

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MAGNO ROGER ANTONICHEN

DESENVOLVIMENTO DE CHALCONAS E DERIVADOS PIRIMIDÍNICOS COMO
POTENCIAIS AGENTES ANTIBACTERIANOS E ANTIOXIDANTES

PONTA GROSSA
2025

MAGNO ROGER ANTONICHEN

DESENVOLVIMENTO DE CHALCONAS E DERIVADOS PIRIMIDÍNICOS COMO
POTENCIAIS AGENTES ANTIBACTERIANOS E ANTIOXIDANTES

Dissertação apresentada para a obtenção do título de
Mestre em Química no Programa de Pós-Graduação
em Química da Universidade Estadual de Ponta
Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Barbara Celânia Fiorin

PONTA GROSSA
2025

A635 Antonichen, Magno Roger
Desenvolvimento de chalconas e derivados pirimidínicos como potenciais agentes antibacterianos e antioxidantes / Magno Roger Antonichen. Ponta Grossa, 2025.
94 f.

Dissertação (Mestrado em Química - Área de Concentração: Química), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Barbara Celânia Fiorin.

1. Pirimidinas. 2. Caracterização espectroscópica. 3. Atividade antimicrobiana. 4. Chalconas. I. Fiorin, Barbara Celânia. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Química. III.T.

CDD: 540

TERMO DE APROVAÇÃO

MAGNO ROGER ANTONICHEN

“DESENVOLVIMENTO DE CHALCONAS E DERIVADOS PIRIMIDÍNICOS COMO POTENCIAIS AGENTES ANTIBACTERIANOS E ANTIOXIDANTES”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

Documento assinado digitalmente
 **BARBARA CELANIA FIORIN**
Data: 04/06/2025 22:35:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientadora Prof.^a Dra. Barbara Celânia Fiorin
UEPG/PR

Documento assinado digitalmente
 **JOCIANI ASCARI**
Data: 04/06/2025 08:26:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dra. Jociani Ascari
UTFPR/PR

Documento assinado digitalmente
 **CASSIA GONCALVES MAGALHAES**
Data: 03/06/2025 19:07:20-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dra. Cássia Gonçalves Magalhães
UEPG/PR

Ponta Grossa, 16 de maio de 2025

RESUMO

As chalconas, pertencentes à classe dos flavonoides, despertam grande interesse científico devido às suas diversas atividades biológicas e à possibilidade de modificações estruturais. Essas modificações podem envolver a introdução de diferentes substituintes para otimizar suas propriedades ou sua conversão em novas classes de compostos por meio de reações químicas específicas. A síntese das chalconas é relativamente simples, e sua caracterização é amplamente facilitada pela espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). A conversão de chalconas em aminopirimidinas por reação com guanidina tem se mostrado uma abordagem promissora para aplicações biológicas, pois altera propriedades físicas essenciais, como a lipofilicidade. Neste estudo, foram sintetizadas quatro chalconas e posteriormente convertidas em pirimidinas, cuja atividade antioxidante foi avaliada pelos métodos do sequestro do radical DPPH e da redução do complexo fosfomolibdênio. Os resultados demonstraram que as pirimidinas apresentaram maior atividade antioxidante em comparação às chalconas precursoras, sendo que os compostos que apresentam grupos metoxila ($-\text{OCH}_3$) e dimetilamino ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) demonstraram os melhores índices de atividade antioxidante. Além disso, os compostos foram testados contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. No caso de *S. aureus* (bactéria Gram-positiva), verificou-se que a presença de substituintes eletrodadores favoreceu a interação intracelular contribuindo para a inibição do crescimento de *S. aureus*. Já para *P. aeruginosa* (bactéria Gram-negativa), a lipofilicidade dos compostos influenciou sua permeabilidade através da membrana externa rica em lipopolissacarídeos, destacando-se a chalcona sem grupos eletrodadores. Dessa forma, os resultados indicam que a conversão de chalconas em pirimidinas pode aprimorar tanto a atividade antioxidante quanto a antimicrobiana. Além disso, evidenciam a necessidade de ajustes estruturais para se potencializar a eficácia desses compostos em alvos biológicos específicos, reforçando a importância de estudos futuros para otimização de suas propriedades.

Palavras-chave: chalconas, pirimidinas, caracterização espectroscópica, atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

Chalcones, belonging to the flavonoid class, arouse great scientific interest due to their diverse biological activities and the possibility of structural modifications. These modifications may involve the introduction of various substituents to optimize their properties or their transformation into new classes of compounds through specific chemical reactions. The synthesis of chalcones is relatively simple, and their characterization is greatly facilitated by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy. The conversion of chalcones into aminopyrimidines by reaction with guanidine has proven to be a promising approach for biological applications, as it alters essential physical properties such as lipophilicity. In this study, four chalcones were synthesized and subsequently converted into pyrimidines, whose antioxidant activity was evaluated by the DPPH radical-scavenging method and the phosphomolybdenum complex reduction assay. The results demonstrated that the pyrimidines exhibited greater antioxidant activity compared to their chalcone precursors, with the compounds bearing methoxy ($-\text{OCH}_3$) and dimethylamino ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) groups showing the highest antioxidant indices. Moreover, the compounds were tested against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. In the case of *S. aureus* (a Gram-positive bacterium), it was observed that the presence of electron-donating substituents favored intracellular interaction, contributing to inhibition of bacterial growth. In contrast, for *P. aeruginosa* (a Gram-negative bacterium), the lipophilicity of the compounds influenced their permeability through the lipopolysaccharide-rich outer membrane, with the chalcone lacking electron-donating groups standing out. Thus, the results indicate that the conversion of chalcones into pyrimidines can enhance both antioxidant and antimicrobial activities. Furthermore, they highlight the need for structural adjustments to maximize the efficacy of these compounds against specific biological targets, reinforcing the importance of future studies aimed at optimizing their properties.

Keywords: chalcones, pyrimidines, spectroscopic characterization, antimicrobial activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Estrutura de uma chalcona.....	12
Figura 2 –	Anel furano.....	14
Figura 3 –	Reação de Claisen-Schmidt.....	15
Figura 4 –	Esquema de síntese de pirimidinas com chalconas.....	16
Figura 5 –	Anel pirimidina.....	17
Figura 6 –	Compostos que possuem o grupo pirimidina.....	18
Figura 7 –	Reagentes utilizados.....	25
Figura 8 –	Mecanismo geral de síntese de chalconas pela reação de Claisen-Schmidt.....	30
Figura 9 –	Imagem e estrutura das chalconas obtidas.....	31
Figura 10 –	Espectro de ^1H ampliado da (2E)-3-(2-furanil)-1-(4- nitrofenil)prop-2-en-1-ona (4a)	33
Figura 11 –	Dupletos característicos da chalcona 4a no RMN de ^1H	33
Figura 12 –	Espectro ampliado de ^{13}C da (2E)-3-(2-furanil)-1-(4- nitrofenil)prop-2-en-1-ona.....	35
Figura 13 –	Mapa de contornos HSQC da (2E)-3-(2-furanil)-1-(4- nitrofenil)prop-2-en-1-ona.....	36
Figura 14 –	Proposta de mecanismo de síntese de pirimidinas com chalconas e guanidina.....	39
Figura 15 –	Imagem e estrutura das pirimidinas obtidas.....	41
Figura 16 -	Espectro de ^1H ampliado para 4-(2-furanil)-6-(4-nitrofenil)-2- amino-pirimidina (4b)	43
Figura 17 –	Sobreposição e comparação dos espectros de chalcona e pirimidina.....	44
Figura 18 -	Espectro ampliado de ^{13}C ampliado da 4-(2-furanil)-6-(4- nitrofenil)-2-amino-pirimidina.....	45
Figura 19 –	Mapa de contornos HSQC ampliado da 4-(2-furanil)-6-(4- nitrofenil)-2-amino-pirimidina.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Reagentes utilizados, suas marcas e pureza.....	24
Tabela 2 – Composto sintetizado e seus reagentes de síntese.....	25
Tabela 3 – Parâmetros operacionais do equipamento de RMN.....	26
Tabela 4 – Cor e rendimento das chalconas obtidas.....	31
Tabela 5 – Temperatura de fusão teórica e experimental para as chalconas.....	32
Tabela 6 – Cor e rendimento das pirimidinas obtidas	40
Tabela 7 – Temperatura de fusão teórico e experimental para as pirimidinas.....	42
Tabela 8 – Atividade antioxidante das chalconas sobre o radical DPPH	49
Tabela 9 – Atividade antioxidante das pirimidinas sobre o radical DPPH.....	50
Tabela 10 – Valores de IC ₅₀ das pirimidinas 2b e 3b.....	51
Tabela 11 – Atividade antioxidante relativa de chalconas e pirimidinas no ensaio de fosfomolibdênio	53
Tabela 12 – Atividade antibacteriana das chalconas contra <i>S. aureus</i>	54
Tabela 13 – Atividade antibacteriana das pirimidinas contra <i>S. aureus</i>	56
Tabela 14 – Atividade antibacteriana das chalconas contra <i>P. aeruginosa</i>	57
Tabela 15 – Atividade antibacteriana das pirimidinas contra <i>P. aeruginosa</i>	58

LISTA DE SIGLAS

CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CIM	Concentração inibitória mínima
DMSO	Dimetilsulfóxido
DO	Densidade óptica
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazila, do inglês "2,2-diphenyl-1- picrylhydrazyl"
HSQC	correlação heteronuclear ¹ H- ¹³ C através de uma ligação, do inglês "Heteronuclear Single Quantum Coherence"
IC ₅₀	Concentração mínima necessária para 50% de inibição
MHz	Mega-hertz
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
UFC	Unidades formadoras de colônias

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1	CHALCONAS: PROPRIEDADES E SÍNTESE	12
2.1.1	Propriedades	12
2.1.2	Metodologia de síntese.....	15
2.2	TRANSFORMAÇÃO DE CHALCONAS EM PIRIMIDINAS	16
2.3	PIRIMIDINAS.....	17
2.4	MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES.....	19
2.5	MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DE INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO BACTERIANO	21
3	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVO GERAL	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	24
4.1	MATERIAL	24
4.2	MÉTODOS	25
4.2.1	Síntese das chalconas	25
4.2.2	Síntese das pirimidinas.....	26
4.2.3	Caracterização espectroscópica	26
4.2.4	Avaliação do potencial antioxidante	27
4.2.5	Ensaio de inibição do crescimento bacteriano	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1	SÍNTESE DAS CHALCONAS	29
5.1.1	Caracterização espectroscópica por RMN das chalconas	34
5.1.1.1	Detalhamento da elucidação espectroscópica para a (2E)-3-(2- furanil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona, composto 4a.....	34
5.1.1.2	Atribuições dos sinais de RMN para chalconas	37
5.2	SÍNTESE DAS PIRIMIDINAS DERIVADAS DAS CHALCONAS	38
5.2.1	Caracterização espectroscópica por RMN das pirimidinas	42

5.2.1.1	Detalhamento da elucidação espectroscópica para a 4-(2-furanil)-6-(4-nitrofenil)-2-amino-pirimidina, composto 4b	42
5.2.1.2	Atribuições dos sinais de RMN para pirimidinas	47
5.3	ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	49
5.3.1	Método DPPH	49
5.3.2	Método do fosfomolibdênio	52
5.4	ATIVIDADE ANTIBACTERIANA	53
5.4.1	Atividade antibacteriana contra <i>Staphylococcus aureus</i>	54
5.4.2	Atividade antibacteriana contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	56
6	CONCLUSÕES	60
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXO A – ESPECTROS DE RMN PARA (2E)-1-(4-NITROFENIL)-3-FENILPROP-2-EN-1-ONA – 1A (CDCl₃)	71
	ANEXO B – ESPECTROS DE RMN PARA (2E)-3-(4-METOXIFENIL)-1-(4-NITROFENIL)PROP-2-EN-1-ONA – 2A (CDCl₃)	74
	ANEXO C – ESPECTROS DE RMN PARA (2E)-3-[4-(DIMETILAMINO)FENIL]-1-(4-NITROFENIL)PROP-2-EN-1-ONA – 3A (CDCl₃)	77
	ANEXO D – ESPECTROS DE RMN PARA (2E)-3-(2-FURANIL)-1-(4-NITROFENIL)PROP-2-EN-1-ONA – 4A (CDCl₃)	80
	ANEXO E – ESPECTROS DE RMN PARA 4-(4-NITROFENIL)-6-FENIL-2-AMINO-PIRIMIDINA – 1B (CDCl₃)	83
	ANEXO F – ESPECTROS DE RMN PARA 4-(4-METOXIFENIL)-6-(4-NITROFENIL)-2-AMINO-PIRIMIDINA – 2B (CDCl₃)	86
	ANEXO G – ESPECTROS DE RMN PARA 4-[4-(DIMETILAMINO)FENIL]-6-(4-NITROFENIL)-2-AMINO-PIRIMIDINA – 3B (CDCl₃)	89
	ANEXO H – ESPECTROS DE RMN PARA 4-(2-FURANIL)-6-(4-NITROFENIL)-2-AMINO-PIRIMIDINA – 4B (CDCl₃)	92

1 INTRODUÇÃO

A busca por substâncias químicas com ações terapêuticas é objeto de estudo desde a antiguidade até os dias atuais. O uso de compostos naturais no tratamento de patologias foi amplamente explorado, muitas vezes sem pleno conhecimento de seus mecanismos de ação, o que, ainda assim, impulsionou a expansão da gama de produtos disponíveis. (Newman; Cragg, 2012). Estudos ressaltam a necessidade de aprofundar a compreensão dos processos de tratamento de doenças, promovendo o surgimento de novas áreas interdisciplinares, como a química medicinal, a bioquímica e a farmacologia, nas quais a síntese orgânica desempenha papel fundamental na produção de moléculas com potencial farmacológico. (Xavier et al., 2013).

Os flavonoides pertencem a classe dos metabólitos secundários e são explorados para fins farmacológicos. Esta classe apresenta grande abundância no reino vegetal e estão presentes principalmente em folhas, frutos e raízes de diferentes e variadas plantas (Dewick, 2008). Os flavonoides atraem o interesse da indústria, pois diversos grupos químicos e substituintes podem estar ligados nestas estruturas, o que aumenta a gama de produtos que podem ser derivados de flavonoides. Dentre os subgrupos podemos destacar as flavonas, isoflavonas, flavonóis e chalconas (Zhuang *et al.*, 2017; Dewick, 2008).

O termo chalcona é derivado do grego “*chalcos*” que significa “bronze” relacionada a tonalidade amarelada que esta classe de compostos apresenta. Tratam-se de substâncias precursoras na biossíntese de flavonoides, e apresentam uma estrutura química de cadeia aberta, possuindo dois anéis aromáticos ligados por um sistema carbonílico α,β -insaturado com três carbonos (Ninomiya; Koketsu, 2013). Essa classe de compostos apresenta diversos estudos científicos com atividades anti-inflamatória, anticancerígena, antifúngica, entre outras (Banoth; Thatikonda, 2020; Batovska; Todorova, 2010; Sahu *et al.*, 2012).

Compostos heterocíclicos são também amplamente explorados e utilizados na química farmacêutica, pois através de modificações estruturais em moléculas podem ocorrer alterações nas propriedades físicas, químicas e biológicas destes compostos, o que pode viabilizar e melhorar a atividade que já possui (do Monte *et al.*, 2016). Com isso, as pesquisas se voltam para a obtenção de derivados modificados estruturalmente de moléculas já conhecidas e avaliação de resultados frente a diferentes aplicações (Katritzky; Rachwal, 2011).

Um exemplo de composto heterocíclico empregado em medicamentos é a pirimidina, que possui dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 do anel de 6 membros (Vyas *et al.*, 2017). Derivados pirimidínicos demonstram diversas atividades farmacológicas e biológicas, como propriedades antifúngicas, anti-inflamatórias, antiparasitária, antiviral, entre outras (Saini *et al.*, 2013).

Considerando as propriedades e aplicações já relatadas para chalconas, bem como diversos estudos sobre modificações estruturais de compostos orgânicos, foram exploradas alternativas para se realizar alterações nas estruturas dessas moléculas. O objetivo foi produzir novas séries de compostos que possam ser investigados e aplicados como potenciais fármacos e/ou em outras aplicações biológicas.

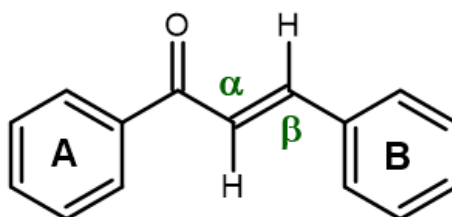
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CHALCONAS: PROPRIEDADES E SÍNTESE

2.1.1 Propriedades

As chalconas, apesar de terem origem vegetal, podem ser sintetizadas em laboratório por diferentes rotas sintéticas. Dessa forma, a síntese orgânica é fundamental para a produção de moléculas com propriedades farmacológicas e biológicas relevantes (Zhuang *et al.*, 2017). A estrutura base das chalconas está representada na Figura 1, que se trata de uma cetona de cadeia aberta, que une dois anéis aromáticos (A e B) em um sistema carbonílico α,β -insaturado (Ninomiya; Koketsu, 2013).

Figura 1 – Estrutura de uma chalcona.



FONTE: O Autor

Diversos estudos na área de química medicinal relatam propriedades biológicas ainda mais relevantes em chalconas com substituintes em seus anéis benzênicos, isto é, em moléculas que apresentam diferentes grupos ou átomos orientados em *orto*, *meta* e/ou *para* dos anéis aromáticos (Garcia *et al.*, 2019; Susanti; Setyowati, 2018; Zhuang *et al.*, 2017). Desta forma, a inserção de substituintes como hidroxilas, metoxilas, halogênios, aminas, etc. podem diversificar a função e ação destes compostos (Kozlowski *et al.*, 2007).

A síntese das chalconas possibilita a escolha dos substituintes que o composto pode possuir, podendo direcionar a síntese para um estudo farmacológico ou biológico de interesse. Thapa *et al.* (2021) relatam chalconas com anéis heterogêneos, alocados em “A” ou “B” na estrutura base da chalcona (Figura 1), tais como furano, tiofeno, piridina, ou até mesmo núcleos aromáticos condensados. De acordo com os estudos de Monte *et al.* (2016), estruturas heterocíclicas apresentaram bons resultados para ensaios biológicos, com isso, tem-se a possibilidade de

aprimorar a ação das chalconas em aplicações biológicas, como ação bactericida, fungicida e antitumoral.

A seleção dos substituintes nos anéis benzênicos e a presença do anel heterocíclico na chalcona para a série de compostos deste trabalho se deu ao observar os relatos na literatura que indicavam atividades biológicas para compostos que possuíam tais grupos, com propriedades antiparasitárias (Shaikh *et al.*, 2014; Marcovicz *et al.*, 2022), bacteriostática (Guimarães *et al.*, 2010) e antimicrobiana (Robinson *et al.*, 2013).

Estudos publicados por Marcovicz *et al.* (2022) mostraram chalconas nitradas com ação contra protozoários causadores da esquistossomose (*Schistosoma mansoni*) em estudos *in vitro*, onde todas as amostras promoveram ação de redução da atividade motora dos vermes. Os autores optaram pela variação da posição dos substituintes nitro e bromo no anel “A” da chalcona em *orto*, *meta* e *para*, de forma a observar a estabilidade da estrutura e relação com a atividade biológica estudada.

Chalconas naturais e seus análogos sintéticos que possuem o grupo metoxila apresentam citotoxicidade em células tumorais, além de muitos derivados de chalcona e outros flavonoides apresentarem atividades alopáticas de retardo no crescimento de sistemas biológicos (Cuthbertson *et al.*, 2005; Rozmer *et al.*, 2006).

Guimarães *et al.* (2010) relatam diferentes fármacos com ênfase aos antibióticos e o potencial da pesquisa farmacêutica na descoberta e desenvolvimento de agentes para esta finalidade. O estudo destacou o grupamento amino como importante grupo contra bactérias gram-negativas por conta do caráter alcalino que apresenta. Moléculas que apresentam o grupo amino vem sendo estudadas como agente bacteriostático, diferentes modificações em fármacos já existentes envolvem a adição deste grupamento na estrutura principal do composto.

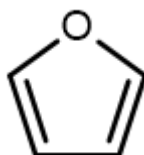
A variação de grupos substituintes em chalconas promove alterações significativas em suas propriedades físicas, influenciando diretamente seu comportamento químico e biológico. Entre essas propriedades, a solubilidade é um fator determinante, pois define a capacidade do composto de se dissolver em diferentes meios, o que impacta sua biodisponibilidade em sistemas biológicos e sua aplicabilidade em diversos setores (Rozmer *et al.*, 2006).

Em termos farmacológicos, a solubilidade pode afetar a absorção e distribuição do composto no organismo, influenciando sua eficácia terapêutica. Compostos mais solúveis em meios aquosos podem apresentar melhor absorção e

interação com alvos biológicos, enquanto aqueles com maior lipofilicidade podem atravessar membranas celulares com mais eficiência. No contexto tecnológico, variações na solubilidade podem ser exploradas no desenvolvimento de novos materiais funcionais, como sensores, corantes e filmes protetores, ampliando as possibilidades de aplicação das chalconas modificadas (Ritter *et al.*, 2015; Elumalai *et al.* 2024). De tal forma, a gama de possibilidades de inserção de substituintes faz com que seja ampliada as possibilidades de uso desses compostos.

Um heterociclo usado para as sínteses das chalconas deste trabalho foi o grupamento furano (Figura 2), que pode ser encontrado em diversos produtos naturais, muitos dos quais exibem atividade biológica significativa. (Malladi *et al.*, 2017).

Figura 2 – Anel furano



FONTE: O Autor

Neste sentido, o furano é uma estrutura que pode ser empregada na síntese de chalconas, derivando como produto as chamadas furanochalconas (Shaikh *et al.*, 2014). Diferentes estudos trazem furanochalconas com atividades antiparasitárias, antifúngicas, antimicrobianas e antioxidantes (Budhiraja *et al.*, 2012; Robinson *et al.*, 2013). Estes trabalhos comprovam que explorar as propriedades de heterociclos pode conferir melhores resultados em avaliações de algumas aplicações para as chalconas.

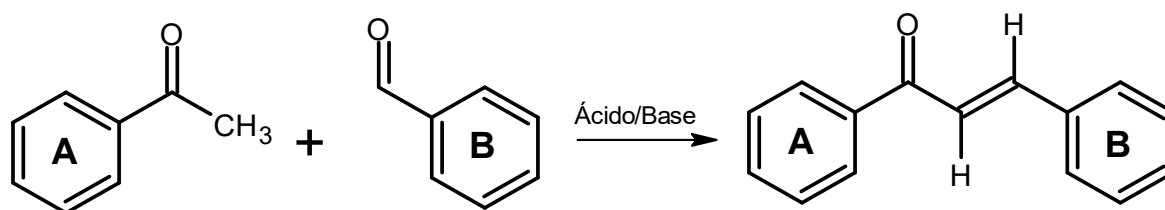
Com base nessas evidências, foram definidos os reagentes de partida para a obtenção das chalconas relatadas neste trabalho, considerando a variação de substituintes e anéis aromáticos para avaliar suas influências nas propriedades físico-químicas e biológicas dos compostos sintetizados. A escolha dos reagentes foi baseada na reatividade dos precursores e na possibilidade de se obter derivados estruturalmente distintos, permitindo uma análise mais aprofundada sobre a relação entre estrutura e atividade.

2.1.2 Metodologia de síntese

A metodologia utilizada para a síntese das chalconas foi a condensação de Claisen-Schmidt, uma reação clássica na química orgânica que envolve a condensação entre um aldeído aromático e uma cetona aromática, como o benzaldeído e a acetofenona, para formar a estrutura básica da chalcona. Esse processo ocorre na presença de um catalisador básico, como hidróxido de sódio ou potássio, ou ácido, como ácido clorídrico, sendo geralmente conduzido em meio alcoólico, como etanol ou metanol, que atua como solvente (Narwal *et al.*, 2017).

A substituição de grupos funcionais e/ou a modificação dos anéis aromáticos podem influenciar as condições de síntese, resultando em variações no tempo de reação, temperatura, solvente ou tipo de catalisador utilizado (Zhuang *et al.*, 2017). Na Figura 3 está representada a reação de Claisen-Schmidt para a síntese de chalconas.

Figura 3 – Reação de Claisen-Schmidt.



FONTE: O Autor

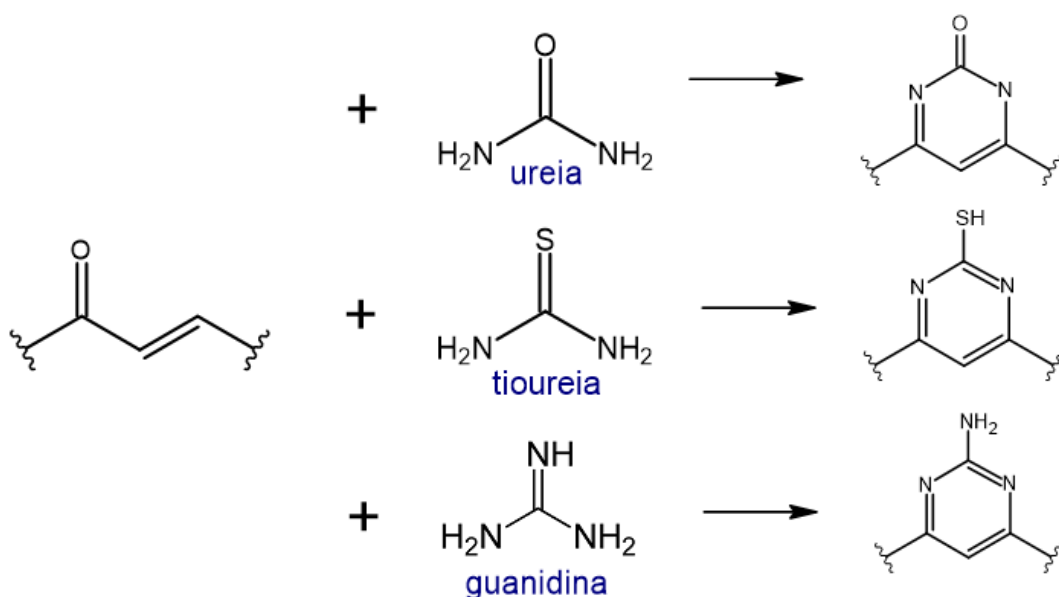
Diversas metodologias são utilizadas na síntese de chalconas, incluindo técnicas assistidas por ultrassom, micro-ondas e agitação mecânica com ou sem aquecimento. Essas abordagens podem otimizar o rendimento da reação, reduzir o tempo necessário para a síntese e minimizar a formação de subprodutos indesejados. Algumas metodologias ainda descrevem procedimentos quimicamente verdes, reduzindo impactos ambientais (Marotta *et al.*, 2022; Elkanzi *et al.*, 2022)

Além disso, a abordagem da síntese verde vem ganhando destaque, pois busca reduzir os impactos ambientais por meio do uso de solventes menos tóxicos, catalisadores sustentáveis e condições reacionais mais brandas. Estratégias como a utilização de solventes biodegradáveis ou renováveis podem ser alternativas que contribuem para tornar o processo mais ecológico e eficiente, alinhando-se às diretrizes da química sustentável (Ritter *et al.*, 2015).

2.2 TRANSFORMAÇÃO DE CHALCONAS EM PIRIMIDINAS

Diferentes trabalhos relatam a reação de chalconas como precursoras na síntese de pirimidinas. Observa-se em diferentes casos uma melhora na atividade biológica já apresentada pela chalcona (Kumar *et al.*, 2017). Unissa *et al.* (2020) relataram a conversão de chalconas em pirimidinas utilizando ureia, tioureia e guanidina como reagentes. Naquele trabalho as pirimidinas apresentaram melhores propriedades biológicas contra bactérias quando em comparação com suas respectivas chalconas com substituintes amino. Ambos os reagentes empregados juntamente com a chalcona neste tipo de reação produzem diferentes pirimidinas, conforme o representado na Figura 4.

Figura 4 – Esquema de síntese de pirimidinas com chalconas.



FONTE: Adaptado de Unissa *et al.* (2020).

As metodologias de síntese de pirimidinas a partir de chalconas são variadas. Dentre elas, a mais simples ocorre em catálise básica com proporções equimolares de reagentes solubilizados em etanol ou metanol, sob agitação e com ou sem aquecimento, obtendo-se como produto final a pirimidina desejada, ainda solubilizada no meio (Narwal *et al.*, 2017).

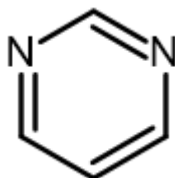
Para diferentes pirimidinas derivadas de chalconas, são relatados na literatura resultados de atividades antibacterianas, fungicidas, antiparasitárias e anticâncer, onde as propriedades destes compostos destacam-se como superiores quando comparadas às suas respectivas chalconas de origem no estudo de suas aplicações (Unissa *et al.*, 2020; Alidmat *et al.*, 2021; Lamie *et al.*, 2020).

Neste sentido, a variação de substituintes nas chalconas, aliada à sua transformação em pirimidinas pode resultar em compostos que apresentam propriedades farmacológicas e biológicas de interesse científico, aumentando assim a gama de compostos e de possibilidades de transformações para as estruturas sintetizadas. Além disso, a introdução de grupos eletronegativos ou doadores de elétrons pode influenciar outras propriedades, como estabilidade térmica, e reatividade química, permitindo a síntese direcionada de moléculas com características específicas para diferentes finalidades. Assim, a modificação estrutural das chalconas representa uma abordagem promissora tanto para o desenvolvimento de novos fármacos quanto para inovações tecnológicas.

2.3 PIRIMIDINAS

As pirimidinas são compostos heteroaromáticos, com um anel de seis membros, o qual é substituído por átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 do anel (Figura 5).

Figura 5 – Anel pirimidina.



FONTE: O Autor.

