



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DA RELAÇÃO
ESTRUTURA-ATIVIDADE (REA) DE CHALCONAS E DE
COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS EM
DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, HIPERGLICEMIA E LEUCEMIA**

Louise Domeneghini Chiaradia

Florianópolis – SC

2010

Louise Domeneghini Chiaradia

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DA RELAÇÃO
ESTRUTURA-ATIVIDADE (REA) DE CHALCONAS E DE
COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS EM
DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, HIPERGLICEMIA E LEUCEMIA**

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Área de concentração: Química Orgânica e Medicinal

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Nunes

Co-orientador: Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes

Florianópolis - SC

2010

Louise Domeneghini Chiaradia

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DA RELAÇÃO
ESTRUTURA-AATIVIDADE (REA) DE CHALCONAS E DE
COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS EM
DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, HIPERGLICEMIA E LEUCEMIA**

Esta Tese de Doutorado foi julgada e aprovada como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 3 de maio de 2010.

Prof. Dr. Ademir Neves
Coordenador do Programa

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Ricardo José Nunes
Orientador

Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes
Co-Orientador

Profª. Dra. Helena Carla Castro
(IB-UFF, Relatora)

Profª. Dra. Ângela Malheiros
(NIQFAR-UNIVALI)

Profª. Dra. Inês Maria Costa Brighente
(QMC-UFSC)

Prof. Dr. Marcus César Mandolesi Sá
(QMC-UFSC)

Profª. Dra. Tânia Beatriz Creczynski-Pasa
(CIF-UFSC)

AGRADECIMENTOS

Mais árduo que esta pesquisa, é encontrar as palavras certas e agradecer de forma justa às pessoas especiais que fazem parte da minha vida, e àquelas sem as quais eu jamais teria conseguido estes resultados. Aqui, deixo registrado meu profundo agradecimento.

Aos orientadores na Universidade Federal de Santa Catarina, Prof. Dr. Ricardo José Nunes e Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes, pela amizade e orientação, pelos conselhos, por acreditarem em minha capacidade, e por terem me dado a oportunidade de crescer pessoal e profissionalmente.

Aos orientadores do período de doutorado-sanduíche na Universidad de Salamanca (USAL), Espanha, Dra. Esther del Olmo, por sua dedicação e paciência, pelas sugestões e conselhos, e por guiar-me na realização do trabalho, e Prof. Dr. Arturo San Feliciano, por me dar a oportunidade de pesquisar sob sua orientação, pelos conselhos e por seu esforço para que minha estada em Salamanca se fizesse possível.

A todos que colaboraram na realização dos ensaios biológicos para obtenção dos resultados que se apresentam nesta Tese:

- Profa. Dra. Tânia Beatriz Creczynski-Pasa, do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFSC, pela amizade, conselhos e colaboração, e aos seus alunos Syntia Sorgatto, Evelyn Winter e Bruno Mattei, pela realização dos testes de atividade antileucêmica.

- Profa. Dra. Maria Cláudia Santos da Silva, do Departamento de Análises Clínicas da UFSC, pela amizade e pela assistência nos meus primeiros dias em Salamanca, e à aluna Fernanda Spezia Pedrini, pelos testes complementares de atividade antileucêmica.

- Profa. Dra. Fátima Mena Barreto Silva e alunas Elga Heloisa Alberton e Rosângela Guollo Damazio, do Departamento de Bioquímica da UFSC, pela realização dos estudos de atividade anti-hiperglicêmica.

- Prof. Dr. Hernán Francisco Terenzi, Dr. Javier Vernal e alunas Priscila Graziela Alves Martins e Gabriela Ecco, do Centro de Biologia Molecular Estrutural, Departamento de Bioquímica da UFSC, pela amizade, colaboração e por ceder a estrutura de laboratórios para a realização dos testes com as fosfatases.

- Prof. Dr. Yossef Av-Gay e seu grupo de pesquisas, do Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá, pela realização dos testes complementares de atividade anti-tuberculose.

- Prof. Dr. Adriano Andricopulo e Dra. Deise Borchhardt, do Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física da USP-São Carlos, pela realização dos testes com a enzima cruzaina de Trypanosoma cruzi e pelas demais colaborações.

- Prof. Dr. Mário Steindel e aluna Rebeca Körting Nunes, do Departamento de Parasitologia da UFSC, pela realização dos testes de atividade anti-leishmania.

- *Dr. Antonio R. Martínez, do Departamento de Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, Espanha, pela realização dos ensaios de atividade antimalárica.*

À Central de Análises do Departamento de Química da UFSC pelas análises espectroscópicas das chalconas, e ao Departamento de Química Farmacéutica de La Facultad de Farmacia e à Facultad de Química da USAL, Espanha, pelas análises espectroscópicas dos demais compostos.

Aos funcionários do Departamento de Química da UFSC, Grace e Jadir, e do Departamento de Química Farmacéutica da USAL, Rosa e Contantino, pela colaboração, inclusive nos trâmites relacionados ao período do doutorado-sanduíche.

Aos professores Dra. Helena Carla Castro, Dra. Ângela Malheiros, Dr. Marcus César Mandolesi Sá, Dra. Inês Maria Costa Brighente e Dra. Tânia Beatriz Creczynski-Pasa, membros da banca, por terem aceito o convite.

Ao CNPq, pelo suporte financeiro no Brasil, e ao Programa Alban, Programa de bolsas de alto nível da União Européia para a América Latina, bolsa número E07D401988BR, pelo suporte financeiro do período na Espanha (outubro 2007 – setembro 2008).

Aos amigos e colegas de laboratório da UFSC, Alessandra Mascarello, Marlon Norberto Sechini Cordeiro, Taísa Regina Stumpf e Kely Navakoski de Oliveira, pelas valiosas contribuições para esta pesquisa, pelas horas compartilhadas, pelas discussões construtivas a respeito do trabalho e também por aquelas da vida, pelo incentivo, companheirismo, paciência, amizade, idéias, pelas caipirinhas e dias de praia. Também à María Eugenia García (técnica) e Anna Meler (aluna Erasmus de Torun, Polônia), pela amizade e ajuda no laboratório em Salamanca.

Aos meus verdadeiros (as) amigos (as), que perto ou longe, estão sempre presentes com seu carinho, emails e disponíveis para conversas, conselhos e boas risadas, sempre compartilhando grandes e pequenos momentos.

Ao meu pai Luis Antônio e à minha mãe Lourdes, pela contribuição na formação do meu caráter, pelo amor, apoio, incentivo e dedicação da vida toda. À minha mãe, também pela revisão ortográfica e gramatical desta tese.

Às minhas irmãs Luciana e Liana, pelo carinho, atenção e compreensão de sempre.

Ao meu “namorado” Rafael, pelo amor, cumplicidade e companheirismo. Pela paciência nos dias difíceis. Por todo o entusiasmo e segurança que me transmite em todos os momentos. Por irradiar uma energia especial e essencial à minha vida, e por me fazer acreditar que o que realmente queremos é possível!

À força superior que rege a vida, por proporcionar-me diferentes caminhos, dando-me oportunidades de escolha e guiando-me através delas.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta pesquisa.

*"Bom mesmo é ir à luta com determinação,
abraçar a vida com paixão,
perder com classe e vencer com ousadia,
pois o triunfo pertence a quem se atreve...
A vida é muita para ser insignificante."*

(Charlie Chaplin, artista inglês, 1889-1977)

SONHE

*Sonhe aquilo que você quiser.
Seja o que você quer ser,
Porque você possui apenas uma vida
E nela só se tem uma chance
De fazer aquilo que se quer.
Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.
Dificuldades para fazê-la forte
Tristeza para fazê-la humana.
E esperança suficiente para fazê-la feliz.
As pessoas mais felizes
Não têm as melhores coisas.
Elas sabem fazer o melhor
Das oportunidades que aparecem
Em seus caminhos.*

*A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre.
E para aqueles que reconhecem a importância
Das pessoas que passam por suas vidas.
O futuro mais brilhante
É baseado num passado intensamente vivido.
Você só terá sucesso na vida
Quando perdoar os erros
E as decepções do passado.
A vida é curta, mas as emoções que podemos deixar
Duram uma eternidade.*

(Clarice Lispector, escritora brasileira, 1920-1977)

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	16
LISTA DE ESQUEMAS	19
LISTA DE TABELAS	20
LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS	24
RESUMO	27
ABSTRACT	29
1. INTRODUÇÃO	31
1.1. QUÍMICA MEDICINAL	33
1.2. DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS	33
1.3. CORRELAÇÕES ENTRE ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE BIOLÓGICA	34
1.4. PROPRIEDADES PARA SELEÇÃO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS	36
1.5. IDENTIFICANDO FUTUROS PROTÓTIPOS EM QUÍMICA MEDICINAL	37
1.5.1. CHALCONAS	37
1.5.2. COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	39
1.6. PATOLOGIAS DE INCIDÊNCIA MUNDIAL: INTERESSES DA QUÍMICA MEDICINAL	44
2. JUSTIFICATIVAS	49
3. OBJETIVOS	53
3.1. OBJETIVOS GERAIS	55
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
3.2.1. QUANTO À SÍNTESE DE CHALCONAS E DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	55
3.2.1.1. Em relação às chalconas	55
3.2.1.2. Em relação aos compostos heterocíclicos derivados de estilbenóides naturais	55
3.2.2. QUANTO À ATIVIDADE BIOLÓGICA DAS CHALCONAS E DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	55
3.2.2.1. Em relação à Leucemia	56
3.2.2.2. Em relação à Hiperglicemia	56
3.2.2.3. Em relação Tuberculose	56
3.2.2.4. Em relação à Doença de Chagas	57
3.2.2.5. Em relação às Leishmanioses	57
3.2.2.6. Em relação à Malária	57
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
4.1. SÍNTESE DE CHALCONAS E DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	61
4.1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	61
4.1.2. SÍNTESE DE CHALCONAS	63
4.1.2.1. Síntese de Aldeídos e Acetofenonas Intermediários	64
a) Síntese da 2,4,5-trimetoxiacetofenona	64
b) Síntese da vanilina benzilada	65
4.1.2.2. Preparação das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	66
4.1.2.3. Preparação das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	68
4.1.2.4. Preparação das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	71

4.1.2.5. Preparação das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	77
4.1.2.6. Preparação das chalconas derivadas da vanilina benzilada	84
4.1.2.7. Cometários Gerais	87
4.1.3. SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	89
4.1.3.1. Observações Prévias	89
a) Esquema de numeração dos análogos sintetizados	89
b) Códigos para os análogos	89
4.1.3.2. Síntese de Ftalidas	91
a) Síntese pelo Método A	91
b) Síntese pelo Método B	95
c) Síntese pelo Método C	99
c.1) Síntese de álcoois	101
c.2) Síntese de alquinos	102
d) Síntese pelo Método D	103
4.1.3.3. Síntese de Imidazo-isoindóis	107
4.1.3.4. Síntese de Isoindolo-benzimidazóis	110
4.2.ATIVIDADE BIOLÓGICA DE CHALCONAS E DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	118
4.2.1. CÂNCER E LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA	118
4.2.1.1.Introdução	118
a) Ação antitumoral e antileucêmica de chalconas	122
4.2.1.2.ATIVIDADE DAS CHALCONAS SINTETIZADAS EM CÉLULAS DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA (L1210) E ANÁLISE DA FORMA DE MORTE CELULAR	126
a) Avaliação da atividade das chalconas em células leucêmicas L1210	126
b) Discussão dos resultados obtidos para as chalconas L e R (com anel A fixo)	126
c) Discussão dos resultados obtidos para as chalconas P e C (com anel B fixo)	129
d) Análise da morte celular provocada pelas chalconas em células L1210	130
e) Discussão em termos de ciclo celular	133
4.2.2. DIABETES E HIPERGLICEMIA	134
4.2.2.1.Introdução	134
a) Chalconas com ação hipoglicemiante	138
4.2.2.2. ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICÊMICA DAS CHALCONAS SINTETIZADAS	140
a) Efeito das chalconas na curva de tolerância à glicose em ratos hiperglicêmicos, comparadas com o fármaco tolbutamida e insulinas lispro e regular	140
b) Efeito de nitrochalconas na curva de tolerância à glicose em ratos hiperglicêmicos, comparadas com o fármaco glipizida	144
c) Efeito de naftilchalconas nitrosubstituídas na curva de tolerância à glicose em ratos hiperglicêmicos, comparadas com o fármaco glipizida e com a insulina lispro	146
d) Efeito das chalconas P4 e P11 nos níveis séricos de glicose de ratos diabéticos	149
e) Efeito da glipizida e das chalconas P4 , L6 , C29 e R7 na secreção de insulina	149
4.2.3. TUBERCULOSE	152
4.2.3.1. Introdução	152
a) Enzimas tirosina-fosfatases: PtpA e PtpB	153
b) Inibidores enzimáticos	156

c)	Inibidores de tirosina-fosfatases e chalconas com atividade em tuberculose	158
4.2.3.2.	ATIVIDADE INIBITÓRIA E SELETIVIDADE DAS CHALCONAS SINTETIZADAS FRENTE ÀS ENZIMAS PTPA E PTPB DE <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e PTP1B HUMANA	162
a)	Triagem dos compostos e determinação da IC ₅₀	162
b)	Discussão dos Resultados de IC ₅₀ obtidos para PtpA	166
c)	Discussão dos Resultados de IC ₅₀ obtidos para PtpB	167
d)	Determinação do mecanismo de inibição – Estudos cinéticos	168
d.1)	Estudos cinéticos para a PtpA	168
d.2)	Estudos cinéticos para a PtpB	173
e)	Ensaio de seletividade	176
e.1)	Seletividade para a PtpA	176
e.2)	Seletividade para a PtpB	177
4.2.3.3.	AValiação do efeito das chalconas C31 , C33 e C37 na desfosforilação de VPS33B e em macrófagos infectados com <i>M. tuberculosis</i>	178
a)	Efeito das chalconas na desfosforilação de VPS33B	178
b)	Atividade das chalconas em macrófagos THP-1 infectados com <i>M. tuberculosis</i>	179
4.2.4.	DOENÇA DE CHAGAS	181
4.2.4.1.	Introdução	181
a)	Enzima cisteíno-protease: Cruzaína	183
b)	Inibidores da cruzaína e chalconas com atividade na Doença de Chagas	184
4.2.4.2.	AValiação da atividade das chalconas sintetizadas na enzima cruzaína de <i>Trypanosoma cruzi</i>	187
4.2.5.	LEISHMANIOSES	190
4.2.5.1.	Introdução	190
a)	Chalconas com atividade anti-leishmania	193
4.2.5.2.	ATIVIDADE E SELETIVIDADE DAS CHALCONAS SINTETIZADAS EM FORMAS PROMASTIGOTAS DE <i>Leishmania amazonensis</i> E <i>L. chagasi</i>	196
4.2.6.	MALÁRIA	203
4.2.6.1.	Introdução	203
a)	Antecedentes do grupo de pesquisas da USAL	206
4.2.6.2.	AValiação da atividade antimalárica de compostos heterocíclicos derivados de estilbenóides sintetizados	208
4.2.7.	VISÃO GERAL DO PERFIL BIOLÓGICO DOS COMPOSTOS IDENTIFICADOS COMO ATIVOS NOS ITENS 4.2.1 A 4.2.6	210
5.	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	211
5.1.	SÍNTESE DE CHALCONAS E DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	213
5.1.1.	TÉCNICAS GERAIS	213
5.1.1.1.	Instrumentação	213
5.1.1.2.	Técnicas cromatográficas e de Recristalização	214
5.1.1.3.	Preparação de Solventes e Reagentes	215
5.1.2.	SÍNTESE DE CHALCONAS	216
5.1.2.1.	Síntese de Aldeídos e Acetofenonas Intermediários	216
a)	Síntese da 2,4,5-trimetoxiacetofenona	216
b)	Síntese da vanilina benzilada	217
5.1.2.2.	Preparação das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	217
5.1.2.3.	Preparação das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	218

5.1.2.4. Preparação das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	220
5.1.2.5. Preparação das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	223
5.1.2.6. Preparação das chalconas derivadas da vanilina benzilada	225
5.1.3. CARACTERIZAÇÃO DAS CHALCONAS	226
5.1.4. SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	289
5.1.4.1. Síntese de Ftalidas	289
a) Síntese pelo Método A	289
b) Síntese pelo Método B	289
c) Síntese pelo Método C	292
c.1) Síntese de álcoois	293
c.2) Síntese de alquinos	294
d) Síntese pelo Método D	295
5.1.4.2. Síntese de Imidazo-isoindóis	297
5.1.4.3. Síntese de Isoindolo-benzimidazóis	298
5.1.5. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	299
5.2.ATIVIDADE BIOLÓGICA DE CHALCONAS E DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	316
5.2.1. LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA	316
5.2.1.1. Atividade das Chalconas Sintetizadas em Células de Leucemia Linfóide Aguda (L1210) e Análise da forma de Morte Celular	316
a) Cultura de células	316
b) Tratamento das células	316
c) Viabilidade celular	317
d) Determinação da curva concentração-resposta (IC ₅₀)	317
e) Análise de apoptose pelo método da fragmentação do DNA	317
f) Análise estatística	318
5.2.2. DIABETES E HIPERGLICEMIA	318
5.2.2.1. Atividade Anti-Hiperglicêmica das Chalconas Sintetizadas	318
a) Animais	318
b) Avaliação da atividade de chalconas na curva de tolerância à glicose de ratos hiperglicêmicos	319
c) Determinação dos níveis de glicose séricos	319
d) Determinação da insulina sérica	320
e) Avaliação do efeito de chalconas nos níveis séricos de glicose de ratos diabéticos	320
f) Análise estatística	320
5.2.3. TUBERCULOSE	320
5.2.3.1. Atividade Inibitória e Seletividade das Chalconas Sintetizadas Frente às Enzimas PtpA e PtpB de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e PTP1B Humana	321
a) PtpA de <i>M. tuberculosis</i> WT (wildtype): expressão e purificação	321
b) PtpB de <i>M. tuberculosis</i> WT (wildtype): expressão e purificação	322
c) PTP1B humana WT (wildtype): expressão e purificação	322
d) Avaliação da atividade residual das enzimas PtpA, PtpB e PTP1B	323
e) Determinação dos valores de IC ₅₀ das chalconas	324
f) Estudos cinéticos	324
5.2.3.2. Avaliação do Efeito das Chalconas C31 , C33 e C37 na Desforilação de VPS33B e em macrófagos infectados com <i>M. tuberculosis</i>	324
a) Ensaio de fosforilação do VPS33B	325

b) Cultura de células e infecção nos macrófagos THP-1	325
5.2.4. DOENÇA DE CHAGAS	326
5.2.4.1. Avaliação da Atividade das Chalconas Sintetizadas na Enzima Cruzaína de <i>Trypanosoma cruzi</i>	326
a) Cisteíno-protease cruzaína: expressão e purificação	326
b) Determinação dos valores de IC ₅₀ das chalconas	327
5.2.5. LEISHMANIOSES	327
5.2.5.1. Atividade e Seletividade das Chalconas Sintetizadas em Formas Promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> e <i>L. chagasi</i>	328
a) Formas promastigotas	328
b) Avaliação da atividade anti-leishmania	328
c) Determinação da citotoxicidade dos compostos ativos em células J774-A1	329
d) Análise estatística	329
5.2.6. MALÁRIA	330
5.2.6.1. Atividade Antimalárica <i>in vitro</i> de compostos heterocíclicos derivados de estilbenóides sobre <i>Plasmodium falciparum</i> sensível à Cloroquina (Cepa 3D7)	330
6. CONCLUSÕES	331
6.1. QUANTO À SÍNTESE DE CHALCONAS E DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	333
6.1.1. Em relação às chalconas	333
6.1.2. Em relação aos compostos heterocíclicos derivados de estilbenóides naturais	333
6.2. QUANTO À ATIVIDADE BIOLÓGICA DAS CHALCONAS E DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS	335
6.2.1. Em relação à Leucemia	335
6.2.2. Em relação à Hiperglicemia	336
6.2.3. Em relação Tuberculose	337
6.2.4. Em relação à Doença de Chagas	338
6.2.5. Em relação às Leishmanioses	339
6.2.6. Em relação à Malária	339
7. PERSPECTIVAS	341
7.1. EM RELAÇÃO ÀS SÍNTESES	343
7.2. EM RELAÇÃO ÀS ATIVIDADES BIOLÓGICAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	343
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	345
ANEXO 1 – ESTRUTURAS OBTIDAS E RESPECTIVOS NOMES QUÍMICOS	379
ANEXO 2 – ESPECTROS DE RMN DE ¹H E ¹³C DAS ESTRUTURAS INÉDITAS	393
ANEXO 3 – ESPECTROS BIDIMENSIONAIS E CORRELAÇÕES	465
ANEXO 4 – TRABALHOS PUBLICADOS E APRESENTADOS EM CONGRESSOS	507
ANEXO 5 – CÓPIA DO TÍTULO “GRADO DE SALAMANCA”	521

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Árvore de Decisão de Topliss para otimização de substituintes aromáticos	36
Figura 2. Núcleo fundamental das chalconas	37
Figura 3. Núcleo fundamental das benzalftalidas e dos imidazo-isoindóis	40
Figura 4. Espectro de RMN de ^1H da chalcona L21	76
Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona L21	78
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H da chalcona R15	83
Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona R15	84
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H da chalcona R6	86
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona R6	87
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H da benzalftalida B-100	93
Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C da benzalftalida B-100	94
Figura 12. Experimentos de diferença de NOE da benzalftalida B-380	94
Figura 13. Experimento de diferencia de NOE de la benzalftalida B-350	96
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do imidazo-isoindol I-380	108
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do imidazo-isoindol I-380	109
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do isoindolo-benzimidazol I-0101	111
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C do isoindolo-benzimidazol I-0101	112
Figura 18. Benzoimidazo-isoindóis I-0102 (maioritário) e I-0102' (minoritário)	112
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H da benzilideno-isoindolinona I-0103	113
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C da benzilideno-isoindolinona I-0103	114
Figura 21. Benzilideno-isoindolinonas I-0103 (maioritário) e I-0103' (minoritário)	115
Figura 22. Experimento de diferença de NOE do composto I-0124	116
Figura 23. Produtos da reação entre benzalftalida e a 3,4-diaminopiridina: I-0109 , I-0109' , I-0109a e I-0109b	117
Figura 24. Células hematopoiéticas provenientes da medula óssea; o círculo vermelho destaca o precursor linfóide que se prolifera descontroladamente na leucemia linfóide aguda	119
Figura 25. Representação das taxas brutas de mortalidade por leucemias, por 100 mil pacientes, nos Estados brasileiros, entre 2005 e 2006: (a) homens e (b) mulheres	120
Figura 26. Fármacos utilizados na terapia antileucêmica: vincristina, dexametasona, daunorrubicina, doxorubicina, mercaptopurina e metotrexato	121
Figura 27. Mecanismos de morte celular: necrose e apoptose	122
Figura 28. Chalconas com atividade antileucêmica em células HL-60: 4,4'-dihidroxicalcona e chalcona substituída com dihidroxiartemisina	123
Figura 29. Chalconas com atividade antileucêmica em células K-562 e combretastatina A4	124
Figura 30. Chalconas e piperidinilchalconas com atividade antileucêmica em células JURKAT	124
Figura 31. Chalconas com atividade antileucêmica em células L1210: diclorada, trimetoxilada no anel B, trimetoxiladas no anel A e trimetoxilada no anel A (chalcona mais ativa em células K562)	125
Figura 32. Fragmentação do DNA induzida pelas chalconas ativas em células leucêmicas L1210	130
Figura 33. Árvore de Decisão de Topliss para substituintes aromáticos, com os valores de IC_{50} das chalconas nas células L1210, indicando a linha central sugerida para a ação antileucêmica e apoptótica	132
Figura 34. Processo de secreção de insulina pelas células β do pâncreas	134
Figura 35. Estimativa global (anos 2000 e 2030) da prevalência de casos de diabetes (%) em pessoas entre 35 e 64 anos	135

Figura 36. Hipoglicemiantes orais utilizados no controle do diabetes mellitus: tolbutamida, glibenclamida, glipizida, repaglinida, ascarbose, metformina e rosiglitazona	137
Figura 37. Chalconas com atividade hipoglicêmica e anti-diabética: inibidora do transporte de glicose através dos tecidos, benziladas, estimulantes da captação de glicose, inibidora da PTP1B, inibidora da α -glicosidase, derivadas de ariloxipropanolaminas e isoladas de <i>Angelica keiskei</i>	139
Figura 38. Efeito agudo das chalconas P1, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P11 e P12 (10 mg/Kg) administradas via oral na curva de tolerância à glicose	142
Figura 39. (a) Efeito agudo da administração das insulinas lispro e regular, via intraperitoneal, na curva de tolerância à glicose. (b) Efeito agudo da administração do tolbutamida (100 mg/Kg) via oral na curva de tolerância à glicose	143
Figura 40. Efeito agudo das chalconas L5, L6, L12, P4, P11 e P13 (10 mg/Kg) administradas via oral na curva de tolerância à glicose	145
Figura 41. Efeito agudo das chalconas C26, C29, C30, C38, R7, R8 e R28 (10 mg/Kg) administradas via oral na curva de tolerância à glicose	147
Figura 42. Efeito das chalconas P4 e P11 nos níveis séricos de glicose em ratos diabéticos	149
Figura 43. Efeito da glipizida (10 mg/Kg) nos níveis séricos de insulina em ratos hiperglicêmicos	150
Figura 44. Efeito das chalconas C29, R7, P4 e L6 (10 mg/Kg) nos níveis séricos de insulina de ratos hiperglicêmicos	151
Figura 45. Incidência estimada de casos de tuberculose a cada 100 mil pessoas	152
Figura 46. Fármacos isoniazida, pirazinamida, rifampicina e etambutol	153
Figura 47. Estrutura tridimensional das proteínas tirosina-fosfatases do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , PtpA (a) e PtpB (b), mostrando as estruturas secundárias (α -hélices e folhas- β pregueadas).	155
Figura 48. Mecanismos de inibição enzimática: competitivo, não-competitivo e incompetitivo	158
Figura 49. Compostos ativos na PTP1B humana: tiazolidinodiona, isocromonas e chalcona derivada da licochalcona A	159
Figura 50. Inibidores da PtpA de <i>M. tuberculosis</i> : análogo da estevastelina, análogo da roseofilina, análogo da nonilprodigiosina e composto com esqueleto benzanilida	159
Figura 51. Inibidores seletivos da PtpB de <i>M. tuberculosis</i> : OMTS, derivados indólicos, indol[2,3- α]quinolizidina, isoxazol, derivados isoxazólicos	160
Figura 52. Atividade de chalconas em <i>M. tuberculosis H37Rv</i>	161
Figura 53: Estudo cinético de inibição da PtpA pela chalcona R6 . (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk	169
Figura 54: Estudo cinético de inibição da PtpA pela chalcona C12 . (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk	170
Figura 55: Estudo cinético de inibição da PtpA pela chalcona P11 . (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk	171
Figura 56: Estudo cinético de inibição da PtpB pela chalcona R32 . (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk	173
Figura 57: Estudo cinético de inibição da PtpB pela chalcona C25 . (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk	174
Figura 58: Estudo cinético de inibição da PtpA pela chalcona P4 . (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk	175
Figura 59. Avaliação da atividade das chalconas C31, C33 e C37 (2 μ M) na inibição <i>in vitro</i> da PtpA	178
Figura 60. Sobrevivência do <i>M. tuberculosis</i> em macrófagos infectados tratados com as chalconas C31, C33 e C37	180

Figura 61. Formas evolutivas do <i>Trypanosoma cruzi</i> : (a) forma tripomastigota em sangue, em corante de Leishman, e (b) corte em músculo cardíaco, mostrando formas amastigotas, em corante hemotoxilina/eosina	181
Figura 62. Estimativa global de casos de infecção por <i>Trypanosoma cruzi</i>	182
Figura 63. Fármacos nifurtimox e benznidazol	182
Figura 64. Inibidores da cruzaina com esqueleto peptídico ou pseudopeptídico: vinil-sulfona, hidroximetilcetona e mercaptometilcetona	184
Figura 65. Domínio catalítico em forma de fita da cisteíno-protease cruzaina ligada de forma não covalente a um inibidor irreversível	185
Figura 66. Inibidores da cruzaina com esqueleto não peptídico: tiosemicarbazona, triazol, triazinas	186
Figura 67. Chalconas testadas na cruzaina de <i>T. cruzi</i> , e chalconas ativas frente à culturas de <i>T. brucei</i>	186
Figura 68. Formas evolutivas de <i>Leishmania donovani</i> : (a) formas promastigotas fixadas com corante Giemsa, e (b) biópsia de mancha em baço, mostrando formas amastigotas, em corante Giemsa	190
Figura 69. (a) Distribuição das leishmanioses cutâneas e (b) distribuição das leishmanioses viscerais no mundo	191
Figura 70. Fármacos estibogluconato de sódio, antimoniato de meglumina, isetionato de pentamidina, anfotericina B e miltefosina	193
Figura 71. Estruturas da licochalcona A, 2',6'-dihidroxi-4'-metoxichalcona, CH8, CH13 e CH15	194
Figura 72. Estruturas de 2,4,6-trimetoxichalconas e da 4-metoxichalcona sulfonilada	195
Figura 73. Formas evolutivas de <i>Plasmodium vivax</i> nos eritrócitos: trofozoíto jovem, trofozoíto maduro, esquizonte, rosácea e gametócito	203
Figura 74. Estimativa global da incidência de casos de malária a cada 1000 pessoas	204
Figura 75. Fármacos antimaláricos: quinina, mefloquina, cloroquina, primaquina, halofantrina, pirimetamina, proguanil e artesunato sódico	205
Figura 76. Estrutura do ácido isonotolaênico	206
Figura 77. Estrutura dos compostos ativos em <i>T. cruzi</i>	207
Figura 78. Estrutura dos compostos ativos em <i>P. falciparum</i>	207

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese de chalconas pelo método de Suzuki	38
Esquema 2. Síntese de chalconas por condensação aldólica	39
Esquema 3. Síntese de benzalftalidas pelo método de Gabriel	41
Esquema 4. Síntese de benzalftalidas pelo método de Wittig-Horner	41
Esquema 5. Síntese de benzalftalidas catalisada por paládio	42
Esquema 6. Síntese de benzalftalidas catalisada por base	43
Esquema 7. Síntese de benzalftalidas por fotólise	43
Esquema 8. Deprotonação e ataque nucleofílico para formação do produto de condensação	63
Esquema 9. Etapa de desidratação para obtenção da chalcona	64
Esquema 10. Mecanismo de reação da síntese da 2,4,5-trimetoxiacetofenona	65
Esquema 11. Mecanismo de reação da síntese do 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído	66
Esquema 12. Síntese das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	66
Esquema 13. Síntese das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	68
Esquema 14. Tentativa de obtenção da chalcona C10b	70
Esquema 15. Síntese das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	72
Esquema 16. Síntese das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	79
Esquema 17. Síntese das chalconas derivadas da vanilina benzilada	85
Esquema 18. Numeração das estruturas das distintas famílias de compostos sintetizados	89
Esquema 19. Mecanismo de reação da síntese de ftalidas pelo método A	91
Esquema 20. Formação de B-350 dímero	98
Esquema 21. Mecanismo de síntese de benzalftalidas pelo método C	100
Esquema 22. Mecanismo de síntese de ftalidas pelo método D	103
Esquema 23. Proposta de mecanismo de reação para a síntese dos imidazo-isoindóis	107
Esquema 24. Proposta de mecanismo de reação para a síntese do composto I-0103 , benzilideno-isoindolinona	115
Esquema 25. Hidrólise de resíduos de aminoácidos fosforilados em duas etapas, com a formação de um intermediário tio-fosforilado.	154
Esquema 26. Equações de Michaelis-Menten e de Lineweaver-Burk	169
Esquema 27. Equação para determinação de K_i , K_{Mapp} e V_{max} de inibidores competitivos	173
Esquema 28. Mecanismo de catálise nucleofílica	183

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo dos métodos de obtenção de ftalidas descritos na literatura	44
Tabela 2. Resultados das reações de síntese das chalconas P10 , P13 e J3 , derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	67
Tabela 3. Resultados das reações de síntese das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	69
Tabela 4. Resultados das reações de síntese das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	73
Tabela 5. Resultados das reações de síntese das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	80
Tabela 6. Resultados das reações de síntese das chalconas derivadas do 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzalaldeído	85
Tabela 7. Condições das reações realizadas com o Método A e seus resultados	92
Tabela 8. Condições das reações realizadas com o Método B e seus resultados	97
Tabela 9. Condições das reações realizadas com o Método C e seus resultados	101
Tabela 10. Condições das reações realizadas com o Método D e seus resultados para as ftalidas derivadas do anidrido ftálico	104
Tabela 11. Condições das reações realizadas com o Método D e seus resultados para os anidridos distintos do anidrido ftálico	105
Tabela 12. Condições das reações de obtenção dos imidazo-isoindóis e seus resultados	108
Tabela 13. Condições das reações para obtenção dos isoindolo-benzimidazóis e seus resultados	110
Tabela 14. Atividade das chalconas (IC_{50}) em células de leucemia finfóide aguda (L1210) (compostos ensaiados em ao menos 6 concentrações, entre 1 e 100 μM), avaliadas pelo método de MTT, após 24 horas de tratamento	128
Tabela 15. IC_{50} e forma de morte celular das chalconas mais ativas em células de leucemia finfóide aguda (L1210), acompanhadas de sua estrutura química	131
Tabela 16. Efeito das chalconas (P1 , P3 , P4 , P5 , P6 , P7 , P8 , P9 , P11 e P12) (10 mg/Kg), tolbutamide (100 mg/Kg), e insulinas Lispro (0,5 e 0,05 UI) e Regular (0,5 UI) nos níveis séricos de glicose em ratos hiperglicêmicos	143
Tabela 17. Efeito das chalconas (L5 , L6 , L12 , P4 , P11 e P13) (10 mg/Kg) e glipizida (10 mg/Kg) nos níveis séricos de glicose em ratos hiperglicêmicos	146
Tabela 18. Efeito das chalconas (C26 , C29 , C30 , C38 , R7 , R8 e R28) (10 mg/Kg) e glipizida (10 mg/Kg) nos níveis séricos de glicose em ratos hiperglicêmicos	148
Tabela 19. Inibidores enzimáticos utilizados terapeuticamente	157
Tabela 20. Atividade residual das enzimas PtpA e PtpB de <i>M. tuberculosis</i> na presença de 25 μM das chalconas	162
Tabela 21. IC_{50} dos compostos que apresentaram maior atividade inibitória de PtpA e PtpB de <i>M. tuberculosis</i> (chalconas ensaiadas em 10 concentrações, entre 5 e 100 μM)	165
Tabela 22. Parâmetros cinéticos experimentais da PtpA para o substrato pNPP e as chalconas C37 , R6 , C33 , C12 , P11 e C31	172
Tabela 23. Parâmetros cinéticos experimentais da PtpB para o substrato pNPP e as chalconas R32 , C25 e P4	176
Tabela 24. IC_{50} das chalconas mais ativas em PtpA de <i>M. tuberculosis</i> , comparadas com a atividade das mesmas na PTP1B humana	177
Tabela 25. IC_{50} das chalconas mais ativas em PtpB de <i>M. tuberculosis</i> , comparadas com a atividade das mesmas na PTP1B humana	177
Tabela 26. Atividade das chalconas (IC_{50}) na enzima cruzaina de <i>T. cruzi</i> (compostos ensaiados em ao menos 6 concentrações, entre 1 e 200 μM)	188
Tabela 27. IC_{50} das dez chalconas mais ativas na enzima cruzaina de <i>T. cruzi</i> acompanhadas de sua estrutura química	189

Tabela 28. Atividade das chalconas (IC ₅₀) derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona, da 2-naftilacetofenona e da vanilina benzilada em formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> e de <i>L. chagasi</i> (compostos ensaiados em ao menos 6 concentrações), e citotoxicidade dos compostos ativos em células J774-A1	197
Tabela 29. Chalconas com atividade e seletividade consideráveis frente às formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> e <i>L. chagasi</i>	201
Tabela 30. Atividade antimalárica de imidazo-isoindóis, isoindolo-benzimidazóis e benzilideno-isoindolinonas sobre <i>Plasmodium falciparum</i> (cepa 3D7), <i>in vitro</i>	208
Tabela 31. Visão geral do perfil biológico das chalconas ativas	210
Tabela 32. Chalconas obtidas, derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	218
Tabela 33. Chalconas obtidas, derivadas do 2-naftaldeído	219
Tabela 34. Tentativas de obtenção de chalconas derivadas do 2-naftaldeído	220
Tabela 35. Chalconas obtidas, derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	221
Tabela 36. Tentativas de obtenção de chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	222
Tabela 37. Tentativas de obtenção de chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	223
Tabela 38. Chalconas obtidas, derivadas da 2-naftilacetofenona	224
Tabela 39. Chalconas obtidas, derivadas do 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído	225
Tabela 40. Dados de análise elementar das chalconas inéditas sintetizadas (CHN)	226
Tabela 41. Dados de infravermelho das chalconas sintetizadas (pastilhas de KBr)	229
Tabela 42. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	237
Tabela 43. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	238
Tabela 44. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	239
Tabela 45. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	240
Tabela 46. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	241
Tabela 47. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído	242
Tabela 48. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	243
Tabela 49. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	244
Tabela 50. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	245
Tabela 51. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	246
Tabela 52. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	247
Tabela 53. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	248
Tabela 54. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	249
Tabela 55. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	250
Tabela 56. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	251
Tabela 57. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas do 2-naftaldeído	252
Tabela 58. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	253
Tabela 59. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	254
Tabela 60. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	255
Tabela 61. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	256
Tabela 62. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	257
Tabela 63. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	258
Tabela 64. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	259
Tabela 65. Dados de RMN de ¹³ C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	260
Tabela 66. Dados de RMN de ¹ H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	261

Tabela 67. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	262
Tabela 68. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	263
Tabela 69. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	264
Tabela 70. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	265
Tabela 71. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	266
Tabela 72. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	267
Tabela 73. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	268
Tabela 74. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	269
Tabela 75. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona	270
Tabela 76. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	271
Tabela 77. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	272
Tabela 78. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	273
Tabela 79. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	274
Tabela 80. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	275
Tabela 81. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	276
Tabela 82. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	277
Tabela 83. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	278
Tabela 84. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	279
Tabela 85. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	280
Tabela 86. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	281
Tabela 87. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	282
Tabela 88. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	283
Tabela 89. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	284
Tabela 90. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	285
Tabela 91. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona	286
Tabela 92. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da vanilina benzilada	287
Tabela 93. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da vanilina benzilada	288
Tabela 94. Ftalidas derivadas do anidrido ftálico obtidas pelos Métodos A e B	290
Tabela 95. Tentativas de obtenção de ftalidas derivadas do anidrido ftálico pelos Métodos A e B	291
Tabela 96. Tentativas de obtenção de ftalidas distintas do anidrido ftálico pelos Métodos A e B	291
Tabela 97. Síntese de ftalidas pelo Método C	292
Tabela 98. Tentativas de obtenção de heteroftalidas distintas do anidrido ftálico pelo Método D	295
Tabela 99. Tentativas de obtenção de heteroftalidas derivadas do anidrido ftálico pelo Método D	296
Tabela 100. Síntese dos imidazo-isoindóis	297
Tabela 101. Tentativas de síntese dos isoindolo-benzimidazóis	298
Tabela 102. Dados de infravermelho das ftalidas sintetizadas	299
Tabela 103. Dados de infravermelho dos imidazo-isoindóis sintetizados	300
Tabela 104. Dados de infravermelho dos isoindolo-benzimidazóis sintetizados	300
Tabela 105. Dados de infravermelho das benzilideno-isoindolinonas	300
Tabela 106. Dados de espectroscopia de massas das ftalidas sintetizadas	301
Tabela 107. Dados de espectroscopia de massas dos imidazo-isoindóis sintetizados	302
Tabela 108. Dados de espectroscopia de massas dos isoindolo-benzimidazóis sintetizados	302

Tabela 109. Dados de espectroscopia de massas das benzilideno-isoindolinonas	302
Tabela 110. Dados de RMN ^1H e ^{13}C da ftalida B-350	303
Tabela 111. Dados de RMN ^1H e ^{13}C da ftalida B-22100	303
Tabela 112. Dados de RMN de ^1H das ftalidas	304
Tabela 113. Dados de RMN de ^{13}C das ftalidas	305
Tabela 114. Dados de RMN de ^1H das ftalidas	306
Tabela 115. Dados de RMN de ^{13}C das ftalidas	307
Tabela 116. Dados de RMN de ^1H dos imidazo-isoindóis	308
Tabela 117. Dados de RMN de ^{13}C dos imidazo-isoindóis	309
Tabela 118. Dados de RMN de ^1H dos isoindolo-benzoimidazóis	310
Tabela 119. Dados de RMN de ^{13}C dos isoindolo-benzoimidazóis	311
Tabela 120. Dados de RMN de ^1H das benzilideno-isoindolinonas	312
Tabela 121. Dados de RMN de ^{13}C das benzilideno-isoindolinonas	313
Tabela 122. Dados de RMN de ^1H das benzilideno-isoindolinonas	314
Tabela 123. Dados de RMN de ^{13}C das benzilideno-isoindolinonas	315

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

3D-QSAR	<i>Three-dimensional quantitative activity relationships</i>
3T3-L1	Adipócitos de camundongos
4D-QSAR	<i>Four-dimensional quantitative activity relationships</i>
AcOEt	Acetato de Etila
AcOK	Acetato de Potássio
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
ADP	Adenosina Di-fosfato
ATP	Adenosina Tri-fosfato
BB	Broad Band
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BIOS	Biology-Oriented Synthesis
BuLi	Butil-lítio
CC ₅₀	Concentração citotóxica de 50%
CCD	Cromatografia em camada delgada
CHEMCATS	<i>Chemical Catalogs Online</i> - produzido por CAS, é uma base de dados que contém informação sobre produtos químicos comercialmente disponíveis e seus fornecedores.
CHN	Análise elementar
CoMFA	<i>Comparative Molecular Fields Analysis</i> (Análise Comparativa de Campos Moleculares)
COSY	<i>CORrelation SpectroscopY</i>
CTG	Curva de Tolerância à Glicose
δ	Deslocamento químico (em ppm)
Δ	Aquecimento
<i>d</i>	Dupleto
DCM	Diclorometano
<i>dd</i>	Duplo-dupleto
<i>ddd</i>	Duplo-duplo-dupleto
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DM	Diabetes mellitus
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMF	Dimetilformamida
DMID	Diabetes mellitus insulino-dependente (Tipo 1)
DMNID	Diabetes mellitus não insulino-dependente (Tipo 2)
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i> (Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas)
DNs	Doenças Negligenciadas
DSP PTP	PTP com duas especificidades
<i>dt</i>	Duplo-triplete
DTT	DL-ditiotreitol
EDTA	Ácido etileno-diamino-tetracético
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EM	Espectrometria de Massas
E.P.M.	Erro Padrão da Média
Et ₃ N	Trietilamina
GLUT	Transportadores de glicose

HEPES	Ácido N-[2-hidroxi-etil]piperazina-N'-[2-etanosulfônico]
HIV	Vírus da imunodeficiência
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A
IARC	<i>International Agency of Research in Cancer</i> (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)
IC ₅₀	Concentração inibitória de 50%
IMAC	Cromatografia de afinidade com metal imobilizado
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPTG	Isopropil-β-D-tiogalactopiranosídeo
IS	Índice de Seletividade
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> (União Internacional de Química Pura e Aplicada)
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
J774-A1	Linhagem celular de macrófagos murinos (de camundongo)
JURKAT	Linfócitos T leucêmicos humanos
K562	Células de leucemia mielóide humana
<i>K_i</i>	Constante de dissociação do complexo enzima-inibidor
<i>K_M</i>	Constante de Michaelis-Menten. É a concentração de substrato requerida para produzir uma velocidade igual a $V_{max}/2$.
<i>K_{Mapp}</i>	Constante de Michaelis-Menten aparente
λ	Comprimento de onda
L1210	Células leucêmicas linfóides murinas (de camundongo)
LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LiN(<i>i</i> -Pr) ₂	Diisopropilamina de lítio
LiN(SiCH ₃) ₂	<i>Bis</i> (trimetilsilil)amideto de lítio
LMC	Leishmaniose Muco-cutânea
LMW PTP	PTP de baixo peso molecular
LV	Leishmaniose Visceral
<i>m</i>	Multiplete
<i>M</i> ⁺	Íon Molecular
MeOH	Metanol
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium
MW	Microondas
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OMTS	(oxalilamino-metileno)-tiofeno sulfonamida
<i>p</i>	Significância
<i>p.f.</i>	Ponto de fusão
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	Dicloreto de <i>bis</i> -trifenilfosfina paládio
(PPh ₃) ₄ Pd ⁽⁰⁾	Trifenilfosfina de paládio
P-loop	<i>Phosphate binding loop</i>
PM	Peso molecular
<i>p</i> NP	<i>para</i> -nitro-fenil
<i>p</i> NPP	<i>para</i> -nitro-fenilfosfato
PPAR γ	Receptores nucleares que regulam o metabolismo de gordura e glicose

ppm	Partes por milhão
PTK	Proteína tirosina quinase
PtkA	Proteína tirosina quinase A (de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
PTP	Proteína tirosina fosfatase
PTP1B	Proteína tirosina fosfatase 1B (humana)
PtpA	Proteína tirosina fosfatase A (de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
PTPases	Proteínas fosfotirosina fosfatases
PtpB	Proteína tirosina fosfatase B (de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RNA	Ácido Ribonucléico
RPMI	Meio de cultura
<i>s</i>	Simpleto
SDS-PAGE	Eletroforese em gel de poliacrilamida-dodecil sulfato de sódio
<i>sl</i>	Simpleto largo
SBF	Soro bovino fetal
SNC	Sistema nervoso central
<i>t</i>	Tripleto
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TB	Tuberculose
TDR	<i>Research and Training in Tropical Diseases</i>
TGI	Trato gastro-intestinal
THP-1	Macrófagos humanos
THF	Tetrahydrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UI	Unidades internacionais
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
USAL	Universidad de Salamanca
UV-VIS	Ultravioleta-Visível
VERO	Fibroblastos de rim de macaco (células não tumorais)
<i>v</i>	Reação fotoquímica
V_{\max}	Velocidade máxima
VPS33B	Vacuolar Protein Sorting 33B. Regulador de membrana de fusão, substrato da PtpA de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .
WHO	<i>World Health Organization</i>
WT	<i>Wild type</i>
YopH	PTP de <i>Yersinia</i> spp.

RESUMO

Buscando fundamentalmente moléculas com potencial biológico, o objetivo deste estudo foi sintetizar derivados heterocíclicos de estilbenóides, especialmente ftálicas e derivados isoindólicos, e uma biblioteca de chalconas, para estabelecimento das relações estrutura-atividade (REA). Foram obtidas e caracterizadas 121 chalconas, sendo 56 novos compostos, incluindo derivados com os substituintes da Árvore de Decisão de Topliss para anel aromático mono- ou di-substituído, e também variações estruturais. Obtiveram-se também novos derivados heterocíclicos de estilbenóides: 12 ftálicas (3 são novos compostos), 4 imidazo-isoindóis, 3 isoindolo-benzimidazóis e 4 benzilideno-isoindolinonas. As chalconas sintetizadas tiveram suas propriedades biológicas avaliadas em três doenças negligenciadas (tuberculose, doença de Chagas e leishmaniose), hiperglicemia e leucemia. Frente às células leucêmicas L1210, a chalcona **R7** conferiu a melhor atividade citotóxica ($IC_{50} = 13,3 \mu M$), provocando morte celular por apoptose. Sugere-se que, dentre os compostos que tem como anel A o grupo 2-naftil, a ação antileucêmica e apoptótica segue uma das linhas centrais da Árvore de Decisão de Topliss, a qual tem em sua extremidade o grupo 3- NO_2 . Nos modelos hiperglicêmicos *in vivo*, as nitrochalconas **P4**, **P11**, **L6**, **C29**, **C30** e **R7** apresentaram as melhores atividades hipoglicemiantes, com efeito rápido e prolongado. **P4** e **L6** estimularam a secreção de insulina em aproximadamente três vezes, sendo mais potentes que o fármaco glipizida. Seis chalconas (**C37**, **R6**, **C33**, **C12**, **P11** e **C31**) foram identificadas como inibidores competitivos da PtpA de *Mycobacterium tuberculosis*, sendo **C37**, **R6** e **C33** seletivos para PtpA, e três (**R32**, **C25** e **P4**) como inibidores competitivos da PtpB de *M. tuberculosis*, sendo **R32** seletivo para PtpB. **C37** e **C31** reduziram a desfosforilação do alvo natural da PtpA, VPS33B, e diminuíram a carga bacteriana intracelular em macrófagos. Por sua pronunciada atividade inibitória enzimática, **C37** ($IC_{50} = 8,4 \mu M$ para PtpA) e **R32** ($IC_{50} = 11,9 \mu M$ para PtpB) aparecem como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos anti-tuberculose. A chalcona **P4** apresentou importante atividade inibitória frente à enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi* ($IC_{50} = 6,3 \mu M$), sendo considerada uma candidata a líder para a obtenção de fármacos anti-chagásicos. **L3** e **R32** mostraram excelente atividade anti-promastigota para *Leishmania amazonensis* ($IC_{50} = 16,73 \mu M$ e $13,31 \mu M$, respectivamente) e *L. chagasi* ($IC_{50} = 13,57 \mu M$ e $0,68 \mu M$, respectivamente), aparecendo como protótipos de novos fármacos para esta doença negligenciada. Alguns derivados heterocíclicos de estilbenóides sintetizados (**I-300**, **I-310**, **I-340**, **I-380**, **I-0101**, **I-0102**, **I-0121** e **I-0104**) foram testados frente a uma cepa de *Plasmodium falciparum* sensível à cloroquina, porém, nenhum dos compostos melhorou a potência dos anteriormente ensaiados **I-100** e **I-120** ($0,064 \mu M$).

Palavras chaves: síntese, atividade biológica, relação estrutura-atividade.

ABSTRACT

Mainly searching for molecules with biological potential, the aim of this study was to synthesize stilbene heterocyclic derivatives, especially phthalides and isoindole derivatives, and a library of chalcones, for establishment of structure-activity relationships (SAR). Were obtained and characterized 121 chalcones, 56 of these are new compounds, including derivatives with the substitutes of the Topliss Decision Tree for the mono- or di-substituted aromatic ring, and also structural variations. New stilbene heterocyclic derivatives were also obtained: 12 phthalides (3 are new compounds), 4 imidazo-isoindoles, 3 isoindole-benzimidazoles and 4 benzylidene-isoindolinones. The synthesized chalcones had their biological properties evaluated for three neglected diseases (tuberculosis, Chaga's disease and leishmaniasis), hyperglycemia and leukemia. The chalcone **R7** has the best cytotoxic activity ($CI_{50} = 13.3 \mu\text{M}$) faced L1210 leukemia cells, causing cell death by apoptosis. It is suggested that, among the compounds whose ring A is the 2-naphthyl group, the apoptotic and antileukemic action follows one of the central lines of the Topliss Decision Tree, which has at its end the 3- NO_2 group. In hyperglycemic models *in vivo*, the nitrochalcones **P4**, **P11**, **L6**, **C29**, **C30** and **R7** shown the best hypoglycemic activity, with rapid and prolonged effect. **P4** and **L6** stimulated insulin secretion in about three times, being more potent than the drug glipizide. Six compounds (**C37**, **R6**, **C33**, **C12**, **P11** and **C31**) were identified as competitive inhibitors of the PtpA of *Mycobacterium tuberculosis*, of which **C37**, **R6** and **C33** were selective to PtpA, and three (**R32**, **C25** and **P4**) as competitive inhibitors of the PtpB of *M. tuberculosis*, of which **R32** was selective to PtpB. **C37** and **C31** reduced the dephosphorylation of the natural target of PtpA, VPS33B, and decreased the intracellular bacterial load in macrophages. By its pronounced enzyme inhibitory activity, **C37** ($CI_{50} = 8.4 \mu\text{M}$ to PtpA) and **R32** ($CI_{50} = 11.9 \mu\text{M}$ to PtpB) appear as prototypes for the development of new anti-TB drugs. The chalcone **P4** shown significant activity for the enzyme cruzain of *Trypanosoma cruzi* ($CI_{50} = 6.3 \mu\text{M}$), being considered a leading candidate to obtain anti-chagasic drugs. **L3** and **R32** shown excellent anti-promastigote activity for *Leishmania amazonensis* ($CI_{50} = 16.73 \mu\text{M}$ and $13.31 \mu\text{M}$, respectively) and *L. chagasi* ($CI_{50} = 13.57 \mu\text{M}$ and $0.68 \mu\text{M}$, respectively), appearing as prototypes of new drugs for this neglected disease. Some synthesized stilbene heterocyclic derivatives (**I-300**, **I-310**, **I-340**, **I-380**, **I-0101**, **I-0102**, **I-0121** and **I-0104**) were tested for a strain of *Plasmodium falciparum* sensible to chloroquine, however, none of these compounds improved the strength of previously assayed **I-100** and **I-120** ($0.064 \mu\text{M}$).

Keywords: synthesis, biological activity, structure-activity relationship.

1. INTRODUÇÃO

1.1. QUÍMICA MEDICINAL

A química medicinal, por definição, refere-se à descoberta, ao desenvolvimento, à identificação e à interpretação do modo de ação de compostos biologicamente ativos a nível molecular, incluindo estudos de relação entre suas estruturas químicas e atividades biológicas, além do planejamento e do desenho estrutural de novas substâncias que, quando apresentam propriedades farmacoterapêuticas úteis, podem tornar-se novos fármacos. Envolve também o estudo, a identificação e a síntese dos metabólitos destes fármacos e compostos relacionados (Imming, 2008; Barreiro e Fraga, 2008).

Esta ciência caracteriza-se pela interdisciplinaridade (Barreiro e Fraga, 2008), estando na interface entre a química orgânica com as ciências da vida (como bioquímica, farmacologia, biologia molecular, imunologia, farmacocinética e toxicologia), incluindo também outras disciplinas básicas da química (como físico-química, espectroscopia e química computacional).

A química medicinal inclui três etapas críticas (Imming, 2008):

- *etapa de descobrimento*; consiste na identificação e produção de novas substâncias ativas, denominadas “compostos líderes” ou “protótipos” (originadas da síntese orgânica, de produtos naturais ou de processos biotecnológicos), e da escolha do alvo biológico (que pode ser um modelo bioquímico, celular ou *in vivo*).

- *etapa de otimização*; envolve as modificações sintéticas das estruturas identificadas na etapa anterior, no sentido de aumentar a potência e seletividade, e/ou diminuir a toxicidade destas moléculas, o que permite a análise e o estabelecimento das relações entre a estrutura química e a atividade biológica.

- *etapa de desenvolvimento*; consiste na otimização das rotas sintéticas para a produção em larga escala e a modificação das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da substância ativa para uso clínico. Este processo pode envolver o preparo de compostos que sejam melhor absorvidos ou mais solúveis em água, e também o desenvolvimento de formulações que eliminem propriedades que interferem no comprometimento do paciente com o tratamento, como sabor desagradável, irritação ou dor no local da aplicação.

1.2. DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

De modo geral, o processo de descoberta de um novo fármaco obedece a várias etapas pré-estabelecidas, como a escolha do alvo molecular, a seleção de uma ou mais moléculas líder, a

otimização da estrutura química, a escolha da molécula candidata ao desenvolvimento, os ensaios clínicos, até, finalmente, ser considerada um medicamento. Contudo, desde a concepção de uma nova entidade química até a sua introdução no mercado farmacêutico, são necessários aproximadamente 10 anos (Rang *et al.*, 2004) e investimentos da ordem de US\$ 800 milhões (DiMasi *et al.*, 2003).

A utilização de produtos naturais ativos como matéria-prima, modelo ou molécula-protótipo para a síntese de análogos mais potentes e seletivos, têm contribuído significativamente para a obtenção de novos agentes terapêuticos. Inúmeros fármacos disponíveis atualmente no mercado farmacêutico foram obtidos sinteticamente baseados em estruturas ativas de fontes naturais (Cechinel-Filho e Yunes, 2001), incluindo o primeiro fármaco sintético da história, o ácido acetilsalicílico (Aspirina[®], Bayer), desenvolvido em 1898 a partir da salicilina.

Os fármacos de origem sintética representam significativa parcela do mercado farmacêutico mundial, estimado, em 2006, em 600 bilhões de dólares (Barreiro e Fraga, 2008). Até 1991, entre 866 fármacos usados na terapêutica, 79% eram de origem sintética, e os restantes 21% correspondiam àqueles de origem natural ou semi-sintética (Barreiro, 1991; Menegatti *et al.*, 2001). Dados de 2006 afirmam que 6% dos fármacos são derivados de produtos naturais não modificados, 28% de produtos naturais modificados, e 66% de origem sintética (dentre estes, 37% são baseados em estruturas naturais) (Newman *et al.*, 2008). Atualmente, existem 1646 fármacos usados terapêuticamente, sendo que 411 atuam pela inibição de enzimas, e 358 em receptores ligados à proteína-G (Nowicki e Scatton, 2008).

Dessa forma, a síntese total de análogos é uma ferramenta para o desenvolvimento de novos fármacos. A síntese orgânica, que engloba também a síntese de fármacos, representa a vertente da química orgânica capaz de construir moléculas, explorando conceitos fundamentais que regem o comportamento químico dos diferentes grupamentos funcionais (Barreiro, 1991).

1.3. CORRELAÇÕES ENTRE ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE BIOLÓGICA

A estrutura tridimensional única e específica de um fármaco é requisito para sua atividade farmacológica (Yunes e Cechinel-Filho, 2001). Uma molécula ativa e com eficácia elevada é reflexo das propriedades farmacodinâmicas (que regem as interações responsáveis pelo reconhecimento molecular do fármaco pelo biorreceptor e resultam na resposta terapêutica desejada) e farmacocinéticas (responsáveis pelos fatores de absorção, distribuição, metabolismo e

eliminação do fármaco, resultando no perfil de biodisponibilidade), além de possuir reduzida toxicidade (Barreiro e Fraga, 2008).

A substituição de um átomo de hidrogênio por um determinado substituinte (como um halogênio ou grupos alquila, nitro, ciano, carboxilato, entre outros) pode modificar profundamente a potência, duração e ainda a natureza do efeito farmacológico de uma molécula. Os estudos de correlação estrutura-atividade, fundamentados no efeito do substituinte em um determinado anel aromático, são freqüentes em química medicinal, uma vez que mais de 50% dos fármacos ou compostos bioativos possuem este tipo de anel. As modificações produzidas pela introdução de um substituinte podem atingir várias propriedades físico-químicas da molécula, tais como a hidrofobicidade, a densidade eletrônica e a conformação estrutural, cuja análise pode orientar novas sínteses. O planejamento racional de fármacos permite estabelecer um grupo de substâncias-teste para a realização de uma análise quantitativa da relação estrutura-atividade (Cechinel-Filho e Yunes, 2001).

O conceito de substituintes orgânicos e sua influência nas propriedades moleculares é um dos pilares da química orgânica moderna, bem como base das análises quantitativas entre estrutura química e atividade biológica (QSAR). Várias estratégias foram desenvolvidas para compreender os diversos parâmetros físico-químicos numa pequena série de compostos ou grupo de teste. Entre estas, podemos citar os métodos de Hansch (Hansch e Fujita, 1964; Fujita *et al.*, 1964), Craig (Craig, 1971), Topliss (Topliss, 1972), e mais recentemente, o método modificado de Topliss (Yunes *et al.*, 2002). Podem ser realizados também estudos de química computacional, através de métodos de correlação, como o 3D-QSAR (CoMFA) (Langer e Bryant, 2008) e o 4D-QSAR (Waterbeemd e Rose, 2008).

Particularmente, o Método Manual de Topliss, também conhecido como Árvore de Decisão de Topliss, é baseado na equação de Hansch (Topliss, 1972). É um método prático que consiste na utilização de uma chave para seleção dos análogos a serem sintetizados (Figura 1). A atividade de um análogo específico é comparada com a atividade do análogo que o precede na chave, permitindo que o número de compostos a ser sintetizado seja reduzido. Este método é útil principalmente quando não é possível sintetizar um grande número de compostos, necessários para produzir uma equação de Hansch precisa. A árvore de decisão de Topliss, além de não contemplar todos os análogos possíveis de serem sintetizados, tem limitações devido à exigência de que o composto protótipo tenha ao menos um anel aromático não fusionado, onde devem ser adicionados os substituintes da chave. Entretanto, como muitos fármacos usados atualmente satisfazem esta exigência, o método Manual de Topliss pode ser uma das estratégias utilizadas no descobrimento de novos análogos mais efetivos (Thomas, 2000).

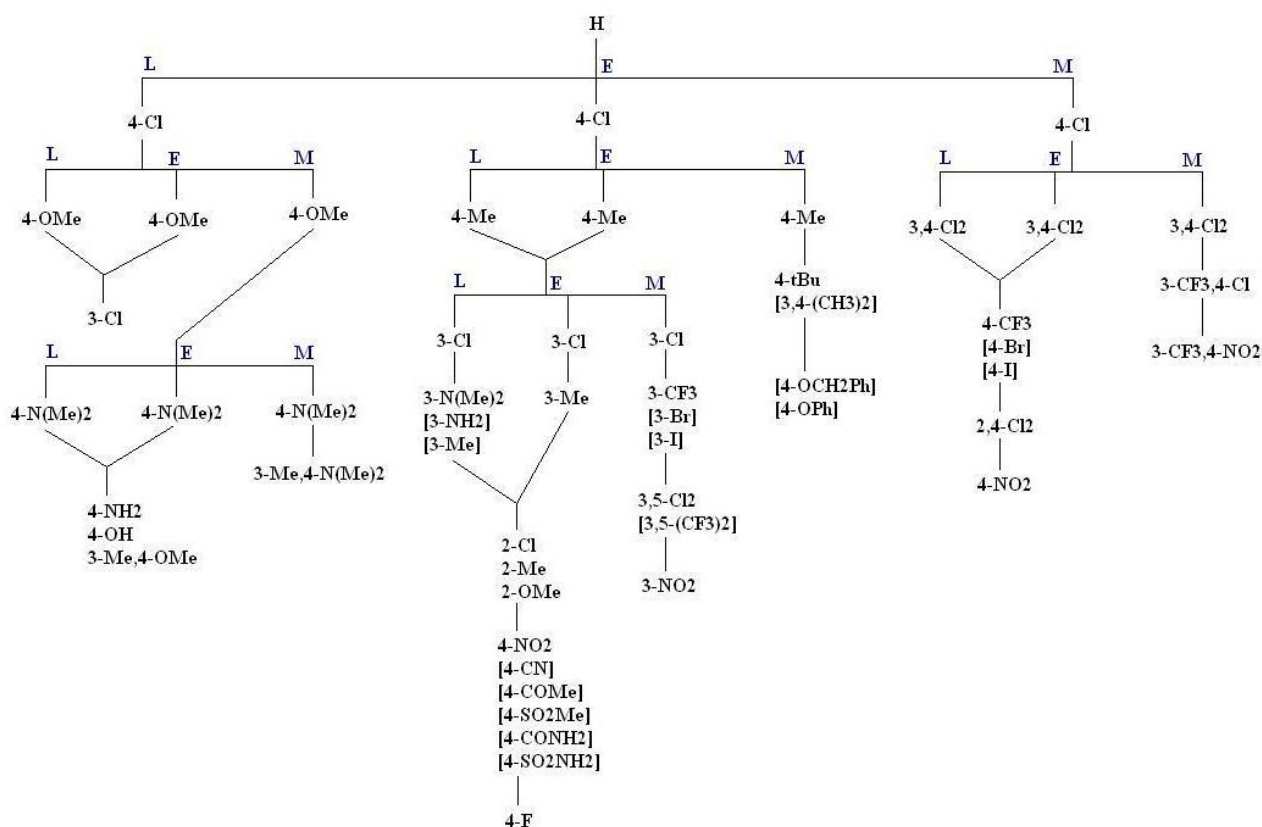


Figura 1. Árvore de Decisão de Topliss para otimização de substituintes aromáticos: **M**, é mais ativo; **E**, é igualmente ativo; **L**, é menos ativo que o composto anterior da chave. Os grupos entre colchetes ([]) representam substituintes alternativos. As linhas descendentes indicam substituições sequenciais. Fonte: Adaptado de Topliss (1972).

1.4. PROPRIEDADES PARA SELEÇÃO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS

O perfil das fases de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) (Boussery *et al.*, 2008), e a toxicidade de moléculas biologicamente ativas, podem depender da natureza dos anéis aromáticos e de seus substituintes, que influenciam por sua hidrofobicidade/lipofilia, polaridade, propriedades eletrônicas, entre outras (Ciapetti e Giethlen, 2008).

A importância da lipofilia (afinidade de uma molécula ou de um fragmento por um ambiente lipofílico) no planejamento de fármacos em estudos aplicados e desenvolvidos dentro da indústria farmacêutica, levou pesquisadores da Pfizer a estabelecer uma polêmica regra geral para o planejamento de fármacos em 1997 (Nogueira *et al.*, 2009), que ficou conhecida como “Regra de Lipinski” ou “Regra de cinco”, pois cada um dos parâmetros avaliados envolve valores múltiplos do número cinco. Nesta regra, os autores postularam que a atividade farmacológica de um fármaco é devida à sua melhor absorção e permeabilidade, que ocorrem quando: *i*) não há mais que 5 centros

doadores de ligação hidrogênio; *ii*) não há mais que 10 grupos aceptores de ligação hidrogênio; *iii*) o peso molecular é ≤ 500 unidades; e *iv*) o LogP calculado é ≤ 5 (Lipinski *et al.*, 1997). Esta análise geral feita por Lipinski é considerada de grande relevância no planejamento de qualquer fármaco (Nogueira *et al.*, 2009), principalmente os administrados oralmente. Outras propriedades físico-químicas também têm sido usadas, como: *i*) índice de refração molar entre 40 e 130; *ii*) número de átomos pesados entre 10 e 70; *iii*) número de ligações que permitem rotatividade entre 2 e 8; e *iv*) número de anéis entre 1 e 6, sendo não mais que 3 aromáticos (Lepre, 2001).

1.5. IDENTIFICANDO FUTUROS PROTÓTIPOS EM QUÍMICA MEDICINAL

1.5.1 CHALCONAS

As chalconas são estruturas que possuem como núcleo fundamental o 1,3-diarilpropano modificado pela presença de uma ligação olefínica, grupo cetona e/ou hidroxila (Zuanazzi, 2001), apresentando o esqueleto C6-C3-C6. Elas são precursores dos flavonóides nas plantas (Dewick, 1997), aparecendo na biossíntese em uma etapa anterior à da formação do anel oxigenado C, presente nas demais classes de flavonóides. Assim, apresentam uma ligação dupla com os carbonos denominados α e β em função da carbonila (Waterman *et al.*, 1994). Contrariamente à maioria dos outros flavonóides, o anel A das chalconas é numerado com números ordinários seguidos de uma linha (') e o anel B somente com números ordinários (Zuanazzi, 2001) (Figura 2).

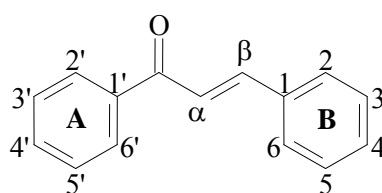


Figura 2. Núcleo fundamental das chalconas.

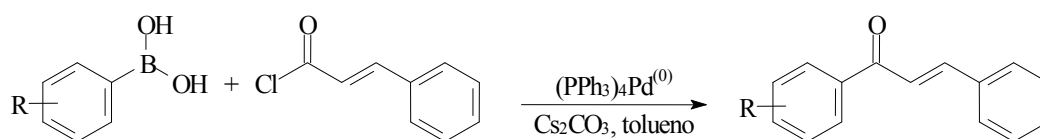
As chalconas têm por característica a pigmentação amarela e ocorrem em todas as partes das plantas, incluindo frutos, flores, folhas, raízes e caules. Tem importante papel em sistemas ecológicos em função das cores que produzem nos vegetais, auxiliando na polinização como atraentes de insetos e/ou pássaros (Zuanazzi, 2001).

São de grande interesse químico e farmacológico, por apresentarem diversas atividades biológicas (Dimmock *et al.*, 1999; Ni *et al.*, 2004), as quais variam conforme os diferentes

substituintes destas moléculas. São referenciados efeitos anti-infecciosos (Nowakowska, 2007), como antibacteriano (Nielsen *et al.*, 2004; Selvakumar *et al.*, 2007; Kulkarni *et al.*, 2009; Sivakumar *et al.*, 2009), bacteriostático (Lin *et al.*, 2002), antiviral (Wu *et al.*, 2003; Kiat *et al.*, 2006), antifúngico (Lopez *et al.*, 2001; Boeck *et al.*, 2005; Lahtchev *et al.*, 2008), antimalárico (Li *et al.*, 1995; Liu *et al.*, 2001; Dominguez *et al.*, 2001; Dominguez *et al.*, 2005; Mishra *et al.*, 2008), tripanossomicida (Lunardi *et al.*, 2003) e anti-leishmania (Nielsen *et al.*, 1998; Bergmann *et al.*, 2004; Boeck *et al.*, 2006; Yunes *et al.*, 2006).

Ainda, são descritas atividades hipoglicemiante (Kamei *et al.*, 2003), vasorrelaxante (Dong *et al.*, 2009), antioxidante (Gacche *et al.*, 2008), hipolipidêmica (Santos *et al.*, 2006), citotóxica (Nam *et al.*, 2003; Rao *et al.*, 2004; Bhat *et al.*, 2005; Go *et al.*, 2005), antitumoral (Xia *et al.*, 2000; Potter & Butler, 2003; Robinson *et al.*, 2005; Won *et al.*, 2005), antileucêmica (Ducki *et al.*, 1998; Saydam *et al.*, 2003; Ducki *et al.*, 2009ab), antiinflamatória (Nowakowska, 2007; Batt *et al.*, 1993; Sogawa *et al.*, 1993; Deshpande *et al.*, 1999; Meng *et al.*, 2004; Won *et al.*, 2005; Zarghi *et al.*, 2006), inclusive por regulação de vias bioquímicas como a do óxido nítrico (Herencia, *et al.*, 1999; Rojas *et al.*, 2002; Chiaradia *et al.*, 2008), antinociceptiva (Cechinel-Filho *et al.*, 1996; Corrêa *et al.*, 2001) e antiedematogênica (Cechinel-Filho *et al.*, 1996). Chalconas também foram identificadas como inibidoras da enzima monoamino oxidase (MAO) (Chimenti *et al.*, 2009) e com ação inseticida (Nalwar *et al.*, 2009).

As chalconas podem ser obtidas sinteticamente através de métodos como o acoplamento de Suzuki, que utiliza tetrakis trifenilfosfina de paládio e carbonato de céσιο em tolueno para o acoplamento de ácidos fenil-vinil-borônicos com cloretos de benzoíla (Eddarir *et al.*, 2003) (Esquema 1), ou a condensação aldólica (condensação de Claisen-Schmidt) (Esquema 2), na qual aldeídos e acetofenonas reagem na presença de um catalisador ácido ou básico.

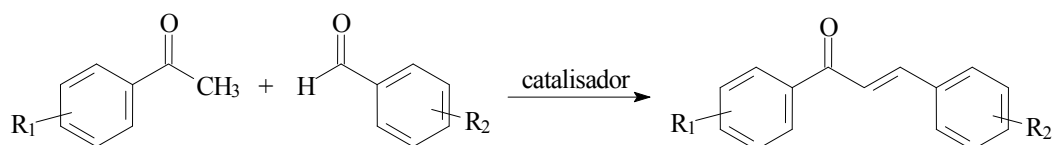


Esquema 1. Síntese de chalconas pelo método de Suzuki.

A condensação aldólica pode ocorrer em diferentes condições:

- i) com reagentes, solventes e catalisadores básicos submetidos à irradiação ultra-som (Li *et al.*, 2002; Calvino *et al.*, 2006) ou microondas a 70W (Stoyanov *et al.*, 2002);
- ii) com a utilização de um catalisador inorgânico como NaNO₃ calcinado/NP (fosfato natural) (Sebti *et al.*, 2001);

- iii) por catálise ácida com cloreto de tionila em etanol absoluto, gerando HCl *in situ* (Petrov *et al.*, 2008);
- iv) por trituração dos reagentes na presença de catalisador básico e na ausência de solventes (Rateb e Zohdi, 2009);
- v) ou ainda, pelo método mais conhecido, reagindo acetofenonas e aldeídos, com hidróxido de sódio (NaOH) ou hidróxido de potássio (KOH) como catalisador e metanol ou etanol como solvente, à temperatura ambiente (Vogel, 1989).



Esquema 2. Síntese de chalconas por condensação aldólica.

1.5.2. COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS

Os estilbenóides são estruturas derivadas do estilbeno que apresentam o esqueleto básico C6-C2-C6. São freqüentes em plantas como parte do metabolismo secundário e aparecem nas primeiras etapas da biossíntese de chalconas (Carvalho *et al.*, 2001). Um exemplo é o resveratrol, que tem sido estudado e identificado como agente benéfico para a saúde, apresentando atividades quimiopreventiva (Chun *et al.*, 1999; Jang e Pezzuto, 1999), anticancerosa (Chun *et al.*, 1999) e também contra o vírus HIV (Wang *et al.*, 2004). Relacionados a ele, outros derivados de estilbenóides têm sido obtidos, tanto de origem natural quanto sintética, como a rapontigenina e a desoxirapontigenina com propriedades antiagregante plaquetária (Ko *et al.*, 1999); e o stemofurano G e os stemantrenos D e A com propriedades antiinflamatórias (atuam inibindo a biossíntese de leucotrienos) (Adams *et al.*, 2005).

Derivados de estilbenóides, como benzalftalidas e imidazo-isoindóis (Figura 3), aparecem como moléculas promissoras e de interesse químico e farmacológico elevado. As benzalftalidas (3-alkilidenoftalidas ou 3*H*-isobenzofuran-1-onas) são derivados estilbênicos com um heterociclo oxigenado, representando uma importante classe de lactonas, que também podem ser encontradas na natureza e apresentam importantes atividades biológicas (Zhou e Jiang, 2007). Os imidazo-isoindóis são heterociclos nitrogenados obtidos a partir das benzalftalidas.

Chang e col. ensaiaram uma série de benzalftalidas que apresentaram ação antiespasmódica, por inibição da resposta contrátil em íleo de cobaia, frente a agonistas específicos (acetilcolina e histamina) e a espasmógenos não específicos (KCl e BaCl₂) de maneira não competitiva (Ko *et al.*, 1983). Também foram identificadas benzalftalidas com atividade pesticida (Lacová, 1988) e citotóxica frente a células leucêmicas P-388 (Fuska *et al.*, 1986). Em 1999, Yoshikawa e col. isolaram das folhas de *Hydrangeae dulcis* a benzalftalida trihidroxilada tumberginol F, que apresentou ação anti-histamínica em mastócitos de peritônio de ratos (Matsuda *et al.*, 1999). Em ensaios antibacterianos, observou-se a especificidade da ação em função da configuração da ligação dupla; em experimentos com *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* as *E*-benzalftalidas com substituição *para* Br, CF₃ e CH₃ no anel B apresentaram atividade moderada, frente às *Z* *para*-NO₂ mais potentes (Heimbegner *et al.*, 2004). Ainda, apresentaram efeito ansiolítico em camundongos, aparecendo como protótipos de novos fármacos não nitrogenados, fator que pode prevenir efeitos colaterais apresentados pelos fármacos benzodiazepínicos utilizados na rotina (Zamilpa *et al.*, 2005).

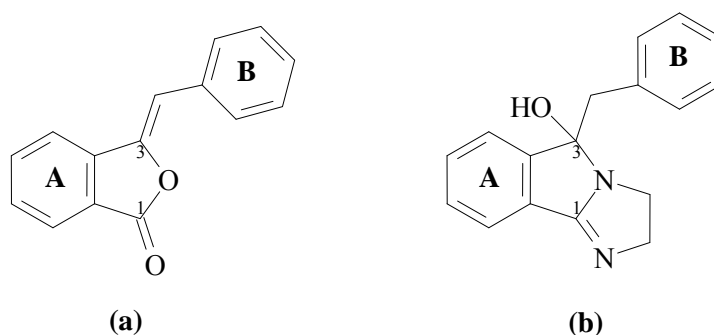


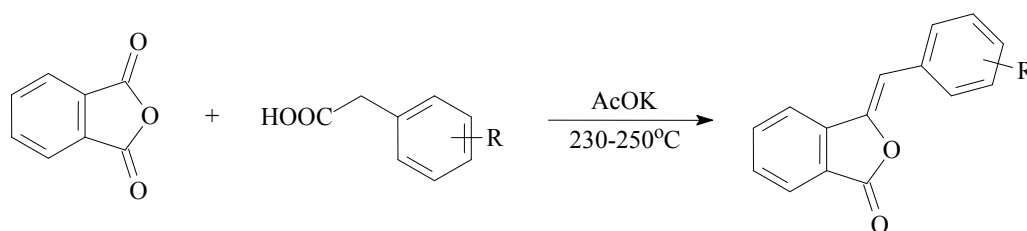
Figura 3. Núcleo fundamental das benzalftalidas (a) e dos imidazo-isoindóis (b).

As benzalftalidas têm sido amplamente usadas também para a obtenção de medicamentos. Existem patentes destas estruturas como intermediários de síntese de agentes inibidores da aldose redutase (Sinay e Sysko, 1989), como agentes inibidores da síntese de prostaglandinas (Ogawa *et al.*, 1992), na síntese de isoindolo-indolonas e indeno-indolonas ativas em receptores de melatonina MT3 (Wierzbicki *et al.*, 2002; Boussard *et al.*, 2006), como intermediários de compostos ativos frente a serina proteases (Greco *et al.*, 2003) e na síntese de ftalazinonas inibidoras da poli-(ADP-ribose)polimerase (Martin *et al.*, 2005; Loh *et al.*, 2005; Cockcroft *et al.*, 2006; Menear *et al.*, 2008). Também foram descritas como intermediárias da síntese de ácidos com atividade broncodilatadora (Dunn *et al.*, 1979) e na síntese de ftalazinonas herbicidas (Bele e Darabantu, 2003).

Imidazo-isoindóis são referenciados como agentes antivirais (Koenig *et al.*, 1992; Rice *et al.*, 2006) e como inibidores da enzima Itk quinase (útil no tratamento de asma e rinite alérgica)

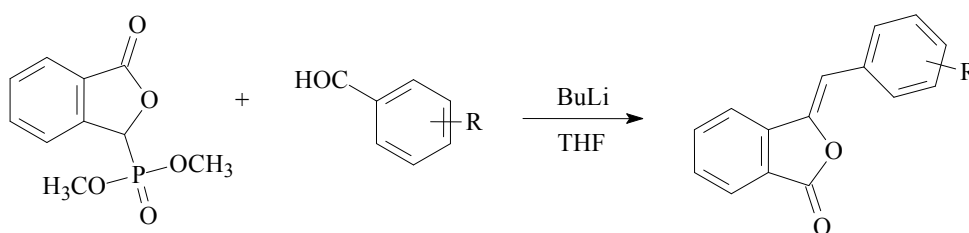
(Johansson *et al.*, 2004). Moléculas desta classe, quando testadas *in vitro*, também apresentaram atividade anti-HIV por um mecanismo de bloqueio da replicação do vírus (Bedoya *et al.*, 2006). Ainda, encontramos o mazindol e seus análogos halogenados, identificados como inibidores do transportador de dopamina, um importante mediador das sinapses nervosas (Galinier *et al.*, 1993).

As benzalftalidas podem ser obtidas por diversos métodos. O mais usado e conhecido é o método de Gabriel, que consiste na reação entre anidrido ftálico e anidrido acético ou ácido arilacético, em presença de acetato de potássio, nas temperaturas de fusão dos reagentes (230-250 °C) (Gabriel, 1897) (Esquema 3).



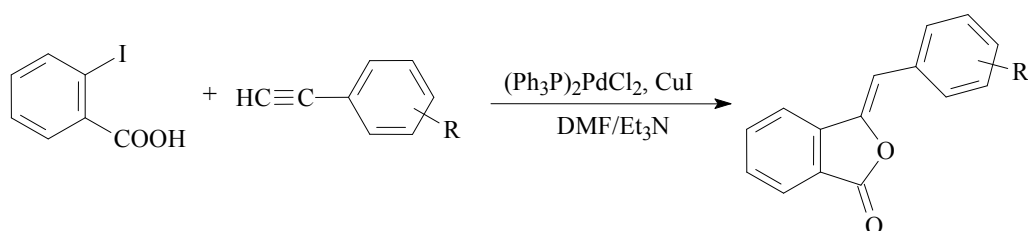
Esquema 3. Síntese de benzalftalidas pelo método de Gabriel.

Outro método de síntese, também muito utilizado, é a reação de Wittig-Horner (ou olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons) (Horner *et al.*, 1959; Wadsworth and Emmons, 1961), segundo a qual se realiza a condensação de aldeídos aromáticos com ftalidas fosfonadas em presença de BuLi ou NaH (Esquema 4). A configuração das benzalftalidas obtidas por este método é variável em função do reagente utilizado. Marsili e col. obtiveram benzalftalidas com configuração *Z* (síntese regioespecífica), utilizando NaH e THF seco nas reações, com posterior tratamento da mistura isomérica obtida com KOH/dioxano, seguida de res cristalização com trietilamina e metil-clorofornato em diclorometano (Napolitano *et al.*, 1985); o mesmo ocorreu em reações com LiN(*i*-Pr)₂ e THF, seguidas de tratamento com trietilamina (Everngam *et al.*, 2003). Porém, quando foi usado LiN(SiCH₃)₂, *bis*(trimetilsilil)amideto de lítio, em hexano e THF, formaram-se produtos com configuração *Z* e *E* (Watanabe *et al.*, 1993).



Esquema 4. Síntese de benzalftalidas pelo método de Wittig-Horner.

Nos últimos anos, têm-se observado um aumento dos trabalhos que obtêm ftalidas por formação direta da ligação C-C, reagindo ácidos *orto*-halogenobenzoicos e acetalidas de cobre (Reação de Castro) (Castro *et al.*, 1966), em presença de catalisadores de paládio. Villemin e Goussu (1989) obtiveram benzalftalidas utilizando iodeto de cobre e dicloreto de *bis*-trifenilfosfina paládio homogêneo e suportado sobre um polímero; Zhou e Jiang (2007) também utilizaram paládio imobilizado em nanotubos de carbono para a obtenção destas estruturas, pela reação entre alquinos terminais e ácidos *o*-iodobenzoicos (Esquema 5). Observa-se que nas reações catalisadas por paládio acompanhado de iodeto de cobre, são obtidas benzalftalidas com rendimentos elevados (Kundu e Pal, 1993; Kundu *et al.*, 1998), e quando se utiliza o catalisador de paládio com dicloreto de zinco, são obtidas fundamentalmente isocumarinas acompanhadas de benzalftalidas em pequena proporção (Liao e Cheng, 1995).

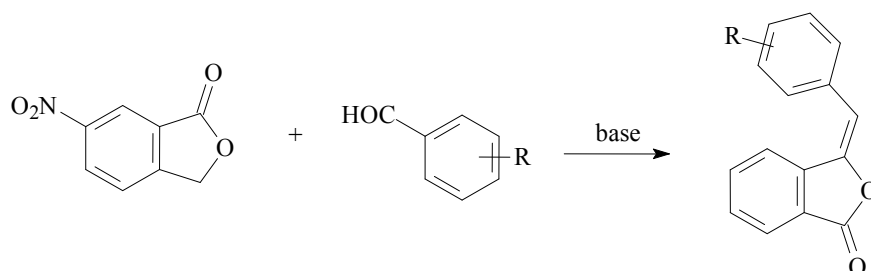


Esquema 5. Síntese de benzalftalidas catalisada por paládio.

Alguns autores obtiveram benzalftalidas em reações catalisadas por paládio, modificando o método de síntese. Ortar e col. descreveram a obtenção de *Z*-benzalftalidas por reação entre derivados da 2-trifiloxiacetofenona com monóxido de carbono, em presença de diacetato de paládio, carbonato de potássio e 1,3-*bis*-(difenilfosfinil)propano em DMF (Ciattini *et al.*, 1993). A mesma configuração, e em alguns casos a mistura da benzalftalida e da isocumarina, foi obtida em reações de ácidos benzóicos com acrilato de butila ou estireno em DMF, utilizando diacetato de paládio e diacetato de cobre, em presença de ar (Miura *et al.*, 1998). Também foram obtidas benzalftalidas como produtos principais de reação, por tratamento de haletos de arila e ácidos 2-(1-alkinil)benzóicos em presença de carbonato de potássio e tetrafenilfosfina de paládio, usando acetonitrila como solvente em atmosfera de argônio (Rossi *et al.*, 2000), e pela condensação de iodetos de arila ou vinila e (E)-3-tributilstanilmetilideno ftalidas em DMF, em presença de dicloro-*bis*-acetonitrila de paládio II (Duchene *et al.*, 2007). Também, encontra-se descrita a síntese de ftalidas derivadas de alcoóis 2-bromobenzílicos, usando acetato de paládio e Mo(CO)₆ em dioxano, que por irradiação em microondas, gera CO *in situ* para a carbonilação, seguida da lactonização e formação do anel de cinco membros (Wu *et al.*, 2004).

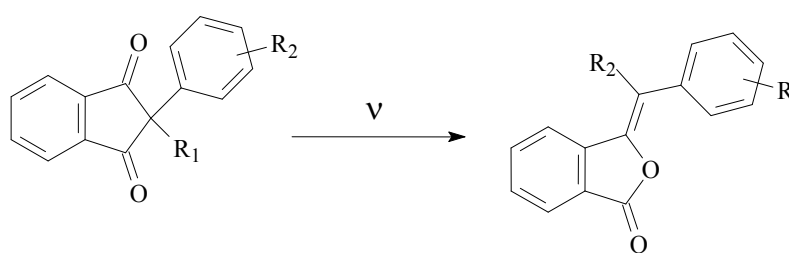
As benzalftalidas também podem ser obtidas pela condensação entre ftalidas e aldeídos, catalisada por base (Esquema 6). Shriner e Keyser (1940) descreveram um método de obtenção

destes compostos condensando a 6-nitroftalida com diferentes aldeídos, usando piperidina como catalisador a 180-200 °C. Freedman e col. obtiveram estes compostos da reação entre aldeídos e ftalidas catalisada por alcóxidos, usando etóxido sódico ou *terc*-butóxido sódico (Shapiro *et al.*, 1960). Mais tarde, Zimmer e Barry (1962) condensaram 6-nitroftalidas com diferentes aldeídos em 1,2,4-triclorobenzeno, usando piperidina como catalisador, obtendo somente benzalftalidas em configuração *E*, melhorando os rendimentos de Shriner e Keyser (1940).



Esquema 6. Síntese de benzalftalidas catalisada por base.

Também podem ser obtidas benzalftalidas por métodos alternativos, como por reordenamentos fotoquímicos de indanodionas (Esquema 7). A fotólise de derivados 2-amino-2-feniliden-1,3-diona levou à obtenção simultânea de 3-aminobenzilidenofthalidas substituídas e de 3-fenilisoquinolinonas 2-substituídas (Timcheva *et al.*, 1988). Segundo Kapoor *et al.* (2003), podem ser obtidas *Z*-benzalftalidas por fotoirradiação de indanodionas a 450W, em acetona e atmosfera de nitrogênio. O reordenamento de indanodionas a benzalftalidas também ocorre na presença de HBr, em atmosfera de nitrogênio (Eriks *et al.*, 1979).



Esquema 7. Síntese de benzalftalidas por fotólise.

Foram descritas recentemente novas metodologias de obtenção de benzalftalidas. Sakamoto e col. estudaram a síntese seletiva de ftalidas a partir do ácido 2-(2-feniletinil)benzóico, observando que a formação de ftalidas ou isocumarinas pode ser controlada de acordo com a base utilizada na reação: as primeiras formam-se por catálise básica e as segundas por catálise ácida (Uchiyama *et al.*, 2006); os melhores rendimentos para benzalftalidas foram obtidos quando as reações se desenvolveram em tolueno, nas seguintes condições: piridina / 12 horas de refluxo, trietilamina / 12

horas de refluxo, e 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina / 24 horas de refluxo. Ainda, benzalftalidas foram sintetizadas por ciclização de ácidos acetilênicos com carbonato de potássio e AuCl em acetonitrila e atmosfera de argônio (Marchal *et al.*, 2007). Foram obtidas benzalftalidas em menor proporção, em reações paralelas para a síntese de indanodionas, a partir de ácidos fenilacéticos e anidrido ftálico em presença de anidrido acético e trietilamina (Pisarenko *et al.*, 1992).

Todos os estudos mencionados referem-se à obtenção de ftalidas com sistemas homoaromáticos nos anéis A e B. A obtenção de heteroftalidas, com heteroátomos em algum dos anéis, mais especificamente no anel B, somente é descrita em dois trabalhos. Letourneux e col. obtiveram indanodionas e uma pequena série de ftalidas com nitrogênio no anel B, em reações entre o anidrido ftálico e reagentes nitrogenados, contendo ao menos um grupo metila ativo, por vários métodos (Ploquin *et al.*, 1980). A obtenção de moléculas com enxofre no anel B foi realizada por Toma e col., mantendo os reagentes alguns minutos sob irradiação microondas a 270 W (Lacová *et al.*, 1996).

A Tabela 1 apresenta um resumo dos métodos de síntese de ftalidas apresentados.

Tabela 1. Resumo dos métodos de obtenção de ftalidas descritos na literatura.

Método	Reação	Configuração do produto obtido
Gabriel	Anidrido ftálico + ácido arilacético AcONa, 230-250 °C	Z
Wittig-Horner	Aldeído aromático + ftalida fosfonada BuLi/THF	Z, E
Catálise por Pd	Ácido <i>o</i> -halogenobenzóico + alquino CuI/catalisador de Pd	Z
Catálise básica	Ftalida + Aldeído Base, 180-200 °C	E
Fotólise	Reordenamento de indanodionas Fotoirradiação	Z
CH ₃ ativo	Anidrido ftálico + reativo nitrogenado com CH ₃ ativo 140 °C	Z
Microondas	Anidrido ftálico + ácido fenilacético AcONa, MW	Z

1.6. PATOLOGIAS DE INCIDÊNCIA MUNDIAL: INTERESSES DA QUÍMICA MEDICINAL

O desenvolvimento de moléculas que possam ser protótipos de fármacos seguros, eficientes, com menores efeitos colaterais que os disponíveis no mercado, que possam ser administrados preferencialmente por via oral e com custos reduzidos para o tratamento das mais diversas

patologias, tem motivado a pesquisa científica em Química Medicinal. Nesta perspectiva, o estudo de novas estruturas químicas com atividade em doenças de alta incidência mundial, como as negligenciadas, o diabetes e as leucemias, pode contribuir significativamente para a criação de tratamentos mais seguros e efetivos.

As doenças negligenciadas (DNs), em sua maioria, são doenças infecciosas, incluindo malária, tuberculose, doença do sono, doença de Chagas, úlcera de Buruli, dengue, leishmaniose, lepra, filariose linfática (elefantíase) e esquistossomose (DNDi 2009c). Afetam cerca de um sexto da população mundial (Kozikowski e Reitz, 2008; WHO 2009r) e são consideradas um problema global de saúde pública, aparecendo predominantemente em países de terceiro mundo (WHO 2009r). Com baixo poder aquisitivo e sem influência política, os pacientes e sistemas de saúde mais pobres não conseguem gerar o retorno financeiro exigido pela maior parte das empresas farmacêuticas (DNDi 2009c). A falta de medicamentos para essas doenças envolve não somente o limitado conhecimento científico sobre alvos terapêuticos eficientes, ou a lacuna entre a pesquisa básica e a pré-clínica, mas é resultante também das insuficientes políticas públicas voltadas para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos de interesse nacional dos países em desenvolvimento, e também da falha de mercado, provocada pelo baixo interesse econômico que esses pacientes representam para a indústria farmacêutica, onde poucos recursos são investidos no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para DNs (DNDi 2009c).

Devido a essa situação de negligência, em 2003, foi criada a *Drugs for Neglected Diseases Initiative* – DNDi (*Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas*), pelos Médicos Sem Fronteiras e cinco organizações públicas de pesquisa (*Kenya Medical Research Institute, Indian Council of Medical Research, Malaysian Ministry of Health, Fundação Oswaldo Cruz e Instituto Pasteur da França*), além do PNUD/Banco Mundial/Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde - OMS/TDR. A DNDi é uma organização sem fins lucrativos, cuja missão principal é pesquisar, desenvolver e disponibilizar medicamentos eficazes, adaptados e financeiramente acessíveis para o tratamento das DNs (DNDi 2009d).

No Brasil, além da participação do Instituto Oswaldo Cruz na DNDi, em setembro de 2009, implementou-se a Rede de Doenças Negligenciadas da Universidade de São Paulo (USP), que teve seu início marcado pela realização do I Simpósio de Planejamento e Desenvolvimento de Novos Fármacos para Doenças Negligenciadas (USP, 2009), contando com diversos pesquisadores engajados no desenvolvimento de novos fármacos para DNs. Esse interesse está representado por publicações na área de identificação de novos protótipos (Amaral e Montanari, 2002; Bastos *et al.*, 2009), e deverá evoluir com novas descobertas de estruturas promissoras para estudos de fase pré-clínica.

Além das DNs, o diabetes também causa a morte de milhares de pessoas anualmente no mundo inteiro, principalmente em função das complicações relacionadas a ele – as comorbidades (Wild *et al.*, 2004; INCA, 2009c). O diabetes é caracterizado principalmente pela hiperglicemia, que quando não tratada pode levar a complicações nos mais variados sistemas do organismo (Ball e Barber, 2003). Particularmente o diabetes tipo 2 (diabetes mellitus não-insulino-dependente), é uma doença metabólica crônica que resulta de defeitos na ação e secreção da insulina (American Diabetes Association, 2008), um hormônio secretado pelas células β do pâncreas, envolvido diretamente na homeostase da glicose no organismo (Rang *et al.*, 2004). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, há cerca de 171 milhões de pessoas doentes no mundo, 6,2 milhões não diagnosticadas e 41 milhões que poderiam ser consideradas “pré”-diabéticas (Wild *et al.*, 2004; WHO 2009p).

Com uma incidência mundial significativa, o câncer é uma doença caracterizada pela proliferação e propagação descontrolada pelo corpo de formas anormais das próprias células humanas (Rang *et al.*, 2004). As leucemias decorrem da proliferação descontrolada de células progenitoras imaturas na medula óssea, resultando em um acúmulo de células sanguíneas neoplásicas (Plasschaert *et al.*, 2004). O câncer provoca 7 milhões de mortes a cada ano no mundo (12% do total mundial), sendo a segunda maior causa de mortes no Brasil, vitimando 141 mil pessoas em 2004 (INCA, 2009c). Mais de 5 mil pessoas morreram de leucemia no Brasil em 2007 (INCA 2009d).

Embora outras doenças sejam mais freqüentes e epidemiologicamente importantes, como as cardiovasculares e as enfermidades tropicais mencionadas anteriormente, tanto o câncer quanto o diabetes, também são considerados problemas de saúde pública (WHO 2009s, WHO 2009t). Assim, observa-se também a necessidade de focalizar a pesquisa aplicada ao desenvolvimento de novos fármacos com propriedades antileucêmicas e hipoglicemiantes.

Apesar das doenças mencionadas (tuberculose, doença de Chagas, leishmaniose, malária, diabetes e leucemia) apresentarem em comum significativa incidência mundial, e haver necessidade da determinação de tratamentos mais seguros e eficazes, cada uma delas apresenta características muito particulares, incluindo agentes causadores, formas de tratamento e alvos terapêuticos.

Devido ao fato de estas seis patologias serem alvos dos compostos planejados, sintetizados e descritos nesta tese e, para facilitar a leitura e compreensão deste material, através da aproximação da revisão bibliográfica sobre estes tópicos com a seção de resultados e discussão, esta tese foi organizada, a partir desta seção, da seguinte forma:

- 1) Inicialmente apresentam-se as justificativas e os objetivos (gerais e específicos) do trabalho.

- 2) Posteriormente expõe-se a seção de resultados e discussão dividida em duas partes. Na primeira parte, relativa à síntese e caracterização dos compostos, apresenta-se a discussão dos resultados das sínteses das chalconas, ftalidas, imidazo-isoindóis e isoindolo-benzimidazóis. Na segunda parte, expõe-se a atuação dos compostos sobre os sistemas biológicos, envolvendo as seguintes patologias: leucemia, diabetes, tuberculose, doença de Chagas, leishmaniose e malária. Esta segunda parte é subdividida em subtítulos referentes a cada doença, contendo inicialmente uma introdução, atualizando o leitor sobre o tema, seguida então dos resultados biológicos obtidos nesta pesquisa, bem como as discussões de relação estrutura-atividade.
- 3) Na continuidade, apresenta-se a seção experimental, dividida em duas subseções. Na primeira subseção estão descritas as metodologias de síntese dos intermediários e dos produtos finais, enquanto na segunda está a descrição das metodologias dos testes biológicos realizados.
- 4) Finalmente, relacionam-se as conclusões, perspectivas do estudo e as referências.
- 5) Nos anexos, disponibilizam-se:
 - i) a lista dos compostos sintetizados com seus nomes IUPAC;
 - ii) os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das estruturas inéditas;
 - iii) os espectros bidimensionais (COSY) e heteronucleares (HMBC, HMQC), com as devidas correlações;
 - iv) os trabalhos científicos publicados e relação dos apresentados em congressos; e
 - v) a cópia do título “Grado de Salamanca”, obtido pela escrita, apresentação e defesa da pesquisa do doutorado-sanduíche na *Universidad de Salamanca*, Espanha.

2. JUSTIFICATIVAS

A descoberta de fármacos de grande importância, os chamados *blockbusters*, termo que designa fármacos com vendas anuais superiores a US\$ 1 bilhão, é a base do desenvolvimento atual da indústria farmacêutica a nível mundial. Segundo Yunes e Cechinel-Filho (2007), durante a maior parte do século XX, as indústrias farmacêuticas foram caracterizadas pelo firme compromisso com a ciência, pela ética e pela individualidade, entretanto, estas qualidades parecem estar sendo gradativamente perdidas, pois a fusão de grandes empresas leva a uma uniformidade de pensamento, e o compromisso com a ciência é substituído pelo marketing comercial, onde a pesquisa e o desenvolvimento são direcionados à geração de *blockbusters*. Em 2006, os cinco maiores *blockbusters* da indústria farmacêutica foram, em ordem decrescente, a atorvastatina (Lípitor[®], Pfizer, com vendas de US\$ 13,3 bilhões), clopidogrel (Plavix[®], Sanofi-Aventis, com vendas de US\$ 6,4 bilhões), esomeprazol (Nexium[®], Astra-Zeneca, com US\$ 6,2 bilhões), fluticazona/salmeterol (Seretide[®], Glaxo-Smith-Kline, com US\$ 5,9 bilhões) e sinvastatina (Zoccor[®], Merck, com US\$ 5,5 bilhões). Estes fármacos representam três classes terapêuticas, com predominância daqueles indicados para doenças cardiovasculares e colesterol elevado (atorvastatina, clopidogrel e sinvastatina); as classes dos fármacos anti-úlceras (esomeprazol) e antiasmáticos (associação de fluticazona e salmeterol) completam a lista das moléculas mais valiosas do mundo (Barreiro e Fraga, 2008).

No cenário atual, a decisão de qual classe terapêutica será objeto de estudo depende do interesse das grandes indústrias farmacêuticas. Entre 1975 e 2004, dentre 1.556 novos medicamentos desenvolvidos, apenas 21 (1,3%) foram registrados para doenças tropicais (18) e tuberculose (3), mesmo que estas doenças constituam mais de 11% da carga global de doenças. Durante o mesmo período, 1.535 medicamentos foram registrados para outras enfermidades (Chirac e Torreale, 2006; DNDi 2009c). Assim, enquanto os países de primeiro mundo estão empenhados na busca de novos fármacos que geram grandes lucros, os países em desenvolvimento estão carentes, principalmente, por fármacos para o tratamento de doenças tropicais negligenciadas.

Atualmente, as pesquisas para obtenção de fármacos novos e seguros para as DNs precisam ser realizadas principalmente por instituições acadêmicas, que constituem a base para o desenvolvimento sustentável da indústria farmacêutica no país, e é encarando o futuro neste sentido que esta pesquisa volta-se às necessidades farmacêuticas nacionais. Continuando a linha de raciocínio e tentando esgotar as possibilidades de estruturas promissoras relacionadas aos compostos sintetizados pelo grupo de pesquisas Estrutura e Atividade, do Departamento de Química da UFSC, e que apresentaram atividade para doenças tropicais e infecciosas (Correa *et al.*, 1996; Lopez *et al.*, 2003; Bergmann *et al.*, 2004; Boeck *et al.*, 2005; Chiaradia, 2006; Yunes *et al.*, 2006; Andrighetti-Fröhner *et al.*, 2009), considera-se de extrema relevância a busca por novos

agentes que facilitem o tratamento de doenças negligenciadas como a tuberculose, doença de Chagas, leishmanioses e malária.

O grupo também têm trabalhado com o isolamento de produtos naturais e com a síntese de compostos análogos, com o intuito de desenvolver novos fármacos analgésicos (Cechinel-Filho *et al.*, 1996; Correa *et al.*, 2001; Malheiros *et al.*, 2001; André *et al.*, 2006), antiinflamatórios (Chiaradia *et al.*, 2008), antioxidantes (Savi *et al.*, 2005; Rosso *et al.*, 2006), antitumorais (Navarini *et al.*, 2006), antileucêmicos e hipoglicemiantes, em colaboração com outros grupos acadêmicos da Universidade Federal de Santa Catarina e de outras universidades brasileiras e estrangeiras.

Faz mais de 100 anos que Hermann Emil Fischer (1852-1919), químico alemão Prêmio Nobel de Química em 1902, usou o modelo da chave e fechadura para compreender a ação de uma enzima, analogia que posteriormente foi estendida para a ação de um fármaco (King, 1994), e a qual, acredita-se ser a base para o entendimento da ação das chalconas. As chalconas são estruturas simples, pequenas e de fácil obtenção, o que as torna atrativas para a indústria farmacêutica, que busca moléculas com estas características para a produção de novos fármacos; além disso, o esqueleto C6-C3-C6, presente nas chalconas, é reconhecido como uma estrutura privilegiada no planejamento e desenho de medicamentos (Polinsky, 2008). Embora centenário, o modelo de Fischer é utilizado até hoje, e antecipa o conceito de complementaridade molecular que existe entre um fármaco e seu receptor ou enzima alvo (Barreiro e Fraga, 2008).

Os estilbenóides naturais apresentam o esqueleto C6-C2-C6 e têm seu núcleo fundamental estruturalmente relacionado com o núcleo fundamental das chalconas, uma vez que o estilbeno é um precursor das chalconas naturais (Carvalho *et al.*, 2001); particularmente as ftalidas podem ser utilizadas como intermediários de síntese para a obtenção de novas moléculas ativas.

A grande maioria dos compostos ativos deve seus efeitos à sua ligação específica a uma biomacromolécula ou alvo molecular (Yunes e Cechinel-Filho, 2001). O reconhecimento do receptor pelo fármaco, o planejamento racional deste e o estudo do mecanismo pelo qual tem sua ação, são importantes aspectos que formam as bases da Química Medicinal. Assim, buscando fundamentalmente moléculas com potencial terapêutico, e utilizando os princípios da Química Medicinal, os estudos envolvendo a síntese, identificação e caracterização de derivados heterocíclicos de estilbenóides (especialmente benzalftalidas e imidazo-isoindóis) e de chalconas, com posterior estabelecimento das relações entre estrutura química e atividade biológica dos compostos, podem possibilitar a obtenção de novos protótipos de fármacos para o tratamento de DNs, diabetes e leucemia, os quais podem contribuir com a redução dos índices de morbidade e mortalidade mundiais destas patologias.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS GERAIS

Esta pesquisa, que se insere nas áreas de Química Orgânica, Química Medicinal e Química Farmacêutica, tem como objetivo geral a síntese e caracterização de chalconas e de compostos heterocíclicos derivados de estilbenóides, além da avaliação de suas propriedades biológicas frente a quatro doenças negligenciadas (tuberculose, doença de Chagas, leishmaniose e malária), hiperglicemia e leucemia.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. QUANTO À SÍNTESE DE CHALCONAS E DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS

3.2.1.1. Em relação às chalconas

- Obter uma biblioteca de chalconas, através de síntese por condensação aldólica entre diferentes aldeídos e acetofenonas (Vogel, 1989), incluindo os substituintes para anel aromático da Árvore de Decisão de Topliss, além de outros substituintes. Obter estruturas que se enquadrem na Regra de Lipinski.

- Caracterizar as estruturas obtidas por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , e quando inéditas, também por CHN.

3.2.1.2. Em relação aos compostos heterocíclicos derivados de estilbenóides naturais

- Sintetizar benzalftalidas pelo método de Nokihara e col. (Noda *et al.*, 1994), modificado por García Armas (1998).

- Otimizar novos métodos de síntese de benzalftalidas nunca antes usados pelo grupo de pesquisas, utilizando microondas (Lacová *et al.*, 1996), catalizadores de paládio (Kundu *et al.*, 1998) e reagentes nitrogenados metilados (Ploquin *et al.*, 1980).

- Sintetizar imidazo-isoindóis.

- Caracterizar as estruturas obtidas por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e EM.

3.2.2. QUANTO À ATIVIDADE BIOLÓGICA DAS CHALCONAS E DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES SINTETIZADOS

3.2.2.1. Em relação à Leucemia

- Avaliar a concentração inibitória (IC_{50}) *in vitro* das chalconas em células de leucemia linfóide aguda (linhagem L1210).
- Determinar a forma de morte celular provocada pelos compostos mais ativos: apoptose ou necrose.
- Discutir as relações estrutura-atividade.

3.2.2.2. Em relação à Hiperglicemia

- Avaliar a ação *in vivo* de chalconas em modelos animais hiperglicêmicos e diabéticos, incluindo:
 - i) Determinar a atividade de chalconas na curva de tolerância à glicose (CTG) em ratos hiperglicêmicos, comparando os efeitos com o fármaco tolbutamida e insulinas.
 - ii) Determinar a atividade de nitrochalconas e naftilchalconas na CTG em ratos hiperglicêmicos, comparando os efeitos com o fármaco glipizida e/ou insulinas.
 - iii) Avaliar a atividade de chalconas selecionadas na CTG em ratos diabéticos.
 - iv) Discutir as relações estrutura-atividade.
- Avaliar o efeito de chalconas selecionadas na secreção de insulina de ratos hiperglicêmicos.

3.2.2.3. Em relação à Tuberculose

- Avaliar a ação *in vitro* das chalconas obtidas frente às enzimas tirosina fosfatases A (PtpA) e B (PtpB) de *Mycobacterium tuberculosis*, incluindo:
 - i) Estimar a atividade residual da PtpA e da PtpB na presença dos compostos.
 - ii) Determinar a IC_{50} das chalconas ativas.
 - iii) Discutir as relações estrutura-atividade.
 - iv) Realizar estudos cinéticos para determinação das constantes V_{max} , K_{Mapp} e K_i , bem como do mecanismo de inibição dos compostos mais promissores.
 - v) Efetuar ensaios de seletividade dos compostos mais ativos em uma proteína tirosina fosfatase humana (PTP1B).
- Avaliar o efeito de chalconas selecionadas na desfosforilação da proteína VPS33B.
- Observar a atividade das chalconas em macrófagos infectados com *M. tuberculosis*.

3.2.2.4. Em relação à Doença de Chagas

- Determinar *in vitro* a IC₅₀ das chalconas frente à enzima cisteíno-protease cruzaina de *Trypanosoma cruzi*.
- Discutir as relações estrutura-atividade.

3.2.2.5. Em relação às Leishmanioses

- Determinar a IC₅₀ das chalconas *in vitro* frente a formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e *L. chagasi*.
- Determinar a seletividade dos compostos frente a macrófagos J774-A1.
- Discutir as relações estrutura-atividade.

3.2.2.6. Em relação à Malária

- Avaliar a atividade *in vitro* de derivados heterocíclicos de estilbenóides naturais frente à cepa 3D7 (sensível à cloroquina) de *Plasmodium falciparum*.
- Discutir as relações estrutura-atividade, comparando os resultados obtidos com os anteriormente encontrados para os imidazo-isonidóis **I-100** e **I-120** (Barboza, 2003).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. SÍNTESE DE CHALCONAS E DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS

4.1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

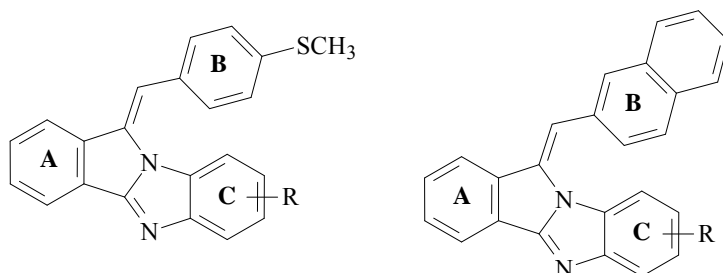
Nesta parte da tese de Doutorado, pretendeu-se realizar a síntese de uma biblioteca de chalconas, na busca por novos protótipos candidatos a fármacos para leucemia, hiperglicemia e doenças negligenciadas (tuberculose, Doença de Chagas e leishmaniose), complementando assim a pesquisa realizada em uma dissertação de Mestrado, que enfocou, principalmente, a síntese e atividade biológica de chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído, 2-naftaldeído e 2,4,6-trimetoxiacetofenona em processos inflamatórios e leishmaniose (Chiaradia, 2006).

A estratégia utilizada para a síntese das chalconas desta pesquisa, uma vez que todas possuem ao menos um anel aromático não fusionado, foi o Método Manual de Topliss, que compreende um grupo fixo de substituintes para o anel aromático (mono ou di-substituído). Além disso, ampliaram-se as séries sintetizadas através da inclusão de outros substituintes e anéis laterais variados, promovendo maior diversidade estrutural. Optou-se por sintetizar o máximo de compostos possíveis, o que proporcionou o estudo das relações entre a estrutura química e a atividade biológica das moléculas (REA).

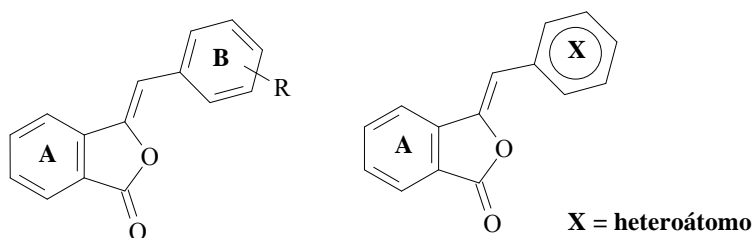
Pretendeu-se completar também a pesquisa realizada em três teses anteriores de Doutorado, realizadas no Departamento de Química Farmacéutica da Universidad de Salamanca, que enfocaram, principalmente, a melhora das propriedades farmacológicas e quimioterapêuticas do dihidroestilbenóide natural ácido isonotolaênico (García Armas, 1998), a síntese e atividades biológicas de benzalftalidas, estilbenamidas, ftalazinonas, imidazo- e pirimido-isoindóis, com diferentes substituintes no anel aromático B (Barboza, 2003) e no anel aromático A (García Cadenas, 2006), especialmente frente ao protozoário *Plasmodium falciparum*.

Assim, planejou-se a ampliação das variações de substituintes a serem incorporados nas famílias de benzalftalidas, que são intermediárias da síntese de imidazo-isoindóis, com o fim de obter compostos mais potentes e seletivos. Pretendeu-se realizar novas modificações sobre os anéis A (da ftalida, com a simplificação ou aumento do mesmo), B (troca do anel benzênico por heterociclos) e do imidazol (troca por benzoimidazóis substituídos). A obtenção de alguns dos compostos implicou a utilização de novas metodologias de síntese, que não haviam sido usadas anteriormente pelo grupo de pesquisas. Dando seqüência aos estudos anteriores, as modificações a serem realizadas sobre os compostos são:

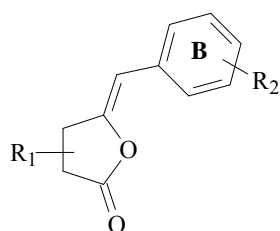
- a) A incorporação de substituintes volumosos no anel imidazólico dos imidazo-isoindóis **I-100** e **I-120** (anteriormente ensaiados e identificados como os mais ativos frente a *P. falciparum*) (Barboza, 2003), com o fim de determinar sua influência na atividade antimalárica.



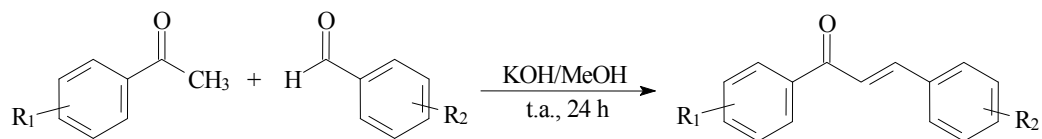
- b) A ampliação de variações no anel B das benzalftalidas, incluindo anéis com heteroátomos, não obtidos nos trabalhos anteriores, para sua posterior condensação e formação de imidazo-isoindóis, com o fim de determinar sua influência e estabelecer relações de estrutura-atividade.



- c) A modificação no anel A das benzalftalidas por outros anéis de menor e maior tamanho.

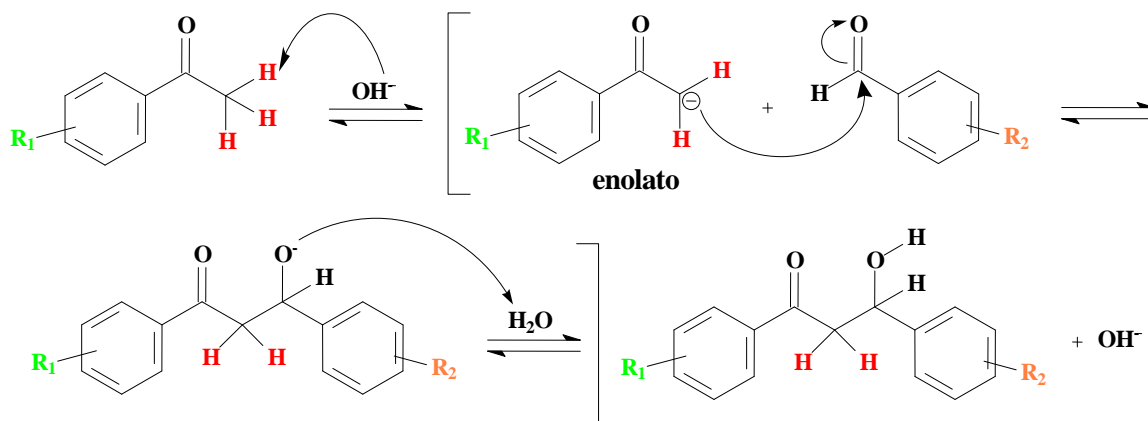


4.1.2. SÍNTESE DE CHALCONAS



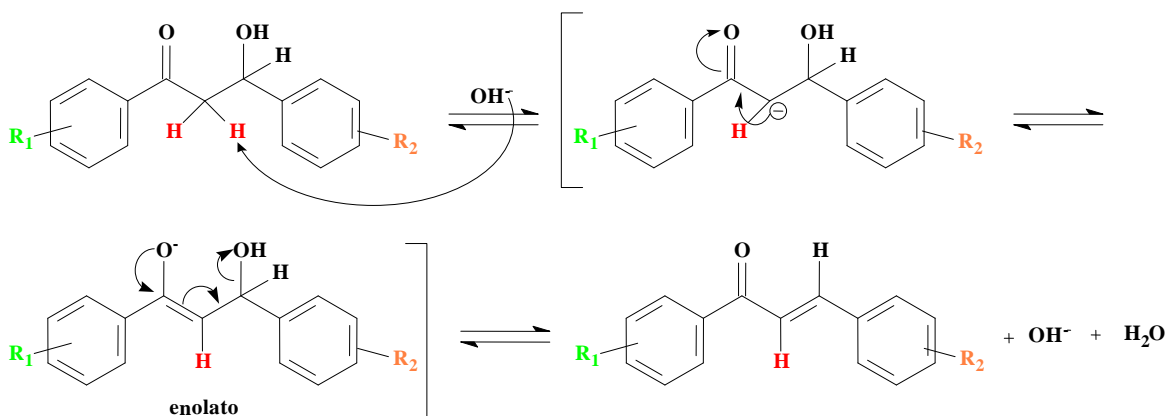
O método utilizado para a preparação das chalconas foi a condensação aldólica entre aldeídos e acetofenonas, usando hidróxido de potássio como catalisador e metanol como solvente, a temperatura ambiente (Vogel, 1989). A quantidade de hidróxido de potássio 50% m/v adicionado variou em cada reação, dependendo do grupo substituinte presente no aldeído ou na acetofenona. Nas reações contendo reagentes com grupos fotossensíveis, como cloro, bromo e flúor, o balão de reação foi envolvido em papel alumínio durante todo o processo.

O mecanismo pelo qual se formam as chalconas é a condensação aldólica seguida de desidratação básica. Primeiramente, ocorre a etapa de desprotonação, onde a base remove um hidrogênio alfa ácido da molécula de cetona para formar o íon enolato, estabilizado por ressonância. Através de ataque nucleofílico, o íon enolato ataca uma molécula de aldeído (no grupo carbonila eletrofílico), formando um íon alcóxido (intermediário tetraédrico). A protonação do íon alcóxido gera o produto de condensação e regenera o catalisador básico (Esquema 8).



Esquema 8. Deprotonação e ataque nucleofílico para formação do produto de condensação.

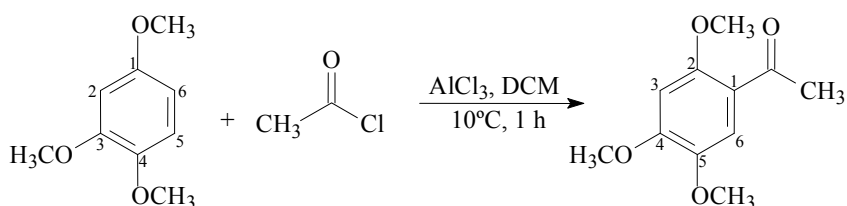
A formação da enona conjugada ocorre por desidratação, que pode ser catalisada por base ou por ácido. Neste caso, em condições básicas, um hidrogênio ácido é abstraído da posição alfa para resultar em um íon enolato, que elimina o grupo de saída $-OH$, formando a chalcona (Esquema 9). Em condições ácidas, seria formado o enol, o grupo $-OH$ seria protonado e a água, eliminada.



Esquema 9. Etapa de desidratação para obtenção da chalcona.

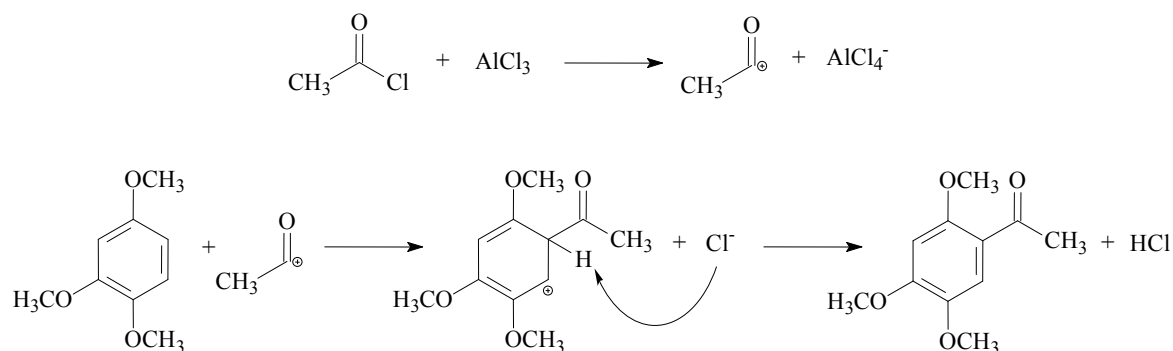
4.1.2.1. Síntese de aldeídos e acetofenonas intermediários

a) Síntese da 2,4,5-trimetoxiacetofenona



A 2,4,5-trimetoxiacetofenona, utilizada para obtenção das chalconas **J3** e **J4**, foi sintetizada pela acilação de Friedel-Crafts do 1,3,4-trimetoxibenzeno com cloreto de acetila, em diclorometano e banho de gelo. Adicionou-se cloreto de alumínio em pequenas porções (com temperatura controlada entre 5 e 8 °C) e manteve-se a reação sob agitação magnética por 1h a 10 °C. Posteriormente, adicionou-se ácido clorídrico 0,5 M para eliminação do cloreto de alumínio restante (Högberg *et al.*, 1990). Extraíu-se a fase orgânica e, após recristalização com metanol, obteve-se o produto puro com 81% de rendimento.

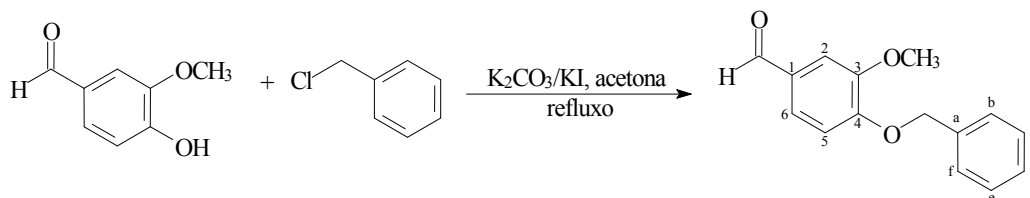
Na reação, o cloreto de alumínio abstrai o átomo de cloro do cloreto de acetila, formando um íon acílium, que é atacado pela insaturação do 1,3,4-trimetoxibenzeno, entrando em posição *orto* a uma das metoxilas, devido ao efeito de estabilização por ressonância. Por eliminação de um átomo de hidrogênio, obtém-se a acetofenona (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo de reação da síntese da 2,4,5-trimetoxiacetofenona.

No espectro de RMN de ^1H da 2,4,5-trimetoxiacetofenona, a metila e os hidrogênios 3 e 6 do anel aromático são observados como simpletos com deslocamentos de 2,57, 6,48 e 7,40 ppm, respectivamente. No espectro de RMN de ^{13}C , são característicos os carbonos da metila, da carbonila e do carbono 1, que têm seus sinais em 32,13, 197,28 e 119,06 ppm.

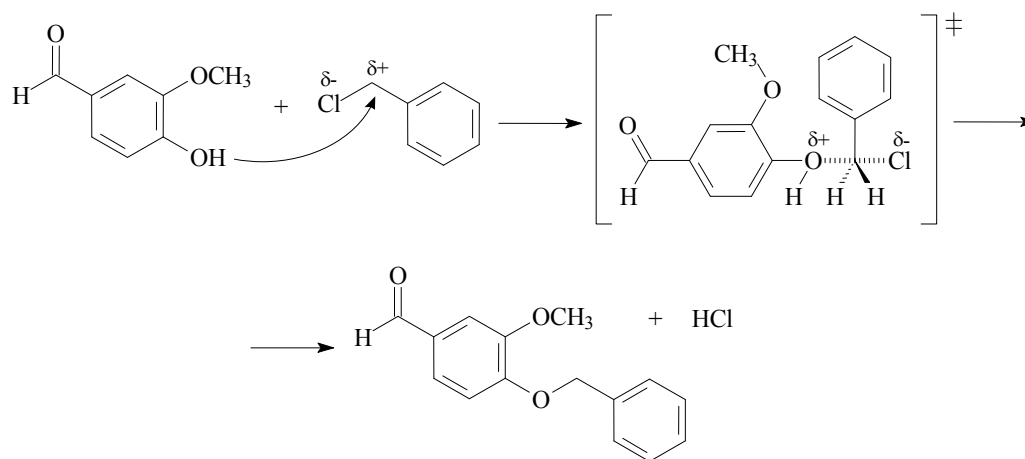
b) Síntese da vanilina benzilada [3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído]



O 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído, usado na obtenção das chalconas **L28**, **R6**, **R45**, **R46**, **R58**, **R61** e **R62**, foi sintetizado pela benzilação da vanilina (3-metoxi-4-hidroxibenzaldeído) com cloreto de benzila, sob refluxo por 6h, na presença de carbonato de potássio anidro, iodeto de potássio e acetona (Tsai e Klinman, 2003). A fase orgânica foi concentrada e, após recristalização em etanol, obteve-se o produto puro com 88% de rendimento.

Na reação, que ocorre por substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$), o oxigênio ataca o carbono benzílico do cloreto de benzila, formando um estado de transição, que culmina com a saída do átomo de cloro e forma o aldeído benzilado (Esquema 11).

No espectro de RMN de ^1H do 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído, os hidrogênios benzílicos são observados como um simpleto com deslocamento de 5,24 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C , são característicos os carbonos metílico e 4, que têm seus sinais em 70,85 e 153,37 ppm, respectivamente.

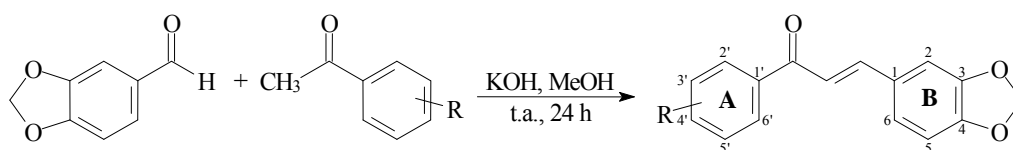


Esquema 11. Mecanismo de reação da síntese do 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído, onde ‡ é o estado de transição.

4.1.2.2. Preparação das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído

Foram sintetizadas e caracterizadas onze chalconas (**P1**, **P3**, **P4**, **P5**, **P6**, **P7**, **P8**, **P9**, **P11**, **P12** e **T43**) a partir da reação de condensação aldólica entre o 3,4-metilenodioxibenzaldeído e diferentes acetofenonas, utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente, à temperatura ambiente por 24 horas (Chiaradia, 2006). Para complementar esta série, sintetizaram-se e caracterizaram-se as estruturas **P10**, **P13** e **J3**, já descritas na literatura por Parmar *et al.* (1990), Tollari *et al.* (1994) e Anjaneyulu *et al.* (1994), respectivamente (Esquema 12).

As reações, rendimentos e pontos de fusão estão apresentados nas Tabelas 2 e 32.



Topliss:

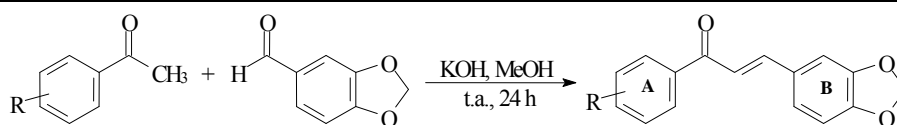
- ***P1** R: H
- ***P3** R: 4'-Br
- ***P4** R: 4'-NO₂
- ***P8** R: 4'-OCH₃
- ^a***P11** R: 3'-NO₂

Variações estruturais:

- ***P5** R: 2',5'-diOCH₃
- ***P6** R: 2'-OH
- ^a***P7** R: 3'-OCH₃-4'-OH
- ***P9** R: 3',4'-diOCH₃
- ***P12** R: 3',4',5'-triOCH₃
- ***T43** R: 2',4',6'-triOCH₃
- P10** R: 2',4'-diOCH₃
- P13** R: 2'-NO₂
- J3** R: 2',4',5'-triOCH₃

Esquema 12. Síntese das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído. *Chalconas sintetizadas na pesquisa de Mestrado (Chiaradia, 2006). ^aChalconas inéditas.

Tabela 2. Resultados das reações de síntese das chalconas **P10**, **P13** e **J3**, derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído.



Chalcona	R	PM (g/mol)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	p.f. (°C) Lit.	Nº registro CHEMCATS
P1*	H	252,27	67	115-117	117†	644-34-8
P3*	4'-Br	331,17	76	137-139	111-113&	36716-01-5
P4*	4'-NO ₂	297,27	82	200-202	206 ^S	92858-63-4
P5*	2',5'-diOCH ₃	312,32	74	96-98	101 [#]	58344-61-9
P6*	2'-OH	268,27	62	135-137	140‡	16669-99-1
P7*^a	3'-OCH ₃ -4'-OH	298,30	47	134-136	-	-
P8*	4'-OCH ₃	282,30	77	131-132	134-135□	2373-93-5
P9*	3',4'-diOCH ₃	312,32	72	126-128	143-144 [♦]	51116-22-4
P11*^a	3'-NO ₂	297,27	40	144-146	**	215778-54-4
P12*	3',4',5'-triOCH ₃	342,35	88	133-134	135 [#]	58344-62-0
T43*	2',4',6'-triOCH ₃	342,35	78	124-126	143-144 [■]	151703-88-7
P10	2',4'-diOCH ₃	312,32	95	128-130	**	58344-60-8
P13	2'-NO ₂	297,27	70	124-125	**	174876-03-0
J3	2',4',5'-triOCH ₃	342,35	90	182-184	**	861578-41-8

CHEMCATS = número de registro no CAS, obtido através do SciFinder. *Chalconas sintetizadas na pesquisa de Mestrado. **P.F. não encontrado na literatura. ^achalconas inéditas. †Li *et al.* (2002), &Pathak *et al.* (2003), ^SAriyan e Suschitzky (1961), [#]Potter e Butler (2003), ‡Casanova (1973), □Schwartz *et al.* (1977), [♦]Wattanasin e Murphy (1980), [■]Phrutivorapongkul *et al.* (2003).

Os rendimentos obtidos para **P10**, **P13** e **J3** foram bons (70-95%) e os pontos de fusão estão dentro do intervalo de 2 °C, sugerindo que os compostos estão puros. Os valores de ponto de fusão não foram encontrados na literatura para comparação.

As chalconas obtidas foram completamente caracterizadas. Os espectros de IV mostram absorções do grupo carbonila em ~1650 cm⁻¹, da ligação dupla em ~1600 cm⁻¹ e da ligação C-O em ~1245 e ~1030 cm⁻¹.

Nos espectros de RMN de ¹H observa-se o deslocamento do hidrogênio 2 em 7,03-7,13 ppm na forma de um simpleto. Os hidrogênios 5 e 6 aparecem em ~6,80 ppm e 6,96-7,09 ppm, respectivamente, na forma de dois dupletos acoplados entre si, com *J* = 8,0 Hz. Os dois hidrogênios da unidade metilenodioxila estão em ~6,0 ppm, na forma de um simpleto. Ainda, são característicos os deslocamentos referentes aos hidrogênios α e β, que se encontram como dois dupletos acoplados

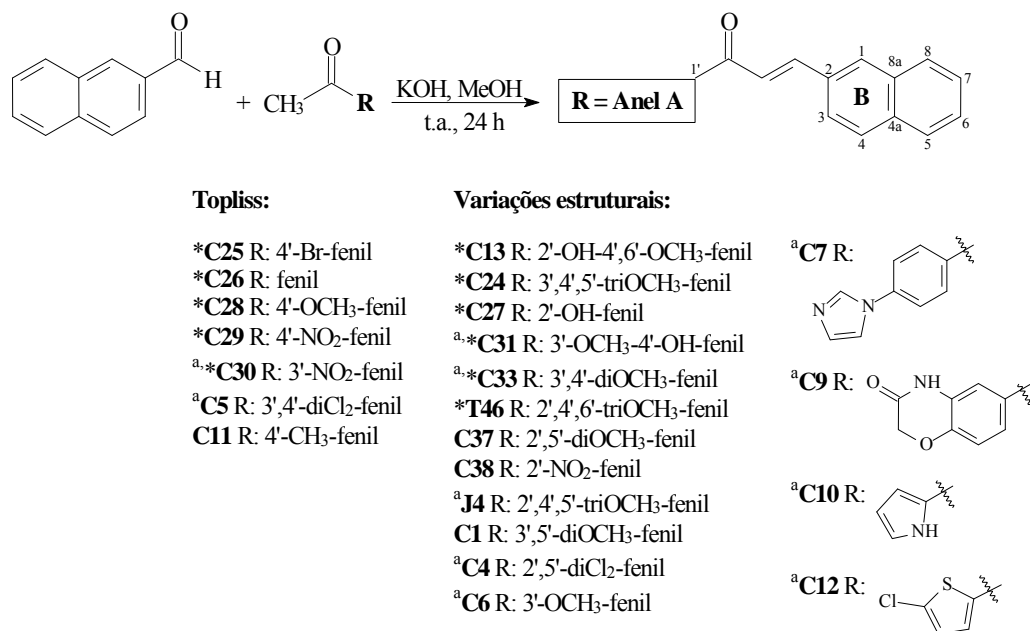
entre si em 6,84-7,47 ppm e 7,17-7,64 ppm, respectivamente, com $J = 16,0$ Hz, indicativo da presença da ligação dupla em configuração *E*.

Nos espectros de RMN de ^{13}C , o carbono da carbonila aparece em ~ 190 ppm e o carbono da unidade metilenodioxila em ~ 101 ppm. Os carbonos olefinicos α e β encontram-se em $\sim 125,0$ ppm e $\sim 142-146$ ppm, respectivamente, enquanto os carbonos quaternários 3 e 4 aparecem, respectivamente, em ~ 150 ppm e ~ 148 ppm.

4.1.2.3. Preparação das chalconas derivadas do 2-naftaldeído

Foram sintetizadas e caracterizadas onze chalconas (**C13**, **C24**, **C25**, **C26**, **C27**, **C28**, **C29**, **C30**, **C31**, **C33** e **T46**) a partir da reação de condensação aldólica entre o 2-naftaldeído e diferentes acetofenonas, utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente, à temperatura ambiente por 24 horas (Chiaradia, 2006). Para complementar esta série, sintetizaram-se e caracterizaram-se doze estruturas (**C37**, **C38**, **J4**, **C1**, **C4**, **C5**, **C6**, **C7**, **C9**, **C10**, **C11** e **C12**), sendo que **C37** e **C1** foram descritas previamente por Gutteridge *et al.* (2007), **C38** por Tollari *et al.* (1994), **C11** por Regaila *et al.* (1988), e **J4**, **C4**, **C5**, **C6**, **C7**, **C9**, **C10** e **C12** são novos compostos (Esquema 13).

As reações, rendimentos e pontos de fusão estão apresentados nas Tabelas 3, 33 e 34.



Esquema 13. Síntese das chalconas derivadas do 2-naftaldeído. *Chalconas sintetizadas na pesquisa de Mestrado (Chiaradia, 2006). ^aChalconas inéditas.

Tabela 3. Resultados das reações de síntese das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.

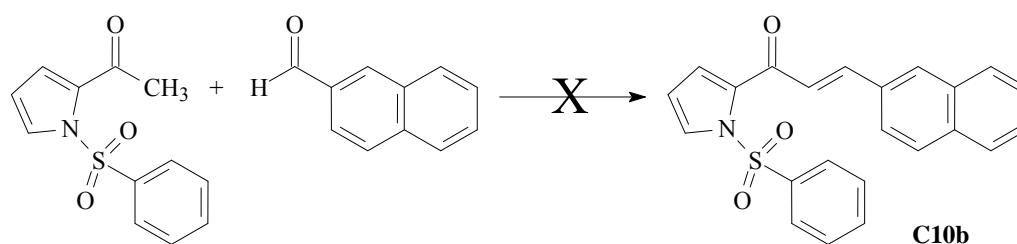
Chalcona	Anel A	PM (g/mol)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	p.f. (°C) Lit.	Nº registro CHEMCATS
C13*	2'-OH-4',6'-diOCH ₃ -fenil	332,37	29	110-112	110-112 [†]	861107-91-7
C24*	3',4',5'-triOCH ₃ -fenil	348,40	97	131-132	**	184579-53-1
C25*	4'-Br-fenil	337,22	88	186-188	192-193 ^{&}	36715-55-6
C26*	fenil	258,32	95	152-154	**	42299-50-3
C27*	2'-OH-fenil	274,32	66	146-148	146-148 ^S	83759-80-2
C28*	4'-OCH ₃ -fenil	288,35	90	173-175	**	56412-57-8
C29*	4'-NO ₂ -fenil	303,32	73	206-208	**	57115-09-0
C30*^a	3'-NO ₂ -fenil	303,32	71	149-151	-	879737-70-9
C31*^a	3'-OCH ₃ -4'-OH-fenil	304,35	40	166-168	-	879756-17-9
C33*^a	3',4'-diOCH ₃ -fenil	318,37	97	168-170	-	870770-71-1
T46*	2',4',6'-triOCH ₃ -fenil	348,40	88	139-141	145-146 [#]	147729-38-2
C37	2',5'-diOCH ₃ -fenil	318,37	83	120-121	121-123 [‡]	914383-79-2
C38	2'-NO ₂ -fenil	303,32	65	101-103	**	158117-47-6
J4^a	2',4',5'-triOCH ₃ -fenil	348,40	72	134-135	-	-
C1	3',5'-diOCH ₃ -fenil	318,37	89	68-69	60-62 [‡]	935662-00-3
C2	2'-OCH ₃ -fenil	288,35	não obtido	-	-	-
C3	3',5'-diOCH ₃ -4-OH-fenil	334,37	não obtido	-	-	-
C4^a	2',5'-diCl ₂ -fenil	327,21	96	107-109	-	-
C5^a	3',4'-diCl ₂ -fenil	327,21	97	184-186	-	-
C6^a	3'-OCH ₃ -fenil	288,35	98	99-100	-	847745-10-2
C7^a		324,38	88	176-178	-	-
C8		326,36	não obtido	-	-	-
C9^a		329,36	70	272-273	-	875421-12-8
C10^a		247,30	4	195-197	-	-
C10b		387,45	não obtido	-	-	-
C11	4'-CH ₃ -fenil	272,35	82	167-168	**	56412-58-9
C12^a		298,79	97	185-186	-	-

CHEMCATS = número de registro no CAS, obtido através do SciFinder. *Chalconas sintetizadas na pesquisa de Mestrado. **P.F. não encontrado na literatura. ^achalconas inéditas. [†]Boeck *et al.* (2006), [&]Jacobs e Singer (1951), ^SLiu *et al.* (2003), [#]Batt *et al.* (1993), [‡]Gutteridge *et al.* (2007).

Dentre as chalconas obtidas para complementação desta série, todas apresentaram bons rendimentos (entre 65 e 98%), exceto **C10** (rendimento de 4%). Os pontos de fusão experimentais estão dentro do intervalo de 2 °C, sugerindo a pureza dos compostos. Alguns valores de ponto de fusão não foram encontrados na literatura (dos compostos **C24**, **C26**, **C28**, **C29**, **C38** e **C11**).

Não foram obtidas as estruturas **C2**, **C3**, **C8** e **C10b**. A não formação da chalcona **C3** pode ser explicada pela presença da hidroxila livre na posição 4 da acetofenona, que pode ter seu hidrogênio abstraído pela força da base na reação. A não obtenção de **C8** poderia ser explicada pela abertura do anel lactônico e conseqüente formação de subprodutos. **C2** possivelmente não foi obtida devido a algum impedimento estérico que desfavoreceu a reação, pois analisando os efeitos eletrônicos, a reação seria favorecida. Na tentativa de obtenção de **C2**, **C3** e **C8**, não se obteve nenhum produto puro para analisar o resultado da reação.

A tentativa de obtenção da chalcona **C10b** deu-se pela reação entre o 2-naftaldeído e o 3-acetil-1-(fenilsulfonil)pirrol (Esquema 14), nas condições descritas na Tabela 34. O produto obtido após adição de água destilada e ácido clorídrico 10% apresentava impurezas e foi recristalizado em diclorometano a quente, tendo sua precipitação forçada com hexano e resfriamento em freezer. Após filtração, obteve-se um sólido amorfo de cor bege, com baixo rendimento, que por análises de RMN de ^1H e ^{13}C , IV e CHNS, concluiu-se tratar da chalcona **C10**. No espectro de IV de **C10**, não se observam os sinais característicos da sulfonamida **C10b** (bandas fortes entre 1380-1325 e 1170-1150 cm^{-1}), e nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C não se observam sinais referentes ao anel aromático ligado ao grupo sulfonila de **C10b**. Além disso, a análise de CHNS não indicou a presença de enxofre na amostra. A hidrólise do grupo sulfonila possivelmente ocorreu durante a reação, pela adição de KOH, onde a hidroxila pode atacar o átomo e enxofre e formar um sal de potássio solúvel em água.



Esquema 14. Tentativa de obtenção da chalcona **C10b**.

As chalconas obtidas nesta pesquisa foram completamente caracterizadas. As estruturas inéditas foram confirmadas por CHN (Tabela 40).

Os espectros de IV mostram absorções do grupo carbonila em $\sim 1650\text{ cm}^{-1}$ e da ligação dupla entre 1570 e 1616 cm^{-1} . Para os compostos **C37**, **J4**, **C1**, **C6** e **C9**, é característica a absorção da

ligação C-O em ~ 1260 e ~ 1030 cm^{-1} . Para **C9** e **C10**, a ligação C-N aparece em 1170 e 949 cm^{-1} , e observa-se uma banda intensa e larga em ~ 3200 cm^{-1} correspondente ao grupo NH. Para **C7**, são observadas absorções da ligação C=N entre 1522 e 1605 cm^{-1} .

Nos espectros de RMN de ^1H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído, observamos o deslocamento do hidrogênio 1 em $\sim 8,00$ ppm na forma de um simpleto largo. Os deslocamentos dos hidrogênios 3 e 6, e dos hidrogênios 5 e 8, em geral aparecem na forma de multipletos, respectivamente entre $7,51$ - $7,55$ ppm e entre $7,83$ - $7,87$ ppm. O hidrogênio 7 encontra-se na forma de duplo duplete em $\sim 7,80$ ppm ($J = 8,0/0,9$ Hz) e o hidrogênio 4 na forma de duplete ou multiplete em $\sim 7,90$ ppm. Os deslocamentos referentes aos hidrogênios α e β encontram-se em $7,12$ - $8,14$ ppm e $7,42$ - $8,38$ ppm, respectivamente, como dois dupletos acoplados entre si com $J = 16,0$ Hz, indicativo da presença da ligação dupla em configuração *E*.

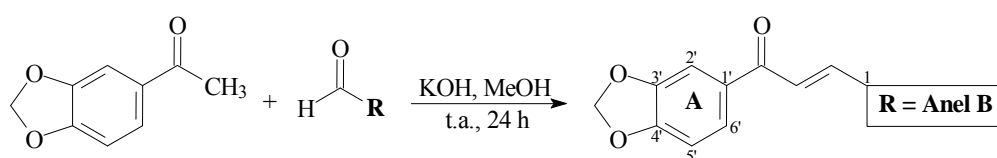
No espectro de RMN de ^1H de **C7**, são característicos os sinais deslocados pela vizinhança ao nitrogênio, correspondentes aos hidrogênios a' (simpleto em $9,10$ ppm), b' e c' (multipletos em $7,52$ e $8,16$ ppm, respectivamente). No espectro de **C9**, observam-se dois simpletos, em $4,71$ ppm e em $10,90$ ppm, correspondentes, respectivamente, aos hidrogênios metilênicos e ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. São característicos também os sinais referentes aos hidrogênios 4' e 5' do anel tiofeno substituído da chalcona **C12**, que se acoplam entre si com constantes de acoplamento de $4,0$ Hz, em $7,04$ e $7,71$ ppm, respectivamente. No espectro de **C10** se observa o sinal referente ao NH em $8,60$ ppm, na forma de um simpleto alargado.

Nos espectros de RMN de ^{13}C , os carbonos quaternários 8a, 4a e 2, ressonam, respectivamente, em ~ 134 , ~ 133 e ~ 132 ppm, e os carbonos olefinicos α e β encontram-se em $\sim 123,0$ ppm e ~ 142 - 146 ppm. O deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em ~ 190 ppm, exceto para **C10**, que está em $184,91$ ppm, devido à ligação ao anel de 5 átomos; para **C12**, que também possui este tipo de anel, este efeito não é observado. Para **C9**, observa-se um sinal adicional de carbonila em $164,88$ ppm, e um sinal em $67,43$ ppm, referente ao carbono metilênico.

4.1.2.4. Preparação das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona

Foram sintetizadas quarenta e duas chalconas a partir da reação de condensação aldólica entre a 3,4-metilenodioxiacetofenona e diferentes aldeídos, utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente, à temperatura ambiente por 24 horas, conforme Vogel (1989) (Esquema 15). Este procedimento foi adotado para a preparação de todas as chalconas desta série, exceto para **L26**, que foi mantida sob refluxo por 4h.

Foram obtidos dezenove compostos já descritos na literatura e vinte e três ainda não conhecidos. As chalconas **L8**, **L28**, **L29** e **L21**, são citadas por Parmar *et al.* (1990); **L6** e **L23**, e novamente, **L8**, por Sivakumar *et al.* (2009); **L1**, **L5**, **L7**, e novamente **L21**, por Insuasty *et al.* (2004). Os compostos **L26** e **L38** são descritos por Jung *et al.* (2008); Jang *et al.* (2007) também descreve **L26** e Wattanasin e Murphy (1980) citam **L38**. Ainda, são encontrados na literatura os compostos **L9** (Ishii *et al.*, 1983), **L10** (Janka *et al.*, 2005), **L11** (Wattanasin e Murphy, 1980), **L12** (Wattanasin e Murphy, 1980; Snow *et al.*, 2003), **L13** (Insuasty *et al.*, 2008), **L14** (Sadashivamurthy e Basavaraju, 2006), **L19** (Satisha *et al.*, 2007) e **L25** (Xia *et al.*, 2000; Parmar *et al.*, 2003). As estruturas **L2**, **L3**, **L4**, **L15**, **L16**, **L17**, **L18**, **L20**, **L22**, **L24**, **L27**, **L39**, **L40**, **L41**, **L42**, **L43**, **L44**, **L45**, **L46**, **L47**, **L48**, **L50** e **L51** foram sintetizadas pela primeira vez nesta pesquisa.



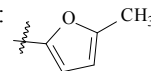
Topliss:

- L1** R: 4-Cl-fenil
- ^a**L2** R: 3-Cl-fenil
- ^a**L4** R: 3,4-diCl₂-fenil
- L5** R: 4-NO₂-fenil
- L6** R: 3-NO₂-fenil
- L7** R: 4-Br-fenil
- L8** R: 4-OCH₃-fenil
- L13** R: 4-CH₃-fenil
- L14** R: 4-N(CH₃)₂-fenil
- L19** R: 4-F-fenil
- L21** R: fenil
- L23** R: 2-Cl-fenil
- ^a**L39** R: 4-CN-fenil
- ^a**L40** R: 3-CF₃-4-Cl-fenil
- ^a**L41** R: 4-CF₃-fenil
- ^a**L42** R: 3-CF₃-fenil
- ^a**L43** R: 3,5-diCl₂-fenil
- ^a**L44** R: 2,4-diCl₂-fenil
- ^a**L45** R: 3-Br-fenil

Variações estruturais:

- ^a**L3** R: 2,6-diCl₂-fenil
- L9** R: 2,4,5-triOCH₃-fenil
- L10** R: 2,4,6-triOCH₃-fenil
- L11** R: 3,4,5-triOCH₃-fenil
- L12** R: 3,4-OCH₂O-fenil
- ^a**L15** R: 2-naftil
- ^a**L16** R: 1-naftil
- ^a**L17** R: 2,6-diOCH₃-fenil
- ^a**L18** R: 4-O(CH₂)₃CH₃-fenil
- ^a**L20** R: 2-F-fenil
- ^a**L22** R: 2-NO₂-fenil
- L25** R: 3-OCH₃-fenil
- L26** R: 3-OCH₃-4-OH-fenil
- L28** R: (3-OCH₃-4-OCH₂fenil)-fenil
- L29** R: 2,5-diOCH₃-fenil
- L38** R: 3,4-diOCH₃-fenil
- ^a**L51** R: 2,3,4-triOCH₃-fenil

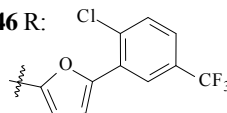
- ^a**L24** R:



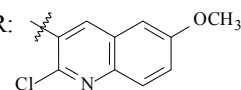
- ^a**L27** R:



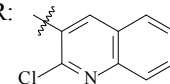
- ^a**L46** R:



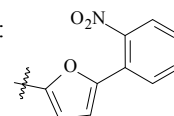
- ^a**L47** R:



- ^a**L48** R:



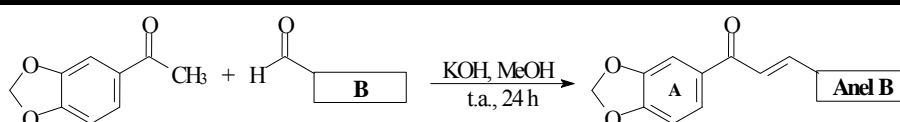
- ^a**L50** R:

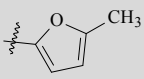

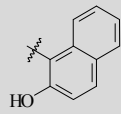


Esquema 15. Síntese das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona. ^aChalconas inéditas.

As reações, rendimentos e pontos de fusão estão apresentados nas Tabelas 4, 35 e 36.

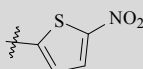
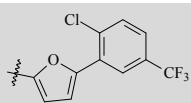
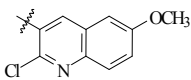
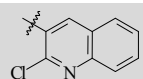
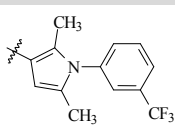
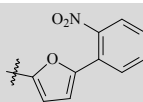
Tabela 4. Resultados das reações de síntese das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



Chalcona	Anel B	PM (g/mol)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	p.f. (°C) Lit.	Nº registro CHEMCATS
L1	4-Cl-fenil	286,71	93	162-163	**	501676-50-2
L2 ^a	3-Cl-fenil	286,71	78	100-102	-	876544-66-0
L3 ^a	2,6-Cl ₂ -fenil	321,16	90	118-119	-	1061609-01-5
L4 ^a	3,4-Cl ₂ -fenil	321,16	94	161-162	-	384858-97-3
L5	4-NO ₂ -fenil	297,27	98	184-185	**	756826-08-1
L6	3-NO ₂ -fenil	297,27	94	178-180	**	828275-95-2
L7	4-Br-fenil	331,17	93	154-156	**	756826-07-0
L8	4-OCH ₃ -fenil	282,30	95	143-145	142 [†]	110334-09-3
L9	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	342,35	88	119-121	**	88775-43-3
L10	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	342,35	78	141-142	**	861215-29-4
L11	3,4,5-triOCH ₃ -fenil	342,35	92	146-148	147-148 ^{&}	75403-98-4
L12	3,4-OCH ₂ O-fenil	296,28	89	172-174	176-178 ^{&}	76530-89-7
L13	4-CH ₃ -fenil	266,30	78	136-138	**	1079315-11-9
L14	4-N(CH ₃) ₂ -fenil	295,34	53	135-137	60-62 ^S	928843-51-0
L15 ^a	2-naftil	302,33	91	189-191	-	876563-09-6
L16 ^a	1-naftil	302,33	91	136-238	-	1013591-58-6
L17 ^a	2,6-diOCH ₃ -fenil	312,32	87	141-142	-	-
L18 ^a	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ -fenil	324,38	93	102-104	-	724755-07-1
L19	4-F-fenil	270,26	87	107-109	102-104 [‡]	1045707-21-8
L20 ^a	2-F-fenil	270,26	93	109-111	-	1013570-23-4
L21	fenil	252,27	61	92-94	96-98 [#]	111038-89-2
L22 ^a	2-NO ₂ -fenil	297,27	15	149-151	-	849511-81-5
L23	2-Cl-fenil	286,71	88	112-114	**	876544-59-1
L24 ^a		256,26	87	98-99	-	-
L25	3-OCH ₃ -fenil	282,30	93	98-99	**	561046-16-0
L26	3-OCH ₃ -4-OH-fenil	298,30	44	130-132	**	937820-86-5
L27 ^a		258,29	92	101-103	-	724744-51-8
L28	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	388,42	88	119-121	**	129415-65-2
L29	2,5-diOCH ₃ -fenil	312,32	96	84-85	**	129415-71-0
L30		318,34	não reage	-	-	-

Continua...

Continua...

Chalcona	Anel B	PM (g/mol)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	p.f. (°C) Lit.	Nº registro CHEMCATS
L31	4-COOH-fenil	296,29	não reage	-	-	-
L32		303,23	não obtido	-	-	-
L33	2-COOH-fenil	296,29	não reage	-	-	-
L34	2-OH-fenil	268,28	não reage	-	-	-
L35	2-OH-4-OCH ₃ -fenil	298,31	não reage	-	-	-
L36	3-OCH ₃ -4-OH-5-Br-fenil	376,30	não reage	-	-	-
L37	2-OH-4,6-OCH ₃ -fenil	328,34	não reage	-	-	-
L38	3,4-diOCH ₃ -fenil	312,32	41	119-120	134-136 ^{&}	41303-67-7
L39 ^a	4-CN-fenil	277,28	97	162-164	-	381671-82-5
L40 ^a	3-CF ₃ ,4-Cl-fenil	354,71	85	159-161	-	-
L41 ^a	4-CF ₃ -fenil	320,27	96	140-142	-	849045-70-1
L42 ^a	3-CF ₃ -fenil	320,27	87	120-122	-	849058-24-8
L43 ^a	3,5-Cl ₂ -fenil	321,16	92	126-127	-	-
L44 ^a	2,4-Cl ₂ -fenil	321,16	84	98-100	-	1003449-35-1
L45 ^a	3-Br-fenil	331,17	97	110-111	-	848282-69-9
L46 ^a		420,77	93	180-182	-	-
L47 ^a		367,79	95	184-185	-	-
L48 ^a		337,76	62	113-115	-	-
L49		413,41	não obtido	-	-	-
L50 ^a		363,33	99	145-147	-	1015334-25-4
L51 ^a	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	342,35	94	100-101	-	1011406-14-6

CHEMCATS = número de registro no CAS, obtido através do SciFinder. **P.F. não encontrado na literatura. ^achalconas inéditas. †Gopinath *et al.* (1957), &Wattanasin e Murphy (1980), [§]Sadashivamurthy e Basavaraju (2006), ‡Satisha *et al.* (2007), #Dauksas *et al.* (1987).

A maioria das chalconas desta série foi obtida com bons rendimentos (entre 61 e 99%).

Apresentaram médios rendimentos os compostos **L14**, **L26** e **L38**. O rendimento de 53% para a chalcona **L14** pode ser explicado pela presença do grupo dimetilamino no aldeído, que aumenta muito a densidade eletrônica do anel aromático, deixando o carbono da carbonila menos eletrofílico, e conseqüentemente, menos suscetível ao ataque nucleofílico. No caso da chalcona

L26, obtida com 44% de rendimento, os grupos OH e OCH₃ também aumentam a densidade eletrônica do anel aromático do aldeído, e como no caso anterior, o carbono da carbonila está menos suscetível ao ataque nucleofílico. Ainda, o médio rendimento de **L26** pode ser explicado pela formação de subprodutos devido à presença de uma hidroxila livre (o KOH pode abstrair o hidrogênio da hidroxila, ao invés de abstrair somente um hidrogênio da metila da acetofenona). O rendimento obtido para **L38** (41%) deve-se a perdas durante o processo.

A chalcona **L22** foi obtida com baixo rendimento (15%). O grupo nitro em posição 2 no aldeído diminui a densidade eletrônica do anel aromático, deixando o carbono da carbonila mais suscetível ao ataque nucleofílico, facilitando a reação; porém, isso não ocorreu, possivelmente devido a algum impedimento estérico do grupo nitro, que dificulta o ataque nucleofílico na carbonila. Outra possibilidade é que a segunda etapa da reação (desidratação) possa estar sendo a determinante da velocidade neste caso; o grupo nitro diminui a densidade eletrônica do anel B do intermediário tetraédrico formado, deixando-o menos suscetível à perda de água. Ainda que não seja comum, pois a etapa inicial das condensações aldólicas geralmente é a determinante da velocidade, e a formação do sistema conjugado é a força motriz para a desidratação espontânea (Mc Murry, 2008), este fato pode ocorrer. Ainda, observou-se que quando o grupo nitro está presente em um dos reagentes, a adição rápida de KOH pode “queimar” a reação; isso também pode ter contribuído para o baixo rendimento de **L22**, pois o conteúdo do balão de reação apresentava coloração escura antes de ser tratado; quando um grupo nitro está presente, a adição de KOH deve ser feita mais lentamente que na presença de outros substituintes, gota a gota, com intervalos de tempo consideráveis.

Os pontos de fusão experimentais obtidos para as chalconas desta série estão dentro do intervalo de 2 °C, sugerindo sua pureza, e próximos aos valores encontrados na literatura (apresentam-se menores em algumas unidades em °C, possivelmente por não estarem corrigidos), exceto para **L14** e **L38**, que diferem dos valores publicados; porém, os dados espectroscópicos destes dois compostos confirmam suas estruturas (Tabelas 41, 62, 63, 68 e 69). Alguns valores de ponto de fusão não foram encontrados na literatura (dos compostos **L1**, **L5**, **L6**, **L7**, **L9**, **L10**, **L13**, **L23**, **L25**, **L26**, **L28** e **L29**).

Não foram obtidas as estruturas **L30**, **L31**, **L32**, **L33**, **L34**, **L35**, **L36**, **L37** e **L49**. A não formação das chalconas **L30**, **L34**, **L35**, **L36** e **L37** pode ser explicada pela presença de hidroxilas livres nos aldeídos, que podem ter seu hidrogênio abstraído pela força da base na reação. A não formação dos compostos **L34**, **L35** e **L37** pode ser devida à presença da ligação hidrogênio existente entre o hidrogênio da hidroxila em posição *orto* e o oxigênio da carbonila do aldeído, o que deixa a carbonila menos suscetível ao ataque do enolato. Os aldeídos carboxilados possivelmente tiveram o hidrogênio de suas carboxilas abstraído pela base, não formando os

produtos esperados, **L31** e **L33**; o aldeído carboxilado na posição 2 também pode ter o hidrogênio de sua carboxila em ligação hidrogênio com o oxigênio da carbonila da função aldeído, formando um pseudo-anel de 7 membros, o que estabiliza o reagente, dificultando assim a reação. Em todos estes casos, após tratamento da reação com água destilada e ácido clorídrico 10%, recuperou-se o aldeído. Na tentativa de obtenção de **L32** e **L49**, não foi possível isolar nenhum produto da reação para analisar o resultado da mesma.

As chalconas obtidas, derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona, foram completamente caracterizadas. As estruturas inéditas foram confirmadas por CHN (Tabela 40).

Os espectros de IV mostram absorções do grupo carbonila em $\sim 1650\text{ cm}^{-1}$, da ligação dupla em $\sim 1590\text{ cm}^{-1}$ e da ligação C-O em ~ 1250 e $\sim 1030\text{ cm}^{-1}$. Para o composto **L14** a ligação C-N aparece em 1175 cm^{-1} , e para **L39** é característica a banda aguda do grupo ciano em 2229 cm^{-1} . Para **L47** e **L48**, observam-se absorções da ligação C=N entre 1487 e 1622 cm^{-1} . No espectro de **L26**, aparece em 3260 cm^{-1} uma banda larga e intensa, correspondente ao grupo OH.

Nos espectros de RMN de ^1H observa-se o deslocamento do hidrogênio 2' em $\sim 7,53$ ppm na forma de um simpleto. O hidrogênio 5' aparece em $\sim 6,90$ ppm na forma de um duplete ($J = 8,0$ Hz) e o hidrogênio 6' aparece em $\sim 7,65$ ppm, na forma de duplete ($J = 8,0$ Hz) ou duplo duplete ($J = 8,0/1,0$ Hz). Os dois hidrogênios da unidade metilenodioxila estão em $\sim 6,07$ ppm, na forma de um simpleto. Ainda, são característicos os deslocamentos referentes aos hidrogênios α e β , que se encontram como dois dupletos acoplados entre si em $7,29-7,95$ ppm e $7,52-8,66$ ppm, respectivamente, com $J = 16,0$ Hz, indicativo da presença da ligação dupla em configuração *E*. A Figura 4 corresponde ao espectro de RMN de ^1H da chalcona **L21**, sem substituintes no anel B.

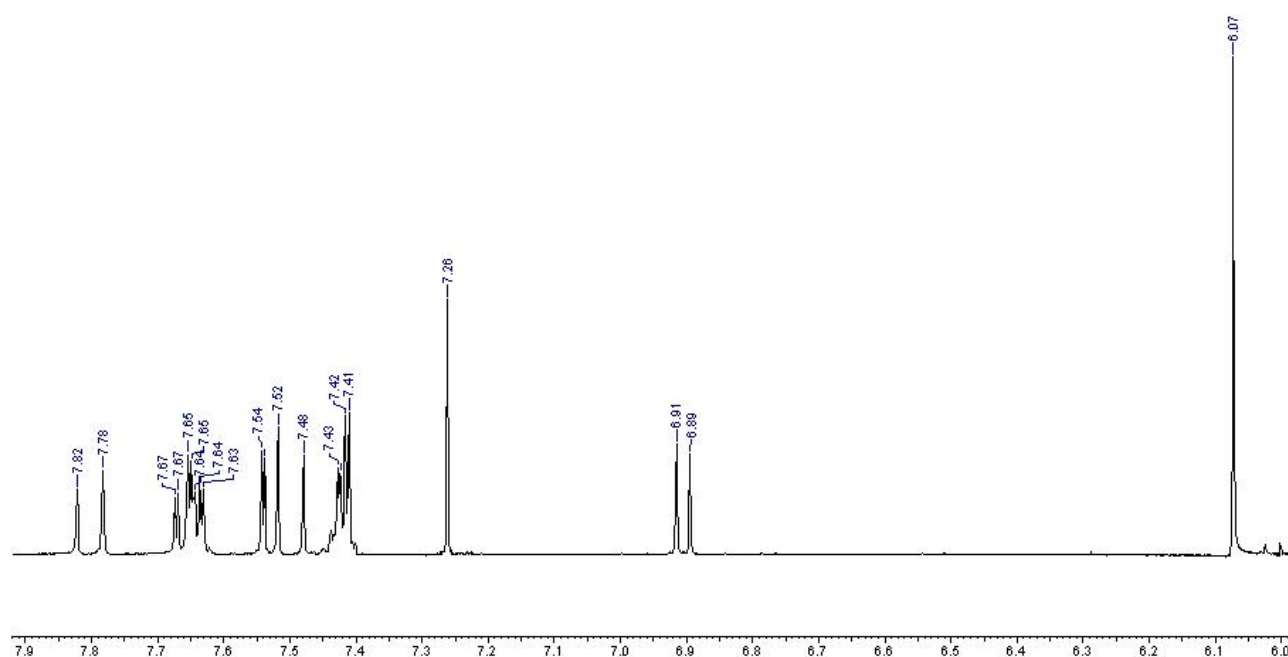


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **L21**.

No espectro de RMN de ^1H de **L18**, são característicos os sinais dos hidrogênios metilênicos e da metila da cadeia lateral, que aparecem como tripletos ou multipletos entre 0,99 e 4,01 ppm. Nos espectros de **L12** e **L28**, observam-se sinais adicionais de hidrogênios metilênicos como simpletos em 6,03 e 5,22 ppm, respectivamente, correspondentes ao substituinte metilenodioxí do anel B de **L12** e do grupo benzil de **L28**. São característicos também os sinais referentes aos hidrogênios 4 e 5 dos anéis furano substituídos das chalconas **L24** e **L46**, que se acoplam entre si com constantes de acoplamento de 4,0 Hz, bem como os hidrogênios 3, 4 e 5 do composto **L27**, que têm em sua estrutura o anel tiofeno. **L50** também apresenta o anel furano substituído, porém os hidrogênios 4 e 5 aparecem na forma de multipletos. Nos espectros de **L19** e **L39**, o sistema *p* referente aos hidrogênios 2, 3, 5 e 6, aparece diferenciado, no primeiro como um triples, e no segundo, como um grande simpleto. Para **L26** não se observa o simpleto referente à hidroxila, possivelmente pela troca deste hidrogênio com deutério do solvente de análise.

Ainda, observa-se que o espectro de RMN de ^1H de **L46** (Anexo 2) não foi bem ajustado, pois o sinal do CDCl_3 aparece em 7,33 ppm, quando deveria aparecer em 7,26 ppm. Assim, possivelmente todos os sinais estão deslocados +0,07 ppm. Na Tabela 74 os sinais estão todos corrigidos com o valor original do espectro -0,07 ppm.

Nos espectros de RMN de ^{13}C , o carbono da carbonila aparece em ~188 ppm e o carbono da unidade metilenodioxila em ~102 ppm. Os carbonos quaternários 3' e 4' ressonam em ~148 ppm e ~152 ppm, enquanto os carbonos olefínicos α e β encontram-se em ~125,0 ppm e ~135-147 ppm, respectivamente. Em **L24**, **L27**, **L46** e **L50**, o carbono β aparece entre 130 e 132 ppm, devido à vizinhança do anel de cinco membros. Para **L12** e **L28**, observam-se sinais adicionais também de carbonos metilênicos em 101,85 e 70,86 ppm, respectivamente, referentes ao carbono da unidade metilenodioxí do anel B de **L12** e do grupo benzil de **L28**. Os carbonos correspondentes ao grupo CF_3 apresentam baixa relaxação, não aparecendo nos espectros das chalconas **L40** e **L41**; em **L42** e **L46** aparecem com baixa intensidade em 131,56 e 129,89 ppm. O carbono do grupo ciano em **L39**, aparece em 118,66 ppm. A Figura 5 corresponde ao espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **L21**, sem substituintes no anel B.

4.1.2.5. Preparação das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona

Foram sintetizadas trinta e sete chalconas a partir da reação de condensação aldólica entre a 2-naftilacetofenona e diferentes aldeídos, utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente, à temperatura ambiente por 24 horas, conforme Vogel (1989) (Esquema 16).

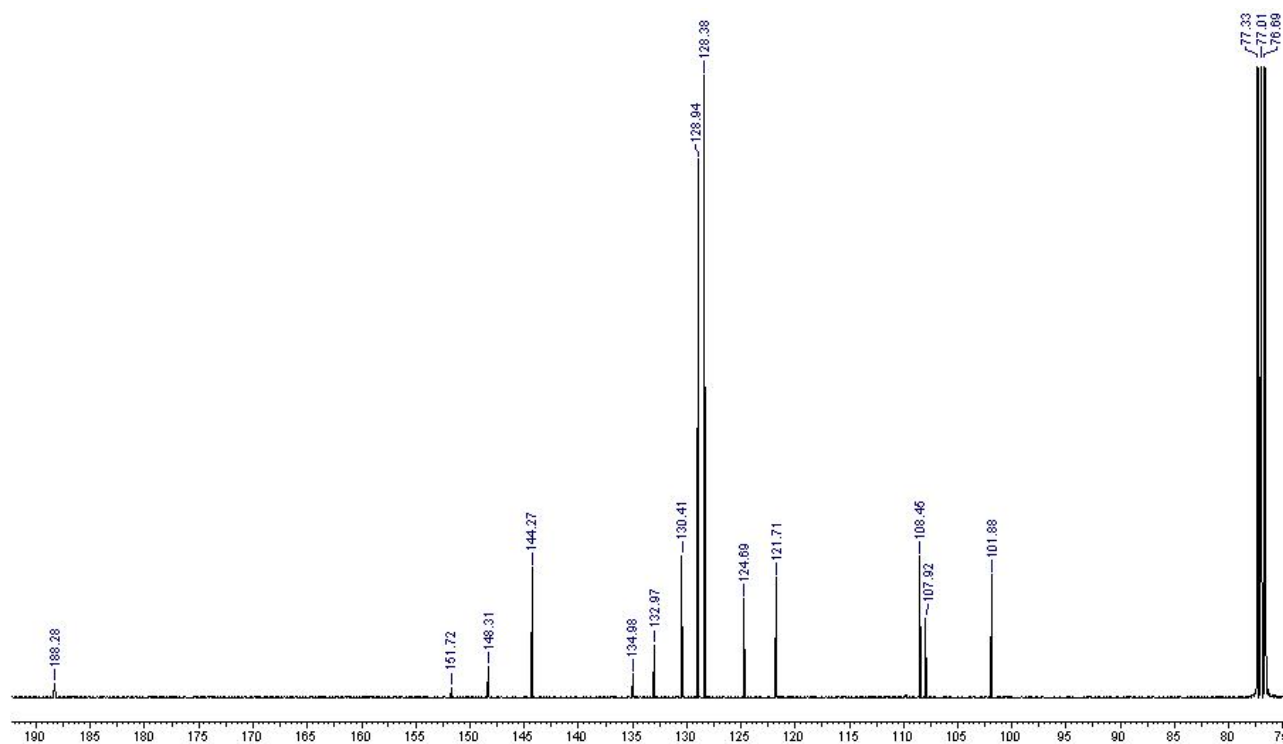


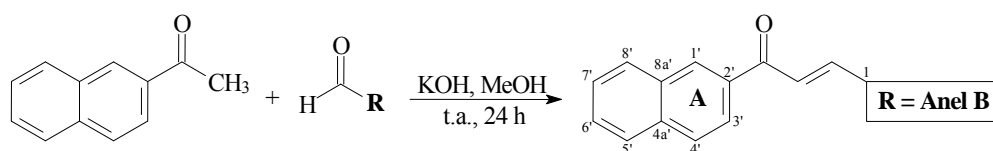
Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **L21**.

Foram obtidos vinte e dois compostos já descritos na literatura e quinze ainda não conhecidos. As chalconas **R7**, **R8**, **R9**, **R10**, **R13**, **R15**, **R16**, **R17**, **R21** e **R53**, são citadas por Thirunarayanan (2003). Deshpande *et al.* (1999) sintetizaram **R8**, **R16**, **R17** e **R21**; Robinson *et al.* (2005) sintetizaram **R12**, **R15**, **R27** e **R29**. Os compostos **R12**, **R15**, **R28** e **R29** foram patenteados por Bowen e col. (2001). **R7**, **R13** e **R14** foram citados por Misra e Dinkar (1975). **R24** e **R30** são descritos por Rateb e Zohdi (2009). Ainda, são encontrados na literatura os compostos **R7** (Raj *et al.*, 1998), **R8** (Raj *et al.*, 1996), **R20** (Sanchez-Viesca, 1973), **R26** (Patel *et al.*, 2001), **R32** (Lubisch *et al.*, 1998), **R52** (Wagner *et al.*, 1976) e **R54** (Levai e Jozsef, 2006). As estruturas **R11**, **R19**, **R23**, **R25**, **R36**, **R42**, **R44**, **R45**, **R48**, **R49**, **R50**, **R51**, **R55**, **R56** e **R57** foram sintetizadas pela primeira vez nesta pesquisa.

As reações, rendimentos e pontos de fusão estão apresentados nas Tabelas 5, 37 e 38.

A maioria das chalconas desta série foi obtida com bons rendimentos (entre 63 e 99%). O composto **R51** apresentou médio rendimento (44%), o qual se deve a perdas durante o processo. Foram obtidas com baixo rendimento as chalconas **R9** (20%) e **R14** (29%), ambas com grupos que diminuem a densidade eletrônica do anel aromático do aldeído, deixando o carbono da carbonila mais suscetível ao ataque nucleofílico, facilitando a reação. Porém, isso não ocorreu em nenhum dos dois casos, possivelmente devido a algum impedimento estérico do grupo nitro e do átomo de cloro em posição 2, que dificultam o ataque nucleofílico na carbonila. Existe também a possibilidade da segunda etapa da reação ser a determinante da velocidade nestes casos; os

substituintes em posição 2 diminuem a densidade eletrônica do anel B do intermediário tetraédrico formado, deixando-o menos suscetível à desidratação. Ainda que não seja comum a etapa de desidratação ser a determinante da velocidade nas condensações aldólicas, e a formação do sistema conjugado ser a força motriz para a desidratação espontânea (McMurry, 2008), este fato pode ser considerado. O mesmo efeito foi observado para a chalcona **L22**, derivada da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



Topliss:

R7 R: 3-NO₂-fenil
R8 R: 4-NO₂-fenil
R10 R: 4-Cl-fenil
^a**R11** R: 3,4-Cl₂
R13 R: 3-Cl-fenil
R14 R: 2-Cl-fenil
R15 R: fenil
R16 R: 4-CH₃-fenil
R17 R: 4-OCH₃-fenil
R21 R: 4-N(CH₃)₂-fenil
R24 R: 4-F-fenil
R26 R: 4-Br-fenil
^a**R48** R: 3,5-diCl₂-fenil
^a**R49** R: 3-CF₃-fenil
^a**R50** R: 4-CF₃-fenil
^a**R51** R: 3-CF₃-4-Cl-fenil
R52 R: 4-CN-fenil
R53 R: 3-Br-fenil
R54 R: 2,4-diCl₂-fenil

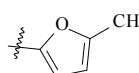
Variações estruturais:

R9 R: 2-NO₂-fenil
R12 R: 2,6-diCl₂-fenil
^a**R19** R: 2,6-diOCH₃-fenil
R20 R: 2,4,5-triOCH₃-fenil
^a**R23** R: 4-O(CH₂)₃CH₃-fenil
^a**R25** R: 2-F-fenil
R27 R: 3,4-OCH₂O-fenil
R28 R: 2-naftil
R29 R: 1-naftil
R32 R: 4-COOH
^a**R42** R: 2,5-diOCH₃-fenil
^a**R44** R: 2,4,6-triOCH₃-fenil
^a**R45** R: (3-OCH₃-4-OCH₂fenil)-fenil
^a**R55** R: 2,3,4-triOCH₃-fenil

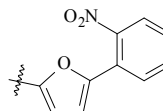
R30 R:



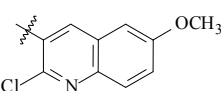
^a**R36** R:



^a**R56** R:



^a**R57** R:



Esquema 16. Síntese das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona. ^aChalconas inéditas.

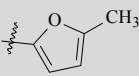
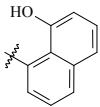
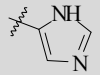
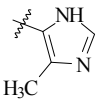
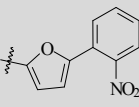
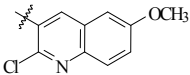
Os pontos de fusão experimentais obtidos para as chalconas desta série estão dentro do intervalo de 2 °C, sugerindo sua pureza, e próximos aos valores encontrados na literatura (apresentam-se menores em algumas unidades em °C, possivelmente por não estarem corrigidos), exceto para **R7**, **R8**, **R17**, **R24**, **R29**, **R30** e **R52**, que diferem dos valores teóricos; porém, os dados espectroscópicos destes compostos confirmam suas estruturas (Tabelas 41, 76, 77, 80, 81, 82, 83, 86, 87, 90 e 91). Alguns valores de ponto de fusão não foram encontrados na literatura (dos compostos **R9**, **R12**, **R13**, **R14**, **R20**, **R26**, **R32**, **R53** e **R54**).

Tabela 5. Resultados das reações de síntese das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.

Chalcona	Anel B	PM (g/mol)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	p.f. (°C) Lit.	Nº registro CHEMCATS
R7	3-NO ₂ -fenil	303,32	97	139-141	148-150 [†]	22290-84-2
R8	4-NO ₂ -fenil	303,32	96	167-169	179-181 [†]	22290-85-3
R9	2-NO ₂ -fenil	303,32	20	154-156	**	57221-66-6
R10	4-Cl-fenil	292,76	74	162-164	162-164 ^{&}	52601-58-8
R11^a	3,4-Cl ₂ -fenil	327,21	96	172-174	-	908812-56-6
R12	2,6-Cl ₂ -fenil	327,21	75	82-83	**	38767-61-2
R13	3-Cl-fenil	292,76	93	120-121	**	57221-65-5
R14	2-Cl-fenil	292,76	29	semi-sólido	**	57221-64-4
R15	fenil	258,32	88	93-95	98-100 ^s	4782-69-8
R16	4-CH ₃ -fenil	272,35	89	142-144	142-145 ^{&}	57115-04-5
R17	4-OCH ₃ -fenil	288,35	89	89-90	95-97 [‡]	22359-67-7
R18	3-OCH ₃ -fenil	288,35	não obtido	-	-	-
R19^a	2,6-diOCH ₃ -fenil	318,37	79	109-111	-	-
R20	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	348,40	94	114-115	**	41343-22-0
R21	4-N(CH ₃) ₂ -fenil	301,39	67	105-106	109-110 [#]	57221-72-4
R22	3-OCH ₃ -4-OH-fenil	304,36	não reage	-	-	-
R23^a	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ -fenil	330,43	95	85-86	-	-
R24	4-F-fenil	276,31	99	136-137	110-113 ^s	398-46-9
R25	2-F-fenil	276,31	92	69-70	-	1002606-24-7
R26	4-Br-fenil	337,22	82	172-173	**	38374-00-4
R27	(3,4-OCH ₂ O-)fenil	302,33	91	138-139	142-144 [□]	52601-57-7
R28	2-naftil	308,38	93	192-193	197-199 [•]	4229954-7
R29	1-naftil	308,38	96	149-150	158-159 [•]	38767-64-5
R30		264,34	66	91-92	80-82 ^s	20894-63-7
R31	2-COOH-fenil	302,33	não reage	-	-	-
R32	4-COOH-fenil	302,33	97	233-235	**	208176-15-2
R33		309,28	não obtido	-	-	-
R34		251,34	não reage	-	-	-
R35		273,37	não reage	-	-	-

Continua...

Continua...

Chalcona	Anel B	PM (g/mol)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	p.f. (°C) Lit.	Nº registro CHEMCATS
R36^a		262,31	92	85-87	-	-
R37	2-OH-fenil	274,33	não reage	-	-	-
R38	2-OH-4-OCH ₃ -fenil	304,36	não reage	-	-	-
R39		324,39	não reage	-	-	-
R40		248,28	não reage	-	-	-
R41		262,31	não reage	-	-	-
R42^a	2,5-diOCH ₃ -fenil	318,37	99	semi-sólido	-	753493-21-9
R43	3,4,5-triOCH ₃ -fenil	348,40	não obtido	-	-	-
R44^a	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	348,40	93	153-154	-	-
R45^a	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	394,47	63	80-81	-	556792-24-6
R48^a	3,5-Cl ₂ -fenil	327,21	94	152-154	-	-
R49^a	3-CF ₃ -fenil	326,32	91	138-140	-	796976-25-5
R50^a	4-CF ₃ -fenil	326,32	93	168-170	-	561047-97-0
R51^a	3-CF ₃ ,4-Cl-fenil	360,76	44	112-114	-	-
R52	4-CN-fenil	283,33	95	176-178	194-196 [□]	62584-65-0
R53	3-Br-fenil	337,22	90	125-126	**	59216-02-3
R54	2,4-Cl ₂ -fenil	327,21	98	128-130	**	52601-59-9
R55^a	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	348,40	81	semi-sólido	-	556784-88-4
R56^a		369,38	86	98-99	-	627072-73-5
R57^a		373,84	99	139-141	-	-

CHEMCATS = número de registro no CAS, obtido através do SciFinder. **P.F. não encontrado na literatura. ^achalconas inéditas. †Kharchenco *et al.* (1968), &Khodaei *et al.* (2007), [§]Rateb e Zohdi (2009), ‡Hutchins *et al.* (1938), [#]Jones (1958), [□]Matei *et al.* (1943), [•]Regaila *et al.* (1988), [■]Wagner *et al.* (1976).

Não foram obtidas as estruturas **R18**, **R22**, **R31**, **R33**, **R34**, **R35**, **R37**, **R38**, **R39**, **R40**, **R41** e **R43**. A não formação de **R22**, **R37**, **R38** e **R39** pode ser explicada pela presença de hidroxilas livres nos aldeídos, que podem ter seu hidrogênio abstraído pela força da base na reação. Da mesma forma que para **L34**, **L35** e **L37**, a não formação das chalconas **R37** e **R38** pode ser devida à

presença da ligação hidrogênio existente entre o hidrogênio da hidroxila em posição *orto* e o oxigênio da carbonila do aldeído, o que deixa a carbonila menos suscetível ao ataque nucleofílico do enolato. O aldeído carboxilado em posição 2 possivelmente teve o hidrogênio de sua carboxila abstraído pela base, não formando o produto esperado, **R31**, nas condições experimentais utilizadas; outra possibilidade para a não formação desta chalcona, é que o aldeído carboxilado na posição 2 pode ter o hidrogênio de sua carboxila em ligação hidrogênio com o oxigênio da carbonila da função aldeído, formando um pseudo-anel de 7 membros, o que estabiliza o reagente, dificultando a reação. Porém, surpreendentemente, **R32** (com um grupo carboxila em posição 4) foi obtida com 97% de rendimento. Nos casos descritos, após tratamento da reação com água destilada e ácido clorídrico 10%, recuperou-se o aldeído.

Também não se formaram os compostos **R34** e **R35**, o que indica que os aldeídos cicloalquílicos, que não possuem sistemas aromáticos vizinhos à carbonila, não formam o produto esperado nas condições de reação utilizadas. Os nitrogênios constituintes de heterociclos em sistemas aromáticos não são muito estáveis, sendo sensíveis a variações de temperatura, acidez ou basicidade elevadas, degradando-se facilmente quando não têm substituintes que os estabilizem, como grupos metila ou metoxila vizinhos ao nitrogênio ou ligados a ele; isto explicaria a não obtenção das chalconas **R40** e **R41**, uma vez que as condições da reação foram básicas. Na tentativa de obtenção de **R18**, **R33** e **R43**, formaram-se vários produtos, não sendo possível isolar nenhum puro para analisar o resultado da reação.

As chalconas obtidas, derivadas da 2-naftilacetofenona, foram completamente caracterizadas. As estruturas inéditas foram confirmadas por CHN (Tabela 40).

Os espectros de IV mostram absorções do grupo carbonila em $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$ e da ligação dupla em $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$. Para o composto **R21** a ligação C-N aparece em 1169 cm^{-1} , e para **R52** é característica a banda aguda do grupo ciano em 2235 cm^{-1} . Para **R57**, observam-se absorções da ligação C=N entre 1496 e 1637 cm^{-1} . No espectro de **R32**, aparece em 2996 cm^{-1} uma banda larga e intensa correspondente ao grupo OH, e uma banda em 1420 cm^{-1} referente à ligação C-OH.

Nos espectros de RMN de ^1H observamos o deslocamento do hidrogênio 1' entre 8,54 e 8,60 ppm na forma de simpleto ou simpleto largo; somente para **R32** este simpleto aparece deslocado para 8,92 ppm, devido ao solvente de análise ser acetona- d_6 . Os deslocamentos dos hidrogênios 6' e 7', em geral aparecem na forma de multipletos, respectivamente, em $\sim 7,62$ e $\sim 7,58$ ppm; em alguns espectros é possível definir os sinais da forma de duplo duplo duplete ($J = 8,0/0,9/0,9$ Hz). Os hidrogênios 3', 4' e 8' aparecem na forma de dupletos ($J = 8,0$ Hz), respectivamente, em $\sim 7,95$, $\sim 8,00$ e $\sim 7,91$ ppm, e o hidrogênio 5' apresenta-se na forma de duplo duplete ($J = 8,0/0,9$ Hz) em $\sim 8,11$ ppm. Os deslocamentos referentes aos hidrogênios α e β , encontram-se em 7,50-8,13 ppm e 7,62-8,75 ppm, respectivamente, como dois dupletos acoplados entre si com $J = 16,0$ Hz, indicativo

da presença da ligação dupla em configuração *E*. A Figura 6 corresponde ao espectro de RMN de ^1H da chalcona **R15**, sem substituintes no anel B.

Nos espectros de RMN de ^1H de **R27** e **R45**, observam-se sinais adicionais de hidrogênios metilênicos como simpletos em 6,05 e 5,24 ppm, respectivamente, correspondentes ao substituinte metilenodioxí do anel B de **R27** e do gupo benzil de **R45**. No espectro de **R23**, são característicos os sinais dos hidrogênios metilênicos e da metila da cadeia lateral, que aparecem como tripletos ou multipletos entre 1,00 e 4,03 ppm. Observam-se também, os sinais referentes aos hidrogênios 4 e 5 do anel furano substituído da chalcona **R36**, que se acoplam entre si com constantes de acoplamento de 4,0 Hz, bem como os hidrogênios 3, 4 e 5 de **R30**, que têm em sua estrutura o anel tiofeno. **R56** também apresenta o anel furano substituído, porém os hidrogênios 4 e 5 aparecem na forma de multipletos. No espectro de **R26**, o sistema *p* referente aos hidrogênios 2, 3, 5 e 6, aparece agrupado, formando um multipletos. Para **R32** não se observa o simpleto referente à hidroxila, possivelmente pela troca deste hidrogênio com deutério do solvente de análise.

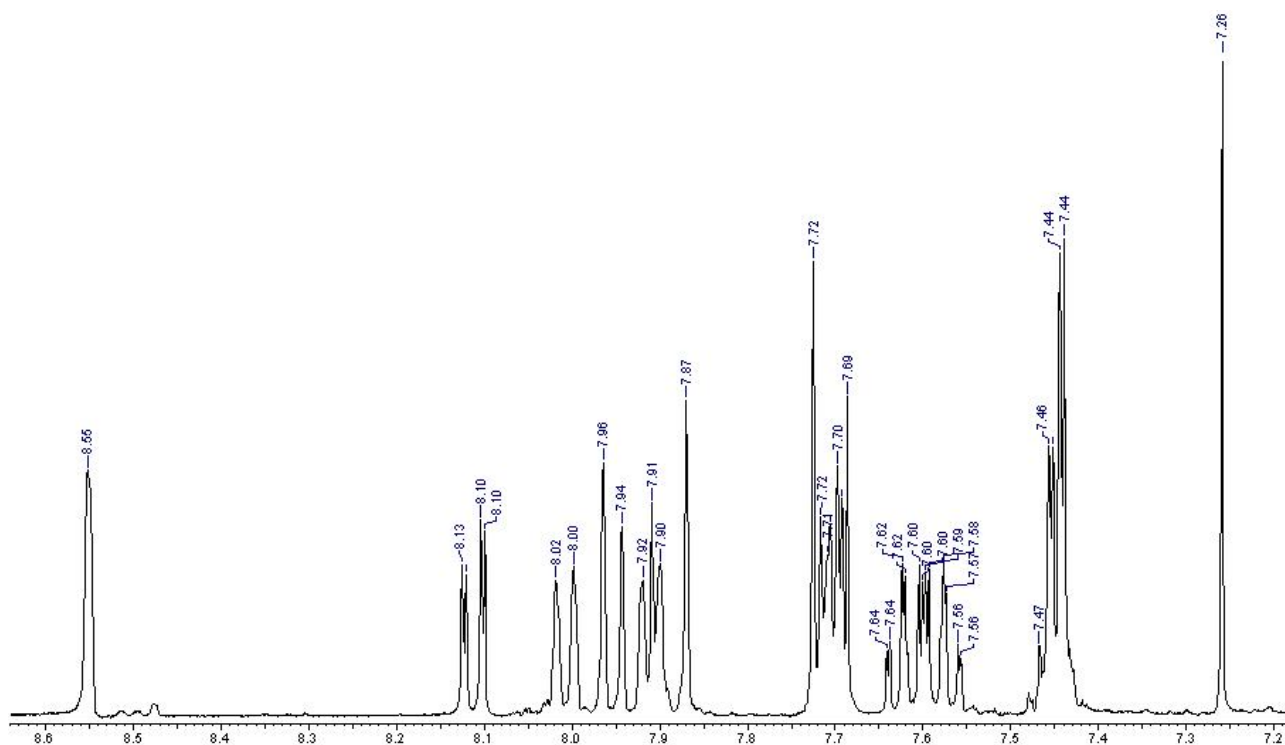


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **R15**.

Nos espectros de RMN de ^{13}C , os carbonos quaternários 8a', 2' e 4a', ressonam, respectivamente, em ~136, ~135 e ~132 ppm, e o carbono da carbonila aparece em ~190 ppm. Os carbonos olefínicos α e β encontram-se em ~124,0 ppm e ~136-145 ppm, respectivamente. Em **R36** e **R56**, o carbono β aparece em ~131 ppm devido à ligação ao anel de cinco membros; este efeito não foi observado para **R30** (carbono β em 137,42 ppm), que tem em sua estrutura o anel tiofeno, conforme foi observado para a chalcona **L27**, derivada da 3,4-metilenodioacetofenona. Para **R27** e

R45, observam-se sinais adicionais também de carbonos metilênicos em 101,89 e 71,10 ppm, respectivamente, referentes ao carbono da unidade metilenodioxi do anel B de **R27** e do grupo benzil de **R45**. O carbono correspondente ao grupo CF₃ aparece com baixa intensidade em 131,36 e 131,77 ppm, respectivamente, nos espectros das chalconas **R49** e **R50**, não aparecendo para **R51**. O carbono do grupo ciano em **R52**, aparece em 118,43 ppm. A Figura 7 corresponde ao espectro de RMN de ¹³C da chalcona **R15**, sem substituintes no anel B.

