



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
NÍVEL DE MESTRADO EM QUÍMICA**



**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA DE  
CHALCONAS LIPOFÍLICAS OBTIDAS A PARTIR DO CARDANOL**

**Lyvia Olarte de Moura**

**Orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz**

**Co-orientador: Prof. Dr. Gleison A. Casagrande**

**Campo Grande, MS**

**2016**



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
NÍVEL DE MESTRADO EM QUÍMICA**



**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA DE  
CHALCONAS LIPOFÍLICAS OBTIDAS A PARTIR DO CARDANOL**

**Lyvia Olarte de Moura**

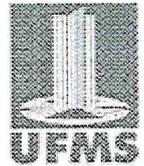
Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química – Nível de Mestrado – da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Mestre em Química (área de concentração: Química Orgânica).

**Orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz**

**Co-orientador: Prof. Dr. Gleison A. Casagrande**

**Campo Grande, MS**

**2016**



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA – CURSOS DE MESTRADO E DOUTORADO**

**TERMO DE DEFESA**

( X ) – Dissertação ( ) – Tese ( ) – Qualificação

<b>ALUNA</b>
<b>LYVIA OLARTE DE MOURA</b>

<b>TÍTULO DO TRABALHO</b>
<b>SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CHALCONAS LIPOFÍLICAS OBTIDAS A PARTIR DO CARDANOL COM POTENCIAL ANTIBACTERIANO.</b>

Defesa de Tese de Doutorado em Química/UFMS, submetida à Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Química – Nível de Mestrado e Doutorado, do Instituto de Química da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (**Resolução nº 10/2015**), como parte dos requisitos necessários para titulação no curso.

<b>COMISSÃO EXAMINADORA</b>		
<b>NOME</b>	<b>INSTITUIÇÃO DE ENSINO</b>	<b>ASSINATURA</b>
Adilson Beatriz	UFMS	
Lucas Pizzuti	UFGD	
Roberto da Silva Gomes	UFGD	

**Campo Grande, 26 de fevereiro de 2016**

**Instituto de Química – UFMS**

*Dedico este trabalho aos meus amados pais,  
Sonia Maria do Espírito Santo de Moura  
Márcio Clóvis de Moura*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, a Deus, obrigada por esta conquista! Não há maior recompensa na vida que atingir qualquer meta através de nossos esforços. Acontece que nada disto seria possível sem seu apoio. Se eu não sentisse sua presença junto a mim. Obrigado pela fé, pela força, pelos sinais de superação. Obrigado por existir, meu Deus. Agradeço também pelas pessoas que o Senhor colocou em meu caminho. Algumas delas me inspiram, me ajudam, me desafiam e me encorajam a ser cada dia melhor. Eu Te agradeço, Senhor, por todas as coisas boas e más que me aconteceram. Cada uma delas, ao seu modo, me fizeram chegar onde eu cheguei, e me fizeram ser quem eu sou.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Adilson Beatriz, por ser esse professor educado, dedicado, inteligente e sábio. Agradeço por todo conhecimento adquirido que com certeza contribuiu para meu crescimento e agradeço principalmente a paciência que teve. Muito Obrigada!

Aos meus pais, Márcio Moura e Sonia Moura, por todo amor, incentivo, preocupação, amizade, oração e apoio. Vocês se sacrificaram, se dedicaram, abdicaram de tempo para que eu tivesse a oportunidade de estudar e de ter uma boa formação profissional e pessoal. Eu devo tudo que sou a vocês, e se sinto orgulho de mim e do lugar onde cheguei, de conquistar o título de mestre, é porque sei que vocês vieram segurando a minha mão.

Ao meu namorado, Pedro Henrique Franco Caldeira, pelo amor, amizade, por toda ajuda, compreensão e paciência. Que sempre me ouviu com carinho, mesmo quando eu chegava em casa muito chateada porque a reação não tinha dado certo ou quando olhava um espectro de RMN e ficava feliz pelo o composto estar puro, mesmo sem ele entender o que é um tripleto ou dubleto, me ouviu horas explicando o espectro.

A pessoa mais importante nesses dois anos, Rosangela Lopes. Dizer muito obrigado é pouco por tudo que fez por mim. Agradeço pela sua amizade, pelo seu carinho,

pelos seus ensinamentos, pela paciência e principalmente pelas broncas.

Às minhas amigas de sempre, Bruna Migliorini, Larissa Polegato e Nathalia Escobar, que me acompanharam desde as noites não dormidas para estudar pelo vestibular, a loucura da graduação, comemorar quando passei no mestrado, entender que não podia sair pra balada porque estava no laboratório e não podia tomar aquele tereré porque estava escrevendo a dissertação. Obrigada por sempre estarem comigo e torcerem por mim.

As meninas do LP4, as Penélopes: Aline Naujorks, Cristiane Winck, Glaucia Nunes, Ingridhy Ostaciana, Suély Copini e Tairine Pimentel. Dizem que amizade de mulheres é impossível, principalmente, quando convivem todos os dias, pois as mulheres são falsas e tem inveja uma da outra. Pois bem, quem falou isso, não conhece essas meninas. Obrigada pela amizade, pelas risadas, fofocas que animavam a tarde no laboratório, os conselhos, por ficar ate madrugada estudando, pelas festas, congressos, pelos vidrinhos que eu nunca devolvia e pelos tubos de rnmn que eu tinha que devolver rápido, pela cervejinha no fim do dia, as pizzas, as panquecas, comemorações a cada vitória e abraço forte quando algo dava errado.

A dois amigos queridos do LP4: Adriano Olimpio e Alisson Mesa, por me ajudarem. Sempre que eu pedia um 'socorro', eles estavam ali para me ajudar. Obrigada também por fazerem meus RMN. Vocês dois são amigos muito queridos. Muito Obrigada por tudo!

A todo o pessoal do LP4, incluindo os que já não estão mais e os que acabaram de chegar: Ytallo, Neymar, Vinicius, Felipe, Aline, Rosane, Rejane, Camila, Ingrid, Nathalia, Paola, Adriano, Rosangela, Alisson, Richard, Suély, Denilson, Tairine, Cristiane, Ingridhy, Glaucia, Teresa, Derisvaldo, Roberto, Prof. Dênis e Prof. Adilson. Acredito que não exista outro laboratório onde existam pessoas tão legais, inteligentes, amigas, acolhedoras e "comilonas". Pois ter todos vocês no meu dia a dia foi essencial, pessoas que não querem competir uma com a outra, mas sim, ajudar e torcer pelo sucesso do outro. Como diz o provérbio africano: "*Se quer ir rápido, vá sozinho. Se quer ir longe, vá em grupo.*"

A minha família, em especial minha irmã Luana Moura, minha vó Vivia Moura e minha madrinha Zita Maria, que sempre torcem por mim.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes e o Prof. Dr. Lucas Pizzuti, por aceitarem o convite de contribuir com meu trabalho.

Aos técnicos e funcionário do Instituto de Química.

A professora Ana Camila e a técnica Nádia por se disponibilizarem para realizar os testes biológicos.

A todos os professores do curso de pós-graduação por seus ensinamentos.

A CAPES e a PROPP pela bolsa concedida

A Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e o Instituto de Química (INQUI). Pelo apoio logístico e financeiro.

“Se estiver pensando que falta algo em sua vida, ou que não está recebendo o que merece, lembre-se de que a Estrada de Tijolos Amarelos só existe em *O mágico de Oz*. Você conduz sua vida; não é conduzido por ela”

(Oprah Winfrey)

## ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE TABELAS .....	10
ÍNDICE DE FIGURAS .....	11
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	12
ÍNDICE DE SUBSTÂNCIAS .....	13
ÍNDICE DE ESPECTROS.....	18
RESUMO .....	20
ABSTRACT.....	21
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	22
1 INTRODUÇÃO .....	25
1.1 Chalconas .....	25
1.1.1 Chalcona e suas atividades biológicas.....	28
1.1.2 Síntese da chalconas .....	32
1.2 Cardanol a partir do líquido da casca da castanha do caju (LCC).....	33
1.3 Importância da busca de novos antibióticos.....	35
1.4 Cumarinas.....	36
2 OBJETIVOS .....	39
2.1 Geral .....	39
2.2 Específicos .....	39
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	41
3.1 Isolamento do cardanol a partir do LCC e obtenção do material de partida.....	41
3.2 Síntese da ( <i>orto</i> -metóxi-4-pentadecil) acetofenona (4a).....	42
3.3 Síntese da ( <i>orto</i> -hidroxi-4-pentadecil) acetofenona a partir da Rota 2.....	45
3.4 Síntese da chalcona a partir da ( <i>orto</i> -hidróxi-4-pentadecil) acetofenona.....	49
3.5 Tentativa de sintetizar Chalcona por acilação de Friedel-Crafts direta. ....	52
3.6 Atividade antimicrobiana .....	54

4 PARTE EXPERIMENTAL.....	57
4.1 Obtenção do Cardanol.....	58
4.2 Reação de Hidrogenação.....	59
4.3 Reação de Metilação do Cardanol (obtenção do composto 3).....	59
4.4 Reação de Acilação de Fridel-Crafts (obtenção do composto 4) .....	60
4.5 Reação de Acetilação (obtenção do composto 5).....	61
4.6 Rearranjo de Fries para obtenção do composto 6.....	62
4.7 Reação de Metilação do composto 6.....	63
4.8 Síntese da Chalcona .....	64
4.9 Reação de oxidação do cinamaldeído .....	65
4.10 Reação de acilação com ácido cinâmico .....	65
4.11 Teste Antibacteriano .....	66
4.11.1 Método de Microdiluição em Caldo .....	66
5 CONCLUSÕES.....	69
6 REFERÊNCIAS.....	73
7 SEÇÃO DE ESPECTROS .....	77

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Reação de acetilação.....	47
Tabela 2. Reação de Rearranjo de Fries.....	47
Tabela 3. Resultados da reação entre (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona e aldeídos aromáticos, em diversas condições experimentais. ....	51
Tabela 4. Atividade Antibacteriana dos compostos e da Gentamicina.....	55
Tabela 5. Valores de deslocamentos químicos, expressos em ppm, para a mistura de cardanóis .....	80
Tabela 6. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para cardanol hidrogenado .....	84
Tabela 7. Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para o cardanol metoxilado .....	85
Tabela 8. Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para a mistura isomérica .....	88
Tabela 9. Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para o acetato de 3-pentadecil benzeno .....	91
Tabela 10. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona.....	94
Tabela 11. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a 4-dimetilamino chalcona... ..	97
Tabela 12. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a 4-hidroxi-chalcona.....	100
Tabela 13. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a vanilina chalcona.....	103
Tabela 14. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a piperonal chalcona .....	106
Tabela 15. Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a furfural chalcona .....	109
Tabela 16. Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para a 4-fenil-7-pentadecil-cumarina .....	112
Tabela 17. Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para o ácido cinâmico .....	115

## ÍNDICE DE FIGURAS

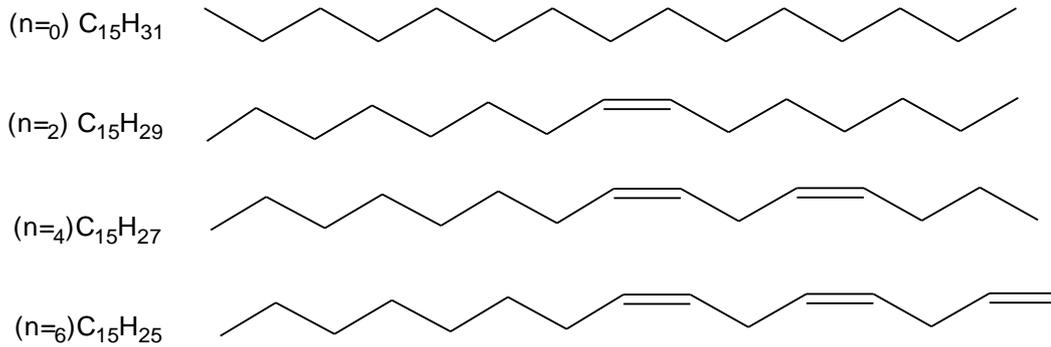
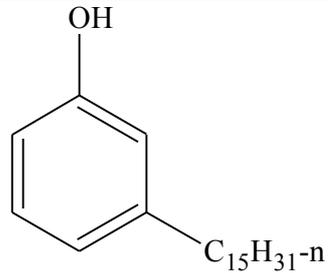
Figura 1. Estrutura fundamental das chalconas .....	25
Figura 2. Estrutura da chalcona e do flavonóide .....	26
Figura 3. Configuração e conformação das chalconas .....	26
Figura 4. Chalcona Cartamidina .....	27
Figura 5. Chalconas aprovadas para uso em clínica médica ou para triagem em humanos.	29
Figura 6. Chalconas usados em tratamentos de doenças.....	29
Figura 7. Lipídeos fenólicos presente no LCC bruto.....	34
Figura 13. Esqueleto básico da cumarina .....	37
Figura 8. Sistema de destilação do LCC técnico. ....	42
Figura 9. Mistura isomérica.....	44
Figura 10. Ligação de hidrogênio intramolecular da (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona	49
Figura 11. Estruturas químicas das chalconas, 8d, 8e, 8f e 8g. ....	51
Figura 12. Cumarina inédita a partir do cardanol hidrogenado.....	54
Figura 14. Teste antimicrobiano.....	55
Figura 16. Chalconas inédita sintetizados neste trabalho .....	70

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

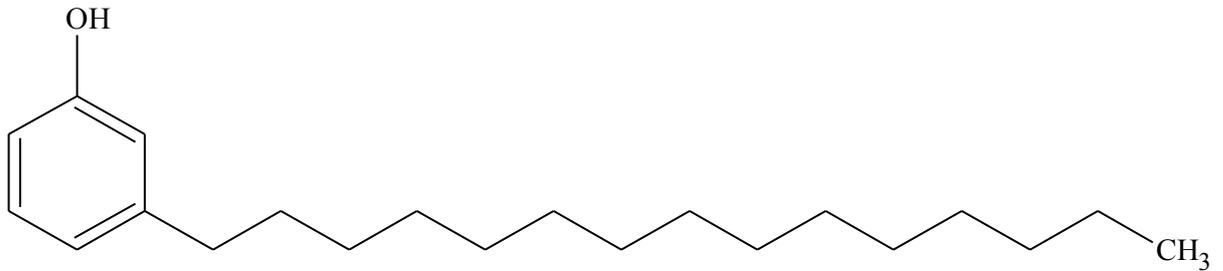
Esquema 1. Rota biossintética da chalcona e flavonóide.....	28
Esquema 2. Mecanismo da reação de formação da chalcona. ....	32
Esquema 3. Mecanismo de descarboxilação do ác. anacárdico.....	35
Esquema 4. Rota Sintética 1 - formação da ( <i>orto</i> -metóxi-4-pentadecil) acetofenona a partir do cardanol.....	41
Esquema 5. Rota sintética 2 – formação da ( <i>orto</i> -hidroxi-4-pentadecil) acetofenona .....	46
Esquema 6. Reação de Claisen-Schmidt.....	49
Esquema 7. Reação de retro-Friedel-Crafts .....	52
Esquema 9. Reação de formação do ácido cinâmico .....	53
Esquema 13. Reação de Acetilação .....	61
Esquema 14. Rearranjo de Fries .....	62
Esquema 18. Reação de acilação .....	65

## ÍNDICE DE SUBSTÂNCIAS

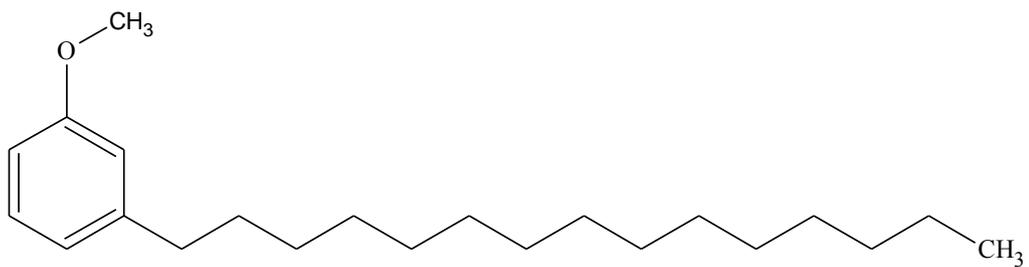
### (1) Mistura de Cardanóis

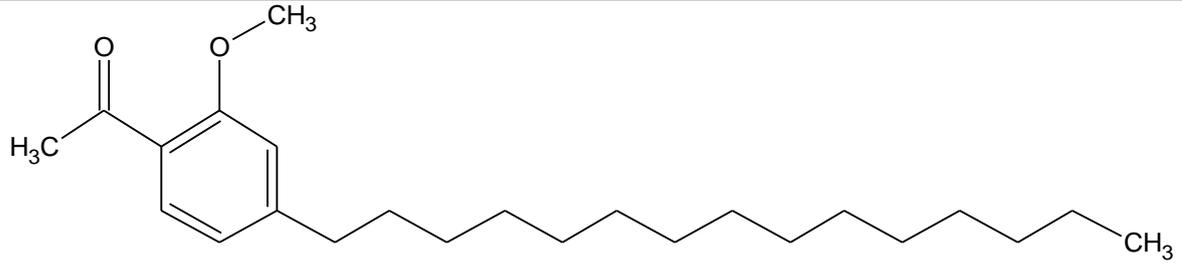
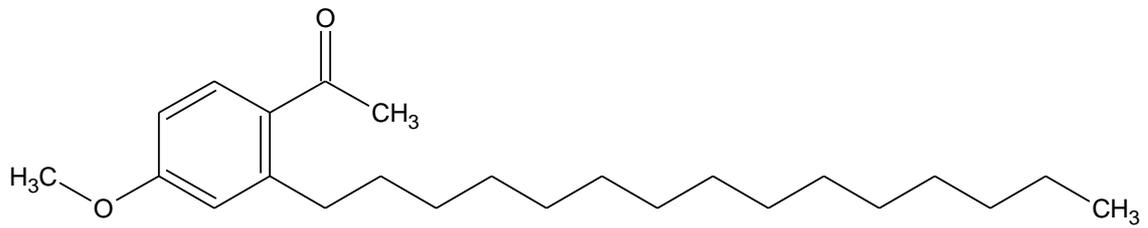
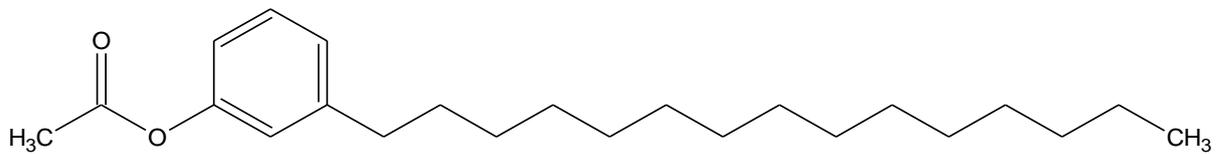
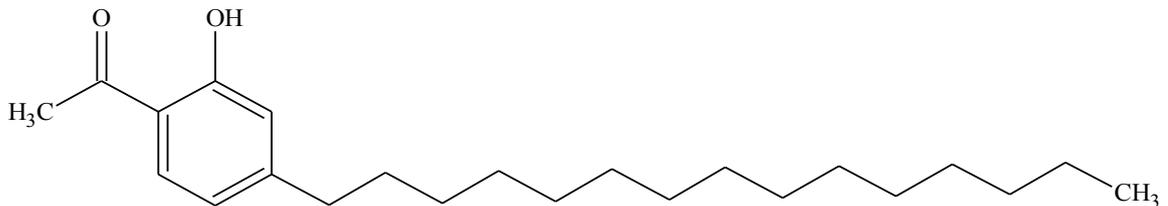
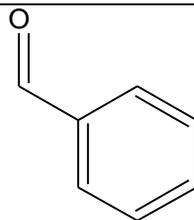


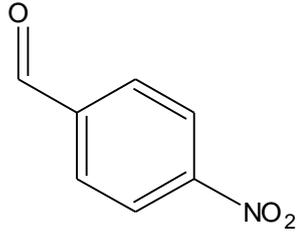
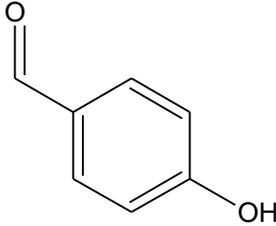
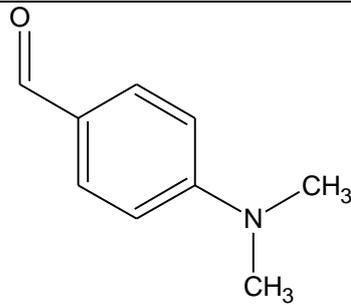
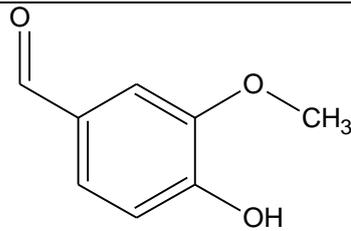
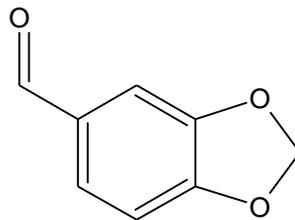
### (2) Cardanol Hidrogenado

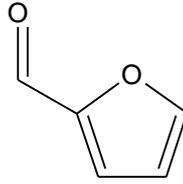
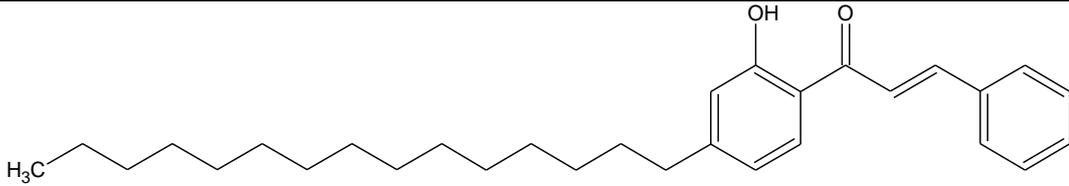
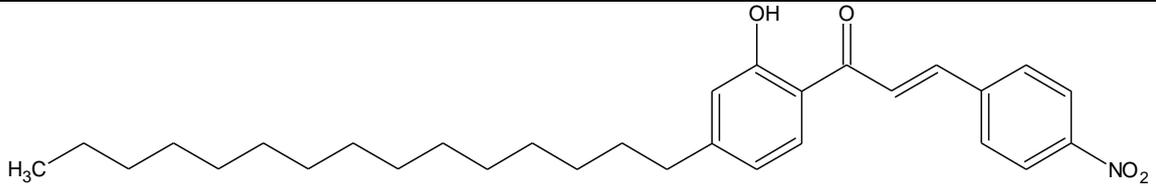
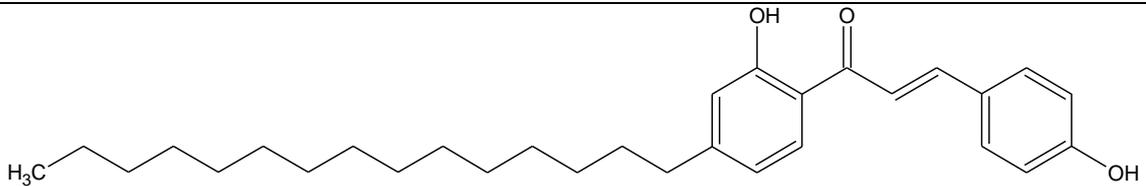
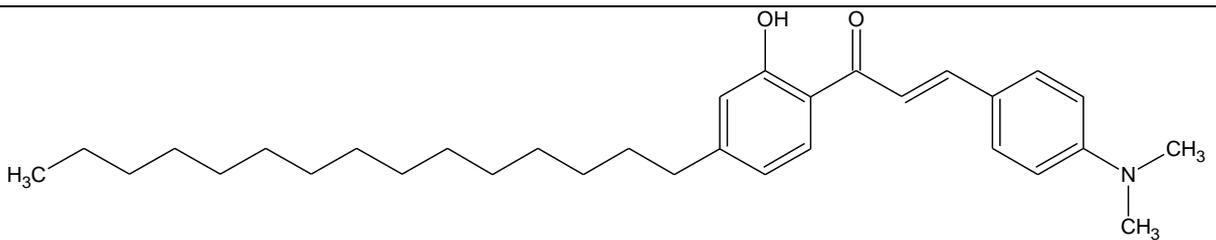
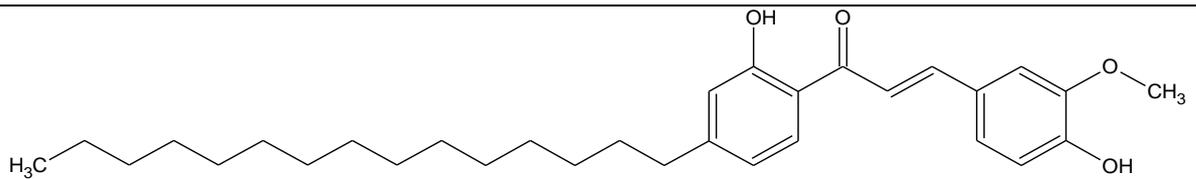


