

SÉRGIO JOSÉ DA SILVA

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE CHALCONAS DO TIPO RETINÓIDE
COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

**Anápolis
2008**

SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE CHALCONAS DO TIPO RETINÓIDE COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA

SÉRGIO JOSÉ DA SILVA

Dissertação apresentada ao corpo docente do Programa de Mestrado em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada por:

Profa. Caridad Noda Pérez, Dra. Sc.

Prof. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino, Dr. Sc.

Profa. Cristiane Assumpção Henriques, Dra. Sc.

ANÁPOLIS, GO – BRASIL

MARÇO 2008

SÉRGIO JOSÉ DA SILVA

Síntese de análogos de chalconas do tipo
retinóide com potencial atividade biológica
[Anápolis] 2008

XIV, 90 p. 29,7 cm (UnUCET/UEG, MSc.,
Ciências Moleculares, 2008)

Dissertação – Universidade Estadual de
Goiás, UnCET

1. Catálise Homogênea

2. Catálise Heterogênea

3. Condensação de Claisen-Schmidt

4. Hidrotalcitas

5. Análogos de chalconas

6. Retinoides

I. UnUCET/UEG II. Título (série)

"Os químicos têm como responsabilidade profissional servir aos interesses públicos, ao bem estar e ao avanço do conhecimento científico, preocupar-se com a saúde e o bem estar de seus colegas, consumidores e comunidade, compreender e antecipar-se às conseqüências de seu trabalho ao meio ambiente, evitar a poluição e de proteger o meio ambiente".

.....

Ao meu filho Paulo Sérgio e

À minha esposa Patrícia

À minha mãe Geralda

Custódia e aos meus irmãos

Dedico esta dissertação

AGRADECIMENTOS

À minha família pela compreensão e pela dedicação dispensada na realização desse trabalho.

À Profa. Dra Caridad Noda Perez, pela orientação a mim prestada, com profissionalismo e dedicação e pela paciência.

À Profa. Cristiane Assumpção Henriques pela colaboração na realização das análises das hidrotalcitas e óxidos mistos usados como catalisadores neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Severo Menezes pela co-orientação, obtenção dos espectros de RMN e pelas valiosas sugestões, as quais foram de grande importância a este trabalho.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Química da UEG, que auxiliaram na realização do trabalho.

Aos meus amigos e colegas de laboratório, pela amizade, convivência e compreensão.

Aos alunos Caroline Gomes e Rodolfo Manfrin por ter me auxiliado na realização dos testes reacionais e pela companhia de horas de laboratório.

Ao amigo e colega de laboratório Vitor pelo companheirismo e incentivos dispensados.

A Valter Henrique Carvalho Silva pelo apoio nas análises por instrumentação, cromatografia gasosa (CG), relatadas nesse trabalho.

SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE CHALCONAS DO TIPO RETINÓIDE COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA

Sérgio José da Silva

Março 2008

Orientadora: Caridad Noda Pérez

O presente relata o estudo da síntese de análogos das chalconas do tipo retinoide via condensação de Claisen-Schmidt entre β -ionona e derivados p-substituídos do benzaldeído usando NaOH ou LiOH.H₂O em solução (catálise homogênea) ou o óxido misto de Mg e Al, OM-13, obtido por calcinação de uma amostra de hidrotalcita, MgAl-13 (catálise heterogênea) como catalisadores. A amostra de hidrotalcita e o óxido misto de Mg e Al foram submetidas a caracterização físico-química. Os melhores resultados de síntese foram obtidos para o composto (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (3a), obtido pela reação entre a β -ionona e o benzaldeído catalisada por NaOH a 333 K por 2 h ou LiOH.H₂O a temperatura ambiente por 1 h com rendimentos médios de 38,0% e 57,9%, respectivamente. Para a reação entre β -ionona e p-nitrobenzaldeído catalisada por NaOH a temperatura ambiente durante 1:30 horas, o composto (1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (3b) foi obtido com rendimento de 53,0%, e para a reação entre β -ionona e p-metoxibenzaldeído catalisada por NaOH a 333 K durante 2 h foi obtido o composto (1E,4E)-1-(4-metoxifenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-one (3c), mas não foi calculado o rendimento. O uso do óxido misto, OM-13, como catalisador para a reação de condensação de Claisen-Schmidt levou a conversões muito baixas nas condições de reação empregadas. Os produtos (3a) e (3b) foram purificados por recristalização em metanol ou etanol e caracterizados por espectrometrias no infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C (RMN) e o composto (3b) foi analisado por espectrometria de massa (EM). As análises de IV, ¹H e ¹³C RMN e espectrometria de massas permitiram concluir que foram obtidos os compostos esperados.

Abstract of dissertation presented to Molecular Science Master Program as a partial fulfillment of the requirements for the title of Master in Molecular Science

SYNTHESIS OF "RETINOID-LIKE CHALCONES" SIMILAR WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY

Sérgio José da Silva

March 2008

Advisor: Caridad Noda Pérez

In the present work was related the study of the retinoid-like chalcones similar synthesis by the Claisen-Schmidt condensation between β -ionone and a benzaldehyde p-substitute derivative using NaOH or LiOH.H₂O in solution (homogeneous catalysis) or the Mg and Al mixed oxide, OM-13 obtained from calcined hydrotalcite sample, MgAl-13 (heterogeneous catalysis) as catalysts in methanol or ethanol. The hydrotalcite and mixed oxide samples were submitted to physic-chemical characterization. The best results were obtained for (1E,4E)-1-phenyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)penta-1,4-dien-3-one (3a) obtained by the reaction between β -ionone and benzaldehyde catalyzed by NaOH at 333 K for 2 hours or LiOH.H₂O at room temperature for one hour with medium yields of 38,0% and 57,9% respectively. The compost (1E,4E)-1-(4-nitrophenyl)-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)penta-1,4-dien-3-one (3b) obtained between β -ionone and p-nitrobenzaldehyde catalyzed by NaOH at room temperature for 1:30 hour yielded 53,0%, and (1E,4E)-1-(4-methoxyphenyl)-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)penta-1,4-dien-3-one (3c) was synthesized between β -ionone and p-methoxybenzaldehyde catalyzed by NaOH for 2 hours at 333 K. The use of mixed oxide, MO-13, as catalyst for the Claisen Schmidt reaction led a low conversions in the reaction conditions employed. The reaction products were analyzed by gaseous chromatography (GC). The products (3a) and (3b) were purified by recrystallization in methanol or ethanol and characterized by spectrometry's in the infrared (IR) and of nuclear magnetic resonance of ¹H and ¹³C (NMR) and the product (3b) was analyzed by mass spectrometry. The IV, ¹H and ¹³C NMR and mass spectrometric analysis allow concluding that was obtained the expected compounds.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 Síntese Orgânica.....	3
2.1.1 A Síntese Limpa.....	7
2.1.2 Reações Orgânicas em Meio Aquoso.....	9
2.1.3 Condensação de Claisen-Schmidt.....	11
2.2 Chalconas, Análogos e Retinoides.....	14
2.2.1 Atividade Biológica das Chalconas e Análogos e dos Retinóides.....	30
2.3 Hidrotalcitas.....	33
2.3.1 Síntese de Hidrotalcitas.....	37
2.3.2 Calcinação de hidrotalcitas	38
3. MATERIAIS E MÉTODOS	40
3.1 Reagentes.....	40
3.2 Hidrotalcita	41
3.2.1 Síntese da hidrotalcita.....	41
3.2.2. Caracterização Físico-química da Amostra de Hidrotalcita.....	42
3.2.2.1 Análise química.....	42
3.2.2.2 Análises por difração de Raios-X.....	42
3.2.2.3 Análise termo-gravimétrico termo-diferencial (ATG-ATD).....	43
3.2.2.4 Decomposição térmica.....	43
3.2.3. Análise do óxido misto de Mg e Al.....	43
3.2.3.1 Análise textural.....	43
3.3 Síntese de Análogos de Chalconas ‘tipo-retinóide’	44
3.4. Caracterização físico-química dos produtos da reação.....	47
3.4.1. Análises por Cromatografia em fase Gasosa.....	47
3.4.2. Determinação do ponto de fusão.....	47
3.4.3. Análise por Infravermelho.....	48
3.4.4. Análise por ¹ H RMN e ¹³ C RMN.....	48

3.4.5. Análises por Introdução Direta em Espectrometria das Massas	49
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
4.1. Análise Físico-Química da Amostra de Hidrotalcita	50
4.1.1. Análise Química	50
4.1.2. Análise por Difração de Raios X	50
4.1.3 Análise Termo-Gravimétrico e Termo-Diferencial	52
4.2. Análise do óxido misto de Mg e Al	54
4.2.1. Análise Textural	54
4.3. Testes Reacionais	55
4.3.1 Catálise homogênea	55
4.3.2. Catálise heterogênea	61
4.4. Análises Físico-químicas dos Produtos das Reações	63
4.4.1. Análises por Espectroscopia no Infravermelho	63
4.4.2. Análises por ^1H RMN e ^{13}C RMN	65
4.4.3. Análises por espectrometria de massas	78
4.5. Determinação do ponto de fusão dos compostos sintetizados	82
CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Esquema da reação de Claisen-Schmidt entre a α -ionona e aldeídos aromáticos p-substituídos.....	2
Figura 2.1: Exemplos de reações ideais em termos de economia de átomos; (4a) e (4b) adição total dos átomos dos reagentes ao produto de reação desejado e (4c) adição máxima dos átomos ao produto de reação.....	4
Figura 2.2: Esquema para elaboração de coleção combinatória. O número de compostos da coleção pode ser obtido pelo produto $nA \times nB$	5
Figura 2.3: Esquema da síntese de coleção combinatória de chalconas 1 – 40	6
Figura 2.4: Síntese de dimetilcarbonato. Síntese com uso de fosgênio e substituição do fosgênio por monóxido de carbono.....	9
Figura 2.5: Esquema de formação de carbocátions por adição de cátions a espécies neutras. (a) protonação de ligações instauradas, no exemplo hidratação de alquenos catalisada por ácido e (b) protonação da carbonila – pode ocorrer no oxigênio e no carbono-oxigênio da dupla ligação.....	10
Figura 2.6: Rearranjo de Claisen do corismato a pefenato.....	11
Figura 2.7: Condensação de um derivado de aldeído aromático com uma cetona em presença de solução aquosa básica.....	12
Figura 2.8: Esquema do mecanismo de uma condensação	14
Figura 2.9: Reação de condensação de Claisen-Schmidt para formação de chalconas	15
Figura 2.10: Esquema do núcleo fundamental de uma chalcona.....	15
Figura 2.11: Uma principal rota biossintética de flavonóides em uma planta. Em destaque o núcleo de chalcona.....	18
Figura 2.12: (18) Chalcona e (19) flavanona, estruturas dos flavonóides isolados do extrato de ‘E. abyssinica’ com atividade anti-plasmodial.....	19
Figura 2.13: Estrutura química da licochalcona A.....	21
Figura 2.14: Síntese de enamionas e chalconas tipo retinóide.....	22
Figura 2.15: Séries a: dupla ligação entre C ₅ e C ₆ ; série b: dupla ligação ente C ₄ e C ₅	23
Figura 2.16: Mecanismo da condensação aldólica entre citral e acetona e de ciclização da pseudoinona em meio ácido a α ou β -ionona.....	25

Figura 2.17: Estruturas moleculares de retinóides	26
Figura 2.18: Estruturas de unidades de retinóides cíclicos.....	28
Figura 2.19: Estruturas de derivados de iononas: metil- α -ionona, iso-metil- α -ionona, metil- β -ionona, dihidro- α -ionona, alil- α -ionona e diidro- β -ionona	30
Figura 2.20: Estrutura das triidroxichalconas	31
Figura 2.21: Esquema da estrutura lamelar da hidrotalcita. Em destaque os ânions e a água interlamelar	34
Figura 2.22: Esquema da decomposição térmica de um HDL	39
Figura 3.1: Esquema da reação da série dos três análogos de chalconas ‘tipo-retinóide’	46
Figura 4.1: Difratoograma de raio X da amostra de hidrotalcita MgAl-13	51
Figura 4.2: Resultado da análise termo-diferencial da amostra MgAl-13	52
Figura 4.3: Esquema da reação de Caisen-Schmidt catalisada por uma base forte (LiOH.H ₂ O	58
Figura 4.4: Cromatograma do (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (3a) produto de síntese em meio homogêneo.....	59
Figura 4.5: Cromatograma do (1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (3b) produto de síntese em meio homogêneo.....	59
Figura 4.6: Cromatograma do (1E,4E)-1-(4-metoxifenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (3b) produto de síntese em meio homogêneo.....	60
Figura 4.7: Cromatograma do (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (3a) produto de síntese em meio heterogêneo.....	62
Figura 4.8: Espectro de absorção na região do IV para o composto (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (3a).....	64
Figura 4.9: Espectro de absorção na região do IV para o composto(1E,4E)-1-(4-nitroenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (3b).....	65
Figura 4.10: Espectro de RMN de ¹ H de (3b) em CDCl ₃ a 400 MHz.....	69
Figura 4.11: Espectro de RMN de ¹³ C de (3b) em CDCl ₃ a 400 MHz.....	70
Figura 4.12.: Espectro de RMN de COSY, de 3b, CDCl ₃ a 400 MHz: (a) sinais ¹ H na região 1,0-8,4 ppm e (b) na região 1,0-2,2 ppm.....	72

Figura 4.13: Experimento de RMN, HSQC de (3b), em CDCl ₃ a 100 MHz.....	73
Figura 4.14: Experimento de RMN, HMBC de (3b), em CDCl ₃ a 100 MHz.....	75
Figura 4.15: Correlação do HMBC para (3b).....	76
Figura 4.16: Espectro de RMN de ¹ H de (3a) em CDCl ₃ a 300 MHz.....	76
Figura 4.17: Espectro de RMN de ¹³ C de (3a) em CDCl ₃ a 75 MHz.....	77
Figura 4.18: Cromatograma e Espectro de massa (CGEM) do composto (3b).....	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1: Setores industriais e razão de subprodutos gerados por produto obtido...	8
Tabela 4.1: Parâmetros cristalográficos das amostras de hidrotalcita na forma carbonato.....	51
Tabela 4.2: Análise termogravimétrica das amostras de hidrotalcita.....	53
Tabela 4.3: Análise Textural da hidrotalcita sintetizada.....	54
Tabela 4.4: Dados da Condensação de Claisen-Schmidt de (1b) com (2a) para formar 3a).....	55
Tabela 4.5: Dados da Condensação de Claisen-Schmidt de (1b) com (2b) para formar (3b)	56
Tabela 4.6: Dados de RMN, ^{13}C [(400 MHz, CDCl_3 de (3a)] e [(300 MHz, CDCl_3 de (3b)]......	67
Tabela 4.7: Dados de RMN, ^1H [400 MHz, CDCl_3 de (3b)] e [300 MHz, em CDCl_3 de (3b)]......	68
Tabela 4.8: Relação de íons da fragmentação do composto (3b), devido ao ataque de elétrons com alta energia.....	78

1. INTRODUÇÃO

A obtenção de novas substâncias, particularmente, aquelas que poderiam apresentar atividade biológica, tem grande interesse econômico e social. Tais substâncias são oriundas de produtos naturais ou da síntese de substâncias inéditas com atividades terapêuticas que posteriormente poderiam vir a se tornar um novo fármaco. Para tanto se torna necessário o conhecimento da relação entre a estrutura química e atividade biológica, visando à maximização dessa atividade e diminuir os possíveis efeitos colaterais.

No desenvolvimento de novos materiais é importante o planejamento dos métodos de síntese, do tipo de substância a ser sintetizada, do estudo de suas propriedades físico-químicas, das técnicas utilizadas nos ensaios para a avaliação de atividade biológica. No caso dos materiais medicamentosos, a viabilidade do processo quanto ao rendimento e aplicabilidade e uso de novos métodos e técnicas que tornariam o processo ecologicamente correto.

Considerando que a literatura reporta que várias chalconas e compostos com estrutura análoga têm aplicação na síntese de fármacos e ou intermediários destes, com potencial atividade biológica, e as desvantagens das sínteses destes compostos pela via convencional, o estudo de novas rotas de obtenção de este tipo de compostos apresenta grande relevância no preparo de fármacos estratégicos.

No presente trabalho foi realizada a comparação dos processos de síntese convencional, via catálise homogênea usando hidróxidos alcalinos como catalisadores, com o que faz uso de catalisadores sólidos básicos, via catálise heterogênea. Como catalisador sólido básico foi usado um óxido misto de Mg e Al obtido pela decomposição térmica de uma amostra de

hidrotalcita. A caracterização físico-química da hidrotalcita e do óxido misto também foram objetivos do estudo, assim como a caracterização dos produtos de cada reação.

Os produtos de reação foram obtidos, isolados e purificados por recristalização e analisados por cromatografia gasosa. A identificação química dos compostos sintetizados foi feita pela análise de espectros de absorção na região do infravermelho e deslocamento químico observado nos espectros de ^{13}C RMN e ^1H RMN.

O presente trabalho teve como objetivo principal a síntese de análogos de chalconas do tipo retinóide com potencial atividade biológica, pela reação de condensação Claisen-Schmidt entre a β -ionona (**1b**) e um aldeído aromático *p*-substituído (benzaldeído (**2a**), *p*-nitro-benzaldeído (**2b**) e *p*-metoxi-benzaldeído (**2c**) como apresentado na Figura 1.1). Dentre os objetivos também estava aperfeiçoar e/ou desenvolver novos métodos na formação dos produtos de interesse através da seleção do catalisador mais adequado e do ajuste das condições experimentais. Outro objetivo foi a preparação e caracterização de uma amostra de hidrotalcita, que por calcinação forneceu o catalisador sólido básico empregado, o óxido misto de Al e Mg assim como a comparação dos resultados obtidos usando catálise homogênea com o que faz uso de catalisadores sólidos básicos (catálise heterogênea) na síntese dos análogos de chalconas tipo retinóide.

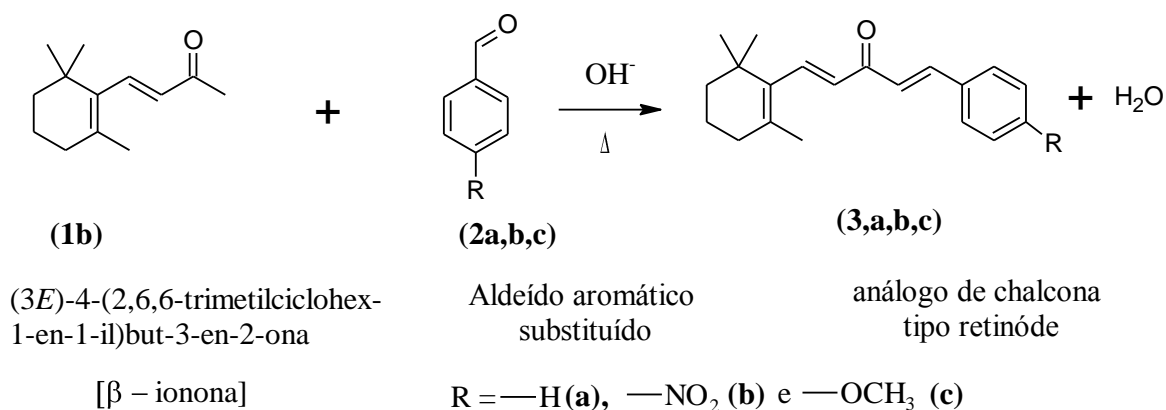


Figura 1.1: Esquema da reação de Claisen-Schmidt entre a β -ionona e aldeídos aromáticos *p*-substituídos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Síntese Orgânica

A síntese orgânica é o processo de construção e/ou modificação molecular com a finalidade de preparação de uma substância orgânica em forma pura e da maneira mais eficiente e conveniente possível a partir de substâncias de partida disponíveis.

Uma das condições necessárias para o desenvolvimento de processos para a obtenção de uma grande variedade de substâncias com alto valor é o domínio das técnicas de síntese orgânica. Pode-se obter, por exemplo, substâncias novas para uso em testes farmacológicos, detergentes, fragrâncias, resinas, plásticos, agroquímicos, etc.

O aperfeiçoamento e inovação dos métodos de síntese são obrigações cruciais dos químicos levando em considerações razões econômicas e ambientais. A maximização da eficiência e minimização dos custos são desafios da química de síntese moderna [1].

Além do rendimento e da seletividade outro fator pode ser associado à eficiência sintética é a “economia de átomos”. A maximização da incorporação dos átomos dos reagentes aos produtos pode ser bem caracterizada em reações de adição e ciclo adição [1].

Porém, quando em uma reação do tipo $A + B \rightarrow C + D$ onde C é o produto de interesse, o composto D deve ter o menor número de átomos possível. A Figura 2.1 ilustra exemplos de sínteses com a adição total dos átomos dos reagentes (4a e 4b) e adição máxima dos reagentes aos produtos de interesses quando em uma conversão de 100% (4c).

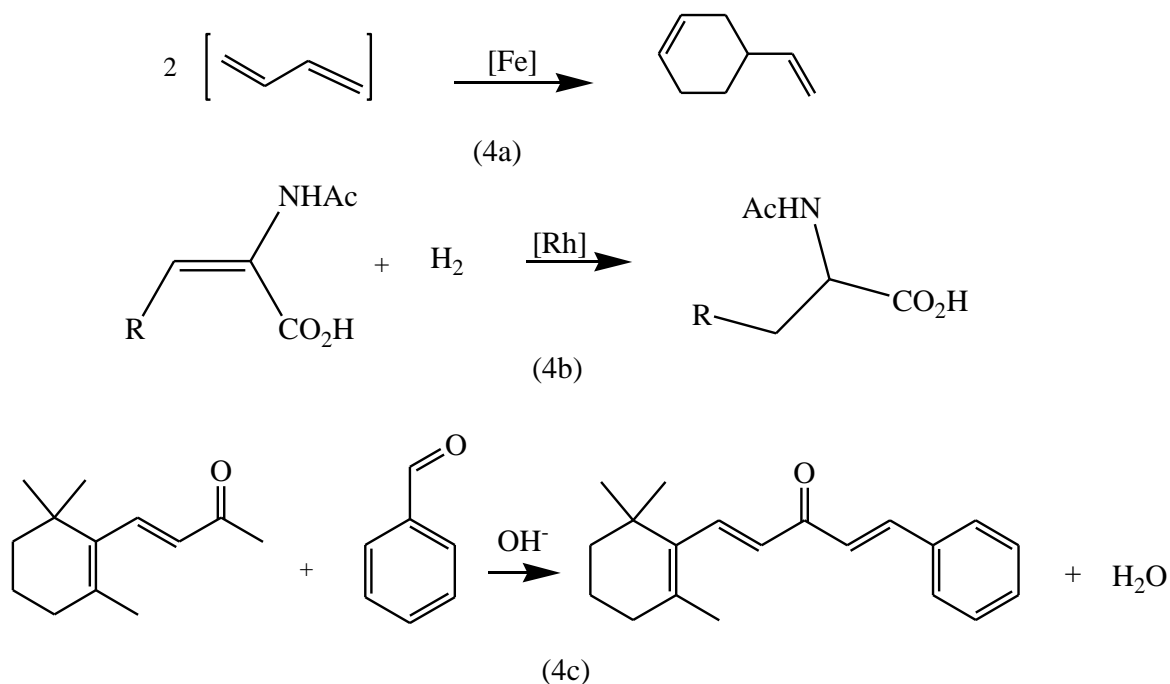


Figura 2.1: Exemplos de reações ideais em termos de economia de átomos; (4a) e (4b) adição total dos átomos dos reagentes ao produto de reação desejado e (4c) adição máxima dos átomos ao produto de reação [1].

Com o avanço da Biologia Molecular, novos alvos macromoleculares possíveis de intervenção terapêutica foram mostrados, o que proporcionou a identificação de muitos processos biológicos que permitiram a incorporação ao desenvolvimento de fármacos de inúmeras transformações. O desenvolvimento de dispositivos automatizados para a realização de ensaios biológicos possibilitou também a avaliação de uma grande quantidade de substâncias com potencial atividade biológica [1,2].

A síntese e caracterização de novos materiais, pelos processos convencionais, é em geral cara e demorada e por esses processos se obtém um composto por vez. A natureza utiliza dos processos combinatórios para sintetizar e testar de acordo com as propriedades desejadas, uma coleção de compostos a partir de um conjunto de moléculas precursoras. Processos semelhantes têm sido utilizados pelos químicos para se obter coleções de substâncias. Estas

substâncias poderiam então ser testadas pela sua afinidade e seletividade como novos fármacos ou na química fina. A “química combinatória” utiliza de técnicas para a obtenção de um grande número de compostos ou misturas, a partir de um conjunto de moléculas precursoras que são combinadas de diferentes maneiras e os componentes desta coleção (biblioteca combinatória) são avaliados com relação às propriedades de interesse [2,3,4].

A obtenção das coleções por química combinatória para síntese em fase sólida, ou seja, com formação de precipitado, apresenta como maior vantagem, a simplicidade para purificação dos produtos. Em muitos casos, a filtração seguida de sucessivas lavagens com solventes são suficientes para se atingir a pureza necessária dos produtos. Porém, a preparação de coleções combinatórias em solução tem a vantagem de empregar as mesmas condições de reação usadas na síntese orgânica convencional. Neste caso, tem como vantagem o uso de relações equimolares, sem excesso de reagentes, e a principal desvantagem da preparação dessas coleções em solução é poder atingir um alto grau de pureza, para avaliação farmacológica devido à complexidade de purificação dos produtos. Na Figura 2.2 se apresenta um esquema da elaboração de coleção combinatória [2,3].

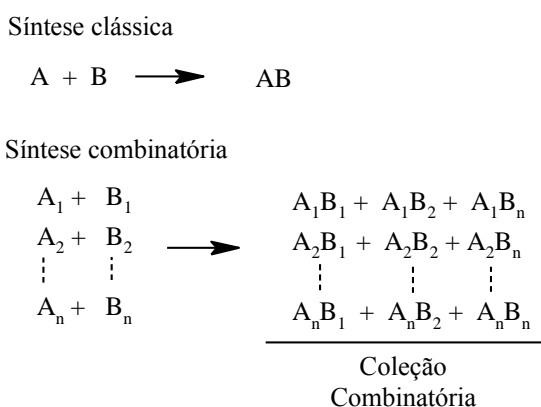


Figura 2.2: Esquema para elaboração de coleção combinatória. O número de compostos da coleção pode ser obtido pelo produto $nA \times nB$.

As chalconas pertencem a um importante grupo de combinações naturais que apresentam uma grande variedade de atividade biológica: antibacteriana, antifúngica, antiinflamatória,

dentre outras. Nowakowska *et. al.* sintetizaram e investigaram uma série de 40 chalconas substituídas tendo como compostos de partidas: (E)-3-(4-mercaptofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**5**) – para as chalconas substituídas de 1 a 20 e (E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**6**) – para as chalconas substituídas de 21 a 40. A reação de síntese foi efetuada na presença de TEA (triethylamina)/DMF (dimetilformamida), como mostrado na Figura 2.3.

