



Rafaela Gomes Martins da Costa

**Reações de acoplamento C-C e C-N na
síntese de chalconas poliariladas:
obtenção de compostos
potencialmente bioativos e estudo
fotofísico de moléculas fluorescentes**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-
Graduação em Química da PUC-Rio.

Orientador: Prof. Jones Limberger

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2018



Rafaela Gomes Martins da Costa

Reações de acoplamento C-C e C-N na síntese de chalconas poliariladas: obtenção de compostos potencialmente bioativos e estudo fotofísico de moléculas fluorescentes

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química do Centro Técnico Científico da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof. Jones Limberger

Orientador

Departamento de Química - PUC-Rio

Prof. Cristiane Storck Schwalm

UFGD

Prof. Marco Cremona

Departamento de Física - PUC-Rio

Prof. Camilla Djenne Buarque Müller

Departamento de Química - PUC-Rio

Prof. Márcio da Silveira Carvalho

Coordenador Setorial do Centro

Técnico-Científico – PUC-Rio

Rio de Janeiro, 26 de Fevereiro de 2018

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, da autora e do orientador.

Rafaela Gomes Martins da Costa

Graduou-se em Química pela UFRRJ em 2014. Possui experiência em Química Orgânica com ênfase em reações de acoplamento e reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.

Ficha Catalográfica

Costa, Rafaela Gomes Martins da

Reações de acoplamento C-C e C-N na síntese de chalconas poliariladas : obtenção de compostos potencialmente bioativos e estudo fotofísico de moléculas fluorescentes / Rafaela Gomes Martins da Costa ; orientador: Jones Limberger. – 2018.

115 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)—Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2018.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Reações de acoplamento. 3. Chalconas. 4. Fluorescência. 5. PDE4. 6. Poliarilação. I. Limberger, Jones. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Jones Limberger pela atenção e paciência na orientação deste trabalho, contribuindo ativamente como mentor, colaborador e incentivador do processo.

Aos amigos de trabalho do LaSOQF pela companhia e ajuda, especialmente ao aluno de Iniciação Científica Renan Lopes (ou Francisco Farias) que esteve 100% envolvido neste trabalho.

Aos colegas do LabSint e a Prof. Camilla Buarque pelos empréstimos de reagentes e ajudas diversas.

Ao Prof Ricardo Aucélio pela colaboração e acesso à estrutura do LEEA.

Ao Pós-doutorando Luis Maqueira, doutoranda Joseany de Almeida e doutorando Leonardo Carneiro pela colaboração no trabalho de fluorescência.

Ao Profº Adriano Monteiro pelo acesso à estrutura do LaMOCA (UFRGS) e empréstimo de reagentes.

Aos colegas do LaMOCA pela receptividade, ajuda e atenção durante o período na UFRGS.

Ao Profº Davi Back (UFSM) pelas obtenção de dados difratometria de raios-X em monocristal.

Aos amigos de mestrado (Amanda, Cristiane, Elizanne, Guilherme, Igor e Lais) pela amizade sincera e ajuda mútua.

Aos amigos do MOVE (PUC-Rio) e ao Reitor da Igreja da PUC (Pe. Alexandre Pacioli) por me ajudarem a evoluir durante estes dois anos e por contribuir para que minha passagem pela Universidade não fosse apenas acadêmica.

A Thiago Valejo e família pelas discussões, apoio e ajudas diversas.

Aos amigos da Engenharia PUC-Rio pela amizade, incentivo e café da tarde de sempre.

Às amigas da escola (Lívia e Thay), que viram o amor pela Química semear e crescer, pela amizade e impulso contínuo.

À PUC-Rio e à Vice-Reitoria para Assuntos Acadêmicos pela experiência extramuros em Israel.

À Capes e CNPq pela bolsa de mestrado.

Aos meus pais e minha irmã Luíza, força motriz para todo este trabalho.

Resumo

Da Costa, Rafaela Gomes Martins; Limberger, Jones. **Reações de acoplamento C-C e C-N na síntese de chalconas poliariladas: obtenção de compostos potencialmente bioativos e estudo fotofísico de moléculas fluorescentes.** Rio de Janeiro, 2018. 115p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

As reações de acoplamento C-C e C-N são metodologias muito úteis na funcionalização de estruturas orgânicas, principalmente no que tange a inserção de grupos arila em plataformas específicas. Chalconas são cetonas α,β -insaturadas bastante exploradas na literatura devido à facilidade de obtenção e à estrutura facilmente modulável, o que faz com que as propriedades desses compostos possam ser dirigidas para objetivos específicos (chalconas bioativas, chalconas luminescentes, etc). Sua estrutura versátil permite utilizá-la como plataforma para reações regioseletivas na porção olefínica e também permite funcionalizações nas porções arílicas. Para tal fim, reações de acoplamento carbono-carbono e carbono-nitrogênio catalisadas por metais de transição podem ser ferramentas de grande utilidade, especialmente na síntese de compostos poliarilados. O presente trabalho aborda a utilização de reações de acoplamento catalisadas por metais de transição na síntese de novas β -arilchalconas, α,β -diarilchalconas e chalconas *N*-diaril-substituídas na porção aromática. O trabalho é dividido em duas grandes partes: na primeira parte são abordadas as arilações de Heck e Suzuki na porção alceno de chalconas, com a obtenção de compostos cuja estrutura está de acordo com o farmacóforo proposto para inibidores alostéricos da enzima fosfodiesterase-4 (PDE4). Na segunda parte, a Reação de Ullmann é utilizada como etapa chave na obtenção de chalconas *N*-diariladas na porção aromática, levando a uma biblioteca de novos compostos fluorescentes. Em relação à arilação da porção alquênica das chalconas, reações de Heck foram realizadas utilizando-se diferentes haletos aromáticos, resultando na obtenção de β -arilchalconas com rendimentos variando de 20 a 85% e relações *E:Z* de aproximadamente 75:25. A partir das misturas estereoisoméricas, obteve-se isômeros majoritariamente *E* (*E:Z*>96:4) através de simples precipitações em solventes apropriados. Reações competitivas foram avaliadas por CG para a

determinação da influência dos diferentes substituintes nos anéis aromáticos na velocidade da reação. α,β -diarilchalconas foram obtidas a partir de intermediários β -arilados, via metodologia sequencial de bromação seguida de acoplamento Suzuki, com rendimentos entre 60 e 99%. Na segunda parte da dissertação é descrita a síntese de *p-N*-diarilaminochalconas, utilizando-se como etapa chave um acoplamento C-N catalisado por cobre. Foram obtidas chalconas com características D- π -D e D- π -A, além de β -arilchalconas com características D- π -D. Os compostos que apresentaram fluorescência mais intensa foram aqueles com característica D- π -D. A β -arilação diminuiu consideravelmente a fotoluminescência dos compostos. A fluorescência dos compostos foi fortemente influenciada pelo solvente, sugerindo transferência de carga intramolecular no estado excitado. Com o objetivo de relacionar a estrutura dos compostos com suas características de emissão, foram realizados cálculos de DFT.

Palavras-chave

Reações de acoplamento; chalconas; fluorescência; PDE4; poliarilação.

Abstract

Da Costa, Rafaela Gomes Martins; Limberger, Jones (Advisor). **C-C and C-N coupling reactions in the synthesis of polyarylated chalcones as potentially bioactive or fluorescent compounds**. Rio de Janeiro, 2018. 115p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

C-C and C-N Coupling Reactions are useful methodologies for functionalization of organic structures, especially regarding the insertion of aryl groups in specific platforms. Chalcones are α,β -unsaturated ketones widely explored in literature as a result of features such as easiness of preparation and highly modulating structure which allows the properties of these compounds to be directed for specific purposes (bioactive chalcones, luminescent chalcones, etc.) Its versatile structure allows it to be used as a platform for regioselective reactions in the olefin moiety and the structures also allows functionalization in the aryl fragment. For this purpose, the carbon-carbon and carbon-nitrogen reactions catalyzed by transition metals can be very useful tools, especially in the synthesis of polyarylated chalcones. The present work describes the use of metal-catalyzed coupling reactions in the synthesis of new β -arylchalcones, α,β -diarylchalcones and *N*-diaryl-substituted chalcones on the aromatic moiety. The manuscript is divided into two major parts: the first part deals with Heck and Suzuki Reactions in the alkene portion of chalcones, leading to compounds whose structures are in agreement with the proposed pharmacophore for allosteric inhibitors of the enzyme *Phosphodiesterase 4* (PDE4). In the second part, the Ullmann Reaction is used as a key step in the synthesis of *p-N*-diarylated-chalcones, leading to a library of new fluorescent compounds. Regarding the arylation of the alkenyl moiety of chalcones, Heck reactions were carried out using different aromatic halides resulting in β -arylchalcones, in yields ranging from 20 to 85% and *E:Z* ratios of approximately 75:25. From the stereoisomeric mixtures, the *E*-isomers could be isolated by simple precipitations in appropriate solvents. Competitive reactions were evaluated by GC to determine the influence of the different substituents on the aromatic rings over the reaction rate. α,β -diaryl-chalcones were obtained from β -aryl intermediates via sequential bromination/Suzuki coupling in yields of approximately 50%. In the second part of this work the synthesis of di-

arylaminochalcones is described using a copper-catalyzed C-N coupling as the key step. Chalcones with D- π -D and D- π -A characteristics were obtained, as well as β -arylchalcones with D- π -D design. The compounds that showed the most intense fluorescence were those with D- π -D characteristics. β -arylation considerably decreases these compounds photoluminescence. Solvent effects were observed suggesting intramolecular charge transfer in the excited state. To relate the structure of the compounds with their emission characteristics, DFT experiments were performed.

Keywords

Coupling reactions; chalcones; fluorescence; PDE4; polyarylation.

Sumário

1 . Introdução	16
2 . Revisão Bibliográfica	18
2.1. Chalconas	18
2.2. Reações de acoplamento catalisadas por metais de transição	19
2.2.1. Reação de Heck	21
2.2.2. Reação de Suzuki	25
2.3. Atividades biológicas de α -arilchalconas e α,β -diarilchalconas	26
2.4. Inibidores de PDE4 e potencial aplicação de aril-chalconas	28
2.5. Luminescência em chalconas	30
3 . Objetivos	33
4 . Resultados e discussão	34
4.1. Arilação da porção olefínica de chalconas via Reação de Heck e Suzuki	34
4.1.1. Sínteses das Chalconas	34
4.1.2. Reação de Heck em chalconas	36
4.1.3. Reação de Suzuki em β -arilchalconas	42
4.1.4. Chalconas ariladas como potenciais inibidores da PDE4	47
5 . Síntese e avaliação fotofísica de chalconas derivadas da <i>p</i> -diarilaminoacetofenona	49
5.1. Planejamento e síntese dos novos derivados de chalcona fluorescentes	49
5.2. Avaliação das propriedades fotofísicas e eletroquímicas dos compostos 43-47, 49 e 51	51
6 . Conclusões	59
7 . Perspectivas	61
8 . Procedimentos experimentais	62
8.1. Materiais e métodos	62
8.2. Síntese de chalconas (compostos 1, 22-26 e 28)	63
8.3. Síntese da chalcona 27	65
8.4. Arilação Heck de chalconas 7 e 29-34	65

8.5. Síntese sequencial de α,β -diarilchalconas via Bromação/acoplamento de Suzuki (36-39 e 41)	68
8.6. Reação de Heck competitiva entre duas chalconas e o iodobenzeno	71
8.7. Síntese de <i>p</i> - <i>N</i> -diarilaminoacetofenona (42) por Reação de Ullmann	71
8.8. Síntese do 4-(9H-carbazo-9-il)benzaldeído	72
8.9. Síntese das chalconas fluorescentes – compostos 43-47	72
8.10. Arilação Heck de chalconas fluorescentes (49 e 51)	75
8.11. Preparo de soluções	76
8.11.1. Soluções para experimento de absorção	76
8.11.2. Soluções para experimento de emissão	76
8.11.3. Soluções para rendimento quântico de fluorescência	76
8.12. Cálculo de Rendimento quântico	76
8.13. Experimentos de Voltametria Cíclica	77
9 . Bibliografia	78

Lista de abreviaturas

AMPc	Adenosina Monofosfato cíclico
A-π-D	Aceptor-pi-doador
CG	Cromatografia gasosa
CsOPiv	<i>Cesium pivalate</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DMF	Dimetilformamida
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
D-π-D	Doador-pi-doador
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
EC₅₀	<i>Half maximal effective concentration</i>
Gln	Glutamina (aminoácido)
GMPc	Guanosina Monofosfato cíclico
HOMO	<i>Highest Occupied molecular orbital</i>
IC₅₀	<i>Half maximal inhibitory concentration</i>
LED	<i>Light-emitting diode</i>
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
NHC	<i>N-heterocyclic carbene</i>
NMP	N-metilpirrolidona
OLED	<i>Organic Light-Emitting Diode</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PDE	Fosfodiasterase
Phe	<i>Phenylalanine</i>
PPAR	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>
PPRE	<i>Proliferator-activated receptor (PPAR) response element</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear
RXR	Receptor X retinóide
THF	Tetrahidrofurano
TPA	<i>Triphenylamine</i>
Tedicyp	<i>cis, cis, cis-1,2,3,4-tetrakis(metildifenilfosfino)ciclopentano</i>

Lista de figuras

Figura 1. Esquema geral dos compostos sintetizados.	17
Figura 2. Estruturas da (<i>E</i>)-chalcona e (<i>Z</i>)-chalcona.....	19
Figura 3. Estruturas dos fármacos ibuprofeno e naproxeno	26
Figura 4. α,β -diaril-chalcona com atividade anti-hiperlipidemia e anti- arteriosclerose citada na Patente depositada na França 2 882 359 (MARTINET et. al., 2006).....	27
Figura 5. Derivados de chalconas com ação anti-câncer reportados por GERLACH et. al., 2008.	28
Figura 6. Exemplos de inibidores da PDE4.....	29
Figura 7. Inibidores alostéricos da PDE4 sintetizados por Burgin e colaboradores (2010).	29
Figura 8. Farmacóforo dos inibidores alostéricos da PDE4d.....	30
Figura 9. Estrutura do potencial inibidor de PDE4d (β -arilchalcona).	30
Figura 10. Movimento de <i>electron push-pulling</i> de chalconas.	31
Figura 11. Chalconas sintetizadas e caracterizadas fotofisicamente por Zhou e colaboradores (2016).	31
Figura 12. Espectro de emissão das chalconas sintetizadas por Jin et. al. (2014).	32
Figura 13. Espectro de RMN- ¹ H (400MHz) do composto 25.	36
Figura 14. Espectro de ¹ H-NMR da estrutura 7.....	38
Figura 15. Espectro de NOESY-2D do composto 7.....	41
Figura 16. Estrutura molecular do composto 32.....	41
Figura 18. Espectro de RMN- ¹ H do produto 36.....	44
Figura 19. Estruturas moleculares dos produtos 36 e 37, respectivamente.	45
Figura 19. Espectro de RMN- ¹ H do produto 41.....	46
Figura 20. Comparação entre a estrutura de inibidores alostéricos da PDE4 e das β -arilchalconas sintetizadas.....	47
Figura 21. Comparação entre a estrutura de raio-x de 32 e a pose do inibidor alostérico D159153 co-cristalizado com a PDE4 (PDB ID: 3G4G).	48
Figura 22. Comparação entre a estrutura de raio-x de 32 e a pose do inibidor RS25344 co-cristalizado com a PDE4 (PDB ID: 3G4G)	48
Figura 23. Estrutura geral dos derivados de chalconas sintetizados, onde R ¹ =H ou arila e R ² =H ou arila, respectivamente.	49
Figura 24. Espectro de RMN- ¹ H do composto 43.....	50

Figura 25. Espectros de absorção em ciclohexano e isopropanol dos compostos 43-46, 49 e 51.....	52
Figura 26. Espectro de fluorescência do composto 44 em isopropanol, diclorometano e ciclohexano.	53
Figura 27. Espectros de emissão dos compostos 43-47 , 49 e 51 ($C=5 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$).	54

Lista de tabelas

Tabela 1 – Reações de otimização para a reação de Heck utilizando chalcona 1	37
Tabela 2- Síntese de β -arilchalconas por Reação de Heck entre chalconas e iodetos arílicos.	39
Tabela 3. Reação de Suzuki com chalconas β -ariladas e diversos ácidos arilborônicos.....	43
Tabela 4. Valores de comprimento de onda (nm) de absorção em ciclohexano e absortividade molar (ϵ) dos compostos 43-47 , 49 e 51	52
Tabela 5. Dados de emissão e absorção dos compostos 43-47 , 49 e 51	55
Tabela 6. HOMO, E_{gap} e LUMO obtidos por Voltametria Cíclica dos compostos 43-47 , 49 e 51	56
Tabela 7. Dados de HOMO, LUMO e E_{gap} teóricos dos compostos 43-47 , 49 e 51	57
Tabela 8. Distribuição eletrônica (HOMO e LUMO) dos compostos obtida através de cálculos de DFT.	57

*“Um pouco de ciência
nos afasta de Deus.
Muito, nos aproxima.”
Louis Pasteur*

1. Introdução

A síntese de olefinas poliariladas continua sendo um desafio interessante para a comunidade científica devido à dificuldade de obtenção destes produtos de forma régio e estereosseletiva (LIMBERGER; POERSCH; MONTEIRO, 2011). Algumas olefinas tetrassubstituídas são ou já foram utilizadas no mercado como o tamoxifeno (utilizado no tratamento de câncer de mama) (FLYNN; OGILVIE, 2007), o que ressalta a importância destas moléculas.

Uma das estratégias mais utilizadas para a inserção racional de grupos específicos em substratos vinílicos é a utilização de reações de acoplamento e de acoplamento cruzado catalisadas por paládio (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000; BIAJOLI et al., 2014; JAGTAP, 2017). A notável habilidade destes sistemas catalíticos em acoplar ligações C-C, principalmente, possui importante papel em pesquisas acadêmicas e industriais em ramos como farmacêuticos, agroquímicos e de materiais tecnológicos avançados. (BIAJOLI et al., 2014; GUJRAL; KHATRI; RIYAL, 2012; WU; NEUMANN; BELLER, 2010)

Os substratos das sínteses apresentadas nesta dissertação são chalconas, moléculas da classe de flavonoides, bastante exploradas atualmente devido às suas vastas versatilidades e facilidade de obtenção. A simplicidade da síntese de chalconas pode resultar em um vasto número de derivados, permitindo o estudo destes em diversas áreas com resultados bastante promissores (GOMES et al., 2017).

O sistema α,β -insaturado da chalcona permite que esta molécula aja como plataforma para inserção régio e estereosseletiva de substituintes arílicos na porção vinílica do substrato (ITAMI; YOSHIDA, 2006). Algumas α,β -diarilchalconas e β -arilchalconas apresentam interessantes atividades biológicas no tratamento de câncer, arteriosclerose e hiperlipidemia (PRINZ et al., 2009), portanto, explorar a inserção seletiva de arilas em chalconas é de suma importância.

A partir da funcionalização da insaturação (α,β) de chalconas e variações nos substituintes das porções arílicas, compostos foram sintetizados e divididos em 3 partes nesta dissertação: a síntese de potenciais inibidores alostéricos da

PDE4, síntese de chalconas α,β -ariladas e a síntese e estudo fotofísico de derivados luminescentes (Figura 1).

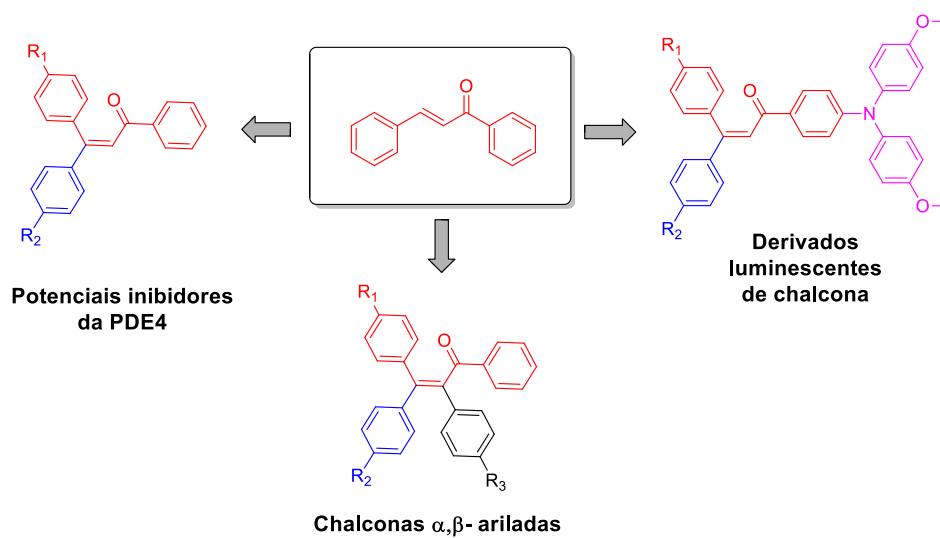
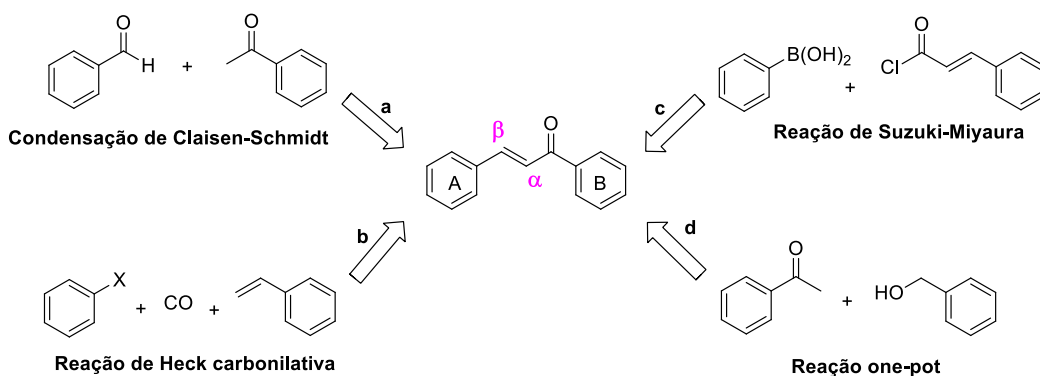


Figura 1. Esquema geral dos compostos sintetizados.

2. Revisão Bibliográfica

2.1.Chalconas

Chalconas são cetonas α,β -insaturadas que possuem um grupo arílico ligado diretamente à fração olefínica (anel A) e outro grupo arílico vinculado a porção carbonílica (anel B). Podem ser obtidas de fontes naturais (ZHUANG et al., 2017) e também por via sintética através de reação de Claisen-Schmidt (método mais utilizado) entre benzaldeído e acetofenona (**a**) (WANG, 2010), Reação de Heck carbonilativa entre um haleto (pseudohaleto) de arila, monóxido de carbono e estireno (**b**) (WU; NEUMANN; BELLER, 2010), Reação de Suzuki-Miyaura entre cloreto de benzoíla e ácido borônico derivado do estireno ou ácido fenilborônico e cloreto de cinamoíla (**c**) (SELEPE; HEERDEN, 2013), síntese *one-pot* utilizando acetofenona e fenilmetanol a partir da oxidação de álcool a aldeído (**d**) (CHEN; LI, 2011), entre outros (GOMES et al., 2017; MAHAPATRA; BHARTI; ASATI, 2015) (Esquema 1).



Esquema 1. Estratégias comuns de síntese de chalconas (condensação de Claisen-Schmidt, Reação de Heck carbonilativa, Reação de Suzuki-Miyaura e reação *one-pot*).

Diversas chalconas possuem atividades biológicas anticâncer (KAMAL et al., 2010; LAWRENCE et al., 2006; SHARMA et al., 2010), antioxidante (RAYEES AHMAD et al., 2016), anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral, antifúngica, etc. (K. SAHU et al., 2012; RAHMAN, 2011). Além de propriedades medicinais importantes, algumas possuem características fluorescentes (JIN et al., 2014; LEE et al., 2012; SUH et al., 2012) possibilitando a aplicação destas em pesquisas tecnológicas como sondas para detecção de interação fármaco-proteína (ALVIM

et al., 2013), sondas analíticas (FITRIANA; PRANOWO; PURWONO, 2016; SUN et al., 2012) e algumas também possuem propriedades ópticas de segunda e terceira ordem interessantes (POORNESH et al., 2009; RAJASHEKAR et al., 2012; SAI KIRAN et al., 2014).

Em consequência da insaturação- α,β , chalconas podem adotar estereoquímicas diferentes – (*E*) e (*Z*), conforme demonstra a Figura 2. Entretanto, a configuração termodinamicamente favorável é a (*E*) (ZHUANG et al., 2017), sendo esta a majoritariamente sintetizada e encontrada em produtos naturais.

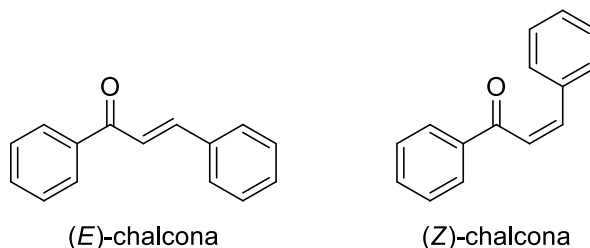


Figura 2. Estruturas da (*E*)-chalcona e (*Z*)-chalcona.

Um dos modos mais comuns e simples de obter chalconas é por meio de condensação aldólica entre diferentes benzaldeídos e acetofenonas, também chamada de condensação de Claisen-Schmidt entre um aldeído e uma acetofenona em condições alcalinas e solvente alcoólico. A partir da infinita variedade de cetonas e aldeídos aromáticos, é possível obter um grande escopo de chalconas para diversos fins e com pureza estereoquímica alta.

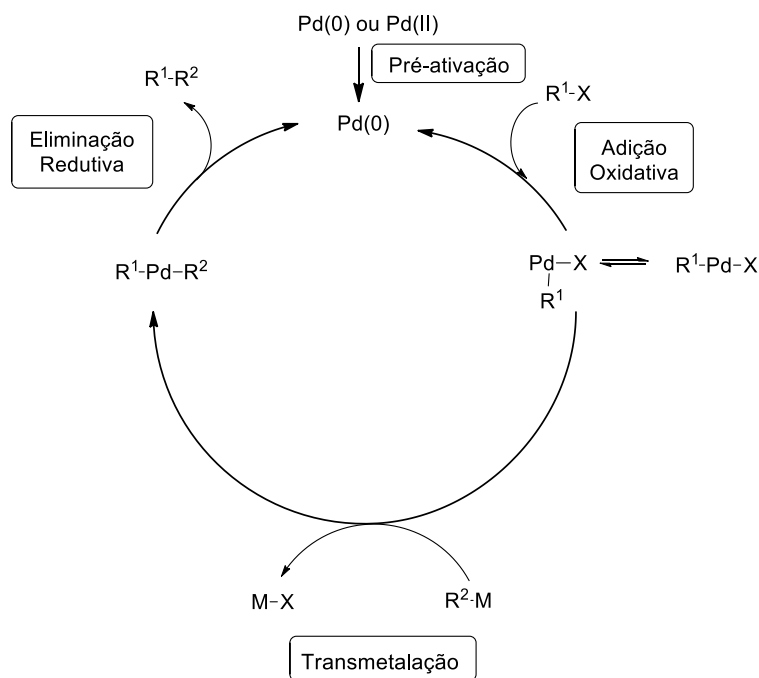
2.2. Reações de acoplamento catalisadas por metais de transição

As reações de acoplamento cruzado compreendem um grupo de transformações para a formação de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo com base na transmetalção de compostos organometálicos nucleofílicos com eletrófilos orgânicos na presença de metais de transição como catalisadores (ECHAVARREN; HOMS, 2004). A partir do desenvolvimento destas reações, pode-se formar produtos (difíceis de serem obtidos de forma sintética anteriormente), empregando metais de transição como catalisadores (BATALHA; SAGRILLO; GAMA, 2014; DIAS; FERREIRA; CUNHA, 2012; TEIXEIRA; BARBOSA; PILÓ-VELOSO, 2007). Diversos metais de transição podem ser empregados como Pd, Ni, Zn, Cu, Fe, Rh, entre outros e suas utilizações variam segundo o tipo de reação (substratos, produtos e condições específicas).

A importância destes tipos de reação foi ratificada pela Academia Real das Ciências da Suécia por meio do Prêmio Nobel de Química de 2010 em que os

pesquisadores Richard Heck, Akira Suzuki e Ei-Ichi Negishi foram laureados por suas contribuições a este tipo de química catalisada por paládio¹.

Nos últimos 25 anos, diversos sistemas catalíticos foram desenvolvidos para a formação de ligações C-C através de reações de acoplamento. Embora existam particularidades em cada reação de acoplamento, algumas etapas são comuns a todas. A reação se inicia com a adição oxidativa de um haleto (em geral brometos ou iodetos) ou pseudo-haleto orgânico a um complexo de um metal de transição, que comumente é níquel(0) ou paládio(0). Diversos reagentes organometálicos podem ser utilizados como *coupling partner* nestas reações, porém as características do mecanismo, em especial a etapa de transmetalção, vão depender do reagente utilizado e das condições reacionais. A etapa final consiste em uma eliminação redutiva. O ciclo catalítico geral para as reações de acoplamento cruzado encontra-se no Esquema 2 abaixo.



Esquema 2. Etapas de um ciclo catalítico geral de reações de acoplamento cruzado

O curso da reação é ditado pelas propriedades intrínsecas do centro metálico (estado de oxidação, contagem de elétrons, geometria de coordenação, etc.) e seus padrões de atividade redox estabelecidos. Em conjunto, as propriedades do substrato e do metal informam a seleção de ligantes apropriados (ENGLE; YU, 2013). De forma a alcançar a reatividade desejada, deve-se

¹ "The Nobel Prize in Chemistry 2010". *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014. Web. Disponível em: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/>. Acesso em 26 de dezembro de 2017

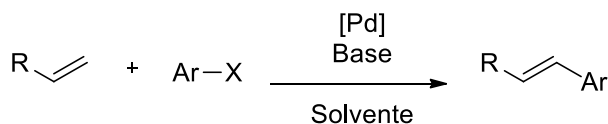
escolher ligantes com propriedades estéricas e eletrônicas específicas (JOHNSON; ROVIS, 2008).

Ligantes são responsáveis por estabilizar o metal em estado zero a fim de não haver aglomeração do mesmo. Além disso, estes têm a função de aumentar a reatividade do complexo do metal (já que suportam o metal em estado zero, que é o estado ativo) e controlar a régio e estereosseletividade de uma reação a partir da deslocalização da densidade eletrônica do metal, tornando o substrato mais suscetível de ser atacado por um nucleófilo. A utilização de ligantes volumosos em Reações de Suzuki, por exemplo, é interessante visto que promove a formação de uma espécie de paládio coordenada a um único ligante, tornando-o mais ativo (CHRISTMANN; VILAR, 2005). Em reações enantiosseletivas, por exemplo, a indução de estereosseletividade pode ser realizada utilizando ligantes quirais que transferem sua quiralidade para o produto desejado (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000; KLEIMARK, 2012).

Como já mencionado no Capítulo 1 desta dissertação, a estratégia aqui relatada é a síntese de produtos poliarilados a partir da reação de acoplamento e acoplamento cruzado entre a porção alquênica de chalconas e haletos arílicos e/ou ácidos fenilborônicos.

2.2.1. Reação de Heck

A reação de Heck ou reação de Mizoroki-Heck foi descoberta independentemente por dois autores (Mizoroki (MIZOROKI; MORI; OZAKI, 1970) e Heck (HECK; NOLLEY JR., 1972)) na década de 70 e consiste na formação de uma ligação C-C entre olefinas e haletos ou pseudo-haletos em presença de base e, geralmente, catalisadores de paládio (Esquema 3) (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000; JAGTAP, 2017).

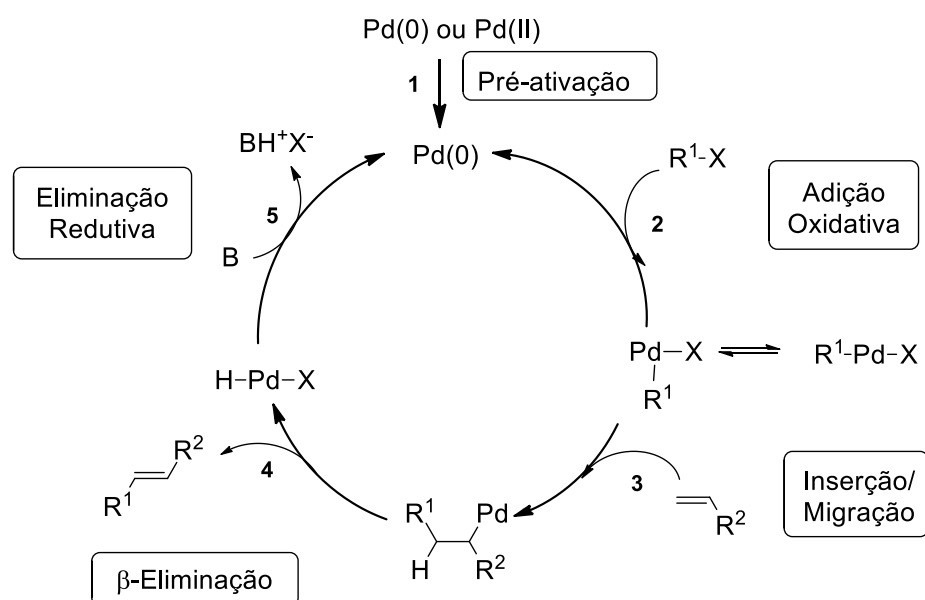


Esquema 3. Esquema geral da Reação de Heck.

Uma grande variedade de olefinas pode ser utilizada como, por exemplo, derivados de acrilatos e estirenos assim como diversos haletos/pseudo-haletos de arila (triflatos, haletos de arilsulfonilas, sais de diazônio e silanóis). Na catálise deste tipo de reação, utiliza-se geralmente complexos de paládio devido a tolerância à uma ampla variedade de grupos funcionais, bons resultados

referentes a estereo e regioseletividade, além dos bons rendimentos reacionais (JAGTAP, 2017).

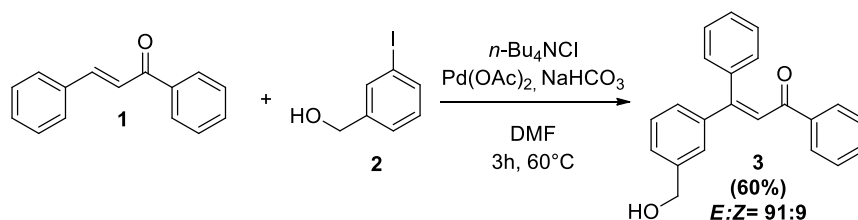
O ciclo catalítico das Reações de Heck possui etapas fundamentais específicas apenas para este tipo de reação de acoplamento (Esquema 4). O ciclo se inicia a partir da inserção de complexo de paládio(0) no meio reacional ou por meio da etapa de ativação **1** da espécie (Pd(II) a Pd(0)). Após, ocorre a adição oxidativa **2** em que há a formação da espécie intermediária RPdX por meio de um processo concertado. Geralmente esta etapa é considerada a mais lenta do ciclo e esta velocidade de reação é afetada pela força da ligação C-X, respeitando a seguinte ordem de reatividade $\text{I} \gg \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$ (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000). Após a coordenação do sistema olefínico ao complexo de paládio, a espécie R_1PdX passa por uma inserção/migração **3**. Nesta etapa determina-se a regioquímica da reação. Após esta etapa, ocorre a β -eliminação **4** do intermediário Pd-alquila, em que ocorre a definição da stereoquímica da reação. Nesta etapa, o Pd e o hidreto devem estar coplanares para que uma eliminação do tipo *syn* aconteça. Todavia, se o intermediário Pd-H não for rapidamente “trapeado” pela base, pode ocorrer isomerização do alceno de partida e/ou no produto de acoplamento. Por último, na eliminação redutiva **5** HX é eliminado mediado por base, regenerando a espécie ativa de Pd(0) em mecanismo similar ao de pré-ativação (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000; JUTAND; MOSLEH, 1995).



Esquema 4. Ciclo catalítico simplificado da Reação de Heck.

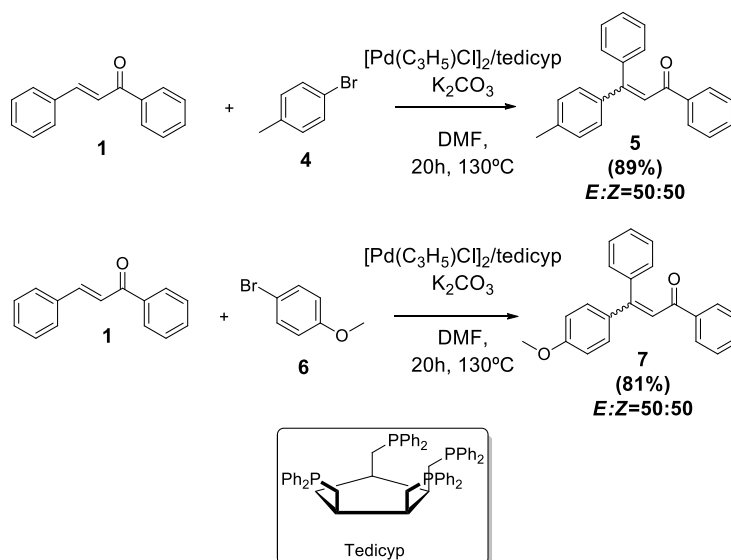
Existem diversas aplicações para este tipo de reação, dentre estas, a síntese de novos corantes, telas UV, fármacos, polímeros, etc.(BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000) que podem ocorrer em diferentes substratos olefínicos.

Entretanto, a utilização de reações de Heck em chalconas ainda é um pouco limitada – apenas alguns exemplos na literatura são descritos (AMORESE et al., 1989; GOTTUMUKKALA; DEVRIES; MINNAARD, 2011; KONDOLFF; DOUCET; SANTELLI, 2003; SMITH et al., 2013; SMITH; KIM; CIUFOLINI, 2013). Amorese e colaboradores reagiram a benzalacetofenona (**1**) com o 3-iodofenilmetanol (**2**), $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a 60°C por 3h para a síntese da β -arilchalcona **3** (Esquema 5). Nestas condições, obteve-se rendimento de 60% de produto isolado e relação $E:Z= 91:9$ (AMORESE et al., 1989).



Esquema 5. Reação de benzalacetofenona e 3-iodo-fenol como reportado por AMORESE et. al. (1989).

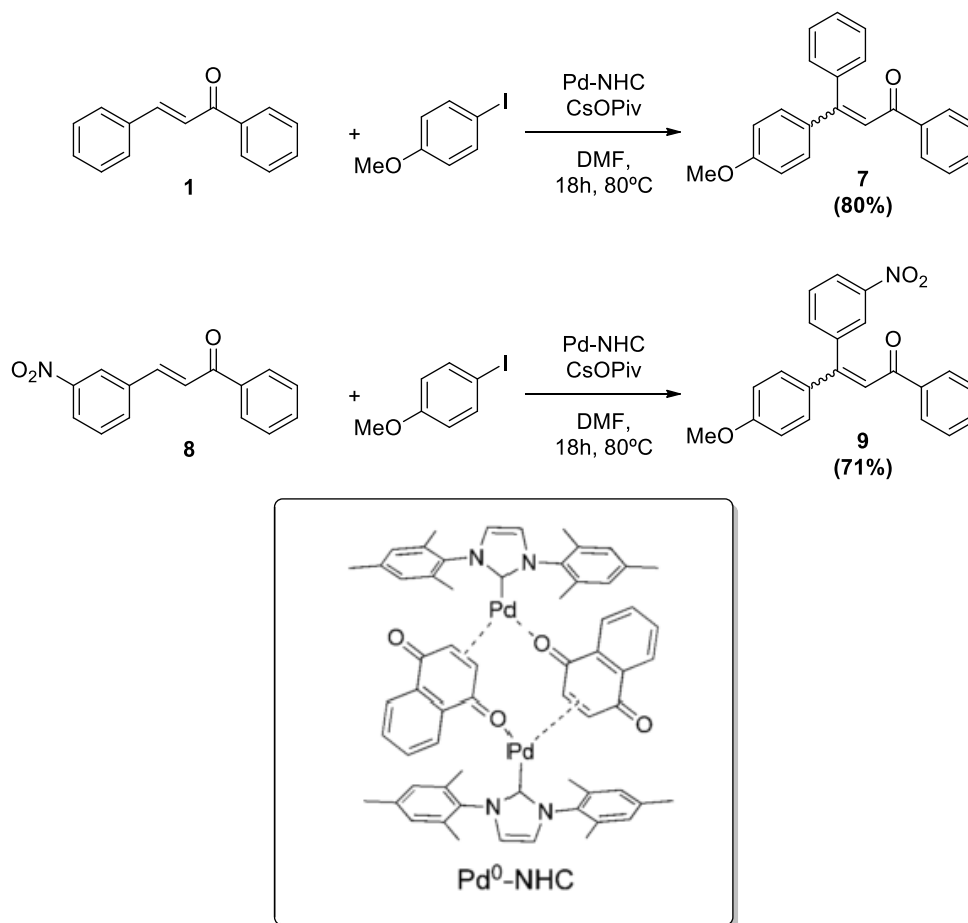
Kondolff e colaboradores reagiram a chalcona **1** com bromoarenos desativados na presença da tetrafosfina tedicyp, formando um complexo paládio-tedicyp *in situ*, e obtiveram rendimentos maiores que 80% para os produtos **5** e **7**, porém relações $E:Z$ equimolares (Esquema 6) (KONDOLFF; DOUCET; SANTELLI, 2003).



