

Universidade Federal de Juiz de Fora
Pós-Graduação em Química
Mestrado em Química

Patricia Ramos Gomes

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
BIOLÓGICA DE FENILHIDRAZONAS
DERIVADAS DE ANÁLOGOS DA
CURCUMINA

Juiz de Fora

2011

1

Patricia Ramos Gomes

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
BIOLÓGICA DE FENILHIDRAZONAS
DERIVADAS DE ANÁLOGOS DA
CURCUMINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri

Juiz de Fora

2011

Gomes, Patrícia Ramos.

Síntese, caracterização e avaliação biológica de fenilhidrazonas derivadas de análogos da curcumina / Patrícia Ramos Gomes. – 2011. 214 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Química)—Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2011.

1. Química. 2. Curcumina. 3. Hidrazona. I. Título.

CDU 54

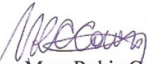



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química


UFJF
Pós-Graduação
em Química

A presente dissertação, intitulada “**Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Fenilhidrazonas Derivadas de Análogos da Curcumina**” de autoria de Patrícia Ramos Gomes, submetida à Comissão Examinadora abaixo assinada, foi aprovada para obtenção do grau de **MESTRE EM QUÍMICA** em 29 de abril de 2011.

Juiz de Fora, 29 de abril de 2011.


Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dr. Gustavo Henrique Ribeiro Viana
Universidade Federal de São João Del Rei


Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico esse trabalho integralmente à minha família, em especial aos meus pais Leoneth e Ricardo, que sempre me incentivaram e me apoiaram em todos os momentos de minha vida.

Ao Heleno, pelo apoio, companheirismo, carinho e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por mais uma etapa cumprida. Por guiar e me proteger, dentro da fé, da serenidade, do amor e da esperança.

Agradeço aos meus pais, Leoneth e Ricardo, pelo apoio moral e por todo depósito de confiança, amor, respeito e paciência.

Aos meus irmãos, Raquel e Rudolfo, e à minha amada sobrinha, Maria Paula, por serem amorosos, pacientes e compreensíveis.

Aos meus “cunhados” Leandro Almeida e Leandro Teles pela amizade, apoio, pelos momentos de conversa, de descontração e por estarem sempre dispostos a ajudar.

Ao meu noivo, Heleno, pelo companheirismo, paciência, cumplicidade, amor, amizade e dedicação. Obrigada por estar presente não somente nos bons momentos, mas principalmente nas horas mais difíceis no decorrer desta caminhada.

A minha orientadora, professora Mara Rubia Costa Couri, pela valorosa oportunidade que me foi concedida para realizar este trabalho, pela transferência de seus conhecimentos, pela sua disponibilidade, ensinamentos, dedicação, carinho e amizade, que foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

Ao professor Mauro Vieira de Almeida, pela oportunidade concedida em fazer parte de seu laboratório na iniciação científica, por ser um grande exemplo de profissional e por toda atenção e ensinamentos dados nos momentos que precisei.

Aos professores Mireille Le Hyaric, Adilson David da Silva, Marcelo Siqueira Valle, Renata Diniz e Aloisio Benício, pelos ensinamentos, disponibilidade e contribuições diretas para a realização deste trabalho.

Aos funcionários, em especial a Simone, Alice, Serginho e demais professores do Departamento de Química, por serem solícitos e que contribuíram, de alguma forma, para minha formação acadêmica.

Aos meus grandes e inesquecíveis amigos Tais, Marinez, Lídia, Luci, Edinho, Daniel, Paulinha, Angeline, Natália, Adriana, Juninho, Anita, Laís, Fábio, Jaqueline, Michele, Carol, Vinícius, Deliane, Bruna, Clara e Bruno por me ajudarem muito, por compreenderem as tantas vezes que me ausentei devido aos estudos, por serem presentes e conselheiros, por todas as injeções de ânimo e por me fazer acreditar sempre que os desafios podem ser superados e que na vida os sonhos podem se tornar reais.

Aos queridos amigos de faculdade e laboratório (Camilinha, Bianca, Celso, Cristiane, Fábio, João Vitor, Maurício, Elaine, Débora, Lucas, Angelina, William, Balbino, Lígia, Samira, Raquel, Elisabete, Guto, Rafaela, Tairine, Joana, Taty, Glaucia, Nelson, Vanessa, Luciano, Márcia, Mariana, Humberto, Vinícius, Maria Clara, Vitor, Jú, Arturene, Gustavo, Roberta, Rafael Mafra, Rafael Carvalhaes) e aos demais colegas do NUPEQ (Núcleo Multifuncional de Pesquisas Químicas), por todos os momentos agradáveis, pela alegria, brincadeiras, disposição a ajudar de diversas maneiras, enfim, por fazerem parte desta etapa tão marcante da vida.

À Capes - Reuni e a UFJF pelo apoio financeiro.

*A mente que se abre a uma nova ideia jamais
voltará ao seu tamanho original. A percepção do
desconhecido é a mais fascinante das experiências. O
homem que não tem os olhos abertos para o misterioso
passará pela vida sem ver nada.*

Albert Einstein

RESUMO

Diversos análogos de curcumina monocarbonilados são descritos na literatura, apresentando inúmeras e pronunciadas atividades biológicas, a saber: atividades antitumoral, antioxidante, anti-inflamatória, antiangiogênese, entre outros. A partir destes análogos obtêm-se compostos contendo a funcionalidade hidrazona, que apresentam também uma variedade de atividades biológicas, tais como: anti-inflamatória, antitumoral, analgésica, dentre outros. Com o objetivo de desenvolver novas moléculas que possam atuar como agentes antioxidante, antitumoral, anti-inflamatório, antituberculose, antimalária e esquistossomicida, este trabalho visou à síntese e caracterização de análogos de curcumina monocarbonilados e suas respectivas fenilhidrazonas contendo em suas estruturas grupos doadores e retiradores de elétrons, além de cadeias alifáticas alquiladas de 8, 9, 10 e 12 carbonos na posição *para* dos anéis aromáticos para posterior avaliação biológica dos mesmos. Foram obtidos treze análogos de curcumina monocarbonilados via reações de condensação aldólica em meios básico e ácido utilizando como reagentes a acetona e diferentes aldeídos aromáticos, heteroaromáticos e alquilados. Para a obtenção dos análogos de curcumina alquilados utilizou-se como material de partida o *p*-hidroxibenzaldeído, o qual foi submetido à reação de alquilação usando os haletos de alquila comerciais 1-clorooctano, 1-bromononano, 1-clorodecano e 1-clorododecano como agentes alquilantes. Foram obtidas quinze fenilhidrazonas a partir dos derivados de curcumina previamente preparadas por meio de reações de adição nucleofílica em meio ácido utilizando como reagentes a 2,4-dinitrofenilhidrazina e a 4-nitrofenilhidrazina. As estruturas dos produtos obtidos foram elucidadas pelos seus espectros no infravermelho, UV-visível, RMN de ^1H e de ^{13}C . Alguns análogos de curcumina e fenilhidrazonas foram submetidos a testes de atividades antioxidante, antitumoral, antibacteriana, anti-inflamatória, antimalária e esquistossomicida.

Palavras-chave: Curcumina. Hidrazona.

ABSTRACT

Several mono-carbonyl curcumin analogues are described in the literature, presenting numerous and pronounced biological activities, namely: antitumor, antioxidant, anti-inflammatory, anti-angiogenesis, among others. From these analogues are derived compounds containing the functionality hydrazone, which also present a variety of biological activities such as: anti-inflammatory, antitumor, analgesic, among others. In order to develop new molecules that can act as antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, antitubercular, antimalarial and schistosomicidal agents, this work aimed at the synthesis and characterization of mono-carbonyl curcumin analogues and their phenylhydrazones containing in their structures donor groups, withdrawing electron and alkylated aliphatic chains of 8, 9, 10 and 12 carbons in the *para* position of the aromatic rings for further biological evaluation of them. We obtained thirteen mono-carbonyl curcumin analogues by aldol condensation reactions in basic and acidic media using acetone as reagents and different aromatic aldehydes, alkyl and heteroaromatic. To obtain of the alkylated curcumin analogues, were used as the starting material *p*-hydroxybenzaldehyde, which was submitted to the alkylation reaction using alkyl halides 1-chlorooctane, 1-bromononane, 1-chlorodecane and 1-chlorododecane as alkylating agents. We obtained from fifteen phenylhydrazones curcumin derivatives previously prepared by nucleophilic addition reactions in acidic media using reagents such as 2,4-dinitrophenylhydrazine and 4-nitrophenylhydrazine. The structures of the products obtained were elucidated by their infrared, UV-visible, ^1H and ^{13}C NMR spectra. Some analogues of curcumin and phenylhydrazones were submitted to antioxidant, anticancer, antibacterial, anti-inflammatory, antimalarial and schistosomicidal assays.

Keywords: Curcumin. Hydrazone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Planta turmérica <i>Curcuma longa</i> e pó extraído do rizoma.....	21
Figura 2. Estrutura química da curcumina (1), bisdesmetoxicurcumina (2), desmetoxicurcumina (3) e ciclocurcumina (4).....	22
Figura 3. Produtividade científica sobre a curcumina e seus análogos entre os anos de 1949 e 2010.....	23
Figura 4. Análogos de curcumina monocarbonilados que apresentaram atividades antitumoral e antiangiogênese.....	26
Figura 5. Estrutura química dos compostos FLLL-11 , FLLL-12 e GO-Y030	26
Figura 6. Análogos da curcumina monocarbonilados que apresentaram atividade anti-inflamatória.....	28
Figura 7. Análogos da curcumina que apresentaram atividade antioxidante.....	29
Figura 8. Estrutura química do grupo funcional hidrazona.....	29
Figura 9. Produtividade científica sobre hidrazonas entre os anos de 1945 e 2010.....	30
Figura 10. Estrutura química do composto A-007	31
Figura 11. Estrutura química dos compostos 16 , 17 e 18 que apresentaram atividade antitumoral.....	32
Figura 12. Estrutura química do composto 19	32
Figura 13. Estrutura química do composto 20	33
Figura 14. Estrutura química dos compostos 21 e 22	33
Figura 15. Plano de síntese para a obtenção dos aldeídos alquilados 21a-d e análogos de curcumina monocarbonilados 22a-g , 23a-d e 27-29	36
Figura 16. Plano de síntese para a obtenção das fenilhidrazonas 30-51	37
Figura 17. Plano de síntese para a obtenção das fenilhidrazonas heteroaromáticas 52-57	38
Figura 18. Síntese das cetonas aromáticas 22a-d	40
Figura 19. Síntese da cetona aromática 22e	41
Figura 20. Síntese da cetona aromática 22f	41
Figura 21. Síntese de 1,5-bis(2-nitrofenil)cicloalcanonas.....	42
Figura 22. Tentativas de síntese do composto 22g e obtenção da cetona aromática hidratada 22h	43

Figura 23. Espectro no Infravermelho de 22a (KBr).....	44
Figura 24. Espectro UV-visível de 22a (CHCl ₃).....	45
Figura 25. Espectro de RMN de ¹ H de 22a (CDCl ₃ , 300 MHz).....	46
Figura 26. Espectro de RMN de ¹³ C de 22a (CDCl ₃ , 75 MHz).....	46
Figura 27. Espectro no Infravermelho de 22c (KBr).....	47
Figura 28. Espectro UV-visível de 22c (CHCl ₃).....	48
Figura 29. Espectro de RMN de ¹ H de 22c (CDCl ₃ , 300 MHz).....	49
Figura 30. Espectro de RMN de ¹³ C de 22c (CDCl ₃ , 75 MHz).....	50
Figura 31. Espectro no Infravermelho de 22e (KBr).....	51
Figura 32. Espectro UV-visível de 22e (CHCl ₃).....	51
Figura 33. Seção expandida na região de δ 6,00-8,00 do espectro de RMN ¹ H de 22e (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).....	52
Figura 34. Seção expandida na região de δ 120,0-190,0 do espectro de RMN ¹³ C de 22e (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75MHz).....	53
Figura 35. Espectro de RMN de ¹ H de 22h (Acetona- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).....	54
Figura 36. Espectro de RMN de ¹³ C de 22h (Acetona- <i>d</i> ₆ , 75 MHz).....	55
Figura 37. Síntese dos aldeídos alquilados 21a-d	56
Figura 38. Síntese das cetonas alquiladas 23a-d	56
Figura 39. Espectro de RMN de ¹ H de 21d (CDCl ₃ , 300 MHz).....	57
Figura 40. Espectro de RMN de ¹³ C de 21d (CDCl ₃ , 75 MHz).....	58
Figura 41. Espectro no Infravermelho de 23d (KBr).....	59
Figura 42. Espectro UV-visível de 23d (CHCl ₃).....	59
Figura 43. Espectro de RMN de ¹ H de 23d (CDCl ₃ , 300 MHz).....	60
Figura 44. Espectro de RMN de ¹³ C de 23d (CDCl ₃ , 75 MHz).....	61
Figura 45. Síntese das cetonas heteroaromáticas 27 e 28 , tentativa de síntese da cetona heteroaromática 29 (Rule <i>et al.</i> , 1995) e demonstração da síntese da cetona 29 descrita por Sehnal e colaboradores (2009).....	62
Figura 46. Espectro no Infravermelho de 27 (KBr).....	63
Figura 47. Espectro UV-visível de 27 (CHCl ₃).....	63
Figura 48. Espectro de RMN de ¹ H de 27 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	64
Figura 49. Espectro de RMN de ¹³ C de 27 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	65
Figura 50. Síntese das 2,4-dinitrofenilhidrazonas 30 , 31 , 32 , 34 , 37-40 , 52 e 53 e tentativa de síntese das 2,4-dinitrofenilhidrazonas 33 e 35	66

Figura 51. Estrutura cristalina do composto 30	68
Figura 52. Espectro no Infravermelho de 30 (KBr).....	70
Figura 53. Espectro UV-visível de 30 (CHCl ₃).....	70
Figura 54. Espectro de RMN de ¹ H de 30 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	71
Figura 55. Seção expandida na região de δ 105,0-170,0 do espectro de RMN ¹³ C de 30 (CDCl ₃ , 75MHz).....	72
Figura 56. Espectro no Infravermelho de 32 (KBr).....	73
Figura 57. Espectro UV-visível de 32 (CHCl ₃).....	74
Figura 58. Espectro de RMN de ¹ H de 32 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	75
Figura 59. Espectro de RMN de ¹³ C de 32 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	76
Figura 60. Espectro no Infravermelho de 40 (KBr).....	77
Figura 61. Espectro UV-visível de 40 (CHCl ₃).....	78
Figura 62. Espectro de RMN ¹ H de 40 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	79
Figura 63. Espectro de RMN ¹³ C de 40 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	80
Figura 64. Espectro no Infravermelho de 52 (KBr).....	81
Figura 65. Espectro UV-visível de 52 (CHCl ₃).....	82
Figura 66. Espectro de RMN de ¹ H de 52 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	83
Figura 67. Espectro de RMN de ¹³ C de 52 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	84
Figura 68. Tentativa de síntese das 4-nitrofenilhidrazonas 41-46 , 48-51 , 55-56 via metodologia I.....	85
Figura 69. Obtenção das 4-nitrofenilhidrazonas hidratadas 58 , 59 , 60 e 61 via metodologia I.	86
Figura 70. Obtenção da 4-nitrofenilhidrazona 51 via metodologia II.....	87
Figura 71. Espectro no Infravermelho de 51 (KBr).....	89
Figura 72. Espectro UV-visível de 51 (CHCl ₃).....	90
Figura 73. Espectro de RMN de ¹ H de 51 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	91
Figura 74. Espectro de RMN de ¹³ C de 51 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	92
Figura 75. Espectro no Infravermelho de 58 (KBr).....	93
Figura 76. Espectro UV-visível de 58 (CHCl ₃).....	94
Figura 77. Espectro de RMN de ¹ H de 58 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	95
Figura 78. Espectro de RMN de ¹³ C de 58 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	95
Figura 79. Espectro no Infravermelho de 61 (KBr).....	97
Figura 80. Espectro UV-visível de 61 (CHCl ₃).....	97

Figura 81. Espectro de RMN de ^1H de 61 (CDCl_3 , 300 MHz).....	98
Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C de 61 (CDCl_3 , 75 MHz).....	99
Figura 83. Compostos submetidos a testes biológicos no intuito de se avaliar suas atividades antioxidante, antibacteriana, antitumoral, anti-inflamatória, antimalária e esquistossomicida.....	140
Figura 84. Estrutura do DPPH antes e após a reação com o antioxidante.....	141
Figura 85. Estruturas da cetona alquilada 23b e das 2,4-dinitrofenilhidrazonas inéditas obtidas nesse trabalho.....	145
Figura 86. Estrutura das 4-nitrofenilhidrazonas inéditas obtidas nesse trabalho...	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análogos da curcumina monocarbonilados utilizados no estudo de avaliação da atividade anti-inflamatória	27
Tabela 2. Dados cristalográficos e parâmetros do refinamento do composto 30 ...	68
Tabela 3. Dados físico-químicos dos análogos de curcumina monocarbonilados 22a-d	102
Tabela 4. Dados dos espectros no IV (KBr) dos compostos 22a-d	102
Tabela 5. Dados dos espectros UV-visível das cetonas 22a-d (CHCl ₃).....	103
Tabela 6. Dados de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) dos compostos 22a-d	104
Tabela 7. Dados de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) dos compostos 22a-d	105
Tabela 8. Dados do espectro no IV (KBr) do composto 22e	106
Tabela 9. Dados dos espectros UV-visível da cetona 22e (CHCl ₃)	106
Tabela 10. Dados do espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) de 22e	107
Tabela 11. Dados do espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) de 22e	107
Tabela 12. Dados do espectro no IV (KBr) do composto 22f	108
Tabela 13. Dados do espectro UV-visível da cetona 22f (CH ₂ Cl ₂).....	108
Tabela 14. Dados do espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆), de 22f (Lee <i>et al.</i> , 2009).....	108
Tabela 15. Dados do espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆), de 22f	109
Tabela 16. Dados do espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆), de 22h	110
Tabela 17. Dados do espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) de 22h	110
Tabela 18. Dados físico-químicos dos aldeídos alquilados 21a-d	111
Tabela 19. Dados de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) dos compostos 21a-d	112
Tabela 20. Dados de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) dos compostos 21a-d	113
Tabela 21. Dados físico-químicos das cetonas alquiladas 23a-d	114
Tabela 22. Dados dos espectros no IV (KBr) dos compostos 23a-d	115
Tabela 23. Dados dos espectros UV-visível dos compostos 23a-d (CHCl ₃).....	116
Tabela 24. Dados de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) dos compostos 23a-d	117
Tabela 25. Dados de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) dos compostos 23a-d	118
Tabela 26. Dados físico-químicos das cetonas heteroaromáticas 27 e 28	119
Tabela 27. Dados dos espectros no IV (KBr) dos compostos 27 e 28	120
Tabela 28. Dados dos espectros UV-visível dos compostos 27 e 28 (CHCl ₃).....	120

Tabela 29. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 27 e 28	120
Tabela 30. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 27	121
Tabela 31. Condições empregadas nas reações de adição nucleofílica para a obtenção das 2,4-dinitrofenilhidrazonas 30-32, 34, 37-40, 52 e 53	123
Tabela 32. Dados físico-químicos das 2,4-dinitrofenilhidrazonas 30-32, 34, 37-40, 52 e 53	124
Tabela 33. Dados dos espectros no IV (KBr) das 2,4-dinitrofenilhidrazonas 30-32, 34, 37-40, 52 e 53	125
Tabela 34. Dados dos espectros UV-visível dos compostos 30-32, 37-40, 52 e 53 (CHCl_3).....	126
Tabela 35. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 30, 31 e 32 .	127
Tabela 36. Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos compostos 30, 31 e 32	128
Tabela 37. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 37-40	129
Tabela 38. Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos compostos 37-40	130
Tabela 39. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos 52 e 53	131
Tabela 40. Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos compostos 52 e 53	132
Tabela 41. Condições empregadas nas reações de adição nucleofílica para a obtenção das 4-nitrofenilhidrazonas 58-61	134
Tabela 42. Dados físico-químicos das 4-nitrofenilhidrazonas 51, 58-61	135
Tabela 43. Dados dos espectros no IV (KBr) das 4-nitrofenilhidrazonas 51, 58-61	135
Tabela 44. Dados dos espectros UV-visível dos compostos 51, 58-61 (CHCl_3).....	136
Tabela 45. Dados do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 51	136
Tabela 46. Dados do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 51	136
Tabela 47. Dados do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 58-61	137
Tabela 48. Dados do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 58-61	138
Tabela 49. Valores de IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$) para a verificação da atividade antioxidante dos compostos 22a, 22b, 22e, 23a-d, 30-31, 37-40, 58-59	143
Tabela 50. Resultados dos ensaios biológicos antituberculose.....	144

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Δ	aquecimento
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
δ	deslocamento químico
desl.	deslocamento
DMF	dimetilformamida
d	duplete
dd	duplete duplo
2,4-DNFH	2,4-dinitrofenilhidrazina
Est.	estiramento
F.F.	faixa de fusão
F.M.	fórmula molecular
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	constante de acoplamento (Hz)
m/v	massa/volume
MHz	megaHertz
M.M.	massa molecular
m	multiplete
4-NFH	4-nitrofenilhidrazina
ν	número de Onda
p.	página
P.F.	ponto de fusão
ppm	partes por milhão
q	quinteto
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono treze
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	simpleto
t.a.	temperatura ambiente
t	tripleto
v/v	volume por volume

SUMÁRIO

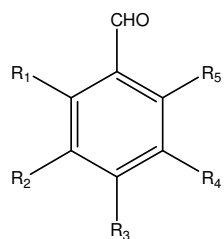
1. INTRODUÇÃO	21
1.1. CURCUMINA E DERIVADOS MONOCARBONILADOS.....	21
1.2. HIDRAZONAS.....	29
2. OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE	35
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
3.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA MONOCARBONILADOS 22a-f , 22h e 23a-d	39
3.1.1. Síntese das cetonas aromáticas 22a-f e tentativa de síntese de 22g	39
3.1.1.1. Caracterização de (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-(difenilpenta)-1,4-dien-3-ona (22a).....	44
3.1.1.2. Caracterização de (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(3',4',5'-trimetoxifenil)penta-1,4- dien-3-ona (22c).....	47
3.1.1.3. Caracterização de (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-nitrofenil)penta-1,4-dien-3-ona (22e).....	50
3.1.1.4. Caracterização de 1,5-bis(2'-nitrofenil)penta-1,5-diidroxi-3-ona (22h)...	53
3.1.2. Síntese dos aldeídos alquilados 21a-d e de suas respectivas cetonas alquiladas 23a-d	55
3.1.2.1. Caracterização de 4-dodeciloxibenzaldeído (21d).....	57
3.1.2.2. Caracterização de (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis-(4'-dodeciloxifenil)penta-1,4-dien-3- ona (23d).....	58
3.1.3. Síntese e caracterização das cetonas heteroaromáticas 27 e 28 e tentativa de síntese da cetona aromática 29	61
3.2. SÍNTESE DAS 2,4-DINITROFENILHIDRAZONAS 30-32 , 34 , 37-40 , 52 E 53 E TENTATIVA DE SÍNTESE DAS 2,4-DINITROFENILHIDRAZONAS 33 E 35	65
3.2.1. Caracterização de (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-(difenilpenta)-1,4-dien-3-ona-2,4- dinitrofenilhidrazona (30).....	67
3.2.2. Caracterização de (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(3',4',5'-trimetoxifenil)penta-1,4-dien- 3-ona-2,4-dinitrofenilhidrazona (32).....	72
3.2.3. Caracterização de (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-dodeciloxifenil)penta-1,4-dien-3- ona-2,4-dinitrofenilhidrazona (40).....	76
3.2.4. Caracterização de (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(tiofen-2'-il)penta-1,4-dien-3-ona-2,4- dinitrofenilhidrazona (52).....	80
3.3. TENTATIVA DE SÍNTESE DAS 4-NITROFENILHIDRAZONAS 41-46 , 48-	

50, 55-56 E SÍNTESE DAS 4-NITROFENILHIDRAZONAS 51, 58-61	84
3.3.1. Caracterização de (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-dodeciloifenil)penta-1,4-dien-3-ona-4-nitrofenilhidrazona (51).....	88
3.3.2. Caracterização de (3 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-difenil-4-penten-1-ol-3-ona-4-nitrofenilhidrazona (58).....	92
3.3.3. Caracterização de 1,5-bis-(4'-dodeciloifenil)pentano-1,5-diol-3-ona-4-nitrofenilhidrazona (61).....	96
4. PARTE EXPERIMENTAL	100
4.1. MATERIAIS E MÉTODOS.....	100
4.2. SÍNTESES E CARACTERIZAÇÕES.....	101
4.2.1. Procedimento geral para a síntese dos análogos de curcumina monocarbonilados: 22a (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-(difenilpenta)-1,4-dien-3-ona; 22b (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona; 22c (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(3',4',5'-trimetoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona e 22d (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-dimetilaminofenil)penta-1,4-dien-3-ona.....	101
4.2.2. Obtenção da (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-nitrofenil)penta-1,4-dien-3-ona (22e).....	106
4.2.3. Obtenção da (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-hidroxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (22f)...	107
4.2.4. Obtenção da 1,5-bis(2'-nitrofenil)penta-1,5-diidroxil-3-ona (22h).....	109
4.2.5. Procedimento geral para a síntese dos aldeídos alquilados 21a-d	110
4.2.6. Procedimento geral para a síntese dos análogos de curcumina monocarbonilados alquilados: 23a (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-octiloifenil)penta-1,4-dien-3-ona; 23b (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-noniloifenil)penta-1,4-dien-3-ona; 23c (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-deciloifenil)penta-1,4-dien-3-ona e 23d (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-bis(4'-dodeciloifenil)penta-1,4-dien-3-ona.....	114
4.2.7. Procedimento geral para a síntese de (1 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1,5-bis(tiofen-2'-il)penta-1,4-dien-3-ona (27) e (1 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1,5-bis(furan-2'-il)penta-1,4-dien-3-ona (28).....	119
4.2.8. Procedimento geral para a síntese das 2,4-dinitrofenilhidrazonas 30-32 , 34 , 37-40 , 52 e 53	132
4.2.9. Procedimento geral para a síntese das 4-nitrofenilhidrazonas 51 , 58-61	133
5. ENSAIOS BIOLÓGICOS	139
6. CONCLUSÕES	145
REFERÊNCIAS	148
APÊNDICE	158

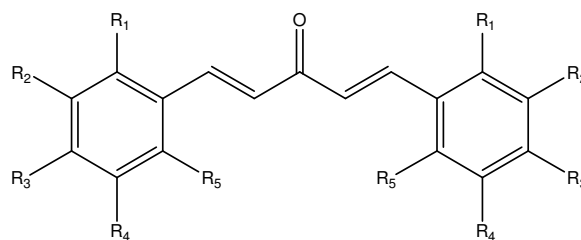
COMUNICAÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS A ESTE TRABALHO

- ✓ Gomes P. R.; Silva C. E.; Oliveira L. F. C.; Valle M. S.; Almeida M. V. "Caracterização espectroscópica de cetonas conjugadas: efeito dos substituintes sobre os espectros eletrônico e vibracional". 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Fortaleza-CE, 30/05/2009 a 02/06/2009.
- ✓ Gomes P. R.; Valle M. S.; Almeida M. V.; Couri M. R. C. "Síntese e caracterização de novos análogos de curcumina e de suas respectivas dinitrofenilhidrazonas". 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindoia-SP, 28/05/2010 a 31/05/2010.

RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO



21a-d



22a-f; 23a-d

21a: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = O(CH_2)_7CH_3$

21b: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = O(CH_2)_8CH_3$

21c: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = O(CH_2)_9CH_3$

21d: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = O(CH_2)_{11}CH_3$

22a: $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$

22b: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = OMe$

22c: $R_1=R_5=H$; $R_2=R_3=R_4 = OMe$

22d: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = N(Me)_2$

22e: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = NO_2$

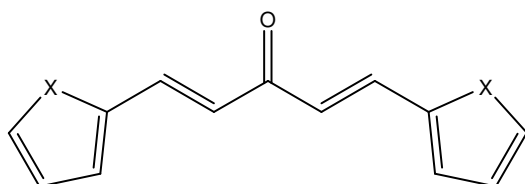
22f: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = OH$

23a: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = O(CH_2)_7CH_3$

23b: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = O(CH_2)_8CH_3$

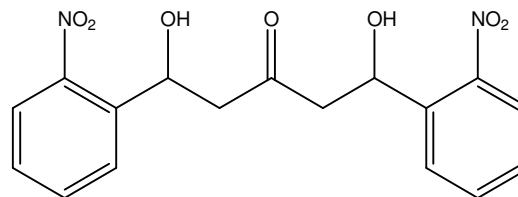
23c: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = O(CH_2)_9CH_3$

23d: $R_1=R_2=R_4=R_5=H$; $R_3 = O(CH_2)_{11}CH_3$

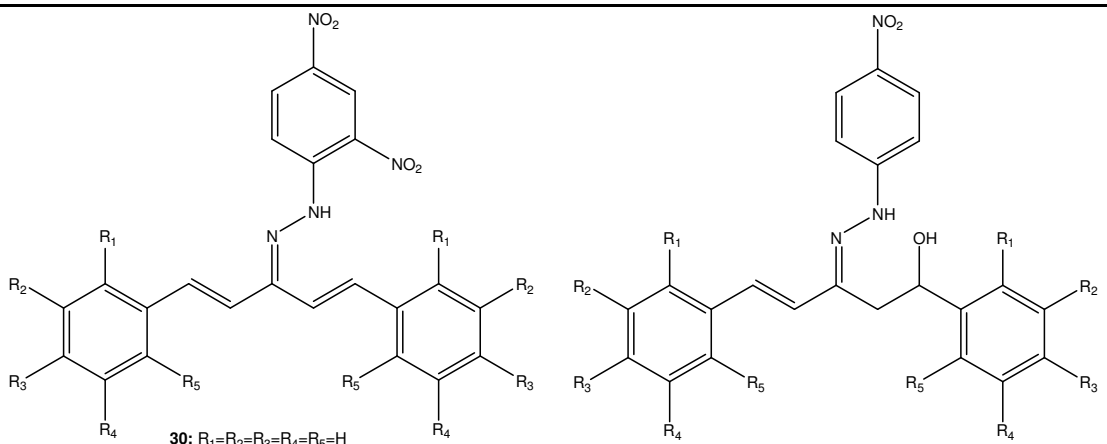


27: $X = S$

28: $X = O$



22h



30: $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$

31: $R_1=R_2=R_4=R_5=H; R_3=OMe$

32: $R_1=R_5=H; R_2=R_3=R_4=OMe$

34: $R_1=R_2=R_4=R_5=H; R_3=NO_2$

37: $R_1=R_2=R_4=R_5=H; R_3=O(CH_2)_7CH_3$

38: $R_1=R_2=R_4=R_5=H; R_3=O(CH_2)_8CH_3$

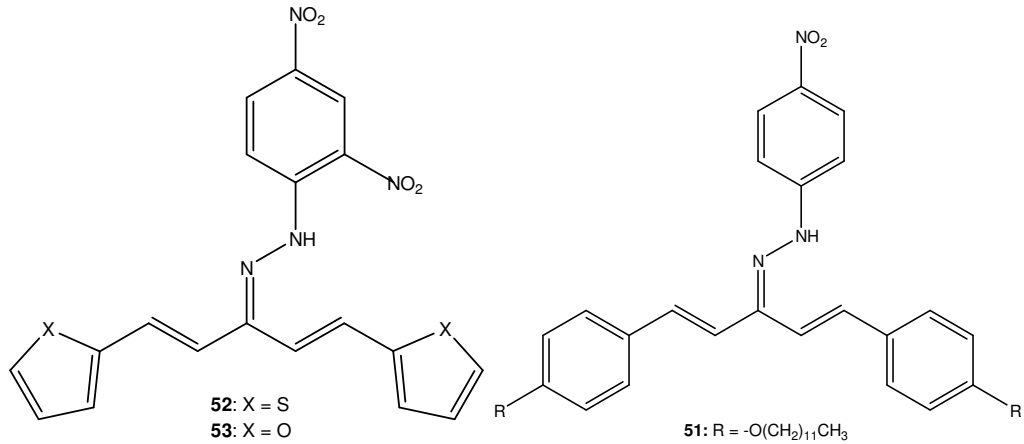
39: $R_1=R_2=R_4=R_5=H; R_3=O(CH_2)_9CH_3$

40: $R_1=R_2=R_4=R_5=H; R_3=O(CH_2)_{11}CH_3$

58: $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$

59: $R_1=R_2=R_4=R_5=H; R_3=OCH_3$

60: $R_1=R_5=H; R_2=R_3=R_4=OCH_3$



52: $X=S$
53: $X=O$

51: $R = -(CH_2)_{11}CH_3$

61: $R = O-(CH_2)_{11}CH_3$

1 INTRODUÇÃO

1.1. Curcumina e derivados monocarbonilados.

A cúrcuma é uma planta turmérica (**Figura 1**) de nome científico *Curcuma longa* L., pertencente à família Zingiberaceae, originária do Sul e Sudoeste da Ásia e extensivamente cultivada na Índia e na China. Este turmérico é popularmente conhecido no Brasil por curry, açafrão, açafrão da Índia, açafrão da terra, gengibre dourado e mangarataia. Pode ser cultivada praticamente em locais que apresentam climas tropical e subtropical. A cultura foi introduzida no Brasil nos anos 80, resultando em boa produtividade - 8 a 12 toneladas por hectare (Cecílio Filho *et al.*, 2000; Pereira & Stringheta, 1998; Scartezzini & Speroni, 2000).



Figura 1. Planta turmérica *Curcuma longa* e pó extraído do rizoma (fontes: http://www.geocities.ws/gil_de_almeida/temperos/Temperos.html e des-cancer-and.blogspot.com, acessados em 02/12/2010).

O rizoma desta planta é rico em compostos fenólicos benéficos, como os curcuminóides. Estes estão quimicamente relacionados ao seu principal componente, a curcumina (1) (**Figura 2**). A partir deste rizoma também são isolados os principais análogos da curcumina: bisdesmetoxicurcumina (2) e desmetoxicurcumina (3), cujas estruturas químicas estão demonstradas na **Figura 2**. Os produtos da cúrcuma comercialmente disponíveis (cúrcuma em pó, óleo-resina e

curcumina purificada) contêm 77% de curcumina, 17% de desmetoxicurcumina e 3% de bisdesmetoxicurcumina (Anand *et al.*, 2008, Shishodia *et al.*, 2007; Mesa *et al.*, 2000). Um curcuminóide menos conhecido e que também está presente no rizoma da planta é o ciclocurcumina (4).

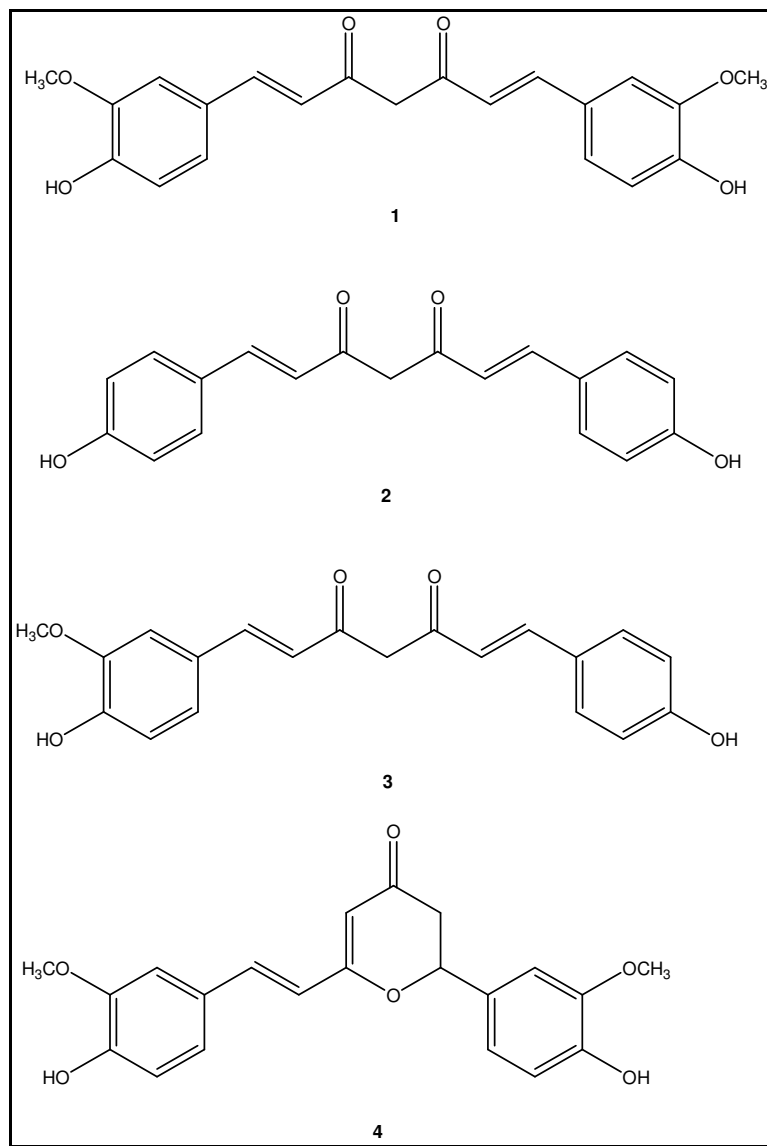


Figura 2. Estrutura química da curcumina (1), bisdesmetoxicurcumina (2), desmetoxicurcumina (3) e ciclocurcumina (4) (Anand *et al.*, 2008).

A curcumina, [1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] (composto 1, **Figura 2**), uma especiaria de coloração amarela usada como corante

de alimentos, é um antioxidante natural que possui a capacidade de sequestrar os radicais livres e inibir a peroxidação lipídica, agindo na proteção celular das macromoléculas celulares, incluindo o DNA, dos danos oxidativos (Bianchi & Antunes, 1999).

A curcumina foi isolada pela primeira vez em 1815 por Vogel e Pelletier e obtida na forma cristalina em 1870 por Daube (Goel *et al.*, 2008). A estrutura da curcumina foi descrita por Lampe e Milobedeska em 1910, e foi amplamente utilizada na medicina oriental tradicional para curar desordens biliares, anorexia, diabetes, desordem hepática, reumatismo e sinusite (Strimpakos & Sharma, 2008; Aggarwal *et al.*, 2006).

Uma pesquisa feita na “*Web of Science*” indicou que entre 1949 e 2010 foram publicados mais de 5200 trabalhos sobre a curcumina e seus diversos análogos, dos quais cerca de 1450 trabalhos foram publicados nos últimos dois anos.

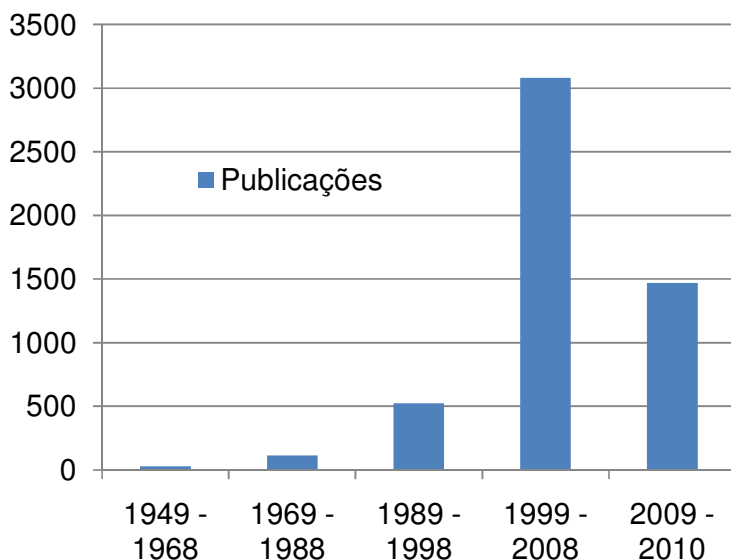


Figura 3. Produtividade científica sobre a curcumina e seus análogos entre os anos de 1949 e 2010 (fonte: *Web of Science*, acessado em 01/12/2010).

Utilizada desde a antiguidade na medicina e gastronomia tradicional do oriente, a curcumina vem se tornando importante para a ciência moderna no combate a vários problemas de saúde humana, despertando grande interesse nos

pesquisadores devido as mais variadas atividades biológicas que apresenta, tais como:

- Inibição da agregação plaquetária (Srivastava, Bordia & Verma, 1995);
- Supressão de trombose e infarto do miocárdio (Nirmala & Puvanakrishnan, 1996);
- Inibição da replicação de HIV (Sui *et al.*, 1993; Mazumder *et al.*, 1995 e 1997);
- Prevenção da formação de catarata (Awasthi *et al.*, 1996);
- Diminuição do risco cardiovascular (Miquel *et al.*, 2002);
- Supressão de sintomas associados a esclerose múltipla (Natarajan & Bright, 2002), doença de Alzheimer (Masoumi *et al.*, 2009) e artrite reumatóide (Fuchs *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2009);
- Atividade antiproliferativa (Fuchs *et al.*, 2009);
- Ação inibitória sobre a atividade da proteína-kinase C, determinando um importante potencial terapêutico no tratamento do diabetes (Balasubramanyam *et al.*, 2003; Fuchs *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2009);
- Atividade inibitória da enzima ciclo-oxigenase (COX) e no metabolismo do ácido araquidônico (Fornier & Gordon, 2000; Handler *et al.*, 2007);
- Atividade antimutagênica (Araújo & Leon, 2001; Shukla *et al.*, 2002);
- Atividade antitirosinase (Lee *et al.*, 2009);
- Atividade antiprotozoária (Araújo *et al.*, 1999);
- Atividade antifúngica (Apisariyakul *et al.*, 1995);
- Atividade anti-inflamatória (Araújo & Leon, 2001; Balasubramanyan, 2003; Strimpakos & Sharma, 2008);
- Atividade antioxidante (Aggarwal *et al.*, 2006; Strimpakos & Sharma, 2008);
- Atividade antitumoral (Duvoix *et al.*, 2005; Shishodia, Chaturvedi, Aggarwal, 2007; Dhillon *et al.*, 2008; Goel *et al.*, 2008).

Muitos dos compostos utilizados no tratamento das mais variadas doenças humanas são oriundos de produtos naturais, de origem animal ou vegetal. Muitas delas já são sintetizadas em laboratório, com a finalidade de aumentar a quantidade de produto disponível para testes, ou então modificadas, para melhorar algumas de suas propriedades.

Estudos relacionando estrutura e atividade da curcumina e de seus análogos têm sido realizados a fim de se desenvolverem moléculas com melhores atividades. Tais estudos têm mostrado a importância da presença de dois anéis fenólicos na estrutura destes derivados, bem como o padrão de substituição dos mesmos, o que possibilita a variedade de atividades farmacológicas que apresentam (Weber *et al.*, 2005, Chandru *et al.*, 2007; Liang *et al.*, 2008). Na literatura, encontram-se vários trabalhos que envolvem a síntese e avaliação biológica de análogos de curcumina com ênfase em estudos relacionados com as propriedades quimioterápicas e quimiopreventivas para o tratamento de vários tipos de câncer (Youssef *et al.*, 2004; Adams *et al.*, 2004; Chandru *et al.*, 2007; Cen *et al.*, 2009; Appiah-Opong *et al.*, 2008), além das atividades anti-inflamatória (Liang *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2009), antioxidante (Youssef *et al.*, 2004; Weber *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2009), antitirosinase (Lee *et al.*, 2009), antiangiogênese (Adams *et al.*, 2004; Chandru *et al.*, 2007) e inibitória das enzimas HIV-1 integrase (Mazumder *et al.*, 1997), ciclo-oxigenase (Handler *et al.*, 2007), α -glicosidase (Du Z-Y. *et al.*, 2006) e aldose redutase (Du Z-Y. *et al.*, 2006).

Chandru e colaboradores (2007) sintetizaram quatro análogos de curcumina monocarbonilados (**Figura 4**) e investigaram o efeito antitumoral e antiangiogênese dos mesmos, em um estudo com células tumorais Ehrlich ascites. Os resultados demonstraram que estes compostos apresentaram atividades antitumoral e antiangiogênese equivalentes ou melhores comparados à curcumina.

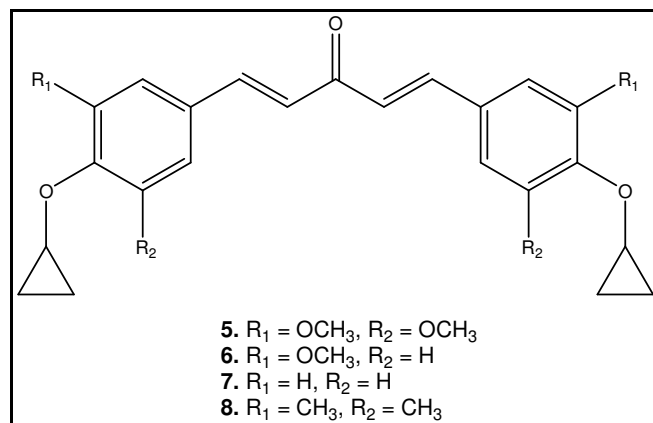


Figura 4. Análogos de curcumina monocarbonilados que apresentaram atividades antitumoral e antiangiogênese (Chandru *et al.*, 2007).

Cen e colaboradores (2009) relataram que os análogos **GO-Y030**, **FLLL-11** e **FLLL-12** (Figura 5), demonstraram ser mais potentes que a curcumina na prevenção do desenvolvimento de linhagens de células de câncer colorretal e apoptose (morte programada de células). Entretanto, os compostos **FLLL-11** e **FLLL-12** apresentaram toxicidade de até 200 vezes maior que a curcumina em linhagens de células de câncer colorretal.

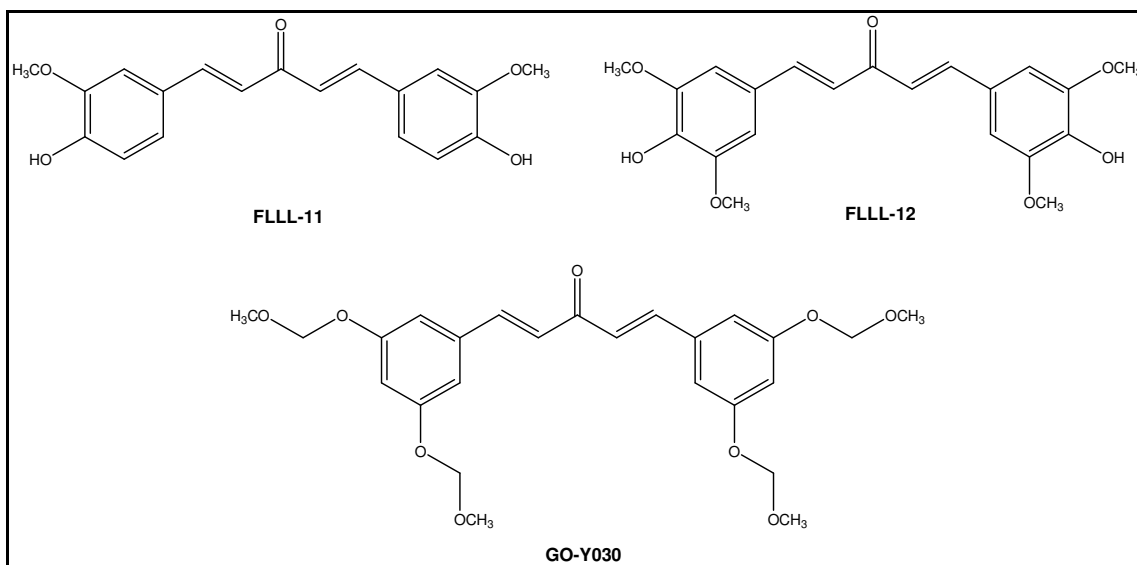
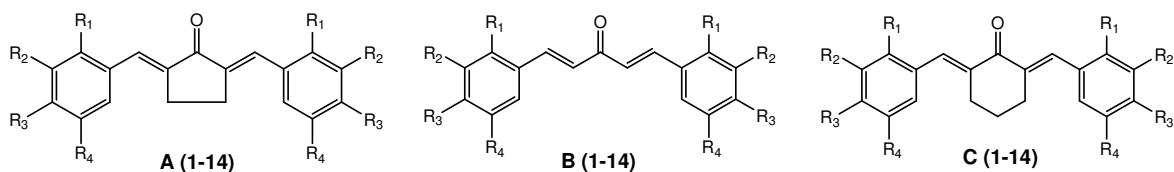


Figura 5. Estrutura química dos compostos **FLLL-11**, **FLLL-12** e **GO-Y030** (Cen *et al.*, 2009).

patogênese de várias doenças, incluindo câncer, arteriosclerose, diabetes, artrite reumatóide e doenças inflamatórias intestinais (Liang *et al.*, 2008; Krishnamoorthy & Honn, 2006). A curcumina tem apresentado efeitos benéficos na inibição de citocinas, como fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), que são mediadoras de processos inflamatórios. Porém, como barreira limitante tem-se o pobre perfil farmacocinético e credita-se isso à presença do grupo β -dicetona da molécula de curcumina, que faz com que ocorra um rápido metabolismo e baixa absorção da substância. Baseado nisto, Liang e colaboradores (2008) sintetizaram novos compostos com estruturas mais estáveis para que fossem avaliadas suas atividades anti-inflamatórias *in vitro* (**Tabela 1**). A maioria dos compostos demonstrou aumento da inibição do TNF- α e IL-6 em macrófagos. Os análogos sintetizados foram ciclopentanonas (**A**), 1,5-diaril-1,4-pentadieno-3-onas (**B**) e ciclohexanonas (**C**).

Tabela 1. Análogos da curcumina monocarbonilados utilizados no estudo de avaliação da atividade anti-inflamatória (Liang *et al.*, 2008).



Composto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	H	H	OH	H
2	H	OCH ₃	OH	H
3	Br	H	H	H
4	F	CF ₃	H	H
5	H	Br	H	H
6	H	H	F	H
7	H	H	OCH ₂ CH ₃	H
8	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
9	H	H		H
10	H	H	N(CH ₃) ₂	H
11	H	OCH ₃		H
12	H	H	OCH ₂ CH=CH ₂	H
13	H	OCH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	H
14	H	H		H

Os compostos derivados da ciclohexanona **C** foram mais efetivos na inibição da produção das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 em células macrófagos J774A,1 do que os derivados da ciclohexanona **A** e acetona **B**.

Os compostos **B2** e **C2** apresentaram maior capacidade de inibição do TNF- α e IL-6 do que a curcumina, sendo este fato atribuído a presença de substituintes no anel aromático, bem como o posicionamento dos grupos metoxi e OH nas posições *meta* e *para*. Já o composto **A14**, que possui o substituinte 3-(dimetilamino)propoxila, mostrou um efeito inibitório na produção de TNF- α similar à curcumina, porém este foi mais potente na inibição da produção do IL-6 (Liang *et al.*, 2008).

Lee e colaboradores (2009) também sintetizaram compostos similares aos do trabalho de Liang, com o intuito de avaliar as propriedades anti-inflamatória, antioxidante e antitirozinase dos mesmos. Um dos objetivos foi averiguar a capacidade destes compostos na inibição da produção de NO (óxido nítrico), que é um radical livre altamente tóxico e reativo gerado pelo óxido nítrico sintase (NOS). Neste estudo, demonstrou-se que os compostos **9**, **10** e **11** (**Figura 6**) foram mais ativos na inibição da produção de NO (óxido nítrico) em células macrófagos RAW 264,7. A presença dos anéis fenílicos 2,5-dimetoxilados nos compostos **10** e **11** e os anéis fenílicos 2-hidroxilados presentes no composto **9** foram atribuídos como um dos fatores principais que contribuíram para a propriedade anti-inflamatória destes compostos.

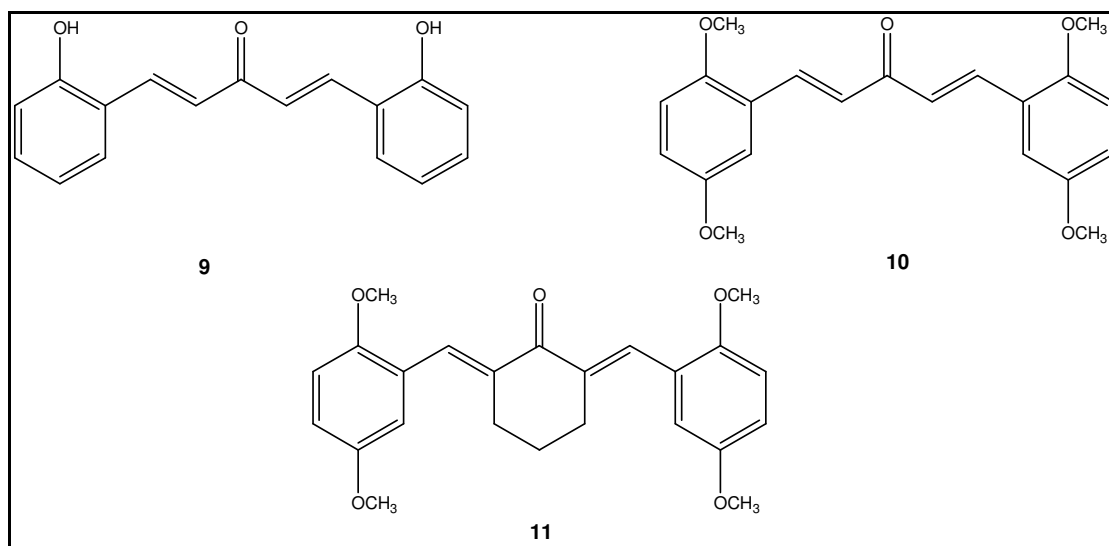


Figura 6. Análogos da curcumina monocarbonilados que apresentaram atividade anti-inflamatória (Lee *et al.*, 2009).

Youssef e colaboradores (2004) e Weber e colaboradores (2005) sintetizaram diversos análogos de curcumina que apresentaram atividade antioxidante similar ou melhor do que a curcumina (**Figura 7**). Estudos apontam que a presença de anéis fenólicos com hidroxilas nas posições *orto* e *para* e a presença de hidrogênios metilênicos foram de suma importância para o alcance de atividade.

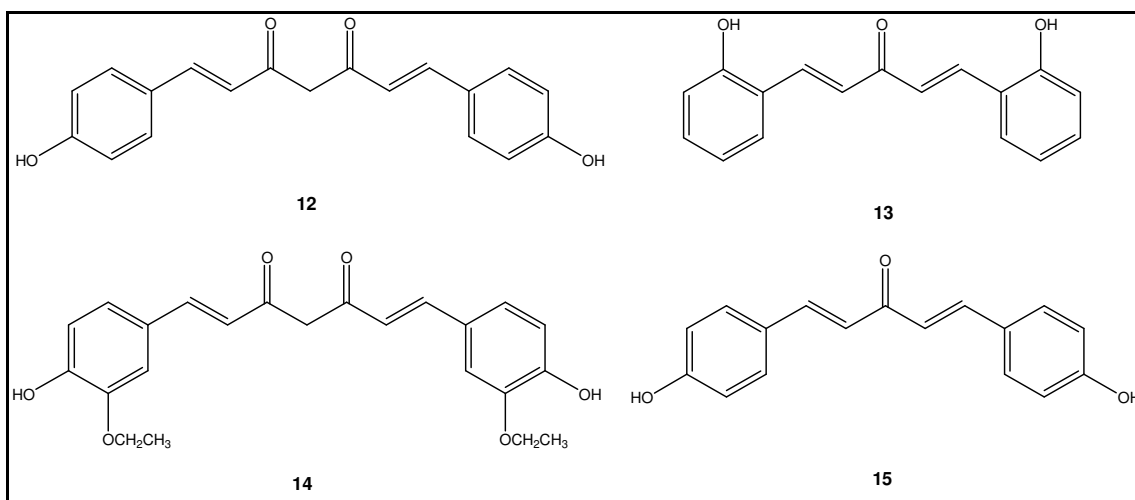


Figura 7. Análogos da curcumina que apresentaram atividade antioxidante (Youssef *et al.*, 2004; Weber *et al.*, 2005).

1.2. Hidrazonas

As hidrazonas são derivados nitrogenados de aldeídos e cetonas que apresentam dois átomos de nitrogênio interconectados, sendo preparadas por meio de reações de adição nucleofílica a compostos carbonilados (**Figura 8**) (Costa *et al.*, 2003).

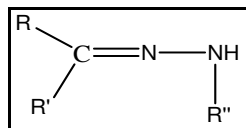


Figura 8. Estrutura química do grupo funcional hidrazona.

Uma pesquisa feita na “*Web of Science*” indicou que entre 1945 e 2010 foram publicados mais de 9000 trabalhos sobre a síntese de hidrazonas, dentre os quais cerca de 2300 trabalhos foram publicados nos últimos cinco anos. Importante

destacar o fato de que no período de 1945 e 2010 foram publicados cerca de 1000 trabalhos sobre fenilhidrazonas, sendo 313 sobre a síntese de 2,4-dinitrofenilhidrazonas e apenas 50 trabalhos sobre a síntese de 4-nitrofenilhidrazonas.

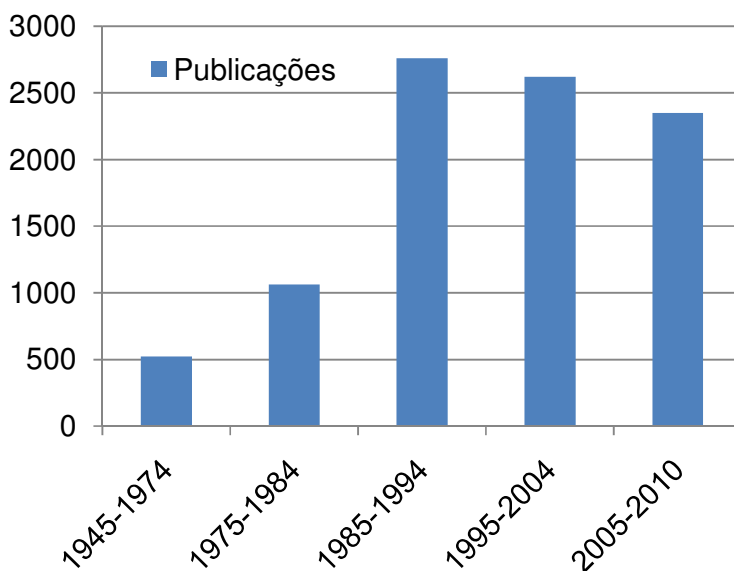


Figura 9. Produtividade científica sobre hidrazonas entre os anos de 1945 e 2010 (fonte: *Web of Science*, acessado em 01/12/2010).

As hidrazonas apresentam numerosas aplicações. São largamente utilizadas como intermediários sintéticos na análise qualitativa de grupamentos carbonila (identificação de aldeídos e cetonas) (Pacansky *et al.*, 1990). Na indústria são empregadas como plastificantes, estabilizadores de polímeros, antioxidantes e iniciadores de polimerização. Biologicamente atuam como herbicidas, inseticidas e estimulantes de crescimento de plantas. Por sua capacidade quelante, são usadas na extração e determinação espectroscópica de certos metais de transição (Sreeja, 2003). Além disso, estes compostos têm sido investigados pela sua capacidade de complexar com o ferro, sendo potenciais fármacos para o tratamento de talassemia (doença sanguínea de natureza hereditária) (Randford *et al.*, 1998).

A função hidrazona também consiste no grupo farmacofórico de inúmeras substâncias que apresentam atividades antitrombótica (Barreiro *et al.*, 2002), analgésica (Barreiro *et al.*, 2002; Lima *et al.*, 2000), anticonvulsivante (Ragavendran *et al.*, 2007; Vinuelas-Zahínos *et al.*, 2008; Küçükgüzel *et al.*, 2000), antimicrobiana

(Rollas & Küçükgülzel, 2007); Küçükgülzel *et al.*, 2000), antidepressivo (Ergenç *et al.*, 1998), antiplaquetária (Fraga *et al.*, 2000), dentre outros.

Hidrazonas constituem uma importante classe de substâncias biologicamente ativas que têm chamado a atenção devido à sua vasta aplicação farmacológica, incluindo atividades antitumoral (Morgan *et al.*, 2002 e 2003; Rodriguez-Argüeles *et al.*, 2004; Ainscough *et al.*, 1998), antituberculose (Özdemir *et al.*, 2010), anti-inflamatória (Todeschini *et al.*, 1998; Barreiro *et al.*, 2002) e antimalária (Walcourt *et al.*, 2004; Gemma *et al.*, 2006).

A busca por drogas antitumorais levou a descoberta de várias hidrazonas que apresentaram esta atividade. Como exemplo, tem-se o composto 4,4'-diidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenilhidrazona (**A-007**), que apresentou significativa atividade antitumoral nos ensaios em fases I / II anticâncer (**Figura 10**). Os testes foram realizados contra leucemia (em células HH), câncer de mama, pulmão, ovário, cólon e melanoma (Morgan *et al.*, 2002 e 2003).

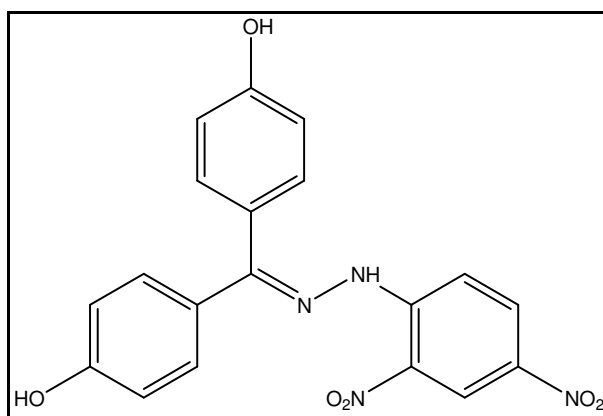


Figura 10. Estrutura química do composto **A-007**.

Morgan e colaboradores (2003) também descreveram a síntese de diversos análogos do composto **A-007** e os submetem a ensaios biológicos para a verificação da atividade antitumoral dos mesmos. Neste trabalho, a maioria dos análogos apresentou melhores atividades se comparado ao composto **A-007**. Dentre eles, os compostos **16**, **17** e **18** (**Figura 11**) se destacaram nos ensaios biológicos. Em células de câncer de ovário, por exemplo, os compostos **16** e **17** apresentaram valores de IC₅₀ iguais a 0,03 µg/mL e 0,05 µg/mL, respectivamente, valores estes considerados inferiores à atividade do composto **A-007** (IC₅₀ = 12,3 µg/mL). O composto **18** apresentou-se como o composto mais ativo contra câncer de pulmão,

com $IC_{50} = 0,007 \mu\text{g/mL}$. Nos ensaios biológicos realizados, os compostos com valores de IC_{50} menores que $0,1 \mu\text{g/mL}$ são considerados como potenciais agentes antitumorais.

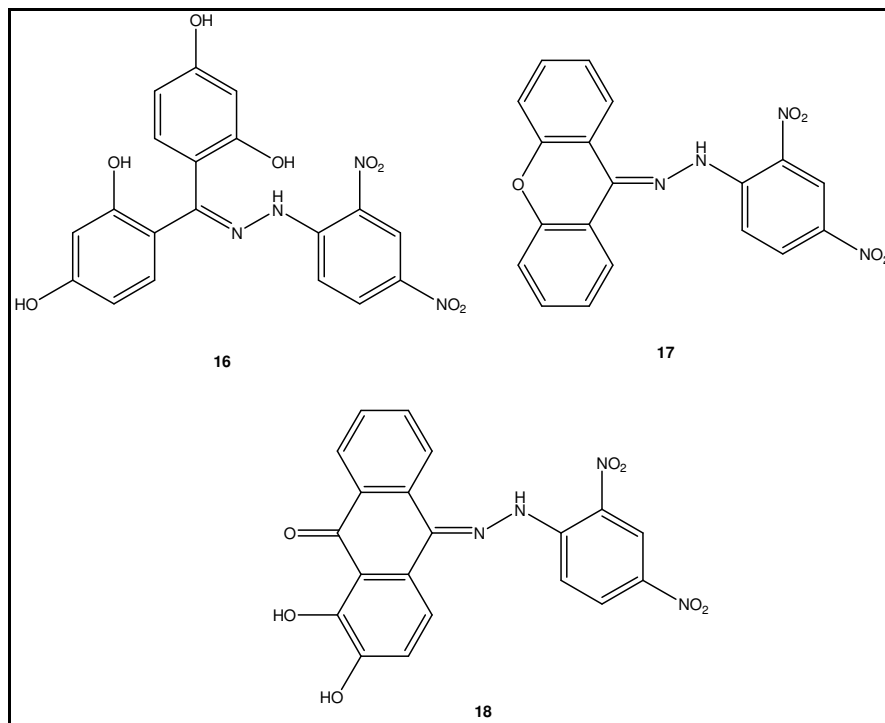


Figura 11. Estrutura química dos compostos **16**, **17** e **18**, que apresentaram atividade antitumoral (Morgan *et al.*, 2003).

O composto **19** (**Figura 12**) foi testado contra *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, apresentando valores de IC_{50} e IC_{90} de $3,072 \mu\text{g/mL}$ e $3,358 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. Segundo a literatura qualquer valor de IC_{90} menor ou igual a $10 \mu\text{g/mL}$ é considerado ativo contra *M. tuberculosis* (Özdemir *et al.*, 2010).

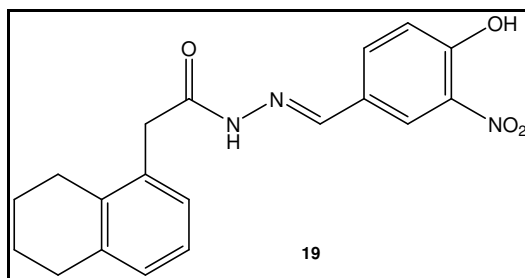


Figura 12. Estrutura química do composto **19**.

Todeschini e colaboradores (1998) sintetizaram derivados de 2-piridilarilhidrazonas e averiguaram as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antiplaquetária destes compostos. O composto que apresentou atividade anti-inflamatória mais significativa foi o derivado 2-(2-formilfuril)piridilhidrazona **20** (**Figura 13**), que apresentou 79% de inibição da pleurisia (inflamação das pleuras pulmonares), na dose de 80,1 $\mu\text{mol/kg}$.

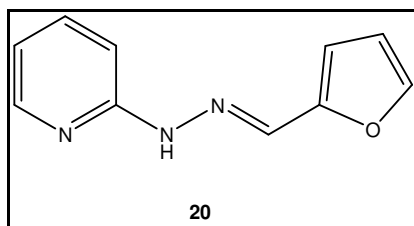


Figura 13. Estrutura química do composto **20**.

Compostos derivados de hidrazona que apresentaram promissora atividade antimalária têm sido relatados na literatura. Como exemplo pode-se citar o composto **21**, descrito por Walcourt e colaboradores (2004) e o composto **22**, descrito por Gemma e colaboradores (2006) (**Figura 14**).

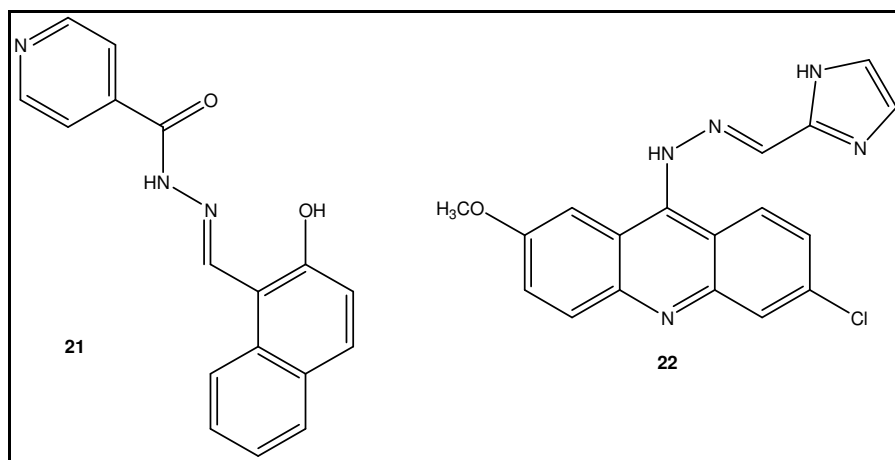


Figura 14. Estrutura química dos compostos **21** e **22**.

Atualmente uma das maiores preocupações na área da saúde é o aumento dos microorganismos resistentes aos fármacos conhecidos. Diante disto, é evidente que há, constantemente, uma grande necessidade de desenvolvimento de novos

compostos com atividade biológica. Nesse sentido, as hidrazonas são estudadas e representam uma classe de substâncias que possuem uma ampla variedade de atividades biológicas, o que justifica a necessidade de maior conhecimento das potencialidades e limitações destes compostos.

Com posse destas informações, torna-se interessante sintetizar análogos de curcumina e fenilhidrazonas na busca por protótipos de novos fármacos. É importante ressaltar que a presença de grupos nitroaromáticos nas fenilhidrazonas pode ser de suma importância, uma vez que os mesmos podem ser importantes para um melhor perfil de atividades. Existem evidências de que as propriedades eletroquímicas de nitro compostos podem estar correlacionadas com o efeito farmacológico desses compostos, uma vez que estes podem sofrer redução enzimática *in vivo*, produzindo espécies tóxicas que, subsequentemente, causam danos ao DNA das bactérias (Fontes *et al.*, 2004; Almeida *et al.*, 2001; Guerra *et al.*, 2005). O grupo nitro está presente ainda em várias substâncias usadas como antitumorais, tripanocidas, fungicidas, antivirais e antiparasitários (Almeida *et al.*, 2001; Guerra *et al.*, 2005).

2 OBJETIVOS E PLANO DE SÍNTESE

A necessidade do desenvolvimento de novos fármacos mais efetivos contra algumas patologias ainda sem tratamento adequado ou que possam substituir os existentes, porém a custos menores e dotados de menores efeitos adversos, tem impulsionado a comunidade científica a novas e incessantes pesquisas nesta área.

Nesse contexto, este trabalho teve como propostas a síntese, caracterização e avaliação antitumoral, antioxidante e antibacteriana de derivados monocarbonilados da curcumina bem como das suas respectivas 2,4-dinitrofenilhidrazonas e 4-nitrofenilhidrazonas (**Figuras 15, 16 e 17**). Como meta geral, pretendeu-se estudar a relação estrutura – atividade dos compostos sintetizados no que tange à interferência do tamanho da cadeia carbônica e modificação estrutural dos substituintes, tais como: introdução no anel aromático de grupos doadores e retiradores de elétrons nos compostos **22a-g** (-OH, -OCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂); introdução de cadeias alifáticas de 8, 9, 10 e 12 carbonos na posição C4 dos anéis aromáticos, via síntese de aldeídos alquilados **21a-d** a partir do *p*-hidroxibenzaldeído **20f** (**Figura 15**; p. 36); presença de um ou dois grupos nitro nas posições C2 e C4 do anel aromático da porção hidrazona (**Figuras 16 e 17**; p. 37 e 38). Estudos mostram que compostos derivados de hidrazonas contendo em sua estrutura anéis heterocíclicos apresentam diversas atividades biológicas (Rollas & Küçükgüzel, 2007). Dessa forma, planejou-se a síntese de derivados de curcumina e suas respectivas fenilhidrazonas substituindo-se o anel aromático por anéis heterocíclicos aromáticos, tais como furano, tiofeno e piridina com o intuito de se averiguar a influência destes na atividade antitumoral, antioxidante e antibacteriana (**Figuras 15 e 17**).

Conforme mostrado na **Figura 15** (p. 36) planejou-se, inicialmente, a síntese das cetonas aromáticas **22a-g**, cetonas alquiladas **23a-d** e cetonas heteroaromáticas **27-29**. Estas cetonas poderiam ser obtidas por meio de reações de condensação aldólica envolvendo a acetona e diferentes aldeídos aromáticos substituídos (**20a-g**), aldeídos alquilados previamente preparados (**21a-d**), além dos aldeídos heretoaromáticos tiofeno carboxialdeído **24**, furano carboxialdeído **25** e piridina carboxialdeído **26** (Rezende, Pizarro, Millán, 2007; Hasegawa *et al.*, 2005; Rule *et al.*, 1995).

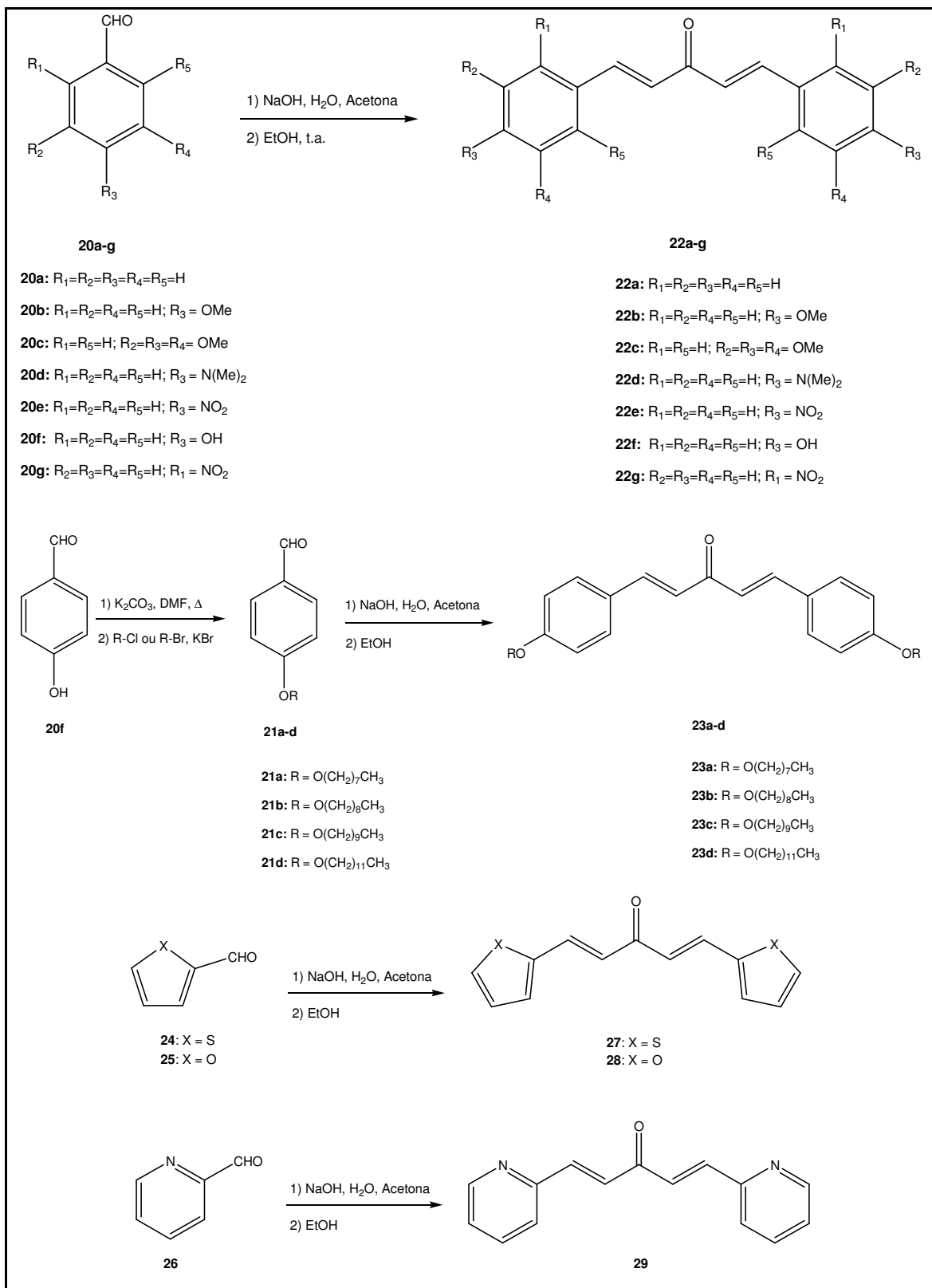


Figura 15. Plano de síntese para a obtenção dos aldeídos alquilados **21a-d** e análogos de curcumina monocarbonilados **22a-g**, **23a-d** e **27-29**.

Posteriormente, todos os análogos de curcumina sintetizados seriam submetidos a reações de adição nucleofílica utilizando como reagentes soluções ácidas de 2,4-dinitrofenilhidrazina e 4-nitrofenilhidrazina para fornecer as respectivas fenilhidrazonas **30-57** (Rogana, Pereira & Ferreira, 1968; Rezende, Pizarro & Millán, 2007) (Figuras 16 e 17).

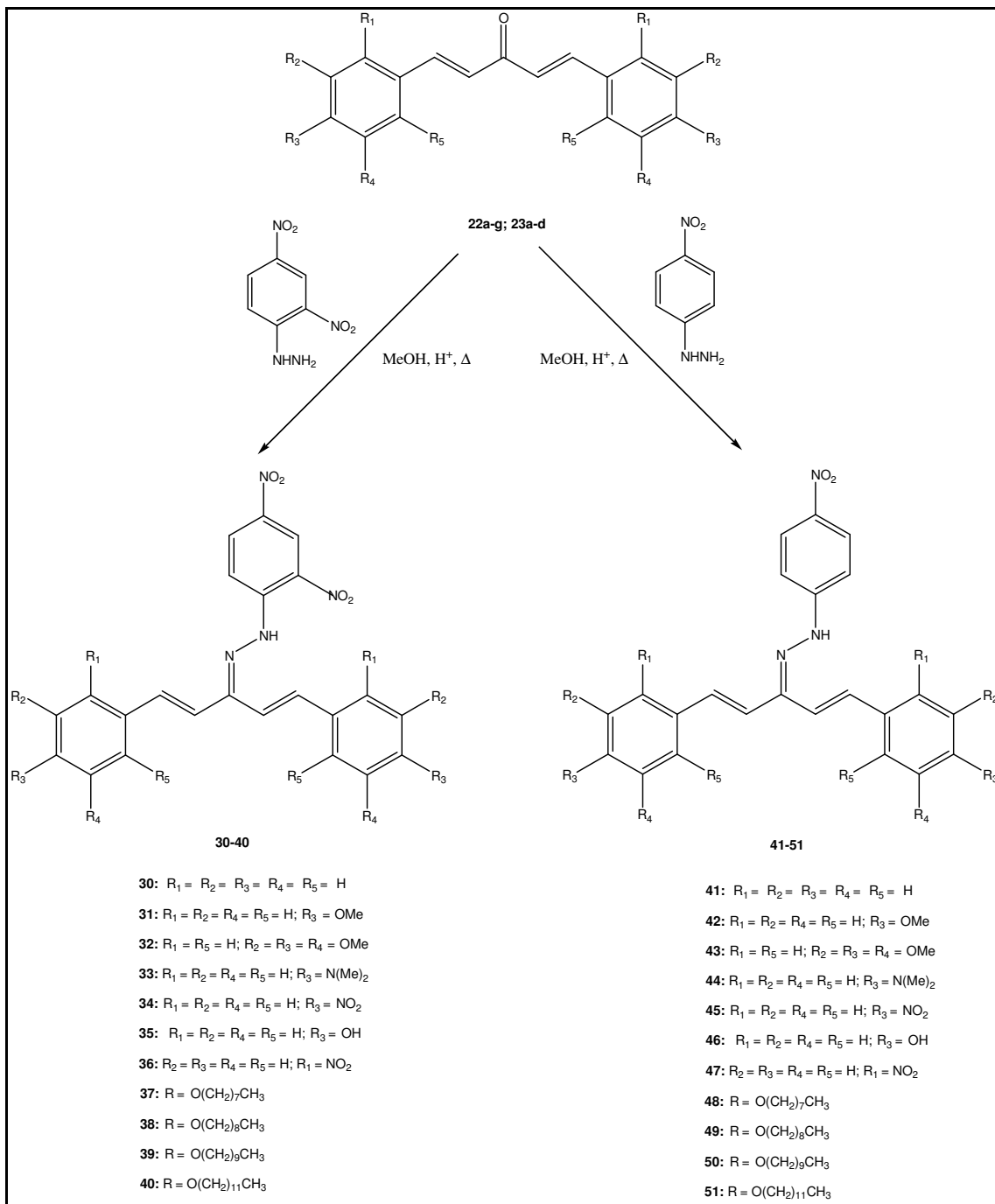


Figura 16. Plano de síntese para a obtenção das fenilhidrazonas **30-51**.