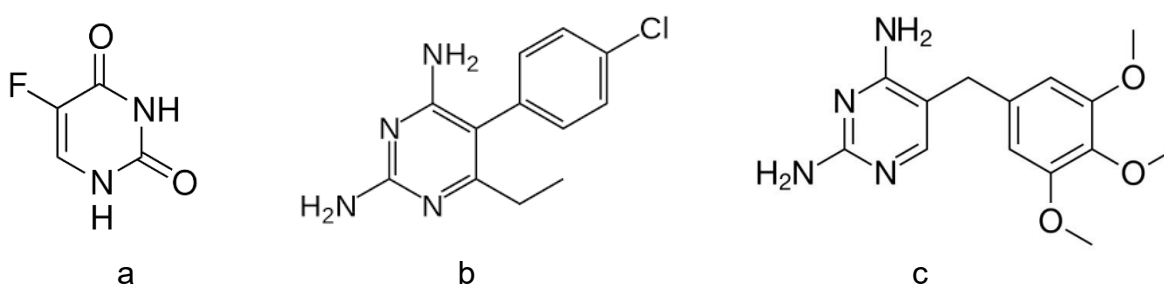
A pirimidina é pouco suscetível a ataques eletrofílicos devido à eletronegatividade dos átomos de nitrogênio presentes no anel, que atraem densidade eletrônica para si. Como resultado, o anel pirimidínico se torna um aceptor de elétrons, o que desativa a estrutura para reações com espécies eletrofílicas. Além disso, essa natureza eletronegativa da pirimidina pode influenciar a reatividade de compostos derivados, como as aminopirimidinas, que podem se comportar de maneira semelhante ou mais reativa dependendo dos substituintes no anel (Carey; Sundberg, 1990).

O núcleo da pirimidina está presente de forma abundante na natureza em substâncias como vitaminas, ácido fólico, alcaloides extraídos do cacau e de plantas, como o alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), chá verde (*Camellia sinensis*) e chicória

(*Cichorium intybus*). Destacam-se também por ser encontrados nos núcleos de uracila, timina e citosina, componentes do DNA (Jain *et al.*, 2006; Gupta *et al.*, 2010; Asif, 2017).

O anel heterocíclico da pirimidina está associado à várias moléculas de interesse farmacológico com atividades anticâncer (Bai *et al.*, 2018; Sun *et al.*, 2016; Rani *et al.*, 2016), como o Fluorouracil® (5-FU) (a), antimalárica, como a Pirimetamina® (b) e antibiótica como o Trimetoprim® (c) (Figura 6).

Figura 6 – Compostos que possuem o grupo pirimidina.



FONTE: O Autor.

A conversão de chalconas em pirimidinas pode ser uma estratégia eficaz para aprimorar as propriedades biológicas ou tecnológicas desses compostos. Essa modificação altera suas características físico-químicas, podendo influenciar fatores como solubilidade, polaridade e estabilidade, o que favorece uma melhor interação com alvos microbianos. Dessa forma, a conversão para pirimidinas pode resultar em compostos com maior atividade antibacteriana, antioxidante ou até mesmo com novas aplicações em áreas como a indústria farmacêutica e de materiais funcionais (Bai *et al.*, 2018).

Além dos benefícios biológicos, a síntese de pirimidinas a partir de chalconas é um processo relativamente simples e acessível. A metodologia envolve reações bem estabelecidas na química orgânica, utilizando reagentes de fácil obtenção e permitindo boas taxas de conversão de (Lamie *et al.* 2020). Além disso, dependendo das condições reacionais escolhidas, essa modificação pode ser adaptada para rotas mais sustentáveis, reduzindo o impacto ambiental e tornando o processo mais atrativo para aplicações em larga escala.

2.4 MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES

As análises de atividade antioxidante são aplicadas para se avaliar a capacidade de compostos ou extratos em neutralizar radicais livres. Duas metodologias amplamente utilizadas são o ensaio do radical DPPH e o método de redução do complexo fosfomolibdênio.

O método DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) baseia-se na capacidade das substâncias em doar elétrons ou átomos de hidrogênio para neutralizar o radical livre DPPH•, que é estável e apresenta coloração violeta intensa. Quando o DPPH• é reduzido por um antioxidante, ocorre uma diminuição na absorbância medida, indicando a atividade antioxidante do composto. Esse método é amplamente utilizado por sua simplicidade, reprodutibilidade e rapidez na avaliação dos compostos, sendo frequentemente empregado na análise de substâncias naturais e sintéticas (Oliveira, 2015).

Em termos de reação química, o DPPH• possui um elétron desemparelhado que confere sua cor característica, resultante da absorção na região do visível. A reação com um antioxidante pode ser representada da seguinte forma: o antioxidante doa um elétron ou um átomo de hidrogênio ao DPPH•, neutralizando o radical e formando o composto DPPH-H, que apresenta uma cor amarela ou incolor devido à perda da ressonância eletrônica característica do radical. A diminuição na absorbância é monitorada geralmente a 517 nm (Hamlaoui *et al.*, 2018).

Essa capacidade antioxidante é frequentemente expressa em termos de IC₅₀, que representa a concentração de antioxidante necessária para reduzir em 50% a concentração inicial do radical DPPH. Para se determinar o IC₅₀, são preparadas diferentes concentrações da amostra antioxidante, e a porcentagem de inibição do radical DPPH é plotada em função dessas concentrações. A partir da curva resultante, o valor de IC₅₀ é interpretado, indicando-se a eficácia do antioxidante. Valores menores de IC₅₀ refletem maior atividade antioxidante (Negri; Possamai; Nakashima, 2009).

O método de redução do complexo de fosfomolibdênio avalia a capacidade antioxidante total de uma amostra com base na redução do íon molibdênio (VI) a molibdênio (V) em condições ácidas, formando um complexo de fosfomolibdênio de cor verde, que pode ser quantificado (Merino *et al.*, 2015).

Especificamente, o reagente é preparado combinando fosfato dissódico a 0,1 mol.L⁻¹ e molibdato de amônio a 0,03 mol.L⁻¹ em meio de ácido sulfúrico a 3 mol.L⁻¹. (Balestrin *et al.*, 2008). O método baseia-se, portanto, na transferência eletrônica entre o antioxidante e o molibdênio, onde o antioxidante doa elétrons ao molibdênio

hexavalente (Mo^{6+}), reduzindo-o ao estado pentavalente (Mo^{5+}). Essa redução leva à formação do complexo fosfato/molibdênio de coloração esverdeada. A intensidade da cor gerada é diretamente proporcional à concentração de antioxidantes presentes na amostra, permitindo a comparação do poder antioxidante entre diferentes substâncias. sendo um teste amplamente utilizado para se determinar a capacidade antioxidante total de diferentes compostos (Prieto *et al.*, 1999)

Este método é vantajoso por ser simples, rápido e aplicável a uma ampla variedade de compostos, incluindo antioxidantes hidrofílicos e lipofílicos (Merino *et al.*, 2015).

Ambas as técnicas são amplamente utilizadas em pesquisas para se quantificar a atividade antioxidante de compostos naturais e sintéticos, fornecendo informações valiosas sobre o potencial antioxidante de diferentes substâncias. Além disso, pode também indicar as diferentes ações de grupos radicais existentes nas estruturas e suas contribuições para esta atividade.

As análises de atividade antioxidante geralmente se baseiam em dois mecanismos principais de inibição, ambos visando a neutralização de radicais livres. São eles a transferência de hidrogênio e a transferência de elétrons.

O mecanismo de Transferência de Átomo de Hidrogênio (TAH) ocorre quando o antioxidante doa um átomo de hidrogênio ao radical livre, neutralizando-o. A eficácia desse processo depende da capacidade do antioxidante em fornecer hidrogênios lábeis para interromper as reações em cadeia dos radicais livres (Lü *et al.*, 2010).

Outro mecanismo é a Transferência de Elétron (TE), onde o antioxidante age doando um elétron ao radical livre, convertendo-o em uma espécie menos reativa. Esse mecanismo é fundamental em diversos ensaios antioxidantes, como o método DPPH, indicando a capacidade redutora da amostra com a mudança de cor durante o experimento. (Oliveira *et al.*, 2015).

A atividade antioxidante de um composto é influenciada por sua estrutura, grupos funcionais e radicais. Grupos como fenóis e álcoois favorecem a doação de elétrons ou hidrogênios, enquanto a posição dos radicais pode afetar a estabilidade e a eficiência na neutralização de radicais livres, e compreender esses mecanismos é essencial para avaliar a capacidade antioxidante de diferentes substâncias (Charlton *et al.*, 2023). No entanto, essa avaliação não deve se basear apenas em métodos *in vitro*, pois esses testes não representam totalmente a complexidade dos sistemas biológicos. Fatores como biodisponibilidade, metabolismo e interações

celulares podem impactar significativamente a eficácia antioxidante no organismo (Munteanu *et al.*, 2021). Assim, é fundamental adotar uma abordagem integrada, combinando análises biológicas em organismos vivos para uma avaliação mais precisa da atividade antioxidante e de seu potencial efeito biológico (Abuelo *et al.*, 2015).

2.5 MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DE INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO BACTERIANO

Infecções causadas por bactérias resistentes representam um sério desafio para a saúde pública global. Cepas de *Staphylococcus aureus* podem ocasionar desde infecções de pele até quadros sistêmicos graves (por exemplo, endocardite), especialmente em cepas resistentes à metilicina (MRSA) (Gelati *et al.*, 2009). A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* destaca-se pela formação de biofilmes e pela presença de bombas de efluxo eficientes, que dificultam a ação de muitos antibióticos, resultando em complicações clínicas (Lazaretti *et al.*, 2022). Nesse contexto, testes de atividade antimicrobiana em laboratório (como a determinação da Concentração Inibitória Mínima - CIM) tornam-se cruciais para se avaliar o potencial de novos compostos e guiar o desenvolvimento de alternativas terapêuticas (Ostrosky *et al.*, 2008).

Ensaio *in vitro* com diferentes cepas permitem verificar a eficácia de moléculas com potencial antimicrobiano, bem como tornam possível o estudo de parâmetros de permeabilidade, estabilidade e toxicidade. O estudo de Frank *et al.* (2007) comprovou que as avaliações não fornecem apenas indícios de viabilidade clínica de fármacos, mas também orientam a otimização estrutural dos mesmos, inserindo grupos biologicamente ativos ou selecionando compostos que apresentem estes grupamentos, visando a maior seletividade e potência contra bactérias resistentes.

As chalconas naturais desempenham uma função relevante como agentes antimicrobianos em várias plantas, o que tem impulsionado a síntese desses compostos para se investigar seu potencial farmacológico. Nesse contexto, o estudo apresentado por Newman *et al.* (2016) apontou o aumento da demanda por síntese laboratorial de compostos encontrados na natureza para o tratamento de doenças, destacando alternativas de expansão e aprimoramento de técnicas para a obtenção desses medicamentos.

Entre as diversas metodologias utilizadas para se avaliar a ação biológica de compostos, uma das mais amplamente empregadas é o método de diluição em caldo, que tem como objetivo determinar a concentração inibitória mínima (CIM) de agentes antimicrobianos. A CIM é definida como a menor concentração de um agente antimicrobiano capaz de inibir o crescimento visível de um micro-organismo após um período específico de incubação (Alves; Cury, 1992; Bona *et al.*, 2014).

Esse teste é realizado a partir da preparação de uma suspensão bacteriana com uma densidade celular ajustada, a qual é comparada ao padrão de turbidez de acordo com a escala de McFarland. Essa escala é amplamente utilizada para padronizar a densidade das suspensões bacterianas, garantindo consistência nos procedimentos microbiológicos (Vasconcelos *et al.*, 2014). Em seguida, realizam-se diluições seriadas do agente antimicrobiano em meio de cultura líquido estéril, geralmente utilizando microplacas de 96 poços. Uma alíquota da suspensão bacteriana é então adicionada ao meio contendo as diferentes concentrações do antimicrobiano, e as amostras são incubadas a 35-37 °C.

O crescimento bacteriano é avaliado por meio da observação da turbidez do meio. A concentração em que não há crescimento visível é registrada como a concentração inibitória mínima. Esse método permite determinar a eficácia do antimicrobiano testado, fornecendo informações importantes sobre sua capacidade de inibir o crescimento bacteriano em diferentes condições (Ostrosky *et al.*, 2008).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar chalconas derivadas de acetofenonas nitradas, por meio de sua reação com diferentes aldeídos, seguidas de sua conversão em pirimidinas através da reação com guanidina; avaliar o potencial antioxidante e antibacteriano dessas moléculas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar chalconas nitradas pela reação de Claisen Schimidt;

- Obter pirimidinas a partir das chalconas por reação com guanidina, explorando a modificação estrutural para potencializar atividades biológicas;
- Caracterizar os compostos obtidos por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear Uni e Bidimensional, como RMN de ^1H , ^{13}C e HSQC;
- Avaliar a atividade antioxidante dos compostos por meio de métodos como o sequestro do radical DPPH e a análise do poder antioxidante utilizando o complexo de fosfomolibdênio;
- Realizar testes biológicos para investigar a atividade antimicrobiana dos compostos, avaliando sua capacidade de inibir o crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

Para a realização das sínteses das chalconas e pirimidinas relatadas neste trabalho, a caracterização espectroscópica por RMN, avaliação da atividade antioxidante e atividade biológica, fez-se o uso dos seguintes reagentes listados na Tabela 1:

Tabela 1 – Reagentes utilizados, suas marcas e pureza.

Reagente	Marca	Grau de pureza
4'-NO ₂ -acetofenona	Aldrich	98 %
Benzaldeído	Dinâmica	99 %
Aldeído Anísico	Neon	99,49 %
4-Dimetilamino benzaldeído	Neon	99,38 %
Furfural	Sigma-Aldrich	99 %
Guanidina	Sigma	98 %
Álcool Etílico	Neon	99,5 %
Álcool Metílico	Nuclear	99,8 %
Hidróxido de sódio	Dinâmica	97 %
Clorofórmio deuterado (CDCl ₃)	Sigma-Aldrich	99,8%
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Neon	99,8%
Fosfato Monossódico	Cinética	99%
Molibdato de Amônio	Vetec	99%
DPPH	Sigma-Aldrich	Não informada
Ácido Sulfúrico	Sinth	98%
Caldo Müller-Hinton	Kasvi	Não informada
Quercetina	Não informada	Não informada

FONTE: O Autor.

A obtenção dos espectros de RMN uni e bidimensionais dos compostos foi realizada através do equipamento Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear-Bruker 400MHz, AVANCE III. A determinação do ponto de fusão dos compostos foi realizada com o equipamento digital de ponto de fusão MQAPF - 301, com taxa de aquecimento de 1,0 °C por minuto.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Síntese das chalconas

Para a síntese das chalconas, utilizou-se a mistura das respectivas acetofenonas e aldeídos (5 mmol) na proporção estequiométrica 1:1, em meio etanólico (20 mL). Posteriormente, adicionaram-se 5 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 50% (m/v) (adaptado de Narwal *et al.*, 2017). A mistura reacional foi mantida em agitação magnética por 2 horas em temperatura ambiente. Decorrido este tempo de reação, foram adicionados 300 mL de água destilada gelada ao meio e a mistura reacional foi deixada em refrigerador por cerca de 24 horas. Após este período, o sólido formado foi filtrado a vácuo e seco em dessecador a temperatura ambiente.

O produto foi analisado por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C uni e bidimensional para se confirmar o sucesso da síntese. Posteriormente foi determinado a temperatura de seu ponto de fusão.

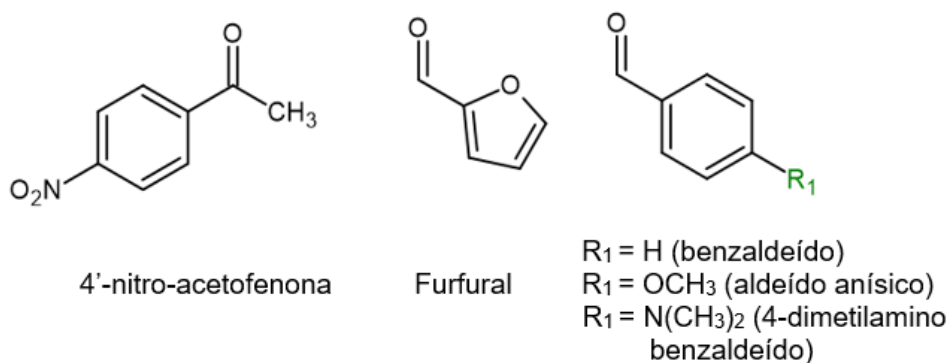
Na Tabela 2 pode-se observar os reagentes utilizados (Figura 7) e o nome dado a respectiva chalcona formada.

Tabela 2 – Composto sintetizado e seus reagentes de síntese.

Composto	Cetona	Aldeído
1a	4'-NO ₂ -acetofenona	Benzaldeído
2a	4'-NO ₂ -acetofenona	Aldeído Anísico
3a	4'-NO ₂ -acetofenona	4-(Dimetilamino)benzaldeído
4a	4'-NO ₂ -acetofenona	Furfural

FONTE: O Autor.

Figura 7 – Reagentes utilizados.



FONTE: O Autor.

4.2.2 Síntese das pirimidinas

As pirimidinas foram sintetizadas pela metodologia adaptada de Lamie *et al.* (2020), utilizando-se 1,5 mmol da respectiva chalcona e excesso de guanidina, adotando-se a proporção de 1:10, em 20 mL de metanol e 1 mL de hidróxido de sódio 50% (m/v). A mistura reacional foi mantida em refluxo (50 °C) e agitação por 24 horas. Após este tempo, adicionaram-se cerca de 300 mL de água destilada gelada e deixou-se as misturas em refrigerador por cerca de 24 horas para a completa precipitação do sólido formado. Após este período, os mesmos foram filtrados e secos em dessecador em temperatura ambiente. O produto também foi analisado e elucidado por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e bidimensional para se confirmar o sucesso da síntese. Determinou-se o ponto de fusão do produto obtido.

4.2.3 Caracterização Espectroscópica

Foram obtidos os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e HSQC (correlação heteronuclear através de uma ligação) das chalconas obtidas pelo espectrômetro de RMN – Bruker 400MHz, AVANCE III, alocado no Complexo de Laboratórios Multiusuário (C-LABMU) da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

A aquisição dos espectros foi realizada utilizando-se os parâmetros descritos na Tabela 3. Para todas as amostras, utilizou-se clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, com a concentração dos compostos de aproximadamente 30 mg/mL. O tetrametilsilano (TMS) foi empregado como referência interna, e a temperatura da sonda foi mantida em torno de 25 °C durante a análise.

Tabela 3 – Parâmetros operacionais do equipamento de RMN.

		Frequência (MHz)	Janela espectral (Hz)	Número de scans
RMN ^1H		400,1	8.012,8	16
RMN ^{13}C		100,6	24.038,5	2.048
HSQC	^1H	400,1	4.201,7	32
	^{13}C	100,6	22.347,8	

FONTE: O Autor.

Os deslocamentos químicos foram apresentados em ppm. As multiplicidades foram indicadas da seguinte forma: (s) para singletos, (d) para dupletos, (t) para tripletos, (dd) para duplo duplete e (m) para multipletos.

4.2.4 Avaliação do potencial antioxidante

Para estudar a atividade antioxidante dos compostos sintetizados empregou-se duas técnicas experimentais: o ensaio de inibição do radical DPPH (Hamlaoui *et al.*, 2018) e a redução do complexo fosfomolibdênio (Prieto; Pineda; Aguilar, 1999).

No ensaio com DPPH fez-se a curva padrão e determinação dos valores de IC₅₀ dos compostos. Para isso foram utilizadas soluções nas concentrações de 5, 10, 15 e 20 mmol.L⁻¹ em DMSO, utilizando-se solução de DPPH na concentração de 1,5 mmol.L⁻¹ em metanol. Em uma microplaca de 96 poços, cada composto a ser analisado foi adicionado em cada linha, com as concentrações distribuídas a cada três colunas. Foram utilizados volumes de 160 µL da solução de DPPH e 40 µL da solução dos compostos, em triplicata, para cada concentração. Também foi preparado o controle negativo, adicionando 40 µL dos compostos e 160 µL de metanol. O controle branco para o DPPH consistiu de 160 µL de DPPH e 40 µL de DMSO (Hamlaoui *et al.*, 2018).

As amostras foram deixadas em repouso à temperatura ambiente, na ausência de luz, por 30 minutos, e, em seguida, a absorbância foi medida a 517 nm utilizando um leitor de Elisa Synergy H1 – Biotek, localizado no laboratório de pós-graduação em Química da UEPG. A análise foi realizada utilizando-se uma placa para chalconas e outra para pirimidinas.

Para o ensaio de redução do complexo de fosfomolibdênio, foi preparado 100 mL do reativo de fosfomolibdênio, utilizando-se 12 mL de molibdato de amônio (0,03 mol.L⁻¹), 28 mL de fosfato monossódico (0,1 mol.L⁻¹), 20 mL de ácido sulfúrico (3 mol.L⁻¹), completando-se o volume de 100 mL com água destilada (Prieto; Pineda; Aguilar, 1999).

Nesta técnica, utilizaram-se os compostos às concentrações de 1; 2,5; 3,75 e 5 mmol.L⁻¹ em DMSO e a quercetina foi empregada como padrão de comparação às mesmas concentrações e mesmo solvente. Este estudo se deu comparando a porcentagem de atividade antioxidante dos compostos adotando o referido padrão como 100% de atividade para aquela concentração.

Em tubos Falcon, foram adicionados 0,3 mL da amostra e 3 mL do reativo. Os tubos foram então fechados hermeticamente com tampas. Para o controle, foi preparado um tubo contendo 3 mL do reativo e 0,3 mL de DMSO, servindo como

branco do experimento. Os tubos foram levados a um banho-maria a 70 °C por 90 minutos. Após esse período, e após o resfriamento dos tubos até a temperatura ambiente, foram retiradas alíquotas de 200 µL, em triplicata, de cada composto e de cada concentração, e transferidas para uma microplaca de 96 poços, sendo adicionado um composto diferente em cada linha, com as concentrações distribuídas a cada três colunas. Em seguida, a absorbância foi medida a 695 nm utilizando-se um leitor de Elisa Synergy H1 – Biotek. A análise foi realizada utilizando-se uma placa para chalconas e outra para pirimidinas.

4.2.5 Ensaio de inibição do crescimento bacteriano

Os microrganismos utilizados (*Staphylococcus aureus* – ATCC 25293, *Pseudomonas aeruginosa* – ATCC 277853) foram cultivados a partir de culturas incubadas por 24 horas a 37 °C em ágar. Após esse período, preparou-se o pré-inóculo, selecionando uma colônia isolada do meio sólido e transferindo-a para um meio líquido nutritivo de Müller-Hinton. A incubação continuou até que a densidade celular fosse ajustada para 0,6 na escala de McFarland, o que corresponde a 10⁸ UFC (unidades formadoras de colônia) por mililitro, sendo a densidade óptica (DO) medida em espectrofotômetro a 630 nm. (Vasconcelos *et al.*, 2014)

A determinação da inibição do crescimento bacteriano foi realizada para uma concentração final de 5µmol/mL dos compostos em DMSO. Utilizaram-se microplacas estéreis de 96 poços, onde foram adicionados 10 µL de uma solução a 100 µmol/mL dos compostos, 20 µL da suspensão bacteriana e 170 µL de meio líquido de Müller-Hinton. O controle bacteriano foi preparado na mesma placa, sem o composto, adicionando-se apenas a bactéria (20 µL), o meio de cultivo (170 µL) e 10 µL de DMSO.

Em outra microplaca, foram adicionados 10 µL dos compostos e 190 µL do meio líquido de Müller-Hinton, configurando o controle negativo. A análise foi realizada com 5 repetições para cada composto em duas placas distintas, as quais foram incubadas por 48h em estufa bacteriológica a 37 °C. Após a incubação, mediu-se a absorbância a 630 nm utilizando um leitor de Elisa Synergy H1 – Biotek. A atividade inibitória foi calculada em comparação com o controle negativo, e os dados foram expressos em média da porcentagem de inibição

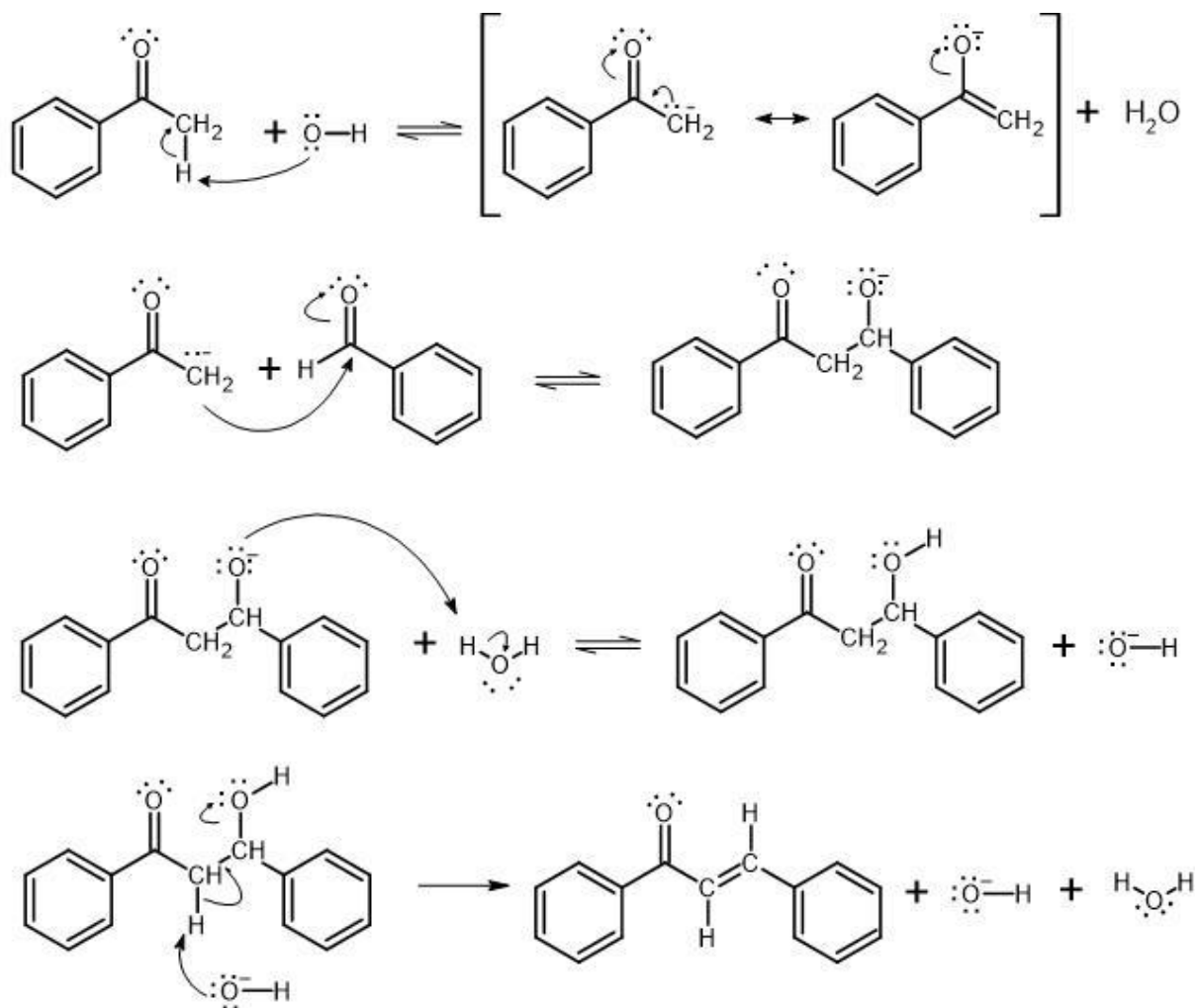
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DAS CHALCONAS

As chalconas foram obtidas pela reação entre uma cetona e um aldeído aromático. Quando são utilizados dois compostos carbonilados distintos como reagentes em uma síntese, denomina-se esta como condensação aldólica. Neste caso, há a obtenção de cetonas α,β -insaturadas, que, sob catálise alcalina sofrem condensação aldólica cruzada, conhecida comumente como reação de Claisen-Schmidt (Vogel, 1989).

Na Figura 8 demonstra-se o mecanismo geral de síntese de chalconas pela condensação de Claisen-Schmidt. Inicialmente, a base (hidróxido de sódio neste trabalho) fornece íon hidróxido, o qual abstrai um próton do carbono α da cetona aromática. Estes hidrogênios apresentam maior acidez devido ao fato da carbonila ser forte retirador de elétrons, e assim forma-se um ânion enolato ressonante. Esse enolato é altamente reativo e atua como nucleófilo na próxima etapa, atacando o carbono carbonílico do aldeído, resultando na formação de um intermediário alcóxido, que age como base para remoção de um próton da molécula de água. A β -hidroxicetona formada sofre eliminação de água, resultando na formação de uma ligação dupla α,β -insaturada característica das chalconas. O produto final da reação é uma chalcona, caracterizada por sua estrutura de cetona α,β -insaturada, conferindo-lhe propriedades conjugadas e estabilidade química (Clayden *et al.*, 2001; Carruthers; Coldham, 2004).

Figura 8 – Mecanismo geral de síntese de chalconas pela reação de Claisen-Schmidt.



FONTE: O Autor.