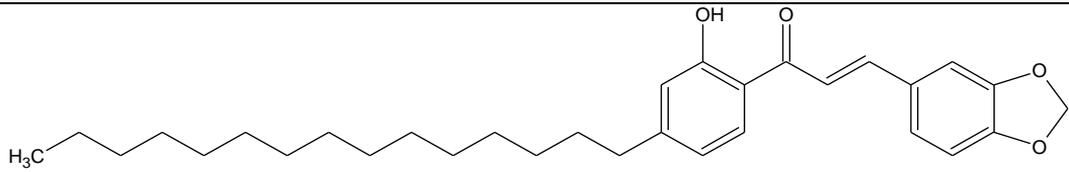
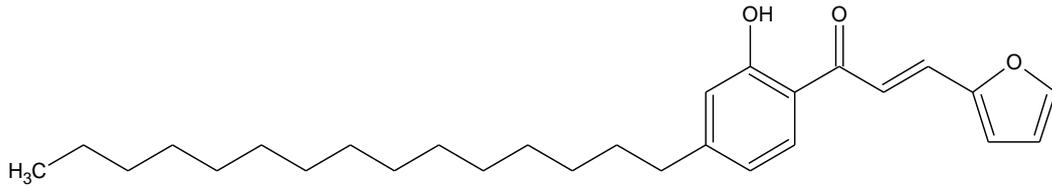
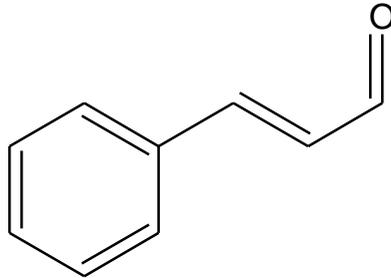
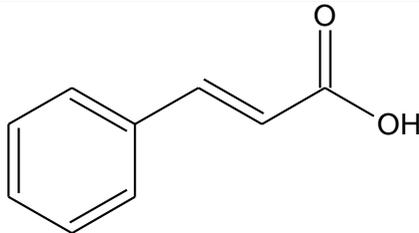
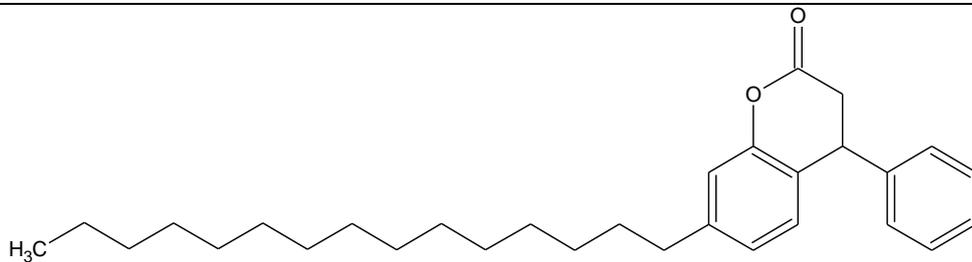
### (3) 1-metóxi-3-pentadecil-benzeno



**(4a)** (orto-metóxi-4-pentadecil) acetofenona**(4b)**(para-metóxi-2-pentadecil) acetofenona ou (orto-pentadecil-4-metóxi) acetofenona**(5)** acetato de 3-pentadecil-benzeno**(6)** (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona**(7a)** benzaldeído

**(7b)** para-nitro-benzaldeído**(7c)** 4-hidroxi-benzaldeído**(7d)** para-dimetil-amino benzaldeído**(7e)** Vanilina**(7f)** Piperonal

**(7g) Furfuraldeído****(8a) benzaldeídochalcona****(8b) para-nitro chalcona****(8c) para-hidroxichalcona****(8d) 4-dimetil-amino-chalcona****(8e) vanilina chalcona**

**(8f) piperonalchalcona****(8g) furfuralchalcona****(9) Cínamaldeído****(10) ácidocinâmico****(18) 4-fenil-7-pentadecil-cumarina**

## ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de cardanóis (1).....	78
Espectro 2. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de cardanóis (1).....	79
Espectro 3. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do cardanol saturado(2).....	82
Espectro 4. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do cardanol saturado(2).....	83
Espectro 5. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do cardanol metoxilado (3).....	85
Espectro 6. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura isomérica (4) .....	86
Espectro 7. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da mistura isomérica (4).....	87
Espectro 8. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do acetato de 3-pentadecil benzeno (5).....	89
Espectro 9. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do acetato de 3-pentadecil benzeno (5).....	90
Espectro 10. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da ( <i>orto</i> -hidróxi-4-pentadecil) acetofenona (6).....	92
Espectro 11. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75, MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do ( <i>orto</i> -hidroxi-4-pentadecil) acetofenona (6).....	93
Espectro 12. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da 4-dimetilamino chalcona (8d) ..	95
Espectro 13. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da 4-dimetilamino chalcona (8d) ...	96
Espectro 14. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da 4-hidroxi-chalcona (8c).....	98
Espectro 15. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da 4-hidroxi-chalcona (8c).....	99
Espectro 16. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da vanilina chalcona (8e).....	101
Espectro 17. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da vanilina chalcona (8e) .....	102
Espectro 18. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da piperonal chalcona (8f).....	104
Espectro 19. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da piperonal chalcona (8f).....	105
Espectro 20. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da furfural chalcona.(8g).....	107
Espectro 21. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da furfural chalcona (8g) .....	108
Espectro 22. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 4-fenil-7-pentadecil-cumarina (11) .....	110
Espectro 23. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da 4-fenil-7-pentadecil-cumarina (11).....	111

Espectro 24. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da ácido cinâmico (10).....	113
Espectro 25. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do ácido cinâmico (10).....	114

## RESUMO

Moura, L.O. Síntese e caracterização de chalconas lipofílicas obtidas a partir do cardanol com potencial antibacteriano [dissertação]. Campo Grande: Instituto de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2016.

Chalconas são quimicamente definidas como cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, ou seja, a porção olefínica e a carbonila são conjugadas e cada uma ligada a um anel aromático. As chalconas têm recebido grande atenção devido a sua estrutura e diversidade de atividades biológicas, tais como, antimalárica, antimitótica, anti-inflamatória, antiviral, antibacteriana, antileishmania e fungicida. O cardanol é considerado um lipídeo fenólico não-isoprenóide e pode ser obtido do líquido da casca da castanha do caju (LCC) por destilação e é amplamente disponível e de baixo custo, tornando-se uma matéria-prima importante na síntese de novos compostos de interesses biológicos e/ou tecnológicos. Este trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar chalconas lipofílicas a partir do cardanol visando avaliar o potencial antibacteriano. Um dos métodos de preparação de chalconas, consistiu na condensação de uma acetofenona com aldeídos aromáticos na presença de base. Então, inicialmente resolvemos preparar a acetofenona requerida a partir do cardanol. Para tanto, o cardanol insaturado foi destilado a pressão reduzida a partir do LCC técnico e, em seguida, submetido à hidrogenação catalítica fornecendo o cardanol saturado (100%). Com o intuito de preparar acetofenona derivada do cardanol, reações de acilação de Friedel-Crafts levaram à formação de uma mistura dos isômeros orto- e para-acetofenonas, de difícil separação. Em face disso, decidimos investigar a possibilidade de utilizar o Rearranjo de Fries para obtermos regioselectivamente o composto de interesse. O cardanol saturado foi tratado com anidrido acético, na presença de acetato de sódio, obtendo-se o acetato correspondente (3-pentadecilfenol) em rendimento quantitativo. O cardanol acetilado foi submetido a aquecimento de 130-135 °C, na presença de  $AlCl_3$  por 48 h, mas este procedimento não produziu o produto do Rearranjo de Fries desejado. No entanto, a isomerização pretendida foi alcançada utilizando-se aquecimento por irradiação de micro-ondas, livre de solvente. Com o composto (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona em mãos, este foi tratado com diferentes aldeídos aromáticos comerciais, em meio básico, obtendo-se assim as chalconas lipofílicas. Os compostos foram avaliados frente as bactérias Gram-negativas: *Pseudomonasaeruginosa*, *Escherichia coli*, e Gram-positivas *Enterococcusfaecalis*, *Staphylococcusaereus*; no entanto, as chalconas não apresentaram atividade antimicrobiana nas concentrações testadas.

## ABSTRACT

Moura, L. O. Synthesis e Characterization of lipophilic chalcone obtained from cardanol with potential antibacterial [dissertation]. Campo Grande: Institute of Chemistry, Federal University of Mato Grosso do Sul, 2016.

Chalcones are chemically defined as  $\beta$ -unsaturated ketones where the olefin moiety and the carbonyl group are conjugated each other and both connected to aromatic rings. The chalcones have been drawing attention because of their structure and their vast number of biological activity reported such as antimalarial, antimitotic, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, antileishmanial and fungicide. Cardanol is obtained by distillation from the liquid of cashew nut shell (LCNS). It is widely available and inexpensive, making it an important raw material in the synthesis of new compounds with biological and technological interests. This study had as objective to synthesize and characterize lipophilic chalcones compound from cardanol, aiming to assess the antibacterial potential. One method of preparation of chalcones consists in condensation of acetophenone and aromatic aldehydes in the presence of a base. At first, we decided to obtain an appropriated acetophenone derived from cardanol. Hence, the unsaturated cardanol was distilled under reduced pressure from technical LCNS (free of impurities), then submitted to catalytic hydrogenation yielding saturated cardanol (100%). In order to prepare the compound from Friedel-Crafts acylation reactions led to formation of a mixture of *ortho*- and *para*-hydroxyacetophenone isomers, which is hard to separate. Because of this, we investigated the possibility to undergo Fries rearrangement to obtain regioselectively the precursor compound. The saturated cardanol was treated with acetic anhydride in the presence of sodium acetate, furnishing the corresponding acetate (3-pentadecyl-phenol) with quantitative yield. Then, the acetylated cardanol was heated in 130-135 °C in the presence of  $AlCl_3$  for 48 h; however, this procedure did not manage to the desired product by Fries rearrangement. However, the desired isomerization was achieved by further heat under microwave irradiation, free of solvent. With the compound (*ortho*-hydroxy-4-pentadecyl) acetophenone at hand, this one was treated with different aromatic commercial aldehyde, in base media, obtained, this way, the lipophilic chalcones. The compounds were evaluated front Gram-negative bacteria: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, and Gram-positive *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*; however, the chalcones have no antimicrobial activity at the tested concentrations.

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C: grau Celsius

µg: micrograma

µM: micromolar

µg: micrograma ( $10^{-6}$ g);

δ: deslocamento químico

Ar: aromático

CCDA: cromatografia em camada delgada analítica

CDCl<sub>3</sub>: clorofórmio deuterado

CIM: concentração inibitória mínima

d: duplete

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

g: grama (medida de massa)

h: horas

Hz: hertz

IC<sub>50</sub>: concentração inibitória

*J*: constante de acoplamento

LCC: líquido da casca da castanha do caju

m: multiplete

mg: miligrama ( $10^{-3}$ g)

mL: mililitros

OMS: organização mundial da saúde

ppm: partes por milhão

R<sub>f</sub>: índice de retenção

RMN de <sup>13</sup>C: Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13

RMN de <sup>1</sup>H: Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio

s: simpleto

sl: simpleto largo

t: tripleto

UFC: unidades formadoras de colônias

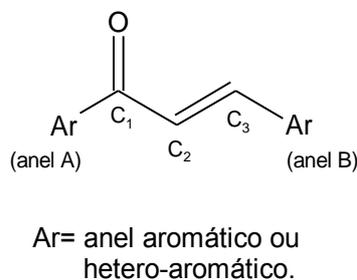
W: watts

# INTRODUÇÃO

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Chalconas

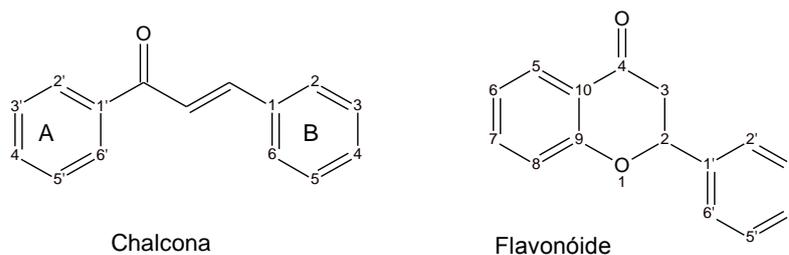
Chalconas são moléculas de cadeia aberta que contêm dois anéis aromáticos ligados por um fragmento enona de três carbonos, ou seja, são cetonas  $\alpha,\beta$  – insaturadas. O anel ligado a carbonila é chamado de anel A e o outro ligado ao carbono  $\beta$ , da função olefínica, anel B (Figura 1).



**Figura 1.** Estrutura fundamental das chalconas

As chalconas são compostos precursores da via de biossíntese de flavonóides, sendo encontradas na natureza, em plantas rasteiras ou arbóreas, em diferentes órgãos vegetais, sobretudo nas flores. Estas 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).

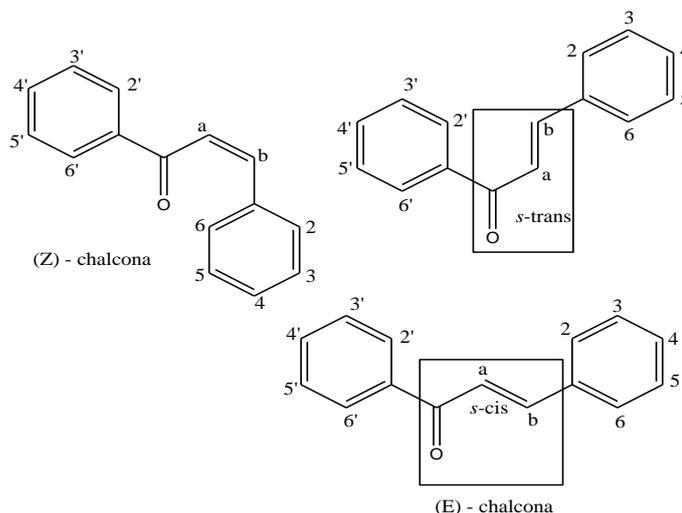
Quimicamente, as chalconas são flavonóides de cadeia aberta. Diferentemente dos flavonóides, as chalconas não possuem, na sua estrutura, o anel pirânico, que é formado pela adição do oxigênio à posição C-2', do anel A, nas chalconas e subsequente ciclização com a cadeia de três átomos de carbono formando assim o flavonóide, flavanona. (Figura 2) (CESARIN; FERREIRA; BRAZ, 2001).



**Figura 2.** Estrutura da chalcona e do flavonóide

O sistema de numeração da chalcona é diferente daquela apresentada por outros flavonóides, sendo o anel A numerado de 1' a 6' e o anel B de 1 a 6, como mostra a figura 2.

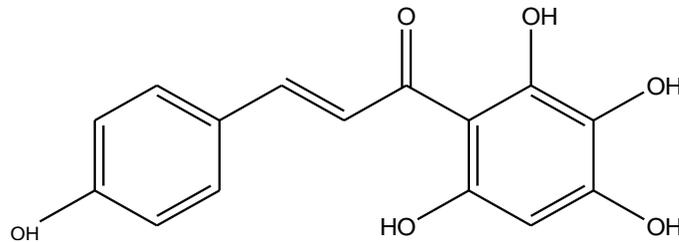
As chalconas são objetos de investigação experimental e teórica. Estas moléculas flexíveis aparecem em várias conformações, e as suas propriedades dependem da substituição do anel. As insaturações entre os carbonos podem existir na configuração (*E*) ou (*Z*), sendo a forma (*E*) a termodinamicamente mais estável 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 3).



**Figura 3.** Configuração e conformação das chalconas

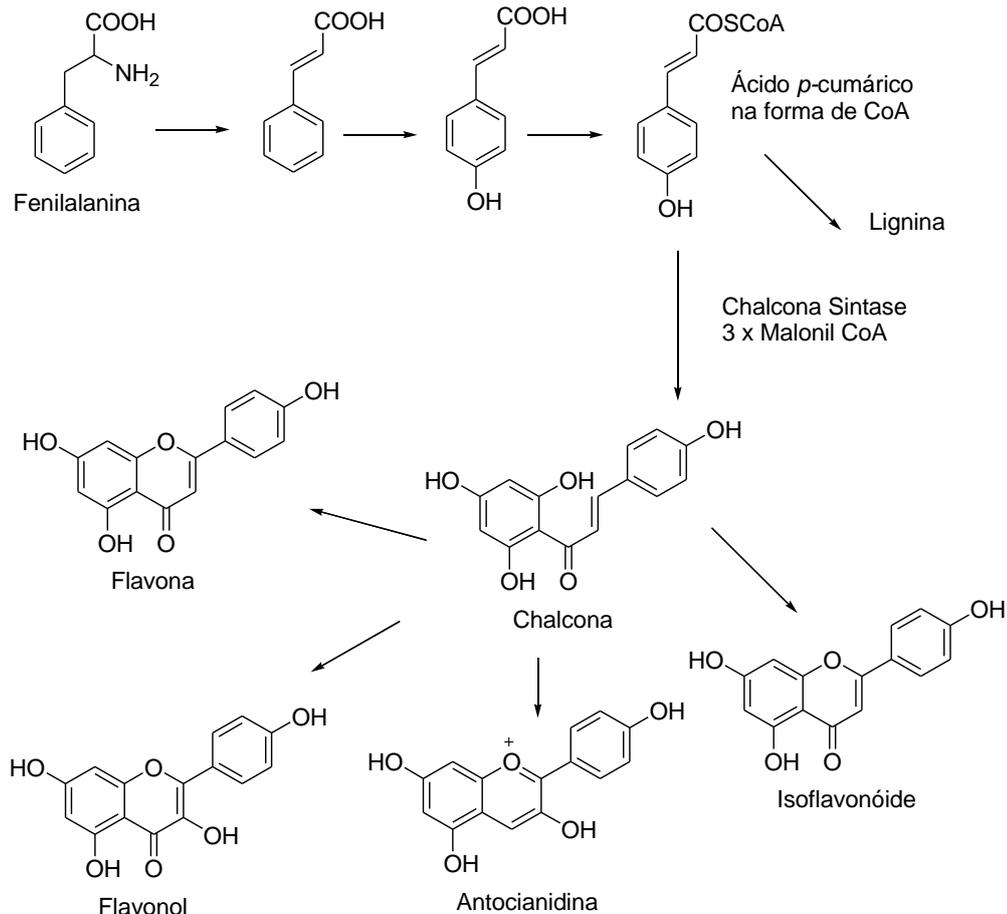
Apesar de ser um produto natural, fonte de inúmeras pesquisas científicas o isolamento pioneiro de chalconas só foi realizado em 1910 por Kametaka e Perkin, mediante manipulação de extratos da espécie *Carthamustinctorius* – flores de

açafrão. (SHIMOKORIYAMA, 1962). Eles obtiveram um pigmento vermelho cristalino, na qual era a Cartamidina (Figura 4), conhecida como a primeira chalcona a ser estudada como produto natural.



**Figura 4.**Chalcona Cartamidina

Essas substâncias resultam de rotas biossintéticas separadas: 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 malonilCoA (responsável pela formação do anel A), mediante participação da enzima Chalcona Sintase, para enfim originar o esqueleto completo das chalconas (Sakuta, 2000).



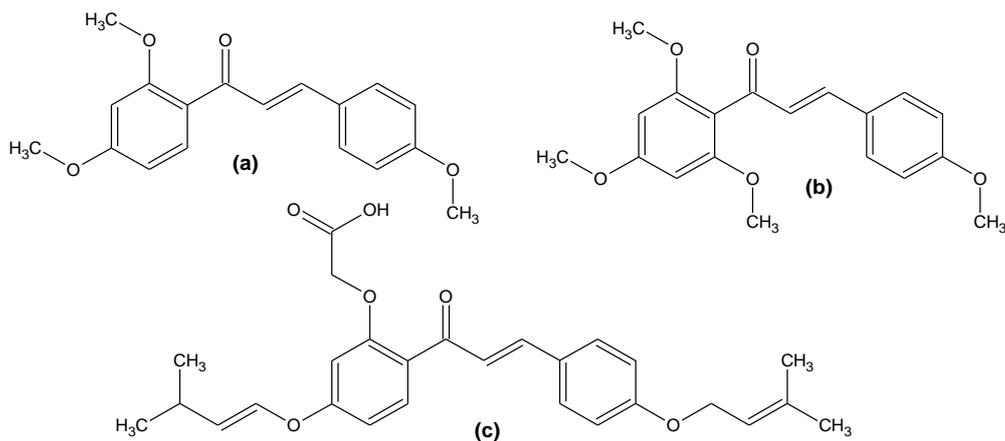
**Esquema 1.** Rota biossintética da chalcona e flavonóide

Um fator de diversificação encontrado nas chalconas naturais é a natureza e posição dos substituintes presentes nos anéis A e B. Geralmente, observam-se grupos hidroxilas, metoxilas, O-glicosilas, C-glicosilas e C-alquilas, distribuídos nas posições *orto*, *meta* e *para*.

### 1.1.1 Chalcona e suas atividades biológicas

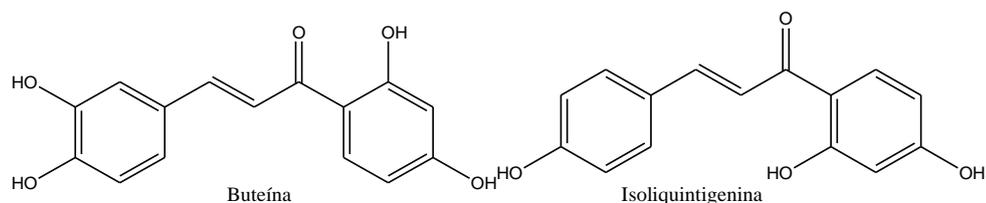
As chalconas são alvo de vários estudos de isolamento, identificação e investigação de propriedades biológicas e farmacológicas, pois se mostram uma fonte riquíssima para obtenção de novos princípios ativos, pois apresenta diversas atividades biológicas, tais como antimalárica, antimitótica, anti-inflamatória, antiviral, antibacteriana, antifúngica, antileishmania, dentre outras. (CHEN, 1997; DYRAGER, 2011; REDDY, 1996; DIMMOCK, 1999; NIELSEN, 2004; BHAKUNI, 1984; CHEN, 1993).

Atualmente, já se encontra chalconas (Figura 6) aprovadas para o uso na clínica médica ou para triagem em humanos (DIMMOCK, 1999), dentre elas podemos ressaltar a Metochalcona (a) com atividade colerética, vendida como Vesydry®, Auxibilina® ou Megalip® (NI, 2004), a Sofalcona (b) com atividade antiulcerosa e mucoprotetra (ISOMOTO, 2005), asmetilhesperidinas (c) testadas em triagens parainsuficiência venosa crônica e varicoses (CESARONE, 2006).



**Figura 5.**Chalconas aprovadas para uso em clínica médica ou para triagem em humanos

Tem relatos da chalcona Glicirrizina empregada comercialmente como aditivo alimentar no Japão, devido ao seu poder adoçante. (KIMURA;AOKI;AYAE, 2001). A buteína tem utilização tradicional em países como Coréia, Japão e China, no tratamento da dor, câncer estomacal, infecções parasitárias, gastrite e como aditivo alimentar (KANG, 2004). A isoliquiritigenina é frequentemente utilizada no tratamento de doenças cardíacas como inibidor da fosfodiesterase III (WEGENER, 1997).



**Figura 6.**Chalconas usados em tratamentos de doenças

A obtenção de novos derivados do esqueleto chalcônico, assim como a

introdução de diferentes grupos substituintes nos anéis aromáticos tem sido explorada por alguns autores, no intuito de obter resultados terapêuticos mais eficazes (DIMMOCK, 2002; DIMMOCK, 2003).

Cordeiro (2010), sintetizou 18 chalconas com substituintes diferentes, derivadas da 3,4,5-trimetoxiacetofenona, que foram submetidas a teste como agentes citotóxicos frente a células de leucemia linfoblástica da linhagem L1210, e percebeu que chalconas que apresentavam o átomo de cloro na posição 4 do anel B tinha melhores valores de IC<sub>50</sub>, quando comparadas com os compostos que tinham o cloro ligado em outras posições, evidenciando assim, a importância do átomo de cloro na posição 4 do anel B em relação a citotoxicidade.

Bathet *al.* evidenciaram que o padrão de substituição 3,4,5-OCH<sub>3</sub> é essencial para a atividade citotóxica das chalconas. Com base nisso, Cordeiro sintetizou chalconas que possuíam esse padrão em ambos os anéis A e B, porém apresentou IC<sub>50</sub> superior a 100 µmol.L<sup>-1</sup>. Ao manter essa substituição no anel A, trocando os substituintes no anel B para 2,4,5-OCH<sub>3</sub>, melhorou a atividade citotóxica dentre seus compostos.

O mesmo efeito observou-se ao trocar o grupo nitro de posição no anel B. Na posição *para*-, apresentou IC<sub>50</sub> superior a 100 µmol.L<sup>-1</sup>, enquanto na posição *meta*-, apresentou um ganho significativo de atividade, apresentando um IC<sub>50</sub> igual a 56 µmol.L<sup>-1</sup>. Cordeiro sintetizou também uma chalcona que tinha uma cadeia lateral lipofílica, porém os resultados obtidos mostraram que a presença desta cadeia diminui a atividade citotóxica dos seus compostos.

A atividade antimicrobiana, entre as demais atividades, é a mais citada entre os diversos pesquisadores, que vem isolando, sintetizando ou modificando chalconas com esta importante atividade (HARAGUCHI, 1998; LÓPES, 2001; NIELSEN, 2004; NIELSEN, 2005; VALLA, 2006).

Sato *et al* (2003) isolou 5 componentes fitoquímicos da raiz da leguminosa *Erythrina poeppigiana*, dentre eles duas chalconas, a angolensina (α-metildioxibenzoina) e a eripostirene (4,2'-dihidroxi-4'-metoxi-5'-prenil-chalcona), ambas foram testadas contra *S.aureus* e *Candidaalbicans*. A eripostirene apresentou melhor resultado contra os microorganismos, um valor de CIM 6,25 µg.mL<sup>-1</sup> e 50

$\mu\text{g.mL}^{-1}$ , respectivamente, enquanto a angolensina apresentou CIM  $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$  contra a *S. aureus* e não inibiu o crescimento de *Candidaalbicans*, até a concentração de  $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ .

Haraguchiet *al* (1998) isolaram chalconas, denominadas Licochalconas A, B, C e D das raízes da planta *Glicyrrhizainflata*, as quais inibiram o crescimento de bactérias Gram-positivas (*Bacillussubtilis*, *Staphylococcosaereuse* *Micrococcusluteus*), sendo a Licochalcona A a mais potente.

