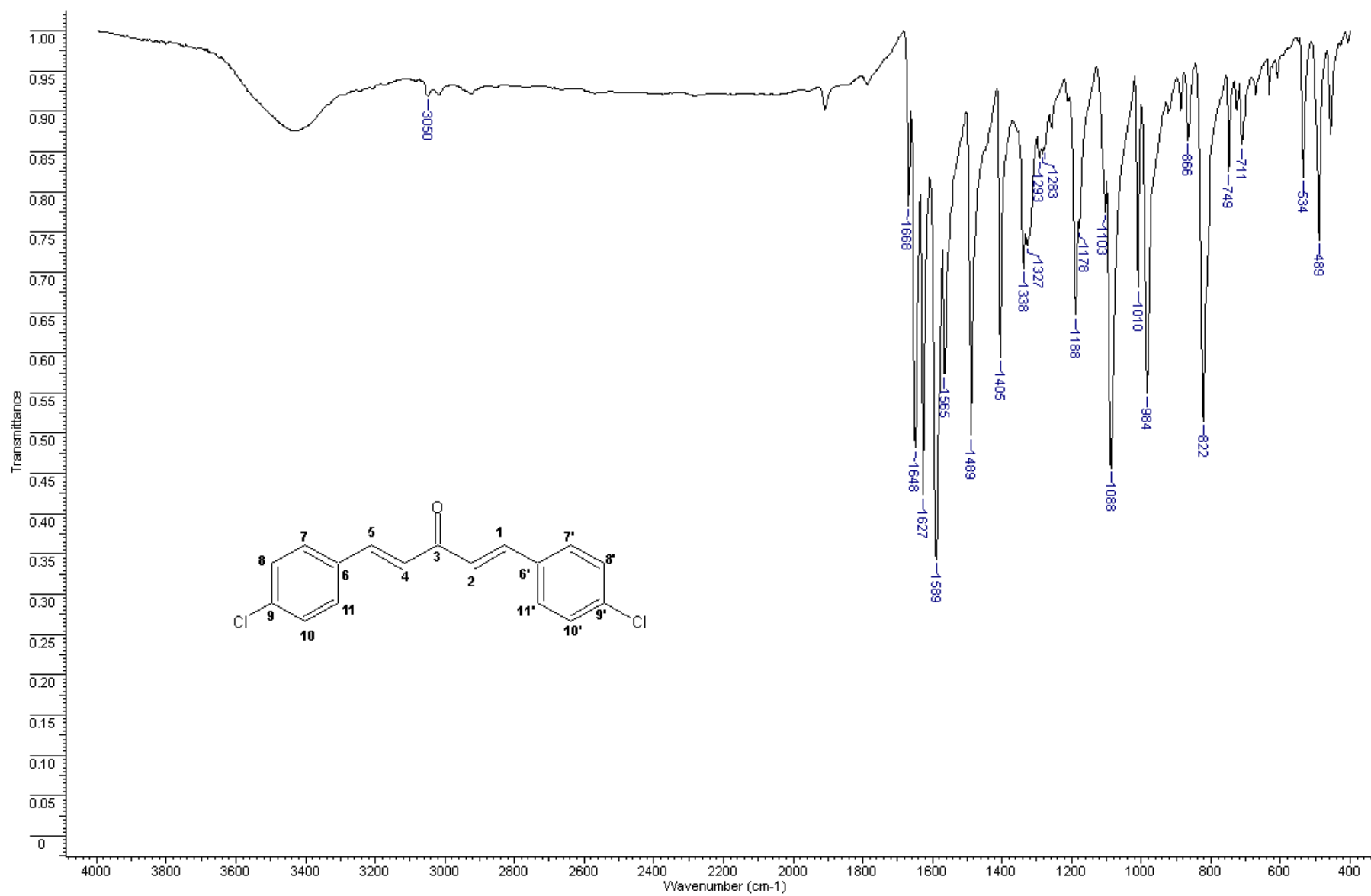


Figura 31 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona (**8b**), incorporada em KBr.

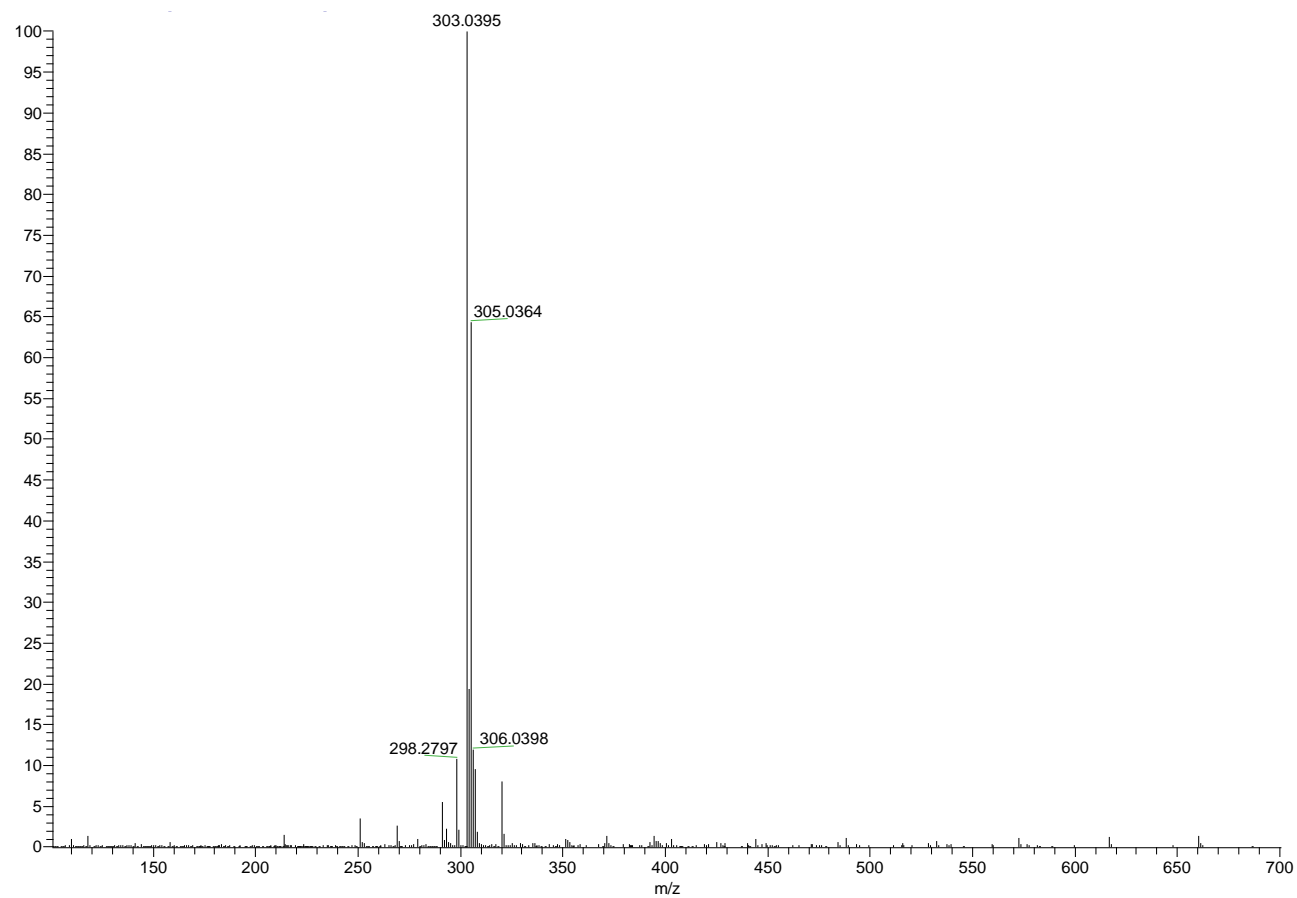


Figura 32 – Espectro de Massas da (1E,4E)-1,5bis(4-clorofenil)penta-1,4-dien-3-ona (**8b**).