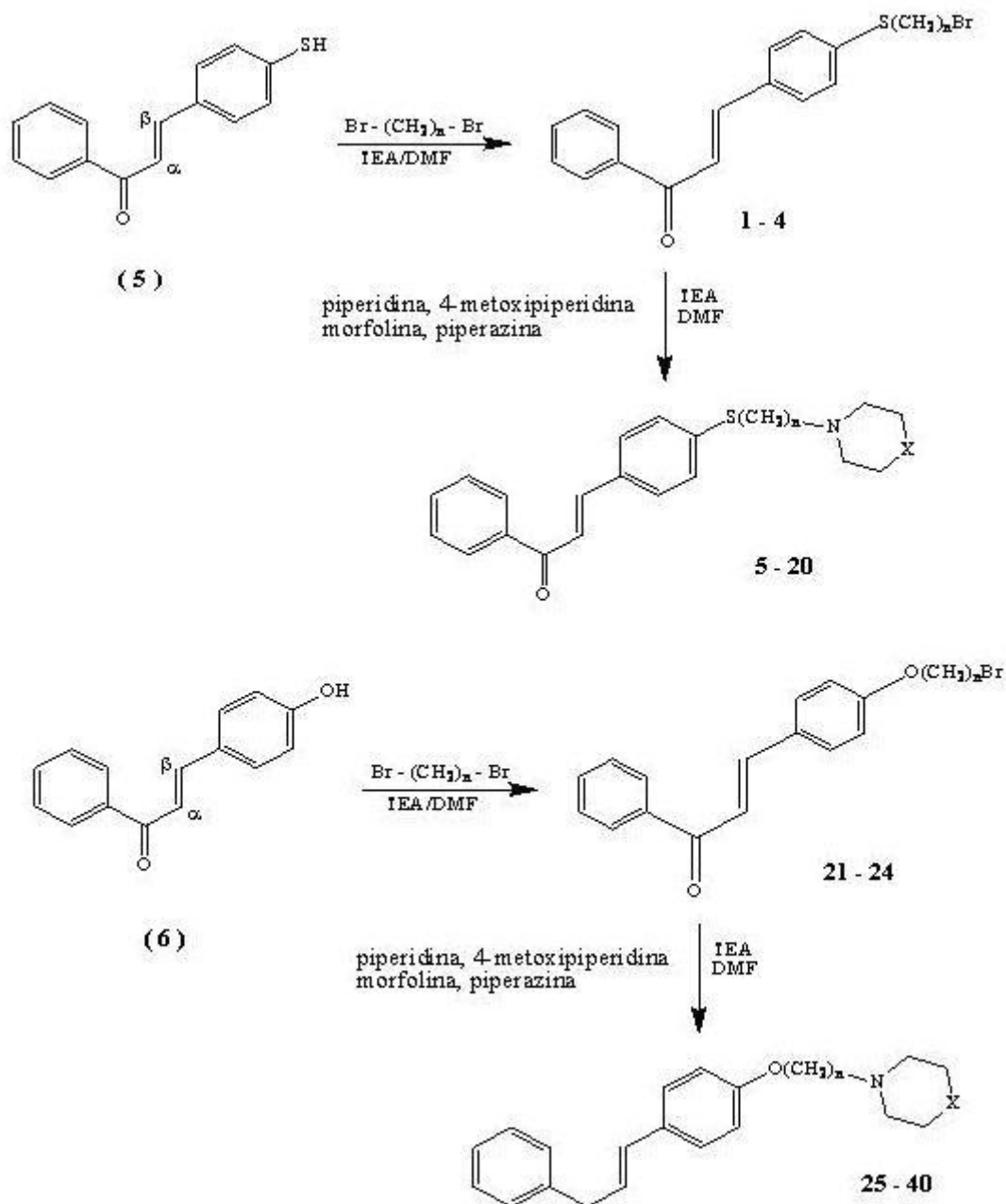


Figura 2.3: Esquema da síntese de coleção combinatória de chalconas 1 – 40 [5].

As chalconas obtidas foram caracterizadas por espectrometria de massas (CGMS), ^1H RMN, ^{13}C RMN e IV e sua atividade antibacteriana e antifúngica foi testada *in vitro*. Muitas das chalconas da coleção exibiram boas propriedades e potencial atividade biológica [5].

2.1.1 A Síntese Limpa

Os conceitos de “síntese limpa”, “química verde” e “economia de átomos” estão relacionados ao conceito de síntese ecologicamente correta. Para tanto se deve evitar e/ou minimizar a geração de resíduos, fazer a reciclagem e/ou a reutilização desses resíduos e por fim dar um tratamento químico, físico, biológico e até mesmo incineração ao descartar esses resíduos. Atualmente, os químicos têm procurado adotar uma postura de redução, prevenção, reutilização ou eliminação dos resíduos de processos químicos. Para se adequar a essa filosofia em pró da diminuição da poluição, a eficiência de um processo de síntese química deve se caracterizar por: possuir alta seletividade, pouco tempo de síntese, alto rendimento e pureza do produto desejado, minimizar os descartes em solução aquosa, maximizar a conversão, usar água como solvente sempre que possível, não agredir o meio ambiente e ser sempre que possível catalítico [1, 6, 7].

O conceito “química verde” não está associado somente à química vegetal. Associa-se ao conceito um conjunto de princípios e metodologias sintéticas para reduzir e/ou eliminar a geração e/ou o uso de substâncias poluentes (substâncias perigosas) no planejamento, obtenção e aplicação dos produtos químicos [7].

A síntese de moléculas complicadas biologicamente ativas na indústria farmacêutica e agro-química, geralmente, envolve diversas etapas com rendimentos relativamente baixos e com grande geração de rejeitos e subprodutos. Uma questão importante para avaliar a poluição ambiental gerada por um processo é a razão da quantidade em Kg de subprodutos

(orgânicos e inorgânicos) por Kg de produto. A Tabela 2.1, mostra essa razão de alguns setores da indústria química [1,6,7].

Tabela 2.1: Setores industriais e razão de subprodutos gerados por produto obtido [6].

Indústria	Produção anual (toneladas)	Fator E (Kg-subpro/Kg-prod)
Refinamento de Petróleo	$10^6 - 10^8$	~0,1
Indústria Química de Base (Bulk Chemicals)	$10^4 - 10^6$	<1 - 5
Química Fina	$10^2 - 10^4$	5 - 50
Farmacêutica	$10^6 - 10^8$	25 - 100 +

A substituição de reagentes ou o emprego de catalisadores, a incorporação de todos os materiais de partida no produto final e até mesmo mudar a substância química produzida por outra que tenha a mesma finalidade, quando possível, são incorporados à prática de síntese limpa. Um exemplo importante desta idéia é a substituição do fosgênio ($COCl_2$) (7), um gás extremamente tóxico e corrosivo, na síntese do dimetilcarbonato (DMC) (8), por outros compostos menos agressivos, sendo que o fosgênio é usado em diversas sínteses como na produção de carbamatos, carbonatos orgânicos e polímeros. Este intermediário se prepara pela reação de monóxido de carbono (CO) (9) com cloro. Um novo processo industrial para a produção de dimetilcarbonato (DMC) foi desenvolvido pela companhia italiana Enichem, onde o fosgênio foi substituído pelo monóxido de carbono (CO) (9). O DMC tem sido utilizado como uma alternativa mais amena para o meio ambiente em processos de metilação, carbonilação e carboximetilação que outros agentes tradicionalmente usados para este fim. A Figura 2.4 ilustra a substituição de reagentes para a obtenção do mesmo produto de reação.

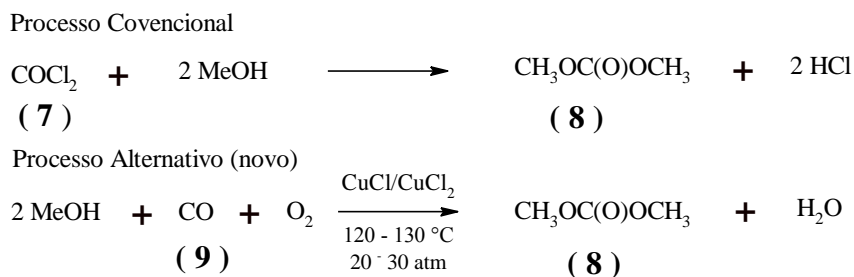


Figura 2.4: Síntese de dimetilcarbonato. Síntese com uso de fosgênio e substituição do fosgênio por monóxido de carbono [6].

Em conclusão, a reação ideal seria aquela onde toda a massa dos reagentes fosse incorporada no produto. A vantagem desta reação seria menor geração de resíduos e uma utilização mais efetiva de matérias-primas.

2.1.2 Reações Orgânicas em Meio Aquoso

O uso da água como solvente para as reações orgânicas traz inúmeras vantagens à luz da síntese ecologicamente correta. Além de ser um solvente barato e normalmente disponível, não é tóxico e não polui o meio ambiente e em termos, a água é solvente das reações orgânicas que ocorrem na natureza em grande número e com grande eficiência [6].

Nos estudos de reações orgânicas era muito comum descartar a utilização da água como solvente por diversas razões, entre elas, a insolubilidade dos reagentes, a incompatibilidade dos intermediários com a água e a competição das reações desejadas com processos de hidrólise dos reagentes. Porém, a água apresenta muitas propriedades físico-químicas que podem ser úteis nas reações, como: alta polaridade, capacidade de solvatar íons, possibilidade de formar ligações hidrogênio, ser um líquido estruturado e agregar moléculas apolares dissolvidas (efeito hidrofóbico) [8].

De acordo com a teoria do estado de transição os solventes podem modificar a energia de ativação pela diferença entre a solvatação de reagentes e o estado de transição. O estado de transição de uma reação química é o ponto de máxima energia livre e é igual energia de ativação da reação. Um aumento da constante de velocidade de uma reação devido a um fator entálpico pode aumentar a entalpia do estado inicial ou diminuir a entalpia do estado de transição [8].

Em uma reação de solvólise (S_N1) – substituição nucleofílica na qual o nucleófilo é uma molécula do solvente, se o solvente é a água, a reação então se denomina hidrólise – a velocidade de reação pode ser aumentada em solventes mais polares, como a água, devido as fortes interações entre o solvente e o estado de transição o que leva a formação de um carbocátion [8, 9]. Na Figura 2.5 se apresenta um esquema da formação de carbocátions.

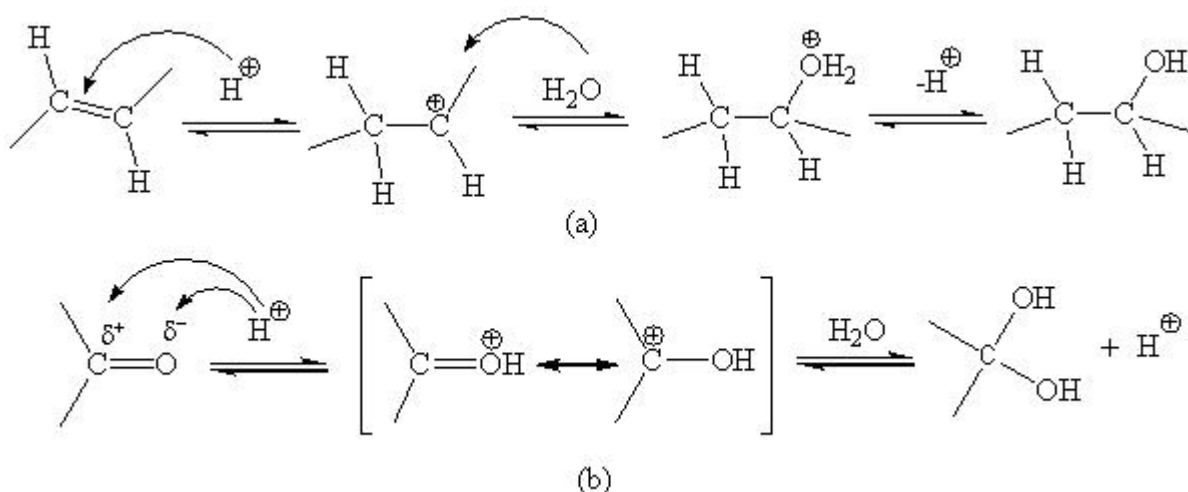


Figura 2.5: Esquema de formação de carbocátions por adição de cátions a espécies neutras. (a) protonação de ligações instauradas, no exemplo hidratação de alquenos catalisada por ácido e (b) protonação da carbonila – pode ocorrer no oxigênio e no carbono-oxigênio da dupla ligação [9].

Os carbocátions são intermediários reacionais que possuem uma carga positiva em um átomo de carbono e normalmente são formados em reações de solvólise de halogenetos de

alquila (SN₁), desidratação de álcoois e protonação de ligações π (pi) dentre outras, podendo ser considerados como os principais intermediários em química orgânica [10, 11].

O efeito dos solventes na velocidade de reação tem grande importância nas reações orgânicas, por exemplo, rearranjos sigmatrópicos – migração de uma ligação σ de uma posição em um sistema conjugado para outra posição neste sistema, acompanhada de uma reorganização das ligações π – do tipo Claisen também, têm suas constantes de velocidades aumentadas em água. Devido ao seu volume de ativação negativo, é esperado que o efeito hidrofóbico possa ser um dos responsáveis por este fato. A Figura 2.6 ilustra o rearranjo sigmatrópico de Claisen do corismato (**10**) para a obtenção de pefenato (**11**). Este composto é o precursor de aminoácidos aromáticos e foi constatado que a velocidade de reação foi 100 vezes superior em água pura do que em metanol [8].

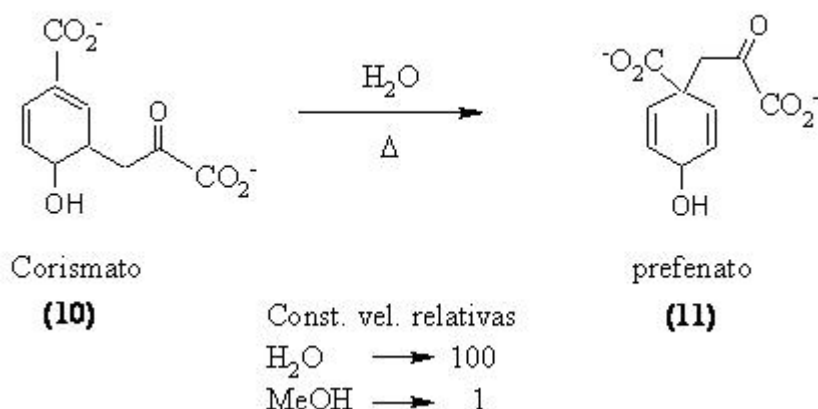


Figura 2.6: Rearranjo de Claisen do corismato a pefenato [8].

2.1.3 Condensação de Claisen-Schmidt

A reação de condensação Claisen-Schmidt envolve a reação entre um íon enolato, formado a partir de um aldeído ou cetona, com outro composto carbonílico. Se forem utilizados mais do que um composto com átomos de hidrogênio enolizáveis (hidrogênios do

C α) pode formar-se uma mistura de produtos de condensação. Para favorecer a formação de um único produto geralmente se utiliza um derivado de aldeído aromático que não possua hidrogênios enolizáveis e outro composto carbonílico que os possui. O produto da condensação, nessas condições, é uma β -hidroxicetona ou um β -hidroxialdeído, que sofre desidratação espontânea dando origem a uma cetona ou aldeído α,β -insaturado. Se este produto ainda possuir H α pode ocorrer nova condensação com outra molécula de composto carbonílico. A Figura 2.7 mostra a condensação, em meio alcalino, do benzaldeído (**12**) com uma cetona ou aldeído alifático (**13**) [12, 13, 14].

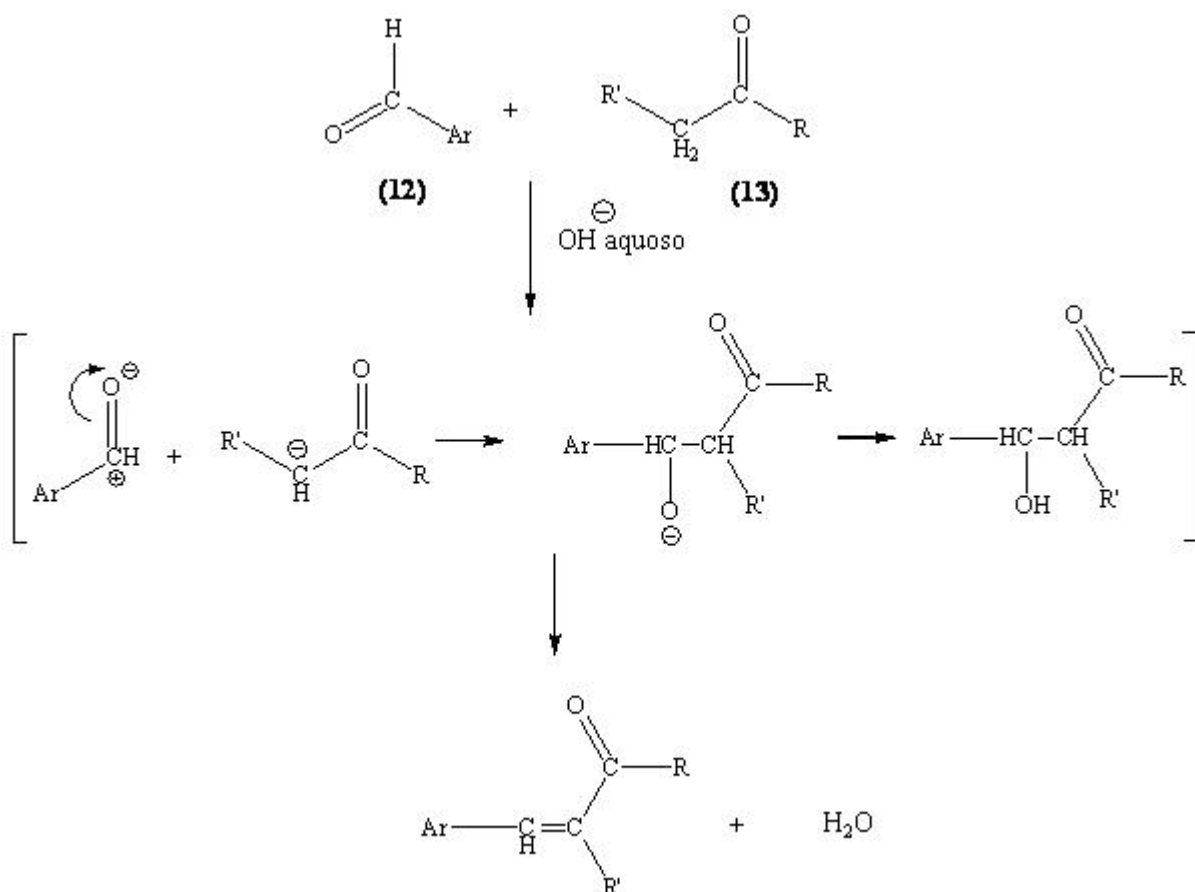


Figura 2.7: Condensação de um derivado de aldeído aromático com uma cetona em presença de solução aquosa básica [12,13,14].

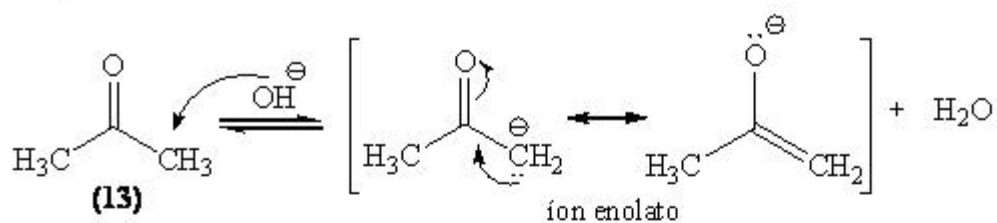
As cetonas e os aldeídos pertencem ao grupo de compostos orgânicos denominados como compostos carbonílicos, por conterem na sua estrutura o grupo carbonila. O mecanismo da reação de condensação entre um aldeído e uma cetona, em meio básico, pode ser descrito pelas etapas seguintes:

I – Formação do íon enolato: como o benzaldeído (**12**), não possui átomos de hidrogênio ligados diretamente ao carbono α , não é enolizável, já a cetona (**13**) possui átomos de hidrogênio ligados diretamente ao carbono α , portanto é enolizável e que em meio básico estabelece um equilíbrio de dimerização ceto-enólico com o respectivo íon enolato.

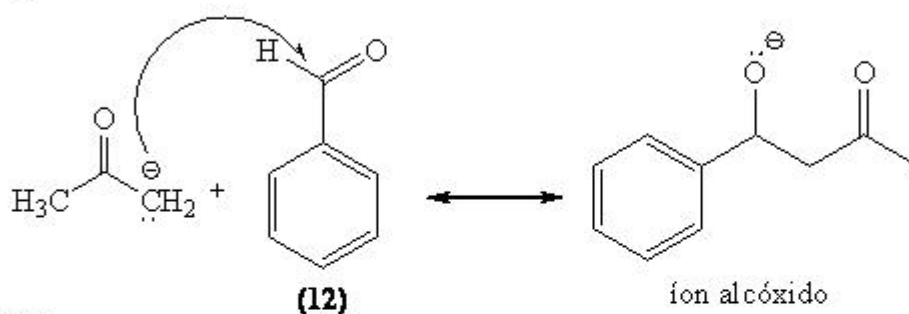
II – Ataque do nucleófilo: O íon enolato, formado na etapa anterior, atua como nucleófilo e ataca o carbono carbonílico do benzaldeído, formando o íon alcóxido.

III – Protonação: O íon alcóxido, agora atua como base, captando um próton de uma molécula de água, finalmente o produto formado sofre eliminação por desidratação, formando um composto conjugado, a chalcona (**14**). Como esta reação conduz à formação de um produto estabilizado por ressonância, devido à presença de duas ligações duplas conjugadas ao grupo fenil, ocorre espontaneamente mesmo à temperatura ambiente e em meio básico. O mecanismo desta reação se apresenta na Figura 2.8.

1ª etapa



2ª etapa



3ª etapa

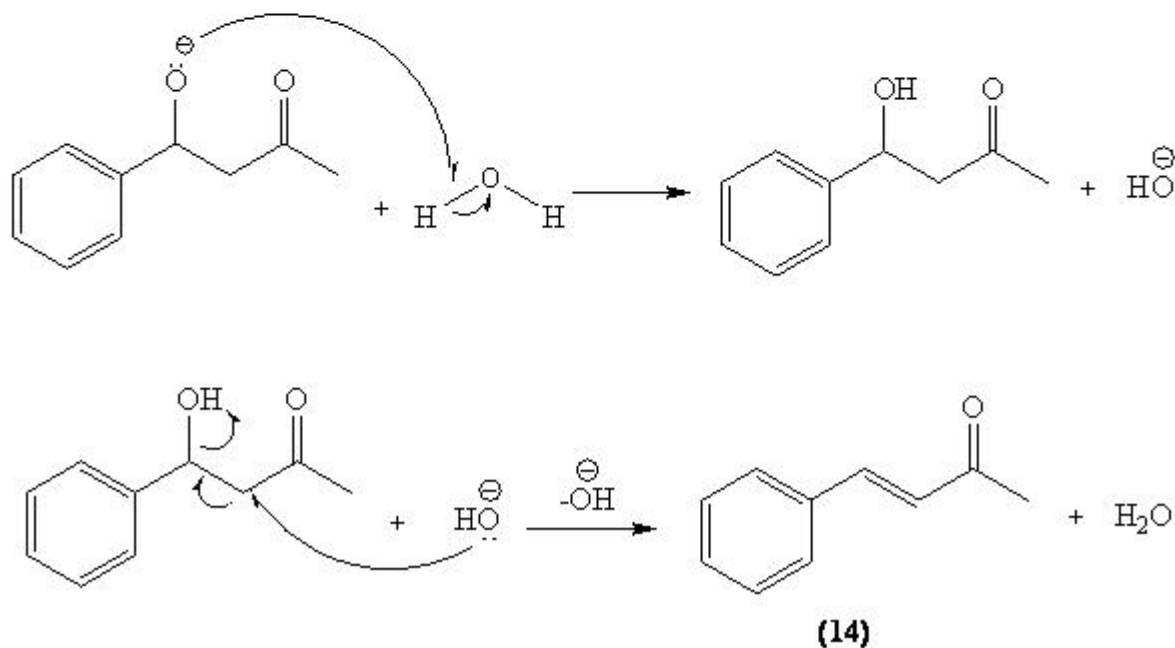


Figura 2.8: Esquema do mecanismo de uma condensação. [12, 13, 15]

2.2 Chalconas, Análogos e Retinóides

A reação de condensação de Claisen-Schmidt que ocorre entre uma cetona e derivados de benzaldeído tem como produto cetonas α-β insaturadas. Um exemplo é a reação da

acetofenona com o benzaldeído, em meio básico, que tem como produto o composto denominado de chalcona. Na Figura 2.9 se apresenta a formação da chalcona (**14**) pela reação entre o benzaldeído (**12**) e a acetofenona (**13**) [15].

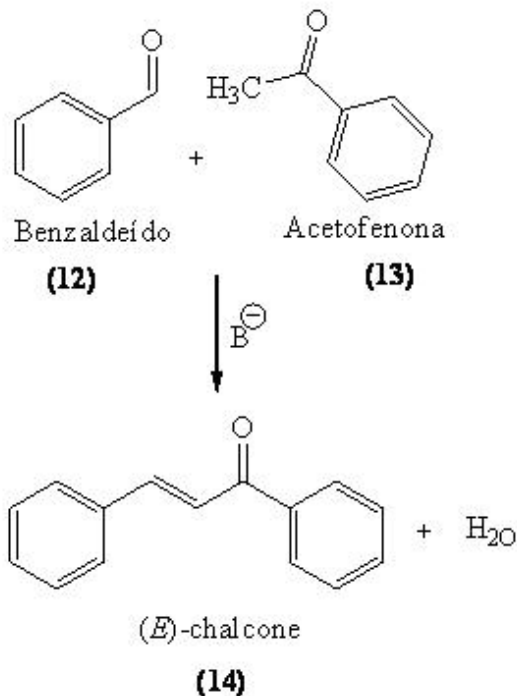


Figura 2.9: Reação de condensação de Claisen-Schmidt para formação de chalconas [15].

As chalconas pertencem à família dos flavonóides e são caracterizadas por uma série de compostos, que têm como núcleo principal 1,3-diarilpropano (**15**), modificado pela presença de uma ligação olefínica, de uma cetona ou de uma hidroxila conforme esquematizado na Figura 2.10.

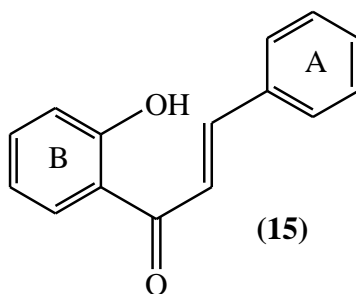


Figura 2.10: Esquema do núcleo fundamental de uma chalcona [15].

As chalconas são produtos (metabólitos secundários) de biosínteses das plantas, tendo diversas funções fisiológicas como, por exemplo: repelentes de insetos e protetores contra as radiações de origem naturais, etc [15,16].

Os flavonóides são compostos da biosíntese das plantas e desempenham um papel importante na preservação da saúde de plantas contra infecções e parasitas. Estes compostos protegem os vegetais contra os raios UV e visível, insetos, fungos, vírus e bactérias. Os flavonóides têm as funções de atração de animais (para a polinização), antioxidantes, controle da ação hormonal, inibidores enzimáticos, etc. Industrialmente os flavonóides, têm aplicações em farmacologia e como protetores solares. Sendo assim, um grande número de chalconas tem sido testado como anti-neoplásico, anti-espasmódico, diurético, anti-colérico, antibiótico, e anti-bactericida. Também, algumas chalconas apresentam alto coeficiente de proteção das radiações UV e visível e, ainda são úteis como aditivo alimentar [15, 16].

Uma rota da biossíntese dos flavonóides em vegetais está esquematizada na Figura 2.11 que toma como material de partida os metabólitos gerados do metabolismo catabólico de carboidratos, o succinil – CoA, em condensação enzimática com um éster CoA do ácido cinnâmico adequado (coumaril – CoA) cujo produto é o precursor dos estibenos (**16**) e das chalconas (chalcona naringenina) (**17**) em equilíbrio com a flavonas (flavona naringenina) (**17'**). A partir da chalcona, os três átomos de carbono entre os núcleos aromáticos, principalmente, podem sofrer uma série de reações, catalisadas por enzimas específicas, como alquilação, redução, oxidação, glicolisação e acilação que irão produzir os mais diferentes tipos de flavonóides naturais, nas mais diversas classes, reunindo em inúmeros compostos diferentes. Os processos oxidativos a partir do composto (**17**) conduzem aos flavonois (**17,2,1**), auronas (**17,3**), β -OH-chalconas (**17,4**), flavonas (**17,5**), e isoflavonas (**17,6**) e a presença da hidroxila na posição para do anel B das chalconas é fundamental para o rearranjo às isoflavonas [(**17**) \rightarrow (**17.6**)] e a ciclização às auronas [(**17**) \rightarrow (**17.3**)]. Nas reações de

redução, por eliminação de hidroxila quelada, a própria chalcona aparece como produto final levando à formação de **(17,2,1,1)**, **(17,3,1)**, **(17,4,1)**, **(17,5,1)** e **(17,6,1)** que são tidos como passo final em todas as seqüências. A redução da chalcona naringenina resulta em **(17,1)** e com uma segunda redução fornece diidroxichalcona **(17,1,1)** [16,17]. Os ésteres CoA do ácido cinnâmico têm como principais percussores os aminoácidos fenilalanina e tirosina [16].