Kromannet *al*. (2004) sintetizaram análogos da Licochalcona A através da condensação de Claisen-Schmidt e testaram seu potencial antibacteriano contra *Staphylococcus aureus*. Através deste estudo, demonstrou-se que o grupo hidroxila na posição 4' do anel A foi essencial para atividade antibacteriana, assim como a presença do grupo fenil na posição 5 do anel B. A inserção de grupo hexila alifático em posição *meta*- no anel B resultou em molécula com maior potencia que a licochalcona A. Estes dados reforçam as afirmações de que a lipofilicidade deste anel aromático é fator relevante para a atividade antibacteriana e objeto de estudo para o aperfeiçoamento da atividade biológica.

Nielsen *et al* (2004) sintetizaram 30 diferentes moléculas derivadas da Licochalcona A e fizeram um estudo dos substituintes adicionados frente a atividade antibacteriana e perceberam que o grupo hidroxila na posição 4' no anel A associado a substituintes lipofílicos no anel B é essencial para essa atividade. Além disso, comprovou que com substituição do grupo hidroxila no anel A pelo grupo isósterio 4-carboxi, obtém-se um composto mais ativo. Em 2005 Nielsen e colaboradores fizeram novos estudos com os substituintes da chalcona e mostraram que a inserção de grupamento volumosos na posição 4' do anel A mostra uma significativa atividade antibacteriana.

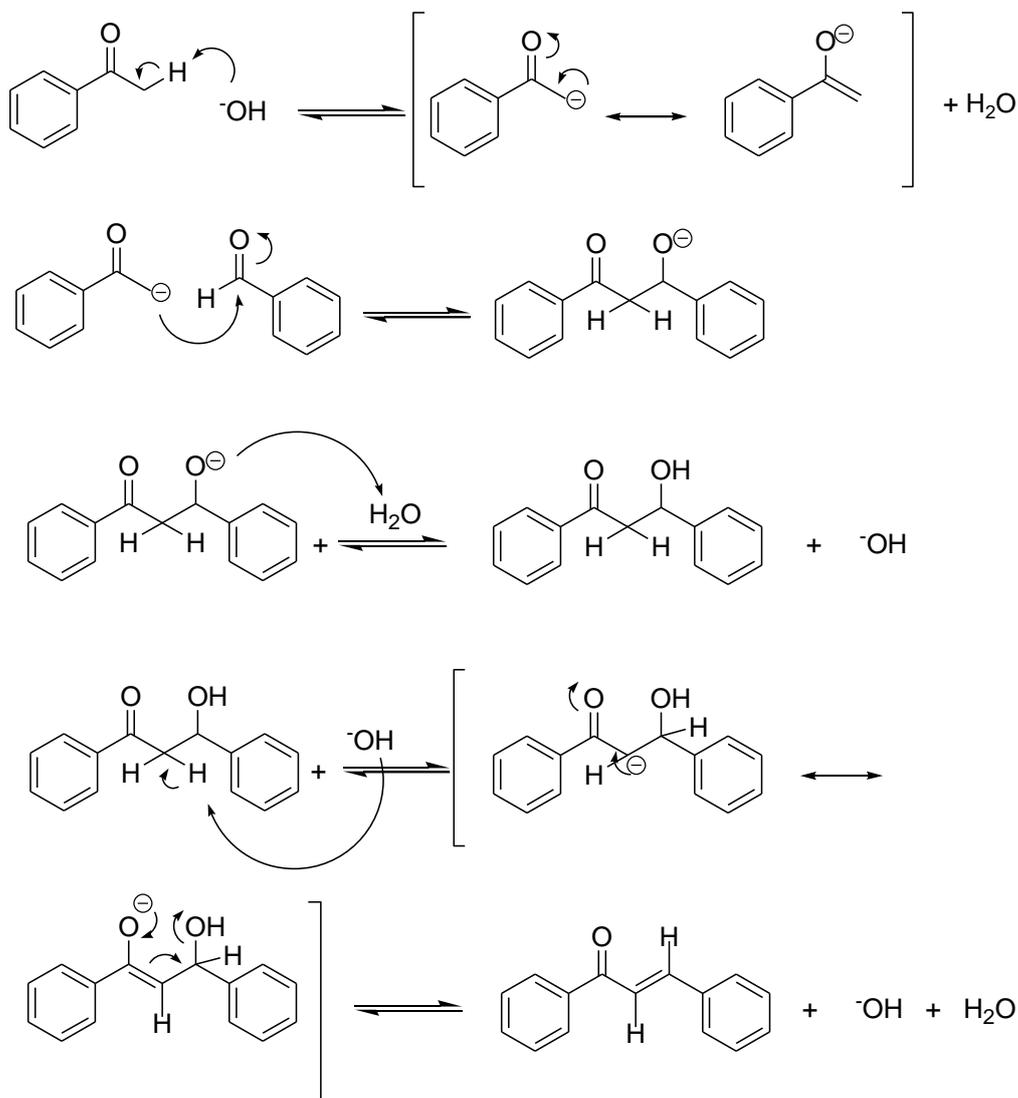
Alvarez *et al*. (2004) avaliaram a ação das chalconas hidroxiladas em diferentes posições contra a bactéria *Escherichia coli*. A chalcona 2',4',3-trihidroxichalcona apresentou a melhor atividade, enquanto as chalconas 2',4',2-trihidroxichalcona e 2',4',4-trihidroxichalcona foram inativas para essa bactéria. Ávila (2008) relata que essa atividade ou ausência contra bactéria se deve à presença da hidroxila na posição C-4' do anel aromático A, que ativa a região que inclui o grupo

hidroxila vizinho em C-2' e o grupo carbonil $\alpha,\beta$ -insaturado.

Suksamrarnet *al* 2004, testaram as chalconas 2'-hidroxi-4,4',5',6'-tetrametoxichalcona e 4,2'-dihidroxi-4',5',6'-trimetoxichalcona contra a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* e foram inativas até a concentração 200  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .

### 1.1.2 Síntese da chalconas

Diversos métodos de síntese de chalconas são descritos na literatura, porém a metodologia mais utilizada é a condensação de Claisen-Schmidt, na qual um derivado de acetofenona reage com derivado de benzaldeído para formar o núcleo chalcônico. Sendo assim um método bastante versátil e conveniente, que confere rendimentos muito variados, desde 5% até 90 %.



**Esquema 2.** Mecanismo da reação de formação da chalcona.

A reação muitas vezes era realizada na presença de uma base catalítica (Esquema 2), porém variava de 3 a 24 horas. Para o melhoramento do tempo e dos rendimentos novos métodos foram propostos na literatura, os quais serão relatos a seguir.

Li *et al* (2002) propõem a utilização de aparelho de ultrassom, usando KOH pulverizado ou fluoreto de potássio suportado em alumina como catalisadores, obtendo assim bons rendimentos em condições amenas e menores tempo de reação. Weiet *al* (2005) também descreveu síntese utilizando ultrassom e mostrou ser essencial para a obtenção das chalconas nitrogenadas, uma vez que não foi possível a formação prévia da 3,4'-dinitrochalcona sob metodologia similar tradicional.

Já Veber (2008) propôs a obtenção de chalconas em reator de micro-ondas, na qual, obteve chalconas em pulsos 30 segundos com rendimento de 30,5% e 65%, enquanto que Ansari *et al* ao tentar utilizar o reator de micro-ondas obteve apenas produtos de decomposição.

Sandhu *et al* (2010) obtiveram chalconas em rendimentos elevados e em curto tempo de reação, utilizando cloreto de bismuto (III) como catalisador não tóxico.

Carlo (2008) relata em sua pesquisa um estudo das diferentes metodologias. Ele realizou cinco métodos diferentes, dentre eles: a utilização de apenas agitação em solvente etanol; a utilização de ultrassom em etanol; utilização de ultrassom com amberlist; maceração com óxido de bário e maceração com trióxido de alumínio. Após a realização de todos os métodos, concluiu-se que a mais adequada foi a maceração com  $Al_2O_3$ . O autor ressalta que essa metodologia, apesar de apresentarem um rendimento quase igual a padrão, segue um dos princípios da Química Verde, por ser livre de solvente orgânico.

## **1.2 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 tem como habitat a região litorânea.

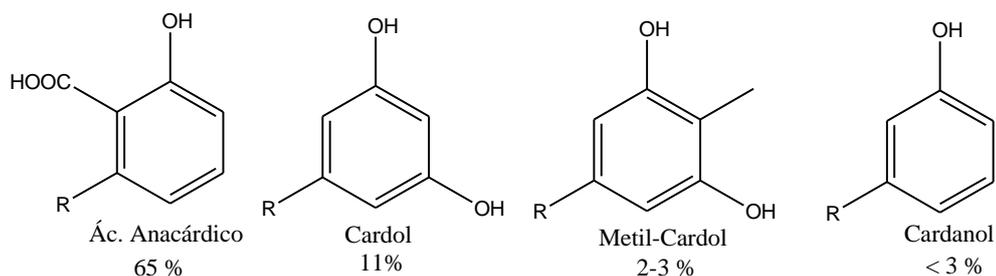
Seu cultivo se dá principalmente no Nordeste, mas também em São Paulo e Mato Grosso do Sul e destaca-se por sua importância comercial, diversidade estrutural de metabólitos secundários (principalmente os lipídeos fenólicos) e pelas aplicações farmacológicas (PETINARI & TAARSITANO, 2002).

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).

Do ponto de vista químico, o LCC configura-se como uma matéria-prima versátil para uma série de transformações químicas, devido à natureza dualística dos seus lipídeos fenólicos constituintes: caráter aromático e alifático (com insaturações), associado à existência de grupos funcionais polares no anel aromático. (PARAMSHIVAPPA et al., 2001).

Dependendo do modo de extração, o LCC é classificado em dois tipos: LCC extraído com solvente (LCC bruto ou natural) e LCC técnico.

O LCC bruto é uma fonte riquíssima em lipídeos fenólicos não-isoprenóides formada por uma mistura de quatro constituintes: ácido anacárdico, cardóis, cardanóis e metilcardóis (Figura 7).



**Figura 7.** Lipídeos fenólicos presente no LCC bruto

O LCC técnico, um subproduto da torrefação da castanha de caju, apresentando como principais constituintes o cardol e o cardanol, pois o ácido anacárdico sofre descarboxilação durante o processo de aquecimento no refino, se convertendo totalmente a cardanol, como mostra esquema abaixo.



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).

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 continuada aos fármacos antibacterianos.

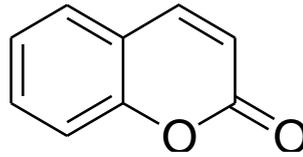
Até o século XX a resistência bacteriana ocorria predominantemente em ambientes hospitalares. Atualmente, a mesma está associada a diversos ambientes e, inclusive pode atingir indivíduos saudáveis. Por estas razões, a Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou como uma das três grandes ameaças à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

Oliveira et al (2001) isolaram cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes em hospitais do estado de São Paulo. Estas cepas mostraram-se resistentes a dezenove tipos de antibióticos.

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)

#### **1.4 Cumarinas**

As cumarinas são heterosídeo benzo-derivados da pirona de ocorrência natural ou sintética, classificadas como benzo- $\alpha$ -pironas. A essa classe são atribuídas uma grande variedade de atividades farmacológicas, bioquímicas e terapêuticas, as quais dependem de seus padrões de substituição; e elas possuem isômeros naturais conhecidos como cromonas.



**Figura 8.** Esqueleto básico da cumarina

Na área de medicamentos destacam-se os derivados da 4-hidróxi-cumarina, descobertos durante a investigação de uma doença hemorrágica no gado alimentado com trevo-de-cheiro-amarelo fermentado (*Melilotus officinalis* Lam.), o que levou a descobertas da ação anticoagulante do dicumarol, sendo ele o primeiro fármaco com essa ação por via oral e constitui o modelo para o desenvolvimento de uma classe de anticoagulantes com o núcleo básico da 4-hidróxi-cumarina, da qual derivam importantes fármacos como a varfarina, entre outros. Atualmente, mais de 1.300 cumarinas já foram identificadas de fontes naturais, especialmente de plantas verdes. As propriedades farmacológicas, bioquímicas e aplicações terapêuticas de cumarinas simples dependem de seus padrões de substituição (HOULT; PAYÁ, 1996, p. 713).

# OBJETIVOS

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Geral

- Desenhar, sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade antimicrobiana de novas chalconas lipofílicas a partir do cardanol.

### 2.2 Específicos

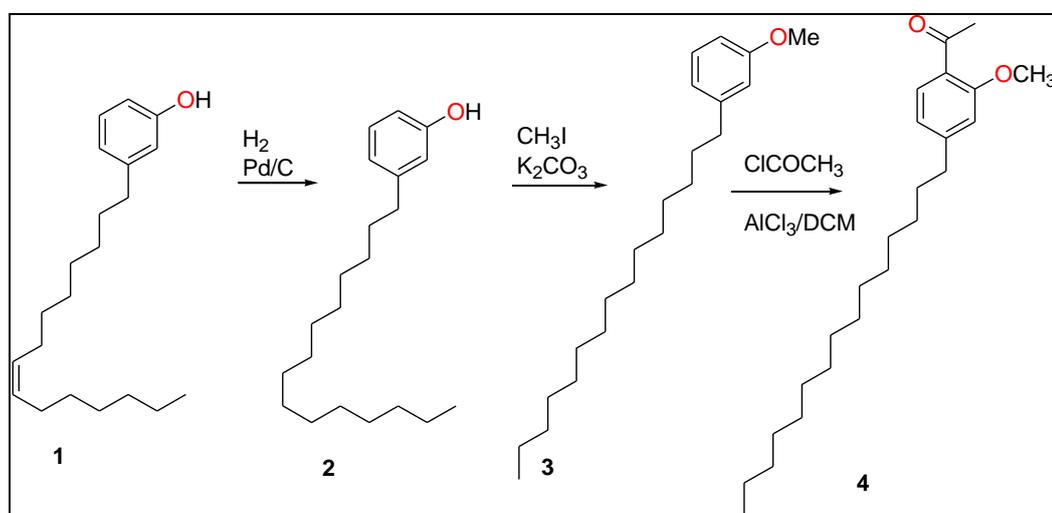
- Preparar (*orto*-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona a partir do cardanol e utilizar este intermediário na condensação com diversos aldeídos substituídos.

- Caracterizar e avaliar a atividade antimicrobiana das chalconas lipofílicas inéditas frente às bactérias Gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e Gram-positivas *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*.

# **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este trabalho iniciou-se com o desenvolvimento da proposta de rota sintética apresentado no Esquema 4, o qual descreve o primeiro plano sintético delineado para este trabalho que foi a preparação da (*orto*-metóxi-4-pentadecil) acetofenona (**4**) a partir do cardanol, que é um lipídeo fenólico obtido do líquido da casca da castanha de caju (LCC).



**Esquema 4.** Rota Sintética 1 - 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

Quando o ácido anacárdico é submetido a elevadas temperaturas sofre a reação de descarboxilação convertendo-se a cardanol.

O isolamento da mistura de cardanóis foi obtido a partir do LCC técnico obtido da Indústria Kardol Ltda. Primeiramente realizou-se a filtração do LCC técnico em celite/sílica com o sistema de eluente: acetato-hexano na proporção de 1:1, depois rotaevaporação. Com esse líquido concentrado fez-se a destilação a pressão reduzida descrita por RISFAHERI *et al.* (2009), sob aquecimento de aproximadamente 300 °C por 4 horas, em sistema *shortpath*.



**Figura 9.** Sistema de destilação do LCC técnico.

Após a separação da mistura de cardanóis foi obtido um líquido amarelo, que foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ , **Espectros 1 e 2**, página 78 e 79. Os sinais de  $\delta$  observados estão descritos na Tabela 05, página 80 e foram comparados aos dados publicados da literatura, FRANÇA, F.C.F (2007).

Com a mistura de cardanóis em mãos, foi realizada a reação de hidrogenação, uma reação de adição catalítica de hidrogênio às duplas ligações, ou seja, para obtenção apenas do Cardanol saturado em um aparelho *Parr Hydrogenation apparatus*. Vários catalisadores metálicos (platina, paládio, ródio, rutênio e níquel) vêm sendo utilizados em reações de hidrogenação. Neste estudo, foi utilizado o paládio suportado em carbono. Após o término da reação, seguida de filtração em celite/sílica para retirada do catalisador e por recristalização com hexano foi obtido um sólido branco.

A caracterização do produto obtido foi realizada por meio da análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . No RMN de  $^1\text{H}$ , **espectro 3**, comparando com o **espectro 1**, observa-se o desaparecimento de sinais entre 2,83 – 6,00 ppm, aos quais correspondiam aos hidrogênios olefínicos e alílicos, comprovando assim a hidrogenação completa da mistura de cardanóis.

Os demais deslocamentos químicos podem ser observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentados na seção de espectro, **espectro 3 e 4**, páginas 82 e 83.

### 3.2 Síntese da (*orto*-metóxi-4-pentadecil) acetofenona (4a)

Com o material de partida em mãos a próxima etapa consistiu em realizar a metilação do cardanol.

Na metilação do cardanol saturado (**2**), empregou-se o procedimento de Avila-Zárraga e Martinez (2001), utilizando iodeto de metila e carbonato de potássio em acetona sob refluxo, durante 24 horas. Nesse processo, o fenol **2** reagiu nucleofílicamente com o iodeto de metila, mediado pela base, produzindo o 1-metóxi-3-pentadecil-benzeno (**3**), com mais de 60% de rendimento.

A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada analítica e o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel do tipo “flash”, tendo como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila na proporção 9:1. Obtendo-se assim um óleo amarelado que foi caracterizado por meio da análise dos seus espectros de RMN.

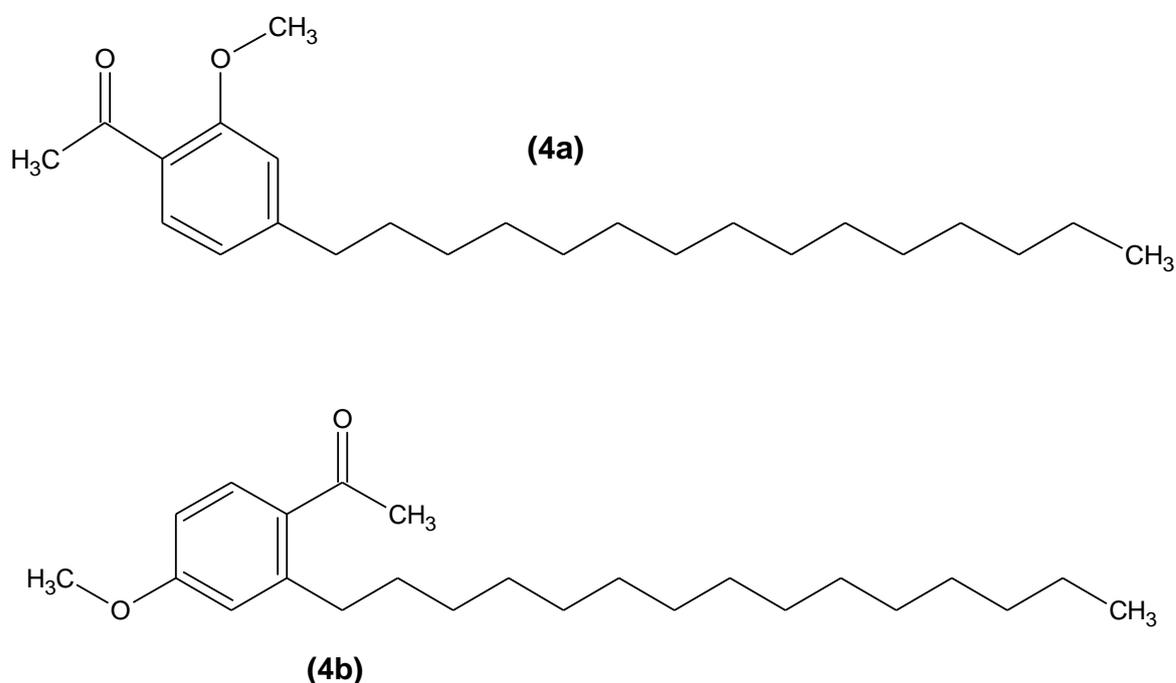
Ao analisar o RMN de  $^1\text{H}$  (**Espectro 5**, página 85) evidenciou-se um sinal intenso (singlete) em 3,81ppm característico de hidrogênio da metoxila do 1-metóxi-3-pentadecil-benzeno (**3**).

Os demais deslocamentos químicos são compatíveis com a estrutura do cardanol metoxilado (**3**) e podem ser observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , cujo dados estão apresentados nas Tabelas 7, na Seção de Espectro, páginas 85.

A preparação seguinte foi um das etapas mais importantes do estudo, que consistiu em desenvolver métodos eficientes para a formação da (*orto*-metóxi-4-pentadecil) acetofenona (**4a**), para posterior reação de Claisen-Schmidt visando a formação das chalconas lipofílicas planejadas.

Na tentativa de preparar o composto (**4a**), foi utilizada uma reação clássica de acilação de Friedel-Crafts, com modificações feitas por Souza (2011). A reação consistiu na utilização de um reator de micro-ondas. Primeiramente, pesou-se o composto **3**, e solubilizou-se com o solvente 1,2-dicloroetano, mas sob fluxo de nitrogênio, para manter o ambiente inerte. Então, adicionou-se o ácido de Lewis, tricloreto de alumínio e retirou do sistema de nitrogênio. Logo foi adicionado Cloreto de Acetila e colocado no reator de micro-ondas, programado para as seguintes condições: Tempo: 10 minutos; Potência: 100 W; Temperatura: 60 °C.

Após o tempo pré-determinado a reação foi retirada do reator de micro-ondas e realizada uma CCDA com o eluente hexano:acetato de etila (9:1) e foi notada a formação de uma nova mancha. Foi realizado o *workup* da reação e a fração enviada para experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Porém, ao analisar os espectros, foi notado que a fração se tratava de uma mistura isomérica dos compostos (*orto*-metóxi-4-pentadecil) acetofenona (**4a**) e (*para*-metóxi-2-pentadecil) acetofenona (**4b**) na proporção de 3:1.



**Figura 10.** Mistura isomérica

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Espectro 7**, páginas 86) observou-se dois sinais em 3,89 ppm e 3,83 ppm com intensidade diferentes, ambos referem-se ao hidrogênio da metoxila ligada ao anel da (*orto*-metóxi-4-pentadecil)acetofenona e (*para*-metóxi-2-pentadecil) acetofenona, respectivamente. Mostrando assim que a proporção está 3:1.

Conseguimos diferenciar quais sinais eram do composto *orto* e *para*, devido ao sinal em 2,90 ppm. Pois na literatura é conhecido o composto 1-(2-hexyl-4-metoxi-fenil) etanona e os hidrogênio do  $\text{CH}_2$  ligado ao anel aromático apresentam deslocamento químico em 2,90 ppm. A partir disso, podemos afirmar que no RMN

de  $^1\text{H}$  (Espectro 7), o tripleto em 2,87 ppm refere ao  $\text{CH}_2$  ligado ao anel, referente a (para-metóxi-2-pentadecil) acetofenona e o sinal em 2,62 ppm ao  $\text{CH}_2$  ligado ao anel do composto (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona.

A reação consistia em adicionar um grupo acil no cardanolmetoxilado **3**, ou seja, adicionar um grupo acil na posição *orto* ao grupo metoxila e *para* ao grupo alquil, entretanto sabemos que a metoxila e o grupo alquil são grupos ativantes que orientam o substituinte na posição *orto* e *para*, podendo originar o composto **4a** e **4b**, mas como o grupo alquil apresenta uma cadeia de 15 carbonos, acreditava-se que a substituição *orto* a esse substituinte alquila não seria possível devido ao maior impedimento estérico em relação à posição *orto* à hidroxila, porém, a mesma ocorreu, mas em menor proporção.

Foi realizada a reação novamente, com os mesmo reagentes, porém não mais em um reator micro-ondas, mas em um chapa de aquecimento com agitação, controlando a temperatura e acompanhando por CCDA, após horas de reação foi notado a formação de uma nova mancha, continuou-se a reação; Após, 24 horas, onde já não se percebia mais diferença no perfil cromatográfico da CCDA a reação foi finalizada, realizado *workup* e enviada amostra pra análise espectroscópica e novamente confirmado a formação da mistura isomérica.

A mistura regioisomérica apresentava o mesmo  $R_f$  na placa cromatográfica (CCDA). Diferentes proporções de eluentes foram testados para tentar a separação dos compostos. Dentre as testadas, a que apresentou uma possível separação, seria aplicar em placa cromatográfica uma pequena concentração da mistura e eluir em cuba cromatográfica 18 vezes no eluente 100 % hexano. Dado essa difícil separação foi pensando em realizar uma rota sintética alternativa, para obter a (orto-metóxi-4-pentadecil) acetofenona em melhores rendimentos.

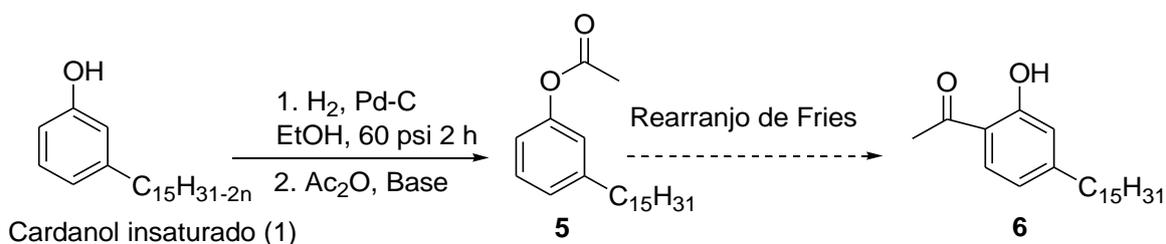
### 3.3 Síntese da (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona a partir da Rota 2

De acordo com nossa proposta inicial, a síntese da chalcona seria realizada a partir da acilação de Friedel-Crafts do 1-metóxi-3-pentadecil-benzeno (**3**), seguida de condensação aldólica. No entanto, a reação de Friedel-Crafts mostrou-se problemática, uma vez que a reação forneceu uma mistura de regioisômeros de

difícil separação por métodos usuais de cromatografia. Outros meios de reação foram testados, como somente agitação, refluxo normal, mas em todos os resultados foi obtido mistura isomérica.

