



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Pedro Paulo Ribeiro Silva

SÍNTESE EM MICRO-ONDAS DE HÍBRIDOS
CHALCONAS-CUMARINAS

MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO

Brasília – DF

2º/2019



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Pedro Paulo Ribeiro Silva

SÍNTESE EM MICRO-ONDAS DE HÍBRIDOS
CHALCONAS-CUMARINAS

Trabalho de conclusão de Curso em Ensino de Química apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharelado em Química.

Orientador: Prof. Wender Alves da Silva

2º/2019

SUMÁRIO

1	Introdução.....	5
1.1	- Cumarinas.....	5
1.2	- Chalconas	6
1.3	- Hibridação Molecular.....	8
1.4	- Micro-ondas.....	9
2	Objetivos	10
2.1	- Objetivo Principal	10
2.2	- Objetivos Específicos.....	10
3	Revisão Bibliográfica.....	11
3.1	- Cumarinas.....	11
3.2	- Chalconas	13
3.3	- Hibridação Molecular.....	15
4	Materiais e Métodos.....	17
4.1	- Síntese de cumarinas.....	17
4.2	- Síntese dos híbridos chalcona-cumarina	18
4.3	- Caracterização.....	19
5	Resultados e Discussão	20
5.1	- Reações.....	20
5.2	- Análise do Espectro	23
6	Considerações Finais e Perspectivas.....	27
7	Referências	28

RESUMO

A síntese de novas moléculas a partir da hibridação molecular permite que funções farmacológicas distintas sejam integradas em uma única estrutura química. Nesse trabalho, buscou-se fazer a reação entre cumarinas e aldeídos para a síntese de uma classe muito estudada e com amplo espectro de atividades biológicas, as chalconas. Primeiramente foi realizada a síntese da cumarina 3-acetil-7-dietilamino-2-H-cromen-2-ona, obtendo um rendimento de 50%. Esse composto foi então reagido com dois benzaldeídos, 4-(dimetilamino)benzaldeído e piperonal, em dois métodos diferentes, aquecimento convencional e micro-ondas. Pelo método de micro-ondas, foi possível obter o híbrido 7-(dietilamino)-3-[(2E)-3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-enil]cromen-2-ona e purificá-lo, diferentemente do aquecimento convencional, pelo qual não foi possível obter os produtos. Conclui-se, portanto, que o aquecimento por micro-ondas é mais efetivo, uma vez que esse gera aquecimento homogêneo do meio reacional, gerando melhores resultados.

Palavras-chaves: *Chalconas, cumarinas, hibridação molecular, micro-ondas.*

1 INTRODUÇÃO

Neste projeto, propõe-se a reação entre cumarinas, que serão sintetizadas primeiramente com diversos benzaldeídos para a obtenção de híbridos chalconas-cumarinas. Esses compostos podem apresentar tanto características das cumarinas, facilidade de fluorescência, quanto as atividades biológicas das chalconas.

1.1 - Cumarinas

Cumarinas são lactonas do ácido *o*-hidroxi-cinâmico, representada na figura 1, e são pertencentes ao grupo de metabólitos secundários. Os metabólitos secundários são produzidos em rotas metabólicas as quais não são essenciais para a manutenção e o desenvolvimento das plantas. No caso das cumarinas, verifica-se um exemplo claro de estruturas responsáveis pela defesa de agentes fitopatogênicos (BOURGAUD, 2006). Enquanto os metabólitos primários são compostos que possuem funções estruturais, plásticas e armazenamento de energia (BENNET, 1994).

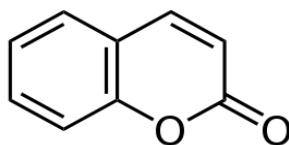


Figura 1: Estrutura geral de uma cumarina, a 2-H-cromen-2-ona.

Sabe-se ainda que a presença de ligações duplas alternadas, como se verifica na estrutura das cumarinas, favorece o efeito de fluorescência, que é algo muito utilizado em relação a esses compostos. Esse efeito de fluorescência pode ser potencializado por meio da adição de alguns substituintes nos anéis. Esses grupos de substituintes podem ser doadores ou receptores de elétrons. Quando a molécula possuir um grupo doador e um grupo retirador, terá então o efeito de *push-pull* (SCHMIDT et al., 2004). Um exemplo está evidenciado na figura 2.

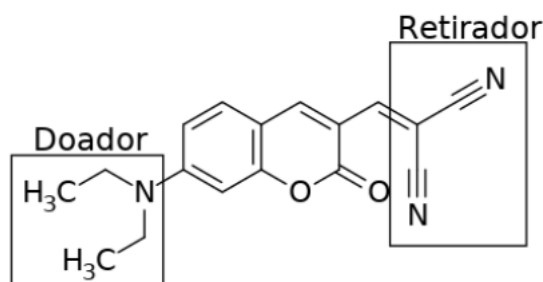


Figura 2: Esquema de cumarinas com efeito *push-pull*.

Além disso, as cumarinas podem ser obtidas a partir da extração de plantas (folhas, caules e flores) (BOURGAUD, 2006), ou sintetizadas em laboratório (BOGDAŁ, 1998). Algumas das metodologias serão abordadas na revisão bibliográfica à frente.

A cumarina sintetizada e utilizada como material de partida para a formação da chalcona é a 3-acetil-7-dietilamino-2-H-cromen-2-ona, como demonstrado na figura 3.

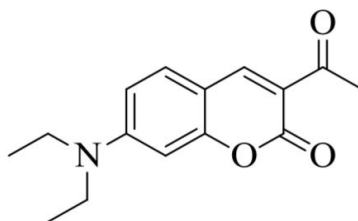


Figura 3: Estrutura molecular da 3-acetil-7-dietilamino-2-H-cromen-2-ona.

1.2 - Chalconas

Chalconas são cetonas α , β insaturadas que possuem o núcleo 1,3-diaril-2-propen-1-ona, conforme é mostrado na Figura 4. Também são encontradas na natureza em plantas e apresentam amplo espectro de atividades biológicas (ELIAS, 1999).

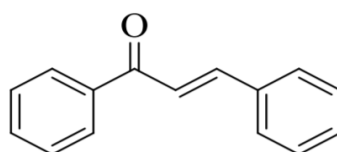


Figura 4: Estrutura molecular do 1,3-diaril-2-propen-1-ona.

As funções das chalconas podem variar entre antifúngicas, antibióticas, anti-inflamatórias, anticancerígenas, entre outras (BORGES, 2005). Alguns exemplos de estruturas estão representados na figura 5.

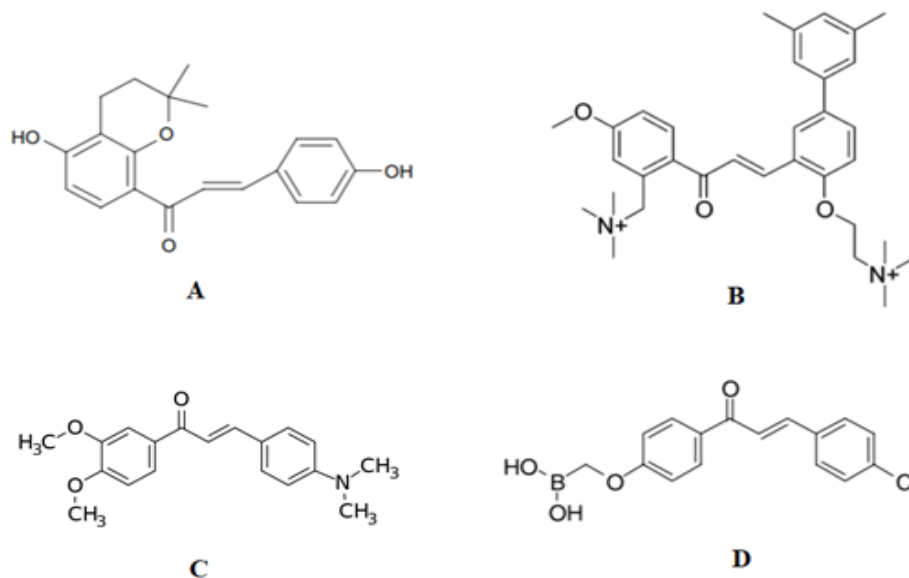


Figura 5: Chalconas antifúngicas, *(2E)*-1-(5-hydroxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-1-benzopyran-8-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enone (A) (NOWAKOWSKA, 2007); antibióticas, *(E)*-3-[4-(2-Trimethylammoniummethoxy)-3',5'-dimethylbiphenyl-3-yl]-1-(2-trimethylammonium-4-methoxyphenyl)prop-2-enone (B) (NIELSEN, 2005); anti-inflamatórias, *(2E)*-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]prop-2-enone, (C) (NOWAKOWSKA, 2007); anticancerígenas, 3-(4-Chloro-phenyl)-1-(phenyl-4-hydroxymethylboronic acid)-prop-2-enone, (D) (MODZELEWSKA,2006).