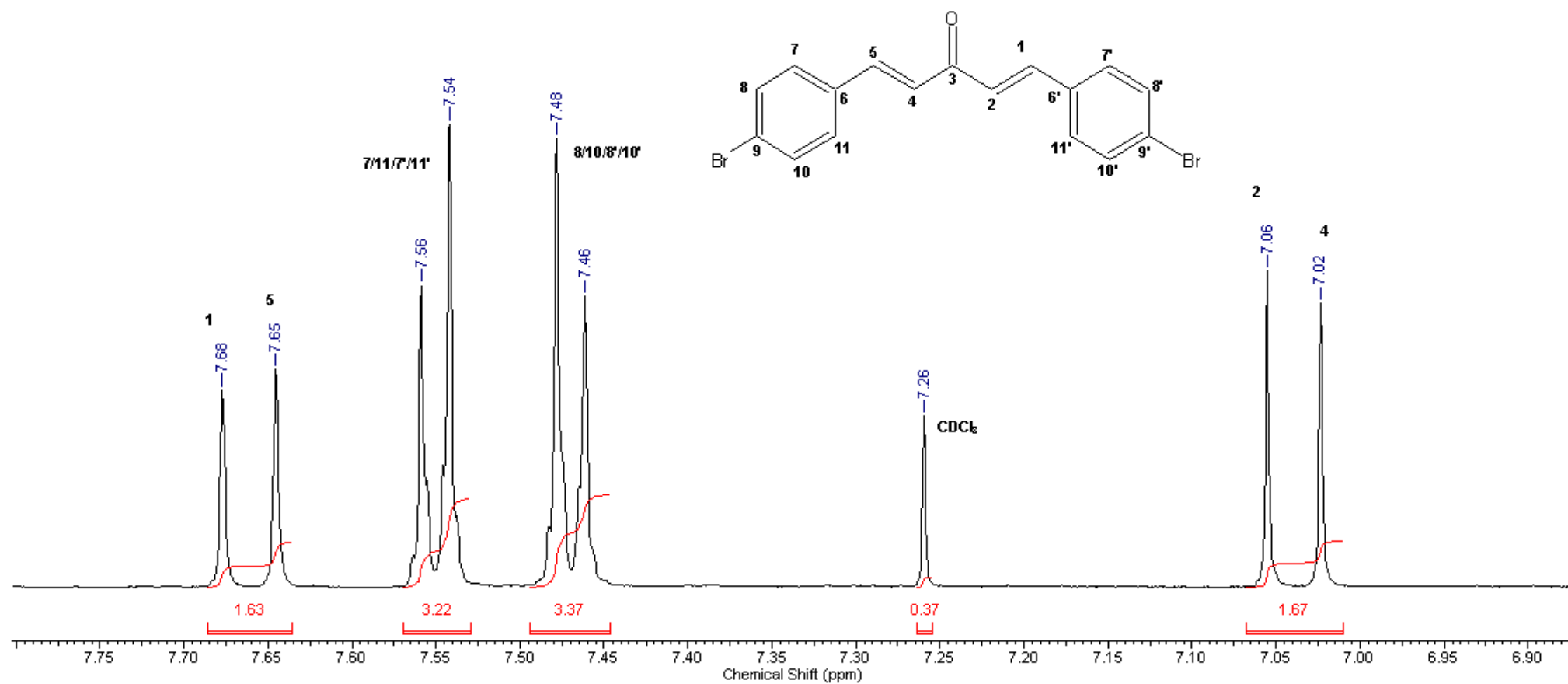


Figura 33 – Espectro RMN de ^1H da (1E,4E)-1,5bis(4-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona (**8c**), (500,13 MHz; CDCl_3).

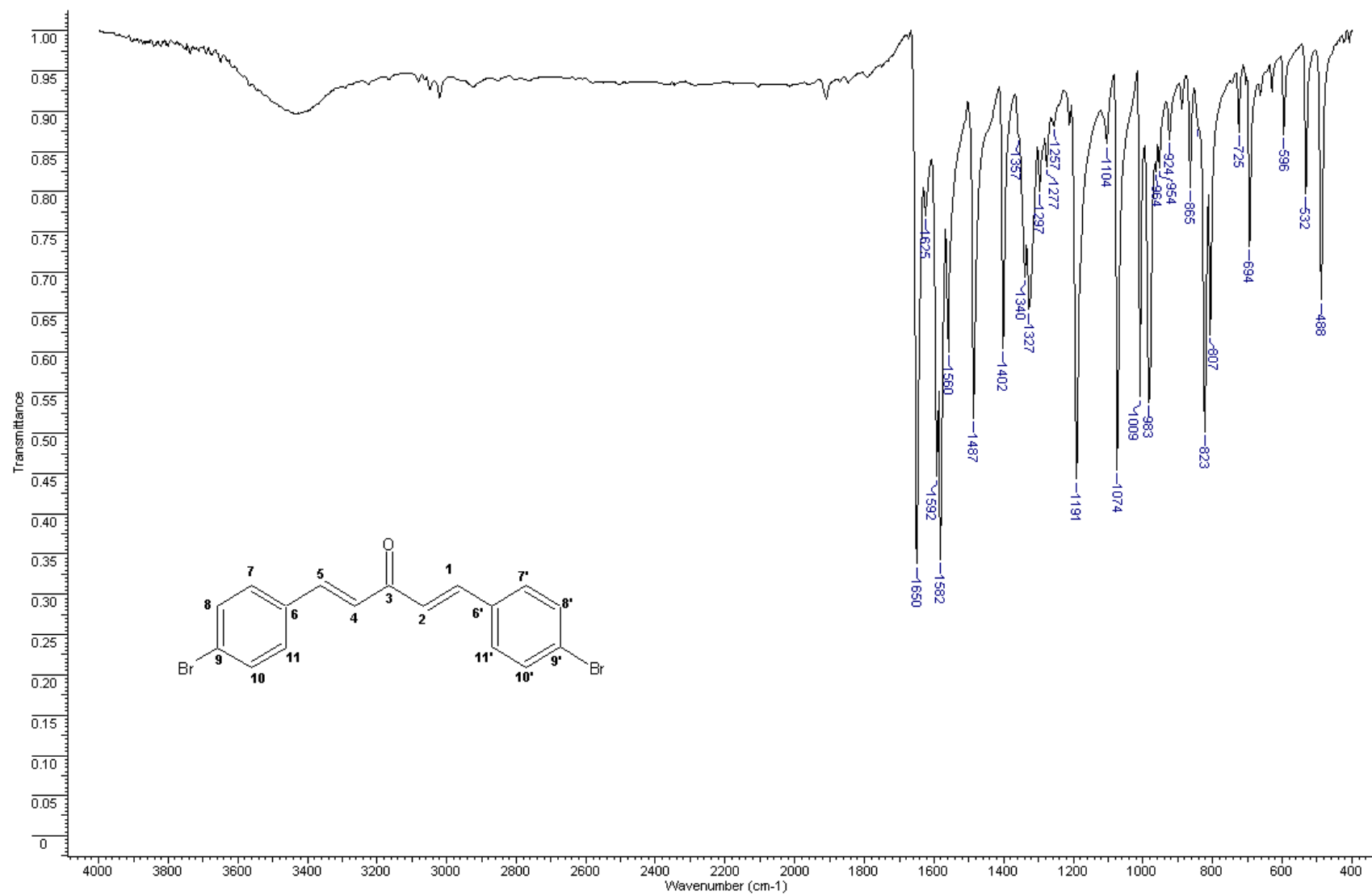


Figura 34 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(4-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona(8c), incorporada em KBr.

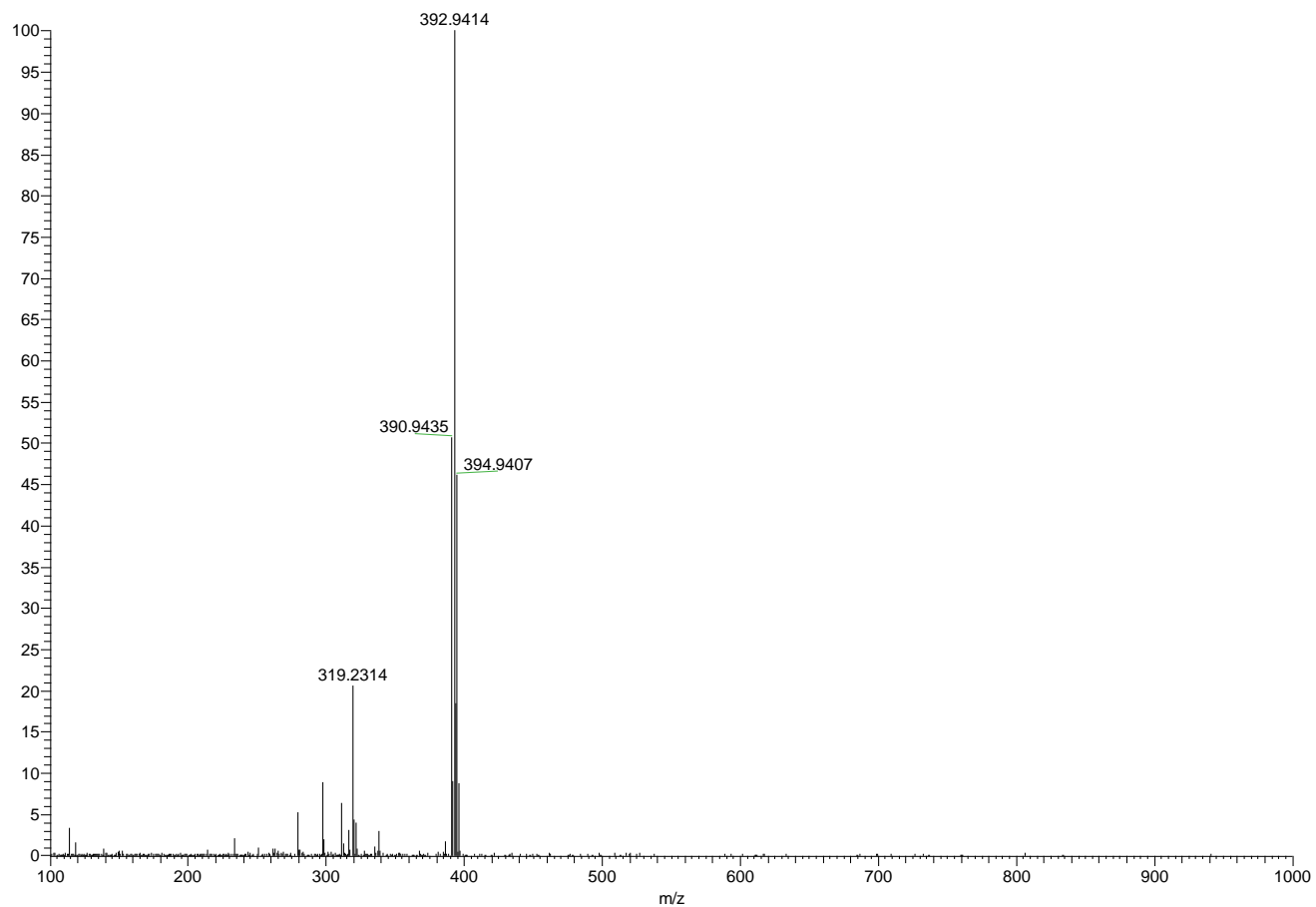


Figura 35 – Espectro de Massas da (1E,4E)-1,5bis(4-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona(**8c**).

