Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

ESTUDOS PARA A PREPARAÇÃO DE ANÁLOGOS CHALCÔNICOS DA PENTAMIDINA COM POTENCIAL BIOATIVO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS.

Jéssica Trindade dos Santos

Campo Grande – MS

2025

Jéssica Trindade dos Santos

ESTUDOS PARA A PREPARAÇÃO DE ANÁLOGOS CHALCÔNICOS DA PENTAMIDINA COM POTENCIAL BIOATIVO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Instituto de Química como requisito básico para a conclusão do Curso de Bacharelado em Química Tecnológica.

Orientador: Dr. Adilson Beatriz

Campo Grande – MS

2025

JÉSSICA TRINDADE DOS SANTOS

ESTUDOS PARA A PREPARAÇÃO DE ANÁLOGOS CHALCONI OS DA PENTAMIDINA COM POTENCIAL BIOATIVO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau, no Curso de Bacharelado em Química Tecnológica da Universidade da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Campo Grande, 18 de fevereiro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br
ADILSON BEATRIZ
Data: 21/02/2025 17:43:42-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Adilson Beatriz (UFMS) – Orientador

Documento assinado digitalmente
gov.br
MICHELL NUNES LOPO
Data: 21/02/2025 19:40:55-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Michell Nunes Lôpo - Mestre - (UFMS)

Documento assinado digitalmente
gov.br
WILLIAN AYALA CORREA
Data: 22/02/2025 13:05:21-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Willian Ayala Correa- Mestre - (UFMS)

AGRADECIMENTOS

Ao melhor homem do mundo, Divasir A. dos Santos, meu pai. Pela sua dedicação, amor, lealdade e ensinamentos. Pois mesmo quando tudo parecia tão escuro, ele sempre foi a minha luz e me incentivou a estudar, me ajudando de toda maneira que pode. Agradeço pelo zelo e apoio dos últimos anos, só nós dois sabemos o quanto foi difícil chegar aqui. Sem ele eu jamais teria conseguido, obrigada papai.

A mulher que mais admiro no mundo, a minha mãe Tânia Trindade por toda ajuda, amor, apoio e compreensão dos últimos anos. A minha irmã Natasha Trindade pela amizade e apoio. Ao meu companheiro de vida e alma, meu amor Arthur Feliciano, por segurar a minha mão, me proteger, me defender e me ajudar em todos os momentos, sem você eu estaria perdida.

As minhas amigas, Rhayssa Valente e Gabriela Ramos, pelo apoio e amizade. Aos meus companheiros de bancada, quem me ensinaram quase tudo que sei sobre a parte experimental, agradeço pela amizade, ajuda e companheirismo.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Adilson Beatriz, que embarcou nessa aventura que foram os últimos anos, pelas orientações, ajudas e ensinamentos. Sempre serei grata pela oportunidade de trabalhar como sua aluna. Agradeço aos professores do INQUI pelos ensinamentos, em especial aos professores Jorge R. e Patrícia P. que possibilitaram a chegada até aqui.

RESUMO

Estudos recentes demonstram que cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo estão sob o risco de contrair alguma doença tropical negligenciada (DTN), abrangendo um grupo amplo de doenças infecciosas. Para o combate das DTNs existe uma necessidade emergencial de novas metodologias de pesquisas, onde são muitas as dificuldades do desenvolvimento de novos protótipos destinados a essas doenças. No Brasil, os números epidemiológicos das leishmanioses são alarmantes e a forma de transmissão torna o combate mais desafiador, uma vez que esse flebotomíneo é considerado endêmico em todas as regiões do país. Em um estudo recente de nosso grupo de pesquisa (CIBSint - SINTMOL), foi demonstrada a expressiva e seletiva ação antileishmania de um conjunto de derivados sintéticos de chalcona. No entanto, é necessário que outra molécula com atividade antileishmania confirmada seja utilizada para a construção de novos potenciais protótipos. Neste estudo propomos a síntese de híbridos chalcônicos da pentamidina com um conjunto de reações econômicas e de fácil execução.

Palavras-chave: Chalcona; Pentamidina; Antileishmania.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Molécula da Pentamidina. 12

Figura 2. Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) do produto 3. 21

Figura 3. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do produto 3. 22

Figura 4. Espectro de massas do produto 3. 22

Figura 5. Análise por luz transmitida do composto 3. 23

Figura 6. Análise por luz incidente do composto 3. 23

Figura 7. Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) do produto 8. 25

Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do produto 8. 25

Figura 9. Espectro de massas do produto 8. 26

Figura 10. Análise por luz incidente do composto 8. 26

Figura 11. Análise por luz transmitida do composto 8. 27

Figura 12. Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) do produto obtido da reação 2a. 28

Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do produto obtido da reação 2a. 28

Figura 14. Espectro de massas do produto obtido na reação 2a. 29

Figura 15. Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) do sólido branco obtido na reação 2b. 30

Figura 16. Espectro de massas do sólido obtido na reação 2b. 30

Figura 17. Espectro de massas do sólido amarelo obtido na reação 2d. 31

Figura 18. Espectro de massas do sólido laranja obtido na reação 2d. 31

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rota de síntese completa. 14

Esquema 2. Síntese do 1,1'-((pentane-1,5-diylbis(oxy)) bis (2,1-phenylene)) diethanone. 14

Esquema 3. Síntese do 1,1'- ((hexane-1,6-diylbis(oxy)) bis (2,1-phenylene)) diethanone. 15

Esquema 4. Síntese da bis-chalcona utilizando o composto 8. 16

Esquema 5. Síntese da bis-chalcona utilizando o composto 3. 17

Esquema 6. Síntese da bis-chalcona utilizando no tubo utilizando etanol. 17

Esquema 7. Síntese da bis-chalcona utilizando no tubo utilizando metanol. 18

Esquema 8. Síntese da bis-chalcona utilizando metanol e refluxo. 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros das reações da bis-chalcona 19

Tabela 2. Parâmetros de otimização do produto 3. 20

Tabela 3. Parâmetros de otimização do produto 8. 24

Tabela 4. Resultados obtidos nas reações 2a, 2b, 2c e 2d. 32

LISTA DE ABREVIAÇÕES

CCD	Cromatografia em camada delgada;
$CDCl_3$	Diclorometano deuterado
d	Dupleto
DTN	Doença tropical negligenciada
L	Litro
m	Multipleto
MHz	Mega Hertz
mmol	Milimol
PF	Ponto de Fusão
q	Quarteto
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Simpleto
t	Tripleto
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 11
2. OBJETIVO 13
3. METODOLOGIA 14
3.1. Formação dos diéteres 14
3.2. Síntese da bis-chalcona 16
3.3. Caracterização e determinação de ponto de fusão (PF) 19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 20
4.1. Produto 3 20
4.2. Produto 8 24
4.3. Análise das reações para a obtenção da bis-chalcona 27
5. CONCLUSÃO 33
REFERÊNCIAS 34

1. INTRODUÇÃO

Estudos recentes demonstram que cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo estão sob o risco de contrair alguma doença tropical negligenciada (DTN) [3]. As DTNs abrangem um grupo amplo de doenças infecciosas que atingem países em desenvolvimento localizados em continentes tropicais [4]. Sendo assim, a prevenção dessas doenças é mais complexa, demonstrando que os índices de prevalência e incidência das DTNs representam um problema de saúde pública alarmante [2].

A falta de desenvolvimento de fármacos aprovados para o tratamento de doenças tropicais negligenciadas, demonstra a sua baixa relevância e os problemas relacionados à toxicidade e adesão farmacológica [4]. As diversas dificuldades envolvidas no desenvolvimento de protótipos para o combate das DTNs colocam em discussão as estratégias usadas e reforçam a necessidade de metodologias de pesquisa com novos direcionamentos.

O aumento da ocorrência dos casos de DTNs é registrado nos segmentos mais pobres por vários fatores, como condições precárias de moradia, falta de saneamento, alimentação e pouco acesso à programas e medidas de proteção individual [10].

Ademais, os medicamentos utilizados são custosos, com efeitos adversos, apresentando alta toxicidade e, em sua maioria, necessitam de acompanhamento hospitalar para serem administrados [7]. Com estes fatores combinados, o acesso do paciente às medidas de prevenção e tratamento se torna muito difícil. Reforçando assim, a dependência da descoberta de novos protótipos, com um baixo custo, que permitam a administração por vias alternativas e mais convenientes.

Os números epidemiológicos das leishmanioses são alarmantes no Brasil, onde as leishmanioses são doenças infecto parasitárias vetoriais de amplo espectro clínico. Estimando que em torno de 350 milhões de pessoas são consideradas suscetíveis à infecção [5]. Os parasitas do gênero *Leishmania* são transmitidos ao hospedeiro através da picada de fêmeas infectadas de *Lutzomyia longipalpis* (mosquito).