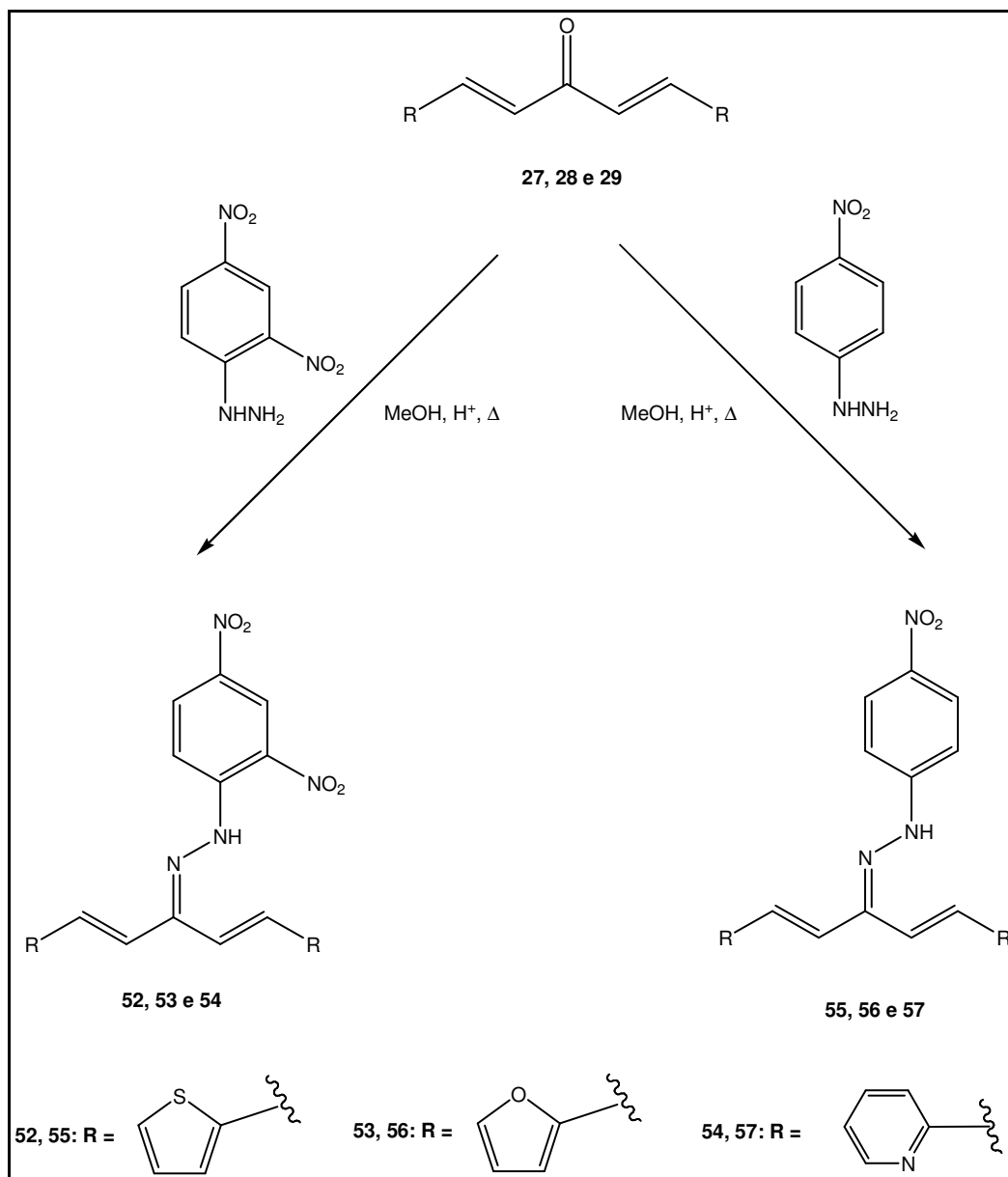


Figura 17. Plano de síntese para a obtenção das fenilhidrazonas heteroaromáticas **52-57**.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Todas as reações foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada. Os produtos sintetizados foram purificados por métodos usuais em Química Orgânica (Cromatografia e Recristalização). A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi feita com base nas propriedades físico-químicas, nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C , nos espectros no Infravermelho e UV-visível. Devido à semelhança estrutural entre alguns compostos, será discutida em cada etapa apenas os espectros de alguns compostos.

Por razões didáticas, utilizou-se neste capítulo e na parte experimental do presente trabalho as numerações ilustradas nos compostos para descrever as caracterizações dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C . Importante ressaltar que os números citados podem não corresponder aos números utilizados na nomenclatura IUPAC.

3.1. Síntese e caracterização de análogos de curcumina monocarbonilados 22a-f, 22h e 23a-d.

3.1.1. Síntese das cetonas aromáticas 22a-f, 22h e tentativa de síntese de 22g.

Inicialmente, foi proposto neste trabalho a preparação das cetonas **22a-g** (**Figura 15**, p. 36).

Conforme planejado (**Figura 15**, p. 36), as cetonas aromáticas **22a-d** foram preparadas através da reação de condensação aldólica em meio básico (Rezende *et al.*, 2007). Para a síntese destas cetonas, os aldeídos aromáticos benzaldeído **20a**, *p*-metoxibenzaldeído **20b**, 3,4,5-trimetoxibenzaldeído **20c** e *p*-dimetilaminobenzaldeído **20d** foram condensados com a acetona na presença de uma solução hidroalcoólica de NaOH, a temperatura ambiente. Os produtos foram obtidos com rendimentos variados (44-98%), sob a forma de sólido e com faixas de fusão coerentes com os dados da literatura (**Tabela 3**, p. 102). As cetonas **22a**, **22b** e **22d** foram purificadas por recristalização em hexano/AcOEt na proporção de 3:1 v/v e a cetona **22c** foi purificada por recristalização em EtOH a 60 °C.

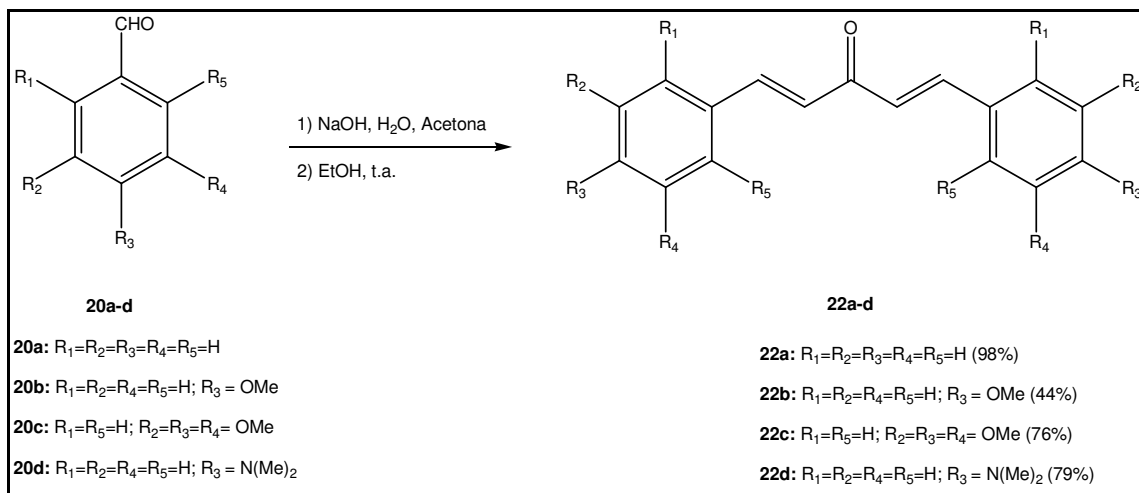


Figura 18. Síntese das cetonas aromáticas **22a-d** (Rezende *et al.*, 2007).

Os compostos **22e-g** não foram obtidos através desta metodologia, uma vez que foi observado por CCD para estas reações uma mistura complexa de produtos. Na tentativa de obtenção do composto **22g**, foi observado a formação de uma quantidade excessiva de um sólido que, solubilizado em EtOH a quente, apresentava apenas uma mancha fluorescente característica de derivados da dibenzalacetona (**22a**). Entretanto, ao verificar seu espectro de RMN de ¹H, constatou-se que o composto desejado não foi obtido.

Considerando-se que esta tentativa de síntese não conduziu à formação das cetonas aromáticas desejadas **22e-g**, e que as mesmas se encontram descritas na literatura, optou-se por modificar a metodologia sintética.

Rezende e colaboradores (2007) descreveram um procedimento alternativo envolvendo a síntese de uma *p*-nitrochalcona, através da condensação entre *p*-nitrobenzaldeído e acetofenona utilizando Na₂CO₃, água destilada e temperatura reacional de 100° C, gerando o produto desejado com 90% de rendimento. Deste modo, seguindo esta mesma metodologia, *p*-nitrobenzaldeído e acetona foram condensados utilizando solução aquosa de K₂CO₃ sob as mesmas condições descritas pela literatura (Rezende *et al.*, 2007). O composto **22e** (Figura 19) foi obtido como um sólido amarelo, com 59% de rendimento e faixa de fusão de 252-253 °C (literatura: 250-251 °C; Liqin *et al.*, 2007).

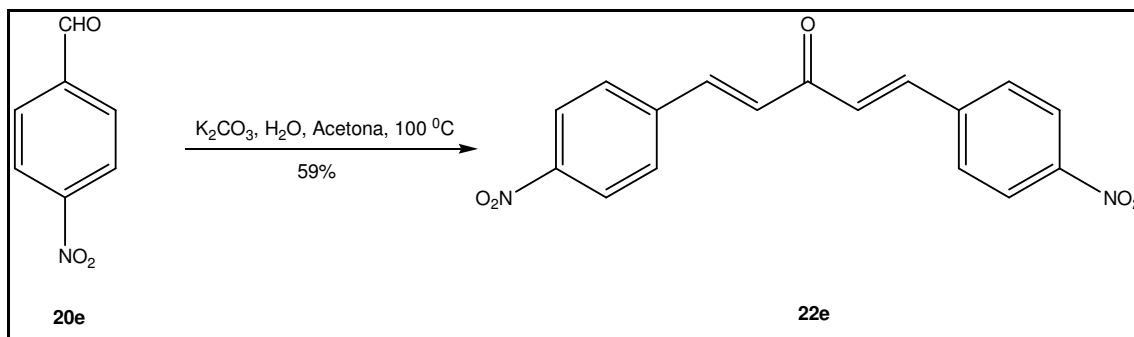


Figura 19. Síntese da cetona aromática **22e** (Rezende *et al.*, 2007).

Youssef e colaboradores (2004) descreveram a síntese da cetona aromática **22f** (Figura 20) via reação de condensação aldólica em meio ácido. Portanto, optou-se por seguir esta metodologia, onde o *p*-hidroxibenzaldeído e a acetona foram condensados na presença de HCl concentrado. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 48 horas. Posteriormente, foi adicionado uma solução de AcOH/ H_2O (1:1 v/v), seguido de filtração, lavagem com água destilada e purificação do sólido obtido, através de recristalização em MeOH. O composto desejado foi obtido como um sólido verde escuro, com 98% de rendimento e faixa de fusão igual a $244\text{-}245\text{ }^\circ\text{C}$ (literatura: $243\text{-}245\text{ }^\circ\text{C}$; Sardjiman *et al.*, 1997).

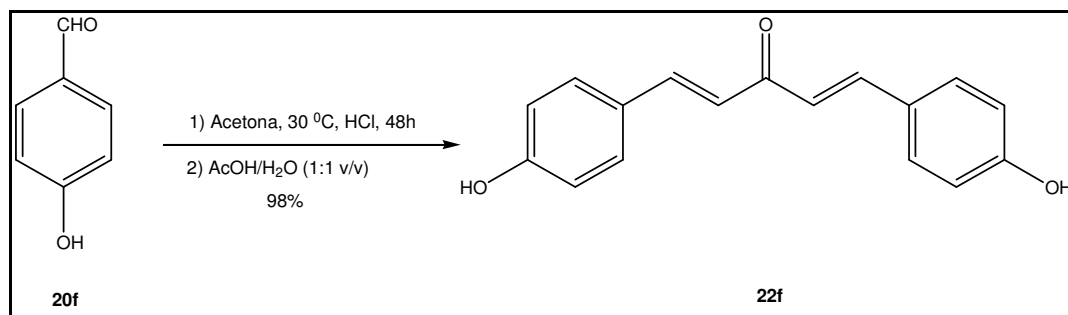


Figura 20. Síntese da cetona aromática **22f** (Youssef *et al.*, 2004).

As metodologias sintéticas descritas por Rezende e colaboradores (2007) e Youssef e colaboradores (2004) foram utilizadas na tentativa de síntese da cetona aromática **22g**. Porém, não foi possível obter o composto desejado, uma vez que a mistura reacional apresentou-se complexa e de difícil purificação. Importante

ressaltar que observou-se por CCD (diferentes eluentes) que as tentativas reacionais forneceram subprodutos polares e com Rf muito próximos em pouco tempo de reação, tornando-se ineficaz a separação de um composto puro para ser devidamente caracterizado.

Outras metodologias sintéticas foram utilizadas na tentativa de obtenção do composto **22g**. Rahman e colaboradores (2007) descreveram a síntese de 1,5-bis(2-nitrofenil)cicloalcanonas em meio ácido, utilizando-se AcOH e AcONa. As cetonas foram obtidas após 3-8 h de reação com rendimentos que variaram de 81 a 93% (**Figura 21**).

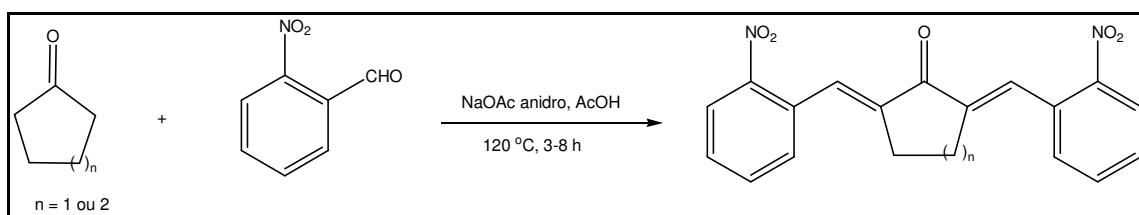


Figura 21. Síntese de 1,5-bis(2-nitrofenil)cicloalcanonas (Rahman *et al.*, 2007).

De maneira similar, procedeu-se a tentativa de síntese do composto **22g**. Após 24 horas de reação, observou-se por CCD (eluente: Hex/AcOEt 7:3 v/v) a presença de uma quantidade significativa de material de partida, além de formação de subprodutos polares com Rf muito próximos. Deixou-se a mistura reacional sob agitação e temperatura ambiente por mais 72 horas. Observou-se a formação de um precipitado amarelo e o consumo total do material de partida. Verteu-se a mistura reacional em gelo triturado, e o sólido formado foi coletado por filtração a vácuo. Porém, o mesmo apresentou imediata decomposição, tornando-se um sólido marrom. A decomposição foi observada por meio de CCD (eluente: Hex/AcOEt 7:3 v/v). Constatou-se, portanto, a ineficácia deste procedimento para a obtenção de **22g**.

A última metodologia utilizada foi descrita por Bhagat e colaboradores (2006). Os autores reportaram a síntese de cetonas aromáticas por meio da reação entre diferentes cetonas e aldeídos via reação de condensação aldólica cruzada em presença de quantidade catalítica de hidróxido de lítio monohidratado ($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$). Os produtos obtidos apresentaram rendimentos satisfatórios e tempo de reação curto. Deste modo, procedeu-se a tentativa de síntese de **22g**, utilizando *o*-

nitrobenzaldeído (2 mmol), acetona (1 mmol) e LiOH em proporções distintas (0,1 mmol, 1 mmol e 2,9 mmol) (**Figura 22**).

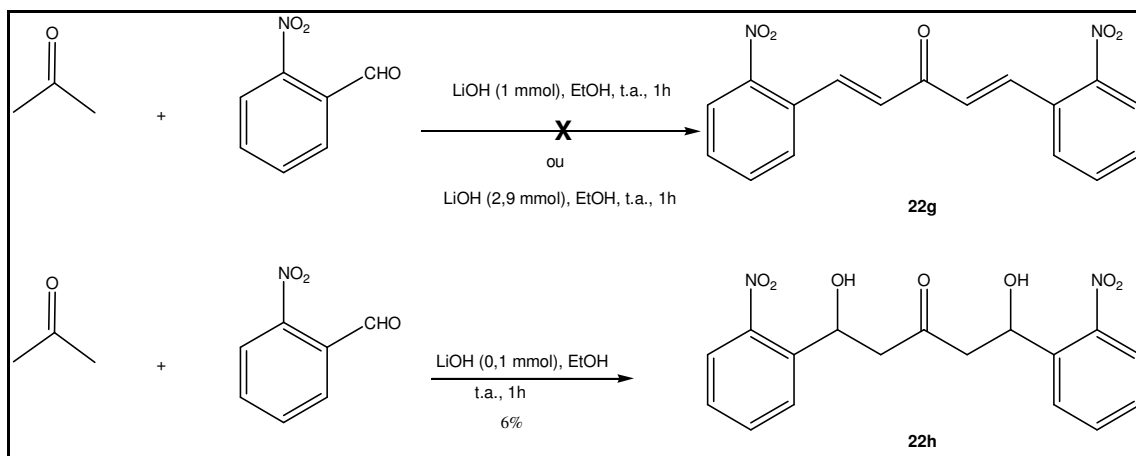


Figura 22. Tentativas de síntese do composto **22g** e obtenção da cetona aromática hidroxilada **22h**.

Os resultados demonstraram que, após 1 hora de reação, em presença de uma quantidade catalítica de LiOH (0,1 mmol), houve a formação de um produto oleoso de coloração marrom. Observou-se, também, por CCD, a presença de subprodutos mais polares. A mistura reacional foi então concentrada, através de evaporação do solvente em rotaevaporador, e em seguida 50 mg de produto bruto foram submetidos a purificação por meio de placa preparativa a fim de se averiguar a possibilidade de formação do produto desejado. A amostra amarela de interesse foi recolhida e adicionou-se acetona para removê-la da sílica. Foram obtidas 22 mg de amostra e, através da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , obtiveram-se evidências de que este produto seria a cetona aromática hidroxilada **22h** (**Figura 22**). O baixo rendimento se deve a instabilidade da mistura reacional impedindo a utilização de outros métodos para a caracterização do composto **22h**.

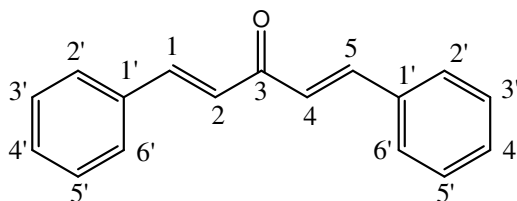
As tentativas de síntese onde utilizou-se 1 mmol e 2,9 mmol de LiOH forneceram misturas complexas de produtos de difícil purificação. Optou-se por elevar a temperatura da reação (50-60 °C), no entanto os resultados não foram satisfatórios.

Após a síntese e purificação, as cetonas aromáticas **22a-f** foram devidamente caracterizadas através de RMN de ^1H e ^{13}C , espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia UV-visível. A cetona **22h** foi caracterizada por RMN

de ^1H e de ^{13}C .

Devido a semelhança estrutural entre os compostos (**22a-f** e **22h**), serão apresentados e discutidos a seguir os espectros no Infravermelho, UV-visível e RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **22a**, **22c**, **22e** e **22h**.

3.1.1.1. Caracterização de (1E,4E)-1,5-(difenilpenta)-1,4-dien-3-ona (**22a**).



O derivado **22a** apresentou-se como um sólido amarelo cuja faixa de fusão foi de 110-111 °C, semelhante àquele descrito pela literatura (110-112 °C; Weber *et al.*, 2005).

No espectro vibracional na região do infravermelho do composto **22a** (Figura 23), observaram-se bandas de absorção em 3054 e 2997 cm^{-1} referentes aos modos de estiramento $\nu\text{C-H}$ aromáticos e alifáticos, respectivamente; uma banda intensa em 1651 cm^{-1} correspondente ao modo de estiramento da ligação $\nu\text{C=O}$ e bandas em 1627 e 1592 cm^{-1} referente aos modos de estiramento das ligações $\nu\text{C=C}$ de aromáticos e olefinas.

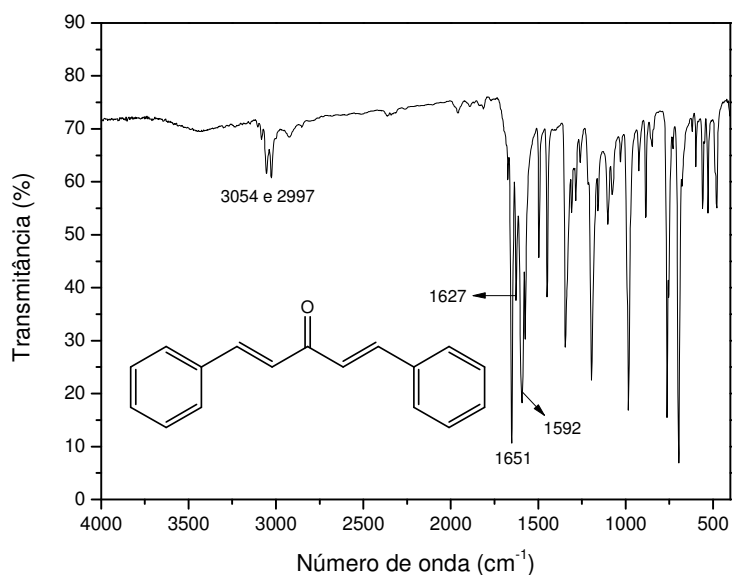


Figura 23. Espectro no Infravermelho de **22a** (KBr).

O espectro UV-visível (**Figura 24**) apresentou uma banda de absorção em $\lambda = 240,5$ nm ($A = 0,624$) correspondente a transição $\pi - \pi^*$ da carbonila α, β -insaturada e uma banda de absorção máxima em $\lambda = 326,5$ nm ($A = 1,384$) correspondente a transição $\pi - \pi^*$ dos anéis aromáticos.

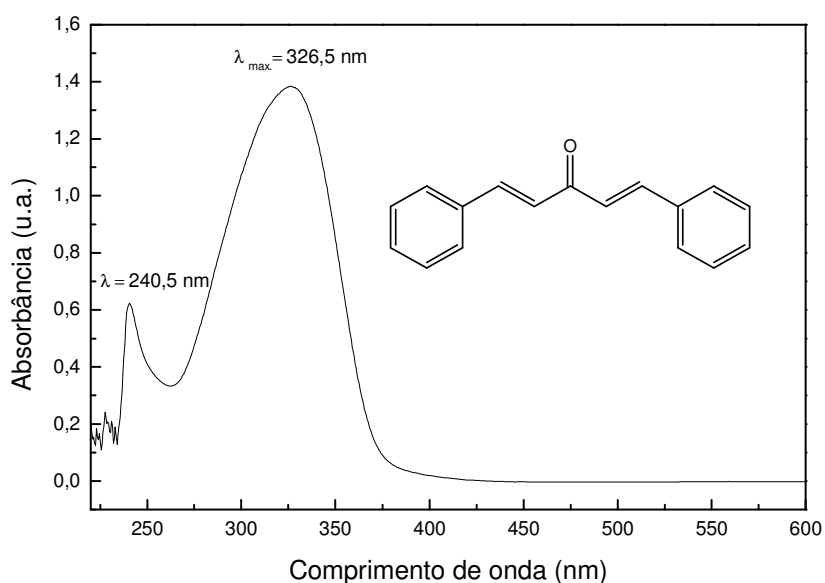


Figura 24. Espectro UV-visível de **22a** (CHCl_3).

A análise do espectro de RMN de ^1H (**Figura 25**) permitiu observar a formação da cetona α, β -insaturada pela presença de dois dupletos em $\delta 7,08$ e $\delta 7,74$ (4H, $J = 16,0$ Hz) referente aos hidrogênios olefínicos H-2/H-4 e H-1/H-5 respectivamente. Além disso, foram observados em $\delta 7,40 - 7,61$ um multipletto referente aos hidrogênios aromáticos. Estes resultados estão coerentes com os dados da literatura (Tsuge *et al.*, 1987).

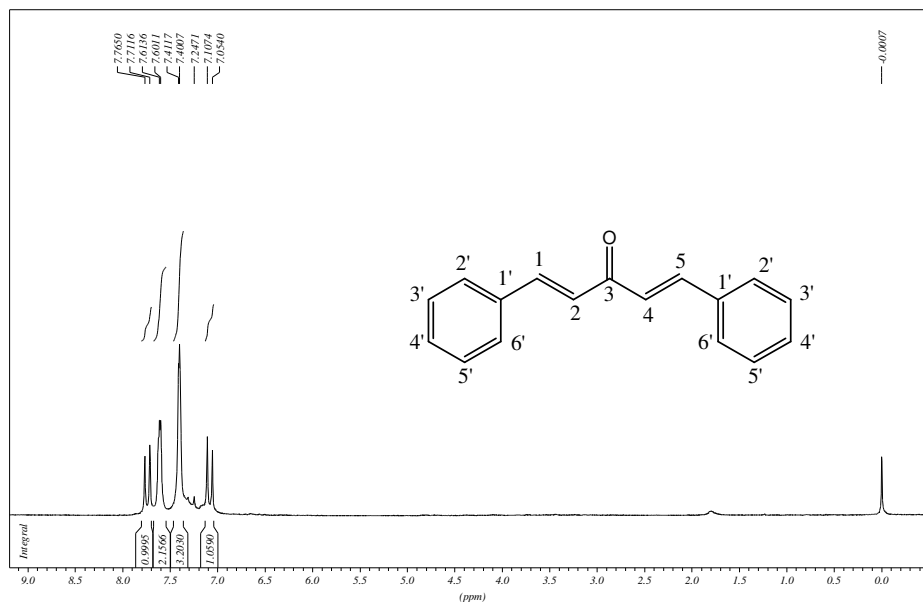


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H de **22a** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C de **22a** (**Figura 26**) observaram-se sinais em δ 125,7 e δ 143,5 correspondentes aos carbonos olefínicos C-2/C-4 e C-1/C-5, respectivamente, sinais em δ 128,6, δ 129,2 e δ 130,7 referentes aos carbonos aromáticos C-2'/C-6', C-3'/C-5' e C-4', um sinal em δ 135,0 referente ao carbono C-1' e um sinal em δ 189,1 correspondente ao carbono carbonílico C-3.

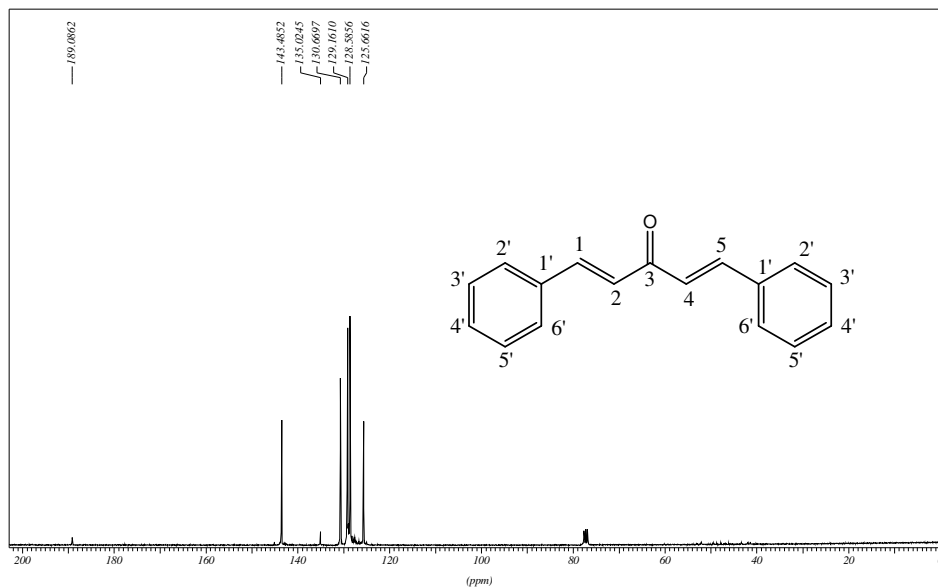
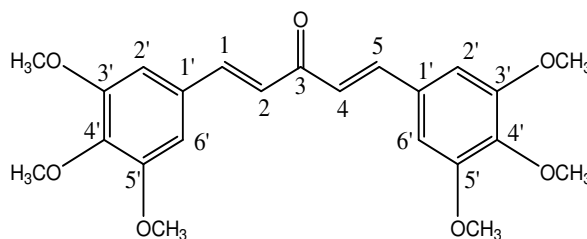


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C de **22a** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.1.1.2. Caracterização de (1E,4E)-1,5-bis(3',4',5'-trimetoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (22c).



A cetona **22c**, um sólido amarelo, apresentou faixa de fusão entre 125-126 °C. Na literatura (Adeva *et al.*, 2000) encontrou-se descrito 128 °C.

No espectro vibracional na região do infravermelho do composto **22c** (Figura 27), observaram-se bandas de absorção em 3008, 2943 e 2844 cm^{-1} referentes aos modos de estiramento $\nu\text{C-H}$ aromáticos e alifáticos, respectivamente; uma banda de absorção em 1623 cm^{-1} correspondente ao modo de estiramento da ligação $\nu\text{C=O}$ de cetona α,β -insaturada, uma banda intensa em 1583 cm^{-1} referentes ao modo de estiramento $\nu\text{C=C}$ de aromáticos e olefinas e em 1128 cm^{-1} uma banda intensa referente ao modo de estiramento assimétrico $\nu_{\text{ass.}} \text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$.

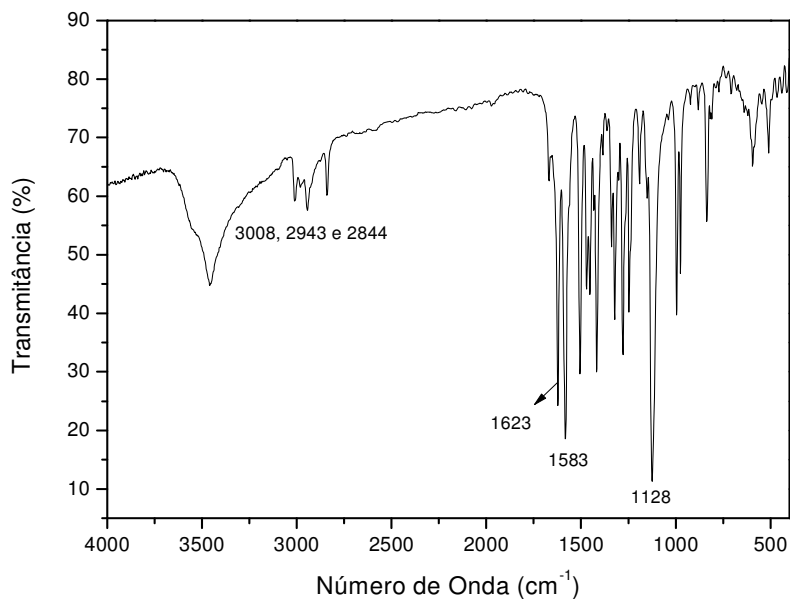


Figura 27. Espectro no Infravermelho de **22c** (KBr).

O espectro UV-visível do composto **22c** (**Figura 28**) apresentou uma banda de absorção máxima em $\lambda = 367,5$ nm ($A = 0,650$) correspondente a transição $\pi - \pi^*$ dos anéis aromáticos. A presença de grupos metoxilas nos anéis aromáticos provoca um deslocamento da banda de absorção para comprimento de onda maior (deslocamento batocrômico), se comparado ao espectro UV-visível do composto **22a**.

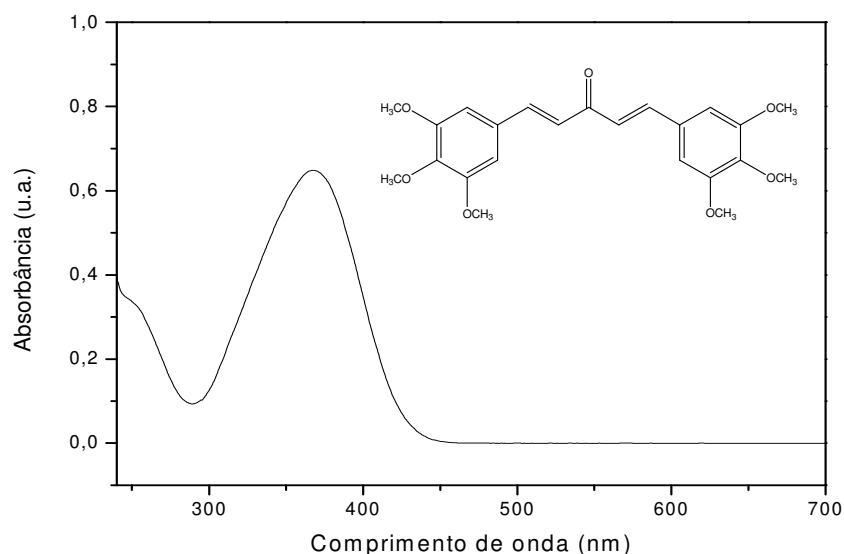


Figura 28. Espectro UV-visível de **22c** (CHCl_3).

A formação do composto **22c** pode ser observada no espectro de RMN de ^1H (**Figura 29**) pela presença de um simpleto em δ 3,92 integrando para 18 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios dos grupos metoxila, além de dois dupletos em δ 6,98 e δ 7,67 ($J = 15,8$ Hz) referentes aos hidrogênios olefínicos H-2/H-4 e H-1/H-5. Foi possível observar também a presença do sinal referente aos hidrogênios aromáticos em δ 6,85. Os dados citados estão coerentes com os dados da literatura (Liang *et al.*, 2008).

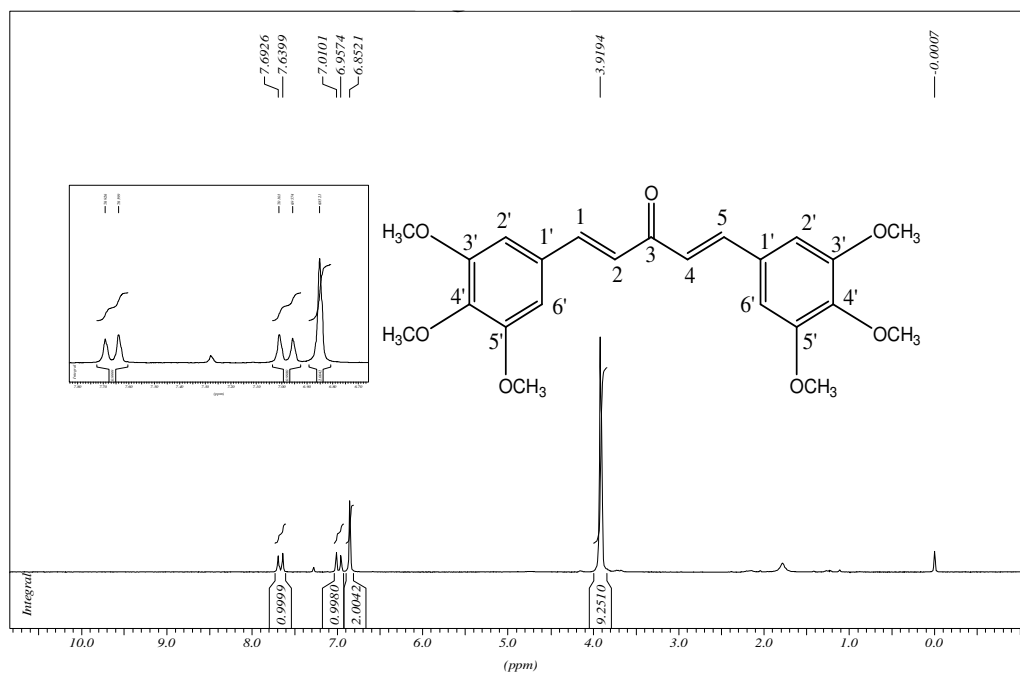


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H de **22c** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 30**) observou-se um sinal em δ 56,4 correspondente aos carbonos dos grupos metoxila, sinais em δ 105,4, δ 130,5, δ 140,6 e δ 153,7 correspondentes aos carbonos aromáticos C-2'/C-6', C-1', C-4', C-3'/C-5', dois sinais em δ 124,9 e δ 143,6 referentes aos carbonos olefínicos C-2/C-4 e C-1/C-5, além de um sinal em δ 188,7 referente ao carbono carbonílico C-3.

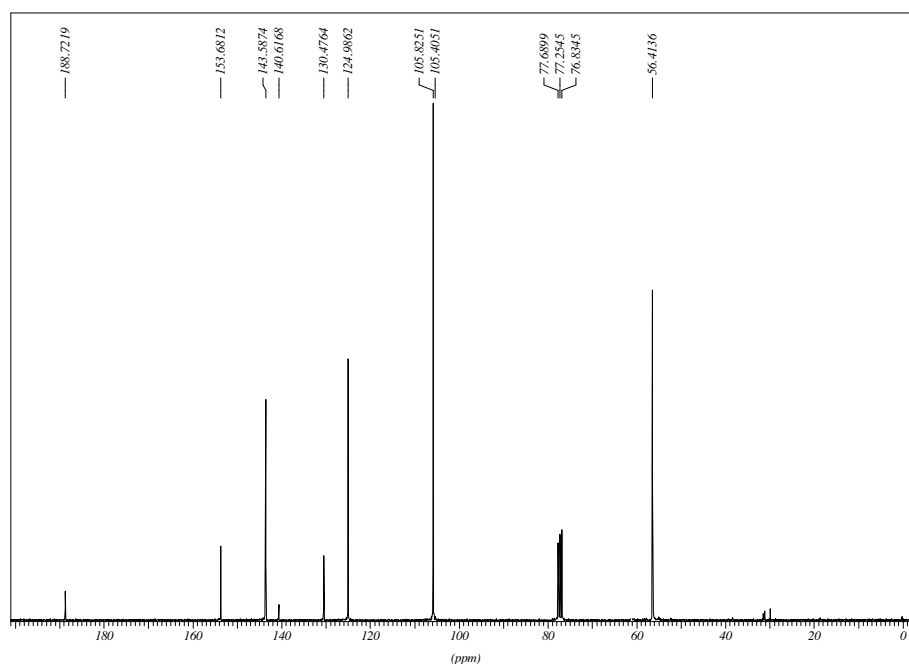
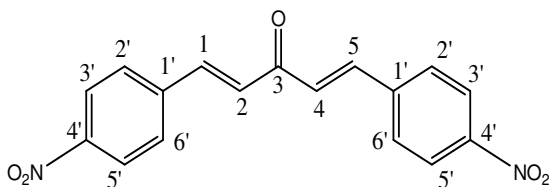


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C de **22c** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.1.1.3. Caracterização de (1E,4E)-1,5-bis(4'-nitrofenil)penta-1,4-dien-3-ona (**22e**).



Este produto também apresentou-se como um sólido amarelo, com faixa de fusão entre 252-253 °C, próximo daquele descrito pela literatura (250-251 °C; Liqin *et al.*, 2007).

No espectro vibracional na região do infravermelho do composto **22e** (**Figura 31**), observaram-se bandas de absorção em 3108 e 2998 cm^{-1} referentes aos modos de estiramento $\nu\text{C-H}$ aromáticos e alifáticos, respectivamente; uma banda em 1650 cm^{-1} correspondente ao modo de estiramento da ligação $\nu\text{C=O}$, bandas em 1606 e 1589 cm^{-1} referentes ao modo de estiramento $\nu\text{C=C}$ de aromáticos e olefinas, em 1536 cm^{-1} uma banda referente ao modo de estiramento assimétrico $\nu_{\text{ass. C}_{\text{Ar}}-\text{NO}_2}$ e uma banda em 1349 cm^{-1} referente ao modo de estiramento simétrico $\nu_{\text{sim. C}_{\text{Ar}}-\text{NO}_2}$.

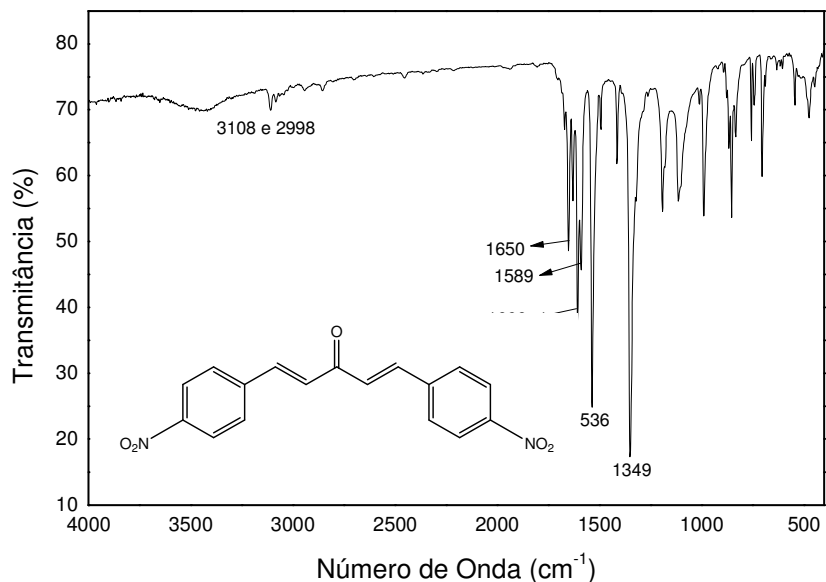


Figura 31. Espectro no Infravermelho de **22e** (KBr).

No espectro de UV-visível (**Figura 32**) foram observadas bandas de absorção em 265,5 nm ($A=0,749$), 326,5 nm ($A=0,822$) e 416,0 nm ($A=1,050$) correspondentes a transição $\pi-\pi^*$. A presença do grupo $-\text{NO}_2$ provoca um deslocamento batocrômico, ou seja, deslocamento de absorção para comprimentos de onda maiores.

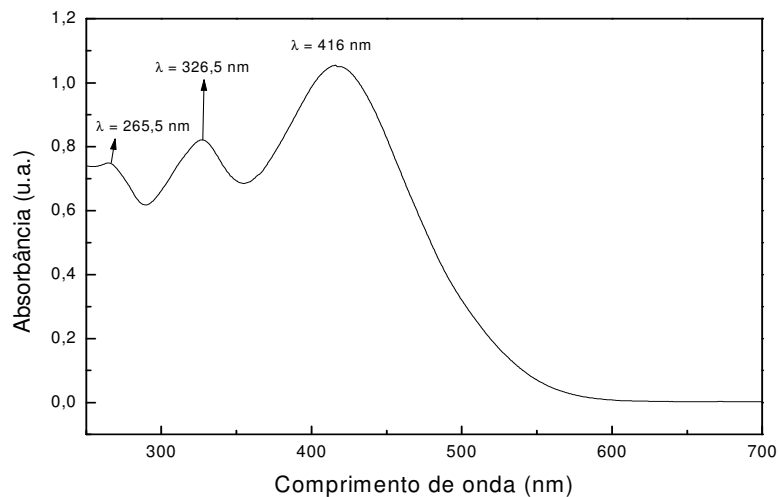


Figura 32. Espectro UV-visível de **22e** (CHCl_3).

Assim como para os compostos **22a** e **22c**, a análise do espectro de RMN de ^1H (**Figura 33**) permitiu evidenciar a formação do composto **22e** pela presença de dois dupletos em δ 6,71 (2H, $J = 16$ Hz) e em δ 7,08 (2H, $J = 16$ Hz) referente aos hidrogênios olefínicos H-2/H-4 e H-1/H-5, respectivamente. Observou-se ainda dupletos em δ 7,23 (2H, $J = 8,8$ Hz) correspondente aos hidrogênios aromáticos H-2' e H-6' e em δ 7,47 (2H, $J = 8,8$ Hz) correspondente aos hidrogênios aromáticos H-3' e H-5'. Os resultados obtidos estão coerentes com os dados da literatura (Liqin *et al.*, 2007).

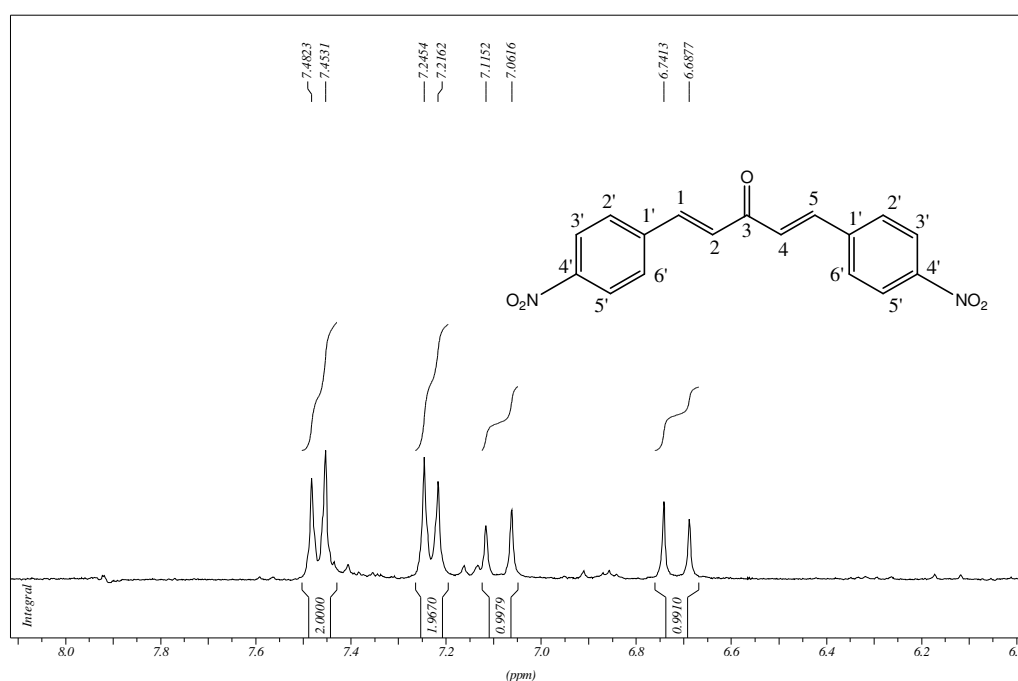


Figura 33. Seção expandida na região de δ 6,00 - 8,00 do espectro de RMN ^1H de **22e** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 34**) permitiu a atribuição dos sinais dos carbonos olefínicos C-2/C-4 e C-1/C-5 em δ 124,1 e δ 129,1, respectivamente. Observou-se também sinais em δ 129,6, δ 140,8, δ 141,1 e δ 148,2 correspondentes aos carbonos aromáticos C-2'/C-6', C-3'/C-5', C-1' e C-4', respectivamente, além de um sinal em δ 188,5 referente ao carbono carbonílico C-3.

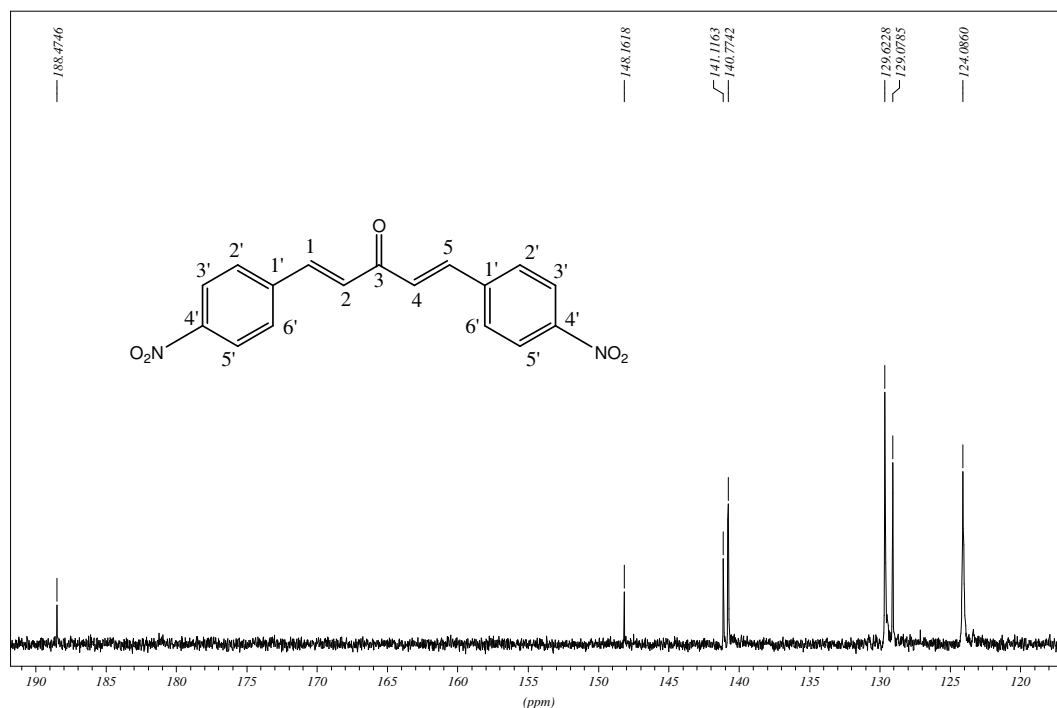
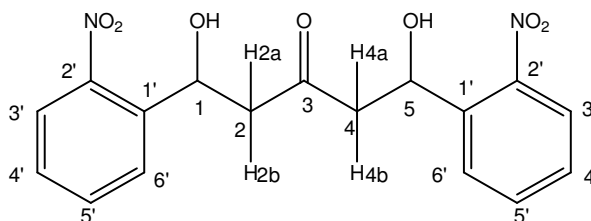


Figura 34. Seção expandida na região de δ 120,0 - 190,0 do espectro de RMN ^{13}C de **22e** (DMSO- d_6 , 75MHz).

3.1.1.4. Caracterização de 1,5-bis(2'-nitrofenil)penta-1,5-diidroxi-3-ona (**22h**).



O composto **22h** apresentou-se como um sólido amarelo. Devido ao baixo rendimento e a instabilidade da mistura reacional, o composto **22h** foi caracterizado apenas por RMN de ^1H e de ^{13}C .

A análise do espectro de RMN de ^1H (**Figura 35**) permitiu evidenciar a formação do composto **22h** pela presença de um multipletto entre δ 2,83-2,99 correspondente aos hidrogênios H-2a, H-2b, H-4a e H-4b; um dupletto duplo em δ 5,70 referente aos hidrogênios H-1 e H-5, dois tripletos em δ 7,53 e δ 7,75 referentes

aos hidrogênios aromáticos H-4'e H-5', além de um multipeto em δ 7,93 correspondente aos hidrogênios aromáticos H-3'e H-6'.

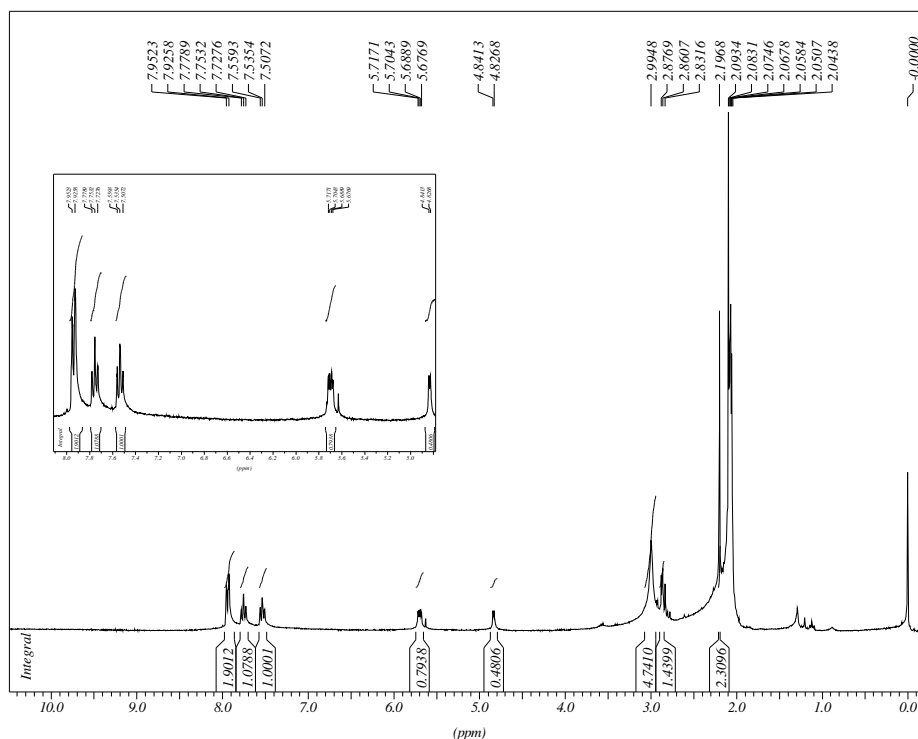


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H de **22h** (Acetona- d_6 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 36**) observou-se dois sinais em δ 52,6 e δ 66,01 correspondentes aos carbonos C-2/C-4 e C-1/C-5, respectivamente, além de sinais entre δ 124,9-134,3 referentes aos carbonos aromáticos.

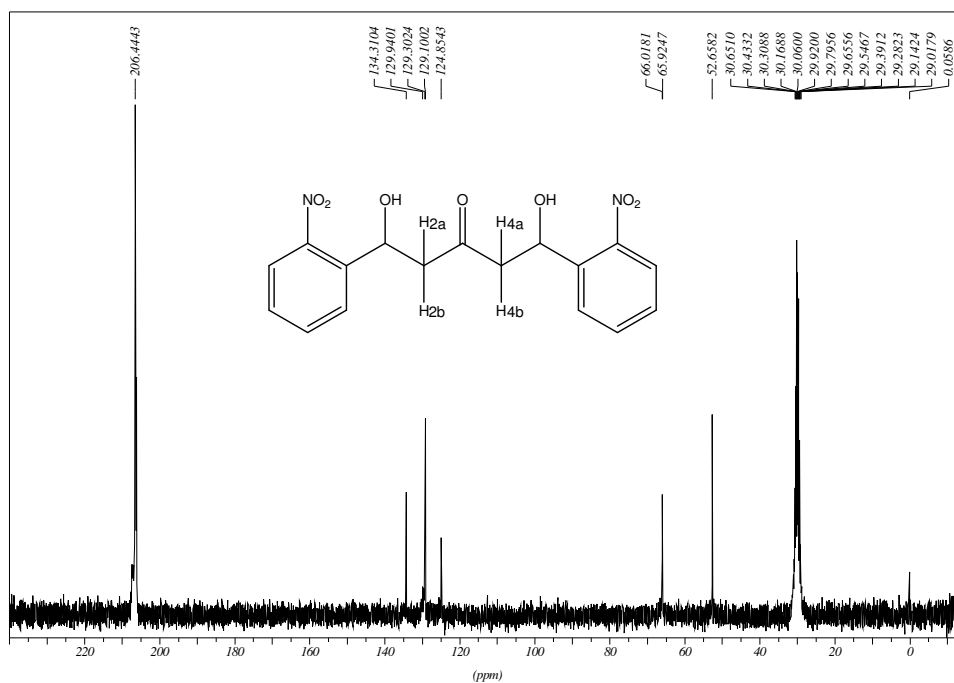


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C de **22h** (Acetona- d_6 , 75 MHz).

3.1.2. Síntese dos aldeídos alquilados **21a-d** e de suas respectivas cetonas alquiladas **23a-d**.

Os aldeídos alquilados **21a-d** foram obtidos através de uma reação simples e eficaz, conhecida como reação de Williansom. Tipicamente ela envolve a reação de um íon alcóxido com um haleto de alquila primário via reação de substituição nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$.

Deste modo, a síntese consistiu na reação entre o *p*-hidroxibenzaldeído **20f** e K_2CO_3 em presença de um solvente polar e aprótico (DMF) sob aquecimento, para a formação do íon alcóxido *in situ*. Posteriormente, adicionou-se os respectivos haletos de alquila de 8, 9, 10 e 12 carbonos e subseqüente adição de KBr, para os casos em que foi usado o cloreto e não o brometo de alquila (**Figura 37**) (Chandru *et al.*, 2007; Hasegawa *et al.*, 2005).

Os aldeídos alquilados foram obtidos como líquidos incolores e apresentaram rendimentos satisfatórios que variaram entre 50% e 80%.

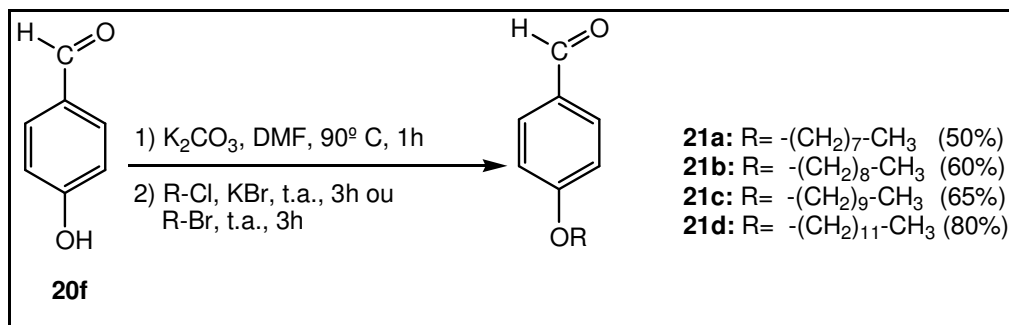


Figura 37. Síntese dos aldeídos alquilados **21a-d**.

Por meio de reação de condensação aldólica em meio básico (solução aquosa de NaOH 40% m/v), os aldeídos alquilados **21a-d** reagiram com a acetona para a obtenção das cetonas alquiladas **23a-d** (**Figura 38**). As cetonas alquiladas foram obtidas como sólidos de coloração branca e com rendimentos baixos (11-44%). Uma explicação para o baixo rendimento obtido para estas cetonas seria a facilidade de decomposição dessas substâncias em meio fortemente básico (pH = 11-14). Foi de suma importância a monitoração das reações, uma vez que a alteração do pH reacional, além das mudanças na temperatura e tempo reacional podem afetar o rendimento destas cetonas. Foram feitas pelo menos quatro tentativas de síntese, variando-se inclusive a concentração da base (1-10 mol.L⁻¹). A metodologia utilizada que apresentou resultados mais satisfatórios foi descrita por Lee e colaboradores (2009).

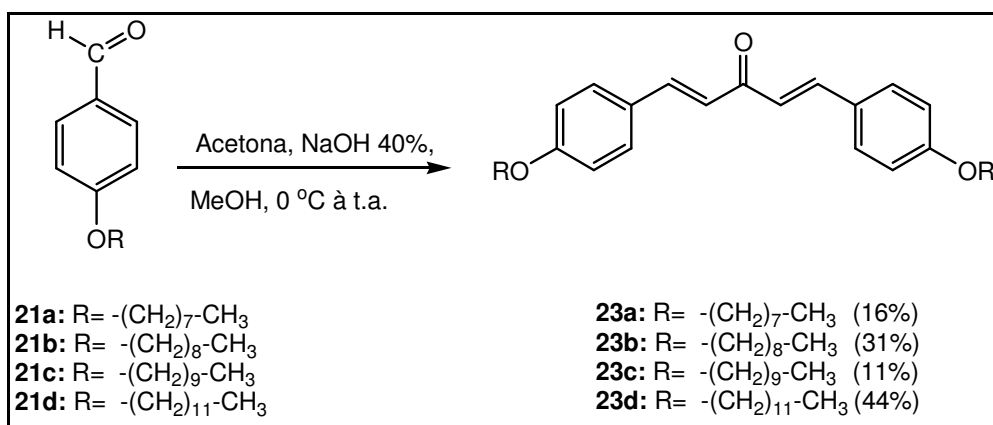


Figura 38. Síntese das cetonas alquiladas **23a-d**.

Devido a semelhança estrutural entre os aldeídos alquilados **21a-d** e das

cetonas alquiladas **23a-d**, serão apresentados apenas os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do aldeído alquilado **21d** e os espectros no Infravermelho, UV-visível, RMN de ^1H e de ^{13}C da cetona **23d**.

3.1.2.1. Caracterização de 4-dodeciloaldeído (**21d**).

No espectro de RMN de ^1H do aldeído alquilado **21d** (**Figura 39**) observou-se um tripleto em δ 0,87 correspondente aos hidrogênios do grupo metila (H-19), um multipletto entre δ 1,27-1,47 referente aos hidrogênios metilênicos (H-10 a H-18), um multipletto em δ 1,81 correspondente aos hidrogênios metilênicos (H-9), um tripleto em δ 4,03 referente aos hidrogênios metilênicos (H-8), dupletos em δ 6,98 e δ 7,81 correspondentes aos hidrogênios aromáticos H-4/H-6 e H-3/H7, respectivamente, além de um simpleto em δ 9,87 referente ao hidrogênio H-1. Estes dados estão coerentes com os descritos na literatura (Cseh *et al.*, 2008).

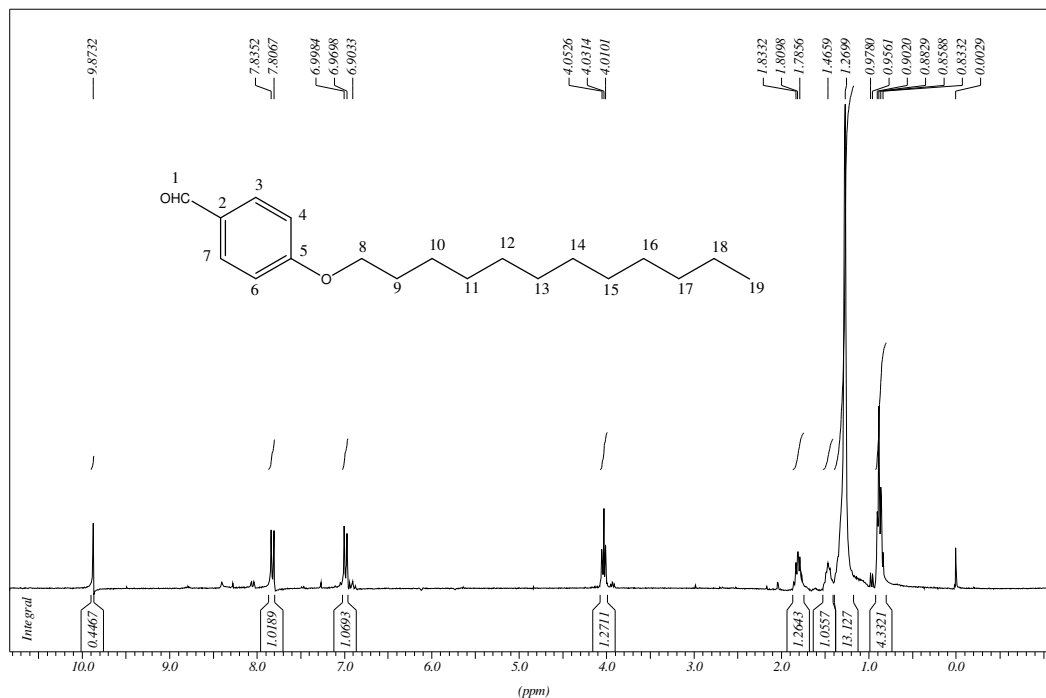


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H de **21d** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 40**), observaram-se sinais em δ 14,3 referente ao carbono do grupo metila (C-19), sinais entre δ 22,9-32,1, δ 45,4 e δ 68,6

referentes aos carbonos metilênicos C-8 a C-18, sinais em δ 114,9 e δ 132,1 correspondentes aos carbonos aromáticos C-4/C-6 e C-3/C-7, respectivamente, sinais em δ 129,9 e δ 164,7 referentes aos carbonos não hidrogenados C-2 e C-5, além de um sinal em δ 190,9 referente ao carbono C-1.

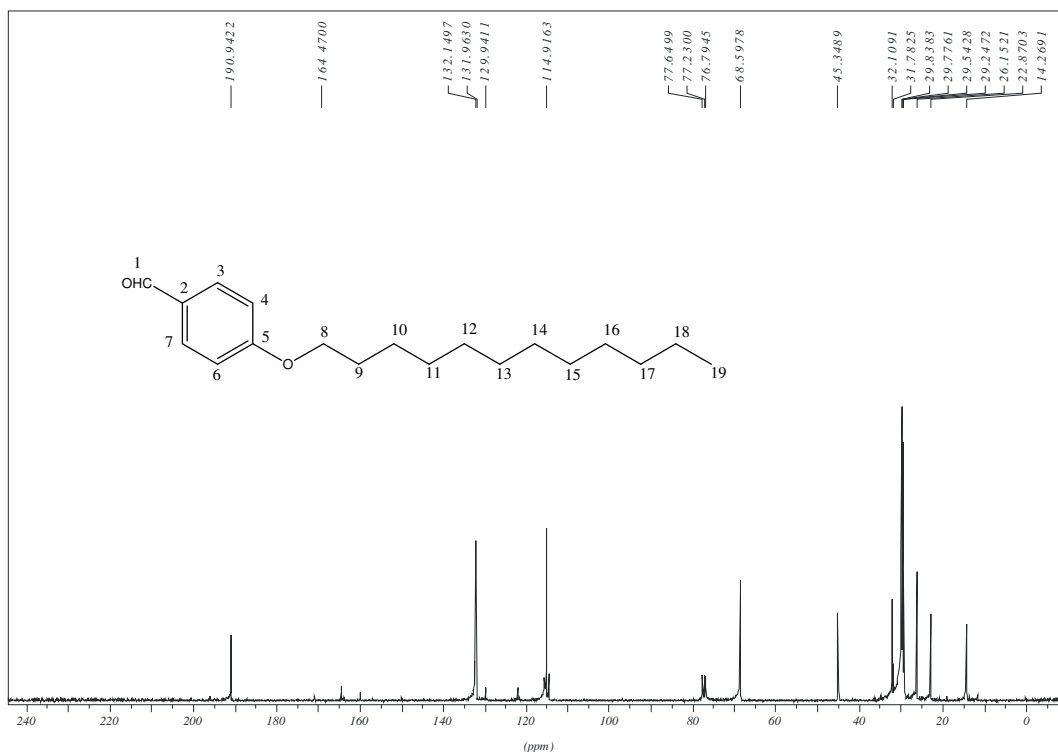


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C de **21d** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.1.2.2. Caracterização de (1*E*,4*E*)-1,5-bis-(4'-dodeciloxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (**23d**).

O produto **23d**, obtido pela reação de condensação aldólica da acetona com o aldeído **21d**, apresentou-se como um sólido branco com faixa de fusão de 72-73 °C.

No espectro vibracional na região do infravermelho do composto **23d** (**Figura 41**) observaram-se bandas de absorção em 3019 e 2957 cm^{-1} referentes aos modos de estiramento $\nu\text{C-H}$ aromáticos e alifáticos, respectivamente; em 1665 cm^{-1} correspondente ao estiramento $\nu\text{C=O}$; em 1606 cm^{-1} uma banda referente ao estiramento da ligação $\nu\text{C=C}$ aromáticos, e em 1264 cm^{-1} uma banda intensa referente ao modo de estiramento assimétrico da ligação $\nu\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$.

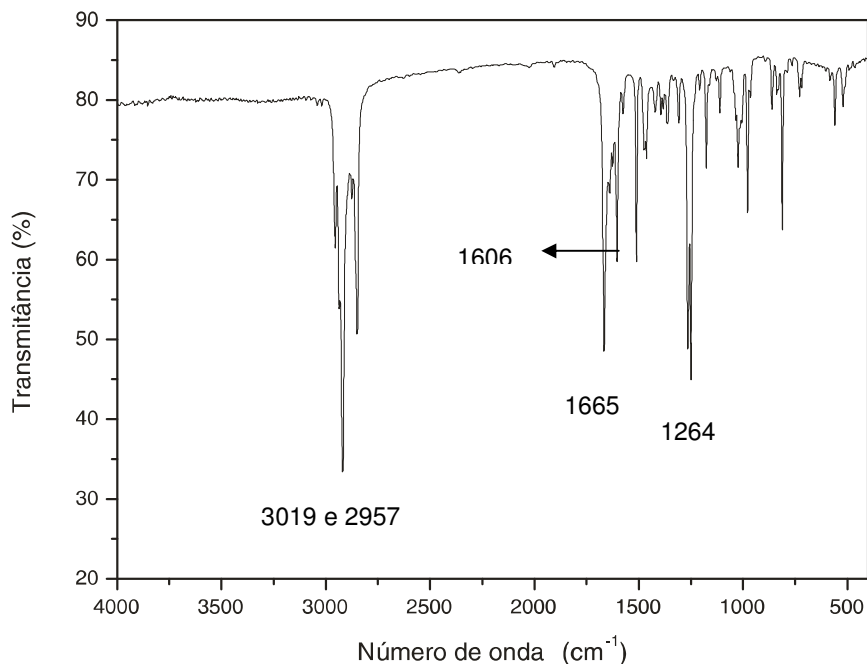


Figura 41. Espectro no Infravermelho de **23d** (KBr).

No espectro UV-visível do composto **23d** (**Figura 42**) observaram-se bandas de absorção em $\lambda = 240,5 \text{ nm}$ ($A=0,179$) e $\lambda = 322 \text{ nm}$ ($A=0,455$) correspondentes as transições $\pi - \pi^*$ referentes a carbonila α,β -insaturada e aos anéis aromáticos. A presença da cadeia alquila na posição para dos anéis aromáticos provoca um deslocamento hipsocrômico, ou seja, deslocamento para comprimentos de onda menores, se comparado ao espectro de UV-visível de **22a** (**Figura 24**, p. 49).

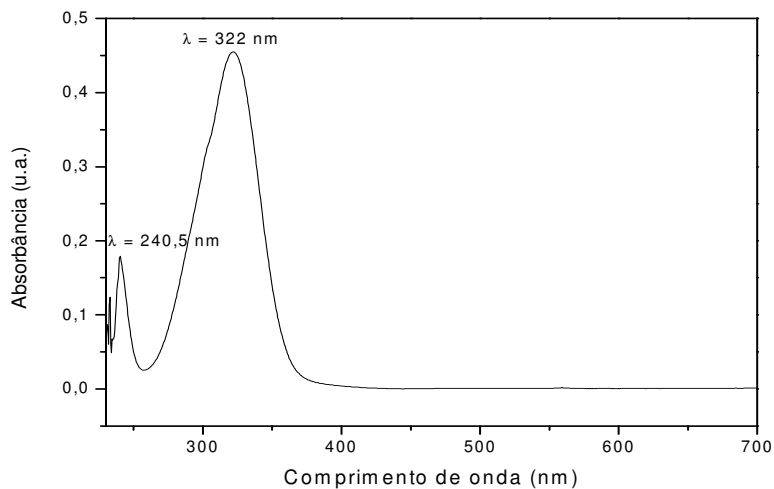


Figura 42. Espectro UV-visível de **23d** (CHCl_3).

A análise do espectro de RMN de ^1H (**Figura 43**) permitiu observar a formação da cetona alquilada pelo surgimento de dois dupletos em δ 6,60 (2H, $J = 16,3$ Hz) e δ 7,45 (2H, $J = 16,3$ Hz), região de hidrogênios olefínicos estando um dos dupletos inserido no multipletto integrando hidrogênios aromáticos na região de δ 7,44-7,49. Além disso foram observados um dupletto em δ 6,90 (2H, $J = 8,5$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H-3'/H-5', um triplete em δ 3,98 ($J = 6,6$ Hz) correspondente aos hidrogênios metilênicos H-1'', além de sinais entre δ 1,83 e δ 0,88 referentes aos hidrogênios metilênicos H-2''-H-11'' e hidrogênio metílico H-12''.

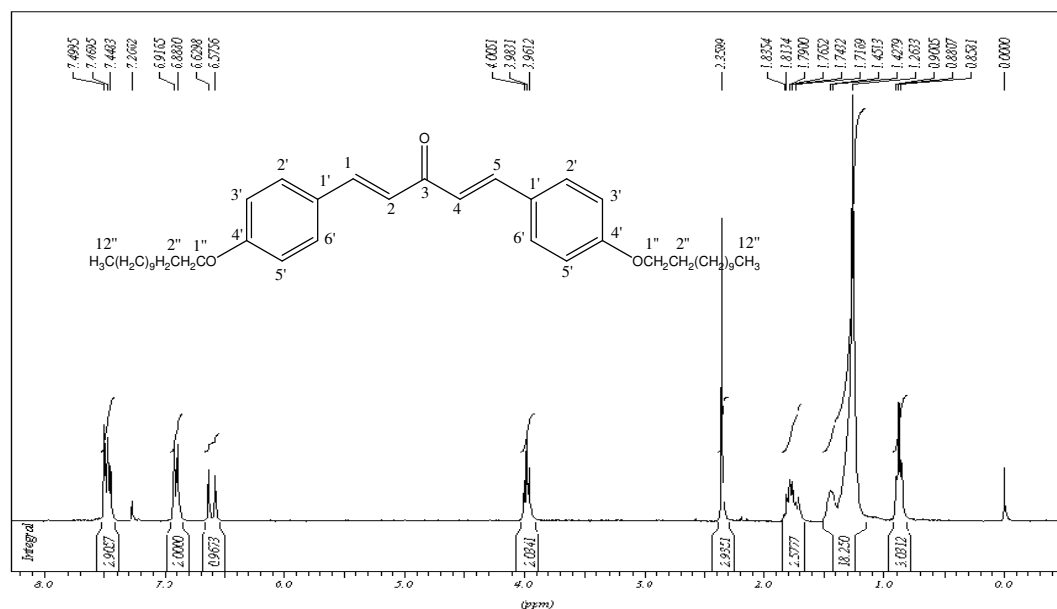


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H de **23d** (CDCl_3 , 300 MHz).

A evidência para a formação da cetona **23d** pôde ser verificada no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 44**) que apresentou dois novos sinais, característicos de olefinas, em δ 125,1 (C-2/C-4) e δ 143,6 (C-1/C-5), além do deslocamento para mais distante do TMS do sinal de C-3 (δ 198,6). Observou-se também os seguintes sinais de ressonância: δ 130,2 e 115,1 (carbonos aromáticos C-3'/C-5' e C-2'/C-6'); δ 68,4 (carbono metilênico C-1''); δ 32,1-22,9 (carbonos metilênicos C-2'' a C-11'') e finalmente em δ 14,3 referente ao carbono metílico C-12''.

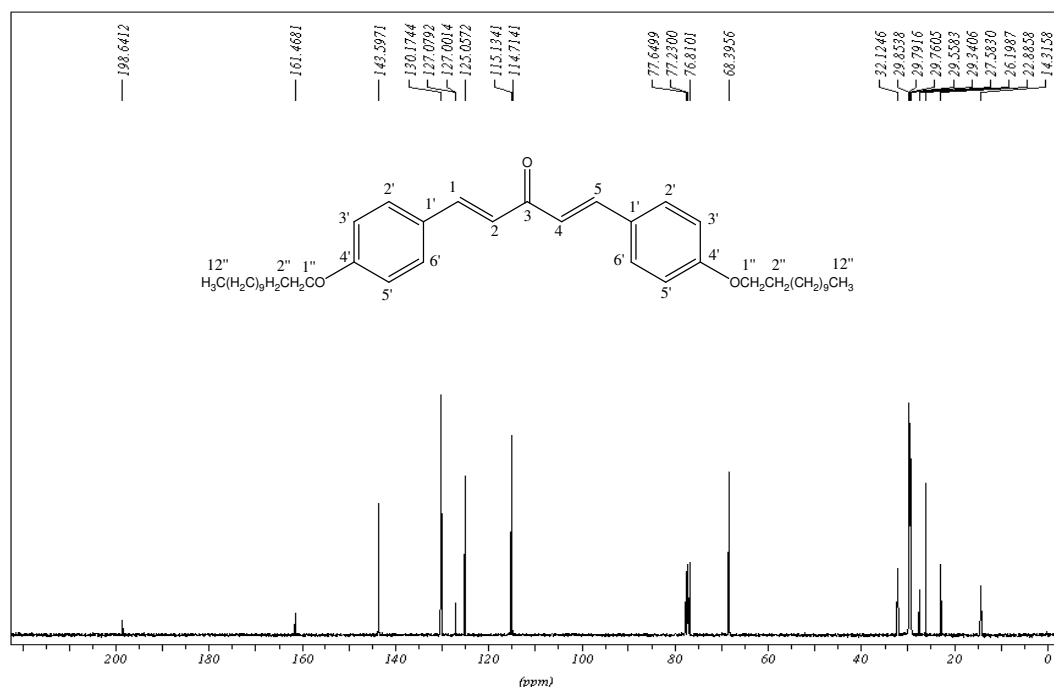


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C de **23d** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.1.3. Síntese e caracterização das cetonas heteroaromáticas **27** e **28** e tentativa de síntese da cetona aromática **29** (Rule *et al.*, 1995).

As cetonas heteroaromáticas foram sintetizadas por meio de reação de condensação aldólica entre os aldeídos heteroaromáticos (**24** e **25**) e acetona em presença de uma solução aquosa de NaOH 10% a temperatura ambiente. As cetonas **27** e **28** foram obtidas como sólidos amarelos, apresentando bons rendimentos (84% e 90% respectivamente) e faixas de fusão coerentes com os da literatura (**Tabela 26**, p. 124). A cetona **29** não foi obtida através desta metodologia, uma vez que a mistura reacional apresentou subprodutos polares com Rf próximos, impossibilitando a obtenção do produto desejado. Segundo a literatura (Sehnal *et al.*, 2009), a acetona não reage com a piridina carboxialdeído nas condições reacionais propostas neste trabalho, pois acredita-se que a eliminação de H_2O é dificultada pela presença do átomo de nitrogênio próximo à carbonila do aldeído. O efeito indutivo proveniente do par de elétrons do nitrogênio resulta na retirada de elétrons do átomo de carbono ligado ao grupo hidroxila. Sehnal e colaboradores (2009) descreveram a síntese da cetona heteroaromática **29** por meio da reação de Horner-Wadsworth-

Emmons, utilizando como reagente o bis(fosfonato).

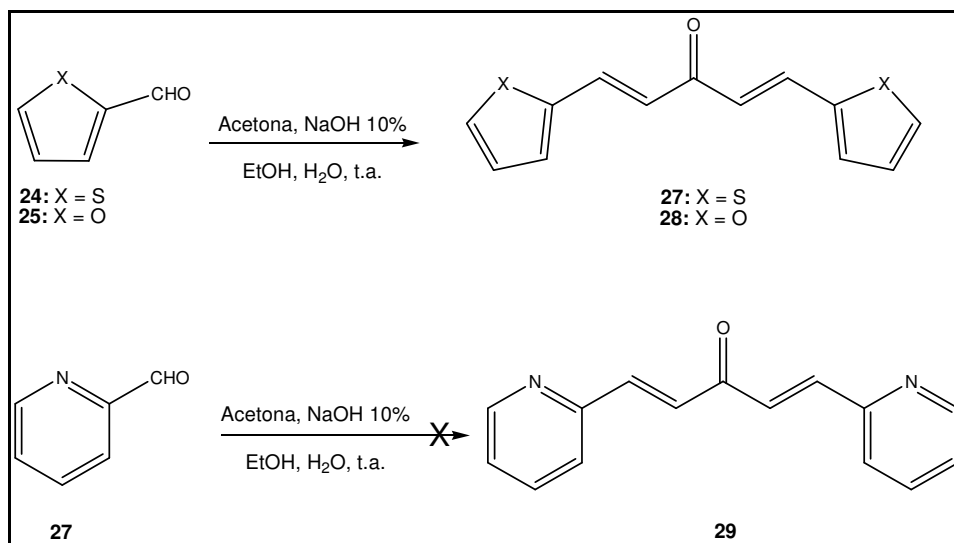


Figura 45. Síntese das cetonas heteroaromáticas **27** e **28** e tentativa de síntese da cetona heteroaromática **29** (Rule *et al.*, 1995).

Diante da similaridade estrutural entre os compostos **27** e **28**, será descrita apenas a caracterização do composto **27**.

A cetona heteroaromática **27** apresentou-se como um sólido amarelo, com faixa de fusão entre 115-117 °C, igual àquele descrito por Rule e colaboradores (1995).

No espectro vibracional na região do infravermelho (**Figura 46**) observaram-se bandas de absorção em 3091 e 3073 cm⁻¹ referentes aos modos de estiramento νC-H aromáticos; em 1665 cm⁻¹ uma banda correspondente ao estiramento νC=O; em 1602 e 1561 cm⁻¹ bandas intensas referentes aos estiramentos das ligações νC=C aromáticos e olefínicos, e em 982 cm⁻¹ uma banda referente ao modo de estiramento νC_{Ar}-S.

