



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

INSTITUTO DE QUÍMICA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

NÍVEL DE DOUTORADO



LYVIA OLARTE DE MOURA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
ANTIBACTERIANA DE NOVOS COMPOSTOS
ANFIFÍLICOS OBTIDOS A PARTIR DO CARDANOL**

Campo Grande, MS, 2023



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
INSTITUTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
NÍVEL DE DOUTORADO



LYVIA OLARTE DE MOURA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
ANTIBACTERIANA DE NOVOS COMPOSTOS
ANFIFÍLICOS OBTIDOS A PARTIR DO CARDANOL**

Tese apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Doutorado em Química (área de concentração: Química Orgânica), junto ao Curso de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz

Campo Grande, MS, 2023

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por guiar meus passos ao longo dessa jornada acadêmica e por me fornecer a força e a perseverança necessárias para superar os desafios encontrados no caminho. Agradeço também a Nossa Senhora por sua intercessão e proteção durante todo o processo de escrita e defesa da tese, foi um grande amparo em momentos de dúvidas e incertezas no doutorado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Adilson Beatriz, sou imensamente grata por sua orientação dedicada, apoio e sabedoria compartilhada durante todo o processo de pesquisa. Além disso, sou grata pela sua paciência e disponibilidade em responder às minhas dúvidas e orientar-me em momentos de dificuldade. Sua orientação encorajadora e seu compromisso em me ajudar a superar obstáculos foram essenciais para minha motivação e perseverança. Agradeço também por compartilhar sua paixão pela pesquisa e inspirar em mim um amor pelo conhecimento e pela exploração científica. Não posso expressar adequadamente o quanto sou grata por ter tido a oportunidade de trabalhar sob sua orientação, durante o mestrado e o doutorado.

Minha sincera gratidão ao aluno de Iniciação Científica, Nilson Fernandes, cujo trabalho colaborativo e entusiasmo contribuíram significativamente para os resultados alcançados nesta tese. Sua dedicação e interesse pela ciência foram uma fonte de inspiração. Agradeço por seu comprometimento e interesse em participar deste projeto, trazendo novas perspectivas, contribuições valiosas e claro, muitas risadas. Muito obrigada por tudo, por me ouvir, por me auxiliar, por me socorrer e principalmente por compartilhar de momentos únicos, bons e ruins.

Aos meus pais, Sonia Moura e Márcio Moura, agradeço por acreditarem em mim desde o início e por sempre me encorajarem a perseguir meus sonhos. Seu amor incondicional e seu apoio emocional me deram forças nos momentos de desafio e dúvida. Minha gratidão por vocês é infinita. Sou abençoada por ter um pai e uma mãe tão maravilhosos e sei que não teria alcançado essa conquista sem o amor e o apoio de vocês. Obrigada por serem meus maiores apoiadores e por tudo que fizeram por mim.

Ao meu marido, Pedro Henrique Franco, quero agradecer por estar ao meu lado durante todos os momentos desafiadores e exigentes dessa jornada. Seu apoio

inabalável, paciência e compreensão foram um verdadeiro sustento para mim. Além disso, sou grata pela sua presença constante, mesmo quando eu estava sobrecarregada e estressada. Sua capacidade de me ouvir, me acalmar e me lembrar do meu potencial foi um verdadeiro presente. Obrigada por ser meu melhor amigo, meu maior apoiador e por tornar cada etapa desta jornada acadêmica significativa e gratificante. Sou verdadeiramente abençoada por ter você ao meu lado.

Agradeço aos meus colegas de Laboratório - SINTMOL, que não mencionarei nomes, pois durante esse tempo várias pessoas foram entrando e deixando o LP4, mas saibam que todas deixaram algo bom em mim. Vocês foram mais do que colegas de pesquisa, tornaram-se amigos e uma fonte de apoio emocional ao longo dessa jornada acadêmica. Agradeço por todas as risadas compartilhadas, os momentos de descontração e a companhia encorajadora durante as longas horas de trabalho no laboratório.

A minha família, em especial minha irmã Luana Moura, minha vó Vivia Moura e minha madrinha Zita Maria, que sempre acreditaram em mim e me motivaram a buscar meus sonhos.

Aos membros da banca examinadora por dedicarem seu tempo e conhecimento para avaliar este trabalho. Suas sugestões, críticas construtivas e contribuições com certeza enriquecerão o resultado final desta tese.

A todos os profissionais e professores do Instituto de Química, seus ensinamentos, suporte e recursos foram fundamentais para minha formação como pesquisadora.

À Dra. Ingrid e ao mestrando Danrley por se disponibilizarem a realizar os testes biológicos.

À FUNDECT pela bolsa concedida.

À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e o Instituto de Quím (INQUI) pelo apoio logístico e financeiro.

A todos que não foram mencionados especificamente, mas que contribuíram de alguma forma para o sucesso desta tese, meu sincero agradecimento. Cada gesto de apoio, palavra gentil e encorajadora fez a diferença em minha jornada.

1

RESUMO

Moura,L.O. SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA DE NOVOS COMPOSTOS ANFIFÍLICOS OBTIDOS A PARTIR DO CARDANOL [tese]. Campo Grande: Instituto de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2023.

O cardanol é um lipídeo fenólico não-isoprenoide com origem no líquido da casca da castanha de caju (LCC), obtido através de destilação. Devido à sua ampla disponibilidade e baixo custo, o cardanol desempenha um papel crucial como matéria-prima na síntese de novos compostos de interesse biológico e/ou tecnológico. Nesse contexto, dado o enfoque na utilização de fontes renováveis e biodegradáveis, bem como a abundância do LCC no Brasil e a variedade de derivados do cardanol com aplicações diversificadas, esta pesquisa se concentrou na síntese de novos compostos anfífilicos a partir do cardanol. Esses compostos pertencem às categorias de enaminonas, cromonas e flavonoides, e foram avaliados quanto à sua atividade antibacteriana. As enaminonas são compostos orgânicos intermediários essenciais na síntese de análogos heterocíclicos e substâncias bioativas. Cromonas são heterociclos oxigenados com anéis γ -pirona; derivados de cromonas e flavonoides, também presentes em flavonas e isoflavonas, possuem diversas atividades farmacológicas. Chalconas, caracterizadas por cetonas α,β -insaturadas ligadas a anéis aromáticos, exibem variadas propriedades biológicas, como atividades antimalárica, antimetabólica, anti-inflamatória, antiviral, antibacteriana, antileishmania e fungicida. Este estudo teve como meta sintetizar e caracterizar enaminonas, cromonas e chalconas a partir do cardanol, com o propósito de investigar suas capacidades antibacterianas. A estratégia sintética adotada começou com a preparação da (*orto*-hidróxi-4-pentadecil)acetofenona a partir do cardanol, seguida por diversas derivatizações para produzir cromonas, enaminonas e chalconas. Como resultado, foram obtidos: um novo composto cromônico, sete enaminonas inéditas e sete chalconas, incluindo um intermediário inédito de chalcona. Todos os compostos sintetizados foram testados contra bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, e Gram-positivas, como *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*. Cinco compostos demonstraram eficácia promissora contra *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*.

Palavra-chave: cardanol; LCC; chalcona; cromona; enaminona.

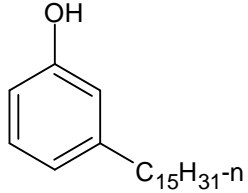
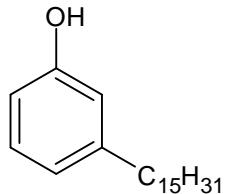
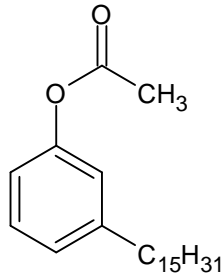
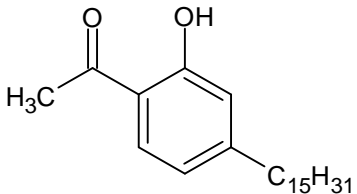
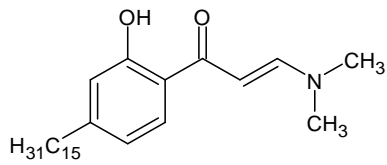
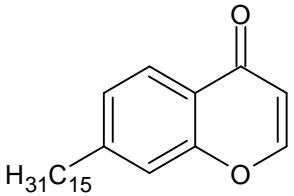
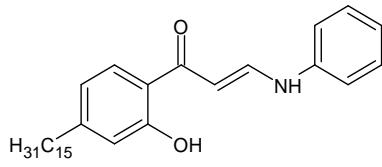
ABSTRACT

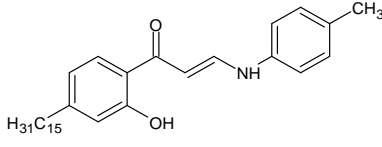
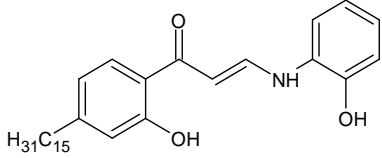
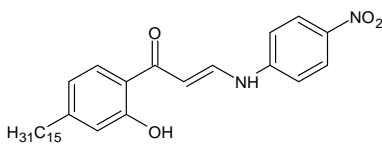
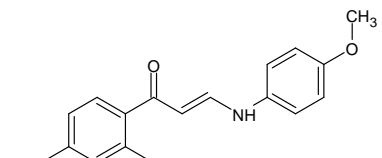
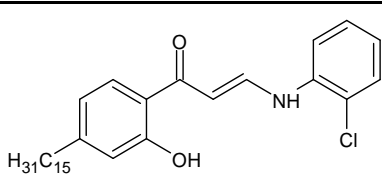
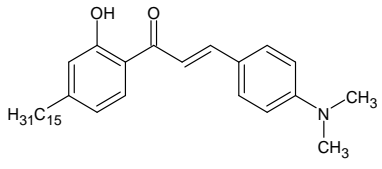
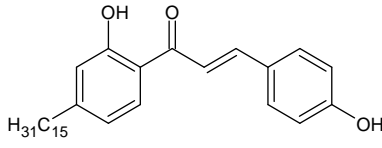
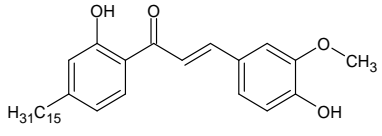
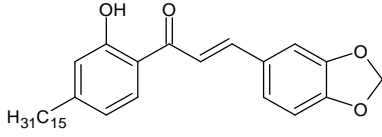
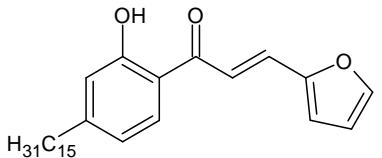
Moura, L.O. SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIBACTERIAL EVALUATION OF NEW AMPHIPHIC COMPOUNDS OBTAINED FROM CARDANOL [thesis]. Campo Grande: Institute of Chemistry, Federal University of Mato Grosso do Sul; 2023.

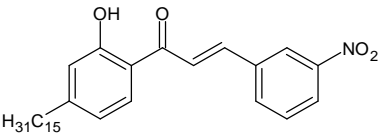
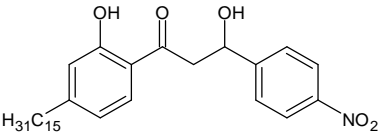
Cardanol is a non-isoprenoid phenolic lipid derived from the liquid of cashew nutshell cashew nut shell liquid (CNSL) via distillation. Cardanol is an important starting material in the synthesis of novel compounds of biological and/or technical interest, due to its wide availability and inexpensive cost. Given the emphasis on using renewable and biodegradable materials, as well as the abundance of LCC in Brazil and the range of cardanol derivatives with varied applications, this study concentrated on synthesizing novel lipophilic molecules from cardanol. These chemicals, which fall into the categories of enaminones, chromones, and flavonoids, were tested for biological activity. Enaminones are important organic intermediate chemicals used in the synthesis of heterocyclic analogs and bioactive molecules. Chromones are oxygenated heterocycles with -pyrone rings; chromone and flavonoid derivatives, which are also found in flavones and isoflavones, have a variety of pharmacological actions. Chalcones, which are made up of unsaturated ketones connected to aromatic rings, have a wide range of biological applications, including antimalarial, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, antileishmanial, and fungicidal activities. The goal of this study was to synthesize and analyze lipophilic heterocycles derived from cardanol in order to examine their antibacterial properties. The synthetic method employed began with the synthesis of (ortho-hydroxy-4-pentadecyl) acetophenone from cardanol, followed by a series of derivatizations yielding chromones, enaminones, and chalcones. As a result, 1 new chromonic compound, 7 unique enaminones, and 7 chalcones, including 1 novel chalcone intermediate, were produced. Gram-negative bacteria such as *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* were tested, as well as Gram-positive bacteria such as *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. Five compounds showed promising antibacterial activity against *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli*.

Keywords: cardanol; CNSL; enaminones; chalcone; chromones.

LISTA DE SUBSTÂNCIAS

Número	Nome	Estrutura
1	cardanóis (mistura)	
2	cardanol saturado	
3	acetato de 3-pentadecil benzeno	
4	(o-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona	
5	enaminona do cardanol	
6	cromona do cardanol	
7.1	Anilina enaminona	

7.2	<i>p</i> -toluidina enaminona	
7.3	<i>o</i> -hidróxi enaminona	
7.4	<i>p</i> -nitro enaminona	
7.5	<i>p</i> -metóxi enaminona	
7.6	<i>o</i> -cloro enaminona	
8.1	<i>p</i> -dimetil-amino chalcona	
8.2	<i>p</i> -hidróxi chalcona	
8.3	vanilina chalcona	
8.4	piperonal chalcona	
8.5	furfural chalcona	

8.6	<i>m</i> -nitro chalcona	 <p>The structure shows a chalcone derivative. On the left, a benzene ring is substituted with a hydroxyl group (OH) at the 3-position and a methyl group (H₃₁C₁₅) at the 4-position. This ring is connected via a carbonyl group (C=O) to a trans-alkene. The other end of the alkene is connected to a benzene ring substituted with a nitro group (NO₂) at the 4-position.</p>
8.7	intermediário da <i>p</i> -nitro chalcona	 <p>The structure shows a chalcone derivative. On the left, a benzene ring is substituted with a hydroxyl group (OH) at the 3-position and a methyl group (H₃₁C₁₅) at the 4-position. This ring is connected via a carbonyl group (C=O) to a 1-phenylethanol moiety. The phenyl ring of this moiety is substituted with a nitro group (NO₂) at the 4-position.</p>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Lipídeos fenólicos presente no LCC bruto.	21
Figura 2. Estrutura fundamental das chalconas.	22
Figura 3. Estrutura química da chalcona e do flavonoide.....	23
Figura 4. Configuração e conformação da chalcona.	23
Figura 5. Estrutura básica da cromona.	26
Figura 6. Bases de heteroarilcromonas.....	27
Figura 7. Exemplos de compostos à base de cromona que foram ou que são usados como agentes farmacêuticos.....	29
Figura 8. Síntese de cromonas a partir de (orto-hidróxi) acetofenona.	30
Figura 9. Grupo enaminocarbonil.	31
Figura 10. Formas tautoméricas das enaminonas,	31
Figura 11. Conformações das enaminonas.....	32
Figura 12. Fotografia de uma amostra do LCC técnico, lado esquerdo e o cardanol hidrogenado, lado direito.	40
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H do cardanol hidrogenado.....	41
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H referente ao cardanol acetilado.	42
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H do produto da reação de Fries.	44
Figura 16. Espectro de RMN de ¹ H da enaminona.	47
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H da cromona	48
Figura 18. Imagem do espectro de RMN de ¹ H da anilina enaminona.....	51
Figura 19. Ligação de hidrogênio intramolecular da (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona, que dificulta reações com a hidroxila.	55
Figura 20. Produto de adição aldólicas, intermediário formado na reação para formar chalconas, usando aldeídos aromáticos substituídos por grupo nitro.	56
Figura 21. Reação para transformação para flavonoides.....	57
Figura 22. Gráfico mostrando os resultados de atividade antibacteriana dos compostos em relação a bactéria <i>E. faecalis</i>	58

Figura 23. Gráfico mostrando os resultados de atividade antibacteriana dos compostos em relação a bactéria <i>S. aureus</i>	59
Figura 24. Gráfico mostrando os resultados de atividade antibacteriana dos compostos em relação a bactéria <i>K. pneumoniae</i>	59
Figura 25. Gráfico mostrando os resultados de atividade antibacteriana dos compostos em relação a bactéria <i>K. pneumoniae</i>	60

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo de descarboxilação do ácido anacárdico.	21
Esquema 2. Rota Sintética - formação da (orto-metóxi-4-pentadecil) acetofenona a partir do cardanol	39
Esquema 3. Mecanismo de reação de rearranjo de Fries.	45
Esquema 4. Reação de via Vilsmeier-Haack, modificada por Föhlich.....	46
Esquema 5. Mecanismo da reação para formação de enaminona.	49
Esquema 6. Mecanismo da reação da formação da cromona	50
Esquema 7. Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt	53
Esquema 8. Reação de condensação aldólica e aldeídos empregados	54
Esquema 9. Reação de retro-Friedel-Crafts.....	55
Esquema 10. Reação de Hidrogenação.....	66
Esquema 11. Reação de Acetilação	66
Esquema 12. Rearranjo de Fries.....	67
Esquema 13. Reação da Enaminona.....	68
Esquema 14. Reação de cromona.	68
Esquema 15. Reação de cromona com aminas aromáticas	69
Esquema 16. Síntese das chalconas	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados da reação entre enaminona e anilina, em diversas condições experimentais.	51
Tabela 2. Resultados da reação entre enaminona e diferentes aminas aromáticas.	52
Tabela 3. Valores de deslocamentos químicos, expressos em ppm, para a mistura de cardanóis.....	82
Tabela 4. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para cardanol hidrogenado	87
Tabela 5. Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para o acetato de 3-pentadecil benzeno	89
Tabela 6. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona	92
Tabela 7. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para enaminona do cardanol	95
Tabela 8. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para cromona do cardanol	98
Tabela 9. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para anilina enaminona... ..	101
Tabela 10. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para p-toluidina enaminona	104
Tabela 11. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para o-metóxi-enaminona	107
Tabela 12. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para p-nitro enaminona.	110
Tabela 13. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para o-hidróxi enaminona	113
Tabela 14. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para o-cloro enaminona	116
Tabela 15. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a 4-dimetilamino chalcona	119
Tabela 16. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a 4-hidroxi-chalcona	122
Tabela 17. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a vanilina chalcona.....	125

Tabela 18. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a piperonal chalcona	129
Tabela 19. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a furfural chalcona	133
Tabela 20. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para 3-nitro chalcona	137
Tabela 21. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para o intermediário da 4-nitro chalcona	140

LISTA DE ESPECTRO

Espectro 1. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis	80
Espectro 2. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis	81
Espectro 3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cardanol saturado	85
Espectro 4. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cardanol saturado.....	86
Espectro 5. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do acetato de 3-pentadecil benzeno.	88
Espectro 6. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da (orto-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona.....	90
Espectro 7. Espectro de RMN de ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona.....	91
Espectro 8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da enaminona do cardanol.	93
Espectro 9. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da enaminona do cardanol.	94
Espectro 10. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da cromona do cardanol. .	96
Espectro 11. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da cromona do cardanol...	97
Espectro 12. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da anilina enaminona.....	99
Espectro 13. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da anilina enaminona	100
Espectro 14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da p-toluidina enaminona.	102
Espectro 15. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da p-toluidina enaminona.	103
Espectro 16. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da o-metóxi-enaminona. .	105
Espectro 17. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da o-metóxi-enaminona... .	106
Espectro 18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da p-nitro enaminona.....	108
Espectro 19. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da p-nitro enaminona.....	109
Espectro 20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da o-hidróxi enaminona. .	111
Espectro 21. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da o-hidróxi enaminona... .	112
Espectro 22. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da o-cloro enaminona	114

Espectro 23. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da o-cloro enaminona.....	115
Espectro 24. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-dimetilamino chalcona.	117
Espectro 25. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 4-dimetilamino chalcona.	118
Espectro 26. Espectro de RMN de ^1H (75 MHz, CDCl_3) da 4-hidroxi-chalcona.	120
Espectro 27. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 4-hidroxi-chalcona.	121
Espectro 28. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da vanilina chalcona	123
Espectro 29. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da vanilina chalcona.	124
Espectro 30. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da piperonal chalcona....	127
Espectro 31. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da piperonal chalcona. ...	128
Espectro 32. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da furfural chalcona.	131
Espectro 33. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da furfural chalcona.....	132
Espectro 34. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 3-nitro chalcona	135
Espectro 35. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 3-nitro chalcona.....	136
Espectro 36. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do intermediário da 4-nitro chalcona.....	138
Espectro 37. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do intermediário da 4-nitro chalcona.....	139

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C: grau Celsius

µg: micrograma

µM: micromolar

δ: deslocamento químico

Ar: aromático

CCDA: cromatografia em camada delgada analítica

CDCl₃: clorofórmio deuterado

CIM: concentração inibitória mínima

d: duplete

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

g: grama (medida de massa)

h: horas

Hz: hertz

IC₅₀: concentração inibitória

J: constante de acoplamento

LCC: líquido da casca da castanha do caju

m: multiplete

mg: miligrama (10⁻³g)

mL: mililitros

OMS: organização mundial da saúde

ppm: partes por milhão

R_f: índice de retenção

RMN de ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13

RMN de ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio

s: simpleto

sl: simpleto largo

t: tripleto

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Cardanol a partir do líquido da casca da castanha do caju (LCC)	20
1.2 Chalconas e Flavonoides	22
1.3 Cromonas	26
1.4 Enaminonas	30
1.4.1 Síntese de Enaminonas	32
1.4.2 Aplicações Sintéticas	33
1.5 Importância da busca de novos antibióticos	34
2 OBJETIVOS	37
2.1 Geral	37
2.2 Específicos	37
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
3.1 Isolamento do cardanol a partir do LCC e obtenção do material de partida	39
3.2 Síntese da (<i>orto</i> -hidróxi-4-pentadecil) acetofenona	41
3.3 Síntese da enaminona a partir da (<i>orto</i> -hidróxi-4-pentadecil) acetofenona.....	46
3.4 Síntese de novas enaminonas a partir de aminas aromáticas	50
3.5 Chalconas	53
3.6 Outros flavonoides	56
3.7 Atividade biológica	57
4 CONCLUSÕES	62
5 PARTE EXPERIMENTAL.....	64
5.1 Obtenção do Cardanol	65
5.2 Reação de Hidrogenação	66
5.3 Reação de Acetilação do cardanol.....	66

5.4 Rearranjo de Fries para obtenção da acetofenona substituída.....	67
5.5 Síntese da Enaminona a partir da <i>orto</i> -hidróxi-4-pentadecil) acetofenona	68
5.6 Reação de conversão de enaminona para cromona.....	68
5.7 Síntese de enaminonas frente a aminas aromáticas	69
5.8 Chalcona.....	69
5.9 Síntese dos flavonoides a partir da chalcona.....	70
5.10 Teste biológico	71
5.10.1 Microrganismos e condições de crescimento bacteriano.....	71
5.10.2 Determinação da concentração inibitória mínima	71
6 REFERÊNCIAS.....	74
7 SEÇÃO DE ESPECTROS.....	79

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Cardanol a partir do líquido da casca da castanha do caju (LCC)

Anacardium occidentale L. (Anacarduaceae), popularmente conhecido como cajueiro, é uma planta nativa do Brasil e está concentrada nos estados do Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte e Bahia. Seu cultivo se dá principalmente no Nordeste, mas também em São Paulo e Mato Grosso do Sul e destaca-se por sua importância comercial, diversidade estrutural de metabólitos secundários (principalmente os lipídeos fenólicos) e pelas aplicações farmacológicas (PETINARI & TAARSITANO, 2002; FAMH, 2020).

O caju é constituído do pelo pseudofruto e castanha, sendo esse o fruto verdadeiro. A castanha do caju apresenta a forma de um rim e é subdividida em casca, película e amêndoa. A casca da castanha é composta pelo epicarpo, fina camada externa da casca, mesocarpo, camada alveolada, que contém um óleo escuro, viscoso e inflamável, conhecido como líquido da casca da castanha do caju (LCC). Cerca de 50% em peso do fruto é casca, 25% é o fruto propriamente dito e 25% é o LCC (SANTOS, 1999).

No cenário de produção mundial, o Brasil possui destaque na produção de castanhas de caju (TYMAN, 1991; DUTRA, 2022), conseqüentemente, a grande quantidade de LCC produzida chama a atenção da comunidade científica por ser uma rica fonte de lipídios resorcinólicos com potencial aplicação tecnológica e farmacêutica. Com isso, diversos estudos tem sido publicados com o intuito de agregar valor a esse líquido (SANTOS, 1999; RODRIGUES, 2006; JOHNSON, 1974).

Do ponto de vista químico, o LCC configura-se como uma matéria-prima versátil para uma série de transformações químicas, devido à natureza de seus constituintes lipídeos fenólicos, como a presença dos grupos funcionais anel aromático substituído por hidroxílica ou carboxila e cadeias alifáticas contendo 15 átomos de carbono e variados números de duplas ligações (PARAMSHIVAPPA *et al.*, 2001).

Dependendo do modo de extração, o LCC é classificado em dois tipos: LCC

natural ou bruto (extraído com solventes) e o LCC técnico (obtido por meio do escoamento do óleo durante a torrefação industrial acima de 300°C).

O LCC bruto é uma fonte riquíssima em lipídeos fenólicos não-isoprenoides formada por uma mistura de quatro constituintes: ácidos anacárdicos, cardóis, cardanóis e metilcardóis (Figura 1).

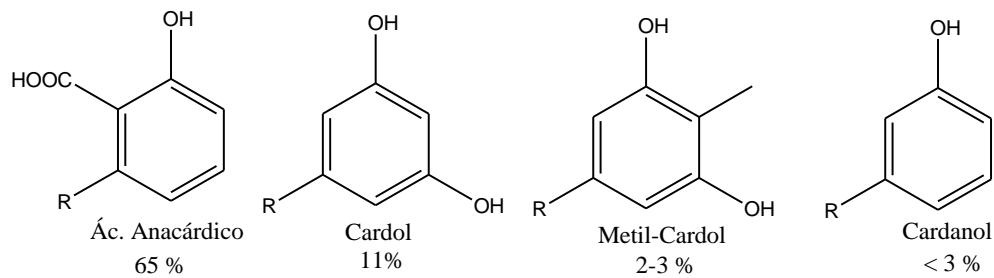
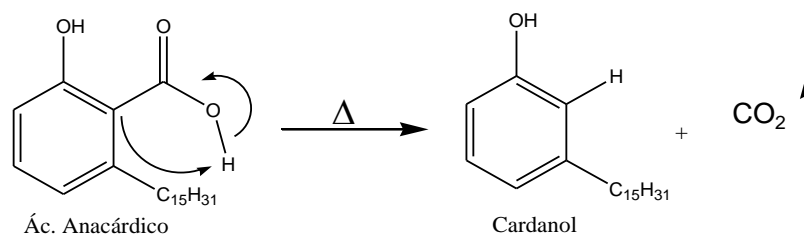


Figura 1. Lipídeos fenólicos presente no LCC bruto.

Já o LCC técnico, um subproduto da torra da castanha de caju, apresenta como principais constituintes o cardol e o cardanol, pois o ácido anacárdico, constituinte majoritário do LCC bruto, sofre descarboxilação (Esquema 1) durante o processo de -torra, se convertendo totalmente em cardanol, como mostra o esquema 1.



Esquema 1. Mecanismo de descarboxilação do ácido anacárdico.

Dentre a mistura de lipídios constituintes do LCC, cada classe de compostos está presente em misturas em que sua cadeia alquílica de 15 carbonos se diferencia apenas pelo número e posição de suas insaturações. O cardanol, por exemplo, é encontrado como uma mistura na qual há cardanóis cuja cadeia alquílica pode ser saturada (presente em 5-8 %), monoinsaturada (48-49 %), diinsaturada (16-17 %), e tri-insaturada (29-30 %). As duplas ligações apresentam estereoquímica Z, como as encontradas nos ácidos graxos insaturados. Adicionalmente, o grupo fenol

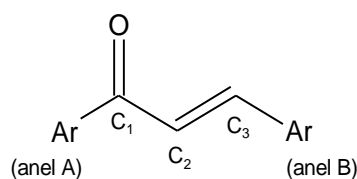
pode ser explorado em diferentes metodologias sintéticas, enquanto a presença do anel aromático permite interações π - π não encontradas nos ácidos graxos, sendo o diferencial no reconhecimento molecular pelos receptores-alvo (BALACHANDRAN et al., 2013; MUBOFU et al., 2015; NG et al., 2017; VASAPOLLO et al., 2011).

O presente estudo teve como objetivo utilizar apenas o cardanol como material de partida, pois é o principal componente do LCC técnico e encontra muitas aplicações, como na produção de resinas, tintas, estabilizantes, plastificantes e resinas de troca iônica (KUMAR *et al.*, 2002)

Levando em consideração a busca por fontes renováveis e biodegradáveis e a grande quantidade de LCC técnico produzida no Brasil, é notório vislumbrar que uma das expectativas na busca de agregar valor a esses subprodutos venha a ser uma verdadeira inovação tecnológica (MAZZETO *et al.*, 2009).

1.2 Chalconas e Flavonoides

Chalconas são moléculas de cadeia aberta que contém dois anéis aromáticos ligados entre si por um fragmento de três carbonos contendo um grupo funcional cetona α,β -insaturado. O anel ligado a carbonila é chamado de anel A e o outro ligado ao carbono β , da função olefínica, anel B (Figura 2). (ZEIGER, 2008)



Ar= anel aromático ou hetero-aromático.

Figura 2. Estrutura fundamental das chalconas.

As chalconas são compostos precursores da via de biossíntese de flavonoides, sendo encontradas na natureza, em plantas rasteiras ou arbóreas, em diferentes órgãos vegetais, sobretudo nas flores. Essas têm um importante papel na polinização das plantas, pois sua cor amarela atrai insetos e pássaros que assim, polinizam outras

plantas (ZUANAZZI, 2001). Essa pigmentação amarela justifica o nome, pois chalcos, vem do grego que significa bronze (SIMÕES, 2010).

Quimicamente, as chalconas são flavonoides de cadeia aberta. Diferentemente dos outros flavonoides, as chalconas não possuem, na sua estrutura, o anel pirânico, que é formado pela adição do oxigênio à posição C-9, do anel A e subsequente ciclização com a cadeia de três átomos de carbono formando assim o esqueleto característico dos flavonóides (Figura 3) (CESARIN; FERREIRA; BRAZ,2001).

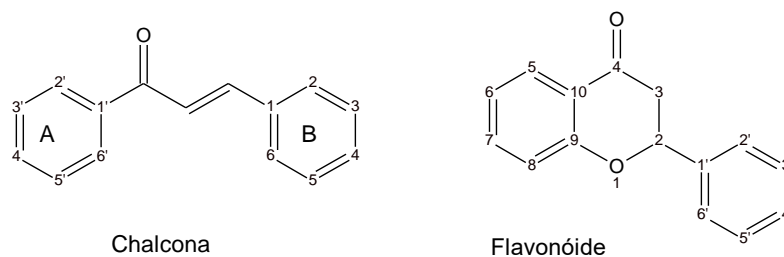


Figura 3. Estrutura química da chalcona e do flavonóide.

O sistema de numeração da chalcona é diferente daquela apresentada por outros flavonoides, sendo o anel A e o anel B numerados de 1 a 6. Chalconas estão amplamente distribuídas na natureza (frutas, legumes, especiarias, chá e produtos alimentares à base de soja) e seus derivados 2'-hidróxi desempenham um papel importante na síntese de flavonoides. (ALBUQUERQUE; SANTOS; CAVALEIRO; SILVA, 2014).

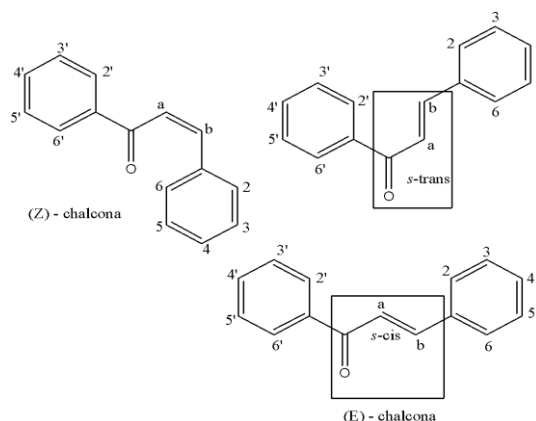
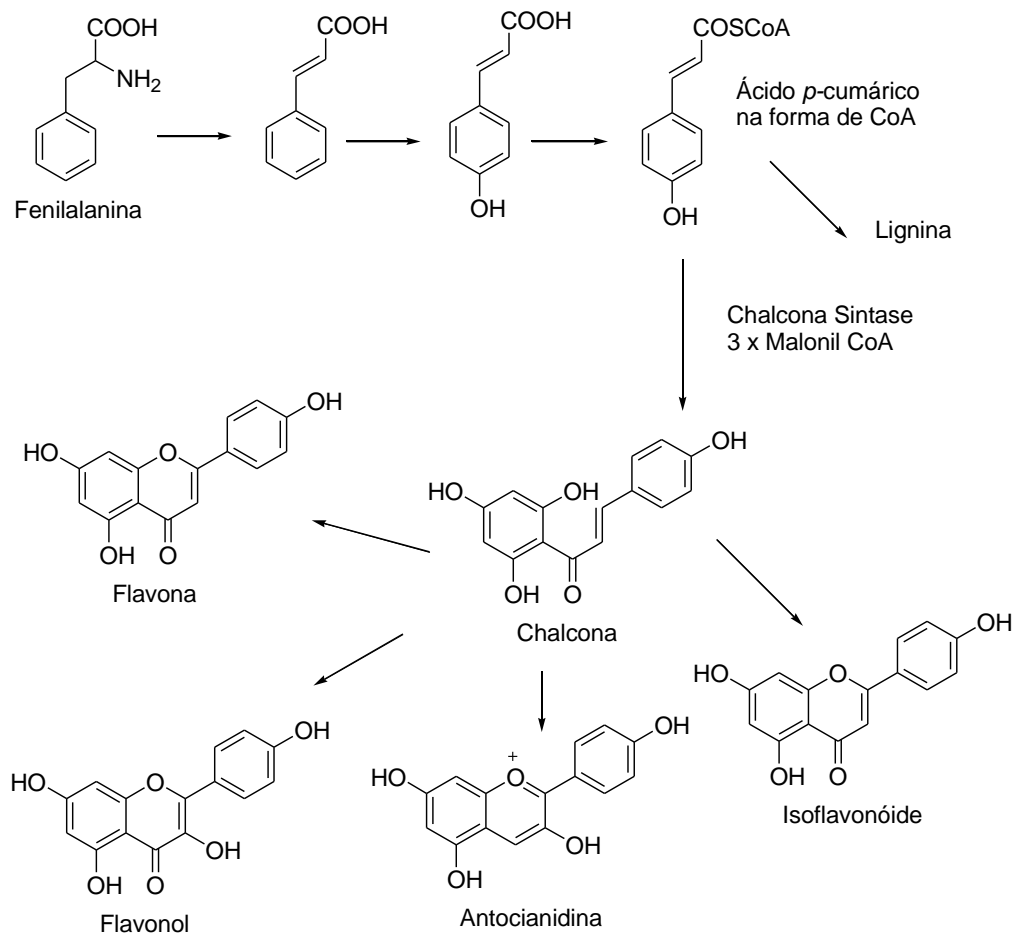


Figura 4. Configuração e conformação da chalcona.

As chalconas são objetos de investigação experimental e teórica. Essas moléculas flexíveis apresentam várias conformações, e as suas propriedades dependem da substituição dos anéis aromáticos. A dupla ligação entre os carbonos pode ocorrer na configuração (*E*) ou (*Z*), sendo a forma (*E*) a mais estável (produto termodinâmico) e, conseqüentemente, a maioria das chalconas apresentam essa configuração. A conformação *s-cis* para o sistema O=C-C=C é adotada por ser a mais estável (Figura 4).

Essas substâncias resultam de rotas biossintéticas distintas: a do ácido chiquímico e a do acetato, via ácido malônico. A fenilalanina sofre diversas modificações estruturais catalisadas por enzimas específicas até a formação do ácido *p*-cumárico na forma de coenzima A (responsável pela unidade fenilpropano do anel B). Este por sua vez, reage com três moléculas de malonil CoA (responsável pela formação do anel A), mediante participação da enzima chalcona sintase, para enfim originar o esqueleto completo das chalconas, conforme mostra o Esquema 2. (SAKUTA, 2000).



Esquema 2. Rota Biossintética da chalcona e outros flavonoides.

Os flavonoides representam um dos grupos de compostos fenólicos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem natural. Essa classe de compostos está amplamente distribuída por todo o reino vegetal, no início do século XXI já eram conhecidas mais de 4200 variedades de flavonoides (SIMÕES *et al.*, 2007).

Os flavonoides são considerados uma das famílias mais importantes de compostos polifenólicos, não só pela vasta abundância no reino vegetal, mas também pelo conjunto de atividades biológicas que lhes são atribuídas. A abundância dos flavonoides no reino vegetal está relacionada com a sua importante função biológica (BRUNETON, 1999).

São responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento das plantas, protegendo os tecidos contra os danos oxidativos, defendendo-as de agentes patogênicos como fungos, bactérias, vírus e raios ultravioletas (MANACH, 2004). Também são responsáveis pela coloração e sabor de muitos alimentos de origem vegetal como frutas, chá e vinho, e tem um papel importante no controle hormonal e na inibição enzimática (RICE-EVANS & PACKER, 2003; BUTT & SULTAN, 2009; WHEELER, 2004).

Além dessas características, muitos desses compostos possuem também importantes propriedades farmacológicas, como por exemplo: propriedades antitumoral, anti-inflamatória, antiviral, antioxidante, dentre outras (AGRAWAL, 2011; GOMES *et al.*, 2002; HEIM; TAGLIAFERRO; BOBILYA, 2002; MELLOU *et al.*, 2005; SHASHANK; ABHAY, 2013; SELVARAJ; CHOWDHURY; BHATTACHARJEE, 2013; SIMÕES *et al.*, 2007; FLAMBÓ, 2013).

1.3 Cromonas

As cromonas (4*H*-1-benzopiran-4-onas) são uma importante classe de compostos heterocíclicos oxigenados que consistem na fusão de um anel benzênico com um anel de piran-4-ona (Figura 5) (KERI *et al.*, 2014).

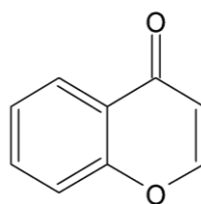


Figura 5. Estrutura básica da cromona.