Esquema 6. Reação de benzalacetofenona e diferentes bromoarenos reportada por KONDOLFF;DOUCET; SANTELLI, 2003.

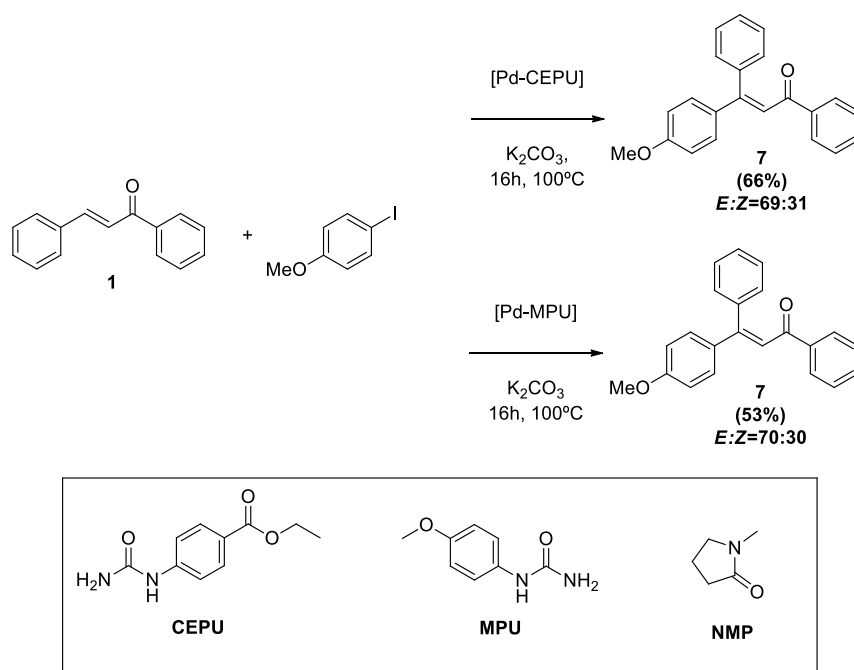
Em 2011, reações entre cetonas α,β -insaturadas e iodoarenos foram relatadas utilizando $\text{Pd}^0\text{-NHC}$, o que resultou em um aumento nos rendimentos reacionais quando comparados a outros catalisadores tradicionais de paládio. A

partir do uso do catalisador Pd-NHC, a reação obtida foi dirigida tanto para o produto de Heck quanto para o produto de adição conjugada pela mudança de base. Utilizando-se a chalcona **1**, iodoanisol, CsOPiv como base a 80°C em DMF por 18h, obteve-se o composto **7** com rendimento de 80%, porém sem razão *E:Z* definida (Esquema 7) (GOTTUMUKKALA; DEVRIES; MINNAARD, 2011). Os autores reportaram uma arilação de Heck nas mesmas condições partindo de uma chalcona substituída com grupo NO₂ em posição 3 (**8**) obtendo bom rendimento (71%), porém como mistura de estereoisômeros não determinada (**9**).



Esquema 7. Reação entre chalcona e iodoanisol reportada por Gottumukkala e colaboradores (2011).

Uma nova estratégia para a síntese de produtos de Heck em substratos α,β -insaturados foi aplicada utilizando complexos de Pd-uréia e NMP como solvente resultando em rendimentos de 29% a 99% e relações estereoisoméricas variando entre 63:37 e 75:25. O produto **7** (Esquema 8) foi sintetizado utilizando duas diferentes ureias como ligantes obtendo-se rendimentos de 66 e 53% e relações *E:Z* de 69:31 e 70:30, respectivamente (Esquema 8) (SMITH et al., 2013; SMITH; KIM; CIUFOLINI, 2013).

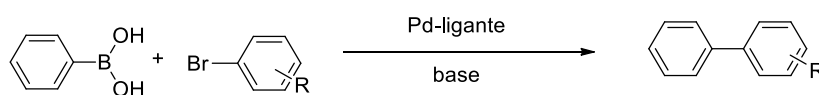


Esquema 8. Reação entre chalcona e iodoanisol reportada por SMITH e colaboradores (2013).

Levando em consideração estes trabalhos sobre arilação Heck de chalconas, é possível perceber que na absoluta maioria dos casos apenas a benzalacetofenona (**1**) é utilizada como substrato. Além disso, em geral, as β -arilchalconas são obtidas na forma de misturas *E:Z*, sem o isolamento de produtos altamente estéreo-enriquecidos.

2.2.2. Reação de Suzuki

A reação de Suzuki é uma reação de acoplamento cruzado C-C que ocorre entre um organoborano e um haleto de arila/vinila (ou pseudo-haleto), como demonstra o Esquema 9 abaixo. Pode ser catalisada por uma grande variedade de compostos à base de paládio, principalmente, mas também pode-se utilizar níquel, cobre e outros metais de transição. Esta reação apresenta diversas vantagens como, por exemplo, tolerância a uma grande variedade de grupos funcionais, como carbonilas, nitrilas, aziridinas, ciclopropilas e outros; condições brandas de reação; facilidade de obtenção de compostos de boro; estabilidade térmica; estabilidade frente à água e oxigênio e alta seletividade (MIYAURA; SUZUKI, 1995; MIYAURA; YANAGI; SUZUKI, 1981).



Esquema 9. Esquema geral da Reação de Suzuki.

Diversos segmentos de pesquisa e industriais utilizam deste tipo de reação, dentre estes podemos citar suas aplicações na síntese de novos materiais como polímeros com propriedades magnéticas e óticas (SUZUKI, 1999), síntese de compostos de ocorrência natural e seus análogos como alcaloides (SAKAMURI et al., 2000) e feromônios (JOHNSON; JOHNS, 1997), e a síntese de fármacos como o ibuprofeno e o naproxeno (Figura 3) (RIVERA; COLBERGS; SODERQUIST, 1992).

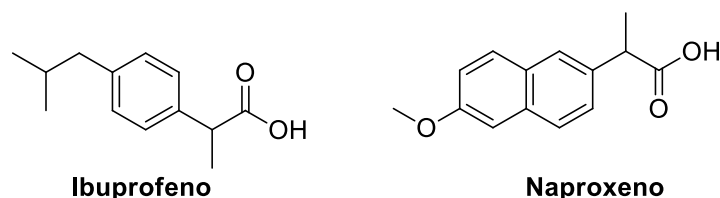
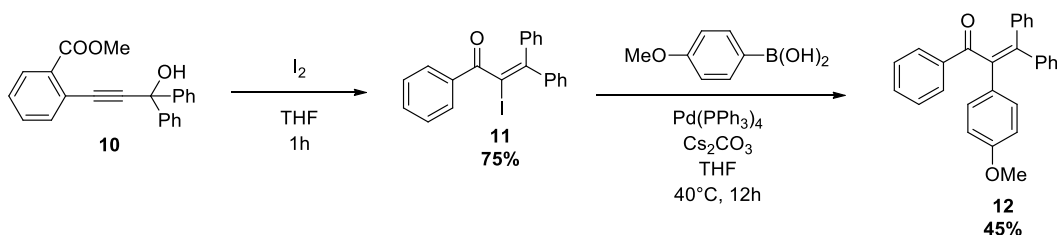


Figura 3. Estruturas dos fármacos ibuprofeno e naproxeno

Em chalconas, esta reação ainda é pouco explorada. A aplicação destas até o momento envolve diversas etapas e utiliza como material de partida um alcino (Esquema 10) (ZHU et al., 2015). A partir do alcino **10**, uma reação de rearranjo de Meyer-Schuster é realizada obtendo-se uma cetona α -iodo- α,β -insaturada **11** (rendimento de 78%). A síntese do produto α -arilado é efetuada a partir de Reação de Suzuki utilizando $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , THF a 40°C por 12h. obtendo-se o produto **12** com rendimento de 45%. Logo, para este protocolo, obtêm-se rendimentos globais de aproximadamente 35%, sendo estes considerados baixos. Além disto, a síntese de alcinos não é muito prática em questões sintéticas, visto que necessita ser feita em meio anidro.



Esquema 10. Reação de α -arilação reportada por Zhu e colaboradores (2015).

2.3. Atividades biológicas de α -arilchalconas e α,β -diarilchalconas

Alguns compostos de esqueleto chalcônico apresentam propriedades interessantes para ação como potenciais fármacos anticâncer, anti-inflamatórios, antibacterianos, antituberculose, antidiabético, anti-oxidante, antimicrobial, antiviral, antimalarial e muitos outros (ROZMER; PERJÉSI, 2016; ZHUANG et al., 2017).

Além disso, derivados de chalconas β -ariladas ou α,β -diariladas também têm apresentado interessantes atividades biológicas. Dentre esses, Martinet e colaboradores destacam o emprego de derivados de fibratos **13** (ácidos carboxílicos anfipáticos - principal classe de medicamentos utilizada no tratamento de arteriosclerose e hiperlipidemia) (Figura 4) (MARTINET et al., 2006). Estes compostos se ligam ao receptor PPAR- α (NR1C1), presente no fígado, implicando na degradação de ácidos graxos. Ao interagir com este receptor, a atividade da PPAR- α é estimulada e assim promove a captação e oxidação de ácidos graxos.

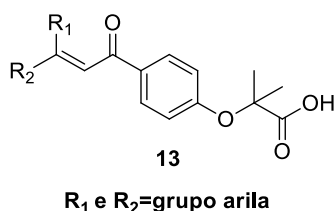


Figura 4. α,β -diaril-chalcona com atividade anti-hiperlipidemia e anti-arteriosclerose citada na Patente depositada na França 2 882 359 (MARTINET et. al., 2006).

Os receptores de PPAR ativam a transcrição se unindo a elementos de sequência de DNA (PPREs – elementos responsivos aos PPARs) por heterodimerização com RXR. Os estudos de atividade *in-vitro* avaliaram o efeito dos compostos sobre a atividade transcricional de PPAR. Para PPAR- α foi obtido $EC_{50} > 1000$ nM e para PPAR- β/δ $EC_{50} > 100$ nM. Tais resultados indicam que derivados de fibratos como o **13** são co-agonistas da PPAR- α e PPAR- β/δ (MARTINET et al., 2006).

Gerlach e colaboradores relatam o uso da β -arilchalcona **14**, α,β -diaril-chalcona **15** e seus derivados (**14.1** a **14.9** e **15.1** a **15.4**) (Figura 5) como inibidores de polimerização de tubulina. A inibição desta mostra-se como importante alternativa para o tratamento de câncer visto que provoca o bloqueio do ciclo celular. Os resultados obtidos em testes *in vitro* de **14** são comparáveis aos da colchicina, apresentando excelentes resultados de IC_{50} (60-80 nM) para inibição celular em diversas linhagens celulares. O composto **15** e seus derivados **15.1-4** se mostram também potentes na inibição de proteínas motoras associadas aos microtúbulos (em especial a cinesina e dineína). (GERLACH et al., 2008a, 2008b; PRINZ et al., 2009).

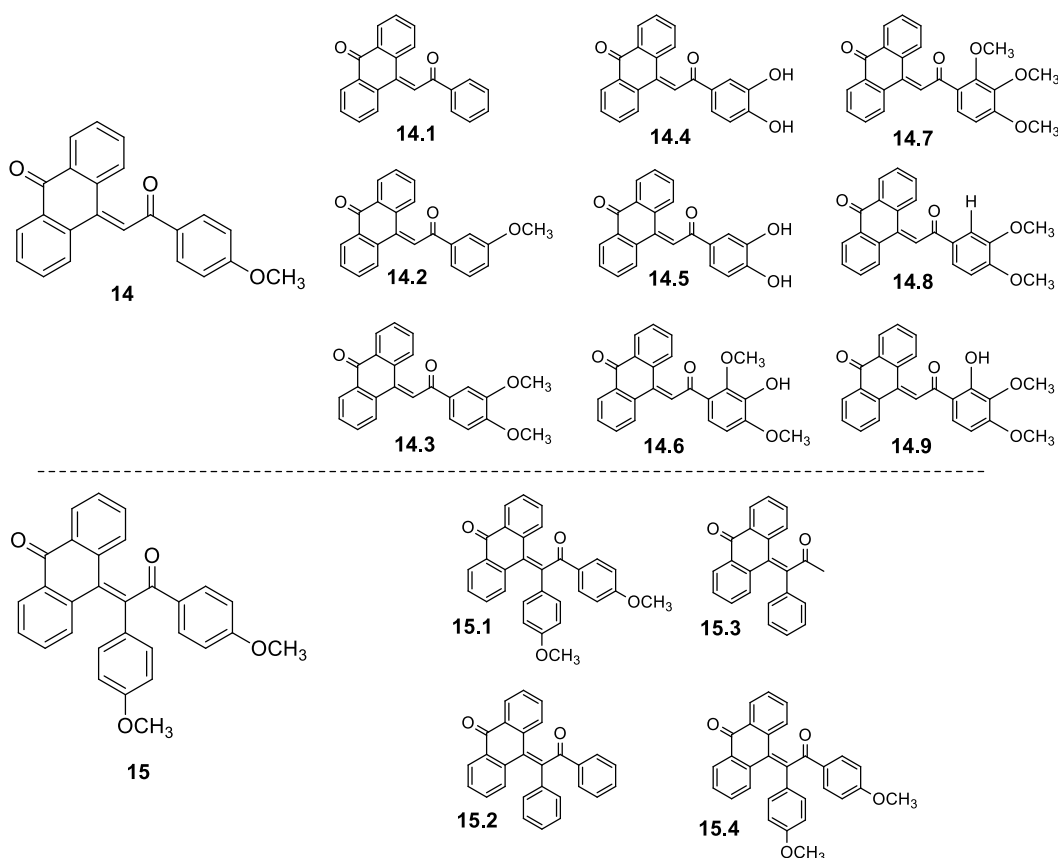


Figura 5. Derivados de chalconas com ação anti-câncer reportados por GERLACH et. al., 2008.

2.4. Inibidores de PDE4 e potencial aplicação de aril-chalconas

A fosfodiesterase (PDE) é uma enzima responsável pela hidrólise de AMPc e GMPc, ambas moléculas mensageiras das células. AMPc e GMPc atuam como mensageiros secundários sendo estes responsáveis pela transdução de efeitos de vários sinais extracelulares incluindo hormônios e neurotransmissores (DENINNO, 2012; JEON et al., 2005).

A inibição da PDE estimula o aumento dos níveis de nucleotídeos cíclicos. Deste modo, estes se ligam e ativam suas enzimas alvo: a proteína quinase A (no caso da AMPc) e a proteína quinase G (pela GMPc). Estas quinases fosforilam substratos como canais de íons, proteínas contráteis e fatores de transcrição, responsáveis pela regulação de importantes funções celulares (JEON et al., 2005).

A PDE4 pertence à subfamília PDE e é expressa em células do sistema nervoso central e do sistema respiratório. A PDE4 é um importante alvo molecular para casos de asma, DPOC, depressão e Mal de Alzheimer, entre outros. Inúmeros compostos com potencial atividade inibitória de PDE4 já foram

sintetizados como, por exemplo, rolipram (BARAD et al., 1998), roflumilast (HATZELMANN; SCHUDT, 2001), cilomilast (GIEMBYCZ, 2001) e CDP840 (ALEXANDER et al., 2002) (Figura 6).

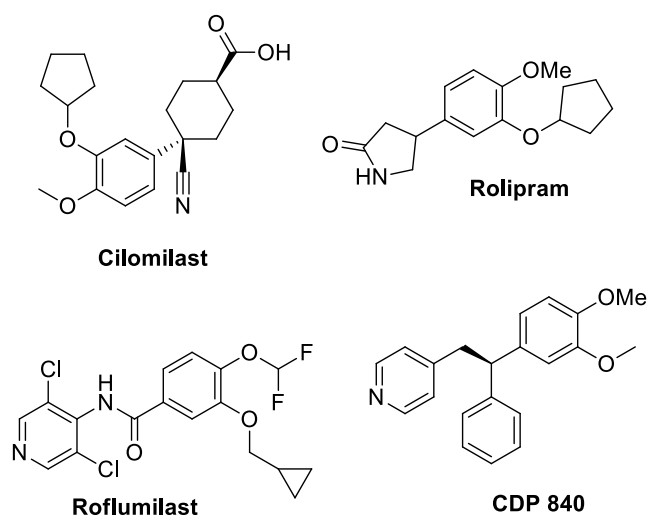


Figura 6. Exemplos de inibidores da PDE4.

Atualmente, apenas o roflumilast é aprovado pela FDA devido a problemas de tolerância como diarreia e dores de cabeça. De modo a diminuir efeitos adversos, Burgin et. al. (2010) planejaram e desenvolveram uma nova série de compostos de inibição alostérica da PDE4, de forma que estes não fiquem apenas ligados a PDE4d, mas também à UCR2, região regulatória da enzima. Os novos compostos não extinguem totalmente a atividade da PDE4d, diminuindo então efeitos indesejados (Figura 7).

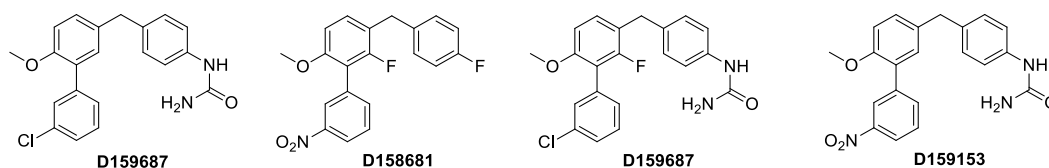


Figura 7. Inibidores alostéricos da PDE4 sintetizados por Burgin e colaboradores (2010).

Os compostos apresentados compartilham a mesma forma de ligação e farmacóforo, consistindo de um esqueleto planar com grupos capazes de fazer ligação de hidrogênio com Gln535, um espaçador e dois substituintes aromáticos que mantêm a UCR2 na conformação fechada, através da interação com a Phe196 da região regulatória (pinça da fenilalanina) (BURGIN et al., 2010), como demonstrado na Figura 8.

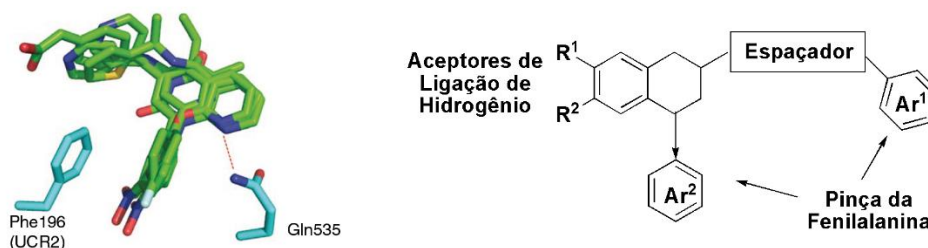


Figura 8. Farmacóforo dos inibidores alostéricos da PDE4d.

A partir da modulação de substituintes, chalconas β -ariladas podem possuir características estruturais similares aos compostos relatados por Burgin e colaboradores. A carbonila e vinila (porção azul da Figura 9) no centro da molécula podem atuar como espaçadores, enquanto duas das arilas (porção vermelha) podem ser responsáveis pela pinça da fenilalanina e a arila representada em verde pode apresentar substituintes capazes de formar ligação de hidrogênio com o aminoácido Gln535.

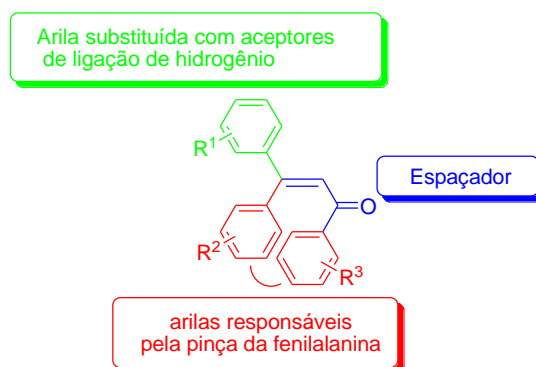


Figura 9. Estrutura do potencial inibidor de PDE4d (β -arilchalcona).

Portanto, a partir das semelhantes características estruturais entre β -arilchalconas e compostos previamente relatados por Burgin e colaboradores em 2010, ressalta-se a importância do estudo do efeito de diferentes β -arilchalconas na inibição da enzima PDE-4.

2.5. Luminescência em chalconas

Em termos de fluorescência, a classe de chalconas é interessante devido, especialmente, a sua planaridade e sistema conjugado. A partir da substituição de grupos nas arilas, pode ocorrer um grande movimento de elétrons (*electron-pulling* e *electron-pushing*), favorecendo a atividade fluorescente devido a uma melhor estabilização no estado excitado (Figura 10) (ZHUANG et al., 2017).



Figura 10. Movimento de *electron push-pulling* de chalconas.

Recentemente, uma pequena biblioteca de chalconas fluorescentes foi sintetizada por Zhou e colaboradores (2016) (Figura 11). Um estudo de relação de estrutura-fluorescência mostrou que a presença de grupos doadores de elétrons (como metoxilas) no anel A favorece o rendimento quântico (**18** - $\phi_f = 0,38$) enquanto a presença de grupos retiradores de elétrons (composto **19**) diminui o rendimento quântico destas moléculas ($\phi_f = 0$), embora a presença de grupos doadores mais fortes que metoxila composto tenha diminuído o rendimento quântico (composto **20**). Mostrou-se também que a introdução de uma metila na posição alfa (composto **17**), ação esta que diminui a planaridade da molécula, resulta em perda de fluorescência e, conseqüentemente, no rendimento quântico de fluorescência (ϕ_f diminuiu de 0,24 a 0). Além disso, foi verificado que a presença do grupo dimetilamina, fortemente doador de elétrons, na porção B da molécula é essencial para a fluorescência (ZHOU et al., 2016).

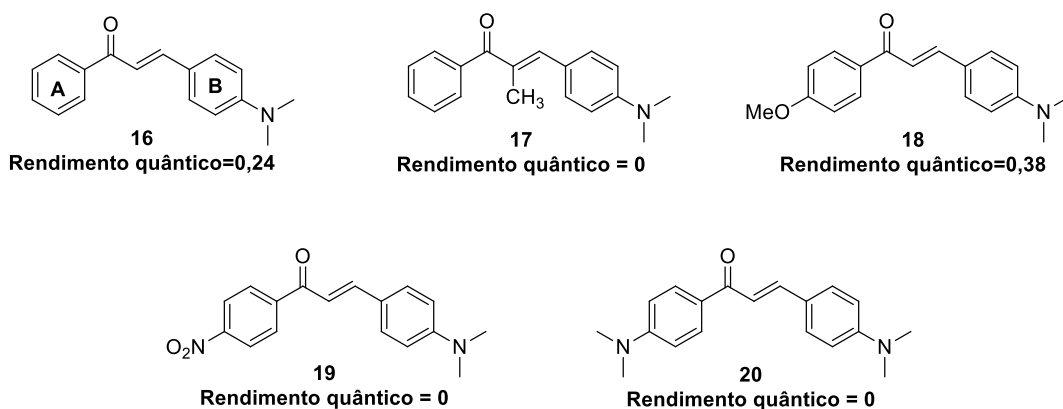


Figura 11. Chalconas sintetizadas e caracterizadas fotofisicamente por Zhou e colaboradores (2016).

Produtos com substituintes fortemente doadores de elétrons têm sido cada vez mais estudados para aplicações como materiais fotovoltaicos e de transporte de buracos (KOCHAPRADIST et al., 2013; LIN et al., 2012). Em 2014, Jin e colaboradores estudaram propriedades eletrocrômicas de novas chalconas substituídas com porção trifetilamina e a influência da mudança de substituintes na trifetilamina. A partir deste trabalho, foi observado que a introdução de

diferentes grupos nesta porção da molécula diminui consideravelmente a fluorescência (Figura 12) (JIN et al., 2014) .

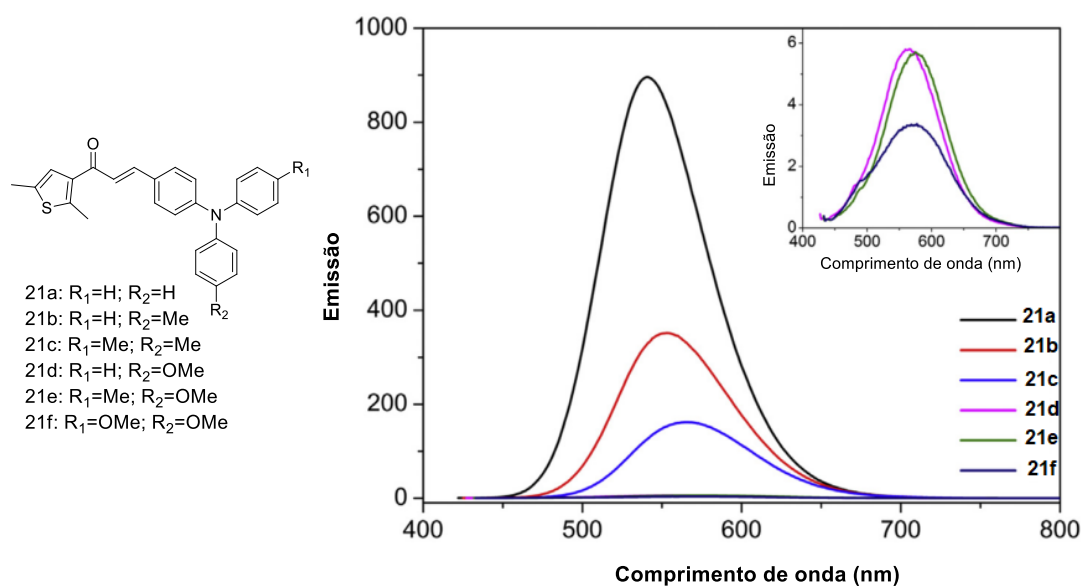


Figura 12. Espectro de emissão das chalconas sintetizadas por Jin et. al. (2014).

A evolução da tecnologia de dispositivos de imagem em geral (televisores, celulares, tablets,...) e lâmpadas de LED está associada diretamente ao intenso estudo científico e tecnológico acerca da luminescência de novos compostos. Esta demanda é cada vez maior visto que aparelhos que se beneficiam destes estudos são utilizados no cotidiano da população mundial e a cada novidade tecnológica agregada, mais benefícios ao consumidor são associados (melhor conforto para visão, melhor eficiência energética, entre outros) (ELISEEVA; BÜNZLI, 2011; THEJO KALYANI; DHOBLE, 2012).

Sendo assim, o estudo de novas moléculas orgânicas está na fronteira do avanço tecnológico. Neste trabalho, planeja-se estudar a influência de grupos substituintes na fluorescência de chalconas com grupamentos triarilaminas, conhecidos como fortes doadores de elétrons e importantes para favorecer a fluorescência de um composto.

3. Objetivos

O presente trabalho é dividido em dois objetivos gerais. O primeiro é o desenvolvimento de uma metodologia para a arilação controlada da porção olefínica de chalconas, levando a compostos potencialmente bioativos. O segundo é a utilização de acoplamentos C-C e C-N como etapas chave na síntese de novos derivados poliarilados fluorescentes de chalconas.

Em relação à obtenção controlada de arilchalconas, tem-se os seguintes objetivos específicos:

- Obtenção estereocontrolada de β -arilchalconas via reação de Heck;
- Síntese de α,β -diarilchalconas através de acoplamento de Suzuki em brometo de vinila;
- Avaliação de derivados arilados de chalconas como inibidores da enzima PDE4.

Em relação à obtenção de derivados luminescentes de chalconas, tem-se os objetivos específicos:

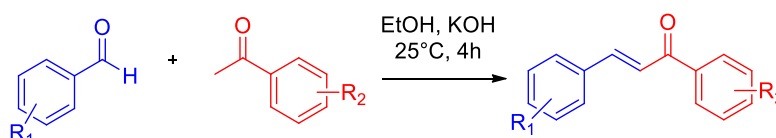
- Utilização de acoplamento C-N de Ullmann na obtenção de uma *N*-di-arilaminoacetofenona, intermediária na obtenção dos compostos fluorescentes;
- Síntese de β -arilchalconas e α,β -diarilchalconas potencialmente fluorescentes por meio de condensação aldólica e Reação de Heck, respectivamente;
- Caracterização fotofísica dos derivados fluorescentes de chalconas;
- Obtenção de dados teóricos e eletroquímicos de HOMO e LUMO dos compostos.

4. Resultados e discussão

4.1. Arilação da porção olefínica de chalconas via Reação de Heck e Suzuki

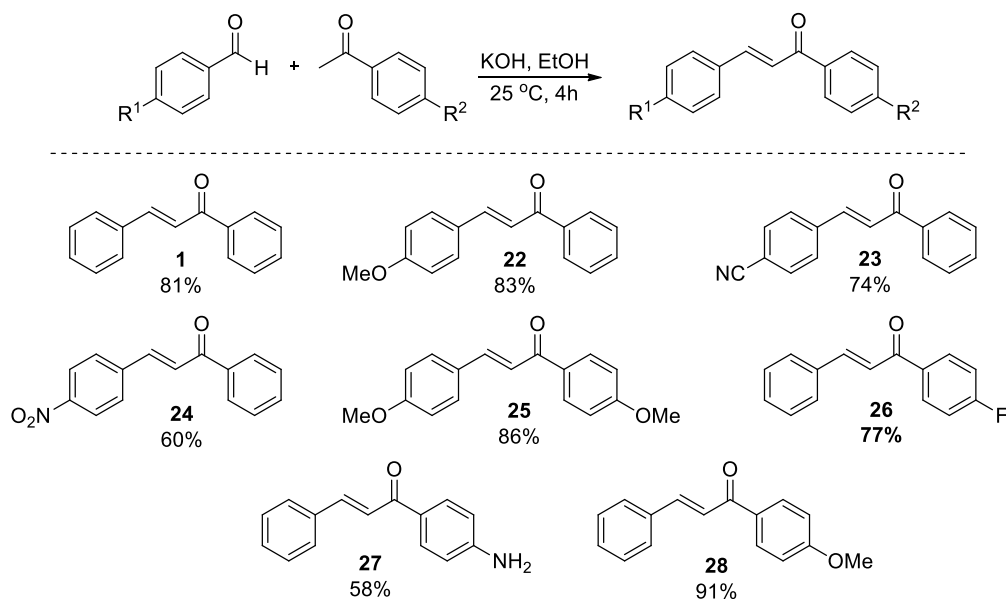
4.1.1. Sínteses das Chalconas

As chalconas utilizadas como substratos nas reações de Heck foram sintetizadas utilizando-se os respectivos arilaldeídos e acetofenonas substituídas em condições clássicas para a condensação de aldólica (KOH, EtOH, 25 °C, 4h) (Esquema 11).



Esquema 11. Reação de condensação aldólica entre aldeídos e cetonas ariladas.

Neste trabalho, oito chalconas foram sintetizadas (**1** e **22-28**) e os rendimentos obtidos variaram de bons a excelentes com valores de 58 a 91% (Esquema 12). O composto **27** apresentou menor rendimento (58%) em decorrência de uma purificação por meio de cromatografia em coluna que pode ocasionar maior perda de produto, diferente das demais chalconas. Esta etapa de purificação ocorreu devido à formação de imina em consequência do excesso de benzaldeído utilizado na reação. Os compostos que apresentam substituintes doadores de elétrons levaram a maiores rendimentos (**28** > **25** > **22** > **26**). Dentre os compostos **1** e **22-24**, o composto **22**, que possui um grupamento doador de elétrons, foi obtido com maior rendimento (83%) e o composto **24** que possui um grupamento fortemente retirador de elétrons (NO₂) apresentou menor rendimento (60%).



Esquema 12. Síntese de chalconas por condensação aldólica.

Ao término das reações, as chalconas foram facilmente obtidas através de simples precipitação em misturas etanol/água. Os produtos foram caracterizados por meio de RMN-¹H, RMN-¹³C e ponto de fusão. No espectro de RMN-¹H do composto **25**, nota-se que em 3,85 e 3,89 ppm há a presença de dois singletes (**E** e **D**, respectivamente) com integração de 3H cada, confirmando a presença de duas metoxilas no composto (Figura 13).

Na região de 6,94 a 8,04 ppm, nota-se os dubletes referentes aos hidrogênios presentes nos anéis aromáticos, além dos dubletes **G** e **H**, referentes aos hidrogênios olefínicos (com integração de 1H cada). Estes dubletes (G e H) são característicos de cetonas α,β-insaturadas - ambos possuem mesma constante de acoplamento ($J = 15,6\text{ Hz}$ – característica da configuração *E*), sendo **G** mais desblindado. O dublete **F** ($\delta = 8,0\text{ ppm}$) está em campo baixo pois, os hidrogênios estão mais desblindados pela proximidade com um grupamento retirador de elétrons (carbonila).

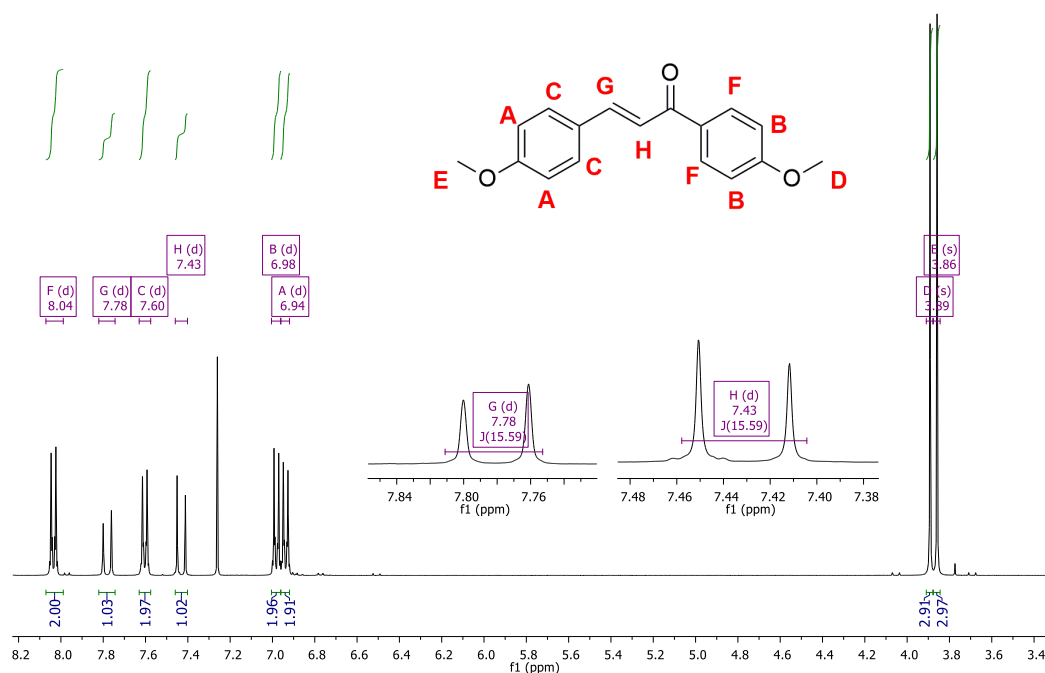
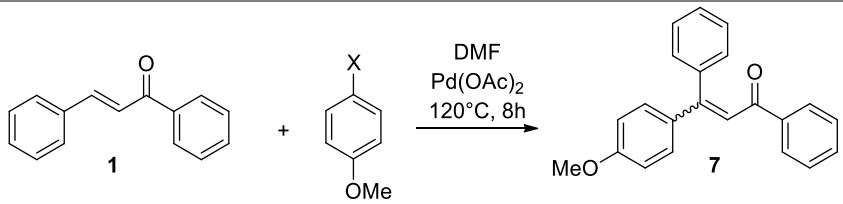


Figura 13. Espectro de RMN- ^1H (400MHz) do composto 25.

4.1.2. Reação de Heck em chalconas

Para a síntese da β -arilação de Heck em chalconas, inicialmente foi realizada otimização das condições utilizando-se o acoplamento entre a benzalacetofenona (**1**) e o 4-iodoanisol como reação modelo (Tabela 1). O sistema baseado em $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{P}(o\text{-tol})_3$ foi escolhido devido aos resultados favoráveis relatados anteriormente com estes precursores em reações de arilação de Heck de diariletenos, em termos de reatividade e estereosseletividade (LIMBERGER; POERSCH; MONTEIRO, 2011; NUNES et al., 2009). Foram avaliadas cinco bases e os melhores resultados em termos de rendimento foram obtidos com K_3PO_4 (Entrada 3) e K_2CO_3 (Entrada 5), sendo o último com melhor estereosseletividade ($E:Z=81:19$). Ao trocar o ligante para PPh_3 , houve uma pequena diminuição no rendimento e na relação $E:Z$ (Entrada 6). Quanto ao haleto de arila, a reação com bromoanisol requereu um tempo de reação prolongado, o que também resultou em uma diminuição significativa no rendimento e estereosseletividade. Para isolamento, a reação foi feita em escala de 1,0 mmol e a mistura isomérica foi obtida através de cromatografia em coluna com rendimento de 99%. A melhor condição encontrada foi a partir da utilização de 4-iodoanisol, K_2CO_3 , $\text{P}(o\text{-tol})_3$ (Entrada 5). O produto *E*-7 foi obtido a partir da mistura de isômeros com 78% de rendimento através de uma simples precipitação em etanol.

Tabela 1 – Reações de otimização para a reação de Heck utilizando chalcona **1**.


Entrada	X	Base	Ligante	Duração (h)	Rendimento (%) ^a	<i>E:Z</i> ^d
1	I	AcOK	P(<i>o</i> -Tol) ₃	8	5	-
2	I	Ag ₂ CO ₃	P(<i>o</i> -Tol) ₃	8	6	-
3	I	K ₃ PO ₄	P(<i>o</i> -Tol) ₃	8	94	72:28
4	I	NEt ₃	P(<i>o</i> -Tol) ₃	8	73	60:40
5	I	K₂CO₃	P(<i>o</i>-Tol)₃	8	99 (99)^b [78^c]	81:19
6	I	K ₂ CO ₃	PPh ₃	8	90	75:25
7	Br	K ₂ CO ₃	P(<i>o</i> -Tol) ₃	24	80	62:38

Condições reacionais: chalcona **1** (0,2 mmol), haleto de arila (0,3 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mol %), PR₃ (4 mol%), base (0,4 mmol), 120°C, 8h; ^aRendimentos calculados por RMN-¹H; ^b Rendimento isolado da mistura *E:Z*; ^cRendimentos do produto *E*, isolado após precipitação em etanol (escala de 1,0 mmol). ^dRelação *E:Z* dos produtos brutos.

Na Figura 14, o espectro de RMN-¹H da β-arilchalcona **E-7** é mostrado. O espectro aponta se tratar de apenas um estereoisômero devido a presença de apenas um singlete na região das metoxilas (3,84 ppm) e a não duplicidade de hidrogênios arílicos (para uma mesma arila, não há hidrogênios com deslocamentos diferentes referentes aos isômeros *E* e *Z*). Em campo alto, com deslocamento de 3,84 ppm e integração de 3 hidrogênios, o singlete referente aos hidrogênios das metoxilas pode ser observado (**I**). Em um deslocamento de 7,11 ppm, nota-se o singlete referente ao hidrogênio olefínico (**C**). O dublete em 6,89 ppm referente aos hidrogênios da posição **B** estão em região mais blindada que os outros dubletes devido à proximidade de um grupo doador de elétrons (metoxila) enquanto o dublete **A** está mais desblindado posto que está próximo à carbonila, grupo retirador de elétrons. Todos os outros sinais encontrados e suas integrais estão de acordo com o esperado.

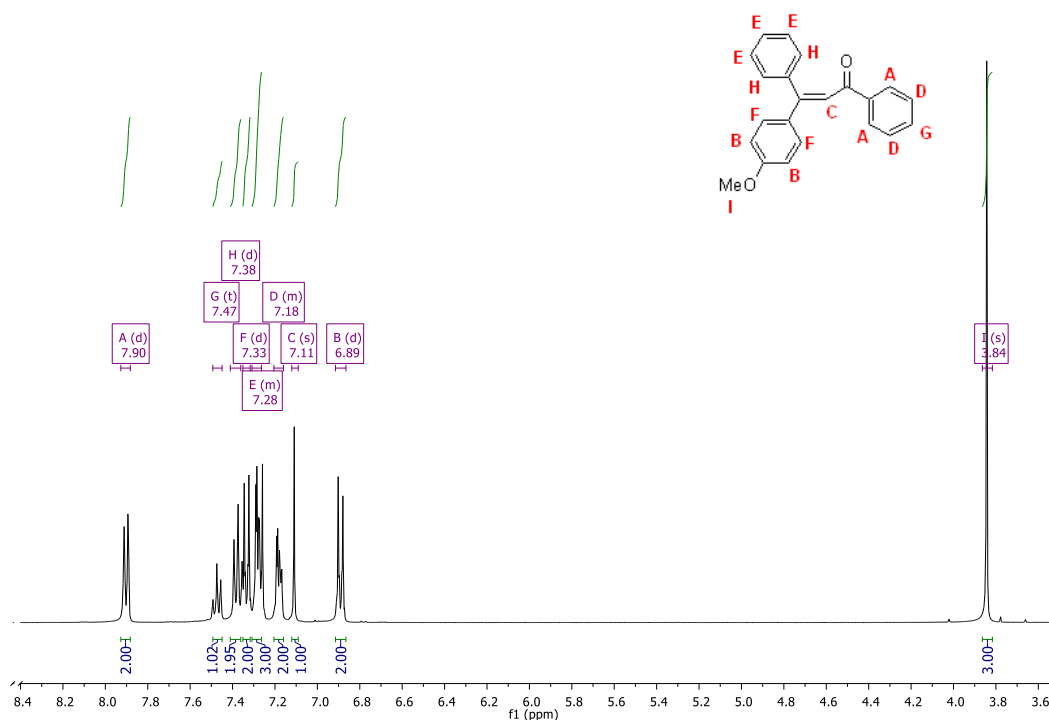


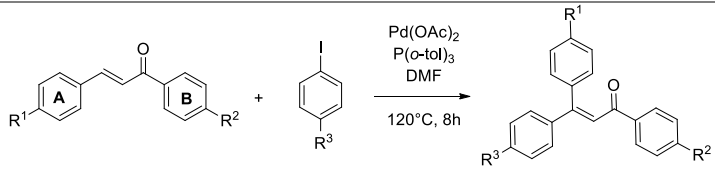
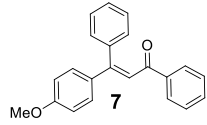
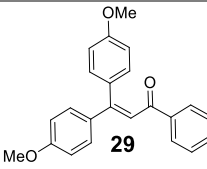
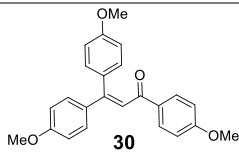
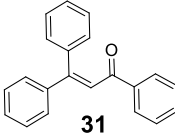
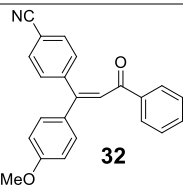
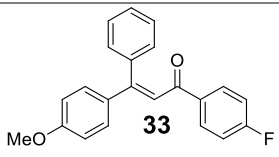
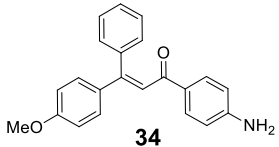
Figura 14. Espectro de ^1H -NMR da estrutura 7.