Como visto, outra característica importante das chalconas é a sua facilidade em ser fluorescente ao serem a ela adicionados ligantes doadores de elétrons nas posições *orto* e *para* dos anéis, já que a cetona presente é uma aceptora de elétrons, conforme a figura 6 abaixo.

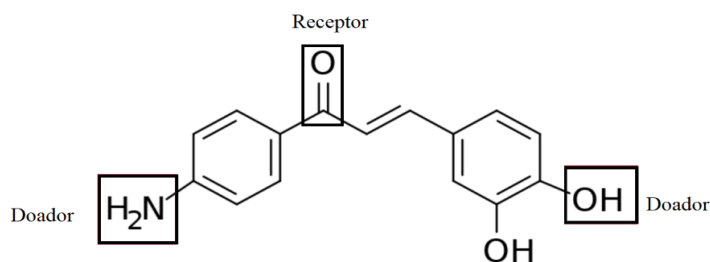


Figura 6: Esquema doador-receptor da *(2E)*-1-(4-aminofenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona.

1.3 - Hibridação Molecular

A hibridação molecular é uma tática utilizada para a criação de novas moléculas com atividades biológicas, com o propósito de formar compostos que possuem, em sua estrutura, duas ou mais funções orgânicas, amplificando, assim, sua atividade biológica, ou criando uma nova atividade (VIEGAS-JUNIOR, 2007).

Neste trabalho a hibridação irá ocorrer entre a 3-acetil-7-dietilamino-2-H-cromen-2-ona e dois benzaldeídos, 4-(dimetilamino)benzaldeído e piperonal, formando então as chalconas-cumarinas. A figura 7 a seguir representa os híbridos sintetizados.

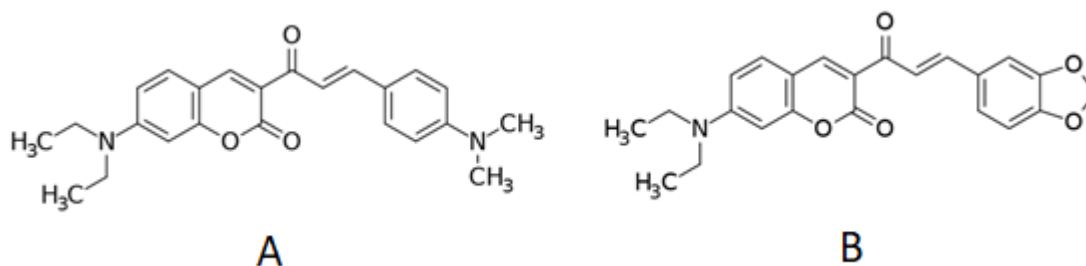


Figura 7: 7-(diethylamino)-3-[(2E)-3-[4-(dimethylamino)phenyl]prop-2-enoyl]chromen-2-one (**A**);
3-[(2E)-3-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)prop-2-enoyl]-7-(diethylamino)chromen-2-one (**B**);

1.4 - Micro-ondas

Micro-ondas são ondas eletromagnéticas na faixa de comprimento de onda entre $3 \cdot 10^5$ nm até $3 \cdot 10^8$ nm e sua frequência na faixa de 10^3 a 10^4 MHz. As ondas eletromagnéticas são formadas por uma onda elétrica perpendicular a uma onda magnética (TOWNES, 2013). As ondas elétricas serão as responsáveis pela transferência de calor enquanto as ondas magnéticas não costumam apresentar interações com as espécies químicas do meio reacional.

As micro-ondas, diferentemente das ondas de infravermelho e ultravioleta, empregadas para identificação de moléculas orgânicas, são utilizadas apenas para aquecimento das moléculas polares. Na química orgânica, uma das maiores vantagens de se utilizar micro-ondas é reduzir significativamente o tempo reacional.

2 OBJETIVOS

2.1 - Objetivo Principal

2.1.1. Produzir e analisar os resultados comparativos entre os métodos de aquecimento convencional e aquecimento por micro-ondas na síntese de híbridos chalconas-cumarinas.

2.2 - Objetivos Específicos

2.2.1. Realizar a síntese e a purificação da cumarina 3-acetil-7-dietilamino-2-H-cromen-2-ona.

2.2.2. Sintetizar os híbridos em método convencional de aquecimento, purificá-los e identificá-los.

2.2.3. Sintetizar os híbridos em aquecimento por micro-ondas, purificá-los e identificá-los.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 - Cumarinas

Em 1820, Vogel foi o primeiro a conseguir isolar cumarinas a partir das folhas de trevos e de sementes de Cumaru (FYLAKTAKIDOU, 2004). A cumarina base, 2-H-cromen-2-ona, apresenta atividades anti-inflamatórias. O composto 7-hidroxicromen-2-ona, figura 8, juntamente com o composto cumarínico base, são os constituintes principais da *Justicia pectoralis* (Acanthaceae), uma planta muito utilizada no norte e nordeste do Brasil como analgésico (NOWAKOWSKA, 2007).

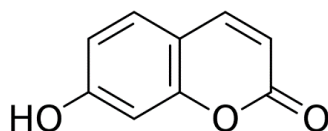
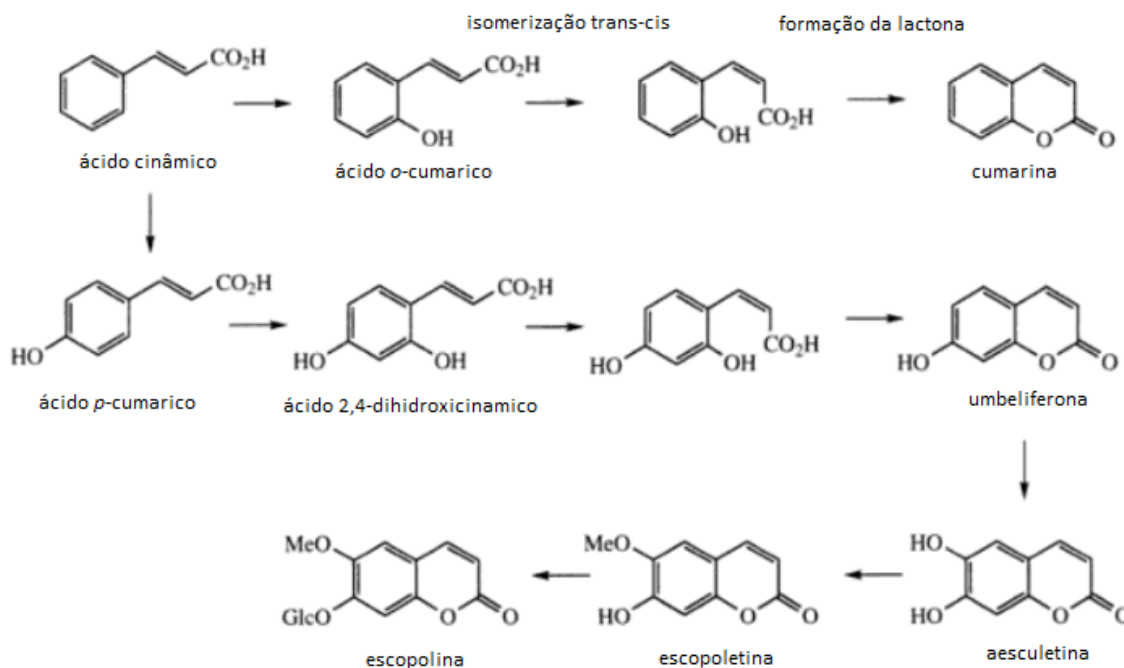


Figura 8: Estrutura molecular da 7-hidroxicromen-2-ona.