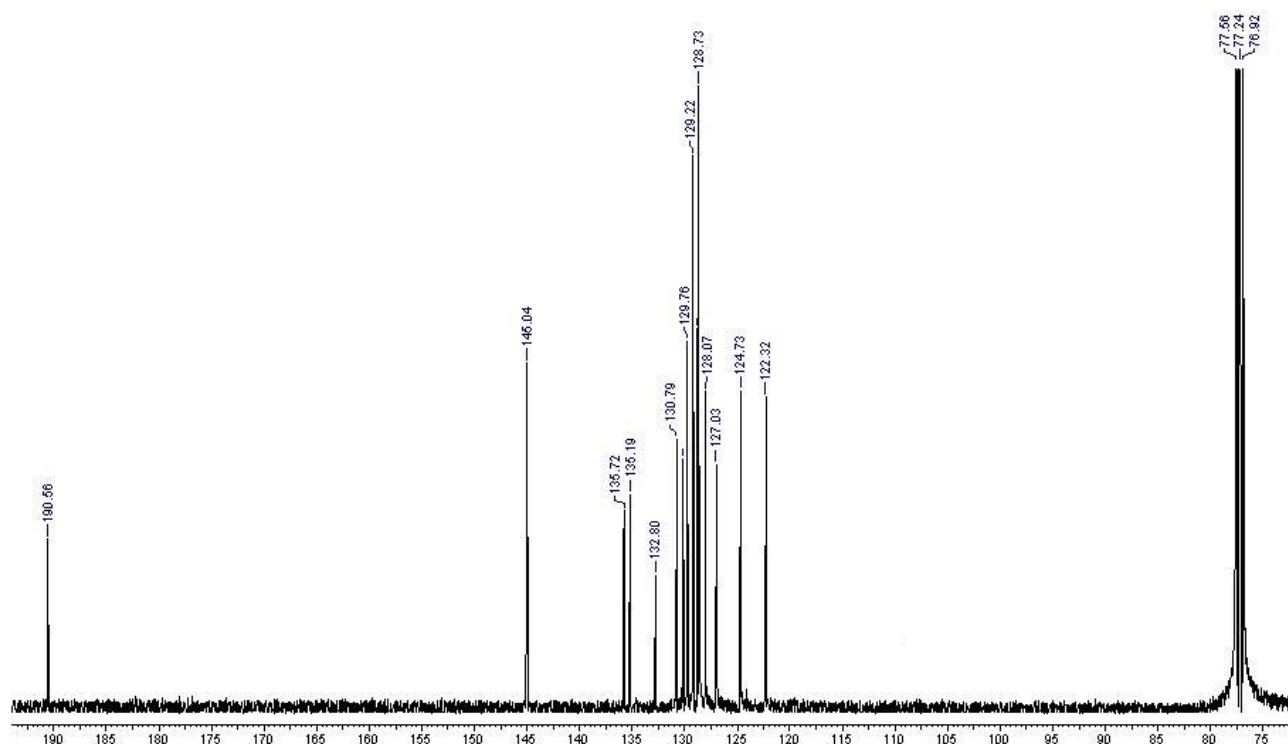


Figura 7. Espectro de RMN de ¹³C da chalcona **R15**.

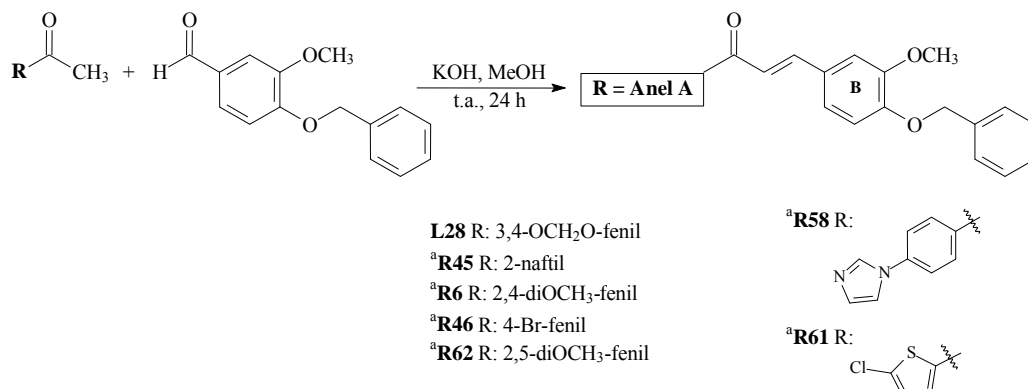
4.1.2.6. Preparação das chalconas derivadas da vanilina benzilada

Foram sintetizadas sete chalconas a partir da reação de condensação aldólica entre vanilina benzilada [3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído] e diferentes acetofenonas, utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente, à temperatura ambiente por 24 horas, conforme Vogel (1989) (Esquema 17).

Obteve-se um composto já descrito na literatura (**L28**, Tabela 4) e seis são novas estruturas: **R45** (Tabela 5) e **R6**, **R46**, **R58**, **R61** e **R62**, que serão discutidas na seqüência. As reações, rendimentos e pontos de fusão destas chalconas estão apresentados nas Tabelas 6 e 39.

A maioria das chalconas derivadas do 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído foi obtida com bons rendimentos (entre 55 e 91%). O composto **R6** foi obtido com baixo rendimento (18%),

devido a perdas durante o processo, em virtude das sucessivas recristalizações a que foi submetido para ser purificado.



Esquema 17. Síntese das chalconas derivadas da vanilina benzilada [3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído]. ^aChalconas inéditas.

Tabela 6. Resultados das reações de síntese das chalconas derivadas do 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído.

Chalcona	R	PM (g/mol)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	p.f. (°C) Lit.	Nº registro CHEMCATS
R6^a	2',4'-diOCH ₃ -fenil	404,46	18	107-108	-	1002460-43-6
R46^a	4'-Br-fenil	423,31	87	95-97	-	-
R58^a		410,47	90	222-224	-	-
R61^a		384,88	55	123-125	-	-
R62^a	2',5'-diOCH ₃ -fenil	404,46	91	semi-sólido	-	-

CHEMCATS = número de registro no CAS, obtido através do SciFinder. ^achalconas inéditas.

Os pontos de fusão experimentais estão dentro do intervalo de 2 °C, sugerindo a pureza dos compostos. As chalconas obtidas nesta pesquisa foram completamente caracterizadas. As estruturas inéditas foram confirmadas por CHN (Tabela 40).

Os espectros de IV mostram absorções do grupo carbonila entre 1640 e 1681 cm^{-1} , da ligação dupla entre 1585 e 1607 cm^{-1} e da ligação C-O em ~ 1260 e ~ 1030 cm^{-1} . Para **R58**, são observadas absorções da ligação C=N em 1507 e 1586 cm^{-1} .

Nos espectros de RMN de ^1H observa-se o deslocamento do hidrogênio 2 em $\sim 7,13$ ppm na forma de um simpleto. O hidrogênios 5 e 6 aparecem, respectivamente, em $\sim 6,90$ e $\sim 7,12$ ppm, na forma de dupletos ($J = 8,0$ Hz). Em $\sim 5,20$ e $\sim 3,90$ ppm, são encontrados dois simpletos, que correspondem, respectivamente, aos hidrogênios metilênicos e da metoxila. Os hidrogênios correspondentes ao anel benzílico são observados, em geral, como um multipletto em $\sim 7,33$ ppm (hidrogênio d), um multipletto em $\sim 7,38$ ppm (hidrogênios c e e) e um dupletto ($J = 8,0$ Hz) em $\sim 7,44$ ppm (hidrogênios b e f). Ainda, são característicos os deslocamentos referentes aos hidrogênios α e β , que se encontram como dois dupletos acoplados entre si em 7,17-7,71 ppm e 7,55-7,78 ppm, respectivamente, com $J = 16,0$ Hz, indicativo da presença da ligação dupla em configuração *E*. A Figura 8 corresponde ao espectro de RMN de ^1H da chalcona **R6**, que tem como substituintes metoxilas nas posições 2 e 4 do anel A.

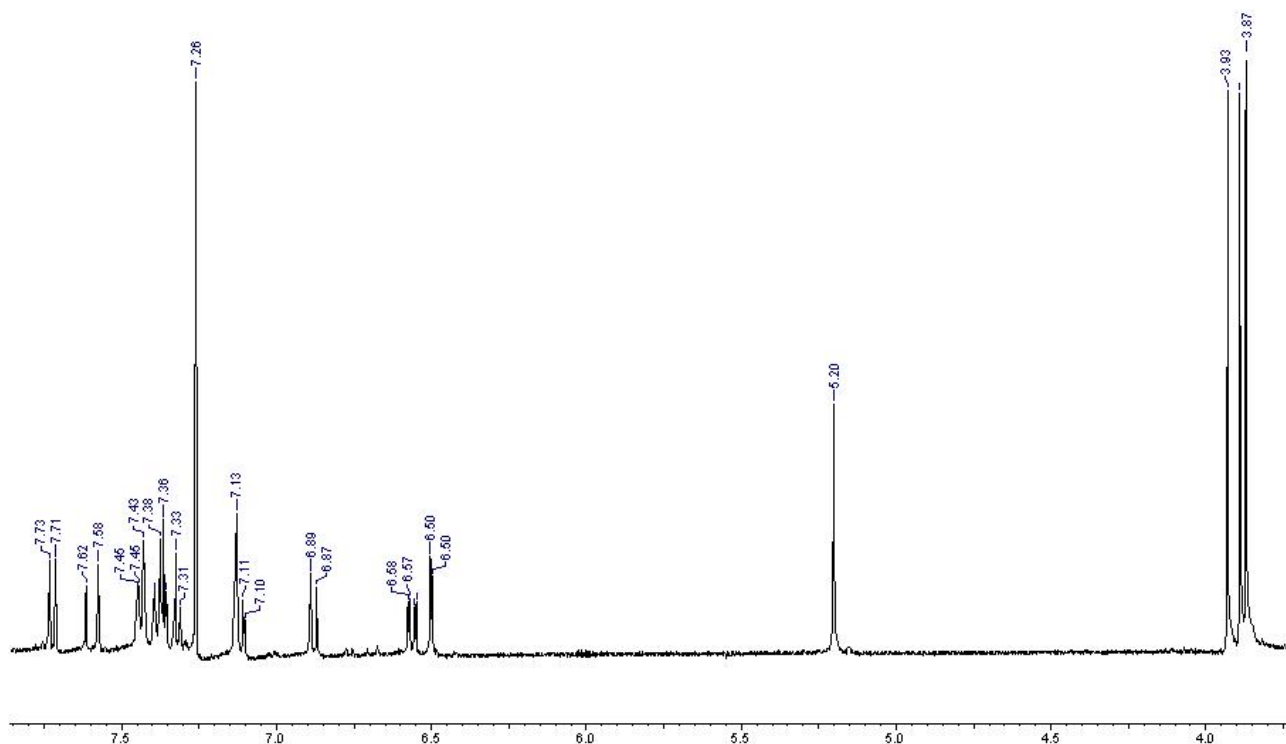


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **R6**.

No espectro de RMN de ^1H de **R61**, são característicos os sinais referentes aos hidrogênios 4' e 5' do anel tiofeno substituído, que se acoplam entre si com constantes de acoplamento de 4,0 Hz, em 7,01 e 7,63 ppm, respectivamente. No espectro de **R58**, os deslocamentos dos hidrogênios b' e c' aparecem diferenciados como simpletos, quando deveriam aparecer na forma de dupletos.

Nos espectros de RMN de ^{13}C , o carbono da metoxila aparece em ~ 56 ppm e o carbono metilênico em ~ 71 ppm. Os carbonos quaternários 3 e 4 ressonam em ~ 150 ppm e ~ 149 ppm, enquanto os carbonos olefínicos α e β encontram-se em ~ 123 - 125 ppm e ~ 142 - 145 ppm, respectivamente. O deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em ~ 190 ppm, exceto para **R61**, que está em 181,01 ppm, devido à ligação ao anel de 5 átomos; este efeito não foi observado para **C12**, que possui o mesmo anel tiofeno substituído. A Figura 9 corresponde ao espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **R6**, que tem como substituintes metoxilas nas posições 2 e 4 do anel A.

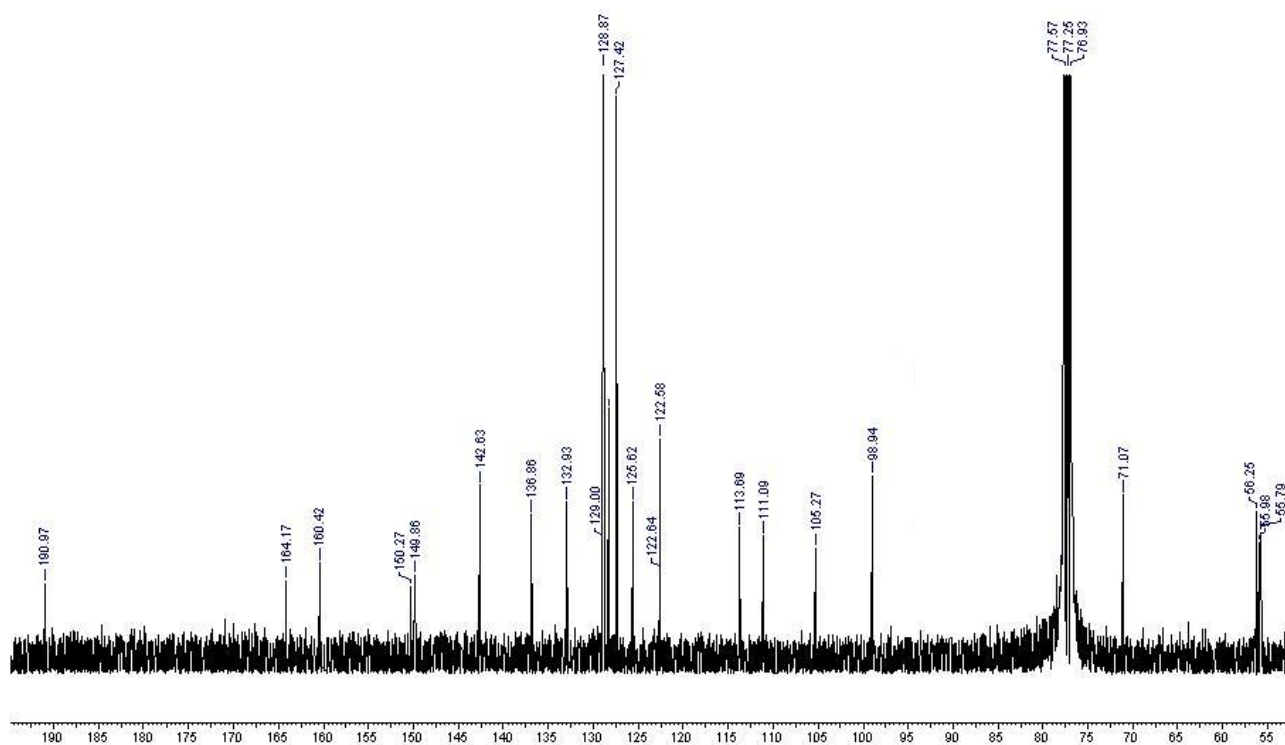


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **R6**.

4.1.2.7. Cometários Gerais

Observa-se que alguns valores de ponto de fusão de compostos não inéditos sintetizados nesta pesquisa não foram encontrados na literatura. A maioria destas estruturas existe comercialmente, pois informações referentes a elas são encontradas em bancos de dados disponíveis na internet quando utilizamos o *SciFinder* como ferramenta de busca. No entanto, não estão disponíveis todos os dados destes compostos, pois não é de interesse das indústrias informar todas as características de seus produtos, geralmente comercializados em miligramas apenas para ensaios de *binding*. Devido a isso, estão apresentados nas Tabelas 2 a 6, os números de registro no CHEMCATS encontrados para as estruturas.

Foram sintetizadas e caracterizadas no total cento e vinte e uma chalconas, dentre as quais cinquenta e seis são novos compostos. As estruturas obtidas incluem os substituintes do Método Manual de Topliss para anel aromático mono- ou di-substituído, e também variações estruturais, como tri-substituições, introdução de outros substituintes, fusão de anéis, heterociclos, entre outros.

Todas as estruturas obtidas enquadram-se na “Regra de Lipinski” (Lipinski *et al.*, 1997), pois têm peso molecular menor que 500 unidades, não apresentam mais que 5 centros doadores de ligação hidrogênio e não têm mais que 10 grupos aceptores de ligação hidrogênio. Além disso, foram facilmente sintetizadas por condensação aldólica entre aldeídos e acetofenonas, em geral, com bons rendimentos.

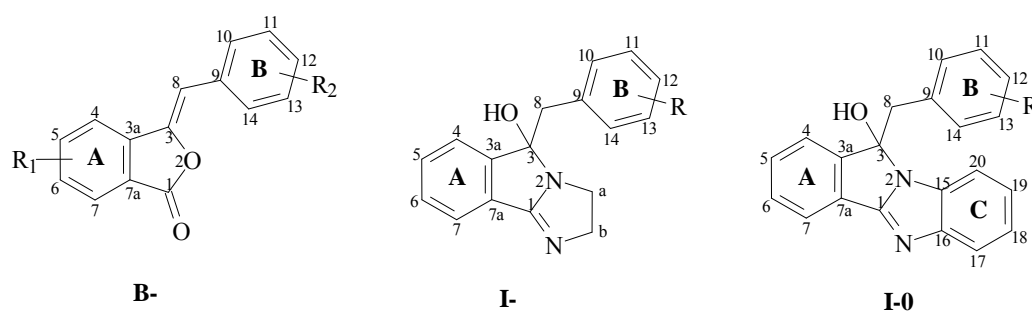
4.1.3. SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS

4.1.3.1. Observações Prévias

Os estudos apresentados nesta seção foram desenvolvidos durante o período do Doutorado-sanduíche, na “Universidad de Salamanca”, em Salamanca, Espanha.

a) Esquema de numeração dos análogos sintetizados

Devido à variedade de funções e anéis adicionais nas moléculas, considerou-se oportuno para a apresentação e comparação dos dados espectroscópicos de RMN manter a numeração das estruturas, que nem sempre coincidem com a estabelecida pelas regras da IUPAC. No Esquema 18 apresenta-se o modelo de numeração adotado para cada uma das famílias de compostos sintetizados.



Esquema 18. Numeração das estruturas das distintas famílias de compostos sintetizados.

b) Códigos para os análogos

B = benzalftalidas, **I** = imidazo-isoindóis, **I-0** = isoindolo-benzimidazóis

Códigos dos reagentes usados para obter substituições no anel A: B-xx100

B-22100 = anidrido 1,8-naftálico

B-24100 = anidrido maleico ou ácido 3-bromopropiônico

B-25100 = anidrido succínico

Códigos dos reagentes usados para obter variados substituintes no anel B: B-xx0 ou I-xx0

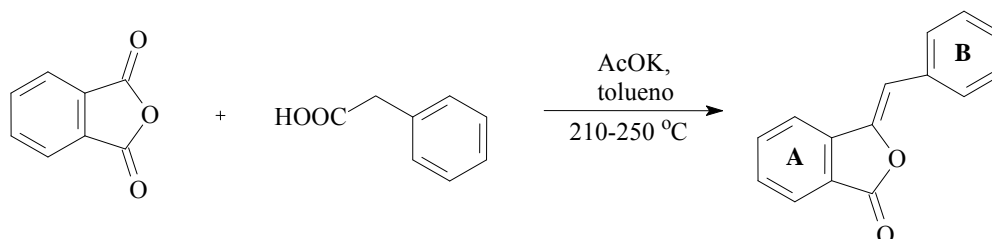
- X-100** = ácido 4-metilsulfanilfenilacético
- X-120** = ácido 2-naftilacético
- X-300** = ácido 3-tienilacético
- X-310** = ácido 2- tienilacético
- X-320** = ácido 4-imidazolilacético
- X-330** = ácido 4-piridilacético e 4-metilpiridina
- X-340** = ácido *N*-metil-3-indolilacético
- X-350** = ácido 3-fenilpropiónico
- X-360** = ácido cinâmico
- X-370** = ácido 2-norbornilacético
- X-380** = ácido 4-metilfenilacético e 4-etiniltolueno
- X-390** = 2,6-lutidina
- X-400** = acetofenona
- X-410** = 2-metilquinoxalina
- X-420** = 8-metilquinolina
- X-430** = 4-metilquinolina
- X-440** = 3-metilisoquinolina
- X-450** = 2-metilpirazina
- X-460** = 3-metilindol
- X-470** = 2-metilfurano
- X-480** = *N*-metilpirrol
- X-490** = 2-metilimidazol

Códigos dos reagentes usados para obter variados substituintes no anel imidazólico (reações dos isoindolo-benzimidazóis): I-0xxx

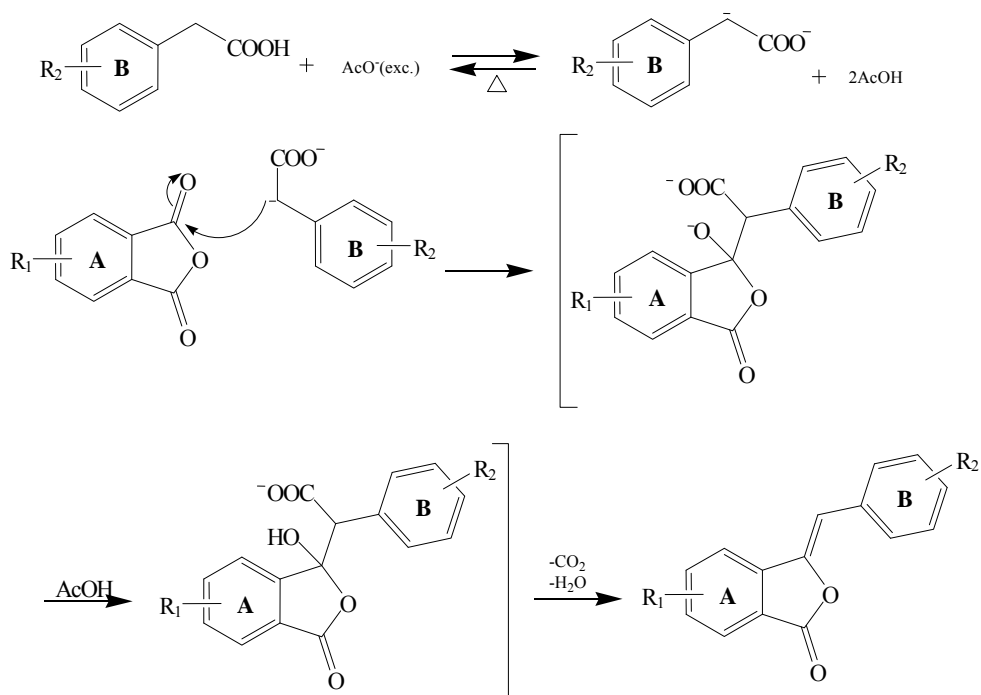
- I-01x1** = *o*-fenilendiamina
- I-01x2** = 4-metil-*o*-fenilendiamina
- I-01x3** = 3,4-dicloro-*o*-fenilendiamina
- I-01x4** = 4-cloro-*o*-fenilendiamina
- I-01x9** = 3,4-diaminopiridina

4.1.3.2. Síntese de Ftalidas

a) Síntese pelo Método A



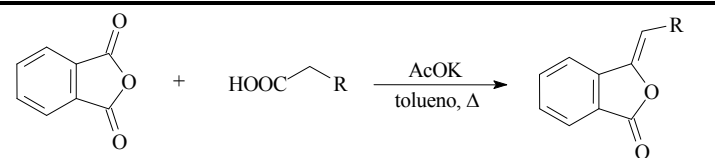
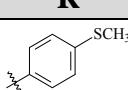
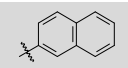
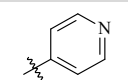
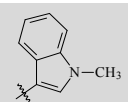
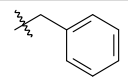
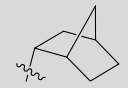
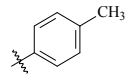
O Método A utilizado para a preparação de benzalftalidas é uma adaptação da síntese de Nokihara (Noda *et al.*, 1994), que consiste em uma reação em ausência de solventes e à temperatura de fusão dos reagentes, acima de 200 °C, o que provoca a degradação parcial de reagentes e produtos e, portanto, a redução do rendimento no produto final. A modificação otimizada por García Armas (1998), consistiu em adicionar uma pequena quantidade de benzeno ou tolueno seco ao meio de reação, e incorporar um sistema Dean Stark, que facilita a saída da água gerada na reação, mantendo um ambiente inerte. O fator crucial para a reação é a temperatura, que deve manter-se entre 210-245 °C, o que produz a ionização do acetato potássico e abstração de um hidrogênio em posição α da carboxila fenilacética. O carbânion formado ataca a carbonila do anidrido ftálico, promovendo a condensação e originando um β -hidroxiácido, que em seguida se desidrata e descarboxila, formando a benzalftalida (Esquema 19).

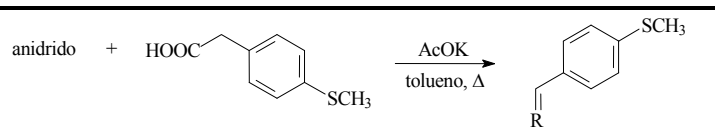
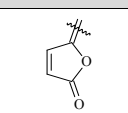
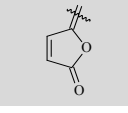
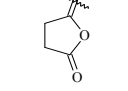
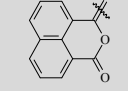
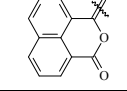


Esquema 19. Mecanismo de reação da síntese de ftalidas pelo método A.

Foram obtidas cinco ftalidas com esta metodologia, três descritas na literatura, **B-380** (Zhou e Jiang, 2007), **B-100** e **B-120** (Barboza, 2003; Del Olmo *et al.*, 2006), e dois novos produtos, **B-340** e **B-22100**. As reações, condições e rendimentos estão apresentados nas Tabelas 7, 94, 95 e 96.

Tabela 7. Condições das reações realizadas com o Método A e seus resultados.

Com o anidrido ftálico						
Composto	R	PM (g/mol)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-100		268,16	33	215-230	40	136-138
B-120		272,19	9	230-250	71	157-159
B-330		223,14	9,5	230-250	não reage	-
B-340		275,18	22	220-230	15	183-185
B-350		236,16	27	230-240	não reage	-
B-370		240,16	95	110-120 / 130-150	não reage	-
B-380		236,16	24	240-250	58 (Z + E)	138-140

Com anidridos distintos do anidrido ftálico						
Composto	R	PM (g/mol)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-24100		218,12	6	200-210	não reage	-
B-24100		218,12	3,5	110-120	não reage	-
B-25100		220,12	19	150-160	não reage	-
B-22100		318,20	14	230-250	não reage	-
B-22100		318,20	22	240-260	11	158-160

Todas as ftalidas foram completamente caracterizadas. Seus espectros de IV apresentam absorções do grupo carbonila lactônico em 1781-1755 cm^{-1} e da ligação dupla em 1600 e 750 cm^{-1} .

Seus espectros de RMN ^1H apresentam um simpleto em 6,35-7,09 ppm, indicativo da presença da ligação dupla em configuração *Z*, que ressona no RMN ^{13}C a 102,2-109,8 ppm. Ainda, é característico o sinal do carbono da carbonila lactônica em 151,0-167,2 ppm no RMN de ^{13}C . A Figura 10 corresponde ao espectro de RMN de ^1H e a Figura 11 ao espectro de RMN de ^{13}C da benzalftalida **B-100**, que tem como substituinte o grupo metiltio na posição 4 do anel B.

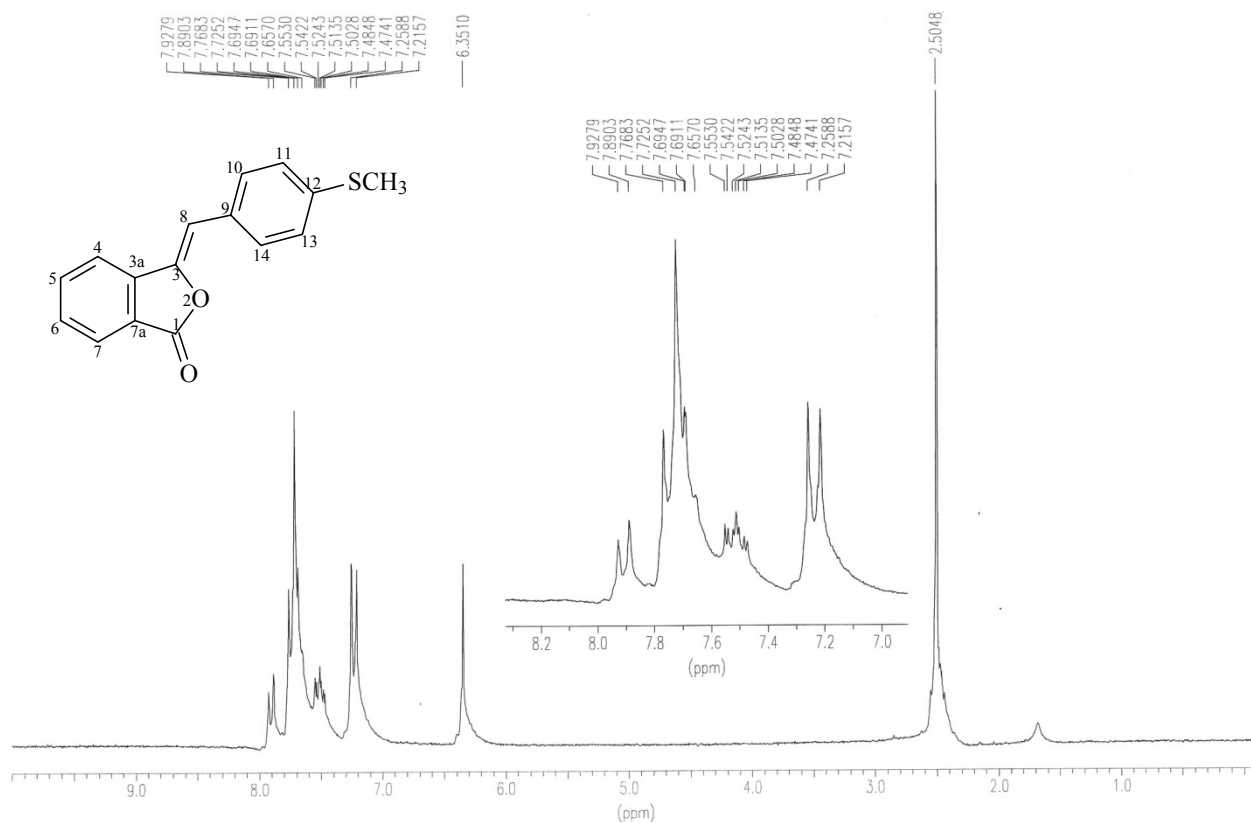


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H da benzalftalida **B-100**.

No caso da benzalftalida **B-380**, observa-se adicionalmente outro sinal de hidrogênio olefínico em 6,86 ppm, que no ^{13}C aparece em 101,1 ppm. Realizaram-se experimentos e diferença de NOE para ambos os sinais (Figura 12), o que comprovou a presença de benzalftalidas em configuração *Z* e *E* em proporção 5:1. No espectro **A**, a irradiação do hidrogênio olefínico em 6,36 ppm mostra um efeito NOE sobre os hidrogênios aromáticos em 7,75 ppm (posições **10+14** y **4**), confirmando a configuração *Z* do isômero majoritário. No espectro **B**, a irradiação do hidrogênio olefínico em 6,86 ppm não mostra nenhum efeito NOE.

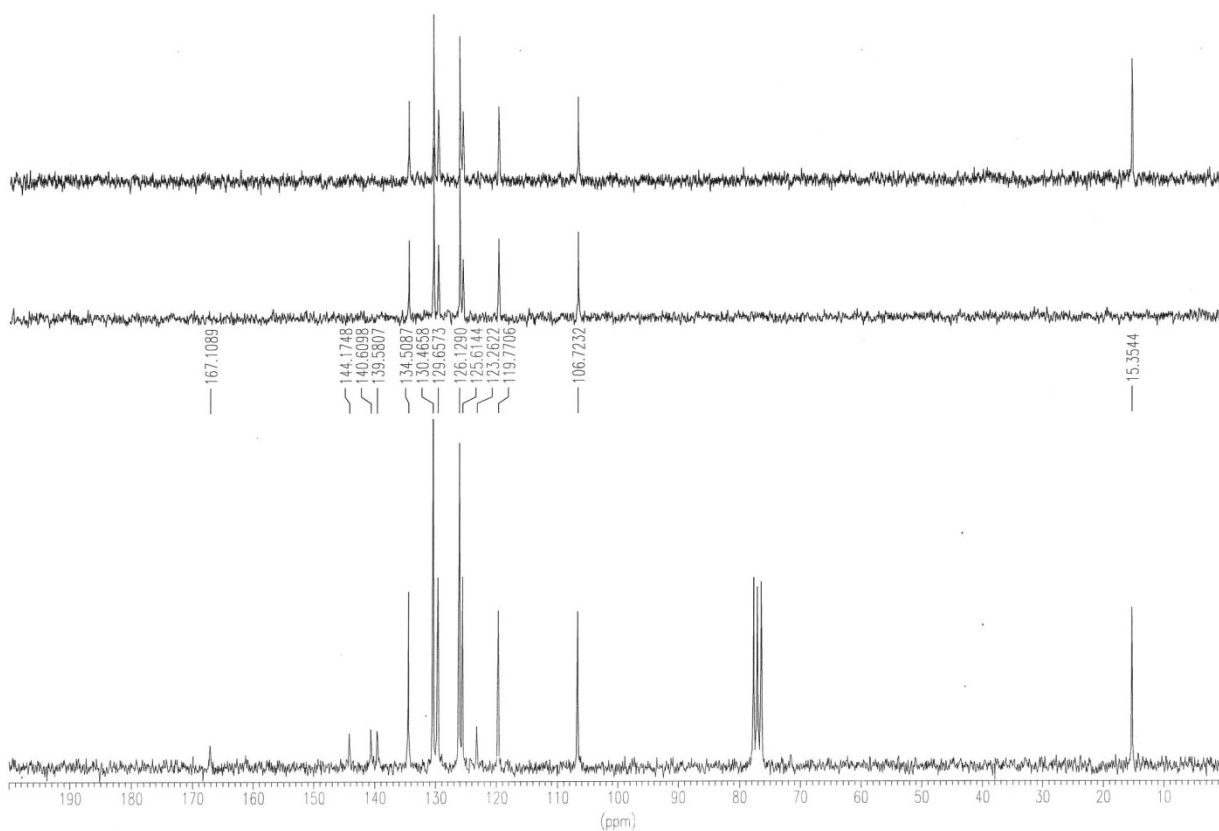


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C da benzalftalida **B-100**.

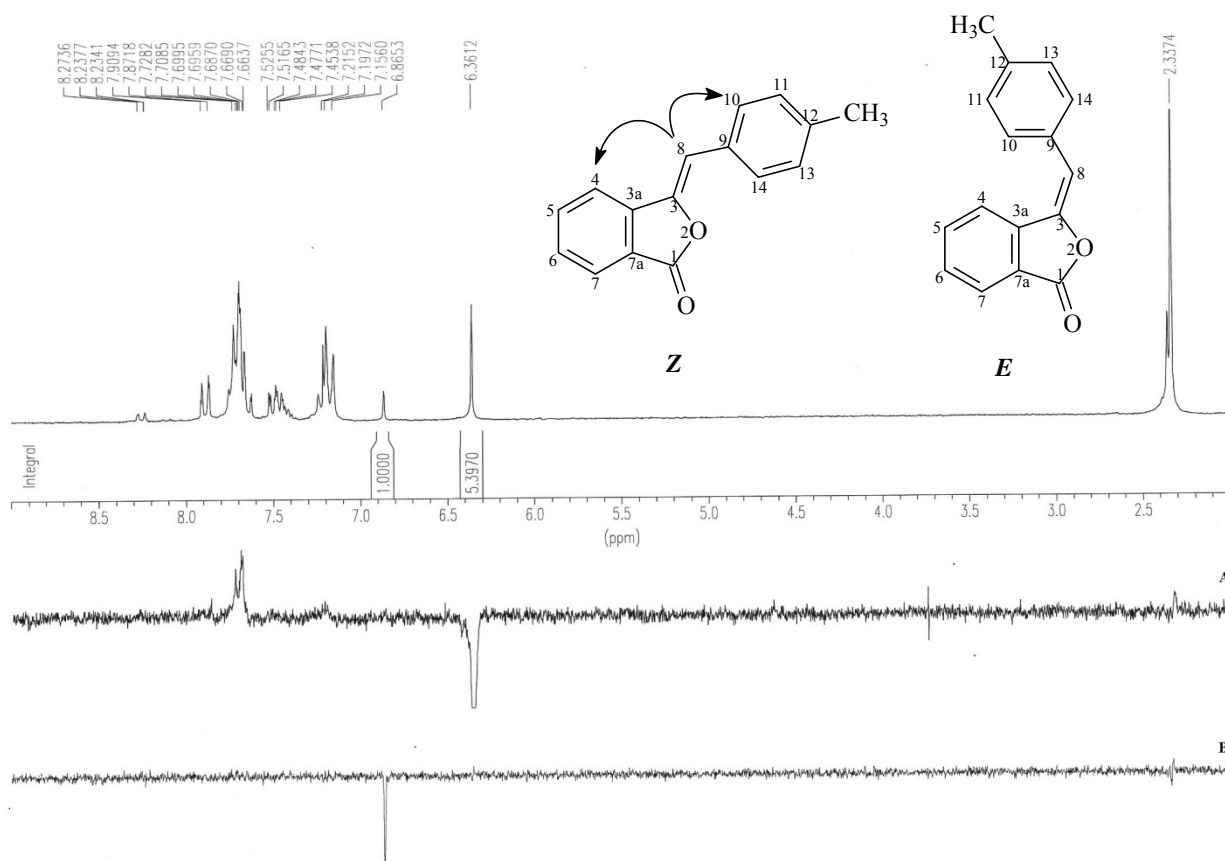
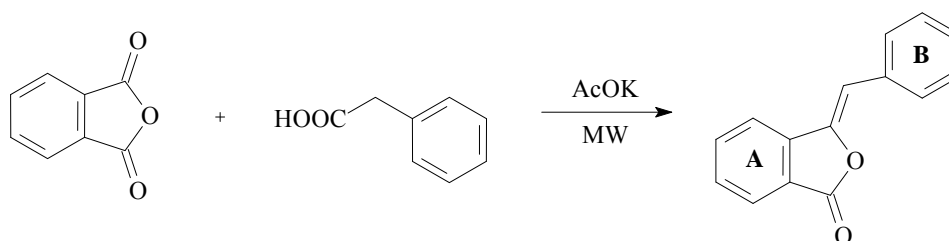


Figura 12. Experimentos de diferença de NOE da benzalftalida **B-380**.

Dos compostos com variações no anel A, não foi possível sintetizar os derivados dos anidridos maleico (**B-24100**) e succínico (**B-25100**), sendo obtida somente a ftalida **B-22100**, derivada do anidrido 1,8-naftálico, com rendimento de 11%.

Dos compostos com variações no anel B, foram obtidos com bons rendimentos (entre 40 e 71%) **B-100**, **B-120** e **B-380**, com anel benzênico, e com rendimento baixo (15%) a **B-340**, que apresenta um anel indólico, com o nitrogênio protegido por um grupo metila. Não se formaram os compostos **B-330**, **B-350** e **B-370**, o que indica que os ácidos piridilacéticos e cicloalquilacéticos que não possuem sistemas aromáticos vizinhos ao metileno em α ao grupo carboxila, não formam o produto esperado, quando utiliza-se o método A.

b) Síntese pelo Método B



O método B para a preparação de benzaftalidas é uma adaptação do método de Lacová e col. (1996), que consiste em fundir completamente os reagentes em manta de aquecimento e posteriormente adicionar o acetato potássico, irradiando a mistura em microondas (350 W) durante alguns segundos ou minutos, em banho de sílica parcialmente fechado para facilitar a saída da água gerada na reação. O mecanismo pelo qual se formam as benzaftalidas, é o mesmo que o apresentado para o método A (Esquema 19).

Foram obtidas sete ftalidas por esta metodologia, quatro já descritas na literatura, **B-100** (Barboza, 2003; Del Olmo *et al.*, 2006), **B-300** e **B-310** (Lácová *et al.*, 1996) e **B-380** (Zhou y Jiang, 2007); uma obtida como intermediário de reação, **B-350** (Gutsche *et al.*, 1958); e duas novas, **B-340** e **B-350 dímero**. Três delas (**B-100**, **B-340** e **B-380**), também haviam sido obtidas pelo método A. As reações, condições e rendimentos estão descritos nas Tabelas 8, 94, 95 e 96.

Aplicando este método, também não foi possível obter a ftalida derivada do anidrido maleico (**B-24100**), nem a do anidrido 1,8-naftálico (**B-22100**), obtida pelo método A com 11% de rendimento.

Dos compostos com variações no anel B, foram obtidas com rendimentos entre 38 e 90% as estruturas **B-100** e **B-380**, com substituição benzênica, e **B-300**, **B-310** e **B-340**, heterocíclicas, com anel tiofeno ou indol. Também por este método, observa-se o mesmo que para o método A, um único isômero em configuração Z da dupla ligação para **B-100**, **B-300**, **B-310** e **B-340**, enquanto

que para as benzalftalidas **B-350** e **B-380** observam-se ambos isômeros, *Z* e *E*, em proporção 10:1 e 5:1, respectivamente.

A Figura 13 apresenta o experimento de NOE para a benzalftalida **B-350**. No espectro **A**, a irradiação do tripleto correspondente ao hidrogênio olefínico em 5,74 ppm, mostra um efeito NOE sobre os hidrogênios em a 7,65; 7,33 e 3,82 ppm (respectivamente hidrogênios **4**, **10+14** e **8'**), confirmando a configuração *Z* do isômero. No espectro **B**, a irradiação do tripleto correspondente ao hidrogênio olefínico minoritário, em 6,04 ppm, mostra efeito NOE pouco intenso com os hidrogênios **10+14** (7,33 ppm), confirmando a configuração *E* do composto minoritário. Nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C da benzalftalida **B-350** observam-se alguns sinais do isômero minoritário, mas somente foi possível atribuir todos os deslocamentos para o composto majoritário (*Z*).

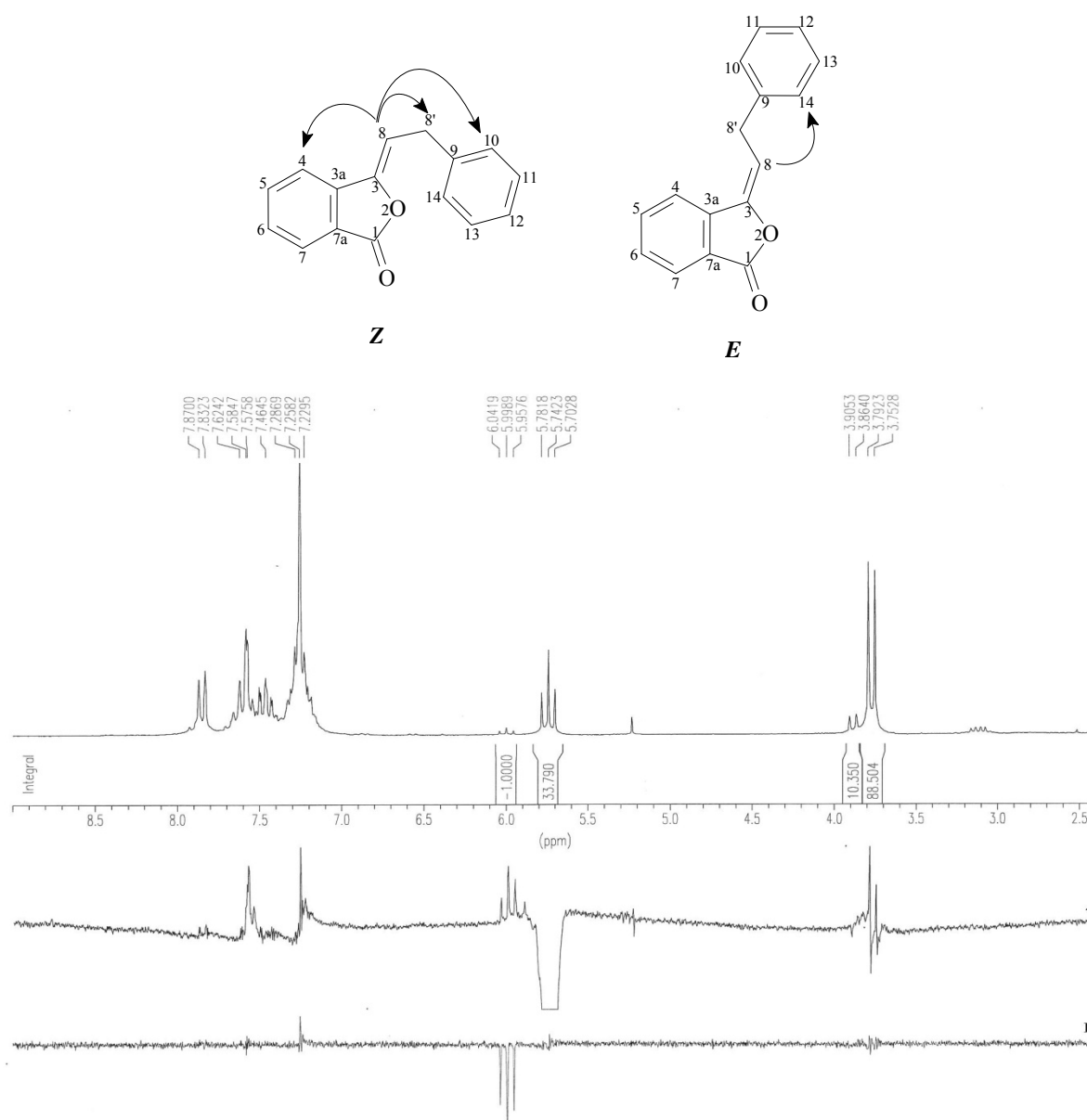


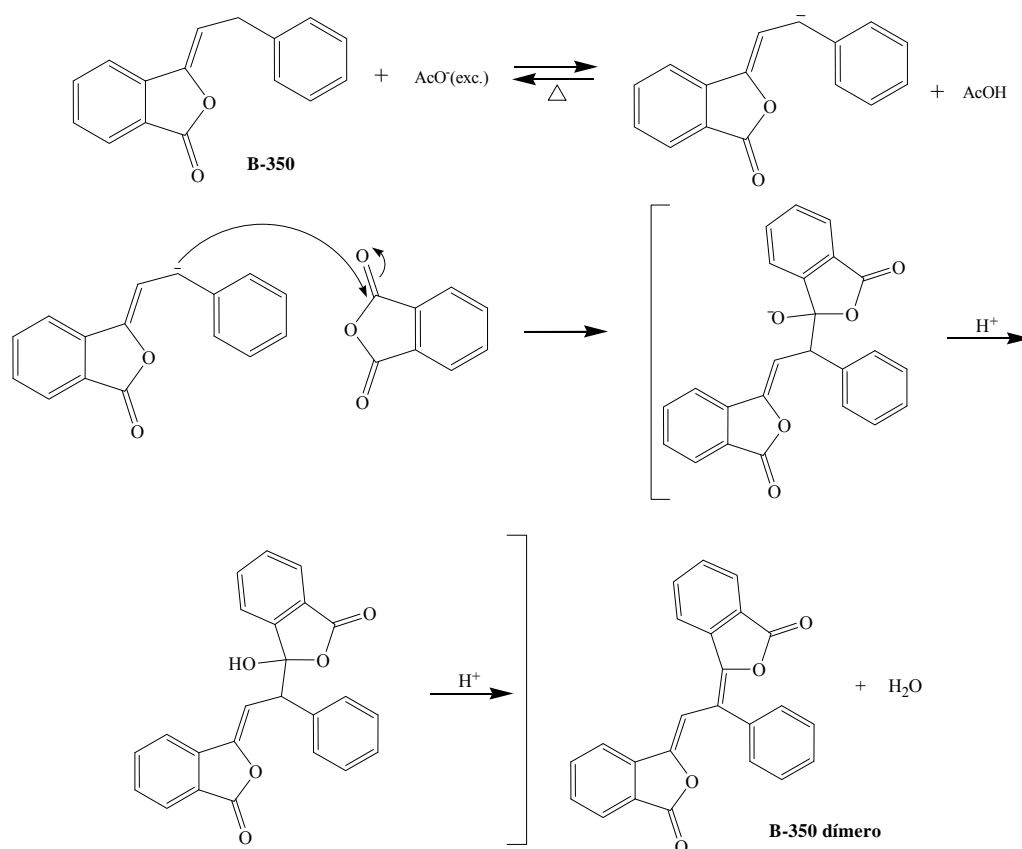
Figura 13. Experimento de diferencia de NOE de la benzalftalida **B-350**.

Tabela 8. Condições das reações realizadas com o Método B e seus resultados.

Com o anidrido ftálico					
Composto	R	PM (g/mol)	Tempo	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-100		268,16	30''+40''+50''+1'+40''	90	136-138
B-300		228,13	1,5'+1'	39	oleoso
			1,5'+(2x1')	49	oleoso
B-310		228,13	1,5'+1'	28	105-107
			1,5'+1'+20''	48	105-107
B-320		211,12	1'	não reage	-
B-330		223,14	1'	não reage	-
			1'+(6x30'')	não reage	-
B-340		275,18	(5x1')	34	183-185
			30''+(3x20'')	13	183-185
			(6x1')	38	183-185
B-350		236,16	(8x1')	não reage	-
			(12x1')	8 (Z+E)	oleoso
B-350 dímero		366,24	(8x1')	1,7	218-220
			(12x1')	8,5	218-220
B-360		235,16	(9x1')+30''	não reage	-
B-380		236,16	30''+40''+50''+1'+50''	53 (Z+E)	133-135

Com anidridos distintos do anidrido ftálico					
Composto	R	PM (g/mol)	Tempo	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-24100		218,12	2'	não reage	-
B-22100		318,20	30''+40''+50''+30''	não reage	-

A benzalftalida **B-350**, obtida por condensação do anidrido ftálico com o ácido fenilpropionico, óleo amarelo com rendimento de 8% (e que havia sido anteriormente descrita por Gutsche *et al.* (1958) como intermediário de reação por redução catalítica da chalcona e conversão térmica à lactona enólica), havia sido purificada por cromatografia em coluna das águas-mães de uma tentativa de cristalização. Analisando os cristais obtidos desta tentativa de cristalização, detectou-se outro produto com características espectroscópicas muito semelhantes, que apresentava em seu espectro de massas o íon M^+ em 366, coincidente com a fórmula $C_{24}H_{14}O_4$; cuja formação poderia ser explicada de maneira análoga às outras ftalidas já obtidas (Esquema 20). Ao formar-se o composto **B-350**, o acetato potássico ionizado abstrai novamente um hidrogênio do CH_2 situado entre a ligação olefínica e o anel benzênico, formando um carbânion, que ataca a carbonila de uma segunda molécula de anidrido, promovendo a segunda condensação, que por desidratação, forma **B-350 dímero**.



Esquema 20. Formação de **B-350 dímero**.

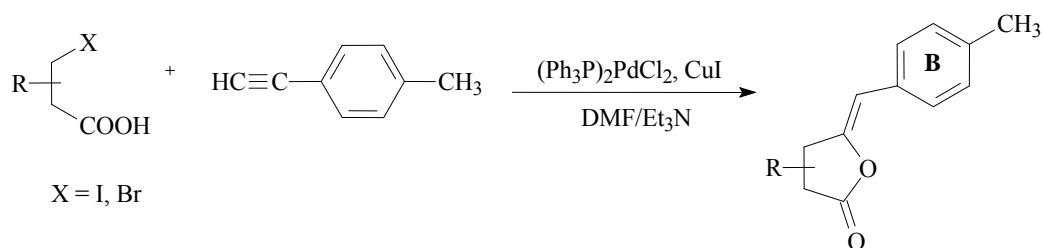
Todas as reações dos compostos obtidos foram repetidas, a fim de otimizar as condições e os rendimentos (Tabela 8).

Não foi possível obter as ftalidas **B-320** e **B-330**, e o aspecto preto do conteúdo do balão com apenas um minuto de reação, parece indicar que os reagentes degradam-se antes de formar o produto desejado. Também não foi possível obter a benzalftalida **B-360**.

Todas as ftalidas obtidas por este método foram completamente caracterizadas e seus dados espectroscópicos de IV, RMN ^1H , ^{13}C e massas são semelhantes aos já indicados para as ftalidas obtidas pelo método A. No caso da benzalftalida **B-350 dímero**, que oferecia maior complexidade na elucidação estrutural, além dos experimentos de RMN de ^1H e de ^{13}C , realizaram-se experimentos bidimensionais de ^1H - ^1H (COSY, que permitiu ver os acoplamentos entre hidrogênios vizinhos) e heteronucleares ^1H - ^{13}C (HMQC, para associar cada carbono com seu hidrogênio) e $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (HMBC, que permitiu diferenciar os carbonos não protonados e alguns dos protonados que ofereciam dúvida na atribuição). Os espectros e as tabelas com os dados das correlações estão no Anexo 3.

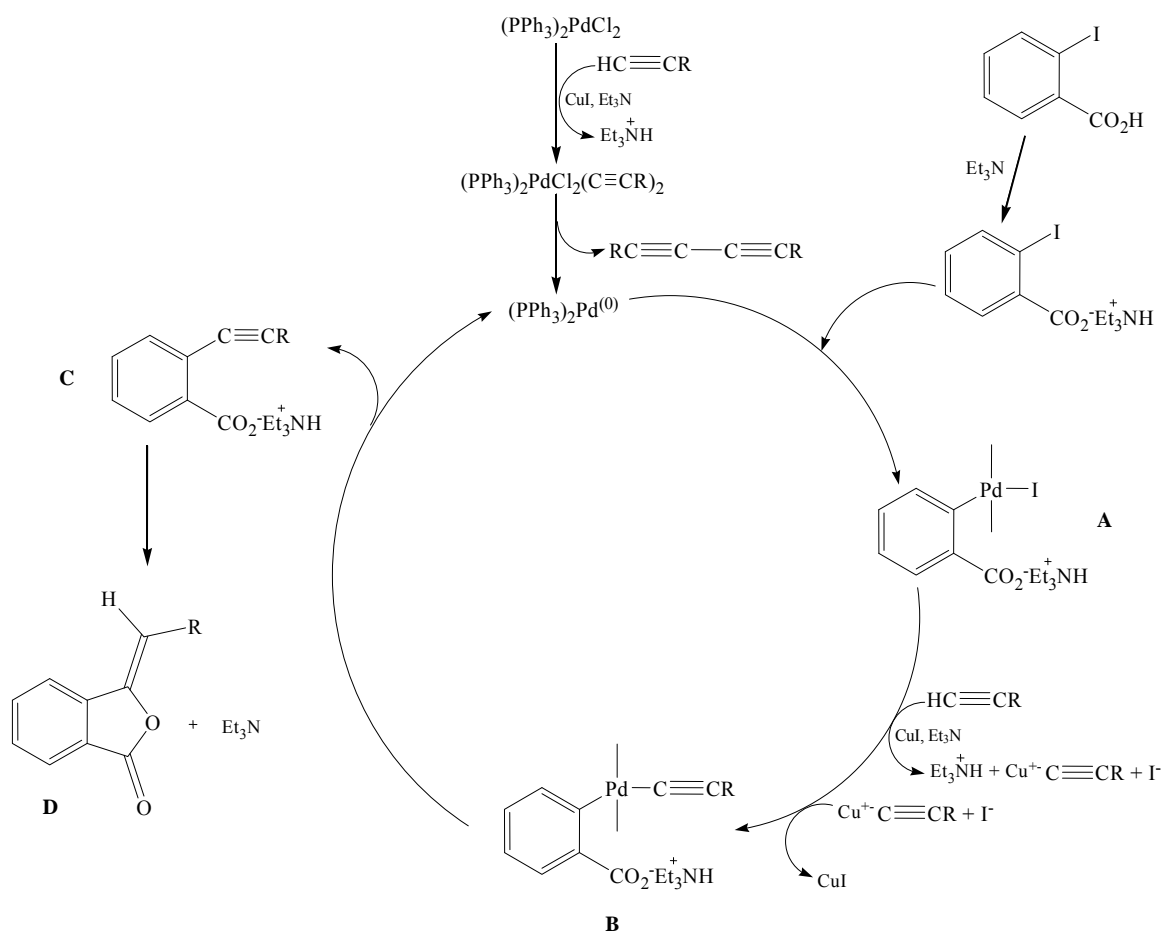
A fim de obter os compostos planejados, que não puderam ser obtidos pelas metodologias A e B, fez-se uma busca bibliográfica de outros métodos de síntese, que estão apresentados a seguir (Métodos C e D), o que implicou, em alguns casos, na obtenção dos reagentes necessários para as sínteses.

c) Síntese pelo Método C



O método C utilizado na preparação de benzaftalidas tem por base a reação de Sonogashira (Sonogashira *et al.*, 1975), que permite o acoplamento de um iodeto ou brometo de vinila ou arila com um acetileno, sem preparação prévia de nenhum organometálico. A metodologia aplicada consistiu em misturar o ácido, dicloreto de *bis*-trifenilfosfina paládio, iodeto de cobre (I) e trietilamina em dimetilformamida, e posteriormente, adicionar o acetileno (4-etiniltolueno), mantendo a reação em atmosfera de N_2 e temperatura de $65\text{ }^\circ\text{C}$ (Kundu *et al.*, 1998). Sob estas condições, o Pd^0 que sofre oxidação acopla-se com o sal trietilamônico do ácido, para formar o complexo de paládio **A**, que por acoplamento com os acetiletos de cobre (I) – derivados dos alquinos e do iodeto de cobre em presença de trietilamina – levam às espécies aril(alquínil)paládio

(B). Estas, por eliminação do Pd⁰ levam à formação dos compostos alquinilados C, que ciclizam, formando as ftalidas D (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismo de síntese de benzalftalidas pelo método C.

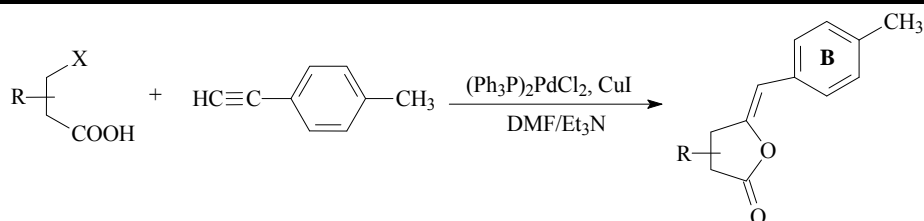
Obteve-se uma benzalftalida com esta metodologia, derivada do ácido *o*-iodobenzoico, **B-380**, já descrita na literatura (Zhou y Jiang, 2007), e que também foi sintetizada pelos métodos A e B. Comparando os três métodos de síntese para esta molécula, observou-se que o método A é o mais eficiente: 58% de rendimento (Método A), 53% (Método B) e 40% (Método C).

Por este método, tentou-se obter a ftalida **B-25380**, derivada do ácido 3-bromopropiônico, porém, não foi possível.

As reações, suas condições e rendimentos estão descritos nas Tabelas 9 e 97.

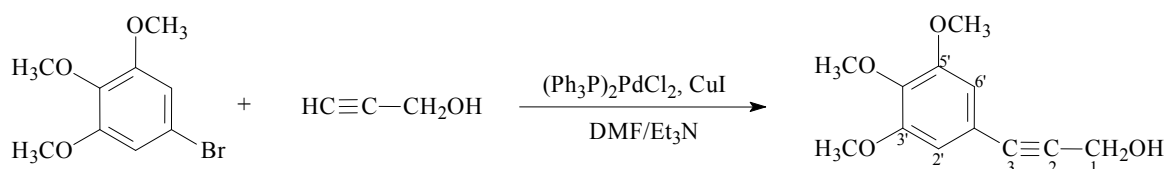
Para a obtenção de benzalftalidas pelo Método C, necessitam-se alquinos com diferentes substituintes. Assim, testou-se um método de obtenção de alcoóis, que proporcionariam depois os alquinos necessários, que não estão disponíveis comercialmente.

Tabela 9. Condições das reações realizadas com o Método C e seus resultados.



Composto	R	PM (g/mol)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-380		236,16	16	65	40	133-135
B-25380	H	188,12	24	65	não reage	-

c.1) Síntese de álcoois



Iniciou-se testando a metodologia publicada por Bumagin e col. (1984), que descreve a obtenção de alcoóis derivados do álcool propargílico e um derivado benzênico bromado ou iodado, por acoplamento catalisado por iodeto de *bis*-trifenilfosfina paládio, trietilamina e iodeto de cobre (I), em clorofórmio, em menos de 40 minutos de reação a 40 °C, com agitação magnética e atmosfera de N₂. Estas condições de reação foram aplicadas para o reagente brometo de 3,4,5-trimetoxifenila e o álcool propargílico (somente trocando o catalizador pelo dicloreto de *bis*-trifenilfosfina paládio). Aos 40 minutos de reação não se observou nenhuma evolução, mas sim depois de 14 horas. A reação foi tratada e o álcool 3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-in-1-ol foi obtido com 1,4% de rendimento, depois de ser purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

A fim de melhorar o rendimento, decidiu-se tentar a mesma reação nas condições descritas por Kundu *et al.* (1998), utilizadas no Método C de obtenção de benzalftalidas. O brometo de 3,4,5-trimetoxifenila foi misturado com dicloreto de *bis*-trifenilfosfina de paládio, iodeto de cobre (I) e trietilamina em dimetilformamida, e posteriormente foi adicionado o álcool propargílico, mantendo a reação por 16 horas em atmosfera de N₂, com agitação magnética e temperatura de 65 °C. O 3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-in-1-ol foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, com 22% de rendimento. Por este mesmo método, foi obtido o 3-(2-nitrofenil)prop-2-in-1-ol com 82 % de rendimento, após 20 horas de reação.

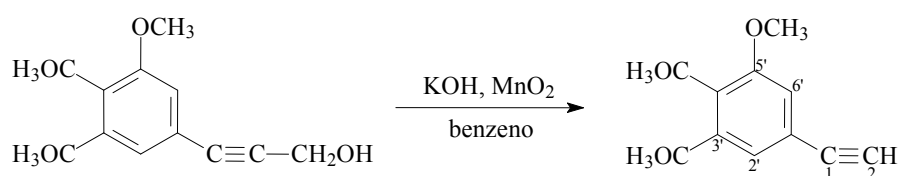
Para o brometo de 2-*exo*-norbornila, depois de 45 horas nas condições descritas, não se observou a formação do composto esperado, 3-*endo*-norbornil-prop-2-in-ol.

Os alcoóis obtidos foram completamente caracterizados por IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e massas; os dados referentes a eles estão descritos na parte experimental.

Nos espectros de IV, observa-se uma banda intensa e larga entre 3374-3218 e outra entre 1144-1127 cm^{-1} , correspondentes ao grupo álcool. A absorção da ligação tripla aparece em 2200 cm^{-1} .

Nos espectros de RMN de ^1H , o CH_2 e o OH são observados como simpletos com deslocamentos em 4,44 e 2,83-3,72 ppm, respectivamente. Nos espectros de RMN de ^{13}C são característicos os carbonos da ligação tripla, que têm seus sinais entre 79,9 e 96,2 ppm.

c.2) Síntese de alquinos



Preparados os álcoois, fizeram-se as reações para obtenção dos alquinos correspondentes (Bumagin *et al.*, 1984).

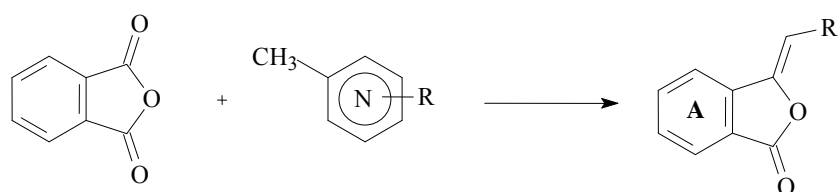
O alquino 3,4,5-trimetoxifenilacetileno foi obtido com 87% de rendimento, misturando o álcool trimetoxifenilpropargílico, hidróxido de potássio e dióxido de manganês em benzeno, mantendo-se sob agitação magnética, à temperatura ambiente, durante 20 minutos, com posterior filtração e extração da reação. O 2-nitrofenilacetileno foi obtido com 87% de rendimento, também depois de 20 minutos de reação.

Os alquinos obtidos foram completamente caracterizados por IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e massas, e os dados referentes a eles estão descritos na parte experimental.

Nos espectros de IV, observa-se o desaparecimento das absorções correspondentes ao grupo hidroxila, mas as correspondentes à ligação tripla em 2200 cm^{-1} permanecem.

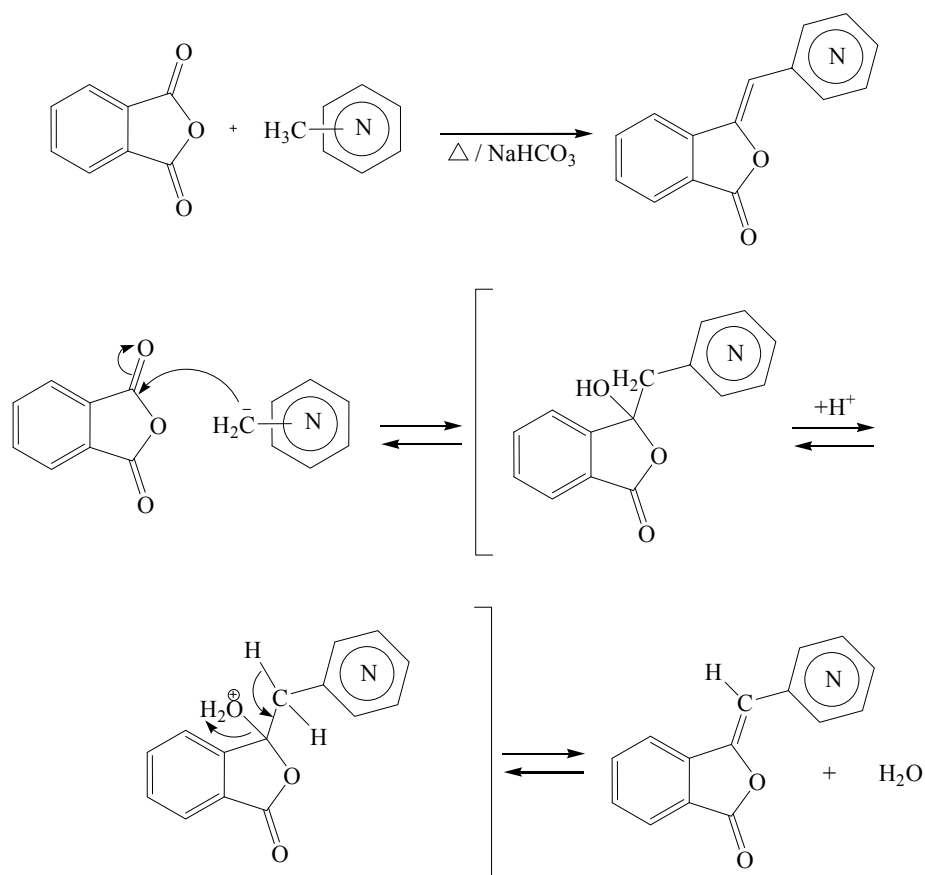
Nos espectros de RMN de ^1H , o sinal do hidrogênio acetilênico é observado em 3,06-3,51 ppm, que ressona no RMN de ^{13}C a 78,6 e 83,8 ppm.

d) Síntese pelo Método D (para ftalidas contendo nitrogênio no anel B)



O método D de obtenção de benzalftalidas consistiu em misturar o anidrido ftálico e um reativo nitrogenado (com ao menos um grupo metila como substituinte) em um balão completamente fechado e mantê-lo a 140-150 °C com agitação magnética, tratando posteriormente com solução de $\text{NaHCO}_3(\text{sat.})$ (Ploquin *et al.*, 1980). Para as reações com anidridos distintos do anidrido ftálico, mantiveram-se as mesmas condições descritas.

Em reações de anidridos com grupos metila ativados, pequenas alterações nas condições da reação, como variações na temperatura, são suficientes para orientar a reação para a formação exclusiva de ftalidas ou indanodionas. A formação das ftalidas ocorre por adição nucleofílica seguida de desidratação (Esquema 22).



Esquema 22. Mecanismo de síntese de ftalidas pelo método D.

Obtiveram-se três hetero-ftalidas com esta metodologia, **B-330**, **B-390** e **B-450**, que já haviam sido descritas na literatura, por Ploquin e col. (1980) e Lu e col. (2002). Nenhuma delas havia sido obtida pelos métodos anteriores. As reações, suas condições e seus rendimentos estão descritos nas Tabelas 10, 11, 98 e 99.

Tabela 10. Condições das reações realizadas com o Método D e seus resultados para as ftalidas derivadas do anidrido ftálico.

Composto	R	PM (g/mol)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-330		223,14	7	150	10	133-135
B-390		237,15	2,5	150	13	125-127
B-400		250,16	16	140	não reage	-
			70*	140	não reage	-
B-410		274,17	4	150	não reage	-
B-420		273,18	23	150	não reage	-
B-430		273,18	23	150	não reage	-
B-440		273,18	23	150	não reage	-
B-450		224,13	4	140	não reage	-
			38	140	não reage	-
			120	140	8	157-159
B-460		261,17	5	140	não reage	-
B-470		212,13	1,5	140	não reage	-
B-480		211,13	71	t.a.	não reage	-
B-490		212,12	2	140	não reage	-

*Reação feita com adição de 200 mg de KOH triturado.

Tabela 11. Condições das reações realizadas com o Método D e seus resultados para os anidridos distintos do anidrido ftálico.

anidrido + Cc1cc(C)nc(C)c1 \longrightarrow Cc1cc(C)nc(C)c1C=O

Composto	R	PM (g/mol)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-390		237,15	2,5	150	13	125-127
B-24390		187,11	2	140	não reage	-
B-25390		189,11	3	140	não reage	-

Como nos métodos anteriores, não foram obtidos os compostos com variações no anel A, derivados do anidrido maleico (**B-24390**) e do anidrido succínico (**B-25390**), resultado que surpreendeu, pois se esperava que, ao terem seus grupos carbonila menos impedidos estericamente que os do anidrido ftálico, o produto de reação fosse obtido mais facilmente. Não foi observada a formação de nenhum produto nestas reações.

Somente foram obtidos compostos com variações no anel B, as heteroftalidas **B-330**, **B-390** e **B-450** com rendimentos de 10, 13% e 8%, derivadas da 4-metilpiridina, da 2,6-lutidina e da 2-metilpirazina, respectivamente. Para os demais reagentes nitrogenados reacionados, não se obteve nenhuma das estruturas pretendidas (**B-410**, **B-420**, **B-430**, **B-440**, **B-460**, **B-480** e **B-490**).

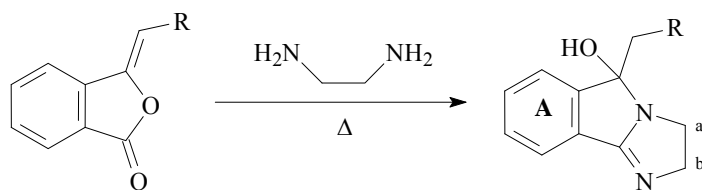
Todas as heteroftalidas obtidas por este método foram completamente caracterizadas e seus dados espectroscópicos de IV, RMN ^1H , ^{13}C e massas são semelhantes aos já indicados. Obtiveram-se ftalidas somente com a dupla ligação em configuração Z.

Os nitrogênios constituintes de heterociclos em sistemas aromáticos não são muito estáveis, sendo sensíveis a variações de temperatura, acidez ou basicidade elevadas, e se degradam facilmente quando não têm substituintes que os estabilizem, como grupos metila ou metoxila vizinhos ao nitrogênio ou ligados a ele. Isto explicaria os baixos rendimentos obtidos para **B-330**, **B-390** e **B-450** e também a não obtenção das demais ftalidas.

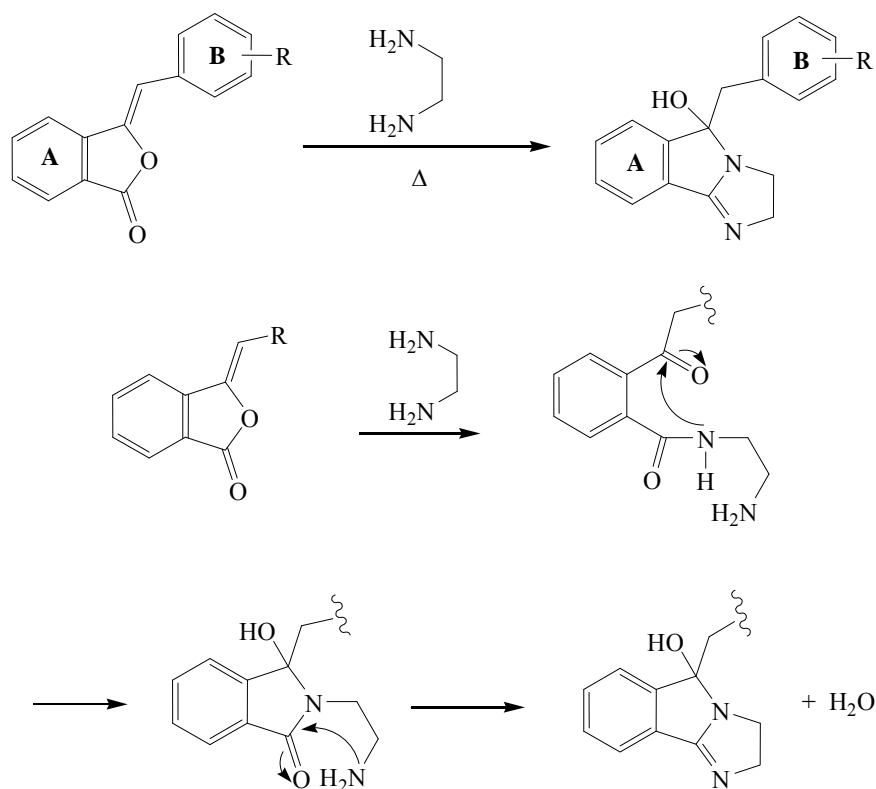
Aplicou-se a mesma metodologia a reações com reagentes que não apresentavam átomos de nitrogênio no anel aromático, com o fim de obter os compostos **B-400** y **B-470**, derivados da acetofenona e do 2-metilfurano, respectivamente. Para **B-400**, a reação foi testada primeiramente

nas mesmas condições aplicadas para as demais reações, porém, não se obteve o composto desejado; adicionou-se então uma quantidade de base (200 mg de KOH triturado), que poderia facilitar o curso da reação, mas também não se obteve o produto esperado. Para **B-470**, tentou-se fazer a reação em um balão fechado sob refluxo suave, porém, o 2-metilfurano é inflamável e muito volátil, fazendo com que a tampa do balão de reação saltasse, bem como todo seu conteúdo. Pelo mesmo motivo, a reação com o *N*-metilpirrol foi mantida à temperatura ambiente, e também não se obteve a ftalida desejada **B-480**.

4.1.3.3. Síntese de Imidazo-isoindóis



Os imidazo-isoindóis foram obtidos pelo tratamento direto das ftalidas obtidas previamente, com excesso de etilendiamina, a 80-90 °C e em atmosfera inerte. A condensação com conseqüente formação da amidina e do anel imidazólico, ocorre por adição nucleofílica, seguida de desidratação (Esquema 23).



Esquema 23. Proposta de mecanismo de reação para a síntese dos imidazo-isoindóis.

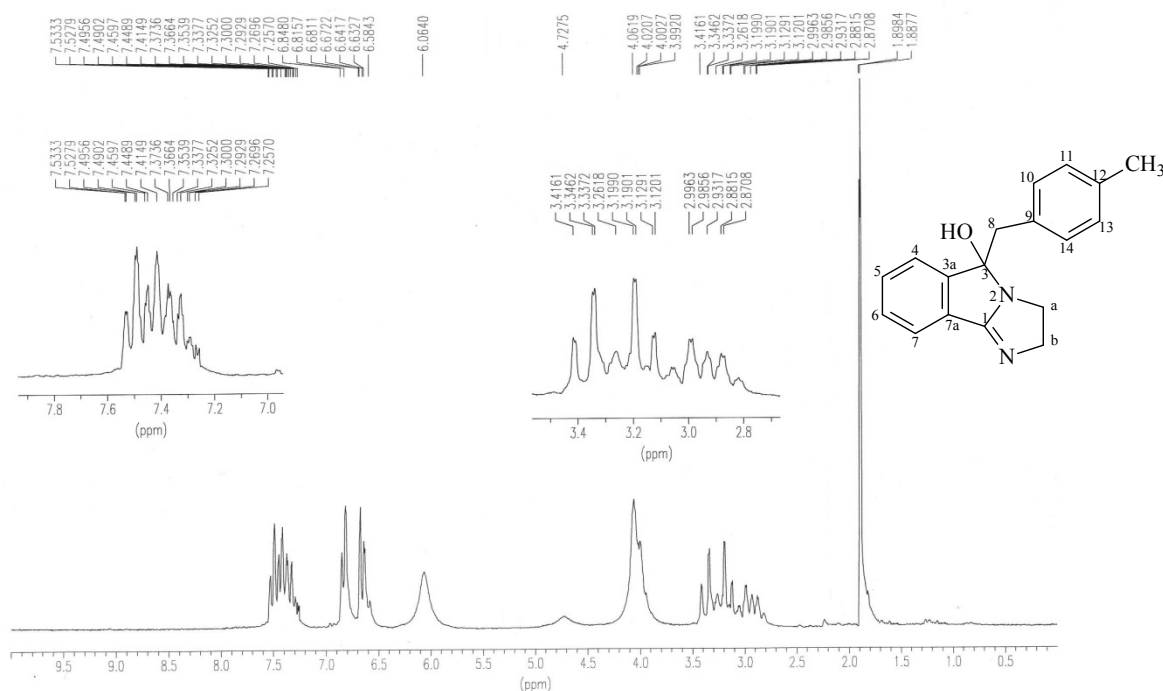
Foram obtidos quatro imidazo-izoindóis, **I-300**, **I-310**, **I-340** e **I-380**, com baixos rendimentos em relação aos imidazo-isoindóis obtidos em pesquisas anteriores (Barboza, 2003; García Cadenas, 2006); entretanto, são compostos novos, não descritos anteriormente, que apresentam heteroátomos no anel B. As reações, suas condições e rendimentos estão descritos nas Tabelas 12 e 100.

Tabela 12. Condições das reações de obtenção dos imidazo-isoindóis e seus resultados.

Composto	R	PM (g/mol)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
I-300		270,15	16	80-90	19	oleoso
I-310		270,15	16	80-90	13	oleoso
I-340		317,20	24	80-90	9	oleoso
I-380		278,18	15	80-90	12	oleoso

Todos os imidazo-isoindóis sintetizados foram caracterizados por espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , que estão no Anexo 2. Os dados de IV e massas estão indicados na parte experimental. Nos espectros de IV, observam-se absorções do grupo álcool a $3435\text{-}3251\text{ cm}^{-1}$ e da função imina ($\text{C}=\text{N}$) a $1682\text{-}1675\text{ cm}^{-1}$. Seus espectros de massas apresentam, em alguns casos, o íon que corresponde à perda do grupo OH ($\text{M}^+ - 17$).

Os espectros de RMN de ^1H destes compostos apresentam em comum os sinais do metileno entre os anéis em $3,16\text{-}3,74\text{ ppm}$, da hidroxila em $6,06\text{-}6,75\text{ ppm}$, e os sinais correspondentes aos hidrogênios **a** e **b**, que se diferenciam como um sistema AB alargado em $3,18\text{-}4,55\text{ ppm}$ para o hidrogênio **a**, e sistema AB alargado ou multipletto para o hidrogênio **b** em $2,88\text{-}3,68\text{ ppm}$. A Figura 14 corresponde ao espectro de RMN de ^1H do imidazo-isoindol **I-380**.

**Figura 14.** Espectro de RMN de ^1H do imidazo-isoindol **I-380**.

Nos espectros de RMN de ^{13}C observa-se, em todos os casos, o sinal correspondente ao carbono amidínico ($\text{C}=\text{N}$) em 169,9-167,8 ppm e o do carbono **C3** em 90,0-92,5 ppm; ainda, os sinais correspondentes aos carbonos metilênicos (**C8, a e b**) entre 32,3 e 43,7 ppm. A Figura 15 corresponde ao espectro de RMN de ^{13}C do imidazo-isoindol **I-380**.

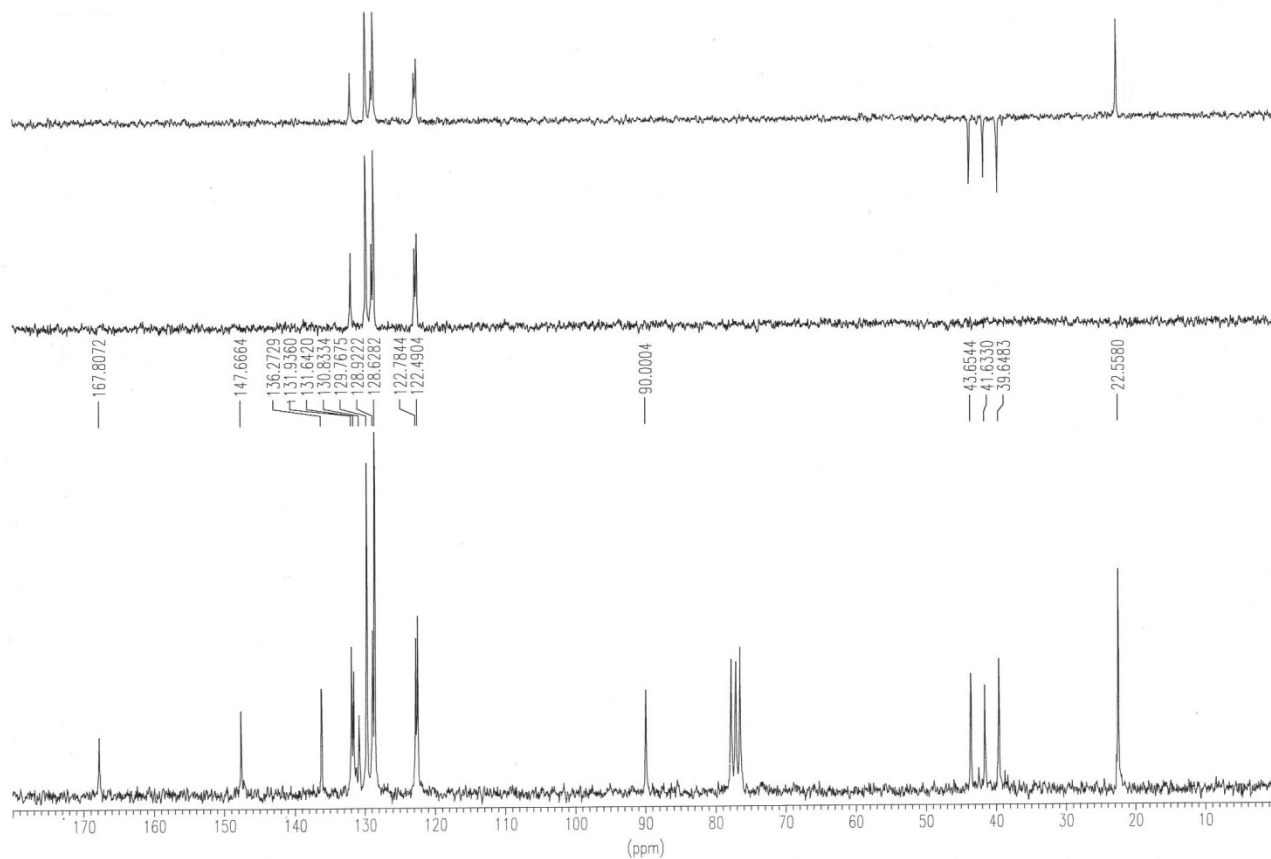
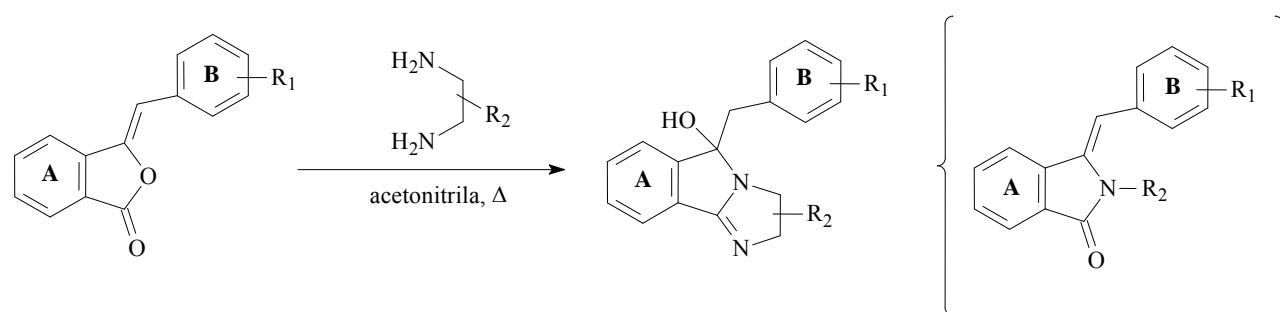


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do imidazo-isoindol **I-380**.

4.1.3.4. Síntese de Isoindolo-benzimidazóis



As reações para obtenção dos isoindolo-benzimidazóis foram realizadas misturando as benzalftalidas com as fenilendiaminas correspondentes e acetonitrila anidra, em agitação magnética e atmosfera de N₂ a 80-150 °C. As reações, suas condições e seus rendimentos estão descritos nas Tabelas 13 e 101. Todas as estruturas obtidas são novos compostos.

Tabela 13. Condições das reações para obtenção dos isoindolo-benzimidazóis e seus resultados.

Composto	R ₁	R ₂	PM (g/mol)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
I-0101	4-SCH ₃		358,22	17	80	27	oleoso
I-0102	4-SCH ₃		372,23	14	80	17	oleoso
I-0103*	4-SCH ₃		427,22	24	110	35 (Z+E)	oleoso
I-0104*	4-SCH ₃		392,72	24	80	15 (Z+E)	oleoso
I-0109*	4-SCH ₃		359,21	140	150	22 (Z+E)	oleoso
I-0121	2-naftil		362,25	47	110	24	oleoso
I-0124*	2-naftil		396,75	89	100	17 (Z+E)	oleoso

*Compostos em que o anel imidazólico não se formou (benzilideno-isoindolinonas).

As condensações processaram-se da maneira esperada, pelo mesmo mecanismo de reação proposto anteriormente para a formação dos imidazo-isoindóis, Esquema 23, quando se utilizou fenilendiamina e 4-metilfenilendiamina; compostos **I-0101**, **I-0102** e **I-0121**, com rendimentos entre 17 e 27%, sendo todos novos compostos. Devido à complexidade estrutural destas moléculas, foi necessário realizar experimentos bidimensionais ¹H-¹H (COSY) e heteronucleares ¹H-¹³C, HMQC e ¹H/¹³C, HMBC, para atribuir de maneira inequívoca os deslocamentos de hidrogênios e carbonos. As Figuras 16 e 17 mostram, respectivamente, os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C do

composto **I-0101**. Os espectros bidimensionais e as tabelas com os dados das correlações estão no Anexo 3.

Nos espectros de RMN ^1H , observa-se um aspecto muito diferente para os hidrogênios do metileno (H8), comparando com os dos derivados imidazo-isoindólicos; aqui se observa uma blindagem de aproximadamente 0,2 ppm para um dos hidrogênios (2,87 ppm), enquanto que o outro, que ressona em um deslocamento similar (3,39 ppm), aparece como um sinal baixo e alargado. Seu carbono correspondente aparece em 43,5 ppm, também como sinal muito baixo e largo no experimento BB (*Broad Band*), e não aparece no DEPT, nem se observa sinal de cruzamento no HMQC; isto pode ser atribuído ao efeito do nitrogênio da posição 2 e ao novo anel aromático C, que aporta maior rigidez ao sistema. No experimento COSY, aprecia-se claramente a correlação entre ambos os hidrogênios metilênicos, e no experimento bidimensional HMBC, observa-se uma correlação entre o hidrogênio em 2,87 ppm e o carbono oxigenado em 92,3 ppm (**C3**) e os carbonos aromáticos em 131,4 ppm (**C10+C14**).

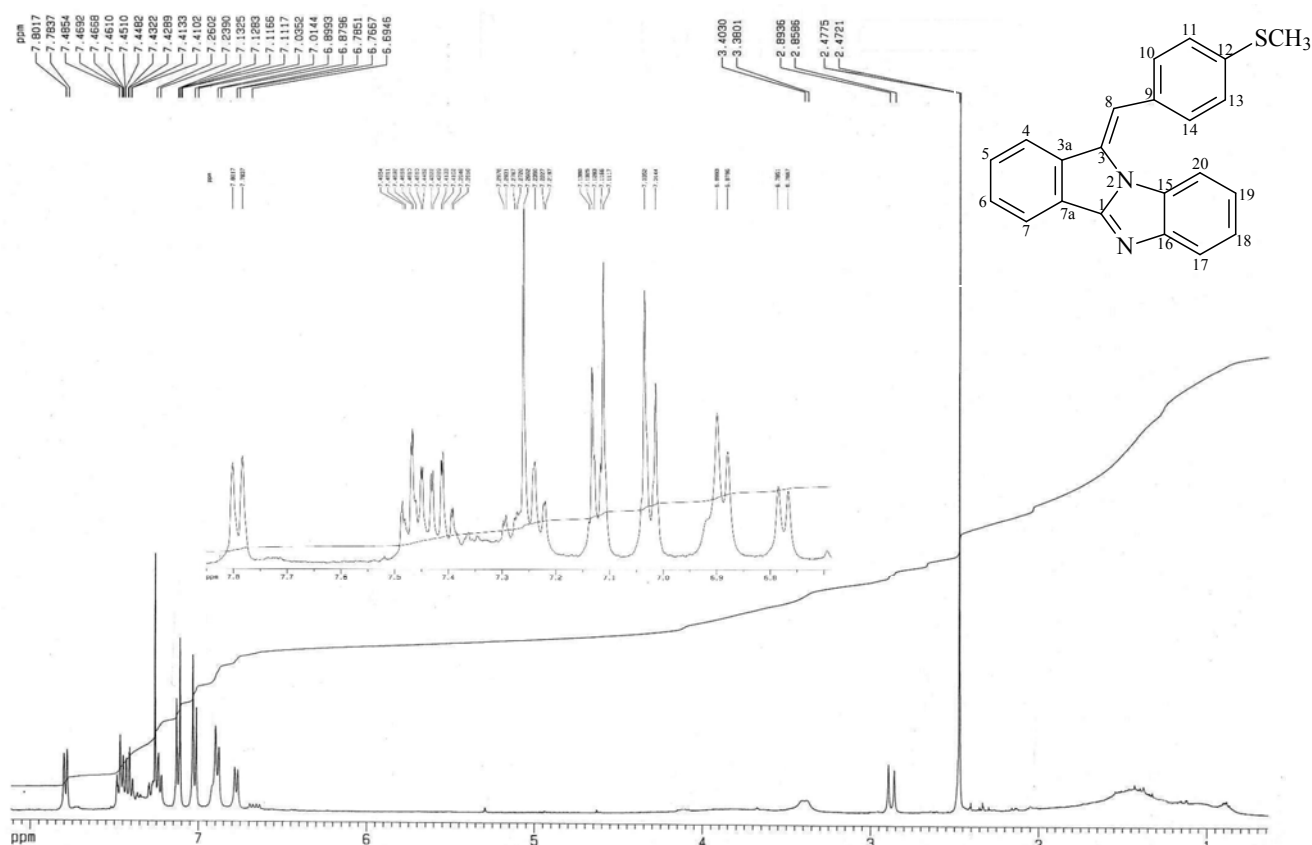


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do isoindolo-benzimidazol **I-0101**.

Para o composto **I-0102**, obteve-se a mistura dos dois regioisômeros, **I-0102** (maioritário) e **I-0102'** (minoritário), em proporção aproximada 10:1 (Figura 18). No espectro de RMN ^{13}C , apreciam-se todos os sinais correspondentes ao composto majoritário, e de maneira clara e isolada,

somente algumas das correspondentes ao composto minoritário, que aparecem, respectivamente, em 21,1 (CH₃) e 14,5 (SCH₃) ppm, que no RMN ¹H ressonam a 2,27 e 2,47 ppm, respectivamente. Os hidrogênios do metileno 8 aparecem como dupletos em 2,84 e 3,37 ppm.

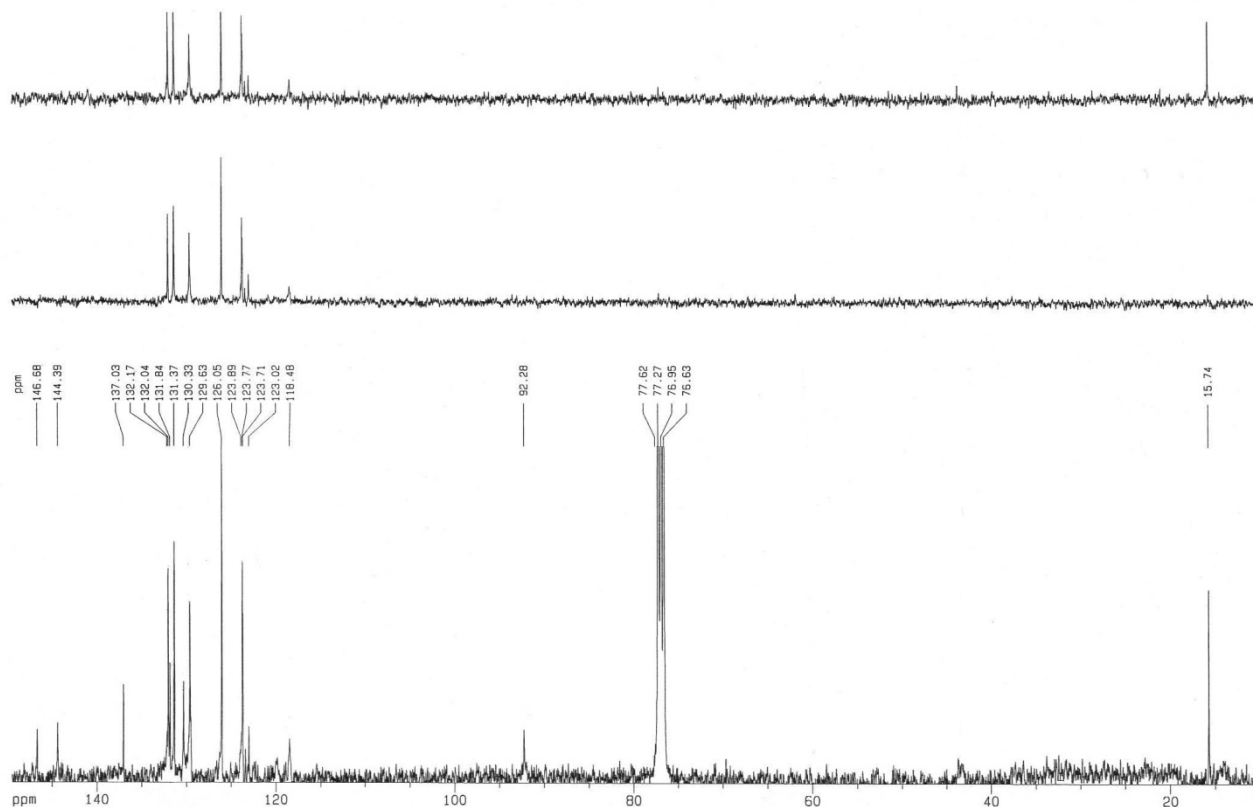


Figura 17. Espectro de RMN de ¹³C do isoindolo-benzimidazol **I-0101**.

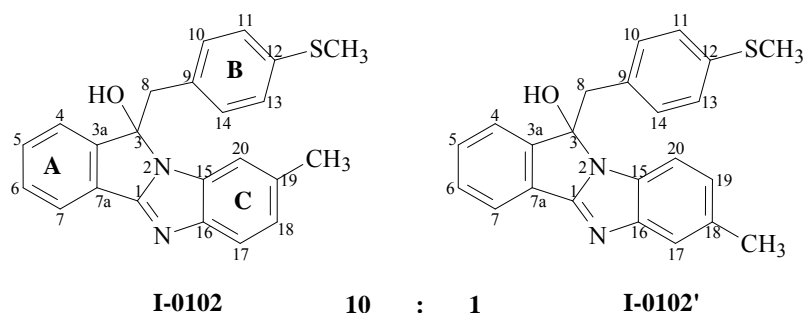


Figura 18. Isoindolo-benzimidazóis **I-0102** (maioritário) e **I-0102'** (minoritário).

Os compostos obtidos foram também caracterizados mediante espectros de IV; em todos eles aparecem absorções do grupo hidroxila em 3361-3357 cm⁻¹ e do grupo imino (C=N) em 1683

cm⁻¹; nos espectros de massas é freqüente encontrar o pico do íon molecular do composto, ainda que em algum caso se detecte o pico correspondente à perda de água (M⁺-18).

Utilizaram-se também clorofenilendiaminas e diaminopiridina para a condensação com benzalftalidas. Para os compostos obtidos, observa-se no RMN ¹³C um sinal de carbono não protonado em 167,7 ppm aproximadamente, e não em 146-144 ppm como era esperado, característico da presença de um carbono carbonílico de amida (lactama), o que indica que a segunda ciclização não ocorreu. Adicionalmente, não se detecta o sinal do carbono quaternário oxigenado em 92 ppm, aparecendo um novo sinal em 108-112 ppm, de um hidrogênio olefínico, que no RMN ¹H aparece como um simpleto em 6,22-7,00 ppm, indicativo da perda de água pela molécula. Atribui-se ao caráter atrativo de elétrons dos cloros e do nitrogênio a não ciclização, resultando em derivados de isoindolinonas, compostos que foram obtidos com rendimentos baixos (15-35%) e em forma de mistura dos isômeros *Z* e *E*. Foram codificados de maneira análoga ao isoindolo-benzimidazol **I-0102**: **I-0103**, **I-0104**, **I-0109** e **I-0124** (maioritários) e **I-0103'**, **I-0104'**, **I-0109'** e **I-0124'** (minoritários).

As figuras 19 e 20 apresentam, respectivamente, os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C do composto **I-0103**.

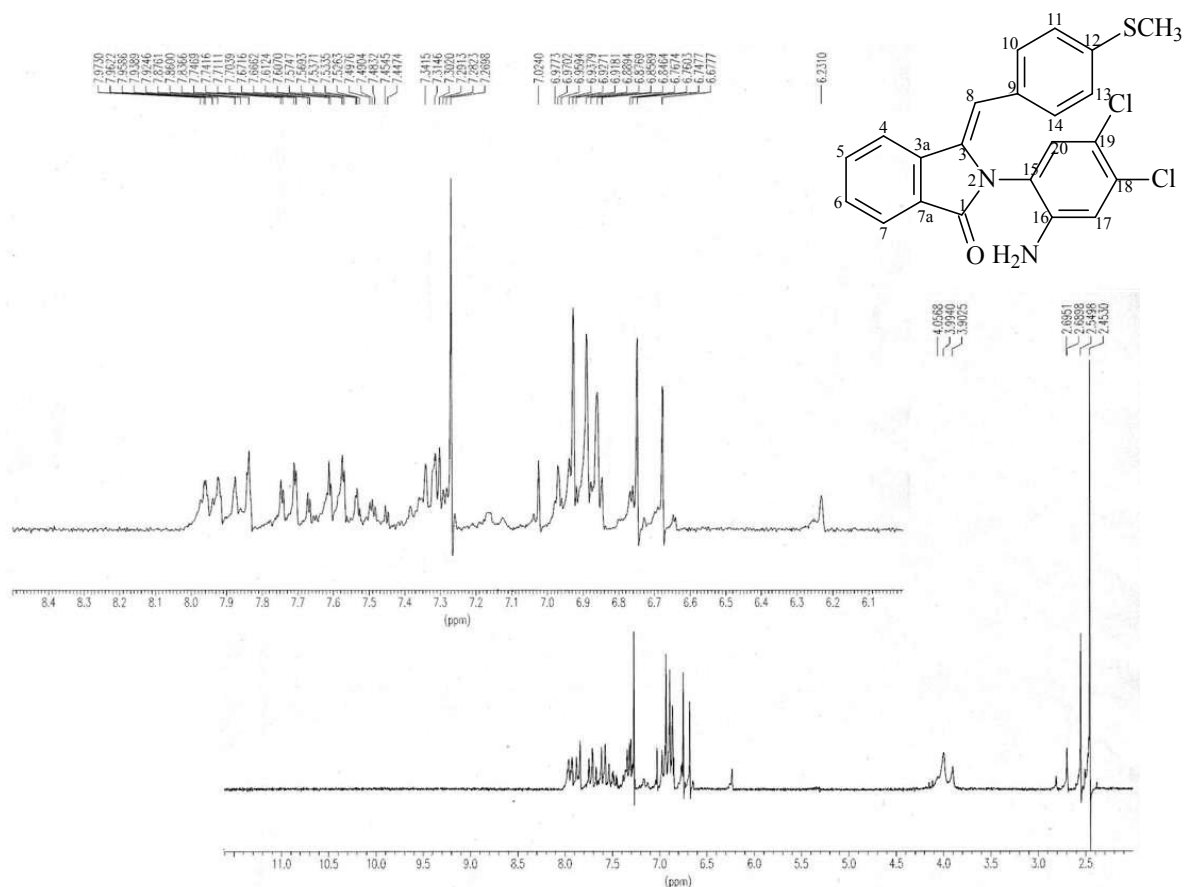


Figura 19. Espectro de RMN de ¹H da benzilideno-isoindolinona **I-0103**.

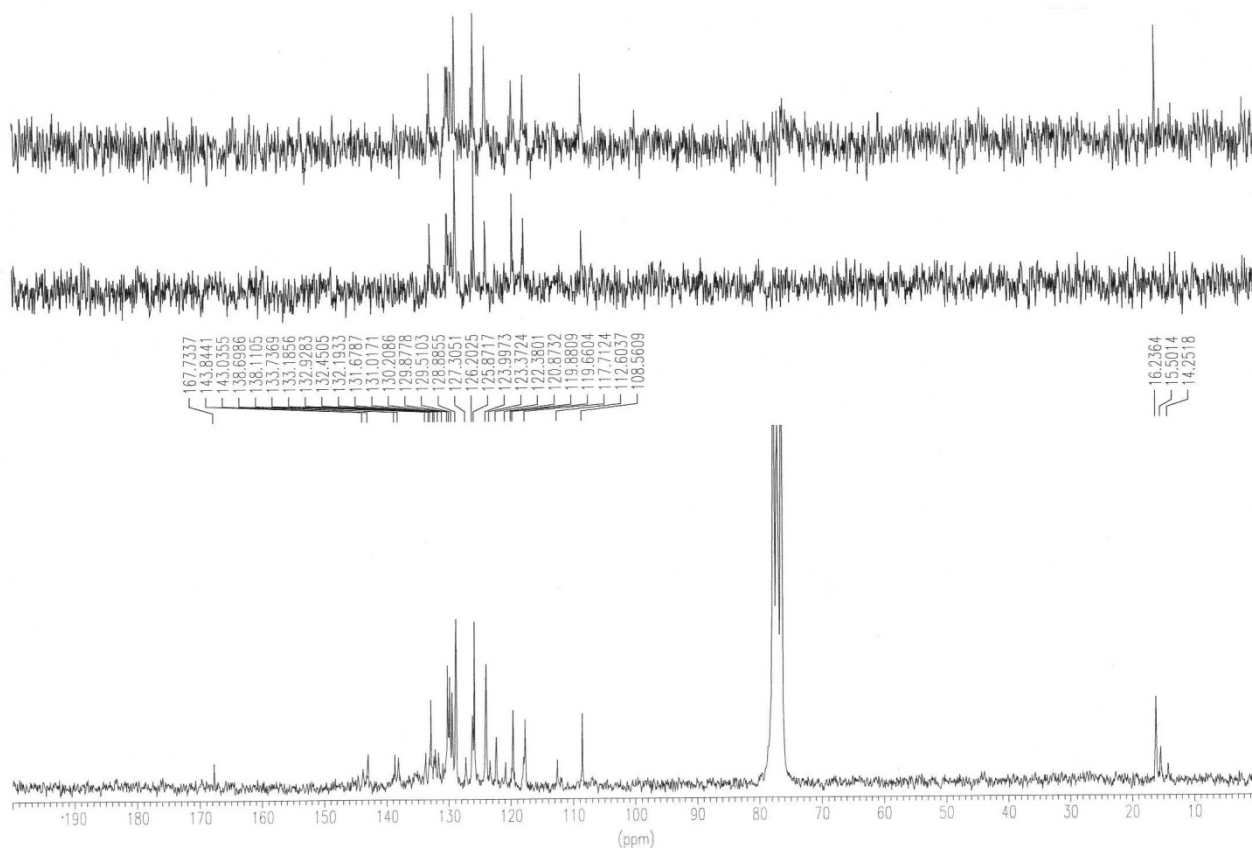


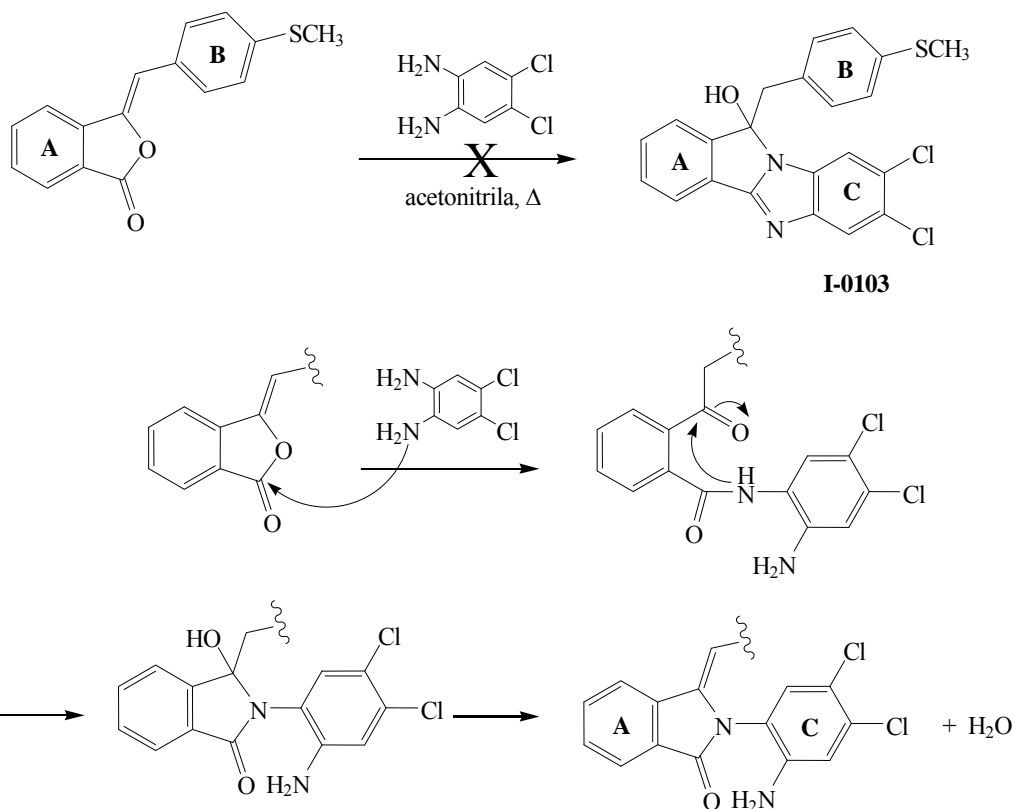
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C da benzilideno-isoindolinona **I-0103**.

Nos espectros de IV não se observam absorções do grupo hidroxila em 3300 cm^{-1} , e sim da dupla ligação em $1620\text{-}1632\text{ cm}^{-1}$; também se aprecia uma absorção em 1700 cm^{-1} , correspondente à carbonila da lactama.

O mecanismo de ação proposto para a formação destes compostos está apresentado no Esquema 24, para a molécula **I-0103**.

Devido à grande complexidade estrutural destas moléculas, foram realizados experimentos bidimensionais de $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ (COSY) e heteronucleares $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ (HMQC) e $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (HMBC), para atribuir de forma inequívoca os hidrogênios e carbonos. Os espectros com os dados das correlações estão apresentados no Anexo 3.

Para o composto **I-0103**, observam-se dois isômeros em proporção 10:1 (Figura 21). Atribui-se ao maioritário a configuração *Z*, devido aos deslocamentos de RMN ^1H e ^{13}C em 6,85 e 108,6 ppm, serem semelhantes aos encontrados para o hidrogênio e carbono olefínicos das *Z*-benzalftalidas. Corresponde ao outro isômero a configuração *E*, com deslocamentos do hidrogênio e carbono olefínicos em 6,23 e 112,6 ppm, respectivamente, corroborados por sua correlação no HMQC.



Esquema 24. Proposta de mecanismo de reação para a síntese do composto **I-0103**, benzilideno-isoindolinona.

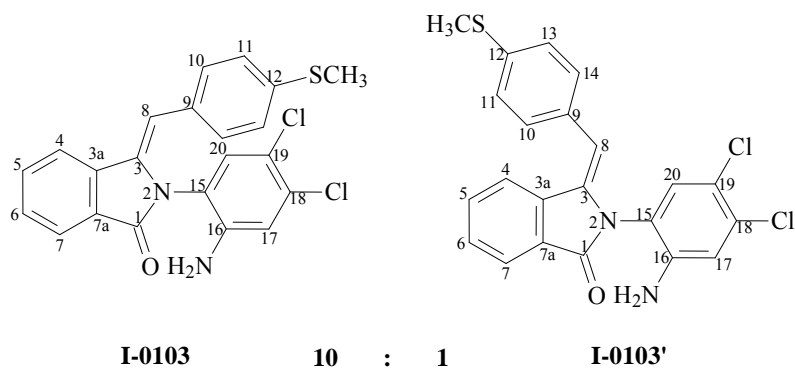


Figura 21. Benzilideno-isoindolinonas **I-0103** (maioritário) e **I-0103'** (minoritário).

Como para **I-0103**, nos espectros de RMN dos compostos **I-0104** e **I-0124** observa-se a presença de dois isômeros, *Z* e *E*, em proporção aproximada 2:1, com deslocamentos de RMN ^1H e ^{13}C em 6,80-7,00 e 108,1-108,8 ppm para o isômero *Z* (**I-0104** e **I-0124**) e 6,23-6,43 e 112,3-112,8 ppm para o isômero *E* (**I-0104'** y **I-0124'**), corroborados pelas correlações em HMQC e HMBC. A Figura 22 apresenta o experimento de NOE para o composto **I-0124**. No espectro A, a irradiação do

simpleto correspondente ao hidrogênio olefínico maioritário, em 7,00 ppm, mostra um efeito NOE sobre o hidrogênio em 7,90 ppm (hidrogênio **4**), confirmando a configuração *Z* do isômero. No espectro **B**, a irradiação do simpleto correspondente ao hidrogênio olefínico minoritário, em 6,43 ppm, não mostra nenhum efeito NOE.

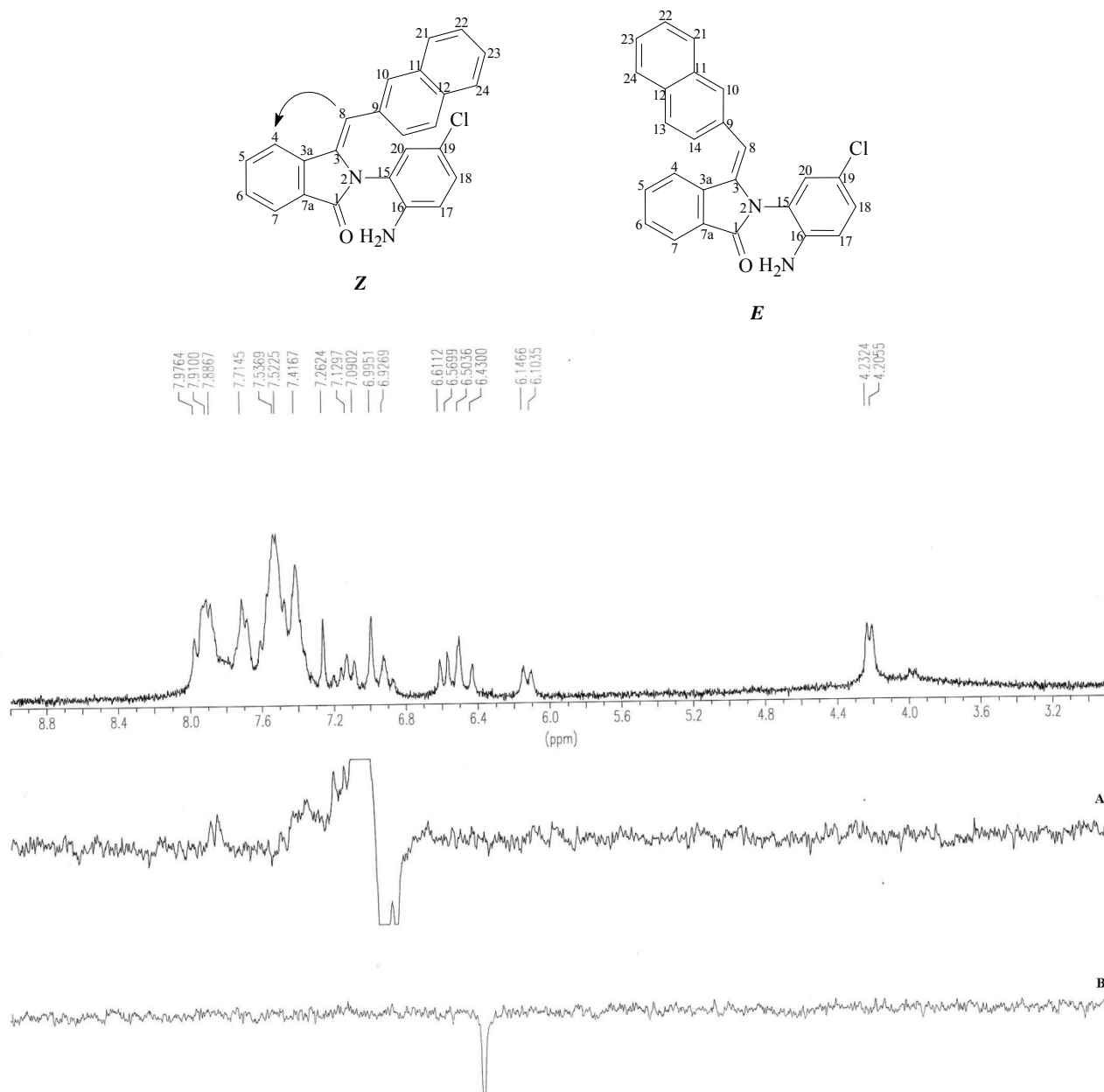


Figura 22. Experimento de diferença de NOE do composto **I-0124**.

Quando se realizou a condensação com 3,4-diaminopiridina, nos espectros de RMN foram detectados compostos maioritários, que correspondem aos anteriores, regioisômeros *Z* (**I-0109**) e *E* (**I0109'**) (carbonos e hidrogênios olefínicos em: ^{13}C 108,5 e 112,5 ppm; ^1H 6,94 e 6,18 ppm, respectivamente), em proporção aproximada 1:1, um pouco mais para *Z* (Figura 23). Também se

observam em proporção muito pequena sinais de um metileno em 45,1 ppm (3,26 e 3,29 ppm, $J = 13,6$ Hz em RMH ^1H) e dois carbonos quaternários em 88,9 ppm (oxigenado) e 152,8 ppm (amídico), o que indica a formação do produto desejado **I-0109a**; ainda, em menor proporção, observam-se no espectro de ^{13}C sinais de um metileno em 49,5 ppm, de uma carbonila de amida em 166,2 ppm e de uma carbonila em 189 ppm, indicativos da presença da molécula **I-0109b**.

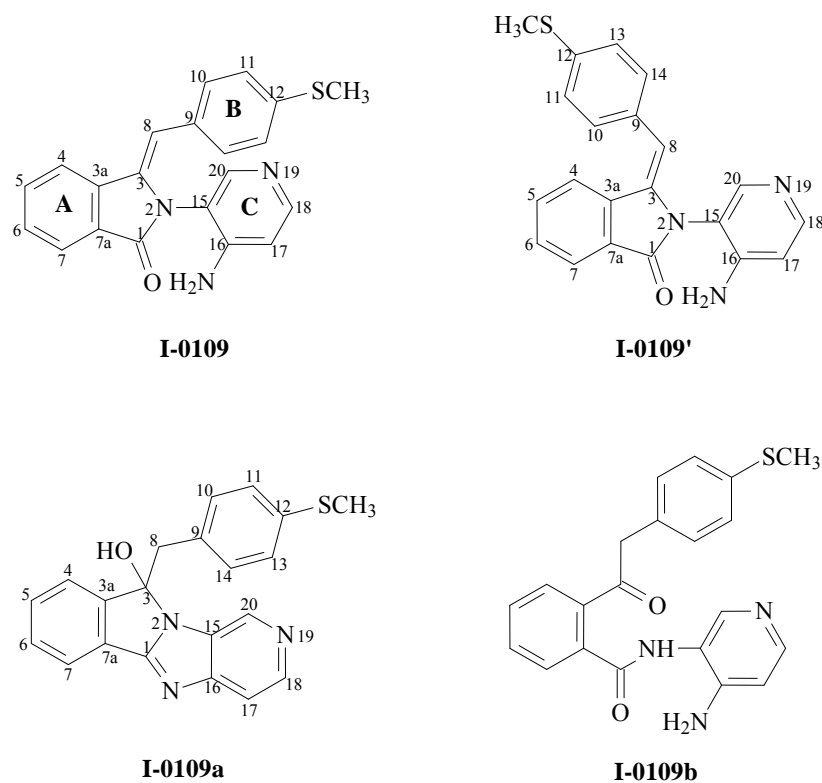


Figura 23. Produtos da reação entre benzalftalida e a 3,4-diaminopiridina:
I-0109, I-0109', I-0109a e I-0109b.

Foram sintetizadas e caracterizadas no total doze ftalidas, dois alcoóis e dois alquinos intermediários, sendo que três ftalidas são novos compostos. Ainda, foram obtidos quatro imidazo-isoindóis, três isoindolo-benzimidazóis e quatro benzilideno-isoindolinonas, todos inéditos.

4.2. ATIVIDADE BIOLÓGICA DAS CHALCONAS E DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS SINTETIZADOS

4.2.1. CÂNCER E LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

4.2.1.1. Introdução

O câncer é uma doença caracterizada pela proliferação e propagação descontrolada pelo corpo de formas anormais das próprias células humanas. As células neoplásicas diferenciam-se das células normais pelo poder de invasão que possuem, pela perda de função, perda de diferenciação e pela capacidade de metástase (pelo fato de possuírem menor adesão entre si) (Rang *et al.*, 2004).

As leucemias são um dos vários tipos de câncer, e ocorrem pela proliferação neoplásica de células hematopoiéticas linfóides ou mielóides, resultante da mutação de uma única célula-tronco, cuja prole forma um clone de células leucêmicas. Geralmente, ocorrem várias alterações genéticas para a transformação maligna, incluindo expressão inadequada de oncogenes e perda de função de genes supressores de tumor (Bain, 2003), que podem estar associadas a fatores genéticos ou de risco (como tabagismo, exposição à radiação ou a produtos químicos como o benzeno) (INCA 2009a; IARC 2009). As leucemias são subdivididas com base em quão rapidamente a doença evolui e torna-se grave, podendo ser crônicas (agrava-se lentamente) ou agudas (agrava-se rapidamente). As leucemias agudas caracterizam-se por um defeito na maturação celular, o que ocasiona um desequilíbrio entre a proliferação e a maturação; uma vez que as células do clone leucêmico continuam a proliferar-se, sem chegar aos estágios de maturação e morte, ocorre uma expansão contínua do clone leucêmico e predomínio das células imaturas (INCA 2009b; Bain, 2003).

A leucemia linfóide aguda (LLA) é decorrente da proliferação descontrolada de células progenitoras linfóides imaturas na medula óssea (Figura 24), que resulta em um acúmulo muito rápido de células neoplásicas (Plasschaert *et al.*, 2004). Ocorre em adultos e crianças, com maior incidência em crianças abaixo dos 5 anos de idade. É responsável por 80% dos casos de leucemia aguda na infância (Laks *et al.*, 2003) e 50% de todas as malignidades hematopoiéticas (Downing e Shannon, 2002). Em adultos a LLA é relativamente rara, contabilizando 2-3% das malignidades hematopoiéticas (Downing e Shannon, 2002); porém, o prognóstico é muito pior que para as crianças, pois acomete células tronco multipotentes (*stem cells*), originando uma leucemia muito mais agressiva (Greaves, 1993).

A elevada proliferação celular tem conseqüências metabólicas, e as células infiltrantes causam distúrbios na função dos tecidos (Bain, 2003). As manifestações clínicas primárias envolvem infiltração da medula óssea pelas células leucêmicas, impedindo a proliferação de células normais; este fato pode provocar anemia, trombocitopenia e neutropenia nos pacientes, seguidas de infecções sucessivas e hemorragias. Fadiga, palidez, sangramentos, equimoses, febre e suscetibilidade a infecções são sintomas da leucemia aguda (Bain, 2003; Viele, 2003). As manifestações secundárias como hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia generalizada, são indicativas da infiltração de células leucêmicas em outros sistemas do organismo, como o fígado, o baço, e os linfonodos, respectivamente. Frequentemente, também ocorrem infiltrações no sistema nervoso central (SNC), ocasionando cefaléia, rigidez na nuca, vômitos e letargia (Kebriaei *et al.*, 2003; Zago *et al.*, 2005).

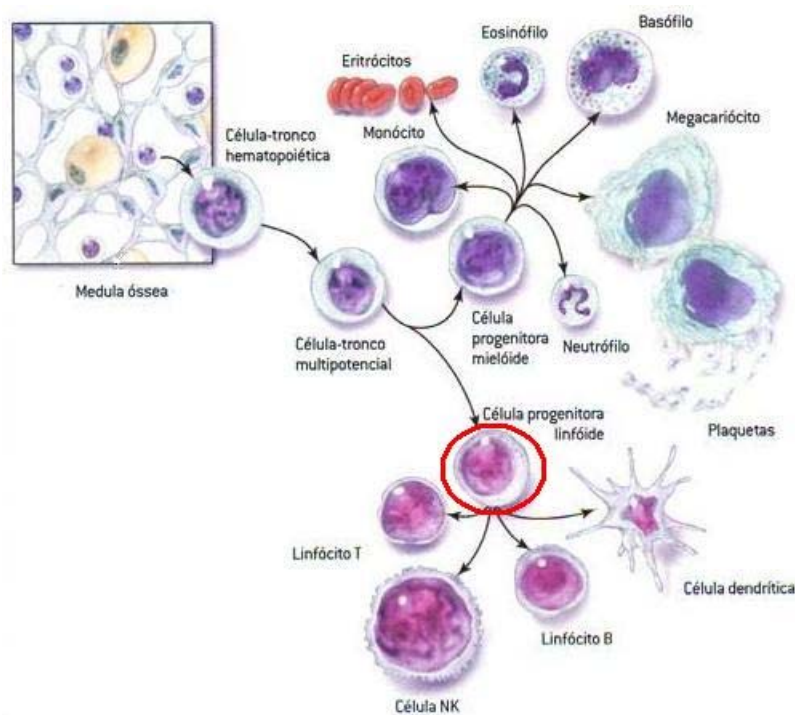


Figura 24. Células hematopoiéticas provenientes da medula óssea; o círculo vermelho destaca o precursor linfóide que se prolifera descontroladamente na leucemia linfóide aguda. Adaptado de: Vilela (2009).

Segundo a IARC (Agência Internacional de Pesquisas em Câncer), 12,4 milhões de pessoas foram diagnosticadas com câncer em 2008, com ligeira prevalência do sexo masculino (IARC 2009), e a estimativa é de que esse número aumente para 15 milhões até 2020 (INCA 2009c). O câncer provoca 7 milhões de mortes a cada ano no mundo (12% do total mundial), sendo a segunda maior causa de mortes no Brasil, vitimando 141 mil pessoas em 2004 (INCA, 2009c).

Em relação às leucemias, mais de 5 mil pessoas morreram da doença no Brasil em 2007 (Figura 25). Estima-se que em 2010 ocorram mais de 9,5 mil novos casos, com maior incidência nos estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, Mato Grosso do Sul e Rio Grande do Norte (INCA 2009d, INCA 2009e).

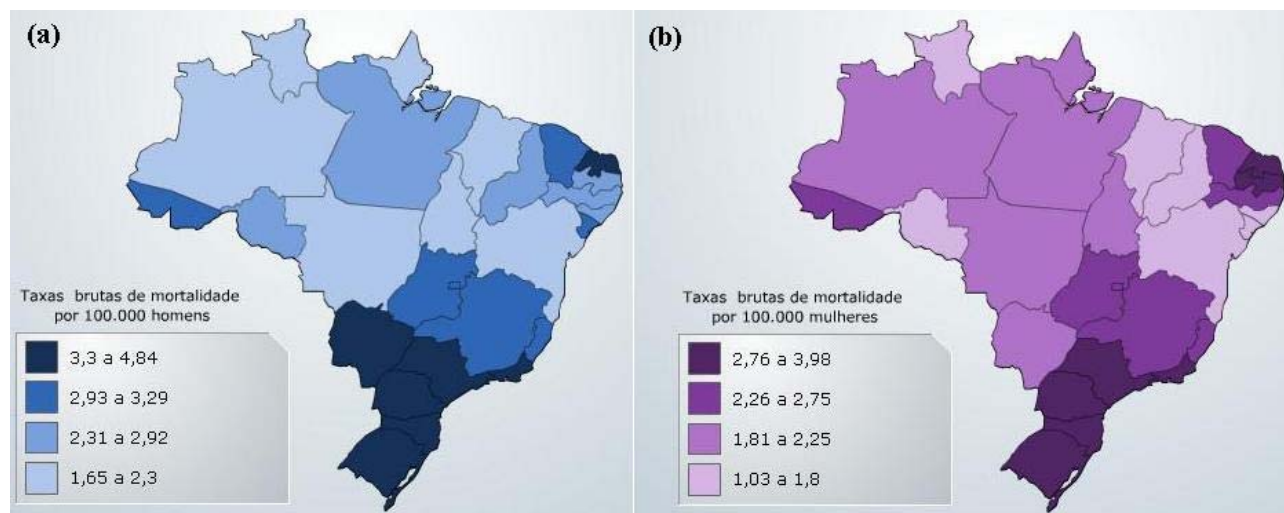


Figura 25. Representação das taxas brutas de mortalidade por leucemias, por 100 mil pacientes, nos Estados brasileiros, entre 2005 e 2006: (a) homens e (b) mulheres. Fonte: INCA (2009f).

Os protocolos de tratamento das leucemias iniciam, em geral, com terapia de indução usando múltiplos quimioterápicos, seguida das fases de consolidação e manutenção. Os quimioterápicos usados incluem vincristina (Tecnocris[®], Zodiac), dexametasona (Decadron[®], Ache), daunorrubicina (Daunoblastina[®], Pfizer), doxorubicina (Adriblastina[®], Pfizer), metotrexato (Miantrex CS[®], Pfizer) e mercaptopurina (Puri-Nethol[®], Glaxo-Smith-Kline) (Figura 26) (Plasschaert *et al.*, 2004). Em crianças, a profilaxia do SNC com metotrexato intratecal (nos casos mais amenos) e intravenoso adicional (nos casos mais severos), é necessária para aumentar as taxas de sobrevida e evitar infiltração no SNC (Pui, 1995). Em adultos, os resultados mais favoráveis são obtidos com altas doses de quimioterapia para reduzir os riscos de recaída, combinada com terapia intratecal e irradiação do SNC (Bennett *et al.*, 1981). Para os pacientes que sofrem recaída, o transplante de células tronco hematopoiéticas é uma alternativa; entretanto, o risco de mortalidade precisa ser avaliado.

Os fármacos quimioterápicos conferem benefício terapêutico, mas também significativa toxicidade ao organismo e às células normais, devido à sua atuação na inibição da proliferação celular (Herr e Debatin, 2001), na indução da apoptose ou na diferenciação dos blastos leucêmicos, que evoluirão para apoptose (Leszczyniecka *et al.*, 2001). A vincristina inibe a polimerização da tubulina, enquanto a daunorrubicina e a doxorubicina inibem a síntese de DNA e de RNA, a

primeira por um mecanismo ainda desconhecido, e a segunda por interferência estérica, ao formar um complexo com o DNA ou com a enzima topoisomerase II (Vade-Mécum, 2009). O metotrexato, além de inibir a síntese de DNA e RNA, inibe também a produção de timidato e proteínas, ao ligar-se irreversivelmente à enzima diidrofolato redutase, e a mercaptopurina inibe a síntese de DNA por atuar como um antimetabólito (Vade-Mécum, 2009). Todos estes processos impedem a divisão mitótica e levam à morte celular das células cancerígenas. Porém, os agentes antineoplásicos interferem também nos tecidos normais que possuem células de divisão rápida, podendo provocar muitos efeitos indesejáveis, como a redução da produção das células de defesa do organismo, a cicatrização deficiente de feridas, alopecia, lesão do epitélio gastrintestinal, esterilidade e teratogenicidade (Rang *et al.*, 2004). A sensibilidade e resistência das células tumorais aos fármacos dependem da capacidade destes induzirem a morte celular.

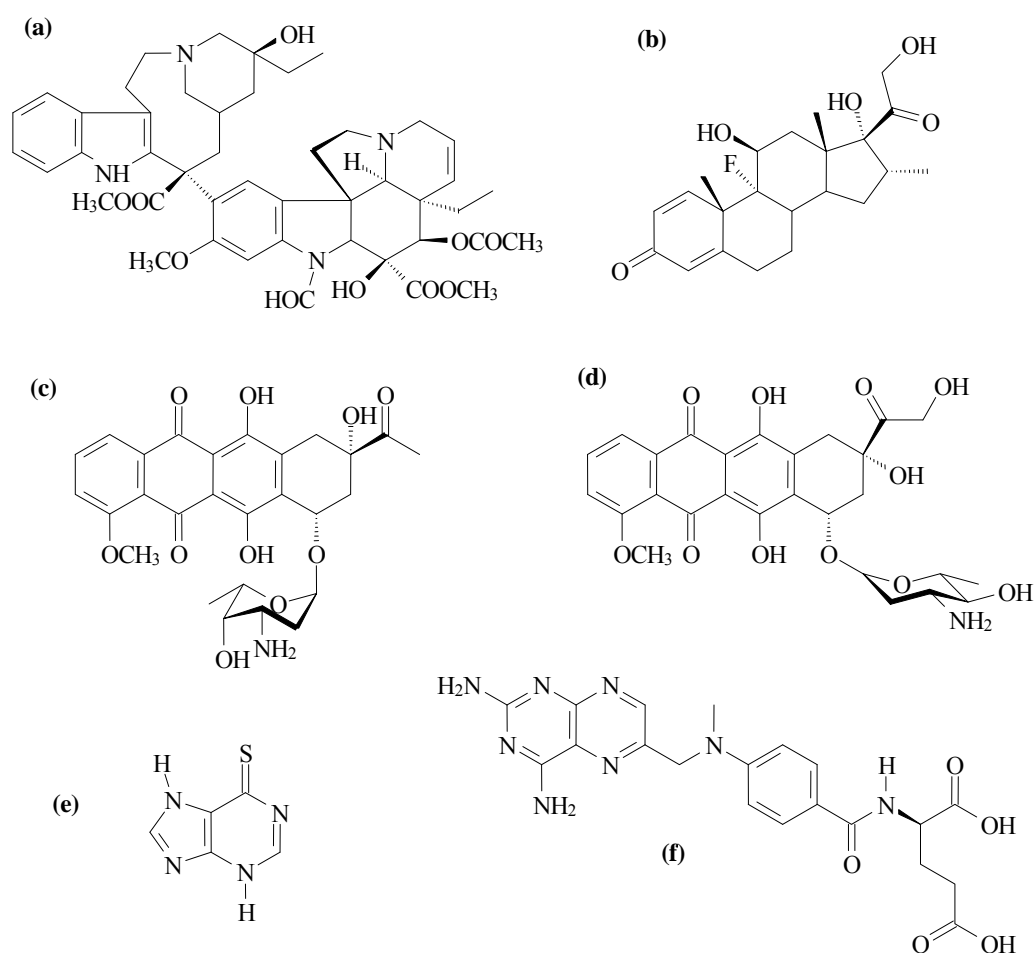


Figura 26. Fármacos utilizados na terapia antileucêmica: vincristina (a), dexametasona (b), daunorrubicina (c), doxorubicina (d), mercaptopurina (e) e metotrexato (f).

A morte celular pode ocorrer por apoptose ou necrose (Figura 27). A necrose é caracterizada pelo aumento do volume celular e ruptura da membrana plasmática da célula, em que todo o conteúdo intracelular extravasa para o meio intercelular; este processo pode causar dano ao tecido,

por afetar as células vizinhas ou por atrair células pró-inflamatórias à lesão (Haslett, 1992). A apoptose, ou morte celular programada, é um processo fisiológico essencial envolvido no desenvolvimento e homeostasia dos tecidos; a membrana plasmática das células se encrespa, ocorre condensação da cromatina, clivagem do DNA internucleossomal, clivagem proteolítica de substratos intercelulares, redução do tamanho celular, e formação de corpos apoptóticos, que são fagocitados sem o extravasamento do conteúdo intracelular, portanto, sem induzir uma resposta inflamatória local (Martin e Green, 1995; Grivicich *et al.*, 2007).

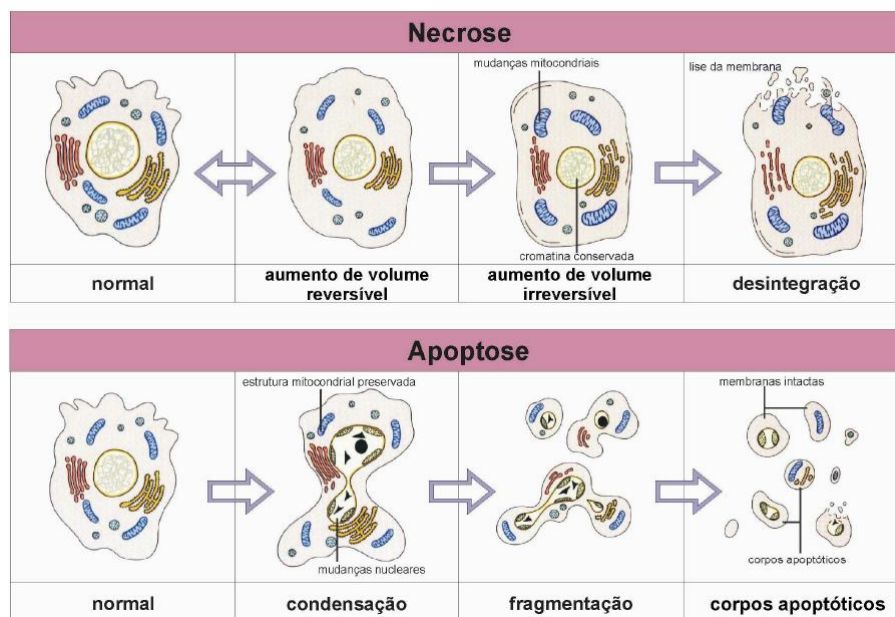


Figura 27. Mecanismos de morte celular: necrose e apoptose. Fonte: BioAgency, 2004-2005.

O desenvolvimento de novos agentes para o tratamento das leucemias, pode ser baseado na capacidade inibitória da proliferação celular dos compostos, bem como na capacidade de induzirem as células à apoptose, pois a habilidade da célula maligna em evitar esta forma de morte celular programada é uma característica do câncer, e a resistência à apoptose constitui um importante problema clínico (Hanahan e Weinberg, 2000).

a) Ação antitumoral e antileucêmica de chalconas

Encontram-se na literatura diversas referências da atividade citotóxica de chalconas (Go *et al.*, 2005) em vários tipos de células de tumores sólidos, como de melanoma (Nam *et al.*, 2003; Pati *et al.*, 2005; Navarini *et al.*, 2006), de câncer de cólon (Nam *et al.*, 2003; Bhat *et al.*, 2005; Cabrera *et al.*, 2007; Liu e Go, 2007), de mama (Xia *et al.*, 2000; Nakamura *et al.*, 2002; Potter e Butler,

2003; Won *et al.*, 2005; Modzelewska *et al.*, 2006; Cabrera *et al.*, 2007; Liu e Go, 2007), de pulmão (Xia *et al.*, 2000; Nakamura *et al.*, 2002; Bhat *et al.*, 2005; Tatsuzaki *et al.*, 2006; Srinivasan *et al.*, 2009), de boca (Quintin *et al.*, 2009); de ovário (Xia *et al.*, 2000; Nakamura *et al.*, 2002; Bhat *et al.*, 2005), de próstata (Bhat *et al.*, 2005), de fígado (Bhat *et al.*, 2005), de estômago (Nakamura *et al.*, 2002), de rim (Cabrera *et al.*, 2007) e do sistema nervoso central (Xia *et al.*, 2000; Bhat *et al.*, 2005). São encontrados também estudos que apontam chalconas como potentes agentes anti-angiogênicos, inibindo a formação de novos capilares sanguíneos que irrigam os tumores (Robinson *et al.*, 2005; Mojziz *et al.*, 2008), e como antiproliferativas, por inibição da tubulina (Lawrence e MacGown, 2005; Kim *et al.*, 2006). Outras pesquisas também referenciam a atividade de chalconas como promotoras de apoptose de células tumorais aderidas, por despolarização da membrana mitocondrial (Jung *et al.*, 2006) e por interferência nas vias de sinalização apoptóticas, como ativação de caspases (Henmi *et al.*, 2009) e aumento da expressão das proteínas p53 e Bax (Hsu *et al.*, 2004; Hsu *et al.*, 2005)

Especificamente em relação à atividade antileucêmica, estudos realizados com a 4,4'-dihidroxicalcona mostraram que este composto confere citotoxicidade a células da linhagem HL60 (células mielóides humanas), provocando morte celular através de degradação do DNA e, conseqüentemente, por apoptose (Saydam *et al.*, 2003). Chalconas substituídas com a dihidroxiartemisina também apresentaram importante atividade citotóxica nesta linhagem celular (Yang *et al.*, 2009) (Figura 28).

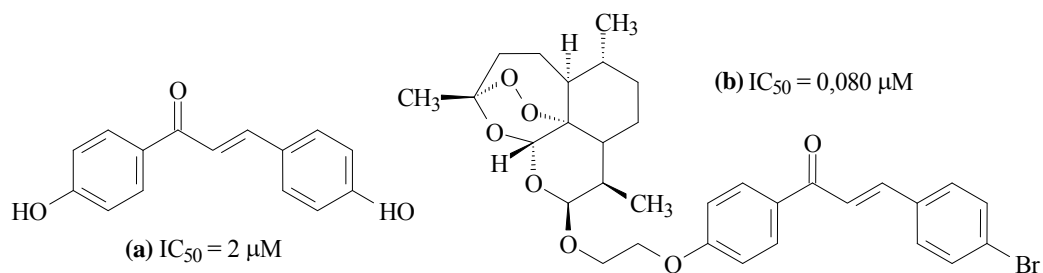


Figura 28. Chalconas com atividade antileucêmica em células HL-60:

(a) 4,4'-dihidroxicalcona e (b) chalcona substituída com dihidroxiartemisina.

Ainda em células de leucemia mielóide humana, Ducki e col. testaram uma biblioteca de chalconas metoxiladas, incluindo compostos α -substituídos por grupos diferentes do hidrogênio, em células da linhagem K562, onde cinco compostos foram identificados como potentes agentes citotóxicos e inibidores da tubulina (Figura 29) (Ducki *et al.*, 1998; Lawrence *et al.*, 2006; Ducki *et al.*, 2009a). Todas as chalconas ativas apresentam metoxilas nas posições 3, 4 e 5 do anel A e 4 do anel B, e uma hidroxila na posição 3 do anel B, exceto a estrutura fosfatada (que pode ser

considerada um pró-agente citotóxico), estando intimamente relacionadas com a estrutura da combretastatina A4, identificada como um potente inibidor da polimerização da tubulina (Woods *et al.*, 1995). Observa-se que a variação na atividade biológica das chalconas deve-se aos diferentes substituintes na posição α da insaturação.

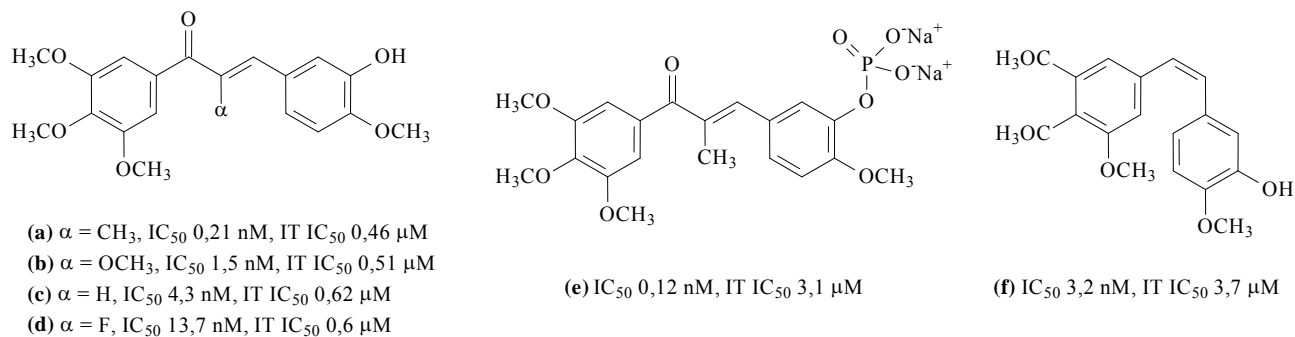


Figura 29. Chalconas com atividade antileucêmica em células K-562 (a, b, c, d, e) e combretastatina A4 (f). IT = inibição da tubulina.

Foram identificadas também, chalconas e piperidinilchalconas citotóxicas e antiproliferativas, que devem sua ação à interferência no ciclo celular, quando testadas em linfócitos T leucêmicos humanos (células da linhagem JURKAT) (Rao *et al.*, 2004; Liu e Go, 2006) (Figura 30).

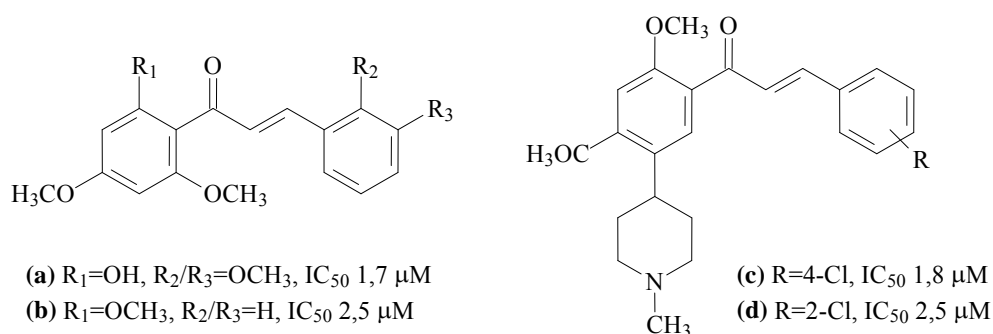


Figura 30. Chalconas (a)(b) e piperidinilchalconas (c)(d) com atividade antileucêmica em células JURKAT.

Em estudos com células de leucemia linfóide murina (linhagem L1210), Dimmock e col. identificaram chalconas com substituintes retiradores de elétrons com atividade citotóxica importante, onde a maior ação foi de uma estrutura diclorada nas posições 3 e 4 do anel B (Dimmock *et al.*, 1998) (Figura 31). Recentemente, chalconas trimetoxiladas no anel B

(Boumendjel *et al.*, 2008) ou no anel A (Romagnoli *et al.*, 2008) também apresentaram ação antileucêmica frente a esta linhagem celular, incluindo a estrutura **(a)** da Figura 29, identificada como a mais ativa em células da linhagem K562 (Ducki *et al.*, 2009b).

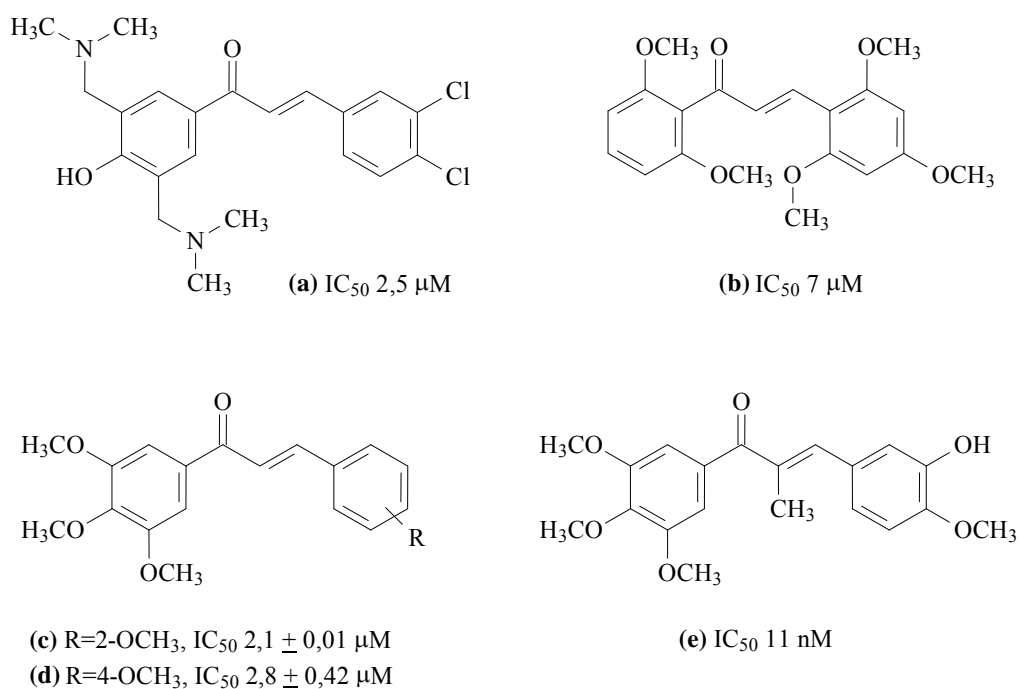


Figura 31. Chalconas com atividade antileucêmica em células L1210: (a) diclorada, (b) trimetoxilada no anel B, (c)(d) trimetoxiladas no anel A e (e) trimetoxilada no anel A (chalcona mais ativa em células K562).

Apesar da estrutura **(e)** da Figura 31 ser a chalcona com atividade antileucêmica mais pronunciada relatada na literatura até hoje (IC_{50} de 0,21 nM em células K-562 e 11 nM em células L1210) (Ducki *et al.*, 1998; Ducki *et al.*, 2009b), o estudo de chalconas com outros grupos substituintes torna-se importante, a fim de enriquecer as discussões de relação estrutura-atividade em células tumorais que crescem não aderidas. Além disso, há necessidade do desenvolvimento de novos fármacos, que possam ser administrados oralmente e que apresentem menores efeitos secundários que os medicamentos disponíveis para o tratamento dos tumores. Nesse sentido, pretende-se encontrar novas chalconas que apresentem atividade citotóxica em células leucêmicas, e que promovam a morte celular por apoptose, o tipo de morte desejada para fármacos antineoplásicos.

4.2.1.2. Atividade das chalconas sintetizadas em células de leucemia linfóide aguda (L1210) e análise da forma de morte celular

O efeito citotóxico das chalconas sintetizadas foi estudado em células murinas de leucemia linfoblástica aguda (da linhagem L1210), por meio do ensaio de viabilidade celular (MTT). Os compostos que apresentaram citotoxicidade significativa ($IC_{50} < 40 \mu M$) foram avaliados quanto à forma de morte celular que provocam, pela técnica de fragmentação do DNA, conforme descrito nos procedimentos experimentais.

a) Avaliação da atividade das chalconas em células leucêmicas L1210

A viabilidade das células leucêmicas L1210, na presença das chalconas em ao menos 6 concentrações (1-100 μM), foi avaliada pelo método do MTT (Van de Loosdrecht *et al.*, 1991), após 24 horas de tratamento. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 14.

Analisando os resultados de IC_{50} , observam-se algumas semelhanças entre os compostos mais ativos ($IC_{50} < 40 \mu M$), que estão destacados em negrito na Tabela 14 e reapresentados na Tabela 15 acompanhados de sua estrutura química. De maneira geral, as chalconas que apresentam como anel A os grupos 3,4-metilenodioxifenil ou 2-naftil (anel A fixo), mostraram-se mais ativas que as que apresentam estes grupos como anel B.

b) Discussão dos resultados obtidos para as chalconas L e R (com anel A fixo)

Dentre as chalconas com os grupos 3,4-metilenodioxifenil e 2-naftil no anel A, a maioria dos compostos que conferiram os melhores valores de atividade citotóxica ($IC_{50} < 40 \mu M$), foram estruturas com substituintes que diminuem a densidade eletrônica do anel aromático nas posições 2 ou 3 do anel B (**L2, L3, L20, L23, L42, R7, R13, R14, R25, R49, R51, R53 e R54**). Apresentaram boa atividade também as chalconas **L25 e L29** (com substituintes doadores de elétrons nestas mesmas posições), **L21 e R15** (sem substituintes no anel B), **L16** (tendo como anel B o grupo 1-naftil), e **L48 e R30** (tendo heterociclos como anel B). Apenas quatro compostos com substituintes retiradores de elétrons nas posições 2 ou 3 do anel B apresentaram atividade moderada, com valores de IC_{50} entre 41,0 e 66,5 μM (**L6, L22, L45 e R9**). Algumas chalconas substituídas na posição 3 do anel B, acompanhadas de substituições em outras posições do mesmo anel, também apresentaram

atividade moderada (IC_{50} entre 45,0 e 85,0 μM) (**L4**, **L11**, **L26**, **L43**, **L51**, **R11**, **R27** e **R48**). Outros compostos que apresentaram baixa atividade citotóxica foram **L44** e **R12** (dicloradas nas posições 2,4 e 2,6 do anel B, respectivamente), **R29** e **R42** (a primeira com o grupo 1-naftil como anel B, e a segunda dimetoxilada nas posições 3 e 5), e **L24**, **L27**, **L46**, **L47**, **L50**, **R36**, **R56** e **R57** (com heterociclos como anel B).

É importante observar que apenas um composto substituído na posição 4 do anel B, acompanhado de outra substituição na posição 3, apresentou boa atividade citotóxica nos ensaios (**R51**). Os demais, monosubstituídos na posição 4, ou substituídos em 4 e acompanhados de outras substituições, apresentaram atividade moderada (**L19**, **L39**, **L40**, **L41**, **R8**, **R16**, **R17**, **R24**, **R32**, **R50** e **R52**) ou não significativa ($> 100 \mu M$) (**L1**, **L5**, **L7**, **L8**, **L9**, **L10**, **L12**, **L13**, **L14**, **L18**, **L28**, **L38**, **R10**, **R20**, **R21**, **R23**, **R26**, **R44** e **R45**). Estes resultados indicam que a presença de substituintes na posição 4 do anel B conferem perda do potencial citotóxico das chalconas frente a células leucêmicas da linhagem L1210 (não aderidas), quando o anel A é o grupo 2-naftil ou o 3,4-metilenodioxifenil. Estas observações contrastam com o observado por Bhat e co-autores para várias linhagens de células tumorais aderidas, em que os autores afirmam que substituições no anel aromático B com os grupos 4-metoxi, 3,4-dimetoxi, 3,4-metilenodioxi, e 3,4,5-trimetoxi, elevam a atividade das chalconas em comparação com o anel B sem substituintes (Bhat *et al.*, 2005). Ainda, as chalconas **L15** e **R28** (tendo como anel B o grupo 2-naftil), e **L17** e **R19** (com grupos metoxila nas posições 2 e 6 do anel B), também não apresentaram atividade citotóxica.

As observações de que o anel B substituído nas posições 2 ou 3 eleva a atividade citotóxica das chalconas em células leucêmicas, concordam em parte com Hamel e col., que afirmam que a presença de um grupo metoxila na posição 2 do anel B eleva a atividade destes compostos frente a células leucêmicas da linhagem L1210 (Romagnoli *et al.*, 2008), e com Lee e col., que indicam a presença de uma metoxila na posição 3 do anel B, além do anel A substituído pelo grupo 3,4-metilenodioxila, como cruciais para a elevação da atividade antitumoral de chalconas 2'-amino substituídas em células de câncer de mama (MCF-7), de câncer de pulmão (A-549) e de carcinoma epidermóide (KB) (Xia *et al.*, 2000).

Ainda, estes resultados concordam totalmente com os apresentados por Nam e co-autores, que observaram que chalconas com grupos retiradores de elétrons no anel B, especialmente na posição 2, conferem forte inibição da angiogênese e marcante atividade antitumoral em células de melanoma murino (B16), de câncer de cólon (HCT116) e de carcinoma epidermóide humano (A431) (Nam *et al.*, 2003).

Tabela 14. Atividade das chalconas (IC₅₀) em células de leucemia fínfóide aguda (L1210) (compostos ensaiados em ao menos 6 concentrações, entre 1 e 100 µM), avaliadas pelo método de MTT, após 24 horas de tratamento.

Chalcona	IC ₅₀ (µM)	Chalcona	IC ₅₀ (µM)	Chalcona	IC ₅₀ (µM)
P1	160,0	L5	>100	R9	41,0
P3	ND	L6	66,5	R10	>100
P4	ND	L7	>100	R11	85,0
P5	43,0	L8	>100	R12	50,5
P6	ND	L9	>100	R13	37,8
P7	63,0	L10	>100	R14	38,5
P8	ND	L11	79,0	R15	36,9
P9	ND	L12	>100	R16	85,0
P11	ND	L13	>100	R17	39,0
P12	66,0	L14	>100	R19	>100
T43	46,5	L15	>100	R20	>100
P10	46,5	L16	28,5	R21	>100
P13	38,5	L17	>100	R23	>100
J3	47,5	L18	>100	R24	83,5
C13	>100	L19	58,5	R25	27,0
C24	26,0	L20	32,0	R26	>100
C25	ND	L21	36,5	R27	45,0
C26	ND	L22	53,5	R28	>100
C27	ND	L23	31,0	R29	89,5
C28	ND	L24	43,5	R30	38,0
C29	ND	L25	24,0	R32	40,5
C30	ND	L26	46,0	R36	56,0
C31	54,0	L27	83,0	R42	42,5
C33	ND	L28	>100	R44	>100
T46	37,5	L29	37,0	R45	>100
C37	>100	L38	>100	R48	46,5
C38	46,5	L39	71,0	R49	27,0
J4	62,5	L40	56,0	R50	53,5
C1	36,0	L41	56,5	R51	33,0
C4	42,5	L42	28,5	R52	41,0
C5	88,0	L43	57,5	R53	28,0
C6	43,5	L44	48,0	R54	30,0
C7	48,5	L45	53,5	R55	NT
C9	75,5	L46	93,0	R56	65,0
C10	53,5	L47	59,5	R57	49,0
C11	75,5	L48	32,5	R6	46,0
C12	77,0	L50	95,5	R46	>100
L1	98,5	L51	47,5	R58	NT
L2	34,5	R7	23,9	R61	NT
L3	32,5	R8	73,0	R62	NT
L4	80,0				

NT = não testado até o momento; ND = não determinado. Estes compostos, em uma triagem inicial, na concentração de 100 µM, não apresentaram citotoxicidade significativa e, portanto, não tiveram sua IC₅₀ determinada.

c) Discussão dos resultados obtidos para as chalconas P e C (com anel B fixo)

Analisando as chalconas que apresentam como anel B os grupos 3,4-metilenodifenil ou 2-naftil, observou-se que três compostos metoxilados (**C24**, **T46** e **C1**) conferiram boa citotoxicidade para as células leucêmicas ($IC_{50} < 40 \mu M$), todos derivados do 2-naftaldeído, sendo que os dois primeiros são 3,4,5- e 2,4,6-trimetoxilados, respectivamente, e o terceiro é 3,5-dimetoxilado no anel A. Estes resultados concordam com Dhar e col., que observaram que a presença de metoxilas nas posições 3, 4 e 5 do anel A aumentam a atividade das chalconas em células tumorais aderidas quando comparadas aos compostos 3,4,5-trimetoxilados no anel B (Bhat *et al.*, 2005). Esta afirmação fica evidente comparando-se, por exemplo, as atividades de **C24** ($IC_{50} = 26,0 \mu M$), **T46** ($IC_{50} = 37,5 \mu M$), **T43** ($IC_{50} = 46,5 \mu M$) e **P12** ($IC_{50} = 66,0 \mu M$), todas trimetoxilados no anel A, com **L10** ($IC_{50} > 100 \mu M$), **L11** ($IC_{50} = 79,0 \mu M$) e **R44** ($IC_{50} > 100 \mu M$), trimetoxiladas no anel B. Outros compostos metoxilados no anel A apresentaram atividade citotóxica moderada (entre 43,0 e 66,0 μM) (**P5**, **P7**, **P10**, **P12**, **J3**, **T43**, **C6**, **C31** e **J4**) ou nenhuma atividade (**P8**, **P9**, **C13**, **C28**, **C33** e **C37**). Lee e col., em um estudo com células de melanoma murino (B16), observaram que chalconas com dois ou três grupos metoxila no anel A apresentaram maior atividade que aquelas com apenas uma metoxila (Pati *et al.*, 2005), porém, os resultados aqui apresentados não permitem confirmar esta observação, uma vez que tanto compostos mono- (**C6**, $IC_{50} 43,5 \mu M$), di- (**P5**, $IC_{50} 43,0 \mu M$; **P10**, $IC_{50} 46,5 \mu M$) ou trimetoxilados (**J3**, $IC_{50} 47,5 \mu M$; **T43**, $IC_{50} 46,5 \mu M$) apresentaram atividade moderada e frente às células leucêmicas.

P13, derivada do 3,4-metilenodioxibenzaldeído com um grupo nitro na posição 2 do anel A, surpreendentemente, apresentou boa atividade citotóxica, e **C38**, também com o grupo nitro na posição 2', porém derivada do 2-naftaldeído, apresentou atividade moderada, enquanto outras chalconas monosubstituídas com grupos retiradores de elétrons no anel A não foram ativas (**P3**, **P4**, **P11**, **C25**, **C29** e **C30**). **C4** e **C5**, diclorados no anel A, respectivamente nas posições 2,5 e 3,4, apresentaram atividade moderada.

Ainda, apresentaram baixa atividade citotóxica (IC_{50} entre 48,5 e 77,0 μM) os compostos **C7**, **C9**, **C10** e **C12** (tendo heterociclos como anel A) e **C11** (metilado na posição 4'). Não foram ativas as chalconas sem substituintes (**P1** e **C26**) e com uma hidroxila na posição 2 do anel A (**P6** e **C27**).

Em relação aos derivados da vanilina benzilada ensaiados, **R6** e **R46**, o primeiro apresentou atividade moderada, possivelmente devido às duas metoxilas do anel A, e o segundo, tendo um átomo de bromo na posição 4 do anel A, não foi ativo, estando de acordo com os resultados obtidos para as chalconas das séries P e C, discutidas anteriormente.

d) Análise da morte celular provocada pelas chalconas em células L1210

As chalconas identificadas como citotóxicas para as células L1210 ($IC_{50} < 40 \mu M$), foram avaliadas quanto ao tipo de morte celular que provocam, o qual foi determinado pelo método de fragmentação do DNA (Figura 32 e Tabela 15).

Foram escolhidas também as chalconas **P5**, **P7** e **P12**, que apresentaram atividade moderada para as células L1210, para serem avaliadas no experimento, devido ao fato de **P7** ser um novo composto, e **P5** e **P12** terem sido patenteadas como potentes agentes antiproliferativos contra tumores sólidos (côlon, ovário, próstata, fígado, pâncreas, cérebro, pele e mama) (Potter e Butler, 2003) e não para células leucêmicas. Além disso, **P12** foi considerada um pró-fármaco em estudos pré-clínicos, por reduzir a multiplicidade do adenoma gastrointestinal em ratos sem induzir efeitos colaterais sistêmicos (Sale *et al.*, 2006).

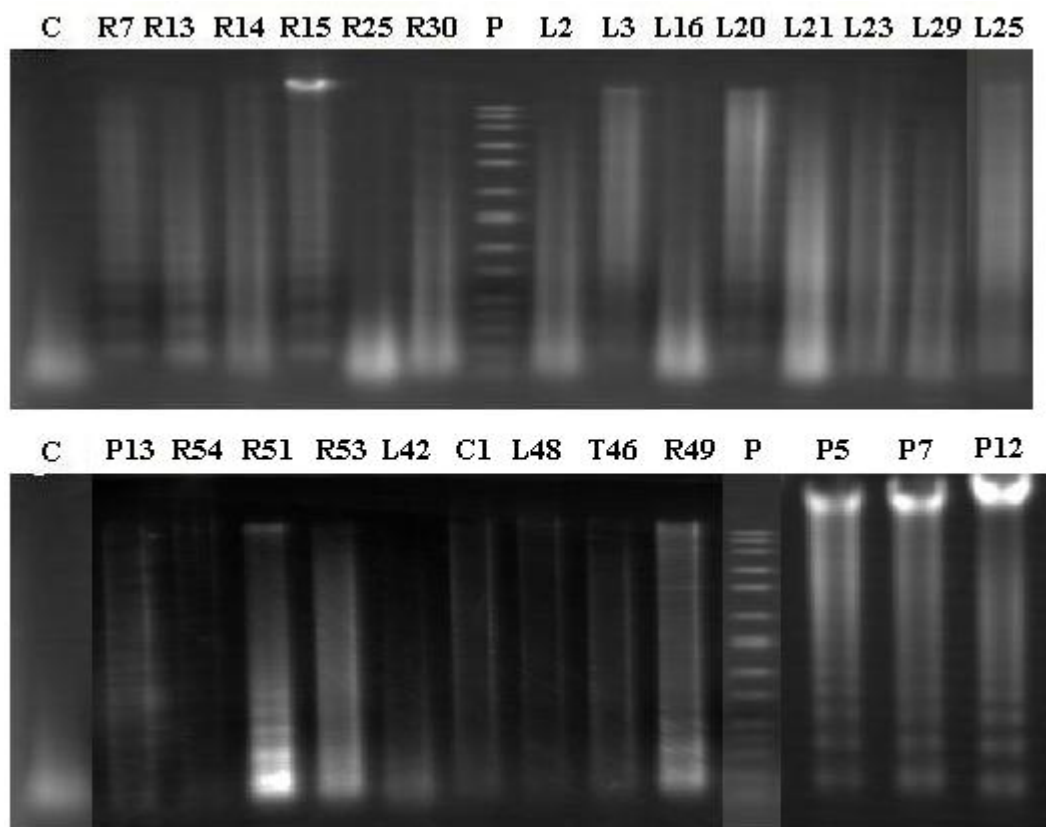


Figura 32. Fragmentação do DNA induzida pelas chalconas ativas em células leucêmicas L1210. As células foram incubadas com os compostos na concentração de $30 \mu M$, por 24 horas. Os extratos nucleares foram obtidos e a fragmentação do DNA foi analisada por eletroforese em gel de agarose 1%, corado com brometo de etídio, como descrito nos procedimentos experimentais.

C = controle, negativo para apoptose; P = padrão de fragmentação, positivo para apoptose.

As chalconas **C24**, citotóxica nos experimentos anteriores, e **C31**, com atividade moderada, mas sendo um composto inédito, também foram avaliadas quanto à forma de morte celular que provocam nas células L1210, através de experimentos bioquímicos (Pedrini, 2008). Ambos compostos aumentaram a expressão das proteínas pró-apoptóticas p53, Bax e caspase-3, e diminuíram a expressão de Bcl-2, caracterizando morte celular por apoptose (resultados não mostrados).

Tabela 15. IC₅₀ e forma de morte celular das chalconas mais ativas em células de leucemia finfóide aguda (L1210), acompanhadas de sua estrutura química.

Chalcona	Anel A	Anel B	IC ₅₀ (μM)	Forma de morte celular
P5*	2,5-diOCH ₃ -fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	43,0	Apoptose
P7*	3-OCH ₃ ,4-OH-fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	63,0	Apoptose
P12*	3,4,5-triOCH ₃ -fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	66,0	Apoptose
P13	2-NO ₂ -fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	38,5	Necrose
C24	3,4,5-triOCH ₃ -fenil	2-naftil	26,0	Apoptose
C31*	3-OCH ₃ ,4-OH-fenil	2-naftil	54,0	Apoptose
T46	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	2-naftil	37,5	Necrose
C1	3,5-diOCH ₃	2-naftil	36,0	Necrose
L2	3,4-OCH ₂ O-fenil	3-Cl-fenil	34,5	Necrose
L3	3,4-OCH ₂ O-fenil	2,6-diCl ₂ -fenil	32,5	Necrose
L16	3,4-OCH ₂ O-fenil	1-naftil	28,5	Necrose
L20	3,4-OCH ₂ O-fenil	2-F-fenil	32,0	Necrose
L21	3,4-OCH ₂ O-fenil	fenil	36,5	Necrose
L23	3,4-OCH ₂ O-fenil	2-Cl-fenil	31,0	Necrose
L25	3,4-OCH ₂ O-fenil	3-OCH ₃ -fenil	24,0	Necrose
L29	3,4-OCH ₂ O-fenil	2,5-OCH ₃ -feni	37,0	Necrose
L42	3,4-OCH ₂ O-fenil	3-CF ₃ -fenil	28,5	Necrose
L48	3,4-OCH ₂ O-fenil		32,5	Necrose
R7	2-naftil	3-NO ₂ -fenil	23,9	Apoptose
R13	2-naftil	3-Cl-fenil	37,8	Apoptose
R14	2-naftil	2-Cl-fenil	38,5	Necrose
R15	2-naftil	fenil	36,9	Apoptose
R25	2-naftil	2-F-fenil	27,0	Necrose
R30	2-naftil		38,0	Necrose
R49	2-naftil	3-CF ₃ -fenil	27,0	Apoptose
R51	2-naftil	3-CF ₃ ,4-Cl-fenil	33,0	Apoptose
R53	2-naftil	3-Br-fenil	28,0	Necrose
R54	2-naftil	2,4-diCl ₂ -fenil	30,0	Necrose

*IC₅₀ > 40 μM.

A análise dos géis da Figura 32 mostra que as chalconas **R7**, **R13**, **R15**, **R49**, **R51**, **P5**, **P7** e **P12**, provocaram fragmentação do DNA nas células leucêmicas L1210, caracterizando morte celular por apoptose, o tipo desejado para a ação de um agente antineoplásico. As demais chalconas ensaiadas não fragmentaram o DNA, indicando que sua citotoxicidade para as células leucêmicas deve-se à morte celular por necrose.

Comparando as estruturas de **P5**, **P7**, **P12**, **C24** e **C31** (Tabela 15), todas apresentam no anel A grupos metoxila e/ou hidroxila, e provocaram morte celular por apoptose. **T46** e **C1**, também com metoxilas no anel A, provocaram morte celular por necrose, bem como **P13**, com um grupo nitro na posição 2'. É interessante observar que, enquanto algumas chalconas com o grupo 3,4-metilenodioxo no anel B, provocaram a apoptose das células (**P5**, **P7** e **P12**), todas as chalconas com esse grupo no anel A provocaram morte celular por necrose.

Observando a atividade e as estruturas das chalconas **R7** ($IC_{50} = 23,9 \mu M$), **R13** ($IC_{50} = 37,8 \mu M$), **R15** ($IC_{50} = 36,9 \mu M$) e **R49** ($IC_{50} = 27,0 \mu M$), sugere-se que a ação antileucêmica e apoptótica, dentre os compostos que tem como anel A o grupo 2-naftil, segue uma das linhas centrais da Árvore de Decisão de Topliss, a qual tem em sua extremidade o grupo 3-NO₂ (Figura 33), condizente com estes resultados experimentais, onde **R7** apresentou a melhor atividade citotóxica ($IC_{50} = 23,9 \mu M$) (Tabela 15).

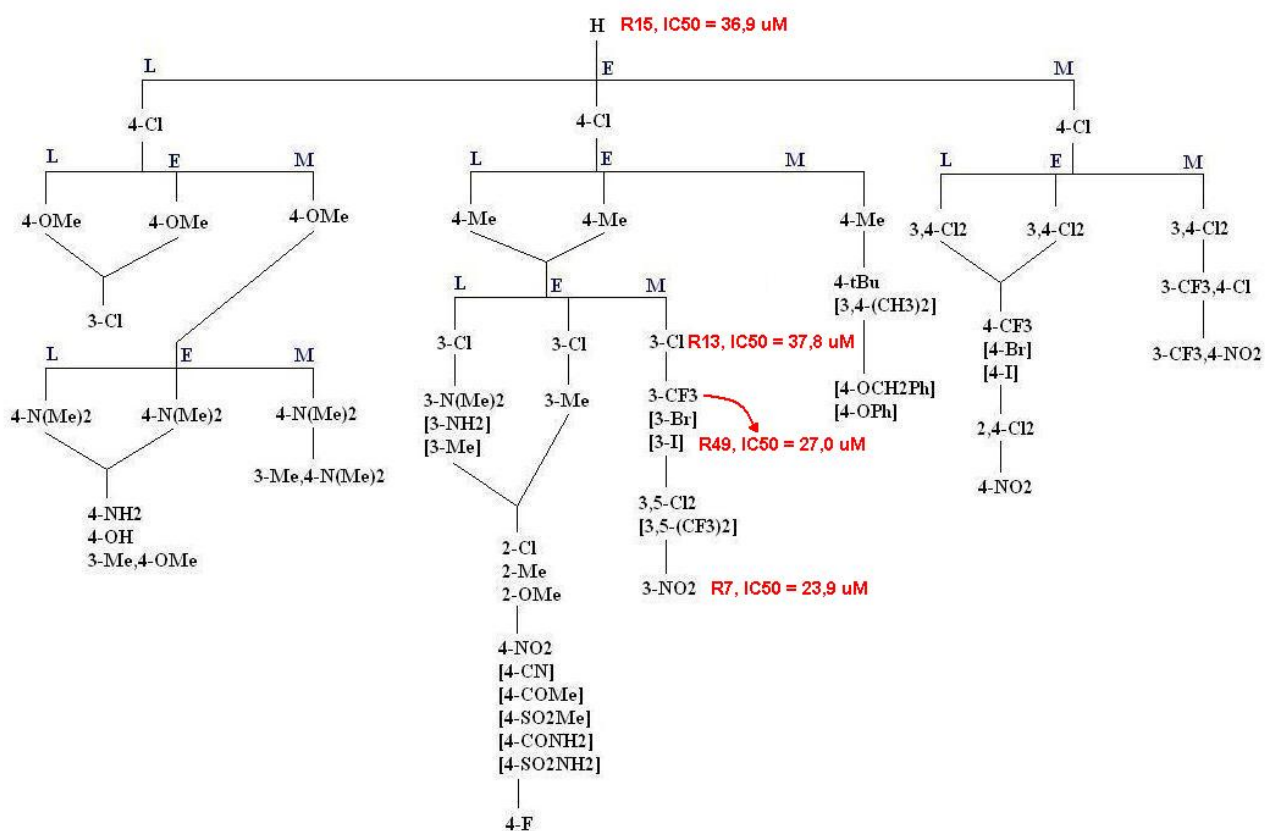


Figura 33. Árvore de Decisão de Topliss para substituintes aromáticos, com os valores de IC_{50} das chalconas nas células L1210, indicando a linha central sugerida para a ação antileucêmica e apoptótica.

e) Discussão em termos de ciclo celular

As chalconas identificadas como citotóxicas nesta pesquisa não apresentaram atividade tão pronunciada como as estruturas publicadas por Ducki e col., porém, é importante ressaltar que estes autores deixaram os compostos em contato com as células leucêmicas da linhagem K562 durante cinco dias (120 horas) (Ducki *et al.*, 2009a; Ducki *et al.*, 2009b), enquanto que nos experimentos desta tese, o tempo de incubação das células L1210 com os compostos foi de 24 horas. Outros estudos com células da linhagem L1210 descrevem incubação por 48 (Romagnoli *et al.*, 2008) e 72 horas (LeBlanc *et al.*, 2005; Boumendjel *et al.*, 2008).

O ciclo celular, que compreende as fases de intérfase e mitose, varia com a natureza das células, porém, em geral, dura aproximadamente 12 horas em tecidos de crescimento rápido de mamíferos, e 24 horas nos tecidos de crescimento mais lento (Junqueira e Carneiro, 2000). Ao final de um ciclo, as células dividem-se para dar origem a duas células-filhas, iguais entre si. Em células de cultura, como as usadas nos experimentos, esse processo dura em torno de 24 horas, e o tempo de exposição das células aos compostos pode influenciar muito na mortalidade das mesmas. Se a incubação for prolongada por mais de 48 horas, o número de células aumenta muito, e estas acabam morrendo por falta de espaço e de nutrientes no meio, e não propriamente pela atividade dos compostos.

Foram escolhidos seis compostos entre todos os testados para avaliar a citotoxicidade dos mesmos pelo método de MTT após 48 horas de incubação, e em todos observou-se queda dos valores de IC_{50} : i) **P5**: $IC_{50} = 43,0 \mu\text{M}$ em 24 horas e $23,0 \mu\text{M}$ em 48 horas; ii) **P7**: $IC_{50} = 63,0 \mu\text{M}$ em 24 horas e $47,0 \mu\text{M}$ em 48 horas; iii) **P12**: $IC_{50} = 66,0 \mu\text{M}$ em 24 horas e $37,0 \mu\text{M}$ em 48 horas; iv) **R7**: $IC_{50} = 23,9 \mu\text{M}$ em 24 horas e $13,3 \mu\text{M}$ em 48 horas; v) **R13**: $IC_{50} = 37,8 \mu\text{M}$ em 24 horas e $23,8 \mu\text{M}$ em 48 horas; e vi) **R15**: $IC_{50} = 36,9 \mu\text{M}$ em 24 horas e $20,0 \mu\text{M}$ em 48 horas. Elevando o tempo de incubação das células com os compostos para 72 horas, os valores de IC_{50} são ainda mais reduzidos, resultados que foram desconsiderados devido ao exposto acima.

Os resultados de citotoxicidade obtidos nos experimentos com as células da linhagem L1210 permitiram enriquecer as discussões das relações entre a estrutura química e a atividade antileucêmica de chalconas. A atividade de **R7** ($IC_{50} = 23,9 \mu\text{M}$ em 24 horas e $13,3 \mu\text{M}$ em 48 horas), associada ao fato desta provocar a apoptose das células e ter sido obtida sinteticamente com 97% de rendimento, apontam esta estrutura como um protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos antileucêmicos.

4.2.2. DIABETES E HIPERGLICEMIA

4.2.2.1. Introdução

A insulina, produzida pelas células β do pâncreas, é um dos hormônios responsáveis pela homeostase da glicose no organismo. A secreção deste hormônio, dependente do aumento de cálcio intracelular, é estimulada pelas altas concentrações de glicose na corrente sanguínea (Rang *et al.*, 2004). A glicose é internalizada através de difusão facilitada pelos transportadores de glicose tipo 2 (GLUT2) nas células β do pâncreas. No interior da célula, a glicose sofre fosforilação pela enzima glicocinase, formando glicose-6-fosfato e produzindo ATP. A elevação do metabolismo da glicose aumenta a relação ATP/ADP citoplasmática, gerando um fechamento de canais de potássio (K^+) dependentes de ATP. A redução da entrada de potássio causa uma despolarização da membrana das células β e abertura de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, com conseqüente aumento do influxo de cálcio. O aumento de cálcio intracelular desencadeia o processo de secreção de insulina (Gribble e Reimann, 2003; Henquin *et al.*, 2006) (Figura 34).

Uma vez secretada, a insulina promove a captação, armazenamento e rápida utilização da glicose pelos tecidos corporais, principalmente o fígado, músculo e tecido adiposo. A captação da glicose pelas células musculares, por exemplo, é iniciada por uma ligação da insulina ao seu receptor na membrana das células, seguida da ativação da proteína tirosina-quinase, que promove a sinalização molecular. Esta sinalização inclui a ativação da proteína quinase B, que quando ativada leva à translocação de vesículas do transportador GLUT-4 (insulino-dependente) intracelulares para a membrana em contato com o plasma, onde facilitam a entrada de glicose nas células (Pessin *et al.*, 1999).

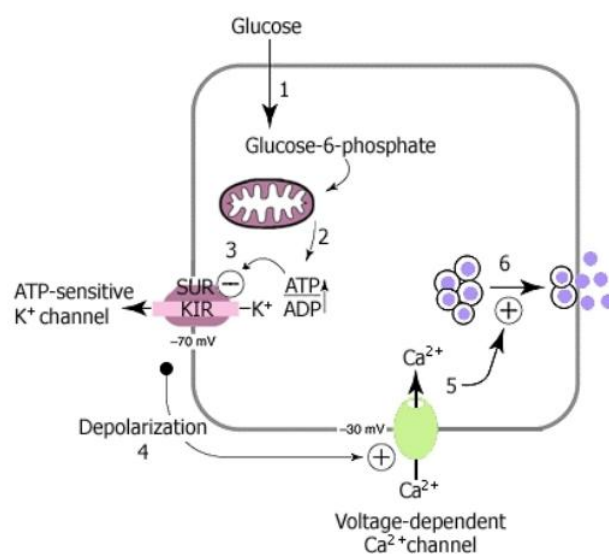


Figura 34. Processo de secreção de insulina pelas células β do pâncreas. Fonte: Dean, 2009.

Define-se *diabetes mellitus* (DM) como um grupo de desordens metabólicas resultante dos defeitos da secreção e/ou ação da insulina, levando a um distúrbio no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos. Existem duas classificações clínicas (American Diabetes Association, 2008):

- *diabetes Tipo 1*, insulino-dependente (DMID): resultante da destruição auto-imune das células β pancreáticas, ocorrendo em 5-10% dos pacientes diabéticos.
- *diabetes Tipo 2*, não insulino-dependente (DMNID): provocado pela resistência à insulina (redução da habilidade da insulina de realizar suas funções), ocorrendo em 90-95% dos pacientes.

O diabetes mellitus apresenta como principal característica a hiperglicemia, que se manifesta com sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e perturbações visuais. Quando não tratada, pode levar a complicações nos mais diversos sistemas do organismo, incluindo retinopatia com potencial perda da visão, neuropatia com conseqüente falência renal, neuropatia periférica com risco de amputações e neuropatia autonômica, causando sintomas cardiovasculares, gastrointestinais, genitourinários e disfunção erétil (Ball e Barber, 2003).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, há cerca de 171 milhões de pessoas doentes no mundo, e estima-se que esse número chegue a 366 milhões em 2030. O Brasil figura entre os dez países do mundo com o maior número de casos desta enfermidade (Figura 35), com cerca de 4,5 milhões de doentes, e com a estimativa de que o número de casos em 2030 seja de mais de 11 milhões (Wild *et al.*, 2004; WHO 2009p; WHO 2009q). A mortalidade atribuída ao diabetes no ano 2000 foi de 2,9 milhões de pessoas, equivalente a 5,2% do total de mortes no mundo (Roglic *et al.*, 2005).

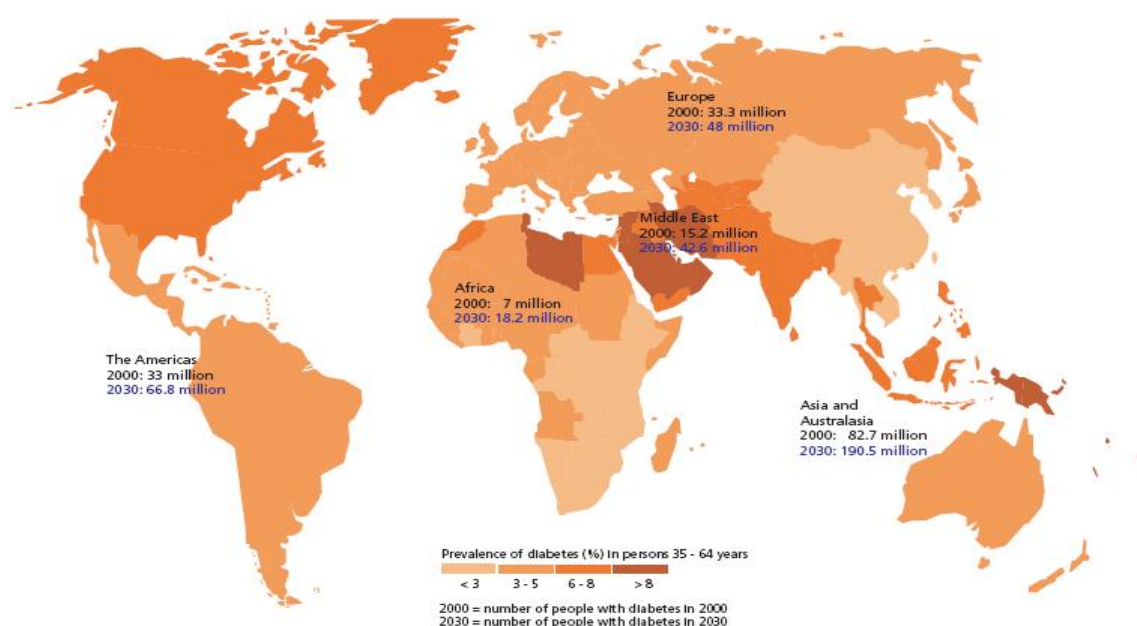


Figura 35. Estimativa global (anos 2000 e 2030) da prevalência de casos de diabetes (%) em pessoas entre 35 e 64 anos. Fonte: WHO (2009q).

O controle do diabetes mellitus, com redução da morbidade e mortalidade associadas às suas complicações, pode ser realizado através de preparações insulínicas ou com o auxílio de hipoglicemiantes orais.

A terapia com insulina exógena é mais comumente utilizada em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, podendo também ser usada em pacientes com tipo 2 que não conseguem atingir um bom controle glicêmico com dieta, exercícios e medicamentos orais (Concannon *et al.*, 2005). As aplicações do hormônio mimetizam o padrão normal de secreção do mesmo, através de injeções subcutâneas de insulina. No entanto, nesta utilização exógena não ocorre liberação da insulina na circulação porta e sim na periférica, o que elimina o efeito preferencial desta nos processos metabólicos hepáticos (Gerich, 2002; Lindholm, 2002), além de causar um desconforto contínuo aos pacientes, em função das aplicações. As preparações insulínicas são classificadas de acordo com o início de ação e o pico máximo de atividade (Oikinine e Mooradian, 2003):

- *insulinas de ação ultra-rápida*: Lispro (Humalog[®], Eli Lilly) e Aspart (Novorapid[®], Novo Nordisk). Início de ação em 15 minutos, pico máximo de atividade entre 30 minutos e 2 horas, e duração de efeito de 4 horas.

- *insulinas de ação curta*: Regular (Biohulin[®], Biobrás). Início de ação entre 30 minutos e 1 hora, pico máximo de atividade entre 2 e 3 horas e duração total de efeito entre 6 e 8 horas.

- *insulinas de ação intermediária*: NPH (insulina com protamina de Hagedorn) (Neosulin N[®], Biobrás) e Lenta (Neosulin L[®], Biobrás). O pico de ação máxima é muito variável, podendo ocorrer entre 4 e 10 horas com a NPH, e entre 7 e 15 horas com a Lenta. Possuem período de ação entre 16 e 24 horas.

- *insulinas de ação longa*: Glargina (Lantus[®], Sanofi Aventis) e Detemir (Levemir[®], Novo Nordisk). Não apresentam pico de atividade, reduzindo assim os riscos de hipoglicemia, e seu efeito dura de 20 a 30 horas.

Para o diabetes mellitus tipo 2, o tratamento indicado é o uso de hipoglicemiantes orais, que incluem (Figura 36):

- *sulfoniluréias* (tolbutamida; glibenclamida, Daonil[®], Sanofi-Aventis; glipizida, Minilab[®], Pfizer) e *glinidas* (repaglinida, Prandin[®], Medley; nateglinida, Starlix[®], Novartis): ligam-se aos receptores SUR-1 da membrana plasmática das células β pancreáticas, provocando o fechamento de canais de potássio dependentes de ATP com subsequente despolarização da membrana plasmática e aumento do influxo de cálcio, provocando a secreção de insulina (Henquin, 2004). Sulfoniluréias como o tolbutamida e a clorpropamida apresentam início de ação demorado e efeito de longa duração, sendo a hipoglicemia seu principal efeito colateral. Fármacos mais recentes, como glibenclamida e glizipida apresentam potência aumentada e menor tempo de ação, como também menores efeitos colaterais (Perfetti e Ahmad, 2000).

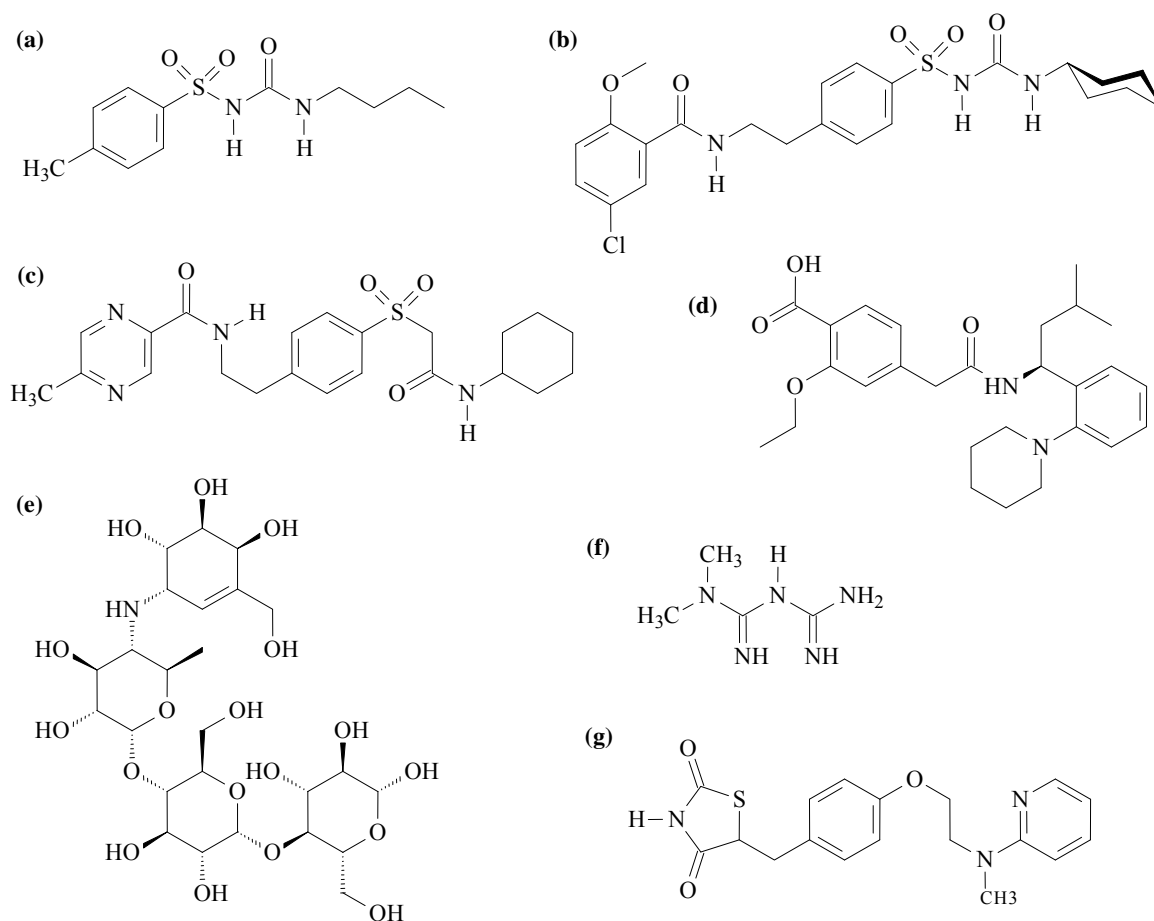


Figura 36. Hipoglicemiantes orais utilizados no controle do diabetes mellitus: (a) tolbutamide, (b) glibenclamide, (c) glipizida, (d) repaglinida, (e) ascarbose, (f) metformina e (g) rosiglitazona.

- *inibidores da α -glicosidase* (ascarbose): inibem a captação de carboidratos da dieta (amido, dextrinas e dissacarídeos), através de inibição competitiva das α -glicosidases presentes na orla ciliada intestinal (Seo *et al.*, 2005). Os efeitos adversos mais comuns da ascarbose estão relacionados ao mecanismo de ação, consistindo em flatulência, fezes moles ou diarreia e dor ou distensões abdominais (Rang *et al.*, 2004).

- *biguanidas* (metformina, Glifage[®], Merck): muito utilizadas terapêuticamente para diabetes tipo 2, seu mecanismo de ação consiste em diminuir a produção de glicose hepática, reduzindo a gliconeogênese, e melhorar a resistência à insulina, aumentando a captação de glicose no fígado e músculo. Possui ações metabólicas adicionais como redução da concentração plasmática de lipoproteínas de baixa densidade. Os principais efeitos indesejáveis consistem em distúrbios intestinais transitórios, náuseas e diarreias (Chan *et al.*, 2007).

- *tiazolidinodionas* (pioglitazona, Actos[®], Abbott; rosiglitazona, Avandia[®], Glaxo-Smith-Kline): melhoram a sensibilidade à insulina em pacientes com diabetes tipo 2, por serem agonistas

dos receptores PPAR γ (Okuno *et al.*, 1998). Também aumentam a disponibilidade de glicose nos tecidos periféricos e proporcionam a supressão da produção de glicose pelo fígado. Além disso, diminuem o nível de triglicerídeos e ácidos graxos livres e aumentam a concentração de lipoproteínas de alta densidade (HDL) na circulação sangüínea (Fujiwara e Horikoshi, 2000).

a) Chalconas com ação hipoglicemiante

Muitos estudos têm avaliado os efeitos de flavonóides sobre o metabolismo da glicose (Silva *et al.*, 2002; Jorge *et al.*, 2004; Sousa *et al.*, 2004; Cazarolli *et al.*, 2006; Zanatta *et al.*, 2006), bem como de chalconas, que são seus precursores.