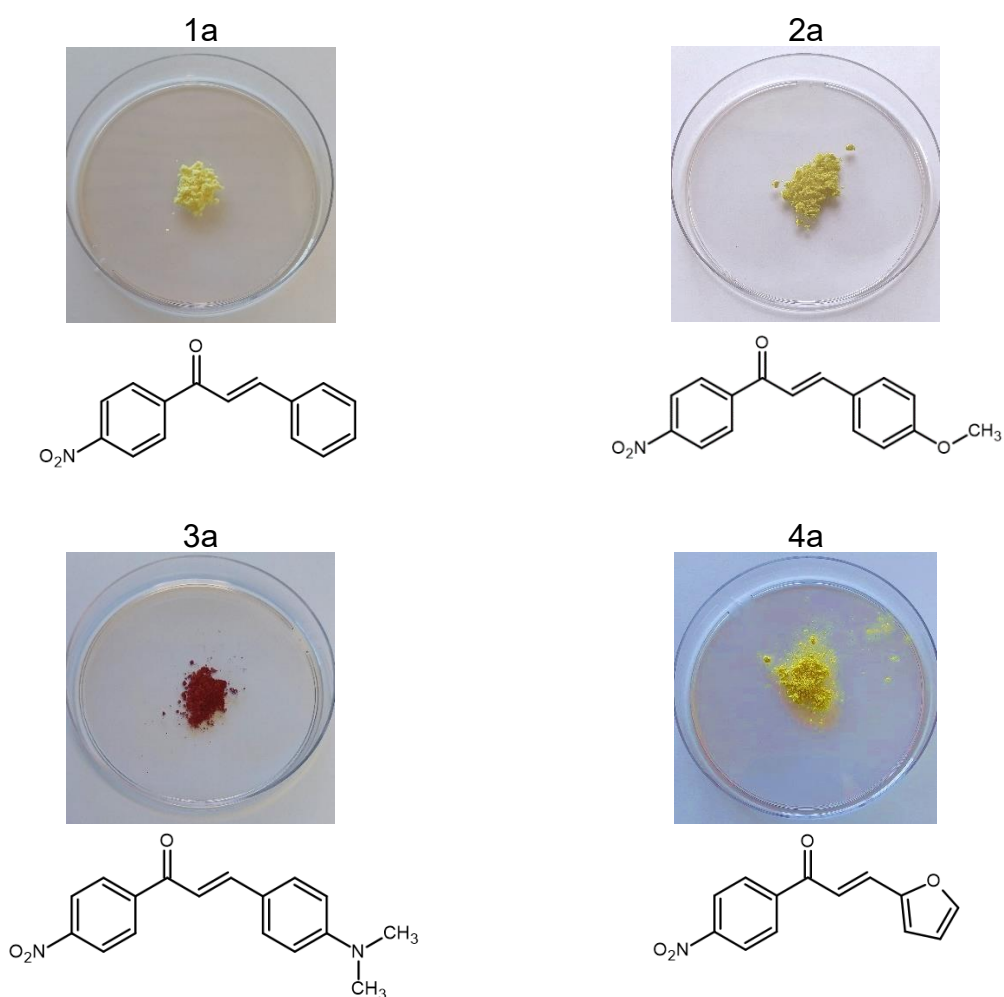
Ao final do tempo de síntese, procedeu-se com o isolamento dos compostos alvo do meio reacional, os quais foram obtidos no estado sólido, como pó. Os compostos foram então secos à temperatura ambiente. As características, incluindo cor dos compostos e rendimento da reação, estão descritas na Tabela 4 e ilustradas na Figura 9.

Tabela 4 – Cor e rendimento das chalconas obtidas.

Composto	Cor dos compostos	Rendimento (%)
1a	amarelo claro	94
2a	amarelo palha	87
3a	vermelho escuro	78
4a	amarelo	91

FONTE: O Autor.

Figura 9 – Imagem e estrutura das chalconas obtidas.



FONTE: O Autor.

Foi realizada a determinação do ponto de fusão das chalconas sintetizadas, com o objetivo de comparar os resultados obtidos com os valores descritos na literatura (Tabela 5). Os valores determinados neste ensaio estão, em sua maioria, próximos aos valores descritos na literatura. No entanto, algumas variações podem ser observadas, principalmente devido à presença de impurezas, à umidade residual

nos compostos ou ainda à taxa de elevação de temperatura do equipamento utilizado. Essas pequenas discrepâncias são comuns em análises de ponto de fusão e podem ser influenciadas por fatores experimentais, como o método de aquecimento ou as condições ambientais durante a realização do teste.

Tabela 5 – Temperatura de fusão teórica e experimental para as chalconas.

Composto	Temperatura de fusão - literatura (°C)	Temperatura de fusão - experimental (°C)
1a	151 – 153 ^a	150 - 153
2a	176 – 178 ^a	179 - 182
3a	210 – 216 ^b	210 – 214
4a	148 – 150 ^c	149 – 152

a - (KUMAR *et al.*, 2017)

b - (NIU *et al.*, 2017)

c - (ZHENG *et al.*, 2011)

FONTE: O Autor.

Para se confirmar com maior exatidão as estruturas dos compostos sintetizados, foi realizada a análise de RMN. Essa técnica forneceu informações detalhadas sobre o ambiente químico dos átomos presentes nas moléculas, permitindo a identificação dos grupos e a confirmação das estruturas propostas.

5.1.1 Caracterização espectroscópica por RMN das chalconas

5.1.1.1 Detalhamento da elucidação espectroscópica para a (2E)-3-(2-furânil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona, composto 4a.

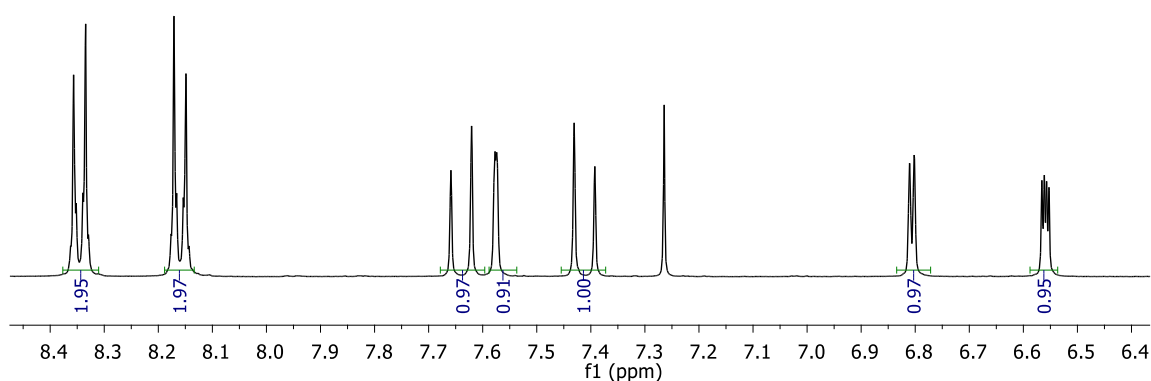
Ao se analisar os espectros de RMN de ¹H de todas as chalconas sintetizadas, pode-se observar a ausência de sinais entre 9,0 e 10,0 ppm, que poderiam indicar a presença de hidrogênios do grupamento aldeído, e de sinais entre 2,1 a 2,4 ppm, região de hidrogênios do grupo metila da acetofenona (Silverstain *et al.*, 2019). Com isso, pode-se concluir que não houve presença de reagentes nas amostras, sendo apenas avaliado o produto final da síntese.

A seguir, segue detalhado a elucidação estrutural para a 4'-nitro-furanochalcona. Para os demais compostos procedeu-se a elucidação da mesma forma.

No espectro de RMN de ¹H foram observados sinais na faixa entre 6,5 a 8,4 ppm (Figura 10), de acordo com Silverstain *et al.* (2019) esta faixa é característica de hidrogênios aromáticos e alcenos. Nesta região, destacam-se dois sinais de dupletos,

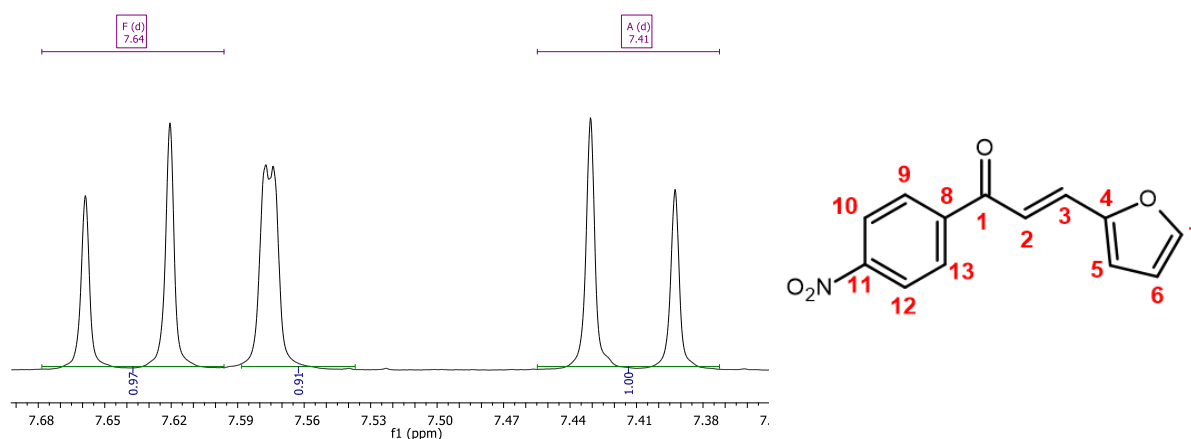
um a 7,64 ppm (H_{α} -2. $J = 15,3$ Hz) e outro em 7,41 ppm (H_{β} -3. $J = 15,3$ Hz) (Figura 11). É a presença destes sinais que caracteriza a formação da chalcona. Seus valores de constante de acoplamento correspondem ao composto com a configuração *trans* dos carbonos vinílicos, visto que a configuração *cis* apresenta constante de acoplamento entre 6 e 12 Hz (Silverstein *et al.*, 2019; Pavia *et al.*, 2013).

Figura 10 – Espectro de 1H ampliado da (2*E*)-3-(2-furânil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (4a).



FONTE: O Autor.

Figura 11 – Dupletos característicos da chalcona 4a no espectro de RMN de 1H .



FONTE: O Autor.

Os átomos de hidrogênios referentes ao anel aromático encontram-se em uma região mais desblindada. Observaram-se dois dupletos com integral de área referente a dois hidrogênios que são alusivos aos quatro hidrogênios do anel aromático "A" (Figura 1) da chalcona, onde o duplete em 8,16 ppm (de $J = 8,9$ Hz), é

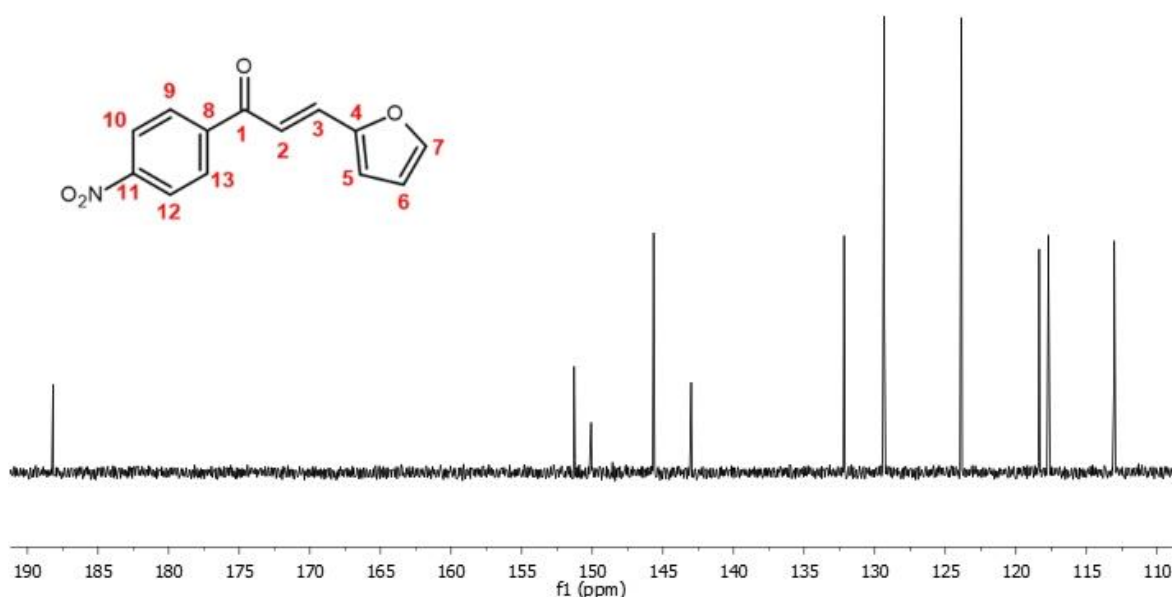
referente aos hidrogênios menos desblindados, ou seja, aqueles em posição *meta* do anel (hidrogênios 10 e 12, Figura 11) pois possuem o mesmo ambiente químico. O duplete em 8,35 ($J = 8,9$ Hz), e por estar mais desblindado refere-se aos hidrogênios na posição *orto* do anel aromático (hidrogênios 9 e 13, Figura 11). A desblindagem ocorre devido ao efeito da carbonila, que provoca a deslocalização dos elétrons. Isso resulta em uma maior exposição dos núcleos ao campo magnético, o que se reflete em deslocamentos químicos mais elevados no espectro de RMN. (Silverstein *et al.*, 2019; Pavia *et al.*, 2013).

Ainda observaram-se sinais mais blindados no espectro. Estes são referentes ao grupamento furano. Sendo assim, o sinal presente em 6,56 ppm apresentou-se como duplo duplete, com integral de área referente a um hidrogênio. Corresponde ao hidrogênio identificado como 6 na estrutura (Figura 11), com constantes de acoplamento de 3,4 e 1,8 Hz. O sinal representado com um duplete em 6,72 com integral de área referente a um hidrogênio, refere-se ao hidrogênio identificado como 5 na estrutura (Figura 11).

Observou-se ainda um pequeno duplete em 7,58 ppm ($H-7$, $J = 1,31$ Hz). Este sinal é referente ao hidrogênio o hidrogênio adjacente ao oxigênio do grupamento furano (Figura 11).

No espectro de RMN de ^{13}C com ampliação apresentada na Figura 12 foram exibidos sinais acima de 110 ppm, o que indicam a presença de carbonos aromáticos, olefínicos e carbonílicos, e estando de acordo com o que é esperado para esta este composto.

Figura 12 – Espectro ampliado de ^{13}C para para (2E)-3-(2-furanil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.



FONTE: O Autor.

A presença de um sinal em 188,19 ppm indicou a presença de um carbono carbonílico. A ausência de sinais entre 0 e 40 ppm, região onde se esperaria sinais da acetofenona. Isso ocorre porque o carbono primário, característico desse composto, apareceria nessa faixa espectral. (Silverstein *et al.*, 2019; Pavia *et al.*, 2013) ratifica o êxito da síntese.

Os átomos de carbono referentes ao anel aromático “A” (Figura 1) apresentam-se como sinais sobrepostos ou individuais. Os carbonos identificados como 9 e 13 (Figura 12), apresentaram-se sobrepostos no deslocamento de 123,86 ppm, visto que possuem o mesmo ambiente químico. Já os carbonos identificados como 10 e 12 (Figura 12) apresentam-se com o deslocamento de 129,33 ppm. Os carbonos identificados como 8 e 11 (Figura 12) mostram-se presentes no deslocamento de 150,09 e 151,29 ppm respectivamente, por conta da desblindagem ocasionada pelo oxigênio do grupo nitro ou pela carbonila.

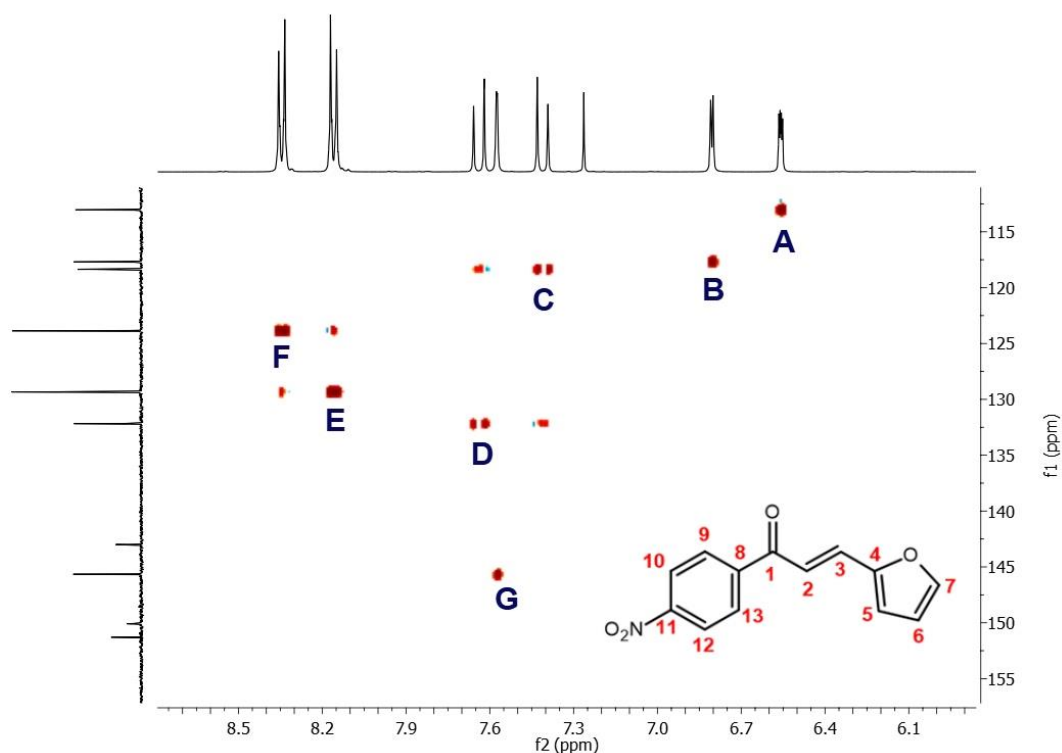
Considerando os átomos de carbono adjacentes ao oxigênio do grupo furano, estes foram observados em 113,04 (C-6) e 117,70 ppm (C-5) (Figura 12). Estes possuem sinal característico nesta região, quando um alceno está ligado a carbono adjacente ao oxigênio. Por sua vez, os átomos de carbono vizinhos ao oxigênio apresentam deslocamento de 143,0 ppm (C-4) e 145,66 ppm (C-7). Os átomos de

carbonos vinílicos da chalcona ($C_{\alpha-2}$ e $C_{\beta-3}$ Figura 12) apresentam-se com sinais nos deslocamentos de 132,17 ppm e 118,36 ppm respectivamente.

Para melhor interpretação dos sinais e confirmação da elucidação, obteve-se o espectro bidimensional de RMN, o mapa de contornos HSQC.

No mapa de contornos HSQC (Figura 13), destacam-se pontos importantes que demonstram a formação da chalcona e a atribuição correta de sinais aos seus respectivos átomos.

Figura 13 – Mapa de contornos HSQC da (2E)-3-(2-furanil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.



FONTE: O Autor.

Observou-se a correlação entre C-6 e H-6, sinal A, assim como o sinal B correlacionando C-5 e H-5. Observou-se o sinal C como duas manchas, que correlacionam o duplete de integral de área referente a um hidrogênio (H-3) com o seu carbono (C-3). O sinal D, por sua vez, correlaciona ao carbono $C_{\alpha-2}$ e hidrogênio $H_{\alpha-2}$.

Os sinais E e F relacionam-se aos carbonos e hidrogênios aromáticos, onde E refere-se aos carbonos e hidrogênios 9 e 13, e o sinal F aos carbonos e hidrogênios

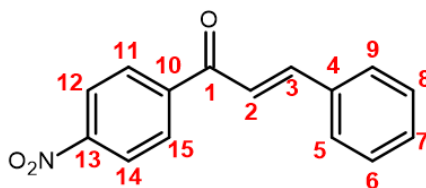
10 e 12. O sinal G, por sua vez, refere-se ao carbono e hidrogênio adjacentes ao oxigênio do anel furano (C-7 / H-7).

Dessa forma, foi possível observar todas as correlações diretas entre os átomos de carbono e hidrogênio ligados entre si. Assim, mais uma vez, comprova-se que o composto desejado foi obtido com sucesso.

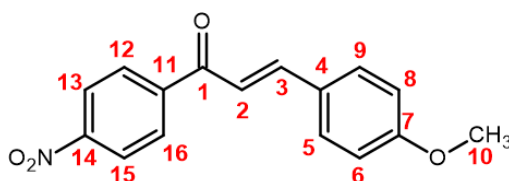
5.1.1.2 Atribuições dos sinais de RMN para chalconas

As atribuições dos sinais encontrados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para as chalconas são apresentadas a seguir.

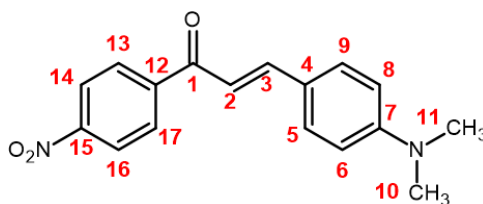
1a: (2*E*)-1-(4-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona - $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ – sólido amarelo claro, rendimento de 94%. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ /ppm 7,42 – 7,52 (m, $4\text{H}_{(3,6,7,8)}$); 7,67 (dd, $J = 6,5; 3,0$ Hz, $2\text{H}_{(5,9)}$); 7,85 (d, $J = 15,7$ Hz, $1\text{H}_{\alpha(2)}$); 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, $2\text{H}_{(12,14)}$); 8,36 (d, $J = 8,8$ Hz, $2\text{H}_{(11,15)}$). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ /ppm 121,3 ($\text{C}_{\beta(3)}$); 123,8 ($2\text{C}_{(11,15)}$); 128,7 ($2\text{C}_{(5,9)}$); 129,1 ($2\text{C}_{(6,8)}$); 129,4 ($2\text{C}_{(12,14)}$); 131,2 ($\text{C}_{(7)}$); 134,3 ($\text{C}_{(4)}$); 143,0 ($\text{C}_{(13)}$); 146,8 ($\text{C}_{\alpha(2)}$); 150,1 ($\text{C}_{(10)}$); 189,0 ($\text{C}_{(1)}$).



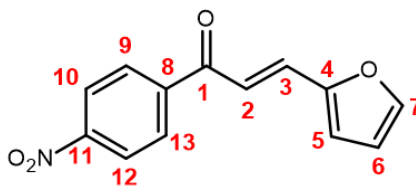
2a: (2*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona - $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ – sólido amarelo palha, rendimento de 87,7%. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ /ppm 3,88 (s, $3\text{H}_{(10)}$); 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, $2\text{H}_{(5,9)}$); 7,36 (d, $J = 15,6$ Hz, $1\text{H}_{\beta(3)}$); 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, $2\text{H}_{(6,8)}$); 7,82 (d, $J = 15,6$ Hz, $1\text{H}_{\alpha(2)}$); 8,13 (d, $J = 8,9$ Hz, $2\text{H}_{(12,16)}$); 8,35 (d, $J = 8,9$ Hz, $2\text{H}_{(15,13)}$). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ /ppm 55,4 ($\text{C}_{(10)}$); 114,6 ($2\text{C}_{(5,9)}$); 118,9 ($\text{C}_{\beta(3)}$); 123,8 ($2\text{C}_{(12,16)}$); 127,0 ($\text{C}_{(4)}$); 129,3 ($2\text{C}_{(13,15)}$); 130,6 ($2\text{C}_{(6,8)}$); 143,4 ($\text{C}_{(7)}$); 146,7 ($\text{C}_{\alpha(2)}$); 149,9 ($\text{C}_{(11)}$); 162,3 ($\text{C}_{(7)}$); 189,0 ($\text{C}_{(1)}$).



3a: (2*E*)-3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona - C₁₇H₁₆N₂O₃ – sólido vermelho escuro, rendimento de 72,8%. ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ/ppm 3,07 (s, 6H_(10, 11)); 6,7 (d, *J* = 8,91 Hz, 2H_(6, 8)); 7,27 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{β(3)}); 7,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H_(5, 9)); 7,81 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H_{α(2)}); 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H_(14, 16)); 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H_(13, 17)). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ/ppm 40,1 (2C_(10,11)); 111,8 (2C_(6,8)); 115,9 (C_{β(3)}); 122,0 (C₍₇₎); 123,7 (2C_(13,17)); 129,1 (2C_(14,16)); 130,9 (2C_(5,9)); 144,2 (C₍₁₂₎); 147,8 (C_{α(2)}); 149,6 (C₍₁₅₎); 152,5 (C₍₄₎); 188,9 (C₍₁₎)



4a: (2*E*)-3-(2-furanil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona – C₁₃H₉NO₄ - sólido amarelo, rendimento de 91%. ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ/ppm 6,56 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H₍₆₎); 6,81 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H₍₅₎); 7,41 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H_{β(3)}); 7,58 (d, *J* = 1,31 Hz, 1H₍₇₎); 7,64 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H_{α(2)}); 8,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H_(10,12)); 8,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H_(9,13)). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ/ppm 113,0 (C₍₆₎); 117,7 (C₍₅₎); 118,3 (C_{β(3)}); 123,8 (2C_(9,13)); 129,3 (2C_(10,12)); 132,1 (C_{α(2)}); 143,0 (C₍₄₎); 145,6 (C₍₇₎); 150,0 (C₍₈₎); 151,2 (C₍₁₁₎); 188,1 (C₍₁₎).



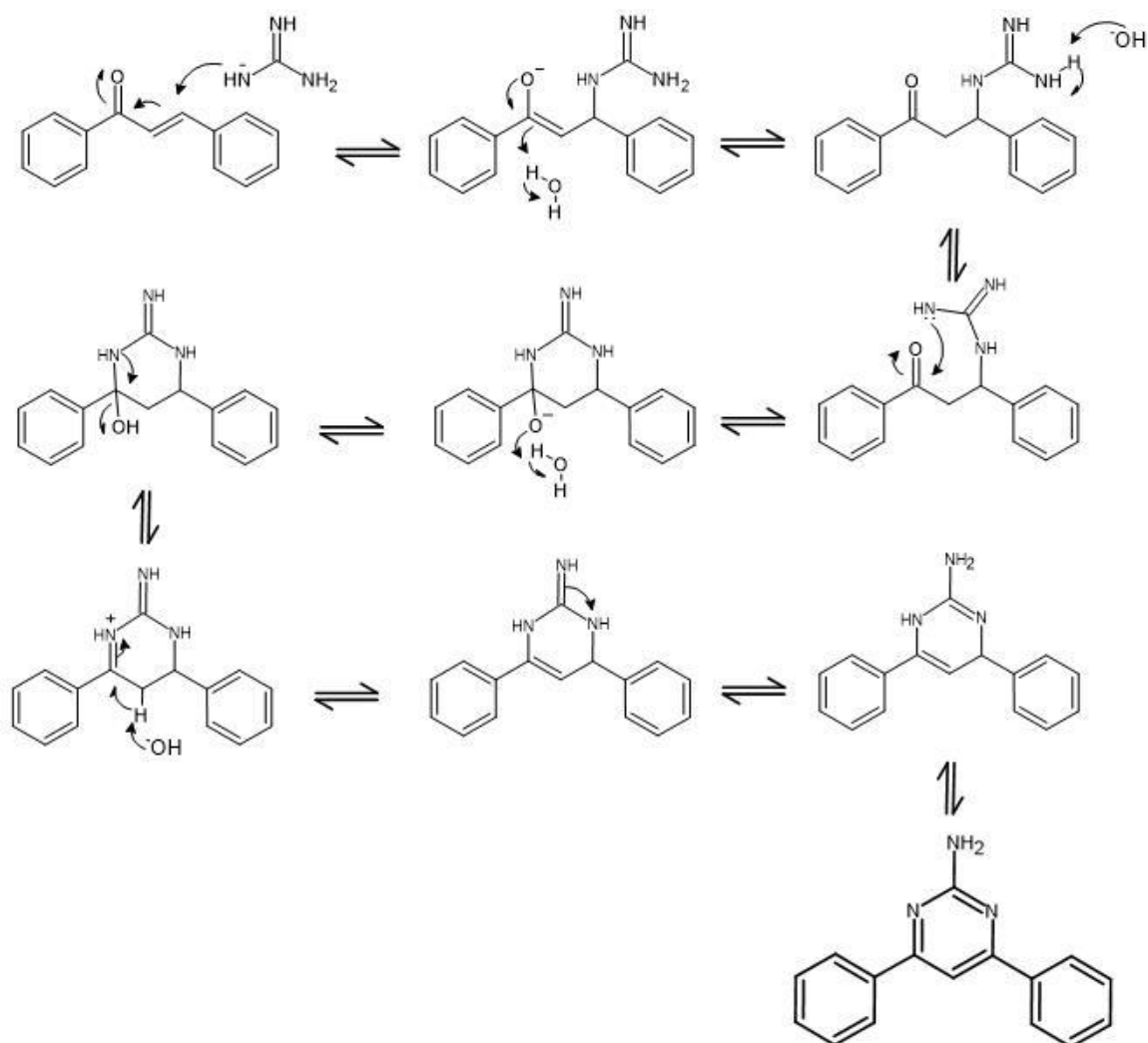
5.2 – SÍNTESE DAS PIRIMIDINAS DERIVADAS DE CHALCONAS

O mecanismo de síntese de pirimidinas a partir de chalconas não é completamente relatado, mas alguns estudos trazem propostas de mecanismos que buscam explicar esta reação.

[Como demonstrado na Figura 14, inicialmente a guanidina sofre desprotonação, gerando um nitrogênio nucleofílico que ataca o carbono β da chalcona. Esses formam um intermediário enolato estabilizado por ressonância que sofre então uma tautomerização, convertendo-se em uma espécie ceto-imina ou enamina. Essa etapa é essencial para alinhar os grupos funcionais, permitindo que o

nitrogênio livre da guanidina realize um segundo ataque nucleofílico ao carbono da carbonila, promovendo a ciclização intramolecular e formando um composto intermediário que se assemelha ao anel pirimidínico final. A partir desse ponto, ocorrem rearranjos eletrônicos internos por meio de protonações e desprotonações sucessivas, facilitando a eliminação de uma molécula de água. Essa etapa de desidratação leva à formação do anel pirimidínico já parcialmente insaturado. Finalmente, uma série de tautomerizações reorganiza as ligações duplas e distribui eletronicamente os hidrogênios no sistema, promovendo a aromatização completa da pirimidina substituída (Figura 14) (Sancho *et al.*, 2022) (Liu; Liu; Wang, 2023).

Figura 14 – Proposta de mecanismo de síntese de pirimidinas com chalconas e guanidina.



FONTE: O Autor.

O produto final é uma pirimidina 2,4-dissubstituída, onde os grupos aromáticos da chalcona original permanecem anexados ao núcleo heterocíclico, enquanto a guanidina contribui para a formação do anel nitrogenado. O mecanismo evidencia a reatividade das chalconas como precursores versáteis para a síntese de heterociclos biologicamente ativos e destaca o papel fundamental da guanidina na construção do núcleo pirimidínico.

