



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Matheus Alsan Pereira

**REDUÇÃO RACÊMICA DE CHALCONAS POR PALÁDIO,
ASSISTIDA POR IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS**

MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO

Brasília – DF2º/2020



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Matheus Alsan Pereira

**REDUÇÃO RACÊMICA DE CHALCONAS POR PALÁDIO,
ASSISTIDA POR IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS**

Trabalho de Conclusão de Curso em Ensino de Química Bacharelado 2 apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharelado em Química.

Orientador(a): Prof. Wender Alves da Silva

2º/2020

SUMÁRIO

1. Resumo	4
2. Introdução.....	5
3. Revisão Bibliográfica	8
3.1 Chalconas.....	8
3.2 Microondas	9
3.3 Redução de Chalconas	11
4. Materiais e Métodos.....	15
4.2 Síntese das Chalconas	15
4.3- Redução das Chalconas	16
4.5 - Caracterização.....	17
5. Resultados e Discussão.....	17
5.1 Síntese das Chalconas.....	17
5.2 Obtenção dos Álcoois	18
6. Conclusões e Perspectivas.....	21
7. Anexos.....	21
8. Referencias	32

1. Resumo

Devido as características farmacológicas das chalconas, cresceu o interesse no desenvolvimento de processos de síntese de derivados deste composto. Apesar do grande estudo sobre redução de sistemas α,β insaturados pouco foi apresentado na literatura sobre métodos de obtenção de álcoois saturados a partir da redução de chalconas. O interesse deste projeto consiste em determinar um novo método de redução utilizando formiato de amônio e paládio suportado em carvão ativo assistido por micro-ondas. O fato de poder ter um maior controle sobre as condições reacionais do sistema favorecem a preferência de métodos que utilizam reator de micro-ondas ao invés de métodos convencionais, com o objetivo de se obter rendimentos maiores e tempo de reação reduzidos.

Palavras chaves: chalconas, redução racêmica, micro-ondas, formiato de amônio

2. Introdução

As chalconas são consideradas uma família de compostos que apresentam um grupo funcional em comum o 1,3-diaril-2-propeno-1-onas. São cetonas α,β insaturadas entre dois anéis aromáticos, podendo estar presentes de duas formas cis ou trans, sendo a forma trans sua forma mais estável (Figura 1).

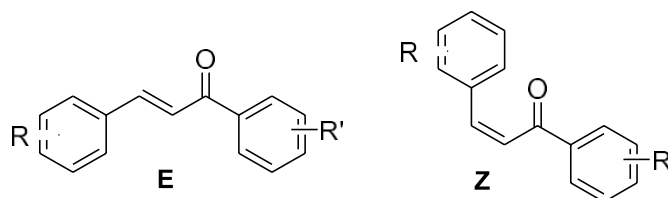


Figura 1. Chalcona E e Z

A variedade de chalconas existentes se caracterizam em sua maioria pelo tipo de ligantes ligados aos anéis. Como precursoras no processo de síntese de flavanoides, as chalconas apresentam papéis semelhantes a esses no mundo da biologia, tais como função de pigmentação em pétalas. O nome chalcona é derivado do nome grego “Chalcos” que significa bronze, cor característica da maioria das chalconas. (BOSCH, 2003)

O estudo de derivados de Chalconas, está vinculado com suas características farmacológicas, dentre elas temos: citotoxicidade; atividade anti herpes e atividade antitumoral. Ela também pode ser usada em quimioterapia.(K. SAHU et al., 2012).

Uma de suas principais relevâncias na área da biologia está no fato de serem utilizadas como sondas fluorescentes, devido a sua capacidade fluorescente, explicada por sua configuração ‘*push-pull*’ (Figura 2)(ZHUANG et al., 2017). Sua configuração fornece uma característica fluorescente, resultando também na sua utilização como marcadores celulares. (ZHUANG et al., 2017).

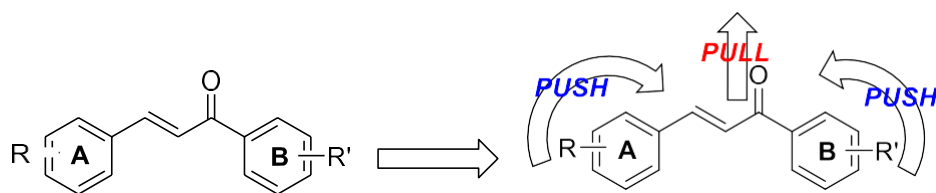
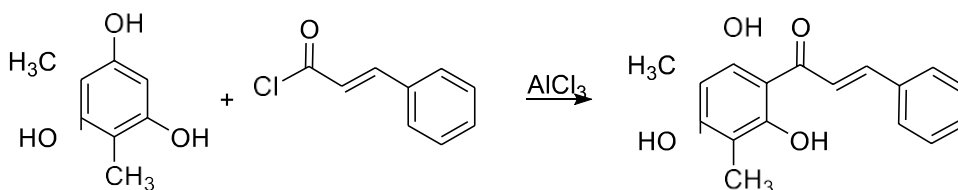


Figura 2. Representação da arquitetura molecular ‘push-pull’ de chalconas Fonte : (ZHUANG et al., 2017)

Muitos métodos já foram estudados e relatados para a síntese de chalconas dentre eles destaca-se, a condensação de Claisen-Schmidt. Outras metodologias mais sofisticadas incluem reação de Suzuki, reação de Wittig, acilação de Friedel-Crafts, rearranjo de Photo-Fries via cinamatos de fenila, assim como outras, como exemplo dessas metodologias a reação de acilação de Friedel-Crafts está mais bem ilustrada no Esquema 1. (NASIR ABBAS BUKHARI et al., 2013).



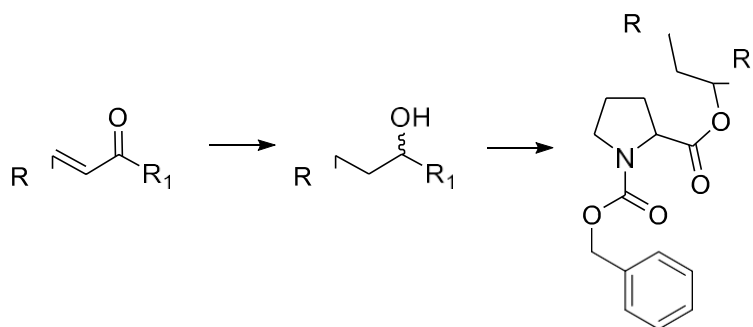
Esquema 1. Acilação de Friedel-Crafts Fonte: (NASIR ABBAS BUKHARI et al., 2013)

Buscando potencializar características farmacológicas, estudos de derivados de chalconas aparecem com destaque na ciência. Métodos como hibridação molecular (KARTHIKEYAN et al., 2013), biossínteses (SALAE et al., 2017) e redução da carbonila (LI, 2008) são bons exemplos. Entre esses, vale ressaltar, o estudo para a redução 1,2 (carbonila) de compostos carbônílicos α,β insaturados por hidrogenação ou hidreto de metal. Mesmo mais recentes, estudos de redução 1,4 de compostos carbonílicos (insaturação $C=C$), α,β insaturados já apresenta um acervo grande de processos de sínteses nas literaturas, em sua maioria catalisada por metais de transições e seus complexos. (STREUFF, 2013).

Em um sistema “one pot” apresentando reagentes convencionalmente mais acessíveis (formiato de amônio e Pd/C), tempo de reações curtos e temperaturas que não precisam ser controladas foi apresentado por Andrade e Silva, esse método versátil

e relativamente barato para obtenção de álcoois saturados com um acervo de chalconas e variados substituintes. (ANDRADE; SILVA, 2005)

Álcoois saturados derivados de chalconas podem ser precursores de imunossuppressores, devido a isso existe o grande interesse na obtenção de álcoois saturados. (Esquema 2). (LAWRENCE et al., 2001)

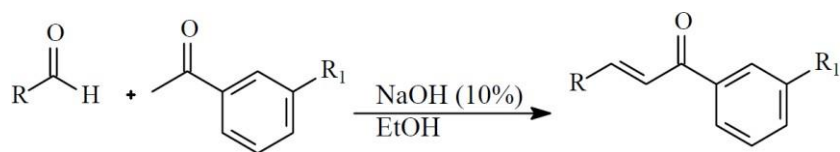


Esquema 2. Exemplo de um processo de síntese de imunossupressor Fonte : (SILVA et al., 2012)

Imunossuppressores são utilizados para diminuir uma resposta imunológica, sendo de extrema importância no tratamento de doenças autoimunes e como atenuadores de rejeição em transplantes de órgãos. Devido a sua importância o estudo em seu processo de síntese levanta grande interesse na ciência (SILVA et al., 2012). Buscando métodos mais viáveis e versáteis para produção de seus reagentes e consequentemente a seu produto.

Ao longo dos anos tem-se aumentado o interesse na substituição de métodos convencionais, por métodos assistidos por irradiações de micro-ondas, pelo fato de se poder ter um maior controle em diferentes condições como principalmente no aquecimento homogêneo, assim como a vantagem dos baixos tempos reacionais e altos rendimentos e a possibilidade de automação. (COROMELCI-PASTRAVANU et al., 2014).

O que pode se observar na literatura sobre métodos de redução de compostos carbonilados, são alguns problemas em comuns no processo de síntese, tais como o alto custo de reagentes, problemas com o controle da temperatura, reações muito demoradas, baixos rendimentos dentre outros. Estudos que têm como objetivo de minimizar tais limitações aparecem com mais frequência na literatura.



Esquema 3. Esquema de reação de Claisen-Schmidt Fonte em catálise básica: (K. SAHU et al., 2012)

O método consiste na reação entre uma cetona nucleofílica doadora de elétrons para um aldeído eletrofílico receptor de elétrons. É uma reação entre carbono- carbono gerando uma carbonila α,β insaturada como produto final. (KE; QIU; ZHU, 2014). Juntamente com a condensação de aldol, a condensação de Claisen possui destaque na literatura para obtenção de chalconas, por apresentar uma metodologia econômica e viável.

3.2 Microondas

As micro-ondas se caracterizam como ondas eletromagnéticas com comprimentos de onda entre 1mm e 1m e frequências entre 300 MHz a 300 GHz, frequência a 2,45 GHz são usualmente utilizadas no ramo industrial e em pesquisas.(AGRAWAL, 1998)

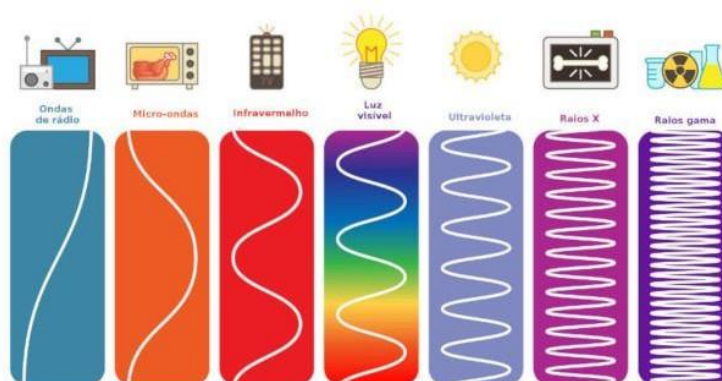


Figura 4. Espectro eletromagnético e frequências utilizadas no processo de micro-ondas

Fonte: (OGHBAEI; MIRZAEI, 2010)

A frequência das ondas do micro-ondas não possuem energia suficiente para romper uma ligação ou para ionizar um átomo, sendo uma onda eletromagnética, portanto, eficaz para aquecimento de uma reação, não prejudicando a estrutura do

produto ou a superfície de um catalisador.(ANDRÉ LUIS DANTAS RAMOS, CLÁUDIO DARIVA; SANTOS, 2008)

Comparadas a outras formas de luz eletromagnéticas, as micro-ondas apresentam comprimentos de ondas grandes e energias pequenas. Sua primeira grande aplicação foi no ramo da comunicação, sendo utilizado em radares, televisão e satélites. Passou a ter um reconhecimento por aquecimento de produtos alimentícios a partir da década de 40 e na área de produção começou seu papel como aquecimento de cerâmicas.(AGRAWAL, 1998)

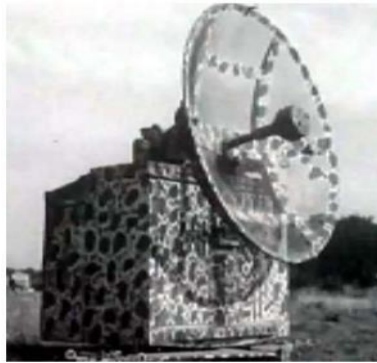


Figura 5. Durante a 2ª Guerra Mundial desenvolveram um dispositivo que gerava micro-ondas chamado magnétron e que era o coração do RADAR ("Radio Detection And Ranging").