Chalconas e outros compostos foram patenteados em 2003 por atuarem como ativadores do receptor nuclear PPAR γ , melhorando a resistência à insulina. A licochalcona A aumentou a atividade do PPAR γ em 300% com 2 mg/ml; entretanto, a licochalcona B e a licochalcona C, somente aumentaram a atividade deste receptor em 1,3 e 1,8%, respectivamente, na mesma concentração (Mae *et al.*, 2003).

Estruturas desta classe também foram identificadas como inibidoras do transporte de glicose através dos tecidos (Hopfner *et al.*, 1976) (Figura 37). Oikawa e col. (2003) identificaram chalconas benziladas que estimularam a captação de glicose em adipócitos da linhagem 3T3-L1, por regulação da enzima fosfatidil inositol 3-quinase (PI3K), além de potencializarem a captação de glicose estimulada por insulina através dos receptores GLUT-4 (Kamei *et al.*, 2003). Os autores sugerem que as chalconas benziladas não apresentam ação agonista dos receptores PPAR γ , mas que agem diretamente em alguma via de sinalização da insulina.

Chalconas isoladas das raízes da planta *Broussonetia papyrifera* exerceram atividade inibitória sobre a proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B), responsável pela desfosforilação, e conseqüente inativação, do receptor de insulina; a atividade inibitória foi diretamente proporcional à quantidade de substituintes isoprenil nos compostos testados (Chen *et al.*, 2002). Park e col. também identificaram chalconas sulfoniladas como inibidores não-competitivos da α -glicosidase (Seo *et al.*, 2005).

Em outro estudo, demonstrou-se que chalconas derivadas de ariloxipropanolaminas, inclusive contendo o grupo metilenodioxila no anel B, apresentaram potente atividade anti-hiperglicêmica e anti-diabética, melhores que os fármacos metformina e glibenclamida, quando administradas, respectivamente, em ratos normais hiperglicêmicos e em ratos com diabetes induzido por estreptozotocina (Satyanarayana *et al.*, 2004). Ainda, apresentaram atividade anti-diabética, chalconas isoladas da planta *Angelica keiskei* (Enoki *et al.*, 2007).

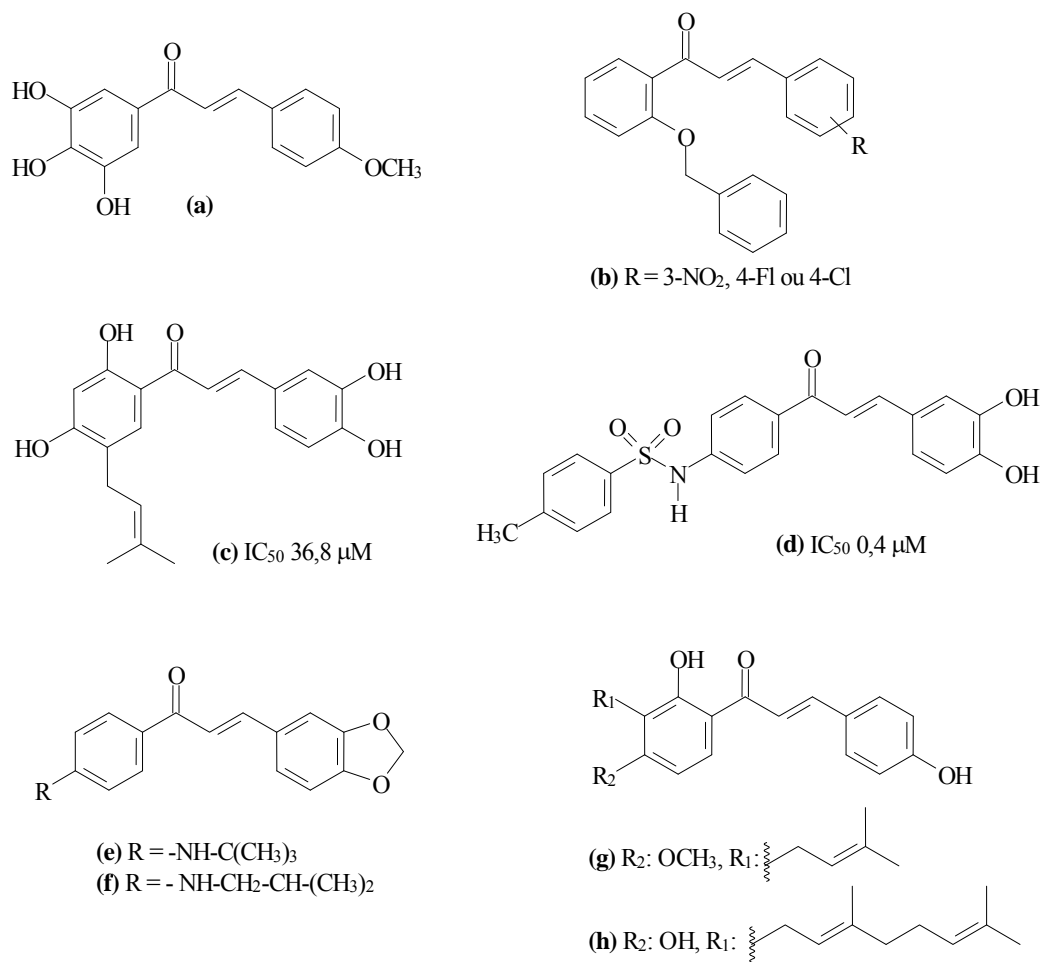


Figura 37. Chalconas com atividade hipoglicêmica e anti-diabética: (a) inibidora do transporte de glicose através dos tecidos, (b) benziladas, estimulantes da captação de glicose, (c) inibidora da PTP1B, (d) inibidora da α -glicosidase, (e) (f) derivadas de ariloxipropanolaminas e (g) (h) isoladas de *Angelica keiskei*.

Considerando estas promissoras pesquisas, as chalconas tornam-se um interessante objeto de estudo para o desenvolvimento de protótipos de fármacos para o tratamento do diabetes. Sendo uma doença que afeta a população mundial, considera-se de extrema importância a busca por agentes hipoglicemiantes ou com ação anti-diabética, que apresentem efeito semelhante ao da insulina através de administração oral.

4.2.2.2. Atividade anti-hiperglicêmica das chalconas sintetizadas

A atividade das chalconas foi avaliada na curva de tolerância à glicose (CTG) em ratos hiperglicêmicos e diabéticos, em comparação com os fármacos tolbutamida ou glipizida, e também com as insulinas lispro e regular, conforme descrito nos procedimentos experimentais. Ainda, verificou-se a ação secretagoga de insulina de compostos ativos selecionados.

a) Efeito das chalconas na curva de tolerância à glicose em ratos hiperglicêmicos, comparadas com o fármaco tolbutamida e insulinas lispro e regular

Pratap e col. (Satyanarayana *et al.*, 2004) identificaram chalconas derivadas de ariloxipropanolaminas com a unidade metilenodioxila no anel B, como importantes agentes hipoglicêmicos. Assim, primeiramente, foram avaliadas 10 chalconas (**P1**, **P3**, **P4**, **P5**, **P6**, **P7**, **P8**, **P9**, **P11** e **P12**) derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído, administradas via oral na dose de 10 mg/Kg de peso corporal, na curva de tolerância à glicose em ratos hiperglicêmicos. Os perfis de atividade das chalconas testadas e a redução da glicemia nos tempos estudados (em %), estão apresentados, respectivamente, na Figura 38 e Tabela 16.

Observa-se que a chalcona **P1**, sem substituintes no anel A, bem como **P6**, com uma hidroxila na posição 2', não conferiram redução significativa da glicemia em nenhum dos tempos estudados, quando comparadas aos controles hiperglicêmico e hiperglicêmico com veículo.

O composto **P7**, com uma metoxila em 3' e uma hidroxila em 4', diminuiu a glicemia em 27% quando comparado ao controle hiperglicêmico, após 1 hora de tratamento. Já **P8**, com um grupo metoxila em 4', reduziu a glicemia em 17,6% após 30 minutos do início do experimento. Como observado para **P9**, o efeito anti-hiperglicêmico foi prolongado pela presença de duas metoxilas, apresentando redução de aproximadamente 25% nos níveis séricos de glicose aos 30 e 60 minutos após o tratamento, quando comparados aos grupos controle. É importante mencionar que, além de apresentarem efeito hipoglicêmico, as chalconas **P7** e **P9** reverteram a glicemia aos valores basais aos 60 minutos, mantendo estes níveis até o final do experimento. As chalconas **P5** e **P12**, a primeira com metoxilas das posições 2 e 5 do anel A, e a segunda com metoxilas em 3', 4' e 5', não reduziram a glicemia nos tempos estudados.

Os compostos **P3**, **P4** e **P11**, todos com grupos que diminuem a densidade eletrônica do anel aromático A, também apresentaram atividade hipoglicêmica. **P3**, com um átomo de bromo em 4', reduziu significativamente a glicemia (23%) 30 minutos após o tratamento. A presença de um grupamento nitro na posição 4' (chalcona **P4**) conferiu um efeito biológico rápido e prolongado,

reduzindo os níveis glicêmicos em 18,6% já aos 15 minutos, e em 24,5% aos 30 minutos, mantendo a glicemia em níveis basais até o final do experimento. No composto com o grupo nitro na posição 3' (**P11**), esse efeito rápido e significativo foi mantido até os 60 minutos, com reduções dos níveis glicêmicos de 24,4% aos 15 minutos, 28,5% aos 30 minutos e 18,2% aos 60 minutos.

Todos os compostos que apresentaram potencial atividade hipoglicemiante, possuem substituições nas posições 3 e/ou 4 do anel A (chalconas **P3**, **P4**, **P7**, **P8**, **P9** e **P11**), sendo que os demais, sem substituição, com substituições em posições diferentes destas, ou mesmo com substituições nestas posições acrescidas de alguma outra, não demonstraram este efeito (chalconas **P1**, **P5**, **P6** e **P12**). Estes resultados sugerem que, tanto grupos doadores (metoxilas e hidroxilas), quanto retiradores de elétrons (bromo e grupos nitro), quando localizados nas posições 3' e/ou 4', conferem redução dos níveis séricos de glicose. A estrutura **P12**, inativa, também apresenta substituições nas posições 3' e 4', entretanto, a presença da terceira metoxila, na posição 5', parece provocar um impedimento estérico, resultando na inatividade deste composto na indução da hipoglicemia. O mesmo parece ocorrer para a chalcona **P5**, onde a metoxila da posição 2' causaria este impedimento estérico. Observa-se que, em detrimento da natureza do substituinte, a posição destes é determinante para a atividade hipoglicemiante destas chalconas. Entretanto, a presença do grupamento nitro confere um efeito mais rápido.

Os resultados de atividade das chalconas foram comparados com os valores obtidos para as insulinas lispro e regular, e para o fármaco tolbutamida (Tabela 16 e Figura 39).

A ação das insulinas administradas via intraperitoneal foi demonstrada utilizando-se dosagens de 0,5 UI de insulina regular e 0,05 e 0,5 UI de insulina lispro (Figura 39a). Ambas diminuíram o pico da glicemia, característico neste modelo experimental, aos 15 minutos após tratamento. Em termos percentuais, foram obtidas quedas hipoglicêmicas de 33% para a insulina regular e 46% e 25% para a insulina lispro 0,5 UI e 0,05 UI, respectivamente, quando comparadas ao controle hiperglicêmico. As duas insulinas, quando usadas na dosagem de 0,5 UI, mantiveram a glicemia significativamente abaixo dos níveis glicêmicos basais, comparadas ao grupo dos animais normoglicêmicos, durante todo o período estudado. Já a insulina lispro na dosagem de 0,05 UI, após impedir o pico hiperglicêmico aos 15, 30 e 60 minutos, manteve a normoglicemia até o término do experimento. Estes resultados traçam um perfil do efeito imediato e efetivo máximo da ação da insulina, e podem ser utilizados como padrão para comparação do efeito hipoglicemiante dos compostos testados.

Observando os gráficos e os resultados da Tabela 16, o efeito da chalcona **P11** aos 15 minutos após tratamento (redução de 24,4% da glicemia), não diferiu significativamente do efeito hipoglicemiante das insulinas lispro 0,05 UI (25,0%) e regular 0,5 UI (33,0%), demonstrando, portanto, ser tão efetiva quanto o hormônio, com a vantagem de ser administrada via oral. Além

disso, as chalconas **P3**, **P4**, **P9** e **P11** (redução de 23,0-28,5%), mostraram ação potencial e temporal semelhante à insulina lispro 0,05 UI (24,0%) aos 30 minutos após tratamento.

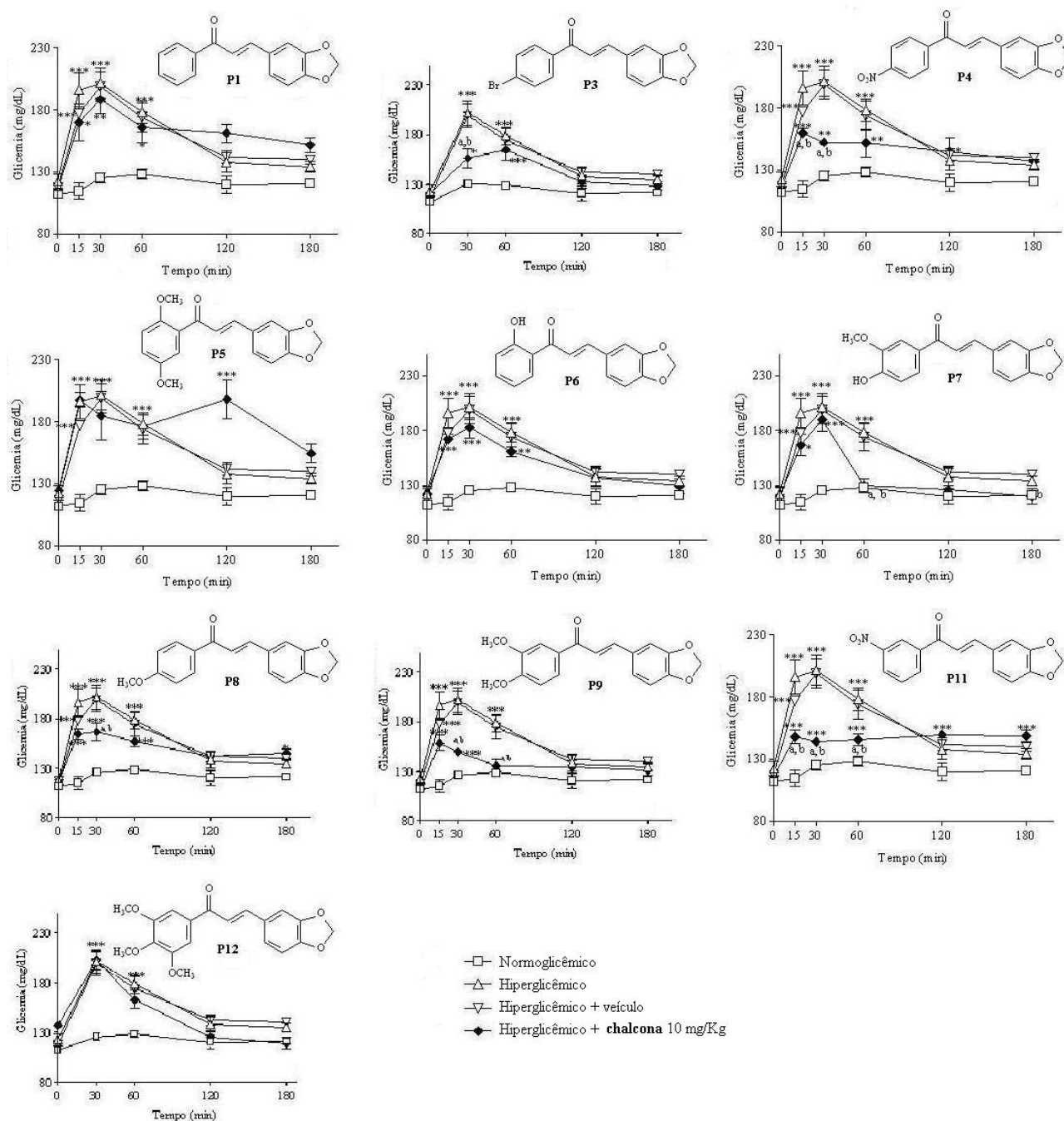
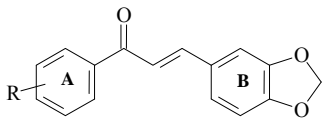


Figura 38. Efeito agudo das chalconas **P1**, **P3**, **P4**, **P5**, **P6**, **P7**, **P8**, **P9**, **P11** e **P12** (10 mg/Kg) administradas via oral na curva de tolerância à glicose. Os resultados são a média \pm E.P.M. de experimentos realizados em duplicata ($n = 4$ a 9). Significativo para $*p \leq 0,05$, $**p \leq 0,01$ e $***p \leq 0,001$ em relação ao tempo zero. Significativo para $^ap \leq 0,05$ em relação ao controle hiperglicêmico. Significativo para $^bp \leq 0,05$ em relação ao controle hiperglicêmico + veículo.

Tabela 16. Efeito das chalconas (P1, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P11 e P12) (10 mg/Kg), tolbutamide (100 mg/Kg), e insulinas Lispro (0,5 e 0,05 UI) e Regular (0,5 UI) nos níveis séricos de glicose em ratos hiperglicêmicos.

		Redução dos níveis de glicose séricos, comparados ao controle hiperglicêmico (%)			
Chalcona 10 mg/Kg	R	15 min	30 min	60 min	180 min
P1	H	-	-	-	-
P3	4-Br	ns	23,0	ns	NB
P4	4-NO ₂	18,6	24,5	ns	NB
P5	2,5-diOCH ₃	-	-	-	-
P6	2-OH	-	-	-	-
P7	3-OCH ₃ -4-OH	ns	ns	27,0	NB
P8	4-OCH ₃	ns	17,6	ns	-
P9	3,4-diOCH ₃	ns	25,7	24,0	NB
P11	3-NO ₂	24,4	28,5	18,2	NB
P12	3,4,5-triOCH ₃	-	-	-	-
Tolbutamide 100 mg/Kg		-	-	18,5	NB
Insulina Lispro 0,05 UI		25,0	24,0	30,0	NB
Insulina Lispro 0,5 UI		46,0	nd	nd	< NB
Insulina Regular 0,5 UI		33,0	nd	65,0	< NB

ns = não significativo; - = não ativo; nd = não determinado; NB = glicemia mantida a níveis basais até o final do tempo estudado (3h); < NB = glicemia em níveis menores que o nível basal.

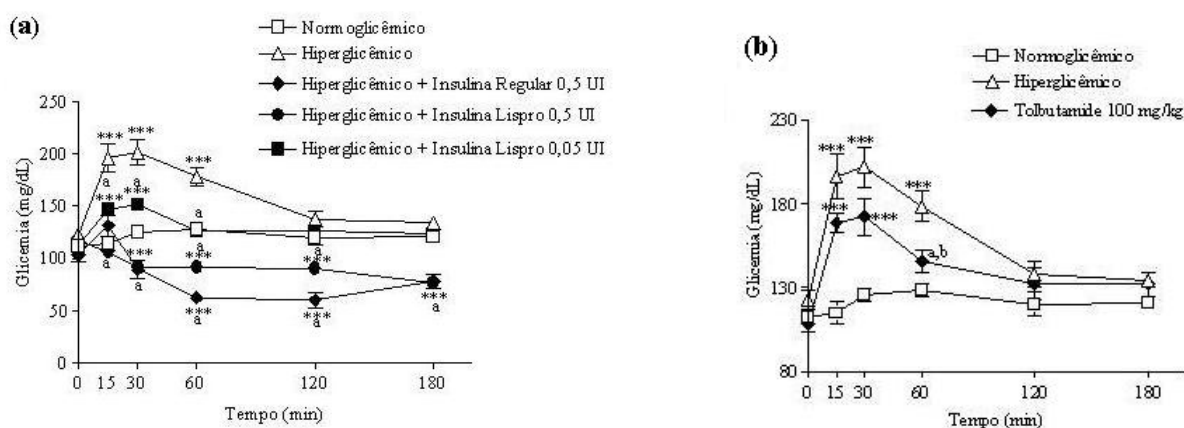


Figura 39. (a) Efeito agudo da administração das insulinas lispro e regular, via intraperitoneal, na curva de tolerância à glicose. (b) Efeito agudo da administração do tolbutamide (100 mg/Kg) via oral na curva de tolerância à glicose. Os resultados são a média ± E.P.M. de experimentos realizados em duplicatas (n = 6). Significativo para *** $p \leq 0,001$ em relação ao tempo zero.

Significativo para ^a $p \leq 0,05$ em relação ao respectivo controle hiperglicêmico. Significativo para ^b $p \leq 0,05$ em relação ao controle hiperglicêmico + veículo.

Para melhor entendimento do efeito hipoglicêmico tardio de algumas chalconas, o fármaco tolbutamida (sulfoniluréia de primeira geração) foi usado como controle. A ação do tolbutamida administrado via oral foi demonstrada com a dosagem de 100 mg/kg de peso corporal, na qual o fármaco diminuiu o pico de hiperglicemia aos 60 minutos após tratamento (Figura 39b). Por ser um secretagogo de insulina, é útil na comparação do efeito hipoglicemiante de outros compostos.

Similarmente ao tolbutamida, que apresentou redução da glicemia de 18,5%, as chalconas **P7**, **P9** e **P11** conferiram um significativo efeito anti-hiperglicêmico tardio e prolongado (reduções de 27,0, 24,0 e 18,2%, respectivamente). **P7** e **P9**, com reduções dos níveis glicêmicos de 27,0 e 24,0%, respectivamente, também apresentaram efeito similar ao da insulina lispro 0,05 UI (30%) após 60 minutos de tratamento. Um aspecto relevante e importante a ser citado é o fato de que as doses das chalconas administradas foram 10 vezes menores (10 mg/kg) que a do tolbutamida (100 mg/kg), demonstrando assim, serem 10 vezes mais potentes que o medicamento referência, neste modelo experimental.

Dessa forma, estas chalconas, em especial **P4** e **P11**, que apresentaram efeito rápido e prolongado, destacam-se como potenciais agentes hipoglicemiantes, sendo promissores para o desenvolvimento de novos fármacos.

b) Efeito de nitrochalconas na curva de tolerância à glicose em ratos hiperglicêmicos, comparadas com o fármaco glipizida

Oikawa e col. observaram que a presença do grupamento nitro na posição 3 do anel B aumentou a captação de glicose em adipócitos 3T3-L1, conferindo um potente efeito hipoglicêmico à 2'-benziloxi-chalconas (Kamei *et al.*, 2003). Devido a isso e aos resultados obtidos anteriormente, decidiu-se, então, avaliar o efeito das chalconas 3,4-metilenodioxo substituídas em ambos os anéis com este grupo aceptor de elétrons.

Foram avaliadas as chalconas **L5**, **L6**, **L12** (derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona) e **P13** (derivada do 3,4-metilenodioxibenzaldeído), administradas via oral na dose de 10 mg/Kg de peso corporal, na curva de tolerância à glicose em ratos hiperglicêmicos. Os resultados foram comparados com os já obtidos para **P4** e **P11**, e com o fármaco glipizida, uma sulfoniluréia de segunda geração, também administrada na dose de 10 mg/Kg de peso corporal. Os perfis de atividade das chalconas testadas e da glipizida, e a redução da glicemia nos tempos estudados (em %), estão apresentados, respectivamente, na Figura 40 e na Tabela 17.

Além de **P4** e **P11** (com grupamentos nitro nas posições 4' e 3', respectivamente, e já discutidas anteriormente), somente a chalcona **L6**, com um grupo nitro na posição 3 do anel B, foi

capaz de reduzir a glicemia no modelo estudado, mostrando um efeito agudo e significativo ao diminuir os níveis de glicose séricos em 22,0, 31,0 e 14%, aos 15, 30 e 60 minutos, respectivamente, quando comparados ao controle hiperglicêmico, mantendo a glicemia a níveis basais até o final do experimento. A chalcona **L5**, estruturalmente similar, mas com o grupo nitro na posição 4 do anel B, não produziu nenhum efeito anti-hiperglicêmico, sugerindo que a posição dos substituintes nitro, e o anel onde se encontram, são os responsáveis pela ação destes compostos.

A chalcona **L12**, com o grupo 3,4-metilenodioxí em ambos os anéis, também não modificou o perfil glicêmico quando comparado com o respectivo controle hiperglicêmico, estando de acordo com o observado para **P1** nos experimentos anteriores, demonstrando que o grupo metilenodioxí não é determinante para a ação hipoglicêmica, e reforçando a importância da presença de um substituinte nitro nos anéis para a atividade biológica das chalconas.

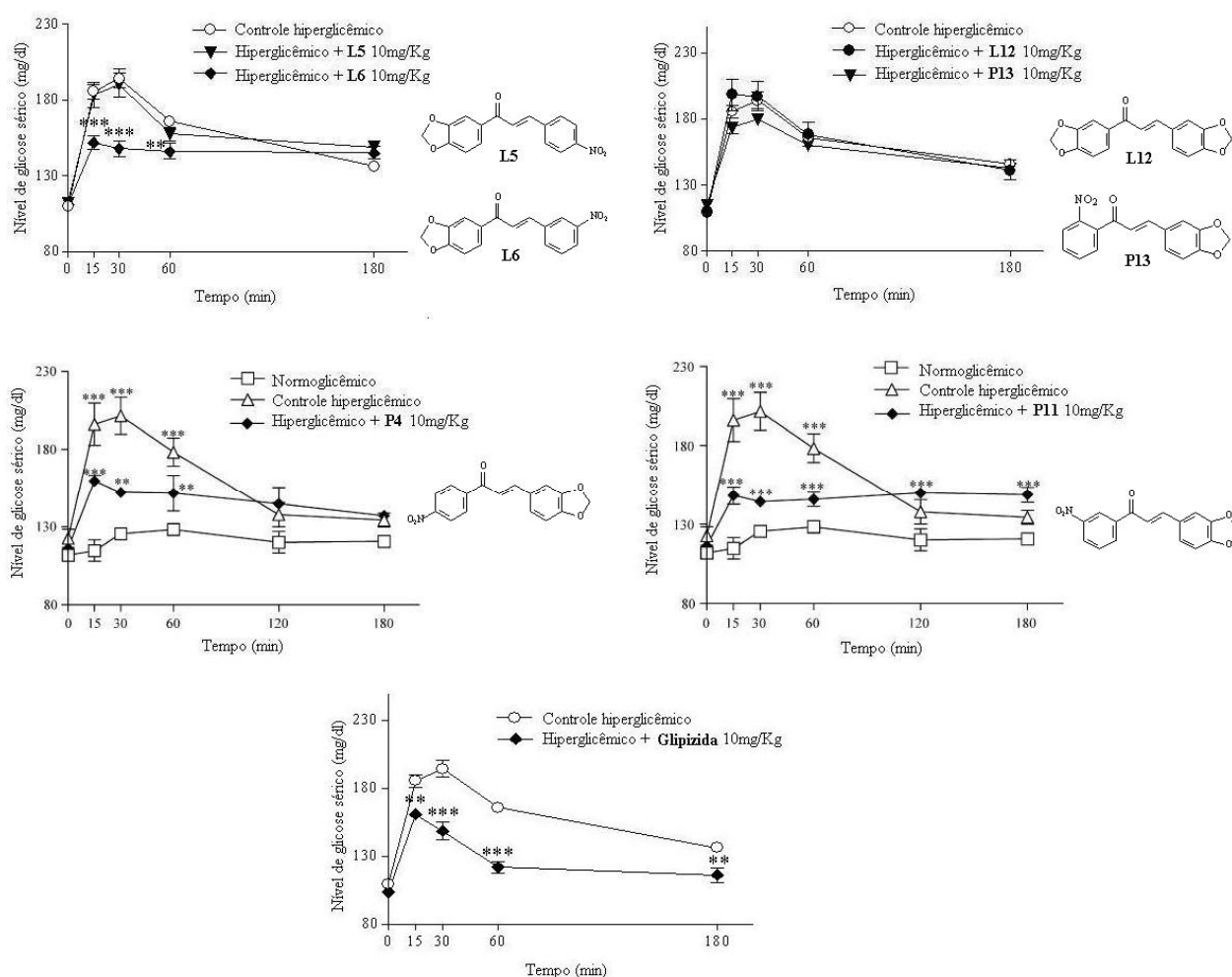
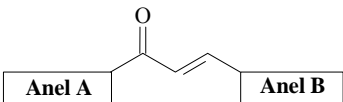


Figura 40. Efeito agudo das chalconas **L5**, **L6**, **L12**, **P4**, **P11** e **P13** (10 mg/Kg) administradas via oral na curva de tolerância à glicose. Os resultados são a média \pm E.P.M. de experimentos realizados em duplicata (n = 8). Significativo $**p \leq 0,01$ e $***p \leq 0,001$ em relação ao controle hiperglicêmico. As curvas de **P4** e **P11** foram apresentadas na Figura VI.33, porém aparecem aqui novamente para melhor comparação dos resultados.

Tabela 17. Efeito das chalconas (**L5**, **L6**, **L12**, **P4**, **P11** e **P13**) (10 mg/Kg) e glipizida (10 mg/Kg) nos níveis séricos de glicose em ratos hiperglicêmicos.

			Redução dos níveis de glicose séricos, comparados ao controle hiperglicêmico (%)			
Chalcona 10 mg/Kg	Anel A (°)	Anel B	15 min	30 min	60 min	180 min
L5	3,4-OCH ₂ O-	4-NO ₂	-	-	-	-
L6	3,4-OCH ₂ O-	3-NO ₂	22,0	31,0	14,0	NB
L12	3,4-OCH ₂ O-	3,4-OCH ₂ O-	-	-	-	-
P4*	4-NO ₂	3,4-OCH ₂ O-	18,6	24,5	ns	NB
P11*	3-NO ₂	3,4-OCH ₂ O-	24,4	28,5	18,2	NB
P13	2-NO ₂	3,4-OCH ₂ O-	-	-	-	-
Glipizida 10 mg/Kg			13,0	26,0	26,0	NB

ns = não significativo; - = não ativo; NB = glicemia mantida a níveis basais até o final do tempo estudado (3h). *Os valores de **P4** e **P11** são iguais aos da Tabela VI.12, e estão repetidos aqui para melhor comparação dos resultados.

Para esclarecer a importância da presença do grupo nitro nas posições 3' e 4' do anel A, estudou-se também o efeito do composto **P13**, com o grupo retirador de elétrons na posição 2'. Como esperado, esta chalcona não alterou o perfil da CTG, reafirmando que os substituintes nitro nas posições 3' e 4' são essenciais para o efeito anti-hiperglicêmico.

Para comparar o efeito das chalconas estudadas com um dos fármacos secretagogos de insulina usados atualmente como anti-diabético, a glipizida foi avaliada na CTG, conferindo redução dos níveis glicêmicos de 13,0, 26,0 e 26,0% aos 15, 30 e 60 minutos após o tratamento, respectivamente, quando comparados ao controle hiperglicêmico. Os compostos **P4**, **P11** e **L6** exibiram um perfil de eficácia similar ao da glipizida na CTG, principalmente aos 15 e 30 minutos após o tratamento, indicando que estas chalconas são possíveis potenciais secretagogos de insulina.

c) Efeito de naftilchalconas nitrosubstituídas na curva de tolerância à glicose em ratos hiperglicêmicos, comparadas com o fármaco glipizida e com a insulina lispro

Pelos resultados obtidos para **P1** e **L12**, observa-se que o anel metilenodioxo não é determinante para a ação hipoglicemiante das chalconas. Assim, decidiu-se estudar naftilchalconas substituídas com o grupamento nitro em ambos os anéis, para verificação do efeito anti-hiperglicêmico nas curvas de tolerância à glicose.

Foram avaliadas as chalconas **C26**, **C29**, **C30** e **C38** (derivadas do 2-naftaldeído), **R7**, **R8** e **R28** (derivadas da 2-naftilacetofenona), administradas via oral na dose de 10 mg/Kg de peso

corporal, na curva de tolerância à glicose em ratos hiperglicêmicos. Os resultados foram comparados com o fármaco glipizida, também administrado na dose de 10 mg/Kg de peso corporal. Os perfis de atividade das chalconas testadas e da glipizida, e a redução da glicemia nos tempos estudados (em %), estão apresentados, respectivamente, na Figura 41 e na Tabela 18.

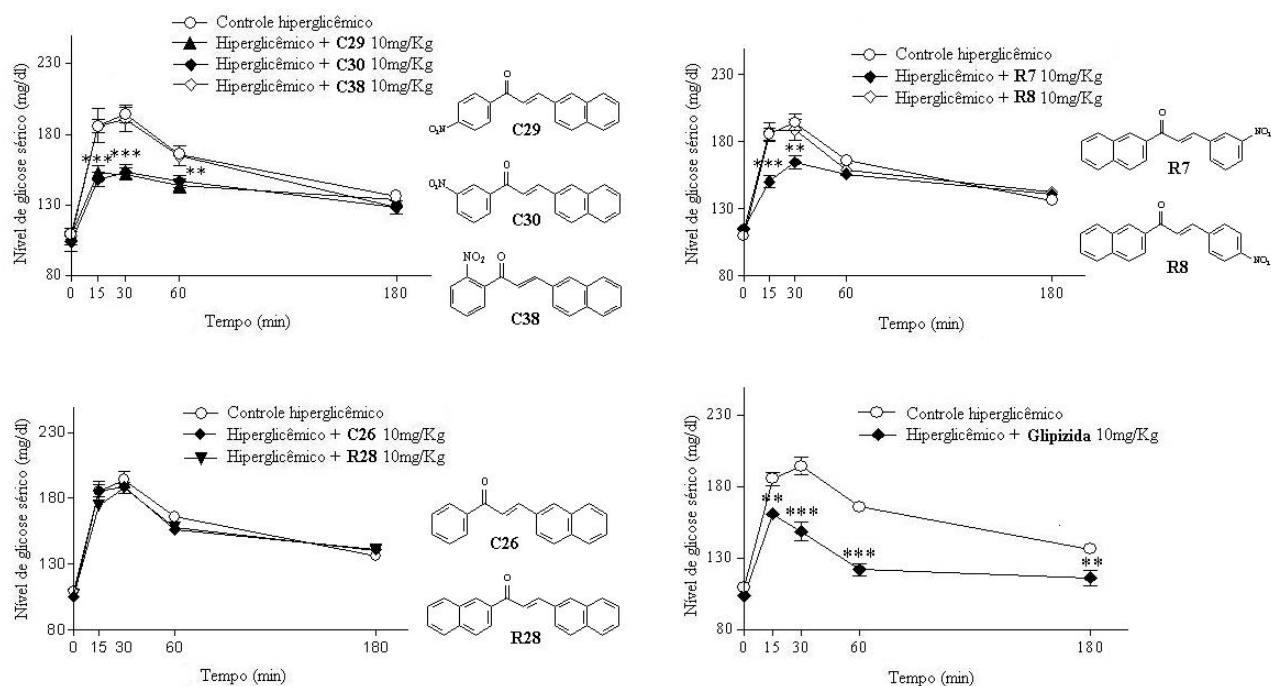


Figura 41. Efeito agudo das chalconas **C26**, **C29**, **C30**, **C38**, **R7**, **R8** e **R28** (10 mg/Kg) administradas via oral na curva de tolerância à glicose. Os resultados são a média \pm E.P.M. de experimentos realizados em duplicata (n = 8). Significativo $**p \leq 0,01$ e $***p \leq 0,001$ em relação ao controle hiperglicêmico.

As chalconas **C29** e **C30**, com o grupo nitro nas posições 3 e 4 do anel A, respectivamente, conferiram atividade anti-hiperglicêmica significativa, aguda e prolongada. **C29** diminuiu os níveis séricos de glicose em 22,3, 25,0 e 19,4% aos 15, 30 e 60 minutos após o tratamento, e **C30**, reduziu a glicemia em 24,5, 25,0 e 14,6%, nos tempos de 15, 30 e 60 minutos, quando comparados ao controle hiperglicêmico. Ambos os compostos mantiveram a glicemia em níveis basais até o final do período estudado. Entretanto, a chalcona **C38**, com o grupamento nitro na posição 2', não modificou o perfil da curva de tolerância à glicose, confirmando, mais uma vez, a importância do grupo nitro nas posições 3' e 4' do anel A para a atividade biológica.

Da mesma forma que o observado para **L5** e **L6**, as naftilchalconas com grupamento nitro nas posições 3 ou 4 do anel B apresentaram diferentes perfis de ação, quando administradas aos ratos hiperglicêmicos. A chalcona **R7** (grupo nitro na posição 3) reduziu a glicemia em todos os tempos estudados, enquanto **R8** (grupo nitro na posição 4), não teve influência nos níveis séricos de

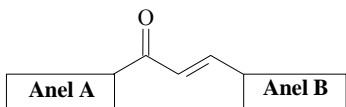
glicose. Estes resultados sugerem, novamente, que a posição do grupo nitro é responsável pela atividade anti-hiperglicêmica observada para as chalconas estudadas.

Adicionalmente, verificou-se a atividade das chalconas **C26** e **R38**, a primeira tendo o grupo 2-naftil com anel B e o anel fenil sem substituintes como anel A, e a segunda tendo o grupo 2-naftil como ambos os anéis. Os dois compostos foram incapazes de modificar os níveis séricos de glicose, reforçando a importância da presença do grupo nitro nos anéis para a atividade biológica.

Comparando a atividade das chalconas com a glipizida, observou-se que **C29** e **C30** exibiram um perfil de eficácia semelhante ao deste fármaco na CTG, principalmente aos 15 e 30 minutos após o tratamento. **R7** apresentou efeito menos pronunciado, porém com o mesmo perfil de atividade que **C29** e **C30**. Os resultados nos indicam que estas chalconas também são possíveis secretagogos de insulina.

Ainda, comparando as atividades de **C29** e **C30** com o efeito da insulina lispro 0,05 UI, observou-se que estas duas chalconas foram tão efetivas quanto o hormônio aos 15 e 30 minutos após o tratamento, com a vantagem de serem administradas via oral.

Tabela 18. Efeito das chalconas (**C26**, **C29**, **C30**, **C38**, **R7**, **R8** e **R28**) (10 mg/Kg) e glipizida (10 mg/Kg) nos níveis séricos de glicose em ratos hiperglicêmicos.

			Redução dos níveis de glicose séricos, comparados ao controle hiperglicêmico (%)			
Chalcona 10 mg/Kg	Anel A (°)	Anel B	15 min	30 min	60 min	180 min
C26	fenil	2-naftil	-	-	-	-
C29	4-NO ₂	2-naftil	22,3	25,0	19,4	NB
C30	3-NO ₂	2-naftil	24,5	25,0	14,6	NB
C38	2-NO ₂	2-naftil	-	-	-	-
R7	2-naftil	3-NO ₂	19,0	15,3	6,1	NB
R8	2-naftil	4-NO ₂	-	-	-	-
R28	2-naftil	2-naftil	-	-	-	-
Insulina Lispro 0,05 UI			25,0	24,0	30,0	NB
Glipizida 10 mg/Kg			13,0	26,0	26,0	NB

NB = glicemia mantida a níveis basais até o final do tempo estudado (3h), - = não ativo.

Os resultados obtidos com todos estes ensaios sugerem que a presença do grupamento nitro nas posições 3', 4' ou 3 é muito importante para a atividade anti-hiperglicêmica, onde este grupo aceptor de elétrons é responsável pelo efeito rápido e prolongado observado para as chalconas. Isto poderia ser explicado pela exigência de uma orientação preferencial para o composto poder provocar o efeito hipoglicemiante.

d) Efeito das chalconas P4 e P11 nos níveis séricos de glicose de ratos diabéticos

Chalconas substituídas no anel B pelo grupamento 3,4-metilenodioxi reduziram a glicemia de maneira significativa em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (Satyanarayana *et al.*, 2004). Devido a isso, e aos bons resultados apresentados por **P4** e **P11** na redução dos níveis séricos de glicose de ratos normais hiperglicêmicos, decidiu-se avaliar estes dois compostos em ratos diabéticos (com diabetes induzida por injeção de aloxano a 5%, que provoca a destruição das células β pancreáticas, produtoras de insulina). Amostras de sangue foram coletadas e os níveis séricos de glicose determinados logo após o tratamento e 1, 2 e 3 horas depois.

Pela Figura 42, observa-se que a glicemia não foi alterada depois do tratamento com **P4** e **P11** em nenhum dos tempos estudados. Neste modelo experimental, os ratos são incapazes de produzir insulina, indicando que estas chalconas são efetivas em estimular a secreção deste hormônio somente na presença células β funcionais.

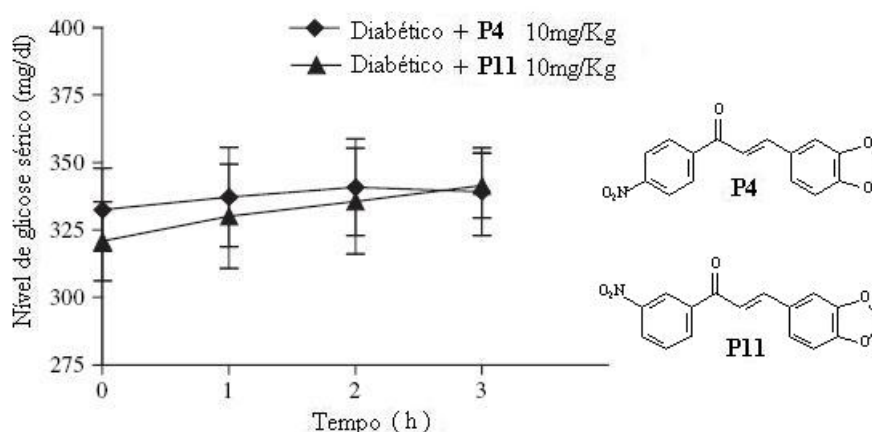


Figura 42. Efeito das chalconas **P4** e **P11** nos níveis séricos de glicose em ratos diabéticos. Os resultados são a média \pm E.P.M. de experimentos realizados em duplicata (n = 8).

e) Efeito da glipizida e das chalconas P4, L6, C29 e R7 na secreção de insulina

Para avaliar se as chalconas são mesmo secretagogas de insulina *in vivo*, como sugerido anteriormente, selecionaram-se quatro dos compostos mais ativos em diminuir os níveis de glicose séricos em ratos hiperglicêmicos, para serem estudados quanto à sua capacidade secretora de insulina (**P4**, **L6**, **C29** e **R7**). Os níveis séricos do hormônio foram determinados em ratos em jejum após receberem uma carga oral de glicose, em três tempos selecionados, e os resultados foram comparados aos obtidos para o fármaco glipizida.

A insulina é o hormônio mais importante na regulação das concentrações de glicose sangüíneas, e a glicose é o primeiro estímulo para sua secreção (Hei *et al.*, 1998). Como pode ser observado na Figura 43, a secreção de insulina induzida pela glicose administrada via oral aumentou 128% aos 15 minutos nos ratos hiperglicêmicos, quando comparado ao grupo normoglicêmico, retornando aos níveis basais depois dos 30 minutos. Como esperado, o fármaco glipizida também estimulou a secreção de insulina aos 15, 30 e 60 minutos após o tratamento, em 125, 83 e 130%, respectivamente, quando comparado ao controle hiperglicêmico.

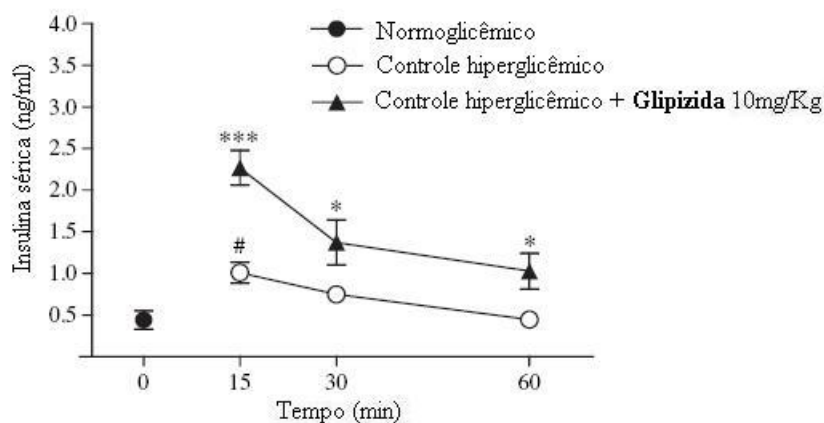


Figura 43. Efeito da glipizida (10 mg/Kg) nos níveis séricos de insulina em ratos hiperglicêmicos. Os resultados são a média \pm E.P.M. de experimentos realizados em duplicata (n = 8). Significativo para # $p \leq 0,01$ em relação ao grupo normoglicêmico. Significativo * $p \leq 0,05$ e *** $p \leq 0,001$ em relação ao controle hiperglicêmico.

O tratamento dos ratos hiperglicêmicos com as naftilchalconas **C29** e **R7** potencializou o efeito da glicose na secreção de insulina em 30 e 60 minutos, quando comparados ao grupo controle hiperglicêmico. O efeito estimulatório das chalconas **C29** e **R7** na secreção da insulina foram de 27% e 48% aos 30 minutos, e 104% e 88% aos 60 minutos, respectivamente (Figura 44). Observe-se que na presença destes compostos, os níveis séricos de insulina mantiveram-se altos durante todo o período estudado.

Entretanto, o efeito das chalconas **P4** e **L6** na secreção da insulina de ratos hiperglicêmicos foi ainda mais potente, com efeito máximo em 30 minutos, enquanto que para a glipizida, o efeito máximo foi observado 15 minutos após o tratamento. Em termos percentuais, os efeitos estimulatórios de **P4** e de **L6** na secreção da insulina foram notáveis, respectivamente, 265% e 325%, quando comparados aos respectivos controles hiperglicêmicos (Figura 44), sendo aproximadamente três vezes mais eficazes que a glipizida aos 30 minutos após o tratamento.

Os resultados mostram que os ratos tratados com as chalconas apresentaram níveis séricos de insulina mais altos que os ratos hiperglicêmicos, principalmente após 30 minutos de tratamento. Desta forma, sugere-se que o efeito anti-hiperglicêmico dos compostos **C29**, **R7**, **P4** e **L6**, observado na redução dos níveis de glicose séricos em ratos hiperglicêmicos, é uma consequência da secreção de insulina.

Estes estudos mostram, pela primeira vez, o potente efeito de chalconas como secretagogas de insulina, que associado ao fato de terem sido obtidas por síntese com bons rendimentos (entre 40 e 97%), aparecem como candidatas a novos protótipos de fármacos para o diabetes mellitus tipo 2.

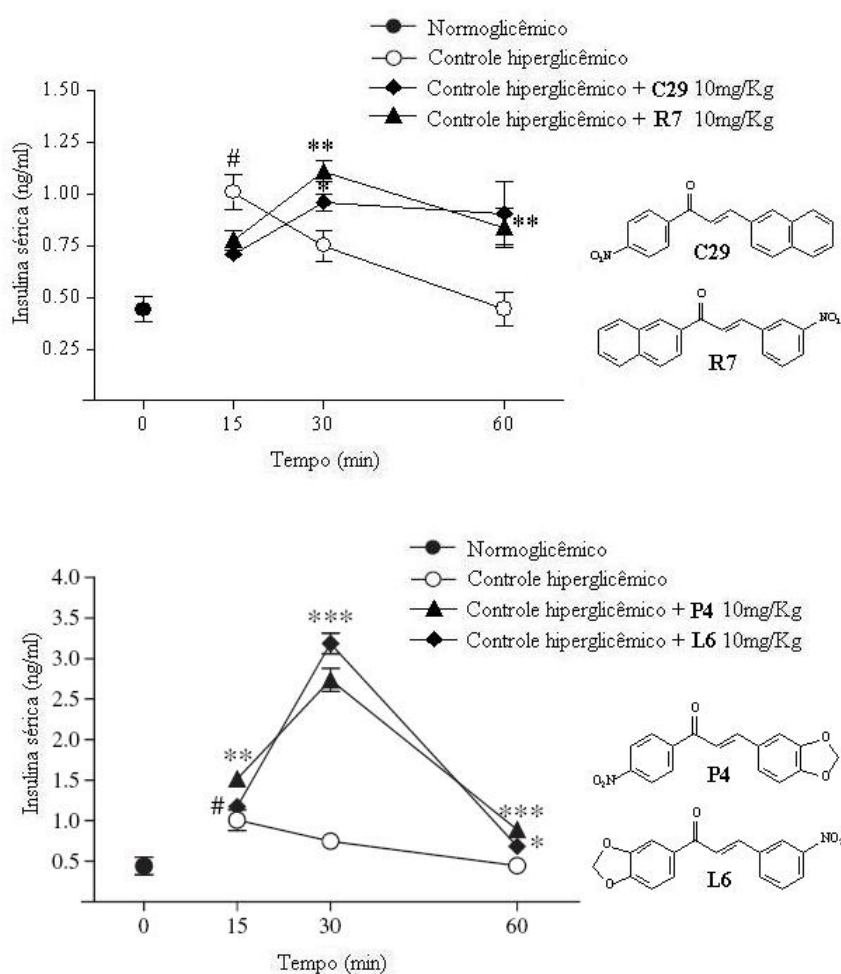


Figura 44. Efeito das chalconas **C29**, **R7**, **P4** e **L6** (10 mg/Kg) nos níveis séricos de insulina de ratos hiperglicêmicos. Os resultados são a média \pm E.P.M. de experimentos realizados em duplicata (n = 8). Significativo para # $p \leq 0,01$ em relação ao grupo normoglicêmico. Significativo * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ e *** $p \leq 0,001$ em relação ao controle hiperglicêmico.

4.2.3. TUBERCULOSE

4.2.3.1. Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença grave, provocada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), também conhecida como bacilo de Koch, que atinge principalmente as vias respiratórias. Caracteriza-se por tosse prolongada por mais de três semanas, inicialmente sem febre, seguida de escarro (com ou sem sangue), dores no tórax, fraqueza, perda de peso, febre e suores noturnos (WHO, 2009a).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a cada ano, aparecem 10 milhões de novos casos de tuberculose, um terço da população mundial está infectada e aproximadamente 1,8 milhão de pessoas morrem em consequência da doença no mundo. Um agravante destas estimativas é a co-infecção pelo vírus HIV, com mais de 1 milhão de pessoas nesta condição, principalmente na África e Ásia, locais de maior incidência global de TB. Esta doença é a maior causa de morte de pacientes HIV positivos, por terem o sistema imune vulnerável aos efeitos devastadores da micobactéria (WHO 2009c). No Brasil, a cada ano aparecem 95 mil novos casos, e estima-se que 8,4 mil pessoas morreram de tuberculose em 2007 (WHO 2009b). A Figura 45 mostra a incidência de casos de tuberculose a cada 100 mil habitantes no mundo.

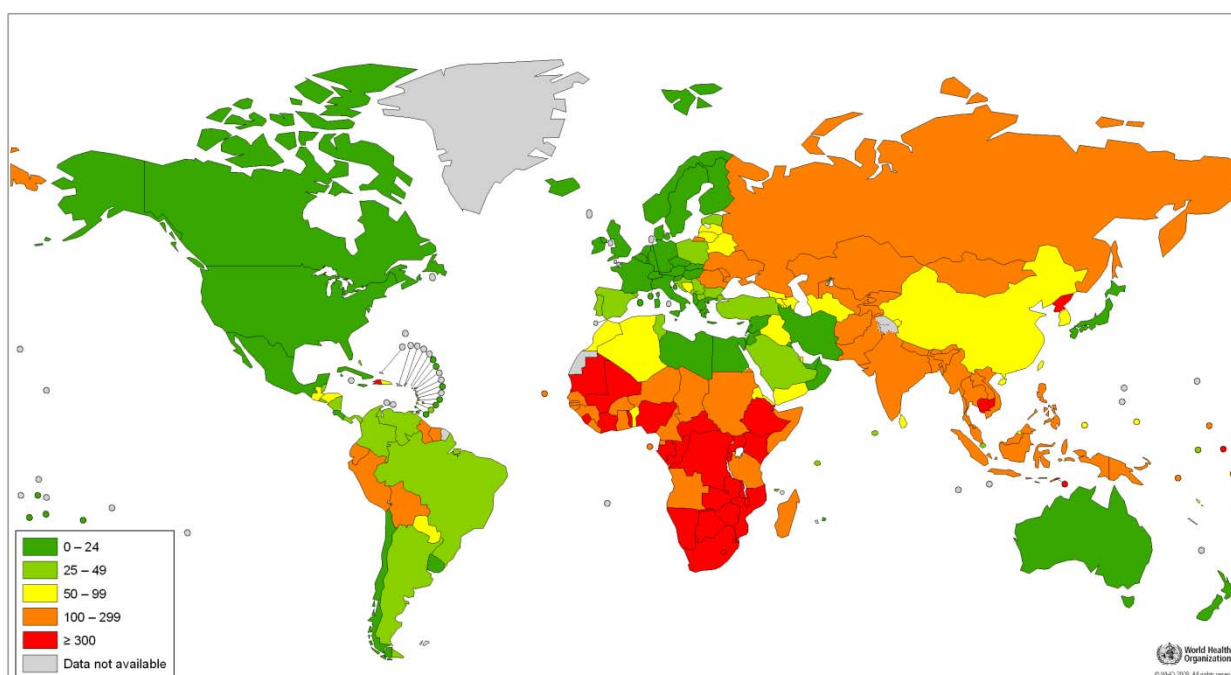


Figura 45. Incidência estimada de casos de tuberculose a cada 100 mil pessoas (2007).

Fonte: WHO (2009d).

Apesar da existência de antibióticos e da vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), o Mtb é o agente que causa mais mortes de origem infecciosa no mundo. A vacina protege principalmente crianças contra as formas mais ativas da doença; a proteção em adultos varia de 0 a 80% (Rieder, 2002). O tratamento quimioterápico para a cura da TB associa 4 antibióticos por 6 a 9 meses, tendo como consequência a falta de adesão dos pacientes aos longos regimes prescritos, e devido a isso, a aparição de bacilos resistentes aos antimicrobianos (Ruiz-Manzano *et al.*, 2008). As combinações de medicamentos são necessárias para o sinergismo terapêutico e para a prevenção do surgimento de cepas resistentes a eles. Dentre os fármacos de primeira escolha utilizados na clínica estão a isoniazida e o etambutol (que agem inibindo a síntese da parede celular bacteriana), a rifampicina (que inibe a síntese de RNA) e a pirazinamida (que tem sua ação devida a um mecanismo ainda desconhecido) (Figura 46).

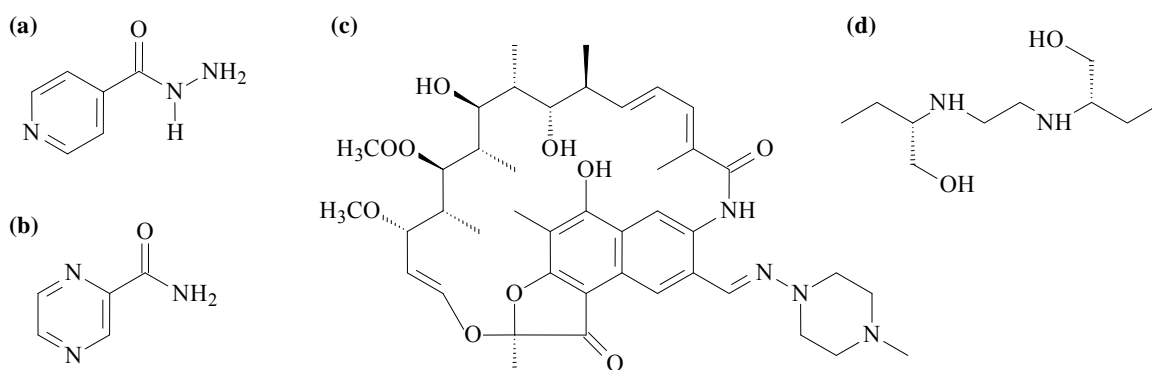


Figura 46. Fármacos isoniazida (a), pirazinamida (b), rifampicina (c) e etambutol (d).

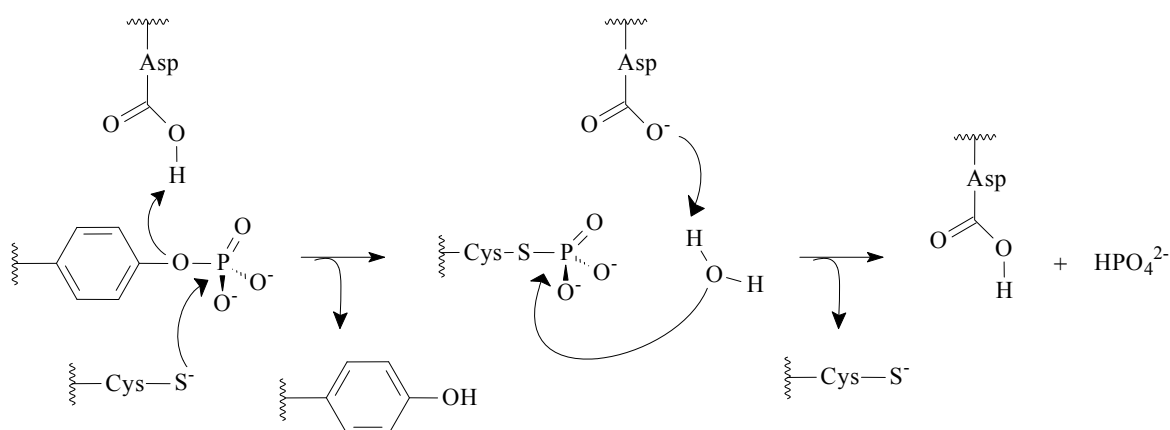
O *M. tuberculosis*, ao ser fagocitado, é capaz de sobreviver no interior dos macrófagos humanos (Rang *et al.*, 2004), pois apresenta mecanismos muito complexos que lhe permitem enfrentar o ambiente hostil intracelular (Sturgill-Koszycki *et al.*, 1996). Estudos têm provado que a virulência desta micobactéria está associada com seu mecanismo de invasão celular no hospedeiro, e que a intercomunicação entre a bactéria e o macrófago é essencial para sua sobrevivência *in vivo* (Hestvik *et al.*, 2003). O entendimento dos processos metabólicos e intracelulares da Mtb permite o desenvolvimento de estratégias para a síntese de novos compostos, que possam agir por mecanismos diferentes daqueles conhecidos para os fármacos atuais.

a) Enzimas tirosina-fosfatases: PtpA e PtpB

As proteínas tirosina-fosfatases (PTPs) constituem uma família de enzimas regulatórias estreitamente relacionadas que, em conjunto com as proteínas tirosina-quinases (PTKs), tem papel

chave no controle do estado de fosforilação de tirosinas dentro das células. A interação entre essas duas classes de enzimas é crucial para controlar as cascatas de fosforilação/desfosforilação, que estão envolvidas em diversos processos celulares. As PTPs catalisam a hidrólise dos grupos fosfato, revertendo o efeito das PTKs, que fosforilam os resíduos de tirosina (Hunter, 1995). As fosfotirosinas aparecem como um elemento de sinalização celular fundamental e a atividade fosfatase é essencial para controlar as respostas adequadas (Bishop *et al.*, 2007).

O mecanismo catalítico das PTPs tem sido extensivamente estudado (Puhl *et al.*, 2007) (Esquema 25). O íon fosfato é estabilizado por um resíduo asparagina (Asn) catalítico, através de ligações hidrogênio. Cisteínas (Cys) catalíticas agem como nucleófilos, e o íon tiolato forma ligação covalente com o grupo fosfato do substrato da proteína, formando um intermediário cisteinil-fosfato. Um resíduo aspartato (Asp) conservado do sítio ativo age como um ácido geral na primeira etapa da reação, doando um hidrogênio para o grupo de saída. Este resíduo Asp pode agir como base geral na segunda etapa, removendo um hidrogênio da água, que será o nucleófilo; assim, o resíduo Cys será o melhor grupo de saída, e a reação tem como produtos finais o restabelecimento do resíduo Asp e o grupo fosfato hidrolisado (Zhang *et al.*, 1994; Silverman, 2000).



Esquema 25. Hidrólise de resíduos de aminoácidos fosforilados em duas etapas, com a formação de um intermediário tio-fosforilado. Adaptado de Pannifer *et al.* (1998) e Silverman (2000).

Estudos com bactérias patogênicas revelaram que a ação de fosfatases, em particular PTPs, tem um importante papel na determinação da patogenicidade das micobactérias, interferindo na sinalização celular do macrófago mediada por fosforilação/desfosforilação de fosfotirosinas (Koul *et al.*, 2000; Bakal e Davies, 2000; Cozzone *et al.*, 2004). Um exemplo é a *Yersinia pseudotuberculosis*, que secreta a YopH, uma PTP essencial para a sobrevivência da bactéria nas células do hospedeiro; a PTP é secretada pela bactéria no meio extracelular e seu alvo é a superfície

interna dos macrófagos, onde desfosforila proteínas responsáveis pela ação bactericida (Black e Bliska, 1997).

Com a publicação do genoma do *M. tuberculosis*, foi possível identificar a presença de genes de expressão de duas fosfotirosina fosfatases, PtpA e PtpB (Cole *et al.* 1998). Enquanto a PtpA (Figura 47a) é classificada como uma proteína de baixo peso molecular (LMW PTP) (Madhurantakam *et al.*, 2005), que desfosforila especificamente resíduos de tirosina (Cowley *et al.*, 2002), a PtpB (Figura 47b) enquadra-se como uma PTP convencional, ou fosfatase com duas especificidades (DSP PTP) (Grundner *et al.*, 2005), que cataliza a desfosforilação de ambos resíduos serina/treonina ou tirosina.

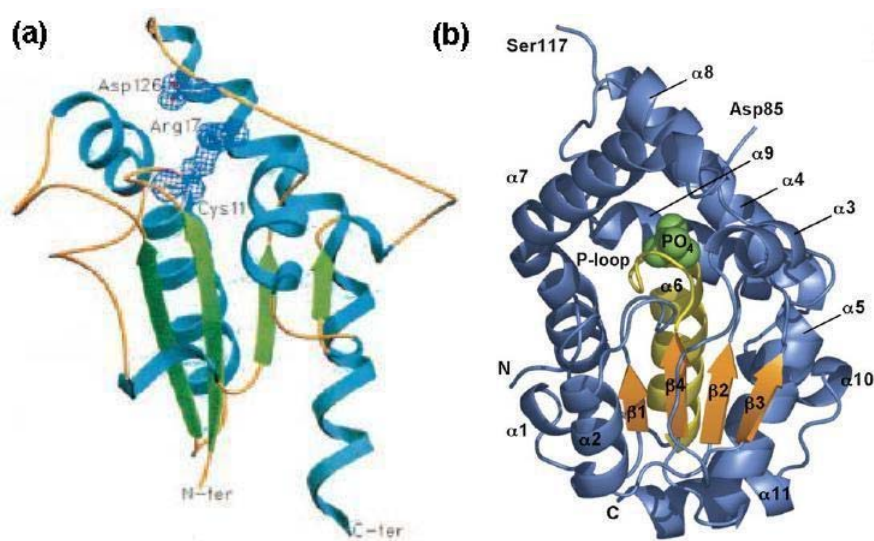


Figura 47. Estrutura tridimensional das proteínas tirosina-fosfatases do *Mycobacterium tuberculosis*, PtpA (a) e PtpB (b), mostrando as estruturas secundárias (α -hélices e folhas- β pregueadas). (a) A estrutura mostra a disposição dos três resíduos catalíticos conservados da PtpA, com densidade eletrônica com contornos de $1,1\sigma$. N-ter = cadeia N-terminal; C-ter = cadeia C-terminal (Fonte: Madhurantakam *et al.*, 2005). (b) A estrutura mostra a PtpB com o substrato PO_4 (verde), revelando as folhas β centrais paralelas (em laranja), compondo o sítio ativo. O loop P, onde se localiza a cisteína catalítica nucleofílica, bem como contatos que posicionam e neutralizam o fosfato, e a hélice seguinte, α_6 , estão em cor amarela. A região superior cobre o sítio ativo, bloqueando o acesso do substrato (Fonte: Grundner *et al.*, 2005).

Recentemente, foi demonstrado que a PtpA e a PtpB são secretadas pelo *M. tuberculosis* em macrófagos humanos infectados, e estão envolvidas em sua sobrevivência no hospedeiro (Koul *et al.*, 2000; Koul *et al.*, 2004). A principal função destas duas fosfatases não é regular o estado de fosforilação das proteínas da própria bactéria, mas sim modular as proteínas fosforiladas do hospedeiro.

Confirmando o exposto, identificou-se o VPS33B, um regulador de fusão de membrana, como substrato da PtpA. A PtpA atravessa a membrana celular do hospedeiro e desfosforila a proteína citoplasmática VPS33B, inibindo a maturação de fagossomos, e conseqüentemente, impede a fusão destes com lisossomos, mecanismo pelo qual os macrófagos promovem sua atividade microbicida (Bach *et al.*, 2008). O VPS33B fosforilado promove a fusão dos fagossomos infectados com os lisossomos, como resposta ao processo infeccioso. Assim, a PtpA é reconhecida como a primeira enzima do Mtb que interage diretamente com um substrato identificado do hospedeiro. Este estudo demonstra que a PtpA é essencial para a persistência intracelular bacteriana, sugerindo que a inativação desta enzima atenua o crescimento do *M. tuberculosis* nos macrófagos humanos.

Devido ao fato das fosfatases do Mtb modularem as proteínas fosforiladas do hospedeiro, acreditava-se que o Mtb não possuía proteínas tirosina-quinases. Porém, recentemente, foi detectada no Mtb a presença da PtkA, que surpreendentemente, tem como substrato a própria PtpA, sem que o inverso ocorra (Bach *et al.*, 2009).

Devido à importante atividade regulatória da sinalização celular, disfunções de atividade das PTPs humanas provocam doenças como câncer, diabetes e desordens neurológicas e auto-imunes, aparecendo como importantes alvos terapêuticos (Bialy e Waldmann, 2005; Vintonyak *et al.*, 2009). Da mesma forma, devido à importância da PtpA e da PtpB na virulência do *M. tuberculosis*, essas enzimas são alvos promissores para intervenções terapêuticas.

b) Inibidores enzimáticos

A base para a utilização de um fármaco que atua por inibição enzimática consiste no fato de que a inibição de uma determinada enzima em uma via bioquímica particular, resulta na diminuição da concentração do metabólito correspondente, o que implica em uma resposta clínica útil (Gies e Landry, 2008). O tratamento de doenças através da inibição seletiva de enzimas envolvidas em processos vitais nos organismos tem sido explorado com sucesso na medicina moderna, e está bem representado pelo número de fármacos em uso clínico que atuam como inibidores enzimáticos (Copeland, 2005), incluindo alguns *blockbusters* da indústria farmacêutica (Tabela 19).

Um inibidor enzimático é uma substância capaz de interagir com uma enzima, bloqueando parcial ou completamente sua atividade catalítica. Os processos de inibição enzimática podem ser divididos em duas classes principais: reversíveis e irreversíveis. A *inibição reversível* ocorre quando o inibidor liga-se à enzima por uma combinação adequada de forças de Van der Waals, ligações hidrogênio, interações eletrostáticas e hidrofóbicas, e forma com ela um sistema em

equilíbrio. Durante a *inibição irreversível*, formam-se ligações covalentes entre um grupo funcional da enzima e o inibidor, formando um complexo que não se dissocia, ou que apresenta uma dissociação muito lenta (Thomas, 2000; Gies e Landry, 2008; Nelson e Cox, 2008).

Os inibidores enzimáticos reversíveis estão divididos nas seguintes classes (Nelson e Cox, 2008) (Figura 48):

- i) *Competitivos*: ligam-se ao sítio ativo da enzima, bloqueando o acesso do substrato a ele.
- ii) *Não-competitivos*: ligam-se à enzima em um sítio diferente do sítio ativo, provocando uma mudança conformacional na mesma; assim, o substrato ainda pode ligar-se ao sítio ativo, mas a enzima perde sua atividade catalítica. A inibição não-competitiva pode ser *pura* (quando o inibidor liga-se somente ao complexo enzima-substrato) ou *mista* (quando o inibidor liga-se ao complexo enzima-substrato e também à enzima livre).
- iii) *Incompetitivos*: ligam-se exclusivamente ao complexo enzima-substrato e não tem afinidade pela enzima livre.

Tabela 19. Inibidores enzimáticos utilizados terapeuticamente. Adaptado de Copeland, 2005.

Substância ativa (Medicamento referência)	Enzima-alvo	Aplicação clínica
Atorvastatina cálcica (Lípor, Citalor)*	HMG-CoA redutase	Redução do colesterol
Citrato de sildenafil (Viagra)*	Fosfodiesterase 5 (PDE5)	Disfunção erétil
Imatinibe (Gleevec) [□]	Tirosina quinase BCR-ABL	Câncer
Ácido acetilsalicílico (Aspirina) [†]	Ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2)	Febre, dor e inflamação
Celecoxibe (Celebra)*	COX-2	Dor e inflamação
Captopril (Capoten) [#]	Enzima conversora de angiotensina (ECA)	Hipertensão
Omeprazol (Losec) [§]	ATPase bomba de próton	Gastrite e úlcera do TGI
Aciclovir (Zovirax) [♦]	DNA polimerase viral	Herpes
Zidovudina, AZT (Retrovir) [♦]	Transcriptase reversa de HIV	AIDS
Indinavir (Crixivan) ^{&}	HIV protease	AIDS
Imipramina (Tofranil) [□]	Monoamino oxidase (MAO)	Depressão
Benzilpenicilina benzatina (Benzetacil) [‡]	Transpeptidase bacteriana	Infecções bacterianas
Carbidopa/Levodopa (Cronomet) ^{&}	Dopa descarboxilase	Mal de Parkinson
Finasterida (Propecia) ^{&}	5 α -Redutase esteroidal	Hiperplasia benigna de próstata
Metotrexato (Miantex CS)*	Diidrofolato redutase	Câncer
Norfloxacino (Floxacin) ^{&}	DNA girase	Infecções do trato urinário

*Pfizer, [□]Novartis, [†]Bayer, [#]B-MS, [§]Astra-Zeneca, [♦]Glaxo-Smith-Kline, [&]Merck-Sharp, [‡]Eurofarma.

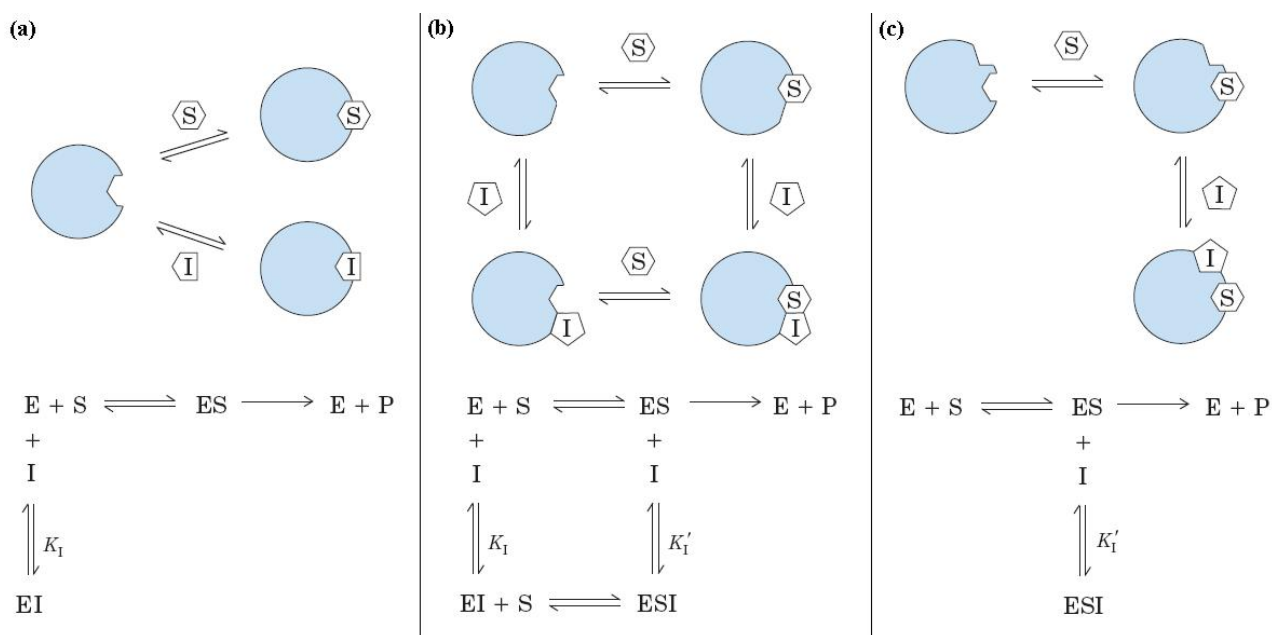


Figura 48. Mecanismos de inibição enzimática: (a) competitivo, (b) não-competitivo e (c) incompetitivo, sendo E = enzima, S = substrato, I = inibidor, P = produto, ES = complexo enzima-substrato, EI = complexo enzima inibidor, ESI = complexo enzima-substrato-inibidor, K_i = constante de dissociação do complexo enzima-inibidor, K_i' = constante de dissociação do complexo enzima-substrato-inibidor. Fonte: Nelson e Cox, 2008.

c) Inibidores de tirosina-fosfatases e chalconas com atividade em tuberculose

Muitas classes de compostos têm sido identificadas como inibidores de fosfatases (Lund *et al.*, 2004; Vintonyak *et al.*, 2009; Forghieri *et al.*, 2009).

Recentemente, dois trabalhos provaram a atividade antidiabética de tiazolidinodionas (Battarai *et al.*, 2009) e isocromonas (Lakshminarayana *et al.*, 2009), por inibição da enzima tirosina fosfatase 1B humana (Figura 49). Chalconas derivadas da licochalcona A, isolada de *Glycyrrhiza inflata*, também inibiram a PTP1B em estudos *in vitro* (Yoon *et al.*, 2009).

Os pioneiros na descrição de inibidores da PtpA foram Waldmann e col., que testaram análogos dos produtos naturais estevastelinas, roseofilinas e prodigiosinas, e obtiveram valores de IC_{50} entre 8,8 e 28,7 μM (Manger *et al.*, 2005) (Figura 50). Mais tarde, os compostos molibdato, ortovanadato e tungstato de sódio, foram reconhecidos como inibidores reversíveis da PtpA, com valores de IC_{50} de 24,5, 28,0 e 30,8 μM , respectivamente (Madhurantakam *et al.*, 2008). Recentemente, em novembro de 2009, Ellman e col. também identificaram um composto com esqueleto benzanilida como inibidor seletivo da PtpA, com K_i de 1,4 μM (Rawls *et al.*, 2009).

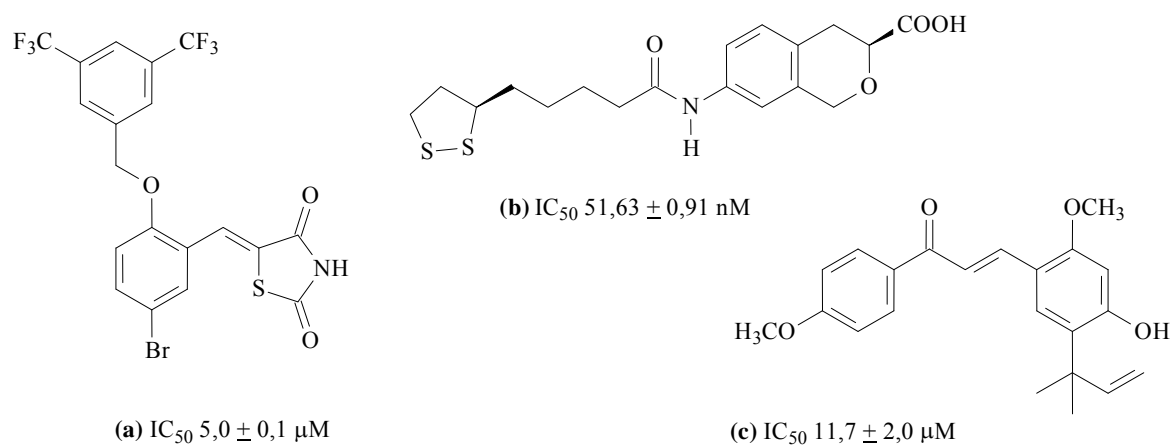


Figura 49. Compostos ativos na PTP1B humana: (a) tiazolidinodiona, (b) isocromonas e (c) chalcona derivada da licochalcona A.

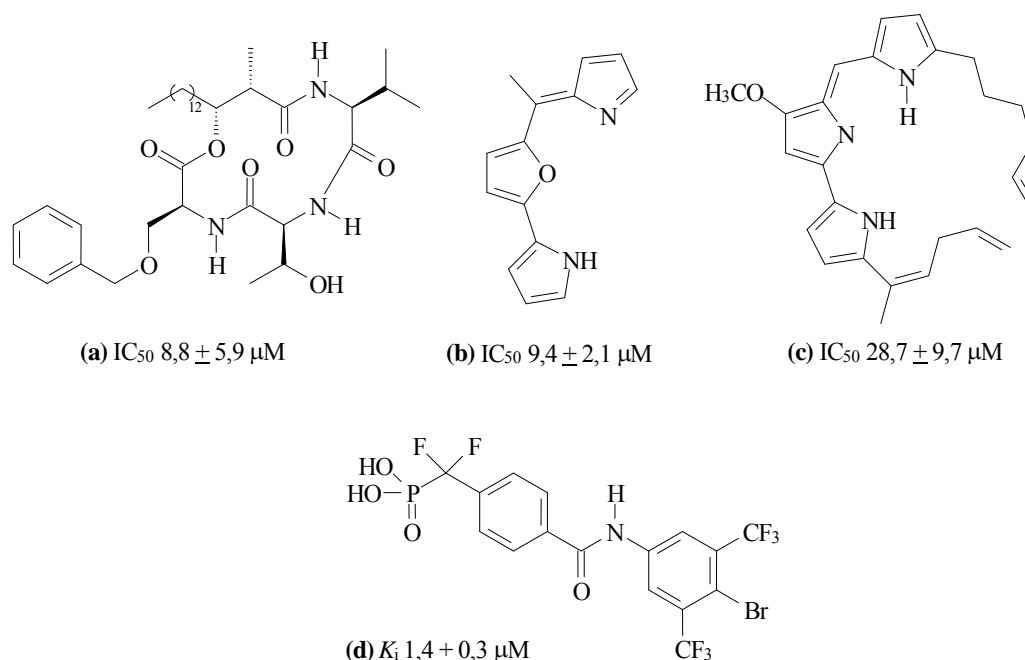


Figura 50. Inibidores da PtpA de *M. tuberculosis*: (a) análogo da estevastelina, (b) análogo da roseofilina, (c) análogo da nonilprodigiosina e (d) composto com esqueleto benzanilida.

Na busca por inibidores da PtpB (Figura 51), Alber e col. estudaram uma sulfonamida, a (oxalilamino-metileno)-tiofeno sulfonamida (OMTS), que apresentou alta especificidade e seletividade para esta proteína em comparação com outras PTPs humanas, com IC_{50} de $0,44 \mu M$ (Grundner *et al.*, 2007). Waldmann e col., através de BIOS, também identificaram derivados indólicos (Nören-Müller *et al.*, 2006), cicloocta[β]indóis (Nören-Müller *et al.*, 2008) e indol[2,3- α]quinolizidinas (Corrêa *et al.*, 2007) como inibidores cem vezes mais seletivos para a PtpB que

para outras fosfatases. Ainda, foi identificado um isoxazol com K_i de 220 nm, sendo o inibidor seletivo de PtpB mais potente descrito na literatura atual (Soellner *et al.*, 2007). Em um estudo mais recente, outros dois derivados isoxazólicos foram identificados como inibidores competitivos desta proteína (Beresford *et al.*, 2009).

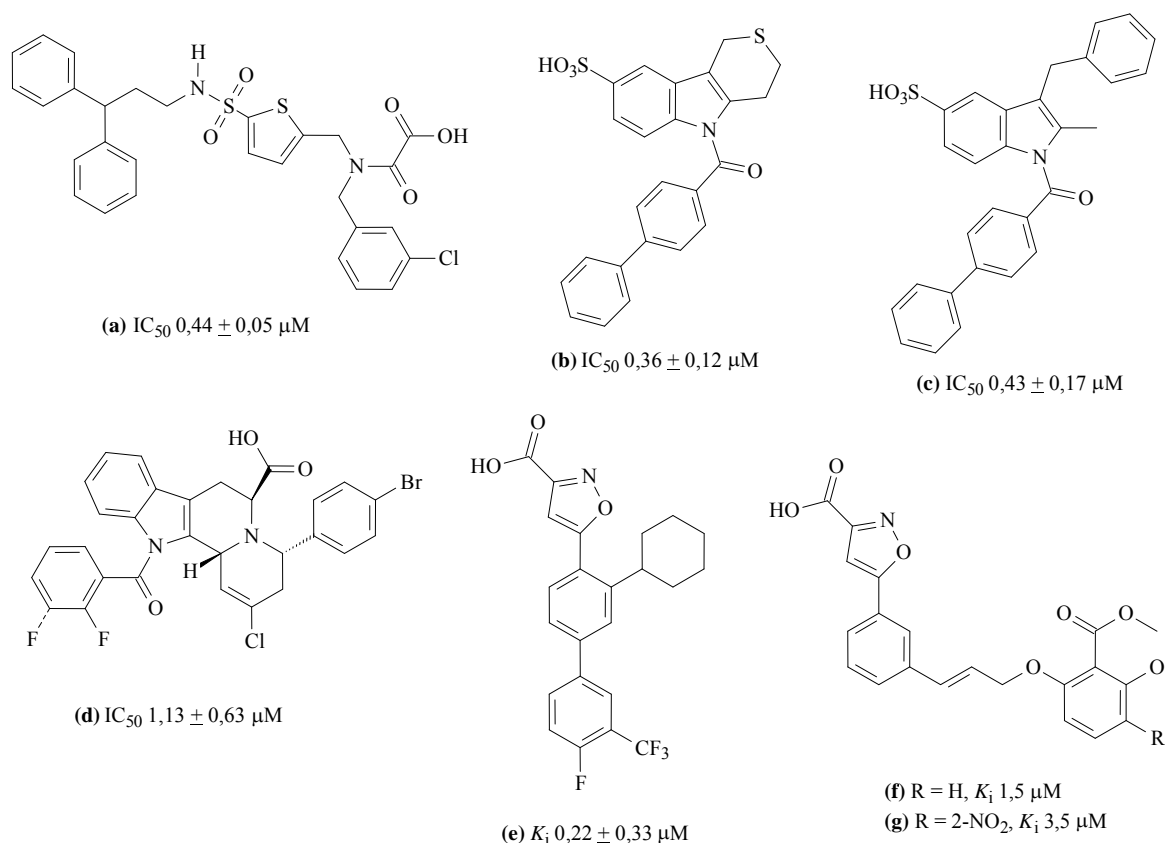


Figura 51. Inibidores seletivos da PtpB de *M. tuberculosis*: (a) OMTS, (b) e (c) derivados indólicos, (d) indol[2,3- α]quinolizidina, (e) isoxazol, (f) e (g) derivados isoxazólicos.

Conforme o exposto, muitos compostos foram identificados como inibidores das enzimas tirosina-fosfatases A e B do *M. tuberculosis*; entretanto, não há na literatura nenhum estudo da atividade de chalconas nestas enzimas. Da mesma forma, muitas classes de compostos foram ensaiadas em culturas de micobactérias (Nayyar e Jain, 2005), a fim de avaliar a atividade dos mesmos, porém, somente dois estudos foram realizados com chalconas.

No primeiro estudo, foram comparadas as atividades de chalconas, flavanonas e flavonas na cepa *H37Rv* de Mtb, no qual as primeiras apresentaram-se mais ativas, devido à maior flexibilidade rotacional (Lin *et al.*, 2002). Os autores sugerem que a ação dos compostos mais ativos (inibição do crescimento bacteriano maior que 90% na concentração de 12,5 $\mu g/ml$), é devida à presença do anel B hidrofóbico e do anel A com substituintes capazes de fazer ligações hidrogênio (Figura 52a-d). O mesmo efeito é observado no segundo estudo (Sivakumar *et al.*, 2007), no qual foram identificados

quatro compostos com atividade inibitória do crescimento de *H37Rv* entre 90-98%, na concentração de 50 µg/ml (Figura 52e-h).

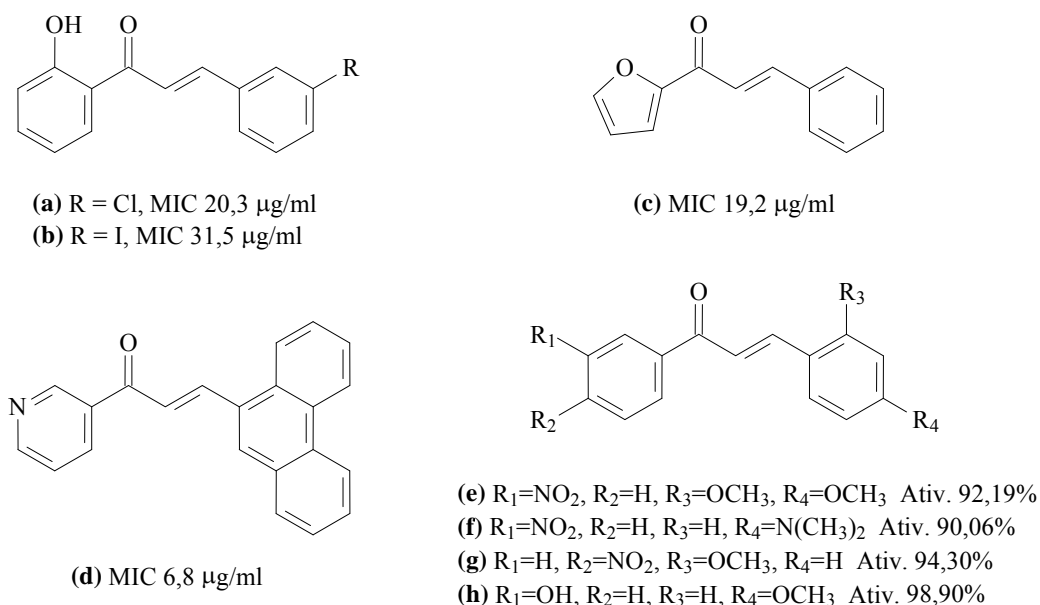


Figura 52. Atividade de chalconas em *M. tuberculosis H37Rv*: (a-d) Lin *et al.*, 2002; (e-h) Sivakumar *et al.*, 2007.

Um critério importante de coleções de compostos para aplicação em química biológica e pesquisa em química medicinal é sua relevância para a natureza (Koch *et al.*, 2004). O esqueleto estrutural de produtos naturais pode ser reconhecido para ligação a proteínas e, portanto, tem relevância biológica. Embora poucos produtos naturais tenham sido identificados como inibidores de PTPs, a principal estratégia que tem sido adotada nas pesquisas é o desenho de pequenas moléculas baseadas em análogos não-hidrolizáveis de fosfotirosinas (Koch *et al.*, 2005).

A triagem de inibidores que se liguem seletivamente às enzimas de interesse torna-se importante do ponto de vista farmacêutico. Assim, as chalconas aparecem como uma nova classe de compostos na busca por novos inibidores de proteínas tirosina-fosfatases de *M. tuberculosis*.

4.2.3.2. Atividade Inibitória e Seletividade das chalconas sintetizadas frente às enzimas PtpA e PtpB de *Mycobacterium tuberculosis* e PTP1B humana

Os testes de avaliação da inibição enzimática pelas chalconas foram realizados usando metodologia já descrita (Grundner *et al.*, 2007), através de espectrofotometria no UV-VIS, com o intuito de obter o perfil inibitório das chalconas e analisar o comportamento destas frente às enzimas PtpA e PtpB de *M. tuberculosis* em diferentes concentrações, para obtenção dos valores de IC₅₀, bem como, realizar estudos cinéticos para obtenção dos valores de K_i , K_{Mapp} e V_{max} dos compostos mais ativos. Ainda, avaliou-se a seletividade destas moléculas por comparação da inibição provocada pelas mesmas na PTP1B humana.

a) Triagem dos compostos e determinação da IC₅₀

Os ensaios de avaliação da atividade inibitória das chalconas frente às enzimas PtpA e PtpB de *M. tuberculosis* foram realizados com os compostos em uma única concentração (25 µM). Os resultados estão apresentados na Tabela 20.

Tabela 20. Atividade residual das enzimas PtpA e PtpB de *M. tuberculosis* na presença de 25 µM das chalconas.

Chalcona	Atividade PtpA (% ± erro)	Atividade PtpB (% ± erro)	Chalcona	Atividade PtpA (% ± erro)	Atividade PtpB (% ± erro)
P1	103 ± 8	103 ± 10	L25	90 ± 2	129 ± 4
P3	86 ± 10	62 ± 4	L26	98 ± 4	107 ± 7
P4	67 ± 1	66 ± 2	L27	93 ± 1	146 ± 11
P5	91 ± 9	99 ± 4	L28	88 ± 4	113 ± 6
P6	103 ± 7	76 ± 4	L29	90 ± 1	148 ± 7
P7	80 ± 23	95 ± 1	L38	81 ± 2	125 ± 9
P8	94 ± 4	111 ± 3	L39	96 ± 2	96 ± 7
P9	99 ± 10	91 ± 4	L40	104 ± 2	136 ± 4
P11	74 ± 12	94 ± 3	L41	93 ± 1	126 ± 7
P12	82 ± 7	101 ± 16	L42	59 ± 10	107 ± 5
T43	101 ± 1	85 ± 3	L43	86 ± 3	96 ± 8
P10	58 ± 5	131 ± 22	L44	73 ± 9	100 ± 1
P13	80 ± 9	68 ± 6	L45	95 ± 2	149 ± 5
J3	92 ± 8	71 ± 12	L46	64 ± 6	84 ± 6
C13	81 ± 1	73 ± 5	L47	71 ± 5	138 ± 7
C24	109 ± 6	117 ± 3	L48	81 ± 6	118 ± 8
C25	89 ± 6	58 ± 5	L50	81 ± 5	90 ± 3

Continua...

Continua...

Chalcona	Atividade PtpA (% ± erro)	Atividade PtpB (% ± erro)	Chalcona	Atividade PtpA (% ± erro)	Atividade PtpB (% ± erro)
C26	88 ± 33	86 ± 1	L51	74 ± 1	91 ± 4
C27	75 ± 7	95 ± 4	R7	88 ± 1	93 ± 2
C28	82 ± 13	67 ± 5	R8	82 ± 2	61 ± 7
C29	89 ± 1	75 ± 3	R9	90 ± 1	68 ± 8
C30	84 ± 3	83 ± 6	R10	87 ± 2	73 ± 3
C31	61 ± 23	84 ± 2	R11	89 ± 2	72 ± 5
C33	32 ± 18	89 ± 10	R12	84 ± 3	97 ± 3
T46	104 ± 13	135 ± 11	R13	93 ± 1	104 ± 6
C37	43 ± 7	119 ± 7	R14	97 ± 2	87 ± 14
C38	87 ± 2	90 ± 5	R15	96 ± 3	84 ± 20
J4	75 ± 4	86 ± 5	R16	92 ± 2	72 ± 6
C1	97 ± 2	90 ± 4	R17	65 ± 7	111 ± 6
C4	97 ± 4	80 ± 6	R19	90 ± 2	99 ± 4
C5	91 ± 2	82 ± 2	R20	60 ± 1	76 ± 10
C6	95 ± 6	94 ± 10	R21	93 ± 1	125 ± 8
C7	60 ± 2	96 ± 5	R23	92 ± 3	83 ± 4
C9	93 ± 6	76 ± 8	R24	87 ± 3	86 ± 5
C10	84 ± 1	63 ± 6	R25	75 ± 4	114 ± 5
C11	90 ± 4	66 ± 10	R26	92 ± 3	76 ± 4
C12	69 ± 4	51 ± 6	R27	87 ± 2	141 ± 10
L1	62 ± 4	107 ± 6	R28	61 ± 3	75 ± 3
L2	75 ± 3	142 ± 2	R29	57 ± 11	99 ± 2
L3	87 ± 2	104 ± 5	R30	85 ± 5	116 ± 3
L4	65 ± 5	93 ± 7	R32	91 ± 1	30 ± 3
L5	65 ± 1	90 ± 8	R36	70 ± 2	122 ± 5
L6	75 ± 2	78 ± 8	R42	78 ± 4	120 ± 4
L7	63 ± 7	91 ± 8	R44	51 ± 4	97 ± 3
L8	83 ± 1	89 ± 2	R45	95 ± 2	102 ± 4
L9	81 ± 2	81 ± 5	R48	81 ± 2	71 ± 2
L10	95 ± 1	96 ± 5	R49	76 ± 4	109 ± 5
L11	95 ± 2	128 ± 7	R50	57 ± 16	63 ± 6
L12	94 ± 4	94 ± 6	R51	87 ± 6	109 ± 11
L13	86 ± 1	106 ± 4	R52	79 ± 3	80 ± 5
L14	90 ± 1	158 ± 22	R53	99 ± 2	80 ± 12
L15	88 ± 2	85 ± 2	R54	90 ± 1	53 ± 19
L16	92 ± 2	127 ± 3	R55	107 ± 4	104 ± 1
L17	96 ± 2	117 ± 3	R56	91 ± 1	93 ± 4
L18	89 ± 4	154 ± 4	R57	78 ± 3	83 ± 15
L19	97 ± 4	106 ± 7	R6	60 ± 7	99 ± 2
L20	91 ± 3	105 ± 9	R46	37 ± 12	97 ± 2
L21	101 ± 2	145 ± 5	R58	62 ± 3	112 ± 6
L22	99 ± 2	57 ± 4	R61	95 ± 1	81 ± 8
L23	96 ± 3	99 ± 11	R62	88 ± 1	84 ± 2
L24	60 ± 6	92 ± 6			

Analisando a Tabela 20, observa-se que as duas enzimas tiveram sua atividade reduzida quando tratadas com algumas das chalconas (valores identificados em negrito), com inibições de até 68% para PtpA (**C33**) e 70% para PtpB (**R32**).

Nos ensaios com a PtpA, aparentaram ser promissores os compostos **C33**, **C37** e **R46**, os dois primeiros derivados do 2-naftaldeído e o terceiro derivado da vanilina benzilada, com inibições da atividade da enzima de 68%, 57% e 63%, respectivamente. Identificaram-se ainda as chalconas **P10**, **C7**, **L24**, **L42**, **R20**, **R29**, **R44**, **R50** e **R6** com inibição entre 40 e 50%, e com inibição considerável entre 26 e 40%, os compostos **P4**, **P11**, **C31**, **C12**, **L1**, **L4**, **L5**, **L7**, **L44**, **L46**, **L47**, **L51**, **R17**, **R28**, **R36** e **R58**. As demais estruturas apresentaram baixa ou nenhuma atividade inibitória (Tabela 20).

Para as chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona, observou-se uma tendência de inibição da atividade da PtpA, seguindo o lado direito da Árvore de Decisão de Topliss em direção ao substituinte 4-NO₂, incluindo as chalconas **L1**, **L4**, **L5**, **L7** e **L44**. Entretanto, para as demais séries, nenhuma tendência foi observada.

Nos experimentos com a PtpB, o composto **R32** destacou-se com 70% de inibição da atividade da enzima. As estruturas **C12**, **L22** e **R54** também aparentaram ser promissoras, com inibição entre 40 e 50%. Apresentaram inibição entre 30 e 40%, os compostos **P3**, **P4**, **C25**, **C28**, **C10**, **C11**, **R8**, **R9** e **R50**, e as demais chalconas mostraram baixa ou nenhuma atividade inibitória para a PtpB (Tabela 20).

Similarmente ao observado para as chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona em relação à inibição da PtpA, observou-se para as chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona, uma tendência de inibição da atividade da PtpB, seguindo o lado direito da Árvore de Decisão de Topliss em direção ao substituinte 4-NO₂ (incluindo as chalconas **R8**, **R50** e **R54**). Para as demais séries, nenhuma tendência foi observada.

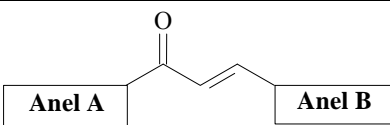
Para avaliar de maneira mais adequada os compostos que apresentaram inibição \geq a 26% para PtpA e \geq a 30% para PtpB, novos bioensaios foram realizados para determinação da IC₅₀ dos mesmos. Todos os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 21.

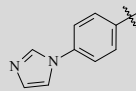

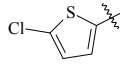
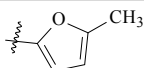
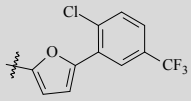
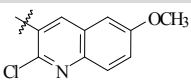
Foram também determinadas as IC₅₀ de algumas chalconas com os anéis invertidos às ativas em PtpB (**C29**, contrária da **R8**; **C38**, contrária da **R9**; **L5**, contrária da **P4**; **R26**, contrária da **C25**; e **R17**, contrária da **C28**), para discussão das relações estrutura-atividade; **R50**, **C12** e **R32** não possuem estruturas contrárias dentre as sintetizadas nesta pesquisa.

Analisando os valores de IC₅₀ da Tabela 21, percebe-se que o perfil de atividade das chalconas altera-se em relação aos valores de potencial de inibição apresentados na Tabela 20, modificando as relações entre a estrutura química e a inibição enzimática, e conseqüentemente, não

seguinte nenhuma das linhas do Método Manual de Topliss. Os melhores resultados de inibição das enzimas PtpA e PtpB ($IC_{50} \leq 60 \mu M$), estão destacados em negrito na Tabela 21.

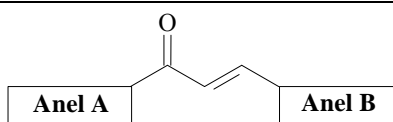
Tabela 21. IC_{50} dos compostos que apresentaram perfil inibitório de PtpA e PtpB de *M. tuberculosis* (chalconas ensaiadas em 10 concentrações, entre 5 e 100 μM).



Chalcona	Anel A	Anel B	PtpA IC_{50} (μM) \pm erro	PtpB IC_{50} (μM) \pm erro
P3	4'-Br-fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	nd	426,6 \pm 66,6
P4	4'-NO ₂ -fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	61,7 \pm 8,9	51,4 \pm 8,2
P10	2',4'-diOCH ₃ -fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	100,7 \pm 20	nd
P11	3'-NO ₂ -fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	44,7 \pm 6,5	nd
C25	4'-Br-fenil	2-naftil	nd	25,2 \pm 6,0
C28	4'-OCH ₃ -fenil	2-naftil	nd	131,8 \pm 3,1
C29	4'-NO ₂ -fenil	2-naftil	nd	426,6 \pm 39,9
C31	3'-OCH ₃ -4'-OH-fenil	2-naftil	53,7 \pm 1,3	>200
C33	3',4'-diOCH ₃ -fenil	2-naftil	23,1 \pm 1,6	>200
C37	2',5'-diOCH ₃ -fenil	2-naftil	8,4 \pm 0,9	>200
C38	2'-OCH ₃ -fenil	2-naftil	nd	2070,1 \pm 9,6
C7		2-naftil	100,0 \pm 4,8	nd
C10		2-naftil	nd	80,9 \pm 6,3
C11	4'-CH ₃ -fenil	2-naftil	nd	134,9 \pm 9,1
C12		2-naftil	32,1 \pm 4,0	57,2 \pm 4,5
L1	3,4-OCH ₂ O-fenil	4-Cl-fenil	117,5 \pm 16,9	nd
L4	3,4-OCH ₂ O-fenil	3,4-Cl ₂ -fenil	151,4 \pm 7,3	nd
L5	3,4-OCH ₂ O-fenil	4-NO ₂	74,1 \pm 7,5	251,2 \pm 39,9
L7	3,4-OCH ₂ O-fenil	4-Br-fenil	66,1 \pm 25,7	nd
L22	3,4-OCH ₂ O-fenil	2-NO ₂	nd	81,1 \pm 3,8
L24	3,4-OCH ₂ O-fenil		169,4 \pm 15,1	nd
L42	3,4-OCH ₂ O-fenil	3-CF ₃ -fenil	154,9 \pm 7,5	nd
L44	3,4-OCH ₂ O-fenil	2,4-Cl ₂ -fenil	407,4 \pm 17,9	nd
L46	3,4-OCH ₂ O-fenil		173,8 \pm 35,9	nd
L47	3,4-OCH ₂ O-fenil		93,3 \pm 4,1	nd
L51	3,4-OCH ₂ O-fenil	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	83,2 \pm 17,2	nd

Continua...

Continua...



Chalcona	Anel A	Anel B	PtpA IC ₅₀ (μM) ± erro	PtpB IC ₅₀ (μM) ± erro
R8	2-naftil	4-NO ₂ -fenil	nd	61,7 ± 8,0
R9	2-naftil	2-NO ₂ -fenil	nd	53,6 ± 4,8
R17	2-naftil	4-OCH ₃ -fenil	93,3 ± 10,8	263,0 ± 23,0
R20	2-naftil	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	213,8 ± 21,6	nd
R26	2-naftil	4-Br-fenil	nd	83,2 ± 1,9
R28	2-naftil	2-naftil	93,3 ± 5,7	nd
R29	2-naftil	1-naftil	92,5 ± 9,9	nd
R32	2-naftil	4-COOH	nd	11,9 ± 1,6
R36	2-naftil		1023,3 ± 11,9	nd
R42	2-naftil	2,5-diOCH ₃ -fenil	223,9 ± 5,3	nd
R44	2-naftil	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	1659,6 ± 37,4	nd
R50	2-naftil	4-CF ₃ -fenil	331,1 ± 27,9	338,8 ± 18,4
R54	2-naftil	2,4-diCl ₂ -fenil	nd	416,9 ± 60,1
R6	2',4'-diOCH ₃ -fenil	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	15,1 ± 4,2	nd
R46	4'-Br-fenil	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	302,0 ± 43,5	nd
R58		(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	102,3 ± 11,8	nd

nd = não determinado

b) Discussão dos resultados de IC₅₀ obtidos para PtpA

Ao observar os valores de IC₅₀ obtidos para as chalconas frente à atividade enzimática da PtpA de *M. tuberculosis*, percebe-se que o efeito inibitório sobre esta enzima foi maior para os compostos **C37** (IC₅₀ = 8,4 μM), que tem como anéis A e B, respectivamente, o 2,5-dimetoxifenil e o 2-naftil, e **R6** (IC₅₀ = 15,1 μM), derivado da vanilina benzilada, tendo como substituintes do anel A duas metoxilas nas posições 2 e 4. De modo geral, observa-se que o grupo 2-naftil como anel B parece ser importante para reduzir a atividade da PtpA, quando associado à posição ideal de metoxilas no anel A (**C37**, **C33** e **C31**) ou quando o anel A é um heterociclo (**C12**; IC₅₀ = 32,1 μM; no caso, um anel tiofeno substituído). **C33** (IC₅₀ = 23,1 μM) apresenta duas metoxilas nas posições 3 e 4 do anel A, e **C31** (IC₅₀ = 53,7 μM) possui uma metoxila na posição 3 e uma hidroxila na posição 4 do anel A, ambos compostos tendo o grupo 2-naftil como anel B.

A hidrofobicidade do anel B aparece como um fator fundamental na inibição da PtpA, e a presença de substituintes que podem estar em ligações hidrogênio com resíduos de aminoácidos no sítio ativo da enzima (como metoxilas e/ou hidroxilas em **C37**, **R6**, **C33** e **C31**, e o átomo de enxofre em **C12**), também parece estar relacionada com a atividade das chalconas, concordando com os estudos de Lin e col. (2002). Estes autores, ao estudar chalconas frente a cepas de *M. tuberculosis* H37Rv, concluíram que os compostos mais ativos apresentavam o anel B hidrofóbico e o anel A hidrofílico, com substituintes capazes de fazer ligações hidrogênio.

A chalcona **P11**, que também apresentou inibição significativa da PtpA ($IC_{50} = 44,7 \mu\text{M}$), diferencia-se das demais por ter substituintes hidrofílicos nos dois lados da molécula; entretanto, certa hidrofobicidade é garantida pela presença dos anéis aromáticos.

c) Discussão dos resultados de IC_{50} obtidos para PtpB

Dentre os valores de IC_{50} obtidos para as chalconas avaliadas na PtpB de *M. tuberculosis*, o maior efeito inibitório desta enzima foi provocado pelo composto **R32** ($IC_{50} = 11,9 \mu\text{M}$), que tem como anel A o grupo 2-naftil, e como anel B o grupo 4-carboxifenil.

Grundner e col. (2007) demonstraram que o grupo oxalilamino da OMTS, estrutura que inibe especificamente a proteína PtpB ($IC_{50} = 0,44 \mu\text{M}$), forma seis ligações hidrogênio com resíduos de aminoácidos no sítio catalítico da enzima, sendo que 5 delas são entre o grupo carboxila e os resíduos Cys160, Lys164 e Arg166. A inibição provocada por **R32** pode estar diretamente relacionada à formação de ligações hidrogênio entre o grupo carboxila do anel B e resíduos de aminoácidos do sítio ativo da enzima.

Da mesma forma que o observado para a PtpA, o grupo hidrofóbico 2-naftil também parece ter um importante papel na redução da atividade da PtpB, porém, independe de estar no anel A ou B, o que fica claro pela estrutura de **R32** e dos demais compostos com atividade inibitória significativa, incluindo **C25** ($IC_{50} = 25,2 \mu\text{M}$), **R9** ($IC_{50} = 53,6 \mu\text{M}$) e **C12** ($IC_{50} = 57,2 \mu\text{M}$), que possuem o grupo 2-naftil como um dos anéis. A chalcona **P4**, que também apresenta atividade importante ($IC_{50} = 51,4 \mu\text{M}$), diferencia-se das demais por não ter em sua estrutura o grupo 2-naftil, tendo como anel B o grupo 3,4-metilenodioxifenil.

Uma característica comum para as três estruturas mais ativas frente à PtpB (**R32**, **C25** e **P4**), é a presença de substituintes retiradores de elétrons do anel aromático volumosos (como o átomo de bromo, grupo nitro e carboxila), na posição 4 de um dos anéis. **R9** e **C12** não se enquadram nessa observação e, no entanto, são os compostos menos ativos dentre os cinco citados.

d) Determinação do mecanismo de inibição – Estudos cinéticos

Estudou-se o mecanismo de inibição das seis chalconas mais ativas na PtpA (**C37**, **R6**, **C33**, **C12**, **P11** e **C31**) e das três mais ativas na PtpB (**R32**, **C25** e **P4**), seguindo a mesma metodologia usada para os testes de percentual de inibição e determinação da IC_{50} , porém, variando as concentrações do substrato pNPP (*para*-nitro-fenilfosfato). Os valores de velocidade de reação foram expressos como atividade específica da proteína ($\mu\text{mol pNP}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$) e a concentração de pNPP em mM.

d.1) Estudos cinéticos para a PtpA

A cinética dos compostos **C37**, **C33** e **C31** foi apresentada e discutida na dissertação de Mestrado de Alessandra Mascarello (2009), concluindo-se que as três chalconas são inibidores competitivos da PtpA de *M. tuberculosis*. A continuação do estudo nesta Tese de Doutorado resultou nos gráficos correspondentes aos compostos **R6**, **C12** e **P11**, apresentados nas Figuras 53, 54 e 55, respectivamente.

Os gráficos de Michaelis-Menten mostram que, em baixas concentrações do substrato, a velocidade da reação aumenta proporcionalmente à concentração do mesmo. Como a concentração deste vai aumentando, torna-se fácil para a enzima encontrá-lo, até que todos os sítios ativos estejam ocupados pela ligação com ele ou com o produto. Nesta situação, dizemos que a enzima está “saturada” (existe mais substrato que sítio ativo disponível); então, em altas concentrações de substrato, a velocidade da reação se mantém constante, e se aproxima da velocidade máxima, que independe da concentração do mesmo.

Analisando as curvas 53(a), 54(a) e 55(a), observa-se que a taxa de saturação e liberação do fosfato segue um mecanismo enzimático clássico, consistente com as propriedades cinéticas de outras fosfatases para o substrato pNPP (Guo *et al.*, 2002).

Devido ao valor de V_{max} ser alcançado somente em uma concentração de substrato infinita nas curvas de Michaelis-Menten, o valor real nunca poderá ser atingido; essa dificuldade experimental leva à transformação da equação de Michaelis-Menten (Equação 1, Esquema 26) em formas lineares, que possibilitam a determinação exata dos valores de K_m e V_{max} (Silverman, 2000).

A forma linear mais usada é o gráfico de Lineweaver-Burk, obtido pelo duplo-recíproco da curva de Michaelis-Menten, e dado pela Equação 2 (Esquema 26), que é usado para determinar o mecanismo de ação de um inibidor enzimático. A velocidade da reação é medida em relação à concentração de substrato, na presença e ausência de inibidores.

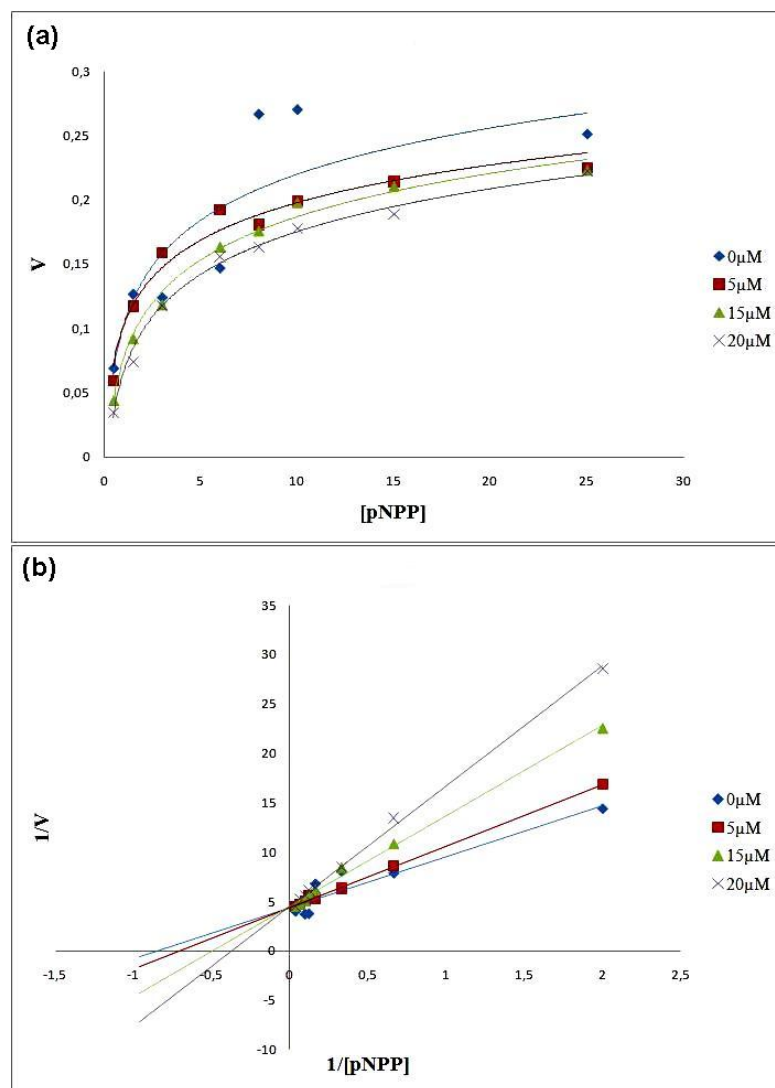


Figura 53: Estudo cinético de inibição da PtpA pela chalcona **R6**. (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk.

$$V = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_M + [S]} \quad (\text{Equação 1})$$

$$\frac{1}{V} = \left(\frac{1}{V_{max}} \right) + \frac{K_M}{V_{max} \cdot [S]} \quad (\text{Equação 2})$$

V = taxa de velocidade
*V*_{max} = velocidade máxima
[S] = concentração do substrato
*K*_M = constante de Michaelis-Menten*

Esquema 26. Equações de Michaelis-Menten (Equação 1) e de Lineweaver-Burk (Equação 2). **K*_M = concentração de substrato requerida para produzir uma velocidade igual a *V*_{max}/2.

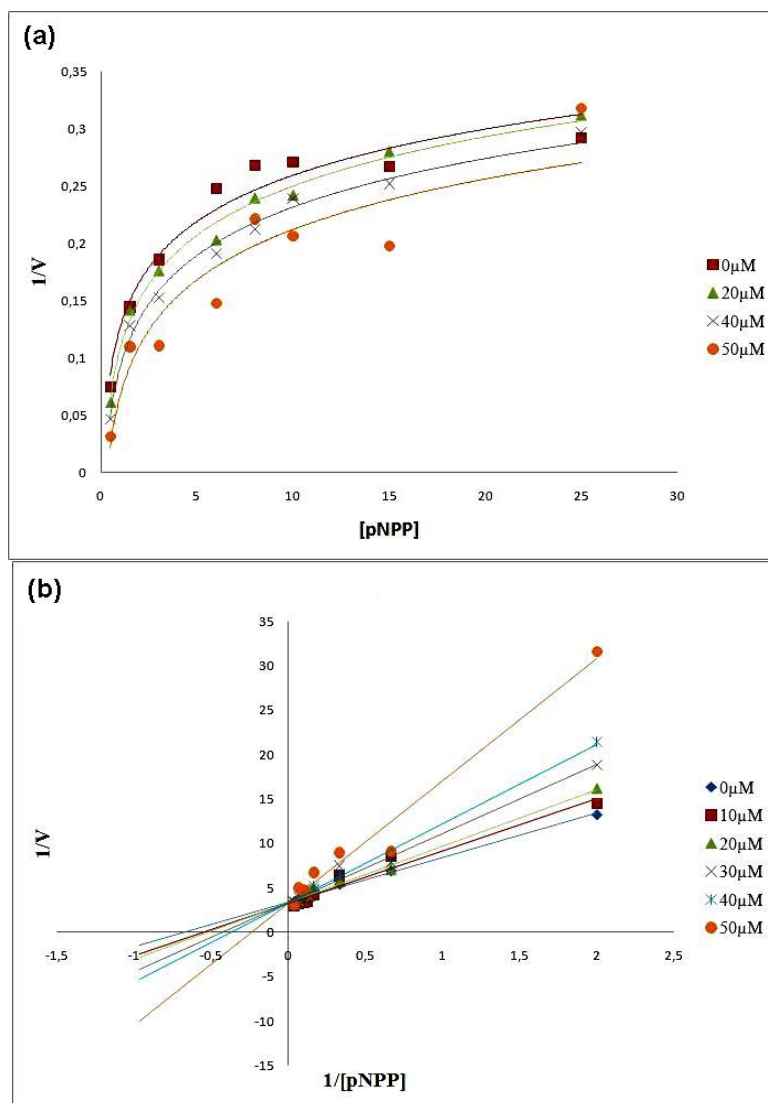


Figura 54: Estudo cinético de inibição da PtpA pela chalcona **C12**. (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk.

Analisando os gráficos 53(b), 54(b) e 55(b), fica evidente que as chalconas **R6**, **C12** e **P11** apresentam mecanismo de inibição competitivo, porque:

- i*) a inclinação das retas com o inibidor muda em relação à reta sem inibidor, onde $\alpha = K_M / V_{\max}$;
- ii*) a intersecção em x muda, onde a interceptação do eixo $x = -1 / K_{Mapp}$. O K_M eleva-se com o aumento da concentração de composto; desta forma, mais pNPP é necessário para a reação chegar a uma determinada velocidade na presença das chalconas do que em sua ausência.
- iii*) a intersecção em y não muda, onde a interceptação do eixo $y = 1 / V_{\max}$. Assim, a V_{\max} permanece inalterada.

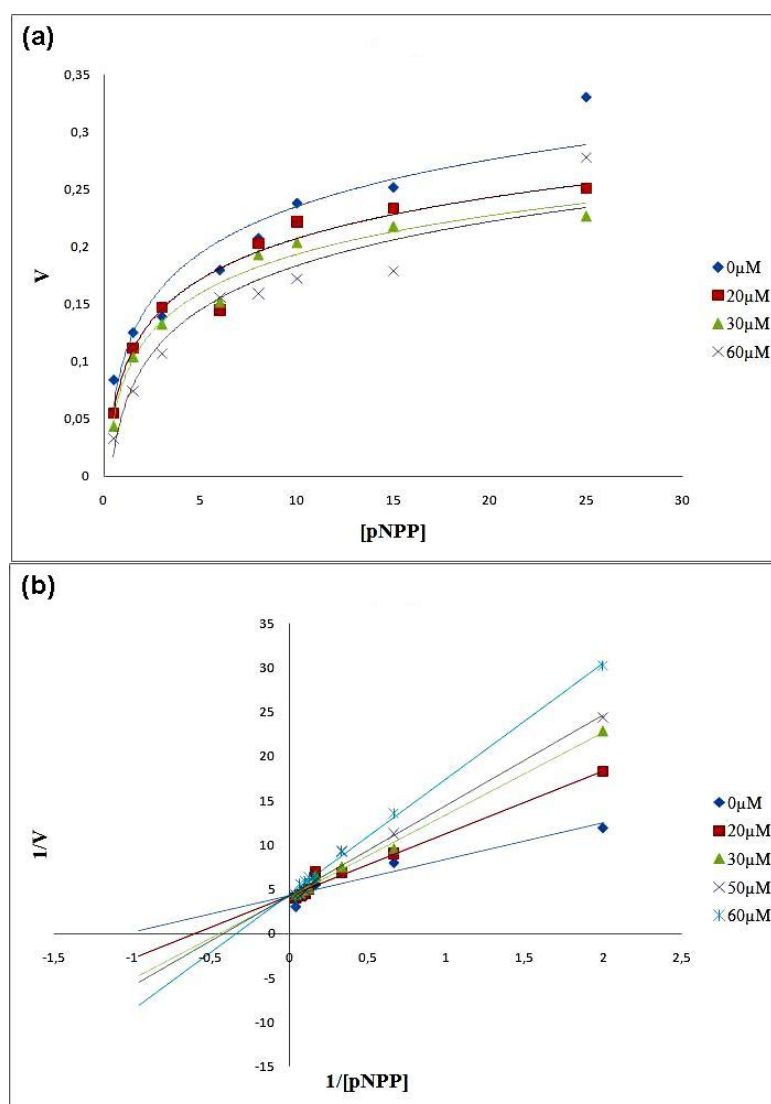


Figura 55: Estudo cinético de inibição da PtpA pela chalcona **P11**. (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk.

As constantes cinéticas K_i , K_{Mapp} e V_{max} foram determinadas graficamente para as seis chalconas ativas na PtpA, e estão apresentadas na Tabela 22. K_{Mapp} e V_{max} foram obtidas do gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk, enquanto K_i foi determinada pelo inverso da velocidade *versus* concentração do inibidor (gráfico de Dixon) (Dixon, 1953) e, alternativamente, pelo *replot* do gráfico de Lineweaver-Burk: $K_{Mapp} \times [I]$.

Observa-se que os valores de K_{Mapp} aumentam na presença de concentrações crescentes dos inibidores, quando comparados ao K_M da PtpA sem inibidores, indicando um decréscimo na interação enzima-substrato. Os valores fixos de V_{max} caracterizam a inibição competitiva dos inibidores pelo substrato pNPP.

Tabela 22. Parâmetros cinéticos experimentais da PtpA para o substrato pNPP e as chalconas **C37**, **R6**, **C33**, **C12**, **P11** e **C31**. V_{\max} = velocidade máxima, K_{Mapp} = constante de Michaelis-Menten aparente, K_i = constante de dissociação do complexo enzima-inibidor.

Chalcona	[I] (μM)	V_{\max} ($\mu\text{mol pNP min}^{-1} \text{mg}^{-1}$)	K_{Mapp} (mM)	K_i (μM)
C37 †	0	0,813	3,57	2,9* 5,4#
	5		6,67	
	10		11,11	
	15		13,33	
R6	0	4,500	1,18	16,5* 15,0#
	5		1,43	
	15		2,00	
	20		2,70	
C33 †	0	0,991	2,51	5,5* 6,4#
	10		6,25	
	15		8,33	
	25		9,17	
C12	0	3,380	1,54	25,0* 29,5#
	10		1,92	
	20		2,00	
	30		2,44	
	40		2,70	
	50		4,17	
P11	0	4,188	0,95	34,5* 35,0#
	20		1,67	
	30		2,22	
	50		2,38	
	60		2,94	
C31 †	0	1,200	2,22	13,0* 22,3#
	10		3,33	
	20		4,00	
	40		6,25	
	50		10,0	

[I] = [chalcona]; *Gráfico de Dixon: $1/V \times [I]$; #Replot do gráfico de Lineweaver-Burk: $K_{Mapp} \times [I]$; †Determinadas na dissertação de Mestrado de Alessandra Mascarello (2009).

Ainda, é importante ressaltar que os valores obtidos para K_i são menores que os valores de K_{Mapp} , indicando que a PtpA parece ter maior afinidade pelos inibidores que pelo substrato pNPP.

Os parâmetros cinéticos K_i , K_{Mapp} e V_{\max} também podem ser obtidos teoricamente pela equação específica para inibidores competitivos (Equação 3, Esquema 27) (Silverman, 2000).

$$\frac{1}{V} = \left(\frac{K_M}{V_{max}}\right) \cdot \left(\frac{1}{[S]}\right) \cdot \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) + \left(\frac{1}{V_{max}}\right) \quad \text{onde} \quad \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) = \alpha \quad (\text{Equação 3})$$

$[I]$ = concentração do inibidor
 K_i = constante de dissociação do complexo enzima-inibidor

Esquema 27. Equação para determinação de K_i , K_{Mapp} e V_{max} de inibidores competitivos.

d.2) Estudos cinéticos para a PtpB

Neste trabalho, foi estudado também o mecanismo de inibição das três chalconas mais ativas na PtpB. Os gráficos correspondentes aos compostos **R32**, **C25** e **P4** estão apresentados nas Figuras 56, 57 e 58, respectivamente.

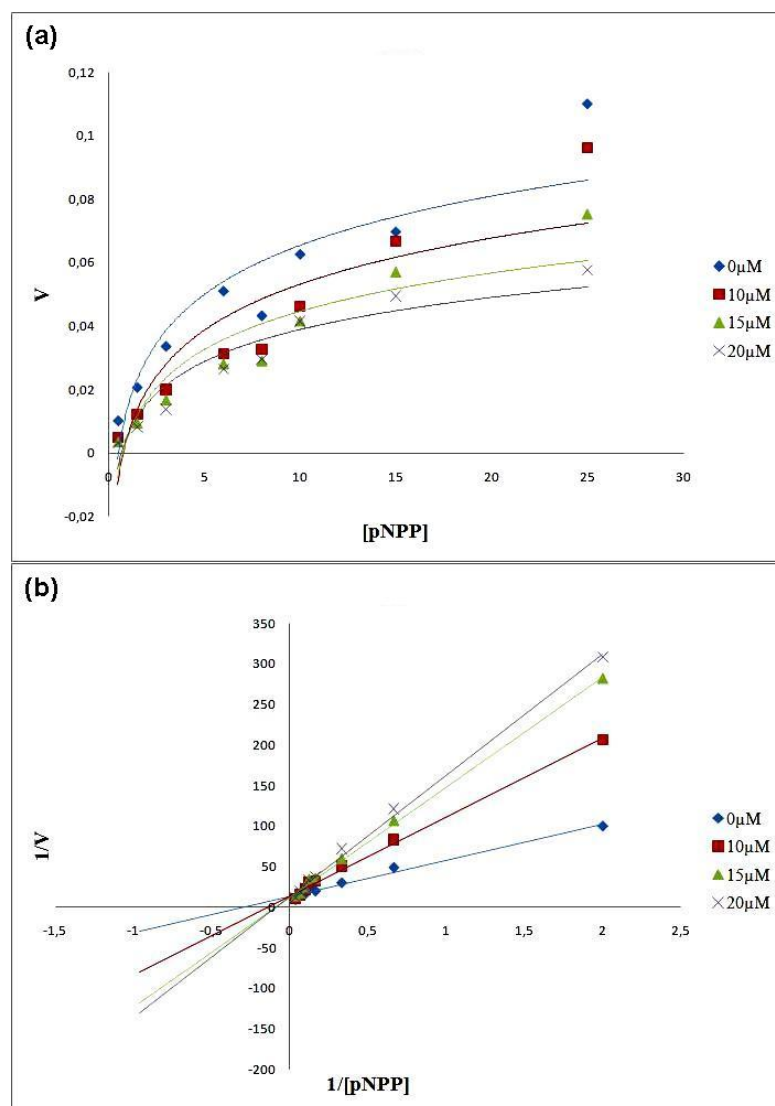


Figura 56: Estudo cinético de inibição da PtpB pela chalcona **R32**. (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk.

Da mesma forma que os gráficos obtidos para a PtpA, os gráficos de Michaelis-Menten para os compostos **R32**, **C25** e **P4** na PtpB, 56(a), 57(a) e 58(a), respectivamente, mostram que em baixas concentrações de pNPP, a velocidade da reação aumenta proporcionalmente à concentração do substrato, e em altas concentrações de pNPP, a velocidade da reação se mantém constante, e se aproxima da velocidade máxima, que independe da concentração de substrato.

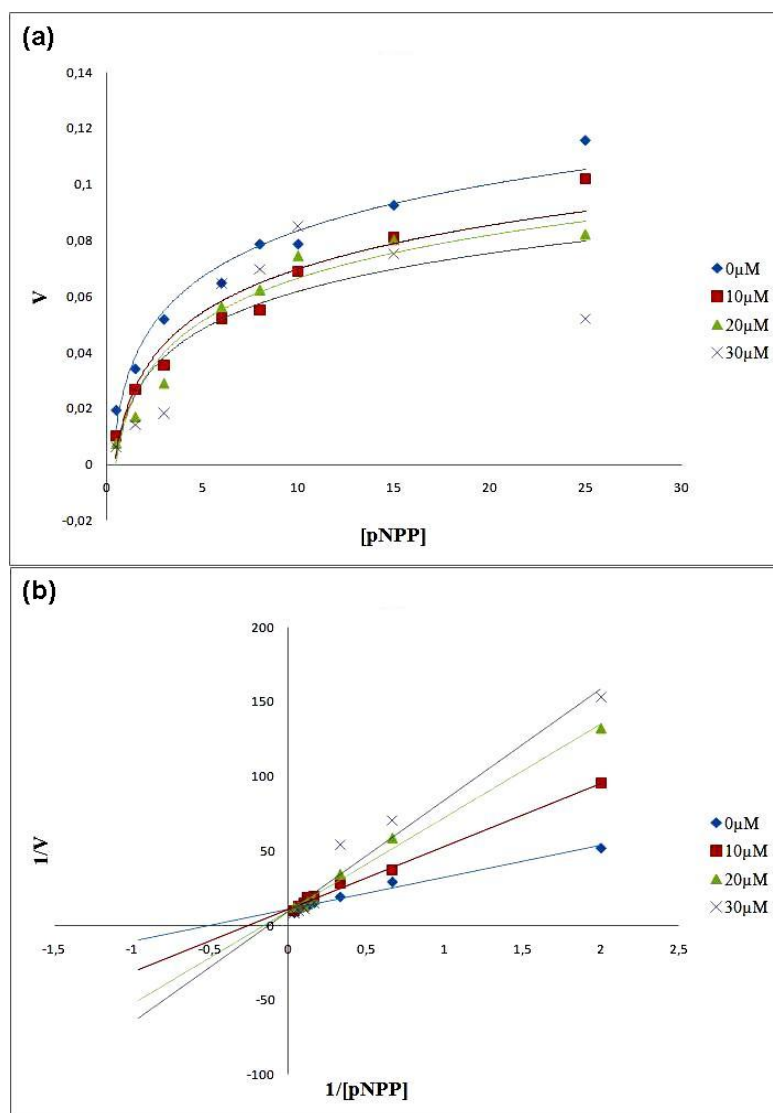


Figura 57: Estudo cinético de inibição da PtpB pela chalcona **C25**. (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk.

Para **R32**, **C25** e **P4**, a taxa de saturação e liberação do fosfato segue um mecanismo enzimático clássico de Michaelis-Menten, como já citado anteriormente também para os inibidores da PtpA, onde o valor da V_{max} diminui com o aumento da concentração dos compostos.

Os gráficos de Lineweaver-Burk das chalconas **R32**, **C25** e **P4** (56(b), 57(b) e 58(b), respectivamente), mostram que elas inibem de forma competitiva a PtpB, pois a inclinação das retas com o inibidor muda em relação à curva sem inibidor, a intersecção em x muda (o K_M aumenta com o aumento da concentração de composto), e a intersecção em y não muda (a V_{max} permanece inalterada). As constantes cinéticas K_i , K_{Mapp} e V_{max} foram determinadas graficamente para estas três chalconas, pela mesma metodologia que foram determinadas para os compostos ativos em PtpA, e estão apresentadas na Tabela 23.

Observa-se que os valores de K_{Mapp} aumentam na presença de concentrações crescentes dos inibidores, quando comparadas ao K_M da PtpA sem inibidores, indicando um decréscimo na interação enzima-substrato. Os valores fixos de V_{max} caracterizam a inibição competitiva dos inibidores pelo substrato pNPP. Os valores obtidos para K_i são menores que os de K_{Mapp} , indicando que a PtpB parece ter maior afinidade pelas chalconas que pelo substrato pNPP.

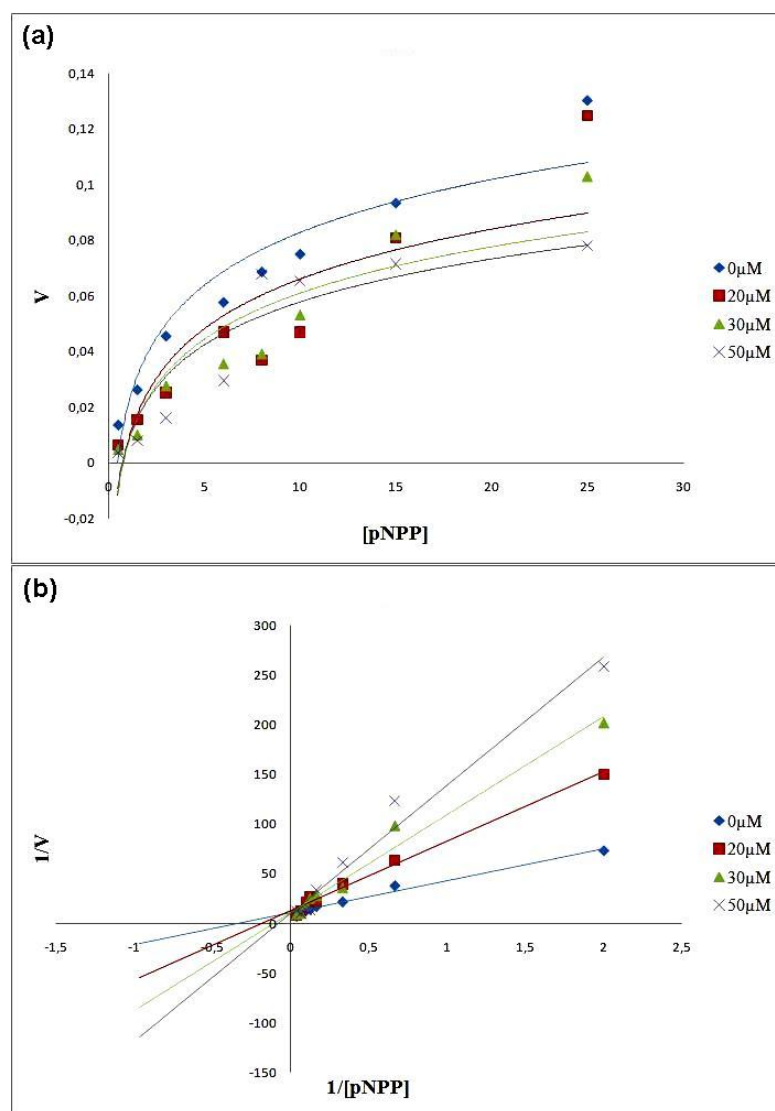


Figura 58: Estudo cinético de inibição da PtpA pela chalcona **P4**. (a) Gráfico Michaelis-Menten. (b) Gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk.

Tabela 23. Parâmetros cinéticos experimentais da PtpB para o substrato pNPP e as chalconas **R32**, **C25** e **P4**. V_{max} = velocidade máxima, K_{Mapp} = constante de Michaelis-Menten aparente, K_i = constante de dissociação do complexo enzima-inibidor.

Chalcona	[I] (μM)	V_{max} ($\mu\text{mol pNP min}^{-1} \text{mg}^{-1}$)	K_{Mapp} (mM)	K_i (μM)
R32	0	12,000	3,33	8,0*
	10		6,67	
	15		10,53	
	20		11,11	
C25	0	10,070	2,08	12,0*
	10		4,00	
	20		6,67	
	30		9,09	
P4	0	10,850	3,33	13,0*
	20		5,56	
	30		10,00	
	50		13,33	

[I] = [chalcona]; *Gráfico de Dixon: $1/V \times [I]$; #Replot do gráfico de Lineweaver-Burk: $K_{Mapp} \times [I]$.

e) Ensaios de seletividade

As proteínas tirosina-fosfatases (PTP) compartilham uma identidade seqüencial muito baixa, porém, em todas PTPs, são conservados o sítio ativo, que apresenta a seqüência de aminoácidos C(X)₅R(S/T) (um resíduo Cys e um Arg separados por outros 5 resíduos de aminoácidos, chamado de *P-loop*), e um resíduo Asp, que funciona como ácido na reação catalítica (Grundner *et al.*, 2005; Madhurantakam *et al.*, 2005; Silverman, 2000).

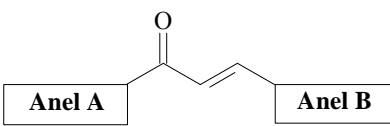
Para detectar a possível inibição cruzada dos compostos com outras tirosina-fosfatases, as chalconas ativas nas PTPs da micobactéria foram ensaiadas em uma PTP humana, a PTP1B.

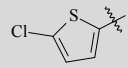
e.1) Seletividade para a PtpA

A Tabela 24 apresenta os valores de IC₅₀ das chalconas **C37**, **R6**, **C33**, **C12**, **P11** e **C31**, ativas na PtpA de *M. tuberculosis*, e a comparação da ação destas frente à PTP1B humana.

A diferença de ação inibitória para as duas enzimas sugere que estas chalconas apresentam diferentes graus de seletividade para a PtpA de *M. tuberculosis*, sendo **C37**, **R6** e **C33** consideradas seletivas para esta enzima.

Tabela 24. IC₅₀ das chalconas mais ativas em PtpA de *M. tuberculosis*, comparadas com a atividade das mesmas na PTP1B humana. IS = índice de seletividade.



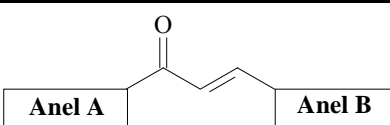
Chalcona	Anel A	Anel B	PtpA IC ₅₀ (μM) ± erro	PTP1B IC ₅₀ (μM) ± erro	IS
C37	2',5'-diOCH ₃ -fenil	2-naftil	8,4 ± 0,9	144,5 ± 5,1	17,20
R6	2',4'-diOCH ₃ -fenil	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	15,1 ± 4,2	263,0 ± 3,0	17,42
C33	3',4'-diOCH ₃ -fenil	2-naftil	23,1 ± 1,6	1258,9 ± 25,4	54,50
C12		2-naftil	32,1 ± 4,0	100,0 ± 4,8	3,16
P11	3'-NO ₂ -fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	44,7 ± 6,5	107,2 ± 2,4	2,40
C31	3'-OCH ₃ -4'-OH-fenil	2-naftil	53,7 ± 1,3	123,0 ± 3,0	2,29

e.2) Seletividade para a PtpB

A Tabela 25 apresenta os valores de IC₅₀ das chalconas **R32**, **C25** e **P4**, ativas na PtpB de *M. tuberculosis*, e a comparação da ação das mesmas na PTP1B humana.

A diferença de ação inibitória do composto **R32** para as duas enzimas sugere que esta chalcona é seletiva para a PtpB de *M. tuberculosis*. Entretanto, **C25** e **P4** não apresentam seletividade, tendo melhor ou igual atividade inibitória da PTP humana que da PTP da micobactéria, quando considerado o erro experimental.

Tabela 25. IC₅₀ das chalconas mais ativas em PtpB de *M. tuberculosis*, comparadas com a atividade das mesmas na PTP1B humana. IS = índice de seletividade.



Chalcona	Anel A	Anel B	PtpA IC ₅₀ (μM) ± erro	PTP1B IC ₅₀ (μM) ± erro	IS
R32	2-naftil	4-COOH-fenil	11,9 ± 1,6	3090,3 ± 168,0	259,69
C25	4'-Br-fenil	2-naftil	25,2 ± 6,0	28,8 ± 2,1	1,14
P4	4'-NO ₂ -fenil	3',4'-OCH ₂ O-fenil	51,4 ± 8,2	23,4 ± 2,4	0,46

É importante salientar que os compostos seletivos para a PtpA foram obtidos sinteticamente e com bons rendimentos (**C37** = 83%; **C33** = 97%; exceto **R6** = 18%), assim como o composto **R32**, seletivo para a PtpB (rendimento = 97%). Principalmente **C37** e **R32** podem ser considerados protótipos de fármacos anti-tuberculose, devido à sua pronunciada atividade inibitória destas enzimas micobacterianas.

4.2.3.3. Avaliação do efeito das chalconas **C31**, **C33** e **C37** na desfosforilação de **VPS33B** e em macrófagos infectados com *M. tuberculosis*

a) Efeito das chalconas na desfosforilação de **VPS33B**

Av-Gay e col. demonstraram recentemente que o principal alvo da enzima PtpA de *M. tuberculosis* é a proteína VPS33B do hospedeiro (Bach *et al.* 2008). Assim, neste estudo, foram ensaiadas três das chalconas que apresentaram inibição seletiva desta enzima nos experimentos anteriores (**C31**, **C33** e **C37**), para avaliar se a inibição da PtpA resultaria em decréscimo na desfosforilação da proteína VPS33B (Figura 59).

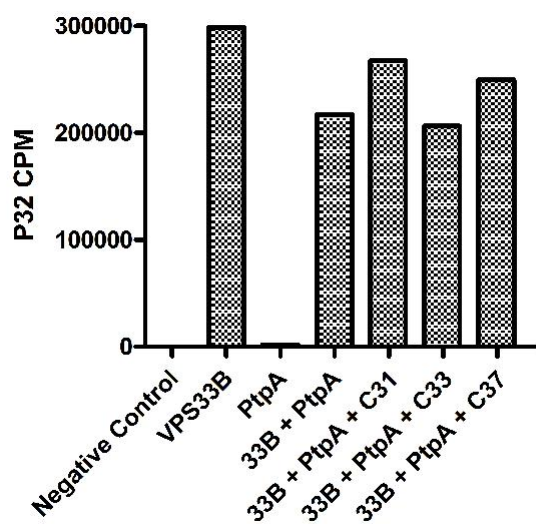


Figura 59. Avaliação da atividade das chalconas **C31**, **C33** e **C37** (2 μ M) na inibição *in vitro* da PtpA. VPS33B (0,44 μ M) foi incubado com γ^{32} P-ATP por 1 hora, antes da adição das chalconas e da PtpA (3,93 μ M). Incubou-se por 30 minutos e a atividade da fosfatase foi medida em um contador de cintilação. Os resultados foram expressos com a média \pm EPM (erro padrão da média).

Analisando a Figura 59, um aumento da fosforilação pôde ser observado quando a PtpA foi tratada com as chalconas **C31** e **C37**, em relação ao controle sem inibidores. Estas duas chalconas, ao inibirem a PtpA, diminuem a desfosforilação do substrato VPS33B. **C33**, ao contrário, não produziu o efeito inibitório da PtpA esperado, na concentração ensaiada.

Estas observações indicam que, além da inibição da atividade da PtpA *in vitro* contra um substrato artificial (pNPP), **C31** e **C37** são capazes de agir impedindo a desfosforilação de um alvo natural da PtpA.

b) Atividade das chalconas em macrófagos THP-1 infectados com *M. tuberculosis*

Como discutido anteriormente, sabe-se que o *M. tuberculosis* vive e se replica dentro dos macrófagos alveolares humanos (Hestvik *et al.*, 2003; Koul *et al.*, 2004). Assim, candidatos a fármacos precisam atravessar a membrana do macrófago para inibir seu alvo.

Verificou-se que o crescimento intracelular de uma cepa de *M. tuberculosis* com PtpA inativada em macrófagos THP-1 foi atenuado, quando comparado ao crescimento intracelular de uma cepa de Mtb *H37Rv* (PtpA ativa) (Bach *et al.*, 2008). Assim, hipotetizou-se que a inibição química da PtpA prejudicaria de forma similar a sobrevivência intracelular da Mtb. Dessa forma, as chalconas **C31**, **C33** e **C37** foram testadas quanto à sua habilidade em reduzir a sobrevivência de Mtb durante a infecção nos macrófagos (Figura 60).

Como podemos ver na Figura 60, o tratamento dos macrófagos THP-1 com as três chalconas apresentou crescimento micobacteriano intracelular comparável com a cepa não tratada em 24 horas de infecção.

Em 48 horas, na presença de 20 μ M dos compostos, foram observadas diferenças no crescimento: o tratamento dos macrófagos com **C37** reduziu a carga bacteriana a 50%, quando comparada com a cepa não tratada (DMSO). Entretanto, **C31** e **C33** não mostraram efeito significativo na inibição do crescimento da Mtb intracelular.

No tempo de 96 horas, a cepa não tratada atingiu estabilidade de infecção, evidenciada pelo aumento do crescimento bacteriano. Em relação aos macrófagos tratados com inibidores, **C37** apresentou redução maior que 90% na carga bacteriana. **C31** e **C33**, que não foram ativos em 48h, produziram reduções da infecção de 80% e 40%, respectivamente, em 96 horas. Esse atraso do efeito de **C31** e **C33** pode estar relacionado à diferença na habilidade destas chalconas para atravessar as membranas celulares dos macrófagos.

Assim, dentre os inibidores testados nos macrófagos THP-1 infectados, **C37** aparece como o mais efetivo em reduzir o crescimento intracelular de *M. tuberculosis*.

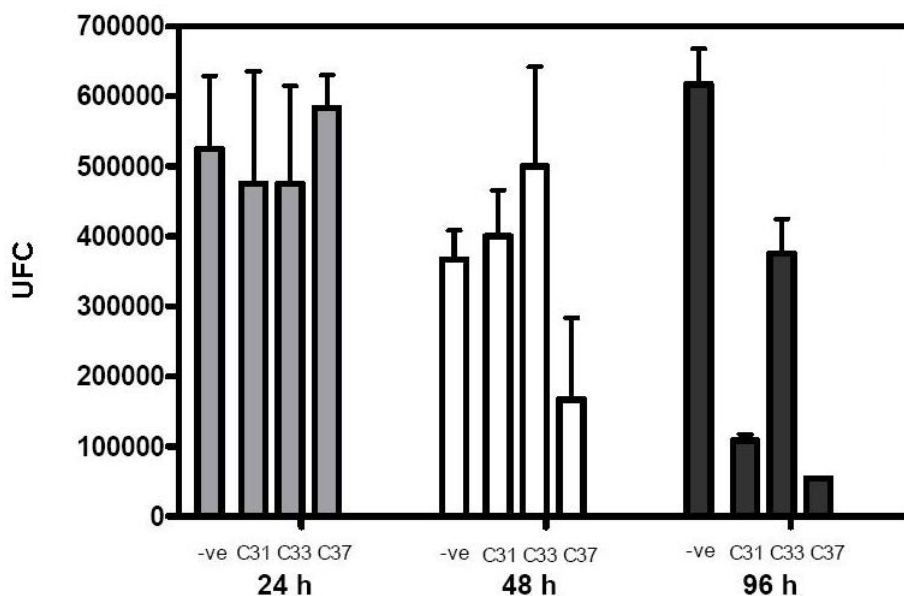


Figura 60. Sobrevivência do *M. tuberculosis* em macrófagos infectados tratados com as chalconas **C31**, **C33** e **C37**. Macrófagos THP-1 foram infectados com *M. tuberculosis H37Rv* e tratadas com 10 μ M de cada inibidor indicado no tempo zero. Uma segunda e uma terceira dose de chalconas foram adicionadas depois de 24 e 48 horas, respectivamente. A sobrevivência intracelular de Mtb (UFC) foi determinada por plaqueamento em ágar 7H10. DMSO foi usado como controle negativo (-ve). Os dados foram expressos como a média de UFC por triplicata, com erro padrão.

4.2.4. DOENÇA DE CHAGAS

4.2.4.1. Introdução

O mal de Chagas tem como agente causador o protozoário *Trypanosoma cruzi*, que entra no corpo humano através da lesão provocada pela picada de percevejos da subfamília *Triatominae*, conhecidos por barbeiros. O *T. cruzi* possui um ciclo de vida complexo, podendo ser encontrado em três formas evolutivas (Figura 61): epimastigotas (forma de replicação no vetor, não-infectiva), tripomastigotas (forma não replicativa, porém infectiva) e amastigotas (forma replicativa no hospedeiro) (Urbina, 2001).

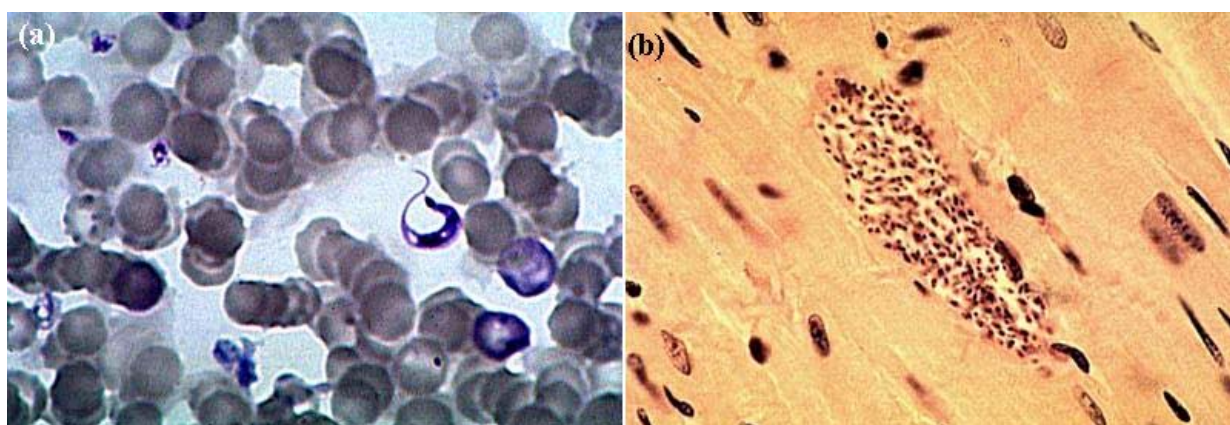


Figura 61. Formas evolutivas do *Trypanosoma cruzi*: (a) forma tripomastigota em sangue, em corante de Leishman (Fonte: WHO 2009e), e (b) corte em músculo cardíaco, mostrando formas amastigotas, em corante hemotoxilina/eosina (Fonte: WHO 2009f).

Na fase aguda da doença, os sintomas geralmente são brandos, compreendendo inchaço no local da picada e febre. Porém, à medida que progride (podendo ser assintomática durante até 20 anos), os sintomas tornam-se crônicos e graves, com aparecimento gradual de demência, dilatações do esôfago e intestino, e principalmente, cardiomiopatia (WHO 2009g).

A doença de Chagas afeta principalmente as Américas (Figura 62). Segundo a Organização Mundial da Saúde, estima-se que 18 milhões de pessoas estão infectadas e 100 milhões estão em risco de contaminação. Dentre as pessoas infectadas, 25 a 30% apresentam patologias cardíacas, esofágicas e de cólon irreversíveis, provocando mais de 50 mil mortes a cada ano, constituindo um grave problema de saúde pública, com conseqüências devastadoras em termos de morbidade e mortalidade humanas. No Brasil, há 5 milhões de pessoas com a doença, e ocorrem 20 mil mortes a cada ano (WHO 2009g; DNDi 2009a).

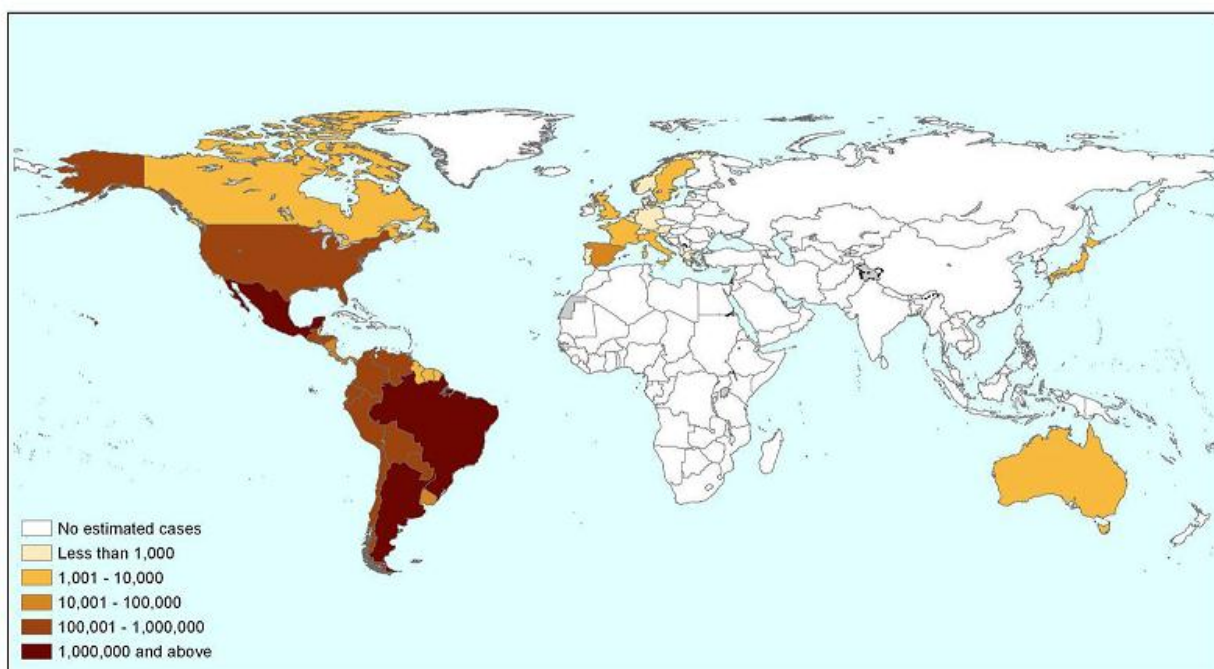


Figura 62. Estimativa global de casos de infecção por *Trypanosoma cruzi*, 2009.

Fonte: DNDi (2009b).

Os medicamentos disponíveis para o tratamento da doença de Chagas, até há pouco tempo, limitavam-se a dois heterociclos nitroaromáticos, nifurtimox (Lampit[®], Bayer) e benznidazol (Rochagan[®], Roche) (Figura 63), introduzidos na terapêutica há mais de três décadas; entretanto, o nifurtimox não é mais comercializado no Brasil e em vários outros países da América Latina (Coura e Castro, 2002). Ambos os fármacos agem pela produção de intermediários reativos (que reagem com o DNA, lipídios e proteínas do protozoário) e são ativos somente na fase aguda da doença. Contudo, sua eficácia é muito baixa após estabelecimento da fase crônica, além de apresentarem sérios efeitos secundários, como anorexia, alterações psíquicas e manifestações pertinentes ao aparelho digestivo (náusea, vômitos, epigastria) para o nifurtimox, e dermatite com erupções cutâneas, trombocitopenia, agranulocitose e polineuropatia para o benznidazol (Coura e Castro, 2002; Rang *et al.*, 2004).

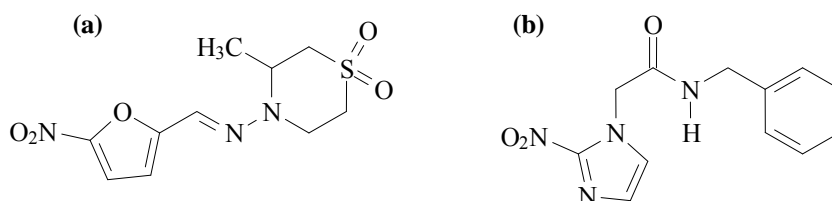
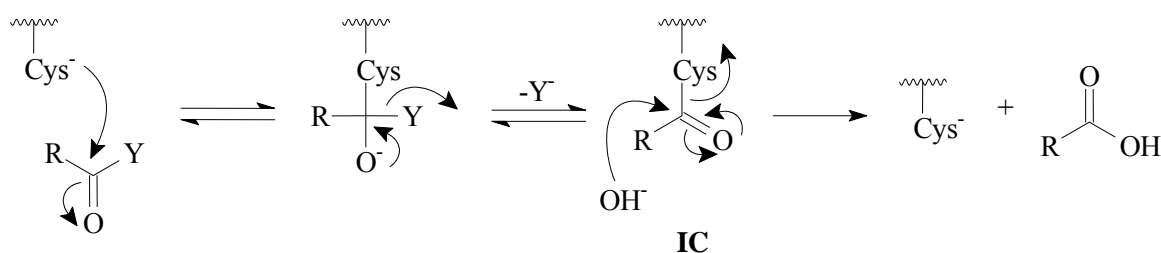


Figura 63. Fármacos nifurtimox (a) e benznidazol (b).

Alguns fármacos, atualmente em uso para outras finalidades, têm sido testados em pacientes chagásicos (Coura e Castro, 2002), porém, apesar de ser uma enfermidade grave, e em 2009 ter feito 100 anos de sua descoberta (Chagas, 1909), ainda não existem vacinas ou fármacos seguros e eficazes para a cura da doença de Chagas. Dentro deste contexto, ela pode ser considerada uma das doenças mais negligenciadas do mundo, pois nenhum novo fármaco foi desenvolvido nos últimos 30 anos (Coura e Castro, 2002). Portanto, há urgência na descoberta de novos agentes quimioterápicos para o tratamento desta enfermidade.

a) Enzima cisteíno-protease: Cruzaína

As peptidases, também referenciadas como proteases quando a hidrólise de uma proteína está envolvida, são uma família de enzimas que tem a função de catalisar a hidrólise de ligações peptídicas. Aquelas que clivam estas ligações no interior das moléculas são chamadas endopeptidases, e um exemplo clássico delas são as enzimas cisteíno-proteases, que têm um resíduo de cisteína conservado no sítio ativo, o qual está envolvido na catálise covalente. Estas enzimas agem pelo mecanismo de catálise nucleofílica, uma subclasse da catálise covalente (Esquema 28): os resíduos Cys do sítio ativo agem como nucleófilos, atacando um sítio eletrofílico do substrato, formando assim, ligações covalentes com o mesmo. Para a catálise nucleofílica ser efetiva, a proteína (Y) deve ser convertida em um melhor grupo de saída que o resíduo Cys, e o intermediário covalente (IC) deve ser mais reativo que o substrato (Silverman, 2000).



Esquema 28. Mecanismo de catálise nucleofílica; Y = proteína, IC = intermediário covalente.

Adaptado de Silverman (2000).

Estudos da bioquímica do *T. cruzi* permitiram a identificação da enzima cruzaína (também identificada como cruzipaína ou GP 57/51) como a principal cisteíno-protease deste protozoário (McGrath *et al.*, 1995; Rodriguez, 2001; Klemba e Goldberg, 2000), a qual está implicada em vários processos vitais do parasita, tendo um papel importante durante a infecção em células do hospedeiro (pela interação com lipídeos), na sua replicação e metabolismo (através de sinalização intracelular) (Alves e Mortara, 2009).

McKerrow e col. demonstraram que inibidores irreversíveis desta enzima interferem no ciclo celular do *T. cruzi*, podendo inibir infecções *in vitro* e em ratos (Engel *et al.*, 1998a; McKerrow *et al.*, 1999). Este fato torna a cruzaina um alvo atrativo para o desenvolvimento de novos fármacos tripanocidas.

b) Inibidores da cruzaina e chalconas com atividade na Doença de Chagas

Muitas classes de compostos têm sido identificadas como inibidores de várias enzimas cisteíno-protease (Otto e Schirmeister 1997; Selzer *et al.*, 1999).

Especificamente em relação a inibidores da enzima cruzaina, primeiramente foram estudados derivados peptídicos do diazometano (Yong *et al.*, 2000), fluorometilcetonas e vinil-sulfonas (Meirelles *et al.*, 1992; McKerrow *et al.*, 1999), que ao inibirem esta enzima, interferem no ciclo intracelular do *T. cruzi*, alterando a estrutura e função do complexo de Golgi, seguido de alterações na membrana nuclear, retículo endoplasmático e mitocôndria (Engel *et al.*, 1998b), sendo letais para o parasita. Hidroximetilcetonas (Huang *et al.*, 2003) e mercaptometilcetonas (Huang *et al.*, 2002) também apresentaram excelente atividade inibitória da cruzaina, com K_i de $64,6 \pm 3,5$ nM e $1,0 \pm 0,1$ nM, respectivamente (Figura 64).

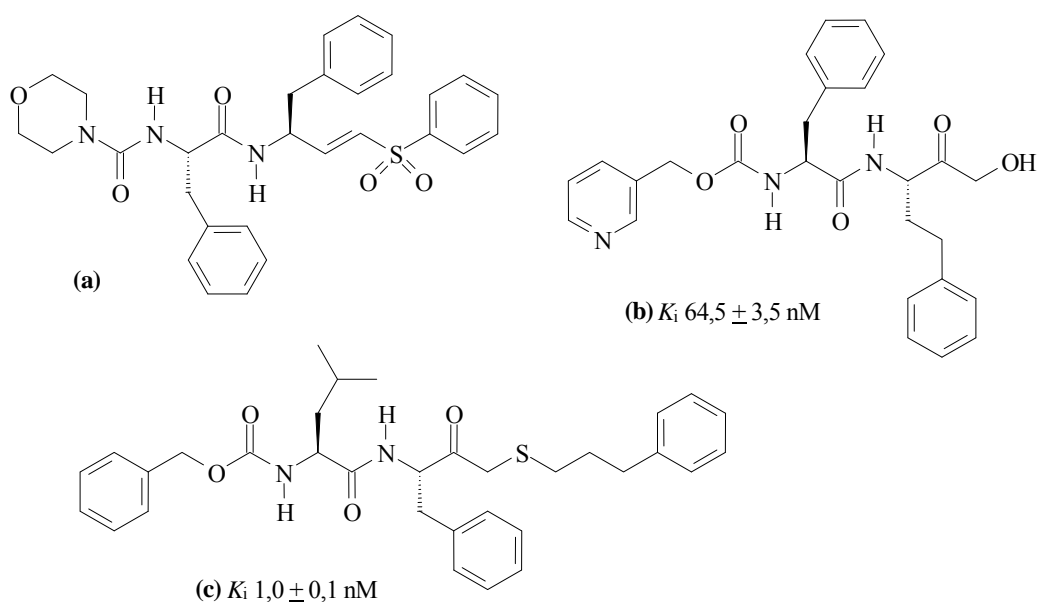


Figura 64. Inibidores da cruzaina com esqueleto peptídico ou pseudopeptídico: (a) vinil-sulfona, (b) hidroximetilcetona e (c) mercaptometilcetona.

Estes inibidores com esqueleto peptídico ou pseudopeptídico, de forma similar ao substrato, são reconhecidos pela cisteíno-protease, formando uma ligação covalente que inativa a enzima, sendo, portanto, inibidores irreversíveis. Estes têm sido amplamente ignorados pelas grandes indústrias farmacêuticas, devido à preocupação de reações auto-imunes (McKerrow, 1999). A Figura 65 mostra o domínio catalítico da cruzaina ligado a uma hidroximetilcetona identificada como seu inibidor irreversível (Huang *et al.*, 2003).

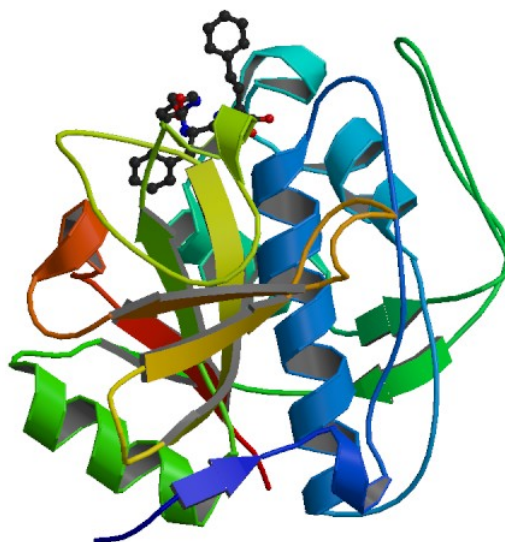


Figura 65. Domínio catalítico em forma de fita da cisteíno-protease cruzaina ligada de forma não covalente a uma hidroximetilcetona identificada como seu inibidor irreversível. Fonte: PDB (2009).

Na busca por inibidores não peptídicos (Figura 66), foram identificadas tiosemicarbazonas com excelente atividade inibitória da cruzaina, com IC_{50} de até 19 nM (Fujii *et al.*, 2005). Em estudos mais recentes, triazóis (Brak *et al.*, 2008) e derivados triazinas (Mott *et al.*, 2009) aparecem como novos inibidores desta cisteíno-protease.

Conforme discutido, muitos compostos foram identificados como inibidores da cruzaina; entretanto, somente duas chalconas, que haviam apresentado atividade *in vitro* em cepas de *Plasmodium falciparum*, foram testadas nesta enzima, apresentando inibição reversível (Li *et al.*, 1995; Li *et al.*, 1996). Da mesma forma, apenas dois estudos de avaliação de chalconas em culturas de *T. cruzi* são encontrados na literatura (Lunardi *et al.*, 2003; Aponte *et al.*, 2008). Chalconas foram ativas *in vitro* também contra o *Trypanosoma brucei*, agente causador da doença do sono africana (Troeborg *et al.*, 2000) (Figura 67).

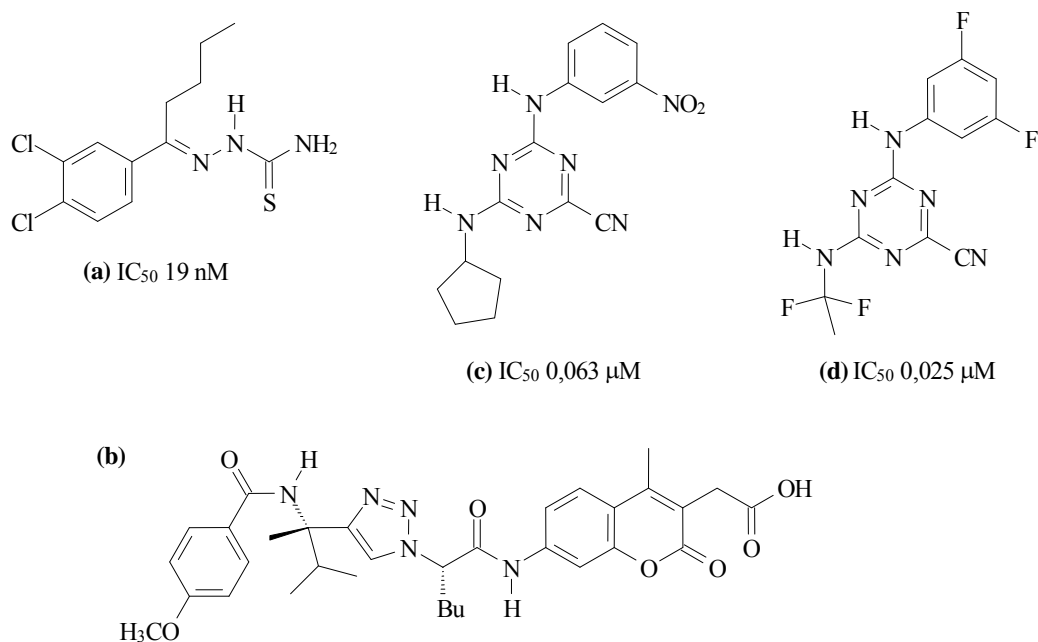


Figura 66. Inibidores da cruzaina com esqueleto não peptídico: (a) tiosemicarbazona, (b) triazol, (c) e (d) triazinas.

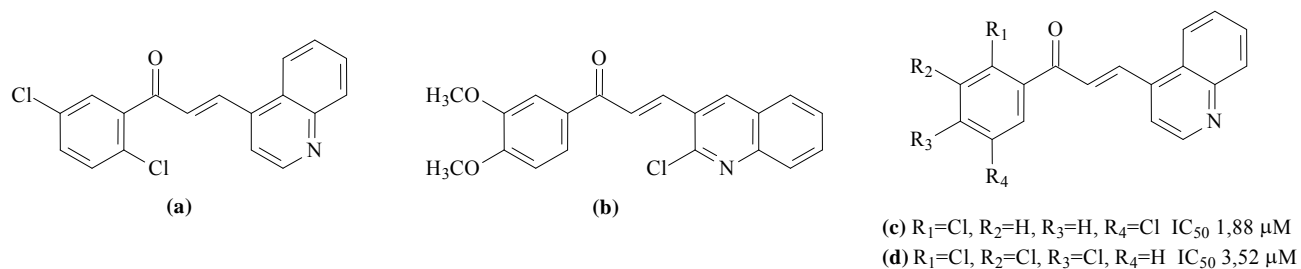


Figura 67. Chalconas testadas na cruzaina de *T. cruzi* (a)(b) e chalconas ativas frente à culturas de *T. brucei* (c)(d).

Devido a isso, há um interesse justificável no desenvolvimento de estudos de relações estrutura-atividade para as chalconas frente à enzima cruzaina. A identificação e o desenho de novos inibidores potentes e seletivos desta enzima são, portanto, de grande importância para o desenvolvimento de novos fármacos antichagásicos (McKerrow *et al.*, 2009).

4.2.4.2. Avaliação da atividade das chalconas sintetizadas na enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi*

Os testes com as chalconas foram realizados usando metodologia já descrita (Barret *et al.*, 1982), através de espectrofluorimetria, a fim de obter os valores de IC₅₀ destas frente à enzima cruzaina de *T. cruzi*. Os ensaios foram realizados com os compostos em ao menos seis concentrações, e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 26.

Ao observar os valores de IC₅₀ obtidos para as chalconas ensaiadas na cruzaina, notam-se algumas semelhanças entre os compostos mais ativos (IC₅₀ ≤ 25 μM), que estão destacados em negrito na Tabela 26 e reapresentados na Tabela 27, acompanhados de sua estrutura química.

A presença do grupamento 3,4-metilenodioxifenil em dez destes compostos indica sua importância para a atividade inibitória da cruzaina, quando associado aos substituintes adequados no anel contrário. Quando temos o grupo 3,4-metilenodioxifenil como anel B, a atividade parece estar relacionada à presença de substituintes que diminuem a densidade eletrônica no anel A, como observado para as chalconas **P4** (IC₅₀ = 6,3 μM), **P11** (IC₅₀ = 15,7 μM) e **P3** (IC₅₀ = 20,0 μM), que têm como substituintes o grupo nitro ou um átomo de bromo no anel A. Quando o grupo 3,4-metilenodioxifenil está no anel aromático A (compostos **L15**, **L14**, **L3**, **L27**, **L24**, **L9** e **L16**, com valores de IC₅₀ entre 10,8 e 25,0 μM), o efeito conformacional parece predominar sobre o efeito eletrônico, devido às diferenças estruturais do anel B.

Um recente *review* (Cerecetto e González, 2008) discute que o esqueleto nitrofuril está presente em um grande número de compostos identificados como agentes anti-*T. cruzi*, onde o grupo nitro é responsável pela ação sobre o protozoário, através da geração de reações redox e radicais livres. Portanto, a presença do grupo nitro é importante para a atividade de novos compostos antichagásicos, corroborando nossos resultados. Todas as chalconas testadas com grupamento nitro no anel A inibiram a cruzaina de forma significativa, com IC₅₀ de 6,3 μM (**P4**), 9,4 μM (**C30**) e 15,7 μM (**P11**); apenas **L5**, com o grupamento nitro no anel B, apresentou atividade moderada (IC₅₀ = 28,4 μM).

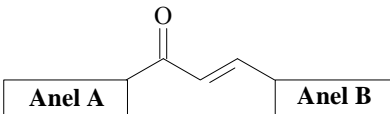
Levando em consideração a estrutura dos compostos mais ativos (Tabela 27), a atividade de **C27** (IC₅₀ = 9,3 μM) surpreende, pois apresenta uma hidroxila no anel A, diferenciando-se das demais chalconas que apresentaram boa atividade. Entretanto, tem como anel B o grupamento 2-naftil, a exemplo de **C30** e **L15**, também ativas, com IC₅₀ de 9,4 e 10,8 μM, respectivamente.


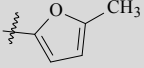
Tabela 26. Atividade das chalconas (IC₅₀) na enzima cruzaina de *T. cruzi* (compostos ensaiados em ao menos 6 concentrações, entre 1 e 200 µM).

Chalcona	IC ₅₀ (µM)	Chalcona	IC ₅₀ (µM)	Chalcona	IC ₅₀ (µM)
P1	ds	L5	28,4	R9	NT
P3	20,0	L6	ds	R10	55,2
P4	6,3	L7	30,0	R11	ds
P5	ds	L8	35,0	R12	NT
P6	>100	L9	25,0	R13	ds
P7	32,1	L10	ds	R14	NT
P8	ds	L11	>50	R15	ds
P9	30,0	L12	ds	R16	ds
P11	15,7	L13	30,0	R17	60,0
P12	>200	L14	14,8	R19	>25
T43	>200	L15	10,8	R20	>50
P10	97,5	L16	25,0	R21	ds
P13	NT	L17	ds	R23	>200
J3	>200	L18	46,0	R24	>50
C13	49,7	L19	ds	R25	NT
C24	42,5	L20	ds	R26	68,4
C25	ds	L21	50,0	R27	50,0
C26	ds	L22	NT	R28	>25
C27	9,3	L23	>25	R29	ds
C28	ds	L24	23,0	R30	ds
C29	ds	L25	>50	R32	>200
C30	9,4	L26	NT	R36	>25
C31	59,8	L27	22,0	R42	NT
C33	172,0	L28	>50	R44	ds
T46	>200	L29	NT	R45	ds
C37	NT	L38	NT	R48	NT
C38	NT	L39	NT	R49	NT
J4	33,3	L40	NT	R50	NT
C1	NT	L41	NT	R51	NT
C4	NT	L42	NT	R52	NT
C5	NT	L43	NT	R53	NT
C6	NT	L44	NT	R54	NT
C7	NT	L45	NT	R55	NT
C9	NT	L46	NT	R56	NT
C10	NT	L47	NT	R57	NT
C11	NT	L48	NT	R6	37,0
C12	NT	L50	NT	R46	NT
L1	ds	L51	NT	R58	NT
L2	37,2	R7	ds	R61	NT
L3	20,0	R8	ds	R62	NT
L4	ds				

ds = desconsideradas por problemas de solubilidade; NT = não testadas até o momento.

Tabela 27. IC₅₀ das chalconas mais ativas na enzima cruzaina de *T. cruzi* acompanhadas de sua estrutura química.



Chalcona	Anel A	Anel B	IC ₅₀ (μM)
P4	4-NO ₂ -fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	6,3
C27	2-OH-fenil	2-naftil	9,3
C30	3-NO ₂ -fenil	2-naftil	9,4
L15	3,4-OCH ₂ O-fenil	2-naftil	10,8
L14	3,4-OCH ₂ O-fenil	4-N(CH ₃) ₂ -fenil	14,8
P11	3-NO ₂ -fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	15,7
P3	4-Br-fenil	3,4-OCH ₂ O-fenil	20,0
L3	3,4-OCH ₂ O-fenil	2,6-Cl ₂ -fenil	20,0
L27	3,4-OCH ₂ O-fenil		22,0
L24	3,4-OCH ₂ O-fenil		23,0
L9	3,4-OCH ₂ O-fenil	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	25,0
L16	3,4-OCH ₂ O-fenil	1-naftil	25,0

Dentre todos os compostos testados, o efeito inibitório da cruzaina foi maior para a chalcona **P4** (IC₅₀ = 6,3 μM), que tem como substituinte do anel A o grupo nitro na posição 4, e como anel B o grupamento 3,4-metilenodioxi-fenil, suportando as observações feitas anteriormente. Assim, fica evidente que a atividade das chalconas ensaiadas está relacionada a fatores estéricos e à presença do grupo nitro no anel A, não podendo ser justificada pelo Método Manual de Topliss.

Conforme discutido, várias chalconas apresentaram promissora inibição da cruzaina *in vitro*, com baixos valores de IC₅₀, o que sugere o potencial destas como uma nova classe de pequenas moléculas inibidoras desta cisteíno-protease de *T. cruzi*, aparecendo como candidatos a líderes para contínuo desenvolvimento de novos agentes antichagásicos.

4.2.5. LEISHMANIOSES

4.2.5.1. Introdução

As leishmanioses são doenças provocadas por protozoários do gênero *Leishmania*, que são transmitidos ao homem através da picada de fêmeas de mosquitos da subfamília *Phlebotominae*. Durante seu ciclo de vida, o protozoário passa por duas formas evolutivas (Figura 68): promastigotas (forma não replicativa, infectante) e amastigotas (forma replicativa, não-infectante) (Neves, 2000).

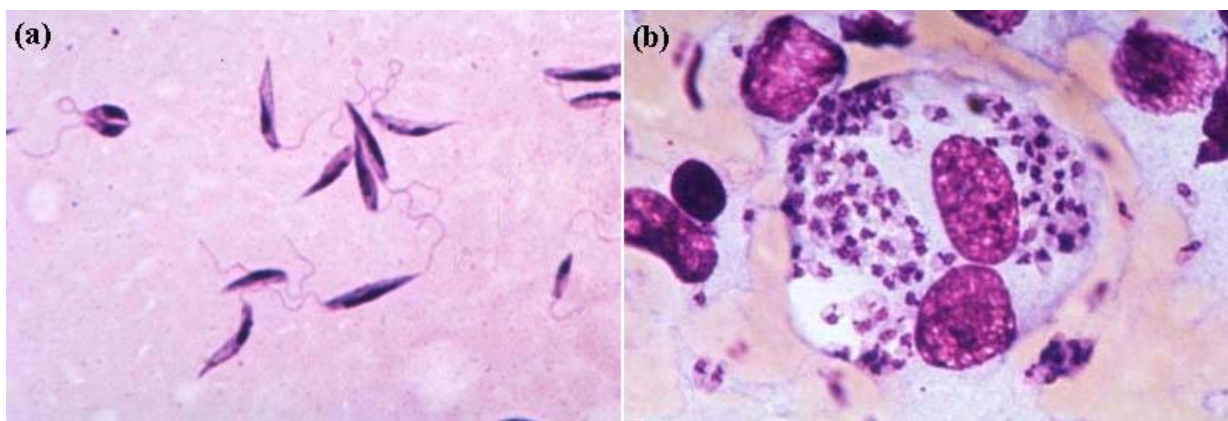


Figura 68. Formas evolutivas de *Leishmania donovani*: (a) formas promastigotas fixadas com corante Giemsa (Fonte: WHO 2009h), e (b) biópsia de mancha em baço, mostrando formas amastigotas, em corante Giemsa (Fonte: WHO 2009i).

Dependendo da espécie infectante, a manifestação clínica da doença pode ser de duas formas principais (WHO 2009j):

- *leishmaniose cutânea* (LC), que é a forma mais comum, ocorrendo a formação de lesões ulcerativas de número variável na pele de partes expostas do corpo. Como variações, ocorrem a *leishmaniose cutâneo-difusa* (LCD), onde as lesões são crônicas e disseminadas pela pele, e a *leishmaniose muco-cutânea* (LMC), com ulcerações que podem levar à destruição total ou parcial das membranas das mucosas do nariz, boca, garganta e tecidos adjacentes. São ocasionadas pelas espécies *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. tropica*, *L. guyanensis*, *L. laisoni*, *L. shawi* e *L. naiffi*.

- *leishmaniose visceral* (LV), também conhecida por Calazar, que é a forma mais grave da doença, sendo caracterizada por períodos irregulares de febre, perda de peso considerável, anemia, hepatomegalia e esplenomegalia. É ocasionada pelas espécies *L. chagasi*, *L. donovani* e *L. infantum*.

Estas doenças estão espalhadas pelo mundo, com maior prevalência na África, Ásia e América Latina, sendo endêmicas em 88 países (WHO, 2009k) (Figura 69). A OMS estima que 12 milhões de pessoas sofram de leishmanioses no mundo, e que não menos de 350 milhões estejam em risco de contaminação, sendo a incidência anual de 1-1,5 milhão de casos da forma cutânea e 500 mil da forma visceral. Em torno de 90% dos casos de LV ocorrem em Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão, Etiópia e Brasil; e 90% dos casos de LC são encontrados na Bolívia, Brasil, Peru, Afeganistão, Arábia Saudita e Irã (Desjeux, 2001; Chappuis *et al.*, 2007). No Brasil, a incidência anual da doença na forma cutânea aumentou de 6 mil casos em 1984 para 35 mil em 2000 (Desjeux, 2001), enquanto que da forma visceral foram registrados 23 mil casos, com 1800 óbitos, entre 2001 e 2007.

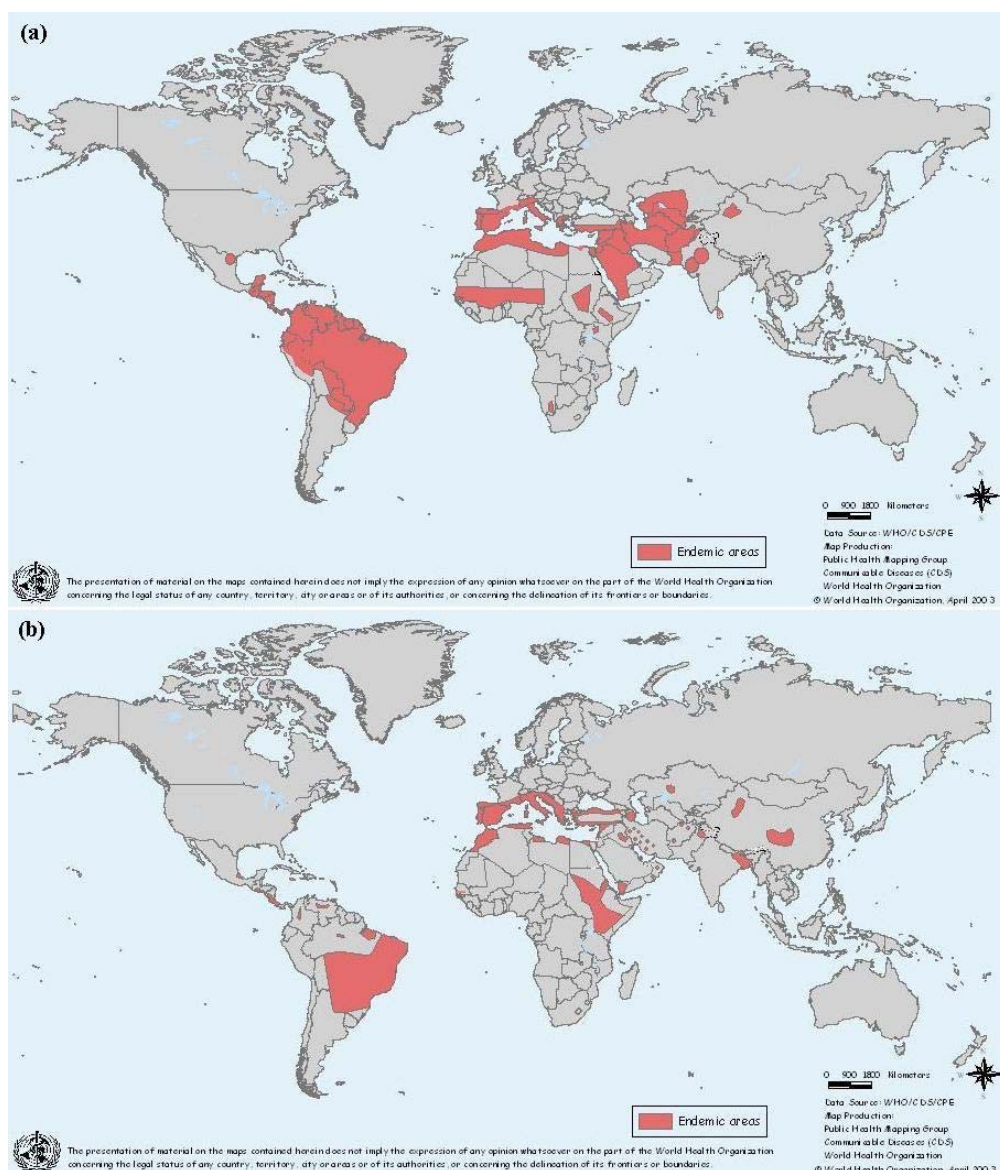


Figura 69. (a) Distribuição das leishmanioses cutâneas (Fonte: WHO 2009l) e (b) distribuição das leishmanioses viscerais (Fonte: WHO 2009m) no mundo (2003).

Os medicamentos de primeira escolha utilizados no tratamento das leishmanioses (Figura 70) são os compostos de antimônio pentavalente estibogluconato de sódio (Pentostan®, Glaxo Wellcome) e antimoniato de meglumina (Glucantime®, Sanofi-Aventis), que foram desenvolvidos ainda na década de 40 e são muito caros (Rang *et al.*, 2004; WHO 2009n). O mecanismo de ação destes compostos ainda é controverso e pouco compreendido, sendo consideradas hipóteses: i) a redução *in vivo* dos complexos Sb(V) para compostos mais tóxicos Sb(III) (Chai *et al.*, 2005); ii) a formação de complexos entre Sb(V) e glicoconjugados ricos em manose, amplamente distribuídos sobre a superfície celular do protozoário (Chai *et al.*, 2005); iii) a capacidade do Sb(V) em formar complexos com nucleotídeos, interferindo no metabolismo e inibindo as topoisomerasas do parasita (Demichelli *et al.*, 2002); iv) e a possível inibição da enzima superóxido dismutase (SOD), levando a um aumento do nível de radicais superóxido e conseqüente morte do protozoário (Raychaudhury *et al.*, 2005). Embora a injeção destes medicamentos diretamente dentro das úlceras nas formas cutâneas apresente resultados significativos, a administração por outras vias tem limitações impostas pelo alto custo dos fármacos, o longo tempo de tratamento e os sérios efeitos colaterais (Rang, 2004; WHO 2009n).

A resistência dos protozoários a estes fármacos de primeira escolha tem aumentado, necessitando o uso dos de segunda escolha, mais tóxicos e de valor mais elevado, como o isetionato de pentamidina (Pentacarinat®, Rhône-Poulenc-*Rhorer*) (Rang *et al.*, 2004), para o qual o mecanismo de ação mais aceito é a inibição da topoisomerase mitocondrial do protozoário (Kramp *et al.*, 2005). A Anfotericina B lipossomal (AmBisome®, United Medical), um antibiótico macrolídeo que interfere na síntese do ergosterol de membrana do protozoário, também é usada quando ocorrem falhas no tratamento com os antimoniais pentavalentes (Dogra e Saxena, 1996; Rang *et al.*, 2004) (Figura 70).

Todos os medicamentos descritos apresentam eficácia variável e sérias reações adversas, como toxicidade pancreática, cardiovascular, hepática e dos néfrons (Rang, 2004; WHO 2009n; Vásquez de Ricciardi, 2009).

Desde a década passada, a OMS/TDR têm desenvolvido um programa de pesquisa com uma alquilfosfocolina, a miltefosina (Impavido®, *Éterna Zentaris*), um fármaco primeiramente antitumoral, que têm apresentado resultados promissores contra leishmaniose visceral (Croft e Engel, 2006; WHO 2009o). Este medicamento age alterando o metabolismo lipídico e a sinalização celular do protozoário (Phillips e Stanley, 2006).

Sendo doenças que acometem predominantemente a população pobre, principalmente em países de terceiro mundo, as leishmanioses não são atrativas para as companhias farmacêuticas, e poucos recursos são investidos no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Endêmicas no

Brasil e consideradas pela Organização Mundial da Saúde expressivos problemas de saúde pública, a procura por agentes para o tratamento destas doenças merece atenção especial.

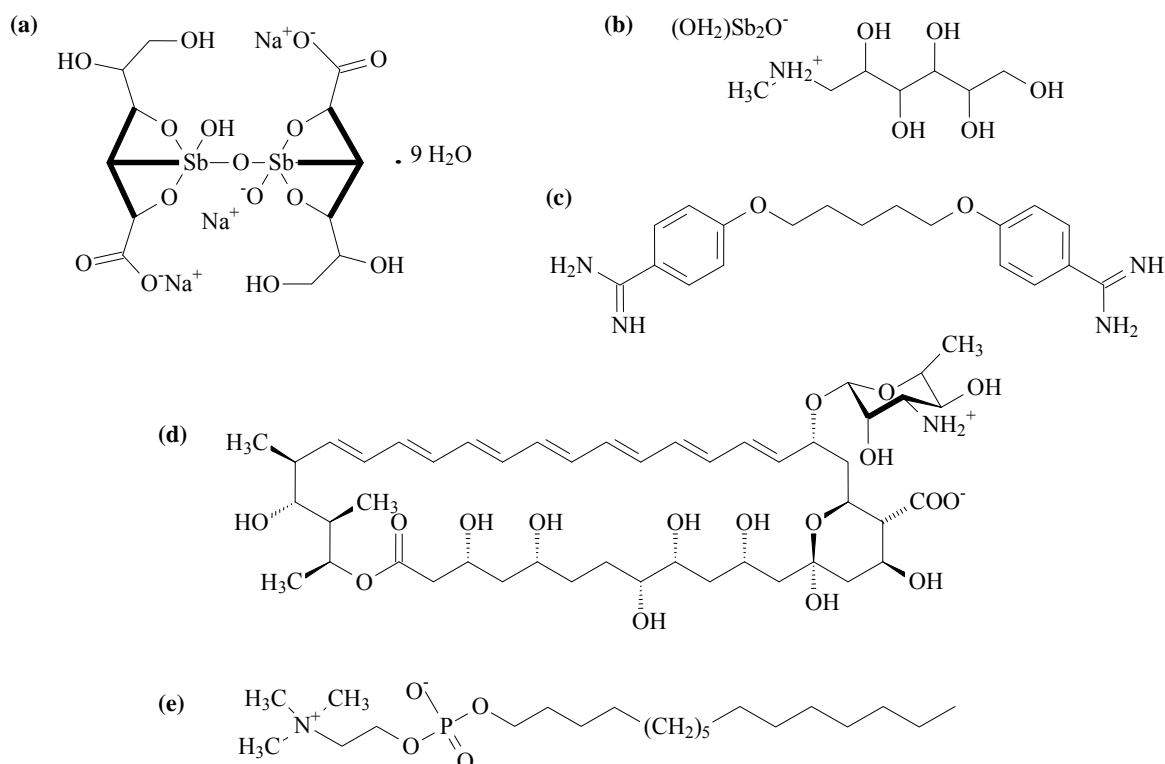


Figura 70. Fármacos estibogluconato de sódio (a), antimoniato de meglumina (b), isetionato de pentamidina (c), anfotericina B (d) e miltefosina (e).

a) Chalconas com atividade anti-leishmania

Os primeiros estudos da atividade anti-leishmania de chalconas apareceram em 1993, com o isolamento da licochalcona A (Figura 71) das raízes da planta *Glycyrrhiza inflata*. Em ensaios com macrófagos humanos parasitados, apresentou grande efeito inibitório no crescimento das formas amastigota e promastigota de *Leishmania major* e *L. donovani*, em concentrações não-tóxicas para as células (Chen *et al.*, 1993; Chen *et al.*, 1994). Em ratos e hamsters infectados e tratados com soluções desta chalcona, a redução da carga parasitária foi de 65 a 85% para a administração oral e de até 96% com a administração intraperitoneal (Chen *et al.*, 1994). Experimentos posteriores permitiram identificar o mecanismo de ação da licochalcona A, que atua inibindo as enzimas fumarato redutase e succinato desidrogenase, alterando a estrutura e função das mitocôndrias do protozoário (Chen *et al.*, 1993; Zhai *et al.*, 1995; Chen *et al.*, 2001).

Estudos do extrato em diclorometano das inflorescências da planta *Piper aduncum*, encontrada abundantemente no Brasil, propiciaram o isolamento da 2',6'-dihidroxi-4'-metoxichalcona (Figura 71), que apresentou atividade significativa *in vitro* contra formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis*, tendo efeito seletivamente tóxico para os protozoários por não ativar o metabolismo oxidativo dos macrófagos (Torres-Santos *et al.*, 1999).

Posteriormente, chalconas sintéticas derivadas da xantoxilina (2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona) foram desenvolvidas e patenteadas no Brasil por nosso grupo de pesquisas (Bergmann *et al.*, 2004), onde os compostos apresentaram excelente atividade *in vitro* contra formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis*. Tratamento com pequenas doses do composto CH8 nas lesões de ratos infectados foram mais efetivas que o Pentostan® (Bergmann *et al.*, 2004; Boeck *et al.*, 2006). No mesmo estudo, CH13 e CH15 também apresentaram resultados muito promissores (Figura 71).