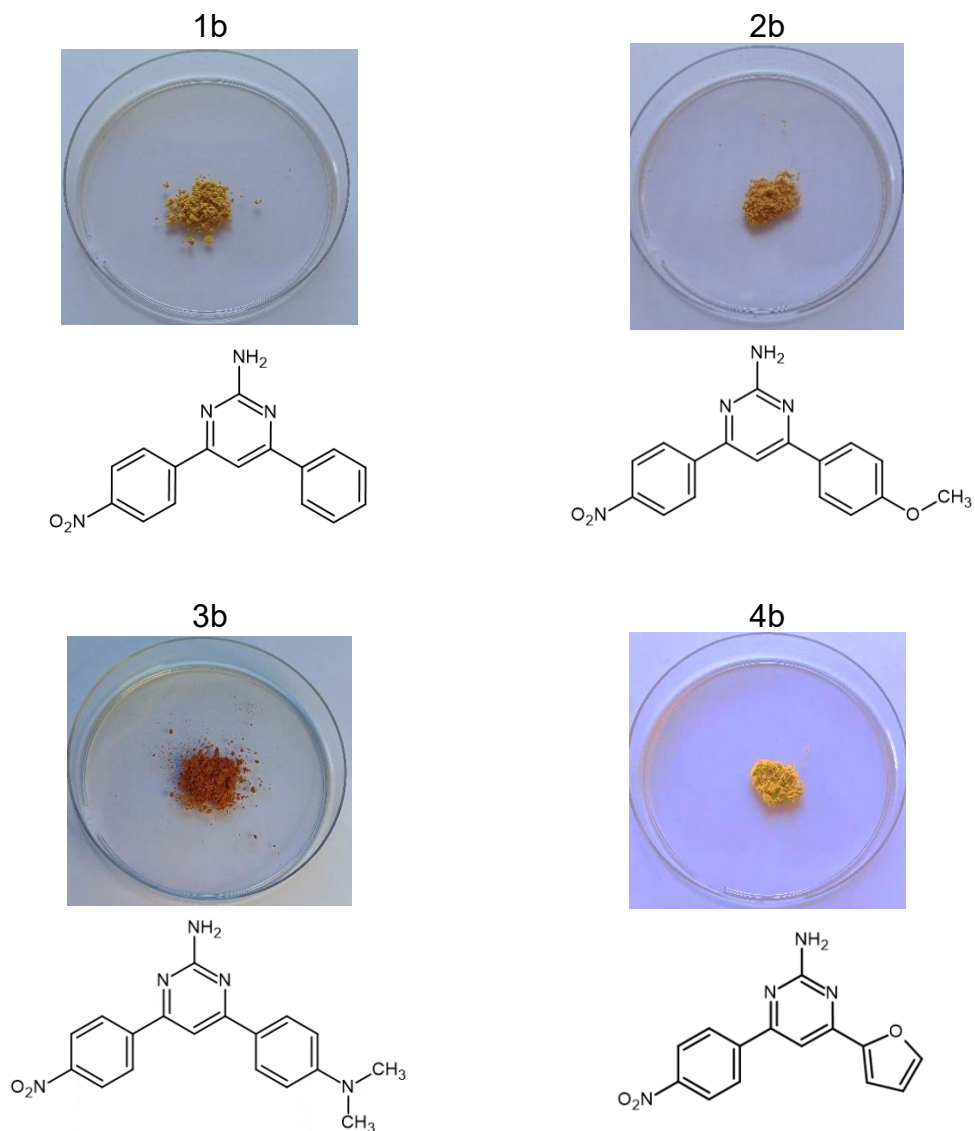
Após o isolamento dos produtos obtidos com o emprego desta síntese, obtiveram-se quatro pirimidinas como sólidos amorfos a partir das quatro chalconas sintetizadas anteriormente. As características físicas de cor e rendimento das pirimidinas estão expressas na Tabela 6 e representados na Figura 15.

Tabela 6 – Cor e rendimento das pirimidinas obtidas.

Composto	Coloração	Rendimento (%)
1b	amarelo	39
2b	amarelo	31
3b	marrom	46
4b	amarelo	75

FONTE: O Autor.

Figura 15 – Imagem e estrutura das pirimidinas obtidas.



FONTE: O Autor.

Fez-se também a determinação do ponto de fusão das pirimidinas sintetizadas. Na Tabela 7 estão apresentados os resultados obtidos por esta análise em comparação com dados apresentados na literatura. No entanto, a temperatura de fusão do composto 4b não está relatada na literatura.

Tabela 7 – Temperatura de fusão teórica e experimental das pirimidinas.

Composto	Temperatura de fusão na literatura (°C)	Temperatura de fusão experimental (°C)
1b	229 – 232 ^f	228 - 230
2b	89 – 91 ^g	90 - 93
3b	156 – 158 ^g	155 - 157
4b	Não relatado	217 - 220

f - (Arian *et al.*, 2015)g - (Narwal *et al.*, 2017)

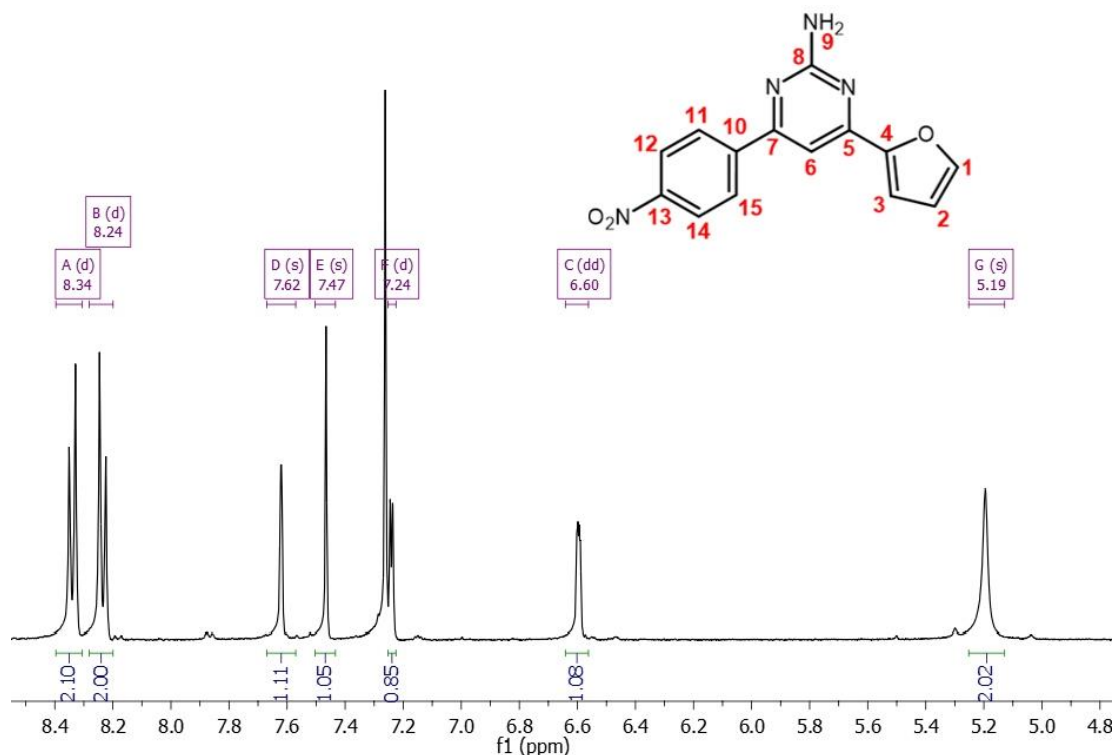
FONTE: O Autor.

5.2.1 Caracterização espectroscópica por RMN das pirimidinas

5.2.1.1 Detalhamento da elucidação espectroscópica para a 4-(2-furanil)-6-(4-nitrofenil)-2-amino-pirimidina, composto 4b

Não foram encontrados relatos sobre síntese e caracterização deste composto na literatura, desta forma os dados da sua obtenção e propriedades apresentada podem ser consideradas como inéditas. Na ampliação do espectro de RMN de ¹H da 4-(2-furanil)-6-(4-nitrofenil)-2-amino-pirimidina, composto 4b (Figura 16) pode-se observar um sinal (H-9, 2H, s) que está relacionado aos hidrogênios da amina, ligada ao anel pirimidínico. (Silverstein *et al.*, 2019; Pavia *et al.*, 2013). Isso indica que a estrutura possui um grupamento de amina primária, sendo uma confirmação para a formação da estrutura da aminopirimidina produzida.

Figura 16 - Espectro de ^1H ampliado para 4-(2-furanil)-6-(4-nitrofenil)-2-amino-pirimidina (4b).



FONTE: O Autor

Observou-se ainda um sinal em 6,6 ppm (H-2, dd, $J = 3,3; 1,6$ Hz). Este sinal mantém-se, assim como para a chalcona, referente ao hidrogênio oposto ao oxigênio do anel furano. Em seguida, no deslocamento de 7,24 ppm (H-3, d, $J = 3,3$ Hz). O sinal em 7,47 ppm (H-1, s), foi atribuído o hidrogênio vizinho ao oxigênio do grupo furano.

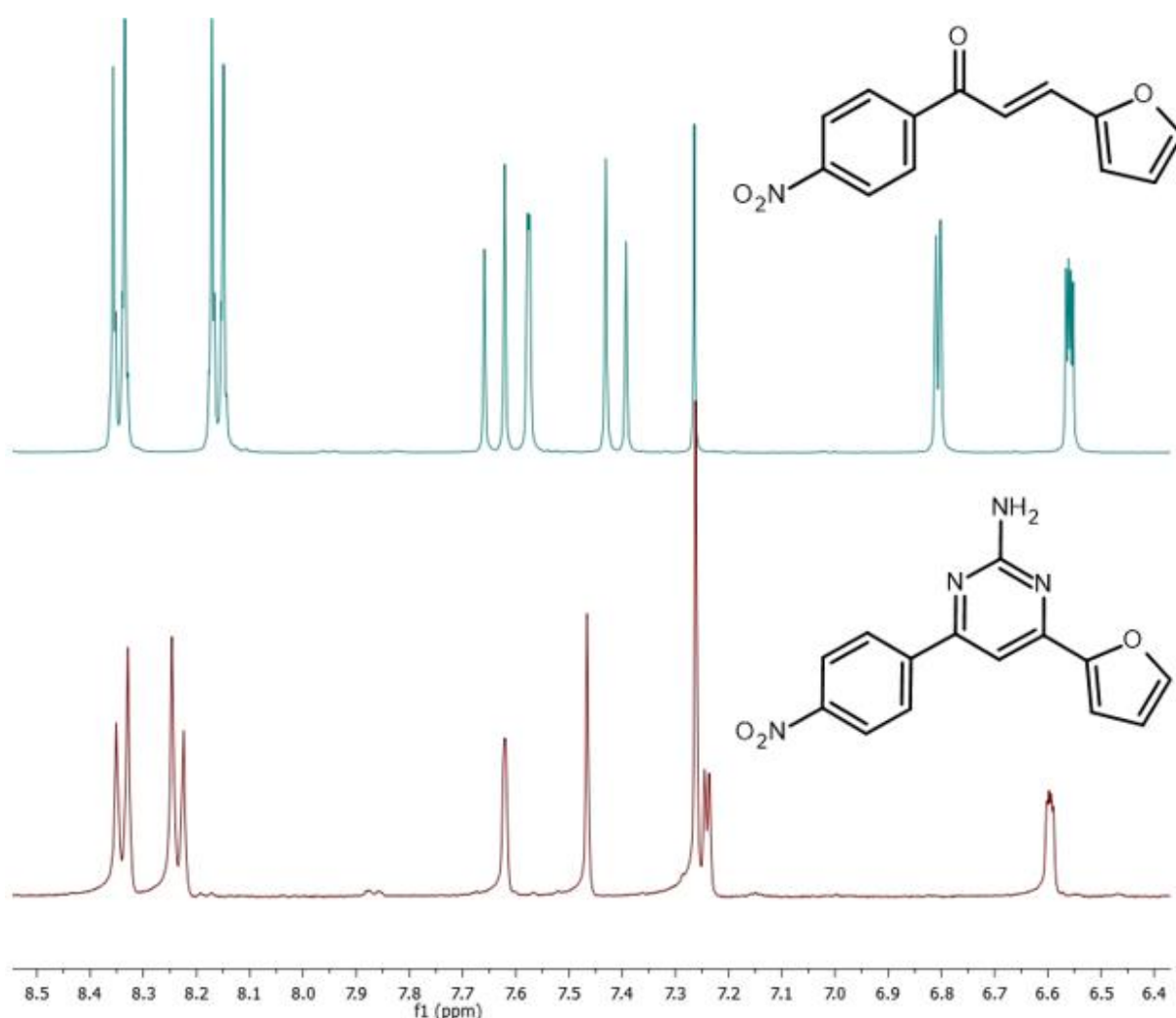
Os sinais em 8,24 (H-11 / H-15, 2H, d, $J = 8,8$ Hz) e 8,34 (H-12 / H-14, 2H, d, $J = 8,8$ Hz) são característicos da região de aromáticos e mantém-se na mesma região onde estavam os mesmos sinais no espectro da chalcona. Estes últimos estavam mais desblindados (8,34 ppm) por conta da proximidade do grupamento nitro (Silverstein *et al.*, 2019; Pavia *et al.*, 2013).

Observou-se ainda um simpleto em 7,62 ppm na mesma região onde haviam os dupletos referentes aos hidrogênios vinílicos da chalcona. Porém agora como pirimidina, apenas um hidrogênio permanece, identificado na estrutura como 6.

Para se confirmar o sucesso da conversão da chalcona em pirimidina pelo espectro de RMN é necessário observar a ausência dos dupletos referentes aos hidrogênios olefínicos α e β da insaturação, pois o hidrogênio β dá lugar a ligação com

o nitrogênio. Com isso, o hidrogênio ligado ao carbono α que ainda se mantém na estrutura não se apresenta mais na forma de duplete, pois não apresenta acoplamento 3J com outro hidrogênio. Na Figura 17 é trazida a comparação dos espectros de 1H da 4'-nitro-furanochalcona e do seu derivado pirimidínico a 4'-nitro-furano-aminopirimidina. Foi possível observar a ausência dos dupletos dos carbonos vinílicos e a presença de apenas de simpletos, cujos hidrogênios já foram identificados anteriormente.

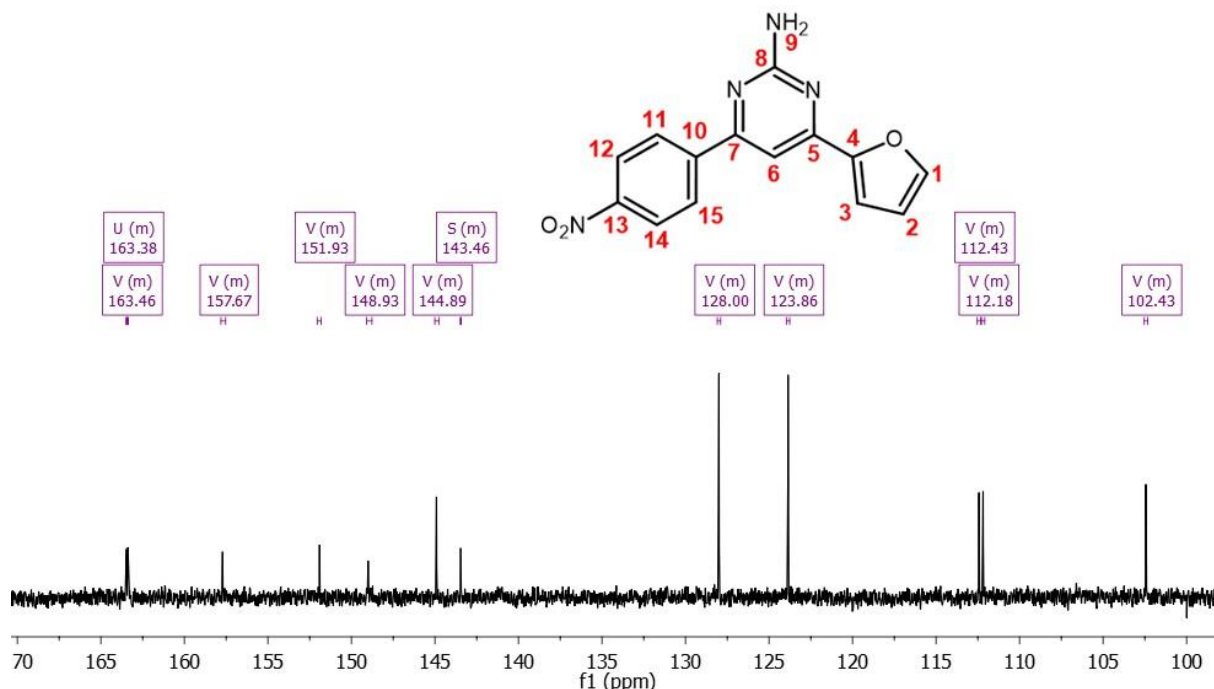
Figura 17 – Sobreposição e comparação dos espectros de chalcona e pirimidina.



FONTE: O Autor.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto 4b, com ampliação apresentada na Figura 18 foram observados sinais entre 100 e 165 ppm, referentes a carbonos aromáticos, e carbonos de hibridização sp^2 , os únicos carbonos presentes na amostra, bem como também carbonos ligados ao substituinte amino (Silverstein *et al.*, 2019; Pavia *et al.*, 2013).

Figura 18 - Espectro ampliado de ^{13}C ampliado de 4-(2-furanil)-6-(4-nitrofenil)-2-amino-pirimidina.



FONTE: O Autor.

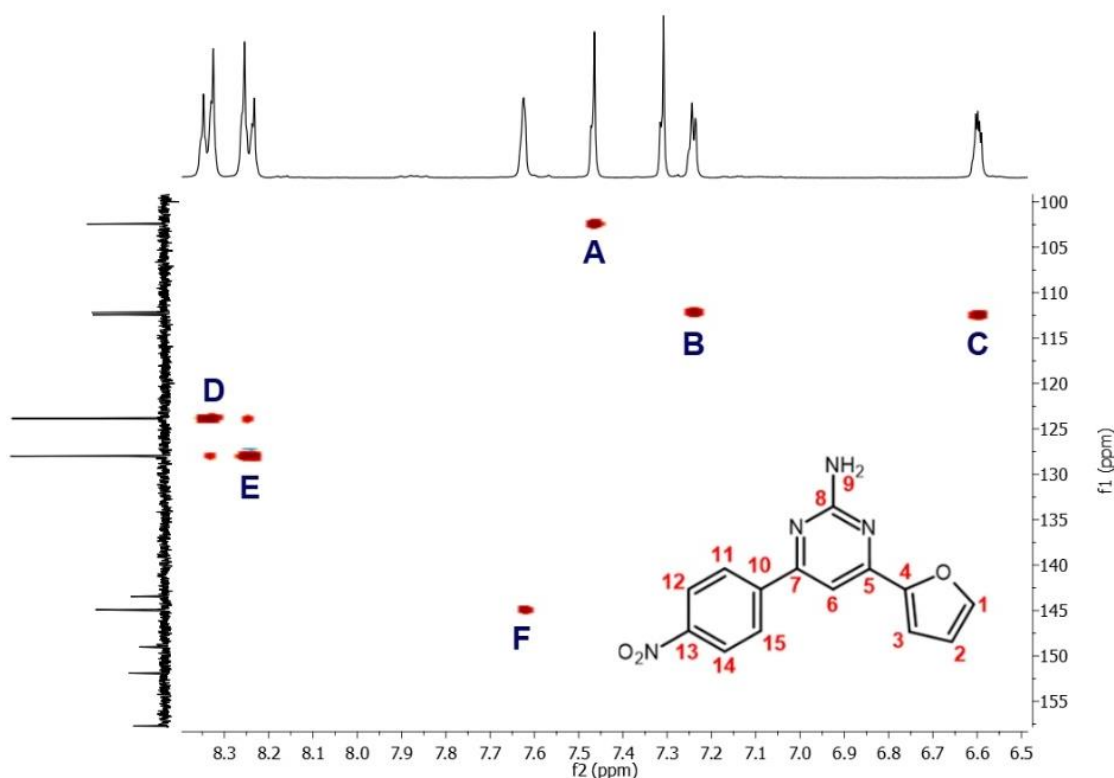
O que comprovou a conversão da chalcona em pirimidina foi a ausência do sinal característico do grupamento carbonila que, na chalcona precursora desta etapa de síntese, ocorreu em 188,19 ppm. Assim, observou-se o sinal referente ao um carbono vizinho ao oxigênio do grupo furano (C-1), em 102,43 ppm, enquanto o carbono, identificado como 4, foi observado em 151,91 ppm. Em 112,18 e 112,43 ppm observaram-se sinais referentes aos carbonos identificados na estrutura como 3 e 2, respectivamente, que são opostos ao oxigênio do grupo furano.

Os sinais referentes ao anel aromático "A" da referida chalcona (C-12 e C-14) foram observados sobrepostos em 123,86 ppm. O sinal observado em 128,0 ppm foi atribuído aos átomos de carbono 11 e 15. Isto acontece por conta da similaridade de seus ambientes químicos. Observou-se ainda um sinal em 143,46 ppm, referente ao carbono 13, onde se liga o grupamento nitro da estrutura, e um sinal em 149,0 ppm, referente ao carbono adjacente ao núcleo pirimidínico (C-10). Referente ao carbono 6, observou-se um sinal em 144,91 ppm. Os átomos de carbono 5 e 7 apresentam semelhança no seu ambiente químico, fazendo com que gerem sinais muito próximos, sendo observados em em 163,38 ppm (C-7) e 163,46 ppm (C-5).

Por fim, observou-se um sinal em 157,71, característico para carbonos ligados a grupo amino (Silverstein *et al.*, 2019; Pavia *et al.*, 2013). No caso deste composto, o carbono 8 está ligado ainda a 3 nitrogênios. A verificação deste sinal indica que há uma aminopirimidina, ou seja, o composto almejado foi sintetizado com sucesso

O espectro de HSQC (Figura 19) desse composto auxiliou na sua elucidação ao se observar a correlação direta de ligação entre os átomos de hidrogênio e carbono da estrutura.

Figura 19 – Mapa de contorno HSQC ampliado da 4-(2-furanil)-6-(4-nitrofenil)-2-amino-pirimidina.



FONTE: O Autor.

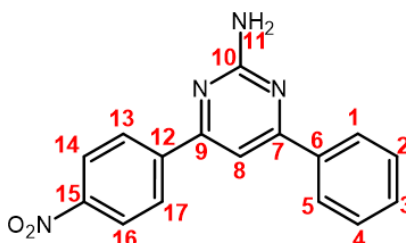
Observou-se a correlação entre o carbono vizinho ao oxigênio do furano (C-1) com seu respectivo hidrogênio (H-1), sinal A. Os sinais B e C correspondem às correlações ainda de carbonos e hidrogênios do anel furano, C-2 / H-2; C-3 / H-3, respectivamente.

Os sinais D e E relacionam-se aos carbonos e hidrogênios aromáticos, onde D refere-se aos carbonos e hidrogênios 11 e 15, e o sinal E aos carbonos e hidrogênios 12 e 14. Por fim, o sinal "F" mostra a correlação de C-6 / H-6.

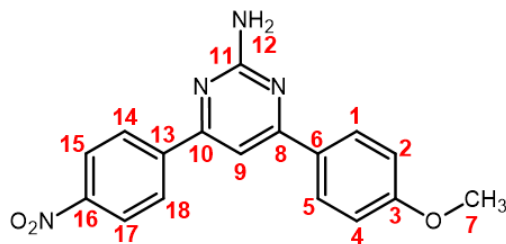
A elucidação para todos os compostos derivados de chalconas foram realizadas da mesma forma como descrito para o composto 4b. Com isso pode-se afirmar que as pirimidinas foram obtidas com êxito. Todos os sinais característicos estavam presentes, confirmando o sucesso da metodologia empregada. Obstiveram-se compostos sem tantos estudos aprofundados sobre suas propriedades na literatura, e pôde-se também obter o composto com relato de síntese, caracterização e propriedades consideradas inéditas (4-(2-furanil)-6-(4-nitrofenil)-2-amino-pirimidina).

5.2.1.2 Atribuições dos sinais de RMN para pirimidinas

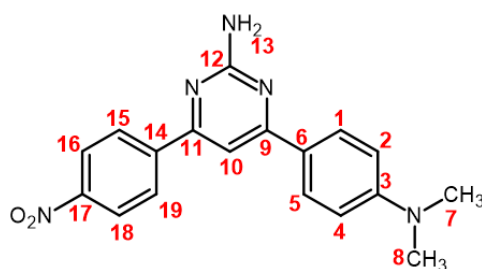
1b: 4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-amino-pirimidina - $C_{16}H_{12}N_4O_2$ – sólido amarelo, rendimento de 39,7%. **1H -RMN** ($CDCl_3$, 400MHz): δ /ppm 5,6 (s, $2H_{(11)}$); 7,52 (m, $4H_{(2,3,4,8)}$); 8,09 (m, $2H_{(1,5)}$); 8,28 (d, $J = 8,87$ Hz, $2H_{(14,16)}$) 8,34 (d, $J = 7,2$ Hz, $2H_{(13,17)}$). **^{13}C -RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ /ppm 104,1 ($C_{(8)}$); 123,7 ($2C_{(14,16)}$); 127,0 ($2C_{(1,5)}$); 128,0 ($2C_{(13,17)}$); 128,7 ($2C_{(2,4)}$); 130,6 ($C_{(3)}$); 137,1 ($C_{(6)}$); 143,7 ($C_{(12)}$); 148,8 ($C_{(15)}$); 163,2 ($C_{(7)}$); 163,8 ($C_{(9)}$); 166,7 ($C_{(10)}$).



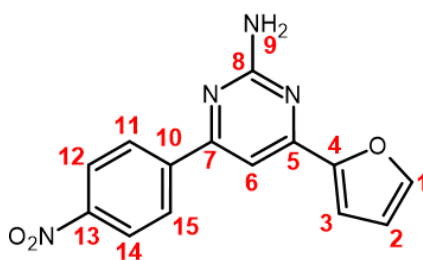
2b: 4-(4-metoxifenil)-6-(4-nitrofenil)-2-amino-pirimidina - $C_{17}H_{14}N_4O_3$ – sólido amarelo, rendimento de 31,2%. **1H -RMN** ($CDCl_3$, 400MHz): δ /ppm 3,59 (s, $3H_{(7)}$); 5,18 (s, $2H_{(12)}$); 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, $2H_{(1,5)}$); 7,46 (s, $1H_{(9)}$); 8,06 (d, $J = 8,9$ Hz, $2H_{(2,4)}$); 8,23 (d, $J = 8,9$ Hz, $2H_{(15,17)}$); 8,34 (d, $J = 8,9$ Hz, $2H_{(14,18)}$). **^{13}C -RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ /ppm 55,4 ($C_{(7)}$); 103,9 ($C_{(9)}$); 114,2 ($2C_{(1,5)}$); 123,9 ($2C_{(14,18)}$); 128,0 ($2C_{(15,17)}$); 128,7 ($2C_{(2,4)}$); 129,5 ($C_{(11)}$); 143,9 ($C_{(6)}$); 149,0 ($C_{(16)}$); 162,0 ($C_{(13)}$); 163,3 ($C_{(8)}$); 163,5 ($C_{(10)}$); 166,4 ($C_{(3)}$).



3b: 4-[4-(dimetilamino)fenil]-6-(4-nitrofenil)-2-amino-pirimidina - $C_{18}H_{17}N_5O_2$ – sólido marrom, rendimento de 46,7%. **1H -RMN** ($CDCl_3$, 400MHz): δ /ppm 3,7 (s, 6H_(7,8)); 5,12 (s, 2H₍₁₃₎); 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H_(1,5)); 7,43 (s, 1H₍₁₀₎); 8,2 (d, J = 7,8 Hz, 2H_(2,4)); 8,21 (d, J = 7,7 Hz, 2H_(15,19)); 8,33 (d, J = 7,7 Hz, 2H_(16,18)). **^{13}C -RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ /ppm 39,9 (2C_(7,8)); 102,7 (C₍₁₀₎); 111,5 (2C_(1,5)); 123,6 (2C_(16,18)); 127,8 (2C_(15,19)); 128,2 (2C_(2,4)); 144,2 (C₍₆₎); 148,5 (C₍₁₄₎); 152,1 (C₍₃₎); 154,2 (C₍₁₂₎); 162,3 (C₍₁₀₎); 163,5 (C₍₁₁₎); 166,2 (C₍₉₎).



4b: 4-(2-furanil)-6-(4-nitrofenil)-2-amino-pirimidina - $C_{14}H_{10}N_4O_3$ – sólido amarelo, rendimento de 75,6%. **1H -RMN** ($CDCl_3$, 400MHz): δ /ppm 5,19 (s, 2H₍₉₎); 6,6 (dd, J = 3,3; 1,6 Hz 1H₍₂₎); 7,24 (d, J = 3,3 Hz, 1H₍₃₎); 7,47 (s, 1H₍₁₎); 7,62 (s, 1H₍₆₎); 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H_(11,15)); 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H_(12,14)). **^{13}C -RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ /ppm 102,4 (C₍₁₎); 112,1 (C₍₃₎); 112,4 (C₍₂₎); 123,8 (2C_(12,14)); 128,0 (2C_(11,15)); 143,4 (C₍₁₃₎); 144,9 (C₍₆₎); 149,0 (C₍₁₀₎); 151,9 (C₍₄₎); 157,7 (C₍₈₎); 163,3 (C₍₇₎); 163,4 (C₍₅₎).



5.3 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

5.3.1 Método DPPH

A média de absorvância para cada concentração de cada composto foi calculada, e os valores de porcentagem de atividade antioxidante foram obtidos utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\%AAO = \frac{(A_{DPPH} - A_{517nm (amostra)})}{A_{DPPH}} \times 100$$

Os valores de porcentagem de atividade antioxidante (%AAO) para as chalconas em cada concentração estudada foram expressos na Tabela 8.

Tabela 8 – Atividade antioxidante das chalconas sobre o radical DPPH.

	5 mmol.L ⁻¹	10 mmol.L ⁻¹	15 mmol.L ⁻¹	20 mmol.L ⁻¹
1a	1,52 %	2,48 %	5,26 %	9,74 %
2a	15,21 %	15,34 %	17,73 %	20,13 %
3a	5,82 %	6,79 %	7,38 %	12,09 %
4a	1,65 %	3,18 %	6,87 %	11,93 %

FONTE: O Autor.