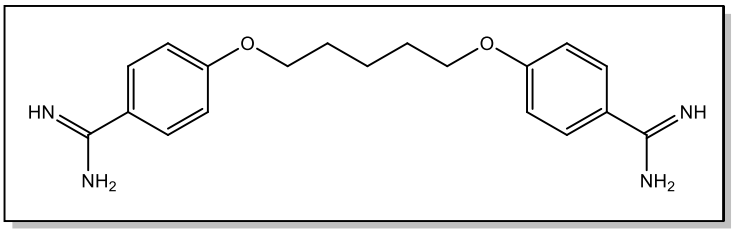
Como também a forma que ela é transmitida torna o seu combate ainda mais desafiador, uma vez que esse flebotomíneo é considerado endêmico em todas as regiões do

Brasil [1]. Esse fator, junto com à falta de políticas públicas eficazes faz com que o país seja parte do grupo responsável por cerca de 90% de todos os casos registrados de leishmanioses.

Em um estudo recente do nosso grupo de pesquisa (CIBSint - SINTMOL), foi demonstrada a expressiva e seletiva ação antileishmania de um conjunto de derivados sintéticos de compostos chalcônicos. Os compostos foram sintetizados com um método econômico, escalável e de fácil execução. A metodologia sintética somada à relevante ação antileishmania os tornam protótipos acessíveis e promissores para o tratamento das leishmanioses. A continuação dos estudos envolvendo chalconas é uma estratégia para a descoberta baseada em um alvo farmacológico. Ademais, os estudos *in silico* demonstraram a possibilidade de administração via oral, considerada a mais adequada para o tratamento da doença [6].

No entanto, é necessário que uma molécula com atividade antileishmania confirmada seja utilizada para a construção de novos potenciais protótipos. A pentamidina (Figura 1) é um exemplo para a escolha de um fármaco já utilizado para o tratamento de DTNs e é uma inspiração para o planejamento estrutural de híbrido chalcônico. Com isso, a obtenção destes compostos poderia resultar na administração por via oral. Sendo um avanço na terapia das DTNs, uma vez que o tratamento utilizando pentamidina ocorre, majoritariamente, por via intramuscular e intravenosa [8].

Figura 1. Molécula da Pentamidina.



Fonte: Autora, 2025.

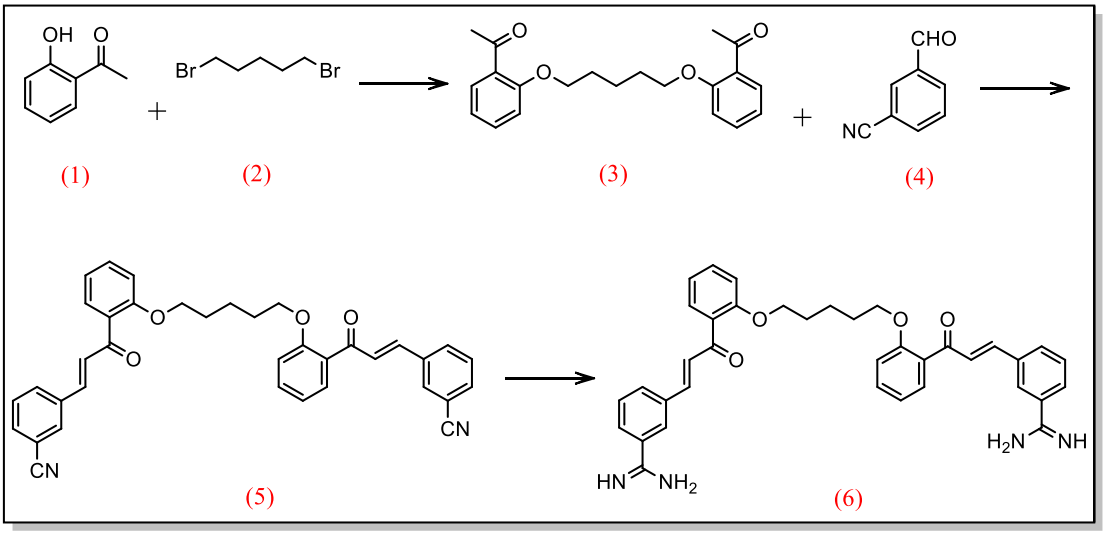
Sendo assim, considerando estas prerrogativas e a situação emergencial que envolve as DTNs, o presente trabalho consiste no estudo da preparação de compostos híbridos chalcônicos da pentamidina, com rotas de síntese com baixo custo, podendo ser alteradas ao longo do trabalho.

2. OBJETIVO

Estudo de uma rota de síntese para a obtenção dos compostos derivados da pentamidina por meio de metodologias simples, sustentáveis e escalonáveis. Assim como a caracterização por métodos espectroscópicos, espectrométricos e morfológicos.

3. METODOLOGIA

Esquema 1. Rota de síntese completa.

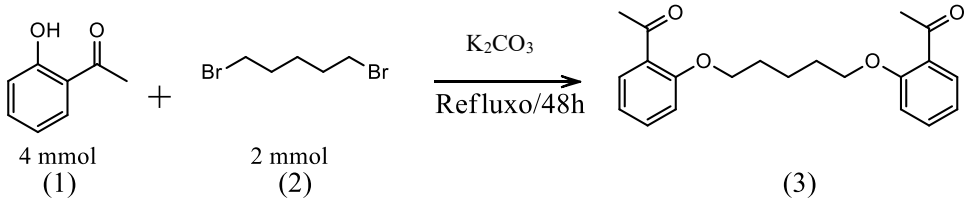


Fonte: Autora, 2025.

3.1. Formação dos diéteres

- Síntese do 1,1'-((pentane-1,5-diylbis(oxy)) bis (2,1-phenylene)) diethanone:

Esquema 2. Síntese do 1,1'-((pentane-1,5-diylbis(oxy)) bis (2,1-phenylene)) diethanone.



Fonte: Autora, 2025.

Para o tratamento do carbonato de potássio, ele foi seco em uma mufla em torno de 300 °C por 12 horas e por fim macerado no gral com pistilo.

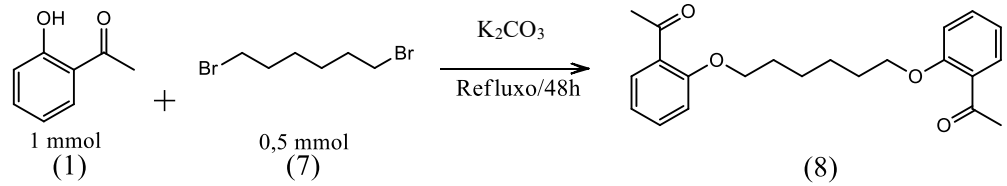
Em um balão redondo de 50 mL foi adicionado 4 mmol de 2-hidroxi-benzofenona (1) (544,0mg), com 2 mmol de 1,5-dibromopentano (2) (459,0 mg), com 10 mmol de carbonato de potássio (1382,0 mg) e por fim foi adicionado 30 mL de acetona. A reação foi mantida em agitação e refluxo por um período de 48 horas. A formação do produto foi acompanhada por placas de cromatografia de camada delgada (CCD), eluidas em uma mistura de 90% de hexano e 10% de acetato de etila, visualizadas através de luz ultravioleta (254–360 nm) e reveladas em iodo.

Após a constatação do fim da reação foi realizada uma filtragem a quente, a fim de remover o carbonato de potássio. Em seguida, a mistura resultante foi rota evaporada e purificada por coluna de sílica gel, utilizando um eluente de 90% de hexano e 10% de acetato de etila, para a melhor separação entre os spots visualizados nas placas de CCD. O produto obtido, foi denominado como composto 3.

Já para a otimização, foram utilizadas as mesmas proporções para a reação, porém foi alterado o tempo de reação e a temperatura (Tabela 2). Por fim como um método alternativo para a purificação da mistura também foi realizada uma recristalização, utilizando uma mistura de solventes de hexano 50% e diclorometano 50%.

- Síntese do 1,1'- ((hexane-1,6-diylbis(oxy)) bis (2,1-phenylene)) diethanone:

Esquema 3. Síntese do 1,1'- ((hexane-1,6-diylbis(oxy)) bis (2,1-phenylene)) diethanone:



Fonte: Autora, 2025.

Devido a disponibilidade dos reagentes foi proposta a síntese com o 1,6-dibromohexano. Seguindo os mesmos padrões da reação anterior, adicionando em um balão redondo de 50 mL 1 mmol de 2-hidroxi-benzofenona (1) (136,0mg), com 0,5 mmol de 1,6-dibromohexano (7) (121,0 mg), com 2,5 mmol de carbonato de potássio (345,0 mg) e por fim foi adicionado 15 mL de acetona. A reação foi mantida em agitação e refluxo por 48 horas.