O aquecimento por um aparelho de micro-ondas é fundamentalmente diferente de um aquecimento convencional. Geralmente um método convencional é um processo lento de aquecimento, condução, irradiação e convecção, o qual leva um tempo para que o recipiente entre em equilíbrio com a temperatura desejada. Já para o micro-ondas o material é aquecido pela conversão de energia eletromagnética em energia térmica. Nesse processo não há mecanismo de condutividade térmica, resultando em um aquecimento homogêneo e rápido. (AGRAWAL, 2006)

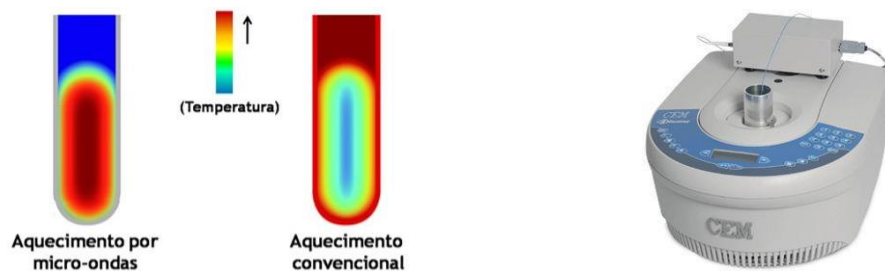


Figura 6. Diferença entre o aquecimento convencional e por micro-ondas. (AGRAWAL, 2006)

É também chamado de aquecimento dielétrico, e existem dois mecanismos principais para a transformação de energia eletromagnética em calor, o que mais se destaca é por rotação de dipolos onde o alinhamento das moléculas (que tem dipolos permanentes ou induzidos) com o campo elétrico aplicado. Quando o campo é removido as moléculas voltam a um estado desordenado. A energia que foi absorvida para esta orientação nestes dipolos é dissipada na forma de calor.

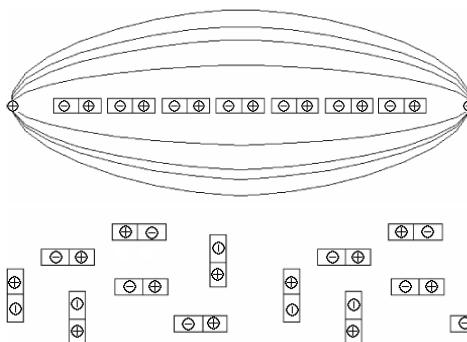
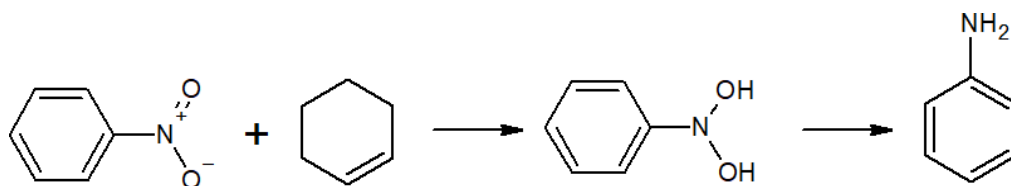


Figura 7. Principal mecanismo de aquecimento por micro-ondas, rotação de dipolos. (RAYEES AHMAD et al., 2016)

3.3 Redução de Chalconas

A redução de compostos orgânicos pode ocorrer por adição de hidrogênio em uma ligação insaturada, como em cetonas e aldeídos, assim como a clivagem de grupos funcionais por hidrogenação. De maneira geral, os métodos para redução de carbonilas eram por transferências catalítica heterogênea, porém apresentam baixa popularidade pelo fato de que os artigos com esta metodologia são poucos promissores com baixos rendimentos e tempos de reações longos, como mostrado no trabalho de Braude, onde efetuou a redução de grupos nitro utilizando ciclohexeno (Esquema 4). (BRAUDE, 1952).



Esquema 4. Hidrogenação por transferência catalítica de um grupo nitro. (BRAUDE,1952)

O interesse pela redução de composto carbonílicos voltou a receber interesse após a introdução de estudos sobre doadores de hidrogênio. Como por exemplo, a substituição do gás hidrogênio por AlH_3 e B_2H_6 e a utilização de catalisadores com cargas maiores. (JOHNSTONE; WILBY; ENTWISTLE, 1985)

Grupos com arquitetura α,β insaturadas podem sofrer redução de três formas distintas como mostrado na Figura 8: uma redução apenas do grupo funcional, nesse caso resultando em um álcool alílico (I); uma redução apenas da dupla ligação, obtendo-se como produto uma cetona insaturada(II) e por fim pode sofrer uma redução completa tendo como resultado um álcool saturado(III).

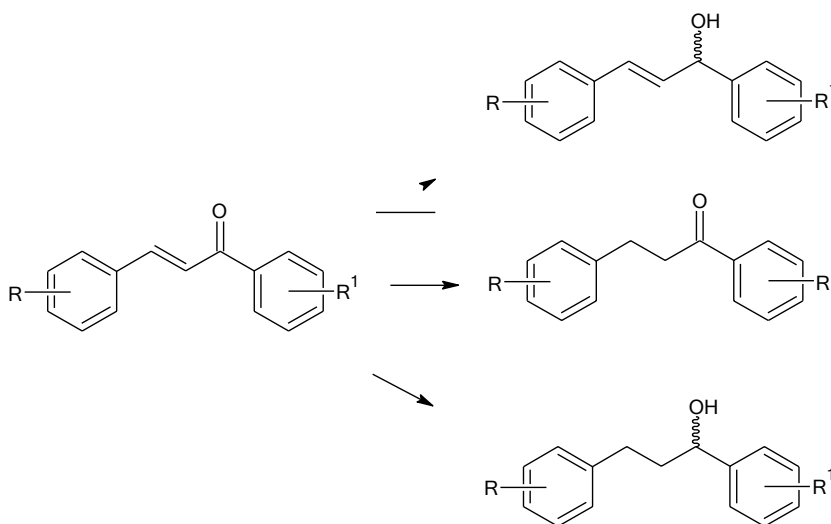


Figura 8. Representação geral dos possíveis produtos da reação de redução de uma chalcona.

Em sua maioria as reações de redução se utilizam de metais de transição como catalisadores, nesse tipo de método existe uma prioridade para a redução de ligações $\text{C}=\text{C}$ sobre as ligações $\text{C}=\text{O}$, fato que pode ser explicado pelo maior caráter de adsorção do metal. (STRYKER, 2008)

O átomo de hidrogênio apresenta uma eletronegatividade central, podendo funcionar como hidreto, átomo ou próton.. É necessário então que a molécula doadora apresente uma semelhança na eletronegatividade na ligação $\text{M}-\text{H}$. Por este motivo hidretos de boro, alumínio, silício e estanho, álcoois, aminas, ácido fórmico e formiatos são considerados bons doadores de hidrogênio.(JOHNSTONE; WILBY; ENTWISTLE,

1985).

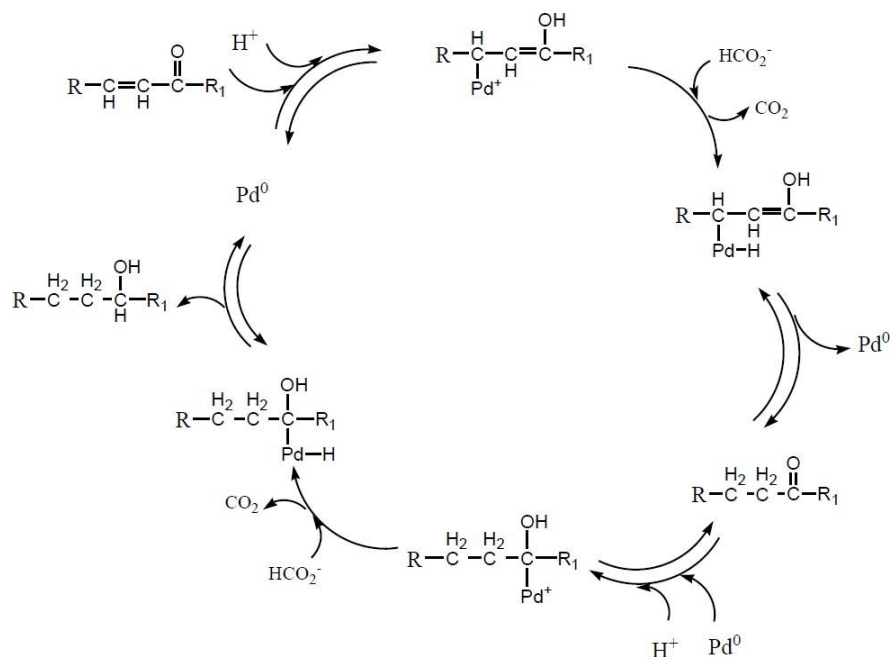
Compostos olefínicos podem ser hidrogenados com rendimentos elevados e excelentes transferências catalíticas sob condições homogêneas ou heterogêneas. Nas homogêneas são utilizados catalisadores de sais e complexos de Pd, Pt, Ru, Rh, Ir, Fe, Co, Ni e outros. Já nas transferências catalíticas heterogêneas, são utilizados, paládio sobre carbono ou paládio preto como os mais utilizados; Ni, Rh, Ru, Pt, Ir, e Co representam o grupo com os derivados menos versáteis como catalisadores e são utilizados como metais finamente divididos ou metais dispersos em outros meios (PARYZEK; KOENIG; TABACZKA, 2003).

Para a produção de álcoois a partir da redução de cetonas insaturadas o método mais comumente utilizado é a utilização do Pd e H₂, porém como já mencionado o problema de inflamabilidade do gás hidrogênio, e sem a possibilidade de se reutilizar o H₂, levaram o desenvolvimento de um suporte para o catalisador que pudesse ser versátil e que seu reuso fosse eficiente. A partir disso Suzuki e colaboradores utilizam líquido iônico (LI), como plataforma de suporte (bis(2-hydroxyethyl)ammonium formate), e com isso além da reutilização do catalisador com baixo lixiviamento, baixa perda de suas características superficiais como regioseletividade, atenderam os critérios da química verde tornando o processo amigável ao meio ambiente. (SUZUKI et al., 2013).



Figura 9. Hidrogenação em líquido iônico com íons de formiato. (SUZUKI et al., 2013)

Dentro do escopo do projeto nossa referência guia utiliza condições brandas e condições adequadas para que o sistema α,β insaturadas sejam reduzidos à álcoois sem a necessidade de reagentes mais reativos. A partir dos resultados obtidos e das análises dos intermediários encontrados os autores propuseram o seguinte mecanismo, Esquema 5.



Esquema 5. Mecanismo proposto para reação de redução de sistemas α,β insaturados utilizando o formiato de amônio como fonte de Hidrogênio e Pd/C como catalisador. (ANDRADE; SILVA, 2005)

O mecanismo proposto por Silva e colaboradores é plausível para esse tipo de reação de acordo com o Esquema 5. O sistema α,β insaturado interage com o Pd/C em meio ácido (traços ácido fórmico), e o paládio por não ser tão oxofílico se insere na dupla ligação, formando um derivado enólico com um cátion de paládio. Em seguida, o ânion formiato (fonte de hidrogênio), reage com esse derivado de paládio, que na próxima etapa é inserido na molécula, formando assim uma cetona saturada. Dando continuidade na reação ao reagir novamente com o paládio, agora a cetona saturada, sofre mais uma inserção na dessa vez na carbonila formando então o álcool e o íon do paládio. Como o formiato está em largo excesso fornece “hidrogênio” que se insere ao paládio para, posteriormente, adicionar a molécula e gerar o Pd⁰ catalítico.

4. Materiais e Métodos

4.1 Métodos Analíticos

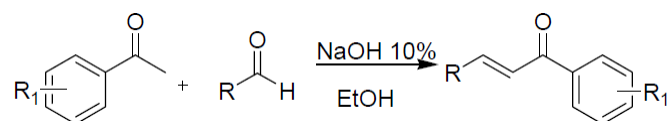
Os espectros de ressonância nuclear de Hidrogênio (300 MHz) e de carbono (75 MHz) foram obtidos no aparelho Varian Mercury Plus 7,04 T, os espectros de ressonância nuclear de Hidrogênio de 500 MHz e de carbono (MHz) foram obtidos no aparelho. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o tetrametilsilano (0,00 ppm para o RMN- ^1H) e o clorofórmio deuterado (7,26 ppm para o RMN- ^1H e 77,0 ppm para o ^{13}C). As multiplicidades das bandas de absorção dos hidrogênios no espectro de RMN- ^1H foram indicadas segundo a convenção: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), m (multiplete), dd (duplo-dubleto), ddd (duplo-duplo-dubleto), dt (duplo-tripleto), qt (quinteto). Os dados referentes aos espectros de RMN- ^1H estão relatados segundo a convenção: δ (multiplicidade, constante de acoplamento (J) em Hz, número de hidrogênios).

4.2 Síntese das Chalconas

Foram sintetizadas quatro chalconas através da reação clássica de condensação aldólica de Claisen Schmidt, sendo utilizados aldeídos e cetonas aromáticos com substituintes variados.

Procedimento geral:

Em um erlenmeyer (125 ml) em banho de gelo foram preparados 4 ml de uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 10%. Em seguida a cetona aromática foi acrescentada (5 mmol) e após de 15 a 20 minutos ocorre o acréscimo, com banho de gelo a 0°C, do aldeído aromático (5 mmol). A reação ocorre *overnight*. Na sequência, adicionou-se ácido (HCl, 1M) até pH 7,0. O sólido formado foi coletado e purificado via recristalização (por evaporação direta) em etanol e/ou metanol ou coluna cromatográfica em gradiente com uma mistura de AcOEt/Hexano de 10% a 20% como eluente.