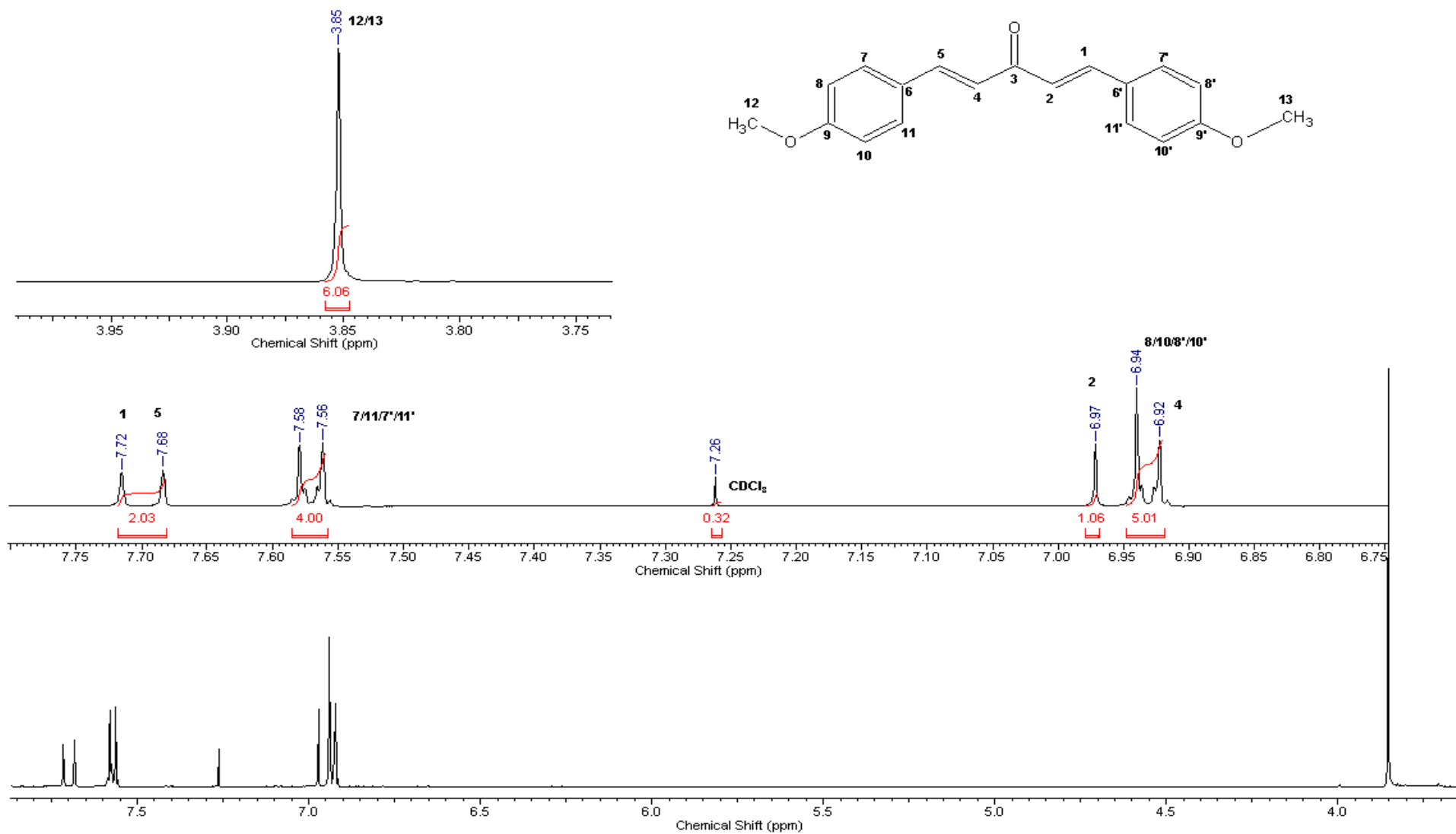


Figura 36 – Espectro RMN de ^1H da (1E,4E)-1,5bis(4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (**8d**), (500,13 MHz; CDCl_3).

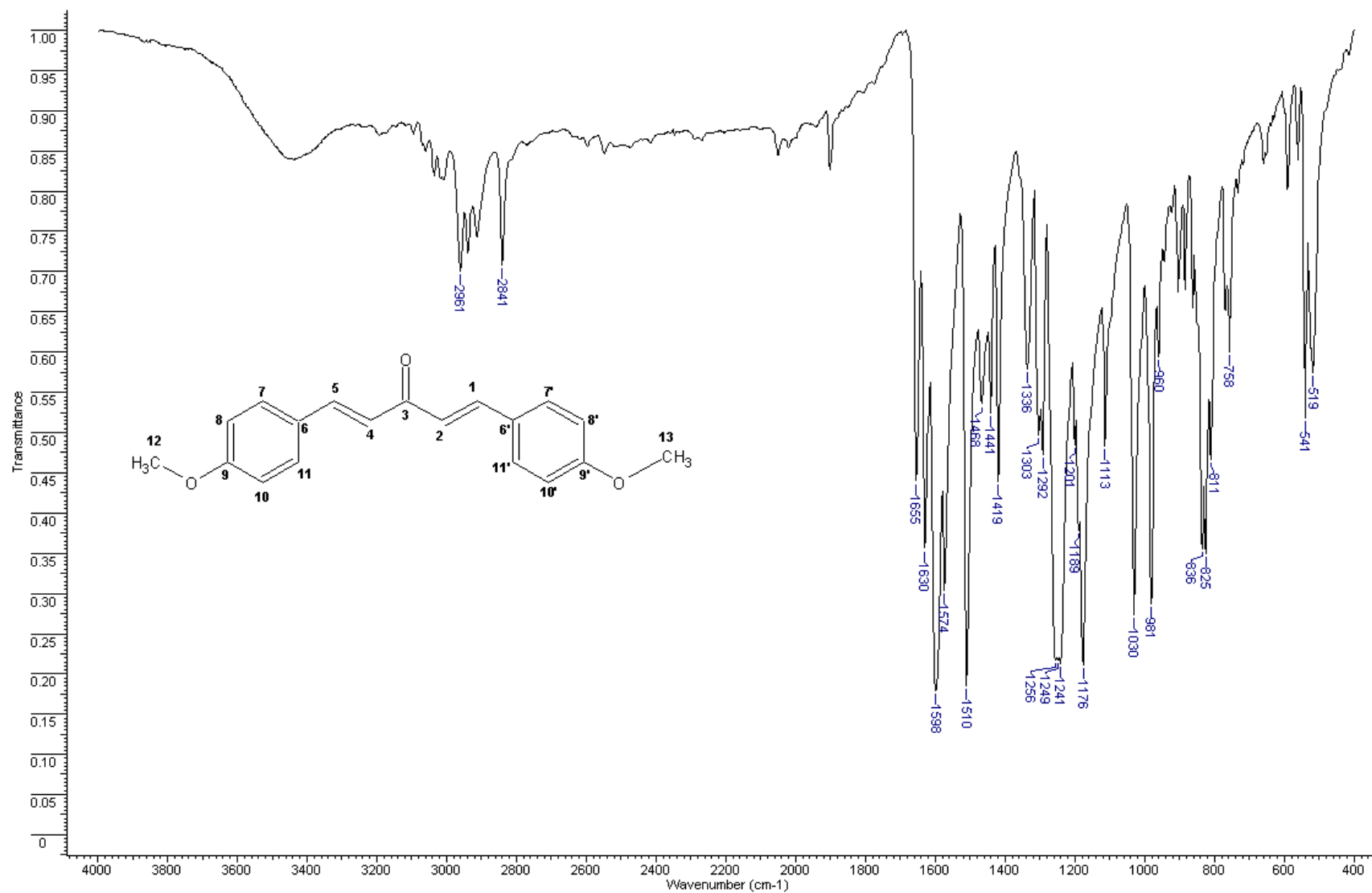


Figura 37 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona, incorporada em KBr(8d).