O grupo nitro apresenta forte efeito eletronegativo, porém, em determinados ambientes químicos, pode estar envolvido em processos de transferência eletrônica. Em compostos aromáticos, esse fenômeno ocorre devido à ressonância entre o anel aromático e o grupo nitro, distribuindo a carga dentro do sistema aromático, reduzindo sua reatividade e promovendo estabilização. Isso sugere que o grupo nitro não age diretamente como um antioxidante clássico, mas pode influenciar a atividade antioxidante via mecanismos de modulação eletrônica, alterando densidade eletrônica na molécula, e desta forma atuando na estabilização de intermediários redox (Cardoso e Carneiro, 2021; Zhang, 2009). Embora o grupo nitro possa contribuir para a estabilização eletrônica do radical, seu forte caráter retirador de elétrons pode resultar em menor atividade antioxidante quando comparada a substituintes doadores de elétrons (Lahsasni; Korbi; Aljaber, 2014).

Os grupos metoxila e dimetilamino, presentes nos compostos 2a e 3a, atuam como doadores de elétrons, desempenhando um papel importante na neutralização

do radical DPPH•. Por essa razão, espera-se que esses grupos aumentem a atividade antioxidante dos compostos, pois elevam a densidade eletrônica do anel aromático. Além disso, assim como o grupo nitro, contribuem para a estabilização do intermediário oxidado por meio da ressonância com o anel aromático, impedindo a propagação de reações oxidativas pelo radical formado (Elkanzi *et al.*, 2022).

A substituição de um anel benzênico por um anel furano na chalcona 4a, pode impactar significativamente a atividade antioxidante, pois o átomo de oxigênio no furano, atrai densidade eletrônica do anel devido à sua alta eletronegatividade. Essa atração diminui a nucleofilicidade do anel, tornando-o menos reativo em reações que requerem doação de elétrons (Grabarz *et al.*, 2019).

Além disso, a presença do átomo de oxigênio no furano influencia a sua reatividade, permitindo que participe de reações que destroem a conjugação do anel, indicando uma menor estabilidade aromática em comparação com outros heterociclos (Najmidin *et al.*, 2013). Para as chalconas não foi possível chegar em valor de IC₅₀ dentro das concentrações estudadas, pois não apresentaram 50% de atividade antioxidante dentro da faixa de concentração estudada, e seu comportamento antioxidante pode não ser linear em concentrações maiores, e desta forma o IC₅₀ não pode ser determinado por regressão linear.

Com base nos resultados das atividades antioxidantes das chalconas, foi possível comparar com os resultados para as respectivas pirimidinas. Notou-se um aumento na atividade antioxidante dos compostos estudados após sua conversão em aminopirimidinas, conforme o apresentado na tabela 9.

Tabela 9 – Atividade antioxidante das pirimidinas sobre o radical DPPH.

	5 mmol.L ⁻¹	10 mmol.L ⁻¹	15 mmol.L ⁻¹	20 mmol.L ⁻¹
1b	1,97 %	5,30 %	13,89 %	16,60 %
2b	16,30 %	40,75 %	58,61 %	69,71 %
3b	18,60 %	31,13 %	49,55 %	60,76 %
4b	9,75 %	10,10 %	11,23 %	12,00 %

FONTE: O Autor.

O aumento da atividade antioxidante ocorre devido à introdução do grupo amino na estrutura, que, em conjunto com o anel pirimidínico, promove modificações estruturais significativas. Essas alterações aumentam a conjugação eletrônica e a

densidade eletrônica da molécula, tornando-a mais estável e facilitando a doação de elétrons (Latif *et al.*, 2014).

Além disso, a capacidade do grupo amino de formar ligações de hidrogênio em meio biológico e interagir com espécies oxidantes reforça sua ação antioxidante. Esse efeito é potencializado pelo anel pirimidínico, que estabiliza intermediários reativos e impede a propagação de processos oxidativos. Dessa forma, a conversão de chalconas em aminopirimidinas não apenas modifica suas propriedades químicas e físicas, mas também amplia seu potencial antioxidante (Latif *et al.*, 2014).

O grupo amino atua como doador de elétrons quando participa da ressonância por meio de seu par de elétrons livres. Quando ligado a um anel pirimidínico, esse efeito pode ser intensificado devido à conjugação eletrônica, que favorece a distribuição da carga (Myriagkou *et al.*, 2023). Dessa forma, o composto se torna mais estável para reagir com radicais livres ou doar elétrons de maneira mais eficiente, tornando as aminopirimidinas antioxidantes mais eficazes do que suas respectivas chalconas precursoras (Latif *et al.*, 2014).

As pirimidinas 2b e 3b apresentaram valores de IC₅₀ dentro da faixa de concentração analisada. De acordo com Pires *et al.*, (2017), o IC₅₀ é determinado a partir da inclinação da reta obtida pelo gráfico de concentração *versus* porcentagem de inibição do radical DPPH. Para isso, utilizou-se o cálculo de regressão linear, permitindo a obtenção das concentrações mínimas necessárias para inibir 50% do radical DPPH, cujos valores estão expressos na tabela 10.

Tabela 10 – Valores de IC₅₀ das pirimidinas 2b e 3b.

IC ₅₀	
2b	13,53 mmol.L ⁻¹
3b	15,93 mmol.L ⁻¹

FONTE: O Autor.

A determinação do IC₅₀ é um parâmetro fundamental para se comparar a eficiência antioxidante entre diferentes compostos, pois reflete a quantidade mínima necessária para atingir uma inibição significativa.

As demais pirimidinas não apresentaram IC₅₀ dentro da faixa de concentração avaliada, impossibilitando a aplicação do cálculo de regressão linear para estimar a concentração mínima necessária para inibir 50% do radical DPPH. Isso pode indicar

que esses compostos possuem uma atividade antioxidante mais baixa dentro das condições experimentais empregadas, ou que a relação entre concentração e atividade antioxidante não segue um padrão linear (Pires *et al.*, 2017).

5.3.2 Método do fosfomolibdênio

Este método utiliza a equação de atividade antioxidante relativa, descrita por Negri, Possamai e Nakashima (2009), que adota um padrão de comparação com 100% de inibição a partir da concentração selecionada. A inibição referida é a redução do molibdênio (VI) para molibdênio (V) na presença de compostos antioxidantes.

A quercetina, utilizada como padrão, levando a 100% de inibição, foi preparada nas mesmas concentrações dos compostos avaliados (1, 2,5, 3,75 e 5 mmol.L⁻¹). O uso de uma menor concentração neste teste se dá pela baixa solubilidade dos compostos no meio reativo, uma vez que o solvente predominante é a água. Em concentrações mais elevadas, a baixa solubilidade pode levar à precipitação dos compostos, resultando na turvação do meio e interferindo na precisão das análises.

Além disso, a escolha da quercetina como padrão de referência baseia-se na sua reconhecida atividade antioxidante, amplamente relatada na literatura (Yang *et al.*, 2020). A comparação com um composto padrão permite avaliar a eficácia relativa dos compostos testados. Assim, os valores obtidos para os compostos analisados podem ser diretamente comparados à quercetina, fornecendo um parâmetro confiável para estimar sua capacidade de neutralizar radicais livres.

A porcentagem de Atividade Antioxidante Relativa (%AAR) foi calculada utilizando-se a seguinte equação:

$$\%AAR = \frac{(Abs_{amostra} - Abs_{branco amostra})}{(Abs_{quercetina} - Abs_{branco quercetina})} \times 100$$

Os resultados obtidos para as chalconas e pirimidinas estudadas foram expressos na tabela 11, onde a representação se dá pela porcentagem de atividade antioxidante em relação ao padrão quercetina. A comparação direta com esse padrão permite avaliar a eficácia antioxidante dos compostos sintetizados, considerando a capacidade de neutralizar radicais livres em diferentes concentrações.

Tabela 11 – Atividade antioxidante relativa de chalconas e pirimidinas no ensaio de fosfomolibdênio.

	1 mmol.L ⁻¹	2,5 mmol.L ⁻¹	3,75 mmol.L ⁻¹	5 mmol.L ⁻¹
1a	5,27 %	4,89 %	5,82 %	5,03 %
2a	11,63 %	12,01 %	12,98 %	11,98 %
3a	8,54 %	8,97 %	9,53 %	9,72 %
4a	7,95 %	8,53 %	8,89 %	8,74 %
1b	12,58 %	11,43 %	14,54 %	14,32 %
2b	30,94 %	31,26 %	31,56 %	31,67 %
3b	29,85 %	28,76 %	29,4 %	28,56 %
4b	14,27 %	15,42 %	15,22 %	14,98 %

FONTE: O Autor.

Os resultados desta etapa foram semelhantes aos obtidos no ensaio com o radical DPPH. As pirimidinas demonstraram atividade antioxidante superior em comparação às chalconas, destacando-se especialmente os compostos que possuem os grupos metoxila e dimetilamino, que contribuem significativamente para a melhora da atividade antioxidante.

5.4 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

A média de absorbância para cada composto foi calculada, e os valores de porcentagem de atividade antibacteriana (%AA) foram obtidos utilizando a seguinte fórmula:

$$\%AA = \left[1 - \left(\frac{Abs_{amostra}}{Abs_{branco\ bactéria}} \right) \right] \times 100$$

Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição do crescimento bacteriano.

5.4.1 Atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*

Os valores de inibição do crescimento bacteriano para as chalconas contra *S. aureus* foram expressos na tabela 12.

Tabela 12 – Atividade antibacteriana das chalconas contra *S. aureus*.

	%AA
1a	58,12
2a	65,46
3a	68,89
4a	60,55

FONTE: O Autor.

Todas as chalconas analisadas apresentaram mais de 50% de inibição do crescimento de *S. aureus*. Esse efeito está associado à presença do grupo nitro na molécula, que intensifica a eletrofilicidade das estruturas. Esse aumento favorece a passagem do composto pelas membranas celulares bacterianas, facilitando sua interação com nucleófilos presentes em enzimas bacterianas e, assim, inibindo processos cruciais, como a reprodução celular (Bai *et al.*, 2019)

Na chalcona 1a a ação do grupo nitro foi evidenciada. Porém observou-se melhora nos resultados contra o crescimento bacteriano exercido pelos compostos 2a e 3a, sendo que estes compostos apresentam um grupo doador de elétrons, fazendo com que seja intensificado o sistema *push-pull*, o que é caracterizado pela presença simultânea de grupos doadores e retiradores de elétrons em uma molécula. Este fenômeno é discutido no trabalho desenvolvido por Barzoukas, Fort e Blanchard-Desce (1996), que relata a alta polarização de moléculas orgânicas e a relação com grupos substituintes para a intensificação desta propriedade baseado no sistema *push-pull*.

De acordo com os estudos de Zhuang *et al.* (2017), na estrutura típica de uma chalcona, um grupo naturalmente retirador de elétrons, como o grupo nitro, "puxa" elétrons enquanto um grupo doador dimetil amino ou metoxila "empurra" elétrons ao longo do sistema conjugado. Essa interação gera uma alta polarização na molécula, também por conta da ligação com o oxigênio do carbono carbonílico e da dupla ligação adjacente, tornando essa região fortemente eletrofílica (Lee; Kim; Mhin, 2001).

Xu *et al.* (2019) descreve que essa eletrofilicidade acentuada é crucial para a ação antibacteriana, pois permite que a chalcona atue como um aceitador de Michael.

Almeida *et al.* (2008) discutem que desta maneira, a molécula pode reagir covalentemente com nucleófilos, como os resíduos de cisteína presentes em enzimas bacterianas essenciais, inativando-os e interrompendo processos metabólicos vitais para a bactéria. Essa capacidade de formar adutos covalentes, pela reação com nucleófilos, pode levar à inibição de enzimas envolvidas na síntese da parede celular, na replicação do DNA ou na síntese proteica, contribuindo para a morte celular (Sivakumar; Priya; Doble, 2009).

Apesar do grupo nitro ser favorável a atividade antibacteriana, a ausência de um grupo doador de elétrons no outro anel pode reduzir a “força” do sistema *push-pull* resultando em atividade moderada, como observado para a chalcona 1a (Zhuang *et al.*, 2017).

Em relação ao grupo furano, este pode favorecer a permeabilidade na membrana bacteriana de bactérias Gram-positivas e/ou a formação de ligações de hidrogênio adicionais. Ainda pela presença de grupamento nitro em 4a, o caráter eletrofílico pode permitir interações com alvos intracelulares desestabilizando a replicação celular (Barbosa *et al.*, 2010).

Estudos apontam que a modificação estrutural das chalconas em pirimidinas tendem a mudar o mecanismo de ação destes compostos em atividades antibacterianas (Alidmat *et al.*, 2021; Lamie *et al.*, 2020). Isso se dá, pois, as pirimidinas são mais estáveis em meio biológico, aumentando a fração de composto que chega até o alvo de maneira intracelular (Elumalai *et al.*, 2024). Além disso, o grupo amino adicional nas aminopirimidinas pode favorecer ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas com diferentes proteínas bacterianas (Solanki *et al.*, 2010).

Há registros de que pirimidinas derivadas de chalconas podem inibir enzimas essenciais para o metabolismo do folato, uma vitamina hidrossolúvel fundamental para o crescimento bacteriano (Bhoj *et al.*, 2023). Esse efeito ocorre devido à semelhança estrutural dessas pirimidinas com fármacos como o Trimetoprim® (Figura 5), que atuam bloqueando a síntese de folato e, conseqüentemente, interferindo na proliferação bacteriana. (Elumalai *et al.*, 2024).

Os resultados de atividade antibacteriana para as pirimidinas são expressos na tabela 13.

Tabela 13 – Atividade antibacteriana das pirimidinas contra *S. aureus*.

	%AA
--	-----

1b	71,19
2b	79,60
3b	69,26
4b	58,34

FONTE: O Autor.

A observação de que há um aumento na atividade antibacteriana para as pirimidinas em comparação com as chalconas sugere que a estrutura química das pirimidinas pode ter características que favorecem uma interação mais eficaz com as células bacterianas. A pirimidina, pode promover uma interação melhor com os alvos bacterianos, como proteínas essenciais para o crescimento ou reprodução das bactérias, ou até com as membranas celulares (Oe *et al.*, 2019; Kamaly *et al.*, 2025).

No entanto, é importante observar que, para os pares 3a–3b e 4a–4b, a conversão da chalcona em pirimidina não gerou alterações significativas na atividade antibacteriana. Isso indica que, nesses casos específicos, a modificação estrutural não teve um impacto notável na eficácia antibacteriana. Pode-se especular que as mudanças estruturais entre as chalconas e as pirimidinas para esses pares não afetaram substancialmente as interações com os mecanismos bacterianos, como as membranas celulares ou os processos enzimáticos.

5.4.2 Atividade antibacteriana contra *Pseudomonas aeruginosa*

Os valores de atividade das chalconas contra *P. aeruginosa* são expressos na tabela 14.

Tabela 14 – Atividade antibacteriana das chalconas contra *P. aeruginosa*.

	%AA
1a	23,67
2a	8,08

3a	8,67
4a	6,64

FONTE: O Autor.

Em bactérias Gram-negativas como *P. aeruginosa*, as chalconas são relatadas como estruturas que apresentam maiores restrições com a permeabilidade na membrana celular o que justifica valores inferiores na atividade antibacteriana (Batovska *et al.*, 2009). Essas bactérias possuem uma membrana externa rica em lipopolissacarídeos, que confere uma alta seletividade à entrada de moléculas, limitando a penetração de agentes hidrofóbicos ou de alto peso molecular (Lazaretti *et al.*, 2022).

No caso das chalconas, embora sua ação seja frequentemente associada ao sistema *push-pull* e à sua reatividade como agentes aceitadores de Michael, sua eficácia pode ser comprometida se não houver um balanço adequado entre lipofilicidade e hidrofília (Ávila *et al.*, 2008; Batovska *et al.*, 2009). Se o composto não conseguir atravessar a membrana externa de uma bactéria Gram-negativas, sua ação sobre os alvos intracelulares será limitada, resultando em menor atividade antibacteriana comparada a bactérias Gram-positivas (Liu *et al.*, 2008).

Este fato é evidenciado pelo resultado expresso pelo composto 1a que foi mais ativo frente a *P. aeruginosa* em comparação aos demais. A ausência de substituintes adicionais no anel fenólico resulta em uma molécula ligeiramente mais polar e potencialmente com menor coeficiente de partição (logP), e com isso apresenta menor lipofilicidade, sendo mais propícia para atravessar a membrana externa da bactéria *P. aeruginosa* (Liu *et al.*, 2008; Batovska *et al.*, 2009).

Para se confirmar a menor polaridade do composto 1a em comparação aos demais e avaliar sua lipofilicidade, foi realizada uma análise farmacocinética *in silico* por meio da plataforma SwissADME, considerando o coeficiente de partição (logP). Os resultados indicaram que a chalcona 1a apresenta um logP menor em relação aos outros compostos, com valores de 2,18 para 1a, 2,46 para 2a, 2,51 para 3a e 2,47 para 4a, respectivamente. Esses dados confirmam que o composto 1a possui menor lipofilicidade, o que pode estar relacionado a uma melhor permeabilidade através da membrana celular bacteriana, permitindo um acesso mais eficiente a potenciais alvos intracelulares (Kubinyi 1979; Mannhold *et al.*, 2009; Tamaian *et al.*, 2015).

Os resultados de atividade antibacteriana das pirimidinas contra *P. aeruginosa* são apresentados na tabela 15.

Tabela 15 – Atividade antibacteriana das pirimidinas contra *P. aeruginosa*.

	%AA
1b	16,35
2b	16,12
3b	10,13
4b	18,02

FONTE: O Autor.

Observou-se que as pirimidinas estudadas, no geral, apresentaram melhor capacidade de inibir o crescimento desta cepa de bactérias. Esses resultados podem ser justificados por efeitos de polaridade dos compostos.

Elumalai *et al.* (2024) relataram que a polaridade de compostos orgânicos é fortemente influenciada pela presença e natureza de seus substituintes. Grupos funcionais com alta eletronegatividade ou capacidade de formar ligações de hidrogênio tendem a aumentar a polaridade da molécula. O grupo amino, por exemplo, é um dos substituintes que mais contribuem para essa característica, pois contém um par de elétrons livres no átomo de nitrogênio, permitindo interações intermoleculares mais fortes.

Dessa forma, a aminopirimidina apresenta maior polaridade em comparação à chalcona. O trabalho de Rospenk e Koll (2007) sugere que o aumento na polaridade se deve à presença do anel pirimidínico e do grupo amino que potencializa a interação com solventes polares. Essas interações ocorrem principalmente por meio de ligações de hidrogênio e forças dipolo-dipolo, tornando a aminopirimidina mais solúvel em solventes polares e influenciando suas propriedades físico-químicas e biológicas (Rospenk e Koll (2007); Martins *et al.*, 2013).

Tamaian *et al.* (2015) demonstraram que compostos de maior polaridade tendem a apresentar melhor permeação através das membranas celulares de bactérias Gram-negativas. Esse efeito pode ser atribuído à composição da membrana externa dessas bactérias, que contém porinas - canais hidrofílicos que facilitam a entrada de moléculas polares. Os resultados experimentais deste trabalho corroboram

essa observação, evidenciando que compostos com maior polaridade exibem uma permeabilidade mais eficiente, o que pode potencializar sua atividade antibacteriana.

De tal modo, a conversão de chalconas em aminopirimidinas pode potencializar o efeito antibacteriano para esta classe de bactérias, uma vez que as aminopirimidinas apresentam menor lipofilicidade em comparação às chalconas, favorecendo sua passagem por membranas celulares e seu acesso a alvos intracelulares essenciais.

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho, foram sintetizadas e caracterizadas quatro chalconas derivadas de acetofenonas nitradas, as quais foram convertidas em pirimidinas utilizando guanidina como reagente.

Em relação à atividade antioxidante, observou-se que a conversão das chalconas em pirimidinas promoveu um aumento significativo na capacidade de neutralizar radicais livres, sendo os compostos com grupos metoxila ($-\text{OCH}_3$) e dimetilamino ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) os mais eficazes. No ensaio de redução do complexo de fosfomolibdênio, resultados semelhantes aos obtidos pelo método do DPPH foram obtidos, reforçando o papel dos substituintes doadores de elétrons no aprimoramento da atividade antioxidante.

Nos testes antimicrobianos, as pirimidinas mostraram maior atividade contra *Staphylococcus aureus* (bactéria Gram-positiva), especialmente aquelas com substituintes eletrodoadores, que favoreceram a interação intracelular. Para *Pseudomonas aeruginosa* (bactéria Gram-negativa), compostos mais lipofílicos apresentaram melhores resultados, indicando que a permeabilidade na membrana externa rica em lipopolissacarídeos foi um fator determinante para a ação antibacteriana.

Como os resultados obtidos são promissores, este projeto pode ser continuado com testes de toxicidade e docking molecular, por exemplo. Este pode fornecer informações detalhadas sobre a interação dos compostos com alvos biológicos específicos, orientando a síntese de novas moléculas com maior seletividade e potencial terapêutico. Além disso, tais estudos podem auxiliar na identificação dos principais sítios de interação molecular, contribuindo para um melhor entendimento dos mecanismos de ação e da relação entre estrutura e atividade biológica. Dessa forma, a aplicação do docking molecular e outras técnicas computacionais representa um possível próximo passo para aprofundar as investigações neste projeto, permitindo a predição de interações relevantes e guiando modificações estruturais estratégicas.

Dessa forma, estudos futuros são necessários para se investigar a biocompatibilidade dos compostos, bem como sua eficácia em modelos biológicos mais complexos. Além disso, a introdução de novos substituintes nas estruturas de chalconas e pirimidinas pode ser uma estratégia interessante para otimizar ainda mais suas propriedades farmacológicas.

Assim, esta dissertação contribuiu para a expansão do conhecimento sobre a síntese e modificação de chalconas, reforçando a potencialidade dessas moléculas como agentes antioxidantes e antimicrobianos. O trabalho também abre perspectivas para o desenvolvimento de novos compostos bioativos a partir da modificação racional de estruturas já conhecidas.

REFERÊNCIAS

- ABUELO, A. *et al.* The importance of the oxidative status of dairy cattle in the periparturient period: revisiting antioxidant supplementation. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 99, n. 6, p. 1003-1016, 4 dez. 2015.
- ALIDMAT, M. M. *et al.* Synthesis, characterization, docking study and biological evaluation of new chalcone, pyrazoline, and pyrimidine derivatives as potent antimalarial compounds. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 9, p. 1-15 6 jul. 2021.
- ALMEIDA, Q. A. R. *et al.* Michael additions of thiocompounds to α , β -unsaturated carbonyl compounds in aqueous media: stereoselectivity with unambiguous characterization by nmr. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 5, p. 894-902, 2008.
- ALVES, S. H.; CURY, A. E. Estudo comparativo entre as técnicas de diluição em caldo e diluição em ágar, nos antibiogramas para *Candida*: a comparative study. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 34, n. 3, p. 259-262, jun. 1992.
- ARYAN, R. *et al.* Secondary amines immobilized inside magnetic mesoporous materials as a recyclable basic and oxidative heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of trisubstituted pyrimidine derivatives. **Research On Chemical Intermediates**, v. 42, n. 5, p. 4417-4431, 26 set. 2015.
- ASIF, M. Chemistry and Biological Potential of Pyrimidine Derivatives: Study of Nucleosides with Pyrimidines. **Organic & Medicinal Chemistry**, v. 2, n. 5, p. 1-12, 30 jun. 2017.
- ÁVILA, H. P. *et al.* Structure–activity relationship of antibacterial chalcones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 22, p. 9790-9794, 30 set. 2008.
- BAI, S. *et al.* Asymmetric synthesis and antiviral activity of novel chiral amino-pyrimidine derivatives. **Tetrahedron Letters** v. 59, n. 33, p. 3179–3183, 15 ago. 2018.
- BAI, X. Q. *et al.* Synthesis and molecular docking studies of novel pyrimidine derivatives as potential antibacterial agents. **Molecular Diversity**, v. 24, n. 4, p. 1165-1176, 2 dez. 2019.
- BALESTRIN, L. *et al.* Contribuição ao estudo fitoquímico de *Dorstenia multiformis* Miquel (Moraceae) com abordagem em atividade antioxidante. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 230-235, jun. 2008.
- BANOTH, R. K.; THATIKONDA, A. A review on natural chalcones an update. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 11, n. 2, p. 546-555, 1 fev. 2020.
- BARBOSA, L. C. A. *et al.* Síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de furanonas halogenadas e de compostos análogos aos nostoclídeos. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2020-2026, 2010.

BARZOUKAS, M.; FORT, A.; BLANCHARD-DESCE, M. A two-form description of push-pull molecules: correlations between structure, intramolecular charge transfer and (hyper) polarizabilities. **Journal of Nonlinear Optical Physics & Materials**, v. 5, n. 4, p. 757-765, out. 1996.

BATOVSKA, D.; TODOROVA, I. Trends in Utilization of the Pharmacological Potential of Chalcones. **Current Clinical Pharmacology**, v. 5, n. 1, p. 1–29, 2010.

BATOVSKA, D. *et al.* Examination of growth inhibitory properties of synthetic chalcones for which antibacterial activity was predicted. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 5, p. 2211-2218, maio 2009.

BHOJ, P. S. *et al.* Michael Adduct of Sulfonamide Chalcone Targets Folate Metabolism in *Brugia Malayi* Parasite. **Biomedicines**, v. 11, n. 3, p. 723, 27 fev. 2023.

BITENCOURT, H. R.; SANTOS, L. S.; SOUZA FILHO, A. P. S. Allelopathic of synthetic chalcone, its precursors and of related cetones and aldehydes. **Revista Planta Daninha**, v. 25, n.4, p.747-753, 2007.

BOHM, B. A. Chalcones, Aurones and Dihydrochalcones. **The Flavonoids**, p. 442-504, 1975.

BONA, E. A. M. de *et al.* Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 81, n. 3, p. 218-225, set. 2014.

BUDHIRAJA, A. *et al.* Synthesis and biological evaluation of naphthalene, furan and pyrrole based chalcones as cytotoxic and antimicrobial agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 9, p. 2133–2140, 2012.

CARDOSO, S. P.; CARNEIRO, J. W. M. Nitração aromática: substituição eletrofílica ou reação com transferência de elétrons? Transferência de massa e reação química. **Química Nova**, v. 24, n. 3, p. 381-389, out. 2001.

CAREY, F. A. **Química Orgânica**. 7. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2011.

CAREY, F. A; SUNDBERG, R. J. The chemistry of heterocycles structure, reactions, syntresys and applications, **Plenum Publishing**, 1990.

CARRUTHERS, W.; COLDHAM, I. **Modern Methods of Organic Synthesis**. 4^a ed. Cambridge University Press, 2004.

CHARLTON, N. C. *et al.* Structural Features of Small Molecule Antioxidants and Strategic Modifications to Improve Potential Bioactivity. **Molecules**, v. 28, n. 3, p. 1057, 20 jan. 2023.

CLAYDEN, J. *et al.* **Organic Chemistry**. Oxford; New York: Oxford University Press, 2001.

CUTHBERTSON, T. *et al.* 1,3-Bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-epoxypropanone: an anticancer chalcone epoxide. **Acta Crystallographica**, v. 61, n. 12, p. 4300-4302, 26 nov. 2005.

DAYANANDA, P.; NAYAK, J.; D'SOUZA, V. T. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of (E)-N-((2-chloro-6-substituted quinolin-3-yl)methylene)-4-(substituted phenyl)-6-phenyl-2H-1,3-oxazin-2-amines. **Indian Journal of Chemistry**, v. 62, n. 1, p. 49-52, 19 jan. 2023.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**. 3. ed. Chichester: Wiley, 2008.

ELKANZI, N. A. A. *et al.* Synthesis of Chalcones Derivatives and Their Biological Activities: A Review. **Acs Omega**, v. 1, n. 7, p. 27769-27786, ago. 2022.

ELUMALAI, K. *et al.* Synthesis and molecular docking of pyrimidine derivatives as antibacterial agents. **Carbon Resources Conversion**, v. 7, n. 3, set. 2024.

FAROOQ, S; NGAINI, Z. One-pot and two-pot methods for chalcone derived pyrimidines synthesis and applications. **Journal of Heterocyclic Chemistry**. v. 58, n. 6, p. 1209-1224, 20 jan. 2021.

FRANK, K. L. *et al.* In vitro effects of antimicrobial agents on planktonic and biofilm forms of *Staphylococcus lugdunensis* clinical isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 3, p. 888-895, mar. 2007.

GARCIA, E. *et al.* Furanchalcone–biphenyl hybrids: synthesis, in silico studies, antitrypanosomal and cytotoxic activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, n. 4, p. 608–622, 11 mar. 2019.

GELATTI, L. C. *et al.* *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 5, p. 501-506, out. 2009.

GEROTHANASSIS, I. P. *et al.* Nuclear Magnetic Mesonance (NMR) spectroscopy: basic principles and phenomena, and their applications to chemistry, biology and medicine. **Chemistry Education Research and Practice**, v. 3, n. 2, p. 229–252, 24 maio 2002.

GRABARZ, A. M. *et al.* The impact of the heteroatom in a five-membered ring on the photophysical properties of difluoroborates. **Dyes and Pigments**, v. 170, 27 abr. 2019.

GUIMARÃES, D. O. *et al.* Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 19 abr. 2010.

GUPTA, J. K. *et al.* A review on the synthesis and therapeutic potential of pyrimidine derivatives. **Internacional Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.1, p.34 - 49, 2010.

HAMLAOUI, I. *et al.* Experimental and theoretical study on DPPH radical scavenging mechanism of some chalcone quinoline derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1156, p. 385–389, mar. 2018.

JAIN K. S. *et al.* Biological and medicinal significance of pyrimidines. **Current Science**, v. 90, n. 6, p. 793 – 803, 25 mar. 2006.

KAMALY, O. A. *et al.* Insights into novel arylazopyrazolo[1,5-a]pyrimidines as promising mura inhibitors and antibiofilm candidates: design, synthesis, antimicrobial evaluation, and molecular docking. **Acs Omega**, v. 10, n. 4, p. 4044-4056, 24 jan. 2025.

KANAGARAJAN, V.; THANUSU, J.; GOPALAKRISHNAN, M. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of an array of biolabile 2-morpholino-N-(4,6-diarylpyrimidin-2-yl)acetamides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 4, p. 1583-1589, abr. 2010.

KATRITZKY, A. R.; RACHWAL, S. Synthesis of Heterocycles Mediated by Benzotriazole 2 Bicyclic Systems. **American Chemical Society**, v. 111, p. 7063–7120, 2011.

KOZLOWSKI, D. *et al.* Density functional theory study of the conformational, electronic, and antioxidant properties of natural chalcones. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 6, p. 1138–1145, 2007.