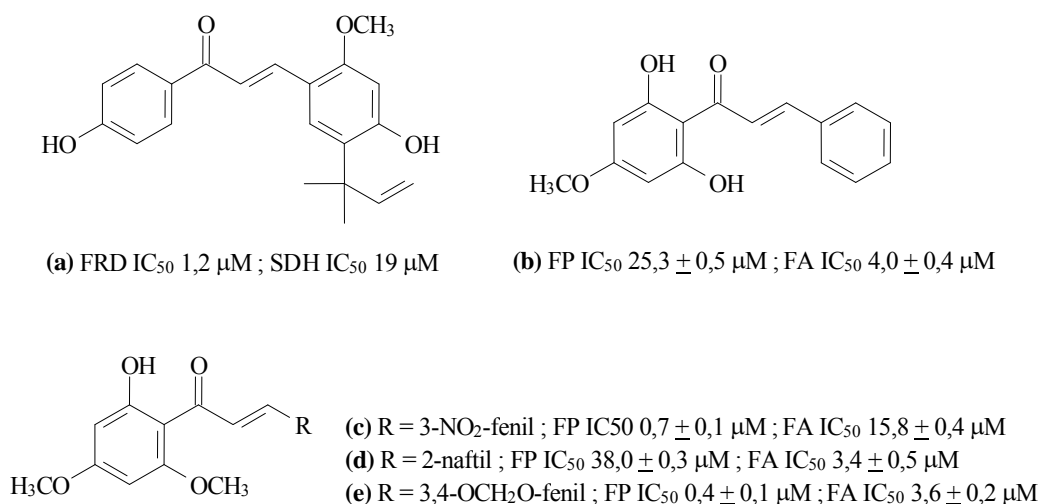


Figura 71. Estruturas da licochalcona A (a), 2',6'-dihidroxi-4'-metoxichalcona (b), CH8 (c), CH13 (d) e CH15 (e). FRD = fumarato redutase, SDH = succinato desidrogenase, FP = formas promastigotas de *L. amazonensis*; FA = formas amastigotas de *L. amazonensis*.

Na seqüência, foram sintetizadas estruturas relacionadas às patenteadas, incluindo chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona, do 2-naftaldeído e do 3,4-metilenodioxibenzaldeído, as quais apresentaram resultados significativos contra formas amastigotas de *L. amazonensis* (Chiaradia, 2006; Yunes *et al.*, 2006) e contra formas promastigotas de *L. braziliensis* e de *L. chagasi* (Chiaradia *et al.*, 2007) em ensaios *in vitro*. Em um estudo mais recente, derivados sulfonilados da 4-metoxichalcona foram ativos em formas promastigotas de *L. braziliensis* (Andrighetti-Fröhner *et al.*, 2009) (Figura 72).

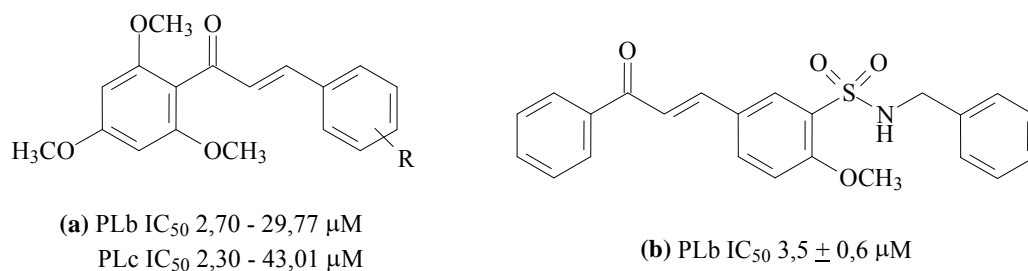


Figura 72. Estruturas de 2,4,6-trimetoxichalconas (a) e da 4-metoxichalcona sulfonilada (b).

PLb = promastigotas de *L. braziliensis*; PLc = promastigotas de *L. chagasi*.

Vários outros estudos têm demonstrado a atividade de chalconas, principalmente frente à *L. donovani*. Nielsen *et al.* (1998) sintetizaram e avaliaram uma série de chalconas em formas promastigotas desta espécie, onde derivados dimetoxilados nas posições 3 e 5 do anel B apresentaram as melhores atividades (IC₅₀ 3,4-20,0 μM). Frente a formas amastigotas, em geral conferiram melhor atividade inibitória derivados hidroxilados na posição 4 do anel A, com valores de IC₅₀ entre 1,38 e 8,13 μM (Liu *et al.*, 2003). Gerena e col. também avaliaram a atividade de derivados naftalênicos e piridínicos no anel B, sendo mono, di ou trimetoxilados no anel A, porém nenhum dentre os compostos ativos (IC₅₀ 0,95-5,10 μM) apresentou seletividade frente às formas amastigotas do protozoário, sendo tóxicos para células VERO (Gutteridge *et al.*, 2007).

Devido ao exposto, e tentando esgotar as possibilidades de estruturas promissoras relacionadas aos compostos já sintetizados pelo grupo de pesquisa e que apresentaram atividade anti-leishmania (Boeck *et al.*, 2006; Chiaradia, 2006; Mascarello, 2006), considera-se de extrema relevância a continuidade dos estudos com chalconas, considerando a possibilidade de obter alguma molécula com atividade mais potente e menores efeitos secundários que os fármacos disponíveis comercialmente para o tratamento desta infecção.

4.2.5.2. Atividade e Seletividade das chalconas sintetizadas em formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e *L. chagasi*

As chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona, da 2-naftilacetofenona e da vanilina benzilada sintetizadas nesta pesquisa, foram testadas contra formas promastigotas de *L. amazonensis* (espécie causadora de leishmaniose cutânea) e de *L. chagasi* (causadora de leishmaniose visceral). Inicialmente, os compostos foram triados nas concentrações de 500 e 50 μM , e os que inibiram 100% dos protozoários nas duas concentrações testadas tiveram sua IC_{50} determinada (com os compostos em ao menos seis concentrações diferentes).

As chalconas que apresentaram atividade contra as formas promastigotas, também foram avaliadas quanto à sua seletividade sobre o protozoário, através de testes de citotoxicidade em células J774-A1 (macrófagos murinos).

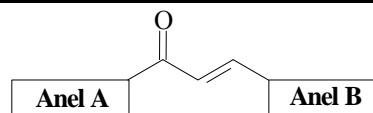
Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 28, onde IS é o índice de seletividade dos compostos ($\text{IS} = \text{CC}_{50} / \text{IC}_{50}$).

Analisando primeiramente a atividade anti-leishmania de forma geral, observou-se que o padrão de substituição do anel B dos compostos que apresentaram boas ($\text{IC}_{50} < 20 \mu\text{M}$) e médias (IC_{50} entre 20 e 50 μM) atividades repete-se, incluindo principalmente grupos metoxila (**L17**, **L25**, **L26**, **L29**, **L51**, **R19**, **R42**, **R55** e **R62**) e átomos de cloro (**L2**, **L3**, **L23**, **L43**, **L44**, **R13**, **R12**, **R48** e **R51**) em diferentes número e padrões de substituição. Estas observações concordam com os estudos de Kayser e Kiderlen (2001), que afirmam que a presença de grupos metoxila é importante para a atividade anti-leishmania, independente do número ou padrão de substituição nos anéis aromáticos. Baseando-se nos resultados experimentais, pode-se estender parte desta observação também para os derivados clorados, onde a presença de dois átomos de cloro espaçados (posições 2,4; 3,5; 2,6) no anel B, parece ser importante para a atividade anti-promastigota das chalconas.

Ainda, apresentaram-se ativos nos ensaios, compostos substituídos na posição 3 do anel B por um grupo trifluorometil (**L42**, **R49** e **R51**), um grupo nitro (**R7**) ou um átomo de bromo (**L45** e **R53**), substituídos na posição 4 por um grupo carbóxi (**R32**) ou tendo como anel B o grupo 1-naftil (**L16** e **R29**) ou um heterociclo de 5 membros (**L24**, **R36** e **R61**).

As demais chalconas não foram ativas na triagem inicial e, portanto, não tiveram suas IC_{50} determinadas. Segundo estudos teóricos para formas promastigotas de *L. donovani* (Nielsen *et al.*, 1998), a rotação livre na insaturação é essencial para a atividade anti-leishmania, e a ausência de ação de alguns compostos, como **L46**, **L47**, **L48**, **L50**, **R56** e **R57**, poderia ser explicada pelo anel B volumoso dos mesmos, que impede esta livre rotação.

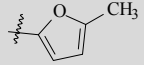

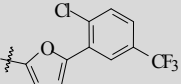
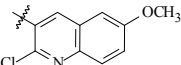
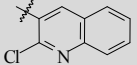
Tabela 28. Atividade das chalconas (IC₅₀) derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona, da 2-naftilacetofenona e da vanilina benzilada em formas promastigotas de *L. amazonensis* e de *L. chagasi* (compostos ensaiados em ao menos 6 concentrações), e citotoxicidade dos compostos ativos em células J774-A1, onde IS é o índice de seletividade.



Chalcona	Anel A	Anel B	IC ₅₀ (μM) <i>L. amazonensis</i>	IS	IC ₅₀ (μM) <i>L. chagasi</i>	IS	CC ₅₀ (μM) J774-A1
L1	3,4,-OCH ₂ O-fenil	4-Cl-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L2	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3-Cl-fenil	9,38 (7,26-12,13)	1,80	8,26 (6,92-9,86)	2,04	16,89 (10,77-26,50)
L3	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2,6-Cl ₂ -fenil	16,73 (11,65-24,01)	28,52	13,57 (12,88-14,30)	35,16	477,18 (361,12-630,54)
L4	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3,4-Cl ₂ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L5	3,4,-OCH ₂ O-fenil	4-NO ₂ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L6	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3-NO ₂ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L7	3,4,-OCH ₂ O-fenil	4-Br-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L8	3,4,-OCH ₂ O-fenil	4-OCH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L9	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L10	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L11	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3,4,5-triOCH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L12	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3,4,-OCH ₂ O-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L13	3,4,-OCH ₂ O-fenil	4-CH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L14	3,4,-OCH ₂ O-fenil	4-N(CH ₃) ₂ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L15	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2-naftil	> 50	-	> 50	-	Nd
L16	3,4,-OCH ₂ O-fenil	1-naftil	45,09 (35,67-56,99)	0,66	18,50 (14,16-24,17)	1,61	29,86 (26,07-34,20)
L17	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2,6-diOCH ₃ -fenil	12,85 (11,30-14,60)	0,92	13,07 (12,17-14,04)	0,91	11,84 (5,85-23,97)
L18	3,4,-OCH ₂ O-fenil	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L19	3,4,-OCH ₂ O-fenil	4-F-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L20	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2-F-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd

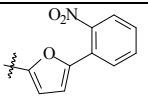
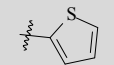
Continua...

Continua...

L21	3,4,-OCH ₂ O-fenil	fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L22	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2-NO ₂ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L23	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2-Cl-fenil	28,30 (14,02-57,11)	1,10	14,51 (12,81-16,42)	2,15	31,26 (26,50-36,88)
L24	3,4,-OCH ₂ O-fenil		53,45 (42,63-67,02)	0,60	16,24 (14,88-17,72)	1,97	32,06 (18,12-56,73)
L25	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3-OCH ₃ -fenil	13,42 (12,24-14,71)	0,97	11,55 (10,15-13,15)	1,13	13,01 (8,4-20,16)
L26	3,4,-OCH ₂ O-fenil	(3-OCH ₃ -4-OH)-fenil	13,27 (12,53-14,05)	3,67	7,09 (5,23-9,63)	6,87	48,72 (43,85-54,13)
L27	3,4,-OCH ₂ O-fenil		> 50	-	> 50	-	Nd
L28	3,4,-OCH ₂ O-fenil	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L29	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2,5-diOCH ₃ -fenil	11,57 (9,61-13,93)	2,04	13,23 (12,65-13,84)	1,79	23,62 (20,12-27,76)
L38	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3,4-diOCH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L39	3,4,-OCH ₂ O-fenil	4-CN-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L40	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3-CF ₃ -4-Cl-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L41	3,4,-OCH ₂ O-fenil	4-CF ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
L42	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3-CF ₃ -fenil	29,16 (27,72-30,69)	0,45	25,98 (24,81-27,21)	0,50	13,05 (7,53-22,59)
L43	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3,5-Cl ₂ -fenil	35,00 (32,15-38,10)	1,17	32,69 (31,35-34,08)	1,25	40,92 (30,13-55,56)
L44	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2,4-Cl ₂ -fenil	41,55 (38,51-44,82)	0,66	28,95 (28,13-29,78)	0,95	27,60 (23,07-33,02)
L45	3,4,-OCH ₂ O-fenil	3-Br-fenil	35,13 (32,92-37,49)	1,00	25,02 (22,94-27,29)	1,40	35,11 (26,78-46,04)
L46	3,4,-OCH ₂ O-fenil		> 50	-	> 50	-	Nd
L47	3,4,-OCH ₂ O-fenil		> 50	-	> 50	-	Nd
L48	3,4,-OCH ₂ O-fenil		> 50	-	> 50	-	Nd

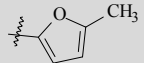
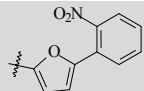
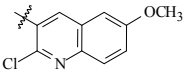
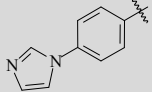
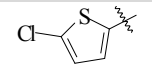
Continua...

Continua...

L50	3,4,-OCH ₂ O-fenil		> 50	-	> 50	-	Nd
L51	3,4,-OCH ₂ O-fenil	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	27,55 (22,64-33,52)	1,17	22,23 (20,44-24,18)	1,45	32,16 (21,97-47,09)
R7	2-naftil	3-NO ₂ -fenil	13,23 (12,48-14,02)	1,71	6,72 (5,10-8,86)	3,37	22,66 (14,61-35,15)
R8	2-naftil	4-NO ₂ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R9	2-naftil	2-NO ₂ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R10	2-naftil	4-Cl-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R11	2-naftil	3,4-Cl ₂ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R12	2-naftil	2,6-Cl ₂ -fenil	33,89 (27,52-41,75)	0,89	55,20 (36,74-82,93)	0,55	30,29 (18,50-49,60)
R13	2-naftil	3-Cl-fenil	14,33 (13,61-15,08)	0,28	4,80 (2,88-8,00)	0,83	< 4,00
R14	2-naftil	2-Cl-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R15	2-naftil	fenil	14,79 (13,75-15,91)	1,40	12,54 (11,82-13,31)	1,65	20,67 (13,57-31,49)
R16	2-naftil	4-CH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R17	2-naftil	4-OCH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R19	2-naftil	2,6-diOCH ₃ -fenil	13,88 (12,05-15,98)	0,86	10,91 (9,15-13,01)	1,10	11,99 (3,29-43,67)
R20	2-naftil	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R21	2-naftil	4-N(CH ₃) ₂ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R23	2-naftil	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R24	2-naftil	4-F-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R25	2-naftil	2-F-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R26	2-naftil	4-Br-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R27	2-naftil	3,4,-OCH ₂ O-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R28	2-naftil	2-naftil	> 50	-	> 50	-	Nd
R29	2-naftil	1-naftil	66,97 (58,39-76,81)	2,83	16,44 (14,60-18,51)	11,54	189,73 (156,88-229,47)
R30	2-naftil		> 50	-	> 50	-	Nd
R32	2-naftil	4-COOH-fenil	13,31 (12,11-14,64)	16,53	0,68 (0,44-1,03)	223,59	220,04 (203,02-238,48)

Continua...

Continua...

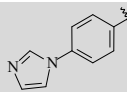
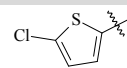
R36	2-naftil		21,36 (18,35-24,86)	1,15	11,66 (11,30-12,04)	2,11	24,57 (21,19-28,48)
R42	2-naftil	2,5-diOCH ₃ -fenil	65,59 (60,75-70,81)	0,37	8,84 (7,34-10,65)	2,76	24,37 (17,86-33,25)
R44	2-naftil	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R45	2-naftil	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R48	2-naftil	3,5-Cl ₂ -fenil	37,77 (36,50-39,08)	0,36	33,17 (31,52-34,91)	0,41	13,76 (8,97-21,10)
R49	2-naftil	3-CF ₃ -fenil	24,90 (22,32-27,78)	0,63	15,20 (12,22-18,90)	1,04	15,74 (8,28-29,91)
R50	2-naftil	4-CF ₃ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R51	2-naftil	3-CF ₃ -4-Cl-fenil	33,34 (28,84-38,55)	6,00	28,70 (27,03-30,48)	6,97	200,08 (190,68-209,94)
R52	2-naftil	4-CN-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R53	2-naftil	3-Br-fenil	48,85 (41,44-57,99)	4,43	38,19 (36,83-39,60)	5,66	216,36 (203,82-229,67)
R54	2-naftil	2,4-Cl ₂ -fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R55	2-naftil	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	24,62 (18,41-32,92)	2,30	34,08 (32,40-35,85)	1,66	56,52 (52,57-60,76)
R56	2-naftil		> 50	-	> 50	-	Nd
R57	2-naftil		> 50	-	> 50	-	Nd
R6	2,4-diOCH ₃ -fenil	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	> 50	-	> 50	-	Nd
R46	4-Br-fenil	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	35,81 (33,42 – 38,38)	1,00	23,95 (22,62 – 25,37)	1,50	35,86 (20,16 - 63,80)
R58		(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	> 50	-	26,01 (24,55-57,47)	6,47	168,31 (119,41-237,25)
R61		(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	34,47 (31,60-37,60)	9,57	27,74 (20,00-38,48)	11,89	329,82 (282,32-385,30)
R62	2,5-diOCH ₃ -fenil	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ fenil)-fenil	27,24 (24,75-35,77)	7,98	35,44 (33,03-38,02)	6,14	217,49 (192,32-245,95)
Pentamidina[®]			6,00				
Anfotericina B			0,30				

Nd = não determinado

Em seus estudos, Nielsen *et al.* (1998) suportam o fato de que o grupo farmacofórico das chalconas contém dois anéis aromáticos, onde a cadeia propanônica funciona somente como um espaçador, e que a habilidade para inibir o crescimento do protozoário aparentemente depende da presença e da razão de substituintes lipofílicos/hidrofílicos em ambos anéis aromáticos. Em outro estudo, os autores demonstram por modelos CoMFA que as características estéricas e eletrônicas do anel B parecem ser mais importantes que as do anel A para a atividade anti-leishmania (Liu *et al.*, 2003). Estas afirmações embasam nossos resultados, devido à presença tanto de substituintes lipofílicos quanto hidrofílicos no anel B das chalconas ativas, bem como de variações estruturais do anel B. A atividade das chalconas ensaiadas parece estar muito mais relacionada a fatores conformacionais que eletrônicos, e assim não pode ser justificada pelo Método Manual de Topliss.

Apesar das chalconas discutidas anteriormente apresentarem valores de IC₅₀ muito bons frente à inibição do crescimento das formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. chagasi*, muitas delas apresentaram índices de seletividade (IS) muito baixos em relação às células J774-A1, o que indica que podem ser tóxicas também para células humanas, sendo, portanto, descartadas. Entretanto, alguns compostos apresentaram índices de seletividade consideráveis (em negrito na Tabela 28 e reapresentados na Tabela 29).

Tabela 29. Chalconas com atividade e seletividade consideráveis frente às formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. chagasi*.

Chalcona	Anel A	Anel B	IC ₅₀ (μM)		IS	IC ₅₀ (μM)	
			<i>L. amazonensis</i>	<i>L. chagasi</i>		J774-A1	IS
L3	3,4-OCH ₂ O-fenil	2,6-Cl ₂	16,73	28,52	13,57	35,16	477,18
L26	3,4-OCH ₂ O-fenil	3-OCH ₃ -4-OH-fenil	13,27	3,67*	7,09	6,87	48,72
R29	2-naftil	1-naftil	66,97	2,83*	16,44	11,54	189,73
R32	2-naftil	4-COOH-fenil	13,31	16,53	0,68	233,59	220,04
R51	2-naftil	3-CF ₃ -4-Cl	33,34	6,00	28,70	6,97	200,08
R58		(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ -fenil)-fenil	>50*	-	26,01	6,47	168,31
R61		(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ -fenil)-fenil	34,47	9,57	27,74	11,89	329,82
R62	2,5-diOCH ₃	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ -fenil)-fenil	27,24	7,98	35,44	6,14	217,49

*IS baixo, não considerado na discussão.

O ideal para que um composto possa ser considerado um novo protótipo para o desenvolvimento de fármacos, é que seu índice de seletividade seja maior ou igual a 10. Pela Tabela 29, pode-se observar que as chalconas **L26** (IS = 6,87) e **R58** (IS = 6,47) apresentam valores de IS toleráveis frente às formas promastigotas de *L. chagasi*, **R61** (IS = 9,57) frente à *L. amazonensis* e **R51** (IS = 6,00 e 6,97) e **R62** (IS = 7,98 e 6,14), para ambas as espécies. **R29** (IS = 11,54) e **R61** (IS = 11,89) possuem bons valores de IS para as formas promastigotas de *L. chagasi*.

Entretanto, as chalconas **L3** e **R32**, além de apresentarem IS excelentes frente às formas promastigotas de ambas as espécies (28,52 e 35,16 para **L3**, e 16,53 e 233,59 para **R32**), apresentaram ótimos valores de IC₅₀: 16,73 µM e 13,57 µM para **L3**, e 13,31 µM e 0,68 µM para **R32**, em *L. amazonensis* e *L. chagasi*, respectivamente.

Assim, a potente seletividade e a fácil obtenção por síntese de **L3** e **R32** (com rendimentos de 90 e 97%, respectivamente), sugerem estas chalconas como compostos líderes, potenciais candidatos ao desenvolvimento de novos fármacos anti-leishmania, em especial **R32**, que mostrou ser ~234 vezes mais seletiva para as formas promastigotas de *L. chagasi* que para as células J774-A1, sendo também mais ativa que a Pentamidina[®] (IC₅₀ = 6,0 µM) nos testes realizados.

4.2.6. MALÁRIA

4.2.6.1. Introdução

A malária ou paludismo é uma enfermidade provocada por protozoários do gênero *Plasmodium*, que são transmitidos por vetores (mosquitos fêmea do gênero *Anopheles*). Existem aproximadamente 100 espécies de plasmódios, porém aquelas que habitualmente parasitam o homem são quatro: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* (WHO 2009u).

O *Plasmodium* sp. possui um ciclo de vida muito complexo, sendo encontrado em diversas formas evolutivas (Figura 73). O mosquito infectado inocula esporozoítos na corrente sanguínea humana, que migram diretamente para as células hepáticas, onde se diferenciam a esquizontes e se multiplicam de forma assexuada, originando milhares de merozoítos, que são liberados na corrente sanguínea após a ruptura de cada hepatócito. Cada merozoíto invade um eritrócito, onde passa por mais uma etapa de multiplicação, diferenciando-se em trofozoíto jovem, trofozoíto maduro, esquizonte e rosácea, até romper a célula sanguínea, liberando de 12 a 16 merozoítos. A duração deste estágio eritrocítico depende da espécie do parasita, sendo de 48 horas para *P. falciparum*, *P. vivax*, e *P. ovale* e de 72 horas para *P. malariae* (França *et al.*, 2008). Alguns trofozoítos maduros transformam-se em formas sexuais do parasita (gametócitos).

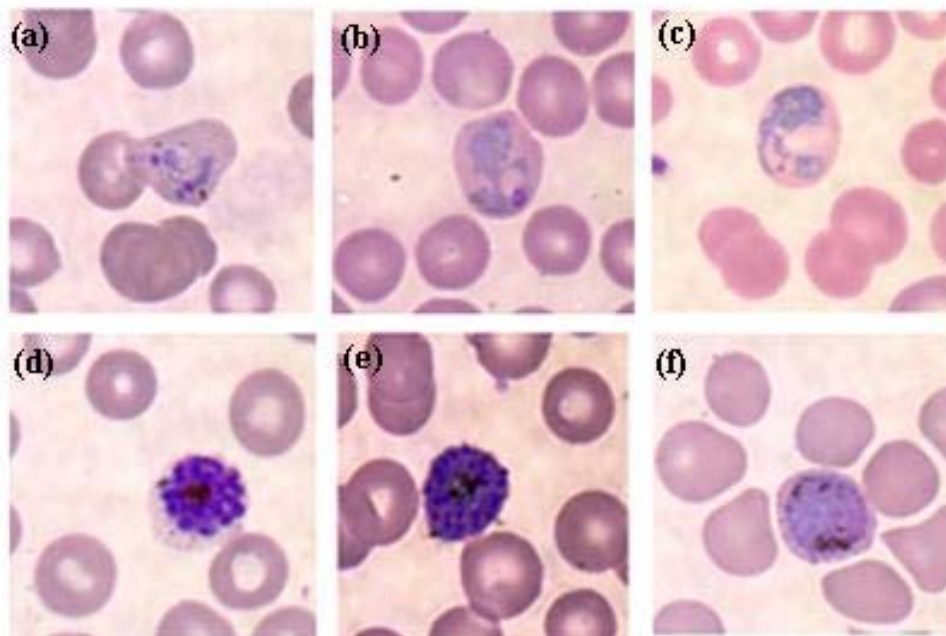


Figura 73. Formas evolutivas de *Plasmodium vivax* nos eritrócitos: (a) trofozoíto jovem, (b) e (c) trofozoíto maduro, (d) esquizonte, (e) rosácea e (f) gametócito. Fonte: Fiocruz, 2009.

A principal manifestação clínica da enfermidade é o acesso malárico, que está diretamente relacionado com a destruição dos eritrócitos do sangue e a liberação de substâncias tóxicas produzidas pelo protozoário na corrente sangüínea. Caracterizado por apresentar inicialmente sintomas gerais, como dores de cabeça e indisposição generalizada, é seguido de febre, calafrios, tremores e transpiração intensa. A contínua destruição das hemáceas e a necessidade de produção de novas células levam à anemia, hepatomegalia, esplenomegalia, alterações vasculares e complicações renais, gerando uma forte debilidade que pode ocasionar a morte do paciente (Neves, 2000).

A malária é um problema grave de saúde a nível mundial, estando presente em aproximadamente 100 países, situados fundamentalmente em áreas tropicais pobres da África, Ásia e América Latina (Figura 74). Esta doença afeta de 300 a 500 milhões de pessoas em todo o mundo, e estima-se que provoca 2,5 milhões de mortes por ano, a maioria entre crianças (França *et al.*, 2008).

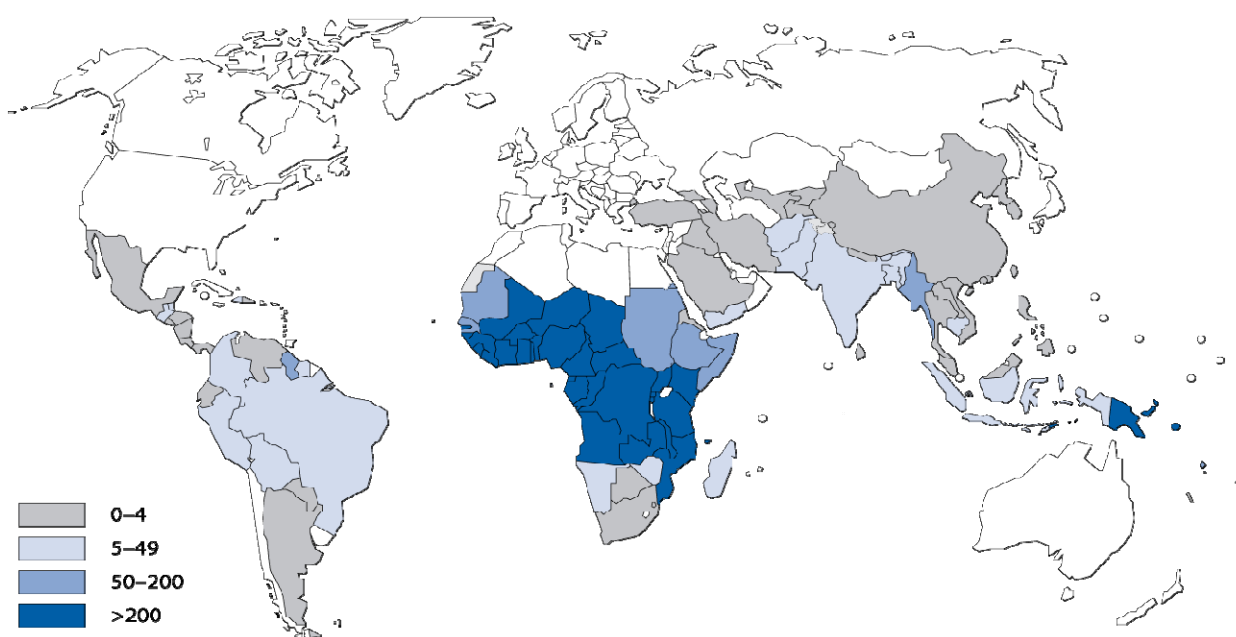


Figura 74. Estimativa global da incidência de casos de malária a cada 1000 pessoas, 2006.

Fonte: WHO 2009v.

Os medicamentos antimaláricos disponíveis atualmente no mercado (Figura 75) são usados, em sua grande maioria, com caráter profilático ou para tratar o ataque agudo da doença (Rang *et al.*, 2004). São classificados de acordo com seu modo de ação em dois grandes grupos: *i*) o primeiro inclui os alcalóides derivados da cinchona (ativos contra as formas eritrocíticas do protozoário: quinina, Quinino[®], Kinder; mefloquina, Lariam[®], Roche), as aminoquinolinas (cloroquina, Plaquinol[®], Sanofi-Aventis; primaquina, Primakinder[®], Kinder) e as acridinas (ação esquizotóxica)

no sangue: halofantrina, Hanfan[®], SK&F), que interferem no metabolismo da glicose em diferentes pontos e também na habilidade do protozoário em digerir a hemoglobina, impedindo, assim, que ele se alimente ou intoxicando-o com altos níveis de ferriprotoporfirina-IX (subproduto tóxico da digestão da hemoglobina); *ii*) o segundo grupo inclui as pirimidinas (pirimetamina, Daraprim[®], Farmoquímica) e as biguanidas (proguanil, Paludrine[®], AstraZeneca), que interferem na síntese do ácido tetra-hidrofólico, importante co-fator no processo de síntese de DNA e de aminoácidos; tem ação gametocida (França *et al.*, 2008). A primaquina é o único fármaco capaz de destruir as formas do protozoário que ficam nos hepatócitos, apresentando também ação gametocida, sendo atualmente o agente antimalárico mais eficiente na prevenção da transmissão da doença; porém, não exerce nenhuma ação sobre a forma eritrocítica do protozoário e já há cepas resistentes a este fármaco (Rang *et al.*, 2004). Derivados da artemisinina, como o artesunato sódico, também apresentam ação esquizotocida e gametocida nos eritrócitos de pacientes infectados, sendo ativos contra cepas de *Plasmodium* resistentes aos demais fármacos (Rang *et al.*, 2004; França *et al.*, 2008).

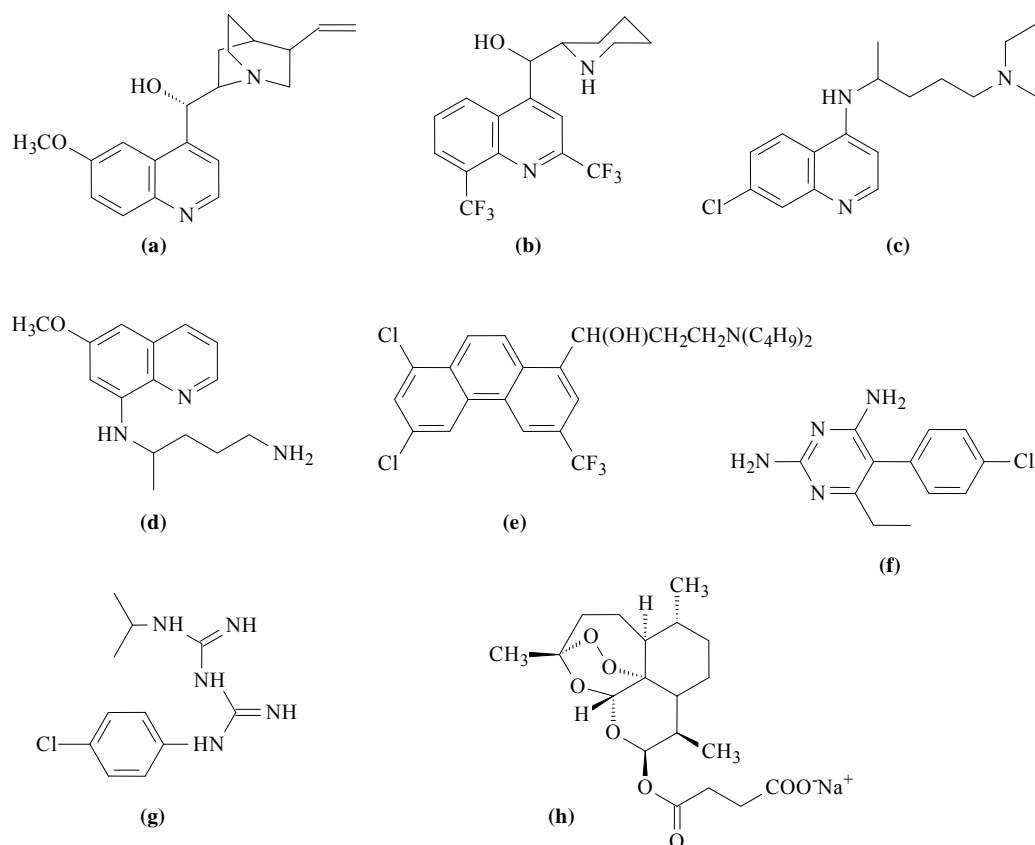


Figura 75. Fármacos antimaláricos: (a) quinina, (b) mefloquina, (c) cloroquina, (d) primaquina, (e) halofantrina, (f) pirimetamina, (g) proguanil e (h) artesunato sódico.

Apesar da existência de vários medicamentos antimaláricos, muitos apresentam efeitos secundários importantes, como distúrbios gastrointestinais, disritmias cardíacas e toxicidade para o SNC, além de agirem em apenas uma forma evolutiva do protozoário. Além disso, os plasmódios têm desenvolvido resistência a muitos fármacos usados na clínica, principalmente a cloroquina (Rang *et al.*, 2004). Assim, há necessidade da descoberta de novos agentes quimioterápicos que atuem em todas as formas evolutivas do protozoário e que sejam eficazes na fase crônica da doença.

a) Antecedentes do grupo de pesquisas da USAL

Uma parte importante dos estudos realizados anteriormente no grupo de pesquisas do Departamento de Química Farmacéutica da Facultad de Farmácia da *Universidad de Salamanca*, foi a síntese química e análise da atividade antiparasitária de derivados sintéticos do estilbenóide natural ácido isonotolaênico (Figura 76) frente a *Leishmania* spp., *Trypanosoma cruzi* e *Plasmodium falciparum*, agentes causadores, respectivamente, da leishmaniose, doença de Chagas e malária.

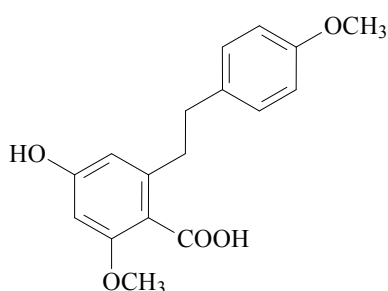


Figura 76. Estrutura do ácido isonotolaênico.

Nos ensaios realizados sobre três cepas de *Leishmania* spp., nenhum dos compostos sintetizados foi mais potente que a pentamidina (Olmo *et al.*, 2001a; Barboza, 2003).

Dos compostos avaliados sobre *T. cruzi*, a família dos imidazo-isoindóis foi a mais potente. Frente à forma epimastigota, o composto mais efetivo foi o **I-090** = 1,5 vezes mais que o benzonidazol, e frente à forma tripomastigota: **I-110** = 50, **I-060** = 33 y **I-100** = 25 vezes mais potentes, respectivamente, que o violeta de genciana (Olmo *et al.*, 2001b; Barboza, 2003) (Figura 77).

Dos compostos ensaiados sobre *Plasmodium falciparum*, os imidazo-isoindóis também foram as moléculas mais ativas, com potências iguais, **I-020** (Olmo *et al.*, 2003), e maiores que a cloroquina: **I-120** = 8,6 vezes e **I-100** = 6,9 vezes (Barboza, 2003) (Figura 78).

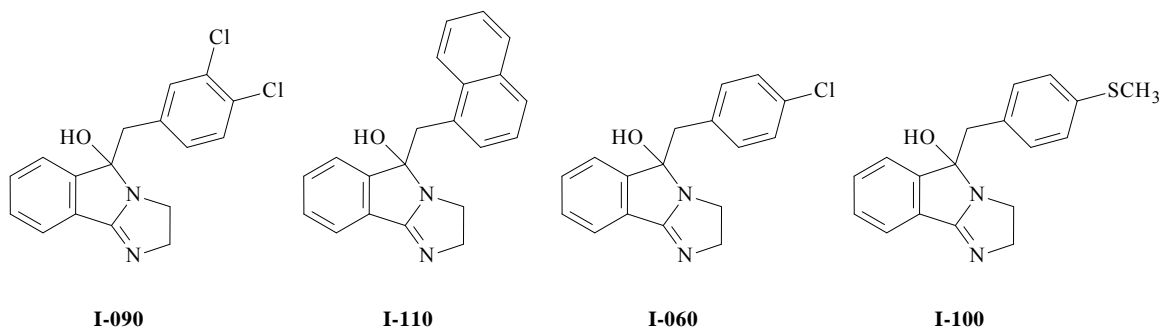


Figura 77. Estrutura dos compostos ativos em *T. cruzi*.

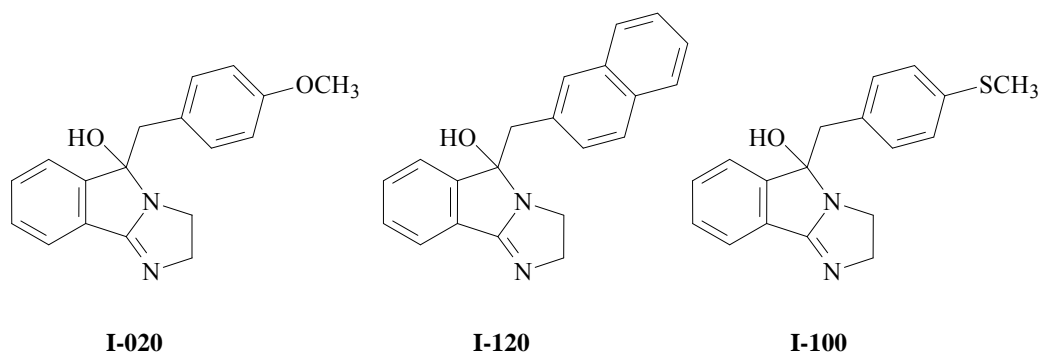
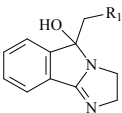

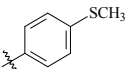
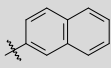


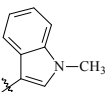
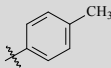
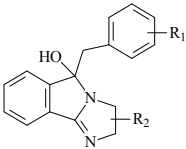
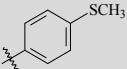

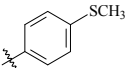
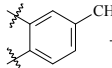
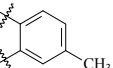
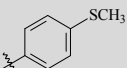
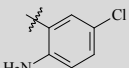
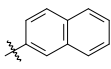



Figura 78. Estrutura dos compostos ativos em *P. falciparum*.

4.2.6.2. Avaliação da Atividade antimalárica de compostos heterocíclicos derivados de estilbenóides sintetizados

Realizaram-se ensaios de alguns dos imidazo-isoindóis e isoindolo-benzimidazóis sintetizados, frente a uma cepa de *Plasmodium falciparum* sensível à cloroquina (cepa 3D7), mediante o microteste espectrofluorimétrico. Os resultados dos compostos avaliados estão na Tabela 30.

Tabela 30. Atividade antimalárica de imidazo-isoindóis, isoindolo-benzimidazóis e benzilideno-isoindolinonas sobre *Plasmodim falciparum* (cepa 3D7), *in vitro*.

Composto	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)
			
I-010*		-	37,9*
I-100*		-	0,064*
I-120*		-	0,064*
I-300		-	23,2
I-310		-	32,83
I-340		-	20,55
I-380		-	13,52
			
I-0101			na
I-0102		 + 	15,6
I-0104			14,0
I-0121			na
Cloroquina			0,04

*obtidos em experimentos anteriores (Barboza, 2003). na = não ativo (>40μM).

Comparando a atividade dos novos compostos obtidos nesta tese com o composto **I-010**, observa-se um pequeno efeito antimalárico ao adicionar-se substituintes ou heterociclos no anel B. Entretanto, comparando os resultados obtidos com os dos compostos descritos em um trabalho anterior, **I-100** e **I-120**, avaliados na cepa sensível à cloroquina F-32 (Barboza, 2003), nenhuma modificação das aqui apresentadas melhora os resultados anteriores (em negrito na Tabela 30). Assim, por exemplo, a abstração do átomo de enxofre de **I-100** (comparando com **I-380**), provoca perda significativa da atividade.

Os derivados benzimidazólicos (**I-0101**, **I-0102** e **I-0121**) e isoindolinônico (**I-0104**) perderam atividade em relação aos compostos anteriores **I-100** e **I-120**.

4.2.7. VISÃO GERAL DO PERFIL BIOLÓGICO DAS CHALCONAS IDENTIFICADAS COMO ATIVAS NOS ITENS 4.2.1 a 4.2.5

A Tabela 31 apresenta um resumo do perfil biológico das chalconas ensaiadas nesta Tese. Os resultados destacados em verde são os dos compostos considerados promissores e/ou protótipos. Todos os demais compostos sintetizados e testados, foram considerados inativos frente às seis patologias discutidas anteriormente.

Tabela 31. Visão geral do perfil biológico das chalconas ativas.

Chalcona ativa	Rend. da síntese (%)	Leucemia (<i>in vitro</i>)		Hiperglicemia (<i>in vivo</i>)			Tuberculose (<i>in vitro</i>)		Doença de Chagas (<i>in vitro</i>)	Leishmanioses (<i>in vitro</i>)	
		Células L1210		Redução nível de glicose sérico em ratos (%)			Enzimas isoladas		Enzima isolada	Protozoários	
		24h (µM)	48h (µM)	15 min	30 min	60 min	PtpA (µM)	PtpB (µM)	Cruzaína (µM)	LA (µM)	LC (µM)
P3					23,0				20,0		
P4	82			18,6	24,5			51,4	6,3		
P5		43,0	23,0								
P7		63,0	47,0			27,0					
P8					17,6						
P9					25,7	24,0					
P11	40			24,4	28,5	18,2	44,7		15,7		
P12		66,0	37,0								
C12							32,1				
C24		26,0									
C25								25,2			
C27									9,3		
C29	73			22,3	25,0	19,4					
C30	71			24,5	25,0	14,6			9,4		
C31		54,0					53,7				
C33							23,1				
C37	83						8,4				
L3	90								20,0	16,73	13,57
L6	94			22,0	31,0	14,0					
L9									25,0		
L14									14,8		
L15									10,8		
L16									25,0		
L24									23,0		
L26										13,27	6,87
L27									22,0		
R6							15,1				
R7	97	23,9	13,3	19,0	15,3	6,1					
R13		37,8	23,8								
R15		36,9	20,0								
R29										66,97	16,44
R32	97							11,9		13,31	0,68
R49		27,0									
R51		33,0								33,34	28,70
R58										>50	26,01
R61										34,47	27,44
R62										27,64	35,44

LA = *Leishmania amazonensis*, LC = *Leishmania chagasi*.

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1. SÍNTESE DE CHALCONAS E DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS

5.1.1. TÉCNICAS GERAIS

5.1.1.1. Instrumentação

a) Ponto de Fusão (p.f.)

O ponto de fusão não corrigido das chalconas foi determinado em aparelho digital de ponto de fusão, MGAPF-301, Microquímica Equipamento Ltda., e dos demais compostos, em aparelho BUCHI 510, em banho de silicone.

b) Espectros de infravermelho (IV)

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) das chalconas foram obtidos através de um espectômetro Abb Bomen FTLA 2000, utilizando pastilha de KBr, e dos demais compostos, em espectômetro NICOLET Impact 410, em pastilha de KBr ou solução de diclorometano. Os valores de ν_{\max} são expressos em cm^{-1} .

c) Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , COSY, HMBC e HMQC

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H (400 MHz) e de ^{13}C (100 MHz) das chalconas foram realizados em equipamento VARIAN OXFORD AS-400, e dos demais compostos em espectrômetro BRUKER WP 200 SY (200 MHz para ^1H e 50,3 MHz para ^{13}C) para ^1H e ^{13}C e BRUKER WP 400 SY (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C) ou BRUKER AMX 500 (500 MHz para ^1H e 125,8 MHz para ^{13}C) para ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC e HMQC. Usou-se como referência interna o TMS ou o próprio solvente. Para todas as amostras foi utilizado clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, exceto quando especificado outro. Os valores de deslocamento químico (δ) são expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

d) Análises elementares (CHN)

As análises elementares das chalconas foram realizadas em equipamento CHNS EA 1110. As porcentagens de C e H estão de acordo com as fórmulas moleculares dos produtos, com variação máxima de 0,4% em relação ao valor teórico para C.

e) Espectros de Massas (EM)

Para a obtenção dos espectros de massas dos derivados heterocíclicos de estilbenóides, foram utilizados:

- Cromatógrafo de gases/espectrômetro de massas HEWLET-PACKARD modelo 5890 série II, equipado com colunas capilares e distintas condições de fluxo e temperaturas para otimizar a resolução.

- Espectrômetro de massas modelo QSTAR XL, empregando técnica de *Electrospray*. A ionização foi realizada a 5 kilovolts.

5.1.1.2. Técnicas Cromatográficas e de Reristalização

a) Cromatografia em Camada Delgada

Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de alumínio recobertas por sílica gel 60 com indicador fluorescente UV₂₅₄ Macherey-Nagel ou SDS, com 0,2 mm de espessura. Depois da eluição, as placas foram visualizadas em luz ultra violeta ($\lambda = 254$ e 366 nm). No caso das chalconas, as placas foram reveladas por pulverização com anisaldeído sulfúrico (0,5 ml anisaldeído, 5 ml ácido sulfúrico concentrado, 10 ml ácido acético glacial e metanol q.s.p. 100 ml) e aquecimento a 100 °C durante alguns minutos. Para os demais compostos, as placas foram reveladas por pulverização com uma das seguintes soluções: ácido fosfomolibdico em etanol a 7% ou ninhidrina em etanol a 30%, aquecendo posteriormente a 100 °C durante alguns minutos; para as benzalftalidas também utilizou-se câmara de iodo.

b) Recristalização

Algumas chalconas foram purificadas por recristalização com solventes como diclorometano/hexano, metanol ou etanol a quente, e algumas ftalidas em diclorometano/metanol.

c) Cromatografia em Coluna

Para as chalconas que não foram obtidas puras da cristalização, e para a maioria dos derivados heterocíclicos de estilbenóides, realizou-se cromatografia em coluna flash. Utilizaram-se colunas de vidro recheadas com sílica gel 60 Merck (0,063-0,2 mm), normalmente em proporção 30/40g de sílica por grama de produto. O diâmetro e a altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado e a eluição foi realizada com solventes orgânicos em

ordem crescente de polaridade. Em alguns casos, misturou-se os solventes com algumas gotas de solução de amoníaco 30%.

d) Cromatografia Preparativa

Para a purificação dos benzoimidazo-isoindóis, realizou-se também cromatografia preparativa. Foram utilizadas placas de vidro recobertas por gel de sílica 60 F₂₅₄ Merck com 1 mm de espessura. Depois da eluição, foram visualizadas em luz ultravioleta ($\lambda = 254$ y 366 nm). Os compostos adsorvidos nas bandas foram obtidos por raspagem do gel e posterior extração do mesmo com acetato de etila.

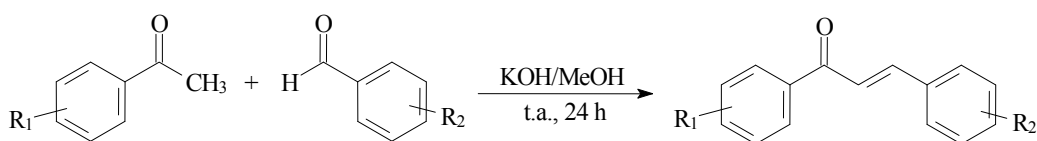
5.1.1.3. Preparação de Solventes e Reagentes

- **Etilendiamina**: Destilou-se a etilendiamina comercial em 118 °C e armazenou-se em recipiente fechado sobre peneira molecular de 8 Å.

- **Tolueno**: Utilizou-se tolueno comercial seco com CaCl_2 .

Todos reagentes utilizados nesta pesquisa foram das marcas comerciais: Sigma-Aldrich, Merck, Sigma e Fluka. Os solventes da SDS, Vetec e Labsynth.

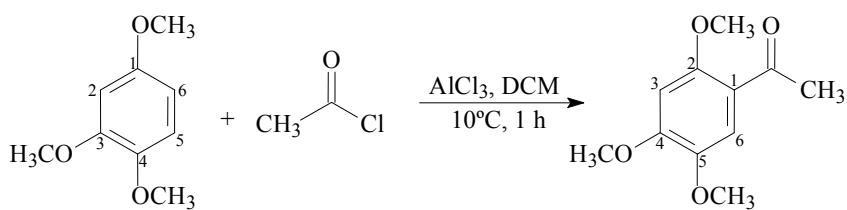
5.1.2. SÍNTESE DE CHALCONAS



Para a preparação das chalconas, utilizou-se a metodologia de condensação aldólica entre aldeídos e acetofenonas descrita por Vogel (1989).

5.1.2.1. Síntese de Acetofenonas e Aldeídos Intermediários

a) Síntese da 2,4,5-trimetoxiacetofenona

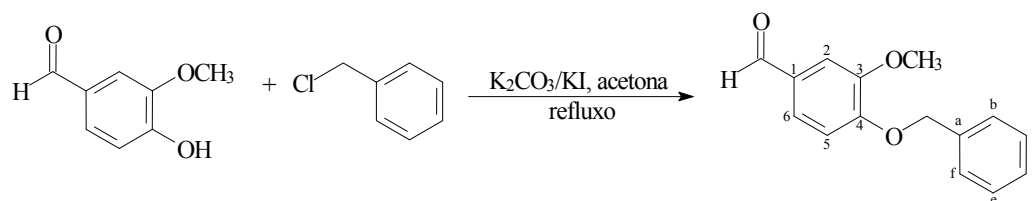


Para a síntese da 2,4,5-trimetoxiacetofenona, usada na preparação das chalconas **J3** e **J4**, utilizou-se a metodologia de acilação de Friedel-Crafts descrita por Högberg e col. (1990). Em um balão de reação de 1000 ml e 1 boca, colocou-se o 1,2,4-trimetoxibenzeno (28 g), diclorometano (350 ml) e cloreto de acetila (15 ml), em banho de gelo. Adicionou-se cloreto de alumínio (25 g) ao balão em pequenas porções, com controle de temperatura (entre 5-8 °C). Deixou-se sob agitação magnética, a 10 °C, por 1 hora. Ainda em banho de gelo, adicionou-se ao balão 500 ml de HCl 0,5 M, em pequenas porções, para eliminação do cloreto de alumínio restante. A fase orgânica foi lavada com água (em funil de separação), seca com Na₂SO₄, e evaporada em rotaevaporador, resultando no produto bruto. O sólido foi recristalizado em metanol, obtendo-se a 2,4,5-trimetoxiacetofenona (C₁₁H₁₄O₄) em forma de agulhas de cor branca, com rendimento de 81% (28,4 g); p.f.: 98-99 °C (lit. p.f.: 98-100 °C, Högberg *et al.*, 1990).

RMN ¹H (CDCl₃): 2,57 (*s*, 3H, CH₃), 3,85 (*s*, 3H, *o*-OCH₃), 3,89 (*s*, 3H, *m*-OCH₃), 3,92 (*s*, 3H, *p*-OCH₃), 6,48 (*s*, 1H, H3), 7,40 (*s*, 1H, H6).

RMN ¹³C (CDCl₃): 32,10 (CH₃), 56,06 (*m*-OCH₃), 56,21 (*p*-OCH₃), 56,27 (*o*-OCH₃), 96,30 (C3), 112,42 (C6), 119,05 (C1), 142,97 (C5), 153,92 (C2), 155,60 (C4), 197,27 (C=O).

b) Síntese da vanilina benzilada [3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído]



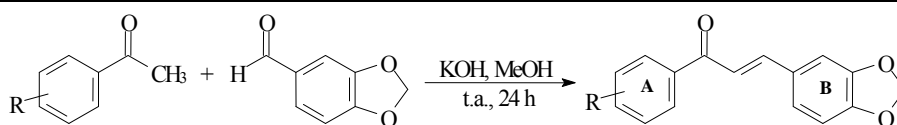
Para a síntese do 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído, usado na preparação das chalconas **L28**, **R6**, **R45**, **R46**, **R58**, **R61** e **R62**, utilizou-se a metodologia de benzilação descrita por Tsai e Klinman (2003). Em um balão de reação de 500 ml e 1 boca, colocou-se a vanilina (12,7 g), cloreto de benzila (10,4 g), carbonato de potássio anidro (5,8 g), iodeto de potássio (0,03 g) e acetona (200 ml). A mistura foi agitada sob refluxo, até que toda a vanilina fosse consumida (aproximadamente 6 horas). Filtrou-se o conteúdo do balão e evaporou-se o solvente em rotaevaporador, resultando no produto bruto. O sólido foi recristalizado em etanol, obtendo-se a vanilina benzilada [3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído] como cristais transparentes, com rendimento de 88% (17,8 g); p.f.: 60-62 °C (lit. p.f.: 62-64 °C, Tran *et al.*, 2006).

RMN 1H ($CDCl_3$): 3,94 (s, 3H, OCH_3), 5,24 (s, 2H, $-OCH_2-$), 6,98 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H5), 7,33 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H6), 7,38 (m, 3H, Hc, Hd, He), 7,43 (s, 1H, H2), 7,44 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, Hb, Hf), 9,83 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 56,06 (OCH_3), 70,85 ($-OCH_2-$), 109,32 (C2), 112,35 (C5), 126,60 (C6), 127,20 (Cb, Cf), 128,21 (Cd), 128,73 (Cc, Ce), 130,27 (C1), 136,00 (Ca), 150,05 (C3), 153,57 (C4), 190,92 (C=O).

5.1.2.2. Preparação das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído

Onze compostos (**P1** a **T43**) foram sintetizados conforme descrito em Chiaradia (2006) (Tabela 32). Para a preparação de **P13**, **P10** e **J3**, utilizou-se um balão de reação de 100 ml e de uma boca. Colocou-se o 3,4-metilenodioxibenzaldeído (0,75 g; 5 mmol), a acetofenona (5 mmol) e metanol (30 ml). Dissolveram-se os reagentes sob agitação magnética e em seguida adicionou-se lentamente KOH 50% v/v (10 ml). Deixou-se a reação sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. Após este período, adicionou-se água destilada à reação, o que provocou a precipitação dos compostos, e acidificou-se a mesma com ácido clorídrico 10%, para neutralização do meio. Filtrou-se em funil de Büchner, verificou-se a pureza por CCD e as chalconas foram recristalizadas em diclorometano, tendo sua precipitação forçada com hexano.

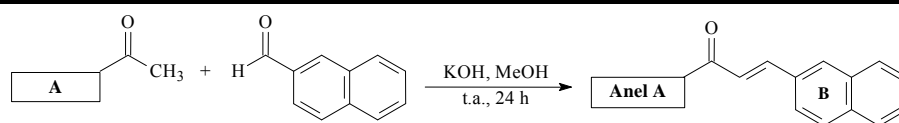
Tabela 32. Chalconas obtidas, derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído.

Chalcona	R	Metanol (ml)	KOH 50% (ml)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	Cor
P1	H	30	10	67	115-117	creme
P3	4'-Br	30	10	76	137-139	creme
P4	4'-NO ₂	45	0,5	82	200-202	amarelo vivo
P5	2',5'-diOCH ₃	30	10	74	96-98	creme
P6	2'-OH	30	10	62	135-137	amarelo vivo
P7	3'-OCH ₃ -4'-OH	30	10	47	134-136	amarelo
P8	4'-OCH ₃	30	10	77	131-132	creme
P9	3',4'-diOCH ₃	30	10	72	126-128	creme
P11	3'-NO ₂	40	5	40	144-146	marrom
P12	3',4',5'-triOCH ₃	30	10	88	133-134	creme
T43	2',4',6'-triOCH ₃	30	10	78	124-126	creme
P10	2',4'-diOCH ₃	30	10	95	128-130	amarelo claro
P13	2'-NO ₂	30	10	70	124-125	amarelo
J3	2',4',5'-triOCH ₃	30	10	90	182-184	amarelo

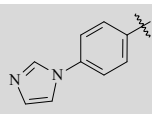
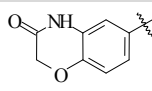

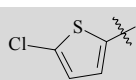
5.1.2.3. Preparação das chalconas derivadas do 2-naftaldeído

Onze compostos foram sintetizados conforme descrito em Chiaradia (2006) (C13 a T46) (Tabelas 33 e 34). Para a preparação dos demais, utilizou-se um balão de reação de 100 ml e de uma boca. Colocou-se o 2-naftaldeído (0,78 g; 5 mmol), a acetofenona (5 mmol) e metanol (30 ml). Dissolveu-se os reagentes sob agitação magnética e em seguida adicionou-se lentamente KOH 50% v/v (10 ml). Deixou-se a reação sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. Após este período, adicionou-se água destilada à reação, o que, na maioria das vezes, provocou a precipitação dos compostos, e acidificou-se a mesma com ácido clorídrico 10%, para neutralização do meio. Nos casos em que não houve precipitação, levou-se a solução ao freezer por um tempo, para forçar a precipitação em temperatura reduzida. Filtrou-se em funil de Büchner, verificou-se a pureza por CCD e as chalconas foram recristalizadas em diclorometano, tendo sua precipitação forçada com hexano.

Tabela 33. Chalconas obtidas, derivadas do 2-naftaldeído.



Chalcona	Anel A	Metanol (ml)	KOH 50% (ml)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	Cor
C13	2'-OH-4',6'-diOCH ₃ -fenil	30	10	29	110-112	amarelo vivo
C24	3',4',5'-triOCH ₃ -fenil	50	10	97	131-132	creme
C25	4'-Br-fenil	20	5	88	186-188	creme
C26	fenil	50	10	95	152-154	creme
C27	2'-OH-fenil	50	35	66	146-148	amarelo ouro
C28	4'-OCH ₃ -fenil	20	6	90	173-175	creme
C29	4'-NO ₂ -fenil	20	0,5	73	206-208	amarelo vivo
C30	3'-NO ₂ -fenil	20	0,5	71	149-151	bege
C31	3'-OCH ₃ -4'-OH-fenil	30	25	40	166-168	amarelo
C33	3',4'-diOCH ₃ -fenil	40	10	97	168-170	amarelo claro
T46	2',4',6'-triOCH ₃ -fenil	30	10	88	139-141	amarelo claro
C37	2',5'-diOCH ₃ -fenil	50	5	83	120-121	amarelo claro
C38	2'-NO ₂ -fenil	30	10	65	101-103	bege
J4	2',4',5'-triOCH ₃ -fenil	30	10	72	134-135	amarelo

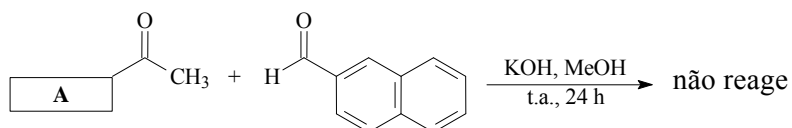
Chalcona	Anel A	Metanol (ml)	KOH 50% (gotas)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	Cor
C1	3',5'-diOCH ₃ -fenil	30	40	89	68-69	creme
C4	2',5'-diCl ₂ -fenil	30	20	96	107-109	creme
C5	3',4'-diCl ₂ -fenil	20	20	97	184-186	amarelo claro
C6	3'-OCH ₃ -fenil	20	20	98	99-100	creme
C7		20	20	88	176-178	amarelo claro
C9		20	20	70	272-273	amarelo claro
C10		10	40	4	195-197	bege
C11	4'-CH ₃ -fenil	40	20	82	167-168	creme
C12		20	20	97	185-186	verde claro

5.1.2.4. Preparação das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona

Em um balão de reação de 100 ml e 1 boca, colocou-se a 3,4-metilenodioxiacetofenona (0,33 g; 2 mmol), o aldeído (2 mmol) e metanol (15 ml). Dissolveram-se os reagentes sob agitação magnética e em seguida, adicionou-se lentamente KOH 50% v/v (60 gotas). Deixou-se a reação sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. Após este período, adicionou-se água destilada à reação, o que, na maioria das vezes, provocou a precipitação dos compostos, e acidificou-se a mesma com ácido clorídrico 10%, para neutralização do meio. Nos casos em que não houve precipitação, levou-se a solução ao freezer por um tempo, para forçar a precipitação em temperatura reduzida. Filtrou-se em funil de Büchner, verificou-se a pureza por CCD e, quando necessário, as chalconas foram recristalizadas em diclorometano e precipitadas em hexano. Este procedimento foi adotado para a preparação de todas as chalconas desta série (Tabela 35 e 36), exceto para **L26**. Nas reações contendo aldeídos com grupos fotossensíveis, como cloro, bromo e flúor, o balão de reação foi envolvido com papel alumínio durante todo o processo.

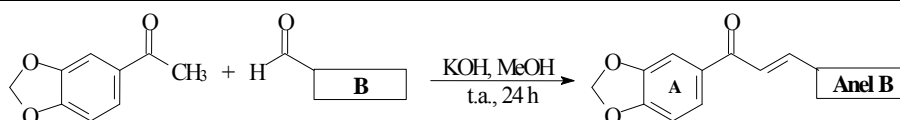
Preparação da chalcona L26: Em um balão de reação de 100 ml e 1 boca, colocou-se a 3,4-metilenodioxiacetofenona (0,33 g; 2 mmol), o aldeído (2 mmol) e metanol (10 ml). Dissolveram-se os reagentes e em seguida, adicionou-se lentamente KOH 50% v/v (10 gotas). Deixou-se sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas, e não ocorreu reação (acompanhou-se por CCD). Acrescentou-se 30 ml de metanol ao balão de reação e deixou-se sob refluxo durante 4 horas. Após este período, adicionou-se água destilada à reação e acidificou-se a mesma com ácido clorídrico 10%, para neutralização do meio, que ficou turvo e de coloração amarela. A solução foi levada ao freezer por 24 horas. Deixou-se descongelar à temperatura ambiente e ocorreu precipitação. Filtrou-se em funil de Büchner e verificou-se a pureza do composto por CCD.

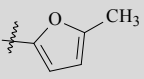

Tabela 34. Tentativas de obtenção de chalconas derivadas do 2-naftaldeído.



Composto	Anel A	Metanol (ml)	KOH 50% (gotas)	Rend. (%)	p.f. (°C) Experimental
C2	2'-OCH ₃ -fenil	20	110	-	-
C3	3',5'-diOCH ₃ -4-OH-fenil	30	20	-	-
C8		20	20	-	-
C10b		10	40	-	-

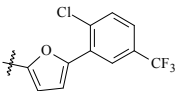
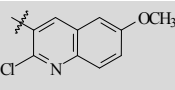
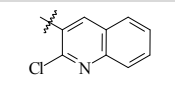
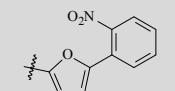
Tabela 35. Chalconas obtidas, derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



Chalcona	Anel A	Metanol (ml)	KOH 50% (gotas)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	Cor
L1	4-Cl-fenil	15	60	93	162-163	creme
L2	3-Cl-fenil	15	60	78	100-102	creme
L3	2,6-Cl ₂ -fenil	15	60	90	118-119	amarelo claro
L4	3,4-Cl ₂ -fenil	15	60	94	161-162	creme
L5	4-NO ₂ -fenil	15	35	98	184-185	amarelo vivo
L6	3-NO ₂ -fenil	15	35	94	178-180	creme
L7	4-Br-fenil	15	60	93	154-156	creme
L8	4-OCH ₃ -fenil	15	130	95	143-145	creme
L9	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	15	100	88	119-121	amarelo vivo
L10	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	15	70	78	141-142	amarelo
L11	3,4,5-triOCH ₃ -fenil	15	50	92	146-148	creme
L12	3,4-OCH ₂ O-fenil	15	60	89	172-174	amarelo
L13	4-CH ₃ -fenil	15	50	78	136-138	creme
L14	4-N(CH ₃) ₂ -fenil	15	120	53	135-137	amarelo ouro
L15	2-naftil	15	30	91	189-191	creme
L16	1-naftil	15	50	91	136-238	amarelo
L17	2,6-diOCH ₃ -fenil	15	70	87	141-142	creme
L18	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ -fenil	15	90	93	102-104	creme
L19	4-F-fenil	15	40	87	197-109	creme
L20	2-F-fenil	15	50	93	109-111	creme
L21	fenil	15	60	61	92-94	creme
L22	2-NO ₂ -fenil	15	35	15	149-151	marrom
L23	2-Cl-fenil	15	60	88	112-114	creme
L24		15	60	87	98-99	amarelo
L25	3-OCH ₃ -fenil	15	60	93	98-99	creme
L26*	3-OCH ₃ -4-OH-fenil	40	10	44	130-132	amarelo
L27		15	50	92	101-103	bege
L28	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ Bz)-fenil	15	50	88	119-121	amarelo
L29	2,5-diOCH ₃ -fenil	15	70	96	84-85	amarelo
L38	3,4-diOCH ₃ -fenil	20	60	41	119-120	amarelo
L39	4-CN-fenil	20	30	97	162-164	amarelo claro

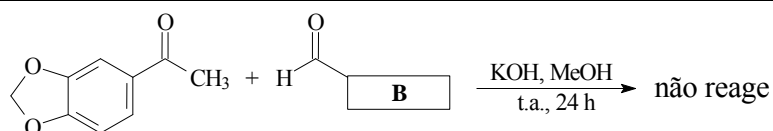
Continua...

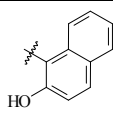
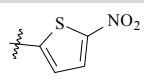
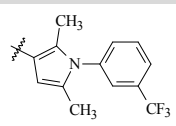
Continua...

Chalcona	Anel A	Metanol (ml)	KOH 50% (gotas)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	Cor
L40	3-CF ₃ ,4-Cl-fenil	20	30	85	159-161	branco
L41	4-CF ₃ -fenil	20	30	96	140-142	creme
L42	3-CF ₃ -fenil	20	30	87	120-122	creme
L43	3,5-Cl ₂ -fenil	20	30	92	126-127	branco
L44	2,4-Cl ₂ -fenil	40	30	84	98-100	creme
L45	3-Br-fenil	20	30	97	110-111	creme
L46		20	20	93	180-182	amarelo vivo
L47		20	30	95	184-185	amarelo claro
L48		20	20	62	113-115	amarelo
L50		20	30	99	145-147	amarelo vivo
L51	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	30	40	94	100-101	amarelo claro

*refluxo por 4h.

Tabela 36. Tentativas de obtenção de chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



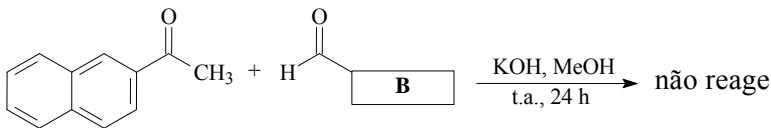
Composto	Anel B	Metanol (ml)	KOH 50% (gotas)	Rend. (%)	p.f. (°C) Experimental
L30		15	20	-	-
L31	4-COOH-fenil	15	10	-	-
L32		15	10	-	-
L33	2-COOH-fenil	15	30	-	-
L34	2-OH-fenil	15	30	-	-
L35	2-OH-4-OCH ₃ -fenil	15	30	-	-
L36	3-OCH ₃ -4-OH-5-Br-fenil	15	5	-	-
L37	2-OH-4,6-OCH ₃ -fenil	15	30	-	-
L49		20	130	-	-

5.1.2.5. Preparação das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona

Em um balão de reação de 100 ml e 1 boca, colocou-se a 2-naftilacetofenona (0,34g; 2 mmol), o aldeído (2 mmol) e metanol (20 ml). Dissolveram-se os reagentes sob agitação magnética e em seguida, adicionou-se lentamente KOH 50% v/v (60 gotas). Deixou-se a reação sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. Após este período, adicionou-se água destilada à reação, o que, na maioria das vezes, provocou a precipitação dos compostos, e acidificou-se a mesma com ácido clorídrico 10%, para neutralização do meio. Nos casos em que não houve precipitação, levou-se a solução ao freezer por um tempo, para forçar a precipitação em temperatura reduzida. Filtrou-se em funil de Büchner, verificou-se a pureza por CCD e, quando necessário, as chalconas foram recristalizadas diclorometano e precipitadas em hexano.

Este procedimento foi adotado para a preparação de todas as chalconas desta série (Tabelas 37 e 38). Nas reações contendo aldeídos com grupos fotossensíveis, como cloro, bromo e flúor, o balão de reação foi envolvido com papel alumínio durante todo o processo.

Tabela 37. Tentativas de obtenção de chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.



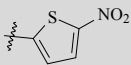





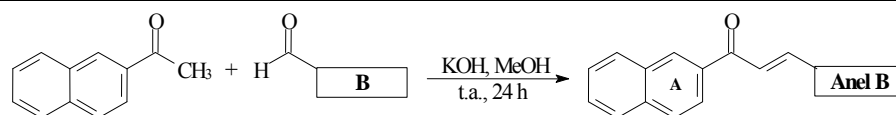
Composto	Anel B	Metanol (ml)	KOH 50% (gotas)	Rend. (%)	p.f. (°C) Experimental
R18	3-OCH ₃ -fenil	30	140	-	-
R22	3-OCH ₃ -4-OH-fenil	15	130	-	-
R31	2-COOH-fenil	40	200	-	-
R33		25	50	-	-
R34		15	260	-	-
R35		30	180	-	-
R37	2-OH-fenil	20	200	-	-
R38	2-OH-4-OCH ₃ -fenil	15	100	-	-
R39		15	100	-	-
R40		15	250	-	-
R41		15	270	-	-
R43	3,4,5-triOCH ₃ -fenil	15	20	-	-

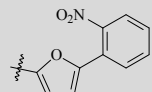
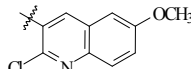
Tabela 38. Chalconas obtidas, derivadas da 2-naftilacetofenona.



Chalcona	Anel A	Metanol (ml)	KOH 50% (gotas)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	Cor
R7	3-NO ₂ -fenil	20	65	97	139-141	creme
R8	4-NO ₂ -fenil	20	80	96	167-169	amarelo claro
R9	2-NO ₂ -fenil	20	10	20	154-156	marrom
R10	4-Cl-fenil	15	60	74	162-164	amarelo claro
R11	3,4-Cl ₂ -fenil	15	70	96	172-174	amarelo claro
R12	2,6-Cl ₂ -fenil	60	50	75	82-83	branco
R13	3-Cl-fenil	15	50	93	120-121	creme
R14	2-Cl-fenil	15	30	29	semi-sólido	amarelo
R15	fenil	15	50	88	93-95	amarelo claro
R16	4-CH ₃ -fenil	15	50	89	142-144	amarelo claro
R17	4-OCH ₃ -fenil	20	130	89	89-90	amarelo claro
R19	2,6-diOCH ₃ -fenil	25	140	79	109-111	creme
R20	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	20	130	94	114-115	amarelo vivo
R21	4-N(CH ₃) ₂ -fenil	20	220	67	105-106	amarelo ouro
R23	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ -fenil	15	100	95	85-86	amarelo claro
R24	4-F-fenil	15	40	99	136-137	amarelo claro
R25	2-F-fenil	20	30	92	69-70	amarelo
R26	4-Br-fenil	15	40	82	172-173	amarelo claro
R27	3,4-OCH ₂ O-fenil	15	80	91	138-139	amarelo claro
R28	2-naftil	15	60	93	192-193	amarelo claro
R29	1-naftil	15	60	96	149-150	amarelo
R30		15	150	66	91-92	ocre
R32	4-COOH-fenil	15	60	97	233-235	creme
R36		25	110	92	85-87	amarelo ouro
R42	2,5-diOCH ₃ -fenil	25	70	99	semi-sólido	amarelo
R44	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	15	50	93	153-154	amarelo vivo
R45	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ Bz)-fenil	20	60	63	80-81	amarelo claro
R48	3,5-Cl ₂ -fenil	40	20	94	152-154	creme
R49	3-CF ₃ -fenil	20	20	91	138-140	creme
R50	4-CF ₃ -fenil	20	20	93	168-170	creme
R51	3-CF ₃ ,4-Cl-fenil	10	20	44	112-114	creme
R52	4-CN-fenil	25	20	95	176-178	creme

Continua...

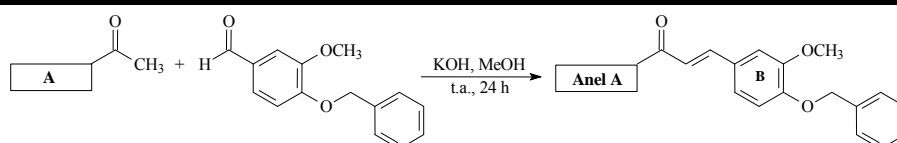
Continua...

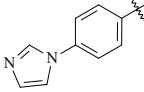
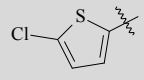
Chalcona	Anel A	Metanol (ml)	KOH 50% (gotas)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	Cor
R53	3-Br-fenil	25	20	90	125-126	creme
R54	2,4-Cl ₂ -fenil	20	20	98	128-130	creme
R55	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	30	40	81	semi-sólido	amarelo
R56		30	40	86	98-99	amarelo ouro
R57		20	30	99	139-141	creme

5.1.2.6. Preparação das chalconas derivadas da vanilina benzilada

Em um balão de reação de 100 ml e 1 boca, colocou-se a vanilina benzilada [3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído] (0,33 g; 2 mmol), a acetofenona (2 mmol) e metanol (15 ml). Dissolveram-se os reagentes sob agitação magnética e em seguida, adicionou-se lentamente KOH 50% v/v (20 gotas). Deixou-se a reação sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. Após este período, adicionou-se água destilada à reação, o que provocou a precipitação dos compostos, e acidificou-se a mesma com ácido clorídrico 10%, para neutralização do meio. Filtrou-se em funil de Büchner, verificou-se a pureza por CCD e, quando necessário, as chalconas foram recristalizadas em diclorometano e precipitadas em hexano (Tabela 39).

Tabela 39. Chalconas obtidas, derivadas do 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído.

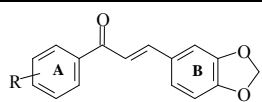
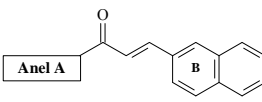
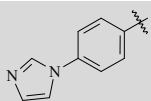
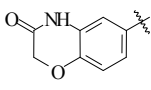

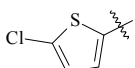


Chalcona	R	Metanol (ml)	KOH 50% (gotas)	Rend. (%)	p.f. (°C) Exp.	Cor
R6	2',4'-diOCH ₃ -fenil	20	10	18	107-108	amarelo
R46	4'-Br-fenil	25	70	87	95-97	amarelo
R58		20	20	90	222-224	amarelo
R61		20	20	55	123-125	verde
R62	2',5'-diOCH ₃ -fenil	20	30	91	semi-sólido	amarelo

5.1.3. CARACTERIZAÇÃO DAS CHALCONAS

A seguir, apresentam-se as tabelas com os dados de análise elementar dos compostos inéditos (Tabela 40), dados de espectroscopia no infravermelho (Tabela 41) e dados de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C de todas as chalconas sintetizadas (Tabelas 42 a 93). Os nomes dos compostos, acompanhados dos seus respectivos códigos, encontram-se no Anexo 1.

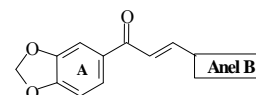
Tabela 40. Dados de análise elementar (CHN) das chalconas inéditas sintetizadas.

Chalcona	R	Valor Teórico	Valor Experimental
Chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído			
			
P7	3-OCH ₃ -4-OH	C 68,45%; H 4,73%	C 68,18%; H 5,23%
P11	3-NO ₂	C 64,65%; H 3,73%; N 4,71%	C 64,70%; H 3,80%; N 4,99%
Chalconas derivadas do 2-naftaldeído			
			
Chalcona	Anel A	Valor Teórico	Valor Experimental
C4	2,5-Cl ₂ -fenil	C 69,74%; H 3,70%	C 70,36%; H 4,23%
C5	3,4-Cl ₂ -fenil	C 69,74%; H 3,70%	C 69,13%; H 4,34%
C6	3-OCH ₃ -fenil	C 83,31%; H 5,59%	C 83,90%; H 4,78%
C7		C 81,46%; H 4,97%; N 8,64%	C 81,13%; H 5,11%; N 8,09%
C9		C 76,58%; H 4,59%; N 4,25%	C 76,72%; H 4,73%; N 4,29%
C10		C 82,73%; H 5,79%; N 5,36%	C 82,10%; H 5,22%; N 5,32%
C12		C 68,34%; H 3,71%	C 68,03%; H 3,20%
C30	3-NO ₂ -fenil	C 75,24%; H 4,32%; N 4,62%	C 74,76%; H 4,78%; N 4,84%
C31	3-OCH ₃ -4-OH-fenil	C 78,93%; H 5,30%	C 78,86%; H 5,76%
C33	3,4-diOCH ₃ -fenil	C 79,23%; H 5,70%	C 79,06%; H 6,14%
J4	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	C 75,84%; H 5,79%	C 76,12%; H 5,82%

Continua...

Continua...

Chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona

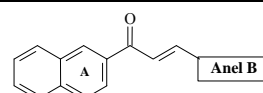


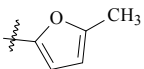
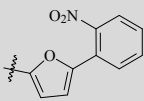
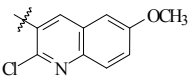
Chalcona	Anel B	Valor Teórico	Valor Experimental
L2	3-Cl-fenil	C 67,03%; H 3,87%	C 67,21%; H 4,18%
L3	2,6-Cl ₂ -fenil	C 59,84%; H 3,14%	C 59,69%; H 3,26%
L4	3,4-Cl ₂ -fenil	C 59,84%; H 3,14%	C 59,77%; H 3,25%
L15	2-naftil	C 79,46%; H 4,67%	C 79,22%; H 4,87%
L16	1-naftil	C 79,46%; H 4,67%	C 79,54%; H 4,81%
L17	2,6-diOCH ₃ -fenil	C 69,22%; H 5,16%	C 68,72%; H 5,33%
L18	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ -fenil	C 74,06%; H 6,21%	C 74,28%; H 6,46%
L20	2-F-fenil	C 71,11%; H 4,10%	C 70,77%; H 4,32%
L22	2-NO ₂ -fenil	C 64,65%; H 4,73%; N 4,71%	C 64,89%; H 4,42%; N 4,63%
L24		C 70,31%; H 4,72%	C 70,09%; H 4,79%
L27		C 65,10%; H 3,90%	C 64,73%; H 3,63%
L39	4-CN-fenil	C 73,64%; H 4,00%; N 5,05%	C 73,64%; H 4,20%; N 5,12%
L40	3-CF ₃ -4-Cl-fenil	C 57,56%; H 2,84%	C 57,72%; H 3,29%
L41	4-CF ₃ -fenil	C 63,76%; H 3,46%	C 63,10%; H 4,17%
L42	3-CF ₃ -fenil	C 63,76%; H 3,46%	C 63,47%; H 3,34%
L43	3,5-Cl ₂ -fenil	C 59,84%; H 3,14%	C 60,69%; H 3,74%
L44	2,4-Cl ₂ -fenil	C 59,84%; H 3,14%	C 58,98%; H 3,60%
L45	3-Br-fenil	C 58,03%; H 3,35%	C 58,40%; H 3,84%
L46		C 59,94%; H 2,87%	C 60,12%; H 3,32%
L47		C 65,31%; H 3,84%; N 3,81%	C 65,85%; H 4,18%; N 4,02%
L48		C 67,56%; H 3,58%; N 4,15%	C 67,87%; H 4,02%; N 4,21%
L50		C 66,12%; H 3,61%; N 3,86%	C 66,87%; H 3,90%; N 4,07%
L51	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	C 66,66%; H 5,30%	C 67,20%; H 5,27%

Continua...

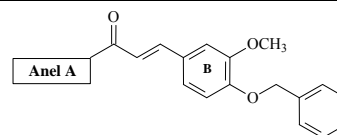
Continua...

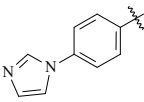
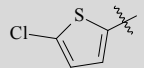
Chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona



Chalcona	R	Valor Teórico	Valor Experimental
R11	3,4-Cl ₂ -fenil	C 69,74%; H 3,70%	C 69,41%; H 3,82%
R19	2,6-diOCH ₃ -fenil	C 79,23%; H 5,70%	C 79,14%; H 5,69%
R23	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ -fenil	C 83,60%; H 6,71%	C 82,91%; H 6,88%
R25	2-F-fenil	C 82,59%; H 4,74%	C 83,01%; H 4,55%
R36		C 82,42%; H 5,38%	C 81,68%; H 5,30%
R42	2,5-diOCH ₃ -fenil	C 79,23%; H 5,70%	C 78,78%; H 5,99%
R44	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	C 75,84%; H 5,79%	C 75,02%; H 6,02%
R45	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ Bz)-fenil	C 82,21%; H 5,62%	C 82,54%; H 5,78%
R48	3,5-Cl ₂ -fenil	C 69,74%; H 3,70%	C 69,82%; H 4,37%
R49	3-CF ₃ -fenil	C 73,62%; H 4,02%	C 73,64%; H 4,59%
R50	4-CF ₃ -fenil	C 73,62%; H 4,02%	C 74,27%; H 4,80%
R51	3-CF ₃ ,4-Cl-fenil	C 66,59%; H 3,35%	C 67,27%; H 3,93%
R55	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	C 75,84%; H 5,79%	*
R56		C 74,79%; H 4,09%; N 3,79%	C 74,92 %; H 4,26%; N 3,65%
R57		C 73,90%; H 4,31%; N 3,75%	C 74,21%; H 4,59%; N 3,76%

Chalconas derivadas da vanilina benzilada



Chalcona	R	Valor Teórico	Valor Experimental
R6	2,4-diOCH ₃ -fenil	C 74,24%; H 5,98%	C 73,74%; H 6,48%
R46	4-Br-fenil	C 65,26%; H 4,52%	C 65,55%; H 5,10%
R58		C 76,08%; H 5,40%; N 6,82%	C 75,67%; H 5,58%; N 6,27%
R61		C 65,54%; H 4,45%	C 65,79%; H 4,25%
R62	2,5-diOCH ₃ -fenil	C 74,24%; H 5,98%	C 72,17%; H 6,45%

*CHN não realizado devido à amostra ser oleosa.

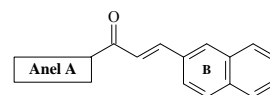
Tabela 41. Dados de infravermelho das chalconas sintetizadas (pastilhas de KBr).

Chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído		
Chalcona	R	Dados de IV (cm ⁻¹)
P1*	H	1658, 1215 (C=O), 1589 (C=C), 1254, 1020 (C-O), 3070, 1940, 1603, 1573, 1501, 1488, 1448, 1369, 1308, 1105, 984, 919, 843, 776, 699 (Ar).
P3*	4-Br	1657, 1215 (C=O), 1593 (C=C), 1251, 1044 (C-O), 1098 (C-Br) 2881, 2750, 1494, 1447, 1308, 1028, 1005, 985, 938, 858, 799 (Ar).
P4*	4-NO ₂	1656, 1212 (C=O), 1579 (C=C), 1250, 1035 (C-O), 1522, 1343, 847 (NO ₂), 3115, 2913, 1600, 1496, 1451, 1316, 1107, 1010, 982, 928, 806, 701 (Ar).
P5*	2,5-OCH ₃	1652, (C=O), 1581 (C=C), 1246, 1027 (C-O), 2992, 2912, 2834, 1602, 1491, 1445, 1412, 1321, 1284, 1223, 1175, 1100, 1042, 975, 921, 834, 812, 726 (Ar).
P6*	2-OH	3440 (OH), 1640, 1203 (C=O), 1570 (C=C), 1242, 1038 (C-O), 3076, 2925, 1619, 1502, 1491, 1440, 1372, 1354, 1161, 977, 934, 826, 760 (Ar).
P7*	3-OCH ₃ -4-OH	3216 (OH), 1643, 1215 (C=O), 1568 (C=C), 1254, 1032 (C-O), 3088, 2900, 1602, 1500, 1487, 1447, 1427, 1306, 1285, 1171, 1102, 975, 931, 801, 750 (Ar).
P8*	4-OCH ₃	1652, 1219 (C=O), 1582 (C=C), 1243, 1036, (C-O), 2945, 2903, 1600, 1499, 1360, 1173, 1098, 1021, 993, 929, 835, 812, 604, 539 (Ar).
P9*	3,4-diOCH ₃	1656 (C=O), 1581 (C=C), 1248, 1040 (C-O), 3015, 2886, 1595, 1499, 1413, 1357, 1261, 1163, 1144, 1025, 992, 932, 791 (Ar).
P11*	3-NO ₂	1661, 1211 (C=O), 1588 (C=C), 1248, 1036 (C-O), 1527, 1347, 828 (NO ₂), 3040, 2900, 1609, 1503, 1489, 1446, 1308, 1102, 086, 979, 927, 808, 700 (Ar).
P12*	3,4,5-triOCH ₃	1651 (C=O), 1572 (C=C), 1244, 1039 (C-O), 2900, 2960, 1501, 1447, 1410, 1368, 1329, 1261, 1227, 1158, 1067, 992, 933, 834, 804, 724 (Ar).
T43*	2,4,6-triOCH ₃	1639, 1206 (C=O), 1599 (C=C), 1264, 1034 (C-O), 3009, 2938, 2839, 1503, 1467, 1451, 1417, 1287, 1227, 1158, 1131, 1088, 976, 925, 824, 807 (Ar).
P13	2-NO ₂	1644 (C=O), 1600 (C=C), 1242, 1033 (C-O), 1528, 1343, 816 (NO ₂), 2915, 2851, 1624, 1500, 1451, 1310, 1109, 973, 924, 792 (Ar).
P10	2,4-diOCH ₃	1655 (C=O), 1609 (C=C), 1255, 1031 (C-O), 3040, 2911, 2830, 1496, 1448, 1316, 1211, 1126, 974, 925, 835, 795 (Ar).
J03	2,4,5-triOCH ₃	1646, 1211 (C=O), 1582 (C=C), 1244, 1022 (C-O), 2997, 2964, 2938, 2830, 1610, 1513, 1490, 1449, 1407, 1352, 1270, 1221, 1177, 1155, 1039, 974, 916, 860, 821, 811, 696 (Ar).

Continua...

Continua...

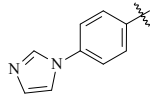
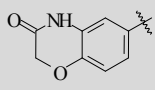

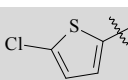
Chalconas derivadas do 2-naftaldeído



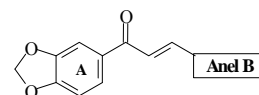
Chalcona	Anel A	Dados de IV (cm ⁻¹)
C13*	2-OH-4,6-OCH ₃ -fenil	3430 (OH), 1629, 1216 (C=O), 1559 (C=C), 1261, 1032 (C-O), 3046, 2900, 1586, 1436, 1416, 1362, 1293, 1162, 1113, 985, 937, 857, 818, 761 (Ar).
C24*	3,4,5-triOCH ₃ -fenil	1656 (C=O), 1582 (C=C), 1230 (C-O), 2947, 2834, 1502, 1458, 1411, 1359, 1331, 1156, 1126, 996, 813, 697 (Ar).
C25*	4-Br-fenil	1656, 1208 (C=O), 1592 (C=C), 1064 (C-Br), 3053, 1359, 1296, 1265, 1171, 1033, 986, 857, 819, 737, 475 (Ar).
C26*	fenil	1656, 1214 (C=O), 1594 (C=C), 3054, 1441, 1358, 1296, 1265, 1176, 1011, 990, 857, 821, 775, 690, 478 (Ar).
C27*	2-OH-fenil	3195 (OH), 1689 (C=O), 1568 (C=C), 3046, 1635, 1482, 1432, 1350, 1301, 1255, 1195, 1148, 1021, 985, 819, 752, 654 (Ar).
C28*	4-OCH ₃ -fenil	1651, 1215 (C=O), 1597 (C=C), 1257, 1013 (C-O), 3053, 1506, 1417, 1358, 1295, 1173, 981, 817, 744, 605 (Ar).
C29*	4-NO ₂ -fenil	1655, 1200 (C=O), 1583 (C=C), 1516, 1346, 841 (NO ₂), 3068, 1292, 1173, 1030, 989, 816, 757, 697, 474 (Ar).
C30*	3-NO ₂ -fenil	1656, 1206 (C=O), 1599 (C=C), 1525, 1344, 840 (NO ₂), 3082, 1472, 1433, 1292, 1258, 1174, 1081, 971, 814, 752, 695 (Ar).
C31*	3-OCH ₃ -4-OH-fenil	3265 (OH), 1643, 1202 (C=O), 1563 (C=C), 1280, 1025 (C-O), 2950, 2835, 1522, 1391, 1358, 1163, 1136, 970, 844, 816, 779, 716, 478 (Ar).
C33*	3,4-diOCH ₃ -fenil	1652 (C=O), 1583 (C=C), 1261, 1021 (C-O), 3008, 2935, 2841, 1510, 1448, 1415, 1296, 1151, 975, 920, 844, 810, 758, 710, 628, 475 (Ar).
T46*	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	1639, 1206 (C=O), 1588 (C=C), 1231, 1027 (C-O), 3002, 2945, 2845, 1605, 1459, 1415, 1272, 1157, 1123, 1083, 980, 859, 826, 812, 760 (Ar).
C37	2,5-diOCH ₃ -fenil	1644 (C=O), 1570 (C=C), 1227, 1130 (C-O), 3012, 2946, 2837, 1508, 1005, 693 (Ar).
C38	2-NO ₂ -fenil	1640 (C=O), 1616 (C=C), 1532, 1347, 861 (NO ₂), 3060, 3032, 1504, 1439, 1290, 1174, 1113, 1061, 989, 820, 751, 713, 474 (Ar).
J04	2,4,5-OCH ₃ -fenil	1640, 1211 (C=O), 1607 (C=C), 1261, 1026 (C-O), 1567, 1514, 1468, 1404, 1359, 1308, 1144, 1043, 981, 857, 816, 794, 757, 687, 479 (Ar).
C1	3,5-diOCH ₃ -fenil	1662, 1202 (C=O), 1589 (C=C), 1299, 1038 (C-O), 3056, 3008, 2942, 2842, 1457, 1421, 1362, 1152, 1062, 980, 834, 815, 700 (Ar).
C4	2,5-Cl ₂ -fenil	1664 (C=O), 1599 (C=C), 1094 (C-Cl), 3061, 1590, 1457, 1385, 1296, 1198, 980, 854, 817, 756, 481 (Ar).
C5	3,4-Cl ₂ -fenil	1658 (C=O), 1601 (C=C), 1052 (C-Cl), 3090, 3058, 3024, 1592, 1578, 1387, 1297, 1206, 1177, 1027, 992, 828, 814, 722, 704, 478 (Ar).

Continua...

Continua...

Chalcona	Anel A	Dados de IV (cm ⁻¹)
C6	3-OCH ₃ -fenil	1659 (C=O), 1582 (C=C), 1261, 1028 (C-O), 3060, 3015, 2967, 2834, 1461, 1357, 1297, 1273, 1166, 993, 852, 819, 795, 720, 481 (Ar).
C11	4-CH ₃ -fenil	1658 (C=O), 1608 (C=C), 3056, 2919, 1599, 1590, 1361, 1294, 1257, 1177, 1028, 1014, 987, 816, 727, 484 (Ar).
C7		1656 (C=O), 1589 (C=C), 1605, 1569, 1522 (C=N), 3050, 3020, 2926, 2744, 1482, 1361, 1296, 1256, 1195, 1033, 817, 738 (Ar).
C9		1694, 1651 (C=O), 1571 (C=C), 1277, 1032 (C-O), 1173, 949 (C-N), 3233 (N-H), 3058, 2972, 1610, 1488, 1379, 1360, 1300, 1128, 808, 801, 744, 699 (Ar).
C10		1644 (C=O), 1578 (C=C), 1170, 949 (C-N), 3175 (N-H), 3075, 2964, 1508, 1437, 1361, 1339, 1098, 978, 816, 715 (Ar).
C12		1645 (C=O), 1589 (C=C), 1034 (C-Cl), 3054, 2930, 1529, 1422, 1239, 1019, 1008, 804, 745 (Ar).

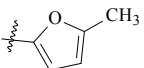

Chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona



Chalcona	Anel A	Dados de IV (cm ⁻¹)
L1	4-Cl-fenil	1654 (C=O), 1597 (C=C), 1242, 1030 (C-O), 1101 (C-Cl), 2899, 1489, 1436, 1321, 970, 924, 804, 775 (Ar).
L2	3-Cl-fenil	1655 (C=O), 1592 (C=C), 1244, 1034 (C-O), 1107 (C-Cl), 2886, 1558, 1480, 1439, 1316, 980, 923, 819, 788, 669 (Ar).
L3	2,6-Cl ₂ -fenil	1655 (C=O), 1595 (C=C), 1242, 1033 (C-O), 1107 (C-Cl), 2905, 1503, 1439, 1310, 979, 927, 786, 743 (Ar).
L4	3,4-Cl ₂ -fenil	1655 (C=O), 1592 (C=C), 1252, 1027 (C-O), 1108 (C-Cl), 2904, 1473, 1441, 1384, 1316, 984, 922, 816, 736, 672 (Ar).
L5	4-NO ₂ -fenil	1656 (C=O), 1596 (C=C), 1254, 1041 (C-O), 1508, 1338, 844 (NO ₂), 2917, 1445, 1310, 1109, 978, 926, 807, 752, 674 (Ar).
L6	3-NO ₂ -fenil	1655 (C=O), 1597 (C=C), 1245, 1029 (C-O), 1528, 1348, 850 (NO ₂), 3094, 2913, 1498, 1444, 1293, 1112, 983, 915, 809, 738, 660 (Ar).
L7	4-Br-fenil	1652 (C=O), 1591 (C=C), 1253, 1046 (C-O), 1108 (C-Br), 2962, 2890, 2777, 1485, 1446, 1319, 1014, 976, 936, 812, 776 (Ar).
L8	4-OCH ₃ -fenil	1647 (C=O), 1579 (C=C), 1249, 1033 (C-O), 2903, 2837, 1504, 1440, 1328, 1169, 1108, 926, 804, 740, 532 (Ar).
L9	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	1646 (C=O), 1609 (C=C), 1240, 1032 (C-O), 2830, 1564, 1507, 1433, 1356, 1300, 1263, 1091, 926, 815, 737 (Ar).
L10	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	1644, 1206 (C=O), 1568 (C=C), 1241, 1031 (C-O), 2935, 1440, 1319, 1288, 1155, 1116, 937, 901, 858, 807, 753 (Ar).
L11	3,4,5-triOCH ₃ -fenil	1654 (C=O), 1581 (C=C), 1243, 1025 (C-O), 2924, 2831, 1500, 1441, 1318, 1130, 967, 921, 805, 606, 581, 515 (Ar).

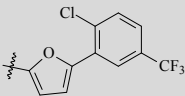
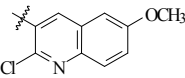
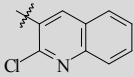
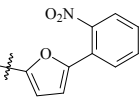
Continua...

Continua...

Chalcona	Anel A	Dados de IV (cm ⁻¹)
L12	3,4-OCH ₂ O-fenil	1648 (C=O), 1576 (C=C), 1249, 1032 (C-O), 2904, 1495, 1441, 1358, 1306, 1105, 981, 926, 840, 792 (Ar).
L13	4-CH ₃ -fenil	1649 (C=O), 1591 (C=C), 1248, 1040 (C-O), 2913, 1494, 1443, 1324, 1110, 985, 922, 810, 740, 650, 501 (Ar).
L14	4-N(CH ₃) ₂ -fenil	1645 (C=O), 1602 (C=C), 1252, 1016 (C-O), 1175 (C-N), 2898, 1551, 1522, 1431, 1356, 1136, 1091, 991, 930, 813 (Ar).
L15	2-naftil	1648 (C=O), 1593 (C=C), 1250, 1031 (C-O), 3058, 2923, 1494, 1445, 1356, 1294, 1114, 987, 920, 814, 740 (Ar).
L16	1-naftil	1646 (C=O), 1584 (C=C), 1253, 1037 (C-O), 2919, 1498, 1444, 1343, 1307, 1115, 978, 930, 806, 773, 732, 709 (Ar).
L17	2,6-diOCH ₃ -fenil	1646 (C=O), 1578 (C=C), 1239, 1024 (C-O), 2904, 2830, 1481, 1435, 1325, 1289, 1113, 980, 923, 812, 738, 536 (Ar).
L18	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ -fenil	1654 (C=O), 1596 (C=C), 1240, 1030 (C-O), 2953, 2863, 1504, 1438, 1330, 1291, 1173, 1110, 973, 924, 807, 571 (Ar).
L19	4-F-fenil	1657 (C=O), 1591 (C=C), 1238, 1034 (C-O), 1104 (C-F), 2996, 2904, 1500, 1438, 1325, 1150, 989, 926, 812, 732, 505 (Ar).
L20	2-F-fenil	1654 (C=O), 1600 (C=C), 1240, 1037 (C-O), 1103 (C-F), 2901, 1490, 1443, 1323, 923, 814, 751 (Ar).
L21	fenil	1648 (C=O), 1593 (C=C), 1248, 1031 (C-O), 2898, 1494, 1442, 1329, 1296, 1109, 986, 926, 765, 675 (Ar).
L22	2-NO ₂ -fenil	1676 (C=O), 1616 (C=C), 1262, 1037 (C-O), 1504, 1371, 864 (NO ₂), 2927, 1455, 1415, 1298, 1109, 916, 771, 558 (Ar).
L23	2-Cl-fenil	1653 (C=O), 1598 (C=C), 1241, 1037 (C-O), 1106 (C-Cl), 2900, 1489, 1435, 1319, 975, 924, 813, 751, 569 (Ar).
L24		1651 (C=O), 1601 (C=C), 1251, 1036 (C-O), 2908, 1567, 1492, 1438, 1360, 1291, 1192, 1107, 1010, 994, 936, 906, 846, 792, 612, 539 (Ar).
L25	3-OCH ₃ -fenil	1650 (C=O), 1589 (C=C), 1251, 1028 (C-O), 2903, 1483, 1447, 1315, 1162, 1106, 980, 924, 795, 672, 563 (Ar).
L26*	3-OCH ₃ -4-OH-fenil	1644 (C=O), 1564 (C=C), 1254, 1027 (C-O), 3260 (OH), 2950, 1499, 1445, 1363, 1114, 920, 801, 651, 556 (Ar).
L27		1644, 1202 (C=O), 1581 (C=C), 1264, 1040 (C-O), 1500, 1443, 1361, 1325, 1301, 1109, 960, 910, 799, 697, 567 (Ar).
L28	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ Bz)-fenil	1654 (C=O), 1574 (C=C), 1263, 1038 (C-O), 2914, 1511, 1463, 1435, 1357, 1336, 1175, 1134, 1093, 1006, 923, 816, 742, 700, 590 (Ar).
L29	2,5-diOCH ₃ -fenil	1620 (C=O), 1598 (C=C), 1261, 1032 (C-O), 2957, 2896, 2837, 1495, 1438, 1297, 1228, 1194, 1117, 940, 864, 800, 718, 543 (Ar).
L38	3,4-diOCH ₃ -fenil	1656 (C=O), 1596 (C=C), 1262, 1029 (C-O), 2940, 2839, 1580, 1520, 1439, 1339, 1142, 1117, 1001, 920, 844, 796, 566 (Ar).

Continua...

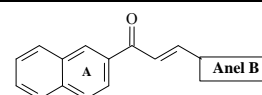
Continua...

Chalcona	Anel A	Dados de IV (cm ⁻¹)
L39	4-CN-fenil	1656 (C=O), 1593 (C=C), 1247, 1036 (C-O), 2229 (CN), 3045, 2917, 1608, 1501, 1487, 1446, 1328, 1115, 1021, 983, 927, 837, 817, 745, 546 (Ar).
L40	3-CF ₃ -4-Cl-fenil	1656, 1200 (C=O), 1591 (C=C), 1250, 1033 (C-O), 1113 (C-Cl), 1180 (C-F), 3086, 3064, 2916, 2791, 1505, 1486, 1453, 1412, 1338, 1322, 1262, 1147, 1020, 987, 931, 847, 814, 668 (Ar).
L41	4-CF ₃ -fenil	1657 (C=O), 1597 (C=C), 1256, 1043 (C-O), 1164 (C-F), 3019, 2919, 1611, 1505, 1450, 1327, 1320, 1292, 1109, 1067, 1019, 981, 938, 839, 820 (Ar).
L42	3-CF ₃ -fenil	1658 (C=O), 1592 (C=C), 1249, 1038 (C-O), 1170 (C-F), 3089, 2916, 2790, 1608, 1504, 1454, 1340, 1200, 1127, 939, 895, 808, 696 (Ar).
L43	3,5-Cl ₂ -fenil	1661 (C=O), 1599 (C=C), 1253, 1044 (C-O), 1110 (C-Cl), 3071, 2908, 1609, 1560, 1500, 1441, 1312, 982, 937, 845, 799, 658 (Ar).
L44	2,4-Cl ₂ -fenil	1640 (C=O), 1582 (C=C), 1258, 1028 (C-O), 1103 (C-Cl), 3067, 2908, 1601, 1504, 1489, 1471, 1440, 1294, 1113, 982, 927, 906, 869, 829, 816, 773 (Ar).
L45	3-Br-fenil	1652 (C=O), 1595 (C=C), 1256, 1045 (C-O), 1112 (C-Br), 3059, 2899, 2784, 1558, 1502, 1493, 1447, 1410, 1320, 1076, 1021, 973, 934, 917, 823, 798, 793, 678 (Ar).
L46		1652 (C=O), 1591 (C=C), 1250, 1041 (C-O), 1100 (C-Cl), 1174 (C-F), 3082, 3041, 2915, 2811, 1610, 1557, 1501, 1483, 1445, 1396, 1330, 1298, 1259, 1124, 1019, 980, 939, 902, 819, 806, 796, 642, 540 (Ar).
L47		1652 (C=O), 1582 (C=C), 1248, 1037 (C-O), 1112 (C-Cl), 1622, 1606, 1495 (C=N), 3063, 3046, 3012, 2911, 1592, 1443, 1377, 1354, 1291, 1261, 1233, 1184, 1052, 936, 861, 833, 807, 712 (Ar).
L48		1656 (C=O), 1594 (C=C), 1248, 1036 (C-O), 1112 (C-Cl), 1604, 1561, 1487 (C=N), 3061, 2902, 1500, 1443, 1336, 1282, 931, 810, 752 (Ar).
L50		1652 (C=O), 1588 (C=C), 1253, 1036 (C-O), 1521, 1373, 850 (NO ₂), 3144, 3074, 3045, 2906, 2798, 1605, 1558, 1500, 1487, 1443, 1320, 1294, 1233, 1114, 1019, 979, 940, 914, 793, 736, 718, 638 (Ar).
L51	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	1652 (C=O), 1583 (C=C), 1249, 1041 (C-O), 3079, 2976, 2942, 2901, 2837, 1492, 1484, 1464, 1446, 1413, 1329, 1301, 1282, 1115, 1095, 988, 942, 916, 815, 697, 506 (Ar).

Continua...

Continua...


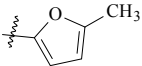
Chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona



Chalcona	Anel A	Dados de IV (cm ⁻¹)
R7	3-NO ₂ -fenil	1662 (C=O), 1603 (C=C), 1522, 1353, 843 (NO ₂), 3054, 1468, 1276, 1187, 1122, 1095, 1019, 978, 801, 751, 666, 471 (Ar).
R8	4-NO ₂ -fenil	1660 (C=O), 1603 (C=C), 1515, 1347, 853 (NO ₂), 2980, 1464, 1408, 1178, 1107, 1043, 974, 818, 756, 482 (Ar).
R9	2-NO ₂ -fenil	1662 (C=O), 1600 (C=C), 1576, 1323, 852 (NO ₂), 2988, 2927, 1504, 1439, 1182, 1089, 1029, 974, 928, 805, 739, 663, 611, 538 (Ar).
R10	4-Cl-fenil	1658 (C=O), 1599 (C=C), 1082 (C-Cl), 1484, 1399, 1357, 1312, 1175, 1042, 1004, 977, 813, 747, 536, 492 (Ar).
R11	3,4-Cl ₂ -fenil	1659 (C=O), 1599 (C=C), 1045 (C-Cl), 3055, 1466, 1382, 1307, 1254, 1175, 1024, 979, 861, 812, 751, 689, 569, 484 (Ar).
R12	2,6-Cl ₂ -fenil	1640 (C=O), 1580 (C=C), 1101 (C-Cl), 2940, 1560, 1431, 1306, 1278, 1178, 932, 804, 727, 643 (Ar).
R13	3-Cl-fenil	1661 (C=O), 1602 (C=C), 1046 (C-Cl), 3055, 1562, 1412, 1305, 1177, 979, 865, 818, 792, 752, 681, 481 (Ar).
R14	2-Cl-fenil	1670 (C=O), 1611 (C=C), 1092 (C-Cl), 2985, 1570, 1487, 1415, 1374, 1306, 1171, 1073, 1017, 855, 798, 734, 674, 512 (Ar).
R15	fenil	1660 (C=O), 1600 (C=C), 3049, 1440, 1282, 1177, 1047, 984, 818, 756, 705, 683, 486 (Ar).
R16	4-CH ₃ -fenil	1660 (C=O), 1601 (C=C), 3050, 2910, 1506, 1358, 1318, 1176, 1046, 980, 807, 746, 488 (Ar).
R17	4-OCH ₃ -fenil	1659 (C=O), 1595 (C=C), 1246, 1028 (C-O), 2930, 2836, 1507, 1460, 1317, 1173, 1118, 977, 815, 748, 522, 475 (Ar).
R19	2,6-diOCH ₃ -fenil	1645 (C=O), 1581 (C=C), 1256, 1011 (C-O), 2934, 2833, 1470, 1439, 1320, 1177, 1110, 851, 757, 618, 535, 459 (Ar).
R20	2,4,5-triOCH ₃ -fenil	1646 (C=O), 1575 (C=C), 1270, 1025 (C-O), 3065, 2933, 2826, 1510, 1464, 1295, 1206, 1183, 1117, 984, 818, 764, 533 (Ar).
R21	4-N(CH ₃) ₂ -fenil	1647 (C=O), 1573 (C=C), 1169 (C-N), 3056, 2799, 1521, 1359, 1328, 1122, 1042, 984, 810, 752, 520, 483 (Ar).
R23	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ -fenil	1653 (C=O), 1592 (C=C), 1249, 1018 (C-O), 3053, 2933, 2869, 1564, 1505, 1464, 1357, 1288, 1170, 1120, 970, 811, 753, 572, 518, 473 (Ar).
R24	4-F-fenil	1660 (C=O), 1591 (C=O), 1104 (C-F), 3056, 1502, 1407, 1314, 1227, 1174, 983, 814, 751, 511, 486 (Ar).
R25	2-F-fenil	1664 (C=O), 1608 (C=C), 1101 (C-F), 3064, 1576, 1483, 1455, 1367, 1323, 1286, 1230, 1182, 1133, 1049, 989, 820, 759, 574, 470 (Ar).

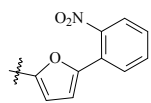
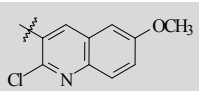
Continua...

Continua...

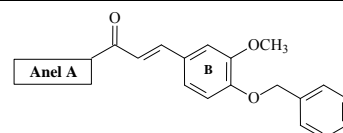
Chalcona	Anel A	Dados de IV (cm ⁻¹)
R26	4-Br-fenil	1661 (C=O), 1602 (C=C), 1124 (C-Br), 1479, 1395, 1313, 1175, 1045, 979, 811, 748, 537, 484 (Ar).
R27	3,4-OCH ₂ O-fenil	1654 (C=O), 1582 (C=C), 1260, 1029 (C-O), 3056, 2901, 1493, 1447, 1311, 1182, 1104, 974, 928, 812, 758, 523, 480 (Ar).
R28	2-naftil	1658 (C=O), 1594 (C=C), 3048, 1499, 1357, 1263, 1172, 1044, 976, 860, 817, 747, 476 (Ar).
R29	1-naftil	1652 (C=O), 1587 (C=C), 3050, 1464, 1350, 1311, 1184, 1120, 1014, 976, 824, 796, 748, 584, 477 (Ar).
R30		1651 (C=O), 1589 (C=C), 3050, 1423, 1359, 1280, 1168, 1120, 1039, 959, 811, 743, 697, 475 (Ar).
R32	4-COOH-fenil	1683 (C=O), 1606 (C=C), 1420 (C-OH), 2996 (OH), 2668, 2545, 1360, 1288, 1175, 1118, 943, 817, 742, 548, 477 (Ar).
R36		1648 (C=O), 1557 (C=C), 1284, 1012 (C-O), 3056, 1595, 1362, 1182, 1114, 819, 780, 710, 614, 535, 473 (Ar).
R42	2,5-diOCH ₃ -fenil	1656 (C=O), 1592 (C=C), 1223, 1041 (C-O), 2945, 2836, 1493, 1460, 1179, 1129, 855, 818, 759, 708, 564, 475 (Ar).
R44	2,4,6-triOCH ₃ -fenil	1640 (C=O), 1562 (C=C), 1212, 1017 (C-O), 2933, 2833, 1459, 1318, 1114, 940, 811, 748, 512, 464 (Ar).
R45	(3-OCH ₃ -4-OCH ₂ Bz)-fenil	1656 (C=O), 1597 (C=C), 1260, 1020 (C-O), 3056, 2936, 1506, 1461, 1418, 1350, 1306, 1182, 1140, 993, 808, 746, 695, 552, 466 (Ar).
R48	3,5-Cl ₂ -fenil	1661, 1217 (C=O), 1606 (C=C), 1102 (C-Cl), 3071, 3027, 1560, 1412, 1310, 1190, 1124, 986, 843, 814, 798, 747, 663, 467 (Ar).
R49	3-CF ₃ -fenil	1664 (C=O), 1609 (C=C), 1162 (C-F), 3062, 1629, 1435, 1338, 1118, 1080, 981, 812, 759, 698, 664 (Ar).
R50	4-CF ₃ -fenil	1663 (C=O), 1610 (C=C), 1167 (C-F), 3064, 2930, 1627, 1415, 1327, 1291, 1129, 1115, 1069, 1047, 982, 840, 819, 759, 739 (Ar).
R51	3-CF ₃ -4-Cl-fenil	1663 (C=O), 1610 (C=C), 1114 (C-Cl), 1171 (C-F), 3064, 1627, 1483, 1411, 1328, 1261, 1143, 1129, 1035, 978, 835, 819, 759, 666, 480 (Ar).
R52	4-CN-fenil	1662 (C=O), 1606 (C=C), 2235 (CN), 3060, 1626, 1504, 1412, 1328, 1180, 1131, 1048, 983, 838, 819, 756, 556 (Ar).
R53	3-Br-fenil	1662 (C=O), 1607 (C=C), 1131, (C-Br), 3056, 1626, 1557, 1477, 1410, 1360, 1309, 1180, 1072, 1050, 975, 820, 794, 756 670 (Ar).
R54	2,4-Cl ₂ -fenil	1662 (C=O), 1598 (C=C), 1100 (C-Cl), 3079, 3058, 1581, 1472, 1353, 1324, 1189, 1125, 1047, 973, 853, 817, 752, 473 (Ar).
R55	2,3,4-triOCH ₃ -fenil	1655 (C=O), 1583 (C=C), 1282, 1044 (C-O), 2941, 2838, 1627, 1494, 1463, 1414, 1183, 1123, 1096, 1012, 948, 799, 754 (Ar).

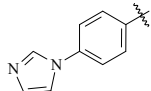
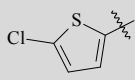
Continua...

Continua...

Chalcona	Anel A	Dados de IV (cm ⁻¹)
R56		1659 (C=O), 1603 (C=C), 1523, 1358, 843 (NO ₂), 1292, 1024 (C-O), 3060, 3045, 1379, 1195, 1120, 964, 843, 800, 741, 469 (Ar).
R57		1674 (C=O), 1585 (C=C), 1232, 1054 (C-O), 1127 (C-Cl), 1637, 1622, 1496 (C=N), 3060, 2957, 2842, 1466, 1356, 1299, 1180, 985, 833, 751 (Ar).

Chalconas derivadas da vanilina benzilada

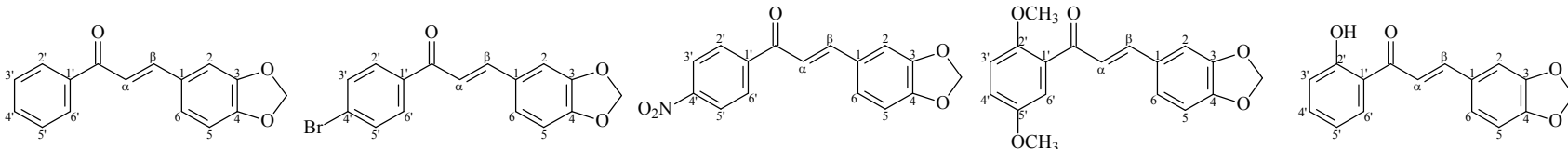


Chalcona	Anel A	Dados de IV (cm ⁻¹)
R6	2,4-diOCH ₃ -fenil	1640 (C=O), 1600 (C=C), 1255, 1017 (C-O), 2998, 2939, 2833, 1507, 1460, 1420, 1364, 1321, 1195, 1164, 1102, 836, 784, 738, 696, 628, 529 (Ar).
R46	4-Br-fenil	1660 (C=O), 1589 (C=C), 1264, 1034 (C-O), 1135 (C-Br), 3028, 2940, 2871, 1513, 1465, 1384, 1336, 1203, 1071, 1006, 801, 753, 701 (Ar).
R58		1653 (C=O), 1607 (C=C), 1262, 1033 (C-O), 1586, 1575, 1507 (C=N), 3031, 2937, 2832, 1422, 1308, 1211, 1197, 1139, 1003, 832, 806, 746, 697 (Ar).
R61		1642 (C=O), 1585 (C=C), 1259, 1020 (C-O), 1082 (C-Cl), 3083, 3002, 2936, 2877, 1577, 1511, 1425, 1340, 1240, 1224, 1136, 994, 971, 832, 793, 746, 699 (Ar).
R62	2,5-diOCH ₃ -fenil	1681, 1221 (C=O), 1587 (C=C), 1275, 1036 (C-O), 3004, 2938, 2834, 1654, 1509, 1494, 1463, 1419, 1164, 1136, 849, 810, 740, 698 (Ar).

*Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado.

Nas tabelas a seguir (42 a 93), estão apresentados os dados de RMN de ¹H e ¹³C das chalconas sintetizadas. Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C das estruturas inéditas encontram-se no Anexo 2.

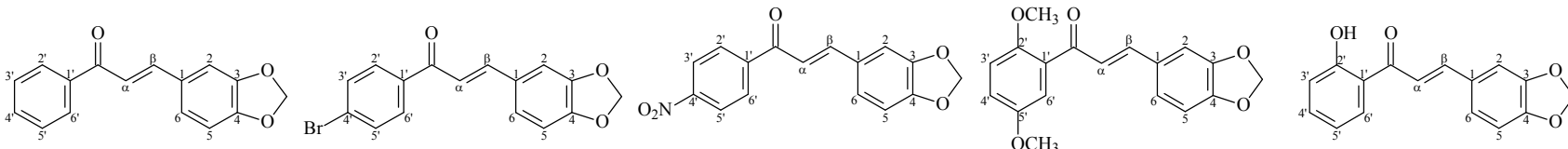
Tabela 42. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenaldeído.



^1H	P1*	P3*	P4*	P5*	P6*
2	7,18 <i>s</i>	7,16 <i>s</i>	7,18 <i>s</i>	7,17 <i>s</i>	7,19 <i>s</i>
5	6,85 <i>d</i> (8,0)	6,85 <i>d</i> (8,0)	6,87 <i>d</i> (8,0)	6,81 <i>d</i> (8,0)	6,86 <i>m</i>
6	7,13 <i>d</i> (8,0)	7,12 <i>d</i> (8,0)	7,15 <i>d</i> (8,0)	7,06 <i>d</i> (8,0)	7,03 <i>d</i> (8,0)
α	7,37 <i>d</i> (16,0)	7,31 <i>d</i> (16,0)	7,32 <i>d</i> (16,0)	7,24 <i>d</i> (16,0)	7,49 <i>d</i> (15,2)
β	7,74 <i>d</i> (16,0)	7,74 <i>d</i> (16,0)	7,78 <i>d</i> (16,0)	7,56 <i>d</i> (16,0)	7,85 <i>d</i> (15,2)
2'	8,01 <i>d</i> (8,0)	8,87 <i>d</i> (8,0)	8,13 <i>d</i> (8,0)	-	-
3'	7,50 <i>m</i>	7,63 <i>d</i> (8,0)	8,35 <i>d</i> (8,0)	7,01 <i>d</i> (8,0)	6,93 <i>m</i>
4'	7,57 <i>m</i>	-	-	6,93 <i>d</i> (8,0)	7,18 <i>m</i>
5'	7,50 <i>m</i>	7,63 <i>d</i> (8,0)	8,35 <i>d</i> (8,0)	-	7,49 <i>d</i> (8,0)
6'	8,01 <i>d</i> (8,0)	8,87 <i>d</i> (8,0)	8,13 <i>d</i> (8,0)	7,11 <i>s</i>	7,91 <i>d</i> (8,0)
CH₂	6,03 <i>s</i>	6,05 <i>s</i>	6,06 <i>s</i>	6,00 <i>s</i>	6,05 <i>s</i>
<i>o</i>-OCH₃	-	-	-	3,80	-
<i>m</i>-OCH₃	-	-	-	3,85	-
OH	-	-	-	-	12,87 <i>s</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 . *Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado.

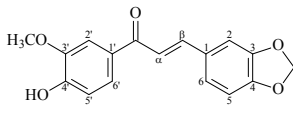
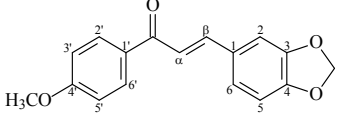
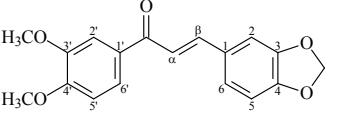
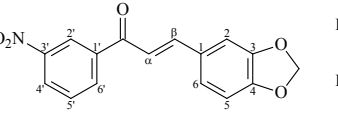
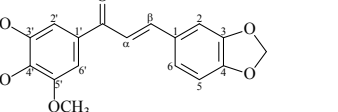
Tabela 43. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenaldeído.



^{13}C	P1*	P3*	P4*	P5*	P6*
1	129,59	129,38	129,02	129,83	129,32
2	106,89	106,88	106,91	106,91	106,98
3	150,16	150,35	150,52	149,92	150,55
4	148,65	148,69	148,82	148,56	148,75
5	108,91	108,94	108,05	108,84	109,00
6	120,33	119,65	119,47	119,20	119,03
α	125,49	125,69	126,21	125,29	125,99
β	144,92	145,48	146,91	143,48	145,58
C=O	190,63	189,41	189,06	192,55	193,80
1'	138,63	137,34	143,54	130,08	120,31
2'	128,83	132,11	129,54	152,70	163,79
3'	128,65	130,18	124,07	114,64	118,24
4'	132,88	127,95	150,21	125,32	136,47
5'	128,65	130,18	124,07	153,84	118,85
6'	128,83	132,11	129,54	113,61	129,77
CH₂	101,88	101,94	102,07	101,80	101,99
<i>o</i>-OCH₃	-	-	-	56,72	-
<i>m</i>-OCH₃	-	-	-	56,06	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 . *Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado.

Tabela 44. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenaldeído.

^1H	 P7*	 P8*	 P9*	 P11*	 P12*
2	7,17 <i>s</i>	7,16 <i>s</i>	7,17 <i>s</i>	7,19 <i>s</i>	7,15 <i>s</i>
5	6,84 <i>d</i> (8,0)	6,84 <i>d</i> (8,0)	6,84 <i>d</i> (8,0)	6,86 <i>d</i> (8,0)	6,83 <i>d</i> (8,0)
6	7,12 <i>d</i> (8,0)	7,11 <i>d</i> (8,0)	7,12 <i>d</i> (8,0)	7,16 <i>d</i> (8,0)	7,11 <i>d</i> (8,0)
α	7,39 <i>d</i> (16,0)	7,38 <i>d</i> (16,0)	7,39 <i>d</i> (16,0)	7,36 <i>d</i> (16,0)	7,30 <i>d</i> (16,0)
β	7,73 <i>d</i> (16,0)	7,72 <i>d</i> (16,0)	7,74 <i>d</i> (16,0)	7,81 <i>d</i> (16,0)	7,72 <i>d</i> (16,0)
2'	7,63 <i>s</i>	8,02 <i>d</i> (8,0)	7,62 <i>s</i>	8,81 <i>s</i>	7,24 <i>s</i>
3'	-	6,97 <i>d</i> (8,0)	-	-	-
4'	-	-	-	8,42 <i>d</i> (8,0)	-
5'	6,99 <i>d</i> (8,0)	6,97 <i>d</i> (8,0)	6,92 <i>d</i> (8,0)	7,71 <i>m</i>	-
6'	7,64 <i>d</i> (8,0)	8,02 <i>d</i> (8,0)	7,67 <i>d</i> (8,0)	8,34 <i>d</i> (8,0)	7,24 <i>s</i>
CH₂	6,02 <i>s</i>	6,01 <i>s</i>	6,02 <i>s</i>	6,05 <i>s</i>	6,01 <i>s</i>
<i>m</i>-OCH₃	3,97 <i>s</i>	-	3,96 <i>s</i>	-	3,91 <i>s</i> / 3,91 <i>s</i>
<i>p</i>-OCH₃	-	3,87 <i>s</i>	3,97 <i>s</i>	-	3,93 <i>s</i>
OH	6,26 <i>s</i>	-	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. *Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado.

Tabela 45. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenaldeído.

^{13}C	P7*	P8*	P9*	P11*	P12*
1	129,74	129,74	129,71	129,03	129,54
2	106,84	106,83	106,81	107,00	106,84
3	149,97	149,96	149,97	150,77	150,15
4	148,59	148,59	148,58	148,79	148,62
5	108,89	108,87	108,88	109,02	101,91
6	119,82	120,04	119,81	118,80	119,86
α	125,32	125,30	125,34	126,18	125,54
β	144,08	144,04	144,08	146,86	144,84
C=O	188,66	188,78	188,69	188,06	189,26
1'	131,37	131,44	131,64	139,93	133,91
2'	110,67	130,95	110,15	123,40	106,11
3'	150,52	114,03	149,39	148,62	153,33
4'	147,09	163,54	153,35	127,15	142,50
5'	114,03	114,03	110,90	130,09	153,33
6'	123,77	130,95	123,11	134,26	106,11
CH₂	101,85	101,84	101,85	102,06	101,91
<i>m</i>-OCH₃	56,37	-	56,28	-	56,57 / 56,57
<i>p</i>-OCH₃	-	55,75	56,28	-	61,19

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃. *Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado.

Tabela 46. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenaldeído.

^1H	T43*	P13	P10	J03
2	7,05 <i>s</i>	7,03 <i>s</i>	7,12 <i>s</i>	7,13 <i>s</i>
5	6,79 <i>d</i> (8,0)	6,80 <i>d</i> (8,0)	6,82 <i>d</i> (8,0)	6,83 <i>d</i> (8,0)
6	6,98 <i>d</i> (8,0)	6,96 <i>d</i> (8,0)	7,07 <i>d</i> (8,0)	7,09 <i>d</i> (8,0)
α	6,80 <i>d</i> (16,0)	6,84 <i>d</i> (16,0)	7,35 <i>d</i> (16,0)	7,47 <i>d</i> (16,0)
β	7,28 <i>d</i> (16,0)	7,17 <i>d</i> (16,0)	7,60 <i>d</i> (16,0)	7,64 <i>d</i> (16,0)
2'	-	-	-	-
3'	6,15 <i>s</i>	8,17 <i>d</i> (8,0)	6,49 <i>s</i>	6,54 <i>s</i>
4'	-	7,75 <i>dd</i> (8,0/1,0)	-	-
5'	6,15 <i>s</i>	7,65 <i>dd</i> (8,0/1,0)	6,55 <i>dd</i> (8,0/1,0)	-
6'	-	7,50 <i>d</i> (8,0)	7,75 <i>d</i> (8,0)	7,38 <i>s</i>
CH ₂	5,99 <i>s</i>	6,02 <i>s</i>	6,01 <i>s</i>	6,01 <i>s</i>
<i>o</i> -OCH ₃	3,79 <i>s</i> / 3,79 <i>s</i>	-	3,87 <i>s</i>	3,89 <i>s</i>
<i>m</i> -OCH ₃	-	-	-	3,93 <i>s</i>
<i>p</i> -OCH ₃	3,86 <i>s</i>	-	3,90 <i>s</i>	3,96 <i>s</i>

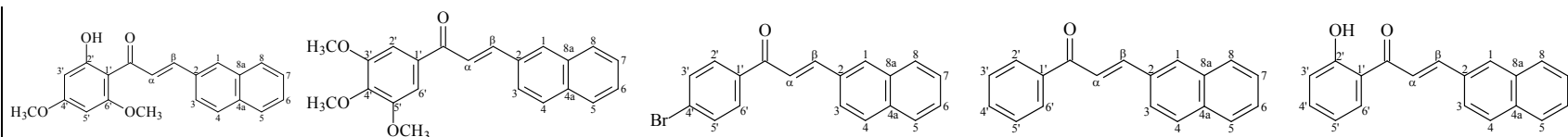
δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. *Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado.

Tabela 47. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído.

^{13}C	T43*	P13	P10	J03
1	129,68	128,40	130,16	130,03
2	107,02	106,73	106,84	106,60
3	149,81	150,39	149,63	149,41
4	148,51	148,52	148,48	148,27
5	108,74	108,65	108,82	108,61
6	127,51	124,31	125,57	124,89
α	125,08	124,55	125,08	125,32
β	144,33	146,23	142,21	141,87
C=O	194,44	192,78	190,65	189,77
1'	112,12	136,52	122,58	120,62
2'	159,01	146,76	160,54	153,47
3'	90,91	125,54	98,88	97,08
4'	162,56	133,98	164,30	154,72
5'	90,91	130,48	105,35	143,39
6'	159,01	128,83	133,06	113,17
CH₂	101,76	101,76	101,73	101,50
<i>o</i>-OCH₃	56,16 / 56,16	-	56,00	56,85
<i>m</i>-OCH₃	-	-	-	56,15
<i>p</i>-OCH₃	55,70	-	55,79	56,55

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 . *Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado.

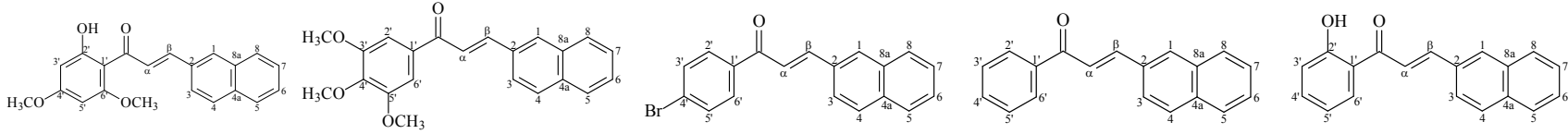
Tabela 48. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.



^1H	C13*	C24*	C25*†	C26*	C27*
1	8,03 <i>s</i>	8,05 <i>s</i>	8,35 <i>s</i>	8,02 <i>s</i>	8,04 <i>sl</i>
3	7,50 <i>d</i> (8,0)	7,54 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>	7,52 <i>m</i>
4	7,98 <i>d</i> (8,0)	7,89 <i>m</i>	8,14 <i>m</i>	7,88 <i>m</i>	7,88 <i>m</i>
5	7,85 <i>m</i>	7,87 <i>m</i>	7,96 <i>m</i>	7,86 <i>m</i>	7,86 <i>m</i>
6	7,51 <i>d</i> (8,0)	7,54 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>	7,52 <i>m</i>
7	7,74 <i>d</i> (8,0)	7,83 <i>d</i> (8,0)	7,80 <i>m</i>	7,80 <i>d</i> (8,0)	7,79 <i>d</i> (8,0)
8	7,87 <i>m</i>	7,87 <i>m</i>	7,98 <i>m</i>	7,86 <i>m</i>	7,86 <i>m</i>
α	7,86 <i>d</i> (16,0)	7,60 <i>d</i> (16,0)	7,91 <i>d</i> (16,0)	7,65 <i>d</i> (16,0)	7,75 <i>d</i> (16,0)
β	7,94 <i>d</i> (16,0)	7,99 <i>d</i> (16,0)	8,05 <i>d</i> (16,0)	7,98 <i>d</i> (16,0)	7,93 <i>d</i> (16,0)
2'	-	7,32 <i>s</i>	8,13 <i>d</i> (8,0)	8,07 <i>d</i> (8,0)	-
3'	5,97 <i>s</i>	-	7,80 <i>d</i> (8,0)	7,54 <i>m</i>	6,96 <i>t</i> (8,0)
4'	-	-	-	7,59 <i>m</i>	7,05 <i>m</i>
5'	6,11 <i>s</i>	-	7,80 <i>d</i> (8,0)	7,54 <i>m</i>	7,08 <i>m</i>
6'	-	7,32 <i>s</i>	8,13 <i>d</i> (8,0)	8,07 <i>d</i> (8,0)	7,52 <i>m</i>
<i>o</i>-OCH₃	3,83 <i>s</i>	-	-	-	-
<i>m</i>-OCH₃	-	3,96 <i>s</i> / 3,96 <i>s</i>	-	-	-
<i>p</i>-OCH₃	3,93 <i>s</i>	3,98 <i>s</i>	-	-	-
OH	**	-	-	-	**

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 . †Solvente $\text{DMSO}-d_6$. *Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado. **não se observa.

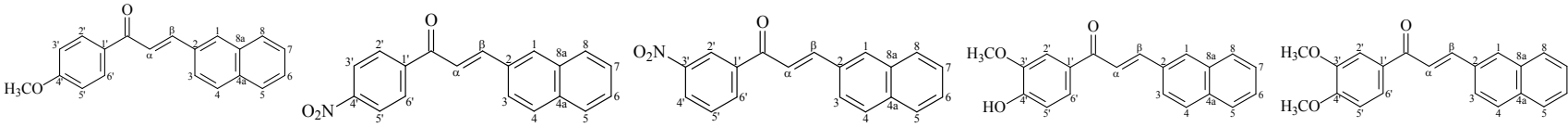
Tabela 49. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.



^{13}C	C13*	C24*	C25*†	C26*	C27*
1	127,39	127,07	127,56	127,03	127,13
2	133,29	133,59	132,60	132,63	132,31
3	126,90	122,04	125,15	122,45	126,80
4	130,71	130,99	131,66	130,92	129,94
4a	133,64	133,84	132,94	133,61	133,57
5	128,85	128,90	129,29	128,90	128,00
6	127,91	127,68	128,27	127,64	127,88
7	128,01	128,07	128,45	128,07	128,08
8	128,85	128,98	129,29	128,90	129,08
8a	134,41	134,61	133,64	134,64	134,78
α	123,94	123,86	122,68	123,92	123,90
β	142,74	145,14	145,30	145,16	145,80
C=O	192,77	189,47	190,15	190,73	193,91
1'	106,59	132,59	137,28	138,54	125,65
2'	166,47	106,29	131,32	128,98	163,86
3'	94,03	153,40	132,60	128,79	118,89
4'	168,70	145,14	131,32	133,04	136,66
5'	91,52	153,40	132,60	128,79	120,41
6'	162,74	106,29	131,32	128,98	131,39
<i>o</i>-OCH₃	56,12	-	-	-	-
<i>m</i>-OCH₃	-	56,66 / 56,66	-	-	-
<i>p</i>-OCH₃	55,82	61,28	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 . †Solvente DMSO-d_6 . *Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado.

Tabela 50. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.



^1H	C28*	C29*	C30* [†]	C31*	C33*
1	8,01 <i>s</i>	8,07 <i>s</i>	8,36 <i>s</i>	8,05 <i>s</i>	8,02 <i>s</i>
3	7,50 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>	7,57 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>	7,51 <i>m</i>
4	7,86 <i>m</i>	7,89 <i>m</i>	8,16 <i>d</i> (8,0)	7,87 <i>m</i>	7,87 <i>m</i>
5	7,85 <i>m</i>	7,87 <i>m</i>	7,96 <i>d</i> (8,0)	7,82 <i>m</i>	7,81 <i>m</i>
6	7,50 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>	7,57 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>	7,51 <i>m</i>
7	7,80 <i>d</i> (8,0)	7,80 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,94 <i>d</i> (8,0)	7,70 <i>m</i>	7,73 <i>d</i> (8,0)
8	7,85 <i>m</i>	7,89 <i>m</i>	7,96 <i>d</i> (8,0)	7,87 <i>m</i>	7,85 <i>m</i>
α	7,65 <i>d</i> (16,0)	7,60 <i>d</i> (16,0)	7,97 <i>d</i> (16,0)	7,68 <i>d</i> (16,0)	7,67 <i>d</i> (16,0)
β	7,96 <i>d</i> (16,0)	8,02 <i>d</i> (16,0)	8,13 <i>d</i> (16,0)	7,98 <i>d</i> (16,0)	7,98 <i>d</i> (16,0)
2'	8,07 <i>d</i> (8,0)	8,19 <i>d</i> (8,0)	8,84 <i>s</i>	7,29 <i>s</i>	7,52 <i>m</i>
3'	6,99 <i>d</i> (8,0)	8,38 <i>d</i> (8,0)	-	-	-
4'	-	-	8,62 <i>d</i> (8,0)	-	-
5'	6,99 <i>d</i> (8,0)	8,38 <i>d</i> (8,0)	7,87 <i>t</i> (8,0)	7,02 <i>d</i> (8,0)	6,94 <i>d</i> (8,0)
6'	8,07 <i>d</i> (8,0)	8,19 <i>d</i> (8,0)	8,48 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,67 <i>m</i>	7,65 <i>m</i>
<i>m</i>-OCH₃	-	-	-	4,01 <i>s</i>	3,97 <i>s</i>
<i>p</i>-OCH₃	3,88 <i>s</i>	-	-	-	3,98 <i>s</i>
OH	-	-	-	6,10 <i>sl</i>	-

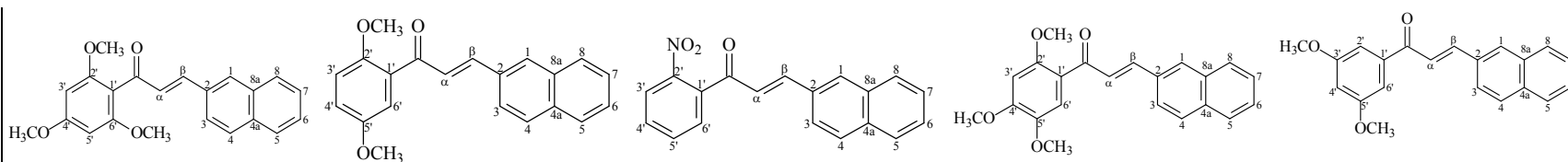
δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 . [†]Solvente DMSO-d_6 . *Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado.

Tabela 51. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.

^{13}C	C28*	C29*	C30*[†]	C31*[†]	C33*
1	126,96	127,22	127,56	126,97	126,97
2	132,80	132,29	132,80	132,81	132,78
3	122,22	121,58	122,40	121,99	122,00
4	130,66	129,66	129,32	130,68	130,70
4a	133,62	133,53	133,58	133,63	133,62
5	128,84	129,00	128,44	128,85	128,90
6	127,49	128,06	128,04	127,51	127,52
7	128,03	128,06	128,44	128,04	128,02
8	128,90	129,20	129,20	128,91	128,90
8a	134,52	134,51	134,79	134,54	134,52
α	123,95	123,70	123,55	123,97	123,30
β	144,26	147,17	146,26	144,30	144,29
C=O	188,89	189,21	188,22	188,74	188,77
1'	131,39	143,85	139,47	131,34	131,60
2'	131,08	129,66	125,18	110,75	110,23
3'	114,11	124,12	131,31	147,15	149,50
4'	163,68	150,47	148,92	150,64	153,53
5'	114,11	124,12	132,01	114,06	111,04
6'	131,08	129,66	135,44	123,97	123,93
<i>m</i>-OCH₃	-	-	-	56,38	56,31
<i>p</i>-OCH₃	55,74	-	-	-	56,31

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 . [†]Solvente DMSO-d_6 . *Chalconas sintetizadas durante a pesquisa de Mestrado.

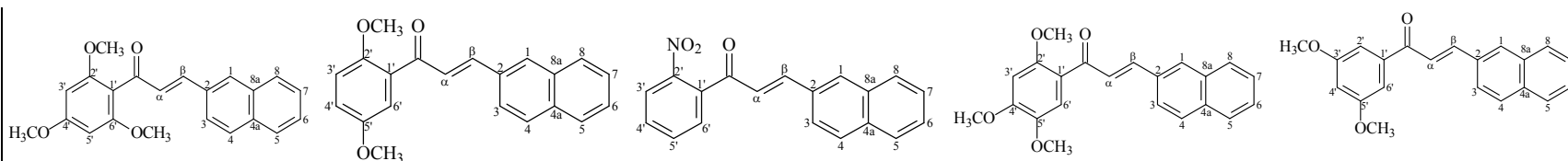
Tabela 52. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.



^1H	T46*	C37	C38	J4	C1
1	7,90 <i>s</i>	7,99 <i>sl</i>	7,88 <i>sl</i>	8,00 <i>sl</i>	8,04 <i>s</i>
3	7,52 <i>m</i>	7,51 <i>m</i>	7,51 <i>m</i>	7,51 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>
4	7,83 <i>m</i>	7,87 <i>m</i>	7,83 <i>m</i>	7,87 <i>m</i>	7,89 <i>d</i> (8,0)
5	7,81 <i>m</i>	7,85 <i>m</i>	7,83 <i>m</i>	7,84 <i>m</i>	7,85 <i>m</i>
6	7,52 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>	7,55 <i>m</i>	7,51 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>
7	7,70 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,75 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,79 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,77 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,79 <i>dd</i> (8,0/0,9)
8	7,81 <i>m</i>	7,85 <i>m</i>	7,83 <i>m</i>	7,84 <i>m</i>	7,87 <i>d</i> (8,0)
α	7,08 <i>d</i> (16,0)	7,53 <i>d</i> (16,0)	7,12 <i>d</i> (16,0)	7,75 <i>d</i> (16,0)	7,58 <i>d</i> (16,0)
β	7,53 <i>d</i> (16,0)	7,81 <i>d</i> (16,0)	7,42 <i>d</i> (16,0)	7,88 <i>d</i> (16,0)	7,98 <i>d</i> (16,0)
2'	-	-	-	-	7,19 <i>s</i>
3'	6,18 <i>s</i>	6,97 <i>d</i> (8,0)	8,21 <i>d</i> (8,0)	6,57 <i>s</i>	-
4'	-	7,06 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,69 <i>d</i> (8,0)	-	6,69 <i>t</i> (8,0)
5'	6,18 <i>s</i>	-	7,67 <i>d</i> (8,0)	-	-
6'	-	7,22 <i>s</i>	7,55 <i>m</i>	7,42 <i>s</i>	7,19 <i>s</i>
<i>o</i>-OCH₃	3,78 <i>s</i> / 3,78 <i>s</i>	3,83 <i>s</i>	-	3,98 <i>s</i>	-
<i>m</i>-OCH₃	-	3,89 <i>s</i>	-	3,96 <i>s</i>	3,88 <i>s</i> / 3,88 <i>s</i>
<i>p</i>-OCH₃	3,88 <i>s</i>	-	-	3,91 <i>s</i>	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. *Chalcona sintetizada durante a pesquisa de Mestrado.

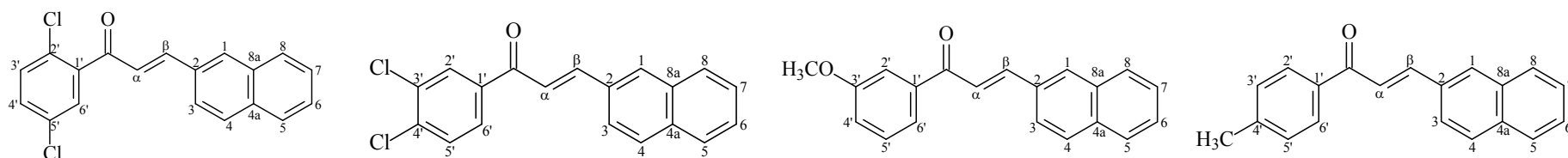
Tabela 53. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.



^{13}C	T46*	C37	C38	J4	C1
1	127,39	127,07	126,89	127,06	126,80
2	132,83	132,66	133,21	133,08	132,36
3	126,86	126,68	123,50	126,63	122,18
4	130,49	130,51	128,90	130,26	130,71
4a	133,55	133,36	134,04	133,44	133,37
5	128,80	128,59	128,67	128,56	128,67
6	128,01	127,23	127,69	127,37	127,41
7	128,75	127,78	127,85	127,77	127,82
8	129,49	128,63	128,90	128,56	128,75
8a	134,45	134,27	134,58	134,15	134,41
α	124,09	123,76	124,59	123,82	123,69
β	144,49	143,46	146,35	142,06	145,06
C=O	194,53	192,48	192,85	189,88	190,12
1'	112,11	129,73	131,51	120,54	140,29
2'	159,14	153,64	136,48	153,61	106,40
3'	91,01	114,40	126,41	97,10	160,94
4'	162,70	119,17	134,04	154,87	104,99
5'	91,01	152,58	130,97	143,45	160,94
6'	159,14	113,42	130,57	113,18	106,40
<i>o</i>-OCH₃	56,20 / 56,20	56,56	-	56,89	-
<i>m</i>-OCH₃	-	55,89	-	56,35	55,67 / 55,67
<i>p</i>-OCH₃	55,71	-	-	56,17	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃. *Chalcona sintetizada durante a pesquisa de Mestrado.

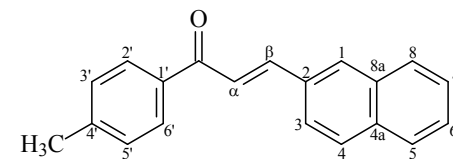
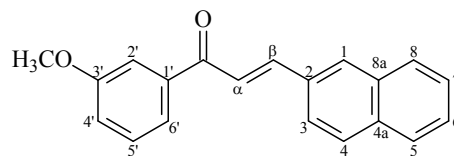
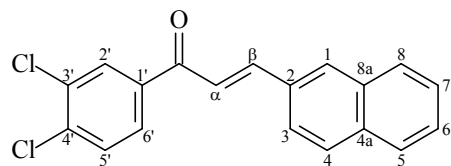
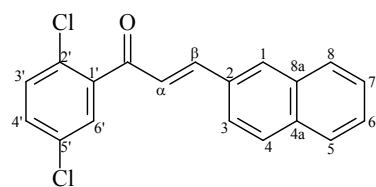
Tabela 54. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.



^1H	C4	C5	C6	C11
1	7,97 <i>sl</i>	8,05 <i>sl</i>	8,04 <i>sl</i>	8,03 <i>sl</i>
3	7,53 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>	7,52 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>
4	7,86 <i>d</i> (8,0)	7,90 <i>m</i>	7,89 <i>m</i>	7,89 <i>m</i>
5	7,84 <i>m</i>	7,87 <i>m</i>	7,87 <i>m</i>	7,86 <i>m</i>
6	7,55 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>
7	7,72 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,80 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,80 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,80 <i>dd</i> (8,0/0,9)
8	7,84 <i>m</i>	7,89 <i>d</i> (8,0)	7,87 <i>m</i>	7,86 <i>m</i>
α	7,20 <i>d</i> (16,0)	7,60 <i>d</i> (16,0)	7,63 <i>d</i> (16,0)	7,65 <i>d</i> (16,0)
β	7,63 <i>d</i> (16,0)	8,01 <i>d</i> (16,0)	7,99 <i>d</i> (16,0)	7,98 <i>d</i> (16,0)
2'	-	8,14 <i>s</i>	7,59 <i>m</i>	7,99 <i>d</i> (8,0)
3'	7,41 <i>m</i>	-	-	7,32 <i>d</i> (8,0)
4'	7,48 <i>m</i>	-	7,15 <i>dd</i> (8,0/1,0)	-
5'	-	7,58 <i>d</i> (8,0)	7,44 <i>t</i> (8,0)	7,32 <i>d</i> (8,0)
6'	7,41 <i>s</i>	7,87 <i>m</i>	7,65 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,99 <i>d</i> (8,0)
OCH ₃	-	-	3,90 <i>s</i>	-
CH ₃	-	-	-	2,45 <i>s</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃.

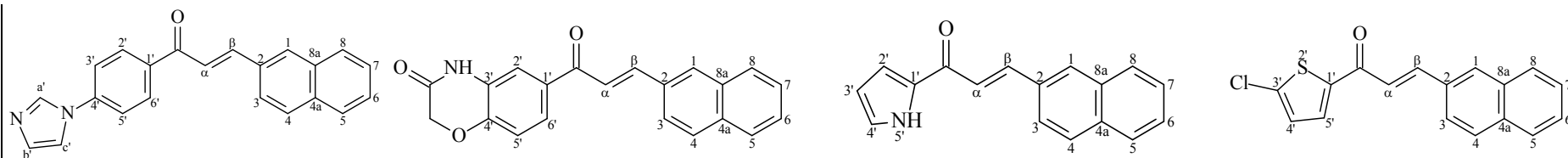
Tabela 55. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.



^{13}C	C4	C5	C6	C11
1	126,92	126,92	126,79	126,76
2	133,08	131,98	132,38	132,51
3	125,80	120,96	122,21	122,20
4	129,20	130,49	130,70	130,57
4a	133,24	133,23	133,37	133,39
5	128,74	127,85	128,66	128,65
6	127,76	127,55	127,40	127,32
7	127,85	127,66	127,82	127,82
8	128,93	128,75	128,75	128,70
8a	134,63	134,58	134,40	134,35
α	123,53	123,56	123,67	123,71
β	147,20	146,18	144,96	144,50
C=O	192,33	187,95	190,22	189,97
1'	140,42	137,82	139,69	135,72
2'	131,41	131,16	112,88	129,37
3'	131,28	133,23	159,92	128,70
4'	131,51	137,86	119,32	143,66
5'	131,70	130,79	129,60	128,70
6'	131,33	128,88	121,09	129,37
OCH ₃	-	-	55,51	-
CH ₃	-	-	-	21,72

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃.

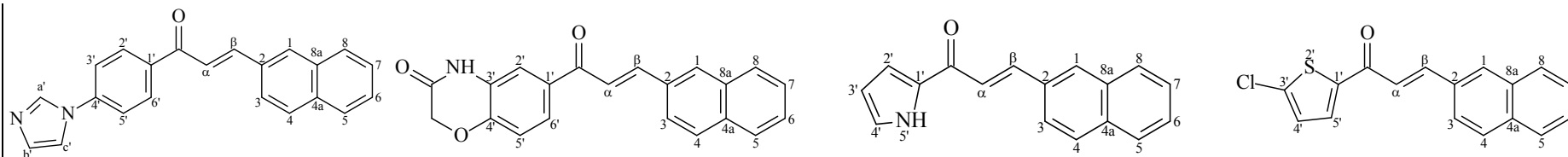
Tabela 56. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.



^1H	C7†	C9†	C10	C12
1	8,16 <i>sl</i>	8,31 <i>sl</i>	8,01 <i>sl</i>	8,05 <i>sl</i>
3	7,57 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>	7,50 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>
4	7,99 <i>d</i> (8,0)	8,00 <i>d</i> (8,0)	7,86 <i>m</i>	7,89 <i>m</i>
5	7,97 <i>m</i>	7,95 <i>m</i>	7,84 <i>m</i>	7,87 <i>m</i>
6	7,59 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>	7,50 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>
7	7,93 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>m</i>	7,77 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,78 <i>dd</i> (8,0/0,9)
8	7,99 <i>d</i> (8,0)	8,00 <i>d</i> (8,0)	7,84 <i>m</i>	7,87 <i>m</i>
α	8,14 <i>d</i> (16,0)	7,86 <i>d</i> (16,0)	7,41 <i>d</i> (16,0)	7,44 <i>d</i> (16,0)
β	8,38 <i>d</i> (16,0)	7,95 <i>d</i> (16,0)	7,94 <i>d</i> (16,0)	8,02 <i>d</i> (16,0)
2'	8,39 <i>d</i> (8,0)	7,63 <i>s</i>	6,58 <i>m</i>	-
3'	7,97 <i>d</i> (8,0)	-	7,60 <i>m</i>	-
4'	-	-	6,58 <i>m</i>	7,04 <i>d</i> (4,0)
5'	7,97 <i>d</i> (8,0)	7,10 <i>d</i> (8,0)	-	7,71 <i>d</i> (4,0)
6'	8,39 <i>d</i> (8,0)	8,08 <i>dd</i> (8,0/1,0)	-	-
CH₂	-	4,71 <i>s</i>	-	-
NH	-	10,90 <i>s</i>	8,60 <i>sl</i>	-
a'	9,10 <i>s</i>	-	-	-
b'	7,52 <i>m</i>	-	-	-
c'	8,16 <i>m</i>	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 . †Solvente DMSO-d_6 .

Tabela 57. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas do 2-naftaldeído.



^{13}C	C7†	C9†	C10	C12
1	127,03	127,52	126,65	127,01
2	132,97	132,73	132,75	131,26
3	122,72	122,78	123,80	120,91
4	129,29	131,31	130,07	130,89
4a	133,63	133,65	133,43	133,63
5	128,45	129,22	128,56	128,86
6	127,56	128,26	127,06	127,83
7	128,27	128,42	127,77	128,00
8	129,19	129,22	128,56	128,98
8a	134,71	134,59	134,14	134,74
α	125,17	125,04	123,80	123,85
β	142,24	144,30	142,06	144,76
C=O	188,53	187,99	184,91	187,46
1'	137,27	128,14	129,13	139,84
2'	131,21	116,67	119,61	-
3'	121,50	125,72	109,33	139,16
4'	140,03	148,15	123,48	132,33
5'	121,50	116,37	-	138,45
6'	131,21	133,06	-	-
CH₂	-	67,43	-	-
C=O	-	164,88	-	-
a'	136,15	-	-	-
b'	131,72	-	-	-
c'	119,76	-	-	-

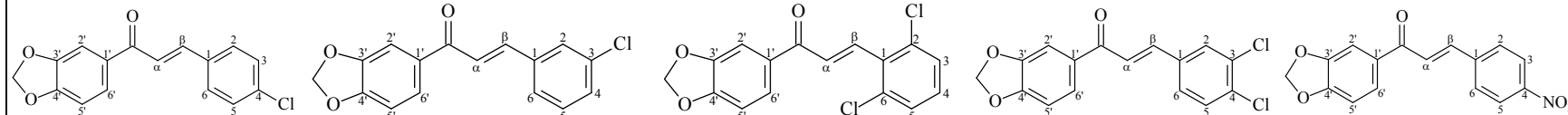
δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 . †Solvente DMSO-d_6 .

Tabela 58. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.

^1H	L1	L2	L3	L4	L5
2	7,39 <i>d</i> (8,0)	7,63 <i>s</i>	-	7,72 <i>s</i>	7,78 <i>d</i> (8,0)
3	7,56 <i>d</i> (8,0)	-	7,39 <i>d</i> (8,0)	-	8,28 <i>d</i> (8,0)
4	-	7,48 <i>m</i>	7,21 <i>t</i> (8,0)	-	-
5	7,56 <i>d</i> (8,0)	7,37 <i>m</i>	7,39 <i>d</i> (8,0)	7,49 <i>d</i> (8,0)	8,28 <i>d</i> (8,0)
6	7,39 <i>d</i> (8,0)	7,37 <i>m</i>	-	7,44 <i>d</i> (8,0)	7,78 <i>d</i> (8,0)
α	7,46 <i>d</i> (16,0)	7,49 <i>d</i> (16,0)	7,62 <i>d</i> (16,0)	7,51 <i>d</i> (16,0)	7,60 <i>d</i> (16,0)
β	7,74 <i>d</i> (16,0)	7,72 <i>d</i> (16,0)	7,83 <i>d</i> (16,0)	7,68 <i>d</i> (16,0)	7,81 <i>d</i> (16,0)
2'	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,54 <i>s</i>
5'	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,4)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,93 <i>d</i> (8,0)
6'	7,64 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>d</i> (8,4)	7,64 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,65 <i>d</i> (8,0)	7,67 <i>d</i> (8,0)
CH₂	6,08 <i>s</i>	6,08 <i>s</i>	6,08 <i>s</i>	6,08 <i>s</i>	6,06 <i>s</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

Tabela 59. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^{13}C	L1	L2	L3	L4	L5
1	133,71	137,08	132,98	135,29	141,22
2	129,45	128,04	135,40	129,89	130,02
3	129,75	135,19	129,08	134,47	129,09
4	136,51	130,43	130,49	133,51	141,99
5	129,75	130,45	129,08	131,17	129,09
6	129,45	126,99	135,40	127,72	130,02
α	124,97	125,06	125,40	125,10	124,46
β	142,98	142,72	137,50	141,57	135,89
C=O	188,19	188,05	188,22	187,81	188,16
1'	133,04	132,93	132,75	132,80	130,87
2'	108,18	108,19	108,23	108,22	108,29
3'	148,60	148,63	148,62	148,68	148,74
4'	152,08	152,15	152,23	152,25	152,81
5'	108,65	108,65	108,76	108,63	108,64
6'	122,35	123,14	129,99	123,42	123,80
CH₂	102,16	102,17	102,17	102,21	102,30

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

Tabela 60. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.

^1H	L6	L7	L8	L9	L10
2	8,51 <i>s</i>	7,50 <i>d</i> (8,0)	7,60 <i>d</i> (8,0)	-	-
3	-	7,55 <i>d</i> (8,0)	6,94 <i>d</i> (8,0)	6,53 <i>s</i>	6,14 <i>s</i>
4	8,26 <i>d</i> (8,0)	-	-	-	-
5	7,61 <i>t</i> (8,0)	7,55 <i>d</i> (8,0)	6,94 <i>d</i> (8,0)	-	6,14 <i>s</i>
6	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,50 <i>d</i> (8,0)	7,60 <i>d</i> (8,0)	7,12 <i>s</i>	-
α	7,62 <i>d</i> (16,0)	7,48 <i>d</i> (16,0)	7,38 <i>d</i> (16,0)	7,43 <i>d</i> (16,0)	7,83 <i>d</i> (16,0)
β	7,82 <i>d</i> (16,0)	7,72 <i>d</i> (16,0)	7,78 <i>d</i> (16,0)	8,08 <i>d</i> (16,0)	8,23 <i>d</i> (16,0)
2'	7,55 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>
5'	6,91 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,89 <i>d</i> (8,0)	6,89 <i>d</i> (8,0)	6,87 <i>d</i> (8,0)
6'	7,69 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,63 <i>d</i> (8,0)
CH₂	6,09 <i>s</i>	6,08 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>	6,06 <i>s</i>	6,04 <i>s</i>
<i>o</i>-OCH₃	-	-	-	3,91 <i>s</i>	3,90 <i>s</i> / 3,90 <i>s</i>
<i>m</i>-OCH₃	-	-	-	3,95 <i>s</i>	-
<i>p</i>-OCH₃	-	-	3,86 <i>s</i>	3,95 <i>s</i>	3,86 <i>s</i>

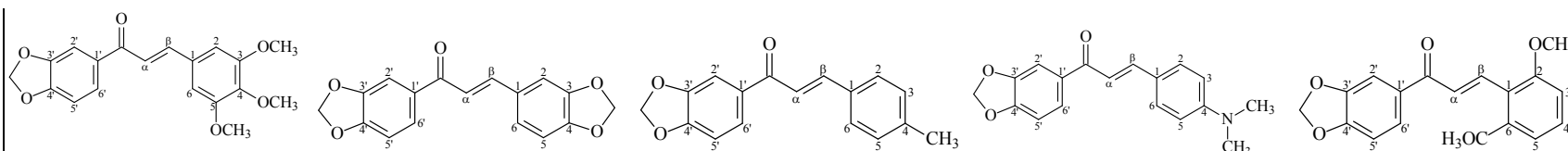
δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃.

Tabela 61. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.

^{13}C	L6	L7	L8	L9	L10
1	137,00	134,13	127,94	115,78	106,81
2	124,57	129,97	130,39	154,80	161,88
3	148,75	132,42	114,63	97,04	90,72
4	124,77	124,88	161,79	151,52	163,22
5	130,25	132,42	114,63	143,44	90,72
6	134,58	129,97	130,39	111,62	161,88
α	125,27	124,98	124,72	124,65	124,53
β	141,31	143,04	144,37	139,88	135,74
C=O	187,61	188,17	188,56	189,11	190,21
1'	132,62	133,01	133,47	133,76	134,27
2'	108,27	108,19	108,12	108,06	107,99
3'	148,94	148,61	148,47	148,35	148,19
4'	152,41	152,09	151,75	152,56	151,20
5'	108,63	108,64	108,67	108,73	108,79
6'	122,44	122,42	119,59	120,12	121,80
CH₂	102,26	102,17	102,06	101,99	101,87
<i>o</i>-OCH₃	-	-	-	56,78	56,06 / 56,06
<i>m</i>-OCH₃	-	-	-	56,30	-
<i>p</i>-OCH₃	-	-	55,66	56,61	55,63

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

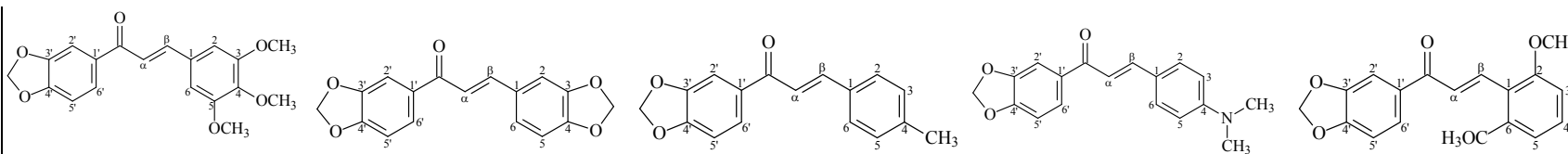
Tabela 62. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^1H	L11	L12	L13	L14	L17
2	6,86 <i>s</i>	7,16 <i>s</i>	7,22 <i>d</i> (8,0)	7,55 <i>d</i> (8,0)	-
3	-	-	7,54 <i>d</i> (8,0)	6,70 <i>d</i> (8,0)	6,59 <i>d</i> (8,0)
4	-	-	-	-	7,29 <i>t</i> (8,0)
5	-	6,84 <i>d</i> (8,0)	7,54 <i>d</i> (8,0)	6,70 <i>d</i> (8,0)	6,59 <i>d</i> (8,0)
6	6,86 <i>s</i>	7,12 <i>d</i> (8,0)	7,22 <i>d</i> (8,0)	7,55 <i>d</i> (8,0)	-
α	7,37 <i>d</i> (16,0)	7,33 <i>d</i> (16,0)	7,45 <i>d</i> (16,0)	7,30 <i>d</i> (16,0)	7,95 <i>d</i> (16,0)
β	7,72 <i>d</i> (16,0)	7,72 <i>d</i> (16,0)	7,78 <i>d</i> (16,0)	7,78 <i>d</i> (16,0)	8,25 <i>d</i> (16,0)
2'	7,54 <i>s</i>	7,52 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,54 <i>s</i>
5'	6,91 <i>d</i> (8,0)	6,89 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,89 <i>d</i> (8,0)	6,89 <i>d</i> (8,0)
6'	7,66 <i>d</i> (8,0)	7,64 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>d</i> (8,0)	7,64 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>d</i> (8,0)
CH₂	6,08 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>	6,06 <i>s</i>	6,06 <i>s</i>
CH₂	-	6,03 <i>s</i>	-	-	-
CH₃	-	-	2,39 <i>s</i>	3,05 <i>s</i>	-
<i>o</i>-OCH₃	-	-	-	-	3,92 <i>s</i> / 3,92 <i>s</i>
<i>m</i>-OCH₃	3,93 <i>s</i> / 3,93 <i>s</i>	-	-	-	-
<i>p</i>-OCH₃	3,90 <i>s</i>	-	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃.

Tabela 63. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^{13}C	L11	L12	L13	L14	L17
1	130,94	129,66	133,32	124,42	113,21
2	106,00	106,84	128,64	130,56	160,56
3	153,94	148,48	129,92	112,08	103,97
4	140,75	150,02	141,17	148,32	131,57
5	153,94	108,63	129,92	112,08	103,97
6	106,00	119,91	128,64	130,56	160,56
α	125,14	124,75	124,83	124,42	124,76
β	144,93	144,34	144,60	145,50	135,46
C=O	188,71	188,37	188,61	188,68	190,18
1'	133,47	133,35	132,45	133,39	133,96
2'	108,41	108,12	108,13	108,06	108,03
3'	148,76	148,48	148,48	148,32	148,27
4'	152,16	151,81	151,84	151,38	151,43
5'	108,94	108,89	108,67	108,67	108,83
6'	121,48	125,35	120,89	116,70	124,76
CH₂	102,38	102,08	102,08	101,95	101,91
CH₂	-	101,85	-	-	-
CH₃	-	-	21,77	40,43	-
<i>o</i>-OCH₃	-	-	-	-	56,10 / 56,10
<i>m</i>-OCH₃	56,71 / 56,71	-	-	-	-
<i>p</i>-OCH₃	61,51	-	-	-	-

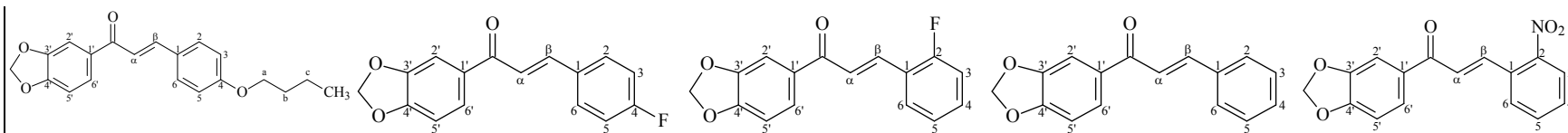
δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

Tabela 64. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.

^1H	L18	L19	L20	L21	L22
2	7,58 <i>d</i> (8,0)	7,10 <i>d</i> (8,0)	-	7,43 <i>m</i>	-
3	6,92 <i>d</i> (8,0)	7,12 <i>d</i> (8,0)	7,15 <i>m</i>	7,65 <i>m</i>	8,47 <i>d</i> (8,0)
4	-	-	7,39 <i>m</i>	7,65 <i>m</i>	7,07 <i>m</i>
5	6,92 <i>d</i> (8,0)	7,12 <i>d</i> (8,0)	7,21 <i>t</i> (8,0)	7,65 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>
6	7,58 <i>d</i> (8,0)	7,10 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>m</i>	7,43 <i>m</i>	8,10 <i>d</i> (8,0)
α	7,37 <i>d</i> (16,0)	7,42 <i>d</i> (16,0)	7,62 <i>d</i> (16,0)	7,50 <i>d</i> (16,0)	7,49 <i>d</i> (16,0)
β	7,77 <i>d</i> (16,0)	7,76 <i>d</i> (16,0)	7,89 <i>d</i> (16,0)	7,80 <i>d</i> (16,0)	7,84 <i>d</i> (16,0)
2'	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,55 <i>s</i>	7,54 <i>s</i>	7,52 <i>s</i>
5'	6,89 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,92 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,87 <i>d</i> (8,0)
6'	7,65 <i>d</i> (8,0)	7,63 <i>d</i> (8,0)	7,66 <i>d</i> (8,0)	7,66 <i>d</i> (8,0)	7,73 <i>dd</i> (8,0/1,0)
CH₂	6,06 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>	6,08 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>
a	4,01 <i>t</i> (8,0)	-	-	-	-
b	1,79 <i>m</i>	-	-	-	-
c	1,51 <i>m</i>	-	-	-	-
CH₃	0,99 <i>t</i> (8,0)	-	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

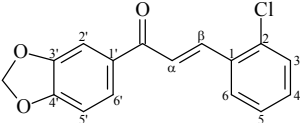
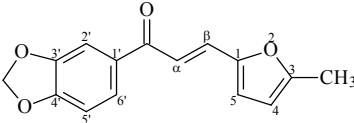
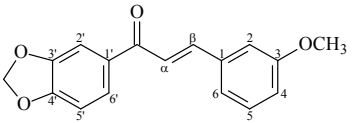
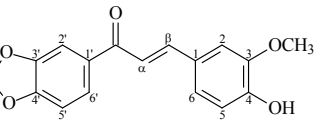
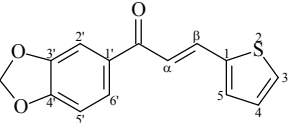
Tabela 65. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^{13}C	L18	L19	L20	L21	L22
1	127,46	131,25	123,39	134,98	125,34
2	130,14	130,21	163,21	128,38	142,36
3	114,88	115,99	116,41	128,94	121,72
4	161,22	162,73	131,94	130,41	126,38
5	114,88	115,99	125,07	128,94	135,54
6	130,14	130,21	130,07	128,38	122,96
α	124,46	124,67	124,73	124,69	126,38
β	144,25	142,93	137,24	144,27	147,84
C=O	188,35	188,03	188,48	188,28	188,90
1'	130,14	132,89	133,03	132,97	131,83
2'	107,87	107,93	108,17	107,92	108,12
3'	148,22	148,34	148,57	148,31	147,84
4'	152,11	151,77	152,04	151,72	152,40
5'	108,44	108,42	108,70	108,45	109,93
6'	119,18	121,40	116,63	121,71	118,84
CH₂	101,81	101,90	102,12	101,88	101,97
a	67,87	-	-	-	-
b	31,21	-	-	-	-
c	19,22	-	-	-	-
CH₃	13,84	-	-	-	-

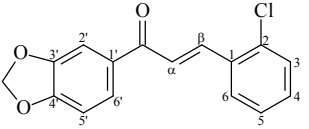
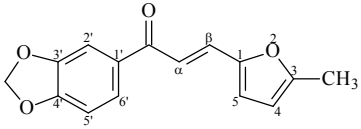
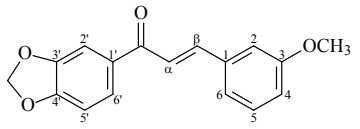
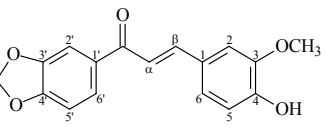
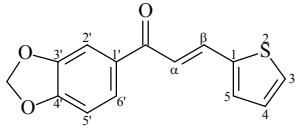
δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

Tabela 66. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.

^1H					
	L23	L24	L25	L26	L27
2	-	-	7,15 <i>sl</i>	7,13 <i>s</i>	-
3	7,44 <i>m</i>	-	-	-	7,41 <i>d</i> (4,0)
4	7,31 <i>m</i>	6,13 <i>d</i> (4,0)	6,97 <i>dd</i> (8,0/1,0)	-	7,09 <i>dd</i> (4,0/0,9)
5	7,34 <i>m</i>	6,61 <i>d</i> (4,0)	7,34 <i>t</i> (8,0)	7,22 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,35 <i>d</i> (4,0)
6	7,74 <i>m</i>	-	7,24 <i>d</i> (8,0)	6,96 <i>d</i> (8,0)	-
α	7,45 <i>d</i> (16,0)	7,33 <i>d</i> (16,0)	7,47 <i>d</i> (16,0)	7,34 <i>d</i> (16,0)	7,29 <i>d</i> (16,0)
β	8,16 <i>d</i> (16,0)	7,52 <i>d</i> (16,0)	7,76 <i>d</i> (16,0)	7,74 <i>d</i> (16,0)	7,93 <i>d</i> (16,0)
2'	7,54 <i>s</i>	7,54 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,52 <i>s</i>
5'	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,89 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)
6'	7,65 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,67 <i>d</i> (8,0)	7,66 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,65 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,63 <i>d</i> (8,0)
CH₂	6,08 <i>s</i>	6,06 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>
<i>m</i>-OCH₃	-	-	3,86 <i>s</i>	3,97 <i>s</i>	-
CH₃	-	2,39 <i>s</i>	-	-	-
OH	-	-	-	**	-

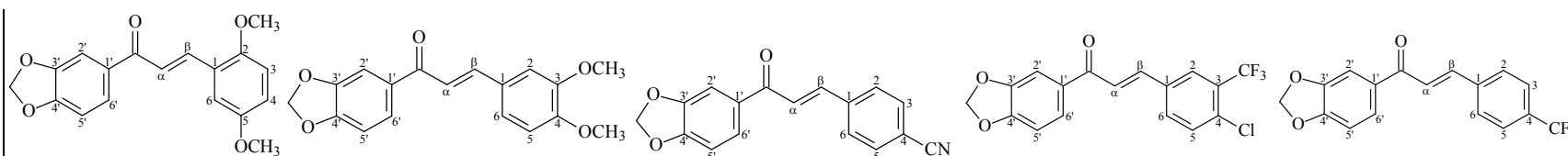
δ ppm em relação ao TMS, *Multiplidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. **não se observa.

Tabela 67. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.

^{13}C					
	L23	L24	L25	L26	L27
1	133,38	150,64	136,59	127,59	140,72
2	135,43	-	113,60	109,96	-
3	130,30	155,95	160,15	168,78	136,94
4	131,03	109,52	116,39	146,77	128,54
5	127,04	117,46	130,15	119,37	128,79
6	127,75	-	122,24	124,50	-
α	124,89	124,73	124,94	123,26	124,81
β	140,06	130,61	144,41	144,62	132,13
C=O	188,15	187,98	188,49	188,34	187,87
1'	132,72	133,44	133,17	133,22	133,12
2'	107,92	108,10	108,15	107,90	108,16
3'	148,36	148,44	148,54	148,23	148,52
4'	151,85	151,73	151,96	151,52	151,93
5'	108,51	108,60	108,68	108,46	108,59
6'	124,52	118,21	121,25	114,85	120,68
CH₂	101,91	102,02	102,10	101,84	102,09
<i>m</i>-OCH₃	-	-	55,59	56,03	-
CH₃	-	14,25	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

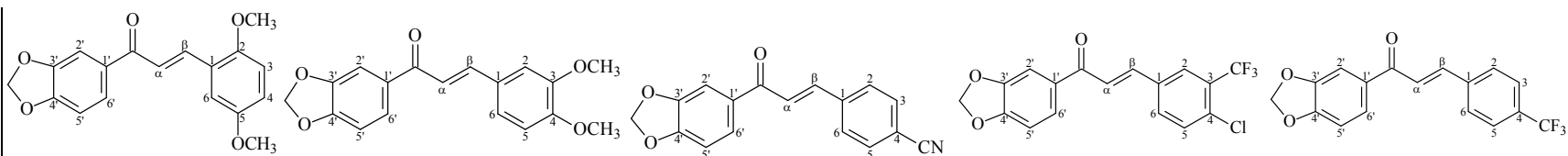
Tabela 68. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^1H	L29	L38	L39	L40	L41
2	-	7,15 <i>s</i>	7,71 <i>s</i>	7,93 <i>sl</i>	7,67 <i>d</i> (8,0)
3	6,94 <i>m</i>	-	7,71 <i>s</i>	-	7,73 <i>d</i> (8,0)
4	6,88 <i>d</i> (8,0)	-	-	-	-
5	-	6,90 <i>d</i> (8,0)	7,71 <i>s</i>	7,56 <i>d</i> (8,0)	7,73 <i>d</i> (8,0)
6	7,15 <i>s</i>	7,23 <i>d</i> (8,0)	7,71 <i>s</i>	7,71 <i>d</i> (8,0)	7,67 <i>d</i> (8,0)
α	7,55 <i>d</i> (16,0)	7,35 <i>d</i> (16,0)	7,56 <i>d</i> (16,0)	7,51 <i>d</i> (16,0)	7,55 <i>d</i> (16,0)
β	8,06 <i>d</i> (16,0)	7,75 <i>d</i> (16,0)	7,75 <i>d</i> (16,0)	7,74 <i>d</i> (16,0)	7,79 <i>d</i> (16,0)
2'	7,54 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>
5'	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,91 <i>d</i> (8,0)	6,91 <i>d</i> (8,0)	6,91 <i>d</i> (8,0)
6'	7,65 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,66 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,66 <i>dd</i> (8,0/1,0)
CH₂	6,07 <i>s</i>	6,06 <i>s</i>	6,08 <i>s</i>	6,08 <i>s</i>	6,08 <i>s</i>
<i>o</i>-OCH₃	3,83 <i>s</i>	-	-	-	-
<i>m</i>-OCH₃	3,88 <i>s</i>	3,93 <i>s</i>	-	-	-
<i>p</i>-OCH₃	-	3,95 <i>s</i>	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

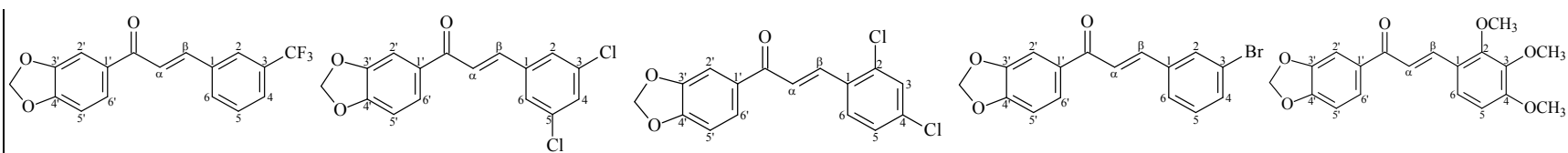
Tabela 69. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^{13}C	L29	L38	L39	L40	L41
1	117,04	128,01	139,56	133,98	138,60
2	153,15	110,12	128,87	124,94	128,66
3	117,04	151,37	132,91	126,95	126,14 ^{&}
4	113,81	149,29	113,58	126,89	132,81
5	153,49	111,17	132,91	132,14	126,10 ^{&}
6	112,45	119,69	128,87	132,14	128,66
α	124,66	124,52	125,20	124,94	125,13
β	139,63	144,44	141,76	141,06	142,39
C=O	188,81	188,32	187,68	187,47	187,96
1'	133,23	133,25	132,66	132,47	132,81
2'	107,87	107,91	108,26	108,01	108,22
3'	148,21	148,26	148,75	148,48	148,68
4'	151,53	151,55	152,41	152,10	152,26
5'	108,52	108,48	108,62	108,40	108,64
6'	122,80	123,06	125,02	123,64	124,14
CH₂	101,81	101,84	102,27	102,01	102,22
<i>o</i>-OCH₃	56,13	-	-	-	-
<i>m</i>-OCH₃	55,85	56,02	-	-	-
<i>p</i>-OCH₃	-	56,02	-	-	-
CN	-	-	118,66	-	-
CF₃	-	-	-	**	**

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 . [&]intercambiáveis. **não se observa.

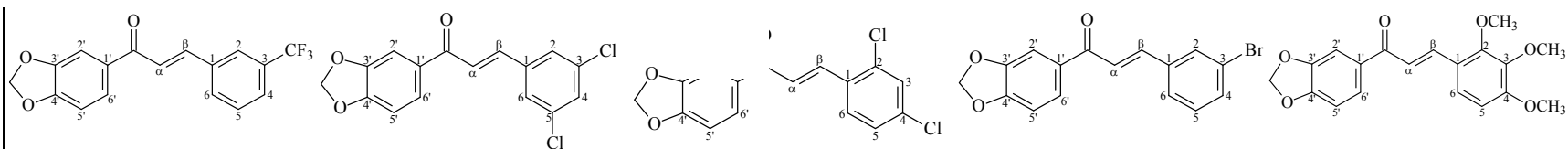
Tabela 70. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^1H	L42	L43	L44	L45	L51
2	7,88 <i>sl</i>	7,49 <i>s</i>	-	7,78 <i>sl</i>	-
3	-	-	7,46 <i>s</i>	-	-
4	7,79 <i>d</i> (8,0)	7,38 <i>sl</i>	-	7,52 <i>m</i>	-
5	7,53 <i>t</i> (8,0)	-	7,30 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,29 <i>t</i> (8,0)	6,71 <i>d</i> (8,0)
6	7,65 <i>d</i> (8,0)	7,49 <i>s</i>	7,67 <i>d</i> (8,0)	7,52 <i>m</i>	7,36 <i>d</i> (8,0)
α	7,54 <i>d</i> (16,0)	7,48 <i>d</i> (16,0)	7,43 <i>d</i> (16,0)	7,47 <i>d</i> (16,0)	7,51 <i>d</i> (16,0)
β	7,80 <i>d</i> (16,0)	7,64 <i>d</i> (16,0)	8,08 <i>d</i> (16,0)	7,70 <i>d</i> (16,0)	7,97 <i>d</i> (16,0)
2'	7,55 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,52 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>	7,53 <i>s</i>
5'	6,91 <i>d</i> (8,0)	6,91 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,88 <i>d</i> (8,0)
6'	7,67 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,65 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,65 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,65 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,64 <i>d</i> (8,0)
CH₂	6,08 <i>s</i>	6,08 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>	6,07 <i>s</i>	6,05 <i>s</i>
<i>o</i>-OCH₃	-	-	-	-	3,89 <i>s</i>
<i>m</i>-OCH₃	-	-	-	-	3,90 <i>s</i>
<i>p</i>-OCH₃	-	-	-	-	3,94 <i>s</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

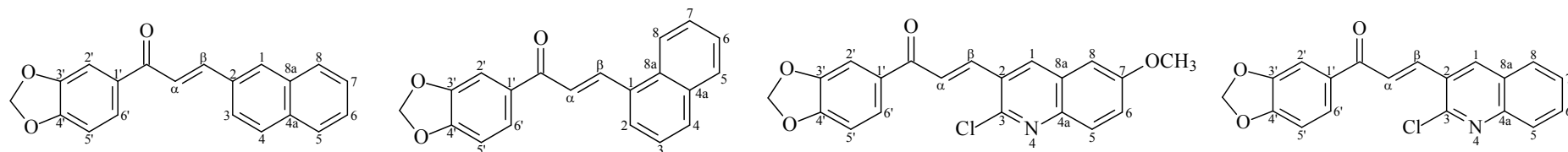
Tabela 71. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^{13}C	L42	L43	L44	L45	L51
1	136,02	138,00	131,97	137,35	122,09
2	124,78	126,41	136,00	133,35	151,45
3	126,95	135,60	130,13	123,30	142,48
4	125,14	129,87	136,32	130,69	156,67
5	129,74	135,60	127,53	130,96	107,56
6	131,83	126,41	128,47	127,46	121,00
α	125,14	124,97	124,94	125,08	124,49
β	142,49	140,94	138,78	142,61	139,58
C=O	187,97	187,37	187,22	188,01	188,65
1'	132,83	132,45	132,57	132,91	133,32
2'	108,22	108,01	107,97	108,20	107,84
3'	148,67	148,49	148,42	148,63	148,19
4'	152,54	152,12	151,98	152,16	153,75
5'	108,65	108,39	108,47	108,64	108,45
6'	123,57	124,07	124,74	123,15	123,88
CH₂	102,20	102,01	101,97	102,18	101,78
<i>o</i>-OCH₃	-	-	-	-	61,39
<i>m</i>-OCH₃	-	-	-	-	56,07
<i>p</i>-OCH₃	-	-	-	-	60,92
CF₃	131,56	-	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

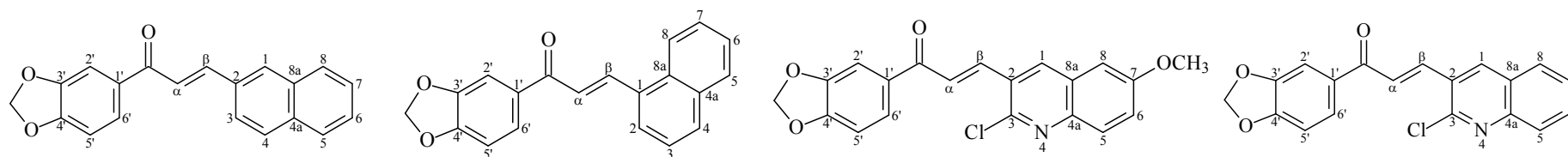
Tabela 72. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^1H	L15	L16	L47	L48
1	8,04 <i>sl</i>	-	8,36 <i>s</i>	8,49 <i>s</i>
2	-	7,54 <i>d</i> (8,0)	-	-
3	7,53 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>	-	-
4	7,89 <i>m</i>	7,90 <i>m</i>	-	-
5	7,86 <i>m</i>	7,93 <i>d</i> (8,0)	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,89 <i>d</i> (8,0)
6	7,53 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>	7,41 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,78 <i>m</i>
7	7,80 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,61 <i>m</i>	-	7,61 <i>m</i>
8	7,86 <i>m</i>	8,28 <i>d</i> (8,0)	7,12 <i>s</i>	8,04 <i>d</i> (8,0)
α	7,62 <i>d</i> (16,0)	7,53 <i>d</i> (16,0)	7,56 <i>d</i> (16,0)	7,59 <i>d</i> (16,0)
β	7,97 <i>d</i> (16,0)	8,66 <i>d</i> (16,0)	8,15 <i>d</i> (16,0)	8,19 <i>d</i> (16,0)
2'	7,58 <i>s</i>	7,61 <i>s</i>	7,55 <i>s</i>	7,57 <i>s</i>
5'	6,93 <i>d</i> (8,0)	6,93 <i>d</i> (8,0)	6,92 <i>d</i> (8,0)	6,93 <i>d</i> (8,0)
6'	7,71 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,72 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,68 <i>dd</i> (8,0/1,0)	7,70 <i>dd</i> (8,0/1,0)
CH₂	6,08 <i>s</i>	6,09 <i>s</i>	6,09 <i>s</i>	6,09 <i>s</i>
OCH₃	-	-	3,95 <i>s</i>	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

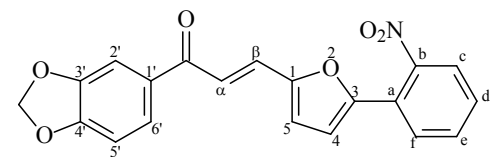
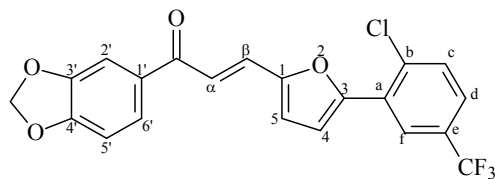
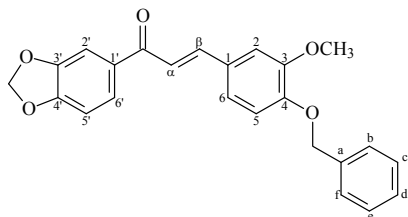
Tabela 73. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^{13}C	L15	L16	L47	L48
1	126,99	133,96	135,09	136,16
2	134,55	109,99	128,43	128,23
3	123,90	125,23	148,04	150,43
4	130,76	127,17	-	-
4a	133,27	132,77	144,22	147,87
5	128,86	128,96	130,05	127,99
6	127,55	125,66	126,19	131,57
7	128,03	126,52	158,78	127,72
8	128,93	125,05	105,47	128,51
8a	133,60	130,90	128,37	127,03
α	124,95	124,63	125,28	125,09
β	144,59	141,46	139,23	138,83
C=O	188,46	188,29	187,80	187,55
1'	132,70	131,99	132,65	132,41
2'	108,18	108,19	108,23	108,03
3'	148,55	148,60	148,70	148,50
4'	151,95	153,81	152,31	152,12
5'	108,70	108,73	108,72	108,52
6'	122,03	123,80	124,56	126,16
CH₂	102,13	102,13	102,24	102,02
OCH₃	-	-	55,91	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

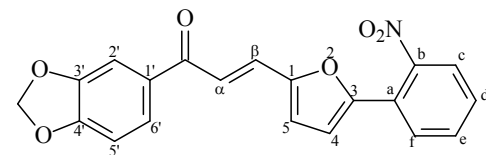
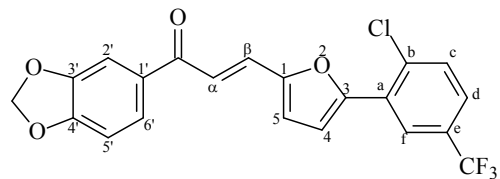
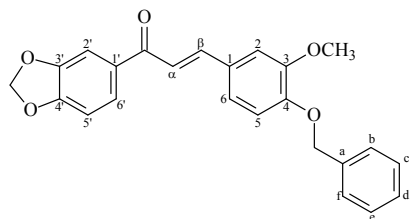
Tabela 74. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^1H	L28	L46	L50
2	7,17 s	-	-
3	-	-	-
4	-	7,32 d (4,0)	6,77 m
5	7,16 d (8,0)	6,85 d (4,0)	6,77 m
6	7,33 d (8,0)	-	-
α	7,42 d (16,0)	7,49 d (16,0)	7,43 d (16,0)
β	7,74 d (16,0)	7,61 d (16,0)	7,54 d (16,0)
2'	7,53 s	7,55 s	7,55 s
5'	6,90 dd (8,0/1,0)	6,93 d (8,0)	6,90 d (8,0)
6'	7,65 dd (8,0/1,0)	7,68 dd (8,0/1,0)	7,68 d (8,0)
CH ₂	6,07 s	6,07 s	6,06 s
OCH ₃	3,96 s	-	-
OCH ₂ -	5,22 s	-	-
b	7,45 d (8,0)	-	-
c	7,38 m	7,50 d (8,0)	7,79 d (8,0)
d	7,38 m	7,60 d (8,0)	7,48 t (8,0)
e	7,38 m	-	7,63 t (8,0)
f	7,45 d (8,0)	8,19 sl	7,72 d (8,0)

δ ppm em relação ao TMS, Multiplicidade (J em Hz). Solvente CDCl₃.

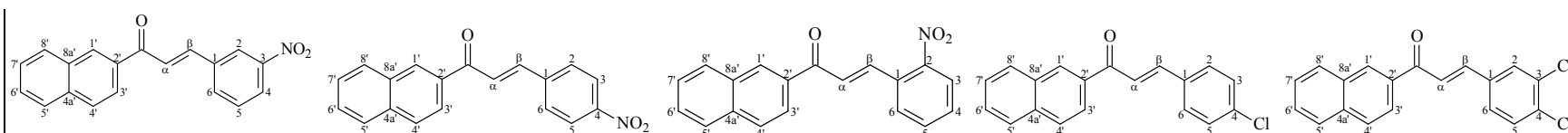
Tabela 75. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona.



^{13}C	L28	L46	L50
1	128,40	150,72	150,14
2	110,65	-	-
3	150,44	151,77	151,80
4	149,76	117,85	117,45
5	113,45	114,87	112,27
6	119,73	-	-
α	124,51	124,78	124,81
β	144,39	131,64	131,90
C=O	188,29	187,58	187,30
1'	133,19	132,87	132,83
2'	107,89	108,01	107,98
3'	148,23	148,39	148,32
4'	151,53	151,85	152,66
5'	108,45	108,40	108,35
6'	122,80	120,15	120,04
CH ₂	101,83	101,92	101,87
CF ₃	-	129,89	-
OCH ₂ -	70,86	-	-
OCH ₃	56,10	-	-
a	136,53	134,10	123,17
b	127,22	132,87	147,73
c	128,65	129,62	123,94
d	128,04	125,13	129,14
e	128,65	129,06	129,23
f	127,22	125,26	128,88

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃.

Tabela 76. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-nafilacetofenona.