Esses compostos possuem ocorrência natural onipresente na natureza, particularmente em plantas. A estrutura base das cromonas, o heterociclo contendo oxigênio com uma porção γ -pirona benzoanelada, forma o núcleo de vários flavonoides, como as flavonas (2-arilcromonas), isoflavonas (3-arilcromonas) e flavonois (3-hidróxi-2-arilcromonas) (Figura 6) (SILVA *et al.*, 2016).

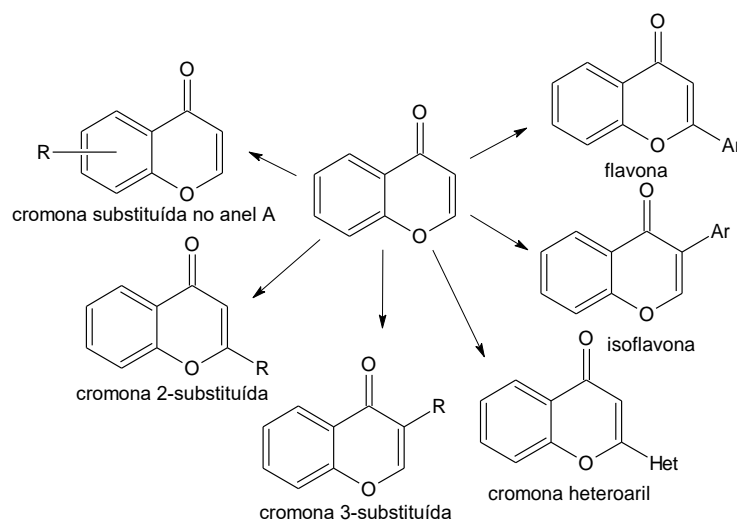


Figura 6. Bases de heteroarilcromonas.

A palavra cromona é derivada da palavra grega “chroma”, que significa “cor”, o que ressalta que muitos derivados de cromonas podem apresentar uma diversidade de cores (GASPAR *et al.*, 2014).

Essa classe de heterocíclicos são objetos de grande interesse na área da Química, principalmente a medicinal, devido a sua estrutura privilegiada. Por isso, o isolamento e caracterização estrutural de novos derivados, o desenvolvimento de métodos de síntese e avaliação das suas propriedades biológicas, têm sido objetos de estudo por parte de vários grupos de pesquisa (GASPAR *et al.*, 2014).

Os derivados de cromonas são abundantes na natureza e exibem uma ampla gama de atividade farmacológica como antibacteriana, antifúngica, anticancerígena, antioxidante, anti-HIV, antiúlcera, são também imunostimuladores, biocidas, cicatrizantes, e algumas possuem até atividade anti-inflamatória e imunostimulante. (JOVANOVIC *et al.*, 1994; GRINDLAY *et al.*, 1986; MARTENS *et al.*, 2005; KURODA *et al.*, 2009; ZHOU *et al.*, 2010; PARMER *et al.*, 1987; AMIRA *et al.*, 2007; RUHS *et al.*, 2008; MAHO *et al.*, 2010; GABOR *et al.*, 1986; PIERRE *et al.*, 2006)

Muitas cromonas também são fotoativas e podem ser usadas facilmente em várias reações fotoinduzidas proporcionando diversos compostos heterocíclicos. Além

disso, elas demonstraram possuir propriedades antimutagênicas (BORGES *et al.*, 1995) (FOLTINOVA *et al.*, 2000).

Vários fármacos comercialmente disponíveis têm o núcleo da cromona em sua estrutura central, por exemplo, cromolyn ou cromoglicato (ácido cromoglicico) é usado como estabilizador de mastócitos na rinite alérgica, asma e conjuntivite alérgica. O Nedocromil (Alocril) é usado para prevenir falta de ar e outros problemas respiratórios causados pela asma, enquanto a Apigenina (4,5,7-tri-hidróxilflavona) é usada como um potente inibidor do citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Já o Diosmin utilizado no tratamento de doenças venosas, ou seja, insuficiência venosa crônica (IVC) e doença hemorroidária (HD), em hemorroidas agudas ou crônicas. O Flavoxato (2-(1-piperidil)etil 3-metil-4-oxo-2-fenilcromeno-8-carboxilato) é um anticolinérgico com efeitos antimuscarínicos. Além disso, por volta da década de 1950, a quelina foi usada como relaxante do músculo liso no tratamento da angina pectoris e da asma. (Figura 7)

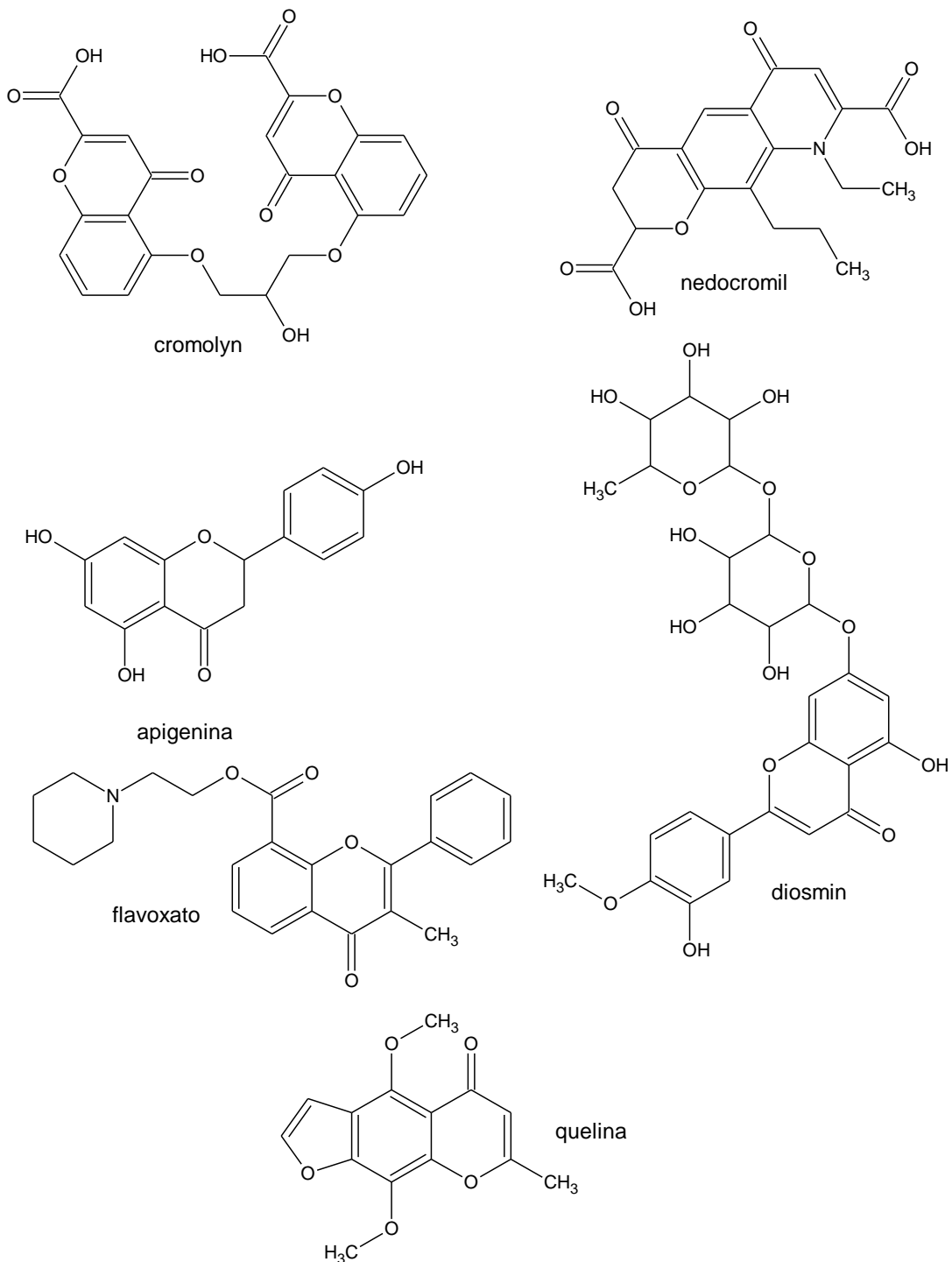


Figura 7. Exemplos de compostos à base de cromona que foram ou que são usados como agentes farmacêuticos

Dessa forma, fica evidente que o núcleo cromona constitui uma estrutura privilegiada, a qual pode ser utilizada como estrutura base para a preparação de derivados com vasta diversidade estrutural e potenciais atividades biológicas.

Os objetivos principais da síntese de cromonas são para o desenvolvimento de compostos bioativos mais diversificados (KERI *et al.*, 2014). Normalmente, a síntese de cromonas pode ser obtida utilizando materiais de partida que não possuem anéis pirânicos em sua estrutura, como por exemplo fenóis *o*-substituídos. No entanto, outros substratos como (*orto*-hidróxi) acetofenonas e aldeídos salicílicos têm sido bastante utilizados. (GASPAR *et al.*, 2014)

As rotas clássicas para a síntese de cromonas a partir de cetonas aromáticas compreendem três métodos: a) síntese via condensação de Claisen (condensação clássica de Claisen, reação de rearranjo via Baker-Venkatamaram e reação de Kostanecki-Robinson); b) síntese via sais de benzopirílio; c) síntese via reação de Vilsmeier-Haack) (Figura 8) (GASPAR *et al.*, 2014).

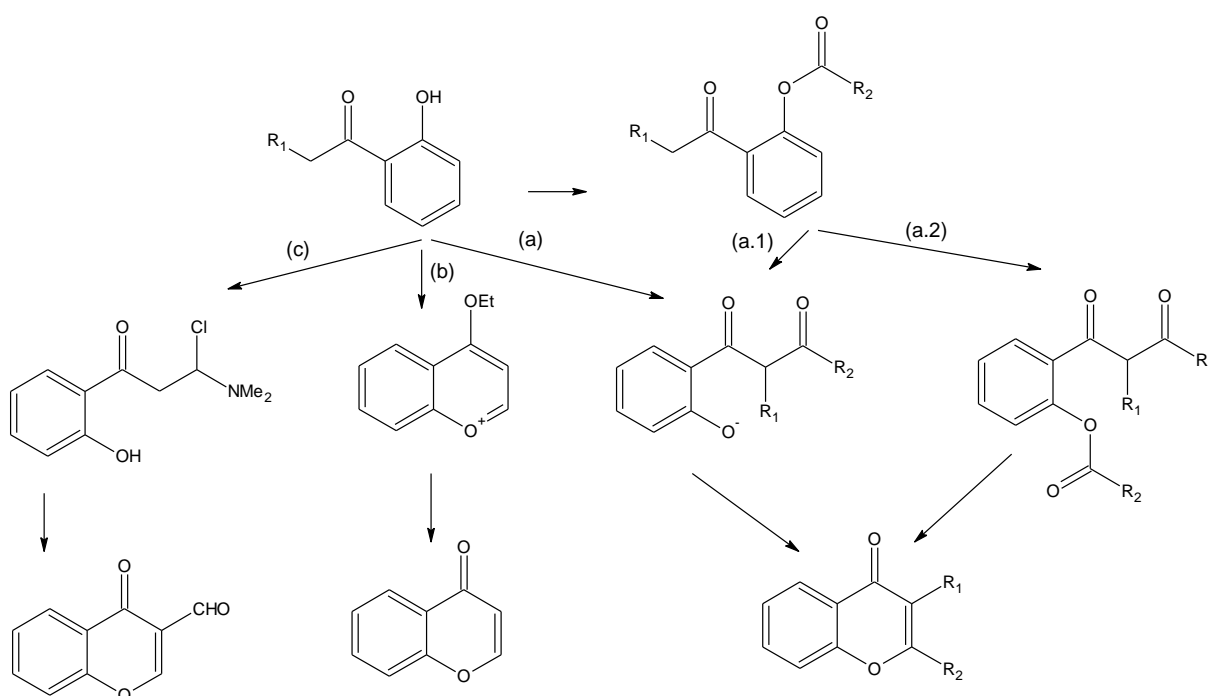


Figura 8. Síntese de cromonas a partir de (*orto*-hidróxi) acetofenona.

1.4 Enaminonas

O termo enaminona é usado para indicar qualquer composto contendo o sistema conjugado N-C=C-C=O.

A química do grupo enaminocarbonil é potencialmente uma área de abrangência considerável visto que estão presentes três sítios disponíveis para ataque nucleofílico (a, c e e) e dois sítios para ataque eletrofílico (b e d) (Figura 9) (KASCHERE *et al.*, 2004).

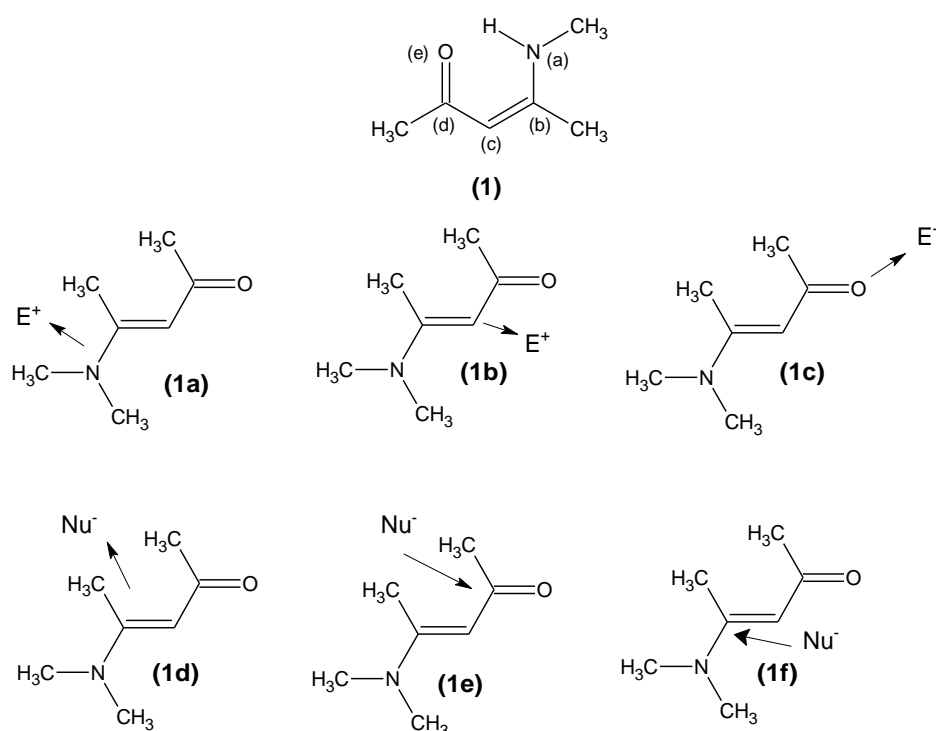


Figura 9. Grupo enaminocarbonil.

Os representantes mais comuns dessa classe são as β -enaminona cetonas (amidas vínicas), os β -enamino ésteres (uretanas ou carbamatos vinílogos) e outras estruturas análogas. (FERRAZ *et al.*, 2007).

As β -enaminonas podem assumir três formas tautoméricas: enol-imina, ceto-imina e ceto-enamina (Figura 10).

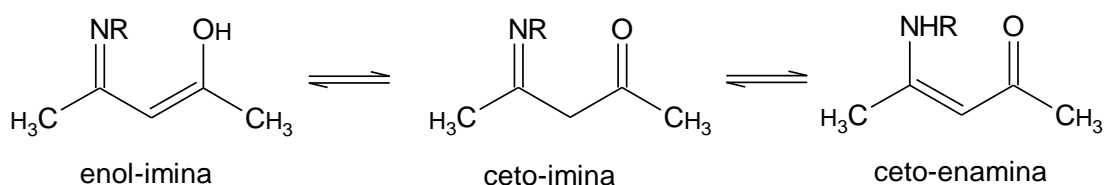


Figura 10. Formas tautoméricas das enaminonas,

O tautomerismo imino-enamina pode favorecer o equilíbrio conformacional e as enaminonas podem adotar quatro formas isoméricas, e a predominância e a interconversão entre elas dependem de diversos fatores estruturais (Figura 10).

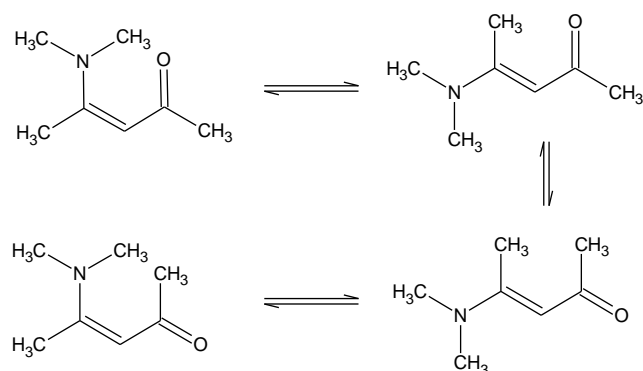


Figura 11. Conformações das enaminonas.

O isômero *s-cis* pode ser estabilizado por ligação de hidrogênio intramolecular. A isomeria conformacional também é observada para o grupo amino, cuja restrição rotacional se intensifica proporcionalmente ao grau de conjugação no sistema enaminona (FERRAZ *et al.*, 2004).

As enaminonas com grupos amino primários ou secundários podem existir nas formas *Z* e *E*. Se houver pelo menos um átomo de hidrogênio no nitrogênio, então o isômero *Z* contém uma ligação de hidrogênio intramolecular. O isômero *E* (sem essa ligação de hidrogênio intramolecular), contendo dois substituintes diferentes no nitrogênio, pode existir como um par de isômeros de estabilidade limitada como consequência do caráter de ligação dupla parcial do Ligação C-N. A conjugação do sistema facilita a interconversão entre as formas *Z* e *E*. (NEGRI *et al.*, 2004).

1.4.1 Síntese de Enaminonas

As preparações de enaminonas mais usualmente empregadas são: condensação, adição, acilação de enaminas e abertura de heterociclos. No entanto, destaca-se que a síntese de β -enaminonas mais utilizada é via condensação direta de β -dicarbonílicos com aminas, em refluxo com solventes e remoção azeotrópica da água.

A Condensação de compostos β -dicarbonílicos com aminas, como já mencionado, é o método mais comum para obtenção de β -enaminonas, e será a utilizada neste trabalho. Uma metodologia comumente empregada para a condensação de aminas com compostos 1,3-dicarbonílicos envolve refluxo em benzeno ou tolueno com emprego de agentes secantes, como peneira molecular e ainda catalisadores ácidos como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Além disso, enaminonas também têm sido preparadas na ausência de solvente, pela simples mistura dos reagentes ou em suporte sólido ou em tubo selado. (FERREIRA E PEREIRA, 2004).

1.4.2 Aplicações Sintéticas

A busca por novas metodologias cada vez mais eficientes de síntese de enaminonas está atrelada com a diversidade de reações em que estes compostos podem ser empregados, principalmente a síntese de heterocíclicos dos mais variados tipos, visto que um grande número de fármacos e agroquímicos biologicamente ativos possuem heterocíclicos em suas estruturas.

Calle e colaboradores (2006) sintetizaram sililpirazóis a partir de β -enaminonas sililadas, que foram obtidas por clivagem redutiva de sililmetilisoxazóis. Já Stanovnik e Svete (2004) descreveram a síntese de pirazóis a partir de enaminonas derivadas de cânfora.

A preparação de 1,2,3-triazóis foi relatada por Melo e colaboradores (2004) utilizando a 5,7-dinitro-3-diazo-isatina e mesilazida como compostos de transferência do grupo diazo para enaminonas. Por meio da reação de ciclização de enaminonas com cloretos de acróila, foram obtidos derivados de piridinonas.

Si e colaboradores (2005) preparam quinolínicos a partir de enaminonas via reação de adição de aminas, enquanto Levchenko (2012) descreveu uma rota para a síntese de 3-cianocromonas a partir da condensação de 3-(2-hidróxifenil)-3-oxopropionitrila, obtidas de enaminonas. Já Rafique (2012) relatou o sucesso da síntese de 3-Se/S-4H-cromen-4-onas com bons a excelentes rendimentos, usando 2-

hidróxifenil enaminonas e meios equivalentes de vários dicalcogenetos diorganil inodoros (S/Se) na presença de glicerol e KIO_3 como catalisador em condições isentas de solventes.

1.5 Importância da busca de novos antibióticos

A resistência bacteriana global está se tornando um problema de saúde pública crescente, sendo citada para quase todos os antimicrobianos disponíveis. Diante disso é importante que a indústria farmacêutica e as companhias de biotecnologia busquem responder à ameaça da resistência antibiótica com esforços renovados na descoberta de novos agentes antibacterianos.

Estratégias em curto prazo estão focadas na bioprospecção de novos agentes antibacterianos específicos e, à longo prazo, no uso de técnicas de sequenciamento genômico microbial, direcionado para a descoberta de novos agentes ativos contra alvos bacterianos pré-determinados (BAX; MULLAN; VERHOEF, 2000).

Bactérias patogênicas como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* despontam como contaminantes comuns na indústria de cosméticos e instalações hospitalares. Tais microrganismos apresentam cepas resistentes aos antimicrobianos usuais, tornando a sua ocorrência uma ameaça potencial à saúde (DANTAS, 2010).

A resistência bacteriana pode ser considerada um fenômeno biológico natural que ocorre como resposta da bactéria frente ao amplo uso de antibióticos e sua presença no meio ambiente (WANNMACHER, 2004; FURTADO, 2019).

Existem dois tipos de resistência bacteriana, a natural e a adquirida. A resistência adquirida decorre do desenvolvimento de novos mecanismos de defesa frente à exposição contínua aos fármacos antibacterianos.

Até o século XX a resistência bacteriana ocorria predominantemente em ambientes hospitalares. Atualmente, ela está associada a diversos ambientes e, inclusive, pode atingir indivíduos saudáveis. Por estas razões, a Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou como uma das três grandes ameaças à saúde humana neste século (BOUCHER, 2009; LINDESAY-NETO, 2019).

Diante desses fatos, evidencia-se a necessidade do lançamento de novos fármacos e novas classes de antibacterianos, tanto para infecções adquiridas em hospitais quanto na comunidade, visto que o fenômeno da resistência impõe sérias restrições às opções disponíveis para o tratamento clínico de muitas infecções bacterianas (BRITO e CORDEIRO, 2012; TRONCOSO, 2020).

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

O objetivo principal desta tese foi realizar a síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de novos compostos de chalconas, flavonoides e enaminonas derivados de uma fonte renovável, o cardanol.

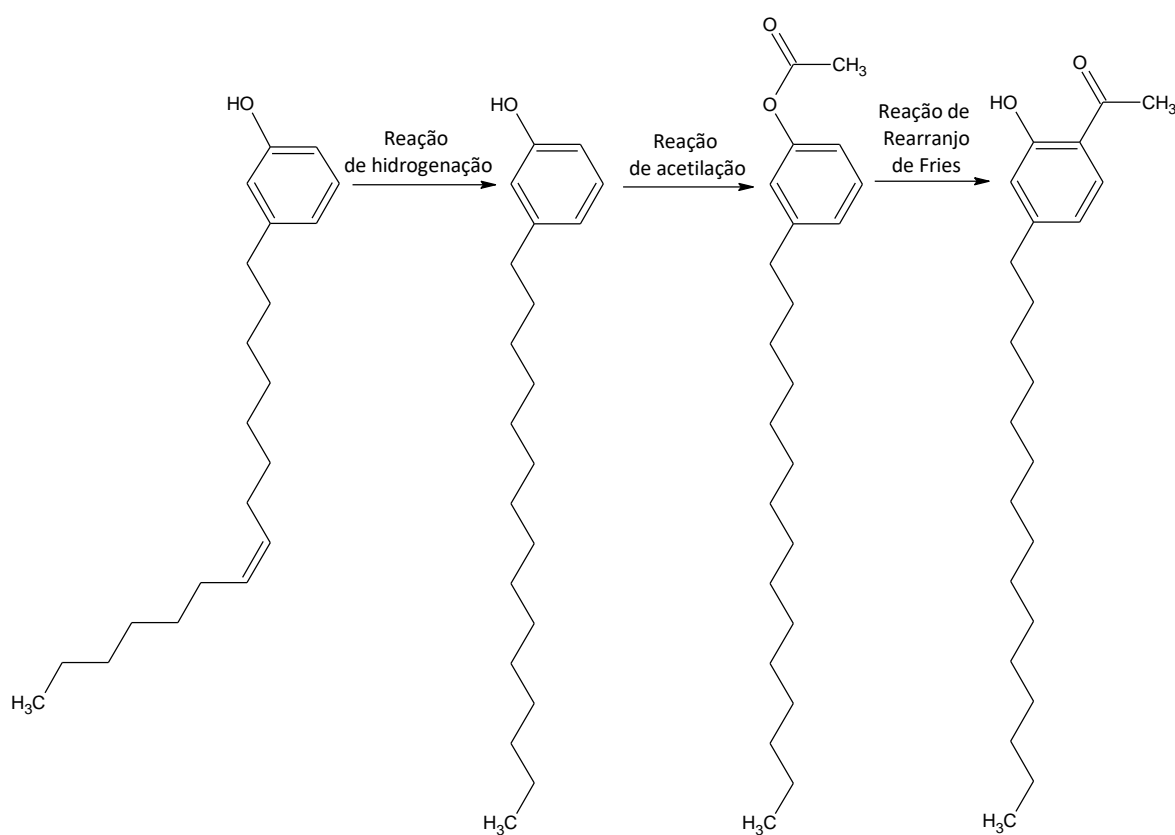
2.2 Específicos

- Produzir o cardanol com cadeia lateral saturada;
- Preparar (*orto*-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona a partir do cardanol e utilizar este intermediário como precursor de novos compostos lipofílicos;
- Sintetizar enaminonas, cromonas, chalconas e flavonoides;
- Realizar a caracterização dos compostos sintetizados por meio de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C ;
- Realizar avaliação da atividade antibacteriana com frente às bactérias ram-negativas: *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* e Gram-positivas: *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus* dos compostos produzidos neste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram sintetizados novos compostos pertencentes às classes de enaminonas, cromonas e flavonoides. Nota-se que a obtenção desses compostos requer a preparação da (*o*-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona (4). Portanto, um plano de síntese foi desenvolvido a partir do cardanol (1), um lipídio fenólico extraído do líquido da casca da castanha de caju (LCC) (ver Esquema 2).



Esquema 2. Rota Sintética - formação da (*orto*-metóxi-4-pentadecil) acetofenona a partir do cardanol

3.1 Isolamento do cardanol a partir do LCC e obtenção do material de partida

O isolamento da mistura de cardanóis (1) foi obtido a partir do LCC técnico fornecido pela Indústria Kardol Ltda. Para a purificação eficiente do cardanol a partir do LCC técnico, realizou-se procedimento descrito por Beatriz e colaboradores (2016)

e assim, a partir de uma destilação à pressão reduzida, de um líquido viscoso escuro, obteve-se um líquido amarelo.

O líquido amarelo foi caracterizado por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , Espectros 1 e 2, página 78 e 79. Os sinais de δ observados estão descritos na tabela e foram comparados aos dados publicados da literatura (FRANÇA, 2007).

Com a obtenção da mistura de cardanóis (1), realizou-se a reação de hidrogenação, utilizando como catalisador o paládio suportado em carbono, seguindo a metodologia descrita por Beatriz e colaboradores. O produto final foi recristalizado, obtendo-se um composto sólido branco (Figura 12).



Figura 12. Fotografia de uma amostra do LCC técnico, lado esquerdo e o cardanol hidrogenado, lado direito.

A caracterização do produto obtido foi realizada por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . No RMN de ^1H do produto da hidrogenação observa-se o desaparecimento de sinais entre 2,83 – 6,00 ppm, (Figura 13) em relação ao espectro da mistura de cardanóis, aos quais correspondiam aos hidrogênios olefínicos e alílicos, comprovando assim a hidrogenação completa.

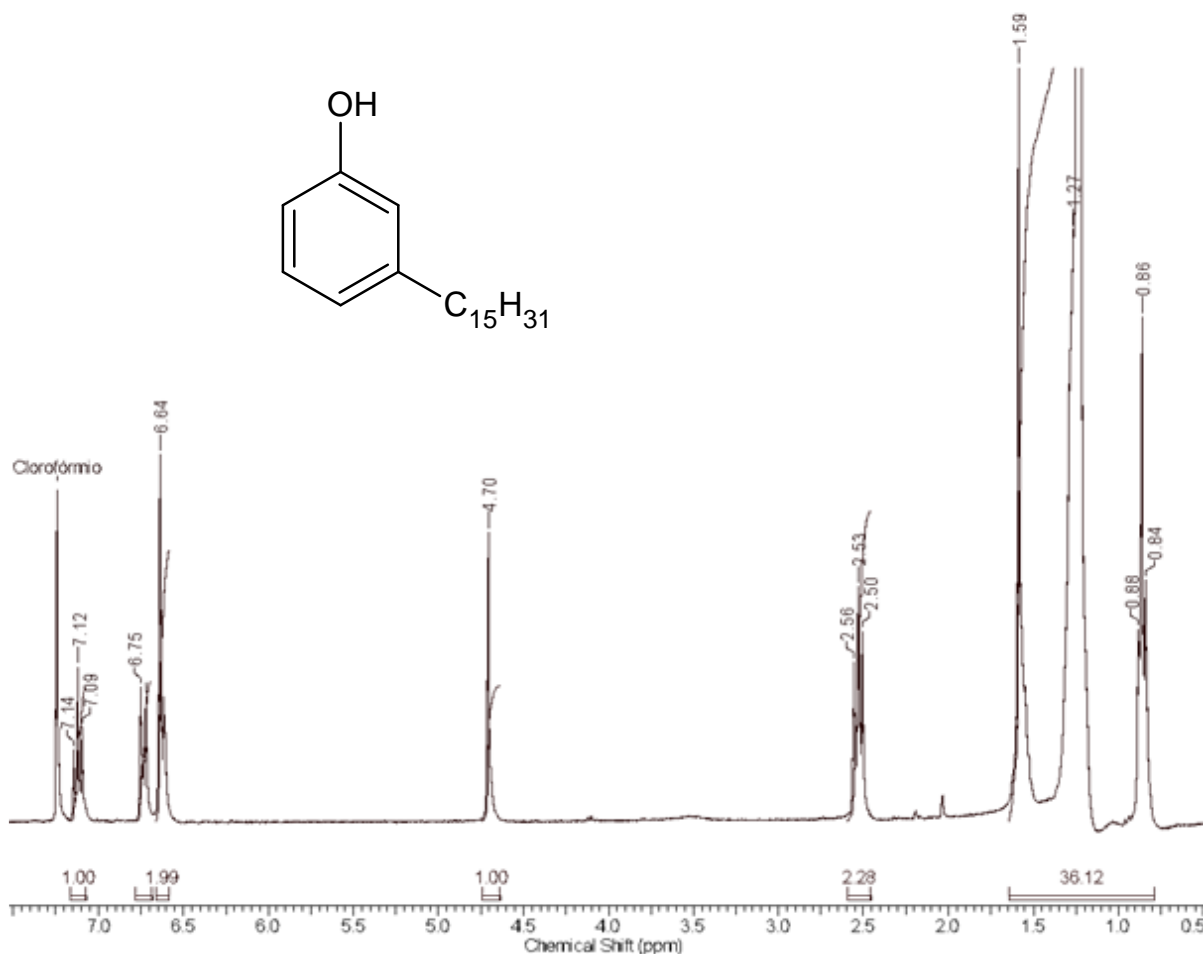


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H do cardanol hidrogenado.

Os demais deslocamentos químicos podem ser observados nos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C apresentados na seção de espectro, **espectros 3 e 4**, páginas 83 e 84 e descritos na Tabela 5.

3.2 Síntese da (*orto*-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona

A partir do cardanol hidrogenado (2), a próxima etapa consistiu em realizar a síntese da (*orto*-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona (4), via reação de Rearranjo de Fries, uma vez que essa rota demonstrou ser eficaz, trazendo bons rendimentos em pouco tempo de reação.

De acordo com Moura (2015) a rota sintética para obtenção satisfatória desse composto é via rearranjo de Fries, visto que a rota a partir da acilação de Friedel-

Crafts do 1-metóxi-3-pentadecil-benzeno, seguida de condensação aldólica mostrou-se problemática, uma vez que a reação forneceu uma mistura de regioisômeros de difícil separação por métodos usuais de cromatografia.

Assim, inicialmente, o cardanol saturado foi acetilado pelo tratamento com anidrido acético e acetato de sódio, conforme descrito por Paiva *et al.* (2011), por 12 horas. A reação foi vertida em um béquer de 500 mL e pouco a pouco adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio em agitação constante até a formação de espuma cessar. Este procedimento foi realizado para retirar o anidrido acético ainda restante na reação. A estrutura do composto foi confirmada por meio de análises de seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C .

O espectro de RMN de ^1H (Figura 14) revela o êxito da reação de acetilação do cardanol pela presença de um simpleto em 2,28 ppm, correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo acetila. Além disso, a ausência do sinal relacionado ao hidrogênio da hidroxila fenólica, que anteriormente aparecia em 4,70 ppm no espectro anterior, reforça essa observação.

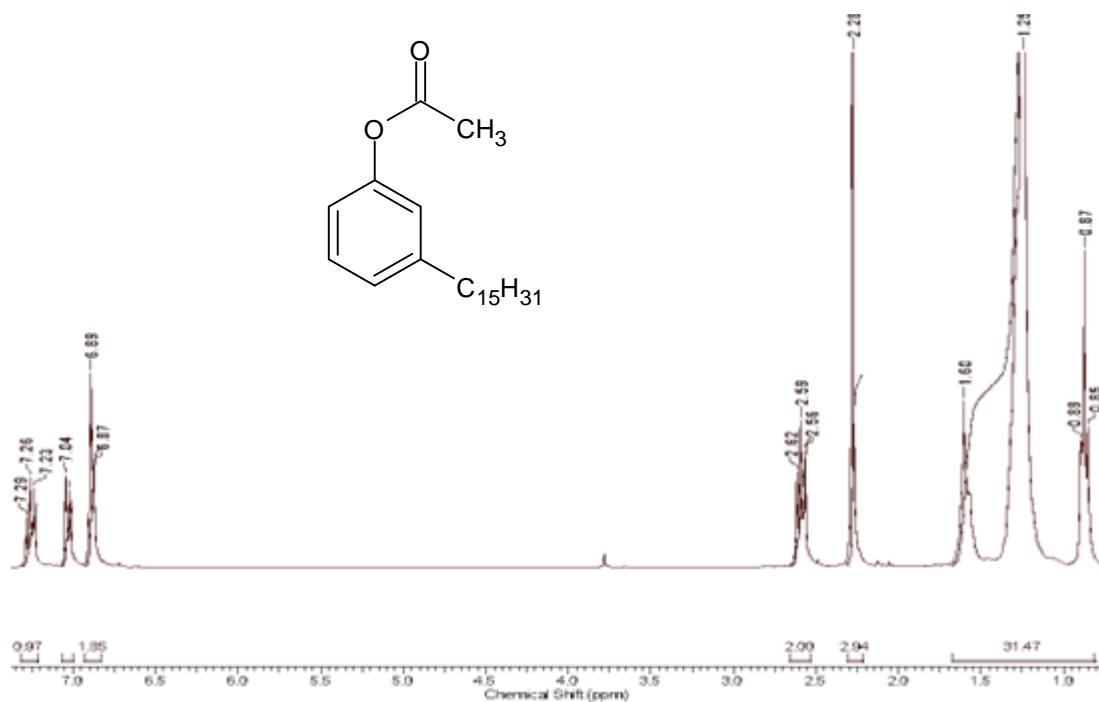


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H referente ao cardanol acetilado.

Já o espectro de carbono-13 comprova a presença do grupo acetila, com o deslocamento da carbonila em 169,58 ppm (C=O) e da metila em 21,14 ppm (CH₃). (Espectro 6, página X) Os demais deslocamentos químicos podem ser observados nos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C apresentados na seção de espectro, espectro 5 e 6, descritos na Tabela 6, página 86-87.

Para a obtenção da (*orto*-hidroxi-4-pentadecil)acetofenona (4) reagiu-se o cardanol acetilado (3) com cloreto de alumínio via Rearranjo de Fries em chapa de aquecimento à 135 °C por 15 minutos.

Após isolar o produto por cromatografia em coluna de gel de sílica, os espectros de RMN de ¹H foram analisados, confirmando a formação exclusiva da (*orto*-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona, ou seja, não houve a formação dos isômeros *-para e -meta*.

Ao analisar o espectro de RMN de ¹H (Figura 15) observamos um singleto em 12,34 ppm referente ao hidrogênio do fenol, que, por fazer uma ligação de hidrogênio intramolecular, apresenta um deslocamento químico muito alto e os sinais na região aromática apresentam deslocamentos químicos e multiplicidades diferentes do composto anterior.