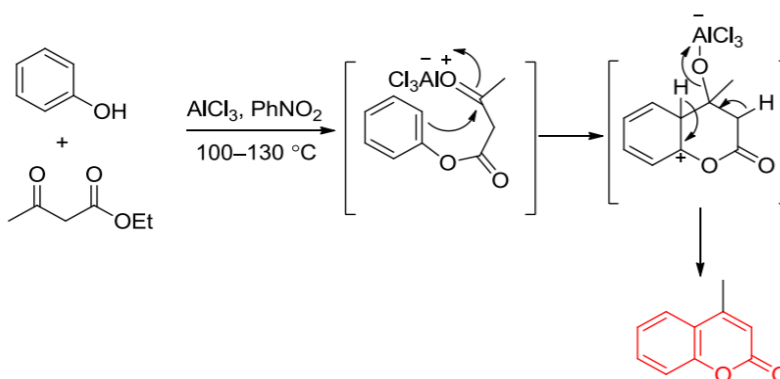
A rota biossintética da cumarina, representada no esquema 1 abaixo, toma como base o ácido cinâmico, no qual pode ocorrer a hidroxilação *orto* ou *para* com outra hidroxilação seguida na posição *orto*. Em ambos os casos, após as hidroxilações, ocorre a isomerização da ligação dupla para a forma *trans*, que, por fim, pode formar a lactona (DEWICK, 2001). O seguinte esquema 1 representa as reações descritas.



Esquema 1: Rota biossintética de derivados de cumarina (DEWICK, 2001).

As cumarinas podem também ser obtidas em laboratório por várias vias reacionais descritas na literatura. Essas rotas são: condensação de Knoevenagel, de Pechmann, de Perkin, entre outras. A reação de Pechmann é uma das vias mais utilizadas para a produção de cumarinas devido ao fácil acesso aos reagentes e ao alto rendimento dos produtos. Esta reação ocorre entre um fenol substituído e um β -cetoéster em meio ácido, podendo ser ácidos de Brønsted (H_2SO_4 , HClO_4 , H_3PO_4) ou ácidos de Lewis (AlCl_3 , NbCl_5) (HERAVI, 2014).

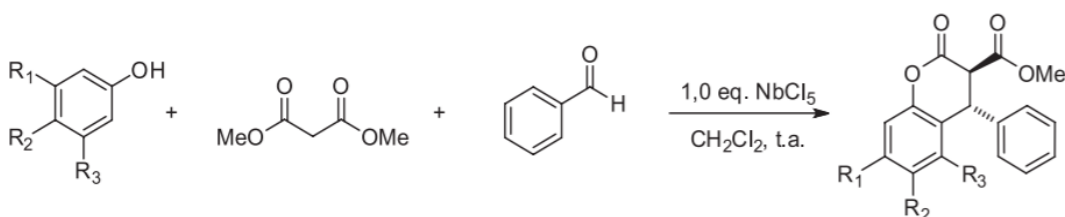
O Esquema 2 abaixo representado simboliza quando a reação é seguida em meio de ácido de Lewis.



Esquema 2: Reação de Pechmann com AlCl_3 como ácido de Lewis.

Segundo Santos (2013), a partir de uma reação de Pechmann, sintetizaram 4-aryl-3,4-dihidrocumarinas a partir de fenóis, com substituintes variados, com malonato de dimetila ou de dietila na presença do pentacloreto de nióbio obtendo rendimentos entre 30% a 70%.

O Esquema 3, abaixo representado, traz a reação geral desse procedimento.

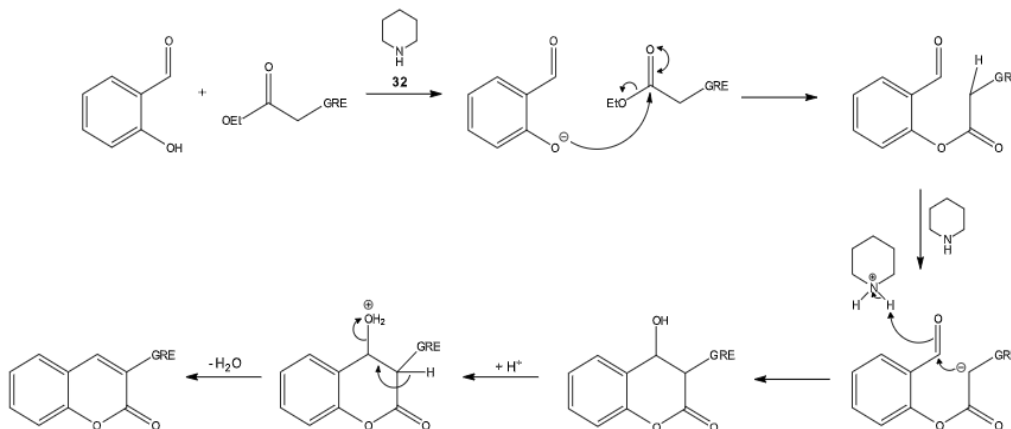


Esquema 3: Reação da síntese de 4-aryl-3,4-dihidrocumarinas na presença de NbCl_5 .

A condensação de Knoevenagel é uma reação entre um benzaldeído com um composto carbonilado (cetona ou éster) em meio básico, na qual é normalmente utilizada a piperidina como base.

A diferença entre a condensação de Knoevenagel para a reação de Pechmann é que na condensação ocorrerá um ataque nucleofílico com a utilização de um meio básico, geralmente a piperidina (BEDNARZ, 2009).

Abaixo, no esquema 4, temos a representação da condensação de Knoevenagel:

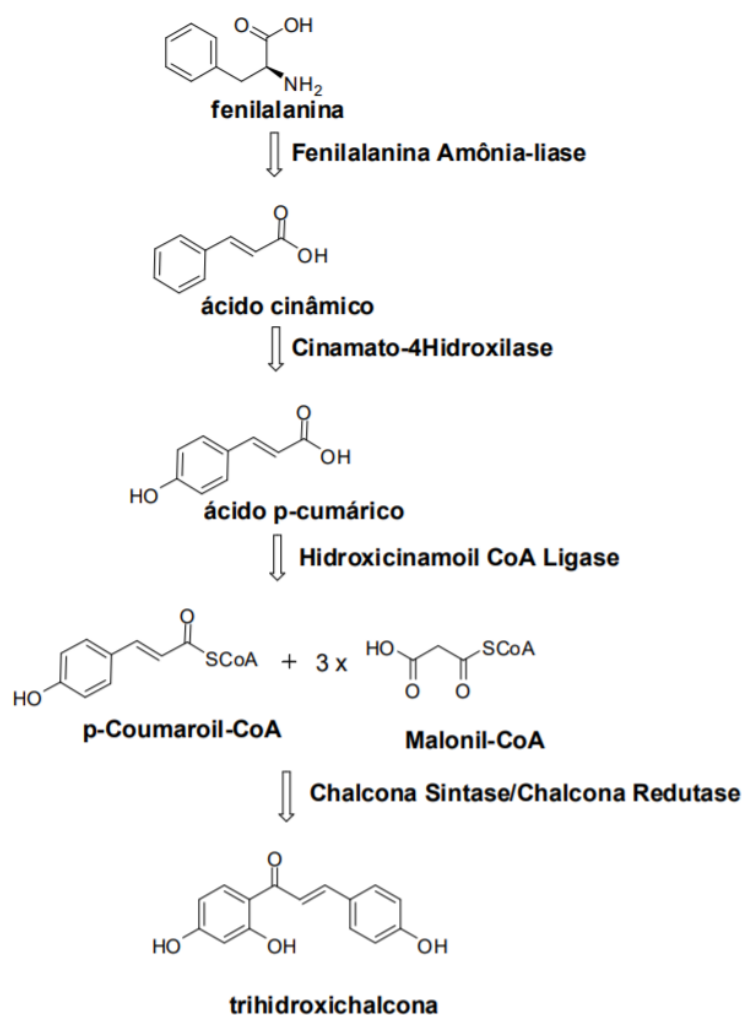


Esquema 4: Mecanismo proposto para a condensação de Knoevenagel.

3.2 - Chalconas

A primeira obtenção de chalconas foi feita por Kametaka (1910), o qual conseguiu extrair a cartamina a partir dos extratos de flores de açafão, *Carthamus tinctorius*. A rota sintética da chalcona em plantas parte da fenilalanina e ocorre em no mínimo sete etapas com a ajuda de três enzimas para obter o intermediário *p*-Coumaroil-CoA. Por fim, serão utilizados três equivalentes de Malonil-CoA, com o intermediário, obtendo então a trihidroxichalcona (DAO, 2011).

O esquema 5, abaixo representado, apresenta resumidamente a biossíntese da trihidroxichalcona.