Esquema 6. Representação geral para síntese de Chalconas.

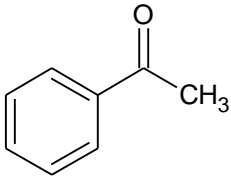
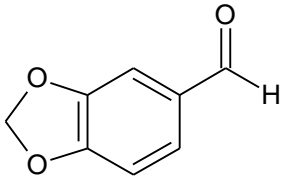
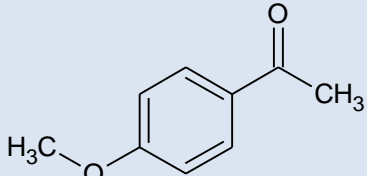
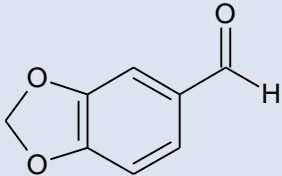
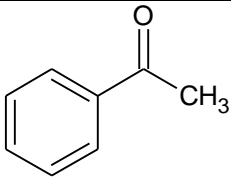
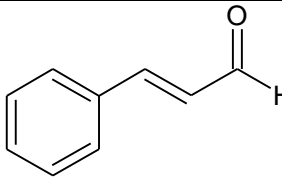
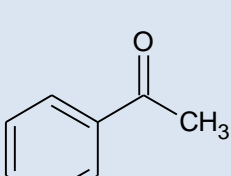
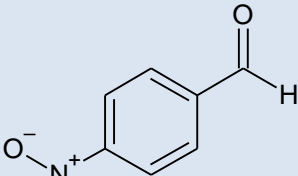
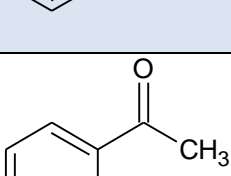
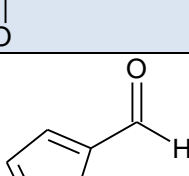
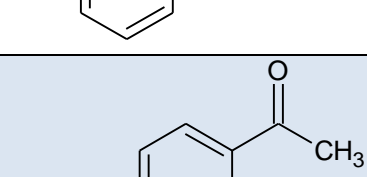
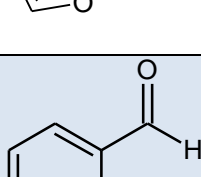
Reagentes	Cetona	Aldeído
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Tabela 1. Reagentes utilizados nas reações de Claisen-Schmidt

4.3- Redução das Chalconas

Após identificação e purificação das chalconas, a redução irá ocorrer utilizando o formiato de amônio como fonte de hidrogênio e o paládio sobre carbono ativado como catalisador, Esquema 7.



Esquema 7. Reação de redução da Chalcona.

Um tubo de vidro de 10 mL selado contendo a chalcona (1 mmol), Pd/C 10% (0,02 mol) e o formiato de amônio (10mmol) foi introduzido na cavidade de um reator de microondas (CEM Co., Discover) e irradiada em intervalos de 1,5 - 3min sob agitação magnética, a temperatura variou entre 55-60°C, essas variações foram realizadas com intuito de se determinar as melhores condições reacionais. As reações foram monitoradas por TLC, e após o término, o tubo foi resfriado e a solução foi filtrada a vácuo sob Celite[®], o sovente foi evaporado sob pressão reduzida para posterior determinação do rendimento.

4.5 - Caracterização

Após todas as sínteses em laboratório, métodos de cromatografia delgada e coluna, serão utilizados para obtenção da pureza do produto formado.

Espectros de RMN de ¹H e ¹³C serão analisados para determinar a eficiência do processo de redução assim como a estrutura da molécula final.

5. Resultados e Discussão

5.1 Síntese das Chalconas

Chalconas são facilmente obtidas através da reação de condensação aldólica tipo Claisen-Schmidt, entre aldeídos e cetonas aromáticas.³⁴ Foram usados aldeídos com diferentes grupos doadores e receptores de elétrons, em reação com acetofenonas substituídas. Os rendimentos estão na Tabela 2 e os produtos obtidos estão representados na Figura 10.

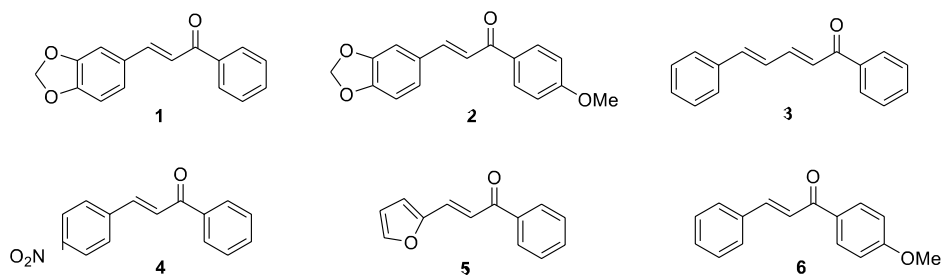


Figura 10. Chalconas obtidas a partir da metodologia de Claisen-Schmidt

As chalconas são facilmente identificadas por RMN-¹H pela presença de dupletos na região entre 7,0 e 8,0 ppm, correspondentes aos hidrogênios da olefina trans, Figura 11. A análise dos espectros de RMN-¹³C mostra os picos dos carbonos das carbonilas na faixa de 187,7 a 193,7 ppm.

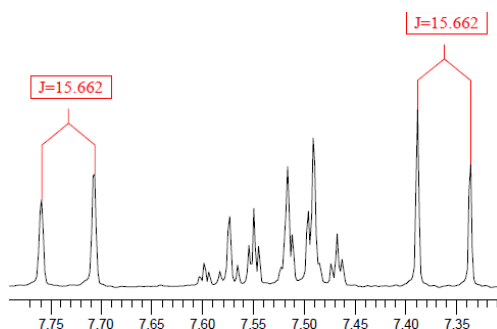


Figura 11. Expansão do espectro de RNM ¹H da chalcona 1.

Produtos	Rendimentos (%)
1	92
2	90
3	90
4	85
5	96
6	80

Tabela 2. Rendimento das Chalconas sintetizadas

5.2 Obtenção dos Álcoois

Os álcoois saturados são facilmente observados através da análise dos espectros de RMN-¹H, identifica-se o funcionamento da reação pelo desaparecimento dos dupletos relativos à olefina trans, o aparecimento de multipletos entre 1,8 e 2,8 ppm, relativos aos grupos metilenos (CH₂), e o surgimento de um duplo duplete (ou em alguns casos, onde a constante de acoplamento J apresenta valores tão próximos que ocorre a sobreposição de sinais sendo então possível a identificação de um tripeto), na região de 4,5 ppm relativo ao hidrogênio benzílico (Figura 13). Já no RMN ¹³C, fica caracterizado o desaparecimento do pico da carbonila e o aparecimento do pico do C benzílico na região 73,5 ppm. Os rendimentos estão na Tabela 3 e os produtos obtidos estão representados na Figura 12.

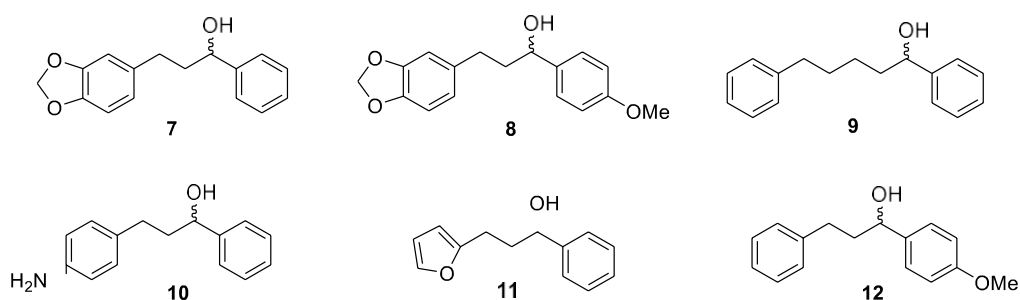


Figura 12. Álcoois obtidos a partir da metodologia adaptada ao micro-ondas.

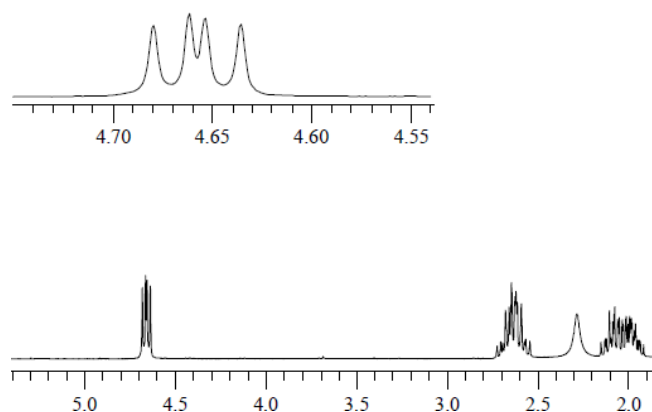


Figura 13. Espectro de RMN-¹H do álcool 7.

Produtos	Tempo Reacional (min)	Rendimentos (%)
7	3	quantitativo
8	1,5	quantitativo
9	3,0	quantitativo
10	1,5	quantitativo
12	1,5	quantitativo

Tabela 3. Rendimento álcoois obtidos pela metodologia com microondas.

O álcool 11 derivado da chalcona 5 por motivos atrelados à pandemia não conseguimos obter seu espectro de ressonância nuclear magnética (¹H e ¹³C), mas temos algumas evidencias que a reação funcionou. Ao se analisar a placa cromatográfica (CCD), é visível apenas uma mancha com Rf menor que sua respectiva chalcona, isso é explicado pela diferença de polaridade, por apresentar uma polaridade maior que a da chalcona, o álcool vai interagir melhor com a sílica e portanto vai sofrer um deslocamento menor. Mantendo assim o mesmo padrão das outras reações do estudo.

Ao se comparar os resultados das reduções do sistema α,β-insaturado convencional segundo Silva e Andrade, como nosso procedimento utilizando microondas é notório um incremento nos rendimentos e principalmente nos tempos reacionais, Tabela 4.

Produto	MÉTODO CONVENCIONAL		MÉTODO COM MICROONDAS	
	Tempo Reacional (h)	Rendimentos (%)	Tempo Reacional (min)	Rendimentos (%)
7	4	92	3	quantitativo
8	2	90	1,5	quantitativo
9	1,6	90	3,0	quantitativo
10	12	85	1,5	quantitativo
11	12	96	-	-
12	3	95	1,5	quantitativo

Tabela 4. Comparativo método convencional com microondas.

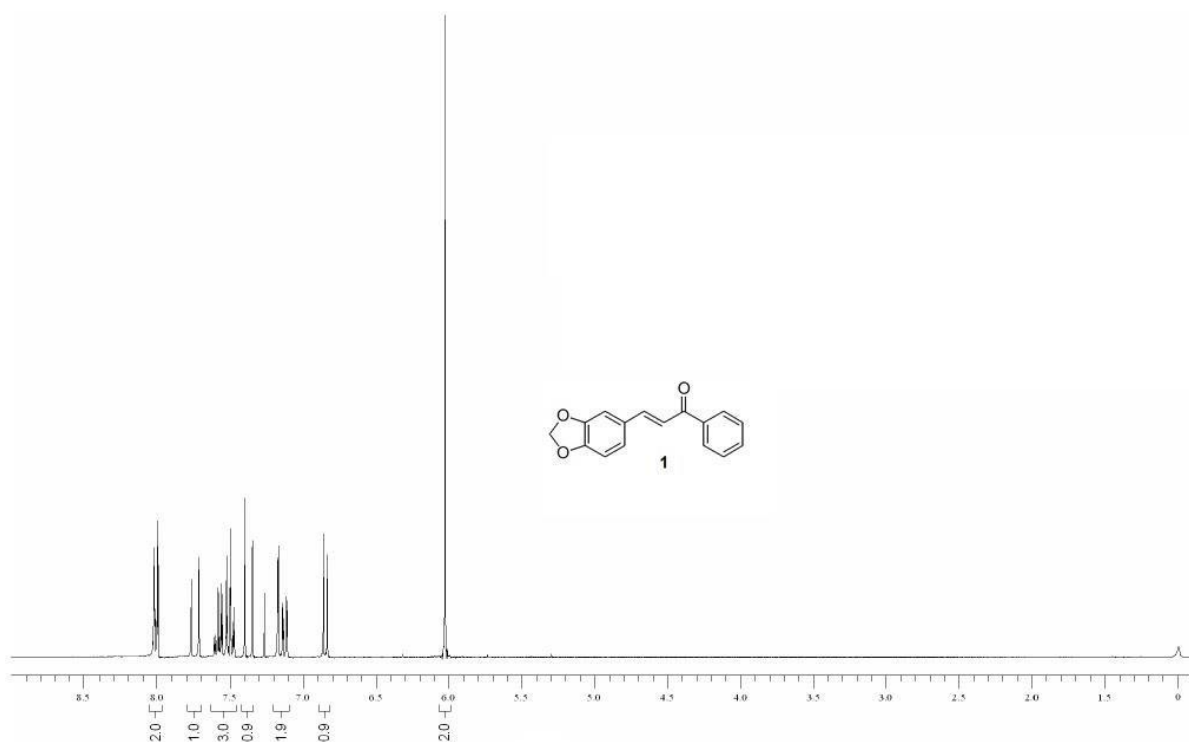
6. Conclusões e Perspectivas

As análises dos espectros de RMN-¹H e ¹³C mostram que as chalconas sofrem facilmente reduções da ligação C=C assim como do grupo carbonila para formação de um álcool saturado por meio de um sistema de formiato de amônio catalisado por Pd/C, mostrando que a metodologia de microondas é eficaz na reação de redução de chalconas.