O protocolo aplicado a **1** foi estendido a outras chalconas e iodetos de arila para o estudo do escopo da reação conforme mostrado na Tabela 2. Quando a reação foi realizada utilizando chalconas não-substituídas ou chalconas substituídas com grupamentos doadores de elétrons no anel A (Entradas 1-4, Tabela 2), foram alcançados rendimentos bons a excelentes (80-99%), com consumo total do material de partida em oito horas. A presença do grupo CN no mesmo anel (Entrada 5, Tabela 2) diminuiu consideravelmente a reatividade uma vez que o produto **32** foi obtido com apenas 34% de rendimento, mesmo com um tempo prolongado de reação (24h). Observou-se também uma formação significativa (13%) de produto de adição-1,4, que é um subproduto observado frequentemente nas reações de Heck com enonas (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000; MANNATHAN et al., 2016). Quanto ao anel B, uma pequena diminuição no rendimento foi observada quando o hidrogênio foi substituído por um flúor (Entrada 1 vs Entrada 6, Tabela 2). Também foi observada uma ligeira diminuição no rendimento quando o hidrogênio foi substituído por um grupo metoxi (entrada 2 vs entrada 3, Tabela 2).

Os produtos de Heck aqui relatados foram obtidos com melhores relações estereoisoméricas que os citados na seção 2.2.1, exceto para o composto **7** relatado por Amorese e colaboradores (1989). No trabalho previamente apresentado, o mesmo composto foi obtido em relação $E:Z=91:9$, porém, a baixo rendimento de reação (20%). Quanto ao rendimento reacional, os compostos

propostos por Kondolff e colaboradores (2003) apresentam melhores valores (81 a 89%) se comparados aos propostos nesta dissertação (34-99%). É importante mencionar, no entanto, que um maior tempo reacional foi necessário (20 h) e relações *E:Z* equimolares foram observadas.

Tabela 2- Síntese de β -arilchalconas por Reação de Heck entre chalconas e iodetos arílicos.

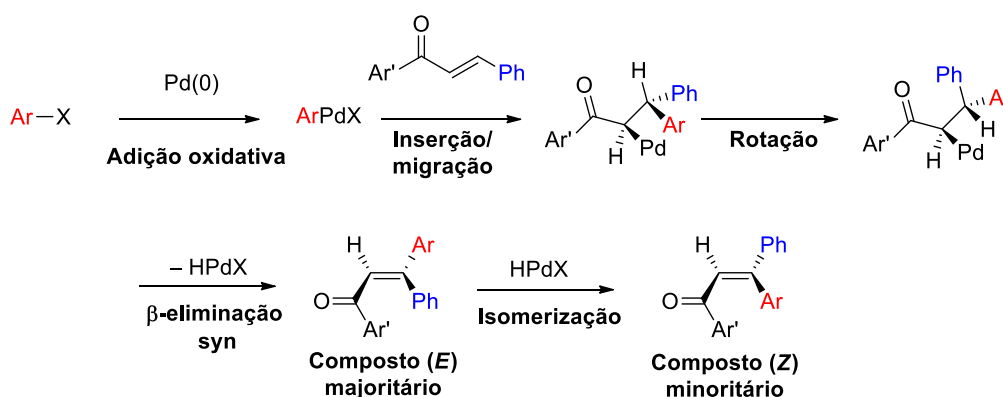
						
Entrada	R ¹	R ²	R ³	Produto	Rendimento (%)	<i>E:Z</i> ^c
1	H	H	OMe	 7	99 ^a (78 ^b)	81:19
2	OMe	H	OMe	 29	85	-
3	OMe	OMe	OMe	 30	80	-
4	H	H	H	 31	92	-
5	CN	H	OMe	 32	34 ^a (20 ^b)	71:29
6	H	F	OMe	 33	89 ^a (66 ^b)	81:19
7	H	NH ₂	OMe	 34	38 ^a (26 ^b)	75:25

Condições reacionais: chalconas (1.0 mmol), iodeto de arila (1.5 mmol), Pd(OAc)₂, (2 mol %), P(o-Tol)₃ (4 mol%), base (2.0 mmol), 120°C, 8h; ^aRendimentos isolados da mistura *E:Z*; ^bRendimentos

do produto *E*, isolado após precipitação em etanol (exceto **34** que foi precipitado em éter). “Relação *E:Z* dos produtos brutos.

Em relação à estereosseletividade, relações *E:Z* variando de 71:29 a 81:19 foram obtidas. Ademais, uma relação clara entre a estrutura do substrato e a relação *E:Z* não pôde ser determinada. Felizmente, foi possível obter produtos estéreo-enriquecidos (*E:Z*>96:4) de todos os compostos por meio de precipitação em etanol e por precipitação em éter (composto **34**).

A estereoquímica (*E*) encontrada majoritariamente para produtos de Heck em chalconas pode ser explicada no Esquema 13 abaixo. Após a redução do Pd^{+2} a Pd^0 , ocorre a adição oxidativa no complexo- Pd^0 levando ao intermediário ArPdX . Esta espécie passa por uma inserção/migração em que a espécie chalcona efetivamente se conecta por formação de uma ligação carbono-carbono. Para a realização da β -eliminação de HPdX , a molécula passa por uma rotação de modo a favorecer a eliminação *syn* (Pd e o hidreto necessitam então estar coplanares), definindo a estereoquímica do produto final (*E*). No entanto, se não houver a eliminação reductiva de HX rapidamente, pode haver isomerização do material de partida ou produto promovida pela espécie HPd-X não-complexada, levando à mistura termodinâmica *E:Z*.



Esquema 13. Esquema mecanístico da reação de Heck em chalconas.

De forma a comprovar a estereoquímica *E* majoritária, o espectro de NOESY-2D (Figura 15) de uma das estruturas (produto **7**) foi obtido, assim como análise de raio-X de monocristal do produto **32** (Figura 16).

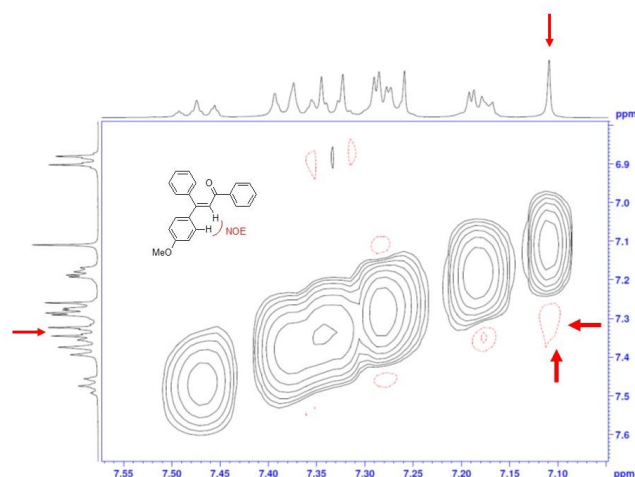


Figura 15. Espectro de NOESY-2D do composto **7**.

Os picos assinalados confirmam a estereoquímica (*E*) a partir da proximidade no espaço do H olefínico em posição α e o H em posição *orto* da arila, representados pelo singlete assinalado no espectro horizontal e o dublete assinalado no espectro vertical, respectivamente.

Além de confirmar a estereoquímica (*E*) do composto majoritário, a estrutura molecular do composto **32** (Figura 16) apresenta informações importantes de ângulos torcionais. Uma torção considerável foi apresentada entre o plano C=C-C da enona e as arilas em posição beta. Os ângulos apresentados foram de 74° para a arila substituída por grupo ciano e 28° para arila contendo o grupamento metoxila.

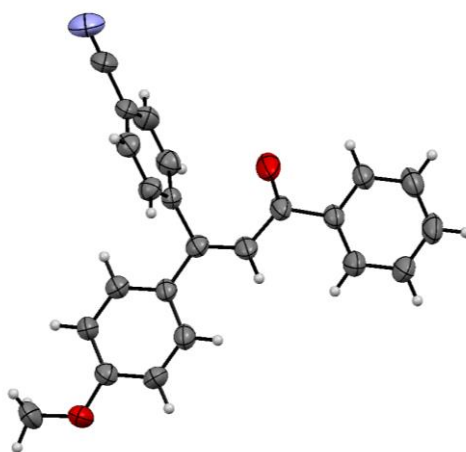
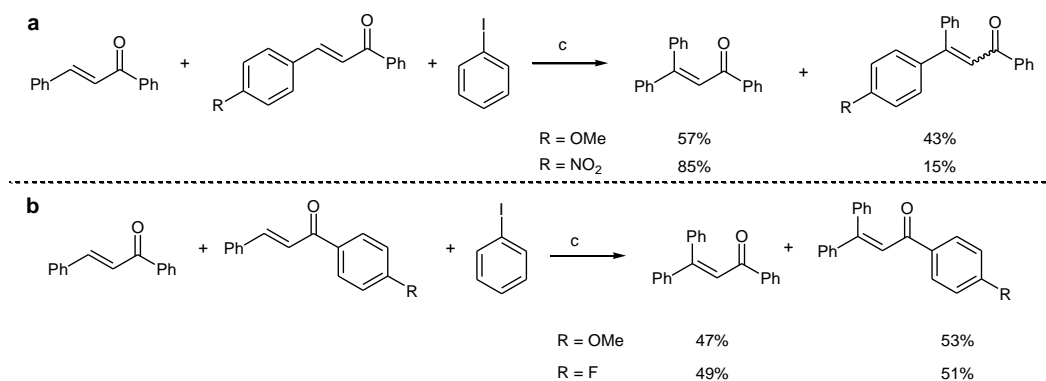


Figura 16. Estrutura molecular do composto **32**.

Com o objetivo de melhor elucidar a reatividade de chalconas em condições de Heck, substratos com diferentes padrões de substituição foram empregados em reações competitivas, sendo que as velocidades iniciais de

reação (conversão < 20%) foram comparadas utilizando-se a distribuição de produtos e o consumo das chalconas (monitorados por cromatografia gasosa).

Como esperado, houve maior conversão do substrato com porção doadora no anel A, uma vez que a presença de um grupo 4-metoxi aumentou a velocidade de reação, enquanto a presença de substituintes retiradores de elétrons levou a um efeito oposto (Esquema 14, Parte a). Este efeito se dá devido a uma inserção migratória facilitada nas chalconas com substituintes mais ricos em elétrons (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000), que está de acordo com os altos rendimentos obtidos na síntese de **29** e **30** e o baixo rendimento observado para β -arilchalcona **32**. Em relação ao padrão de substituição no anel B das chalconas (Esquema 14, Parte b), nenhuma diferença substancial foi observado entre os substratos utilizados, que levaram a produtos de acoplamento com rendimentos semelhantes.



Esquema 14. Reações competitivas entre chalconas com diferentes substituintes e iodo benzeno. Condições reacionais: chalconas (0,1 mmol), 4-iodobenzeno (0,3 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mol%), P(o-Tol)₃ (4 mol%), K₂CO₃ (0,4 mmol), DMF, 120°C, 30 minutos. Porcentagem de cada produto calculado a partir da massa obtida ao final da reação, determinada por CG utilizando calibração prévia.

4.1.3. Reação de Suzuki em β -arilchalconas

A síntese controlada de olefinas tetrassubstituídas é um importante desafio em síntese orgânica (FLYNN; OGILVIE, 2007; NUNES; STEFFENS; MONTEIRO, 2007; ZHOU; EMRICH; LAROCK, 2003). Além disso, poliarilolefinas possuem importantes aplicações farmacológicas (JORDAN, 2003a, 2003b; SHARMA et al., 2010) e servem como substratos desafiadores para novos catalisadores de hidrogenação (JOHNSON et al., 2007; SCHREMS; NEUMANN; PFALTZ, 2007). Uma das formas mais simples de inserção de grupos arila em substratos olefínicos é através de reações de Suzuki em brometos de vinila (ZHU et al., 2015).

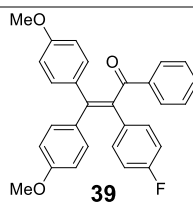
Para a α -arilação das β -arilchalconas e consequente obtenção de olefinas tetrassubstituídas, primeiramente foi realizada uma reação de bromação do composto **29** utilizando uma metodologia descrita na literatura para a bromação de **31** (Br_2 , refluxo de CHCl_3 por 5h) (BARRÉ; KOHLER, 1928). Nestas condições, no entanto, houve formação considerável de subprodutos. O tempo reacional foi diminuído para uma hora e o brometo de vinila **35** foi obtido em alto grau de pureza sem a necessidade de cromatografia em coluna. Devido à baixa estabilidade de brometos de vinila, este substrato não foi isolado para a aplicação nos acoplamentos, sendo o mesmo diretamente conduzido à reação de Suzuki utilizando diferentes ácidos fenilborônicos e condições clássicas (K_2CO_3 , PPh_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e tolueno/etanol 1:1 por 2h à 75°C). Com este protocolo, as α,β -diarilchalconas **36-39** foram obtidas com rendimentos (em duas etapas) que variaram de 60 a 72%, conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3. Reação de Suzuki com chalconas β -ariladas e diversos ácidos arilborônicos.

Entrada	R	Produto	Rendimento (%)
1	H	 36	60
2	OMe	 37	67
3	COMe	 38	69

4

F



72

Condições reacionais: Bromação: β -arilchalcona **29** (0,69 mmol), Br_2 (0,75 mmol), CHCl_3 , refluxo, 1h. Reação de Suzuki: composto **35**, ácido arilborônico (0,74 mmol), K_2CO_3 (1,4 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), PPh_3 (10 mol%), tolueno, etanol, 75°C , 2h.

Na Figura 17 é mostrado o espectro de RMN- ^1H do produto **36**. Em campo alto, encontram-se dois sinais referentes às metoxilas **F** e **G** em 3,72 e 3,79 ppm. Os sinais **H** da fenila em posição α apresentam-se no multiplete centrado em 7,11 ppm. O dublete **A**, referente aos hidrogênios próximos a carbonila, apresentam maior deslocamento devido à proximidade destes a um grupamento retirador de elétrons. Apesar de situarem-se em anéis com o mesmo padrão de substituição, os hidrogênios pertencentes às arilas ligadas ao carbono β da vinila e próximos ao grupamento metoxila (posição **D** e **E**) possuem deslocamento diferentes. Este fato se dá devido à diferença de ambiente químico em cada arila em posição β . Nota-se no presente espectro que todos os sinais apresentam integração e deslocamento químico dentro do esperado.

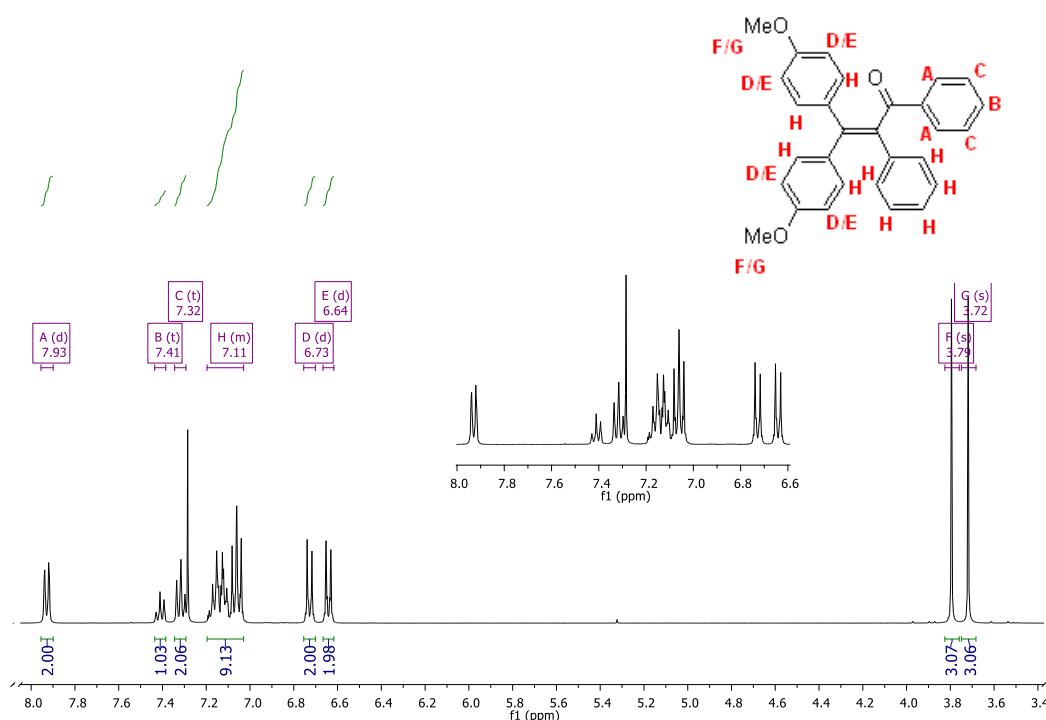


Figura 17. Espectro de RMN- ^1H do produto **36**.

Foram obtidas estruturas de raio-X de monocristal dos produtos **36** e **37** (Figura 18). É possível perceber que as arilas ligadas diretamente à porção

olefínica da molécula estão bastante torcidas em relação ao plano da enona. Em oposição ao composto **32** (Figura 16), o grupo benzoíla não está coplanar ao plano C=C-C da carbonila. Os ângulos de torção destes grupos foram de aproximadamente 75° para **36** e 50° para **37**.

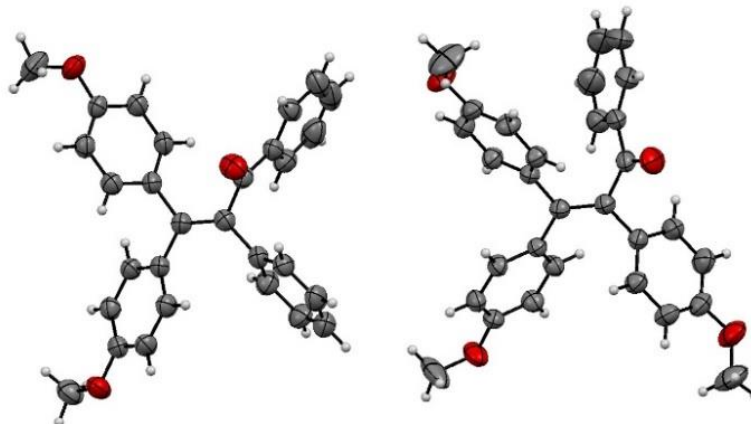
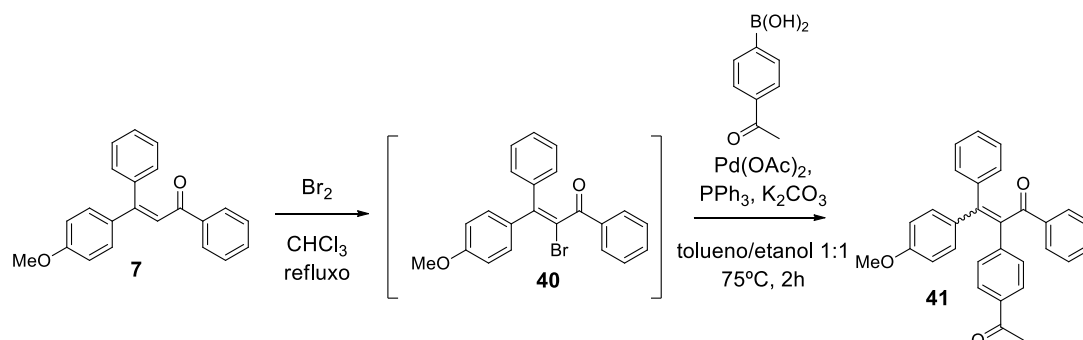


Figura 18. Estruturas moleculares dos produtos **36** e **37**, respectivamente.

A β -arilchalcona **E-7** também foi submetida a uma sequência de bromação-acoplamento de Suzuki com o objetivo de avaliar a estereosseletividade da reação. Assim, a α,β -diarilchalcona **41** foi obtida com 99% de rendimento, conforme o Esquema 15. No entanto, infelizmente houve total perda da estereosseletividade uma vez que o produto foi obtido como uma mistura *E/Z* 50:50. Esta conclusão pode ser obtida a partir dos sinais em campo alto da acetila (2,53 e 2,51 ppm) e da metoxila (3,78 e 3,70 ppm) presentes no espectro de RMN-¹H (Figura 19). As proporções de ambos sinais são praticamente as mesmas, levando-nos a inferir a obtenção de produtos em relação *E/Z* semelhante. Considerando-se que a etapa de adição oxidativa na reação de Suzuki não altera a configuração da dupla ligação do brometo de vinila, atribui-se essa perda de seletividade às reações de bromação/eliminação. Novos esforços serão

realizados no grupo para o desenvolvimento de uma metodologia estereosseletiva.



Esquema 15. Síntese da α,β -arilchalcona **41** a partir de bromação-acoplamento de Suzuki.

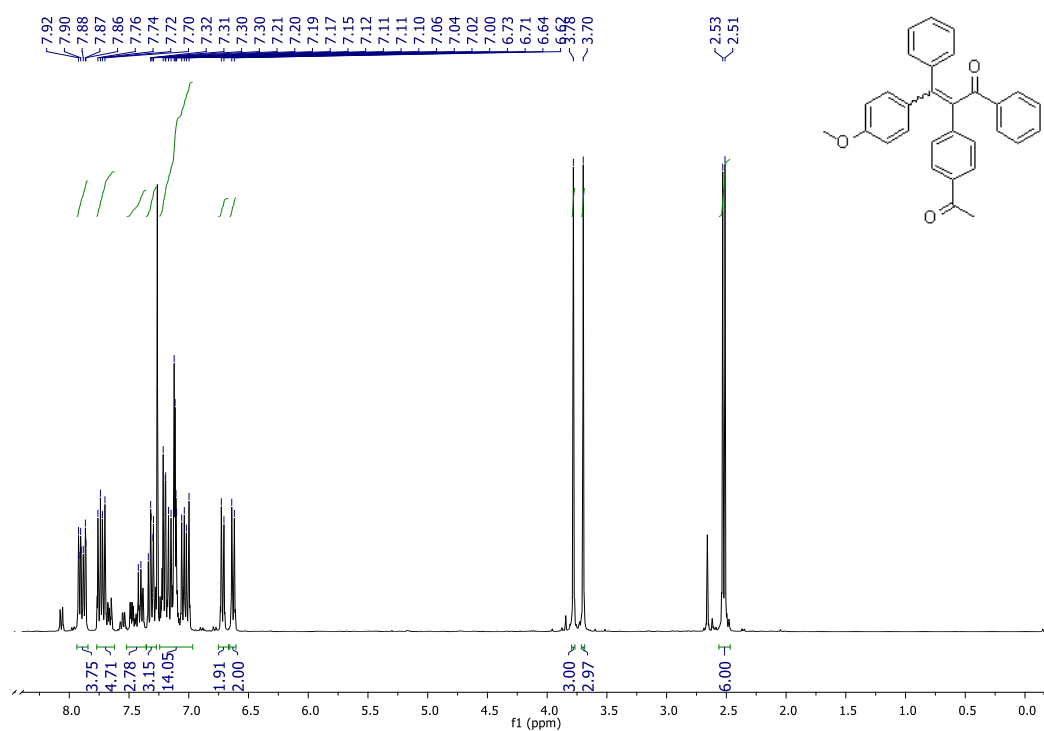


Figura 19. Espectro de RMN- ^1H do produto **41**.

Em resumo, com a inserção de grupos arila na posição beta através de reações de Heck e a arilação em alfa através de acoplamento de Suzuki, desenvolveu-se uma metodologia simples para a síntese de olefinas tetrassubstituídas derivadas de chalconas. Esses resultados foram recentemente publicados na revista *Tetrahedron Letters* (DA COSTA et al., 2018).

4.1.4. Chalconas ariladas como potenciais inibidores da PDE4

Algumas das β -arilchalconas sintetizadas via reação de Heck foram concebidas de modo a apresentarem estruturas e grupamentos semelhantes a inibidores alostéricos da PDE4 já descritos na literatura (BURGIN et al., 2010), conforme descrito na Seção 2.4 da revisão bibliográfica. Desta forma, o grupo metoxila representa a região do inibidor capaz de fazer ligação de hidrogênio com o aminoácido Gln535, a enona funciona como espaçador e ambas arilas restantes gerariam uma interação com a Phe 196 da região regulatória agindo como pinça de fenilalanina, como demonstrado na Figura 20.

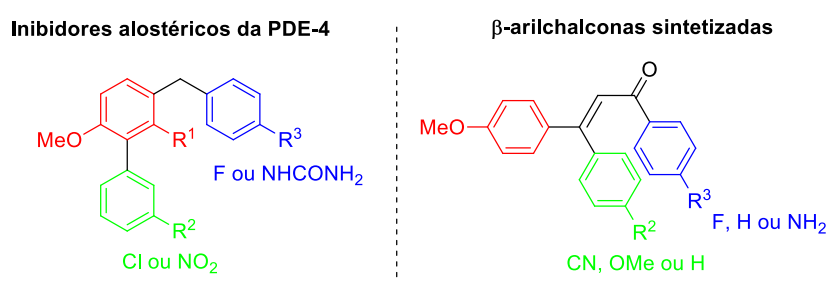


Figura 20. Comparação entre a estrutura de inibidores alostéricos da PDE4 e das β -arilchalconas sintetizadas.

Infelizmente, os testes de inibição da PDE4, que seriam realizados em colaboração com a FIOCRUZ ainda não puderam ser executados por falta de depósito dos projetos aprovados nas agências de fomento. Por ora, a nível de comparação, pode-se apenas relacionar a estrutura cristalina obtida para uma das β -arilchalconas (**32**) com a pose de inibidores da PDE4 co-cristalizados com a enzima, obtidos no Protein Data Bank (PDB), o que foi realizado utilizando-se o software de acesso livre Chimera.

Na Figura 21 é feita a comparação entre **32** e o inibidor alostérico D159153. Nota-se que as estruturas se sobrepõem exatamente no local esperado, onde o farmacóforo e a forma de ligação de ambas moléculas são compartilhados. O farmacóforo consiste de quatro elementos: um esqueleto planar com grupamentos capazes de fazer ligação de hidrogênio com o aminoácido Gln535 (arila com grupamento metóxi); um espaçador (região da enona) e dois substituintes aromáticos (fenila e arila substituída com grupo cianeto) que seriam responsáveis por manter a UCR2 na conformação fechada, através de interação com a Phe196 da região regulatória (Pinça da fenilalanina).

A Figura 22 demonstra a comparação entre **32** e RS25344, um inibidor seletivo da PDE4. As estruturas também apresentam boa sobreposição, compartilhando o mesmo farmacóforo e forma de ligação. A RS25344 se liga não somente ao sítio ativo, mas também promove contato com o domínio UCR2, aumentando a afinidade deste inibidor (MAURICE et al., 2014), assim como a D159153. Ressalta-se então que a presença de grupamentos *N*-terminais para a interação com o domínio UCR2 tem grande potencial no aumento da inibição enzimática, além das características estruturais já conhecidas como ideais para inibição da PDE4 (BURGIN et al., 2010; SRIVANI et al., 2008).

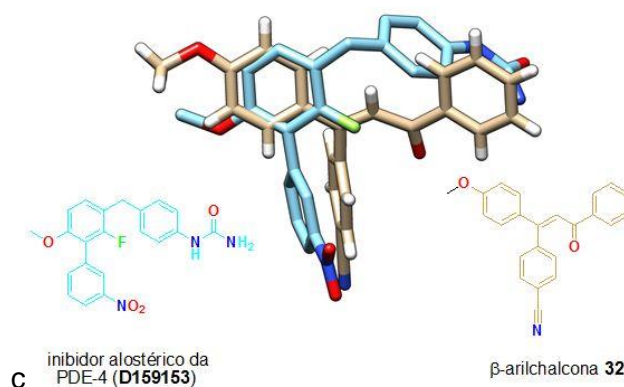


Figura 21. Comparação entre a estrutura de raio-x de 32 e a pose do inibidor alostérico D159153 co-cristalizado com a PDE4 (PDB ID: 3G4G).

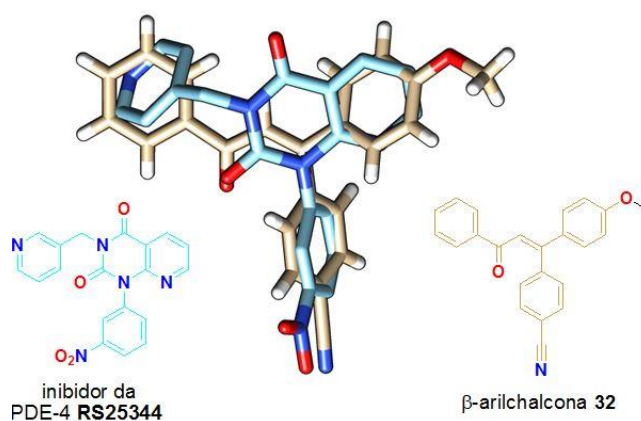


Figura 22. Comparação entre a estrutura de raio-x de 32 e a pose do inibidor RS25344 co-cristalizado com a PDE4 (PDB ID: 3G4G)

A partir da preliminar avaliação utilizando de comparações estruturais entre a β-arilchalcona e inibidores já reportados da PDE-4, pode-se então verificar uma semelhança estrutural entre ambos, apontando que o composto avaliado pode agir como inibidor de PDE-4. Testes *in vitro* ainda serão realizados com o objetivo de avaliar o efeito destes compostos na inibição da enzima.

5. Síntese e avaliação fotofísica de chalconas derivadas da *p*-diarilaminoacetofenona

5.1. Planejamento e síntese dos novos derivados de chalcona fluorescentes

As novas chalconas e β -arilchalconas luminescentes foram planejadas com o objetivo de se compreender a influência do padrão de substituição dos anéis nas propriedades fotofísicas desses compostos. Assim, fixou-se um grupo diarilamino fortemente doador ligado ao anel B da chalcona e variou-se os grupos ligados ao anel A (Figura 23). Também foi avaliada a influência de um anel adicional ligado à posição β -olefínica. Cabe ressaltar que compostos contendo um substituinte trifenilamina têm sido extensivamente estudados devido a sua característica fortemente doadora de elétrons com aplicações em materiais fotovoltaicos e materiais de transporte de buracos (DENG et al., 2011; KOCHAPRADIST et al., 2013; LIN et al., 2012; PLANELLS et al., 2013; ROQUET et al., 2006; SHIROTA, 2005).

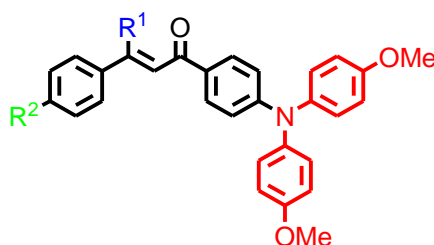
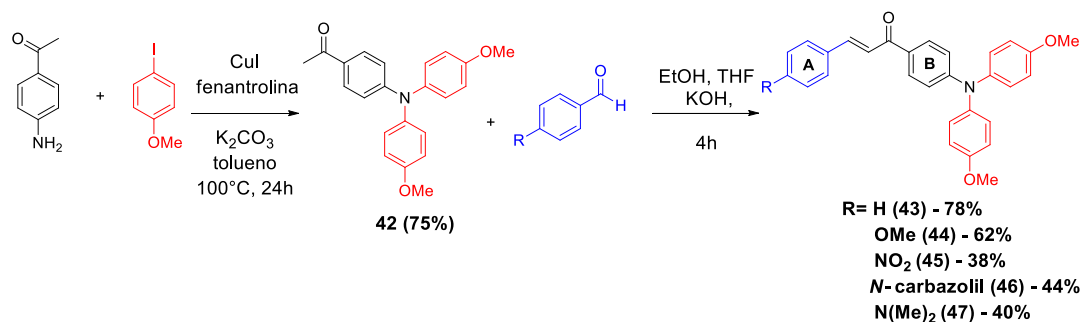


Figura 23. Estrutura geral dos derivados de chalconas sintetizados, onde $R^1=H$ ou arila e $R^2=H$ ou arila, respectivamente.

Para a síntese dos compostos desejados, inicialmente, a triarilamina **42** foi sintetizada a partir de uma reação de Ullmann entre a 4-amino-acetofenona e o iodoanisol. Foi utilizado um sistema catalítico simples baseado em CuI e fenantrolina, em condições previamente descritas para a síntese de triarilaminas (YOSHIOKA et al., 2016). Assim, o composto **42** foi obtido com 75% de rendimento após cromatografia em coluna. Para a síntese das chalconas, o protocolo de condensação aldólica tradicional (KOH, 25 °C, EtOH, 4h) foi alterado, utilizando-se uma mistura EtOH/THF 1:1 como solvente. Esta mudança foi feita devido à baixa solubilidade do intermediário **42** em etanol. Na condensação, a *p*-N-

diarilamino-acetofenona(**42**) foi reagida com cinco diferentes arilaldeídos e levando aos produtos **43-47** com rendimentos entre 38 e 78% (Esquema 16).



Esquema 16. Síntese de chalconas derivadas de *p*-diarilaminoacetofenona.

Para ilustrar a obtenção dessa classe de produtos, na Figura 24 é mostrado o espectro de RMN-¹H do composto **43**. Nesse espectro podem ser destacados: um singlete em 3,82 ppm com integração de 6H, referente aos hidrogênios das metoxilas; dois dubletes referentes aos hidrogênios olefínicos (δ =7,78 e 7,56 ppm) com constante de acoplamento J = 15,6 Hz confirmando a estereoquímica *E*; e deslocamentos químicos e multiplicidades consistentes para as arilas entre 6,88 e 7,87 ppm.

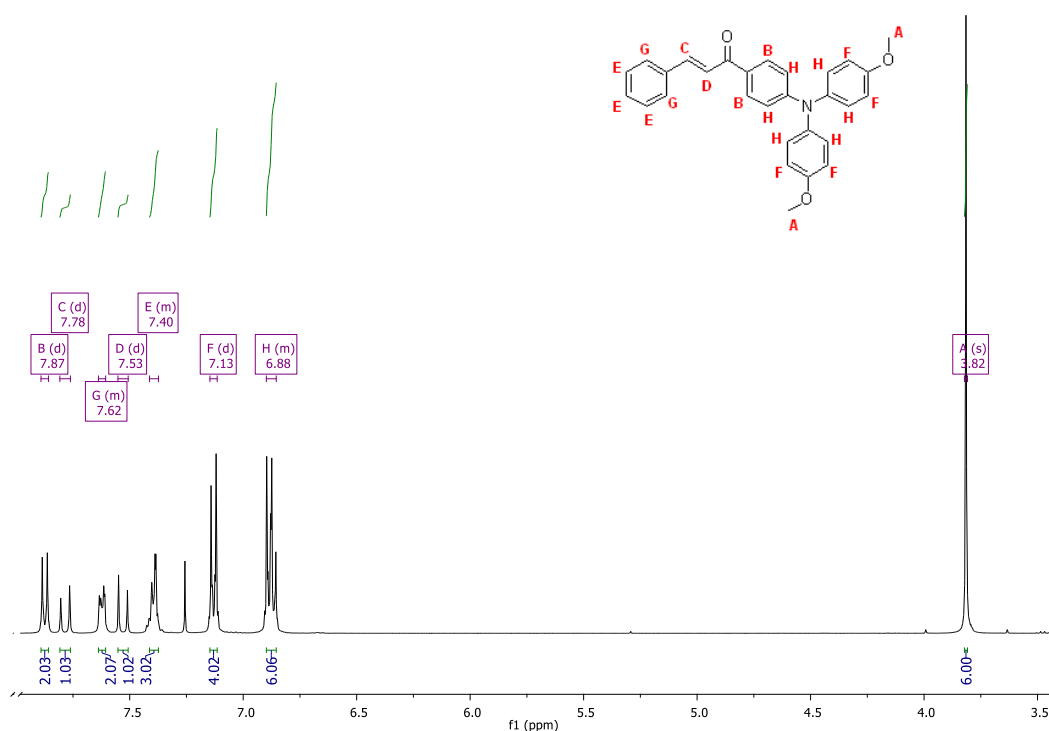
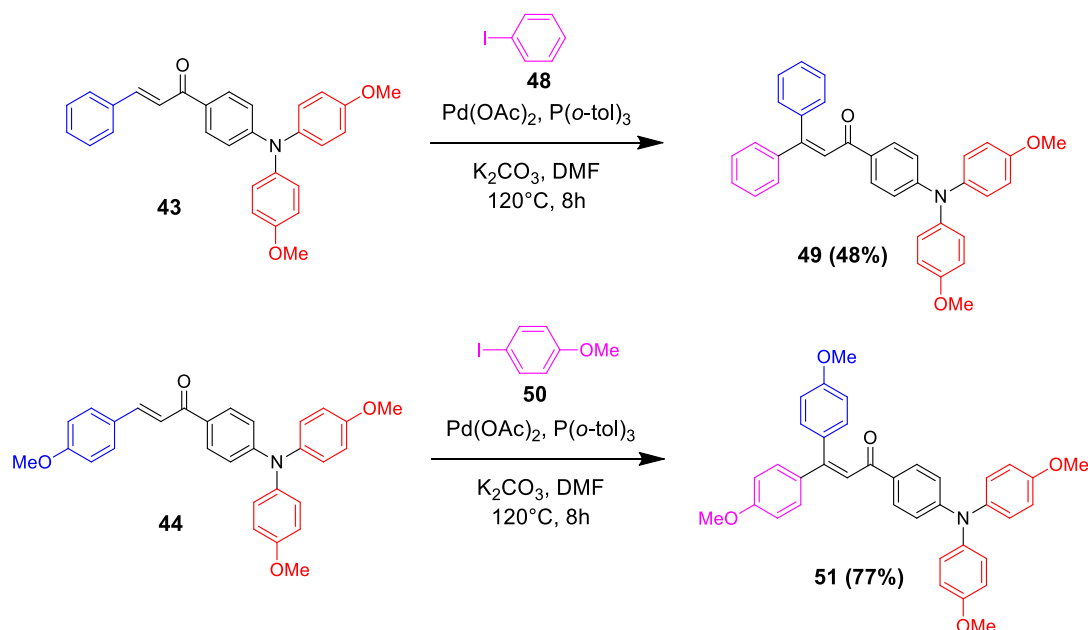


Figura 24. Espectro de RMN-¹H do composto **43**.

A síntese das β -arilchalconas foi realizada através de reação de Heck, utilizando-se as condições previamente estabelecidas. Os compostos **43** e **44**

foram acoplados com o iodobenzeno (**48**) e iodoanisol (**50**), levando aos produtos β -arilados **49** e **51** com 48% e 77% de rendimento, respectivamente (Esquema 17).



Esquema 17. Síntese das β -arilchalconas **49** e **51** por Reação de Heck.

5.2. Avaliação das propriedades fotofísicas e eletroquímicas dos compostos 43-47, 49 e 51

Com as chalconas e β -arilchalconas em mãos, inicialmente foram obtidos os espectros de absorção em isopropanol e ciclohexano (Figura 25). Em ciclohexano, os compostos apresentaram bandas intensas na região entre 389 e 432 nm, correspondentes a transições π - π^* . Além disso, todos os compostos se mostraram altamente coloridos, com coeficientes de extinção (ϵ) variando entre 14.804 e 30.208 $\text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$ ($\log \epsilon$ variando entre 4,17 a 4,48). Em relação ao efeito dos substituintes nas características de absorção, percebeu-se que tanto a presença do grupo fortemente doador NMe_2 (**47**) quanto a presença do grupo fortemente retirador de elétrons NO_2 (**45**) promoveram deslocamentos batocrômicos. Estes grupos agem como auxocromos, modificando tanto a posição como a intensidade da banda de absorção do cromóforo, aumentando a extensão da deslocalização de elétrons trazendo então um deslocamento da banda de absorção para maiores comprimentos de onda (vermelho), com uma consequente diminuição da absorção para o composto **45** (substituinte receptor de elétrons) e um incremento da mesma para **45** (substituinte doador de elétrons).