Com isso, foi pensado em uma rota alternativa na qual pudéssemos obter o regioisômero de interesse. Assim, decidimos utilizar uma reação de Rearranjo de Fries (Esquema 5). Está é uma reação antiga, porém muito útil na síntese orgânica (FRIES, K.; FINCK, G., 1908).

Para estudarmos o rearranjo de Fries, o cardanol saturado (**2**) foi acetilado pelo tratamento com anidrido acético e piridina, obtendo-se o acetato **5**, em rendimentos insatisfatórios.



**Esquema 5.** Rota sintética 2 – formação da (*orto*-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona

Em virtude dos baixos rendimentos, decidiu-se realizar a reação de acetilação seguindo outro procedimento, descrito por Paiva (2011) que consiste na utilização de anidrido acético e acetato de sódio, em condições de agitação constante e temperatura ambiente. Após 12 horas, a reação foi vertida em um béquer de 500 mL e pouco a pouco adicionava-se solução saturada de bicarbonato de sódio em agitação constante, esse procedimento foi realizado até a formação da espuma cessar, este procedimento foi realizado para retirar o anidrido acético ainda restante na reação. Logo após foi realizada a extração com diclorometano e água, três vezes. Depois de seco, o composto foi enviado para análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 e verificou-se que houve a formação do composto (**5**) em ótimos rendimentos. A Tabela 1 resume os dois métodos utilizados para obtenção do acetato **5**, necessário para os estudos do rearranjo desejado.

**Tabela 1.** Reação de acetilação

Reação	Reagentes	Temperatura	Tempo	Rendimento
1	Anidrido acético em piridina	Aquecimento em banho-maria	4h	30 %
2	Anidrido acético e acetato de sódio	Ambiente	12h	90 %

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Espectro 9**, página 89) revela o sucesso da reação de formação do cardanol acetilado(**5**) pela observação do singleto em 2,28 ppm referente ao hidrogênio do grupo acetila, associado também a ausência do sinal referente hidrogênio da hidroxila fenólica. Já a análise do espectro de carbono comprova a presença do grupo acetila na região de 169,58 ppm e 21,14 ppm para o carbono  $\text{CH}_3$  (**Espectro 10**, página 90). Na tabela 9, página 91, podem ser vistos os sinais referentes aos outros hidrogênios e carbonos.

Para o Rearranjo de Fries, o cardanol acetilado **5** foi submetido a aquecimento de 130-135°C, na presença de  $\text{AlCl}_3$  por 38 horas, mas com este procedimento não se obteve o produto desejado. No entanto, a isomerização pretendida foi alcançada utilizando-se aquecimento por irradiação de micro-ondas, livre de solvente. As condições reagentes e os resultados estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Reação de Rearranjo de Fries

Entrada	Tempo (min)	Potência (W)	Temperatura (°C)	Rendimento %
1	2880	0 <sup>1</sup>	130-135	0
2	4	100	100	20
3	2	250	130	62
4	2	280	130	90

5	10	280	130	91
---	----	-----	-----	----

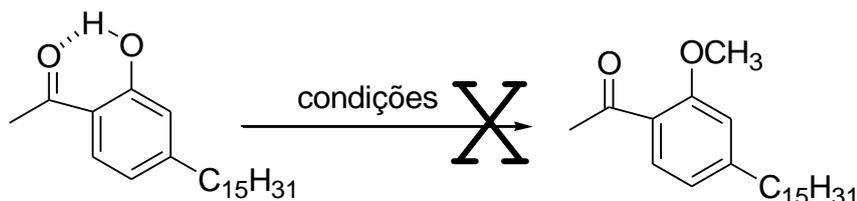
<sup>1</sup> Reação realizada em banho de óleo.

Verificou-se que a irradiação por 2 minutos na potência de 280 W ir e à temperatura de 130°C foram suficientes para alcançar a conversão total sem carbonização do meio reagente (Entrada 4, Tabela 1), obtendo-se rendimentos de 90%, após isolamento do produto por cromatografia em coluna de sílica gel. A análise de espectros de RMN de <sup>1</sup>H confirmou a formação exclusiva da (*orto*-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona.

Ao analisar o espectro de RMN de <sup>1</sup>H (**Espectro 11**, página 92) observamos um singleto em 12,34ppm referente ao hidrogênio do fenol, que, por fazer uma ligação de hidrogênio intramolecular apresenta um sinal bem desprotegido e o sinal na região aromática apresenta deslocamentos químicos e multiplicidades diferentes do composto anterior. Podemos afirmar que este composto é apenas um isômero e que este trata-se do *-orto*, devido aos sinais em 2,64 ppm, onde apresente um singleto com alta intensidade referente ao hidrogênio do grupo acil, e temos também sobreposto um tripleto referente aos hidrogêniosbenzílicos. Por não apresentar um tripleto em 2,29 ppm podemos dizer que este composto não apresenta substituição *-meta*.

Com a (*orto*-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona (**6**) obtida, a próxima etapa consiste na metilação deste composto fenólico. Realizamos assim a mesma reação de metilação da Rota Sintética 1, utilizando o procedimento de Avila-Zárraga e Martinez (2001), usando iodeto de metila e carbonato de potássio em acetona sob refluxo. A reação foi acompanhada por CCDA e mesmo depois de 24 horas não foi detectada a formação de um novo composto. Decidimos realizar esta mesma transformação em reator de micro-ondas e outros procedimentos encontrados na literatura, mas em nenhum deles houve a formação do produto **4a**.

Acreditamos que a falta de reatividade frente às condições utilizadas é devida à forte interação do hidrogênio fenólico com o oxigênio da carbonila, o que dificulta a captura do próton pela base e também diminuindo a nucleofilia do oxigênio fenólico.



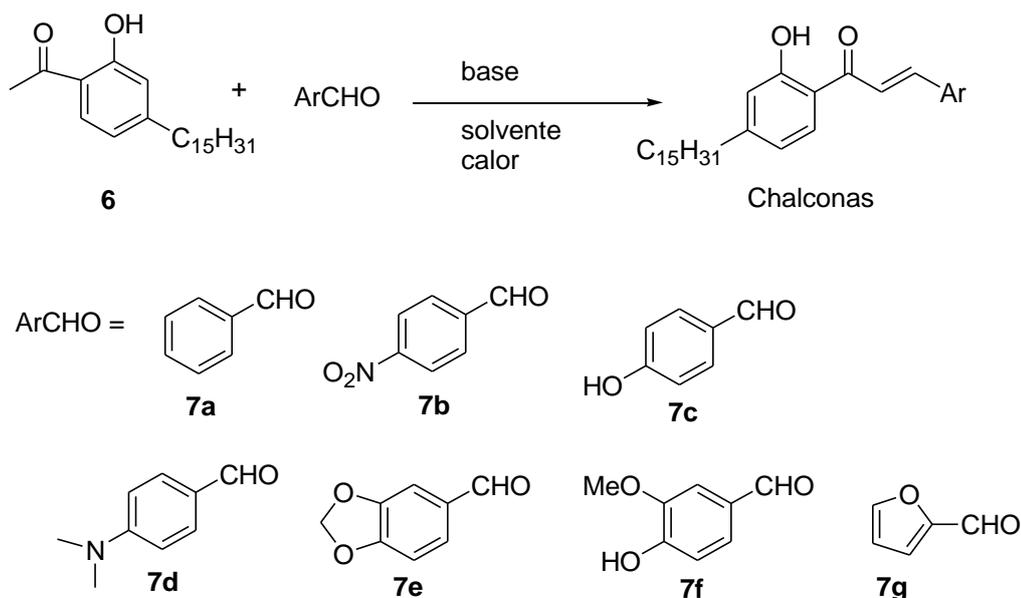
**Figura 11.** Ligação de hidrogênio intramolecular da (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona

A proteção da hidroxilado composto **6** se faz necessária para evitar, após a formação da chalcona (reação de Claisen-Schmidt), uma possível adição de Michael intramolecular, culminando na formação de uma flavanona.

No entanto, como as tentativas de metilação do composto **6** foram infrutíferas, decidimos realizar as reações de condensação para obter as chalconas, mesmo com a hidroxila livre em **6**, conforme discutido a seguir.

### 3.4 Síntese da chalcona a partir da (orto-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona

As chalconas foram sintetizadas reagindo-se a (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona (**6**) com diferentes aldeídos aromáticos comerciais (**7a**; **7b**; **7c**; **7d**; **7e**; **7f**; **7g**) através de uma condensação aldólicas, conhecida como reação de Claisen-Schmidt. (Esquema 6).

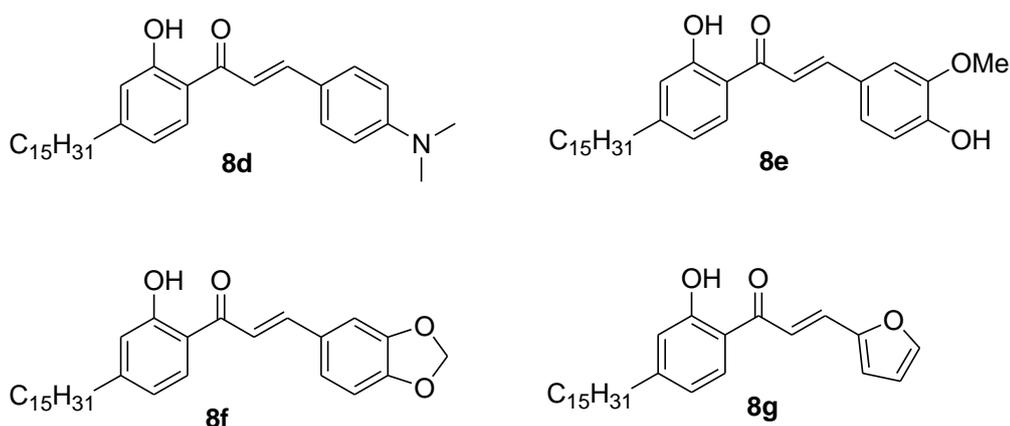


**Esquema 6.** Reação de Claisen-Schmidt



adaptados. Inicialmente se decidiu solubilizar o composto **6** em tolueno, e este obteve uma melhor solubilidade do que no sistema etanol/metanol (utilizado anteriormente). Então, foi adicionado o KOH solubilizada em água, nessa hora ocorreu a mudança de cor para o amarelo-esbranquiçado. Depois de 15 minutos adiciona-se aldeído aromático comercial e caso não houvesse uma mudança de cor, mantinha-se a reação sob refluxo numa temperatura de 100 °C.

Acreditou-se que a água podia estar deixando a reação mais lenta e interferindo no rendimento. Diante disso, resolveu-se solubilizar o KOH em dioxano, um solvente prótico e gotas de água. E por fim, utilizamos um *deanstartk* para retirar a água. Assim, conseguimos obter, além da chalcona **8e**, outras 4 chalconas inéditas (Figura 11), com rendimentos aceitáveis para o nosso propósito.



**Figura 12.** Estruturas químicas das chalconas, **8d**, **8e**, **8f** e **8g**.

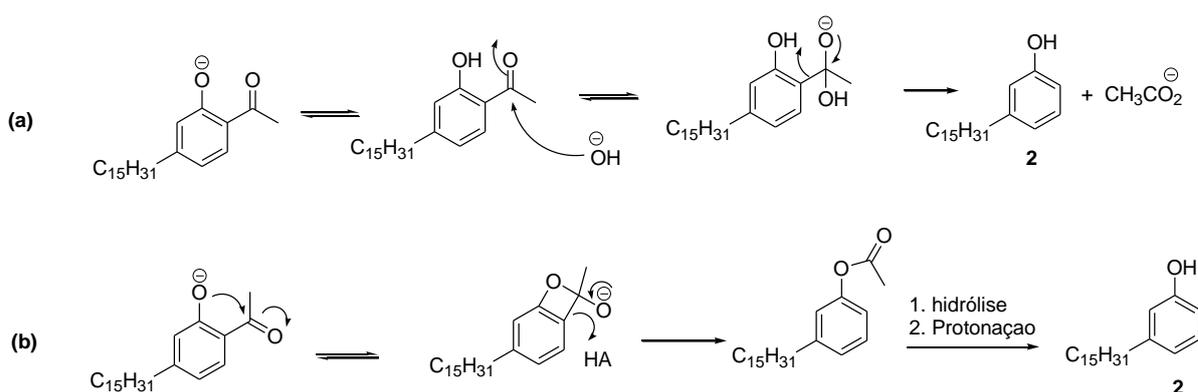
**Tabela 3.** Resultados da reação entre (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona e aldeídos aromáticos, em diversas condições experimentais.

Experimento	Solvente	Reagente	Aldeído Aromático	Chalcona	Rendimento (%)
1	etanol	NaOH	benzaldeído	<b>8a</b>	0
2	etanol	NaOH	<i>p</i> -nitro-benzaldeído	<b>8b</b>	0
3	etanol	NaOH	<i>p</i> -hidroxibenzaldéido	<b>8c</b>	10
4	-	<i>p</i> -TsOH	benzaldeído	<b>8a</b>	0

<b>5</b>	-	<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -hidroxibenzaldéido	<b>8c</b>	0
<b>6</b>	tolueno	KOH	4-dimetilaminobenzaldeído	<b>8d</b>	43
<b>7</b>	tolueno	KOH	4-hidroxibenzaldeído	<b>8c</b>	32
<b>8</b>	tolueno	KOH	Vanilina	<b>8e</b>	52
<b>9</b>	tolueno	KOH	piperal	<b>8f</b>	61
<b>10</b>	tolueno	KOH	furfural	<b>8g</b>	43

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  das chalconas sintetizadas **8c-8g** encontram-se na Seção de Espectros.

Acredita-se que um dos fatores que explica os rendimentos baixos dessas preparações, é a reação secundária de formação do cardanol (2). Esta transformação é provavelmente promovida pela ação da base, que pode ser via reação de retro-Friedel-Crafts (Esquema 7a) ou alternativamente pelo mecanismo proposto no Esquema 7b.



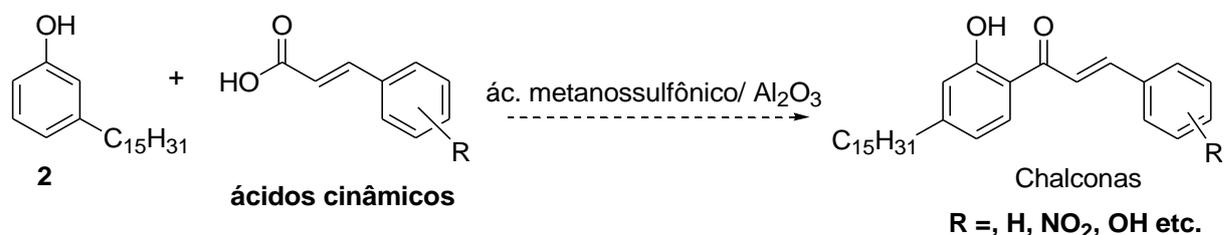
**Esquema 7.** Reação de retro-Friedel-Crafts

### 3.5 Tentativa de sintetizar Chalcona por acilação de Friedel-Crafts direta.

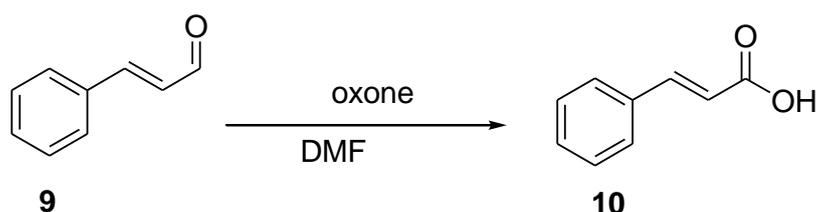
Sharghi e Kaboudin (1998) relatam o uso de alumina em ácido metanossulfônico para preparar *orto*-hidroxiacefenonas através de acilação de

derivados de fenóis com ácidos carboxílicos rearranjo de Fries de ésteres fenólicos.

Seguindo este método, poderíamos, portanto, realizar a acilação do cardanol (**2**) com ácido cinâmico e seus derivados para obter diretamente as chalconas, como mostrado no Esquema 8.



Para obtermos o ácido cinâmico (**10**), o cinamaldeído (**9**) foi tratado com oxone, em DMF (**Esquema 9**). Após *workup* da reação e secagem, apresentou a característica de um sólido branco, o qual foi caracterizado por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , confirmando-se a formação do ácido cinâmico (**10**). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Espectro 25**) e o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 26**) encontra-se na seção de espectros, na página 113 e 114, e também a Tabela 17, onde mostra os deslocamentos químicos em ppm, na página 115.

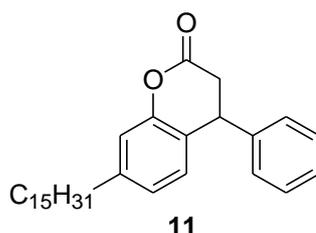


Com o ácido cinâmico (**10**) em mãos, fizemos a tentativa de acilação direta do cardanol, para obtenção da chalcona correspondente, usando o procedimento descrito por Sharghi e Kaboudin (1998).

Em um balão adicionamos o cardanol hidrogenado (**2**) e uma solução de ácido metanossulfônico com  $\text{Al}_2\text{O}_3$  e deixamos sob agitação constante em temperatura ambiente. Logo após, adicionamos o ácido cinâmico e aquecemos o

meio reagente até 140°C. Após adição do composto (**10**) a reação obteve uma coloração amarelo-ouro. A reação foi acompanhada por CCDA e notamos a formação de três novas manchas na placa cromatográfica, uma amarela, uma roxa e uma alaranjada.

Realizamos o *workup* da reação e aplicamos a amostra em uma placa preparativa para realizar a separação dos compostos, em um eluente hexano-acetato (95:5), após a separação dos três compostos, foram extraídos, secos e enviadas para experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Após análise dos espectros, verificamos que nenhum era compatível com estrutura da chalcona esperada. Entretanto, um dos compostos foi caracterizado como sendo a cumarina **11** (4-fenil-7-pentadecil-cumarina, (Figura 12), O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Espectro 23**) e o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 24**) encontra-se na seção de espectros, na página 110 e 111, e também a tabela 16, onde mostra os deslocamentos químicos em ppm, na página 112.



**Figura 13.** Cumarina inédita a partir do cardanol hidrogenado.

Outras cumarinas inéditas, similares a esta, estão sendo sintetizadas e posteriormente teste biológicos serão realizados.

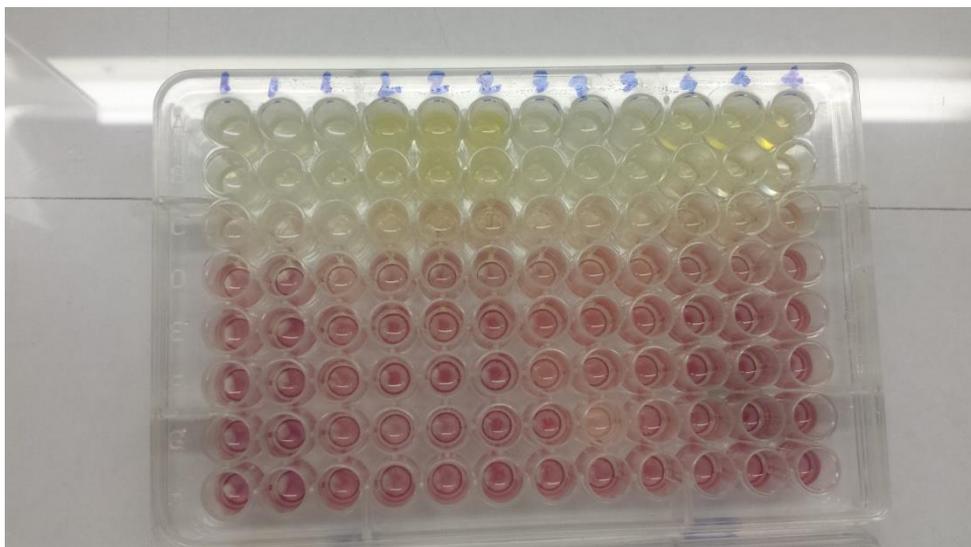
### 3.6 Atividade antimicrobiana

Atividades antimicrobianas dos compostos **8c-8g** foram avaliadas contra cepas padrões de bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureuse* *Enterococcus faecalise* as Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*), entretanto, nenhuma das chalconas foram ativas nas concentrações testadas (500  $\mu\text{g/mL}$ ; 250  $\mu\text{g/mL}$ ; 125  $\mu\text{g/mL}$ ; 62,5  $\mu\text{g/mL}$ ; 31,25  $\mu\text{g/mL}$ ; 15,62  $\mu\text{g/mL}$ ; 7,81  $\mu\text{g/mL}$ ; 3,90  $\mu\text{g/mL}$ ), quando comparadas com o controle positivo (Gentamicina). (Figura 14)

**Tabela 4.** Atividade Antibacteriana dos compostos e da Gentamicina.

	Compost o 8c	Compost o 8d	Compost o 8e	Compost o 8f	Compost o 8g	Gentamicin a (padrão)
<i>Staphylococcus aureus</i>	NA <sup>1</sup>	0,94 mg/mL				
<i>Enterococcus faecalis</i>	NA <sup>1</sup>	1,9 mg/mL				
<i>Escherichia coli</i>	NA <sup>1</sup>	0,47 mg/mL				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA <sup>1</sup>	3,75 mg/mL				

<sup>1</sup>NA = não foi ativa em nenhuma das concentrações testadas entre 3,90 µg/mL a 1.000 µg/mL

**Figura 14.** Teste antimicrobiano

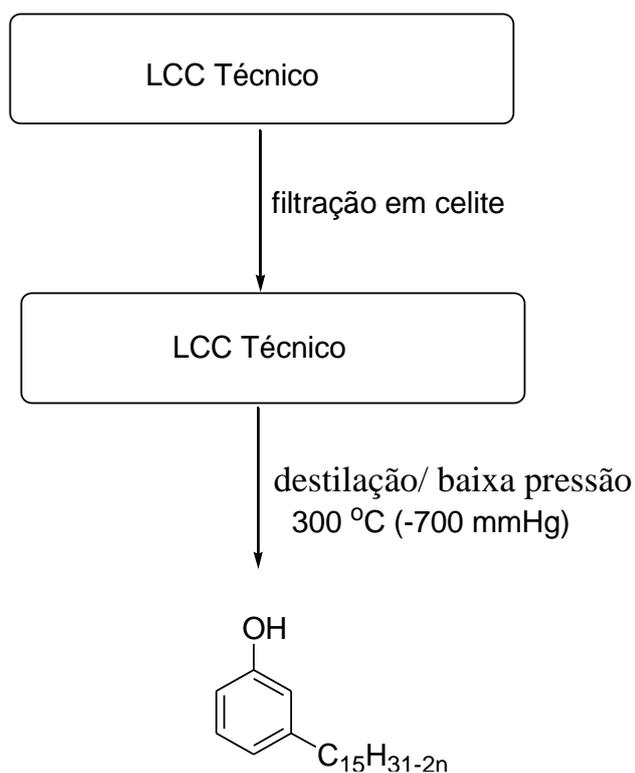
# **PARTE EXPERIMENTAL**

#### 4 PARTE EXPERIMENTAL

- As reações e procedimentos químicos foram realizados no Laboratório de Pesquisa 4 - SINTMOL
- 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  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$  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  $^{13}\text{C}$  e 300 MHz para RMN de  $^1\text{H}$ . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) 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.
- As reações em reator de micro-ondas foram realizadas em um equipamento da marca CEM Discover, modelo N° 908005 e série N° DU9011.
- Os solventes e reagentes utilizados foram tratados conforme metodologia descrita por Perrin & 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

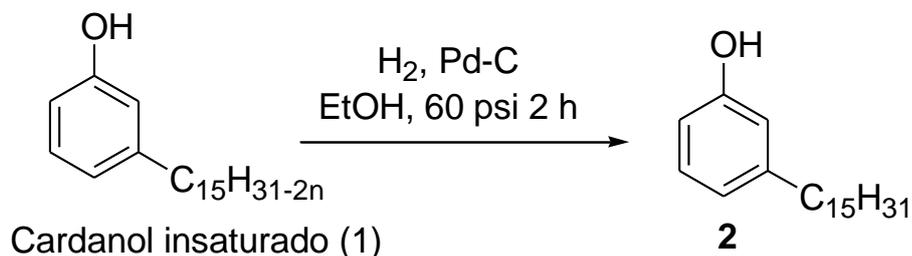
#### 4.1 Obtenção do Cardanol



**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 RISFAHERI et al. (2009), onde o LCC Técnico foi aquecido a aproximadamente 300 °C por 4 horas, sob pressão reduzida em um sistema *shortpath*, obtendo-se uma mistura rica em cardanol monoinsaturado. Cardanol: óleo amarelo viscoso.