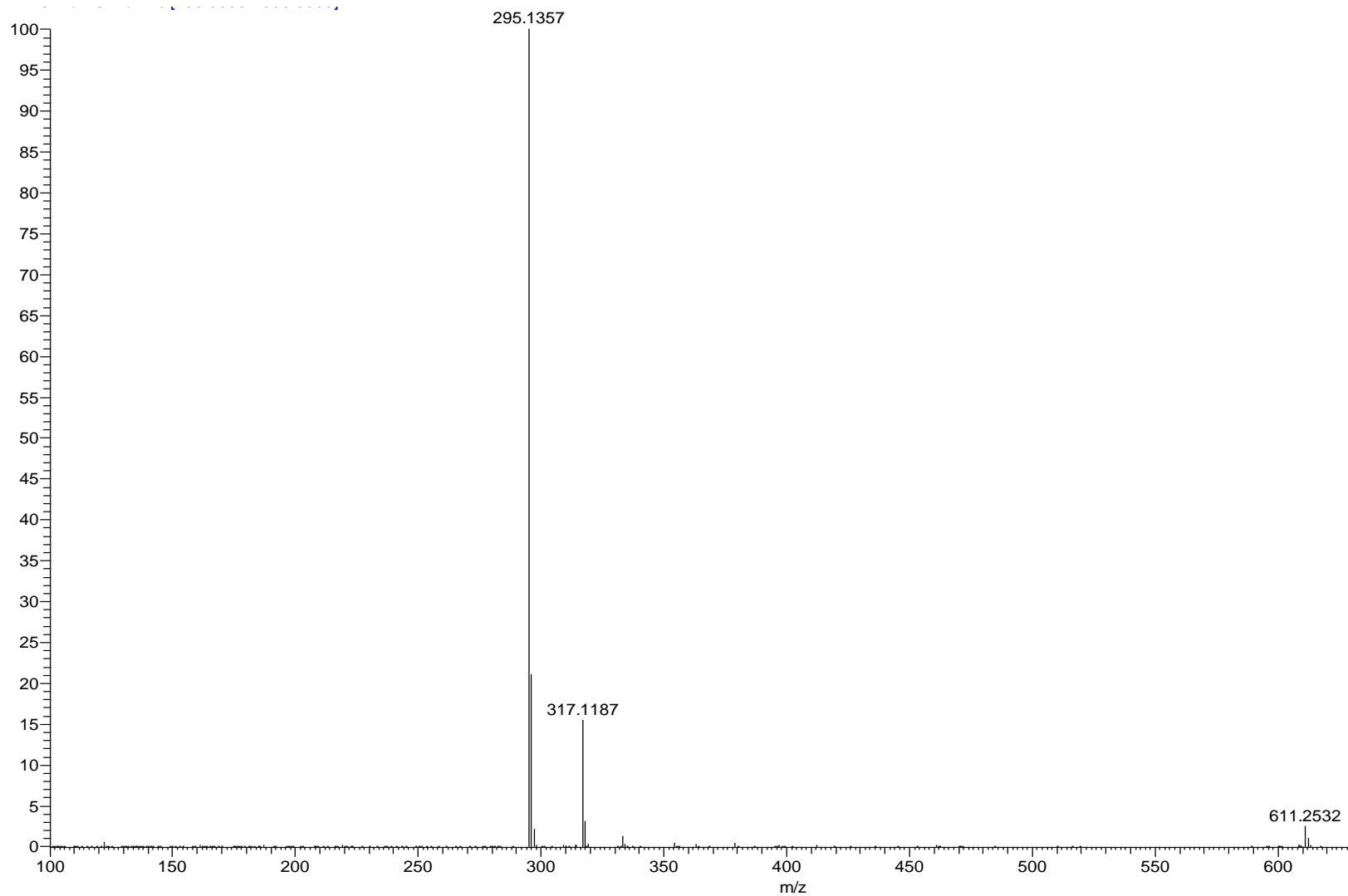


Figura 38 – Espectro de Massas da (1E,4E)-1,5bis(4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona(**8d**), isômero Z.

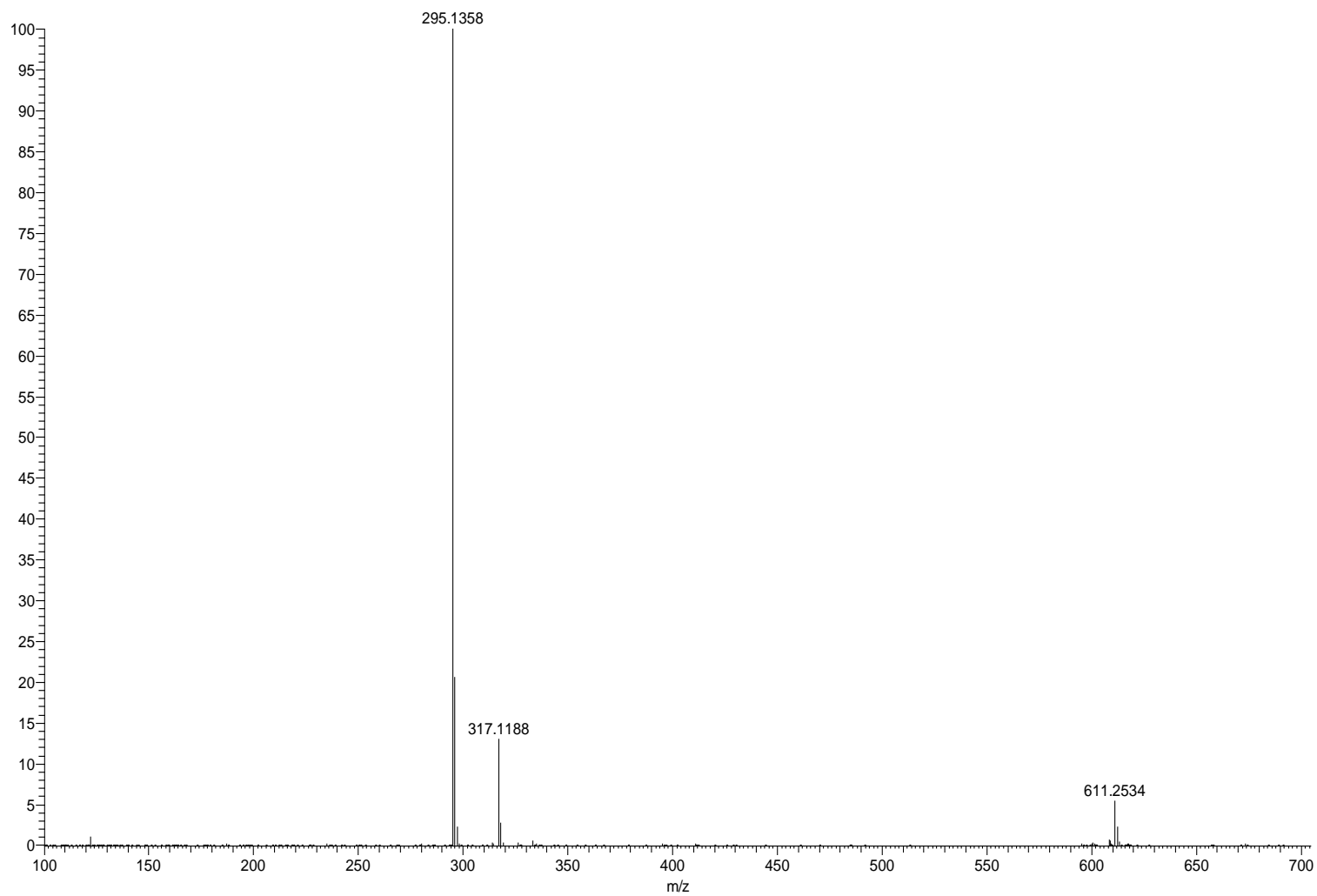


Figura 39 – Espectro de Massas da (1E,4E)-1,5bis(4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (**8d**), isômero E.

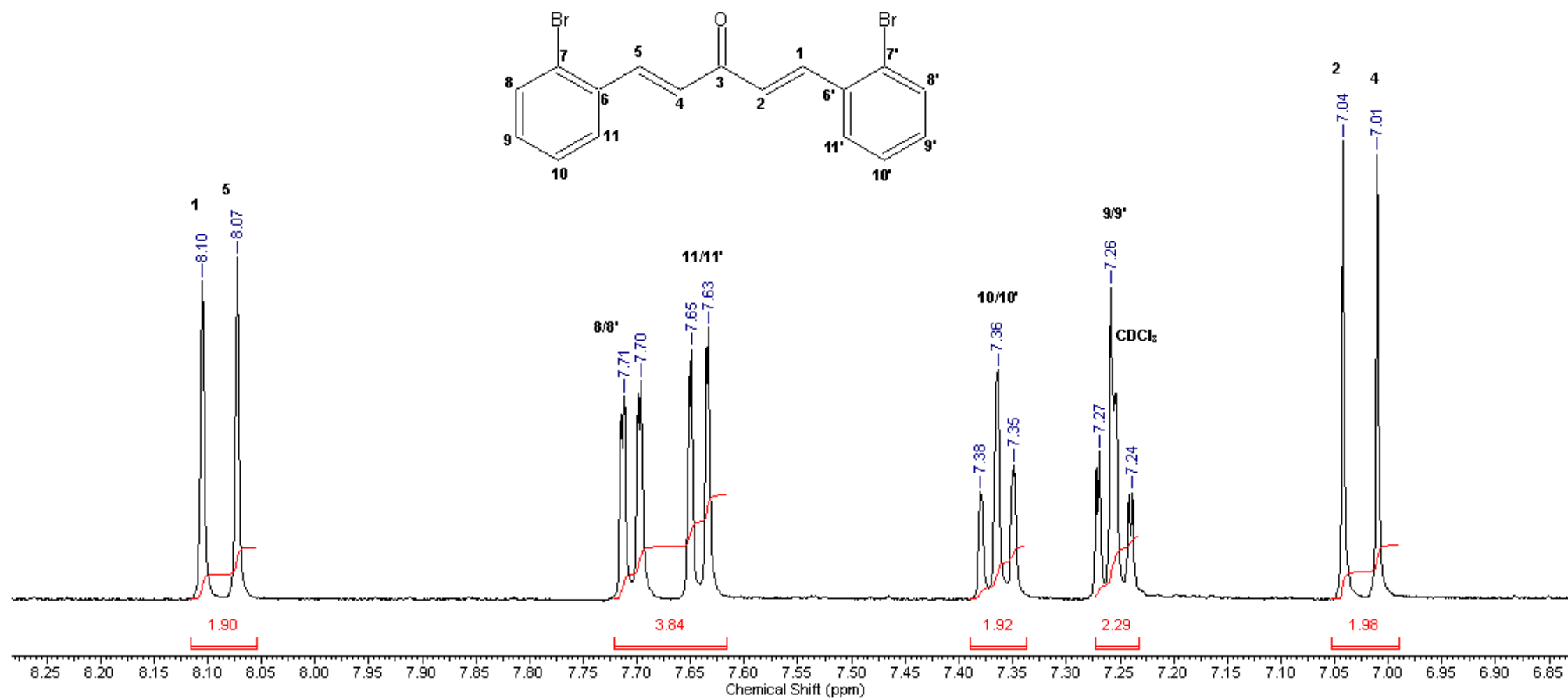


Figura 40 – Espectro RMN de ^1H da $(1E,4E)$ -1,5bis(2-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona (**8e**), (500,13 MHz e diluída em CDCl_3).