Além disso, nota-se que a inserção de anéis arílicos adicionais na posição β provocou um leve deslocamento hipsocrômico. Apesar do pressuposto aumento da conjugação, esse efeito pode ser explicado pelo consequente aumento do ângulo de torção entre as arilas e o plano C=C-C da enona, o que poderia prejudicar a sobreposição orbitalar. Essa não-planaridade em β -arilchalconas foi observada tanto na estrutura cristalina do composto **32** quanto nos resultados calculados por DFT (encontrados ao final desta seção). O efeito dos substituintes também se reflete no coeficiente de extinção, uma vez que compostos monoarilados na posição beta e com características D- π -D apresentaram maiores valores de ϵ na comparação com β -arilchalconas e chalcona D- π -A.

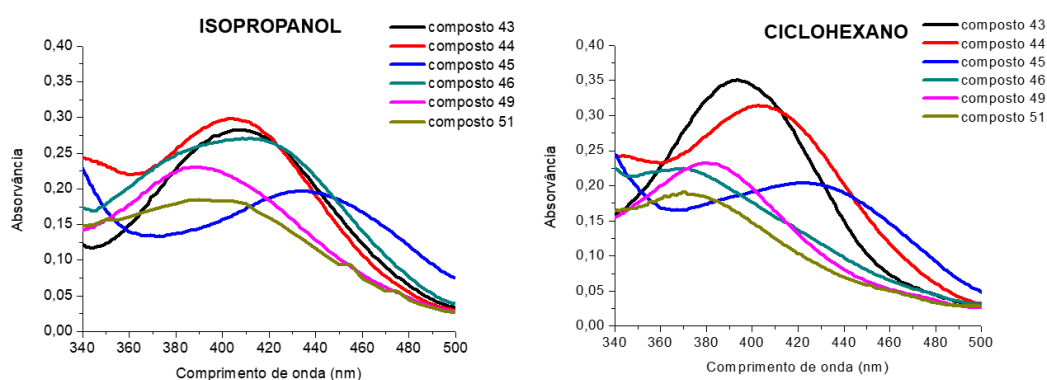
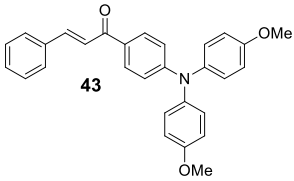
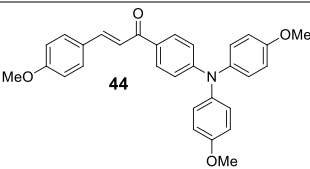
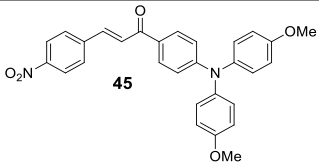
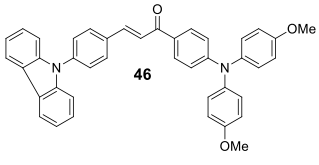
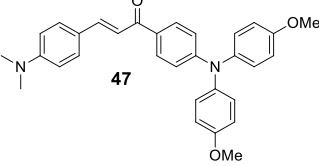
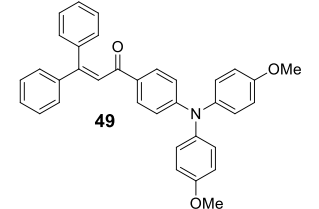
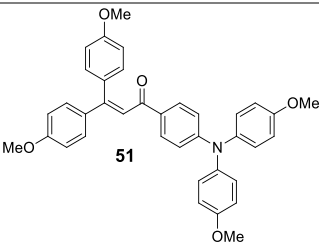


Figura 25. Espectros de absorção em ciclohexano e isopropanol dos compostos **43-46**, **49** e **51**.

Tabela 4. Valores de comprimento de onda (nm) de absorção em ciclohexano e absorvidade molar (ϵ) dos compostos **43-47**, **49** e **51**.

Composto	λ_{abs} (nm)	ϵ ($\text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$)	$\log \epsilon$
 43	399	24.600	4,39
 44	395	25.487	4,41

	432	15.564	4,19
	397	22.909	4,36
	410	30.208	4,48
	389	17.142	4,23
	392	14.804	4,17

Espectros de emissão foram obtidos para as chalconas **43-47** e β -arilchalconas **49** e **51**. Inicialmente, fez-se a avaliação do composto **44** em solventes de diferentes polaridades (isopropanol, diclorometano e ciclohexano). Dessa forma notou-se que a emissão desses compostos é fortemente dependente da polaridade do solvente. Como pode ser visto na Figura 26, obteve-se maior intensidade de fluorescência utilizando-se ciclohexano.

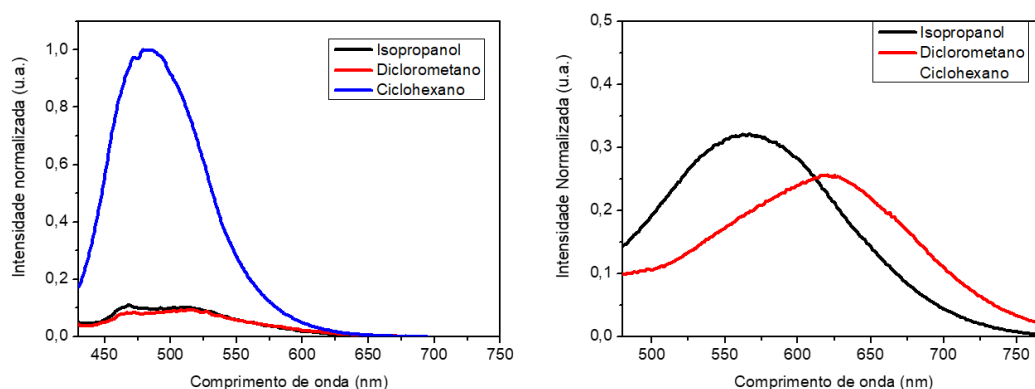


Figura 26. Espectro de fluorescência do composto **44** em isopropanol, diclorometano e ciclohexano.

Considerando que para a todos os compostos avaliados observou-se maior intensidade de fluorescência em ciclohexano, utilizou-se esse solvente para uma avaliação qualitativa do efeito do padrão de substituição das TPA-chalconas e β -arilchalconas no espectro de emissão (Figura 27, Tabela 5). Dessa forma os compostos puderam ser dispostos na seguinte ordem relativa de fluorescência: **47** > **44** > **46** > **43** > **49** > **45** > **51**.

A partir dessa ordem, pode-se perceber que a chalcona **47**, substituída com dois grupos amino fortemente doadores, foi o composto mais fluorescente e que o design D- π -D levou a compostos com maior intensidade de fluorescência que compostos com características D- π -A, uma vez que, dentre as chalconas, o composto NO₂-substituído apresentou os piores resultados. Além disso, ficou claro que a inserção de um grupo arila adicional na posição beta leva a compostos menos fluorescentes (**43** versus **49** e **44** versus **51**).

O padrão de substituição das TPA-chalconas também influenciou o comprimento de onda máximo de emissão dos compostos. Os compostos com características D- π -D tiveram o máximo de emissão próximos entre si (entre 490 e 504 nm). A substituição de um grupo doador por um grupo fortemente retirador de elétrons promoveu um considerável deslocamento para o vermelho (**45**; λ_{em} = 563 nm) e a arilação em beta fez com que o máximo de emissão fosse deslocado para o azul.

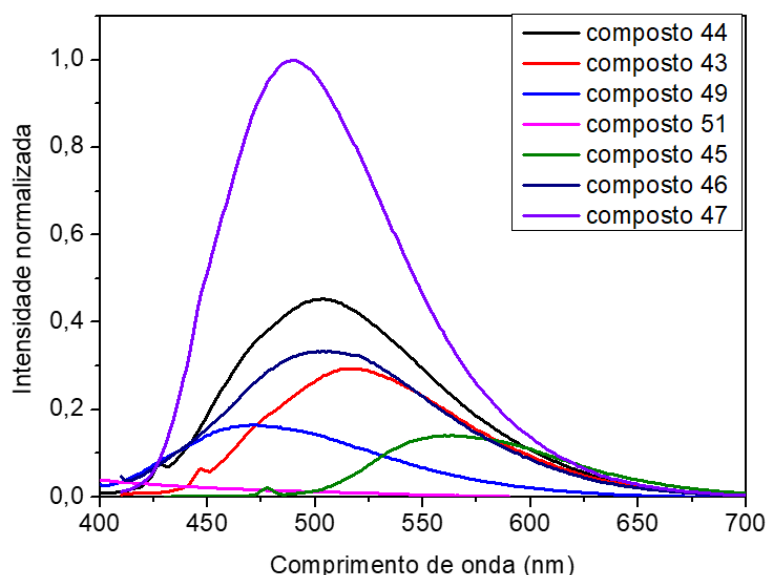
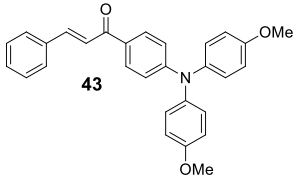
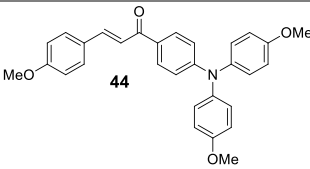
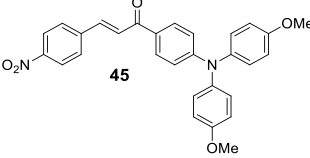
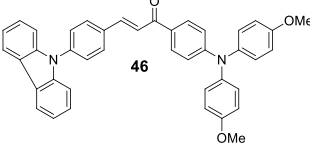
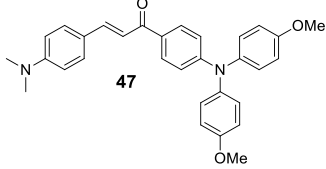
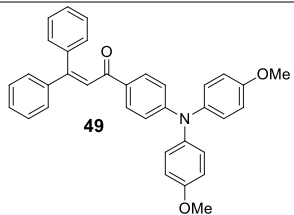
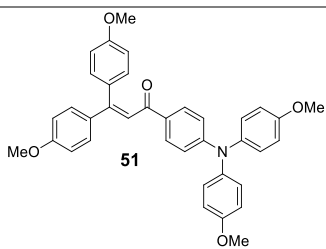


Figura 27. Espectros de emissão dos compostos **43-47**, **49** e **51** ($C=5 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹).

Os deslocamentos de Stokes observados para compostos variaram entre 80 e 131 nm (Tabela 5). Esse dado associado à maior emissão em solventes menos polares sugere um mecanismo de transferência de carga intramolecular no estado

excitado (EL-DALY et al., 2013). Em solventes com maior polaridade a interação lumíniforo-solvente se torna mais forte no estado excitado (a transferência de carga faz com que o estado excitado seja mais polar que o estado fundamental), promovendo a supressão da fluorescência.

Tabela 5. Dados de emissão e absorção dos compostos **43-47**, **49** e **51**.

Composto	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\lambda^a$	E_{gap} (opt) (eV)	Φ_f
	399	517	118	2,67	1%
	395	503	108	2,70	1%
	432	563	131	2,41	-
	397	504	107	2,61	2%
	410	490	80	2,62	2%
	389	470	81	2,70	-
	392	-	-	2,68	-

^a $\Delta\lambda = \lambda_{\text{em}} - \lambda_{\text{abs}}$;

Os rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_f) foram calculados para as TPA-chalconas que apresentaram maior intensidade de emissão (**43**, **44**, **46** e **47**). Apesar de baixos (1 e 2%), os valores de eficiência apresentam tendências relacionadas ao grupamento associado ao anel A. As moléculas que apresentaram maiores valores (2%) são as substituídas com grupamentos mais doadores (**46** e **47**), levando a conclusão que a eficiência de absorção e emissão de fótons não está associada somente ao fato da molécula ser do tipo D- π -D, mas também a quão doador o substituinte no anel A é. Tal característica concorda ainda com os espectros de emissão em que **46** e **47** foram os compostos mais fluorescentes.

Também foram realizados experimentos de voltametria cíclica a fim de se determinar as energias de HOMO e LUMO e também o band-gap eletroquímico da amostra. Os picos de oxidação encontrados nos voltamogramas são atribuídos à oxidação da porção TPA dos compostos (JIN et al., 2014). Observou-se nessas análises que as energias de HOMO variaram de -5,13 a -4,86 eV para os compostos **43-47** (Tabela 6). Ressalta-se que menores energias de HOMO foram observadas em compostos que apresentam substituintes doadores de elétrons ($E_{\text{HOMO}} = \mathbf{46} > \mathbf{44} > \mathbf{43} > \mathbf{45}$) indicando a influência destes na diminuição da energia do HOMO dos compostos.

Tabela 6. HOMO, E_{gap} e LUMO obtidos por Voltametria Cíclica dos compostos **43-47**, **49** e **51**.

	HOMO (eletroquímico) (eV)	E_{gap} (eV)	LUMO (eV) ^a
43	-5,09	3,15	-1,94
44	-5,05	3,04	-2,01
45	-5,13	3,49	-1,64
46	-4,86	2,75	-2,11
49	-5,08	3,10	-1,98
51	-5,11	3,10	-2,01

^aLUMO= $E_{\text{gap}} + \text{HOMO}_{(\text{eletroquímico})}$

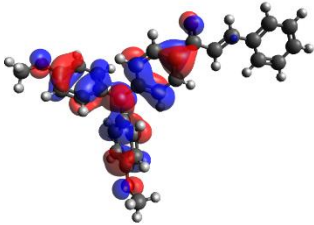
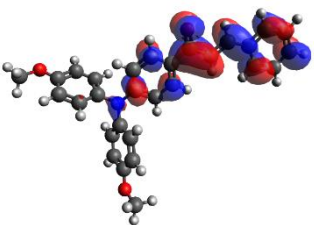
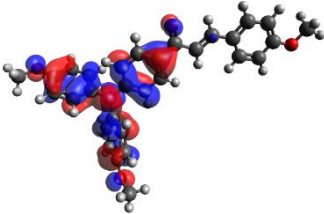
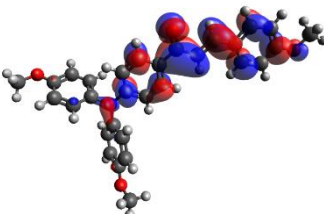
Valores de energia de HOMO teóricos calculados por DFT também indicam que substituintes doadores (como os presentes em **44** e **47**) contribuem para uma diminuição de energia (Tabela 7). Os menores valores de energia de HOMO para compostos com características D- π -D se deve a maior capacidade de oxidação destes devido à presença de dois grupamentos doadores de elétrons.

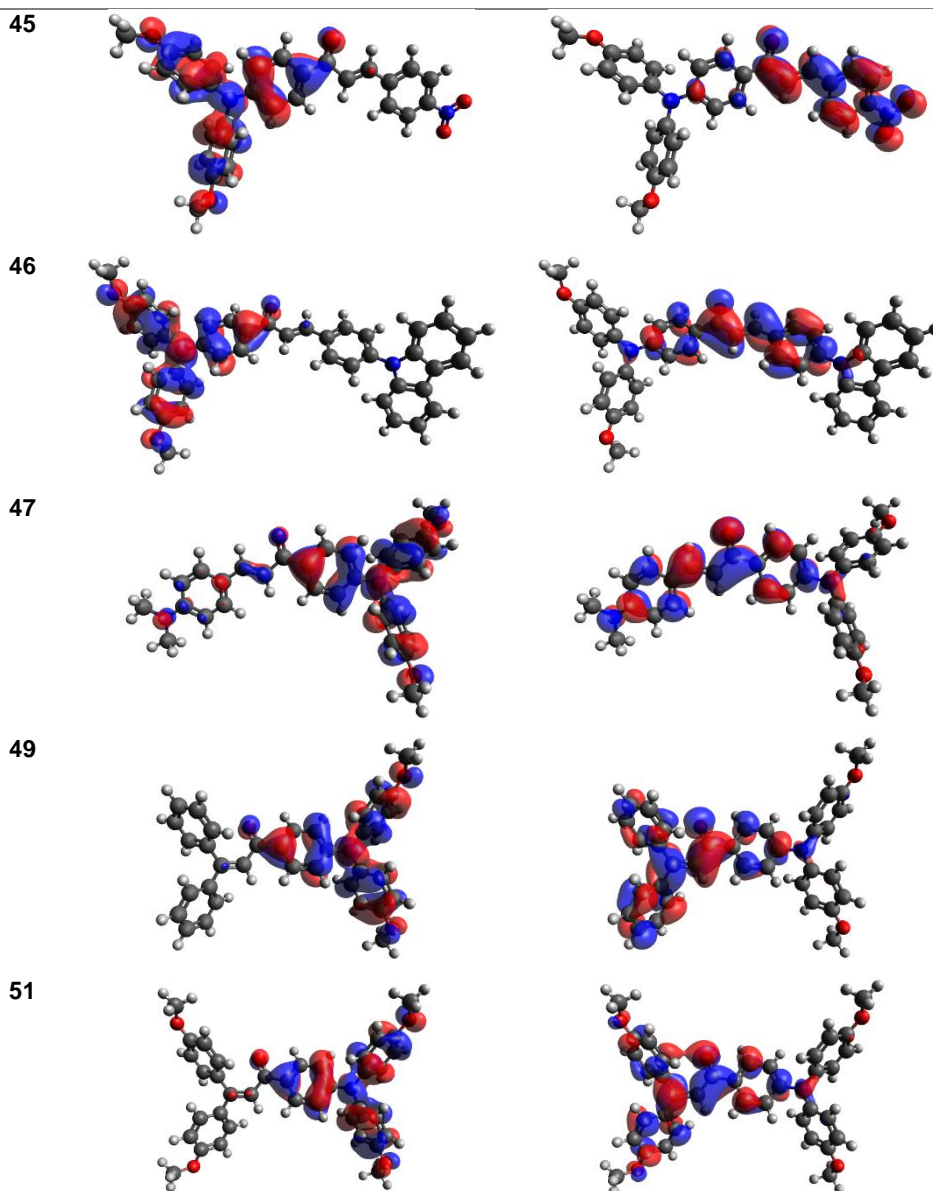
Tabela 7. Dados de HOMO, LUMO e E_{gap} teóricos dos compostos **43-47**, **49** e **51**.

	HOMO (teórico) (eV)	LUMO (teórico) (eV)	E_{gap} (teórico) (eV)
43	-5,01	-1,94	3,06
44	-4,93	-1,76	3,16
45	-5,21	-2,80	2,41
46	-5,06	-2,11	2,95
47	-4,83	-1,60	3,23
49	-4,98	-1,89	3,08
51	-4,88	-1,75	3,13

Cálculos por DFT também apresentaram a distribuição de HOMO e LUMO para estado fundamental de cada molécula, como representado na Tabela 8. No que diz respeito ao HOMO, nota-se que na porção obtendo o substituinte *N*-diaril, há maior densidade eletrônica em todas as moléculas, o que é esperado já que este grupamento é doador de elétrons. As distribuições representando o LUMO das moléculas demonstram maior coeficiente orbitalar no sistema carbonílico α,β -insaturado, exceto para a molécula **45** em que a dada distribuição se estende para o grupo nitro, sabidamente retirador de elétrons.

Tabela 8. Distribuição eletrônica (HOMO e LUMO) dos compostos obtida através de cálculos de DFT.

	HOMO	LUMO
43		
44		



À vista disso, avaliações fotofísicas, eletroquímicas e teóricas indicaram fluorescência nos compostos derivados de *p*-diarilaminoacetofenona além de relatarem informações sobre coeficientes orbitales nas energias de HOMO e LUMO de cada composto. Estudos posteriores serão realizados a fim de aplicá-los em dispositivos fotovoltaicos e/ou eletroluminescentes.

6. Conclusões

Os resultados obtidos nesta dissertação permitem concluir que os objetivos traçados no início do projeto foram alcançados com sucesso. Neste trabalho, desenvolveu-se uma metodologia simples e útil para inserir grupamentos arilas nas posições α e β de chalconas.

As condições otimizadas da Reação de Heck para chalconas mostrou-se eficiente na β -arilação dos compostos utilizando K_2CO_3 , $P(o\text{-tol})_3$, $Pd(OAc)_2$ e iodetos de arila por 8h à 120°C. A partir desta, foi possível alcançar relações *E:Z* de 71:29 a 81:19. Felizmente, obteve-se produtos em quantidades estéreo-enriquecidas (*E:Z*>96:4) por meio de precipitação em etanol e por precipitação em éter (composto **34**). A estrutura do composto majoritário pode ser confirmada a partir de Difractometria de raios-X em monocristal e espectro NOESY-2D. Quanto aos rendimentos reacionais, foram obtidos valores que variaram de razoáveis a excelentes (34 a 99%). Os maiores rendimentos foram obtidos em chalconas com grupos doadores de elétrons ligados a arila A. Foi possível confirmar a diferença de reatividade entre essas chalconas através de reações competitivas monitoradas por CG com sucesso.

A partir de reação de bromação seguida de reação de Suzuki em condições clássicas, realizou-se uma α -arilação de β -arilchalconas obtendo bons rendimentos (60 a 72%). Através das estruturas moleculares obtidas por Difractometria de Raios-X em monocristal dos produtos **36** e **37**, foi percebido que a presença das arilas em posição α promoveu um efeito torcional entre estas e o plano referente a porção vinílica da molécula.

O potencial de derivados de chalconas foi preliminarmente avaliado como inibidores da enzima PDE4 por sobreposição de estruturas moleculares de Raio-X em monocristal entre o composto **32** e inibidores já conhecidos na literatura. Observou-se grande semelhança estrutural entre ambos a partir de boa sobreposição entre os inibidores co-cristalizados com a enzima e a β -arilchalcona, apontando que o composto **32** é um potencial inibidor de PDE4. Os testes *in vitro* de inibição da PDE4 ainda serão realizados com o objetivo de avaliar o efeito dos compostos sintetizados com a atividade da enzima.

Para a síntese de chalconas fluorescentes, obteve-se primeiramente a *N*-diarilaminoacetofenona com sucesso por meio de Reação de Ullmann com bom rendimento de 75%. Com a acetofenona em mãos, as chalconas foram sintetizadas por meio de condensação aldólica adicionando-se THF para melhor solubilizar os reagentes. Obteve-se rendimentos de razoáveis a bons (38 a 78%) As TPA-chalconas β -ariladas puderam ser sintetizadas com êxito através de Reação de Heck obtendo-se rendimentos de 48 e 77% após purificação em coluna.

As avaliações fotofísicas foram realizadas com sucesso e pode-se notar que compostos com característica D- π -D são mais fluorescentes que os A- π -D, além de apresentarem um deslocamento para o azul. Foi notado também que TPA-chalconas são mais fluorescentes que as TPA-chalconas β -ariladas. Este fato ocorre, pois, as β -arilas diminuem a planaridade e a conjugação da molécula, reduzindo a fluorescência.

Avaliações eletroquímicas e teóricas foram realizadas e observou-se que compostos com característica D- π -D possuem menor valor de energia de HOMO que compostos do tipo A- π -D. Este menor valor de energia se deve a maior capacidade de oxidação dos compostos do tipo D- π -D devido à presença de dois grupamentos doadores de elétrons, promovendo também um menor band gap óptico.

7. Perspectivas

Tendo em mãos os resultados e conclusões obtidos, este trabalho segue em três diferentes etapas. A primeira delas é o desenvolvimento de uma metodologia estereosseletiva para poliarilação de chalconas. A partir do aperfeiçoamento desta, pretende-se desenvolver uma nova rota sintética para o composto Z-tamoxifeno a partir de acetona e um aril-aldeído, matérias primas baratas e de fácil acesso, e arilações de Heck e Suzuki.

A julgar pelos bons resultados de sobreposição entre inibidores de PDE4 e β -arilchalconas, pretende-se realizar a avaliação *in vitro* do efeito dos compostos poliarilados sobre a atividade das isoformas de PDE4 (A-D), dando continuidade ao design racional de potenciais novos inibidores alostéricos de PDE4.

Haja vista que as TPA-chalconas apresentaram boa fluorescência, os compostos mais luminescentes aqui relatados serão aplicadas em dispositivos fotovoltaicos e/ou eletroluminescentes.

8. Procedimentos experimentais

8.1. Materiais e métodos

Os reagentes para este trabalho foram adquiridos da Sigma-Aldrich Co. e utilizados como recebidos. Os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais (Vetec Química Fina Ltda., Sigma-Aldrich Co. e Hexis Científica) e para as reações de Heck, Suzuki e Ullmann (DMF e tolueno/etanol), esses foram desaerados através de fluxo de nitrogênio.

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada fina utilizando placas de alumínio com gel sílica 60-F254 da marca SiliCycle Inc..

Para identificação dos compostos sintetizados, os espectros de RMN-¹H e RMN ¹³C em solução foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance III HD-400 MHz da Central Analítica do Departamento de Química da PUC-Rio. Os espectros de massas de alta resolução (ESI-(+) HRMS - Electron spray ionization high-resolution mass spectrometric) foram obtidos em espectrômetro de massa Q-TOF (Micromass) da Waters (USA) do Laboratório de Catálise Molecular da UFRGS.

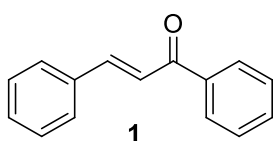
A difratometria de raios-X em monocristal foi realizada por Davi Back no Departamento de Química da UFSM através de um difratômetro Bruker D8 Venture Photon 100 equipado com um Incoatec I μ S high brilliance Mo K α X-ray tube com two dimensional Montel micro-focusing optics. A estrutura foi obtida por métodos diretos utilizando o software SHELXS e os desenhos gráficos obtidos utilizando o software ORTEP3 para Windows.

Os espectros de absorção foram obtidos por meio de um espectrofotômetro Perkin Elmer Lambda 35, utilizando velocidade de 1200 nm.min⁻¹, spectral bandpass de 10 nm e cubetas de quartzo de caminho óptico de 1cm. Para obtenção de espectros de fotoluminescência, utilizou-se um fluorímetro da marca Horiba modelo FluoroMax 4. O scanning foi realizado em velocidade de 1500 nm.min⁻¹ e uma cubeta de 1cm de caminho óptico.

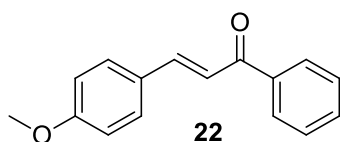
Os experimentos de Voltametria Cíclica foram realizados em um potenciostato Ivium Compact Stat disponível no laboratório LEEA da PUC-Rio. Já os cálculos teóricos, foram executados por ORCA 3.0.3 (NEESE, 2017) e Gaussian03 (FRISCH et al., 2003). As estruturas otimizadas foram obtidas por método de DFT utilizando o funcional B3LYP.

8.2. Síntese de chalconas (compostos 1, 22-26 e 28)

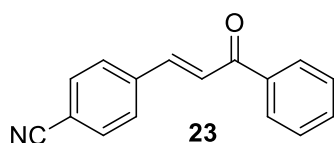
Em um balão de fundo redondo foram adicionados 3 mmol de aldeído, 3 mmol de acetofenona, 3,6 mmol (201,49 mg) de KOH e 22,50 mL de etanol. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 4h. Em seguida, uma pequena quantidade de água destilada (aproximadamente 6 mL) foi adicionada e a chalcona precipitou. Este precipitado foi filtrado em funil de buchner, lavado com água e seco em bomba de alto vácuo. As chalconas obtidas foram caracterizadas por ponto de fusão e RMN-¹H e RMN-¹³C.



(E)-1,3-Difenil-2-propen-1-ona (1); Sólido branco, 81% de rendimento, ponto de fusão: 55°C, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,04-8,01 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,70 – 7,47 (m, 6H), 7,47 – 7,39 (m, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 191,3, 145,5, 138,9, 135,6, 133,5, 131,2, 129,6, 129,3, 129,2, 129,1, 122,8.

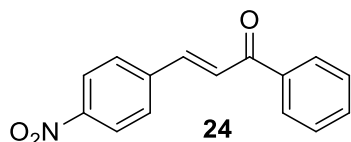


(E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (22); sólido branco; ponto de fusão: 155°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H).



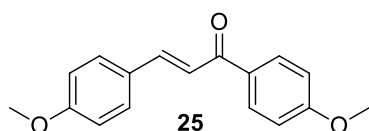
(E)-4-(3-oxo-3-fenilprop-1-en-1-ila)benzonitrila (23); sólido branco; 74% de rendimento; ponto de fusão: 145-147°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,05 – 8,01 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 4H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 189,7, 142,1, 139,2,

137,6, 133,8, 132,7, 128,8, 128,7, 128,6, 125,06, 118,4, 113,5.



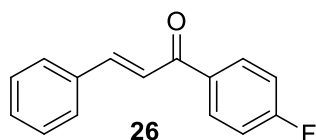
(E)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona

(24); sólido marrom claro; 60% de rendimento; ponto de fusão: 145-147°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,04 (d, *J* = 7,1, 2H), 7,85-7,79 (m, 3H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 189,7, 148,6, 141,5, 141,1, 137,5, 133,4, 129,0, 128,9, 128,6, 125,7, 124,2.



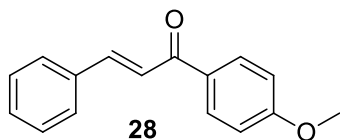
(E)-1,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

(25); sólido levemente amarelado; 86% de rendimento; ponto de fusão: 91-93°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,07 – 7,99 (d, 2H), 7,78 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 188,8, 163,3, 161,5, 143,8, 131,4, 130,7, 130,1, 127,8, 119,6, 114,4, 113,8, 55,5, 55,4.



(E)-1-(4-fluorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona

(26); sólido levemente amarelado; 77% de rendimento; ponto de fusão: 74-75°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,10 – 8,03 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 3H), 7,22 – 7,14 (m, 2H).

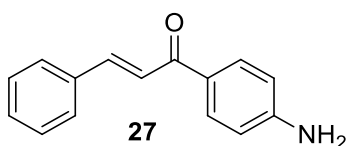


(E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona

(28); sólido branco; 91% de rendimento; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 188,8, 163,5, 144,0, 135,1, 131,1, 130,8, 130,4, 129,0, 128,4, 121,9, 113,9, 55,5.

8.3.Síntese da chalcona 27

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,6 mmol (169,67 mg) de benzaldeído, 1 mmol (135,07 mg) de 4-amino-acetofenona, 1,2 mmol (47,99 mg) de NaOH e 4,00 mL de etanol. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 18h. Após o fim da reação, uma pequena quantidade de água destilada (aproximadamente 2 mL) foi adicionada e o produto precipitou, sendo este seguidamente filtrado em funil de buchner. O produto foi obtido puro por meio de purificação em coluna cromatográfica (hexano/acetato 5:1) e caracterizado por ponto de fusão, RMN-¹H e RMN-¹³C.



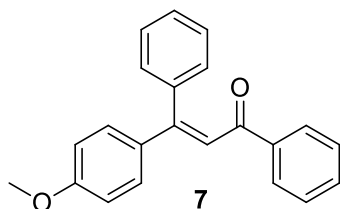
(E)-1-(4-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona

(27); sólido amarelo; 58% de rendimento; ponto de fusão: 96-98°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 3H), 6,79 – 6,66 (m, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 188,1, 151,2, 143,1, 135,3, 131,1, 130,1, 128,9, 128,3, 122,0, 113,9, 113,8.

8.4.Arilação Heck de chalconas 7 e 29-34

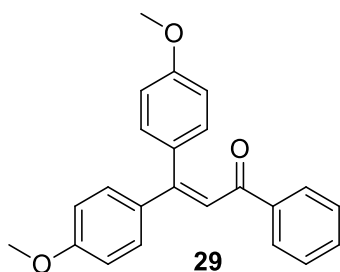
Em um frasco Schlenk 2,76 mmol de chalcona (**1** e **22-28**) foi adicionado a 4,47 mmol (1,5 eq) de haleto de fenila, 2,7% de Pd(OAc)₂ (0,075 mmol), 0,15 mmol

de P(o-tol)₃ e 15 mL de DMF desaerado. A reação foi realizada por 8h a 120°C e extraída com acetato de etila e água. Para obtenção o produto puro, foi realizada purificação por cromatografia em coluna (hexano/acetato 8:1) e precipitação em etanol (**7** e **33**) ou éter (**34**). O produto foi caracterizado por ponto de fusão, RMN-¹H e RMN-¹³C.



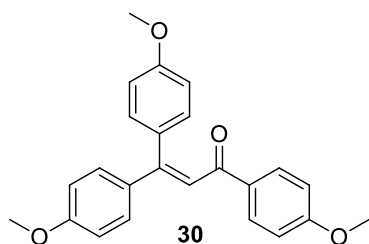
(E)-3-(4-metoxifenil)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona

(7): sólido amarelo, 78% de rendimento, ponto de fusão: 94-95°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,28 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 192,3, 160,8, 155,0, 139,3, 138,6, 133,7, 132,5, 130,1, 129,7, 128,7, 128,3, 128,3, 128,0, 121,9, 113,8, 55,4. HRMS (*m/z*) para C₂₂H₁₉O₂ [M+H]⁺: calculado: 315,1385; obtido: 315,1401.



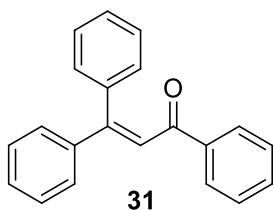
3,3-bis(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona

(29): sólido amarelo, 85% de rendimento, ponto de fusão: 90°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, *J* = 14,2 Hz, 4H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 192,6, 160,8, 159,8, 155,1, 138,8, 134,3, 132,4, 131,5, 130,3, 128,7, 128,3, 121,5, 113,8, 113,4, 55,4, 55,2. HRMS (*m/z*) para C₂₃H₂₁O₃ [M+H]⁺: calculado: 345,1491; obtido: 345,1497.



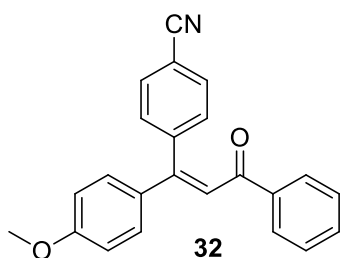
1,3,3-tris(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (30):

óleo amarelo, 80% de rendimento. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 4H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,90-6,84 (m, 4H), 6,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,79 (s, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 191,3, 163,1, 160,6, 159,7, 134,5, 133,2, 131,4, 131,0, 130,2, 121,7, 113,7, 113,5, 113,4, 55,4, 55,4, 55,2. HRMS (*m/z*) para C₂₄H₂₃O₄ [M+H]⁺: calculado: 375,1596; obtido: 375,1605.



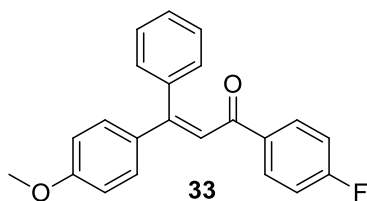
1,3,3-trifenilprop-2-en-1-ona (31):

óleo amarelo, 92% de rendimento, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 7H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 192,7, 154,7, 141,4, 139,0, 138,3, 132,7, 129,8, 129,4, 128,8, 128,6, 128,5, 128,4, 128,1, 124,1.



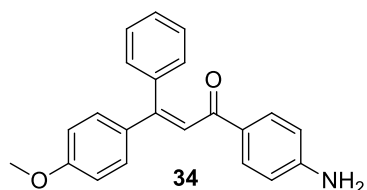
(E)-3-(4-isocianofenil)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (32):

cristal amarelo, 20% de rendimento, ponto de fusão: 142 -145°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1,2 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 190,9, 161,2, 153,4, 144,7, 138,3, 133,0, 132,3, 131,9, 130,1, 129,9, 128,6, 128,5, 122,1, 118,8, 114,2, 111,8, 55,5. HRMS (*m/z*) para C₂₃H₁₈NO₂ [M+H]⁺: calculado: 340.1338; obtido: 340.1343.



(E)-1-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-3-

fenilprop-2-en-1-ona (33): sólido amarelo, 66% de rendimento, ponto de fusão: 115-118°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,93-7,89 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,28 (m, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 191,1, 166,6, 160,9, 155,2, 139,2, 133,5, 131,3, 131,2, 130,1, 129,7, 128,5, 128,1, 121,6, 115,5, 115,3, 113,9, 55,4. HRMS (*m/z*) para C₂₂H₁₈FO₂ [M+H]⁺: calculado: 333,1291; obtido: 333,1280.



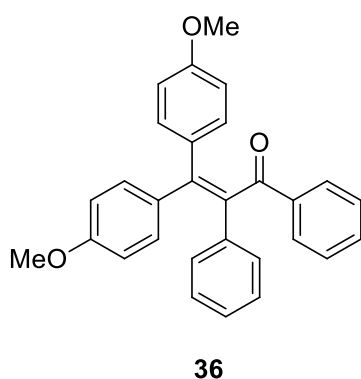
(E)-1-(4-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)-3-

fenilprop-2-en-1-ona (34): sólido amarelo, 26% de rendimento, ponto de fusão: 138°C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,06 (s, *broad*, 2H), 3,83 (s, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 190,7, 160,4, 152,8, 150,7, 139,6, 134,2, 131,3, 129,9, 129,7, 129,1, 128,0, 127,0, 122,8, 113,7, 113,7, 55,4. HRMS (*m/z*) para C₂₂H₂₀NO₂ [M+H]⁺: calculado: 330,1494; obtido: 330,1490.

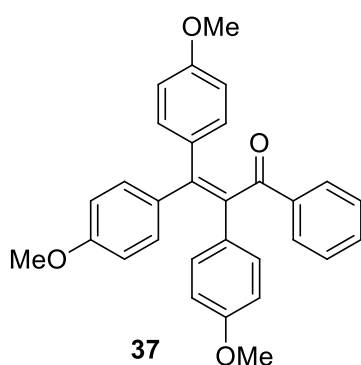
8.5. Síntese sequencial de α,β-diarilchalconas via Bromação/acoplamento de Suzuki (36-39 e 41)

Visando à preparação de derivados de chalconas tetra-substituídos, 0,6895 mmol do composto **7** (resultando no composto **41**) e **29** foram submetidos a bromação em 1,25 mL de CHCl₃. A solução de Br₂ (0,7516 mmol de Br₂ em 1,25 mL de CHCl₃) foi adicionada gota a gota a temperatura ambiente. Após a adição, a mistura foi refluxada por 1h. A reação foi lavada com NaHSO₃ 10% e

NaHCO₃ 10%. A solução orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e transferida para um tubo Schlenk. CHCl₃ foi evaporado e prosseguiu-se a reação de Suzuki neste produto bruto. Foi adicionado ao tubo Schlenk 0,7427 mmol de ácido arilborônico, Pd(OAc)₂ (0,03481 mmol), PPh₃ (0,0878 mmol), K₂CO₃ (1,4 mmol), 3,75 mL de etanol e 3,75 mL de tolueno. Após desaerar o tubo, a reação foi prosseguida por 2h a 75°C. Após verificar a finalização da reação em TLC, 15 mL de acetato de etila foram adicionados à solução para realizar filtração e posterior secagem do produto em rota-evaporador. O produto foi purificado por recristalização utilizando metanol e caracterizado por ponto de fusão, RMN-¹H e RMN-¹³C.

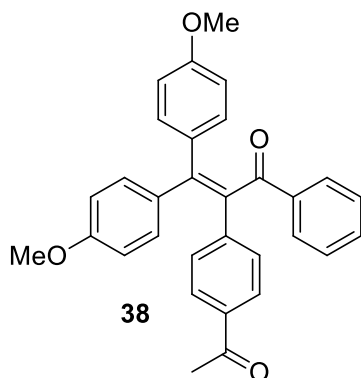


3,3-bis(4-metoxifenil)-1,2-difenilprop-2-en-1-ona (36): sólido amarelo, 60% de rendimento, ponto de fusão: 172-174 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,19-7,03 (m, 9H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 199,6, 159,4, 159,1, 144,8, 139,6, 138,1, 137,8, 134,6, 133,5, 132,6, 132,5, 131,6, 130,1, 129,6, 128,4, 128,2, 127,0, 113,4, 113,3, 55,2, 55,1. HRMS (*m/z*) para C₂₉H₂₅O₃ [M+H]⁺: calculado: 420,1804; obtido: 421,1813.



2,3,3-tris(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (37): sólido amarelo, 67% de rendimento, ponto de fusão: 155-157 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,07 – 6,96 (m, 6H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 199,8, 159,3, 158,9, 158,4, 143,7, 138,2, 137,5, 134,7, 133,7, 132,6, 132,4, 131,9, 131,5, 131,3, 129,6, 128,2, 113,8, 113,4, 113,3,

55,2, 55,1. HRMS (m/z) para $C_{30}H_{27}O_4$ $[M+H]^+$:
calculado: 451,1909; obtido: 451,1904.



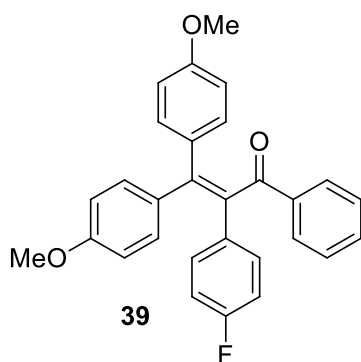
2-(4-acetilfenil)-3,3-bis(4-metoxifenil)-1-

fenilprop-2-en-1-ona (38): sólido amarelo, 69%

de rendimento, ponto de fusão: 180-183°C.