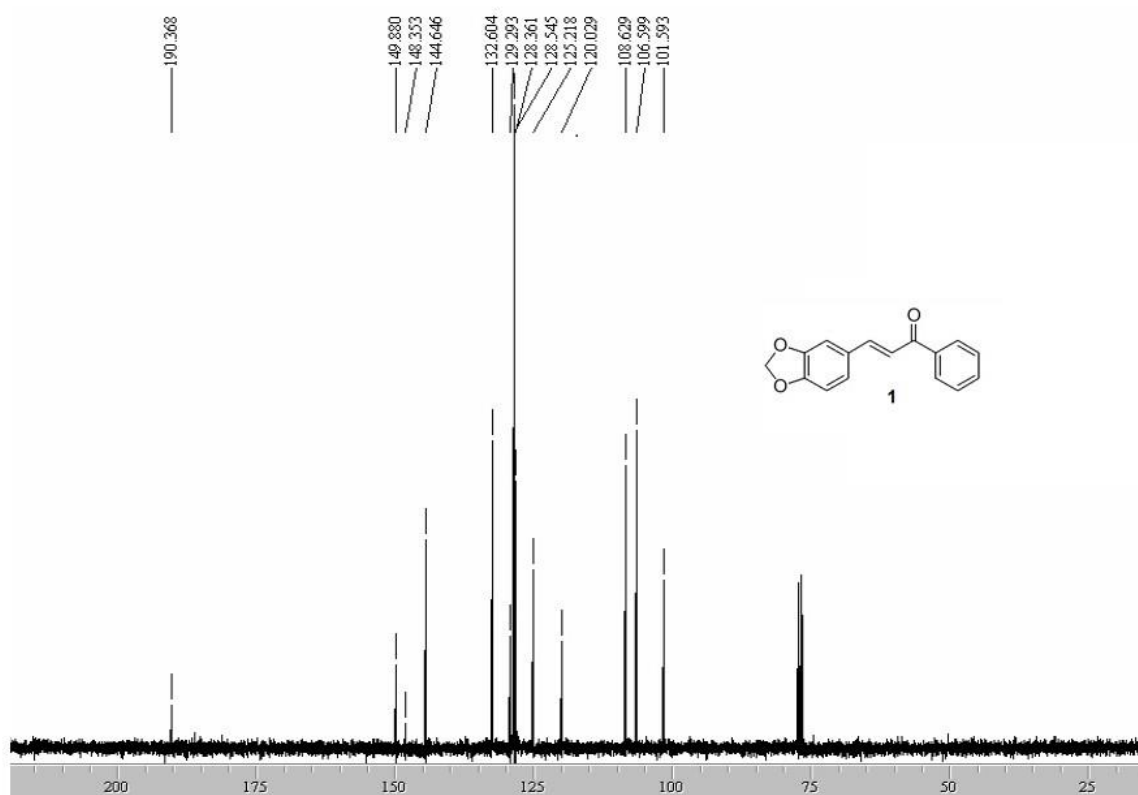
O reator de microondas mostrou-se mais eficiente que um método convencional por ter diminuído de horas para minutos o tempo reacional do sistema, por ter mantido e aumentado os rendimentos, assim como ser possível utilizar uma quantidade de reagentes menor do que o proposto pela literatura.

O método proposto neste trabalho comprovou ser eficiente por ser uma síntese rápida e de baixo custo, além do fato de zelar por uma química verde, devido ao fato de gerar menos resíduos para o meio ambiente. É um método que pode ser bastante útil para elaboração de uma biblioteca de compostos para estudos clínicos, sendo possível a síntese de um grande número de moléculas em um curto período de tempo o que potencializaria o número de testes.

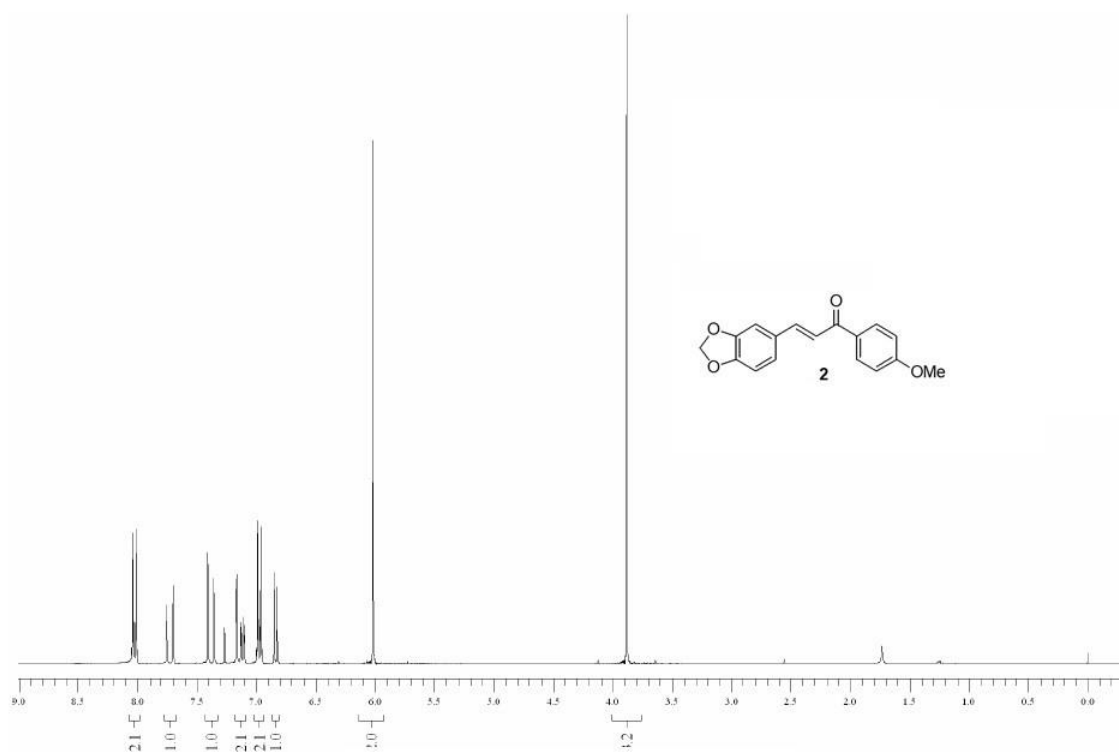
7. Anexos.



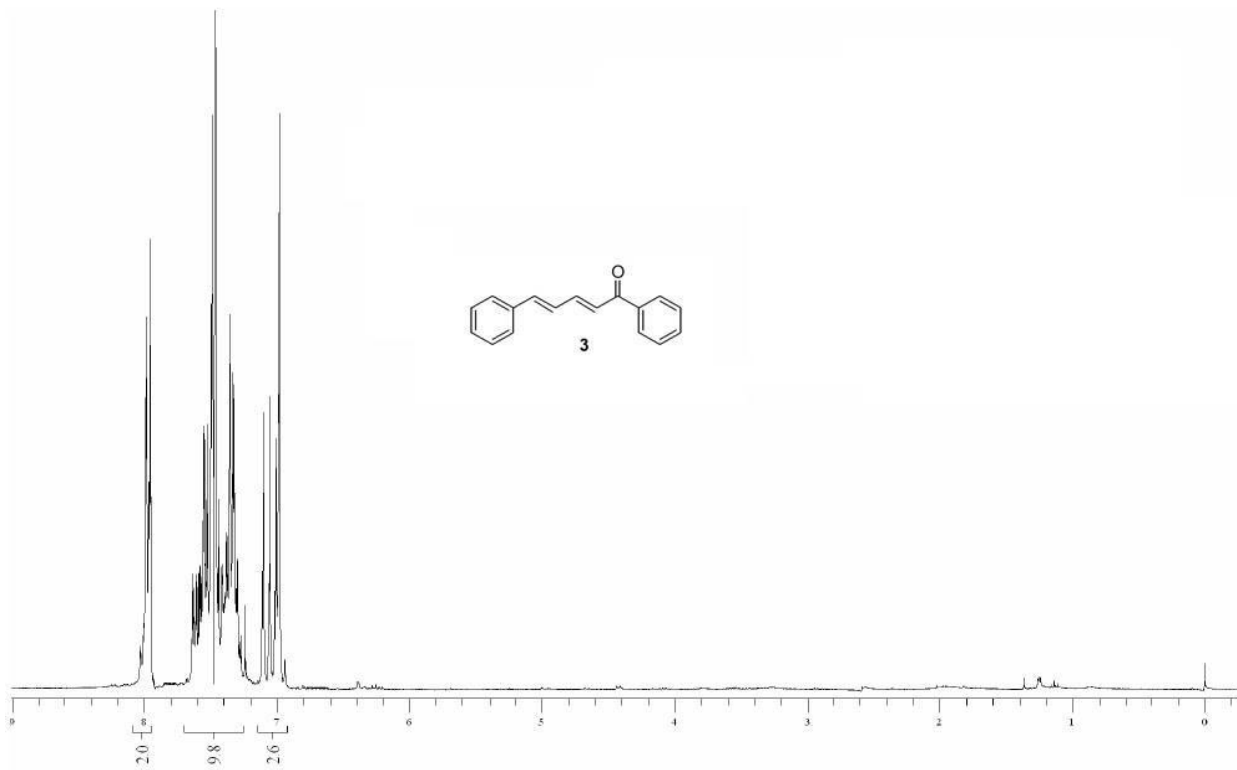
Anexo 1. RMN-¹H (300 MHz) – Composto 1.



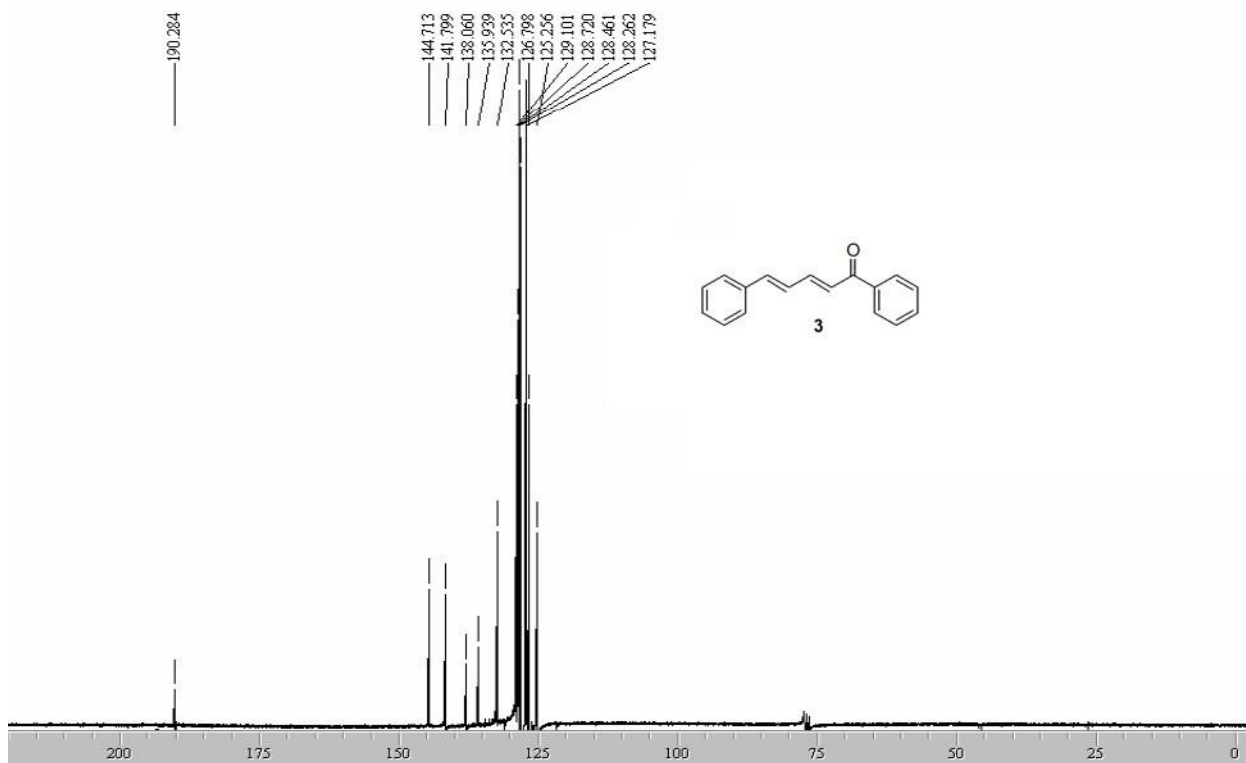
Anexo 2. RMN-¹³C (75 MHz) – Composto 1.