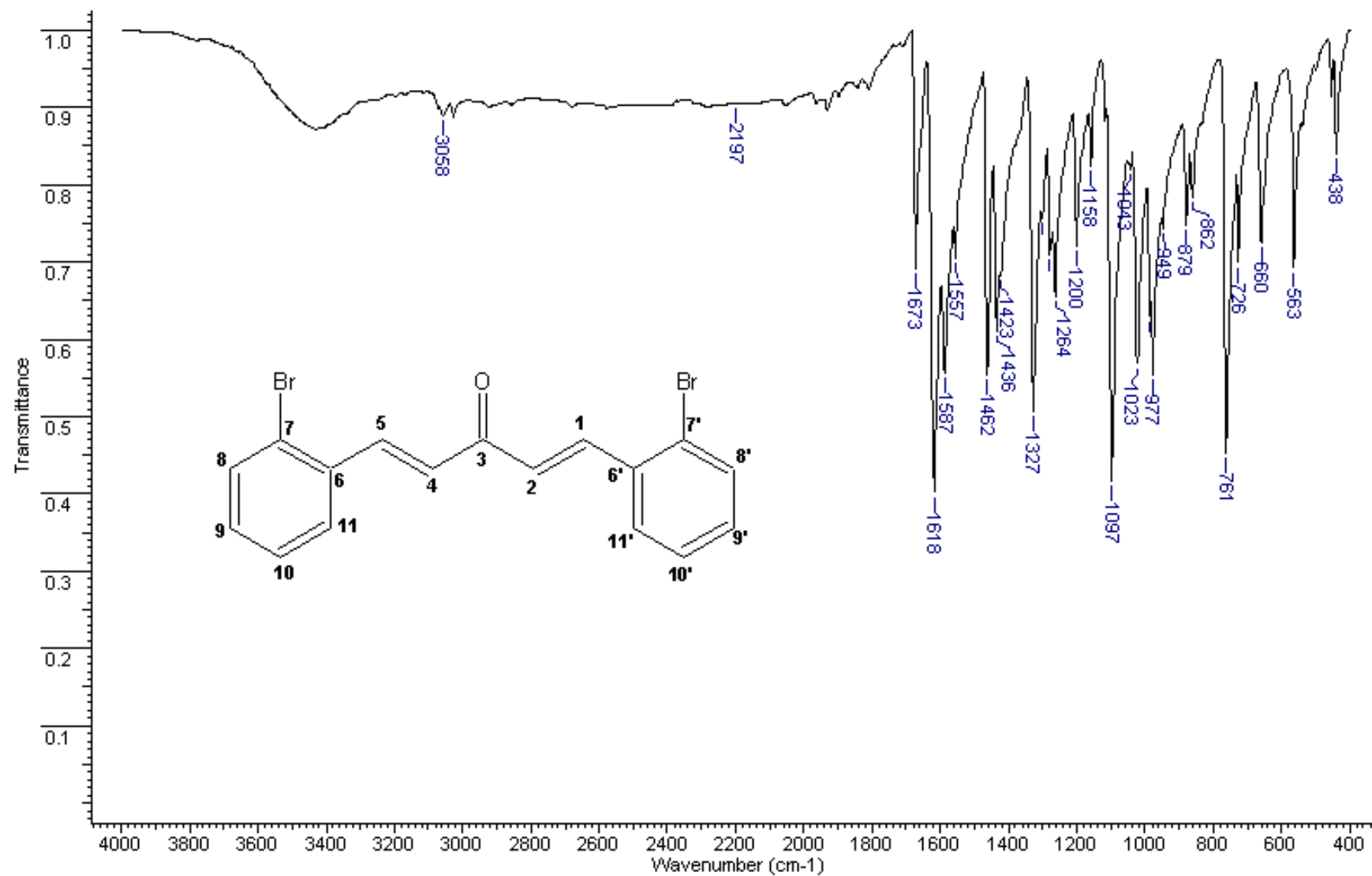


Figura 41 – Espectro IV da *(1E,4E)*-1,5bis(2-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona (**8e**), incorporada em KBr.

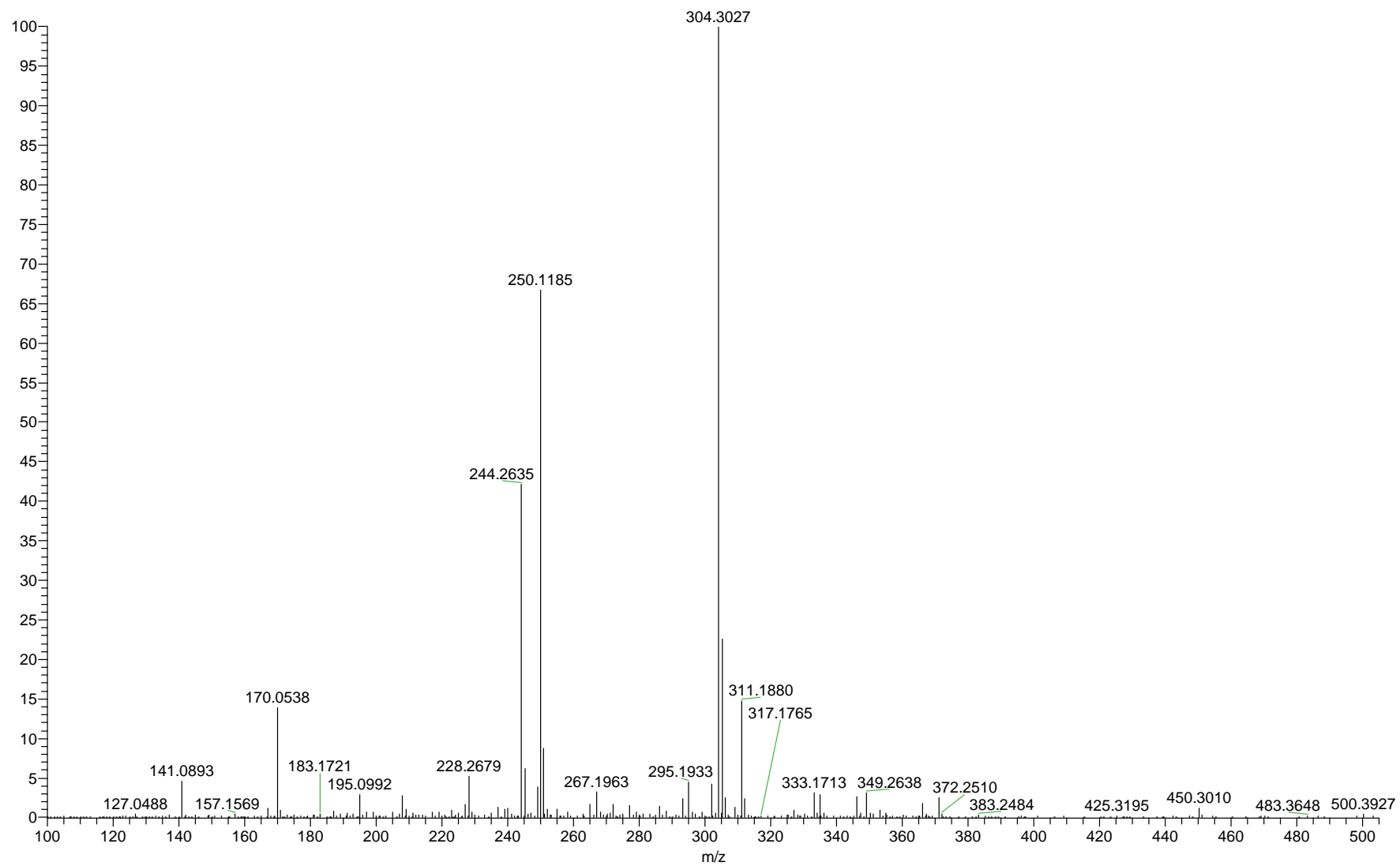


Figura 42 – Espectro de Massas da (1E,4E)-1,5bis(2-bromofenil)penta-1,4-dien-3-ona(8e).