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 199,2, 197,7, 159,8, 159,5, 147,0, 144,9, 137,9, 136,6, 135,2, 134,2, 133,0, 132,7, 131,7, 130,4, 129,6, 128,4, 128,4, 113,5, 113,5, 55,2, 55,2, 26,6. HRMS (m/z) para $C_{31}H_{27}O_4$ $[M+H]^+$: calculado: 463,1909; obtido: 463,1885.



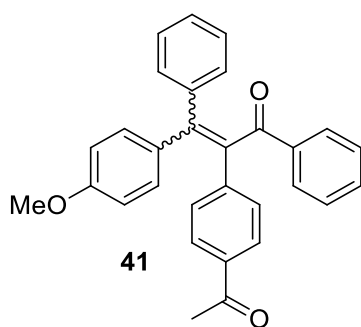
2-(4-fluorofenil)-3,3-bis(4-metoxifenil)-1-

fenilprop-2-en-1-ona (39): sólido amarelo, 72%

de rendimento, ponto de fusão: 115-118 °C.

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,09 – 6,96 (m, 6H), 6,84 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 199,6, 162,8, 160,4, 159,5, 159,2, 145,3, 138,0, 136,6, 135,7, 134,4, 133,2, 132,6, 131,9, 131,8, 131,6, 129,6, 128,3, 115,5, 115,3, 113,4, 113,4, 55,2, 55,1.

HRMS (m/z) para $C_{29}H_{24}O_3F$ $[M+H]^+$: calculado: 439,1709; obtido: 439,1720.



2-(4-acetilfenil)-3-(4-metoxifenil)-1,3-

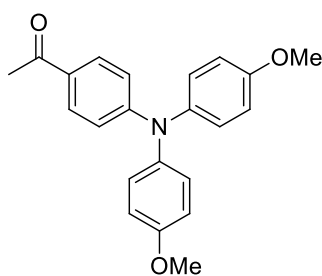
difenilprop-2-en-1-ona (41): óleo marrom, *E:Z*~50:50, 99% de rendimento. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,10 – 7,26 (m, 18H), 7,25 – 6,98 (m, 14H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

8.6. Reação de Heck competitiva entre duas chalconas e o iodobenzeno

Em um frasco Schlenk foram adicionados 0,1 mmol de chalcona A, 0,1 mmol de chalcona B, 0,3 mmol de iodobenzeno (61,20 mg), Pd(OAc)₂ (0,002 mmol, 1 mg), P(*o*-tol)₃ (0,004 mmol, 2,7 mg), 0,6 mmol (82,92 mg) de K₂CO₃ e 1 mL de DMF desaerado. A solução foi misturada à 120°C por 30 minutos (conversão < 20%). Ao final, foram adicionados 20 mg de undecano e 5 mL de acetato de etila. Uma alíquota de 1,5 mL da solução foi retirada para análise de conversão por CG.

8.7. Síntese de *p*-*N*-diarilaminoacetofenona (42) por Reação de Ullmann

Em um frasco Schlenk foram adicionados 397 mg (2,94 mmol) de 4-aminoacetofenona, 1,72 g (7,35 mmol) de 4-iodoanisol, 1,41 g (25,19 mmol) de KOH, 112,20 mg de CuI (0,59 mmol), 120,60 mg (0,67 mmol) de fenantrolina e 12 mL de tolueno. A reação foi agitada à 100°C por 12h. A mistura foi filtrada e evaporada e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato 6:1) e caracterizado por RMN-¹H e RMN-¹³C.



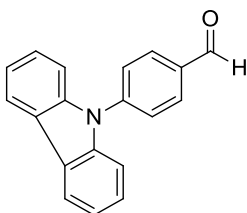
1-(4-(bis(4-metoxifenil)amino)fenil)etanona

(42); sólido branco; 75% de rendimento; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 2,50 (s, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 196,4, 157,0,

152,9, 139,2, 130,0, 128,2, 127,9, 116,8, 115,0, 55,5, 26,2.

8.8. Síntese do 4-(9H-carbazo-9-il)benzaldeído

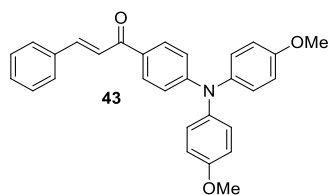
Em um frasco Schlenk foram adicionados 249,4 mg (1,5 mmol) de 9H-carbazol, 283,2 mg (1,5 mmol) de 4-bromobenzaldeído, 58,0 mg (0,22 mmol) de éter 18-coroa-6, 303,9 mg (2,2 mmol) de K_2CO_3 e 42,3 mg (15 mmol%) de CuI e 1,5 mL de *o*-diclorobenzeno e a reação foi agitada por 48h à 180°C. Após, HCl 20% aquoso foi adicionado e o produto foi extraído em clorofórmio. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (hexano/acetato 20:1 e caracterizado por RMN- 1H e RMN- ^{13}C . Este produto foi sintetizado pelo doutorando Leonardo Carneiro do Departamento de Química da PUC-Rio.



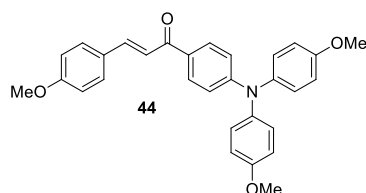
4-(9H-carbazo-9-il)benzaldeído; 69% de rendimento; RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 10,14 (s, 1H); 8,28 (d, $J=7,6$ Hz, 2H); 8,21 (d, $J=8,3$ Hz, 2H); 7,92 (d, $J=8,3$ Hz, 2H); 7,53 (d, $J=8,3$ Hz, 2H); 7,47 (t, $J=7,6$ Hz, 2H); 7,34 (t, $J=7,4$ Hz, 2H). RMN- ^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 193,1, 143,1, 140,4, 135,5, 132,3, 127,6, 127,4, 124,2, 121,7, 121,6, 110,8.

8.9. Síntese das chalconas fluorescentes – compostos 43-47

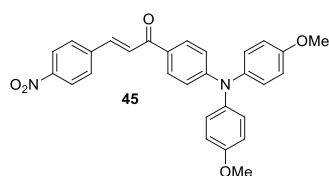
Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,6 mmol de benzaldeído, 1 mmol de 4-*N*-diarilaminoacetofenona **6**, 1,2 mmol de NaOH, 4,00 mL de etanol e 4,00 mL de THF. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 18h. Após o fim da reação, foi realizada extração em diclorometano e água destilada. Os produtos foram obtidos puros por meio de purificação em coluna cromatográfica (hexano/acetato 8:1) e posterior adição de éter etílico, formando um precipitado. Este precipitado foi separado da solução e caracterizado por RMN- 1H e RMN- ^{13}C e ponto de fusão.



(E)-1-(4-(bis(4-metoxifenil)amino)fenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (43), sólido amarelo; 78% de rendimento, ponto de fusão: 115-117°C, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,88 (t, *J* = 8,3 Hz, 6H), 3,82 (s, 6H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 187,9, 157,1, 152,9, 143,1, 139,2, 135,4, 130,3, 130,1, 129,0, 128,9, 128,3, 127,9, 122,1, 117,1, 115,0, 55,5. HRMS (*m/z*) para C₂₉H₂₆NO₃ [M+H]⁺: calculado: 436,1916; obtido: 436,1896.

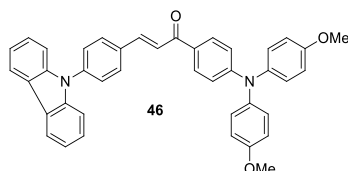


(E)-1-(4-(bis(4-metoxifenil)amino)fenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (44), sólido amarelo; 62% de rendimento; ponto de fusão: 85°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 4H), 6,94-6,86 (m, 8H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 6H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 188,0, 161,3, 157,0, 152,7, 143,0, 139,3, 130,1, 130,0, 129,3, 128,1, 127,8, 119,7, 117,2, 115,0, 114,3, 65,9, 55,5. HRMS (*m/z*) para C₃₀H₂₈NO₄ [M+H]⁺: calculado: 466,2018; obtido: 466,2031.

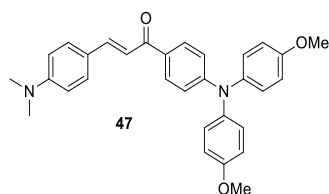


(E)-1-(4-(bis(4-metoxifenil)amino)fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (45), sólido castanho-avermelhado; 38% de rendimento; ponto de fusão: 106-108°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 4H), 6,91-6,85 (m, 6H), 3,82 (s, 6H). RMN-¹³C

(100 MHz, CDCl_3) δ ppm 186,8, 157,3, 153,3, 148,3, 141,6, 140,1, 138,9, 130,5, 128,7, 128,2, 128,0, 125,9, 124,2, 116,8, 115,0, 55,5. HRMS (m/z) para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 481,1763; obtido: 481,1785.



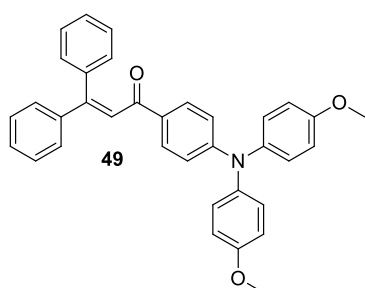
(E)-1-(4-(bis(4-metoxifenil)amino)fenil)-3-(4-(9H-carbazol-9-il)fenil)prop-2-en-1-ona (46); sólido amarelo; 44% de rendimento; ponto de fusão: 173-175°C, RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,15 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,88 – 7,84 (m, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 3H), 7,49 – 7,41 (m, 4H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,95 – 6,82 (m, 6H), 3,83 (s, 6H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 187,7, 157,1, 153,0, 142,0, 140,5, 139,2, 139,2, 134,2, 130,3, 129,7, 128,9, 127,9, 127,1, 126,1, 123,6, 122,5, 120,4, 120,31, 117,0, 115,0, 109,8, 55,5. HRMS (m/z) para $\text{C}_{41}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 601,2491; obtido: 601,2499.



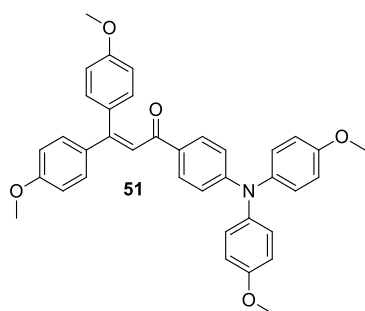
(E)-1-(4-(bis(4-metoxifenil)amino)fenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-ona (47); sólido castanho-avermelhado; 40% de rendimento, ponto de fusão: 149-151°C, RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 4H), 6,89-6,86 (m, 6H), 6,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,03 (s, 6H), RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 188,3, 156,9, 152,4, 151,8, 144,1, 139,5, 130,1, 130,0, 127,7, 123,1, 117,3, 116,9, 114,9, 111,9, 55,5, 40,2.

8.10. Arilação Heck de chalconas fluorescentes (49 e 51)

Em um frasco Schlenk 2,76 mmol de chalcona (**43** ou **44**) foram adicionados a 4,47 mmol (1,5 eq) de haleto de fenila, 2,7% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,075 mmol), 0,15 mmol de $\text{P}(\text{o-tol})_3$ e 15 mL de DMF desaerado. A reação foi realizada por 8h a 120°C e extraída com acetato de etila e água. Para obter o produto puro, foi realizada purificação por coluna cromatográfica (hexano/acetato 8:1). O produto foi caracterizado por ponto de fusão, RMN^1H e RMN^{13}C .



1-(4-(bis(4-metoxifenil)amino)fenil)-3,3-difenilprop-2-en-1-ona (49), óleo laranja, 76% de rendimento, RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,35 (s, 5H), 7,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 5H), 6,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 4H), 6,75 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 190,8, 157,0, 152,9, 152,7, 141,8, 139,4, 139,3, 130,5, 129,8, 129,3, 129,0, 128,5, 128,4, 128,1, 128,0, 127,7, 124,8, 117,1, 114,9, 55,5; HRMS (m/z) para $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 512,2226; obtido: 512,2245.



1-(4-(bis(4-metoxifenil)amino)fenil)-3,3-bis(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (51), óleo laranja, 42% de rendimento, RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 7,09 – 7,04 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 5H), 6,82 – 6,78 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,81 (s, 6H), RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 190,9, 160,5, 159,6, 156,9, 153,2, 152,4, 139,5, 134,7, 131,9, 131,4, 130,4, 130,1, 129,8, 127,6, 122,3, 117,2, 114,9, 113,7, 113,3, 55,5, 55,4, 55,2;

HRMS (m/z) para $C_{37}H_{33}NO_5$ [M+H]⁺: calculado: 572,2437; obtido: 572,2410.

8.11. Preparo de soluções

8.11.1. Soluções para experimento de absorção

Amostras foram preparadas em isopropanol na concentração de aproximadamente $5 \cdot 10^{-4}$ mol L⁻¹. A partir destas soluções-mãe, foram preparadas 6 soluções em concentração de $4 \cdot 10^{-5}$ mol L⁻¹ em 6 diferentes solventes (isopropanol, metanol, diclorometano, tolueno, ciclohexano e acetonitrila) e estas foram analisadas em espectrofotômetro.

8.11.2. Soluções para experimento de emissão

A partir de amostras-mãe previamente preparadas em concentrações de $5 \cdot 10^{-4}$ mol L⁻¹, soluções de 10^{-6} mol L⁻¹ foram preparadas em ciclohexano e analisadas no fluorímetro.

8.11.3. Soluções para rendimento quântico de fluorescência

Usando uma solução de fluoresceína como referência, foram calculados os valores de rendimento quântico dos compostos em questão. Preparou-se soluções de fluoresceína em NaOH (3.0×10^{-7} – 1.1×10^{-6} mol L⁻¹) e de cada um das chalconas estudadas de modo a obter valores de absorbância em um range de 0,01 a 0,1 . (ALLEN, 2010).

8.12. Cálculo de Rendimento quântico

Após registro dos espectros de fluorescência de cada uma das soluções anteriormente citadas, obteve-se um gráfico de reta a partir da integral do espectro de fluorescência vs absorbância. Por último, foi calculado o rendimento quântico segundo a equação (1) em que ϕ_f = rendimento quântico da fluoresceína, m_{ch} = inclinação da reta obtida no gráfico do composto, m_f = inclinação da reta obtida no gráfico da fluoresceína, n_f = índice de refração do solvente da solução de fluoresceína, n_{ch} = índice de refração do solvente da solução da chalcona. Os

cálculos foram realizados por Luis Maqueira, pós-doutorando do Departamento de Química da PUC-Rio.

$$\phi_f = \phi_f \cdot \left(\frac{m_{ch}}{m_f} \right) \left(\frac{n_f}{n_{ch}} \right) \quad (1)$$

8.13. Experimentos de Voltametria Cíclica

Os experimentos foram realizados utilizando três eletrodos: um de eletrodo de trabalho de carbono-vítreo, um eletrodo de referência de Ag/AgCl(KCl_(sat)) e um eletrodo auxiliar de Pt. As soluções foram preparadas a 10⁻³mol L⁻¹ em diclorometano utilizando TBAPF₆ (hexafluorofosfato de tetrabutilamônio) como eletrólito suporte. Uma célula eletroquímica sem os produtos de análise foi utilizada como referência, além de ferroceno para calibração. Os experimentos foram conduzidos em uma extensão de 0 a 2,0V a 50 mV.s⁻¹ e as medidas foram realizadas 5 vezes com o auxílio da doutoranda Joseany de Almeida do Departamento de Química da PUC-Rio. Os cálculos de HOMO e LUMO foram obtidos segundo as equações (2) e (3), em que *e* é a carga eletrônica e ϕ é o fator de correção entre o valor obtido na literatura e o observado nas análises para ferroceno. Os cálculos foram realizados por Luis Maqueira, pós-doutorando do Departamento de Química da PUC-Rio.

$$E_{HOMO}(eV) = e \cdot E_{onset}^{oxi}(V) + 4.4 (eV) - e \cdot \phi (V) \quad (2)$$

$$E_{LUMO}(eV) = e \cdot E_{onset}^{red}(V) + 4.4 (eV) - e \cdot \phi (V) \quad (3)$$

9. Referências bibliográficas

ALEXANDER, R. P. et al. CDP840. A Prototype of a Novel Class of Orally Active Anti-Inflammatory Phosphodiesterase 4 Inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, p. 1451–1456, 2002.

ALLEN, M. W. **Measurement of Fluorescence Quantum Yields** Thermo Fisher Scientific. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <papers2://publication/uuid/6F004B65-D91A-4E9C-8BE0-EB6BE5CE52F4%5Cnfile:///Users/fingolfn/Dropbox/Papers2/Articles/2010/Michael W Allen/2010 Michael W Allen.pdf>.

ALVIM, H. G. O. et al. Probing deep into the interaction of a fluorescent chalcone derivative and bovine serum albumin (BSA): an experimental and computational study. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 29, p. 4764–4777, 2013.

AMORESE, A. et al. Conjugate addition vs. vinylic substitution in palladium-catalysed reaction of aryl halides with beta-substituted-alfa, beta-enones and enals. **Tetrahedron**, v. 45, n. 3, p. 813–828, 1989.

BARAD, M. et al. Rolipram, a type IV-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term potentiation and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 25, p. 15020–15025, 1998.

BARRÉ, R.; KOHLER, E. P. The action of bromine on beta-phenyl benzalacetophenone. **Journal of American Chemical Society**, v. 50, n. 7, p. 2036–2040, 1928.

BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, L. Artigo Acoplamento Cruzado C-C : Novas Metodologias , Aplicações e Descobertas ao Longo dos Últimos Anos. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 2, p. 494–550, 2014.

BELETSKAYA, I. P.; CHEPRAKOV, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 8, p. 3009–3066, 2000.

BIAJOLI, A. et al. Recent Progress in the Use of Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceutical Compounds. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 12, p. 2186–2214, 2014.

BURGIN, A. B. et al. Design of phosphodiesterase 4D (PDE4D) allosteric modulators for enhancing cognition with improved safety. **Nature Biotechnology**, v. 28, n. 1, p. 63–70, 2010.

CHEN, D.; LI, Y. **New method for synthesizing alpha, beta-unsaturated carbonyl compound via one-pot condensation**, 2011.

CHRISTMANN, U.; VILAR, R. Palladium Catalysts Monoligated Palladium Species as Catalysts in Cross-Coupling Reactions. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, p. 366–374, 2005.

CLAISEN, L.; CLAPARÈDE, A. Condensation von Ketonen mit Aldehyden. **Berichte Deutschen Chem. Gesellschaft**, v. 14, p. 2460–2468, 1881.

DA COSTA, R. G. M. et al. Synthesis of arylated chalcone derivatives via palladium cross-coupling reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 8, p. 771–775, 2018.

DENG, D. et al. Triphenylamine-containing linear D-A-D molecules with benzothiadiazole as acceptor unit for bulk-heterojunction organic solar cells. **Organic Electronics: physics, materials, applications**, v. 12, n. 4, p. 614–622, 2011.

DENINNO, M. P. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Future directions in phosphodiesterase drug discovery. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 22, p. 6794–6800, 2012.

DIAS, F. R. F.; FERREIRA, V. F.; CUNHA, A. C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 840–871, 2012.

ECHAVARREN, A. M.; HOMES, A. Mechanistic aspects of Metal-Catalyzed C,C- and C,X-Bond forming reactions. In: MEIJERE, A. DE; DIEDERICH, F. (Eds.). **Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions**. [s.l.] Wiley-VCH, 2004. p. 1–64.

EL-DALY, S. A. et al. Spectroscopic studies and laser activity of 3-(4-dimethylamino-phenyl)-1-(2,5-dimethyl-furan-3-yl)-propenone (DDFP): A new green laser dye. **Journal of Luminescence**, v. 137, p. 6–14, 2013.

ELISEEVA, S. V.; BÜNZLI, J.-C. G. Rare earths: jewels for functional materials of the future. **New Journal of Chemistry**, v. 35, n. 6, p. 1165, 2011.

ENGLE, K. M.; YU, J.-Q. Developing ligands for palladium(II)-catalyzed C-H functionalization: intimate dialogue between ligand and substrate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 18, p. 8927–8955, 2013.

FITRIANA, A. S.; PRANOWO, H. D.; PURWONO, B. Chalcone Based Colorimetric Sensor for Anions: Experimental and TD-DFT Study. **Indonesian Journal of Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 80–86, 2016.

FLYNN, A. B.; OGILVIE, W. W. Stereocontrolled synthesis of tetrasubstituted olefins. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 11, p. 4698–4745, 2007.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 03, Revision C.02**. [s.l: s.n.].

GERLACH, M. et al. **Anthracen Derivatives and their use for the treatment of benign and malignant tumourous diseases**, 2008a.

GERLACH, M. et al. **Anthracene compounds and their use for treating benign and malignant tumor disorders**, 2008b.

GIEMBYCZ, M. A. Cilomilast: a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Expert Opinion Investigational Drugs**, v. 10, p. 1361–1379, 2001.

GOMES, M. N. et al. Chalcone derivatives: Promising starting points for drug design. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1–25, 2017.

GOTTUMUKKALA, A. L.; DEVRIES, J. G.; MINNAARD, A. J. Pd-NHC catalyzed conjugate addition versus the Mizoroki-Heck reaction. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, n. 11, p. 3091–3095, 2011.

GUJRAL, S.; KHATRI, S.; RIYAL, P. Suzuki Cross Coupling Reaction- A Review. **Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. May, p. 351–367, 2012.

HATZELMANN, A.; SCHUDT, C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 297, n. 1, p. 267–79, 2001.

HECK, R. F.; NOLLEY JR., J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 14, p. 2320–2322, 1972.

ITAMI, K.; YOSHIDA, J. I. Platform synthesis: A useful strategy for rapid and systematic generation of molecular diversity. **Chemistry - A European Journal**, v. 12, n. 15, p. 3966–3974, 2006.

JAGTAP, S. Heck Reaction—State of the Art. **Catalyst**, v. 7(9), n. 267, p. 1–53, 2017.

JEON, Y. H. et al. Cellular and Molecular Life Sciences Phosphodiesterase : overview of protein structures , potential therapeutic applications and recent progress in drug development. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 62, p. 1198–1220, 2005.

JIN, H. et al. Electrochromic properties of novel chalcones containing triphenylamine moiety. **Dyes and Pigments**, v. 106, p. 154–160, 2014.

JOHNSON, C. R.; JOHNS, B. A. Suzuki Cross-Coupling of Carbohydrates: Synthesis of beta-arylmethyl-C-glycosides and Aryl-Scaffolded Trisaccharide

Mimics. **Synlett**, v. 12, p. 1406–1408, 1997.

JOHNSON, J. B.; ROVIS, T. More than Bystanders : The Effect of Olefins on Transition-Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 47, p. 840–871, 2008.

JOHNSON, N. B. et al. Industrial-scale synthesis and applications of asymmetric hydrogenation catalysts. **Accounts of Chemical Research**, v. 40, n. 12, p. 1291–1299, 2007.

JORDAN, V. C. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 1. Receptor interactions. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 883–908, 2003a.

JORDAN, V. C. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 2. Clinical Considerations and New Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 1081–1111, 2003b.

JUTAND, A.; MOSLEH, A. Rate and Mechanism of Oxidative Addition of Aryl Triflates to Zerovalent Palladium Complexes. Evidence for the Formation of Cationic (σ -Aryl)palladium Complexes. **Organometallics**, v. 14, n. 4, p. 1810–1817, 1995.

K. SAHU, N. et al. Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 209–225, 2012.

KAMAL, A. et al. Synthesis and anti-cancer activity of chalcone linked imidazolones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 16, p. 4865–4869, 2010.

KLEIMARK, J. **Mechanistic investigations of transition metal catalyzed reactions**. [s.l: s.n.].

KOCHAPRADIST, P. et al. Multi-triphenylamine-substituted carbazoles: Synthesis, characterization, properties, and applications as hole-transporting materials. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 28, p. 3683–3687, 2013.

KONDOLFF, I.; DOUCET, H.; SANTELLI, M. Tetrakisphosphine / palladium-catalyzed Heck reactions of aryl halides with disubstituted alkenes. **Tetrahedron**, v. 44, p. 8487–8491, 2003.

LAWRENCE, N. J. et al. Effects of α -substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 22, p. 5844–5848, 2006.

LEE, S.-C. et al. Development of a fluorescent chalcone library and its application in the discovery of a mouse embryonic stem cell probe. **Chemical Communications**, v. 48, n. 53, p. 6681, 2012.

LIMBERGER, J.; POERSCH, S.; MONTEIRO, A. L. Pd-catalyzed Heck

reactions of aryl bromides with 1,2-diarylethenes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 7, p. 1389–1394, 2011.

LIN, M. W. et al. Bright, efficient, deep blue-emissive polymer light-emitting diodes of suitable hole-transport layer and cathode design. **Organic Electronics: physics, materials, applications**, v. 13, n. 12, p. 3067–3073, 2012.

MAHAPATRA, D. K.; BHARTI, S. K.; ASATI, V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents : Structural and molecular target perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 496–524, 2015.

MANNATHAN, S. et al. Palladium(II) Acetate Catalyzed Reductive Heck Reaction of Enones; A Practical Approach. **ChemCatChem**, v. 8, n. 15, p. 2572, 2016.

MARTINET, F. et al. **Derives activateurs de PPAR, procede de preparation et application en therapeutique**, 2006.

MAURICE, D. H. et al. Advances in Targetting Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 13, n. 4, p. 290–314, 2014.

MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. **Chemical Reviews**, n. 1, p. 2457–2483, 1995.

MIYAURA, N.; YANAGI, T.; SUZUKI, A. The Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases. **Synthetic Communications**, v. 11, n. 7, p. 513–519, 1981.

MIZOROKI, T.; MORI, K.; OZAKI, A. Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 44, p. 581, 1970.

NEESE, F. **Orca 4.0 Manual ORCA – An Ab Initio, Density Functional and Semi-empirical Program Package, Version 3.0.3**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://orcaforum.cec.mpg.de/OrcaManual.pdf>>.

NUNES, C. M. et al. Trans-stilbene as a starting material for the synthesis of tamoxifen based on palladium-catalyzed cross-coupling reactions. **Synthesis**, n. 16, p. 2761–2765, 2009.

NUNES, C. M.; STEFFENS, D.; MONTEIRO, A. L. Synthesis of tri- and tetrasubstituted olefins by palladium cross-coupling reaction. **Synlett**, n. 1, p. 103–106, 2007.

PLANELLS, M. et al. Diacetylene bridged triphenylamines as hole transport materials for solid state dye sensitized solar cells. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 1, n. 23, p. 6949, 2013.

POORNESH, P. et al. Nonlinear optical studies on 1 , 3-disubstituent

chalcones doped polymer films. **Optical Materials**, v. 31, n. 6, p. 854–859, 2009.

PRINZ, H. et al. 10-(2-oxo-2-Phenylethylidene)-10H-anthracen-9-ones as Highly Active Antimicrotubule Agents: Synthesis, Antiproliferative Activity, and Inhibition of Tubulin Polymerization. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, p. 1284–1294, 2009.

RAHMAN, M. A. Chalcone: A Valuable Insight into the Recent Advances and Potential. **Chemical Sciences Journal**, v. 29, n. 3, p. 1–16, 2011.

RAJASHEKAR, B. et al. Synthesis, characterization and two-photon absorption based broadband optical limiting in diarylideneacetone derivative. **Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry**, v. 238, p. 20–23, 2012.

RAYEES AHMAD, M. et al. Synthesis of novel chalcone derivatives by conventional and microwave irradiation methods and their pharmacological activities. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, p. S931–S935, 2016.

RIVERA, I.; COLBERGS, J. C.; SODERQUIST, J. A. Ibuprofen and naproxen via organoboranes. **Tetrahedron Letters**, v. 33, n. 46, p. 6919–6922, 1992.

ROQUET, S. et al. Triphenylamine – Thienylenevinylene Hybrid Systems with Internal Charge Transfer as Donor Materials for Heterojunction Solar Cells. Triphenylamine - Thienylenevinylene Hybrid Systems with Internal Charge Transfer as Donor Materials for Heterojunction Solar. **Journal of American Chemical Society**, v. 128, n. 10, p. 3459–3466, 2006.

ROZMER, Z.; PERJÉSI, P. Naturally occurring chalcones and their biological activities. **Phytochemistry Reviews**, v. 15, n. 1, p. 87–120, 2016.

SAI KIRAN, M. et al. Second- and third-order nonlinear optical properties of Bis-chalcone derivatives. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 290, n. 1, p. 38–42, 2014.

SAKAMURI, S. et al. Synthesis of novel spirocyclic cocaine analogs using the Suzuki coupling. **Tetrahedron Letters**, v. 41, p. 2055–2058, 2000.

SCHREMS, M. G.; NEUMANN, E.; PFALTZ, A. Indium-catalyzed asymmetric hydrogenation of unfunctionalized tetrasubstituted olefins. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 46, n. 43, p. 8274–8276, 2007.

SELEPE, M. A.; HEERDEN, F. R. VAN. Application of the Suzuki-Miyaura Reaction in the Synthesis of Flavonoids. **Molecules**, n. Figure 1, p. 4739–4765, 2013.

SHARMA, A. et al. Synthesis and anti breast cancer activity of biphenyl based chalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 13, p. 4711–4720, 2010.

SHIROTA, Y. Photo- and electroactive amorphous molecular materials—molecular design, syntheses, reactions, properties, and applications. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 75–93, 2005.

SMITH, M. R. et al. Selective reactivity of electron-rich aryl iodides in the Heck arylation of disubstituted alkenes catalyzed by palladium e arylurea complexes. **Tetrahedron**, v. 69, n. 47, p. 10139–10151, 2013.

SMITH, M. R.; KIM, J. Y.; CIUFOLINI, M. A. Pd – arylurea complexes for the Heck arylation of crotonic and cinnamic substrates. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 16, p. 2042–2045, 2013.

SRIVANI, P. et al. Subtype selectivity in phosphodiesterase 4 (PDE4): a bottleneck in rational drug design. **Current pharmaceutical design**, v. 14, n. 36, p. 3854–72, 2008.

SUH, W. et al. Electrochemical and fluorescent properties of ferrocenyl chalcones containing 1-naphthalenyl group: X-ray crystal structure of Fc-C(O)CH=CH-(1- Naph). **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 33, n. 2, p. 443–448, 2012.

SUN, Y. et al. Chalcone derivatives as fluorescence turn-on chemosensors for cyanide anions. **Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry**, v. 244, p. 65–70, 2012.

SUZUKI, A. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles , 1995 – 1998. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 576, p. 147–168, 1999.

TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D. Reações de acoplamento cruzado de organossilanos catalisadas por paládio: Aspectos históricos, sintéticos e mecanísticos. **Química Nova**, v. 30, n. 7, p. 1704–1720, 2007.

THEJO KALYANI, N.; DHOBLE, S. J. Organic light emitting diodes: Energy saving lighting technology - A review. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 16, n. 5, p. 2696–2723, 2012.

WANG, Z. Claisen-Schmidt Condensation. In: WANG, Z. (Ed.). . **Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents - Volume 1**. [s.l.] Wiley-VCH, 2010. p. 660–664.

WU, X.; NEUMANN, H.; BELLER, M. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Carbonylative Heck Reactions To Give Chalcones. **Angewandte Chemie**, v. 122, p. 5412–5416, 2010.

YOSHIOKA, T. et al. **Photoelectric conversion element, imaging device, optical sensor, and method of using photoelectric conversion element**, 2016.

ZHOU, B. et al. Characterization of the Fluorescence Properties of 4-Dialkylaminochalcones and Investigation of the Cytotoxic Mechanism of Chalcones. **Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Science**, v. 349, p. 539–552, 2016.

ZHOU, C.; EMRICH, D. E.; LAROCK, R. C. An efficient, regio- and stereoselective palladium-catalyzed route to tetrasubstituted olefins. **Organic Letters**, v. 5, n. 9, p. 1579–1582, 2003.

ZHU, H.-T. et al. An iodine-promoted Meyer–Schuster rearrangement for the synthesis of α -iodo unsaturated ketones. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 2, n. 5, p. 506–509, 2015.

ZHUANG, C. et al. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 2017.

10. Anexos

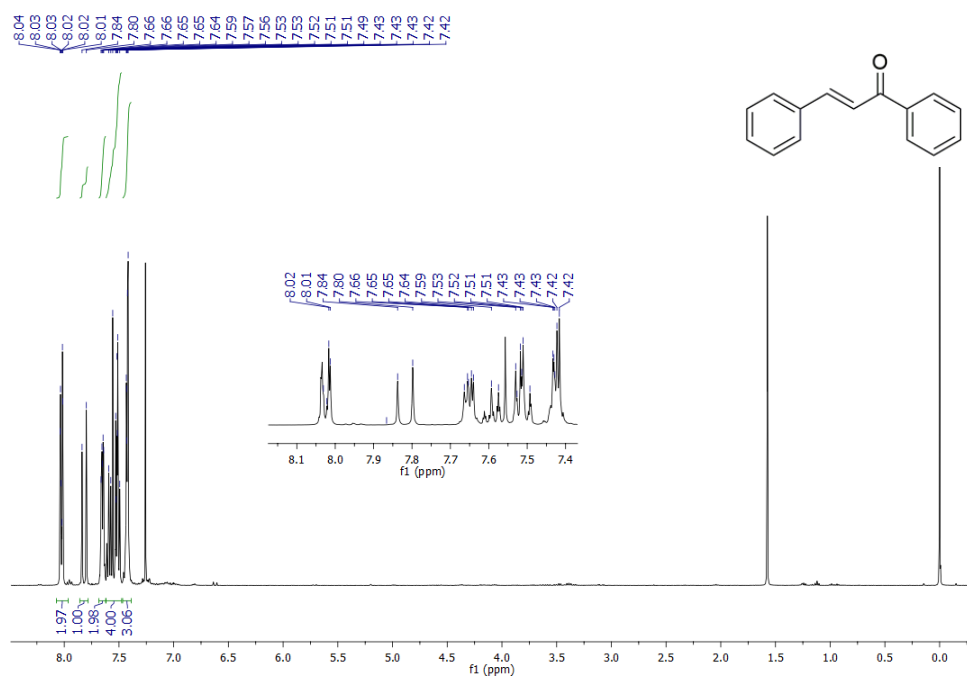


Figura S 1. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 1

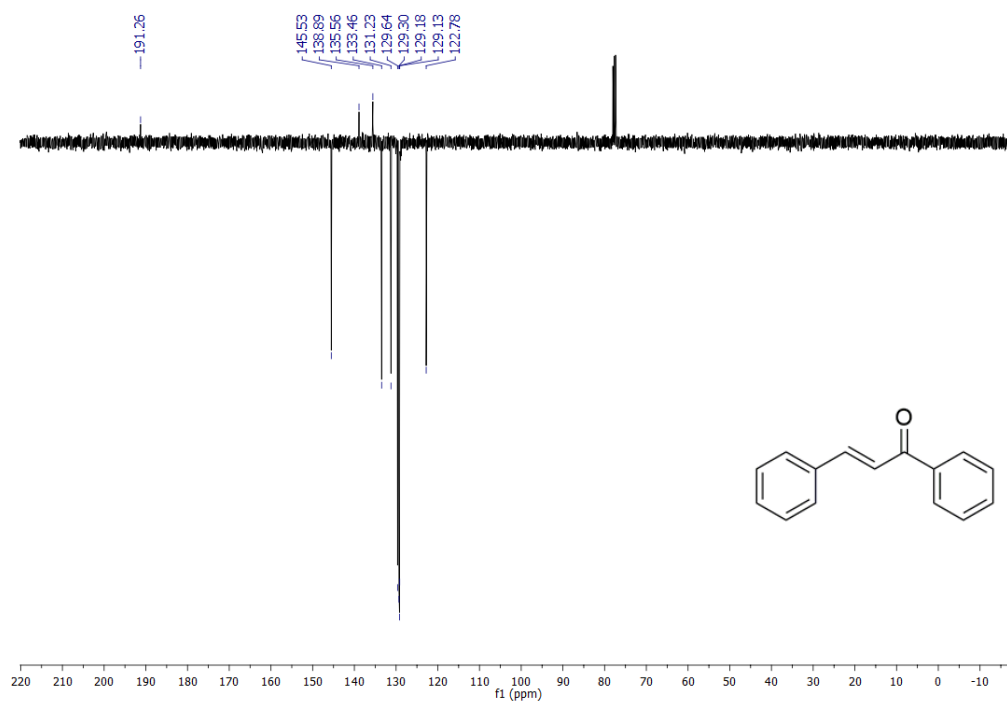


Figura S 2. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 1

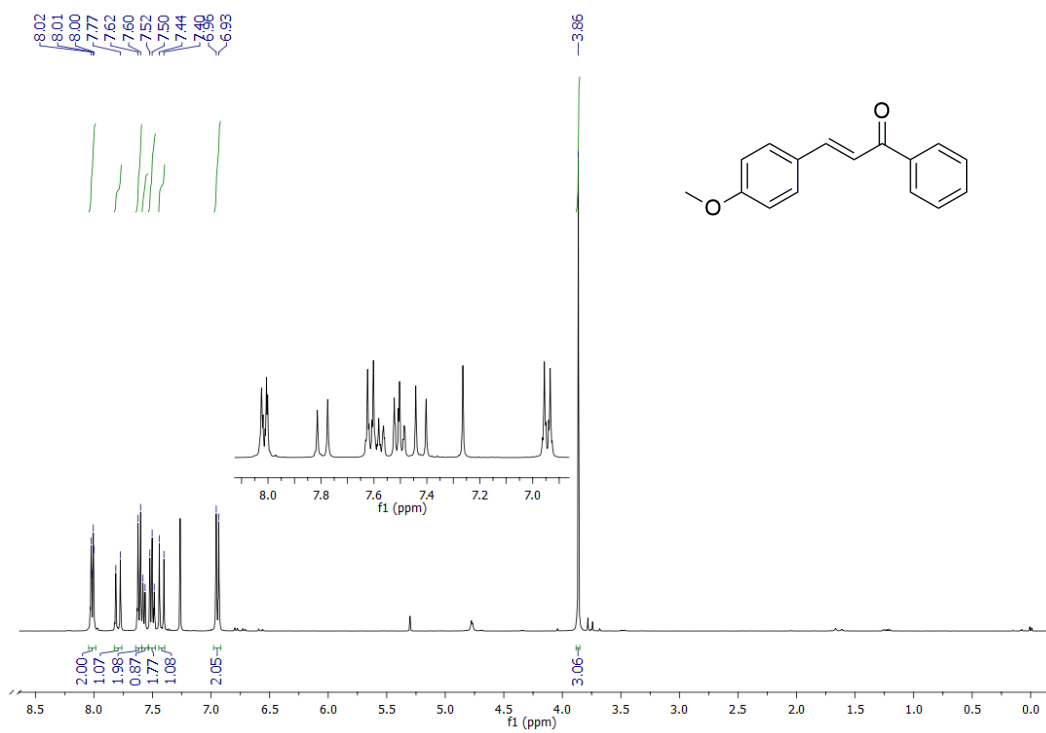


Figura S 3. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 22.

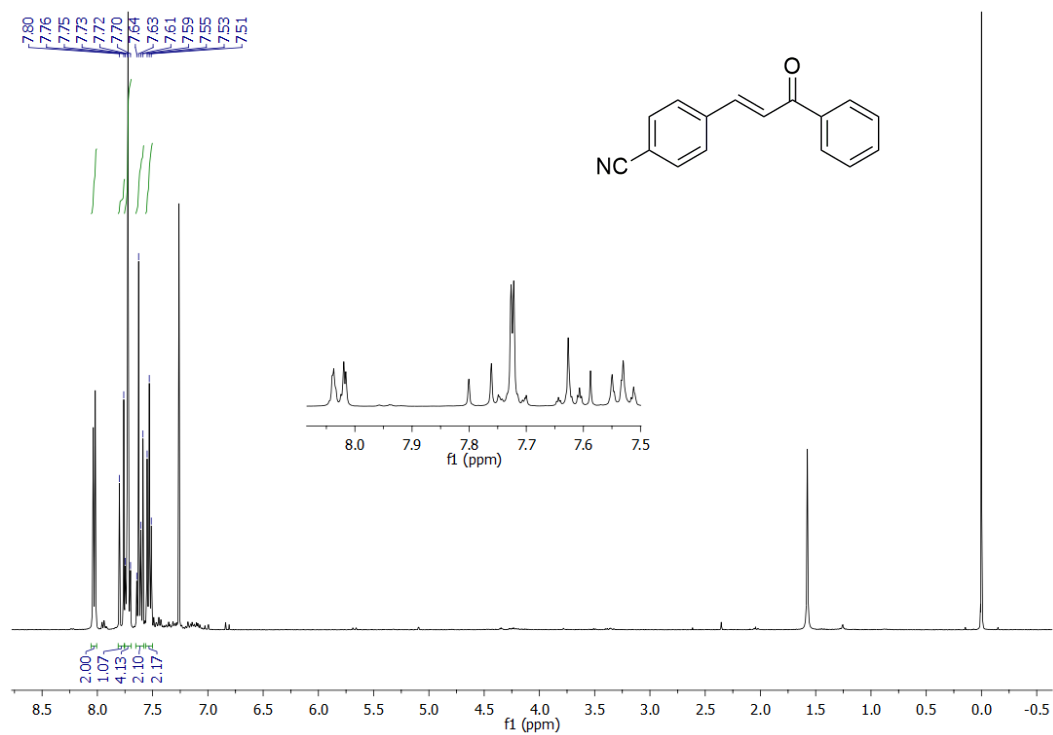


Figura S 4.. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 23.