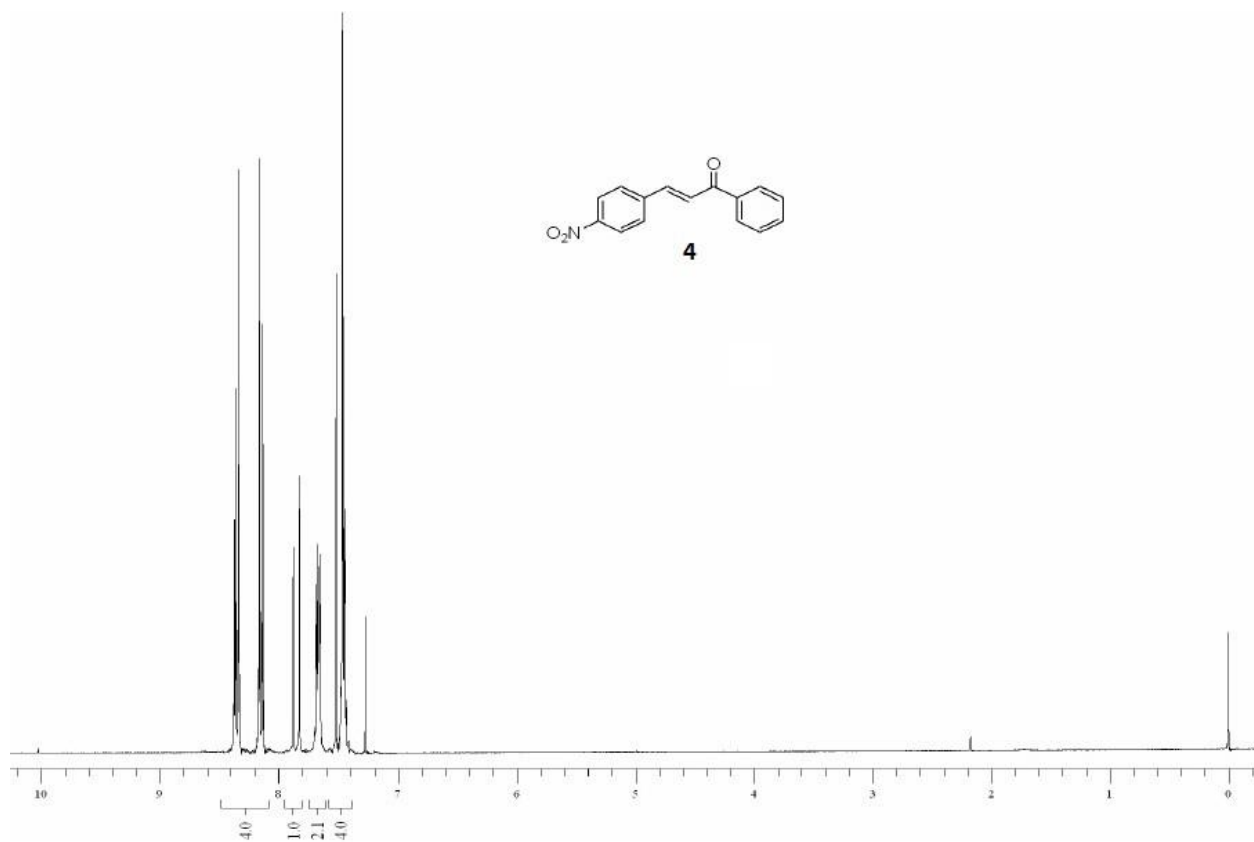
Anexo 3. RMN-¹H (300 MHz) – Composto 2.



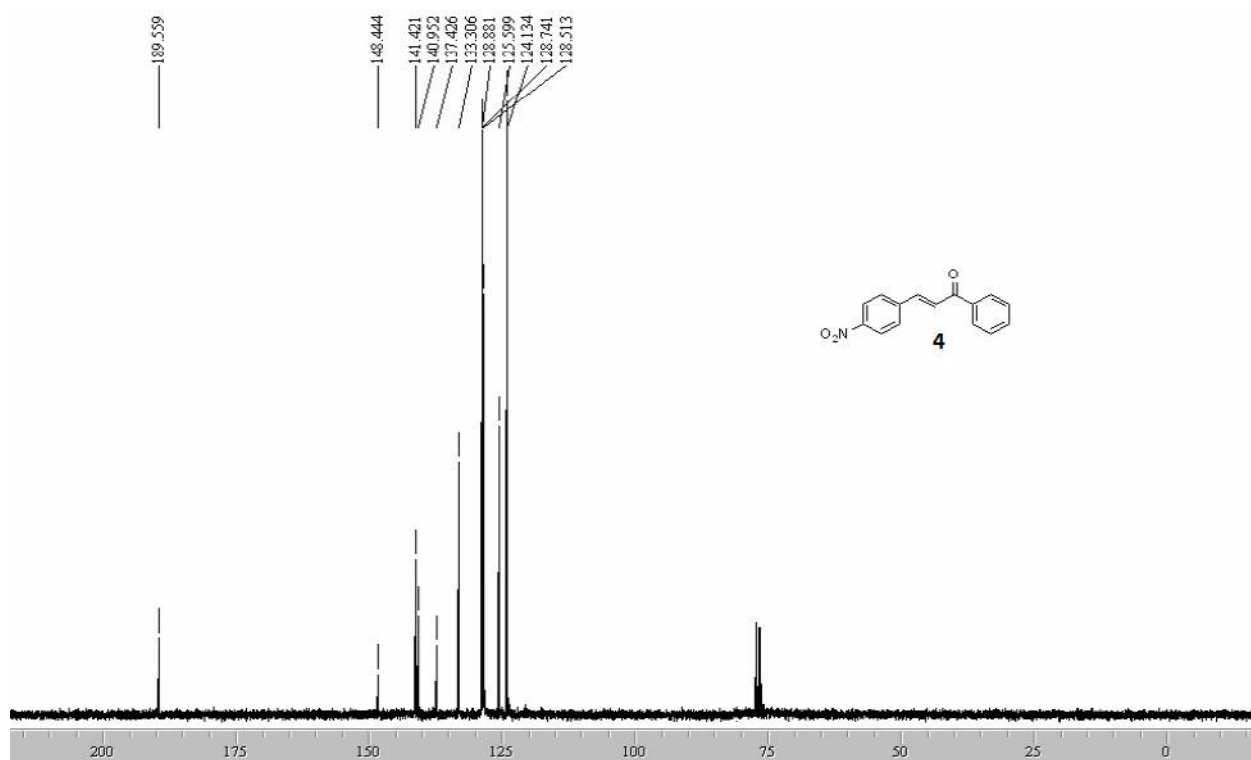
Anexo 4. RMN-¹H (300 MHz) – Composto 3.



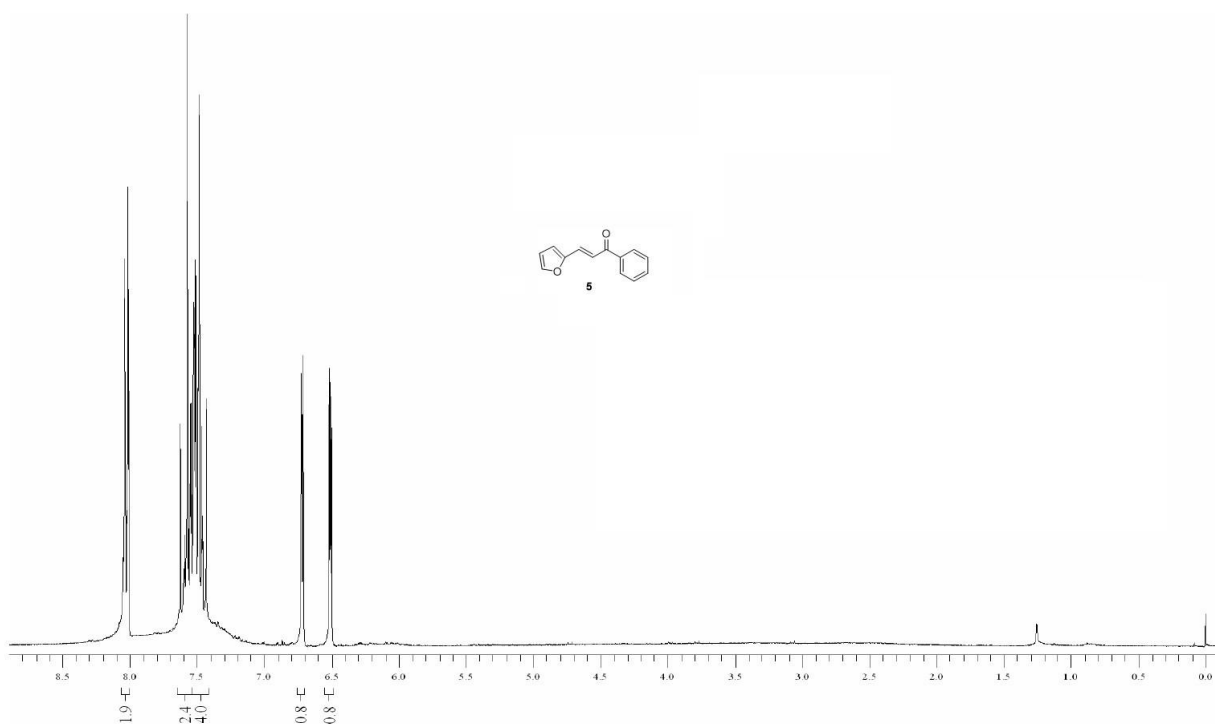
Anexo 5. RMN-¹³C (75 MHz) – Composto 3.



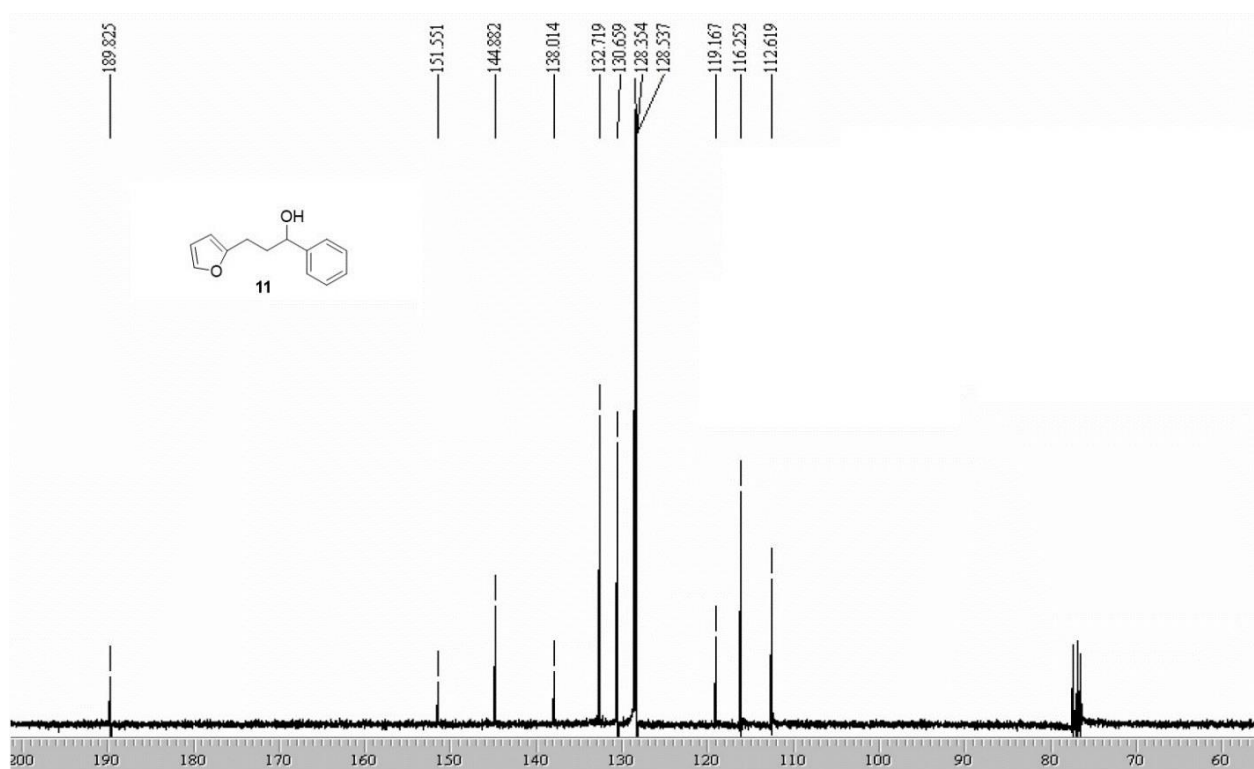
Anexo 6. RMN-¹H (300 MHz) – Composto 4.