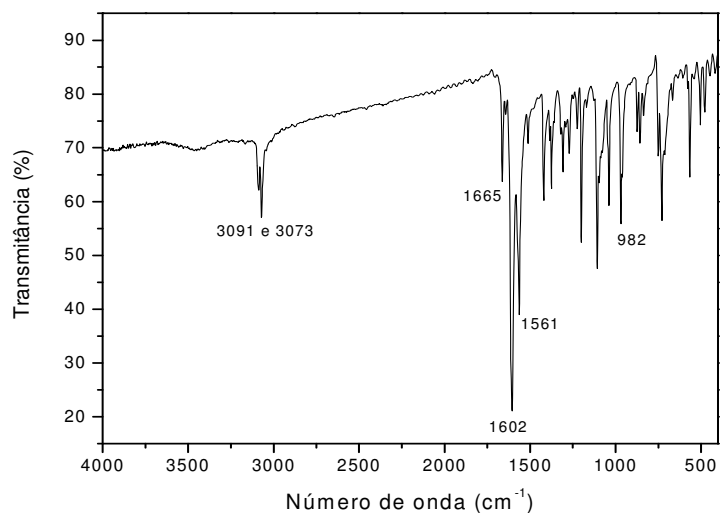


Figura 46. Espectro no Infravermelho de **27** (KBr).

O espectro UV-visível do composto **27** (**Figura 47**) apresentou uma banda de absorção em $\lambda = 258$ nm ($A=0,144$) e uma banda de absorção máxima em $\lambda = 371$ nm ($A=0,415$) correspondente aos modo de transição $\pi - \pi^*$ da carbonila α,β -insaturada e dos anéis heteroaromáticos. A presença de anéis heteroaromáticos conjugados à cetona α,β -insaturada provoca um deslocamento batocrômico, ou seja, um deslocamento de bandas de absorção para comprimentos de onda maior, se comparado ao espectro de UV-visível da cetona **22a** (**Figura 24**, p. 45).

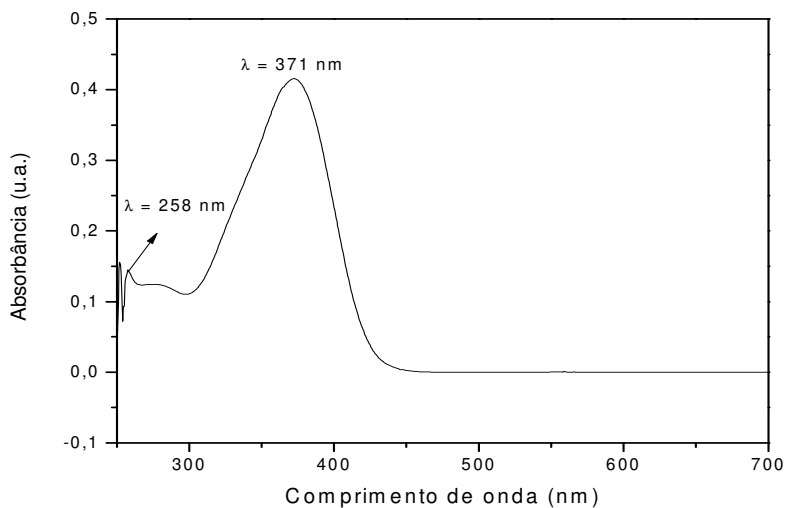


Figura 47. Espectro UV-visível de **27** (CHCl_3).

A análise do espectro de RMN de ^1H , com a devida expansão (Figura 48) permitiu observar a formação da cetona heteroarômica pela presença de um duplete em $\delta 6,80$ (2H, $J = 15,6$ Hz) referente aos hidrogênios olefínicos H-2 e H-4, um tripleto em $\delta 7,07$ (2H, $J = 5,0$ Hz) correspondente ao hidrogênio aromático H-4', dois dupletos em $\delta 7,33$ e $\delta 7,40$ (4H, $J = 5,0$ Hz) referentes aos hidrogênios heteroaromáticos H-5'e H-3', respectivamente, e um duplete em $\delta 7,84$ (2H, $J = 15,6$ Hz) correspondente aos hidrogênios olefínicos H-1 e H-5.

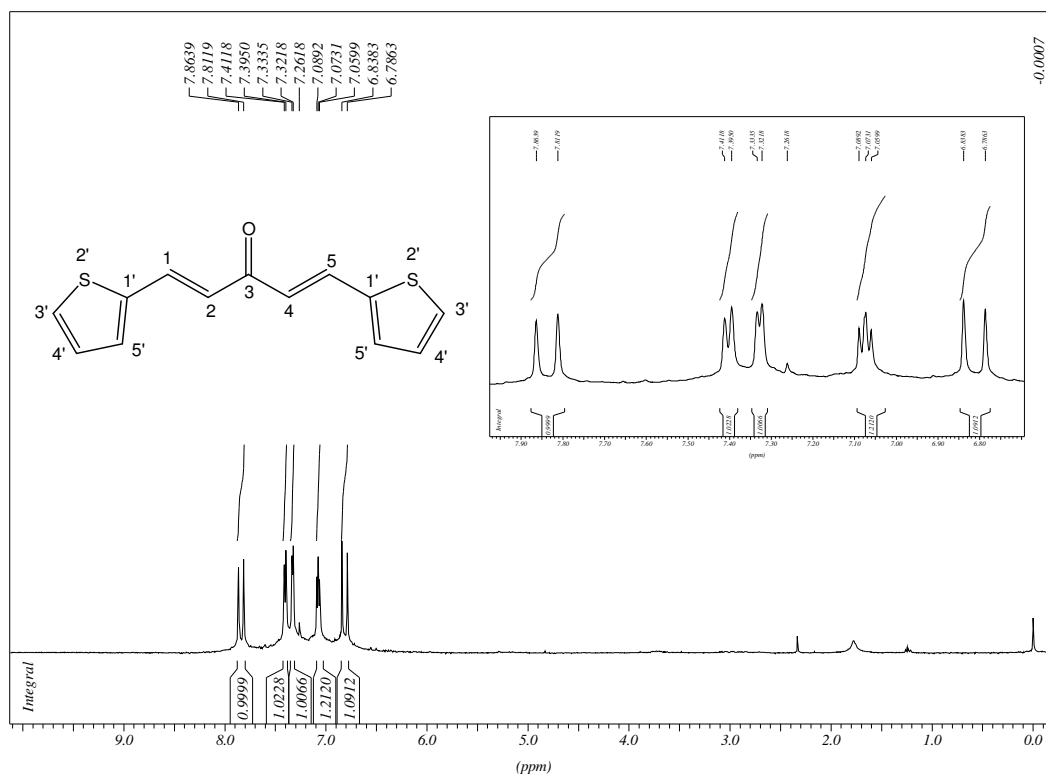


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H de 27 (CDCl₃, 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 49) observaram-se sinais em $\delta 124,6$, $\delta 128,6$ e $\delta 131,9$ correspondentes aos carbonos heteroaromáticos C-5', C-4'e C-3', um sinal em $\delta 140,5$ correspondente ao carbono C-1', sinais em $\delta 129,5$ e $\delta 135,8$ referentes aos carbonos olefínicos C-2/C-4 e C-1/C-5 e um sinal em $\delta 187,9$ correspondente ao carbono carbonílico C-3.

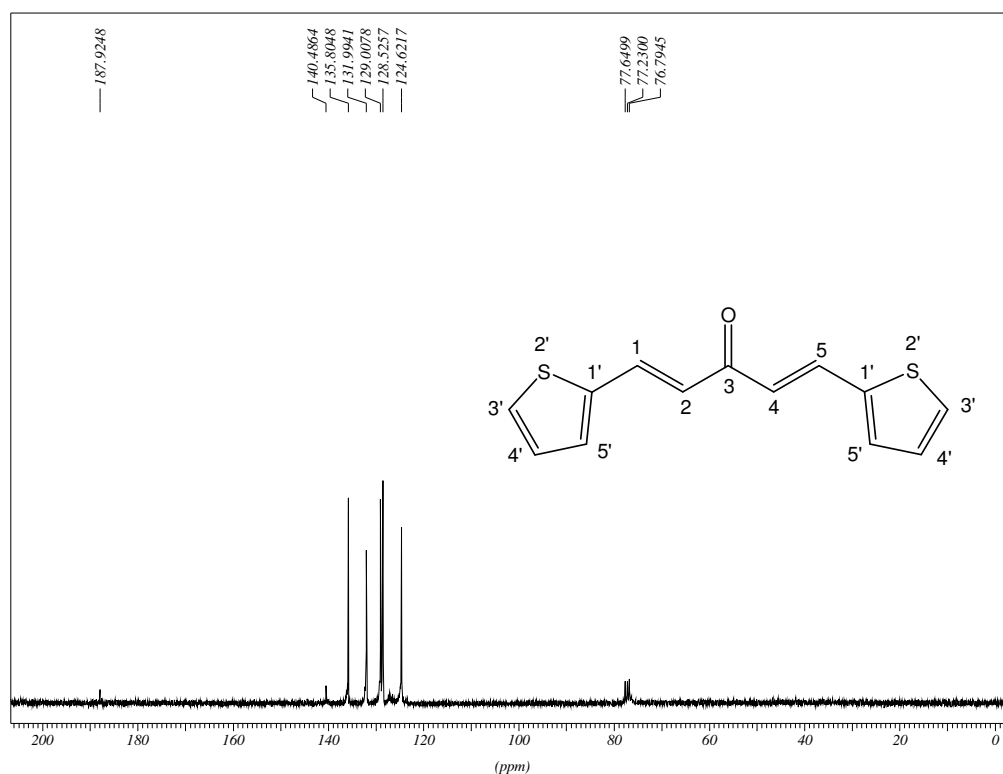


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C de **27** (CDCl_3 , 75 MHz).

Na primeira parte do trabalho foram obtidos dezessete compostos por meio de reações conhecidas como reações de condensação aldólica em meio básico (**22a-e**, **22h**, **23a-d**, **27**, **28**) ou ácido (**22f**) e reação de eterificação de Williamson (**21a-d**). Na segunda parte deste trabalho, serão descritos e discutidos a síntese e caracterização de fenilhidrazonas derivadas de análogos de curcumina monocarbonilados, obtidas por meio de reações de adição nucleofílica.

3.2. Síntese das 2,4-dinitrofenilhidrazonas **30-32**, **34**, **37-40**, **52** e **53** e tentativa de síntese das 2,4-dinitrofenilhidrazonas **33** e **35** (Rezende *et al.*, 2007).

As cetonas **22a-f**, **23a-d**, **27** e **28** foram submetidas a reações de adição nucleofílica utilizando como reagente solução ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina, sob constante agitação e aquecimento (60 °C). Esta metodologia simples e eficaz rendeu as 2,4-dinitrofenilhidrazonas **30-32**, **34**, **37-40**, **52** e **53**, com rendimentos considerados moderados a excelentes (57-99%) (**Figura 50**).

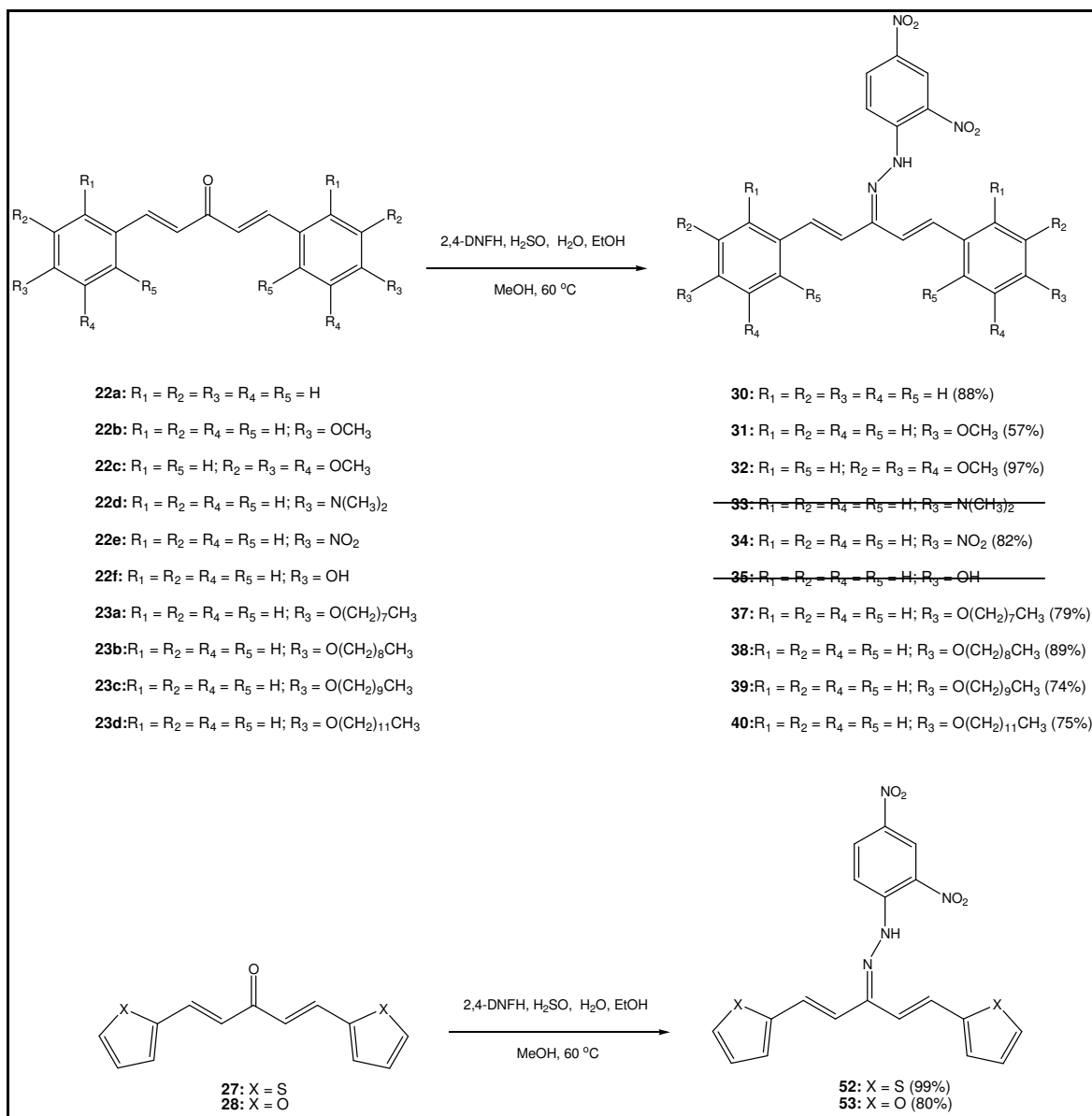


Figura 50. Síntese das 2,4-dinitrofenilhidrazonas **30-32**, **34**, **37-40**, **52** e **53** e tentativa de síntese das 2,4-dinitrofenilhidrazonas **33** e **35**.

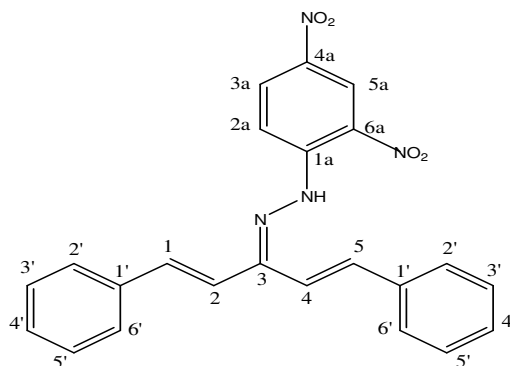
Os compostos **33** e **35** não foram obtidos por meio desta metodologia, uma vez que as reações apresentaram uma mistura complexa de produtos. Foi utilizada coluna cromatográfica (eluente: hexano/AcOEt) na tentativa de purificação, mas observou-se a decomposição dos mesmos em presença de sílica.

As 2,4-dinitrofenilhidrazonas sintetizadas **30-32**, **37-40**, **52** e **53** foram

devidamente caracterizadas pela análise dos espectros no infravermelho, UV-visível, RMN de ^1H e de ^{13}C e por faixa de fusão. Além disso, a 2,4-dinitrofenilhidrazona **30** foi caracterizada por difração de Raios X de monocristal, em colaboração com a prof. Dra. Renata Diniz, pertencente ao NEEM - UFJF (Núcleo de Espectroscopia e Estrutura Molecular da Universidade Federal de Juiz de Fora). A 2,4-dinitrofenilhidrazona **34** foi caracterizada apenas pelo espectro de infravermelho e por faixa de fusão, pois a mesma apresentou-se como um sólido vermelho insolúvel em diversos solventes, tais como DMSO, acetona, acetonitrila, DMF, CH_2Cl_2 , ácido trifluoroacético e EtOH.

Devido à semelhança estrutural entre estes compostos, serão discutidos apenas os espectros dos compostos **30**, **32**, **40** e **52**.

3.2.1. Caracterização de (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-2,4-dinitrofenilhidrazona (**30**).



A hidrazona **30**, obtida a partir da cetona **22a**, apresentou-se como um sólido vermelho com faixa de fusão de 178-179 °C.

Monocristais foram obtidos por recristalização em hexano/AcOEt. Este composto cristalizou-se no sistema monoclinico e grupo espacial $\text{P}2_1/\text{a}$, onde P corresponde à célula primitiva, 2_1 significa eixo parafuso de ordem 2 e “a” corresponde ao plano especular. A estrutura cristalina, os dados cristalográficos e os parâmetros do refinamento final estão dispostos na **Figura 51** e **Tabela 2**.

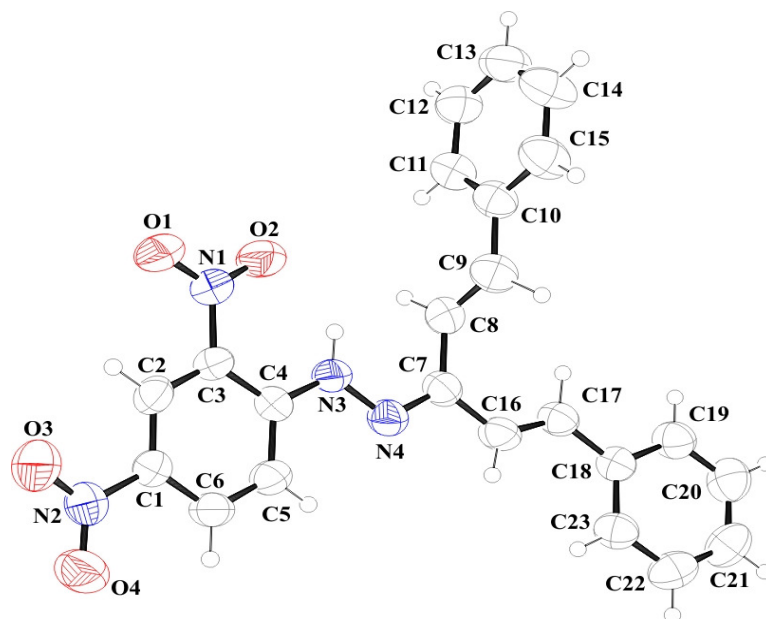


Figura 51. Estrutura cristalina do composto **30**.

Tabela 2. Dados cristalográficos e parâmetros do refinamento do composto **30**.

Fórmula Molecular	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₄	Reflexões únicas	3128
a / Å	10.2460(10)	Reflexões observadas	1847
b / Å	13.065(2)	N° de parâmetros refinados	300
c / Å	15.708(3)	R (F>2σ)	0.0525
β / °	95.870(10)	wR(F ²)	0.1104
Z	4	S	1.080
Reflexões totais	10104		

Legenda:

a, b e c: planos especulares;

Å: Ângstrom;

Z: Número de moléculas presentes na célula unitária;

R: Coeficiente de correlação;

F: Fator de estrutura;

wR: coeficiente de correlação ponderado;

S: qualidade do ajuste.

Os parâmetros wR, R e S foram calculados através das seguintes equações matemáticas:

$$wR = \{\Sigma[w(F_0^2 - F_c^2)^2] / \Sigma[w(F_0^2)^2]\}^{1/2}$$

$$R = \Sigma|F_0| - |F_c| / \Sigma |F_0|$$

$$S = \{\Sigma[w(F_0^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}, \text{ onde:}$$

n = n° de reflexões observadas

p = n° total de parâmetros.

No composto **30**, as ligações C7=N4, N3-N4 e N3-C4 são respectivamente 1,308(4), 1,379(3) e 1,369(4) Å. No grupo 2,4-dinitrofenila a distância média das ligações N-O e C-N são 1,237(3) e 1,459(4) Å, respectivamente. Os ângulos formados entre os planos dos anéis aromáticos são iguais a 74,0°, 13,5° e 85,9°. Estes ângulos indicam que apenas 1 dos anéis fenila é pouco distorcido em relação ao plano do anel que está ligado a hidrazona. Esta molécula apresenta uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo hidrazona e o grupo nitro na posição alfa, cuja distância N3-O2 é de 2,627(4) Å. O anel fenila forma interação de empacotamento π com outro anel fenila da molécula adjacente sendo a distância centróide – centróide de 3,982 Å.

No espectro vibracional na região do infravermelho (**Figura 52**) observaram-se bandas de absorção em 3289 cm⁻¹ referente ao modo de estiramento da ligação ν N-H da porção hidrazona, em 3056 cm⁻¹ e 2998 cm⁻¹ bandas correspondentes aos estiramentos das ligações ν C-H aromáticos e alifáticos, respectivamente; em 1615 cm⁻¹ e 1588 cm⁻¹ bandas correspondentes aos estiramentos das ligações ν C=C de aromáticos, olefínicos e ν C=N, respectivamente; em 1498 cm⁻¹ e 1332 cm⁻¹ bandas intensas referentes aos modos de estiramento assimétrico ($\nu_{\text{ass.}}$) e simétrico ($\nu_{\text{sim.}}$) de NO₂, além de uma banda em 1091 cm⁻¹ correspondente ao estiramento ν C_{Ar.}-NO₂.

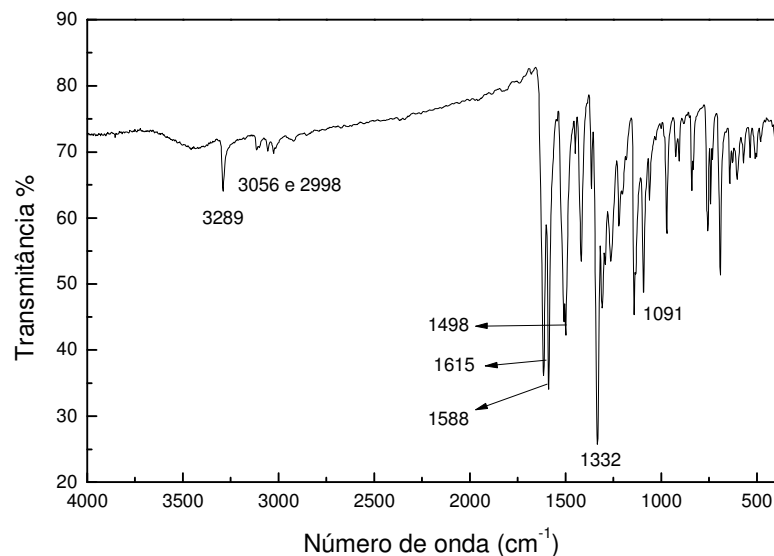


Figura 52. Espectro no Infravermelho de **30** (KBr).

No espectro UV-visível observaram-se bandas de absorção em $\lambda = 305,0$ nm ($A = 0,619$) e $\lambda = 406,0$ nm ($A = 0,909$) correspondentes a transições $\pi - \pi^*$ presentes nos anéis aromáticos. A banda de absorção máxima em $\lambda = 406,0$ nm sofreu um deslocamento batocrômico proveniente da porção 2,4-dinitrofenilhidrazona, que contém dois grupos $-\text{NO}_2$ ligados ao anel aromático.

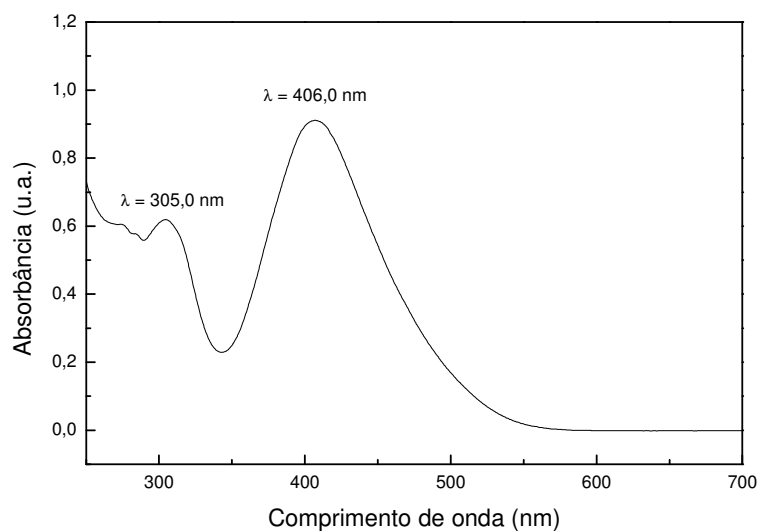


Figura 53. Espectro UV-visível de **30** (CHCl_3).

A análise do espectro de RMN de ^1H com suas devidas expansões (**Figura 54**) permitiu observar a formação da hidrazona pela presença de: um duplete em δ 6,9 (4H, $J = 17$ Hz) referente aos hidrogênios olefínicos H-2/H-4; um duplete em δ 7,1 (4H, $J = 8$ Hz) correspondente aos hidrogênios aromáticos H-2'/H-6'; um duplete em δ 7,2 (2H, $J = 17$ Hz) referente aos hidrogênios olefínicos H-1/H-5; multipletos entre δ 7,3 e 7,6 referentes aos hidrogênios aromáticos H-3', H-4' e H-5'; um duplete em δ 8,1 (1H, $J = 9,6$ Hz) referente a H-6a; um duplete duplo em δ 8,3 (1H, $J_{5a, 6a} = 9,6$ Hz e $J_{5a, 3a} = 2,2$ Hz) correspondente a H-5a; um duplete em δ 9,1 (1H, $J = 2,6$ Hz) referente a H-3a e um simpleto em δ 11,6 correspondente a hidrogênio de N-H.

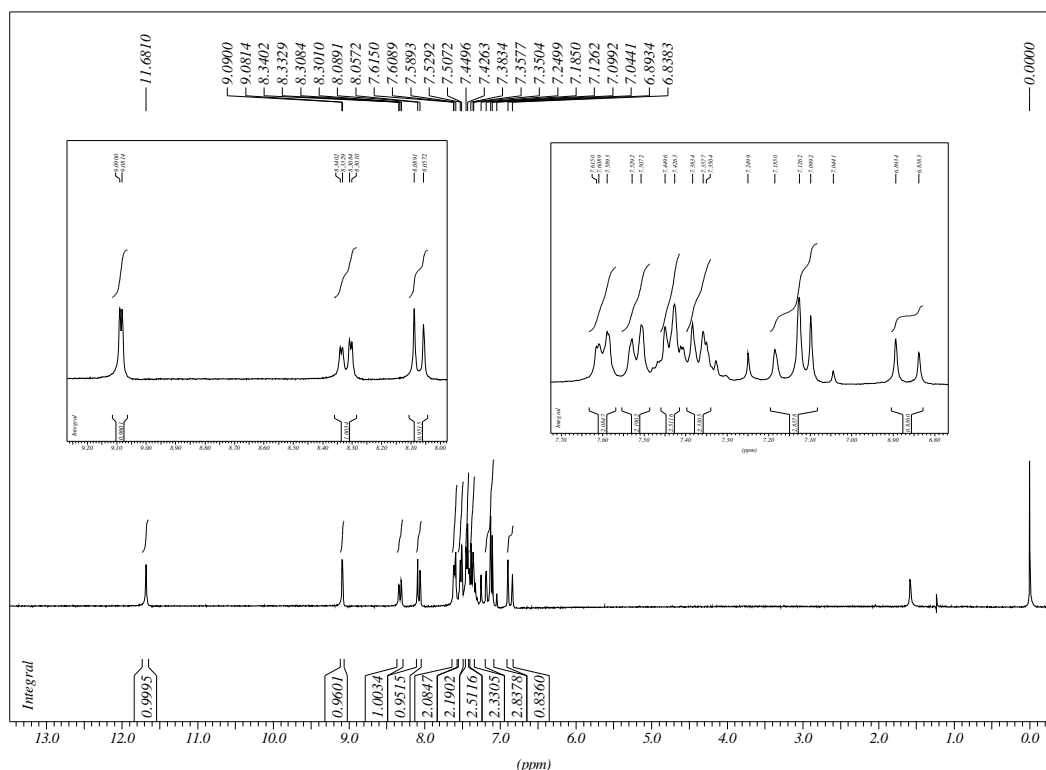


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H de **30** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 55**) observaram-se sinais em δ 116,4 e δ 116,8 referentes aos carbonos C-6a e C-3a; um sinal em δ 123,6 correspondente a C-2/C-4; um sinal em δ 126,3 referente a C-5a; sinais entre δ 127,4 e δ 129, correspondentes aos carbonos aromáticos C-2', C-3', C-4', C-5' e C-6'; um sinal em δ 130,1 referente aos carbonos C-1/C-5; um sinal em δ 136,1 referente ao carbono

C-1'; sinais em δ 137,4 e δ 141,3 referentes a C-2a e C-4a; um sinal em δ 144,3 referente a C-1a e em δ 153,3 um sinal referente a C-3.

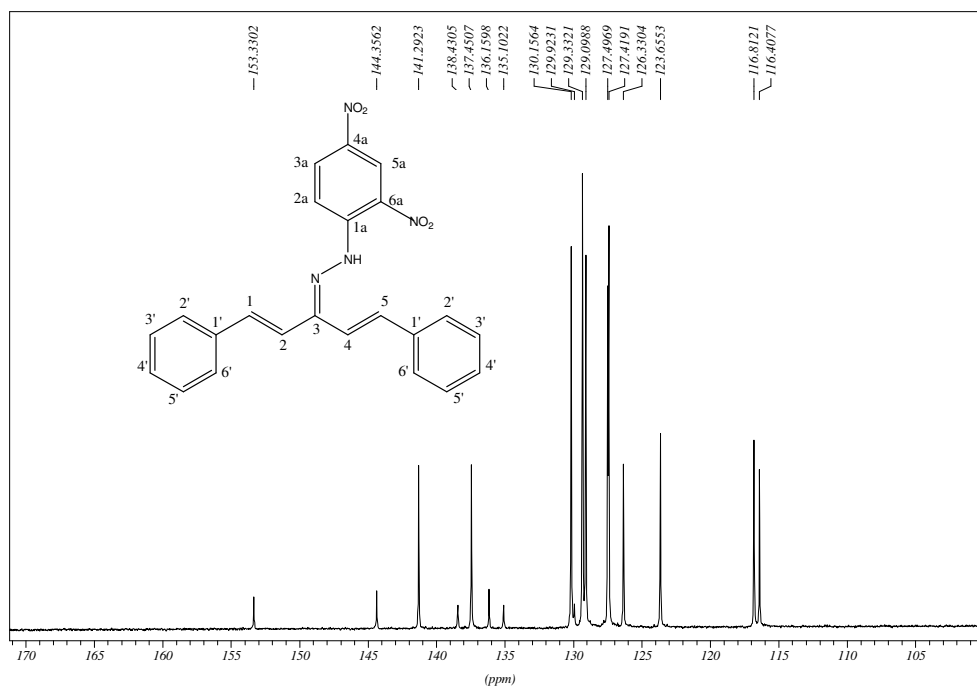
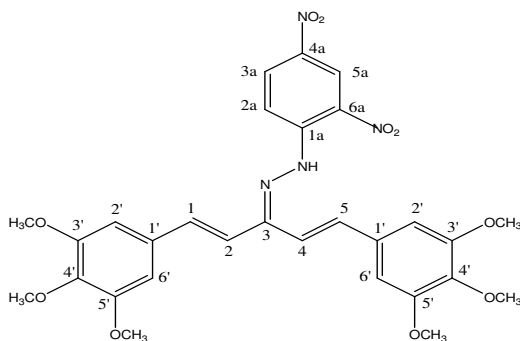


Figura 55. Seção expandida na região de δ 105,0 - 170,0 do espectro de RMN ^{13}C de **30** (CDCl_3 , 75MHz).

3.2.2. Caracterização de (1E,4E)-1,5-bis(3',4',5'-trimetoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona-2,4-dinitrofenilhidrazona (**32**).



A hidrazona **32** também apresentou-se como um sólido vermelho com faixa de fusão de 137-138 °C.

No espectro vibracional na região do infravermelho (**Figura 56**) foi possível observar uma banda de absorção em 3268 cm^{-1} referente ao modo de estiramento da ligação $\nu\text{N-H}$, em 3026 e 2925 cm^{-1} bandas referentes aos modos de estiramento das ligações $\nu\text{C-H}$ aromáticos e alifáticos, respectivamente; em 1615 e 1583 cm^{-1} bandas intensas referentes aos modos de estiramento das ligações $\nu\text{C=C}$ de aromáticos, olefinas e $\nu\text{C=N}$ da porção hidrazona; em 1509 e 1327 cm^{-1} bandas intensas referentes aos modos de estiramento assimétrico ($\nu_{\text{ass.}}$) e simétrico ($\nu_{\text{sim.}}$) da ligação νNO_2 , além de uma banda em 1243 cm^{-1} referente a modo de estiramento assimétrico da ligação $\nu\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$ e de uma banda intensa em 1131 cm^{-1} correspondente ao modo de estiramento da ligação $\nu\text{C}_{\text{Ar}}\text{-NO}_2$.

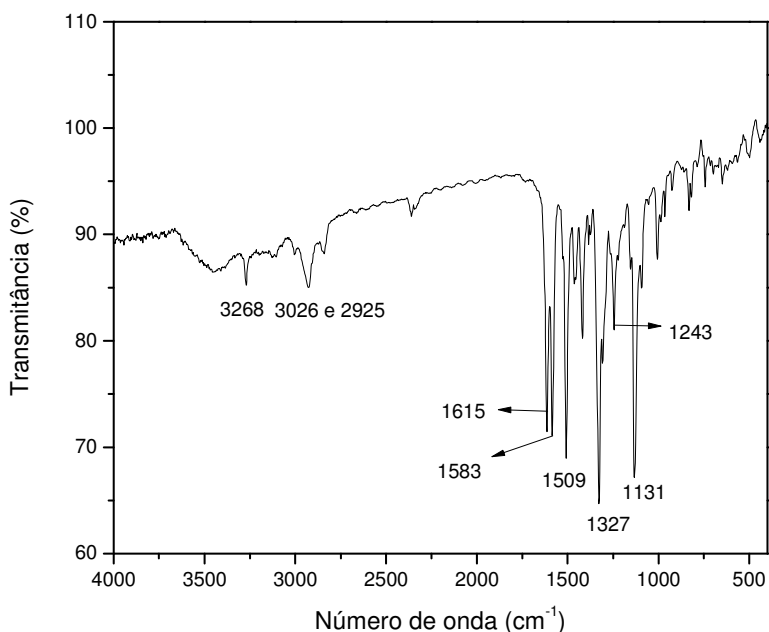


Figura 56. Espectro no Infravermelho de **32** (KBr).

No espectro UV-visível observaram-se bandas de absorção em $\lambda = 231,6\text{ nm}$ ($A=0,899$), $\lambda = 319,4\text{ nm}$ ($A=0,493$) e $\lambda = 412,7\text{ nm}$ ($A=0,691$) referentes as transições $\pi - \pi^*$ presentes nos anéis aromáticos. O deslocamento batocrômico das bandas de absorção máxima em $\lambda = 319,4\text{ nm}$ e em $\lambda = 412,7\text{ nm}$ pode ser atribuído pela presença de grupos $-\text{NO}_2$ presentes na porção 2,4-dinitrofenilhidrazona, além de grupos metoxila presentes nos demais anéis aromáticos, se comparado ao

espectro de UV-visível da hidrazona **30** (Figura 53, p. 70).

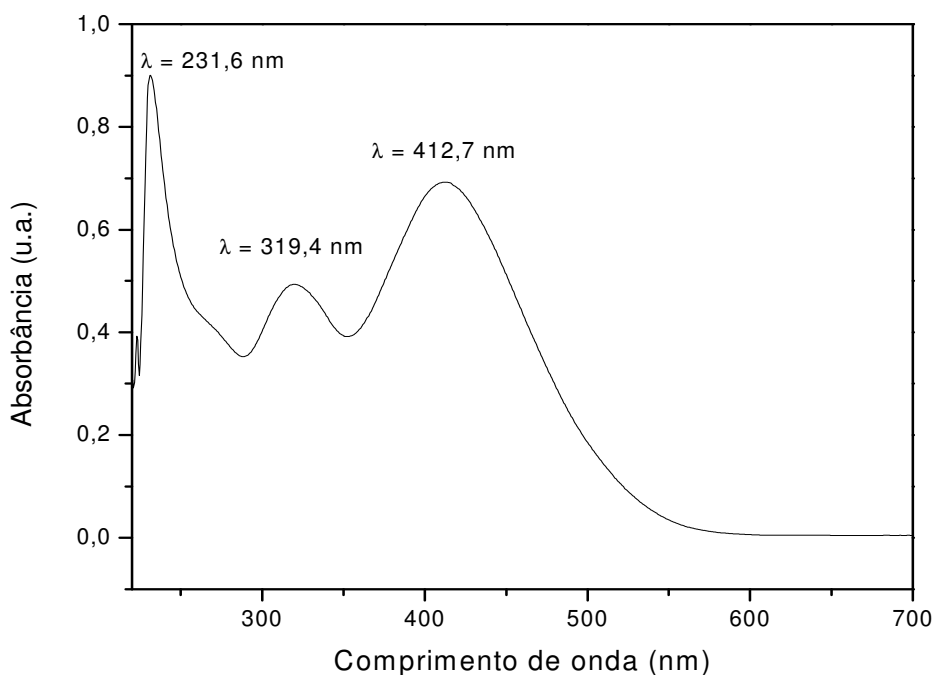


Figura 57. Espectro UV-visível de **32** (CHCl₃).

No espectro de RMN de ¹H com sua devida expansão (**Figura 58**) observou-se um sinal em δ 3,9 correspondente aos hidrogênios dos grupos metoxila, multipletos entre δ 6,8 e δ 7,1 correspondentes aos hidrogênios H-1/H-5, H-2/H-4, H-2' e H-6', um duplete em δ 8,1 (1H, $J = 9,6$ Hz) referente ao hidrogênio H-6a, um duplete duplo em δ 8,3 (1H, $J_{5a, 6a} = 9,6$ Hz, $J_{5a, 3a} = 2,5$ Hz) correspondente a H-5a, um duplete em δ 9,1 (1H, $J = 2,5$ Hz) referente a H-3a e um simpleto em δ 11,7 referente ao hidrogênio N-H.

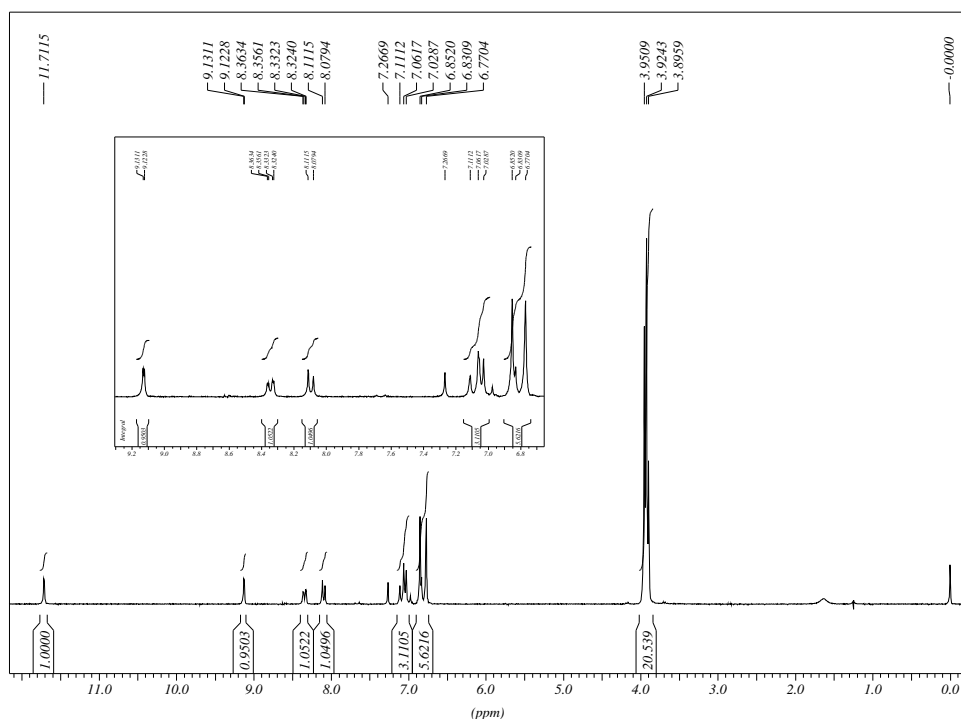


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H de **32** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 59**) foi possível observar um sinal em δ 56,5 referente aos carbonos dos grupos metoxila, um sinal em δ 104,7 correspondente aos carbonos C-2'/C-6', sinais entre δ 115,8 e δ 123,8 correspondentes aos carbonos olefínicos C-2/C-4 e C-1/C-5, sinais entre δ 105,8 e δ 143,6 referentes aos carbonos aromáticos C-1', C-3', C-4', C-5', C-2a, C-3a, C-4a, C-5a e C-6a, um sinal em δ 144,3 referente ao carbono C-1a e um sinal em δ 153,9 correspondente ao carbono C-3.

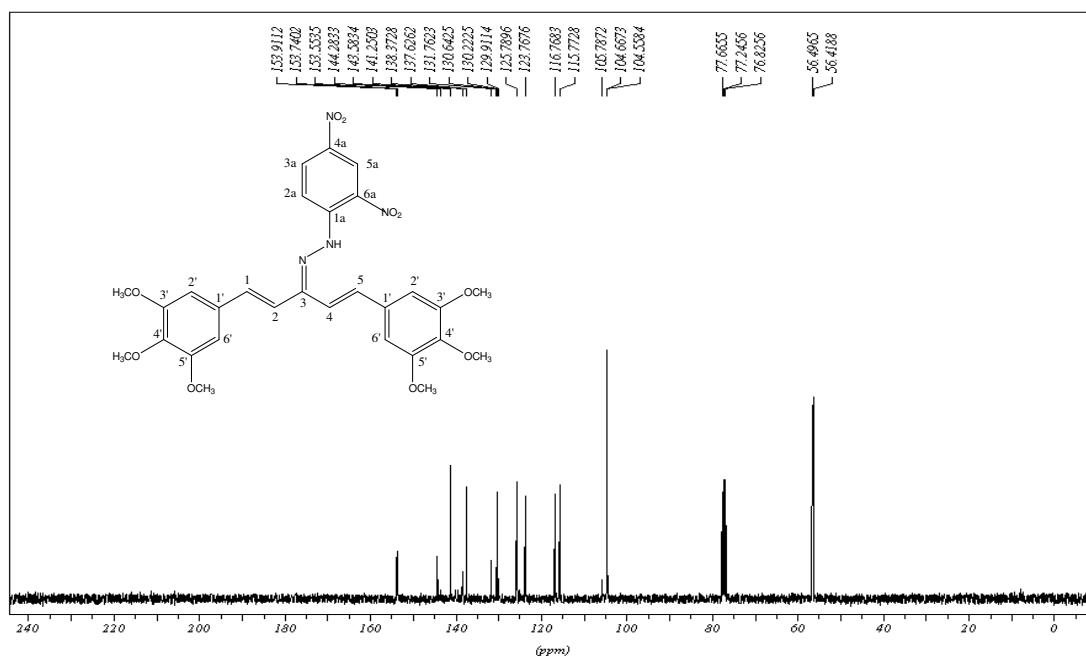
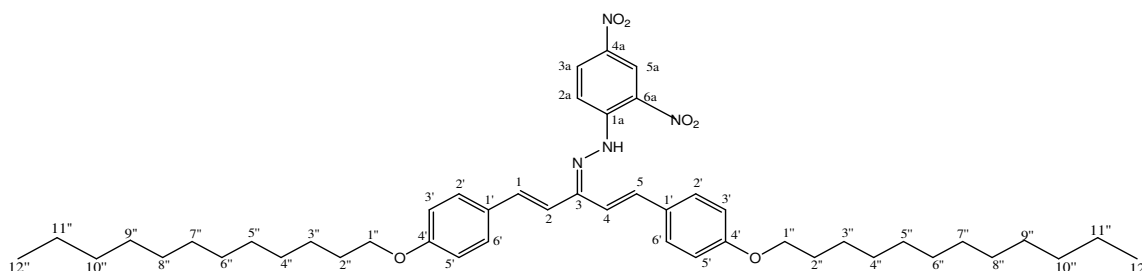


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C de **32** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.2.3. Caracterização de (1*E*,4*E*)-1,5-bis(4'-dodeciloxifenil)penta-1,4-dien-3-ona-2,4-dinitrofenilhidrazona (**40**).



A hidrazona alquilada **40**, um sólido vermelho, apresentou uma faixa de fusão entre 132-133 °C.

No espectro vibracional na região do infravermelho (**Figura 60**) observou-se uma banda de absorção em 3296 cm^{-1} referente ao modo de estiramento da ligação $\nu\text{N-H}$, em 3081, 2925 e 2846 cm^{-1} bandas de absorção referentes aos modos de estiramento das ligações $\nu\text{C-H}$ aromáticos e alifáticos, respectivamente; em 1612 e 1588 cm^{-1} bandas intensas referentes aos modos de estiramento das ligações $\nu\text{C=C}$ de aromáticos, olefinas e $\nu\text{C=N}$ da porção hidrazona; em 1508 e 1324 cm^{-1} bandas

intensas referentes aos modos de estiramento assimétrico ($\nu_{\text{ass.}}$) e simétrico ($\nu_{\text{sim.}}$) do grupo NO_2 , além de uma banda intensa em 1243 cm^{-1} correspondente ao modo de estiramento assimétrico da ligação $\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}}$ e de uma banda em 1133 cm^{-1} referente ao modo de estiramento da ligação $\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{NO}_2}$.

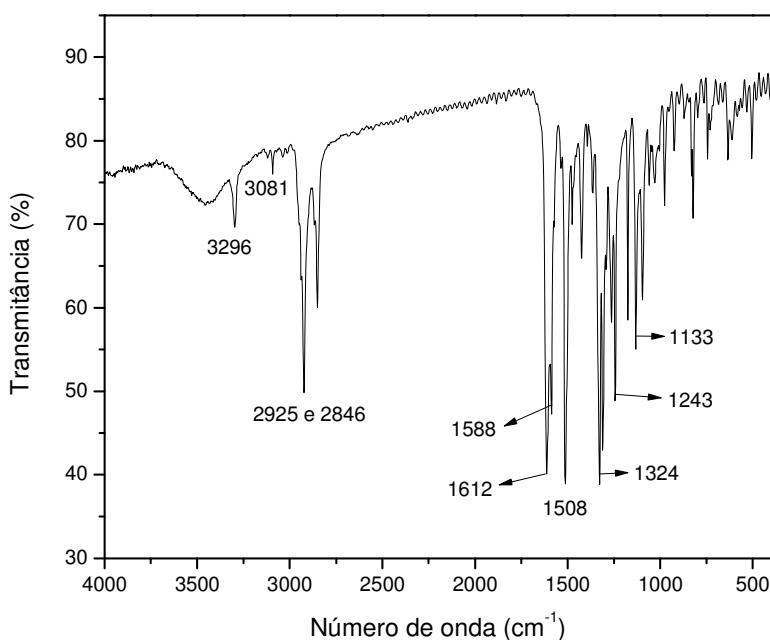


Figura 60. Espectro no Infravermelho de **40** (KBr).

No espectro UV-visível (**Figura 61**) observaram-se bandas de absorção em $\lambda = 245\text{ nm}$ ($A=0,444$), $\lambda = 314\text{ nm}$ ($A=0,441$) e $\lambda = 405\text{ nm}$ ($A=0,855$) referentes as transições $\pi - \pi^*$ presentes na molécula. Ocorreu um deslocamento hipsocrômico das bandas de absorção, se comparadas ao espectro de UV-visível da hidrazona **30**. Este deslocamento hipsocrômico, ou seja, deslocamento das bandas de absorção para comprimentos de onda menores, pode ser atribuído à presença de uma cadeia alquilada de 12 carbonos nos anéis aromáticos, se comparado ao composto **30** (**Figura 53**, p. 70).

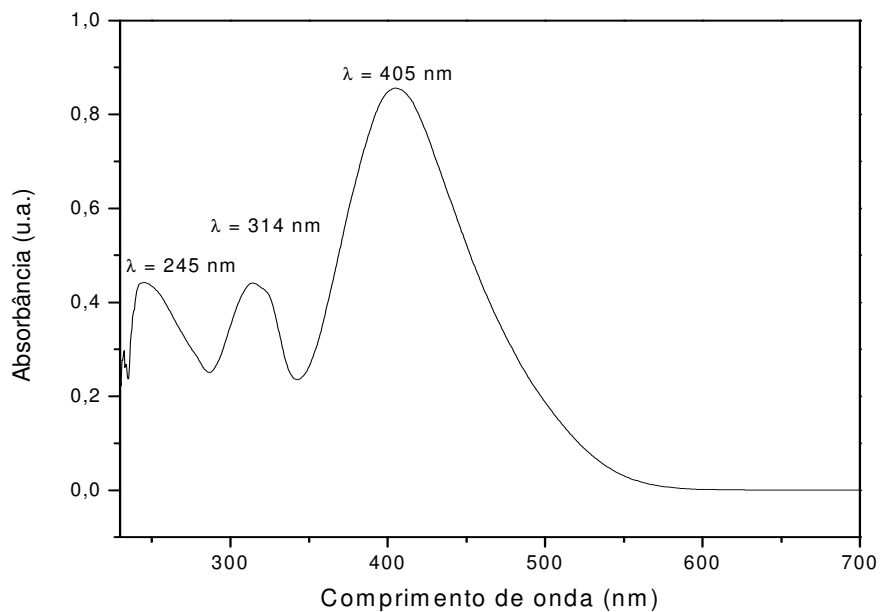


Figura 61. Espectro UV-visível de **40** (CHCl_3).

No espectro de RMN de ^1H com sua devida expansão (**Figura 62**) observou-se um tripleto em δ 0,88 (6H, $J = 6,2$ Hz) referente aos hidrogênios H-12'', um multipeto entre δ 1,46 e 1,82 correspondente aos hidrogênios H-2'' a H-11'', um tripleto em δ 3,98 (4H, $J = 6,2$ Hz) referente a H-1'', um multipeto entre δ 6,86 e 7,02 correspondente aos hidrogênios H-1/H-5, H-2/H-4, H-3'/H-5', um dupeto em δ 7,45 (4 H, $J = 8,7$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H-2' / H-6', um dupeto em δ 8,04 (1H, $J = 9,5$ Hz) referente a H-6a, um dupeto duplo em δ 8,32 (1H, $J_{5a, 6a} = 9,5$ Hz e $J_{5a, 3a} = 2,5$ Hz) correspondente a H-5a, um dupeto em δ 9,13 (1H, $J = 2,5$ Hz) referente a H-3a e um simpleto em δ 11,3 referente ao hidrogênio N-H.

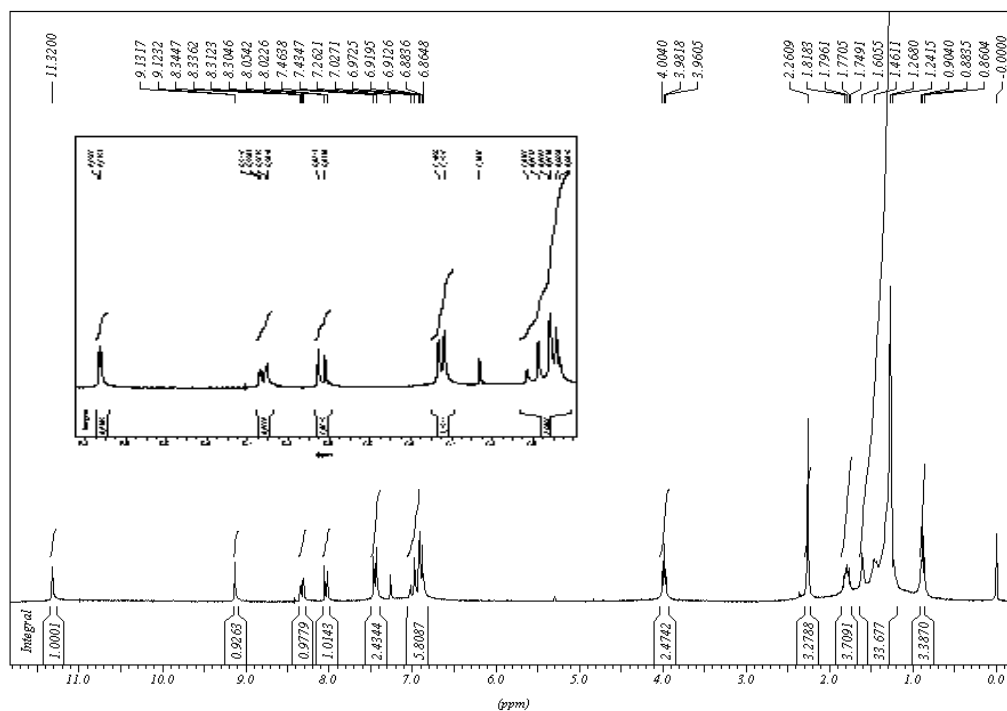


Figura 62. Espectro de RMN ^1H de **40** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 63**) foi possível observar sinais em δ 14,3 referente a C-12'', sinais de absorção entre δ 16,2 e 32,1 referentes aos carbonos C-4'' a C-11'', sinais de absorção em δ 48,1, 62,8 e 68,3 referentes aos carbonos C-3'', C-2'' e C-1'', respectivamente; sinais entre δ 111,5 e δ 149,3 referentes a C-1a, C-2a, C-4a, C-5a, C-6a, C-3'/C-5', C-2/C-4, C-2'/C-6', C-1', C-4', C-1/C-5, além de sinais em δ 153,1 e δ 159,1 referentes aos carbonos C=N e C-3a, respectivamente.

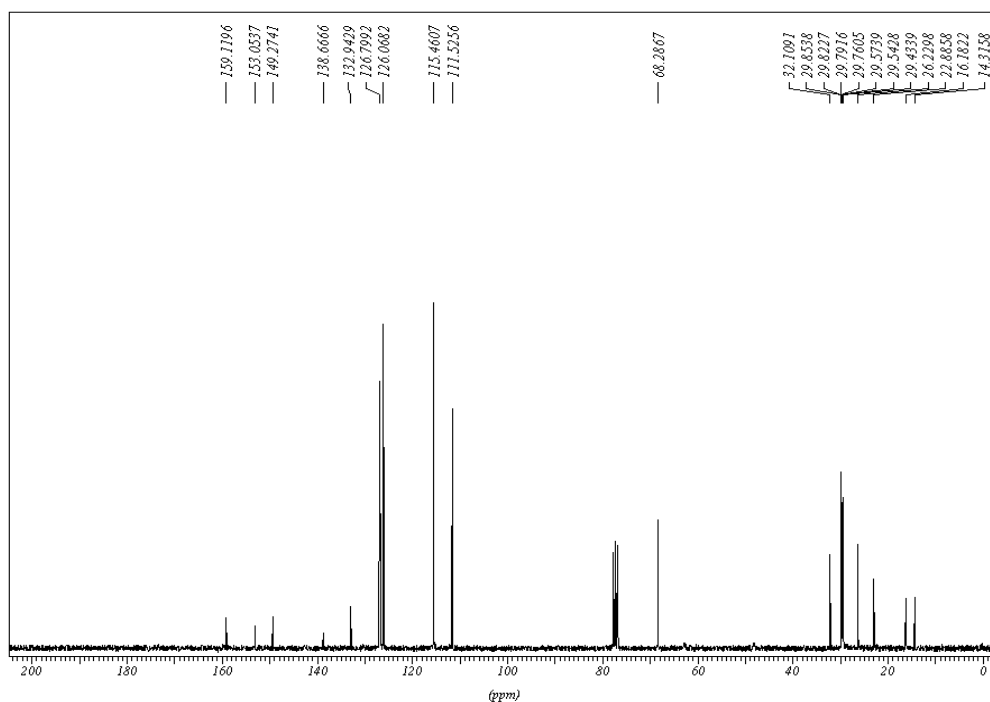
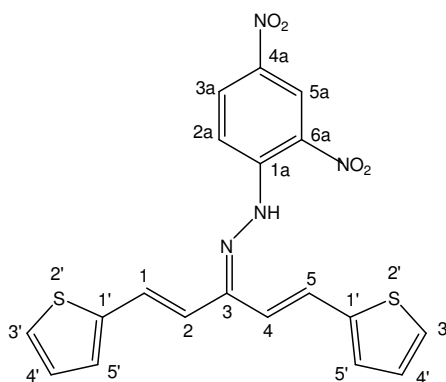


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C de **40** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.2.4. Caracterização de (1*E*,4*E*)-1,5-bis(tiofen-2'-il)penta-1,4-dien-3-ona-2,4-dinitrofenilhidrazona (**52**).



A hidrazona heterocíclica **52** foi obtida como um sólido vermelho e apresentou uma faixa de fusão de 145-147 °C.

No espectro vibracional na região do infravermelho do composto **52** (Figura 64), observaram-se bandas de absorção em 3292 e 3095 cm^{-1} referentes aos modos de estiramento $\nu\text{N-H}$ e $\nu\text{C-H}$ de aromáticos, respectivamente; uma banda de

absorção intensa em 1614 cm^{-1} correspondente ao modo de estiramento $\nu\text{C}=\text{C}$ de aromáticos, uma banda em 1590 cm^{-1} referente aos modos de estiramento das ligações $\nu\text{C}=\text{C}$ olefina/ $\nu\text{C}=\text{N}$, bandas em 1512 cm^{-1} e 1332 cm^{-1} correspondentes aos modos de estiramento assimétrico (ν_{ass}) e simétrico ($\nu_{\text{sim.}}$) do grupo NO_2 e uma banda em 1131 cm^{-1} correspondente ao modo de estiramento da ligação $\nu\text{C}-\text{S}$.

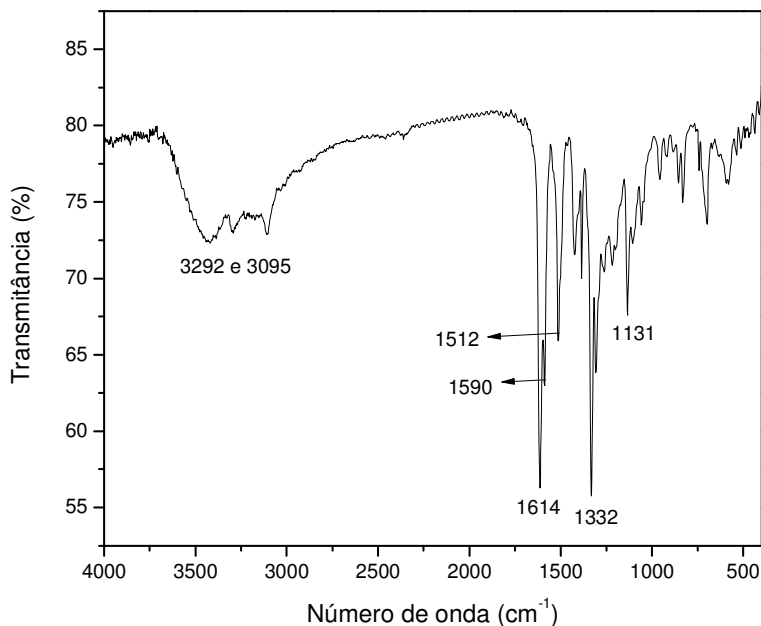


Figura 64. Espectro no Infravermelho de **52** (KBr).

No espectro UV-visível (**Figura 65**) observaram-se bandas de absorção em $\lambda = 270\text{ nm}$ ($A=0,585$), $\lambda = 344\text{ nm}$ ($A=0,700$) e $\lambda = 436\text{ nm}$ ($A=0,772$) referentes as transições $\pi - \pi^*$ presentes na molécula. Estas bandas de absorção máxima podem ser atribuídas às transições $\pi - \pi^*$ presentes na ligação $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}-$, transições $\pi - \pi^*$ dos anéis heteroaromáticos e também as transições $\pi - \pi^*$ presentes na porção 2,4-dinitrofenilhidrazona, respectivamente.

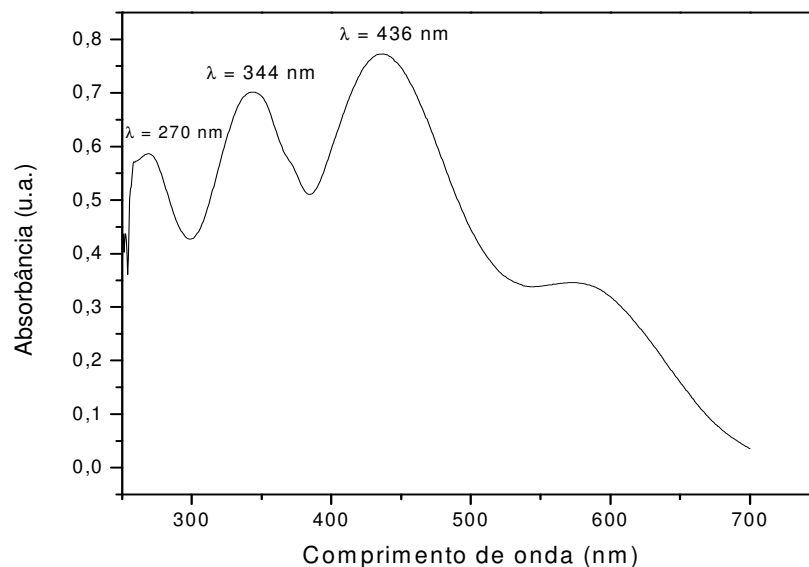


Figura 65. Espectro UV-visível de **52** (CHCl_3).

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **52** (**Figura 66**) permitiu observar a formação do produto desejado pela presença de dupletos em δ 6,68 e δ 6,87 ($J = 16$ Hz) correspondentes aos hidrogênios olefínicos H-2/H-4 e H-1/H-5, um multiplete entre δ 7,05 e δ 7,43 referente aos hidrogênios aromáticos H-3', H-4' e H-5', um duplete em δ 8,08 ($J = 9,5$ Hz) referente ao hidrogênio H-6a, um duplete duplo em δ 8,34 ($J_{5a, 6a} = 9,5$ Hz e $J_{5a, 3a} = 2,3$ Hz) correspondente ao hidrogênio H-5a, um duplete em δ 9,13 ($J = 2,3$ Hz) referente ao hidrogênio H-3a e um simpleto em δ 11,7 correspondente ao hidrogênio N-H.

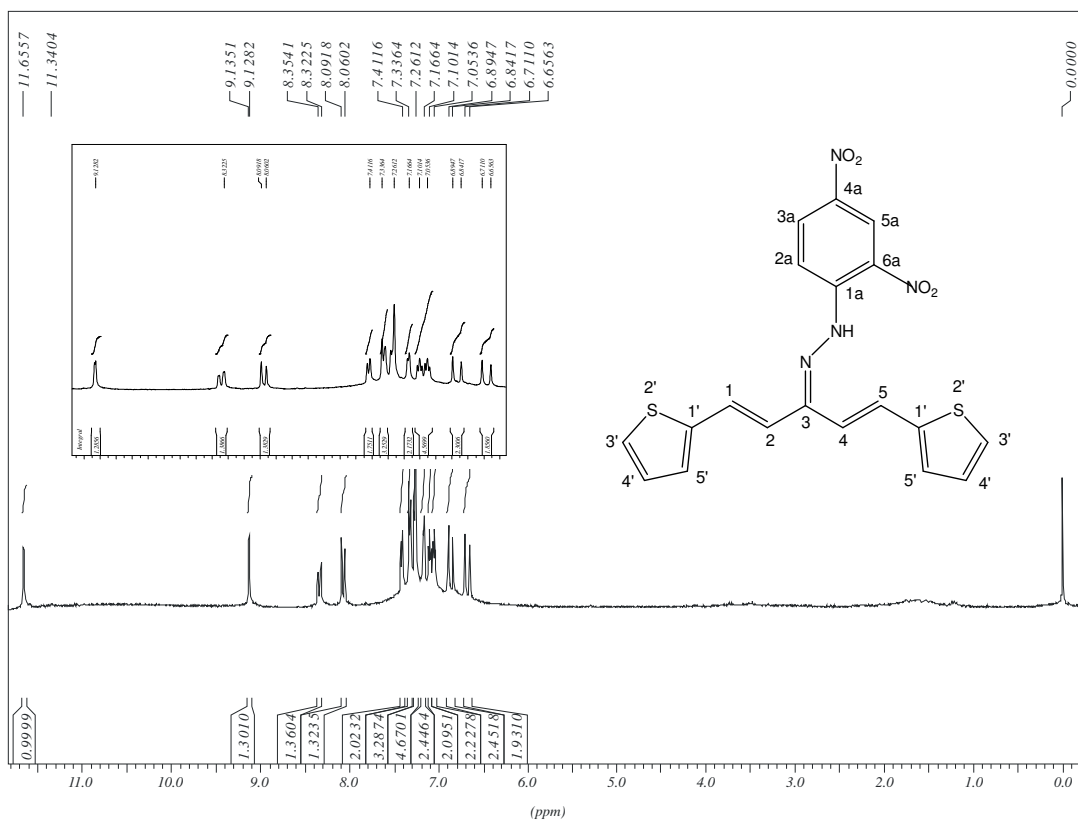


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H de **52** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 67**) foi possível observar sinais em δ 114,9 e δ 123,7 correspondentes aos carbonos olefínicos C-2/C-4 e C-1/C-5, sinais entre δ 116,9 e δ 144,3 referentes aos carbonos aromáticos, além de um sinal em δ 152,4 referente ao carbono C-3.

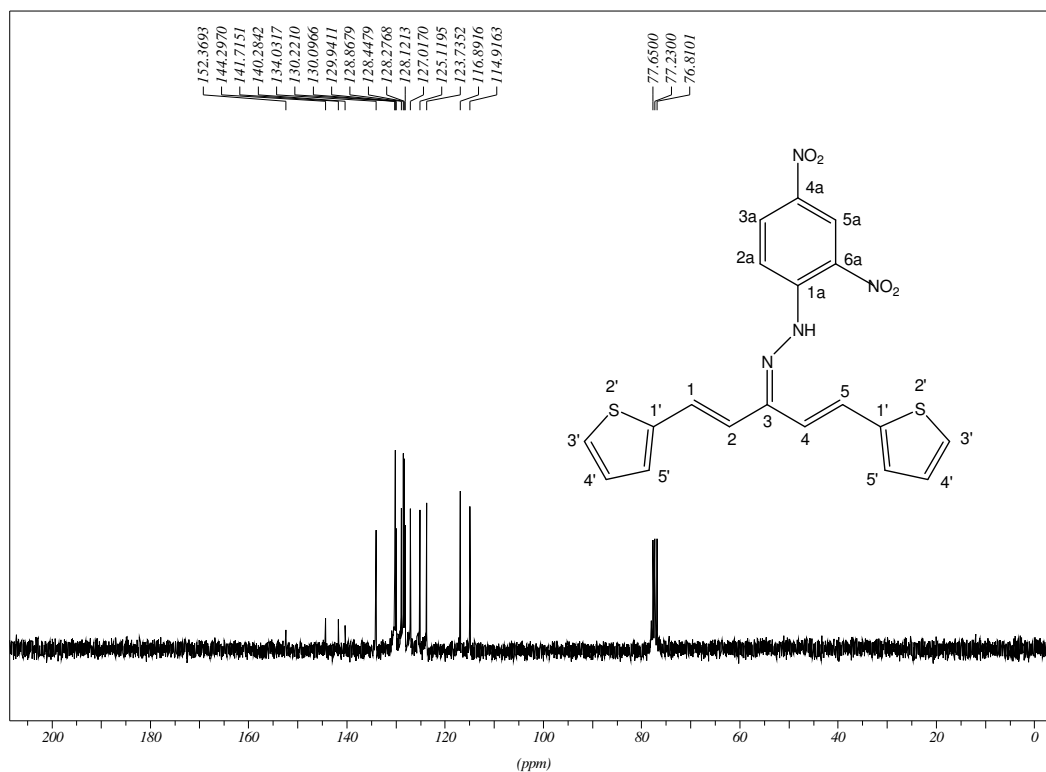


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C de **52** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.3. Tentativas de síntese das 4-nitrofenilhidrazonas **41-46**, **48-50**, **55-56** e síntese das 4-nitrofenilhidrazonas **51**, **58-61** (Rezende *et al.*, 2007).

Para a tentativa de síntese das 4-nitrofenilhidrazonas **41-46**, **48-51**, **55-56** (**Figura 68**), derivadas das cetonas **22a-f**, **23a-d**, **27** e **28**, utilizou-se duas metodologias distintas.

A metodologia I, descrita por Rezende e colaboradores (2007) consistiu em submeter as cetonas **22a-f**, **23a-d**, **27** e **28** (1 eq. cada) a reações de adição nucleofílica utilizando-se solução ácida e hidroalcoólica de 4-nitrofenilhidrazina (1,2 eq.), sob constante agitação e aquecimento (60 °C) (**Figura 68**). Após o término das reações, verificou-se por CCD (eluente: 7:3 Hexano/AcOEt; revelador: UV) que as reações onde envolveram as cetonas **22d-f**, **23a-c**, **27** e **28** apresentaram misturas complexas de difícil purificação. As reações com as demais cetonas (**22a-c** e **23d**) forneceram 4-nitrofenilhidrazonas estruturalmente diferentes das objetivadas neste trabalho, uma vez que observou-se por análises espectroscópicas de Infravermelho

e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C a formação das 4-nitrofenilhidrazonas hidroxiladas inéditas **58-61** (**Figura 69**). Deste modo, concluiu-se que a metodologia **I** foi ineficaz para a obtenção das 4-nitrofenilhidrazonas **41-46**, **48-51**, **55** e **56**.

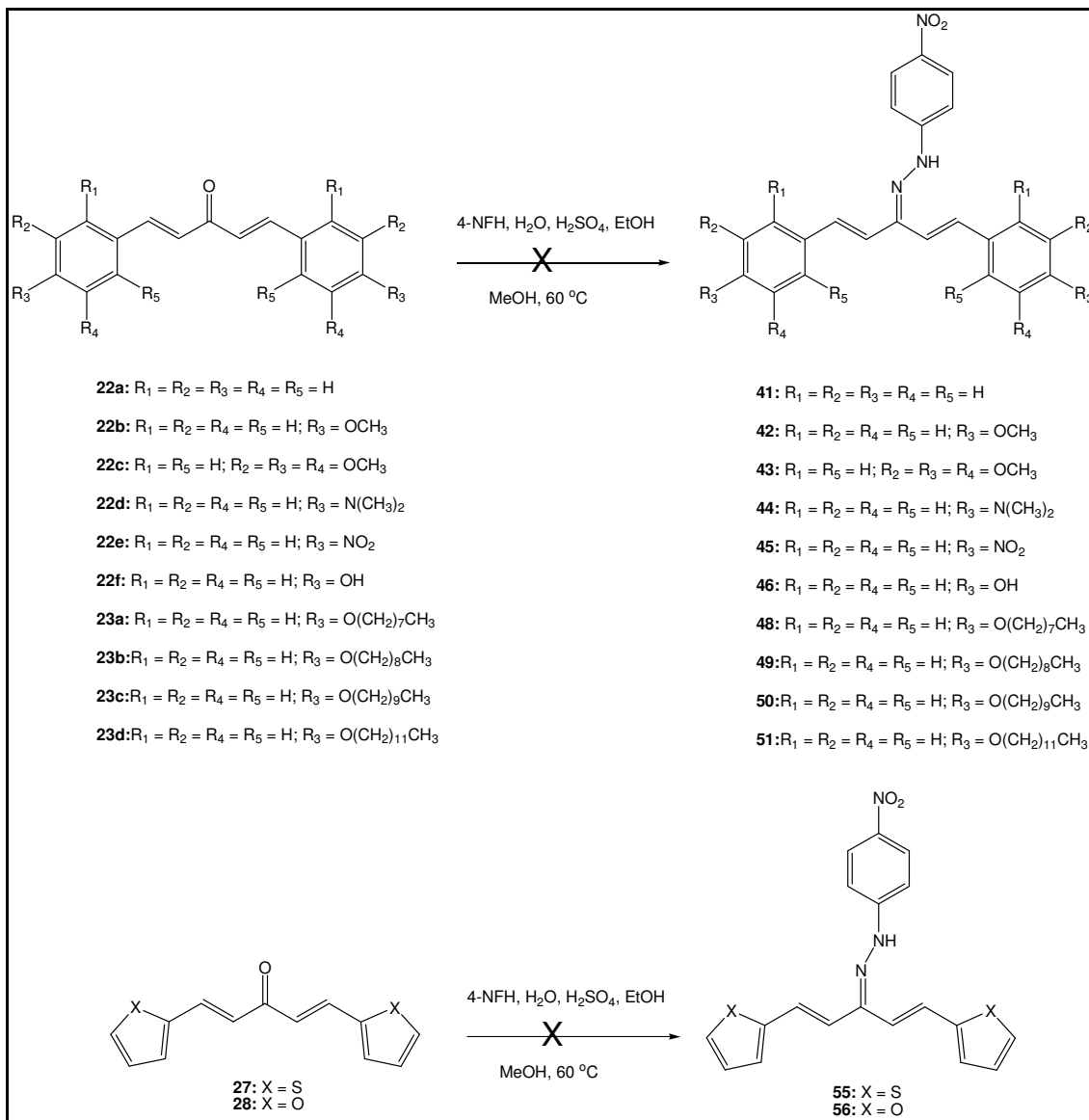


Figura 68. Tentativa de síntese das 4-nitrofenilhidrazonas **41-46**, **48-51**, **55-56** via metodologia **I** (Rezende *et al.*, 2007).

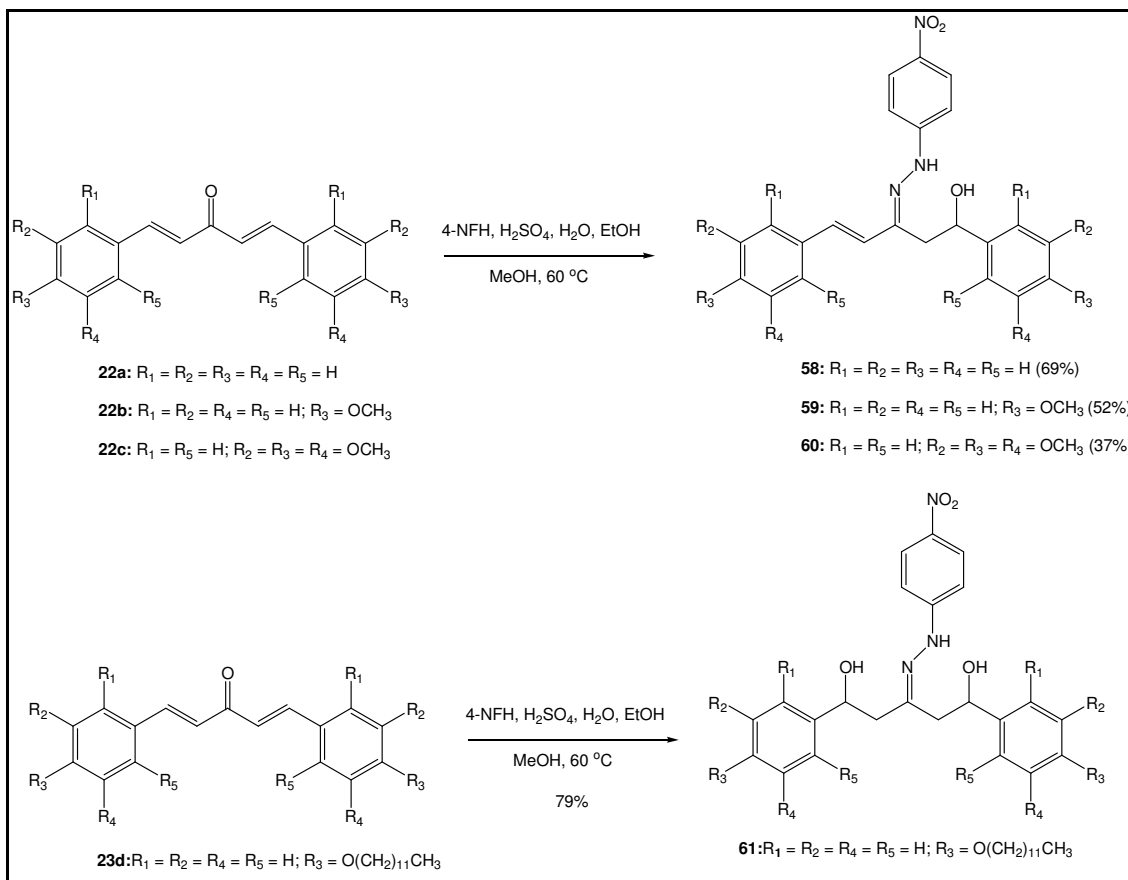


Figura 69. Obtenção das 4-nitrofenilhidrazonas hidroxiladas **58-61** via metodologia I (Rezende *et al.*, 2007).

A metodologia II consistiu em utilizar uma solução etanólica de ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH) ao invés de H_2SO_4 , como descrito por Rezende e colaboradores (2007) na preparação da solução ácida de 4-nitrofenilhidrazina. A proposta consistiu em utilizar um ácido orgânico sem a presença de água para evitar a hidratação das duplas ligações $C=C$ presentes nas cetonas, além de se obter um produto isento de impurezas e/ou de subprodutos com Rf próximos. Porém, esta metodologia foi eficaz apenas para a obtenção da 4-nitrofenilhidrazona **51** (Figura 70), que se apresentou como um sólido alaranjado com rendimento de 92% e faixa de fusão igual a 121-122 °C.

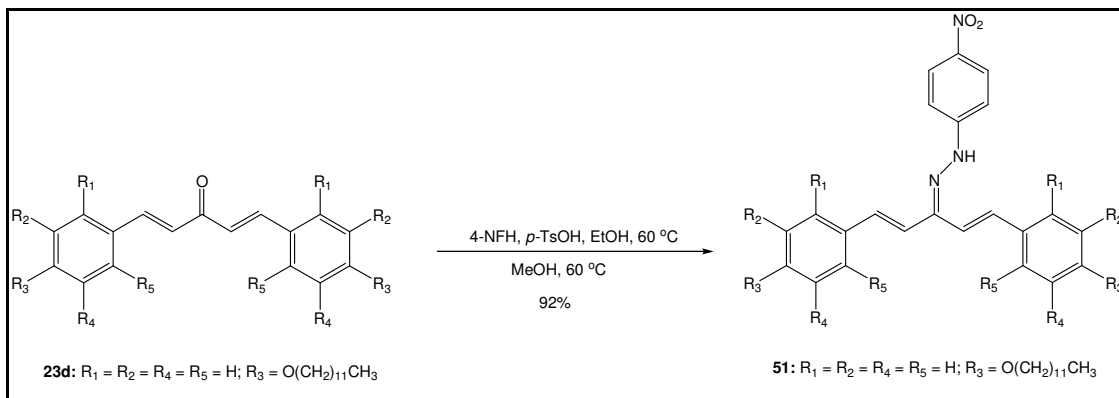


Figura 70. Obtenção da 4-nitrofenilhidrazona **51** via metodologia II.

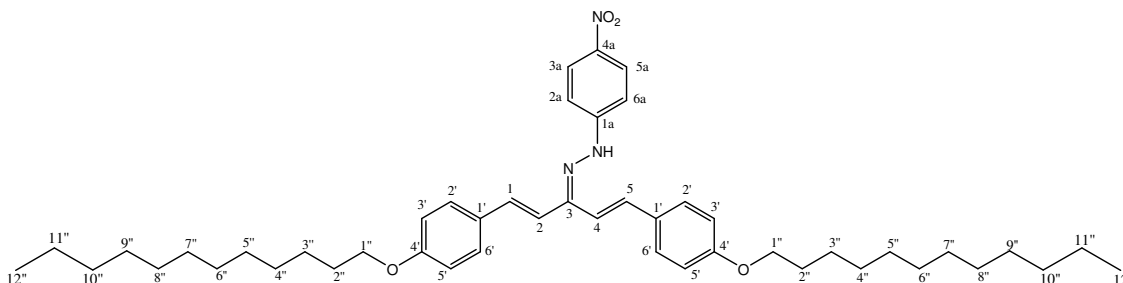
Objetivando a não formação de fenilhidrazonas hidroxiladas, utilizou-se uma solução de 4-nitrofenilhidrazina em *p*-TsOH e EtOH anidro, a uma temperatura reacional que variou entre 60 °C a 90 °C, usando como materiais de partida as cetonas aromáticas **22a-c**, **23a-d** e **27**. Esta modificação metodológica apresentou-se também ineficaz para a obtenção das 4-nitrofenilhidrazonas **58-60**, **48-51** e **55**, devido a formação de vários subprodutos com Rf próximos, o que impossibilitou a purificação das reações.