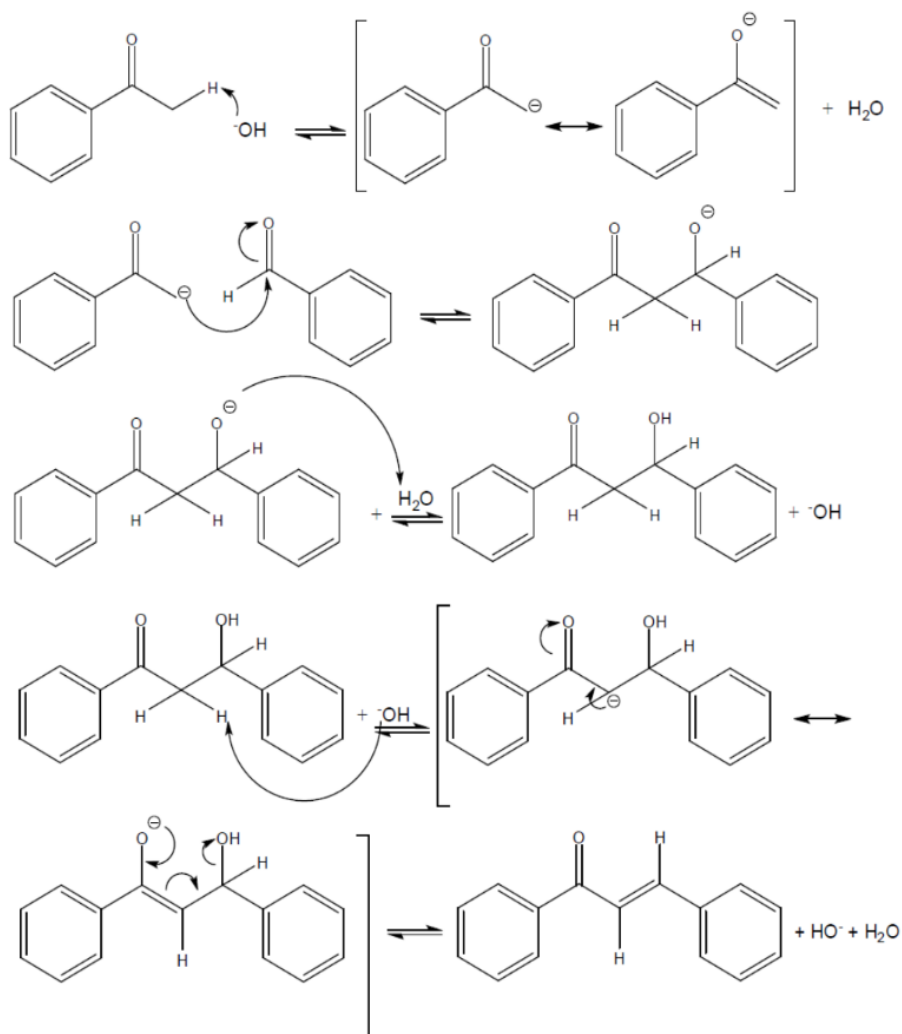


Esquema 5: Rota biossintética de chalconas (MELO, 2015).

A síntese de chalconas em laboratório é um processo economicamente viável, uma vez que a reação ocorre em condições brandas de temperatura e pressão e não se faz necessária alta quantidade de reagentes, nem reagentes extremamente caros.

Para a obtenção de chalconas, é realizada uma reação de condensação de Claisen-Schmidt entre aldeídos e cetonas benzílicas em solvente polar, utilizando bases fortes como catalizadores (NOWAKOWSK, 2007).

O esquema 6 representa o mecanismo da reação de Claisen-Schmidt.



Esquema 6: Reação de Claisen-Schmidt.

Ocorrerá primeiramente a desprotonação do hidrogênio ácido α -carbonila gerando um carbânion que é uma estrutura de ressonância do enolato. O carbono rico em elétrons, parcialmente negativo, irá atacar a carbonila do aldeído, como um nucleófilo, gerando o íon alcóxido, que, por fim, retira o hidrogênio do ácido conjugado da base, com isso recuperando a base e gerando o produto da condensação.

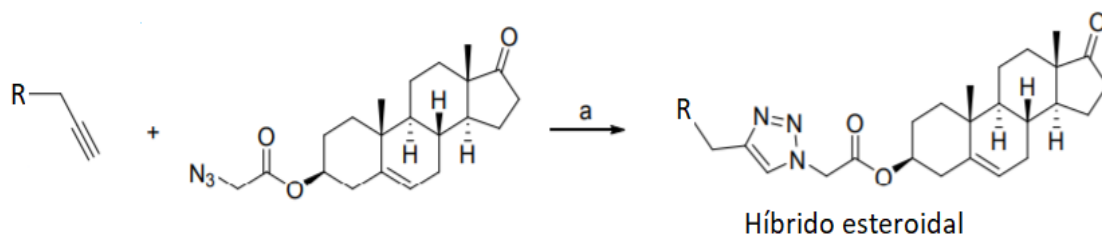
A base regenerada, em seguida, irá retirar um dos dois hidrogênios ácidos do produto intermediário, gerando novamente um íon enolato que, ao retornar da carbonila, elimina o OH⁻ formando a ligação dupla que, por fim, será o núcleo α, β – insaturado, conforme o mecanismo de uma E1cb.

3.3 - Hibridação Molecular

Atualmente, a necessidade de novos antibióticos vem crescendo graças à evolução de micro-organismos, que estão se tornando corpos mais resistentes aos medicamentos já disponíveis no mercado. Com isso, é necessário que novas moléculas sejam sintetizadas e, para tal, foi desenvolvido um novo método chamado hibridação molecular, que consiste em tentar gerar novos compostos a partir da reação entre duas ou mais moléculas que possuem atividades biológicas, com intenção de amplificar seus efeitos ou então criar novos mecanismos de ação nos micro-organismos (VIEGAS-JUNIOR, 2007).

Yu (2016), em sua pesquisa, sintetizou híbridos de esteroides com algumas funções orgânicas, tais quais derivados de chalconas, cumarinas e isatinas, localizados na ramificação R, utilizando a ideia de hibridação molecular, com o intuito de produzirem compostos que inibem a reprodução de células cancerígenas.

Abaixo, no esquema 7, encontra-se representada a reação geral na formação de híbridos esteroidais.



Esquema 7: Reação geral na formação de híbridos esteroidais.

Alguns híbridos de chalconas-cumarinas apresentam atividades biológicas mais eficientes em relação às chalconas. Essas atividades variam entre anticancerígenas, antimicrobianas, antimaláricas e antioxidantes. A seguir, na figura 9, estão representadas algumas moléculas com as suas respectivas funções (WEI, 2016).

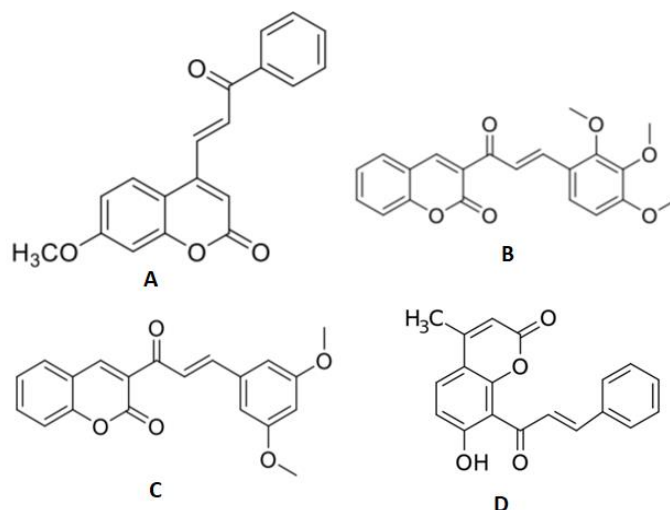
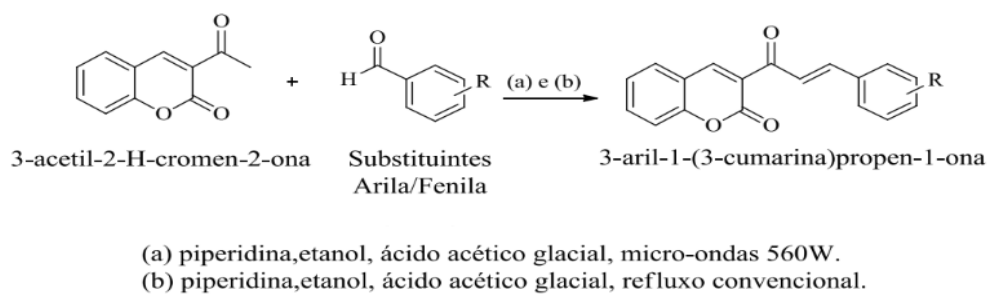


Figura 9: Exemplos de moléculas com funções anticancerígenas (A), antimicrobiana (B), antimalárica (C) e antioxidante (D).