A formação do produto foi acompanhada por CCD, eluidas na mesma mistura de 90% de hexano e 10% de acetato de etila, visualizadas através da luz ultravioleta (254–360 nm) e reveladas em iodo. Após uma filtragem a quente, a mistura foi rota evaporada e purificada por coluna de sílica gel, utilizando um eluente de 90% de hexano e 10% de acetato de etila. O produto obtido, foi denominado como composto 8.

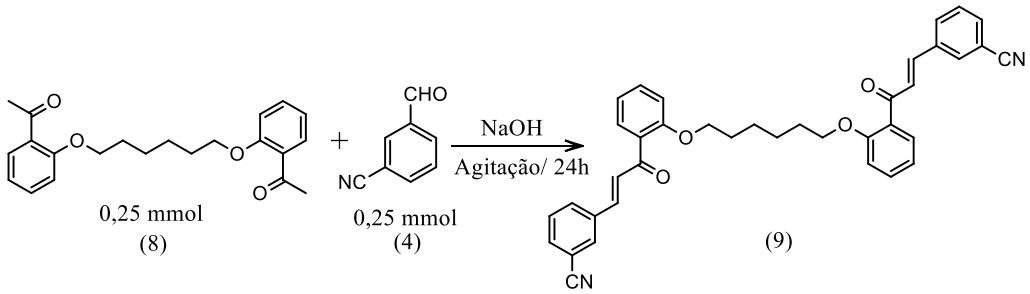
Para a otimização, foram seguidas as mesmas proporções para as reações, alterando a temperatura e o período de tempo (Tabela 3). Onde também foi realizada uma purificação por recristalização, sendo utilizada a mesma mistura de solventes da otimização anterior.

3.2. Síntese da bis-chalcona

Para a reação referente a segunda etapa da rota sintética, foi inicialmente utilizado o composto 8, devido a disponibilidade dos reagentes.

- Síntese utilizando o composto 8 como material de partida:

Esquema 4. Síntese da bis-chalcona utilizando o composto 8.



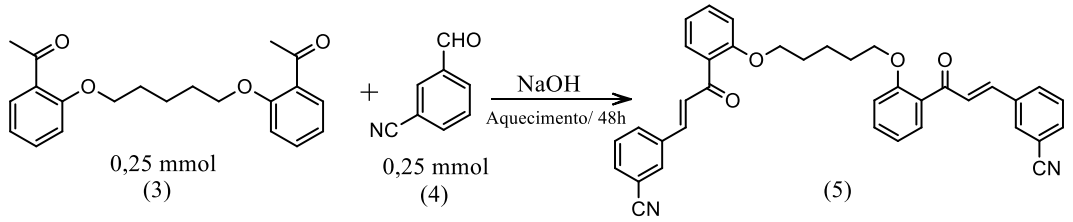
Fonte: Autora, 2025.

Inicialmente foi preparada uma solução de NaOH 3 mol L^{-1} em água ultrapura e adicionada 2 mL desta solução em um balão redondo de 100 mL. Em seguida foi adicionado 0,25 mmol do produto 8 (85,10 mg), com 0,25 mmol de 3-formil-benzonitrila (4) (32,78 mg) e por fim foi vertido 8 mL de etanol. A reação foi mantida em agitação por 24 horas, acompanhada por CCD, eluidas em uma mistura de 70% de hexano e 30% de acetato de etila, visualizadas através da luz ultravioleta (254–360 nm) e reveladas em iodo.

Em seguida, foi adicionado HCl 33% até atingir o valor de pH perto de 2, acompanhando com fitas indicadoras de pH. Após observada a precipitação do sólido, foi realizada uma filtragem convencional. Com o sólido seco, foi realizada uma recristalização em etanol. O resultado foi denominado reação 2a.

- Reação com solução de NaOH preparada em etanol, utilizando o composto 3:

Esquema 5. Síntese da bis-chalcona utilizando o composto 3.

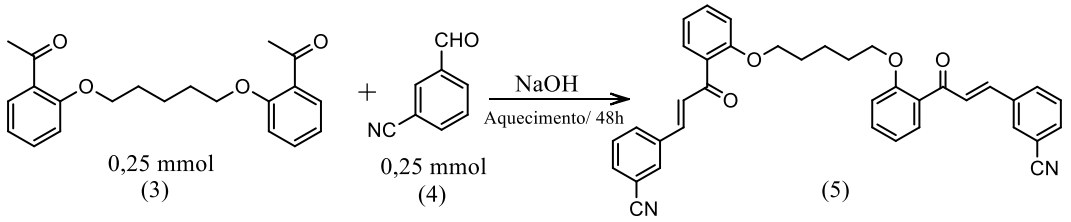


Fonte: Autora, 2025.

Foi realizada a preparação da solução de NaOH 3 mol L^{-1} em etanol e seguindo as mesmas proporções dos reagentes e solvente da reação acima. Foi mantido em agitação e refluxo por 48h e foi acompanhada por CCD, eluidas em uma mistura de 70% de hexano e 30% de acetato de etila, visualizadas através da luz ultravioleta (254–360 nm) e reveladas em iodo. Em seguida, foi adicionado HCl 33% até atingir o valor de pH perto de 2. Após a precipitação, foi realizada a filtragem convencional. Foram obtidos dois sólidos de colorações distintas (branco e amarelo), onde os mesmos foram rota evaporados e purificados por coluna de sílica gel, utilizando um eluente de 60% de hexano e 40% de acetato de etila. Os resultados foram denominados reação 2b.

- Reação no tubo de ensaio com etanol:

Esquema 6. Síntese da bis-chalcona no tubo utilizando etanol.

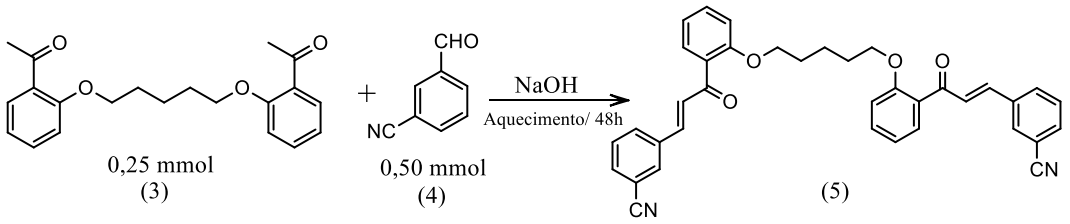


Fonte: Autora, 2025.

Em um tubo de ensaio foram adicionados 0,25 mmol do produto 3 (85,10 mg), junto com 0,5 mL da solução de NaOH 3 mol L^{-1} preparada em etanol, com 0,25 mmol de 3-formil-benzonitrila (4) (32,78 mg) e por fim foi vertido 2 mL de etanol e o tubo foi então fechado. A reação foi mantida em agitação e aquecimento (78ºC) por 48 horas, sendo acompanhada por CCD, eluidas em uma mistura de 70% de hexano e 30% de acetato de etila, visualizadas através da luz ultravioleta (254–360 nm) e reveladas em iodo. A reação foi denominada 2c.

- Reação no tubo de ensaio com metanol:

Esquema 7. Síntese da bis-chalcona no tubo utilizando metanol.

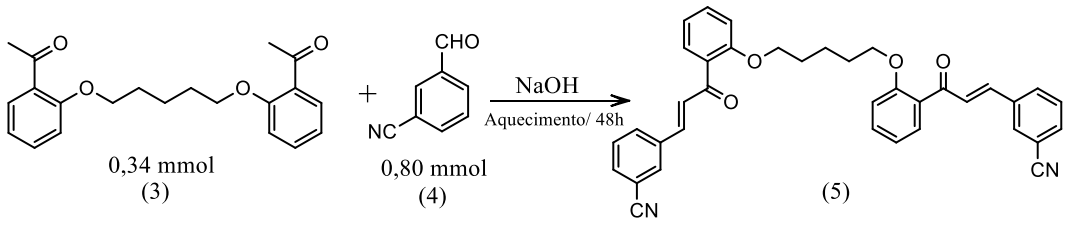


Fonte: Autora, 2025.

Em um tubo de ensaio foram adicionados 0,25 mmol do produto 3 (85,10 mg), junto com 0,5 mL da solução de NaOH 3 mol L^{-1} preparada em etanol, com 0,50 mmol de 3-formil-benzonitrila (4) (65,40 mg) e por fim foi vertido 2 mL de metanol e o tubo foi então fechado. Sendo mantida em agitação e aquecimento (64ºC) por 48 horas, monitorada por CCD, eluidas em uma mistura de 70% de hexano e 30% de acetato de etila, visualizadas através da luz ultravioleta (254–360 nm) e reveladas em iodo. Em seguida, a mistura foi rota evaporada e purificada por coluna de sílica gel, utilizando um eluente de 70% de hexano e 30% de acetato de etila. O resultado foi denominado reação 2d.