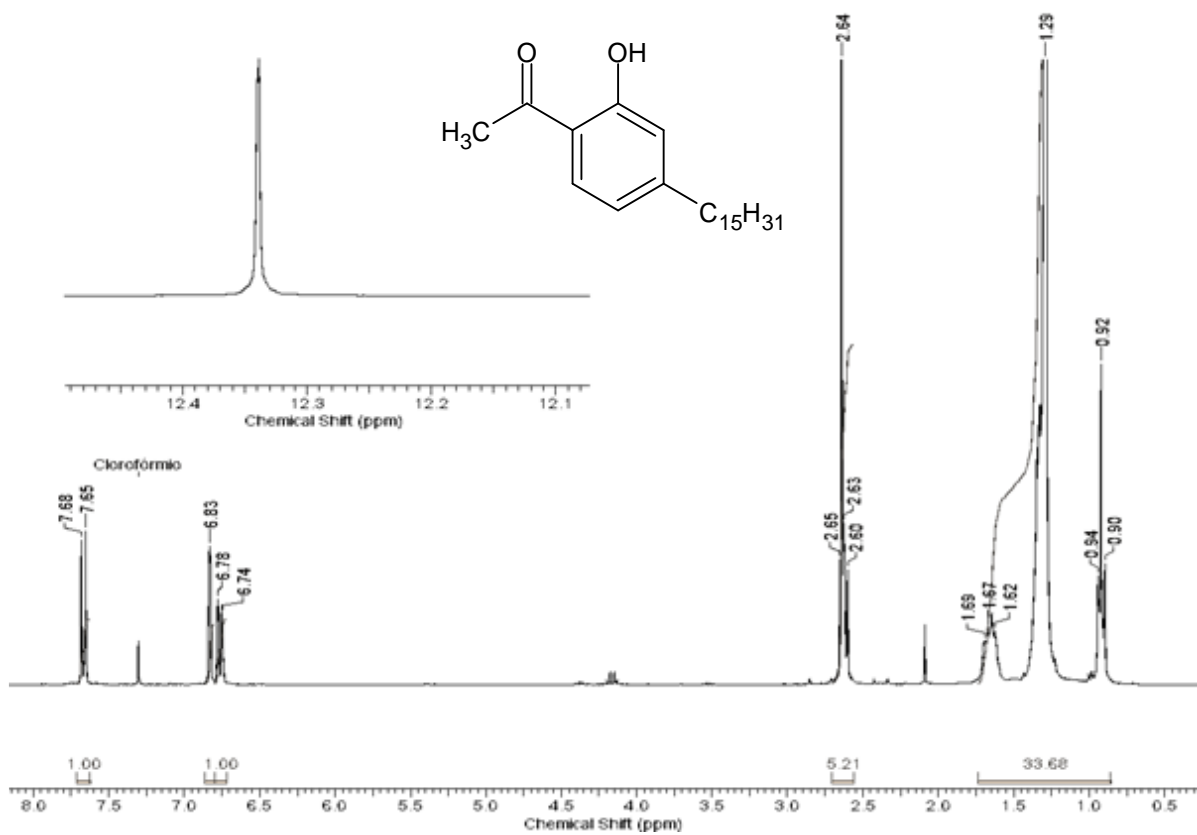


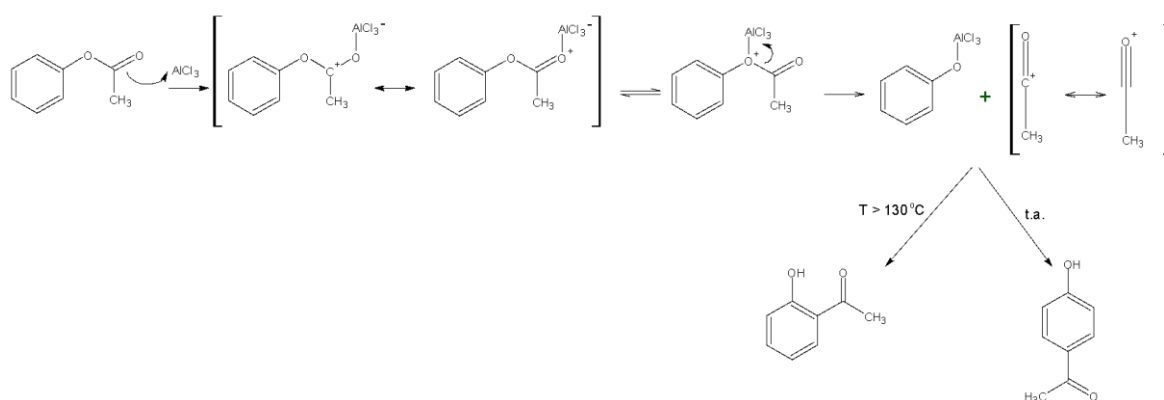
Figura 15. Espectro de RMN de ¹H do produto da reação de Fries.

Assim, podemos afirmar que este composto é apenas um isômero e que este trata-se do *orto*-substituído, devido ao deslocamento do OH que sofre influência da ligação de hidrogênio, ou seja, a hidroxila está *orto* ao grupo acil, pelo desaparecimento do tripleto em 7,26 ppm, pelo sinal em 2,64 ppm, o qual apresenta-se como um singleto com alta intensidade, referente aos hidrogênios metílicos do grupo acil, e temos também sobreposto um tripleto referente aos hidrogênios benzílicos. Por não apresentar um tripleto em 2,29 ppm podemos dizer que este composto não apresenta substituição *-para*. Além do singleto em 6,83 ppm que garante que a acilação não ocorreu na outra posição *orto*.(Figura 15)

Vale ressaltar que o rearranjo de Fries é um processo no qual um éster fenólico é convertido em uma hidroxiacetofenona por meio da catálise de ácidos de Lewis. Neste estudo, empregou-se o cloreto de alumínio anidro, que demonstrou seletividade *-orto* e *-para*, uma vez que o local de acilação pode ser modulado por controle de

temperatura. O uso de temperaturas elevadas favorece a formação exclusiva do regioisômero -orto.

Atualmente, um mecanismo definitivo para a reação de rearranjo de Fries ainda não foi determinado, mas um mecanismo amplamente aceito envolve um intermediário carbocatiônico (Esquema 3).



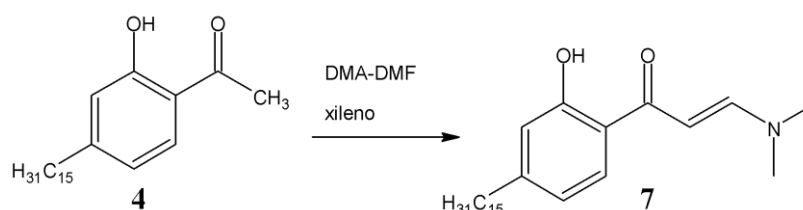
Esquema 3. Mecanismo de reação de rearranjo de Fries.

Na primeira etapa da reação, um ácido de Lewis, por exemplo, cloreto de alumínio coordena o átomo de oxigênio carbonílico do grupo acila. Este átomo de oxigênio é mais rico em elétrons do que o átomo de oxigênio fenólico e é a base de Lewis preferida. Essa interação polariza a ligação entre o resíduo acila e o átomo de oxigênio fenólico e o grupo cloreto de alumínio se reorganiza no átomo de oxigênio fenólico. Isso gera um carbocátion de acílio livre que reage em uma substituição eletrofílica aromática clássica com o anel aromático. O próton extraído é liberado como ácido clorídrico onde o cloro é derivado do cloreto de alumínio. A orientação da reação de substituição é dependente da temperatura. Uma baixa temperatura de reação favorece a substituição *para* e, com altas temperaturas, o produto *orto* prevalece. Isso pode ser racionalizado como exibindo controle clássico de reação termodinâmica versus cinética, pois o produto *orto* pode formar um complexo bidentado mais estável com o alumínio (Esquema 3).

Destaca-se que foi realizada também reação de rearranjo de Fries utilizando pó de zinco como catalisador, segundo Paul (2004). No entanto, nenhum produto foi formado, conforme visualizado nas CCDA de acompanhamento da reação.

3.3 Síntese da enaminona a partir da (orto-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona

Para a síntese desse importante intermediário foi utilizado a reação de Vilsmeier-Haack, modificada por Föhlich. Assim, baseando-se no artigo de Levchenko (2012) reagiu-se a acetofenona sintetizada nessa pesquisa com DMF–DMA solubilizados em xileno. A reação (Esquema 4) foi submetida a um ambiente inerte em argônio, agitada com barra magnética e aquecida em refluxo por 24 horas.



Esquema 4. Reação de via Vilsmeier-Haack, modificada por Föhlich

Após o período mencionado, procedeu-se a uma nova cromatografia em coluna, na qual se observou que todo o material de partida havia sido consumido e produtos haviam sido gerados. A solução foi concentrada por rotaevaporação para remover o solvente xileno, e posteriormente submetida à cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando um sistema eluente composto por hexano e acetato de etila (8:2), visando à purificação.

Após a etapa de purificação, ainda foram obtidos produtos com impurezas, possivelmente devido à proximidade dos R_fs dos compostos alcançados. Em virtude disso, foi realizada uma purificação subsequente através de cromatografia em camada delgada preparativa, utilizando um eluente composto por hexano e acetato de etila (9:1) e repetindo o processo de eluição várias vezes. Conseqüentemente, foram isolados dois compostos puros: a enaminona (5) esperada e sua cromona correspondente (6). A confirmação estrutural desses compostos foi obtida por meio da análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C.

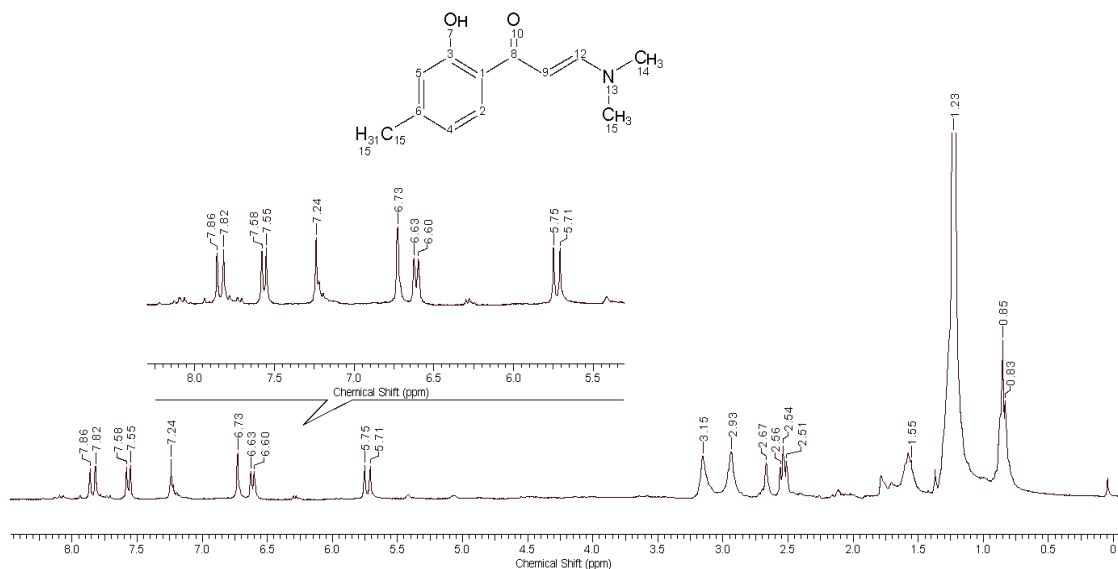


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H da enaminona.

Analisando o espectro de RMN de ^1H (Figura 16) identifica-se dois singletos em 2,93 e 3,15 ppm, referente às metilas ligada ao nitrogênio. Além disso, é possível verificar os sinais dos carbonos olefínicos, como um duplete e 7,84 ppm e 5,73 ppm. Bem como, os valores de os valores de constante de acoplamento, os H_{12} e H_9 (acoplando entre si com $J_{\text{trans}}=12\text{Hz}$) são os sinais em 7,84 ppm e 7,73 ppm.

Os demais deslocamentos químicos podem ser observados nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C apresentados na seção de espectro, **espectros 8 e 9**, página 91 e 9 e descritos na Tabela 8.

Conforme previamente mencionado, além da enaminona, o composto adicional identificado e caracterizado foi a cromona (6).

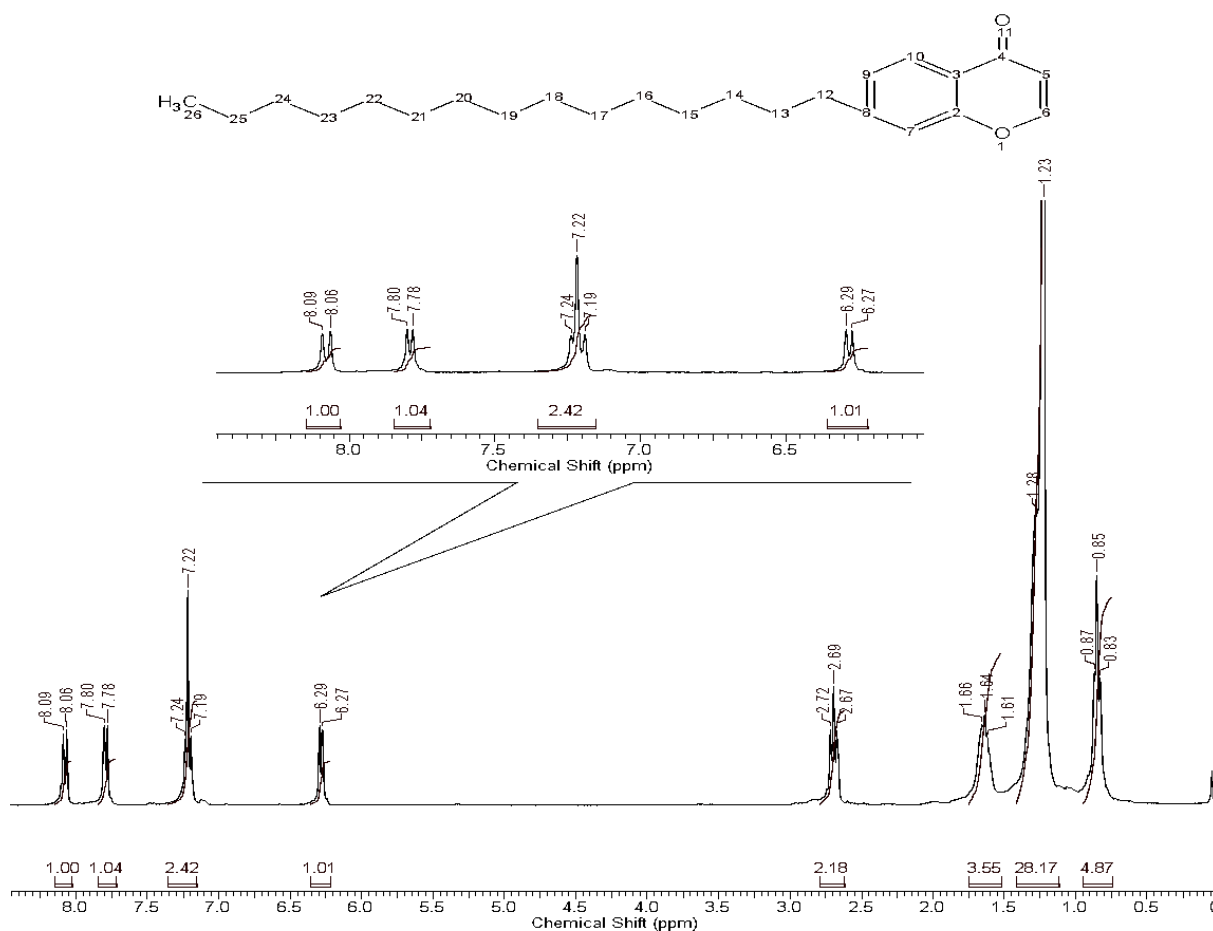


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H da cromona

Analisando o espectro da cromona (Figura 17), percebe-se a ausência do sinal referente à hidroxila fenólica, encontrado no espectro da enaminona, (Figura 17), bem como a ausência dos sinais referente às metilas ligadas ao nitrogênio, assim, poderia considerar que houve o fechamento do anel. Além disso, temos um singleto com $J = 9$ Hz (8,07 ppm) e dois com $J=6$ Hz (7,79 ppm e 6,28 ppm) indicando acoplamento do tipo cis.

Os demais deslocamentos químicos dos compostos de enaminona (5) e cromona (6) podem ser observados nos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C apresentados na seção de espectro 10 e 11, respectivamente.

A reação, realizada em 24 horas não foi muito efetiva, pois mesmo produzindo o material de interesse acabou formando vários subprodutos. Decidiu-se repetir a reação, mas mudando o tempo de 24 horas para 2 horas, que foi tempo que começou

a formação do novo produto, monitorada via CCDA. Com o tempo menor de reação o material de partida acabou não sendo totalmente consumido, porém não houve a formação de subprodutos.

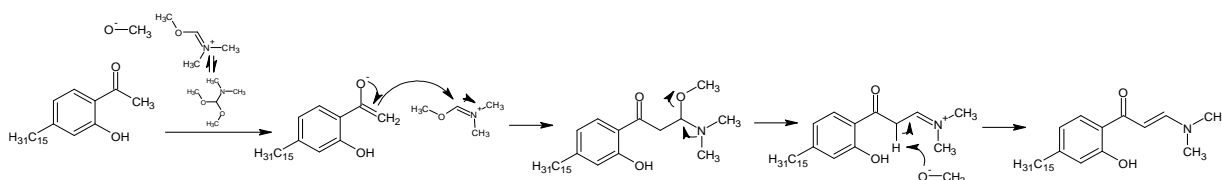
Após a finalização da reação, a solução foi rotaevaporada para a retirada do xileno, e logo após, foi feita pastilha para posterior separação em coluna cromatográfica.

Antes de prosseguir com a cromatografia em coluna, uma parte do produto bruto da reação foi submetida à CCD (cromatografia em camada delgada analítica). A análise revelou a presença residual do material de partida e apenas uma outra mancha, possivelmente correspondente à enaminona, conforme se supunha.

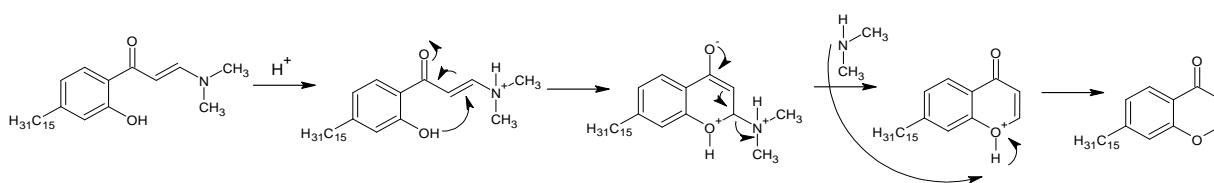
Após purificação em coluna cromatográfica com eluente hexano-acetato (8:2), percebeu-se a formação de cromona, ou seja, a fase estacionária utilizada, sílica, não foi eficiente, visto que por ser ácida, propiciou o fechamento do anel, transformando parte da enaminona em cromona.

Diante disso, realizou-se novamente a cromatografia em coluna utilizando desta vez, a sílica gel dopada com trietilamina, de modo a impedir a ciclização e a diminuição do rendimento da enaminona de interesse. Porém, esta metodologia não se mostrou eficiente, neste caso, pois não impediu a formação da cromona.

Baseado nesses resultados, a decisão foi tomada para realizar a separação através de uma coluna cromatográfica com uma fase estacionária diferente. Conseqüentemente, ao empregar alumina neutra para a purificação da enaminona, observou-se um aumento nos rendimentos obtidos.



Esquema 5. Mecanismo da reação para formação de enaminona.



Esquema 6. Mecanismo da reação da formação da cromona

3.4 Síntese de novas enaminoxonas a partir de amina aromáticas

Diante dos desafios enfrentados na síntese de novas cromonas contendo calcogênio, a decisão foi tomada para sintetizar cromonas alternativas, utilizando amina aromáticas. Essa abordagem se baseia na diversidade estrutural das amina aromáticas, permitindo modificações em várias posições do anel benzo- γ -pirona. Isso resulta em uma ampla gama de compostos com propriedades únicas, que podem levar à descoberta de substâncias com atividades biológicas promissoras.

Assim, realizou-se a reação de conversão das enaminoxonas em cromonas, a partir do ácido clorídrico concentrado. E a partir desse material de partida reagiu com anilina, solubilizada em metanol. A reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente, *overnight*, porém após as 24 horas não houve a formação do produto esperado. Decidiu-se então adicionar iodo molecular, para atuar como um catalisador e, após 4 horas, com acompanhamento de CCDA, notou-se a formação de um novo produto.

Conseqüentemente, o produto foi purificado e submetido à caracterização por meio de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . No entanto, contrariando a expectativa de uma nova cromona, foi constatada a formação de uma enaminoxona adicional, com o grupo dimetilamino substituído por anilina .

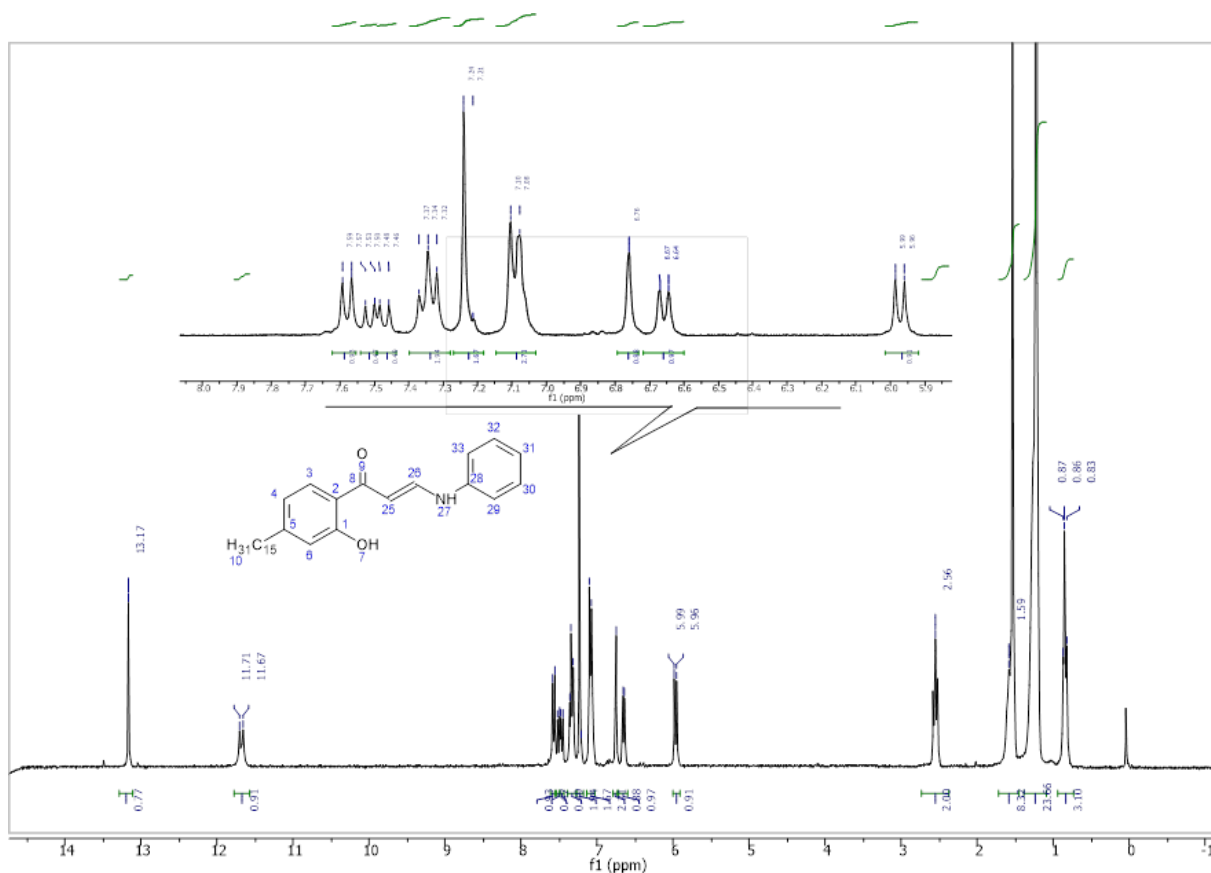


Figura 18. Imagem do espectro de RMN de ^1H da anilina enaminona

Analisando o espectro de RMN de ^1H deste composto, Figura 18, o principal ponto para deduzir que não houve o fechamento do anel, foi o sinal em 13,17 ppm referente à hidroxila fenólica. Além disso, identificou-se o dubleto em 11,69 ppm, do hidrogênio ligado ao nitrogênio.

Vale destacar que embora a síntese de novas cromonas fosse o objetivo principal, a obtenção de enaminonas pode oferecer vantagens significativas e oportunidades adicionais para a pesquisa e desenvolvimento de compostos bioativos. Por isso, com o produto identificado, foram realizadas modificações na metodologia utilizada anteriormente, na busca de melhores condições e rendimentos do produto.

Tabela 1. Resultados da reação entre enaminona e anilina, em diversas condições experimentais.

Entrada	Amina Aromática	Solvente	Catalisador	Temperatura	Tempo	Rendimento
---------	-----------------	----------	-------------	-------------	-------	------------

1	Anilina	metanol	-	RT - 130 °C	24 h	0 %
2	Anilina	metanol	Iodo	RT	04 h	90 %
3	Anilina	metanol	AlCl ₃	RT - 100 °C	22 h	35 %
4	Anilina	etanol	Iodo	RT	24 h	52 %
5	Anilina	glicerol	Iodo	RT - 130 ° C	24 h	0 %

Após esta análise, determinou-se que a abordagem mais eficaz envolve a reação da cromona com a anilina, dissolvidos em metanol, empregando iodo como catalisador em temperatura ambiente. Com esses resultados promissores, procedeu-se à síntese de enamionas inéditas a partir de cromonas e diversas aminas aromáticas, conforme indicado na Tabela 2 a seguir:

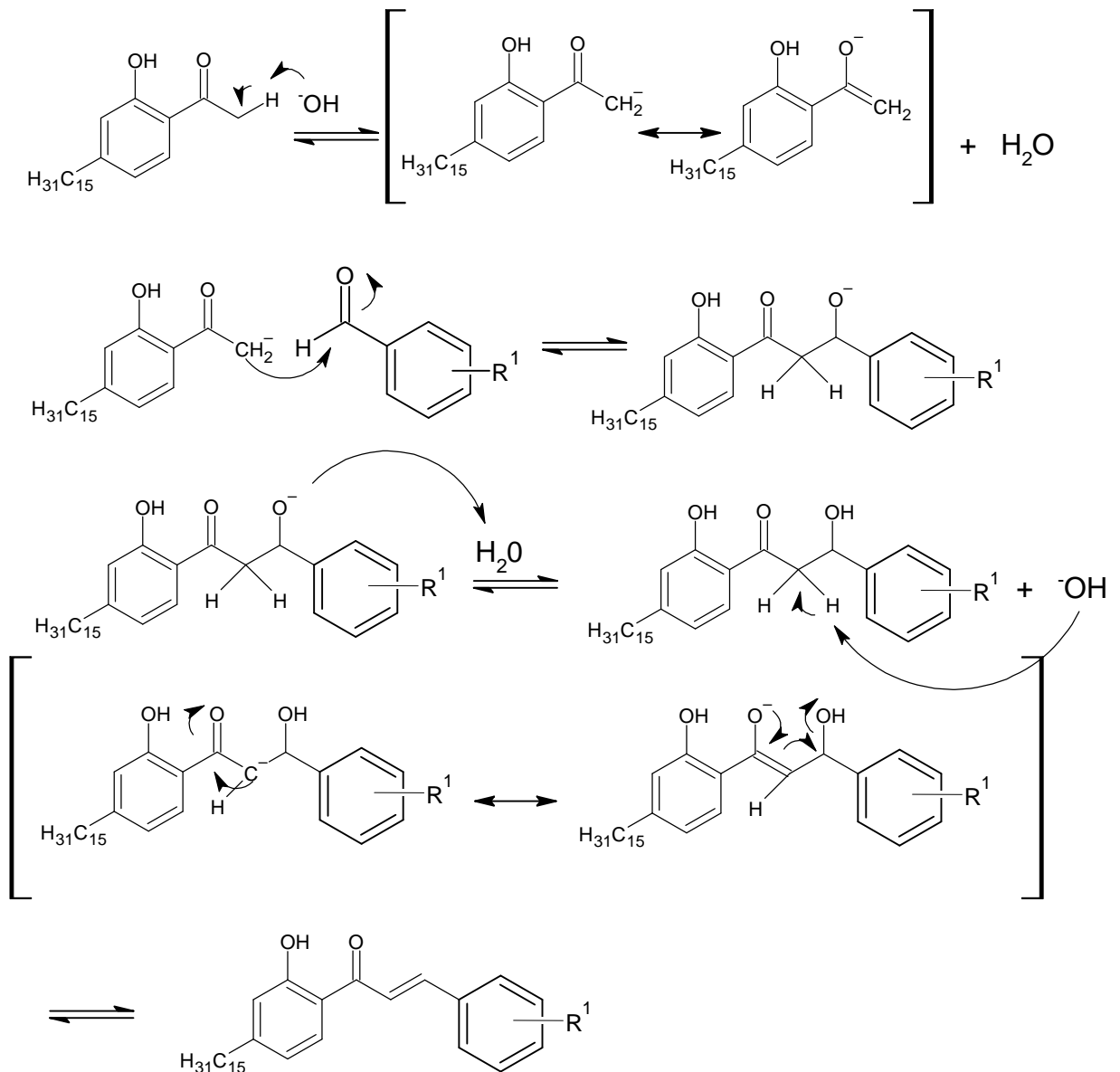
Tabela 2. Resultados da reação entre enamionona e diferentes aminas aromáticas.

Entrada	Amina aromática	Temperatura	Rendimento
1	Anilina	RT	90 %
2	o-aminofenol	RT	20 %
3	p-aminofenol	RT - 130 °C	0 %
4	o-anisidina	RT - 130 °C	0 %
5	p-anisidina	RT	40 %
6	o-nitroanilina	RT - 130 °C	0 %
7	m-nitroanilina	RT	traços
8	p-nitroanilina	RT - 130 °C	45 %
9	o-toluidina	RT - 130 °C	0 %
10	p-toluidina	RT	60 %
11	o-cloroanilina	RT	75 %
12	p-cloroanilina	RT - 130 °C	0 %
13	morfolina	RT - 130 °C	0 %
14	p-aminoacetofenona	RT - 130 °C	0 %

As aminas aromáticas de uso comercial exibiram desempenhos distintos em relação aos substituintes e posições no anel; entretanto, várias delas resultaram no produto final com rendimentos satisfatórios.

3.5 Chalconas

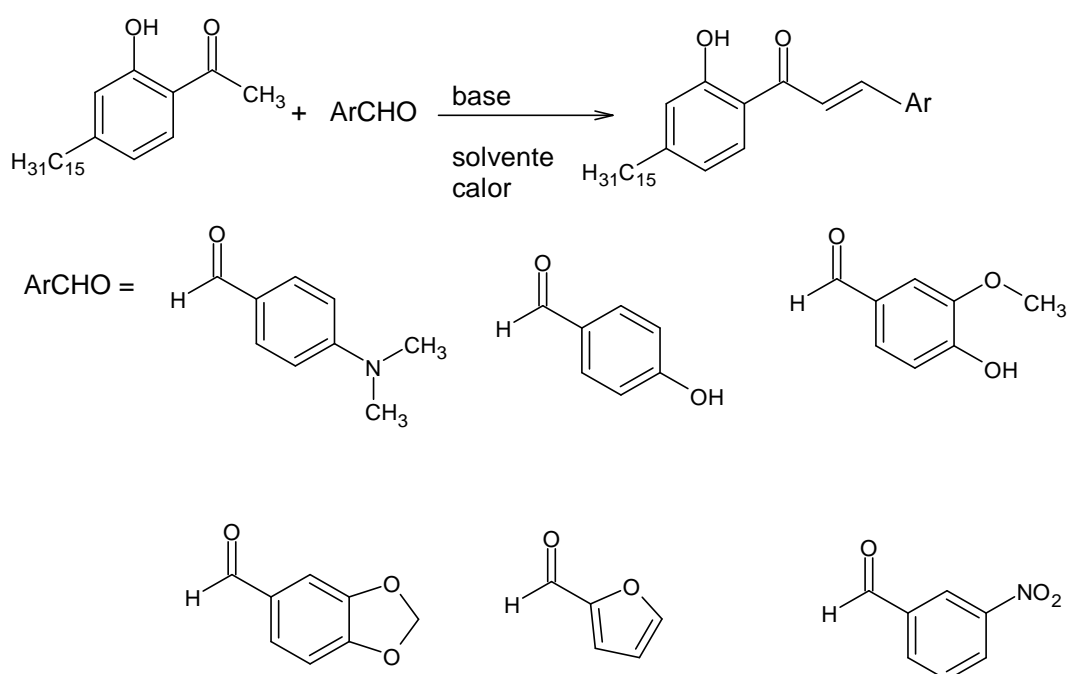
As chalconas foram sintetizadas reagindo-se a (*orto*-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona (4) com diferentes aldeídos aromáticos comerciais, através de uma condensação aldólica, conhecida como reação de Claisen-Schmidt (Esquema 7).



Esquema 7. Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt

Os métodos para a síntese de chalconas são amplamente documentados na literatura, descrevendo procedimentos em que a acetofenona é dissolvida em etanol, seguida pela adição de uma solução de NaOH ou KOH e um benzaldeído (ÁVILA, 2008; SANTOS, 2008; VEBER, 2008; CORDEIRO, 2010; SOUZA, 2011; FONSECA, 2012).

Neste estudo, utilizou-se uma metodologia adaptada que consistiu na solubilização da (*orto*-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona preparada em metanol e em seguida adicionado hidróxido de sódio e o aldeído aromático, aquecendo até temperatura de refluxo por 24 horas. A reação foi monitorada por CCDA.

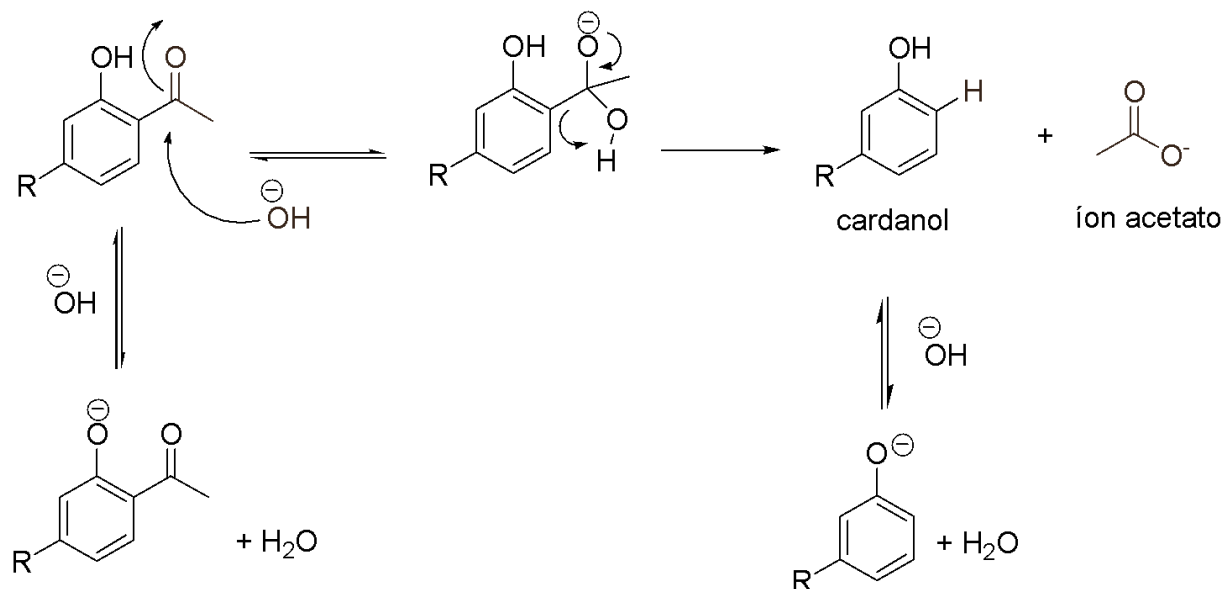


Esquema 8. Reação de condensação aldólica e aldeídos empregados

É importante ressaltar que, ao analisar as reações com diversos aldeídos por CCD (cromatografia em camada delgada analítica), observou-se duas manchas quando reveladas com Solução de Vanilina. Além da formação do produto desejado, um subproduto foi identificado, que, após purificação e caracterização por meio de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , foi identificado como o cardanol.

Acreditamos que um dos fatores que explica os rendimentos baixos dessas preparações, é a reação secundária de formação do cardanol. Esta transformação é

provavelmente promovida pela ação da base, que pode ser via reação de retro-Friedel-Crafts proposto no Esquema 12.



Uma alternativa para evitar a formação de cardanol seria a proteção da hidroxila através de uma reação de metilação. Seguindo o protocolo de Avila-Zárraga e Martinez (2001), que emprega iodeto de metila e carbonato de potássio em acetona sob refluxo. Entretanto, não se observou a formação do produto metilado.

A falta de reatividade sob as condições empregadas é atribuída à forte interação entre o hidrogênio fenólico e o oxigênio da carbonila, dificultando a captura do próton pela base e, ao mesmo tempo, reduzindo a nucleofilia do oxigênio fenólico.

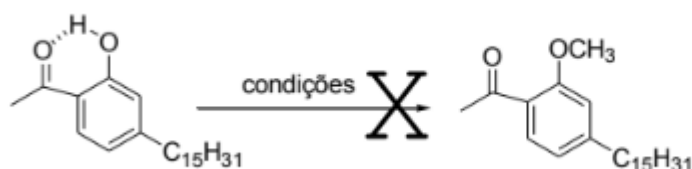


Figura 19. Ligação de hidrogênio intramolecular da (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona, que dificulta reações com a hidroxila.

Além disso, nas reações na qual se utilizou aldeídos substituídos com o grupo nitro, outro subproduto foi identificado. Esperava ser o produto ciclizado, uma possível adição de Michael intramolecular, culminando na formação de uma flavanona.

No entanto, após purificação e caracterização identificou-se ser o produto de adição aldólicas (8.7), um intermediário da chalcona (Figura 20).

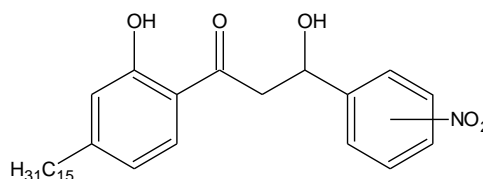


Figura 20. Produto de adição aldólicas, intermediário formado na reação para formar chalconas, usando aldeídos aromáticos substituídos por grupo nitro.

Para a síntese de chalconas é realizada a reação de condensação aldólica entre uma acetofenona e um benzaldeído, na qual um intermediário chave conhecido como enolato é formado. O íon enolato formado atua como um nucleófilo e ataca o aldeído aromático, que age como eletrófilo. Esse ataque resulta na formação de uma ligação carbono-carbono, entre o carbono alfa da cetona e o carbono carbonílico do aldeído. Conseqüentemente, surge um composto intermediário que possui uma ligação C-C e uma hidroxila (-OH) no carbono alfa da cetona. É nesse ponto que a β -hidroxicetona emerge como produto. Entende-se que nas reações de chalcona o produto β -hidroxicetona formado sofreu tautomerização intramolecular total, fornecendo as chalconas, porém no caso do aldeído aromático com o substituto grupo-nitro, foi possível purificar e obter a β -hidroxicetona isoladamente

3.6 Outros flavonoides

As chalconas sintetizadas foram utilizadas como materiais de partida para a formação de outros heterociclos lipofílicos, da classe dos flavonoides.

Assim, seguindo a metodologia descrita por Madhu (2017), reagiu-se a chalcona com etanol e ácido clorídrico em refluxo por 24 horas, no entanto, não houve a formação do produto esperado. Posteriormente, variou-se o tempo reacional e mesmo assim, não se notou o produto de interesse.