Considerando-se que as tentativas de síntese das 4-nitrofenilhidrazonas não conduziram à formação dos produtos desejados, exceto para a obtenção do composto **51**, optou-se por encerrar as tentativas de síntese destes compostos (**Figuras 16 e 17**, p. 37 e 38).

Embora ainda não se saiba o porquê da diferença de reatividade das 4-nitrofenilhidrazonas frente as 2,4-dinitrofenilhidrazonas, supõe-se que tenha relação com efeitos eletrônicos. Neste sentido, há uma proposta futura de se realizar um estudo teórico utilizando métodos quânticos na tentativa de elucidar as propriedades eletrônicas do sistema em questão.

Devido a semelhança estrutural entre os compostos **58-61**, será descrita a caracterização das 4-nitrofenilhidrazonas **51**, **58** e **61**.

3.3.1. Caracterização de (1*E*,4*E*)-1,5-bis(4'-dodeciloxifenil)penta-1,4-dien-3-ona-4-nitrofenilhidrazona (**51**).



A hidrazona **51** apresentou-se como um sólido laranja cuja faixa de fusão foi de 120-121 °C.

No espectro vibracional na região do infravermelho (**Figura 71**), observou-se uma banda de absorção em 3314 cm⁻¹ referente ao modo de estiramento da ligação νN-H, em 2914 e 2848 cm⁻¹ bandas referentes aos modos de estiramento das ligações νC-H alifáticos, em 1608 e 1509 cm⁻¹ bandas de absorção intensas referentes aos modos de estiramento das ligações νC=C de aromáticos, olefinas e νC=N da porção hidrazona; em 1335 e 1302 cm⁻¹ bandas intensas referentes aos modos de estiramento assimétrico (ν_{ass.}) e simétrico (ν_{sim.}) de NO₂, além de uma banda intensa em 1260 cm⁻¹ correspondente ao modo de estiramento assimétrico da ligação νC_{Ar}-O-C e de uma banda em 1105 cm⁻¹ referente ao modo de estiramento da ligação νC_{Ar}-NO₂.

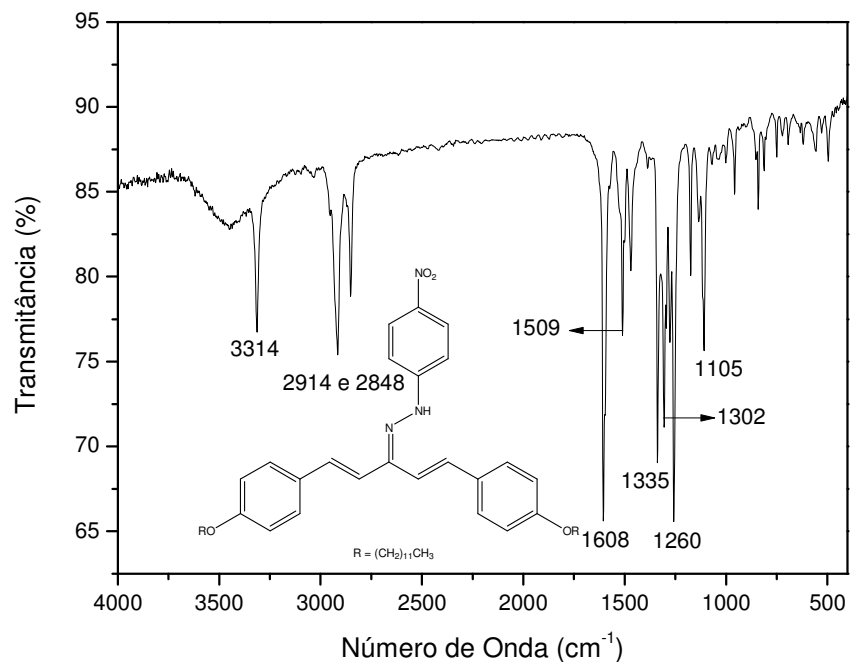


Figura 71. Espectro no Infravermelho de **51** (KBr).

O espectro UV-visível (**Figura 72**) apresentou bandas de absorção em $\lambda = 244,7$ nm ($A = 0,151$), $\lambda = 307,3$ nm ($A = 0,228$) e $\lambda = 329,4$ nm ($A = 0,211$), além de uma banda de absorção intensa em $\lambda = 410,4$ nm ($A = 0,492$) correspondentes aos modos de transição $\pi-\pi^*$ presentes na molécula. A banda de absorção máxima em $\lambda = 410,4$ nm pode ser atribuída aos modos de transição $\pi-\pi^*$ presentes na porção 4-nitrofenilhidrazona.

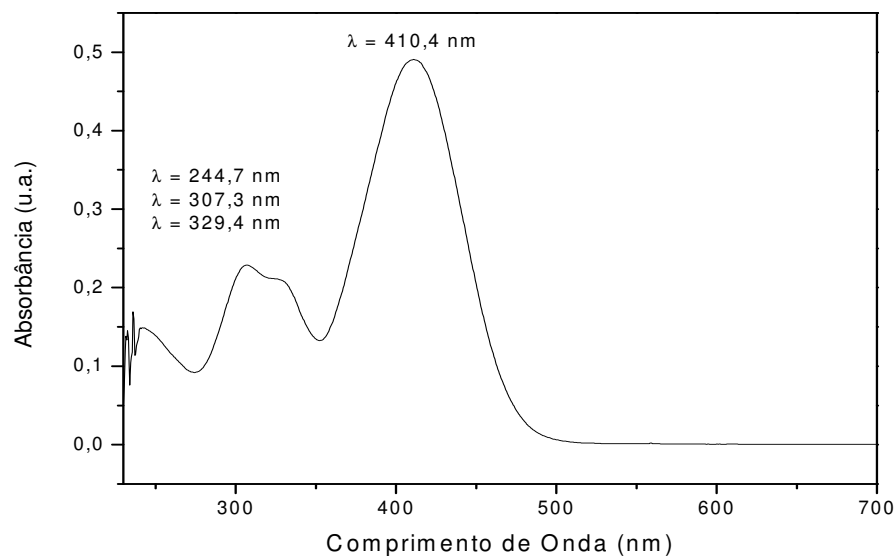


Figura 72. Espectro UV-visível de **51** (CHCl₃).

A análise do espectro de RMN de ¹H (**Figura 73**) permitiu observar a formação da 4-nitrofenilhidrazona alquilada pela presença de um tripleto em δ 0,88 (6H, $J = 5,9$ Hz) referente aos hidrogênios H-12'', um multiplete entre δ 0,99 e 1,45 correspondente aos hidrogênios H-3'' a H-11'', um multiplete em δ 1,78 correspondente aos hidrogênios H-2'', um tripleto em δ 3,97 (4H, $J = 6,4$ Hz) referente a H-1'', um multiplete entre δ 6,78 e 6,91 correspondente aos hidrogênios H-1/H-5, H-2/H-4, H-3'/H-5', um duplete em δ 7,13 (2 H, $J = 9,0$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H-2a/H-6a, um duplete em δ 7,42 (2H, $J = 8,6$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H-2'/H-6', um simpleto em δ 7,87 correspondente ao hidrogênio N-H e um duplete em δ 8,16 (2H, $J = 9,0$ Hz) correspondente aos hidrogênios aromáticos H-3a/H-5a.

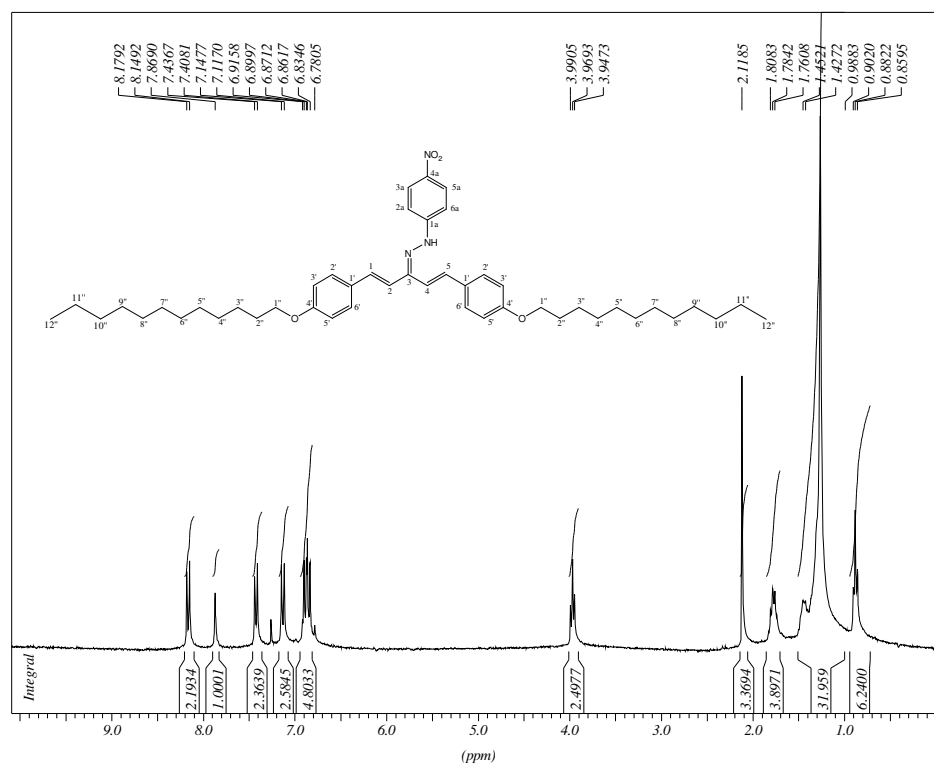


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H de **51** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 74**) observou-se um sinal em δ 10,6 correspondente a C-12'', sinais entre δ 14,3 e δ 32,1 referentes aos carbonos C-2''-C-11'', um sinal em δ 68,3 correspondente a C-1'', sinais entre δ 112,3 e δ 132,0 referentes aos carbonos aromáticos e olefínicos C-2'/C-6', C-3'/C-5', C-2a/C-6a, C-3a/C-5a, C-1/C-5 e C-2/C-4, sinais entre δ 140,4 e δ 149,7 correspondentes aos carbonos não hidrogenados C-1', C-4', C-1a e C-4a, além de um sinal em δ 159,7 correspondente ao carbono C-3.

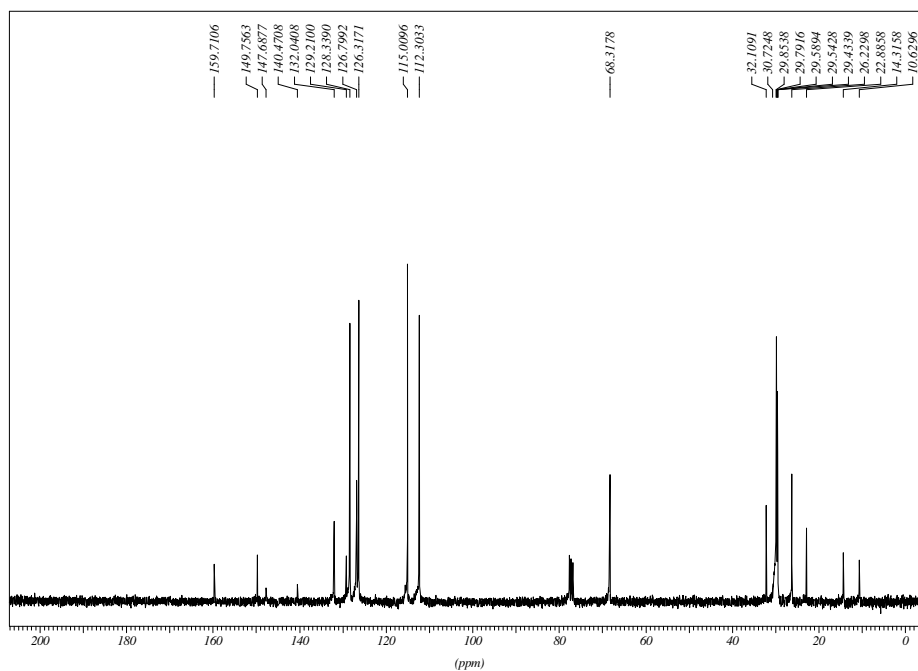
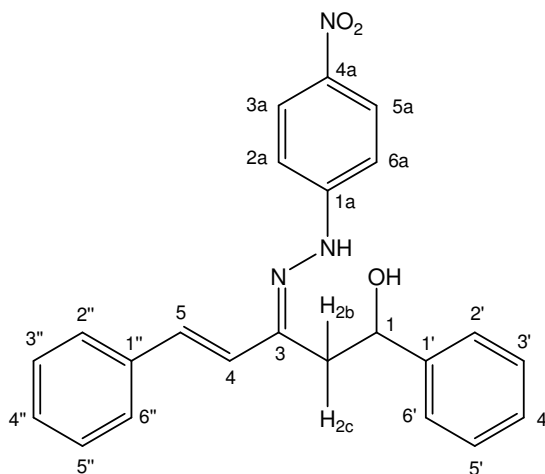


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C de **51** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.3.2. Caracterização de (4E)-1,5-difenilpenten-1-ol-3-ona-4-nitrofenilhidrazona (**58**).



A hidrazona **58** apresentou-se como um sólido de coloração alaranjada escura, cuja faixa de fusão foi igual a 135-136 °C.

No espectro vibracional na região do infravermelho do composto **58** (**Figura 75**) observaram-se bandas de absorção em 3438 cm^{-1} referentes ao modo de estiramento da ligação $\nu\text{O-H}$, em 3058, 3023 e 2917 cm^{-1} bandas de absorção

correspondentes aos estiramentos das ligações $\nu\text{C-H}$ aromáticos e alifáticos, respectivamente; em 1596 cm^{-1} uma banda de absorção intensa correspondente aos estiramentos das ligações $\nu\text{C=C}/\nu\text{C=N}$, bandas intensas em 1506 e 1301 cm^{-1} referentes aos modos de estiramento assimétrico ($\nu_{\text{ass.}}$) e simétrico ($\nu_{\text{sim.}}$) do grupo NO_2 , em 1109 cm^{-1} uma banda intensa correspondente ao estiramento da ligação $\nu\text{C-O}$ da função álcool, além de uma banda em 748 cm^{-1} referente a deformação angular fora do plano da ligação O-H .

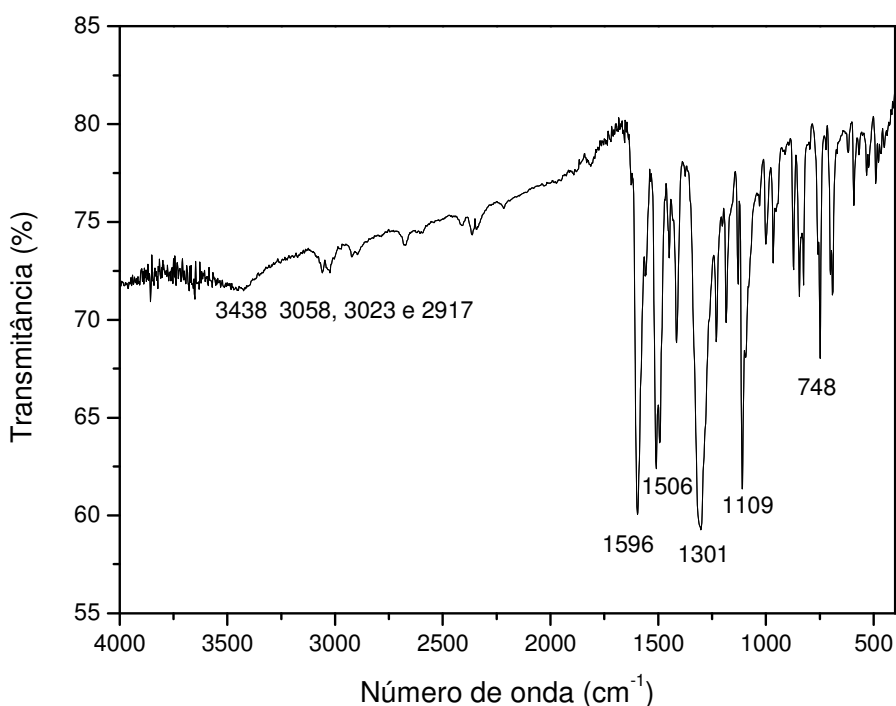


Figura 75. Espectro no Infravermelho de **58** (KBr).

No espectro UV-visível (**Figura 76** observou-se uma banda de absorção intensa em 432 nm ($A = 0,682$) correspondente aos modos de transição $\pi\text{-}\pi^*$ presentes na molécula. Esta banda de absorção máxima pode ser atribuída às transições $\pi\text{-}\pi^*$ presentes na porção 4-nitrofenilhidrazona.

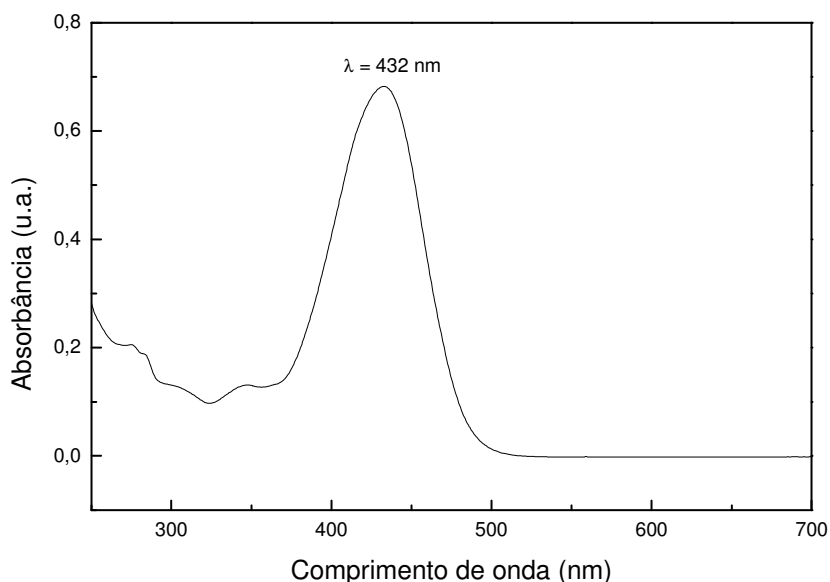


Figura 76. Espectro UV-visível de **58** (CHCl₃).

A análise do espectro de RMN de ¹H (**Figura 77**) permitiu evidenciar a formação da 4-nitrofenilhidrazona hidroxilada **58** pelo surgimento de um duplete duplo em δ 3,11 (1H, $J_{2c,2b} = 17,1$ Hz e $J_{2c,1} = 5,3$ Hz) referente ao hidrogênio H-2c, um duplete duplo em δ 3,78 (1H, $J_{2b,2c} = 17,1$ Hz e $J_{2b,1} = 12,1$ Hz) referente ao hidrogênio H-2b, um duplete duplo em δ 5,36 (1H, $J_{1,2b} = 12,1$ Hz e $J_{1,2c} = 5,3$ Hz) referente ao hidrogênio H-1, um duplete em δ 6,68 (1 H, $J = 16,5$ Hz) correspondente ao hidrogênio olefínico H-4, um duplete em δ 6,97 (2H, $J = 9,8$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H-2'/H-6', multipletos entre δ 7,17 e 7,47 correspondentes aos hidrogênios H-5, H-3', H-4', H-5', H-2'' a H-6'', H-2a, H-6a e N-H e um duplete em δ 8,04 (2H, $J = 9,2$ Hz) correspondente aos hidrogênios H-3a/H-5a.

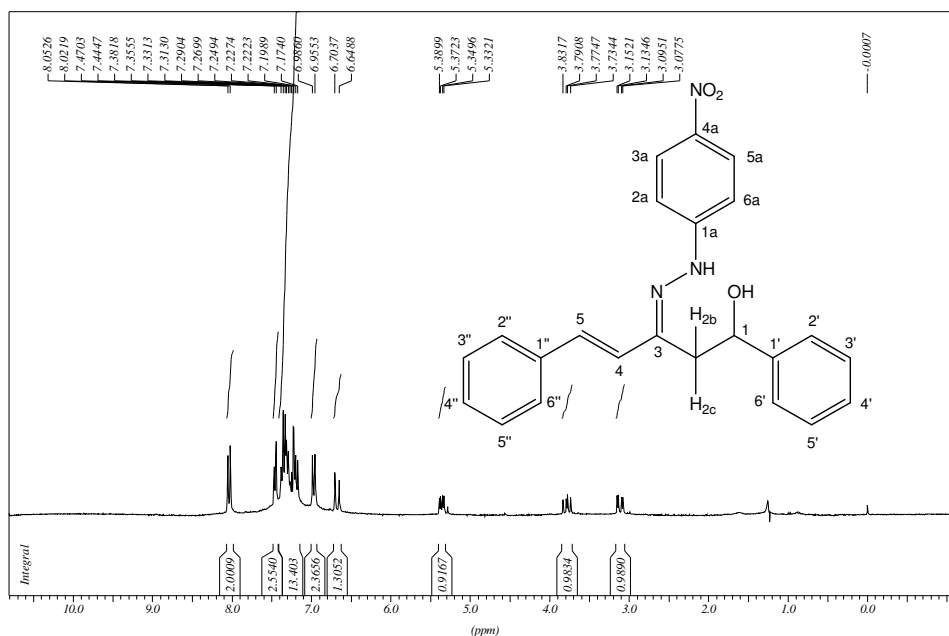


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H de **58** (CDCl_3 , 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 78**) observou-se um sinal em δ 42,6 atribuído ao carbono C-2, um sinal em δ 63,5 atribuído ao carbono C-1, sinais entre δ 111,6 e δ 148,2 correspondentes aos carbonos aromáticos e olefínicos e um sinal em δ 152,5 atribuído ao carbono C-3.

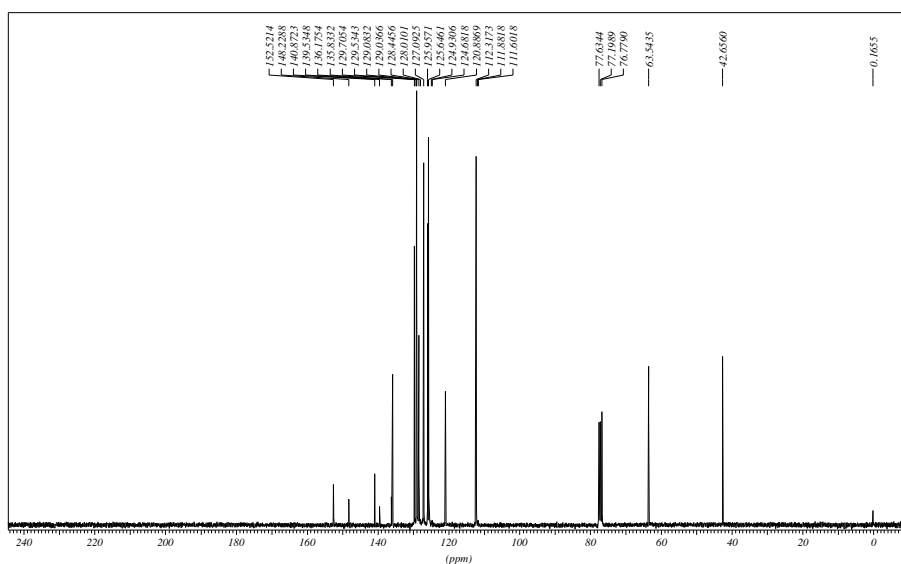
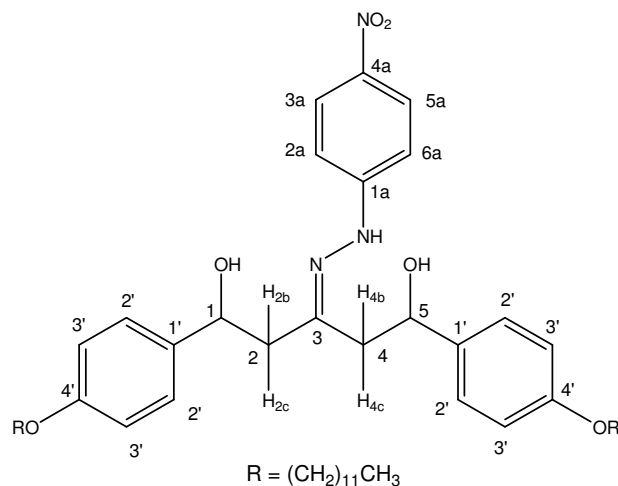


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C de **58** (CDCl_3 , 75 MHz).

3.3.3. Caracterização de 1,5-bis-(4'-dodeciloifenil)pentano-1,5-diol-3-ona-4-nitrofenilhidrazona (61).



O composto **61** apresentou-se como um sólido laranja cuja faixa de fusão foi igual a 112-113 °C.

No espectro vibracional na região do infravermelho (**Figura 79**) foi possível observar bandas de absorção em 3450 cm^{-1} correspondente aos modos de estiramentos da ligação νOH , bandas em 2922 e 2811 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações $\nu\text{C-H}$ alifáticos, em 1601 cm^{-1} uma banda de absorção intensa referente aos estiramentos da ligação $\nu\text{C=N}$ da porção hidrazona, em 1517 e 1298 cm^{-1} bandas correspondentes aos modos de estiramento assimétrico ($\nu_{\text{ass.}}$) e simétrico ($\nu_{\text{sim.}}$) de NO_2 , em 1110 cm^{-1} uma banda referente ao estiramento da ligação $\text{C}_{\text{Ar.}}-\text{NO}_2$ e uma banda em 830 cm^{-1} correspondente a deformação angular fora do plano da ligação O-H.

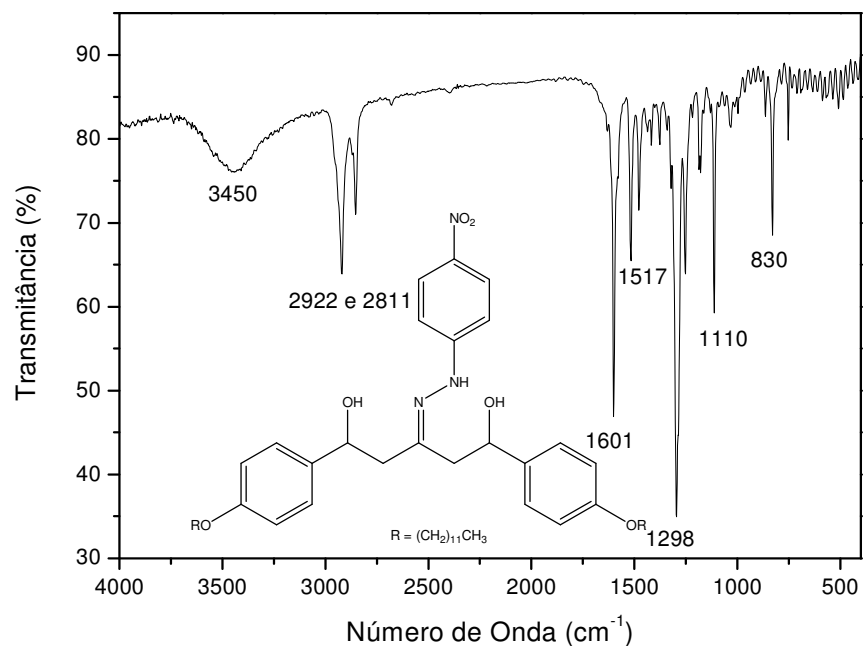


Figura 79. Espectro no Infravermelho de **61** (KBr).

No espectro UV-visível do composto **61** foi possível observar uma banda de absorção intensa em $\lambda = 418$ nm ($A = 0,476$) correspondente aos modos de transição $\pi-\pi^*$ do anel aromático da porção 4-nitrofenilhidrazona presente na molécula.

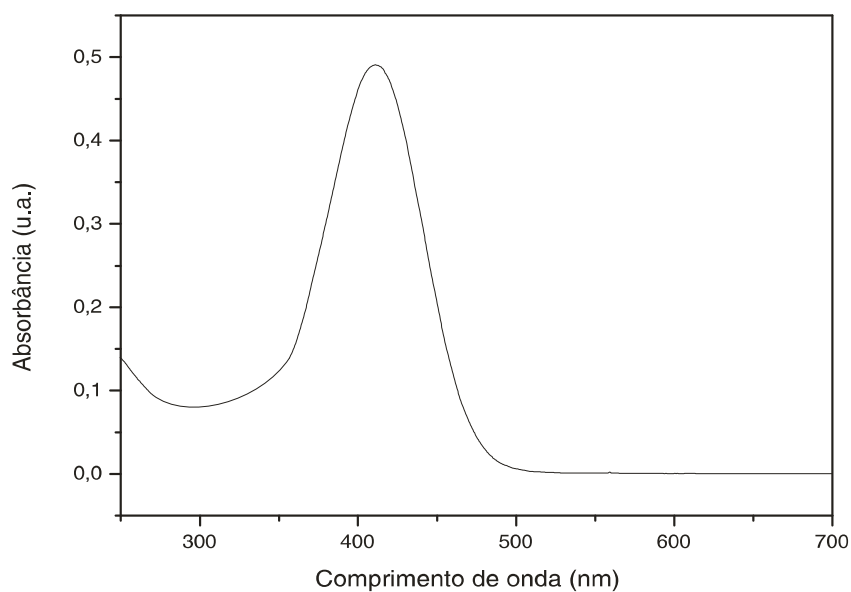


Figura 80. Espectro UV-visível de **61** (CHCl_3).

No espectro de RMN de ^1H do composto **61** (**Figura 81**) foi possível observar um tripleto em δ 0,88 (6H, $J = 5,9$ Hz) e um multipletto entre δ 1,24 e δ 1,77 referentes aos hidrogênios metílicos e metilênicos da cadeia alquilada. Observou-se, também, um dupletto duplo em δ 2,77 (2H, $J_{2c,2b} = J_{4c,4b} = 18,0$ Hz e $J_{2c,1} = J_{4c,5} = 5,5$ Hz) correspondente aos hidrogênios H-2c/H-4c, um dupletto duplo em δ 3,51 (2H, $J_{2b,2c} = J_{4b,4c} = 18$ Hz e $J_{2b,1} = J_{4b,5} = 11,6$ Hz) correspondente aos hidrogênios H-2b/H-4b, um tripleto em δ 3,91 (4H, $J = 6,4$ Hz) atribuído aos hidrogênios $-\text{OCH}_2-$, um dupletto duplo em δ 5,16 (2H, $J_{1,2b} = J_{5,4b} = 11,6$ Hz e $J_{1,2c} = J_{5,4c} = 5,5$ Hz) referente aos hidrogênios H-1/H-5, além de sinais entre δ 6,83 e δ 8,02 referente aos hidrogênios aromáticos.

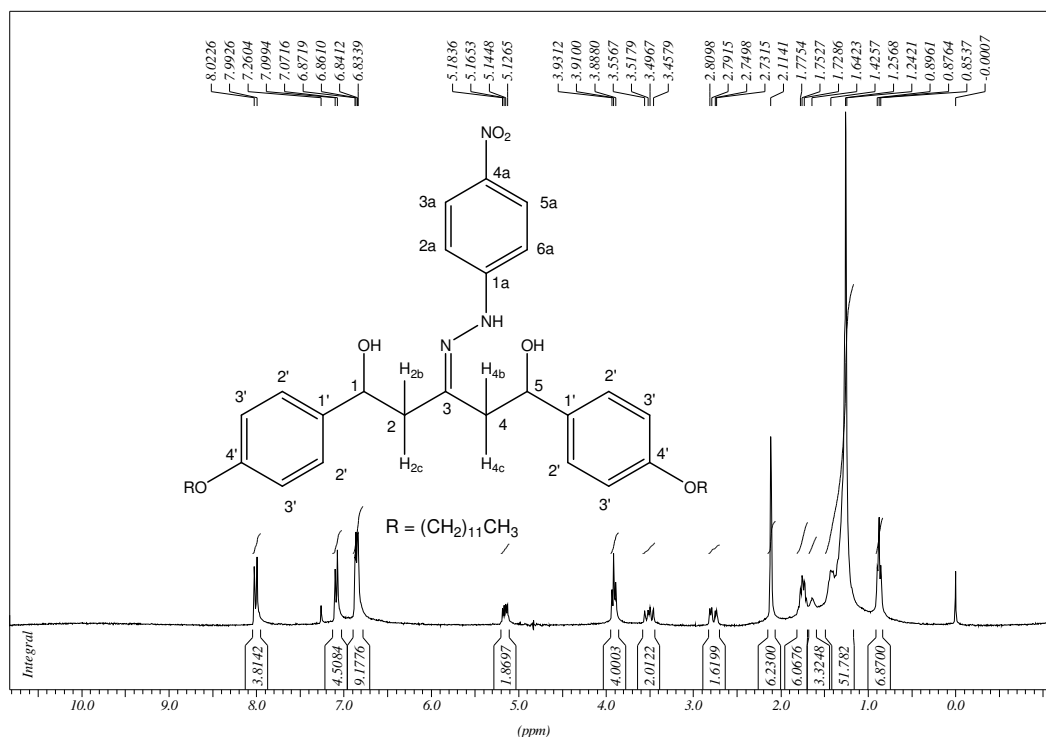


Figura 81. Espectro de RMN de ^1H de **61** (CDCl₃, 300 MHz).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 82**) observaram-se sinais em δ 14,3 e entre δ 16,2 e δ 32,1 correspondentes aos carbonos metílicos e metilênicos da cadeia alquilada. Foi possível observar também um sinal em δ 48,1 referente aos carbonos C-2/C-4, um sinal em δ 62,8 referente aos carbonos C-1/C-5, um sinal em δ 68,3 correspondente aos carbonos $-\text{OCH}_2-$, sinais entre δ 111,5 e δ 132,9

correspondentes aos carbonos aromáticos C-2'/C-6', C-3'/C-5', C-2a/C-6a, C-3a/C-5a, sinais entre δ 138,7 e δ 153,2 atribuídos aos carbonos não hydrogenados C-1', C-4', C-1a e C-4a, além de um sinal em δ 159,1 correspondente ao carbono C-3.

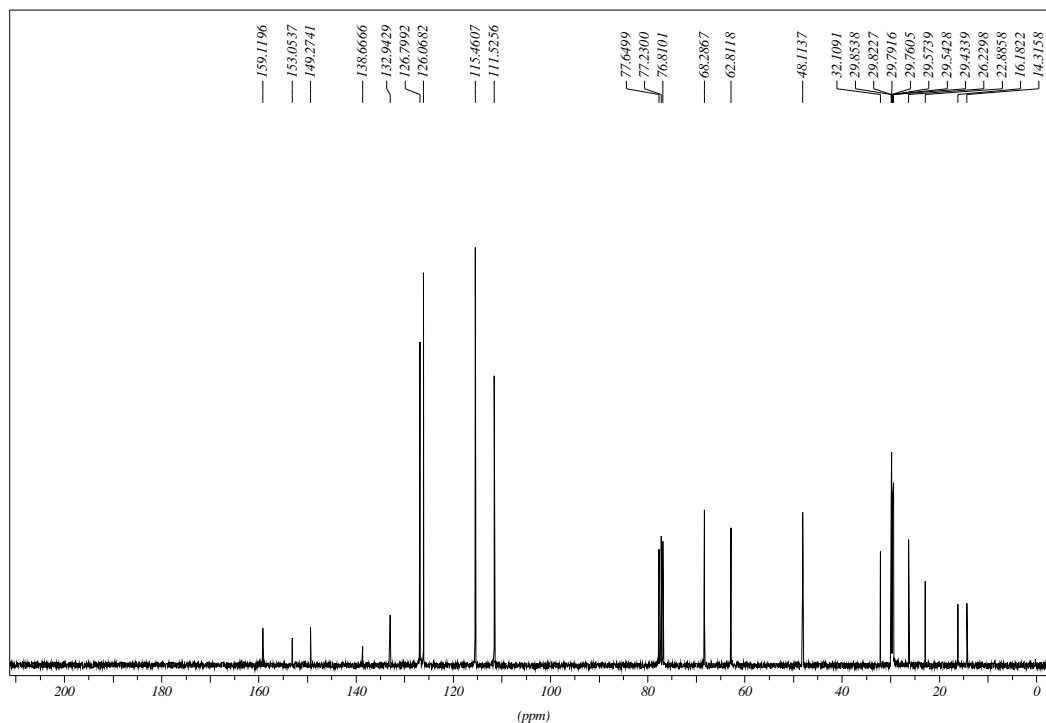


Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C de **61** (CDCl_3 , 75 MHz).

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Materiais e métodos

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos bem como os solventes P.A. utilizados na purificação são das marcas: Merck, Vetec e Sigma Aldrich. O etanol anidro foi obtido por destilação e o tratamento foi feito da seguinte forma:

Etanol (EtOH): em um balão de 2L adaptado a uma montagem de destilação vertical adicionaram-se 0,2g de magnésio em pó, 0,3g de iodo e 17 mL de etanol. Deixou-se a mistura sob refluxo até a dissolução de todo o magnésio e o desaparecimento da coloração do iodo. Em seguida, completou-se o volume para 1L, refluxou-se por 5 horas e finalmente destilou-se o solvente. O solvente tratado foi armazenado em um frasco seco contendo peneira molecular de 4Å.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 foram obtidos a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em um espectrômetro BRUKER *AVANCE* DRX/300 no departamento de química da UFJF. Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS) ou o hidrogênio residual do solvente deuterado. Os valores de deslocamento químico (δ) são referidos em partes por milhão (ppm), e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas como: s = sinpleto; d = dupleteo; t = tripleto; q = quinteto; dd = dupleteo duplo; m = multipleteo.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB-120 no departamento de química da UFJF e foram usadas pastilhas de KBr previamente dessecada a 500 °C como suporte para os compostos sólidos. Estes foram obtidos na região de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} . Os valores para a absorção são referidos em números de onda, utilizando como unidade cm^{-1} .

Os espectros eletrônicos na região de Ultravioleta / Visível (UV-vis.) foram registrados em um espectrofotômetro Shimadzu UVPC 1601 usando cubetas de quartzo com caminho ótico de 1 cm. As faixas de fusão foram obtidas em aparelho digital MQAPF-Microquímica no departamento de química da UFJF.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200

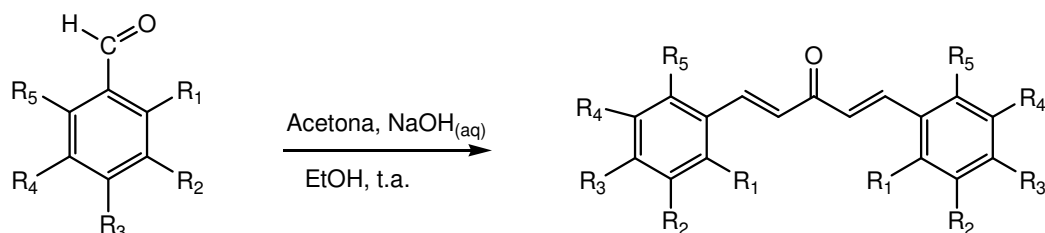
mm (70-230 mesh ASTM) Merck e para cromatografia em camada delgada utilizou-se sílica gel 60G Merck em lâminas de vidro. A espessura da camada de sílica foi de 0,50 mm.

Como reveladores foram utilizados lâmpada ultravioleta (UV) e vapores de iodo.

Nos procedimentos de purificação por extração, recristalização ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A.

4.2. SÍNTESES E CARACTERIZAÇÕES

4.2.1. Procedimento geral para a síntese dos análogos de curcumina monocarbonilados: 22a (1E,4E)-1,5-(difenilpenta)-1,4-dien-3-ona; 22b (1E,4E)-1,5-bis(4'-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona; 22c (1E,4E)-1,5-bis(3',4',5'-trimetoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona e 22d (1E,4E)-1,5-bis(4'-dimetilaminofenil)penta-1,4-dien-3-ona (Rezende *et al.*, 2007).



20a: R₁=R₂=R₃=R₄=R₅=H
20b: R₁=R₂=R₄=R₅=H; R₃= OMe
20c: R₁=R₅=H; R₂=R₃=R₄= OMe
20d: R₁=R₂=R₄=R₅=H; R₃= N(Me)₂

22a: R₁=R₂=R₃=R₄=R₅=H
22b: R₁=R₂=R₄=R₅=H; R₃= OMe
22c: R₁=R₅=H; R₂=R₃=R₄= OMe
22d: R₁=R₂=R₄=R₅=H; R₃= N(Me)₂

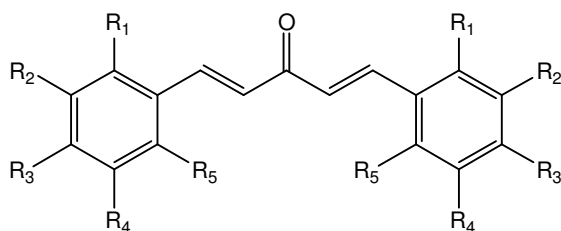
A uma mistura de solução aquosa de hidróxido de sódio (2,5 mmol) e acetona (1 mmol) foi adicionada gota a gota uma solução etanólica do aldeído aromático (2 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por aproximadamente 20 minutos quando observou-se a formação de um precipitado floculento. Por meio de CCD (Hexano/AcOEt 9:1 v/v; revelador: UV) foi constatado o fim da reação. O sólido formado foi então separado por filtração a vácuo, lavado com H₂O/EtOH previamente resfriados a fim de eliminar o excesso de base e recristalizado em hexano/AcOEt na proporção de 3:1 v/v ou em EtOH.

Os dados físico-químicos e espectrométricos estão detalhados nas tabelas **3-7**.

Tabela 3. Dados físico-químicos dos análogos de curcumina monocarbonilados **22a-d**.

	Rendimento (%)	Aspecto Físico	F.M.	M.M. (g/mol)	F.F. (°C)	F.F. lit. (°C)
22a	98	Sólido Amarelo	C ₁₇ H ₁₄ O	234,1	110-111	110-112 (Weber <i>et al.</i> , 2005)
22b	44	Sólido Amarelo	C ₁₉ H ₁₈ O ₃	294,1	129-130	128-130 (Weber <i>et al.</i> , 2005)
22c	76	Sólido Amarelo	C ₂₃ H ₂₆ O ₇	414,2	125-126	128 (P.F.) (Adeva <i>et al.</i> , 2000)
22d	79	Sólido Vermelho	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O	320,9	188-189	185 (P.F.) (Liang <i>et al.</i> , 2008)

Tabela 4. Dados dos espectros no IV (KBr) dos compostos **22a-d**.



22a: R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H

22b: R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H; R₃ = OCH₃

22c: R₁ = R₅ = H; R₂ = R₃ = R₄ = OCH₃

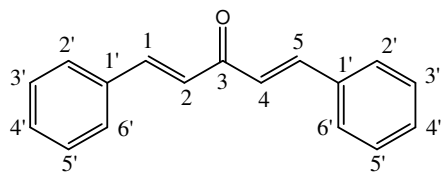
22d: R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H; R₃ = N(CH₃)₂

	Cetona 22a	Cetona 22b	Cetona 22c	Cetona 22d
Atribuições	v (cm⁻¹)	v (cm⁻¹)	v (cm⁻¹)	v (cm⁻¹)
Estiramento C-H arom.	3054	3052	3008	3032
Estiramento C-H alif.	2997	2961	2943 e 2844	2899
Estiramento C=O	1651	1653	1623	1638
Estiramento C=C arom.	1627	1630	-	1600
Estiramento C=C olefinas	1592	1597	1583	1574
Est. v_{ass.} C_{Ar.}-O-C	-	1250	1128	-
Estiramento C_{Ar.}-N	-	-	-	1344
Estiramento C-N	-	-	-	1163

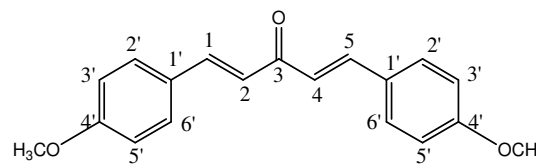
Tabela 5. Dados dos espectros UV-visível das cetonas **22a-d** (CHCl₃).

Cetonas	λ (nm)	Absorbância (u.a.)	Tipo de transição
22a	240,5	0,624	π - π^*
	326,5	1,384	(cetonas α,β -insaturadas; anéis aromáticos)
22b	242,0	0,9032	π - π^*
	359,5	1,2700	(cetonas α,β -insaturadas; anéis aromáticos)
22c	367,0	0,6488	π - π^*
			(cetonas α,β -insaturadas; anéis aromáticos)
22d	259,7	0,2489	π - π^*
	442,0	0,6965	(cetonas α,β -insaturadas; anéis aromáticos)

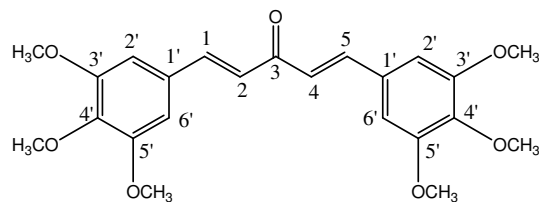
Tabela 6. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **22a-d**.



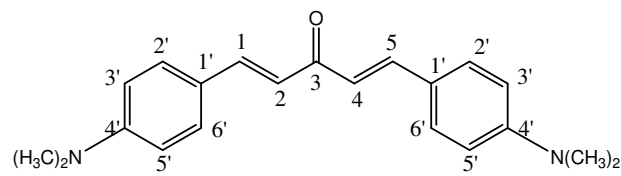
22a



22b



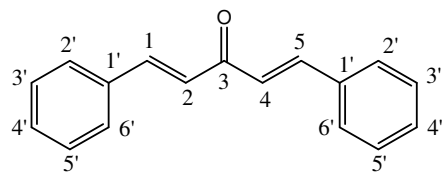
22c



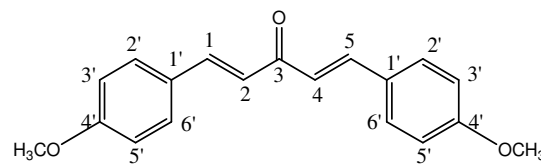
22d

Hidrogênio	Cetona 22a (Tsuge <i>et al.</i> , 1987)			Cetona 22b			Cetona 22c (Liang <i>et al.</i> , 2008)			Cetona 22d (Liang <i>et al.</i> , 2008)		
	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
H-1 e H-5	7,74	d	16,0	7,69	d	15,9	7,67	d	15,8	7,72	d	15,7
H-2 e H-4	7,08	d	16,0	6,94	d	15,9	6,98	d	15,8	6,92	d	15,7
H-2'e H-6'	7,40-7,61	m	-	7,54	d	8,7	6,85	s	-	7,53	d	8,8
H-3'e H-5'	7,40-7,61	m	-	6,90	d	8,7	-	-	-	6,71	d	8,8
H-4'	7,40-7,61	m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OCH₃	-	-	-	3,83	s	-	3,92	s	-	-	-	-
N(CH₃)₂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,03	s	-

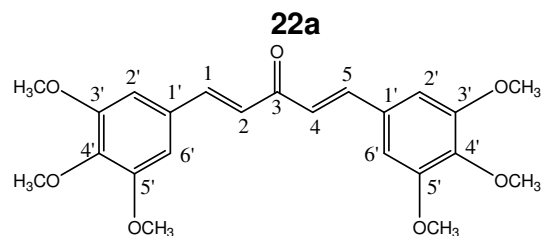
Tabela 7. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos compostos **22a-d**.



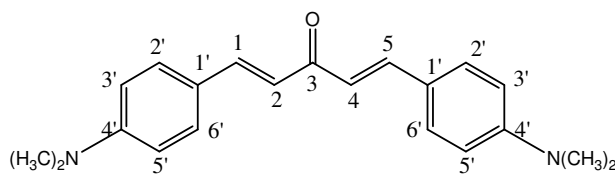
22a



22b



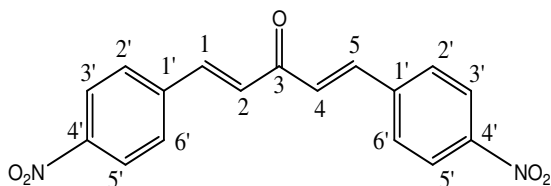
22c



22d

Carbono	Cetona 22a	Cetona 22b	Cetona 22c	Cetona 22d
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2 e C-4	125,7	123,7	124,9	121,5
C-1 e C-5	143,5	142,8	143,6	143,1
C-3 (C=O)	189,1	188,9	188,7	189,1
C-1'	135,0	127,8	130,5	123,0
C-2'e C-6'	129,2	130,2	105,4	130,2
C-3'e C-5'	128,6	114,6	153,7	112,0
C-4'	130,7	161,7	140,6	151,9
OCH₃	-	55,5	56,4	-
N(CH₃)₂	-	-	-	40,3

4.2.2. Obtenção da (1E,4E)-1,5-bis(4'-nitrofenil)penta-1,4-dien-3-ona (22e)
(Rezende *et al.*, 2007).



Rendimento: 59 %

Aspecto Físico: sólido amarelo

F.M.: C₁₇H₁₂N₂O₅

M.M.: 324,07 g.mol⁻¹

F.F.: 252-253 °C

F.F. lit. (Liqin *et al.*, 2007): 250 - 251 °C

A uma mistura de *p*-nitrobenzaldeído (1,523 g, 10 mmol), acetona (0,290 g, 5 mmol) e H₂O destilada (75 mL), aquecida a 100 °C, foi adicionado uma solução aquosa de K₂CO₃ (0,260 g, 2,5 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação magnética à temperatura de 100 °C durante 1 hora e acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt 7:3 v/v; revelador: UV). Após o término da reação, o sólido formado foi separado por filtração a vácuo e recristalizado em hexano/AcOEt na proporção de 3:1 v/v.

Tabela 8. Dados do espectro no IV (KBr) do composto **22e**.

Atribuições	ν (cm ⁻¹)
Estiramento C-H aromáticos	3108
Estiramento C-H alifáticos	2998
Estiramento C=O	1650
Estiramento C=C aromáticos	1606
Estiramento C=C olefinas	1589
Estiramento $\nu_{\text{ass. NO}_2}$	1536
Estiramento $\nu_{\text{sim. NO}_2}$	1349

Tabela 9. Dados dos espectros UV-visível da cetona **22e** (CHCl₃).

Cetona	λ (nm)	Absorbância (u.a.)	Tipo de transição
	265,5	0,749	
22e	326,5	0,822	π - π^*
	416,0	1,050	

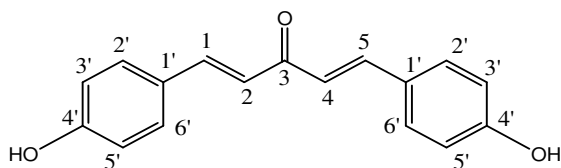
Tabela 10. Dados do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de **22e** (Liqin *et al.*, 2007).

Tipo de hidrogênio	Desl. Químico (δ)	Multiplicidade	J (Hz)
H-1 e H-5	7,08	d	16,0
H-2 e H-4	6,71	d	16,0
H-2'e H-6'	7,23	d	8,8
H-3'e H-5'	7,47	d	8,8

Tabela 11. Dados do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de **22e**.

Tipo de Carbono	Deslocamento Químico (δ)
C-2 e C-4	124,1
C-1 e C-5	129,1
C-3 (C=O)	188,5
C-1'	141,1
C-2'e C-6'	129,6
C-3'e C-5'	140,8
C-4'	148,2

4.2.3. Obtenção da (1E,4E)-1,5-bis(4'-hidroxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (22f) (Youssef *et al.*, 2004).



Rendimento: 98 %

Aspecto Físico: sólido verde escuro

F.M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$

M.M.: $266,09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Uma mistura de *p*-hidroxibenzaldeído (2,44 g, 0,02 mol) e acetona (0,58 g, 0,01 mol) foi aquecida a 30 °C até obtenção de uma solução clara. Em seguida, foram adicionados 2 mL de HCl concentrado e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 48 horas. Acompanhou-se o

desenvolvimento da reação por CCD (eluente: AcOEt/hexano 7:3 v/v; revelador: UV). Após o término da reação, foi adicionado uma solução de AcOH/H₂O (1:1 v/v) e o sólido obtido foi filtrado a vácuo, lavado com H₂O destilada e recristalizado em MeOH.

Tabela 12. Dados do espectro no IV (KBr) do composto **22f**.

Atribuições	ν (cm ⁻¹)
Estiramento O-H	3135
Estiramento C=O	1653
Estiramento C=C aromáticos	1600
Estiramento C=C olefinas	1512

Tabela 13. Dados do espectro UV-visível da cetona **22f** (CH₂Cl₂).

Cetona	λ (nm)	Absorbância (u.a.)	Tipo de transição
	238,3	1,158	
22f	355,2	2,341	π - π^*

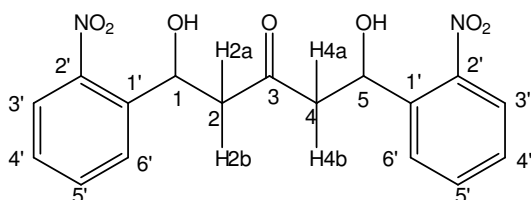
Tabela 14. Dados do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, Acetona-*d*₆), de **22f** (Lee *et al.*, 2009).

Tipo de hidrogênio	Desl. Químico (δ)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
H-1 e H-5	7,75	d	16,0
H-2 e H-4	7,15	d	16,0
H-2'e H-6'	7,64	d	8,5
H3'e H-5'	6,94	d	8,5

Tabela 15. Dados do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6), de **22f**.

Tipo de Carbono	Deslocamento Químico (δ)
C-2 e C-4	123,6
C-1 e C-5	143,1
C-3 (C=O)	188,7
C-1'	127,4
C-2' e C-6'	130,9
C-3' e C-5'	116,5
C-4'	160,5

4.2.4. Obtenção da 1,5-bis(2'-nitrofenil)penta-1,5-diidroxi-3-ona (22h) (Bhagat *et al.*, 2006).



Rendimento: 6%

Aspecto Físico: sólido amarelo

F.M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$

M.M.: $360,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

A uma solução etanólica de LiOH (0,0024 g, 0,1 mmol) à temperatura ambiente foi adicionado acetona (0,08 mL; 1 mmol). Após 5 minutos, adicionou-se gota a gota uma solução etanólica de *o*-nitrobenzaldeído (0,3 g; 2 mmol). Observou-se a formação de um óleo pastoso escuro e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: AcOEt/Hexano 7:3 v/v. revelador: UV), constatando-se o fim da reação. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto purificado por meio de placa preparativa (eluente: AcOEt/Hexano 7:3 v/v. revelador: UV). A análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C mostraram que o composto obtido corresponde a cetona hidratada, conforme os dados demonstrados a seguir (**Tabelas 16 e 17**).

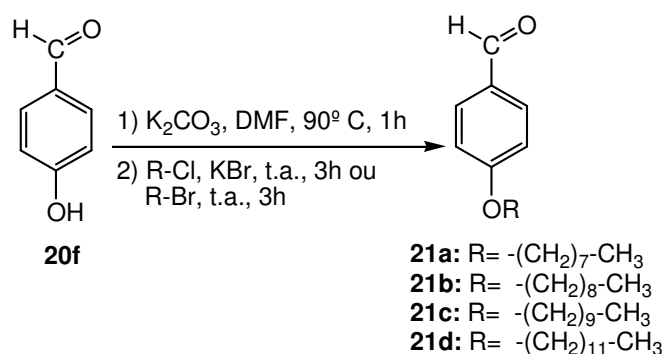
Tabela 16. Dados do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6), de **22h**.

Tipo de hidrogênio	Desl. Químico (δ)	Multiplicidade	J (Hz)
H-2a, H-2b, H-4a, H-4b	2,83 - 2,99	m	-
H-1 e H-5	5,70	dd	8,5 ($J_{1-2a} = J_{5,4a}$); 3,8 ($J_{1,2b} = J_{5,4b}$)
H-4'	7,53	t	8,0
H-5'	7,75	t	8,0
H3'e H-6'	7,93	m	-

Tabela 17. Dados do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) de **22h**.

Tipo de Carbono	Deslocamento Químico (δ)
C-2 e C-4	52,6
C-1 e C-5	66,1
C aromáticos	124,9 - 134,3

4.2.5. Procedimento geral para a síntese dos aldeídos alquilados **21a-d** (Chandru *et al.*, 2007; Hasegawa *et al.*, 2005).



Uma mistura de *p*-hidroxibenzaldeído (8,2 mmol) e K_2CO_3 (16,4 mmol) foram dissolvidos em 20 mL de DMF e aquecidos a 90°C sob agitação magnética durante uma hora. Em seguida adicionou-se, a temperatura ambiente, o respectivo haleto de alquila (32,8 mmol) e KBr (8,2 mmol) (exceto para o haleto **21d**), e a reação foi

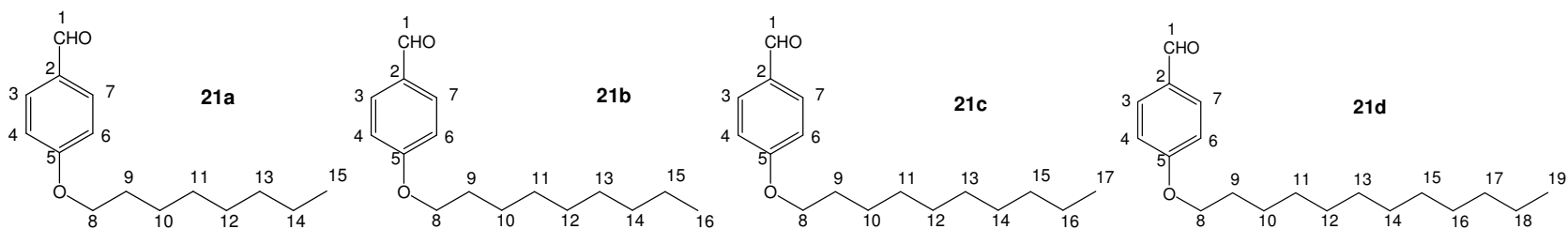
mantida à temperatura ambiente e sob agitação magnética. Após 3 horas, por intermédio de CCD (eluente: hexano/AcOEt 9:1 v/v; revelador: UV), observou-se que a reação não mais evoluía. Aqueceu-se novamente a mistura reacional a 90 °C por mais uma hora e, em seguida, adicionou-se mais um excesso do haleto de alquila (32,8 mmol) e de K₂CO₃ (16,4 mmol). A reação foi mantida a temperatura ambiente e sob agitação magnética por mais 3 horas quando por meio de CCD (eluente: 8:2 Hexano / AcOEt; reveladores: UV e vapores de iodo), constatou-se o fim da reação. A mistura reacional foi filtrada e a solução obtida foi submetida a extração líquido - líquido utilizando éter etílico/H₂O destilada na proporção 2:8 (v/v). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada, obtendo-se os aldeídos alquilados 4-octiloxibenzaldeído (**21a**), 4-noniloxibenzaldeído (**21b**), 4-deciloxibenzaldeído (**21c**) e 4-dodeciloxibenzaldeído (**21d**). Os aldeídos alquilados **21a-d** apresentaram-se como líquidos incolores e foram identificados por meio de análise dos seus espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C e estão de acordo com os dados da literatura (Murillas *et al.*, 2009; Su *et al.*, 2008; Goel & Jayakannan, 2010).

Os dados físico-químicos e espectrométricos dos aldeídos alquilados **21a-d** estão sumariados nas tabelas **18-20**.

Tabela 18. Dados físico-químicos dos aldeídos alquilados **21a-d**.

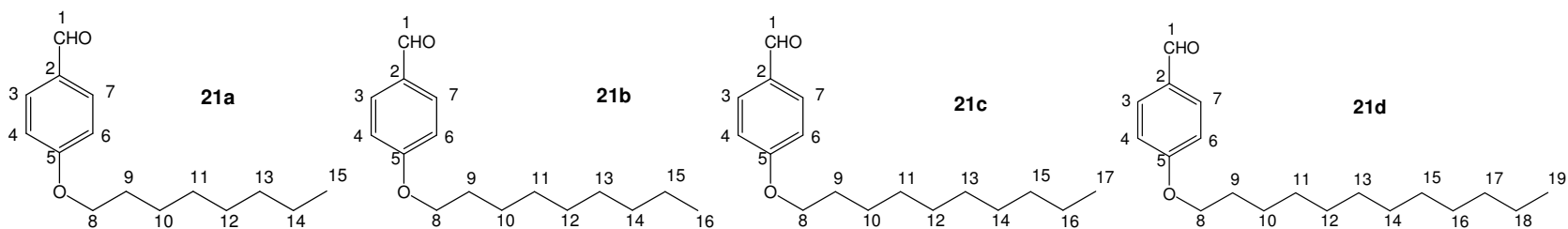
Compostos	21a	21b	21c	21d
Rendimento (%)	50	60	65	80
Aspecto Físico	Líquido incolor	Líquido incolor	Líquido incolor	Líquido incolor
F.M.	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	C ₁₆ H ₂₄ O ₂	C ₁₇ H ₂₆ O ₂	C ₁₉ H ₃₀ O ₂
M.M. (g.mol⁻¹)	234,1	248,2	262,2	290,2

Tabela 19. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **21a-d**.



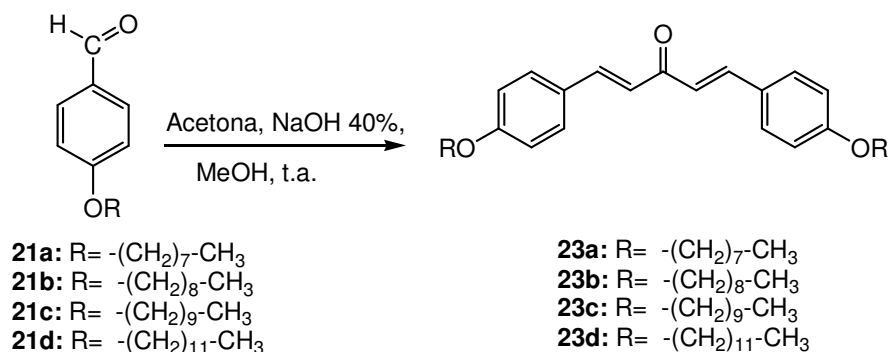
Aldeído 21a (Murillas <i>et al.</i> , 2004)				Aldeído 21b			Aldeído 21c (Goel & Jayakannan, 2010)			Aldeído 21d		
Hidrogênio	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
H-1	9,87	s	-	9,87	s	-	9,87	s	-	9,87	s	-
H-3 e H-7	7,82	d	8,5	7,82	d	8,5	7,82	d	8,5	7,81	d	8,5
H-4 e H-6	6,99	d	8,5	6,99	d	8,5	6,98	d	8,5	6,98	d	8,5
H-8	4,03	t	6,0	4,04	t	6,0	4,03	t	6,0	4,03	t	6,0
H-9	1,78	q	7,0	1,85	q	7,0	1,81	q	7,0	1,81	q	7,0
CH_2	1,25-1,46	m	-	1,24-1,43	m	-	1,25-1,45	m	-	1,27-1,47	m	-
CH_3	0,80	t	6,0	0,88	t	6,0	0,88	t	6,0	0,87	t	6,0

Tabela 20. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos compostos **21a-d**.



	Aldeído 21a	Aldeído 21b	Aldeído 21c	Aldeído 21d
Carbono			(Goel & Jayakannan, 2010)	
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1	190,9	191,0	191,1	190,9
C-2	130,2	129,9	130,1	129,9
C-3 e C-7	132,2	132,2	132,2	132,1
C-4 e C-6	114,9	115,0	115,0	114,9
C-5	163,8	164,2	164,2	164,7
C-8	68,6	68,6	68,7	68,6
C-9	45,3	45,1	45,3	45,4
CH₂	22,8-31,9	22,8-32,1	22,8-32,4	22,9-32,1
CH₃	14,2	14,3	14,3	14,3

4.2.6. Procedimento geral para a preparação das cetonas alquiladas: **23a** (1*E*,4*E*)-1,5-bis(4'-octiloxifenil)penta-1,4-dien-3-ona; **23b** (1*E*,4*E*)-1,5-bis(4'-noniloxifenil)penta-1,4-dien-3-ona; **23c** (1*E*,4*E*)-1,5-bis(4'-deciloxifenil)penta-1,4-dien-3-ona e **23d** (1*E*,4*E*)-1,5-bis(4'-dodeciloxifenil)penta-1,4-dien-3-ona (Lee *et al.*, 2009).



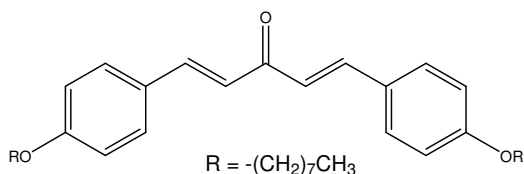
Em um balão contendo, separadamente, os aldeídos alquilados **21a-d**, foram adicionados acetona (0,5 mmol) e solução aquosa de NaOH 40% (m/v) (1,2 mmol) a 0 °C. A reação foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 30 minutos, resultando na formação de um precipitado floculento branco. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/AcOEt 9:1 v/v; revelador: UV). O sólido formado foi então separado por filtração a vácuo, lavado com H₂O/EtOH gelados a fim de eliminar o excesso de base e recristalizado em hexano/AcOEt na proporção de 3:1 v/v, fornecendo as cetonas alquiladas **23a-d**.

Os dados físico-químicos e espectrométricos estão detalhados nas tabelas **21-25**.

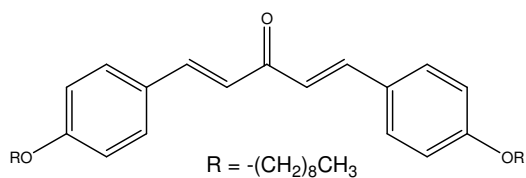
Tabela 21. Dados físico-químicos das cetonas alquiladas **23a-d**.

	Rendimento (%)	Aspecto Físico	F.M.	M.M. (g.mol ⁻¹)	F.F. (°C)
23a	16	Sólido Branco	C ₃₃ H ₄₆ O ₃	490,3	55-56
23b	31	Sólido Branco	C ₃₅ H ₅₀ O ₃	518,4	68-69
23c	11	Sólido Branco	C ₃₇ H ₅₄ O ₃	546,4	70-71
23d	44	Sólido Branco	C ₄₁ H ₆₂ O ₃	602,5	72-73

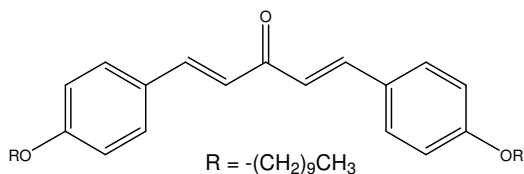
Tabela 22. Dados dos espectros no IV (KBr) dos compostos **23a-d**.



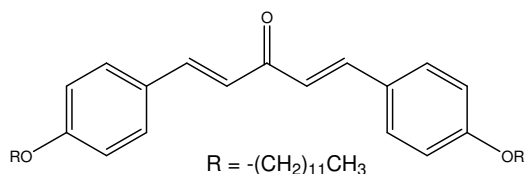
23a



23b



23c



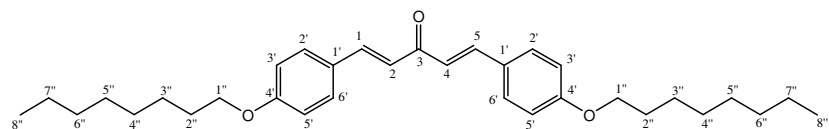
23d

	Cetona 23a	Cetona 23b	Cetona 23c	Cetona 23d
Atribuições	ν (cm^{-1})	ν (cm^{-1})	ν (cm^{-1})	ν (cm^{-1})
Estiramento C-H aromáticos	3020	3019	3023	3019
Estiramento C-H alifáticos	2955	2954	2964	2957
Estiramento C=O	1665	1664	1665	1665
Estiramento C=C aromáticos	1606	1605	1609	1606
Estiramento C=C olefinas	1509	1512	1515	-
Est. $\nu_{\text{ass. C}_{\text{Ar.}}-\text{O}-\text{C}}$	1267	1266	1264	1264

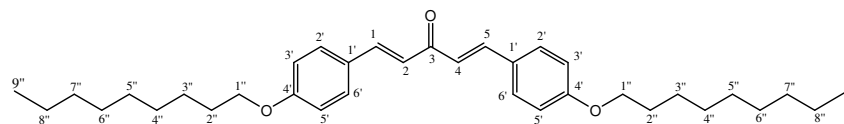
Tabela 23. Dados dos espectros UV-visível dos compostos **23a-d** (CHCl₃).

Cetonas	λ (nm)	Absorbância (u.a.)	Tipo de transição
23a	240,5	0,349	π - π^*
	321,5	0,919	
23b	240,5	0,323	π - π^*
	322,0	0,716	
23c	240,0	0,348	π - π^*
	322,0	0,972	
23d	240,5	0,179	π - π^*
	322,0	0,455	

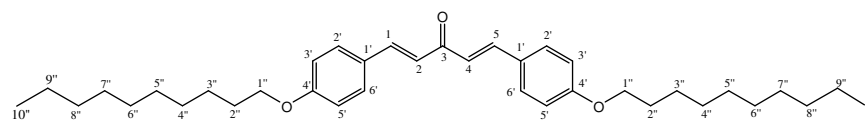
Tabela 24. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **23a-d**.



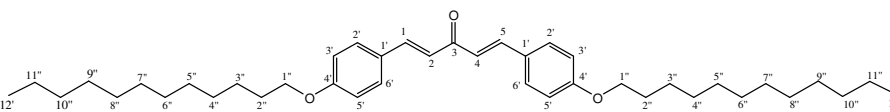
23a



23b



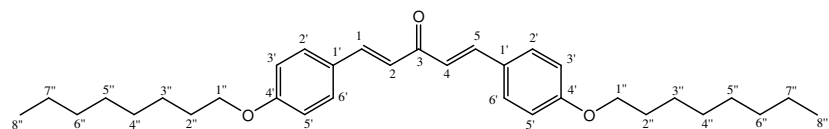
23c



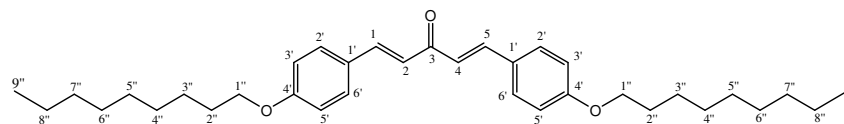
23d

	Cetona 23a			Cetona 23b			Cetona 23c			Cetona 23d		
Hidrogênio	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
H-1 e H-5	7,47	d	16,0	7,47	d	16,0	7,47	d	16,0	7,45	d	16,3
H-2 e H-4	6,6	d	16,0	6,6	d	16,0	6,6	d	16,0	6,60	d	16,3
H-2'e H-6'	6,9	d	8,8	6,9	d	8,8	6,9	d	8,5	6,90	d	8,5
H-3'e H-5'	7,48	d	8,8	7,48	d	8,8	7,49	d	8,5	7,49	d	8,5
H-1''	3,98	t	6,8	3,98	t	6,6	3,98	t	6,4	3,98	t	6,6
H-2''	1,76-1,84	m	-	1,74-1,83	m	-	1,74-1,81	m	-	1,72-1,83	m	-
CH₂	1,24-1,46	m	-	1,28-1,45	m	-	1,25-1,45	m	-	1,26-1,45	m	-
CH₃	0,89 (H-8'')	t	6,8	0,89 (H-9'')	t	6,6	0,88 (H-10'')	t	6,4	0,88 (H-12'')	t	6,6

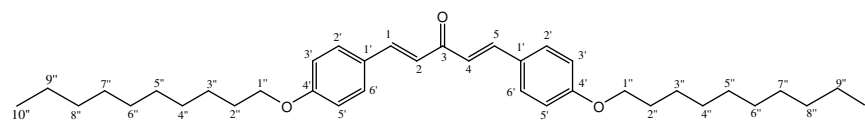
Tabela 25. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos compostos **23a-d**.



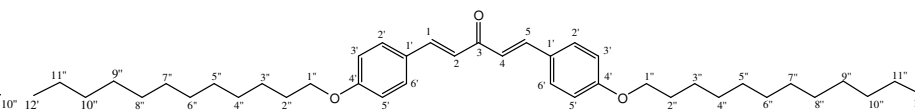
23a



23b



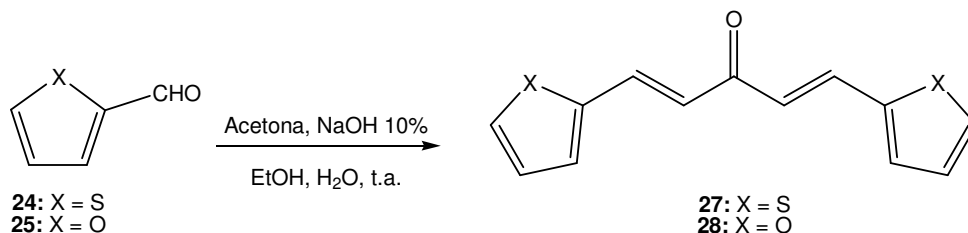
23c



23d

Carbono	Cetona 23a	Cetona 23b	Cetona 23c	Cetona 23d
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2 e C-4	125,2	123,5	125,1	125,1
C-1 e C-5	143,1	143,5	143,6	146,6
C-3 (C=O)	198,8	198,6	198,7	198,6
C-1'	127,1	127,0	127,0	127,0
C-2'e C-6'	130,3	130,2	130,2	130,2
C-3'e C-5'	115,2	115,1	115,1	115,1
C-4'	161,6	161,4	161,5	161,5
OCH₂ (C-1'')	68,4	68,6	68,4	68,4
CH₂	22,7-31,9	22,8-32,0	22,8-32,0	22,9-32,1
CH₃	14,2 (C-8'')	14,2 (C-9'')	14,3 (C-10'')	14,3 (C-12'')

4.2.7. Procedimento geral para a síntese de (1E, 4E)-1,5-bis(tiofen-2'-il)penta-1,4-dien-3-ona (27) e (1E, 4E)-1,5-bis(furan-2'-il)penta-1,4-dien-3-ona (28) (Rule *et al.*, 1995).



A uma mistura de solução aquosa de hidróxido de sódio 10% (2 mmol) e acetona (1mmol) foi adicionado gota a gota uma solução etanólica do respectivo aldeído aromático (2 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 17 horas quando observou-se a formação de um precipitado floculento amarelo. Por meio de CCD (eluente: AcOEt/Hexano 3:7 v/v; revelador: UV) foi constatado o fim da reação. O sólido formado foi então separado por filtração a vácuo e lavado com H₂O/EtOH gelados a fim de eliminar o excesso de base.

Os dados físico- químicos e espectrométricos estão detalhados nas tabelas 26-30.

Tabela 26. Dados físico-químicos das cetonas heteroaromáticas 27 e 28.

	Rendimento (%)	Aspecto Físico	F.M.	M.M. (g.mol⁻¹)	F.F. (°C)	F.F. lit. (Rule <i>et al.</i>, 1995)
27	84	Sólido Amarelo	C ₁₃ H ₁₀ OS ₂	246	115-117	115-117
28	90	Sólido Amarelo	C ₁₃ H ₁₀ O ₃	214	52-54	50-53

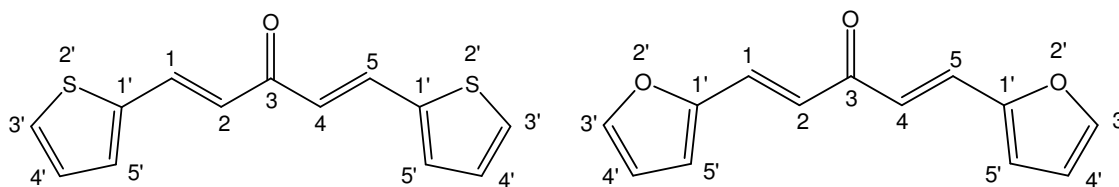
Tabela 27. Dados dos espectros no IV (KBr) dos compostos **27** e **28**.

	Cetona 27	Cetona 28
Atribuições	ν (cm⁻¹)	ν (cm⁻¹)
Estiramento C-H aromáticos	3091 e 3073	3089
Estiramento C=O	1665	1665
Estiramento C=C aromáticos	1602	1614
Estiramento C=C olefinas	1561	1583
Estiramento C_{Ar.}-S	982	-
Estiramento C_{Ar.}-O	-	741

Tabela 28. Dados dos espectros UV-visível dos compostos **27** e **28** (CHCl₃).

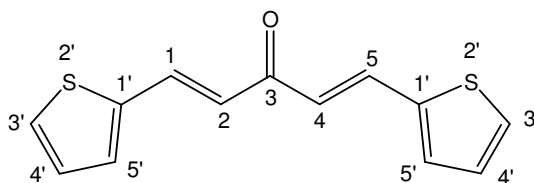
Cetonas	λ (nm)	Absorbância (u.a.)	Tipo de transição
27	258,0	0,144	π - π^*
	371,5	0,415	
28	368,9	0,947	π - π^*

Tabela 29. Dados de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) dos compostos **27** e **28**.



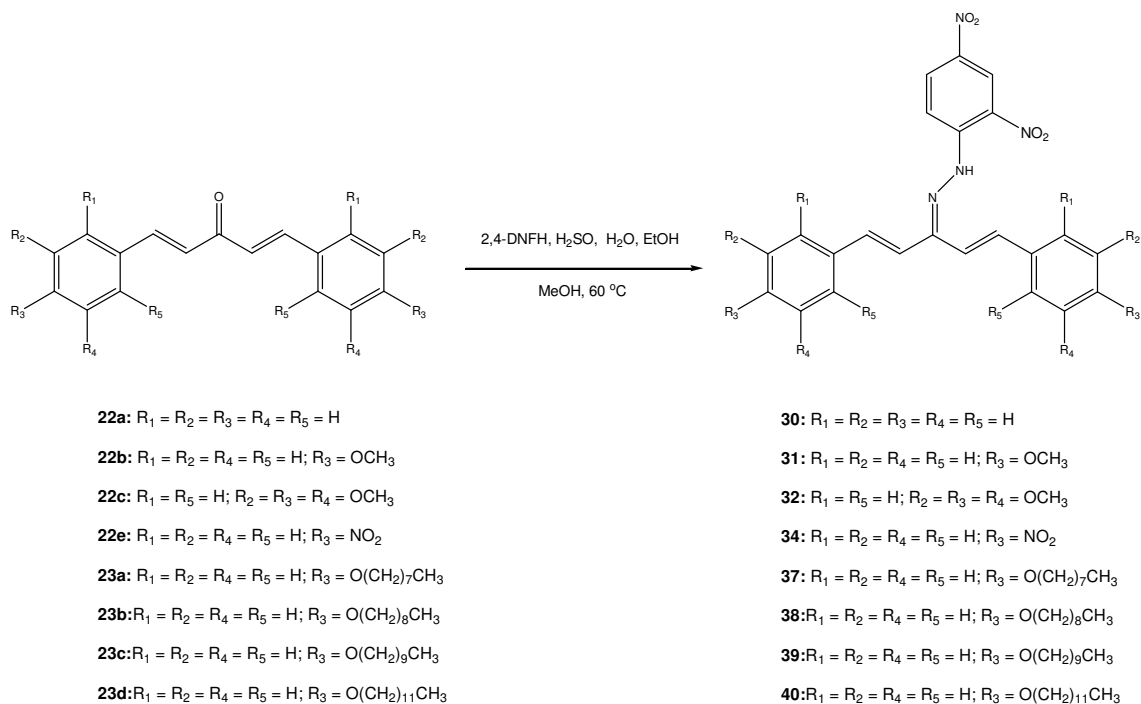
Cetona 27				Cetona 28		
Hidrogênio	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
H-1 e H-5	7,84	d	15,6	7,47	d	15,6
H-2 e H-4	6,80	d	15,6	6,93	d	15,6
H-3'	7,40	d	5,0	7,50	d	3,3
H-4'	7,07	t	5,0	6,50	dd	3,3 ($J_{4',3'}$) 1,8 ($J_{4'-5'}$)
H-5'	7,33	d	5,0	6,69	d	3,3

Tabela 30. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **27**.