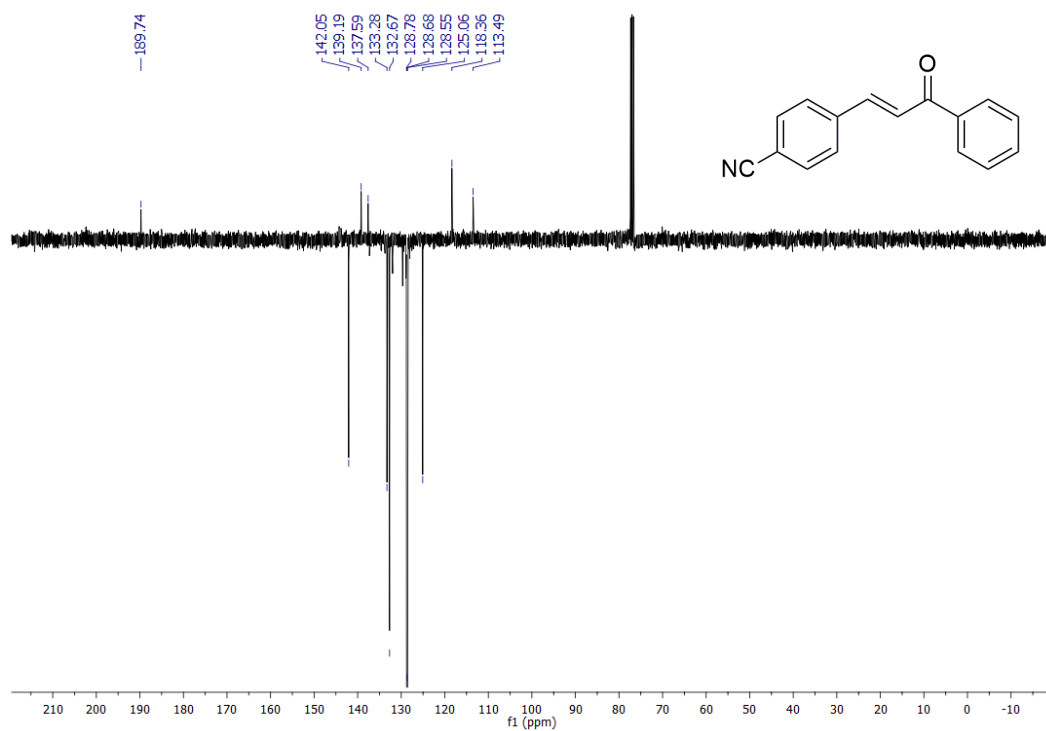


Figura S 5. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 23.

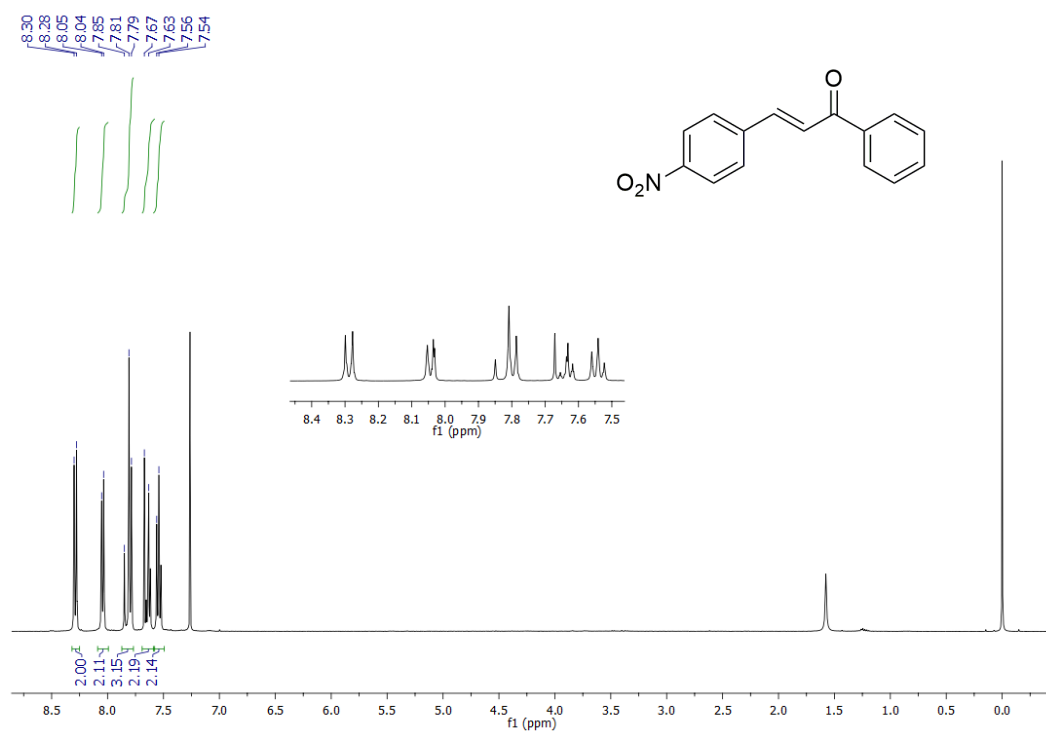


Figura S 6. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 24.

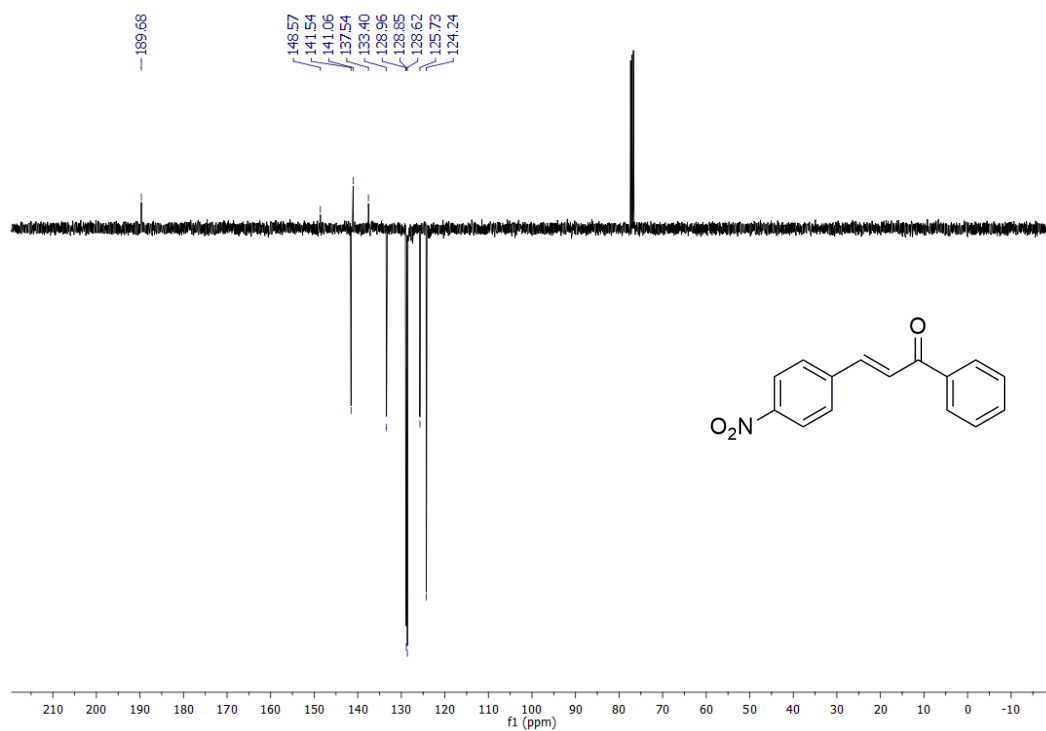


Figura S 7. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 24.

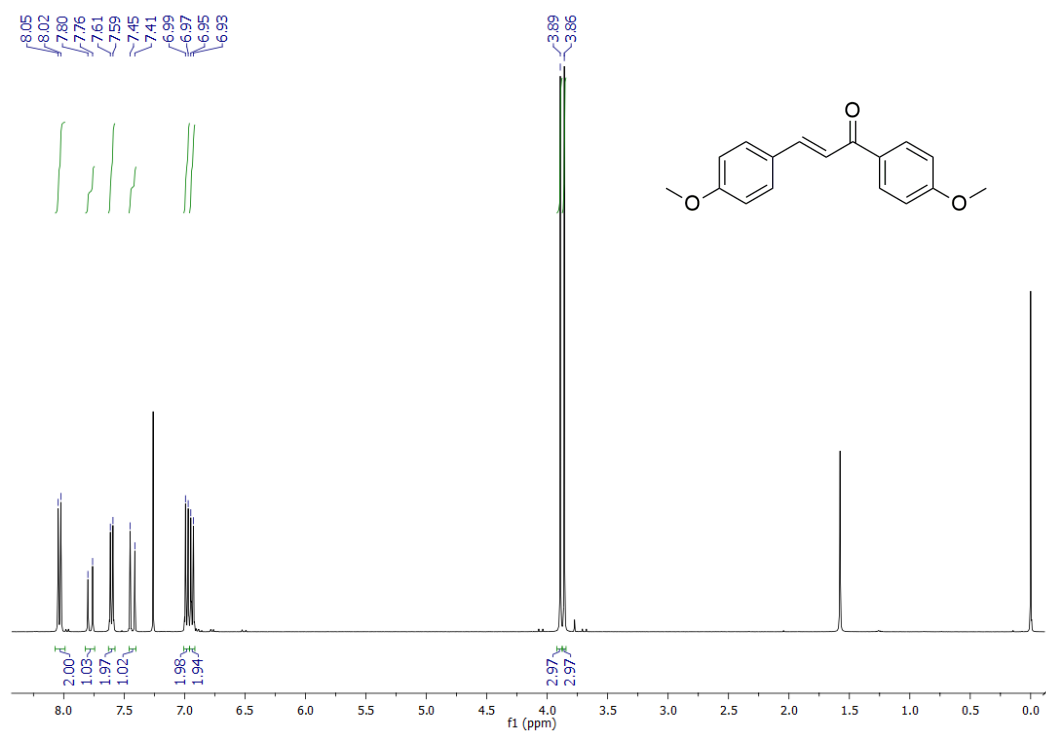


Figura S 8. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 25.

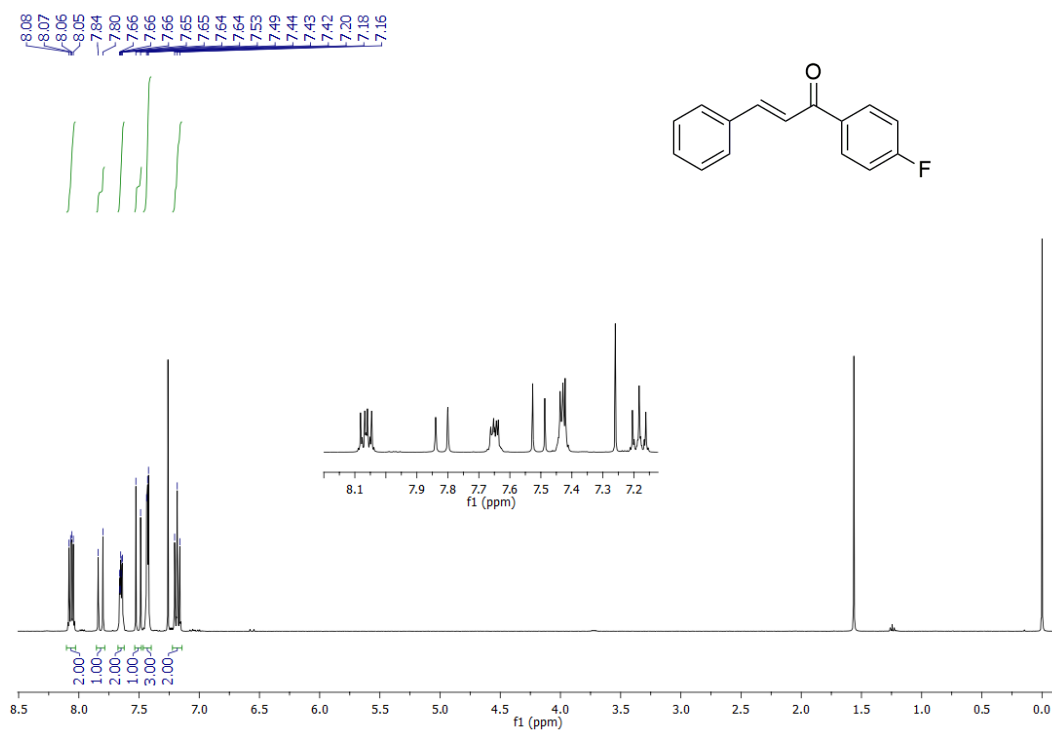


Figura S 9. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 26



Figura S 10. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 28.

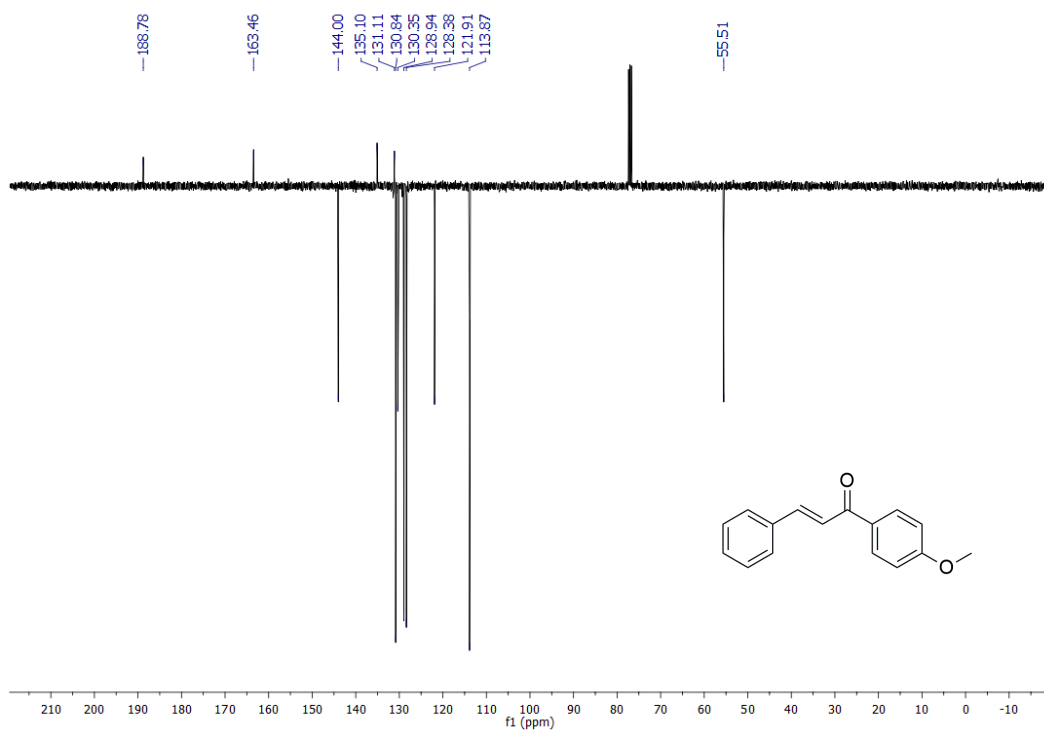


Figura S 11. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 28

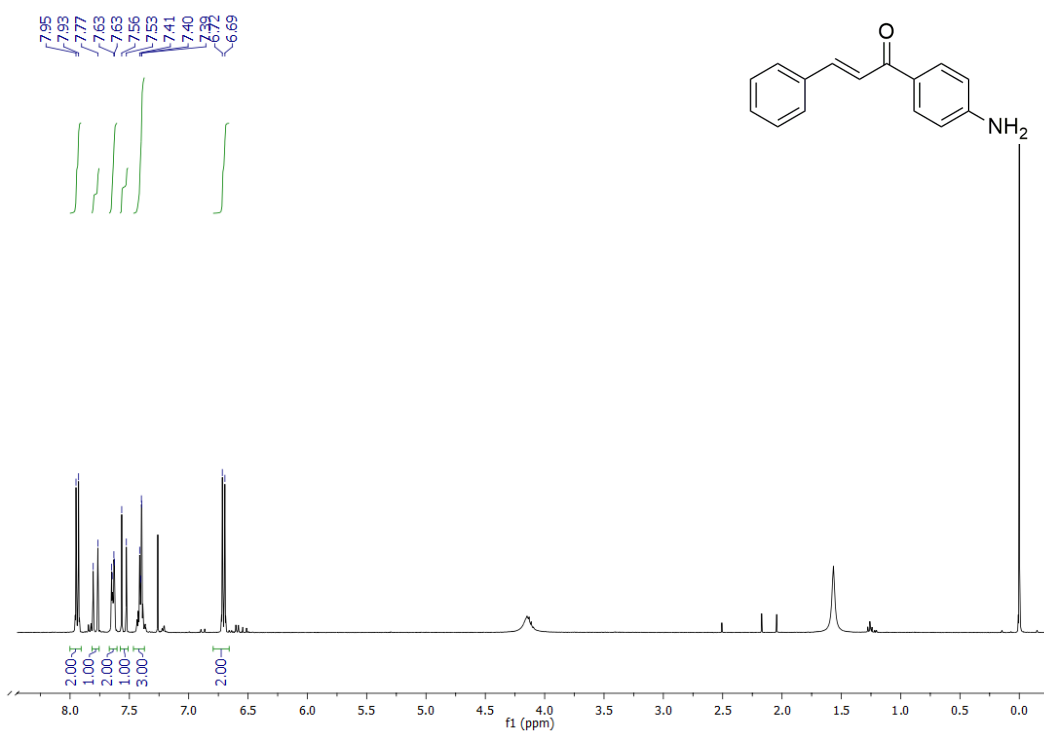


Figura S 12. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 27.

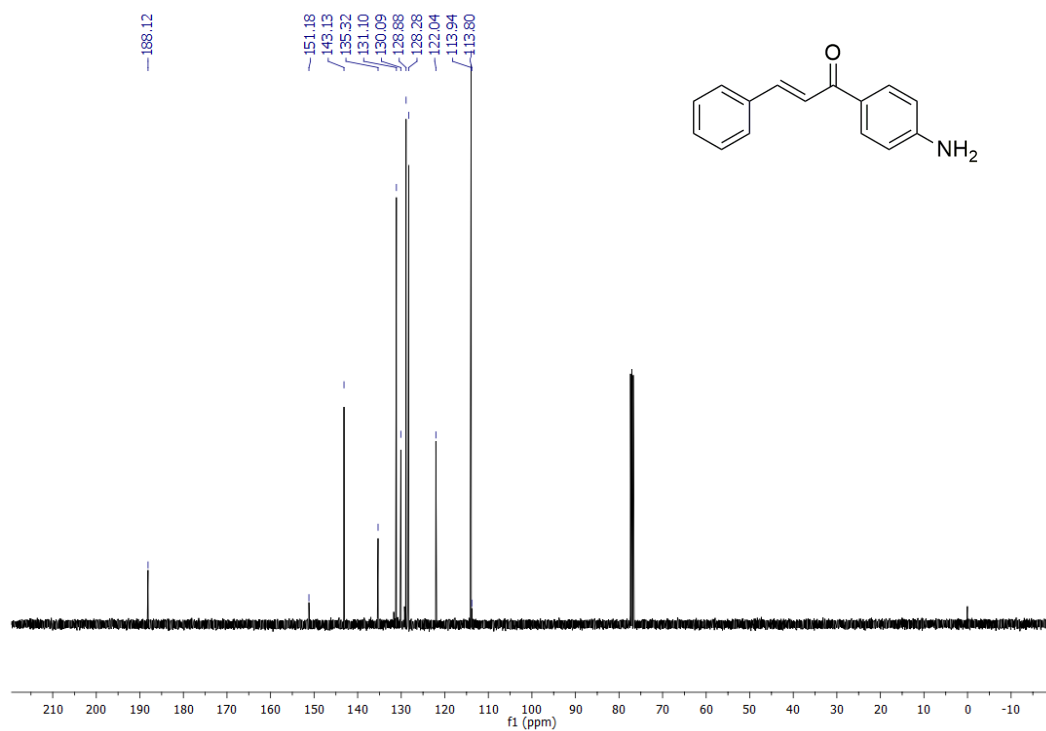


Figura S 13. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 27.

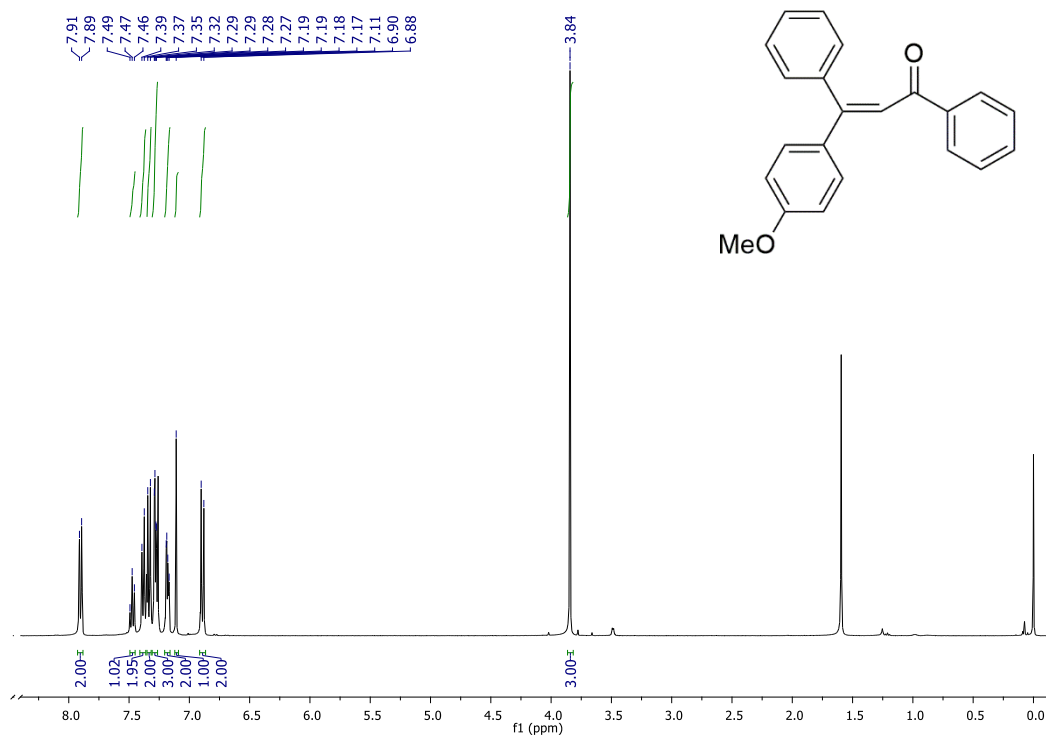


Figura S 14.: Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 7.

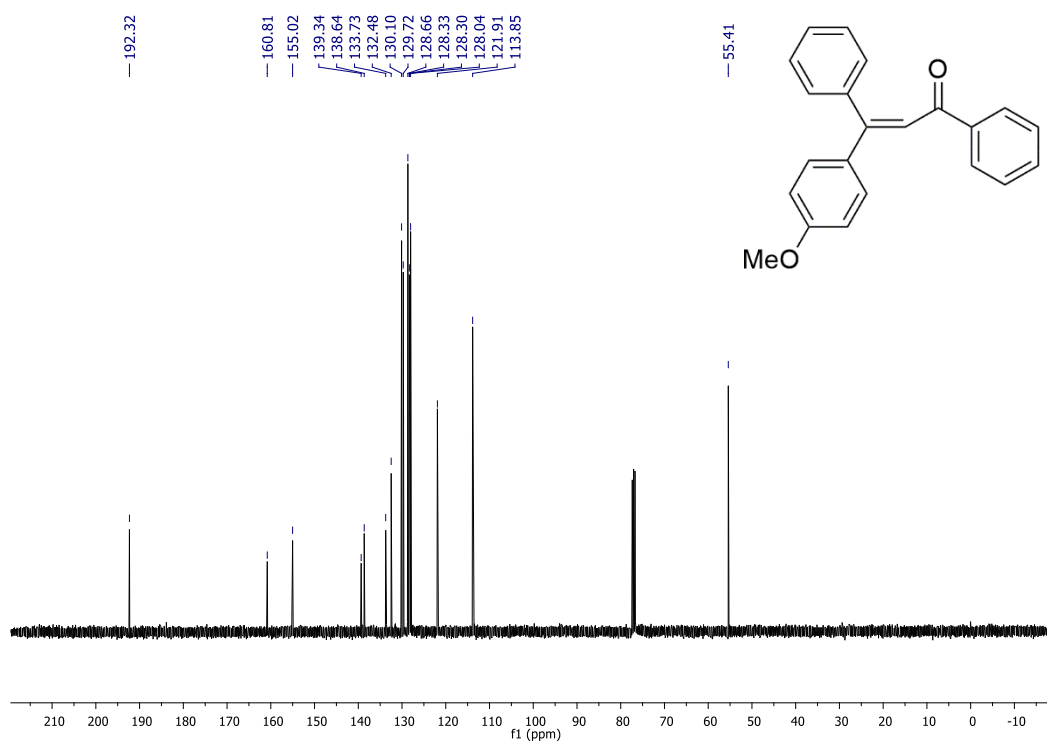


Figura S 15. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 7.

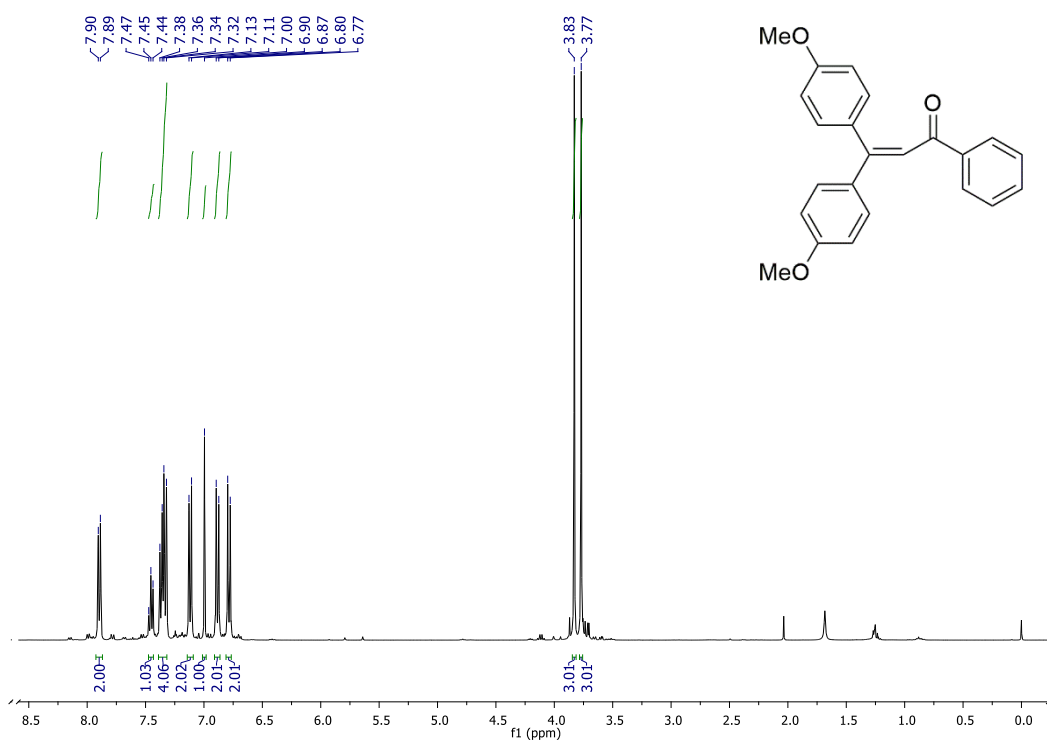


Figura S 16. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 29.

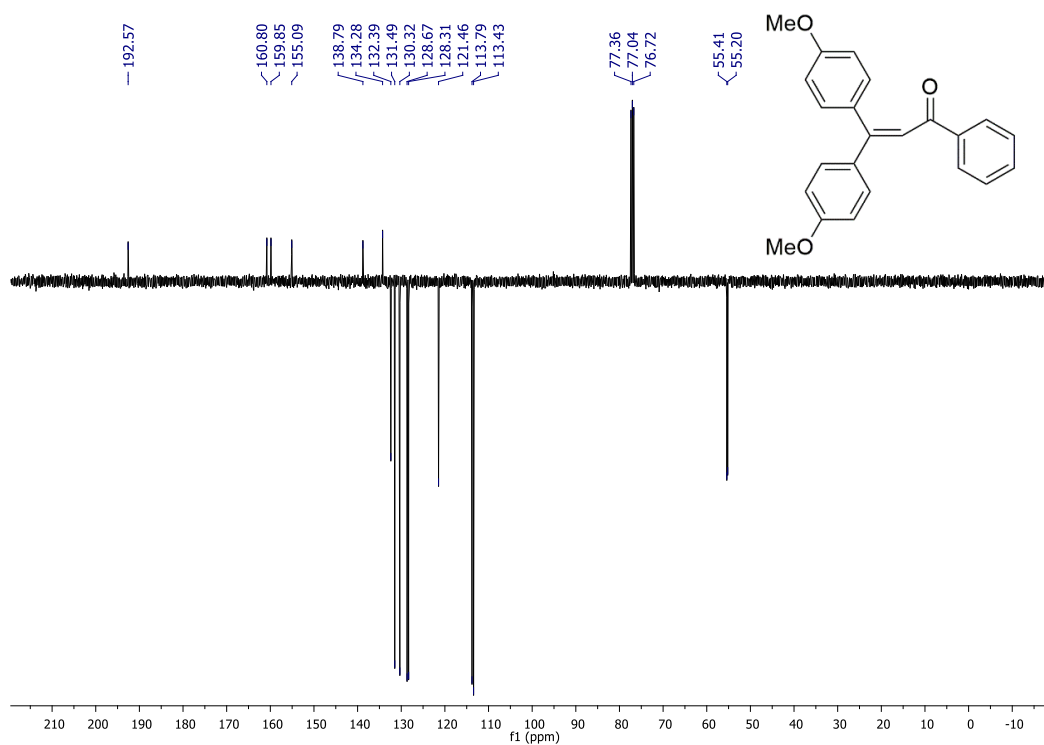


Figura S 17. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto 29.

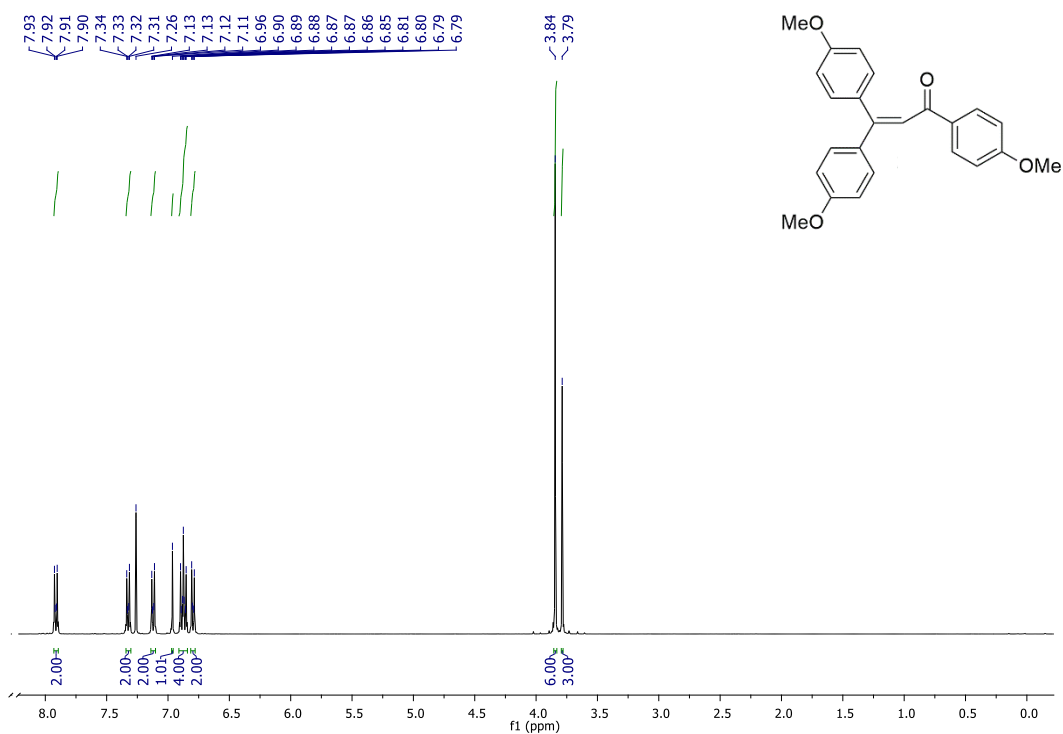


Figura S 18. Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto 30.

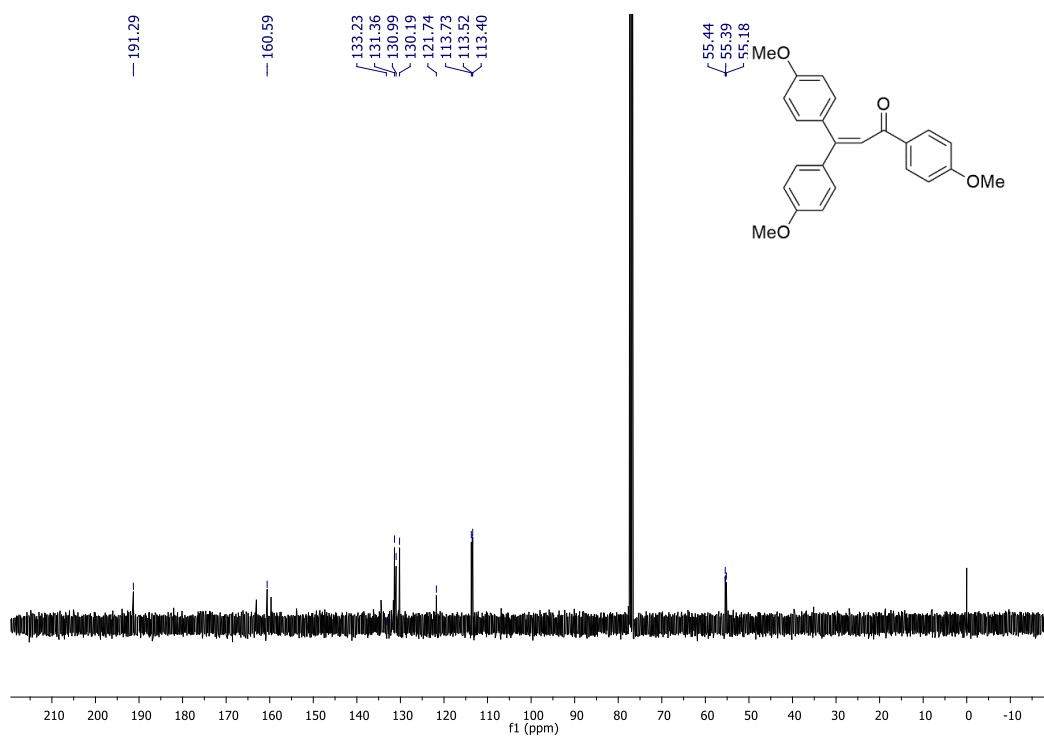


Figura S 19. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 30.

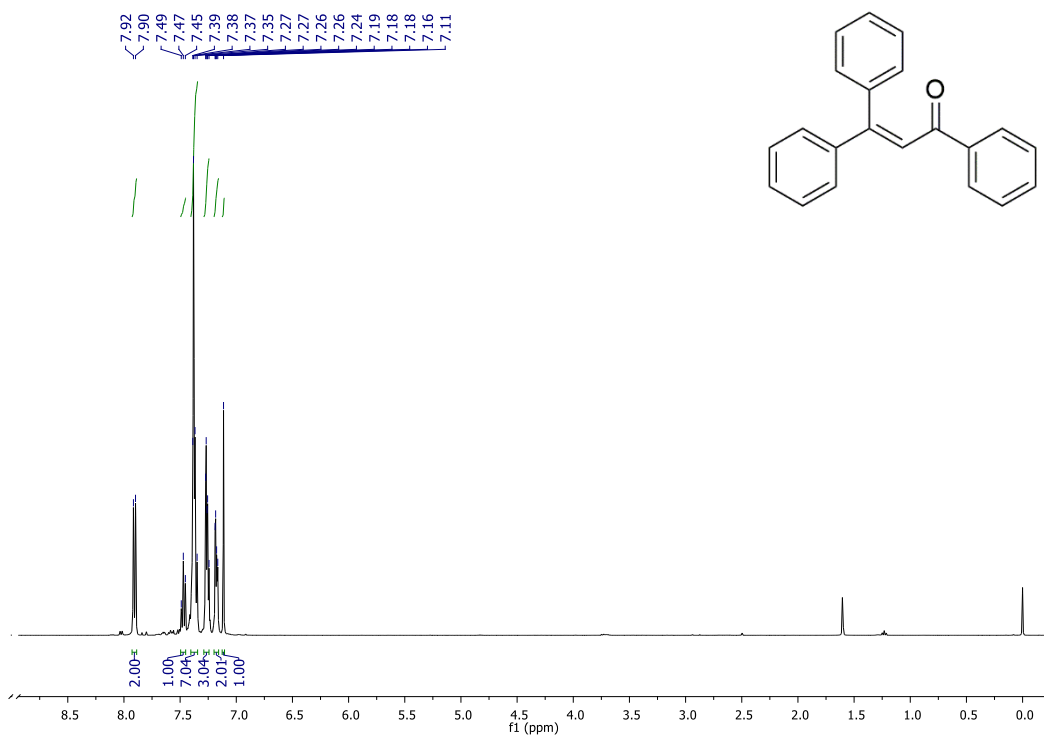


Figura S 20. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 31.

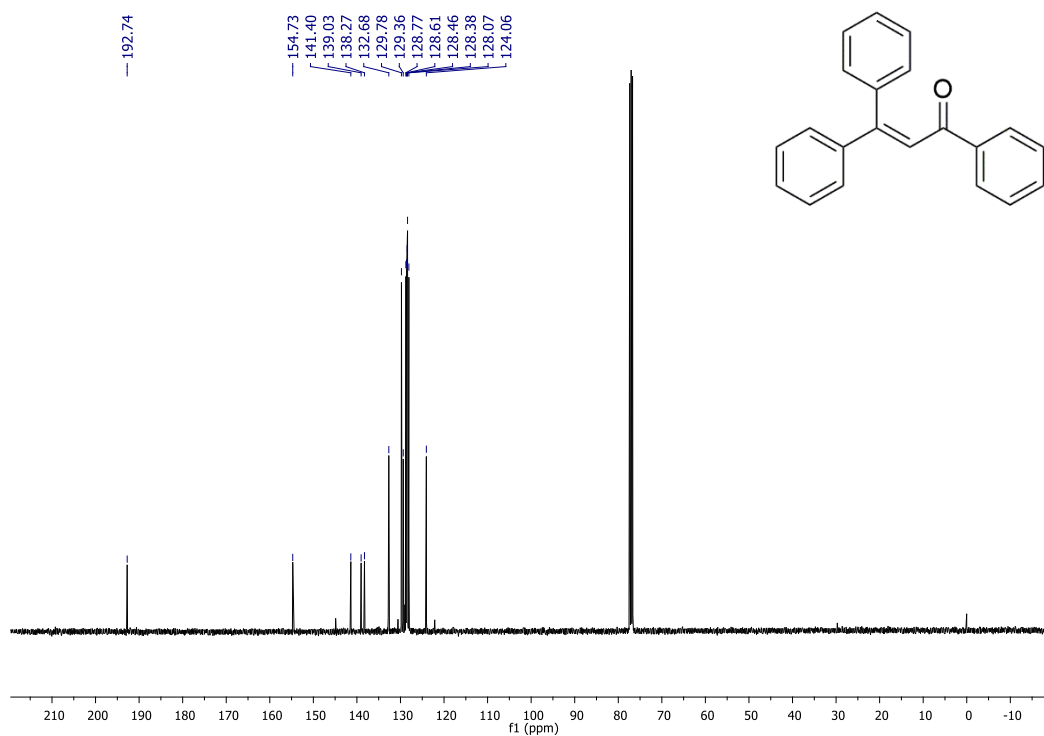


Figura S 21. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 31.

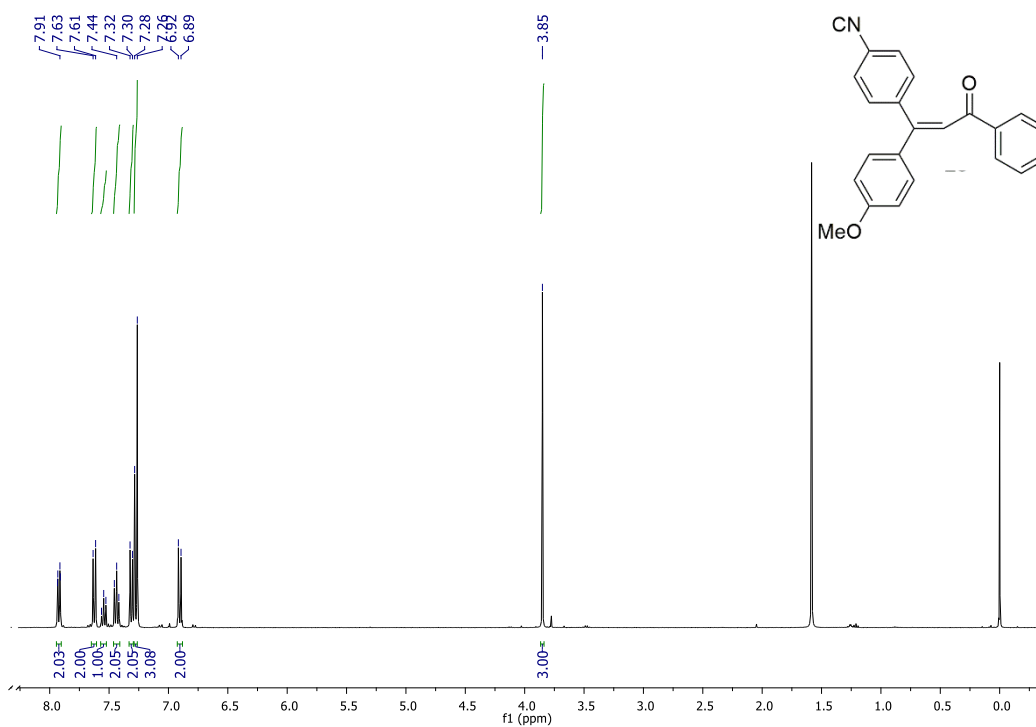


Figura S 22. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 32.