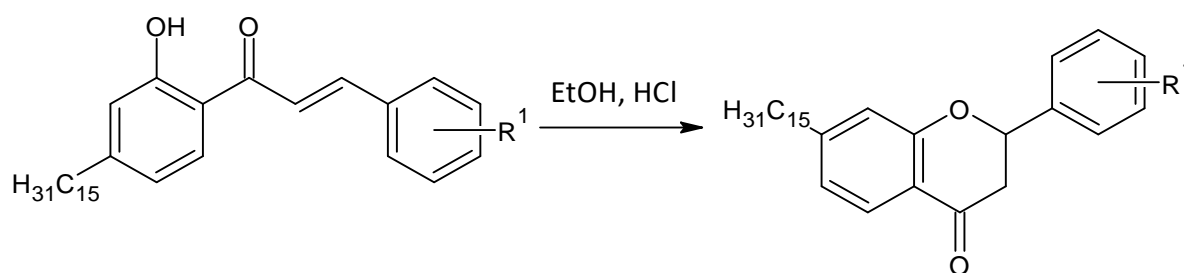


Figura 21. Reação para transformação para flavonoides

Outros procedimentos foram utilizados, descritos no tópico 4.10 da Parte Experimental, como com piridina ou pirrolidina e clorofórmio, mas também não houve a formação do produto esperado.

A reação que se destacou com maior potencial foi a conversão da chalcona na síntese de flavonoides do tipo aurona. No entanto, a obtenção do produto puro para análise não foi alcançada. Isso motivou o planejamento de um novo projeto em nosso grupo de pesquisa direcionado à produção de novas auronas a partir das chalconas sintetizadas neste estudo.

3.7 Atividade biológica

Nos testes biológicos foi empregado o método de microdiluição em caldo com os compostos inéditos sintetizados neste trabalho: cromona, enaminona da anilina, enaminona da *p*-toluidina, enaminona *p*-NO₂, enaminona *p*-anisidina, enaminona *o*-cloro frente às bactérias Gram-negativas: *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* e Gram-positivas: *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*. Além dos compostos sintetizados, foi utilizado o componente ativo de cirprofloxacina que tem atividade *in vitro* contra uma ampla gama de microorganismos gram-negativos e gram-positivos.

Para cada bactéria foi obtido um comportamento diferente em relação aos compostos. Conforme a Figura 22, para a bactéria *E. faecalis*, observa-se que na concentração de 8 µg/mL, os compostos 6, 7.1, 7.2 e 7.4 obtiveram uma eficácia melhor que o Cipro® (controle negativo), bem como ao controle de crescimento da bactéria.

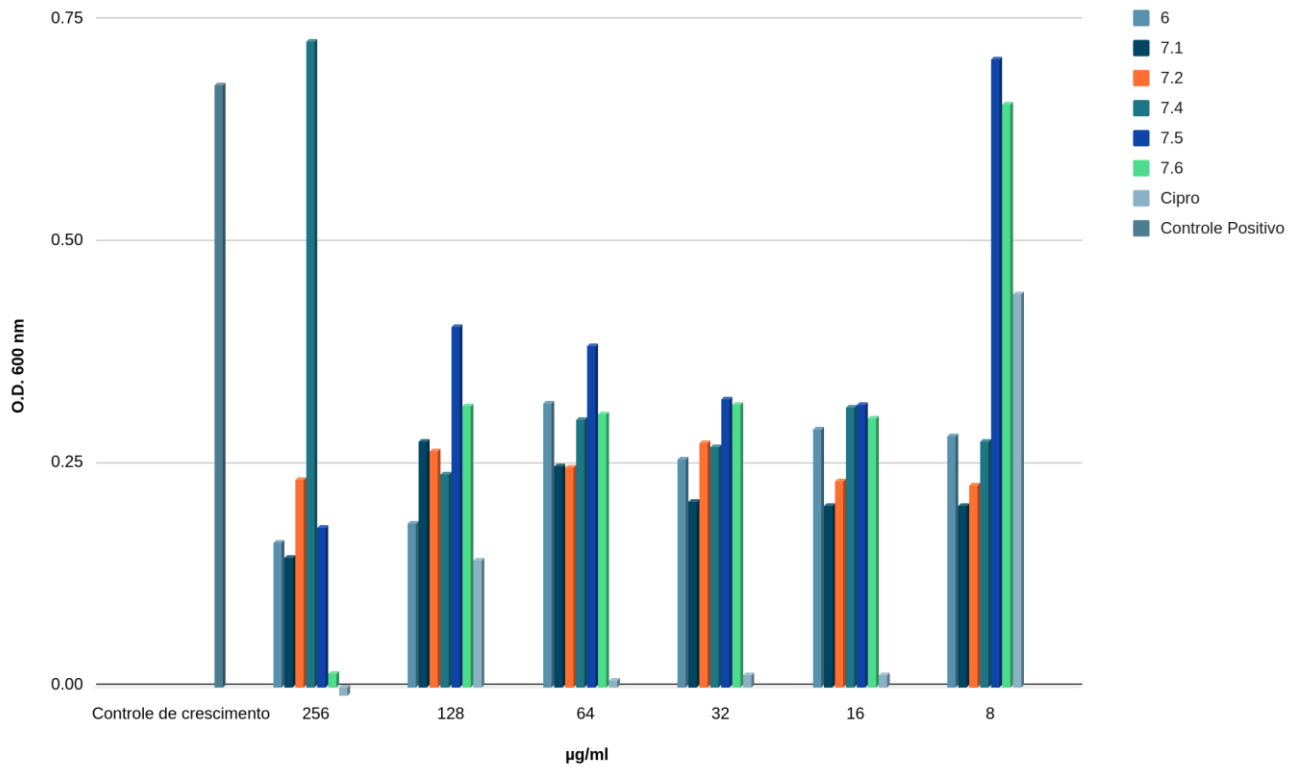


Figura 22. Gráfico mostrando os resultados de atividade antibacteriana dos compostos em relação a bactéria *E. faecalis*

Já para a bactéria *S. aureus*, figura 23 e para a bactéria *K. pneumoniae*, Figura 26, observa-se que todos os compostos não apresentaram atividade antibacteriana significativa, em relação ao controle positivo e controle negativo, frente às bactérias.

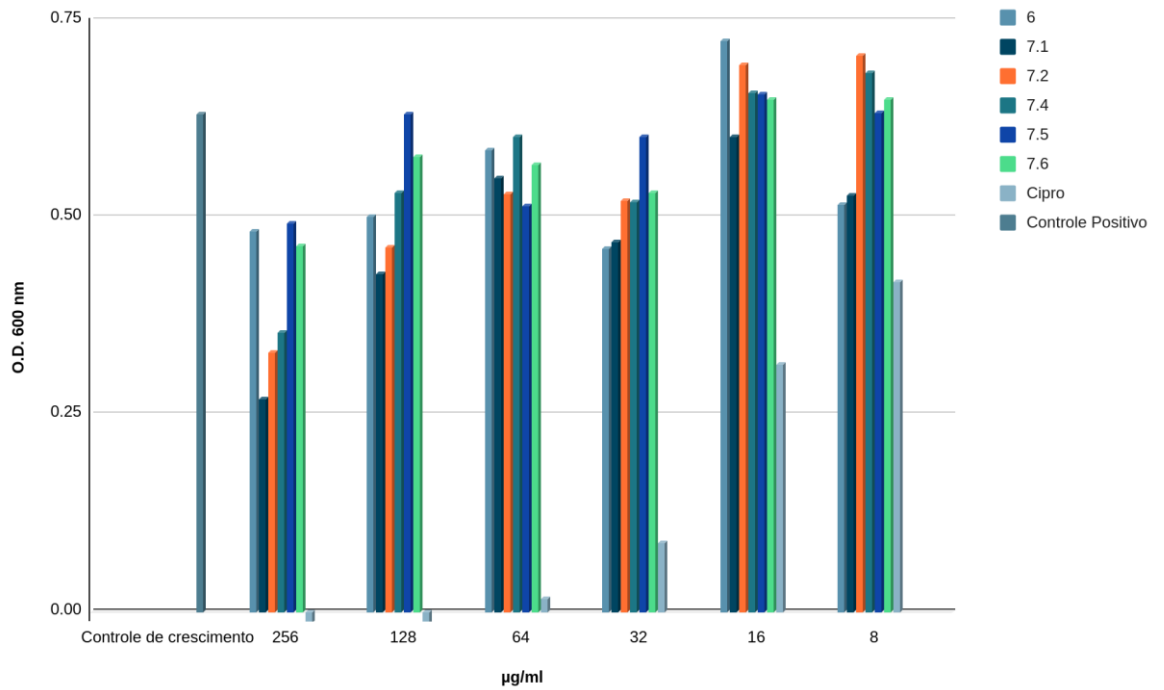


Figura 23. Gráfico mostrando os resultados de atividade antibacteriana dos compostos em relação a bactéria *S. aureus*

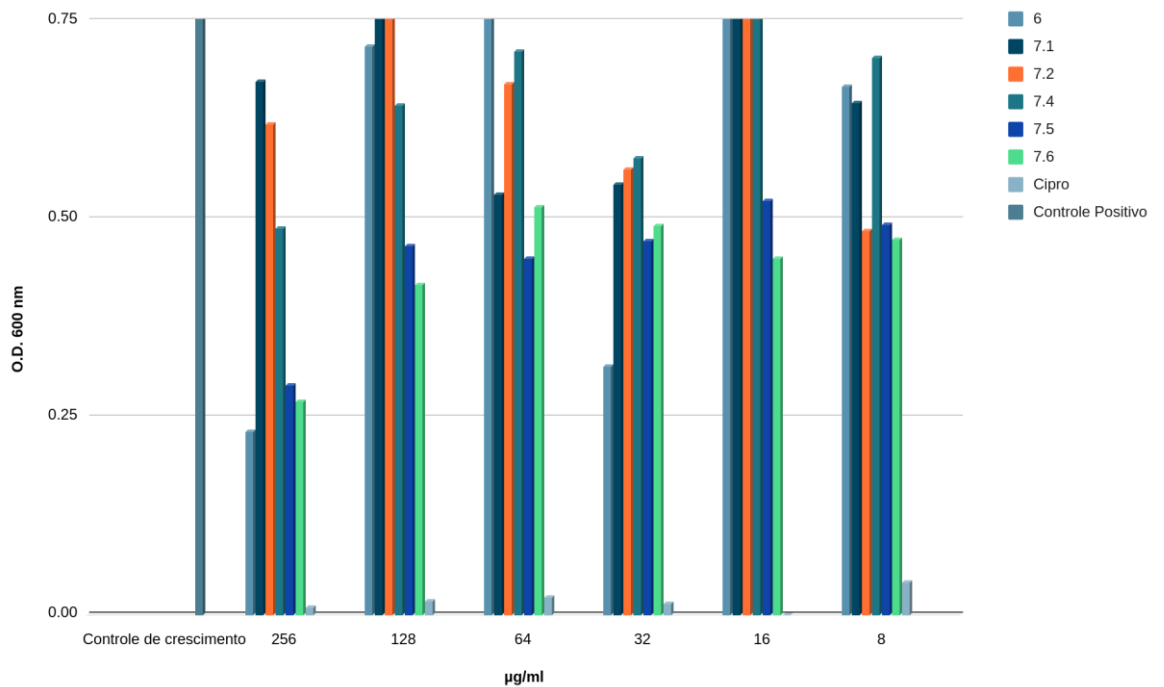


Figura 24. Gráfico mostrando os resultados de atividade antibacteriana dos compostos em relação a bactéria *K. pneumoniae*.

Agora, para a bactéria *E. coli* os compostos 7.1, 7.2, 7.4 e 7.6 foram os mais ativos, com uma boa eficácia.

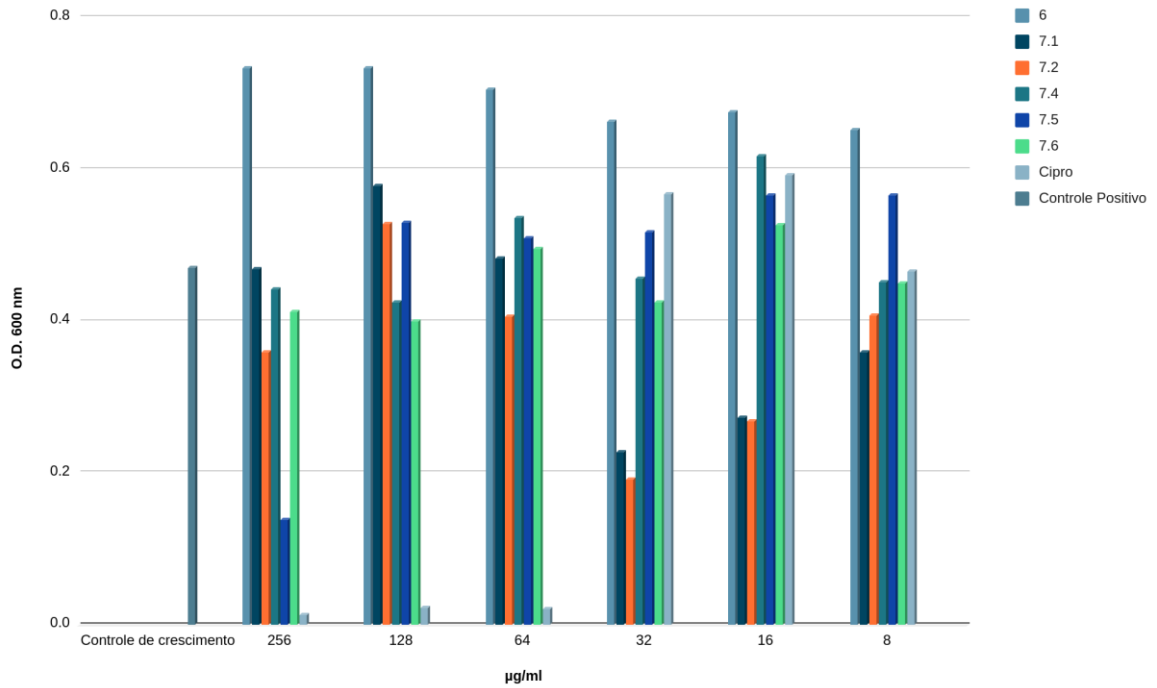


Figura 25. Gráfico mostrando os resultados de atividade antibacteriana dos compostos em relação a bactéria *K. pneumoniae*.

CONCLUSÕES

4 CONCLUSÕES

A partir do cardanol hidrogenado (2), uma fonte renovável amplamente disponível que serviu como material de partida, conseguimos sintetizar a (*o*-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona (4), precursora de diversas classes de produtos inéditos com potencial atividade biológica. Isso foi realizado em três etapas reacionais, culminando em um rendimento global de 90%. A etapa crucial para a obtenção do isômero *orto* envolveu o rearranjo de Fries do cardanol acetilado, aplicando altas temperaturas e dispensando o uso de solvente. A síntese da enaminona (5) demonstrou promissora, apesar dos desafios na purificação, que foram superados, resultando em um composto inédito puro com rendimento de 38%. Este composto foi posteriormente convertido em cromona (6) com rendimento de 100%, e reagido com diversas aminas aromáticas, gerando seis enaminonas (7.1- 7.6) inéditas com rendimentos variando entre 40% e 90%.

A reação do composto (*o*-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona com aldeídos aromáticos comerciais permitiu a obtenção de sete chalconas (8.1 - 8.6), incluindo uma inédita (8.6). A ausência de relatos sobre chalconas contendo substituintes alquila com mais de 5 carbonos, ou seja, lipofílicos, demandou a exploração e adaptação de diferentes rotas sintéticas para obter esses compostos. Além disso, um intermediário de chalcona (8.7) foi isolado, apresentando substituintes nitro não documentados na literatura.

A ciclização das chalconas para a produção de outras classes de flavonoides mostrou-se desafiadora devido à escassez de relatos de chalconas com substituintes alquila de cadeia longa. Em conclusão, este trabalho é de grande relevância, uma vez que conseguimos sintetizar sete enaminonas inéditas, uma cromona inédita e sete chalconas, sendo uma delas inédita (contendo 3-nitro-benzaldeído). Também foi possível isolar um intermediário inédito. Além disso, entre os seis compostos testados, cinco apresentaram atividade biológica, com os compostos 6, 7.1, 7.2 e 7.4 mostrando atividade contra a bactéria *E. faecalis*, e os compostos 7.1, 7.1, 7.4 e 7.6 exibindo atividade contra a bactéria *E. coli*.

PARTE EXPERIMENTAL

5 PARTE EXPERIMENTAL

- As reações e procedimentos químicos foram realizados no Laboratório de Síntese e Transformação de Moléculas Orgânicas – SINTMOL, do Centro de Pesquisa e Inovação em Bioprospecção e Síntese de Produtos para a Saúde Humana e Animal (CIBSint).

- Os compostos tiveram suas nomenclaturas atribuídas através do programa computacional ACD Labs conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC).

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em CDCl_3 e como referência interna foram utilizados os sinais relativos ao hidrogênio residual do solvente e/ou do tetrametilsilano (TMS) em um equipamento Bruker DPX-300, com transformada de Fourier em 75 MHz para RMN de ^{13}C e 300 MHz para RMN de ^1H e em equipamento Bruker AVANCE NEO 500 (11,75 T), operando a 500 MHz para a frequência de ^1H . Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.

- As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 (0,040 – 0,063 mm) da Merck®. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando-se como fase estacionária sílica gel 60 (230-400 “mesh” ASTM) Merck®, e como eluente hexano-acetato de etila em concentrações adequadas. As revelações cromatográficas foram feitas com os seguintes reveladores: luz ultravioleta, iodo e solução de vanilina sulfúrica.

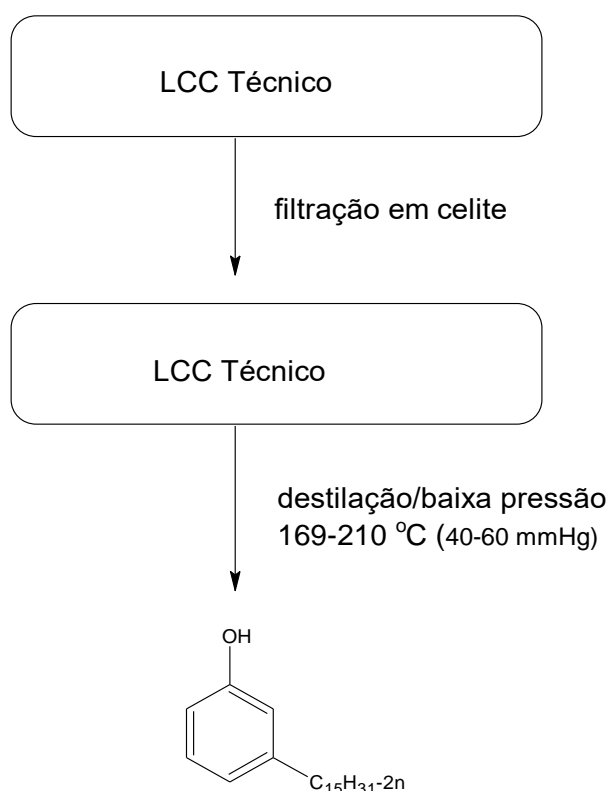
- As frações orgânicas foram concentradas utilizando evaporador rotativo marca Buchi.

- Os solventes e reagentes utilizados foram tratados conforme metodologia descrita por Perrin e Armarego (1988).

- O LCC (técnico) é proveniente da Kardol Indústria Química Ltda.

- As figuras contendo esquemas, fórmulas estruturais e os espectros foram feitos e manipulados utilizando o software ACD/ChemSketch versão ACD/Labs 6.0, ChemDraw Professional 15.0 e MestreNova.

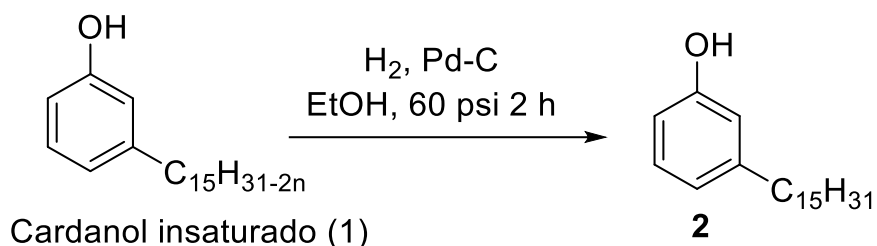
5.1 Obtenção do Cardanol



Procedimento: Uma mistura de cardanóis insaturados foi isolada a partir do LCC Técnico (previamente filtrado em celite), seguindo o método de destilação a vácuo descrito por Beatriz et al. (2016), onde o LCC Técnico foi aquecido a aproximadamente 169 – 210 °C, sob pressão reduzida em um sistema shortpath, obtendo-se uma mistura rica em cardanol monoinsaturado. Cardanol: óleo amarelo viscoso.

Rendimento: 65 %

5.2 Reação de Hidrogenação

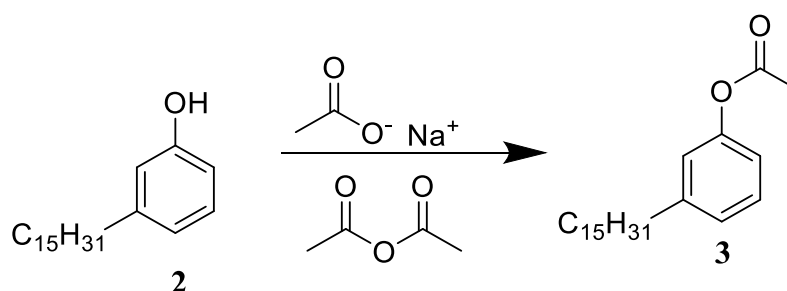


Esquema 10. Reação de Hidrogenação

Procedimento: Obtido a partir da destilação do LCC técnico, o cardanol insaturado foi hidrogenado para a obtenção do cardanol saturado (BEATRIZ et al., 2016). Em um frasco foram adicionados: 7 g de cardanol, 250 mL de acetato de etila e 0,7361 g de paládio/carbono. Este material foi adicionado no hidrogenador da marca Parr a 60 psi de pressão por 2 horas. Após esse tempo a mistura reacional foi filtrada em um funil sinterizado contendo sílica e Celite. Após a evaporação do solvente foi obtido um sólido marrom, o qual, recristalizado em hexano, forneceu um sólido branco.

Rendimento: 70 %

5.3 Reação de Acetilação do cardanol



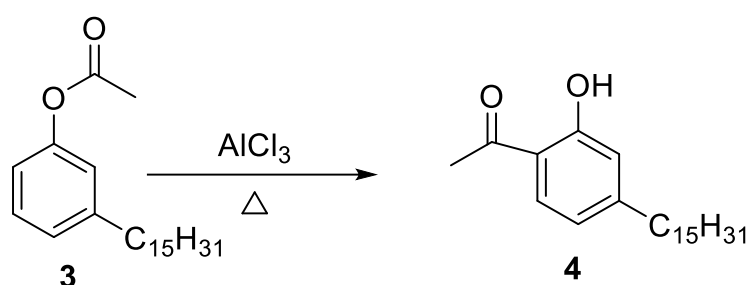
Esquema 11. Reação de Acetilação

Procedimento: Em um balão de 100 mL foram adicionados: 1g de cardanol hidrogenado, 1,0236 g de acetato de sódio e 9 mL de anidrido acético. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante. Ao final de 12 horas a mistura reacional foi extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com HCl 10% e com solução de NaCl. Posteriormente, foi adicionado MgSO_4 , filtrado e depois

rotaevaporado. Obteve-se um sólido branco.

Rendimento: 90 %

5.4 Rearranjo de Fries para obtenção da acetofenona substituída



Esquema 12. Rearranjo de Fries

Procedimento 01: Em um balão foram adicionados: 0,250 g de cardanol acetilado e 0,0916 g AlCl₃, em chapa de aquecimento com banho de óleo a uma temperatura de 130°C com agitação constante. Ao final da reação, foi realizada extração com acetato de etila e água e posterior purificação em coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluente hexano:acetato na proporção 9:1.

Rendimento: 43 %

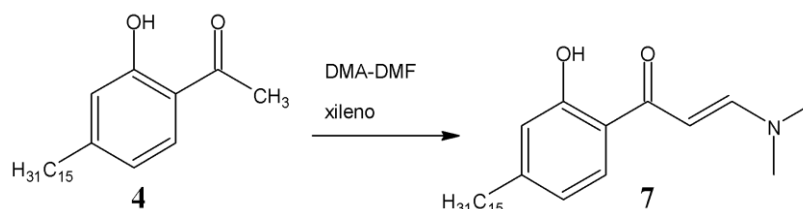
Procedimento 02: Em um balão foram adicionados: cardanol acetilado (5 mmol), pó de zinco (5 mmol) e *N,N*-dimetilformamida (2.5 mmol). Os compostos foram misturados com auxílio de um bastão de vidro e colocado em chapa de aquecimento com agitação em barra magnética. A reação foi acompanhada por CCDA e depois de horas foi realizada o work up da reação. Visto que não houve a formação do produto, o material de partida foi reaproveitado.

Rendimento: 0 %

Procedimento 03: Em um balão adicionou-se 0,40 g de cardanol acetilado; 6 ml de clorobenzeno e 0,38 g de AlCl₃. A reação foi deixada em agitação e aquecimento de 160°C. No entanto, não houve a formação do produto esperado. Posteriormente, variou-se o tempo reacional e mesmo assim não se obteve o produto de interesse.

Rendimento: 0 %

5.5 Síntese da Enaminona a partir da *orto*-hidróxi-4-(pentadecil) acetofenona



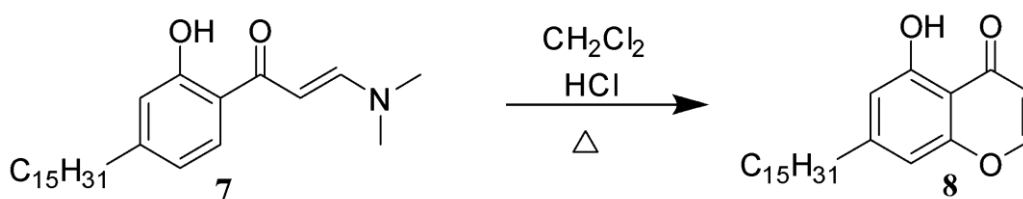
Esquema 13. Reação da Enaminona

Procedimento: Em um balão adicionou-se 0,89 g da (*orto*-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona, 315 μ L de DMF–DMA solubilizados em 3 ml de xileno. A reação foi submetida a ambiente inerte em argônio, agitada com barra magnética e aquecida em refluxo. A reação foi acompanhada por CCDA a cada 1 hora. Após 2 horas, realizou a rotaevaporação para a retirada do xileno e o material obtido foi submetido a uma coluna cromatográfica com fase estacionário de alumina, com eluente hexano:acetato de etila em gradiente até a proporção 7:3.

Rendimento: 38 % de enaminona

52 % de cromona

5.6 Reação de conversão de enaminona para cromona

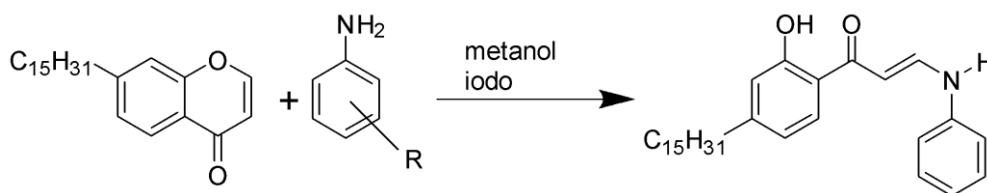


Esquema 14. Reação de cromona.

Procedimento: Em um balão contendo 38,5 mmol de enaminona solubilizado em 100 ml de diclorometano foi adicionado 30 ml de ácido clorídrico concentrado. A mistura reacional foi aquecida em refluxo com agitação constante durante 30 minutos. Depois de resfriada à temperatura ambiente, foi realizada a extração líquido-líquido com água e diclorometano.

Rendimento: 100 %

5.7 Síntese de enaminonas frente a aminas aromáticas



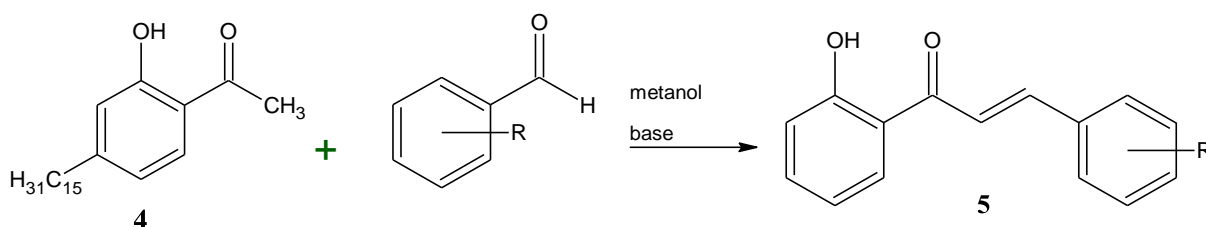
Esquema 15. Reação de cromona com aminas aromáticas

Procedimento: Em um balão adicionou-se 0,25 mmol de cromona e 0,25 mmol de anilina (amina aromática) solubilizados em 1 ml de metanol. Deixou-se a reação em agitação overnight em temperatura ambiente. Depois, adicionou-se iodo molecular. Dependendo da amina aromática foi aquecida ou não a reação. Após, o tempo específico foi realizado o work-up da reação.

Rendimento:

Amina aromática	Temperatura	Rendimento
Anilina	RT	90 %
o-aminofenol	RT	20 %
p-anisidina	RT	40 %
m-nitroanilina	RT	traços
p-nitroanilina	RT - 130 °C	45 %
p-toluidina	RT	60 %
o-cloroanilina	RT	75 %

5.8 Chalcona



Esquema 16. Síntese das chalconas

Procedimento: Em um balão adicionou-se 0,28 mmol de (orto-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona, solubilizada em 2 ml de metanol e posteriormente

acrescentou 0,85 mmol hidróxido de sódio e 0.28 mmol aldeído aromático, foi deixada em aquecimento de refluxo e acompanhada por CCDA, até a solução mudar para uma coloração amarelada/laranja (~ 12h). A mistura foi vertida em um recipiente com gelo e depois extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca em um rotaevaporador e purificado via coluna cromatográfica com hexano e acetato de etila na proporção 9:1.

Rendimento: 40 – 60 %

5.9 Síntese dos flavonoides a partir da chalcona

Procedimento 01: Em um balão foram adicionados: 0,119 g de chalcona; 0,14 ml de piperidina e 0,15 ml de clorofórmio, a reação foi deixada em aquecimento e agitação por 48 horas, porém ao acompanhar por CCDA, observou-se que não houve a formação do produto esperado.

Rendimento: 0 %

Procedimento 02: Em um balão adicionou-se 10 mmol de chalcona em 100 ml de etanol e 10 ml de ácido clorídrico, a reação foi deixada em agitação durante a noite em refluxo.

Rendimento: 0 %

Procedimento 03: Em um balão adicionou-se 0,45 mmol de chalcona, 1,0 ml de NaOH 8M e 0,25 g de H₂O₂ 35%, em agitação constante por 2 horas em temperatura ambiente. Após, o acompanhamento da reação por CCDA e verificado a não formação de novos produtos, variou-se a temperatura e o tempo e mesmo assim obteve-se o produto esperado.

Rendimento: 0 %

Procedimento 04: Em um balão foram adicionados: 10 mmol de chalcona; 25 ml de ácido acético; 10 mol % de ácido metassulfônico. Deixou-se a reação em refluxo e agitação por 2 horas. No entanto, não houve a formação do produto esperado. Posteriormente, variou-se o tempo reacional e mesmo assim não se obteve o produto de interesse.

Rendimento: 0 %

Procedimento 05: Em um balão adicionou-se 0,01 mol de chalcona com 10% mol de iodo, solubilizado em 5 ml de DMSO. Deixou-se a reação em agitação e aquecimento de 80 °C.

Rendimento: 0 %

Procedimento 06: Em um balão foi adicionada à chalconas lipofílicas com brometo de cobre II e iodo e foi deixado em agitação em temperatura ambiente.

Rendimento: 0 %

5.10 Teste biológico

5.10.1 Microrganismos e condições de crescimento bacteriano

As bactérias patogênicas utilizadas neste trabalho foram cedidas pelo Laboratório de Bacteriologia do Núcleo de Análises Clínicas/ Hospital Universitário – UFMS, incluindo Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*) e Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*) susceptíveis e resistentes a antibióticos convencionais. Todos os patógenos foram cultivados em meio Mueller-Hinton (MH) a 37°C.

5.10.2 Determinação da concentração inibitória mínima

A concentração inibitória mínima (CIM) contra as bactérias patogênicas foram determinadas utilizando o método de microdiluição em caldo de acordo com Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI-2013) em microplacas de 96 poços (poliestireno; Kasvi® modelo: K30-5096P). Resumidamente, as bactérias patogênicas foram cultivadas em 5 mL de caldo Mueller-Hinton (MHB) sob agitação de 200 rpm a 37 °C overnight. Posteriormente, as bactérias foram diluídas 1:50 (v / v) em MHB, até que a densidade óptica (D.O.) atingisse a metade da fase exponencial. Após atingir a D.O. necessária, alíquotas de 50 µL dessas bactérias a 5×10^5 UFC.mL⁻¹ foram adicionadas a microplaca contendo os compostos sintetizados e ciprofloxacina nas concentrações de 2 a 128 µg.mL⁻¹ e incubadas a 37 °C por 18h. Subsequente ao período de incubação, a inibição do crescimento bacteriano foi avaliada em leitor de microplacas (Biochrom EZ Read 400) a 600 nm. Os controles positivo e negativo foram

determinados pelo crescimento bacteriano e meio de cultura livre de bactérias, respectivamente.

REFERÊNCIAS

6 REFERÊNCIAS

- ATTANASI, O. A.; CICCARELLA, G.; FILIPPONE, P.; MELE, G.; SPADAVECCHIA, J.; VASAPOLLO, G. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2003, 7, 52.
- ATTANASI, O.A.; DEL SOLE, R.; FILIPPONE, P.; IANNE, R.; MAZZETTO, S. E.; MELE, G.; VASAPOLLO, G. *Synlett*, 2004, 5, 799.
- ÁVILA, H. P.; SMÂNIA, E. F.; MONACHE, F.D.; JÚNIOR, A.S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16, 9790.
- BALACHANDRAN, VIJAI SHANKAR ET AL. *Chemical Society Reviews*, vol. 42, n. 2, 2013.
- BAKKER, J.M.; LANGFORD, S. J.; LATTER, M. J.; LEE, K. A.; WOODWARD, C. P. *Australian Journal of Chemistry*, 2005, 58, 757.
- BHAKUNI, D.S.; CHATURVEDI, R.J.; *Journal of Natural Products*, 1984, 47, 585.
- BEATRIZ A, LIMA DP, ARRUDA EJ; BR Pat, 102014030002-3 A2, 2016
- BOECK, P. [Tese] UFSC: Universidade Federal de Santa Catarina, 2015.
- BUDAKOTI, M.; ABID, M.; AZAM, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 42, 544.
- BUDAKOTI, M.; ABID, M.; AZAM, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 41, 63.
- BUDAKOTI, M.; ABID, M.; AZAM, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 393.
- CALVINO, V.; PICALLO, M.; LÓPEZ-PEINADO, A. J.; MARTÍN-ARANDA, R.M.; DURÁN-VALLE, C. J. *Applied Surface Science*, 2006, 252, 6071.
- CASAGRANDE, G.A.; LANG, E.S.; OLIVEIRA, G.M.; *Inorganic Chemistry Communications*, 2003, 6, 1297.
- CESARONE, M.R.; BELCARO, G.; ROHDEWALD, P.; PELLEGRINI, L.; LEDDA, A. ; GIZZI, G.; FANO, F.; *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2006, 12, 205.

- CHEN, M.; CHRISTENSEN, S.B.; ZHAI, L.; RASMUSSEN, M.H.; THEANDER, T.G.; **The Journal of Infectious Diseases**, 1997, 176, 1333
- DIMMOCK, J.R.; ELIAS, D.W.; BEAZELY, M.A.; KANPEDU, N.M. **Current Medicinal Chemistry**, 1999, 6, 1125
- DYRAGER, C.; WICKSTORM, M.; **Bioorganic Medical Chemistry**, 2011, 19, 2659.
- ELLIS, G.P.; **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, vol. 31, 1977.
- FONSECA, P.S.; [Dissertação] UNB: Universidade de Brasília, 2012
- FERRAZ, H.M.; PEREIRA, F.L.C.; **Química Nova**, vol.27, n.1, 89-95, 2004
- FRANÇA, F. C. F.; [Tese] Universidade Federal do Ceará. Fortaleza: 2007.
- FRIES, K. ; FINCK, G. **Chemische Berichte** , 1908, 41, 4271
- GASPAR, A.; MATOS, M.J.; GARRIDO, J.; UINIARTE, E.; BORGES, F.; **American Chemical Society**, 2014.
- GHOLAP, Q.R.; CHAKOR, N.S.; DANIEL, T.; LAHOTI, R.J.; SRINIVASAN, K.V.; **Journal of Molecular Catalysis A**, 2006.
- GONZAGA, W.A.; [Dissertação] UNB: Universidade de Brasília, 2008
- GUO, TAO; **Synthetic Communications**, 2017
- ISOMOTO, H.; FURUSU, H.; OHNITA, K.; WEN, C.Y.; INOUE, K.; KOHN, S.; **World Journal of Gastroenterology**, 2005, 11, 1629.
- JOUSSOT, J.; SCHOENFELDER, A.; LARQUETOUX, L.; NICOLAS, M.; SUFFERT, J.; BLOND, G.; **Synthesis**, 2016.
- KASCHERES, A.J.; **J. Heterocyclic Chemistry**, 2004.
- KAUR, N.; KISHORE, D. **Journal Chemistry of Science**, 2013, 125, 555.
- KHAIR, A.E. **Tetrahedron** **59**, 2003.
- KERI, R.; BUDAUMPI, S.; PAI, R.K.; BALAKRISHNA, R.G.; **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2014.

KIM, Y. H.; WON, K.; KWON, J. M.; JEONG, H. S.; PARK, S. Y.; AN, E. S.; SONG, B. K. **J. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, 2005, 34, 33.

LOPEZ, S. N.; CATELLI, M. V.; ZACCHINO, S. A.; DOMINGUEZ, J. N., **Bioorganic Medical Chemistry**, 2001, 9, 1999.

LUBI, M. C.; THACHILL, E. B. **Designed Monomers & Polymers**, 2000, 3, 123.

MADHU, G.; SUDHAKAR, M.; KUMAR, K. ET AL. **Russ J Gen Chem**, 2017.