- Reação com metanol, utilizando o composto 3:

Esquema 8. Síntese da bis-chalcona utilizando metanol e refluxo.



Fonte: Autora, 2025.

Em um balão redondo de 50 mL foi adicionado 0,34 mmol do produto 3 (116,0 mg), junto com 2 mL de uma solução de NaOH mol L^{-1} em etanol, com 0,80 mmol de 3-formil-benzonitrila (4) (107,0 mg) e por fim foi adicionado 8 mL de metanol. A reação foi mantida em agitação e refluxo por 48 horas. Acompanhada por CCD eluidas em uma mistura de 70% de hexano e 30% de acetato de etila, visualizadas através da luz ultravioleta (254–360 nm) e reveladas em iodo. A mistura obtida foi rota evaporada e purificada por coluna de sílica gel,

onde o metanol foi utilizado como eluente. O resultado obtido foi denominado como reação 2e.

Tabela 1. Parâmetros das reações da bis-chalcona.

Reação	Recipiente	Aquecimento	Refluxo	NaOH em EtOH	NaOH em H_2O	Metanol como solvente	Etanol como solvente
2a	Balão	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
2b	Balão	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim
2c	Tubo	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim
2d	Tubo	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
2e	Balão	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não

Fonte: Autora, 2025.

3.3. Caracterização e determinação de ponto de fusão (PF)

- Caracterização por RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C:

Para os compostos obtidos, foi realizada a identificação pela análise espectrométrica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{1}H e ^{13}C. O equipamento utilizado foi um espectrômetro Bruker Avance Neo 500 operando em 500 MHz para ^{1}H e 125 MHz para ^{13}C. As amostras foram preparadas utilizando clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) e inseridas no tubo de RMN.

- Caracterização por microscópio óptico:

Para os compostos 3 e 8, foi utilizado um microscópio óptico EIKONAL DO BRASIL, EK 3 ST. As amostras foram depositadas em uma placa de Petri e analisadas com luz incidente e transmitida.

- Caracterização por espectrômetro de massas:

As amostras foram preparadas nos frascos próprios para a análise, chamados de vial. Foram utilizados acetronitrila (CH_3CN) e diclorometano para o preparo das amostras.

- Determinação do ponto de fusão (PF):

Foi utilizado o equipamento da Quimis® of Brazil, de modelo Q340S.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Produto 3

Notou-se que a presença de umidade dificulta a formação dos produtos, fazendo do processo de secagem do carbonato de potássio essencial, assim como a necessidade da utilização de um tubo secante na ponta do condensador para a realização do refluxo. Observando que o produto não era formado se a reação fosse realizada caso a umidade do ambiente estivesse muito alta. Com a otimização, observou que a temperatura deve ser mantida constante e na faixa dos 68°C a 70 °C. Pois, com uma temperatura mais baixa o refluxo não se mostrou eficiente. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros de otimização do produto 3.

Temperatura (°C)	Tempo (h)	Formação do produto	Rendimento %
68	05	Não	0
68	10	Não	0
68	20	Não	0
68	24	Não	0
68	30	Não	0
60	40	Não	0
68	40	Sim	
56	48	Não	0
68	48	Sim	46
70	48	Sim	45

Fonte: Autora, 2025.

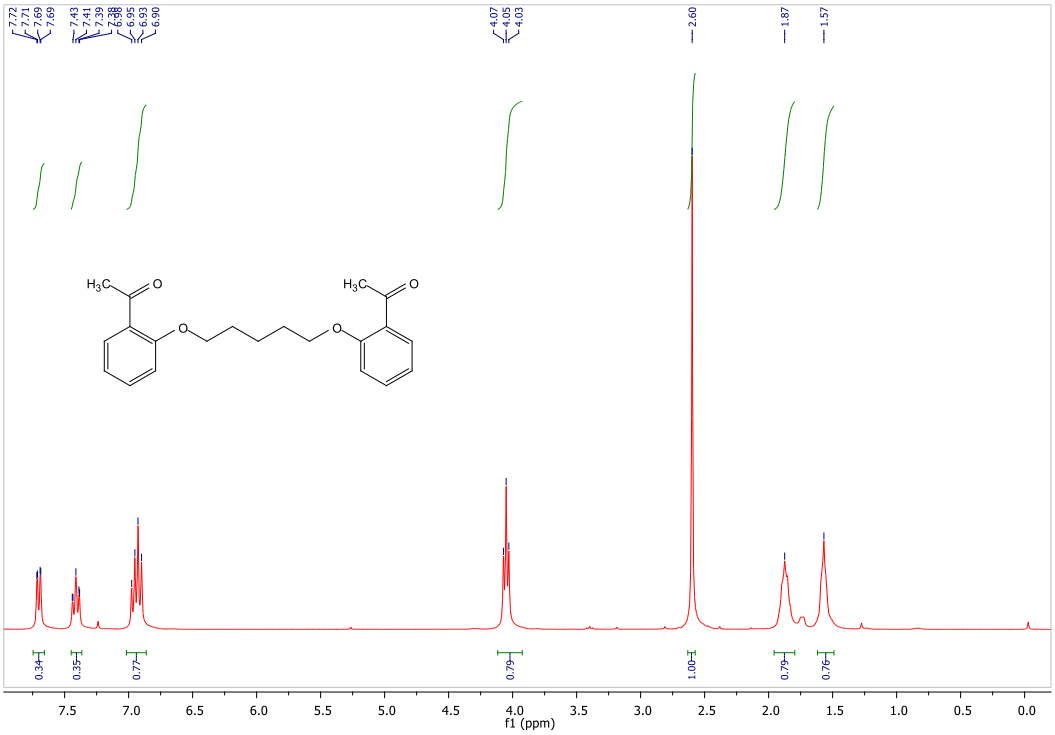
Foi observado que a utilização de uma temperatura maior permitiu a obtenção do produto em menor tempo.

- Caracterização:

- Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C:

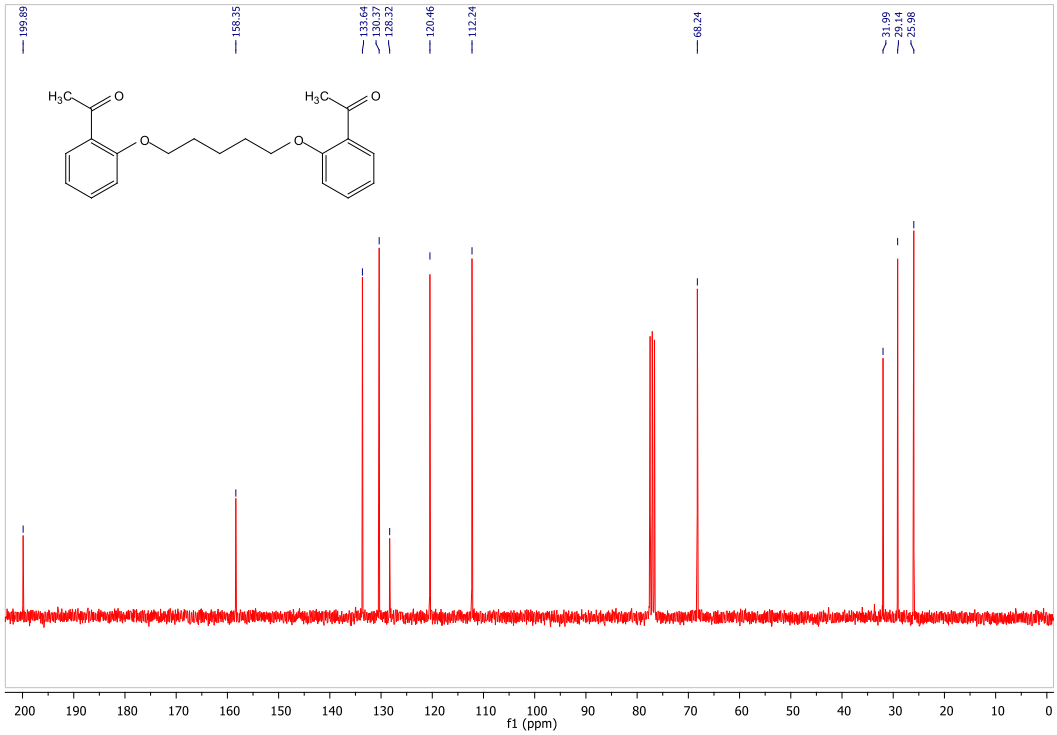
Rendimento: 46% (310,0 mg) cristal de coloração branca. ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.70 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 6.94 (q, 4H), 4.06 (t, 4H), 2.60 (s, 4H), 1.87 (s, 4H), 1.57 (s, 4H). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl3) δ 199.99, 158.35, 133.64, 130.37, 120.46, 112.24, 68.24, 31.99, 29.14, 25.98.

Figura 2. Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) do produto 3.