Tipo de Carbono	Deslocamento Químico (δ)
C-2 e C-4	129,5
C-1 e C-5	135,8
C-3 (C=O)	187,9
C-1'	140,5
C-3', C-4', C-5'	131,9; 128,6; 124,6

4.2.8. Procedimento geral para a síntese das 2,4-dinitrofenilhidrazonas 30-32, 34, 37-40, 52 e 53 (Rezende *et al.*, 2007).



Em um balão contendo solução metanólica das cetonas **22a-c**, **22e**, **23a-d**, **27** e **28**, separadamente, sob agitação magnética e aquecimento (60 °C), foi adicionada gota a gota uma solução ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina previamente preparada (Rezende *et al.*, 2007). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e a 60 °C por mais 5 minutos quando observou-se a formação de um precipitado. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/AcOEt 7:3 v/v; revelador: UV). Todos os compostos foram obtidos sob a forma de sólidos de coloração vermelha. O sólido formado foi então separado por filtração à vácuo e recristalizado em AcOEt/hexano (1:3 v/v).

A solução de 2,4-dinitrofenilhidrazina foi preparada adicionando-se cuidadosamente a 3 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina 15 mL de H₂SO₄ concentrado e 20 mL de H₂O a 0 °C. A essa solução foram adicionados 70 mL de EtOH (Rogana *et al.*, 1968).

As quantidades estequiométricas dos reagentes e solventes utilizados na síntese estão descritas na Tabela 31.

Tabela 31. Condições empregadas nas reações de adição nucleofílica para a obtenção das 2,4-dinitrofenilhidrazonas **30-32, 34, 37-40, 52 e 53**.

Produto	Cetonas	Sol. Ácida de 2,4- DNFH	Produto	Cetonas	Sol. Ácida de 2,4- DNFH
30	22a	0,5 g; 18 mL;	38	23b	0,04 g; 1,6 mL; 0,2 mmol
	0,5 g;	2,6 mmol		0,06 g;	0,1 mmol
	2,1 mmol				
31	22b	0,3 g; 11 mL; 1,5 mmol	39	23c	0,04 g; 1,3 mL, 0,2 mmol
	0,4 g;			0,08 g; 0,2	
	1,4 mmol				
32	22c	0,2 g; 6 mL;	40	23d	0,05 g, 1,8 mL; 0,3 mmol
	0,3 g;	0,9 mmol		0,1 g;	
	0,7 mmol			0,2 mmol	
34	22e	0,3 g; 11 mL; 1,5 mmol	52	27	0,4 g; 8,5 mL; 1,8 mmol
	0,3 g;			0,3 g; 1,2	
	1 mmol				
37	23a	0,04 g; 1,5 mL; 0,2 mmol	53	28	1,4 g; 48,5 mL; 7 mmol
	0,07 g;			1 g; 4,7	
	0,1 mmol			mmol	

Os dados físico-químicos e espectrométricos estão detalhados nas tabelas **32-40**.

Tabela 32. Dados físico-químicos das 2,4-dinitrofenilhidrazonas **30-32, 34, 37-40, 52** e **53**.

	Rendimento (%)	F.M.	M.M. (g.mol ⁻¹)	F.F. (°C)
30	88	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₄	414,1	178-179
31	57	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₆	474,1	206-207
32	97	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₁₀	594,2	137-138
34	82	C ₂₃ H ₁₆ N ₆ O ₈	504,1	117-118
37	79	C ₃₉ H ₅₀ N ₄ O ₆	670,4	114-115
38	89	C ₄₁ H ₆₄ N ₄ O ₆	698,4	121-122
39	74	C ₄₃ H ₆₈ N ₄ O ₆	726,4	129-131
40	75	C ₄₇ H ₆₆ N ₄ O ₆	782,5	132-133
52	99	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ₂	426,0	145-147
53	80	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₆	394,1	148-150

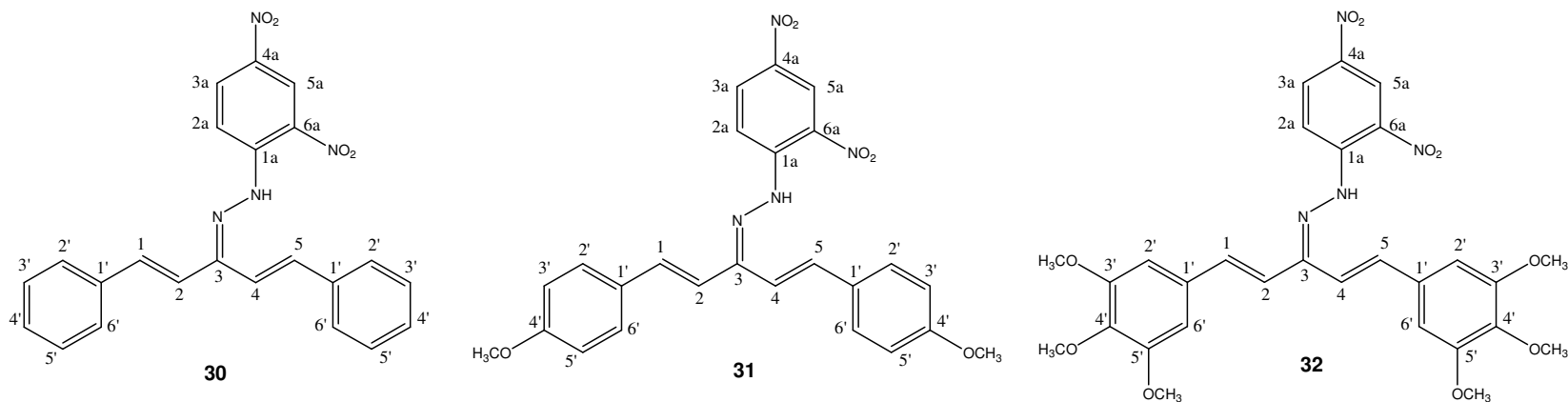
Tabela 33. Dados dos espectros no Infravermelho (KBr) das 2,4-dinitrofenilhidrazonas **30-32, 34, 37-40, 52 e 53.**

	30	31	32	34	37	38	39	40	52	53
Atribuições	ν (cm⁻¹)	ν (cm⁻¹)	ν (cm⁻¹)	ν (cm⁻¹)	ν (cm⁻¹)	ν (cm⁻¹)	ν (cm⁻¹)	ν (cm⁻¹)	ν (cm⁻¹)	ν (cm⁻¹)
Estiramento N-H	3289	3289	3268	3418	3445	3311	3298	3296	3292	3292
Estiramento C-H aromáticos	3056	-	3026	3108	3033	3113	3094	3081	3095	3115
Estiramento C-H alifáticos	2998	2932	2925	2920	2927	2923	2926	2925 e 2846	-	-
Estiramento C=C aromáticos	-	1615	1615	1615	1616	1619	1614	1612	1614	1612
Estiramento C=C olefinas	1615	1603	-	1593	1603	1603	1603	-	1605	-
Estiramento C=N	1588	1586	1583	1591	1588	1587	1587	1588	1590	1590
Est. $\nu_{\text{ass.}}$ NO₂	1498	1511	1509	1513	1509	1512	1512	1508	1512	1518
Est. $\nu_{\text{sim.}}$ NO₂	1332	1330	1327	1335	1331	1334	1326	1324	1332	1333
Est. C_{Ar}-NO₂	1091	1090	1131	1105	1123	1125	1130	1133	-	-
Est. $\nu_{\text{ass.}}$ C_{Ar}-O-C	-	1253	1243	-	1244	1260	1244	1243	-	-
Estiramento C-S	-	-	-	-	-	-	-	-	1131	-
Estiramento C-O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1134

Tabela 34. Dados dos espectros UV-visível dos compostos **30-32, 37-40, 52 e 53** (CHCl₃)

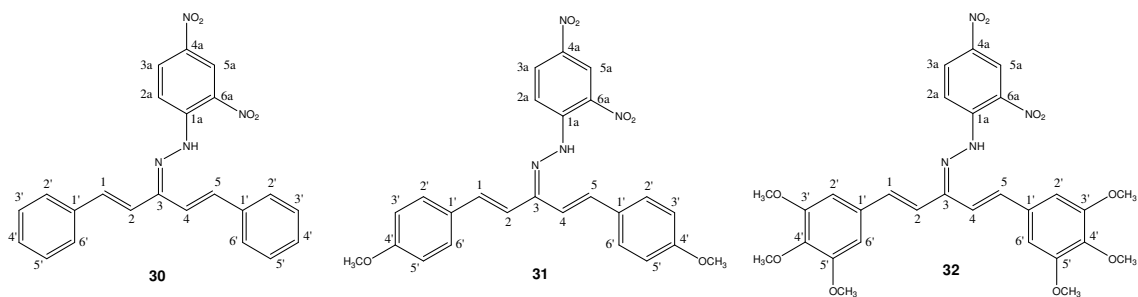
Hidrazonas	λ (nm)	Absorbância (u.a.)	Tipo de transição
30	305,0	0,618	π - π^*
	406,0	0,909	
31	340,0	2,278	π - π^*
	231,6	0,899	
32	319,4	0,493	π - π^*
	412,7	0,691	
37	246,5	0,382	
	329,5	0,436	π - π^*
	435,0	0,475	
38	242,0	0,287	
	314,0	0,261	π - π^*
	404,5	0,504	
39	242,5	0,512	
	315,5	0,550	π - π^*
	405,0	0,910	
40	245,0	0,444	
	314,0	0,441	π - π^*
	405,0	0,855	
52	270,0	0,585	
	344,0	0,700	π - π^*
53	436,0	0,772	
	264,8	0,555	
	322,6	0,652	π - π^*
	420,0	0,885	

Tabela 35. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **30**, **31** e **32**.



30			31			32			
Hidrogênio	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$	δ	M	$J(\text{Hz})$
<u>OCH₃</u>	-	-	-	3,8	s	-	3,9	s	-
H-2 e H-4	6,9	d	17,0	6,6	d	16,7	6,8-7,1	m	-
H-1 e H-5	7,2	d	17,0	7,1	d	16,7	6,8-7,1	m	-
H-2'e H-6'	7,1	d	8,0	7,5	d	8,6	6,8-7,1	m	-
H-3'e H-5'	7,3-7,6	m	-	7,4	d	8,6	-	-	--
H-4'	7,3-7,6	m	-	-	-	-	-	-	-
H-3a	9,1	d	2,6	8,9	d	2,4	9,1	d	2,5
H-5a	8,3	dd	9,6 ($J_{5a,6a}$); 2,2 ($J_{5a,3a}$)	8,2	dd	9,5 ($J_{5a,6a}$); 2,2 ($J_{5a,3a}$)	8,3	dd	9,6 ($J_{5a,6a}$); 2,5 ($J_{5a,3a}$)
H-6a	8,1	d	9,6	8,0	d	9,5	8,1	d	9,6
N-H	11,7	s	-	11,7	-	-	11,7	s	-

Tabela 36. Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos compostos **30**, **31** e **32**.

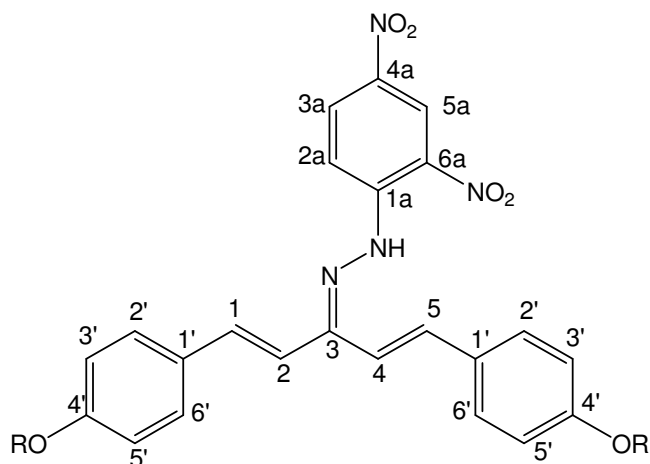


Carbono	30	31	32
	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
C-2 e C-4	123,6	114,6	115,8
C-1 e C-5	130,1	128,8	123,8
C-3 (C=N)	153,3	161,7	153,9
C-1'	136,1	127,8	115,8-144,3
C-2'e C-6'	127,4-129,0	123,8	104,7
C-3'e C-5'	127,4-129,0	113,8	115,8-144,3
C-4'	127,4-129,0	153,9	115,8-144,3
C-1a, C-2a, C-3a,	116,4; 116,8;	130,2; 137,9;	115,8-144,3
C-4a, C-5a, C-6a	126,3; 137,1; 141,3; 144,3	140,6; 142,8; 144,2; 161,2	
OCH₃	-	55,5	56,5

Tabela 37. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **37-40**.

37				38			39			40		
Hidrogênio	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
CH₃	0,87	t	6,6	0,89	t	6,9	0,89	t	6,9	0,88	t	6,2
OCH₂	3,95	t	6,6	3,97	t	6,9	3,98	t	6,9	3,98	t	6,2
OCH₂CH₂	1,82	q	6,6	1,79	q	6,9	1,82	q	6,9			
Demais CH₂	1,24- 1,46	m	-	1,25- 1,47	m	-	1,25- 1,47	m	-	1,46- 1,82	m	-
H-2 e H-4	6,93	d	16,0	6,93	d	16,0	6,93	d	16,0	6,86- 7,02	m	-
H-1 e H-5	7,00	d	16,0	7,02	d	16,0	7,02	d	16,0	6,86- 7,02	m	-
H-2'e H-6'	7,46	d	8,7	7,44	d	8,7	7,46	d	8,7	7,45	d	8,7
H-3'e H-5'	6,90	d	8,7	6,90	d	8,7	6,90	d	8,7	6,86- 7,02	m	-
H-3a	9,12	d	2,6	9,07	d	2,6	9,13	d	2,6	9,13	d	2,5
H-5a	8,33	dd	9,5 ($J_{5a, 6a}$); 2,3 ($J_{5a, 3a}$)	8,31	dd	9,5 ($J_{5a, 6a}$); 2,6 ($J_{5a, 3a}$)	8,32	dd	9,5 ($J_{5a, 6a}$); 2,6 ($J_{5a, 3a}$)	8,32	dd	9,5 ($J_{5a, 6a}$); 2,5 ($J_{5a, 3a}$)
H-6a	8,03	d	9,5	8,02	d	9,5	8,03	d	9,5	8,04	d	9,5
N-H	11,3	s	-	11,3	s	-	11,3	s	-	11,3	s	-

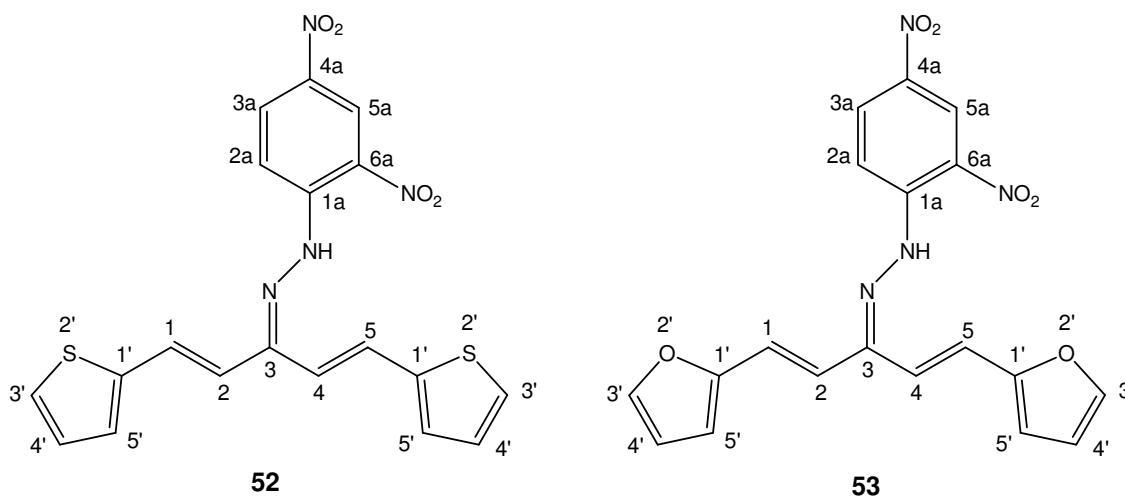
Tabela 38. Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos compostos **37-40**.



- 37:** R = $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$
38: R = $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
39: R = $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$
40: R = $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$

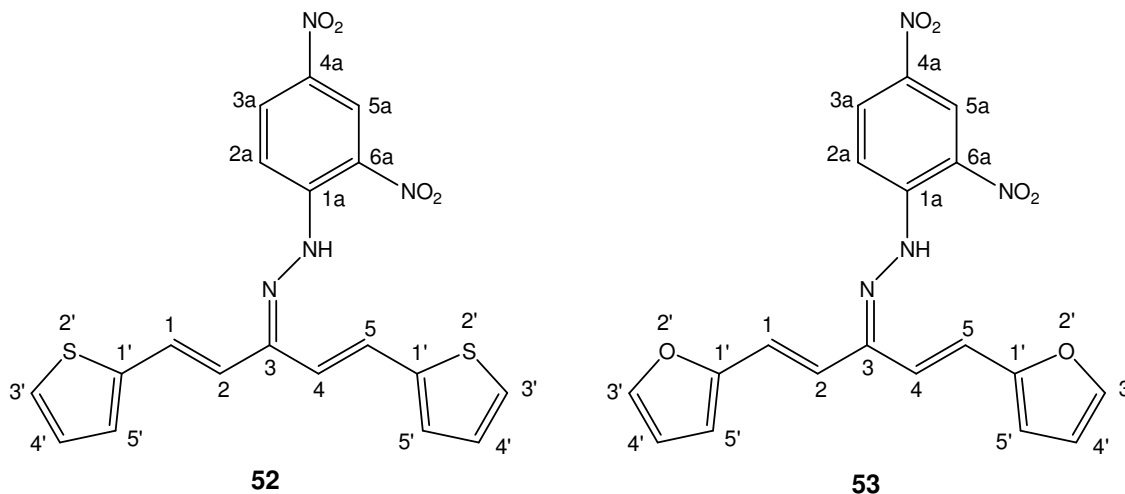
Carbono	37	38	39	40
	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
<u>CH</u> ₃	11,9	11,7	11,9	14,3
<u>OCH</u> ₂	68,4	68,3	68,3	68,3
Demais <u>CH</u>₂	14,3-32,0	14,3-32,0	14,3-32,1	16,2-32,1
C-2 e C-4	123,7	123,6	123,7	115,5
C-1 e C-5	135,2	135,1	135,2	126,8
C-3 (C=N)	153,8	153,7	153,9	153,1
C-1'	125,7	124,9	127,9	126,1
C-2'e C-6'	128,6	128,7	128,5	126,1
C-3'e C-5'	115,1	115,0	114,9	115,5
C-4'	160,3	160,2	160,3	159,1
C-1a, C-2a,				
C-3a, C-4a,	116,9-144,6	116,7-144,5	115,3-144,6	111,5-149,3
C-5a, C-6a				

Tabela 39. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **52** e **53**.



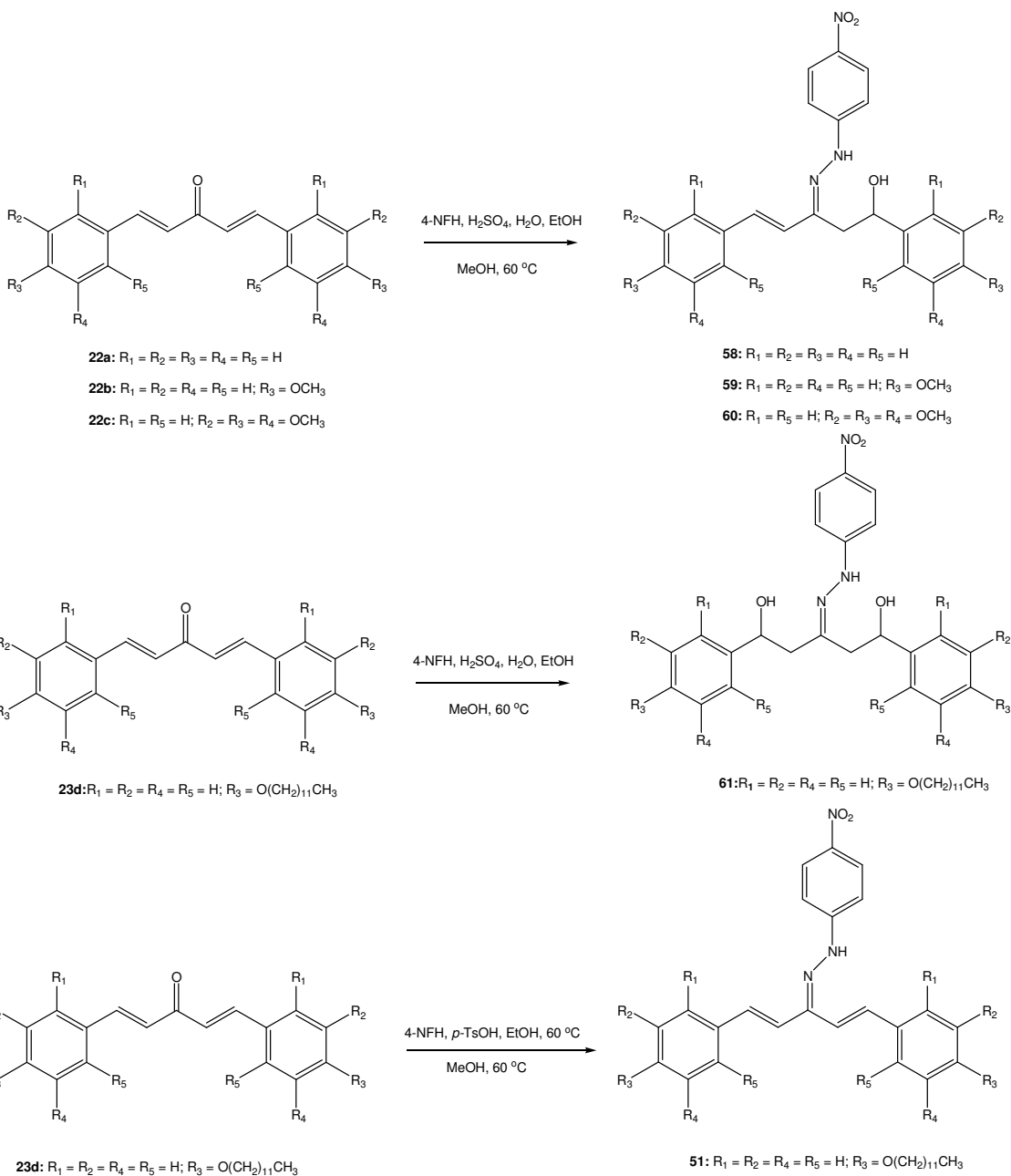
52				53		
Hidrogênio	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
H-2 e H-4	6,68	d	16,0	6,82	d	16,0
H-1 e H-5	6,87	d	16,0	7,03	d	16,0
H-3'	7,05- 7,43	m	-	7,48	d	3,3
H-4'	7,05- 7,43	m	-	6,51	d	3,3
H-5'	7,05- 7,43	m	-	6,61	d	3,3
H-3a	9,13	d	2,3	9,13	d	2,3
H-5a	8,34	dd	9,5 ($J_{5a,6a}$); 2,3 ($J_{5a,3a}$)	8,33	dd	9,5 ($J_{5a,6a}$); 2,3 ($J_{5a,3a}$)
H-6a	8,08	d	9,5	8,06	d	9,5
N-H	11,7	s	-	11,6	s	-

Tabela 40. Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos compostos **52** e **53**.



Carbono	52	53
	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
C-2 e C-4	114,9	112,4
C-1 e C-5	123,7	123,6
C-3 (C=N)	152,4	152,7
C aromáticos	116,9-144,3	112,5-144,9

4.2.9. Procedimentos para a síntese das 4-nitrofenilhidrazonas 51, 58-61
(Rezende *et al.*, 2007; Rogana *et al.*, 1968).



Metodologia I:

Em um balão contendo solução metanólica das cetonas **22a-c** e **23d**, separadamente, sob agitação magnética e aquecimento (60 °C), foi adicionada gota a gota uma solução ácida de 4-nitrofenilhidrazina previamente preparada (Rezende *et al.*, 2007). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e a 60 °C por

mais 20 minutos quando observou-se a formação de um precipitado. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/AcOEt 7:3 v/v; revelador: UV). O sólido formado foi então separado por filtração à vácuo e recristalizado em AcOEt/hexano (1:3 v/v).

A solução de 4-nitrofenilhidrazina foi preparada adicionando-se cuidadosamente a 3 g de 4-nitrofenilhidrazina 15 mL de H₂SO₄ concentrado e 20 mL de H₂O a 0 °C. A essa solução foram adicionados 70 mL de EtOH (Rogana *et al.*, 1968).

As quantidades estequiométricas dos reagentes utilizados na síntese estão descritas na Tabela 41.

Tabela 41. Condições empregadas nas reações de adição nucleofílica para a obtenção das 4-nitrofenilhidrazonas **58-61**.

Produto	Cetonas	Solução ácida de 4-NFH
58	22a: 0,5 g; 2,1 mmol	0,6 g; 26,5 mL; 3,9 mmol
59	22b: 0,4 g; 1,4 mmol	0,3 g; 11 mL; 1,5 mmol
60	22c: 0,5 g; 1,2 mmol	0,2 g; 6,5 mL; 1,2 mmol
61	23d: 0,1 g; 0,17 mmol	0,04 g; 1,4 mL; 0,26 mmol

Metodologia II:

Em um balão contendo solução metanólica da cetona **23d** (50 mg, $8,3 \times 10^{-5}$ mol), foi adicionada gota a gota uma solução etanólica composta por 4-nitrofenilhidrazina e *p*-TsOH, previamente preparada (19 mg, 3,8 mL, $1,2 \times 10^{-4}$ mol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e a 60 °C por 20 minutos quando observou-se a formação de um precipitado de coloração laranja. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: hexano/AcOEt 7:3 v/v; revelador: UV). O sólido formado (composto **51**) foi então separado por filtração à vácuo e recristalizado em AcOEt/hexano (1:3 v/v).

A solução de 4-nitrofenilhidrazina foi preparada adicionando-se cuidadosamente 4-nitrofenilhidrazina (0,100 g) e *p*-TsOH (0,054 g) em 20 mL de EtOH a temperatura de 60°C.

Os dados físico-químicos e espectrométricos estão detalhados nas tabelas **42-46**.

Tabela 42. Dados físico-químicos das 4-nitrofenilhidrazonas **51, 58-61**.

	Rendimento (%)	Aspecto Físico	F.M.	M.M. (g.mol ⁻¹)	F.F. (°C)
51	92	Sólido laranja	C ₄₇ H ₆₇ N ₃ O ₄	737,5	120-121
58	69	Sólido laranja escuro	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	387,2	135-136
59	52	Sólido laranja	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₅	447,2	139-140
60	37	Sólido laranja	C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₉	567,0	142-144
61	79	Sólido laranja	C ₄₇ H ₇₁ N ₃ O ₆	773,5	112-113

Tabela 43. Dados dos espectros no Infravermelho (KBr) das 4-nitrofenilhidrazonas **51, 58-61**.

	51	58	59	60	61
Atribuições	v(cm⁻¹)	v(cm⁻¹)	v(cm⁻¹)	v(cm⁻¹)	v(cm⁻¹)
Estiramento O-H livre	-	3438	3450	3422	3450
Estiramento N-H	3314	-	-	-	-
Estiramento C-H aromáticos	-	3058 e 3023	-	3147	-
Estiramento C-H alifáticos	2914 e 2848	2917	2936	2928 e 2830	2922 e 2811
Estiramento C=C aromáticos e olefinas	1604	1596	1596	1593	1601
Estiramento C=N	1509	1596	1596	1593	1601
Est. v_{ass.} NO₂	1335	1506	1512	1506	1517
Est. v_{sim.} NO₂	1302	1301	1301	1310	1298
Est. v_{ass.} C_{Ar.}-O-C	1260	-	1248	1232	-
Est. C_{Ar.}-NO₂	1105	1109	1106	1123	1110
Estiramento vC-OH	-	1109	1106	1108	-
Deformação angular de OH	-	748	822	833	830

Tabela 44. Dados dos espectros UV-visível dos compostos **51**, **58-61**(CHCl₃).

Compostos	λ (nm)	Absorbância (u.a.)	Tipo de transição
51	244,7; 307,3; 329,4; 410,4	0,151; 0,228; 0,211; 0,492	π - π^*
58	432,0	0,682	π - π^*
59	439,3	0,782	π - π^*
60	434,2	0,666	
61	418,0	0,476	π - π^*

Tabela 45. Dados de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **51**.

51			
Hidrogênio	δ	M	J(Hz)
CH₃	0,88	t	5,9
OCH₂	3,97	t	6,4
OCH₂CH₂	1,78	m	-
Demais CH₂	0,99-1,45	m	-
H-1/H-5, H-2/H-4, H-3'/H-5'	6,78-6,91	m	-
H-2a/H-6a	7,13	d	9,0
H-2'/H-6'	7,42	d	8,6
N-H	7,87	s	-
H-3a/H-5a	8,16	d	9,0

Tabela 46. Dados de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **51**.

51	
Carbono	δ (ppm)
CH₃	10,6
CH₂	14,3-32,1
OCH₂	68,3
C aromáticos	112,3-132,0
C-3	159,7

Tabela 47. Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **58-61**.

	58			59			60			61		
Hidrogênio	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)	δ	M	J(Hz)
CH₃	-	-	-	3,78 e 3,83	s	-	3,77-3,89	m	-	0,88	t	5,9
OCH₂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,91	t	6,4
Demais CH₂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,24-1,77	m	-
H-2c	3,11	dd	17,1 ($J_{2c,2b}$); 5,3 ($J_{2c,1}$)	3,08	dd	17,1 ($J_{2c,2b}$); 5,0 ($J_{2c,1}$)	3,13	dd	17,3 ($J_{2c,2b}$); 5,3 ($J_{2c,1}$)	2,77	dd	18,0 ($J_{2c,2b} = J_{4c,4b}$); 5,5 ($J_{2c,1} = J_{4c,5}$)
H-4c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,77	dd	18,0 ($J_{2c,2b} = J_{4c,4b}$); 5,5 ($J_{2c,1} = J_{4c,5}$)
H-2b	3,78	dd	17,1 ($J_{2b,2c}$); 12,1 ($J_{2b,1}$)	3,78-3,83	m	-	4,04-4,13	m	-	3,51	dd	18,0 ($J_{2b,2c} = J_{4b,4c}$); 11,6 ($J_{2b,1} = J_{4b,5}$)
H-4b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,51	dd	18,0 ($J_{2b,2c} = J_{4b,4c}$); 11,6 ($J_{2b,1} = J_{4b,5}$)
H-1	5,36	dd	12,1 ($J_{1,2b}$); 5,3 ($J_{1,2c}$)	5,31	dd	12,0 ($J_{1,2b}$); 5,0 ($J_{1,2c}$)	5,29	dd	11,6 ($J_{1,2b}$); 5,3 ($J_{1,2c}$)	5,16	dd	11,6 ($J_{1,2b} = J_{5,4b}$); 5,5 ($J_{1,2c} = J_{5,4c}$)
H-5	7,17-7,47	m	-	6,85-7,42	m	-	6,63	d	16,0	5,16	dd	11,6 ($J_{1,2b} = J_{5,4b}$); 5,5 ($J_{1,2c} = J_{5,4c}$)
H-4	6,68	d	16,5	6,64	d	16,3	7,12	d	16,0	-	-	-
H-2'e H-6'	6,97	d	9,8	6,85-7,42	m	-	6,70	s	-	7,09 (H-2')	d	8,3
H-3a e H-5a	8,04	d	9,2	8,05	d	9,2	8,09	d	9,0	8,00	d	9,0
H-3', H-4', H-5', H-2'' a H-6'', H-2a, H-6a e NH	7,17-7,47	m	-	6,85-7,42	m	-	6,40 (H-2''/H-6'') 7,00 (H-2a/ H-6a)	s;d	- 9,0	6,83-6,87 (H-3', H-2a, H-6a)	-	-
OH	-	-	-	1,60	s	-	1,66	s	-	-	-	-

Tabela 48. Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos compostos **58-61**.

Carbono	58	59	60	61
	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
<u>C</u> H ₃	-	55,4-55,5	56,3-58,6	14,3
O <u>C</u> H ₂	-	-	-	68,3
Demais <u>C</u> H ₂	-	-	-	16,2-32,1
C-1	63,5	62,9	61,1	62,8
C-2	42,6	42,7	42,7	48,1
C-3	152,5	160,4	154,3	159,1
C-4	111,6-148,2	112,1-135,5	102,1-153,7	48,1
C-5	111,6-148,2	112,1-135,5	102,1-153,7	62,8
C aromáticos	111,6-148,2	112,1-159,5	102,1-153,7	111,5-153,2

5 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Derivados de curcumina e fenilhidrazonas são compostos de grande interesse químico e farmacológico por apresentarem diversas atividades biológicas. Estruturas que atuem em alvos específicos, como enzimas ou mediadores químicos, podem ser candidatos a novos fármacos. Baseando-se nisto, vinte e um análogos de curcumina monocarbonilados e suas respectivas fenilhidrazonas sintetizados neste trabalho foram submetidos a testes biológicos, no intuito de se averiguar suas ações como agentes antioxidante, antibacteriana, antitumoral, anti-inflamatória, antimalária e antiesquistossomicida.

Os ensaios biológicos de atividades antioxidante e antibacteriana foram realizados na Faculdade de Farmácia - UFJF, sob a supervisão da Prof^a. Dr^a. Nadia Rezende Barbosa Raposo e no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Osvaldo Cruz - IPEC/FIOCRUZ em colaboração com a pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço.

Estão sendo realizados os ensaios de atividades:

- antitumoral (Faculdade de Farmácia - UFJF, sob a supervisão da Prof^a. Dr^a. Nadia Rezende Barbosa Raposo);

- anti-inflamatória (Faculdade de Farmácia - UFRGS sob a supervisão da Prof^a. Dr^a. Mirian Apel);

- esquistossomicida (Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina da USP / Ribeirão Preto, em colaboração com o Prof. Dr. Vanderlei Rodrigues e Lizandra Guidi Magalhães);

- antimalária (UFSJ, sob a supervisão do Prof. Dr. Fernando Varotti).

As estruturas dessas substâncias encontram-se sumariadas na **Figura 83**.

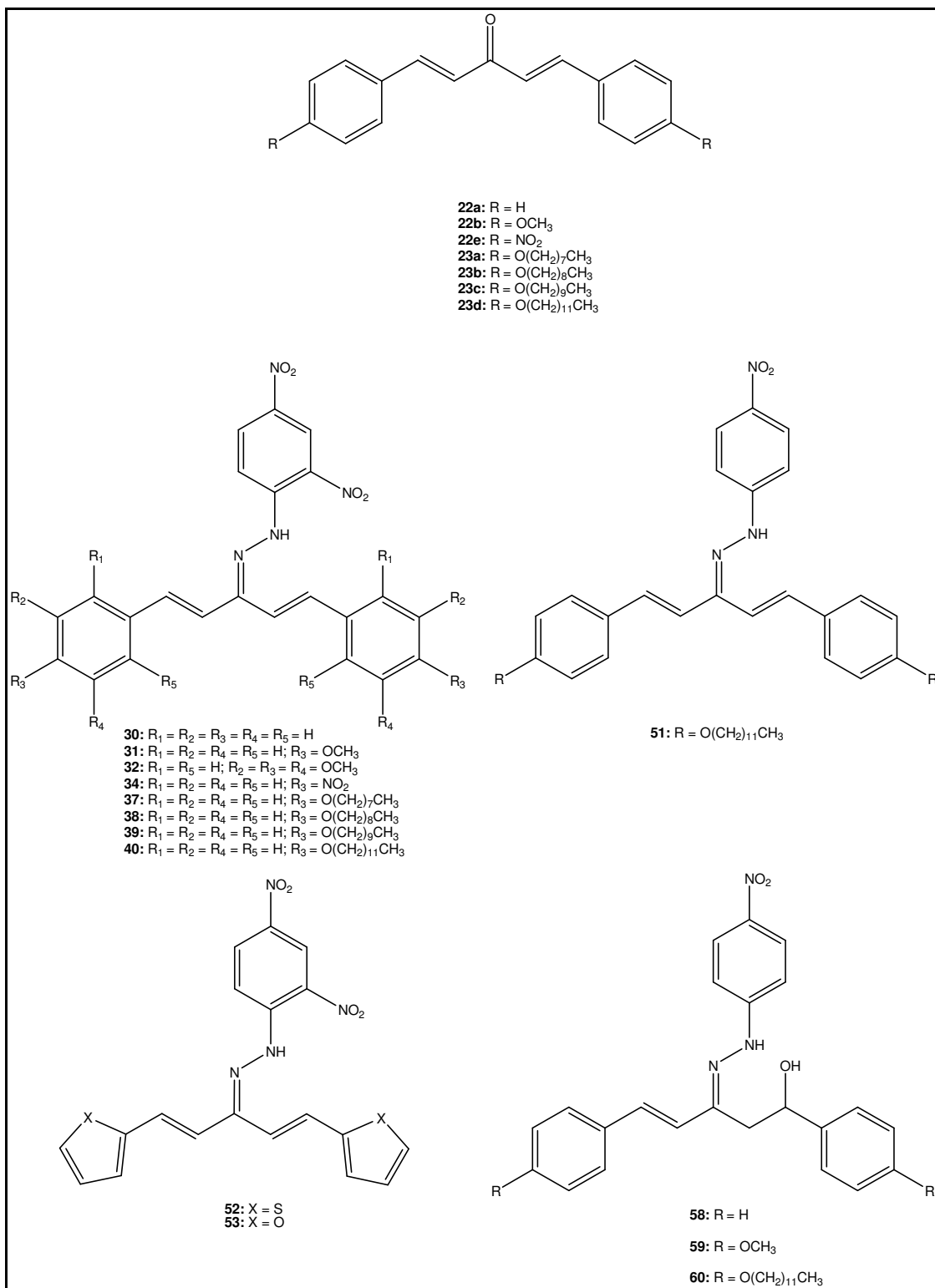


Figura 83. Compostos submetidos a testes biológicos no intuito de se avaliar suas atividades antioxidante, antibacteriana, antitumoral, anti-inflamatória, antimalária e antiesquistossomicida.

5.1. Atividade antioxidante de análogos de curcumina monocarbonilados 22a, 22b, 22e, 23a-d e das fenilhidrazonas 30-31, 37-40, 58-59.

Conforme foi reportado anteriormente, Youssef e colaboradores (2004) e Weber e colaboradores (2005) descreveram a síntese e avaliação da atividade antioxidante de diversos análogos de curcumina. Baseado no estudo destes autores e na analogia estrutural dos compostos preparados neste trabalho em relação àqueles descritos na literatura, os análogos de curcumina monocarbonilados **22a**, **22b**, **22e**, **23a-d** e as fenilhidrazonas **30-31**, **37-40** e **58-59** (**Figura 83**) foram submetidos a testes biológicos no intuito de se averiguar a atividade antioxidante dos mesmos, com a colaboração da Prof^a. Dr^a. Nadia Rezende Barbosa Raposo (Faculdade de Farmácia - UFJF).

A atividade seqüestradora do radical livre foi determinada utilizando o hidrato de 1,1-difenil-2-picrilhidrazila (DPPH) (Sigma-Aldrich, Steinheim, Alemanha). A molécula DPPH é caracterizada como um radical livre estável em virtude da deslocalização de um elétron na molécula. Esta deslocalização produz uma coloração violeta, caracterizada por uma banda de absorção em solução etanólica ou metanólica a 517 nm. Quando a solução de DPPH é misturada a uma outra substância que pode doar um átomo de hidrogênio, o DPPH é reduzido, formando difenilpicrilhidrazina (DPPH-H), com a perda da coloração violeta (**Figura 84**).

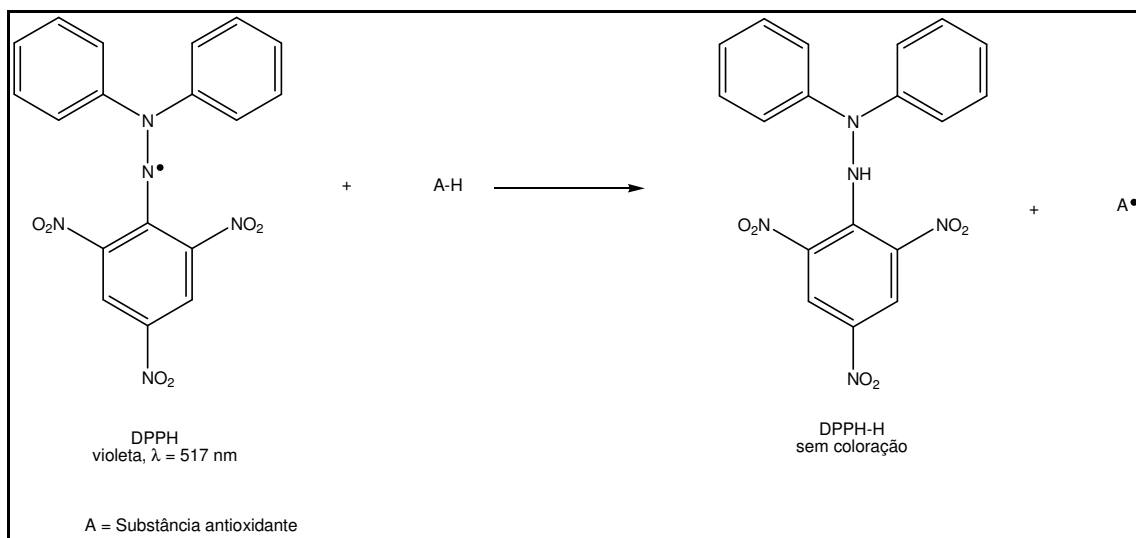


Figura 84. Estrutura do DPPH antes e após a reação com o antioxidante.

O ensaio biológico foi realizado seguindo o procedimento descrito a seguir.

Uma alíquota (0,5 mL) de solução etanólica contendo diferentes amostras dos compostos sintetizados (**22a-b**, **22e**, **23a-d**, **30-31**, **37-40** e **58-59**) foi adicionada a 1,5 mL de uma solução etanólica de DPPH (0,05 mmol/L) preparada previamente. A mudança da densidade óptica a 517 nm foi medida após 30 minutos por um espectrofotômetro UV-visível. Um “branco” (etanol) foi utilizado para remover a influência na coloração das amostras. Uma solução etanólica de DPPH foi usada como controle negativo. Vitamina C, ácido ascórbico e butil-hidroxi-tolueno (BHT) foram usados como fármacos de referência, nas mesmas concentrações que foram utilizadas para as amostras (0,97-250 µg/mL). Os testes foram efetuados em triplicata. Os resultados foram expressos em termos da concentração inibitória mínima (IC₅₀). O parâmetro IC₅₀ é definido como a concentração (µg/mL) do substrato que causa 50% da perda da atividade do DPPH (perda de coloração) e este parâmetro é calculado através da seguinte equação:

$$\text{Inibição DPPH(\%)} = 100 \times \frac{(A_0 - A_S)}{A_0}$$

A₀ = Absorbância do controle negativo

A_S = Absorbância da amostra

Os resultados estão sumariados na **Tabela 49**.

Tabela 49. Valores de IC₅₀ (µg/mL) para a verificação da atividade antioxidante dos compostos **22a, 22b, 22e, 23a-d, 30-31, 37-40, 58-59.**

AMOSTRA	IC ₅₀ (µg/mL)
22a	Não tem atividade
22b	1712,20
22e	Não tem atividade
23a	1367,92
23b	3541,11
23c	16425,00
23d	5860,00
30	27,60
31	44,00
37	54,07
38	94,70
39	63,87
40	161,01
58	358,20
59	286,70
Vitamina C*	1,10
Ácido Ascórbico*	2,46
BHT*	7,56

* empregados como padrão de referência.

Os resultados mostraram que as 2,4-dinitrofenilhidrazonas **30, 31, 37 e 39** apresentaram atividade antioxidante maior do que os demais compostos testados. Todos os análogos de curcumina monocarbonilados testados não apresentaram atividade antioxidante.

5.2. Atividade antibacteriana (contra *M. Tuberculosis*) das cetonas alquiladas 23a-d e das fenilhidrazonas 30, 32, 34, 37-40, 51-52, 58-60.

Os compostos **23a-d, 30, 32, 34, 37-40, 51-52, 58-60** foram enviados para o

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC/FIOCRUZ, com a colaboração da pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço, para averiguar a ação destes como agentes antibacterianos. A cetona alquilada **23d** e as 2,4-dinitrofenilhidrazonas **38**, **39** e **40** apresentaram-se insolúveis tanto em DMSO quanto em Tween-80, impossibilitando a execução do teste.

Ensaio biológico contra *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇RvATCC n° 27294 “*in vitro*” foram realizados para as cetonas alquiladas **23a-c** e desenvolvidos de acordo com o ensaio de microdiluição em placa utilizando como revelador o corante Alamar Blue (MABA). Neste ensaio a Rifampicina foi usada como fármaco de referência, apresentando concentração igual a 1,0 µg/mL. As concentrações mínimas inibitórias (MIC) foram definidas como as menores concentrações das substâncias que impediram a mudança de coloração, ou seja, uma mudança de cor de azul para rosa caso houvesse crescimento da micobactéria. Os resultados estão sumariados na **Tabela 50**.

Tabela 50. Resultados dos ensaios biológicos antituberculose.

Amostra	100 µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL	12,5 µg/mL	6,25 µg/mL	3,12 µg/mL
23a	Sen	Sen	Sen	Res	Res	Res
23b	Res	Res	Res	Res	Res	Res
23c	Res	Res	Res	Res	Res	Res

Controle interno: 7H9, cepa padrão e Rifampicina - 1,0 µg/mL.

Controle do crescimento: 7H9 e cepa padrão.

Sen = Sensível; Res = Resistente

Os resultados demonstraram que apenas a cetona alquilada **23a** apresentou atividade contra o *M. tuberculosis*, ou seja, este composto apresentou um maior potencial de inibição do crescimento do bacilo. Isto sugere que o tamanho da cadeia alifática pode interferir na atividade antituberculose, pois quanto menor o número de carbonos na cadeia, melhor a atividade biológica contra este micróbio. Essa conclusão é considerada preliminar e baseada nos resultados obtidos até o momento.

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi descrita a síntese de trinta e dois compostos, sendo quinze inéditos, a saber: um análogo de curcumina alquilado **23b**, nove 2,4-dinitrofenilhidrazonas (**31**, **32**, **34**, **37**, **38**, **39**, **40**, **52**, **53**), uma 4-nitrofenilhidrazona alquilada (**51**) e quatro 4-nitrofenilhidrazonas hidratadas (**58-61**) (**Figuras 85 e 86**).

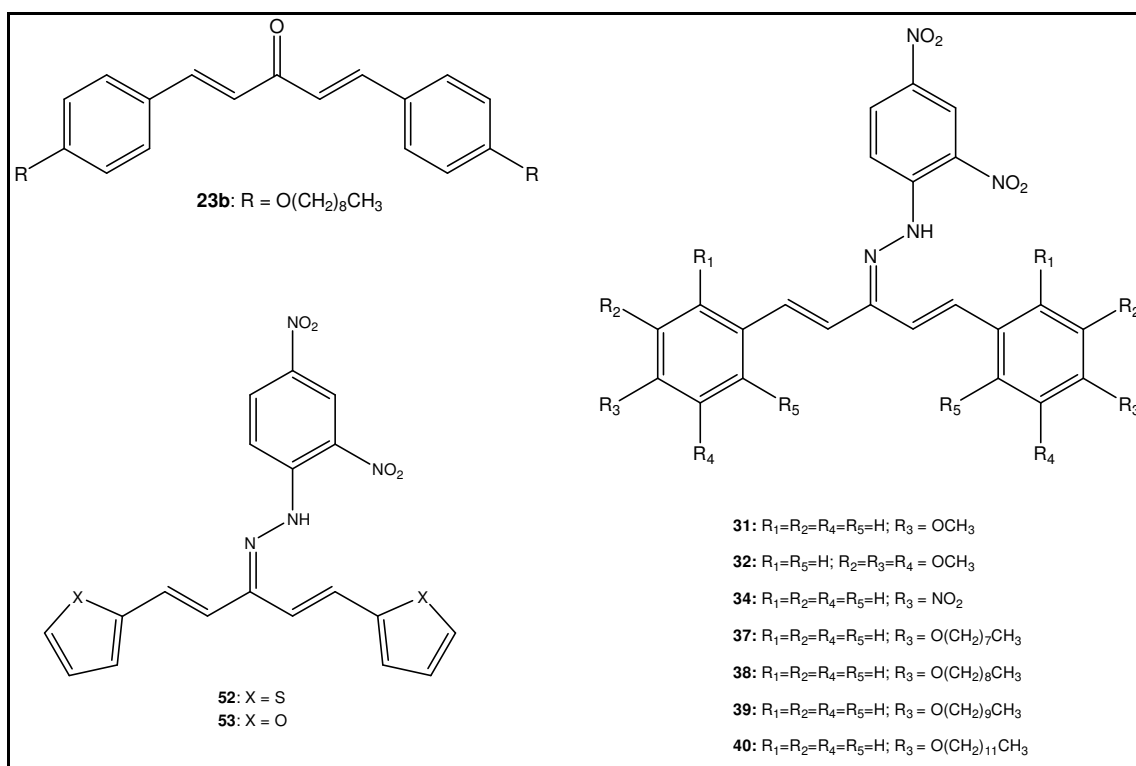


Figura 85. Estrutura da cetona alquilada **23b** e das 2,4-dinitrofenilhidrazonas inéditas (**31-32**, **34**, **37-40**, **52-53**) obtidas nesse trabalho.

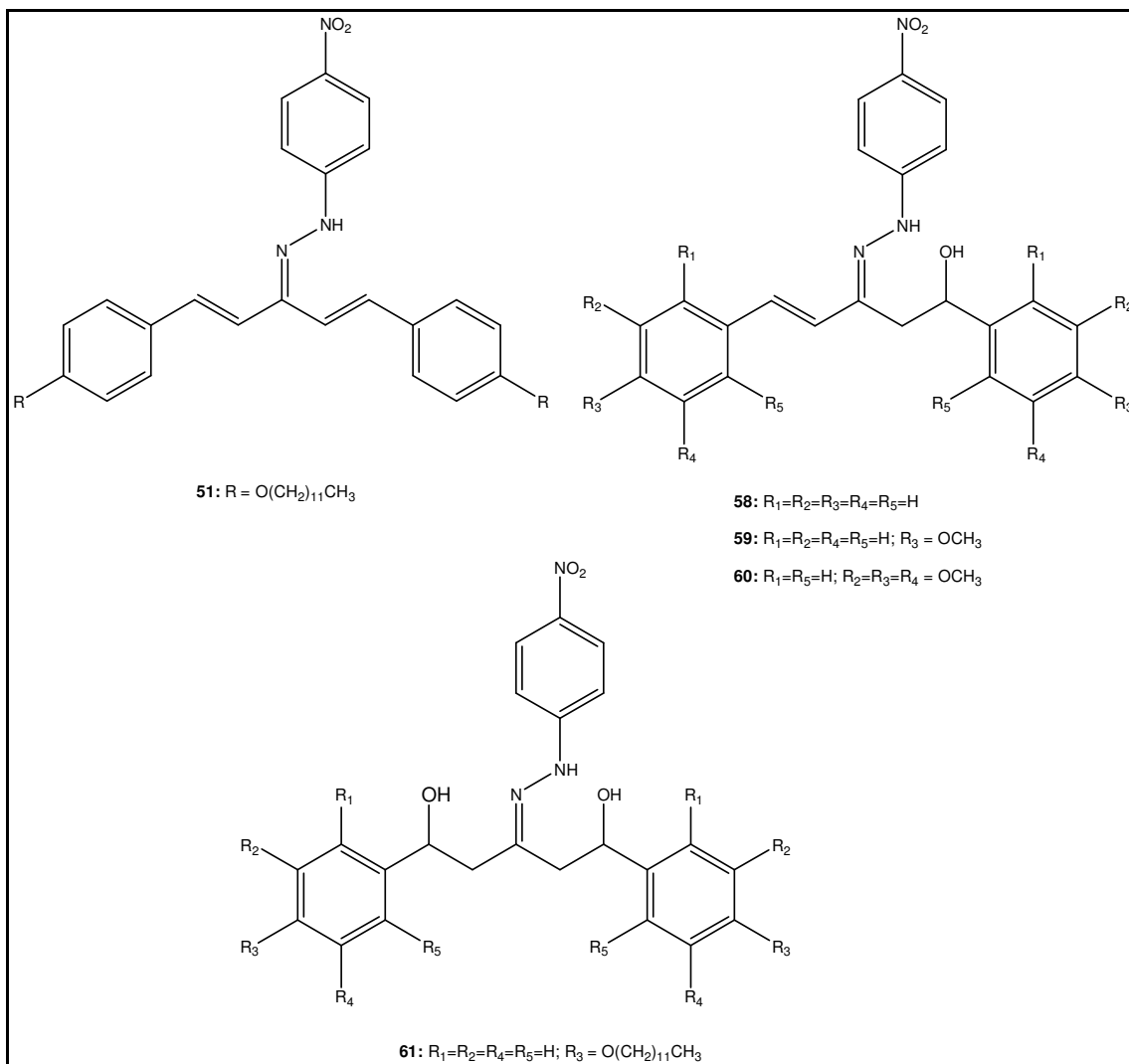


Figura 86. Estrutura das 4-nitrofenilhidrazonas inéditas obtidas nesse trabalho.

Nas tentativas de síntese das cetonas **22g** e **29** e fenilhidrazonas **33**, **35**, **36**, **41-50** e **54-57** foram utilizadas diferentes metodologias sintéticas. Porém, os mesmos não foram obtidos, uma vez que as reações apresentaram formação de misturas complexas de difícil separação. Foram utilizados métodos de purificação, tais como extração, coluna cromatográfica e placas preparativas CCD na tentativa de obtenção dos mesmos, mas todos foram ineficazes, observando-se ainda a decomposição dos compostos em presença de sílica.

Todos os compostos foram sintetizados utilizando-se de procedimentos experimentais simples, com rendimentos considerados baixos a moderados. Estes foram purificados por recristalização e caracterizados por espectroscopia na região

do Infravermelho, UV-visível, RMN de ^1H e ^{13}C , além de faixa de fusão.

As cetonas alquiladas e as fenilhidrazonas sintetizadas foram submetidas a testes para verificação de suas atividades antioxidante, antitumoral, antibacteriana (contra o *M. tuberculosis* H₃₇RvATCC n° 27294), anti-inflamatória, antimalária e antiesquistossomicida com a colaboração dos pesquisadores Nadia Rezende Barbosa Raposo (Faculdade de Farmácia - UFJF), Maria Cristina S. Lourenço (FioCruz - RJ), Mirian Apel (Faculdade de Farmácia - UFRGS), Fernando Varotti (Universidade Federal de São João Del Rei - UFSJ), Vanderlei Rodrigues e Lizandra Guidi Magalhães (USP / Ribeirão Preto).

Os resultados obtidos até o momento mostraram que as 2,4-dinitrofenilhidrazonas **30**, **31**, **37** e **39** apresentaram atividade antioxidante maior do que os demais compostos testados, com valores de IC₅₀ iguais a 27,60 µg/mL, 44,00 µg/mL, 54,07 µg/mL e 63,87 µg/mL, respectivamente. Entretanto, os valores de IC₅₀ destas 2,4-dinitrofenilhidrazonas são relativamente elevados se comparados às substâncias empregadas como padrão de referência, tais como vitamina C (IC₅₀ = 1,1 µg/mL), ácido ascórbico (IC₅₀ = 2,46 µg/mL) e BHT (IC₅₀ = 7,56 µg/mL), substâncias estas consideradas antioxidantes (seqüestradores de radicais livres). As cetonas alquiladas **23a-c** foram testadas quanto à atividade antibacteriana, cujo microorganismo utilizado foi o *M. tuberculosis* H₃₇RvATCC n° 27294, onde os resultados demonstraram que apenas a cetona alquilada **23a** mostrou-se ativo contra o *M. tuberculosis*, com MIC (concentração inibitória mínima) igual a 25 µg/mL. De acordo com este resultado, pode-se pré-estabelecer uma relação estrutura - atividade para estas cetonas alquiladas, pois quanto menor o número de carbonos na cadeia alquila, melhor a atividade contra este micróbio.

Assim, este trabalho proporcionou o conhecimento na área de síntese orgânica e espectroscopia com a preparação, purificação e análises espectrais dos compostos obtidos.

REFERÊNCIAS

ADAMS, B. K. *et al.* Synthesis and biological of novel curcumin analogs as anti-cancer and anti-angiogenesis agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2004, v. 12, p. 3871-3883.

ADEVA, M. *et al.* Open analogues of arcyriaflavin A. Synthesis through Diels- Alder reaction between maleimides and 1-aryl-3-*tert*-butyldimethylsiloxy-1,3-butadienes. **The Journal of Organic Chemistry**, 2000, v. 65, p. 3387-3394.

AGGARWAL, B. B. *et al.* Curcumin - Biological and Medicinal Properties. **Turmeric: The Genus Curcuma**, 2006, p. 297-368.

AINSCOUGH, E. W. *et al.* Antitumor copper(II) salicylaldehyde benzoylhydrazone (H₂sb) complexes: physicochemical properties and the single-crystal X-ray structures of $[\{\text{Cu}(\text{H}_2\text{sb})(\text{CCl}_3\text{CO}_2)_2\}_2]$ and $[\{\text{Cu}(\text{Hsb})(\text{ClO}_4)(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})\}_2]$ and the related salicylaldehyde acetylhydrazone (H₂sa) complex, $[\text{Cu}(\text{Hsa})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$. **Inorganica Chimica Acta**, 1998, v. 267, p. 27-38.

ALMEIDA, M. V. *et al.* Synthesis of furan derivatives condensed with carbohydrates. **Molecules**, 2001, v. 6, p. 728-735.

ANAND P. *et al.* Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. **Biochemical Pharmacology**, 2008, v. 76, p. 1590-1611.

APISARIYAKUL, A.; VANITTANAKOM, N.; BUDDHASUKH, D. Antifungal activity of turmeric oil extracted from *curcuma longa* (Zingiberaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, 1995, v. 49, p. 163-169.

APPIAH-OPONG, R. *et al.* Structure-activity relationships for the inhibition of recombinant human cytochromes P450 by curcumin analogues. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2008, v. 43, p. 1621-1631.

ARAÚJO, C. A. C. *et al.* Studies on the effectiveness of diarylheptanoids derivatives against *leishmania amazonensis*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 1999, v. 94, n° 6, p. 791-794.

ARAÚJO, C. A. C.; LEON, L. L. Biological Activities of *curcuma longa* L. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 2001, v. 96, n° 5, p. 723-728.

AWASTHI, S. *et al.* Curcumin protects against 4-hydroxy-2-*trans*-nonenal-induced cataract formation in rats lenses. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 1996, v. 64, p. 761-766.

BALASUBRAMANYAM, M. *et al.* Curcumin-induced inhibition of cellular reactive oxygen species generation: Novel therapeutic implications. **Journal of Biosciences**, 2003, v. 28, n° 6, p. 715-721.

BARREIRO, E. J. *et al.* A química medicinal de N-acilhidrazonas: novos compostos - protótipos de fármacos analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos. **Química Nova**, 2002, v. 25, n° 1, p. 129-148.

BHAGAT, S.; SHARMA, R.; CHAKRABORTI, A. K. Dual-activation protocol for tandem cross-aldol condensation: An easy and highly efficient synthesis of α,α' -bis(aryl/alkylmethylidene)ketones. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, 2006, v. 260, p. 235-240.

BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, 1999, v. 12, n° 2, p. 123-130.

BOYDEN, S. The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leukocytes. **Journal of Experimental Medicine**, 1962, v.15, p. 453-466.

CECÍLIO FILHO, A. B. *et al.* Cúrcuma: Planta Medicinal, condimentar e de outros usos potenciais. **Ciência Rural**, 2000, v. 30, n° 1, p. 171-175.

CEN, L. *et al.* New structural analogues of curcumin exhibit potent growth suppressive activity in human colorectal carcinoma cells. **BMC Cancer**, 2009, v. 9, n° 99, p. 1-8.

CHANDRU, H. *et al.* In vivo growth inhibitory and anti-angiogenic effects of synthetic novel dienone cyclopropoxy curcumin analogs on mouse Ehrlich ascites tumor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2007, v. 15, p. 7696-7703.

COSTA, P. *et al.* **Substâncias Carboniladas e Derivados**. Ed. Bookman, 2003, p. 73.

CSEH, L. *et al.* Synthesis and Structural Characterization of two new Schiff Bases incorporating a piperazine skeleton, and their reactions with copper(II) perchlorate. **Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-organic, and Nano-metal Chemistry**, 2008, v. 38, p. 382-389.

des-cancer-and.blogspot.com, acessado em 02/12/2010.

DHILLON, N. *et al.* Phase II trial curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. **Clinical Cancer Research**, 2008, v. 14, n° 14, p. 4491-4499.

DU, Z-Y. *et al.* Curcumin analogs as potent aldose reductase inhibitors. **Archives Pharmacology Chemistry Life Science**, 2006, v. 339, p. 123-128.

DU, Z-Y. *et al.* α -Glucosidase inhibition of natural curcuminoids and curcumin analogs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2006, v. 41, p. 213-218.

DUVOIX, A. *et al.* Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. **Cancer Letters**, 2005, v. 223, p. 181-190.

ERGENÇ, N.; GÜNAY, N. S.; DEMIRDAMAR, R. Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 1998, v. 33, p. 143-148.

FONTES, A. P. S. *et al.* New copper(II) complexes containing 2-furoic hydrazide and 5-nitro-2-furoic hydrazide ligands: synthesis, thermal, magnetic and spectroscopic characterization. **Transition Metal Chemistry**, 2004, v. 29, p. 382-387.

FOURNIER D. B.; GORDON, G. B. COX-2 and colon cancer: potential targets for chemoprevention. **Journal of Cellular Biochemistry Supplement**, 2000, v. 34, p. 97-102.

FRAGA, A. G. M. *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of novel heterotricyclic acylhydrazone derivatives, designed as PAF antagonists. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2000, v. 11, p. 285-290.

FUCHS, J. R. *et al.* Structure-activity relationship studies of curcumin analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2009, v. 19, 2065-2069.

GEMMA, S. *et al.* Synthesis of *N*1-arylidene-*N*2-quinoly- and *N*2-acrydinylhydrazones as potent antimalarial agents active against CQ-resistant *P. falciparum* strains. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2006, v. 16, p. 5384-5388.

GOEL, A.; KUNNUMAKKARA, A. B.; AGGARWAL, B. B. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. **Biochemical Pharmacology**, 2008, v. 75, p. 787-809.

GOEL, M.; JAYAKANNAN, M. Supramolecular liquid crystalline π -conjugates: the role of aromatic π -stacking and van der Waals forces on the molecular self-assembly of oligophenylenevinyls. **Journal of Physical Chemistry B**, 2010, v. 114, p. 12508-12519.

GUERRA, W. *et al.* Síntese e caracterização de novos complexos de platina (II) com ligantes derivados do furano e nitrofurano. **Química Nova**, 2005, v. 28, n° 5, p. 809-812.

HANDLER, N. *et al.* Synthesis of novel curcumin analogues and their evaluation as

selective cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitors. **Chemical Pharmacology Bulletin**, 2007, v. 55, n° 1, p. 64-71.

HASEGAWA, J-y. *et al.* The application of phenylmethanethiol and benzenethiol derivatives as odorless organosulfur reagents in the synthesis of thiosugars and thioglycosides. **Carbohydrate Research**, 2005, v. 340, p. 2360-2368.

http://www.geocities.ws/gil_de_almeida/temperos/Temperos.html, acessado em 02/12/2010.

KRISHNAMOORTHY, S.; HONN, K. V. Inflammation and disease progression. **Cancer Metastasis Review**, 2006, v. 25, p. 481-491.

KÜÇÜKGÜZEL, S. G. *et al.* Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2000, v. 35, p. 761-771.

LEE, Ka-Heng *et al.* Synthesis and biological evaluation of curcumin-like diarylpentanoid analogues for anti-inflammatory, antioxidant and anti-tyrosinase activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2009, v. 44, p. 3195-3200.

LIANG, G. *et al.* Synthesis and anti-bacterial properties of mono-carbonyl analogues of curcumin. **Chemical Pharmacology Bulletin**, 2008, v. 56, n° 2, p. 162-167.

LIANG, G. *et al.* Synthesis and anti-inflammatory activities of mono-carbonyl analogues of curcumin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2008, v. 18, p. 1525-1529.

LIMA, P. C. *et al.* Synthesis and analgesic activity of novel *N*-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2000, v. 35, p. 187-203.

LIQIN, D.; WEI, W.; AIQING, Z. Synthesis of 1,5-dinitroaryl-1,4-pentadien-3-ones under ultrasound irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**, 2007, v. 14, p. 563-567.

MASOUMI, A. *et al.* $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ interacts with curcuminoids to stimulate amyloid- β clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. **Journal of Alzheimer's Disease**, 2009, v. 17, p. 703-717.

MAZUMDER, A. *et al.* Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. **Journal of Medicinal Chemistry**, 1997, v. 40, p. 3057-3063.

MAZUMDER, A. *et al.* Inhibition of human immunodeficiencyvirus type-1 integrase by curcumin. **Biochemical Pharmacology**, 1995, v. 49, n° 8, p. 1165-1170.

MELLO, S. B. V. *et al.* Inhibition of neutrophil chemotaxis and chemokinesis associated with a plasma protein in aging rats: selective depression of cell responses mediated by complement-derived chemoattractants. **Journal of Leukocyte Biology**, 1992, v. 51, p. 46-52.

MESA, M. D. *et al.* Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma longa* L. y de los cucuminoides. **ARS Pharmaceutica**, 2000, v. 41, n° 3, p. 307-321.

MIQUEL, J. *et al.* The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, 2002, v. 34, p. 37-46.

MORGAN, L. R. *et al.* Anticancer activity for 4,4'-dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone (A-007) analogues and their abilities to interact with lymphoendothelial cell surface markers. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2002, v. 12, p. 3407-3411.

MORGAN, L. R. *et al.* Design, synthesis and anticancer properties of 4,4'-dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone and analogues. **Journal of**

Medicinal Chemistry, 2003, v. 46, p. 4552-4563.

MURILLAS, D. L. *et al.* Structure-activity studies of ferroelectric and antiferroelectric imine ligands and their palladium(II) complexes. An antiferroelectric metallomesogen. **Journal of Materials Chemistry**, 2004, v. 14, p. 1117-1127.

NATARAJAN, C.; BRIGHT, J. J. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 Signaling through janus kinase -STAT pathway in T lymphocytes. **The Journal of Immunology**, 2002, v. 168, p. 6506-6513.

NIRMALA, C.; PUVANAKRISHNAN, R. Effect of curcumin on cetrain lysosomal hydrolases in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. **Biochemical Pharmacology**, 1996, v. 51, p. 47-51.

ÖZDEMİR, A. *et al.* Synthesis of some novel hydrazone derivatives and evaluation of their antituberculosis activity. **Marmara Pharmaceutical Journal**, 2010, v. 14, p. 79-83.

PACANSKY, J.; Mc LEAN, A. D.; MILLER, M. D. Theoretical calculations and experimental studies on the electronic structures of hydrazones and hydrazone radical cations: formaldehyde hydrazone and benzaldehyde diphenylhydrazones. **Journal of Physical Chemistry**, 1990, v. 94, p. 90-98.

PEREIRA, A. S.; STRINGHETA, P. C. Considerações sobre a cultura e processamento do açafraão. **Horticultura Brasileira**, 1998, v. 16, n° 2, p. 102-105.

RAGAVENDRAN, J. V. *et al.* Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide-GABA-anilide and hydrazone pharmacophore. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2007, v. 42, p. 146-151.

RAHMAN, A. F. M. M. *et al.* A facile of α,α' -bis(substituted-benzylidene)-cycloalkanones and substituted-benzylidene heteroaromatics: utility of NaOAc as a catalyst for aldol-type reaction. **Tetrahedron**, 2007, v. 63, p. 2426-2431.

RANDFORD, J. D.; VITTAL, J. J.; WANG, Y. M. Dicopper(II) complexes of the antitumor analogues acylbis(salicylaldehyde hydrazones) and crystal structures of monomeric $[\text{Cu}_2(1,3\text{-propanedioyl bis(salicylaldehyde hydrazone))} (\text{H}_2\text{O})_2] \cdot (\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ and polymeric $[\{\text{Cu}_2(1,6\text{-hexanedioyl bis(salicylaldehyde hydrazone))}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2\}_m \cdot (\text{ClO}_4)_{2m} \cdot m(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})]$. **Inorganic Chemistry**, 1998, v. 37, p. 1226-131.

REZENDE, M. C.; PIZARRO, C.; MILLÁN, D. Preparation, spectroscopic and acidity properties of two hydrazones: an organic lab experiment. **Química Nova**, 2007, v. 30, n° 1, p. 229-231.

RODRÌGUEZ-ARGÜELLES, M. C. *et al.* Synthesis, characterization and biological activity of Ni, Cu and Zn complexes of isatin hydrazones. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 2004, v. 98, p. 313-321.

ROGANA, E.; PEREIRA, S. A.; FERREIRA, G. A. L. **Orgânica Experimental para Vestibulandos**, 1968, n° 473, p. 40.

ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, S. G. Biological activities of hydrazone derivatives. **Molecules**, 2007, v. 12, p. 1910-1939.

RULE, N. G. *et al.* Synthesis of 4*H*-thiopyran-4-one 1,1-dioxides as precursors to sulfone-containing analogues of tetracyanoquinodimethane. **Journal of Organic Chemistry**, 1995, v. 60, p. 1665-1673.

SARDJIMAN, S. S. *et al.* 1,5-diphenyl-1,4-pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agents. Synthesis and structure-activity relationship. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 1997, v. 32, p. 625-630.

SCARTEZZINI, P.; SPERONI E. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. **Journal of Ethnopharmacology**, 2000, n° 71, p. 23-43.

SEHNAL, P. *et al.* Heteroaromatic analogues of dibenzylideneacetone (dba) and

$\text{Pd}^0_2(\text{het-dba})_3$ complexes: effect of a thienyl moiety on the reactivity of $\text{Pd}^0(\eta^2\text{-th}_n\text{-dba})(\text{PPh}_3)_2/\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$ ($n = 1$ or 2) and $\text{Pd}^0(\eta^2\text{-th}_2\text{-dba})(\text{dppe})/\text{Pd}^0(\text{dppe})$ in oxidative addition reactions with iodobenzene. **Organometallics**, 2009, v. 28, p. 824-829.

SHISHODIA, S.; CHATURVEDI, M. M.; AGGARWAL, B. B. **Current Problems in Cancer**, 2007, v. 31, n° 4, p. 243-305.

SHUKLA, Y.; ARORA, A.; TANEJA, P. Antimutagenic potential of curcumin on chromosomal aberrations in Wistar rats. **Mutation Research**, 2002, v. 515, p. 197-202.

SREEJA, P. B. *et al.* Synthesis, spectral studies and structure of 2-hydroxyacetophenone nicotinic acid hydrazone. **Journal of Molecular Structure**, 2003, v. 645, p. 221-226.

SRIVASTAVA, K. C.; BORDIA, A.; VERMA, S. K. Curcumin, a major component of food spice turmeric (*curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, 1995, n° 52, p. 223-227.

STRIMPAKOS, A. S.; SHARMA, R. A. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. **Antioxidants & Redox Signaling**, 2008, v. 10, n° 3, p. 511-545.

SU, X. *et al.* Stilbene-containing polyactylenes: molecular design, synthesis, and relationship between molecular structure and NLO properties. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, 2008, v. 46, p. 4529-4541.

SUI, Z. *et al.* Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 1993, v. 1, n° 6, p. 415-422.

TODESCHINI, A. R. *et al.* Synthesis and evaluation of analgesic, anti-inflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 1998, v. 33, p. 189-199.

TSUGE, O. *et al.* Horner-Emmons olefination of 4-hydroxy-2-oxoalkylphosphonates and related compounds: applications to the syntheses of (\pm)-Gingerol, (\pm)-Yashabushiketol, and (\pm)-Dihydroyashabushiketol. **Bulletin Chemical Society of Japan**, 1987, v. 60, p. 4091-4098.

VIÑUELAS-ZAHÍNOS, E. *et al.* Coordination behaviour of Schiff base 2-acetyl-2-thiazoline hydrazone (ATH) towards cobalt(II), nickel(II) and copper(II). **Polyhedron**, 2008, v. 27, p. 879-886.

WALCOURT, A. *et al.* Novel aroylhydrazone and thiosemicarbazone iron chelators with anti-malarial activity against chloroquine-resistant and sensitive parasites. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, 2004, v. 36, p. 401-407.

WEBER, W. M. *et al.* Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2005, v. 13, p. 3811-3820.

YOUSSEF, K. M. *et al.* Synthesis of curcumin analogues as potential antioxidant, cancer chemopreventive agents. **Archives Pharmacology Pharmacology Medicinal Chemistry**, 2004, v. 337, p. 42-54.

ZIGMONG, S. H.; HIRSCH, J. G. Leukocyte locomotion and chemotaxis. New methods for evaluation and demonstration of a cell-derived chemotactic factor. **Journal of Experimental Medicine**, 1973, v. 137, p. 387-410.

APÊNDICE

SEÇÃO DE ESPECTROS

8.1. Espectros no Infravermelho, UV-visível, RMN de ^1H e de ^{13}C das cetonas aromáticas 22a-f e espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C de 22h.

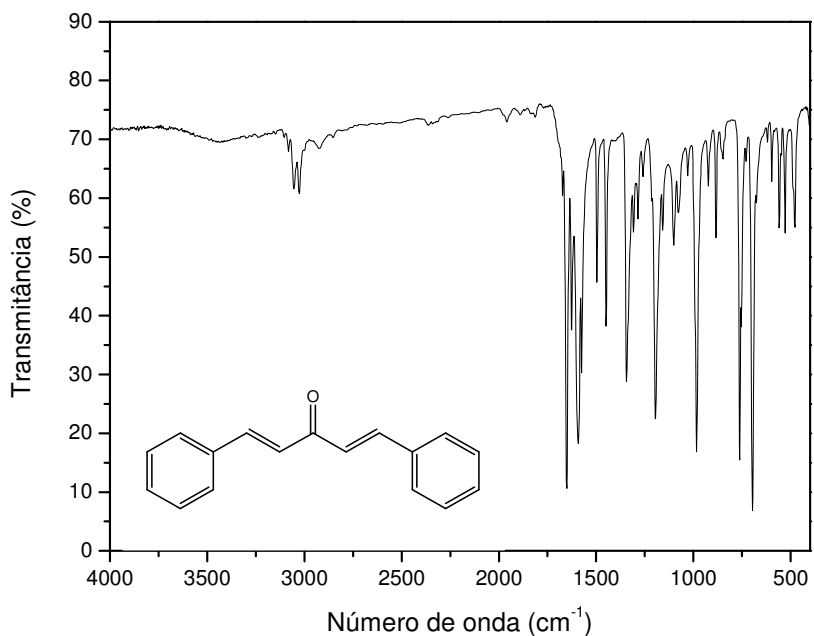


Figura 8.1.1. Espectro no Infravermelho de 22a (KBr).

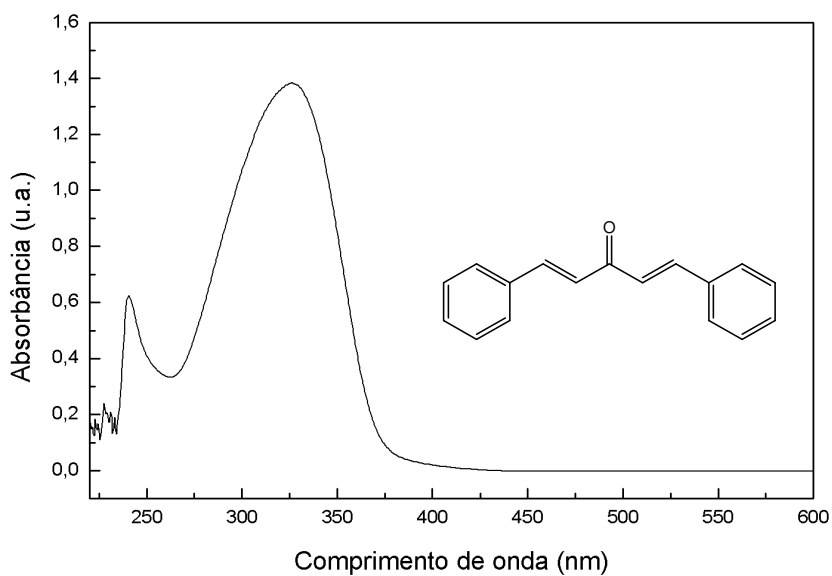


Figura 8.1.2. Espectro UV-visível de 22a (CHCl₃).

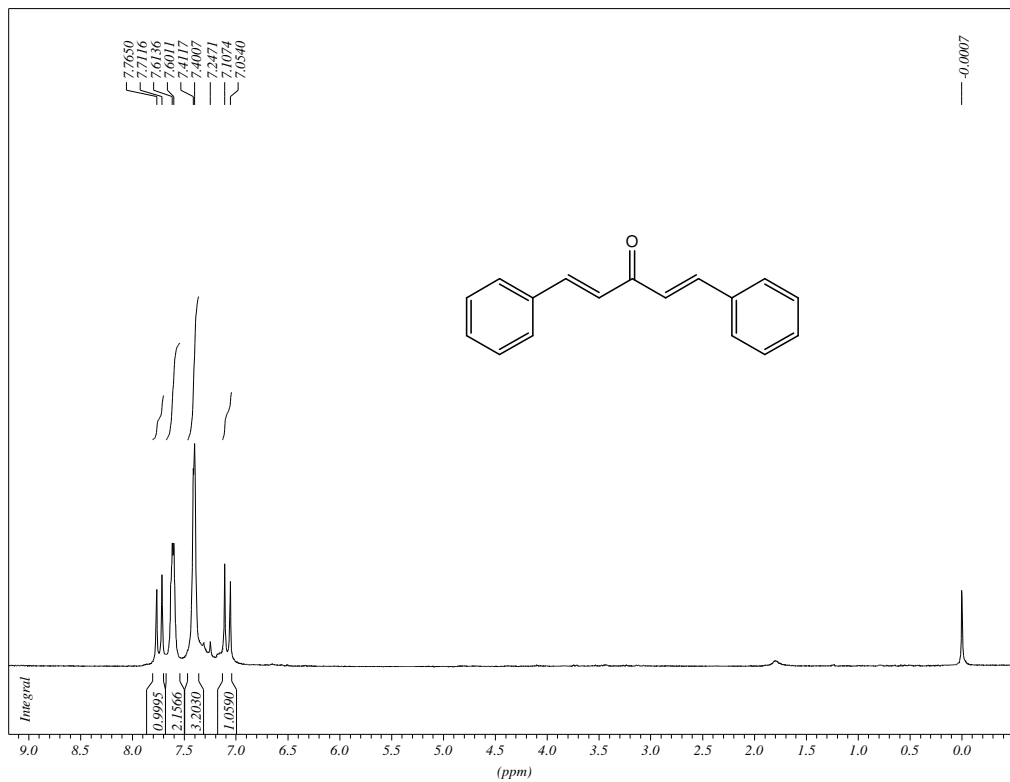


Figura 8.1.3. Espectro de RMN de ¹H de **22a** (CDCl₃, 300 MHz).