MARIÑO, P. A.; [Dissertação] Universidade Federal do Pampa, 2014

MAFFEZZOLI, A.; CALO, E.; ZURLO, S.; MELE, G.; TARZIA, A.; STIFANI, C. **Composites Science Technology**, 2004, 64, 839.

MAZZETO, S. E.; LOMONACO, D.; MELE, G. **Química Nova**, v. 32, p. 732-741, 2009.

MENON, A. R. R.; PILLAI, C. K. S.; SUDHA, J. D.; MATHEW, A. G. **J. Journal of Scientific & Industrial Research**, 1985, 44, 324.

MICHELETTI, A. C.; HONDA, N. K.; LIMA, D. P.; BEATRIZ, A.; **Química Nova**, 2011, 34, 2014.

MOURA, L. [Dissertação], Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 2016.

MUBOFU, Egid B. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 16, 2015.

NAM, D. H.; LE, K. Y.; MOON, C. S.; LEE, Y. S.; **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2010.

NETTO, A. V. G.; FREM, R. C. G.; MAURO, A. E. **Química Nova**, 2008, 31, 1208.

NG, Feifei et al. **Molecules**, vol. 22, n. 149, 2017.

NOWAKOWSKA, Z. **European Journal of Chemistry**, 2007, 42, 125.

NI, L.; MENG, C. Q.; SIKORSKI, J. A. **Expert Opinion on Therapeutic Patentes**, 2004, 14, 1669.

NIELSEN, S. F.; BOSEN, T.; **Bioorganic Medical Chemistry**, 2004, 12, 3047

PARAMASHIVAPPA, R.; KUMAR P. P.; VITHAYATHIL, P. J.; RAO, S. **J. Journal of**

Agricultural and Food Chemistry, 2001, 49, 2548.

PAIVA, D. R. 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

PETINARI, R.; TAARSITANO, M. **Revista Brasileira de Fruticultura**, 2002, 24, 697.

RAFIQUE, J et al. **American Chemical Society**, 2017, 2280.

REDDY, M.V.B.; HWANG, T.; LEU, Y.; **Bioorganic Medical Chemistry**, 2011, 19 2751.

RODRIGUES, F. H. A.; FEITOSA, J. P. A.; RICARDO, N. M. P. S.; DE FRANCA, F. C. F.; CARIOCA, J. O. B.J. **Brazilian Chemical Society**. 2006, 17, 265.

RHUAN, B.; LU, X.; **Bioorganic Medical Chemistry**, 2011, 19, 2688.

RISFAHERI; IRAWADI, T. T.; NUR, M. A.; SAILAH, I. **Indonesian Journal of Agriculture**, 2009, 2, 11.

Santos, M. L.; Magalhães, G. C.; **Journal Brazilian Chemistry Society**. 1999, 10, 13.

SANTOS, L.; [Tese] UFSC: Universidade Federal de Santa Catarina, 2008

SOLOMON, E. I.; SUNDARAM, U. M.; MACHONKIN, T. E.; **Chemical Reviews**, 1996, 2563.

SOSNOVSKIKH, V, Y.; **Russian Chemical Reviews**, 2003.

SOUZA, A.M.; [Dissertação] UFMS: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2011

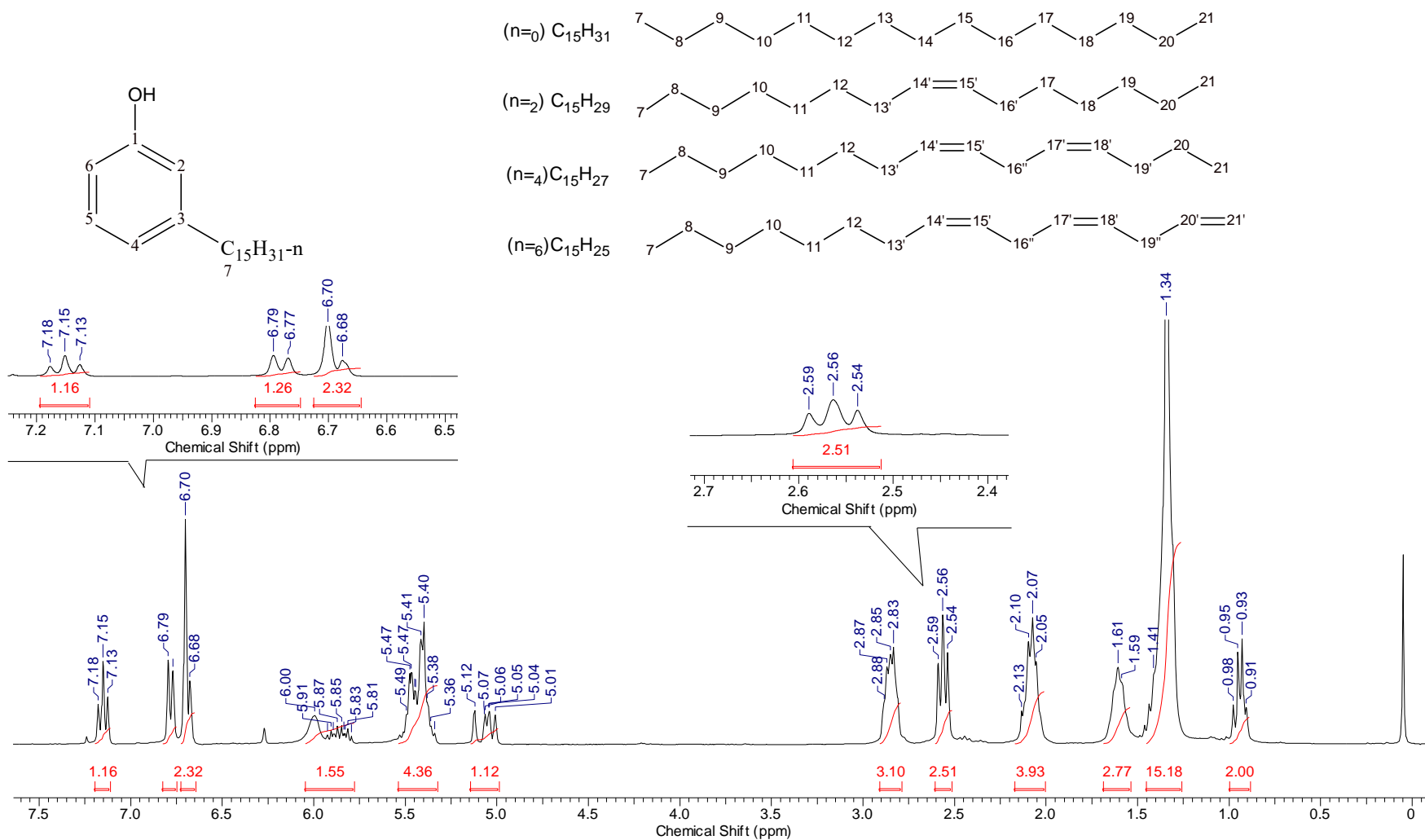
VASAPOLLO, Giuseppe; MELE, Giuseppe & SOLE, Roberta Del. Cardanol- Based Materials as Natural Precursors for Olefin Metathesis. *Journal Molecules*, vol. 16, n. 8, 2011.

VEBER, C.L. [Dissertação] UFPR: Universidade Federal do Paraná, 2008

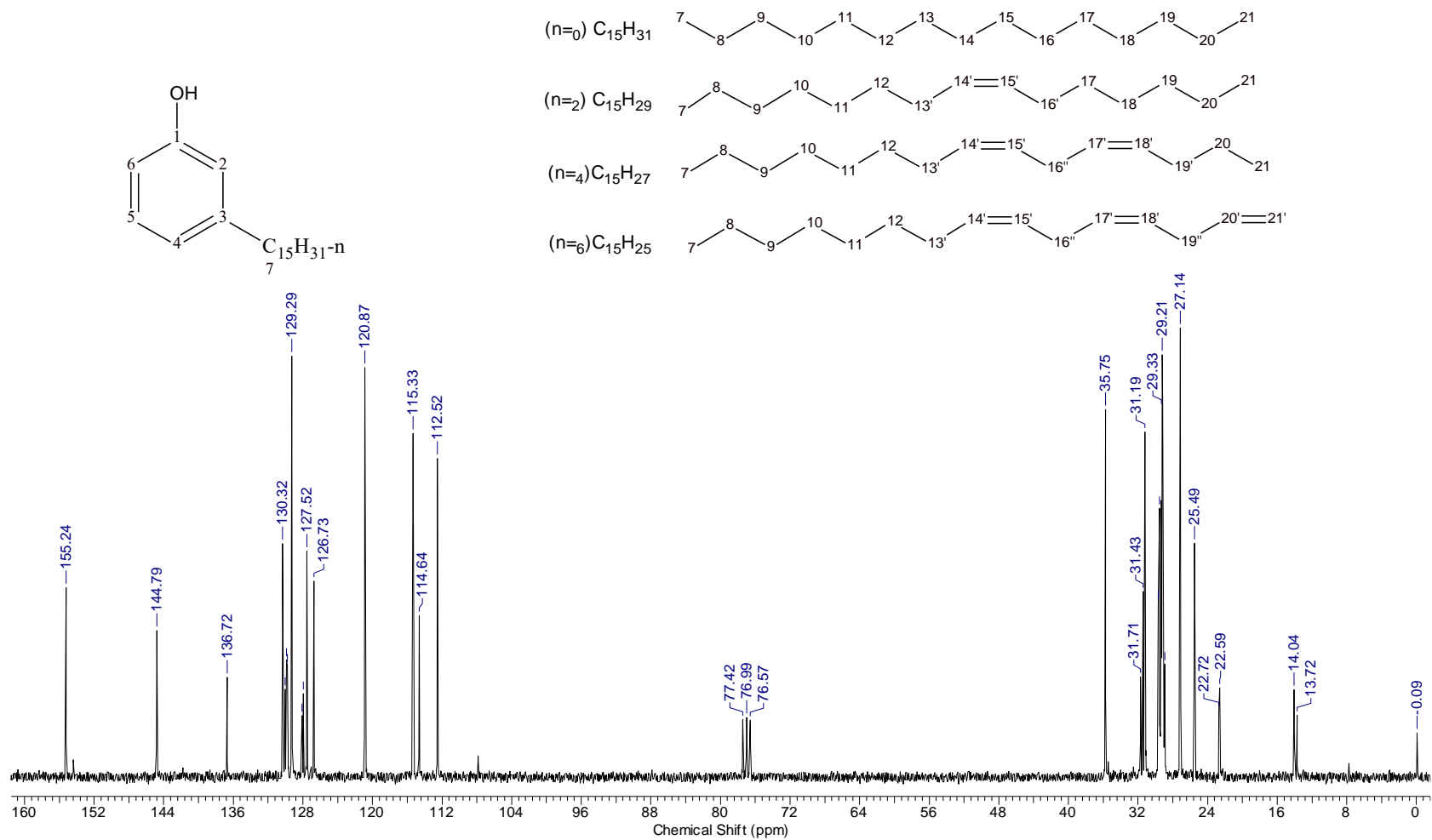
SEÇÃO DE ESPECTROS

7 SEÇÃO DE ESPECTROS

Nessa seção apresentamos os espectros dos compostos intermediários. A numeração dos átomos de carbono desta seção não segue nenhuma norma ou recomendação oficial. O objetivo da numeração é facilitar a identificação dos átomos de hidrogênio e carbono nas apresentações das tabelas.



Espectro 1. Espectro de RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) da mistura de cardanóis



Espectro 2. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) da mistura de cardanóis

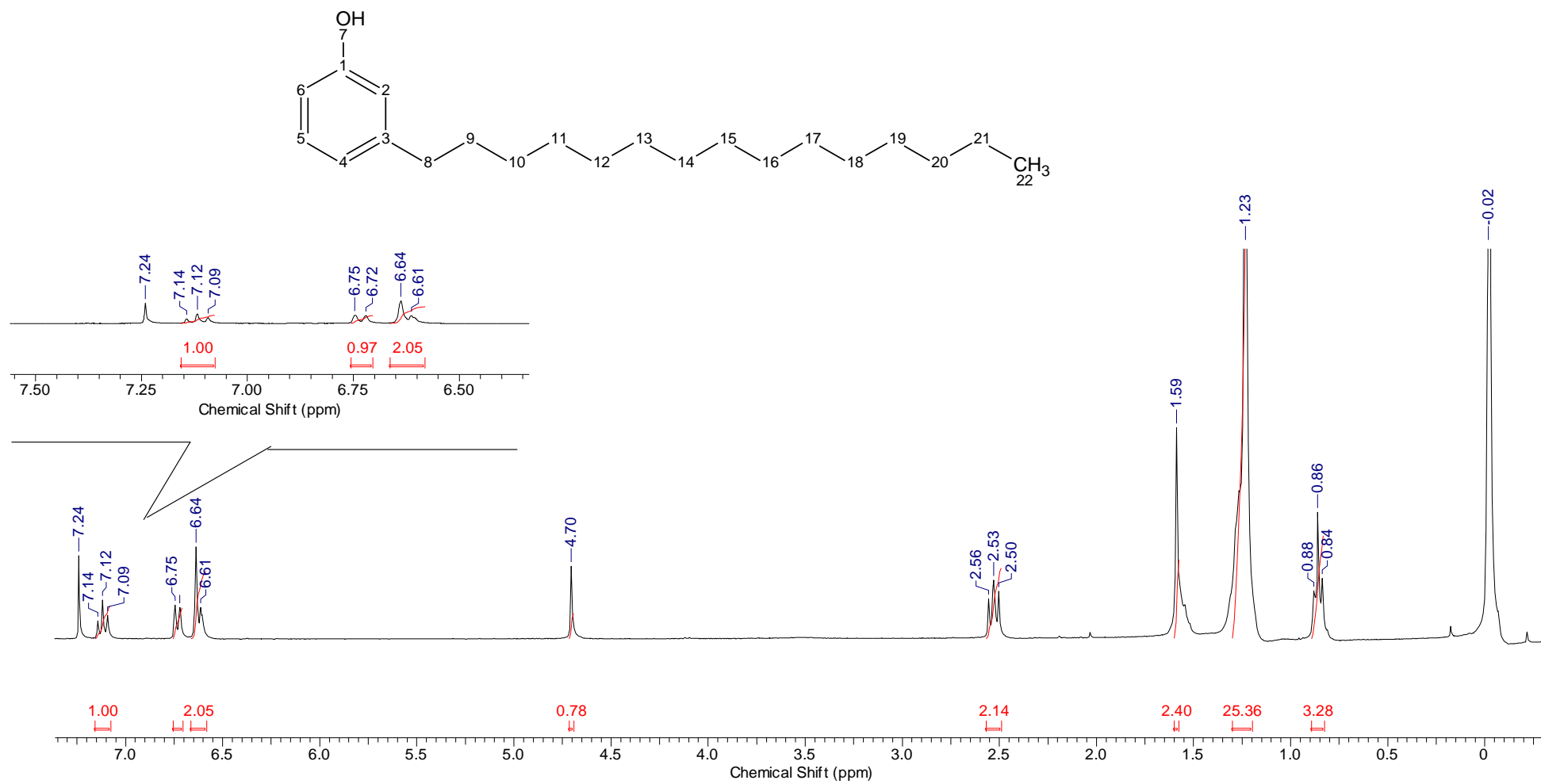
Tabela 3. Valores de deslocamentos químicos, expressos em ppm, para a mistura de cardanóis

Posição	RMN de ^{13}C		RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Lit. ^{*,b}	Exp.	Lit. ^{*,a}	
1	155,24	154,80	-	-	-
2	115,34	115,70	6,70	6,77	S, 1H
3	144,79	145,10	-	-	-
4	120,87	121,10	6,78	6,73	dl, 1H, J = 6,0 Hz
5	129,30	129,60	7,15	7,20	tl, 1H, J = 6,0 Hz
6	112,53	112,90	6,68	6,81	dl, 1H, J = 6,0 Hz
7	35,75	36,36	2,56	2,62	t, 2H, J = 9,0Hz
8	31,20	31,56	1,61	1,68	M, 2H, J = 6,0 Hz
9	28,00- 30,00	-	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
10	28,00- 30,00	-	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
11	28,00- 30,00	-	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
12	28,00- 30,00	-	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
13	27,15	27,52	2,05-2,13	2,10	m, 2H
13'	-	-	-	-	m, 2H

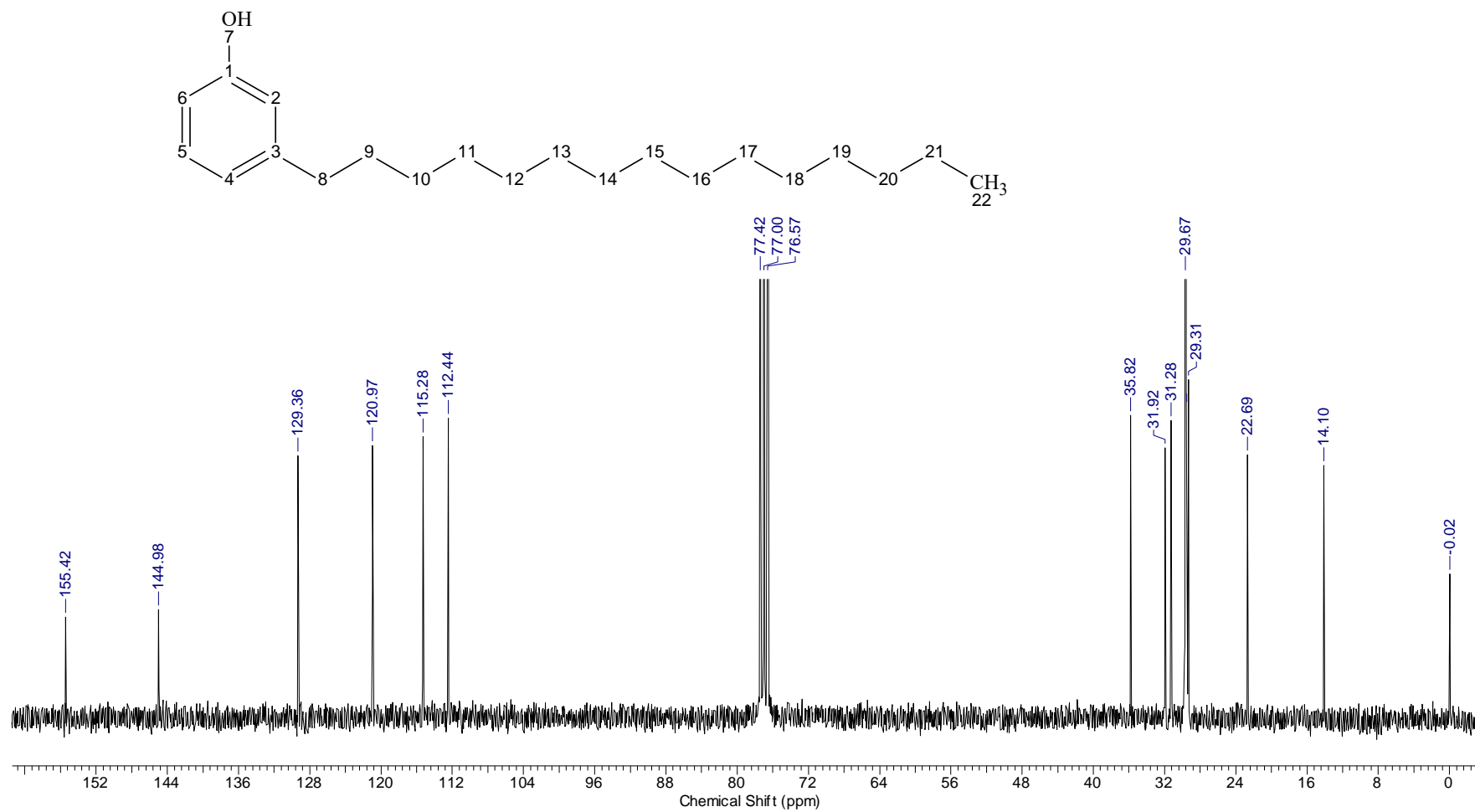
14	28,00- 30,00	-	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
14'	130,32	130,70	5,36-5,49	5,51- 5,47	m, 1H
15	29,00- 30,00	-	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
15'	129,24	130,25	5,36-5,49	5,51- 5,47	m, 1H
16	28,00- 30,00	-	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
16'	31,44	31,80	2,80-2,88	2,89- 2,86	m, 2H
16''	-	31,75	-	-	m, 2H
17	28,00- 30,00	-	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
17'	127,53	127,90	5,36-5,49	5,44- 5,36	m, 1H
18	28,00- 30,00	-	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
18'	126,74	127,13	5,36-5,49	5,44- 5,36	m, 2H
19	28,00- 30,00	-	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
19'	25,50	25,88	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
19''	-	-	2,80-2,88	2,89-	m, 2H

				2,85	
20	22,72	22,95	1,30-1,50	1,52- 1,38	m, 2H
20'	136,73	137,11	5,79-5,91	5,85- 5,94	m, 1H
21	14,05	14,39	0,91-0,98	0,93- 1,00	m, 3H
21'	114,85	115,0	5,01-5,13	5,15- 5,03	m, 2H
OH	-	-	-	6,00	sl,1H

FRANÇA, F.C.F (2007) – ^aRMN de ¹H a 300 MHz (CDCl₃) – ^bRMN de C a 75 MHz (CDCl₃)



Espectro 3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cardanol saturado

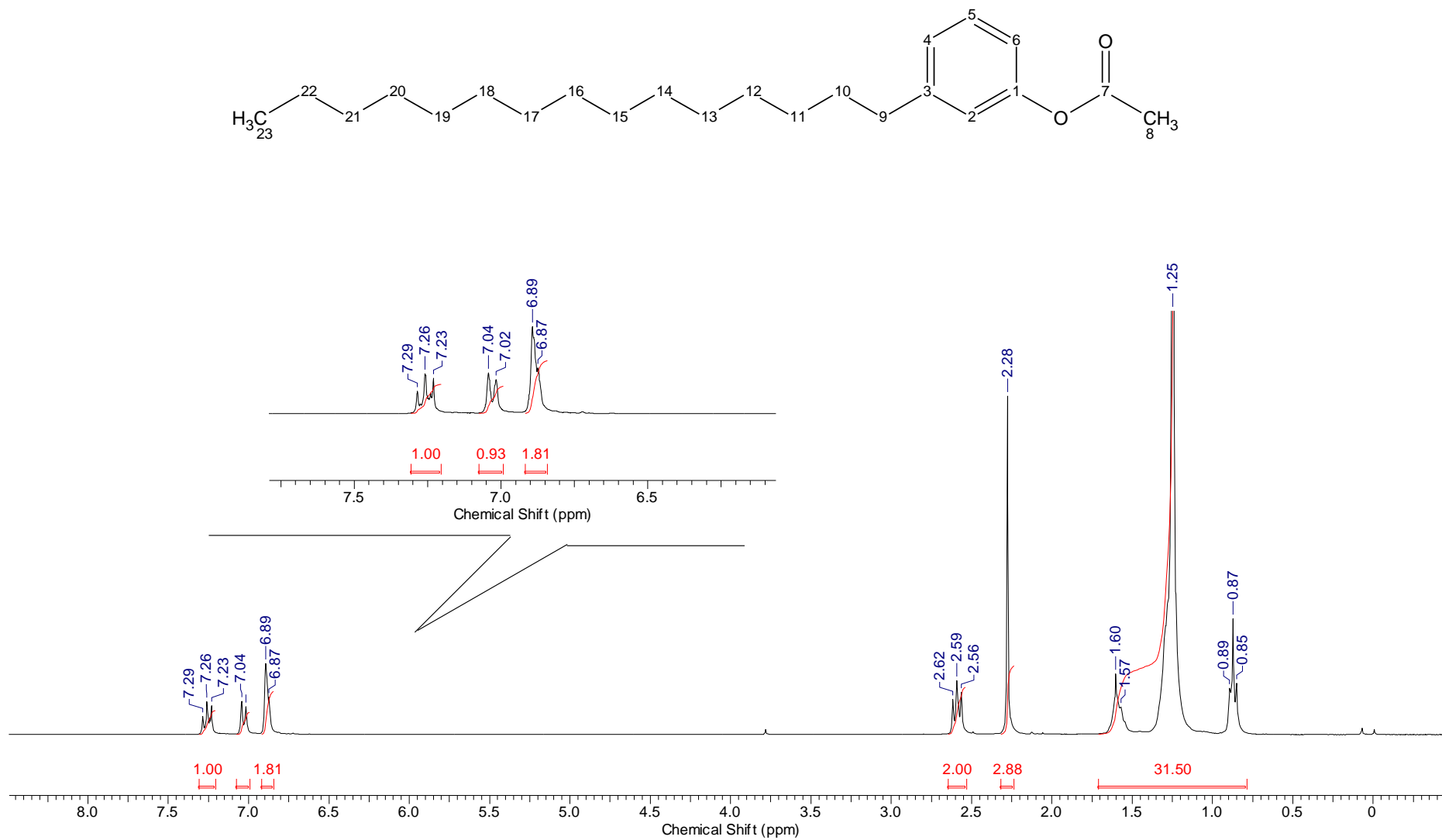


Espectro 4. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do cardanol saturado.

Tabela 4. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para cardanol hidrogenado

Posição	RMN de ^{13}C		RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Lit. ^{*,b}	Exp.	Lit. ^{*,a}	
1	155,42	155,20	-	-	-
2	115,28	115,40	6,64	6,64	s, 1H
3	144,98	144,90	-	-	-
4	120,97	120,90	6,73	6,76	dl, 1H, J = 6,0 Hz
5	129,36	129,40	7,11	7,40	tl, 1H, J = 6,0 Hz
6	112,44	112,50	6,63	6,64	dl, 1H, J = 6,0 Hz
7 (OH)	-	-	4,70	7,26	sl, 1H
8	35,82	35,80- 22,70	2,53	2,55	t, 2H, J = 9,0Hz
9	31,20	35,80- 22,70	1,59	1,62	sl, 2H
10-21	31,28- 22,69	35,80- 22,70	1,23	1,25	sl, 2H
22	14,10	14,10	0,86	0,88	t, 2H, J=6,0 Hz

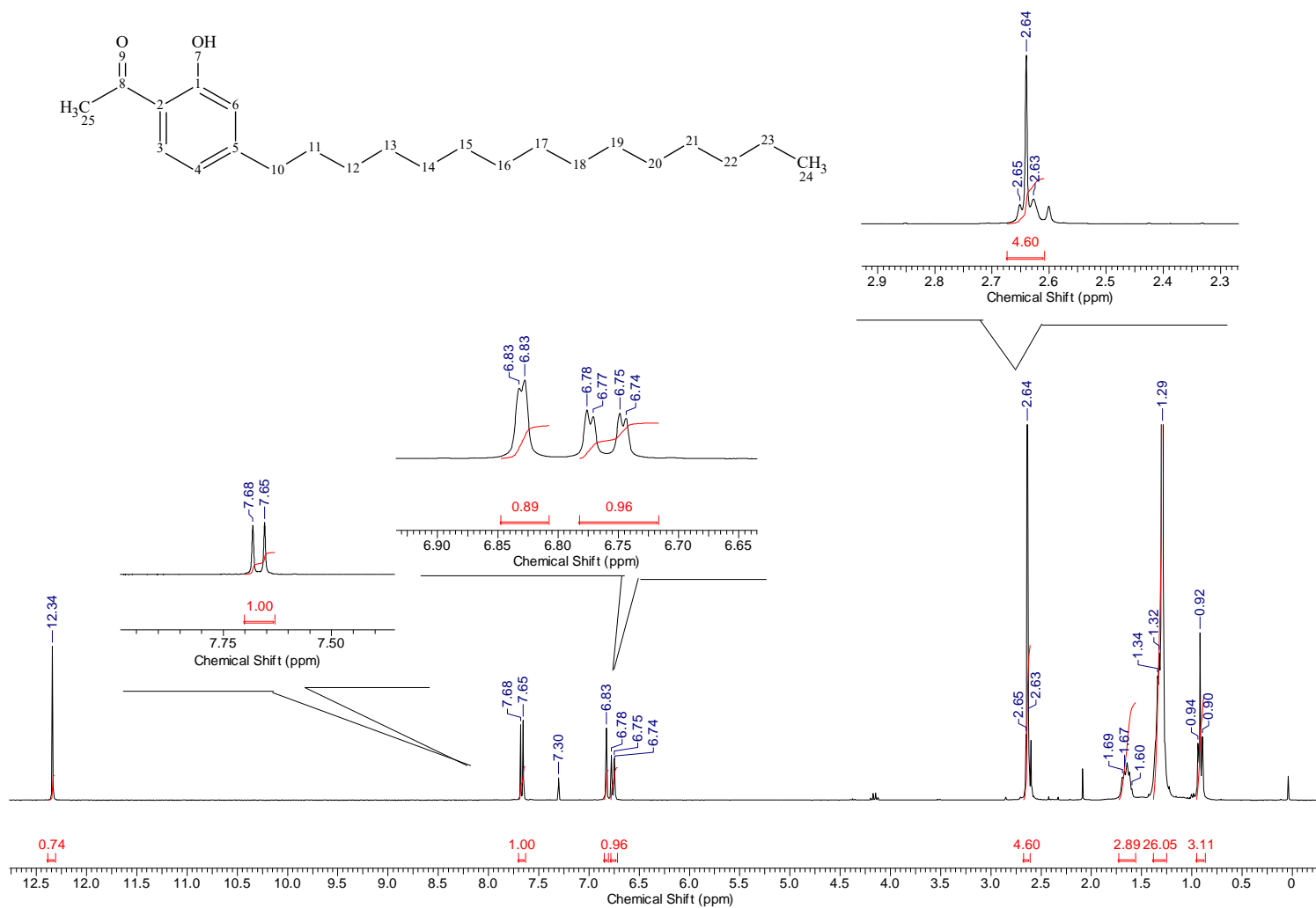
GONZAGA, W.A. (2008) – ^aRMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3) – ^bRMN de C a 75 MHz (CDCl_3)



Espectro 5. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do acetato de 3-pentadecil benzeno.

Tabela 5. Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para o acetato de 3-pentadecil benzeno

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	150,65	-	-
	121,40	6,89	
2	144,72	-	sl, 1H
3	125,94	6,88	-
	129,09	7,26	
4	118,69	7,03	dl, 1H, J = 6,0 Hz
	169,58	-	
5	21,74	2,28	tl, 1H, J = 9,0 Hz
	35,74	2,59	
6	31,94	1,58	dl, 1H, J = 6,0 Hz
	31,89-22,70	1,25	
7	14,25	0,87	-
8			s, 3H
9			t, 2H, J = 9,0 Hz
10			m, 2H
11-22			sl, 2H
23			t, 2H, J = 6,0 Hz



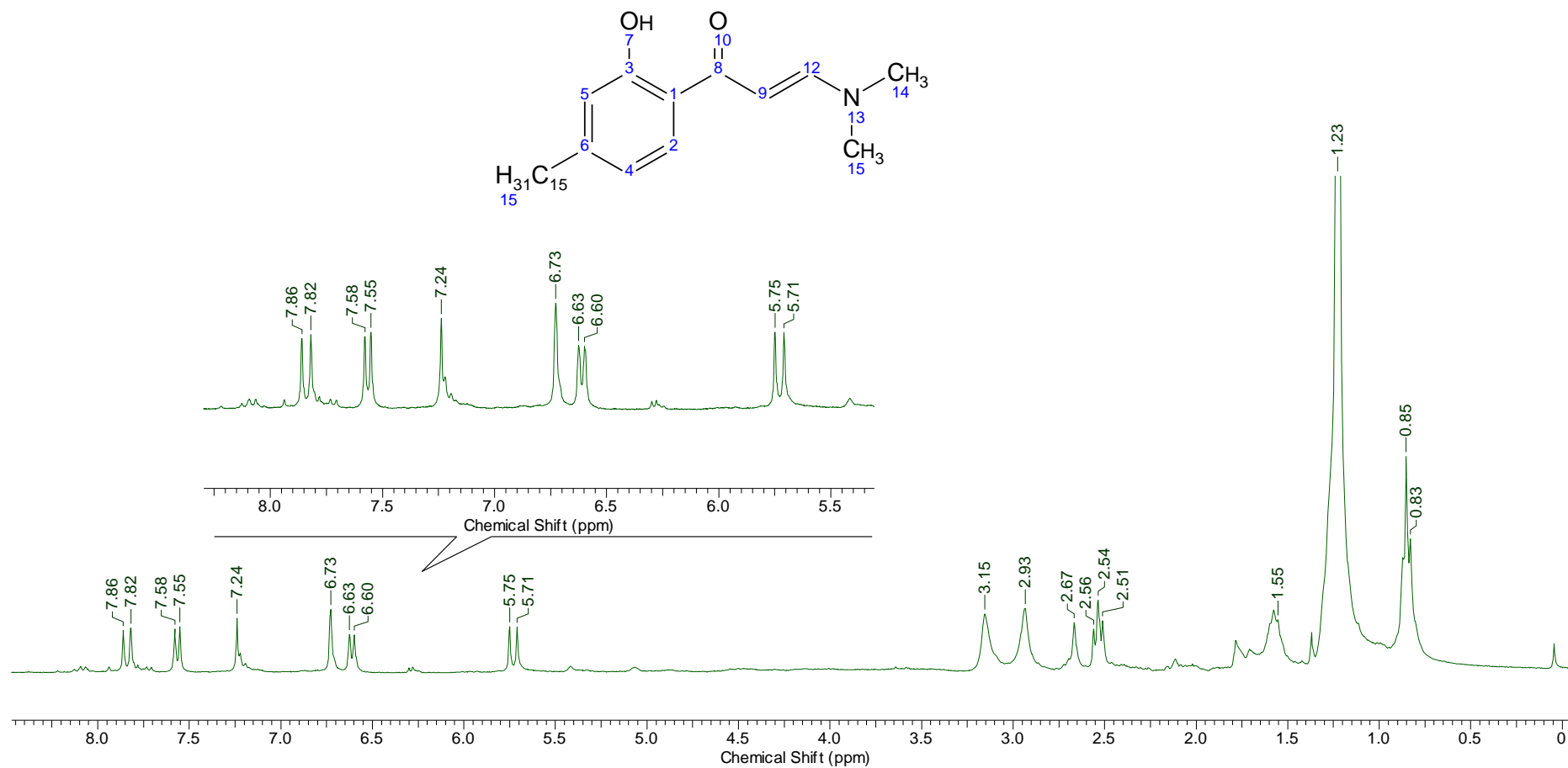
Espectro 6. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da (orto-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona.



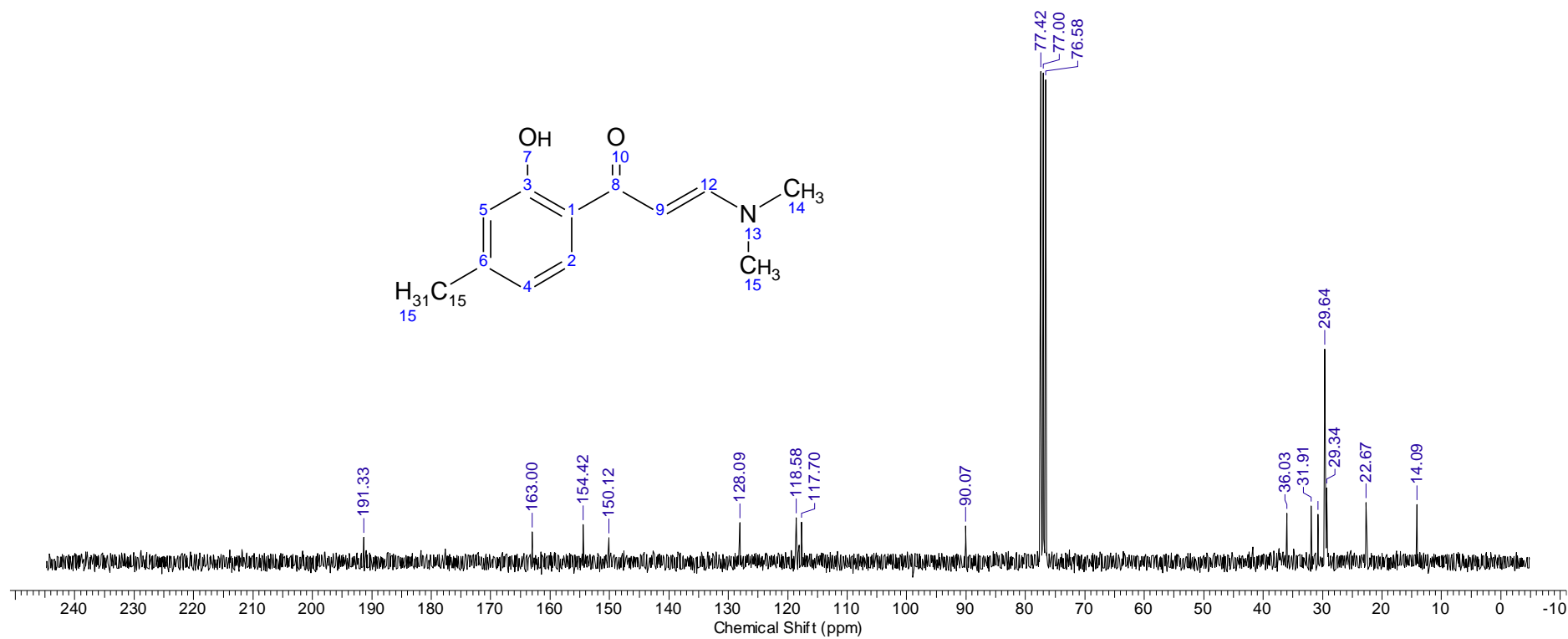
Espectro 7. Espectro de RMN de ^{13}C (75, MHz, CDCl_3) do (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona.