Fonte: Autora, 2025.

Figura 3. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do produto 3.

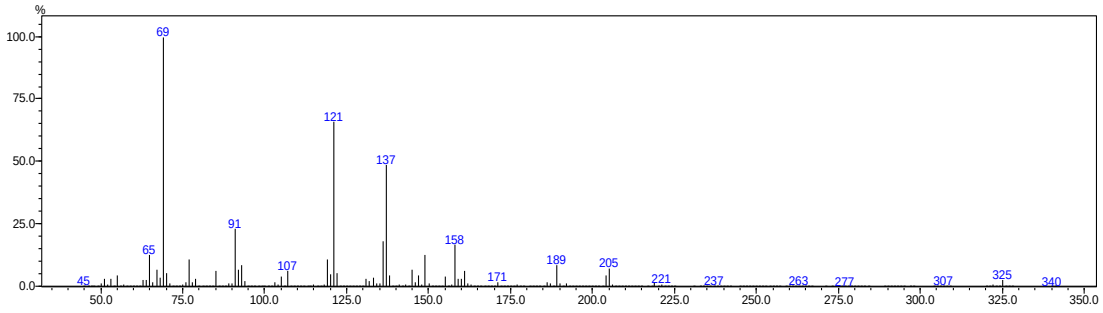


Fonte: Autora, 2025.

- Análise pela espectrometria de massas:

Ao analisar o espectro de massas obtido observou-se o pico de 340, correspondente a massa do produto 1a.

Figura 4. Espectro de massas do produto 3.

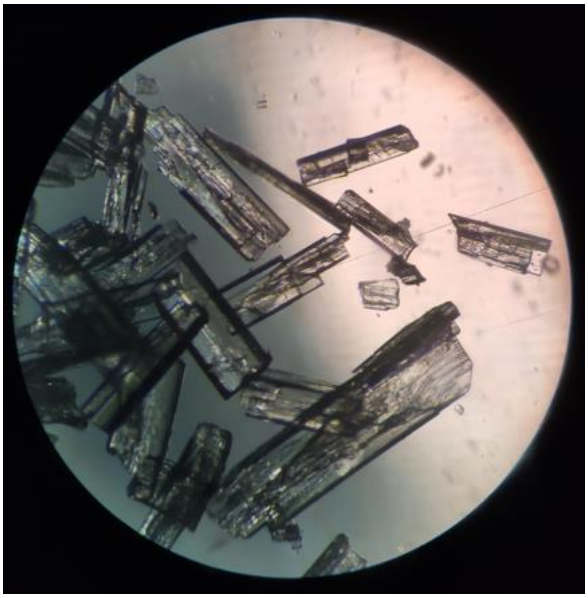


Fonte: Autora, 2025.

- Análise por microscópio óptico:

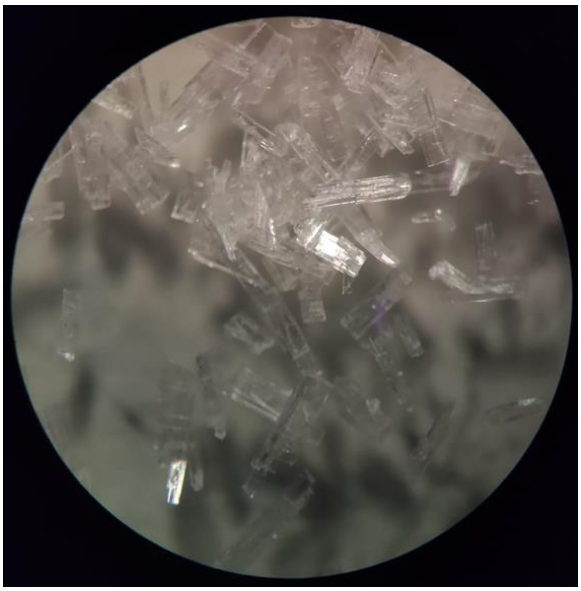
É possível observar um hábito cristalino cúbico, com preferência de crescimento em uma das faces, formando um cristal imperfeito e alongado. Possui um brilho vítreo, coloração branca e sendo translúcido. Com o tamanho aproximado de 0,5 a 2 mm.

Figura 5. Análise por luz transmitida do composto 3.



Fonte: Autora, 2025.

Figura 6. Análise por luz incidente do composto 3.



Fonte: Autora, 2025.

- Ponto de Fusão: 102°C.

4.2. Produto 8

Os mesmos problemas de umidade foram observados na formação do produto 8 e os mesmos cuidados foram tomados. Os resultados da otimização estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros de otimização do produto 8.

Temperatura (°C)	Tempo (h)	Formação do produto	Rendimento %
68	05	Não	0
68	10	Não	0
68	20	Não	0
68	24	Não	0
68	30	Não	0
68	40	Sim	
68	48	Sim	66

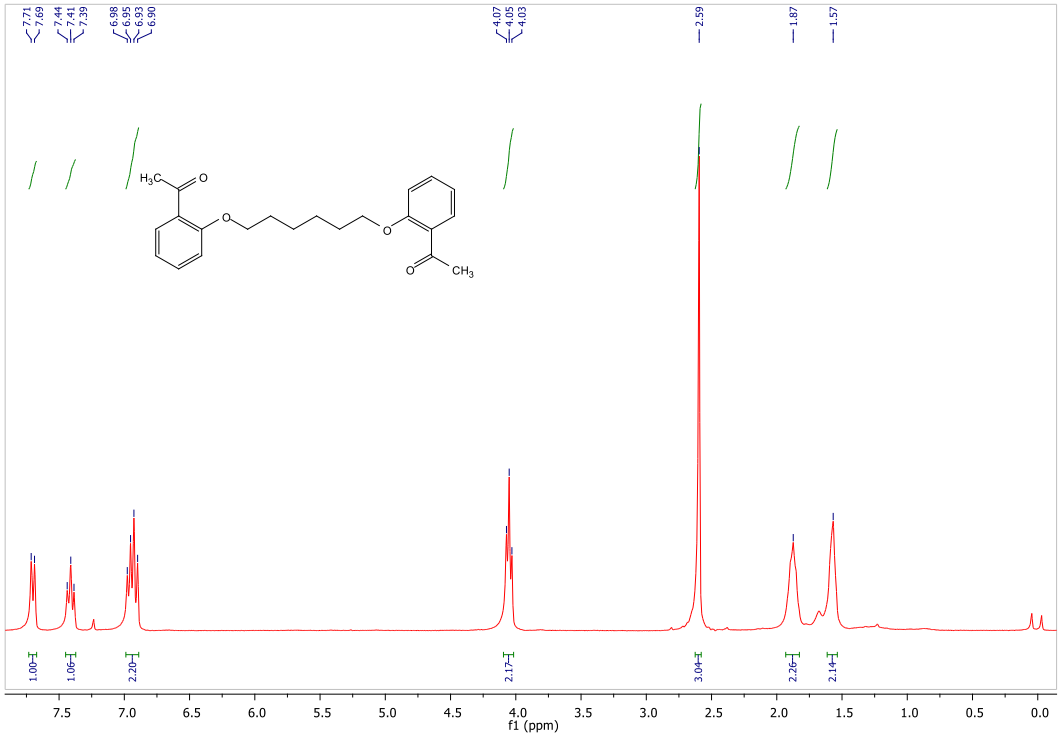
Fonte: Autora, 2025.

- Caracterização:

- Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C:

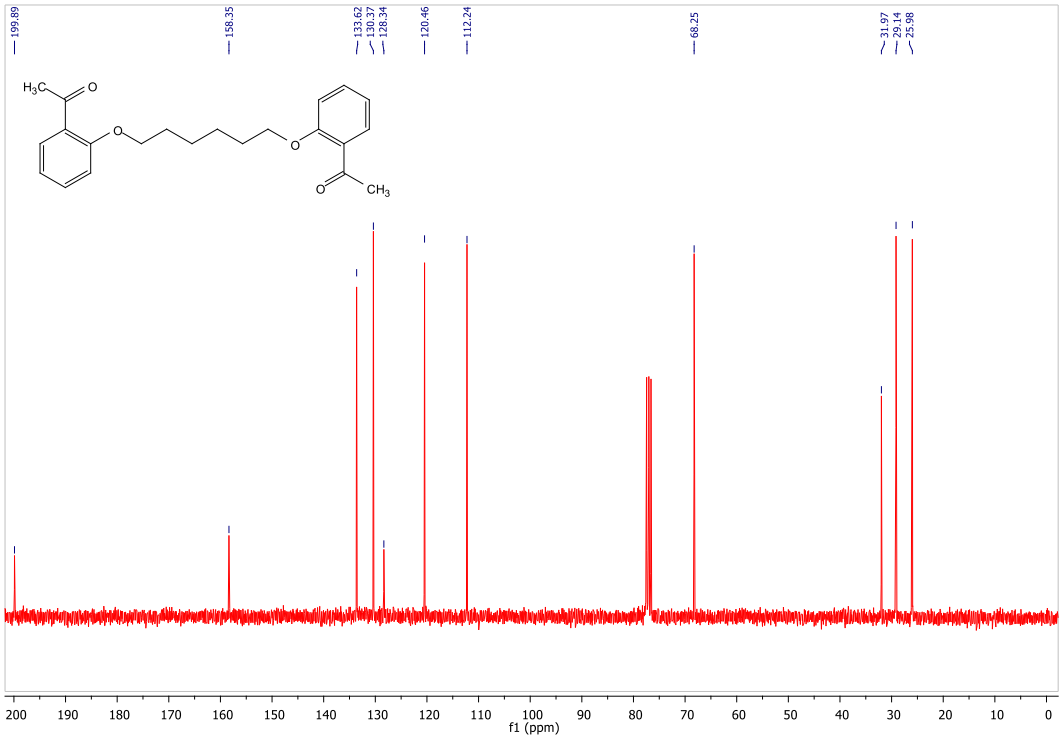
Rendimento: 66% (116,5 mg) cristal de coloração branca. ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.70 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 6.94 (m, 4H), 4.06 (t, 4H), 2.59 (s, 6H), 1.87 (s, 4H), 1.57 (s, 4H). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl3) δ 199.89, 158.35, 133.62, 130.37, 128.34, 120.46, 112.24, 68.24, 31.97, 29.13, 25.98.

Figura 7. Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) do produto 8.



Fonte: Autora, 2025.

Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do produto 8.

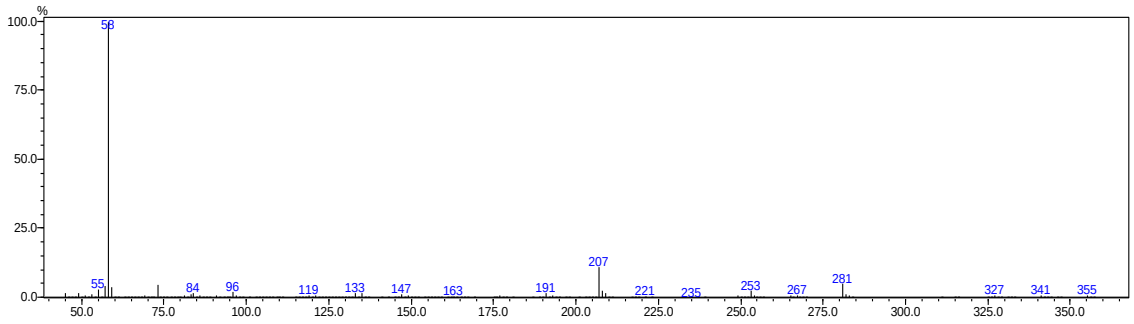


Fonte: Autora, 2025.

- Análise pela espectrometria de massas:

Ao analisar o espectro de massas obtido observou-se o pico de 355, correspondente a massa do produto 1b.

Figura 9. Espectro de massas do produto 8.

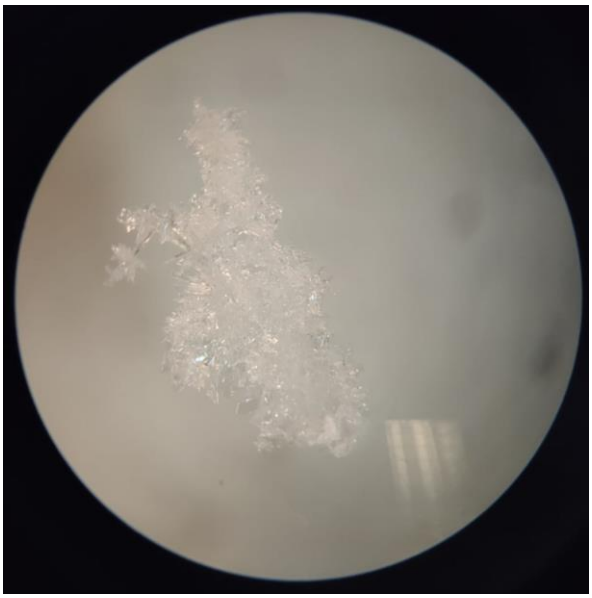


Fonte: Autora, 2025.

- Análise por microscópio óptico:

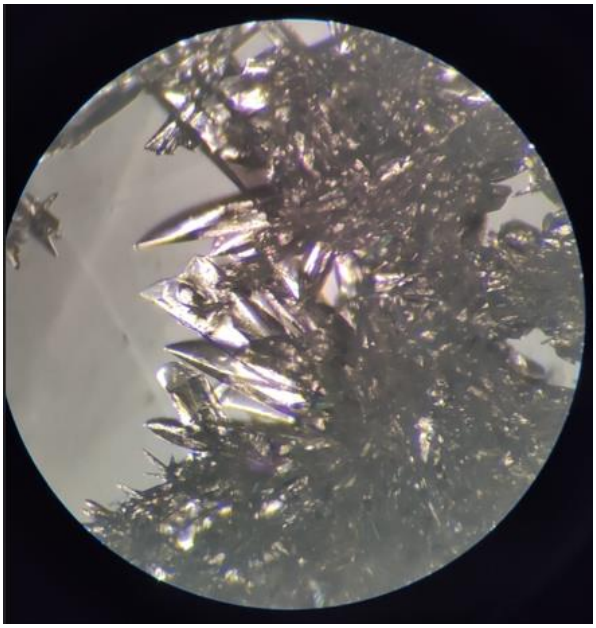
É possível observar um hábito cristalino hexagonal, com crescimento de ramos principais e presença de ramos secundários. Os cristais formados são translúcidos, brancos, com brilho vítreo. Com o tamanho aproximado de 0,5 a 2 mm.

Figura 10. Análise por luz incidente do composto 8.



Fonte: Autora, 2025.

Figura 11. Análise por luz transmitida do composto 8.



Fonte: Autora, 2025.

- Ponto de Fusão: 119°C.

4.3. Análise das reações para a obtenção da bis-chalcona

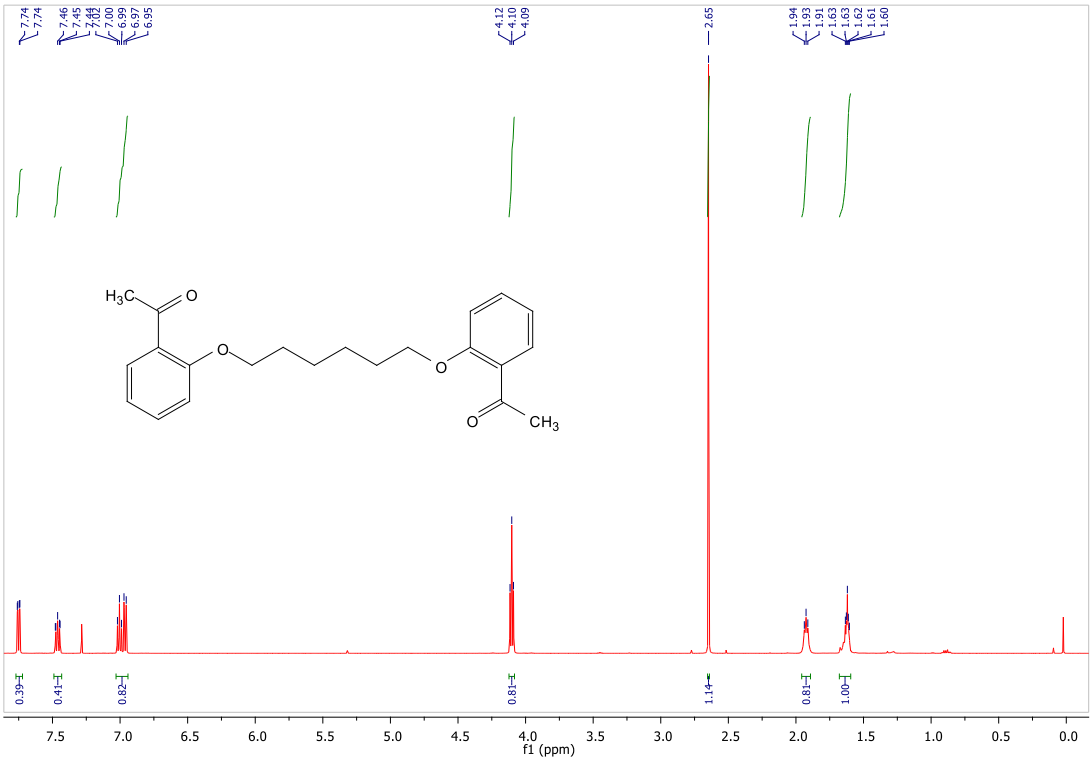
4.3.1. Reação 2a:

Após a adição do ácido clorídrico, ocorreu a precipitação do material de partida (composto 8), o que foi comprovado com análise por RMN e espectrometria de massas.

- Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C

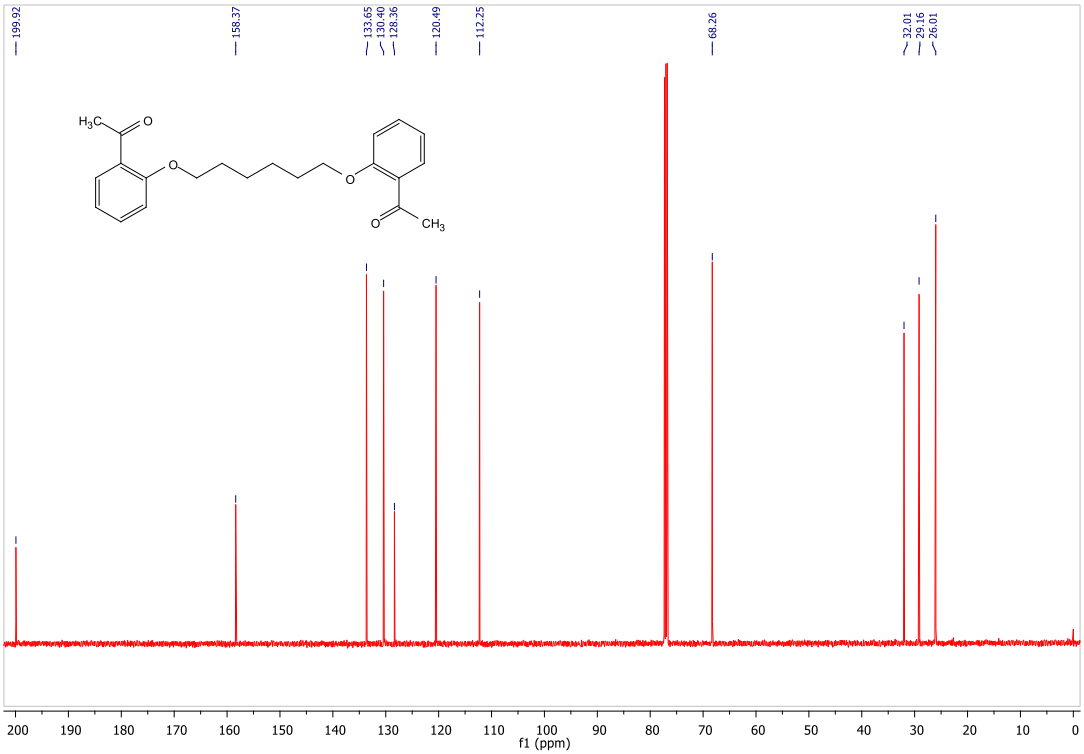
Rendimento: 12,50% (11,1 mg) cristal de coloração branca. ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.74 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 6.99 (m, 4H), 4.10 (t, 4H), 2.65 (s, 5H), 1.93 (t, 4H), 1.62 (m, 5H). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl3) δ 199.92, 158.37, 133.65, 130.40, 128.36, 120.49, 112.25, 68.26, 32.01, 29.16, 26.01.

Figura 12. Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) do produto obtido da reação 2a.



Fonte: Autora, 2025.

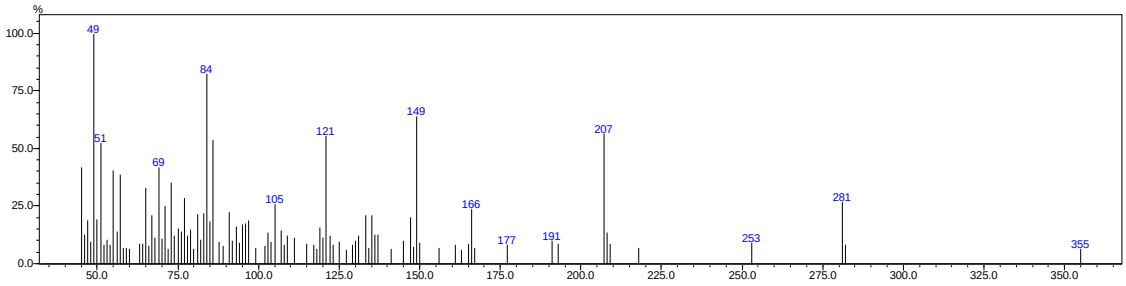
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do produto obtido da reação 2a.



Fonte: Autora, 2025.

- Espectrometria de massas:

Figura 14. Espectro de massas do produto obtido na reação 2a.



Fonte: Autora, 2025.

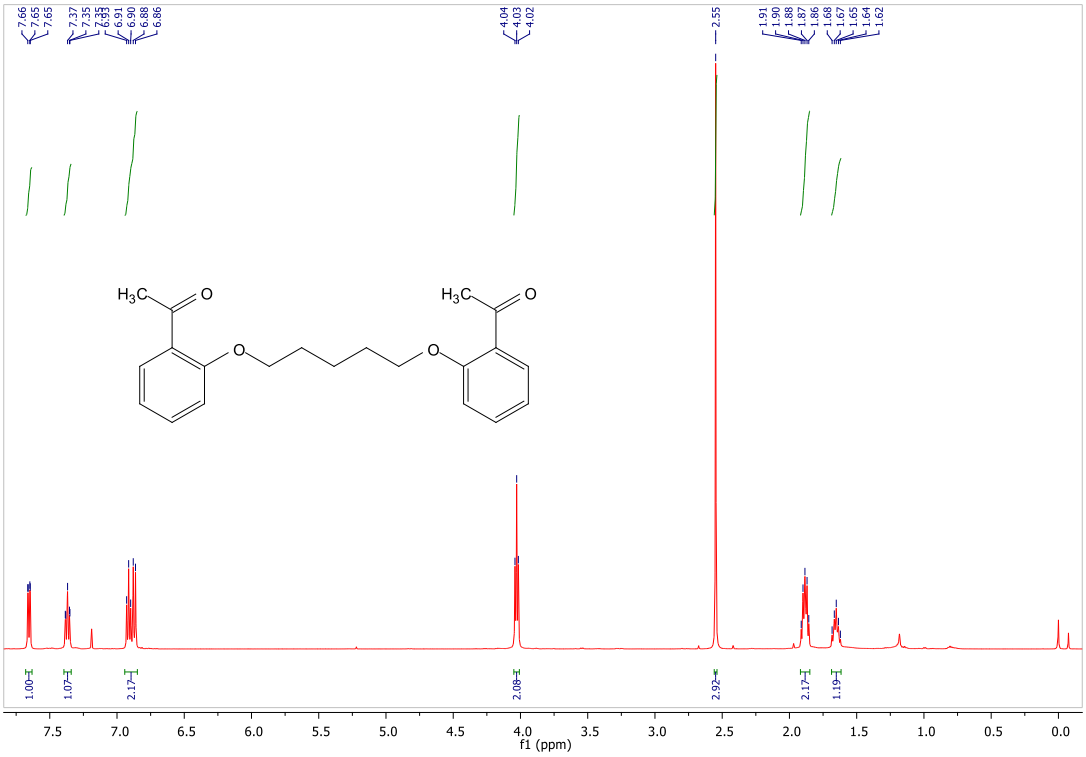
4.3.2. Reação 2b

Foram obtidos dois sólidos, dos quais um era amarelo e o outro era branco, que apresentava as mesmas características do material de partida. O branco foi inicialmente enviado para o RMN de ^{1}H e com a comprovação de que era o material de partida, foi armazenado. Foram obtidos em torno de 3,01 mg do sólido amarelo, o qual foi enviado para análise por espectrometria de massas. Onde comparando o m/Z obtido, observou-se que não se tem o pico da massa molecular do produto esperado. Cujo rendimento foi de 2,5%.

- Espectro de RMN de ^{1}H;

Rendimento: 29,05% (24,7mg) cristal de coloração branca. ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.65 (t, 2H), 7.35 (t, 2H), 6.90 (m, 4H), 4.03 (t, 4H), 2.55 (s, 6H), 1.88 (m, 4H), 1.65 (m, 2H).

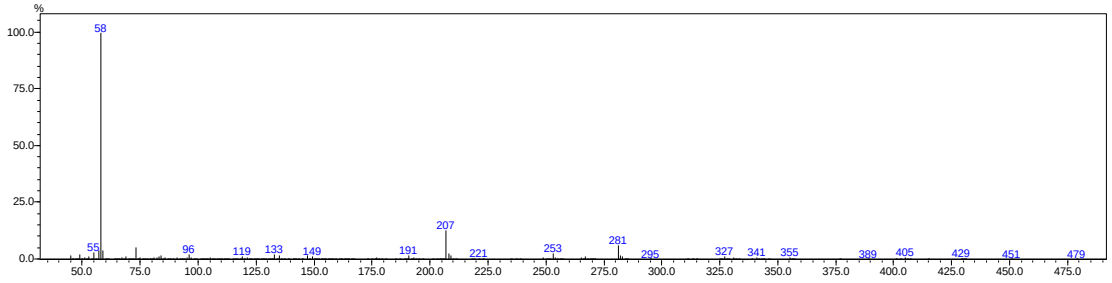
Figura 15. Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) do sólido branco obtido na reação 2b.