^1H	R7	R8	R9	R10	R11
2	8,58 <i>s</i>	7,84 <i>d</i> (8,0)	-	7,42 <i>d</i> (8,0)	7,79 <i>s</i>
3	-	8,30 <i>d</i> (8,0)	8,38 <i>m</i>	7,63 <i>d</i> (8,0)	-
4	8,28 <i>d</i> (8,0)	-	8,10 <i>m</i>	-	-
5	7,90 <i>d</i> (8,0)	8,30 <i>d</i> (8,0)	8,14 <i>m</i>	7,63 <i>d</i> (8,0)	7,52 <i>m</i>
6	7,97 <i>d</i> (8,0)	7,84 <i>d</i> (8,0)	7,76 <i>m</i>	7,42 <i>d</i> (8,0)	7,52 <i>m</i>
α	7,83 <i>d</i> (16,0)	7,82 <i>d</i> (16,0)	7,78 <i>d</i> (16,0)	7,67 <i>d</i> (16,0)	7,68 <i>d</i> (16,0)
β	7,87 <i>d</i> (16,0)	7,85 <i>d</i> (16,0)	8,02 <i>d</i> (8,0)	7,83 <i>d</i> (16,0)	7,77 <i>d</i> (16,0)
1'	8,59 <i>sl</i>	8,56 <i>s</i>	8,57 <i>s</i>	8,54 <i>s</i>	8,55 <i>s</i>
3'	7,97 <i>d</i> (8,0)	7,97 <i>d</i> (8,0)	7,96 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,96 <i>d</i> (8,0)
4'	8,05 <i>d</i> (8,0)	8,02 <i>d</i> (8,0)	8,03 <i>d</i> (8,0)	8,00 <i>d</i> (8,0)	8,02 <i>d</i> (8,0)
5'	8,13 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,10 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)
6'	7,65 <i>m</i>	7,65 <i>m</i>	7,63 <i>m</i>	7,62 <i>m</i>	7,64 <i>m</i>
7'	7,60 <i>m</i>	7,60 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>
8'	7,92 <i>d</i> (8,0)	7,92 <i>d</i> (8,0)	7,90 <i>d</i> (8,0)	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,92 <i>d</i> (8,0)

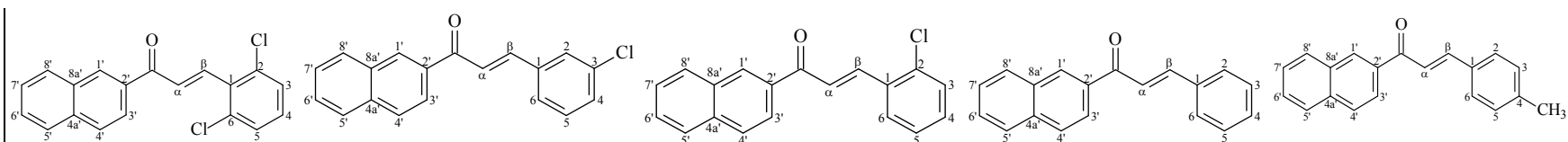
δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

Tabela 77. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.

^{13}C	R7	R8	R9	R10	R11
1	135,92	141,34	128,83	136,68	135,62
2	122,55	129,23	146,22	128,74	128,63
3	148,97	124,47	125,06	129,50	134,40
4	124,52	148,78	130,12	133,67	133,34
5	130,30	124,47	135,49	129,50	130,98
6	135,15	129,23	128,56	128,74	126,93
α	124,90	124,47	124,81	124,65	124,34
β	141,81	141,69	141,96	143,50	141,83
C=O	189,59	189,60	189,63	190,21	189,57
1'	129,85	129,82	130,01	129,89	129,77
2'	134,73	135,12	134,52	135,59	135,12
3'	124,78	125,90	124,85	122,64	123,47
4'	128,99	129,04	128,93	128,90	128,75
4a'	132,76	132,73	132,64	132,77	132,53
5'	128,12	128,14	128,10	128,09	127,88
6'	129,08	129,11	129,21	129,77	129,57
7'	127,23	127,27	127,22	127,10	127,62
8'	130,52	130,53	130,56	130,23	130,12
8a'	136,95	135,94	135,68	135,77	135,62

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

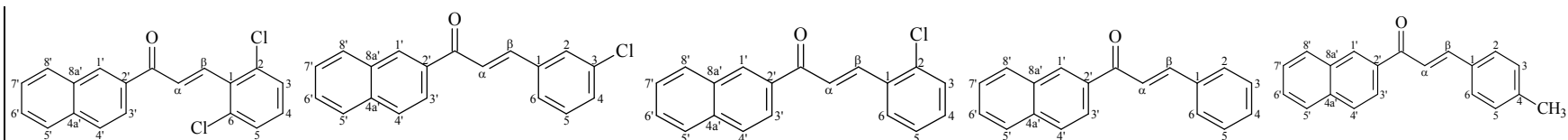
Tabela 78. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.



^1H	R12	R13	R14	R15	R16
2	-	7,40 <i>s</i>	-	7,70 <i>m</i>	7,26 <i>d</i> (8,0)
3	7,41 <i>d</i> (8,0)	-	7,82 <i>m</i>	7,45 <i>m</i>	7,61 <i>d</i> (8,0)
4	7,23 <i>t</i> (8,0)	7,69 <i>d</i> (8,0)	7,34 <i>m</i>	7,45 <i>m</i>	-
5	7,41 <i>d</i> (8,0)	7,40 <i>d</i> (8,0)	7,36 <i>m</i>	7,45 <i>m</i>	7,61 <i>d</i> (8,0)
6	-	7,59 <i>m</i>	7,47 <i>m</i>	7,70 <i>m</i>	7,26 <i>d</i> (8,0)
α	7,82 <i>d</i> (16,0)	7,70 <i>d</i> (16,0)	7,64 <i>d</i> (16,0)	7,71 <i>d</i> (16,0)	7,67 <i>d</i> (16,0)
β	7,92 <i>d</i> (16,0)	7,82 <i>d</i> (16,0)	8,25 <i>d</i> (16,0)	7,89 <i>d</i> (16,0)	7,88 <i>d</i> (16,0)
1'	8,54 <i>s</i>	8,56 <i>s</i>	8,55 <i>s</i>	8,55 <i>sl</i>	8,55 <i>s</i>
3'	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,96 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>d</i> (8,0)
4'	8,00 <i>d</i> (8,0)	8,02 <i>d</i> (8,0)	8,00 <i>d</i> (8,0)	8,01 <i>d</i> (8,0)	8,01 <i>d</i> (8,0)
5'	8,12 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)
6'	7,62 <i>m</i>	7,64 <i>m</i>	7,61 <i>m</i>	7,62 <i>ddd</i> (8,0/0,9/0,9)	7,62 <i>m</i>
7'	7,57 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>	7,57 <i>m</i>	7,58 <i>ddd</i> (8,0/0,9/0,9)	7,58 <i>m</i>
8'	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,92 <i>d</i> (8,0)	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,91 <i>d</i> (8,0)
CH₃	-	-	-	-	2,42 <i>s</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

Tabela 79. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.



^{13}C	R12	R13	R14	R15	R16
1	135,22	137,03	134,07	135,72	132,44
2	132,53	128,14	133,37	128,73	128,78
3	128,88	135,22	127,85	129,22	129,97
4	130,59	128,80	131,19	128,83	141,36
5	128,88	130,59	126,85	129,22	129,97
6	132,53	127,15	127,11	128,73	128,78
α	124,48	124,62	124,52	124,73	124,76
β	137,83	143,24	140,62	145,04	145,15
C=O	190,05	190,06	190,24	190,56	190,66
1'	129,85	130,33	130,20	130,17	129,97
2'	135,00	135,47	135,27	135,19	135,68
3'	126,85	123,42	124,87	122,32	121,30
4'	128,70	128,94	128,66	129,63	128,57
4a'	132,77	132,77	132,42	132,80	132,80
5'	128,59	128,09	128,50	128,07	128,06
6'	129,65	129,80	129,55	129,76	129,75
7'	127,85	127,12	127,84	127,03	127,00
8'	130,50	130,48	130,34	130,79	130,09
8a'	135,64	135,82	135,55	135,78	135,91
CH₃	-	-	-	-	21,82

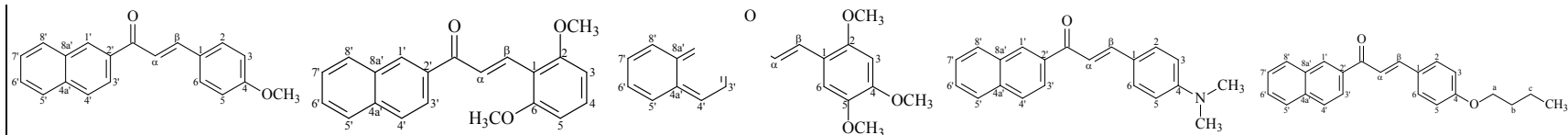
δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

Tabela 80. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.

^1H	R17	R19	R20	R21	R23
2	7,66 <i>d</i> (8,0)	-	-	7,60 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>d</i> (8,0)
3	6,97 <i>d</i> (8,0)	6,61 <i>d</i> (8,0)	6,55 <i>s</i>	6,72 <i>d</i> (8,0)	6,95 <i>d</i> (8,0)
4	-	7,31 <i>t</i> (8,0)	-	-	-
5	6,97 <i>d</i> (8,0)	6,61 <i>d</i> (8,0)	-	6,72 <i>d</i> (8,0)	6,95 <i>d</i> (8,0)
6	7,66 <i>d</i> (8,0)	-	7,19 <i>s</i>	7,60 <i>d</i> (8,0)	7,65 <i>d</i> (8,0)
α	7,59 <i>d</i> (16,0)	8,13 <i>d</i> (16,0)	7,61 <i>d</i> (16,0)	7,50 <i>d</i> (16,0)	7,58 <i>d</i> (16,0)
β	7,87 <i>d</i> (16,0)	8,33 <i>d</i> (16,0)	8,17 <i>d</i> (16,0)	7,86 <i>d</i> (16,0)	7,86 <i>d</i> (16,0)
1'	8,54 <i>s</i>	8,53 <i>s</i>	8,53 <i>s</i>	8,53 <i>s</i>	8,54 <i>s</i>
3'	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,93 <i>d</i> (8,0)	7,94 <i>d</i> (8,0)	7,93 <i>d</i> (8,0)	7,94 <i>d</i> (8,0)
4'	8,00 <i>d</i> (8,0)	8,00 <i>d</i> (8,0)	8,01 <i>d</i> (8,0)	8,00 <i>d</i> (8,0)	8,00 <i>d</i> (8,0)
5'	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>d</i> (8,0)	8,10 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,10 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,10 <i>dd</i> (8,0/0,9)
6'	7,62 <i>m</i>	7,60 <i>ddd</i> (8,0/0,9/0,9)	7,61 <i>m</i>	7,60 <i>m</i>	7,61 <i>m</i>
7'	7,59 <i>m</i>	7,55 <i>ddd</i> (8,0/0,9/0,9)	7,56 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>	7,57 <i>m</i>
8'	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,90 <i>d</i> (8,0)	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,90 <i>d</i> (8,0)	7,90 <i>d</i> (8,0)
<i>o</i>-OCH₃	-	3,94 <i>s</i> / 3,94 <i>s</i>	3,92 <i>s</i>	-	-
<i>m</i>-OCH₃	-	-	3,94 <i>s</i>	-	-
<i>p</i>-OCH₃	3,87 <i>s</i>	-	3,96 <i>s</i>	-	-
CH₃	-	-	-	3,06 <i>s</i>	1,00 <i>t</i> (8,0)
a	-	-	-	-	4,03 <i>t</i> (8,0)
b	-	-	-	-	1,80 <i>m</i>
c	-	-	-	-	1,51 <i>m</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

Tabela 81. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.



^{13}C	R17	R19	R20	R21	R23
1	127,92	113,19	115,89	122,72	127,67
2	130,53	160,62	155,00	130,47	130,52
3	114,67	104,00	97,15	111,84	115,16
4	161,93	131,76	152,85	152,05	161,58
5	114,67	104,00	143,61	111,84	115,16
6	130,53	160,62	111,76	130,47	130,52
α	124,79	125,08	125,05	124,70	124,80
β	144,90	136,07	140,50	145,83	145,03
C=O	190,59	192,40	191,35	190,47	190,62
1'	129,73	129,76	129,76	129,39	129,72
2'	135,63	135,52	135,60	135,23	135,62
3'	120,00	125,40	120,73	124,70	119,82
4'	128,50	128,25	128,39	127,98	128,47
4a'	132,81	132,84	132,91	132,63	132,82
5'	128,05	128,01	128,10	127,78	128,04
6'	128,73	128,51	128,67	128,31	128,71
7'	126,97	126,76	126,94	126,57	126,94
8'	129,96	130,06	129,94	129,44	129,93
8a'	136,07	136,53	136,48	136,40	136,11
<i>o</i>-OCH₃	-	56,15 / 56,15	56,94	-	-
<i>m</i>-OCH₃	-	-	56,39	-	-
<i>p</i>-OCH₃	55,68	-	56,71	-	-
CH₃	-	-	-	40,15	14,07
a	-	-	-	-	68,12
b	-	-	-	-	31,44
c	-	-	-	-	19,46

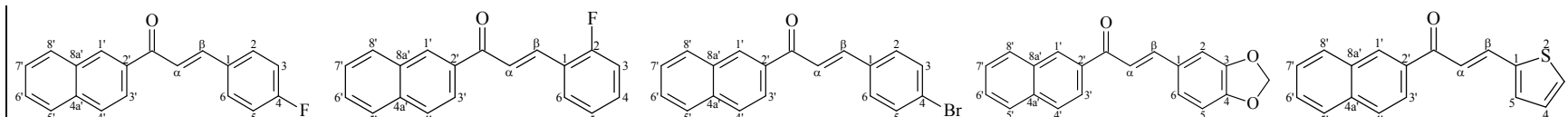
δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃.

Tabela 82. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-nafilacetofenona.

^1H	R24	R25	R26	R27	R30
2	7,71 <i>d</i> (8,0)	-	7,58 <i>m</i>	7,24 <i>s</i>	-
3	7,15 <i>d</i> (8,0)	7,23 <i>t</i> (8,0)	7,58 <i>m</i>	-	7,45 <i>d</i> (4,0)
4	-	7,40 <i>m</i>	-	-	7,11 <i>dd</i> (4,0/1,0)
5	7,15 <i>d</i> (8,0)	7,16 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>	6,87 <i>d</i> (8,0)	7,40 <i>d</i> (4,0)
6	7,71 <i>d</i> (8,0)	7,71 <i>t</i> (8,0)	7,58 <i>m</i>	7,17 <i>dd</i> (8,0/1,0)	-
α	7,63 <i>d</i> (16,0)	7,82 <i>d</i> (16,0)	7,70 <i>d</i> (16,0)	7,54 <i>d</i> (16,0)	7,50 <i>d</i> (16,0)
β	7,85 <i>d</i> (16,0)	7,98 <i>d</i> (16,0)	7,83 <i>d</i> (16,0)	7,81 <i>d</i> (16,0)	8,01 <i>d</i> (16,0)
1'	8,54 <i>s</i>	8,55 <i>s</i>	8,55 <i>s</i>	8,53 <i>s</i>	8,53 <i>s</i>
3'	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,96 <i>d</i> (8,0)	7,94 <i>d</i> (8,0)	7,94 <i>d</i> (8,0)
4'	8,01 <i>d</i> (8,0)	8,01 <i>d</i> (8,0)	8,02 <i>d</i> (8,0)	8,00 <i>d</i> (8,0)	8,01 <i>d</i> (8,0)
5'	8,10 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,12 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,10 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,09 <i>dd</i> (8,0/0,9)
6'	7,62 <i>ddd</i> (8,0/0,9/0,9)	7,63 <i>m</i>	7,64 <i>ddd</i> (8,0/0,9/0,9)	7,62 <i>ddd</i> (8,0/0,9/0,9)	7,61 <i>ddd</i> (8,0/0,9/0,9)
7'	7,58 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>	7,57 <i>ddd</i> (8,0/0,9/0,9)	7,57 <i>ddd</i> (8,0/0,9/0,9)
8'	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,92 <i>d</i> (8,0)	7,90 <i>d</i> (8,0)	7,90 <i>d</i> (8,0)
CH₂	-	-	-	6,05 <i>s</i>	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

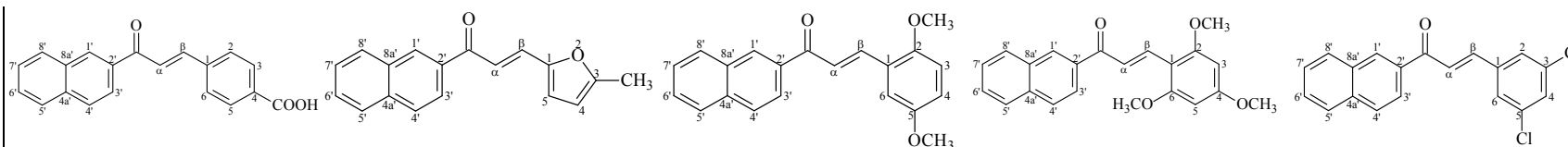
Tabela 83. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.



^{13}C	R24	R25	R26	R27	R30
1	131,42	124,82	134,10	124,74	140,69
2	128,86	163,28	128,09	106,94	-
3	116,28	116,46	132,46	150,17	132,37
4	163,04	132,04	125,05	148,67	128,81
5	116,28	124,89	132,46	108,94	127,01
6	128,86	128,71	128,09	120,32	-
α	124,67	124,71	124,64	125,54	124,65
β	143,70	137,71	143,55	144,87	137,42
C=O	190,29	190,49	190,20	190,39	189,89
1'	130,15	130,11	130,08	129,73	129,79
2'	135,69	135,58	135,59	135,67	137,42
3'	121,97	124,71	122,77	125,54	121,04
4'	128,86	128,86	128,90	128,54	128,63
4a'	132,78	132,78	132,77	132,81	132,80
5'	128,08	128,07	128,74	128,05	128,06
6'	129,74	129,82	129,76	128,76	129,06
7'	127,07	127,05	127,10	126,99	127,01
8'	130,59	130,34	130,23	129,99	130,05
8a'	135,74	135,78	135,78	135,96	135,71
CH₂	-	-	-	101,89	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

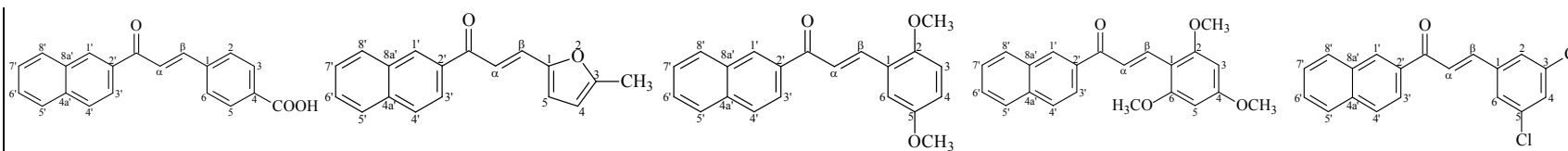
Tabela 84. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-nafilacetofenona.



^1H	R32 [†]	R36	R42	R44	R48
2	8,02 <i>d</i> (8,0)	-	-	-	7,55 <i>s</i>
3	7,13 <i>d</i> (8,0)	-	6,90 <i>d</i> (8,0)	6,17 <i>s</i>	-
4	-	6,15 <i>d</i> (4,0)	6,97 <i>dd</i> (8,0/1,0)	-	7,41 <i>s</i>
5	7,13 <i>d</i> (8,0)	6,66 <i>d</i> (4,0)	-	6,17 <i>s</i>	-
6	8,02 <i>d</i> (8,0)	-	7,23 <i>s</i>	-	7,55 <i>s</i>
α	7,91 <i>d</i> (16,0)	7,54 <i>d</i> (16,0)	7,74 <i>d</i> (16,0)	8,02 <i>d</i> (16,0)	7,69 <i>d</i> (16,0)
β	8,22 <i>d</i> (16,0)	7,62 <i>d</i> (16,0)	8,16 <i>d</i> (16,0)	8,32 <i>d</i> (16,0)	7,74 <i>d</i> (16,0)
1'	8,92 <i>s</i>	8,57 <i>s</i>	8,54 <i>s</i>	8,52 <i>s</i>	8,55 <i>s</i>
3'	8,03 <i>m</i>	7,94 <i>d</i> (8,0)	7,94 <i>d</i> (8,0)	7,92 <i>d</i> (8,0)	7,96 <i>d</i> (8,0)
4'	8,07 <i>d</i> (8,0)	8,01 <i>d</i> (8,0)	8,00 <i>d</i> (8,0)	7,99 <i>d</i> (8,0)	8,03 <i>d</i> (8,0)
5'	8,17 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,12 <i>d</i> (8,0)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,10 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,10 <i>dd</i> (8,0/0,9)
6'	7,69 <i>m</i>	7,61 <i>m</i>	7,61 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>	7,64 <i>m</i>
7'	7,66 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>	7,57 <i>m</i>	7,54 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>
8'	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,90 <i>d</i> (8,0)	7,90 <i>d</i> (8,0)	7,89 <i>d</i> (8,0)	7,91 <i>d</i> (8,0)
<i>o</i>-OCH₃	-	-	3,85 <i>s</i>	3,93 <i>s</i> / 3,93 <i>s</i>	-
<i>m</i>-OCH₃	-	-	3,89 <i>s</i>	-	-
<i>p</i>-OCH₃	-	-	-	3,88 <i>s</i>	-
CH₃	-	2,43 <i>s</i>	-	-	-
OH	**	-	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 , [†]Solvente acetona- d_6 . **não se observa.

Tabela 85. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.



^{13}C	R32†	R36	R42	R44	R48
1	136,30	150,45	117,16	106,87	138,19
2	129,28	-	153,35	161,97	126,77
3	130,77	155,96	117,16	90,78	135,88
4	129,90	109,43	113,78	163,36	130,45
5	130,77	117,52	153,52	90,78	135,88
6	129,28	-	112,47	161,97	126,77
α	124,94	124,51	124,64	125,14	124,53
β	143,02	130,80	140,10	136,32	141,66
C=O	189,39	189,69	190,88	192,37	189,58
1'	130,31	129,56	129,52	129,70	129,82
2'	135,98	135,43	135,41	135,42	135,21
3'	124,87	118,36	123,16	122,47	126,77
4'	129,21	128,25	128,26	128,07	128,92
4a'	132,52	132,63	132,58	132,89	132,74
5'	128,46	127,80	127,81	127,98	128,10
6'	129,28	128,46	128,47	128,38	129,02
7'	127,55	126,67	126,70	126,67	127,19
8'	131,08	129,76	129,93	129,79	130,23
8a'	135,98	135,75	135,79	136,90	135,88
<i>o</i>-OCH₃	-	-	56,14	56,09 / 56,09	-
<i>m</i>-OCH₃	-	-	55,89	-	-
<i>p</i>-OCH₃	-	-	-	55,65	-
CH₃	-	14,09	-	-	-
COOH	166,84	-	-	-	-

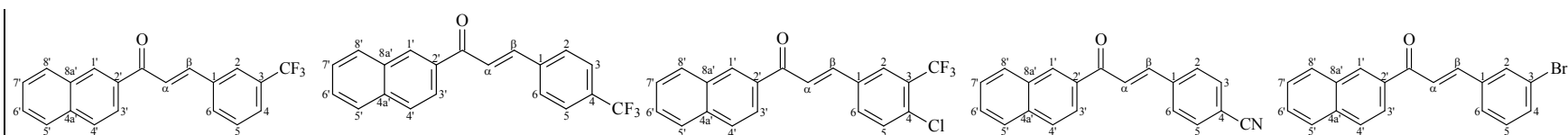
δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 . †Solvente acetona- d_6 .

Tabela 86. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.

^1H	R49	R50	R51	R52	R53
2	7,77 <i>s</i>	7,70 <i>d</i> (8,0)	7,99 <i>s</i>	7,78 <i>d</i> (8,0)	7,85 <i>sl</i>
3	-	7,80 <i>d</i> (8,0)	-	7,76 <i>d</i> (8,0)	-
4	7,93 <i>d</i> (8,0)	-	-	-	7,60 <i>m</i>
5	7,67 <i>t</i> (8,0)	7,80 <i>d</i> (8,0)	7,60 <i>m</i>	7,76 <i>d</i> (8,0)	7,32 <i>t</i> (8,0)
6	7,85 <i>d</i> (8,0)	7,70 <i>d</i> (8,0)	7,78 <i>d</i> (8,0)	7,78 <i>d</i> (8,0)	7,56 <i>m</i>
α	7,74 <i>d</i> (16,0)	7,73 <i>d</i> (16,0)	7,73 <i>d</i> (16,0)	7,75 <i>d</i> (16,0)	7,69 <i>d</i> (16,0)
β	7,88 <i>d</i> (16,0)	7,83 <i>d</i> (16,0)	7,83 <i>d</i> (16,0)	7,85 <i>d</i> (16,0)	7,79 <i>d</i> (16,0)
1'	8,56 <i>sl</i>	8,56 <i>s</i>	8,55 <i>sl</i>	8,55 <i>s</i>	8,55 <i>s</i>
3'	7,96 <i>d</i> (8,0)	7,96 <i>d</i> (8,0)	7,96 <i>d</i> (8,0)	7,97 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>d</i> (8,0)
4'	8,03 <i>d</i> (8,0)	8,02 <i>d</i> (8,0)	8,03 <i>d</i> (8,0)	8,01 <i>d</i> (8,0)	8,02 <i>d</i> (8,0)
5'	8,12 <i>d</i> (8,0)	8,11 <i>d</i> (8,0)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,11 <i>dd</i> (8,0/0,9)
6'	7,63 <i>m</i>	7,64 <i>m</i>	7,64 <i>m</i>	7,65 <i>m</i>	7,63 <i>m</i>
7'	7,58 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>	7,59 <i>m</i>	7,60 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>
8'	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,92 <i>d</i> (8,0)	7,92 <i>d</i> (8,0)	7,92 <i>d</i> (8,0)	7,91 <i>d</i> (8,0)

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

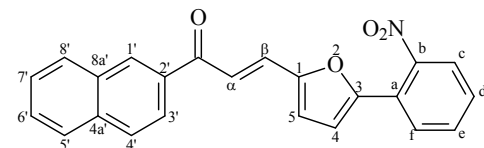
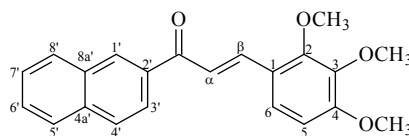
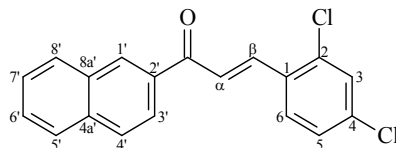
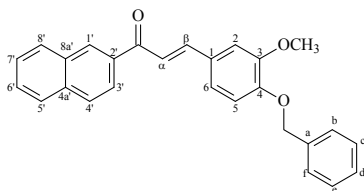
Tabela 87. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.



^{13}C	R49	R50	R51	R52	R53
1	135,63	138,36	133,96	139,29	137,10
2	126,92	128,57	123,92	128,76	130,51
3	131,71	125,96 ^{&}	127,05	132,73	123,13
4	124,71	129,58	127,08	113,52	130,84
5	129,55	125,93 ^{&}	132,19	132,73	133,27
6	131,71	128,57	132,27	128,76	127,37
α	124,39	124,37	124,33	124,30	124,40
β	142,78	142,68	141,58	142,03	142,90
C=O	189,75	189,78	189,49	189,48	189,79
1'	129,59	129,58	129,59	129,58	129,59
2'	135,16	135,15	135,04	134,99	135,25
3'	123,62	124,23	123,92	125,06	123,22
4'	128,62	128,65	128,70	128,76	128,57
4a'	132,55	132,54	132,54	132,52	132,55
5'	127,88	127,89	127,90	127,92	127,87
6'	128,75	128,78	128,82	128,85	128,72
7'	126,92	126,96	126,98	127,02	126,90
8'	130,16	130,17	130,19	130,24	130,11
8a'	135,77	135,64	135,87	135,69	135,60
CF₃	131,36	131,74	**	-	-
CN	-	-	-	118,43	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 . [&]intercambiáveis. **não se observa.

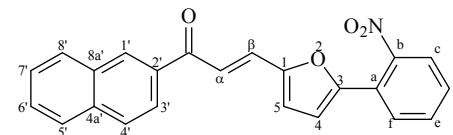
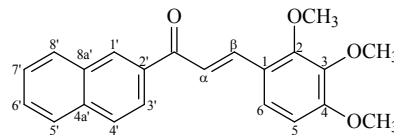
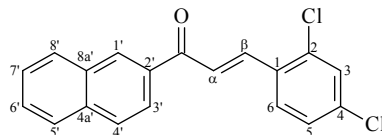
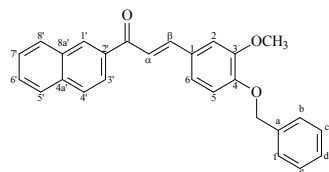
Tabela 88. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-nafilacetofenona.



^1H	R45	R54	R55	R56
2	7,24 <i>s</i>	-	-	-
3	-	7,49 <i>s</i>	-	-
4	-	-	-	6,81 <i>m</i>
5	6,94 <i>d</i> (8,0)	7,33 <i>d</i> (8,0)	6,74 <i>d</i> (8,0)	6,81 <i>m</i>
6	7,34 <i>d</i> (8,0)	7,75 <i>d</i> (8,0)	7,45 <i>d</i> (8,0)	-
α	7,55 <i>d</i> (16,0)	7,63 <i>d</i> (16,0)	7,71 <i>d</i> (16,0)	7,62 <i>d</i> (16,0)
β	7,82 <i>d</i> (16,0)	8,17 <i>d</i> (16,0)	8,07 <i>d</i> (16,0)	7,67 <i>d</i> (16,0)
1'	8,54 <i>s</i>	8,53 <i>sl</i>	8,53 <i>s</i>	8,59 <i>s</i>
3'	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,93 <i>d</i> (8,0)	7,94 <i>d</i> (8,0)
4'	8,01 <i>d</i> (8,0)	8,00 <i>d</i> (8,0)	7,99 <i>d</i> (8,0)	8,04 <i>d</i> (8,0)
5'	8,10 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,09 <i>d</i> (8,0)	8,11 <i>d</i> (8,0)	8,12 <i>dd</i> (8,0/0,9)
6'	7,62 <i>m</i>	7,63 <i>m</i>	7,60 <i>m</i>	7,61 <i>m</i>
7'	7,58 <i>m</i>	7,58 <i>m</i>	7,56 <i>m</i>	7,57 <i>m</i>
8'	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,89 <i>d</i> (8,0)	7,89 <i>d</i> (8,0)
<i>o</i> -OCH ₃	-	-	3,91 <i>s</i>	-
<i>m</i> -OCH ₃	3,99 <i>s</i>	-	3,92 <i>s</i>	-
<i>p</i> -OCH ₃	-	-	3,97 <i>s</i>	-
CH ₂	5,24 <i>s</i>	-	-	-
b	7,46 <i>m</i>	-	-	-
c	7,40 <i>m</i>	-	-	7,81 <i>d</i> (8,0)
d	7,40 <i>m</i>	-	-	7,50 <i>m</i>
e	7,40 <i>m</i>	-	-	7,59 <i>m</i>
f	7,46 <i>m</i>	-	-	7,74 <i>d</i> (8,0)

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃.

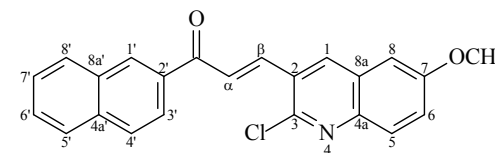
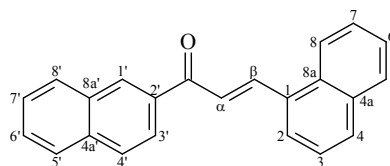
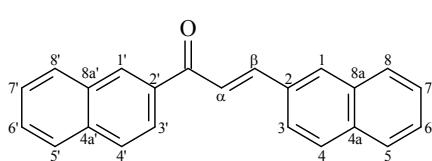
Tabela 89. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.



^{13}C	R45	R54	R55	R56
1	127,38	131,95	122,33	150,31
2	111,08	136,12	154,02	-
3	150,81	130,22	142,74	152,68
4	150,81	136,48	156,06	112,34
5	113,72	127,58	107,87	117,72
6	120,46	128,59	121,66	-
α	124,79	124,44	124,86	124,39
β	145,22	139,30	140,35	131,94
C=O	190,67	189,86	190,98	189,29
1'	129,70	129,56	129,74	129,75
2'	136,04	135,12	135,33	135,50
3'	123,14	125,03	124,16	120,37
4'	128,51	128,55	128,46	128,46
4a'	135,63	132,53	132,83	132,62
5'	128,06	127,88	128,05	127,81
6'	128,90	128,76	128,70	128,60
7'	126,98	126,91	126,94	126,75
8'	129,96	130,16	130,03	130,18
8a'	136,75	135,60	136,15	135,56
<i>o</i> -OCH ₃	-	-	61,72	-
<i>m</i> -OCH ₃	56,38	-	56,34	-
<i>p</i> -OCH ₃	-	-	61,20	-
CH ₂	71,10	-	-	-
a	150,03	-	-	123,25
b	127,45	-	-	149,11
c	128,75 ^{&}	-	-	123,99
d	128,29	-	-	129,23
e	128,77 ^{&}	-	-	129,62
f	127,45	-	-	128,95

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃. [&]intercambiáveis.

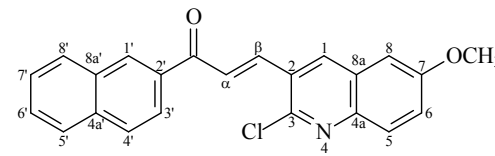
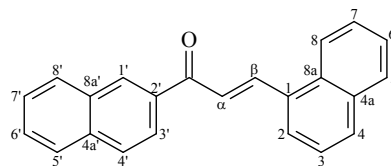
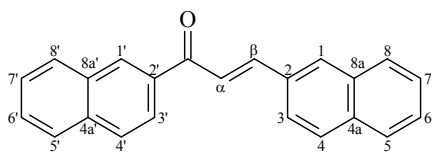
Tabela 90. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.



^1H	R28	R29	R57
1	8,08 <i>m</i>	-	8,45 <i>s</i>
2	-	7,53 <i>m</i>	-
3	7,53 <i>m</i>	7,53 <i>m</i>	-
4	8,08 <i>m</i>	7,90 <i>m</i>	-
5	7,89 <i>d</i> (8,0)	7,93 <i>d</i> (8,0)	7,94 <i>d</i> (8,0)
6	7,55 <i>m</i>	7,55 <i>m</i>	7,43 <i>dd</i> (8,0/1,0)
7	7,87 <i>dd</i> (8,0/0,9)	7,55 <i>m</i>	-
8	7,92 <i>d</i> (8,0)	8,29 <i>d</i> (8,0)	7,17 <i>s</i>
α	7,82 <i>d</i> (16,0)	7,79 <i>d</i> (16,0)	7,76 <i>d</i> (16,0)
β	8,06 <i>d</i> (16,0)	8,75 <i>d</i> (16,0)	8,26 <i>d</i> (16,0)
1'	8,60 <i>sl</i>	8,60 <i>s</i>	8,59 <i>sl</i>
3'	7,97 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,98 <i>d</i> (8,0)
4'	8,03 <i>d</i> (8,0)	7,99 <i>d</i> (8,0)	8,02 <i>d</i> (8,0)
5'	8,14 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,17 <i>dd</i> (8,0/0,9)	8,14 <i>dd</i> (8,0/0,9)
6'	7,63 <i>m</i>	7,60 <i>m</i>	7,64 <i>m</i>
7'	7,58 <i>m</i>	7,57 <i>m</i>	7,60 <i>m</i>
8'	7,91 <i>d</i> (8,0)	7,90 <i>m</i>	7,92 <i>d</i> (8,0)
OCH ₃	-	-	3,97 <i>s</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃.

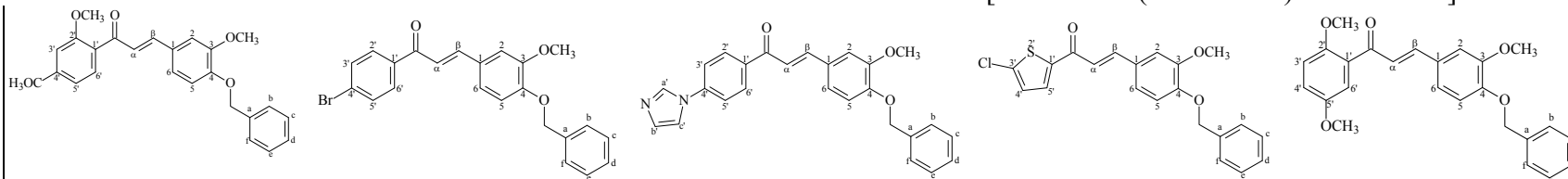
Tabela 91. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona.



^{13}C	R28	R29	R57
1	127,02	135,75	134,98
2	133,62	123,79	128,22
3	123,96	125,71	147,88
4	130,97	128,89	-
4a	132,82	132,83	144,10
5	128,64	129,80	129,58
6	127,63	126,56	124,42
7	128,90	127,25	158,60
8	130,97	125,37	105,28
8a	135,74	132,03	128,19
α	124,76	124,77	124,47
β	145,14	141,95	139,65
C=O	190,53	190,32	189,71
1'	129,78	130,34	129,89
2'	134,64	133,99	134,98
3'	122,42	124,95	126,32
4'	128,64	128,69	128,68
4a'	132,68	132,71	132,54
5'	128,06	128,09	127,92
6'	128,99	129,01	128,80
7'	127,02	127,07	126,97
8'	130,19	131,07	130,36
8a'	135,74	135,78	135,65
OCH ₃	-	-	55,71

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

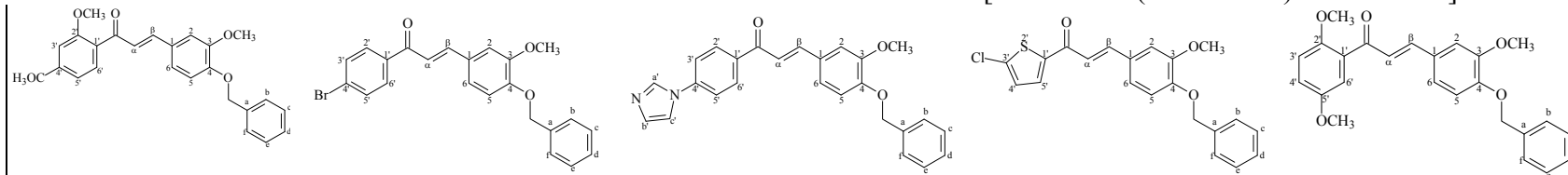
Tabela 92. Dados de RMN de ^1H das chalconas derivadas da vanilina benzilada [3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído].



^1H	R6	R46	R58†	R61	R62
2	7,13 <i>s</i>	7,17 <i>s</i>	7,13 <i>s</i>	7,15 <i>s</i>	7,12 <i>s</i>
5	6,88 <i>d</i> (8,0)	6,91 <i>d</i> (8,0)	6,93 <i>d</i> (8,0)	6,91 <i>d</i> (8,0)	6,88 <i>d</i> (8,0)
6	7,12 <i>d</i> (8,0)	7,17 <i>d</i> (8,0)	7,12 <i>d</i> (8,0)	7,16 <i>d</i> (8,0)	7,11 <i>m</i>
CH₂	5,20 <i>s</i>	5,22 <i>s</i>	5,18 <i>s</i>	5,22 <i>s</i>	5,20 <i>s</i>
b	7,44 <i>d</i> (8,0)	7,44 <i>d</i> (8,0)	7,45 <i>d</i> (8,0)	7,44 <i>d</i> (8,0)	7,43 <i>m</i>
c	7,38 <i>m</i>	7,39 <i>t</i> (8,0)	7,39 <i>m</i>	7,38 <i>m</i>	7,37 <i>m</i>
d	7,32 <i>m</i>	7,32 <i>m</i>	7,32 <i>t</i> (8,0)	7,33 <i>m</i>	7,33 <i>m</i>
e	7,38 <i>m</i>	7,39 <i>t</i> (8,0)	7,39 <i>m</i>	7,38 <i>m</i>	7,37 <i>m</i>
f	7,44 <i>d</i> (8,0)	7,44 <i>d</i> (8,0)	7,45 <i>d</i> (8,0)	7,44 <i>d</i> (8,0)	7,43 <i>m</i>
α	7,34 <i>d</i> (16,0)	7,32 <i>d</i> (16,0)	7,71 <i>d</i> (16,0)	7,17 <i>d</i> (16,0)	7,24 <i>d</i> (16,0)
β	7,60 <i>d</i> (16,0)	7,75 <i>d</i> (16,0)	7,77 <i>d</i> (16,0)	7,78 <i>d</i> (16,0)	7,55 <i>d</i> (16,0)
2'	-	7,87 <i>d</i> (8,0)	8,30 <i>d</i> (8,0)	-	-
3'	6,50 <i>s</i>	7,62 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>d</i> (8,0)	-	6,93 <i>d</i> (8,0)
4'	-	-	-	7,01 <i>d</i> (4,0)	6,99 <i>d</i> (8,0)
5'	6,56 <i>d</i> (8,0)	7,62 <i>d</i> (8,0)	7,95 <i>d</i> (8,0)	7,63 <i>d</i> (4,0)	-
6'	7,72 <i>d</i> (8,0)	7,87 <i>d</i> (8,0)	8,30 <i>d</i> (8,0)	-	7,15 <i>s</i>
a'	-	-	8,17 <i>sl</i>	-	-
b'	-	-	7,53 <i>s</i>	-	-
c'	-	-	7,66 <i>sl</i>	-	-
<i>o</i>-OCH₃	3,93 <i>s</i>	-	-	-	3,93 <i>s</i>
<i>m</i>-OCH₃	3,89 <i>s</i>	3,96 <i>s</i>	3,89 <i>s</i>	3,96 <i>s</i>	3,84 <i>s</i> / 3,81 <i>s</i>
<i>p</i>-OCH₃	3,87 <i>s</i>	-	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 . †Solvente DMSO-d_6 .

Tabela 93. Dados de RMN de ^{13}C das chalconas derivadas da vanilina benzilada [3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído].



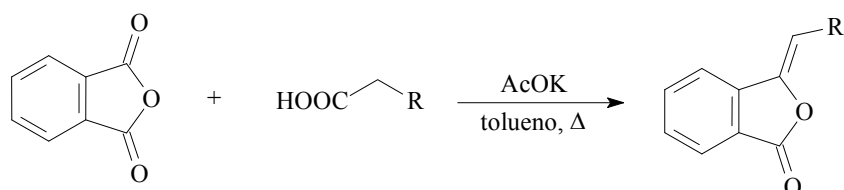
^{13}C	R6	R46	R58†	R61	R62
1	129,00	127,87	124,03	128,08	129,97
2	111,10	110,92	112,02	110,84	110,81
3	150,25	150,97	151,14	150,78	150,35
4	149,86	150,00	149,98	149,99	148,71
5	113,69	113,62	113,78	113,43	113,43
6	122,58	119,73	120,08	118,28	118,68
CH₂	71,07	71,07	70,52	70,85	70,85
a	136,86	137,40	138,29	139,39	136,58
b	127,42	127,45	128,60	127,21	127,21
c	128,87	128,90	129,17	128,68	128,41
d	128,23	128,32	128,69	127,62	128,66
e	128,87	128,90	129,17	128,68	128,41
f	127,42	127,45	128,60	127,21	127,21
α	125,62	123,32	124,71	123,04	125,12
β	142,63	145,82	145,90	144,62	143,82
C=O	190,97	189,68	188,44	181,01	190,93
1'	122,64	136,65	137,37	144,43	120,42
2'	160,42	132,10	131,01	-	152,32
3'	98,94	130,21	122,15	136,44	114,37
4'	164,17	128,19	139,17	127,82	122,70
5'	105,28	130,21	122,15	130,88	153,60
6'	132,93	132,10	131,01	-	113,43
a'	-	-	135,84	-	-
b'	-	-	128,35	-	-
c'	-	-	120,66	-	-
<i>o</i>-OCH₃	55,99	-	-	-	56,52
<i>m</i>-OCH₃	56,25	56,34	56,53	56,08	56,05 / 55,90
<i>p</i>-OCH₃	55,79	-	-	-	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃. †Solvente DMSO-d₆.

5.1.4. SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS

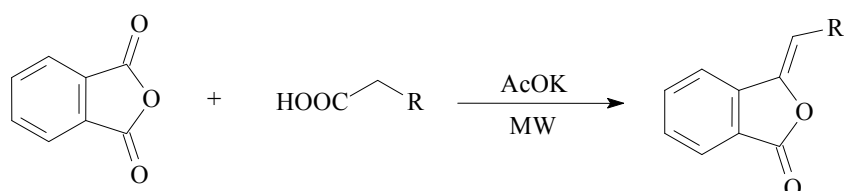
5.1.4.1. Síntese de Ftalidas

a) Método A



A reação foi realizada em um sistema acoplado a Dean Stark, colocando 2,0 mmol (296 mg) de anidrido ftálico e 2,7 mmol do ácido fenilacético correspondente, 0,26 mmol (25 mg) de acetato potássico e 5 ml de tolueno anidro, em um balão de uma boca. A mistura foi mantida em banho de silicone (110-260 °C) e com agitação magnética. A reação foi controlada por CCD e o tempo e a temperatura da reação variaram para cada molécula (Tabela 94). Finalizada a reação, extraiu-se com acetato de etila, lavou-se com Na₂CO₃ (sat.), NaCl (sat.) e com água até pH neutro. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e destilou-se o solvente a vácuo. Os produtos sólidos foram purificados por cristalização em mistura de metanol e diclorometano, e os produtos oleosos por cromatografia em coluna.

b) Método B



Em um balão de reação de uma boca foram colocados 2,0 mmol (296 mg) de anidrido ftálico e 2,7 mmol do ácido fenilacético correspondente, que foram fundidos em manta de aquecimento. Em seguida, adicionou-se 25 mg (0,26 mmol) de acetato potássico e a mistura foi tratada com microondas a 350 W (o balão estava submerso em sílica e coberto por um vidro relógio). A reação foi controlada por coloração, considerando-se finalizada ao apresentar cor marrom ou laranja

escuro. O tempo da reação varia para cada molécula (Tabela 94). Finalizada a reação, extraiu-se com acetato de etila, lavou-se com Na₂CO₃ (sat.), NaCl (sat.) e com água até pH neutro. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e destilou-se o solvente a vácuo. Os produtos sólidos foram purificados por cristalização em mistura de metanol e diclorometano, e os produtos oleosos por cromatografia em coluna.

Tabela 94. Ftalidas derivadas do anidrido ftálico obtidas pelos Métodos A e B.

Composto	R	Método	Tempo	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-100		A	33 h	215-230	40	136-138
B-100		B	30''+40''+ 50''+1'+40''	-	90	136-138
B-120		A	9 h	230-250	71	157-159
B-300		B	1,5'+(2x1')	-	49	oleoso
B-310		B	1,5'+1'+20''	-	48	105-107
B-340		A	22 h	220-230	15	183-185
B-340		B	(6x1')	-	38	183-185
B-350		B	(12x1')	-	8 (Z+E)	oleoso
B-350 dímero		B	(12x1')	-	8,5	218-220
B-380		A	24 h	240-250	58 (Z+E)	133-135
B-380		B	30''+40''+ 50''+1'+40''	-	53 (Z+E)	133-135

Tabela 95. Tentativas de obtenção de ftalidas derivadas do anidrido ftálico pelos Métodos A e B.

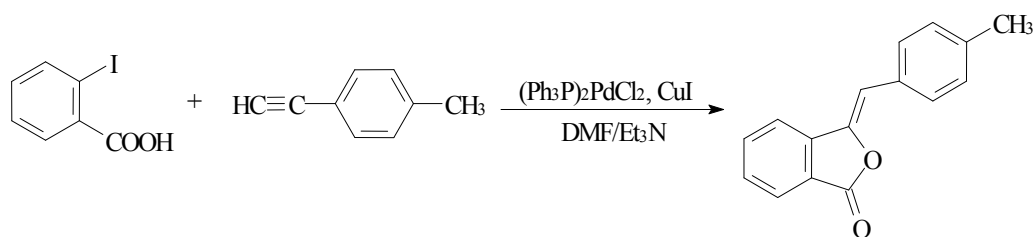
Composto	R	Método	Tempo	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-320		B	1'	-	não reage	-
B-330		A	9,5 h	230-250	não reage	-
		B	1'+(6x30'')	-	não reage	-
		B	1'	-	1*	-
B-360		B	(2x1')+ (5x1,5')	-	não reage	-
B-370		A	95 h	110-120 / 130-150	não reage	-

*estimado do RMN ¹H do produto da reação.

Tabela 96. Tentativas de obtenção de ftalidas distintas do anidrido ftálico pelos Métodos A e B.

Composto	R	Método	Tempo	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-24100		A	3,5 h	110-120	não reage	-
		A	6 h	200-210	não reage	-
		B	(2x1')	-	não reage	-
B-25100		A	19 h	150-160	não reage	-
B-22100		A	14 h	230-250	não reage	-
		A	22 h	240-260	11	158-160
		B	30''+40'' +50''+30''	-	não reage	-

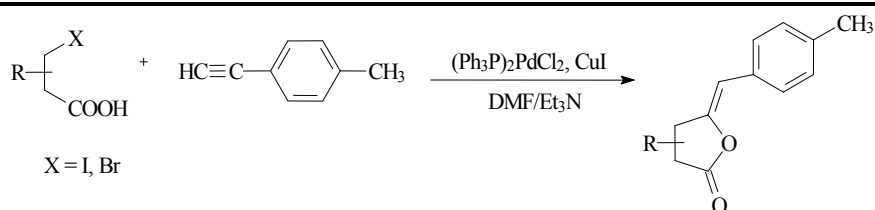
c) Método C




Em um balão de duas bocas, colocaram-se 2,0 mmol de ácido *o*-iodobenzoico (496 mg); 0,07 mmol de dicloreto de *bis*-trifenilfosfina paládio (49 mg); 0,20 mmol de iodeto de cobre (I) (38 mg); 2,0 mmol de trietilamina (0,28 ml) e 5,0 ml de dimetilformamida. A mistura foi mantida em agitação magnética à temperatura ambiente e em atmosfera de N₂ durante uma hora. Em seguida, adicionaram-se 4,0 mmol do acetileno (4-etiniltolueno), manteve-se a mistura nas mesmas condições durante mais uma hora, e depois esta foi colocada a 65 °C em banho de silicone, deixando por 16 horas. A reação foi controlada por CCD. Finalizada a reação, extraiu-se com acetato de etila e lavou-se com NaHCO₃ (sat.), Na₂CO₃ (sat.), água e NaCl (sat.) até pH neutro. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se o solvente. A purificação do composto foi feita por cromatografia em coluna com gel de sílica (Tabela 97).

Trocou-se o ácido *o*-iodobenzoico por ácido 3-bromopropiônico, com o fim de obter o composto **B-25380**, entretanto, não foi obtida a ftalida desejada depois de 24 horas de reação.

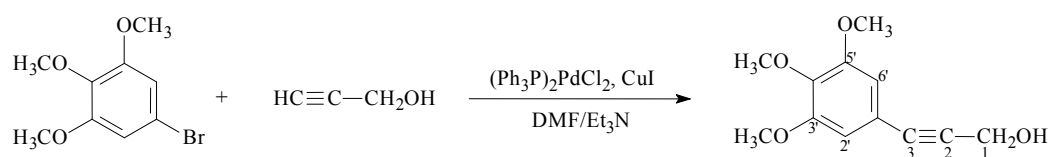
Tabela 97. Síntese de ftalidas pelo Método C.



Composto	R	PM (g/mol)	Tempo	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-380		236,16	16	65	40	133-135
B-25380	H	188,12	24	65	não reage	-

Obtenção de alquinos não disponíveis comercialmente, derivados do álcool propargílico

c.1) Síntese de álcoois:



Em um balão de duas bocas colocou-se 2,0 mmol do derivado benzênico bromado; 0,07 mmol de dicloreto de *bis*-trifenilfosfina paládio (49 mg); 0,20 mmol de iodeto de cobre (I) (38 mg); 2,0 mmol de trietilamina (0,28 ml) e 5,0 ml de dimetilformamida. A mistura foi mantida em agitação magnética à temperatura ambiente e em atmosfera de N₂ durante uma hora. Depois, adicionaram-se 4,0 mmol do álcool propargílico (0,23 ml), e manteve-se durante uma hora nas mesmas condições. Em seguida, colocou-se a mistura em banho de silicone a 65 °C, controlando a reação por CCD. Finalizada a reação depois de 21 horas, extraiu-se com acetato de etila e lavou-se com Na₂CO₃ (sat.), água e NaCl (sat.) até pH neutro. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se o solvente. A purificação do compostos foi realizada por cromatografia em coluna com gel de sílica, obtendo-se 98 mg (22%) de um material oleoso, 3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-in-1-ol, com propriedades espectroscópicas:

IR: 3374 (OH), 2933, 2839, 1578, 1505, 1459, 1411, 1340, 1239, 1127, 1057, 994, 832 cm⁻¹.

RMN ¹H: 2,83 (*sa*, OH); 3,77 (*s*, 6H, *m*-OCH₃); 3,80 (*s*, 3H, *p*-OCH₃); 4,44 (*s*, 2H, CH₂); 6,61 (*s*, 2H, H2', H6').

RMN ¹³C: 51,6 (CH₂); 56,2 (*m*-OCH₃); 61,0 (*p*-OCH₃); 85,6 (C2); 86,4 (C3); 108,9 (C2', C6'); 117,6 (C1'); 138,9 (C4'); 153,0 (C3', C5').

EM *m/z*: 245 (M⁺ + Na), 223 (M⁺ + H), 205 (M⁺ - 17).

O composto 3-(2-nitrofenil)prop-2-in-1-ol, oleoso, foi obtido depois de 20 horas de reação nas mesmas condições descritas anteriormente, com 82% de rendimento, com propriedades espectroscópicas:

IR: 3218, 2922, 2854, 1608, 1565, 1524, 1469, 1344, 1258, 1144, 1081, 1034, 956, 739 cm⁻¹.

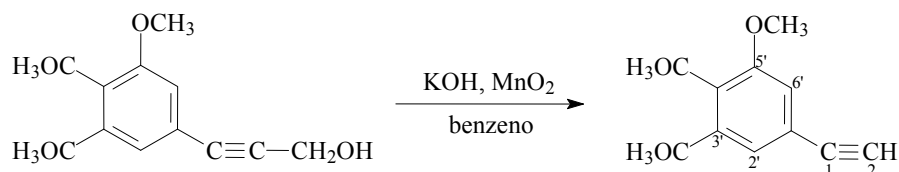
RMN ¹H: 2,53 (*sa*, OH); 4,56 (*s*, 2H, CH₂); 7,44 (*ddd*, 1H, J = 8,0/7,2/2,2, H4'); 7,57 (*ddd*, 1H, J = 8,0/7,2/2,2, H5'); 7,61 (*dd*, 1H, 8,0/2,2, H6'); 8,00 (*dd*, 1H, J = 8,0/1,1, H3').

RMN ¹³C: 51,1 (CH₂); 80,0 (C2); 96,2 (C3); 118,1 (C1'); 124,4 (C3'); 128,9 (C4'); 132,9 (C6'); 134,9 (C5'); 149,6 (C2').

EM *m/z*: 200 (M⁺ + Na).

Tratou-se o brometo de 2-*exo*-norbornilo nas condições descritas, porém não foi obtido o álcool esperado.

c.2) Síntese de alquinos:



Em um balão de duas bocas, colocou-se 0,35 mmol do álcool obtido, 3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-in-1-ol; 0,002 mol de hidróxido de potássio (112 mg); 0,004 mol de dióxido de manganês e 2,5 ml de benzeno. A mistura foi mantida à temperatura ambiente, em agitação magnética e atmosfera de N₂ durante 20 minutos. Filtrou-se a reação por gravidade. O filtrado foi extraído com éter etílico e lavado com água. Por eliminação do solvente, obteve-se o produto puro oleoso, 3,4,5-trimetoxifenilacetileno, com 87% de rendimento, com propriedades espectroscópicas:

IR: 3244, 2939, 2845, 1579, 1502, 1459, 1412, 1331, 1234, 1180, 1128, 998, 954, 832, 717 cm⁻¹.

RMN ¹H: 3,03 (*s*, 1H, H₂); 3,83 (*s*, 6H, *m*-OCH₃); 3,84 (*s*, 3H, *p*-OCH₃); 6,72 (*s*, 2H, H_{2'}, H_{6'}).

RMN ¹³C: 56,2 (*m*-OCH₃); 61,0 (*p*-OCH₃); 76,3 (C₁); 83,8 (C₂); 109,3 (C_{2'}, 6'); 117,1 (C_{1'}); 128,4 (C_{4'}); 153,1 (C_{3'}, C_{5'}).

EM *m/z*: 193 (M⁺ + H), 215 (M⁺ + Na).

O composto 2-nitrofenilacetileno, também oleoso, foi obtido com 87% de rendimento a partir do álcool 3-(2-nitrofenil)prop-2-in-1-ol, depois de 20 minutos de reação nas mesmas condições descritas. Apresenta as propriedades espectroscópicas seguintes:

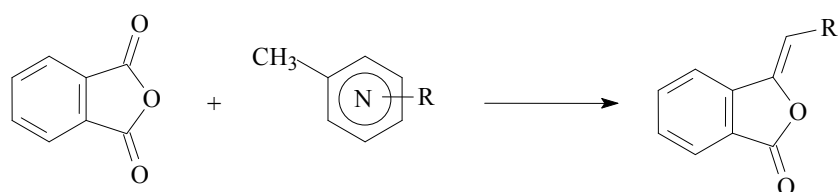
IR: 3432, 3253, 2924, 2853, 2100, 1606, 1566, 1521, 1343, 1198, 1140, 843, 787, 743 cm⁻¹.

RMN ¹H: 3,51 (*s*, 1H, H₂); 7,47 (*ddd*, 1H, J = 7,9/7,5/1,6, H_{4'}); 7,59 (*dt*, 1H, J = 7,5/7,5/1,8, H_{5'}); 7,69 (*dd*, 1H, J = 7,5/1,6, H_{6'}); 8,03 (*dd*, 1H, J = 7,9/1,8, H_{3'}).

RMN ¹³C: 78,6 (C₂); 85,2 (C₁); 117,5 (C_{1'}); 124,7 (C_{3'}); 129,4 (C_{4'}); 133,0 (C_{5'}); 135,6 (C_{6'}); 150,3 (C_{2'}).

EM *m/z*: 148 (M⁺ + H).

d) Método D



Em um balão de reação de uma boca, colocou-se 0,01 mol (1,48 g) de anidrido ftálico e 0,03 mol do heterociclo nitrogenado com ao menos um grupo metila como substituinte. Os reagentes foram mantidos a 140-150 °C em banho de silicone e agitação magnética, com a tampa do balão completamente fechada. A reação foi controlada por CCD e o tempo da reação foi variável em função da molécula (Tabela 98). Finalizada a reação, adicionaram-se 20 ml de solução de NaHCO₃ (sat.), mantendo a mistura sob agitação magnética, à temperatura ambiente durante duas horas. Filtrou-se o precipitado formado e cristalizou-se em éter isopropílico. Quando o produto formado não precipitou, extraiu-se com acetato de etila e purificou-se por cromatografia em coluna.

Para as reações com anidridos distintos do anidrido ftálico, mantiveram-se as mesmas condições descritas.

Tabela 98. Tentativas de obtenção de hetero-ftalidas distintas do anidrido ftálico pelo Método D.

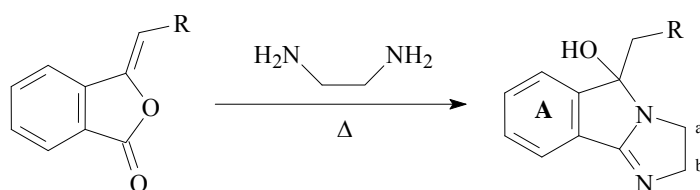
Composto	R	PM (g/mol)	Tempo	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-390		237,15	2,5	150	13	125-127
B-24390		187,11	2	140	não reage	-
B-25390		189,11	3	140	não reage	-

Tabela 99. Tentativas de obtenção de heteroftalidas derivadas do anidrido ftálico pelo Método D.

Composto	R	PM (g/mol)	Tempo	T (°C)	Rend. (%)	p.f. (°C)
B-330		223,14	7	150	10	133-135
B-390		237,15	2,5	150	13	125-127
B-400		250,16	16	140	não reage	-
			70*	140	não reage	-
B-410		274,17	4	150	não reage	-
B-420		273,18	23	150	não reage	-
B-430		273,18	23	150	não reage	-
B-440		273,18	23	150	não reage	-
B-450		224,13	4	140	não reage	-
			38	140	não reage	-
			120	140	8	157-159
B-460		261,17	5	140	não reage	-
B-470		212,13	1,5	140	não reage	-
B-480		211,13	71	t.a.	não reage	-
B-490		212,12	2	140	não reage	-

*Reação feita com adição de 200 mg de KOH em pó.

5.1.4.2. Síntese de Imidazo-isoindóis

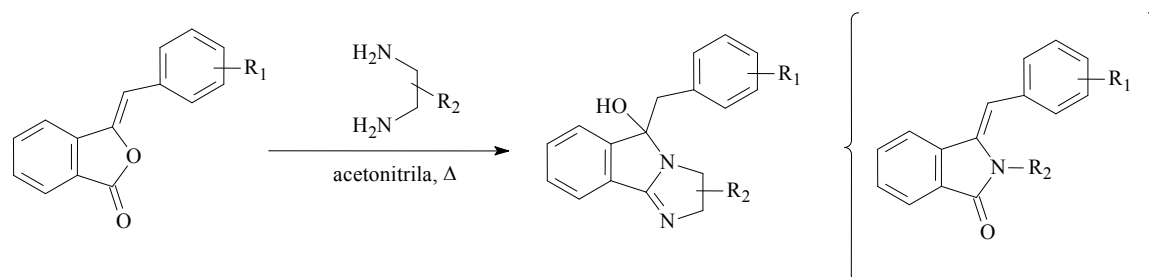


Em um balão de reação de duas bocas, colocaram-se 1,0 mmol da ftalida e etilendiamina em excesso (1,0 ml). A mistura foi mantida sob agitação magnética, em banho de silicone e atmosfera de N₂ a 80-90 °C. O tempo de reação e os rendimentos variaram com os diferentes substituintes das moléculas (Tabela 100). Finalizada a reação, extraiu-se com acetato de etila e lavou-se com água e NaCl (sat.) até pH neutro. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se o solvente. A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna com gel de sílica. Todos os produtos obtidos eram oleosos e de cor amarelada.

Tabela 100. Síntese dos imidazo-isoindóis.

Composto	R	PM (g/mol)	Tempo	T (°C)	Rend. (%)
I-300		270,15	16	80-90	19
I-310		270,15	16	80-90	13
I-340		317,20	24	80-90	9
I-380		278,18	15	80-90	12

5.1.4.3. Síntese de Isoindolo-benzimidazóis



Em um balão de reação de duas bocas, colocaram-se 1,0 mmol da benzalftalida, 1,6 mmol da diamina correspondente e 5 ml de acetonitrila anidra. A mistura foi mantida sob agitação magnética, em banho de silicone e atmosfera de N₂. A temperatura da reação, o tempo e os rendimentos variaram em função dos diferentes substituintes das moléculas (Tabela 101). Finalizada a reação, extraiu-se com acetato de etila e lavou-se com água e NaCl (sat.) até pH neutro. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se o solvente a vácuo. A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna com gel de sílica ou cromatografia preparativa, e todos os compostos obtidos eram oleosos e de cor amarelada.

Tabela 101. Tentativas de síntese dos isoindolo-benzimidazóis.

Composto	R ₁	R ₂	PM (g/mol)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%)
I-0101	4-SCH ₃		358,22	17	80	27
I-0102	4-SCH ₃		372,23	14	80	17
I-0103*	4-SCH ₃		427,22	24	110	35 (Z+E)
I-0104*	4-SCH ₃		392,72	24	80	15 (Z+E)
I-0109*	4-SCH ₃		359,21	140	150	22 (Z+E)
I-0121	2-naftil		362,25	47	110	24
I-0124*	2-naftil		396,75	89	100	17 (Z+E)

*Compostos em que o anel imidazólico não se formou (benzilideno-isoindolinonas).

5.1.5. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS

A seguir, apresentam-se as tabelas com os dados de espectroscopia no infravermelho (Tabelas 102-105) e de espectroscopia de massas (Tabelas 106-109) de todas as ftalidas, imidazo-isoindóis, isoindolo-benzimidazóis e benzilideno-isoindolinonas. Os nomes dos compostos, acompanhados dos seus respectivos códigos, encontram-se no Anexo 1.

Tabela 102. Dados de infravermelho das ftalidas sintetizadas.

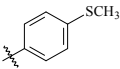
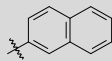



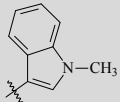
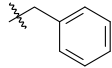
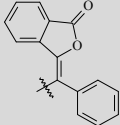
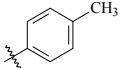


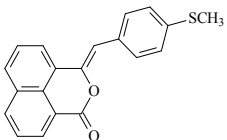
Variações no anel B (derivadas do anidrido ftálico)		
Composto	R	Dados de IV (cm ⁻¹)
B-100		2919, 1781, 1657, 1588, 1493, 1469, 1356, 1271, 1180, 1079, 975, 865, 811, 761.
B-120		3046, 2926, 1759, 1659, 1601, 1467, 1350, 1271, 1218, 1171, 1078, 975, 898, 864, 817, 747.
B-300		1781, 1666, 1609, 1473, 1347, 1270, 1156, 1080, 985, 943, 854, 777, 750, 732.
B-310		3090, 2930, 1762, 1657, 1603, 1466, 1417, 1346, 1292, 1262, 1180, 1074, 1049, 974, 855, 762, 709.
B-330		3077, 3019, 2976, 2928, 1777, 1667, 1594, 1471, 1415, 1364, 1273, 1202, 1089, 982, 878, 758.
B-340		3051, 2916, 2368, 1755, 1665, 1606, 1527, 1466, 1379, 1333, 1292, 1235, 1157, 1127, 1073, 969, 871, 750.
B-350		3064, 3031, 2923, 1778, 1688, 1606, 1494, 1473, 1347, 1275, 1246, 1187, 1102, 1043, 985, 862, 760, 750, 733, 717.
B-350 dímero		3074, 2926, 1763, 1637, 1605, 1465, 1352, 1326, 1291, 1247, 1182, 1095, 1006, 970, 763.
B-380		3026, 3001, 2916, 2854, 1776, 1727, 1660, 1602, 1510, 1468, 1350, 1268, 1203, 1174, 1070, 969, 859, 814, 756.
B-390		3440, 2921, 1780, 1664, 1609, 1577, 1452, 1370, 1351, 1264, 1068, 964, 857, 798, 763, 733.
B-450		3547, 3434, 3024, 2924, 2854, 1794, 1658, 1603, 1517, 1473, 1397, 1351, 1303, 1272, 1219, 1143, 1060, 1011, 968, 859, 755.
Variações no anel A		
Composto	R	Dados de IV (cm ⁻¹)
B-22100		2920, 2854, 1732, 1619, 1585, 1488, 1435, 1405, 1333, 1245, 1178, 1142, 1067, 1016, 964, 831, 766.

Tabela 103. Dados de infravermelho dos imidazo-isoindóis sintetizados.

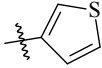
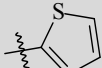
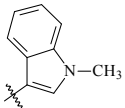
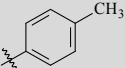
Composto	R	Dados de IV (cm ⁻¹)
I-300		3254, 3102, 2934, 2855, 1677, 1614, 1470, 1410, 1316, 1241, 1157, 1072, 1030, 790, 769, 713.
I-310		3251, 2942, 2853, 1677, 1615, 1470, 1407, 1313, 1250, 1197, 1135, 1073, 1034, 909, 766.
I-340		3435, 3245, 2926, 2856, 1703, 1675, 1614, 1537, 1469, 1407, 1333, 1250, 1155, 1072, 1036, 741.
I-380		3402, 3197, 2930, 2873, 1682, 1608, 1514, 1466, 1390, 1337, 1276, 1110, 1076, 959, 853, 817, 746, 734, 716.

Tabela 104. Dados de infravermelho dos isoindolo-benzimidazóis sintetizados.


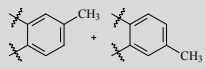

Composto	R ₁	R ₂	Dados de IV (cm ⁻¹)
I-0101	4-SCH ₃		3361, 3064, 2922, 2855, 1684, 1621, 1499, 1463, 1389, 1313, 1262, 1152, 1089, 1051, 748.
I-0102	4-SCH ₃		3356, 2920, 1683, 1620, 1511, 1464, 1384, 1311, 1261, 1087, 1045, 1021, 804.
I-0121	2-naftil		3357, 3052, 2922, 1683, 1620, 1502, 1463, 1392, 1313, 1261, 1151, 1090, 1052, 750.

Tabela 105. Dados de infravermelho das benzilideno-isoindolinonas.

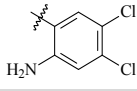
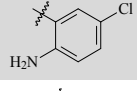

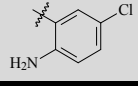
Composto	R ₁	R ₂	Dados de IV (cm ⁻¹)
I-0103	4-SCH ₃		3425, 3346, 2922, 1683, 1632, 1573, 1487, 1400, 1342, 1264, 1185, 1133, 1091, 948, 758.
I-0104	4-SCH ₃		3434, 3336, 2919, 1704, 1628, 1588, 1495, 1426, 1384, 1339, 1311, 1261, 1184, 1130, 1088, 1050, 908, 758.
I-0109	4-SCH ₃		3682, 3600, 3518, 3406, 2337, 1708, 1682, 1620, 1604, 1497, 1428, 1383, 1340, 1268, 1186, 1124, 1093, 751, 730.
I-0124	2-naftil		3456, 3375, 3330, 2954, 2924, 1701, 1621, 1497, 1466, 1427, 1269, 1175, 1120, 1074, 909, 749.

Tabela 106. Dados de espectroscopia de massas das ftalidas sintetizadas.

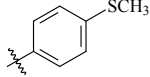
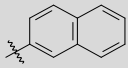
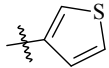
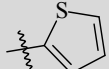

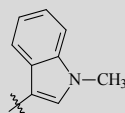
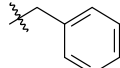
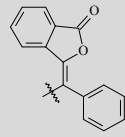
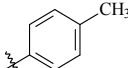
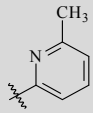

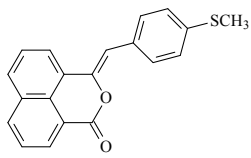
Variações no anel B (derivadas do anidrido ftálico)		
Composto	R	EM <i>m/z</i> (Int. rel., %)
B-100		269 ($M^+ + H$), 255, 115.
B-120		272 (M^+), 243, 226, 215, 189, 139, 76.
B-300		251 ($M^+ + Na$), 229 ($M^+ + H$).
B-310		251 ($M^+ + Na$), 229 ($M^+ + H$).
B-330		224 ($M^+ + H$).
B-340		298 ($M^+ + Na$), 276 ($M^+ + H$).
B-350		259 ($M^+ + Na$), 237 ($M^+ + H$).
B-350 dímero		389 ($M^+ + Na$), 367 ($M^+ + H$).
B-380		259 ($M^+ + Na$), 237 ($M^+ + H$).
B-390		260 ($M^+ + Na$), 238 ($M^+ + H$).
B-450		225 ($M^+ + H$).
Variações no anel A		
Composto	R	EM <i>m/z</i> (Int. rel., %)
B-22100		341 ($M^+ + Na$), 319 ($M^+ + H$), 307, 301, 285, 187, 118.

Tabela 107. Dados de espectroscopia de massas dos imidazo-isoindóis sintetizados.

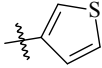
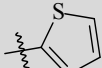
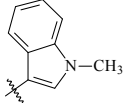
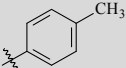
Composto	R	EM m/z (Int. rel., %)
I-300		271 ($M^+ + H$).
I-310		271 ($M^+ + H$).
I-340		343 ($M^+ + Na + 3H^+$), 321, 301, 298, 279, 237, 230, 200, 184, 160, 162, 132, 127, 108.
I-380		279 ($M^+ + H$), 262 ($M^+ - OH$).

Tabela 108. Dados de espectroscopia de massas dos isoindolo-benzimidazóis sintetizados.


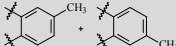

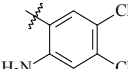
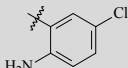

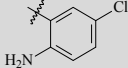
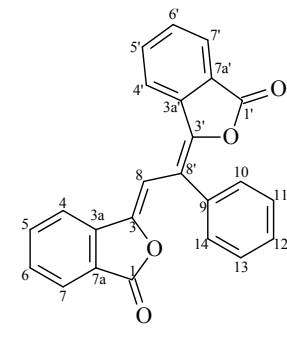
Composto	R ₁	R ₂	EM m/z (Int. rel., %)
I-0101	4-SCH ₃		359 ($M^+ + H$).
I-0102	4-SCH ₃		373 ($M^+ + H$), 339.
I-0121	2-naftil		263 ($M^+ + H$).

Tabela 109. Dados de espectroscopia de massas das benzilideno-isoindolinonas.

Composto	R ₁	R ₂	EM m/z (Int. rel., %)
I-0103	4-SCH ₃		428 ($M^+ + H$), 312, 304, 301, 289, 121, 102.
I-0104	4-SCH ₃		415 ($M^+ + Na$), 393 ($M^+ + H$), 287, 275, 253, 237.
I-0109	4-SCH ₃		360 ($M^+ + H$), 326.
I-0124	2-naftil		419 ($M^+ + Na$), 413, 397 ($M^+ + H$), 391, 287, 279, 221.

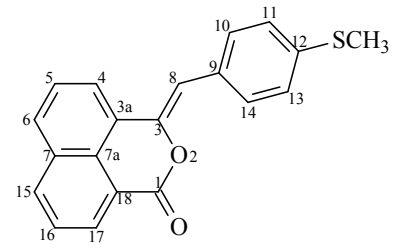
Nas tabelas a seguir (110-123), estão apresentados os dados de RMN de ¹H e ¹³C de todas as ftálicas, imidazo-isoindóis, isoindolo-benzimidazóis e benzilideno-isoindolinonas sintetizadas. Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C das estruturas inéditas encontram-se no Anexo 2.

Tabela 110. Dados de RMN ^1H e ^{13}C da ftalida **B-350**.



	^1H	^{13}C
1	-	166,1
3	-	146,6
3a	-	140,1
4	7,88 <i>d</i> (8,0)	120,5
5	7,74 <i>ddd</i> (7,4; 8,0; 0,8)	134,5
6	7,53 <i>ddd</i> (7,7; 7,4; 0,8)	130,3
7	7,84 <i>d</i> (7,7)	125,5
7a	-	123,5
8	7,09 <i>s</i>	102,2
9	-	134,8
10	7,54 <i>m</i>	129,1
11	7,43 <i>m</i>	129,6
12	7,56 <i>m</i>	129,0
13	7,43 <i>m</i>	129,6
14	7,54 <i>m</i>	129,1
1'	-	166,2
3'	-	145,1
3a'	-	138,2
4'	6,26 <i>d</i> (8,0)	123,7
5'	7,34 <i>ddd</i> (8,0; 1,0)	134,2
6'	7,45 <i>ddd</i> (8,0; 7,6; 1,0)	129,9
7'	7,91 <i>d</i> (8,0)	125,4
7a'	-	125,3
8'	-	129,1

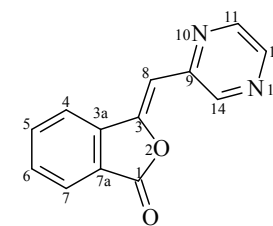
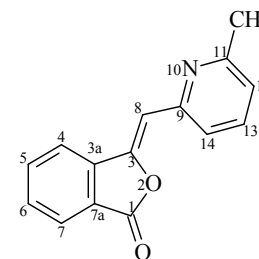
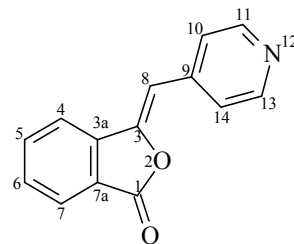
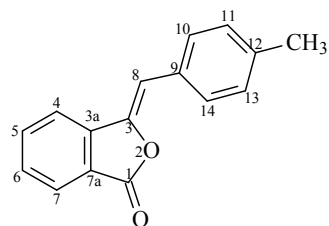
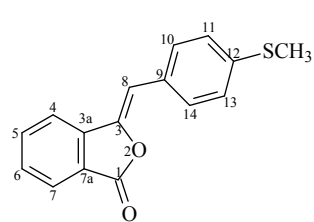
Tabela 111. Dados de RMN ^1H e ^{13}C da ftalida **B-22100**.



	^1H	^{13}C
1	-	160,5
3	-	146,3
3a	-	139,1
4	7,67 <i>d</i> (7,9)	121,3
5	7,59 <i>t</i> (7,9)	127,2*
6	8,10 <i>d</i> (7,9)	129,7
7	-	132,5
7a	-	130,8
8	6,57 <i>s</i>	106,8
9	-	119,9
10	7,86 <i>d</i> (8,5)	130,3
11	7,28 <i>d</i> (8,5)	126,3
12	-	138,4
13	7,28 <i>d</i> (8,5)	126,3
14	7,86 <i>d</i> (8,5)	130,3
15	8,40 <i>d</i> (7,5)	134,1
16	7,65 <i>dd</i> (7,9/7,5)	127,9*
17	7,95 <i>d</i> (7,9)	126,7
18	-	124,6

*intercambiável.

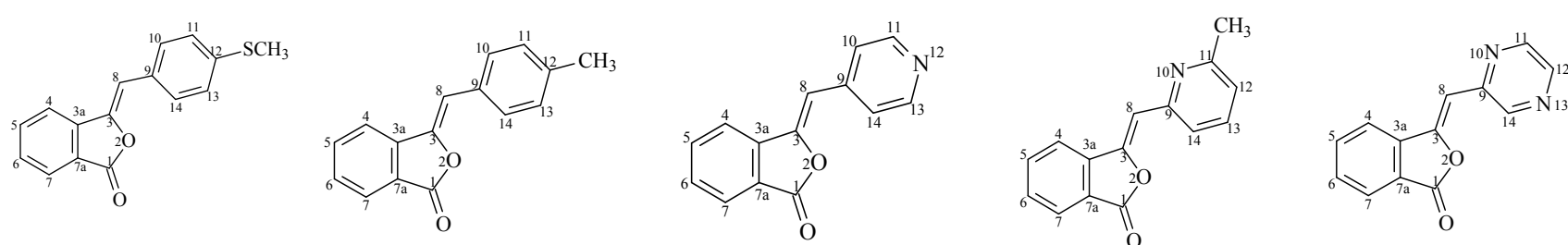
Tabela 112. Dados de RMN de ^1H das ftalidas.



^1H	B-100	B-380	B-330 *	B-390	B-450
4	7,77 <i>m</i>	7,75 <i>dd</i> (7,9; 1,4)	7,74 <i>d</i> (7,1)	7,74 <i>d</i> (7,9)	7,82 <i>d</i> (7,5)
5	7,75 <i>m</i>	7,70 <i>ddd</i> (7,9; 7,9; 1,4)	7,71 <i>dd</i> (7,1; 7,9)	7,71 <i>ddd</i> (7,9; 7,9; 1,1)	7,77 <i>t</i> (7,5)
6	7,53 <i>ddd</i> (7,7; 7,3; 2,2)	7,51 <i>ddd</i> (7,9; 7,9; 1,4)	7,55 <i>ddd</i> (7,5; 7,9; 2,1)	7,54 <i>ddd</i> (7,9; 7,9; 1,8)	7,62 <i>dd</i> (7,5; 1,8)
7	7,91 <i>d</i> (7,7)	7,92 <i>dd</i> (7,9; 1,1)	7,93 <i>d</i> (7,5)	7,88 <i>dd</i> (7,9; 1,1)	7,96 <i>d</i> (7,5)
8	6,35 <i>s</i>	6,38 <i>s</i>	6,32 <i>s</i>	6,60 <i>s</i>	6,60 <i>s</i>
10	7,75 <i>d</i> (8,8)	7,75 <i>d</i> (8,3)	7,63 <i>d</i> (6,1)	-	-
11	7,24 <i>d</i> (8,8)	7,21 <i>d</i> (8,3)	8,60 <i>d</i> (6,1)	-	8,43 <i>d</i> (2,5)
12	-	-	-	8,06 <i>d</i> (7,8)	8,56 <i>dd</i> (2,5; 1,4)
13	7,24 <i>d</i> (8,8)	7,21 <i>d</i> (8,3)	8,60 <i>d</i> (6,1)	7,58 <i>dd</i> (7,8; 7,5)	-
14	7,75 <i>d</i> (8,8)	7,75 <i>d</i> (8,3)	7,63 <i>d</i> (6,1)	7,01 <i>d</i> (7,5)	9,44 <i>d</i> (1,4)
CH₃	2,50 <i>s</i>	2,37 <i>s</i>	-	2,53 <i>s</i>	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 . *Solvente CDCl_3 + MeOD.

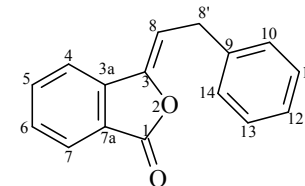
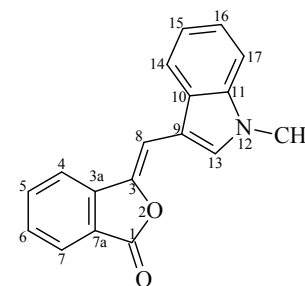
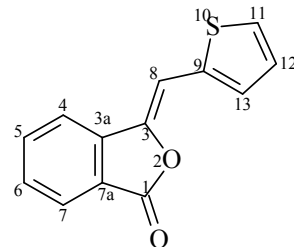
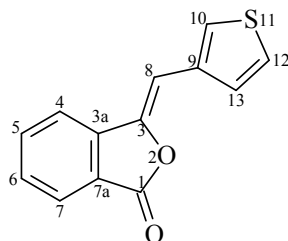
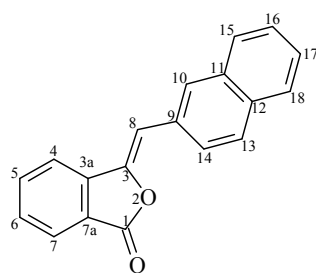
Tabela 113. Dados de RMN de ^{13}C das ftalidas.



^{13}C	B-100	B-380	B-330 *	B-390	B-450
1	167,1	159,3	166,5	166,7	166,0
3	144,2	144,0	148,1	146,6	148,2
3a	140,6	140,8	139,8	140,4	139,7
4	119,8	119,8	120,5	120,4	120,8
5	134,5	134,5	134,9	134,8	135,1
6	129,6	129,6	131,0	130,5	131,2
7	125,6	125,6	125,9	125,6	125,9
7a	123,3	123,3	123,8	125,6	123,9
8	106,7	107,3	103,9	108,0	104,4
9	126,1	134,9	140,5	151,8	148,9
10	130,5	129,6	150,0	-	-
11	126,1	130,2	123,8	158,1	146,7
12	139,6	138,9	-	122,6	142,5
13	126,1	130,2	123,8	136,9	-
14	130,5	129,6	150,0	122,2	144,2
CH₃	15,4	21,5	-	24,5	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 . *Solvente $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$.

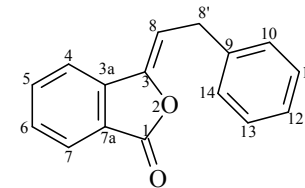
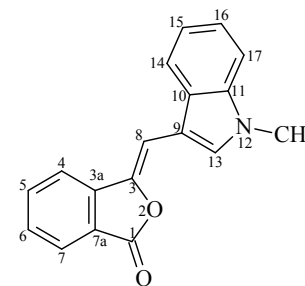
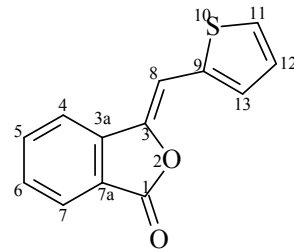
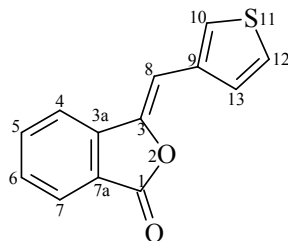
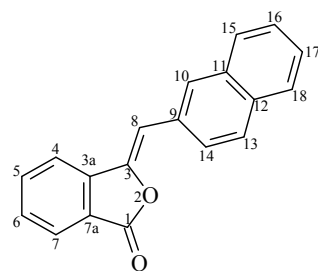
Tabela 114. Dados de RMN de ^1H das ftalidas.



^1H	B-120	B-300	B-310	B-340	B-350
4	7,80 <i>dd</i> (7,5; 1,5)	7,66 <i>m</i>	7,66 <i>m</i>	7,77 <i>dd</i> (7,9; 1,4)	7,65 <i>dd</i> (6,5/1,1)
5	7,73 <i>ddd</i> (7,5; 7,5; 1,5)	7,66 <i>m</i>	7,64 <i>m</i>	7,68 <i>ddd</i> (7,2; 7,9; 1,1)	7,61 <i>m</i>
6	7,55 <i>ddd</i> (8,0; 7,5; 1,5)	7,53 <i>m</i>	7,48 <i>t</i> (7,5)	7,45 <i>ddd</i> (7,9; 7,2; 1,4)	7,51 <i>ddd</i> (7,5/6,5/1,4)
7	7,95 <i>dd</i> (8,0; 1,5)	7,86 <i>d</i> (7,5)	7,88 <i>dd</i> (7,5; 0,7)	7,91 <i>dd</i> (7,9; 1,1)	7,90 <i>d</i> (7,5)
8	6,57 <i>s</i>	6,46 <i>s</i>	6,66 <i>s</i>	6,77 <i>s</i>	5,79 <i>t</i> (7,9)
8'	-	-	-	-	3,82 <i>d</i> (7,9)
10	8,24 <i>sl</i>	7,46 <i>m</i>	-	-	7,33 <i>m</i>
11	-	-	7,42 <i>d</i> (5,0)	-	7,28 <i>m</i>
12	-	7,46 <i>m</i>	7,06 <i>dd</i> (5,0; 3,6)	-	7,31 <i>m</i>
13	7,80 <i>d</i> (8,0)	7,30 <i>m</i>	7,36 <i>d</i> (3,6)	7,98 <i>sl</i>	7,28 <i>m</i>
14	8,04 <i>dd</i> (8,0; 1,5)	-	-	7,82 <i>dd</i> (7,1; 1,4)	7,33 <i>m</i>
15	7,49 <i>m</i>	-	-	7,23 <i>m</i>	-
16	7,87 <i>m</i>	-	-	7,28 <i>m</i>	-
17	7,81 <i>m</i>	-	-	7,35 <i>m</i>	-
18	7,49 <i>m</i>	-	-	-	-
CH₃	-	-	-	3,86 <i>s</i>	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

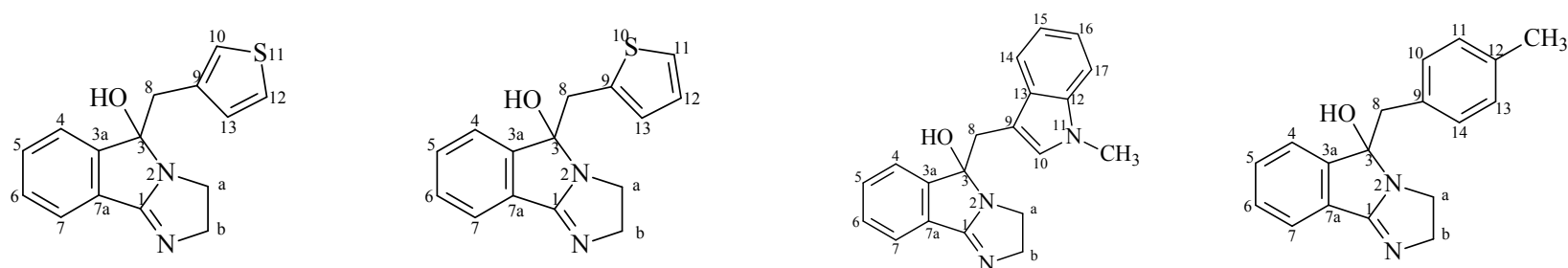
Tabela 115. Dados de RMN de ^{13}C das ftalidas.



^{13}C	B-120	B-300	B-310	B-340	B-350
1	167,2	167,0	166,5	151,0	167,1
3	144,8	143,7	142,9	141,7	145,8
3a	140,7	140,2	139,8	140,5	139,4
4	119,9	119,7	119,7	120,5	119,9
5	134,6	134,5	134,6	134,3	134,5
6	129,8	129,6	129,6	128,4	129,8
7	125,7	125,5	125,7	125,6	125,3
7a	123,4	123,5	123,7	123,0	124,6
8	107,3	101,6	101,1	109,8	107,8
8'	-	-	-	-	32,2
9	130,8	134,1	136,2	108,4	128,7
10	129,9	126,8	-	127,3	128,7
11	133,5	-	127,6	136,6	128,8
12	133,1	125,9	128,9	-	126,6
13	128,5	128,8	129,6	132,1	128,8
14	127,3	-	-	119,2	128,7
15	126,8	-	-	122,5	-
16	128,5	-	-	118,3	-
17	127,7	-	-	99,6	-
18	126,5	-	-	-	-
CH₃	-	-	-	33,3	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

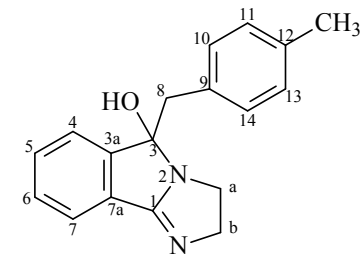
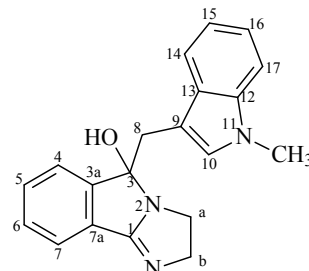
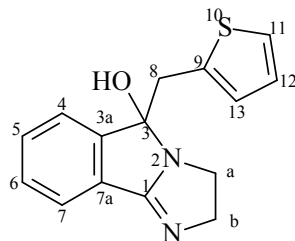
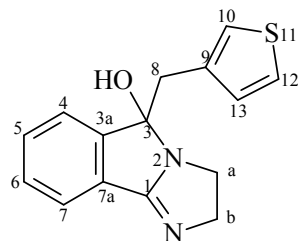
Tabela 116. Dados de RMN de ^1H dos imidazo-isoindóis.



^1H	I-300	I-310	I-340	I-380
4	7,21 <i>d</i> (7,4)	7,54 <i>m</i>	7,36 <i>d</i> (7,9)	7,43 <i>dd</i> (7,8/1,1)
5	7,28 <i>t</i> (7,4)	7,31 <i>m</i>	7,25 <i>m</i>	7,36 <i>m</i>
6	7,52 <i>t</i> (7,4)	7,25 <i>m</i>	7,22 <i>m</i>	7,33 <i>m</i>
7	7,45 <i>d</i> (7,4)	7,54 <i>m</i>	7,56 <i>d</i> (7,5)	7,51 <i>dd</i> (7,5/1,1)
8	3,38/3,53 <i>d</i> (14,4)	3,62/3,74 <i>d</i> (15,1)	3,68/3,52 <i>d</i> (15,0)	3,37/3,16 <i>d</i> (13,9)
10	6,62 <i>dd</i> (2,9/0,9)	-	-	6,83 <i>d</i> (6,5)
11	-	6,97 <i>dd</i> (5,0/1,1)	-	6,66 <i>d</i> (6,5)
12	7,02 <i>dd</i> (4,8/2,9)	6,69 <i>dd</i> (5,0/3,6)	-	-
13	6,47 <i>dd</i> (4,8/0,9)	6,43 <i>dd</i> (3,6/1,1)	6,21 <i>s</i>	6,66 <i>d</i> (6,5)
14	-	-	7,47 <i>m</i>	6,83 <i>d</i> (6,5)
15	-	-	7,00 <i>m</i>	-
16	-	-	7,14 <i>m</i>	-
17	-	-	7,23 <i>m</i>	-
a	4,42/4,47 <i>d</i> (12,1)	4,43/4,55 <i>d</i> (11,8)	4,41/4,36 <i>d</i> (10,0)	4,02/3,18 <i>m</i>
b	3,50/3,56 <i>d</i> (10,9)	3,53/3,68 <i>d</i> (9,9)	3,59/3,54 <i>d</i> (10,0)	2,88 <i>m</i>
CH₃	-	-	3,56 <i>s</i>	1,89 <i>s</i>
OH	6,67 <i>sl</i>	6,75 <i>sl</i>	6,68 <i>sl</i>	6,06 <i>sl</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

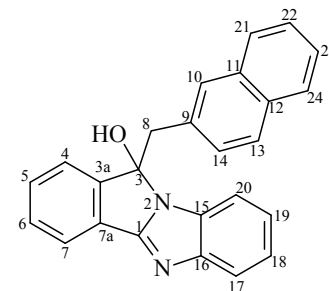
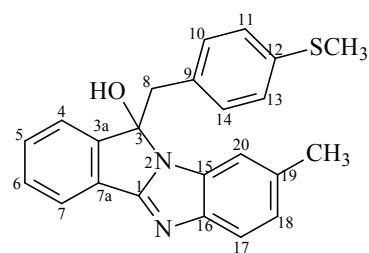
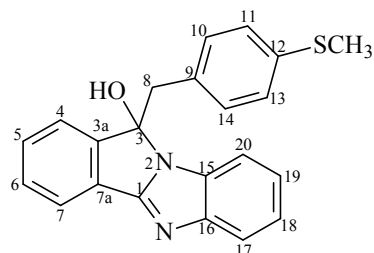
Tabela 117. Dados de RMN de ^{13}C dos imidazo-isoindóis



^{13}C	I-300	I-310	I-340	I-380
1	169,9	169,3	169,2	167,8
3	92,1	92,2	92,5	90,0
3a	147,3	146,9	148,1	147,7
4	122,7	122,8	122,4	122,5
5	129,1	129,4	132,5	131,9
6	132,4	132,7	129,1	128,9
7	122,2	122,3	122,6	122,8
7a	130,1	130,4	130,5	130,8
8	37,3	37,0	32,3	43,7
9	134,3	135,6	106,9	131,6
10	123,3	-	128,3	128,6
11	-	124,9	136,3	129,8
12	125,0	126,3	-	136,3
13	128,5	127,2	127,4	129,8
14	-	-	118,8	128,6
15	-	-	121,4	-
16	-	-	118,6	-
17	-	-	109,1	-
a	38,9	39,1	39,1	41,6
b	38,9	39,1	39,1	39,6
CH₃	-	-	32,7	22,6

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 .

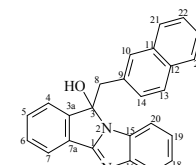
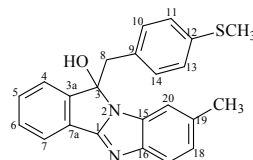
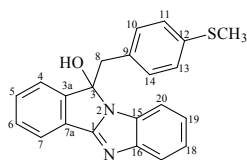
Tabela 118. Dados de RMN de ^1H dos isoindolo-benzoimidazóis.



^1H	I-0101	I-0102	I-0121
4	7,43 <i>m</i>	6,72 <i>d</i> (7,5)	7,66 <i>d</i> (7,9)
5	7,29 <i>m</i>	7,38 <i>dt</i> (7,5/1,8)	7,32 <i>dd</i> (7,9/1,1)
6	7,46 <i>m</i>	7,43 <i>dt</i> (7,5/1,4)	7,46 <i>m</i>
7	7,79 <i>d</i> (7,2)	7,71 <i>dd</i> (7,5/1,4)	7,71 <i>d</i> (7,9)
8	2,87/3,39 <i>d</i> (14,0)	2,81/3,37 <i>d</i> (14,0)	3,04/3,59 <i>d</i> (14,0)
10	7,02 <i>d</i> (8,3)	7,02 <i>d</i> (8,0)	7,53 <i>sl</i>
11	7,12 <i>d</i> (8,3)	7,11 <i>d</i> (8,0)	-
13	7,12 <i>d</i> (8,3)	7,11 <i>d</i> (8,0)	7,22 <i>m</i>
14	7,02 <i>d</i> (8,3)	7,02 <i>d</i> (8,0)	6,86 <i>d</i> (7,5)
17	7,23 <i>m</i>	7,04 <i>d</i> (7,5)*	7,82 <i>m</i>
18	6,88 <i>d</i> (7,9)	6,79 <i>d</i> (7,5)*	7,42 <i>m</i>
19	7,41 <i>m</i>	-	7,28 <i>m</i>
20	6,70 <i>d</i> (8,2)	6,68 <i>s</i>	6,61 <i>d</i> (7,5)
21	-	-	7,39 <i>m</i>
22	-	-	7,23 <i>m</i>
23	-	-	7,69 <i>m</i>
24	-	-	7,80 <i>m</i>
CH ₃	-	2,32 <i>s</i>	-
SCH ₃	2,48 <i>s</i>	2,47 <i>s</i>	-
OH	6,90 <i>sl</i>	**	6,92 <i>sl</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl₃. *intercambiável. **não se observa.

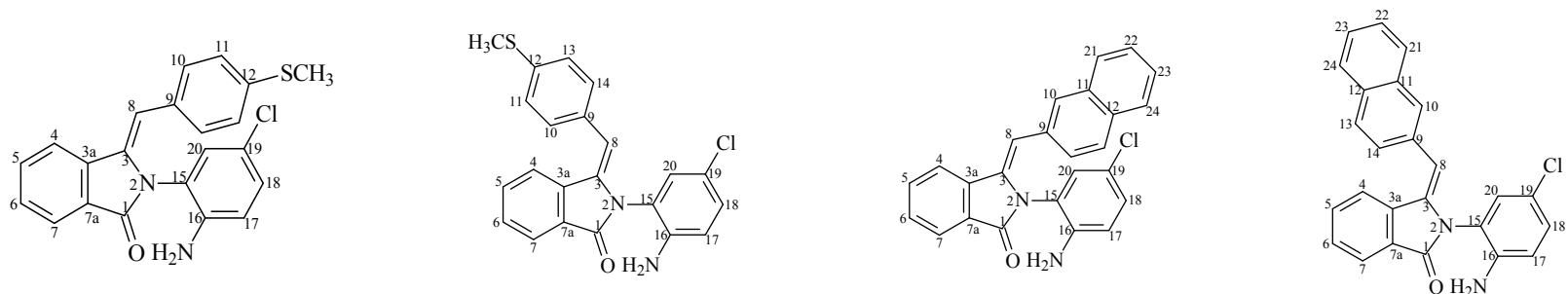
Tabela 119. Dados de RMN de ^{13}C dos isoindolo-benzoimidazóis.



^{13}C	I-0101	I-0102	I-0121
1	144,4	146,7	146,7
3	92,3	92,3	92,6
3a	146,7	144,1	146,7
4	123,0	123,8	127,5
5	132,2	132,0	132,0
6	129,6	129,5	125,7
7	123,7	123,7	123,7
7a	130,3	130,3	133,1
8	43,4	43,5	44,3
9	123,0	123,0	119,7
10	131,4	131,4	129,9
11	126,0	125,9	132,7
12	137,0	136,9	132,4
13	126,9	125,9	129,6
14	131,4	131,4	118,4
15	146,7	141,5	144,1
16	130,3	130,2	130,3
17	129,6	131,9*	127,7
18	118,5	126,0*	125,9
19	132,2	139,6	129,1
20	123,9	119,1	123,8
21	-	-	129,6
22	-	-	129,1
23	-	-	127,3
24	-	-	127,7
CH ₃	-	21,2	-
SCH ₃	15,7	15,8	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl_3 . *intercambiável.

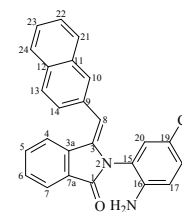
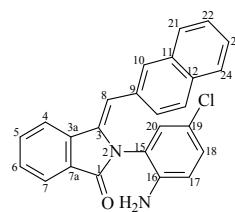
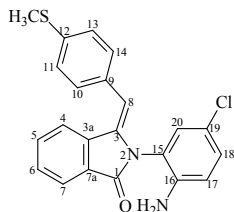
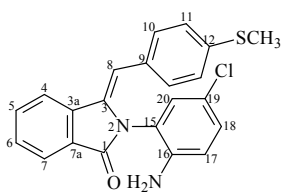
Tabela 120. Dados de RMN de ^1H das benzilideno-isoindolinonas.



^1H	I-0104	I-0104'	I-0124	I-0124'
4	7,84 <i>d</i> (7,8)	7,33 <i>d</i> (8,3)	7,90 <i>d</i> (7,6)	7,56 <i>m</i>
5	7,68 <i>dd</i> (7,8)	7,43 <i>dd</i> (7,4)	7,71 <i>dt</i> (7,6/0,9)	7,35 <i>dt</i> (7,4/0,6)
6	7,50 <i>dd</i> (7,5)	7,57 <i>dd</i> (8,3)	7,5 <i>m</i>	7,51 <i>m</i>
7	7,92 <i>d</i> (2,6)	7,94 <i>d</i> (3,0)	7,96 <i>d</i> (7,5)	7,88 <i>d</i> (7,6)
8	6,80 <i>s</i>	6,22 <i>s</i>	7,00 <i>s</i>	6,43 <i>s</i>
10	6,85 <i>d</i> (8,3)	6,85 <i>d</i> (8,3)	7,82 <i>sl</i>	7,80 <i>sl</i>
11	6,90 <i>d</i> (8,3)	6,90 <i>d</i> (8,3)	-	-
13	6,90 <i>d</i> (8,3)	6,90 <i>d</i> (8,3)	6,55 <i>m</i>	7,55 <i>m</i>
14	6,85 <i>d</i> (8,3)	6,85 <i>d</i> (8,3)	7,11 <i>dd</i> (8,4/1,6)	7,69 <i>m</i>
17	7,12 <i>d</i> (8,4)	6,63 <i>d</i> (2,1)	6,58 <i>d</i> (8,4)	6,93 <i>d</i> (2,2)
18	7,27 <i>d</i> (8,8)	-	6,13 <i>dd</i> (8,4/2,2)	-
19	-	6,34 <i>dd</i> (8,4/2,1)	-	6,89 <i>dd</i> (8,4/2,2)
20	6,85 <i>m</i>	6,57 <i>d</i> (8,4)	6,51 <i>d</i> (2,2)	7,18 <i>d</i> (8,4)
21	-	-	7,51 <i>m</i>	7,51 <i>m</i>
22	-	-	7,41 <i>m</i>	7,41 <i>m</i>
23	-	-	7,50 <i>m</i>	7,55 <i>m</i>
24	-	-	7,40 <i>m</i>	7,50 <i>m</i>
NH₂	3,88 <i>s</i>	3,94 <i>s</i>	3,93 <i>s</i>	4,00 <i>s</i>
SCH₃	2,43 <i>s</i>	2,54 <i>s</i>	-	-

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

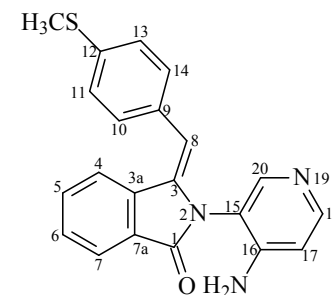
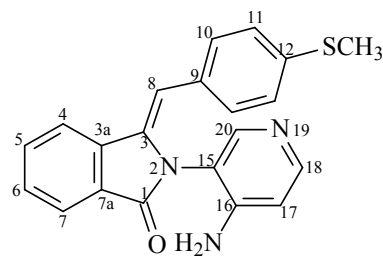
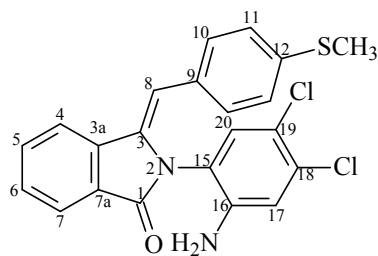
Tabela 121. Dados de RMN de ^{13}C das benzilideno-isoindolinonas.



^{13}C	I-0104	I-0104'	I-0124	I-0124'
1	167,7	165,9	167,9	165,2
3	133,7	138,7	134,1	136,1
3a	135,8	135,1	138,9	135,1
4	119,5	129,8	119,6	129,7
5	132,5	132,1	132,6	132,2
6	129,2	123,2	129,3	123,2
7	123,8	123,7	123,9	123,8
7a	127,4	126,8	127,4	127,8
8	108,1	112,3	108,8	112,8
9	118,6	116,7	118,5	129,9
10	129,1	129,1	128,5	126,3
11	125,6	125,6	130,2	132,8
12	137,8	138,8	132,1	132,4
13	125,6	125,6	127,8	127,9
14	129,1	129,1	126,1	127,2
15	145,1	144,2	144,3	145,1
16	131,2	134,2	121,6	135,6
17	131,3	116,4	129,2	116,8
18	126,2	121,6	118,4	133,2
19	135,5	118,4	134,2	119,2
20	119,2	129,6	116,4	131,4
21	-	-	126,7	127,3
22	-	-	128,4	128,3
23	-	-	126,3	126,5
24	-	-	126,0	126,4
SCH ₃	16,1	15,5	-	-

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃.

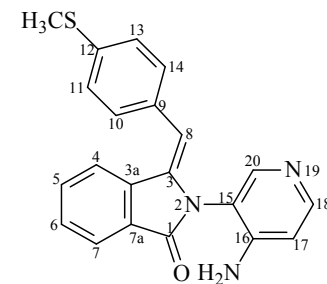
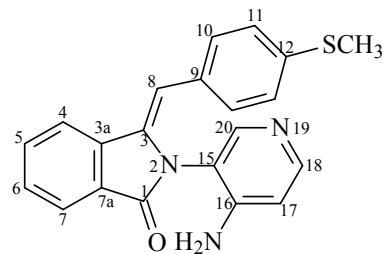
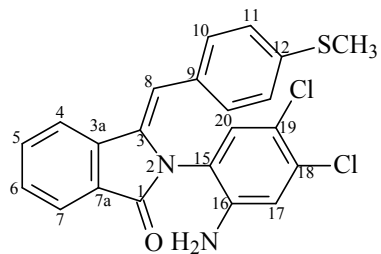
Tabela 122. Dados de RMN de ^1H das benzilideno-isoindolinonas.



^1H	I-0103	I-0109	I-0109'
4	7,84 <i>d</i> (7,7)	7,83 <i>d</i> (7,5)	7,81-7,84 <i>m</i>
5	7,69 <i>t</i> (7,7)	7,45 <i>m</i>	7,44 <i>m</i>
6	7,57 <i>t</i> (7,7)	7,67 <i>t</i> (7,5)	7,65 <i>m</i>
7	7,92 <i>d</i> (7,7)	7,88 <i>d</i> (7,5)	7,85-7,90 <i>m</i>
8	6,85 <i>s</i>	6,94 <i>s</i>	6,18 <i>s</i>
10	6,86 <i>d</i> (8,0)	6,84 <i>s</i>	7,23 <i>d</i> (8,0)
11	6,93 <i>d</i> (8,0)	6,84 <i>s</i>	7,31 <i>d</i> (8,0)
13	6,93 <i>d</i> (8,0)	6,84 <i>s</i>	7,31 <i>d</i> (8,0)
14	6,86 <i>d</i> (8,0)	6,84 <i>s</i>	7,23 <i>d</i> (8,0)
17	6,67 <i>s</i>	6,42 <i>d</i> (6,0)	6,73 <i>d</i> (6,0)
18	-	7,53 <i>m</i>	7,55 <i>m</i>
19	-	-	-
20	6,73 <i>s</i>	8,20 <i>s</i>	8,17 <i>s</i>
NH₂	3,90 <i>sl</i>	4,56 <i>s</i>	4,70 <i>s</i>
SCH₃	2,43 <i>s</i>	2,35 <i>s</i>	2,51 <i>s</i>

δ ppm em relação ao TMS, *Multiplicidade* (J em Hz). Solvente CDCl_3 .

Tabela 123. Dados de RMN de ^{13}C das benzilideno-isoindolinonas.



^{13}C	I-0103	I-0109	I-0109'
1	167,7	173,1	168,1
3	133,7	133,6 [%]	137,9 [%]
3a	138,7	135,7	135,1
4	119,7	119,7	113,4
5	132,9	132,9	132,4
6	129,5	129,3	130,9
7	124,0	123,9	125,9
7a	127,3	127,3	126,2
8	108,6	108,5	112,5
9	119,8	119,4	116,3
10	128,9	129,3	129,8
11	125,9	125,2	126,2
12	138,1	138,9	138,7
13	125,9	125,2	126,2
14	128,9	129,3	129,8
15	143,0	149,9 ^s	150,8 ^s
16	132,2	133,6 ^{&}	137,9 ^{&}
17	130,2	110,6	110,8
18	120,9	149,0 [*]	150,8 [#]
19	122,4	-	-
20	117,7	148,3 [*]	149,7 [#]
SCH ₃	16,2	15,6	22,6

δ ppm em relação ao TMS. Solvente CDCl₃. *,#,s,&,% = intercambiáveis.

5.2. ATIVIDADE BIOLÓGICA DAS CHALCONAS E DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS

5.2.1. LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

5.2.1.1. Atividade das chalconas sintetizadas em células de leucemia linfóide aguda (L1210) e análise da forma de morte celular

Os experimentos para verificação da atividade antileucêmica das chalconas sintetizadas foram desenvolvidos no Laboratório de Bioenergética e Bioquímica de Macromoléculas, no Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), pelo grupo de pesquisas coordenado pela Prof. Dra. Tânia Beatriz Creczynski Pasa. Os resultados apresentados nesta tese também são parte das dissertações de Mestrado das alunas Syntia Sorgato (Sorgato, 2007), Fernanda Spezia Pedrini (Pedrini, 2008) e Evelyn Winter (Winter, 2009).

a) Cultura de células

Foi utilizada uma linhagem de células leucêmicas linfoblásticas murinas (L1210), obtida da ATCC (American Type Culture Cell), que foram cultivadas em garrafas plásticas de cultura, contendo meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium), suplementado com 10% de soro fetal bovino, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina e 10 mM de ácido N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[2-etanosulfônico] (HEPES), em pH 7,4. As células foram mantidas em estufa umidificada, a 37 °C, sob atmosfera contendo 95% de O₂ e 5% de CO₂. Antes da realização de todos os experimentos, o número de células viáveis foi avaliado pelo método de Azul de Trypan (0,5%) (Freshney, 1987), e a contagem realizada em câmara de Neubauer.

b) Tratamento das células

As chalconas foram dissolvidas em solução de DMSO 10 mM e armazenadas a 4-8°C. Estas soluções estoque foram diluídas em meio de cultura para atingir as concentrações utilizadas nos experimentos. As células foram incubadas com os compostos em placas de 6 ou 96 poços, dependendo do procedimento experimental. Foram utilizados controles de células sem tratamento e com tratamento de DMSO em meio de cultura, na mesma proporção utilizada para dissolver os compostos.

c) Viabilidade celular

A viabilidade celular foi analisada pelo método de MTT (brometo de dimetilazol difeniltetrazólio) (Mosmann, 1983). O MTT é um sal de tetrazólio de cor amarela, que é reduzido a formazan de cor azulada, pela atividade oxidativa das células, funcionando, portanto, como um indicador da função mitocondrial e, assim, da viabilidade celular (Van de Loosdrecht *et al.*, 1991). Assim, 1×10^5 células foram incubadas por 24 horas, e 5×10^4 por 48 horas, em triplicata, com os compostos, em placas de 96 poços. Decorrido o tempo de incubação, o meio de cultura foi retirado e o MTT (0,25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) adicionado, seguido de incubação por 2 horas a 37 °C. Este meio foi retirado e o precipitado formazan dissolvido com DMSO. A absorbância foi medida a 540 nm, com o uso de um leitor de microplacas (Organon Teknika, Belgium). A densidade óptica obtida do grupo controle (células sem tratamento) foi considerada como 100% de células viáveis.

d) Determinação da curva concentração-resposta (IC₅₀)

Para determinação da curva dependente de concentração, 1×10^5 células foram incubadas por 24 horas, e 5×10^4 células por 48 horas, em ambos os casos com as chalconas em concentrações crescentes (0-100 μM), em estufa humidificada a 37 °C, sob atmosfera contendo 95% de O₂ e 5% de CO₂, seguido do ensaio de MTT. A IC₅₀, concentração que inibe 50% do crescimento celular, foi calculada em 24 e 48 horas, através das curvas dependentes de concentração.

e) Análise de apoptose pelo método da fragmentação do DNA

A fragmentação do DNA foi analisada por eletroforese, em gel de agarose a 1%, e corado com brometo de etídio. A corrida foi realizada a 150 V e 200 mA, por 40 minutos, em tampão TAE (Tris - ácido acético – EDTA). Foram aplicados 2 μg de DNA de cada amostra. Os géis foram fotografados sob iluminação ultravioleta de 320 nm (Hoefer-MacroVue UV-20), utilizando-se um sistema de fotodocumentação de géis (Doc-Print®).

O isolamento de fragmentos apoptóticos do DNA foi realizado seguindo o método de Han (1997). As células, 3×10^6 , foram incubadas com 30 μM das chalconas, em placas de 6 poços e mantidas por 24 horas a 37°C, com 95% de O₂ e 5% de CO₂ em estufa umidificada. As células foram lavadas com PBS e posteriormente lisadas com 50 μl de tampão de lise (10 mM EDTA, 50 mM Tris-HCl pH=8.0; 0,25% NP-40, 0,5 mg/ml proteinase K) a 50°C, por 2 horas. O DNA foi precipitado com 2,5 volumes de etanol-NaCl *overnight*, a -20°C. As amostras foram, então,

centrifugadas a 13.500 rpm por 30 minutos. O sedimento foi lavado com etanol a 70%, seco à temperatura ambiente, dissolvido em tampão (10 mM Tris-HCl pH=8.0; 0,1 mM EDTA, 0,6 g/ml de RNase A) e incubado a 37°C, por 1 hora. A concentração do DNA extraído de cada amostra foi determinada espectrofotometricamente. As amostras foram diluídas 1:100 em água destilada; a absorbância foi medida em 260nm e a concentração de DNA calculada pela equação:

$$\text{Concentração DNA } (\mu\text{g}/\mu\text{L}) = (\text{Abs}/\epsilon) \times \text{diluição}.$$

O coeficiente de extinção (ϵ) foi considerado igual a 20. As bases nitrogenadas da dupla fita de DNA apresentam uma absorção máxima no comprimento de onda de 260 nm. Neste comprimento de onda, o coeficiente de extinção igual a 20 indica que o DNA, em uma concentração de 1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, terá uma absorbância ($A_{260\text{nm}}$) igual a 20. A relação entre a concentração do DNA e a absorbância ($A_{260\text{nm}}$) é linear até o valor de 2,0.

f) Análise estatística

Os resultados foram expressos como a média \pm EPM (erro padrão da média). Cada experimento foi repetido pelo menos três vezes, em triplicata. Para a análise estatística, foi utilizada a análise de variância de uma via (ANOVA), seguida do *post hoc* Bonferroni. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5.2.2. DIABETES E HIPERGLICEMIA

5.2.2.1. Atividade anti-hiperglicêmica das chalconas sintetizadas

Os estudos da bioatividade das chalconas, em modelo experimental hiperglicêmico *in vivo*, foram realizados no Laboratório de Hormônios & Transdução de Sinais, no Departamento de Bioquímica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), pelo grupo de pesquisas coordenado pela Profa. Dra. Fátima Regina Mena Barreto Silva. Os resultados apresentados nesta tese também são parte das dissertações de Mestrado das alunas Elga Heloísa Alberton (Alberton, 2007) e Rosângela Guollo Damazio (Damazio, 2008).

a) Animais

Foram utilizados ratos Wistar machos adultos entre 50–55 dias de idade (180-250g), mantidos em gaiolas plásticas com alimento (Nuvital, Nuvilab CR1, Curitiba-PR) e água à vontade,

até o início dos tratamentos. A temperatura da sala foi mantida entre 21 ± 2 °C e com ciclo de 12 horas claro/12 horas escuro. Animais descritos como jejum foram privados de comida por 16 horas, mas com acesso livre à água. Os animais foram mantidos em concordância com as recomendações do Conselho Brasileiro de Medicina Veterinária e do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, Protocolos PP 0001/CEUA e PP00117/CEUA, pareceres favoráveis 23080.008941/2005-67/UFSC e 077/CEUA/PRPe/2007, aprovados, respectivamente, nas reuniões de 06/05/2005 e 25/06/2007. Todos os animais foram previamente anestesiados em câmara de éter antes da coleta de sangue. Após o término do experimento, os mesmos foram eutanasiados por decapitação em guilhotina e as carcaças mantidas em refrigerador até o momento do descarte em lixo hospitalar.

b) Avaliação da atividade de chalconas na curva de tolerância à glicose de ratos hiperglicêmicos

Ratos em jejum foram divididos em grupos de oito animais cada:

- *Grupo I*, controle, não tratado (normoglicêmico).
- *Grupo II*: controle hiperglicêmico, recebeu somente glicose (4g/kg de peso corporal).
- *Grupo III*: tratado, recebeu glicose (4g/kg de peso corporal) e 10 mg/kg de peso corporal da chalcona diluída em óleo de milho via oral.
- *Grupo IV*: recebeu glicose (4g/kg de peso corporal) e 100 mg/kg de peso corporal de tolbutamida (sulfoniluréia de primeira geração) ou 10 mg/kg de peso corporal de glipizida (sulfoniluréia de segunda geração) via oral.

Nos experimentos com as chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldído, ainda foi formado o *Grupo V*, que recebeu glicose (4g/kg de peso corporal) via oral, e insulina lispro 0,05 UI (Humalog[®], laboratório Eli Lilly) ou insulina regular 0,5 UI (Biohulin[®], laboratório Biobrás) via intraperitoneal.

Amostras de sangue foram coletadas nos tempos zero, 15, 30, 60, 120 e 180 minutos após tratamento, para a determinação da glicemia.

c) Determinação dos níveis de glicose séricos

A coleta de sangue dos ratos hiperglicêmicos tratados foi realizada por capilaridade do plexo retro-orbital em tubos de eppendorf. As amostras foram centrifugadas e o soro separado. Alíquotas de 10 µl do soro (em duplicata) foram utilizadas para dosar a glicose pelo método enzimático da glicose oxidase (utilizando kit GLICOSE PP da Gold Analisa Diagnóstica LTDA). As amostras foram incubadas por 10 minutos à temperatura ambiente (25 °C) e as absorbâncias lidas em

espectrofotômetro GBC Scientific Equipment Pty LTDA, em 500 nm. Os resultados foram expressos em mg/dL de glicose.

d) Determinação da insulina sérica

Os níveis de insulina séricos dos ratos hiperglicêmicos tratados foram determinados por ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), de acordo com as instruções do fabricante. O intervalo de valores detectados pelo ensaio foi 0,2-10 ng/ml. Os coeficientes de variação intra- e inter- ensaio para a insulina foram, respectivamente, 3,22 e 6,95, com sensibilidade de 0,2 ng/ml. Todos os níveis de insulina foram estimados por médias de leituras colorimétricas a 450 nm em um leitor de ELISA (Organon Teknika, Roseland, NJ, USA) por interpolação da curva padrão. As amostras foram analisadas em duplicata e os resultados expressos em ng de insulina sérica/ml.

e) Avaliação do efeito de chalconas nos níveis séricos de glicose de ratos diabéticos

O diabetes foi induzido através de uma única injeção intravenosa de monohidrato de aloxano 5% em solução fisiológica, na dose de 48 mg/kg de peso corporal, em animais sob anestesia etérea. Três dias após, foram coletadas amostras de sangue da cauda dos ratos, e os níveis de glicose foram determinados com auxílio de glicosímetro, para confirmar o desenvolvimento do diabetes. Foram considerados diabéticos animais que apresentavam glicemia entre 350-450 mg/dl.

Ratos em jejum receberam a dose de 10 mg/kg de peso corporal das chalconas diluídas em óleo de milho. Foram coletadas amostras de sangue para a determinação da glicemia nos tempos zero, 1, 2 e 3 horas após tratamento.

f) Análise estatística

Os resultados foram expressos como a média \pm EPM (erro padrão da média). As comparações estatísticas foram realizadas através da análise de variância de uma via (ANOVA) seguida pelo pós-teste de Bonferroni pelo programa INSTAT 3.0. As diferenças encontradas foram consideradas estatisticamente significativas para $P \leq 0,05$. Para a análise comparativa entre dois grupos foi utilizado o teste “t” de Student.

5.2.3. TUBERCULOSE

5.2.3.1. Atividade inibitória e Seletividade das chalconas sintetizadas frente às enzimas PtpA e PtpB de *Mycobacterium tuberculosis* e PTP1B humana

Os experimentos de avaliação da inibição da atividade das enzimas tirosina-fosfatase PtpA, PtpB e PTP1B pelas chalconas sintetizadas foram desenvolvidos no Centro de Biologia Molecular Estrutural, no Departamento de Bioquímica da Universidade Federal de Santa Catarina, sob coordenação do Prof. Dr. Hernán Terenzi. A expressão e purificação das enzimas foi realizada pelas alunas Priscila Alves Martins e Gabriela Ecco.

a) PtpA de *M. tuberculosis* WT (wildtype): expressão e purificação

O vetor de expressão pRT28a (QIAGEN), contendo o gene da proteína PtpA de *M. tuberculosis*, foi cedido pelo PhD. Pedro M. Alzari, do Institut Pasteur, Paris. Este vetor foi inserido em *Escherichia coli* BL21(DE3) para produzir proteínas recombinantes com uma cauda de 6 histidinas. As bactérias com o vetor de expressão foram incubadas por 16 horas (*overnight*) em 10 ml de meio Luria-Bertani (LB), contendo 50 µg/ml de canamicina a 37°C.

Para a expressão da proteína, 5 ml de cultura *overnight* foi transferida para 250 ml de meio LB e incubou-se a 37°C com agitação (140 rpm) até a fase de crescimento exponencial, correspondente a uma densidade ótica de 0,6-0,8 nm. Em seguida, as bactérias foram colocadas a 15°C por 20 min e depois adicionou-se 0,5 mM de isopropil-β-D-tiogalactopiranosídeo (IPTG) para a indução da síntese da proteína. As culturas foram incubadas *overnight* a 15°C e então recolhidas por centrifugação a 5.000 *xg* por 30 min; o sedimento foi resuspendido em tampão *lysis* (20 mM Tris-HCl pH=8,0, 0,5 M NaCl, 10 mM imidazol e 10% glicerol) contendo inibidores de proteases (Amersham Biosciences). As células foram lisadas por sonicação em gelo (Fischer Scientific Model 60 Sonic Dismembrator) e depois centrifugadas a 12.000 *xg* por 1 hora, a 4°C.

As proteínas recombinantes com cauda de histidina na porção *N*-terminal (*His-tag*), foram purificadas em condições nativas por cromatografia de afinidade com metal imobilizado (IMAC) (Porath, 1992). Foram utilizadas colunas His-trap (*His Trap HP Kit for purification of histidine tagged proteins*, Amersham Biosciences), carregadas com níquel, conectadas a um sistema ÄKTA (GE Healthcare). A resina foi inicialmente equilibrada com o tampão de lise, e o sobrenadante obtido após a lise e centrifugação dos cultivos foi incubado com a coluna, à temperatura ambiente. Em seguida, a coluna foi lavada com concentrações crescentes de imidazol, desde um tampão sem imidazol até uma concentração final de 500 mM. O imidazol compete quimicamente com a cauda de histidina da proteína recombinante e, ao serem aumentadas as concentrações do imidazol, a proteína é eluída da coluna (Martins *et al.*, 2000).

A pureza das frações foi analisada por SDS-PAGE (eletroforese em gel de poliacrilamida-dodecil sulfato de sódio) e as frações contendo proteína purificada foram reunidas e dializadas a 4°C, em 4 etapas por 2h em tampão de diálise (tampão D), com concentrações decrescentes de imidazol (150 mM, 75 mM, 35 mM e sem imidazol). O último tampão (tampão D) contém 20 mM Tris-HCl pH=8,0, 50 mM NaCl, 5 mM EDTA, 20% glicerol e 5 mM DTT (DL-ditionotreitól). As proteínas foram concentradas por ultrafiltração, usando membrana porosa de 10 kDa (Amicon Ultra-15 Millipore) e armazenadas a -20°C. A concentração da proteína foi determinada por ensaio de Bradford usando, albumina soro bovina como padrão (Bradford, 1976). Um passo adicional de purificação por gel filtração foi feita em um sistema AKTA Basic system (GE Healthcare): volumes de 5 ml de proteína dializada (5 mg) foram injetadas na coluna preparativa Superdex 200 16/60 (GE Healthcare) previamente lavada e equilibrada no tampão D; a proteína foi eluída com 2 VC do tampão D; as frações contendo PtpA recombinante foram associadas, concentradas por centrifugação suplementada com 50 mM DTT de concentração final e armazenadas a -20°C.

b) PtpB de *M. tuberculosis* WT (wildtype): expressão e purificação

O vetor de expressão pET28 (QIAGEN), contendo o gene da proteína PtpB de *M. tuberculosis*, foi cedido pelo PhD. Pedro M. Alzari, do Institut Pasteur, Paris. Este vetor foi inserido em *Escherichia coli* BL21(DE3) para produzir proteínas recombinantes com uma cauda de 6 histidinas. As bactérias com o vetor de expressão foram incubadas por 16 horas (*overnight*) em 10 ml de meio Luria-Bertani (LB), contendo 50 µg/ml de canamicina a 37°C.

Os procedimentos de expressão, purificação e análise da pureza da proteína recombinante PtpB foram idênticos aos descritos para a PtpA. As frações contendo PtpB recombinante foram associadas, concentradas por centrifugação (sem adição de DTT) e armazenadas a -20°C.

c) PTP1B humana WT (wildtype): expressão e purificação

O plasmídeo pEt-19b que codifica a proteína PTP1B humana WT de 37 kDa, foi cedido pelo Dr. Nicholas K. Tonks (Cold Spring Harbor Laboratory). Esse vetor foi inserido em *E. coli* BL21(DE3). As bactérias contendo o vetor de expressão foram incubadas *overnight*, em 10 ml de meio LB contendo 10 µl de ampicilina (100 mM) a 37°C.

Para a expressão da proteína, 5 ml de cultura *overnight* de *E. coli* BL21(DE3) PTP1B foi transferida para 250 ml de meio LB contendo 250 µl de ampicilina (100 mM), e incubou-se a 37°C com agitação (140 rpm) até a fase de crescimento exponencial, correspondente a uma densidade ótica de 0,85 a 600 nm. Para a indução da síntese da proteína de interesse, adicionou-se 0,6 mM de

isopropil- β -D-tiogalactopiranosídeo (IPTG). As culturas foram incubadas por mais 20 horas à temperatura ambiente, e as células foram recolhidas por centrifugação a 8.000 rpm por 30 min. As etapas seguintes foram realizadas a 4°C. O sedimento resultante foi resuspenso em 40 ml de Tampão A (20 mM imidazol pH=7,5, 1 mM EDTA, 3 mM DTT e 10% glicerol) contendo inibidores de proteases (2 mM benzamida e 2 μ g/ml cada de aprotinina, leupeptina e pepstatina). As células foram lisadas por sonicação e centrifugadas a 40.000 rpm por 30 min.

A purificação foi realizada com uma ligeira modificação do método previamente descrito por Barford e col. (1994). O sobrenadante foi eluído em uma coluna HiTrap™ Q FF de 1 ml a 1,5 ml/min. A coluna foi lavada com Tampão A até que a absorbância de 280 nm estivesse em zero. A proteína foi eluída a 2 ml/min com 100 ml de Tampão A, com concentrações crescentes de NaCl de zero a 0,5 M no tampão A. As frações contendo proteína foram reunidas e dessalinizadas em uma coluna HiPrep™ 26/10 de 35 ml eluída com Tampão B (20 mM bis-Tris pH=6,5, 1 mM EDTA, 3 mM DTT e 10% glicerol). A solução de proteína resultante foi eluída em uma coluna HiTrap™ SP FF de 1 ml a 1,5 ml/min. A coluna foi lavada com Tampão B até que a absorbância de 280 nm estivesse em zero. A proteína foi eluída a 2 ml/min com 150 ml de Tampão B, com concentrações crescentes de NaCl de zero a 0,5 M no tampão B. A concentração da proteína foi monitorada por UV ($A_{1\text{mg/ml}}^{280\text{nm}} = 1,0 \text{ mg/ml}$) (Bradford, 1976), e o rendimento da PTP1B WT foi 4,5 mg. As frações protéicas foram armazenadas a -20°C.

d) Avaliação da atividade residual das enzimas PtpA, PtpB e PTP1B

Os testes de avaliação da inibição enzimática pelas chalconas foram feitos de acordo com metodologia já descrita (Grundner *et al.*, 2007). Os ensaios foram realizados em placas de 96 poços, contendo 5 μ l do composto diluído a $1,0 \times 10^{-3}$ M (concentração final de 25 μ M), 20 μ l de imidazol 200 mM pH=7,0 (concentração final de 20 mM), 10 μ l de *p*-nitrofenilfosfato [pNPP] 400 mM (concentração final de 40 mM), água MilliQ q.s.p 198 μ l em cada poço, seguidos da adição de 2 μ l de proteína recombinante diluída para início da reação. As proteínas foram usadas nas seguintes concentrações: *i*) PtpA 1,0 μ g/ μ l (diluída 5 vezes para uso em Tampão D, que contém 20 mM Tris-HCl pH=8,0, 50 mM NaCl, 5 mM EDTA, 20% glicerol e 5 mM DTT) – concentração de 0,4 μ g/ μ l em cada poço; *ii*) PtpB 0,4 μ g/ μ l (diluída 2 vezes para uso, em Tampão D) – concentração de 0,4 μ g/ μ l em cada poço; *iii*) PTP1B 1,0 μ g/ μ l (diluída 10 vezes para uso, em Tampão B, contendo 20 mM bis-Tris pH=6,5, 1 mM EDTA, 3 mM DTT, 10% glicerol e 92 mM NaCl) – concentração de 0,2 μ g/ μ l em cada poço. As enzimas, quando ativas, clivam o substrato (pNPP), liberando *p*-nitrofenol, de cor amarela. A absorbância foi medida em espectrofotômetro UV-VIS para placas de ELISA (TECAN), por 10 minutos a 37°C (a 410 nm com leituras a cada 1 minuto). Controles

negativos foram feitos na ausência de enzima e compostos, e controles positivos na presença de enzima e DMSO 100% no lugar do composto. O percentual de atividade residual foi calculado pela diferença de Absorbância entre o tempo 6 minutos e 2 minutos, obtido pela média de dois experimentos feitos em triplicata.

e) Determinação dos valores de IC₅₀ das chalconas

A inibição dos compostos foi determinada por cálculos de IC₅₀ (concentração necessária para um composto inibir 50% a atividade da enzima original). Os valores de IC₅₀ foram determinados usando concentrações crescentes de inibidor (5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 65, 80 e 100 µM) *versus* % de inibição, obtidos pela mesma metodologia do item anterior. A atividade enzimática foi expressa em valores de percentual de atividade residual comparada ao controle sem inibidor. Os dados experimentais foram analisados com o programa Microsoft Office Excel 7.0 e os valores de IC₅₀ determinados graficamente através da regressão linear de melhor ajuste.

f) Estudos cinéticos

Os valores de K_m , K_i e V_{max} , e o mecanismo de inibição dos compostos, foram determinados utilizando concentrações crescentes do substrato pNPP (0,5; 1,5; 3; 6; 8; 10; 15; 25 mM) para cada concentração de composto (ao menos 3 concentrações entre 5 e 60 µM).

Para a construção do gráfico duplo-recíproco de Lineweaver-Burk foram plotados o inverso do valor da velocidade (determinada pela diferença entre a Absorbância dos tempos 6 e 2 minutos) *versus* os valores correspondentes ao inverso da concentração de pNPP. Usou-se o gráfico de Dixon, plotando o inverso da velocidade da reação em função da concentração do inibidor, para determinação das constantes de inibição (K_i), obtidas pela interceptação das linhas. Alternativamente, os valores de K_{Mapp} obtidos para cada concentração de composto, foram plotados *versus* concentração de inibido, e a interceptação da linha no eixo x corresponde a $-K_i$.

Os dados experimentais foram analisados com o programa Microsoft Office Excel 7.0 e as constantes cinéticas determinadas através do método de regressão linear de melhor ajuste.

5.2.3.2. Avaliação das chalconas C31, C33 e C37 na desfosforilação de VPS33B e em macrófagos infectados com *M. tuberculosis*

Os experimentos de avaliação do efeito das chalconas na desfosforilação do substrato da PtpA, VPS33B, e na invasão de macrófagos pela *M. tuberculosis*, foram desenvolvidos no Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of British Columbia, Vancouver, Canada, pelo grupo de pesquisas coordenado pelo Dr. Yossef Av-Gay.

a) Ensaio de fosforilação do VPS33B

O VPS33B (0,44 μ M) foi incubado com γ^{32} P-ATP e tampão quinase (0,5 M Tris-HCl pH=8,0, 0,025 M MnCl, 0,05 MgCl, 0,1 M DTT) por 1 hora a 37 °C para permitir a autofosforilação. PtpA (3,93 μ M) e 2 μ M de cada chalcona foram então adicionados ao VPS33B e a incubação foi mantida a 37 °C por 30 minutos. As reações foram terminadas ao colocar 10 μ l de cada mistura em um papel filtro. Os papéis secos foram lavados seis vezes, por 10 minutos cada, com ácido fosfórico 1%, e colocados em frascos, e a atividade quinase de VPS33B foi medida em um contador de cintilação. Os resultados foram expressos com a média \pm EPM (erro padrão da média).

b) Cultura de células e infecção nos macrófagos THP-1

Monócitos THP-1 foram cultivados em RPMI-1640 (Sigma) suplementado com 10% de FBS (soro bovino fetal) inativado aquecido, 1% de L-glutamina e 1% de penicilina-streptomicina, a 37°C com 5% de CO₂. Para a indução da diferenciação dos monócitos em macrófagos, THP-1 foram colocadas 7 x 10⁵ células por poço, em placas de cultura de 12 poços (Corning), em meio RPMI-1640 (suplementado com 10% de FBS e 1% de L-glutamina) com 80 ng/ μ l de PMA (phorbol myristate acetate), por 24 horas a 37°C com 5% de CO₂. As células diferenciadas foram lavadas três vezes com RPMI-1640 para remover as células não aderidas.

As culturas de *M. tuberculosis* H37Rv foram mantidas a 37°C em meio Middlebrook 7H9 (Difco) enriquecido com Tween-80 0,05% e 10% OADC (ácido oléico/alumina/dextrose/catalase).

A micobactéria foi opsonizada com soro humano antes da infecção, e a infecção dos macrófagos THP-1 foi realizada em uma multiplicidade de infecção (MOI) de 10:1 (bactéria:macrófago), por 3 horas a 37°C com 5% de CO₂. Os macrófagos infectados foram lavados três vezes com RPMI-1640 para remover bactérias extracelulares; substituiu-se o meio com 1 ml de meio RPMI novo (suplementado com 10% de FBS, 1% de L-glutamina e 100 μ g/ml de gentamicina) com as chalconas na concentração de 10 μ M. Definiu-se esta etapa como tempo zero. Uma segunda e uma terceira dose de chalconas foram adicionadas depois de 24 e 48 horas, respectivamente. Nos tempos 24, 48 e 96 horas, os macrófagos infectados foram lisados com SDS 0,025%, e o número de

bactérias viáveis foi determinado através do plaqueamento de diluições seriadas de cada poço em ágar Middlebrook 7H10 com 10% de OADC. DMSO foi usado como controle negativo. As placas foram incubadas a 37°C por 21 dias antes da contagem ser realizada. Todos os experimentos foram feitos em triplicata e os dados expressos como a média de UFC por triplicata, com erro padrão.

5.2.4. DOENÇA DE CHAGAS

5.2.4.1. Avaliação da atividade das chalconas sintetizadas na enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi*

Os experimentos de verificação da inibição da atividade da cisteína-protease cruzaina pelas chalconas sintetizadas foram desenvolvidos no Laboratório de Química Medicinal e Computacional, no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, pelo grupo de pesquisas coordenado pelo Prof. Dr. Adriano Andricopulo. A purificação da enzima e os testes bioquímicos foram realizados pela Dra. Deise Borchhardt.

a) Cisteíno-protease cruzaina: expressão e purificação

A enzima cruzaina com a extensão C-terminal cortada foi obtida da *E. coli* (cepa M15 ou DH5 α) contendo o plasmídeo de expressão, seguido do procedimento previamente reportado por Eakin e col. (1992).

As bactérias contendo o vetor de expressão foram incubadas *overnight*, em 10 ml de meio LB contendo 10 μ g/ml de ampicilina a 37°C. Para a expressão da proteína, 10 ml de cultura *overnight* de *E. coli* cruzaina foi transferida para 100 ml de meio LB contendo 100 μ g/ml de ampicilina, e incubou-se a 37°C por 1 hora. Para a indução da síntese da proteína adicionou-se 1,0 mM de isopropil- β -D-tiogalactopiranosídeo (IPTG) e as culturas foram mantidas sob agitação a 37°C por mais 4 horas. As células foram recolhidas por centrifugação e resuspendidas em tampão de lise 0,1 v/v (50 mM Tris pH=8,0, 10 mM EDTA, 0,5 mg/ml de lisozima, 10 μ g/ml DNase). As amostras foram lisadas por congelamento em gelo seco/etanol e descongeladas a 37 °C por 4 vezes. O material insolúvel foi centrifugado por 10 minutos em microcentrífuga, e o sobrenadante foi coletado como a fração solúvel das células. As proteínas foram suspendidas em tampão com 100 mM DTT, aquecidas a 100 °C por 5 minutos e analisadas por SDS-PAGE.

Na purificação, as proteínas insolúveis foram solubilizadas em uréia 7 M, e depois de um redobramento em pH=10,7, com incubação subsequente em pH=8,0, as proteínas solúveis foram

precipitadas com sulfato de amônio 40%. As proteínas precipitadas foram coletadas por centrifugação e resuspendidas em acetato de sódio 0,1 M, pH=5,5, e dializadas duas vezes com excesso de 10 vezes de tampão acetato de sódio, para remover outros sais. As proteínas foram então fracionadas por cromatografia de troca iônica em DEAE-Sepharose usando gradiente de NaCl de 0 a 1 M.

A atividade da enzima foi medida e quantificada através da titulação do sítio ativo com o inibidor irreversível E-64 (Barret *et al.*, 1982). Todos os reagentes para preparação das soluções-tampão, o inibidor padrão E-64 e o substrato Z-Phe-Arg-AMC (onde Z é benziloxicarbonil) foram obtidos da Sigma-Aldrich.

b) Determinação dos valores de IC₅₀ das chalconas

O substrato e as chalconas foram diluídos a 10 mM em DMSO e estocados, respectivamente, a -20°C e -4°C. Para a avaliação bioquímica, a enzima cruzaina purificada (0,64 nM) em 50 mM de Na₂PO₄, 100 mM de NaCl, 5mM de EDTA, pH=6,5, contendo 5 mM de DTT, foi incubada com as chalconas por 5 minutos à temperatura ambiente, seguido da adição do substrato fluorogênico Z-Phe-Arg-AMC (*N*-CBZ-Phe-Arg-7-Amino-4-MethylCoumarin hydrochloride) (Li *et al.*, 1995). A fluorescência foi monitorada em espectrofluorímetro PerkinElmer Wallac 1420-042 e as leituras foram feitas usando comprimento de onda de excitação de 355 nm e comprimento de onda de emissão de 460 nm (Zanatta *et al.*, 2008). A atividade da cruzaina foi medida como o aumento da intensidade da fluorescência da aminocumarina liberada, quando Z-Phe-Arg-AMC foi usado como substrato. A porcentagem de inibição foi calculada com a seguinte equação: % inibição = 100 x (1 – V_i/V₀), onde V_i e V₀ são as velocidades iniciais (atividade enzimática) determinadas na presença e na ausência de inibidor, respectivamente. Os valores de IC₅₀ foram determinados independentemente por medidas das velocidades, para pelo menos seis concentrações de inibidor (taxa de inibição = 20-85%). Os dados experimentais foram analisados com o programa Sigma-Plot 9.0 e os valores de IC₅₀ determinados por regressão não-linear usando o módulo de cinética enzimática.

5.2.5. LEISHMANIOSES

5.2.5.1. Atividade e Seletividade das chalconas sintetizadas em formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* E *L. chagasi*

Os experimentos para verificação da atividade anti-leishmania *in vitro* das chalconas sintetizadas em formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. chagasi*, foram desenvolvidos no Laboratório de Protozoologia, no Departamento de Parasitologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), pelo grupo de pesquisas coordenado pelo Prof. Dr. Mário Steindel. Os testes bioquímicos foram realizados pela bióloga Rebeca Körting Nunes.

a) Formas promastigotas

Utilizaram-se formas promastigotas de *L. amazonensis* (cepa 575) e *L. chagasi* (cepa PH8) mantidas no Laboratório de Protozoologia da UFSC. Os protozoários, obtidos na fase exponencial de crescimento em meio Schneider suplementado com 5% de SBF (Soro Bovino Fetal) e 2% de urina, foram lavados 2 vezes em PBS (Tampão Salina Fosfato) estéril pH=7,2 a 1.500xg por 10 minutos a 4°C, e o número de protozoários foi determinado em câmara de Neubauer. A seguir, foram suspensos em meio Schneider acrescido de 5% de SBF e 2% de urina e a concentração ajustada para 5×10^6 promastigotas/ml, sendo mantidos a 4°C até o uso.

b) Avaliação da atividade anti-leishmania

As chalconas foram solubilizadas em DMSO, na concentração de 0,3 M, e mantidas a 4°C até o uso. Para a avaliação da atividade das chalconas, os ensaios foram realizados em placas de cultura de 96 orifícios Nunc[®], contendo concentrações de 500 e 50 µM dos compostos (20µl) na presença de 180 µl de uma suspensão de 5×10^6 promastigotas/ml. Como controle negativo, os protozoários foram incubados na ausência dos compostos, em presença de 1% de DMSO; como controle positivo, utilizou-se 5 µg/ml de Anfotericina B. As placas foram homogeneizadas e incubadas a 28°C por 72 horas, e a seguir avaliadas qualitativamente em microscópio invertido para verificação da motilidade dos protozoários. A atividade dos compostos foi determinada por contagem do número de parasitos vivos em câmara de Neubauer. Todos os ensaios foram realizados em triplicata com o objetivo de avaliar a estabilidade das chalconas. Os compostos que demonstraram 100% de inibição nas duas concentrações testadas foram utilizados em concentrações decrescentes (100, 50, 25, 10, 5 e 1µM), pelo mesmo procedimento descrito acima, a fim de avaliar a IC₅₀ dos mesmos contra as formas promastigotas de *Leishmania* sp. e a citotoxicidade frente a células J774-A1. Após verificação da motilidade dos protozoários em microscópio invertido, adicionou-se 50 µl de uma solução de MTT a 2 mg/ml em cada orifício, e a placa foi incubada no escuro a 24 °C por 4 horas. Após este período, a placa foi centrifugada a 4931 xg por 7 minutos. Em

seguida, o sobrenadante foi removido e foram adicionados 100 µl de DMSO, sendo os cristais de formazan solubilizados através de agitação manual. A absorbância foi determinada em leitor de microplacas (Bio-Tek, Elx800) a 540 nm e os resultados expressos em IC₅₀. Os ensaios foram realizados em triplicata com o objetivo de avaliar a reprodutibilidade dos resultados.

c) Determinação da citotoxicidade dos compostos ativos em células J774-A1

A atividade mitocondrial das células J774-A1 (macrófagos murinos) foi determinada através da técnica do MTT, conforme descrito por Van de Loosdrecht *et al.* (1991) e modificada por Sieuwerts *et al.* (1995).

A linhagem de células J774-A1, depositada no Criobanco do Laboratório de Protozoologia do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da UFSC, foi cultivada em garrafas de cultura de 25 cm² contendo 5 ml de meio RPMI, suplementado com 5% de SBF, mantidas em estufa umidificada a 37 °C e 5% de CO₂, sendo repicadas semanalmente. Após a remoção do meio de cultura, as monocamadas celulares foram removidas da garrafa com o auxílio de *scraper*, e transferidas para tubo falcon de 15 ml. A seguir, as células foram suspensas em 1 ml de meio DMEM e a concentração ajustada para 2 x 10⁵ células/ml. A viabilidade celular foi avaliada pela adição do corante vital (azul de tripan 0,02%). Foram distribuídos 180 µl da suspensão celular em placas de 96 orifícios Nunc[®], excetuando-se a primeira coluna, e incubou-se a 37 °C e 5% de CO₂ por 1 hora. A seguir, foram adicionados 20 µl das chalconas em concentrações decrescentes, diluídas em PBS estéril pH=7,2, em triplicata, e as células foram mantidas a 37 °C e 5% de CO₂ por 48 horas. Após incubação, o meio de cultura foi retirado e adicionou-se 50 µl de uma solução de MTT a 1 g/ml e a placa foi novamente incubada a 37 °C e 5% de CO₂ por 4 horas. A seguir, o sobrenadante foi retirado, foram adicionados 100 µl de DMSO, e os cristais de formazan solubilizados por agitação manual. A absorbância foi determinada em leitor de microplacas (Bio-Tek, Elx800) a 540 nm e os resultados foram expressos em CC₅₀. Os ensaios foram realizados em triplicata com o objetivo de avaliar a reprodutibilidade dos resultados.

d) Análise estatística

Os valores de IC₅₀ (concentrações dos compostos que reduziram a resposta a 50% em relação ao grupo controle) foram estimados a partir dos valores médios de 3 experimentos por interpolação gráfica, utilizando o programa Graph Prism Instat[®]. Os resultados foram expressos como média das IC₅₀ (µM) de pelo menos três experimentos independentes acompanhados de seus respectivos limites de confiança em nível de 95%. A análise estatística dos resultados foi realizada

por meio de análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de múltipla comparação, utilizando-se o método de Dunnett, quando apropriado. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados como indicativo de significância.

5.2.6. MALÁRIA

5.2.6.1. Atividade antimalárica *in vitro* de compostos heterocíclicos derivados de estilbenóides sobre *Plasmodium falciparum* sensível à cloroquina (CEPA 3D7)

Os experimentos de avaliação da atividade antimalárica dos compostos frente ao *Plasmodium falciparum*, foram desenvolvidos no Departamento de Parasitología da Facultad de Farmacia da Universidad Complutense de Madrid, sob coordenação do Dr. Antonio R. Martínez.

O cultivo dos parasitas foi mantido a 37 °C em meio RPMI 1640, suplementado com 0,5% AlbuMAX II. 50 µl de eritrócitos humanos infectados foram suspensos em 2% de hematócrito e 1% de parasitemia inicial e 50 µl das soluções dos compostos (de 10 a 0,02 µg/ml) distribuídos em placas de 96 poços, em triplicata. As placas foram incubadas por 48 horas a 37 °C em atmosfera de 5% de CO₂. Mantiveram-se as amostras a -80 °C por 1 hora e logo foram descongeladas. Foram adicionados 100 µL de SYBR® Green I (1X), incubou-se por 1 hora no escuro, à temperatura ambiente. A leitura da intensidade da fluorescência com as longitudes de onda de excitação e emissão a 485 e 530 nm, respectivamente, permitiram calcular as porcentagens de inibição [% inibição = (Int Fluo Control - Int Fluo Composto) x 100/ Int Fluo Control], e os valores de IC₅₀ foram estimados graficando a concentração *versus* a porcentagem de inibição.

6. CONCLUSÕES

Durante toda esta tese, trabalhou-se com metodologias de síntese já descritas na literatura, com o intuito de obter estruturas inéditas, que pudessem provocar uma atividade biológica ainda não conhecida. Assim, foi obtida uma biblioteca de chalconas, além de compostos heterocíclicos derivados de estilbenóides naturais, que foram avaliados quanto a suas propriedades biológicas frente à leucemia, hiperglicemia e quatro doenças negligenciadas (tuberculose, doença de Chagas, leishmaniose e malária).

6.1. QUANTO À SÍNTESE DE CHALCONAS E DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES NATURAIS

6.1.1. Em relação às chalconas

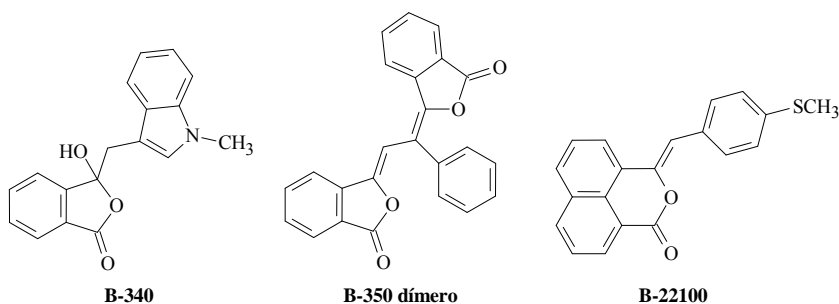
- Foram obtidas, por condensação aldólica, e em geral com bons rendimentos, cento e vinte e uma (121) chalconas, sendo que 56 são novos compostos. Obteve-se derivados com os substituintes da Árvore de Decisão de Topliss para anel aromático mono- ou di-substituído, e também com variações estruturais. Todas as estruturas se enquadram na Regra de Lipinski.

- Todas as estruturas foram caracterizadas por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , e quando inéditas, também por CHN.

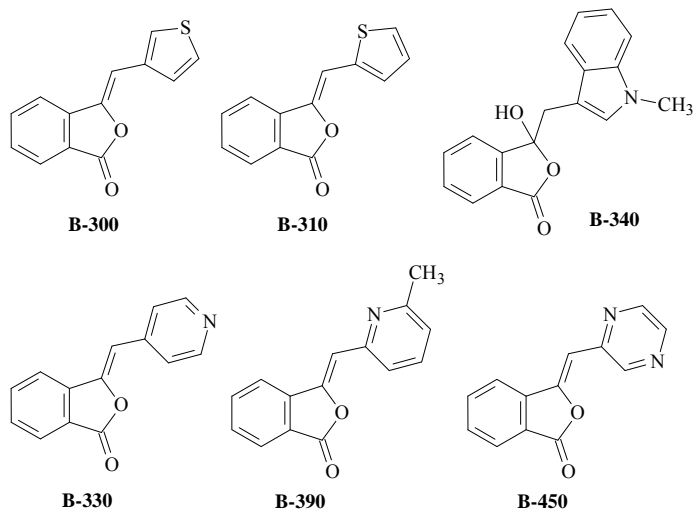
6.1.2. Em relação aos compostos heterocíclicos derivados de estilbenóides naturais

- Foram testados novos métodos de obtenção de benzalftalidas nunca antes utilizados pelo grupo de pesquisas da USAL, utilizando microondas (Método B), catalisadores de paládio (Método C) e reagentes nitrogenados metilados (Método D).

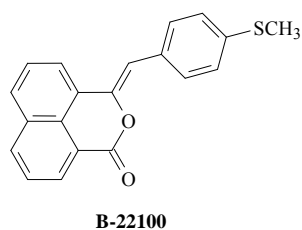
- Foram obtidas doze ftalidas pelos distintos métodos, das quais três não foram descritas anteriormente (**B-340**, **B-350 dímero** e **B-22100**). **B-380** e **B-350** foram obtidas como mistura dos isômeros *Z* e *E*.



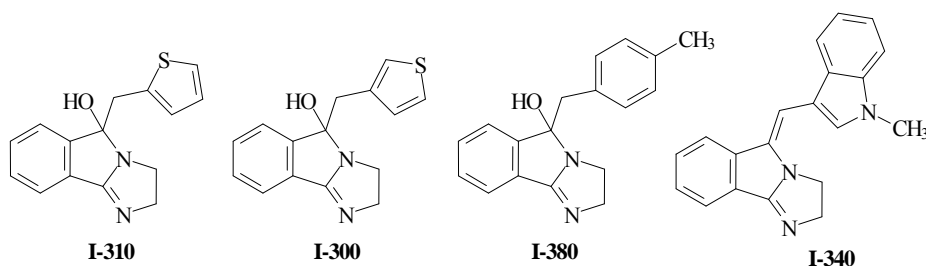
- Foram ampliadas as variações sobre o anel B das benzalftalidas, obtendo-se, inclusive, compostos com heterociclos, que foram sintetizadas pelos métodos B (**B-300**, **B-310** e **B-340**) e D (**B-330**, **B-390**, **B-450**).



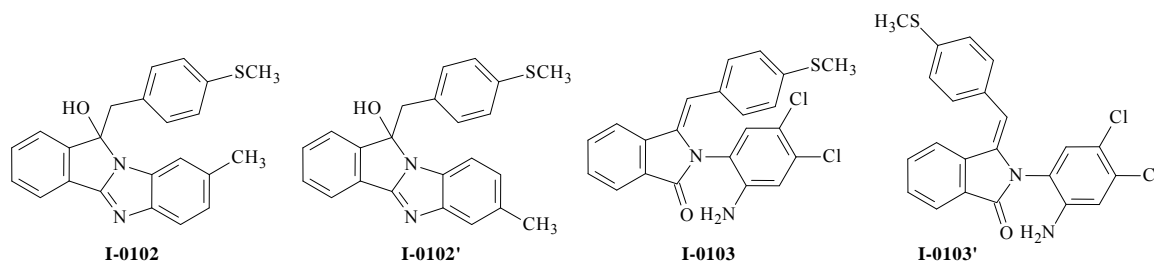
- Das modificações planejadas sobre o anel A, obteve-se somente a ftalida **B-22100**, com 11% de rendimento.



- Foram obtidos quatro novos imidazo-isoindóis: **I-300**, **I-310**, **I-340**, **I-380**.



- Foram incorporados substituintes volumosos no anel imidazólico, obtendo-se três novos isoindolo-benzimidazóis (**I-0101**, **I-0102** e **I-0121**), sendo **I-0102** mistura de dois isômeros com metilas nas posições 18 e 19. No caso da existência de átomos aceptores de elétrons sobre o anel C, obtiveram-se os derivados benzilideno-isoindolinonas, **I-0103**, **I-0104**, **I-0109** e **I-0124**, que se apresentaram na forma de mistura dos isômeros *Z* e *E*.



• Todas as estruturas foram caracterizadas por espectroscopia de massas, IV, RMN de ^1H e de ^{13}C . Para as estruturas mais complexas realizaram-se também espectros bidimensionais ^1H - ^1H (COSY) e heteronucleares $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (HMBC) e ^1H - ^{13}C (HMQC).

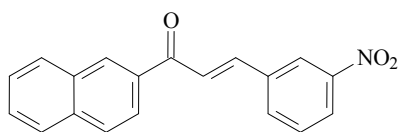
6.2. QUANTO À ATIVIDADE BIOLÓGICA DAS CHALCONAS E DOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE ESTILBENÓIDES SINTETIZADOS

6.2.1. Em relação à Leucemia

Avaliou-se a atividade *in vitro* das chalconas sintetizadas em células de leucemia linfóide aguda (linhagem L1210), e de maneira geral, concluiu-se que:

- Os derivados com o anel A fixo conferiram melhor atividade citotóxica às células.
- Dentre as chalconas com anel A fixo (derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona e 2-naftilacetofenona), apresentaram melhor atividade citotóxica os compostos com substituintes retiradores de elétrons nas posições 2 ou 3 do anel B. Substituições na posição 4 do anel B conferiram redução da atividade citotóxica.
- Para as chalconas com o anel B fixo (derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído e do 2-naftaldeído), metoxilas (em especial nas posições 3, 4 e 5) no anel A, conferem melhor atividade citotóxica. Grupos que diminuem a densidade eletrônica do anel A, exceto quando estão na posição 2', reduzem a atividade citotóxica das chalconas.
- Determinou-se a forma de morte celular provocada pelos compostos mais ativos, e **R7**, **R13**, **R15**, **R49**, **R51**, **C24**, **C31**, **P5**, **P7** e **P12** provocaram morte celular por apoptose. **R7** apresentou o melhor valor de IC_{50} frente às células L1210 (23,9 μM em 24 horas após o tratamento e 13,3 μM após 48 horas), aparecendo como um protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos antileucêmicos.

• Dentre os compostos que tem como anel A o grupo 2-naftil, sugere-se que a ação antileucêmica e apoptótica segue uma das linhas centrais da Árvore de Decisão de Topliss, a qual tem em sua extremidade o grupo 3-NO₂, condizente com nossos resultados experimentais, onde a chalcona **R7** apresentou a melhor atividade citotóxica.



R7, IC₅₀ 13,3 μM

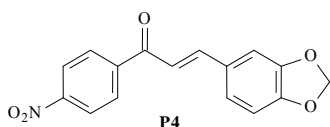
6.2.2. Em relação à Hiperglicemia

Avaliou-se a ação *in vivo* de chalconas sintetizadas em modelos animais hiperglicêmicos, verificando-se que:

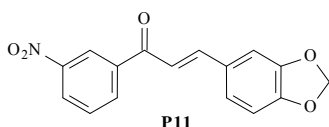
• Quando o anel B das chalconas é o grupo 3,4-metilenodioxifenil, substituições nas posições 3 e 4 do anel A são essenciais para a atividade, independente da natureza dos substituintes, porém, a presença do grupo nitro confere efeito hipoglicemiante mais rápido. O composto **P11** apresentou potência igual às insulinas lispro 0,05 UI e regular 0,5 UI 15 minutos após o tratamento, com a vantagem de ser administrado via oral, e efeito igual ao tolbutamida após 1 hora, porém, administrado em uma concentração 10 vezes menor que o tolbutamida.

• Ao estudar-se nitrochalconas, observou-se que a presença do grupo nitro nas posições 3', 4' e 3 confere atividade hipoglicemiante, porém, quando está nas posições 4 e 2', não. **P4**, **P11** e **L6** foram tão eficazes quanto a glipizida na CTG.

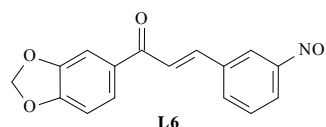
• Ao estudar-se naftilchalconas, observou-se o mesmo que para as nitrochalconas: a presença do grupo nitro nas posições 3', 4' e 3 confere atividade hipoglicemiante, porém, quando está nas posições 4 e 2', não. **C29** e **C30** apresentaram potência igual à insulina lispro 0,05 UI 15 e 30 minutos após o tratamento, e foram tão eficazes quanto a glipizida na CTG. **R7** apresentou efeito menos pronunciado, porém também considerável.



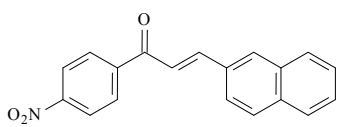
P4



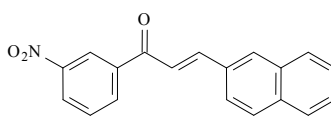
P11



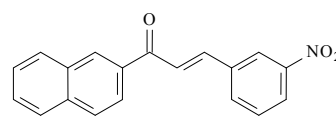
L6



C29



C30



R7

- Avaliou-se a ação *in vivo* das chalconas **P4** e **P11** em modelos animais diabéticos, porém, elas não foram capazes de diminuir a glicemia dos mesmos, indicando que só agem na presença de células β funcionais.

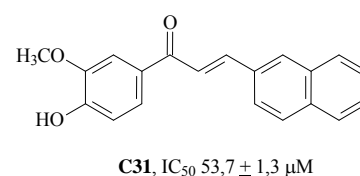
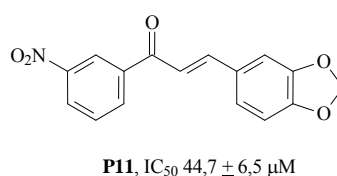
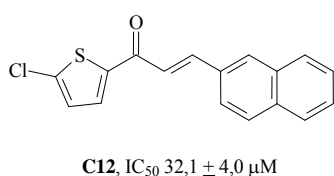
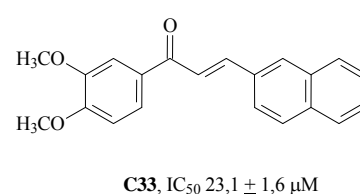
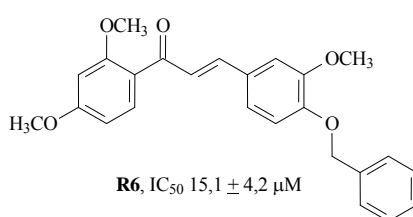
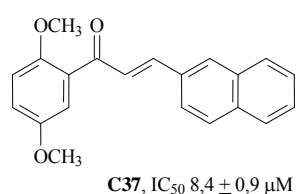
- Avaliou-se o efeito de chalconas na secreção de insulina de ratos hiperglicêmicos. **C29** e **R7** estimularam de forma moderada, porém, **P4** e **L6** aumentaram a secreção de insulina aproximadamente três vezes, sendo mais eficazes que a glipizida, indicando que a atividade anti-hiperglicêmica das chalconas é devida à sua ação secretagoga de insulina.

6.2.3. Em relação à Tuberculose

Avaliou-se a atividade de todas as chalconas sintetizadas frente às enzimas tirosina fosfatases A (PtpA) e B (PtpB) de *Mycobacterium tuberculosis*. Demonstrou-se pela primeira vez a atividade de chalconas nestas proteínas, onde:

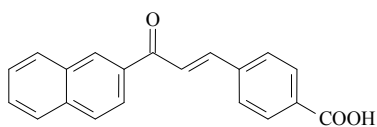
- Seis compostos são inibidores competitivos de PtpA (**C37**, **R6**, **C33**, **C12**, **P11** e **C31**), com valores de IC_{50} entre 8,4 e 53,7 μM , e valores de K_i entre $\sim 3,0$ e $\sim 35,0$ μM . A hidrofobicidade do anel B, e a presença de substituintes que podem fazer ligações hidrogênio com resíduos de aminoácidos da enzima no anel A, parecem estar relacionados com a atividade inibitória das chalconas.

- **C37**, **R6** e **C33** foram seletivos para a PtpA, frente à PTP1B humana.

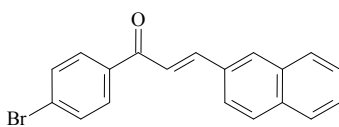


- Três compostos são inibidores competitivos de PtpB (**R32**, **C25** e **P4**), com valores de IC_{50} de 11,9, 25,2 e 51,4 μM , e valores de K_i de ~ 8 , ~ 12 e ~ 13 μM , respectivamente. O grupo hidrofóbico

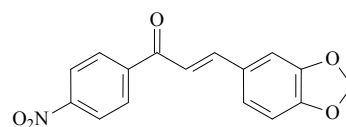
2-naftil, e a presença de grupos retiradores de elétrons volumosos em posição *para*, independente de estarem no anel A ou B, parecem ter importante papel na redução da atividade desta enzima.



R32, IC₅₀ 11,9 ± 1,6 μM



C25, IC₅₀ 25,2 ± 6,0 μM



P4, IC₅₀ 51,4 ± 8,2 μM

- **R32** é seletivo para a PtpB, frente à PTP1B humana.

- A inibição da PtpA *in vitro* por **C31** e **C37** diminuiu a desfosforilação do alvo natural desta fosfatase em macrófagos, a proteína quinase VPS33B.

- **C31** e **C37** diminuíram também a carga bacteriana intracelular em macrófagos THP-1 infectados com *M. tuberculosis*, após 96 horas de infecção. **C37** apresentou efeito já às 48 horas após infecção, sendo o composto mais efetivo em reduzir o crescimento intracelular micobacteriano.

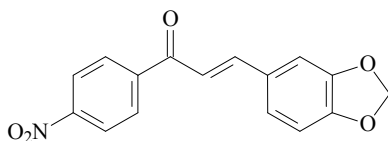
- As chalconas que apresentaram inibição das fosfatases de *M. tuberculosis* aparecem como novos protótipos para o desenvolvimento de fármacos anti-tuberculose, especialmente **C37** e **R32**.

6.2.4. Em relação à Doença de Chagas

Avaliou-se a atividade de chalconas frente à enzima cisteíno-protease cruzaina de *Trypanosoma cruzi*. Observou-se que:

- A presença do grupamento 3,4-metilenodioxifenil em qualquer um dos anéis (A ou B), e grupos que diminuem a densidade eletrônica do anel A, são importantes para a atividade inibitória.

- O composto mais ativo foi **P4**, com IC₅₀ de 6,3 μM, sugerindo as chalconas como candidatos a líderes para o desenvolvimento de novos agentes antichagásicos.



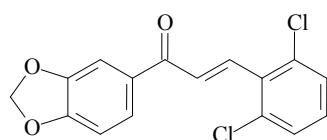
P4, IC₅₀ 6,3 μM

6.2.5. Em relação às Leishmanioses

Determinou-se a IC_{50} das chalconas *in vitro*, frente a formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e *L. chagasi*, concluindo-se que:

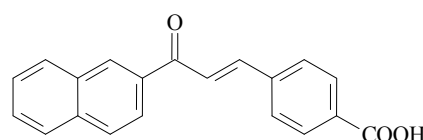
- Grupos metoxila e dois átomos de cloro espaçados no anel B das chalconas parecem ser importantes para a atividade anti-leishmania em geral.

- Entretanto, **L3** e **R32** aparecem como candidatos a protótipos de novos fármacos anti-leishmania, pois apresentaram bons valores de IC_{50} frente às formas promastigotas de *L. amazonensis* (16,73 e 13,31 μ M, respectivamente) e *L. chagasi* (13,57 e 0,68 μ M, respectivamente), e ótimos índices de seletividade (entre 16 e 234) frente a macrófagos J774-A1. **R32** foi também mais ativa que a Pentamidina (IC_{50} 6,0 μ M).



L3

L. amazonensis IC_{50} 16,73 μ M
L. chagasi IC_{50} 13,57 μ M



R32

L. amazonensis IC_{50} 13,31 μ M
L. chagasi IC_{50} 0,68 μ M

6.2.6. Em relação à Malária

Foi avaliada a atividade antimalárica de quatro imidazo-isoindóis, três isoindolo-benzimidazóis e uma benzilideno-isoindolinona frente a uma cepa de *Plasmodium falciparum* sensível à cloroquina (cepa 3D7), concluindo-se que:

- Nenhum dos compostos ensaiados melhorou a potência dos anteriormente testados **I-100** e **I-120** (0,064 μ M). Observou-se que a introdução de heteroátomos no anel B e a adição de substituintes volumosos no anel imidazólico, conferiram perda da atividade antimalária do esqueleto base.

7. PERSPECTIVAS

A continuidade dos estudos apresentados nesta pesquisa é de suma importância, uma vez que os resultados obtidos até o momento são muito promissores.

7.1. Em relação às sínteses

As reações em que não foram obtidas as chalconas esperadas serão novamente estudadas, para determinar os problemas sintéticos e tentar superar os mesmos, através da variação das condições sintéticas, como aumento da temperatura (que favorece a desidratação), utilizando excesso de aldeído, adicionando sal ou usando bases mais fortes.

Novos compostos serão sintetizados, incluindo indanonas e pirazolininas, que podem ser obtidas por metodologias conhecidas de ciclização de chalconas. Estas novas estruturas também poderão ser avaliadas quanto às suas propriedades biológicas, para comparação aos efeitos apresentados pelas chalconas desta tese.

7.2. Em relação às atividades biológicas dos compostos sintetizados

Já estão sendo realizados experimentos para a determinação dos mecanismos bioquímicos envolvidos na apoptose das chalconas que apresentaram pronunciada atividade antileucêmica nesta tese, e brevemente, estes compostos também serão avaliados como possíveis inibidores da tubulina.

Para as chalconas que apresentaram efeito hipoglicemiante, será estudado o mecanismo pelo qual os compostos estimulam a secreção da insulina, bem como sua toxicidade. As chalconas também terão sua atividade avaliada na inibição da proteína PTP1B, envolvida em processos diabéticos do tipo II.

Os estudos com os inibidores das proteínas tirosina-fosfatases de *Mycobacterium tuberculosis* terão continuidade com a construção dos modelos de interação proteína-inibidor através de modelagem molecular, e com a possível co-cristalização das proteínas com os compostos.

Para as chalconas identificadas como inibidores da enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi*, será determinado o mecanismo de ação através de estudos cinéticos, e de acordo com os resultados, proceder-se-á a realização do *docking*.

No que se refere às chalconas testadas em *Leishmania amazonensis* e *L. chagasi*, estão sendo determinadas as correlações estrutura-atividade quantitativas (QSAR). A continuidade dos estudos dar-se-á através de testes com os compostos ativos em formas amastigotas do protozoário.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, M.; PACHER, T.; GREGER, H.; BAUER, R. Inhibition of leukotriene biosynthesis by stilbenoids from *Stemona* Species. *Journal of Natural Products*, 68, 83-85, **2005**.
- ALBERTON, E. H. Influência de chalconas análogas, xantonas e monossacarídeos na glicemia em modelo experimental animal. *Dissertação de Mestrado em Farmácia – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, UFSC. Florianópolis, 2007. 115 p. Disponível em: <http://tede.ufsc.br/teses/PCCF0096.pdf>.*
- ALVES, M. J. M.; MORTARA, R. A. A century of research: what have we learned about the interaction of *Trypanosoma cruzi* with host cells? *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104 (Suppl. 1), 76-88, **2009**.
- AMARAL, A. T.; MONTANARI, C. A. Química Medicinal: 25 anos de planejamento racional de fármacos. *Química Nova*, 25(1), 39-44, **2002**.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 31, S55-S60, **2008**.
- ANDRÉ, E.; CAMPI, B.; TREVISANI, M.; J, F.; MALHEIROS, A.; YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B.; GEPPETTI, P. Pharmacological characterisation of the plant sesquiterpenes polygodial and drimantal as vanilloid receptor agonists. *Biochemical Pharmacology*, 14(8), 1248-1254, **2006**.
- ANDRIGHETTI-FRÖHNER, C. R.; OLIVEIRA, K. N. de; GASPAR-SILVA, D.; PACHECO, L. K.; JOUSSEF, A. C.; STEINDEL, M.; SIMÕES, C. M. O.; SOUZA, A. M. T. de; MAGALHÃES, U. O.; AFONSO, I. F.; RODRIGUES, C. R.; NUNES, R. J.; CASTRO, H. C. Synthesis, biological evaluation and SAR of sulfonamide 4-methoxychalcone derivatives with potential antileishmanial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 755-763, **2009**.
- ANJANEYULU, A. S. R.; RANI, G. S.; MALLAVADHANI, U. V.; MURTHY, Y. L. N. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 4(1), 9-14, **1994**.
- APONTE, J. C.; VERÁSTEGUI, M.; MÁLAGA, E.; ZIMIC, M.; QUILIANO, M.; VAISBERG, A. J.; GILMAN, R. H.; HAMMOND, G. B. Synthesis, cytotoxicity, and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of new chalcones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 6230-6234, **2008**.
- ARIYAN, Z. S.; SUSCHITZKY, H. Heterocyclic compounds of the chalcone type. *Journal of the Chemical Society, Abstracts*, 2242-2244, **1961**.
- BACH, H.; PAPAVIDASASUNDARAM, K. G.; WONG, D.; HMAMA, Z.; AV-GAY, Y. Mycobacterium tuberculosis Virulence is Mediated by PtpA Dephosphorylation of Human Vacuolar Protein Sorting 33B. *Cell Host & Microbe*, 3(5), 316-322, **2008**.
- BACH, H.; WONG, D.; AV-GAY, Y. Mycobacterium tuberculosis PtpA is a novel protein tyrosine kinase whose substrate is PtpA. *Biochemical Journal*, 420(2), 155-160, **2009**.
- BAIN, B. J. *Diagnóstico em leucemias*. Rio de Janeiro: Elsevier, **2003**, Cap. 1, 01-56.
- BAKAL, C. J.; DAVIES, J. E. No longer an exclusive club: eukaryotic signalling domains in bacteria. *Trends in Cell Biology*, 10, 32-38, **2000**.
- BALL, S. G.; BARBER, T. M. Molecular development of the pancreatic β cell: implications for cell replacement therapy. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 14(8), 349-355, **2003**.

- BARBOZA, B. Estilbenoides y compuestos heterocíclicos relacionados. Diseño, síntesis y bioevaluación. *Tesis Doctoral*, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Salamanca, **2003**.
- BARFORD, D.; FLINT, A. J.; TONKS, N. K. Crystal structure of human protein tyrosine phosphatase 1B. *Science*, 263(5152), 1397-404, **1994**.
- BARREIRO, E. J. A importância da síntese de fármacos na produção de medicamentos. *Química Nova*, 14(3), 179-188, **1991**.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. *Química Medicinal – As bases moleculares da ação dos fármacos*. 2 ed. Porto Alegre, Brasil: Artmed, **2008**. 536 p.
- BARRET, A. J.; KEMHAVI, A. A.; BROWN, M. A.; KIRSCHKE, H.; KNIGHT, C. G.; TAMAI, M.; HANADA, K. L-*trans*-Epoxy succinyl-leucylamido(4-guanidino)butane (E-64) and its analogues as inhibitors of cysteine proteases including cathepsins B, H and L. *Biochemical Journal*, 201, 189-198, **1982**.
- BASTOS, R. S.; SILVA, B. V.; PINTO, A. C. A química medicinal brasileira no período de 1998-2008 nos periódicos *Journal of Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* e *European Journal of Medicinal Chemistry*. *Revista Virtual de Química*, 1(1), 67-86, **2009**.
- BATT, D. G.; GOODMAN, R.; JONES, D. G.; KERR, J. S.; MANTEGNA, L. R.; McALLISTER, C.; NEWTON, R. C.; NURNBERG, S.; WELCH, P. K.; COVINGTON, M. B. 2'-Substituted chalcone derivatives as inhibitors of interleukin-1 biosynthesis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 1434-1442, **1993**.
- BEDOYA, L. M.; OLMO, E.; SANCHO, R.; BARBOZA, B.; BELTRÁN, M.; GARCÍA-CADENAS, A. E.; SÁNCHEZ-PALOMINO, S.; LÓPEZ-PÉREZ, J. L.; MUÑOZ, E.; SAN FELICIANO, A.; ALCAMÍ, J. Anti-HIV activity of stilbene-related heterocyclic compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 4075-4079, **2006**.
- BELE, C.; DARABANTU, M. New 1,4-disubstituted phthalazines: synthesis, structure and herbicidal evaluation. *Heterocyclic Communications*, 9, 641-646, **2003**.
- BENNETT, J. M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D. A.; GRALNICK, H. T.; SULTAN, C. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *British Journal of Haematology*, 47(4), 553-561, **1981**.
- BERESFORD, N. J.; MULHEARN, D.; SZCZEPANKIEWICZ, B.; LIU, G.; JOHNSON, M. E.; FORDHAM-SKELTON, A.; ABAD-ZAPATERO, C.; CAVET, J. S.; TABERNERO, L. Inhibition of MptpB phosphatase from *Mycobacterium tuberculosis* impairs mycobacterial survival in macrophages. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63, 928-936, **2009**.
- BERGMANN, B. R.; TORRES-SANTOS, E. C.; YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V.; BOECK, P. Preparation of chalcones for the treatment of parasitic diseases. *Brazil PI 0204079-4*. **2004**. 40 p.
- BHATTARAI, B. R.; KAFLE, B.; HWANG, J. S.; KHADKA, D.; LEE, S. M.; KANG, J. S.; HAM, S. W.; HAN, I. O.; PARK, H.; CHO, H. Thiazolidinedione derivatives as PTP1B inhibitors with antihyperglycemic and antiobesity effects. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 6161-6165, **2009**.

BHAT, B. A.; DHAR, K. L.; PURI, S. C.; SAXENA, A. K.; SHANMUGAVEL, M.; QAZI, G. N. Synthesis and biological evaluation of chalcones and their derived pyrazoles as potential cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *15*, 3177-3180, **2005**.

BIALY, L.; WALDMANN, H. Inhibitors of protein tyrosine phosphatases: next-generation drugs? *Angewandte Chemie International Edition*, *44*, 2-27, **2005**.

BIOAGENCY. *Apoptose e Inflamação*. Catálogo **2004-2005**. Disponível em: <<http://bioagency.com.br/informacao/default.asp>>. Acesso em: 22 dez 2006.

BISHOP, A. C.; ZHANG, X. Y.; LONE, A. M. Generation of inhibitor-sensitive protein tyrosine phosphatases via active-site mutations. *Methods*, *42*, 278-288, **2007**.

BLACK, D. S.; BLISKA, J. B. Identification of p130^{Cas} as a substrate of Yersinia YopH (Yop51), a bacterial protein tyrosine phosphatase that translocates into mammalian cells and targets focal adhesions. *The EMBO Journal*, *16*(10), 2730-2744, **1997**.

BOECK, P.; LEAL, P. C.; YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V.; LÓPEZ, S.; SORTINO, M.; ESCALANTE, A.; FURLÁN, R. L. E.; ZACCHINO, S. Antifungal activity and studies on mode of action of novel xanthoxylone-derived chalcones. *Archiv der Pharmazie - Chem Life Sci*, *338*, 87-95, **2005**.

BOECK, P.; FALCÃO, C. A. B.; LEAL, P. C.; YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V.; TORRES-SANTOS, E. C.; BERGMANN, B. R. Synthesis of chalcone analogues with increased antileishmanial activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *14*(5), 1538-1545, **2006**.

BOUMENDJEL, A.; BOCCARD, J.; CARRUPT, P. A.; NICOLLE, E.; BLANC, M.; GEZE, A.; CHOISNARD, L.; WOUESSIDJEW, D.; MATERA, E. L.; DUMONTET, C. Antimitotic and antiproliferative activities of chalcones: forward structure-activity relationship. *Journal of Medicinal Chemistry*, *51*, 2307-2310, **2008**.

BOUSSARD, M. F.; TRUCHE, S.; ROUSSEAU-ROJAS, A.; BRISS, S.; DESCAMPS, S.; DROUAL, M.; WIERZBICKI, M.; FERRY, G.; AUDINOT, V.; DELAGRANDE, P.; BOUTIN, J. A. New ligands at the melatonin binding site MT3. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *41*, 306-320, **2006**.

BOUSSERY, K.; BELPAIRE, F. M.; VAN de VOORDE, J. Physiological Aspects Determining the Pharmacokinetic Properties of Drugs. In: WERMUTH, C. G. (org.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3 ed. Illkirch, France: Elsevier, **2008**. Cap. 31, p. 637-654.

BOWEN, P. J.; ROBINSON, T. P.; EHLERS, T.; GOLDSMITH, D.; ARBISER, J. Chalcone and its analogs as agents for the inhibition of angiogenesis and related disease states. *WO 2001046110*. **2001**. 90 p.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, *72*(1-2), 248-254, **1976**.

BRAK, K.; DOYLE, P. S.; MCKERROW, J. H.; ELLMAN, J. A. Identification of a new class of nonpeptidic inhibitors of cruzain. *Journal of American Chemical Association*, *130*, 6404-6410, **2008**.

BUMAGIN, N. A.; PONOMARYOV, A. B.; BELETSKAYA, I. P. A convenient synthesis of substituted propargyl alcohols and terminal acetylenes. *Synthesis Communications*, 9, 728-729, **1984**.

CALVINO, V.; PICALLO, M.; LÓPEZ-PEINADO, A. J.; MARTÍN-ARANDA, R. M.; DURÁN-VALLE, C. J. Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: a green route to chalcones. *Applied Surface Science*, 252, 6071-6074, **2006**.

CARVALHO, J. C. T.; GOSMANN, G.; SCHENKEL, E. P. Compostos fenólicos simples e heterosídeos. In: SIMÕES, C. M. O.; *et al.* (orgs.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3 ed. Florianópolis: Editora da UFSC, Porto Alegre: Editora da UFRGS, Brasil, **2001**. Cap. 20, p. 443-459.

CASANOVA, J. Alcools et a-éthyléniques dérivant du pipéronal, leur preparation et leur application en thérapeutique. *France N° 73 43938*, **1973**. 21 pp.

CASTRO, C. E.; GAUGHAN, E. J.; OWSLEY, D. C. Indoles, benzofurans, phthalides and tolans via Copper(I) Acetalydes. *Journal of Organic Chemistry*, 31, 4071-4078, **1966**.

CAZAROLLI, L. H.; ZANATTA, L.; JORGE, A. P.; DE SOUSA, E.; HORST, H.; WOEHLE, V. M.; PIZZOLATTI, M. G.; SZPOGANICZ, B.; SILVA, F. R. M. B. Follow-up studies on glycosylated flavonoids and their complexes with vanadium: their anti-hyperglycemic potential role in diabetes. *Chemico-Biological Interactions*, 163, 177-191, **2006**.

CECHINEL-FILHO, V.; VAZ, Z. R.; ZUNINO, L.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. Synthesis of xanthoxyline derivatives with antinociceptive and antioedematogenic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 31, 833-839, **1996**.

CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A. Estudo Químico de Plantas Mediciniais Orientado para a Análise Biológica. Obtenção, Determinação e Modificação Estrutural de Compostos Bioativos. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (ed.). *Plantas Mediciniais: sob a ótica da Química Medicinal Moderna*. Chapecó: Argos, **2001**. Cap. 2, p. 59-69.

CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M. Anti-*T. cruzi* agents: our experience in the evaluation of more than five hundred compounds. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 8, 1355-1383, **2008**.

CHAI, Y.; YAN, S.; WONG, I. L. K.; CHOW, L. M. C.; SUN, H. Complexation of antimony (Sbv) with guanosine 5'-monophosphate and guanosine 5'-diphospho-D-mannose: formation of both mono- and bis-adducts. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99, 2257-2263, **2005**.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíaze humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.gen. n.sp., agente etiolojico de nova entidade morbida do homem. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1(2), 159-218, **1909**.

CHAN, J. C. N.; DEEROCHANAWONG, C.; SHERA, A. S.; TOON, K. H.; ADAM, J. M. F.; BINH, T. A.; CHAN, S. P.; FERNANDO, R. E.; HORN, L. C.; KHUE, N. T.; LITONJUA, A. D.; SOEGONDO, S.; ZIMMET, P. Role of metformin in the initiation of pharmacotherapy for type 2 diabetes: An Asian-Pacific perspective. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 75, 255-266, **2007**.

CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W.; ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Reviews – Microbiology*, 5, S7-S16, **2007**.

CHEN, M.; CHRISTENSEN, S. B.; BLOM, J.; LEMMICH, E.; NADELMANN, L.; FICH, K.; THEANDER, T. G.; KHARAZMI, A. Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37(12), 2550-2556, **1993**.

CHEN, M.; CHRISTENSEN, S. B.; THEANDER, T. G.; KHARAZMI, A. Antileishmanial activity of licochalcone A in mice infected with *Leishmania major* and in hamsters infected with *Leishmania donovani*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(6), 1339-1344, **1994**.

CHEN, M.; ZHAI, L.; CHRISTENSEN, S. B.; THEANDER, T. G.; KHARAZMI, A. Inhibition of fumarate reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by chalcones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(7), 2023-2029, **2001**.

CHEN, R. M.; HU, L. H.; AN, T. Y.; LI, J.; SHEN, Q. Natural PTP1B inhibitors from *Broussonetia papyrifera*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 3387-3390, **2002**.

CHIARADIA, L. D. Obtenção de Chalconas Sintéticas com Potencial Atividade Biológica. *Dissertação de Mestrado em Química – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC, Florianópolis, 2006*. 198 p. Disponível em: <<http://www.tede.ufsc.br/teses/PQMC0369.pdf>>.

CHIARADIA, L. D.; PACHECO, L. K.; LEAL, P. C.; STEINDEL, M.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Synthesis and evaluation of chalcones derived from 2,4,6-trimethoxyacetophenone in promastigotes forms of *Leishmania brasiliensis* and *L. chagasi*. *Resúmenes de la I Reunión Latinoamericana de Química Medicinal*. Montevideo, **2007**.

CHIARADIA, L. D.; SANTOS, R. dos; VITOR, C. E.; VIEIRA, A. A.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. Synthesis and pharmacological activity of chalcones derived from 2,4,6-trimethoxyacetophenone in RAW 264.7 cells stimulated by LPS: Quantitative structure-activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 658-667, **2008**.

CHIMENTI, F.; FIORAVANTI, R.; BOLASCO, A.; CHIMENTI, P.; SECCI, D.; ROSSI, F.; YAÑEZ, F. O.; ORTUSO, F.; ALCARO, S. Chalcones: a valid scaffold for monoamine oxidases inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 2818-2824, **2009**.

CHIRAC, P.; TORREELE, E. Global framework on essential health R&D. *Lancet*, 367(9522), 1560-1561, **2006**.

CHUN, Y. J.; KIM, M. Y.; GUENGERICH, F. P. Resveratrol is a selective human cytochrome P450 1A1 inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 262, 20-24, **1999**.

CIAPETTI, P.; GIETHLEN, B. Molecular Variations Based on Isosteric Replacements. In: Wermuth, C. G. (org.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3 ed. Illkirch, France: Elsevier, **2008**. Cap. 15. p. 290-342.

CIATTINI, P. G.; MASTROPIETRO, G.; MORERA, E.; ORTAR, G. A new synthesis of 3-ylidenephthalides via palladium-catalyzed cyclocarbonylation of 2-triflyloxyacetophenones. *Tetrahedron Letters*, 34, 3763-3766, **1993**.

COCKCROFT, X.; DILLON, K. J.; DIXON, L.; DRZEWIECKI, J.; KERRIGAN, F.; LOH, V. M.; MARTIN, N. M. B.; MENEAR, K. A.; SMITH, G. C. M. Phthalazinones 2: Optimisation and synthesis of novel potent inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 1040-1044, **2006**.

COLE, S. T.; BROSCH, R.; PARKHILL, J.; GARNIER, T.; CHURCHER, C.; HARRIS, D.; GORDON, S. V.; EIGLMEIER, K.; GAS, S.; 3RD BARRY, C. E.; TEKAIA, F.; BADCOCK, K.; BASHAM, D.; BROWN, D.; CHILLINGWORTH, T.; CONNOR, R.; DAVIES, R.; DEVLIN, K.; FELTWELL, T.; GENTLES, S.; HAMLIN, N.; HOLROYD, S.; HORNSBY, T.; JAGELS, K.; KROGH, A.; MCLEAN, J.; MOULE, S.; MURPHY, L.; OLIVER, K.; OSBORNE, J.; QUAIL, M. A.; RAJANDREAM, M. A.; ROGERS, J.; RUTTER, S.; SEEGER, K.; SKELTON, J.; SQUARES, R.; SQUARES, S.; SULSTON, J. E.; TAYLOR, K.; WHITEHEAD, S.; BARRELL, B. G. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 393, 537-544, **1998**.

CONCANNON, P.; ERLICH, H. A.; JULIER, C.; MORAHAN, G.; NERUP, J.; POCIOT, F.; TODD, J. A.; RICH, S. S. Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *Diabetes*, 54(10), 2995-3001, **2005**.

COPELAND, R. A. *Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery: a guide for medicinal Chemists and Pharmacologists*. Wiley: New Jersey, **2005**.

CORREA, R.; ROSA, P. W.; BELLA CRUZ, A.; SAVI, A. O. S.; CECHINEL-FILHO, V.; NUNES, R. J. Synthesis and antibacterial activity of citraconimides. *Pharmaceutical Sciences*, 2(8), 353-355, **1996**.

CORREA, R.; PEREIRA, M. A. S.; BUFFON, D.; dos SANTOS, L.; CECHINEL-FILHO, V.; SANTOS, A. R. S.; NUNES, R. J. Antinociceptive properties of chalcones. Structure-activity relationships. *Archiv der Pharmazie - Pharm Med Chem*, 334, 332-334, **2001**.

CORRÊA Jr., I. R.; NÖREN-MÜLLER, A.; AMBROSI, H. D.; JAKUPOVIK, S.; SAXENA, K.; SCHWALBE, H.; KAISER, M.; WALDMANN, H. Identification of inhibitors for mycobacterial protein tyrosine phosphatase B (MptpB) by Biology-Oriented Synthesis (BIOS). *Chemistry An Asian Journal*, 2, 1109-1126, **2007**.

COURA, J. R.; CASTRO, S. L. de. A critical review on Chagas Disease chemotherapy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97(1), 3-24, **2002**.

COWLEY, S. C.; BABAKAIFF, R.; AV-GAY, Y. Expression and localization of the *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase PtpA. *Research in Microbiology*, 153, 233-241, **2002**.

COZZONE, A. J.; GRANGEASSE, C.; DOUBLET, P.; DUCLOS, B. Protein phosphorylation on tyrosine in bacteria. *Archives of Microbiology*, 181, 171-181, **2004**.

CRAIG, P. N. Interdependence between physical parameters and selection of substituent groups for correlation studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(8), 680-684, **1971**.

CROFT, S.; ENGEL, J. Miltefosine-discovery of the antileishmanial activity of phospholipids derivatives. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100 (Suppl. 1), 4-8, **2006**.

DAMAZIO, R. G. Estudo do mecanismo de ação de chalconas na glicemia de ratos. *Dissertação de Mestrado em Farmácia – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, UFSC. Florianópolis, 2008*.

DAUKSAS, V.; GAIDELIS, P.; PETRAUSKAS, O.; UDRENAITE, E.; GASPERAVICIENE, G.; RAGUOTIENE, N. Synthesis and antiinflammatory activity of acyl-substituted benzoxa- and

benzodioxaheterocycles and their acyclic analogs. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 21(5), 569-573, **1987**.

DEAN, L. *The genetic landscape of diabetes*. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=diabetes&part=A3>>. Acesso em: 22 novembro **2009**.

DEMICHELI, C.; FRÉZARD, F.; LECOUCVEY, M.; GARNIER-SUILLEROT, A. Antimony (V) complex formation with adenine nucleosides in aqueous solution. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1570, 192-198, **2002**.

DESHPANDE, A. M.; ARGADE, N. P.; NATU, A. A.; ECKMAN, J. Synthesis and screening of a combinatorial library of naphthalene substituted chalcones: inhibitors of leukotriene B₄. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 7, 1237-1240, **1999**.

DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95, 239-243, **2001**.

DEWICK, P. M. *Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach*. Cichestes: John Wiley & Sons, **1997**. p.136.

DiMASI, J. A.; HANSEN, R. W.; GRABOWSKI, H. G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, 22, 151-185, **2003**.