Tabela 6. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	162,51	-	-
2	119,96	-	-
3	130,60	7,66	d, 1H, J = 6,0 Hz
4	119,56	6,76	dd, 1H, J = 3,0 Hz e 6,0 Hz
5	153,05	-	-
6	117,73	6,83	dd, 1H, J = 3,0 Hz
7	-	12,34	s, 1H
8	203,89	-	-
9	-	-	-
10	36,19	2,64	t, 2H, J = 3,0 Hz
11	31,92	1,67	m, 2H
12-23	30,65 – 22,69	1,29	sl, 2H
24	14,12	0,92	t, 2H, J = 6,0 Hz
25	30,65- 22,69	2,64	s, 3H



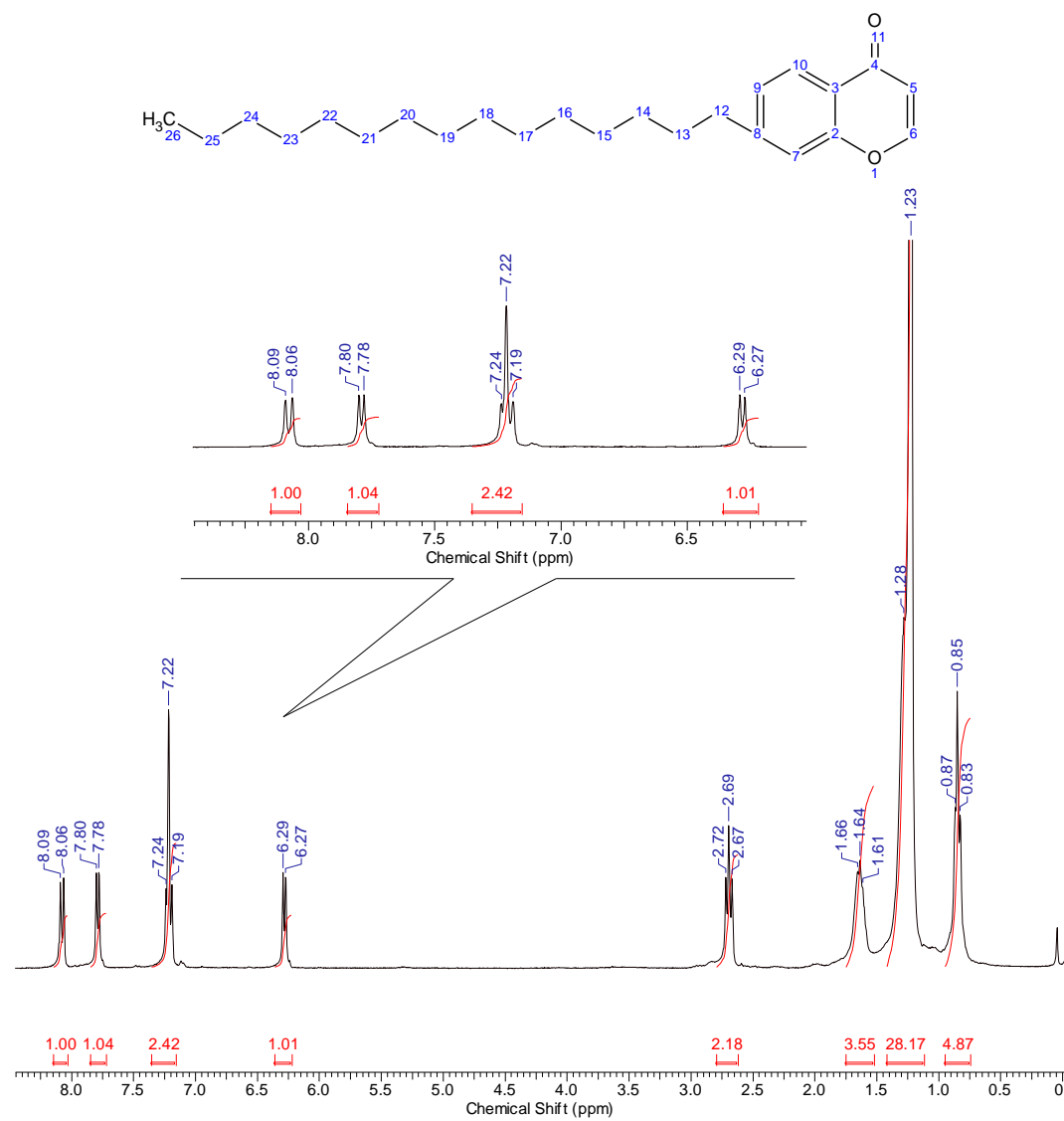
Espectro 8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da enaminona do cardanol.



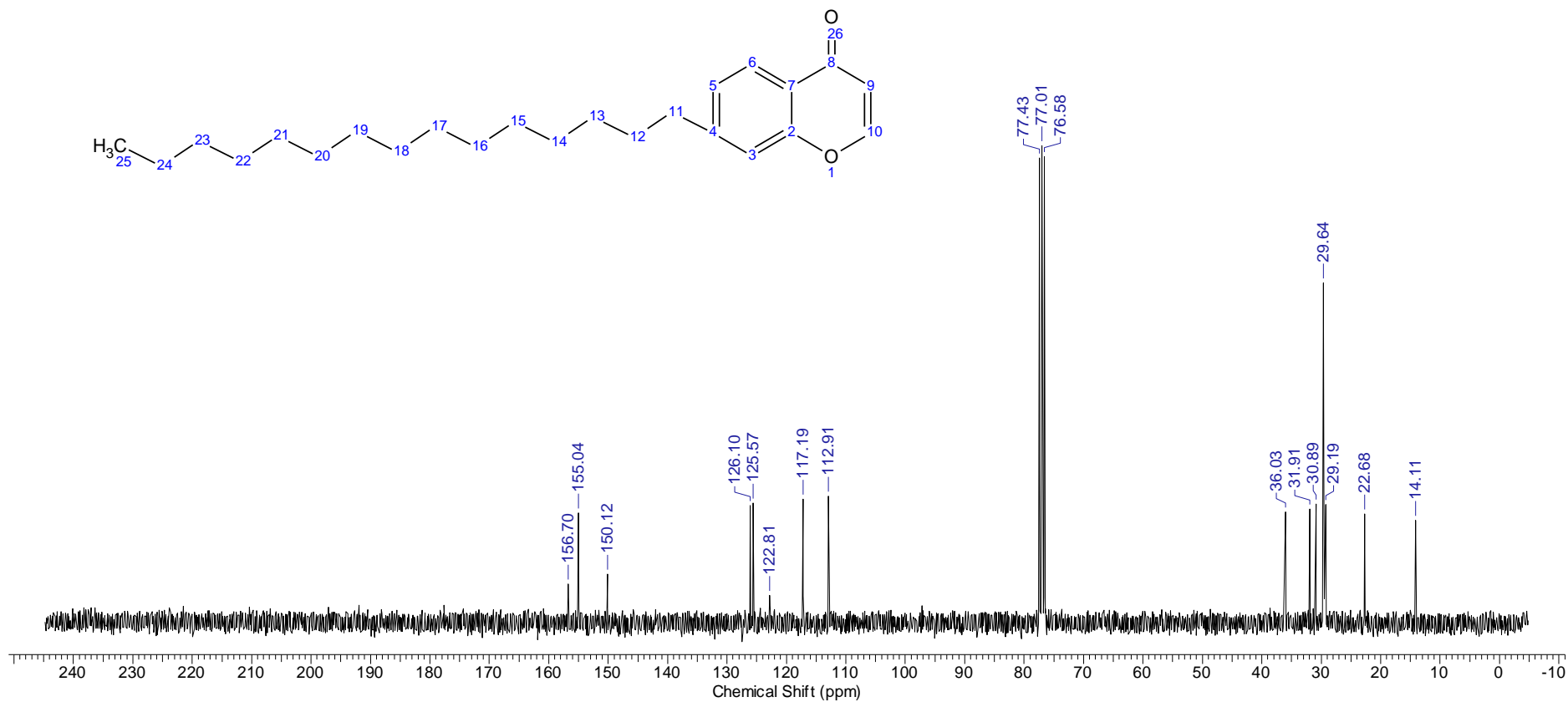
Espectro 9. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da enaminona do cardanol.

Tabela 7. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para enaminona do cardanol

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, <i>J</i>
	Exp.	Exp.	
1	-	-	-
2	128,06	7,57	d,1H, <i>J</i> = 10,6
3	163,00	-	-
4	118,58	6,62	d,1H, <i>J</i> = 10,6
5	117,70	6,73	sl,1H
6	150,12	-	-
7	-	-	-
8	191,33	-	-
9	90,07	5,73	dl,1H, <i>J</i> = 12,7
10	-	-	-
11	14,09-31,91	0,83-1,15	-
12	154,42	7,84	dl, 1H, <i>J</i> = 12,7
13	-	-	-
14	36,03	3,15 ou 2,93	sl
15	36,03	3,15 ou 2,93	sl



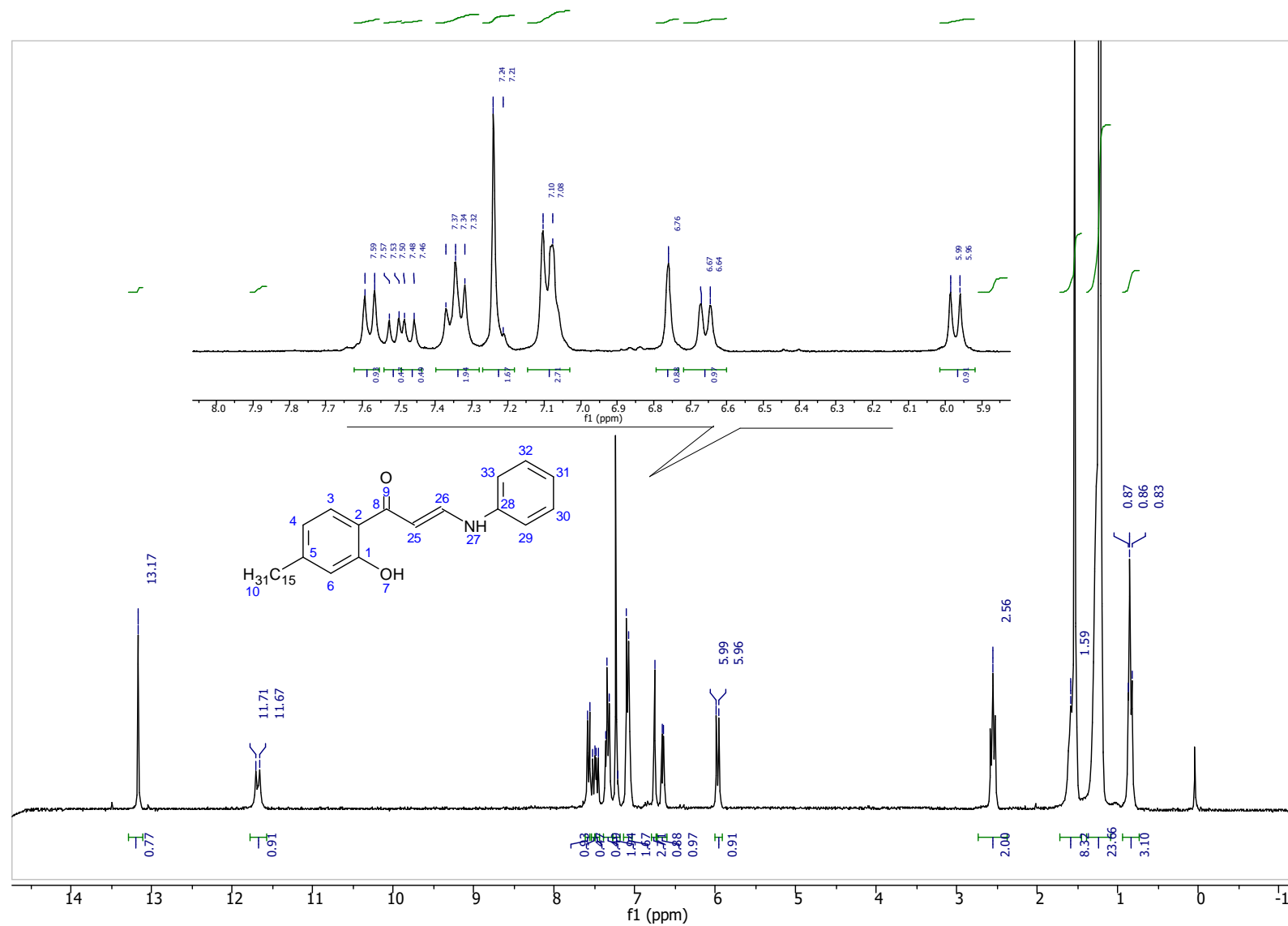
Espectro 10. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da cromona do cardanol.



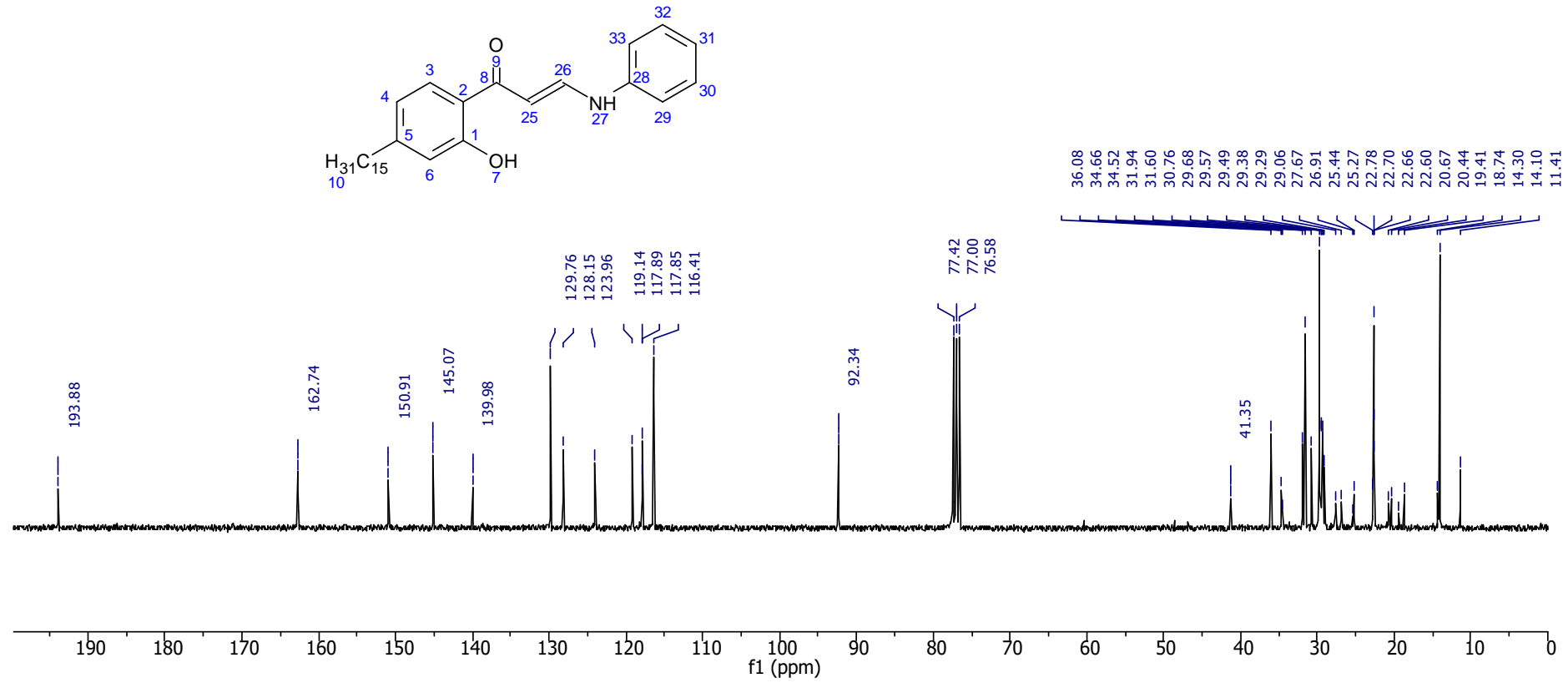
Espectro 11. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da cromona do cardanol.

Tabela 8. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para cromona do cardanol

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, <i>J</i>
	Exp.	Exp.	
1	-	-	-
2	156,70	-	-
3	122,81	-	-
4	-	-	-
5	112,91	6,28	s, 1H, J= 7,17 Hz
6	155,04	8,07	s, 1H, J= 9,78 Hz
7	117,19	7,22	s, 1H
8	150,12	-	-
9	126,10	7,19	m,1H
10	125,57	7,79	d, 1H, J = 7,17
11	-	-	-
12-26	14,11-36,03	0,83-2,69	-



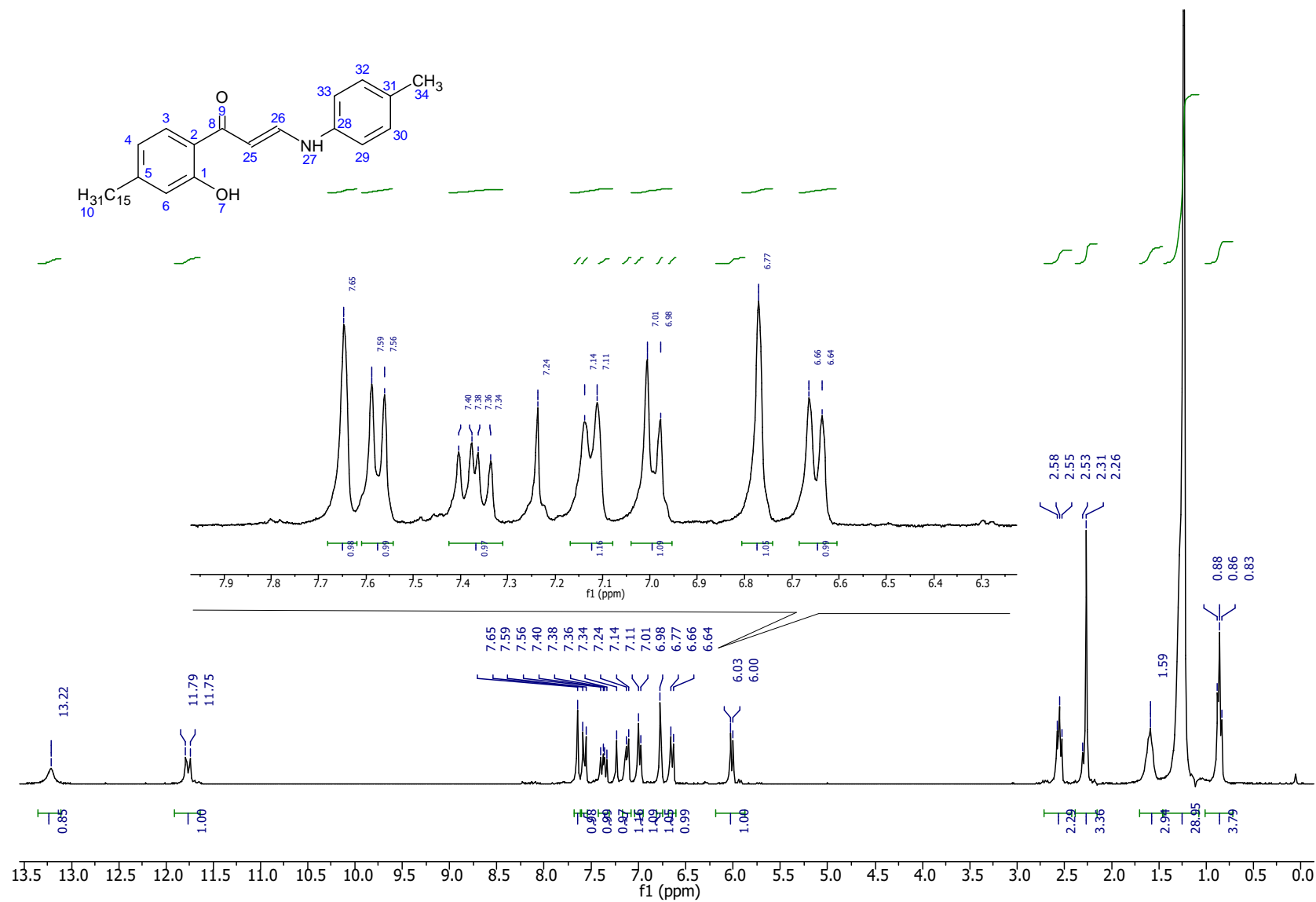
Espectro 12. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da anilina enaminona



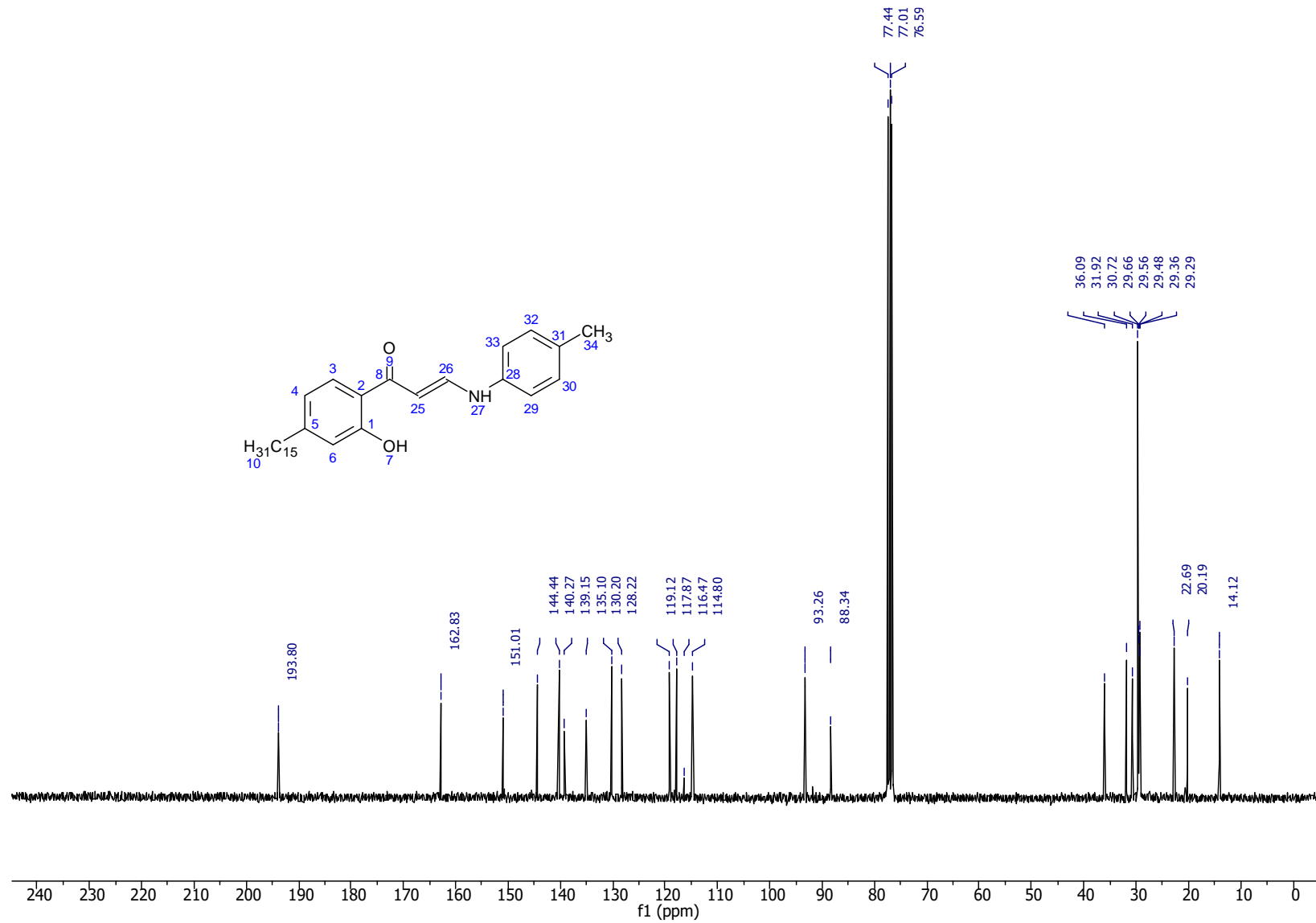
Espectro 13. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da anilina enaminona

Tabela 9. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para anilina enaminona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	162,74	-	-
2	117,89/119,14	-	-
3	1129,76	7,58	d, J = 8,2 Hz, 1H
4	117,85/117,89	6,66	d, J = 7,9 Hz, 1H
5	145,07	-	-
6	117,85/117,89	6,76	s, 1H
7	-	13,17	s, 1H
8	193,88	-	-
9	-	-	-
10	41,35 – 11,41	2,56 – 0,85	-
25	92,34	5,97	d, J = 8,1 Hz, 1H
26	150,91	7,51	d, J = 8,1 Hz, 1H
27	-	11,69	d, J = 12,4 Hz
28	139,98	-	-
29	116,41	7,09	-
30	128,15	7,33	-
31	117,89/119,14	7,09	-
32	128,15	7,33	-
33	116,41	7,09	-



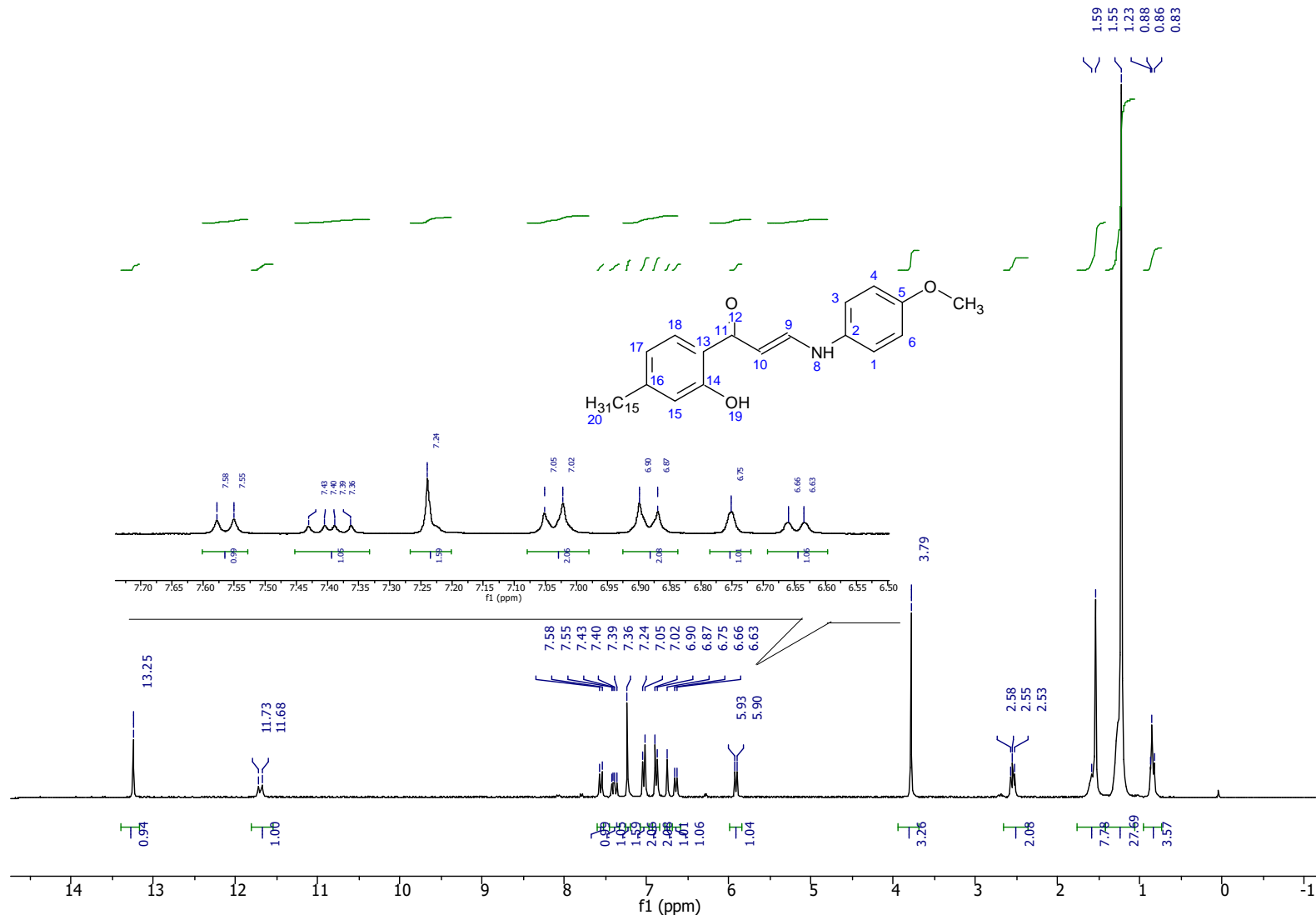
Espectro 14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da p-toluidina enaminona.



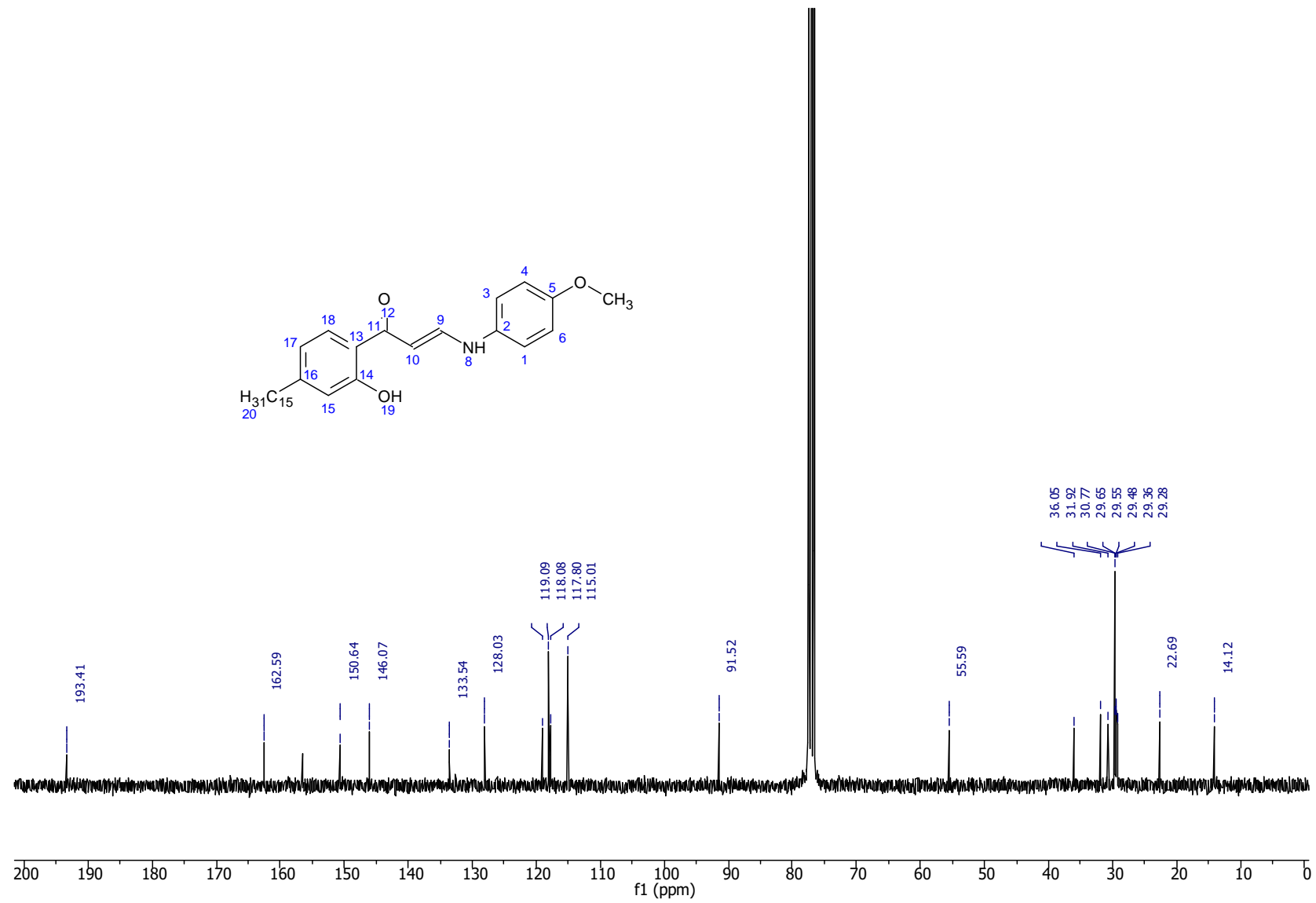
Espectro 15. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da p-toluidina enamina.

Tabela 10. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para p-toluidina enaminona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	162,83	-	-
2	117,87	-	-
3	135,10	7,57	d, J = 8.1 Hz, 1H
4	119,12	7,65	sl, 1H
5	144,44	-	-
6	93,26	6,77	s, 1H
7	-	13,22	s, 1H
8	193,80	-	-
9	-	-	-
10	36,09 – 14,12	2,58 – 0,83	-
25	88,34	6,01	d, J = 8,1 Hz, 1H
26	151,01	7,38	dd, J = 12.1, 8.1 Hz, 1H
27	-	11,79	d, J = 12.1 Hz, 1H
28	140,27	-	-
29	114,80	7,01	d, J = 8.0 Hz, 1H
30	130,20	7,14	d, J = 8.0 Hz, 1H
31	139,15	-	-
32	128,22	7,14	d, J = 8.0 Hz, 1H
33	116,47	7,01	d, J = 8.0 Hz, 1H
34	22,69	2,53	s, 3H



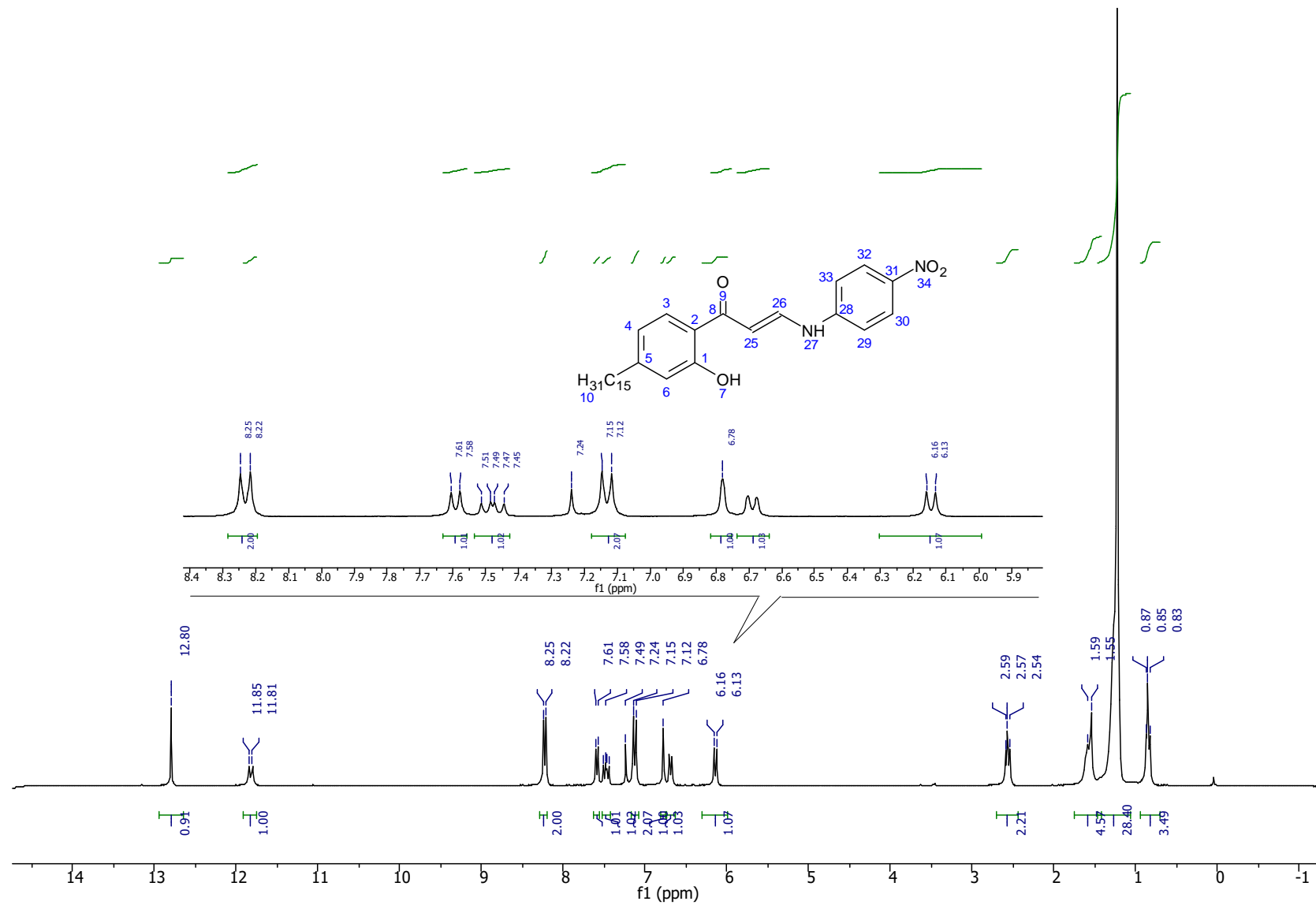
Espectro 16. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da o-metóxi-enaminona.



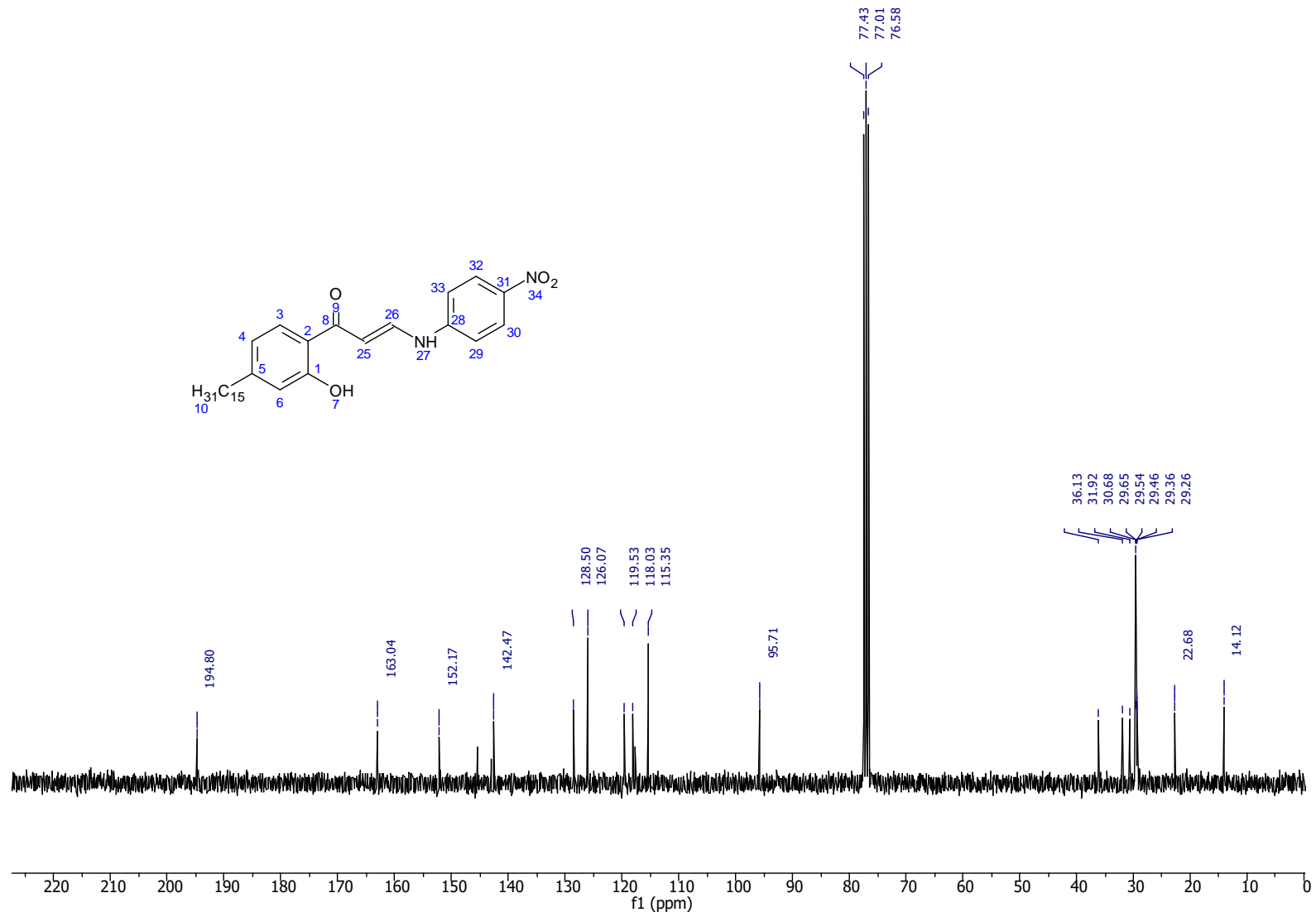
Espectro 17. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da o-metóxi-enaminona.