O estudo de Mahajan (2011) sobre hibridizações moleculares de chalconas-cumarinas foi realizado em micro-ondas com o intuito de produzir um novo composto com alto poder antibiótico com foco em bactérias gram-positivas e gram-negativas. Para sintetizar esses híbridos, em método convencional ou em micro-ondas, é utilizada a condensação de Knoevenagel conforme o esquema 8 a seguir. Esse estudo foi utilizado como base para as reações realizadas nesse trabalho.



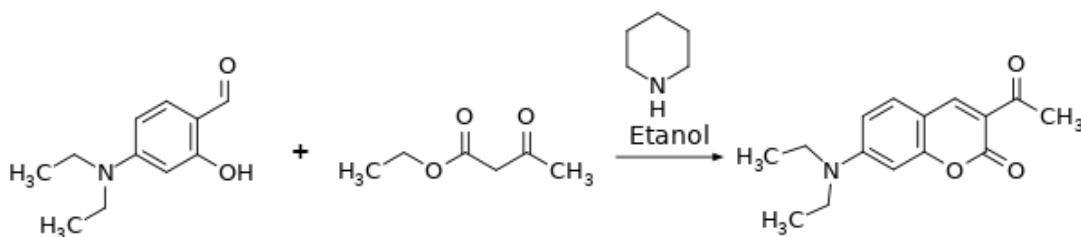
Esquema 8: Reação de hibridação de chalconas-cumarinas com método de condensação de Knoevenagel.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 - Síntese de cumarinas

A cumarina utilizada neste trabalho é a 3-acetil-7-dietilamino-2-H-cromen-2-ona. A reação ocorre entre o 4-(N,N-dietilamino)salicilaldeído (1 mmol, 169,5 mg) com acetoacetato de etila (2 mmol, 385 µL) conforme a condensação de Knoevenagel. Foi utilizado etanol (5 mL) como

solvente, e piperidina (100 µL) como base catalisadora da reação. A reação está representada abaixo no esquema 9.

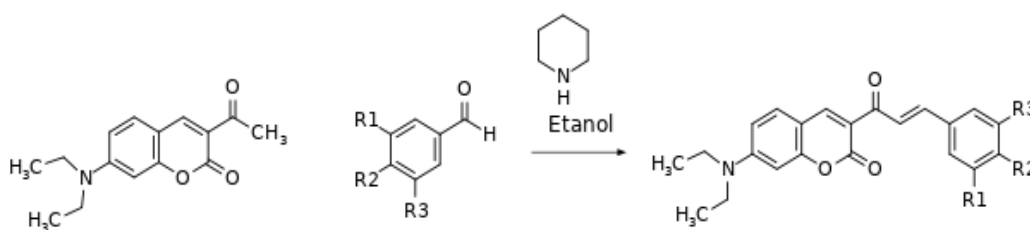


Esquema 9: Síntese da cumarina 3-acetil-7-dietilamino-2-H-cromen-2-ona.

Em seguida a solução foi evaporada utilizando rotaevaporador até a eliminação total do solvente. O sólido obtido foi então recristalizado utilizando solução de etanol e deixado em repouso por uma semana. A solução foi filtrada e o cristal obtido foi a 3-acetil-7-dietilamino-2-H-cromen-2-ona.

4.2 - Síntese dos híbridos chalcona-cumarina

Essa parte da pesquisa baseou-se no trabalho de Mahajan (2011). A síntese das chalconas partiu da reação entre a cumarina previamente produzida (0,5 mmol, 129,5 mg) com diferentes aldeídos aromáticos (0,5 mmol), 4-(dimetilamino)benzaldeído e piperonal, utilizando piperidina (100µL) como catalizador e etanol (2 mL) como solvente, deixando a reação sob agitação e em refluxo por 16 horas. A reação ocorre como uma condensação de Claisen-Schimit. Os nomes das chalconas-cumarinas foram obtidos com o programa ChemAxon (1998). Abaixo está representada, no esquema 10, uma reação genérica entre a cumarina utilizada e benzaldeídos.



Esquema 10: Reação de híbridos chalcona-cumarina.

A síntese de chalconas também foi realizada com a assistência de um equipamento de micro-ondas, na tentativa de aumentar o rendimento e reduzir o tempo de reação. A reação foi processada no reator micro-ondas (Discover, CEM Co.) variando a temperatura de 70 °C até 100 °C por 40 minutos e potência de 200W.

Para purificação e isolamento da molécula desejada, foi realizada uma coluna cromatográfica sendo a fase estacionária sílica gel e a fase móvel uma proporção de (2:8) de acetato de etila/hexano.

4.3 - Caracterização

4.3.1 Ressonância magnética nuclear

Será utilizada a ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) 600MHz para caracterizar a estrutura molecular da chalcona.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 - Reações

Primeiramente, foi realizada a síntese da cumarina, conforme o método descrito no tópico anterior. Após a filtração da cumarina recristalizada, obteve-se um rendimento médio de 50%, obtendo uma massa de 129,7 mg, como encontra-se abaixo descrito na Tabela 1. Esse rendimento pode ser otimizado caso seja utilizado etanol seco, evitando que a água presente na solução desloque o equilíbrio para a para a formação da ligação dupla no último passo do Esquema 4.

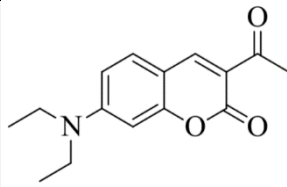
Molécula	Nomenclatura	Massa Molar (g.mol ⁻¹)	Massa obtida (mg)	Rendimento
	3-acetil-7-dietilamino-2-H-cromen-2-ona	259,305	129,6	50%

Tabela 1: Rendimento da cumarina.

O cristal obtido na recristalização possui cor amarelada e apresenta-se em forma de escamas. A cumarina é muito sensível à luz ultravioleta, sendo um composto altamente fluorescente. Foram realizadas aproximadamente 10 reações para a produção da cumarina ao longo da pesquisa.

Em seguida, foram realizadas as sínteses dos híbridos, variando os benzaldeídos para criar as chalconas-cumarinas. Foram utilizados o 4-(dimetilamino)benzaldeído e o piperonal, abaixo estão suas estruturas moleculares deles descritas na Figura 10.

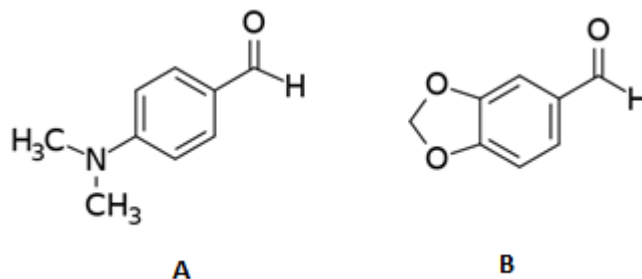


Figura 10: Fórmula estrutural do 4-(dimetilamino)benzaldeído **A** e do piperonal **B**.

Para essa reação, foram utilizados 1 mmol de 3-acetil-7-dietilamino-2-H-cromen-2-ona, 1 mmol de 4-(dimetilamino)benzaldeído, 10 mL de etanol P.A e 100 µL de piperidina, todos esses

compostos foram colocados em um balão e deixados em aquecimento à 70 °C por 24 horas. Em seguida, foi realizada uma cromatografia em camada delgada com fase móvel de 2:8 de acetato de etila/hexano e observou-se que não era possível separar da cumarina a mancha do produto formado. Tentou-se também fazer uma coluna cromatográfica com fase estacionária de sílica gel e fase móvel de 2:8 de acetato de etila/hexano, porém não foi possível obter produto suficiente para calcular o rendimento nem realizar RMN do produto.

Para o piperonal, realizou-se o mesmo processo de síntese que o utilizado no anterior. Ao produzir a coluna cromatográfica com fase móvel de 2:8 de acetato de etila/hexano, não foi possível separar a cumarina do híbrido. A tabela 2 apresenta os dados obtidos no aquecimento convencional.