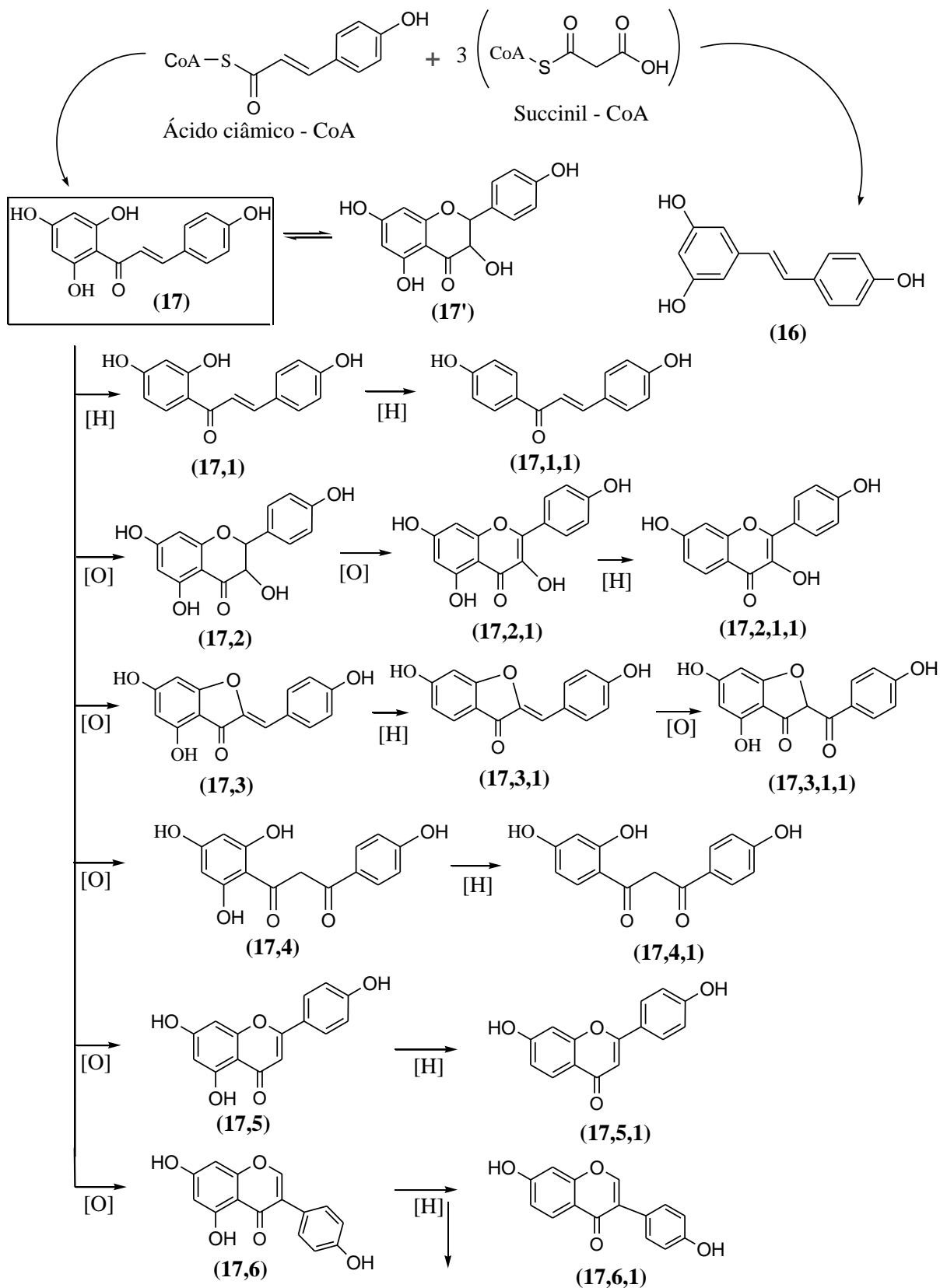


Figura 2.11: Uma principal rota biossintética de flavonóides em uma planta. Em destaque o núcleo de chalcona [17].

Yenesew *et. al.*, relataram o isolamento e caracterização de novos flavonóides – chalcona (**18**) e flavanona (**19**) – com atividade anti-plasmodial, obtidos do extrato de *E. abyssinica*. Em certas regiões Africanas a *E. abyssinica* é amplamente usada em medicina tradicional para o tratamento de malária e infecções microbianas. Os compostos foram isolados e caracterizados por espectroscopia de ^1H e ^{13}C NMR e absorção na região do UV [18].

O extrato de *E. abyssinica* mostrou atividade anti-plasmódica contra cepas de *Plasmodium falciparum* sensível (D6) e resistente (W2) a cloroquina com IC_{50} de 7.9 ± 1.1 e 5.3 ± 0.7 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. A separação cromatográfica do extrato resultou o isolamento de uma nova chalcona (**18**) uma nova flavanona (**19**) juntamente com flavonoides conhecidos. Na Figura 2.13 se apresentam as estruturas da chalcona e flavona isoladas do extrato de *E. abyssinica*.

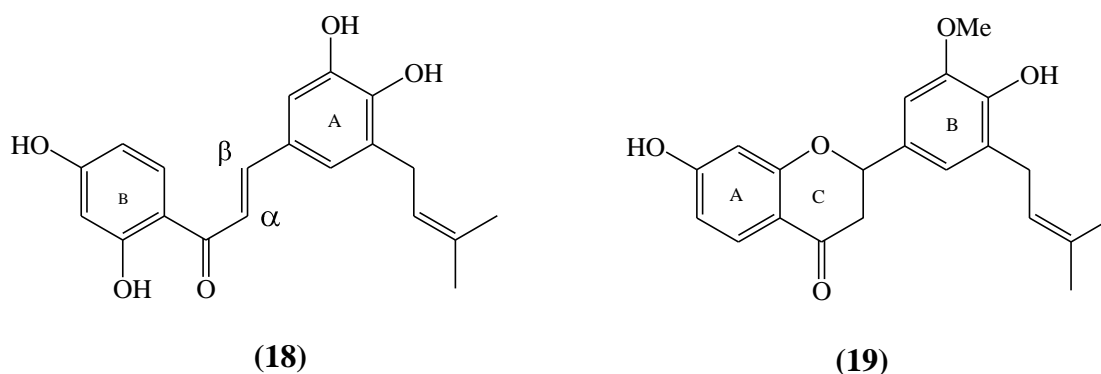


Figura 2.12: (18) Chalcona e (19) flavanona, estruturas dos flavonóides isolados do extrato de '*E. abyssinica*' com atividade anti-plasmodial [18].

Chalconas (1,3-difenil-2-propen-1-ona) e especialmente chalconas que possuem função oxigenada nos anéis aromáticos são os principais precursores para a síntese dos flavonoides, moléculas com potenciais atividades biológicas e utilizadas na dieta humana, encontrados naturalmente em muitos vegetais. Nos últimos anos foram sintetizadas chalconas substituídas,

para o desenvolvimento de drogas com princípio ativo no tratamento do câncer, da malária, da leishmaniose, da tuberculose, antimicrobial, das doenças cardiovasculares, ou ainda com propriedades bioquímicas como reguladores das vias metabólicas, por exemplo, do monóxido de nitrogênio (NO) [19].

As chalconas são sintetizadas usando a reação de condensação de Claisen-Schmidt em meio básico e solvente polar. Frequentemente esse processo leva à formação de uma mistura complexa de produtos, o que requer variados métodos de separação do produto de interesse. Por esse motivo muitos métodos de síntese de chalconas foram desenvolvidos, tanto por catálise homogênea quanto por catálise heterogênea [19, 20].

Usualmente a reação de condensação de Claisen-Schmidt, ocorre a uma temperatura de 323 K e usando entre 10 e 60% de hidróxidos alcalinos, em solução aquosa ou alcoólica, durante um período de 12 a 15 horas. O uso de sólidos básicos como carbonato de potássio, hidróxido de bário, alumina, óxido de magnésio (MgO), hidrotalcitas calcinadas e fosfatos naturais modificados por nitrato de sódio ou com KF, tem recebido muita atenção nos últimos anos, pelos seus potenciais como catalisadores nas reações de condensação de Claisen-Schmidt. Alguns dos produtos da reação, as chalconas, podem ser usados como: protetores solares para plásticos, cremes para uso como filtros para as radiações solares, aditivos para alimentos, sendo um fator de interesse biológico a atividade anti-malarial, antiinflamatória, anticancerígena e diurética [20, 21].

As chalconas podem ser obtidas usando catalisadores sólidos básicos como zeólitas, sepiolitas, resinas orgânicas, óxidos mistos de magnésio e alumínio derivados de hidrotalcitas, e mais recentemente aluminofosfatos, como substituintes de bases fortes em laboratório para diversos tipos de sínteses orgânicas. Dentre eles os óxidos mistos de Mg e Al obtidos por calcinação de hidrotalcitas são os catalisadores mais promissores para a condensação de Claisen-Schmidt [22].

Recentemente, muitas chalconas e derivados foram sintetizados e previamente identificados como potenciais antimalariais, em ambos os grupos de compostos usando a modelagem molecular e teste in vitro para os parasitos *P. falciparum*. A Licochalcona A (**20**), isolada de *Glycyrrhiza inflata*, foi inicialmente proposta como novo agente antimalarial em 1994 e muitos derivados desta combinação natural foram recentemente sintetizados e reconhecidos como antimalariais em potencial. Na Figura 2.13 apresenta-se a estrutura da licochalcona A [23].

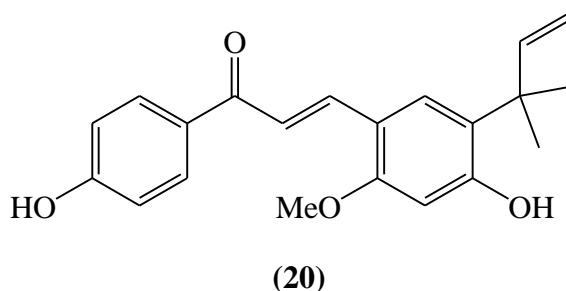


Figura 2.13: Estrutura química da licochalcona A [23].

Valla e colaboradores sintetizaram uma série de retinoides tipo chalconas e diversos derivados da Licochalcona A (**20**) a partir de enamiononas. O termo enamionona foi introduzido por Greenhill em 1977 e relatado, por Valla e col. para descrever uma enamina de uma 1,3-dicetona. A síntese das enamiononas aconteceu por um novo processo de anelação aromática a partir de α ou β -iononas (**1a,b**) e N,N-dimetilpropan-2-amina com rendimentos entre 40 e 90%. O esquema desta reação mostra-se na Figura 2.14. As duas séries de retinóides tipo chalconas foram obtidas a partir da condensação das enamiononas (**22a,b**) em presença de butilítio e um diânion derivado de etil acetato de etila para a obtenção dos compostos (**23a,b** e **24a,b**). De forma similar os autores sintetizaram o aldeído salicílico correspondente a partir da enamionona (**25b**) e 5-(1-pirrolidinil)-4-E-penten-2-ona e para surpresa dos autores os outros diânions derivados empregados permitiram a obtenção de

cetonas α - β -insaturadas (**26a,b** e **27b**), retinóides tipo chalconas. O esquema de esta outra parte da reação se apresenta na Figura 2.15 [23].

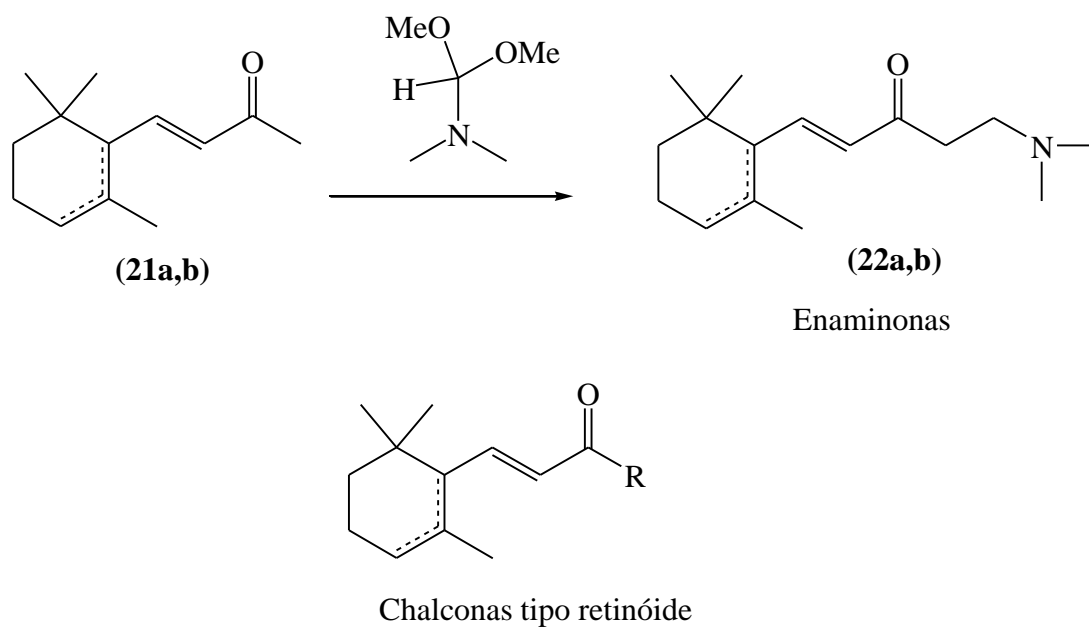


Figura 2.14: Síntese de enaminonas e chalconas tipo retinóide [23].

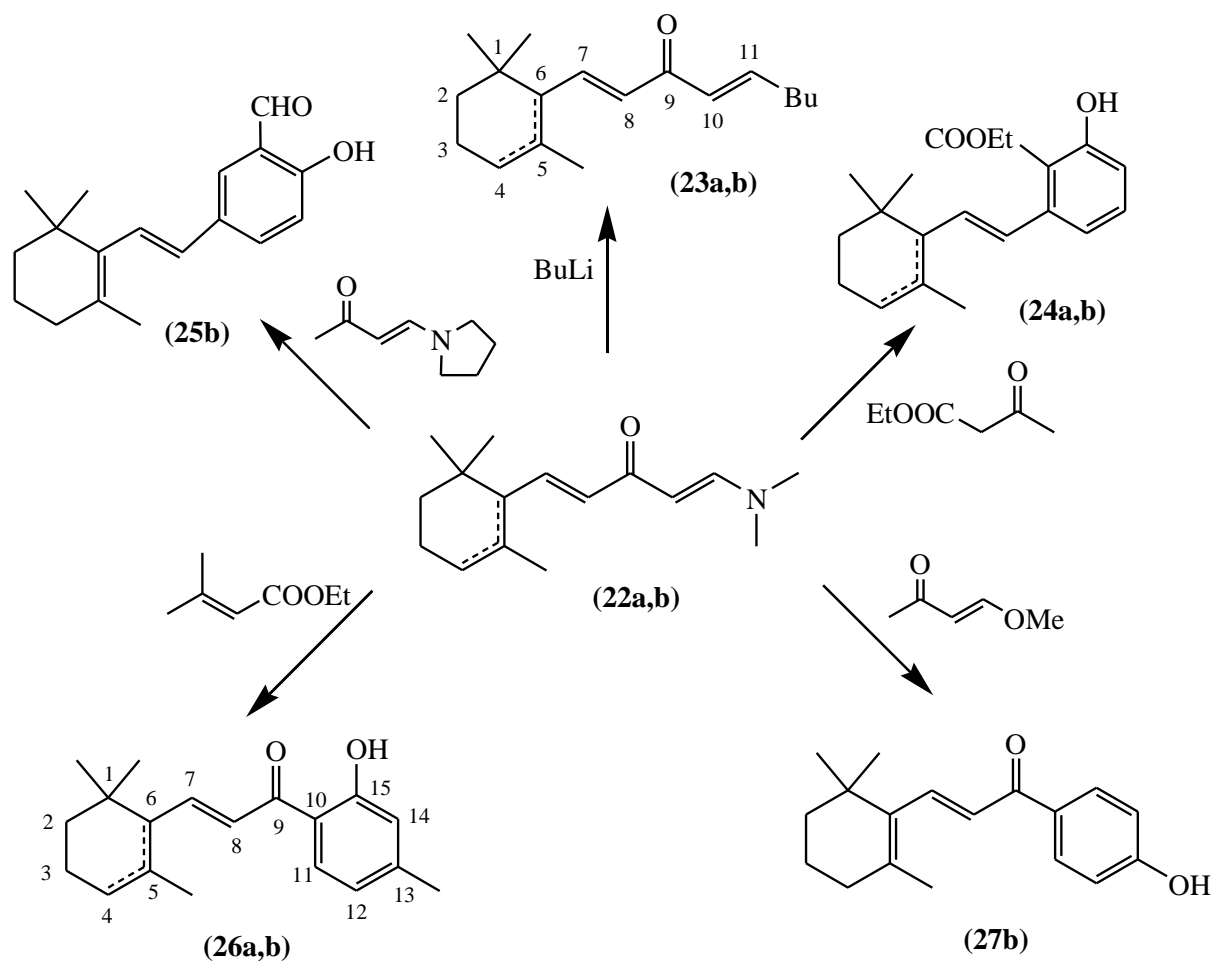


Figura 2.15: *Séries a: dupla ligação entre C₅ e C₆; série b: dupla ligação ente C₄ e C₅* [23].

α e β -Ionona, (E)-4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)-3-buten-2-ona e (E)-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexenil)-3-buten-2-ona, **(1a,b)**, respectivamente são produtos derivados de óleos essenciais com amplo uso em indústrias de sabão e perfumes. A β -Ionona **(1b)** é também um composto importante como precursor da síntese de vitamina A (ácido retinóico) e outros carotenoides. As iononas são produzidas comercialmente por processos catalíticos homogêneos envolvendo várias operações. O primeiro passo da síntese consiste na condensação aldólica entre o citral (3,7-dimetil-2,6-octadienal) **(28)** e a acetona (propanona) **(29)** para a produção de pseudoionona (6,10-dimetil-3,5,9-undeca-trien-2-ona) **(30)** catalisada por hidróxidos alcalinos como hidróxido de bário aquoso, etóxido de sódio alcoólico, sódio metálico (pré-dissolvido em álcool), e hidróxido de sódio alcoólico. Alguns artigos e

publicações recomendam o uso de hidróxido de sódio aquoso, alcóxido de sódio ou hidróxido de lítio como catalisadores em meio homogêneo e outros de óxidos mistos de Mg e Al obtidos por calcinação de hidrotalcitas como catalisadores para reações efetuadas em fase heterogênea [24, 25, 26, 27].

O segundo passo da síntese de iononas é a ciclização da pseudoionona (**30**) formando as iononas. Dependendo do ácido usado como catalisador, pode ser obtida α ou β -ionona (**1a,b**). O isômero alfa é obtido na presença de ácidos fracos, como o ácido fosfórico, enquanto que usando como catalisador um ácido forte, como ácido sulfúrico, forma o isômero β . De fato o íon B^- (do ácido HB) atua como base, captando um próton do carbocátion (originado a ciclização da pseudoionona), de um dos carbonos vizinhos daquele que apresenta deficiência de elétrons (C^+). A base fraca conjugada de um ácido forte ataca o próton hidrogênio do carbono vizinho menos hidrogenado originando o isômero β -ionona (**1b**) e a base forte derivada de um ácido fraco captura um próton do vizinho mais hidrogenado originando o isômero α -ionona (**1a**). Na Figura 2.16 se apresentam os mecanismos de condensação aldólica entre o citral e a acetona para a obtenção das pseudoiononas e o mecanismo de ciclização em meio ácido das pseudoiononas (**30**) a iononas (**1a,b**) [24, 25, 26].

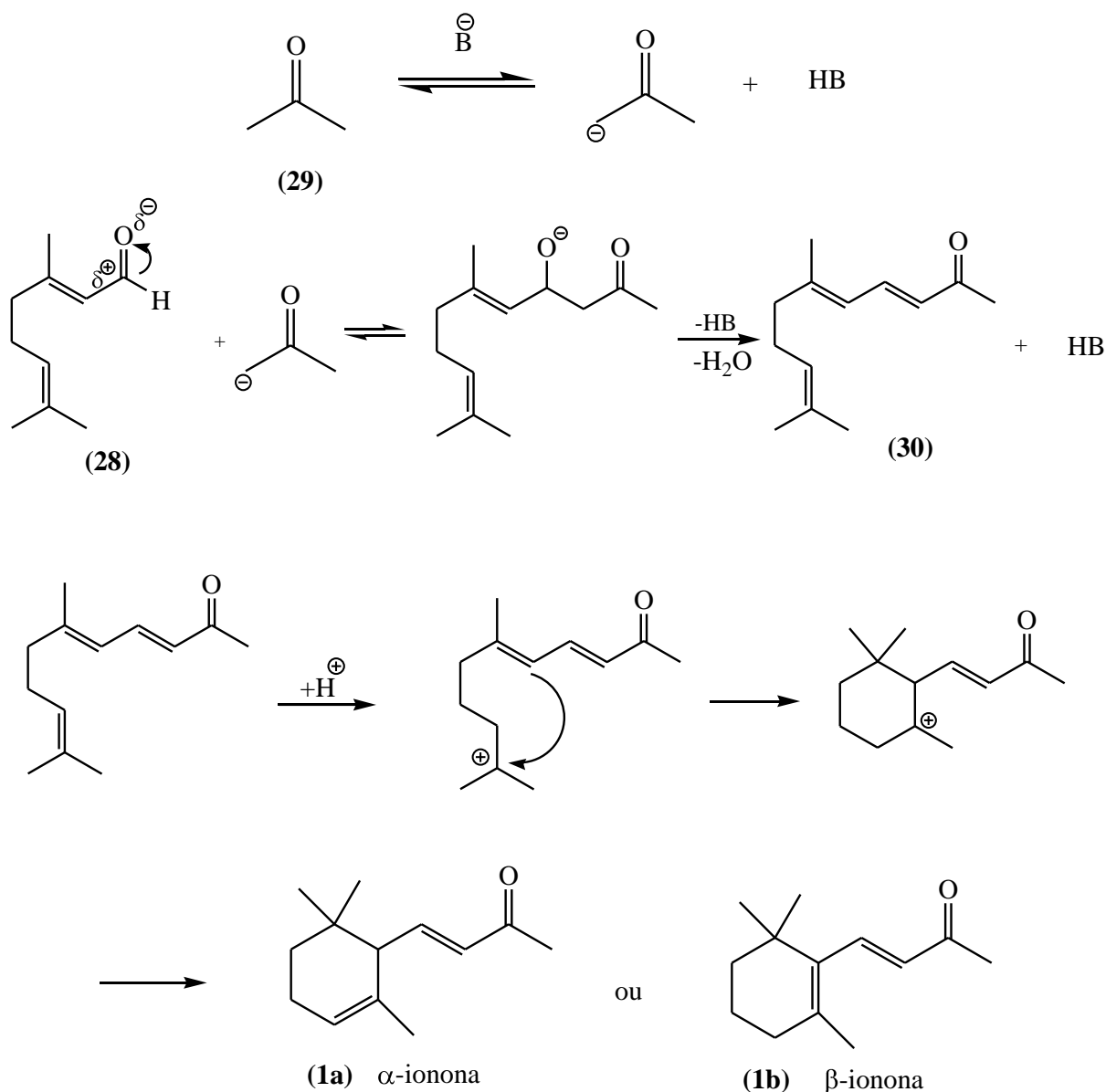
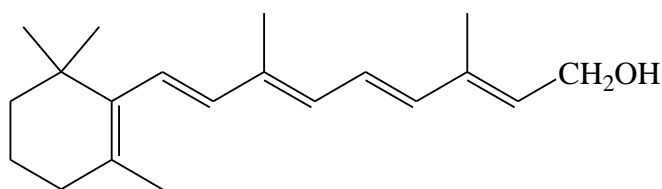


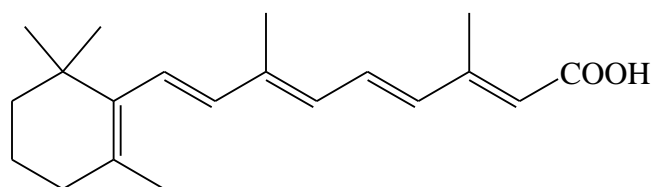
Figura 2.16: Mecanismo da condensação aldólica entre citral e acetona e de ciclização da pseudoionona em meio ácido a α ou β -ionona [24, 25, 26].

Os retinóides formam uma classe de compostos cuja estrutura química consiste em quatro grupos isoprenóides (terpenos) unidos de modo cabeça-cauda. Nos retinóides naturais o esqueleto é constituído por um anel não aromático de seis átomos de carbono com uma cadeia lateral poliprenóide terminada com um grupo funcional constituído de carbono e oxigênio. O rearranjo das partes estruturais do esqueleto dos retinóides justifica a existência de vários análogos com potenciais efeitos biológico [28].

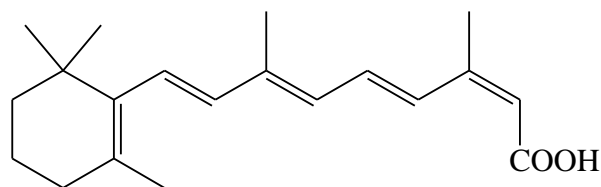
Os retinóides naturais, o retinol (vitamina A) **(31)**, o ácido retinóico (ácido todo trans retinóico) **(32)** e uma série de derivados desempenham uma diversidade de ações como sobre o crescimento, proliferação e diferenciação celular. A isotretinoína **(33)** é empregada no tratamento da acne cística e nodular e em outros tipos de afecções cutâneas, além disso, os retinóides têm demonstrado eficácia na terapia de lesões pré-malignas da mucosa oral, e a isotretinoína também apresenta efeito inibidor da carcinogênese em modelos experimentais em cultura celulares. As estruturas moleculares destes retinóides são apresentadas na Figura 2.17 [28, 29].



(31) Retinol
(Vitamina A)



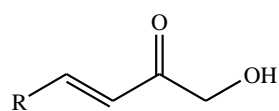
(32) Ácido retnóico
(Tretinoína)



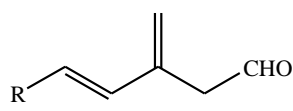
(33) Ácido 13-cis-retinóico
(Isotretinoína)

Figura 2.17: Estruturas moleculares de retinóides [28, 29]

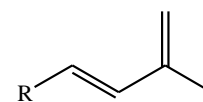
Nos últimos anos de síntese de retinóides resultou no aparecimento de novas estruturas diferentes das do produto natural, e alguns deles perderam totalmente a estrutura terpenoide. Em anos recentes foram feitas pesquisas no desenvolvimento de unidades úteis para a síntese de vitamina A. Devido ao sucesso da síntese da vitamina A e de combinações relacionadas, especialmente o ácido todo trans retinóico (**32**), para o tratamento de doenças cutâneas, novos derivados sintéticos foram obtidos. Além disso, na busca de novas moléculas para melhorar e ampliar o tratamento de doenças malignas e também para superar a resistência, que normalmente acontece durante o tratamento de leucemia com o ácido todo trans retinóico (**32**), foram obtidos a partir de β -ionona (**1b**) compostos úteis para a síntese da vitamina A e novos retinóides cíclicos. Estes compostos novos foram avaliados em quanto a suas atividades biológicas. Na Figura 2.18 se mostram as estruturas das novas unidades de retinóides cíclicos [30].



(34)

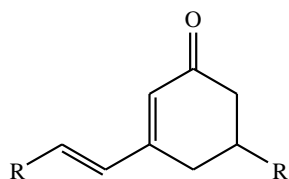


(35)



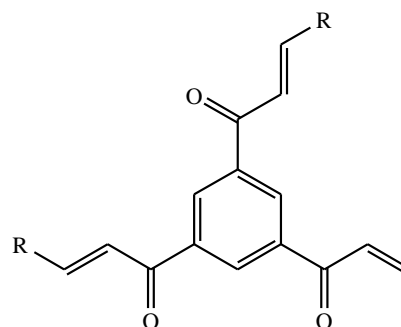
(36)

Novas unidades para a síntese da vitamina A



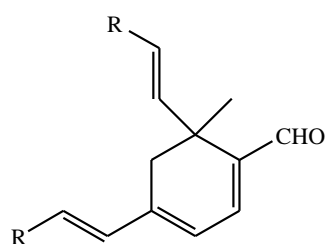
(37)

Ciclohexenona



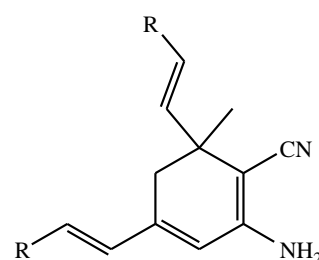
(38)

Triacilbenzeno



(39)

Derivado aldeído



(40)

Aminonitrila

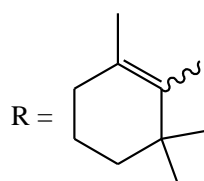


Figura 2.18: Estruturas de unidades de retinóides cíclicos [30].

As iononas (**1a,b**) são aromáticos químicos usados em muitas combinações, encontradas em fragrâncias de cosméticos, perfumes finas, xampus, sabões e outros artigos de toalete como também em produtos de limpeza doméstica e detergentes. Uma avaliação toxicológica e dermatológica foi realizada com iononas (**1a,b**) quando usada como ingrediente de fragrância. A toxicidade das iononas (**1a,b**) não diluídas em ratos foi estudada

administrando doses diferentes (60% do isômero α e 40% do isômero β) durante 7 dias. O DL_{50} oral agudo em ratos ficou em 4,6 g/kg. As iononas (**1a,b**) não diluídas também foram aplicadas em uma área de 1 cm de diâmetro na derme da porção interna do baixo braço e a área foi coberta com uma bandagem adesiva. Os testes foram repetidos em intervalos de 24h durante 5 dias e também não foi verificada sensibilização de pele nos testes específicos também realizados em humanos [31].