Tabela 11. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para o-metóxi-enaminona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	117,80	-	-
2	133,54	-	-
3	117,80	6,90	d, J = 8.9 Hz, 2H
4	115,01	7,05	d, J = 8.9 Hz, 2H
5	155,24	6,90	d, J = 8.9 Hz, 2H
6	115,01	7,05	d, J = 8.9 Hz, 2H
7	55,59	3,79	s, 3H
8	-	11,73	d, J = 12.5 Hz, 1H
9	146,07	7,40	dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H
10	91,52	5,93	d, J = 8.0 Hz, 1H
11	193,41	-	-
12	-	-	-
13	120,05	-	-
14	162,59	-	-
15	118,08	6,75	s, 1H
16	150,64	-	-
17	119,09	6,66	d, J = 8,0 Hz, 1H
18	128,03	7,58	d, J = 8.0 Hz, 1H
19	-	13,25	s, 1H
20	36,05 – 14,12	2,58 – 0,83	-



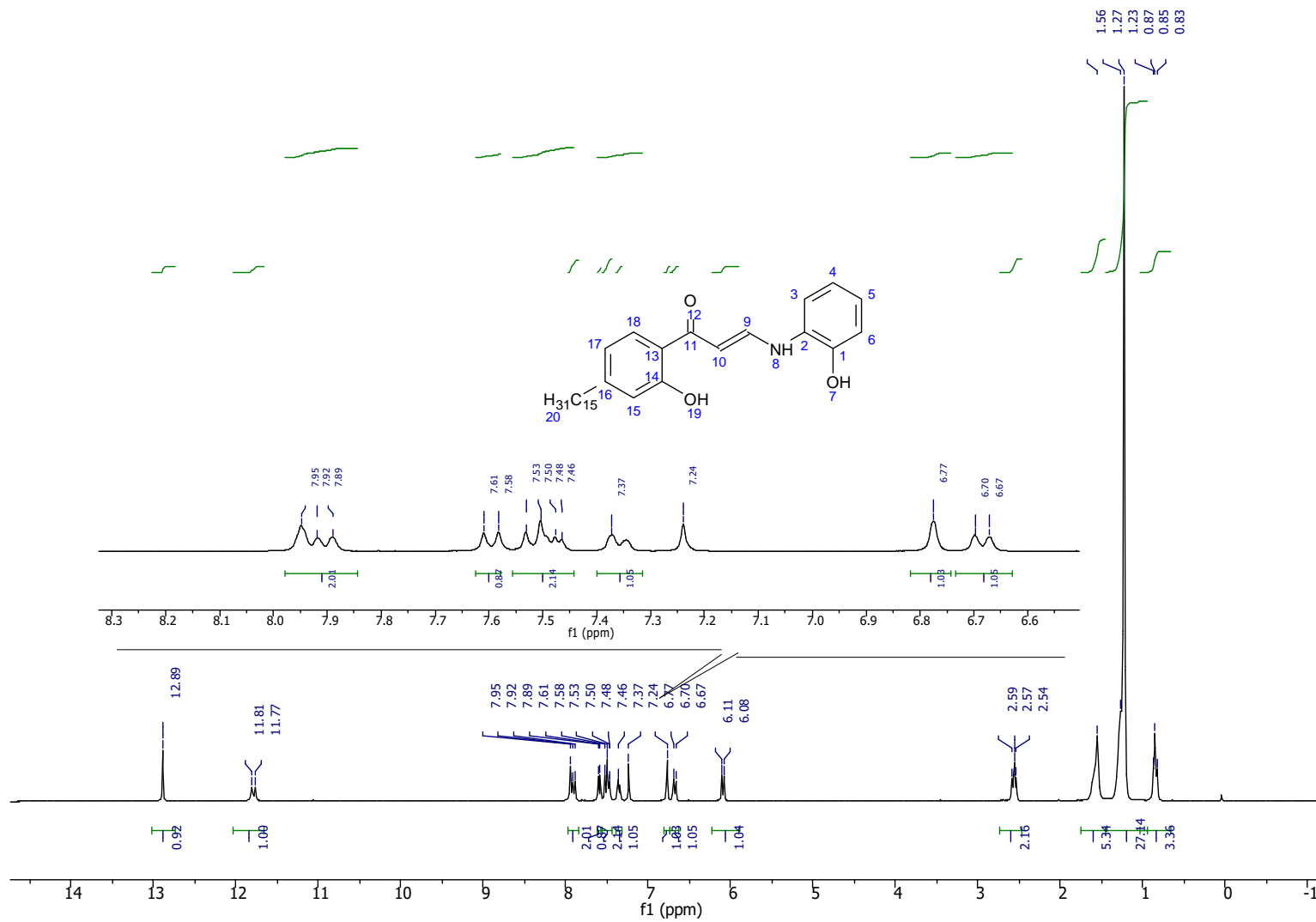
Espectro 18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da p-nitro enaminona.



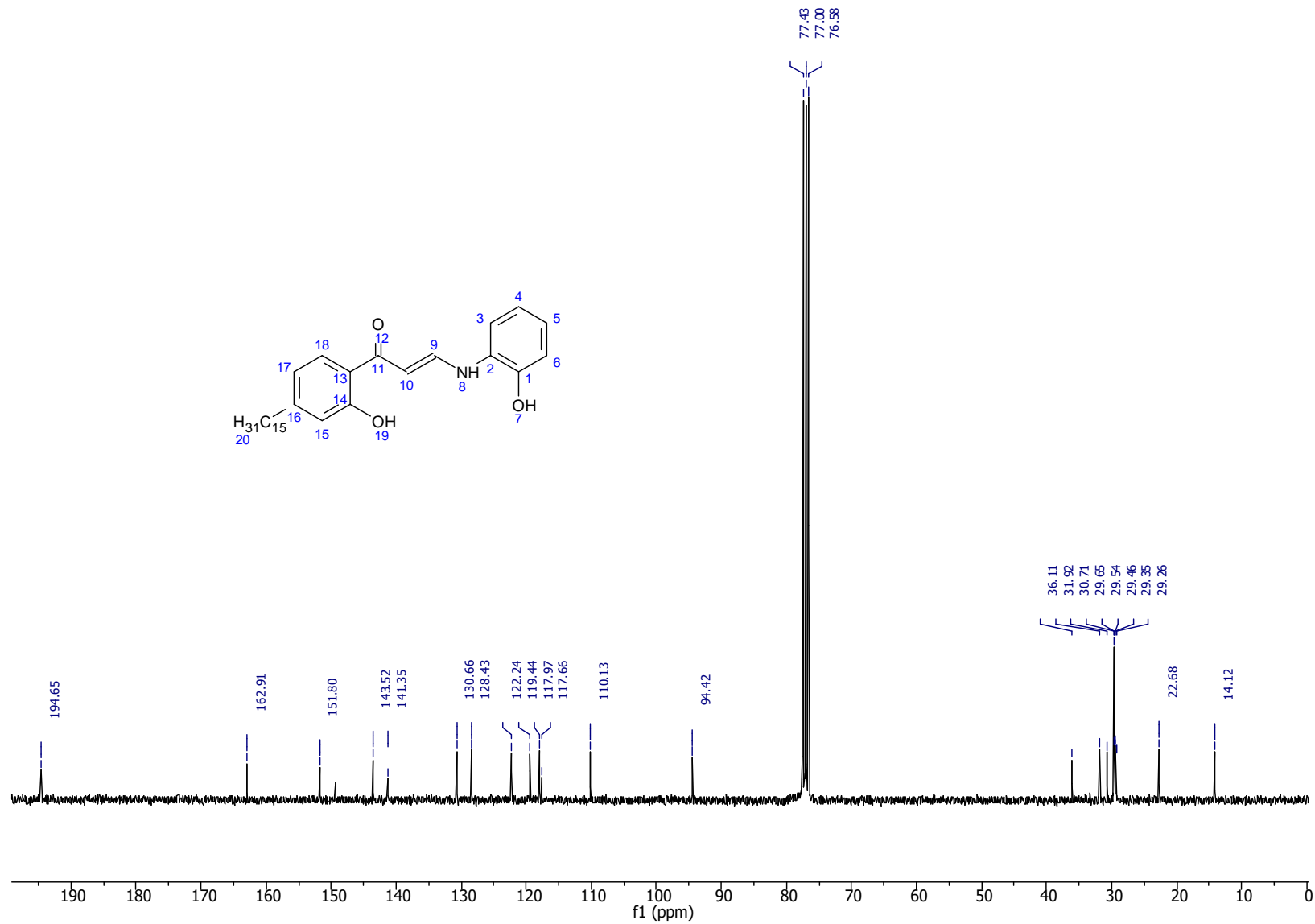
Espectro 19. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da p-nitro enaminona.

Tabela 12. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para p-nitro enaminona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	163,04	-	-
2	118,03	-	-
3	126,07	7,61	d, J = 8.0 Hz, 1H
4	119,53	6,70	d, J = 8.0 Hz, 1H
5	145,05	-	-
6	118,03	6,78	s, 1H
7	-	12,80	s, 1H
8	194,80	-	-
9	-	-	-
10	36,13 – 14,12	2,59 – 0,83	-
25	95,71	6,16	d, J = 8.3 Hz, 1H
26	152,17	7,49	dd, J = 12.0, 8.3 Hz,
27	-	11,85	d, J = 12,0 Hz, 1H
28	142,47	-	-
29	115,35	7,15	d, J = 9.0 Hz, 2H
30	128,50	8,25	d, J = 8.9 Hz, 2H
31	143,09	-	-
32	128,50	8,25	d, J = 8.9 Hz, 2H
33	115,35	7,15	d, J = 9.0 Hz, 2H
34	-	-	-



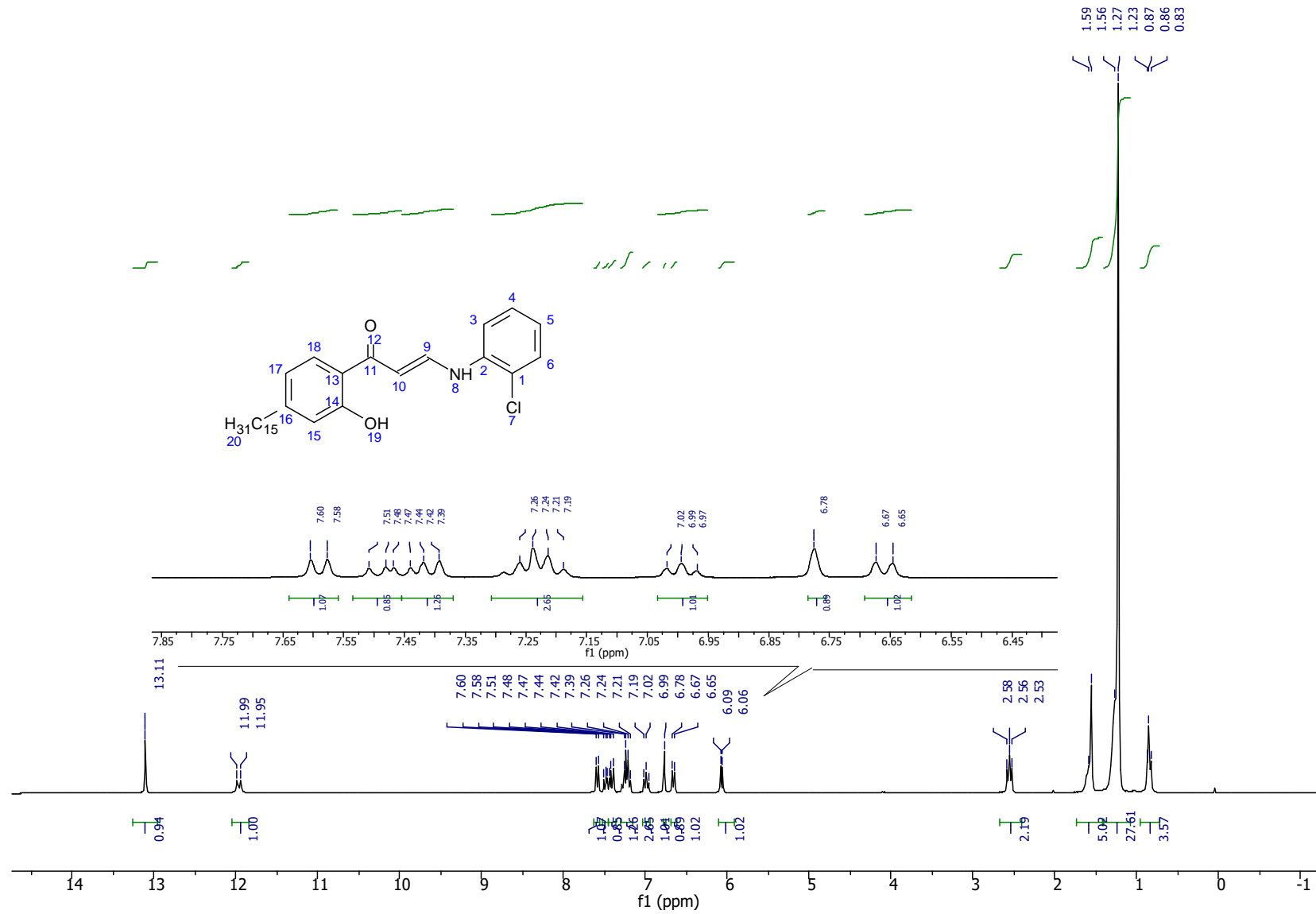
Espectro 20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da o-hidróxi enaminona.



Espectro 21. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da o-hidróxi enaminona.

Tabela 13. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para o-hidróxi enaminona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	149,10	-	-
2	143,52	-	-
3	117,66	7,60	d, J = 8,0, Hz 1H
5	130,66	7,53	m, 1H
6	110,13	6,70	d, J = 8.0 Hz, 1H
7	-	-	-
8	-	11,81	d, J = 12 Hz, 1H
9	151,80	7,92	d, J = 8.0 Hz, 1H
10	94,42	6,10	d, J = 8.0 Hz, 1H
11	194,65	-	-
12	-	-	-
13	117,97	-	-
14	162,91	-	-
15	117,66	6,77	s, 1H
16	151,80	-	-
17	119,44	7,37	d, J = 8,0, Hz 1H
18	141,35	7,95	sl, 1H
19	-	12,89	s, 1H
20	36,77 – 14,12	2,59 – 0,83	-



Espectro 22. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da o-cloro enaminona

Espectro 22.

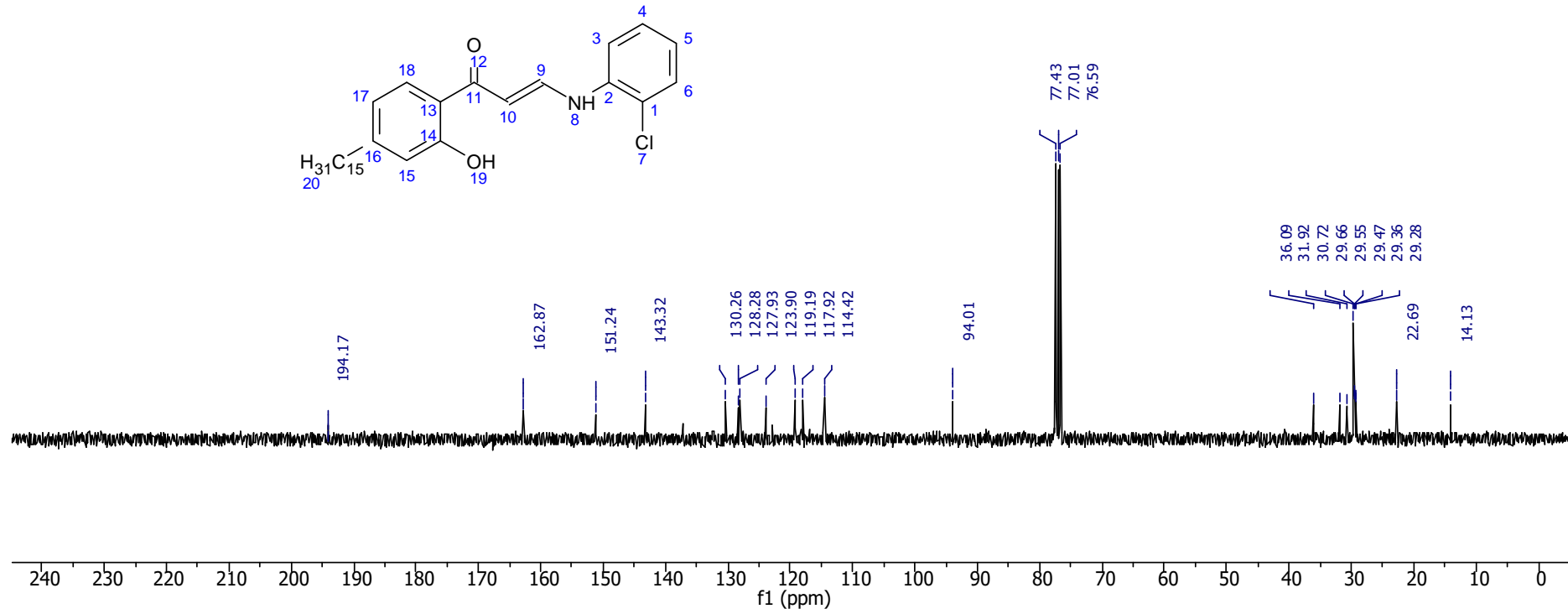
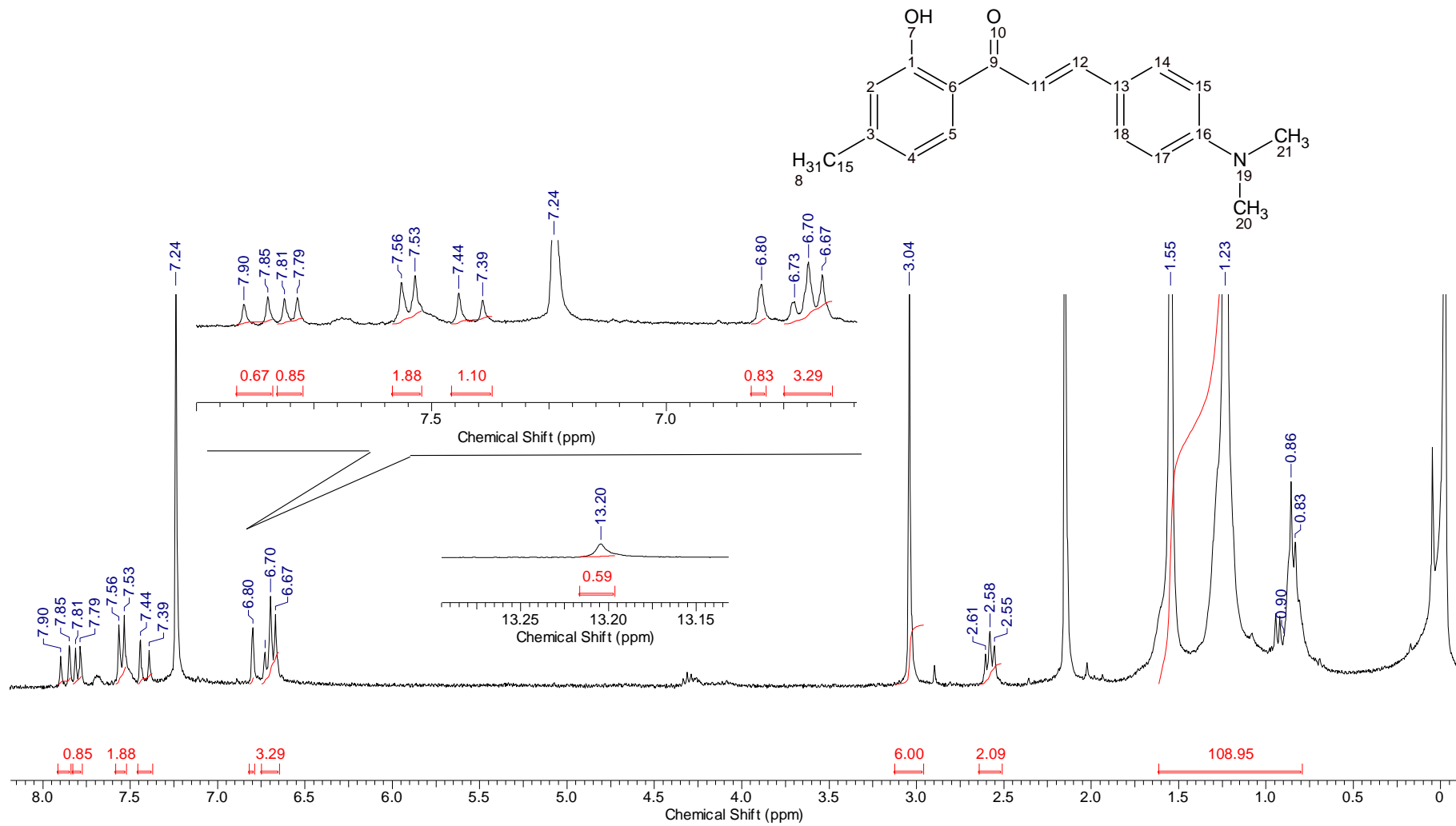
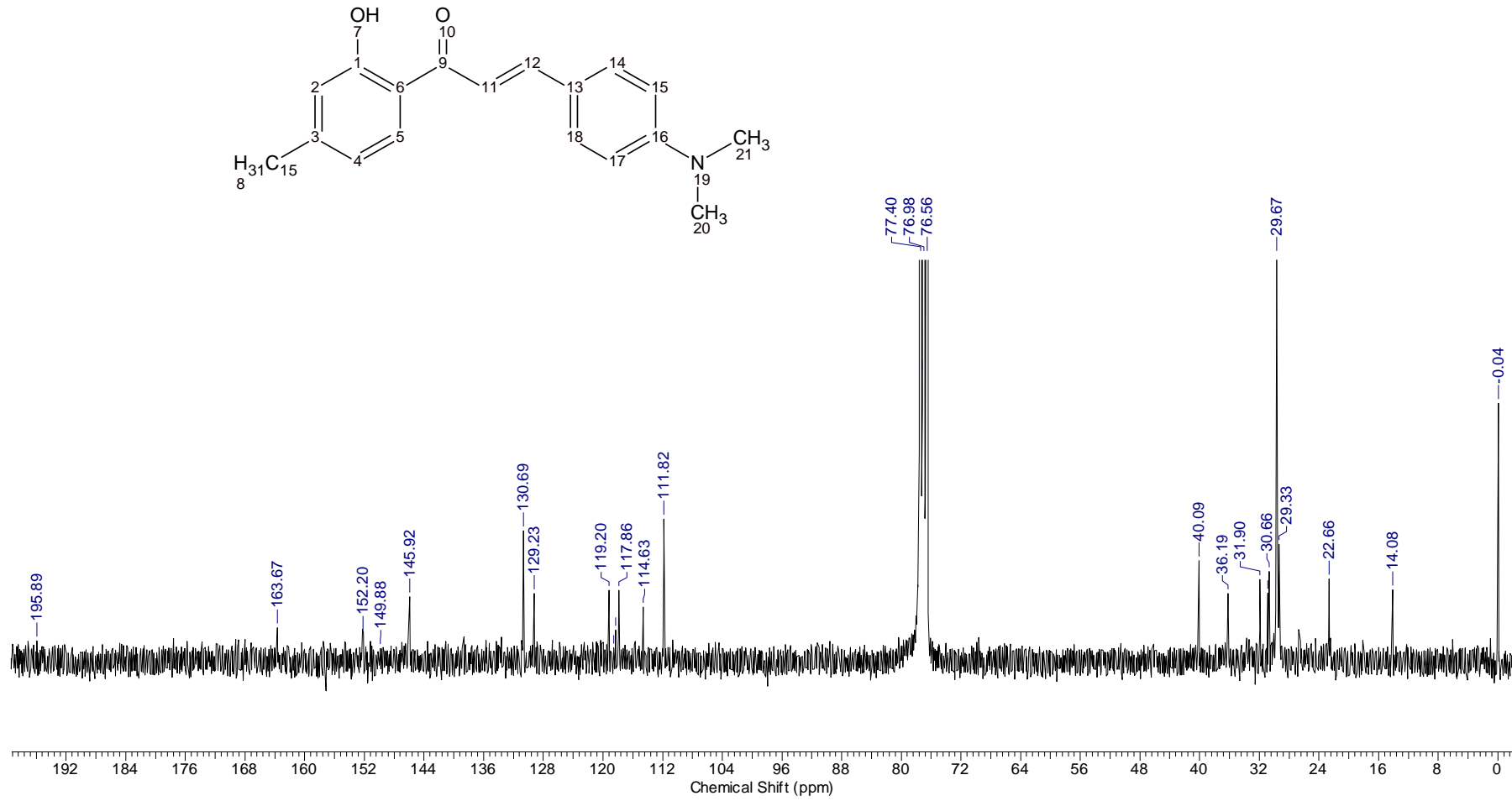
Espectro 23. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da o-cloro enaminona

Tabela 14. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para o-cloro enamina

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	128,28	-	-
2	143,32	-	-
3	119,19	7,25	m, 1H
4	151,24	6,99	t, J = 7.5 Hz, 1H
5	127,93	7,40	m, 1H
6	130,26	7,23	m, 1H
7	-	-	-
8	-	11,99	d, J = 12.2 Hz, 1H
9	151,24	7,54	m, 1H
10	94,01	6,09	d, J = 8.0 Hz, 1H
11	194,17	-	-
12	-	-	-
13	123,90	-	-
14	162,87	-	-
15	114,42	6,78	s, 1H
16	130,26	-	-
17	151,24	6,67	d, J = 8.0 Hz, 1H
18	130,26	7,60	d, J = 8.0 Hz, 1H
19	-	13,11	s, 1H
20	36,09 – 14,13	2,58 – 0,83	-



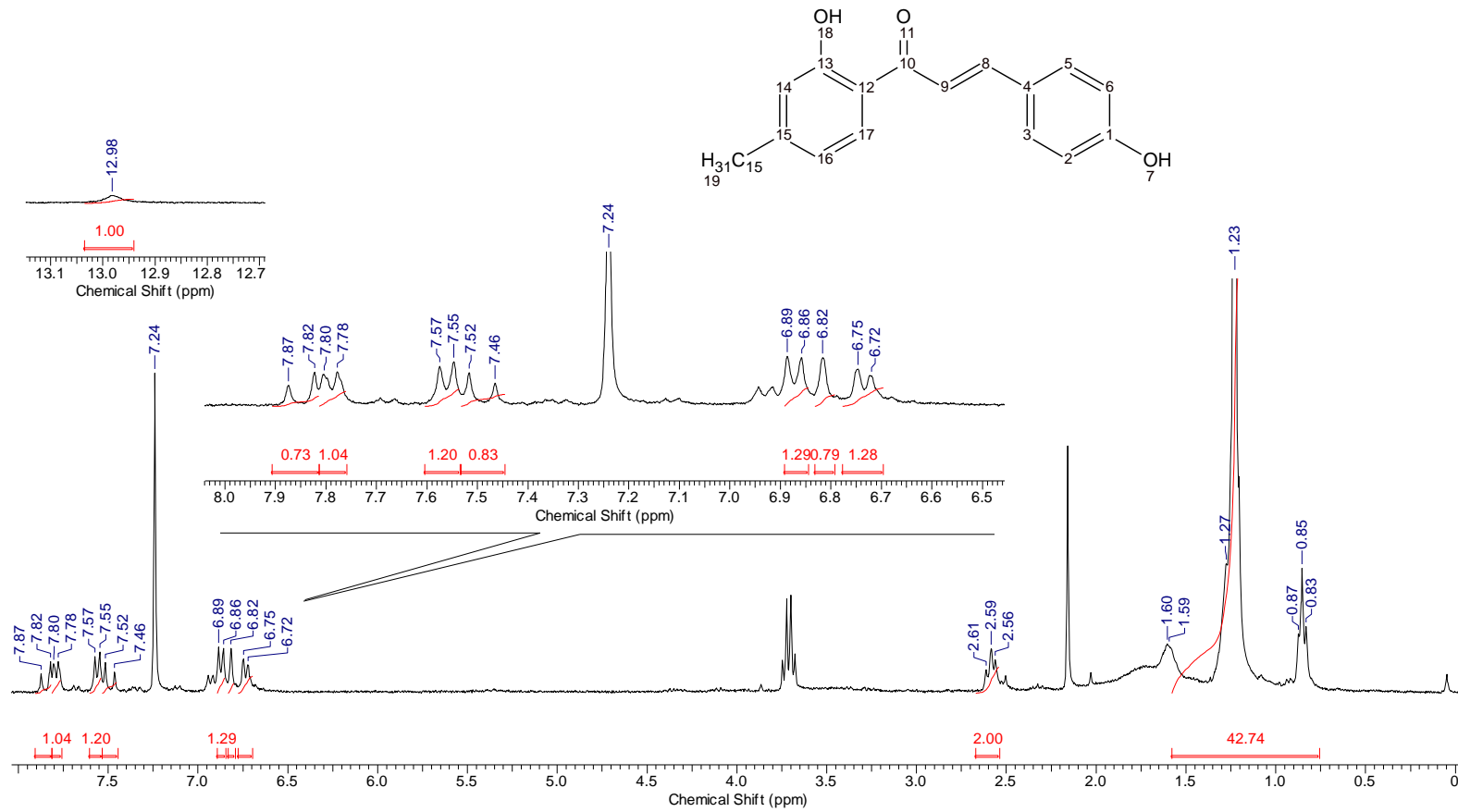
Espectro 24. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 4-dimetilamino chalcona.



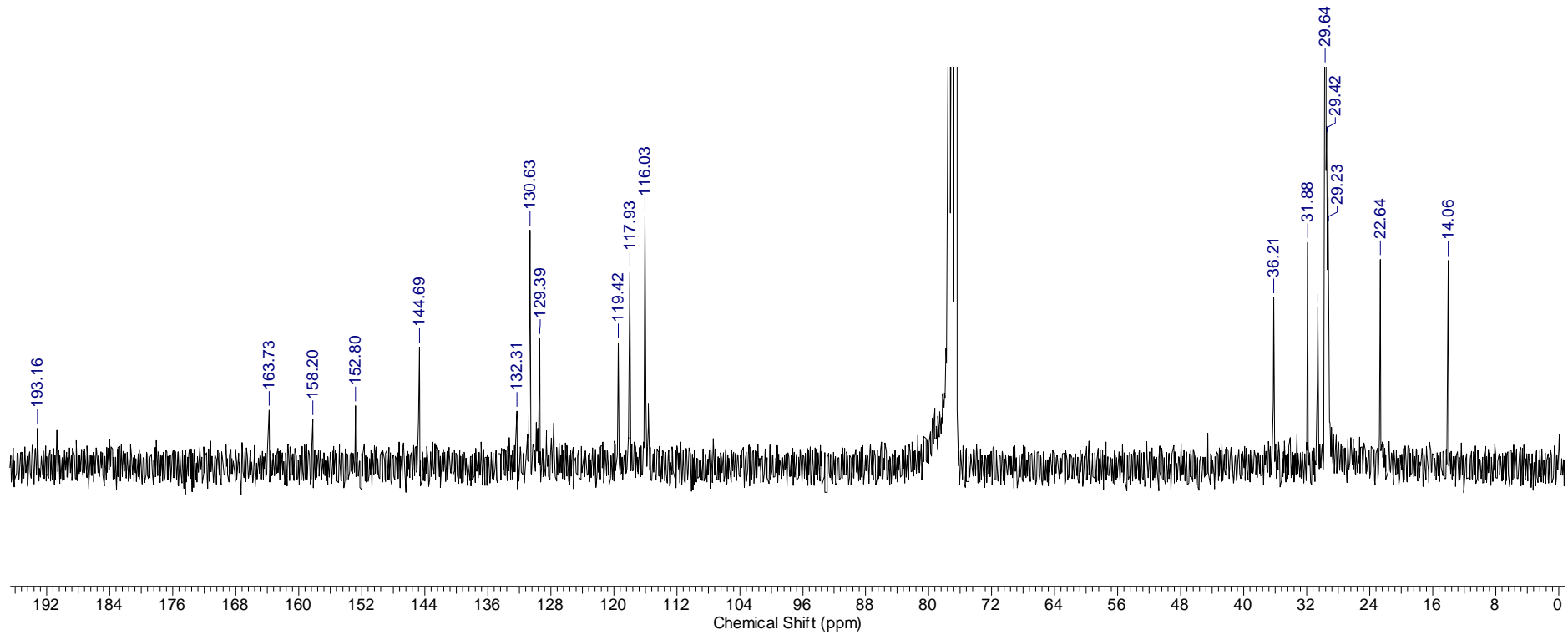
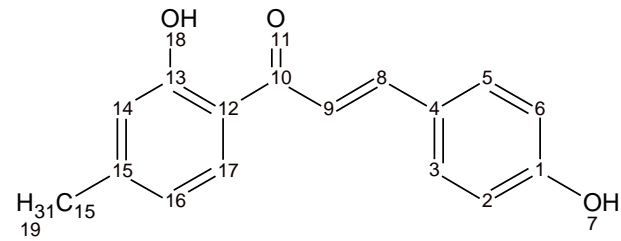
Espectro 25. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da 4-dimetilamino chalcona.

Tabela 15. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a 4-dimetilamino chalcona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	163,67	-	-
2	114,63	6,80	sl, 1H
3	149,88	-	-
4	118,55	6,71	dl, 1H
5	129,23	7,80	d, 1H, J = 6 Hz
6	118,31	-	-
7	-	13,20	s, 1H
8	36,19 - 14,08	2,58 – 0,83	
9	195,89	-	-
10	-	-	-
11	117,86	7,87	d, 1H, J = 15 Hz
12	145,92	7,41	d, 1H, J= 15 Hz
13	119,20	-	-
14-18	130,69	7,54	d, 2H, J = 9 Hz
15-17	111,82	6,68	dl, 2H
16	152,20	-	-
19	-	-	-
20-21	40,09	3,04	sl, 6H



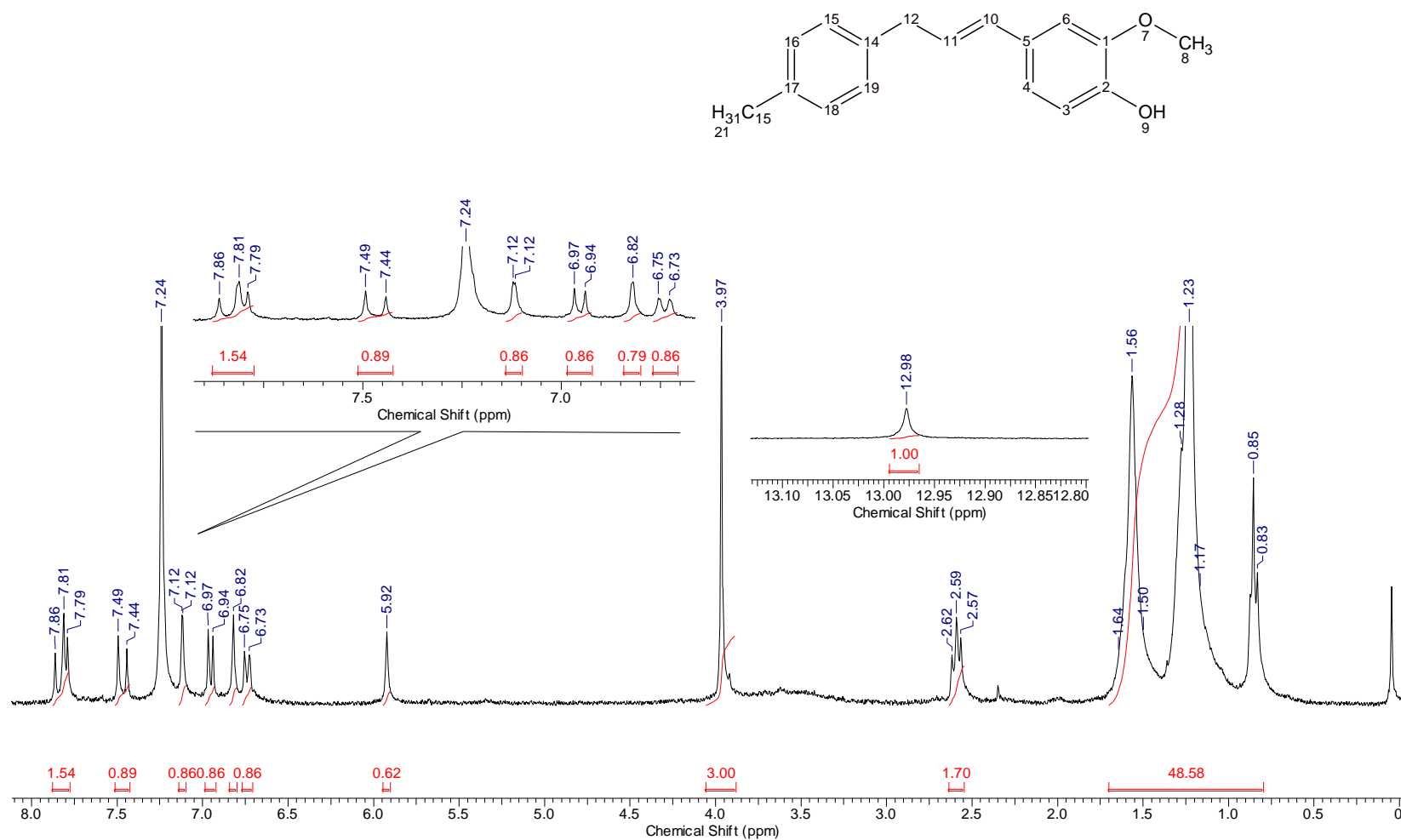
Espectro 26. Espectro de RMN de ^1H (75 MHz, CDCl_3) da 4-hidroxi-chalcona.