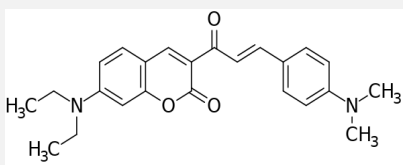
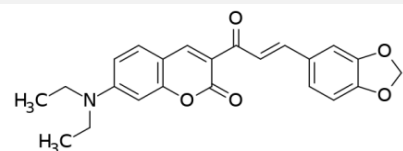
Molécula	Nomenclatura	Tempo (horas)	Temperatura (°C)	Rendimento
	7-(dietilamino)-3-[(2E)-3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-enoil]cromen-2-ona	24	70	Sem rendimento
	3-[(2E)-3-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)prop-2-enoil]-7-(dietilamino)cromen-2-ona	24	70	Sem rendimento

Tabela 2: Dados das reações dos híbridos com método de aquecimento convencional.

A síntese do híbrido utilizando micro-ondas e o 4-(dimetilamino)benzaldeído seguiu o procedimento descrito no tópico anterior e foram testados alguns tempos reacionais e temperaturas para analisar como esses parâmetros iriam influenciar na reação. A tabela 3 a seguir representa os dados obtidos com as diferentes temperaturas e tempos reacionais.

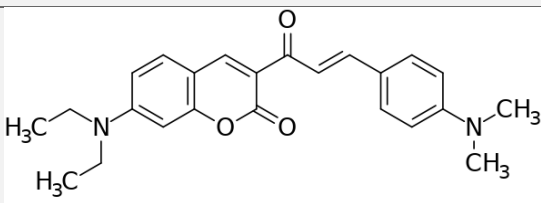
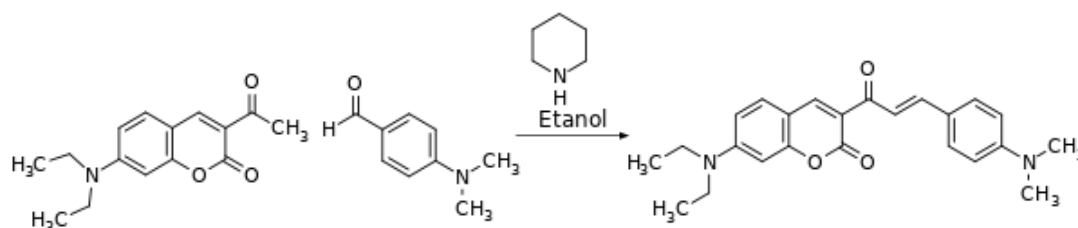
Molécula	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento
	10	70	SR
	20	70	8%
	40	70	10%
	40	100	14%

Tabela 3: Dados obtidos da reação em micro-ondas da síntese do híbrido 7-(dietilamino)-3-[(2E)-3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-enoil]cromen-2-ona.

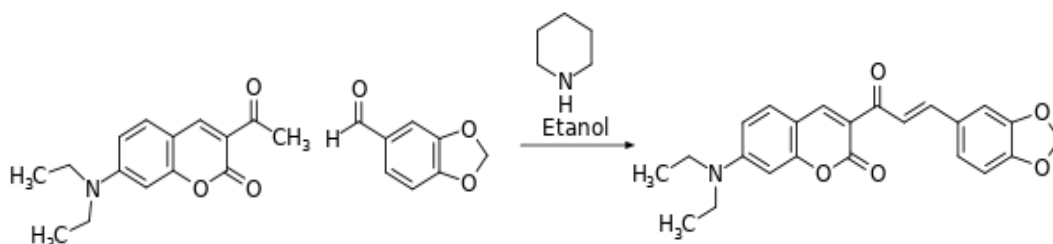
O produto obtido foi separado utilizando uma coluna cromatográfica com fase estacionária de sílica gel e fase móvel, utilizando 2:8 de acetato de etila/hexano. O produto puro obtido é um sólido de cor alaranjada e não é fluorescente ao ser exposto à luz ultravioleta.

O esquema 11 a seguir representa a reação com o 4-(dimetilamino)benzaldeído. O híbrido formado será denominado de híbrido 1.



Esquema 11: Reação da formação do 7-(dietilamino)-3-[(2E)-3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-enoil]cromen-2-ona.

O outro híbrido foi formado reagindo a cumarina com o piperonal e será denominado de híbrido 2. A reação apresenta-se conforme o Esquema 12 a seguir.



Esquema 12: Reação da formação do 3-[(2E)-3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)prop-2-enoil]-7-(dietilamino)cromen-2-ona.

Foram utilizados a cumarina (0,5 mmol, 129,7 mg), o piperonal (0,5 mmol, 75,0 mg), o etanol (4 mL) e a piperidina (100 μ L). A reação foi realizada no micro-ondas, com temperatura a 100 °C e 40 minutos. Os dados obtidos estão representados na tabela 4.

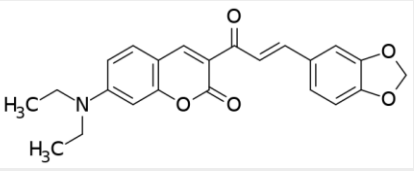
Molécula	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento
	40	100	Sem Rendimento

Tabela 4: Dados da reação de formação do 3-[(2E)-3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)prop-2-enoyl]-7-(diethylamino)cromen-2-ona.

Não foi possível separar o híbrido 2 da cumarina ao realizar uma coluna cromatográfica, não sendo possível calcular o rendimento da reação. Ao realizar TLC do produto formado com aquecimento convencional, não foi possível observar a formação do produto, enquanto no aquecimento com micro-ondas, observou-se que o produto tinha sido formado, porém não foi possível realizar a extração.

5.2 - Análise do Espectro

O espectro de RMN ^1H do híbrido 1, figura 12, mostra dois dupletos no deslocamento de 7,97 ppm (d, $J = 15,53$ Hz, ^1H , c) e 7,84 ppm (d, $J = 15,33$ Hz, 1H, b), esses deslocamentos são referentes aos hidrogênios da ligação dupla, característicos de ligação dupla trans. No deslocamento 8,55 ppm (s, 1H, H-a) que está integrando um hidrogênio, esse sinal é referente ao hidrogênio da dupla proveniente da cumarina.

É possível observar cinco sinais para hidrogênios de anéis aromáticos: um duplete em 7,60 ppm (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), outros dois dupletos são vistos em 7,42 ppm (d, $J = 9,05$ Hz, 1H), 6,68 ppm (d, $J = 8,86$ Hz, 2H). Em seguida um duplo duplete em 6,61 ppm (dd, $J = 2,63$ Hz, $J = 1,79$ Hz, 1H) e um outro duplete em 6,50 ppm (d, $J = 2,72$ Hz, 1H). Um quarteto é visto a 3,46 ppm (q, $J = 7,31$ Hz, 4H), um singlete em 3,04 ppm (s, 6H) e um tripeto em 1,25 (t, $J = 7,09$ Hz, 6H). O pico em aproximadamente 1,6 ppm é de possível contaminação com água que pode ser proveniente do etanol que foi utilizado como solvente da reação. A tabela 4 indica os deslocamentos, as integrações, as multiplicidades e as constantes de acoplamento dos hidrogênios e, na figura 11, estão representados os hidrogênios conforme a tabela 4.

δ (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,55	1	simpleto	H-a	-
7,97	1	Dupleto	H-c	15,53
7,84	1	Dupleto	H-b	15,33
7,60	2	Dupleto	H-d	8,80
7,42	1	Dupleto	H-e	9,05
6,68	2	Dupleto	H-f	8,86
6,61	1	Duplo Dupleto	H-g	2,63; 1,79
6,50	1	Dupleto	H-h	2,72
3,46	4	Quarteto	H-i	7,09
3,04	6	Simpleto	H-j	-
1,25	6	Tripleto	H-k	7,09

Tabela 4: Dados dos hidrogênios do híbrido 1.