DIMMOCK, J. R.; KANDEPU, N. M.; HETHERINGTON, M.; QUAIL, J. W.; PUGAZHENTHI, U.; SUDOM, A. M.; CHAMANKHAH, M.; ROSE, P.; PASS, E.; ALLEN, T. M.; HALLERAN, S.; SZYDŁOWSKI, J.; MUTUS, B.; TANNOUS, M.; MANAVATHU, E. K.; MYERS, T. G.; CLERCQ, E. de; BALZARINI, J. Cytotoxic activities of Mannich bases of chalcones and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 1014-1026, **1998**.

DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. Bioactivities of chalcones. *Current Medicinal Chemistry*, 6(12), 1125-1149, **1999**.

DIXON, M. The determination of enzyme inhibitor constants. *Biochemical Journal*, 55, 170-171, **1953**.

DNDi **2009a**. *Background Papers*. Disponível em: <<http://doctorswithoutborders.org/events/symposiums/2009-dndi-treat-chagas/background.cfm>>. Acesso em: 14 novembro 2009.

DNDi **2009b**. *Estimated global population infected by Trypanosoma cruzi, 2009*. Disponível em: <http://www.treatchagas.org/imagens/MapChagasJun09_large.jpg>. Acesso em: 14 novembro 2009.

DNDi **2009c**. *Doenças negligenciadas*. Disponível em: <http://www.dndi.org.br/Portugues/doencas_negligenciadas.aspx>. Acesso em: 07 dezembro 2009.

DNDi **2009d**. DNDi – Drugs for Neglected Diseases *initiative*. Disponível em: <<http://dndi.org.br/Portugues/>>. Acesso em: 07 dezembro 2009.

DOGRA, J.; SAXENA, V. N. Itraconazole and leishmaniasis: a randomized Double-blind Trial in cutaneous disease. *International Journal of Parasitology*, 26(12), 1413-1415, **1996**.

DOMÍNGUEZ, J. N.; CHARRIS, J. E.; LOBO, G.; DOMÍNGUEZ, N. G. de; MORENO, M. M.; RIGGIONE, F.; SANCHEZ, E.; OLSON, J., ROSENTHAL, P. J. Synthesis of quinolinyl chalcones and evaluation of their antimalarial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36(6), 555-560, **2001**.

DOMÍNGUEZ, J. N.; LEÓN, C.; RODRIGUES, J.; DOMÍNGUEZ, N. G. de; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J. Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. *II Farmaco*, 60, 307-311, **2005**.

DONG, X.; CHEN, J.; JIANG, C.; LIU, T.; HU, Y. Design, synthesis and biological evaluation of prenylated chalcones as vasorelaxant agents. *Archiv der Pharm - Chem Life Sci*, 342, 428-432, **2009**.

DOWNING, J. R.; SHANNON, K. M. Acute leukemia: a pediatric perspective. *Cancer Cell*, 2(6), 437-445, **2002**.

DUCHENE, A.; THIBONNET, J.; PARRAIN, J.; ANSEMI, E.; ABARBRI, M. Regioselective synthesis of (*E*)-5-(tributylstannylmethylidene)-5H-furan-2-ones and (*E*)-3-(tributylstannylmethylidene)-3H-isobenzofuran-1-ones: easy access to γ -alkylidenebutenolide and phthalide skeletons. *Synthesis*, 4, 597-607, **2007**.

DUCKI, S.; FORREST, R.; HADFIELD, J. A.; KENDALL, A.; LAWRENCE, N. J.; McGROWN, A. T.; RENNISON, D. potent antimitotic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemical Letters*, 8, 1051-1056, **1998**.

DUCKI, S.; RENNISON, D.; WOO, M.; KENDALL, A.; CHABERT, J. F. D.; McGROWN, A. T.; LAWRENCE, N. J. Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization. Part 1: synthesis and biological evaluation of antivasular activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 7698-7710, **2009a**.

DUCKI, S.; MACKENZIE, G.; GREEDY, B.; ARMITAGE, S.; CHABERT, J. F. D.; BENNETT, E.; NETTLES, J.; SNYDER, J. P.; LAWRENCE, N. J. Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization. Part 2: structure-based discovery of alpha-aryl chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 7711-7722, **2009b**.

DUNN, J. P.; GREEN, D. M.; HARRISON, I. T.; NELSON, P. H.; PFISTER, J. R.; ROSZKOWSKI, A. P.; UNTCH, K. G. Dibenzotropone- and dibenzosuberonecarboxylic acids with bronchodilator activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22, 1357-1363, **1979**.

EAKIN, A. E.; MILLS, A. A.; HARTH, G.; McKERROW, J. H.; CRAIK, C. S. The sequence, organization and expression of the major cysteine protease (cruzain) from *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Biological Chemistry*, 267, 7411, **1992**.

EDDARIR, S.; COTELLE, N.; BAKKOUR, Y.; ROLANDO, C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters*, 44, 5359-5363 **2003**.

ENGEL, J. C.; DOYLE, P. S.; HSIEH, I.; McKERROW, J. H. Cysteine protease inhibitors cure an experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *Journal of Experimental Medicine*, 188(4), 725-734, **1998a**.

ENGEL, J. C.; DOYLE, P. S.; PALMER, J.; HSIEH, I.; BAINTON, D. F.; McKERROW, J. H. Cysteine protease inhibitors alter Golgi complex ultrastructure and function in *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Cell Science*, 111, 597-606, **1998b**.

ENOKI, T.; OHNOGI, H.; NAGAMINE, K.; KUDO, Y.; SUGIYAMA, K.; TANABE, M.; KOBAYASHI, E.; SAGAWA, H.; KATO, I. Antidiabetic activities of chalcones isolated from a Japanese herb, *Angelica keiskei*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *55*, 6013-6017, **2007**.

ERIKS, J. C.; VAN der GOOT, H.; NAUTA, W. T. The rearrangement of some 2-phenyl-1,3-indandiones to (Z)-3-benzylidenephthalides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *14*, 411-414, **1979**.

EVERNGAM, M. C.; BAIG, N.; HEIMBEGNER, J. L.; POORE, M. L.; BECK, J. J. Synthesis of benzylidenephthalide derivatives. *Journal of Undergraduate Chemistry Research*, *2*, 163-166, **2003**.

Fiocruz, **2009**. *Artigo aborda malária causada por Plasmodium vivax no Brasil*. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=417&sid=32>>. Acesso em: 06 janeiro 2010.

FORGHIERI, M.; LAGNER, C.; PAOLI, P.; LANGER, T.; MANAO, G.; CAMICI, G.; BONDIOLI, L.; PRATI, F.; CONSTANTINO, L. Synthesis and molecular modeling of a new series of chromones as low molecular weight protein tyrosine phosphatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *17*, 2658-2672, **2009**.

FRANÇA, T. C. C.; dos SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. *Química Nova*, *31*(5), 1271-1278, **2008**.

FRESHNEY, R. I. *Culture of Animal Cells. A Manual of Basic Technique*. 2 ed. New York: Wiley-Liss, **1987**. 397 p.

FUJII, N.; MALLARI, J. P.; HANSELL, E. J.; MACKEY, Z.; DOYLE, P.; ZHOU, Y. M.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; McKERROW, J. H.; GUY, R. K. Discovery of potent thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *15*, 121-123, **2005**.

FUJITA, T.; IWASA, J.; HANSCH, C. A new substituent constant, π , derived from partition coefficients. *Journal of American Chemical Association*, *86*, 5175-5180, **1964**.

FUJIWARA, T.; HORIKOSHI, H. Troglitazone and related compounds therapeutic potencial beyond diabetes. *Life Sciences*, *67*, 2405-2416, **2000**.

FUSKA, J.; FUSKOVA, A.; PROKSA, B. Cytotoxic effects of derivatives of 1-benzylideneisoindolin-3-one and dihydrophthalazine prepared from narceine and narcein imide on leukemia P388 cells. *Zbornik Prac Chemickotechnologickej Fakulty SVST, 1979*, 285-291, **1986**.

Gabriel, S. *Ueber eine darstellung primärer amine aus den entsprechenden halogenverbindungen*. *Chemische Berichte*, *20*, 2224-2236, **1887**. Disponível em: <<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k90711d/f133.chemindefer>>. Acesso em: 01 julho 2008.

GACCHE, R. N.; DHOLE, N. A.; KAMBLE, S. G.; BANDGAR, B. P. *In vitro* evaluation of selected chalcones for antioxidant activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, *23*(1), 28-31, **2008**.

GALINIER, E.; GARREAU, L.; DOGNON, A. M.; OMBRETTA-GOKA, J. E.; FRANGIN, Y.; CHALON, S.; BESNARD, J. C.; GUILLOTEAU, D. Synthesis of halogenated analogs of 5-(4-

chlorophenyl)-2,3-dihydro-5-hydroxy-5*H*-imidazo[2,1-*a*]-isoindole or mazindol for exploration of the dopamine transporter. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 28 (12), 927-933, **1993**.

GARCÍA ARMAS, J. M. Estudio fitoquímico de *Notholaena nivea* var. *nivea* y quimiomodulación de la bioactividad del ácido isonotholaénico. *Tesis Doctoral*, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Salamanca, **1998**.

GARCÍA CADENAS, A. E. Síntesis, actividad vasorrelajante y potencial quimioterápico de ftalazinonas y compuestos relacionados. *Tesis Doctoral*, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Salamanca, **2006**.

GERICH, J. E. Novel insulins: Expanding options in diabetes management. *The American Journal of Medicine*, 113, 308-316, **2002**.

GIES, J. P.; LANDRY, Y. Molecular drug targets. In: WERMUTH, C. G. (org.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3 ed. Illkirch, France: Elsevier, **2008**. Cap. 4. p. 85-105.

GO, M. L.; WU, X.; LIU, X. L. Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 483-499, **2005**.

GOPINATH, K. W.; GOVINDACHARI, T. R.; NAGARAJAN, K.; VISWANATHAN, N. Synthesis of some 1,2-benzophenanthridines. *Journal of the Chemical Society*, 4760-4765, **1957**.

GREAVES, M. F. Stem cell origins of leukaemia and curability. *British Journal of Cancer*, 67(3), 413-423, **1993**.

GRECO, M. N.; ALMOND, H. R.; De GARAVILLA, L.; HAWKINS, M. J.; MARYANOFF, B. E.; QIAN, Y.; WALKER, D. G.; CESCO-CANCIAN, S.; NILSEN, C. N.; PATEL, M. N.; HUMORA, M. J. Preparation of phosphonic acid compounds as inhibitors of serine proteases. *WO 2003035654*, **2003**. 110 pp.

GRIBBLE, F.M.; REIMANN, F. Differential selectivity of insulin secretagogues mechanisms, clinical implications, and drugs interactions. *Journal of Diabetes and its Complications*, 17, 11-15, **2003**.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B. da. Morte celular por apoptose. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 53(3), 335-343, **2007**.

GRUNDNER, C.; NG, H.; ALBER, T. Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase PtpB structure reveals a diverged fold and a buried active site. *Structure*, 13, 1625-1634, **2005**.

GRUNDNER, C.; PERRIN, D; Van HUIJSDUIJNEN, R. H.; SWINNEN, D.; GONZALEZ, J.; GEE, C. L.; WELLS, T. N.; ALBER, T. Structural basis for selective inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* Protein Tyrosine Phosphatase PtpB. *Structure*, 15(4), 499-509, **2007**.

GUTSCHE, C. D.; JASON, E. F.; COFFEY, R.S.; JOHNSON, H. E. Experiments in the colchicines field. V. The thermal and photochemical decomposition of various 2-(β -Phenylethyl)-phenyldiazomethanes and 2-(γ -Phenyl-propyl)-phenyldiazomethanes. *Journal of American Chemical Society*, 80, 5756-5767, **1958**.

GUTTERIDGE, C. E.; VO, J. V.; TILLET, C. B.; VIGILANTE, J. A.; DETTMER, J. R.; PATTERSON, S. L.; WERBOVETZ, K. A.; CAPERS, J.; NICHOLS, D. A.; BHATTACHARJEE,

- A. K.; GERENA, L. Antileishmanial and antimalarial chalcones: synthesis, efficacy and cytotoxicity of pyridinyl and naphthalenyl analogs. *Medicinal Chemistry*, 3(2), 115-119, **2007**.
- HAN, R. *Research and Development of Anticancer Drugs and Experimental Techniques*. Beijing: Pekin Medical University Pekin Union Medical Collage Joint Publishing House, **1997**. 395 p.
- HANAHAH, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70, **2000**.
- HANSCH, C.; FUJITA, T. ρ - σ - π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *Journal of American Chemical Association*, 86, 1616-1626, **1964**.
- HASLETT, C. Resolution of acute inflammation and the role of apoptosis in the tissue fate of granulocytes. *Clinical Science (London)*, 83(6), 639-648, **1992**.
- HEI, Y. J. Recent progress in insulin signal transduction. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 40(3), 123-135, **1998**.
- HEIMBEGNER, J. L.; BECK, C. E.; BECK, J. J. Antibacterial activity of several benzylidenephthalide derivatives. *Journal of Undergraduate Chemistry Research*, 3, 141-143, **2004**.
- HENMI, K.; HIWATASHI, Y.; HIKITA, E.; TOYAMA, N.; HIRANO, T. Methoxy- and fluoro-chalcone derivatives arrest cell cycle progression and induce apoptosis in human melanoma cell A375. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 32(6), 1109-1113, **2009**.
- HENQUIN, J. C. Pathways in β -cell stimulus-secretion coupling as targets for therapeutic insulin secretagogues. *Diabetes*, 53, 48-58, **2004**.
- HENQUIN, J. C., NENQUIN, M.; STIERNET, P.; AHREN, B. *In vivo* and *in vitro* glucose-induced biphasic insulin secretion in the mouse - pattern and role of cytoplasmic Ca^{2+} and amplification signals in β -cells. *Diabetes*, 55, 441-451, **2006**.
- HERENCIA, F.; FERRÁNDIZ, M. L.; UBEDA, A.; GUILLÉN, I.; DOMÍNGUEZ, J. N.; CHARRIS, J. E.; LOBO, G. M.; ALCARAZ, M. J. Novel anti-inflammatory chalcone derivatives inhibit the induction of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in mouse peritoneal macrophages. *FEBS Letters*, 453, 129-134, **1999**.
- HERR, I.; DEBATIN, K. M. Cellular stress response and apoptosis in cancer therapy. *Blood*, 98(9), 2603-2614, **2001**.
- HESTVIK, A.L.; HMAMA, Z.; AV-GAY, Y. Kinome analysis of host response to mycobacterial infection: A novel technique in proteomics. *Infect Immunology*, 71, 5514-5522, **2003**.
- HSU, Y. L.; KUO, P. L.; CHIANG, L. C.; LIN, C. C. Isoliquiritigenin inhibits the proliferation and induces the apoptosis of human non-small cell lung cancer A549 cells. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 31, 414-418, **2004**.
- HSU, Y. L.; KUO, P. L.; LIN, C. C. Isoliquiritigenin induces apoptosis and cell cycle arrest through p-53-dependent pathway in Hep G2 cells. *Life Sciences*, 77, 279-292, **2005**.
- HÖGBERG, T.; BENGSTON, S.; de PAULIS, T.; JOHANSSON, L.; STRÖM, P.; HALL, H.; ÖGREN, S. O. Potential antipsychotic agents. 5. Synthesis and antidopaminergic properties of

- substituted 5,6-dimethoxysalicylamides and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 1155-1163, **1990**.
- HOPFNER, U.; SIGRIST-NELSON, K.; AMMANN, E.; MURER, H. Differences in neutral amino acid and glucose transport between brush border and basolateral plasma membrane of intestinal epithelial cells. *Journal of Cell Physiology*, 89(4), 805-810, **1976**.
- HORNER, L.; HOFFMANN, H.; WIPPEL, H. G.; KLAHRE, G. Phosphorus organic compounds. XX. Phosphine oxides as reagents for olefin formation. *Chemische Berichte*, 92, 2499-2505, **1959**.
- HUANG, L.; LEE, A.; ELLMAN, J. A. Identification of potent and selective mechanism-based inhibitors of the cysteine protease cruzain using solid-phase parallel synthesis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 676-684, **2002**.
- HUANG, L.; BRINEN, L. S.; ELLMAN, J. A. Crystal structures of reversible ketone-based inhibitors of the cysteine protease cruzain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, 21-29, **2003**.
- HUNTER, T. Protein kinases and phosphatases: the yin and yang of protein phosphorylation and signaling. *Cell*, 80, 225-236, **1995**.
- HUTCHINS, W. A.; MOTWANI, D. C.; MUDBHATKAL, K. D.; WHEELER, T. S. Chalcones: synthesis of desoxybenzoins from chalcones. *Journal of the Chemical Society*, 1882-1885, **1938**.
- IARC **2009**. *World Cancer Report 2008*. Disponível em: <<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>> e <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf>. Acesso em: 28 novembro 2009.
- IMMING, P. Medicinal Chemistry: definitions and objectives, drug activity phases, drug classification systems. In: WERMUTH, C. G. (org.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3 ed. Illkirch, France: Elsevier, **2008**. Cap. 2, p. 63-72.
- INCA **2009a**. *Leucemia – prevenção, genética, outros fatores de risco*. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/prevencao_genetica_outros_fatores_de_risco>. Acesso em: 28 novembro 2009.
- INCA **2009b**. *Leucemia - subtipos*. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos>>. Acesso em: 28 novembro 2009.
- INCA **2009c**. *Situação do Câncer no Brasil*. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/situacao/>>. Acesso em: 28 novembro 2009.
- INCA **2009d**. *Leucemia*. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/definicao>>. Acesso em: 28 novembro 2009.
- INCA **2009e**. *Estimativa 2010 – Incidência de câncer no Brasil*. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091124.pdf>>. Acesso em: 28 novembro 2009.
- INCA **2009f**. *Atlas de mortalidade por câncer*. Disponível em: <<http://mortalidade.inca.gov.br/>>. Acesso em: 28 novembro 2009.

INSUASTY, B.; QUIROGA, J.; ABONIA, R.; INSUASTY, H.; MOSQUERA, M.; CRUZ, S.; NOGUERAS, M.; SORTINO, M.; ZACCHINO, S. Synthesis induced by microwave irradiation and in vitro antifungal evaluation of new dihydropyrazolo[3,4-b][1,4]diazepines. *Heterocyclic Communications*, 10(1), 103-108, **2004**.

INSUASTY, B.; OROZCO, F.; QUIROGA, J.; ABONIA, R.; NOGUERAS, M.; COBO, J. Microwave induced synthesis of novel 8,9-dihydro-7H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepines as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(9), 1955-1962, **2008**.

ISHII, H.; ISHIKAWA, T.; DEUSHI, T.; HARADA, K.; WATANABE, T.; UEDA, E.; ISHIDA, T.; SAKAMOTO, M.; KAWANABE, E.; TAKAHASHI, T.; ICHIKAWA, Y. I.; TAKIZAWA, K.; MASUDA, T.; CHEN, I. S. Studies on the chemical constituents of Rutaceous plants. XLIX. Development of a versatile method for the synthesis of antitumor-active benzo[c]phenanthridine alkaloids. (1). Preparation of various 2,4-bisaryl-4-oxo-butyronitriles and 2,4-bisaryl-4-oxobutyramides. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 31(9), 3024-3038, **1983**.

JACOBS, T. L.; SINGER, S. The rearrangement of aryl-substituted propynes to allenes. *Contribution from the Department of Chemistry, University of California*, 19, 475-481, **1951**.

JANG, S.; JUNG, J. C.; OH, S. Synthesis of 1,3-diphenyl-2-propen-1-one derivatives and evaluation of their biological activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(12), 4098-4105, **2007**.

JANG, M.; PEZZUTO, J. M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 25, 65-77, **1999**.

JANKA, M.; HE, W.; FRONTIER, A. J.; FLASCHENRIEM, C.; EISENBERG, R. Preorganization in the Nazarov cyclization: the role of adjacent coordination sites in the highly Lewis acidic catalyst [IrMe(CO)(dppe)(DIB)](Bar₄^f)₂. *Tetrahedron*, 61, 6193-6206, **2005**.

JOHANSSON, H.; LAWITZ, K.; NIKITIDIS, G.; SJOE, P.; STORM, P. Preparation of imidazopyridines as Itk kinase inhibitors for use against asthma and allergic rhinitis. *WO 2004016611*, **2004**. 170 pp.

JONES, J. E. Supersensitization of photographic silver halide emulsions. *US 2860983*, **1958**.

JORGE, A. P.; HORST, H.; SOUSA, E. de; PIZZOLATTI, M. G.; SILVA, F. R. M. B. Insulinomimetics effects of kaempferitrin on glycaemia and on ¹⁴C-glucose uptake in rat soleus muscle. *Chemico-Biological Interactions*, 149, 89-96, **2004**.

JUNG, J. I.; LIM, S. S.; CHOI, H. J.; CHO, H. J.; SHIN, H. K.; KIM, E. J.; CHUNG, W. Y.; PARK, K. K.; PARK, J. H. Y. Isoliquiritigenin induces apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes in prostate cancer cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 17, 689-696, **2006**.

JUNG, J. C.; JANG, S.; LEE, Y.; MIN, D.; LIM, E.; JUNG, H.; OH, M.; OH, S.; JUNG, M. Efficient synthesis and neuroprotective effect of substituted 1,3-diphenyl-2-propen-1-ones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(13), 4054-4058, **2008**.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Biologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2000**. Cap 9, p. 171-197.

KAMEI, R.; KADOKURA, M.; KITIGAWA, Y.; HAZEKI, O.; OIKAWA, S. 2'-benzyloxychalcone derivatives stimulate glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Life Sciences*, 73, 2091-2099, **2003**.

KAPPOR, M.; DHAWAN, S. N.; MOR, S.; BHATIA, S. C.; GUPTA, S. C.; HUNDAL, M. S. Stereoselective synthesis of Z-3-alkoxy-2-[(4'-methoxyphenyl)methylidene]-1(3H)-isobenzofuranones. *Tetrahedron*, 59, 5027-5031, **2003**.

KAYSER, O.; KIDERLEN, A. F. *In vitro* lishmanicidal activity of naturally occurring chalcones. *Phytotherapy Research*, 15(2), 148-152, **2001**.

KEBRIAELI, P.; ANASTASI, J.; LARSON, R. A. Acute lymphoblastic leucemia: diagnosis and classification. *Best Practice and Research Clinical Hematology*, 15(4), 597-621, **2003**.

KHARCHENKO, V. G.; KUPRANETS, N. M.; SHAMRAI, L.; BOGDANOVA, N. Synthesis of some 1,5-diketones and chalcones. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya*, 11(9), 1036-1038, **1968**.

KHODAEI, M. M.; BAHRAMI, K.; KHEDRI, M. ZrCl₄ as an efficient catalyst for crossed-aldol condensation of cyclic ketones with aromatic aldehydes in refluxing ethanol. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 54(3), 807-810, **2007**.

KIAT, T. S.; PIPPEN, R.; YUSOF, R.; IBRAHIM, H.; KHALID, N.; RAHMAN, N. A. Inhibitory activity of cyclohexenyl chalcone derivatives and flavonoids of fingerroot, *Boesenbergia rotunda* (L.), towards dengue-2 virus NS3 protease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 3337-3340, **2006**.

KIM, D. Y.; KIM, K. H.; KIM, N. D.; LEE, K. Y.; HAN, C. K.; YOON, J. H.; MOON, S. K.; LEE, S. S.; SEONG, B. L. Design and biological evaluation of novel tubulin inhibitors as antimetabolic agents using a pharmacophore binding model with tubulin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 5664-5670, **2006**.

KING, F. D. *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*. Inglaterra: The Royal Society of Chemistry, **1994**.

KLEMBA, M.; GOLDBERG, D. E. Biological roles of proteases in parasitic protozoa. *Annual Review of Biochemistry*, 71, 275-305, **2002**.

KO, W. C.; LIN, L. C.; LIN, S. H.; HWANG, P. Y.; HSU, C. Y.; WANG, G. Y.; CHANG, C. W. Comparison of some alkylidene-phthalides for antispasmodic effects. *Taiwan Yaoxue Zazhi*, 35, 155-161, **1983**.

KO, S. K.; LEE, S. M.; WHANG, W. K. Anti-platelet aggregation activity of stilbene derivatives from *Rheum undulatum*. *Archives of Pharmacal Research*, 22, 401-403, **1999**.

KOENIG, B.; LESER, U.; MERTENS, A.; SCHAEFER, W.; POLL, T. Use of oxazolo[2,3- α]isoindole and imidazo[2,1- α]isoindole derivatives as antiviral drugs, and preparation of new oxazolo[2,3- α]isoindole derivatives. *WO 9216207*, **1992**. 45 pp.

KOCH, M. A.; WITTENBERG, L. O.; BASU, S.; JEYARAJ, D. A.; GOURZOULIDOU, E.; REINECKE, K.; ODERMATT, A.; WALDMANN, H. Compound library development guided by protein structure similarity clustering and natural product structure. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 101, 16721-16726, **2004**.

- KOCH, M. A.; WALDMANN, H. Protein structure similarity clustering and natural product structure as guiding principles in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 10, 471-483, **2005**.
- KOUL, A.; CHOIDAS A.; TREDER, M.; TYAGI, A. K.; DRLICA, K.; SINGH, Y.; ULLRICH A. Cloning and characterization of secretory tyrosine phosphatases of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Bacteriology*, 182, 5425-5432, **2000**.
- KOUL, A.; HERGET, T.; KLEBL, B.; ULLRICH, A. Interplay between mycobacteria and host signaling pathways. *Nature Reviews Microbiology*, 2, 189-202, **2004**.
- KOZIKOWSKI, A.; REITZ, A. B. Filling the pipeline for neglected diseases: creation of a medicinal chemistry-centric international drug discovery institute [iDDi]. *Drug Discovery Today*, 13(3-4), 97-98, **2008**.
- KRAMP, K. L.; DEWITT, K.; FLORA, J. W.; MUDDIMAN, D. C.; SLUNT, K. M.; HOUSTON, T. A. Derivatives of pentamidine designed target the Leishmania lipophosphoglycan. *Tetrahedron Letters*, 46, 695-698, **2005**.
- KULKARNI, G. B.; REDDY, A.; PADMAVATHI, A.; RAMADEVI, K. 3D-QSAR studies of anti-bacterial chalcones. *International Journal of ChemTech Research*, 1(3), 717-721, **2009**.
- KUNDU, N.; PAL, M. Synthesis of phthalides through palladium-catalyzed heteroannulation of acetylenic compounds. *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*, 1, 86-88, **1993**.
- KUNDU, N. G.; PAL, M.; NANDI, B. Palladium-catalysed heteroannulation with terminal alkynes: synthesis of phthalides. *Journal of Chemical Society, Perkin Trans 1*, 561-568, **1998**.
- LACOVÁ, M. Process for preparing 3-(aryloxymethylene)phthalides with pesticidal activity. Czech CS 257137, **1988**. 4 pp.
- LÁCOVÁ, M.; CHOVANCOVÁ, J.; VEVERKOVÁ, E.; TOMA, S. Microwave assisted Gabriel Synthesis of phthalides. *Tetrahedron*, 52, 14995-15006, **1996**.
- LAHTCHEV, K. L.; BATOVSKA, D. I.; PARUSHEV, St. P.; UBIYVOVK, V. M.; SIBIRNY, A. A. Antifungal activity of chalcones: a mechanistic study using various yeast strains. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2220-2228, **2008**.
- LAKS, D.; LONGHI, F.; BERNARDES, W. M.; RAMOS, G. P. C. Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial. *Jornal de Pediatria*, 79(2), 149-158, **2003**.
- LAKSHMINARAYANA, N.; RAJENDRA PRASAD, Y.; GHARAT, L.; THOMAS, A.; RAVIKUMAR, P.; NARAYANAN, S.; SRINIVASAN, C. V.; GOPALAN, B. Synthesis and evaluation of some novel isochroman carboxylic acid derivatives as potential anti-diabetic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3147-3157, **2009**.
- LANGER, T.; BRYANT, S. D. 3D Quantitative Structure-Property Relationships. In: WERMUTH, C. G. (org.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3 ed. Illkirch, France: Elsevier, **2008**. Cap. 29, p. 587-604.
- LAWRENCE, N. J.; MCGROWN, A. T. The chemistry and biology of antimitotic chalcones and related enone systems. *Current Pharmaceutical Design*, 11, 1679-1693, **2005**.

LAWRENCE, N. J.; PATTERSON, R. P.; OOI, L. L.; COOK, D.; DUCKI, S. Effects of α -substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *16*, 5844-5848, **2006**.

LeBLANC, R.; DICKSON, J.; BROWN, T.; STEWART, M.; PATI, H. N.; VanDERVEER, D.; ARMAN, H.; HARRIS, J.; PENNINGTON, W.; HOLT Jr., H. L.; LEE, M. Synthesis and cytotoxicity of epoxide and pyrazole analogs of the combretastatins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *13*, 6025-6034, **2005**.

LEPRE, C. A. Library design for NMR-based screening. *Drug Discovery Today*, *6*(3), 133-140, **2001**.

LESZCZYNIECKA, M.; ROBERTS, T.; DENT, P.; GRANT, S.; FISCHER, P. B. Differentiation therapy of human cancer: basic science and clinical applications. *Pharmacology & Therapeutics*, *90*(2-3), 105-156, **2001**.

LEVAI, A.; JEKO, J. Synthesis of 1-substituted 3,5-diaryl-2-pyrazolines by the reaction of α,β -unsaturated ketones with hydrazines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, *43*(1), 111-115, **2006**.

LI, R.; KENYON, G. L.; COHEN, F. E.; CHEN, X.; GONG, B.; DOMINGUEZ, J.; DAVIDSON, E.; KURZBAN, G.; MILLER, R. E.; NUZUM, E. O.; ROSENTHAL, P.; McKERROW, J. H. *In vitro* antimalarial activity of chalcones and their derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, *38*, 5031-5037, **1995**.

LI, R.; CHEN, X.; GONG, B.; SELZER, P. M.; LI, Z.; DAVIDSON, E.; KURZBAN, G.; MILLER, R. E.; NUZUM, E. O.; McKERROW, J. H.; FLETTERICK, R. J.; GILLMOR, S. A.; CRAIK, C. S.; KUNTZ, I. D.; COHEN, F. E.; KENYON, G. L. Structure-based design of parasitic protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *4*(9), 1421-1427, **1996**.

LI, J. T.; YANG, W. Z.; WANG, S. X.; LI, S. H.; LI, T. S. Improved synthesis of chalcones under ultrasonic irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, *9*, 237-239, **2002**.

LIAO, H. Y.; CHENG, C. H. Synthesis of isocoumarins from o-iodobenzoic acid and terminal acetylenes mediated by palladium complexes and zinc chloride. *Journal of Organic Chemistry*, *60*, 3711-3716, **1995**.

LIN, Y. M.; ZHOU, Y.; FLAVIN, M. T.; ZHOU, L. M.; NIE, W.; CHEN, F. C. Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *10*(8), 2795-2802, **2002**.

LINDHOLM, A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, *16*, 475-492, **2002**.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *23*, 3-25, **1997**.

LIU, X.; GO, M. L. Antiproliferative properties of piperidinylchalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *14*, 153-163, **2006**.

LIU, X.; GO, M. L. Antiproliferative activity of chalcones with basic functionalities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *15*, 7021-7034, **2007**.

- LIU, M.; WILAIRAT, P.; GO, M. L. Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones: structure-activity relationship analysis. *Journal of Medicinal Chemistry*, *44*, 4443-4452, **2001**.
- LIU, M.; WILAIRAT, P.; CROFT, S. L.; TAN, A. L. C.; GO, M. L. Structure-Activity Relationships of Antileishmanial and Antimalarial Chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *11*, 2729-2738, **2003**.
- LOH, V. M.; COCKCROFT, X.; DILLON, K. J.; DIXON, L.; DRZEWIECKI, J.; EVERSLEY, P. J.; GOMEZ, S.; HOARE, J.; KERRIGAN, F.; MATTEWS, I. T. W.; MENEAR, K. A.; MARTIN, N. M. B.; NEWTON, R. F.; PAUL, J.; SMITH, G. C. M.; VILE, J.; WHITTLE, A. J. Phthalazinones. Part 1: The design and synthesis of a novel series of potent inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *15*, 2235-2238, **2005**.
- LOPEZ, S. N.; CASTELLI, M. V.; ZACCHINO, S. A.; DOMINGUEZ, J. N.; LOBO, G.; CHARRIS-CHARRIS, J.; CORTES, J. C. G.; RIBAS, J. C.; DEVIA, C.; RODRIGUEZ, A. M.; ENRIZ, R. D. *In vitro* antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *9*, 1999-2013, **2001**.
- LOPEZ, S. N.; SORTINO, M.; ESCALANTE, A.; DE CAMPOS, F.; CORREA, R.; CECHINEL-FILHO, V.; NUNES, R. J.; ZACCHINO, S. A. Antifungal properties of novel *N*- and *alpha,beta*-substituted succinimides against dermatophytes. *Arzneimittel-Forschung*, *53* (4), 280-288, **2003**.
- LU, W. D.; LIN, C. F.; WANG, C. J.; WANG, S. J.; WU, M. J. Substituent effect on anionic cycloaromatization of 2-(2-substituted ethynyl)benzotrioles and related molecules. *Tetrahedron*, *58*, 7315-7319, **2002**.
- LUBISCH, W.; MOELLER, A.; TREIBER, H. J. Preparation of *N*-(2-oxoethyl)benzamides as cysteine protease inhibitors. *Ger Offen*, **1998**, 34 pp.
- LUNARDI, F.; GUZELA, M.; RODRIGUES, A. T.; CORRÊA, R.; MNGRICH, I. E.; STEINDEL, M.; GRISARD, E. C.; ASSREUY, J.; CALIXTO, J. B.; SANTOS, A. R. S. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *47*, 1449-1451, **2003**.
- LUND, I. K.; ANDERSEN, H. S.; IVERSENS, L. F.; OLSEN, O. H.; MOLLER, K. B.; PEDERSEN, A. K.; GE, Y.; HOLSWORTH, D. D.; NEWMAN, M. J.; AXE, F. U.; MOLLER, N. P. H. Structure-based design of selective and potent inhibitors of protein-tyrosine phosphatase β . *The Journal of Biological Chemistry*, *279*(23) 24226-24235, **2004**.
- MADHURANTAKAM, C.; RAJAKUMARA, E.; MAZUMBAR, P. A.; SAHA, B.; MITRA, D.; WIKER, H. G.; SANKARANARAYANAN, R.; DAS, A. K. Crystal structure of low-molecular-weight protein tyrosine phosphatase from *Mycobacterium tuberculosis* as 1.9 Å resolution. *Journal of Bacteriology*, *187*, 2175-2181, **2005**.
- MADHURANTAKAM, C.; CHAVALI, V. R. M.; DAS, K. A. Analyzing the catalytic mechanism of MtpA: A low molecular weight protein tyrosine phosphatase from *Mycobacterium tuberculosis* through site-directed mutagenesis. *Proteins*, *71*, 706-714, **2008**.
- MAE, T.; TSUKAGAWA, M.; KITAHARA, M.; NAKAGAWA, K.; KITAMURA, S.; UEDA, Y.; KURODA, M.; MIMAKI, Y.; SASHIDA, Y. Peroxisome proliferator activated receptor ligands containing prenyl flavonoid, related substances, or plant extracts containing the same, and process for producing the same. *WO 03037316*, **2003**. 74 p.

MALHEIROS, A.; CECHINEL-FILHO, V.; SCHMITT, C. B.; SCHEIDT, C.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A.; MONACHE, F. D. A sesquiterpene drimane with antinociceptive activity from *Drimys winteri* bark. *Phytochemistry*, 57, 103-107, **2001**.

MANGER, M.; SCHECK, M.; PRINZ, H.; VON KRIES, J. P.; LANGER, T.; SAXENA, K.; SCHWALBE, H.; FÜRSTNER, A.; RADEMANN, J.; WALDMANN, H. Discovery of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosinase phosphatase A (MptpA) inhibitors based on natural products and a fragment-based approach. *Chem Bio Chem*, 6, 1749-1753, **2005**.

MARCHAL, E.; URIAC, P.; LEGOUIN, B.; TOUPET, L.; VAN de WEGHE, P. Cycloisomerization of γ - and δ -acetylenic acids catalyzed by gold(I) chloride. *Tetrahedron*, 63, 9979-9990, **2007**.

MARTIN, S. J.; GREEN, D. R. Protease activation during apoptosis: death by a thousand cuts? *Cell*, 82(3), 349-352, **1995**.

MARTIN, N. M. B.; SMITH, G. C.; JACKSON, S. P.; LOH Jr., V. M.; COCKCROFT, X. F.; MATTEWS, I. T. W.; MENEAR, K. A.; KERRIGAN, F.; ASHWORTH, A. Preparation of phthalazinones as PARP inhibitors. *Cont-in-part of U.S. Ser. No. 799154*, **2005**. 67 pp.

MARTINS, S.; FARNAUD, S.; PACHECO, V.; PACHECO, R.; KARMALI, A.; TATA, R.; BROWN, P. R. Differential behavior of recombinant wild-type and altered amidases on immobilized metal-ion affinity chromatography. *International Journal of Bio-Chromatography*, 5(2), 111-129, **2000**.

MASCARELLO, A. Síntese e avaliação da atividade anti-Leishmania de chalconas derivadas do 1-naftaldeído. *Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Graduação em Química, UFSC. Florianópolis, 2006. 62 p. Disponível em: <http://www.bsfcfm.ufsc.br/tcc/QMC/2006.1/Alessandra_Mascarello.pdf>*.

MASCARELLO, A. Síntese e estudos da relação estrutura-atividade de chalconas biologicamente ativas em células de melanoma B16-F10 e na PtpA de *Mycobacterium tuberculosis*. *Dissertação de Mestrado em Química – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC. Florianópolis, 2009. 115 p. Disponível em: <<http://www.tede.ufsc.br/teses/PQMC0493-D.pdf>>*.

MATEI, V. Phototropism of the semicarbazones and phenylhydrazones of ethylenic ketones. *Annales Scientifiques de l'Universite de Jassy*, I, 29, 17-50, **1943**.

MATSUDA, H.; SHINODA, H.; YOSHIKAWA, M. Structure-requirements of isocoumarins, phthalides, and stilbenes from *Hydrangeae Dulcis* folium for inhibitory activity on histamine release from rat peritoneal mast cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 7, 1445-1450, **1999**.

McGRATH, M. E.; EAKIN, A. E.; ENGEL, J. C.; McKERROW, J. H.; CRAIK, C. S.; FLETTERICK, R. J. The crystal structure of cruzain: a therapeutic target for Chaga's disease. *Journal of Molecular Biology*, 247, 251-259, **1995**.

McKERROW, J. H. Development of cysteine protease inhibitors as chemotherapy for parasitic diseases: insights on safety, target validation, and mechanism of action. *International Journal of Parasitology*, 29, 833-837, **1999**.

McKERROW, J. H.; ENGEL, J. C.; CAFFREY, C. R. Cysteine protease inhibitors chemotherapy for parasitic infections. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 7, 639-644, **1999**.

McKERROW, J. H.; DOYLE, P. S.; ENGEL, J. C.; PODUST, L. M.; ROBERTSON, S. A.; FERREIRA, R.; SAXTON, T.; ARKIN, M.; KERR, I. D.; BRINEN, L. S.; CRAIK, C. S. Two approaches to discovering and developing new drugs for Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104 (Supl. I), 263-269, **2009**.

McMURRY, J. *Química Orgânica*. Vol. 2, 6 ed. São Paulo: CENGAGE Learning, **2008**. Cap. 23, p. 842-878.

MEIRELLES, M. N. L.; JULIANO, L.; CARMONA, E.; SILVA, S. G.; COSTA, E. M.; MURTA, A. C. M.; SCHARFSTEIN, J. Inhibitors of the major cysteinyl proteinase (GP57/51) impair host cell invasion and arrest the intracellular development of *Trypanosoma cruzi* in vitro. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 52, 175-184, **1992**.

MENEAR, K. A.; OTTRIDGE, A. P.; LONDESBROUGH, D. J.; HALLETT, M. R.; MULLHOLLAND, K. R.; PITTAM, J. D.; LAFFAN, D. D. P.; ASHWORTH, I. W.; JONES, M. F.; CHERRYMAN, J. Preparation of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one and its crystal forms as PARP-1 inhibitors. *WO 2007-GB3888 20071015*, **2008**. 40 pp.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. A importância da síntese de fármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 3, 16-22, **2001**.

MENG, C. Q.; ZHENG, X. S.; NI, L.; YE, Z.; SIMPSON, J. E.; WORSENCROFT, K. J.; HOTEWA, M. R.; WEINGARTEN, M. D.; SKUDLAREK, J. W.; GILMORE, J. M.; HOONG, L. K.; HILL, R. R.; MARINO, E. M.; SUEN, K. L.; KUNSCH, C.; WASSERMAN, M. A.; SIKORSKI, J. A. Discovery of novel heteroaryl-substituted chalcones as inhibitors of TNF- α -induced VCAM-1 expression. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1513-1517, **2004**.

MISHRA, N.; ARORA, P.; KUMAR, B.; MISHRA, L. C.; BHATTACHARYA, A.; AWASTHI, S. K.; BHASIN, V. K. Synthesis of novel substituted 1,3-diaryl propenone derivatives and their antimalarial activity in vitro. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 1530-1535, **2008**.

MISRA, S. S.; DINKAR. Chalcones. XIV. Potential germicides derived from acetylnaphthalene. *Journal of the Indian Chemical Society*, 52(6), 556-557, **1975**.

MIURA, M.; TSUDA, T.; SATOH, T.; PIVSA-ART, S.; NOMURA, M. Oxidative cross-coupling of N-(1,1'-biphenyl-2-yl)benzenesulfonamides or benzoic and naphthoic acids with alkenes using a palladium-copper catalyst system under air. *Journal of Organic Chemistry*, 63, 5211-5215, **1998**.

MODZELEWSKA, A.; PETTIT, C.; ACHANTA, G.; DAVIDSON, N. E.; HUANG, P.; KHAN, S. R. Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 3491-3495, **2006**.

MOJZIZ, J.; VARINSKA, L.; MOJZISOVA, G.; KOSTOVA, I.; MIROSSAY, L. Antiangiogenic effects of flavonoids and chalcones. *Pharmacological Research*, 57, 259-265, **2008**.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), 55-63, **1983**.

MOTT, B. T.; FERREIRA, R. S.; SIMMEONOV, A.; JADHAV, A.; ANG, K. K. H.; LEISTER, W.; SHEN, M.; SILVEIRA, J. T.; DOYLE, P. S.; ARKIN, M. R.; McKERROW, J. H.; INGLESE, J.; AUSTIN, C. P.; THOMAS, C. J.; SHOICHET, B. K.; MALONEY, D. J. Identification and

optimization of inhibitors of trypanosomal cysteine proteases: cruzain, rhodesain and TbCatB. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(1), 52-60, **2010**.

NAKAMURA, C.; KAWASAKI, N.; MIYATAKA, H.; JAYACHANDRAN, E.; KIM, I. H.; KIRK, K. L.; TAGUCHI, T.; TAKEUCHI, Y.; HORI, H.; SATOH, T. Synthesis and biological activities of fluorinated chalcone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 699-706, **2002**.

NAKATANI, N.; ICHIMARU, M.; MORIYASU, M.; KATO, A. Induction of apoptosis human promyelocytic leukemia cell line HL-60 by C-benzylated dihydrochalcones, uvaretin, isouvaretin and diuvaretin. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(1), 83-86, **2005**.

NALWAR, Y. S.; SAYYED, M. A.; MOKLE, S. S.; ZANWAR, P. R.; VIBHUTE, Y. B. Synthesis and insect antifeedant activity of some new chalcones against *Phenacoccus solanopsis*. *World Journal of Chemistry*, 4(2), 123-126, **2009**.

NAM, N. H.; KIM, Y.; YOU, Y. J.; HONG, D. H.; KIM, H. M.; AHN, B. Z. Cytotoxic 2',5'-dihydroxychalcones with unexpected antiangiogenic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 179-187, **2003**.

NAPOLITANO, E.; SPINELLI, G.; FIASCHI, R.; MARSILI, A. Synthesis of dimethyl phthalide-3-phosphonates and their use in the regiospecific synthesis of 3-ylidenephthalides. *Synthesis*, 1, 38-40, **1985**.

NAVARINI, A. L. F.; CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; FRITZEN, M.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. Hydroxychalcones induce apoptosis in B16-F10 melanoma cells via GSH and ATP depletion. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 1630-1637, **2009**.

NAYYAR, A.; JAIN, R. Recent advances in new structural classes of anti-tuberculosis agents. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 1873-1886, **2005**.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger – Principles of Biochemistry*. 5 ed. New York: W. H. Freeman and Company, **2008**. 1158 pp.

NEVES, D. P. *Parasitologia Humana*. 10 ed. São Paulo: Atheneu, **2000**. 494 p.

NEWMAN, D. J.; GRAGG, G. M.; KINGSTON, D. G. I. Natural products as pharmaceuticals and sources for lead structures. In: WERMUTH, C. G. (org.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3 ed. Illkirch, France: Elsevier, **2008**. Cap. 8, p. 159-186.

NI, L.; MENG, C. Q.; SIKORSKI, J. A. Recent advances in therapeutic chalcones. *Expert Opinion Ther Patents*, 14(12), 1669-1691, **2004**.

NIELSEN, S. F.; CHRISTENSEN, S. B.; CRUCIANI, G.; KHARAZMI, A.; LILJEFORS, T. Antileishmanial chalcones: statistical design, synthesis and three-dimensional Quantitative Structure-Activity relationship analysis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41, p. 4819-4832, **1998**.

NIELSEN, S. F.; BOESEN, T.; LARSEN, M.; SCHONNING, K.; KROMANN, H. Antibacterial chalcones – bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 3047-3054, **2004**.

NODA, M.; YAMAGUCHI, E.; ANDO, K.; TAKEDA, K.; NOKIHARA, K. Synthesis of 5-{{(R,S)-5-[(9-fluorenylmethoxycarbonyl)amino]-10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten-2-yl]oxy}valeric acid (CHA) and 5-{{(R,S)-5-[(9-fluorenylmethoxycarbonyl)amino]dibenzo[a,d]cyclohepten-2-yl]oxy}valeric acid (CHE) handles for the solid phasis synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions. *Journal of Organic Chemistry*, 59, 7968, **1994**.

NOGUEIRA, L. J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. *Revista Virtual de Química*, 1(3), 227-240, **2009**.

NÖREN-MÜLLER, A.; REIS-CORRÊA Jr., I.; PRINZ, H.; ROSENBAUM, C.; SAXENA, K.; SCHWALBE, H. J.; VESTWEBER, D.; CAGNA, G.; SCHUNK, S.; SCHWARZ, O.; SCHIEWE, H.; WALDMANN, H. Discovery of protein phosphatase inhibitor classes by biology-oriented synthesis. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 103(28), 10606-10611, **2006**.

NÖREN-MÜLLER, A.; WILK, W.; SAXENA, K.; SCHWALBE, H.; KAISER, M.; WALDMANN, H. Discovery of a new class of inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase B by Biology-Oriented Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 47, 5973-5977, **2008**.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 125-137, **2007**.

NOWICKI, J. P.; SCATTON, B. Measurement and expression of drug effects. In: WERMUTH, C. G. (org.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3 ed. Illkirch, France: Elsevier, **2008**. Cap. 3, p. 73-84.

OGAWA, Y.; HOSAKA, K.; KUBOTA, K.; CHIN, M. Preparation of phthalide derivatives as prostaglandin F2 α inhibitors. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 04077480*, **1992**. 25 pp.

OIKNINE, R.; MOORADIAN, A.D. Drug therapy of diabetes in the elderly. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 57, 231-239, **2003**.

OKUNO, A.; TAMEMOTO, H.; TOBE, K.; UEKI, K.; MORI, Y.; IWAMOTO, K.; UMESONO, K.; AKANUMA, Y.; FUJIWARA, T.; HORIKOSHI, H.; YAZAKI, Y.; KADOWAKI, T. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *The Journal of Clinical Investigation*, 101, 1354-1361, **1998**.

OLMO, E. del; GARCÍA ARMAS, M.; LÓPEZ-PÉREZ, J. L.; MUÑOZ, V.; DEHARO, E.; SAN FELICIANO, A. Leishmanicidal activity of some stilbenoids and related heterocyclic compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11, 2123-2126, **2001a**.

OLMO, E. del; GARCÍA ARMAS, M.; LÓPEZ-PÉREZ, J. L.; RUIZ, G.; VARGAS, F.; GIMÉNEZ, A.; DEHARO, E.; SAN FELICIANO, A. Anti-*Trypanosoma* activity of some natural stilbenoids and synthetic related heterocyclic compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11, 2755-2757, **2001b**.

OLMO, E. del; GARCÍA ARMAS, M.; YBARRA, M. I.; LÓPEZ-PÉREZ, J. L.; OPORTO, P.; GIMÉNEZ, A.; DEHARO, E.; SAN FELICIANO, A. The imidazo[2,1- α]isoindole system. A new skeletal basis for antiplasmodial compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 2769-2772, **2003**.

OLMO, E. del; BARBOZA, B.; YBARRA, M. I.; LÓPEZ-PÉREZ, J. L.; CARRÓN, R.; SEVILLA, M. A.; BOSELLI, C.; SAN FELICIANO, A. Vasorelaxant activity of phthalazinones and related compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 2786-2790, **2006**.

PARMAR, V. S.; SHARMA, S.; RATHORE, J. S.; GARG, M.; GUPTA, S.; MALHOTRA, S.; SHARMA, V. K.; SINGH, S.; BOLL, P. M. Carbon-13 nuclear magnetic resonance studies on 1,3-diphenylprop-2-enones. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 28(5), 470-4, **1990**.

PARMAR, V. S.; SHARMA, N. K.; HUSAIN, Mo.; WATTERSON, A. C.; KUMAR, J.; SAMUELSON, L. A.; CHOLLI, A. L.; PRASAD, A. K.; KUMAR, A.; MALHOTRA, S.; KUMAR, N.; JHA, A.; SINGH, A.; SINGH, I. H.; VATS, A.; SHAKIL, N. A.; TRIKHA, S.; MUKHERJEE, S.; SHARMA, S. K.; SINGH, S. K.; KUMAR, A.; JHA, H. N.; OLSEN, C. E.; STOVE, C. P.; BRACKE, M. E.; MAREEL, M. M. Synthesis, characterization and *in vitro* anti-invasive activity screening of polyphenolic and heterocyclic compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(6), 913-929, **2003**.

PATEL, H. S.; PATEL, V. K.; DIXIT, B. C. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-amino-4-naphthyl-6-substituted phenylpyrimidine. *Oriental Journal of Chemistry*, 17(3), 411-414, **2001**.

PATHAK, V. N.; OZA, C. K.; GUPTA, R.; TIWARI, R.; CHAUDHARY, S. Synthesis and Spectral Studies of Some New bis(1,4-Diketonato)palladium (II) Complexes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 33(4), 607-624, **2003**.

PANNIFER, A. D. B.; FLINT, A. J.; TONKS, N. K.; BARFORD, D. Visualization of the cysteinyl-phosphate intermediate of a protein-tyrosine phosphatase by X-ray crystallography. *The Journal of Biological Chemistry*, 273(17), 10454-10462, **1998**.

PATI, H. N.; HOLT, H. L.; LeBLANC, R.; DICKSON, J.; STEWART, M.; BROWN, T.; LEE, M. Synthesis and cytotoxic properties of nitro- and aminochalcones. *Medicinal Chemistry Research*, 14(1), 19-25, **2005**.

PDB **2009**. *High resolution crystal structure analysis of cruzain non-covalently bound to a hydroxymethyl ketone inhibitor (II)*. Disponível em: <<http://www.pdb.org/pdb/explore.do?structureId=1ME3>>. Acesso em: 16 novembro 2009.

PEDRINI, F. S. Estudo das vias de sinalização envolvidas na apoptose induzida por chalconas em células de leucemia linfoblástica aguda L-1210. *Dissertação de Mestrado em Farmácia – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, UFSC. Florianópolis, 2008*. 83 p.

PERFETTI, R.; AHMAD, A. Novel sulfonylurea and non-sulfonylurea drugs to promote the secretion of insulin. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 11, 218-223, **2000**.

PESSIN, J. E.; THURMOND, D. C.; ELMENDORF, J. S.; COKER, K. J.; OKADA, S. Molecular basis of insulin-stimulated GLUT4 vesicle trafficking. *Journal of Biological Chemistry*, 274(5), 2593-2596, **1999**.

PETROV, O.; IVANOVA, Y.; GEROVA, M. SOCl₂/EtOH: catalytic system for synthesis of chalcones. *Catalysis Communications*, 9, 315-316, **2008**.

PHILLIPS, M. A. E STANLEY, S. L. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections: Amebiasis, Giardiasis, Trichomoniasis, Trypanosomiasis, Leishmaniasis, and other protozoal infections. In: BRUNTON, L., LAZO, J., PARCKER, K. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11ed. New York: McGraw-Hill, **2006**.

- PHRUTIVORAPONGKUL, A.; LIPIPUN, V.; RUANGRUNGSI, N.; KIRTIKARA, K.; NISHIKAWA, K.; MARUYAMA, S.; WATANABE, T.; ISHIKAWA, T. Studies on the chemical constituents of stem bark of *Millettia leucantha*: Isolation of new chalcones with cytotoxic, anti-herpes simplex virus and anti-inflammatory activities. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51(2), 187-190, **2003**.
- PISARENKO, L. M.; NIKULIN, V. I.; SVESHNIKOV, N. N. Synthesis of potential antitumor agents via condensation of phthalic anhydride with 4-bis[[2-chloroethyl]amino]phenyl]acetic acid. *Izvestiya Akademi Nauk, Seriya Khimicheskaya*, 11, 2609-17, **1992**.
- PLASSCHAERT, S. L.; KAMPS, W. A.; VELLENGA, E.; de VRIES, E. G. E.; de BONT, E. S. J. M. Prognosis in childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia: a question of maturation? *Cancer Treatment Reviews*, 30(1), 37-51, **2004**.
- PLOQUIN, J.; SPARFEL, L.; Le BAUT, G.; FLOC'H, R.; LETOURNEUX, Y. β -Dicéto énamines hétérocycliques: 1-Indanediones-1,3 substituées en 2 par un hétérocycle azoté. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17, 961-973, **1980**.
- POLINSKY, A. Lead-likeness and drug-likeness. In: WERMUTH, C. G. (org.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3 ed. Illkirch, France: Elsevier, **2008**. Cap. 12, p. 244-254.
- PORATH, J. Immobilized metal ion affinity chromatography. *Protein Expression and Purification*, 3(4), 263-281, **1992**.
- POTTER, G. A.; BUTLER, P. C. 3,4-methylenedioxy-substituted chalcones as therapeutic agents. UK WO 03/028713, **2003**. 100 pp.
- PUHL, A. A.; GRUNINGER, R. J.; GREINER, R.; JANZEN, T. W.; MOSIMANN, S. C.; SELINGER, L. B. Kinetic and structural analysis of a bacterial protein tyrosine phosphatase-like myo-inositol polyphosphatase. *Protein Science*, 16(7), 1368-1378, **2007**.
- PUI, C. H.; Childhood Leukemias. *The New England Journal of Medicine*, 332(24), 1618-1630, **1995**.
- QUINTIN, J.; DESRIVOT, J.; THORET, S.; Le MENEZ, P.; CRESTEIL, T.; LEWIN, G. Synthesis and biological evaluation of a series of tangeretin-derived chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19, 167-169, **2009**.
- RAJ, S. S. S.; PONNUSWAMY, M. N.; SHANMUGAM, G.; NANJUNDAN, S. 1-(2-Naphthyl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one. *Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications*, C52(12), 3145-3146, **1996**.
- RAJ, S. S. S.; PONNUSWAMY, M. N.; SHANMUGAM, G.; NANJUNDAN, S. 1-(2-Naphthalenyl)-3-(3-nitrophenyl)-2-propen-1-one. *Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications*, C54(4), 541-542, **1998**.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. *Farmacologia*. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, **2004**. 703 pp.
- RAO, Y. K.; FANG, S. H.; TZENG, Y. M. Differential effects of synthesized 2'-oxygenated chalcone derivatives: modulation of human cell cycle phase distribution. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 2679-2686, **2004**.

- RATEB, N. M.; ZOHDI, H. F. Atom-efficient, solvent-free, green synthesis of chalcones by grinding. *Synthetic Communications*, 39(15), 2789-2794, **2009**.
- RAWLS, K. A.; LANG, P. T.; TAKEUCHI, J.; IMAMURA, S.; BAGULEY, T. D.; GRUNDNER, C.; ALBER, T.; ELLMAN, J. A. Fragment-based discovery of selective inhibitors of the *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase PtpA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 6851-6854, **2009**.
- RAYCHAUDHURY, B.; BANERJEE, S.; GUPTA, S.; SINGH, R. V.; DATTA, S. C. Antiparasitic activity of a triphenyl tin complex against *Leishmania donovani*. *Acta Tropica*, 95, 1-8, **2005**.
- REGAILA, H. A. A. Synthesis of newer N-acetyl-, N-arylpyrazoline, -isoxazole, and -benzodioxane derivatives of biological activity. *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(1-4), 191-206, **1988**.
- RICE, M. J.; HARALDSON, C. A.; GERSTER, J. F.; WURST, J. R.; HEPPNER, P. D.; KSHIRSAGAR, T. A.; MERRIL, B. A. Preparation of substituted imidazoquinolines and imidazonaphthyridines as inducers of cytokine biosynthesis for treatment of viral and neoplastic diseases. *WO 2006091394*, **2006**. 196p.
- RIEDER, H. L. Interventions for tuberculosis control and elimination. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)*. Paris, France, **2002**. 251 pp.
- ROBINSON, T. P.; HUBBARD, R. B.; EHLERS, T. J.; ARBISER, J. L.; GOLDSMITH, D. J.; BOWEN, J. P. Synthesis and biological evaluation of aromatic enones related to curcumin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 4007-4013, **2005**.
- RODRIGUEZ, J. B. Specific molecular targets to control tropical diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 7, 1105-1116, **2001**.
- ROGLIC, G.; UNWIN, N.; BENNET, P. H.; MATHERS, C.; TUOMILEHTO, J.; NAG, S.; CONNOLLY, V.; KING, H. The burden of mortality attributable to diabetes. *Diabetes Care*, 28, 2130-2135, **2005**.
- ROJAS, J.; DOMÍNGUEZ, J. N.; CHARRIS, J. E.; LOBO, G.; PAYÁ, M.; FERRÁNDIZ, M. L. Synthesis and inhibitory activity of dimethylamino-chalcone derivatives on the induction of nitric oxide synthase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 699-705, **2002**.
- ROMAGNOLI, R.; BARALDI, P. G.; CARRION, M. D.; CARA, C. L.; CRUS-LOPEZ, O.; PRETI, D.; TOLOMEO, M.; GRIMAUDDO, S.; Di CRISTINA, A.; ZONTA, N.; BALZARINI, J.; BRANCALE, A.; SARKAR, T.; HAMEL, E. Design, synthesis and biological evaluation of thiophene analogues of chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 5367-5376, **2008**.
- ROSSI, R.; BELLINA, F.; BIAGETTI, M.; CATANESE, A.; MANNINA, L. Palladium-catalysed synthesis of stereodefined 3-[(1,1-unsymmetrically disubstituted)methylidene]isobenzofuran-1(3H)-ones and stereodefined 5-[(1,1-unsymmetrically disubstituted)methylidene]furan-2(5H)-ones. *Tetrahedron Letters*, 41, 5281-5286, **2000**.
- ROSSO, R.; VIEIRA, T. O.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. Relationship between the lipophilicity of gallic acid *n*-alkyl esters' derivatives and both myeloperoxidase activity and HOCl scavenging. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (18), 6409-6413, **2006**.

RUIZ-MANZANO, J.; BLANQUER, R.; CALPE, J. L.; CAMINERO, J. A.; CAYLÁ, J.; DOMÍNGUEZ, J. A.; GARCÍA, J. M.; VIDAL, R. Diagnosis and treatment of tuberculosis. *Archivos de Bronconeumología*, 44(10), 551-566, **2008**.

SADASHIVAMURTHY, B.; BASAVARAJU, Y. B. New tetralone esters as intermediates for the synthesis of podophyllotoxin analogs. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 15(3), 259-262, **2006**.

SALE, S.; TUNSTALL, R. G.; RUPARELIA, K. C.; BUTLER, P. C.; POTTER, G. A.; STEWARD, W. P.; GESCHER, A. J. Effects of the potential chemopreventive agent DMU-135 on adenoma development in the Apc^{Min+} mouse. *Invest New Drugs*, 24, 459-464, **2006**.

SANCHEZ-VIESCA, F. Synthesis and spectroscopy of new derivatives of asaronaldehyde. V. *Ciencia*, 27(2-3), 75-82, **1973**.

SANTOS, L.; PEDROSA, R. C.; CORREA, R.; CECHINEL-FILHO, V.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Biological evaluation of chalcones and analogues as hypolipidemic agents. *Archiv der Pharmazie - Chem Life Sci*, 339, 541-546, **2006**.

SATHISHA, A. D.; HEMAKUMAR, K. H.; BASAVARAJU, Y. B. Synthesis of new tetralone ester intermediates for podophyllotoxin analogues. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17(1), 15-18, **2007**.

SATYANARAYANA, M.; TIWARI, P.; TRIPATHI, B. K.; SRIVASTAVA, A. K.; PRATAP, R. Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 883-889, **2004**.

SAVI, L. A.; LEAL, P. C.; VIEIRA, T. O.; ROSSO, R.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; BARARDI, C. R. M.; SIMÕES, C. M. O. Evaluation of anti-herpetic and antioxidant activities, and cytotoxic and genotoxic effects of synthetic alkyl-esters of gallic acid. *Arzneimittel Forschung*, 55(1), 66-75, **2005**.

SAYDAM, G.; AYDIN, H. H.; SAHIN, F.; KUCUKOGLU, O.; ERCIYAS, E.; TERZIOGLU, E.; BUYUKKECECI, F.; OMAI, S. B. Cytotoxic and inhibitory effects of 4,4'-dihydroxy chalcone (RVC-588) on proliferation of human leukemic HJ-60 cells. *Leukemia Research*, 27, 57-64, **2003**.

SCHWARTZ, M. A.; ROSE, B. F.; HOLTON, R. A.; SCOTT, S. W.; VISHNUVAJJALA, B. Intramolecular Oxidative Coupling of Diphenolic, Monophenolic, and Nonphenolic Substrates. *Journal of the American Chemical Society*, 99(8), 2571-2578, **1977**.

SEBTI, S.; SOLHY, A.; TAHIR, R.; BOULAAJAJ, S.; MAYORAL, J. A.; FRAILE, J. M.; KOSSIR, A.; OUMIMOUN, H. Calcinated sodium nitrate/natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneous media. *Tetrahedron Letters*, 42, 7953-7955, **2001**.

SELVAKUMAR, N.; KUMAR, G. S.; AZHAGAN, A. M.; RAJALU, G. G.; SHARMA, S.; KUMAR, M. S.; DAS, J.; IQBAL, J.; TREHAN, S. Synthesis, SAR and antibacterial studies on novel chalcone oxazolidinone hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 538-543, **2007**.

SELZER, P. M.; PINGEL, S.; HSIEH, I.; UGELE, B.; CHAN, V. J.; ENGEL, J. C.; BOGYO, M.; RUSSELL, D. G.; SAKANARI, J. A.; MCKEROW, J. H. Cysteine protease inhibitors as

chemotherapy: lessons from a parasite target. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, *96*, 11015-11022, **1999**.

SEO, W. D.; KIM, J. H.; KANG, J. E.; RYU, H. W.; CURTIS-LONG, M. J.; LEE, H. S.; YANG, M. S.; PARK, K. H. Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *15*, 5514-5516, **2005**.

SHAPIRO, S. L.; GEIGER, K.; FREEDMAN, L. Indandione anticoagulants. *Journal of Organic Chemistry*, *25*, 1860-1865, **1960**.

SHRINER, R. L.; KEYSER, L. S. 3-(p-dimethylaminobenzal)-6-nitrophthalide and 3-(p-dimethylaminobenzyl)-6-aminophthalide. *Journal of Organic Chemistry*, *5*, 200-203, **1940**.

SIEUWERTS, A. M.; KLIJN, J. G. M.; PETERS, H. A.; FOEKENS, J. A. The MTT tetrazolium salt assay scrutinized: how to use this assay reliably to measure metabolic activity of cell culture *in vitro* for the assessment of growth characteristics, IC₅₀-values and cell survival. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, *33*, 813-823, **1995**.

SILVA, F. R. M. B.; SZPOGANICZ, B.; PIZZOLATTI, M. G.; WILLRICH, M. A. V.; SOUSA, E. de. Acute effect of Bauhinia forficata on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, *83*, 33-37, **2002**.

SILVERMAN, R. B. *The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions*. 1 ed. San Diego: Academic Press, **2000**. 717 p.

SINAY, T. G. Jr.; SYSKO, R. J. Process for the production of phthalazineacetic acid and ester derivatives and the novel intermediate 1-hydrazino-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxophthalazineacetic acid, useful as intermediates for aldose reductase inhibitors. *EP 331314*, **1989**. 15 pp.

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*, *73*(4), 403-415, **2009**.

SNOW, A. D.; NGUYEN, B. P.; CASTILLO, G. M.; SANDERS, V. J.; LAKE, T. P.; LARSEN, L.; WEAVERS, R. T.; LORIMER, S. D.; LARSEN, D. S.; COFFEN, D. L. Bis(dihydroxyaryl) compounds, pharmaceutical compositions containing them, and methods for the treatment of amyloid diseases and synucleinopathies such as Alzheimer's disease, type 2 diabetes, and Parkinson's disease. *WO 2003101927*, **2003**. 117 p.

SOELLNER, M. B.; RAWLS, K. A.; GRUNDNER, C.; ALBER, T.; ELLMAN, J. A. Fragment-based substrate activity screening method for the identification of potent inhibitors of the *Mycobacterium tuberculosis* phosphatase PtpB. *Journal of American Chemical Society*, *129*, 9613-9615, **2007**.

SOGAWA, S.; NIHRO, Y.; UEDA, H.; IZUMI, A.; MIKI, T.; MATSUMOTO, H.; SATOH, T. 3,4-Dihydroxychalcones as potent 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, *36*, 3904-3909, **1993**.

SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. Convenient synthesis of acetylenes. Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromo alkenes, iodo arenes, and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, *50*, 4467-4470, **1975**.

SORGATO, S. Atividade antileucêmica de chalconas sintéticas. *Dissertação de Mestrado em Farmácia – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, UFSC. Florianópolis, 2007.* 113 p. Disponível em: < <http://www.tede.ufsc.br/teses/PCCF0104-D.pdf>>.

SOUSA, E. de; ZANATTA, L.; SEIFRIZ, I.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; PIZOLATTI, M. G.; SZPOGANICZ, B.; SILVA, F. R. M. B. Hypoglycemic effect and antioxidant potential of kaempferol-3,7,*O*-(α)-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* leaves. *Journal of Natural Products*, 67, 829-832, **2004**.

SRINIVASAN, B.; JOHNSON, T. E.; LAD, R.; XING, C. Structure-activity relationship studies of chalcone leading to 3-Hydroxy-4,3',4',5'-tetramethoxychalcone and its analogues as potent nuclear factor κ B inhibitors and their anticancer activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 7228-7235, **2009**.

STOYANOV, E. V.; CHAMPAVIER, Y.; SIMON, A.; BASLY, J. P. Efficient liquid-phase synthesis of 2'-hydroxychalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2685-2687, **2002**.

STURGILL-KOSZYCKI, S., SCHAIBLE, U.E., RUSSELL, D.G. *Mycobacterium*-containing phagosomes are accessible to early endosomes and reflect a transitional state in normal phagosome biogenesis. *The EMBO Journal*, 15, 6960–6968, **1996**.

TATSUZAKI, J.; BASTOW, K. F.; NAKAGAWA-GOTO, K.; NAKAMURA, S.; ITOKAWA, H.; LEE, K. H. Dehydrozingerone, chalcone and isoeugenol analogues as *in vitro* anticancer agents. *Journal of Natural Products*, 69, 1445-1449, **2006**.

THIRUNARAYANAN, G. Effects of substituent on ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts in substituted styryl 2-naphthyl ketones. *Acta Ciencia Indica Chemistry*, 29(3), 147-150, **2003**.

TIMCHEVA, I.; NIKOLOV, P.; ZECHNER, J.; GETOFF, N.; MINCHEV, S. Photoreactions of 2-amino-2-phenylindan-1,3-dione derivatives. *Zeitschrift fuer Naturforschung: Physical Sciences*, 43, 59-64, **1988**.

THOMAS, G. *Medicinal Chemistry – An Introduction*. Chichester: John Wiley & Sons, **2000**. Cap 2, p. 31-92; Cap 6, p. 215-254.

TOLLARI, S.; CENINI, S.; RAGAINI, F.; CASSAR, L. Intramolecular amination of olefins. Synthesis of 2-substituted-4-quinolones from 2-nitrochalcones catalyzed by ruthenium. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 15, 1741-1742, **1994**.

TOPLISS, J. G. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 15, 1006, **1972**.

TORRES-SANTOS, E. C.; MOREIRA, D. L.; KAPLAN, M. A. C.; MEIRELLES, M. N.; ROSSI-BERGMANN, B. Selective effect of 2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone isolated from *Piper aduncum* on *Leishmania amazonensis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(5), 1234-1241, **1999**.

TRAN, V. H.; KANTHARAJ, R.; ROUFOGALIS, B. D.; DUKE, C. C. An efficient and facile synthesis of capsaicin-like compounds as agonists of the TRPV1 receptor. *European Journal of Organic Chemistry*, 13, 2970-2976, **2006**.

TROEBERG, L.; CHEN, X.; FLABERTY, T. M.; MORTY, R. E.; CHENG, M.; HUA, H.; SPRINGER, C.; MCKERROW, J. H.; KENYON, G. L.; LONSDALE-ECCLES, J. D.; COETZER,

T. H. T.; COHEN, F. E. Chalcone, acyl hydrazide and related amides kill cultured *Trypanosoma brucei brucei*. *Molecular Medicine*, 6(8), 660-669, **2000**.

TSAI, S. C.; KLINMAM, J. P. *De Novo* design and utilization of photolabile caged substrates as probes of hydrogen tunneling with horse liver alcohol dehydrogenase at sub-zero temperatures: a cautionary note. *Bioorganic Chemistry*, 31, 172-190, **2003**.

UCHIYAMA, M.; OZAWA, H.; TAKUMA, K.; MATSUMOTO, Y.; YONEHARA, M.; HIROYA, K.; SAKAMOTO, T. Regiocontrolled intramolecular cyclizations of carboxylic acids to carbon-carbon triple bonds promoted by acid or base catalyst. *Organic Letters*, 8, 5517-5520, **2006**.

URBINA, J. A. Specific treatment of Chagas disease: current status and new developments. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 14(6), 733-741, **2001**.

USP, **2009**. *USP e as Redes Temáticas – “Fronteiras do Conhecimento”*. Disponível em: <http://www.labic.icmc.usp.br/redestematicas/?link=doencas_contexto>. Acesso em: 08 dezembro 2009.

VADE-MÉCUM, **2009**. *P. R. Vade-Mécum on-line*. Disponível em: <http://www.prvademecum.com/PRVAdemecum_Bra/PRData/BuscaDrogas.asp>. Acesso em: 01 de dezembro 2009.

VAN DE LOOSDRECHT, A. A.; NENNIE, E.; OSSENKOPPELE, G. J.; BEELEN, R. H.; LANGENHUIJSE, M. N. Cell mediated cytotoxicity against U937 cells by human monocytes and macrophages in a modified colorimetric MTT assay. A methodological study. *Journal of Immunological Methods*, 141(1), 15-22, **1991**.

RICCIARDI, L. V. de. Terapêutica antileishmania: revisando el pasado, el presente y el futuro. *Gaceta Médica de Caracas*, 117(2), 93-111, **2009**.

VIELE, C. S. Diagnosis, treatment and nursing care of acute leukemia. *Seminars in Oncology Nursing*, 19(2), 98-108, **2003**.

VILELA, A. L. M. *Anatomia & Fisiologia Humanas – Tecidos que formam o esqueleto*. Disponível em: <<http://www.afh.bio.br/sustenta/Sustenta2.asp>> e <<http://www.afh.bio.br/sustenta/img/celulas%20tronco%20medula%20%C3%B3ssea.jpg>>. Acesso em: 29 novembro **2009**.

VILLEMEN, D.; GOUSSU, D. Palladium in homogeneous and supported catalysis: synthesis of functional acetylenics and cyclization to heterocycles. *Heterocycles*, 29, 1255-1261, **1989**.

VINTONYAK, V. V.; ANTONCHICK, A. P.; RAUH, D.; WALDMANN, H. The therapeutic potential of phosphatase inhibitors. *Current Opinion in Chemical Biology*, 13, 272-283, **2009**.

VOGEL, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5 ed. New York: John Wiley & Sons, **1989**. p.1017.

WADSWORTH, W. S., Jr.; EMMONS, W. D. The utility of phosphonate carbanions in olefin synthesis. *Journal of American Chemical Society*, 83, 1733-8, **1961**.

WAGNER, G.; VOIGT, B.; DAENICKE, D.; LIEBERMANN, T. Synthesis of 1-aryl-3-[amidinophenyl]-propanones-(1) and other derivatives with a carbonyl group in γ -position to the amidinophenyl radical. *Pharmazie*, 31(8), 528-32, **1976**.

WANG, L. X.; HEREDIA, A.; SONG, H.; ZHANG, Z.; YU, B.; DAVIS, C.; REDFIELD, R. Resveratrol glucuronides as the metabolites of resveratrol in humans: characterization, synthesis, and anti-HIV activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93, 2448-2457, **2004**.

WATANABE, M.; IJICHI, S.; MORIMOTO, H.; NOGAMI, K.; FURUKAWA, S. Wittig-Horner reaction of dimethyl phthalide-3-phosphonates with aldehydes: synthesis of 3-ylidenephthalides and characterization of their *E*- and *Z*-isomers. *Heterocycles*, 36, 553-63, **1993**.

WATERBEEMD, H. V. de; ROSE, S. Quantitative Approaches to Structure-Activity Relationships. In: WERMUTH, C. G. (org.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3 ed. Illkirch, France: Elsevier, **2008**. Cap. 23, p. 491-513.

WATERMAN, P. G.; MOLE, S. *Analysis of Phenolic Plant Metabolites*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, **1994**. p.11.

WATTANASIN, S.; MURPHY, W. S. An improved procedure for the preparation of chalcones and related enones. *Synthesis*, 8, 647-650, **1980**.

WHO **2009a**. *Tuberculosis*. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>>. Acesso em: 11 novembro 2009.

WHO **2009b**. *Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009*. Suíça, 2009. 314 p. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf>. Acesso em: 14 novembro 2009.

WHO **2009c**. *TB/HIV co-infection*. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/svc/diseases/tb-hiv/>>. Acesso em: 11 novembro 2009.

WHO **2009d**. *Estimated incidence of tuberculosis, 2007*. Disponível em: <http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_MDG6_TBincidence_2007.png>. Acesso em: 11 novembro 2009.

WHO **2009e**. *TDR image library search results*. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/publications/tdr-image-library?idNumber=0005367>>. Acesso em: 17 novembro 2009.

WHO **2009f**. *TDR image library search results*. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/publications/tdr-image-library?idNumber=0005363>>. Acesso em: 17 novembro 2009.

WHO **2009g**. *Chagas disease*. Disponível em: <http://www.who.int/topics/chagas_disease/en/>. Acesso em: 14 novembro 2009.

WHO **2009h**. *TDR image library search results*. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/publications/tdr-image-library?idNumber=00061045>>. Acesso em: 17 novembro 2009.

WHO **2009i**. *TDR image library search results*. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/publications/tdr-image-library?idNumber=00061043>>. Acesso em: 17 novembro 2009.

- WHO **2009j**. *Leishmaniasis*. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en/>>. Acesso em: 17 novembro 2009.
- WHO **2009k**. *Leishmaniasis*. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/svc/diseases/leishmaniasis/>>. Acesso em: 17 novembro 2009.
- WHO **2009l**. *Distribution of old world and new world cutaneous leishmaniasis*. Disponível em: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/cutaneous_leish.jpg>. Acesso em: 11 novembro 2009.
- WHO **2009m**. *Distribution of old world and new world visceral leishmaniasis*. Disponível em: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/visceral_leish.jpg>. Acesso em: 11 novembro 2009.
- WHO **2009n**. *Leishmaniasis: background information*. Disponível em: <<http://www.who.int/leishmaniasis/en/>>. Acesso em: 18 novembro 2009.
- WHO **2009o**. *Research to support the elimination of visceral leishmaniasis*. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/svc/research/visceral-leishmaniasis-elimination/implementation-achievements/>>. Acesso em: 18 novembro 2009.
- WHO **2009p**. *Diabetes Programme - Country and regional data*. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index.html>. Acesso em: 22 novembro 2009.
- WHO **2009q**. *Prevalence of Diabetes*. Disponível em: <<http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/mapdiabprev.pdf>>. Acesso em: 22 novembro 2009.
- WHO **2009r**. *Control of Neglected Tropical Diseases*. Disponível em: <http://www.who.int/neglected_diseases/en/>. Acesso em: 07 dezembro 2009.
- WHO **2009s**. *Cancer*. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/cancer/en/>>. Acesso em: 09 dezembro 2009.
- WHO **2009t**. *Diabetes*. Disponível em: <http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/>. Acesso em: 09 dezembro 2009.
- WHO **2009u**. *Malaria*. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/malaria/en/>>. Acesso em: 10 dezembro 2009.
- WHO **2009v**. *Estimated incidence of malaria per 1000 population, 2006*. Disponível em: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Malaria_Incidence_2006.png>. Acesso em: 10 dezembro 2009.
- WIERZBICKI, M.; BOUSSARD, M. F.; ROUSSEAU, A.; BOUTIN, J. A.; DELAGRANGE, P. Process for the preparation of isoindoloindolone derivatives and pharmaceutical compositions containing them. *EP 1241169*, **2002**. 13 pp.
- WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; SICREE, R.; KING, H. Global Prevalence of Diabetes - Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047-1053, **2004**.
- WINTER, E. Indução de apoptose e ativação de caspase por chalconas em linhagem celular de leucemia: relação entre estresse oxidativo e morte celular. *Dissertação de Mestrado em Farmácia – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, UFSC. Florianópolis, 2010*.

WON, S. J.; LIU, C. T.; TSAO, L. T.; WENG, J. R.; KO, H. H.; WANG, J. P.; LIN, C. N. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *40*, 103-112, **2005**.

WOODS, J. A.; HADFIELD, J. A.; PETTIT, G. R.; FOX, B. W.; MCGROWN, A. T. The interaction with tubulin of a series of stilbenes based on combretastatin A-4. *British Journal of Cancer*, *71*, 705-711, **1995**.

WU, J. H.; WANG, X. H.; YI, Y. H.; LEE, K. H. Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus *Desmos*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *13*, 1813-1815, **2003**.

WU, X.; MAHALINGAM, A. K.; WAN, Y.; ALTERMAN, M. Fast microwave promoted palladium-catalysed synthesis of phthalides from bromobenzyl alcohols utilizing DMF and Mo(CO)₆ as carbon monoxide sources. *Tetrahedron Letters*, *45*, 4635-4638, **2004**.

XIA, Y.; YANG, Z. Y.; XIA, P.; BASTOW, K. F.; NAKANISHI, Y.; LEE, K. H. Antitumor agents. Part 202: novel 2'-amino chalcones: design, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *10*(8), 699-701, **2000**.

YANG, X.; WANG, W.; TAN, J.; SONG, D.; LI, M.; LIU, D.; JING, Y.; ZHAO, L. Synthesis of a series of novel dihydroartemisinin derivatives containing a substituted chalcone with greater cytotoxic effects in leukemia cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *19*, 4385-4388, **2009**.

YONG, V.; SCHMITZ, V.; VANNIER-SANTOS, M. A.; LIMA, A. P. C. de A.; LALMANACH, G.; JULIANO, L.; GAUTHIER, F.; SCHARFSTEIN, J. Altered expression of cruzipain and a cathepsin B-like target in a Trypanosoma cruzi cell line displaying resistance to synthetic inhibitors of cysteine-proteinases. *Molecular and Biochemical Parasitology*, *109*, 47-59, **2000**.

YOON, G.; LEE, W.; KIM, S. N.; CHEON, S. H. Inhibitory effect of chalcones and their derivatives from *Glycyrrhiza inflata* on protein tyrosine phosphatase 1B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *19*, 5156-5157, **2009**.

YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V. Breve Análise Histórica da Química de Plantas Medicinais: sua importância na atual concepção de fármaco segundo os paradigmas ocidental e oriental. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (ed.). *Plantas Medicinais: sob a ótica da Química Medicinal Moderna*. Chapecó: Argos, **2001**. Cap. 1, p. 22-29.

YUNES, R. A.; HEIZEN, V. F.; CECHINEL-FILHO, V.; M. LAZZAROTTO. From the manual method of Topliss to a modified quantitative method. *Arzneimittel Forschung Drug Research*, *52*(2), 125-132, **2002**.

YUNES, R. A.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; CECHINEL-FILHO, V.; TORRES-SANTOS, E. C.; FALCÃO, C. A. B.; BERGMANN, B. R. Chalcones as new drugs against Leishmaniasis. *Current Trends in Medicinal Chemistry*, *4*, 47-56, **2006**.

YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V. Novas perspectivas dos produtos naturais na química medicinal moderna. In: YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V. (orgs.). *Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia*. 1 ed. Itajaí: Editora UNIVALI, **2007**. Cap 1, p. 11-32.

ZAGO, M.; FALCÃO, R.; PASQUINI, R. *Hematologia: Fundamentos e Prática*. São Paulo: Atheneu, 2005. 1040 pp.

ZAMILPA, A.; HERRERA-RUIZ, M.; OLMO, E. del; LÓPEZ-PÉREZ, J. L.; TORTORIELLO, J.; SAN FELICIANO, A. Anxiolytic effects of benzalptalides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 3483-3486, **2005**.

ZANATTA, L.; SOUSA, E. de; CAZAROLLI, L. H.; JUNIOR, A. C.; PIZZOLATTI, M. G.; SZPOGANICZ, B.; SILVA, F. R. M. B. Effect of crude extract and fractions from *Vitex megapotamica* leaves on hyperglycemia in alloxan-diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 109, 151-155, **2007**.

ZANATTA, N.; AMARAL, S. S.; dos SANTOS, J. M.; de MELLO, D. L.; FERNANDES, L. S.; BONACORSO, H. G.; MARTINS, M. A. P.; ANDRICOPULO, A. D.; BORCHHARDT, D. M. Convergent synthesis and cruzain inhibitory activity of novel 2-(*N'*-benzylidenehydrazino)-4-trifluoromethyl-pyrimidines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 10236-10246, **2008**.

ZARGHI, A.; ZEBARDAST, T.; HAKIMION, F.; SHIRAZI, F. H.; RAO, P. N. P.; KNAUS, E. E. Synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenylprop-2-en-1-ones possessing a methanesulfonamido or an azido pharmacophore as cyclooxygenase-1/-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 7044-7050, **2006**.

ZHAI, L.; BLOM, J.; CHEN, M.; CHRISTENSEN, S. B.; KHARAZMI, A. The antileishmanial agent licochalcone A interferes with the function of parasite mitochondria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(12), 2742-2748, **1995**.

ZHANG, Z.; HARMS, E.; VAN ETTEN, R. L. Asp¹²⁹ of low molecular weight protein tyrosine phosphatase is involved in leaving group protonation. *Journal of Biological Chemistry*, 269, 25947-25950, **1994**.

ZHOU, L.; JIANG, H. Synthesis of phthalides via Pd/CNTs-catalyzed reaction of terminal alkynes and o-iodobenzoic acid under copper- and ligand-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 48, 8449-8452, **2007**.

ZIMMER, H.; BARRY, R. D. *Substituted γ -lactones. IX. Synthesis of some substituted 3-arylidene-phthalides*. *Journal of Organic Chemistry*, 27, 3710-3711, **1962**.

ZUANAZZI, J. A. S. Flavonóides. In: SIMÕES, C. M. O.; et al. (orgs.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3 ed. Florianópolis: Editora da UFSC, Porto Alegre: Editora da UFRGS, **2001**. Cap. 23, p. 499-526.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

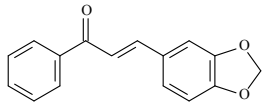
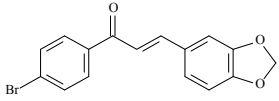
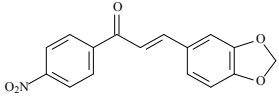
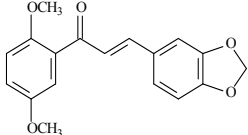
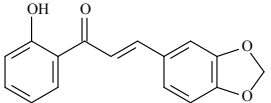
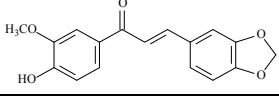
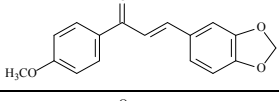
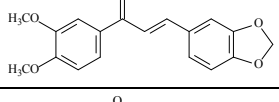
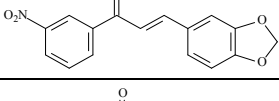
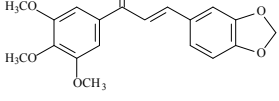
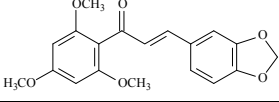
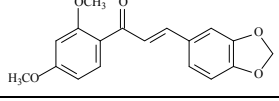
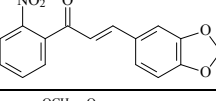
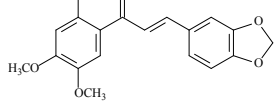
BARBOSA, L. C. A. *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa: Editora UFV, **2007**. 189 p.

GOTTLIEB, H. E.; KOTLYAR, V.; NUDELMAN, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *Journal of Organic Chemistry*, 62, 7512-7515, **1997**.

PRETSCH, E.; BÜLMANN, P.; AFFOLTER, C.; HERRERA, A.; MARTÍNEZ, R. *Determinación estructural de compuestos orgânicos*. Barcelona: Masson S.A., **2005**. 482 p.

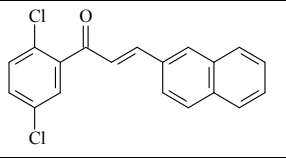
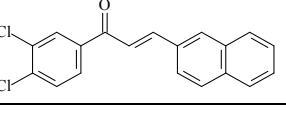
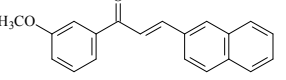
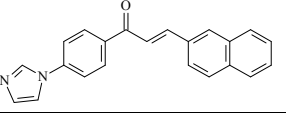
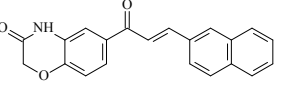
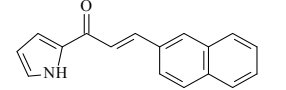
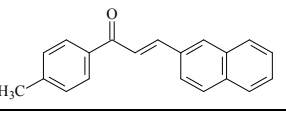
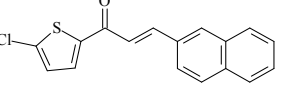
**ANEXO 1 –
ESTRUTURAS OBTIDAS E
RESPECTIVOS NOMES QUÍMICOS**

Chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído

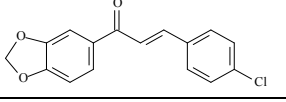
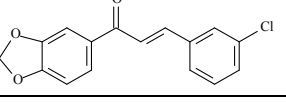
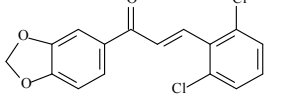
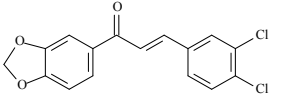
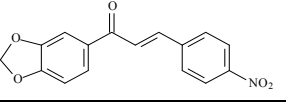
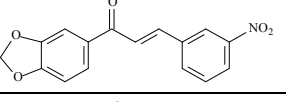
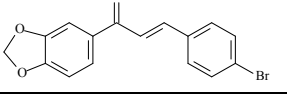
Código	Estrutura	Nome Químico
P1		(2E)-1-fenil-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P3		(2E)-1-(4'-bromo-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P4		(2E)-1-(4'-nitro-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P5		(2E)-1-(2',5'-dimetoxi-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P6		(2E)-1-(2'-hidroxi-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P7		(2E)-1-(3'-metoxi-4'-hidroxi-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P8		(2E)-1-(4'-metoxi-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P9		(2E)-1-(3',4'-dimetoxi-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P11		(2E)-1-(3'-nitro-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P12		(2E)-1-(3',4',5'-trimetoxi-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
T43		(2E)-1-(2',4',6'-trimetoxi-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P10		(2E)-1-(2',4'-dimetoxi-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
P13		(2E)-1-(2'-nitro-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
J3		(2E)-1-(2',4',5'-trimetoxi-fenil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona

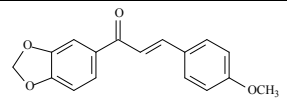
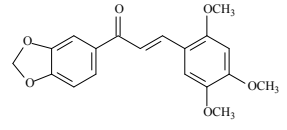
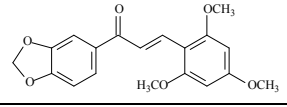
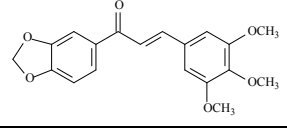
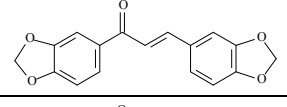
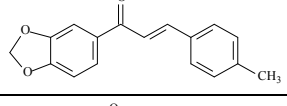
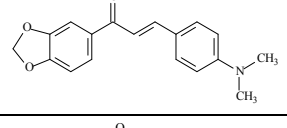
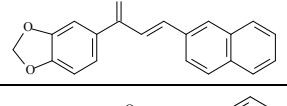
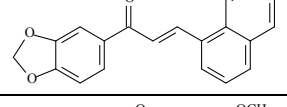
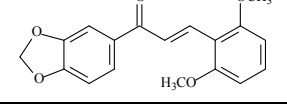
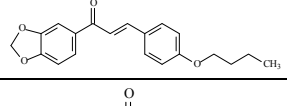
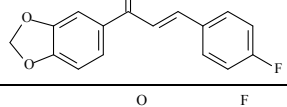
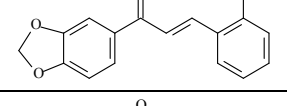
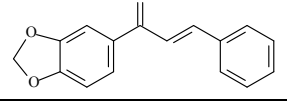
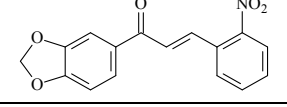
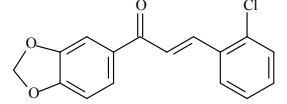
Chalconas derivadas do 2-naftaldeído

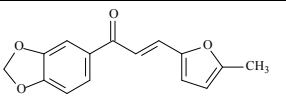
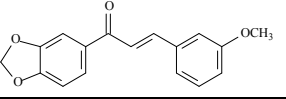
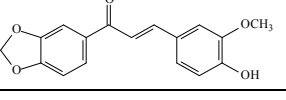
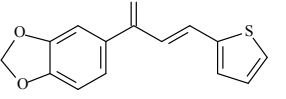
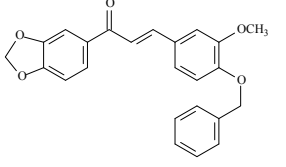
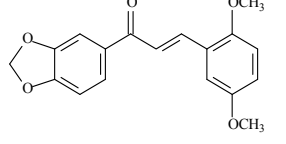
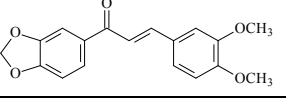
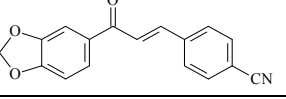
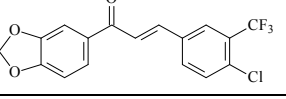
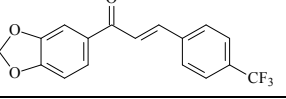
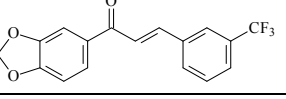
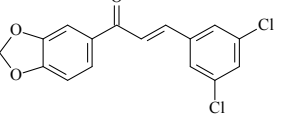
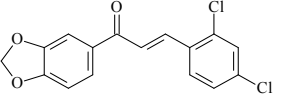
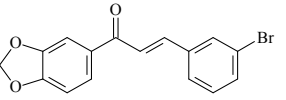
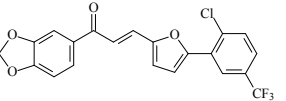
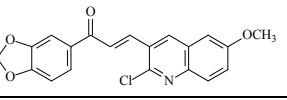
Código	Estrutura	Nome Químico
C13		(2E)-1-(2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C24		(2E)-1-(3',4',5'-trimetoxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C25		(2E)-1-(4'-bromo-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C26		(2E)-1-fenil-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C27		(2E)-1-(2'-hidroxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C28		(2E)-1-(4'-metoxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C29		(2E)-1-(4'-nitro-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C30		(2E)-1-(3'-nitro-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C31		(2E)-1-(3'-metoxi-4'-hidroxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C33		(2E)-1-(3',4'-dimetoxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
T46		(2E)-1-(2',4',6'-trimetoxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C37		(2E)-1-(2',5'-dimetoxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C38		(2E)-1-(2'-nitro-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
J4		(2E)-1-(2',4',5'-trimetoxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C1		(2E)-1-(3',5'-dimetoxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona

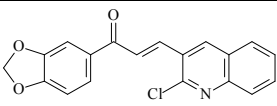
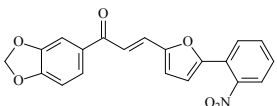
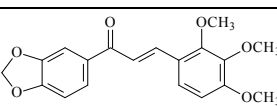
C4		(2E)-1-(2',5'-dicloro-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C5		(2E)-1-(3',4'-dicloro-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C6		(2E)-1-(3'-metoxi-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C7		(2E)-1-[4'-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C9		(2E)-6-(3-(2-naftil)acrilolil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona
C10		(2E)-1-(1H-pirrol-2-il)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C11		(2E)-1-(4'-metil-fenil)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
C12		(2E)-1-(5-clorotiofen-2-il)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona

Chalconas derivadas da 3,4-metilenodioxiacetofenona

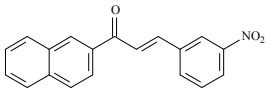
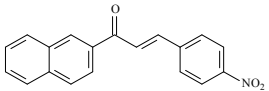
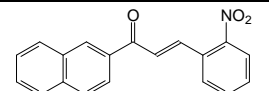
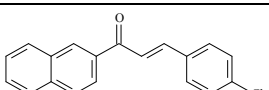
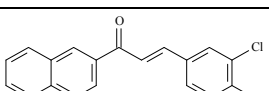
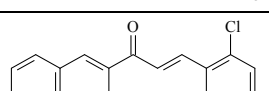
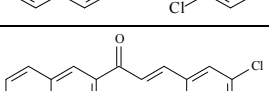
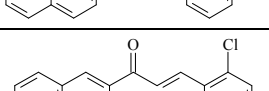
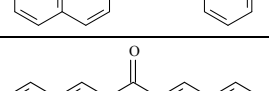
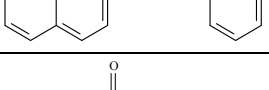
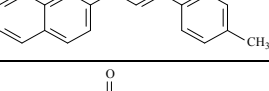
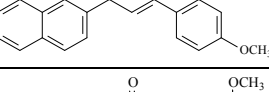
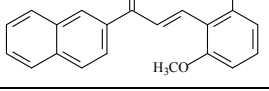
Código	Estrutura	Nome Químico
L1		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(4-cloro-fenil)-2-propen-1-ona
L2		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-cloro-fenil)-2-propen-1-ona
L3		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2,6-dicloro-fenil)-2-propen-1-ona
L4		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-propen-1-ona
L5		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(4-nitro-fenil)-2-propen-1-ona
L6		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-nitro-fenil)-2-propen-1-ona
L7		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(4-bromo-fenil)-2-propen-1-ona

L8		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(4-metoxi-fenil)-2-propen-1-ona
L9		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-2-propen-1-ona
L10		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-2-propen-1-ona
L11		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2-propen-1-ona
L12		(2E)-1,3-di(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
L13		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(4-metil-fenil)-2-propen-1-ona
L14		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(4-dimetilamino-fenil)-2-propen-1-ona
L15		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2-naftil)-2-propen-1-ona
L16		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(1-naftil)-2-propen-1-ona
L17		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2,6-dimetoxi-fenil)-2-propen-1-ona
L18		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(4-butoxi-fenil)-2-propen-1-ona
L19		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(4-fluor-fenil)-2-propen-1-ona
L20		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2-fluor-fenil)-2-propen-1-ona
L21		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-fenil-2-propen-1-ona
L22		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2-nitro-fenil)-2-propen-1-ona
L23		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2-cloro-fenil)-2-propen-1-ona

L24		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(5-metilfuran-2-il)- 2-propen-1-ona
L25		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-metoksi-fenil)-2-propen-1-ona
L26		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-metoksi-4-idroxi-fenil)-2-propen-1-ona
L27		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(tiofen-2-il)- 2-propen-1-ona
L28		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-metoksi-4-benziloksi-fenil)-2-propen-1-ona
L29		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2,5-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-ona
L38		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-ona
L39		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(4-ciano-fenil)-2-propen-1-ona
L40		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-trifluormetil-4-cloro-fenil)-2-propen-1-ona
L41		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(4-trifluormetil-fenil)-2-propen-1-ona
L42		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-trifluormetil-fenil)-2-propen-1-ona
L43		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-2-propen-1-ona
L44		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-propen-1-ona
L45		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(3-bromo-fenil)-2-propen-1-ona
L46		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-furan-2-il]-2-propen-1-ona
L47		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2-cloro-6-metoksi-quinolin-3-il)-2-propen-1-ona

L48		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2-cloro-quinolin-3-yl)-2-propen-1-ona
L50		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-[5-(2-nitro-fenil)-furan-2-il]-2-propen-1-ona
L51		(2E)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-2-propen-1-ona

Chalconas derivadas da 2-naftilacetofenona

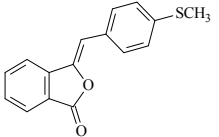
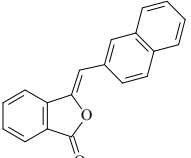
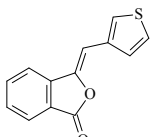
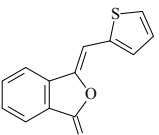
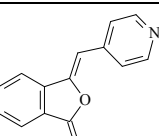
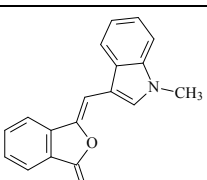
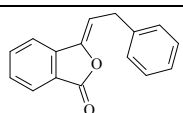
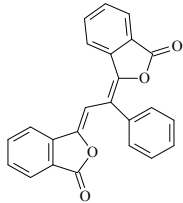
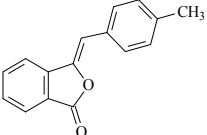
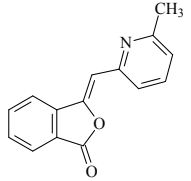
Código	Estrutura	Nome Químico
R7		(2E)-1-(2-naftil)-3-(3-nitro-fenil)-2-propen-1-ona
R8		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-nitro-fenil)-2-propen-1-ona
R9		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2-nitro-fenil)-2-propen-1-ona
R10		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-cloro-fenil)-2-propen-1-ona
R11		(2E)-1-(2-naftil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-propen-1-ona
R12		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2,6-dicloro-fenil)-2-propen-1-ona
R13		(2E)-1-(2-naftil)-3-(3-cloro-fenil)-2-propen-1-ona
R14		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2-cloro-fenil)-2-propen-1-ona
R15		(2E)-1-(2-naftil)-3-fenil-2-propen-1-ona
R16		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-metil-fenil)-2-propen-1-ona
R17		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-metoxi-fenil)-2-propen-1-ona
R19		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2,6-dimetoxi-fenil)-2-propen-1-ona
R20		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-2-propen-1-ona

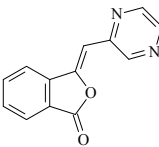
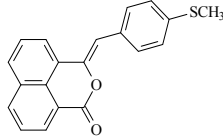
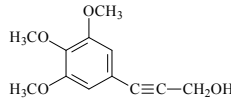
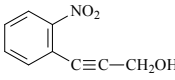
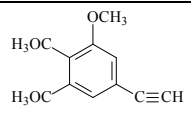
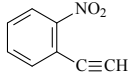
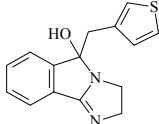
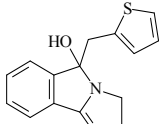
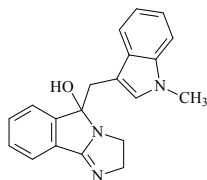
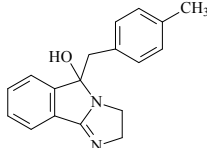
R21		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-2-propen-1-ona
R23		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-butoxi-fenil)-2-propen-1-ona
R24		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-fluor-fenil)-2-propen-1-ona
R25		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2-fluor-fenil)-2-propen-1-ona
R26		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-bromo-fenil)-2-propen-1-ona
R27		(2E)-1-(2-naftil)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propen-1-ona
R28		(2E)-1,3-di(2-naftil)-2-propen-1-ona
R29		(2E)-1-(2-naftil)-3-(1-naftil)-2-propen-1-ona
R30		(2E)-1-(2-naftil)-3-(tiofen-2-il)-2-propen-1-ona
R32		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-carboxi-fenil)-2-propen-1-ona
R36		(2E)-1-(2-naftil)-3-(5-metilfuran-2-il)-2-propen-1-ona
R42		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-propen-1-ona
R44		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-2-propen-1-ona
R45		(2E)-1-(2-naftil)-3-(3-metoxi-4-benziloxi-fenil)-2-propen-1-ona
R48		(2E)-1-(2-naftil)-3-(3,5-dicloro-fenil)-2-propen-1-ona
R49		(2E)-1-(2-naftil)-3-(3-trifluormetil-fenil)-2-propen-1-ona
R50		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-trifluormetil-fenil)-2-propen-1-ona

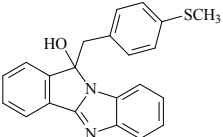
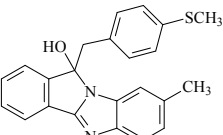
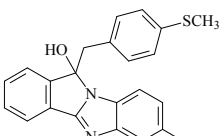
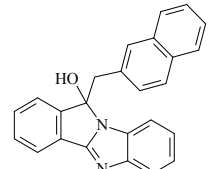
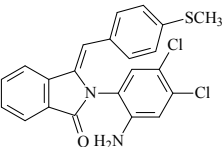
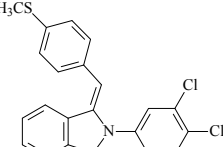
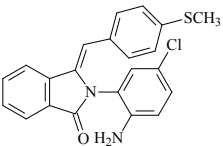
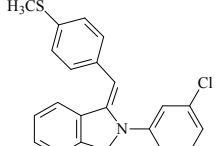
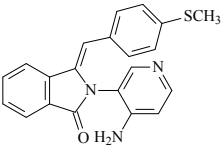
R51		(2E)-1-(2-naftil)-3-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-2-propen-1-ona
R52		(2E)-1-(2-naftil)-3-(4-ciano-fenil)-2-propen-1-ona
R53		(2E)-1-(2-naftil)-3-(3-bromo-fenil)-2-propen-1-ona
R54		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-propen-1-ona
R55		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-2-propen-1-ona
R56		(2E)-1-(2-naftil)-3-[5-(2-nitro-fenil)-furan-2-il]-2-propen-1-ona
R57		(2E)-1-(2-naftil)-3-(2-cloro-6-metoxi-quinolin-3-il)-2-propen-1-ona

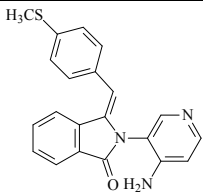
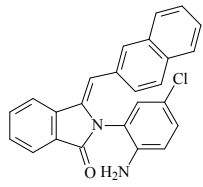
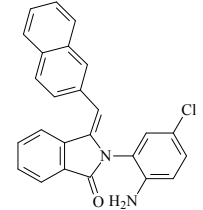
Chalconas derivadas do 3-metoxi-4-(fenilmetoxi)-benzaldeído

Código	Estrutura	Nome Químico
R6		(2E)-1-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-(3-metoxi-4-benziloxi-fenil)-2-propen-1-ona
R46		(2E)-1-(4-bromo-fenil)-3-(3-metoxi-4-benziloxi-fenil)-2-propen-1-ona
R58		(2E)-1-[4'-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3-(3-metoxi-4-benziloxi-fenil)-2-propen-1-ona
R61		(2E)-1-(5-clorotiofen-2-il)-3-(3-metoxi-4-benziloxi-fenil)-2-propen-1-ona
R62		(2E)-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-(3-metoxi-4-benziloxi-fenil)-2-propen-1-ona

Ftalidas		
Código	Estrutura	Nome Químico
B-100		(3Z)-3-[4-(metiltiosulfanil)-benzilideno]-2-benzofuran-1(3H)-ona
B-120		(3Z)-3-(2-naftil-metilideno)-2-benzofuran-1(3H)-ona
B-300		(3Z)-3-(tiofen-3-il-metilideno)-2-benzofuran-1(3H)-ona
B-310		(3Z)-3-(tiofen-2-il-metilideno)-2-benzofuran-1(3H)-ona
B-330		(3Z)-3-(piridin-4-il-metilideno)-2-benzofuran-1(3H)-ona
B-340		(3Z)-3-[(1-metil-1H-indol-3-il)-metilideno]-2-benzofuran-1(3H)-ona
B-350		(3Z)-3-(2-fenil-etilideno)-2-benzofuran-1(3H)-ona
B-350 dímero*		(3Z,3'Z)-3, 3'-[(1Z,2Z)-1-feniletano-1,2-diilideno]-bis-(2-benzofuran-1(3H)-ona)
B-380		(3Z)-3-(4-metil-benzilideno)-2-benzofuran-1(3H)-ona
B-390		(3Z)-3-[(6-metilpiridin-2-il)-metilideno]-2-benzofuran-1(3H)-ona

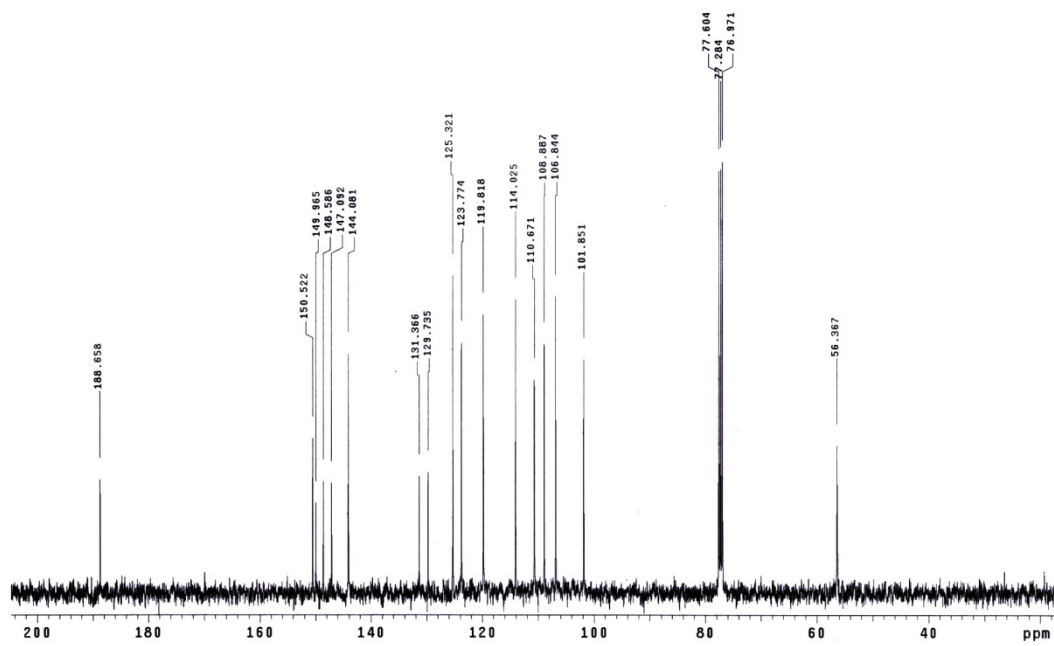
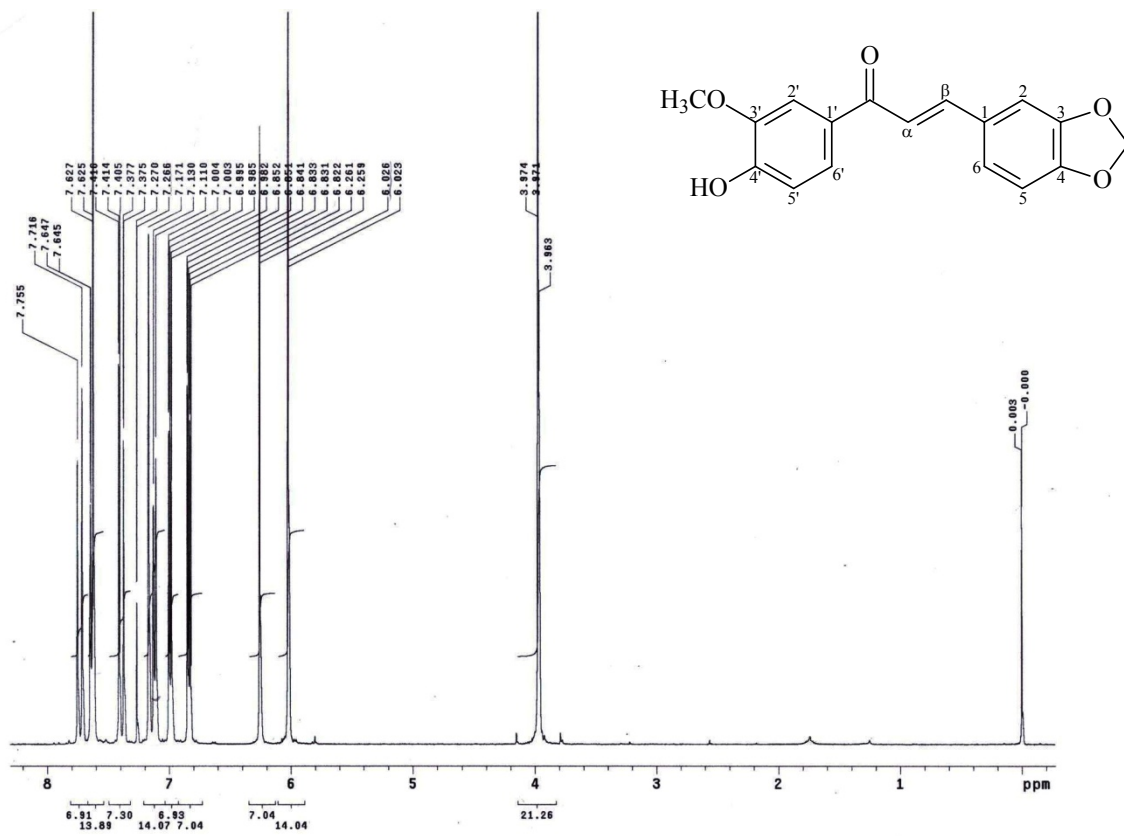
B-450		(3Z)-3-(pirazin-2-il-metilideno)-2-benzofuran-1(3H)-ona
B-22100		(3Z)-3-[4-(metilsulfanil)-benzilideno]-1H,3H-benzo[de]isocromen-1-ona
Álcoois		
Código	Estrutura	Nome Químico
		3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-in-1-ol
		3-(2-nitrofenil)prop-2-in-1-ol
Alquinos		
Código	Estrutura	Nome Químico
		3,4,5-trimetoxifenilacetileno
		2-nitrofenilacetileno
Imidazo-isoindóis		
Código	Estrutura	Nome Químico
I-300		5-(tiofen-3-il-metil)-3,5-dihidro-2H-imidazo[2,1-α]isoindol-5-ol
I-310		5-(tiofen-2-il-metil)-3,5-dihidro-2H-imidazo[2,1-α]isoindol-5-ol
I-340		5-[(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-3,5-dihidro-2H-imidazo[2,1-α]isoindol-5-ol
I-380		5-(4-metil-benzil)-3,5-dihidro-2H-imidazo[2,1-α]isoindol-5-ol

Isoindolo-benzimidazóis		
Código	Estrutura	Nome Químico
I-0101		11-(<i>p</i> -metilsulfanil-benzil)-11 <i>H</i> -isoindolo[2,1- α]-benzimidazol-11-ol
I-0102		11-(<i>p</i> -metilsulfanil-benzil)-11 <i>H</i> -isoindolo[2,1- α]-(<i>m</i> -3-metil)-benzimidazol-11-ol
I-0102'		11-(<i>p</i> -metilsulfanil-benzil)-11 <i>H</i> -isoindolo[2,1- α]-(<i>m</i> -4-metil)-benzimidazol-11-ol
I-0121		11-(2-naftil-metil)-11 <i>H</i> -isoindolo[2,1- α]-benzimidazol-11-ol
Benzilideno-isoindolinonas		
Código	Estrutura	Nome Químico
I-0103		(<i>Z</i>)-2-(2-amino-4,5-diclorofenil)-3-[4-(metilsulfanil)-benzilideno]-isoindolin-1-ona
I-0103'		(<i>E</i>)-2-(2-amino-4,5-diclorofenil)-3-[4-(metilsulfanil)-benzilideno]-isoindolin-1-ona
I-0104		(<i>Z</i>)-2-(2-amino-5-clorofenil)-3-[4-(metilsulfanil)-benzilideno]-isoindolin-1-ona
I-0104'		(<i>E</i>)-2-(2-amino-5-clorofenil)-3-[4-(metilsulfanil)-benzilideno]-isoindolin-1-ona
I-0109		(<i>Z</i>)-2-(4-amino-piridin-3-il)-3-[4-(metilsulfanil)-benzilideno]-isoindolin-1-ona

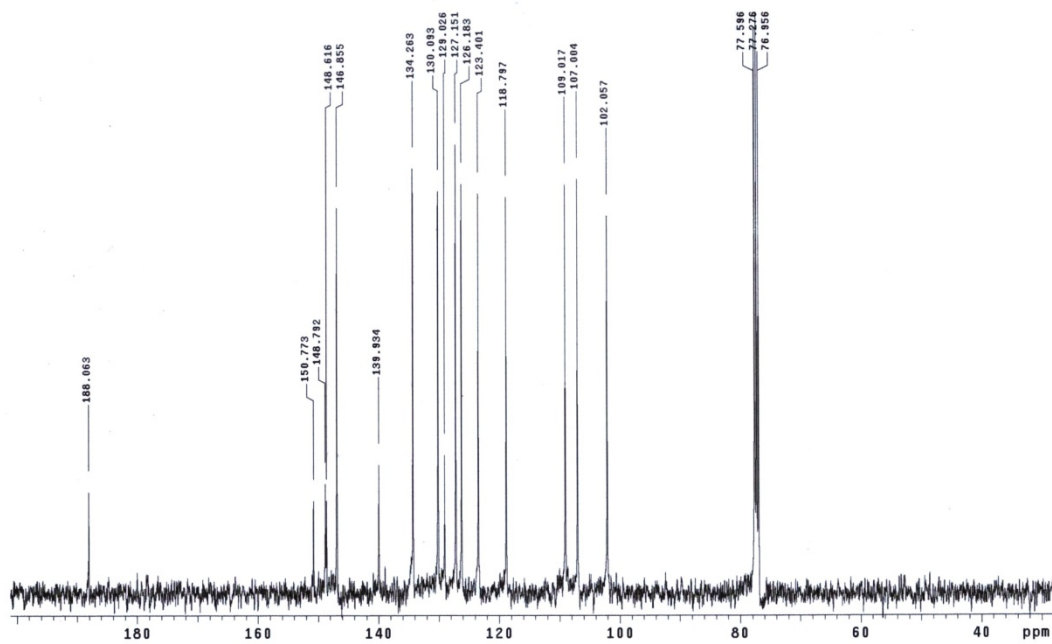
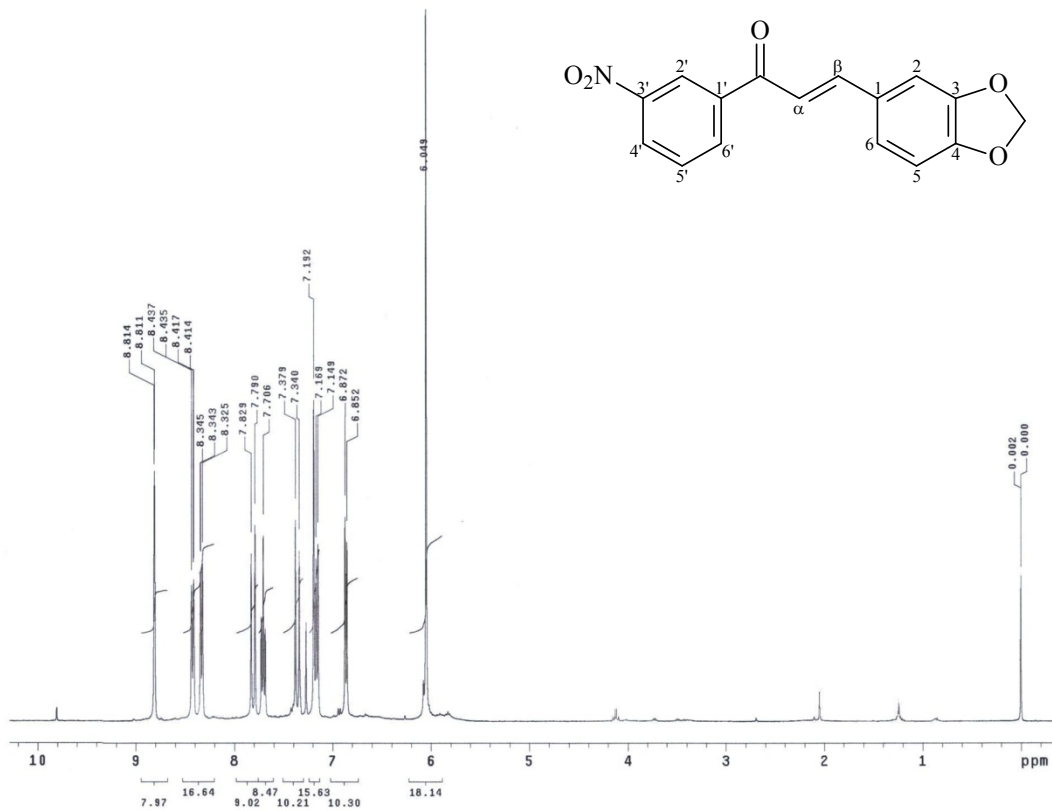
I-0109'		(E)-2-(4-amino-piridin-3-il)-3-[4-(metilsulfanil)-benzilideno]-isoindolin-1-ona
I-0124		(Z)-2-(2-amino-5-clorofenil)-3-(2-naftil-metileno)-isoindolin-1-ona
I-0124'		(E)-2-(2-amino-5-clorofenil)-3-(2-naftil-metileno)-isoindolin-1-ona

ANEXO 2 –
ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C
DAS ESTRUTURAS INÉDITAS

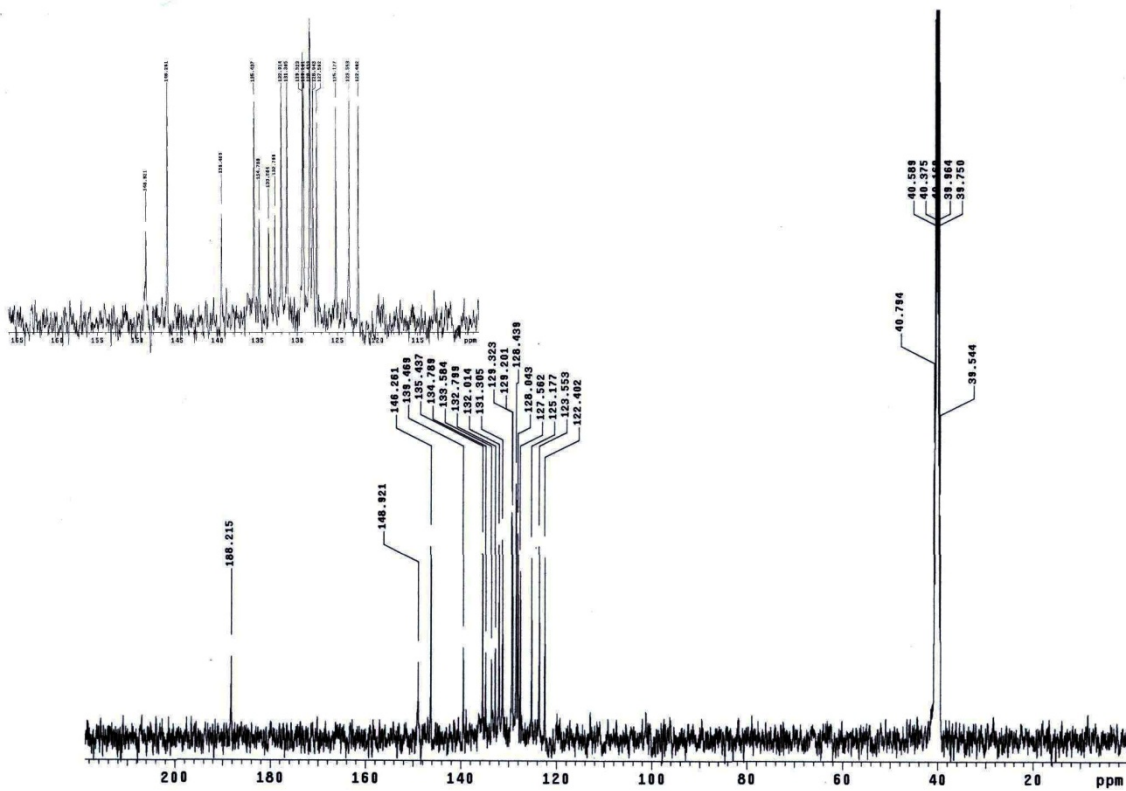
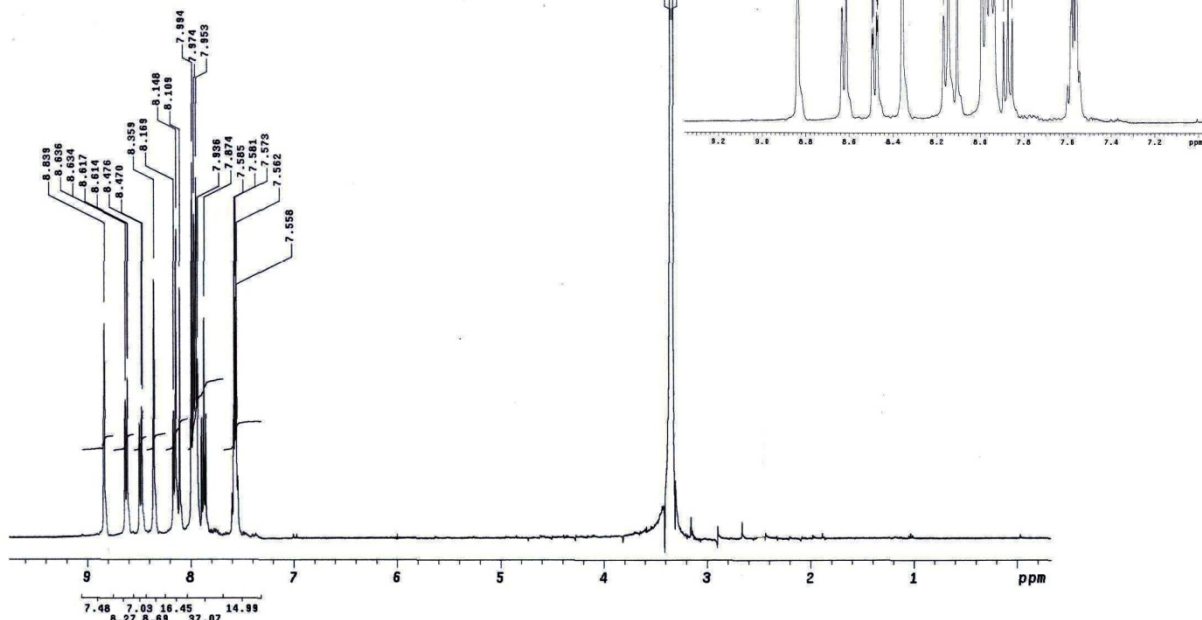
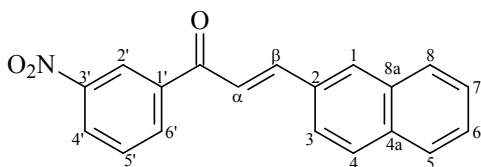
Neste Anexo estão apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos novos compostos obtidos durante esta pesquisa.



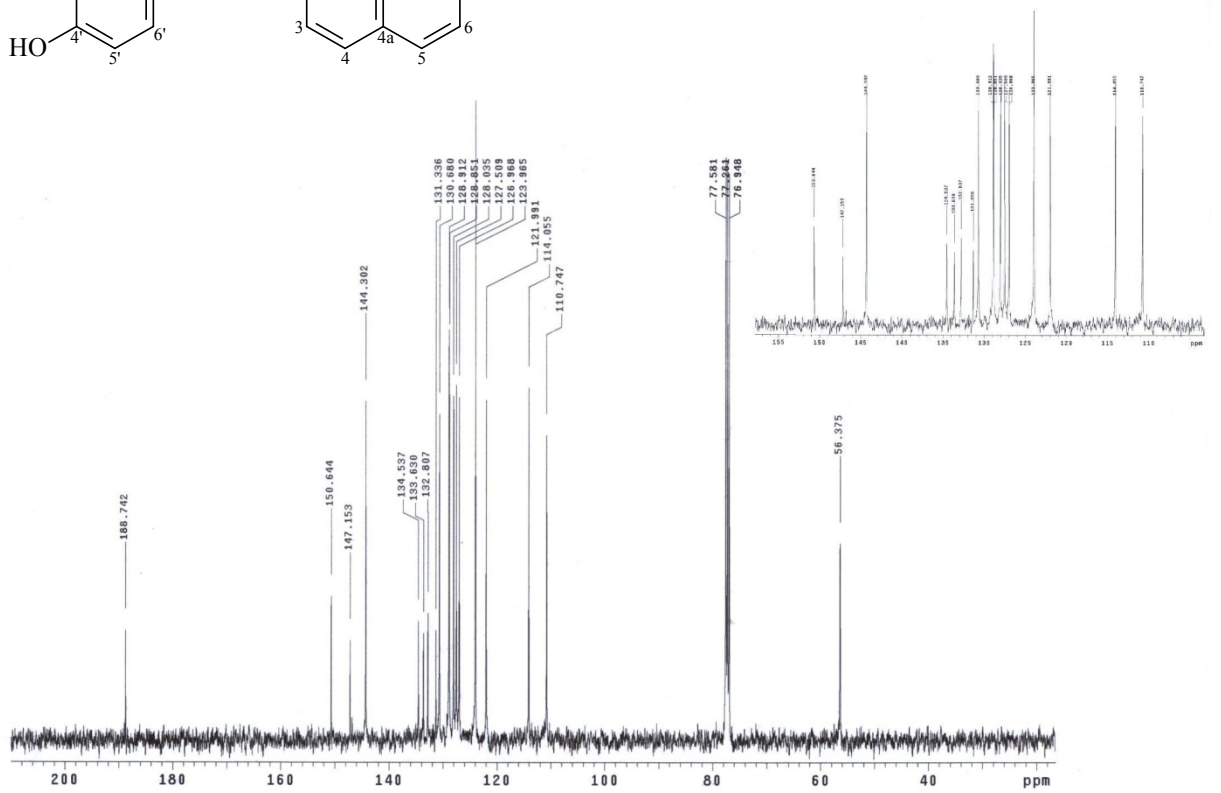
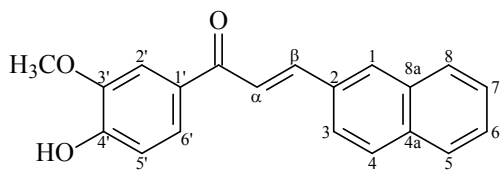
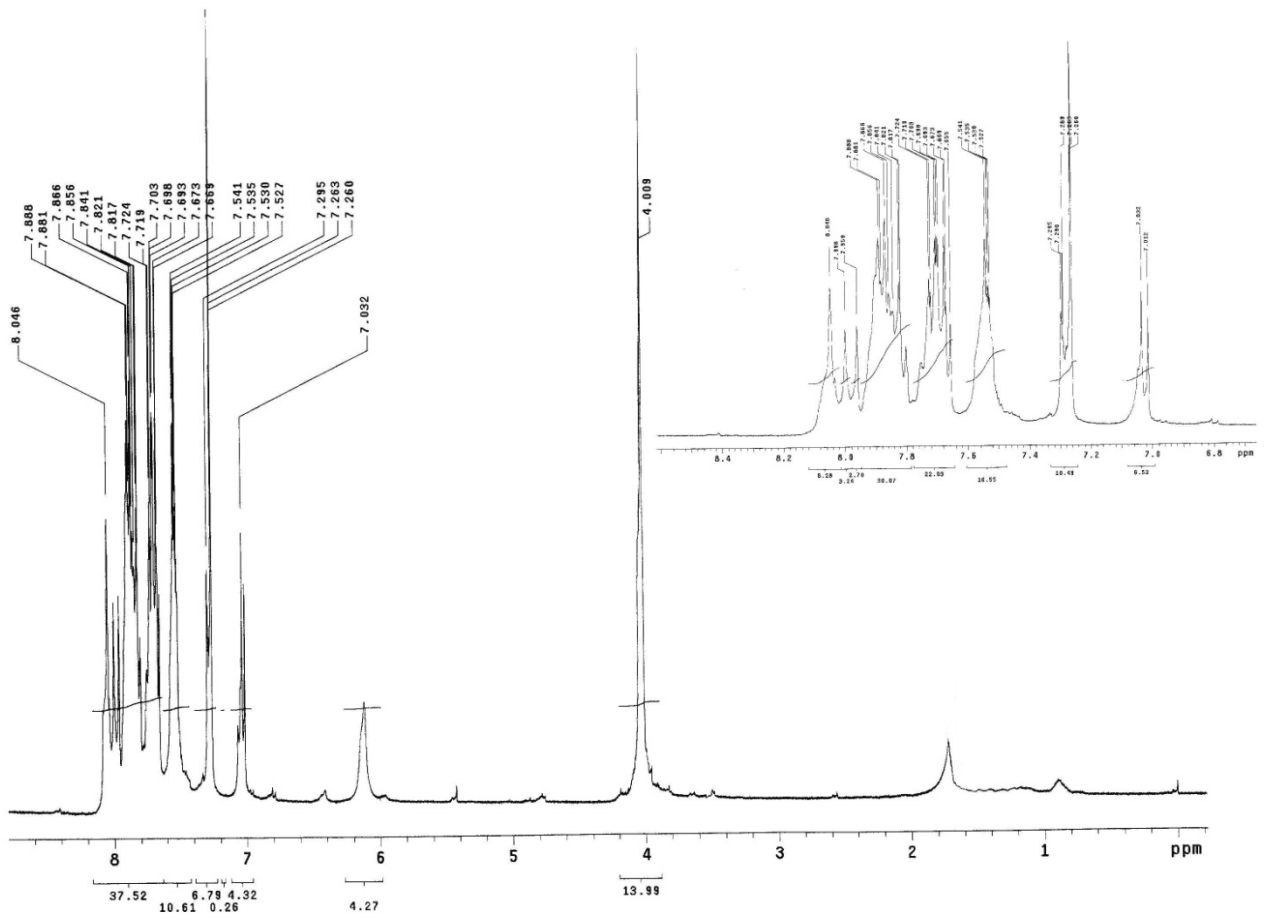
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto P7.



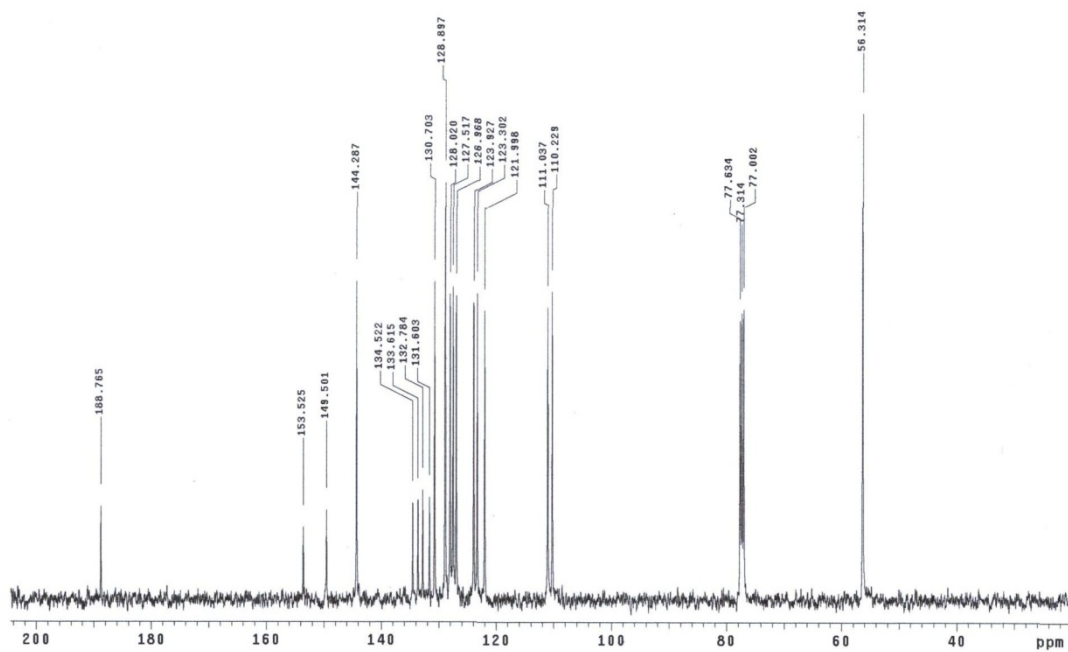
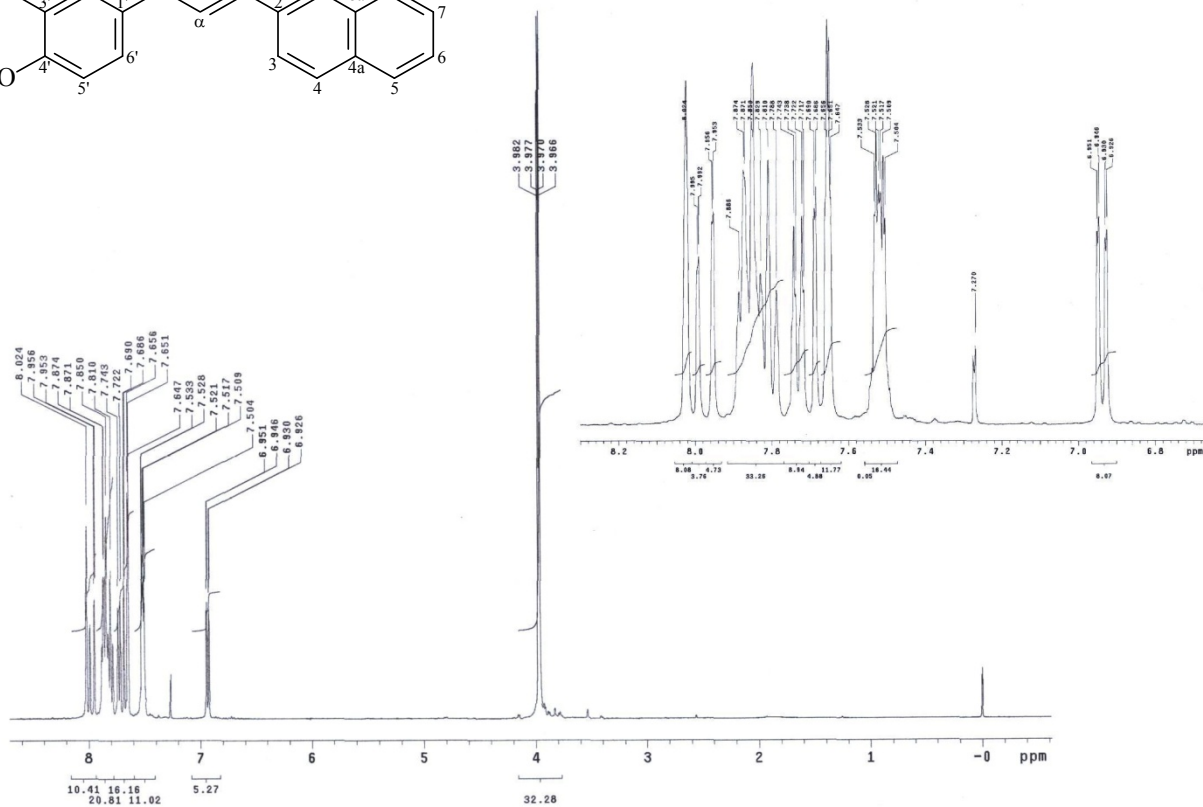
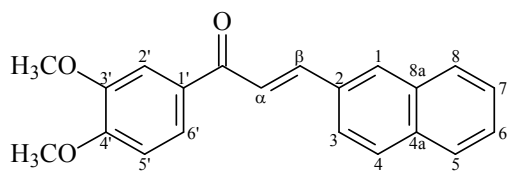
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **P11**.



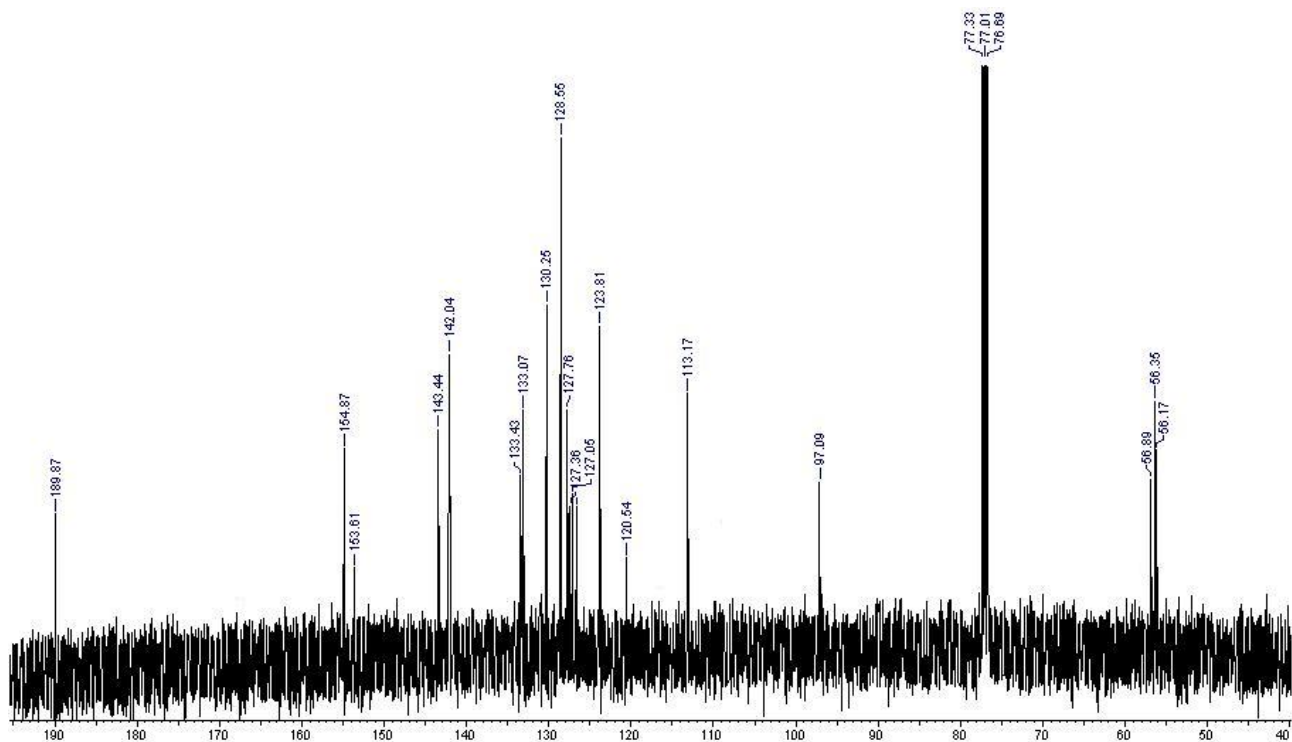
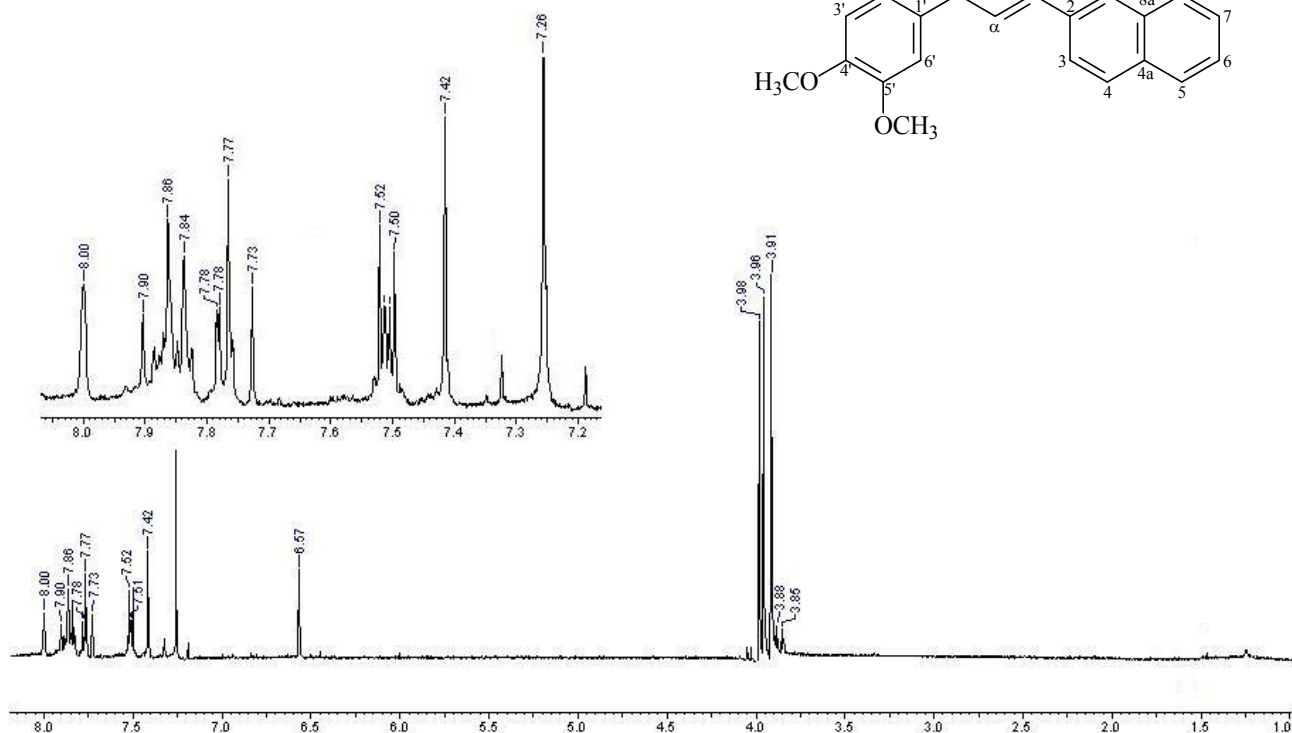
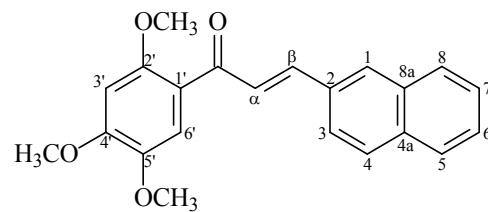
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto C30.



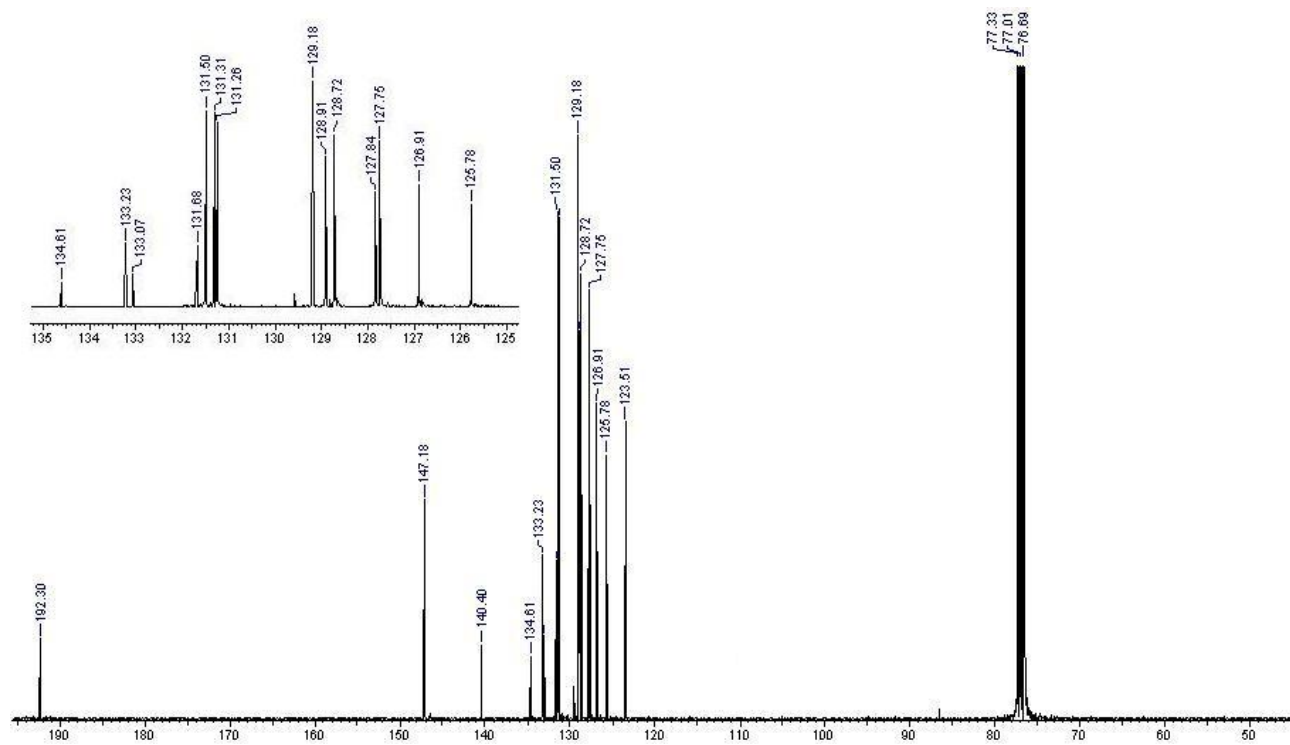
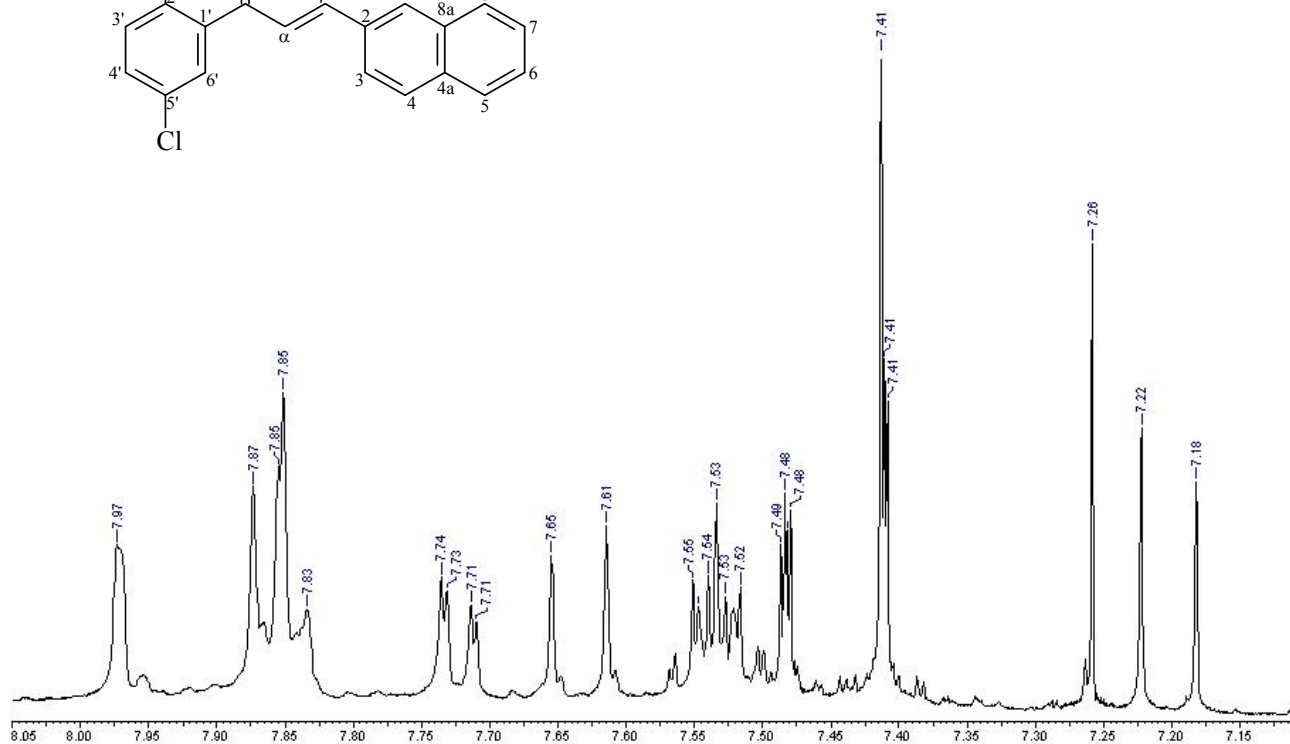
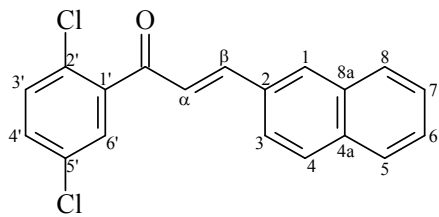
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto C31.



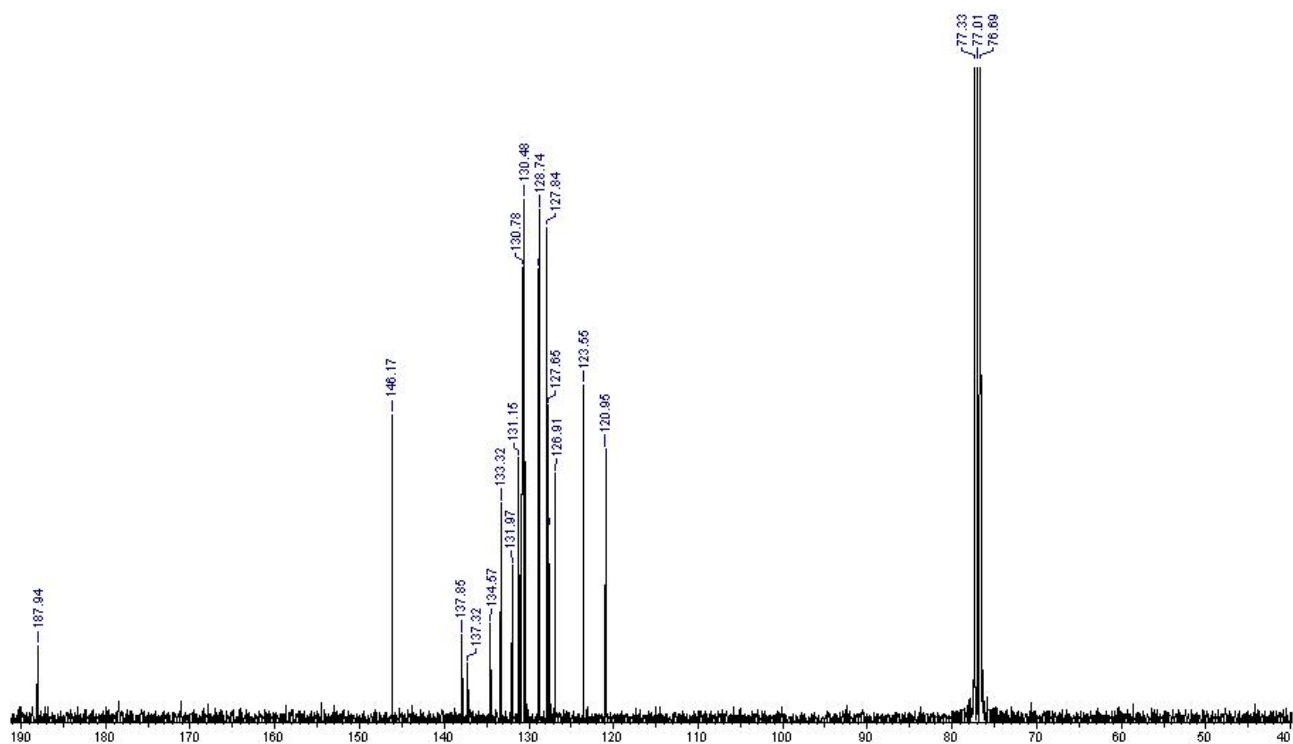
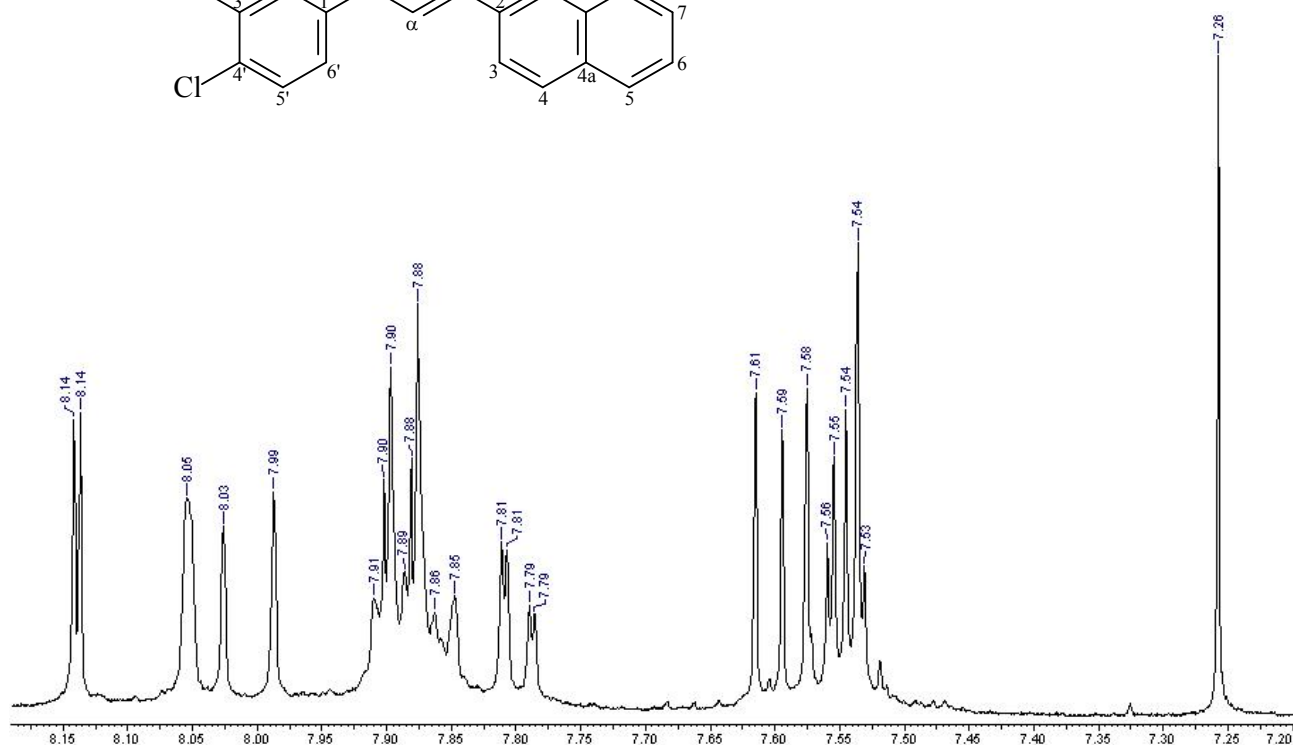
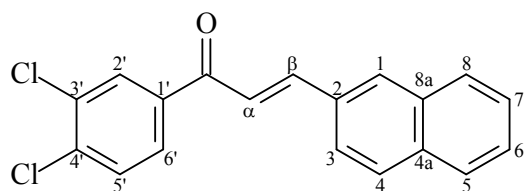
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto C33.



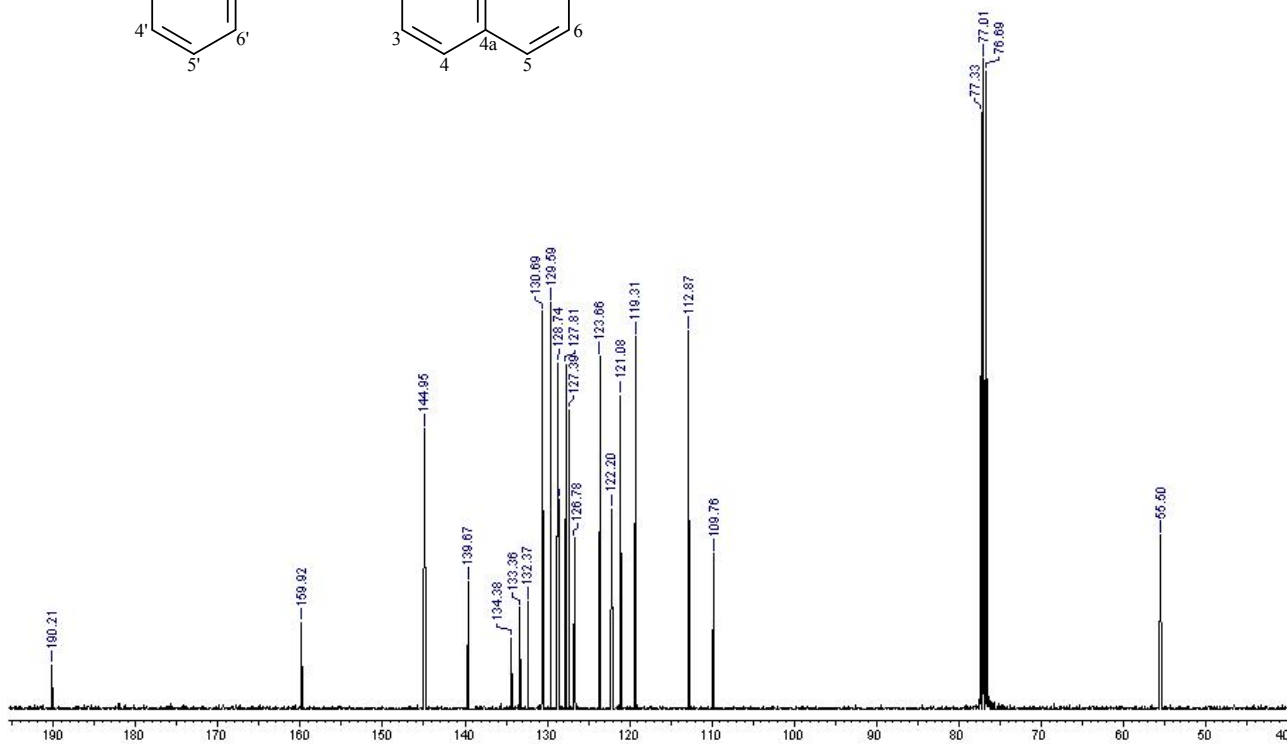
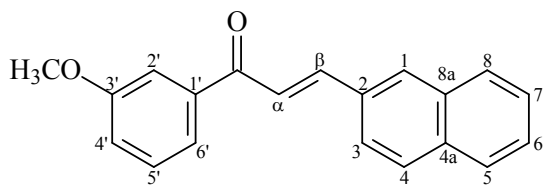
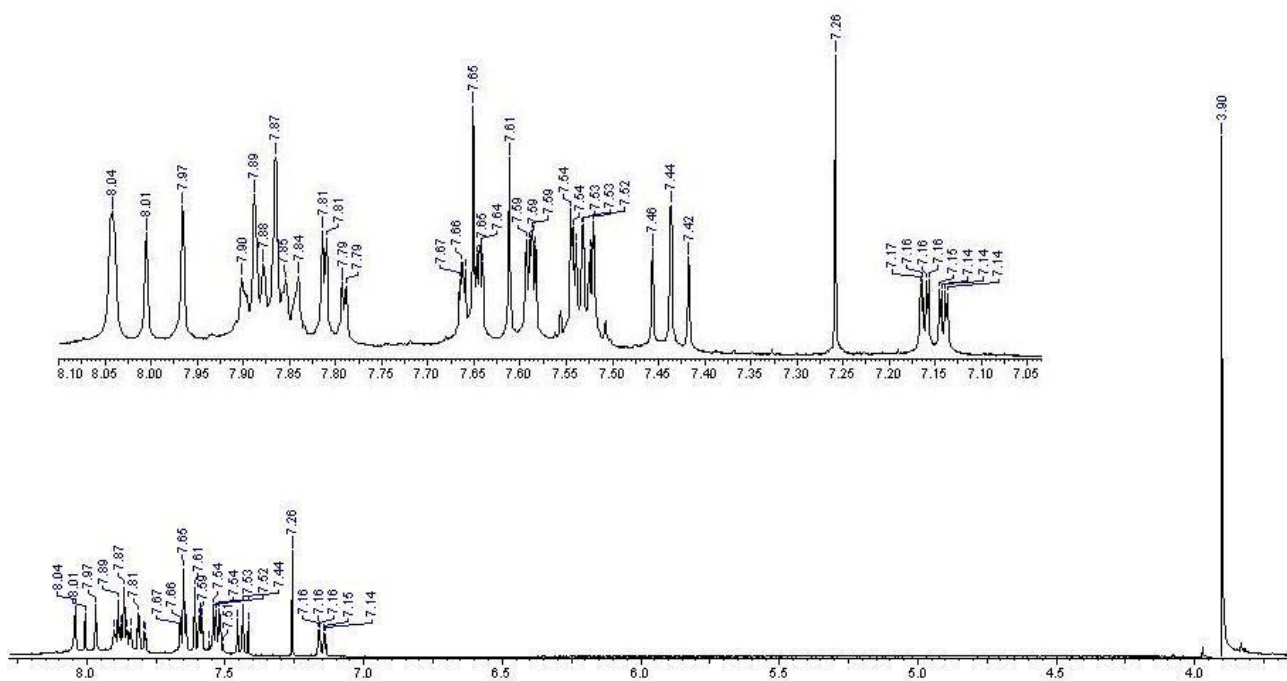
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **J4**.



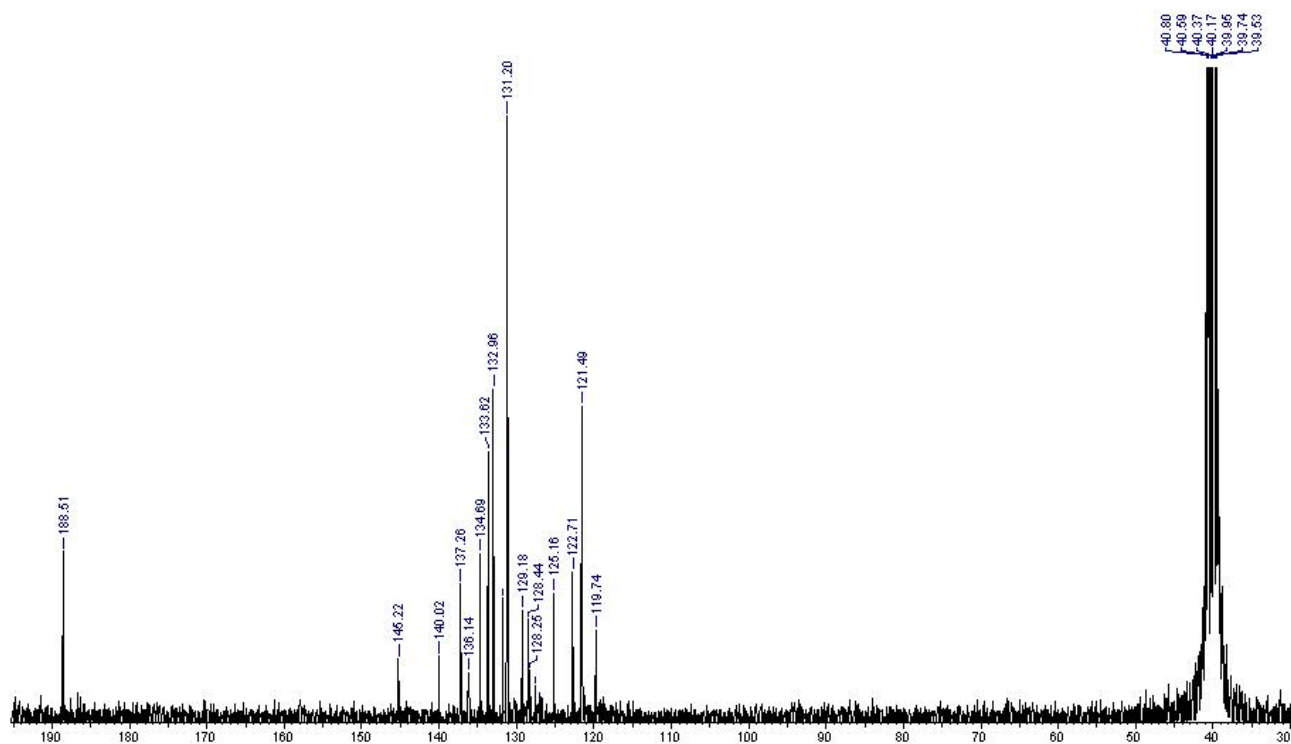
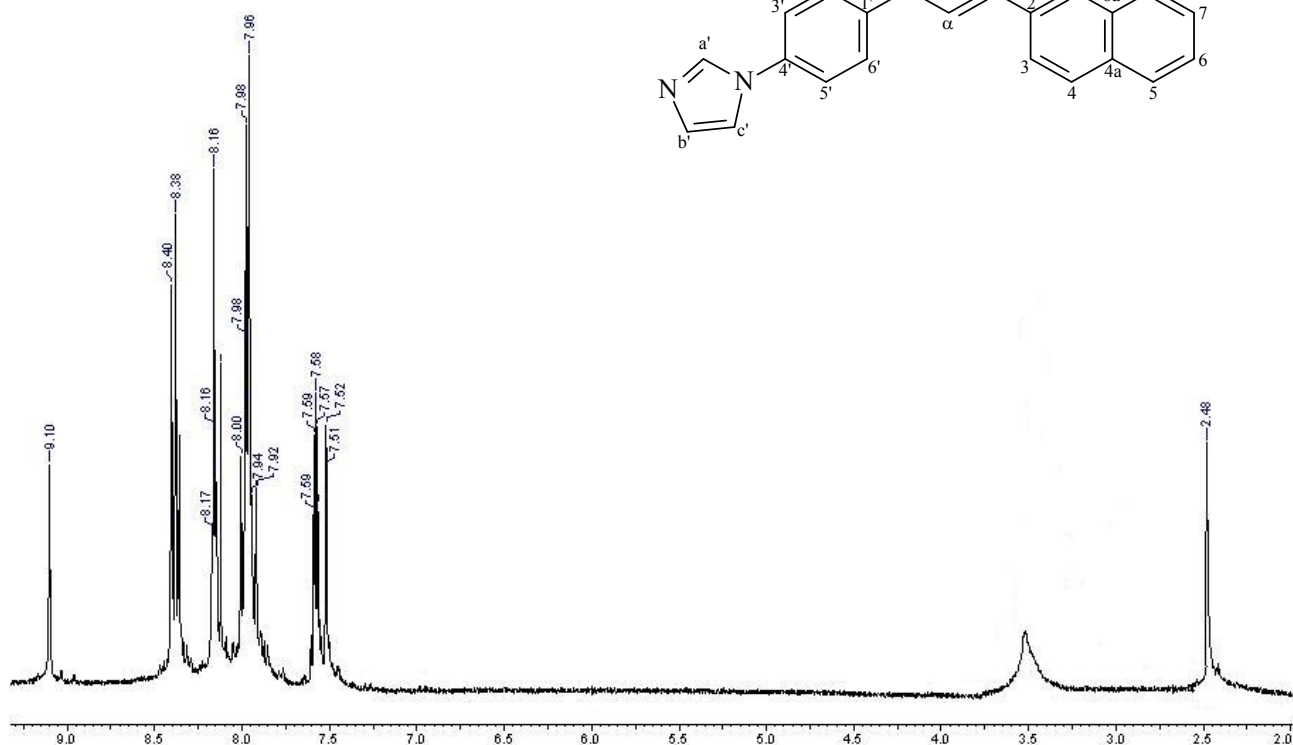
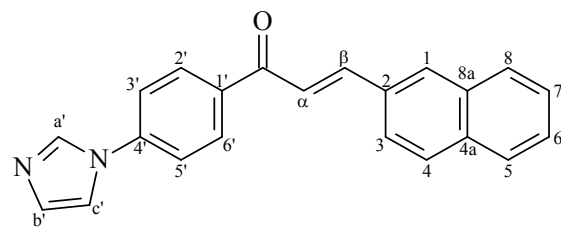
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto C4.



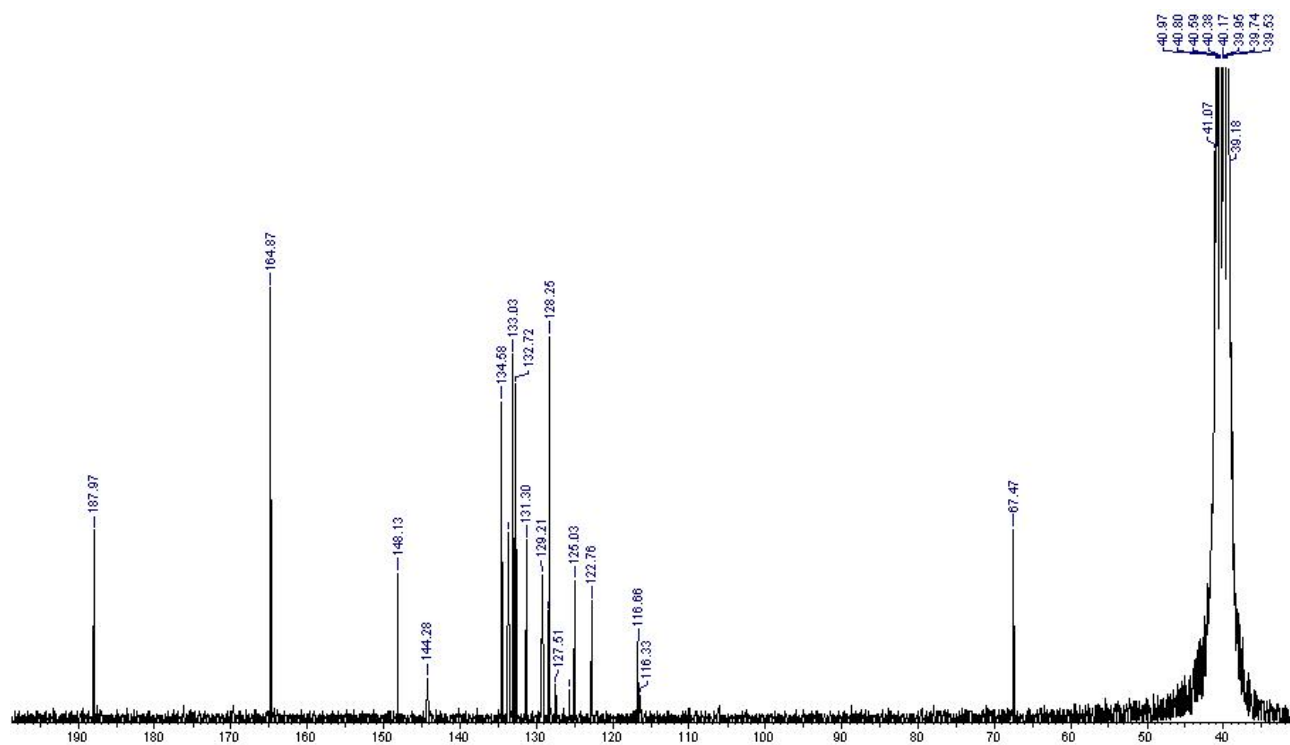
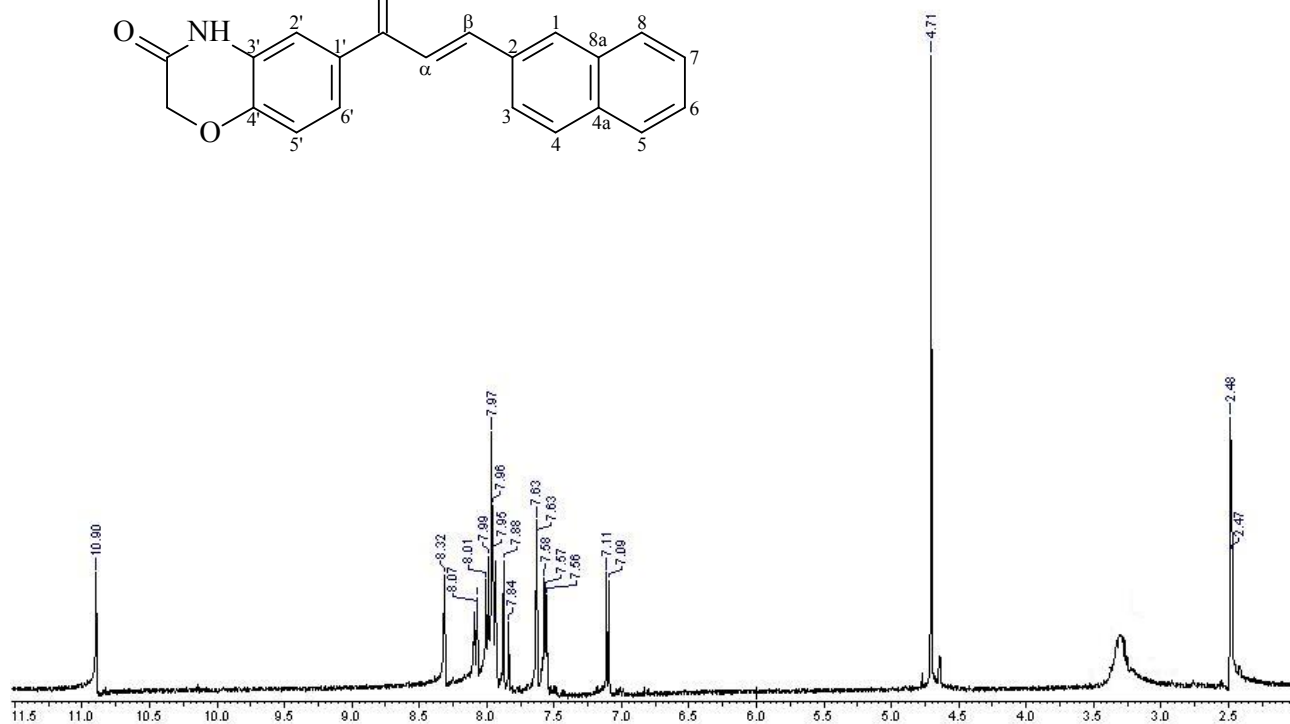
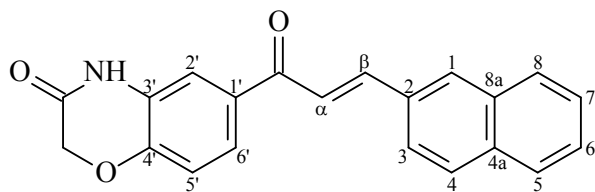
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto C5.



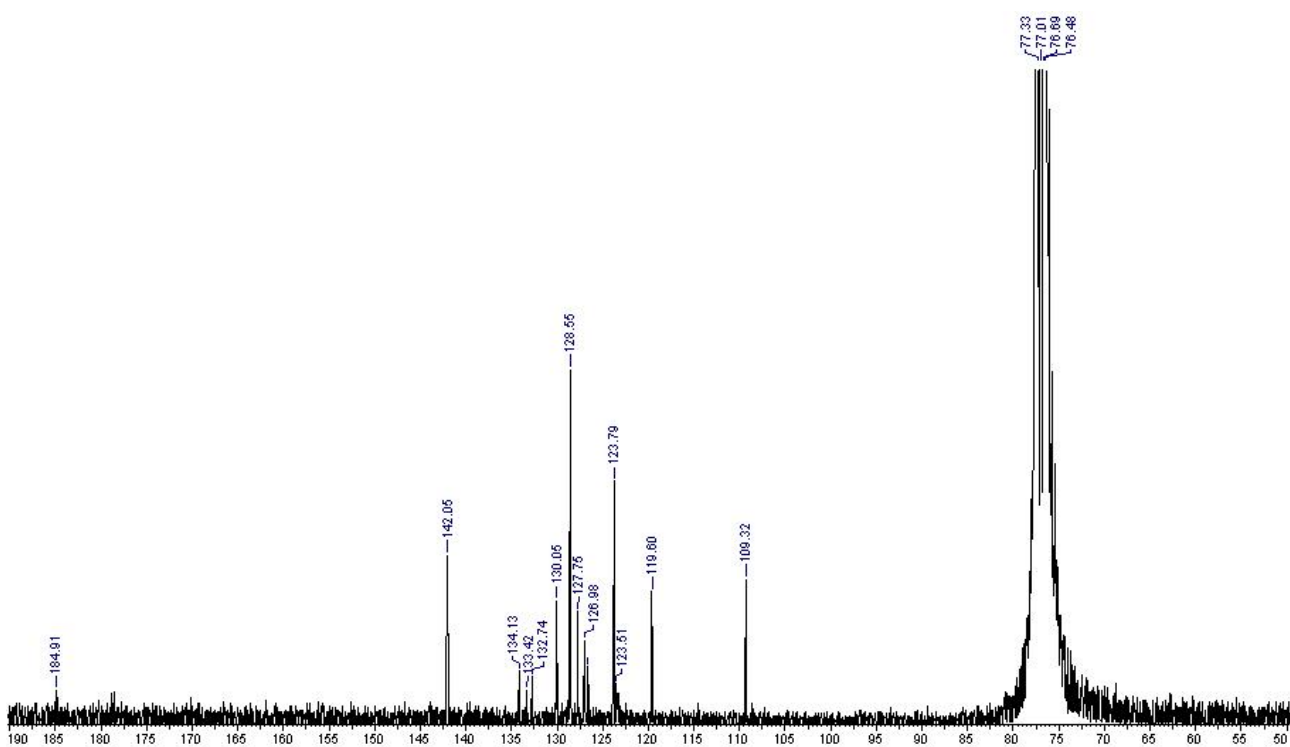
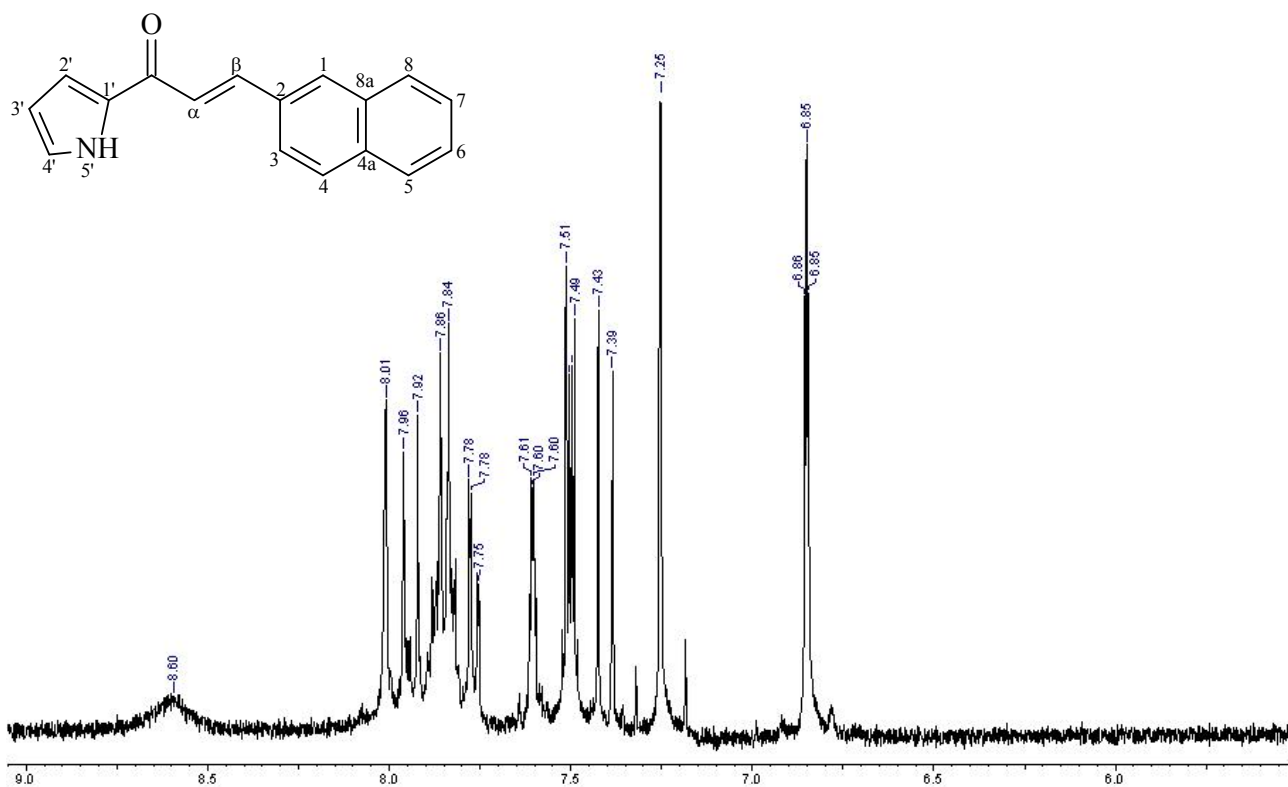
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto C6.



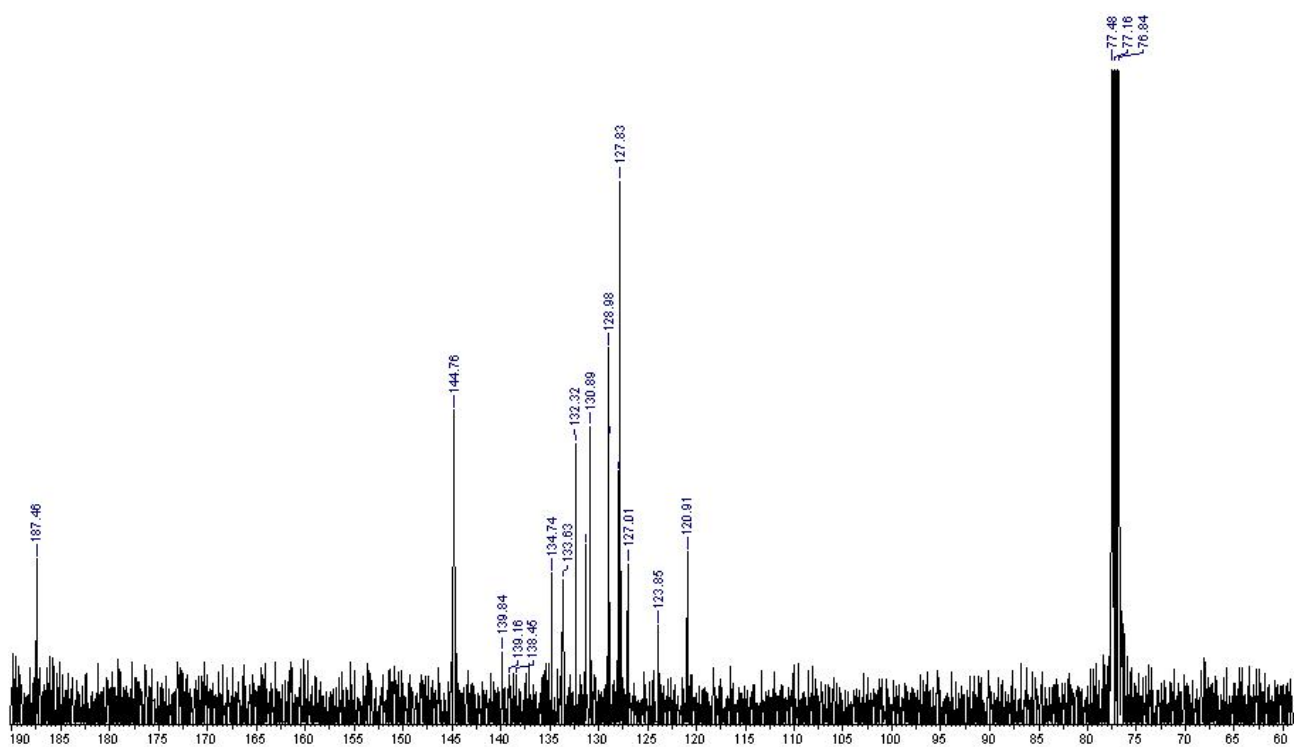
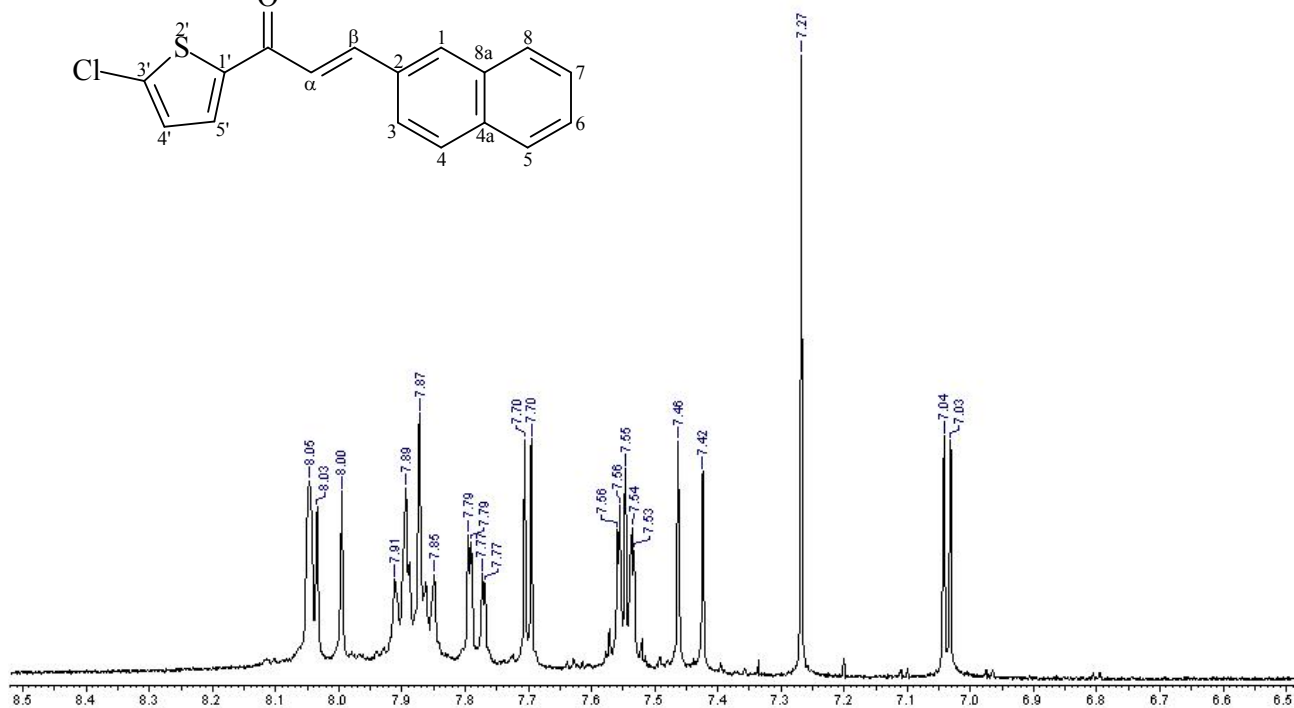
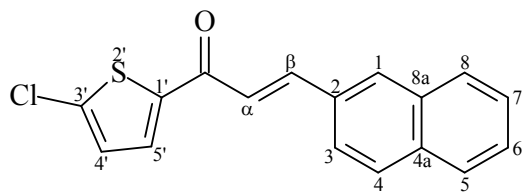
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **C7**.