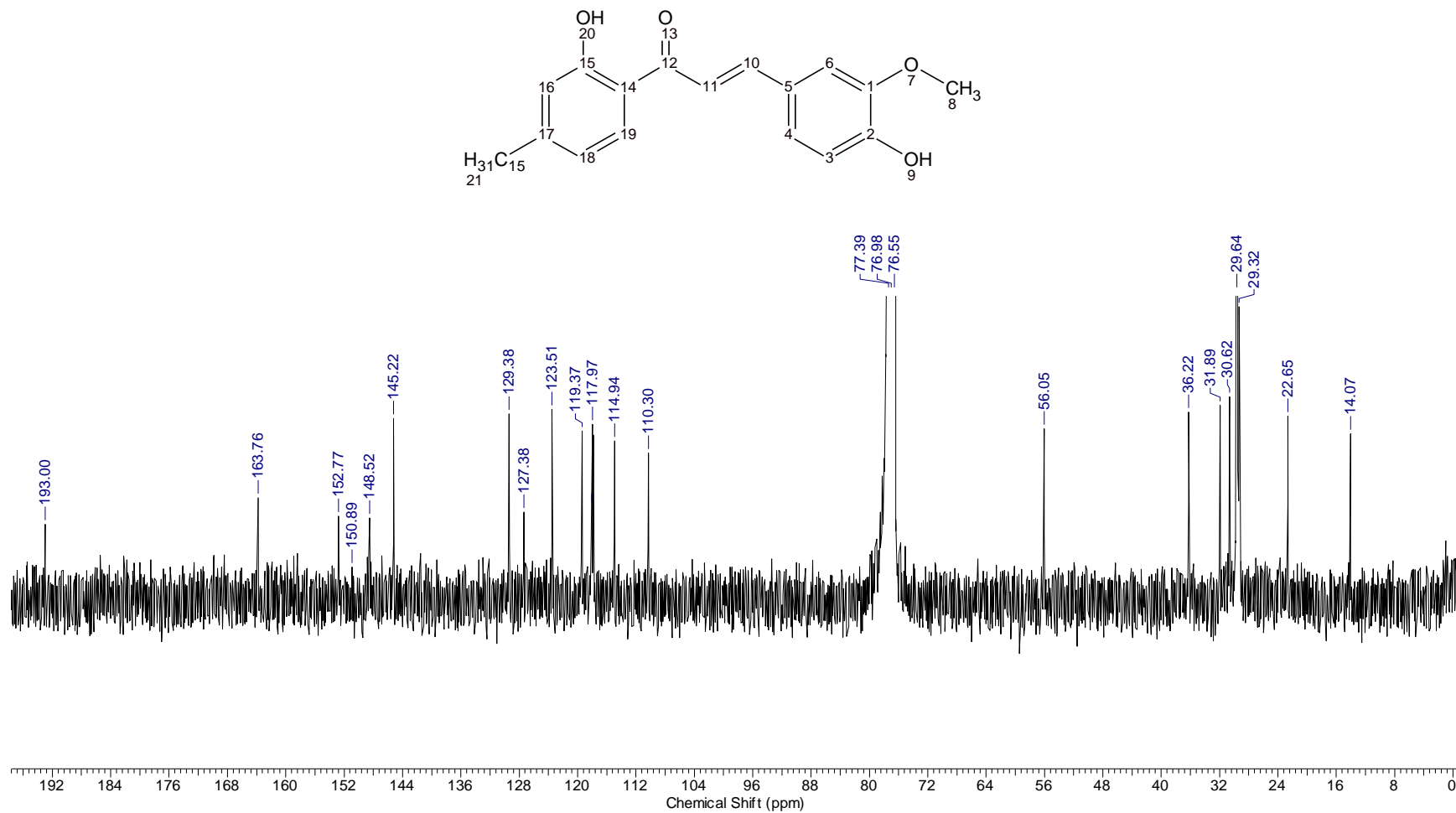
Espectro 27. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 4-hidroxi-chalcona.

Tabela 16. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a 4-hidroxi-chalcona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	158,20	-	-
2 – 6	117,89	6,87	dl, 1H, J = 9 Hz
3 – 5	132,31	7,56	d, 1H, J = 6 Hz
4	129,39	-	-
7	-	-	-
8	144,69	7,84	d, 1H, J = 15 Hz
9	119,42	7,49	d, 1H, J = 15Hz
10	193,16	-	-
11	-	-	-
12	119,61	-	-
13	163,73	-	-
14	114,30	6,82	s, 1H
15	152,80	-	-
16	121,39	6,73	dl, 1H, J = 6 Hz
17	130,63	7,79	d, 1H, J= 6 Hz
18	-	12,98	s, 1H
19	36,21 – 14,06	1,60 – 0,83	



Espectro 28. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da vanilina chalcona



Espectro 29. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da vanilina chalcona.

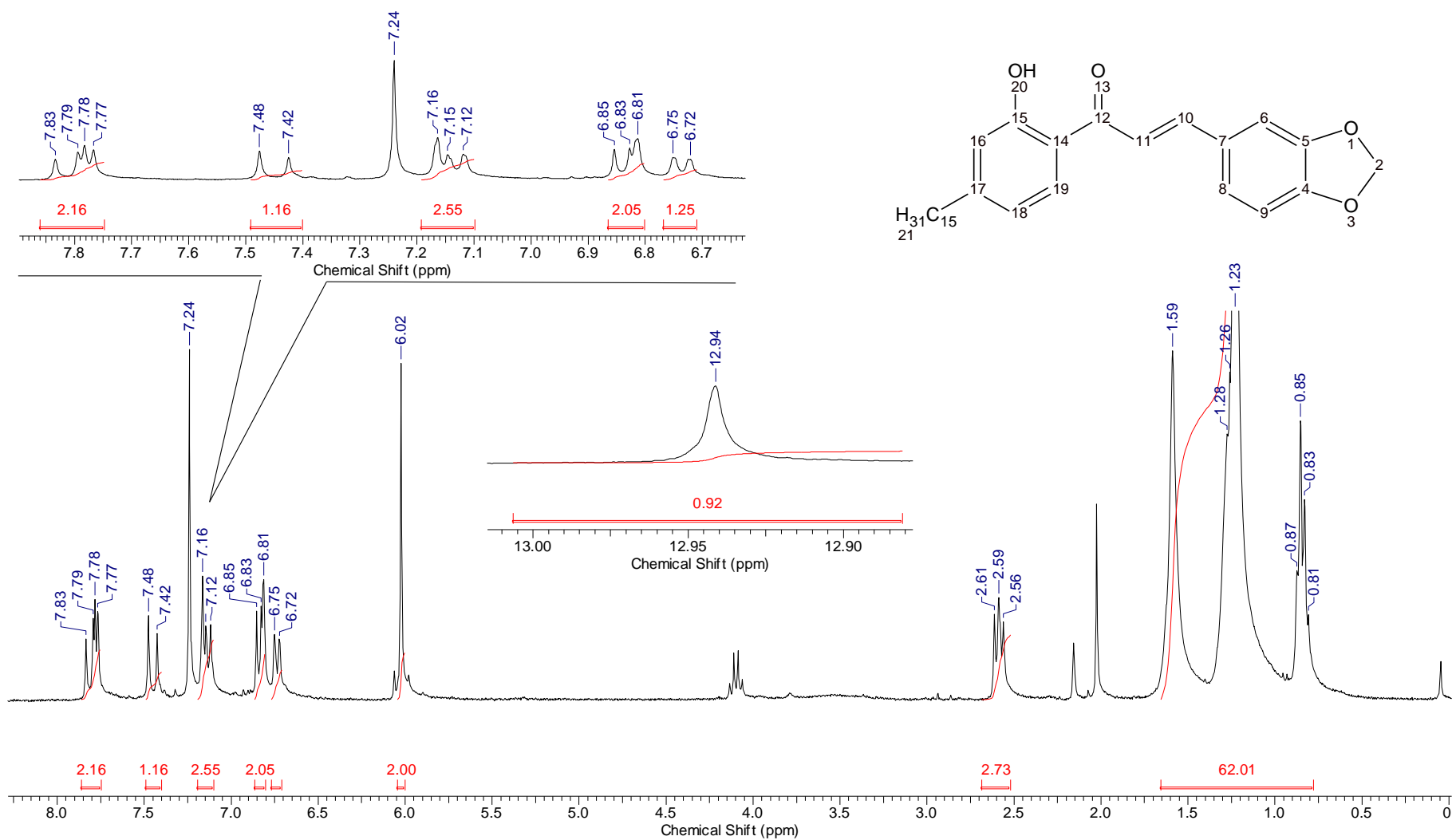
Tabela 17. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a vanilina chalcona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	148,34	-	-
2	150,89	-	-
3	117,82	6,95	d, 1H, J = 6 Hz
4 - 6	110,30	7,12	sl, 2H
5	127,38	-	-
7	-	-	-
8	56,05	3,97	s, 3H
9	-	5,92	s, 1H
10	145,22	7,83	d, 1H, J = 15 Hz
11	117,97	7,69	d, 1H, J = 15 Hz
12	193,00	-	-
13	-	-	-
14	119,37	-	-
15	163,76	-	-
16	114,94	6,82	sl, 1H
17	152,77	-	-
18	123,51	6,73	d,1H, J = 6 Hz
19	129,38	7,80	d,1H , J = 6 Hz
20	-	12,98	s, 1H

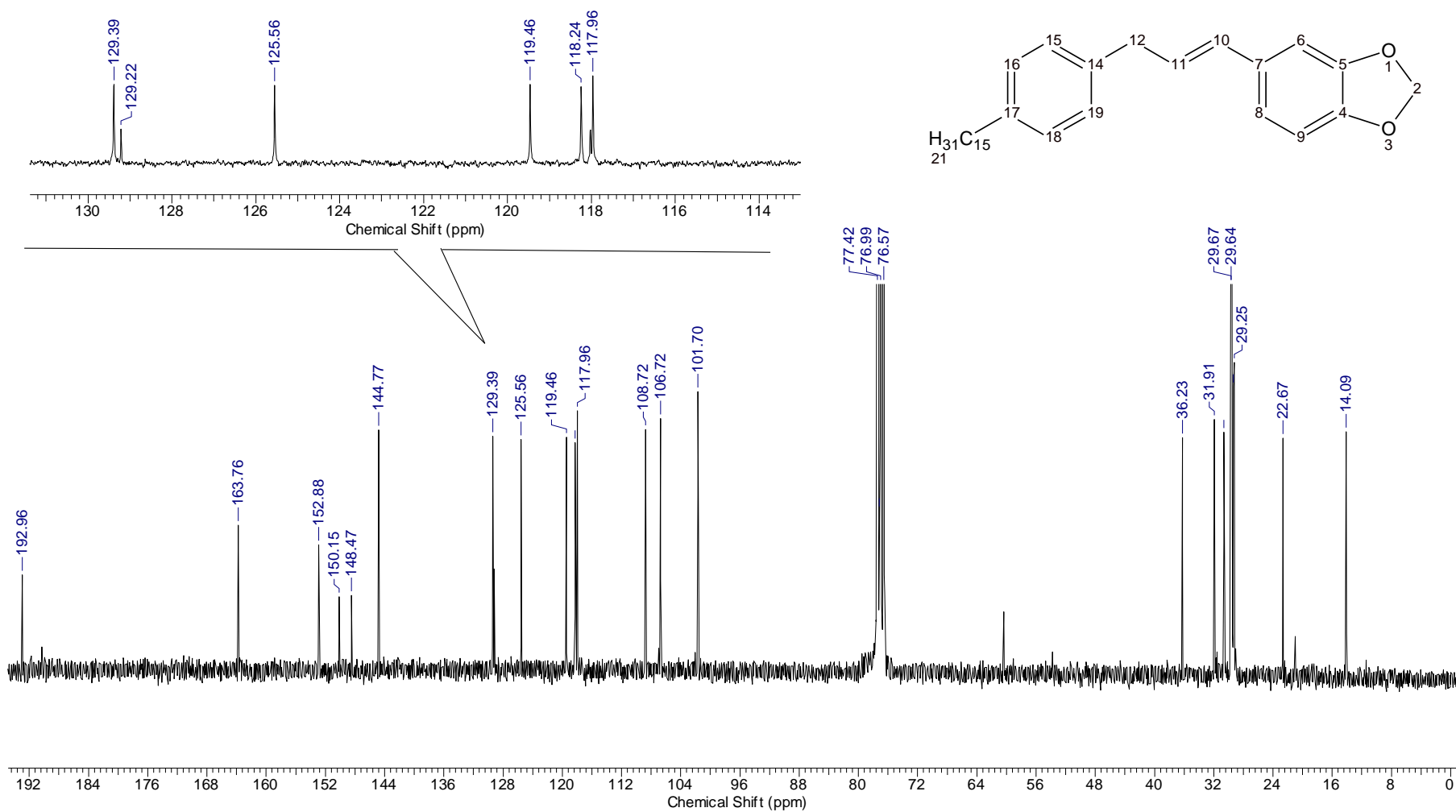
21

36,22 – 14,07

2,59 – 0,83



Espectro 30. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da piperonal chalcona.

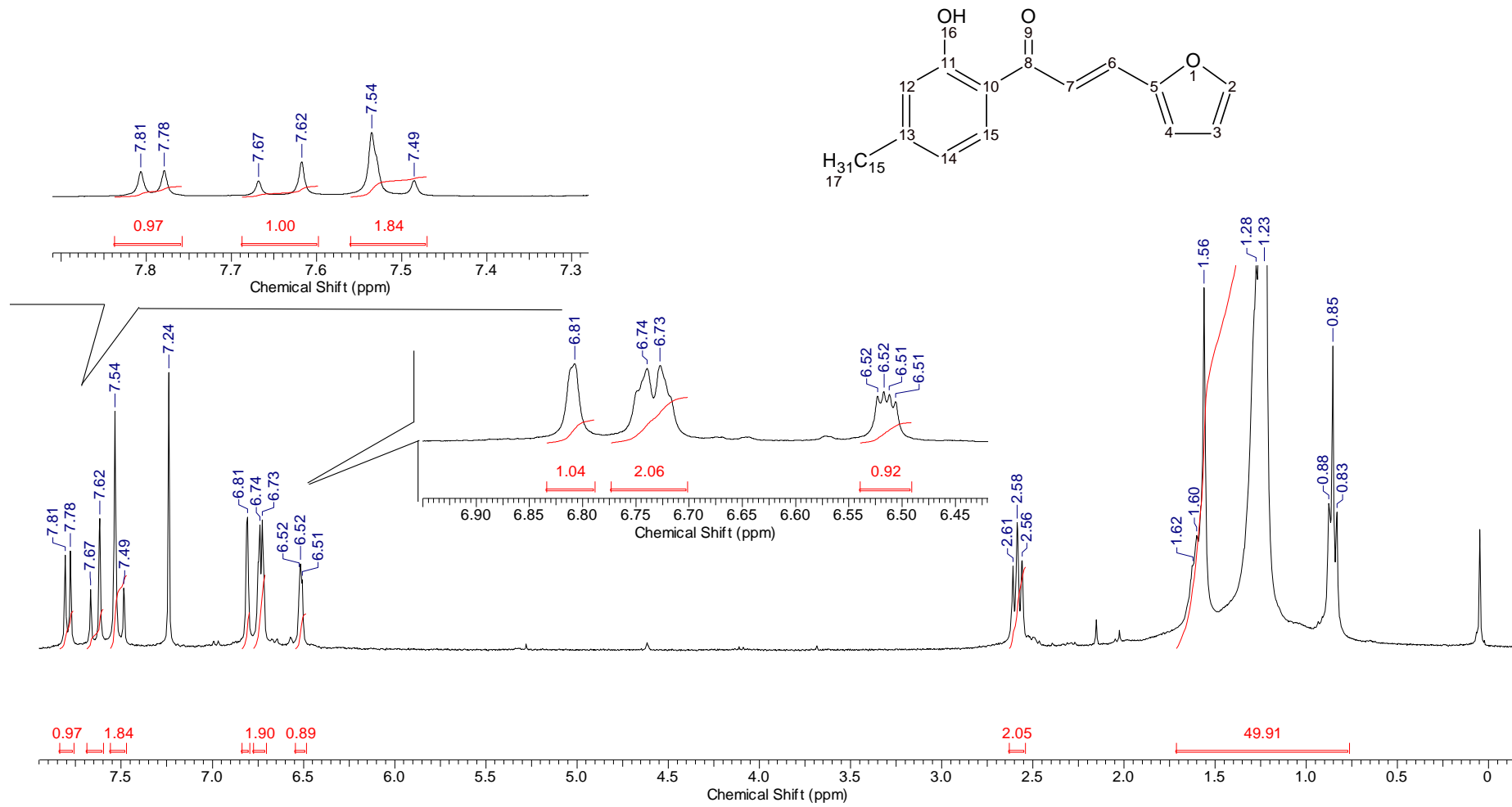


Espectro 31. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da piperonal chalcona.

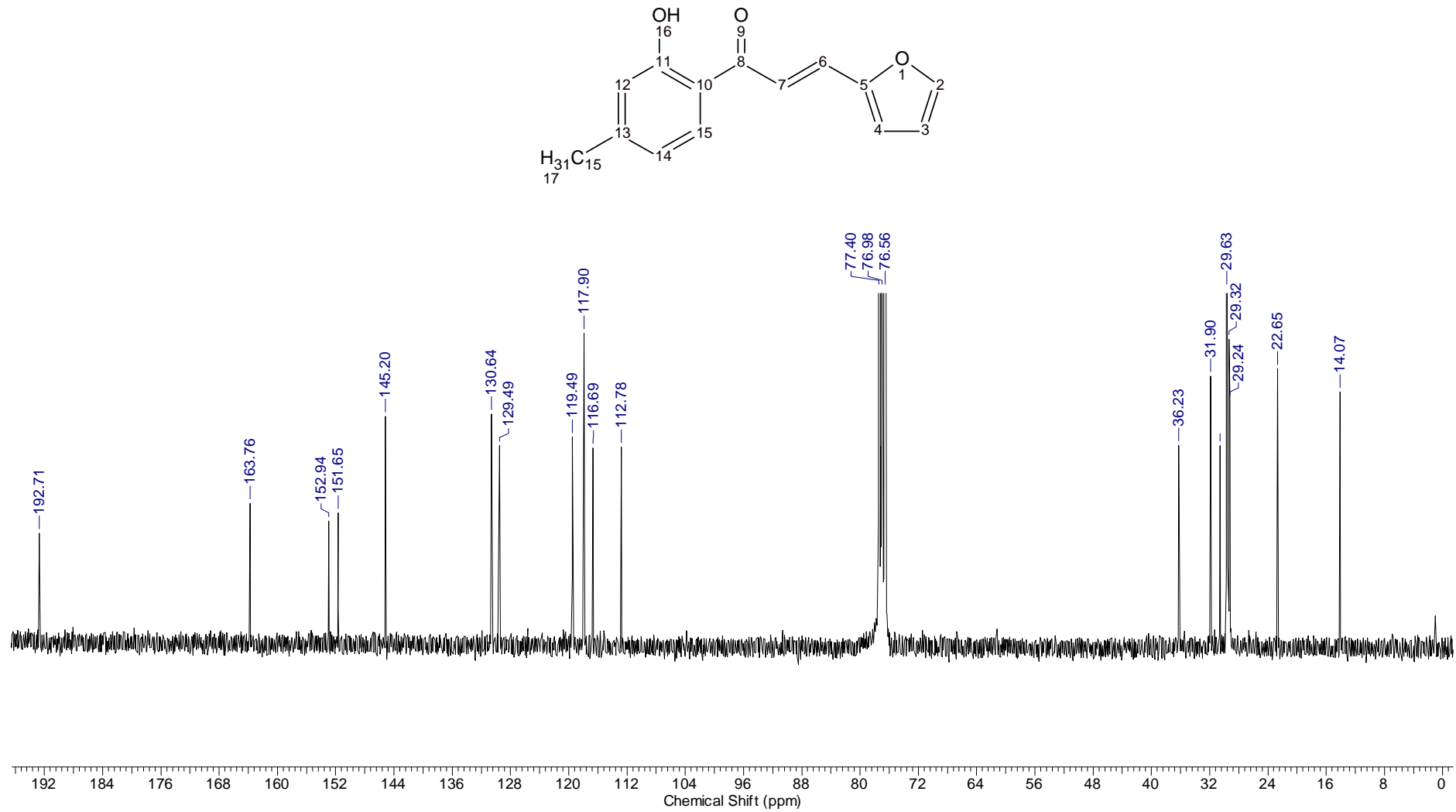
Tabela 18. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a piperonal chalcona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	-	-	-
2	101,70	6,02	s, 2H
3	-	-	-
4	150,15	-	-
5	148,47	-	-
6	106,72	7,16	sl, 1H
7	129,39	-	-
8	125,56	7,13	dl, 1H, J = 6Hz
9	108,72	6,84	dl, 1H, J = 6 Hz
10	144,77	7,81	d, 1H, J = 15 Hz
11	118,02	7,45	d, 1H, J = 15 Hz
12	192,96	-	-
13	-	-	-
14	118,24	-	-
15	163,76	-	-
16	114,40	6,81	sl, 1H, J = 6 Hz
17	152,88	-	-
18	119,46	6,73	dl, 1H, J = 6 Hz
19	129,22	7,77	dl, 1H, J = 6 Hz

20	-	12,94	s, 1H
21	36,23-14,09	2,61 – 0,81	



Espectro 32. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da furfural chalcona.



Espectro 33. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da furfural chalcona.

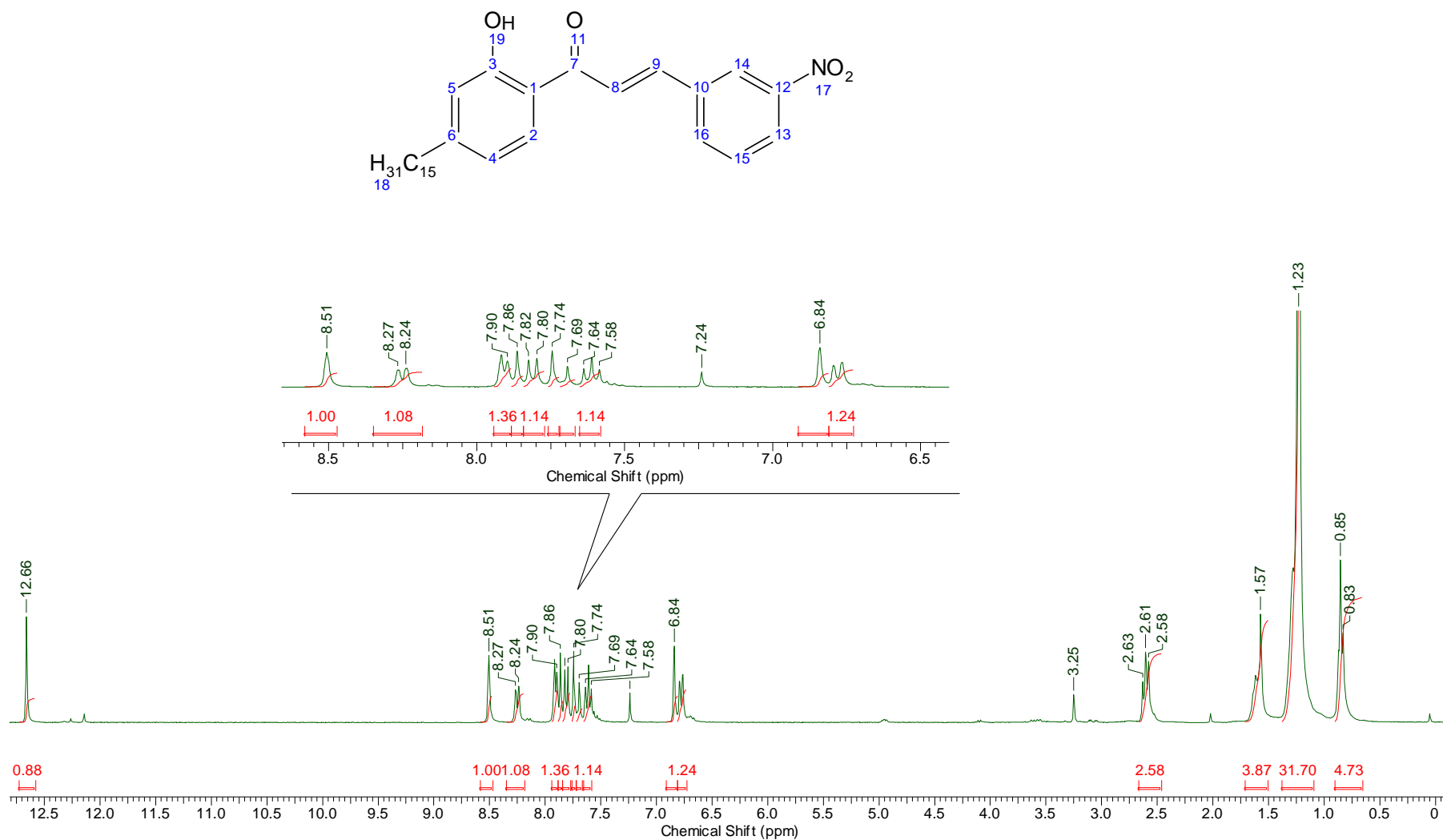
Tabela 19. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a furfural chalcona

Posição	RMN de ^{13}C		RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	-		-	-
2	145,20		7,53	m, 1H, 7,53-7,55 (sinal sobreposto com H7.
3	112,78		6,51	dd, 1H, $J_1 = 3,5$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz
4	116,69		6,73	d, 1H, $J = 3,5$ Hz
5	152,94			
6	130,64		7,65	d, 1H, $J = 15$ Hz
7	118,03		7,51	d, 1H, $J = 15$ Hz
8	192,71		-	-
9	-		-	-
10	117,90		-	-
11	163,76		-	-
12	117,90		6,81	sl, 1H
13	151,65		-	-
14	119,49		6,67	d, 1H, $J = 8,3$ Hz
15	129,49		7,80	d, 1H, $J = 8,3$ Hz
16	-		-	

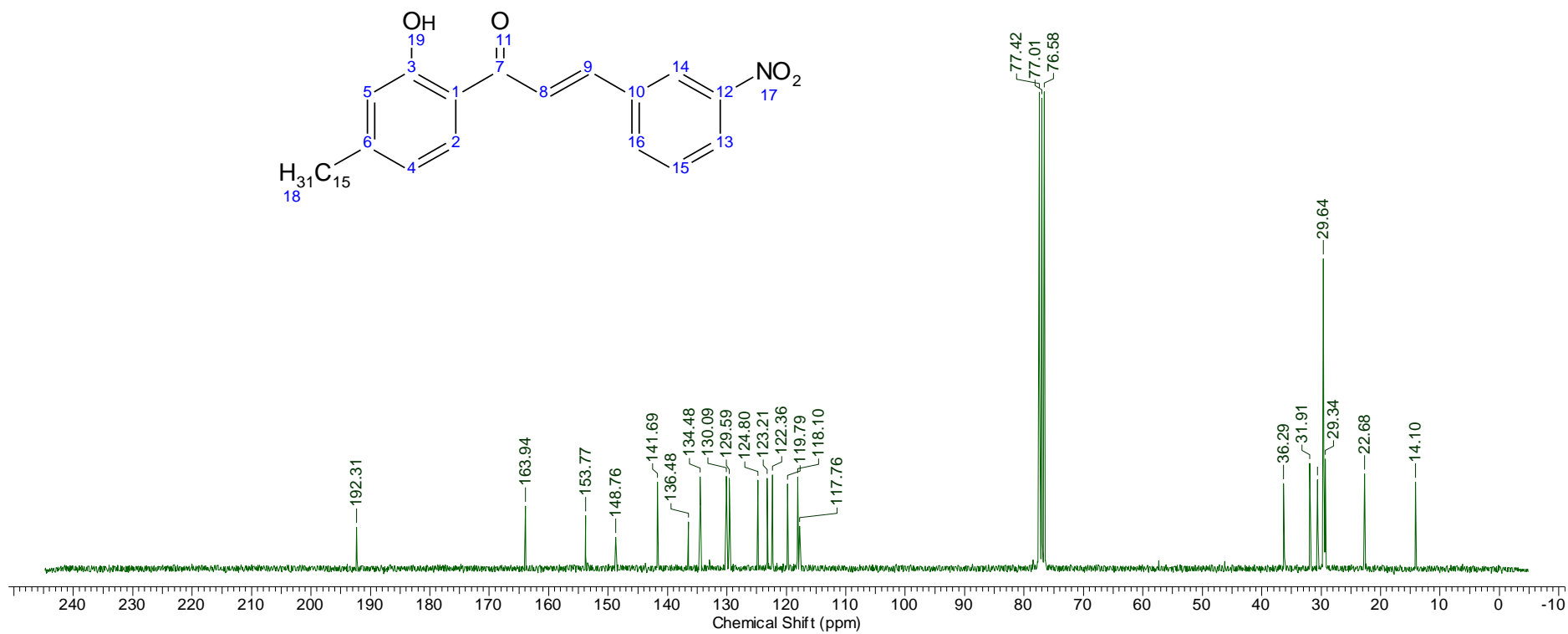
17

36,23 – 14,07

2,61 – 0,83



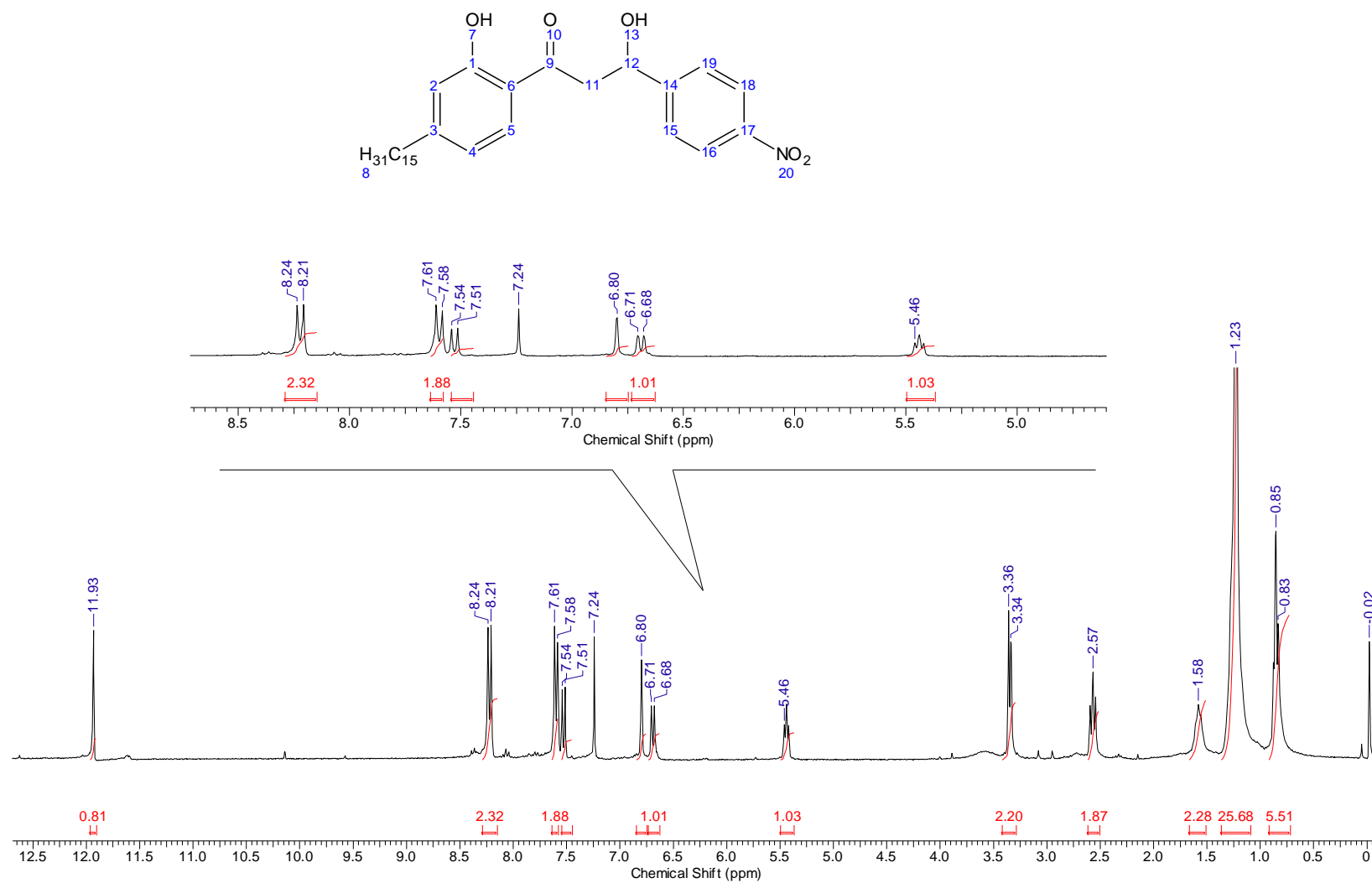
Espectro 34. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 3-nitro chalcona



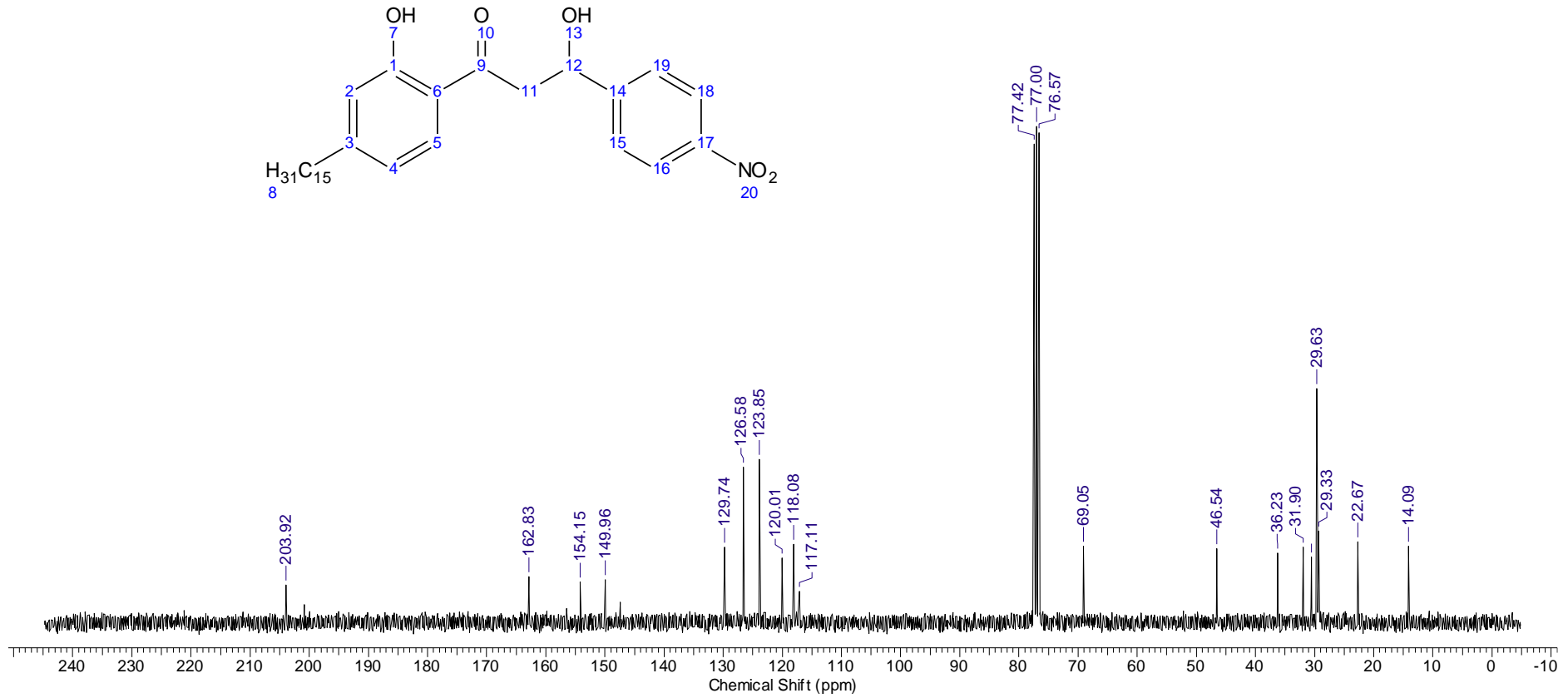
Espectro 35. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da 3-nitro chalcona.

Tabela 20. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para 3-nitro chalcona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	117,76	-	-
2	129,59	7,91	d, 1H, $J = 6,85$ Hz
3	163,54	-	-
4	123,21	6,77	d, 1H, $J = 10,25$ Hz
5	118,10	6,84	sl, 1h
6	153,77	-	-
7	192,31	-	-
8	119,79	7,72	d, 1H, $J = 15$ Hz
9	141,69	7,84	d, 1H, $J = 15$ Hz
10	136,48	-	-
11	-	-	-
12	148,76	-	-
13	122,36	8,26	dl, 1H, $J = 8,90$ Hz
14	124,80	8,51	sl, 1H
15	130,09	7,61	t, 1H, $J = 8,90$ Hz
16	134,48	7,84	d, 1H, $J = 12,32$
17	-	-	-
18	14,25-35,83	0,83-2,63	-



Espectro 36. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do intermediário da 4-nitro chalcona.



Espectro 37. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do intermediário da 4-nitro chalcona

Tabela 21. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para o intermediário da 4-nitro chalcona

Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, <i>J</i>
	Exp.	Exp.	
1	162,83	-	-
2	117,11	6,80	sl,1H
3	149,96	-	-
4	120,01	6,70	d, 1H, <i>J</i> = 8,36 Hz
5	129,74	7,59	dl,1H
6	118,08	-	-
7	-	11,93	Hidroxila Fenólica
8	14,09-36,23	0,83-2,57	-
9	203,92	-	-
10	-	-	-
11	46,54	3,34	m, 1H
12	69,05	5,54	m,1H
13	-	-	-
14	154,15	-	-
15,19	126,58	7,53	dl,2H
16,18	123,85	8,23	m,2H
17	149,81	-	-
20	-	-	-