**Rendimento:** 65 %

#### 4.2 Reação de Hidrogenação

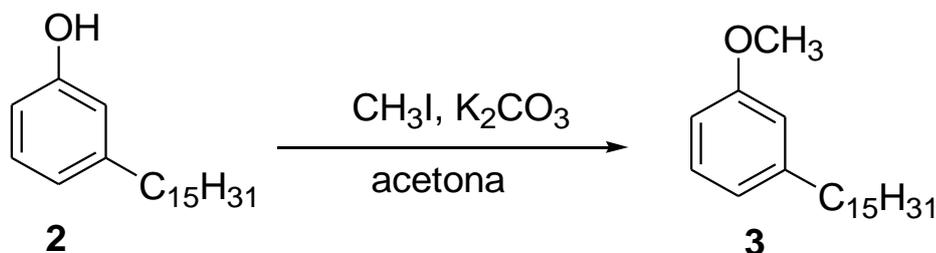


**Esquema 10.** Reação de Hidrogenação

**Procedimento:** Obtido a partir da destilação do LCC técnico, o cardanol insaturado foi hidrogenado para a obtenção do cardanol saturado. Este, por sua vez, foi adicionado num frasco 7 g de cardanol, 250 mL de acetato de etila e 0,7361 g de paládio/carbono. Adicionado no hidrogenador da marca Parr a 60 psi de pressão por 30 minutos. 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:** 4,89 g – 69,85 %

#### 4.3 Reação de Metilação do Cardanol (obtenção do composto 3)



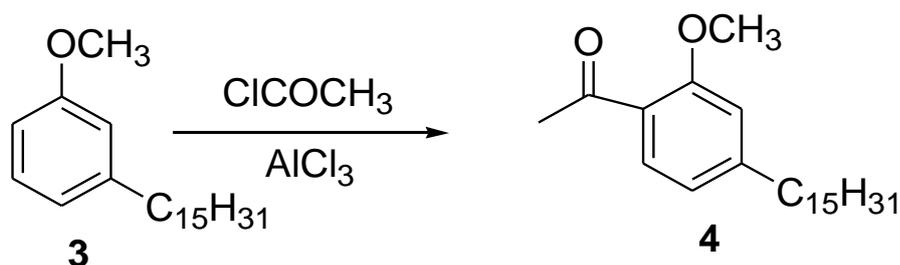
**Esquema 11.** Reação de Metilação

**Procedimento:** Em um balão de 100 mL, sob refluxo com trap de secagem adicionou-se 2,100 g de cardanol ( $6,95 \times 10^{-3}$  mol), 15 gotas de  $\text{CH}_3\text{I}$  e 2,186 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em 35 mL de acetona. A mistura reacional foi deixada sob agitação e refluxo por aproximadamente 24 horas. A reação foi acompanhada por CCDA (eluente: hexano-acetato de etila 9:1). Rotaevaporou-se a acetona e adicionou solução aquosa de HCl 5%, seguida da separação da fase orgânica (acetato de etila) e sua secagem com sulfato de magnésio. O solvente foi removido por meio de rotaevaporador e submetido a secagem em bomba de vácuo. O produto

foi purificado por cromatografia em coluna sílica gel “flash” 230-mesh, usando-se o eluente hexano- acetato (9:1). Obteve-se um óleo amarelo viscoso que foi comprovado por meio de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

**Rendimento:** 1,271 g – 60,5 %

#### 4.4 Reação de Acilação de Fridel-Crafts (obtenção do composto 4)

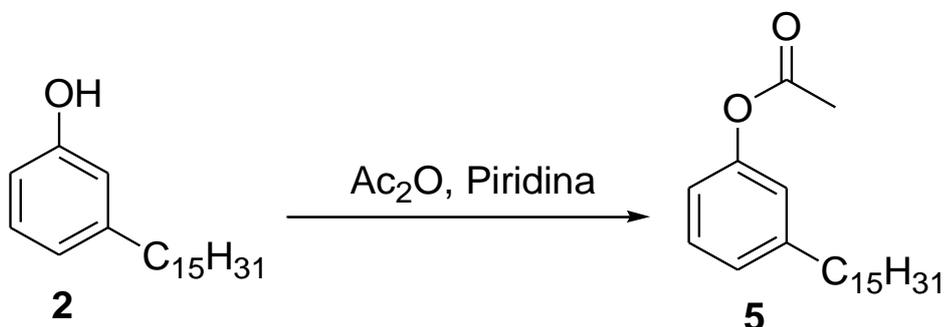


**Esquema 12.** Reação de Acilação de Fridel-Crafts

**Procedimento 01:** O material de partida foi pesado e colocado em um balão de uma boca de 100 mL, solubilizado com 1,2-Dicloroetano com fluxo de nitrogênio. Logo em seguida foi adicionado AlCl<sub>3</sub> ao sistema. O sistema foi tirado do fluxo de N<sub>2</sub> e levado à capela com trap de sílica. Foi adicionado o cloreto de acetila, previamente destilado. Em seguida o sistema foi colocado no aparelho micro-ondas por 10 minutos à 100W de potência e 60°C. Logo após, foi realizada uma extração com diclorometano e a fase orgânica seca com MgSO<sub>4</sub>. No entanto, após análise de RMN  $^1\text{H}$ , foi comprovada que a reação ao invés do produto desejado formou uma mistura isomérica (orto-para).

**Procedimento 02:** Em um balão foi adicionado 1 mol do material de partida e solubilizado com 1,2-Dicloroetano com fluxo de nitrogênio. Depois de agitação de 15 min foi adicionado 2 mol de AlCl<sub>3</sub> e aquecido a 60° em chapa de aquecimento, por 24 horas. Após esse tempo, foi realizada a extração com diclorometano e água. A fase orgânica após secagem, foi realizada análise e percebeu-se que obteve uma mistura isomérica (orto-para).

#### 4.5 Reação de Acetilação (obtenção do composto 5)



#### Esquema 93. Reação de Acetilação

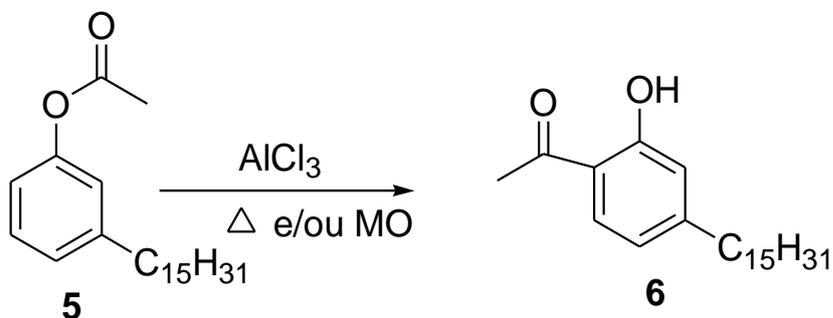
**Procedimento01:** Foi adicionado 1g de cardanol hidrogenado em um balão de 100 mL e 9 mL de piridina e 4,5 mL de anidrido acético. A mistura reacional foi aquecida em banho-maria por 4 horas, sob agitação constante. Ao final de 4 horas a mistura reacional foi vertida em gelo picado e extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados com HCl 10% e com solução de NaCl. Foi adicionado  $\text{MgSO}_4$  e depois rotaevaporado e seco na bomba de vácuo.

**Rendimento:** 300 mg – 30%

**Procedimento 02:** Foi adicionado 1g de cardanol hidrogenado em um balão de 100 mL e 1,0236 g de acetato de sódio e 9 mL de anidrido acético. A mistura reacional 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. Foi adicionado  $\text{MgSO}_4$  e depois rotaevaporado e seco na bomba de vácuo. Obteve-se um sólido branco.

**Rendimento:** 900 mg – 90 %

#### 4.6 Rearranjo de Fries para obtenção do composto 6



**Esquema 1410.** Rearranjo de Fries

**Procedimento 01:** Em um balão foi adicionado 0,250 g de cardanol acetilado (5) e 0,0916 g AlCl<sub>3</sub>, em uma temperatura de 130° C com agitação constante. A reação foi acompanhada por CCDA, mas não foi vista a formação do produto; Ao final da reação, foi realizada extração com diclorometano e água e recuperado o material de partida.

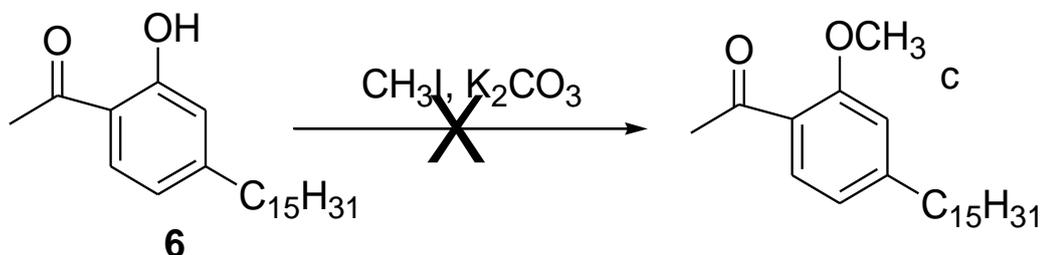
**Rendimento:**0 %

**Procedimento 02:** Em um balão foi adicionado 103 mg de cardanol acetilado (5) solubilizado em ácido metanosulfônico em atmosfera de N<sub>2</sub>, e aquecido a 130°C por 1 hora. Ao final da reação foi realizada extração com diclorometano e água, separada a fase orgânica da fase aquosa. Na fase orgânica foi adicionado agente secante e logo após foi filtrada e rotaevaporada. Após análise espectral foi confirmado a formação de mistura isomérica (orto-para).

**Procedimento 03:** Em um tubo selado foi adicionado 250 mg de cardanol acetilado (5) e 0,0916 g de AlCl<sub>3</sub>. O tubo foi colocado no aparelho micro-ondas nas seguintes condições: 130°C, 2 minutos e 280 W de potência. O tubo foi retirado ainda quente para a extração com acetato de etila.

**Rendimento:**90%

#### 4.7 Reação de Metilação do composto 6



**Esquema 15.** Reação de Metilação

**Procedimento 01:** Em um balão foi solubilizada com acetona 350,4 mg da substância 3 e posteriormente adicionado 0,06 mL de iodeto de metila e 0,1397 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . A reação foi deixada sob refluxo e agitação, por vários dias. E acompanhada por cromatografia por camada delgada analítica e não foi observado a formação do produto metilado.

**Rendimento:** 0%

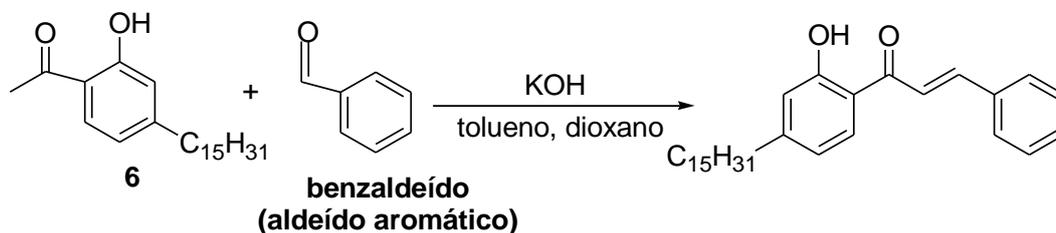
**Procedimento 02:** Em um balão foi adicionado 362 mg do composto (6) solubilizado em acetona, 2 gotas de iodeto de metila e 0,1443 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . . Em seguida o balão foi colocado no reator de micro-ondas por 30 minutos à 300W de potência e  $60^\circ\text{C}$ ., sob refluxo. Ao final do tempo, foi realizado CCDA e não foi observado formação do produto esperado, colocou-se mais 30 minutos e novamente realizado CCDA comprovando a não formação do produto.

**Rendimento:** 0%

**Procedimento 03:** Em um balão foi adicionado 111,2 mg do composto (6) solubilizado em THF, 24 g de NaH e 1 gota de  $\text{CH}_3\text{I}$ , foi deixada em agitação por 48 horas e acompanhada por CCDA, mas não foi observada formação do produto esperado.

**Rendimento:** 0%

#### 4.8 Síntese da Chalcona



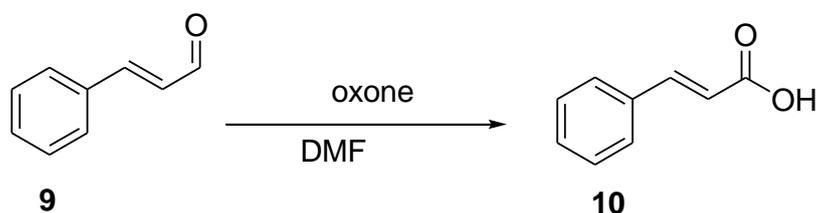
**Esquema 16.** Síntese da Chalcona

**Procedimento 01:** Em um balão foram adicionados o composto 6 solubilizada em etanol e a solução de NaOH 10% à uma temperatura de 0-10 °C, os quais permaneceram a essa temperatura sob agitação por 15 minutos. Em seguida à temperatura ambiente, acrescentou-se o aldeído aromático, após algumas horas o sistema foi neutralizado com uma solução de HCl 10%. Ao fim da reação foi feita extração com diclorometano.

**Procedimento 02:** Em um tubo foi adicionado 1 mol do composto 6, 1 mol de benzaldeído e 0,5 mol de ácido para-tolueno sulfônico. O tubo foi adicionado em um reator micro-ondas sob as seguintes condições: uma temperatura de 50 °C, uma potência de 90 W em um tempo de 15 minutos.

**Procedimento 03:** Em um frasco foi colocado KOH macerado e diluído com gotas de dioxano e água até a solução atingir um pH básico, essa solução foi adicionado em um balão com a acetofenona solubilizada em tolueno e deixado em agitação por 15 minutos, onde uma alteração da cor é visualizada. Logo após o tempo, é adicionado o benzaldeído substituído solubilizado em dioxano deixa-se agitar. Caso não aconteça formação do produto é aquecido até 100°C.

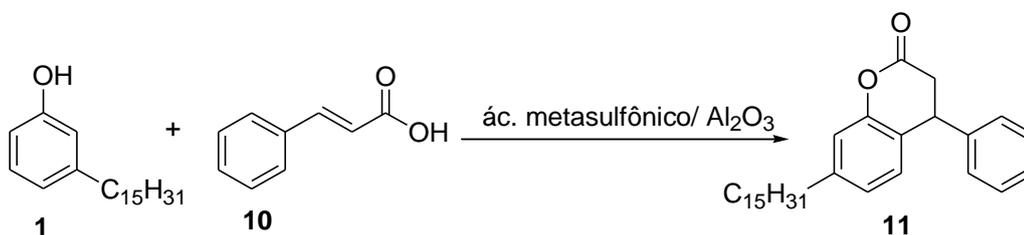
#### 4.9 Reação de oxidação do cinamaldeído



**Esquema 17.** Reação de formação do ácido cinâmico

**Procedimento:** Em um balão foi adicionado 3,2 g de cinamaldeído solubilizado em 10 mL de DMF e 7,5 g de oxone sob agitação constante e aquecimento de 80°C por 24 horas. A reação é acompanhada por CCDA.

#### 4.10 Reação de acilação com acidocinâmico



**Esquema 118.** Reação de acilação

**Procedimento:** Em um balão foi adicionado 385,1 mg de cardanol hidrogenado e uma solução de 1 mL de ácido metassulfônico com 0,3 g de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  e deixado sob agitação. Logo após é adicionado 187,4 mg de ácido cinâmico sob aquecimento de 140 °C. A reação é acompanhada por CCDA é observado a formação de “manchas” diferentes. A reação é purificado via Cromatografia por camada delgada preparativa e separada três manchas e enviada para RMN de  $^1\text{H}$ , onde nenhum é caracterizada como a chalcona, mas uma obteve-se um composto interessante.

#### 4. 11 Teste Antibacteriano

Os ensaios para testar a atividade antibacteriana das 5 chalconas lipofílicas inéditas sintetizadas neste trabalho foram realizados no Hospital Universitário, no laboratório de análises clínicas, com a supervisão da técnica Nádia Carvalho do HU e a professora Dr. Ana Camila Micheletti da UFMS.

Os microorganismos utilizados nestes estudos foram os seguintes: as bactérias gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e as gram-positiva (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*).

A solução estoque (500 µg/mL) de cada substância foi preparada em DMSO. O inóculo foi uma cultura durante a noite de cada espécie de bactéria em Agar Mueller-Hinton diluída em solução salina (0,45%) para uma concentração de aproximadamente  $10^8$ UFC/mL.

Para controle foi utilizada Gentamicina (60 µg). Todos os testes foram realizados em triplicata.

##### 4.11.1 Método de Microdiluição em Caldo

Este ensaio é chamado de microdiluição, pois envolve o uso de pequenos volumes de caldo colocados em placas de plásticos estéreis, próprias para microdiluição, com 96 orifícios de fundo redondo dispostos em 12 colunas com 8 poços cada.

As placas de 96 poços foram preparadas colocando-se 100 µL de caldo Mueller-Hinton em cada poço. 100 µL de uma solução preparada inicialmente na concentração de 500 µg/mL foi adicionada ao primeiro poço. Então, 100 µL deste poço foi transferido para o segundo e sucessivas diluições 1:2 foram realizadas para atingir concentrações finais no intervalo entre 7,81 µg/mL até 1.000 µg/mL, com volume final de 100 µL em cada poço. Para gentamicina a concentração final nos poços variou entre 60 µg/mL e 0,5 µg/mL.

O inóculo bacteriano se constituiu de uma cultura de 24 horas de cada espécie bacteriana em ágar Mueller-Hinton diluída em solução salina estéril (0,45%) a uma concentração de  $10^8$  UFC/mL. A solução foi diluída 1/10 em solução salina

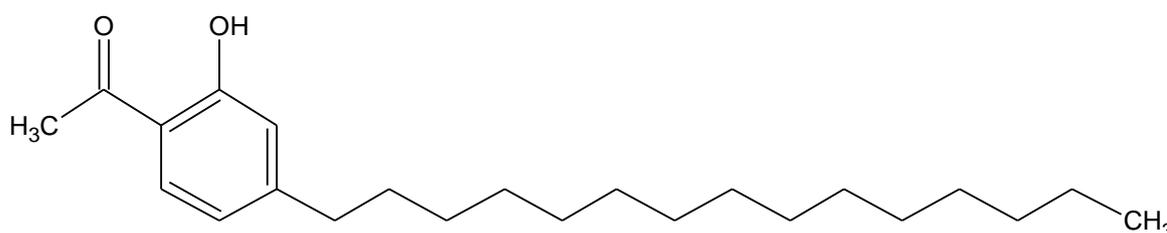
estéril e 5  $\mu\text{L}$  ( $10^4$  UFC/mL) foram adicionados em cada poço.

Todos os testes foram realizados em triplicata e as placas foram incubadas a  $36^\circ\text{C}$  por 18 horas. Após este período 20  $\mu\text{L}$  de uma solução aquosa (0.5 %) de cloreto de trifeniltetrazolio (TTC) foram adicionados a cada poço e as placas foram incubadas novamente a  $36^\circ\text{C}$  por 2 horas. Nos poços onde o crescimento bacteriano ocorreu, houve uma mudança de coloração, de incolor para vermelho. A CMI é definida como a menor concentração de cada substância onde não ocorreu mudança de coloração da solução (AYRES *et al.*, 2008).

# CONCLUSÕES

## 5 CONCLUSÕES

Utilizando o Cardanol hidrogenado(**2**) como material de partida foi possível sintetizar a (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona , precursora das chalconas em estudo, que foi obtida em três etapas reacionais, com rendimento global de 90%.

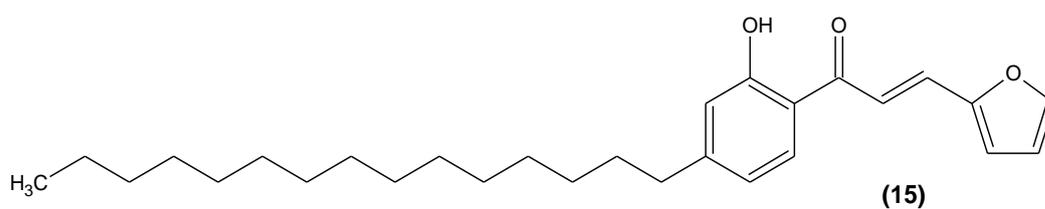
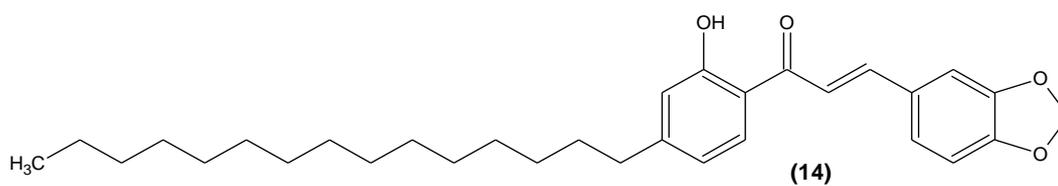
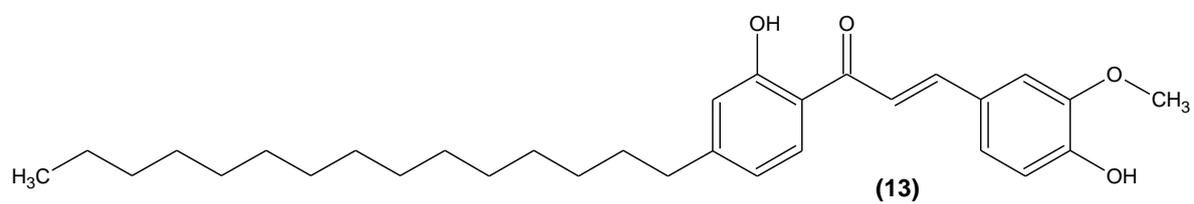
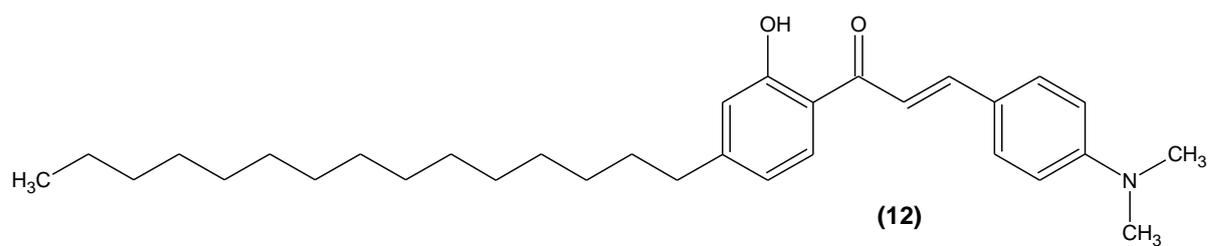
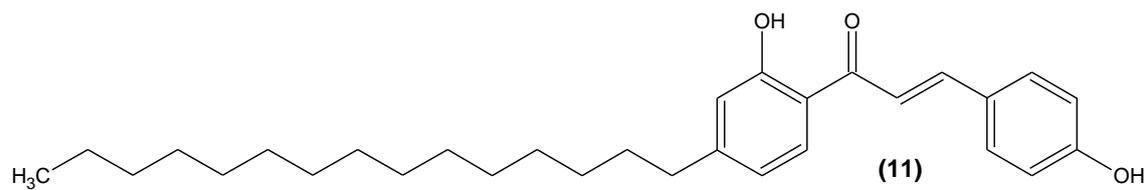


**Figura 15.** (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona

A etapa-chave foi o Rearranjo de Fries do cardanol acetilado (**5**), que foi realizado utilizando-se aquecimento por micro-ondas e com ausência de solvente, em apenas 2 minutos e com ótimo rendimento, já que a acilação de Fridel-Crafts proposta inicialmente, não teve êxito , pois a mesma resultou na produção de uma mistura isomérica, *orto* e *para*.

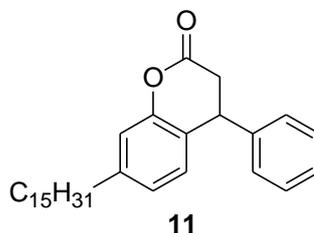
Inicialmente foi proposto sintetizar a chalcona, a partir, da (orto-metóxi-4-pentadecil) acetofenonas, pois acreditava que o grupo hidroxila ligado ao anel, poderia interferir na reação e em vez de produzir a chalcona, formasse flavona, mas com a (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona em mãos foi possível sintetizar 5 chalconas lipofílicas inéditas.

Como nunca foi relatado na literatura chalconas que apresentassem em seu esqueleto um substituinte alquilo com mais de 5 (cinco) carbonos, ou seja, muito lipofílico, várias tentativas/adaptações foram necessárias para obter essas chalconas.



**Figura 156.** Chalconas inédita sintetizados neste trabalho

Com as várias tentativas para a produção de chalconas nos deparamos com a formação de outro composto inédito, uma cumarina derivada do cardanol hidrogenado.



**Figura 17.** 4-fenil-7-pentadecil cumarina

As 5 (cinco) chalconas lipofílicas (**8c**; **8d**; **8e**; **8f**; **8g**) foram submetidas a ensaio biológica frente as bactérias: gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e as gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*).

Apesar das chalconas lipofílicas sintetizadas neste trabalho não apresentarem atividade antibacteriana para as bactérias testadas. Outros testes biológicos serão realizados, como por exemplo, atividade antioxidante.

Também podem ser realizados estudos de modificações estruturais nestas chalconas e comparar a atividade biológica.

É visto na literatura que as chalconas são precursoras de vários heterocíclicos, como os pirazóis, isoxazóis e pirimidinas. Logo, daremos continuidade neste trabalho, sintetizando esses precursores e realizando testes biológicos. Além, de dar continuidade na síntese das cumarinas a partir do cardanol.

Concluimos assim, que este trabalho foi de grande importância, pois conseguimos sintetizar cinco chalconas inéditas e mesmo que, não tenham apresentado atividade biológica no teste realizado, ainda há vários estudos/pesquisas a serem feitas a partir dos resultados aqui apresentados.

# 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.
- 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.
- 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, NM. *Current Medicinal*

**Chemistry**, 1999, 6, 1125

DYRAGER, C.; WICKSTORM, M.; **Bioorganic Medical Chemistry**, 2011, 19, 2659.

FONSECA, P.S.; [Dissertação] UNB: Universidade de Brasília, 2012

FRIES, K. ; FINCK, G. **Chemische Berichte** , 1908, 41, 4271

GONZAGA, W.A.; [Dissertação] UNB: Universidade de Brasília, 2008

ISOMOTO, H.; FURUSU, H.; OHNITA, K.; WEN, C.Y.; INOUE, K.; KOHN, S.; **World Journal of Gastroenterol**, 2005, 11, 1629.

KAUR, N.; KISHORE, D. **Journal Chemistry of Science**, 2013, 125, 555.

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.

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.

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.; **Quimica Nova**, 2011, 34, 2014.

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

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.