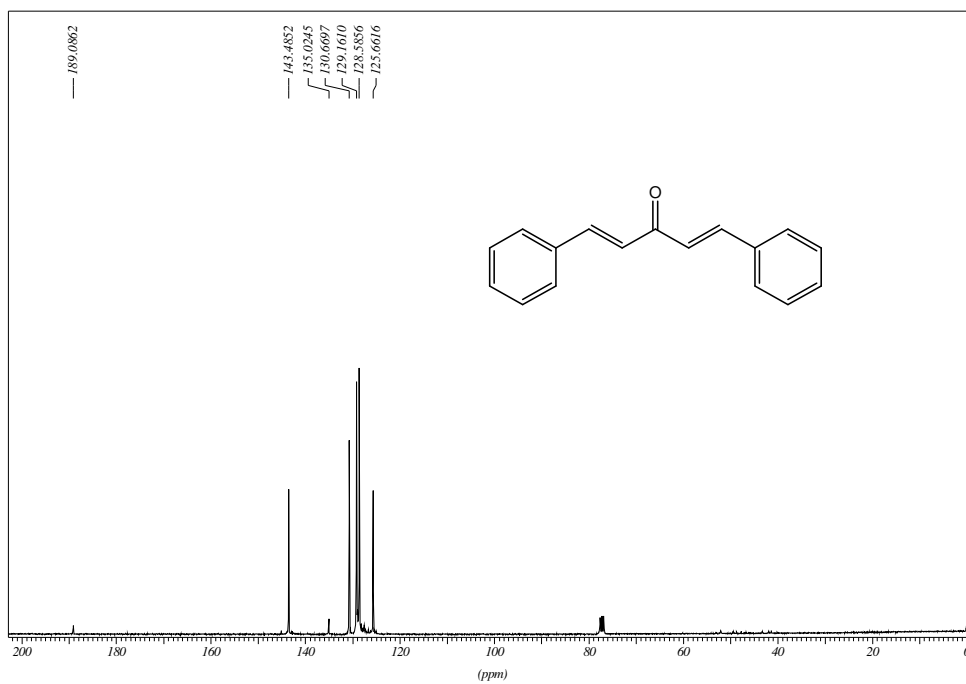


Figura 8.1.4. Espectro de RMN de ¹³C de **22a** (CDCl₃, 75 MHz).

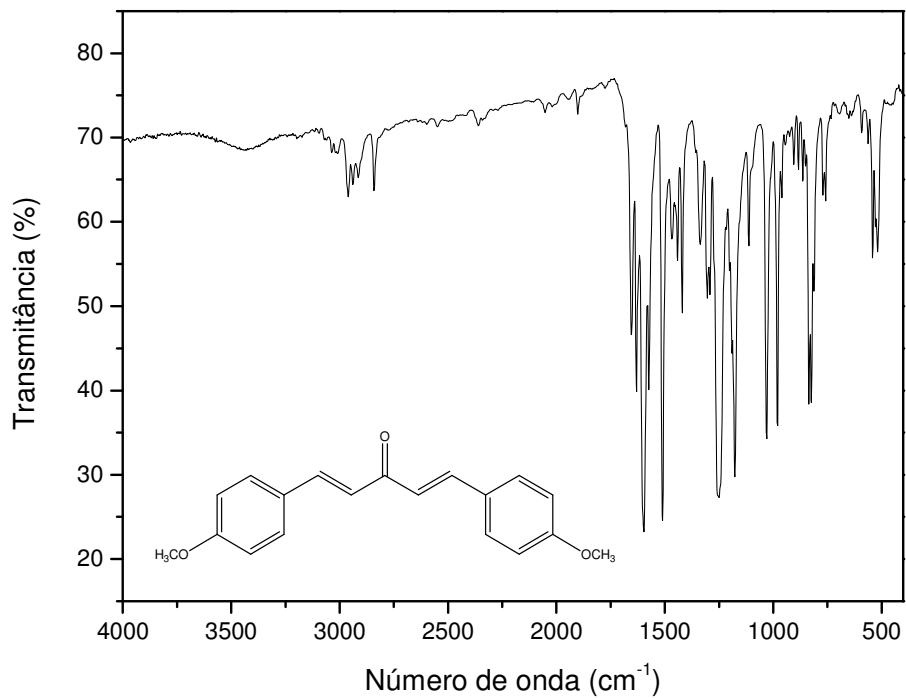


Figura 8.1.5. Espectro no Infravermelho de **22b** (KBr).

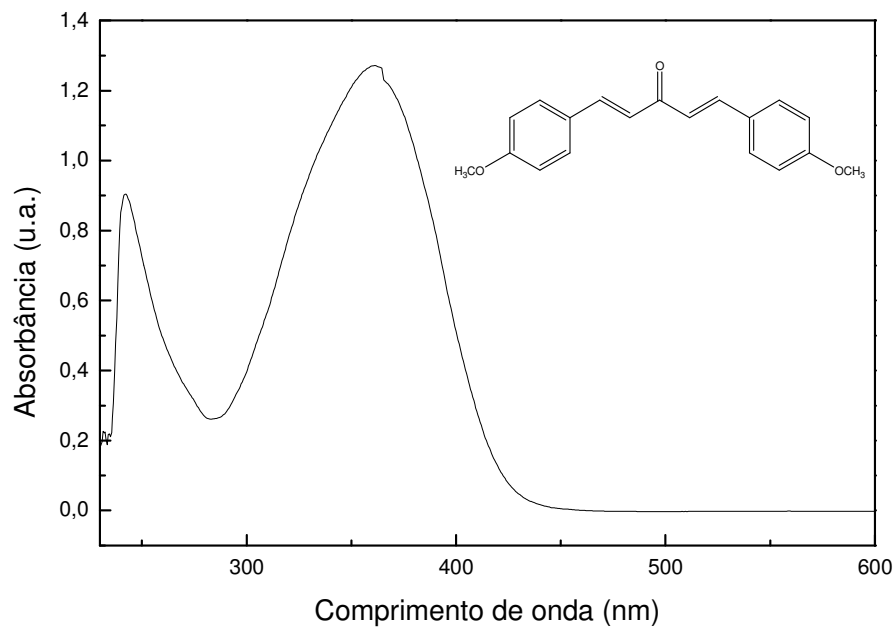


Figura 8.1.6. Espectro UV-visível de **22b** (CHCl_3).

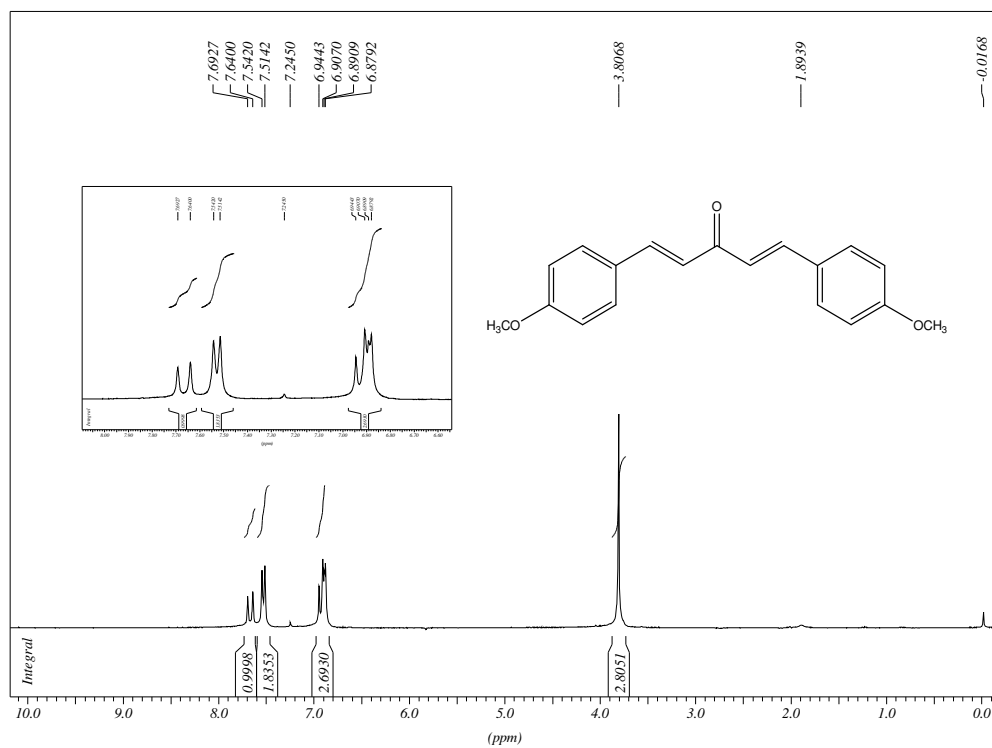


Figura 8.1.7. Espectro de RMN de ¹H de **22b** (CDCl₃, 300MHz).

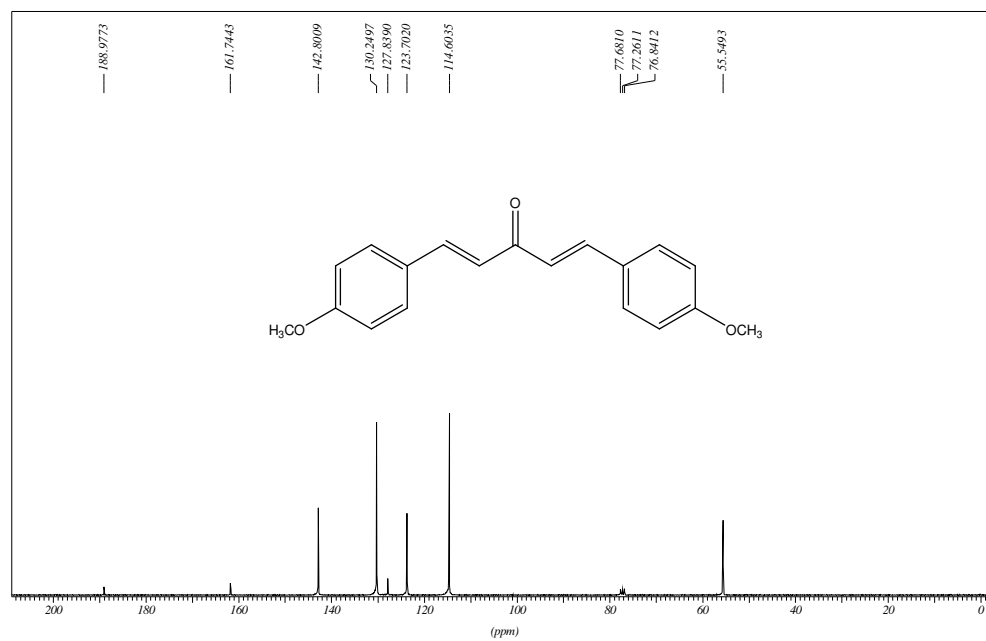


Figura 8.1.8. Espectro de RMN de ¹³C de **22b** (CDCl₃, 75 MHz).

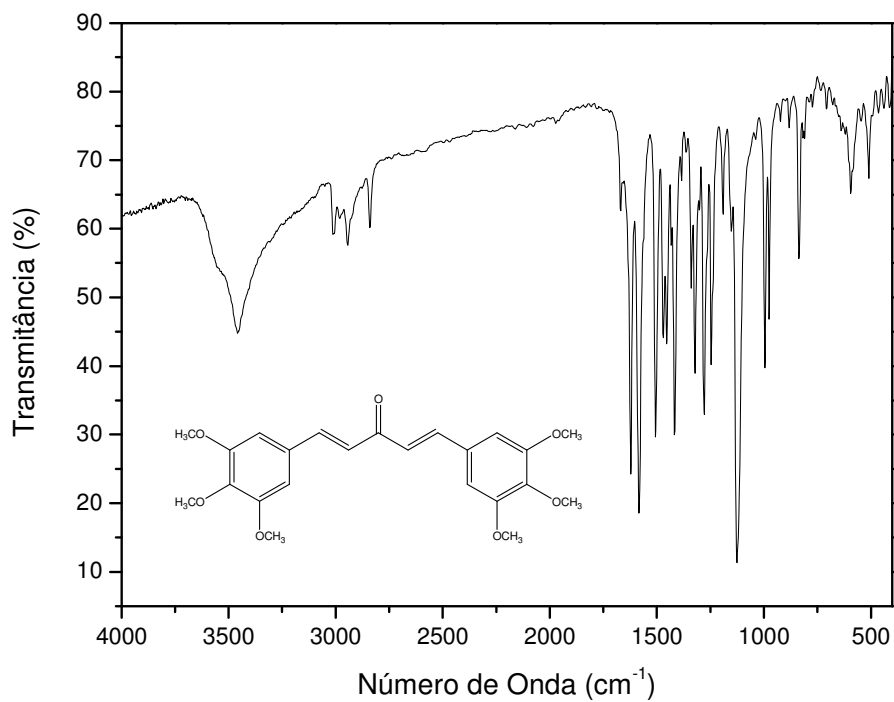


Figura 8.1.9. Espectro no Infravermelho de **22c** (KBr).

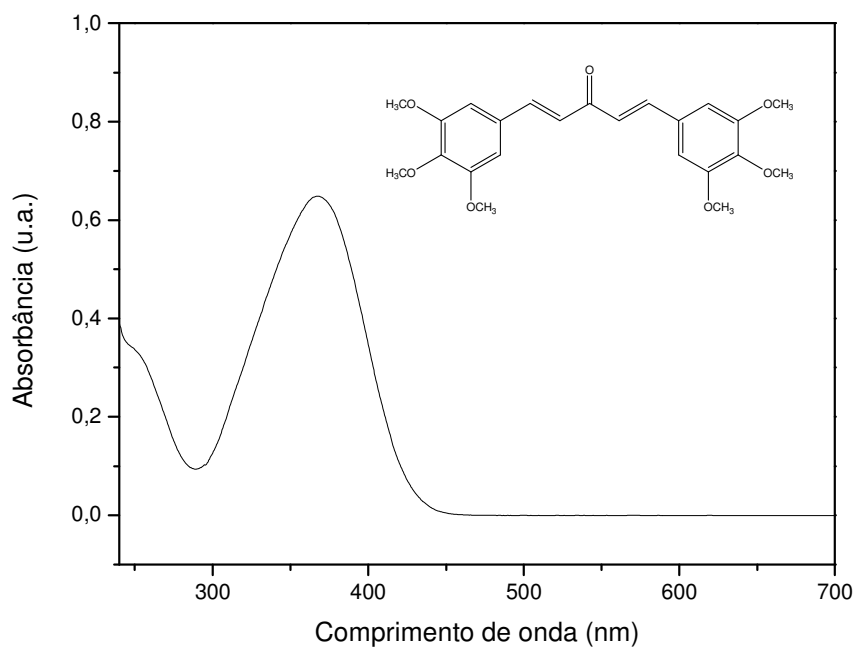


Figura 8.1.10. Espectro UV-visível de **22c** (CHCl_3).

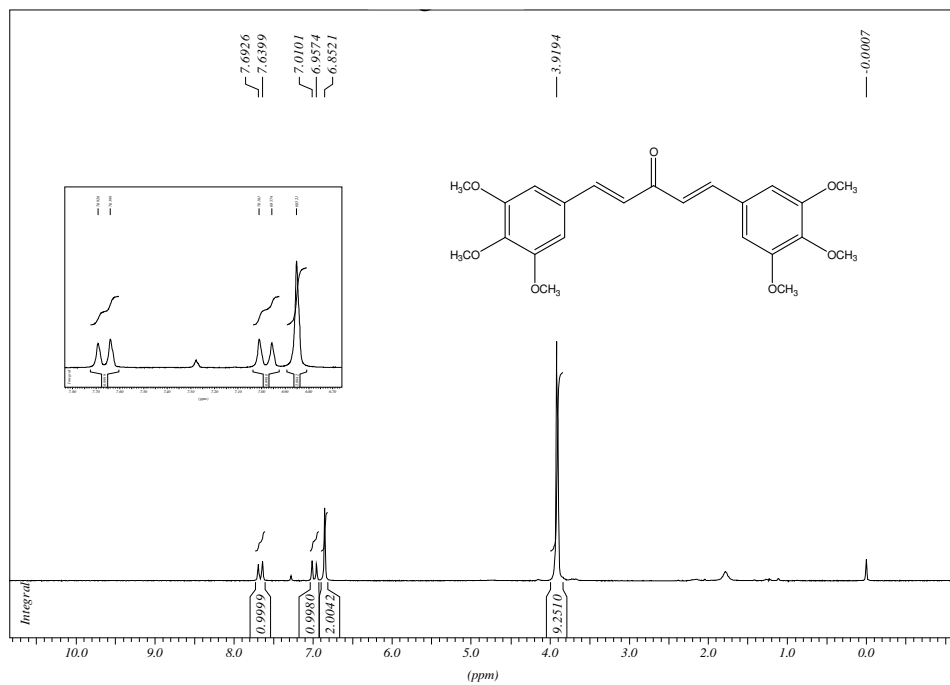


Figura 8.1.11. Espectro de RMN de ^1H de **22c** (CDCl_3 , 300 MHz).

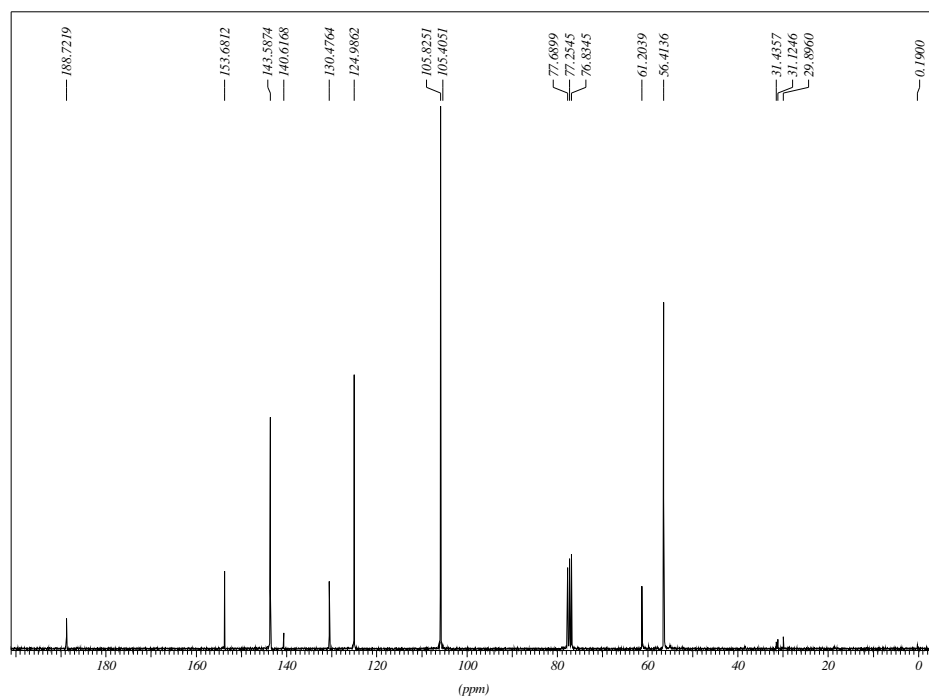


Figura 8.1.12. Espectro de RMN de ^{13}C de **22c** (CDCl_3 , 75 MHz).

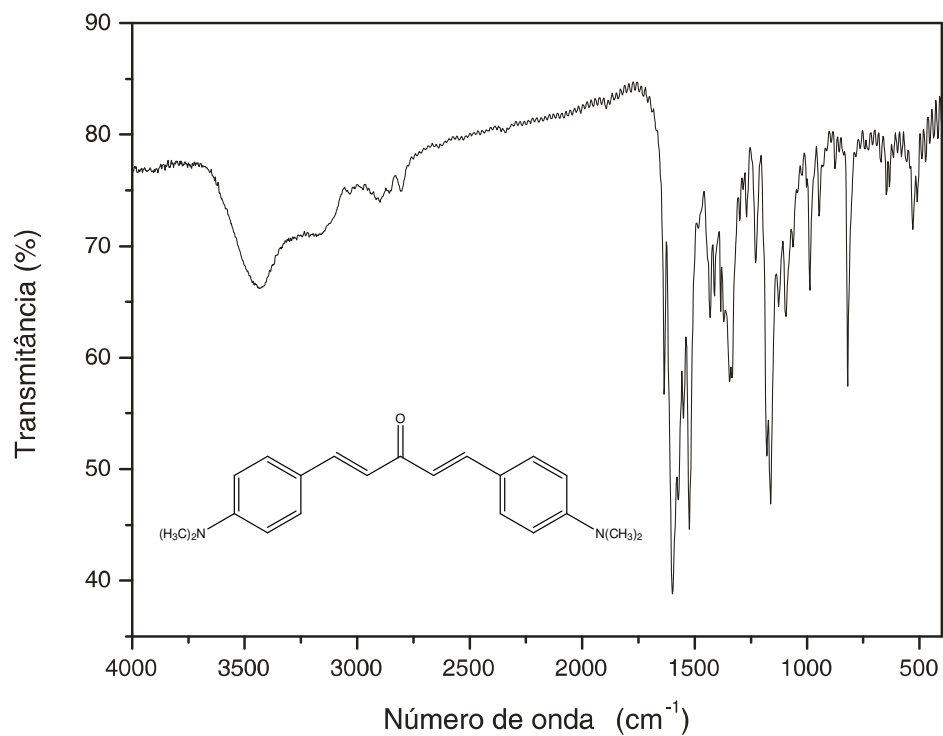


Figura 8.1.13. Espectro no Infravermelho de **22d** (KBr).

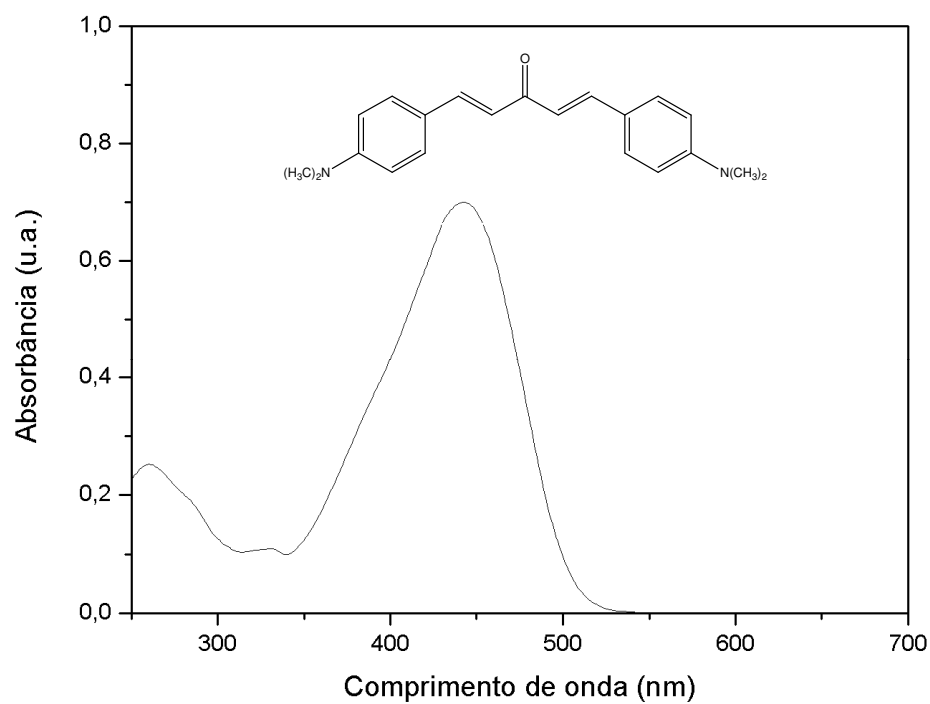


Figura 8.1.14. Espectro UV-visível de **22d** (CHCl_3).

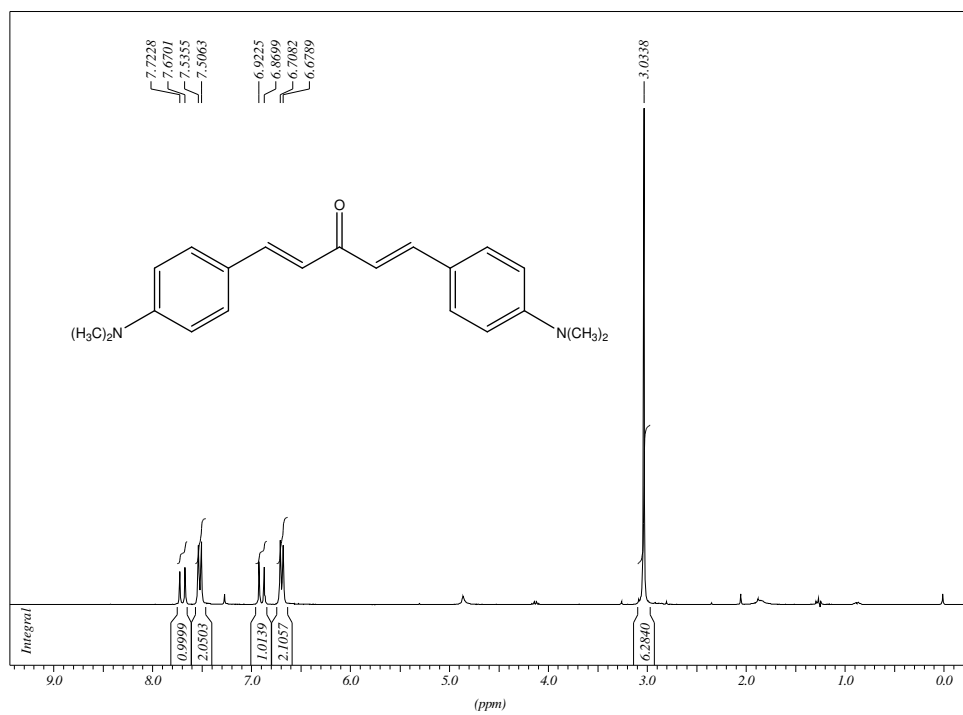


Figura 8.1.15. Espectro de RMN de ¹H de **22d** (CDCl₃, 300 MHz).

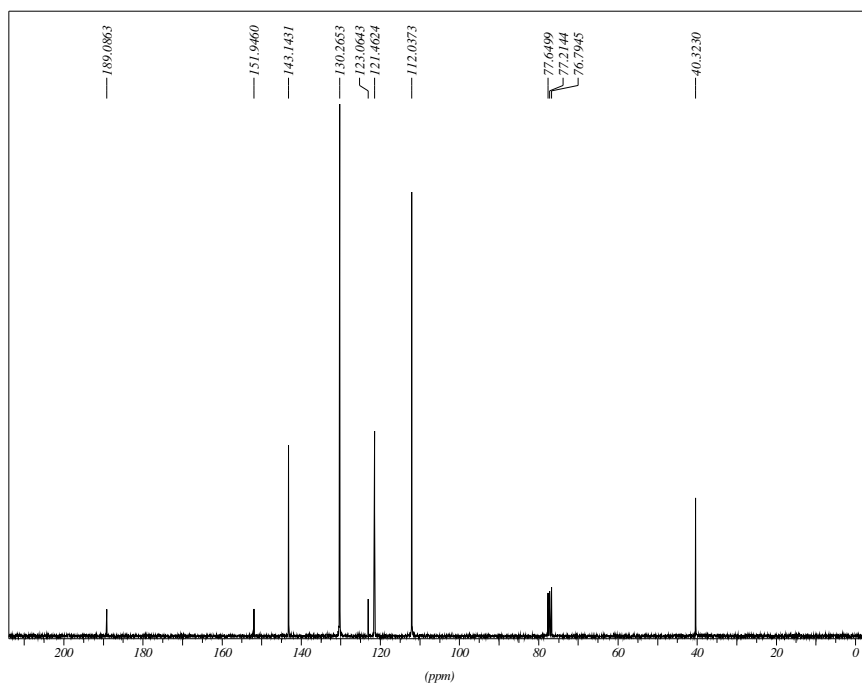


Figura 8.1.16. Espectro de RMN de ¹³C de **22d** (CDCl₃, 75 MHz).

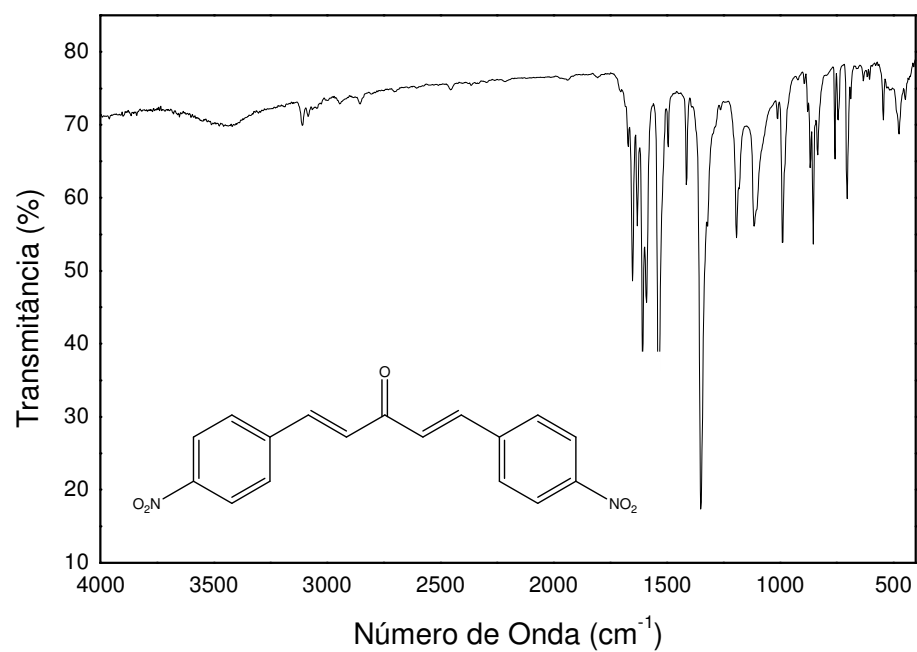


Figura 8.1.17. Espectro no Infravermelho de **22e** (KBr).

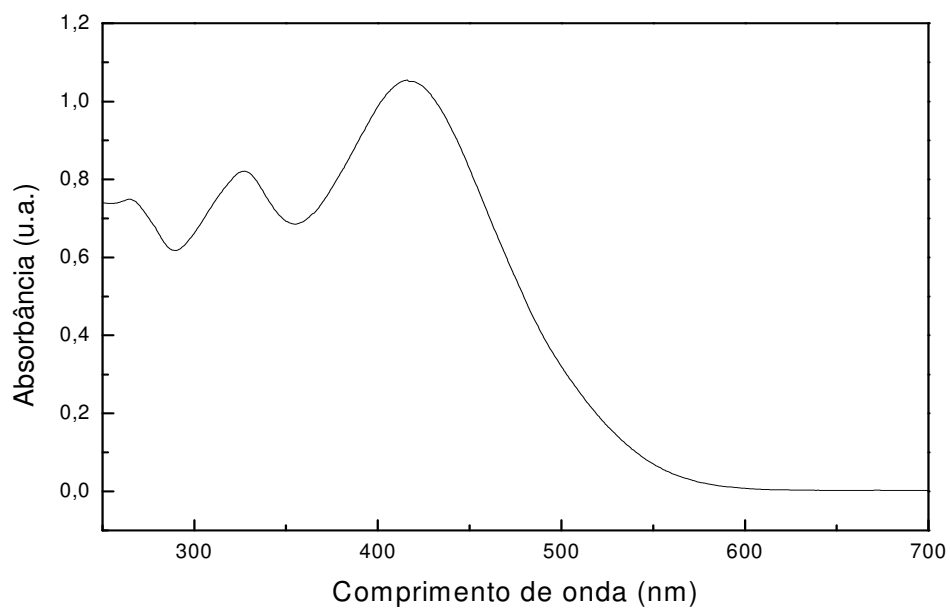


Figura 8.1.18. Espectro UV-visível de **22e** (CHCl_3).

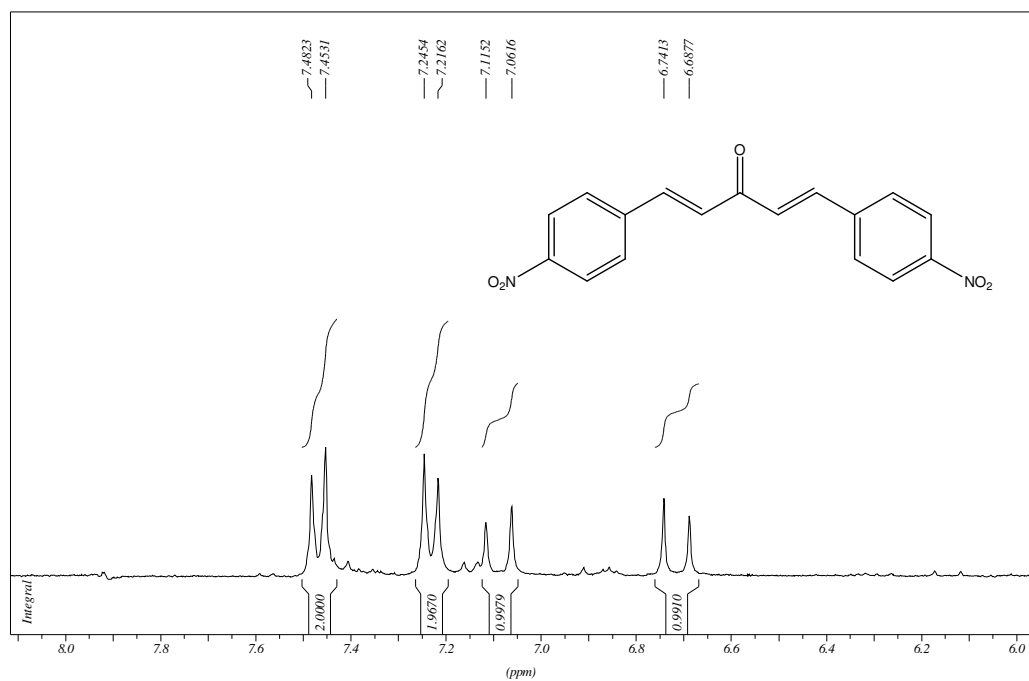


Figura 8.1.19. Seção expandida na região de δ 6,00 - 8,00 do espectro de RMN ^1H de **22e** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

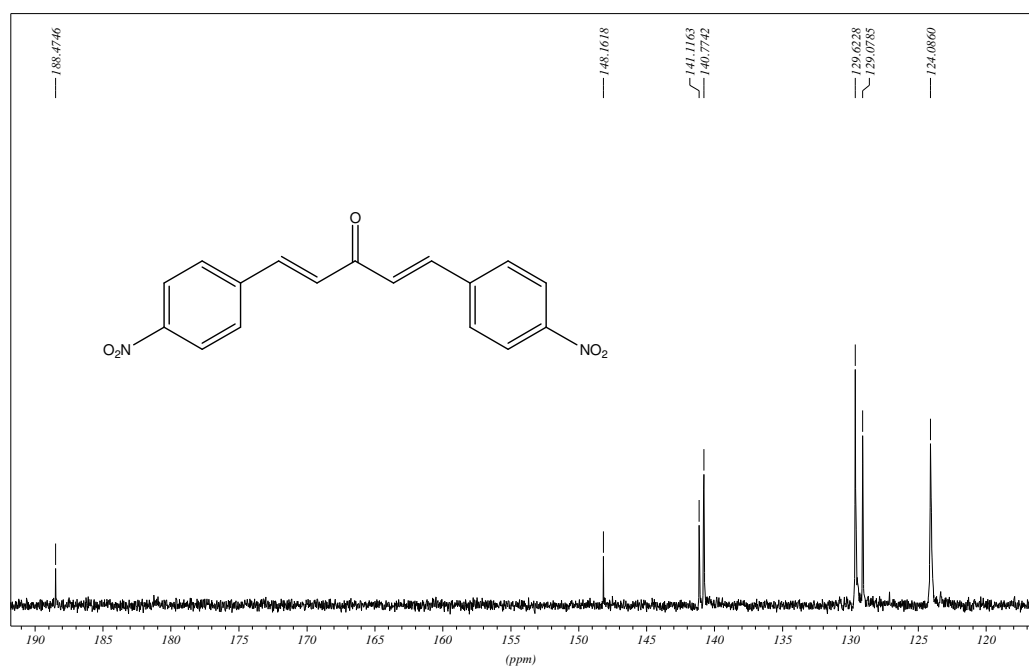


Figura 8.1.20. Seção expandida na região de δ 120,0 - 190,0 do espectro de RMN ^{13}C de **22e** (DMSO- d_6 , 75MHz).

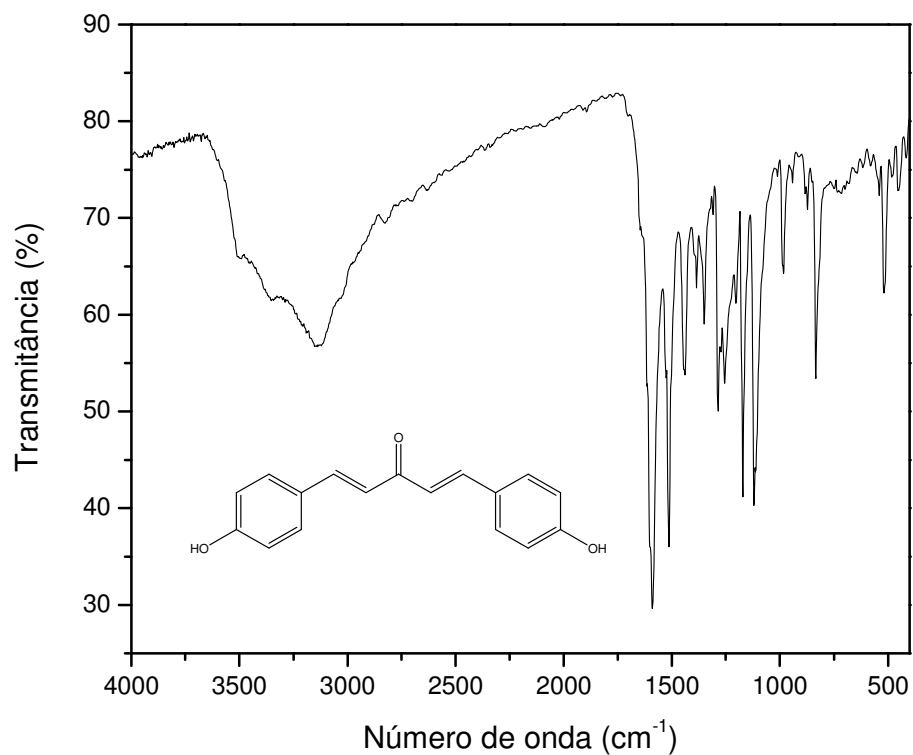


Figura 8.1.21. Espectro no Infravermelho de **22f** (KBr).

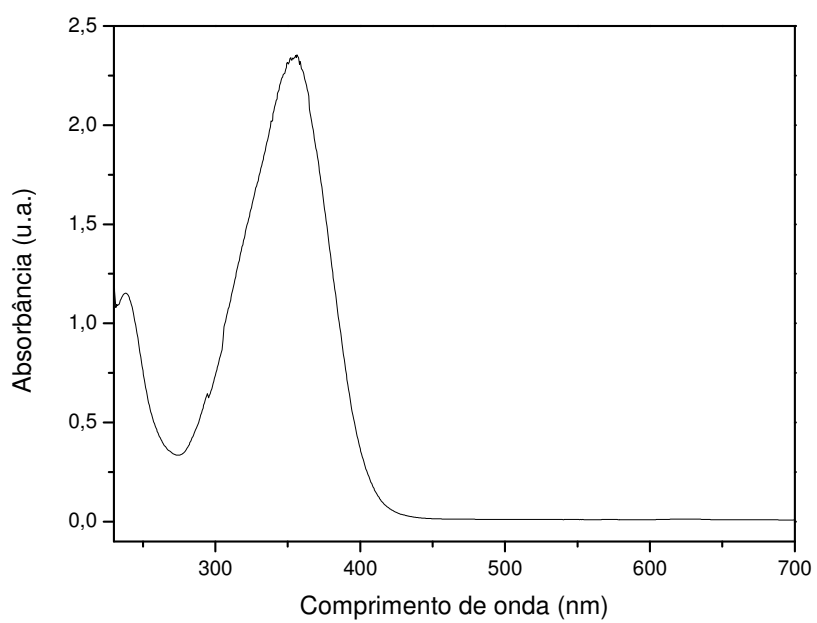


Figura 8.1.22. Espectro UV-visível de **22f** (CH₂Cl₂).

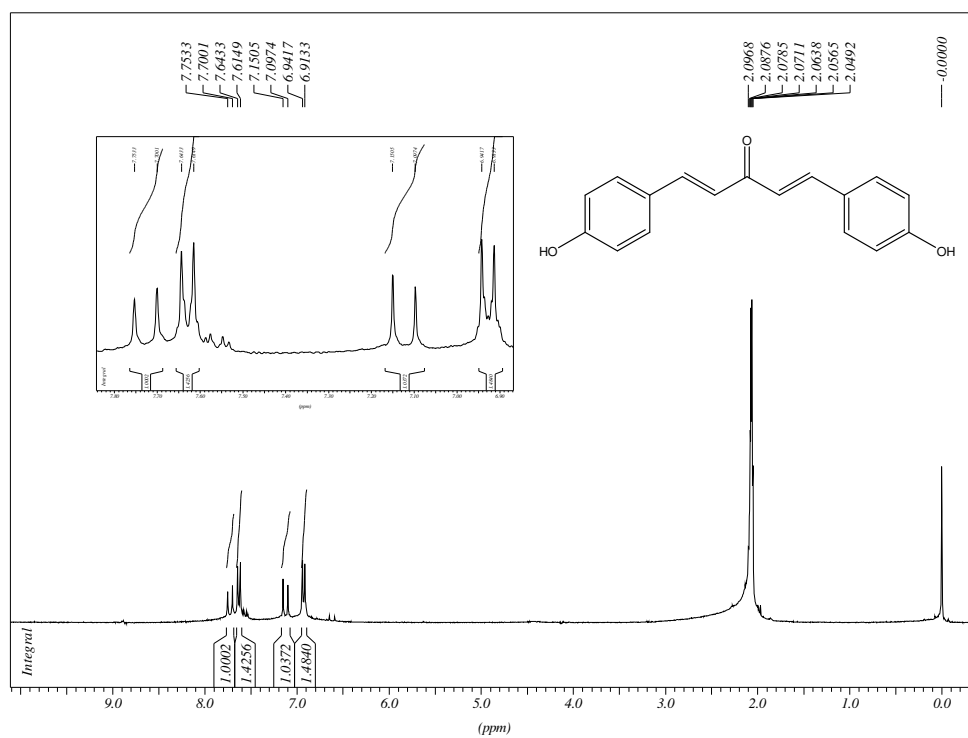


Figura 8.1.23. Espectro de RMN de ¹H de **22f** (Acetona-*d*₆, 300 MHz).

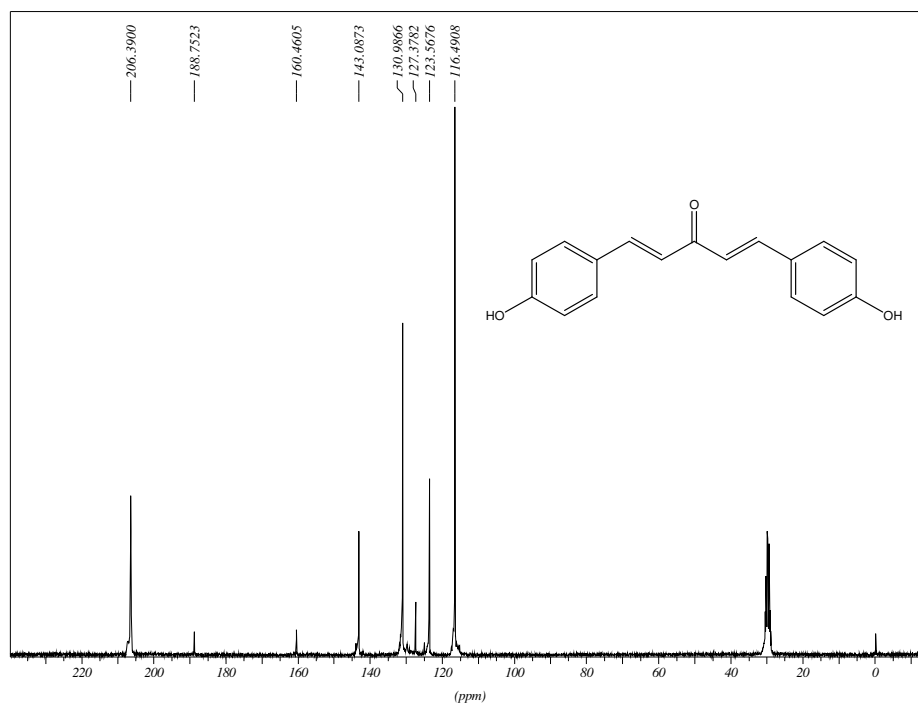


Figura 8.1.24. Espectro de RMN de ¹³C de **22f** (Acetona-*d*₆, 75 MHz).

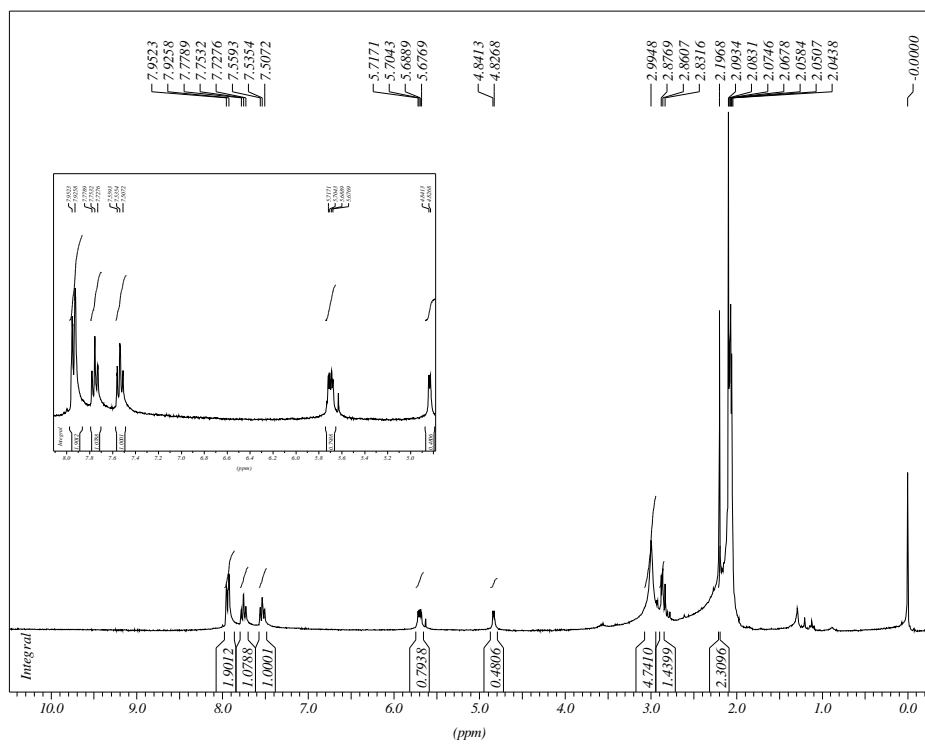


Figura 8.1.25. Espectro de RMN de ^1H de **22h** (Acetona- d_6 , 300 MHz).

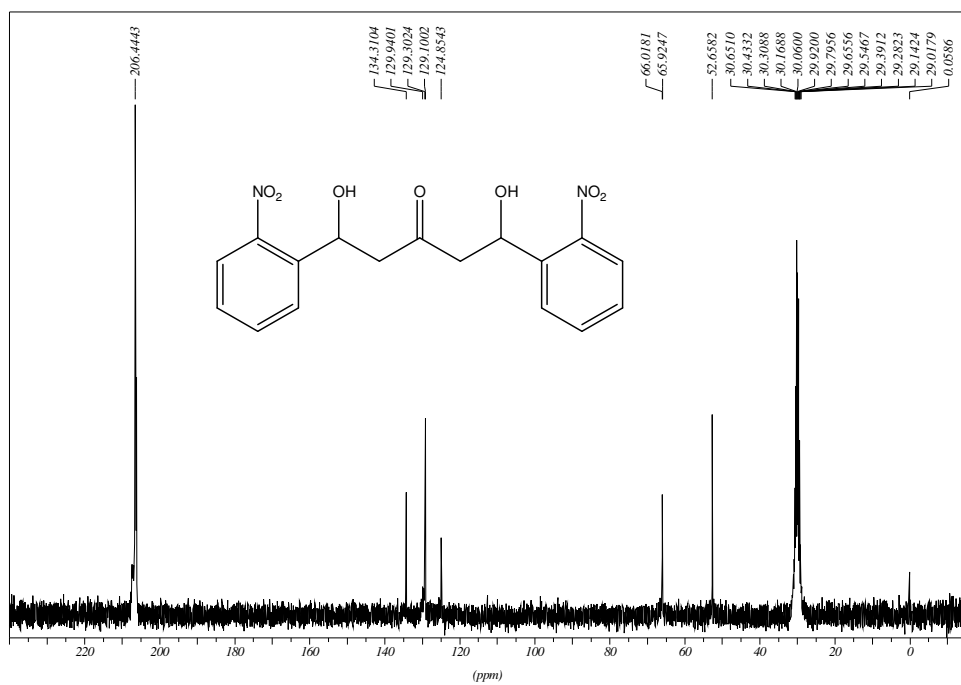


Figura 8.1.26. Espectro de RMN de ^{13}C de **22h** (Acetona- d_6 , 75 MHz).

8.2. Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos aldeídos alquilados 21a-d.

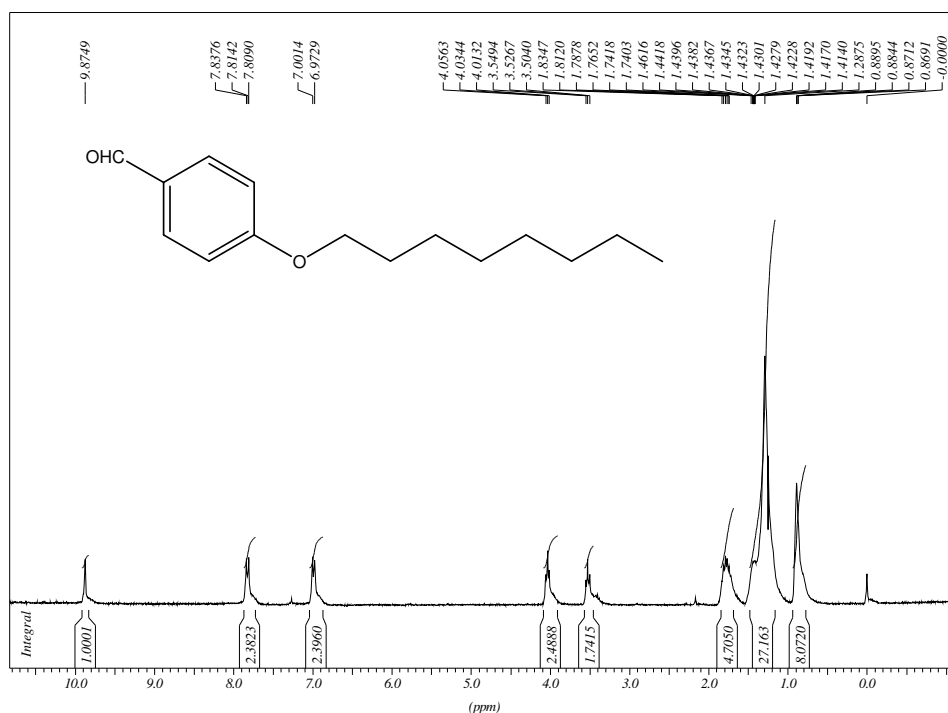


Figura 8.2.1. Espectro de RMN de ^1H de 21a (CDCl_3 , 300 MHz).

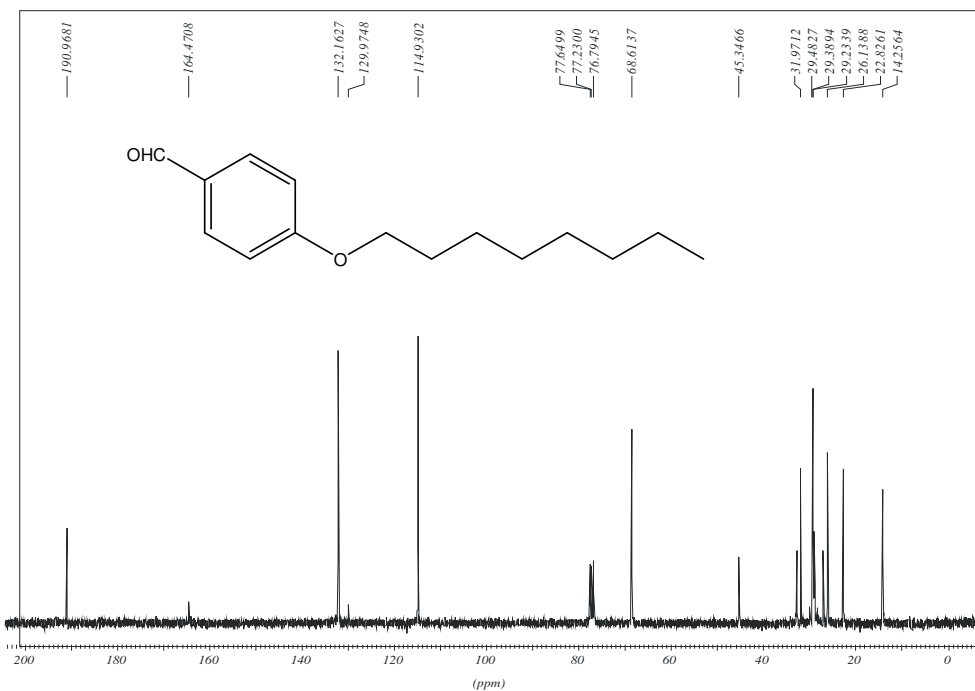


Figura 8.2.2. Espectro de RMN de ^{13}C de 21a (CDCl_3 , 75 MHz).

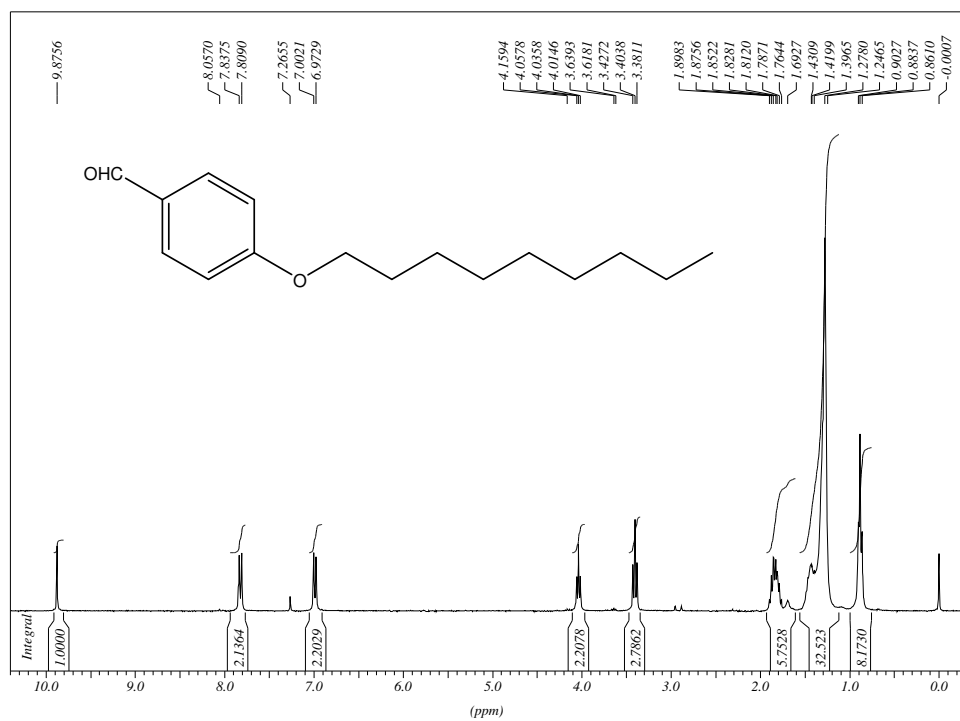


Figura 8.2.3. Espectro de RMN de ^1H de **21b** (CDCl_3 , 300 MHz).

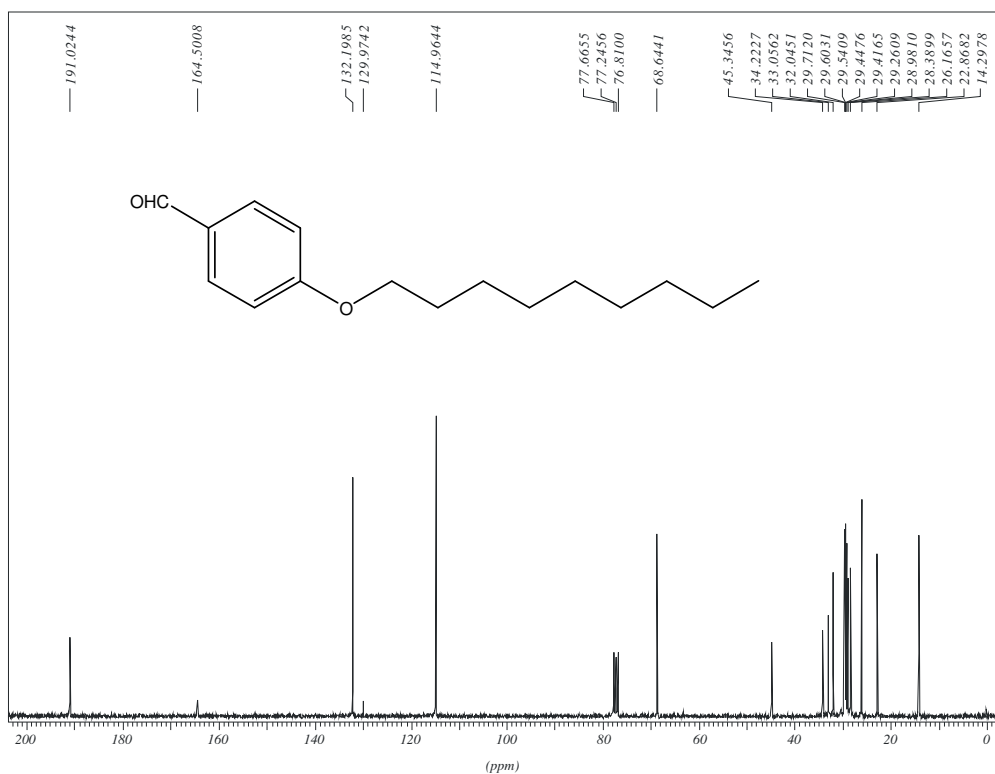


Figura 8.2.4. Espectro de RMN de ^{13}C de **21b** (CDCl_3 , 75 MHz).

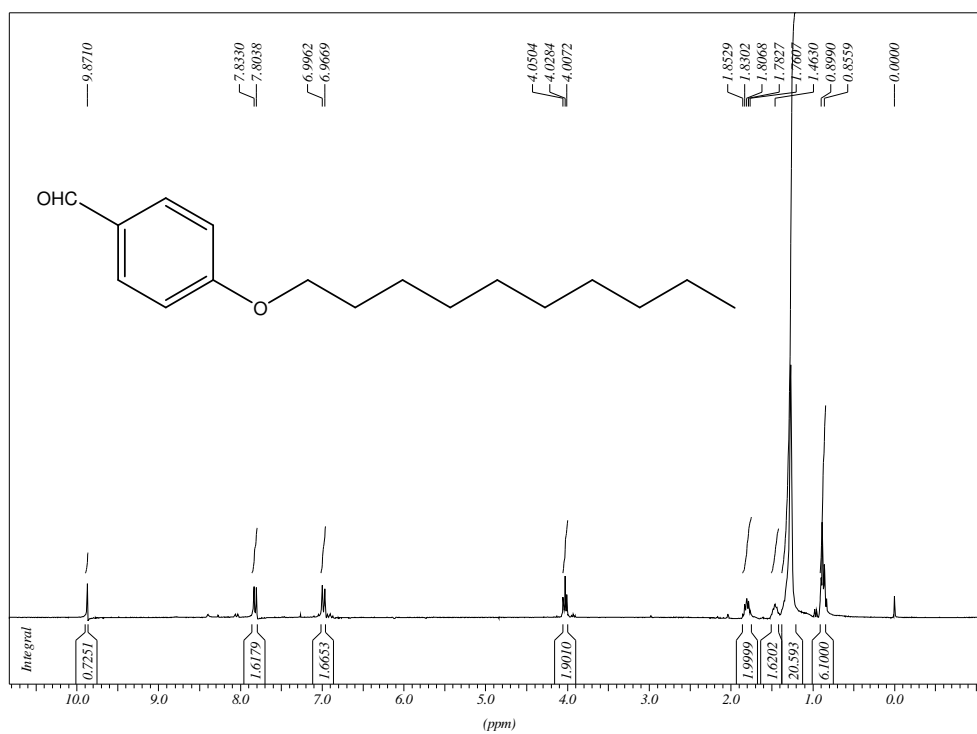


Figura 8.2.5. Espectro de RMN de ^1H de **21c** (CDCl_3 , 300 MHz).

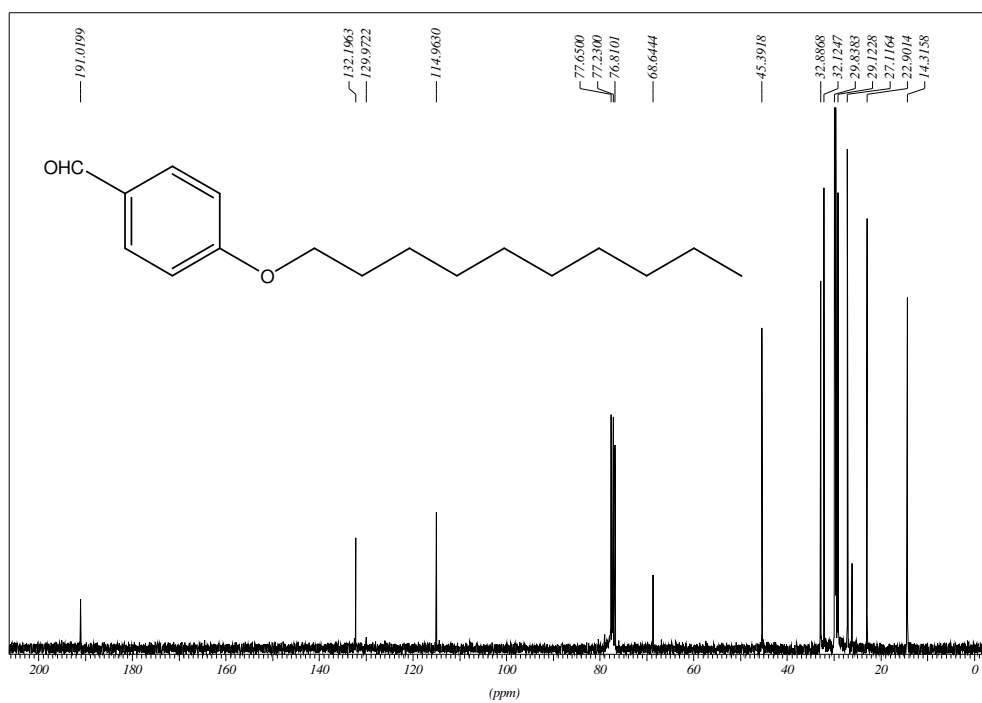


Figura 8.2.6. Espectro de RMN de ^{13}C de **21c** (CDCl_3 , 75 MHz).

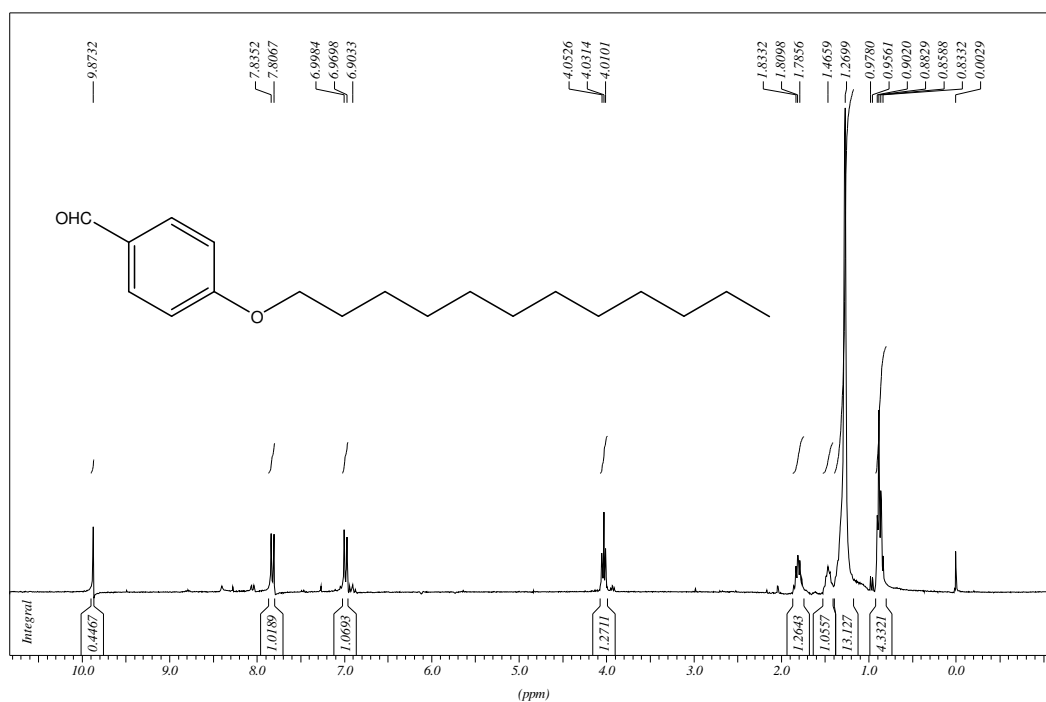


Figura 8.2.7. Espectro de RMN de ^1H de **21d** (CDCl_3 , 300 MHz).

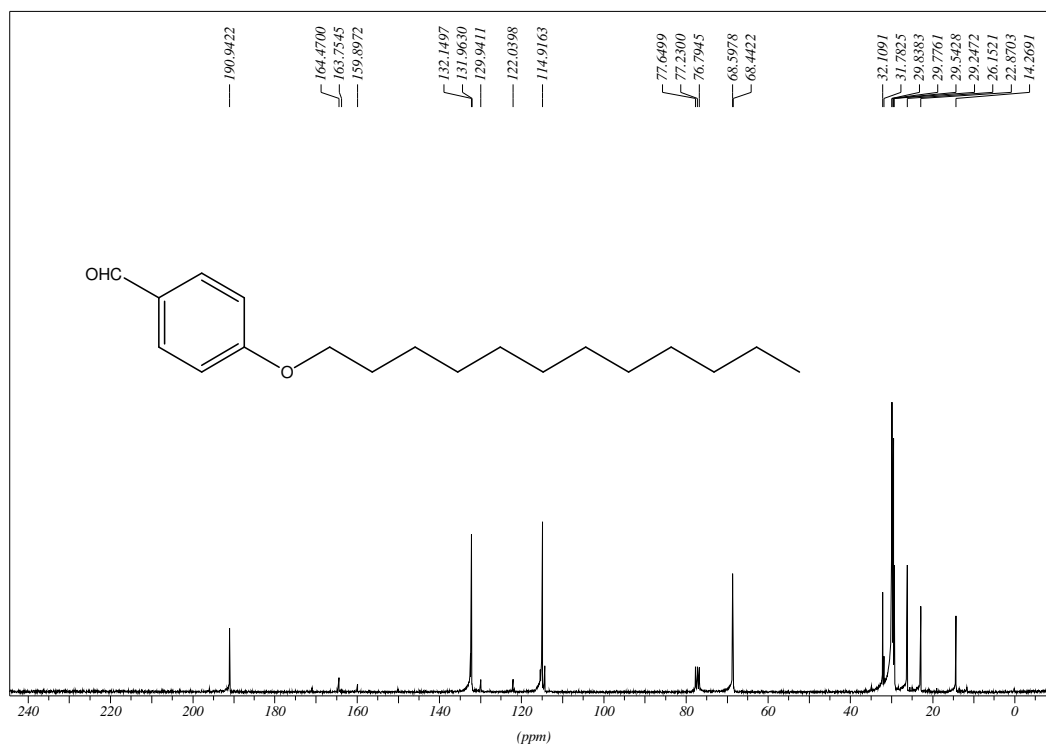


Figura 8.2.8. Espectro de RMN de ^{13}C de **21d** (CDCl_3 , 75 MHz).

8.3. Espectros no Infravermelho, UV-visível, RMN de ^1H e de ^{13}C das cetonas alquiladas 23a-d.

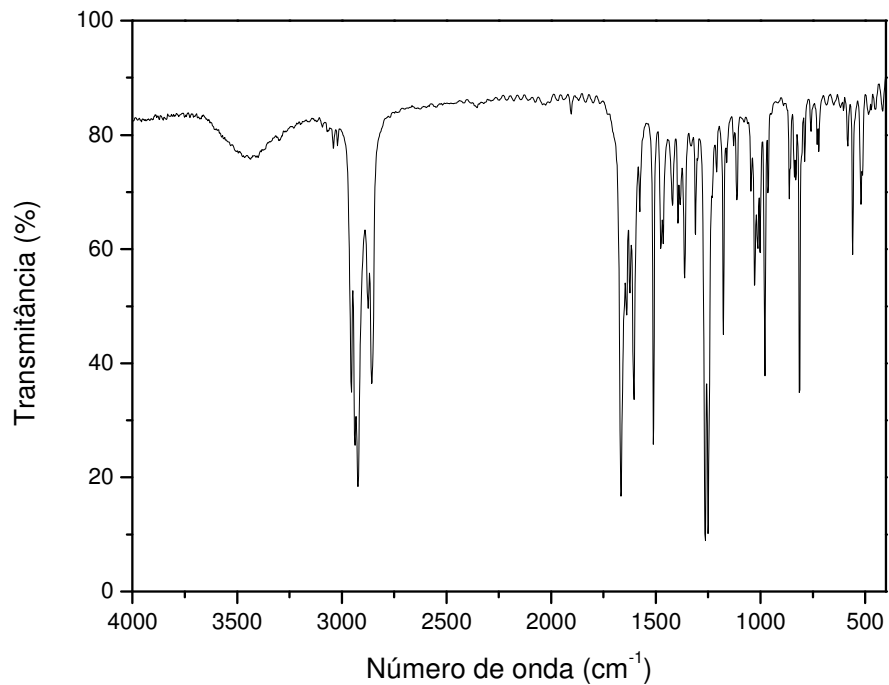


Figura 8.3.1. Espectro no Infravermelho de **23a** (KBr).

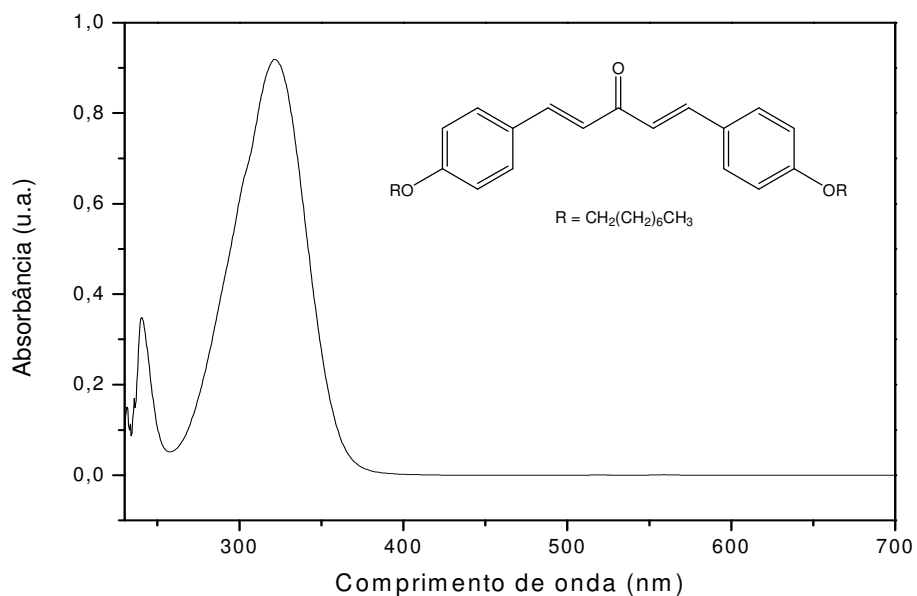


Figura 8.3.2. Espectro UV-visível de **23a** (CHCl_3).

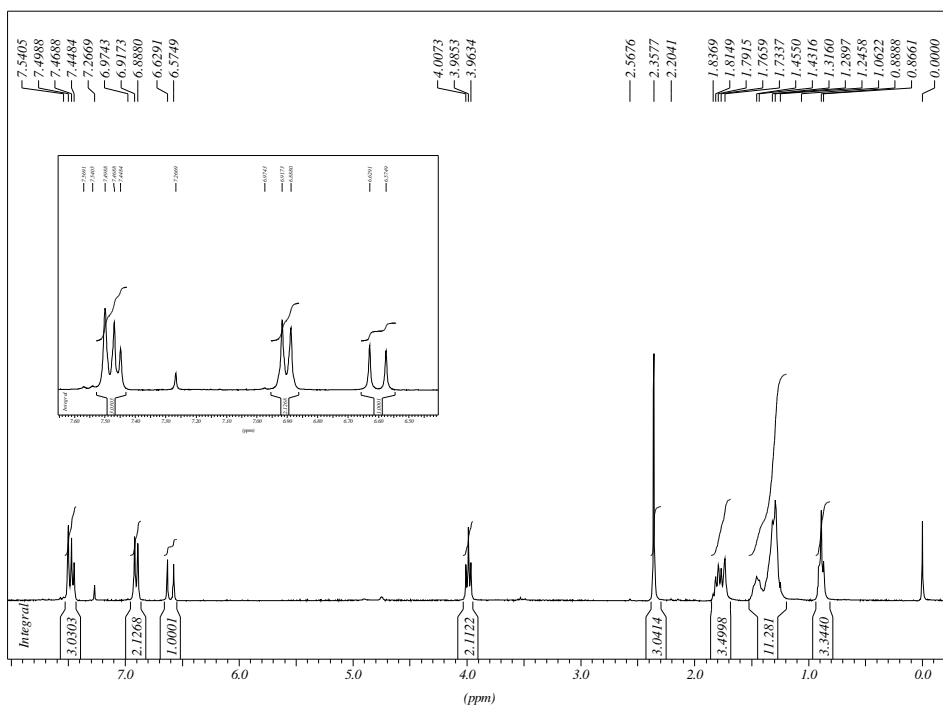


Figura 8.3.3. Espectro de RMN de ^1H de **23a** (CDCl_3 , 300 MHz).

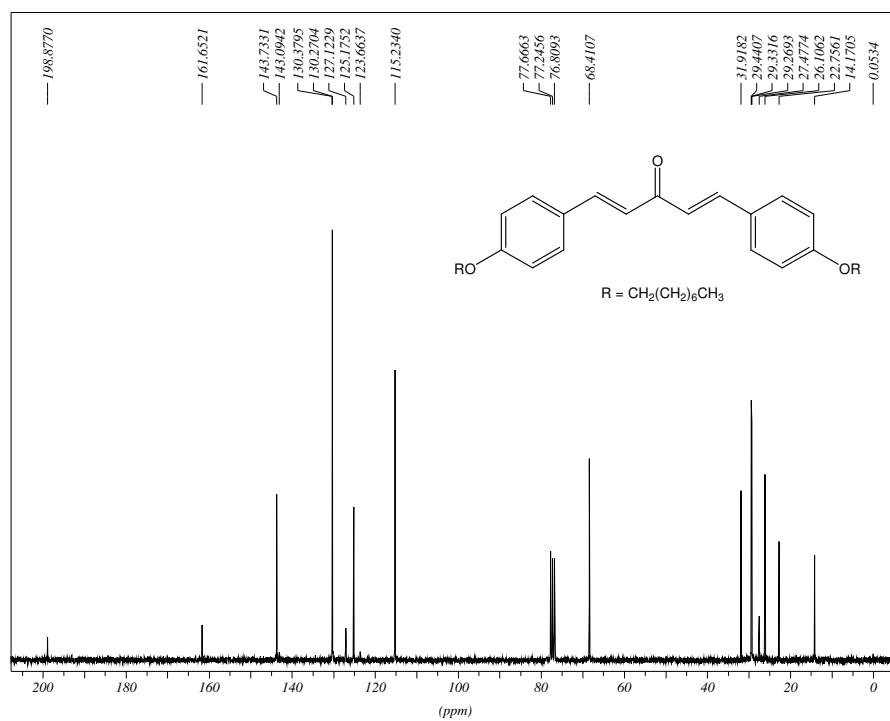


Figura 8.3.4. Espectro de RMN de ^{13}C de **23a** (CDCl_3 , 75 MHz).

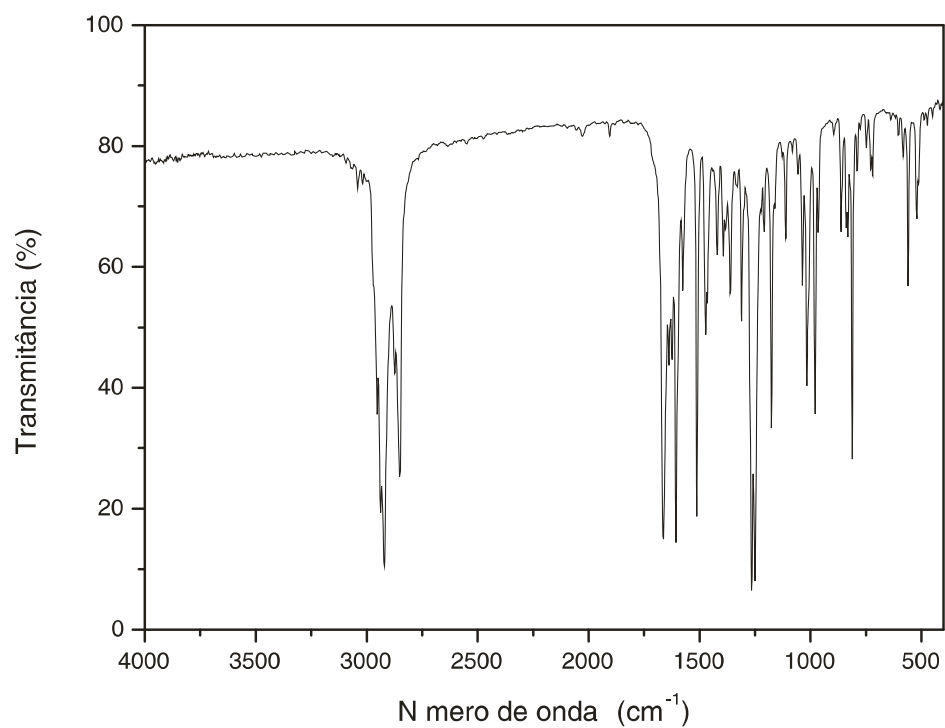


Figura 8.3.5. Espectro no Infravermelho de **23b** (KBr).

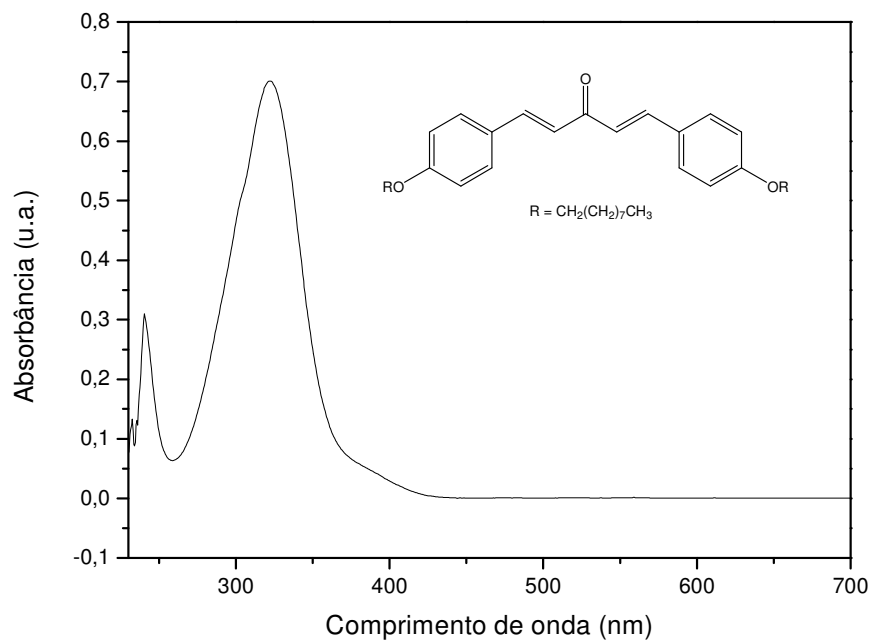


Figura 8.3.6. Espectro UV-visível de **23b** (CHCl₃).