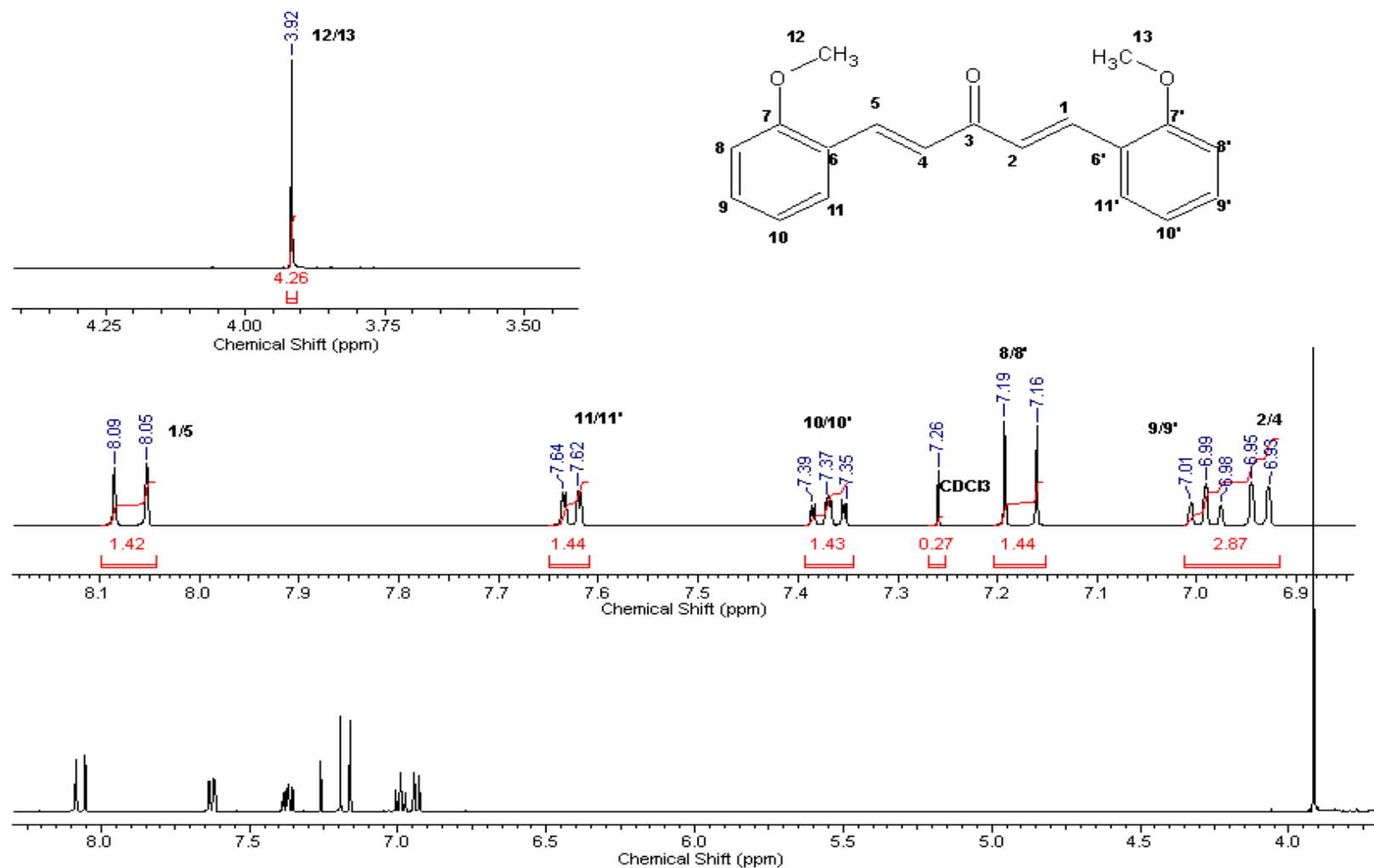


Figura 43 – Espectro RMN de ^1H da (1E,4E)-1,5bis(2-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (**8f**), (500,13 MHz e diluída em CDCl_3).

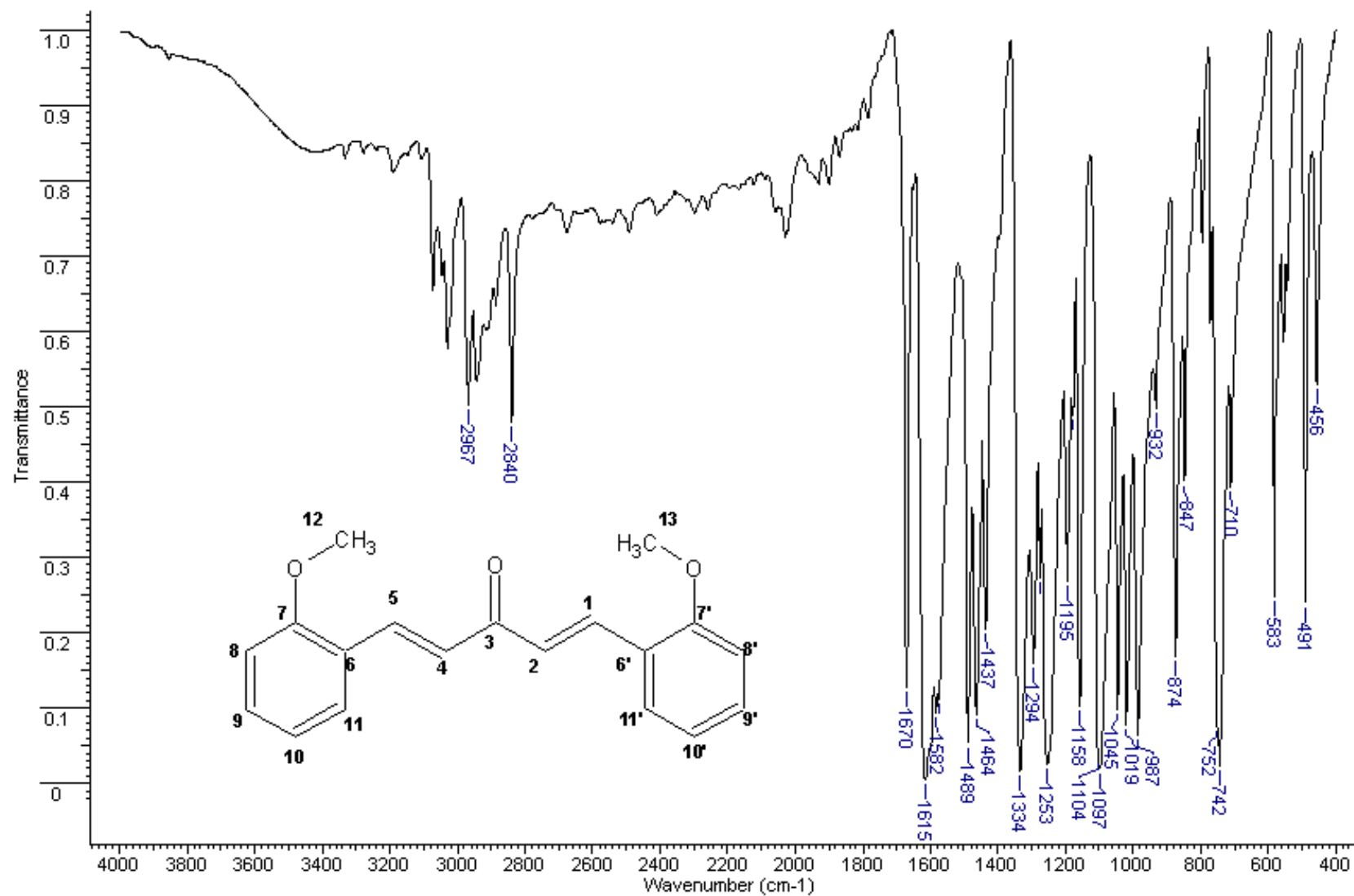


Figura 44 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bis(2-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (**8f**), incorporada em KBr.

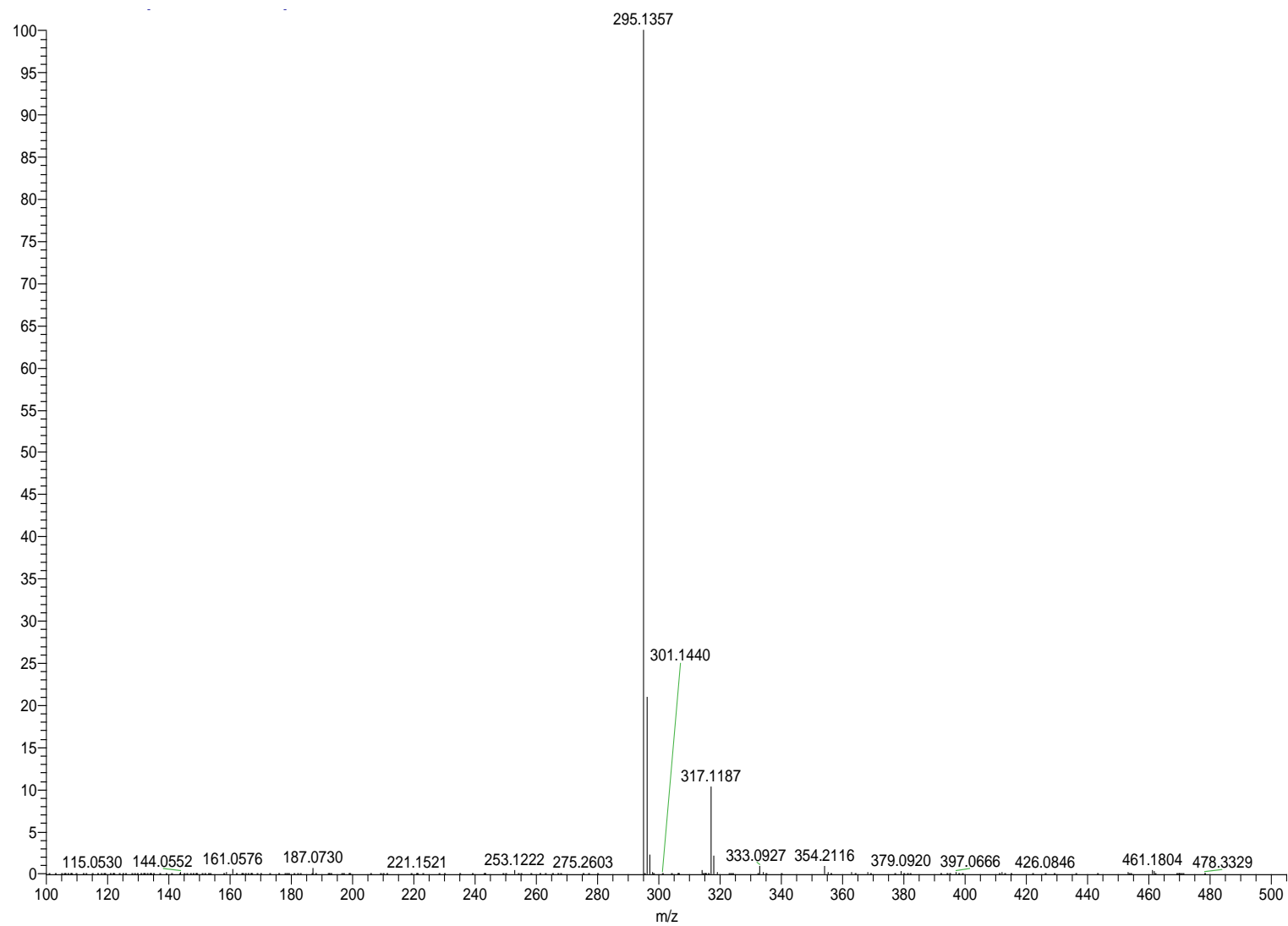


Figura 45 – Espectro de massas da (1E,4E)-1,5bis(2-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona(**8f**), isômero Z.