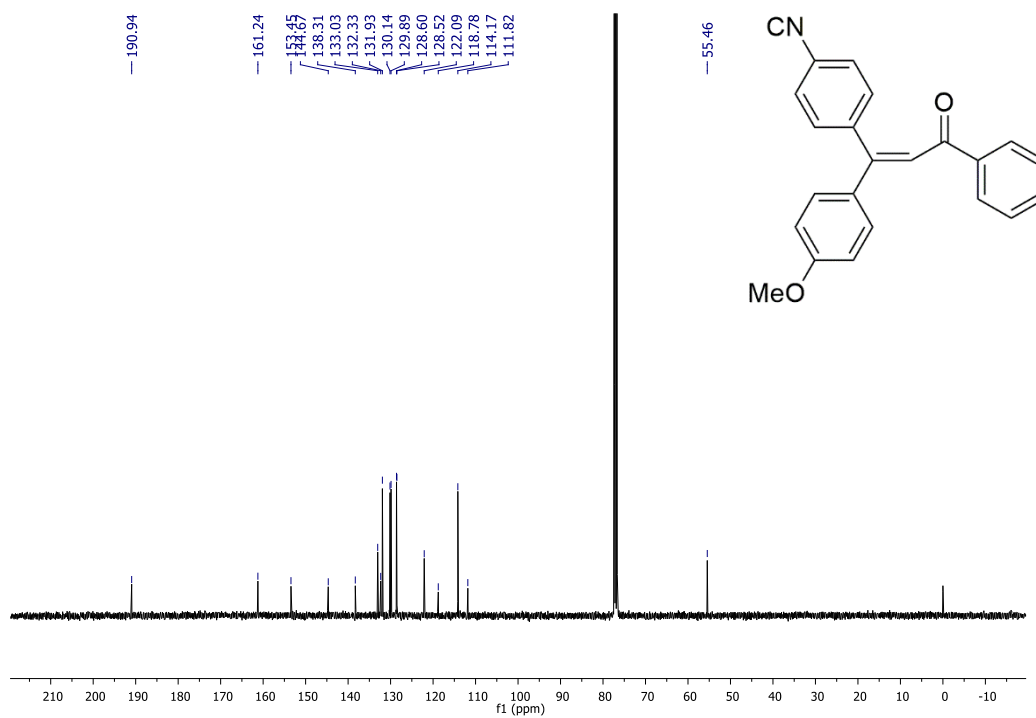


Figura S 23. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto 32.

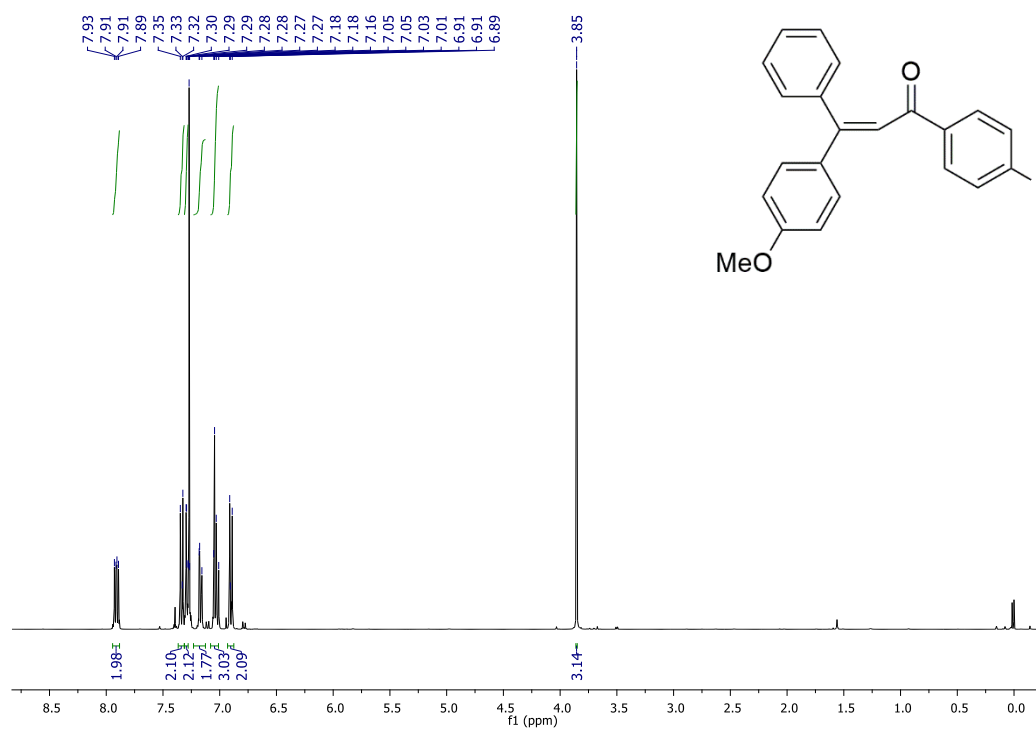


Figura S 24. Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto 33.

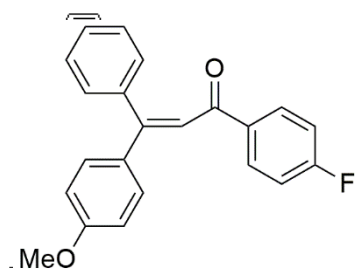


Figura S 25. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto 33.

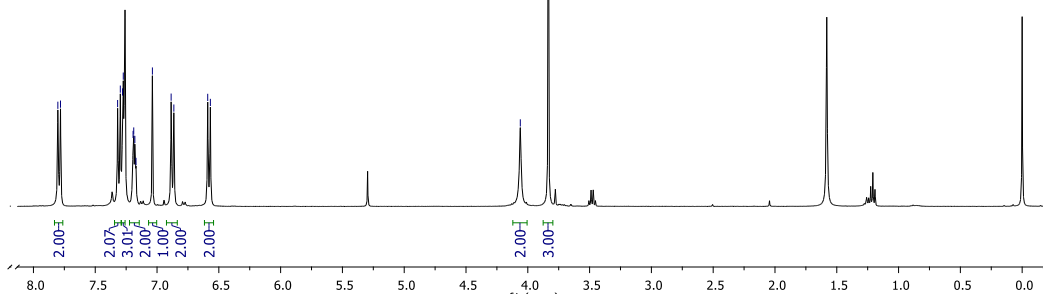


Figura S 26. Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto 34.

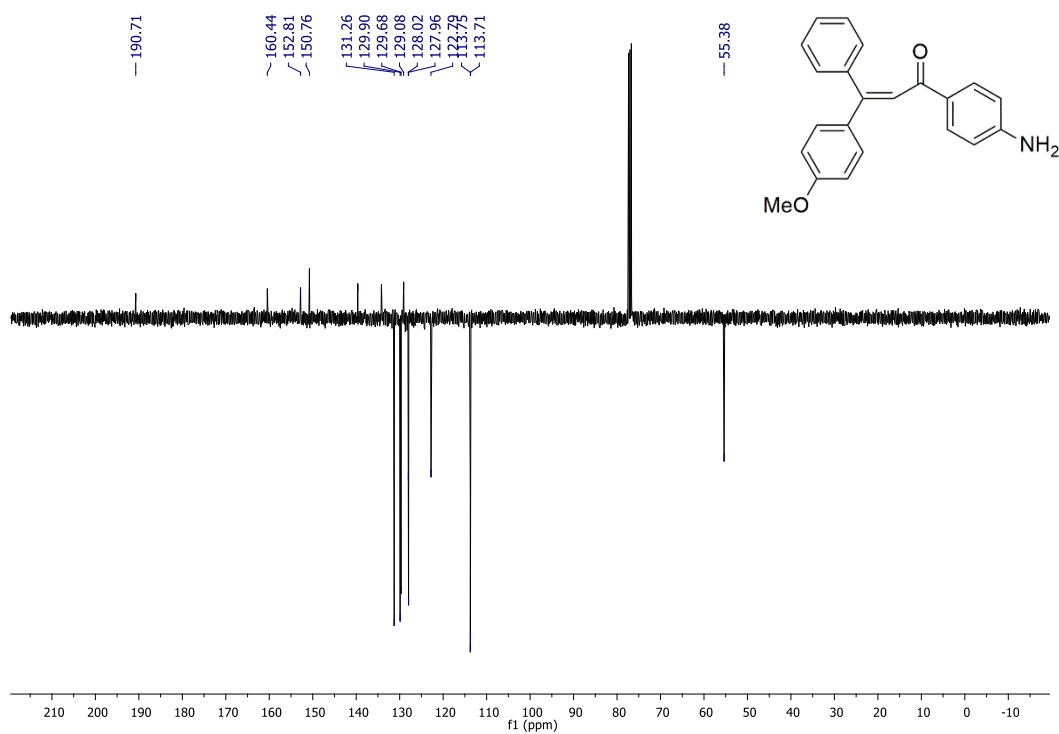


Figura S 27. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 34.

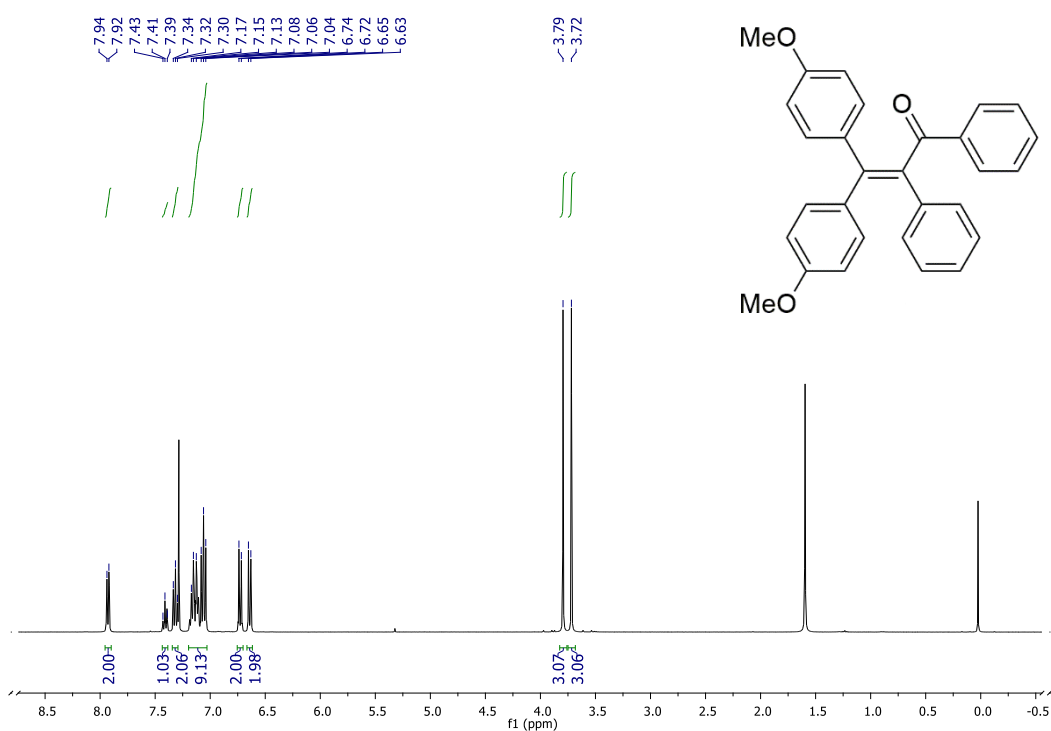


Figura S 28. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 36.

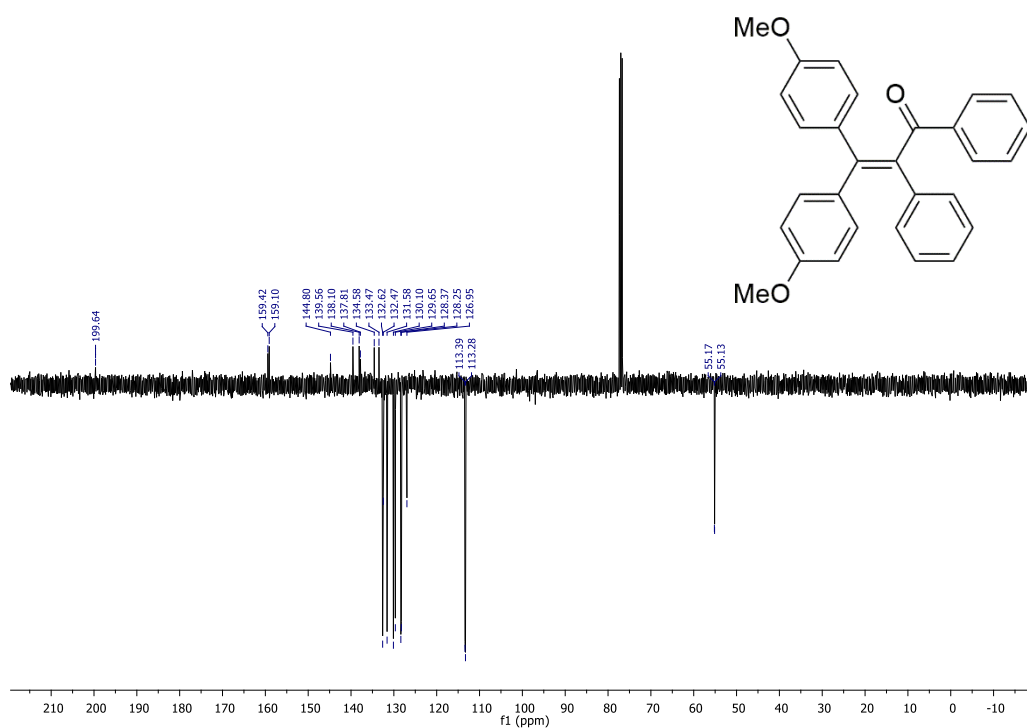


Figura S 29. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 36.

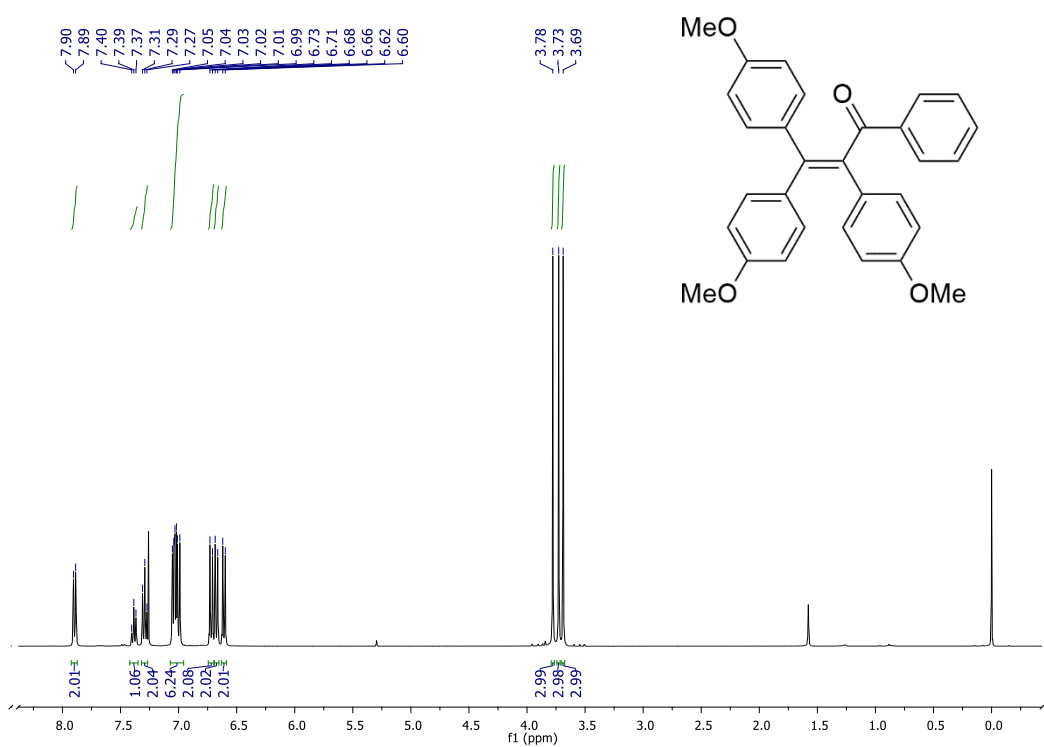


Figura S 30. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 37.

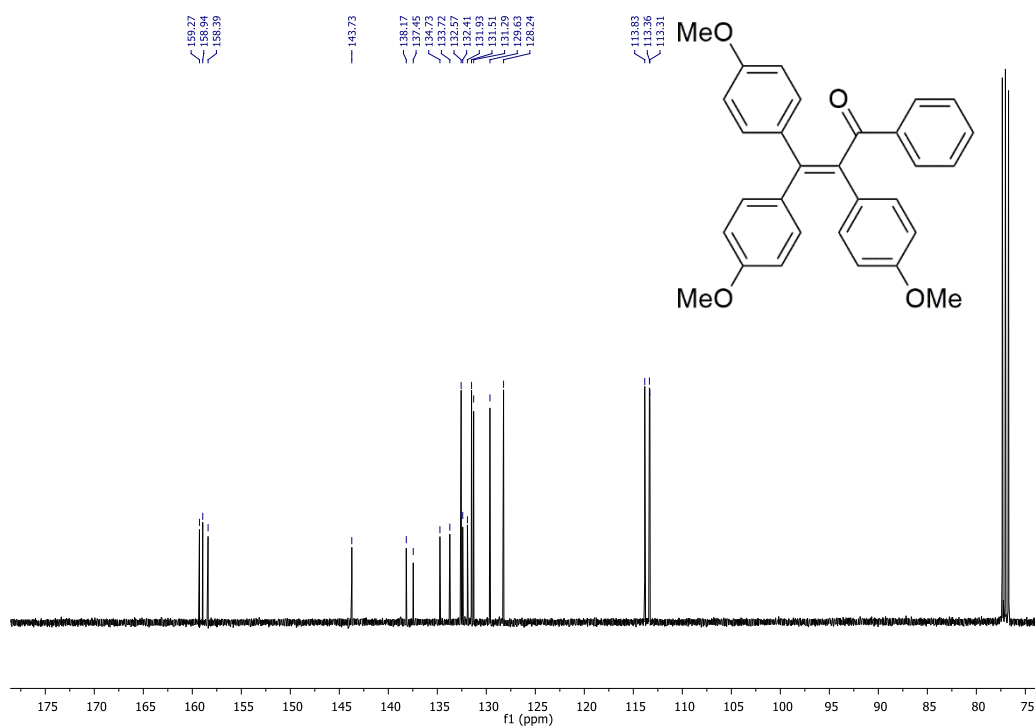


Figura S 31. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 37.

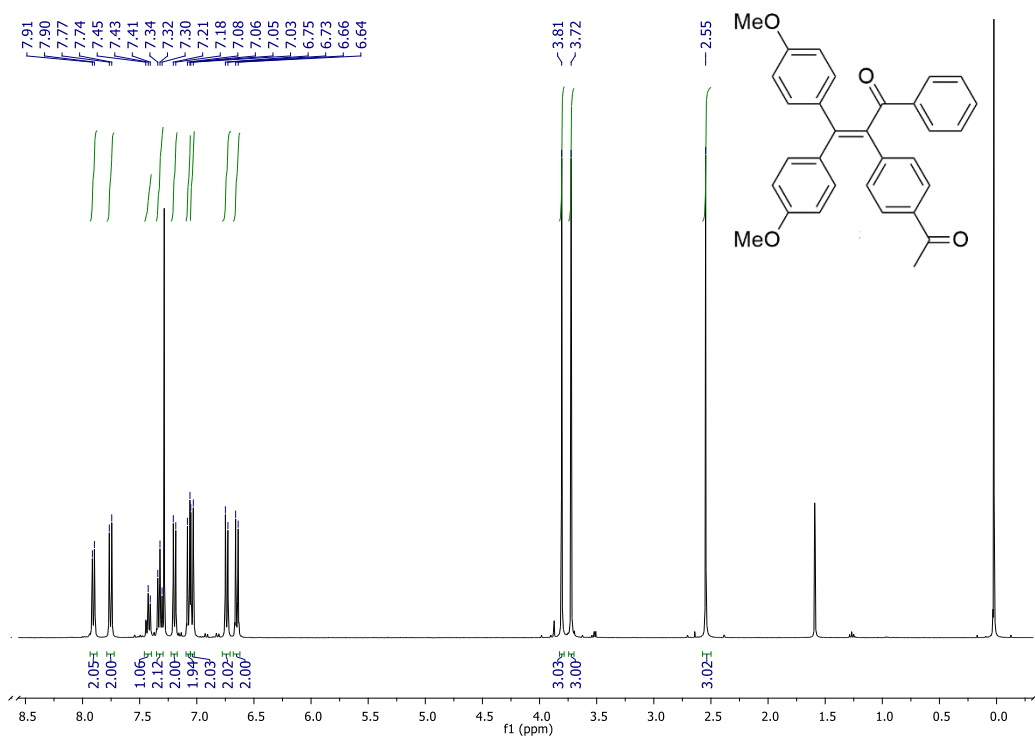


Figura S 32. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 38.

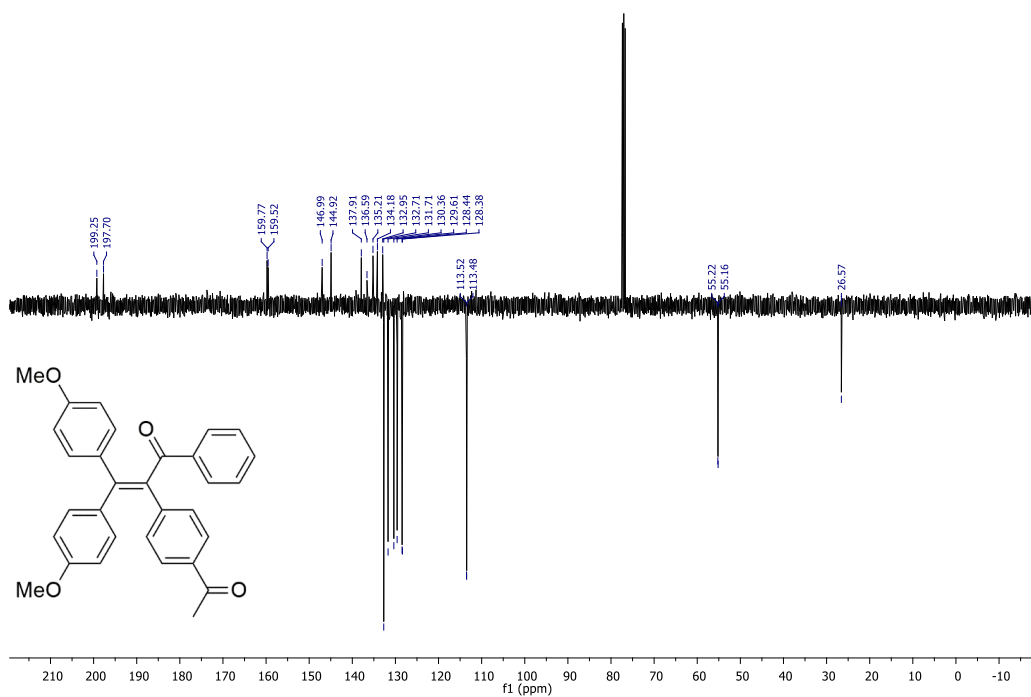


Figura S 33. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 38.

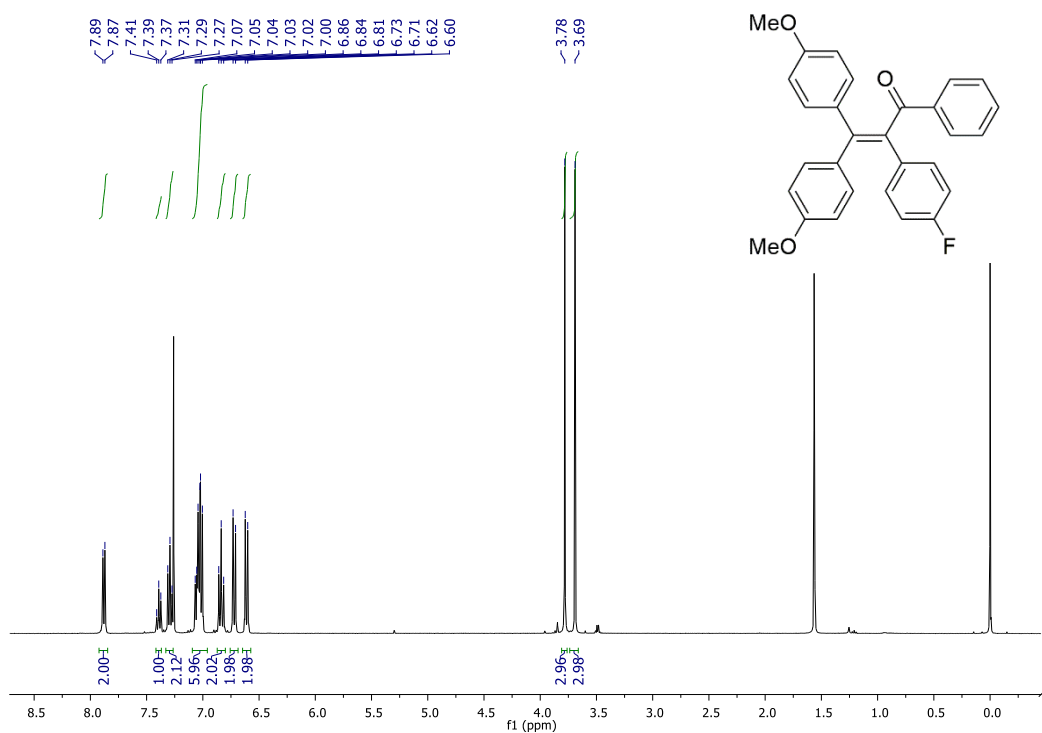


Figura S 34. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 39.

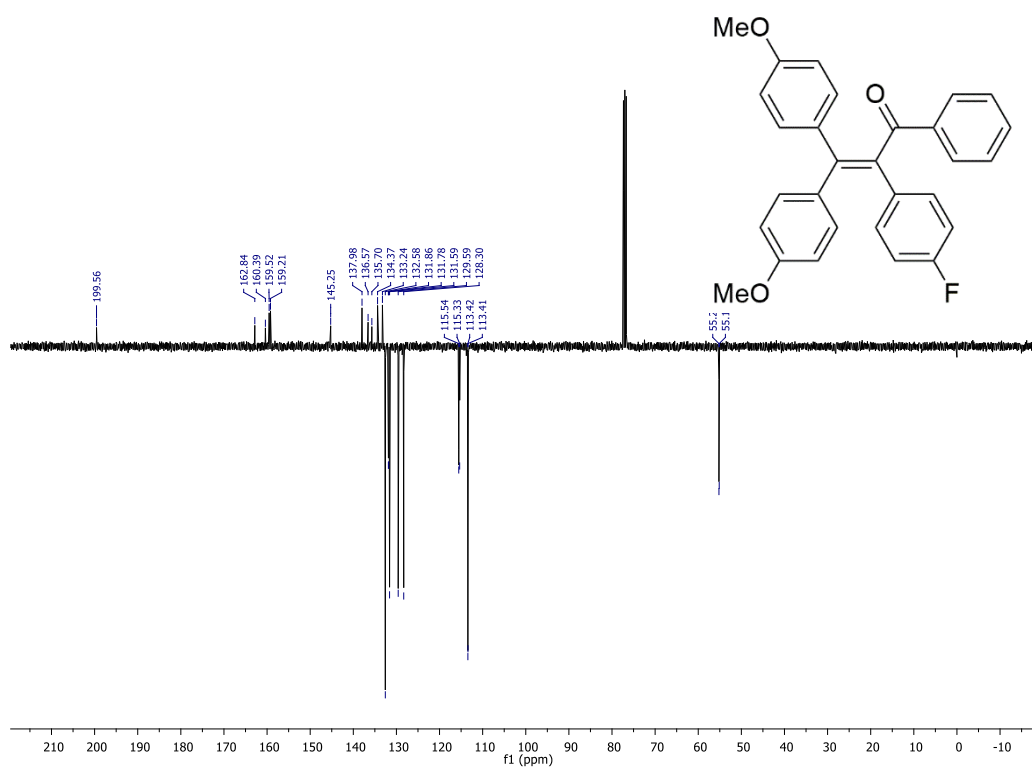


Figura S 35. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 39.

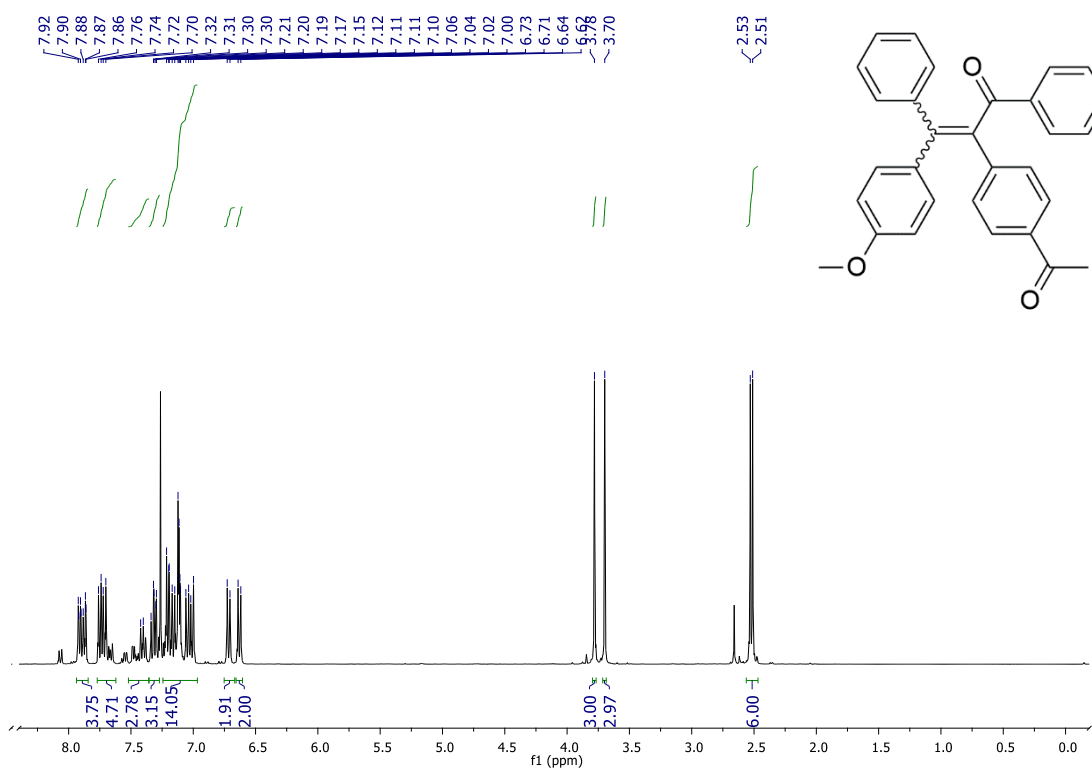


Figura S 36. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 41.

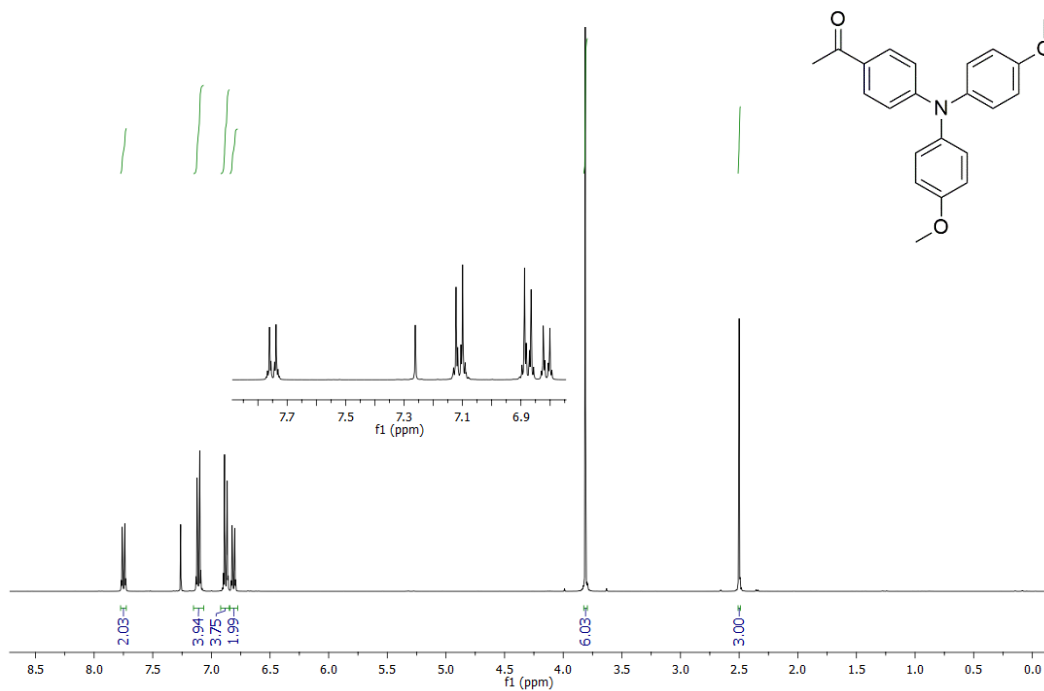


Figura S 37. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 42.

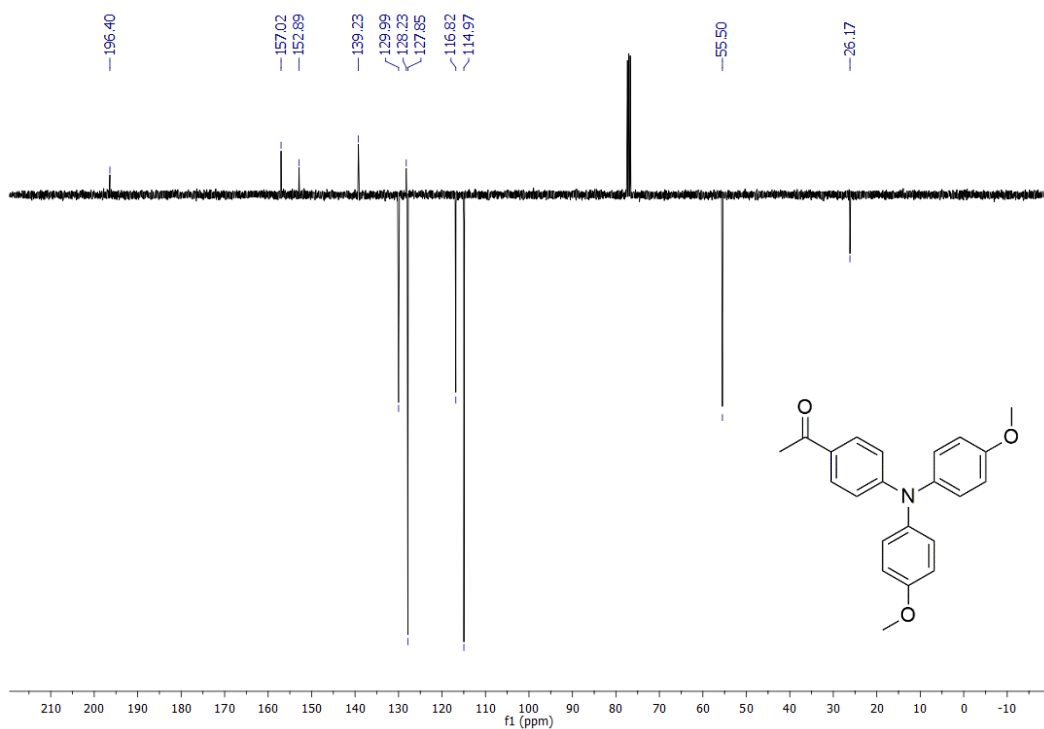


Figura S 38. Espectro de ¹³C-RMN (APT) do composto 42 (100 MHz, CDCl₃).

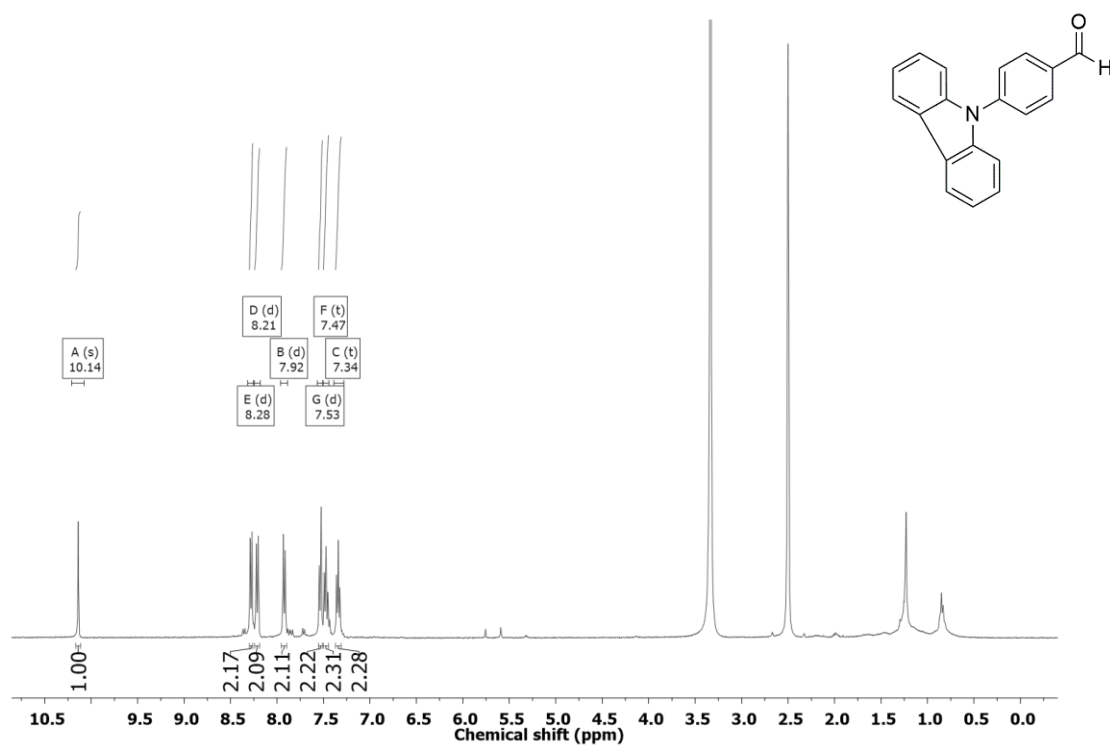


Figura S 39. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do 4-(9H-carbazo-9-il)benzaléido.

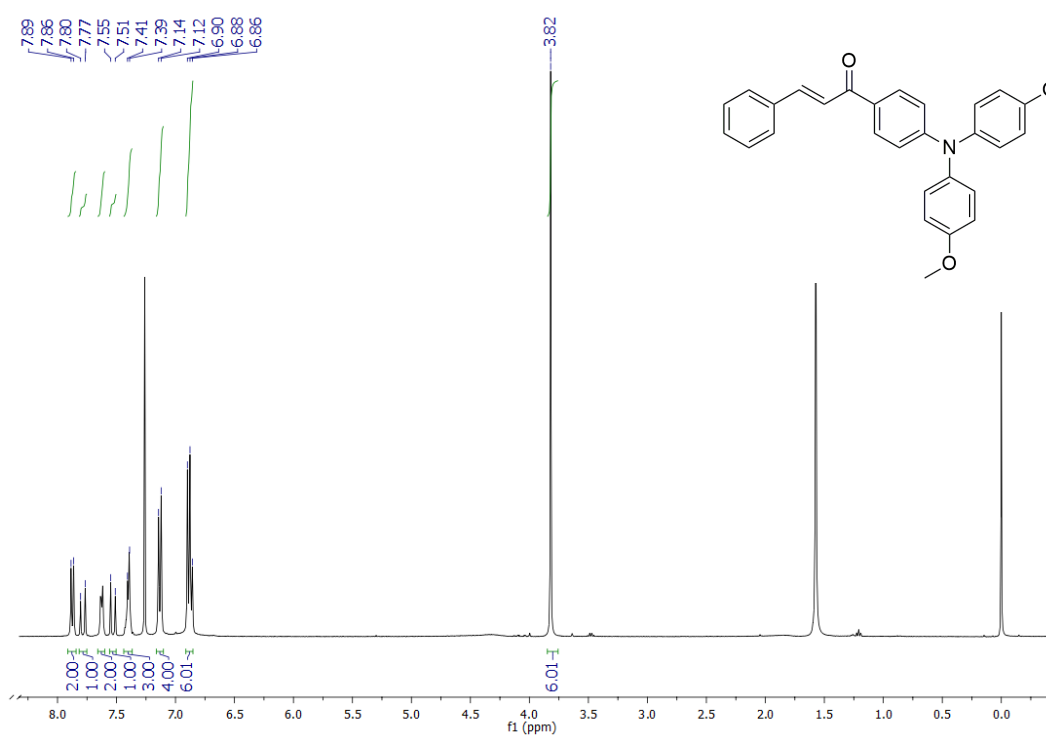


Figura S 40. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 43.