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

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

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

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

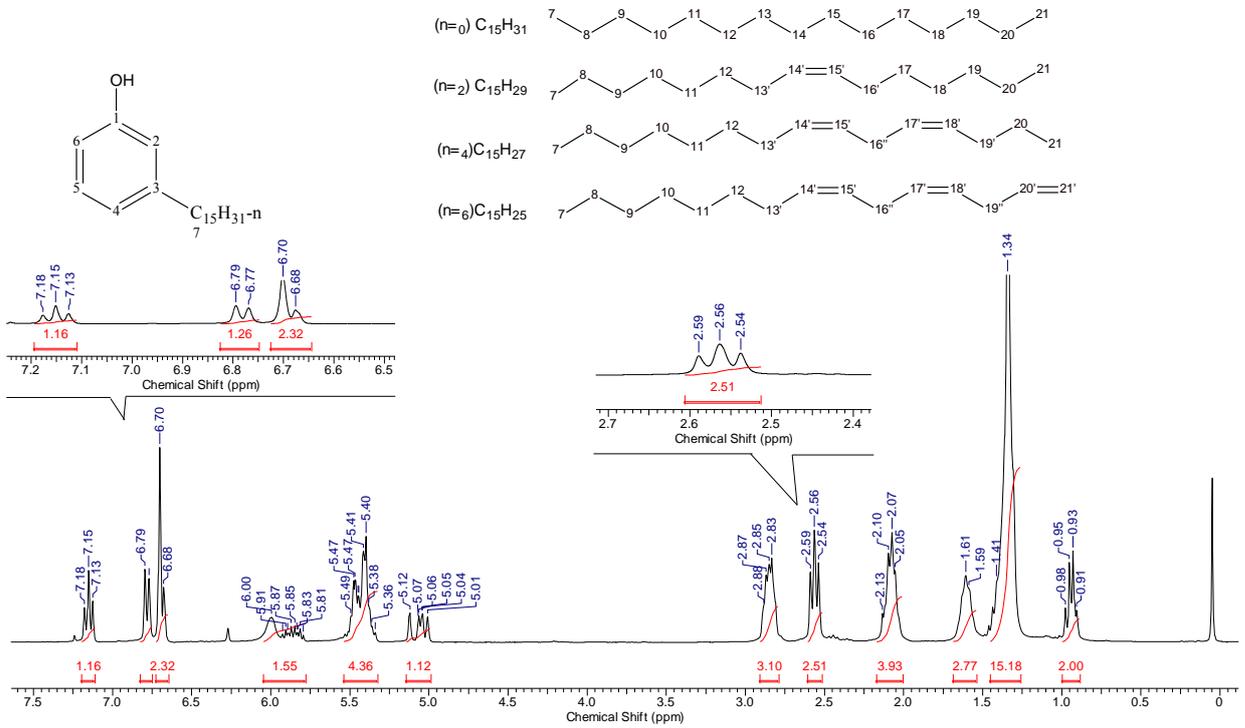
VEBER, C.L. [Dissertação] UFPR: Universidade Federal do Paraná, 2008

# **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.

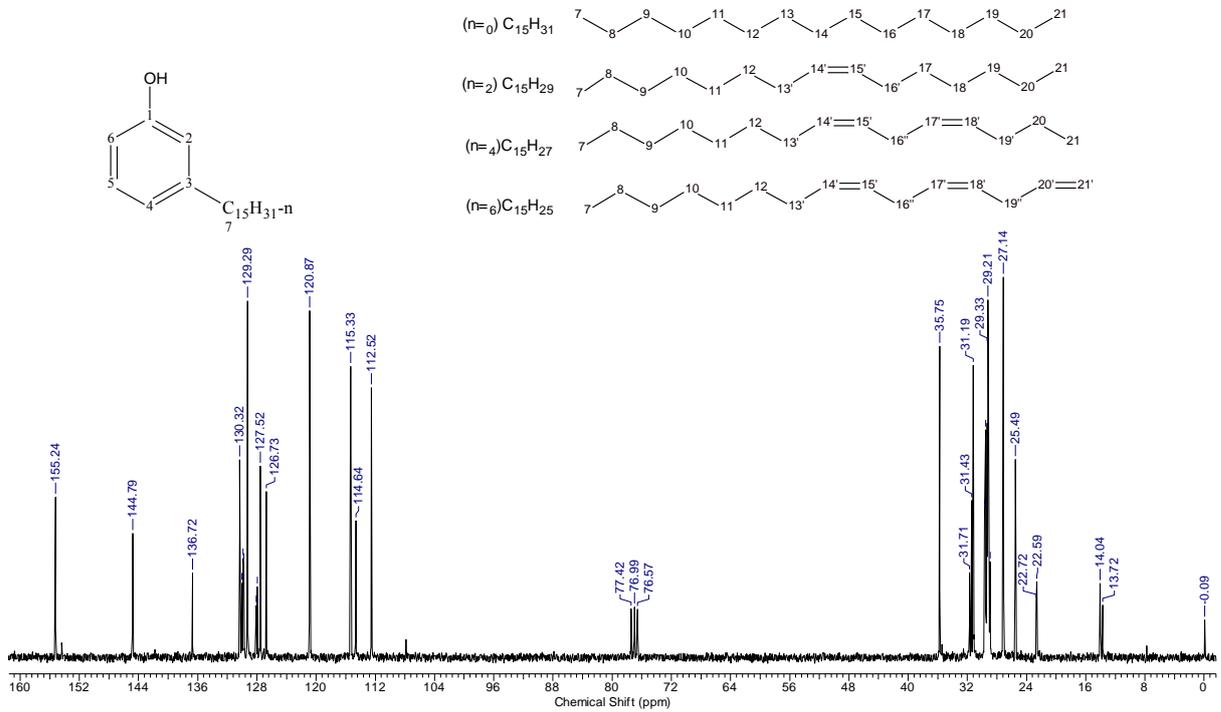
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	18 Apr 2010 18:16:36	Nucleus	<sup>1</sup> H
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\1-Cardanol Insaturado_001001r			Frequency (MHz)	300.13
Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4664.18	Pulse Sequence	zg
				Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 1.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura de cardanóis(1)

22 Jan 2016

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Apr 2010 18:16:34		Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS1-Cardanol Insaturado_003001r				Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	Pyr
Number of Transients	1057	Original Points Count	16384	Points Count	32768			
Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000					



**Espectro 2.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura de cardanóis(1)

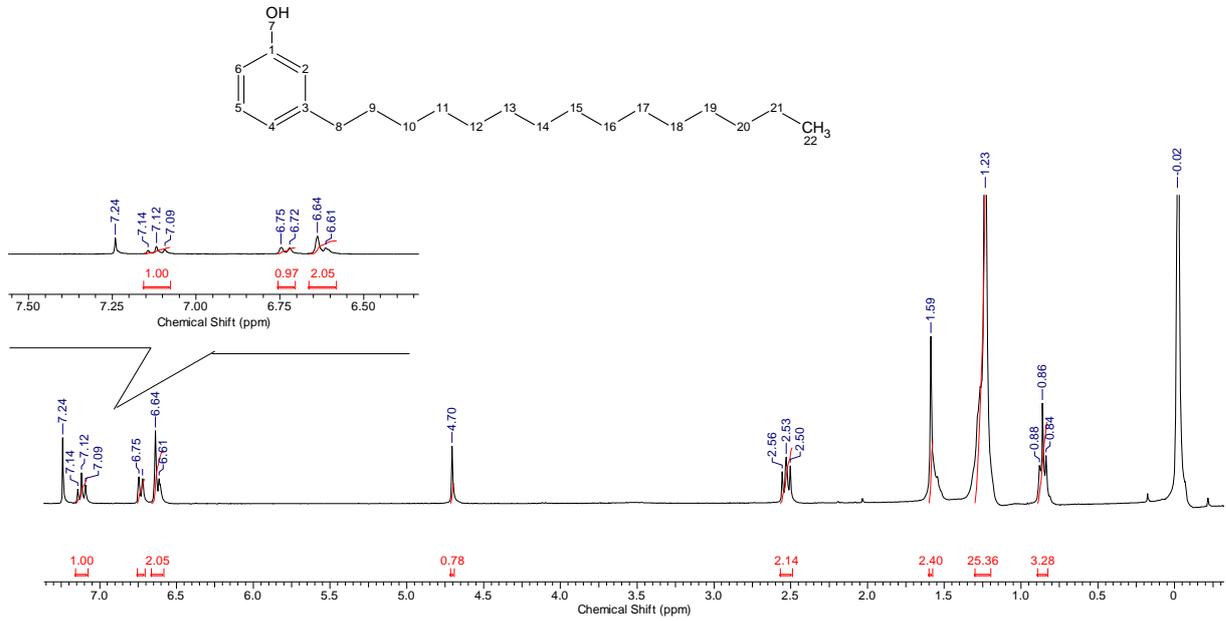
**Tabela 5.** Valores de deslocamentos químicos, expressos em ppm, para a mistura de cardanóis

Posição	RMN de <sup>13</sup> C		RMN de <sup>1</sup> H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Lit. *,b	Exp.	Lit. *,a	
<b>1</b>	155,24	154,80	-	-	-
<b>2</b>	115,34	115,70	6,70	6,77	S, 1H
<b>3</b>	144,79	145,10	-	-	-
<b>4</b>	120,87	121,10	6,78	6,73	dl, 1H, J = 6,0 Hz
<b>5</b>	129,30	129,60	7,15	7,20	tl, 1H, J = 6,0 Hz
<b>6</b>	112,53	112,90	6,68	6,81	dl, 1H, J = 6,0 Hz
<b>7</b>	35,75	36,36	2,56	2,62	t, 2H, J = 9,0Hz
<b>8</b>	31,20	31,56	1,61	1,68	M, 2H, J = 6,0 Hz
<b>9</b>	28,00-30,00	-	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>10</b>	28,00-30,00	-	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>11</b>	28,00-30,00	-	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>12</b>	28,00-30,00	-	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>13</b>	27,15	27,52	2,05-2,13	2,10	m, 2H
<b>13'</b>	-	-	-	-	m, 2H
<b>14</b>	28,00-30,00	-	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>14'</b>	130,32	130,70	5,36-5,49	5,51-5,47	m, 1H
<b>15</b>	29,00-30,00	-	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>15'</b>	129,24	130,25	5,36-5,49	5,51-5,47	m, 1H
<b>16</b>	28,00-30,00	-	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>16'</b>	31,44	31,80	2,80-2,88	2,89-2,86	m, 2H
<b>16''</b>	-	31,75	-	-	m, 2H
<b>17</b>	28,00-30,00	-	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>17'</b>	127,53	127,90	5,36-5,49	5,44-5,36	m, 1H
<b>18</b>	28,00-30,00	-	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>18'</b>	126,74	127,13	5,36-5,49	5,44-5,36	m, 2H
<b>19</b>	28,00-30,00	-	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>19'</b>	25,50	25,88	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H
<b>19''</b>	-	-	2,80-2,88	2,89-2,85	m, 2H
<b>20</b>	22,72	22,95	1,30-1,50	1,52-1,38	m, 2H

<b>20'</b>	136,73	137,11	5,79-5,91	5,85-5,94	m, 1H
<b>21</b>	14,05	14,39	0,91-0,98	0,93-1,00	m, 3H
<b>21'</b>	114,85	115,0	5,01-5,13	5,15-5,03	m, 2H
<b>OH</b>	-	-	-	6,00	sl, 1H

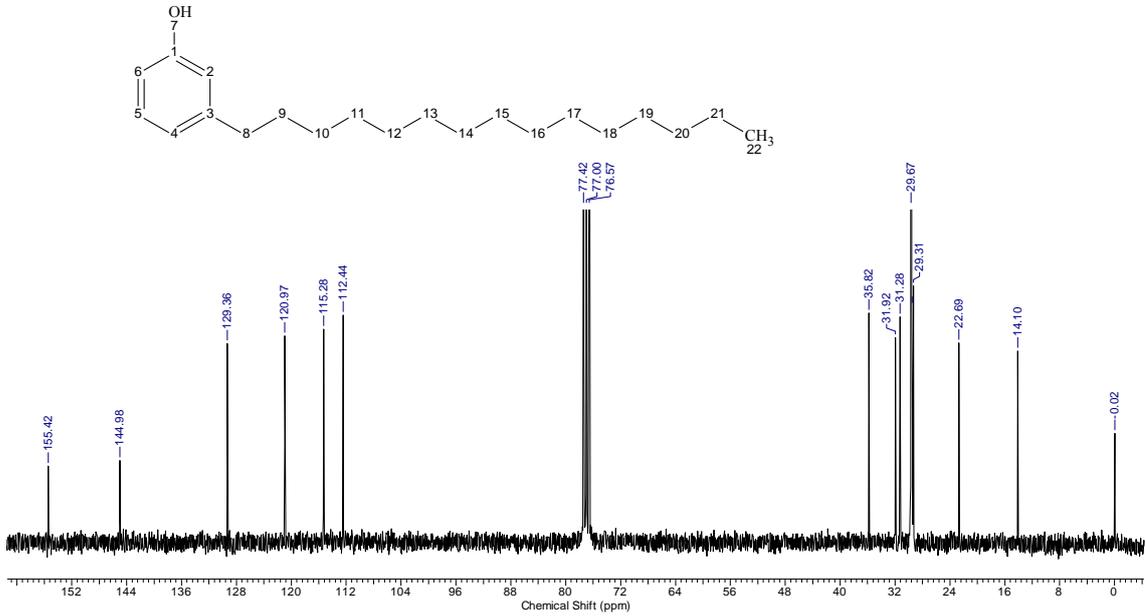
FRANÇA, F.C.F (2007) – <sup>a</sup>RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>) – <sup>b</sup>RMN de C a 75 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	<sup>1</sup> H - CDCl <sub>3</sub> - LC2FC - Lyvia - AB	Date	01 Oct 2013 18:01:38
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\2-Cardanol Saturado_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	<sup>1</sup> H
Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Pulse Sequence	zg
				Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 3.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) docardanol saturado(2)

<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.8700	<b>Comment</b>	13C - CDCl3 - LC2FG - Lyvia - AB	<b>Date</b>	21 Oct 2013 16:52:30
<b>File Name</b>	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\2-Cardanol Saturado_003001r	<b>Frequency (MHz)</b>	75.47	<b>Nucleus</b>	13C
<b>Number of Transients</b>	2402	<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Points Count</b>	32768
<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-D	<b>Sweep Width (Hz)</b>	18832.39	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30
				<b>Temperature (degree C)</b>	27.000



**Espectro 4.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do cardanolsaturado(2)

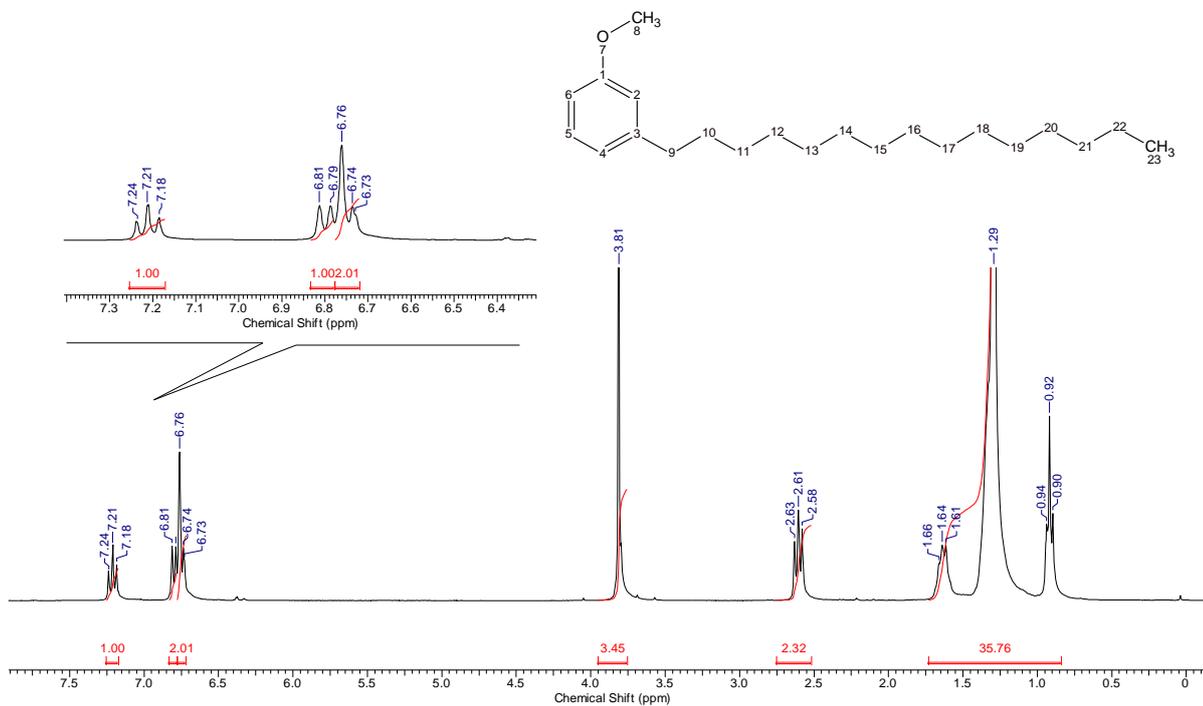
**Tabela 6.** Valores de deslocamento químicos, em ppm, para cardanol hidrogenado

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

GONZAGA, W.A. (2008) – <sup>a</sup>RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) – <sup>b</sup>RMN de C a 75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )

18 Jan 2016

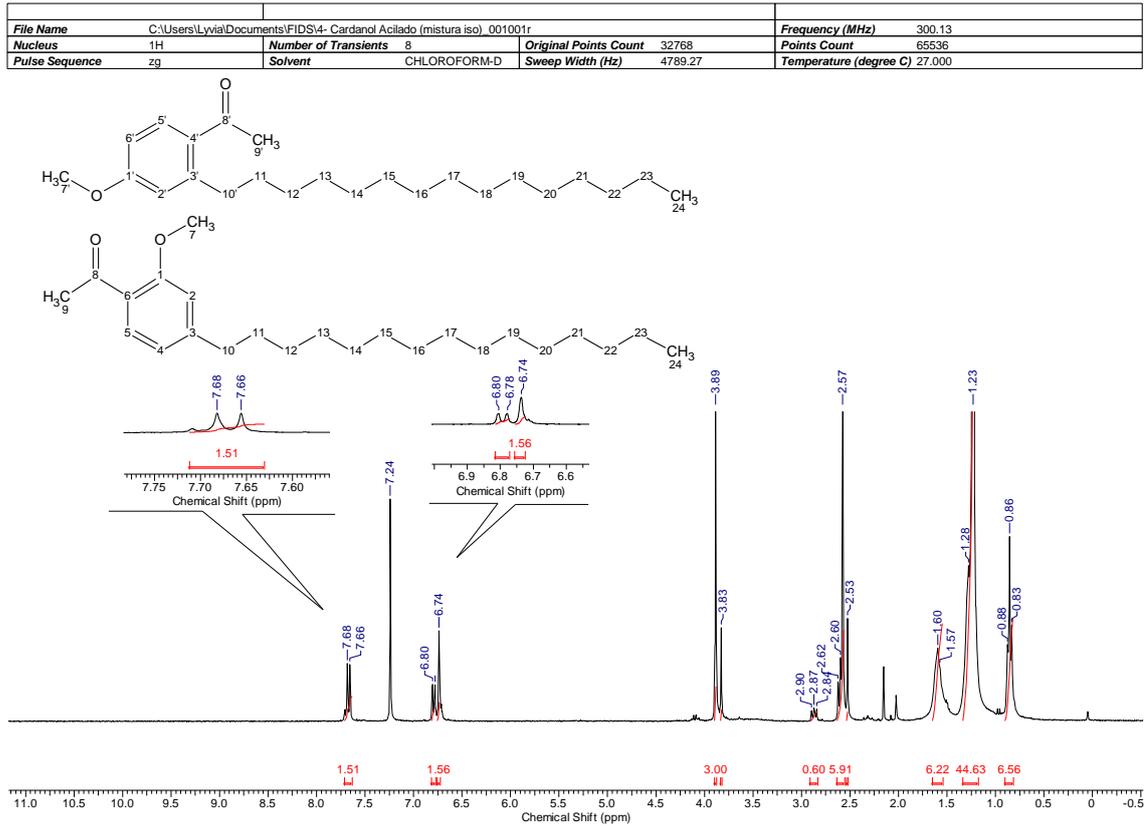
Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H- CDCl3 - LM1P1 - ab - Lyvia	Date	04 Feb 2014 15:11:38
File Name	C:\Users\Lyvia\Desktop\LM1P1_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H
Original Points Count	32768	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000	Solvent	CHLOROFORM-D



**Espectro 5.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do cardanolmetoxilado(3)

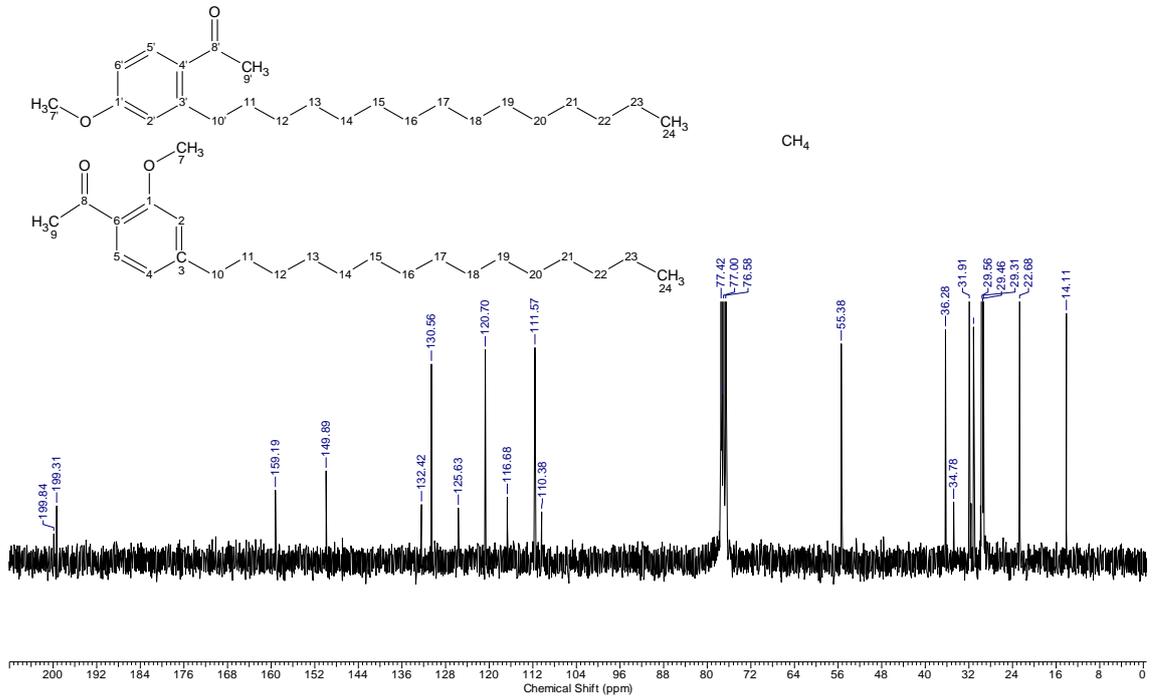
**Tabela 7.** Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para o cardanolmetoxilado

Posição	RMN de $^1\text{H}$		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		
1	-		-
2	6,76		sl, 1H
3	-		-
4	6,74		dl, 1H, J = 6 Hz
5	7,21		tl, 1H, J = 9 Hz
6	6,80		d, 1H, J = 6 Hz
7	-		-
8	3,81		s, 3H
9	2,61		t, 2H, J = 6 Hz
10	1,64		t, 2H, J = 6Hz
11 - 22	1,29		sl
23	0,92		t, 3H, J = 6 Hz



**Espectro 6.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura isomérica(4)

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	1H - CDCl <sub>3</sub> - LAP1 - ab - lyvia	Date	09 Dec 2013 15:19:42
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\4- Cardanol Aclado (mistura iso)	003001r		Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	13C	Number of Transients	1232	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	32768
Temperature (degree C)	27.000			Sweep Width (Hz)	18832.39

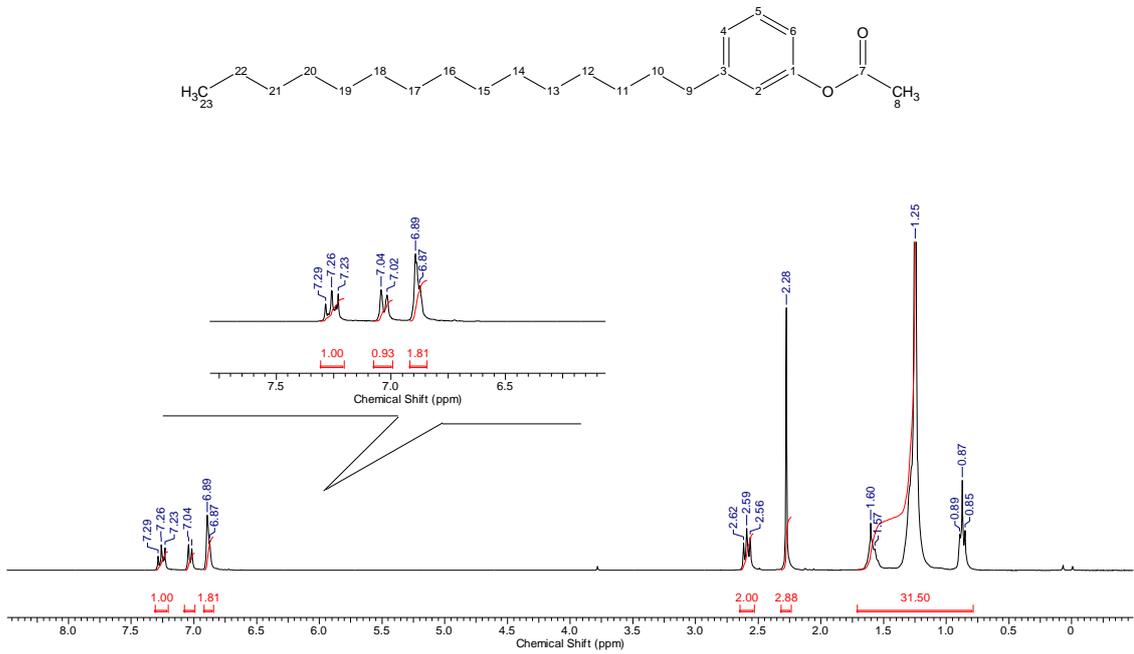


**Espectro 7.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura isomérica(4)

**Tabela 8.** Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para a mistura isomérica

Posição	RMN de $^{13}\text{C}$	RMN de $^1\text{H}$	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1 – 1'	159,19	-	-
2	115,34	6,74	sl, 1H
2'	116,68	6,74	sl, 1H
3 – 3'	149,89	-	-
4	120,70	6,79	dl, 1H, J = 6,0 Hz
4'	125,63	-	-
5 – 5'	132,42	7,67	dl, 1H, J = 6,0 Hz
6	130,56	-	-
6'	111,57	?	?
7	55,38	3,89	s, 3H
7'	55,38	3,83	s, 3H
8 – 8'	199,84 – 199,31	-	-
9	31,91 – 22,68	2,57	s, 3H
9'	31,91 – 22,68	2,53	S, 3H
10	36,28	2,60	tl, 2H, J = 9,0 Hz
10'	34,78	2,87	tl, 2H, J = 9,0 Hz
11	31,91 – 22,68	1,60	tl, 2H, J = 9,0 Hz
12-23	31,91 – 22,68	1,25	m, 2H
24	14,11	0,85	m, 3H