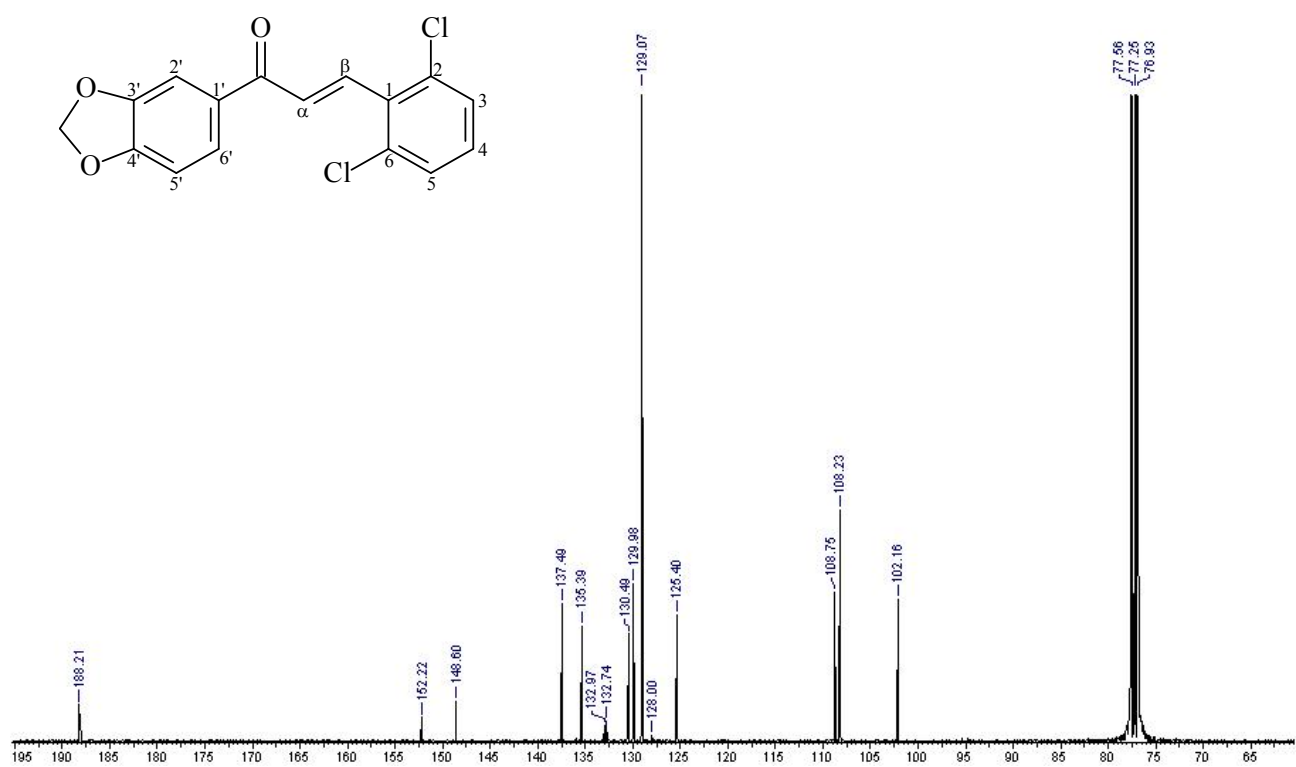
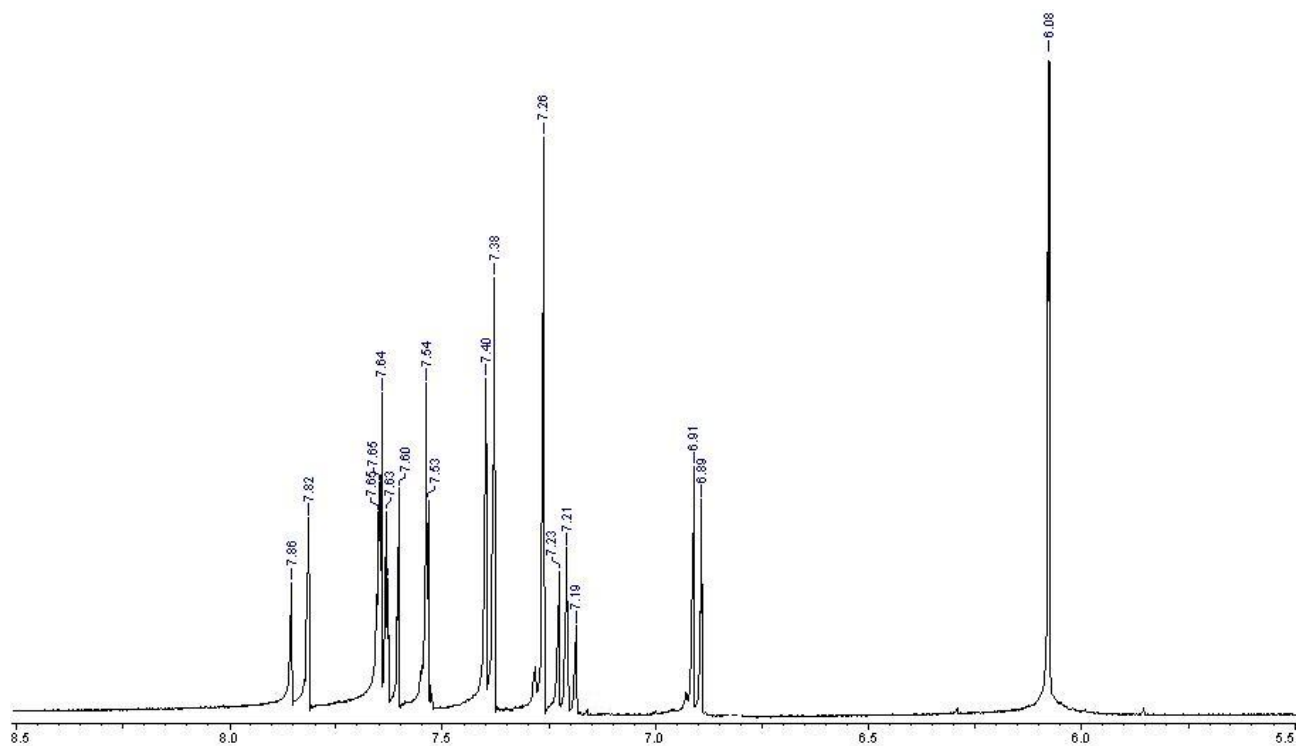
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **C9**.



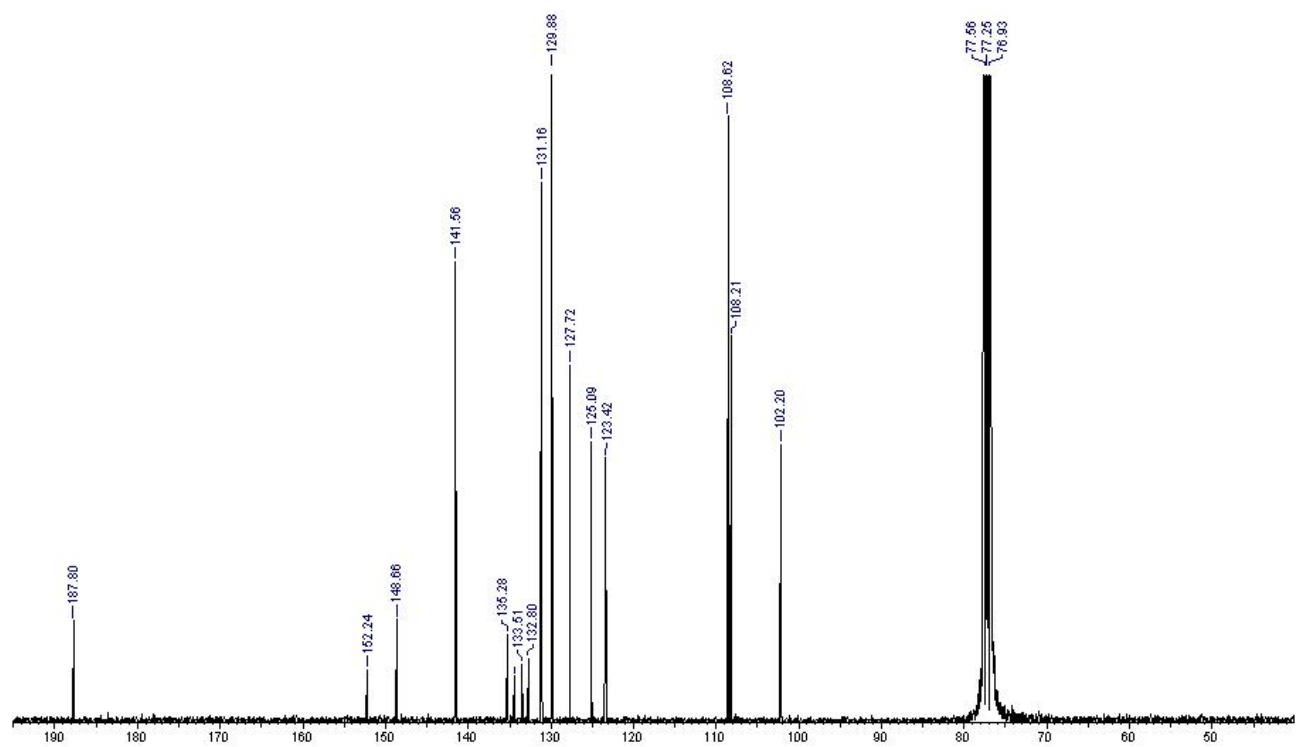
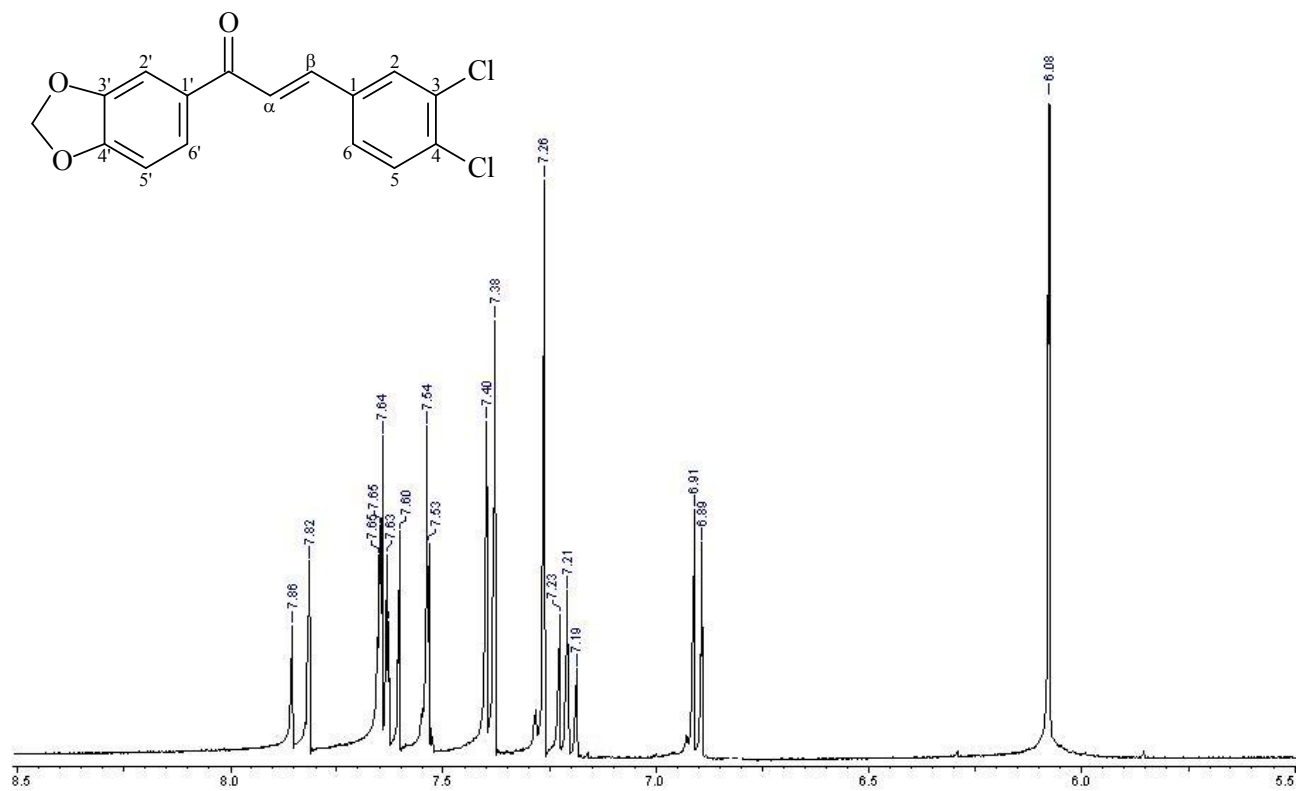
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto C10.



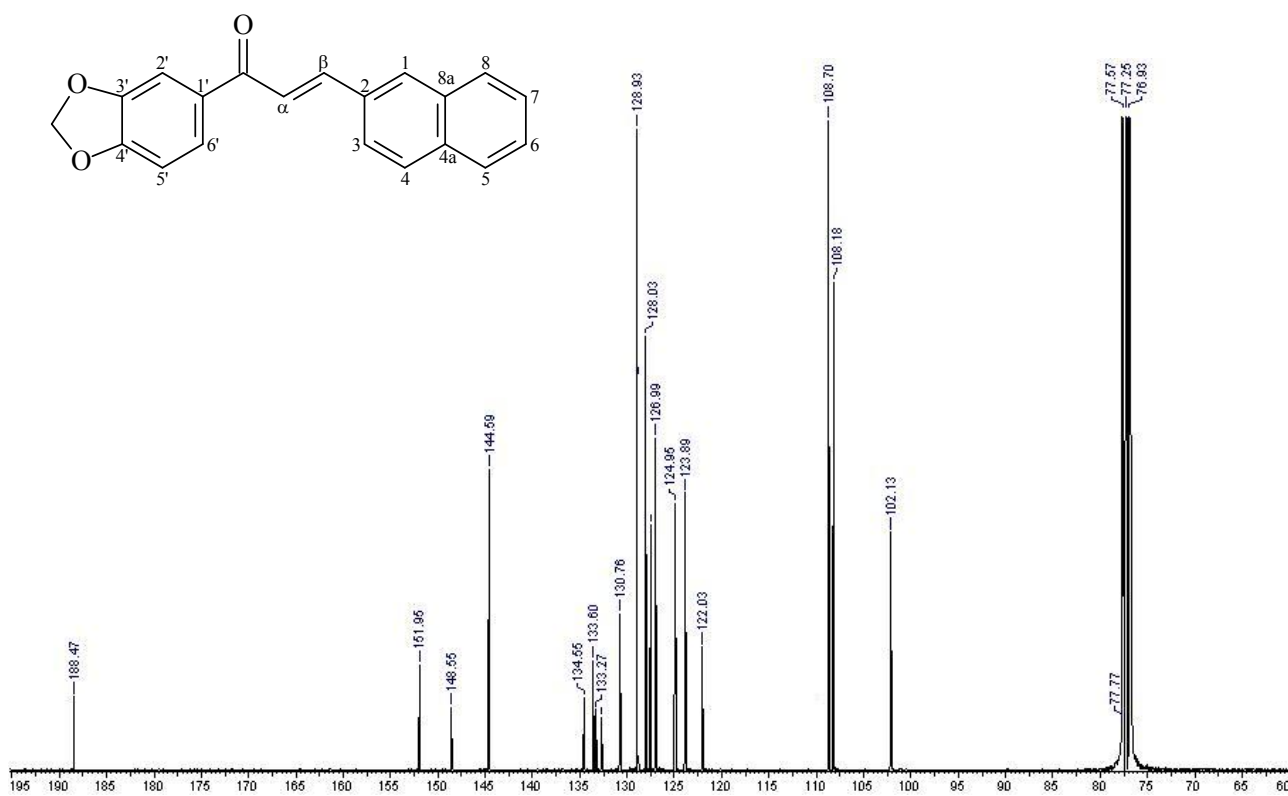
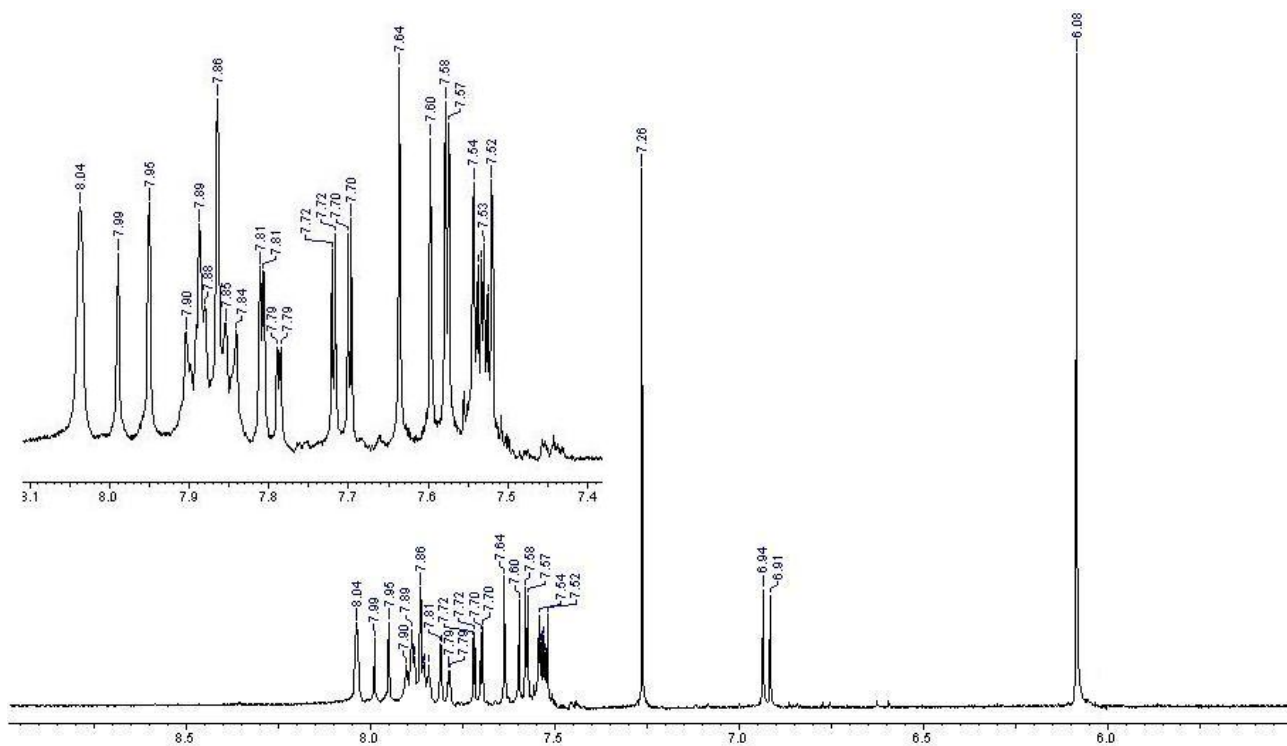
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **C12**.



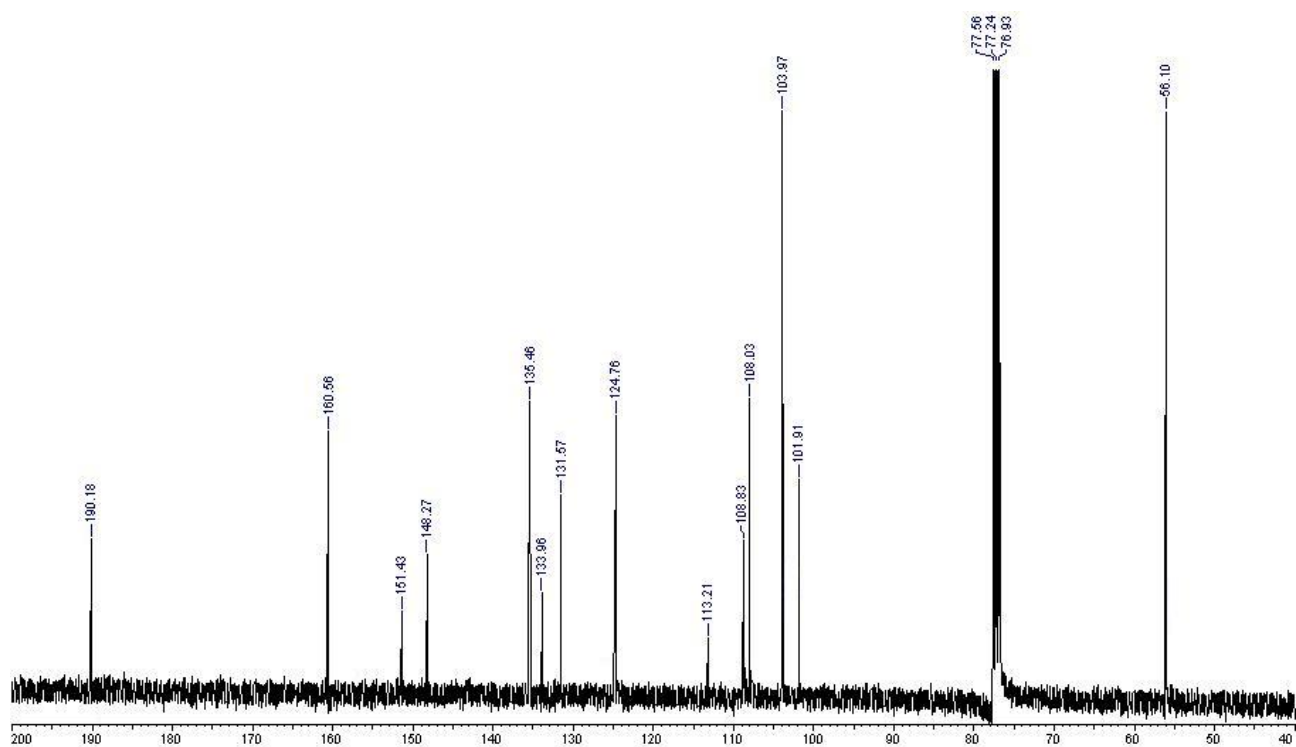
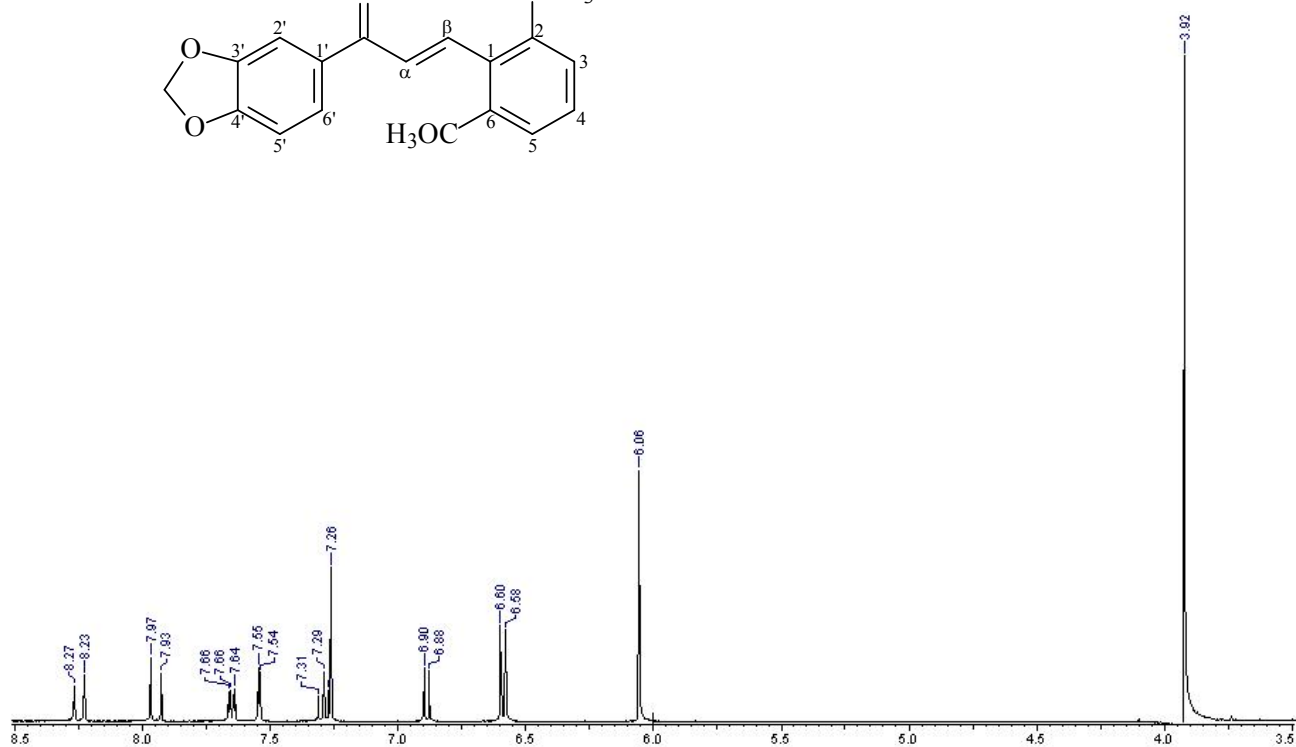
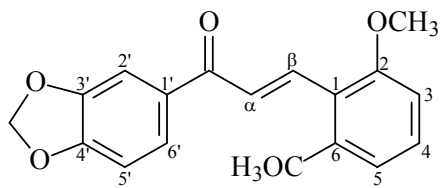
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L3**.



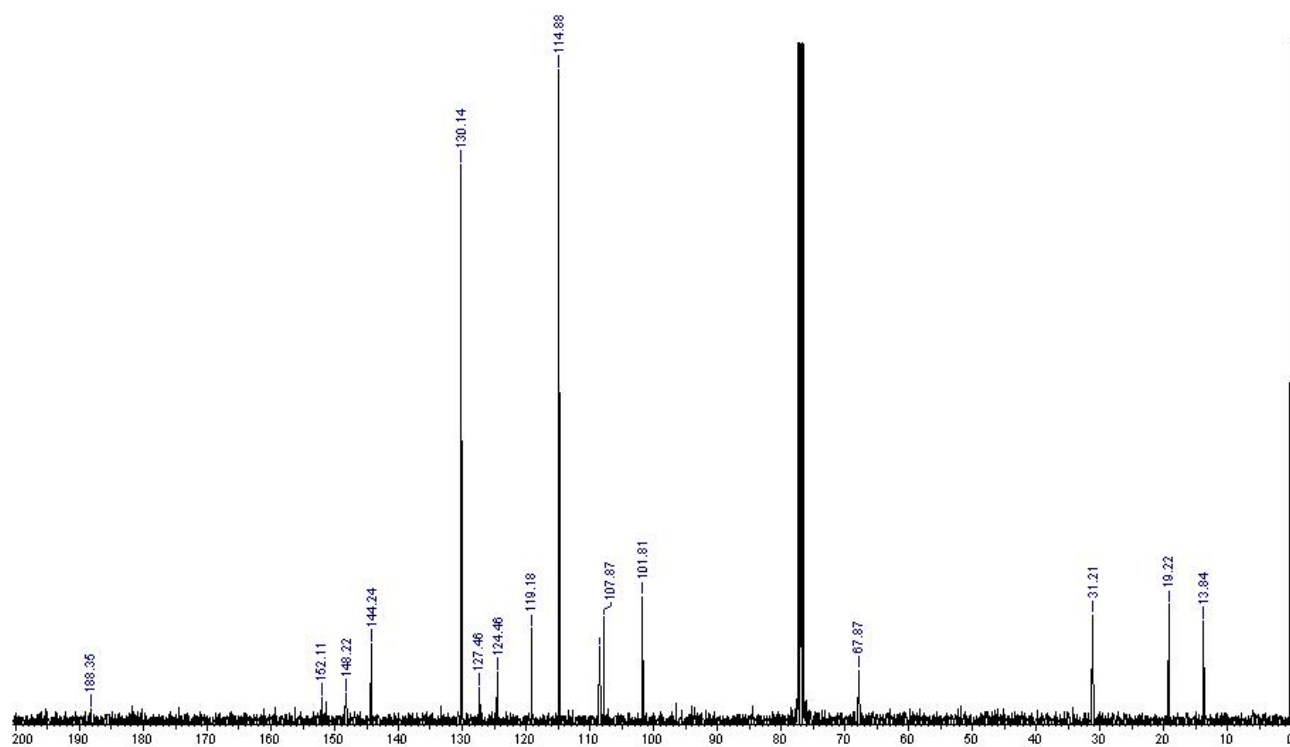
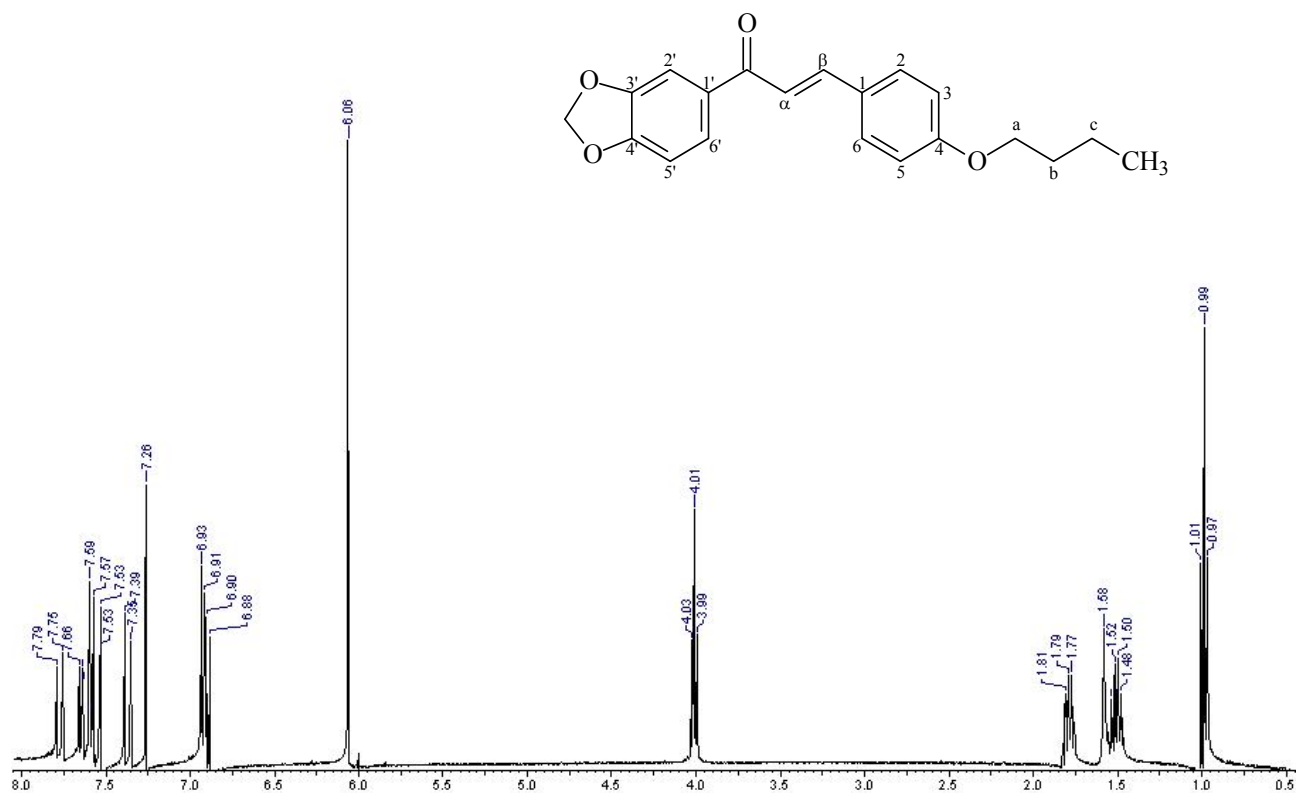
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto L4.



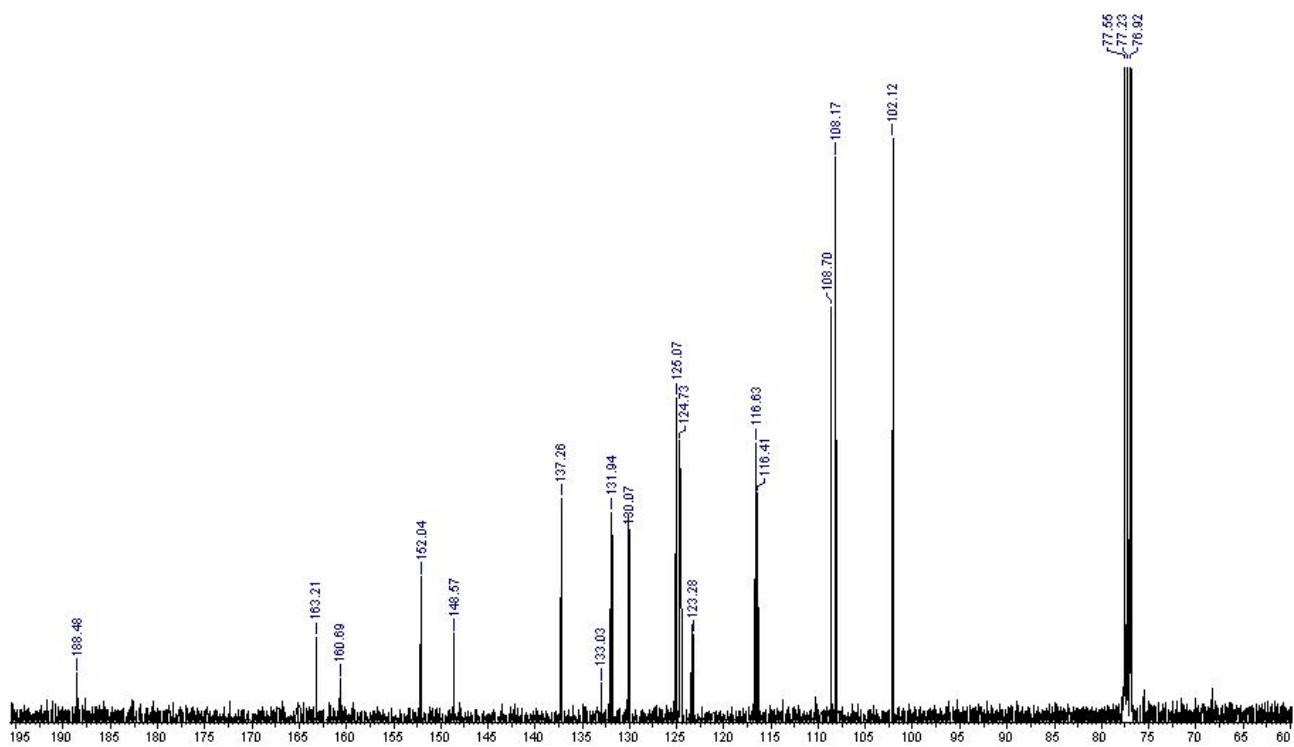
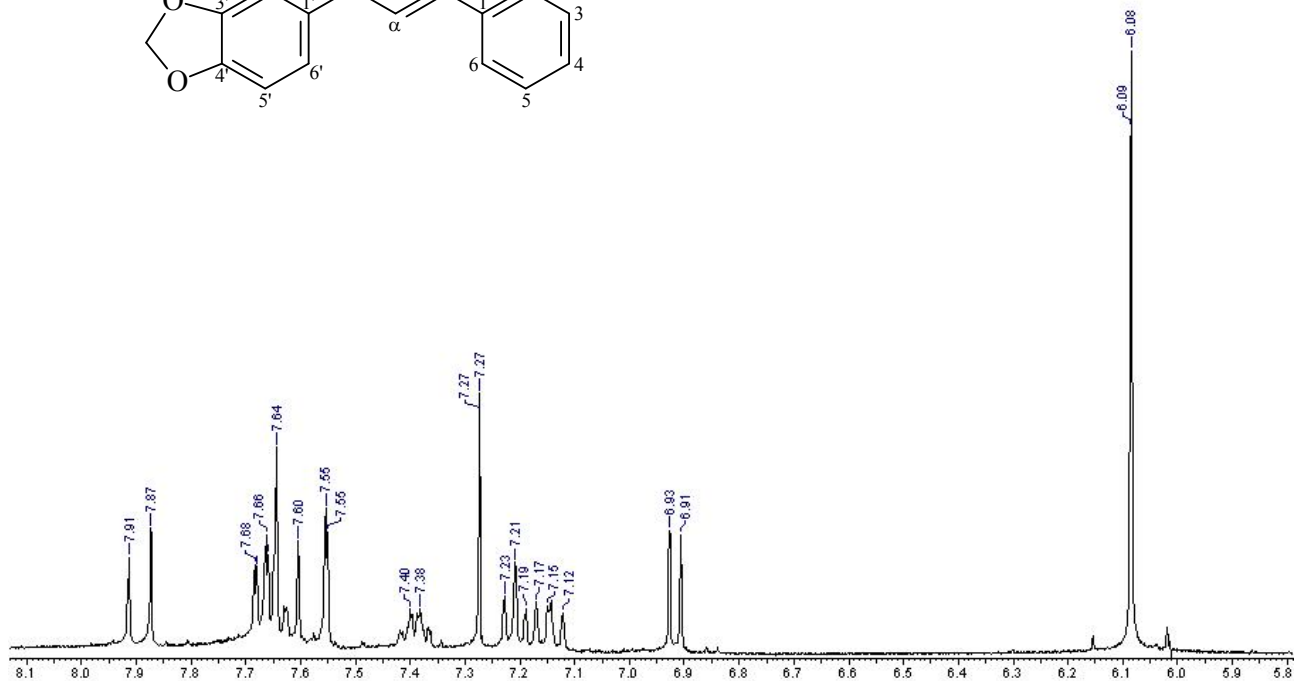
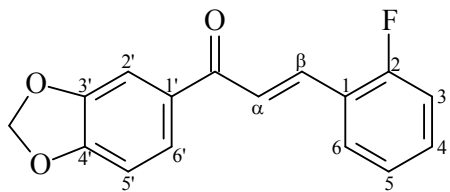
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L15**.



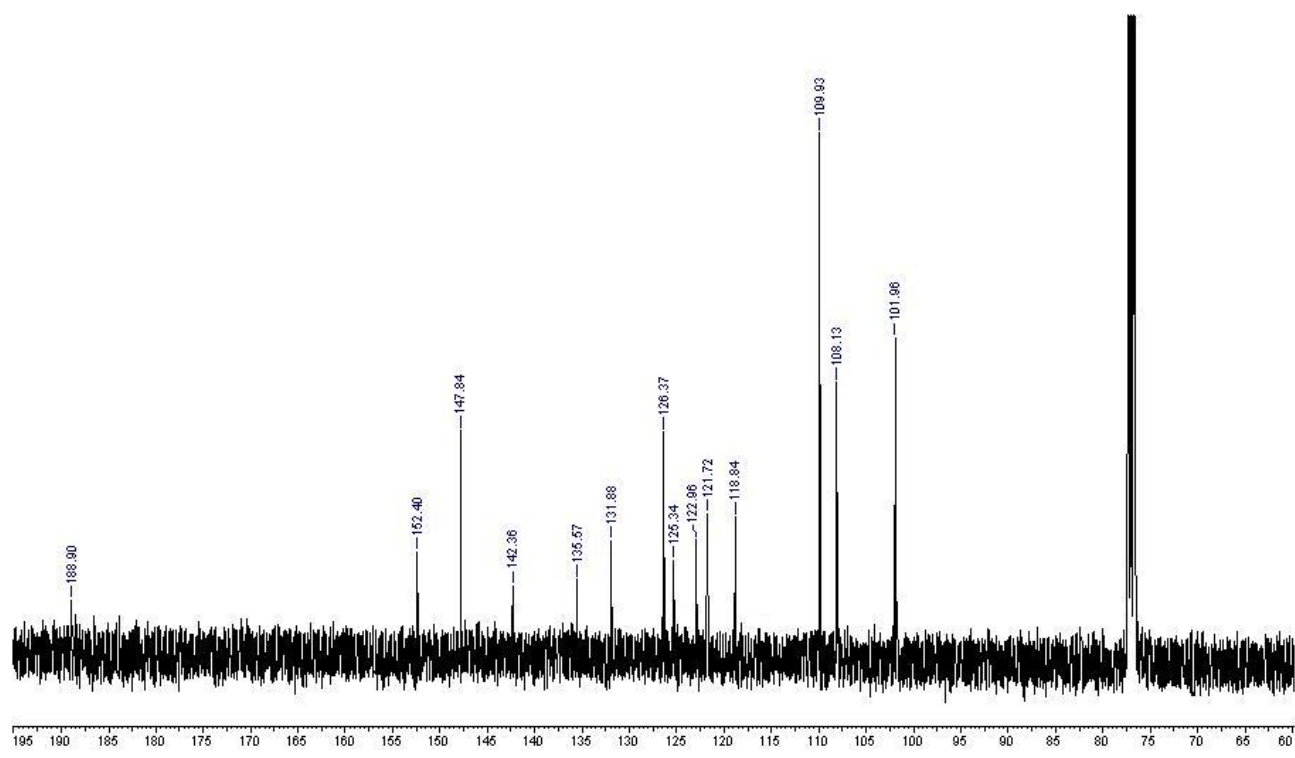
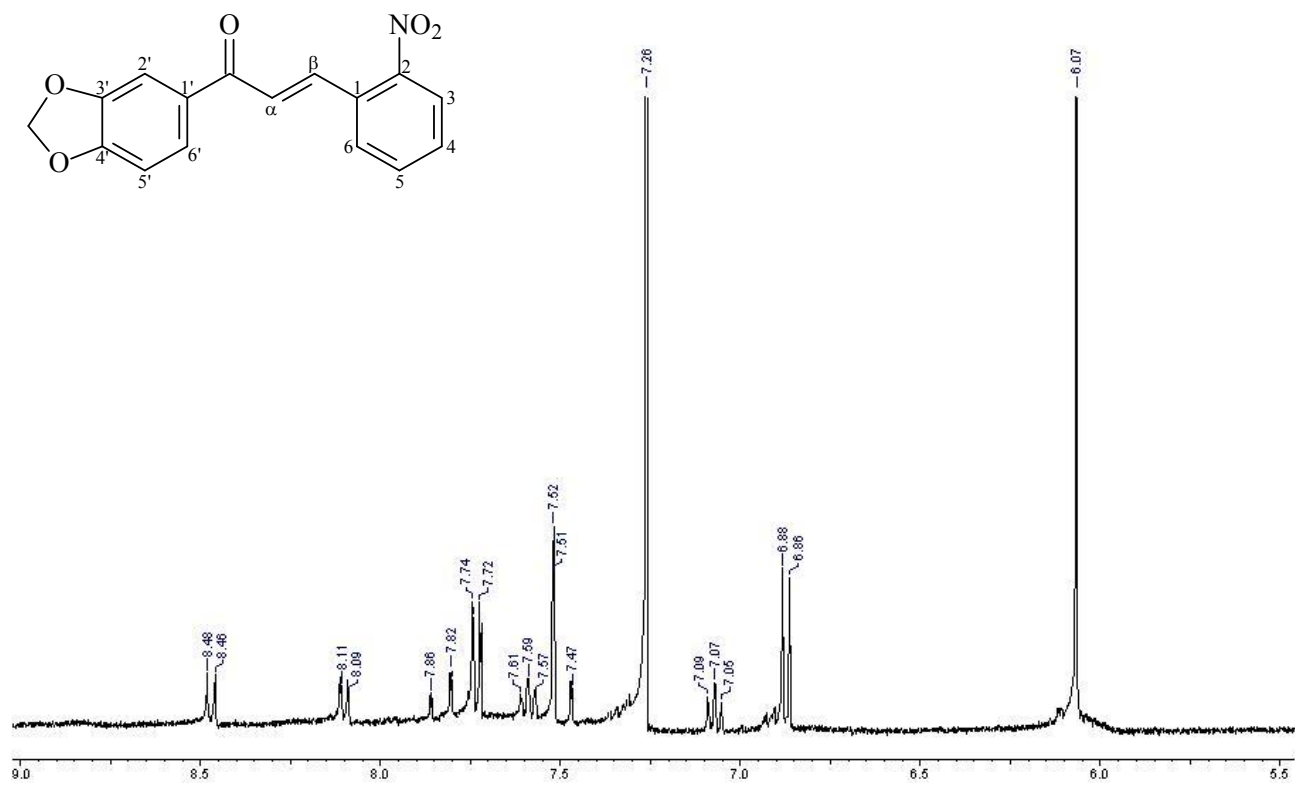
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L17**.



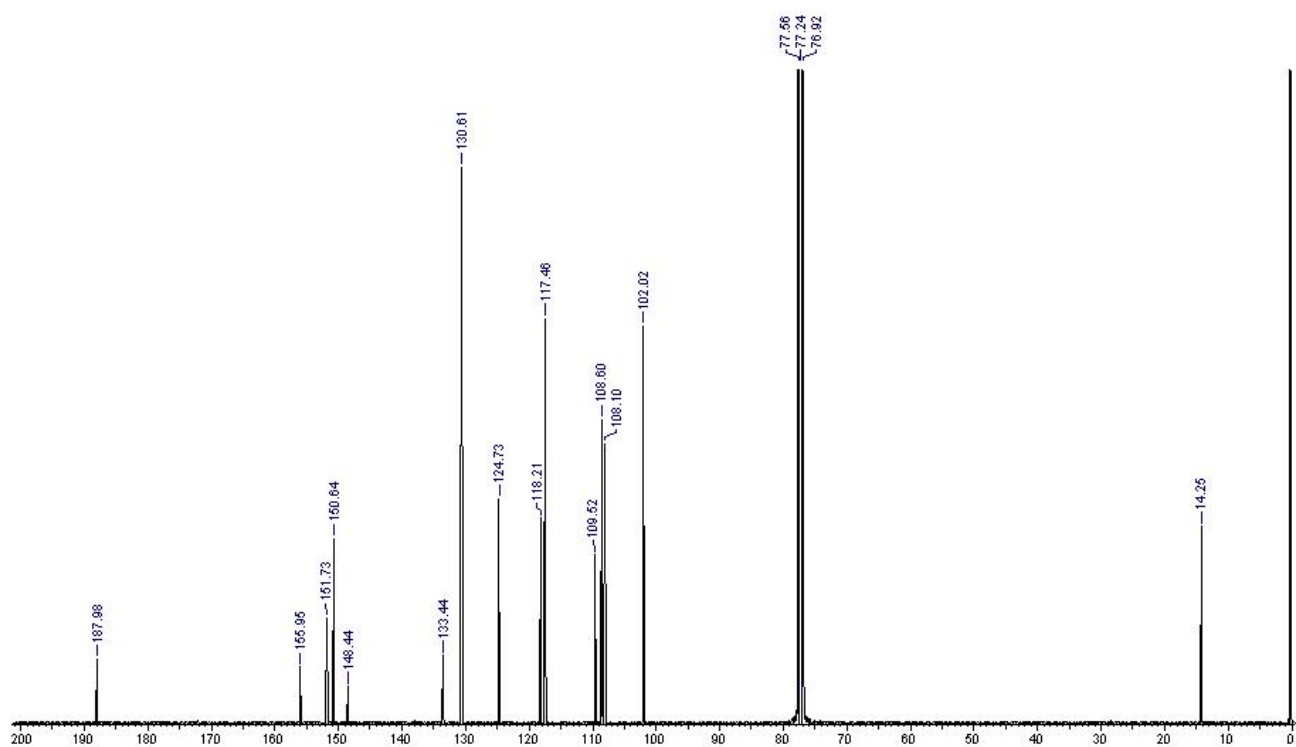
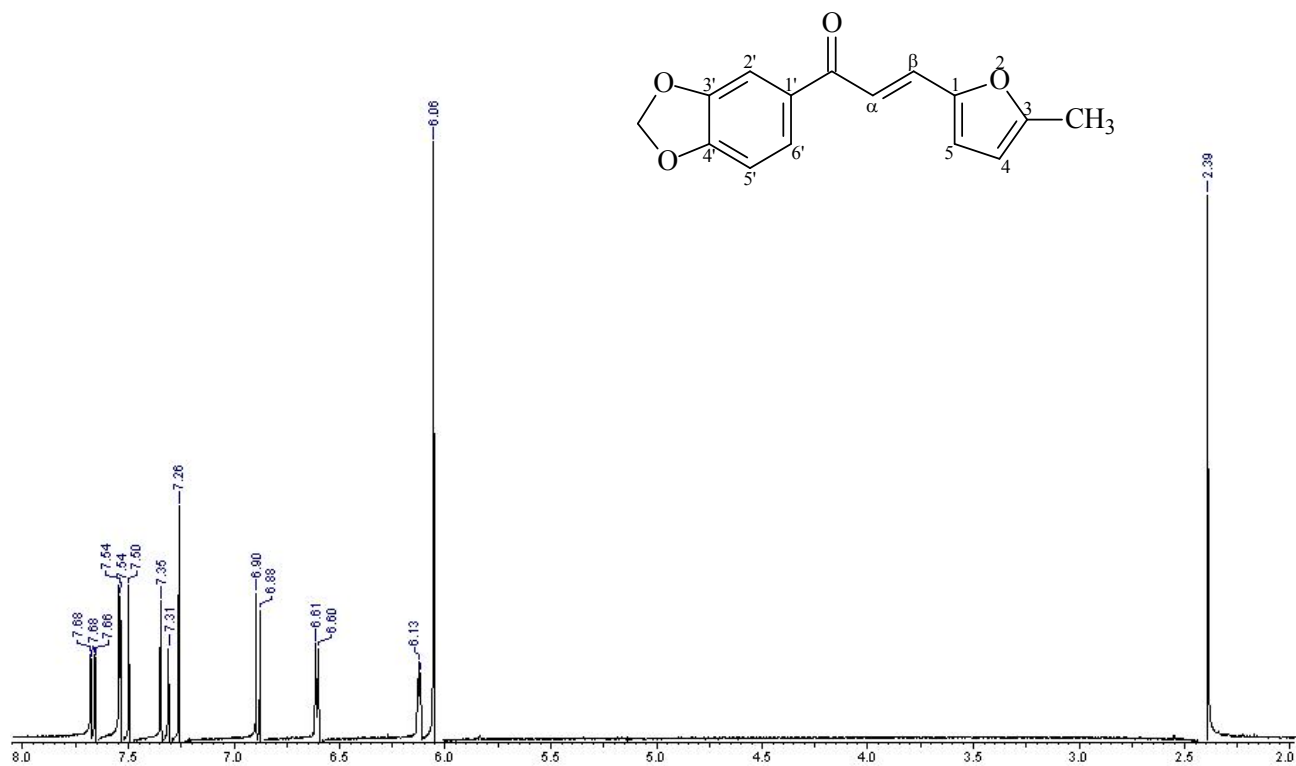
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto **L18**.



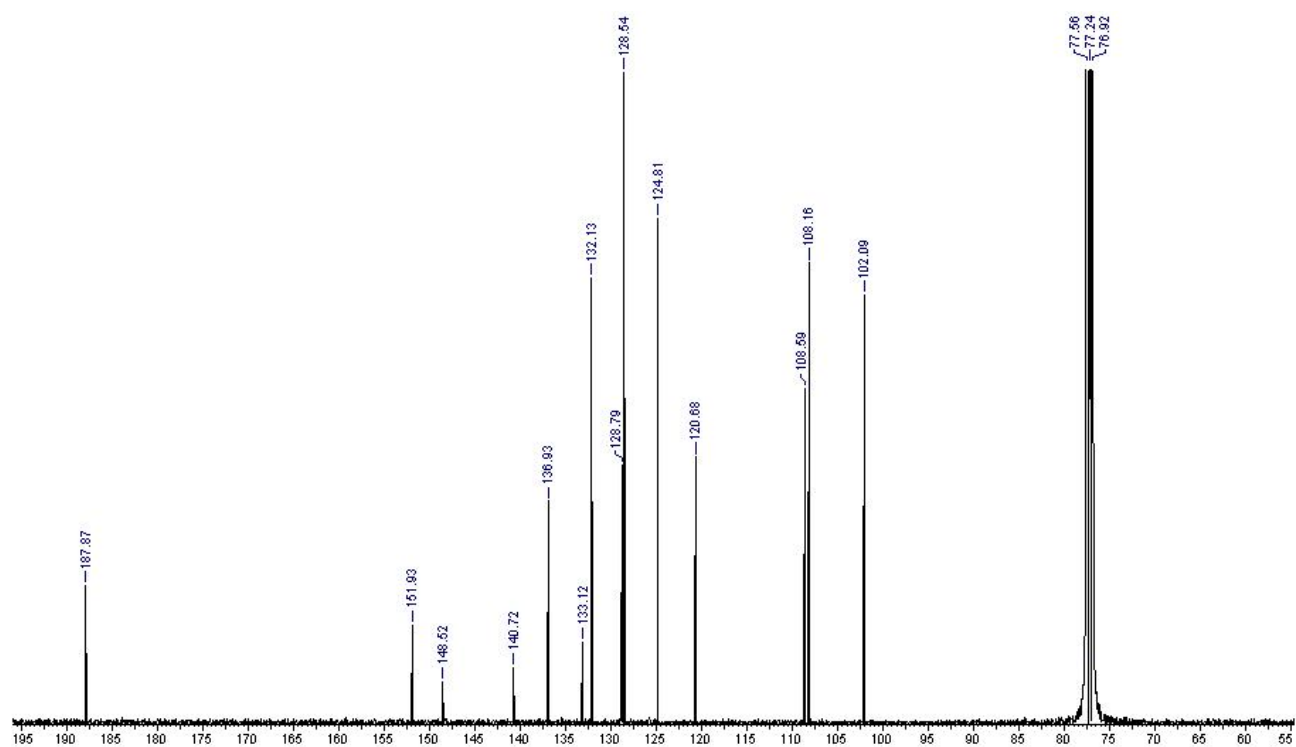
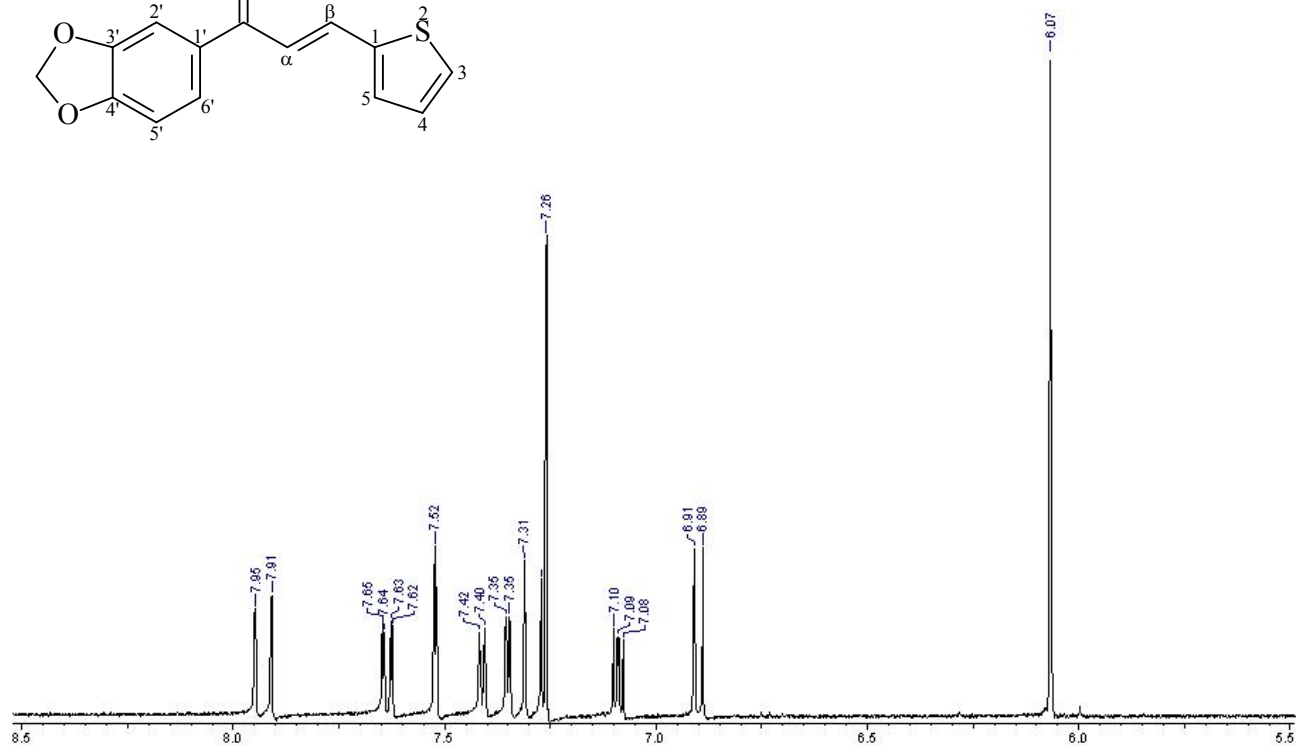
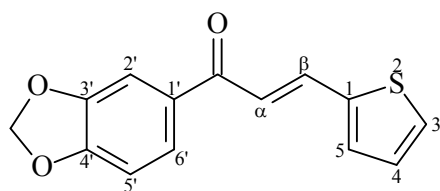
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto L20.



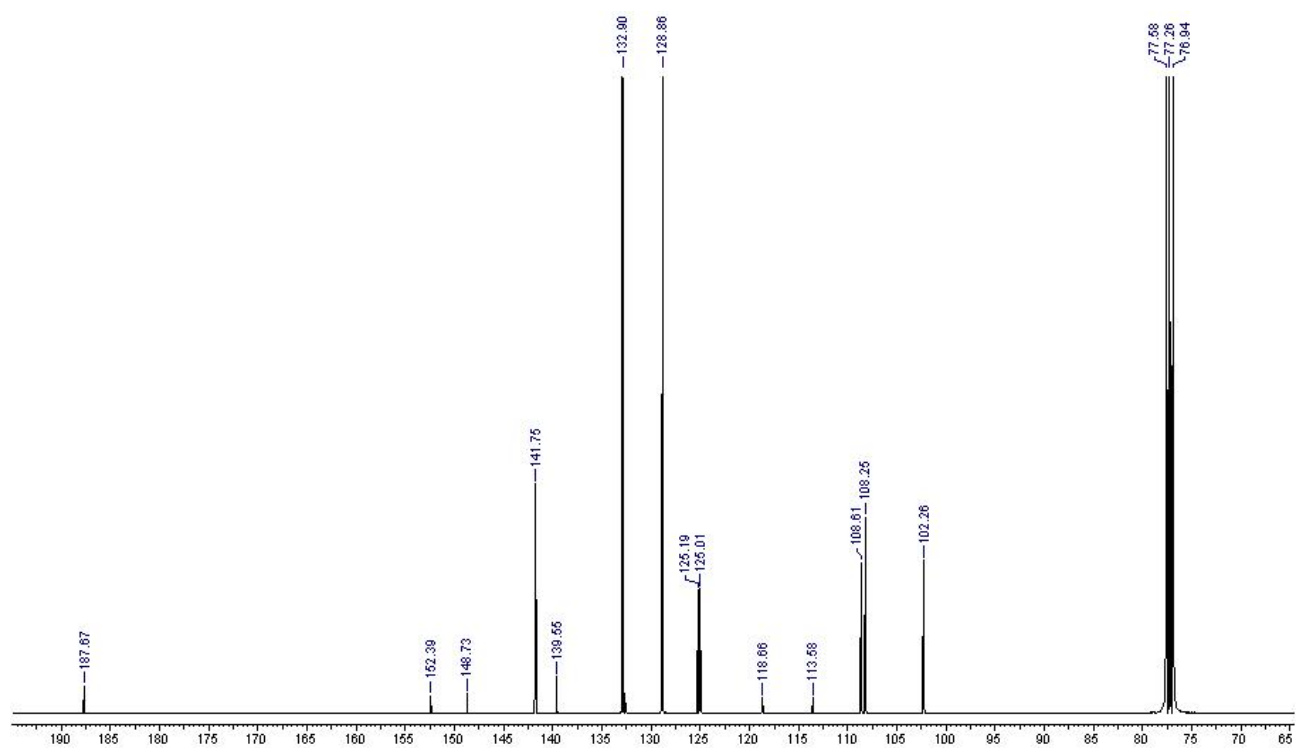
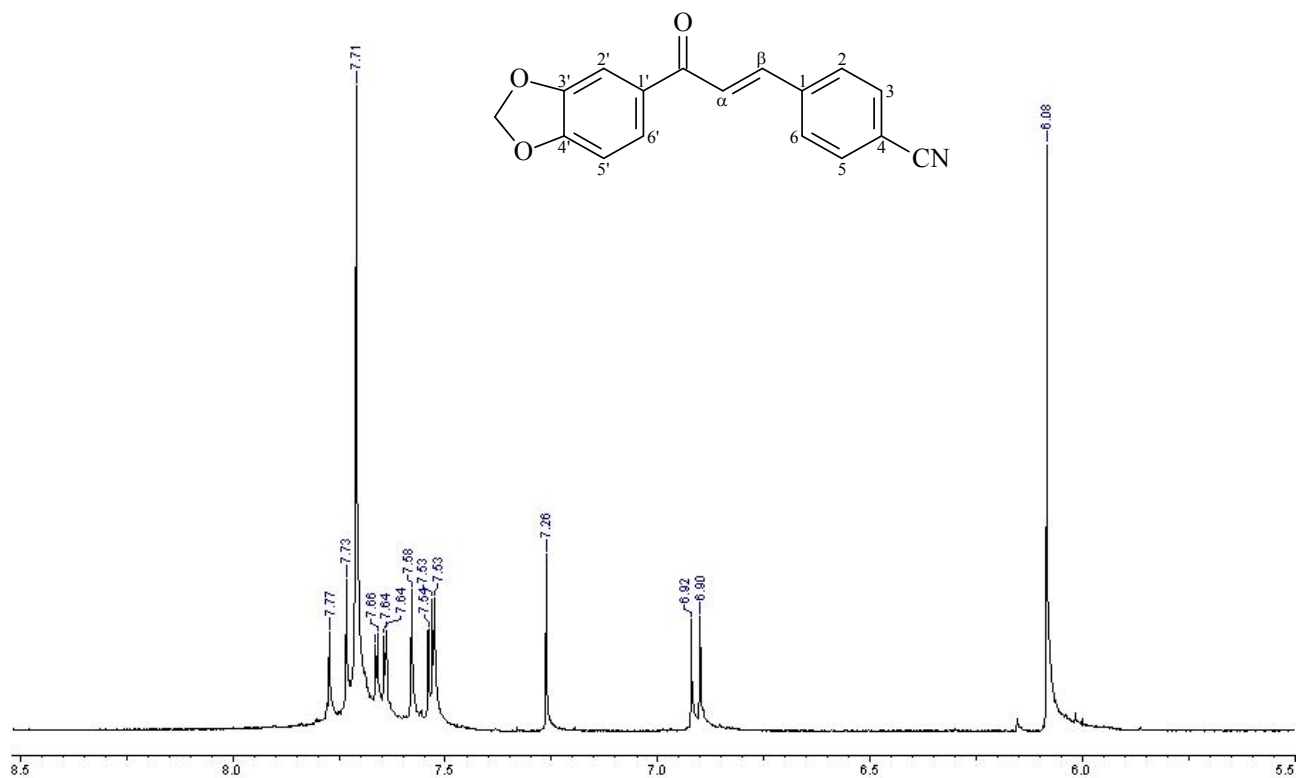
Espetros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto L22.



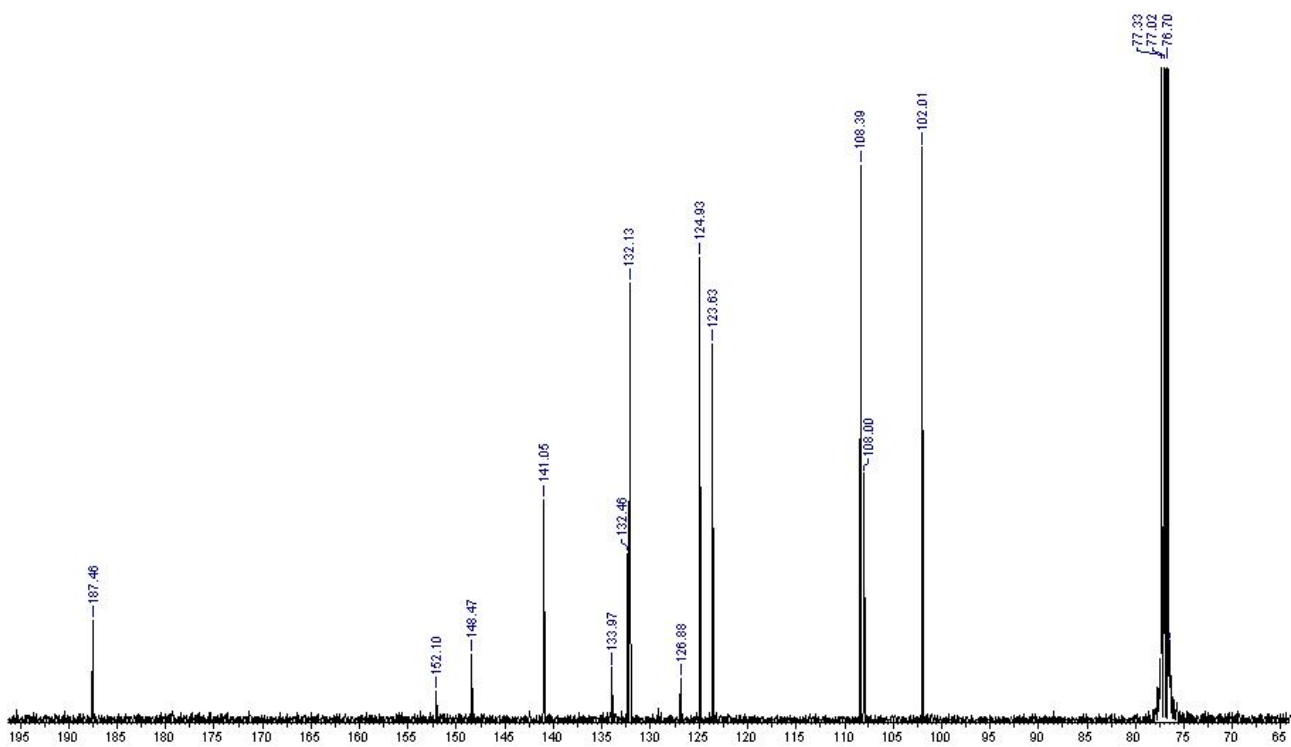
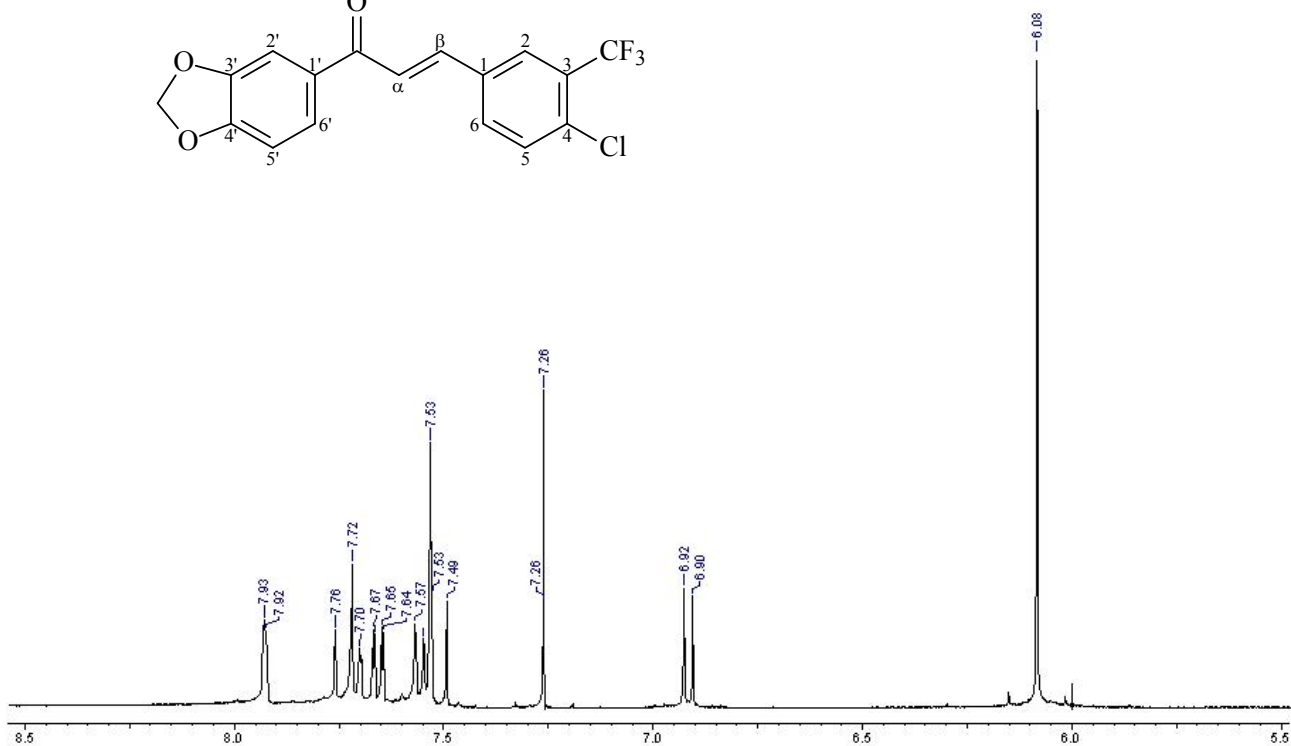
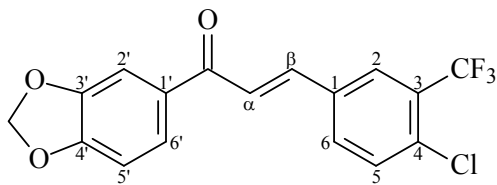
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto L24.



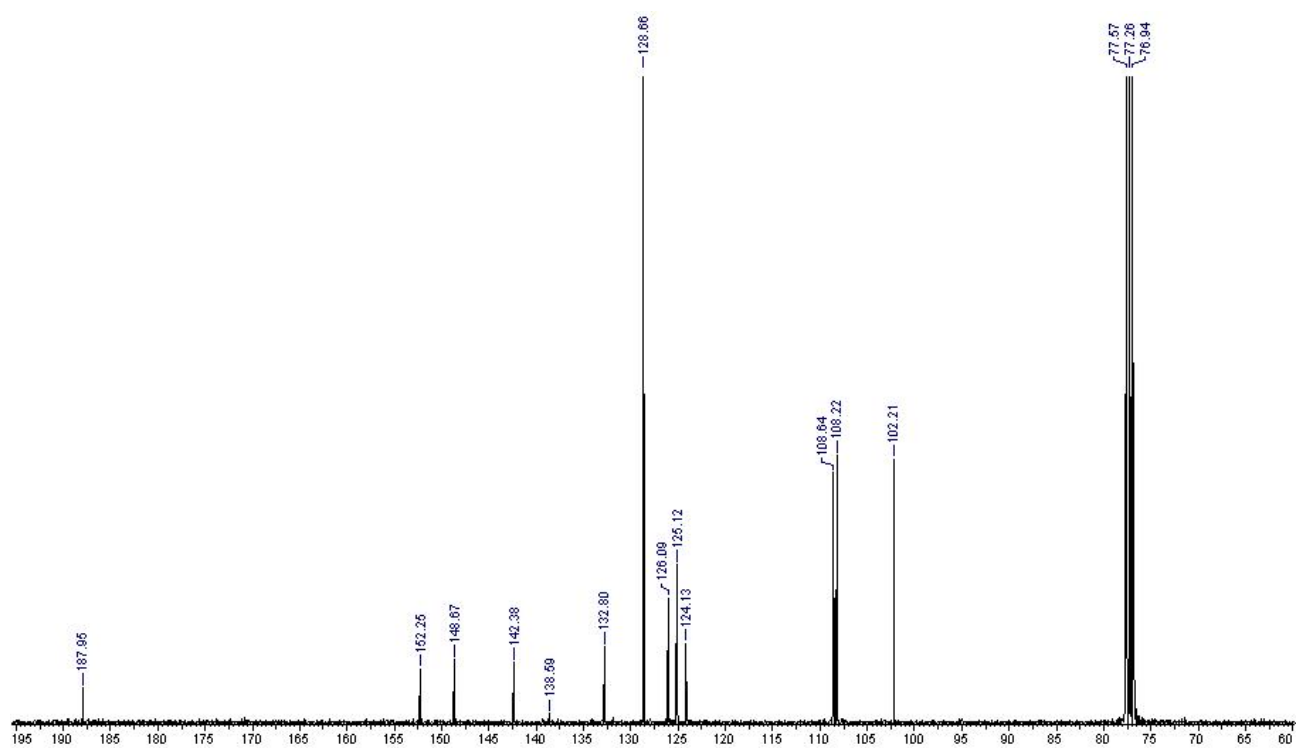
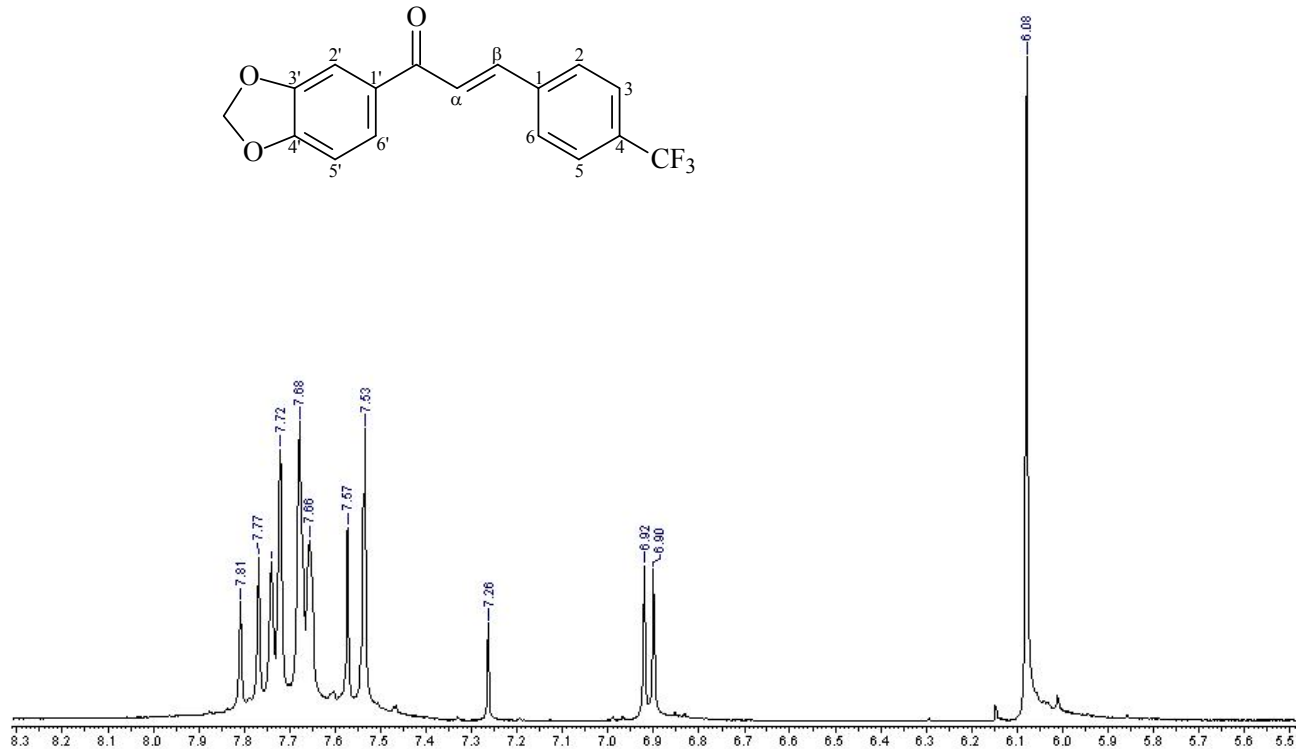
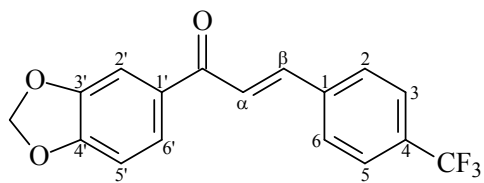
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L27**.



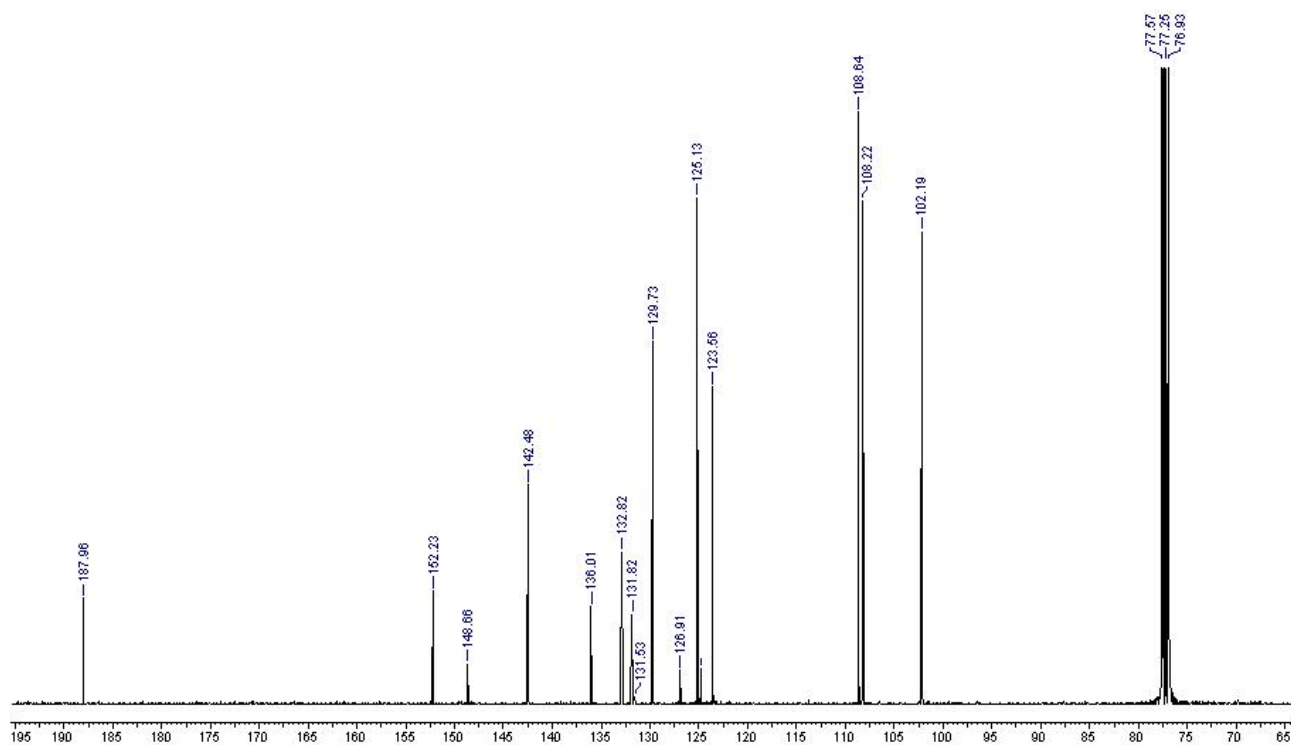
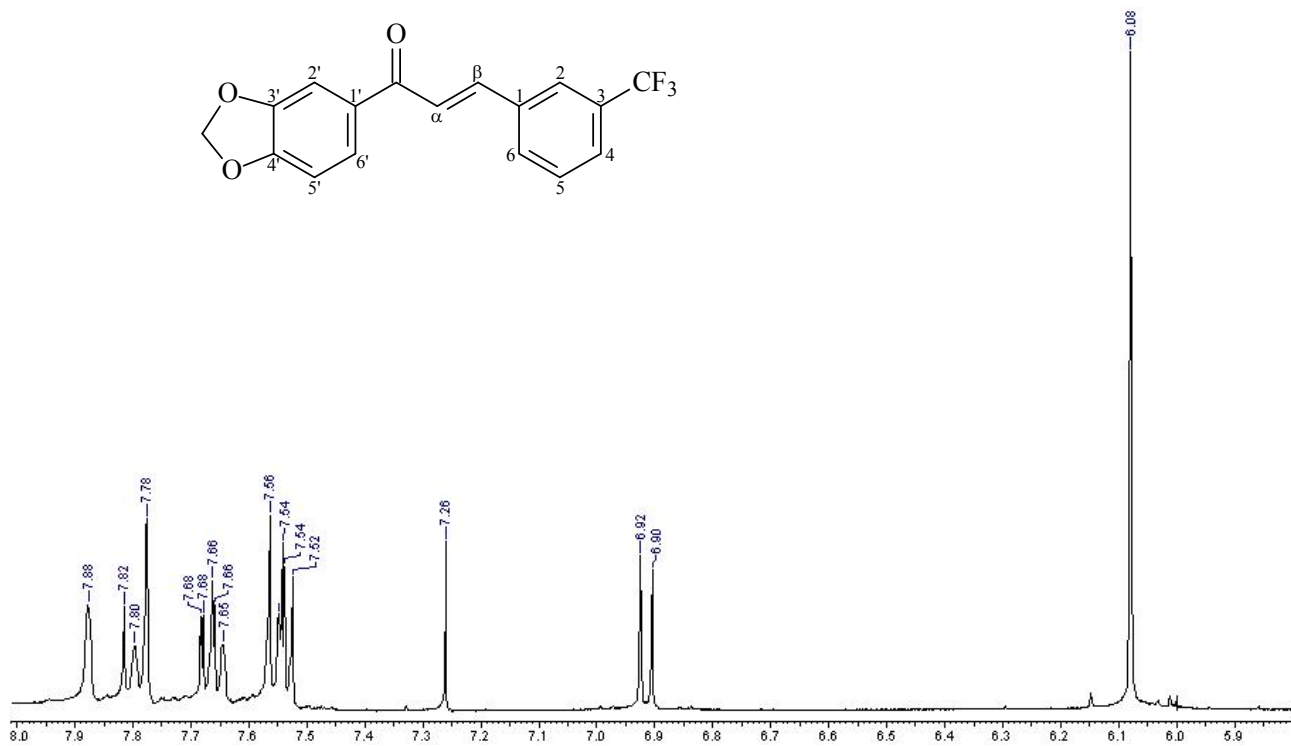
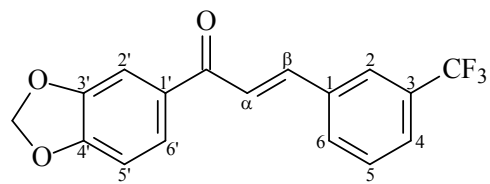
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L39**.



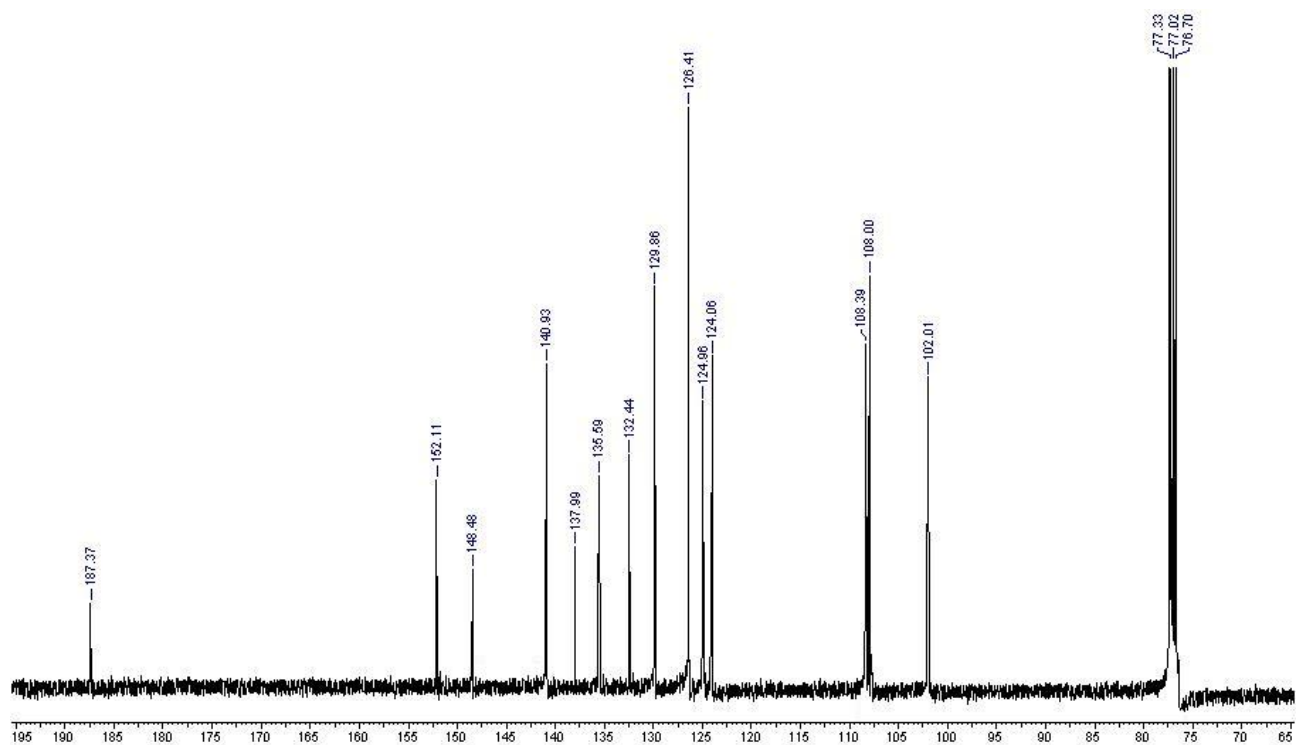
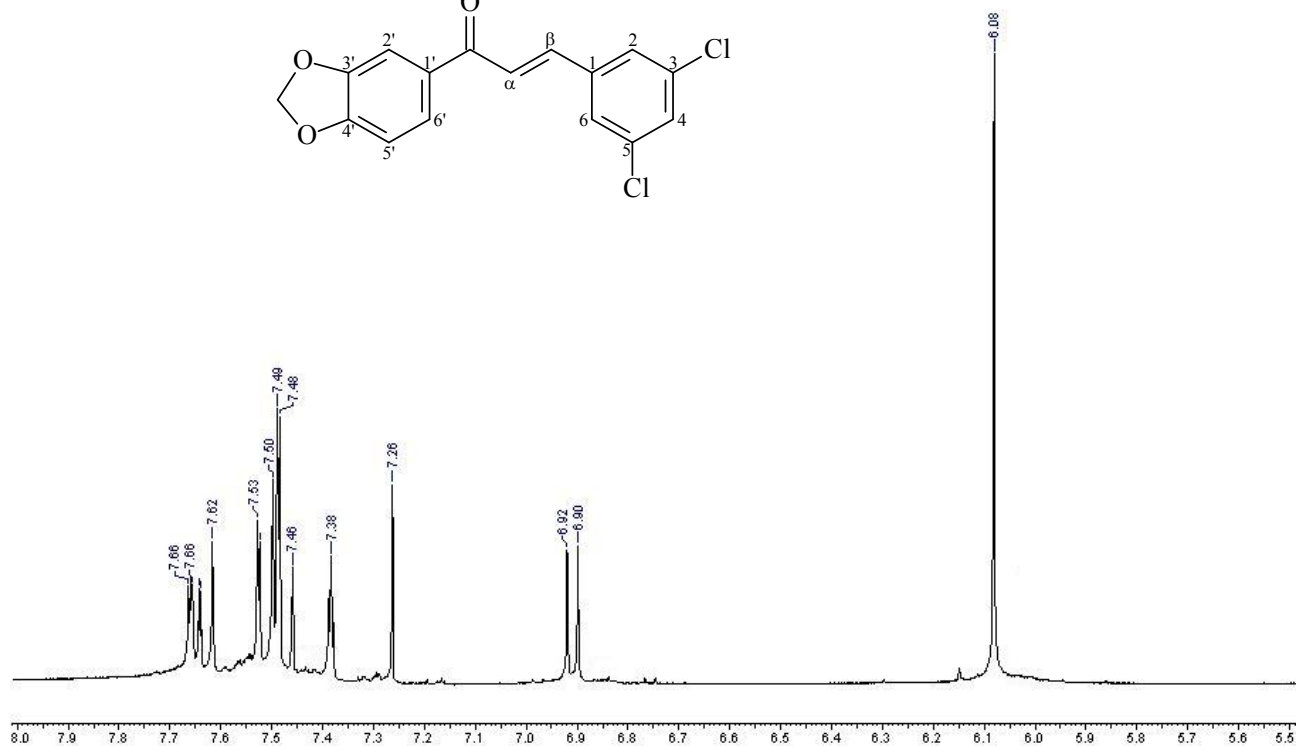
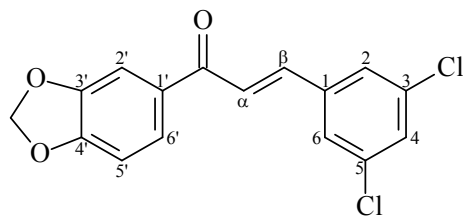
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto L40.



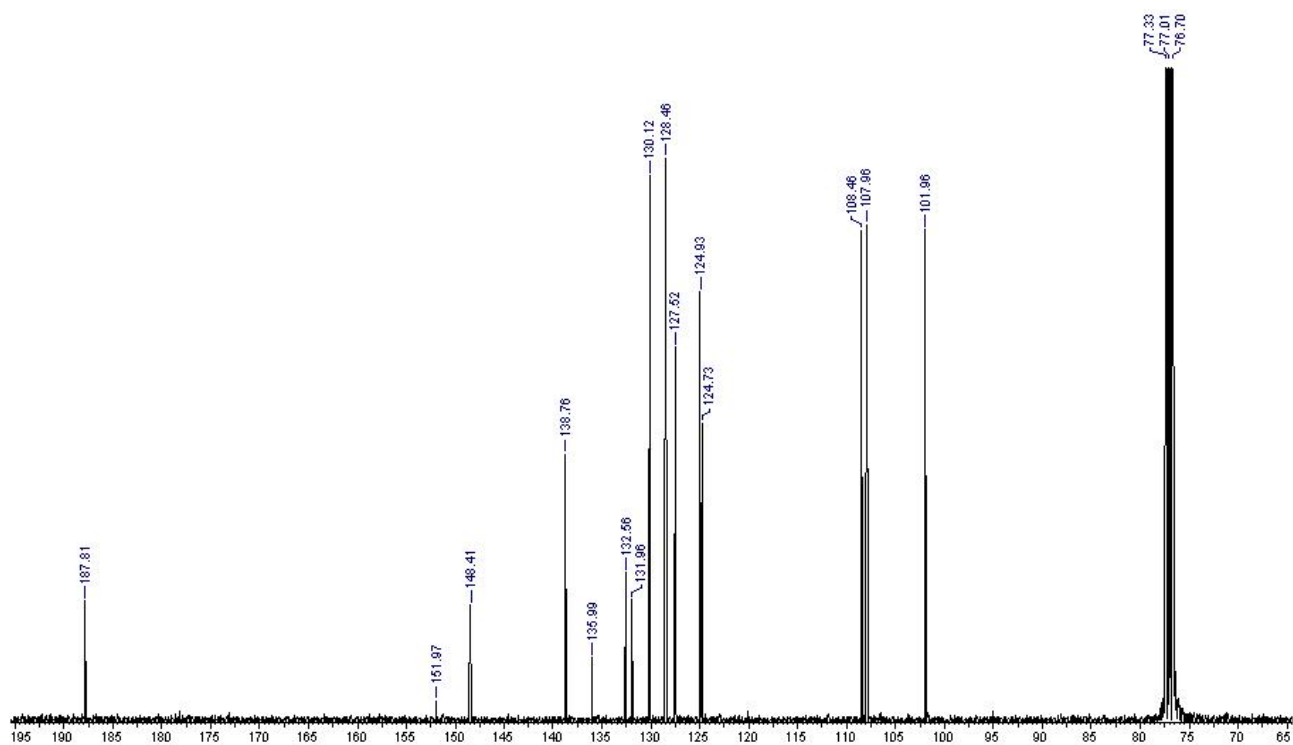
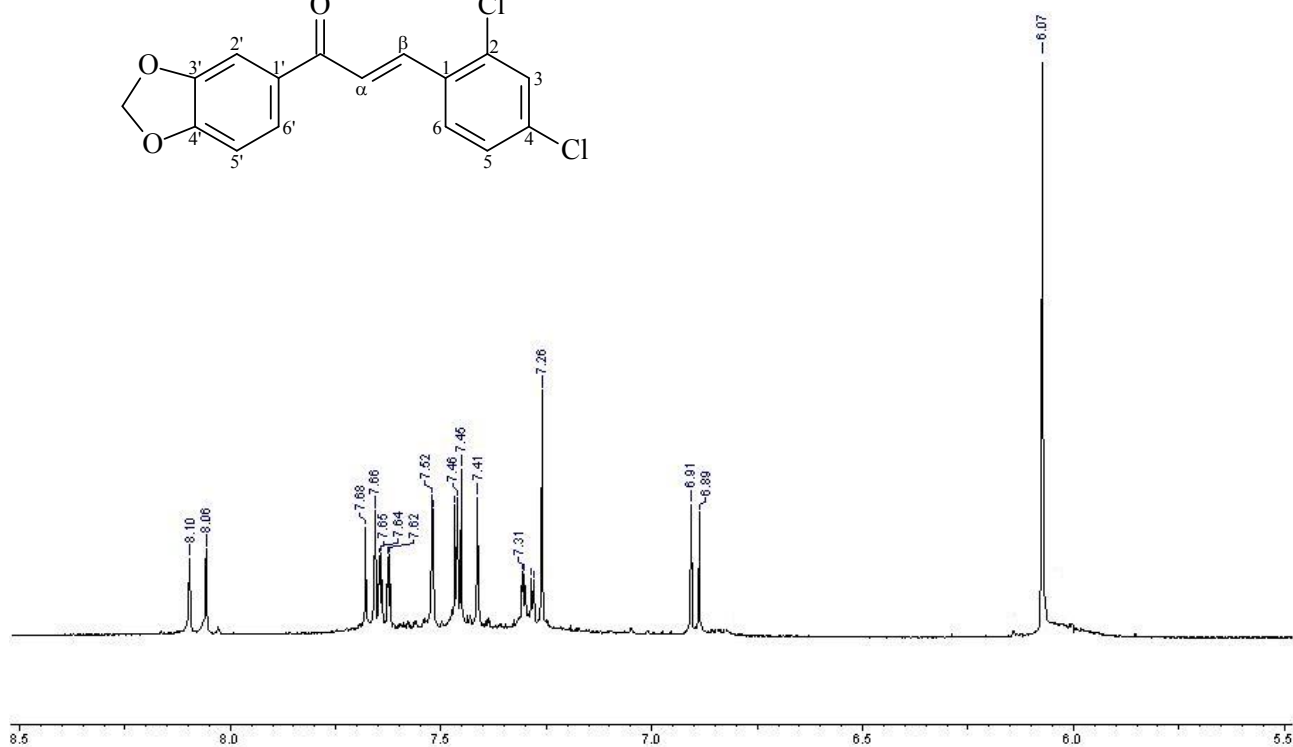
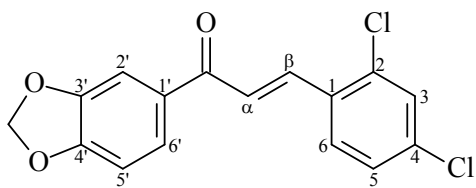
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L41**.



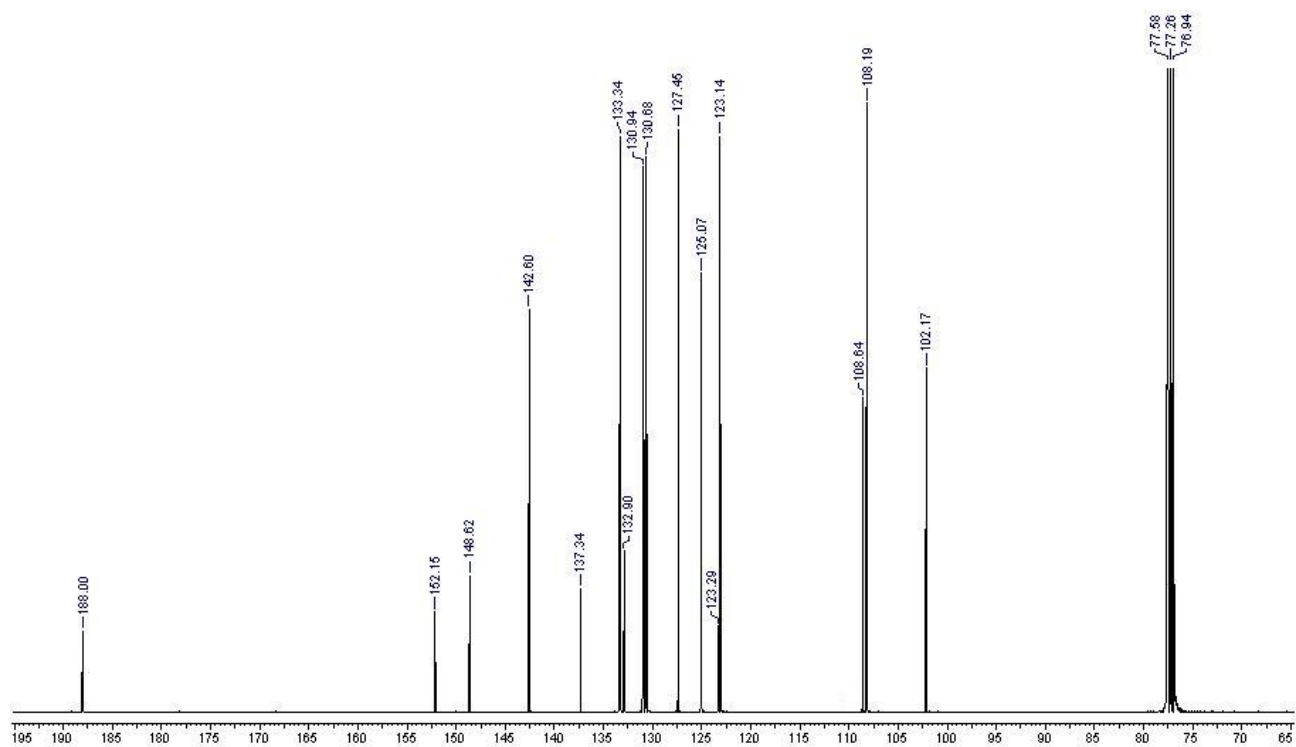
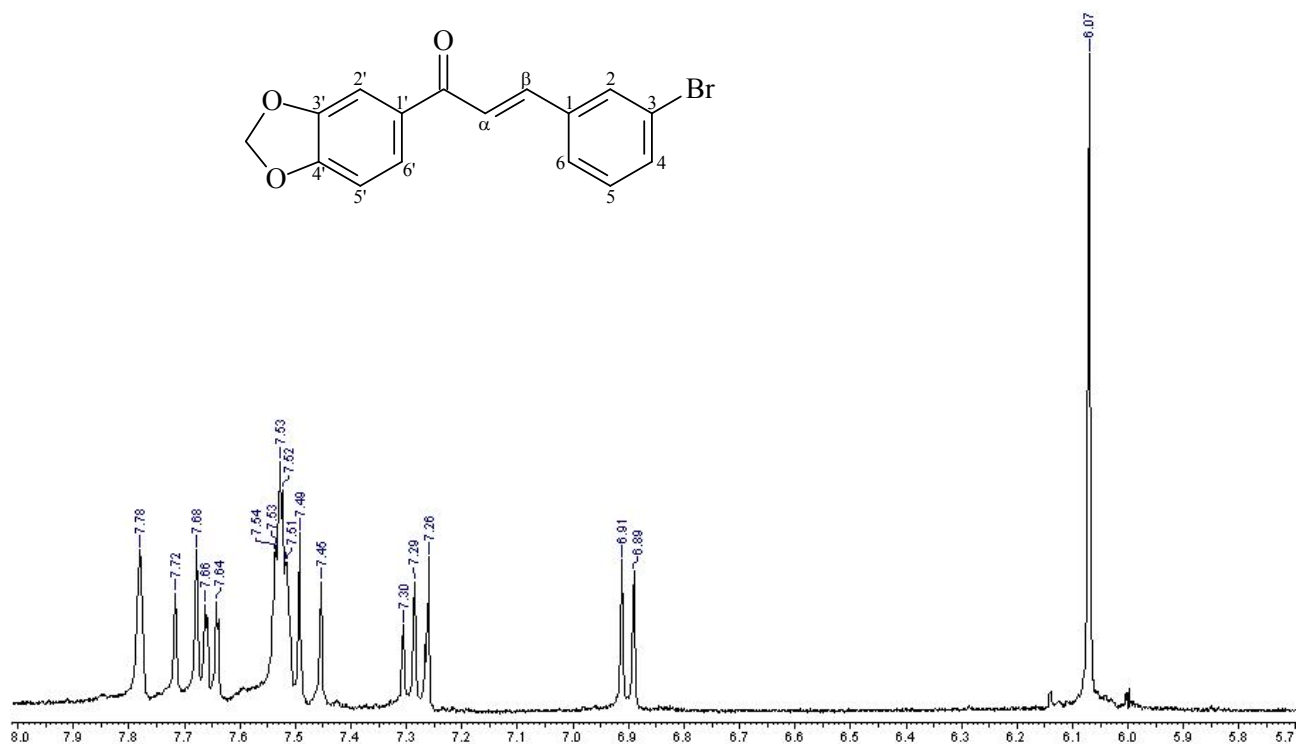
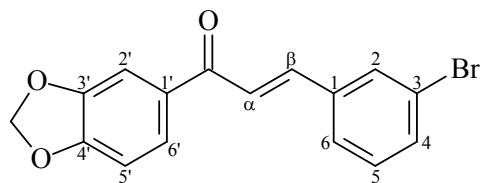
Espetros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto L42.



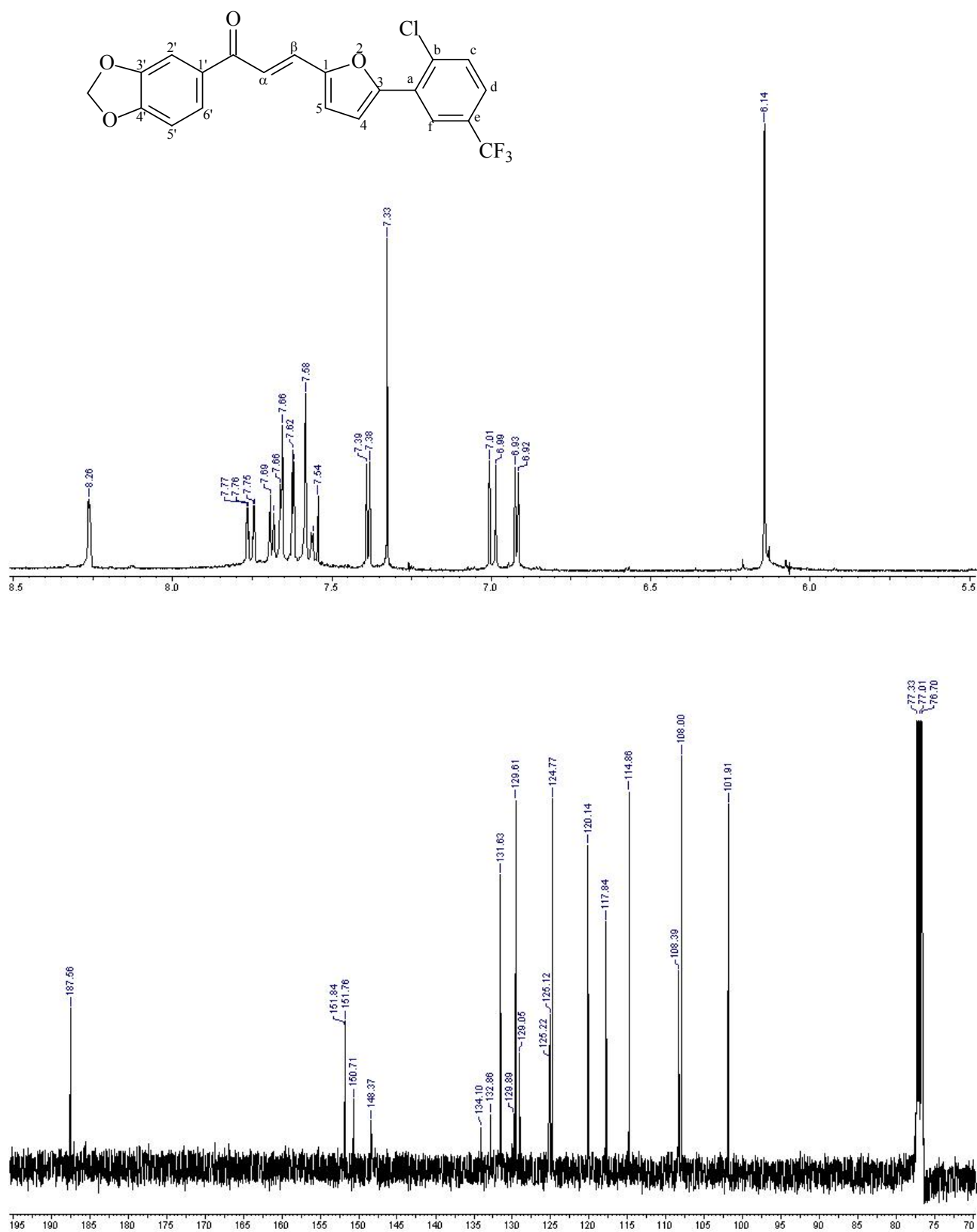
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L43**.



Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L44**.

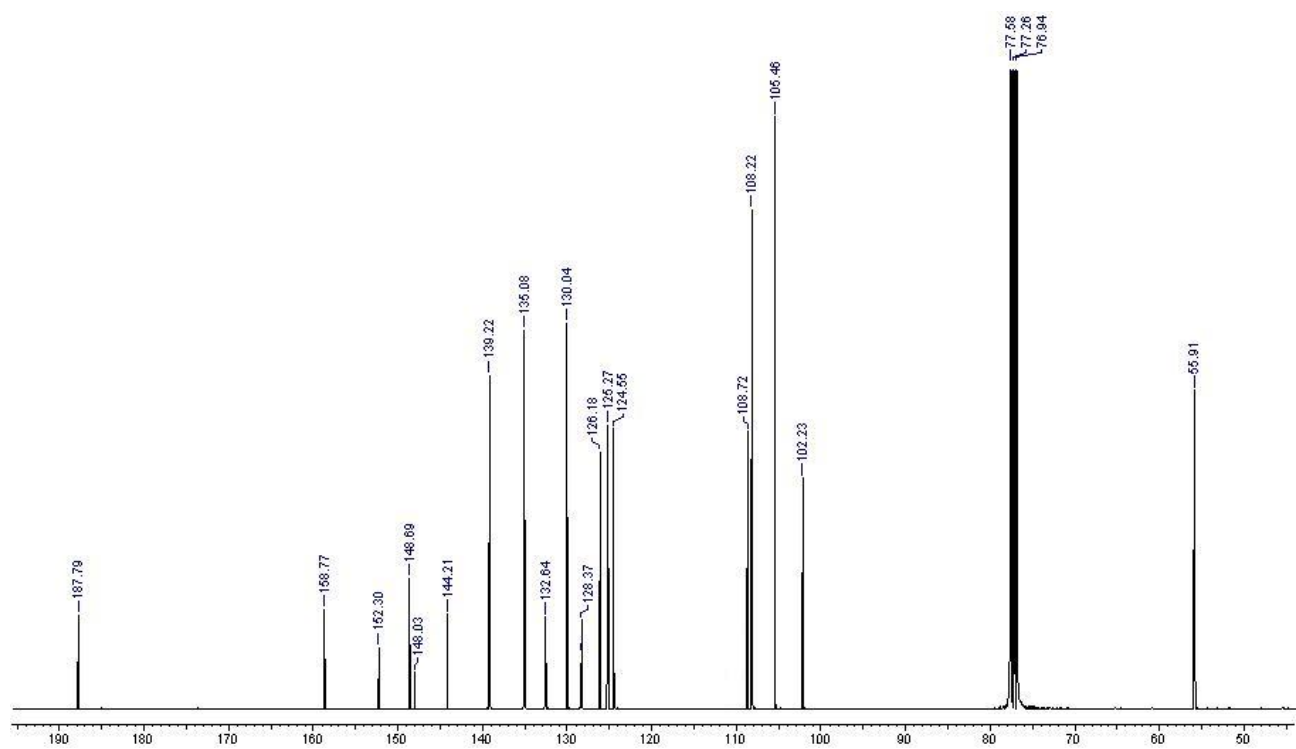
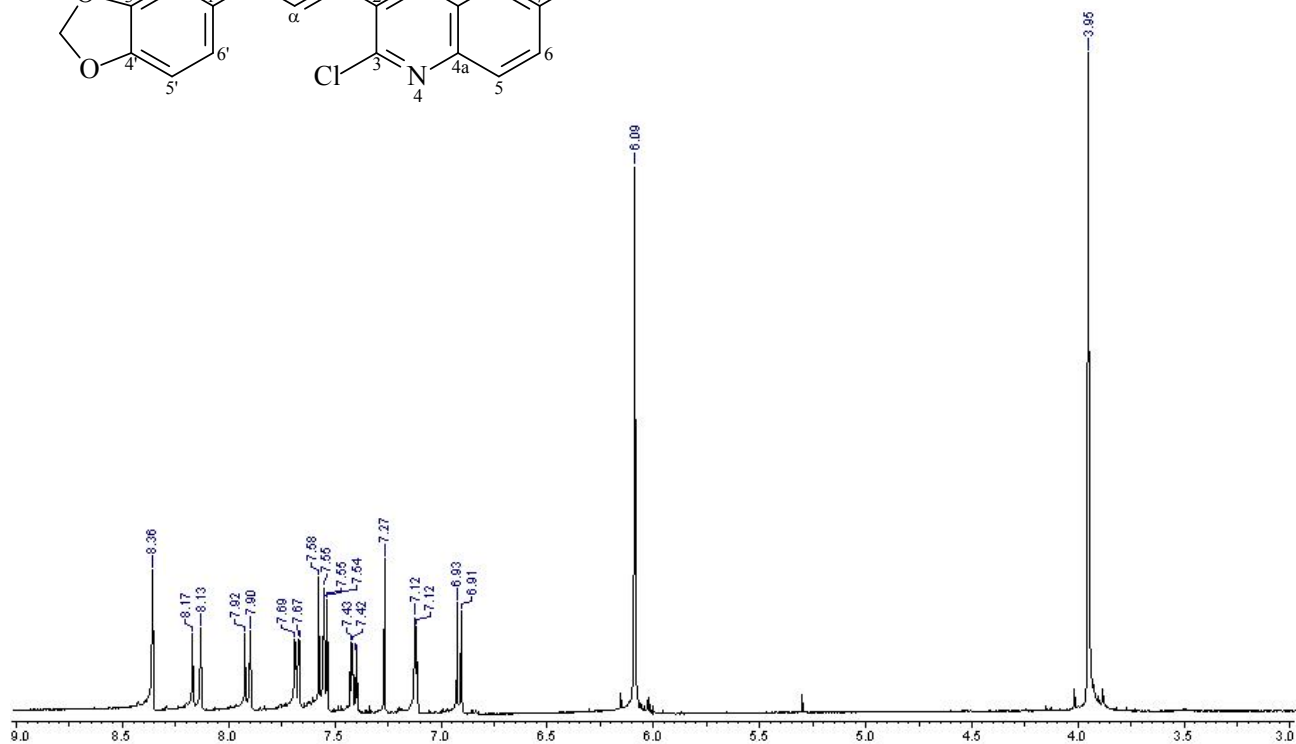
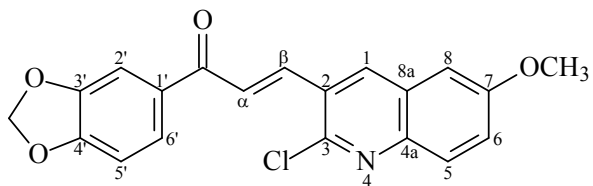


Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L45**.

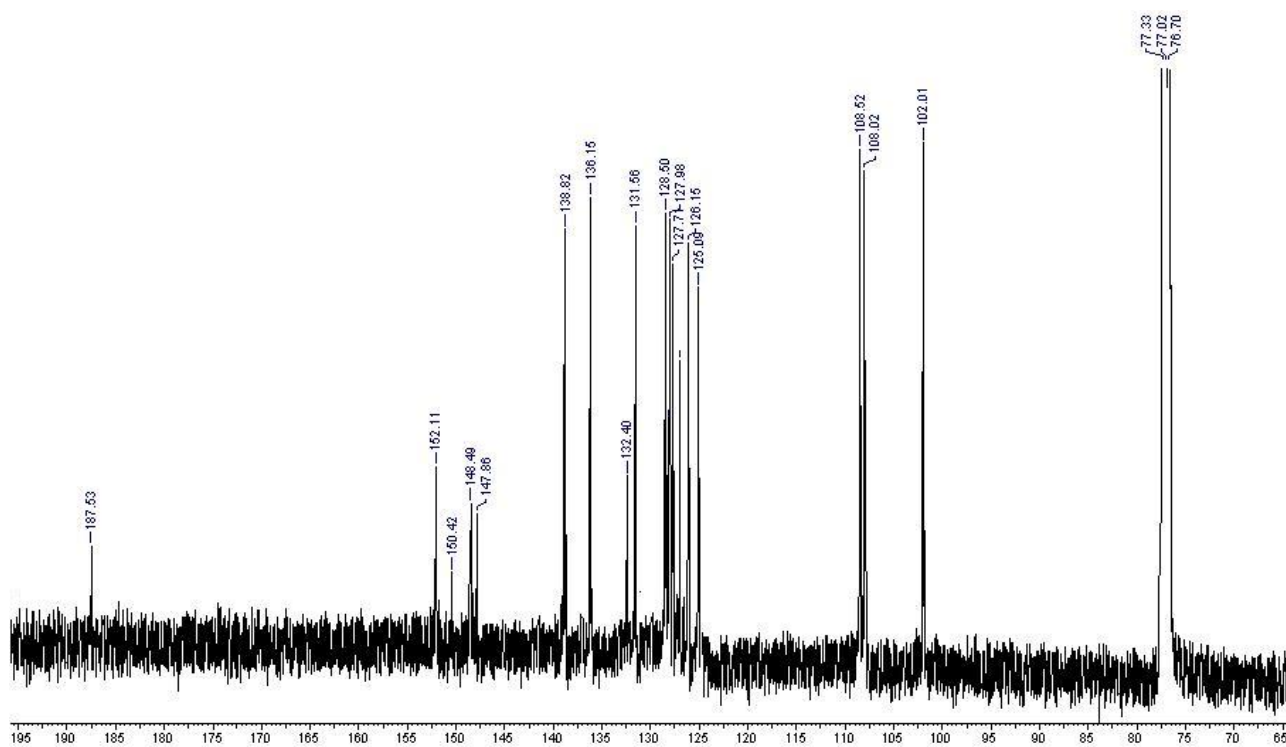
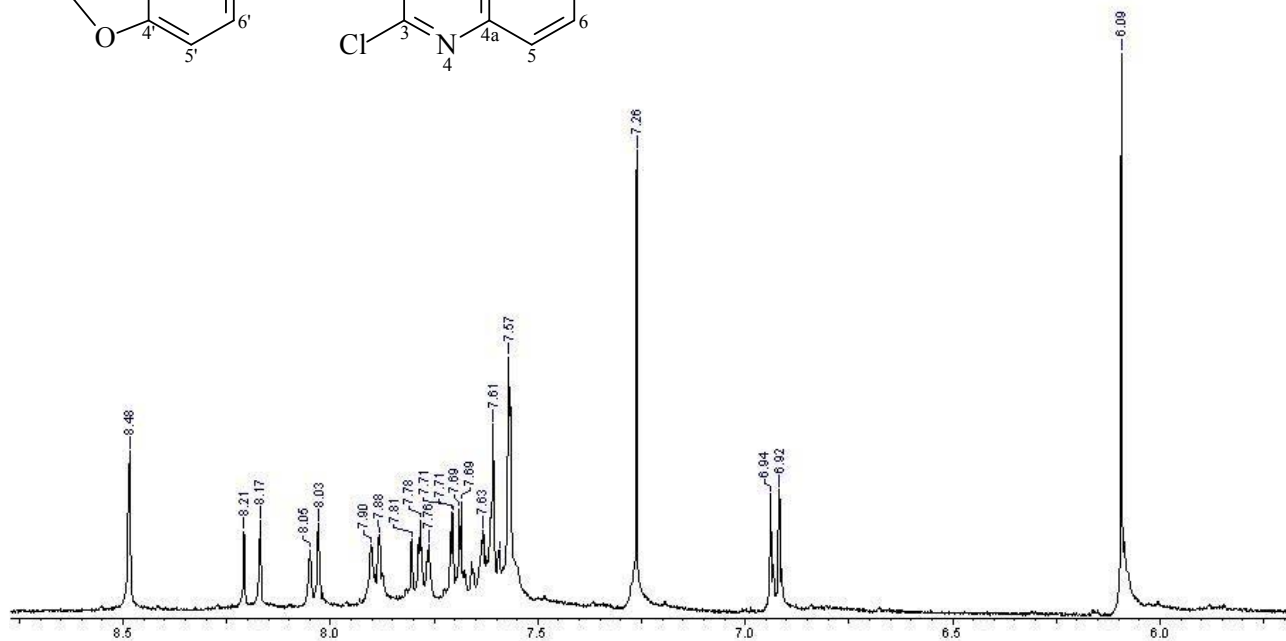
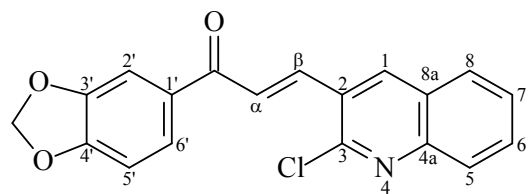


Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L46**.

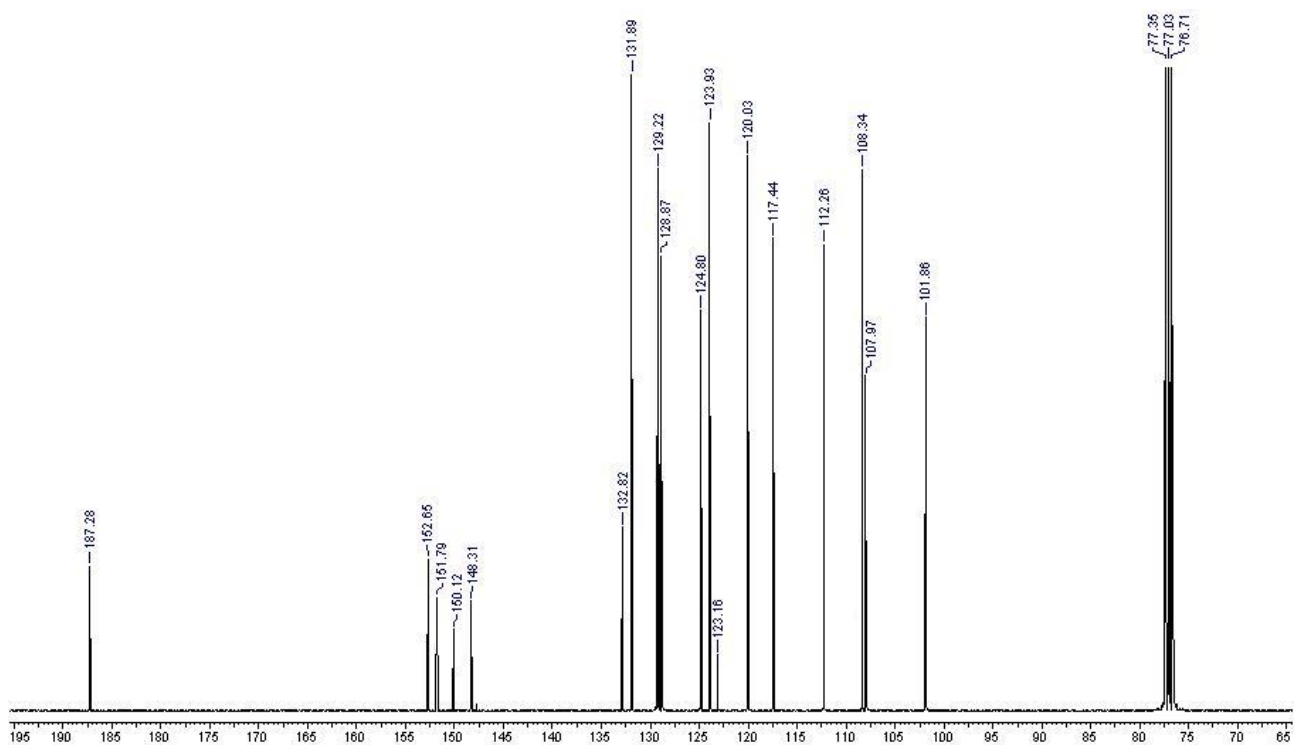
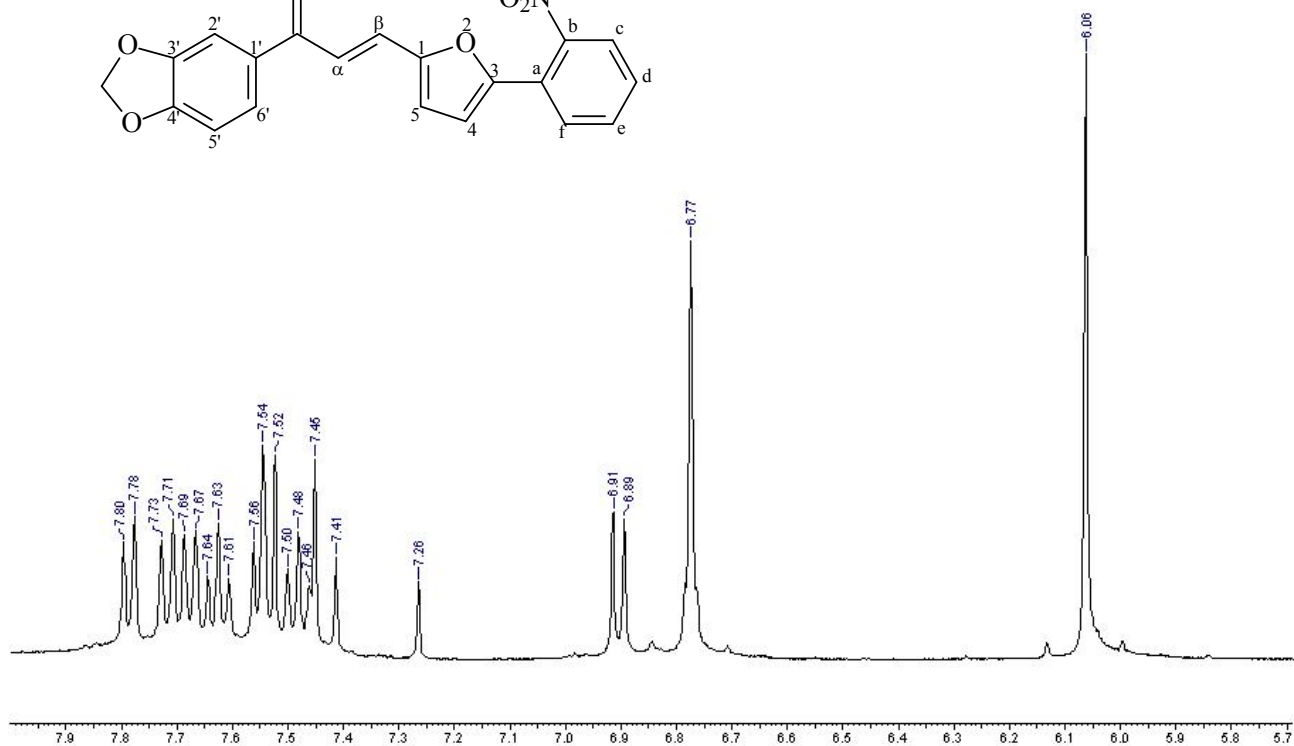
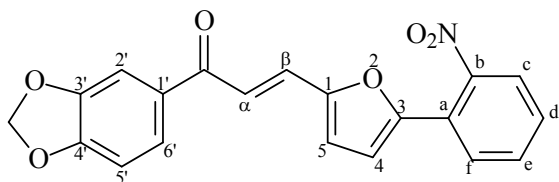
O espectro de RMN de ^1H não foi bem ajustado, pois o sinal correspondente ao CDCl_3 aparece em 7,33 ppm, quando deveria aparecer em 7,26 ppm (0,07 ppm de diferença). Os valores da Tabela V.43 do Capítulo 1 estão diminuídos em 0,07 ppm para cada sinal de ^1H .



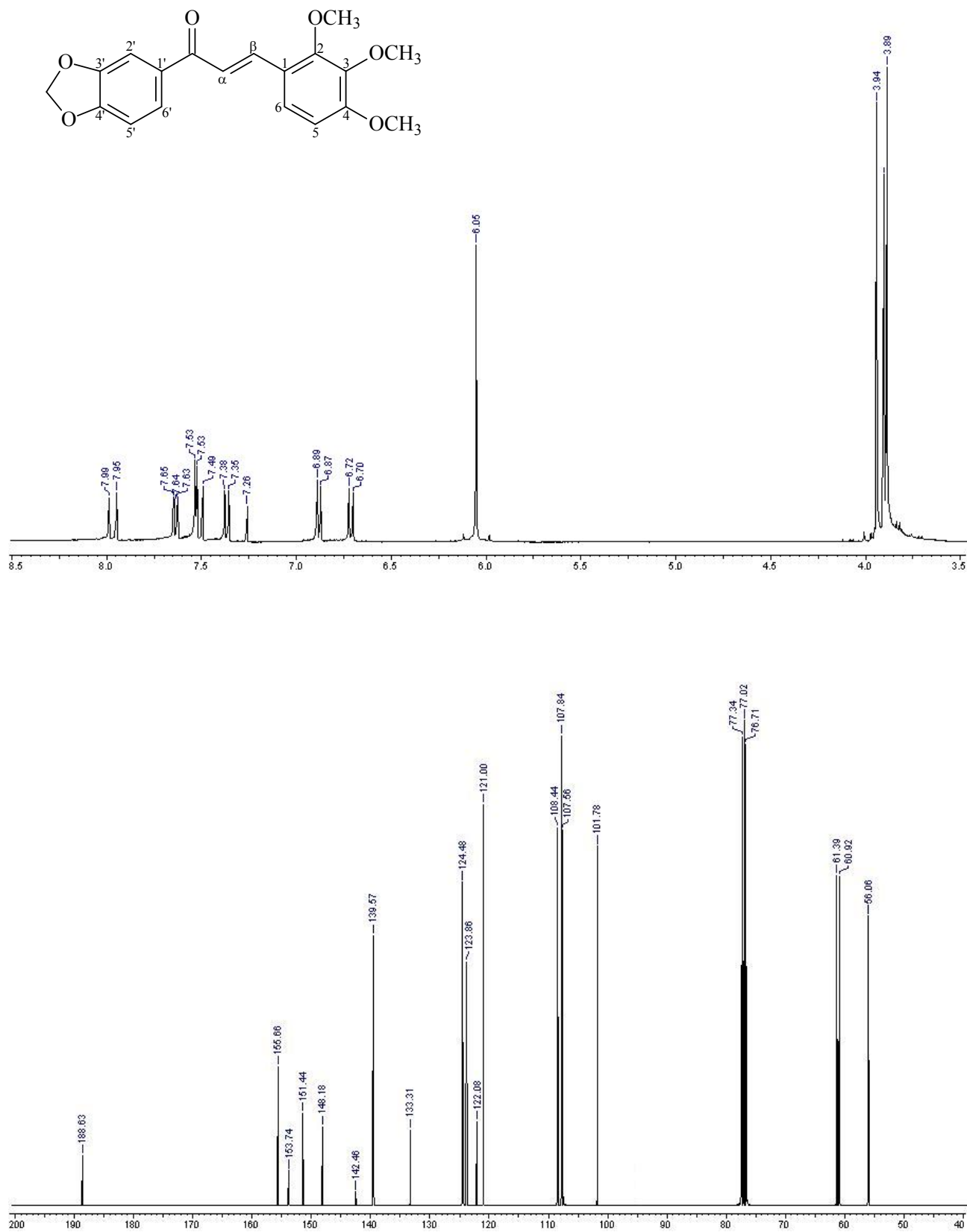
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L47**.



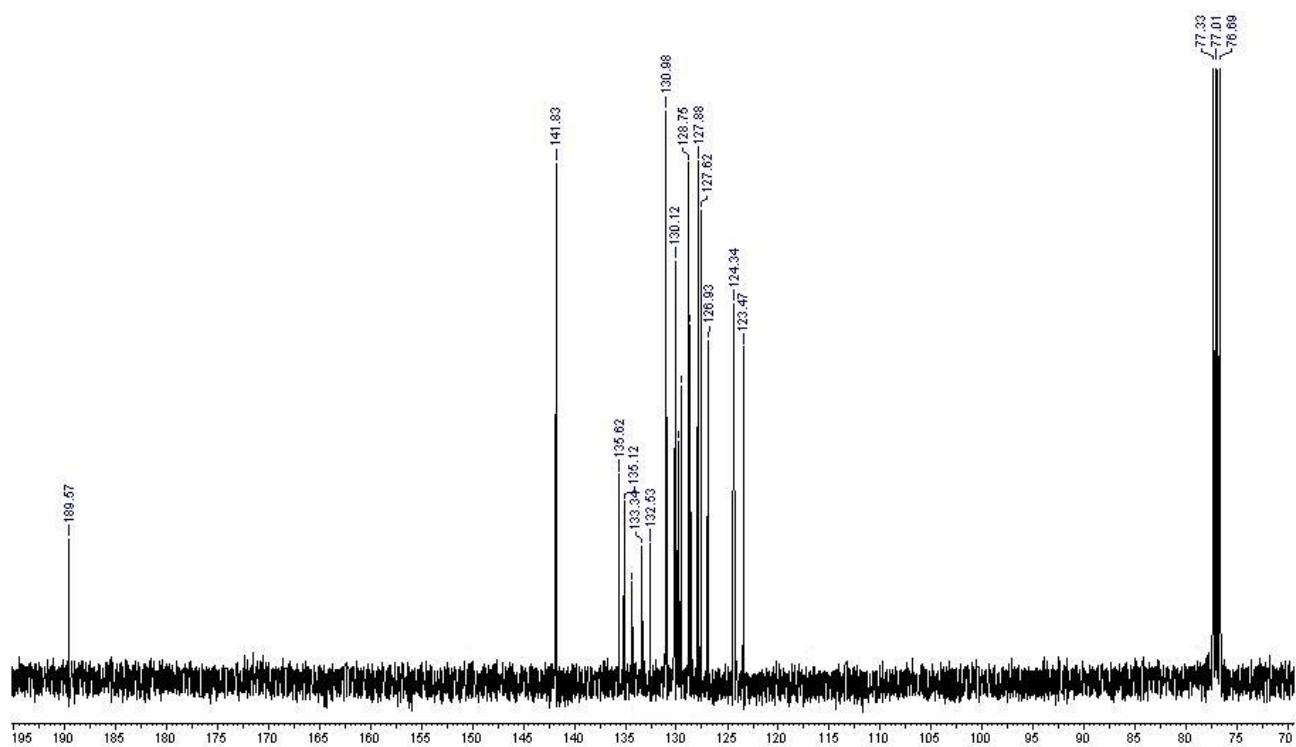
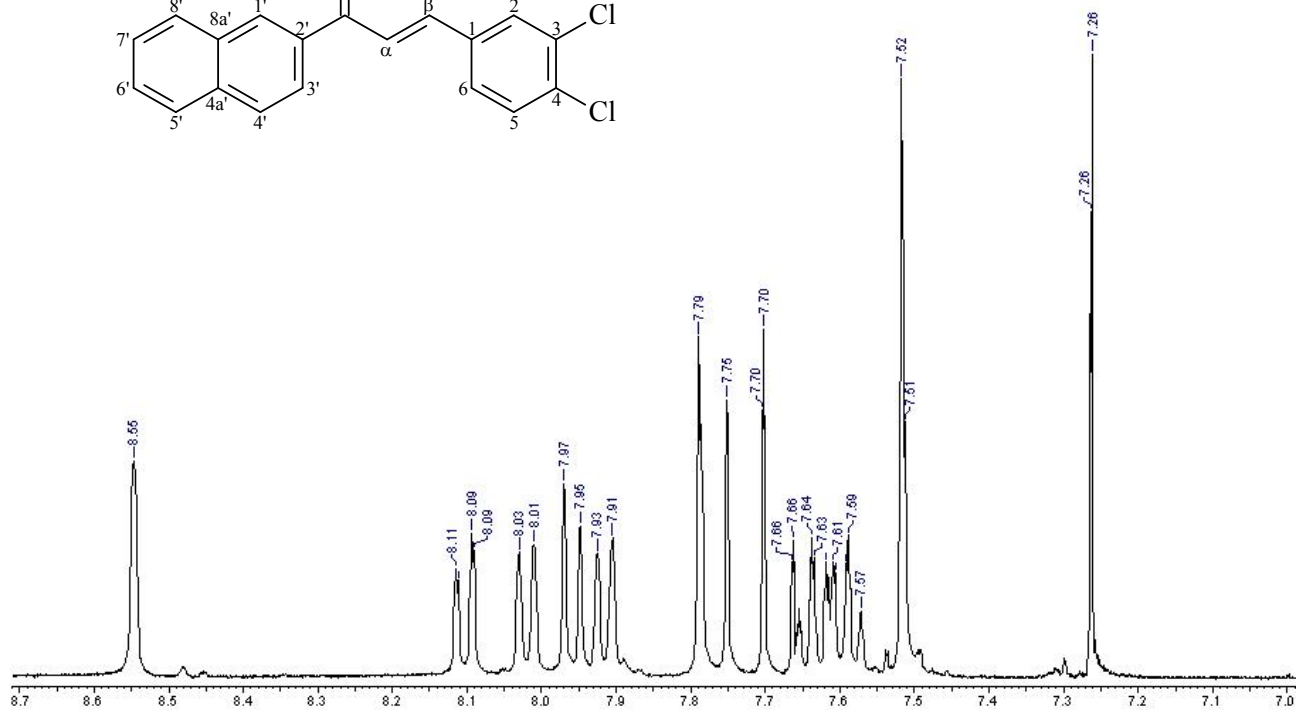
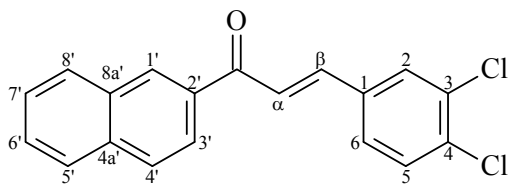
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L48**.



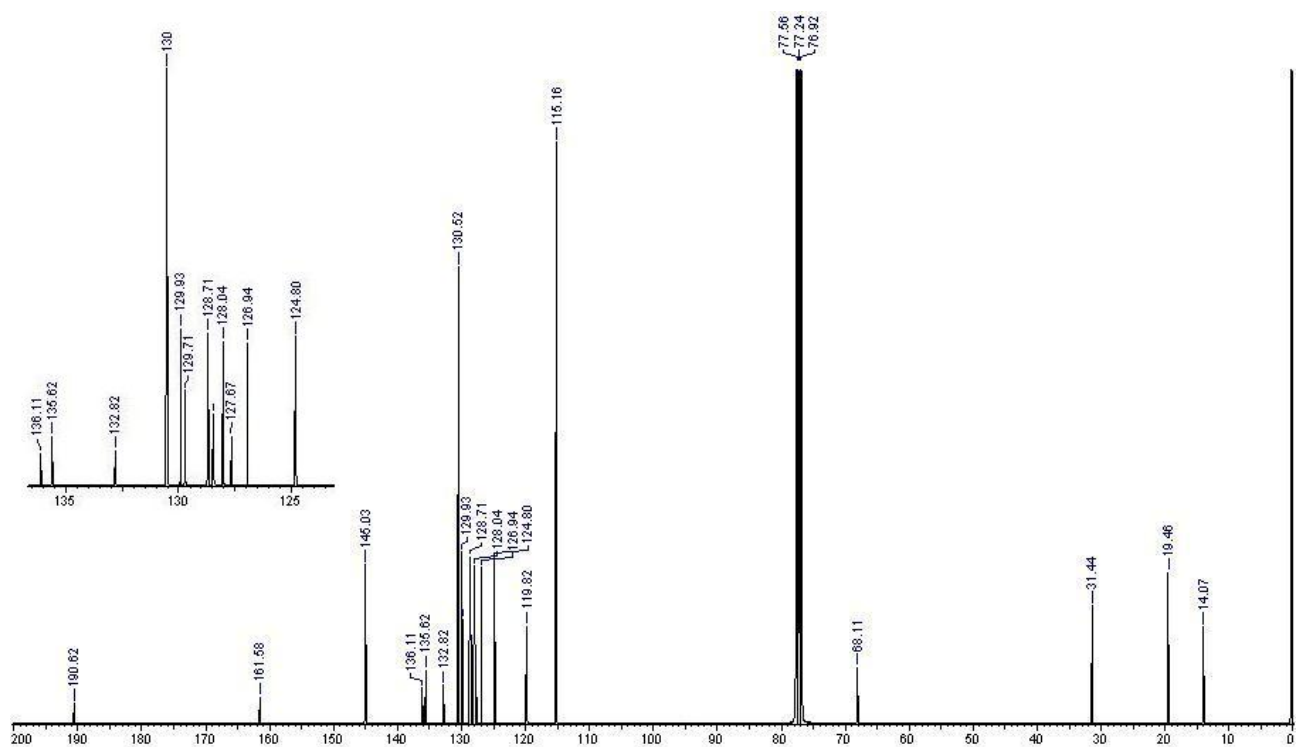
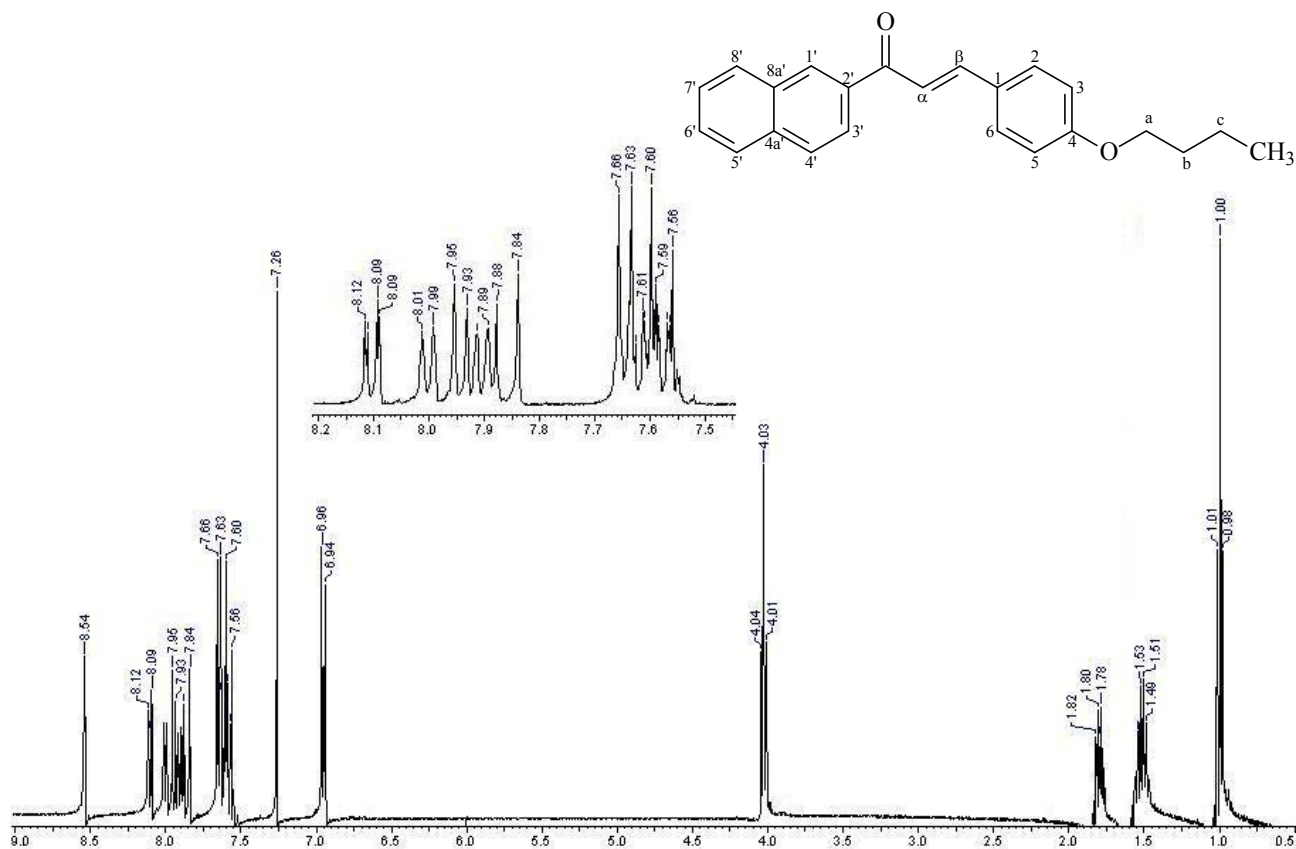
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **L50**.



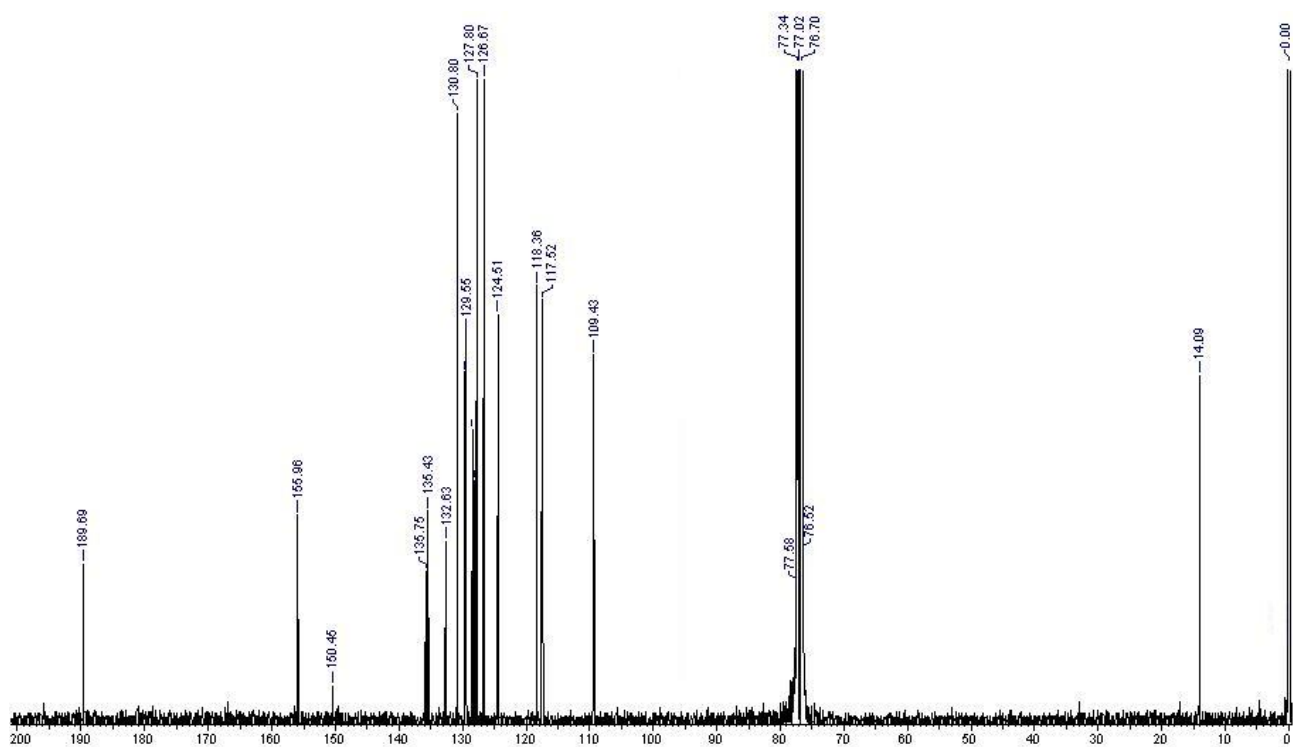
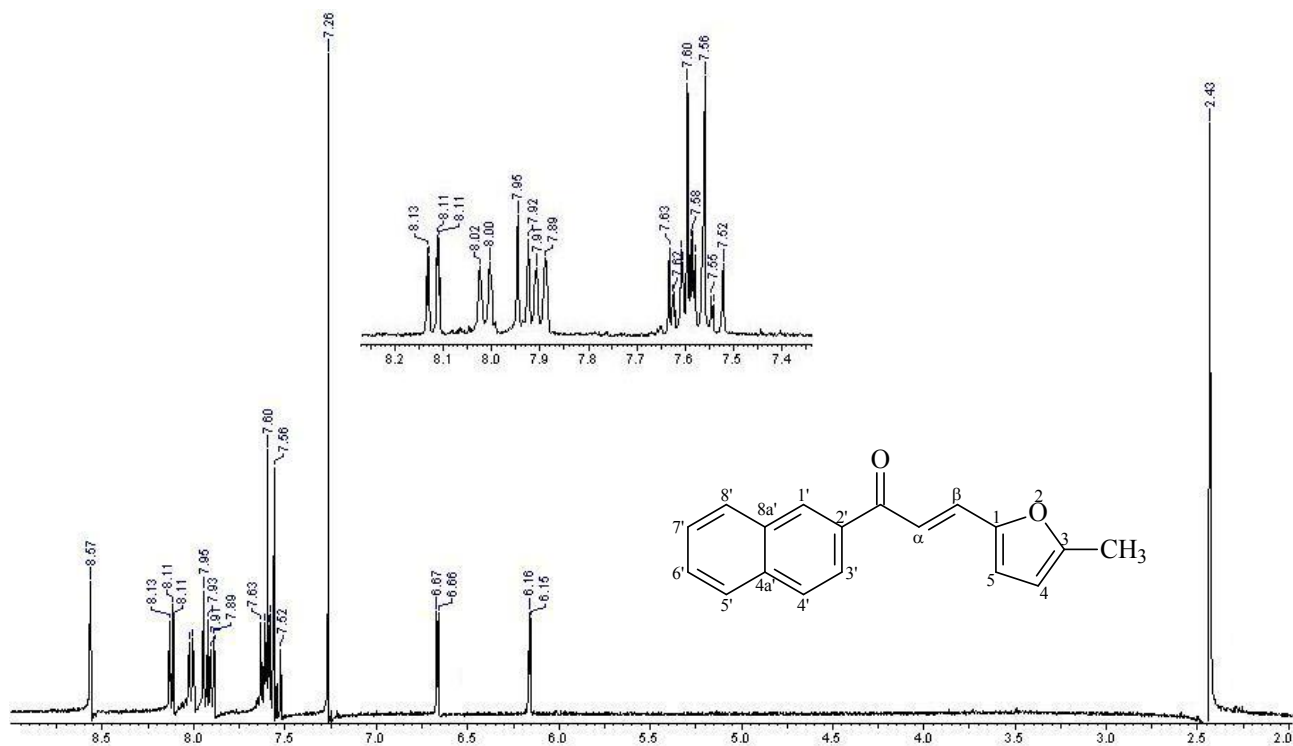
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto L51.



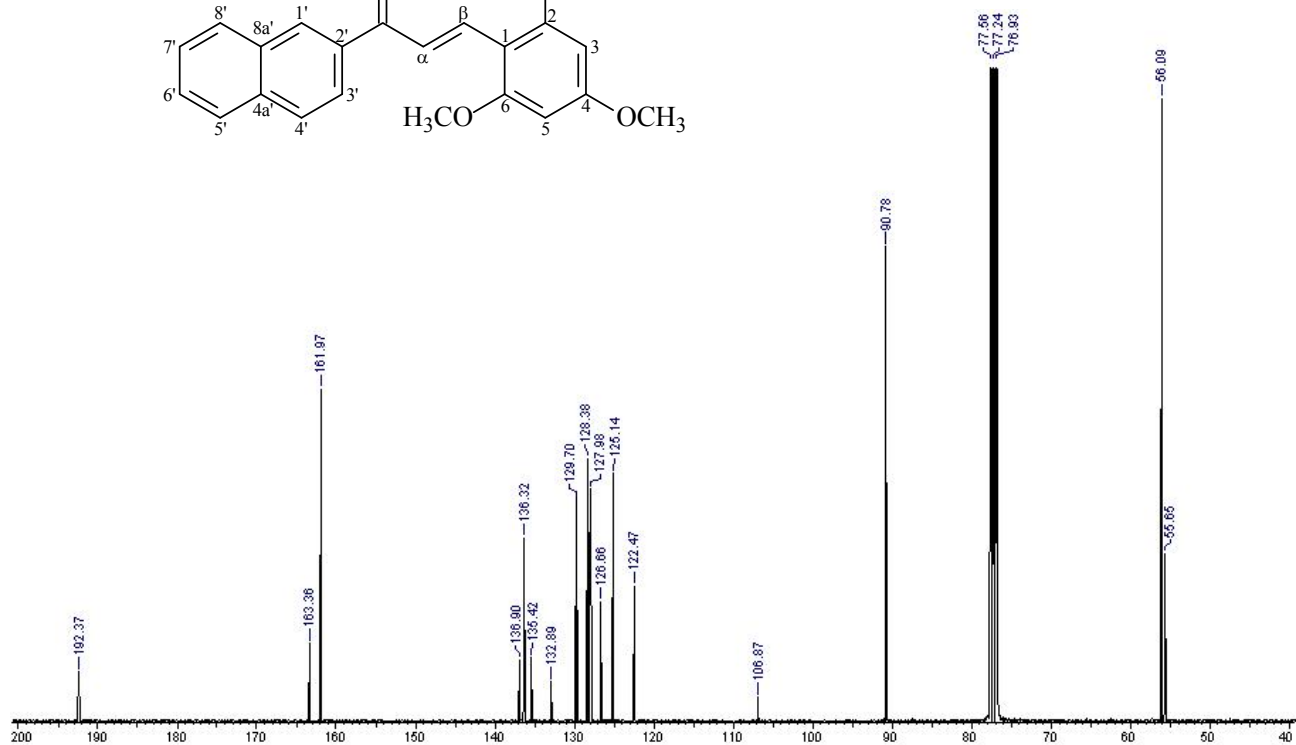
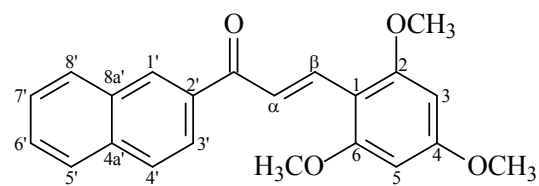
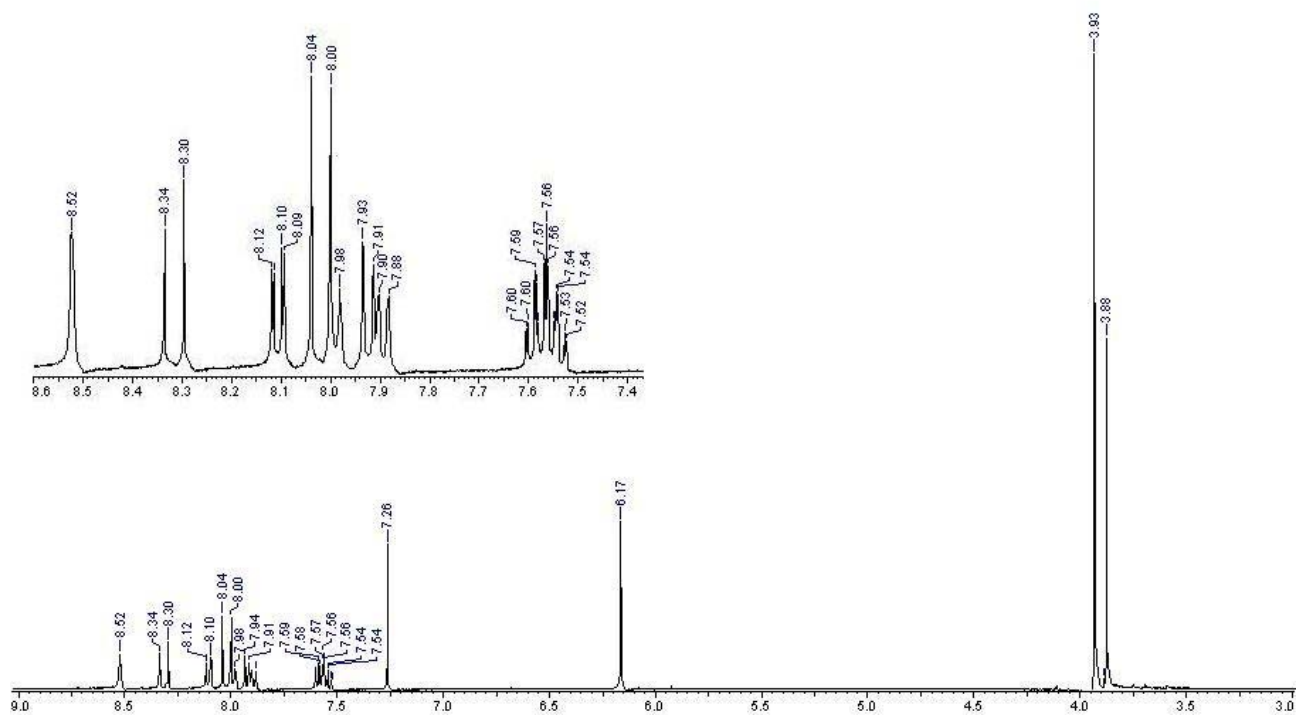
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R11**.



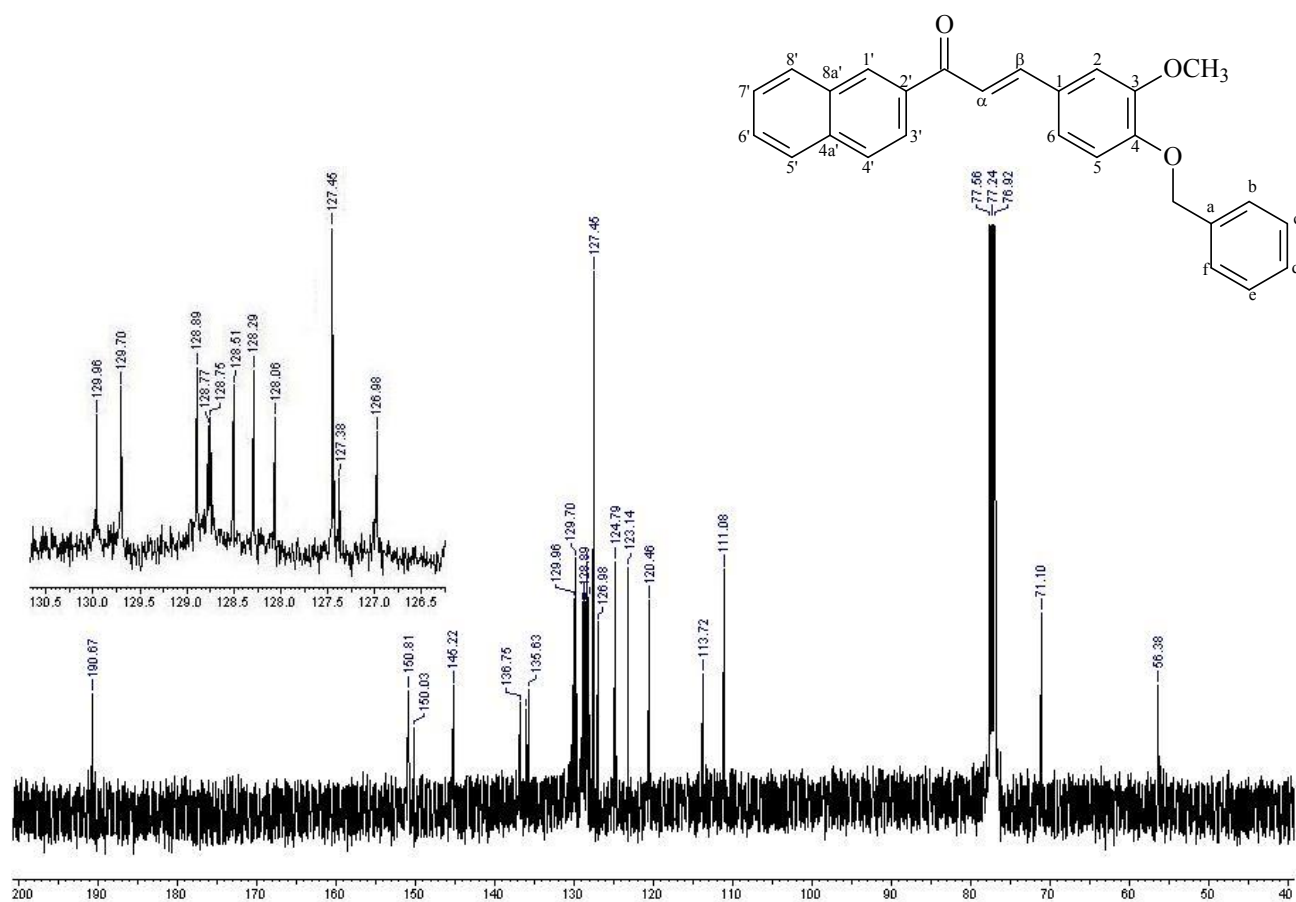
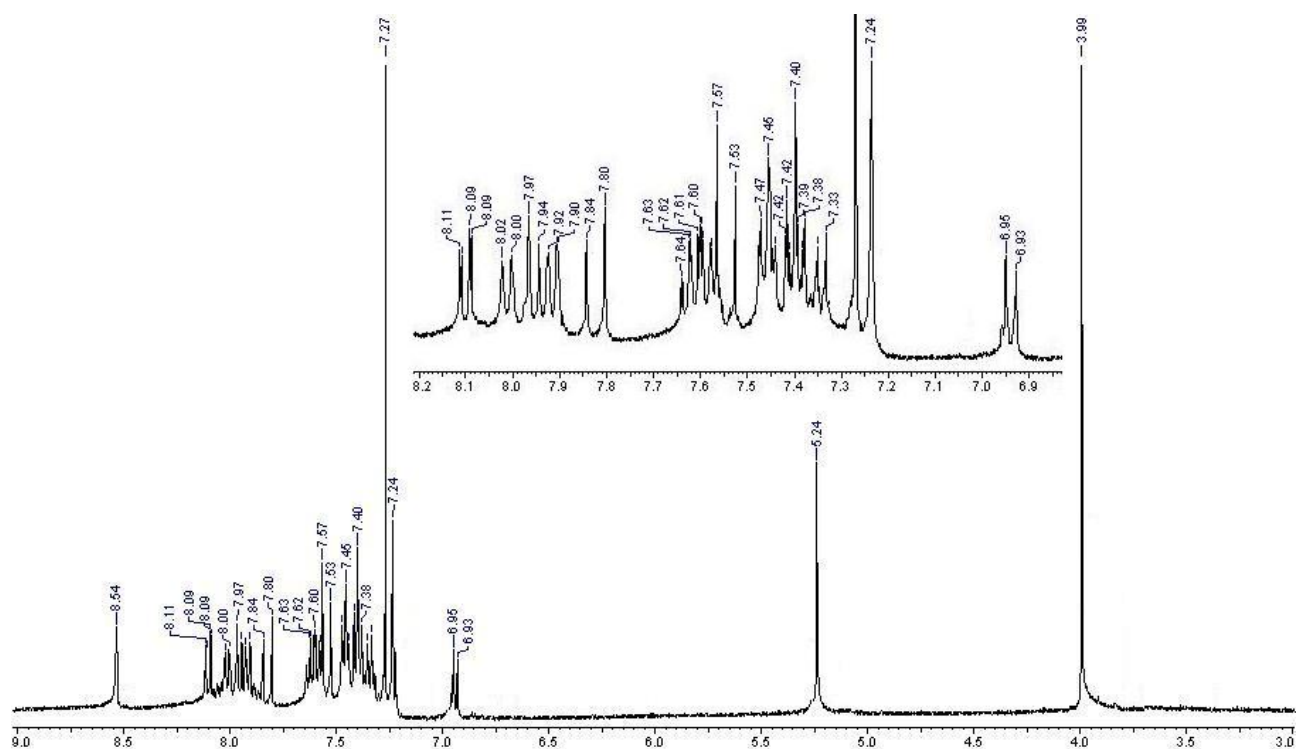
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto **R23**.



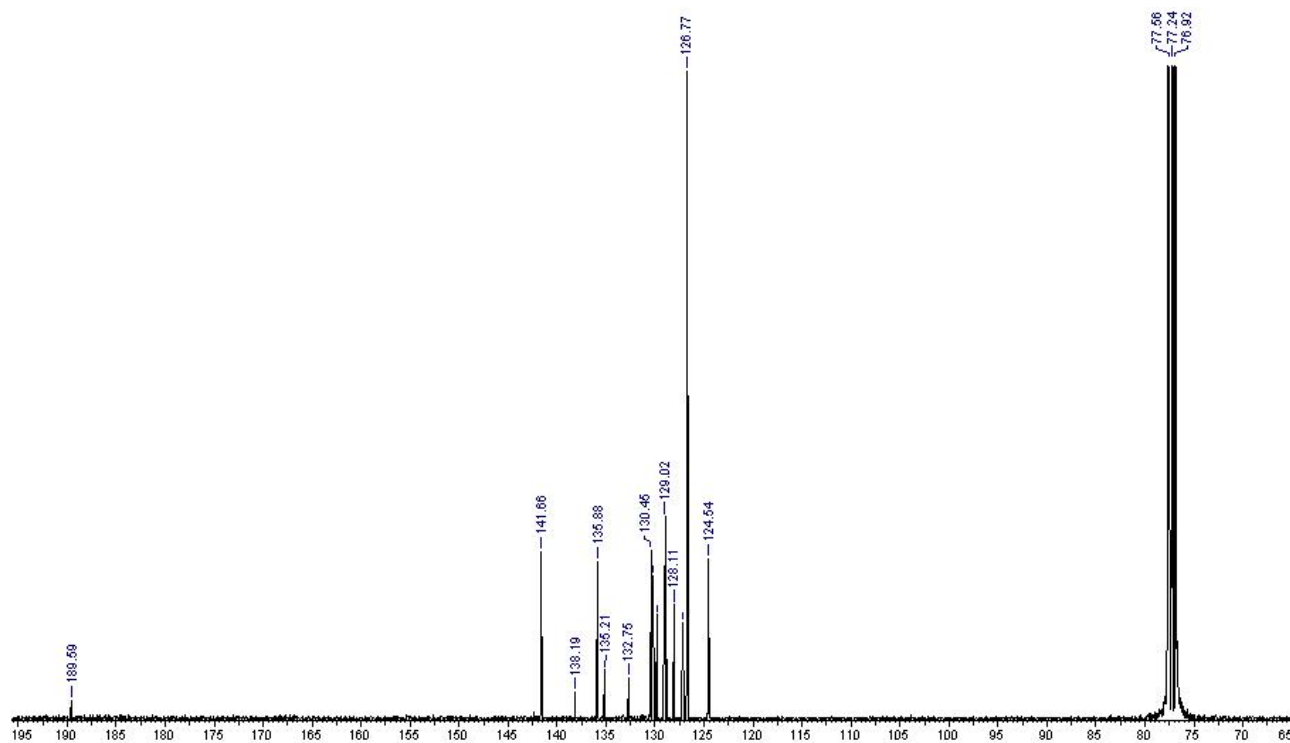
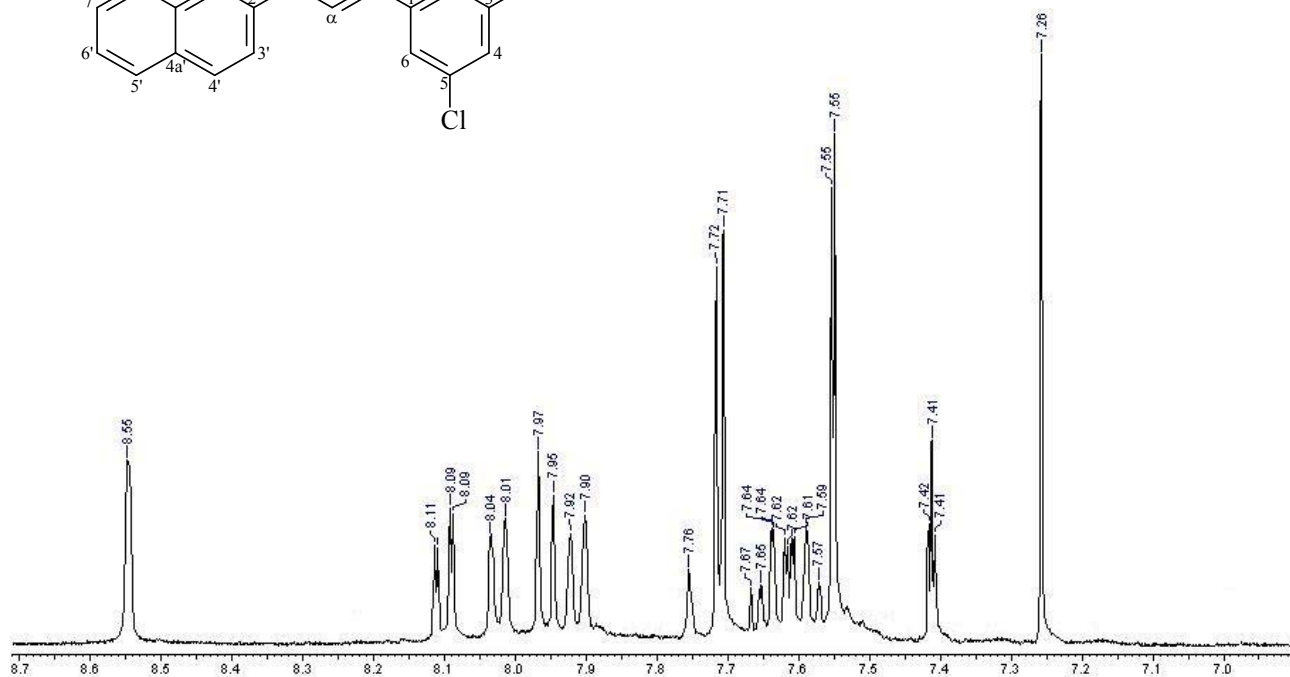
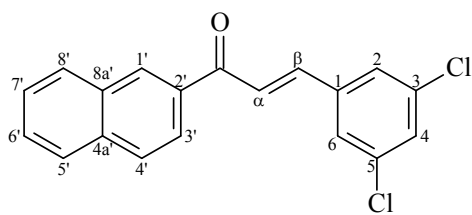
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R36**.



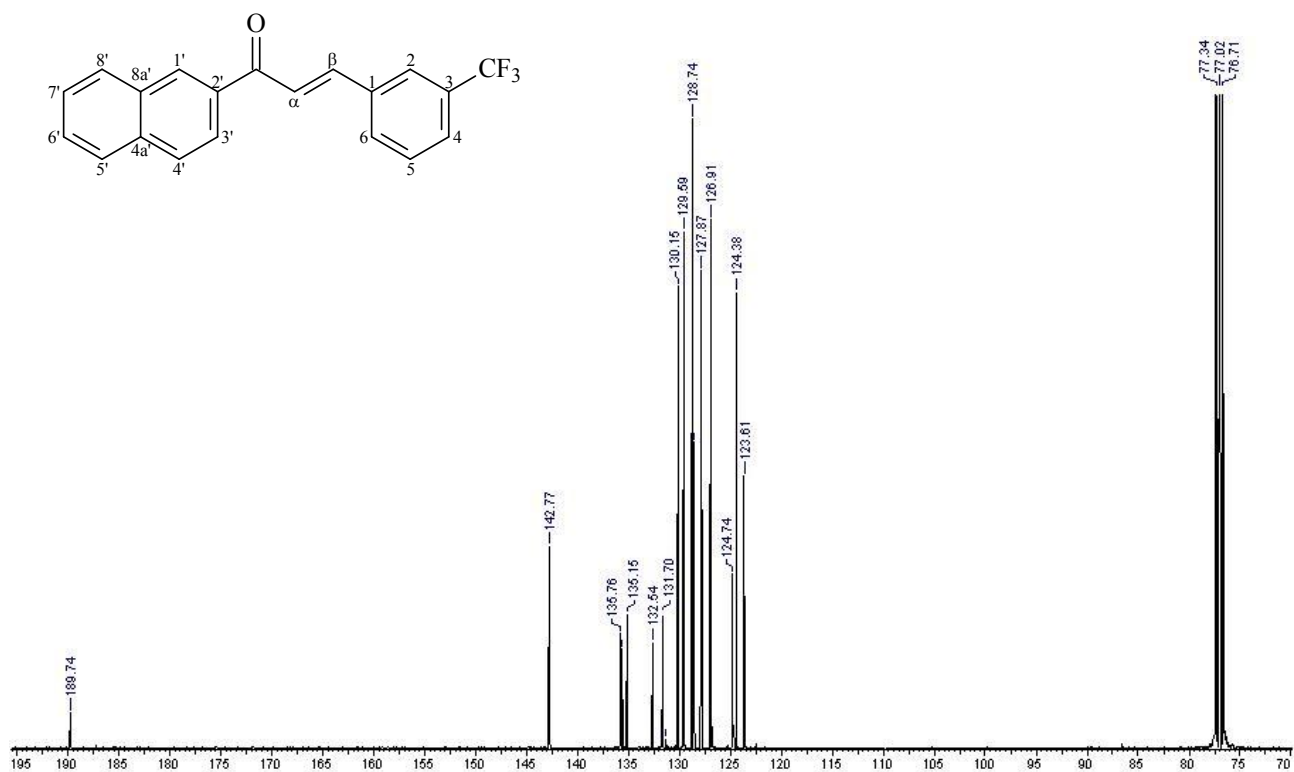
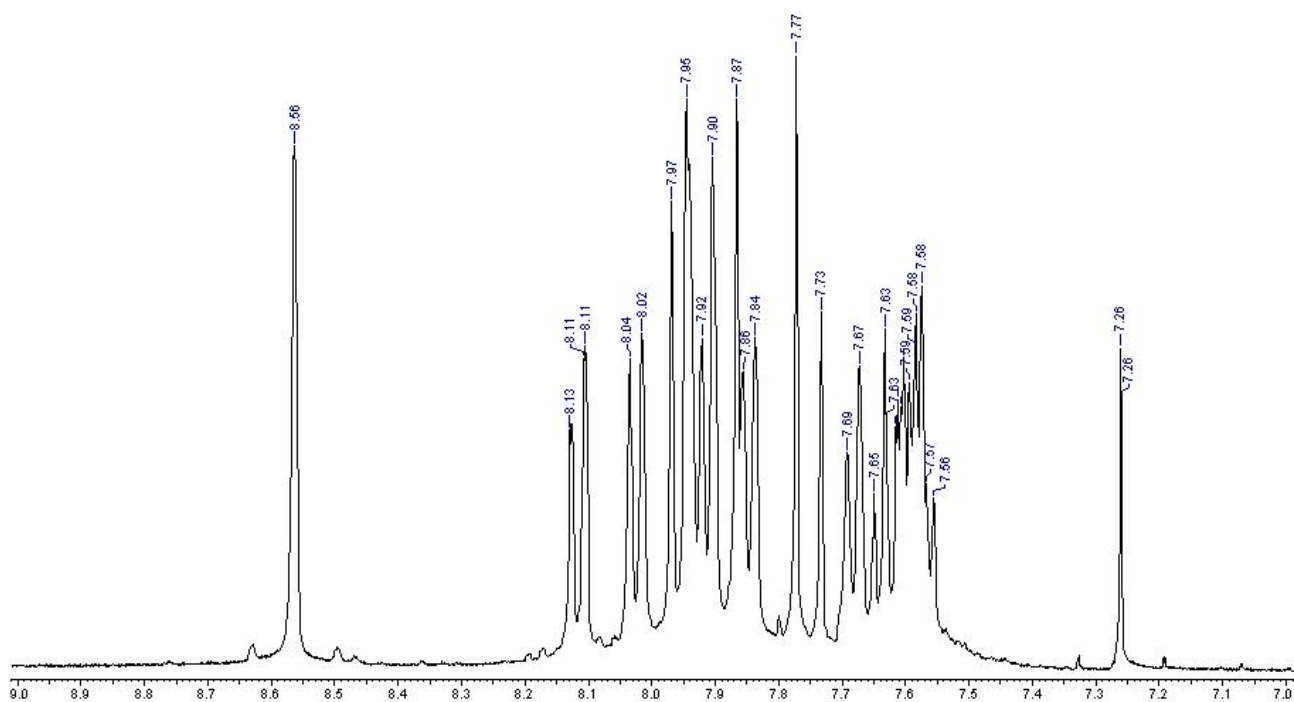
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R44**.



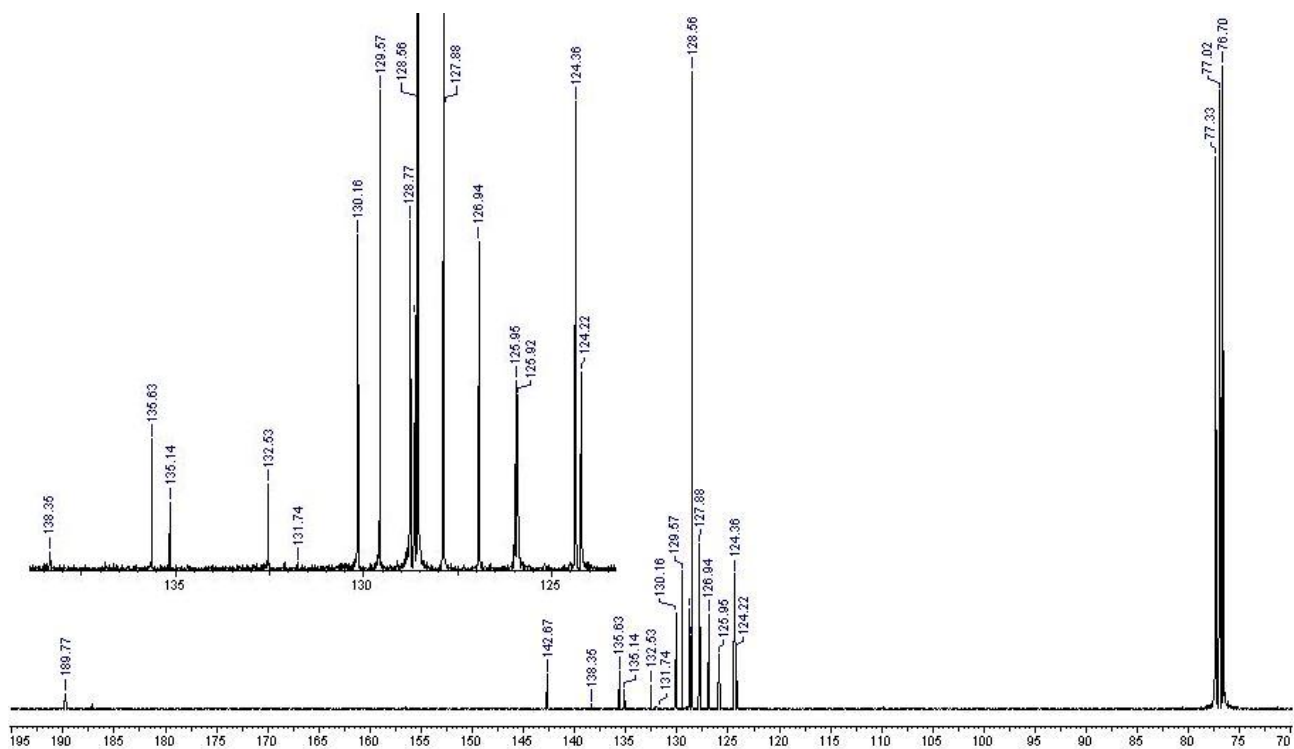
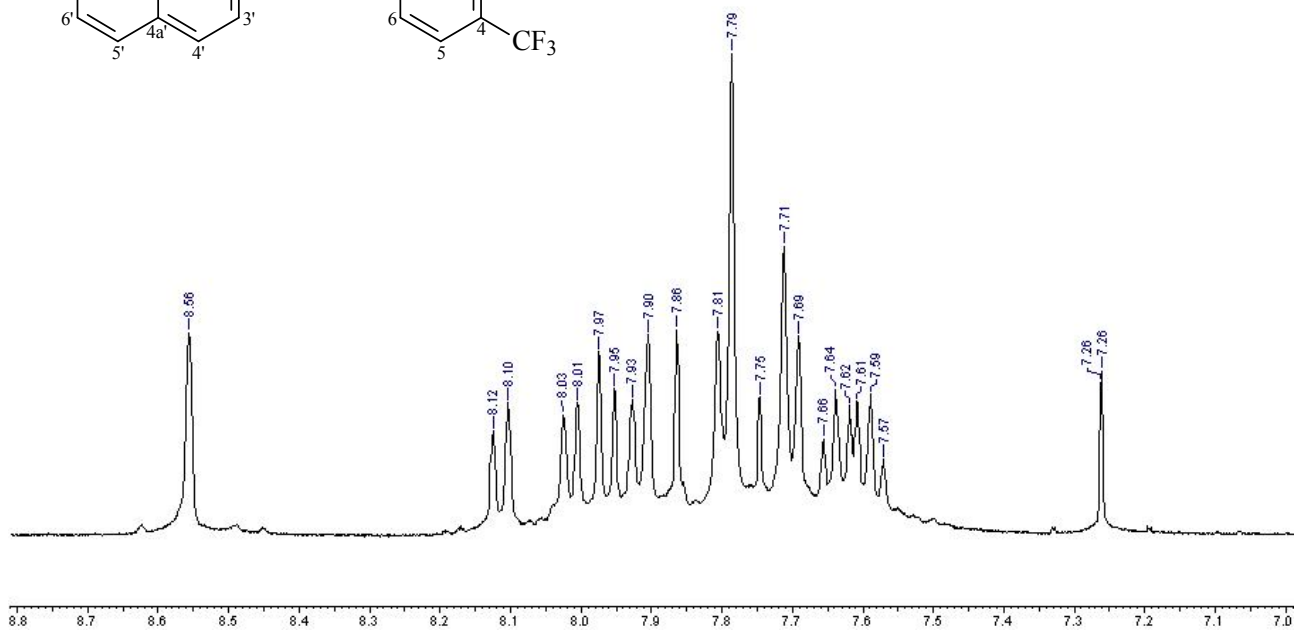
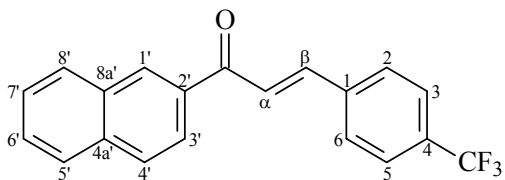
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R45**.



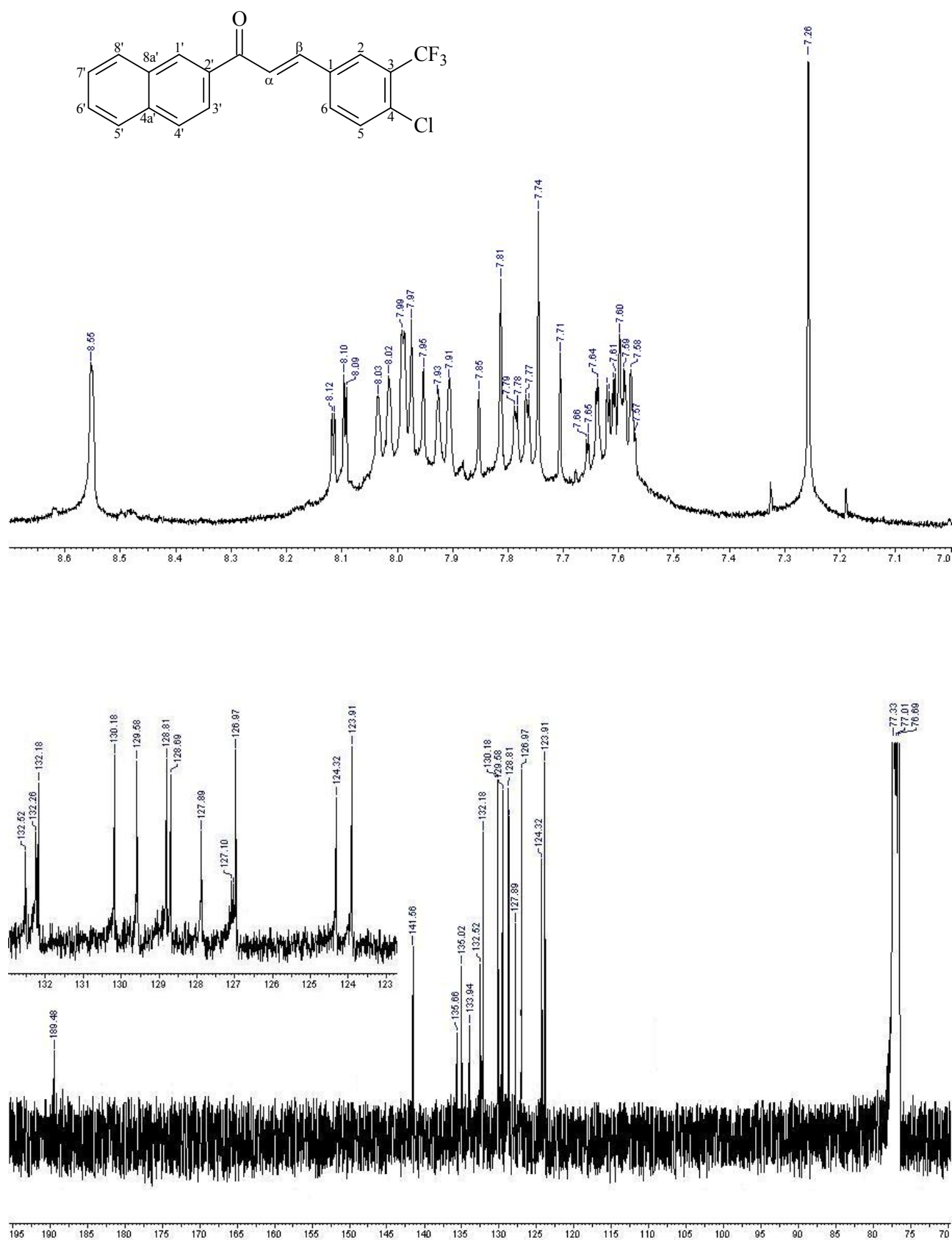
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R48**.



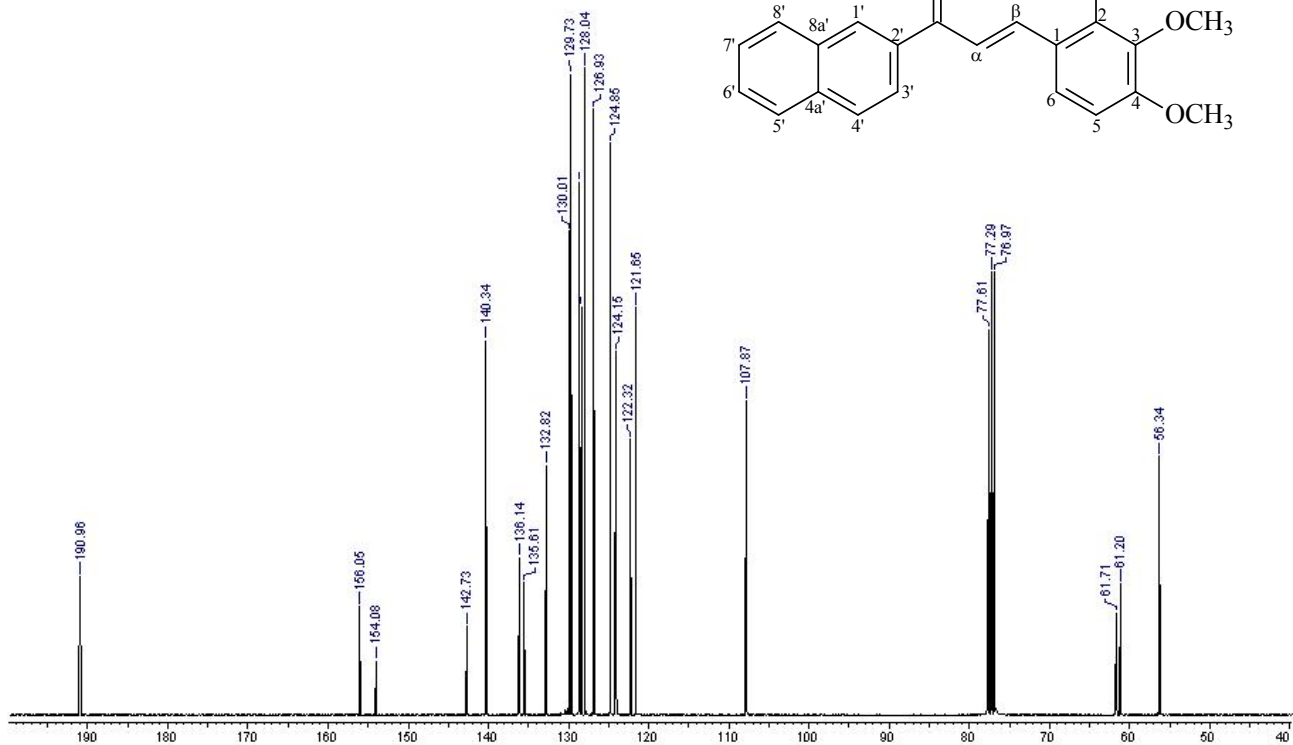
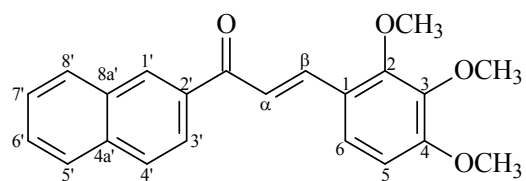
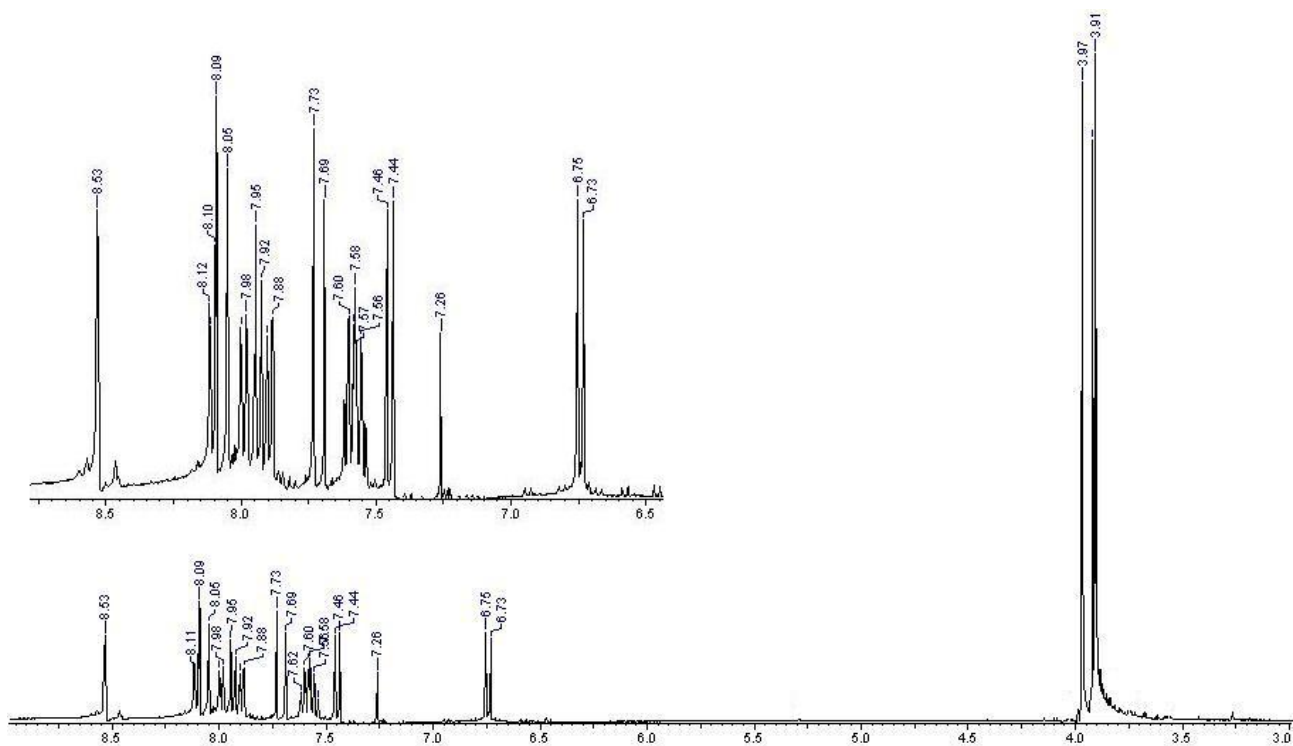
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R49**.