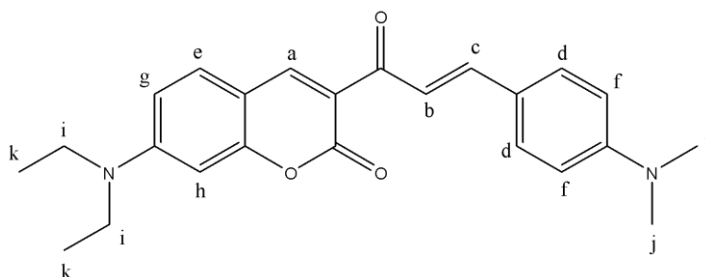
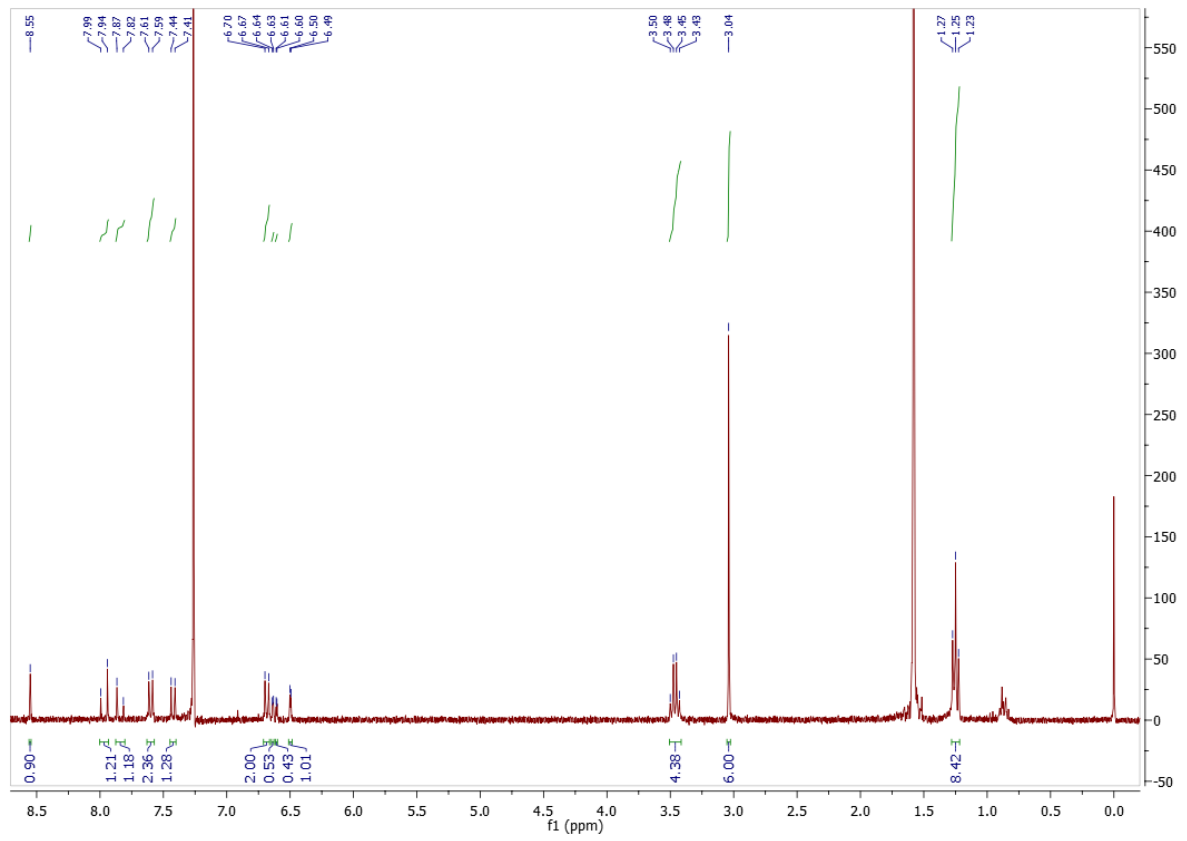
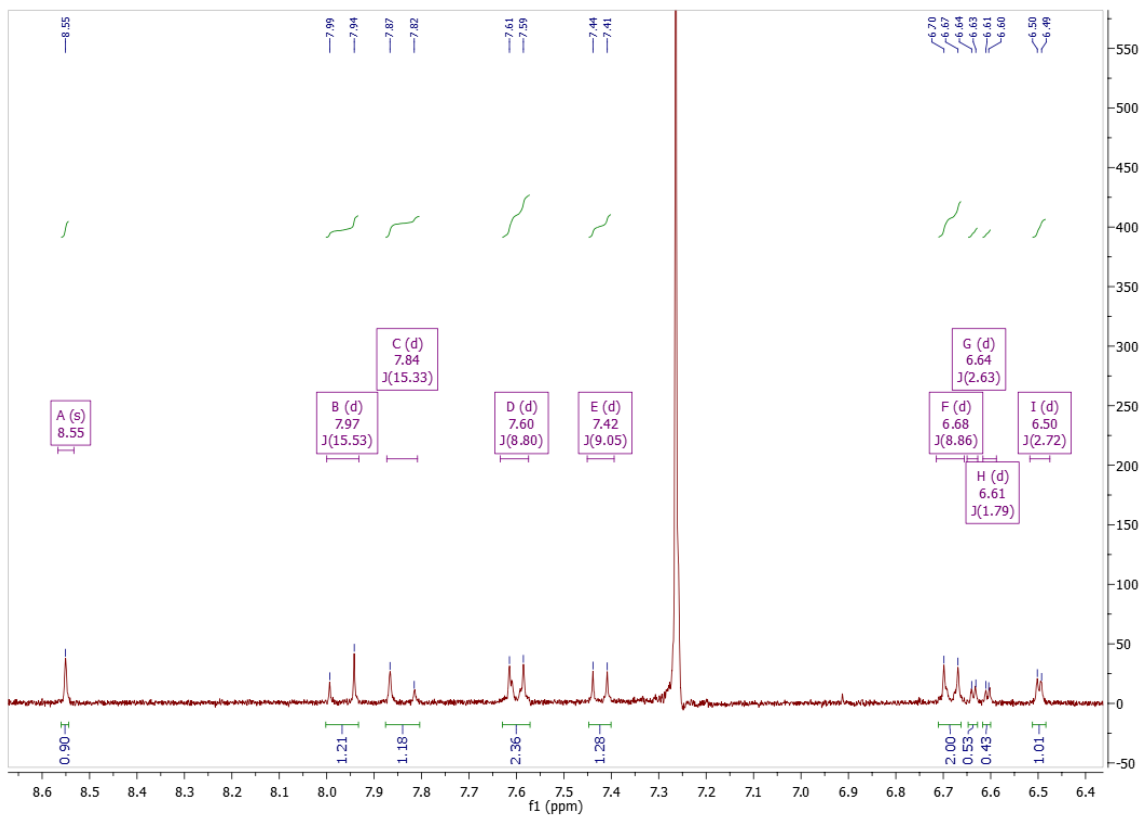


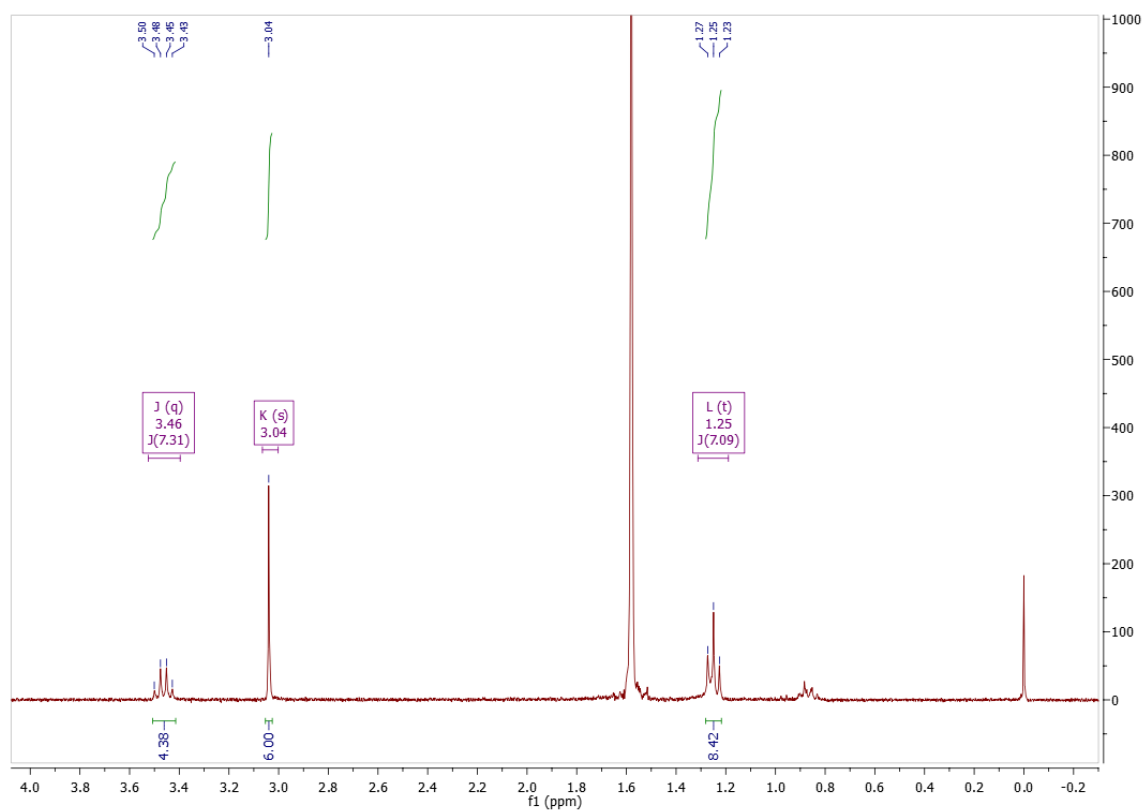
Figura 11: Hidrogênios identificados conforme a tabela 4 do híbrido 1.