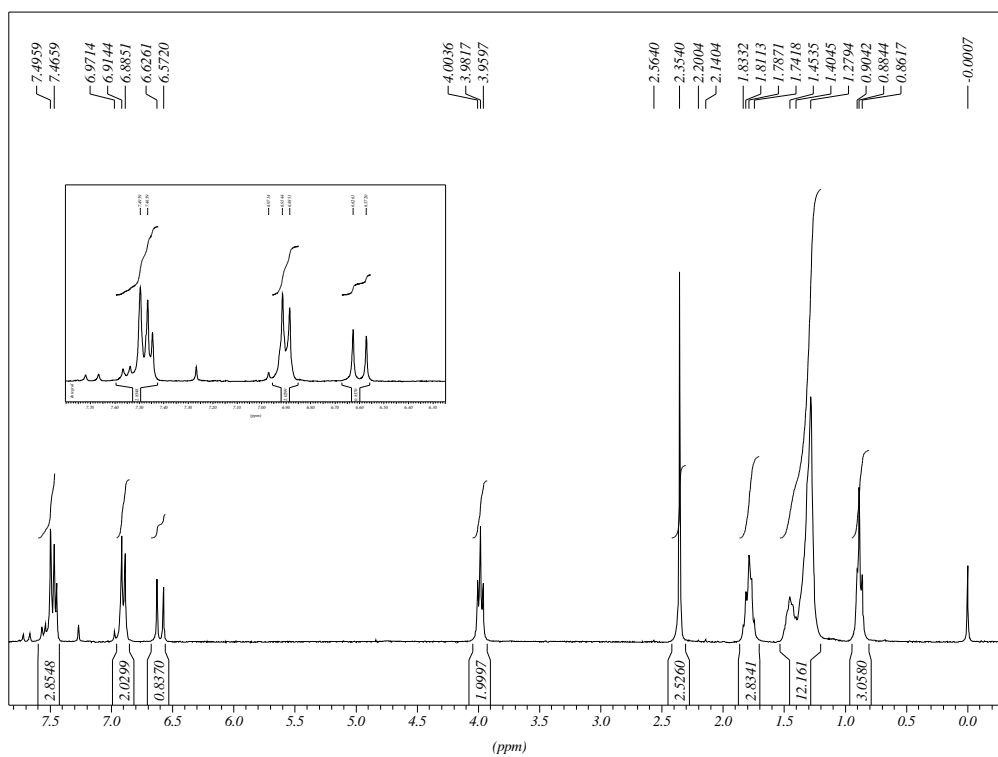


Figura 8.3.7. Espectro de RMN de ^1H de **23b** (CDCl_3 , 300 MHz).

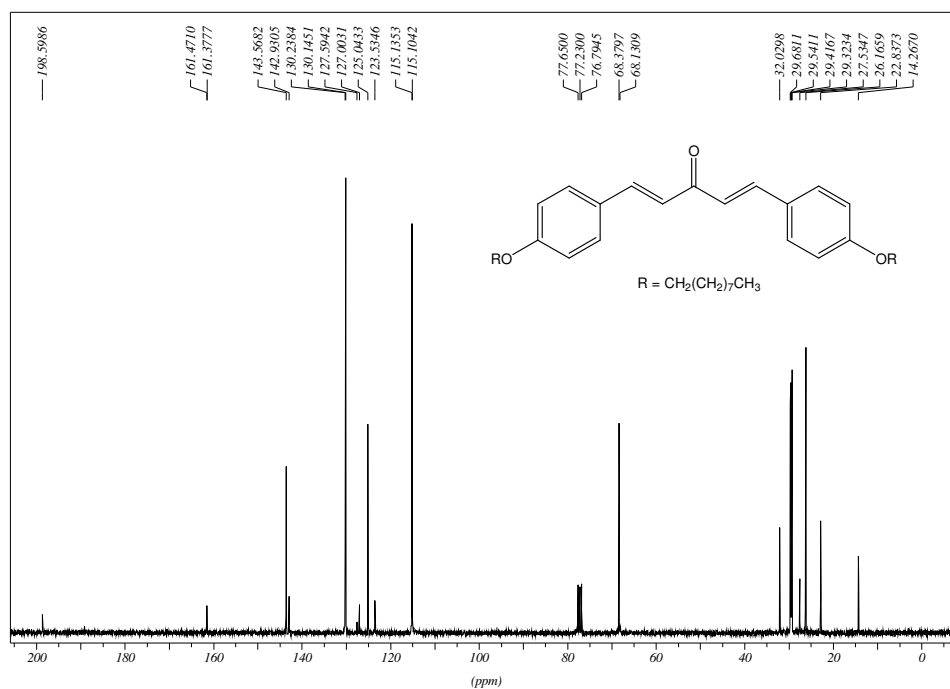


Figura 8.3.8. Espectro de RMN de ^{13}C de **23b** (CDCl_3 , 75 MHz).

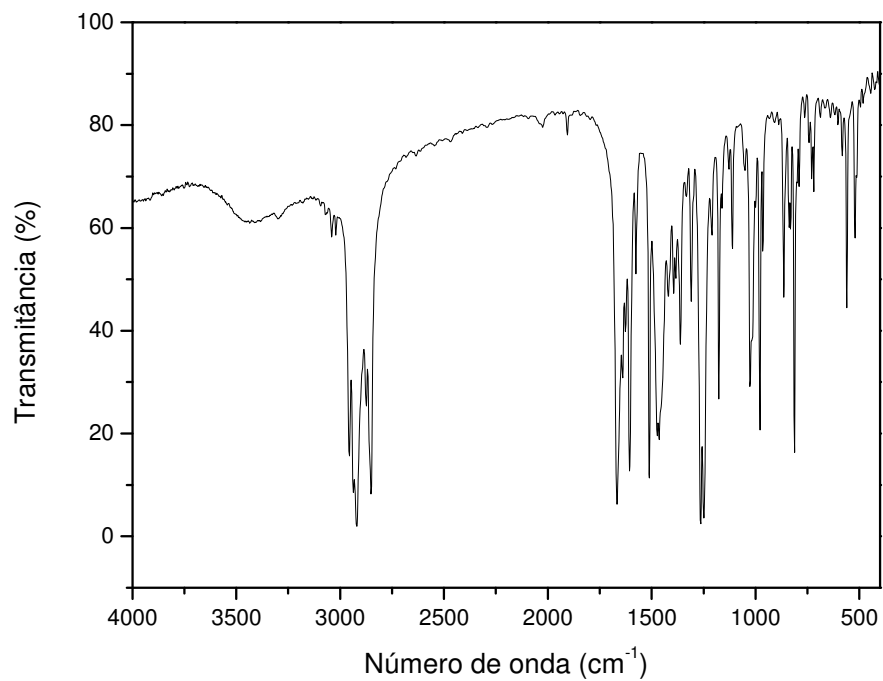


Figura 8.3.9. Espectro no Infravermelho de **23c** (KBr).

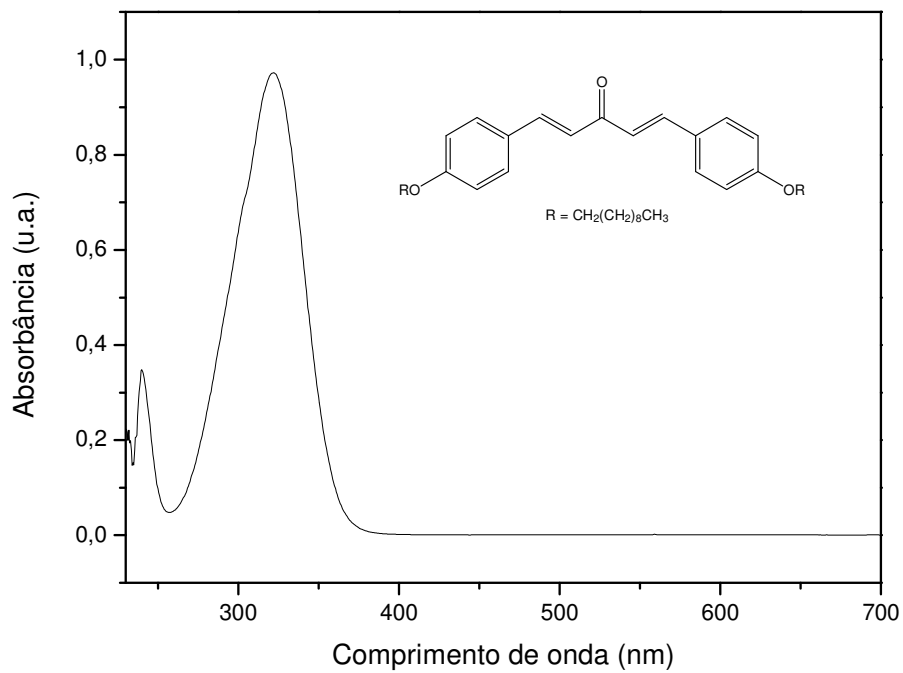


Figura 8.3.10. Espectro UV-visível de **23c** (CHCl_3).

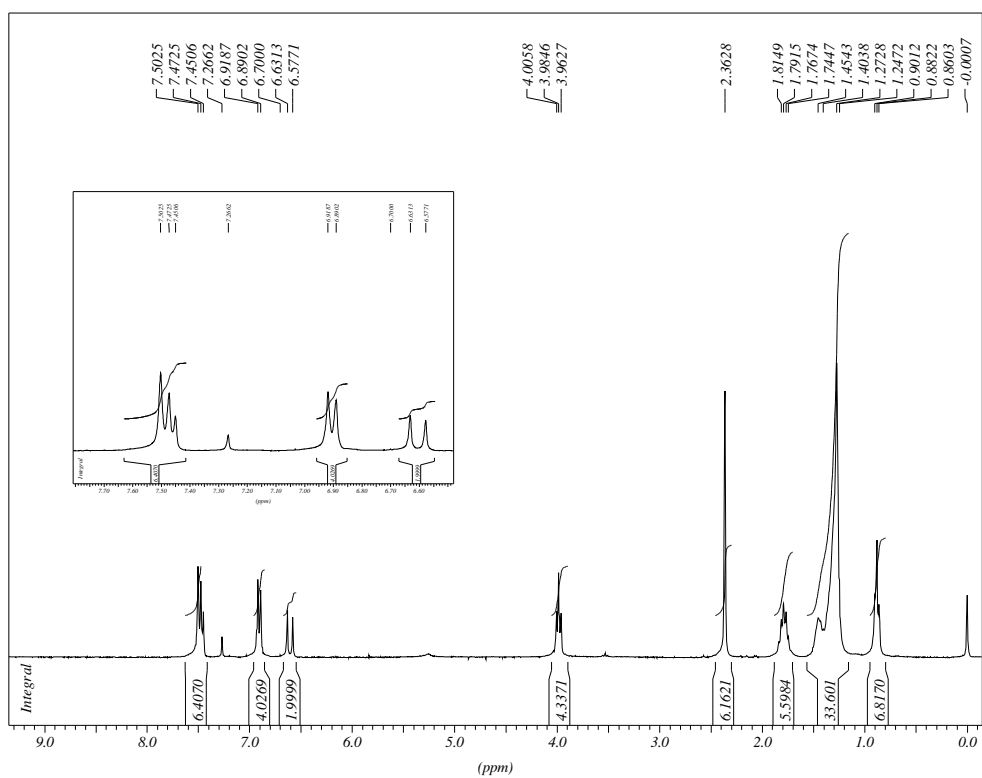


Figura 8.3.11. Espectro de RMN de ^1H de **23c** (CDCl_3 , 300 MHz).

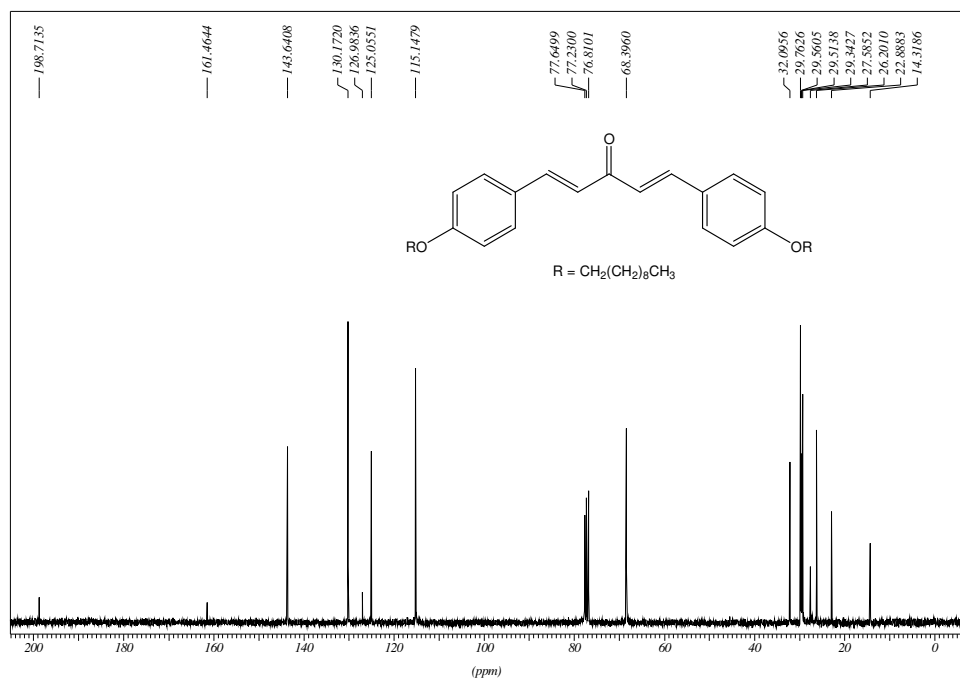


Figura 8.3.12. Espectro de RMN de ^{13}C de **23c** (CDCl_3 , 75 MHz).

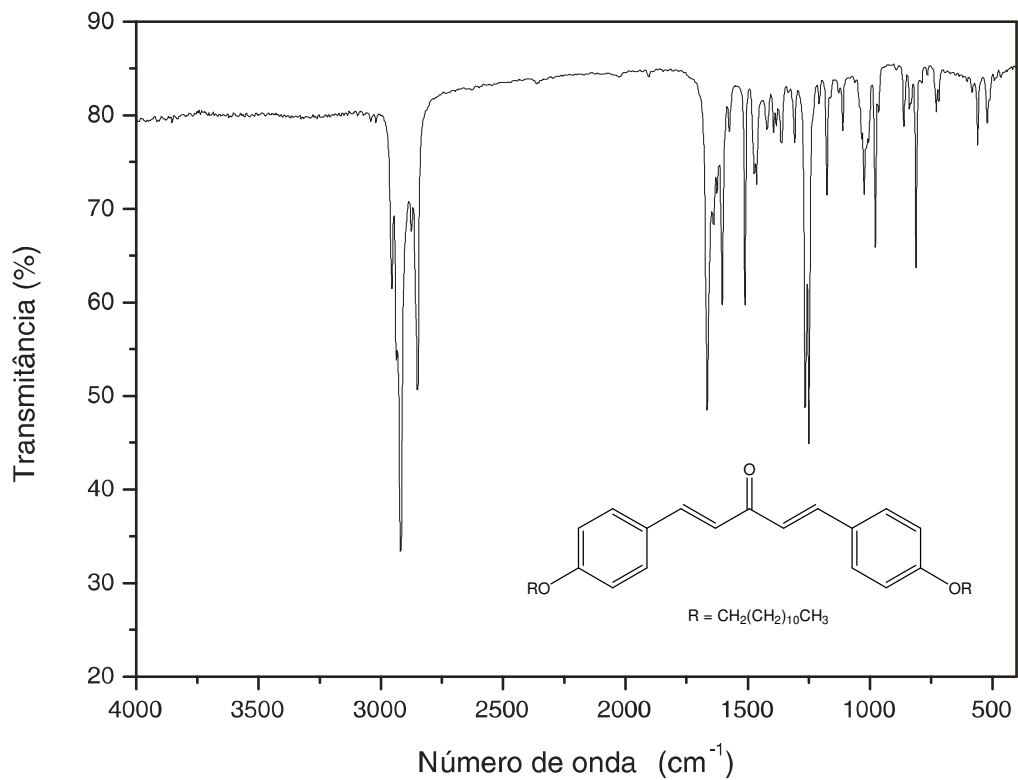


Figura 8.3.13. Espectro no Infravermelho de **23d** (KBr).

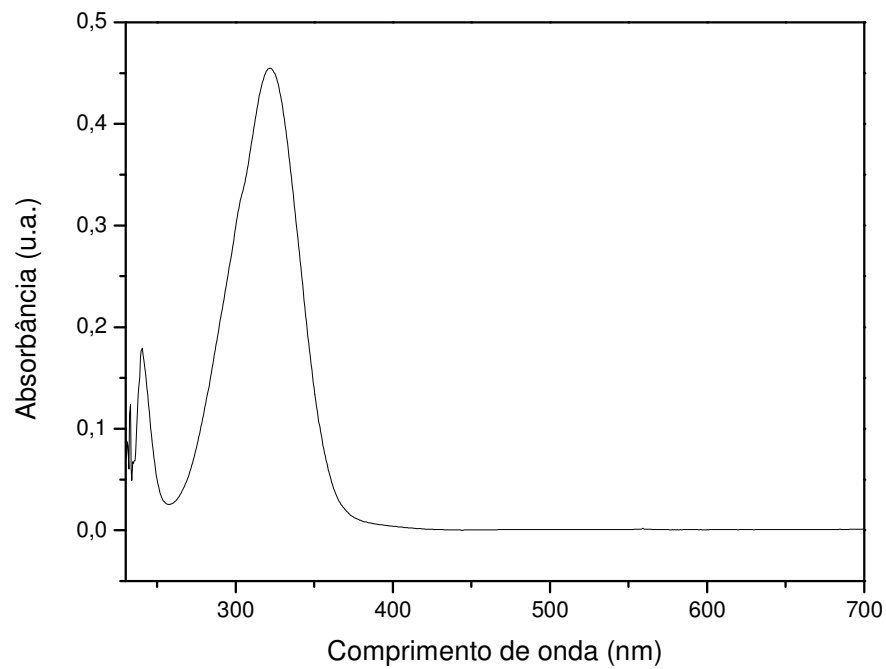


Figura 8.3.14. Espectro UV-visível de **23d** (CHCl_3).

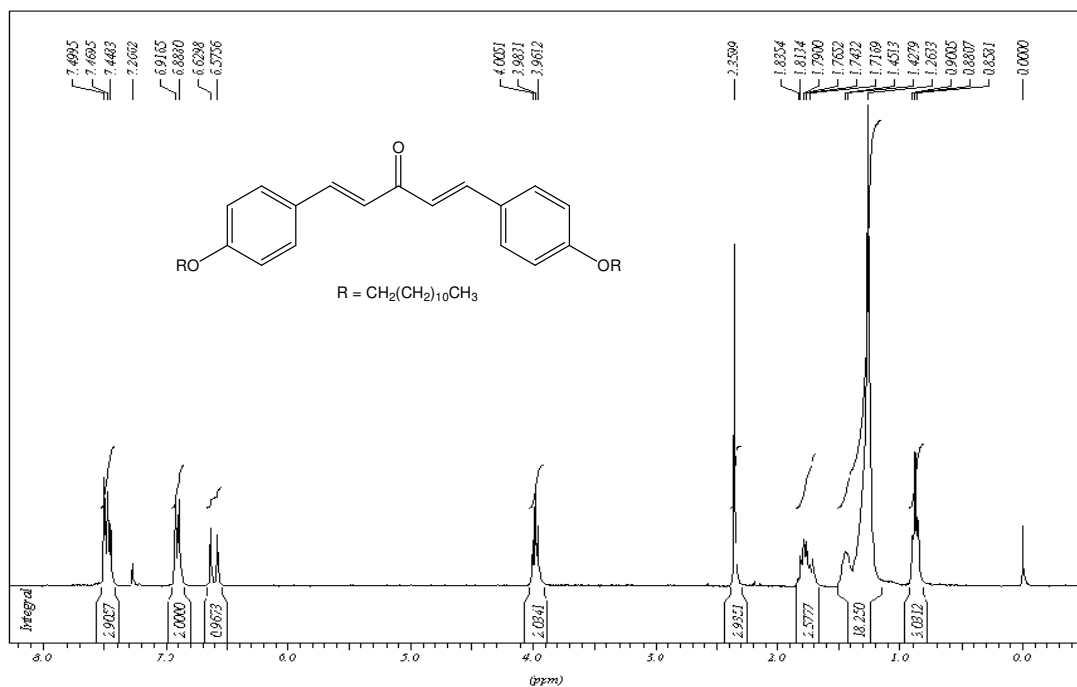


Figura 8.3.15. Espectro de RMN de ¹H de **23d** (CDCl₃, 300 MHz).

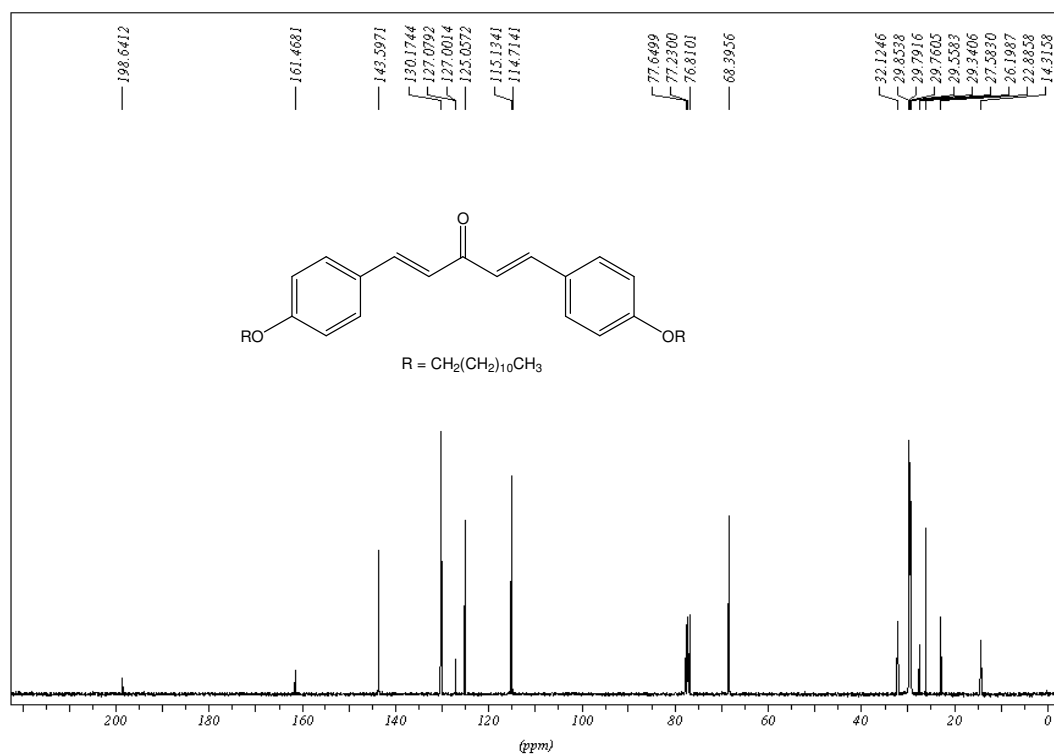


Figura 8.3.16. Espectro de RMN de ¹³C de **23d** (CDCl₃, 75 MHz).

8.4. Espectros no Infravermelho, UV-visível, RMN de ^1H e de ^{13}C das cetonas heteroarômicas 27 e 28.

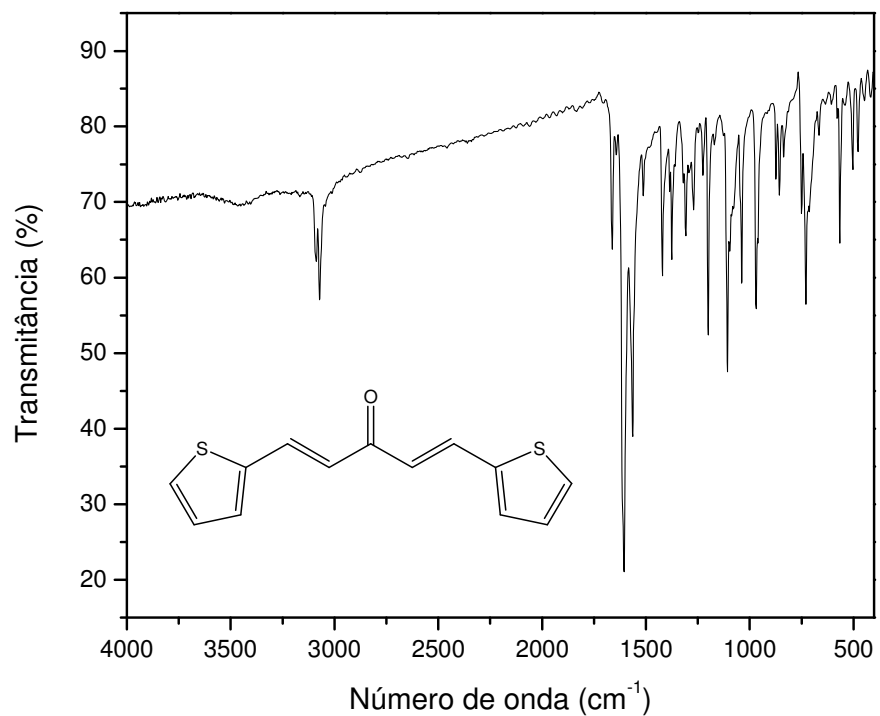


Figura 8.4.1. Espectro no Infravermelho de 27 (KBr).

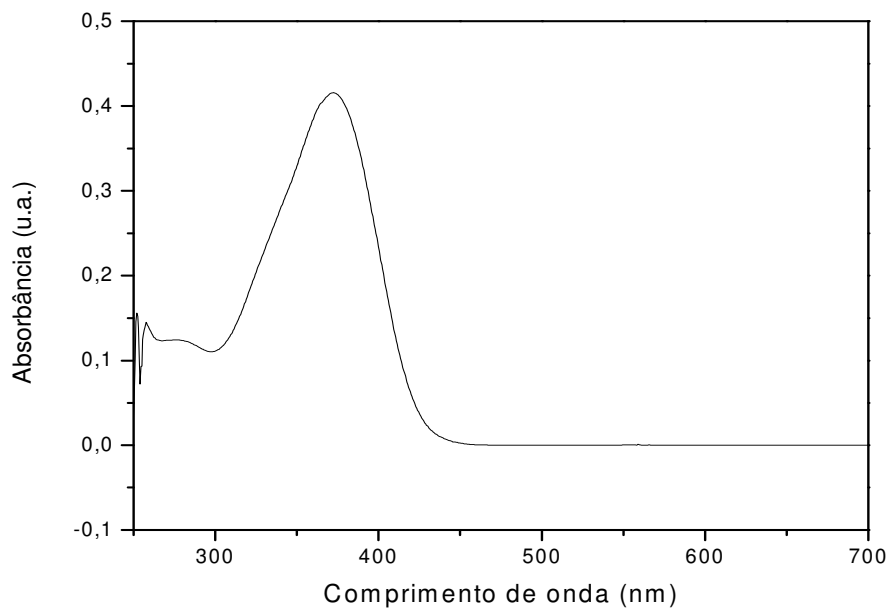


Figura 8.4.2. Espectro UV-visível de 27 (CHCl_3).

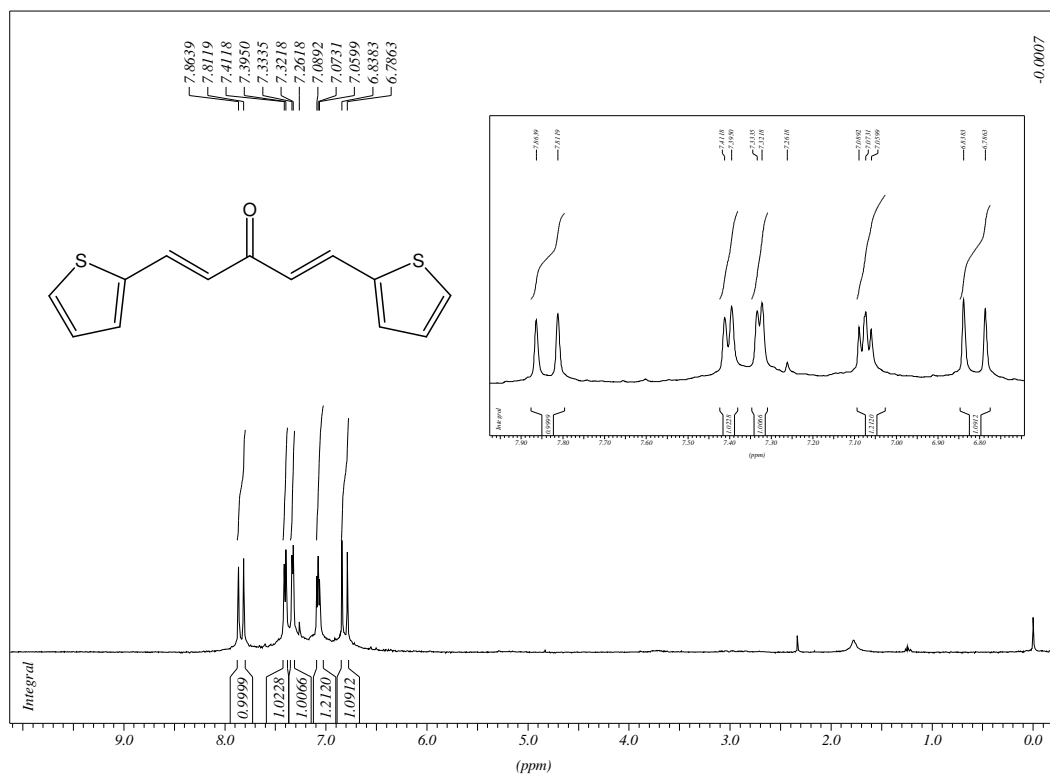


Figura 8.4.3. Espectro de RMN de ¹H de 27 (CDCl₃, 300 MHz).

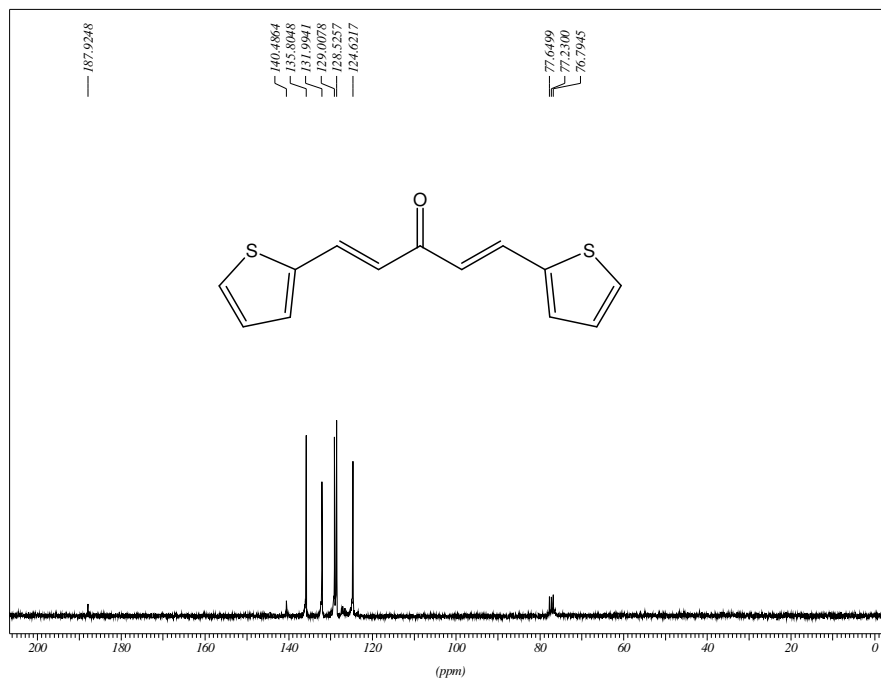


Figura 8.4.4. Espectro de RMN de ¹³C de 27 (CDCl₃, 75 MHz).

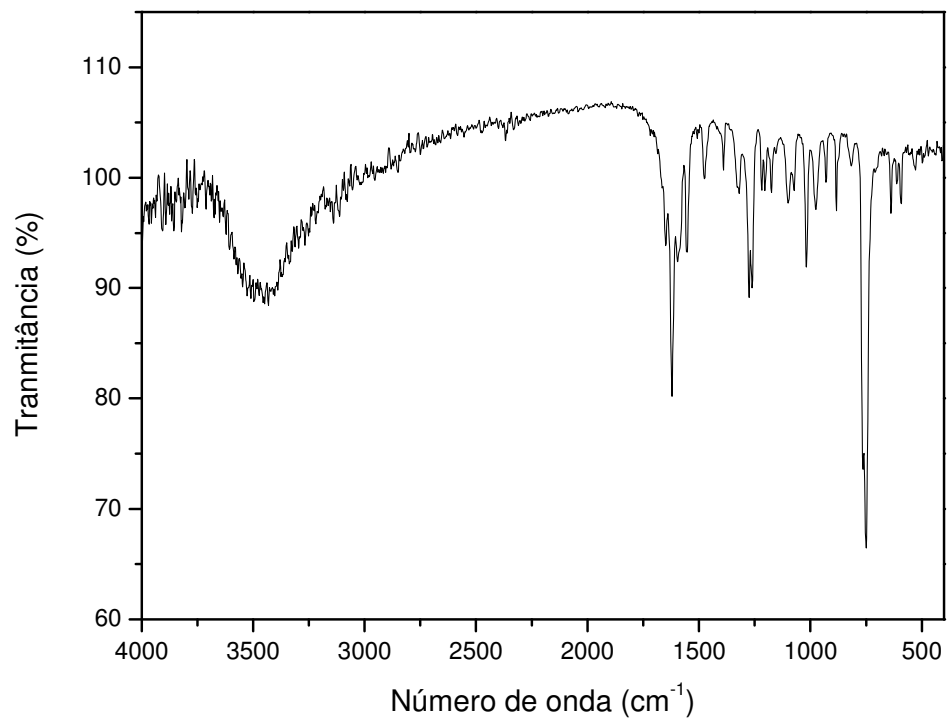


Figura 8.4.5. Espectro no Infravermelho de **28** (KBr).

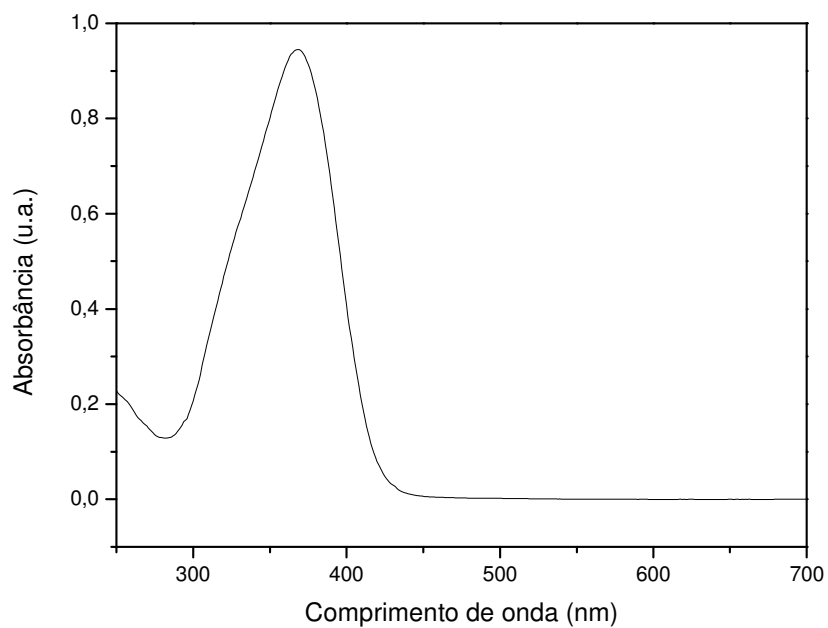


Figura 8.4.6. Espectro UV-visível de **28** (CHCl₃).

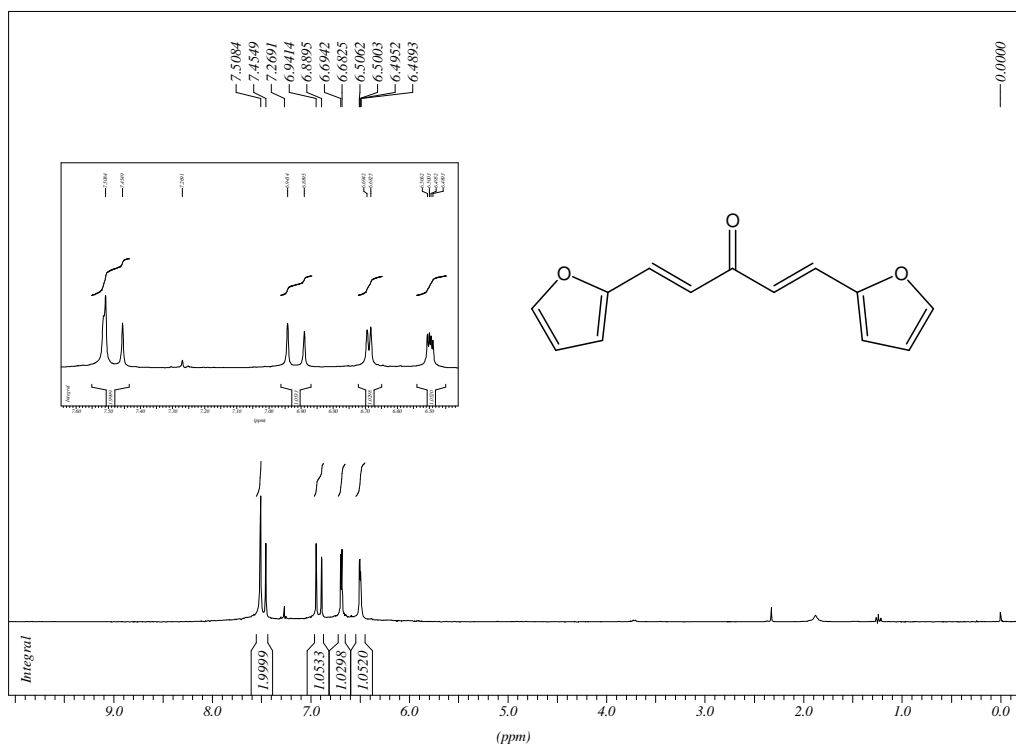


Figura 8.4.7. Espectro de RMN de ¹H de **28** (CDCl₃, 300 MHz).

8.5. Espectros no Infravermelho, UV-visível, RMN de ¹H e de ¹³C das 2,4-dinitrofenilhidrazonas 30-32, 34, 37-40, 52 e 53.

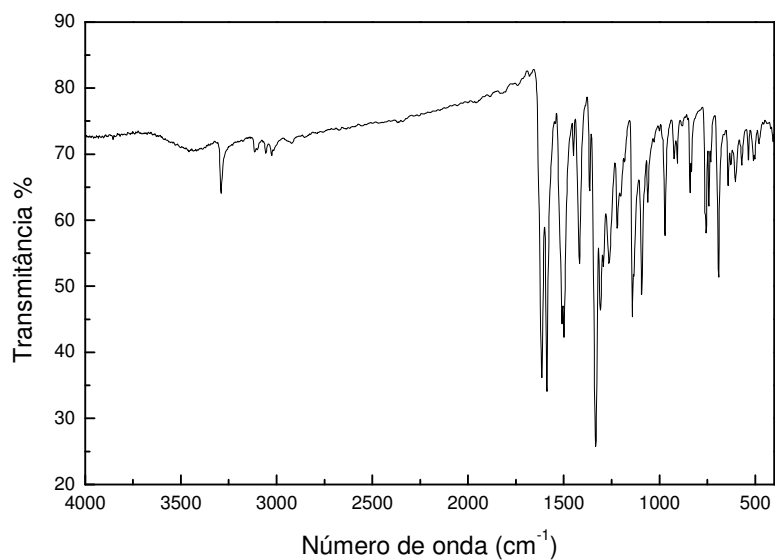


Figura 8.5.1. Espectro no Infravermelho de **30** (KBr).

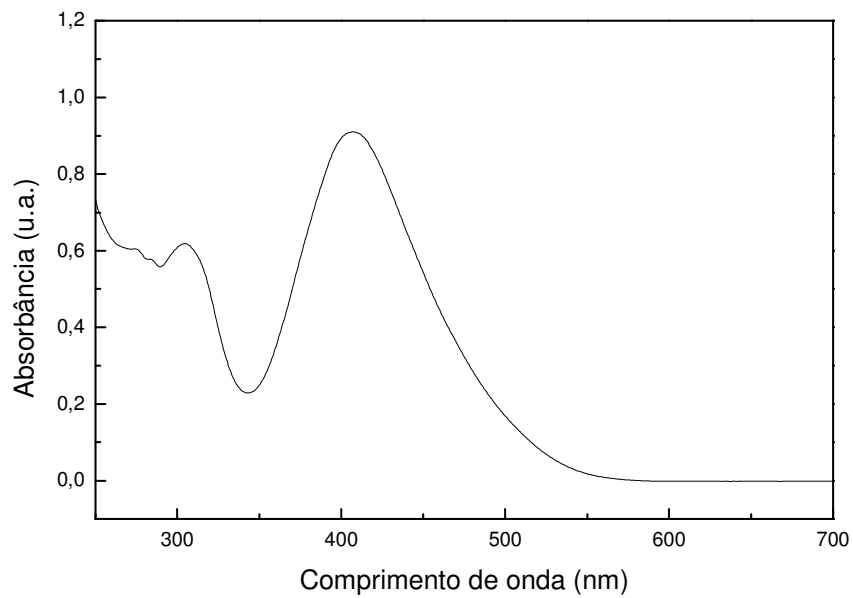


Figura 8.5.2. Espectro UV-visível de **30** (CHCl₃).

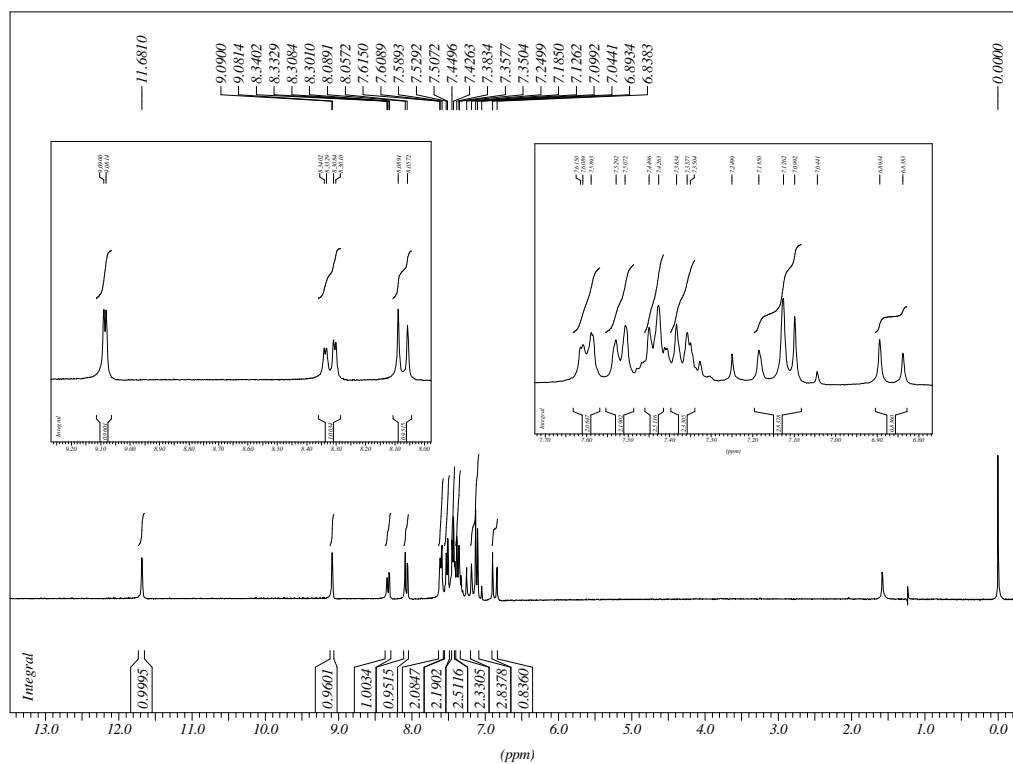


Figura 8.5.3. Espectro de RMN de ¹H de **30** (CDCl₃, 300 MHz).

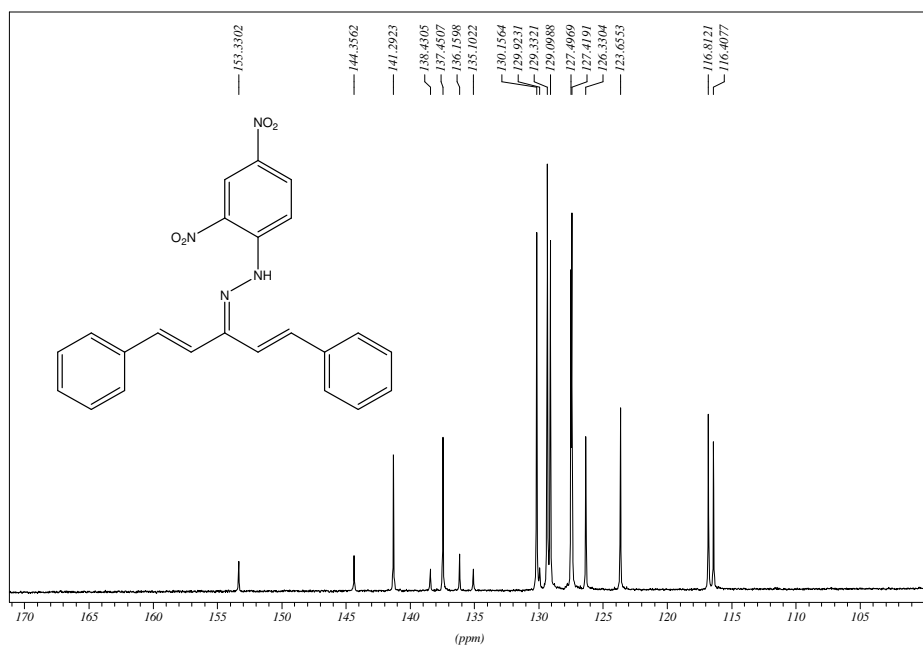


Figura 8.5.4. Seção expandida na região de δ 105,0 - 170,0 do espectro de RMN ¹³C de **30** (CDCl₃, 75MHz).

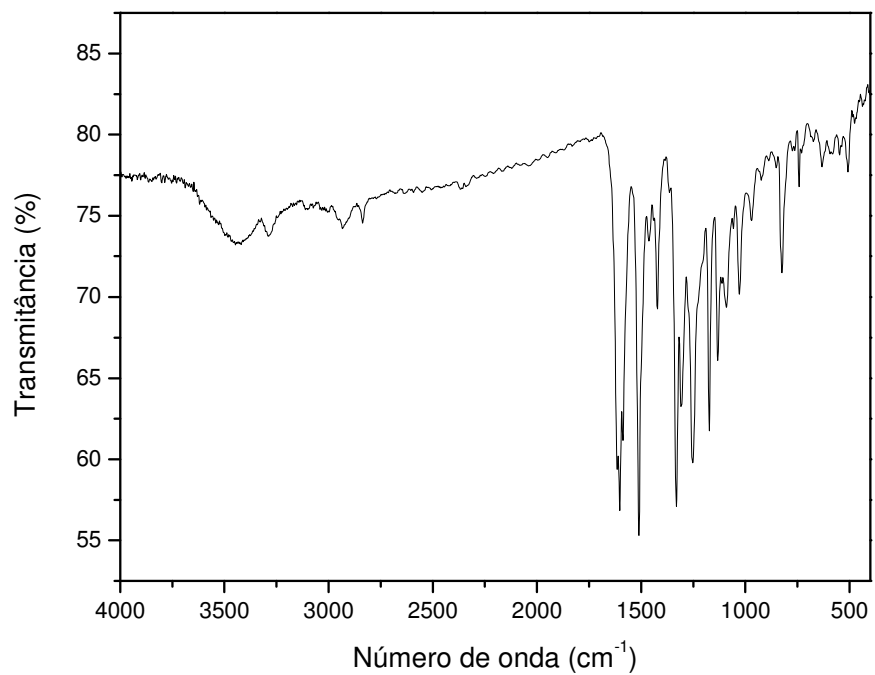


Figura 8.5.5. Espectro no Infravermelho de **31** (KBr).

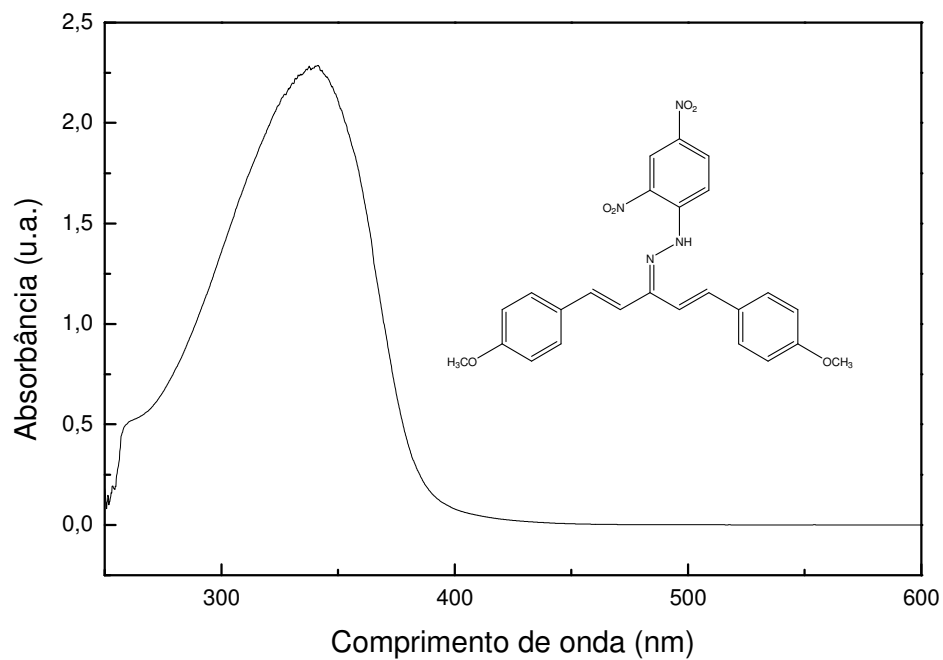


Figura 8.5.6. Espectro UV-visível de **31** (CHCl_3).

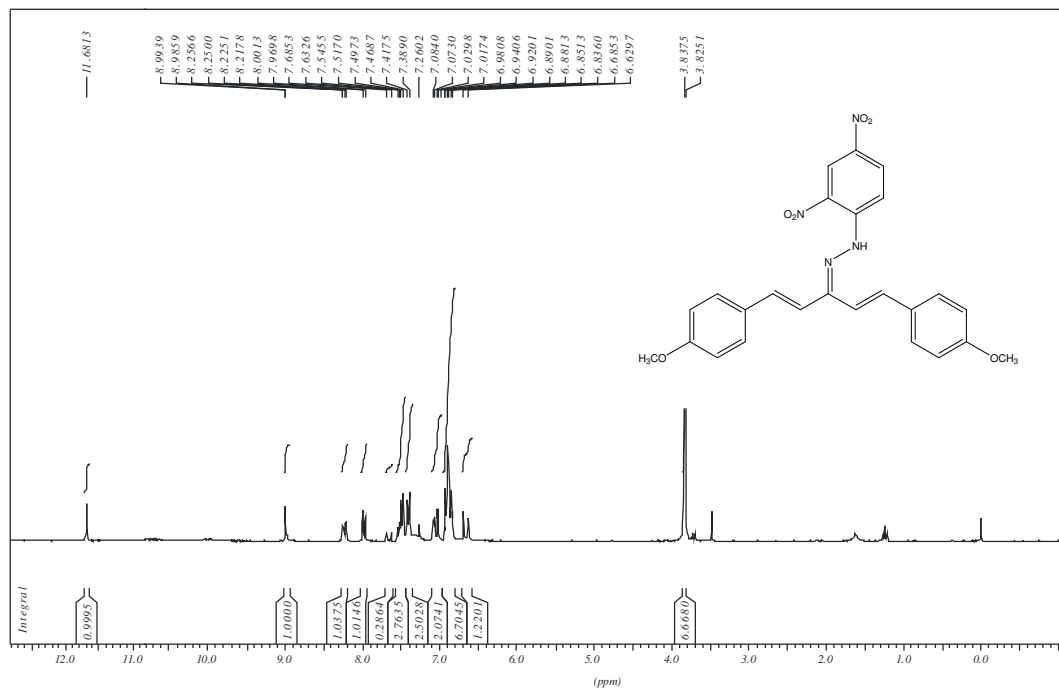


Figura 8.5.7. Espectro de RMN de ^1H de **31** (CDCl_3 , 300 MHz).

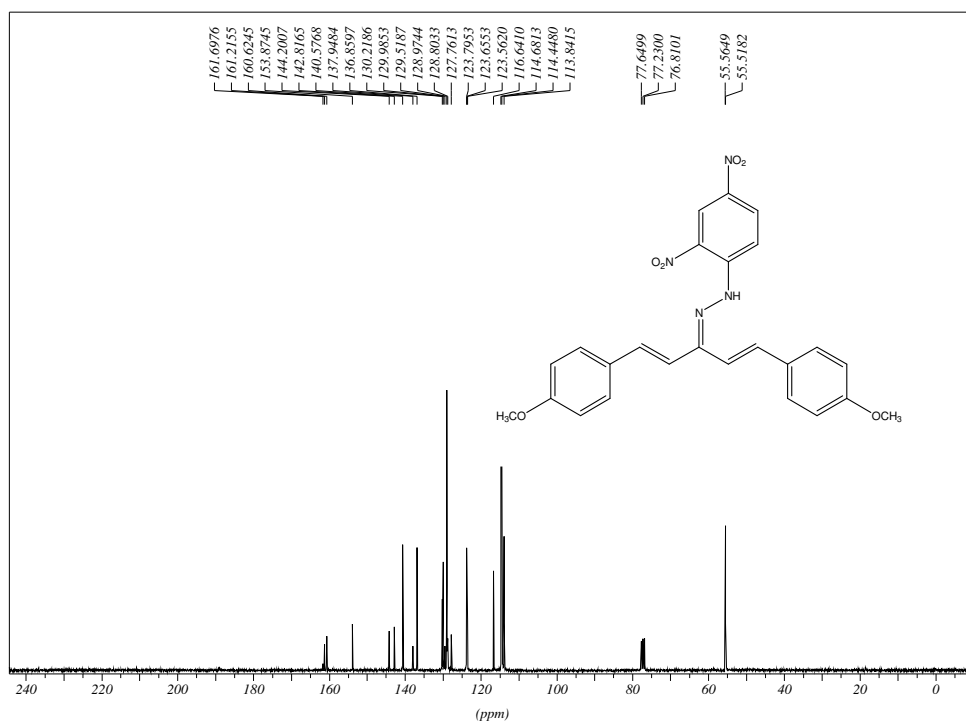


Figura 8.5.8. Espectro de RMN de ¹³C de **31** (CDCl₃, 75 MHz).

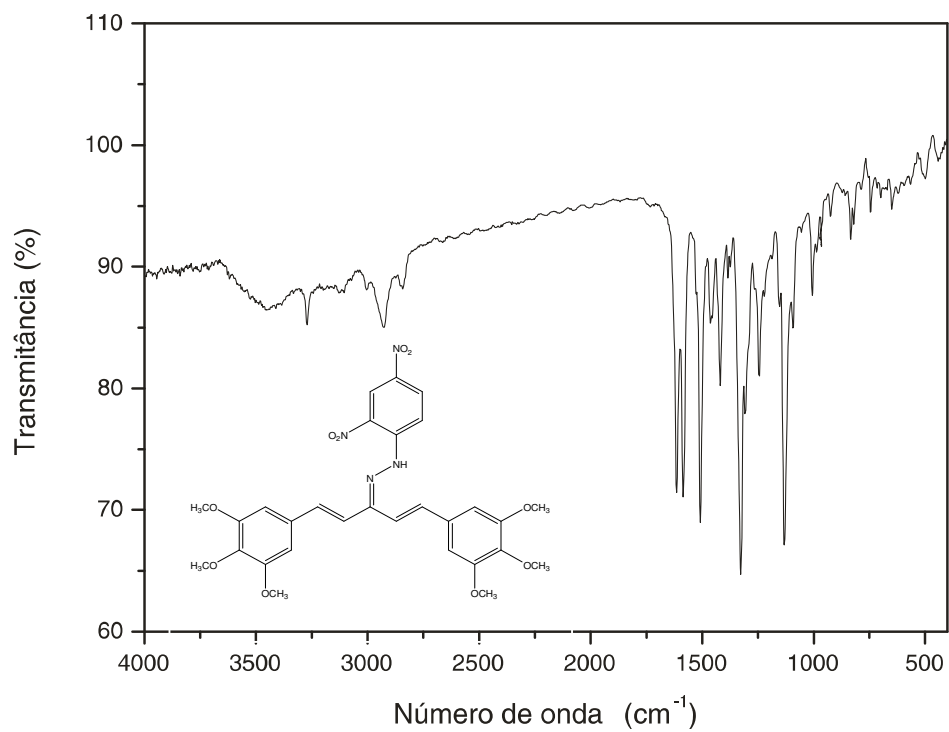


Figura 8.5.9. Espectro no Infravermelho de **32** (KBr).

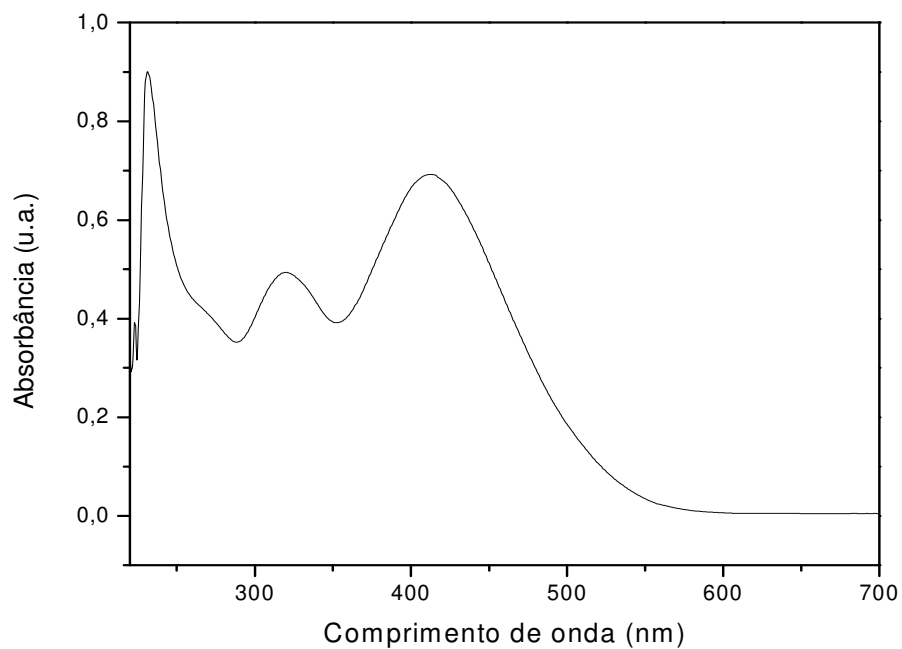


Figura 8.5.10. Espectro UV-visível de **32** (CHCl_3).

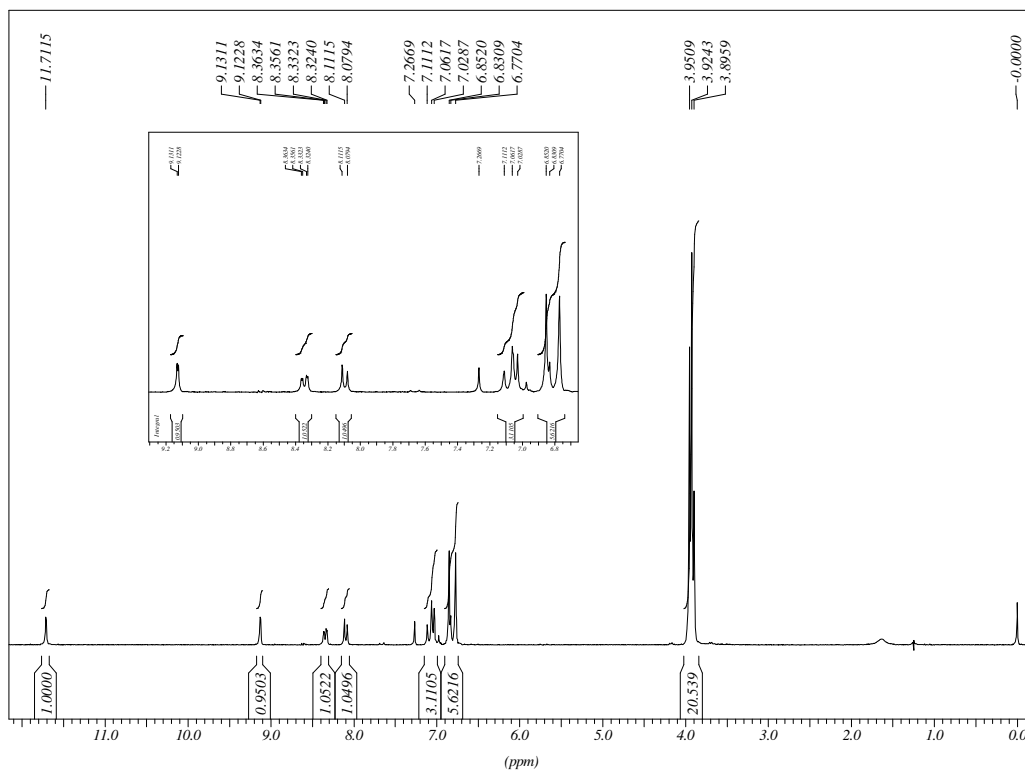


Figura 8.5.11. Espectro de RMN de ^1H de **32** (CDCl_3 , 300 MHz).

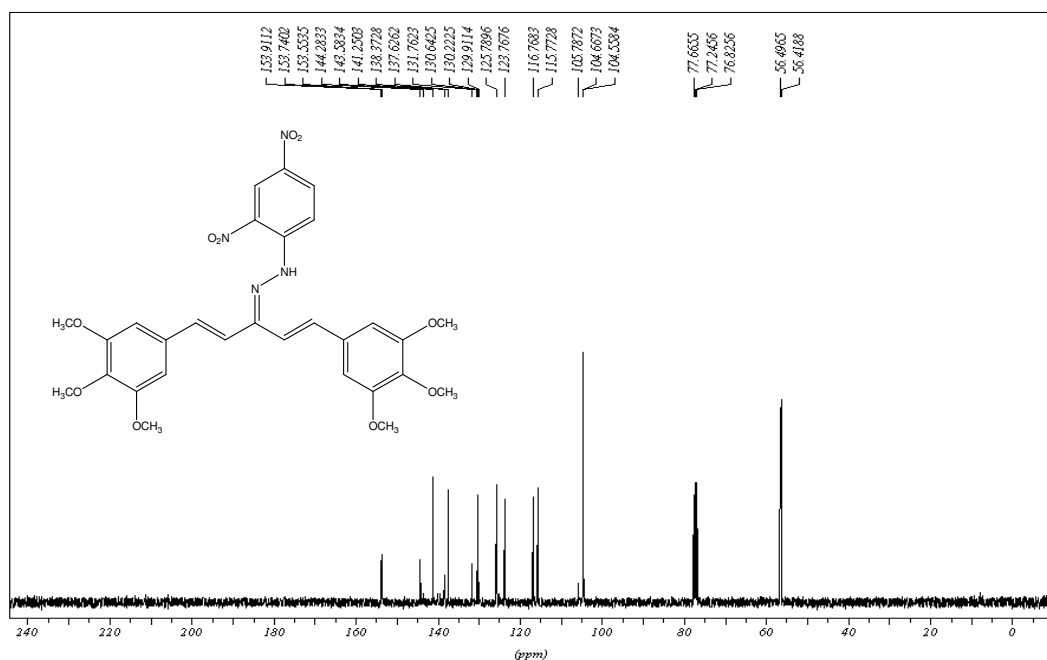


Figura 8.5.12. Espectro de RMN de ^{13}C de **32** (CDCl_3 , 75 MHz).

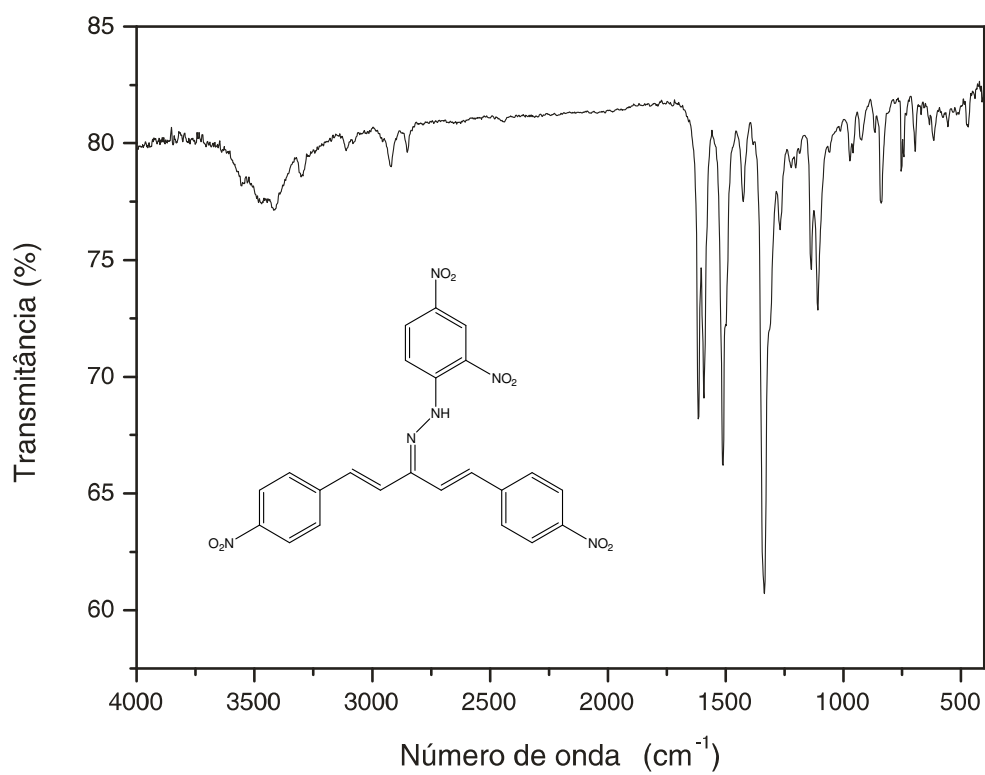


Figura 8.5.13. Espectro no Infravermelho de **34** (KBr).

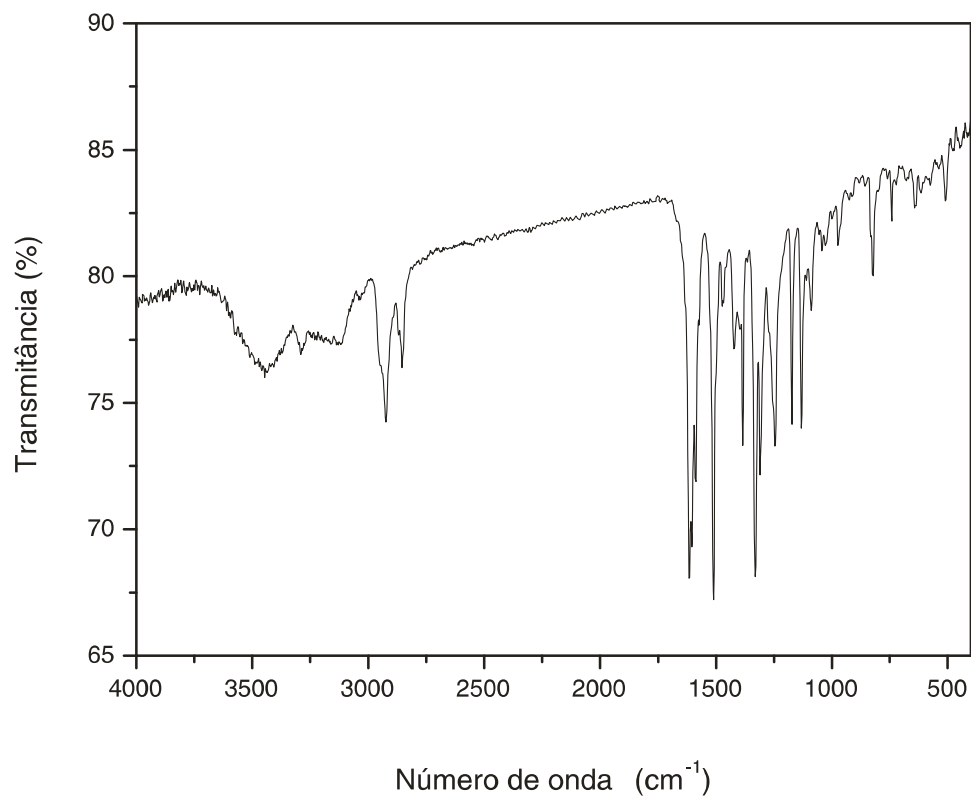


Figura 8.5.14. Espectro no Infravermelho de **37** (KBr).

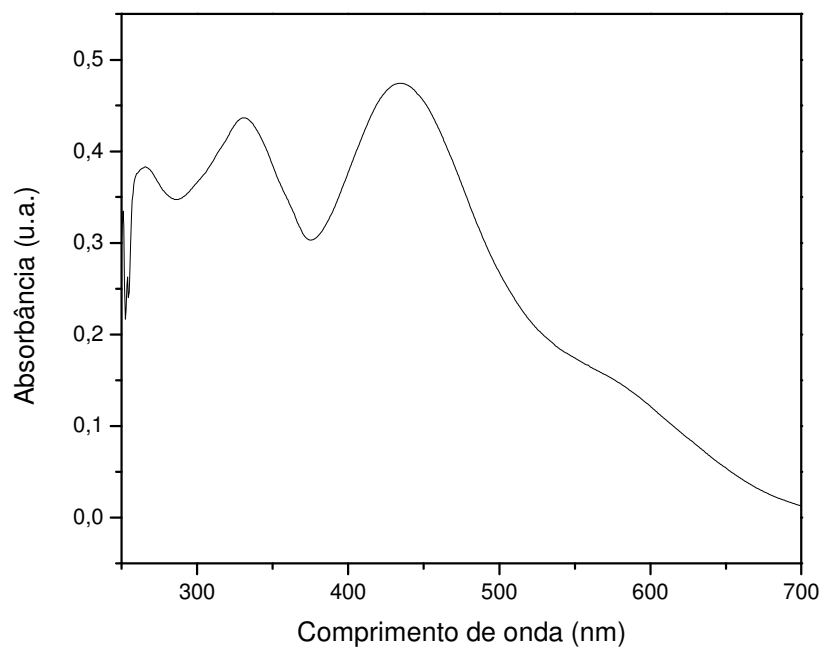


Figura 8.5.15. Espectro UV-visível de **37** (CHCl₃).

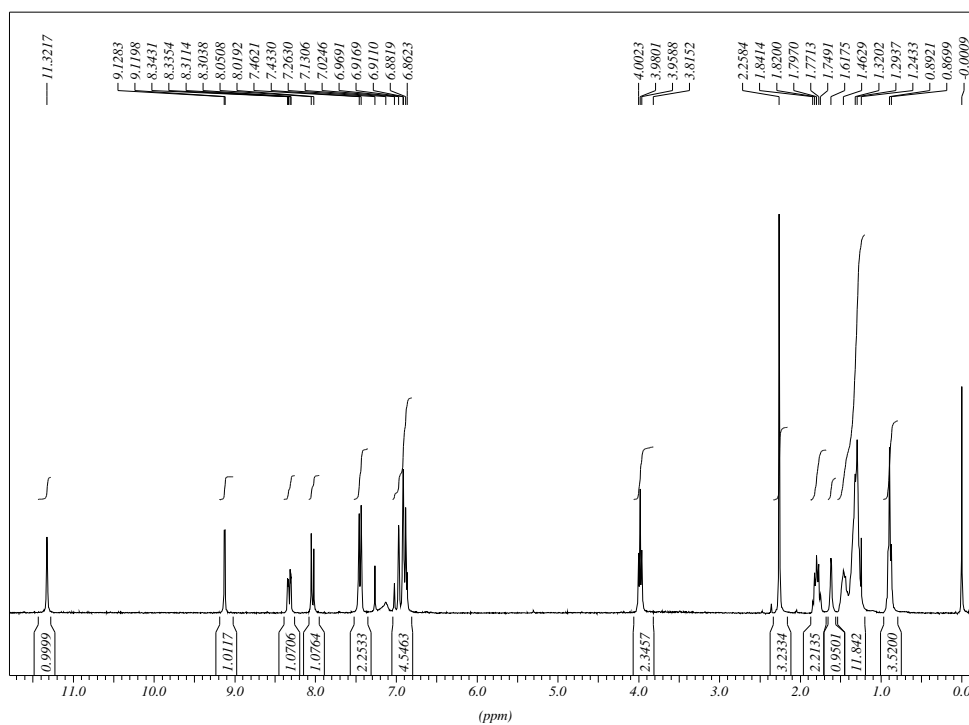


Figura 8.5.16. Espectro de RMN de ^1H de **37** (CDCl_3 , 300 MHz).

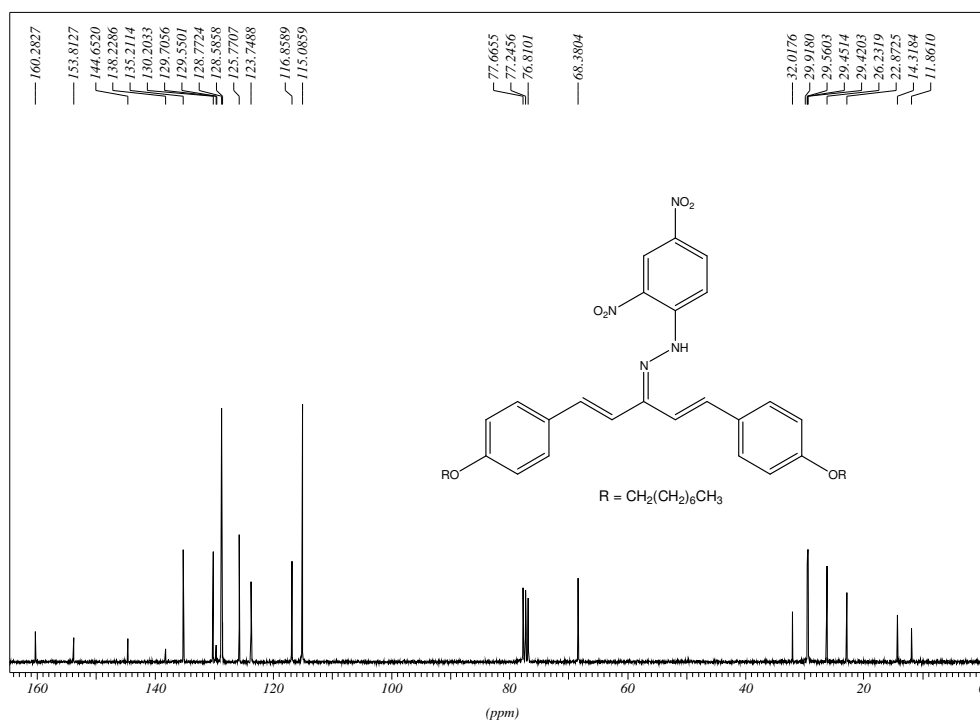


Figura 8.5.17. Espectro de RMN de ^{13}C de **37** (CDCl_3 , 75 MHz).

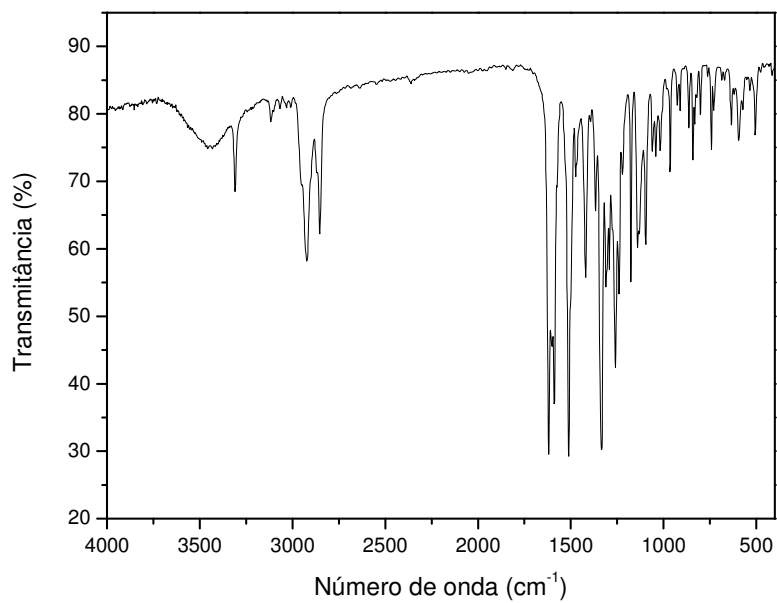


Figura 8.5.18. Espectro no Infravermelho de **38** (KBr).

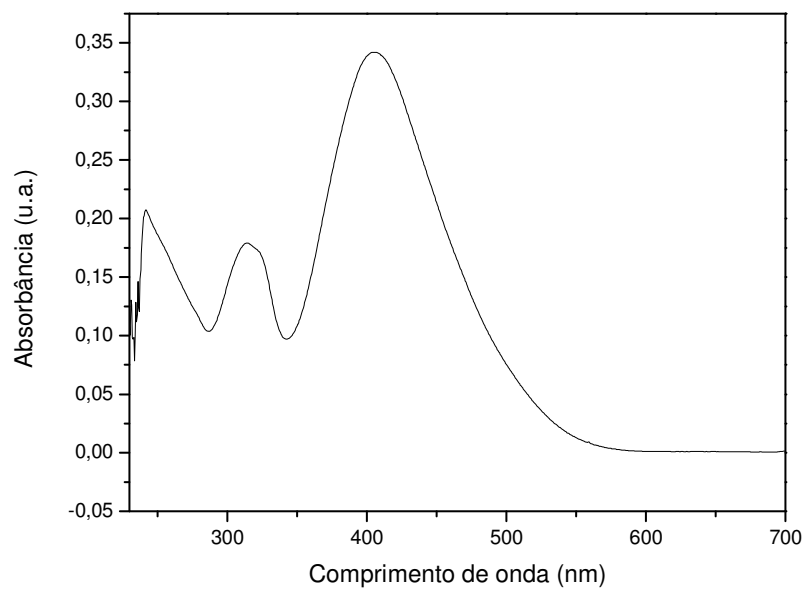


Figura 8.5.19. Espectro UV-visível de **38** (CHCl₃).

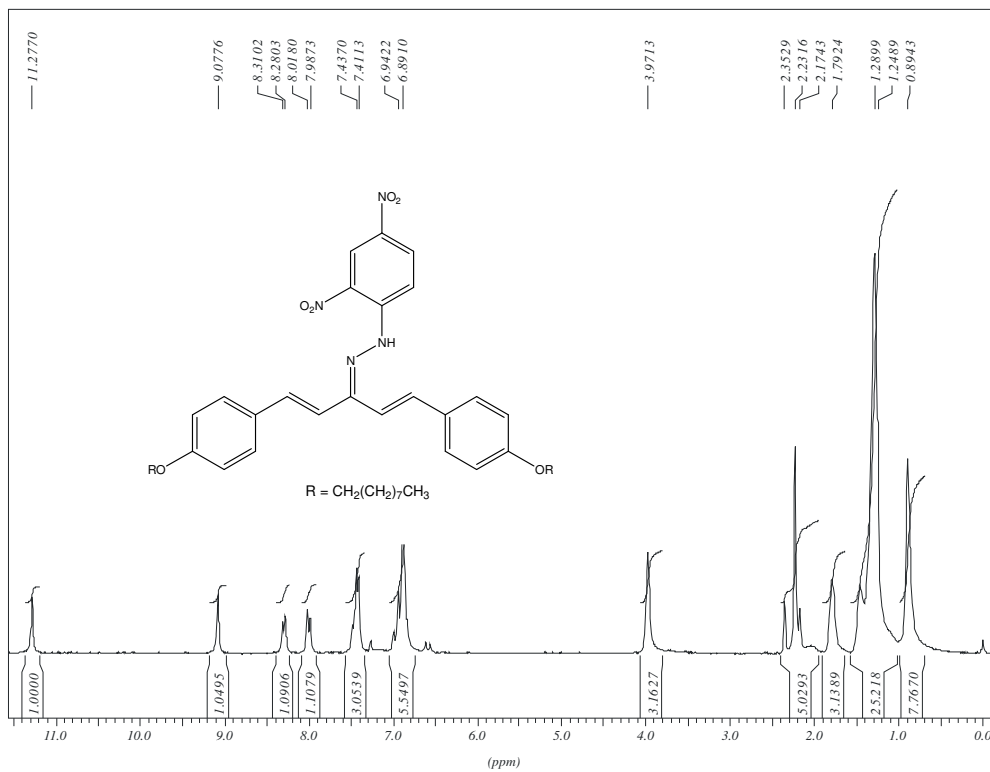


Figura 8.5.20. Espectro de RMN de ^1H de **38** (CDCl_3 , 300 MHz).