Outros estudos também foram realizados com compostos derivados das iononas “tipo-retinóides” usados como ingredientes de fragrâncias. A α -ionona (**1a**) apresentou um valor de DL_{50} igual a $6,66 \pm 0,65$ g/kg em ratos. O teste em pele humana aplicando uma alíquota de 0,05 g de α -ionona (**1a**) em acetona (30%) em uma área de 15 mm por 48 horas mostrou irritação moderada [32]. Com o emprego da metil- α -ionona (**41**) nenhuma irritação foi observada no teste em pele humana [33]. Para a iso-metil- β -ionona (**42**) não foram reportados dados sobre suas propriedades toxicológicas ou sobre a irritação da pele, os autores informam que a quantidade do composto empregado nas formulações é muito baixa, na ordem de 0,24 mg/kg de peso do produto final [34]. Os testes realizados com a metil- β -ionona (**43**) apresentaram um DL_{50} oral agudo em ratos maior que 2000 g/kg [35]. O estudo de toxicologia com diidro- α -ionona (**44**) levou a um valor de DL_{50} oral agudo em ratos maior que 5,0 g/kg e não foi registrada nenhuma irritação no teste de irritação dermatologia em humanos [36]. Os estudos toxicológicos empregando a β -ionona (**1b**) forneceram um valor de DL_{50} oral agudo em ratos igual a $7,12 \pm 1,0$ g/kg [37]. Outros derivados da iononas usados como ingredientes de fragrâncias são: alil- α -ionona (**45**), diidro- β -ionona (**46**) [38-40]. A Figura 2.19 relaciona as estruturas dos derivados das iononas relacionados anteriormente.

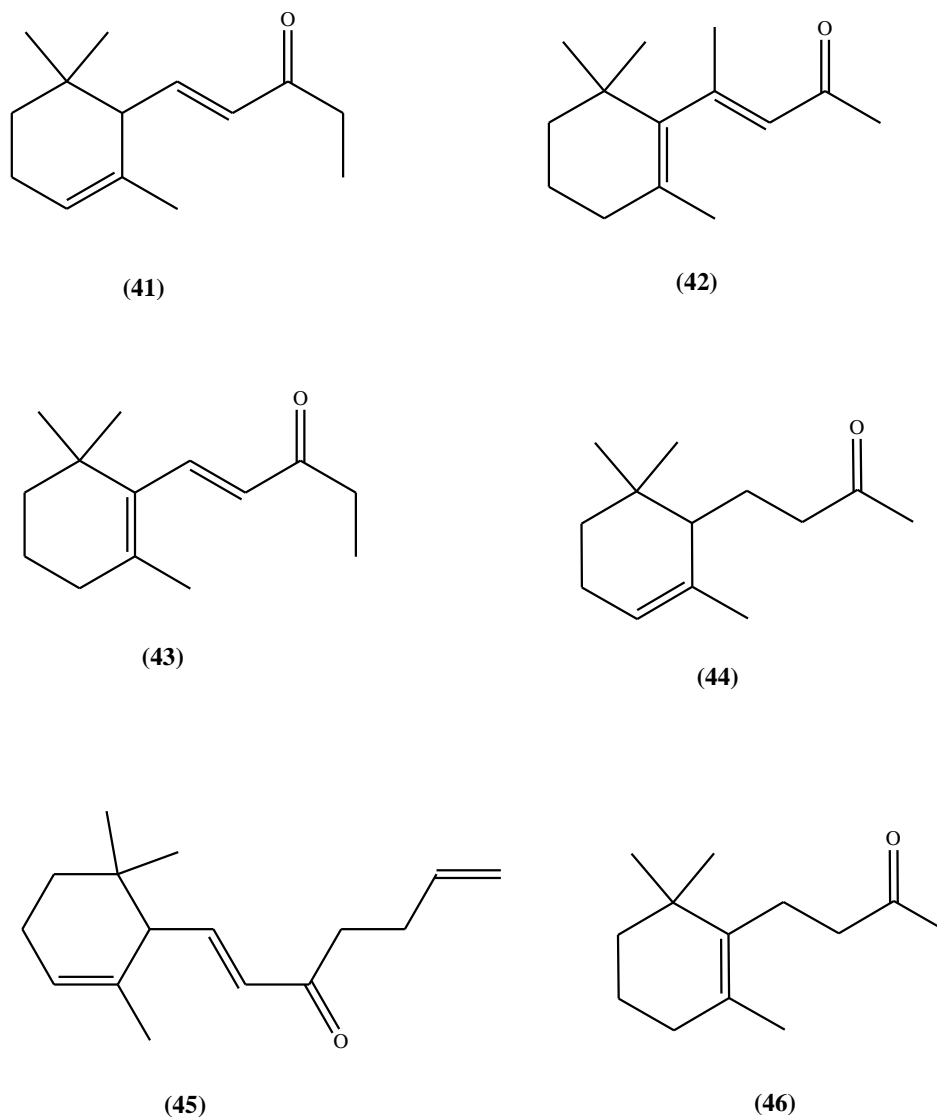


Figura 2.19: Estruturas de derivados de iononas: metil- α -ionona, iso-metil- α -ionona, metil- β -ionona, dihidro- α -ionona, alil- α -ionona e diidro- β -ionona [32-40]

2.2.1 Atividade Biológica das chalconas e análogos e dos retinóides

As chalconas podem ser definidas quimicamente como cetonas α - β -insaturadas onde tanto o grupo carbonila quanto a porção olefínica estão ligadas a grupamentos aromáticos. Apresentando um grande espectro de atividade biológica, as chalconas são alvos de vários estudos de isolamento, síntese, identificação e investigação de propriedades biológicas. Chalconas ou 1,3-diaril-2-propen-1-onas naturais podem ser encontradas em frutas, legumes,

temperos, chá e soja e apresentam grande interesse na avaliação de atividade farmacológica [41]. As chalconas, principalmente as polihidroxiadas, apresentam atividade antipirética, antimicrobiana, antiviral, antitumoral, antiinflamatória, antileishmanial, antioxidante e outras aplicações com fins terapêuticos foram relatados na literatura [41, 42].

O aumento da ação bactericida de algumas chalconas poderia ser devido à introdução de grupos hidroxilas nos anéis aromáticos A e B. NOWAKOWSKA [41] relatou que a presença desses grupos aumenta a bioatividade de chalconas hidroxiladas.

Para elucidar as relações de estrutura-atividade de chalconas polihidroxiadas naturais e sintéticas, foi avaliada a concentração inibitória mínima (MIC) de 2',4',2-triidroxichalcona (47), 2',4',3-triidroxichalcona (48) e 2',4',4-triidroxichalcona (49) contra *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Estes compostos foram obtidos por condensação de 2,4-diidroxiacetofenona e benzaldeído substituído. A chalcona (49) (isoliquiritigenina) ocorre em várias *Leguminosae* e também em *Compositae*. Na Figura 2.19 apresenta-se a estrutura das triidroxichalconas [42].

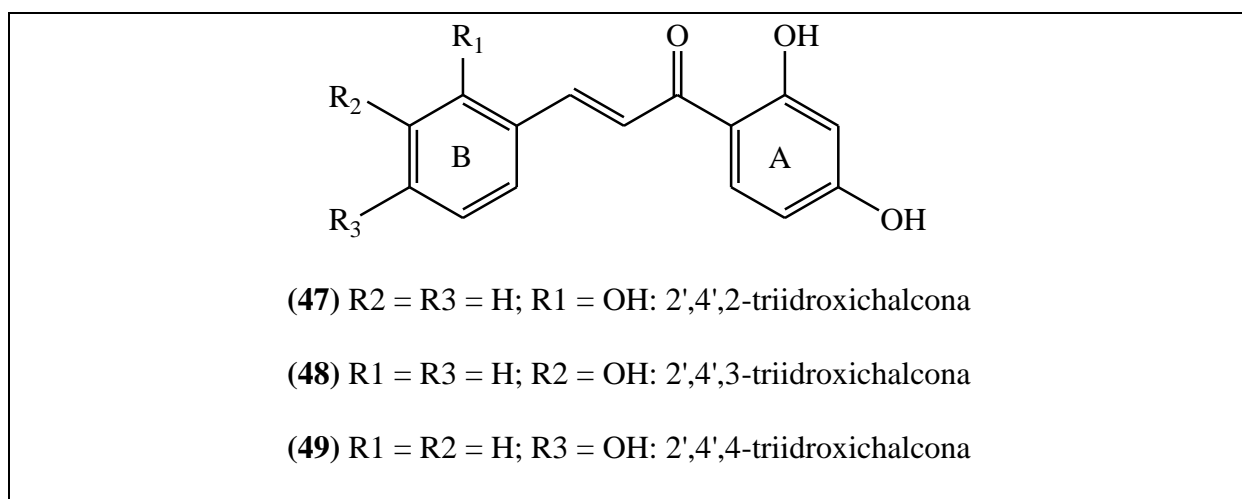


Figura 2.20: Estrutura das triidroxichalconas [42]

A atividade bacteriostática dos compostos triidroxilados frente ao *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 foi avaliada pela técnica de difusão em placas por DEVIA e

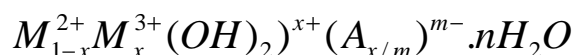
colaboradores [42] os quais observaram ‘halos’ de inibição para os três compostos. Para esclarecer a relação estrutura-atividade biológica os autores determinaram as concentrações inibitórias mínimas (CIM) frente a *S. aureus* empregando o método da diluição em caldo. Os resultados obtidos pelos autores levaram a conclusão de que a introdução de um grupo doador de elétrons (OH) no anel aromático B provoca um aumento da bioatividade e que a intensidade depende da posição em que se encontra substituinte OH [42].

Chalconas também são compostos promissores para drogas antifúngicas, apresentando inibição de crescimento de vários tipos de fungos e fermentos, incluindo representantes da espécie *Candida albicans*. Uma série de 44 chalconas foi sintetizada, delas cinco novas combinações e os produtos desejados após purificação foram obtidos com rendimento médio de 80%. Os compostos foram caracterizados por UV, IR, NMR, espectrometria de massa e análise elementar. Os E-isômeros foram submetidos a teste de atividade antifúngica frente a *C. albicans* e todas as chalconas hidroxiladas foram altamente ativas quando testadas em meio líquido nas concentrações mínimas inibitórias (MICs) de 62.5 mg/ml [43].

Valla e colaboradores também reportaram que a Licochalcone A é um potente inibidor das funções mitocondriais frente à *Leishmania*, como fumarato reductase (FRD), succinato desidrogenase (SDH), NADH desidrogenase (NDH), e succinato e NADH-citocromo C reductases. Este composto também inibe a atividade da protease do *Plasmodium* e *Trypanosomas*. Os resultados dos testes de atividade antiplasmodial com as duas cepas mostraram que a 4-hidroxi chalcona tipo retinoíde (**27b**), Figura 2.15 p 23, no ensaio in vitro, foi a mais ativa no teste IC₅₀ (4,93 e 8,47 µM) para ambos os parasitos testado; *P. falciparum* Thailand, cepa Thai e cepa K1 [23].

2.3 Hidrotalcitas

As hidrotalcitas, hidroxicarbonatos de Mg e Al, ou hidróxidos duplos lamelares (HDL); o último termo tem sido mais utilizado devido à presença de dois cátions metálicos na lamela destes compostos quando obtidos sinteticamente; pertencem a uma classe de compostos lamelares chamados de argilas aniônicas, que podem ocorrer naturalmente ou ser sintetizados e é grande a variedade de famílias de compostos tipo hidrotalcita que se pode preparar, cuja fórmula geral é:



Onde os íons bivalentes (M^{2+}) podem ser Mg^{+2} , Ca^{+2} , Zn^{+2} , Cu^{+2} , Co^{+2} ou Ni^{+2} , os íons trivalentes (M^{3+}) Al^{+3} , Fe^{+3} ou Cr^{+3} , e os ânions de compensação (A^{m-}) OH^- , Cl^- , NO_3^- , CO_3^{2-} , ou SO_4^{2-} . O termo argila aniônica é usado para designar hidróxidos lamelares naturais, contendo ânions no domínio interlamelar [24, 25, 26, 44, 45].

As hidrotalcitas apresentam estrutura similar à brucita ($Mg(OH)_2$), onde os íons Mg^{2+} se encontram em coordenação octaédrica com seis íons OH^- e os octaedros formam lâminas de dimensões infinitas que estão empilhadas umas encima das outras mantidas por interações fracas devida às pontes de hidrogênio. Quando os cátions M^{2+} são isomorficamente substituídos por cátions M^{3+} de raio similar, o arranjo lamelar da brucita adquire carga residual positiva e a compensação desta carga é então conseguida pelos ânions localizados na intercamada junto às moléculas de água. Na Figura 2.20 se apresenta um esquema da estrutura lamelar dos compostos tipo hidrotalcita [44].

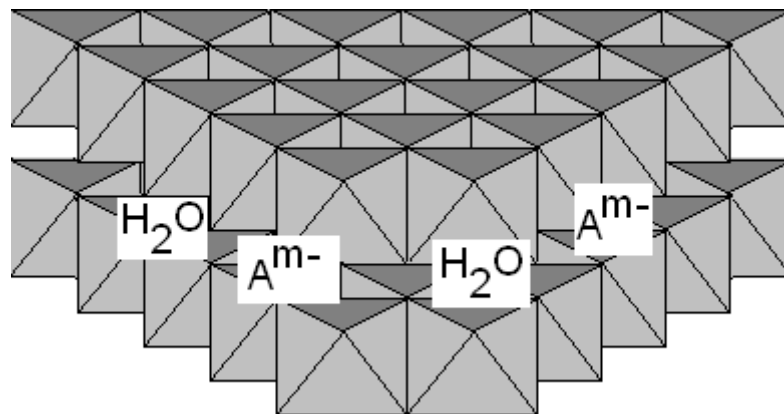


Figura 2.21: Esquema da estrutura lamelar da hidrotalcita. Em destaque os ânions e a água interlamelar [44,45].

As moléculas de água interlamelar e os ânions de compensação estão livres para interagirem com as camadas através da quebra e/ou formações de ligações com as lamelas. Os átomos de oxigênio da molécula de água e do carbonato (CO_3^{2-}) estão em volta do eixo de simetria que passa através dos grupos hidroxilas da lamela e os ânions hidróxidos estão ligados ao carbonato diretamente ou por ligações de hidrogênio formadas com moléculas de água [45].

A decomposição térmica das hidrotalcitas leva à formação de óxidos mistos que geralmente apresentam alta área superficial e propriedades básicas que permitem sua aplicação como catalisadores sólidos. Outra aplicação das hidrotalcitas, devido à alta área superficial e ao “efeito memória”, que permite a regeneração da estrutura original sob condições brandas, através do contato com solução contendo ânion, é sua utilização como purificadores de íons cloretos e purificações das águas contendo ânions residuais orgânicos e inorgânicos [44].

A calcinação de hidrotalcitas até 723 K, gera um composto com uma grande área superficial, o óxido misto de Mg e Al. Estes óxidos formados apresentam sítios básicos fracos (grupos OH^-), médios (pares Mg-O) e fortes (O^{2-}). Uma das principais vantagens para o uso

dos óxidos mistos de Mg e Al e a grande área superficial, que é diretamente influenciada pela temperatura de calcinação [25,26].

As propriedades básicas das hidrotalcitas calcinadas dependem da relação Al/(Al+Mg). Quando esta relação aumenta, o número de sítios básicos diminui, mas a força destes sítios básicos aumenta. Assim, para qualquer reação com catalisador básico, a atividade máxima ocorre para uma relação ótima de Al/(Al+Mg), que depende da força básica necessária para ativar o reagente. CLIMENT e colaboradores [48] estudaram a reação de condensação de Claisen-Schmidt entre um derivado hidroxilado de acetofenona e um derivado de benzaldeído catalisada por sólidos básicos obtidos por decomposição térmica de hidrotalcitas com relação Al/(Al+Mg) variando entre zero para o MgO puro e 0.33 e encontraram que a atividade máxima ocorria para uma relação Al/(Al+Mg) entre 0,25 e 0.30. [26, 48, 49].

Os óxidos mistos de Mg e Al formados por calcinação de hidrotalcitas apresentam na sua superfície ativa sítios com grupos hidróxido, pares ácido-base ($O^{2-}-Mg^{+2}$) e grupos O^{2-} . A basicidade de Lewis associada aos sítios de oxigênio da rede, O^{2-} , depende de sua coordenação. Desta forma, os oxigênios localizados nos cantos dos cristais poderiam apresentar uma basicidade maior do que a dos que estão localizados nas margens dos cristais ou nas faces. Por esta razão CLIMENT e colaboradores sugeriram variar o tamanho do cristalito das hidrotalcitas com o objetivo de modificar a quantidade relativa a ambos os tipos de sítios nos óxidos mistos de Mg e Al e mostraram que amostras por eles sintetizadas com cristais grandes apresentaram menor atividade catalítica. Este resultado permitiu aos autores concluir que os sítios básicos fortes, que estão relacionados com os átomos de oxigênio de baixa coordenação são importantes na reação de condensação de Claisen-Schmidt [48].

Nos últimos anos tem sido enfatizado o desenvolvimento de catalisadores sólidos básicos para substituir bases solúveis como os hidróxidos de metais alcalinos. Um grande desafio para o desenvolvimento de processos heterogêneos é promover a reação de formação de ligações

C-C e síntese de produtos da área de química fina em grande escala, através de diversas reações orgânicas como, a reação de condensação de Claisen-Schmidt. Um dos principais objetivos destes estudos é evitar ou minimizar a geração de produtos de polimerização: biadição e auto-condensação e redução secundária de sais, formados pela neutralização das bases solúveis com ácidos [47].

Óxidos mistos de Mg e Al obtidos por calcinação de hidrotalcitas tem a habilidade de catalisar reações de condensação como a auto-condensação da acetona, acetaldeído, a condensação do formaldeído e benzaldeído com acetona, e a condensação de Claisen-Schmidt para a obtenção de chalconas e flavonóides. Recentemente foi relatado que, a atividade catalítica de hidrotalcitas calcinadas pode ser potencializada pela reidratação a temperatura ambiente. Este tratamento resulta na restauração das camadas estruturais, tendo como ânion de compensação o grupo OH⁻. Os autores associaram os efeitos eletrônicos e geométricos como os responsáveis pela reatividade na reação entre a acetofenona e o benzaldeído [21].

Um exemplo do uso de óxidos mistos de Mg e Al como catalisadores sólidos básicos é a reação de condensação de Claisen-Schmidt entre a acetofenona e o benzaldeído, na presença de dimetilformaldeído como solvente, a 273K sob pressão atmosférica. O óxido misto de Mg e Al obtido por calcinação foi reidratado sob um fluxo de nitrogênio saturado com água por um período de 6 h após a calcinação. Os autores reportaram que com o uso de óxidos mistos reidratados foi possível obter 80% de rendimento de chalcona aproximadamente 3 h de reação [21,48].

NODA e colaboradores [25] estudaram a condensação aldólica de citral com acetona catalisada por óxidos mistos de Mg e Al obtidos por calcinação de hidrotalcitas. Os autores estudaram três séries de amostras de hidrotalcitas com relações molares Al/(Al+Mg) igual a 0,2, 0,25 e 0,33, envelhecidas a pH 10 ou 13 e temperatura de 333 e 473 K. Os resultados

reportados mostraram que o melhor catalisador foi o óxido misto de Mg e Al com relação molar Al/(Al+Mg) 0,20 envelhecido a pH 10 e 333 K [25].

NODA e colaboradores reportaram o uso de óxido misto de Mg, Al obtido pelo tratamento térmico de uma amostra de hidrotalcita com relação molar (Al/(Al + Mg)) igual a 0,20 como um catalisador ativo e seletivo para a produção de pseudoiononas pela condensação aldólica do citral e acetona. Da avaliação da influência de vários parâmetros reacionais, os autores reportaram que as melhores condições de reação para a produção de pseudoionona foram: temperatura de 343 K, pressão autôgena, concentração de catalisador de 5 wt.% baseado no total peso de reagentes, relação molar acetona/citral 5, tempo de reação 4 horas. Nestas condições a conversão de citral foi de 50% com uma seletividade ao produto da reação, pseudoiononas, de 90%. Sendo assim os autores sugeriram que um aumento do tempo de reação poderia levar a um aumento da conversão de citral e da seletividade às pseudoiononas [24].

2.3.1 Síntese de Hidrotalcitas

Existem vários métodos para a síntese de compostos do tipo hidrotalcita, dentre eles o mais comum é a co-precipitação do Mg^{2+} e Al^{3+} a pH constante, na qual todos os cátions precipitam simultaneamente em condições de supersaturação (alta ou baixa). Na co-precipitação a baixa supersaturação e pH constante, a solução contendo os cátions é lentamente adicionada a uma solução básica (NaOH e $NaHCO_3$ ou Na_2CO_3), enquanto que na co-precipitação a alta supersaturação, a solução contendo ambos os metais é rapidamente adicionada à solução básica. Se a síntese é conduzida sob condições de baixa supersaturação, obtêm-se precipitados mais cristalinos do que quando ela é realizada sob alta supersaturação,

já que neste último caso a taxa de nucleação é maior do que a taxa de crescimento do cristal. [25, 49].

2.3.2 Calcinação de hidrotalcitas

A decomposição térmica das hidrotalcitas $((M^{2+}_{1-x} M^{3+}_x(OH)_2)_x(CO^{2-}_3)_{x/2} \cdot nH_2O)$, conduz quase sempre a uma mistura óxidos-hidróxidos dos metais com características medianamente básicas com alta dispersão dos átomos metálicos. O tratamento térmico das hidrotalcitas sob fluxo de ar induz à desidratação, à desidroxilação e à perda de ânions de compensação, originando um óxido misto com estrutura típica do MgO [25, 44].

A decomposição térmica das hidrotalcitas ocorre em duas etapas. Na primeira, até 473 K, ocorre a das moléculas de água do espaço interlamelar de forma reversível, enquanto que na segunda, entre 548 e 723 K, acontecem perdas simultâneas de grupos hidróxido e carbonato sob a forma de água e dióxido de carbono. Um aquecimento da amostra de hidrotalcita até 873 K conduz uma nova perda de água. As hidrotalcitas calcinadas até esta temperatura podem ser regeneradas, por reidratação com água carbonatada ou por contato com ar úmido por vários dias. A seguir é apresentado na Figura 2.21 um esquema desta decomposição [44].

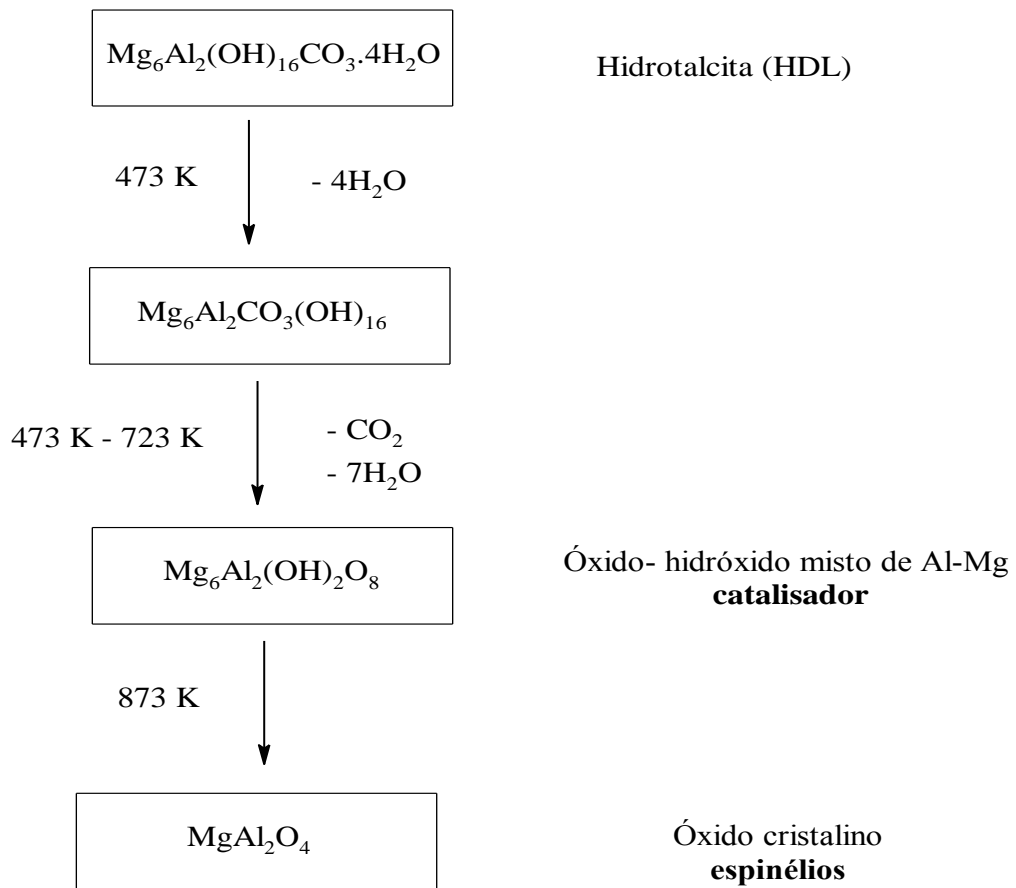


Figura 2.22: Esquema da decomposição térmica de um HDL [45,49]

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Reagentes

No desenvolvimento deste trabalho foram usados os seguintes reagentes: β -ionona (1b) com pureza 96%, benzaldeído 98% de pureza (2a), p-nitrobenzaldeído 99% de pureza (2b) e p-metoxibenzaldeído 99% de pureza (2c) fornecidos pela Acros Organics, como reagentes principais para a síntese dos compostos (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3a**), (1E,4E)-1-(4-nitroenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3b**) e (1E,4E)-1-(4-metoxifenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3c**).

Na primeira parte do trabalho foi estudada a reação de condensação de Claisen-Schmidt catalisada por NaOH e LiOH.H₂O em fase homogênea. Para tal fim foi usado o NaOH com pureza 98% e o LiOH.H₂O com 98% de pureza fornecidos pela Vetec.

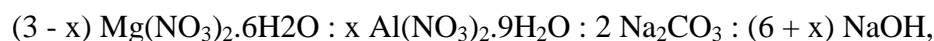
Na segunda parte deste trabalho foi usada uma amostra de hidrotalcita com relação molar Al/(Al+Mg) de 0,20, envelhecida a pH 13 e a 333 K como precursor do catalisador sólido básico. Na síntese da amostra de hidrotalcita foram usados nitrato de magnésio hexaidratado (Mg(NO₃)₂.6H₂O) 99%, nitrato de alumínio nonaidratado (Al(NO₃)₃.9H₂O) 98%, carbonato e hidróxido de sódio P.A. (Na₂CO₃, 99,5% e NaOH, 98%) fornecidos por Pro-Analysi, Vetec e Ecibra, respectivamente.

Além destes reagentes, foram empregados na síntese e purificação dos produtos da reação os seguintes solventes: metanol 99,8 % de pureza fornecido pela Synth, etanol 96 °GL fornecido pela Tec Lab e diclorometano 99,5% de pureza fornecido pela Dinâmica.

3.2 Hidrotalcita

3.2.1 Síntese da hidrotalcita

A síntese da amostra de hidrotalcita foi realizada pelo método de co-precipitação à baixa supersaturação, a partir das soluções A e B previamente preparadas. As composições das soluções A e B, em função do pH de envelhecimento do gel, 13, foi estabelecida segundo: [43]



para pH de envelhecimento do gel 13.

O valor de x foi igual a 0,6 para uma relação molar Al/(Al+Mg) de 0,20.

Na preparação da solução A foram dissolvidos 0,03 mols (11,2539 g) de nitrato de alumínio nonahidratado ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) e 0,12 mols (30,7230 g) de nitrato de magnésio hexahidratado ($\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) em 100 ml de água destilada. A concentração final da solução A foi de 0,3 mol. l⁻¹ em relação ao Al e de 1,2 mol.l⁻¹ em relação ao Mg. A solução B foi preparada dissolvendo 0,1 mol (10,5985 g) de carbonato de sódio (Na_2CO_3) e de 0,33 mol (13,2000 g) de hidróxido de sódio (NaOH) em 100 ml de água destilada. A concentração da solução B foi de 1,0 mol.l⁻¹ em relação ao carbonato e 3,3 mol.l⁻¹ em relação ao íon hidróxido. Ambas as soluções foram lentamente adicionadas a uma taxa de 1 ml.min⁻¹, sob agitação vigorosa, à temperatura ambiente durante. A agitação foi mantida até completar 4 horas. A seguir, o gel formado foi envelhecido por tratamento hidrotérmico a pH constante durante 18 horas a 333 K. Findado o tempo de envelhecimento a hidrotalcita formada foi filtrada e lavada com água destilada até pH 7,0. Posteriormente foi submetida à secagem em estufa a 333 K por 12 horas. A hidrotalcita obtida foi triturada, peneirada e estocada para caracterização e ativação posteriores [49].