Fonte: Autora, 2025.

- Espectros de massas:

Figura 16. Espectro de massas do sólido obtido na reação 2b.



Fonte: Autora, 2025.

4.3.3. Reação 2c

Observou que ocorreu uma suspensão de duas fases, com aspecto viscoso. Onde ao realizar as placas de CCD, notou-se que após 48h o material de partida estava presente em maior quantidade. Logo, a reação foi descartada.

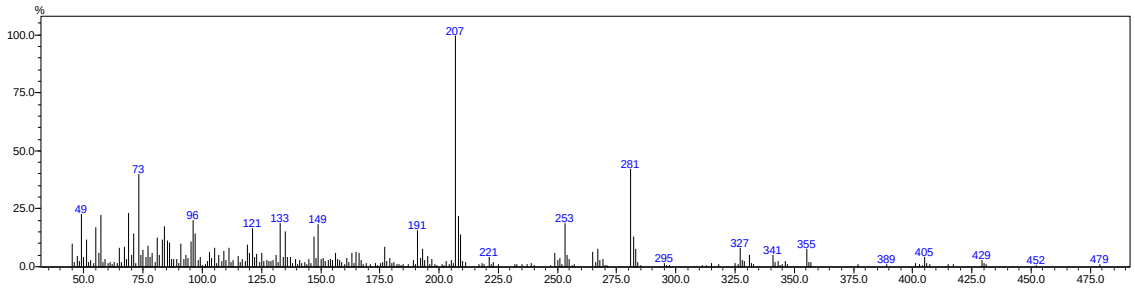
4.3.4. Reação 2d

Foram obtidas 2 amostras de colorações amarela e laranja, devido à baixa massa obtida, 1,25mg e 2,20mg respectivamente, as amostras foram enviadas para a análise por espectrometria de massas. Onde observou que não teve a formação do produto esperado.

Os sólidos apresentaram respectivamente, os rendimentos de 1,04% e 1,65%.

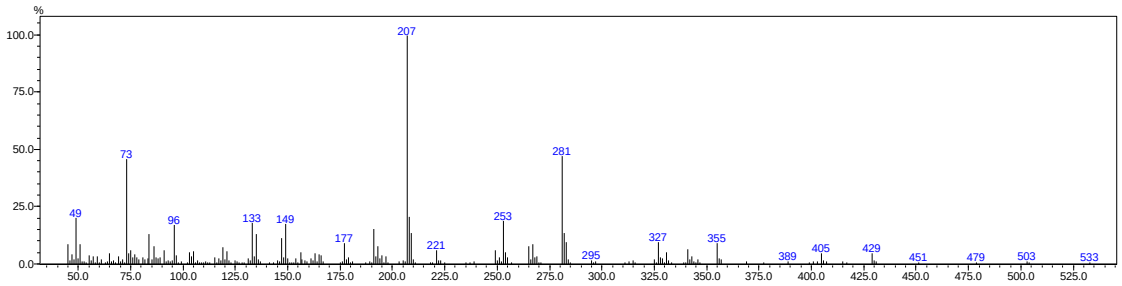
- Espectros de massas:

Figura 17. Espectro de massas do sólido amarelo obtido na reação 2d.



Fonte: Autora, 2025.

Figura 18. Espectro de massas do sólido laranja obtido na reação 2d.



Fonte: Autora, 2025.

4.3.5. Reação 2e

O resultado obtido foi uma mistura complexa, porém não foi possível separar os seus constituintes de forma eficiente. Com a análise das placas de CCD, notou-se que o material de partida foi completamente consumido, como também a presença de 6 *spots*.

Tabela 4. Resultados obtidos nas reações 2a, 2b, 2c e 2d.

Reação	Presença do material de partida	Formação do produto esperado
2a	Sim	Não
2b	Sim	Não
2c	Sim	Não
2d	Sim	Não
2e	Não	Não

Fonte: Autora, 2025.

5. CONCLUSÃO

Com o aumento da umidade, a obtenção dos compostos 3 e 8 se torna um desafio. Afetando também o processo de purificação, o qual se realizado em um dia úmido, o rendimento caiu aproximadamente pela metade. Tendo relação direta com os reagentes, que são higroscópicos e reagem com a água. Fazendo necessário várias etapas longas e meticulosas para a obtenção dos produtos.

Assim como a variação da temperatura afeta diretamente a formação do produto, onde temperaturas abaixo de 68°C não são favoráveis para a formação dos compostos 3 e 8. O rendimento obtido é considerado moderado (46% e 66% respectivamente), onde o mesmo torna a realização da segunda etapa proposta na rota sintética mais difícil, tendo em vista que é necessário um grande estoque dos diéteres para a realização das reações seguintes.

Já o estudo morfológico dos compostos 3 e 8 mostram que com o aumento da cadeia carbônica o hábito cristalino muda de cúbico para hexagonal. Como também o ponto de fusão determinado apresenta uma diferença de 17°C com o aumento da cadeia carbônica.

Com os resultados obtidos das reações 2a, 2b, 2c, 2d e 2e, percebe-se que a bis-chalcona não foi sintetizada com sucesso. Apesar da troca de solventes para a solução NaOH e para as reações, alteração também da proporção de reagentes, alteração dos sistemas (fechado e aberto) e assim como o uso de refluxo. Logo, não foi possível continuar a rota proposta inicialmente.

Ademais, uma possível solução para a reação de obtenção da bis-chalcona seria a utilização de um banho ultrassom, a troca de solvente e o uso de um catalisador (metal). Logo, não foi possível continuar a rota proposta inicialmente.

REFERÊNCIAS

[1] ANDRADE-FILHO, J. D.; SCHOLTE, R. G. C.; AMARAL, A. L. G.; SHIMABUKURO, P. H. F. et al. Occurrence and Probability Maps of Lutzomyia longipalpis and Lutzomyia cruzi (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in Brazil. Journal of Medical Entomology, 54, n. 5, p. 1430-1434, 2017.

[2] BORLASE, A.; LE RUTTE, E. A.; CASTAÑO, S.; BLOK, D. J. *et al.* Evaluating and mitigating the potential indirect effect of COVID-19 on control programmes for seven neglected tropical diseases: a modelling study. **The Lancet Global Health**, 10, n. 11, p. e1600-e1611, 2022.

[3] ENGELS, D.; ZHOU, X.-N. Neglected tropical diseases: an effective global response to local poverty-related disease priorities. Infectious Diseases of Poverty, 9, n. 1, 2020

[4] FERREIRA, L. L. G.; DE MORAES, J.; ANDRICOPULO, A. D. Approaches to advance drug discovery for neglected tropical diseases. **Drug Discov Today**, 27, n. 8, p. 2278-2287, Aug 2022.

[5] J, B.; M, B. M.; CHANDA, K. An Overview on the Therapeutics of Neglected Infectious Diseases—Leishmaniasis and Chagas Diseases. **Frontiers in Chemistry**, 9, 2021. Review.

[6] LOURENÇO, E. M. G.; DI IÓRIO, J. F.; DA SILVA, F.; FIALHO, F. L. B. et al. Flavonoid Derivatives as New Potent Inhibitors of Cysteine Proteases: An Important Step toward the Design of New Compounds for the Treatment of Leishmaniasis. Microorganisms, 11, n. 1, 2023.

[7] MENGARDA, A. C.; ILES, B.; LONGO, J. P. F.; DE MORAES, J. Recent approaches in nanocarrier-based therapies for neglected tropical diseases. **WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology**, 15, n. 2, p. e1852. https://doi.org/10.1002/wnan.1852.

[8] NETTEY, H.; ERSKINE, I. J.; ANTWI MENSAH, A.; GYAMERA, N. K. O. et al. Oral amodiaquine microparticles repurposed for the treatment of visceral leishmaniasis. Scientific African, 17, p. e01285.

[9] PARVEEN, N.; CHIU, W. J.; SHEN, L. C.; CHOU, R. H. et al. The Anti-Cancer Activity of Pentamidine and Its Derivatives (WLC-4059) Is through Blocking the Interaction between S100A1 and RAGE V Domain. Biomolecules, 13, n. 1.

[10] WELD, E. D.; WAITT, C.; BARNES, K.; GARCIA BOURNISSEN, F. Twice neglected? Neglected diseases in neglected populations. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 88, n. 2, p. 367-373, 2022.