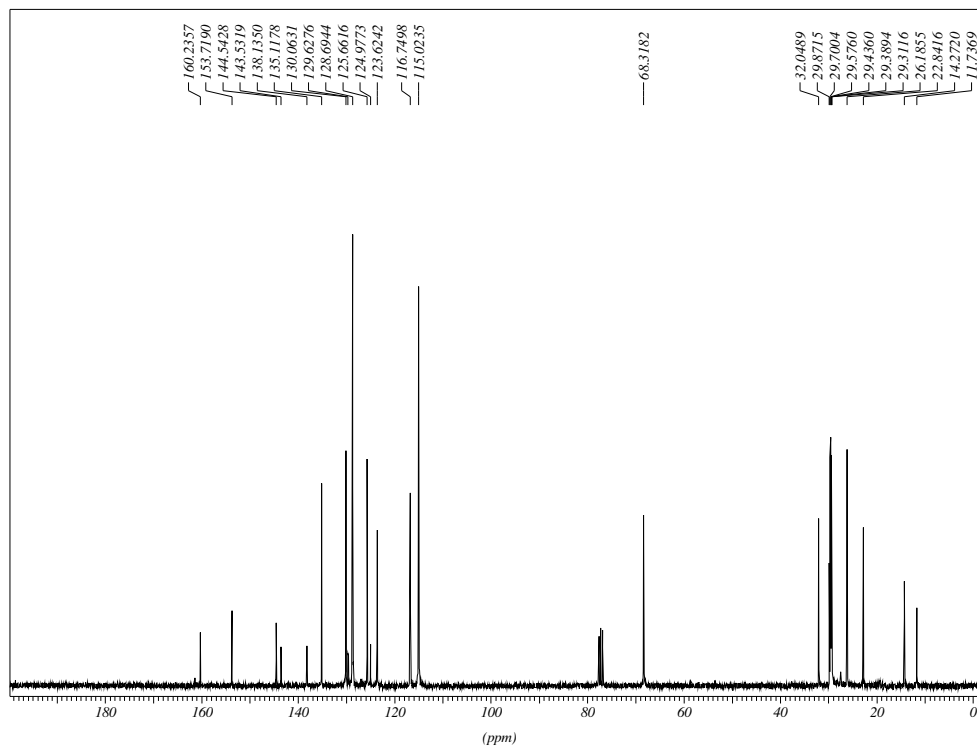


Figura 8.5.21. Espectro de RMN de ^{13}C de **38** (CDCl_3 , 75 MHz).

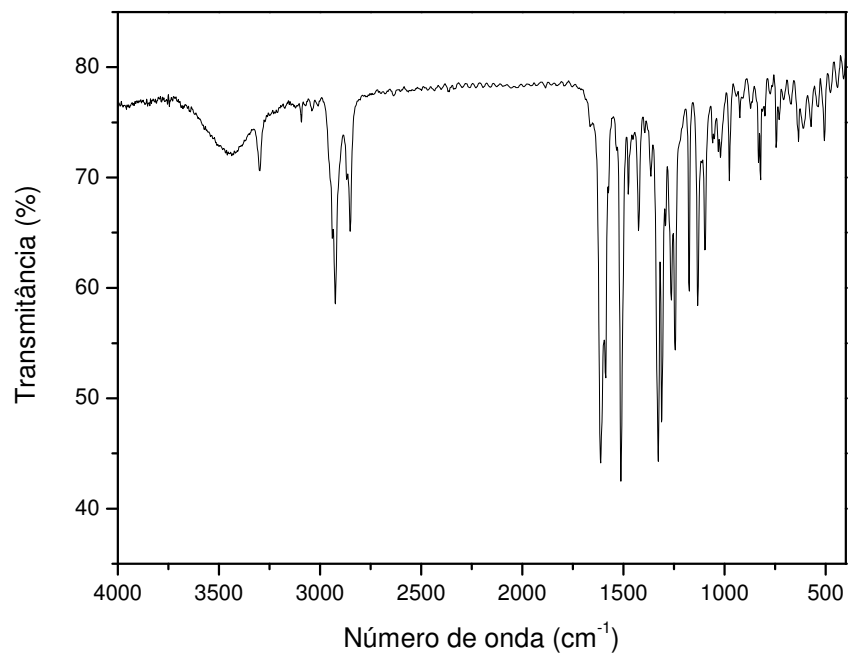


Figura 8.5.22. Espectro no Infravermelho de **39** (KBr).

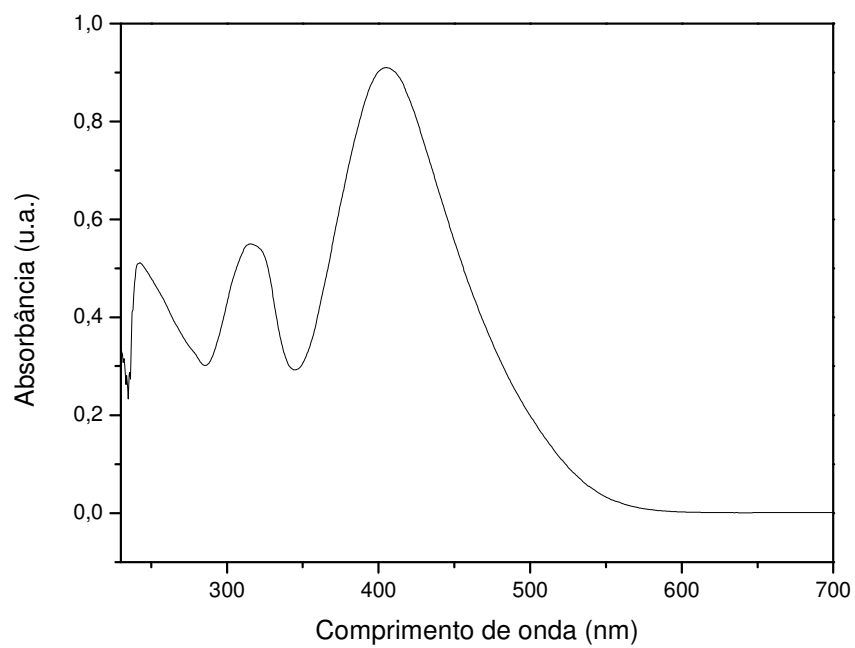


Figura 8.5.23. Espectro UV-visível de **39** (CHCl₃).

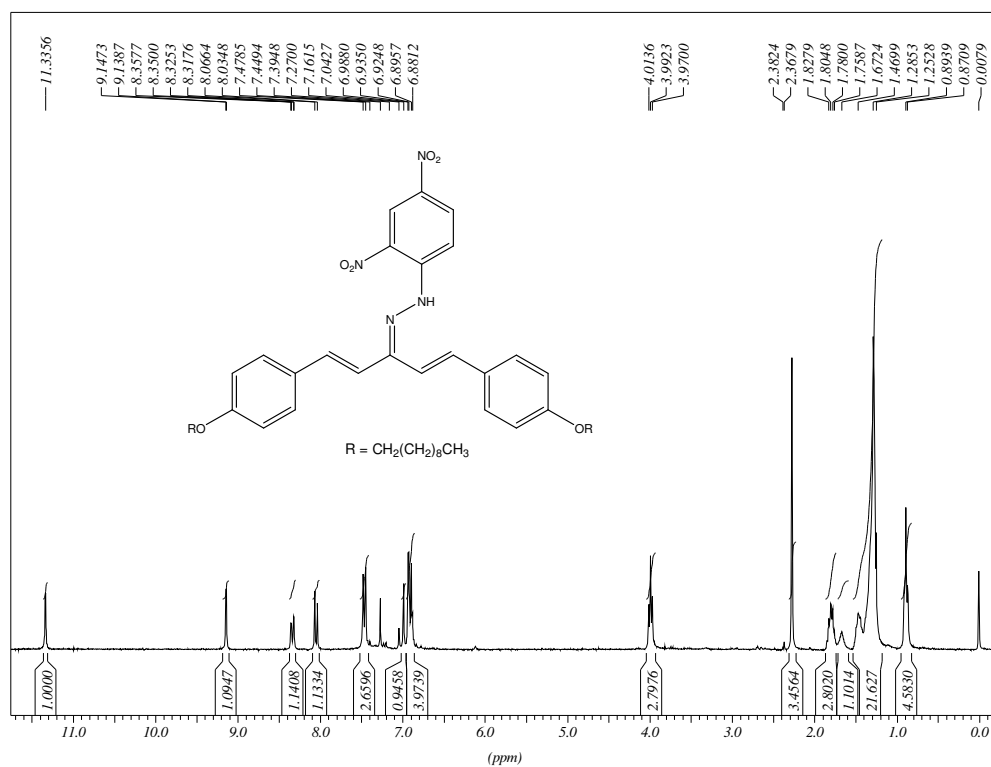


Figura 8.5.24. Espectro de RMN de ¹H de **39** (CDCl₃, 300 MHz).

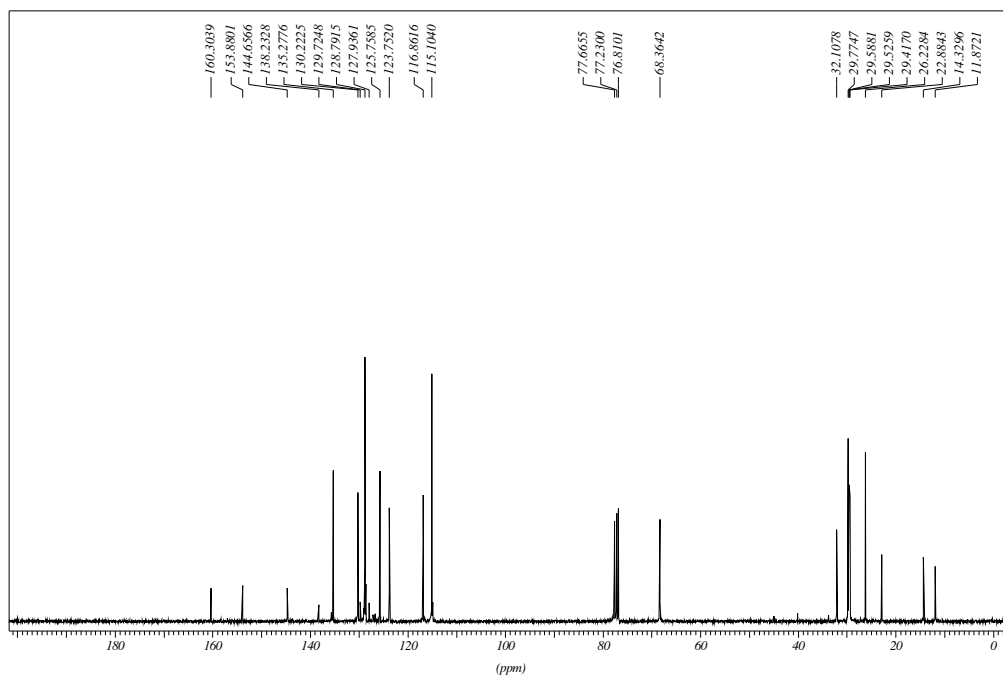


Figura 8.5.25. Espectro de RMN de ¹³C de **39** (CDCl₃, 75 MHz).

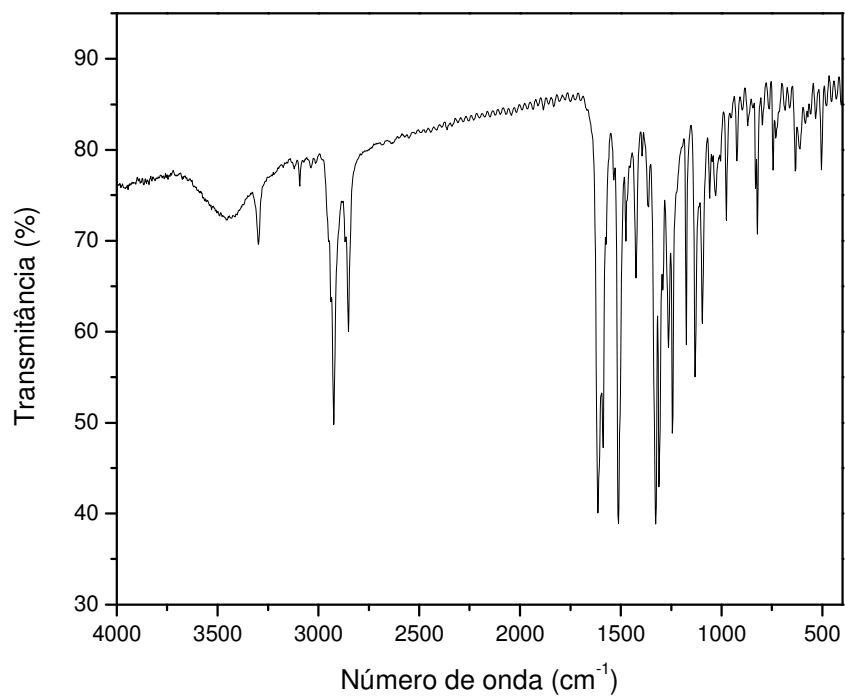


Figura 8.5.26. Espectro no Infravermelho de **40** (KBr).

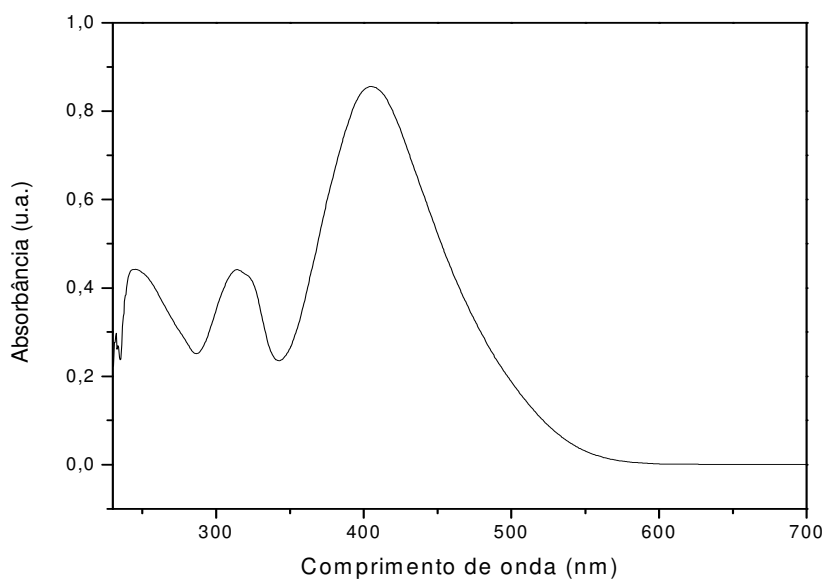


Figura 8.5.27. Espectro UV-visível de **40** (CHCl₃).

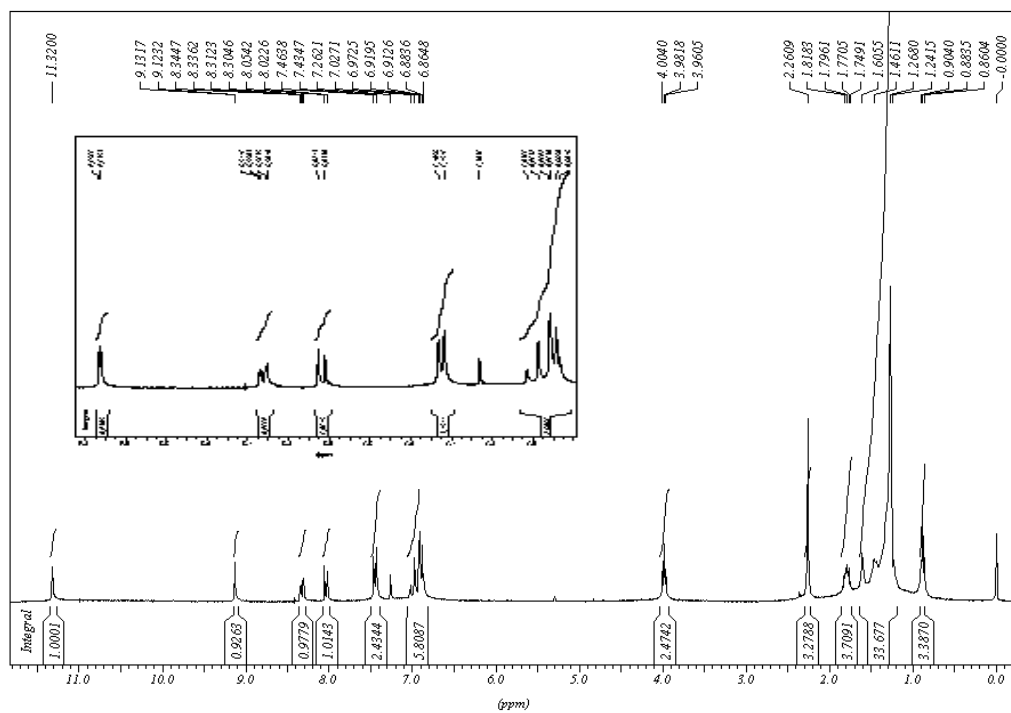


Figura 8.5.28. Espectro de RMN ^1H de **40** (CDCl_3 , 300 MHz).

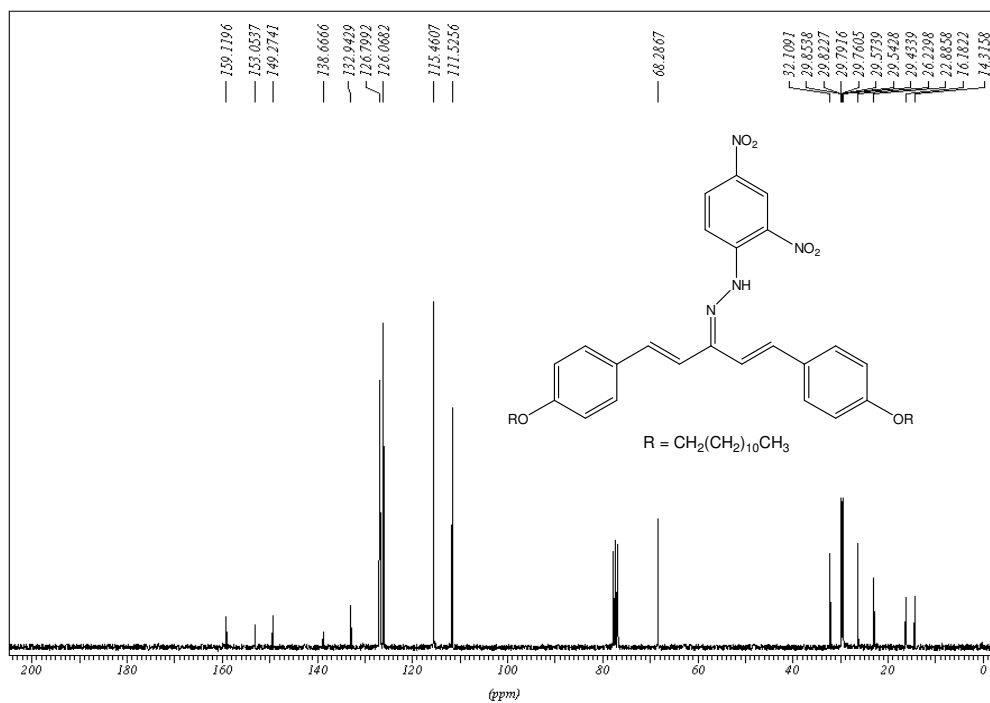


Figura 8.5.29. Espectro de RMN ^{13}C de **40** (CDCl_3 , 75 MHz).

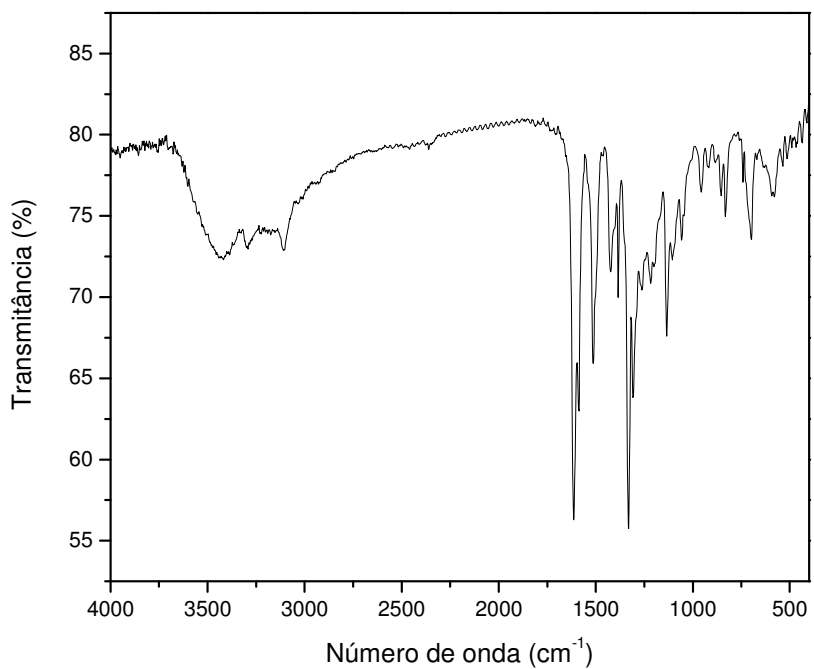


Figura 8.5.30. Espectro no Infravermelho de **52** (KBr).

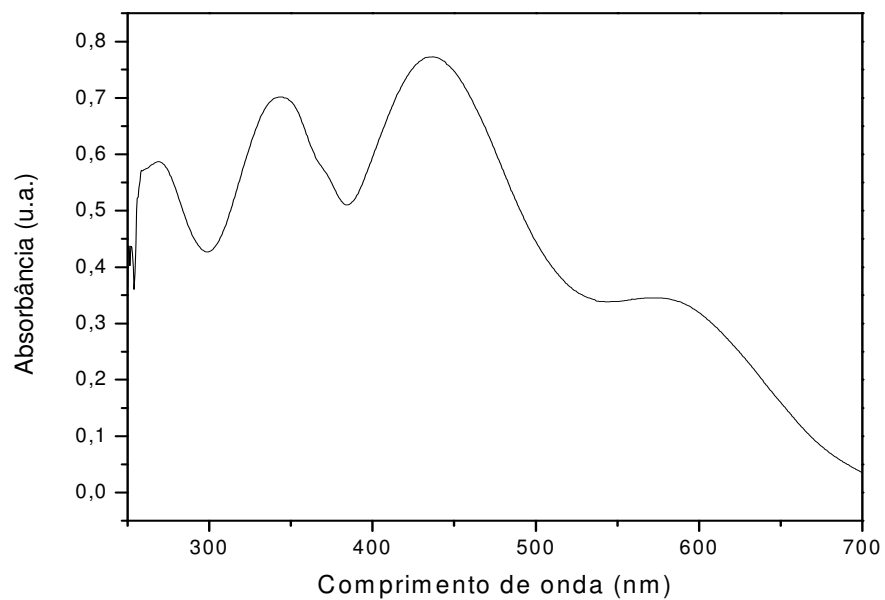


Figura 8.5.31. Espectro UV-visível de **52** (CHCl₃).

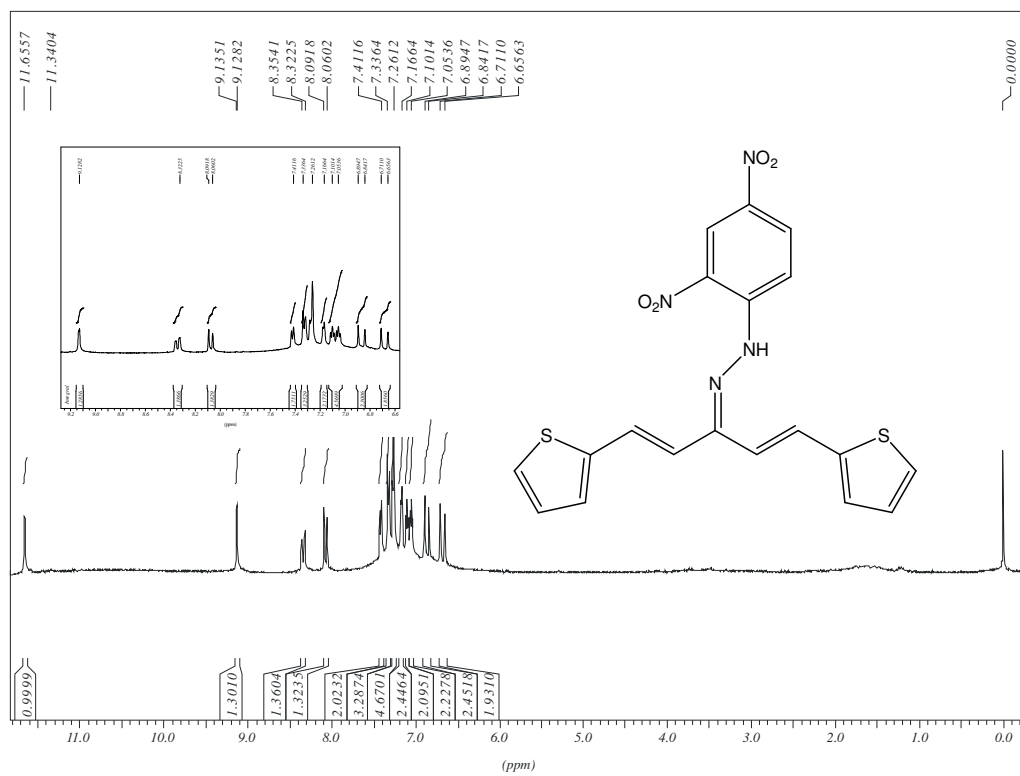


Figura 8.5.32. Espectro de RMN de ^1H de **52** (CDCl_3 , 300 MHz).

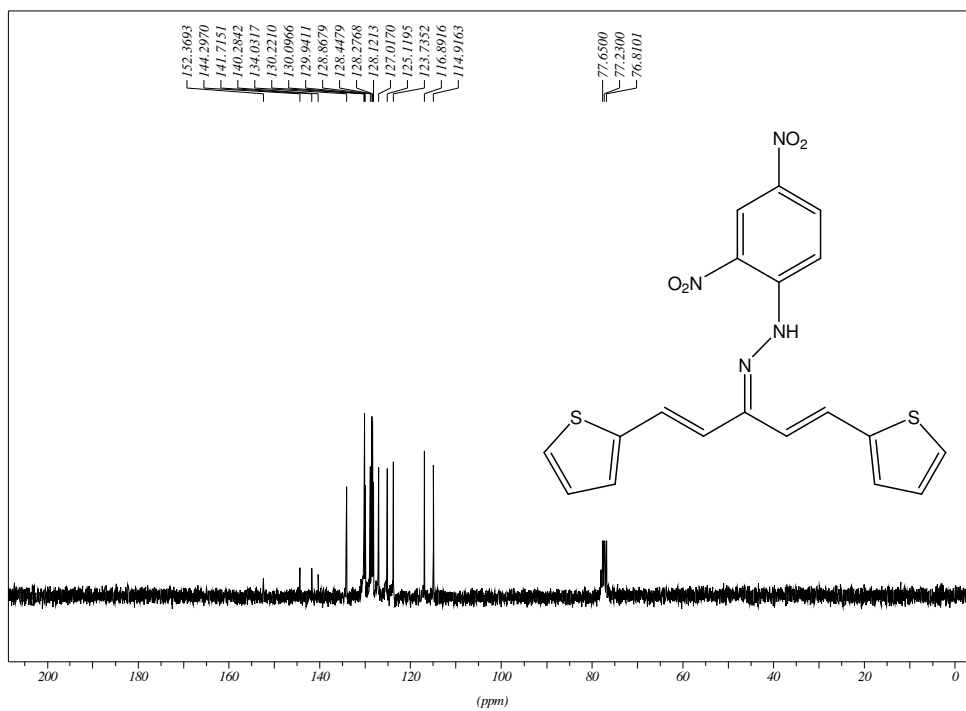


Figura 8.5.33. Espectro de RMN de ^{13}C de **52** (CDCl_3 , 75 MHz).

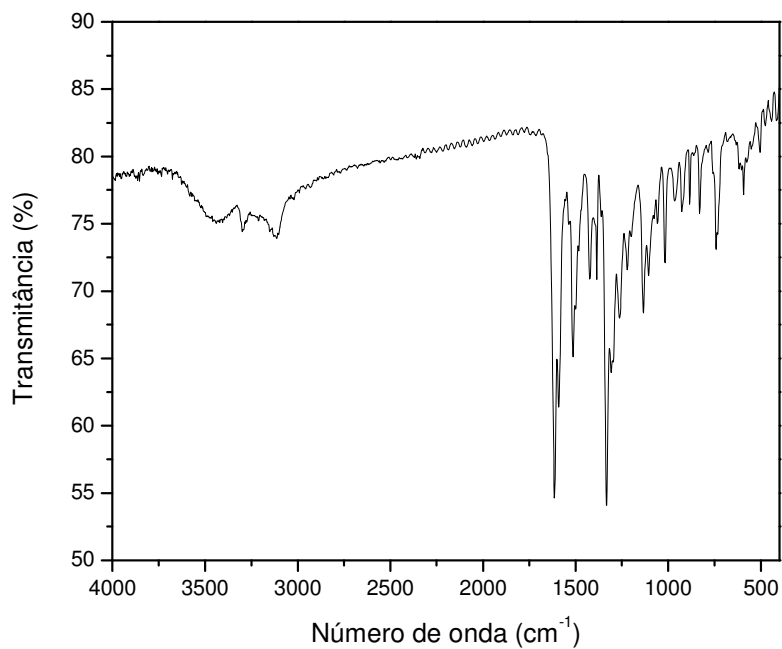


Figura 8.5.34. Espectro no Infravermelho de **53** (KBr).

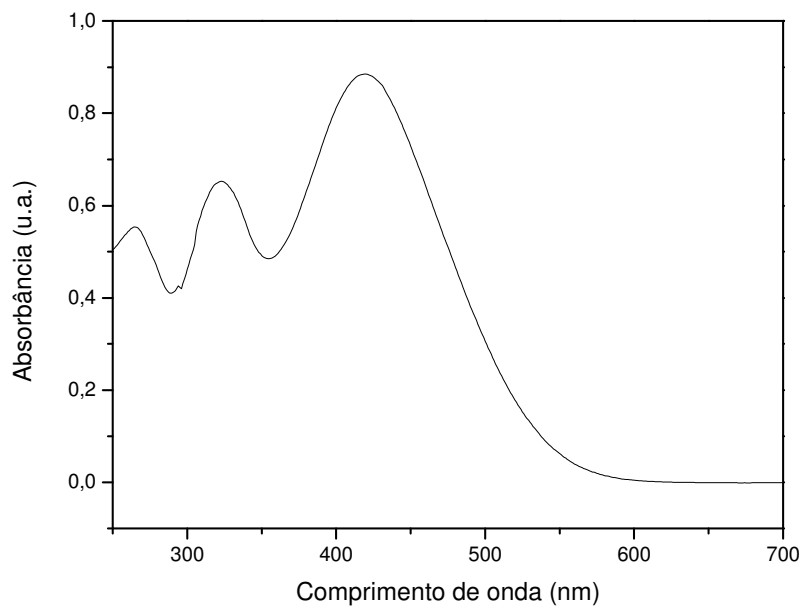


Figura 8.5.35. Espectro UV-visível de **53** (CHCl₃).

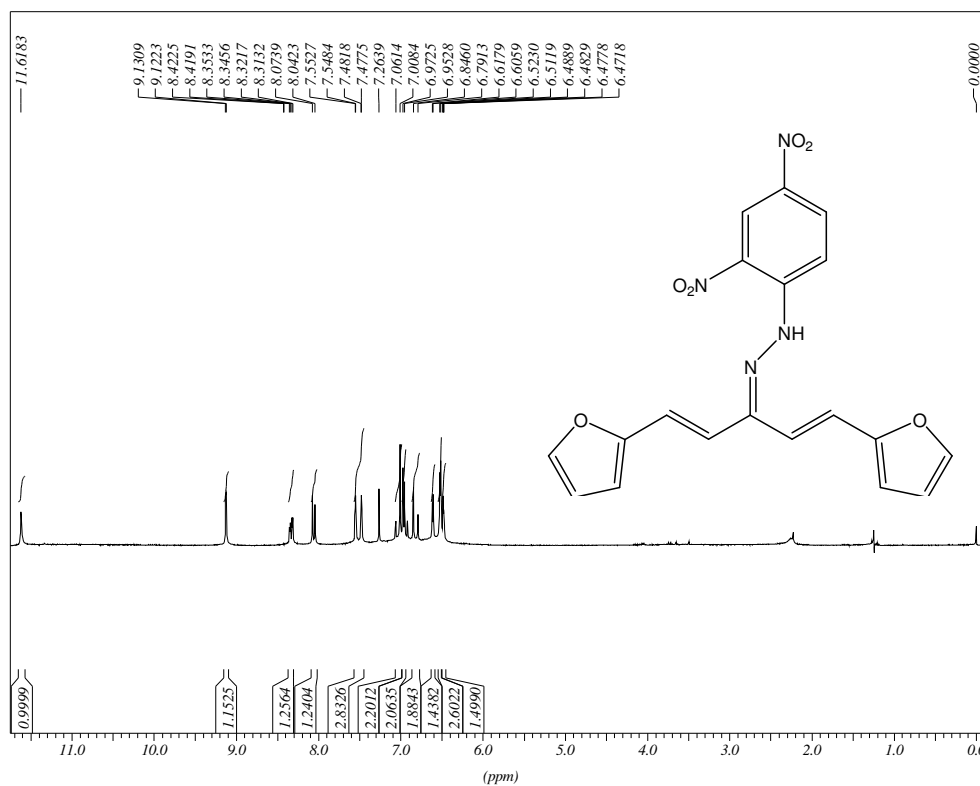


Figura 8.5.36. Espectro de RMN de ^1H de **53** (CDCl_3 , 300 MHz).

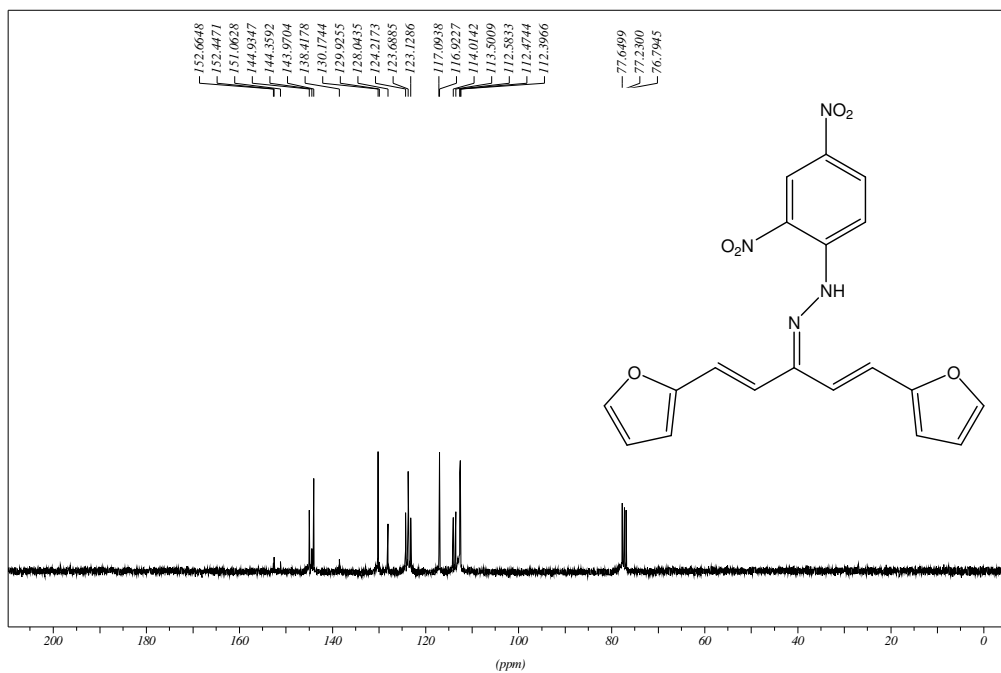


Figura 8.5.37. Espectro de RMN de ^{13}C de **53** (CDCl_3 , 75 MHz).

8.6. Espectros no Infravermelho, UV-visível, RMN de ^1H e de ^{13}C das 4-nitrofenilhidrazonas 51, 58, 59, 60 e 61.

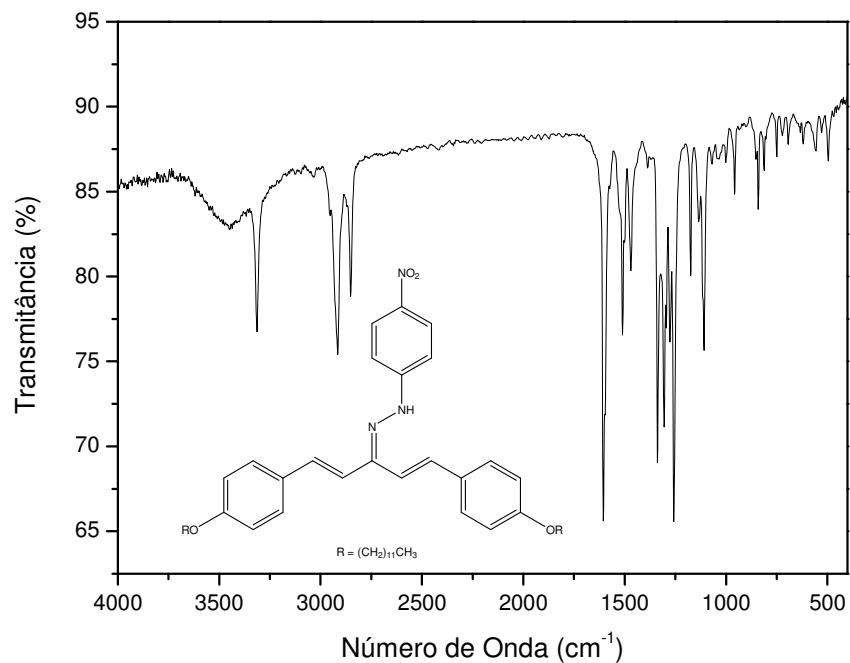


Figura 8.6.1. Espectro no Infravermelho de **51** (KBr).

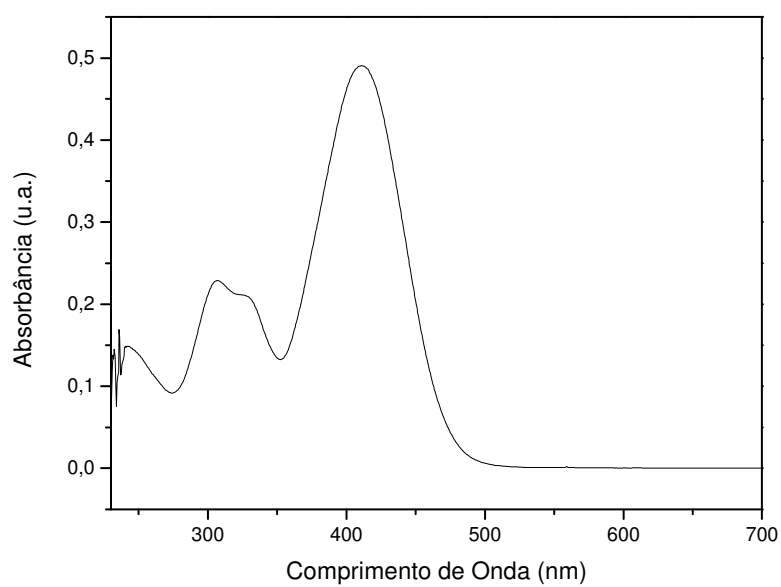


Figura 8.6.2. Espectro UV-visível de **51** (CHCl_3).

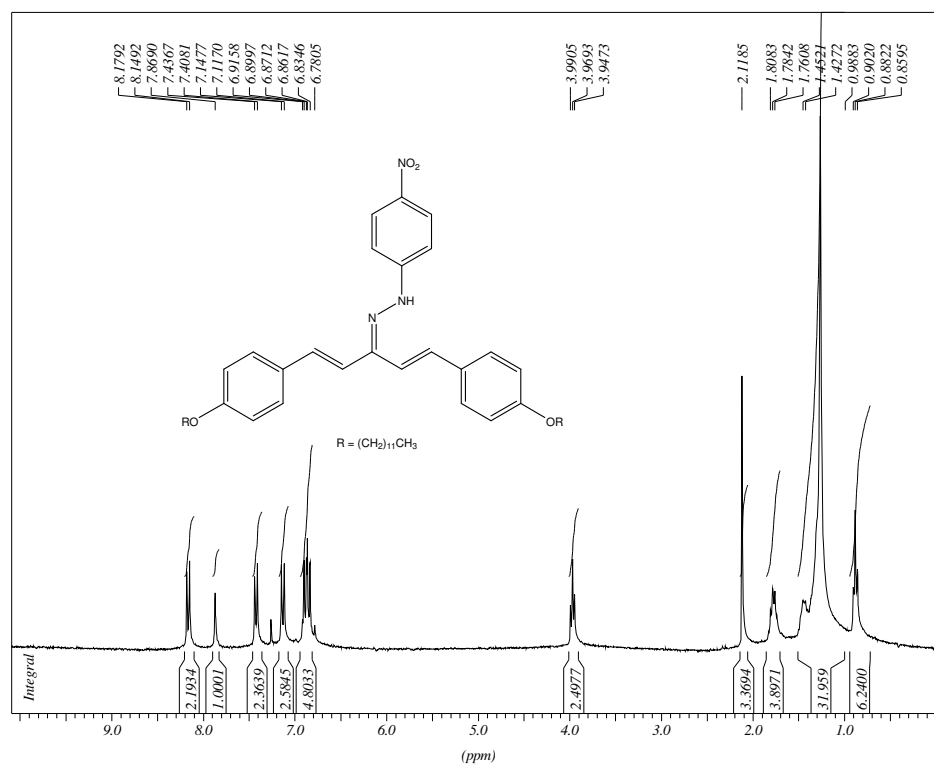


Figura 8.6.3. Espectro de RMN de 1H de **51** ($CDCl_3$, 300 MHz).

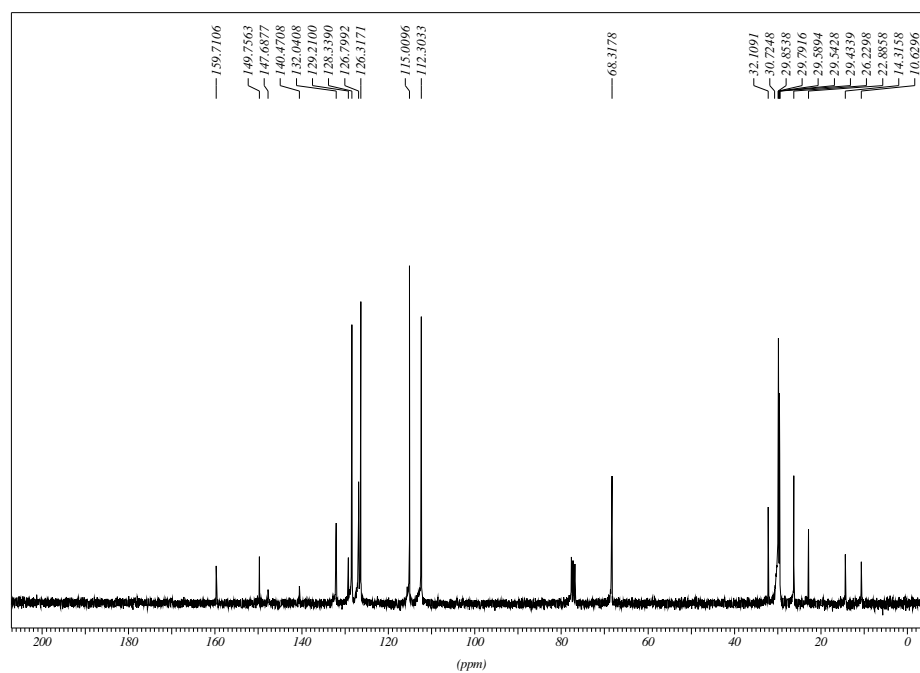


Figura 8.6.4. Espectro de RMN de ^{13}C de **51** ($CDCl_3$, 75 MHz).

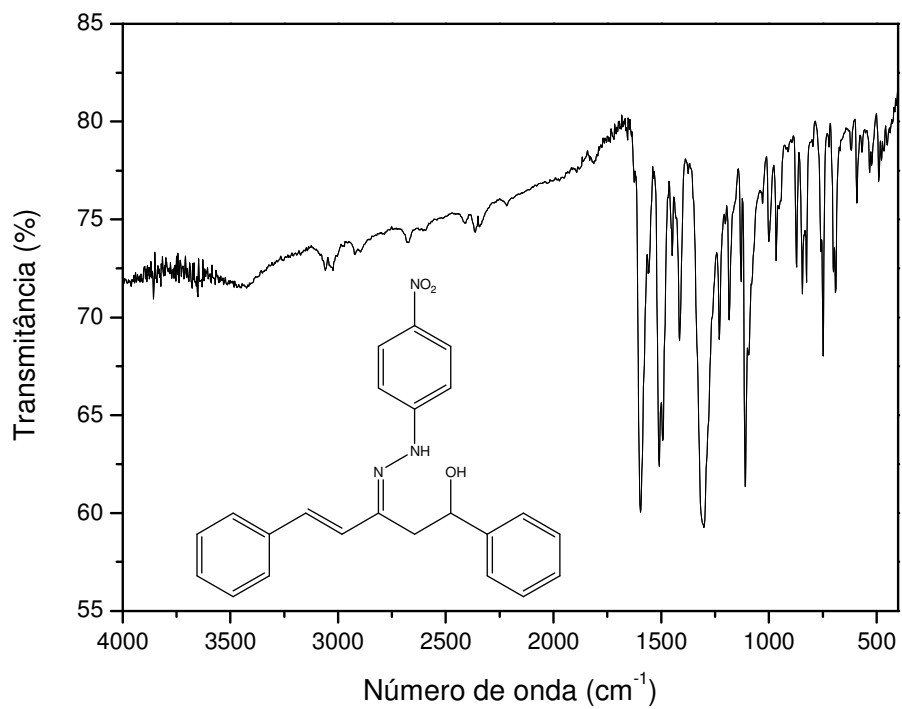


Figura 8.6.5. Espectro no Infravermelho de **58** (KBr).

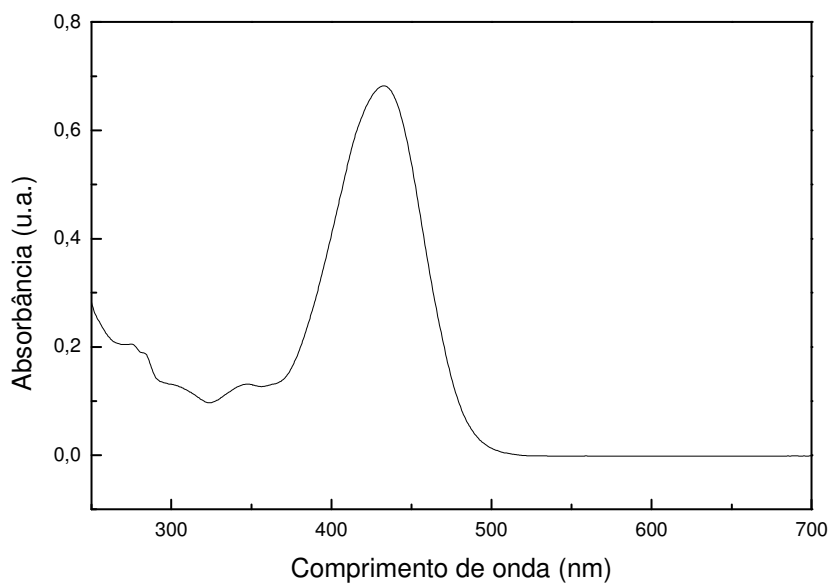


Figura 8.6.6. Espectro UV-visível de **58** (CHCl₃).

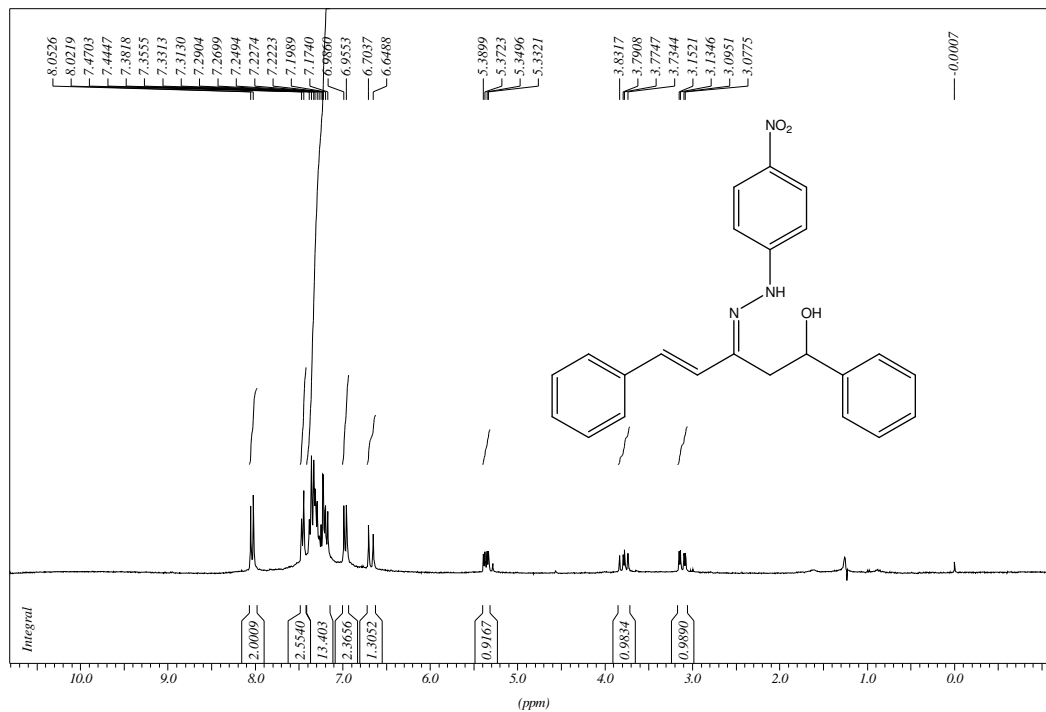


Figura 8.6.7. Espectro de RMN de ¹H de **58** (CDCl₃, 300 MHz).

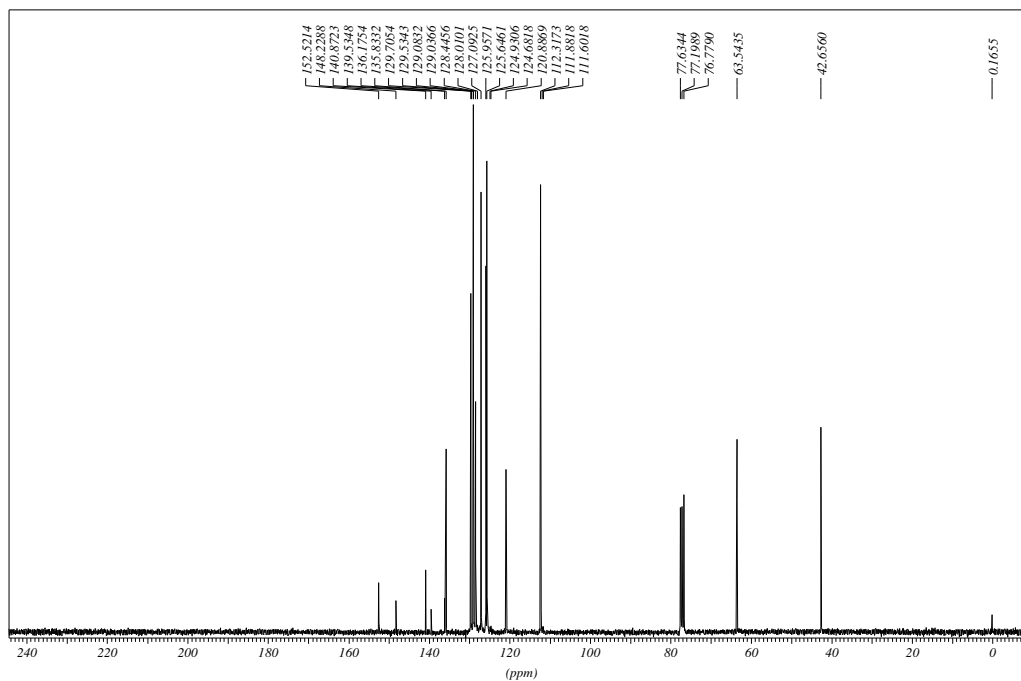


Figura 8.6.8. Espectro de RMN de ¹³C de **58** (CDCl₃, 75 MHz).

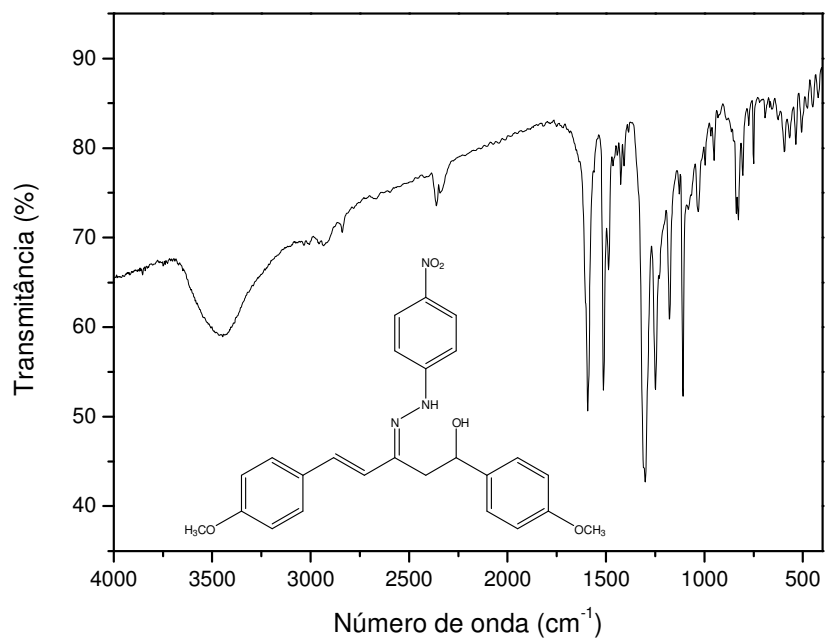


Figura 8.6.9. Espectro no Infravermelho de **59** (KBr).

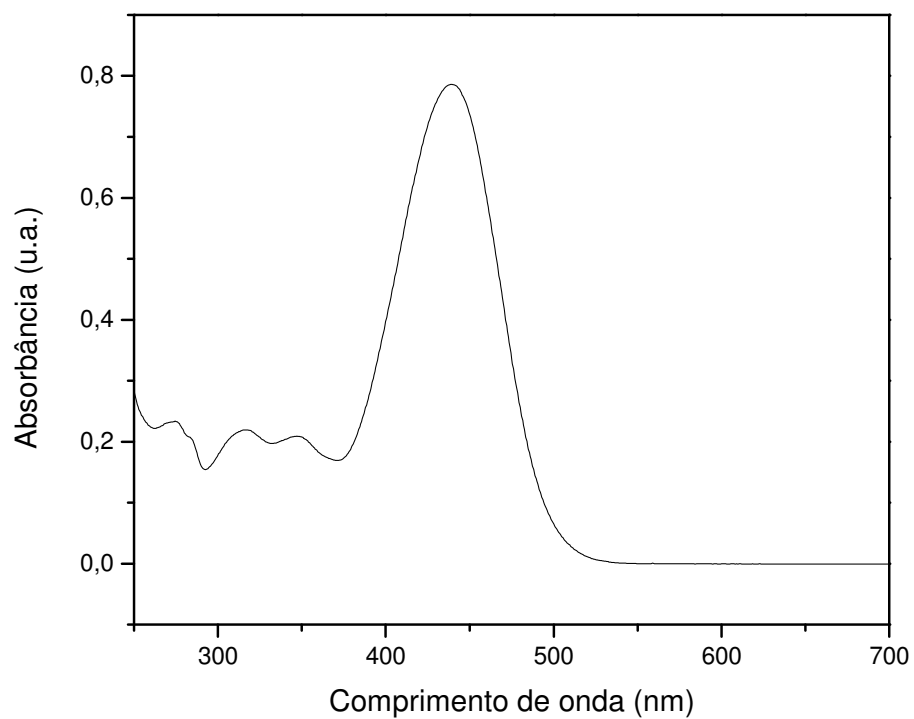


Figura 8.6.10. Espectro UV-visível de **59** (CHCl₃).

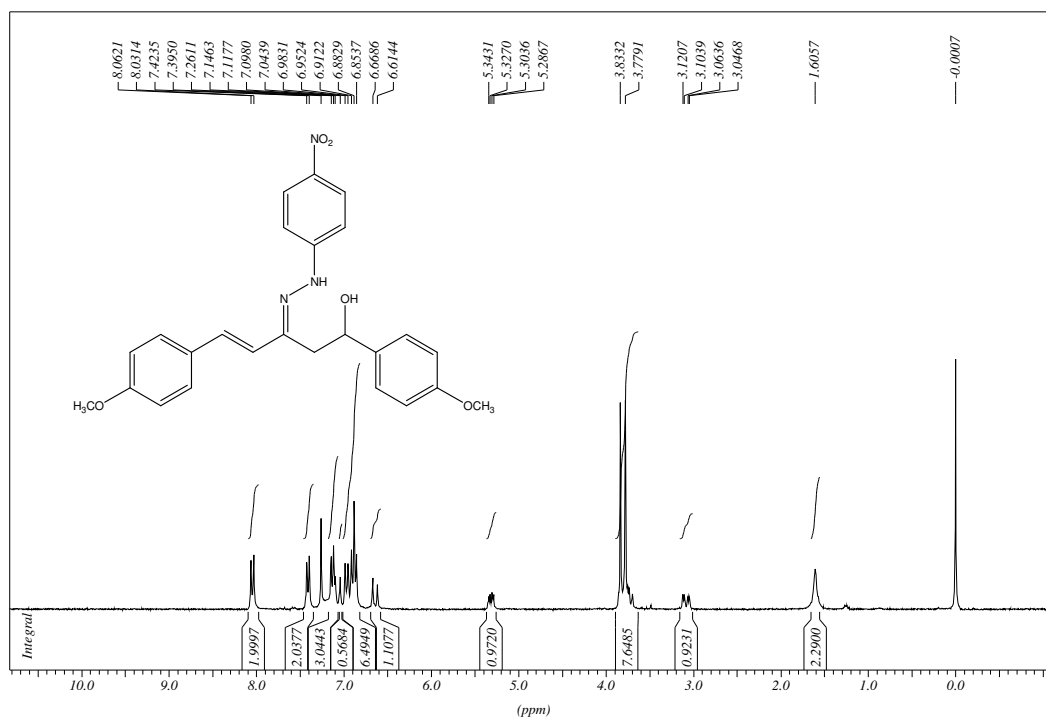


Figura 8.6.11. Espectro de RMN de ^1H de **59** (CDCl_3 , 300 MHz).

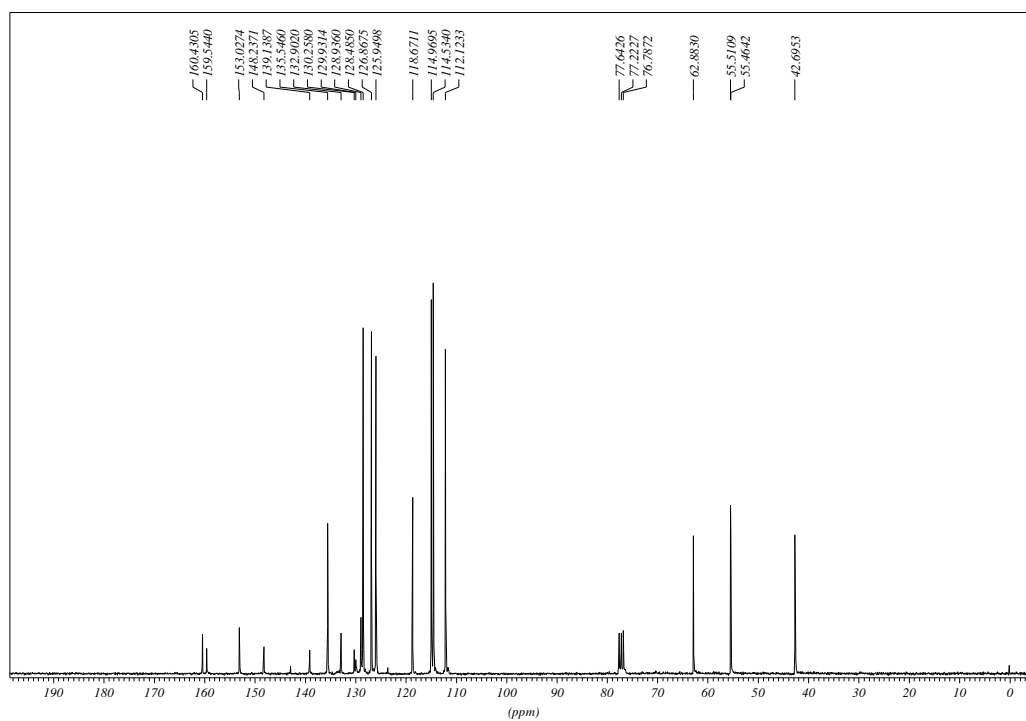


Figura 8.6.12. Espectro de RMN de ^{13}C de **59** (CDCl_3 , 75 MHz).

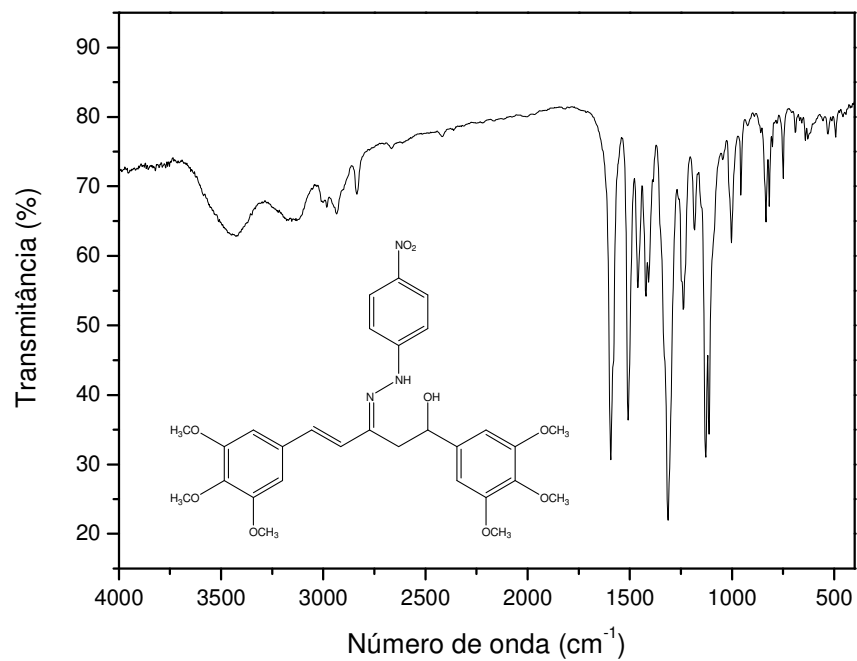


Figura 8.6.13. Espectro no Infravermelho de **60** (KBr).

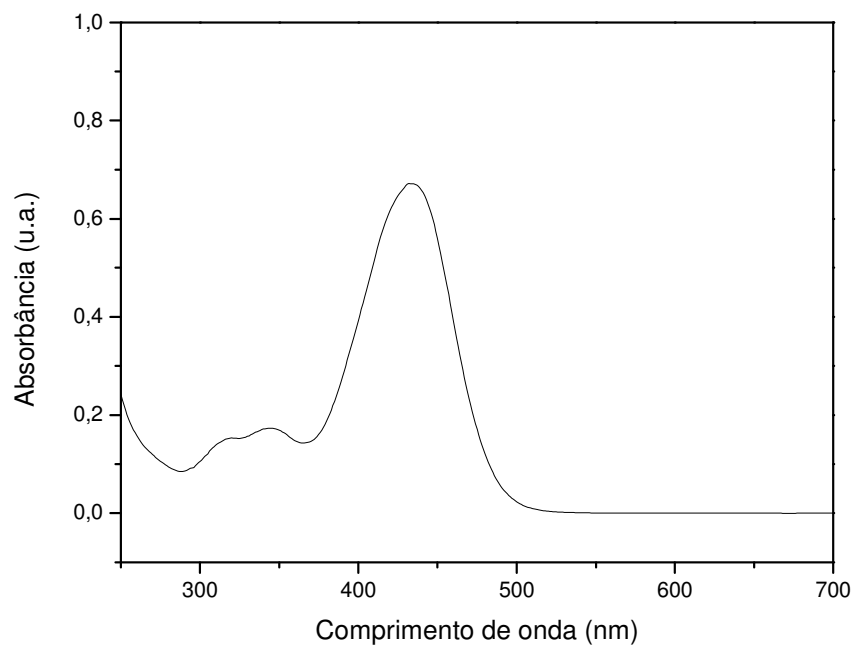


Figura 8.6.14. Espectro UV-visível de **60** (CHCl₃).

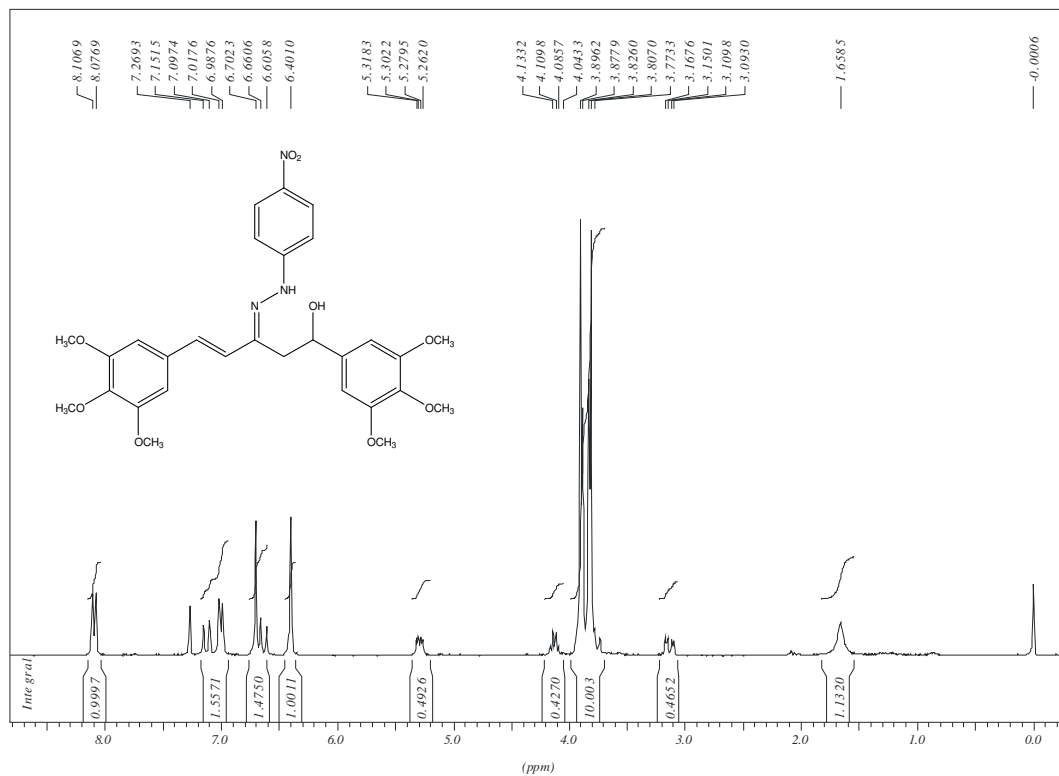


Figura 8.6.15. Espectro de RMN de ^1H de **60** (CDCl_3 , 300 MHz).

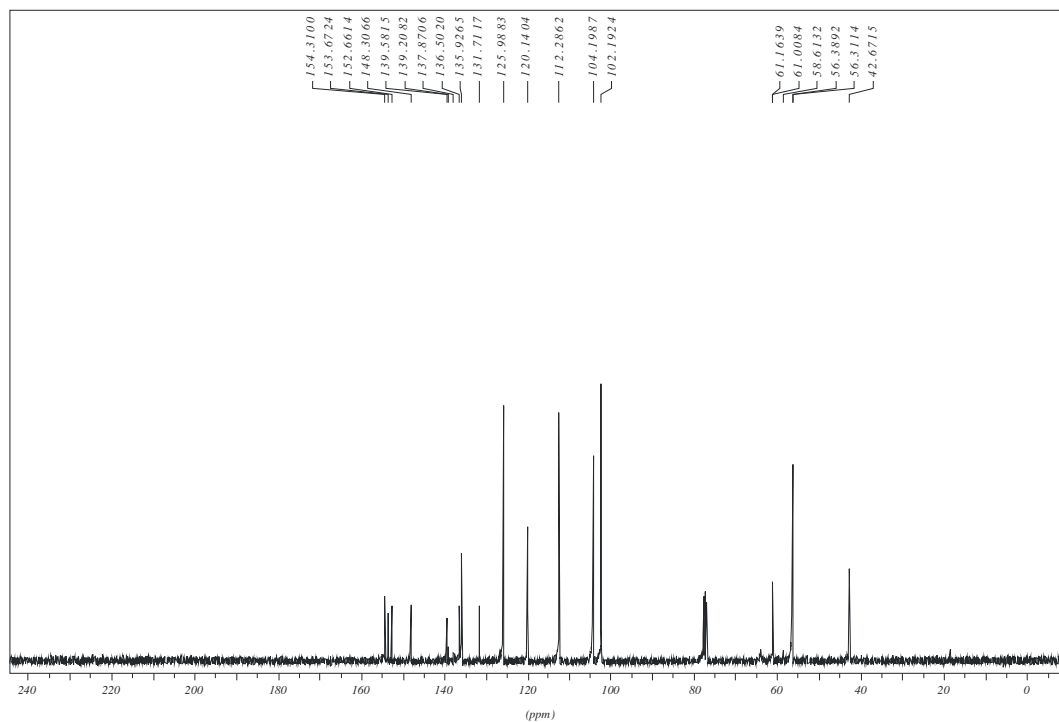


Figura 8.6.16. Espectro de RMN de ^{13}C de **60** (CDCl_3 , 75 MHz).

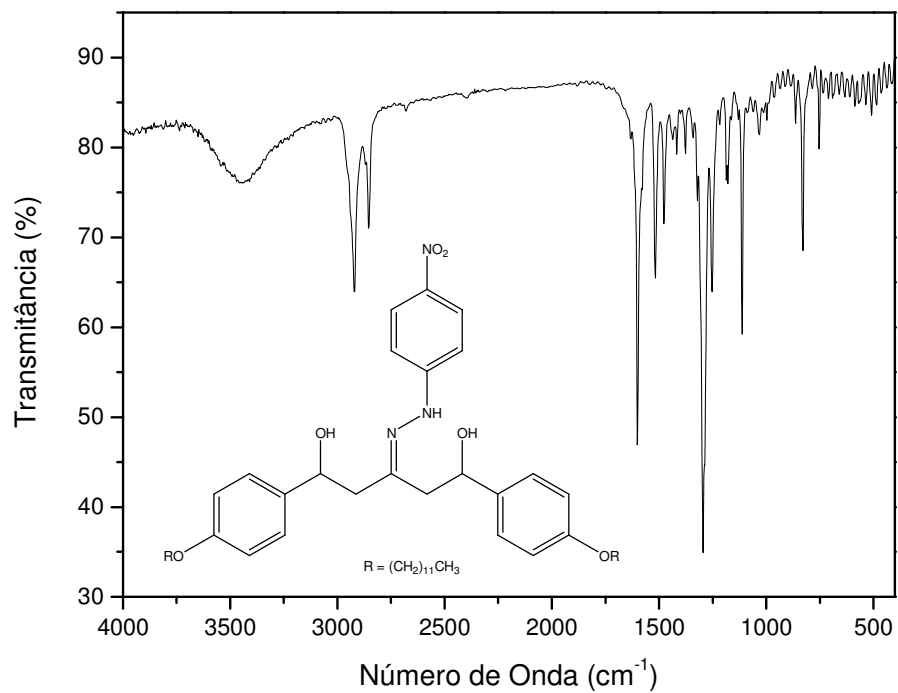


Figura 8.6.17. Espectro no Infravermelho de **61** (KBr).

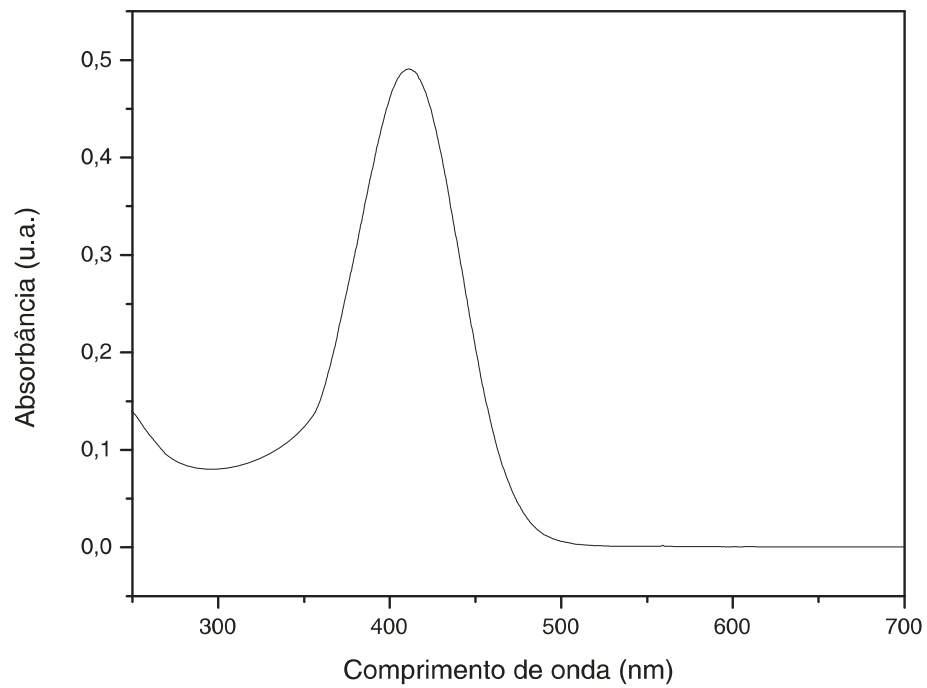


Figura 8.6.18. Espectro UV-visível de **61** (CHCl₃).

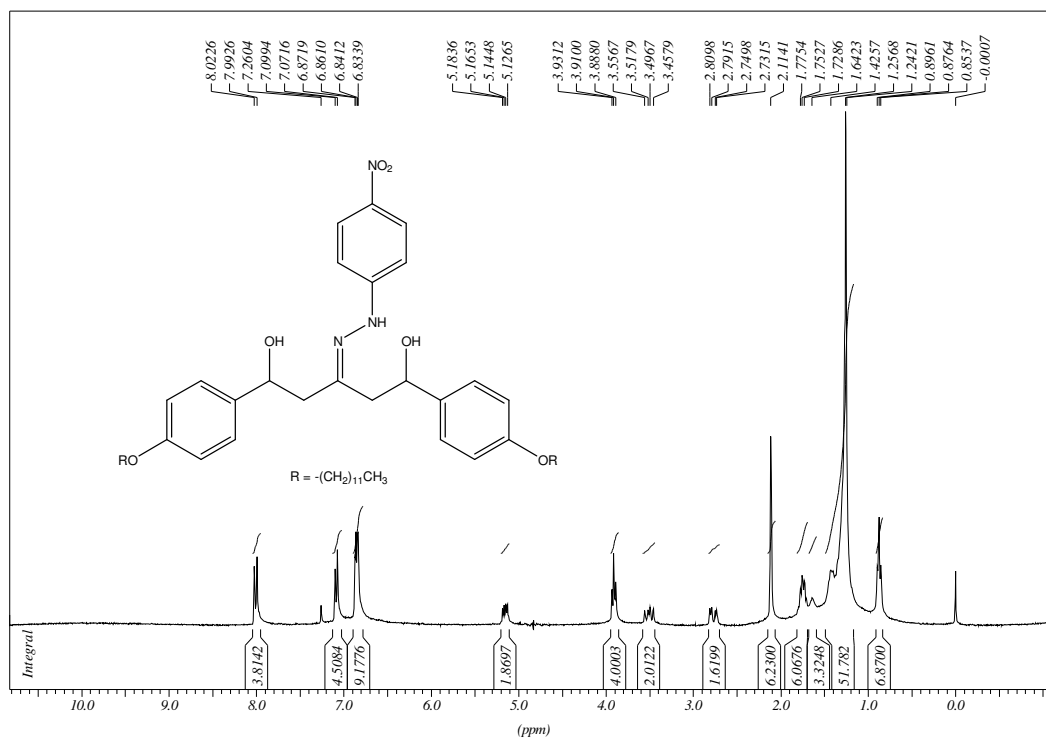


Figura 8.6.19. Espectro de RMN de ^1H de **61** (CDCl_3 , 300 MHz).

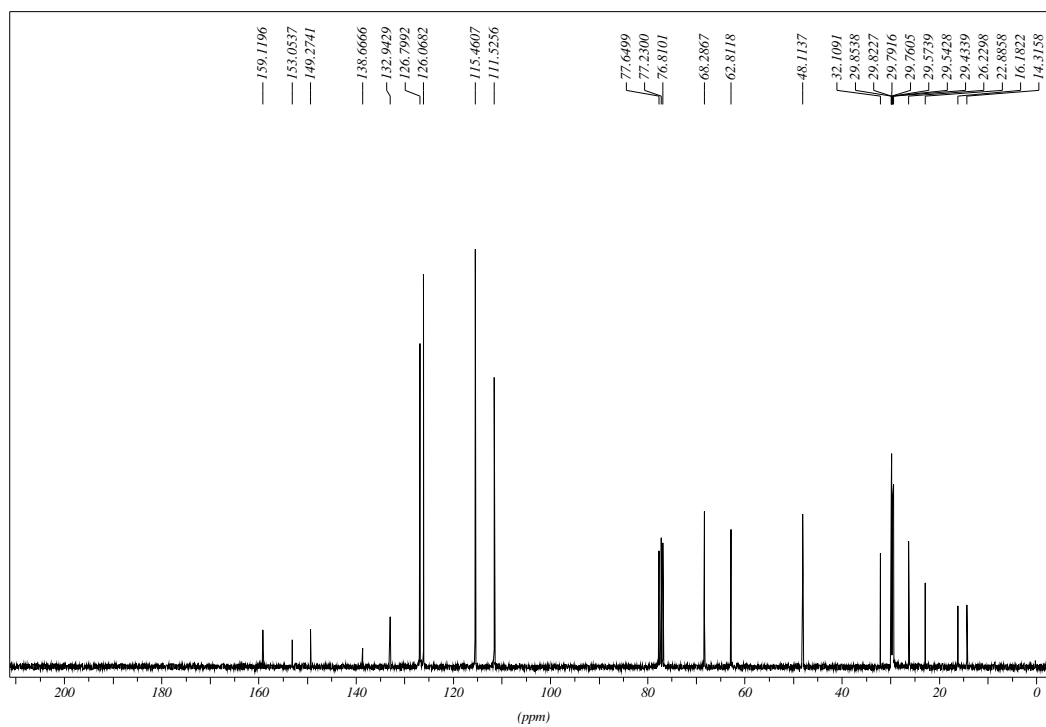


Figura 8.6.20. Espectro de RMN de ^{13}C de **61** (CDCl_3 , 75 MHz).