KUBINYI, H. Lipophilicity and drug activity. **Progress in Drug Research**, v. 23, p. 97-198, 1979.

KUMAR, N. *et al.* Synthesis and pharmacological screening of 4, 6-substituted di-(phenyl) pyrimidin-2-amines. **Arabian Journal of Chemistry**. v. 10, p. 877-880, fev. 2017.

LAHSASNI, S. A.; KORBI, F. H. A.; ALJABER, N. A. A. Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant activities of some novel chalcones analogues. **Chemistry Central Journal**, v. 8, n. 1, 7 maio 2014.

LAMIE, P. F. *et al.* 2-Thiopyrimidine/chalcone hybrids: design, synthesis, admet prediction, and anticancer evaluation as stat3/stat5a inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**. v. 35, n. 1, p. 864-879, jan. 2020.

LATIF, N. A. A.; *et al.* Synthesis Of Some Pyridine, Pyrimidine And Cyclohexenone Derivatives As Antibacterial Agents. **International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology**, v. 3, n.1, p. 8517-8529, jan. 2014.

LAZARETTI, A. *et al.* Resistência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* aos antibióticos carbapenêmicos. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, p. 10-19, 10 out. 2022.

LEE, J. Y.; KIM, K.S.; MHIN, B. J. Intramolecular charge transfer of π -conjugated push-pull systems in terms of polarizability and electronegativity. **The Journal of Chemical Physics**, v. 115, n. 20, p. 9484-9489, 22 nov. 2001.

LIU, Q.; LIU, M.; WANG, W. Recent progress of the synthesis methods of homo-trisubstituted pyrimidines compounds. **Journal of Molecular Structure**, v. 1285, mar. 2023.

LIU, X. L. *et al.* Functionalized chalcones with basic functionalities have antibacterial activity against drug sensitive *Staphylococcus aureus*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 8, p. 1681-1687, ago. 2008.

LÜ, J. M. *et al.* Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 14, n. 4, p. 840-860, abr. 2010.

MALLADI, S. *et al.* Synthesis and antibacterial activity studies of 2,4-di substituted furan derivatives. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 6, n. 4, p. 345-353, 15 ago. 2017.

MANNHOLD, R. *et al.* Calculation of Molecular Lipophilicity: state-of-the-art and comparison of logp methods on more than 96,000 compounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 3, p. 861-893, mar. 2009.

MARCOVICZ, C. *et al.* Schistosomicidal evaluation of synthesized bromo and nitro chalcone derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1258, 15 jun. 2022.

MAROTTA, L. *et al.* The green chemistry of chalcones: valuable sources of privileged core structures for drug discovery. **Frontiers in Chemistry**, v. 10, 12 set. 2022.

MARTINS, C. R. *et al.* Solubilidade das substâncias orgânicas. **Química Nova**, v. 36, n. 8, p. 1248-1255, 1 jul. 2013.

MERINO, F. J. Z. *et al.* Análise fitoquímica, potencial antioxidante e toxicidade do extrato bruto etanólico e das frações da espécie *Senecio westermanii* Dusén frente à *Artemia salina*. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, n. 43, p. 1031-1040, 2015.

MONTE Z. S. *et al.* Synthesis of 4-amino-2,6-diaryl-5-cyanopyrimidines as antimicrobial agentes. **ChemInform**, v.46, n.11, p. 983-991, 20 out. 2016.

MUNTEANU, I. G. *et al.* Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: a review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3380, 25 mar. 2021.

MYRIAGKOU, M. *et al.* Novel Pyrimidine Derivatives as Antioxidant and Anticancer Agents: design, synthesis and molecular modeling studies. **Molecules**, v. 28, n. 9, p. 3913, 5 maio 2023.

NAJMIDIN, K. *et al.* A comparative study of the aromaticity of pyrrole, furan, thiophene, and their aza-derivatives. **Journal of Molecular Modeling**, v. 19, n. 9, p. 3529-3535, 29 maio 2013.

NARWAL, S. *et al.* Design, synthesis and antimicrobial evaluation of pyrimidin-2-ol/thiol/amine analogues. **Chemistry Central Journal**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 9 jun. 2017.

NEGRI, M. L. S.; POSSAMAI, J. C.; NAKASHIMA, T. Atividade antioxidante das folhas de espinheira-santa - *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss., secas em diferentes temperaturas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2, p. 253-256, 1 mar. 2009.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 3, p. 311–335, 2012.

NEWMAN, D. J. *et al.* Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 629-661, 7 fev. 2016.

NINOMIYA, M.; KOKETSU, M. Minor flavonoids (chalcones, flavanones, dihydrochalcones, and aurones). **Natural Products**, v. 1, p. 1867-1900, jan. 2013.

NIU, C. *et al.* Design, synthesis and bioactivity of chalcones and its analogues. **Chinese Chemical Letters**, v. 28, n. 7, p. 1533-1538, jul. 2017.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 2, p. 125–137, 15 nov. 2007.

OE, C. *et al.* Pyrimidine Analogues as a New Class of Gram-Positive Antibiotics, Mainly Targeting Thymineless-Death Related Proteins. **Acs Infectious Diseases**, v. 6, n. 6, p. 1490-1500, 20 set. 2019.

OLIVEIRA, G. L. S. *et al.* Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH•: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, n. 1, p. 36-44, mar. 2015.

OSTROSKY, E. A. *et al.* Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 301-307, jun. 2008.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introduction to Spectroscopy**. Fifth ed. Stamford, CT: CENGAGE Learning, 2013.

PRIETO, P. *et al.* Spectrophotometric Quantitation of Antioxidant Capacity through the Formation of a Phosphomolybdenum Complex: specific application to the determination of vitamin e. **Analytical Biochemistry**, v. 269, n. 2, p. 337-341, maio 1999.

RANI, J. *et al.* Biological potential of pyrimidine derivatives in a new era. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 9, p. 6777–6804, 22 mar. 2016.

RASHID, H. U. *et al.* Research developments in the syntheses, anti-inflammatory activities and structure–activity relationships of pyrimidines. **Rsc Advances**, v. 11, n. 11, p. 6060-6098, 3 fev. 2021.

RITTER, M. *et al.* Green Synthesis of Chalcones and Microbiological Evaluation. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 6, p. 1201 - 1210, 7 abr. 2015.

ROBINSON, S. J. *et al.* Selected furanochalcones as inhibitors of monoamine oxidase. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 17, p. 4985–4989, 1 set. 2013.

ROSPENK, M.; KOLL, A. Self-assembly of 2-aminopyrimidines in nonpolar solvents. **Journal of Molecular Structure**, v. 844-845, p. 232-241, 12 nov. 2007.

ROZMER, Z. *et al.* Different effects of two cyclic chalcone analogues on cell cycle of Jurkat T cells. **Toxicology in Vitro**, v. 20, p. 1354 – 1362, 2 jun. 2006.

SAHU, N. K. *et al.* Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 209–225, nov. 2012.

SAINI, M. S. *et al.* A review: biological significances of heterocyclic compounds. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 4, n. 3, p. 66–77, mar. 2013.

SANCHO, F. S. *et al.* Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin(thio)one Containing Scaffold: biginelli-like reactions. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 8, p. 948, 30 jul. 2022.

SHAIKH, S. B. *et al.* Heteroaryl Chalcones: A Review with Special Focus on Heterocyclic Aryl Ring and their Pharmacological Activities. **International Journal for Pharmaceutical research Scholars**, v. 3, n. 2, p. 540–550, 30 abr. 2014.

SILVERSTEIN, R. *et al.* **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 8° ed. LTC, 2019.

SIVAKUMAR, P. M; PRIYA, S.; DOBLE, M. Synthesis, biological evaluation, mechanism of action and quantitative structure–activity relationship studies of chalcones as antibacterial agents. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 73, n. 4, p. 403-415, 6 mar. 2009.

SOARES, M. *et al.* Avaliação da atividade antioxidante e identificação dos ácidos fenólicos presentes no bagaço de maçã cv. Gala. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 28, n. 3, p. 727-732, set. 2008.

SOLANKEE, A. *et al.* Synthesis of some new S-triazine based chalcones and their derivatives as potent antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 510-518, fev. 2010.

SUN, S. *et al.* An extended set of yeast-based functional assays accurately identifies human disease mutations. **Genome Research**, v. 26, n. 5, p. 670–680, maio 2016.

SUSANTI, V. H. E.; SETYOWATI, W. A. A Green Synthesis of Chalcones As an Antioxidant and Anticancer. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 299, n. 1, p. 012077, 2018.

TAMAIAN, R. *et al.* Study of the Relationships between the Structure, Lipophilicity and Biological Activity of Some Thiazolyl-carbonyl-thiosemicarbazides and Thiazolyl-azoles. **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 22188-22201, 11 dez. 2015.

THAPA, P. *et al.* Chalcone and its analogs: Therapeutic and diagnostic applications in Alzheimer's disease. **Bioorganic Chemistry**, v. 108, n. December 2020, p. 104681, 26 jan. 2021.

UNISA, A. *et al.* Design, synthesis, characterization, computational study and in-vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of few novel 6-aryl substituted pyrimidine azo dyes. **Arabian Journal of Chemistry**. v. 13, n. 12, p. 8638-8649, 1 dez. 2020.

VASCONCELOS, L. C. *et al.* Cell Viability of Candida albicans Against the Antifungal Activity of Thymol. **Brazilian Dental Journal**, v. 25, n. 4, p. 277-281, 22 jul. 2014.

VERBITSKIY, E. V. *et al.* Design of fluorescent sensors based on azaheterocyclic push-pull systems towards nitroaromatic explosives and related compounds: a review. **Dyes and Pigments**. v. 180, 12 abr. 2020.

VOGEL, A. I. **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry**. 5° ed. Prentice Hall, 1996.

VYAS, V. *et al.* Pharmacological activity and synthesis of Pyrimidine and their Derivatives: A Review. **RNT Journal of Current Discovery in Chemistry**. v. 2, n.1, p. 8 -14, fev. 2017.

WU, P; ZHANG, X; CHEN, B. Direct synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles and di/tri-substituted pyrimidines via cycloadditions of α,β -unsaturated ketones/aldehydes and N'-hydroxyl imidamides. **Tetrahedron Letters**. v. 60, n. 16, p. 1103-1107, abr. 2019.

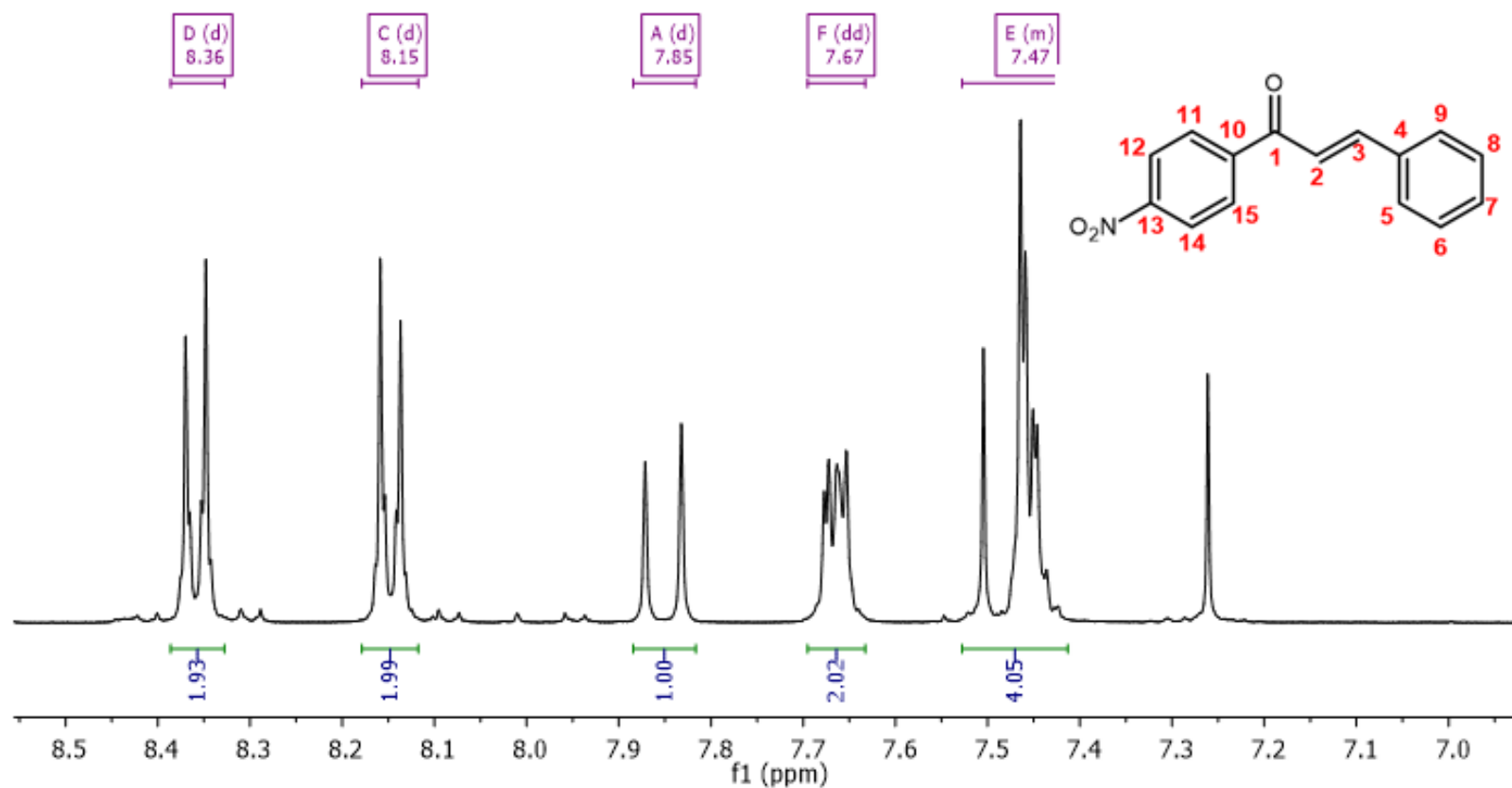
XAVIER, A. L. *et al.* Antinociceptive pyrimidine derivatives: aqueous multicomponent microwave assisted synthesis. **Tetrahedron Letters**. v. 54, n. 26, p. 3462-3465, 26 jun. 2013.

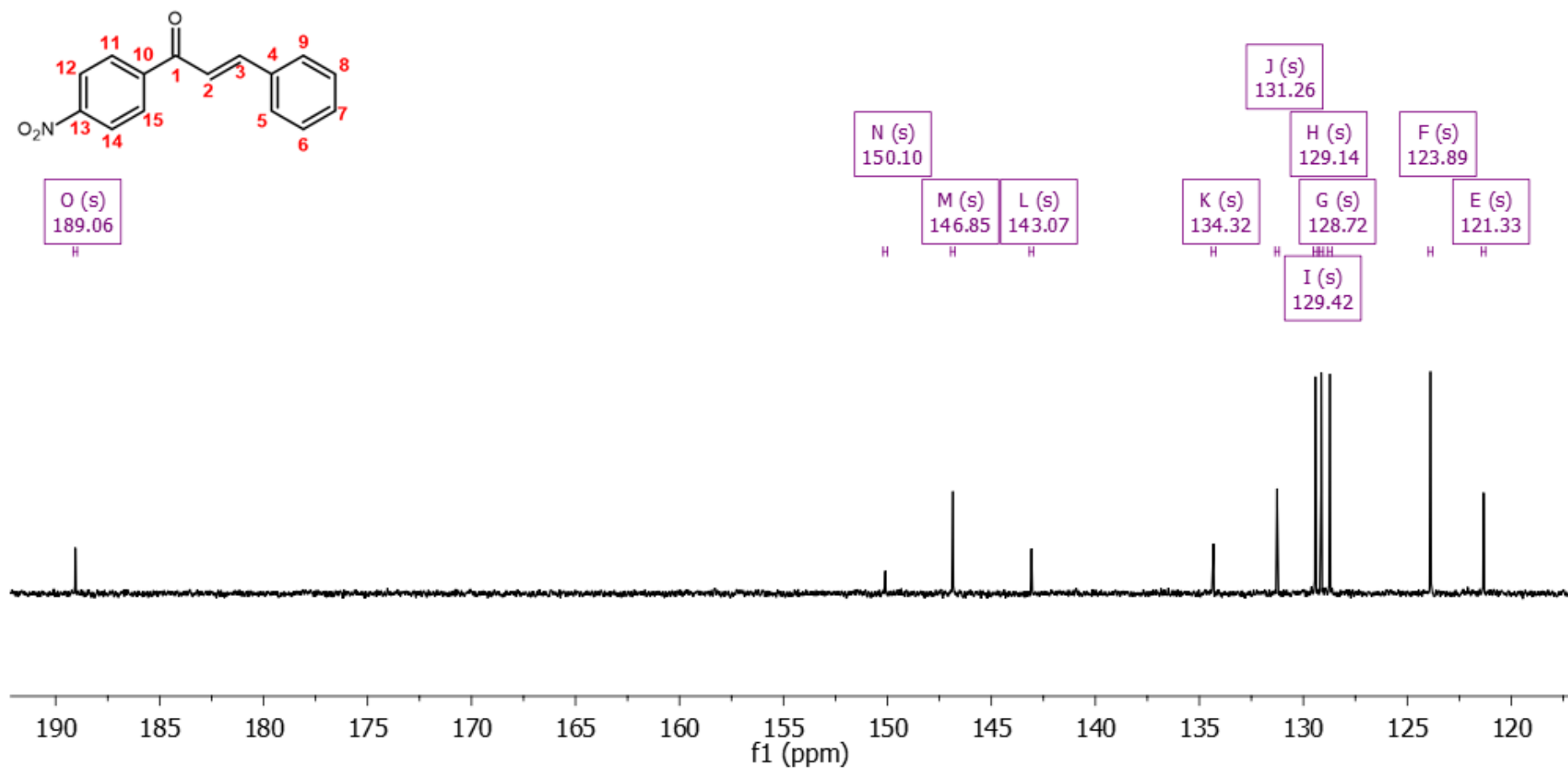
XU, M. *et al.* Chalcone derivatives and their antibacterial activities: current development. **Bioorganic Chemistry**, v. 91, p. 103133, out. 2019.

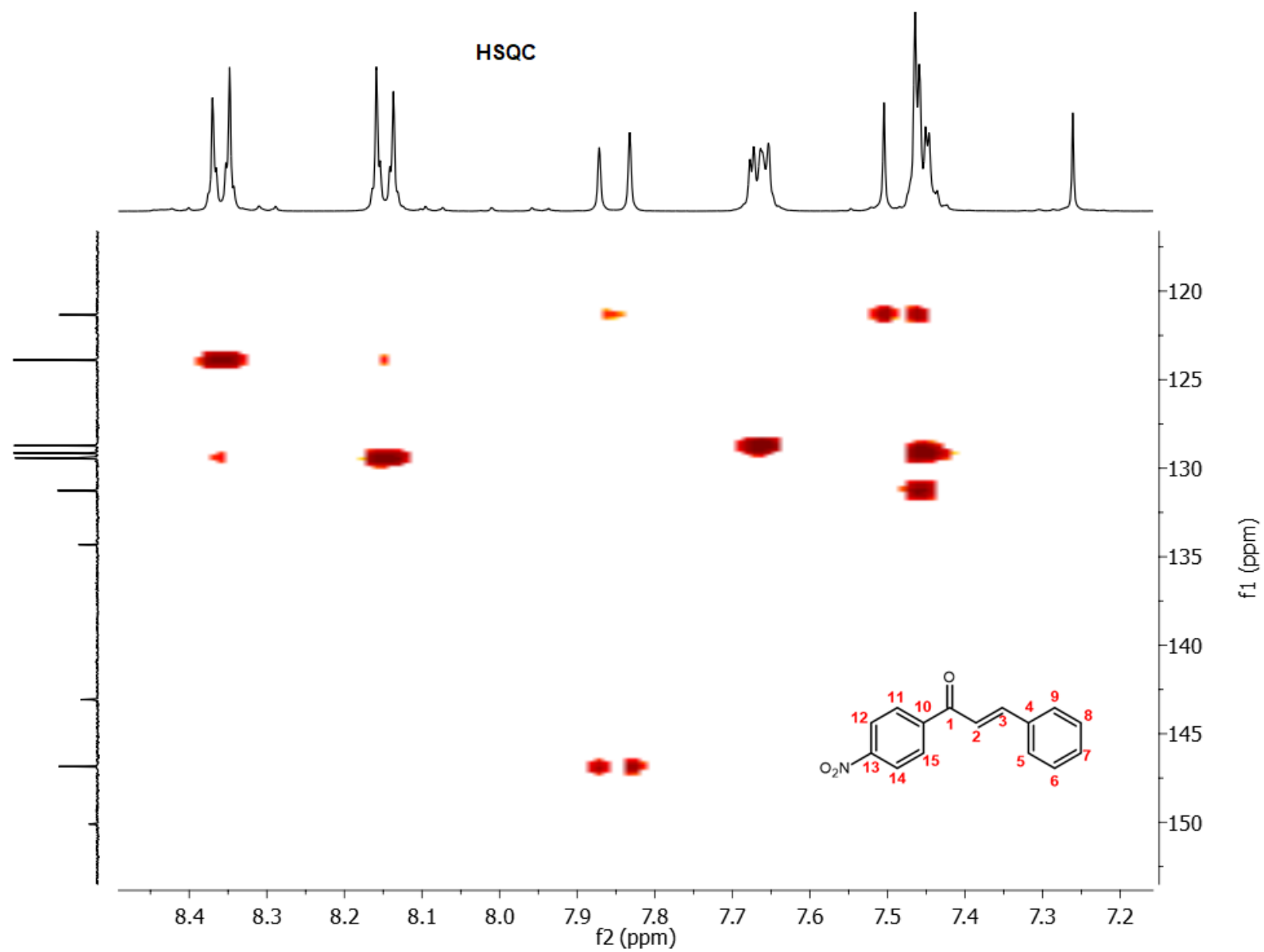
YANG, D. *et al.* Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1-13, 30 dez. 2020.

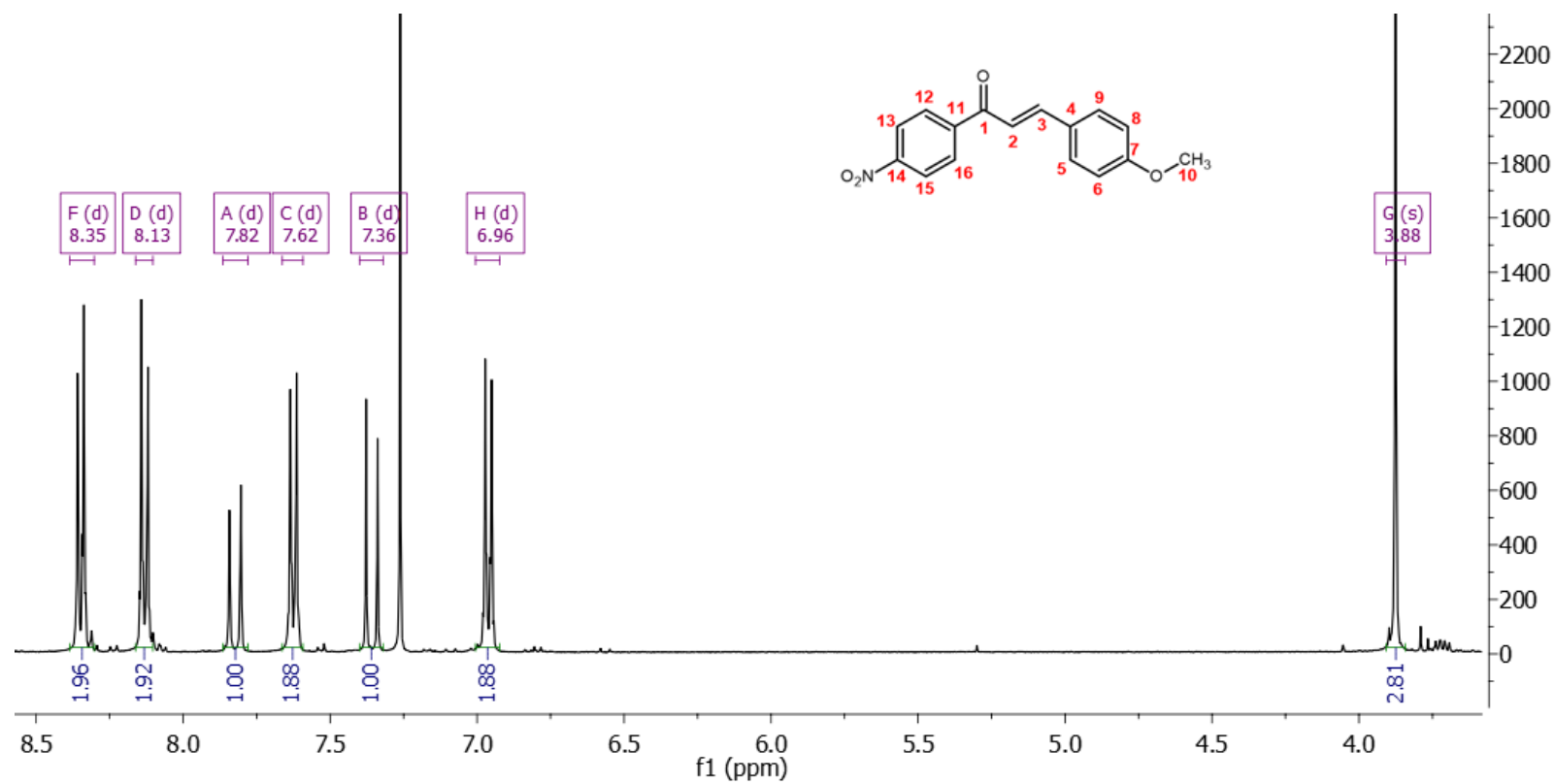
ZHENG, C. J. *et al.* Synthesis and anti-bacterial activity of some heterocyclic chalcone derivatives bearing thiofuran, furan, and quinoline moieties. **Archiv der Pharmazie**. v. 344, n. 10, p. 689-695, 2 set. 2011.

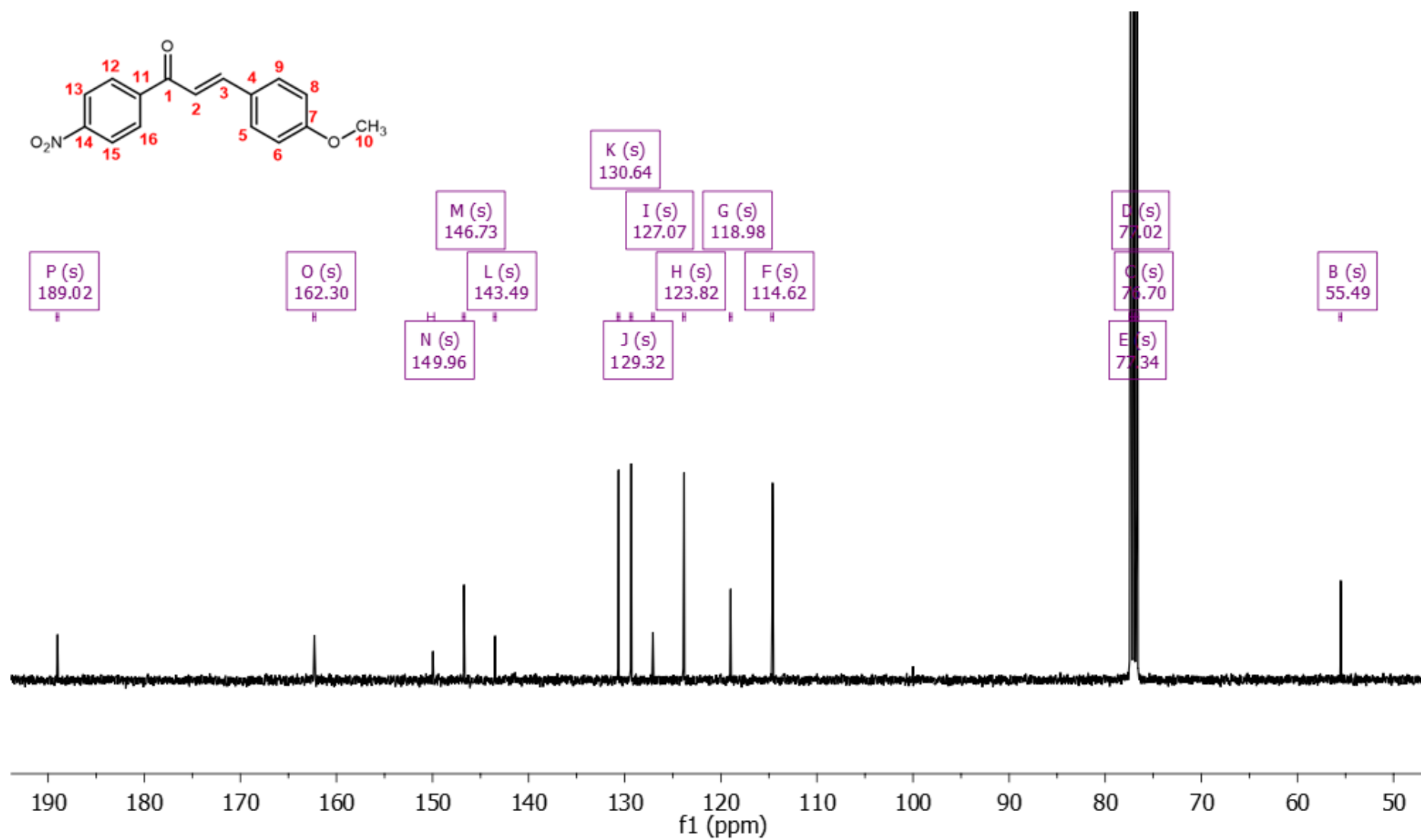
ZHUANG, C. *et al.* Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 28 jul. 2017.