3.2.2 Caracterização Físico-Química da Amostra de Hidrotalcita

3.2.2.1 Análise química

A amostra de hidrotalcita foi analisada e caracterizada quanto à sua composição química por espectroscopia de absorção atômica em um espectrômetro Perkin Elmer modelo Analyst 200, com lâmpadas de cátodo oco para Mg e o Al.

3.2.2.2 Análises por difração de Raios-X

O difratograma de Raios-X da amostra de hidrotalcita foi registrado num equipamento Rigaku X-Ray diffractometer, utilizando radiação de Cu, $K\alpha$, com voltagem de 40 KV e corrente de 40 mA. O espectro foi registrado em ângulos de Bragg (2θ) crescentes, partindo-se do 5° , com passos de $0,05^\circ$ até 90° . O tempo de contagem foi fixo em 0,05 s/passos. Utilizou-se um monocromador de grafite no feixe secundário. Este estudo foi realizado para determinar a cristalinidade, tamanho dos cristais e a possível existência de outras fases na amostra. Após a identificação dos planos de difração foi realizado o cálculo do espaçamento entre as lamelas, d , usando a equação de Bragg para o plano cristalográfico (003) e dos parâmetros de cela a e c . O parâmetro a foi calculado a partir da posição do plano cristalino (110) e o parâmetro c a partir da posição do plano cristalográfico (003). O tamanho do cristalito foi obtido pela largura a meia altura do pico de difração correspondente ao plano (003).

3.2.2.3 Análise termo-gravimétrico termo-diferencial (ATG-ATD).

A amostra de hidrotalcita foi submetida a análises termodiferencial (ATD) e termogravimétrica (ATG) em termobalança Rigaku modelo PAS100. A análise foi realizada sob fluxo de ar, a uma taxa de aquecimento de 10 K/min até 1273 K.

3.2.2.4 Decomposição térmica

A hidrotalcita utilizada como precursor do catalisador, foi submetida à decomposição térmica em mufla da marca Quimis por um período de 20 horas à temperatura de 723 K. Após a calcinação, o catalisador obtido foi armazenado em um dessecador para evitar a contaminação pelo CO_2 e H_2O do ar atmosférico e imediatamente usado nos testes reacionais. A massa de hidrotalcita a ser calcinada foi determinada em função da massa de catalisador desejado para a reação (2, 5 e 8% em peso em função da massa de β -ionona) e em função da porcentagem de perda de massa devido à calcinação, determinado na análise térmico gravimétrica (ATG).

3.2.3. Análise do óxido misto de Mg e Al

3.2.3.1 Análise textural

A análise textural foi realizada no equipamento Accelerated Surface Area and Porosity (ASAP), modelo 2000 da Micromeritics. Esse tipo de equipamento fornece a partir das medidas de adsorção e dessorção do N_2 a 77 K, a área específica BET, a área e o volume de

microporos pelo método t (usando a equação de Harquins e Jura) e o volume e a distribuição de mesoporos pelo método BJH (Barret, Joyner e Halenda).

A amostra de hidrotalcita na forma original e previamente seca em estufa foi submetida à pré-tratamento no próprio ASAP para decomposição *in situ* do carbonato e eliminação da água interlamelar e de hidratação. Aproximadamente 500 mg de amostra foram aquecidas, em etapas, sob vácuo até 723 K, e mantida nesta temperatura por mais 2 horas. Após este tratamento a amostra foi pesada e finalmente analisada.

Esta análise também foi realizada com uma amostra do óxido misto OM-20(13) após a decomposição térmica na mufla, segundo procedimento descrito no item 3.2.2.4. Aproximadamente 200 mg de amostra foram colocadas no aparelho de ASAP para tratar a 573 K sob vácuo e mantidos nessa temperatura durante 12 horas. Terminado este tratamento a amostra foi pesada e analisada.

3.3 Síntese de análogos de chalconas ‘tipo–retinóide’

Um balão de fundo redondo com capacidade de 50 ml, acoplado a um condensador de refluxo e bolsas de borracha na extremidade, para evitar escape de vapores tóxicos e entrada do ar atmosférico ao meio reacional, foi usado como unidade de reação. O meio reacional foi aquecido e agitado em um agitador magnético com aquecimento. Os testes foram realizados pelo procedimento típico da condensação de Claisen–Schmidt usando como reagentes a β -ionona (**1b**) e um aldeído aromático substituído na posição para (**2a, b, c**). Como catalisadores foram usados hidróxidos alcalinos (NaOH ou LiOH.H₂O) para catálise homogênea, e o óxido misto de Al e Mg obtido por calcinação da hidrotalcita para catálise heterogênea.

Procedimento

Ao balão de fundo redondo foram adicionados 500 μl (2,45 mmol) de β -ionona (**1b**) e 1 ml de uma solução NaOH, 472 mg (10% em massa do reagente (**1b**)) em EtOH. Esta mistura foi submetida à agitação magnética vigorosa durante 10 min a 60°C. A seguir foram adicionados com micropipeta 249 μl , (2,45 mmol) de benzaldeído (**2a**). A mistura foi submetida à agitação magnética vigorosa, durante duas horas e 30 minutos. Concluída a reação, com a formação de uma solução amarelada, a mistura de reação foi então diluída em água destilada e neutralizada com solução aquosa de HCl 0,10 mol/l, lavada com salmoura (NaCl ou Na₂SO₄) e extraído o produto de reação com diclorometano (CH₂Cl₂) o qual posteriormente foi evaporado, em evaporador rotativo, sob pressão reduzida. O extrato foi diluído em EtOH e submetido cristalização e o produto foi finalmente isolado por filtração e analisado por cromatografia gasosa (CG).

Para as outras reações foi seguido o mesmo procedimento descrito anteriormente. Para a reação com 4-nitrobenzaldeído (**2b**) foram pesados 370,8 mg (2,45 mmol) e foi efetuada a temperatura ambiente (~298–303 K) durante 1 hora e 30 minutos. Para a reação com 4-metoxibenzaldeído (**2c**) foram adicionados 298 μl (2,45 mmol) e as condições de reação foram as mesmas empregadas para o benzaldeído (**2a**), porém o produto desejado não foi purificado mas analisado por CG.

Também foram efetuadas reações via catálise homogênea usando o hidróxido de lítio monoidratado como catalisador (LiOH.H₂O, 10,28 mg, 0,245 mmol, 10% de mol em função da β -ionona (**1b**)) com os compostos (**2a**), (**2b**) e (**2c**). Estes testes foram conduzidos a 313 K durante 1,00 horas e por 6 horas quando foi usado o p-metoxi-benzaldeído (**2c**). Os produtos foram isolados por precipitação em etanol, (**2a**) e (**2b**), e em n-hexano, (**2c**), analisados por cromatografia (CG), porém não foi determinado o rendimento no caso do p-metoxi-benzaldeído (**2c**).

Para os testes com catalisador sólido, catálise heterogênea foi empregado o óxido misto de Mg e Al ($Mg_6Al_2(OH)_2O_8$) obtido por calcinação da hidrotalcita sintetizada. O teor de catalisador em função da massa de β -ionona (**1b**) foi de 8, 5 e 2%. A β -ionona (**1b**), 500 μ L (2,45 mmol) em solução de EtOH foi adicionada a quantidade de catalisador prevista para o teste. A partir dessa etapa o procedimento de síntese foi o mesmo usado para as reações em meio homogêneo e temperaturas do meio reacional foram pré-estabelecidas em 313, 333 e 373 K. Todos os experimentos foram realizados em triplicata e o produto final de cada uma das reações foi filtrado, separado e analisado por cromatografia gasosa (CG).

Na Figura 3.1 se apresenta o esquema da série dos análogos sintetizados no presente trabalho.

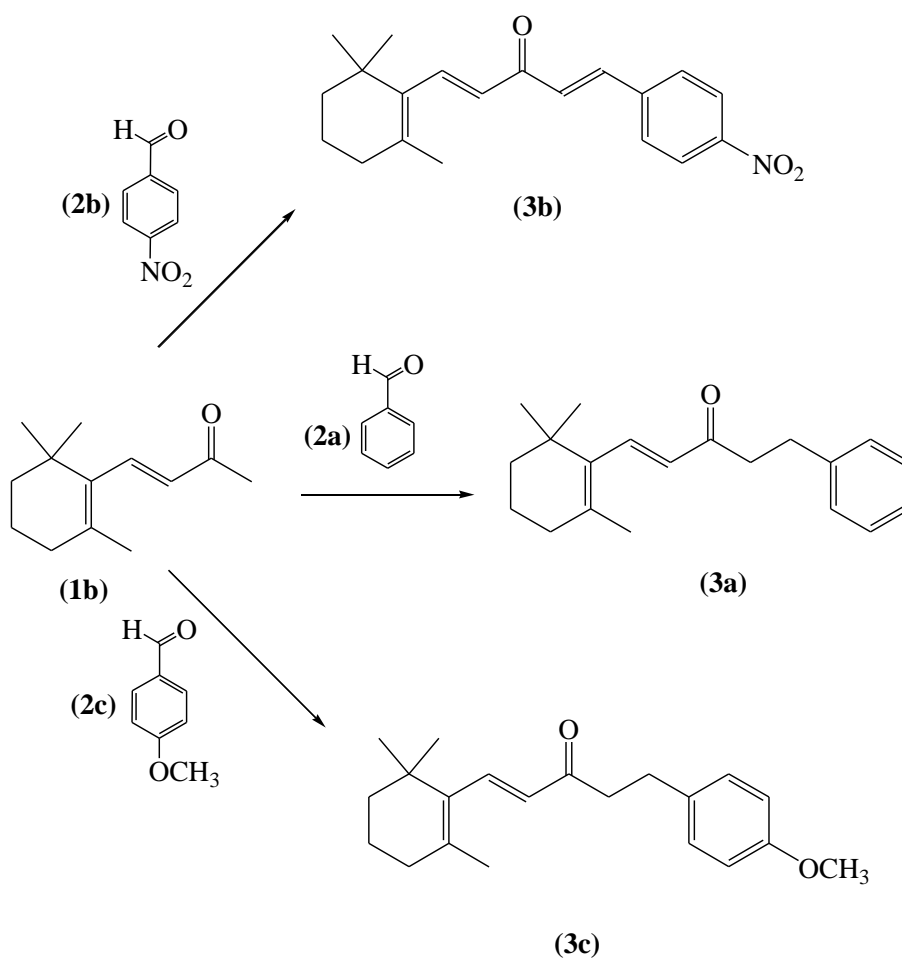


Figura 3.1: Esquema da reação da série dos três análogos de chaconas 'tipo-retnóide' (**3a**), (**3b**) e (**3c**).

3.4. Caracterização físico-química dos produtos da reação

3.4.1. Análises por Cromatografia em fase Gasosa

As amostras do produto das reações foram analisadas num cromatógrafo a gás VARIAN, Modelo 3900 equipado com coluna capilar Factor Four 1ms de 15 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 μm de espessura do filme. Foi usado o detector de ionização de chama. As condições da análise são apresentadas a seguir:

- Temperatura do injetor e do detector = 523 K e 573 K
- Fluxo de N_2 na coluna = 5.0 ml/min
- Relação de split = 100
- Programação de temperatura na coluna

Temperatura inicial = 353 K

Tempo na temperatura inicial = 1 min

Temperatura final = 373 K

Tempo na temperatura final = 4 min

Taxa de aquecimento = 20 K/min.

Antes da análise, a mistura reacional era dissolvida em metanol.

3.4.2. Determinação do ponto de fusão

O ponto de fusão de cada dos produtos das reações foi determinado em Aparelho Digital de Ponto de Fusão, da Microquímica, Modelo MQAPF-301, graduação em K. Uma alíquota pequena de amostra era colocada em uma placa de vidro e aquecida a uma taxa de 5 K/min até atingir a fusão.

3.4.3. Análise por Infravermelho

Os espectros de IV foram coletados na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} no espectrometro Spectrum-100 da Perkin-Elmer empregando pastilhas de KBr. Os espectros foram registrados a temperatura ambiente.

3.4.4. Análise por ^1H RMN e ^{13}C RMN

As análises de ^1H e ^{13}C RMN foram realizadas em um aparelho Mercury- 300BB, para o composto (**3a**). Tempo de relaxamento 1,000 s, pulso 45 graus.

Tempo de aquisição de nova frequência (Acq. Time) 1,301 s com 18115,9 Hz (^{13}C).

Tempo de aquisição de nova frequência (Acq. Time) 1,986 s com 2805,8 Hz (^1H).

Os compostos foram dissolvidos em CCl_3D e observados à temperatura ambiente

Observa ^{13}C a 75,451 MHz, tempo total 26 min, 21 s.

Observa ^1H a 300,065 MHz, tempo total = 0 min, 25 s.

E para o composto (**3b**) as análises de ^1H e ^{13}C RMN foram realizadas em um aparelho Bruker.

Tempo de aquisição de nova frequência (Acq. Time) 0,683 s com 23980,8 Hz (^{13}C).

Tempo de aquisição de nova frequência (Acq. Time) 6,448 s com 5081,3 Hz (^1H).

Os compostos foram dissolvidos em CCl_3D e observados à temperatura ambiente

Observa ^{13}C a 100,642 MHz, tempo total 11 min, 26 s.

Observa ^1H a 400,211 MHz, tempo total = 10 min, 57 s.

3.4.5. Análises por Introdução Direta em Espectrometria das Massas

A análise foi realizada em um cromatógrafo gasoso, modelo GC-2010 acoplado a um espectrômetro de massas da marca Shimadzu, modelo GCMS-QP2010. 0,5 mg de amostra sólida foi dissolvida em acetona e com o auxílio de uma pipeta especial uma pequena alíquota foi colocada no porta amostra do equipamento para análise por introdução direta na câmara do espectrômetro de massas. Após a secagem da acetona o porta amostras foi colocado no dispositivo do equipamento e introduzido na câmara seguindo as especificações técnicas. As condições de análise empregadas foram:

Introdução direta de amostra (DI)

Temperatura da fonte de íons: 260 °C

Temperatura da interfase: 300 °C

Programação de temperatura do DI:

até 150 °C a 20°C/min, de 150 °C até 500 °C a 40°C/min

Tempo de análise: 40 min

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Análise Físico-Química da Amostra de Hidrotalcita

4.1.1. Análise química

Os resultados da análise química da amostra de hidrotalcita sintetizada mostraram que o valor encontrado para a relação $Al/(Al+Mg)$ de 0,2127 ficou próximo do valor esperado, 0,20, indicando a incorporação completa de ambos os cátions na estrutura da hidrotalcita. Este resultado confere com outros reportados na literatura por diversos autores para amostras de hidrotalcita sintetizadas por cooprecipitação a baixa supersaturação [15, 21, 24-26, 44- 49].

4.1.2. Análise de por Difração de Raios X

O perfil de difração de raios X (DRX) da amostra de hidrotalcita empregada como precursor dos catalisadores para a síntese de análogos chalconas, a partir de β -ionona (1b) e aldeídos aromáticos substituídos (2a, b, c), é apresentado na Figura 4.1.

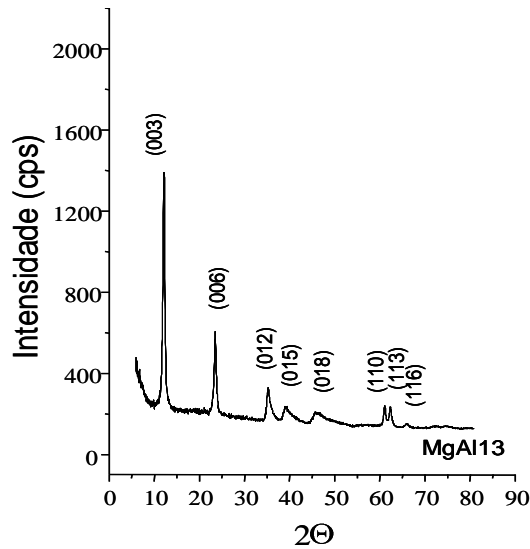


Figura 4.1: Difratograma de raio X da amostra de hidrotalcita MgAl-13.

Como pode ser observado na figura anterior, a amostra de hidrotalcita na forma carbonato apresentou o padrão de difração característico deste tipo de material puro, onde os principais planos cristalográficos estão indicados na figura. Os parâmetros de cela *a* e *c* para a estrutura típica de hidrotalcita com simetria 3R foram calculados fazendo uso dos picos correspondentes aos planos cristalinos (003) e (110) e são apresentados na Tabela 4.1. Os valores obtidos para *a* e *c* estão de acordo com os valores reportados na literatura. O tamanho do cristalito, também apresentado na mesma tabela, foi calculado com a largura na média altura do pico cristalográfico (003) fazendo uso da equação de Scherrer.

Tabela 4.1: Parâmetros cristalográficos das amostras de hidrotalcita na forma carbonato.

Amostra	a (nm)	c (nm)	Tamanho do cristalino (nm)
MgAl-13	0,30324	2,18917	16,503

4.1.3. Análises termogravimétrica e termodiferencial

Os resultados das análises termogravimétrica e termo-diferencial da amostra de hidrotalcita usada como precursora do catalisador é apresentado na Figura 4.2.

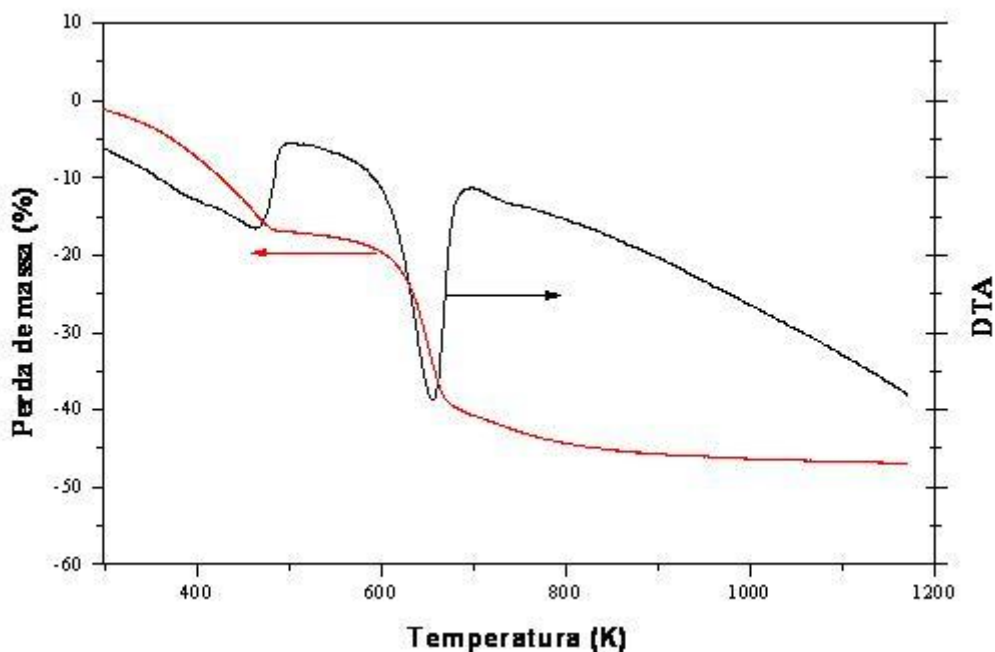


Figura 4.2: Resultado da análise termo-diferencial da amostra MgAl-13.

Como pode ser observado na figura anterior o resultado obtido para estas análises está de acordo com os descritos na literatura para hidrotalcitas na forma carbonato, as quais apresentam duas perdas de massa bem definidas. A primeira até 500 K corresponde às perdas de água interlamelar e a segunda entre 548 e 773 K associada à desidroxilação e descarbonatação [25, 44, 49].

Na Tabela 4.2 se apresentam os valores das perdas de massa para cada uma das etapas, assim como o valor da temperatura máxima à qual estas perdas aconteceram. A primeira perda de massa, associada à água interlamelar, representou 16,54% da massa total da amostra e aconteceu até no máximo 505 K. Já a perda de massa da segunda etapa, associada à

desidroxilação e descarbonatação representou 18,38% e a temperatura máxima foi de 698 K. Sendo assim, a perda de massa total até foi de 39,92% e a temperatura máxima à qual aconteceu foi inferior à temperatura usada no tratamento térmico, 723 K, para a decomposição da hidrotalcita em óxido misto de Mg e Al empregado como catalisador.

Tabela 4.2: *Análise termogravimétrica das amostras de hidrotalcita.*

Amostra	Perda de água interlamelar % em peso e T max, (K)		Desidratação/descarbonatação % em peso e T max, (K)		Perda de massa tota
MgAl-13	16,54	505	18,38	698	39,92

4.2. Análise do óxido misto de Mg e Al

4.2.1. Análise Textural

A caracterização textural da hidrotalcita sintetizada confirmou que a decomposição térmica de materiais tipo hidrotalcitas conduz a geração de uma estrutura mesoporosa, na qual o volume de mesoporos é maior do que o de microporos, devido à eliminação de produtos voláteis durante o tratamento térmico.

Na Tabela 4.3, estão relacionados os valores de volume de micro e mesoporos e área BET e externa da hidrotalcita sintetizada e analisada *in situ* no aparelho de ASAP e para a amostra de óxido misto de Mg e Al obtido por calcinação na mufla. Na tabela pode ser observado que a calcinação na mufla reduz a área BET e externa e aumenta o volume de mesoporos. Em ambas as análises o volume de mesoporos foi superior ao de microporos, sendo possível então atribuir a área externa à contribuição do sistema mesoporoso. A área superficial específica, assim como os valores de volume de micro e mesoporos obtidos estão de acordo com as relatadas na literatura para esse tipo de material [25, 44, 45].

Tabela 4.3: Análise Textural da hidrotalcita sintetizada

Amostra	Área BET (m ² /g)	Área externa (m ² /g)	Volume de micro (cm ³ /g)	Volume de meso (cm ³ /g)
MgAl-13 <i>in situ</i>	311	311	0,0000	0,799
OM-13 mufla	231	220	0,0016	0,932

4.3. Testes Reacionais

4.3.1 Catálise homogênea

β -Ionona (**1b**) e Benzaldeído (**2a**)

O mecanismo desta reação é típico ao da condensação de Claisen-Schmidt entre a β -Ionona (**1b**) e o Benzaldeído (**2a**) tendo o NaOH (10% em massa) como catalisador, obtendo como produto o (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3a**) depois de duas horas e 30 minutos de reação em etanol a 333 K. O rendimento médio obtido da filtração do precipitado resultante da cristalização em etanol de (**3a**) foi de 38,0%. O mesmo experimento foi realizado com o LiOH.H₂O como catalisador obtendo-se após 1 hora de reação um rendimento médio de 57,9% para (**3a**) depois da filtração do produto recristalizado em etanol. Os dados referentes a estes testes estão relacionados na Tabela 4.4. Como pode ser observado, estes dados mostraram que o LiOH.H₂O foi mais eficiente como catalisador para essa reação: maior rendimento, menores tempo e temperatura de reação e maior conversão do que quando foi usado o NaOH como catalisador.

Tabela 4.4: Dados da Condensação de Claisen-Schmidt de (1b) com (2a) para formar (3a)

Entrada	Produto da reação	Catalisador (MOH)	Tempo de reação(h)	Rendimento (%)
1	3a	NaOH	2,5	37,0
2	3a	NaOH	2,5	49,3
3	3a	NaOH	2,5	36,8
4	3a	LiOH.H ₂ O	1,0	55,2
5	3a	LiOH.H ₂ O	1,0	60,6
6	3a	LiOH.H ₂ O	1,0	57,9

β -Ionona (**1b**) e p-nitro-benzaldeído (**2b**)

Na tabela 4.5 estão relacionados os resultados da condensação entre a β -Ionona (**1b**) e o p-nitrobenzaldeído (**2b**) tendo como catalisador o NaOH (10% em massa) ou LiOH.H₂O (10% em quantidades molares) e obtendo depois de 1 hora 30 minutos e a temperatura ambiente o composto (1E,4E)-1-(4-nitroenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3b**). O produto (**3b**) foi obtido, isolado por recristalização em etanol e analisado por CG com um rendimento médio de 53,06%, quando usado o NaOH como catalisador, e rendimento médio de 71,43%, quando catalizado por LiOH.H₂O depois da filtração do produto recristalizado em etanol.

Tabela 4.5: Dados da Condensação de Claisen-Schmidt de (1b) com (2b) para formar (3b)

Entrada	Produto da reação	Catalisador (MOH)	Tempo de reação(h)	Rendimento (%)
7	3b	NaOH	1,5	51,5
8	3b	NaOH	1,5	54,0
9	3b	NaOH	1,5	53,7
10	3b	LiOH.H ₂ O	1,5	68,7
11	3b	LiOH.H ₂ O	1,5	73,1
12	3b	LiOH.H ₂ O	1,5	72,5

β -Ionona (**1b**) e p-metoxi-benzaldeído (**2c**)

O composto (1E,4E)-1-(4-metoxifenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3c**) foi obtido pela reação do tipo condensação de Claisen-Schmidt entre a β -Ionona (**1b**) e o p-metoxibenzaldeído (**3a**) tendo o NaOH (10% em massa) ou LiOH.H₂O (10% em quantidades molares) como catalisador, o meio reacional foi mantido à temperatura de 333 K

por um período de 6,00 horas. Foi verificada a conversão tanto nos testes com o NaOH como nos com o LiOH.H₂O. Não houve a precipitação do produto de reação, (1E,4E)-1-(4-metoxifenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3c**), quando usado o NaOH como catalisador, já com o LiOH.H₂O o composto foi purificado por filtração do precipitado em n-hexano, porém em nenhum dos testes foi determinado o rendimento.

A análise do efeito do substituinte na posição “para” do benzaldeído pode-se dizer que quando o substituinte é um H (**2a**) observa-se que o meio reacional requer maior temperatura e maior tempo para a reação (com NaOH) na obtenção do (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3a**) do que quando o substituinte é o radical nitro (NO₂) (**2b**) na obtenção do (1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3b**). Quando se faz uso do LiOH.H₂O como catalisador o efeito do substituinte parece influenciar somente na conversão. Em ambos os casos, com NaOH ou com LiOH.H₂O como catalisadores, este efeito favorece a conversão para o (**3b**) apresentando rendimentos maiores do que a conversão para o (**3a**). O fato é que a maior afinidade eletrônica do grupo nitro (NO₂) induz uma maior ativação da carbonila do derivado benzaldeído favorecendo ao ataque nucleófilo do enolato formado a partir de (**1b**).

O uso de bases mais fortes como LiOH.H₂O desempenha duplo papel na reação, gera o enolato de cetona pela abstração de um próton de (**1a**) e ativa a carbonila do aldeído (**2a**) fazendo coordenação do cátion Li⁺ de cetona (enolato) com o oxigênio da carbonila do aldeído dando origem de um ciclo de seis átomos como um estado de transição o que aumenta o poder eletrofílico do grupo carbonílico do aldeído. Com isso, facilita o ataque nucleófilo intramolecular para formar o ânion aldolato o qual que, por desidratação leva à formação do (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3a**), conforme o esquema apresentado na Figura 4.3.

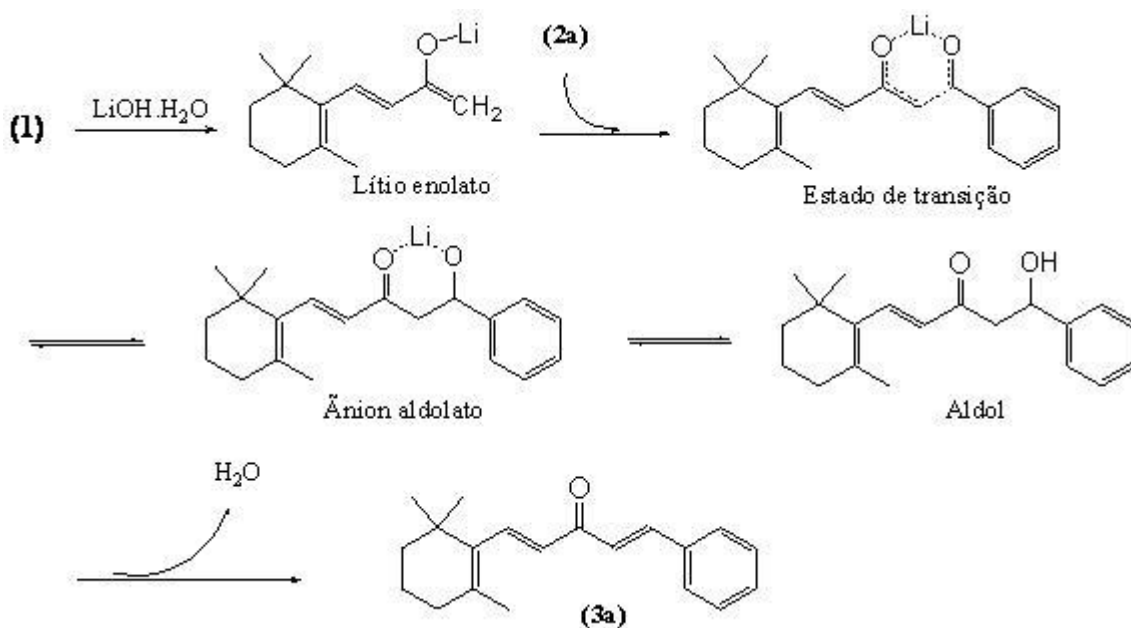


Figura 4.3: Esquema da reação de Caisen-Schmidt catalisada por uma base forte ($\text{LiOH.H}_2\text{O}$).