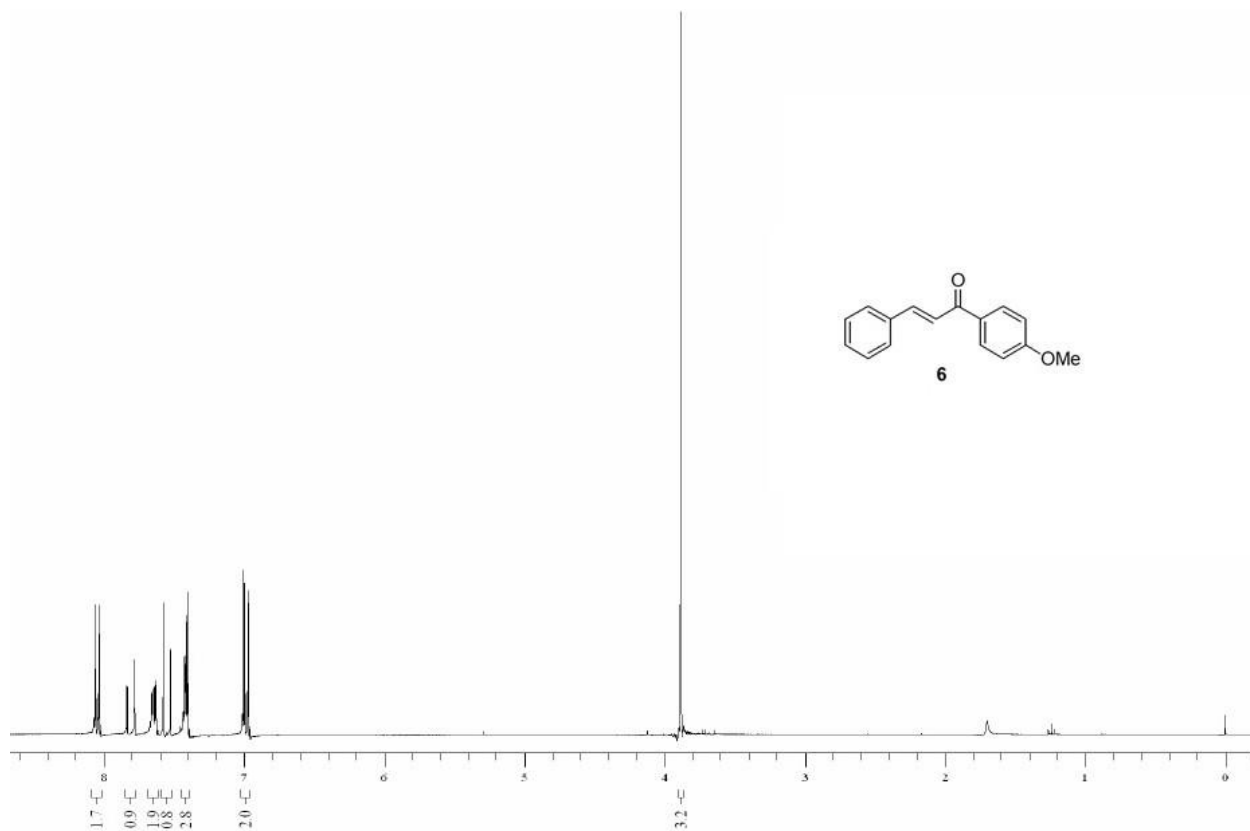
Anexo 7. RMN-¹³C (75 MHz) – Composto 4.



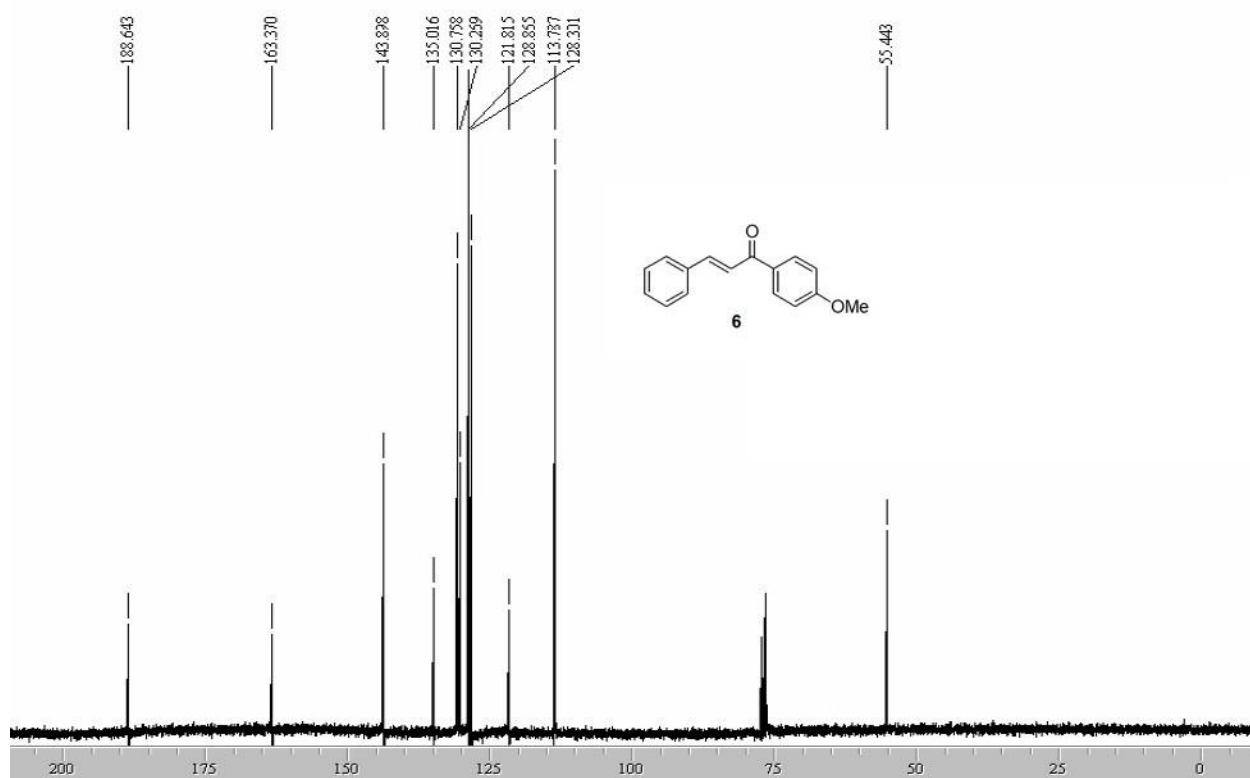
Anexo 8. RMN-¹H (300 MHz) – Composto 5



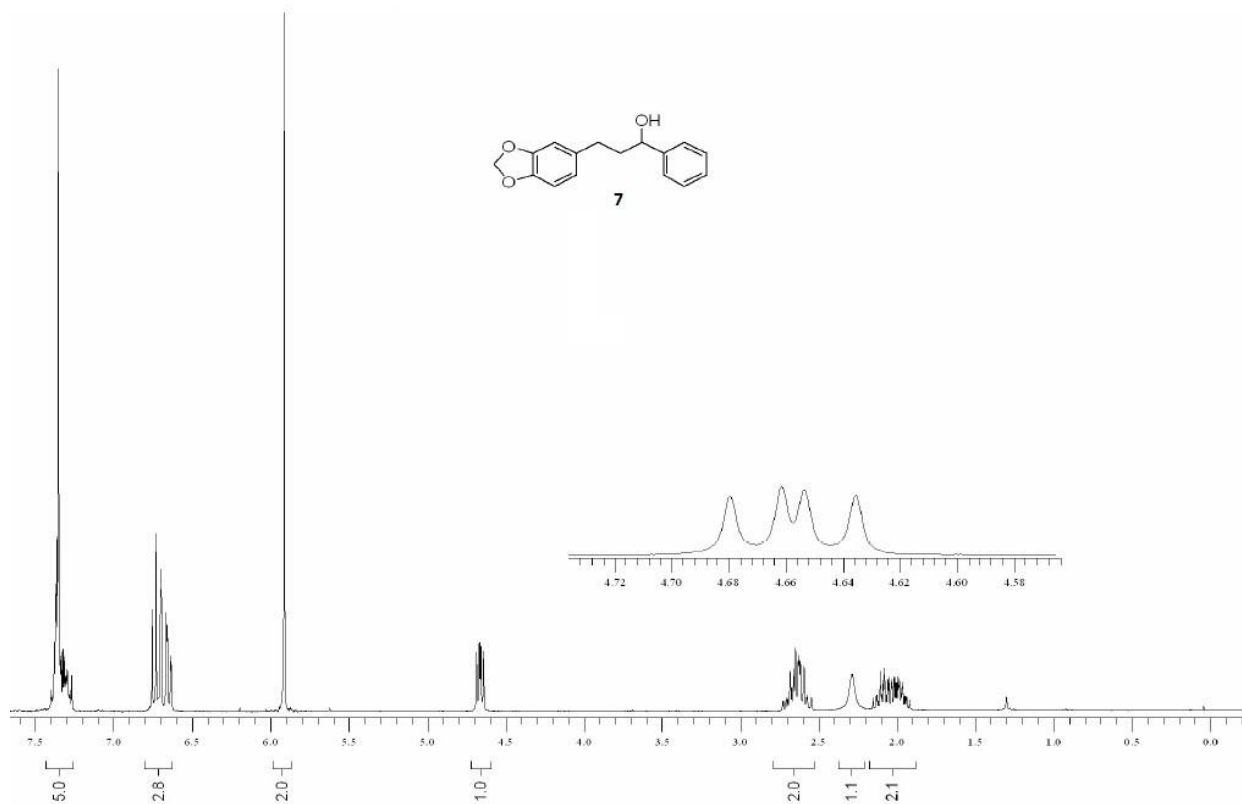
Anexo 9. RMN-¹³C (75 MHz) – Composto 5.