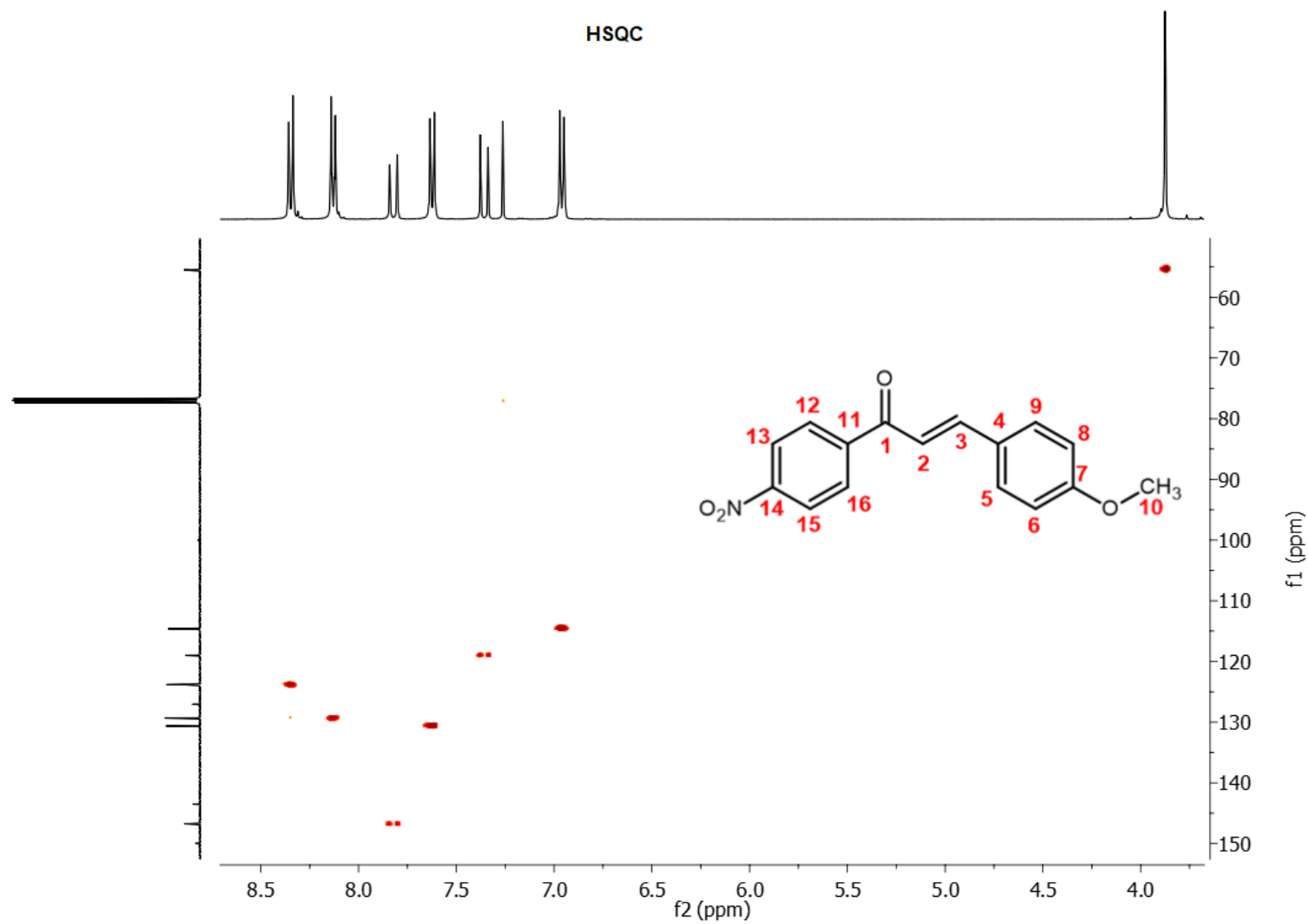
ANEXO A – ESPECTROS DE RMN PARA (2E)-1-(4-NITROFENIL)-3-FENILPROP-2-EN-1-ONA – 1A (CDCl₃)



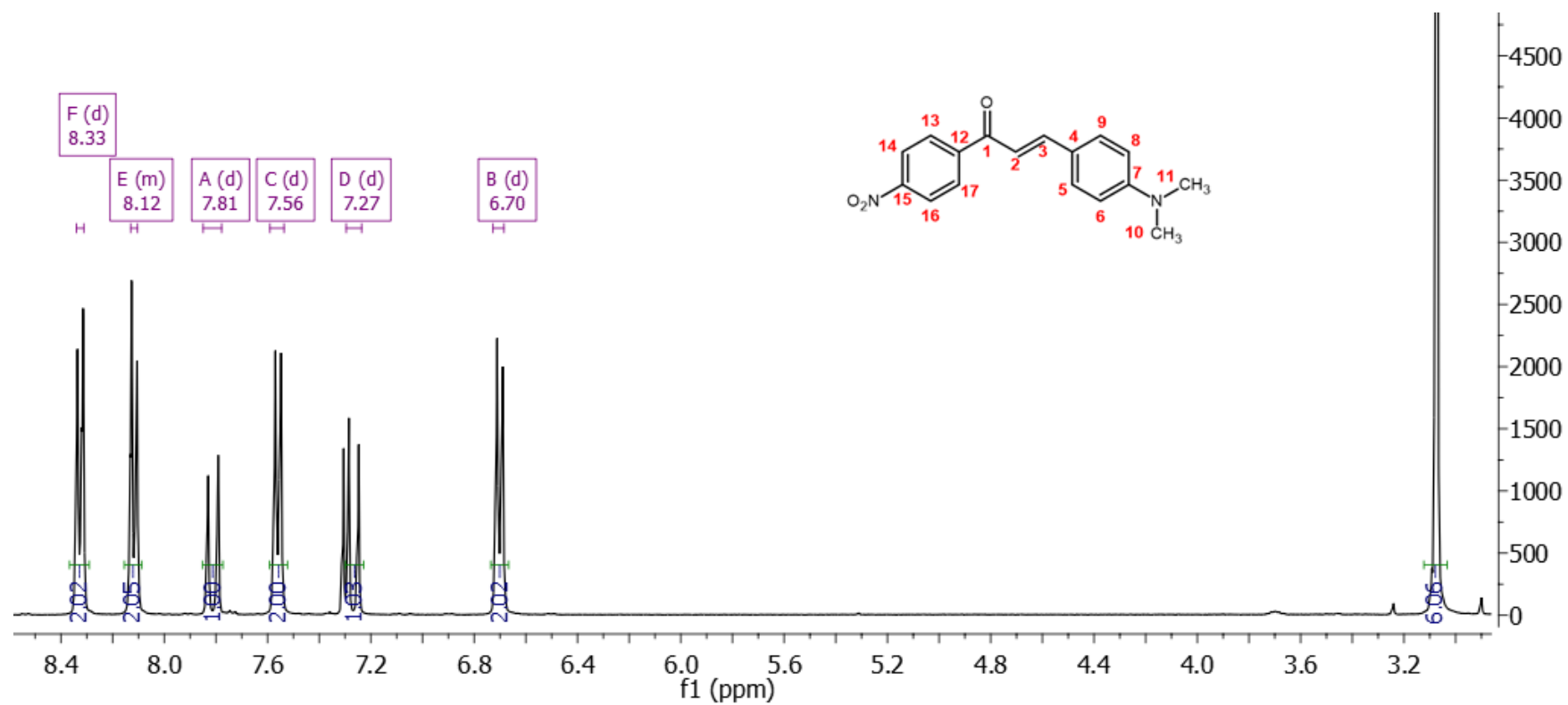


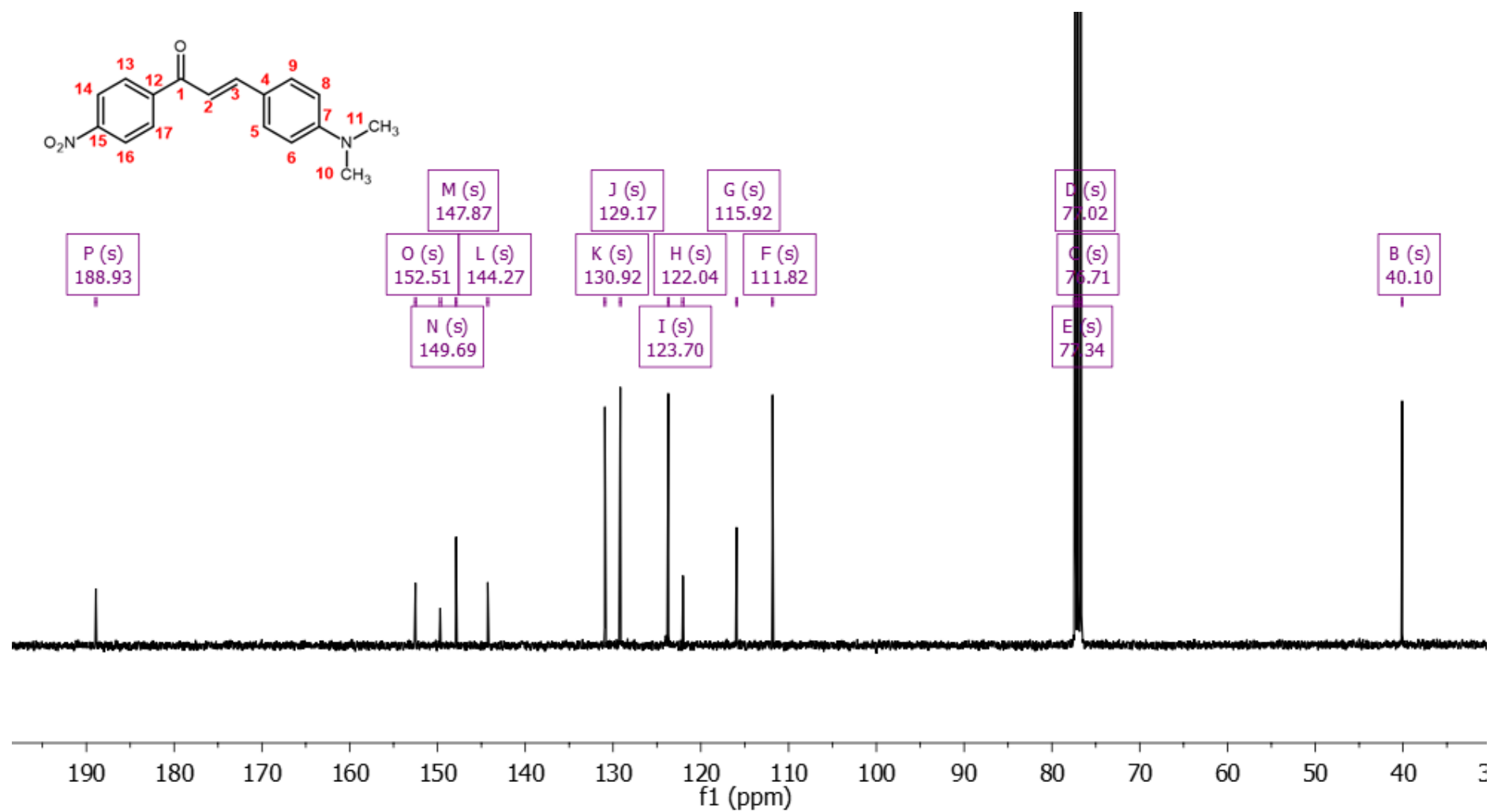
ANEXO B – ESPECTROS DE RMN PARA (2E)-3-(4-METOXIFENIL)-1-(4-NITROFENIL)PROP-2-EN-1-ONA – 2A (CDCl₃)

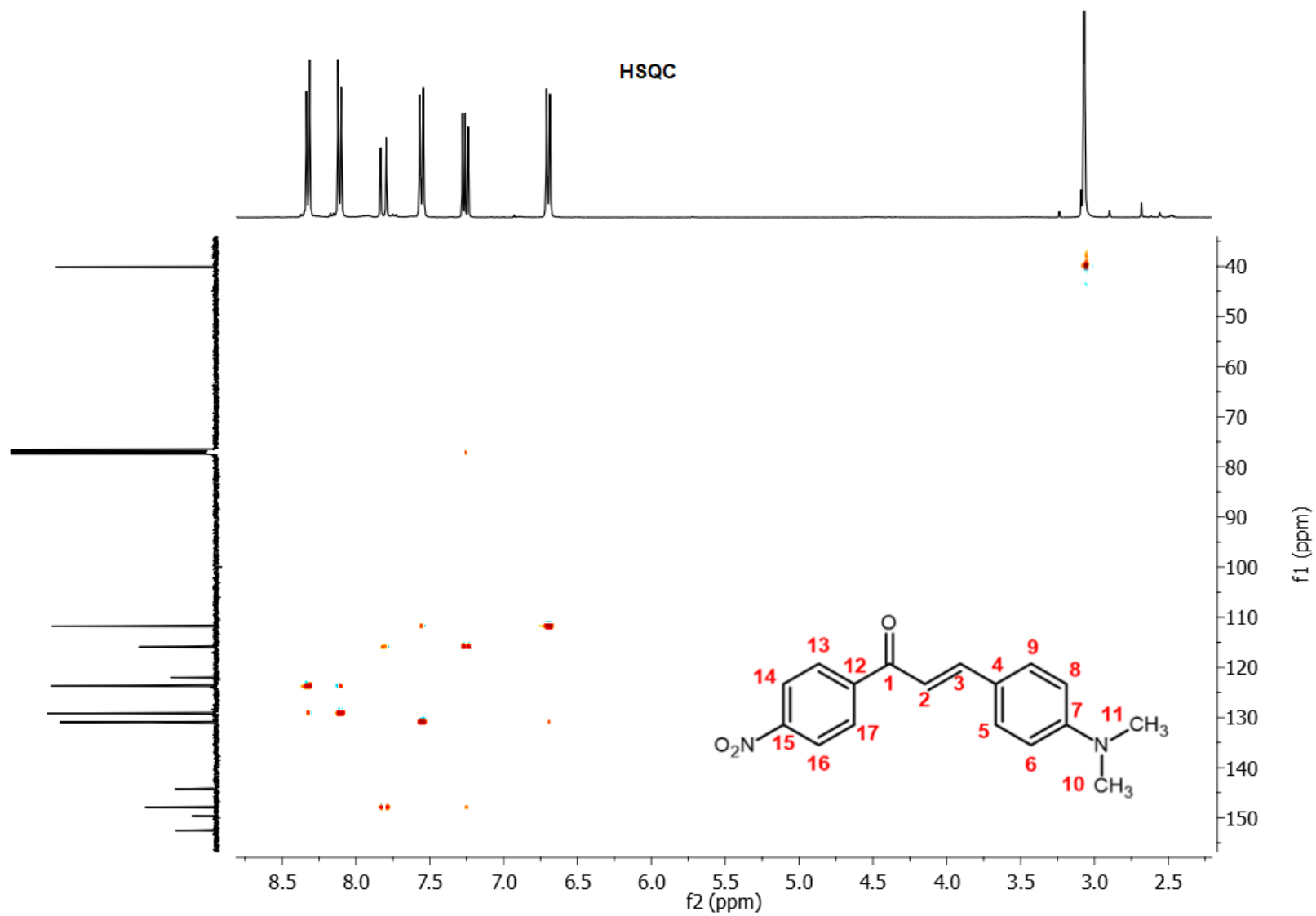


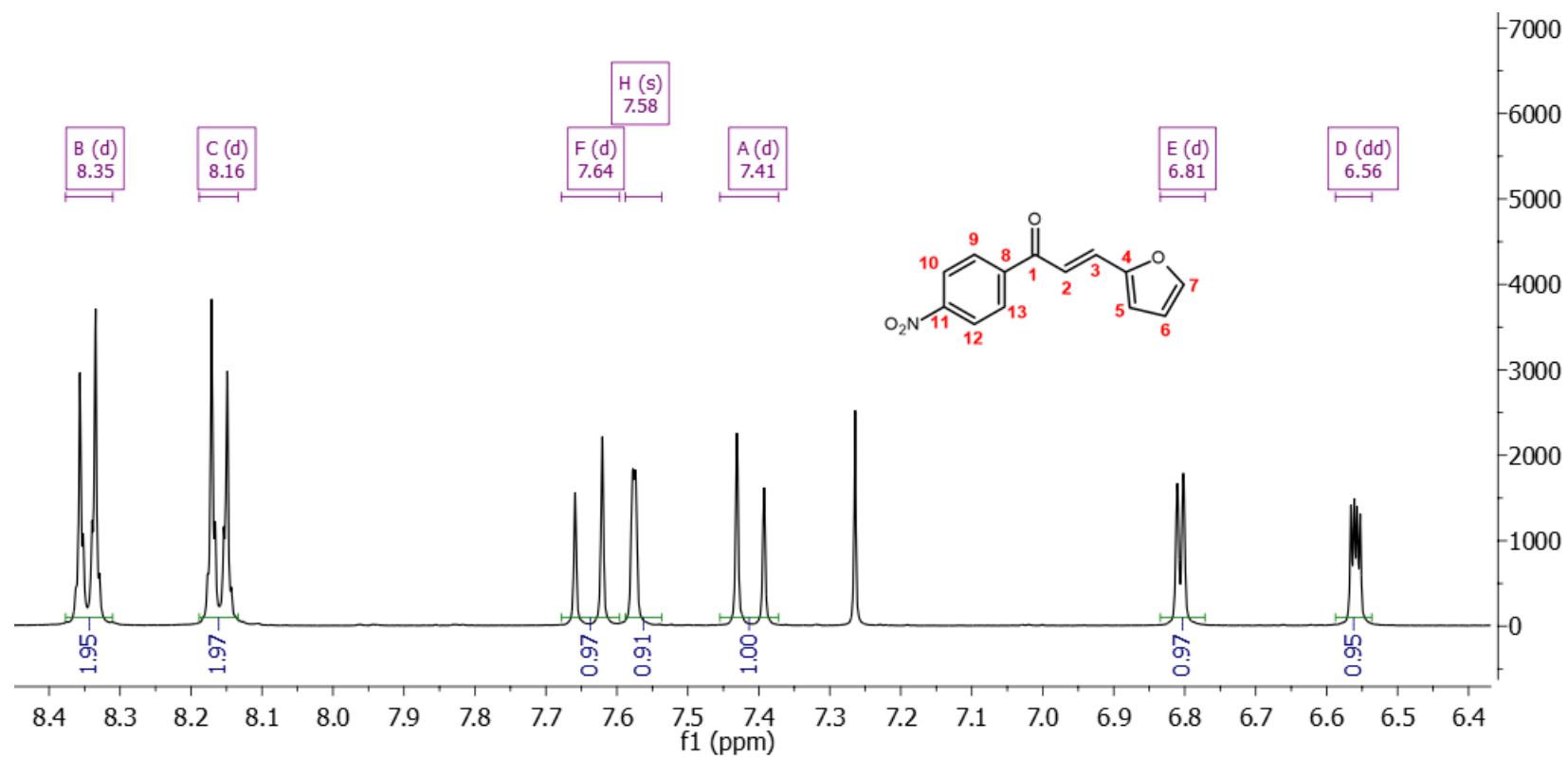


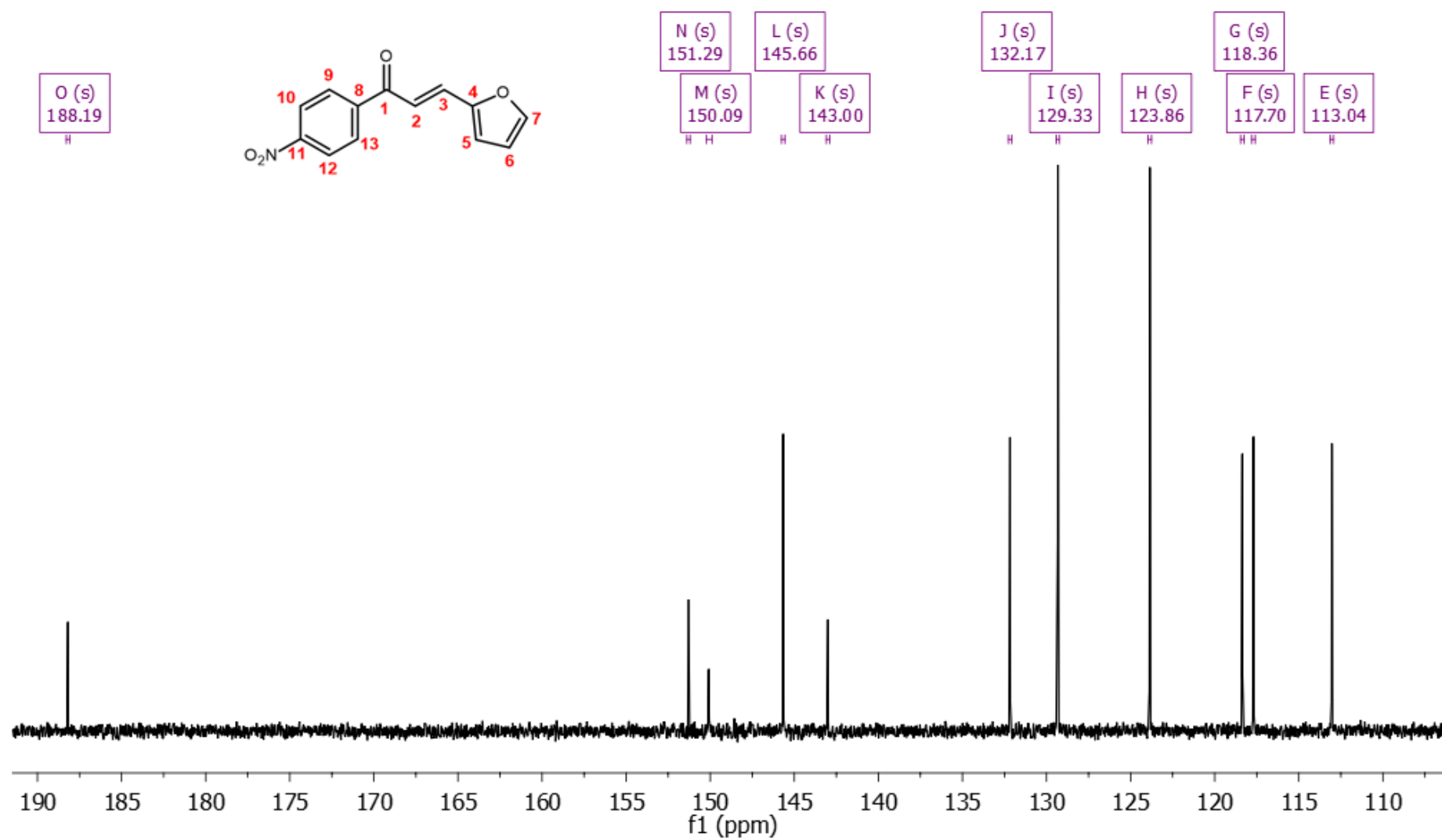
ANEXO C – ESPECTROS DE RMN PARA (2E)-3-[4-(DIMETILAMINO)FENIL]-1-(4-NITROFENIL)PROF-2-EN-1-ONA – 3a
(CDCl₃)