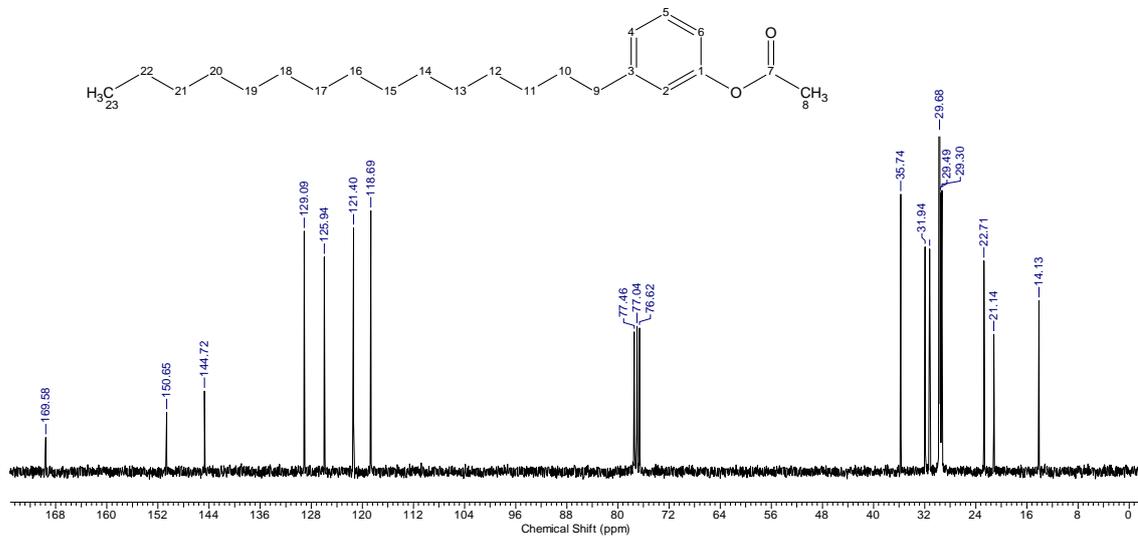
Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H - CDCl <sub>3</sub> - LRTF1 - AB - Lyvia		Date	01 Apr 2014 14:08:44	
File Name	C:\Users\Lylvial\Documents\FIDSIS- Cardanol Acetilado 001001r				Frequency (MHz)	300.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 8.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do acetato de 3-pentadecil benzeno(5)

17 Dec 2015

<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.8700	<b>Comment</b>	13C - CDCl3 - LRTF1 - AB - Lyvia	<b>Date</b>	01 Apr 2014 14:35:18
<b>File Name</b>	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\5- Cardanol Acetilado_003001r	<b>Frequency (MHz)</b>	75.47	<b>Nucleus</b>	13C
<b>Number of Transients</b>	520	<b>Original Points Count</b>	16384	<b>Points Count</b>	32768
<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-D	<b>Sweep Width (Hz)</b>	18832.39	<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30
				<b>Temperature (degree C)</b>	27.000

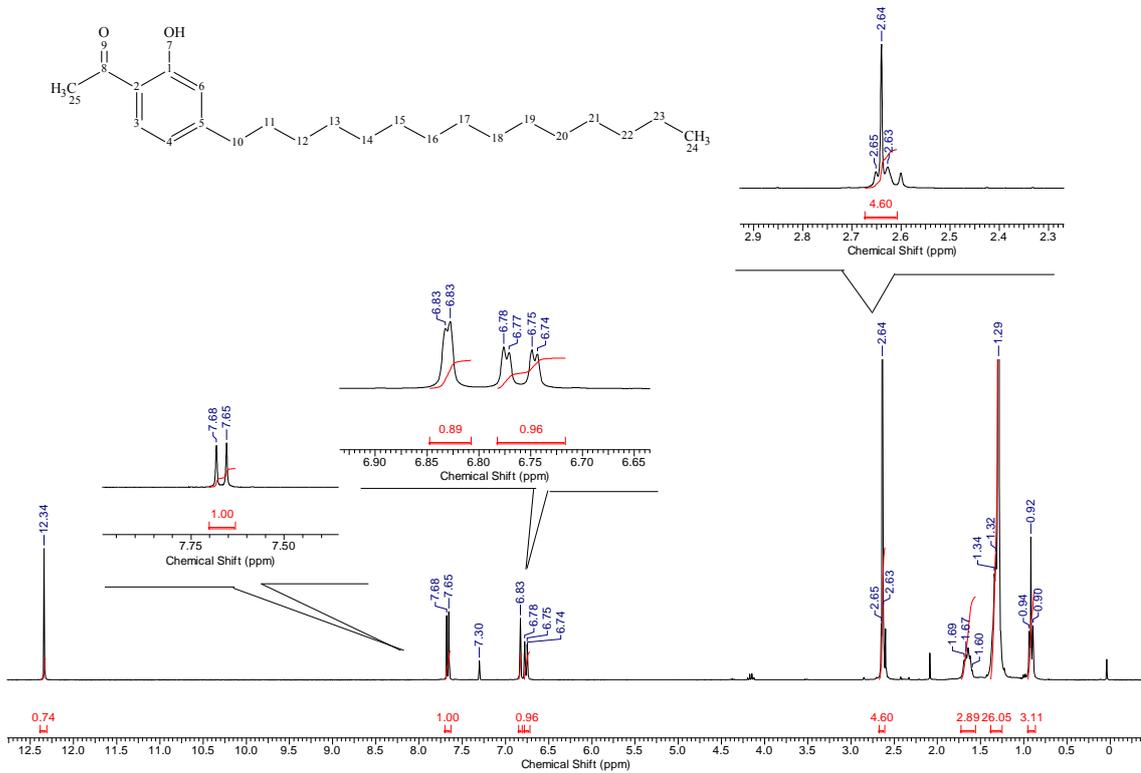


**Espectro 9.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do acetato de 3-pentadecil benzeno(5)

**Tabela 9.** Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para o acetato de 3-pentadecil benzeno

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

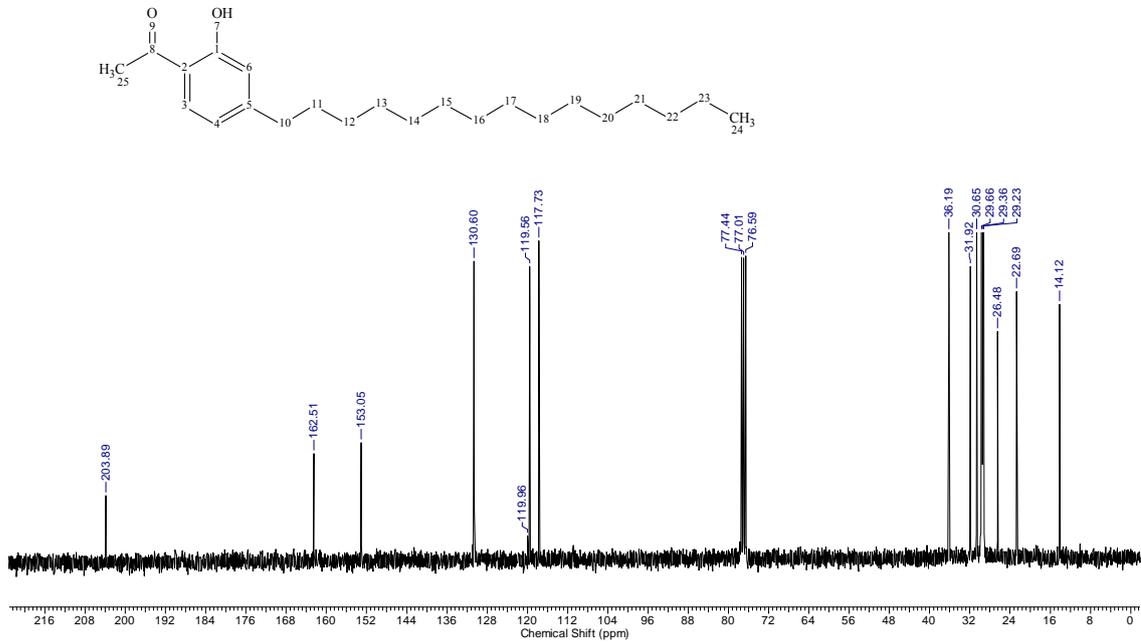
Acquisition Time (sec)	5.4657	Comment	<sup>1</sup> H - CDCl <sub>3</sub> - LRRM12A1 - AB -LYVIA	Date	07 Jan 2015 10:26:26
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\6- Rearranjo de Fries_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	<sup>1</sup> H
Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5995.20	Pulse Sequence	zg
				Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 10.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da (*orto*-hidróxi-4-pentadecil) acetofenona(6)

17 Dec 2015

Acquisition Time (sec)	Comment	13C - CDCl3 - LRRM12A1 - AB -LYVIA	Date	08 Jan 2015 11:35:50	
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\6- Rearranjo de Fries_020001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Number of Transients	1496	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Pulse Sequence	zgpg30
				Temperature (degree C)	27.000



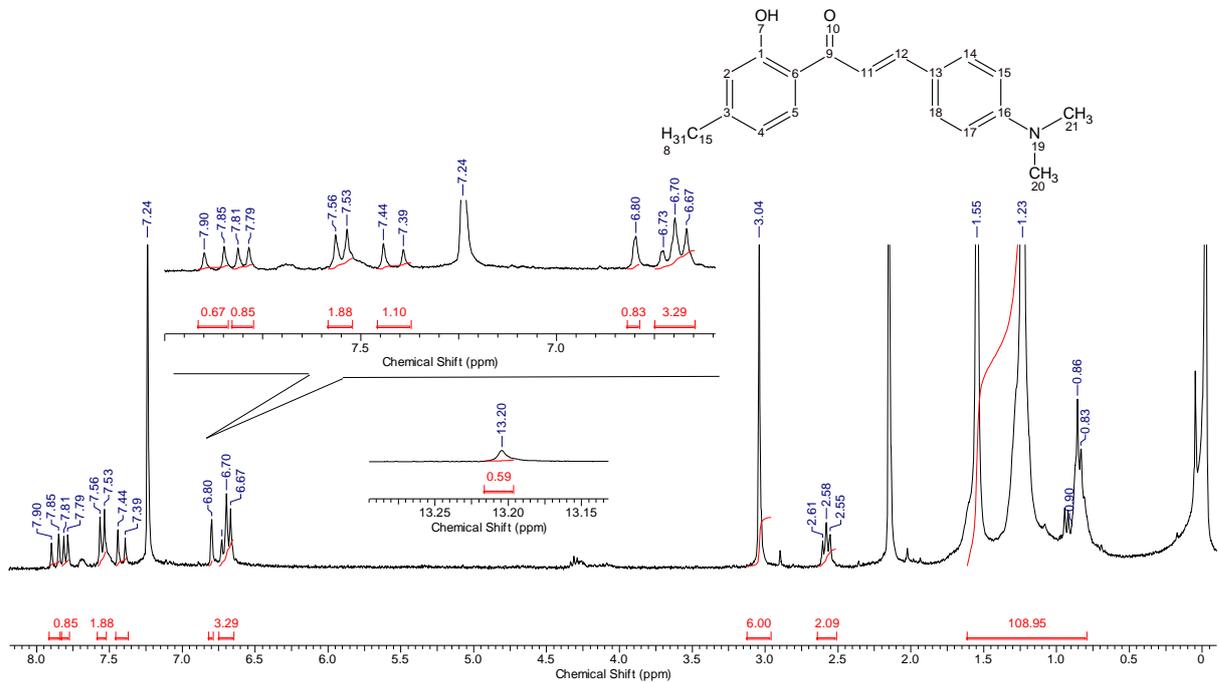
**Espectro 11.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75, MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona(6)

**Tabela 10.** Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a (orto-hidroxi-4-pentadecil) acetofenona

Posição	RMN de <sup>13</sup> C		RMN de <sup>1</sup> H		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

17 Jan 2016

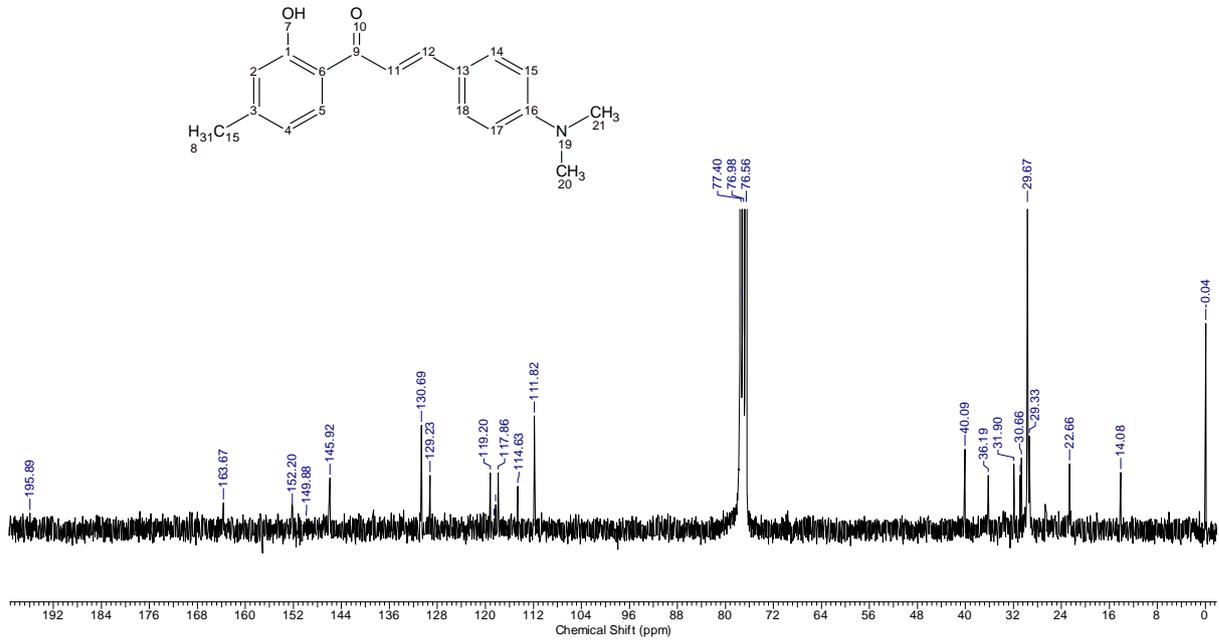
Acquisition Time (sec)	Comment	1H - CDCl3 - LOMRCDMAFCLY - AB - Lyvia	Date	16 Dec 2015 17:55:56	
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\LOMRCDMAFCLY_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H
Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Pulse Sequence	zg
				Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 12.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da 4-dimetilamino chalcona(8d)

17 Jan 2016

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	<sup>13</sup> C - CDCl <sub>3</sub> - LOMRCDMAFCLY - AB -Lyvia	Date	17 Dec 2015 08:04:56
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\LOMRCDMAFCLY_003001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	<sup>13</sup> C
Original Points Count	16384	Points Count	32768	Pulse Sequence	zpgp30
Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000	Solvent	CHLOROFORM-D



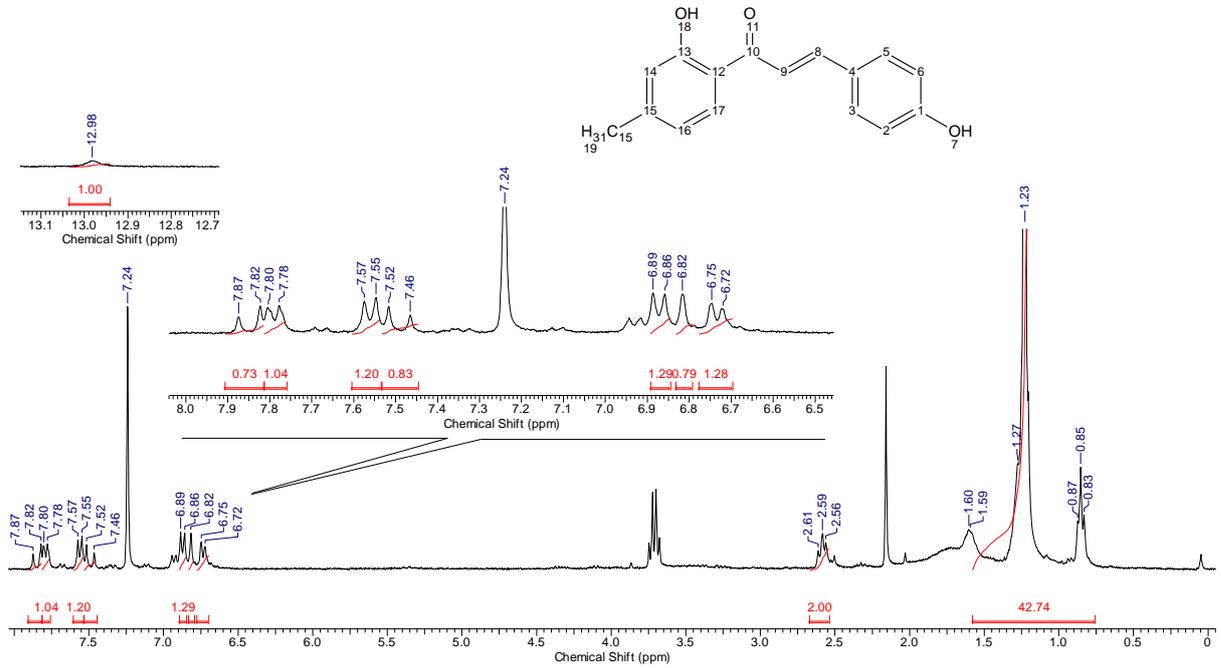
**Espectro 13.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da 4-dimetilamino chalcona(8d)

**Tabela 11.** Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a 4-dimetilamino chalcona

Posição	RMN de $^{13}\text{C}$	RMN de $^1\text{H}$	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

17 Jan 2016

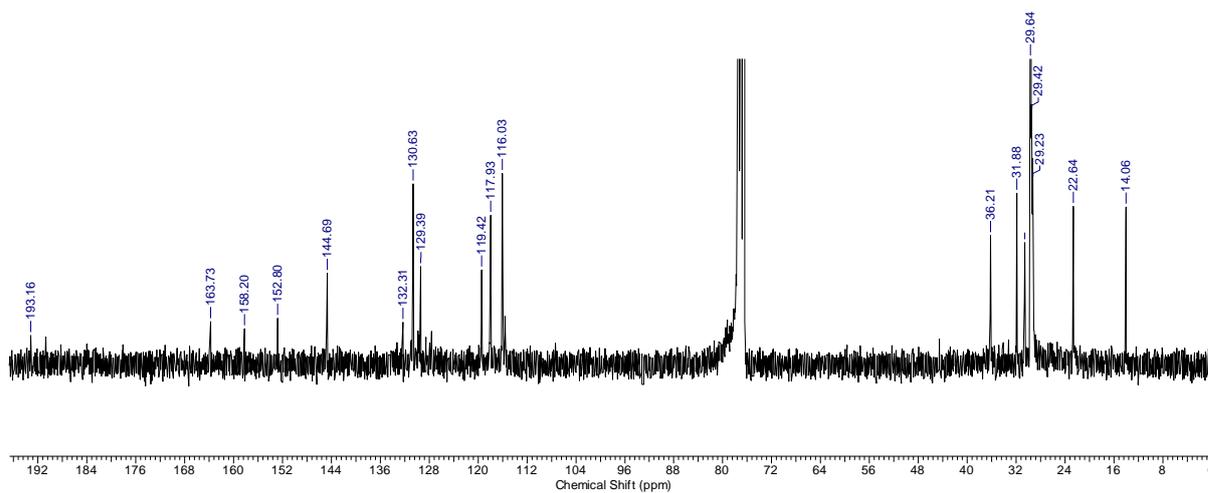
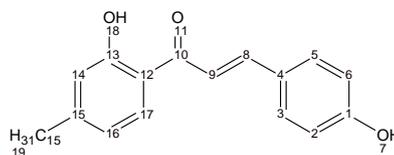
Acquisition Time (sec)	Comment	1H - CDCl3 - LRCH1OH - AB - Lyvia	Date	21 Apr 2015 13:47:08	
File Name	C:\Users\Lyvia\Desktop\LRCH1OH_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H
Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Pulse Sequence	zg
				Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 14.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da 4-hidroxi-chalcona(8c)

17 Jan 2016

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13C - CDCl3 - LOMCPHLY - AB - Lyvia	Date	20 Nov 2015 08:46:38
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\Chalcona Para-Hidroxi_003001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Number of Transients	15411	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Pulse Sequence	zgpg30
				Temperature (degree C)	27.000



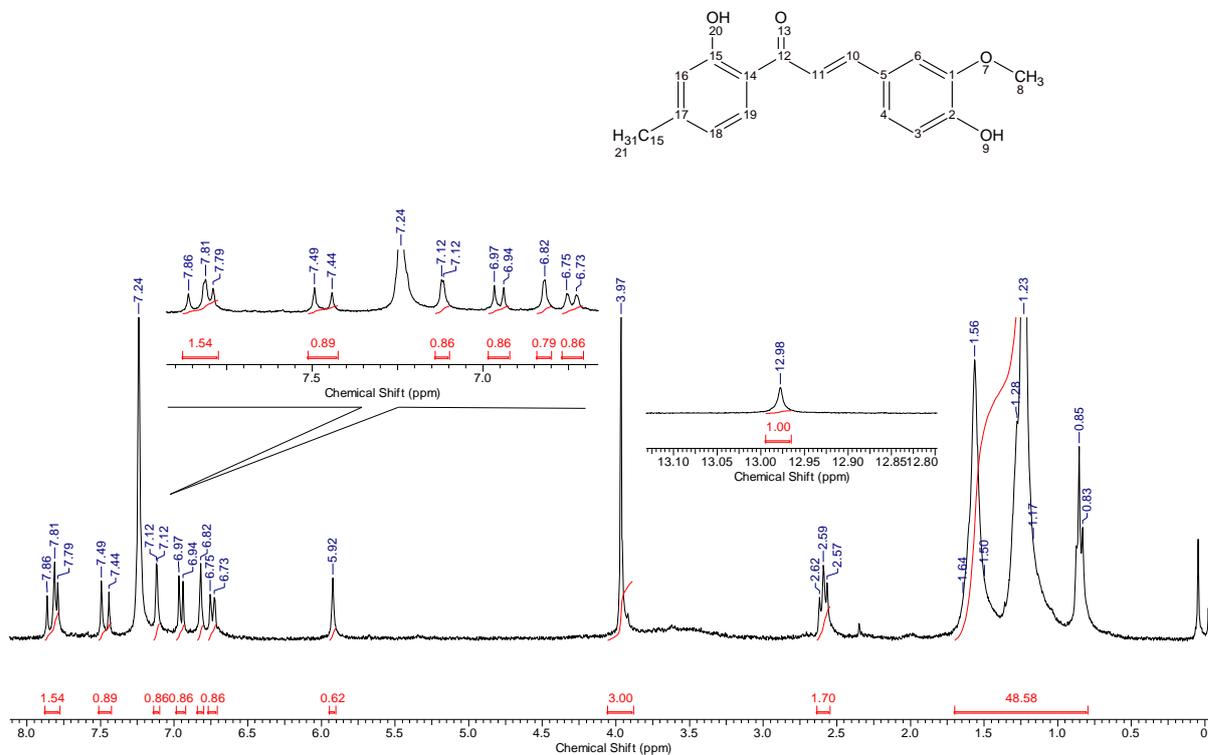
**Espectro 15.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da 4-hidroxi-chalcona(8c)

**Tabela 12.** Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a 4-hidroxi-chalcona

Posição	RMN de $^{13}\text{C}$	RMN de $^1\text{H}$	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	

16 Jan 2016

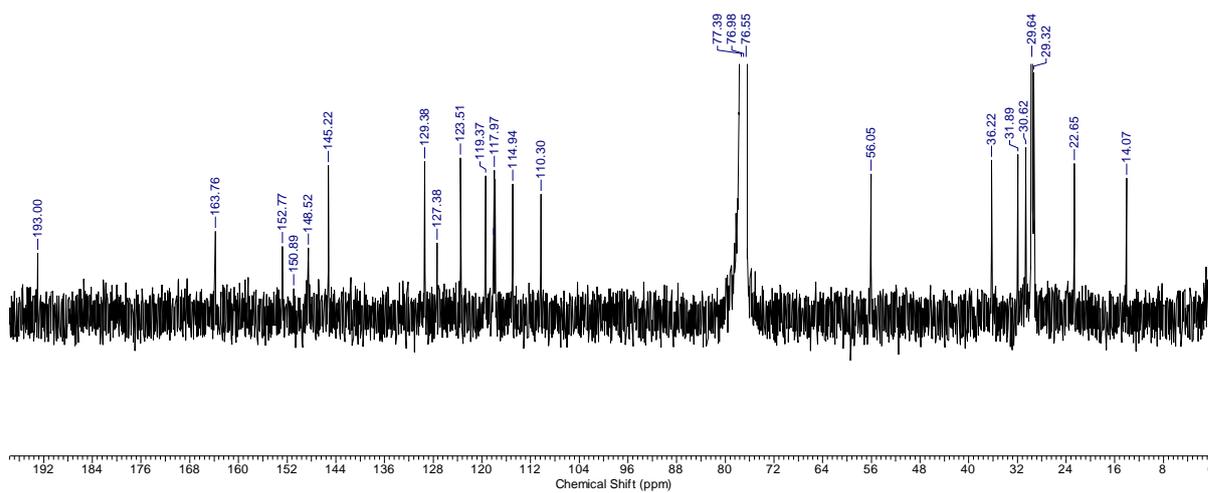
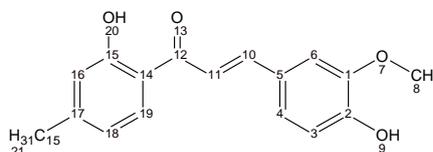
Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H - CDCl3 - LOMCVLY - AB -Lyvia	Date	30 Oct 2015 08:34:54
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\Chalcona Vanilina_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H
Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Pulse Sequence	zg
				Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 16.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da vanilina chalcona(8e)