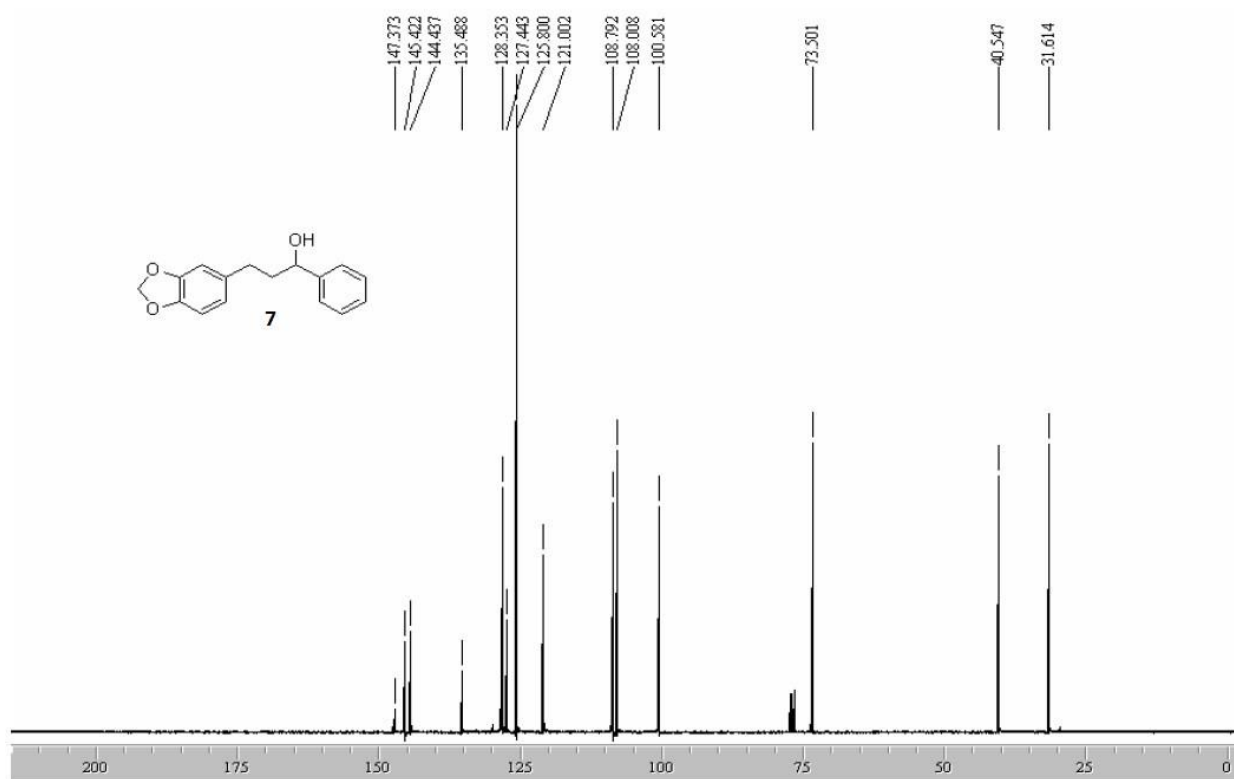
Anexo 10. RMN-¹H (300 MHz) – Composto 6



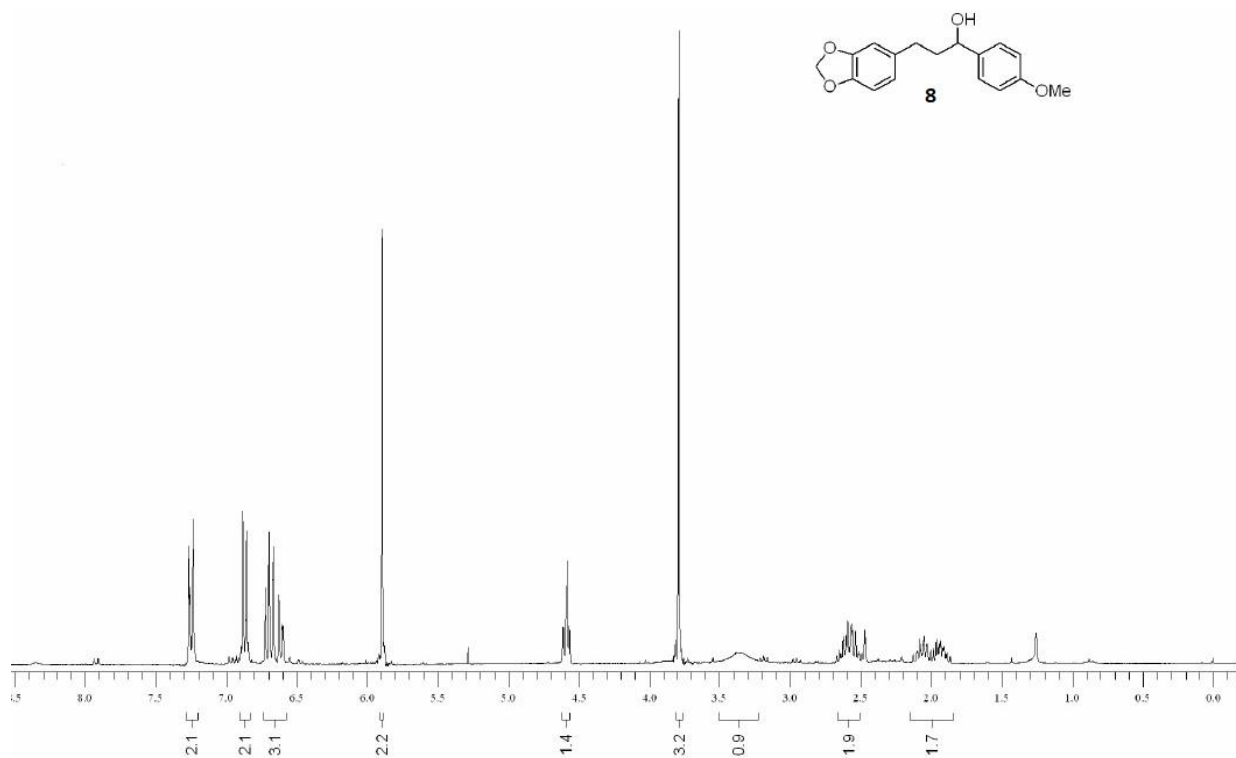
Anexo 11. RMN-¹³C (75 MHz) – Composto 6.



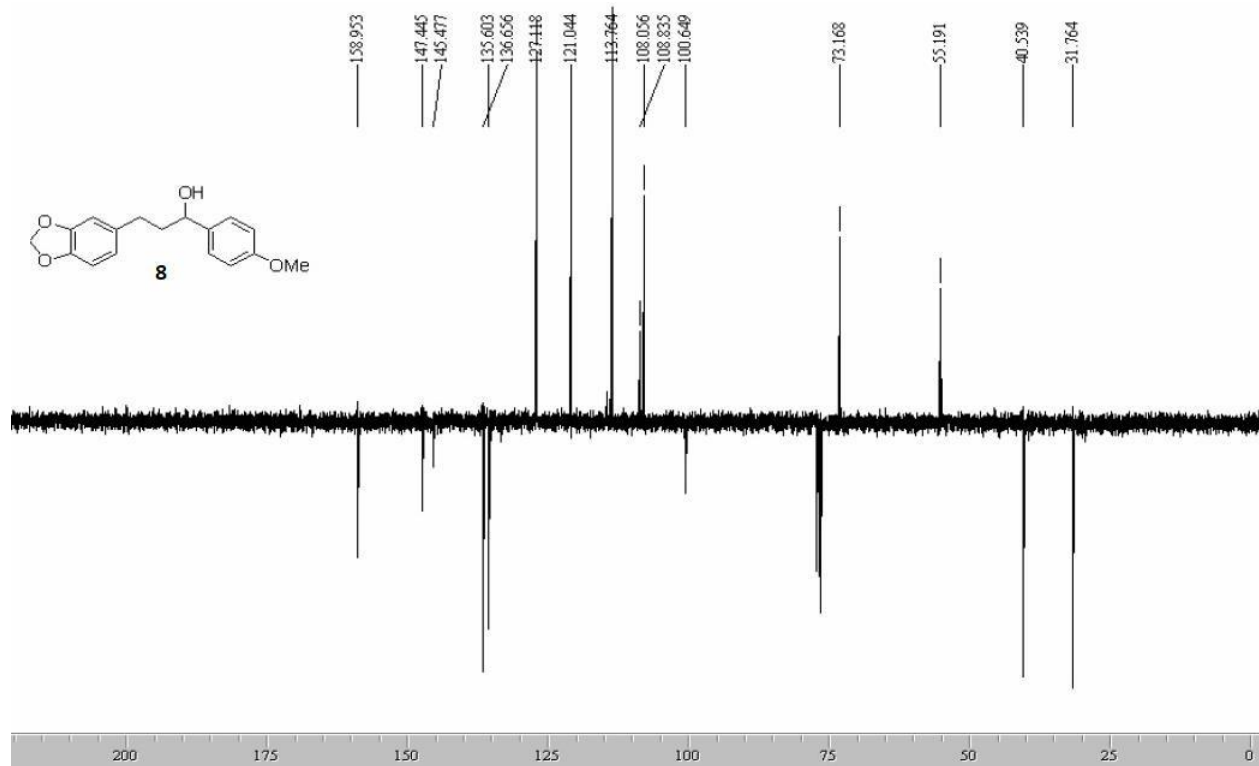
Anexo 12. RMN-¹H (300 MHz) – Composto 7.



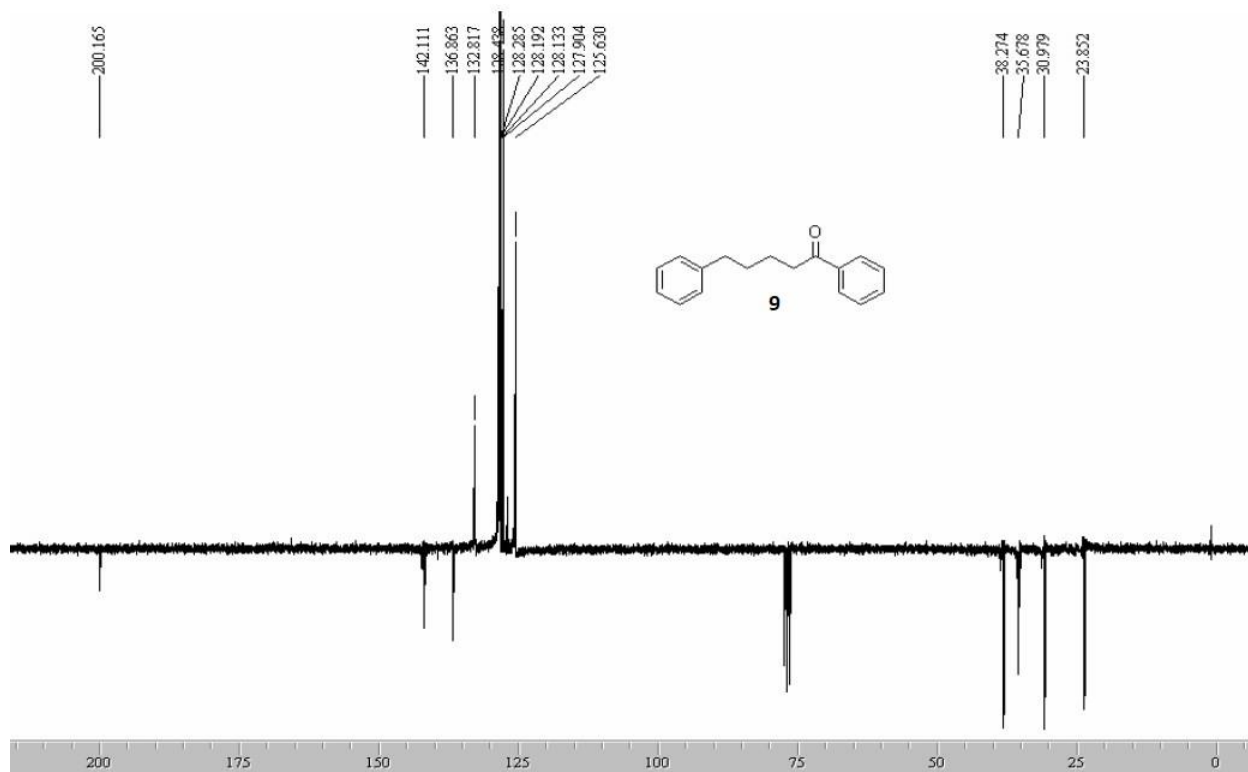
Anexo 13. RMN-¹³C (75 MHz) – Composto 7.



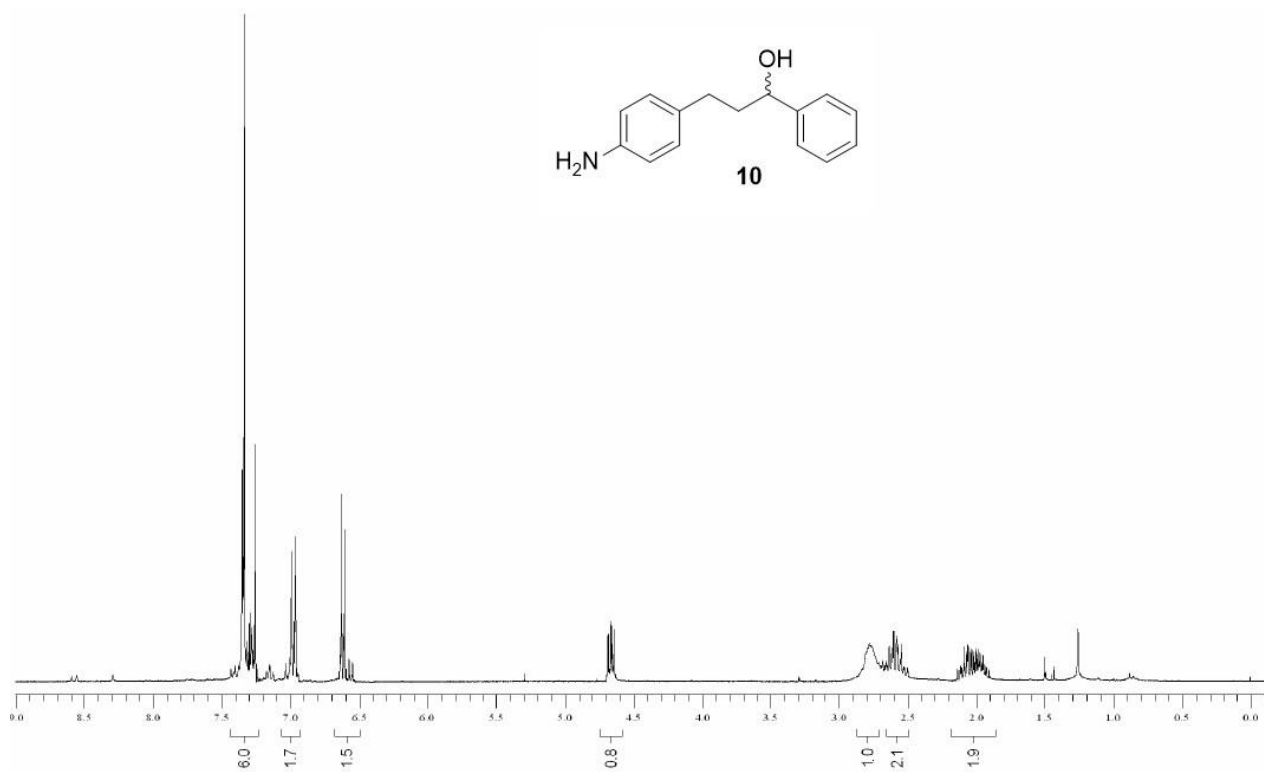
Anexo 14. RMN-¹H (300 MHz) – Composto 8.