As figuras 4.4, 4.5 e 4.6 correspondem aos cromatogramas obtidos da análise por cromatografia em fase gasosa com sinais observados em 7,839 min pra o composto (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3a**), em 9,414 min para o composto (1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3b**), e 8,948 min para o composto 1E,4E)-1-(4-metoxifenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3c**), respectivamente.

Como pode ser observado nas figuras seguintes, nas condições de análise os reagentes e os produtos apresentaram tempos de retenção diferentes o que permitiu controlar o curso das reações e a pureza dos produtos por cromatografia em fase gasosa.

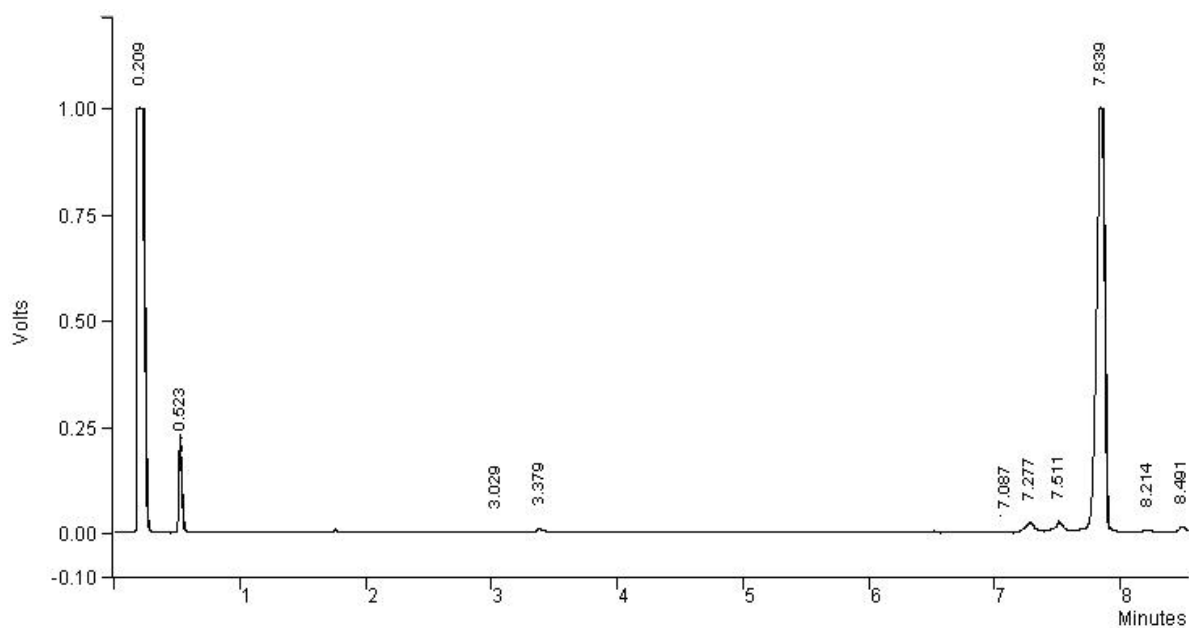


Figura 4.4: Cromatograma do (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3a**) produto de síntese em meio homogêneo.

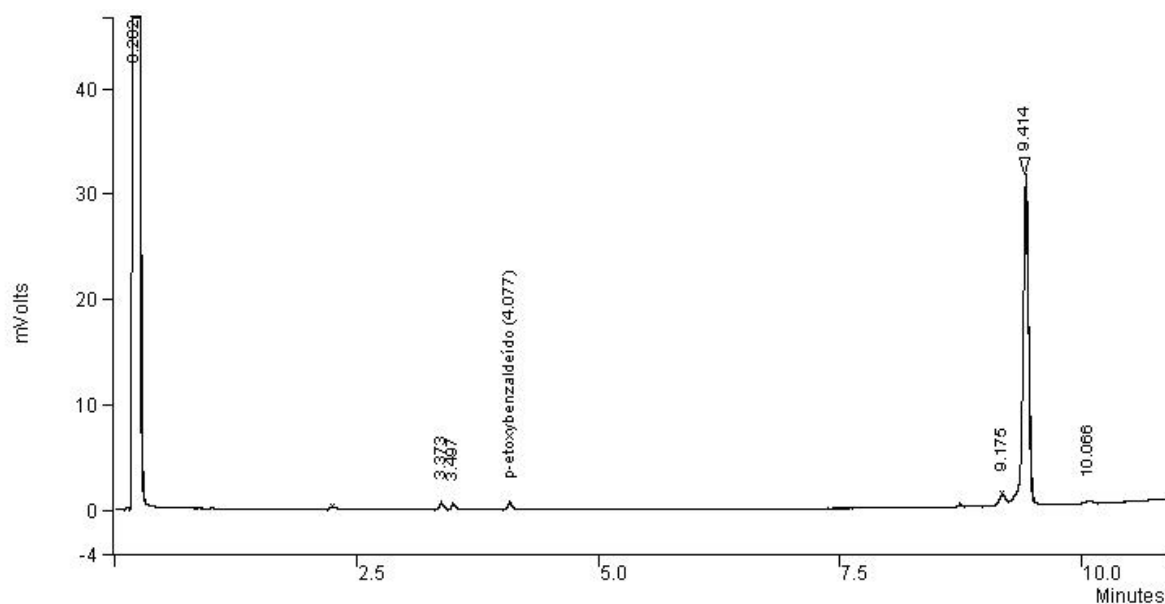


Figura 4.5: Cromatograma do (1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3b**) produto de síntese em meio homogêneo.

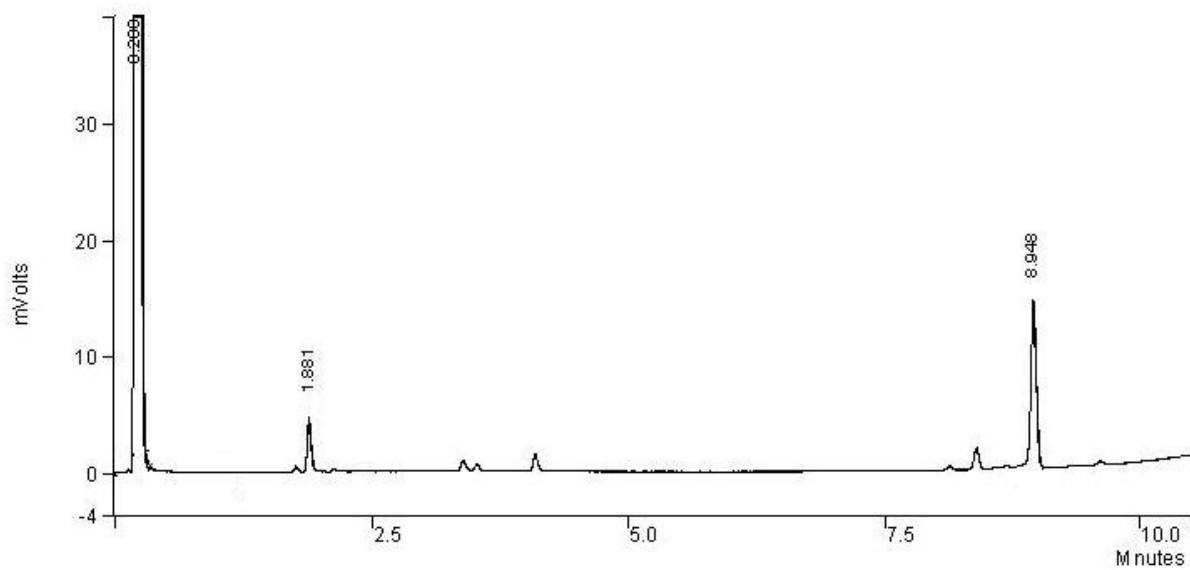


Figura 4.6: Cromatograma do (1E,4E)-1-(4-metoxifenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3b**) produto de síntese em meio homogêneo.

4.3.2. Catálise heterogênea

Os testes reacionais empregando como catalisador sólido o óxido misto de Mg e Al, OM-13, obtido por calcinação na mufla até 723 K da hidrotalcita MgAl-13, na síntese em meio heterogêneo para reação de condensação de Claisen-Schmidt entre a β -ionona (**1a**) e o benzaldeído (**2a**), p-nitrobenzaldeído (**2b**) e p-metoxibenzaldeído(**2c**) foram realizados empregando 37,76; 23,60 ou 9,44 mg de óxido misto recém calcinado, correspondentes a 8; 5 ou 2% da massa de β -ionona. A reação foi conduzida a 313 K, 333 K e 353 K. Cada um dos testes foi realizado em triplicata para cada uma das condições reacionais. Na maioria dos testes não foi constatada a conversão. A Figura 4.7 apresenta o cromatograma da reação de condensação da β -ionona (**1a**) com benzaldeído (**2a**), realizado com 5% de catalisador a 333 K por um período de 6,00 horas, com conversão ao produto desejado. Na análise por cromatografia em fase gasosa (CG) foram identificados oito sinais (picos) sendo o pico 7,808 minutos o relativo ao produto (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3a**), correspondente a 0.23 % da área total obtida por cromatografia pelo método de normalização interna. Houve a formação do composto desejado, porém como conversão dos reagentes foi baixa, não foi possível realizar a purificação por recristalização do produto nem o cálculo do rendimento baseado na massa obtida do produto.

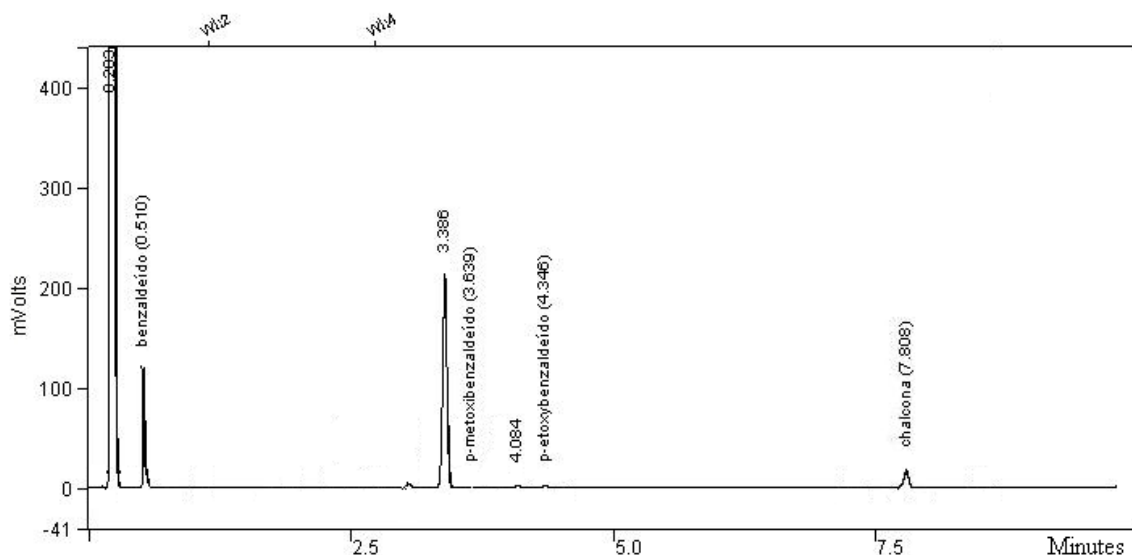


Figura 4.7: Cromatograma do (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3a**) produto de síntese em meio heterogêneo.

Como na maioria dos testes realizados não foi obtida uma boa conversão aos produtos de reação, os resultados das outras reações não serão apresentados neste trabalho. Mas, em todo caso como nas condições de reação foi possível observar a formação por cromatografia em fase gasosa (CG) de uma quantidade muito pequena do produto das reações, pode-se então concluir que aumentando a temperatura de reação e realizando os testes em reatores sob pressão, como relatado por NODA e colaboradores poderia ser possível obter melhores conversões aos produtos das reações [24, 25]. Sendo assim, aparentemente a reação entre a β -ionona (**1b**) e os derivados de benzaldeído substituídos na posição “para” (**2a, b, c**) para acontecer em meio heterogêneo demanda de maior energia. Neste caso aparentemente não acontece adsorção forte do reagente, β -ionona, no catalisador que impeça a formação do íon enolato, primeiro passo da reação. Possivelmente não foi fornecido ao sistema de reação a energia suficiente para continuar a reação. Por tal motivo sugere-se que sejam feitos estudos posteriores empregando temperatura de reação superior à usada neste trabalho, 333 K, e

reatores sob pressão para favorecer a conversão de β -ionona e p-benzaldeídos nos produtos 3a, 3b e 3c.

4.4. Análises Físico-químicas dos Produtos das Reações

4.4.1. Análises por Espectroscopia no Infravermelho

A análise dos espectros na região do infravermelho (IV) é uma ferramenta importante para a avaliação qualitativa da presença de grupos orgânicos incorporados ao produto de interesse como a evidência da natureza aromática (4 a 6 bandas de absorção entre 1625 – 1400 cm^{-1}), presença ou ausência grupos carbonila ($C = O$, entre 1820 – 1630 cm^{-1} 1820 – 1660 cm^{-1}), presença de nitro grupos com absorção entre 1600 – 1500 cm^{-1} e 1390 -1300 cm^{-1} e outros grupos o que a caracteriza como uma técnica de grande importância na análise orgânica qualitativa [13, 51]. As análises foram efetuadas em aparelho 2(Mid-IR) utilizando o KBr como solvente para as substâncias analisadas.

No espectro de IV *do* (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3a**), apresentado na Figura 4,8, observam-se regiões de absorção características de grupos específicos: banda de absorção 1651,2 cm^{-1} ($\nu C = O$), as absorções 1612,8 cm^{-1} a 1447,9 cm^{-1} ($\nu C = C$, ArH) e a absorção por estiramento a esquerda de 3439,0 cm^{-1} ($\nu Csp^2 - H$) são compatíveis com um anel aromático, as absorções entre 3000 e 2800 cm^{-1} ($\nu C - H$) comprovam a presença de carbono sp^3 . A presença das bandas de absorção 701,6 cm^{-1} e 759,5 cm^{-1} indicam o padrão benzeno monosubstituído.

No espectro de IV *do* (1E,4E)-1- (4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3b**), mostrado na Figura 4.9, foram observadas as seguintes bandas de absorção características: o pico da absorção 1669,8 cm^{-1} ($\nu C = O$), corresponde a um grupo

carbonila, as absorções $1616,7 \text{ nm}^{-1}$ a $1412,2 \text{ nm}^{-1}$ ($\nu C = C$, ArH) e absorção por estiramento a esquerda de $3439,0 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu C_{sp^2} - H$), as absorções entre 3000 e 2800 cm^{-1} ($\nu C - H$) são compatíveis com a presença de carbono sp^3 . A banda de absorção $1339,9 \text{ cm}^{-1}$ corresponde à região de absorção de um grupo nitro (NO_2). A banda de absorção $858,7 \text{ cm}^{-1}$ é característica do benzeno p-dissubstituído.

Estes testes então confirmam que nos compostos analisados por IV estão presentes grupos químicos característicos que os constituem como era o esperado e estão de acordo com dados reportados [13, 51].

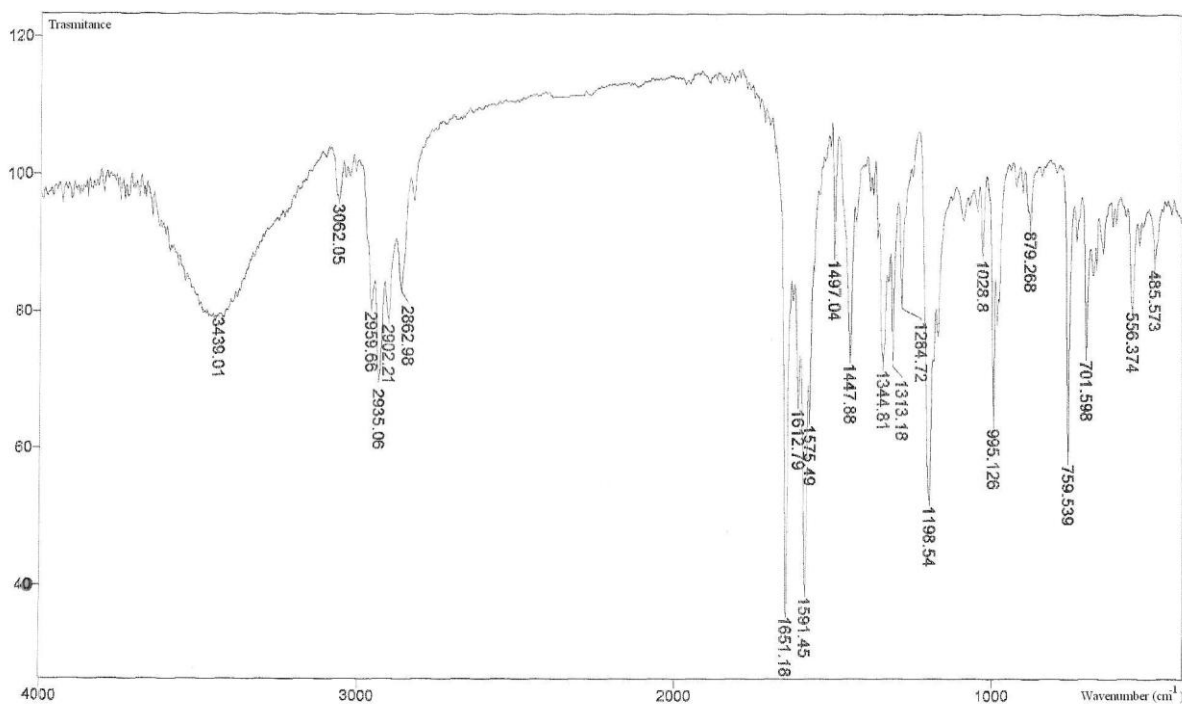


Figura 4.8: Espectro de absorção na região do IV para o composto *(1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (3a)*

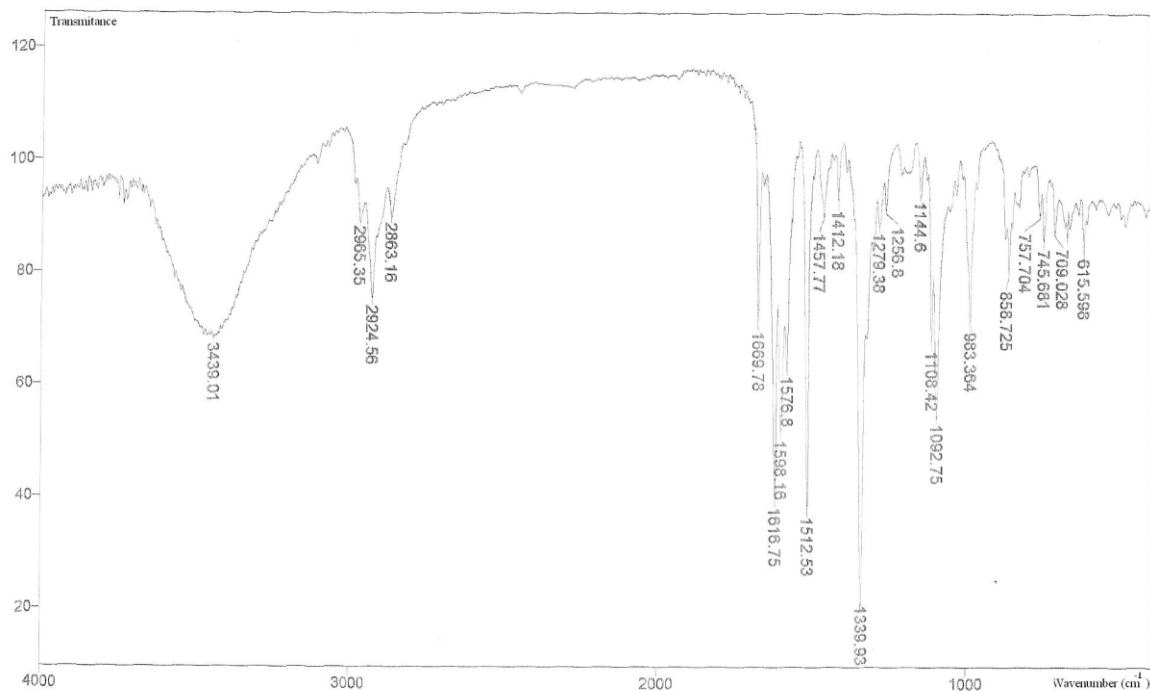


Figura 4.9: Espectro de absorção na região do IV para o composto (1E,4E)-1-(4-nitroenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3b**)

4.4.2. Análises por ^1H RMN e ^{13}C RMN

No espectro de RMN ^1H da substância (**3b**) (Tabela 4.6 p. 67 e Figura 4.10 p. 69) observa-se 4 dubletos a 5,57; 6,48; 7,12 e a 7,68 ppm cada um com $J = 16,00$ Hz. Um sistema de quatro spins representado pelos dubletos a 7,25 e 8,27 ppm com $J = 16$ Hz (típico de derivado benzênico para substituído) cada um integrando 2 H. Foram observados 3 mutipletos nas regiões de desvios químicos 1,55; 1,65 e 2,13 ppm e foram também observados dois sinais de metilas em δ 1,13 e 1,85 (singletos). A substância (**3a**) (Figura 4.16 p. 76) os sinais observados são semelhantes aos da estrutura (**3b**) diferenciando apenas nos sinais de prótons do anel aromático, devido a semelhança estrutural das duas substâncias.

Para **(3b)** no espectro de RMN ^{13}C (Tabela 4.6 p. 67 e Figura 4.11 p. 70) foram observados 17 sinais: 2 sinais de CH_3 (9 H), 3 CH_2 , 6 CH, 3 carbonos quaternários e um sinal de C referente a carbonila de cetona com dupla conjugada a 188,29 ppm. Para a substância **(3a)** (Tabela 4.7 p. 68 e Figura 4.17 p.77) foram também observados os 17 sinais com o sinal de C da carbonila a 189,15 ppm.

O espectro de RMN (HSQC) para o composto **(3b)** (Figura 4.13 p.73) prediz as relações de ligações H – C. No espectro de HMBC (Figura 4.14 p. 75) observou-se as correlações: do C-1, com hidrogênio das metilas C-16 e C-17 e hidrogênio C-2; o carbono C-2, com hidrogênio das metilas C-16 e C-17 e hidrogênio de C-3 e C-4; o carbono C-3 com hidrogênio de C-2 e C-4; o carbono C-4, com o hidrogênio da metila C-18; o carbono C-5 com hidrogênio C-4, C-8 e metila C-18; o carbono C-6, com hidrogênio das metilas C-17 e C-18 e hidrogênio do carbono C-7; o carbono C-9, com hidrogênio dos carbonos C-7, C-8, C-10 e C-11; o carbono C-12, com hidrogênio dos carbonos C-10, C-11, C-13 e C-13' e o carbono C-15, com hidrogênio dos carbonos C-13, C-13', C-14 e C-14'.

O espectro de COSY de **(3b)** (Figura 4.12 p. 71 e 72) nos fornece correlações do H-2 com H-3; do H-3 com H-4; do H-8 com H-7; do H-11 com H-13 e h-13'.

Tabela 4.6: Dados de RMN, ^{13}C [(400 MHz, CDCl_3 de **(3a)**) e [(300 MHz, CDCl_3 de **(3b)**)]

Carbono	Composto (3b)	Composto (3a)
	δ_{C} (ppm)	δ_{C} (ppm)
1	34,21	34,11
2	39,89	39,76
3	18,85	18,84
4	33,88	33,65
5	136,49	134,87
6	138,15	136,46
7	144,24	143,12
8	129,29	130,24
9	188,29	189,15
10	129,21	129,47
11	139,43	142,67
12	141,26	136,69
13 e 13'	124,18	128,24
14 e 14'	128,79	128,84
15	148,44	125,61
16 e 17	28,89	28,82
18	21,95	21,84

Tabela 4.7: Dados de RMN, ^1H [400 MHz, CDCl_3 de (3b)] e [300 MHz, em CDCl_3 de (3b)].

H	Composto (3b)		Composto (3a)	
	δ_{C} (ppm)	Multiplicidade, J(Hz)	δ_{C} (ppm)	Multiplicidade, J(Hz)
2	1,51	2H, m	1,5	2H, m
3	1,65	2H, m	1,6	2H, m
4	2,13	2H, t	2,1	2H, t
7	5,57	1H, d, 16	7,5	1H, d, 16
8	6,48	1H, d, 16	6,5	1H, d, 16
10	7,12	1H, d, 16	7,0	1H, d, 16
11	7,68	1H, d, 16	7,65	1H, d, 16
13 e 13'	8,27	2H, dd, 16	7,6	2H,m
14 e 14'	7,25	2H,dd, 16	7,4	2H,m
15	-	-	7,6	1H, m
16 e 17	1,13	6H, s	1,1	6H, s
18	1,85	3H, s	1,8	3H, s

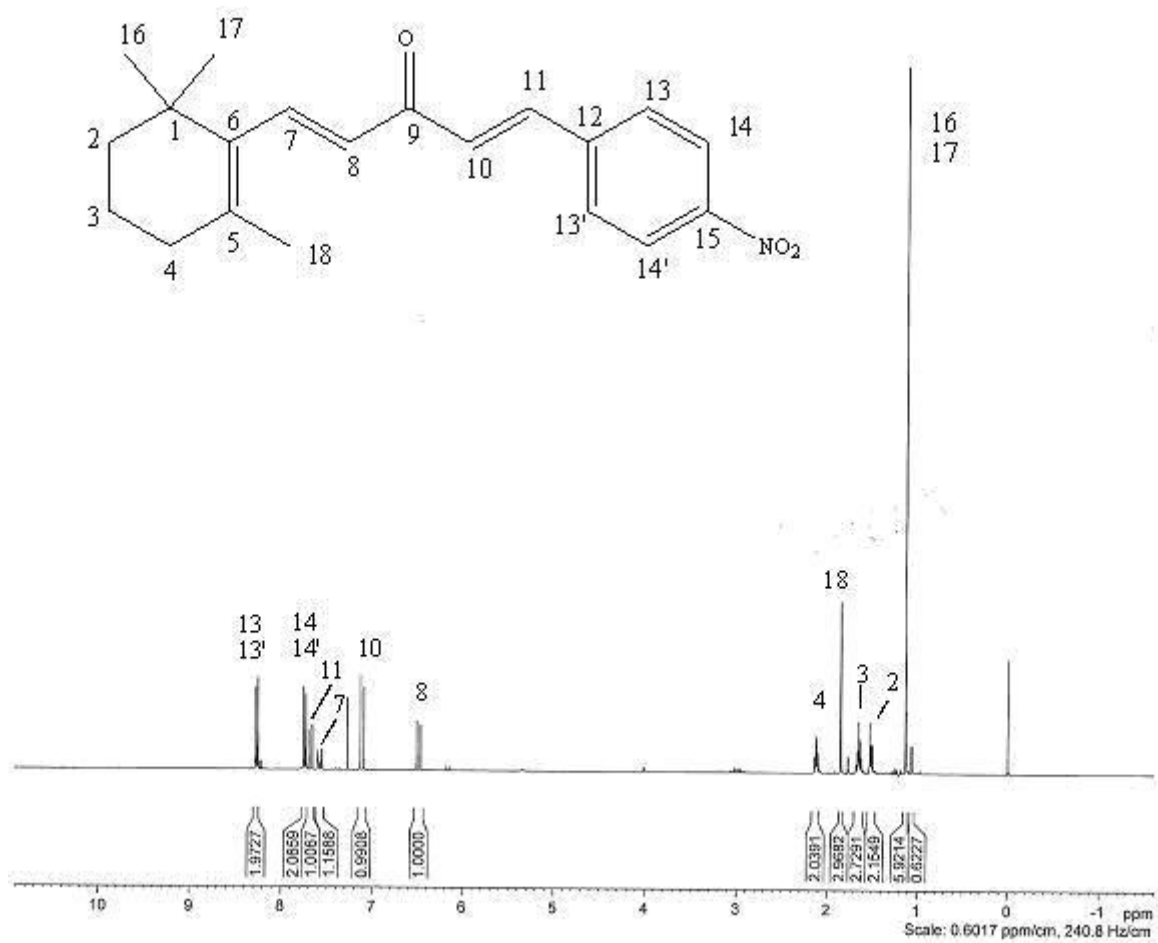
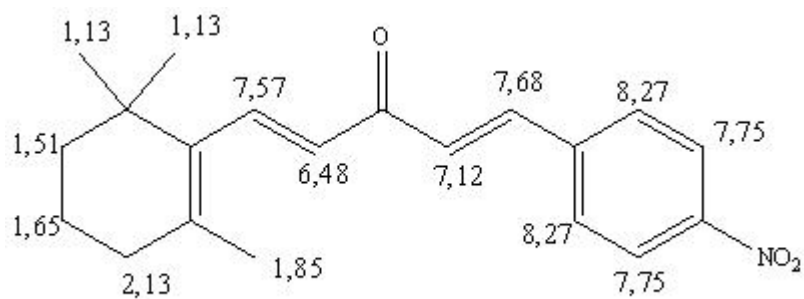