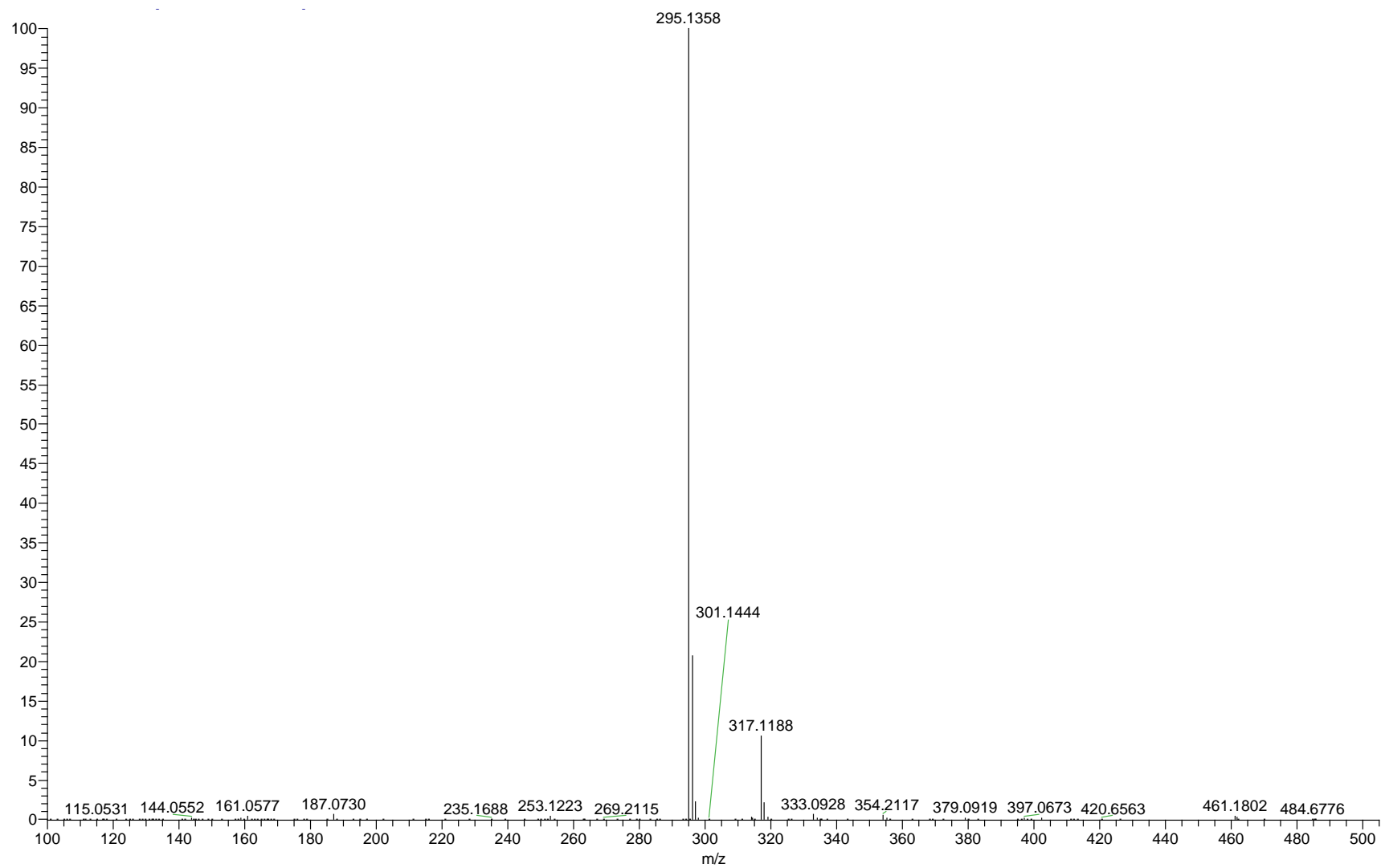


Figura 46 – Espectro de massas da (1E,4E)-1,5bis(2-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona(**8f**), isômero E.

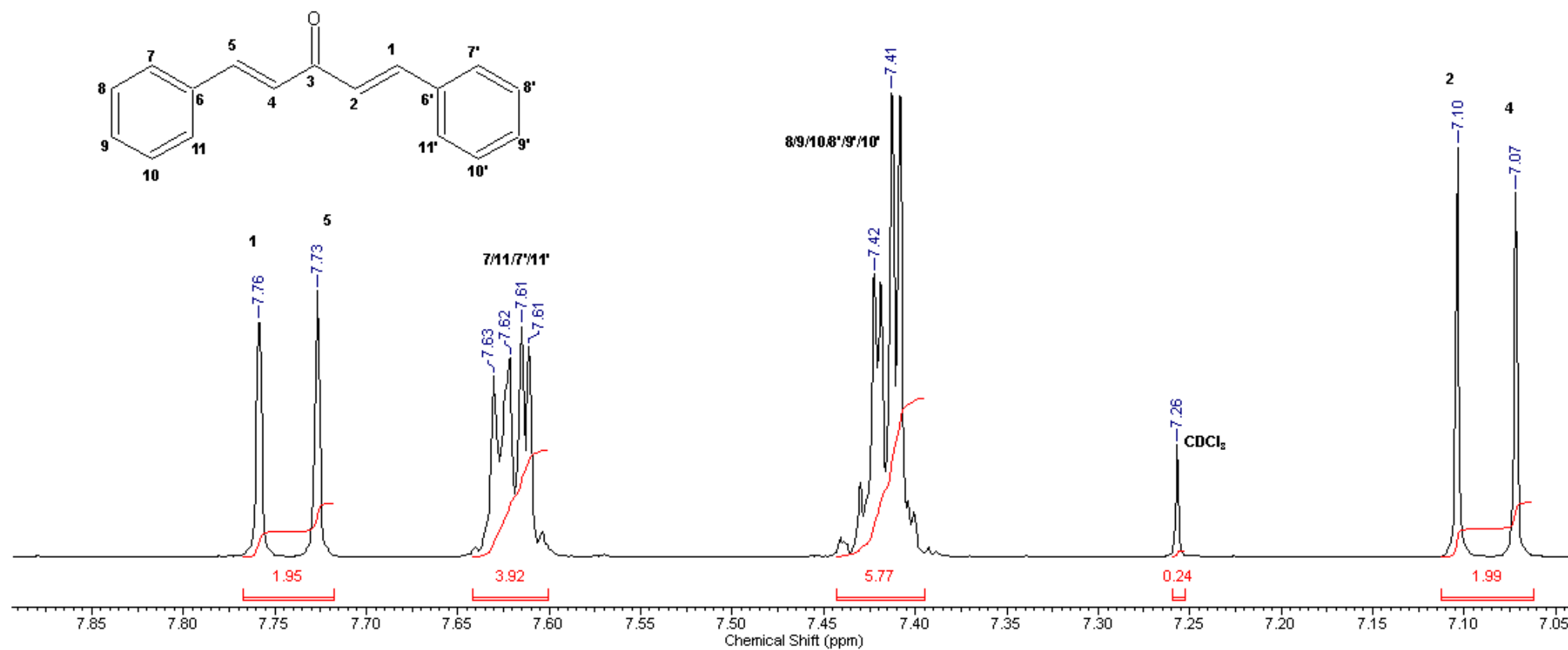


Figura 47 – Espectro RMN de ^1H da (1E,4E)-1,5bisfenilpenta-1,4-dien-3-ona (**8g**), (500,13 MHz e diluída em CDCl_3).