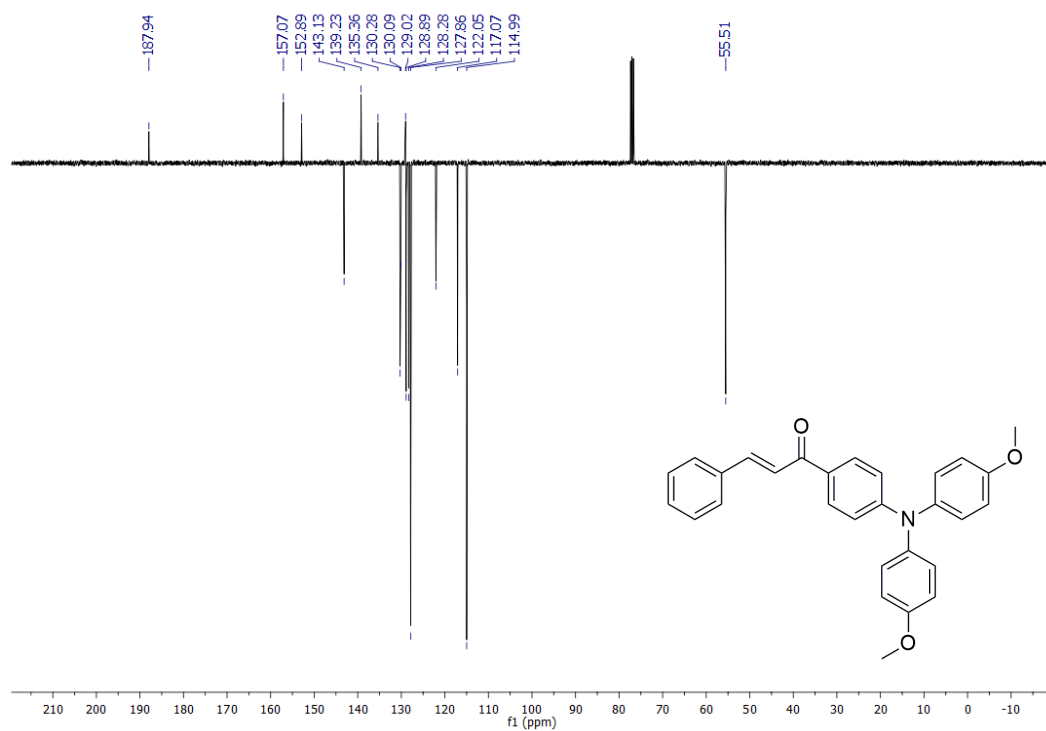


Figura S 41. Espectro de ¹³C-RMN (APT) do composto 43 (100 MHz, CDCl₃).

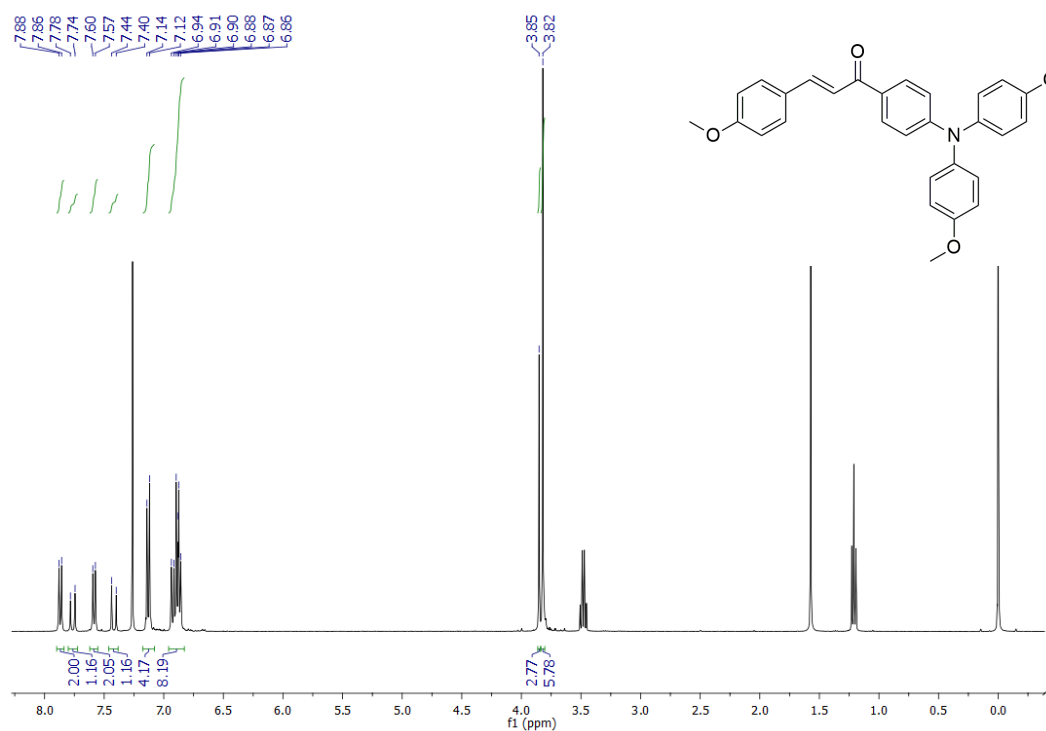


Figura S 42. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 44.

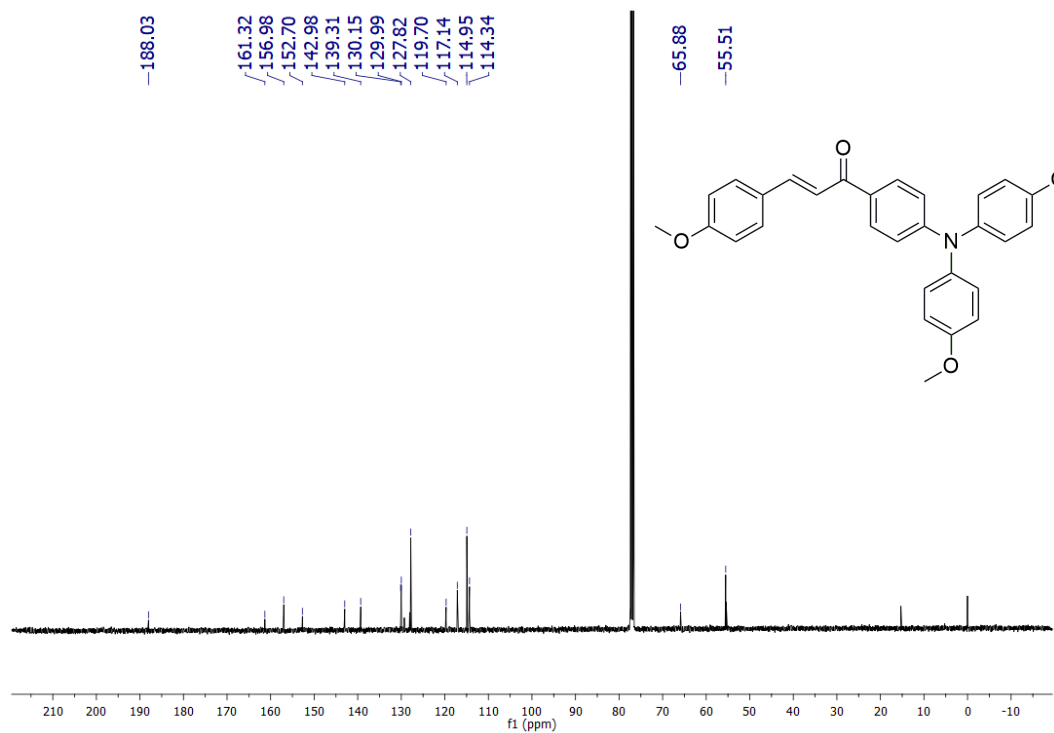


Figura S 43. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto 44.

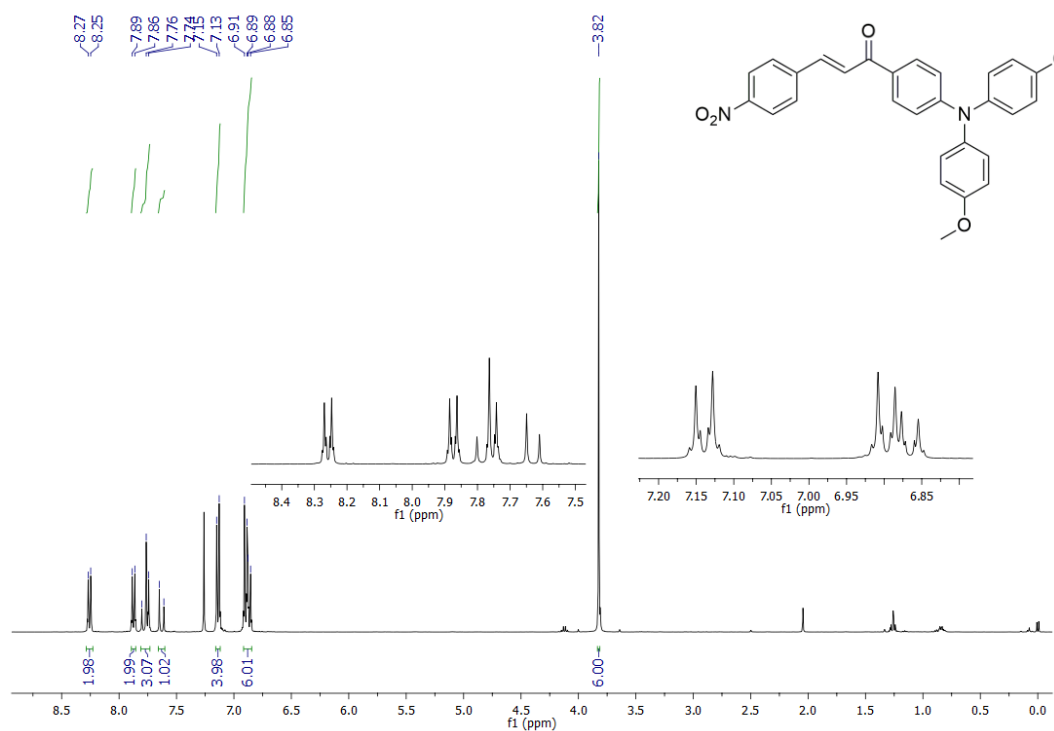


Figura S 44. Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto 45.

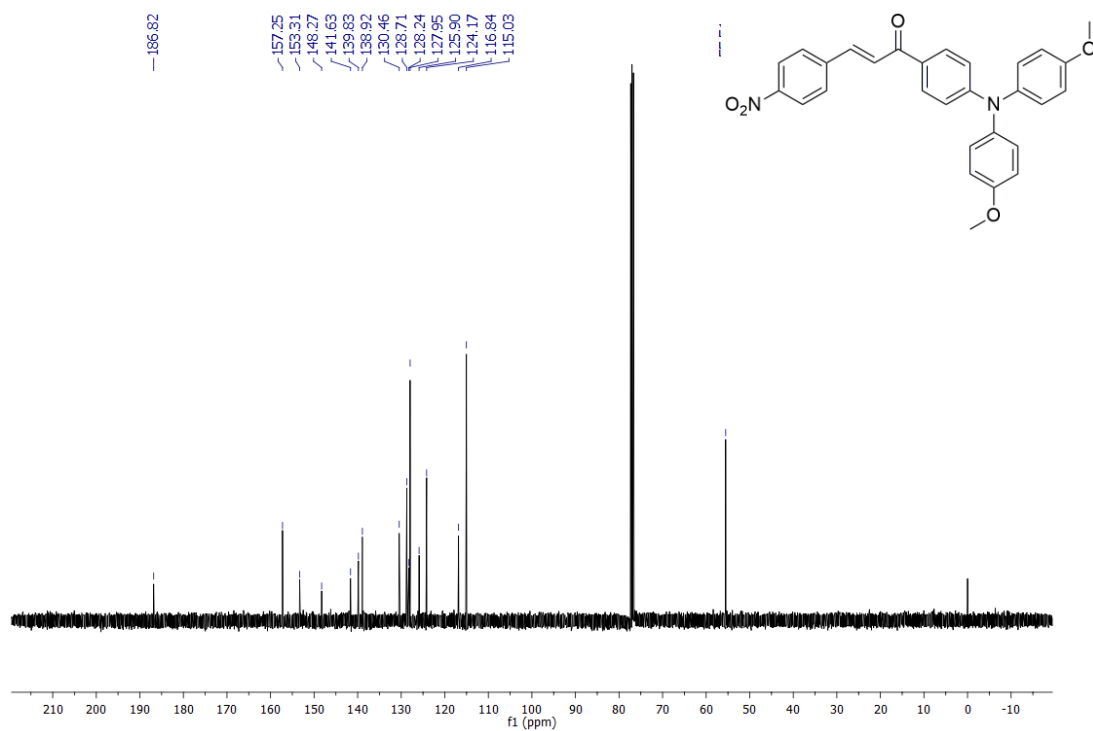


Figura S 45. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 45.

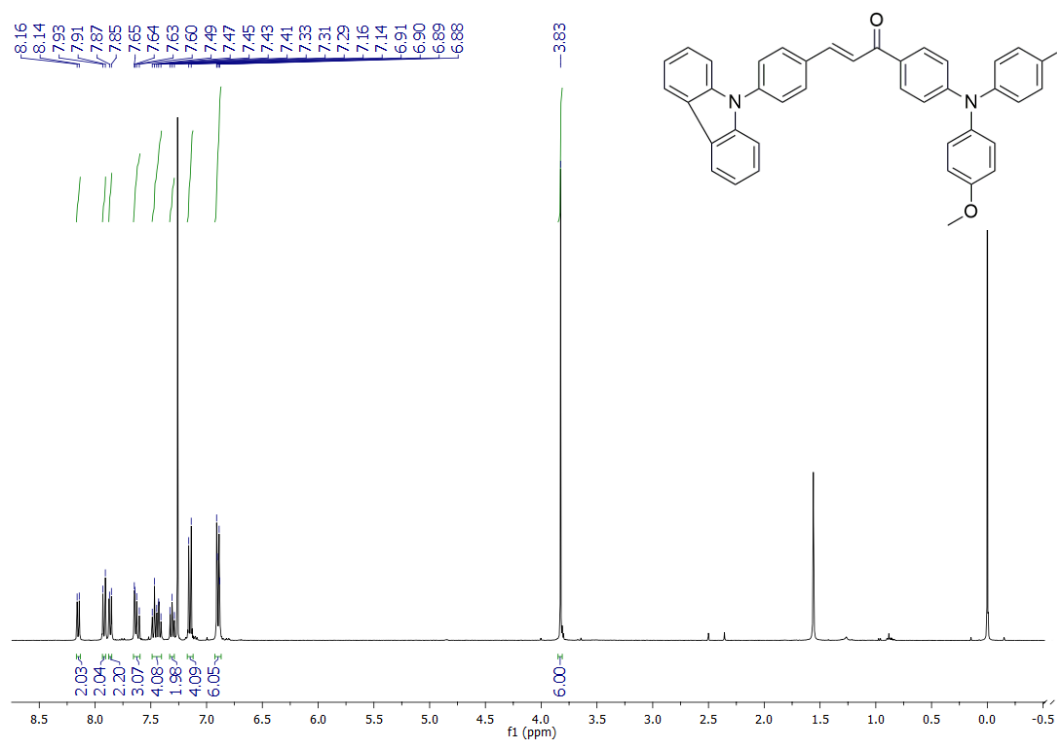


Figura S 46. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 46.

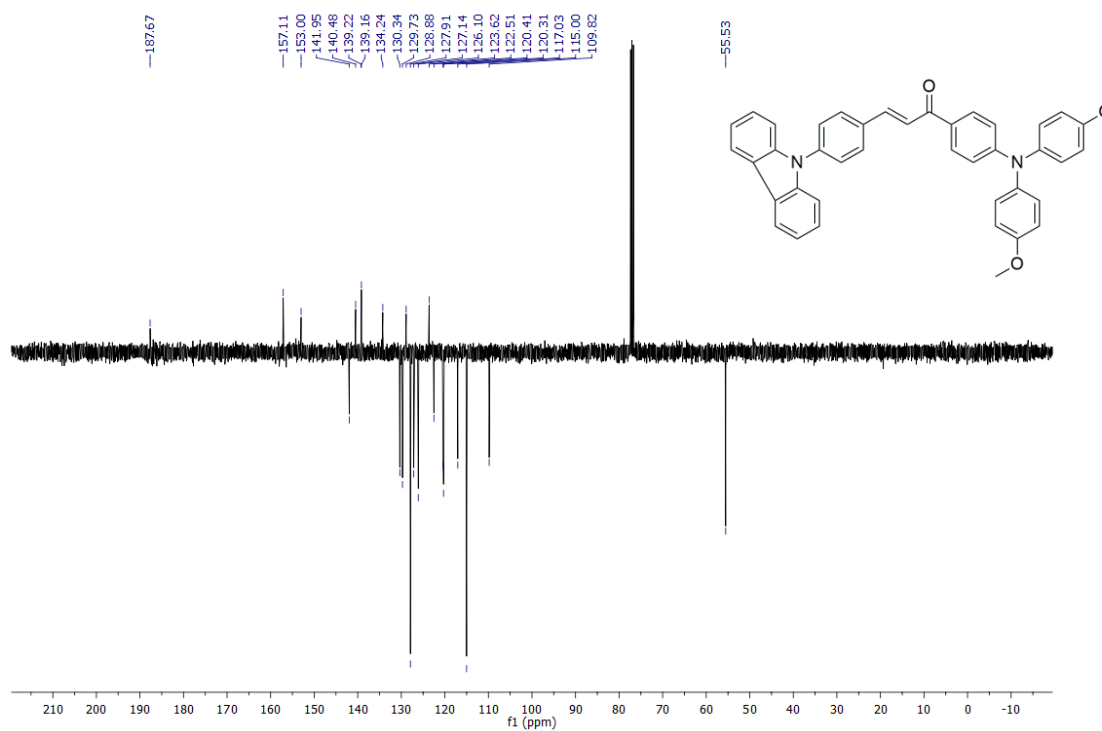


Figura S 47. Espectro de ¹³C-RMN (APT) do composto 46 (100 MHz, CDCl₃).

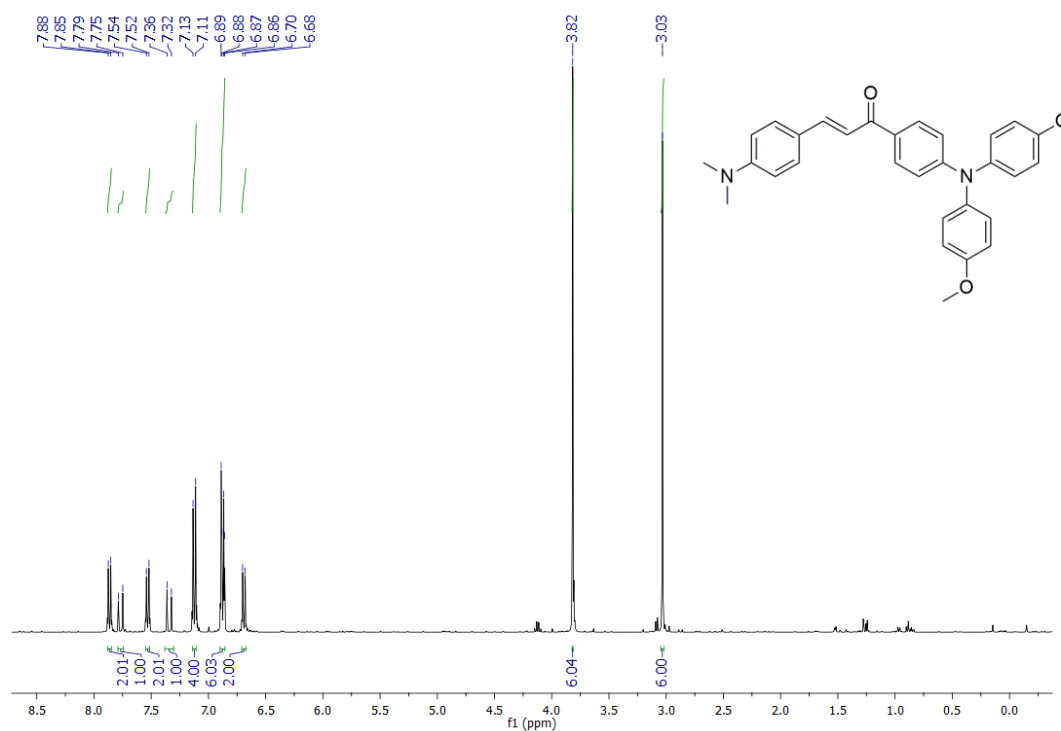


Figura S 48. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 47.

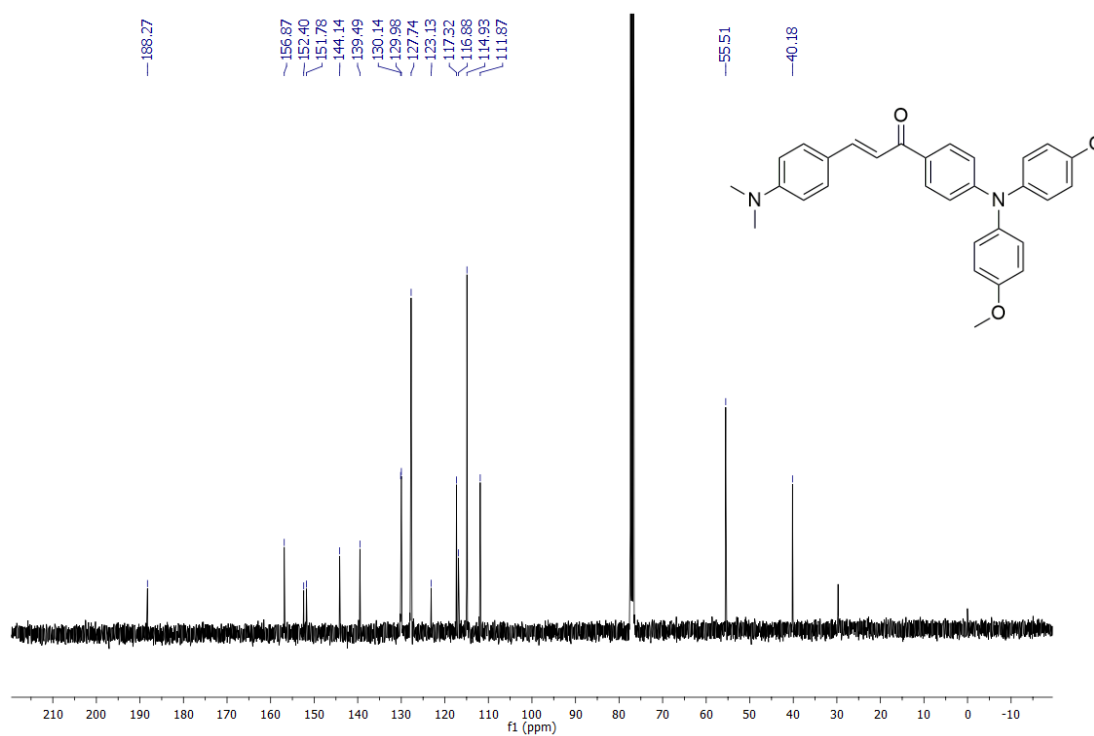


Figura S 49. Espectro de ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) do composto 47.

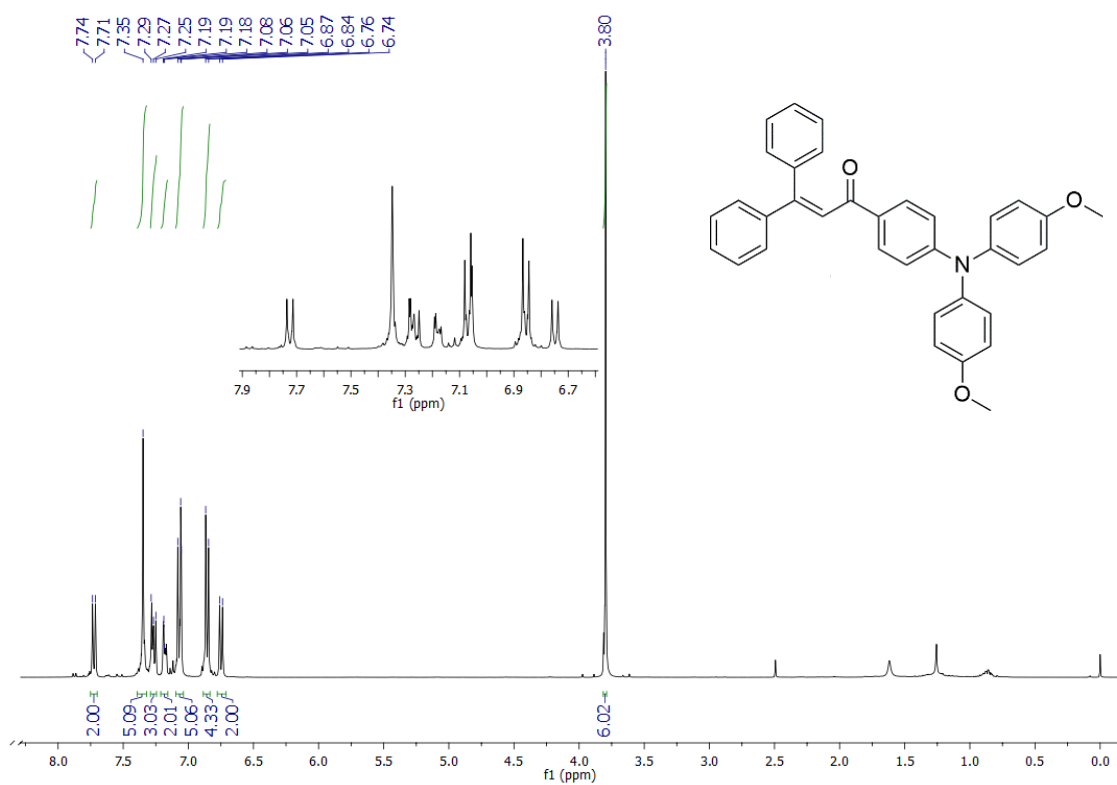


Figura S 50. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 49.

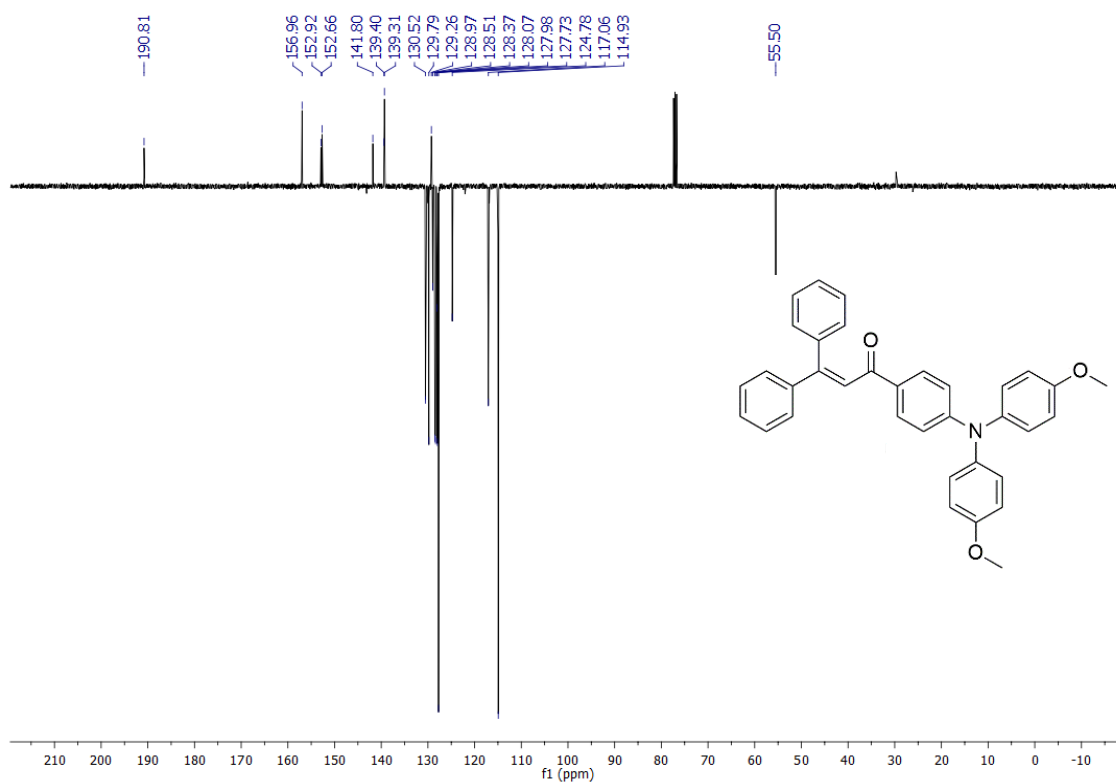


Figura S 51. Espectro de ¹³C-RMN (APT) do composto 49 (100 MHz, CDCl₃).

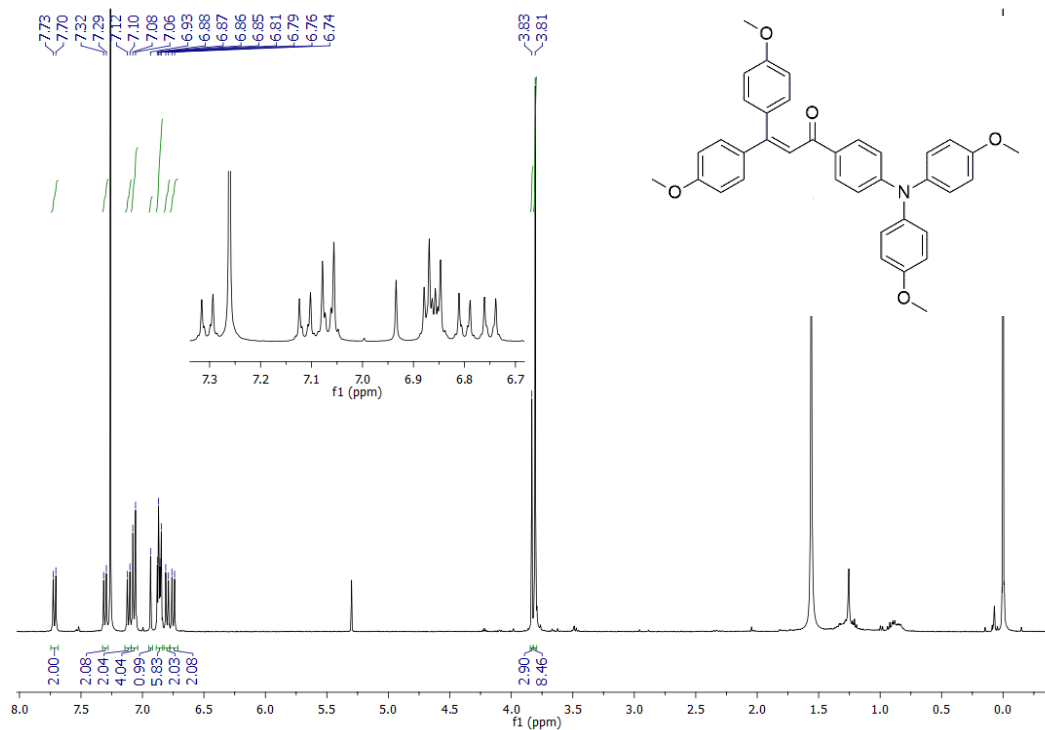


Figura S 52. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto 51.

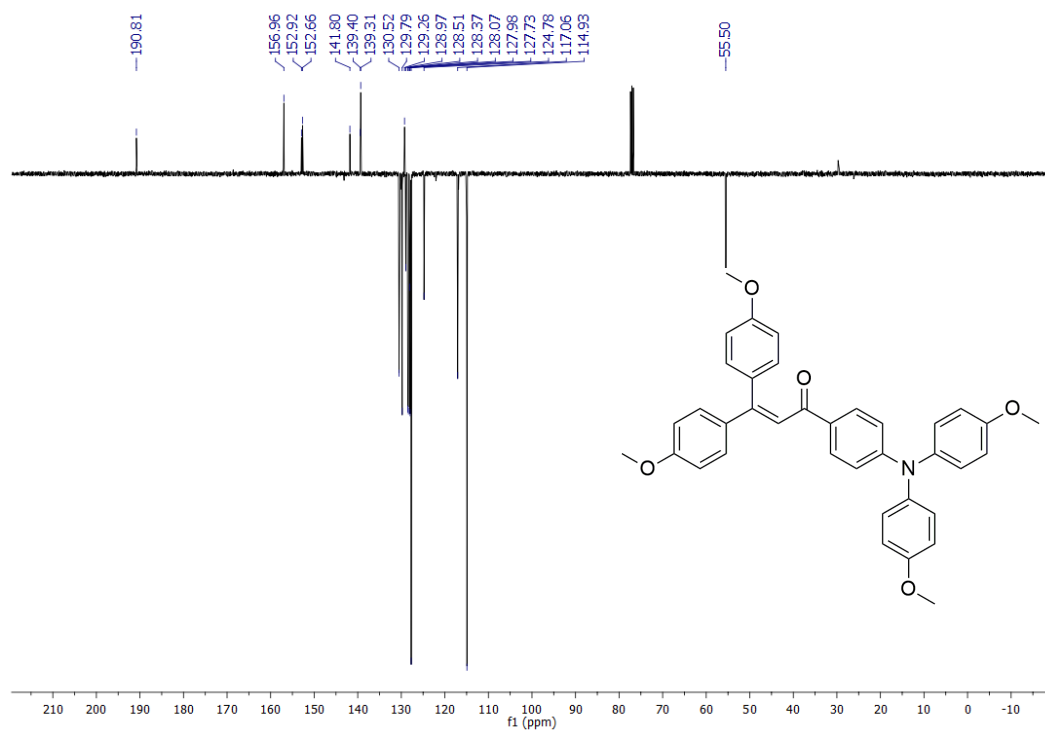


Figura S 53. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 51 (100 MHz, CDCl_3)

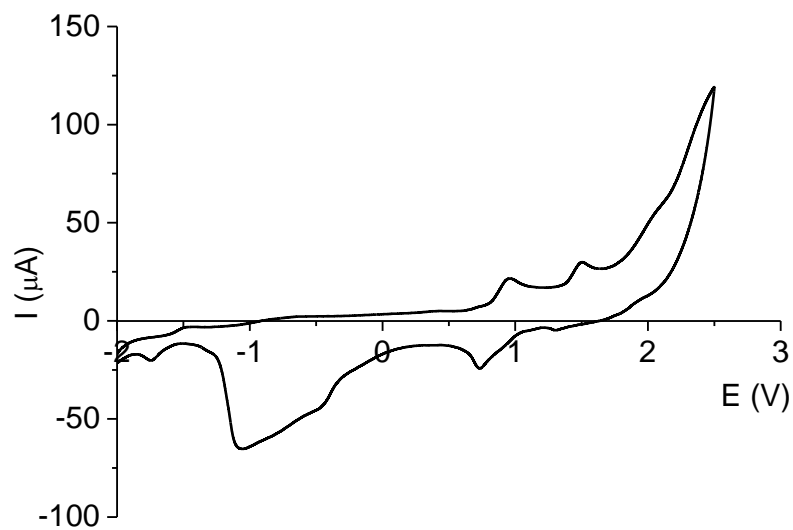


Figura S 54. Voltamograma do composto 43

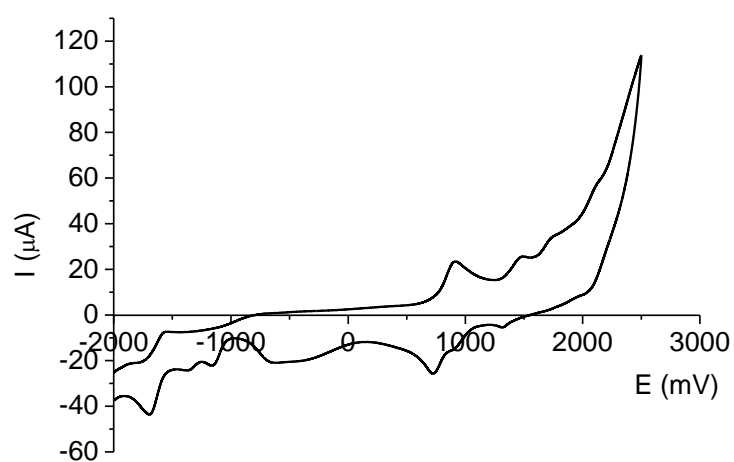


Figura S 55. Voltamograma do composto 44

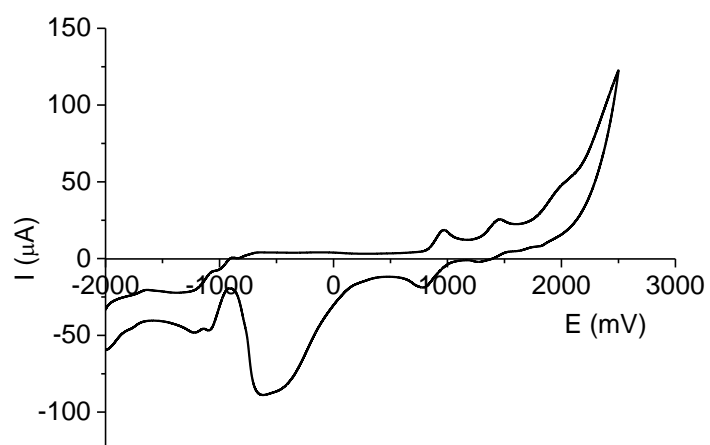


Figura S 56. Voltamograma do composto 45

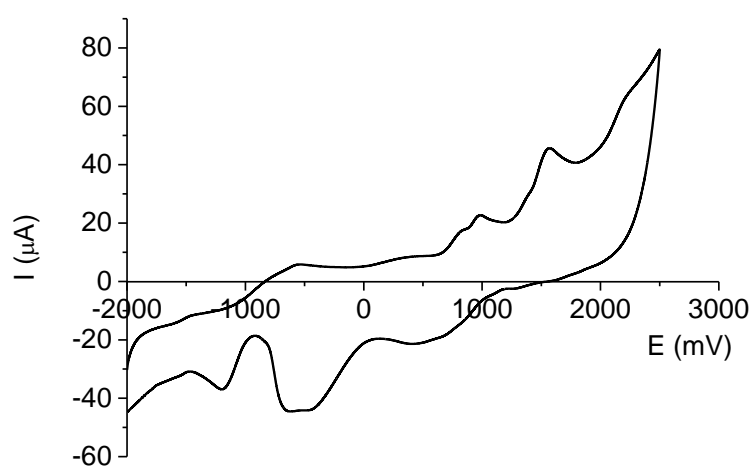


Figura S 57. Voltamograma do composto 46

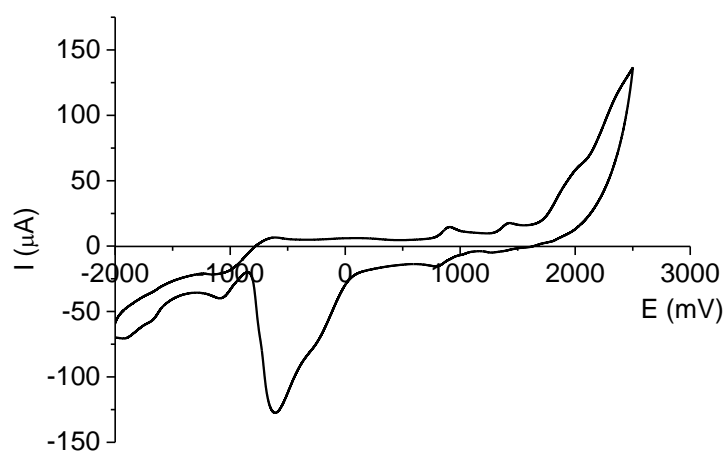


Figura S 58. Voltamograma do composto 49

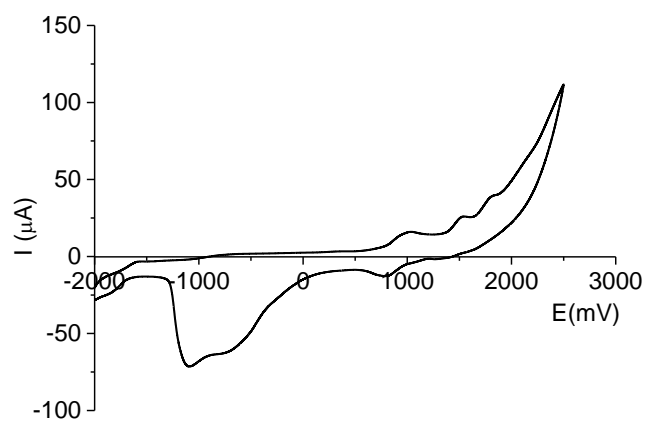


Figura S 59. Voltamograma do composto 51