Figura 4.10: Espectro de RMN de ^1H de (**3b**) em CDCl_3 a 400 MHz



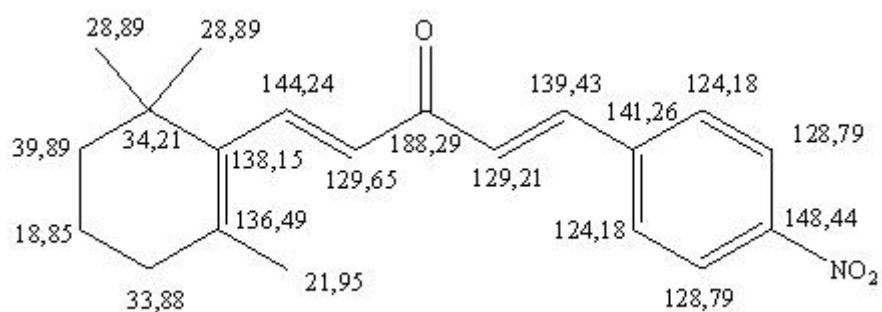
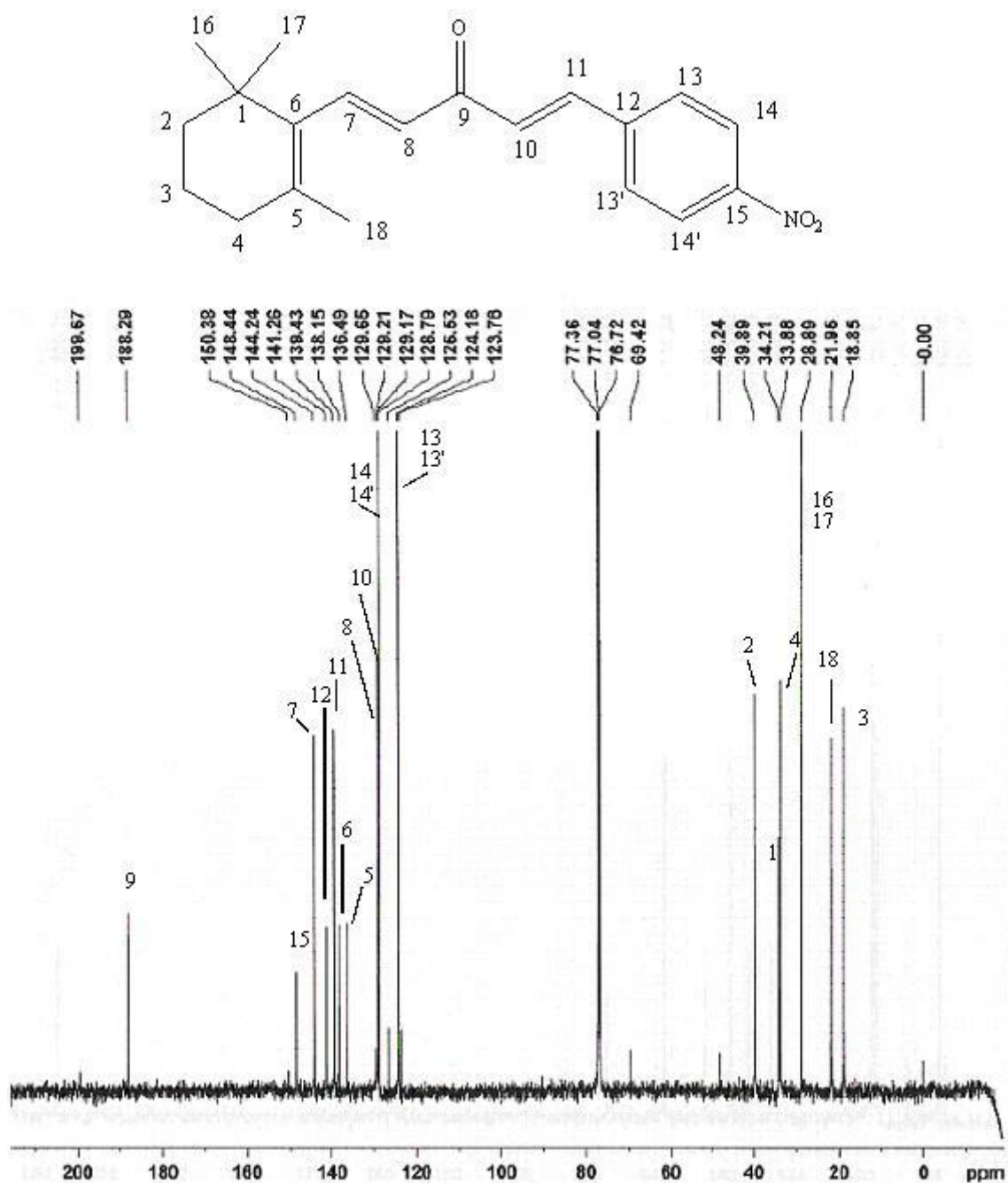
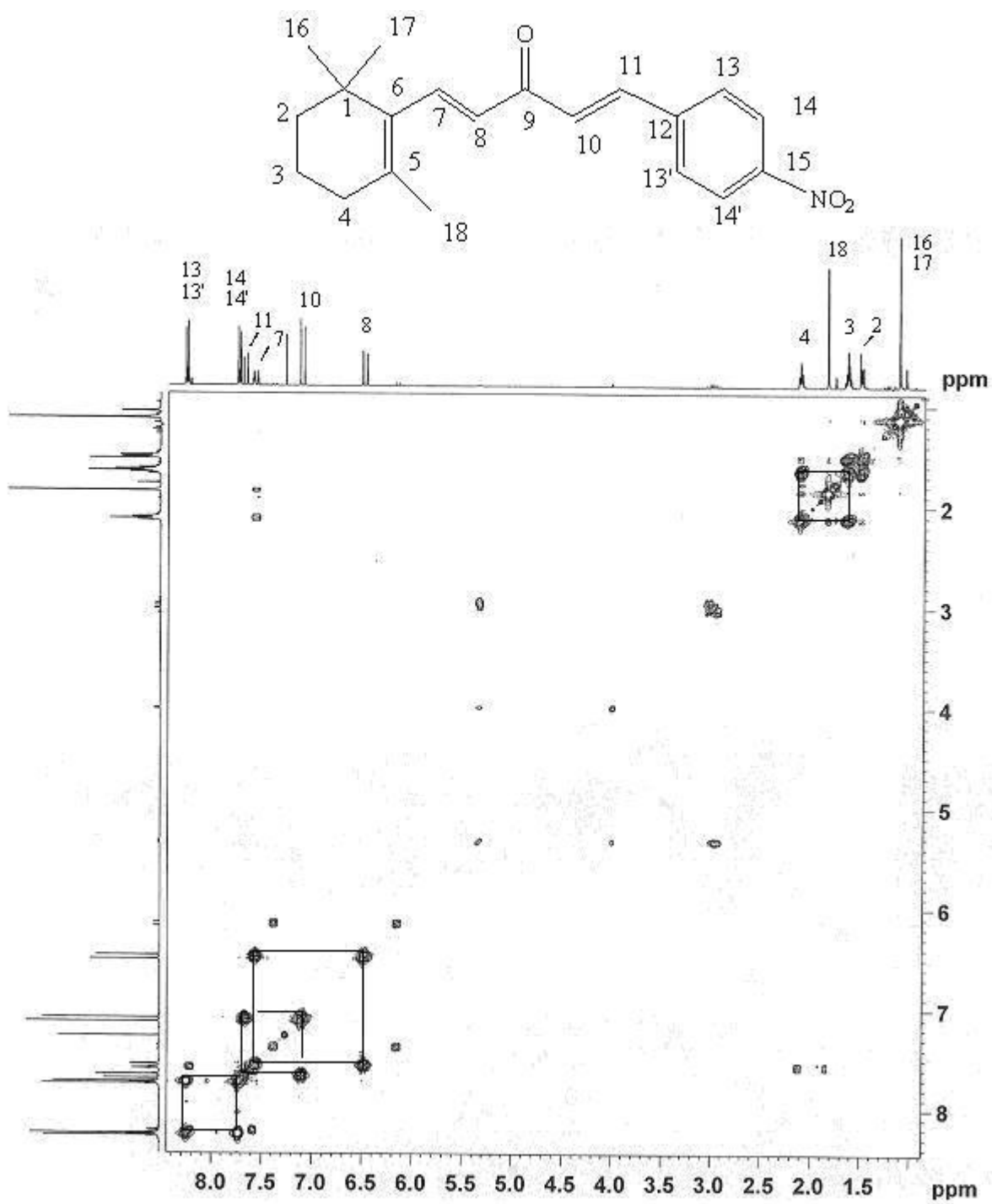
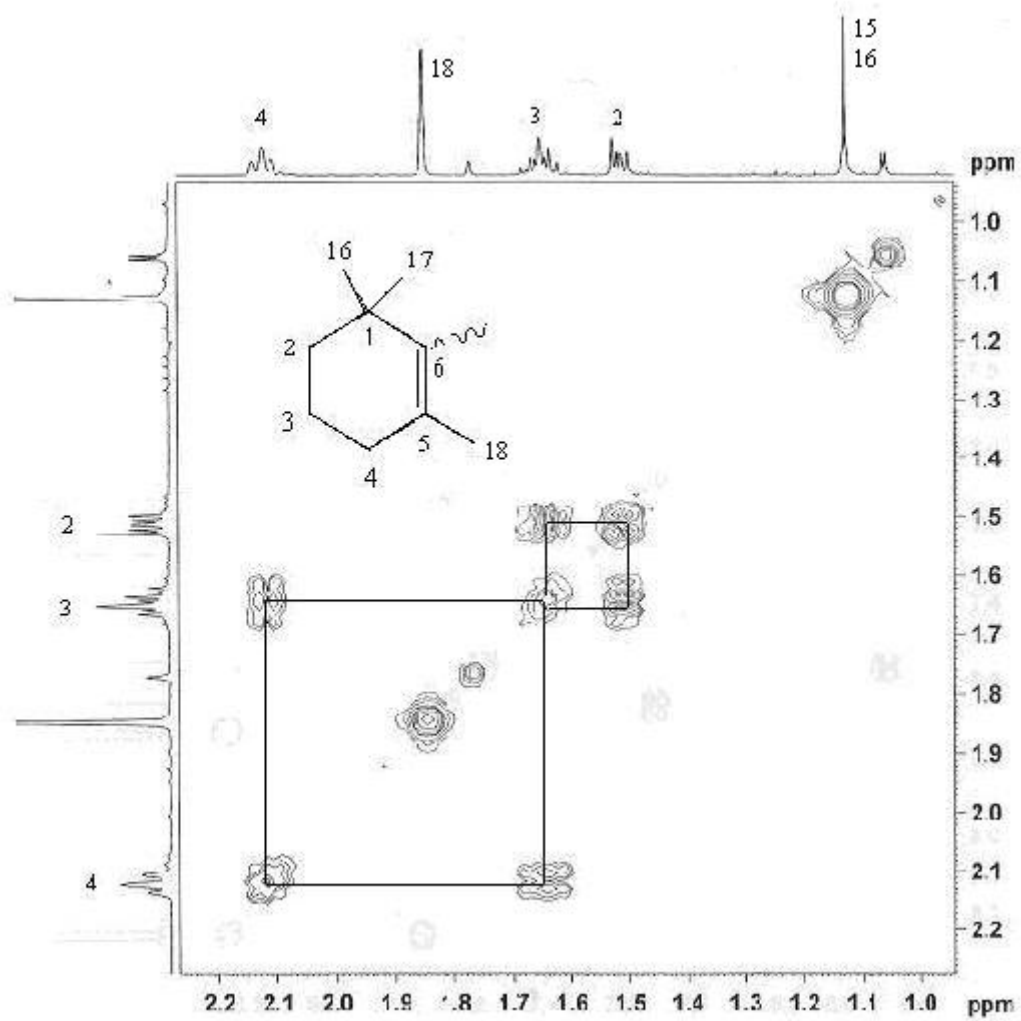


Figura 4.11: Espectro de RMN de ^{13}C de (**3b**) em CDCl_3 a 400 MHz



(a)



(b)

Figura 4.12.: Espectro de RMN de COSY, de 3b, CDCl₃ a 400 MHz: (a) sinais ¹H na região 1,0-8,4 ppm e (b) na região 1,0-2,2 ppm.

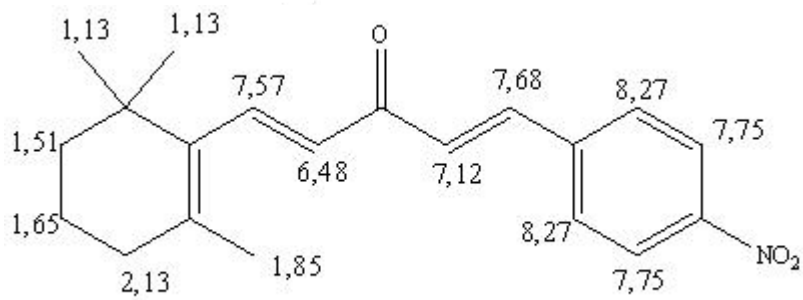
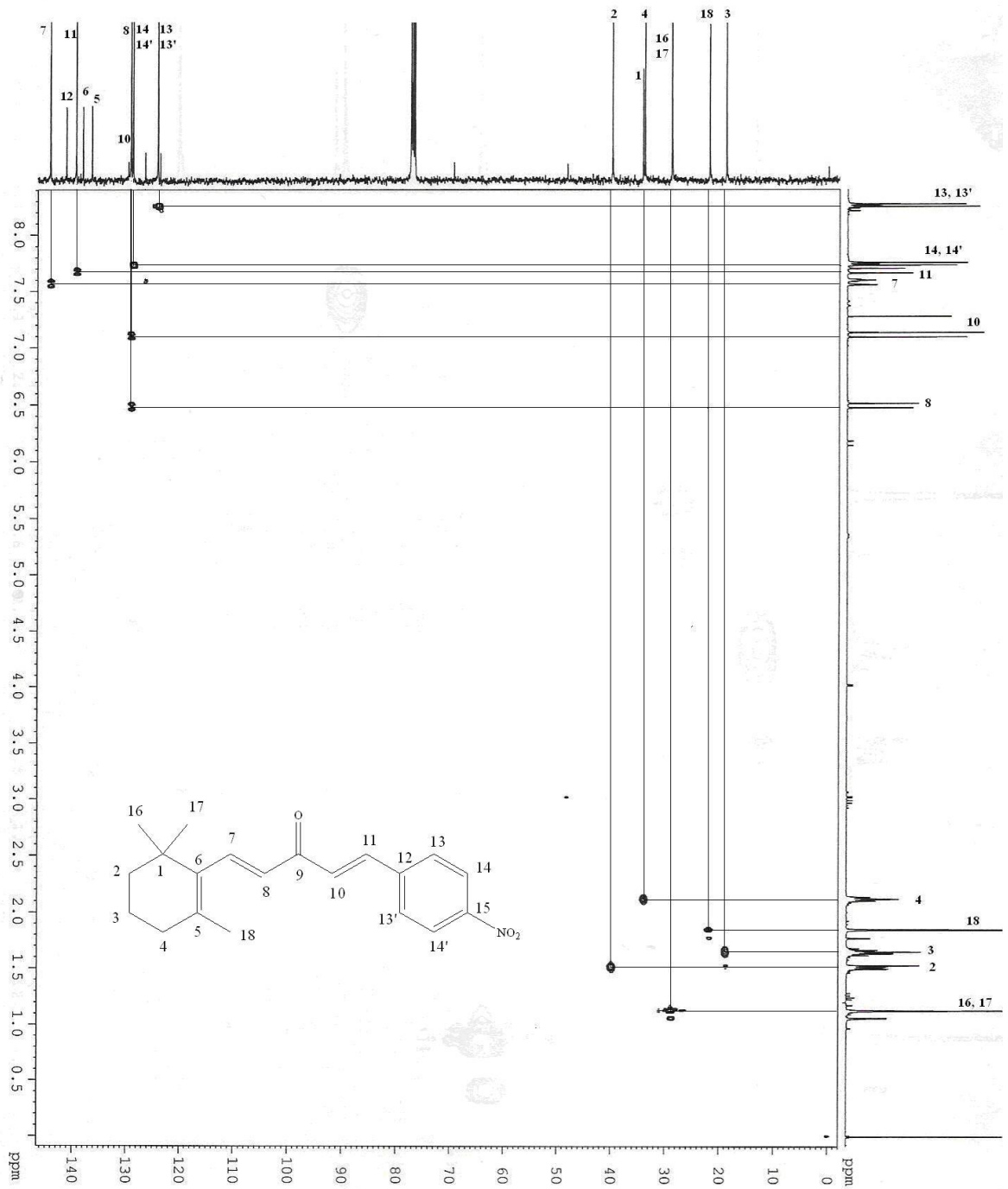
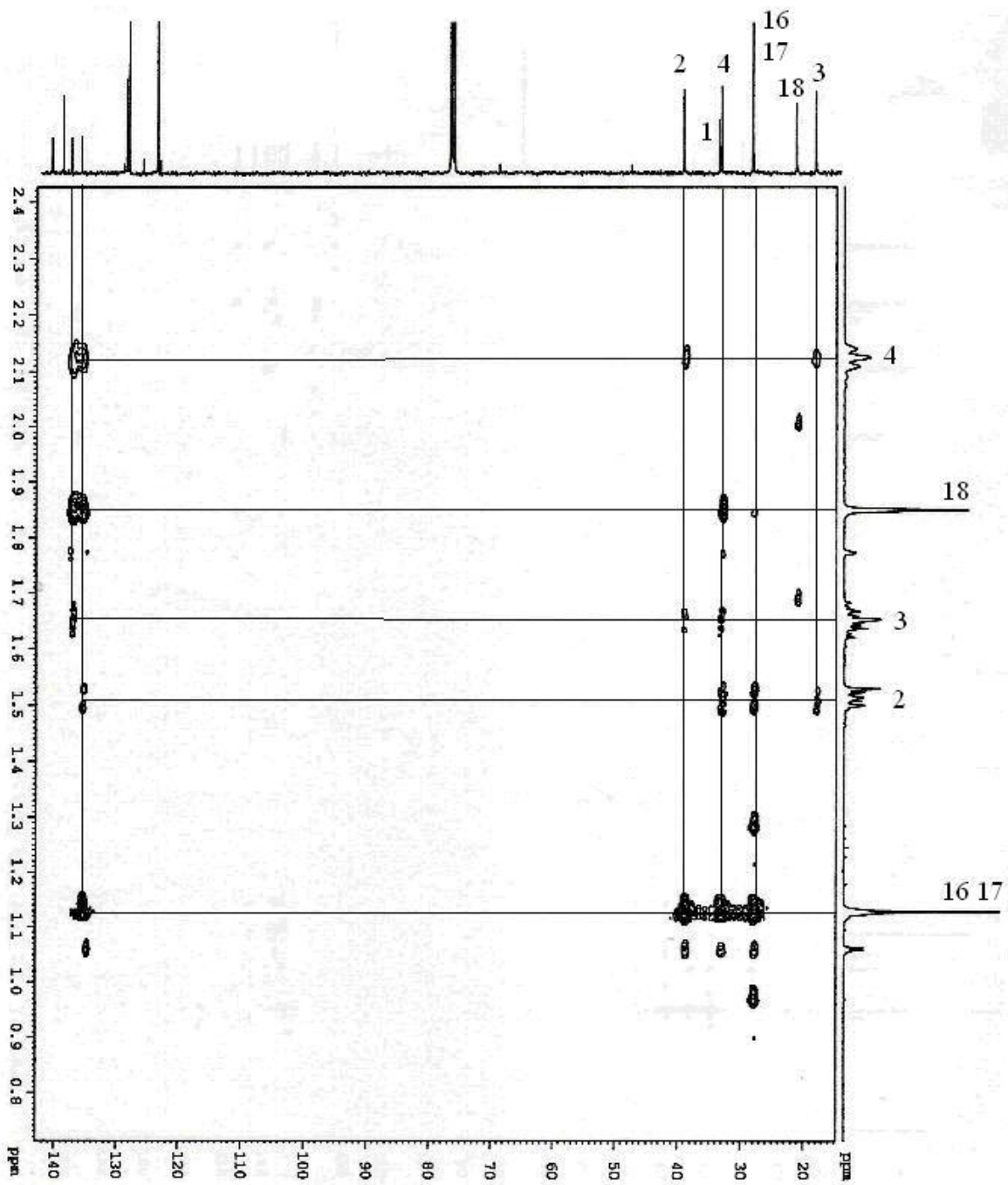
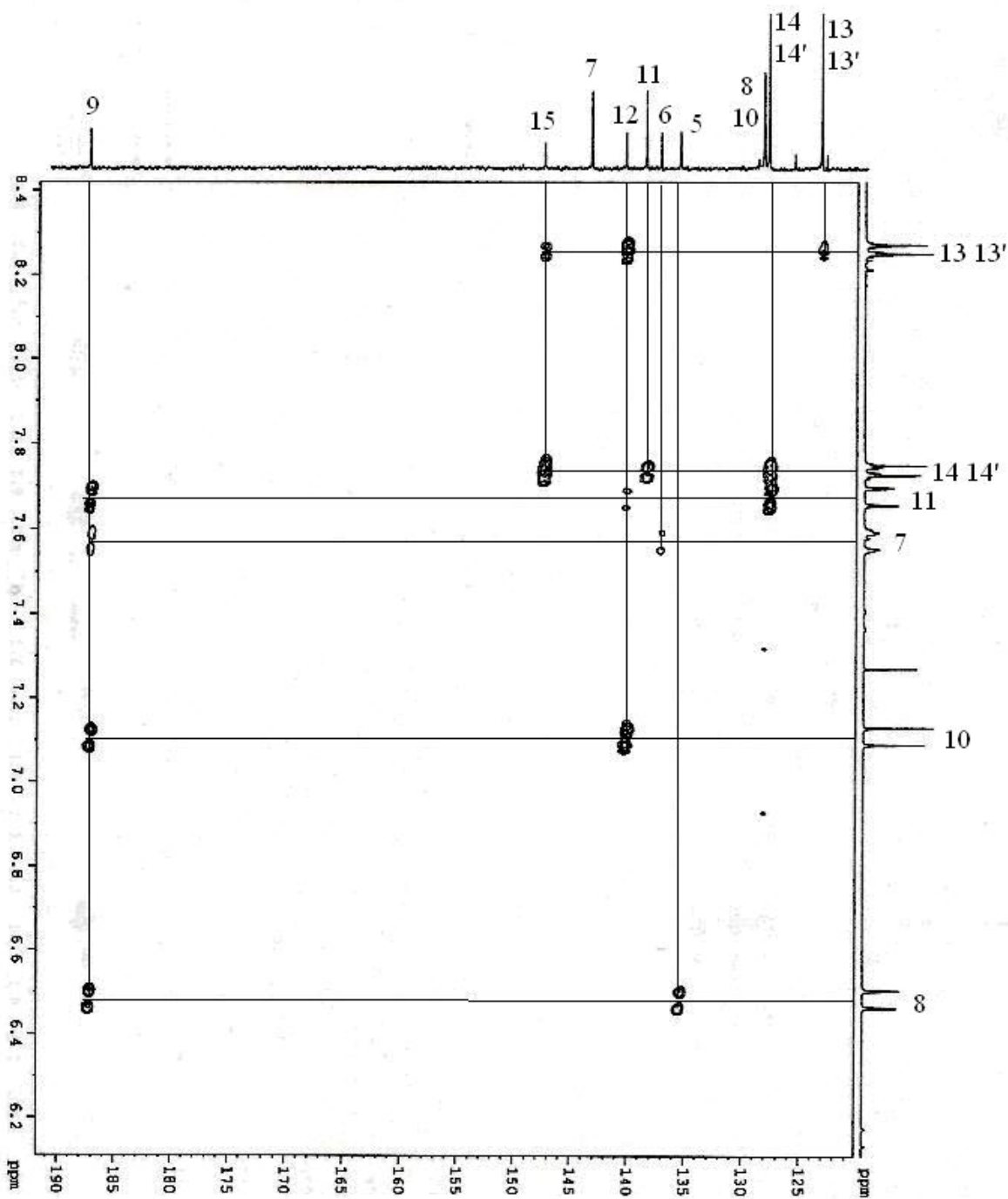


Figura 4.13: Experimento de RMN, HSQC de (3b), em $CDCl_3$ a 100 MHz



(a)



(b)

Figura 4.14: Experimento de RMN, HMBC de (3b), em CDCl_3 a 100 MHz

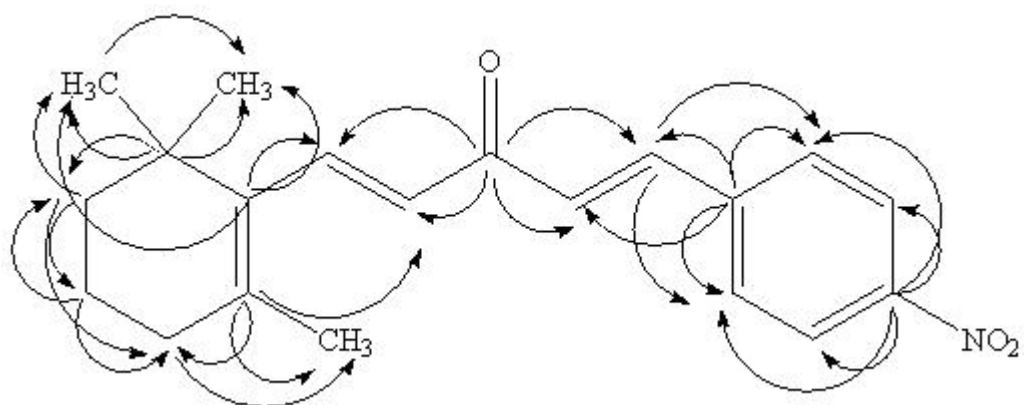


Figura 4.15: Correlação do HMBC para (3b)