18 Jan 2016

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	<sup>13</sup> C - CDCl <sub>3</sub> - LOMCVLY - AB - Lyvia	Date	25 Nov 2015 08:05:32
File Name	C:\Users\Lyvia\Desktop\LOMCVLY_003001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	<sup>13</sup> C
Original Points Count	16384	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000	Solvent	CHLOROFORM-D



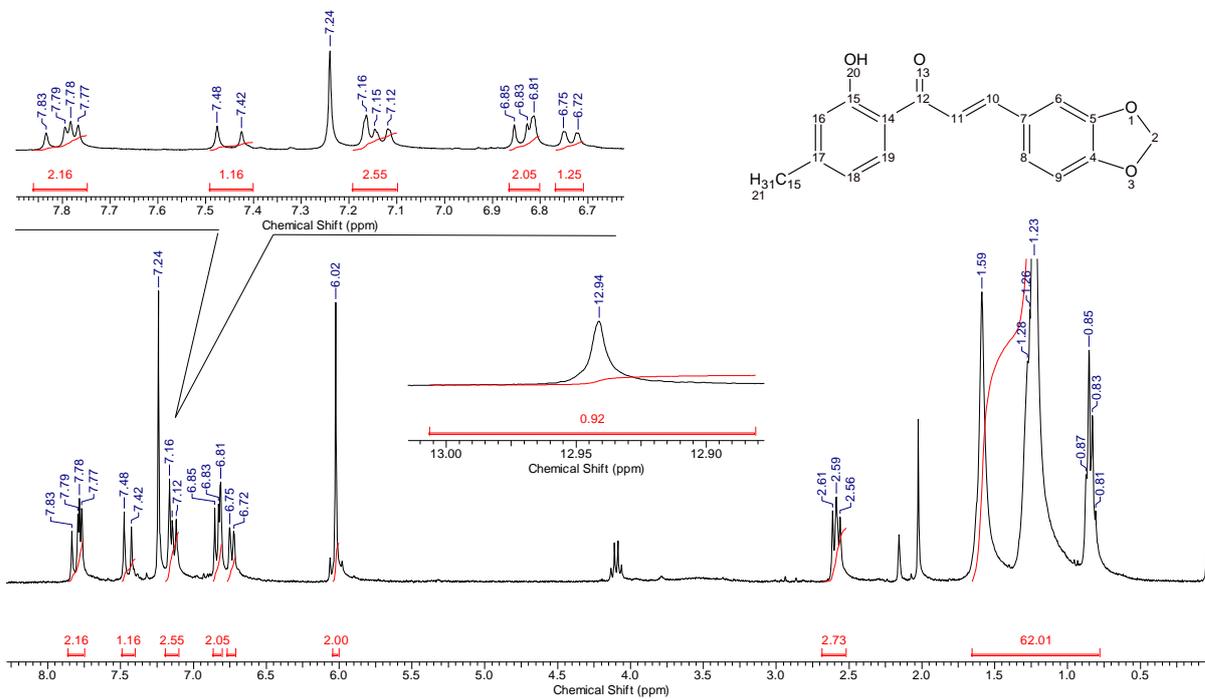
**Espectro 17.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da vanilina chalcona(8e)

**Tabela 13.** Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a vanilina chalcona

Posição	RMN de <sup>13</sup> C	RMN de <sup>1</sup> H	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	

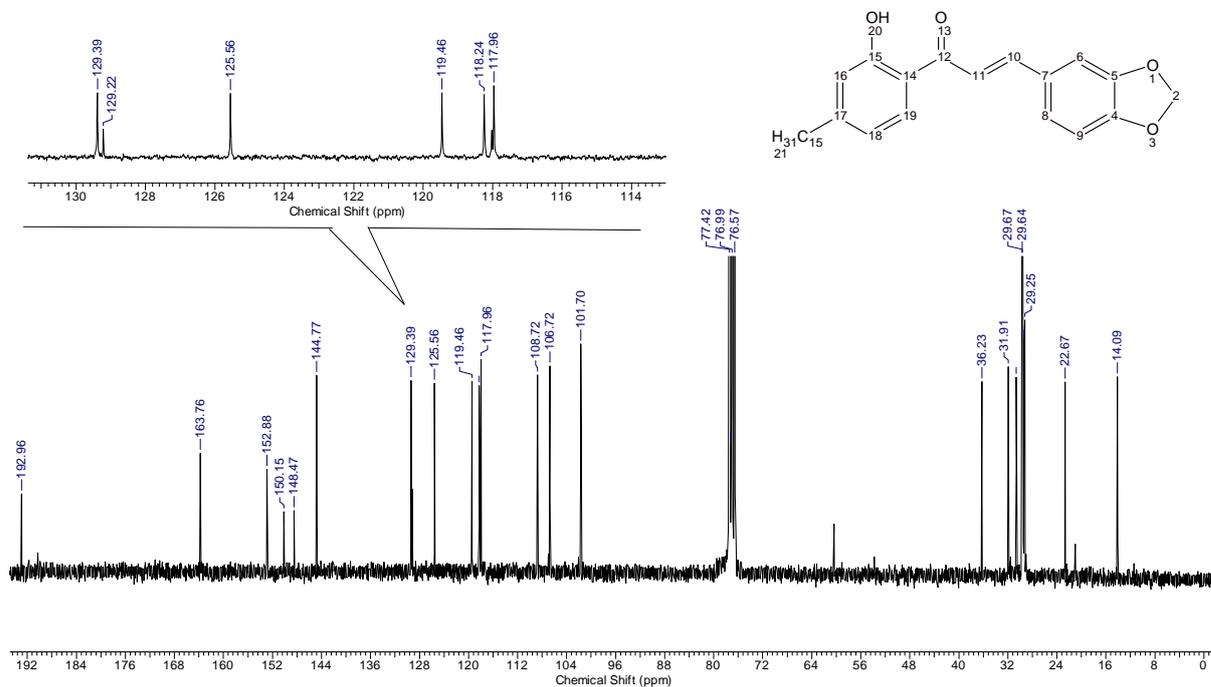
16 Jan 2016

Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	<sup>1</sup> H - CDCl <sub>3</sub> - LOMEPLY - AB - Lyvia	Date	30 Oct 2015 08:55:00
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\Chalcona Piperonal_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	<sup>1</sup> H
Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Pulse Sequence	zg
				Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 18.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da piperonalchalcona(8f)

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	<sup>13</sup> C - CDCl <sub>3</sub> - LOMEPLY - AB -Lyvia	Date	05 Nov 2015 08:45:54
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDSI\Chalcona Piperonal_003001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	<sup>13</sup> C
Number of Transients	31642	Original Points Count	16384	Pulse Sequence	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000

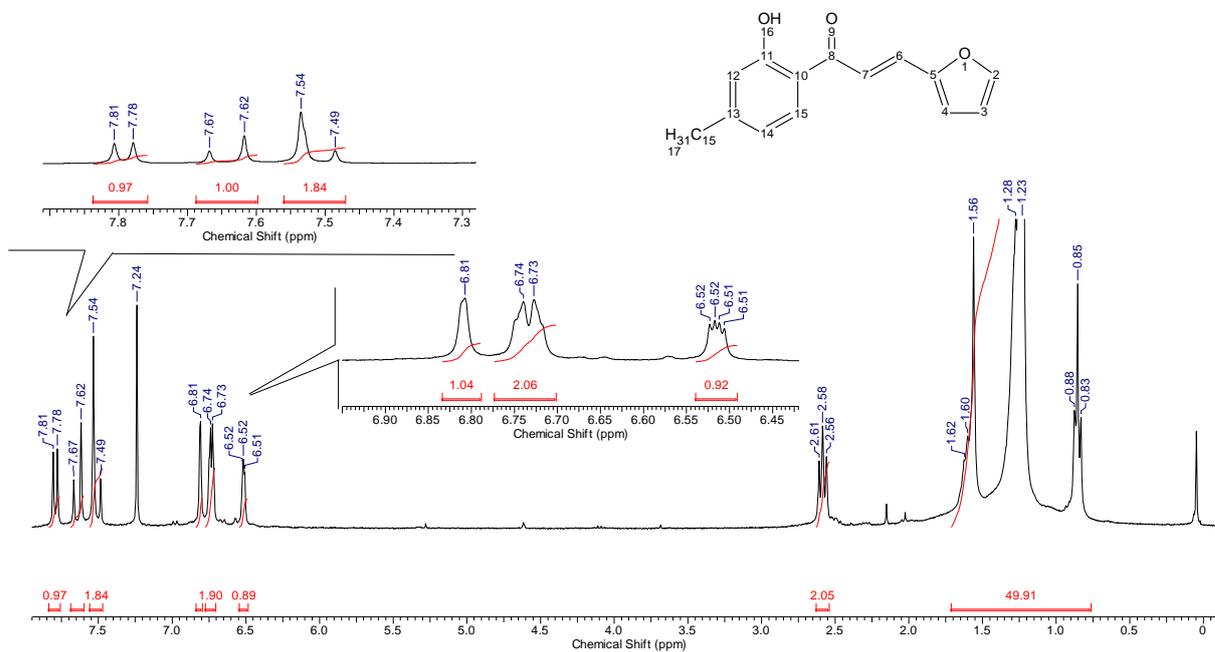


**Espectro 19.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da piperonalchalcona(8f)

**Tabela 14.** Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a piperonalchalcona

Posição	RMN de <sup>13</sup> C	RMN de <sup>1</sup> H	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	

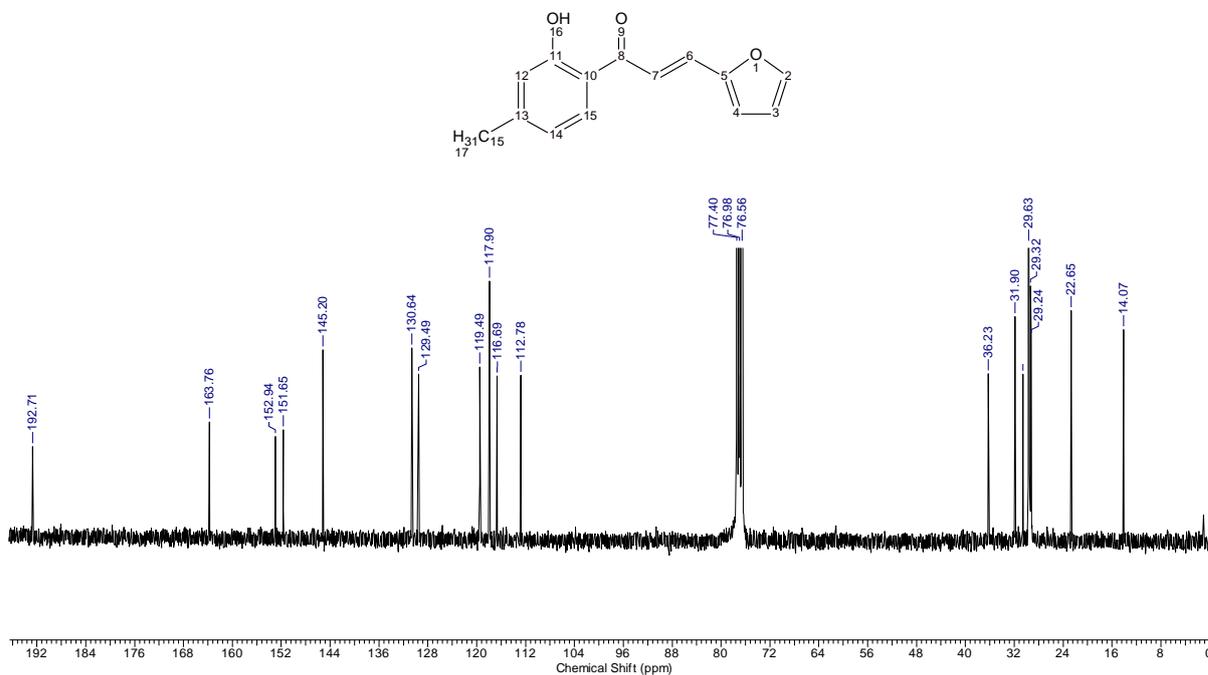
Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H - CDCl3 - LOMCFM1LY - AB -Lyvia	Date	10 Nov 2015 09:52:22
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\Chalcona Furfural_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H
Number of Transients	8	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 20.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da furfuralchalcona.(8g)

16 Jan 2016

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13c- CDCl3 - LOMCFM1LY - AB -Lyvia	Date	02 Dec 2015 08:09:36
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\LOMCFM1LY_003001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Number of Transients	14129	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Pulse Sequence	zgpg30
				Temperature (degree C)	27.000



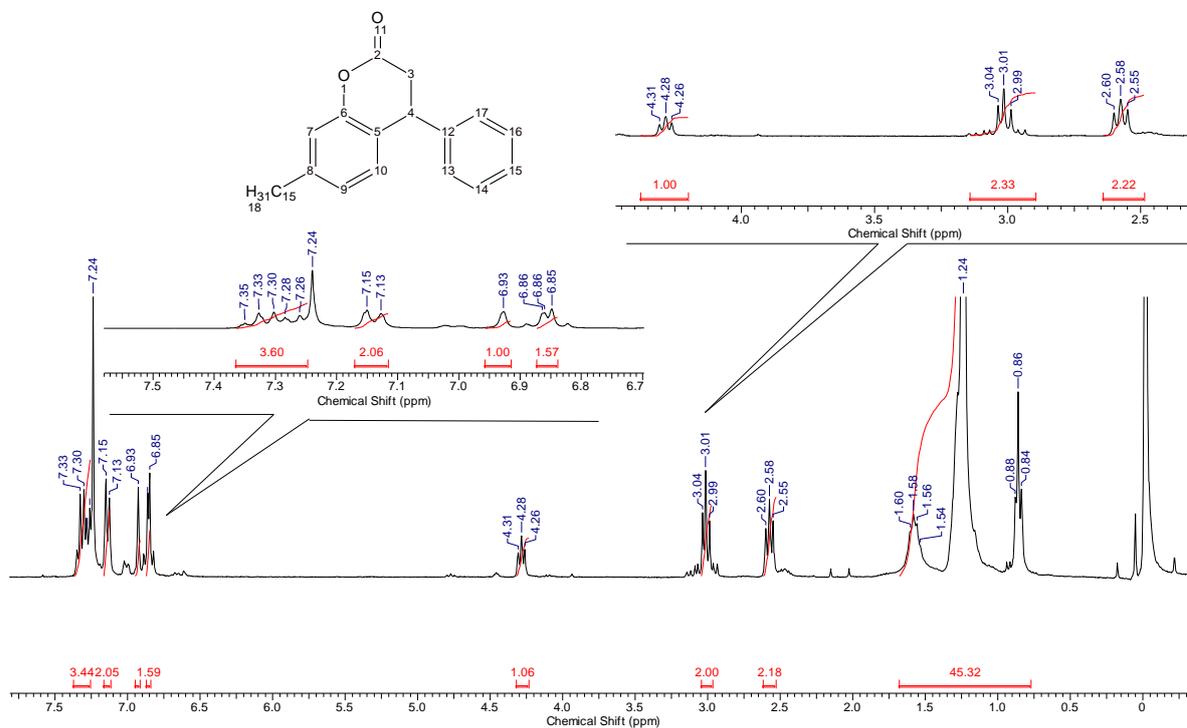
**Espectro 21.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da furfuralchalcona(8g)

**Tabela 15.** Valores de deslocamento químicos, em ppm, para a furfuralchalcona

Posição	RMN de $^{13}\text{C}$	RMN de $^1\text{H}$	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	

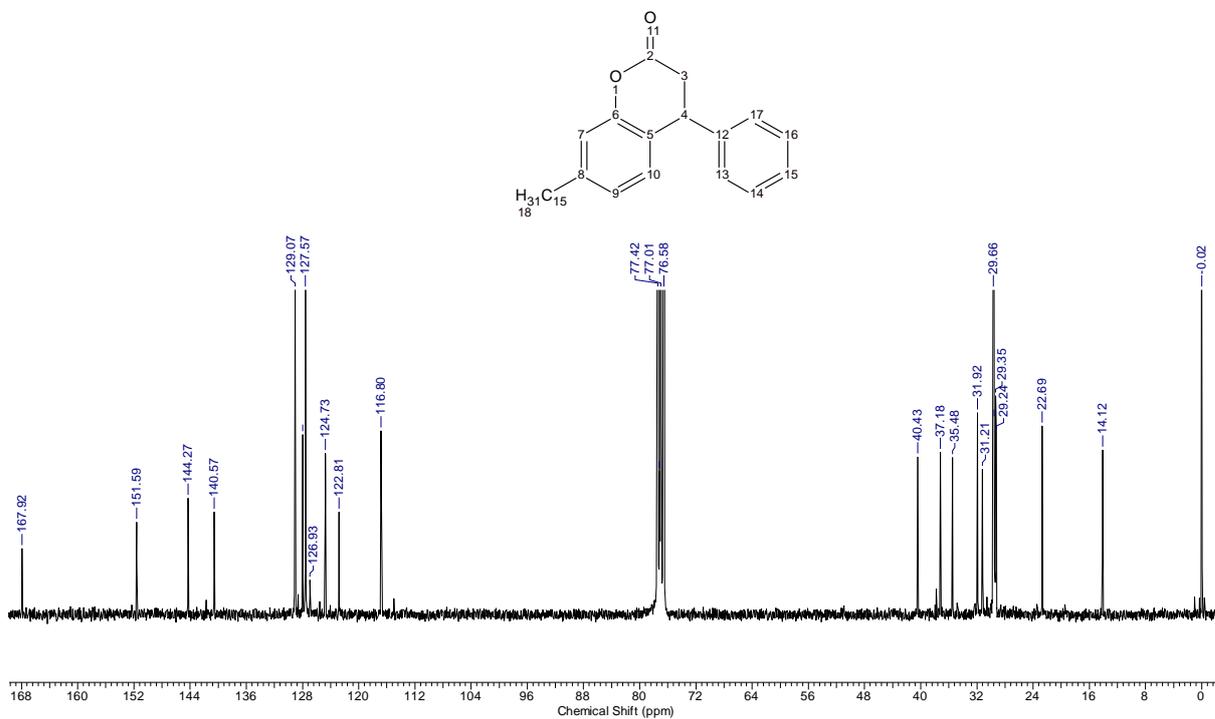
16 Jan 2016

Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H - CDCl <sub>3</sub> - LOMR2RAMA - AB -Lyvia	Date	25 Aug 2015 10:13:26
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\LOMR2RAMA_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H
Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Pulse Sequence	zg
				Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 22.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4-fenil-7-pentadecil-cumarina(11)

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	1H - CDCl3 - LOMR2RAMA - AB -Lyvia	Date	03 Sep 2015 15:20:38
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\LOMR2RAMA_003001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Number of Transients	13284	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Pulse Sequence	zgpg30
				Temperature (degree C)	27.000



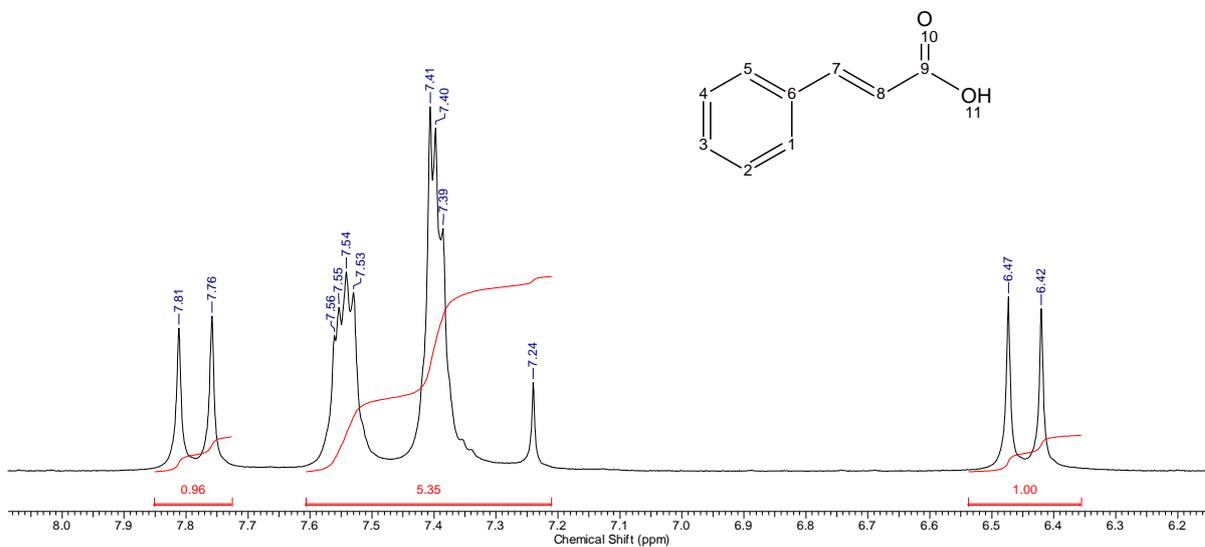
**Espectro 23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da 4-fenil-7-pentadecil-cumarina(11)

**Tabela 16.** Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para a 4-fenil-7-pentadecil- cumarina

Posição	RMN de $^{13}\text{C}$	RMN de $^1\text{H}$	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1	-	-	-
2	167,92	-	-
3	37,18	3,01	tl, 2H
4	40,43	4,28	tl, 1H
5	122,81	-	-
6	151,59	-	-
7	116,80	6,93	sl, 1H
8	144,27	-	-
9	129,93	6.87	dd, 1H, J= 6 Hz e 3 Hz
10	127,99	7,35 – 7,26	
11	-	-	-
12	140,57	-	-
13	130,02	7,35 – 7,26	
14	127,57	7,14	
15	124,73	7,35 – 7,26	
16	127,57	7,35 – 7,26	
17	130,02	7,35 – 7,26	
18	35,48 – 14,12	3,04 – 0,84	

16 Jan 2016

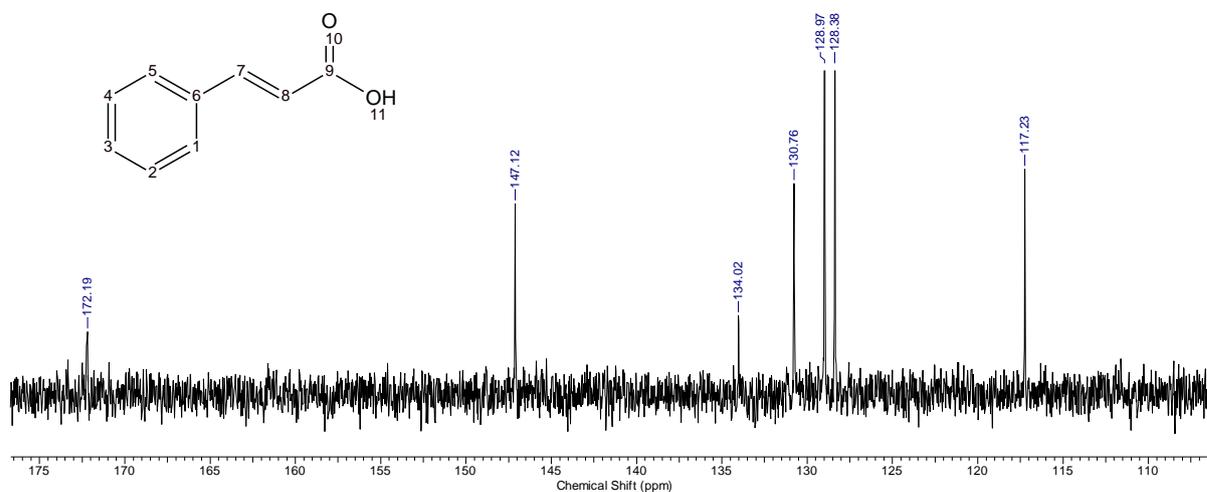
Acquisition Time (sec)	6.8420	Comment	1H - CDCl3 - LOM RO - AB -LYVIA	Date	09 Sep 2015 16:53:06
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\LOM RO_001001r	Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H
Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Pulse Sequence	zg
				Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 24.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da ácido cinâmico(10)

16 Jan 2016

Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13C - CDCl3 - LOM RO - AB - LYVIA	Date	09 Sep 2015 16:59:42
File Name	C:\Users\Lyvia\Documents\FIDS\LOM RO_003001r	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Number of Transients	322	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Pulse Sequence	zgpg30
				Temperature (degree C)	27.000



**Espectro 25.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do ácido cinâmico(10)

**Tabela 17.** Valores de deslocamentos químicos, em ppm, para o ácido cinâmico

Posição	RMN de $^{13}\text{C}$	RMN de $^1\text{H}$	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Exp.	
1 – 5	128,38	7,54	m, 1H
2– 4	128,97	7,40	m, 1H
3	130,76	7,40	m, 1H
6	134,02	-	-
7	147,12	7,78	d, 1H, J = 15 Hz
8	117,23	6,44	d, 1H, J = 15 Hz
9	172,19	-	-
10	-	-	-
11	-	-	-