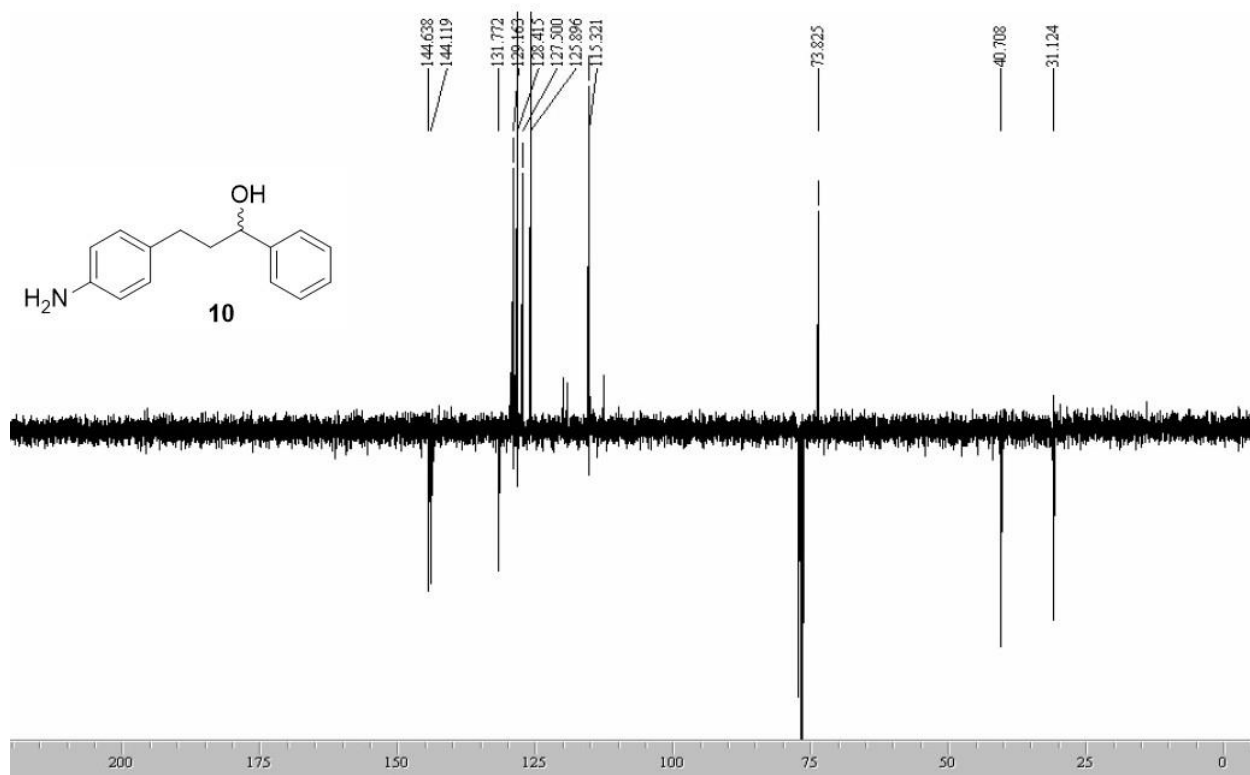
Anexo 15. RMN-¹³C (75 MHz) – Composto 8.



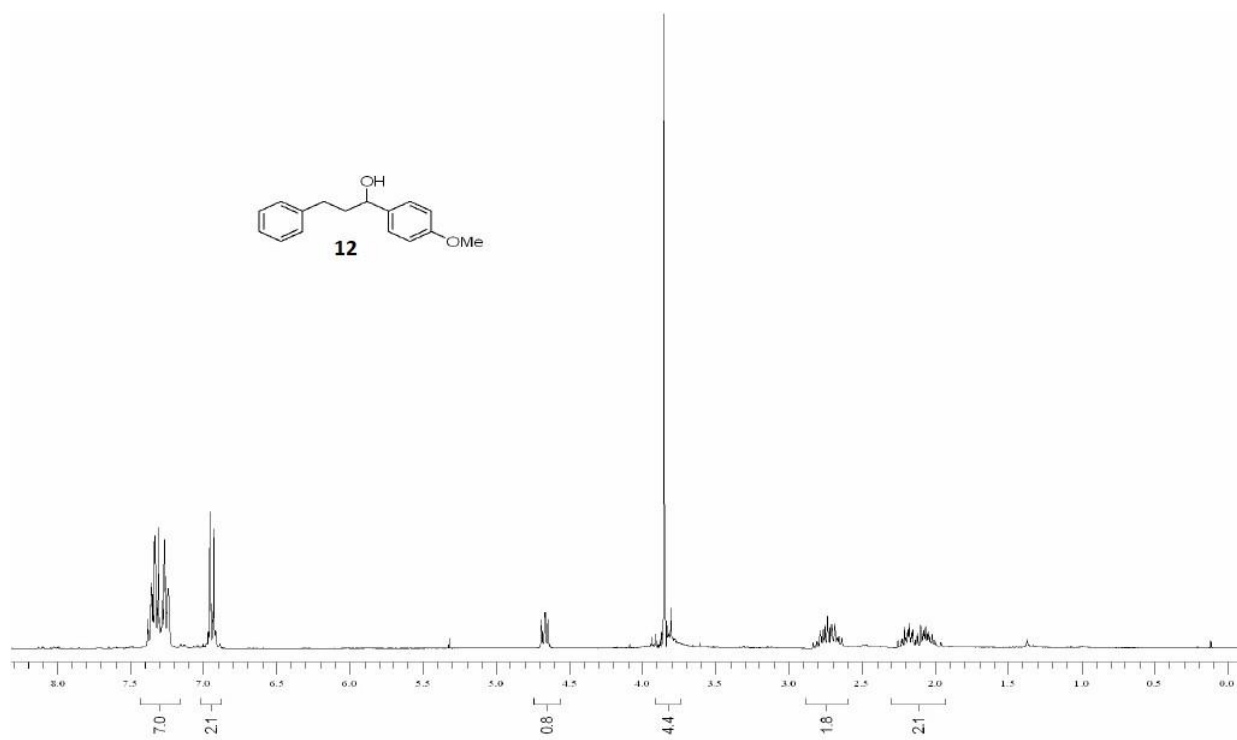
Anexo 16. RMN-¹³C (75 MHz) – Composto 9.



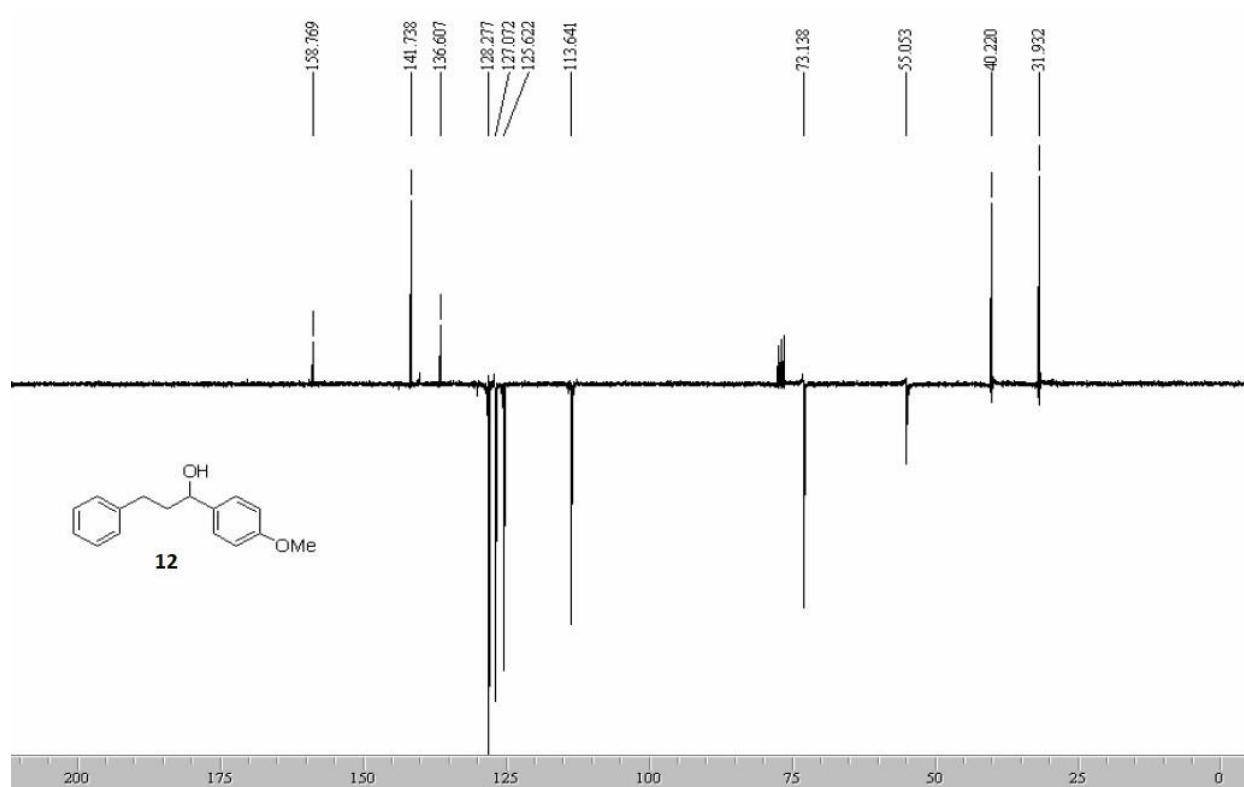
Anexo 17. RMN-¹³C (75 MHz) – Composto 10.



Anexo 18. RMN- ^{13}C (75 MHz) – Composto 10.



Anexo 19. RMN- ^1H (75 MHz) – Composto 12.



Anexo 20. RMN-¹³C (75 MHz) – Composto 12.

8. Referencias

- AGRAWAL, D. Microwave sintering of ceramics, composites and metallic materials, and melting of glasses. **Transactions of the Indian Ceramic Society**, v. 65, n. 3, p. 129-144, 2006.
- AGRAWAL, D. K. Microwave processing of ceramics. **Current Opinion in Solid State and Materials Science**, v. 3, n. 5, p. 480-485, 1998.
- ANDRADE, C.; SILVA, W. One-Step Reduction of Chalcones to Saturated Alcohols by Ammonium Formate/Palladium on Carbon: A Versatile Method. **Letters in Organic Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 39-41, 2005.
- BOSCH, T. Recent advances in therapeutic apheresis. **Journal of Artificial Organs**, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2003.
- BRAUDE, A. Bvaude, Linstead, and WooZdYidge: Hydrogen Transfer. Part VII. *Metal-catalysed Transfer- hydrogenation. n. 3586, 1952.
- CARLO, G. DI et al. Bowler, Shaun, David M. Farrell, and Richard S. Katz. 1999. "Party Cohesion, Party Discipline, and PDF. v. 65, n. 4, p. 337-353, 1999.
- COROMELCI-PASTRAVANU, C. et al. TiO₂-coated mesoporous carbon: Conventional vs. microwave-annealing process. **Journal of Hazardous Materials**, v.278, p. 382-390, 2014.
- FORTUNY, M. et all. Principais Aplicações das Microondas na Produção e Refino de Petróleo, *Química Nova*, v. 31, nº. 6, p. 1553-1561, 2008.
- JOHNSTONE, R. A. W.; WILBY, A. H.; ENTWISTLE, I. D. Heterogeneous Catalytic Transfer Hydrogenation and Its Relation to Other Methods for Reduction of Organic Compounds. **Chemical Reviews**, v. 85, n. 2, p. 129-170, 1985.
- K. SAHU, N. et al. Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 209-225, 2012.

KARTHIKEYAN, C. et al. Design, synthesis and biological evaluation of some isatin-linked chalcones as novel anti-breast cancer agents: A molecular hybridization approach. **Biomedicine and Preventive Nutrition**, v. 3, n. 4, p. 325-330, 2013.

KE, F.; QIU, L. G.; ZHU, J. Fe₃O₄@MOF core-shell magnetic microspheres as excellent catalysts for the Claisen-Schmidt condensation reaction. **Nanoscale**, v. 6, n. 3, p. 1596-1601, 2014.

LAWRENCE, N. J. et al. Linked Parallel Synthesis and MTT Bioassay Screening of Substituted Chalcones. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 3, n. 5, p. 421-426, 2001.

LI, J. Selective 1,4-Reduction of Chalcones with Zn / NH₄Cl / C₂H₅OH / H₂O. Scheme I, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2008, 55, 390-393.

NASIR ABBAS BUKHARI, S. et al. Review of Methods and Various Catalysts Used for Chalcone Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 73-83, 2013.

OGHBAEI, M.; MIRZAEI, O. Microwave versus conventional sintering: A review of fundamentals, advantages and applications. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 494, n. 1-2, p. 175-189, 2010.

PARYZEK, Z.; KOENIG, H.; TABACZKA, B. Ammonium formate/palladium on carbon: A versatile system for catalytic hydrogen transfer reductions of carbon-carbon double bonds. **Synthesis**, n. 13, p. 2023-2026, 2003.

RAYEES AHMAD, M. et al. Synthesis of novel chalcone derivatives by conventional and microwave irradiation methods and their pharmacological activities. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, p. S931-S935, 2016.

SALAE, A. W. et al. Antiplasmodial dimeric chalcone derivatives from the roots of *Uvaria siamensis*. **Phytochemistry**, v. 135, p. 135-143, 2017.

SILVA, W. A. et al. Abstract of IV WSO Reduções racêmicas assistidas por microondas de intermediários de potenciais imunossupressores Microwave – assisted reduction of racemic intermediates potential immunosuppressant. v. 4, n. April 2012, 2012.

STREUFF, J. The electron-way: Metal-catalyzed reductive umpolung reactions of saturated and α,β -unsaturated carbonyl derivatives. **Synthesis (Germany)**, v. 45, n.3, p. 281-307, 2013.

STRYKER, J. M. Jeffrey M. Stryker, University of Alberta JA077019N
10.1021/ja077019n. p. 3231-3232, 2008.

SUZUKI, H. et al. Palladium-catalyzed hydrogenation with use of ionic liquid bis(2-hydroxyethyl)ammonium formate [BHEA][HCO₂] as a solvent and hydrogen source. **Tetrahedron**, v. 69, n. 31, p. 6399-6403, 2013.

ZHUANG, C. et al. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762-7810, 2017.