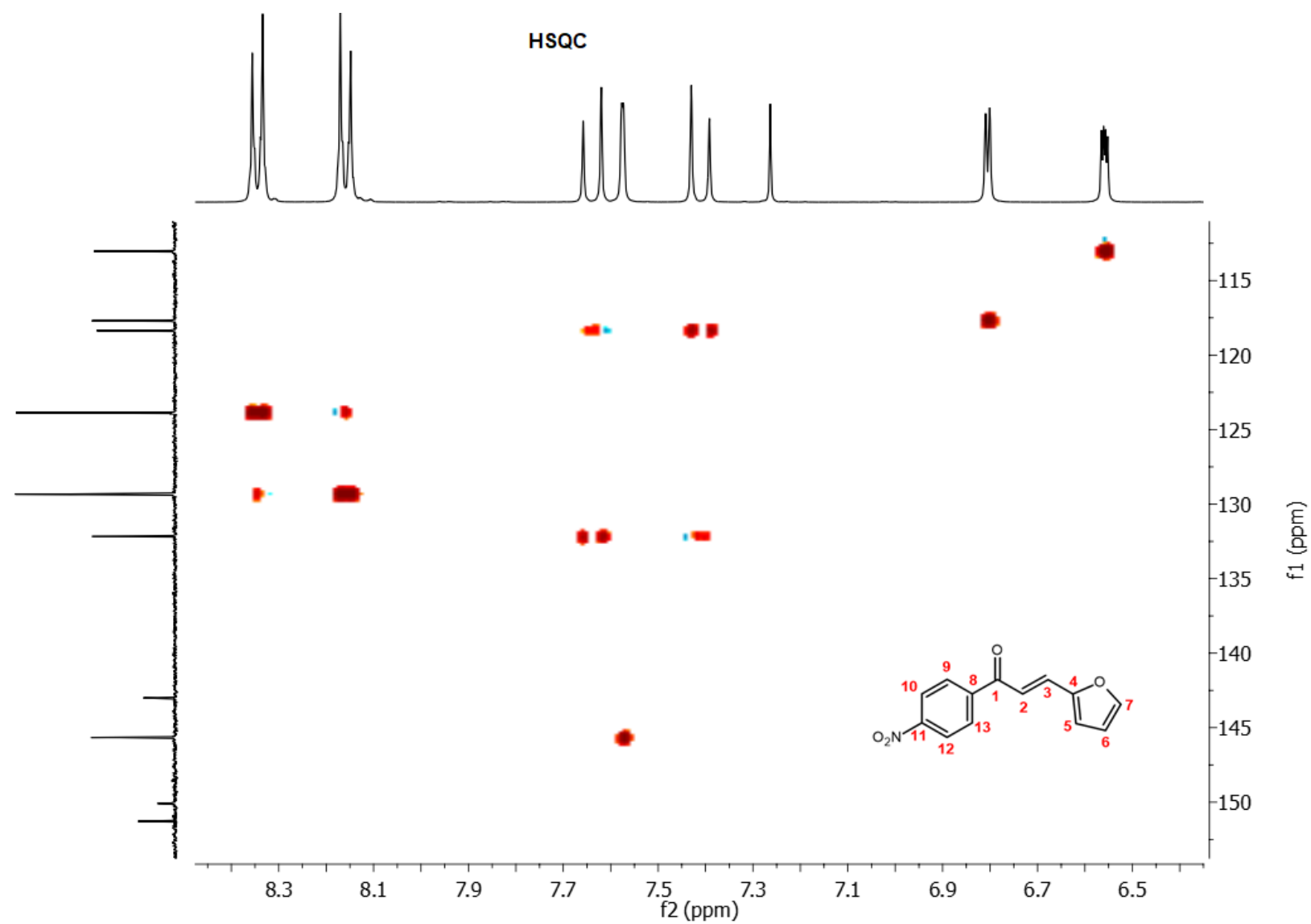


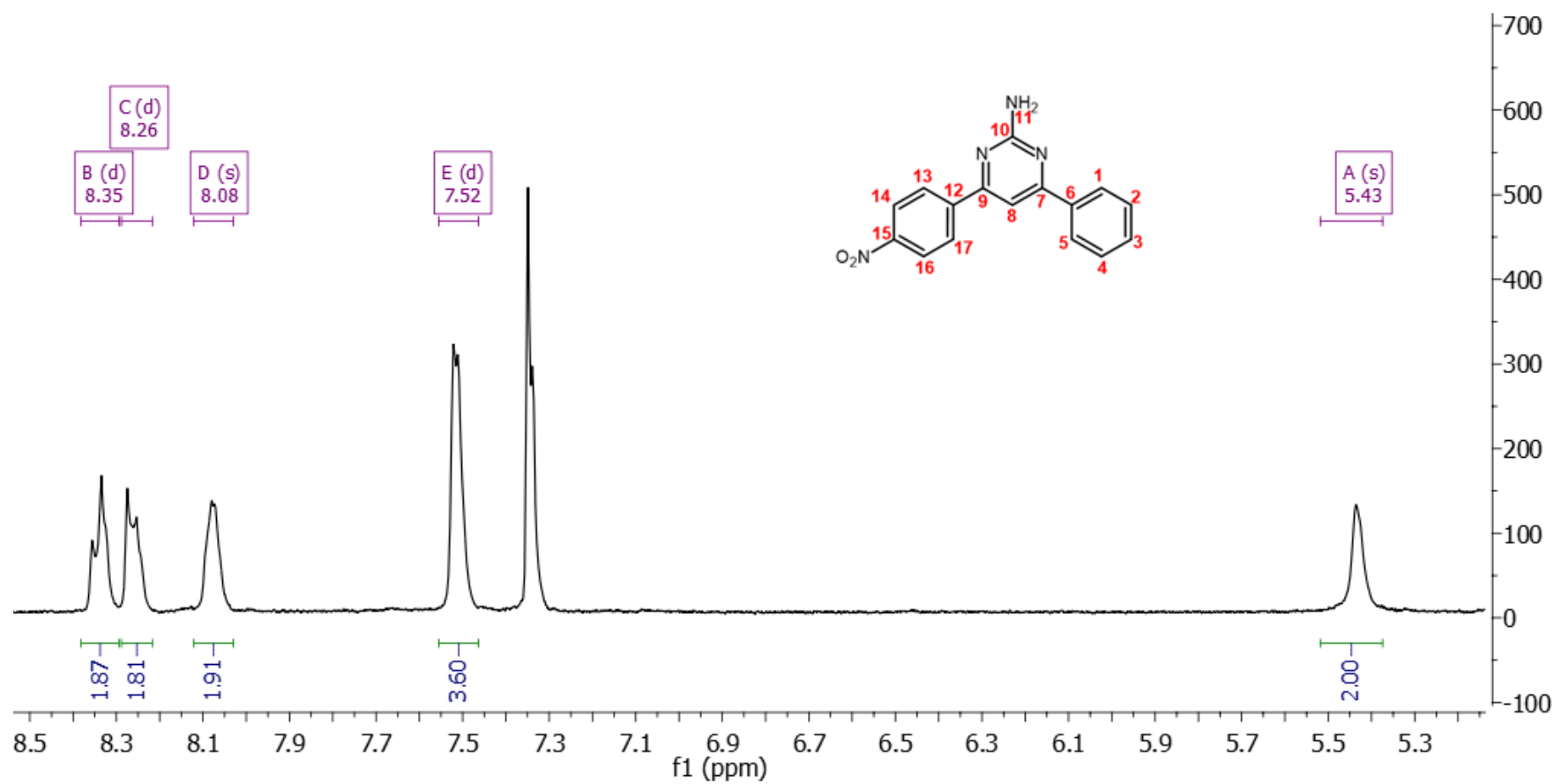


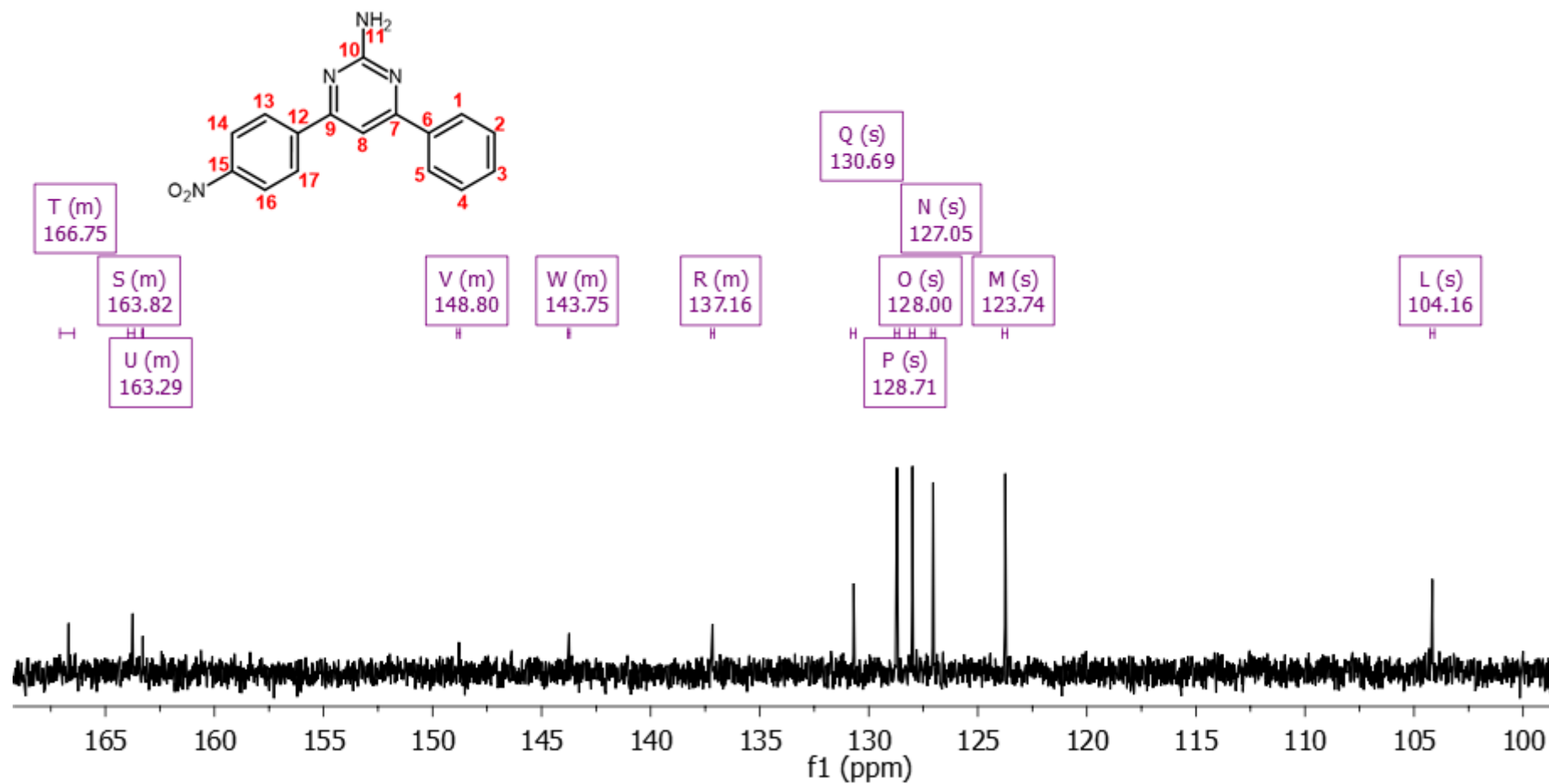


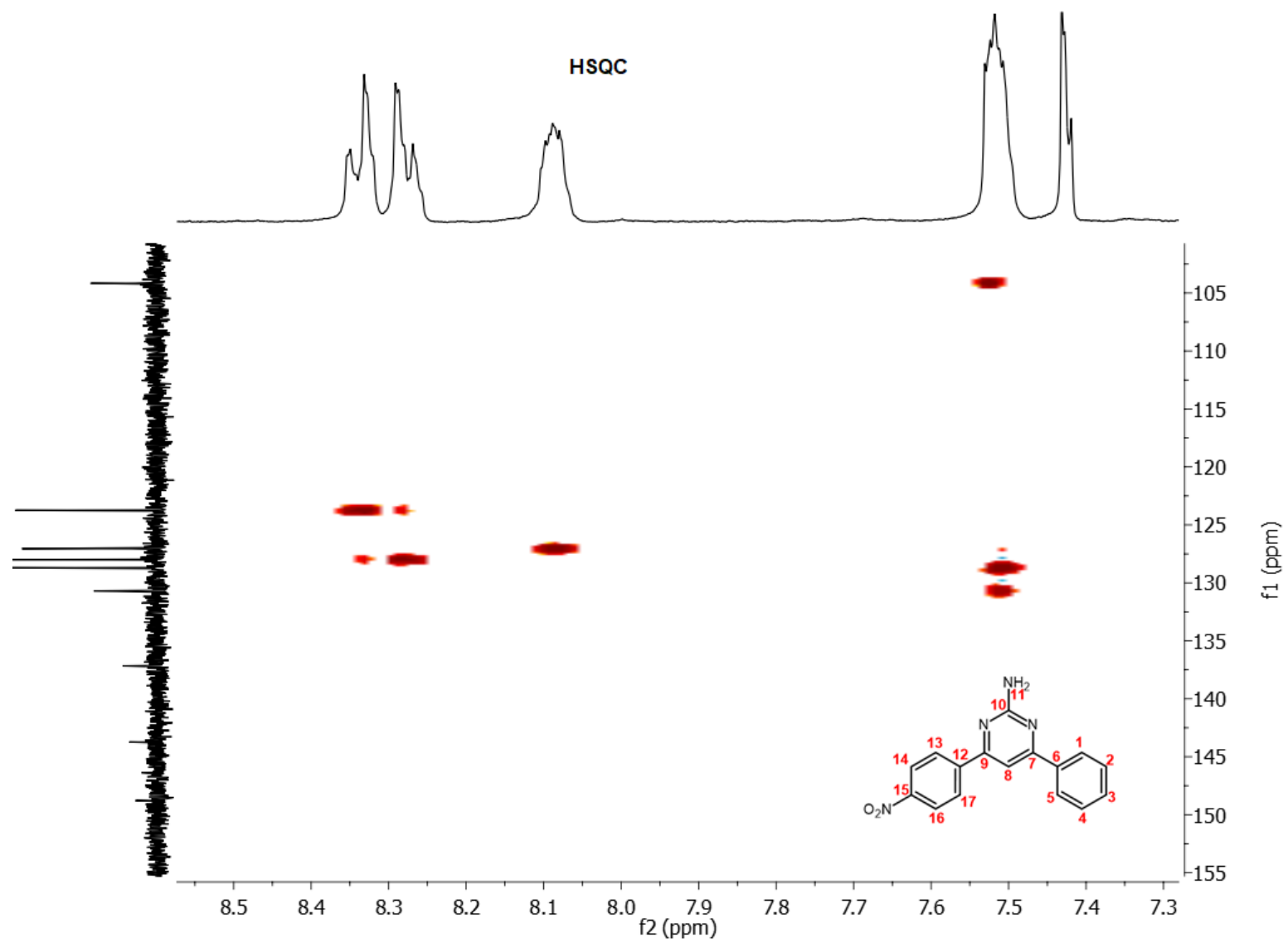
ANEXO D – ESPECTROS DE RMN PARA (2E)-3-(2-FURANIL)-1-(4-NITROFENIL)PROP-2-EN-1-ONA – 4A (CDCl₃)

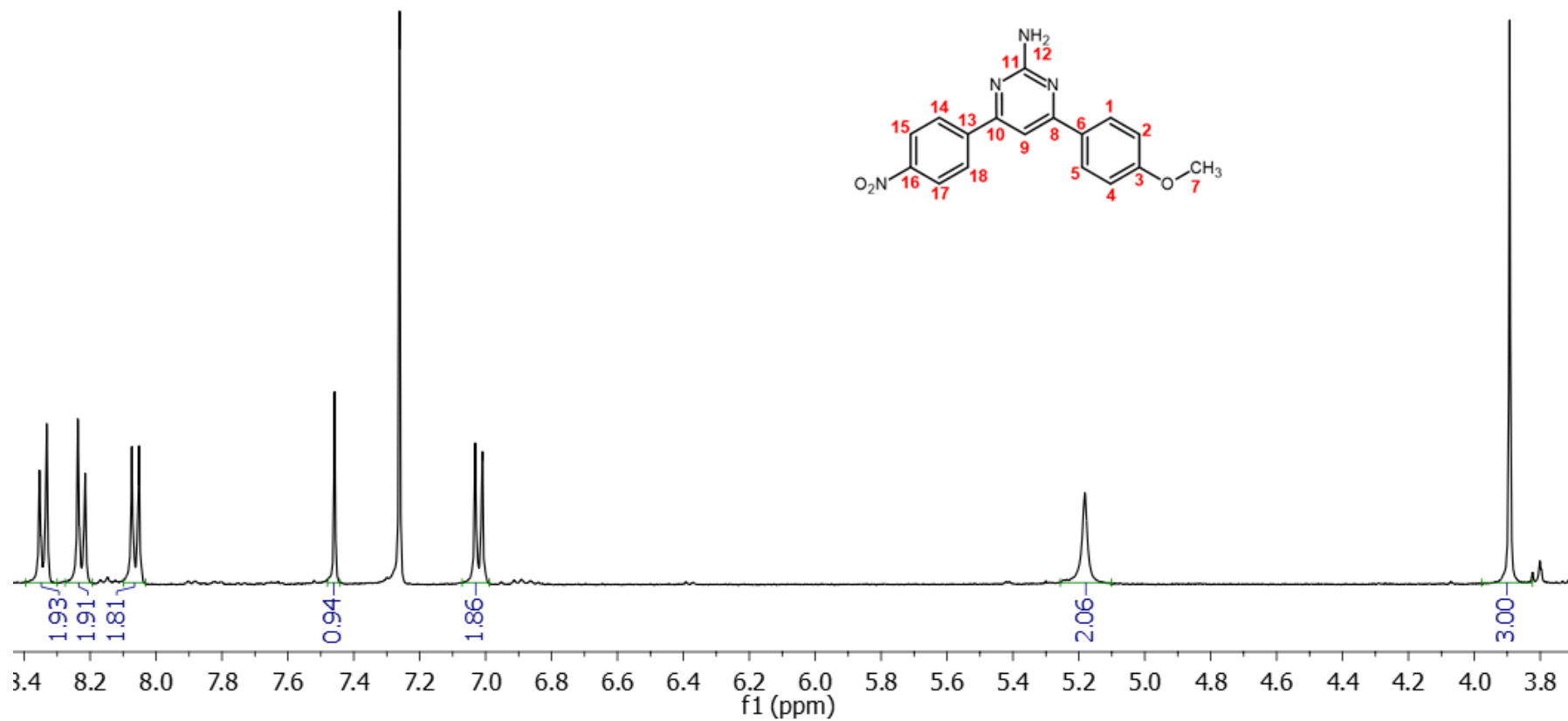


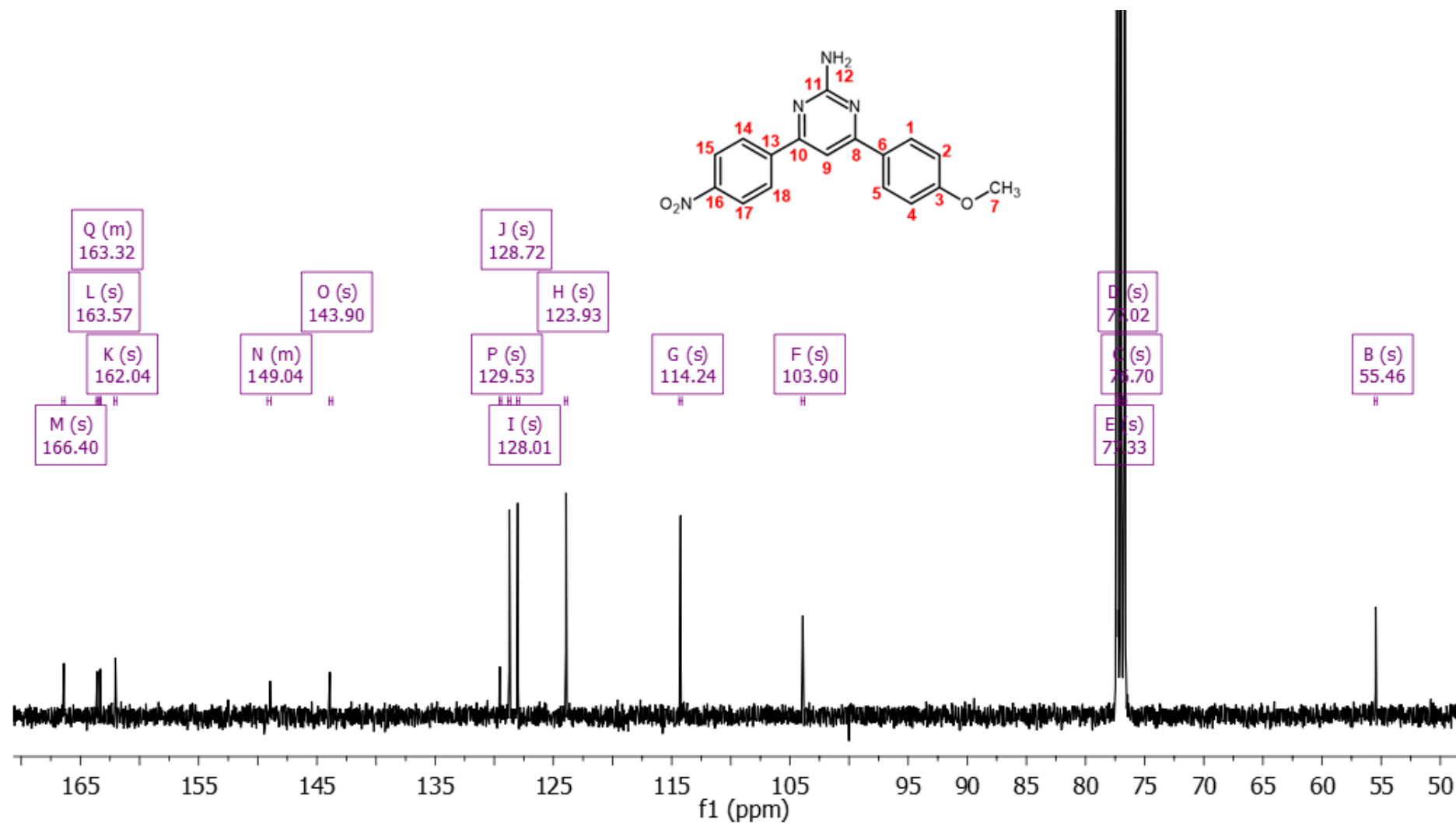


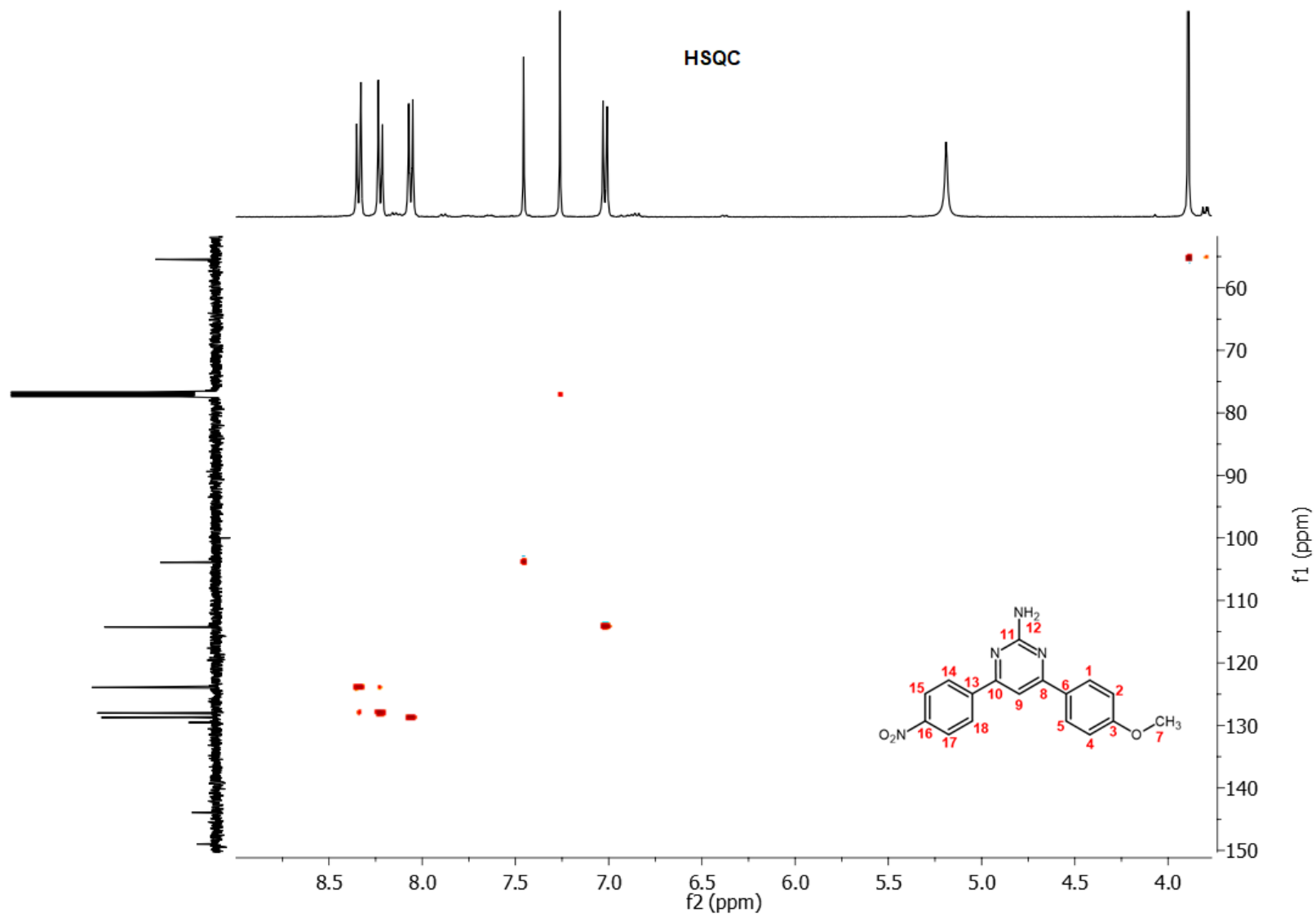
ANEXO E – ESPECTROS DE RMN PARA 4-(4-NITROFENIL)-6-FENIL-2-AMINO-PIRIMIDINA – 1B (CDCl₃)

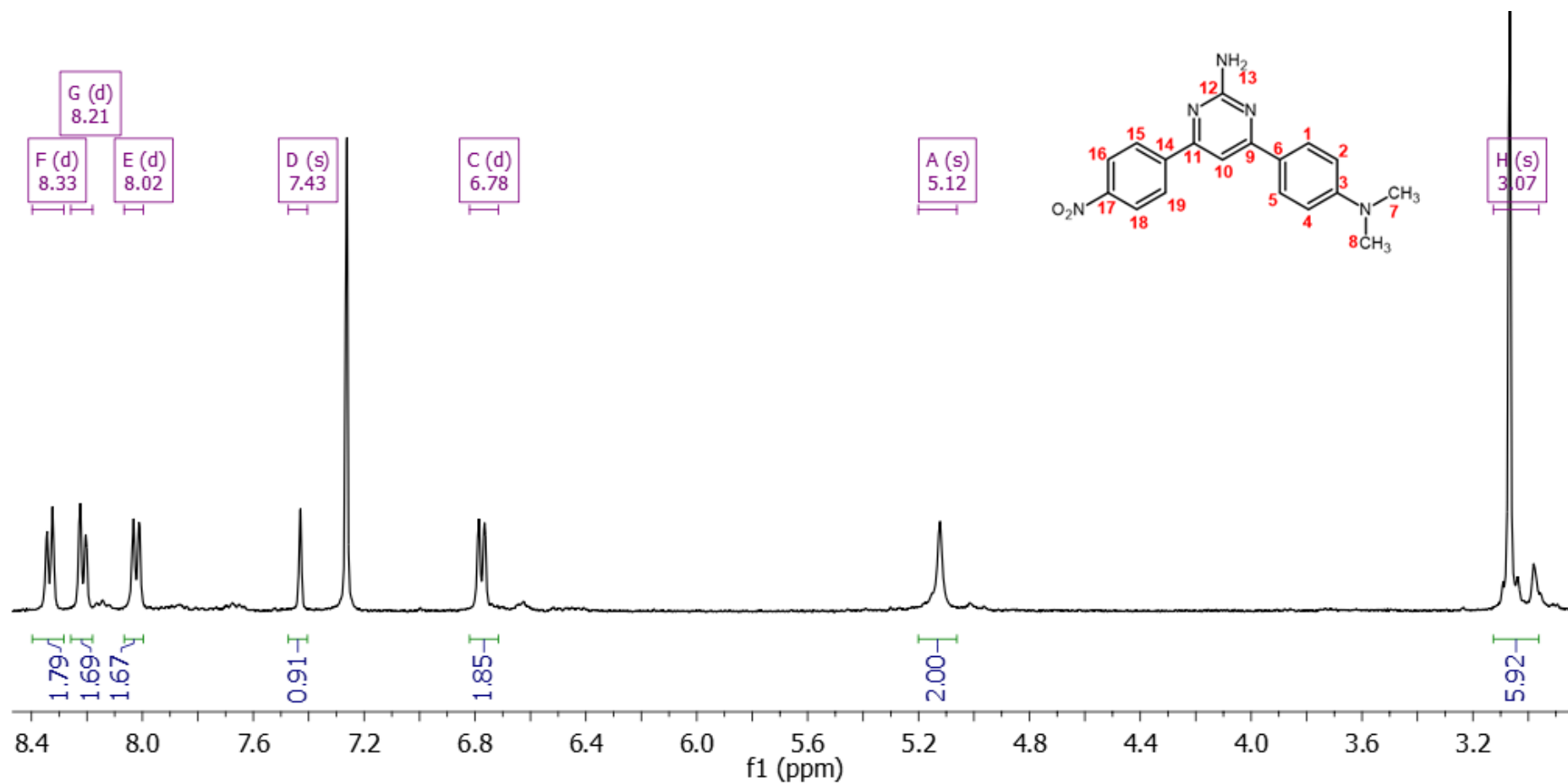


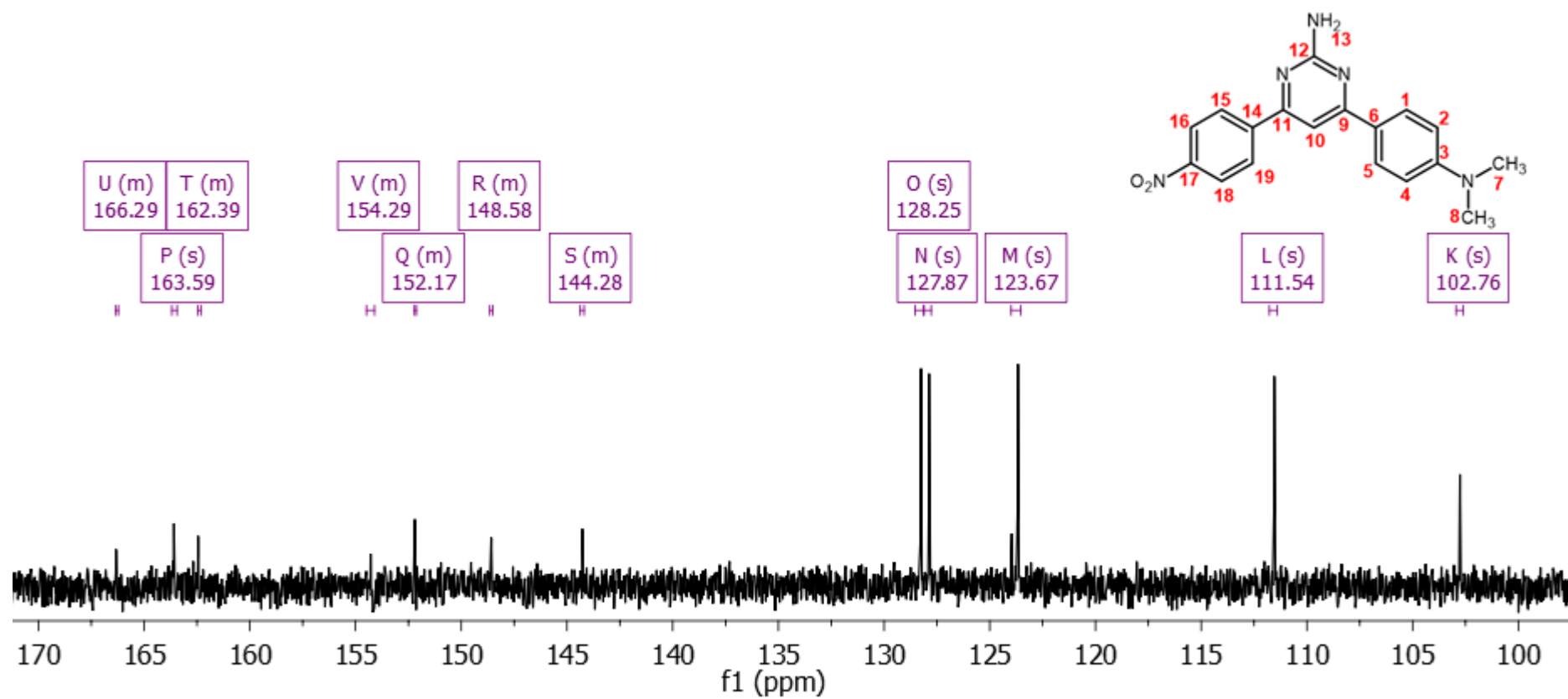


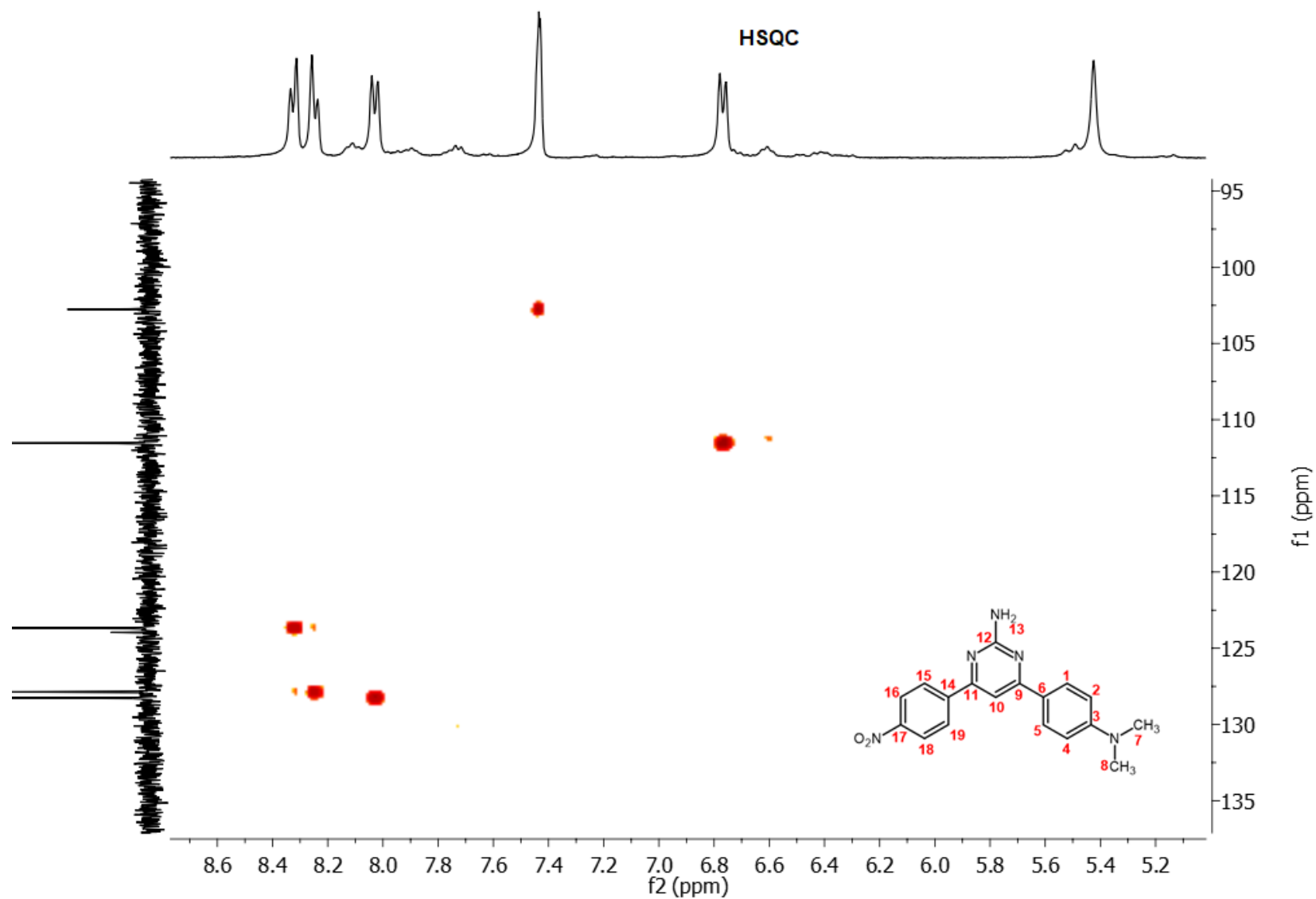
ANEXO F – ESPECTROS DE RMN PARA 4-(4-METOXIFENIL)-6-(4-NITROFENIL)-2-AMINO-PIRIMIDINA – 2B (CDCl₃)





ANEXO G – ESPECTROS DE RMN PARA 4-[4-(DIMETILAMINO)FENIL]-6-(4-NITROFENIL)-2-AMINO-PIRIMIDINA – 3B (CDCl₃)





ANEXO H – ESPECTROS DE RMN PARA 4-(2-FURANIL)-6-(4-NITROFENIL)-2-AMINO-PIRIMIDINA – 4B (CDCl₃)