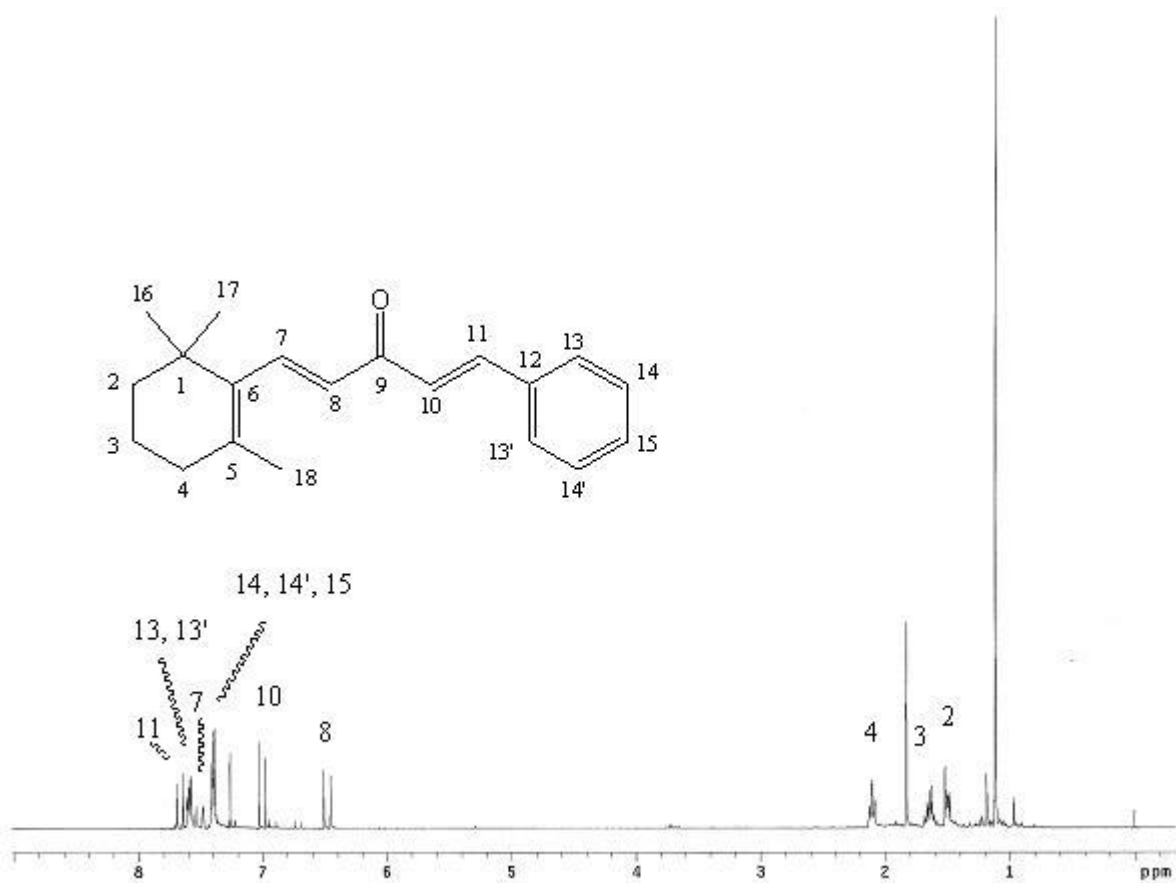


Figura 4.16: Espectro de RMN de ^1H de (3a) em CDCl_3 a 300 MHz

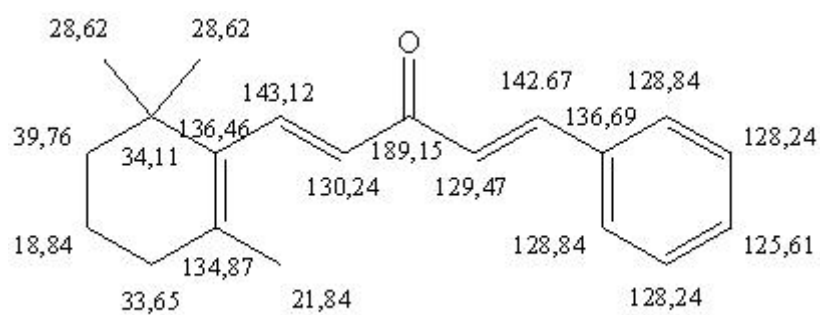
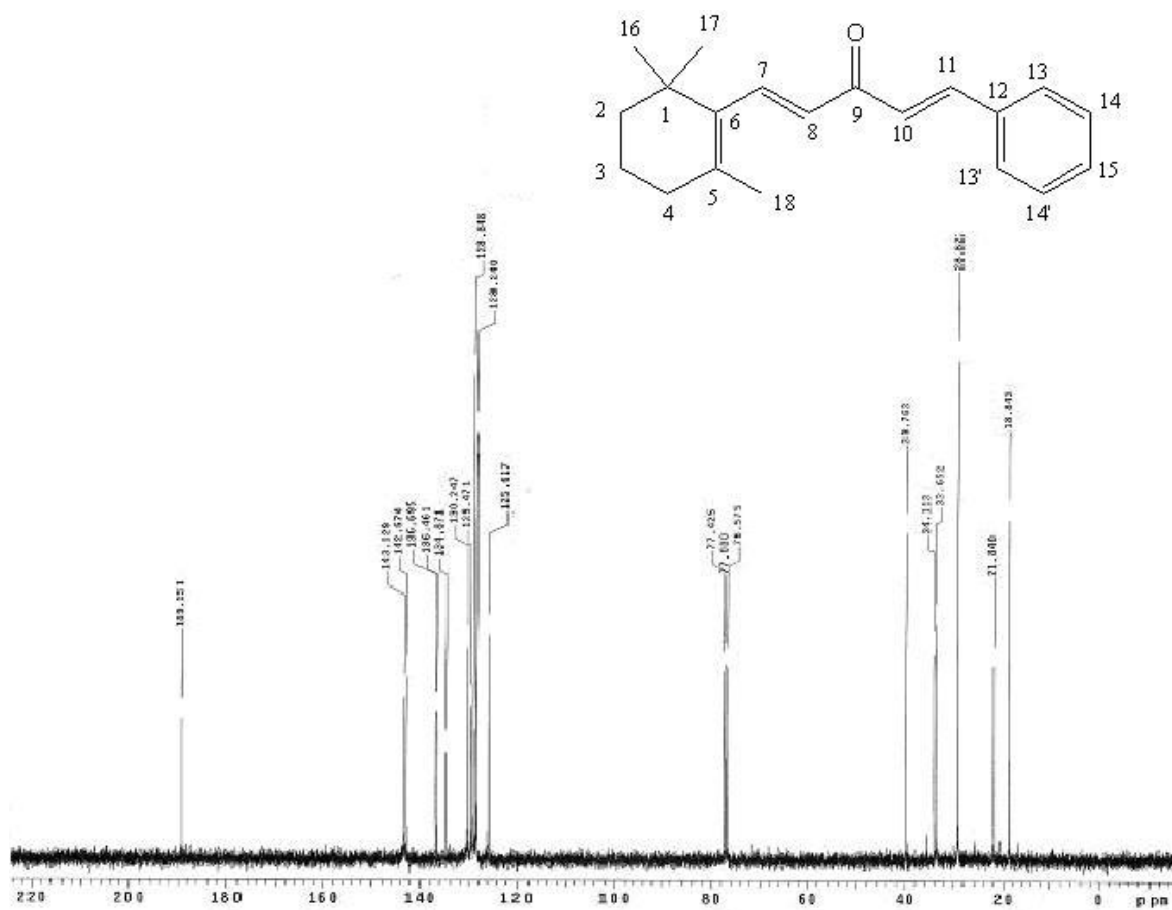


Figura 4.17: Espectro de RMN de ^{13}C de (3a) em CDCl_3 a 75 MHz

4.4.3. Análises por espectrometria de massas

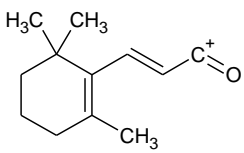
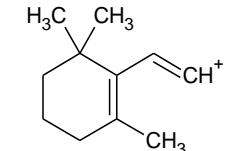
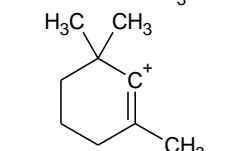
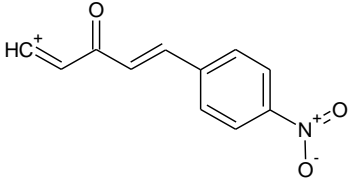
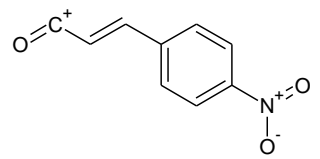
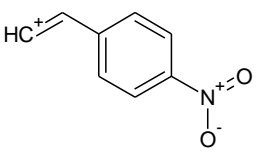
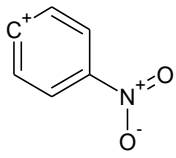
Os fenômenos envolvidos na ionização pelo bombardeamento da molécula por feixes de elétrons de alta energia, podem se tornar extremamente complexos já que os íons são formados devido a transferência de energia dos elétrons do feixe a elétrons da molécula e componentes diferentes podem produzir muitas frações com a mesma relação massa/carga.

Na tabela 4.10 estão relacionados alguns dos possíveis carbocátions originados da fragmentação da molécula do composto (1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3b**) pelo bombardeamento por feixes de elétrons de alta energia em um espectrógrafo de massa.

Tabela 4.8: Relação de íons da fragmentação do composto (**3b**), devido ao ataque de elétrons com alta energia.

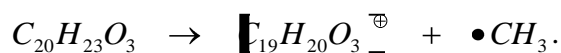
	Estrutura	Íon fórmula	Massa nominal (Da)	Razão massa/carga m/z
3b.1		$[C_{20}H_{23}NO_3]^+$	325	325
3b.2		$[C_{19}H_{20}NO_3]^+$	310	310
3b.3		$[C_{20}H_{23}O]^+$	279	279
3b.4		$[C_{14}H_{19}O]^+$	203	203

Tabela 4.8: Relação de íons da fragmentação do composto (**3b**), devido ao ataque de elétrons com alta energia (continuação).

	Estrutura	Íon fórmula	Massa nominal (Da)	Razão massa/carga m/z
3b.5		$[C_{12}H_{17}O]^+$	177	177
3b.6		$[C_{11}H_{17}]^+$	149	149
3b.7		$[C_9H_{15}]^+$	123	123
3b.8		$[C_{11}H_8NO_3]^+$	202	202
3b.9		$[C_9H_6NO_3]^+$	176	176
3b.10		$[C_8H_6NO_2]^+$	148	148
3b.11		$[C_6H_4NO_2]^+$	122	122
3b.12	CH_3^+	$[CH_3]^+$	15	15

O espectro obtido pela análise por introdução direta na câmara do espectrômetro de massas para o composto (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimeilcyclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona (**3b**) se apresenta na Figura 4.18.

Estão plotadas as razões m/z (massa/carga) dos fragmentos resultantes da ionização da substância (**3b**) de fórmula molecular $C_{20}H_{23}NO_3$ e massa molecular nominal de 325,00 Da. No espectro, o pico resultante da fragmentação da espécie de interesse selecionado, tomado como pico base, foi o correspondente ao fragmento mais abundante ($m/z = 310,00$) relativo ao fragmento (**3b.2**) relacionado na tabela 4.10. Um outro pico de relevância selecionado foi o correspondente ao íon molecular (íon formado pela perda de um elétron pertencente a um átomo de carbono sem a quebra da molécula), cuja razão $m/z = 325,00$ que possui a mesma razão m/z do fragmento (**3b.1**) $C_{20}H_{23}O_3 + e^- \rightarrow [C_{20}H_{23}O_3]^- + 2e^-$. Para a determinação do fragmento correspondente ao íon de maior abundância subtraiu da massa molecular 325,00 a quantidade 310,00 (massa correspondente ao fragmento), que resultou em 15,00 que é justamente a massa nominal do radical metil:



Outros picos observados e que são de interesse para o composto analisado são os de relação $m/z = 149,10$ e $m/z = 175,95$ cujas massas nominais correspondem com as dos cátions (**3b.6**) e (**3b.9**), respectivamente, também relacionados na tabela 4.10. Os dados analisados correspondem ao esperado.

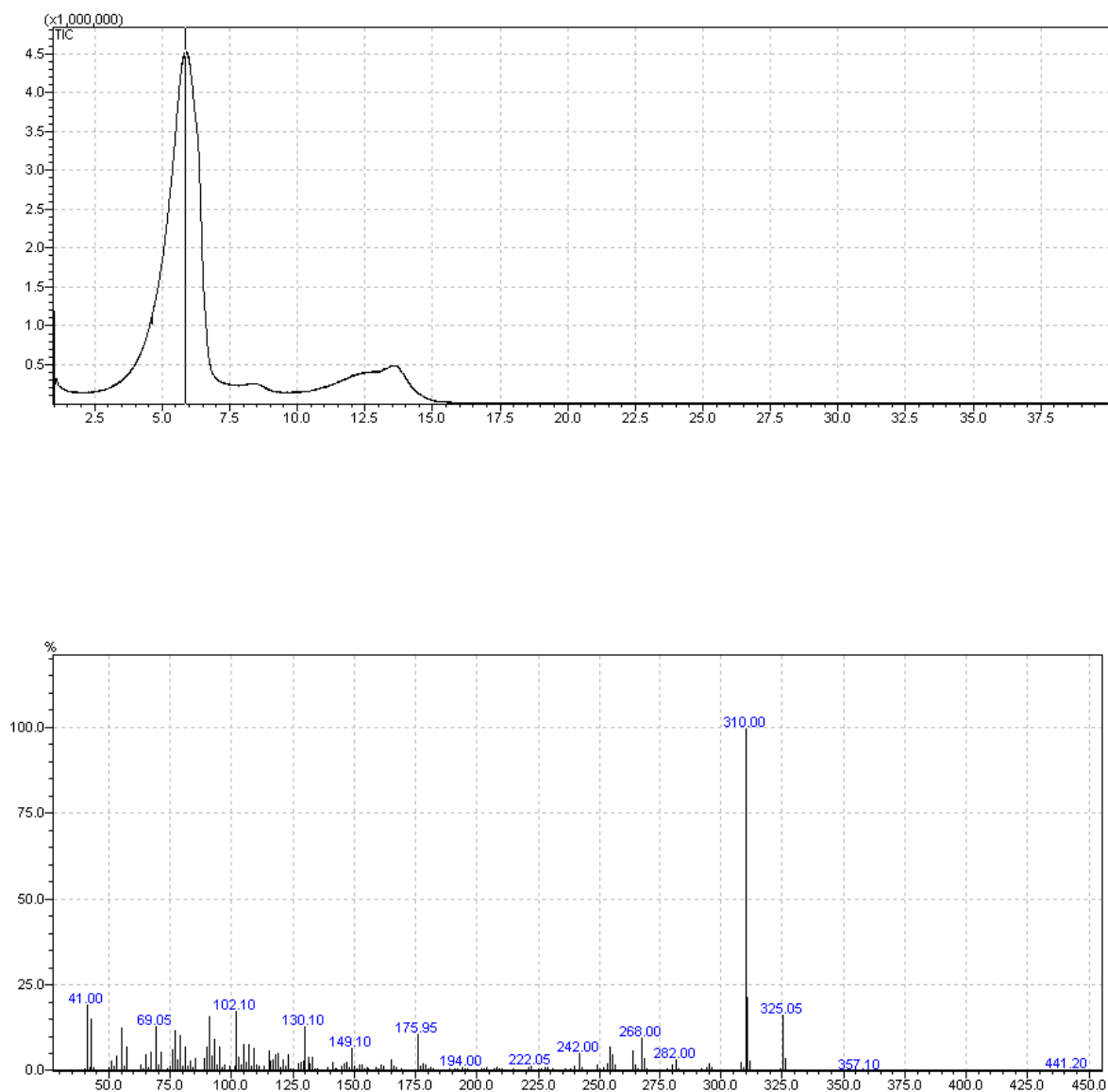
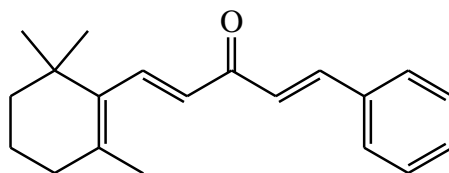


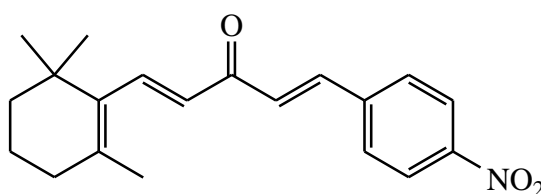
Figura 4.18: Cromatograma e Espectro de massa (CGEM) do composto (3b)

Das análises dos dados fornecidos pelos os espectros de IV, ^1H RMN, ^{13}C RMN e EM resultaram numa proposta das estruturas seguintes:



(1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona

e



(1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimeilcyclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona

Para os produtos de reação **(3a)** e **(3b)** respectivamente.

4.5. Determinação do ponto de fusão dos compostos sintetizados

Os pontos de fusão foram obtidos para os compostos **(3a)** e **(3b)**. O ponto de fusão para (1E,4E)-1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona **(3a)** ficou entre 351 K – 352 K e para (1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-(2,6,6-trimeilcyclohex-1-enil)penta-1,4-dien-3-ona **(3b)** ficou entre 404 K – 405 K. O fato da faixa de pontos de fusão para cada um dos compostos sintetizados e purificados ser muito estreita, de apenas 1 K, permite concluir que as amostras submetidas a esta análise possuíam um alto grau de pureza.

CONCLUSÕES

A análise química da amostra de hidrotalcita sintetizada confirmou a incorporação de ambos os cátions no sólido e foi obtida a relação $Al/(Al+Mg)$ esperada, 0,20. A análise por DRX da amostra apresentou o padrão de difração deste tipo de material na forma carbonato. As análises termogravimétrica e termodiferencial mostraram-se de acordo com o reportado na literatura para as hidrotalcitas com duas perdas de massa bem definidas.

A análise textural da amostra de hidrotalcita calcinada *in situ* no aparelho ASAP apresentou uma área BET e externa superior à da amostra calcinada na mufla, mas esta última apresentou um volume de mesoporos maior. Em ambas as análises o volume de mesoporos foi superior ao de microporos, sendo possível atribuir a área externa à contribuição do sistema mesoporoso.

Os produtos de reação esperados foram obtidos, isolados e caracterizados por meio da catálise homogênea com rendimento satisfatório e com o mínimo uso de solventes. Já no caso do emprego de catálise heterogênea também foram obtidos os produtos de reação, mas com conversão muito baixa. Sendo assim se propõe o estudo mais detalhado do processo via catálise heterogênea com o emprego de temperatura e pressão de reação superior a utilizada neste trabalho.

O efeito da variação dos substituintes na posição “para” do benzaldeído evidenciou que o grupo substituinte de maior afinidade eletrônica (NO_2) (**2b**) favorece mais a conversão, do que quando o substituinte é aquele de menor afinidade (H) (**2a**). Como era de se esperar o efeito induzido pelo grupo NO_2 levou a maior rendimento com menor temperatura e menor tempo de reação.

Na catálise homogênea o emprego de um catalisador caráter básico mais forte, como o LiOH.H₂O favoreceu a conversão aos produtos desejados com menor temperatura e menor tempo reacionais.

As caracterizações dos produtos de reação por IV, RMN ¹H e ¹³C (compostos **(3a, b)**) e EM (composto **(3b)**) confirmam serem obtidos os compostos com as estruturas esperadas pelo mecanismo de reação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. DUPONT, J. “*Economia de átomos, engenharia molecular e catálise organometálica bifásica: conceitos moleculares para tecnologias limpas*”. Quím. Nova, v. 23, n. 6, pp. 825 – 831, São Paulo, 2000.
- [2]. DIAS, R. L. A.; CORREA, A. G. “*Aplicação da química combinatória no desenvolvimento de fármacos*”. Quím. Nova, v. 24, n. 2, pp. 236 – 242, São Paulo, 2001.
- [3]. GANESAN, A. “*Integrating natural product synthesis and combinatorial chemistry*”. Pure Appl. Chem., Vol. 73, No. 7, pp. 1033 – 1039, 2001.
- [4]. ESTRADA, N. M. “*Química combinatória de materiais com análise por microdifração de Raios X*”. Quím. Nova, Vol. 28, No. 4, pp. 670 – 677, 2005.
- [5]. NOWAKOWSKA, Z., KEDZIA B., SCHROEDER G. “*Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial of new (E) – chalcones*”. European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. xx, pp. 1 – 7: 2007.
- [6]. SANSEVERINO, A. M. “*Síntese orgânica limpa*”. Quím. Nova., São Paulo, v. 23, n. 1, pp. 102 – 107, 2000.
- [7]. LENARDÃO, E. J., FREITAG, R. A., DABDOMB, M. J., et.al.. “*GREEN CHEMISTRY: Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa*”. Quím. Nova, Vl. 26, PP. 123 – 129, 2003.
- [8]. SILVA, F. M.; JONES JR, J. “*Reações orgânicas em meio aquoso*”. Quím. Nova, vol.24, No. 5, pp. 646-657; São Paulo, 2001.
- [9]. PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S. “*Introduction to organic laboratory techniques : a contemporary approach*”. 3rd ed. Philadelphia: Saunders College, 1988.
- [10]. MOTA, C. J. A. “*Íons carbônios*”. Quím. Nova, vol. 23, No. 3, pp. 338-345, São Paulo, 2000.

- [11]. SOMMER, J.; JOST, R. “*Carbenium and carbonium ions in liquid-and solid-superacid-catalyzed activation of small alkanes*”. Pure Appl. Chem., Vol. 72, No. 12, pp. 2309–2318, 2000. © 2000 IUPAC
- [12] SOBRAL, A.; MURTINHO, D. “*Manual de Laboratórios de Química: Experiências de Química Orgânica*”. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra: Coimbra-Pt, 2003/2004.
- [13] SOLOMONS, T. W. G., “*Organic Chemistry*”, 8th Ed., John Wiley, New York, (2003)
- [14] SYKES, P. “*A guidebook to mechanism in organic chemistry*”. 6^a ed. Longman Scientific & technical: New York, 1985.
- [15] CLIMENT, M. J.; CORMA, A.; IBORRA, S. and PRIMO, J. “*Base catalysis for fine chemicals production: Claisen-Schmidt condensation on zeolites and hydrotalcites for the production of chalcones and flavanones of pharmaceutical interest*”. Journal of Catalysis, n° 151, pp. 60 – 66, 1995.
- [16] SILVA, S. L.; “*Modelagem molecular de derivados fenilpirazólicos e flavonóides inibidores da xantina oxidase*”. Tese – Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. Campinas-SP, 2003.
- [17] FIRMINO, C. A. “*Estudo fitoquímico das raízes de ‘Lonchocarpus Campestre’ – Tozzi*”. Dissertação – Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. Campinas, SP, 1998.
- [18] YENESEW, A.; INDULI, M.; DERESE, S.; et. al.; “*Anti-plasmodial flavonoids from the stem bark of ‘Erythrina abyssinica’*”. Phytochemistry 65, pp. 3029–3032, 2004.
- [19] EDDARIR, S.; COTELLE, N.; BAKKOUR, Y.; et. al.; “*An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction*”. Tetrahedron Letters 44 pp. 5359–5363, 2003.
- [20] SEBTI, S.; SOLHY, A.; TAHIR, R.; et. al.; “*Application of natural phosphate modified with sodium nitrate in the synthesis of chalcones: a soft and clean method*”. Journal of Catalysis 213; pp. 1–6, 2003.

- [21] CLIMENT M.J.; CORMA, A.; IBORRA, S.; VELTY, A.; “*Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest*”. *Journal of Catalysis* 221 474–482, 2004.
- [22] SEBTI, S.; SOLHY, A.; TAHIR, R.; et.al.; “*Calcined sodium nitrate/natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media*”. *Tetrahedron Letters* 42 7953-7955, 2001.
- [23] VALLA, A.; VALLA, B.; CARTIER, D.; et.al.; “*New syntheses and potential antimalarial activities of new ‘retinoid-like chalcones’*”. *European Journal of Medicinal Chemistry* 41, p 142–146, 2006.
- [24] NODA PÉREZ, C.; HENRIQUES, C.A.; ANTUNES, O.A.C.; MONTEIRO, J.L.F. “*Effect of acetone/citral molar ratio and reaction conditions in the aldol condensation of citral with acetone catalyzed by a Mg,Al-mixed oxide*” *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 233, p 83–90, 2005.
- [25] NODA PÉREZ, C.; PÉREZ, C.A.; HENRIQUES, C.A.; MONTEIRO, J.L.F.; “*Hydrotalcites as precursors for Mg,Al-mixed oxides used as catalysts on the aldol condensation of citral with acetone*” *Applied Catalysis A: General* 272 p 229–240, 2004.
- [26] BASTIANI, R.; ZONNO, I. ; SANTOS, I. A. V.; HENRIQUES, C. A. and MONTEIRO, J. L. F. “*Influence of thermal treatments on the basic and catalytic properties of Mg,Al – mixed oxides derived from hydrotalcites*”. *Brazilian J. of Chem. Eng.* 21, pp 193 – 202, 2004.
- [27] BHAGAT, S.; SHARMA, R.; SAWANT, D. M.; et.al.; “*LiOH.H₂O as a novel dual activation catalyst for highly efficient and easy synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones by Claisen–Schmidt condensation under mild conditions*”. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 244 pp 20 – 24, 2006.

- [28] DINIZ, D. G. A.; LIMA, E. M.; ANTONIOSI FILHO, N. R. “*Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico*”. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences), vol. 38, n. 4, pp 415 – 430, 2002.
- [29] COSTA, S. L.; “*Bases moleculares e efeitos de retinóides em células tumorais*”. R. Ci. Méd. biol. Salvador. V. 3 n. 2 pp. 224 – 242, 2004.
- [30] VALLA, ALAIN; ZO ANDRIAMIALISOA; AND LABIA, ROGER. “*Synthesis of new cyclic retinoids via base induced self-condensation of C-13, C-14 and C-15 units*”. Tetrahedron Letters 41 pp 3359–3362, 2000.
- [31] LALKO, J., LAPCZYNSKI, A., MCGINTY, D., BHATIA, S., LETIZIA, C.S. and API, A. M. “*Fragrance material review on ionone*”. Food and Chemical Toxicology, 45, S251–S257, 2007
- [32] LALKO, J., LAPCZYNSKI, A., POLITANO, V. T., MCGINTY, D., BHATIA, S., LETIZIA, C.S. and API, A. M. “*Fragrance material review on α -ionone*”. Food and Chemical Toxicology, 45, S235–S240, 2007
- [33] LALKO, J., LAPCZYNSKI, A., POLITANO, V. T., MCGINTY, D., BHATIA, S., LETIZIA, C.S. and API, A. M. “*Fragrance material review on methyl- α -ionone*”. Food and Chemical Toxicology, 45, S276–S279, 2007
- [34] LALKO, J., LAPCZYNSKI, A., MCGINTY, D., BHATIA, S., LETIZIA, C.S. and API, A. M. “*Fragrance material review on iso-methyl- α -ionone*”. Food and Chemical Toxicology, 45, S297–S299, 2007
- [35] LAPCZYNSKI, A., LALKO, J., MCGINTY, D., BHATIA, S., LETIZIA, C.S. and API, A. M. “*Fragrance material review on methyl- β -ionone*”. Food and Chemical Toxicology, 45, S290–S293, 2007

- [36] LALKO, J., LAPCZYNSKI, A., MCGINTY, D., BHATIA, S., LETIZIA, C.S. and API, A. M. “*Fragrance material review on dihydro- α -ionone*”. Food and Chemical Toxicology, 45, S221–S224, 2007
- [37] LALKO, J., LAPCZYNSKI, A., MCGINTY, D., BHATIA, S., LETIZIA, C.S. and API, A. M. “*Fragrance material review on β -ionone*”. Food and Chemical Toxicology, 45, S241–S247, 2007
- [38] LALKO, J., LAPCZYNSKI, A., MCGINTY, D., BHATIA, S., LETIZIA, C.S. and API, A. M. “*Fragrance material review on 6-methyl- β -ionone*”. Food and Chemical Toxicology, 45, S294–S296, 2007
- [39] LALKO, J., LAPCZYNSKI, A., MCGINTY, D., BHATIA, S., LETIZIA, C.S. and API, A. M. “*Fragrance material review on allyl- α -ionone*”. Food and Chemical Toxicology, 45, S268–S271, 2007
- [40] LALKO, J., LAPCZYNSKI, A., MCGINTY, D., BHATIA, S., LETIZIA, C.S. and API, A. M. “*Fragrance material review on dihydro- β -ionone*”. Food and Chemical Toxicology, 45, S225–S228, 2007
- [41]. NOWAKOWSKA, Z.; “*A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones*”. European Journal of Medicinal Chemistry, 42, pp. 125–137, 2007.
- [42]. DEVIA, C. M.; PAPPANO, N. B.; DEBATTISTA, N. B.; “*Structure-biological activity relationship of synthetic trihydroxylated chalcones*”. Rev. Microbiol.; 29; São Paulo, 1998.
- [43]. BATOVSKA, D.; PARUSHEV, St.; SLAVOVA, A.; et.al.; “*Study on the substituents effects of a series of synthetic chalcones against the yeast Candida albicans*”. European Journal of Medicinal Chemistry 1-6, 2006.
- [44]. VACCARI, A. “*Preparation and catalytic properties of cationic and anionic clays*”; Catal. Today; 53-71, 1998.

- [45]. CAVANI, F.; TRIFIRÓ, F.; VACCARI, A.; “*Hydrotalcite-type anionic clays, preparation, properties and applications*”; *Cat. Today*; 11 (2); 1991.
- [46]. DAVID G. C.; LISA J. G.; ADAM F. L.; KAREN W.; “*Structure-reactivity correlations in MgAl hydrotalcite catalysts for biodiesel synthesis*”. *Applied Catalysis A: General* 287, 183–190, 2005.
- [47]. CHOUDARY, B. M.; KANTAM, M. L.; REDDY, C.; REDDY, V.; RAO, K. K.; FIGUERAS, F.; “*The first example of Michael addition catalysed by modified Mg–Al hydrotalcite*”. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 146; 279–284, 1999.
- [48]. CLIMENT, M.J; CORMA, A; IBORRA, S; PRIMO, J. “*Base catalysis for fine chemicals production: Claisen-Schmidt condensation on zeolites and hydrotalcites for the production of chalcones and flavonones of pharmaceutical interest*”. *Journal of Catalysis* 151, 60-66, 1995.
- [49]. NODA PÉREZ, C. et al. *Catalisadores heterogêneos para a síntese de chalconas com interesse farmacológico*. *Estudos, Goiânia* v. 32, n. 12, p 2111-2129, 2005.
- [50]. PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; BERTINI, B.; et.al.; “*Anionic clays for sunscreen agent safe use: Photoprotection, photostability and prevention of their skin penetration*”. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 62 pp.185–193, 2006
- [51]. LOPES, W. A.; FASCIO, M.; “*Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho*”. *Química Nova* vol. 27, nº 4 São Paulo, 2004.