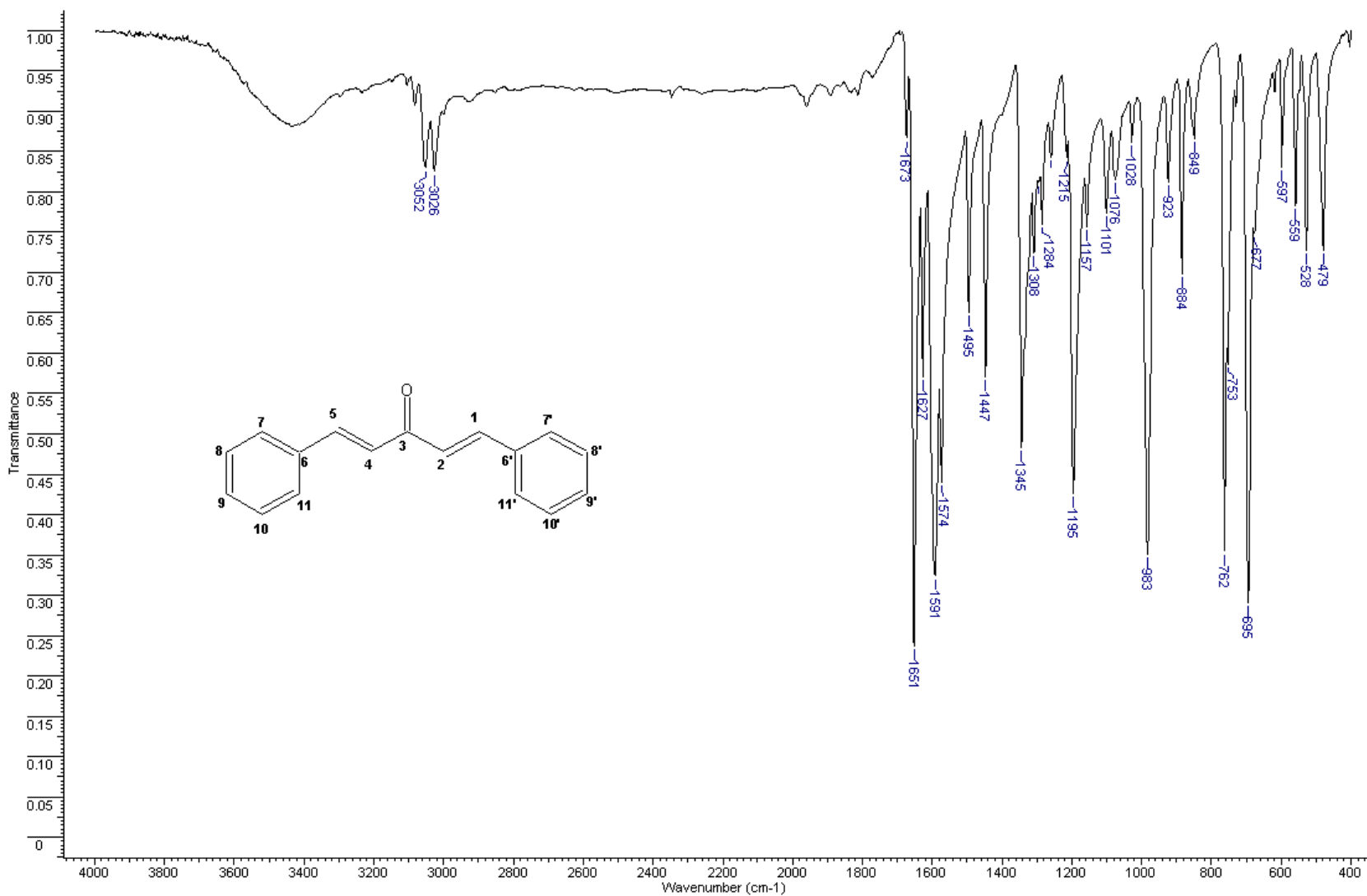


Figura 48 – Espectro IV da (1E,4E)-1,5bisfenilpenta-1,4-dien-3-ona(8g), incorporada em KBr.

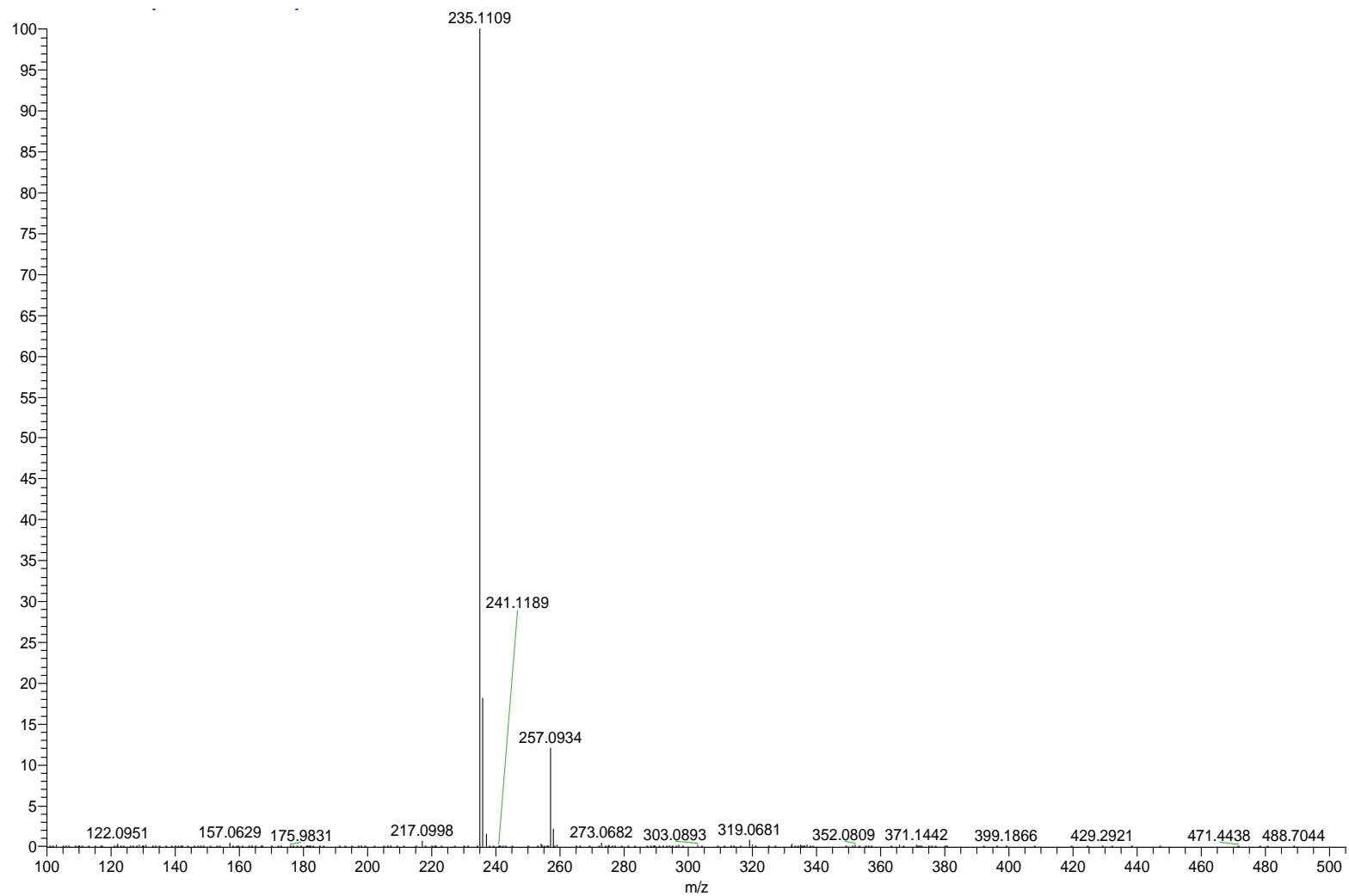


Figura 49 – Espectro de massas da (1E,4E)-1,5bisfenilpenta-1,4-dien-3-ona(**8g**), isômero Z.

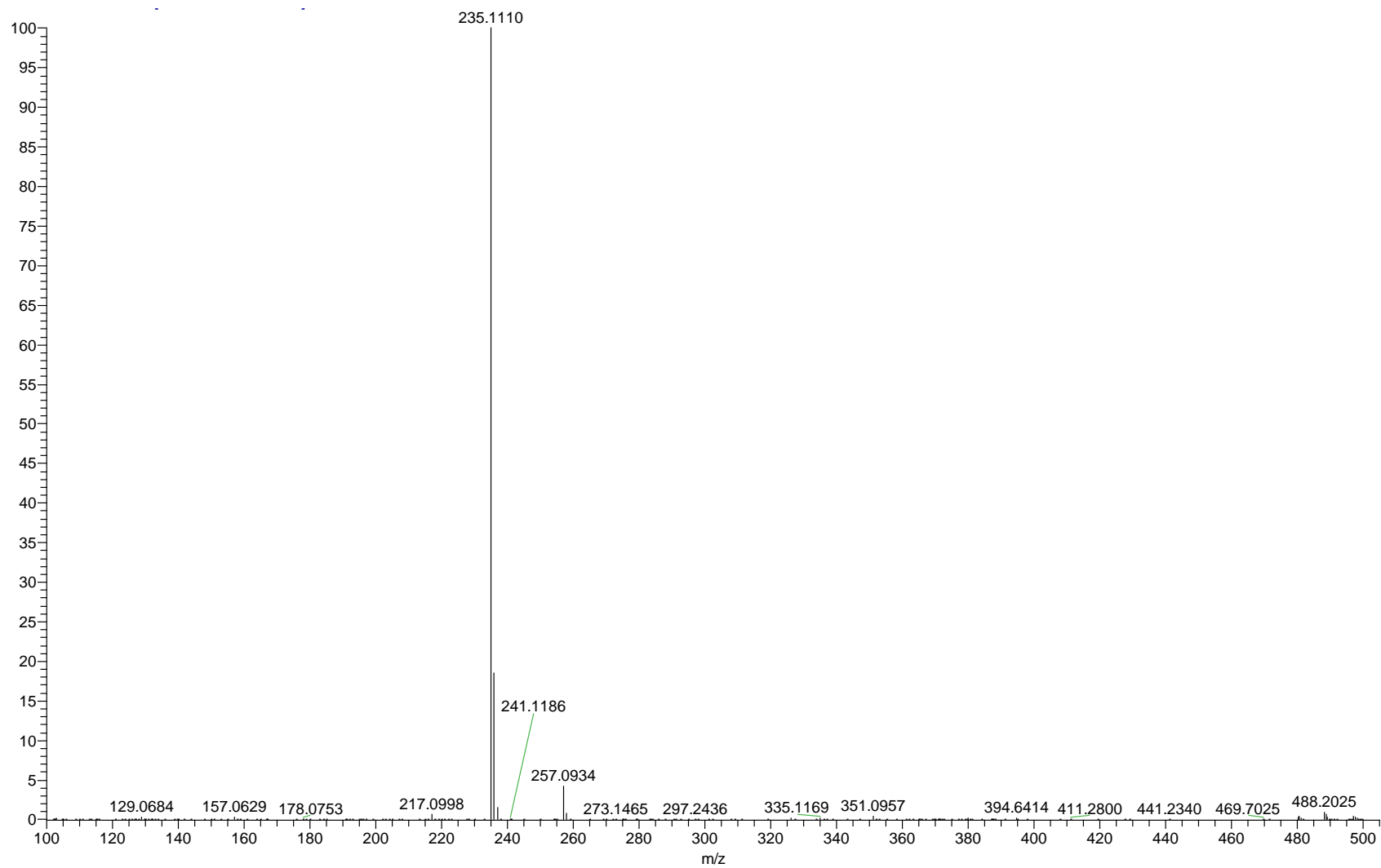


Figura 50 – Espectro de massas da (1E,4E)-1,5bisfenilpenta-1,4-dien-3-ona (**8g**), isômero E.