A



B



C

Figura 12: Espectros de RMN ¹H da molécula híbrido 1. **A** espectro completo da molécula. **B** espectro ampliado de 8,6 a 6,4 ppm. **C** espectro ampliado de 4,0 a 0,0 ppm.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Conclui-se, portanto, que a proposta do trabalho foi alcançada, uma vez que foi possível comparar os métodos e obter ao menos um produto, a 7-(dietilamino)-3-[(2E)-3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-enil]cromen-2-ona, verificado utilizando a ressonância magnética nuclear.

Ao analisarmos ambos os métodos, podemos constatar que no aquecimento por micro-ondas foi possível realizar a síntese dos dois híbridos e obter um rendimento superior em relação ao método de aquecimento convencional (refluxo).

O baixo rendimento obtido dos híbridos pode ser devido à presença de água, observada no etanol que foi utilizado como solvente, o que pode ter evitado a formação dos compostos desejados.

As melhores condições para obtenção dos produtos foram atingidas sob o aquecimento à 100°C, utilizando o micro-ondas com a potência de 200 W e com tempos reacionais de 40 minutos. A hibridação com o 4-(dimetilamino)-benzaldeído foi a que apresentou melhor rendimento.

Algumas das perspectivas do trabalho são: sintetizar mais formas de híbridos, por meio da combinação das variações tanto da cumarina quanto do aldeído, realizar os estudos fotofísicos dos híbridos formados e promover a secagem do etanol para retirar a água presente no solvente, aumentando então o rendimento dos produtos.

7 REFERÊNCIAS

1. ALVARES, Ana Paula. Síntese e análise fotofísica de híbridos de cumarinas-chalconas. 2016.
2. BEDNARZ, Szczepan; BOGDAL, Dariusz. Kinetic study of the condensation of salicylaldehyde with diethyl malonate in a nonpolar solvent catalyzed by secondary amines. **International Journal of Chemical Kinetics**, v. 41, n. 9, p. 589-598, 2009.
3. BENNETT, Richard N.; WALLSGROVE, Roger M. Secondary metabolites in plant defence mechanisms. **New phytologist**, v. 127, n. 4, p. 617-633, 1994.
4. BOGDAŁ, Dariusz. Coumarins: Fast synthesis by Knoevenagel condensation under microwave irradiation. **Journal of Chemical Research, Synopses**, n. 8, p. 468-469, 1998.
5. BORGES, F. et al. Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity. **Current medicinal chemistry**, v. 12, n. 8, p. 887-916, 2005.
6. BOURGAUD, F. et al. Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes. **Phytochemistry Reviews**, v. 5, n. 2-3, p. 293-308, 2006.
7. CADDICK, S. Microwave assisted organic reactions. **Tetrahedron**, v. 51, n. 38, p. 10403-10432, 1995.
8. CHEMAXON (Hungria). **Chemicalize**. In: CSIZMADIA, Péter; CSIZMADIA, Ferenc. Chemicalize. [S. l.], 1998. Disponível em: <https://chemicalize.com/#/drawing>. Acesso em: 18 nov. 2019.
9. DAO, T. T. H.; LINTHORST, H. J. M.; VERPOORTE, R. Chalcone synthase and its functions in plant resistance. **Phytochemistry Reviews**, v. 10, n. 3, p. 397, 2011.
10. DE SOUZA, Luana G.; RENNÓ, Magdalena N.; FIGUEROA-VILLAR, Jose D. Coumarins as cholinesterase inhibitors: A review. **Chemico-biological interactions**, v. 254, p. 11-23, 2016.
11. DEWICK, Paul M. **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**. Second Edition. School of Pharmaceutical Sciences, University of Nottingham, UK: JOHN WILEY & SONS, LTD, December 15, 2001.
12. ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. Bioactivities of chalcones. **Current medicinal chemistry**, v. 6, n. 12, p. 1125, 1999.
13. FYLAKTAKIDOU, Konstantina C. et al. Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/antioxidant activities. **Current pharmaceutical design**, v. 10, n. 30, p. 3813-3833, 2004.
14. GO, M. L.; WU, X.; LIU, X. L. Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. **Current medicinal chemistry**, v. 12, n. 4, p. 483-499, 2005.
15. HERAVI, Majid M.; KHAGHANINEJAD, Soheila; MOSTOFI, Manizhe. Pechmann reaction in the synthesis of coumarin derivatives. In: **Advances in heterocyclic chemistry**. Academic Press., p. 1-50. 2014.

16. KAMETAKA, Tokuhei; PERKIN, Arthur George. CXXX.—Carthamine. Part I. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, v. 97, p. 1415-1427, 1910.
17. KOUDOKPON, H. et al. Erratum to “Antibacterial Activity of Chalcone and Dihydrochalcone Compounds from *Uvaria chamae* Roots against Multidrug-Resistant Bacteria”. **BioMed research international**, v. 2019, 2019.
18. LAKOWICZ, Joseph R. (Ed.). **Principles of fluorescence spectroscopy**. Springer Science & Business Media, 2013.
19. LANKE, Sandip K.; SEKAR, Nagaiyan. Coumarin push-pull NLOphores with red emission: solvatochromic and theoretical approach. **Journal of fluorescence**, v. 26, n. 3, p. 949-962, 2016.
20. LAWRENCE, Nicholas J. et al. Linked parallel synthesis and MTT bioassay screening of substituted chalcones. **Journal of combinatorial chemistry**, v. 3, n. 5, p. 421-426, 2001.
21. LIN, Yuh-Meei et al. Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 10, n. 8, p. 2795-2802, 2002.
22. MELO, Lennine Rodrigues de. Síntese, caracterização e estudo fotofísico de chalconas fluorescentes. 2015.
23. MODZELEWSKA, Aneta et al. Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 14, n. 10, p. 3491-3495, 2006.
24. NARUKA, S. G.; MAHAJAN, S. S. Conventional and microwave assisted synthesis and qsar studies of coumarinylchalcones as potent antimicrobial agents. **Int. J. Res. Pharm. Chem.**, v. 4, p. 879-890, 2011.
25. NIELSEN, Simon F. et al. Cationic chalcone antibiotics. Design, synthesis, and mechanism of action. **Journal of medicinal chemistry**, v. 48, n. 7, p. 2667-2677, 2005.
26. NOWAKOWSKA, Zdzisława. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European journal of medicinal chemistry**, v. 42, n. 2, p. 125-137, 2007.
27. SANTOS, Willian Henrique dos; SIQUEIRA, Mayara de Souza; SILVA FILHO, Luiz Carlos da. Síntese de derivados 4-aril-3, 4-di-hidrocurmarínicos catalisada por NbCl₅. **Química Nova**, p. 1303-1307, 2013.
28. SCHMIDT, B. et al. Femtosecond Fluorescence and Absorption Dynamics of an Azobenzene with a Strong Push– Pull Substitution. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 20, p. 4399-4404, 2004.
29. SHIMOKORIYAMA, Masami. Interconversion of chalcones and flavanones of a phloroglucinol-type structure. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 15, p. 4199-4202, 1957.
30. SUWITO, Hery et al. Chalcones: synthesis, structure diversity and pharmacological aspects. **Journal of chemical and pharmaceutical research**, v. 6, n. 5, p. 1078-1088, 2014.
31. TOWNES, Charles H.; SCHAWLOW, Arthur L. **Microwave spectroscopy**. Courier Corporation, 2013.

32. VIEGAS-JUNIOR, Cláudio et al. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. **Current medicinal chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829-1852, 2007.
33. WEI, Han; RUAN, Jinlan; ZHANG, Xiaojian. Coumarin–chalcone hybrids: promising agents with diverse pharmacological properties. **RSC Advances**, v. 6, n. 13, p. 10846-10860, 2016.
34. YU, Bin, et al. Efficient synthesis of new antiproliferative steroidal hybrids using the molecular hybridization approach. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 117, p. 241-255, 2016.