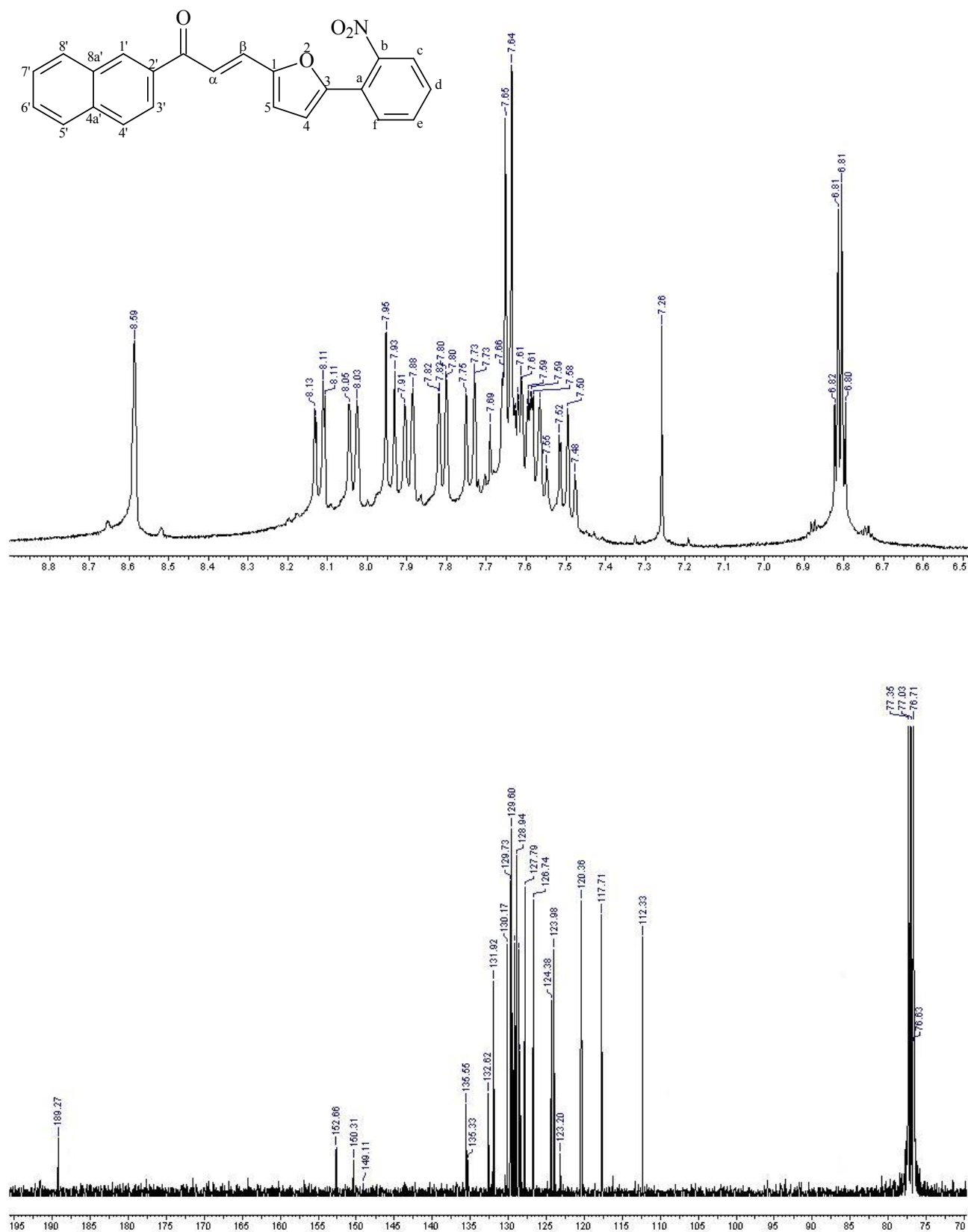
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R50**.



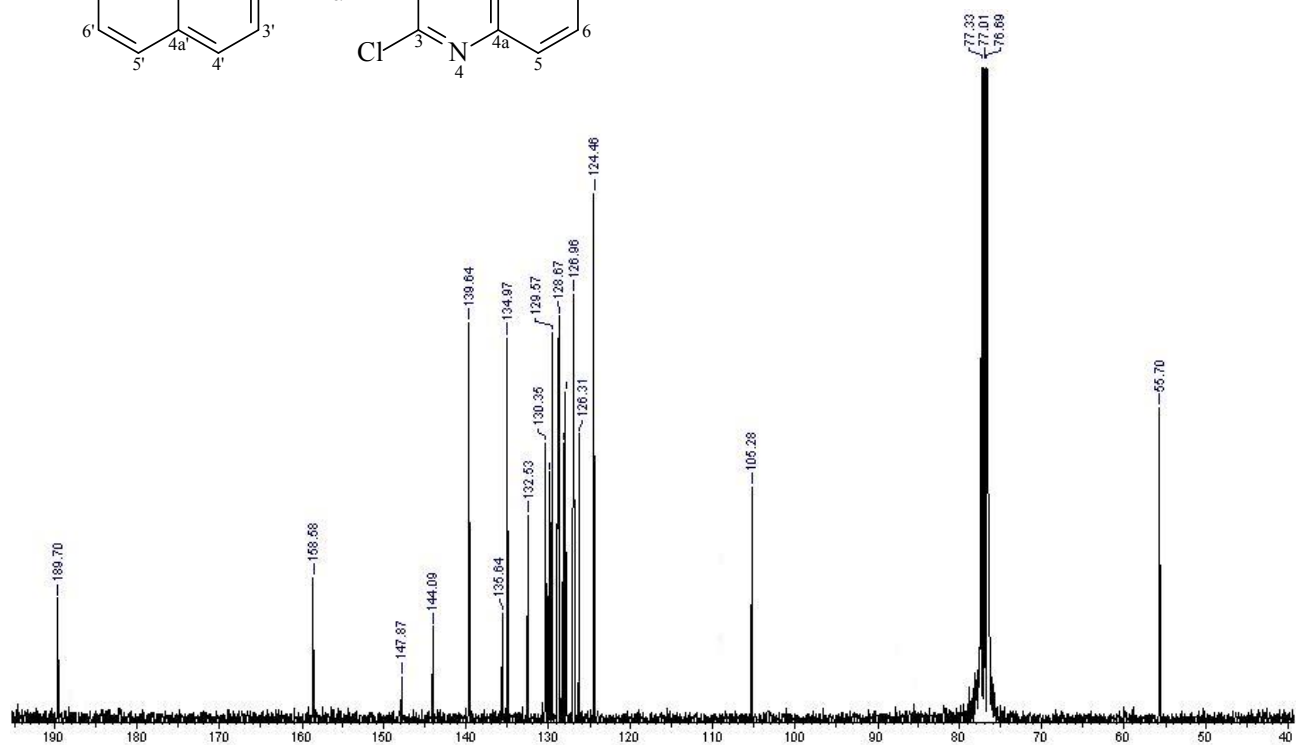
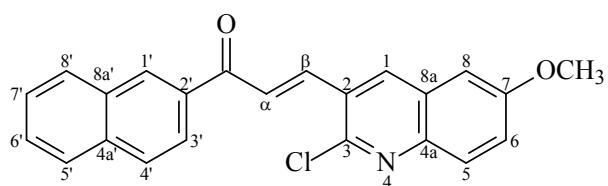
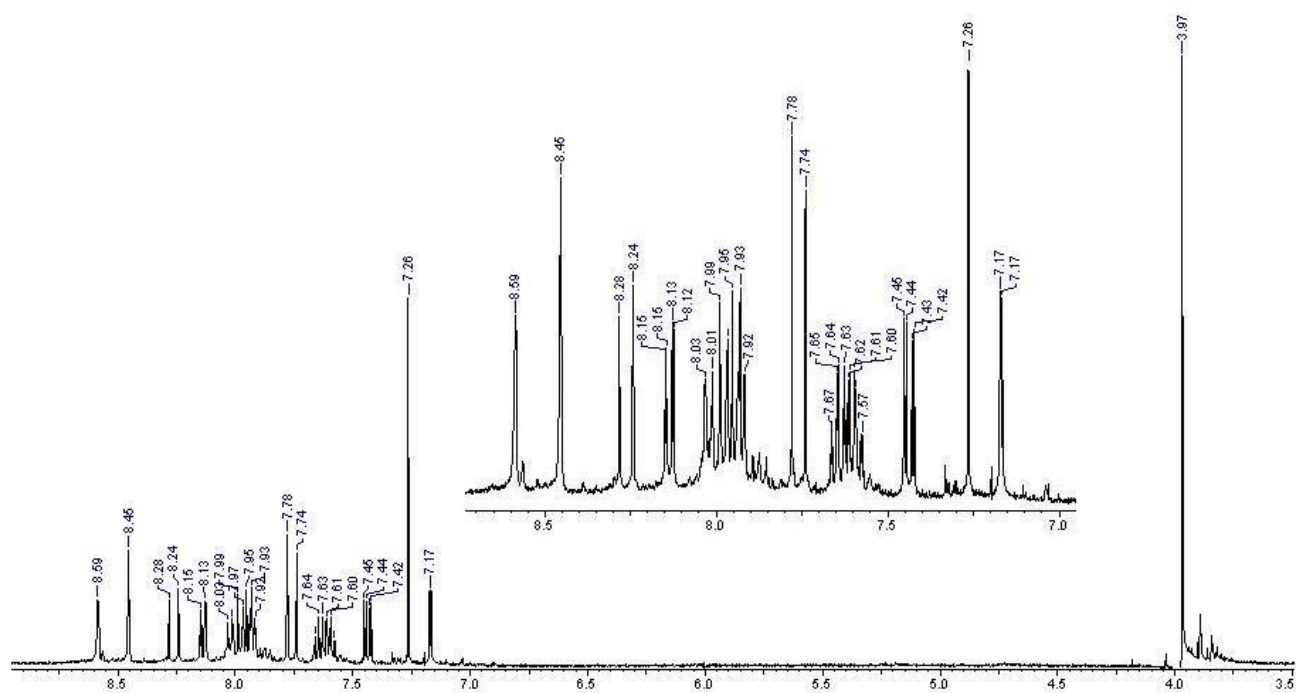
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R51**.



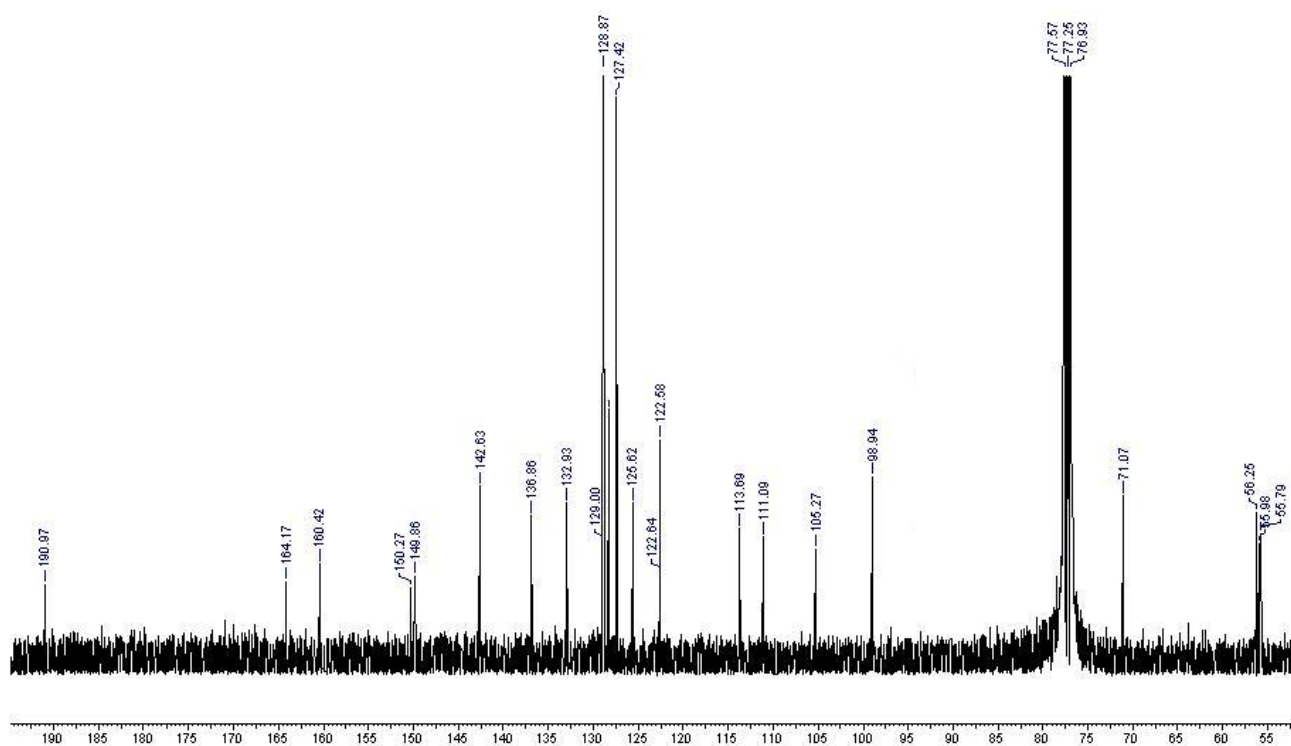
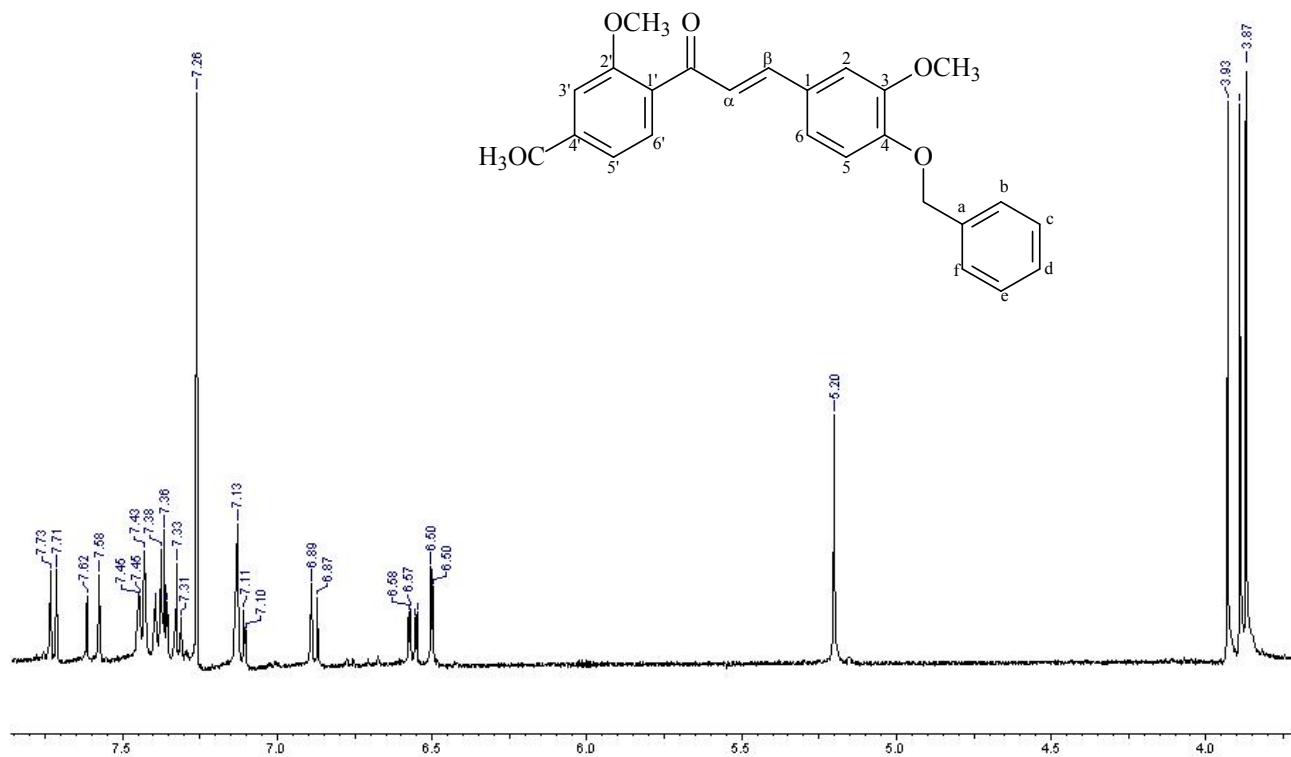
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R55**.



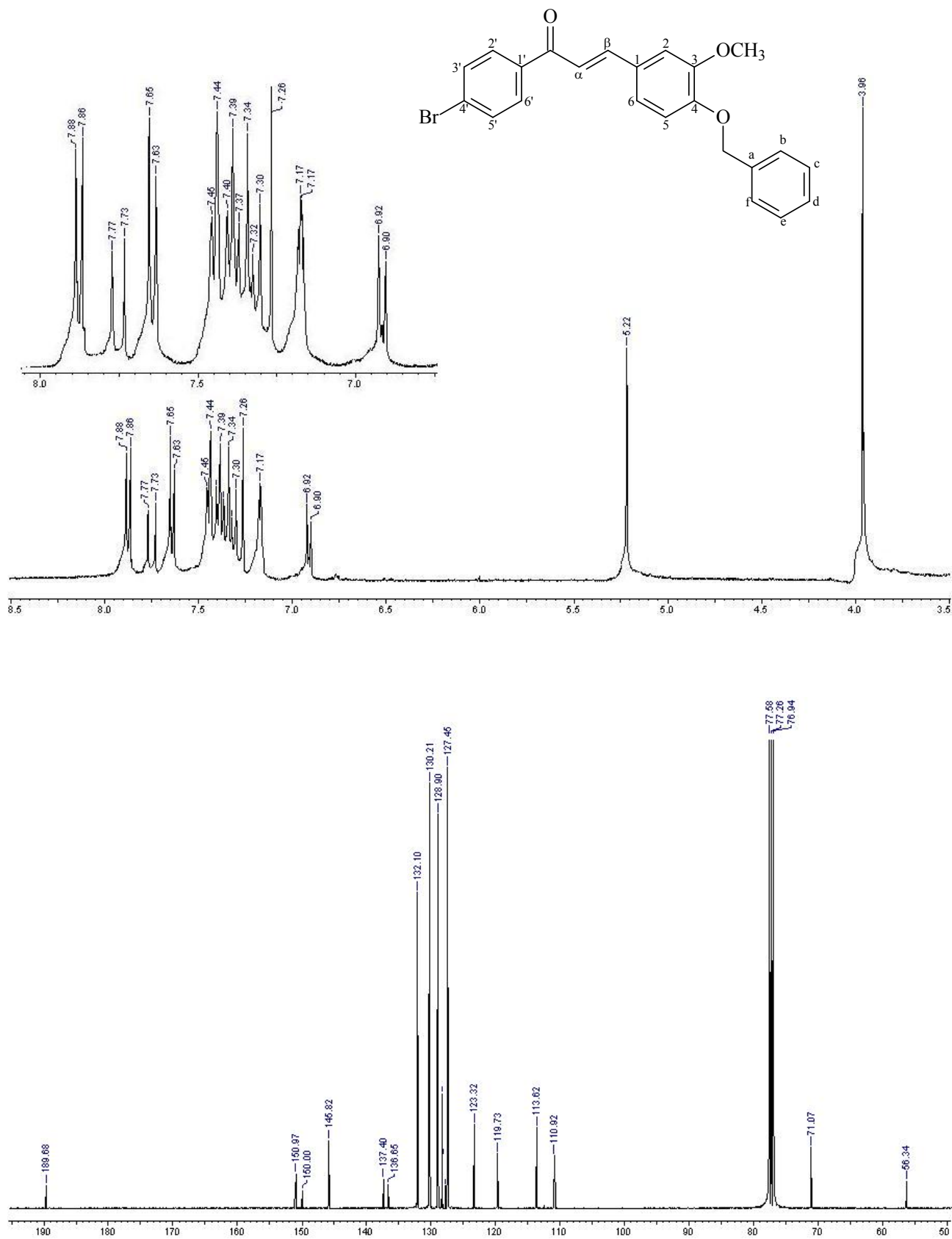
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R56**.



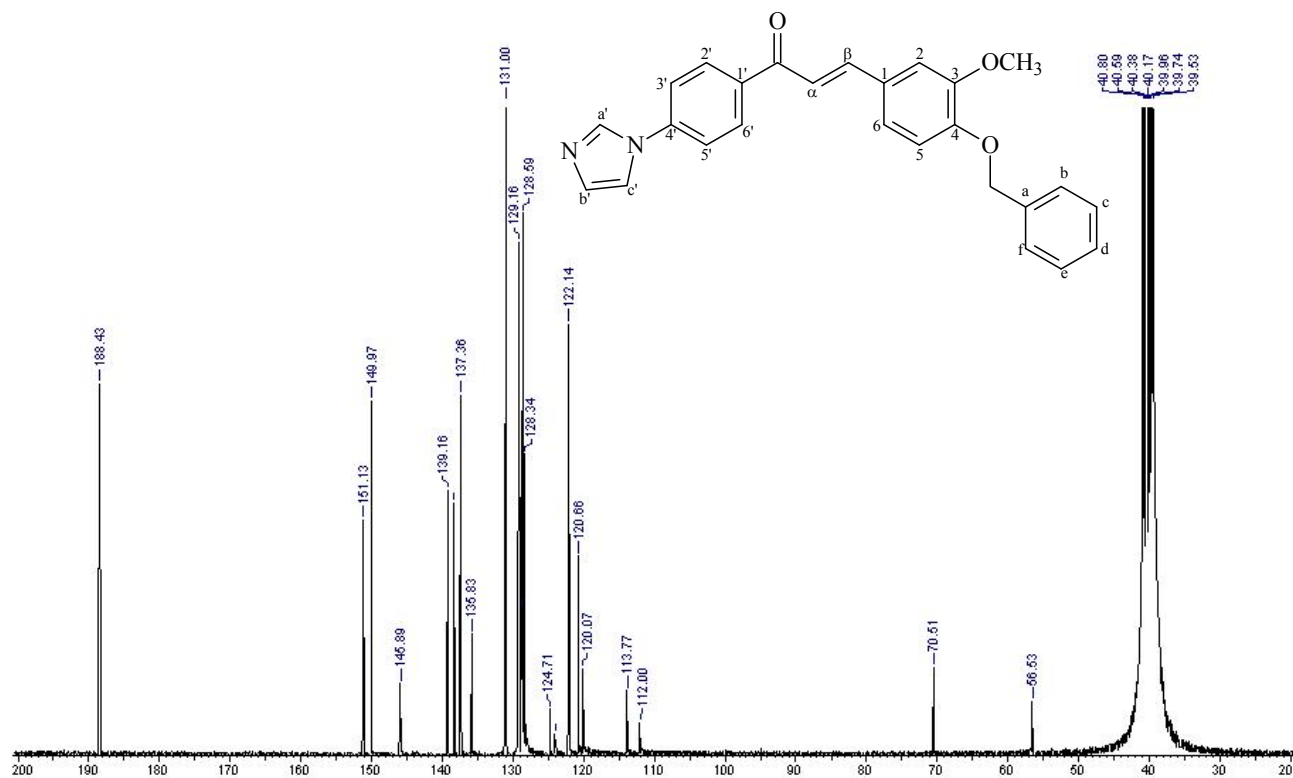
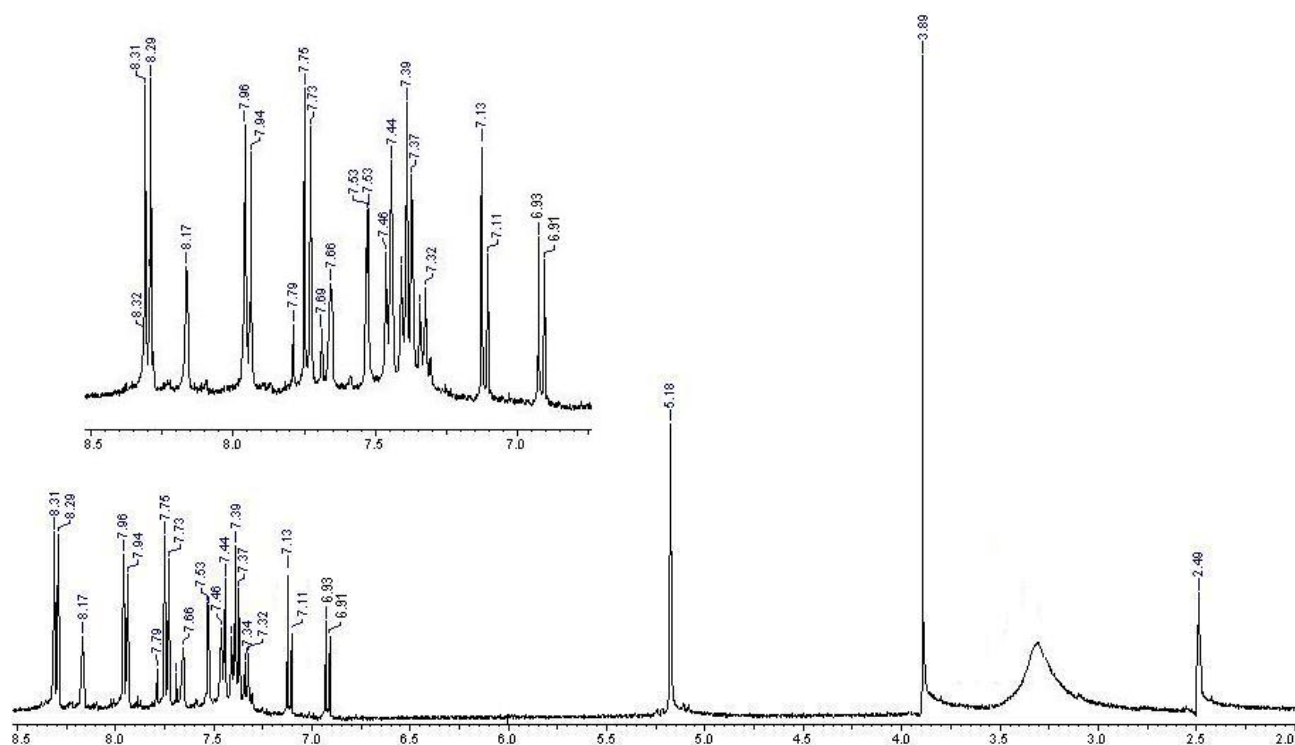
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R57**.



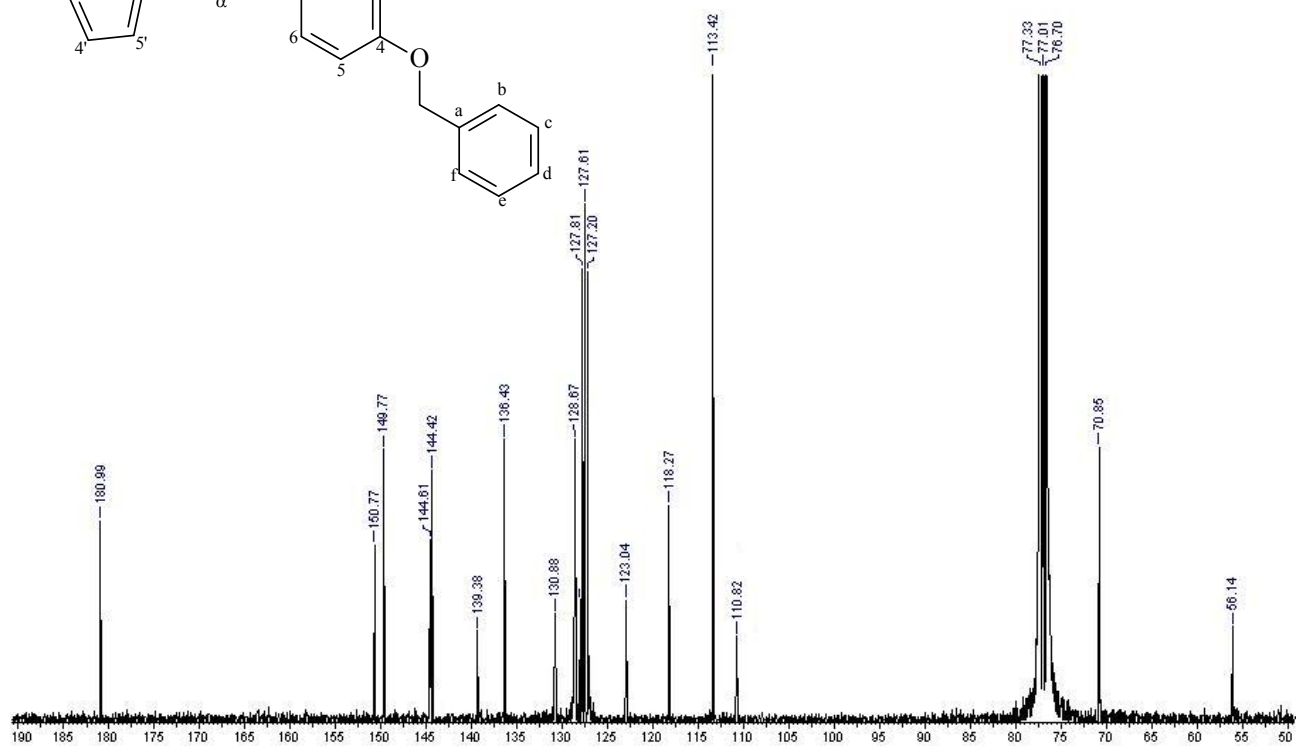
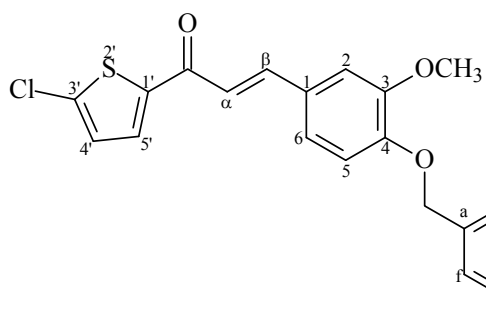
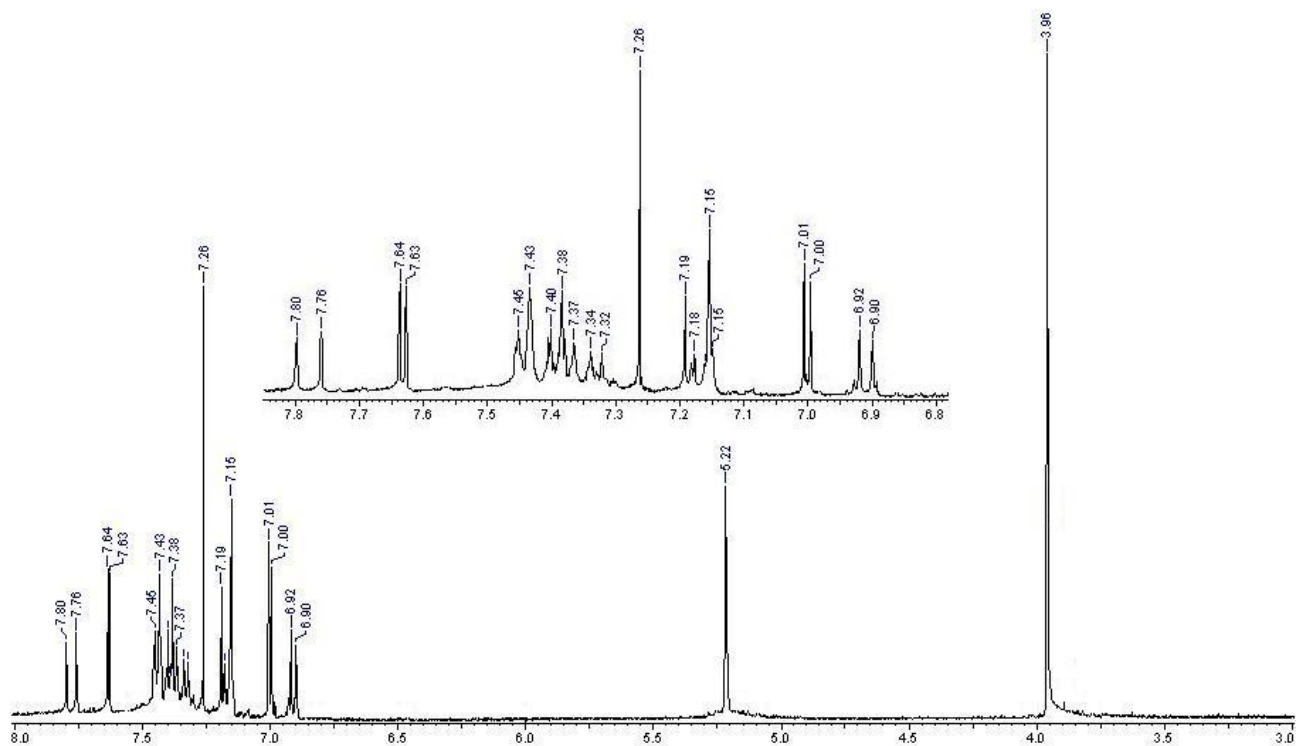
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto **R6**.



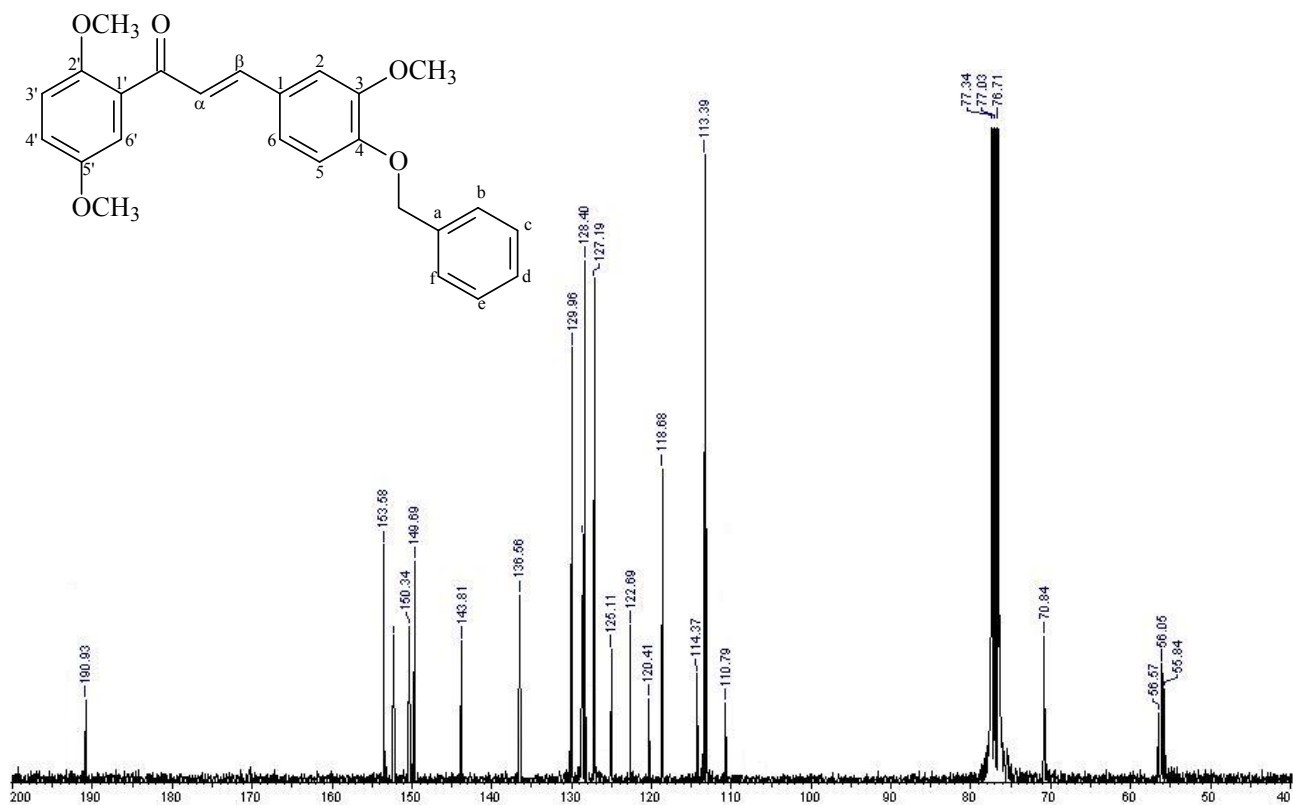
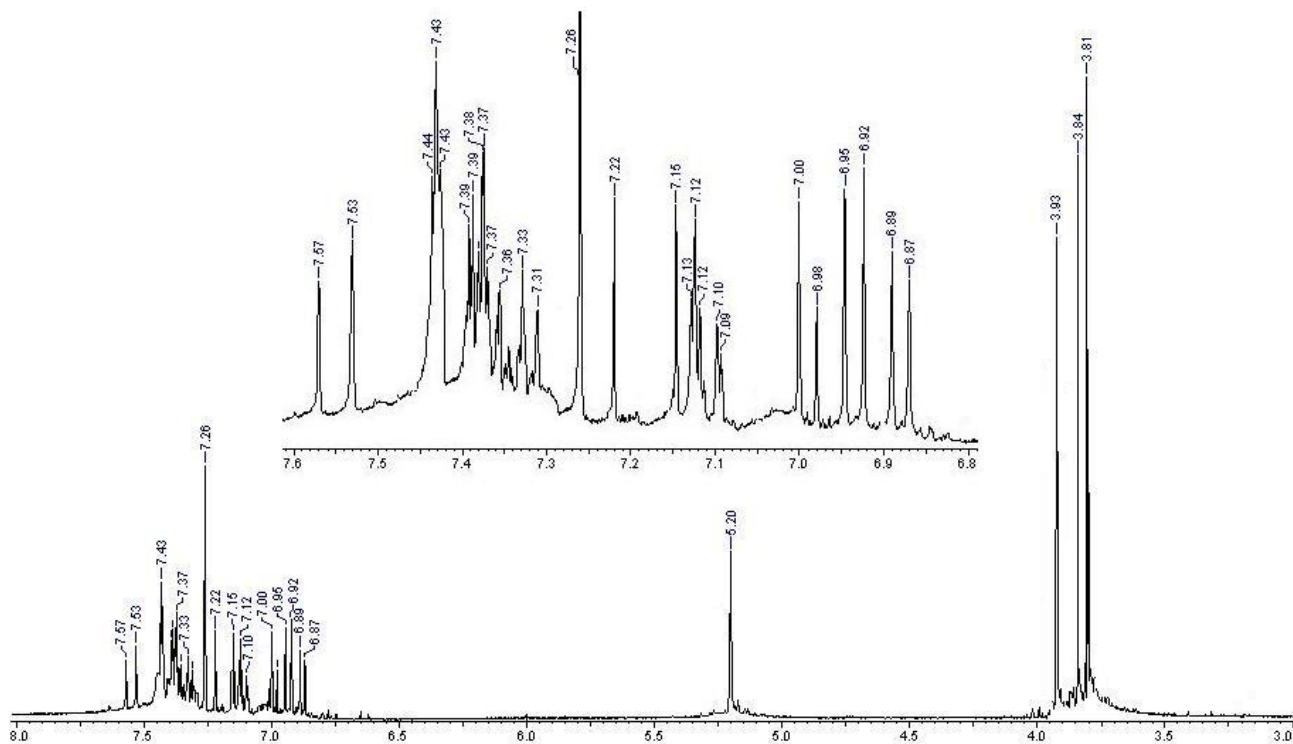
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R46**.



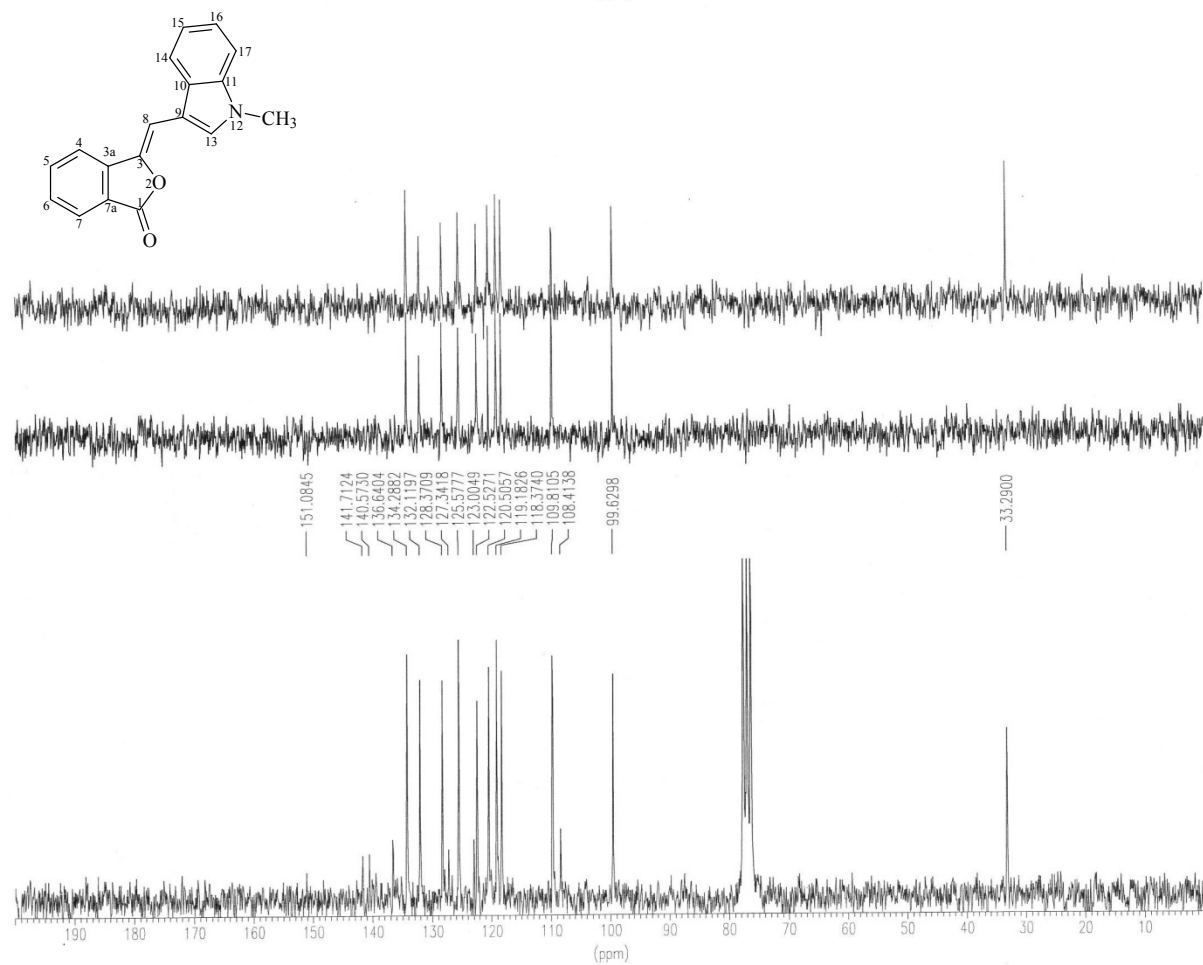
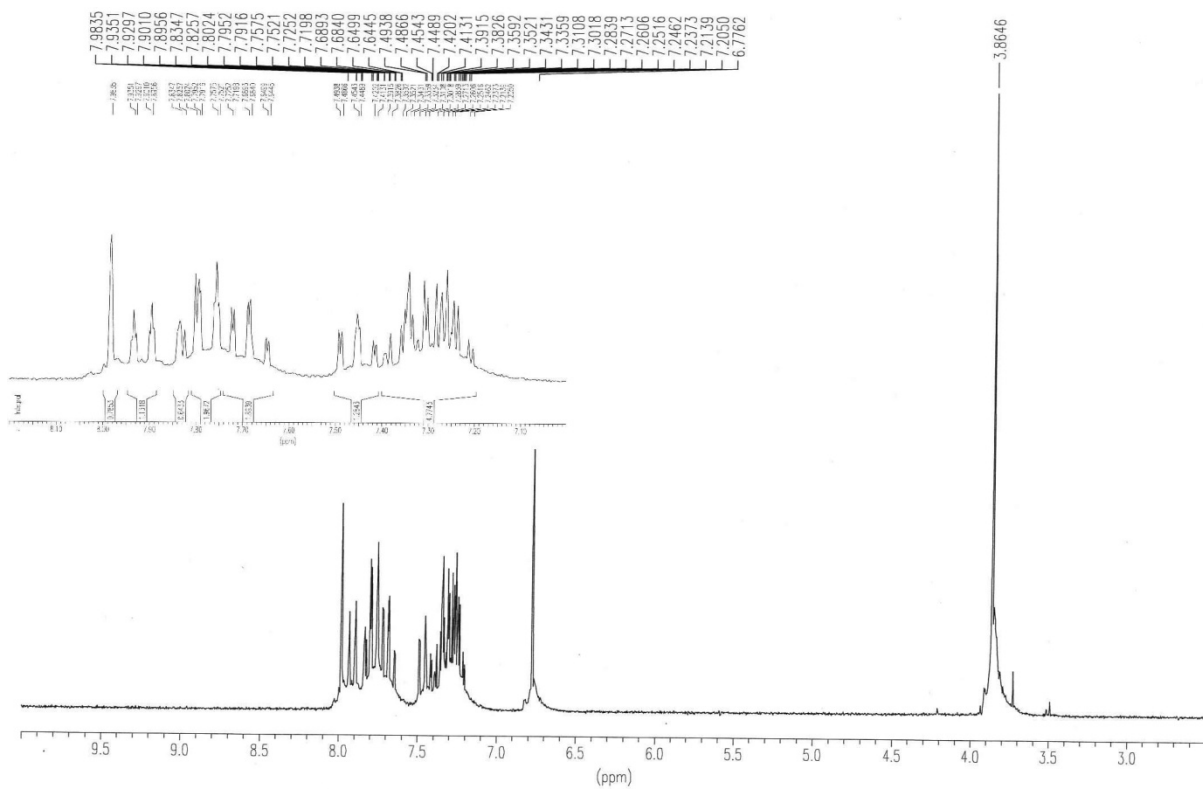
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R58**.



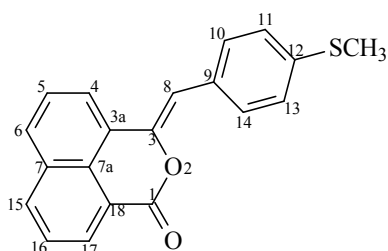
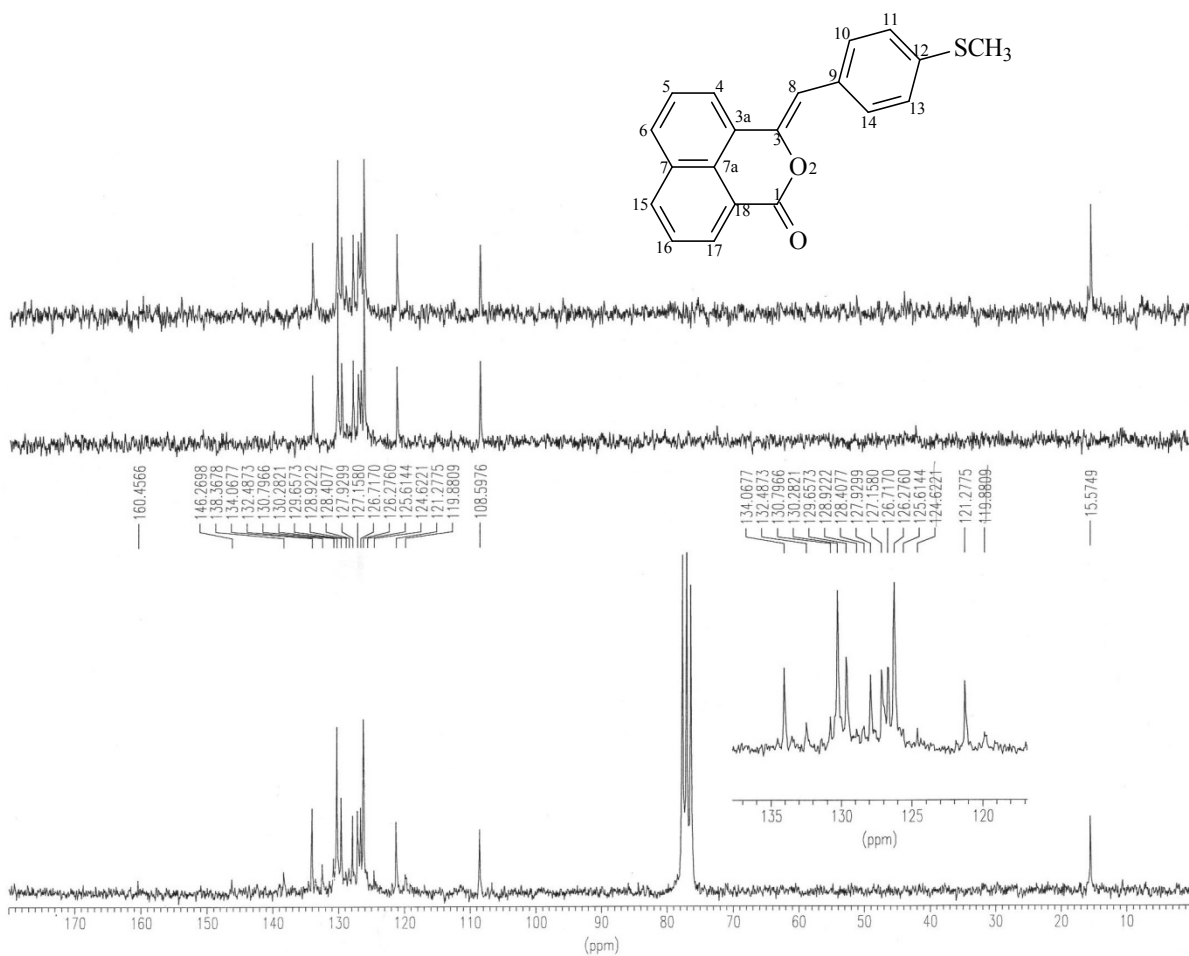
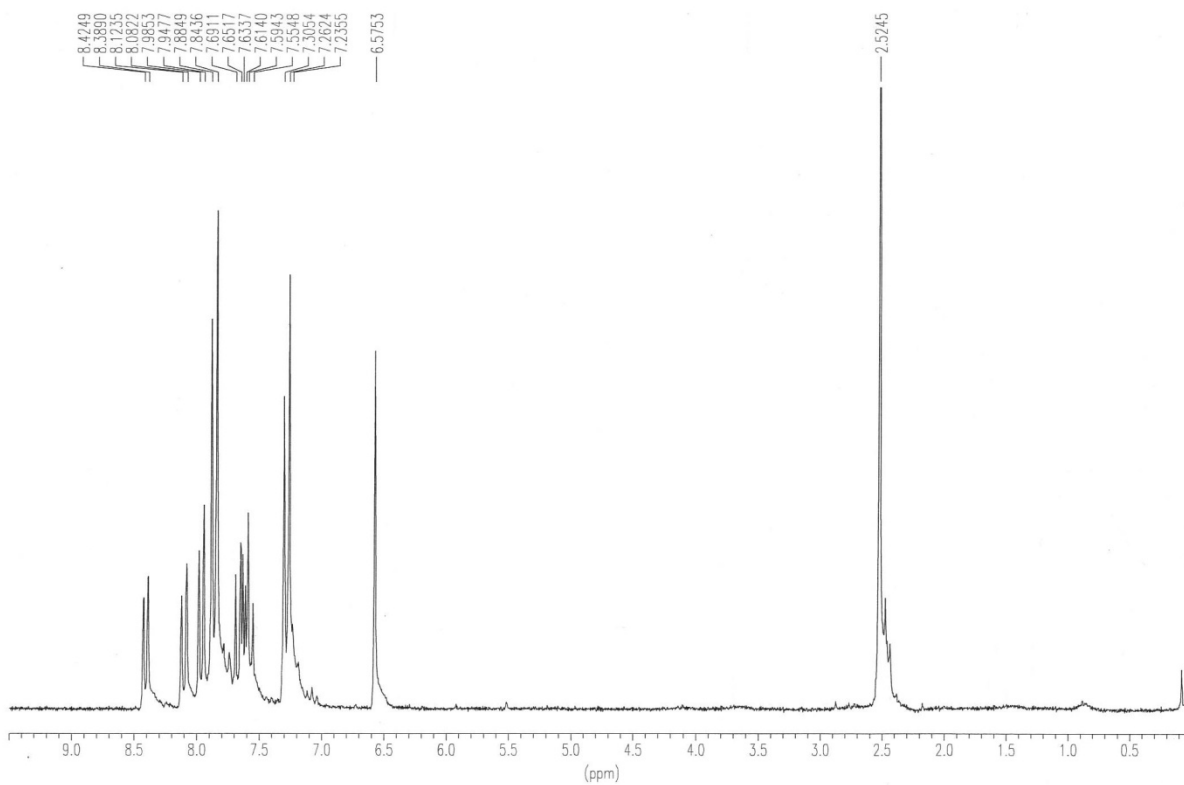
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto R61.



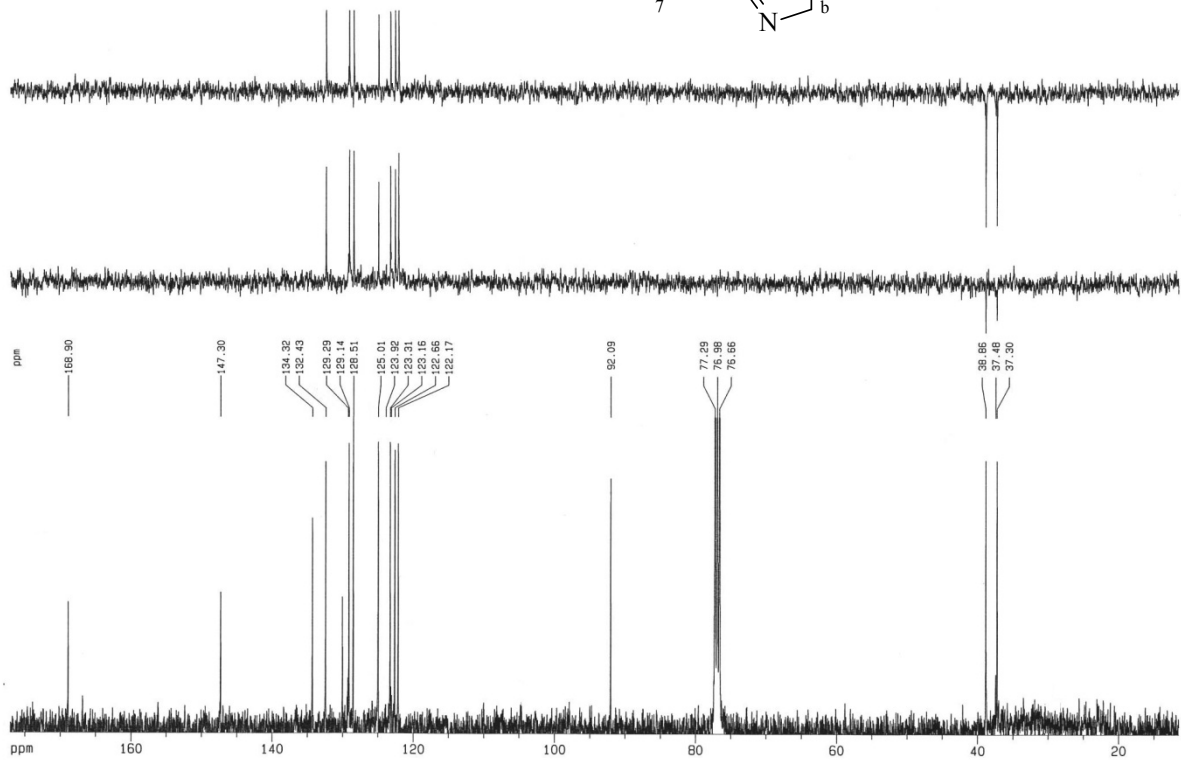
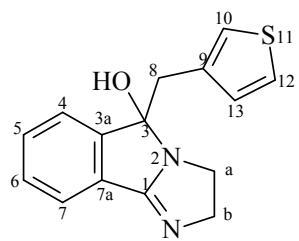
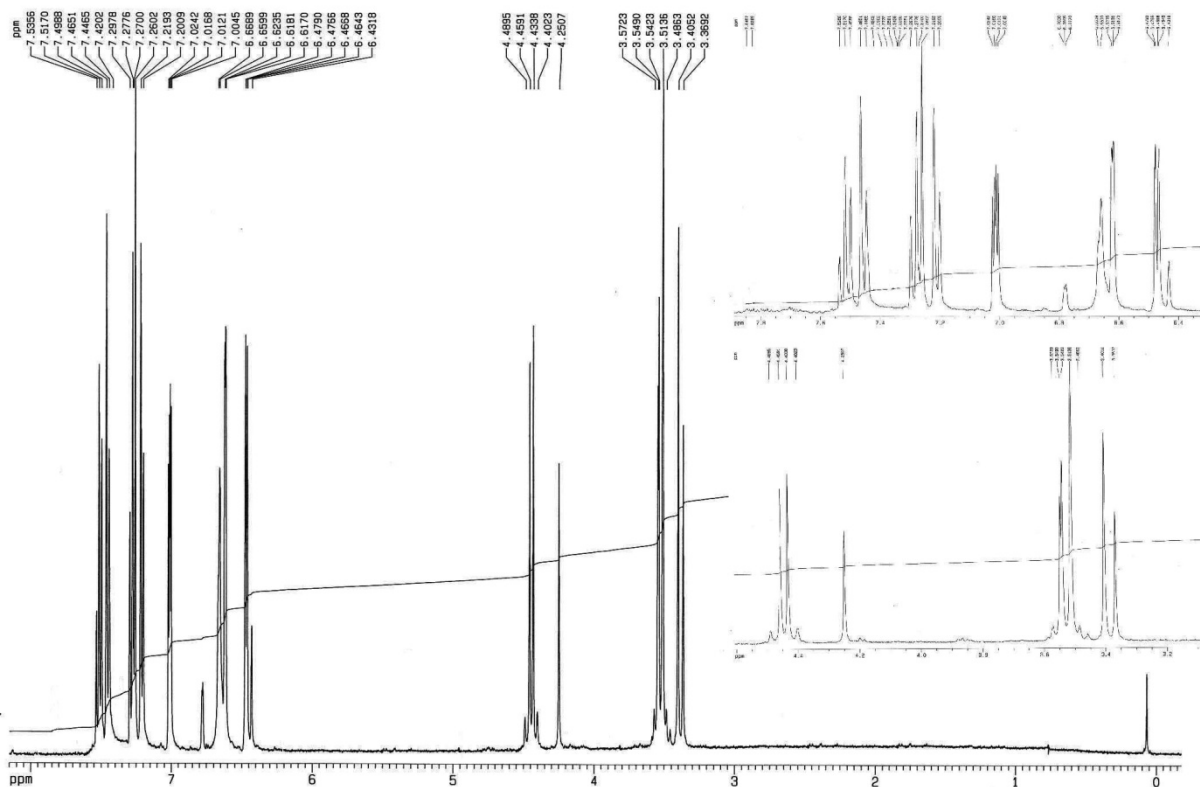
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **R62**.



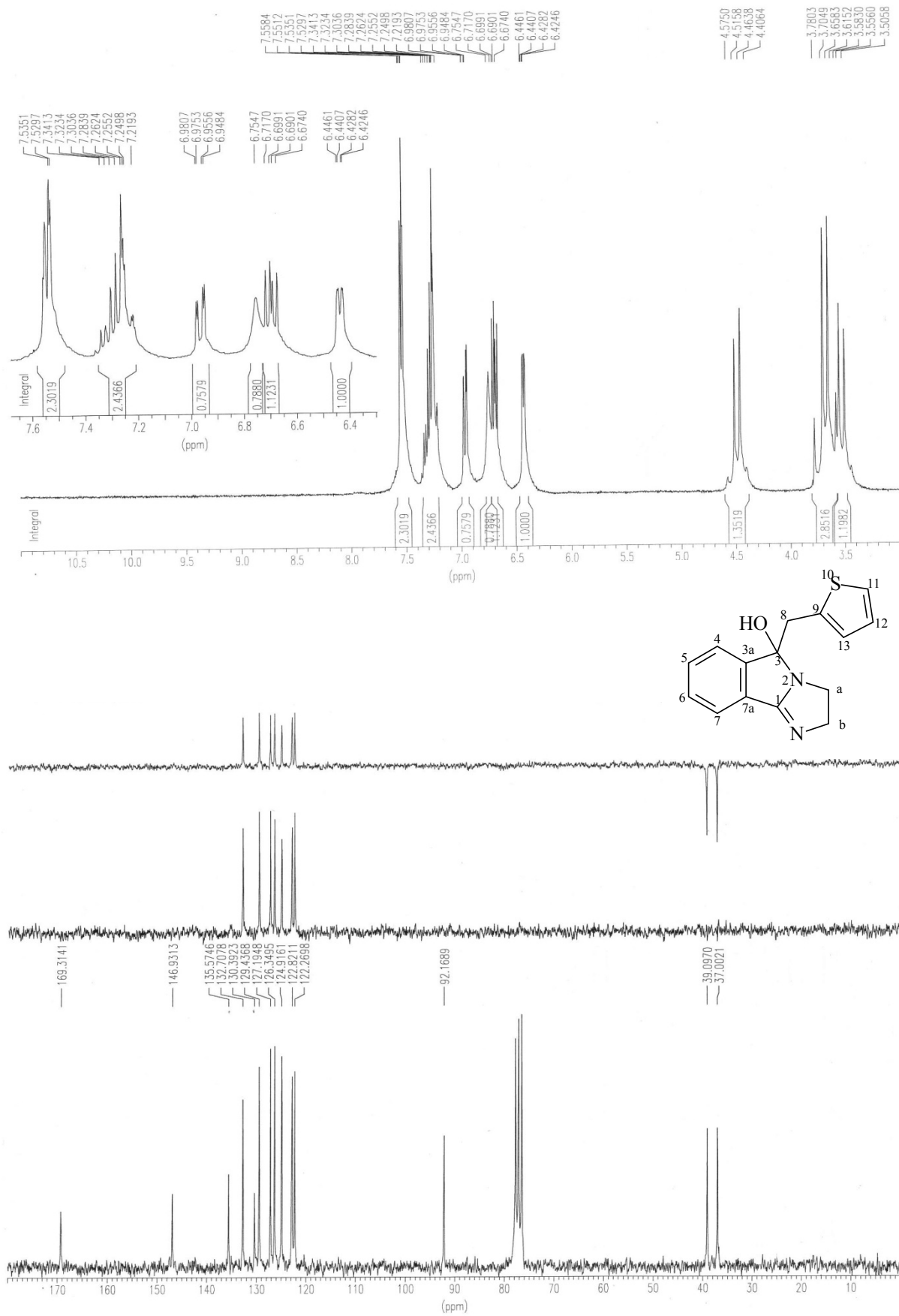
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **B-340**.



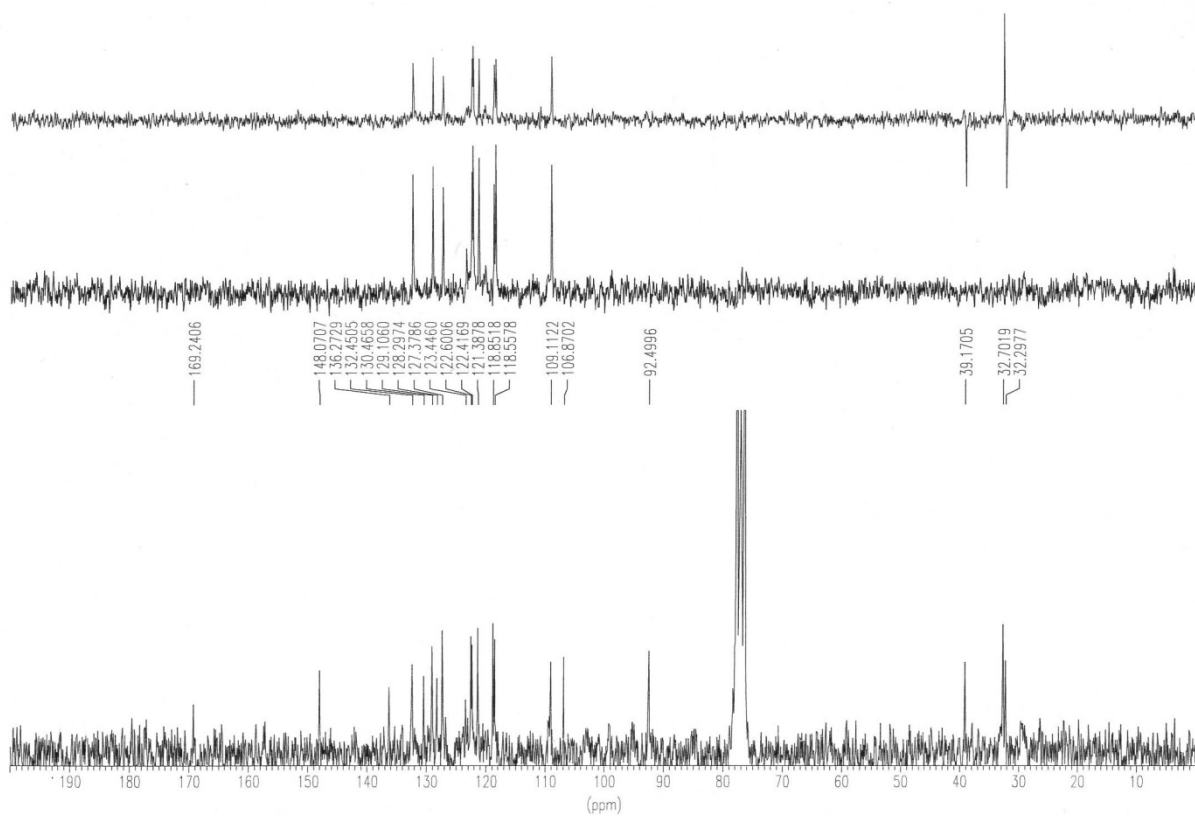
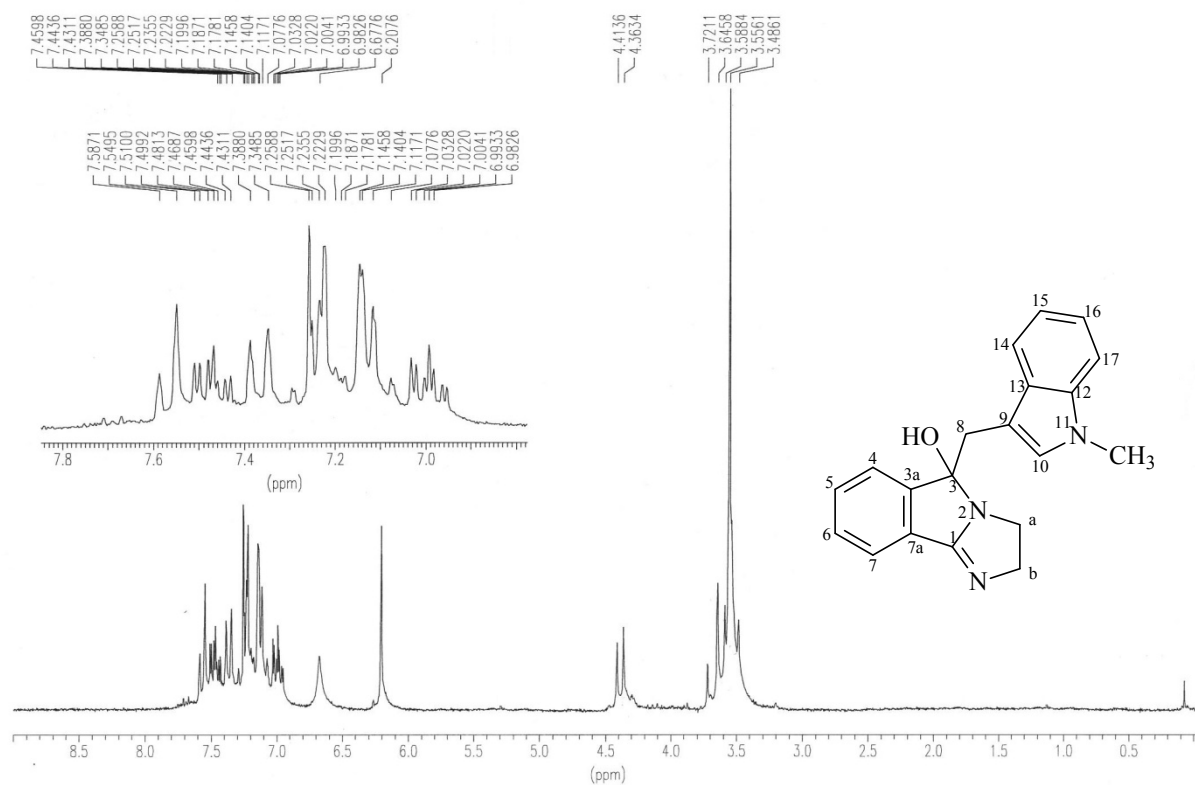
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto B-22100.



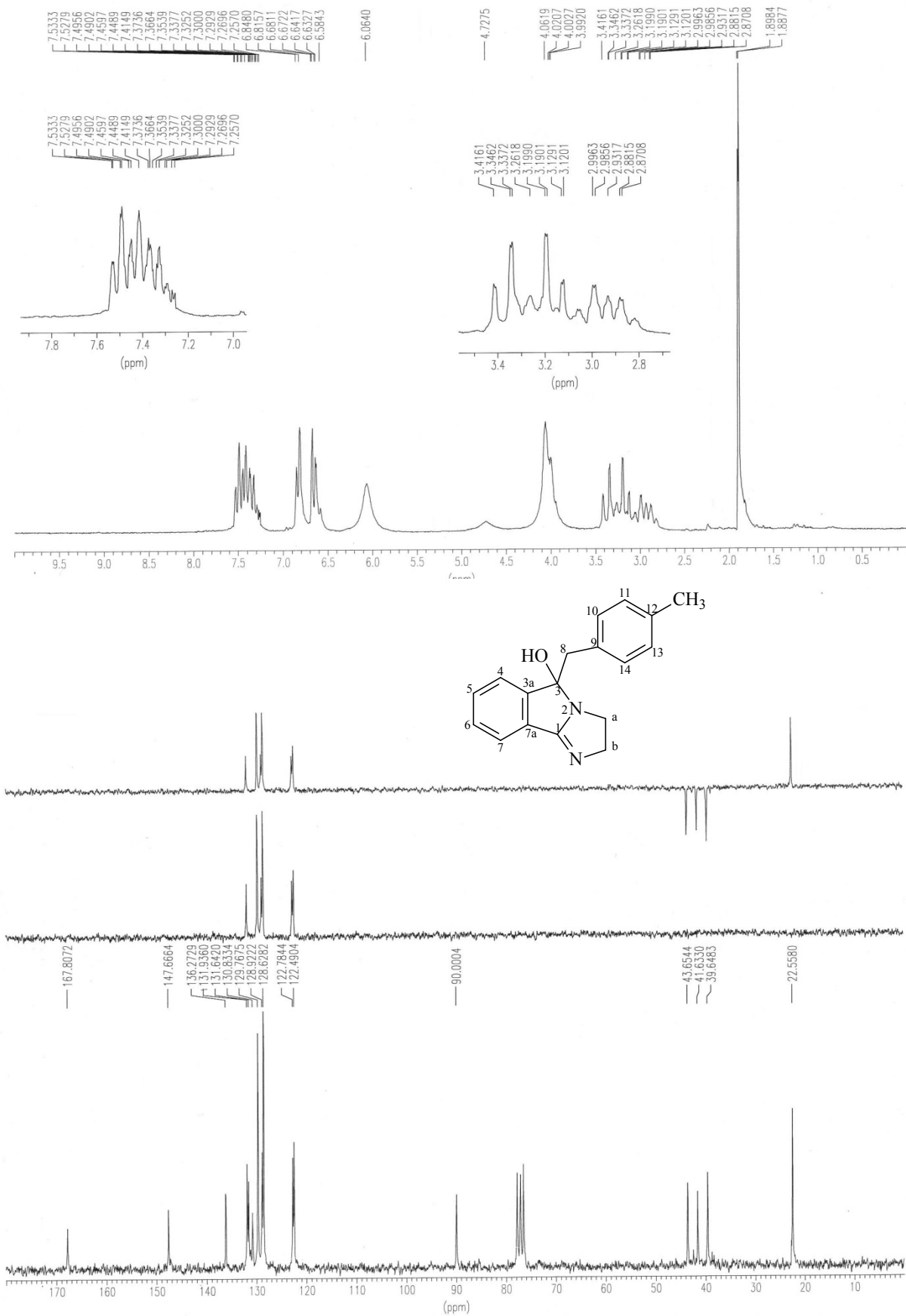
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **I-300**.



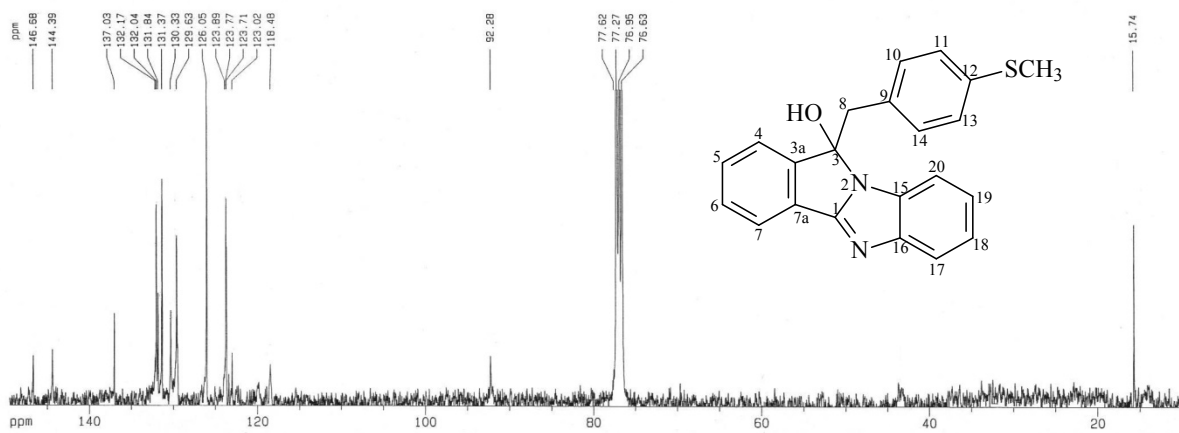
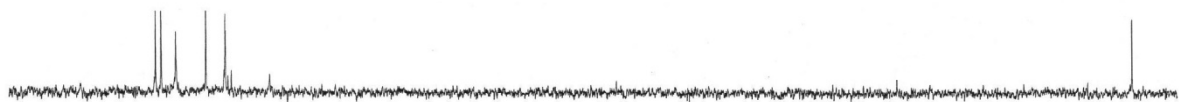
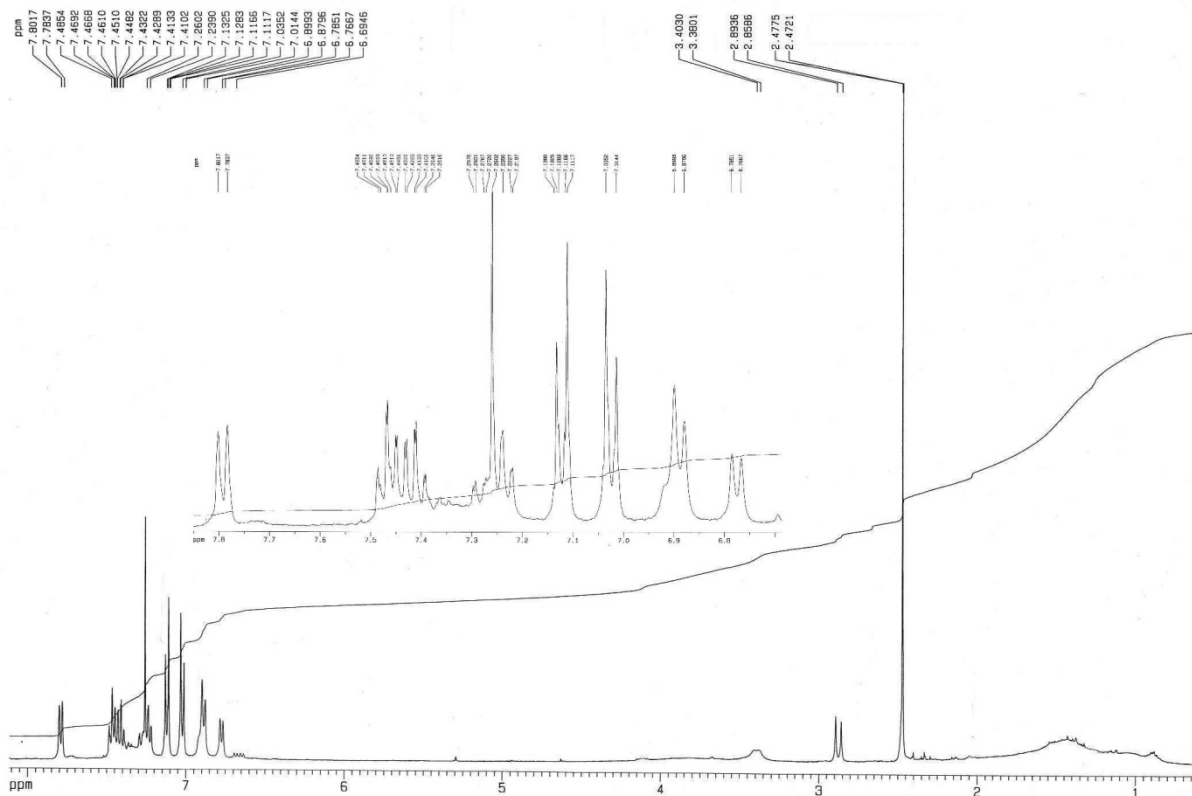
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto I-310.



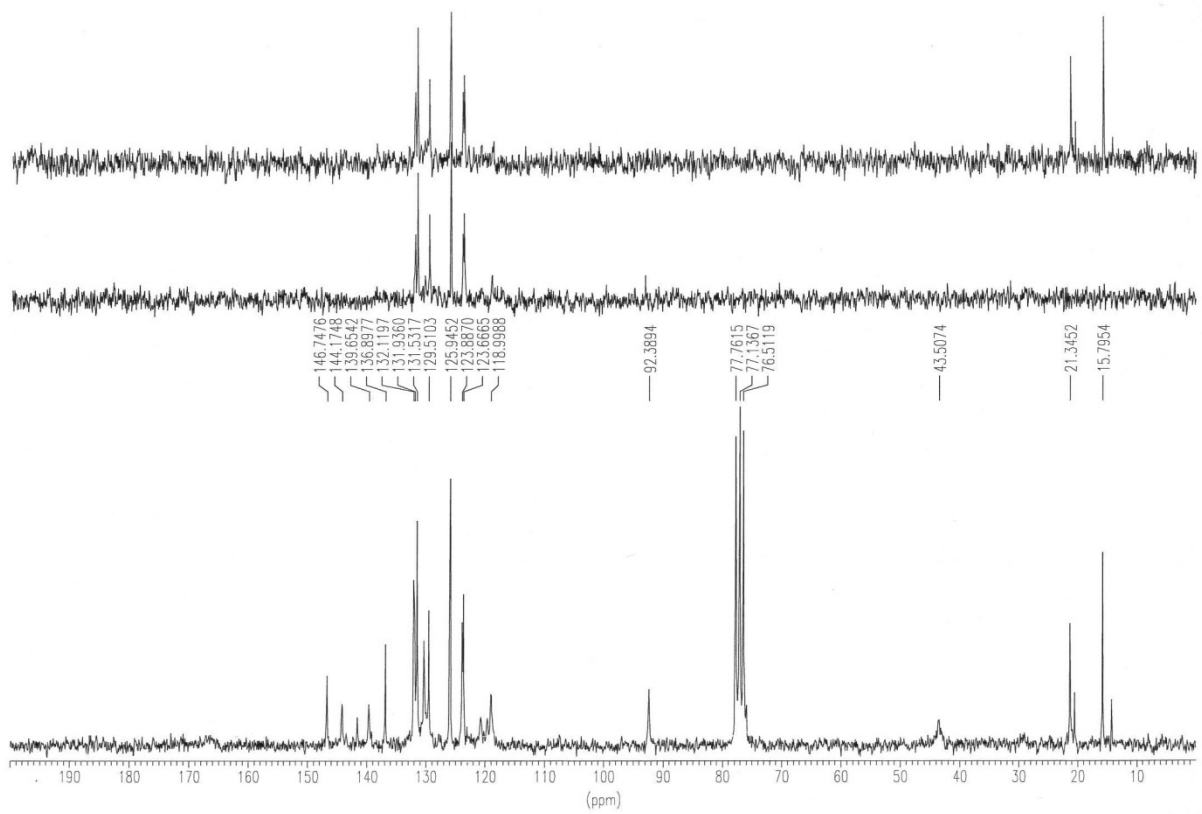
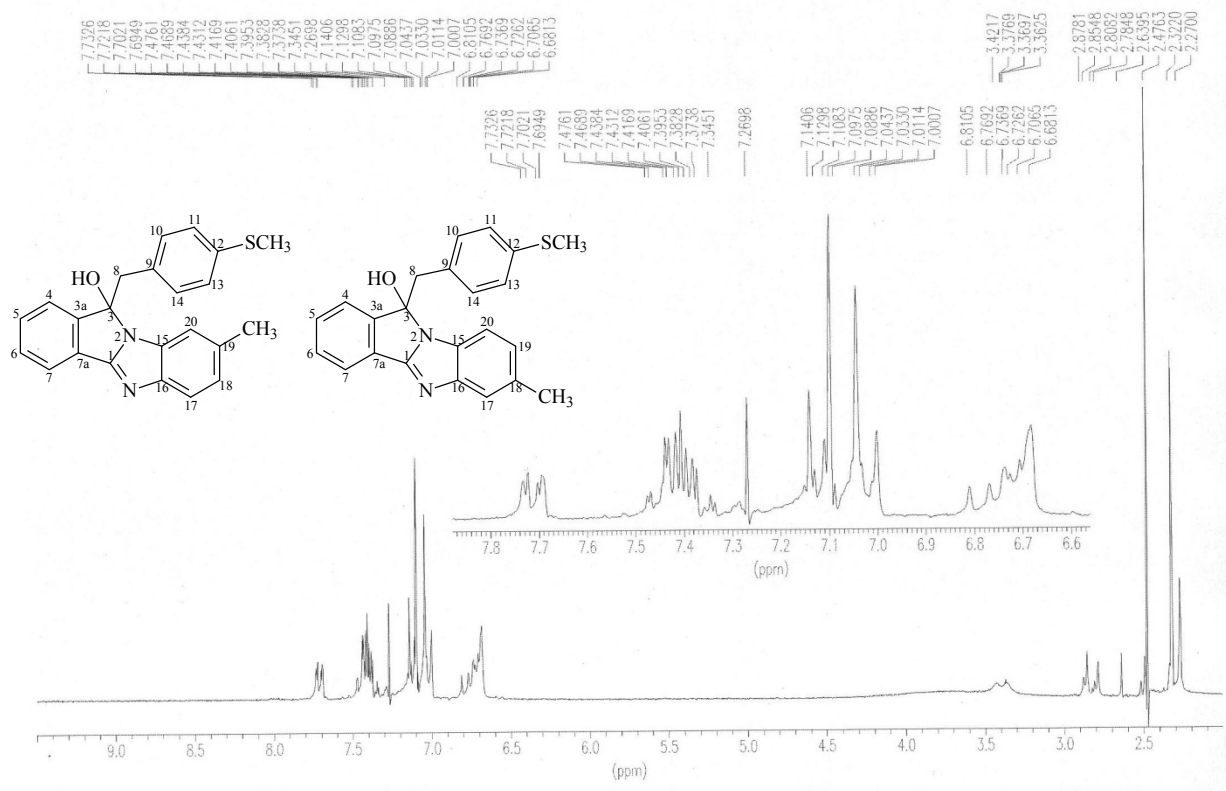
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto I-340.



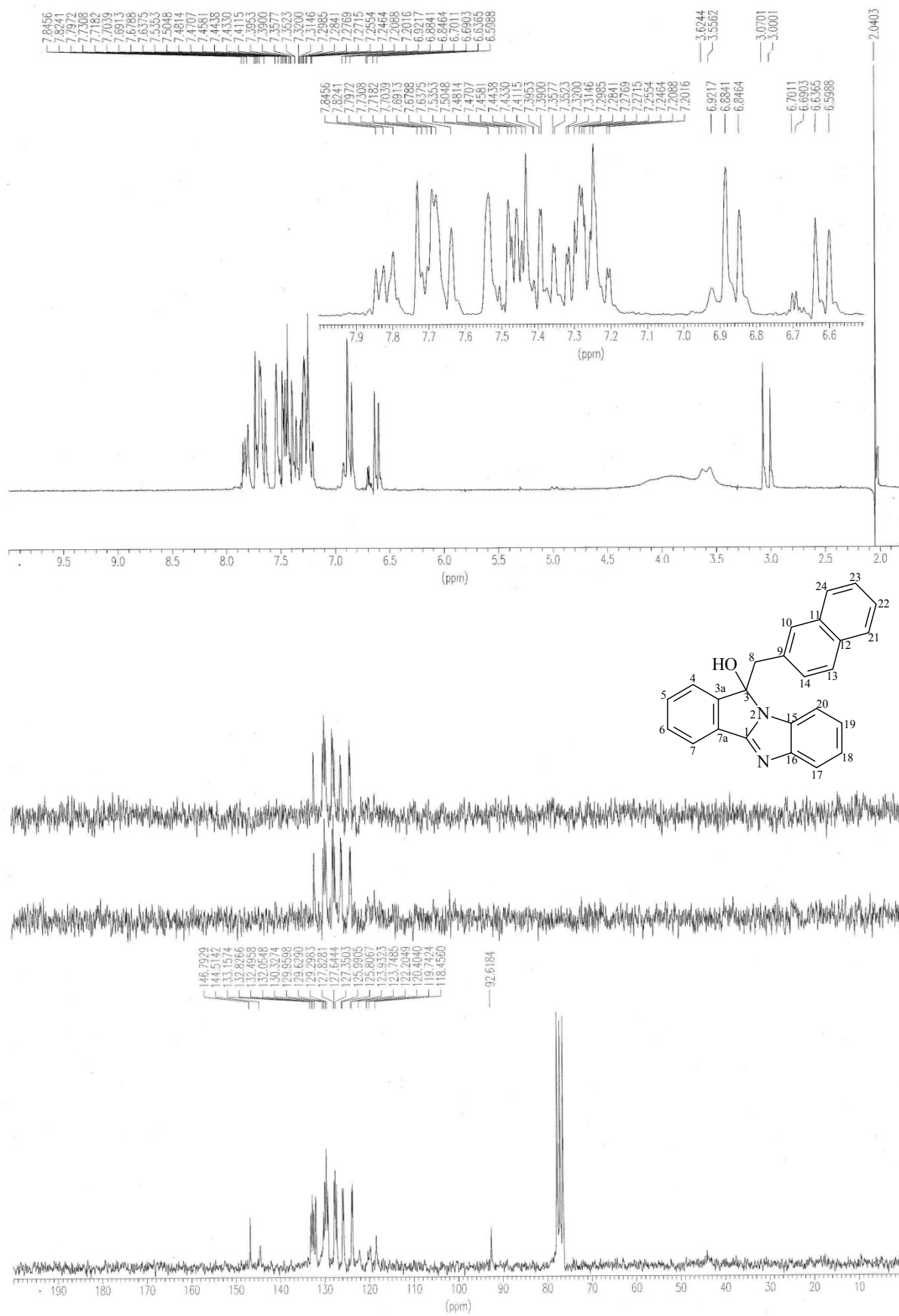
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto I-380.



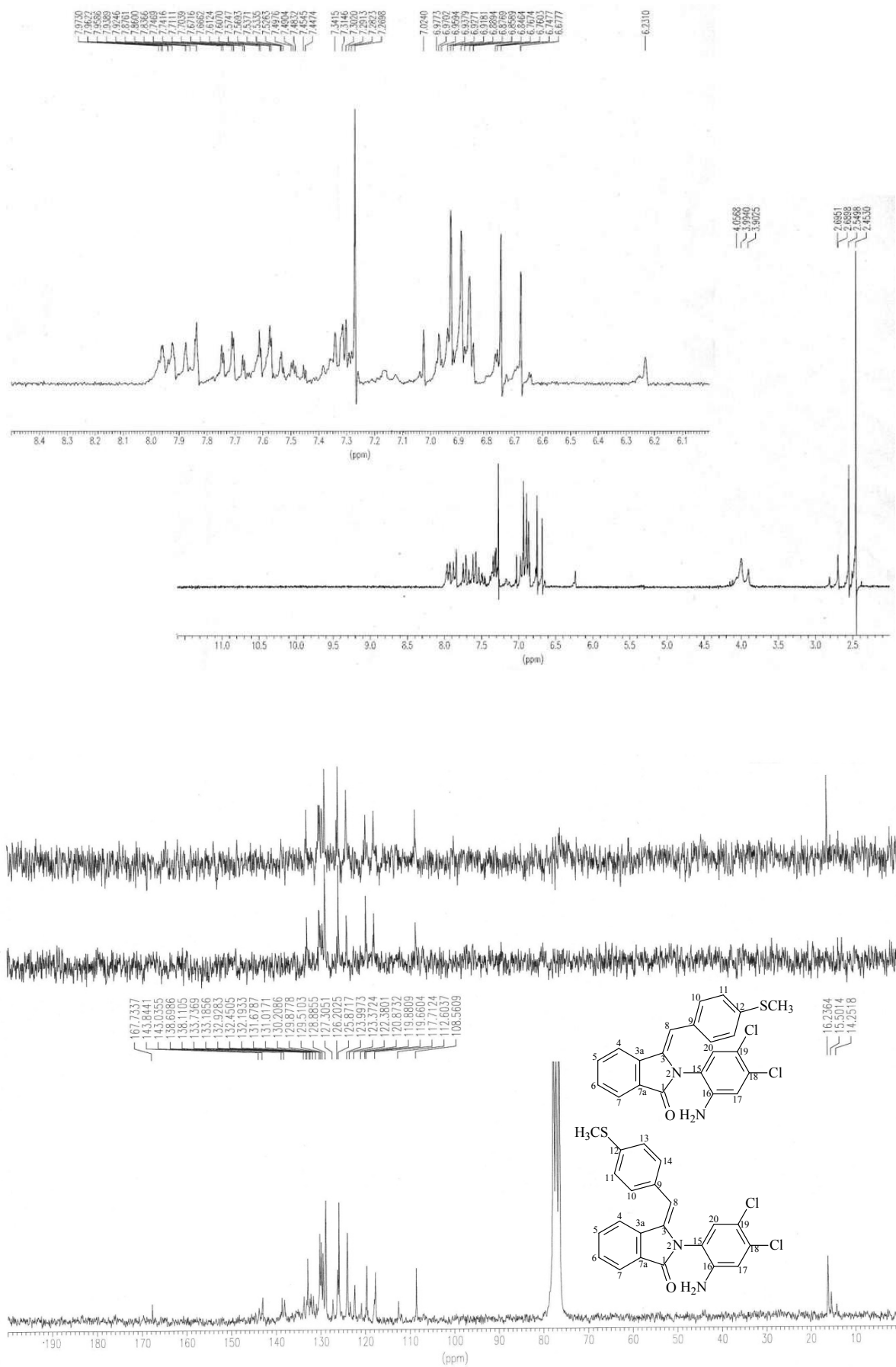
Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **I-0101**.



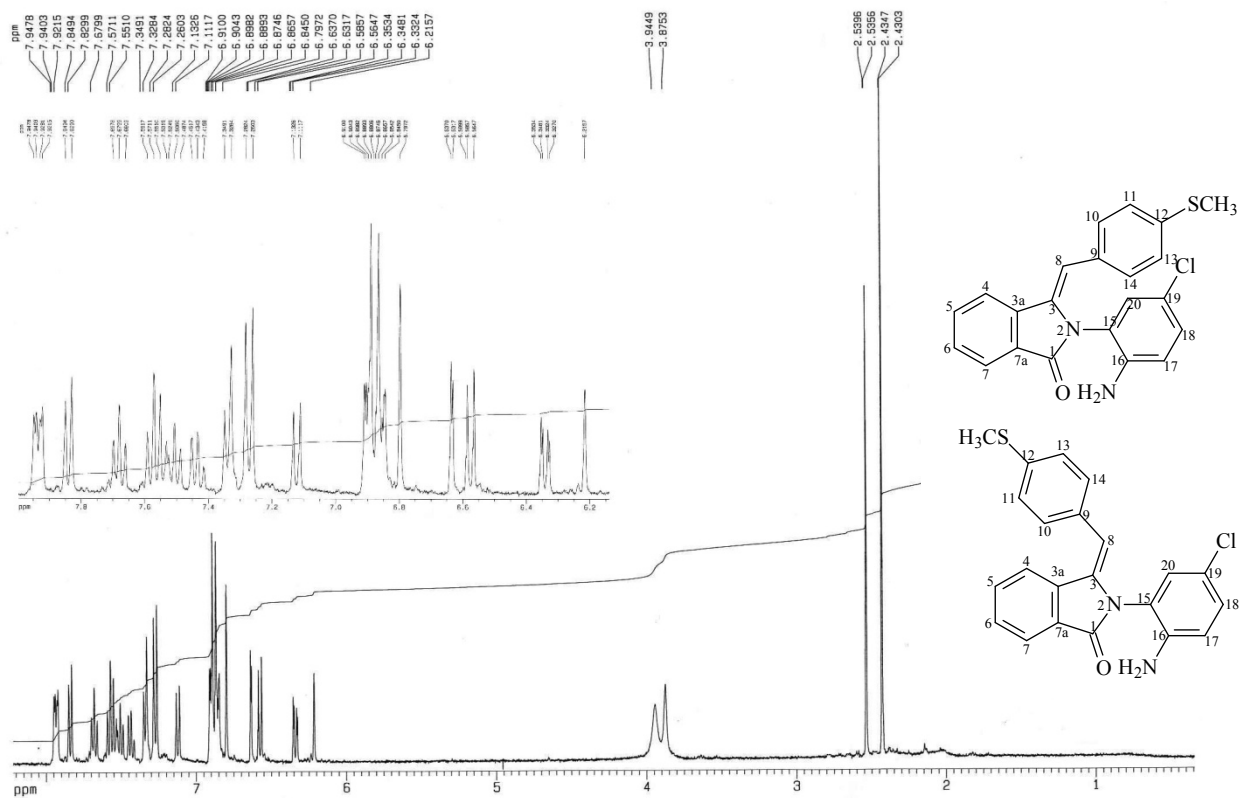
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto **I-0102**.



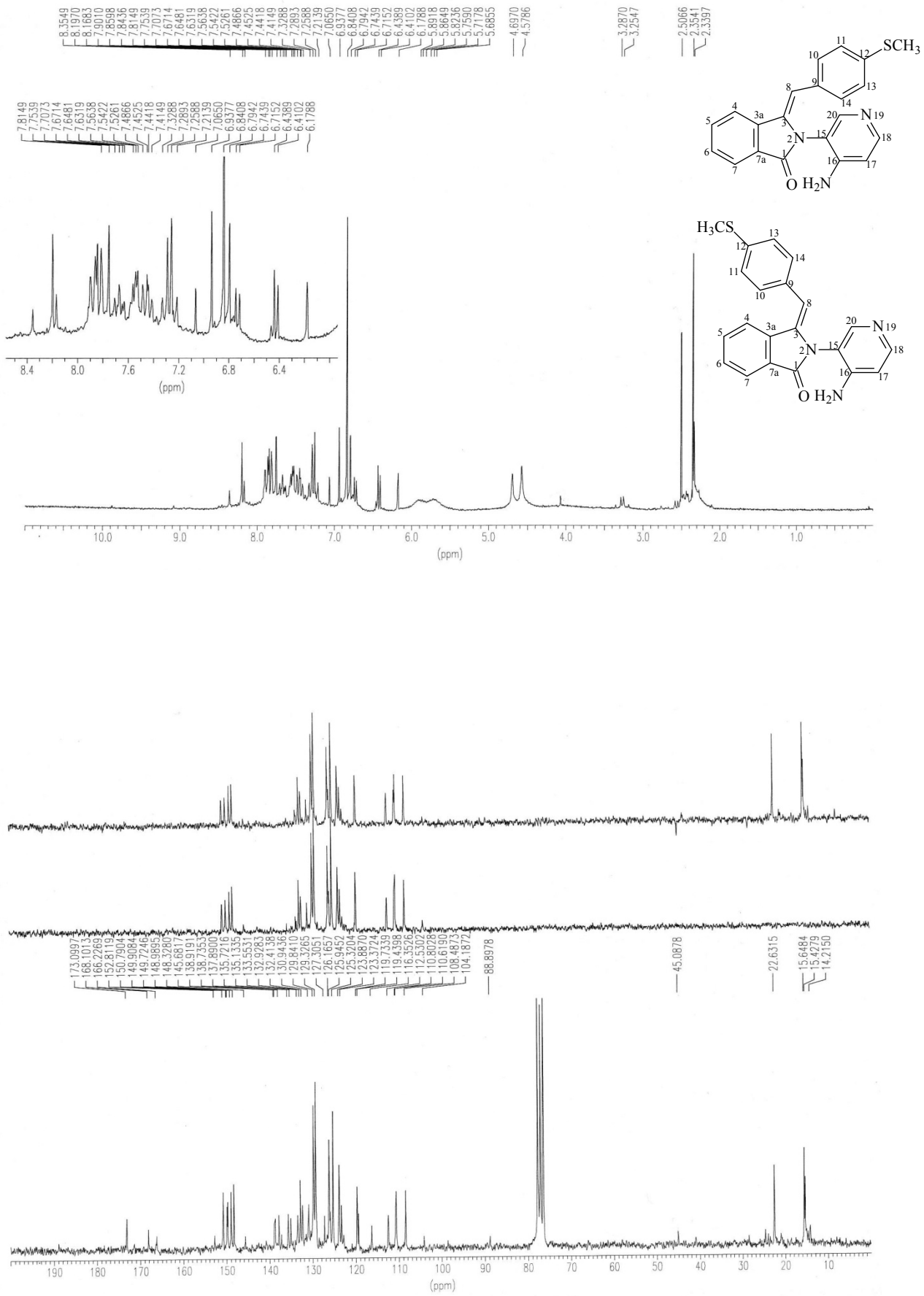
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto I-0121.



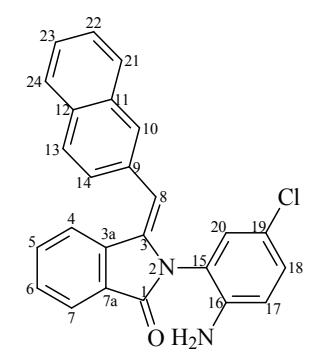
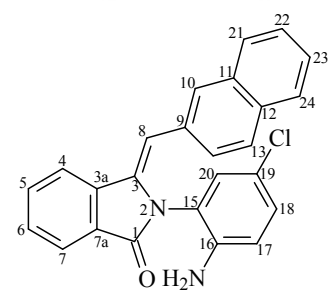
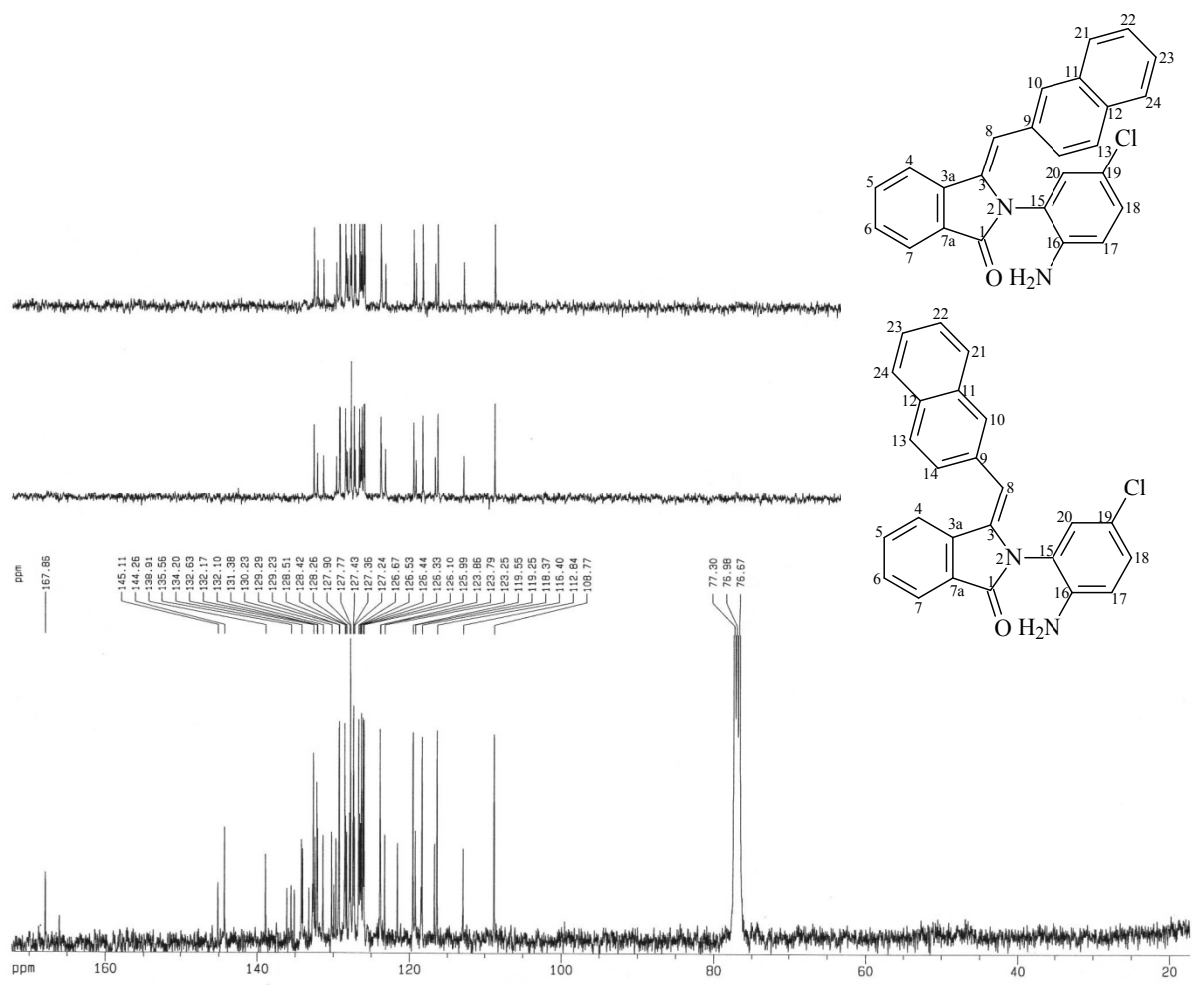
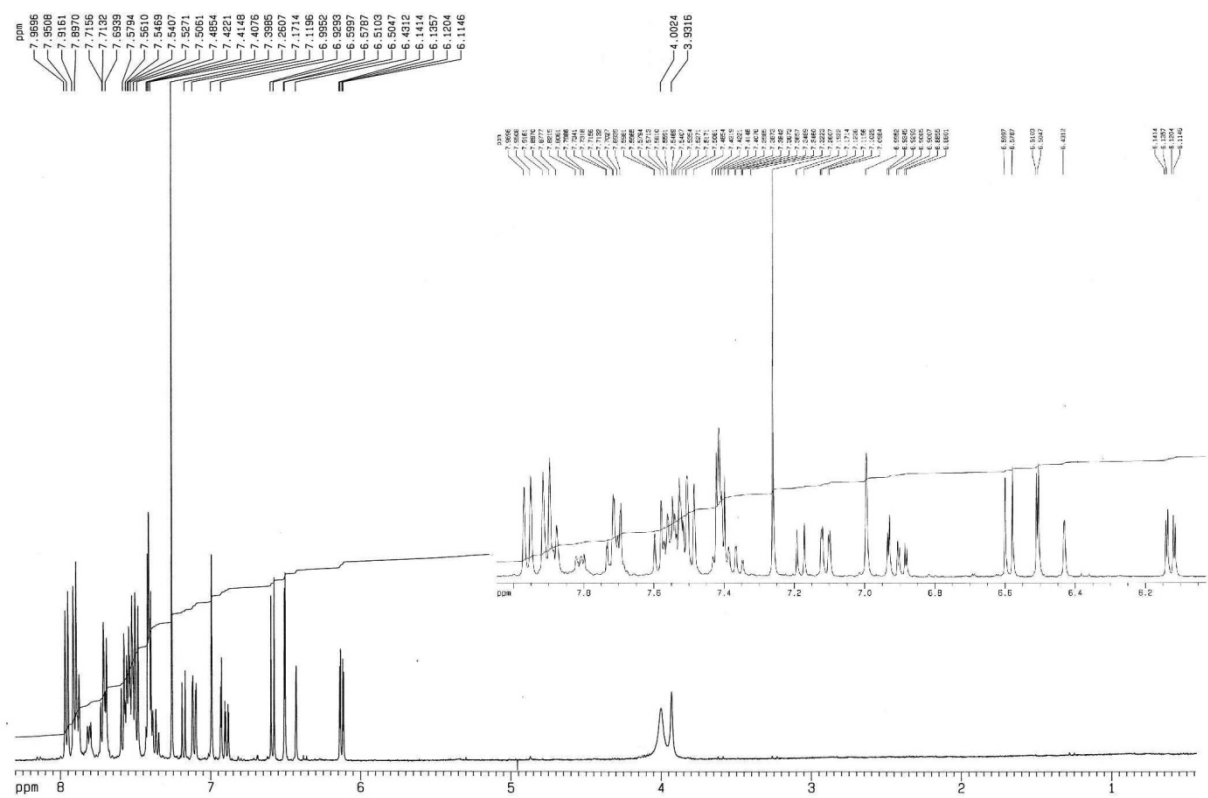
Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto I-0103.



Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto I-0104.



Espectros de RMN ¹H e de ¹³C do composto I-0109.

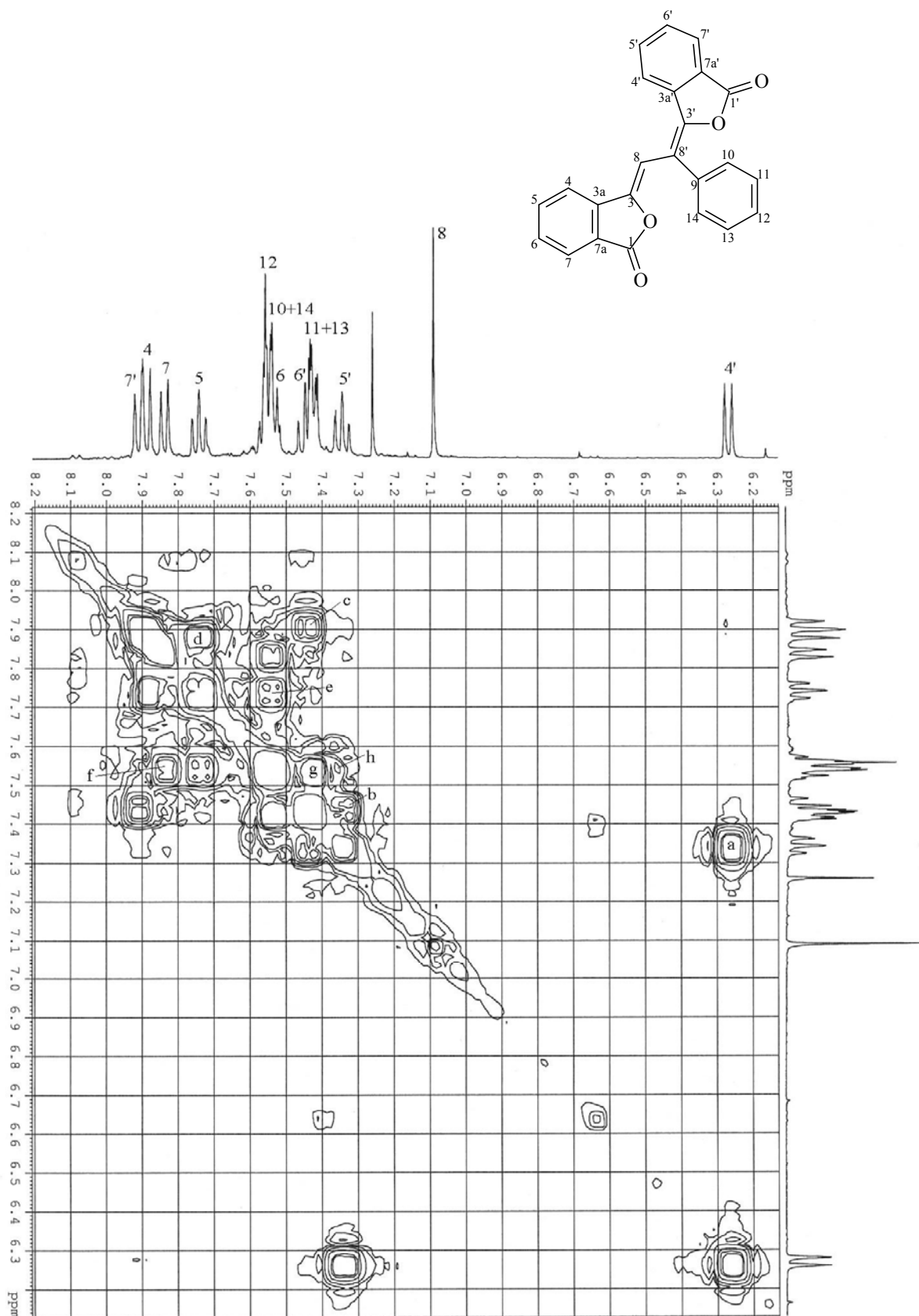


Espectros de RMN ^1H e de ^{13}C do composto **I-0124**.

**ANEXO 3 –
ESPECTROS BIDIMENSIONAIS
E CORRELAÇÕES**

Neste Anexo estão apresentados os espectros e as tabelas dos experimentos bidimensionais de COSY e heteronucleares a um enlace (HMQC) e a vários enlaces (HMBC) das estruturas mais complexas.

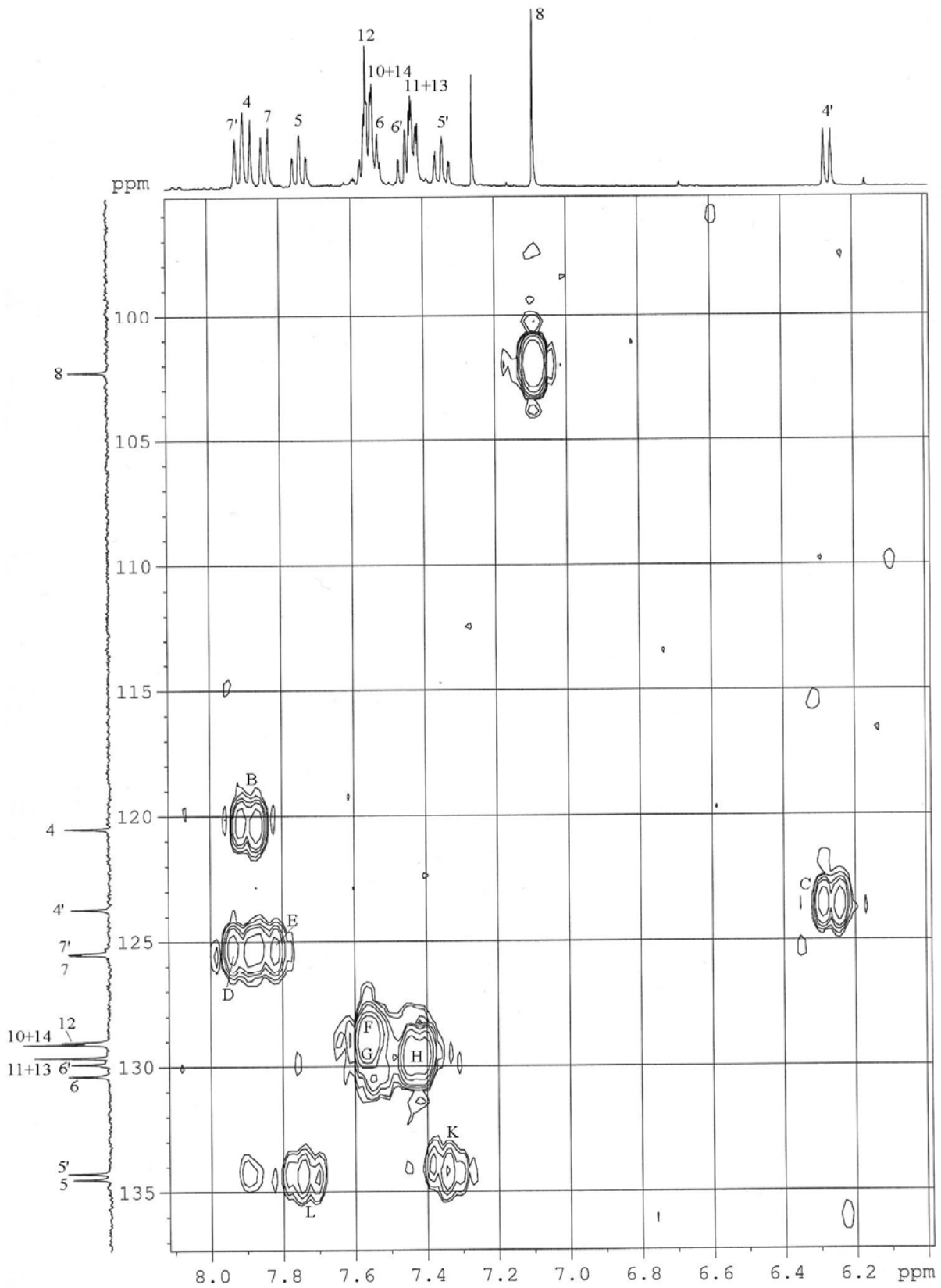
As correlações ^1H - ^1H (COSY) estão asignadas com letras minúsculas, e as correlações ^1H - ^{13}C (HMQC) e $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (HMBC) em letras maiúsculas.



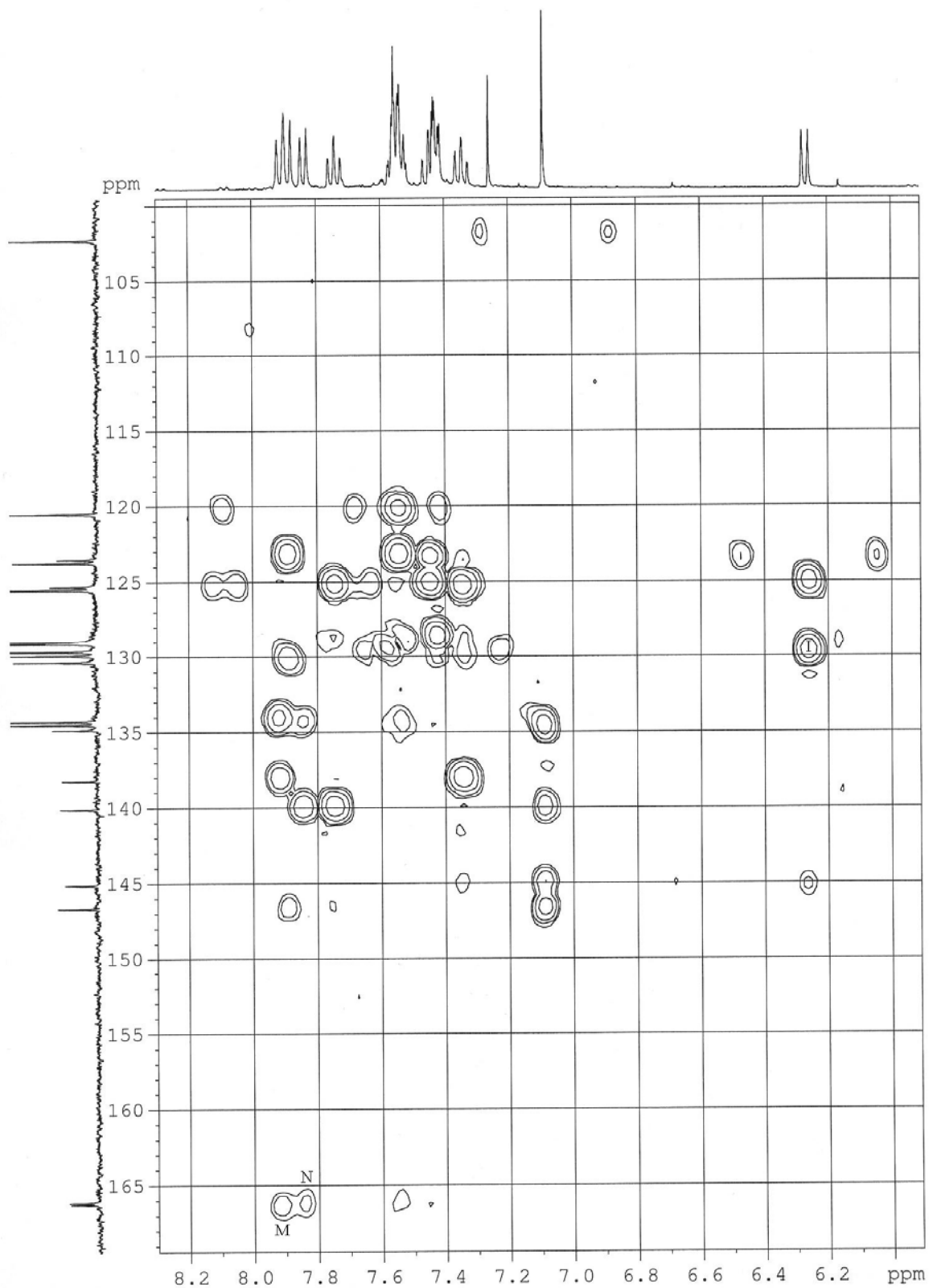
Espectro COSY do composto **B-350** dímero.

Correlação COSY do composto **B-350** dímero.

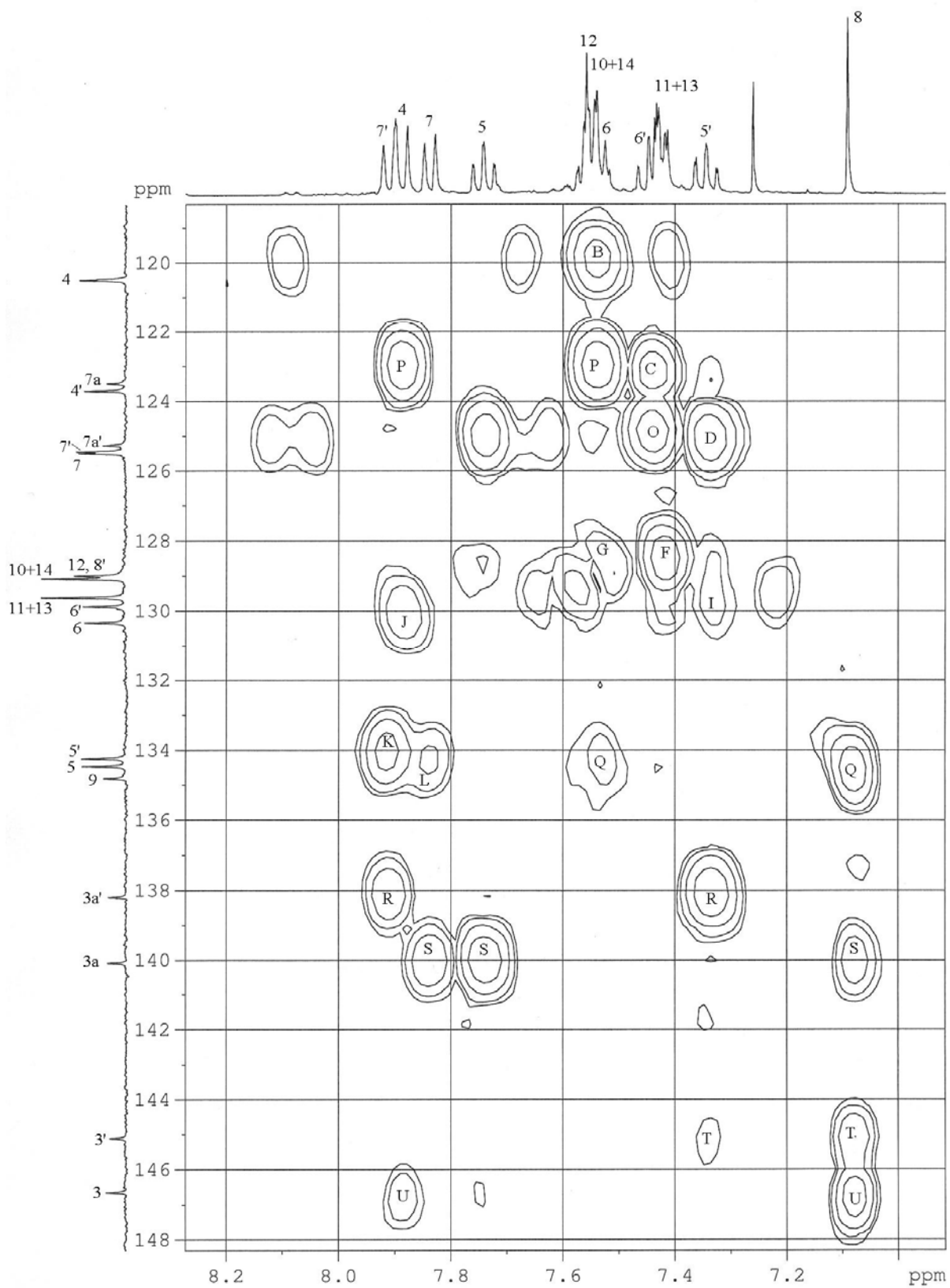
H (δ)	Posição	Correlação		Asignação
		H (δ)	Posição	
6,26	4'	7,34	5'	a
7,34	5'	7,45	6'	b
7,45	6'	7,91	7'	c
7,88	4	7,74	5	d
7,74	5	7,53	6	e
7,53	6	7,84	7	f
7,43	11+13	7,54	10+14	g
7,43	11+13	7,56	11	h



Correlação heteronuclear a um enlace (HMQC) do composto **B-350 dímereo**.



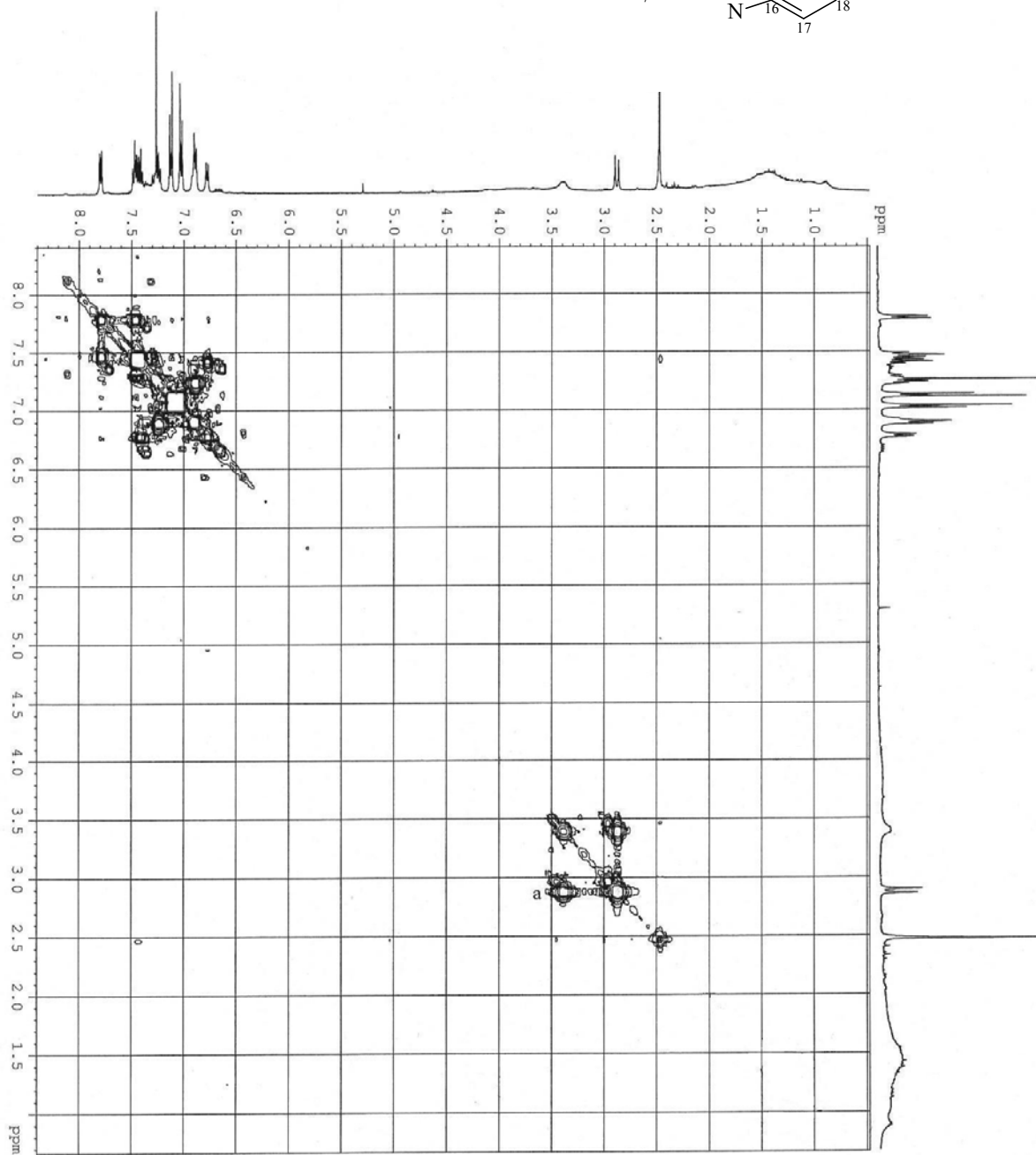
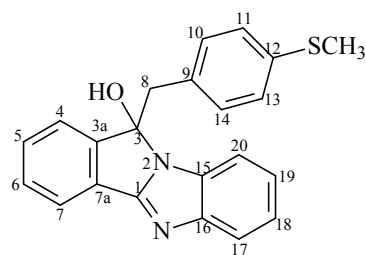
Correlação heteronuclear a vários enlaces (HMBC) do composto **B-350** dímero.



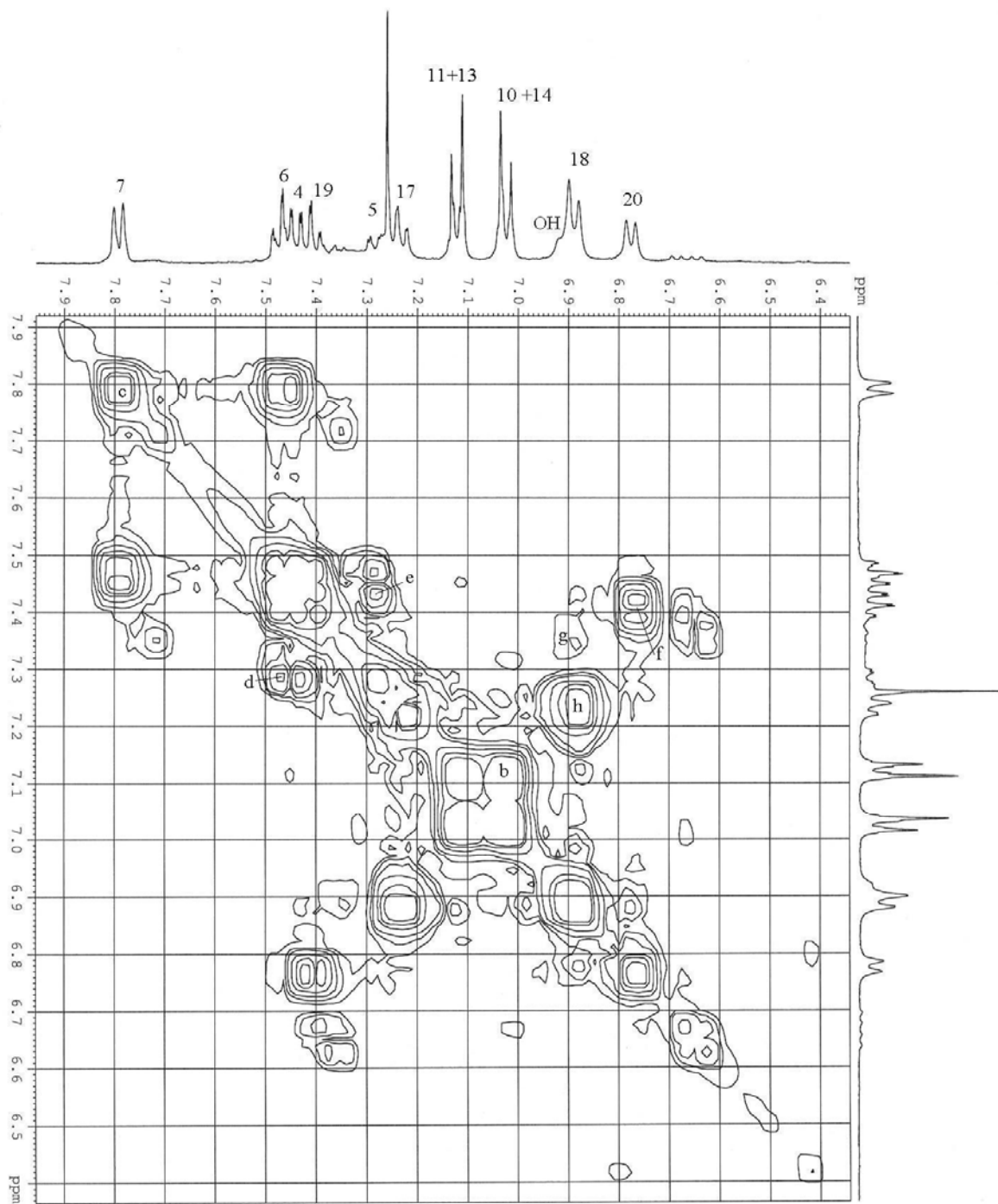
Correlação heteronuclear a vários enlaces (HMBC) do composto **B-350** dímero.

Correlações heteronucleares a um enlace (HMQC) e a vários enlaces (HMBC) do composto **B-350** dímero.

C (δ)	Tipo	HMQC	HMBC	Correlação	Asignação
		H (δ) acoplados a um enlace	H (δ) acoplados a vários enlaces		
102,3	CH	7,09 <i>s</i>	-	A	8
120,5	CH	7,88 <i>d</i>	7,53(3)	B	4
123,5	C	-	7,88(3) / 7,53(3)	P	7a
123,7	CH	6,26 <i>d</i>	7,45(3)	C	4'
125,3	C	-	6,26(3) / 7,45(3)	O	7a'
125,4	CH	7,91 <i>d</i>	7,34(3)	D	7'
125,5	CH	7,84 <i>d</i>	7,74(3)	E	7
128,9	CH	7,56 <i>m</i>	7,43(2)	F	12
129,1	CH	7,54 <i>m</i>	7,54(4)	G	10+14
129,6	CH	7,43 <i>m</i>	-	H	11+13
129,8	CH	7,45 <i>ddd</i>	6,26(3) / 7,34(2)	I	6'
130,3	CH	7,53 <i>ddd</i>	7,88(3)	J	6
134,2	CH	7,34 <i>ddd</i>	7,91(3)	K	5'
134,5	CH	7,44 <i>ddd</i>	7,84(3)	L	5
134,8	C	-	7,09(3) / 7,54(2)	Q	9
138,2	C	-	7,91(3) / 7,34(3)	R	3a'
140,1	C	-	7,84(3) / 7,74(3) / 7,09(3)	S	3a
145,1	C	-	7,09(3) / 7,34(4)	T	3'
146,6	C	-	7,88(3) / 7,09(2)	U	3
166,1	C	-	7,84(3)	N	1
166,2	C	-	7,91(3)	M	1'



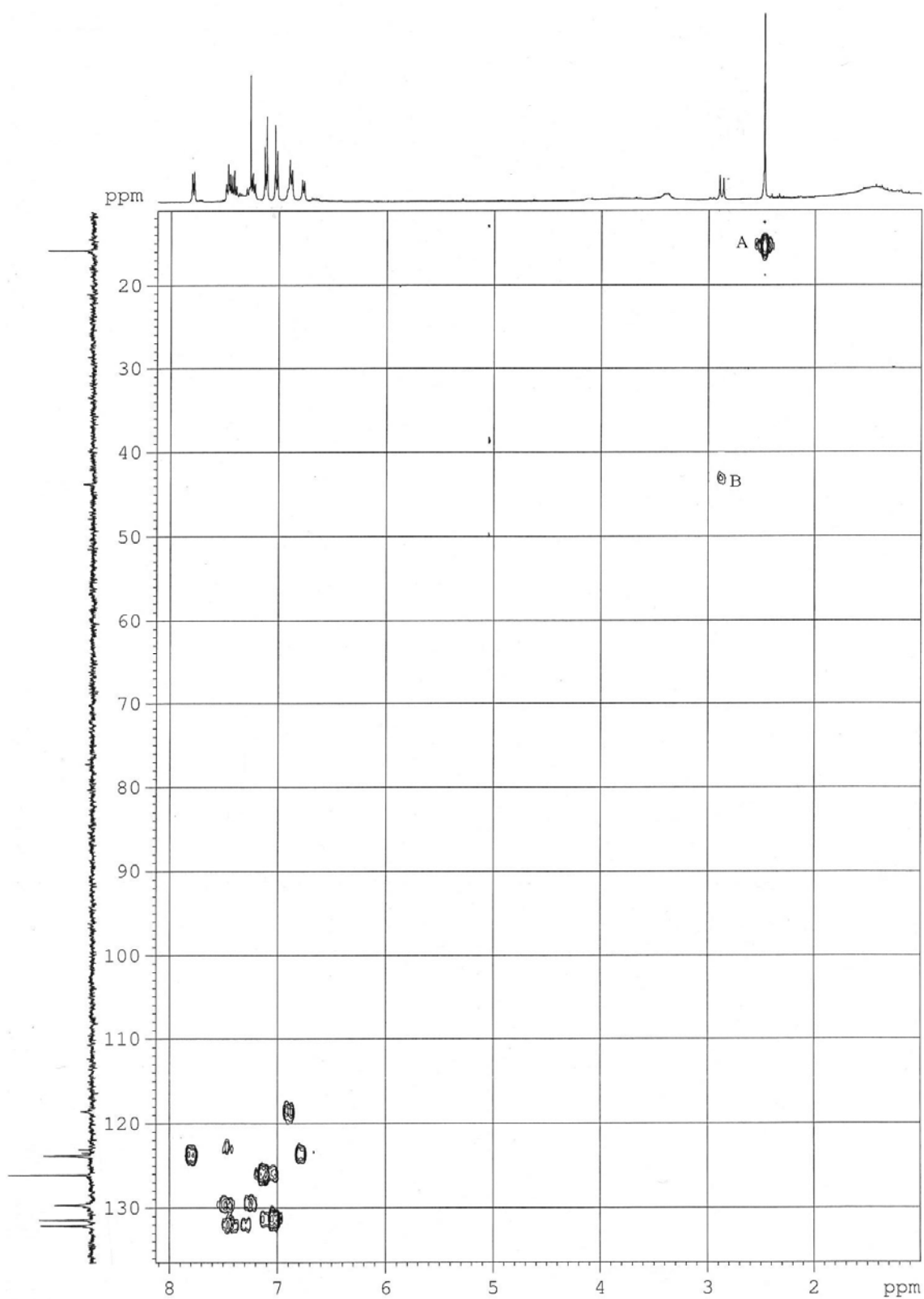
Espectro COSY do composto **I-0101**.



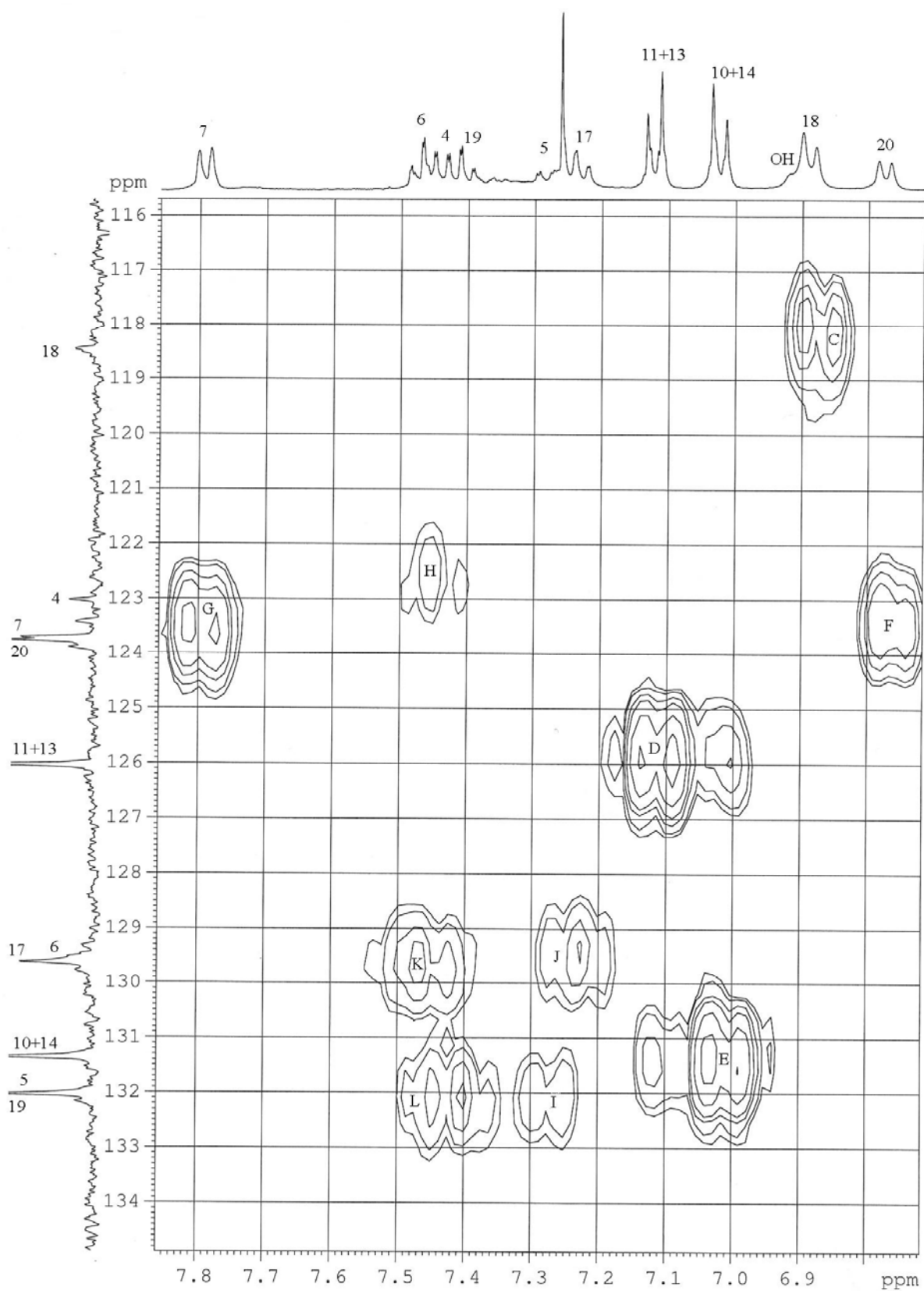
Espectro COSY do composto **I-0101**.

Correlação COSY do composto **I-0101**.

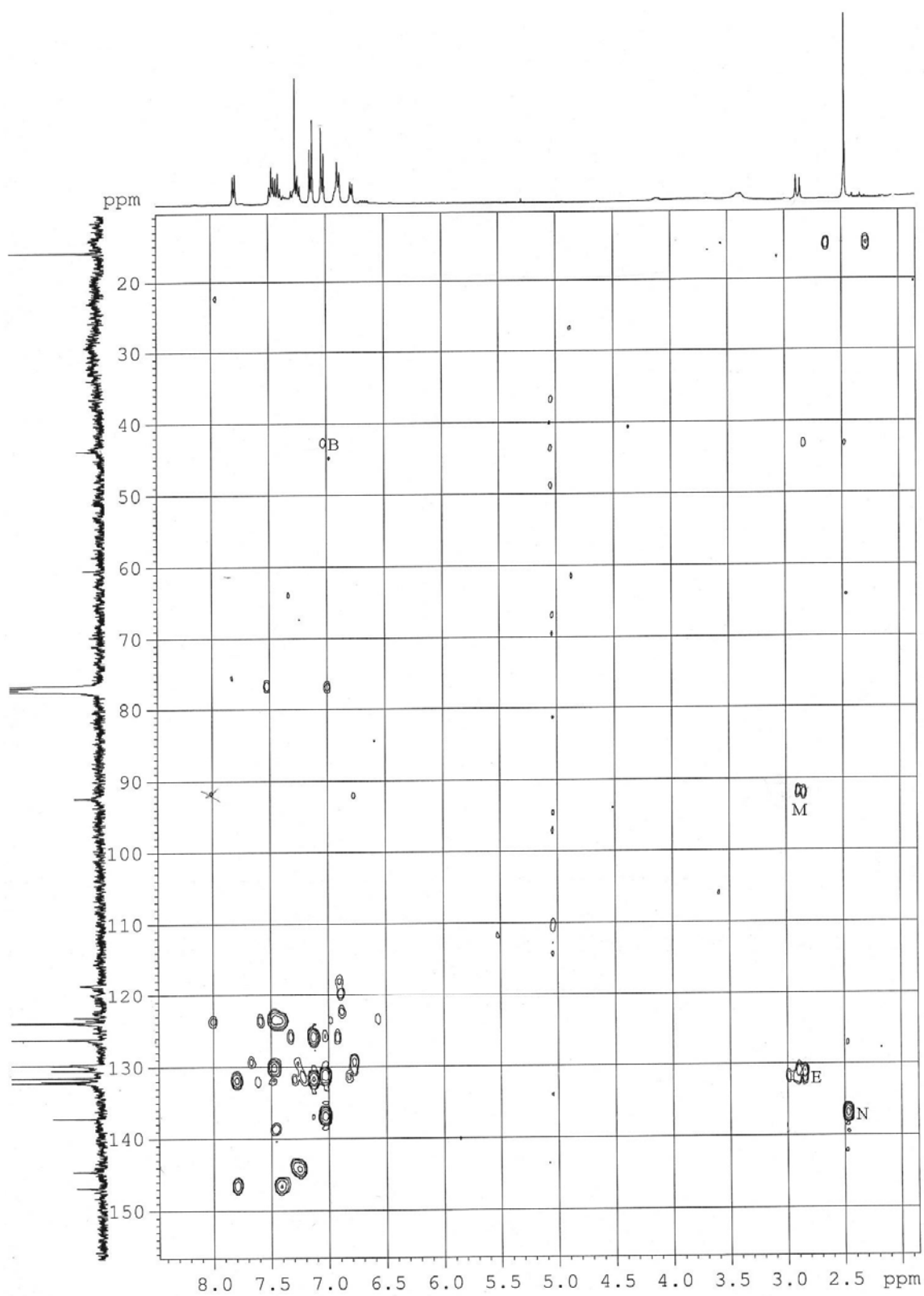
H (δ)	Posição	Correlação		Asignação
		H (δ)	Posição	
2,87	8	3,39	8	a
7,02	10+14	7,12	11+13	b
7,79	7	7,46	6	c
7,46	6	7,29	5	d
7,29	5	7,43	4	e
6,70	20	7,41	19	f
7,41	19	6,88	18	g
6,88	18	7,23	17	h



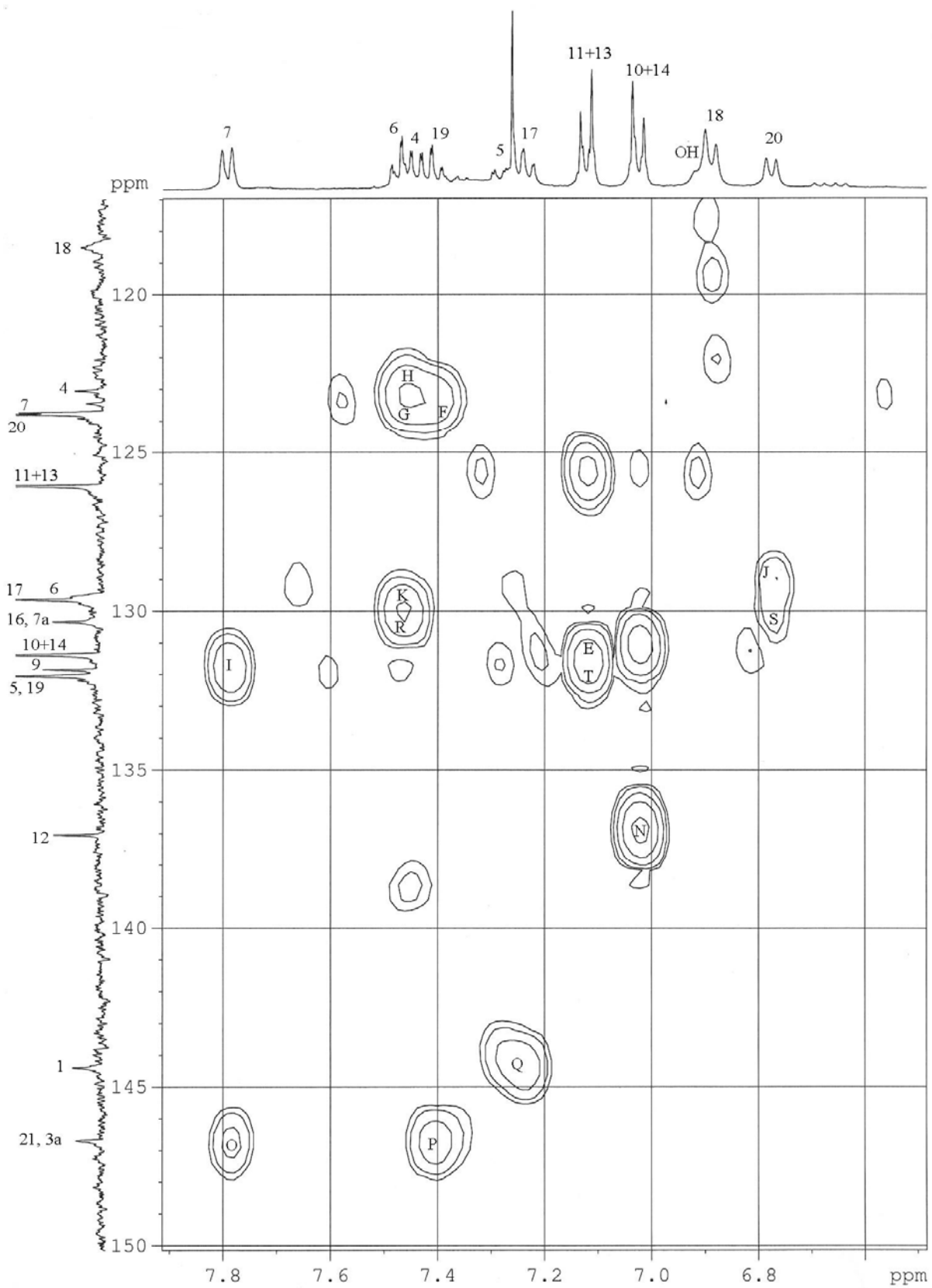
Correlação heteronuclear a um enlace (HMQC) do composto **I-0101**.



Correlação heteronuclear a um enlace (HMQC) do composto **I-0101**.



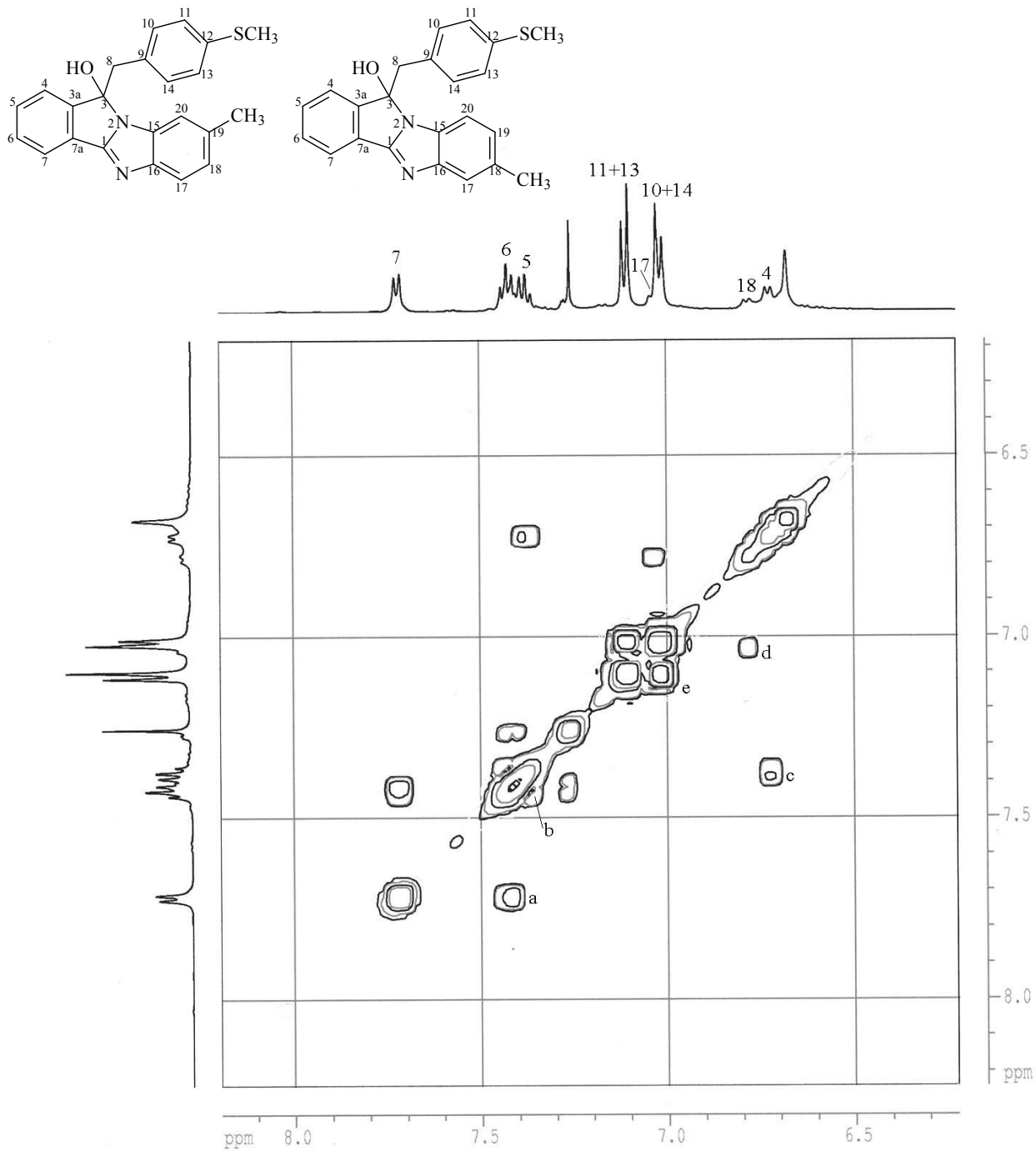
Correlação heteronuclear a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0101**.



Correlação heteronuclear a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0101**.

Correlações heteronucleares a um enlace (HMQC) e a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0101**.

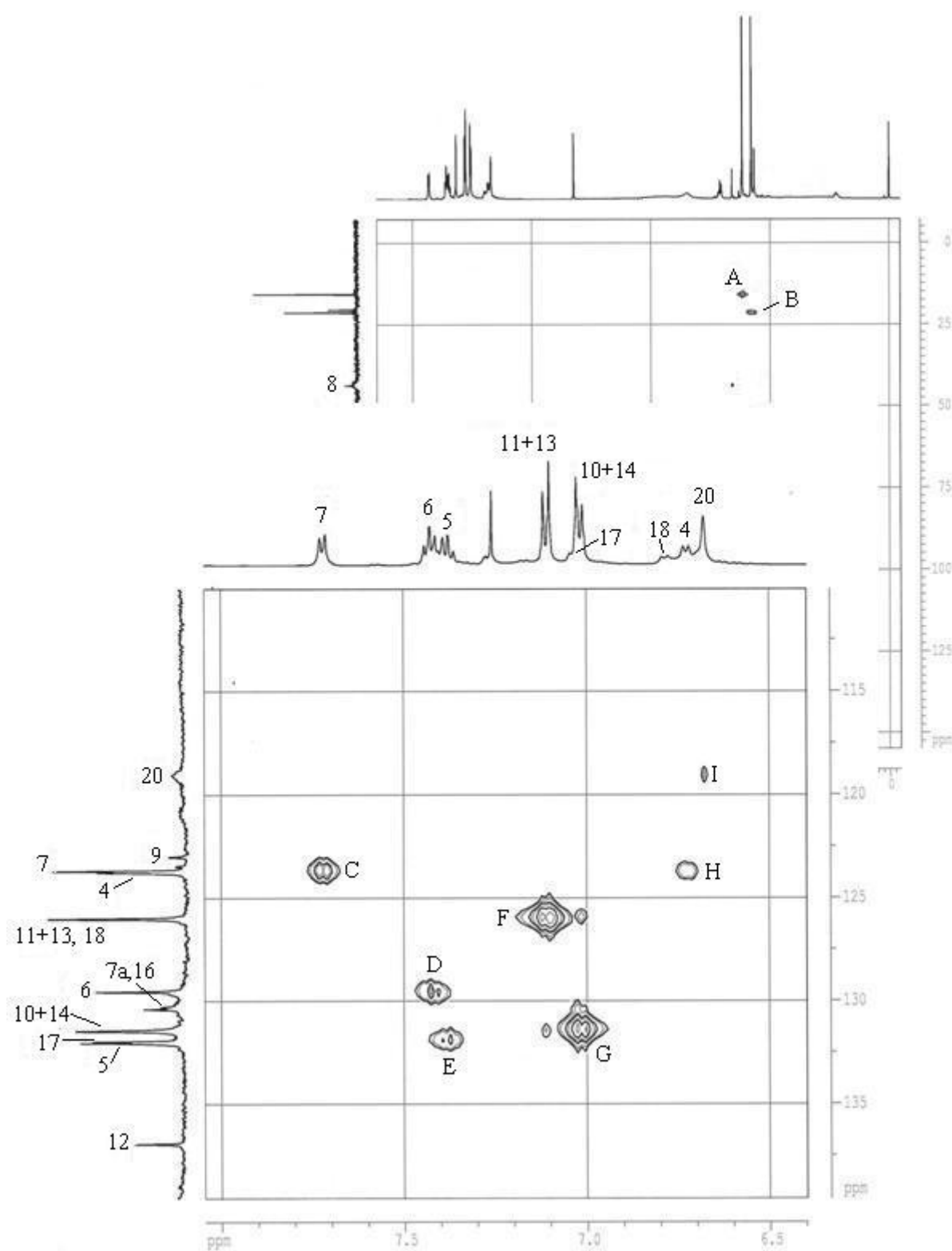
C (δ)	Tipo	HMQC	HMBC	Correlação	Asignação
		H (δ) acoplados a um enlace	H (δ) acoplados a vários enlaces		
15,7	CH ₃	2,48 <i>s</i>	-	A	CH ₃
43,4	CH ₂	2,87 <i>d</i>	7,02(3)	B	8
92,3	C	-	2,87(2)	M	3
118,5	CH	6,88 <i>d</i>	-	C	18
123,0	CH	7,43 <i>m</i>	7,46(3)	H	4
123,7	CH	7,79 <i>d</i>	7,46(3)	G	7
123,9	CH	6,70 <i>d</i>	7,41(2)	F	20
126,0	CH	7,02 <i>d</i>	-	D	11+13
129,6	CH	7,46 <i>m</i>	7,43(3)	K	6
129,6	CH	7,23 <i>m</i>	6,70(4)	J	17
130,3	C	-	7,43(3) / 7,46(3)	R	7a
130,3	C	-	6,70(3)	S	16
131,4	CH	7,12 <i>d</i>	2,87(3) / 7,12(2)	E	10+14
132,0	C	-	7,12(3)	T	9
132,2	CH	7,29 <i>m</i>	7,79(3)	I	5
132,2	CH	7,41 <i>m</i>	-	L	19
137,0	C	-	2,48(3) / 7,02(3)	N	12
144,4	C	-	7,23(4)	Q	1
146,7	C	-	7,79(3)	O	3a
146,7	C	-	7,41(3)	P	21



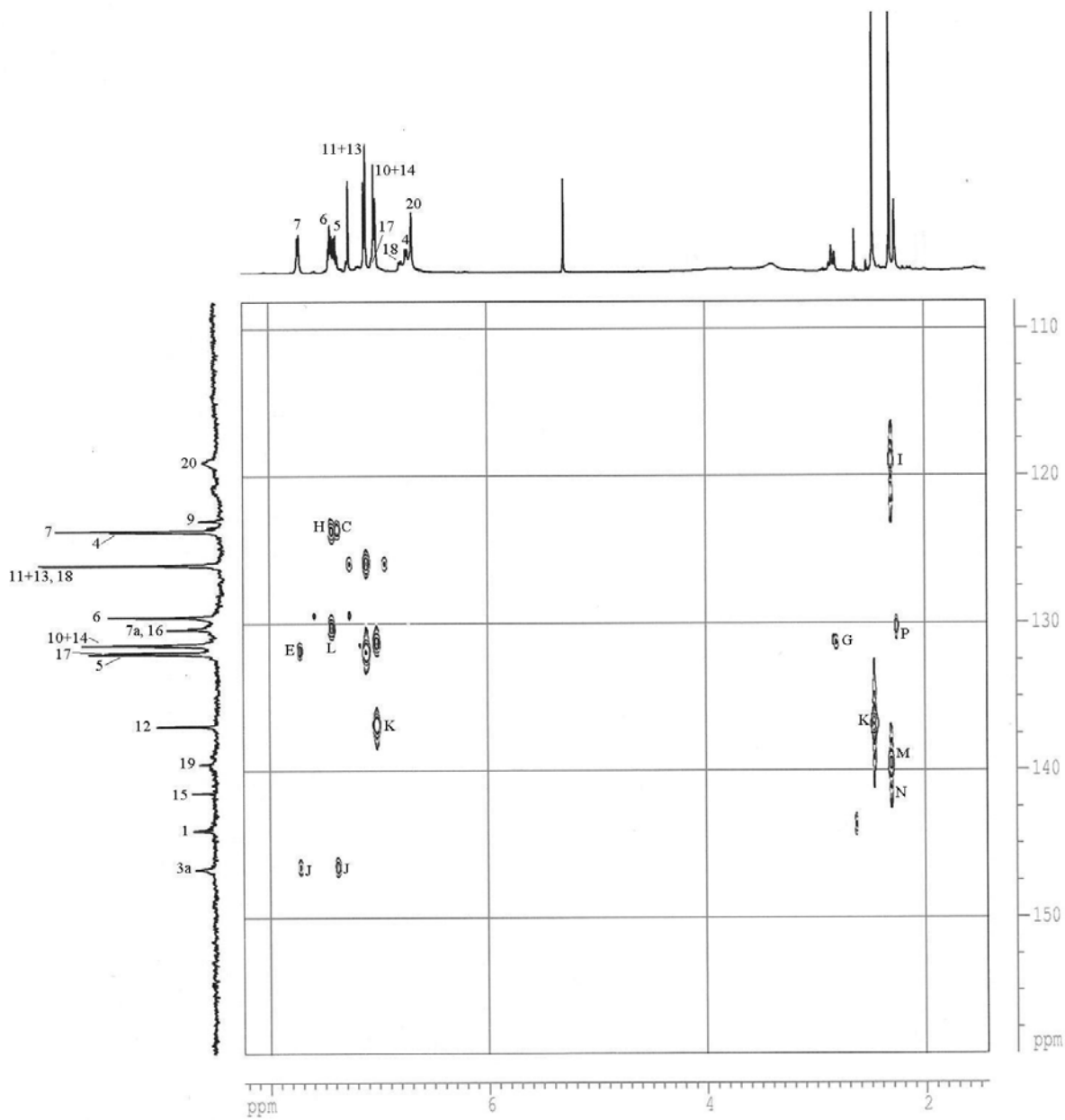
Espectro COSY do composto **I-0102**.

Correlação COSY do composto **I-0102**.

H (δ)	Posição	Correlação		Asignação
		H (δ)	Posição	
7,71	7	7,43	6	a
7,43	6	7,38	5	b
7,38	5	6,72	4	c
6,79	17	7,04	18	d
7,11	11+13	7,02	10+14	e



Correlação heteronuclear a um enlace (HMQC) do composto **I-0102**.

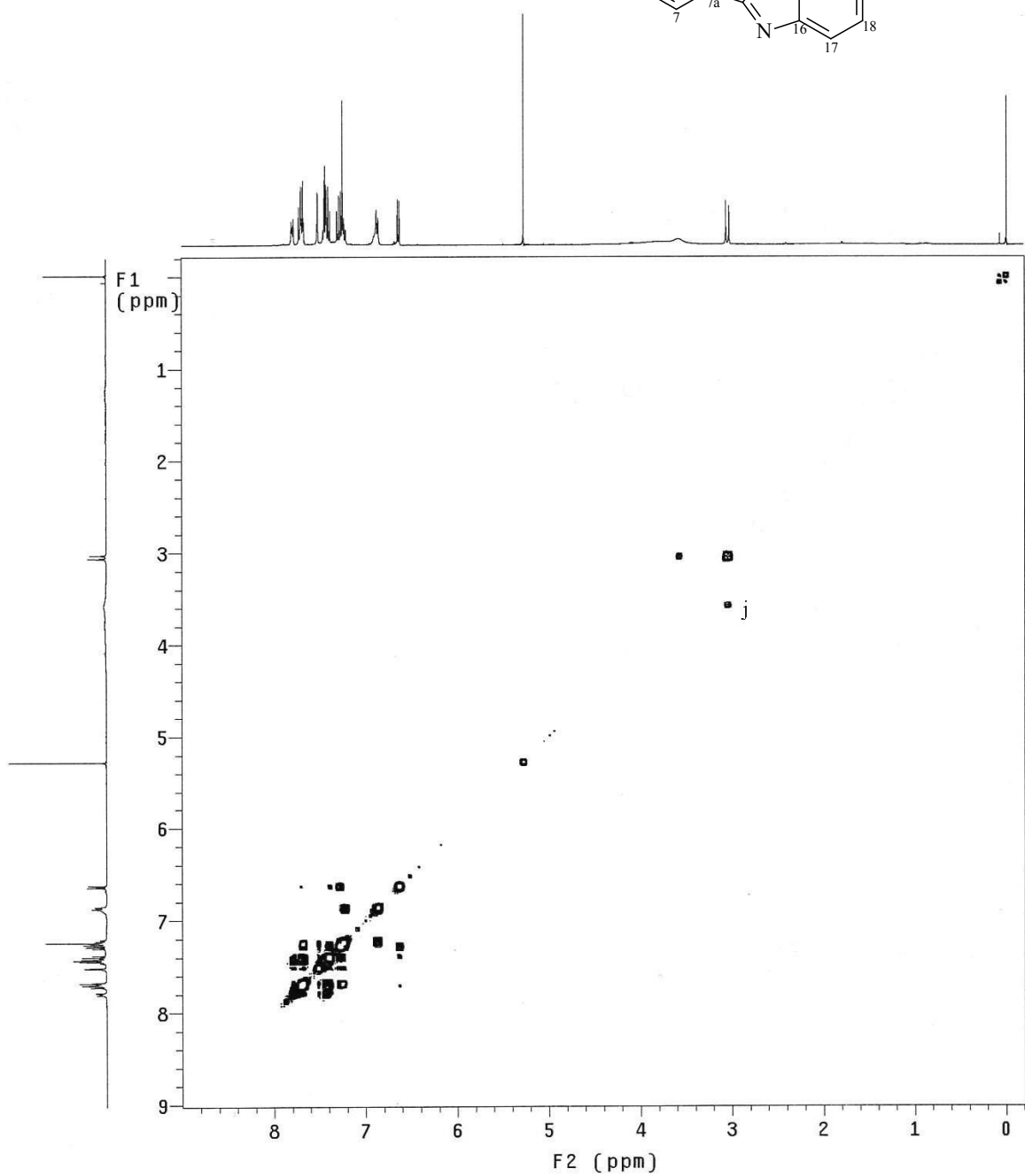
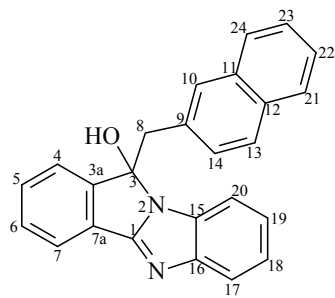


Correlação heteronuclear a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0102**.

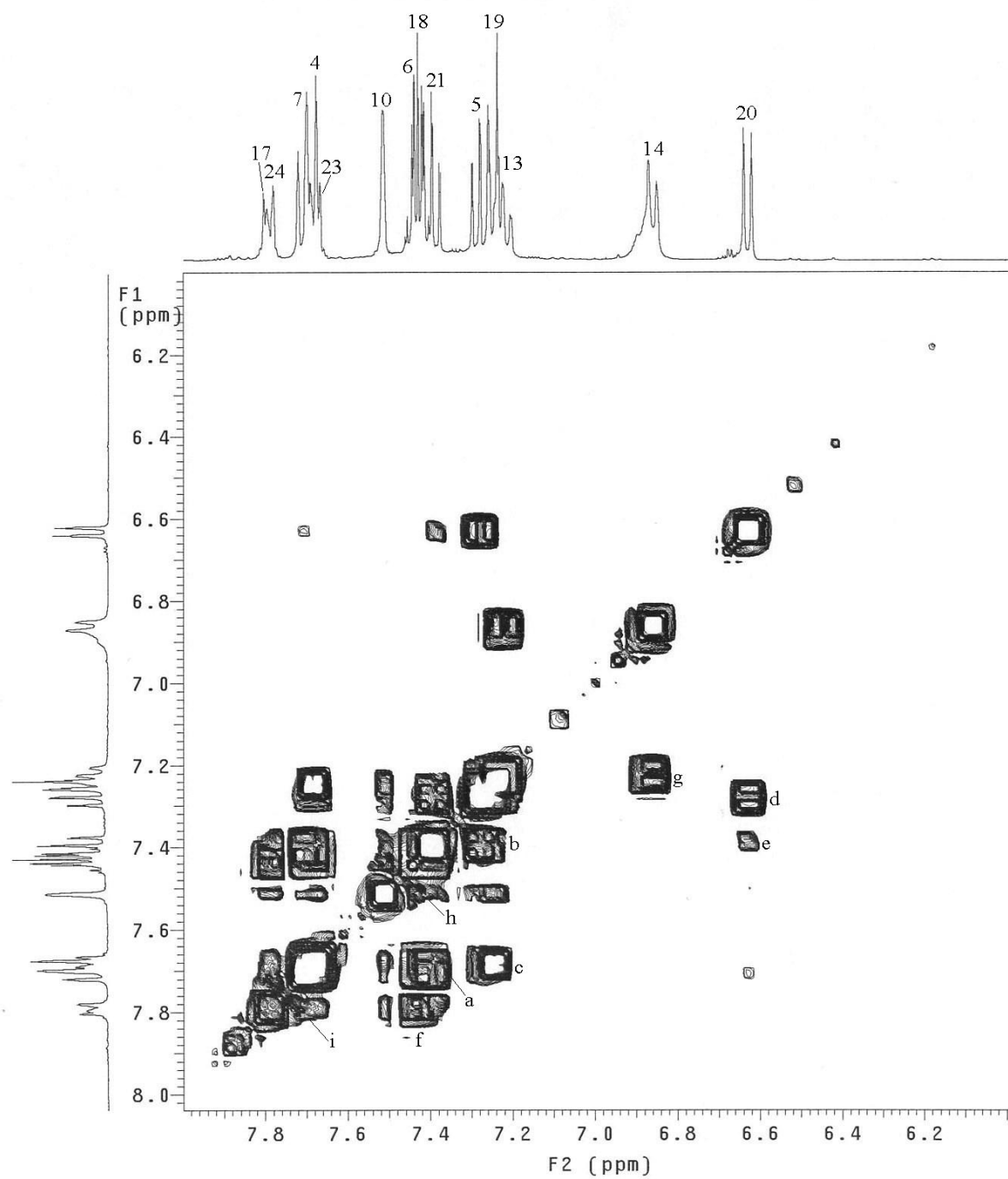
Correlações heteronucleares a um enlace (HMQC) e a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0102**.

C (δ)	Tipo	HMQC	HMBC	Correlação	Asignação
		H (δ) acoplados a um enlace	H (δ) acoplados a vários enlaces		
15,8	CH ₃	2,47 <i>s</i>	-	A	SCH ₃
21,3	CH ₃	2,32 <i>d</i>	6,68(3)	B	CH ₃
43,5	CH ₂	-	-	-	8
92,4	C	-	-	-	3
119,0	CH	6,68 <i>s</i>	2,32(3)	I	20
123,0	C	-	-	-	9
123,7	CH	7,71 <i>dd</i>	7,38(3)	C	7
123,9	CH	6,72 <i>d</i>	7,43(3)	H	4
125,9	CH	7,11 <i>d</i>	-	F	11+13
125,9	CH	-	-	-	18
129,5	CH	7,43 <i>dd</i>	-	D	6
130,2	C	-	2,27(3)*	P	16
130,3	C	-	7,43(3)	L	7a
131,4	CH	7,02 <i>d</i>	2,81(3)	G	10+14
131,9	CH	-	-	-	17
132,1	CH	7,38 <i>dt</i>	7,31(3)	E	5
136,6	C	-	2,32(2)	M	19
136,9	C	-	7,02(3) / 2,47(3)	K	12
141,5	C	-	2,32(4)	N	15
144,2	C	-	-	-	3a
146,7	C	-	7,71(3) / 7,43(4)	J	1

*a correlação é com a metila do isômero minoritário.



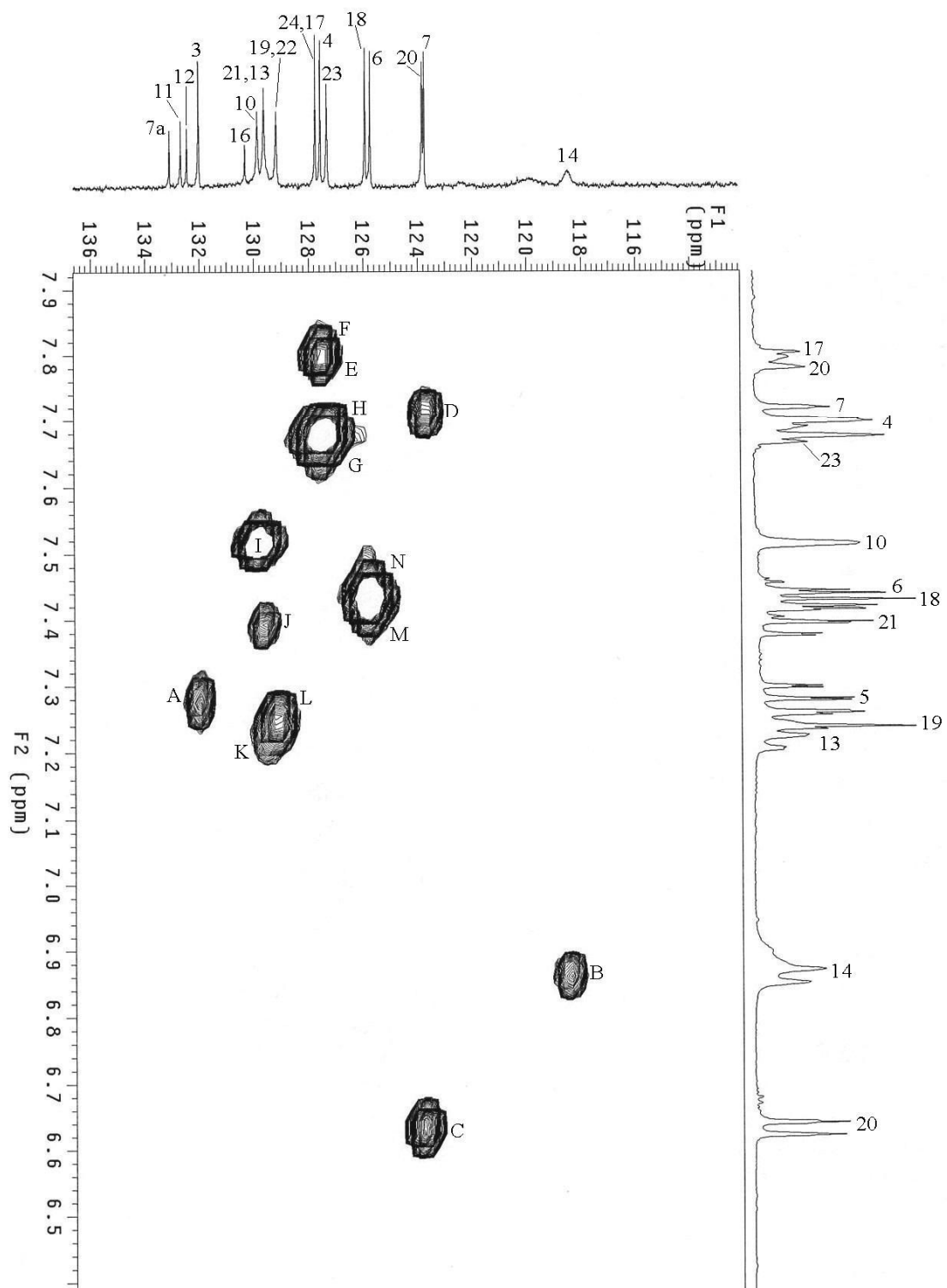
Espectro COSY do composto **I-0121**.



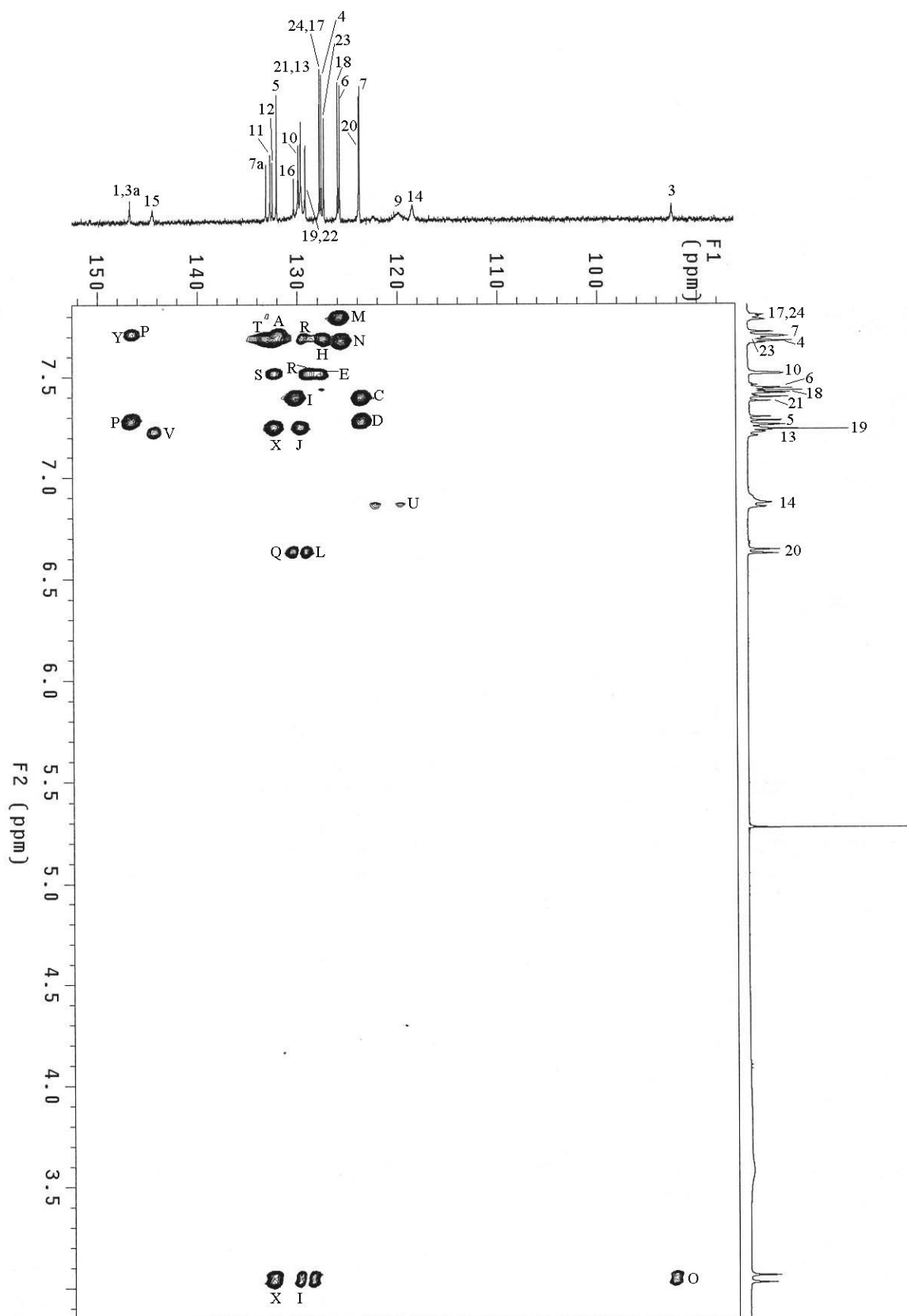
Espectro COSY do composto **I-0121**.

Correlação COSY do composto **I-0121**.

H (δ)	Posição	Correlação		Asignação
		H (δ)	Posição	
7,71	7	7,46	6	a
7,46	6	7,32	5	b
7,32	5	7,66	4	c
6,61	20	7,28	19	d
6,61	20	7,42	18	e
7,42	18	7,82	17	f
7,22	13	6,86	14	g
7,53	10	7,39	21	h
7,80	24	7,69	23	i
3,59	8	3,04	8	j



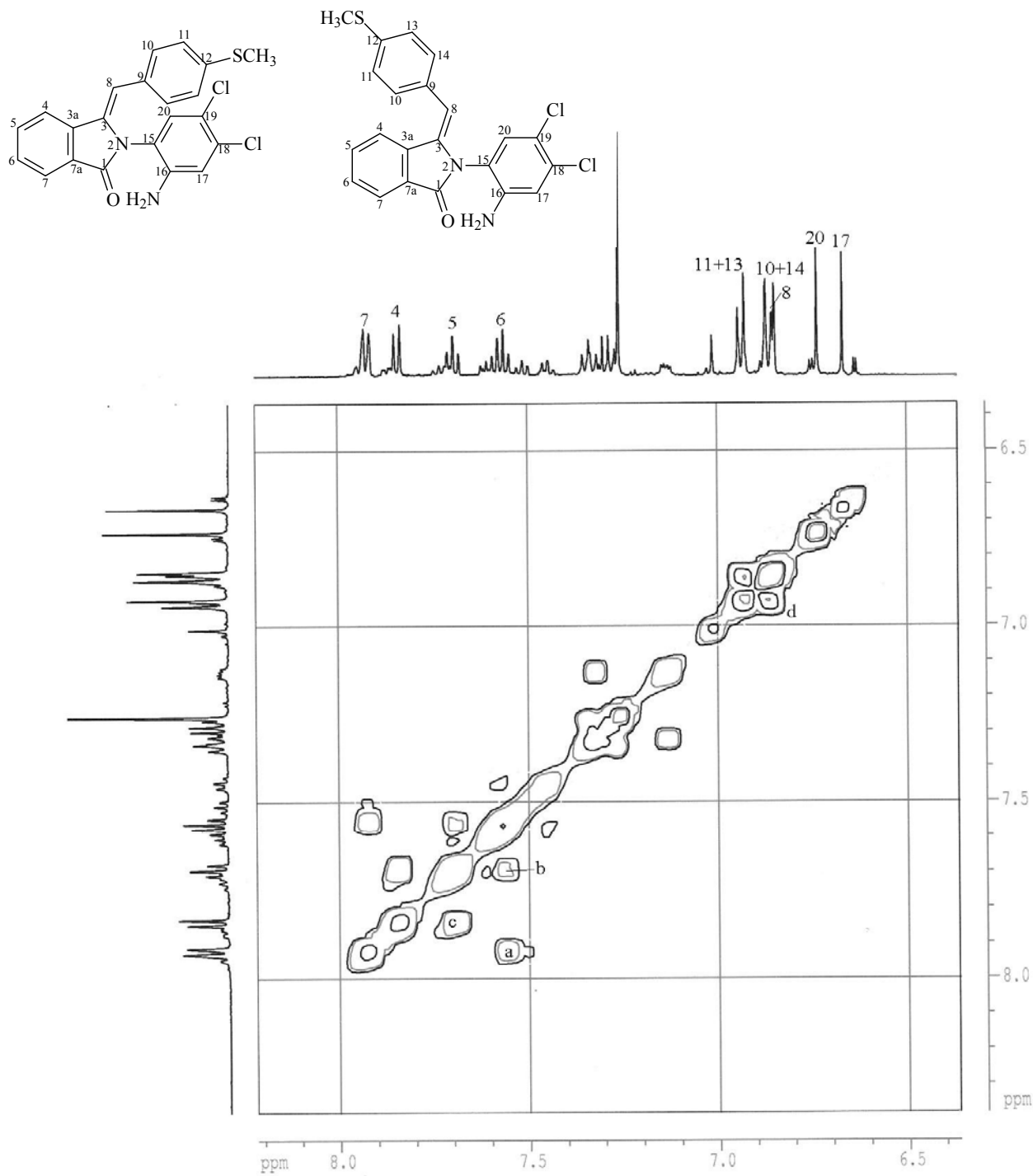
Correlação heteronuclear a um enlace (HMQC) do composto **I-0121**.



Correlação heteronuclear a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0121**.

Correlações heteronucleares a um enlace (HMQC) e a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0121**.

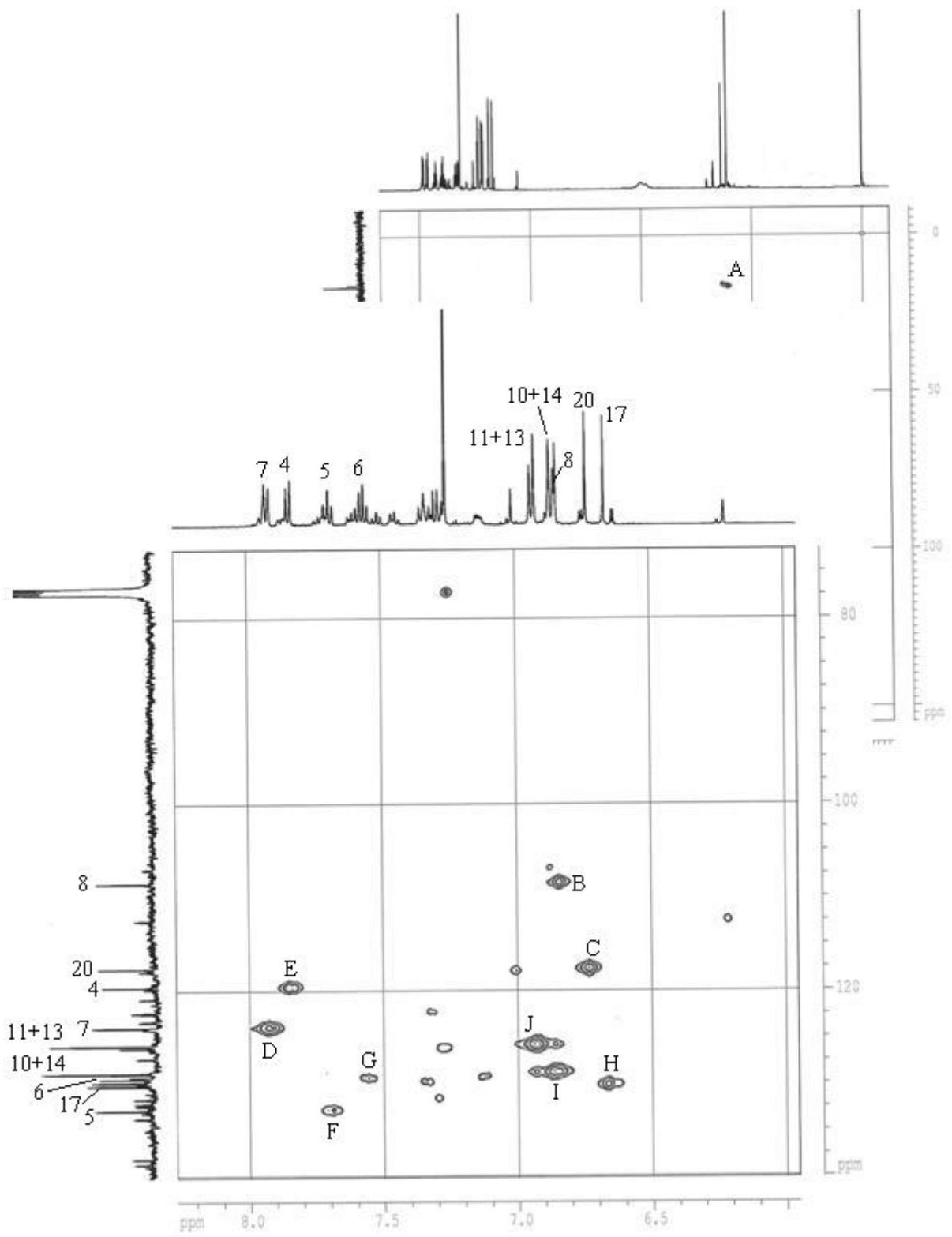
C (δ)	Tipo	HMQC	HMBC	Correlação	Asignação
		H (δ) acoplados a um enlace	H (δ) acoplados a vários enlaces		
44,3	CH ₂	-	-	-	8
92,6	C	-	3,04(2) / 3,59(2)	O	3
118,4	CH	6,86 <i>d</i>	-	B	14
119,7	C	-	6,86(2)	U	9
123,7	CH	7,71 <i>d</i>	7,32(3)	D	7
123,8	CH	6,61 <i>d</i>	7,42(3)	C	20
125,7	CH	7,46 <i>m</i>	7,66(3)	N	6
125,9	CH	7,42 <i>m</i>	7,82(2)	M	18
127,3	CH	7,69 <i>m</i>	7,70(2)	H	23
127,5	CH	7,66 <i>d</i>	-	G	4
127,7	CH	7,80 <i>m</i>	7,53(4)	E	24
127,7	CH	7,82 <i>m</i>	-	E	17
129,1	CH	7,28 <i>m</i>	6,61(2)	L	19
129,1	CH	-	7,53(4) / 7,69(2)	R	22
129,6	CH	7,39 <i>m</i>	7,22(4)	J	21
129,6	CH	7,22 <i>m</i>	-	K	13
129,9	CH	7,53 <i>sa</i>	7,39(3) / 3,59(3) / 3,04(3)	I	10
130,3	C	-	6,61(3)	Q	16
132,0	CH	7,32 <i>dd</i>	7,71(3)	A	5
132,4	C	-	7,53(3)	S	12
132,7	C	-	7,22(3) / 3,59(4) / 3,04(4)	X	11
133,1	C	-	7,66(3)	T	7a
144,4	C	-	7,28(3)	V	15
146,7	C	-	7,71(3) / 7,32(3)	P	3a
146,7	C	-	7,71(3)	Y	1



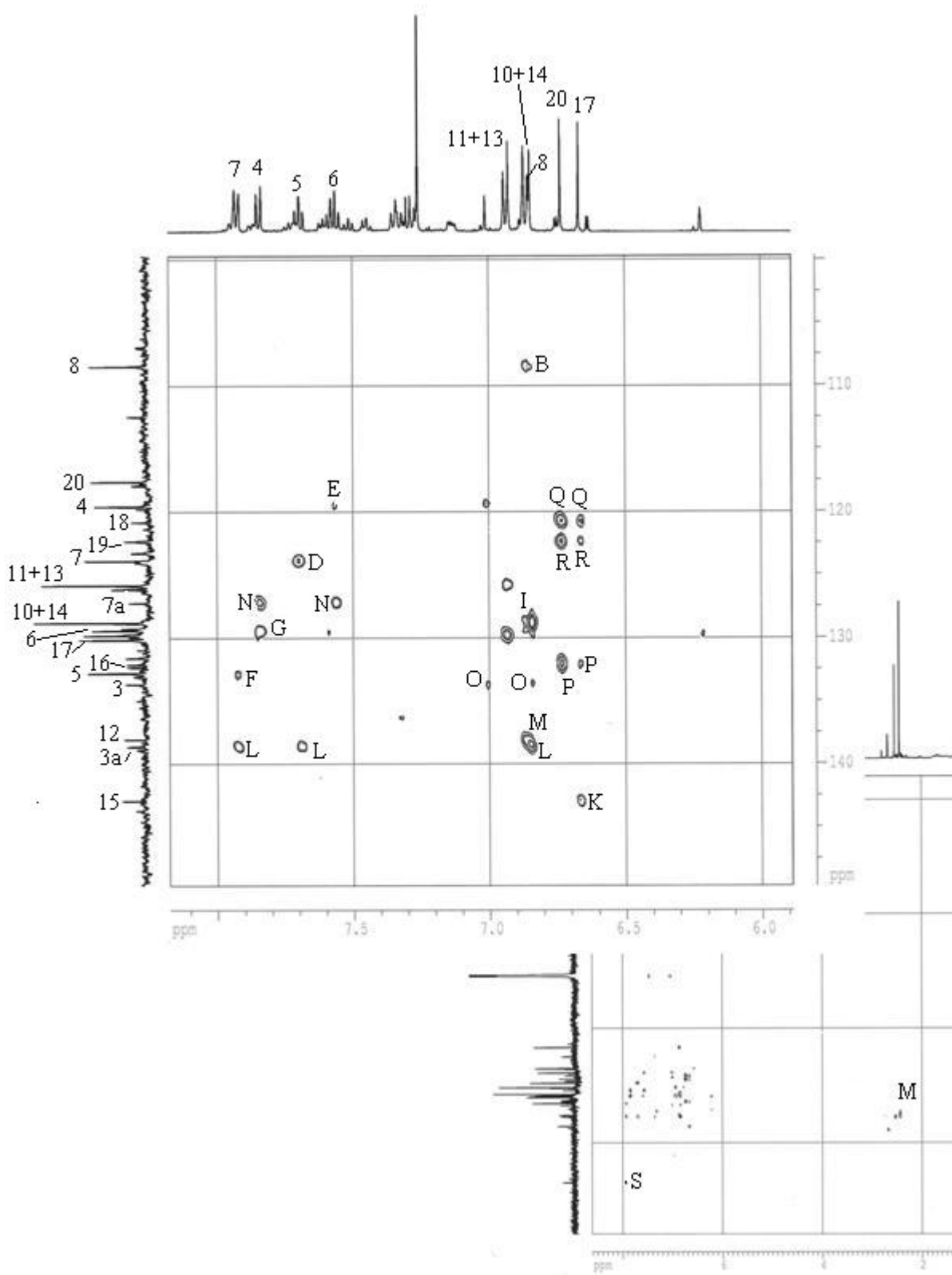
Espectro COSY do composto **I-0103**.

Correlação COSY do composto **I-0103**.

H (δ)	Posição	Correlação		Asignação
		H (δ)	Posição	
7,92	7	7,57	6	a
7,57	6	7,69	5	b
7,69	5	7,84	4	c
6,93	11+13	8,86	10+14	d



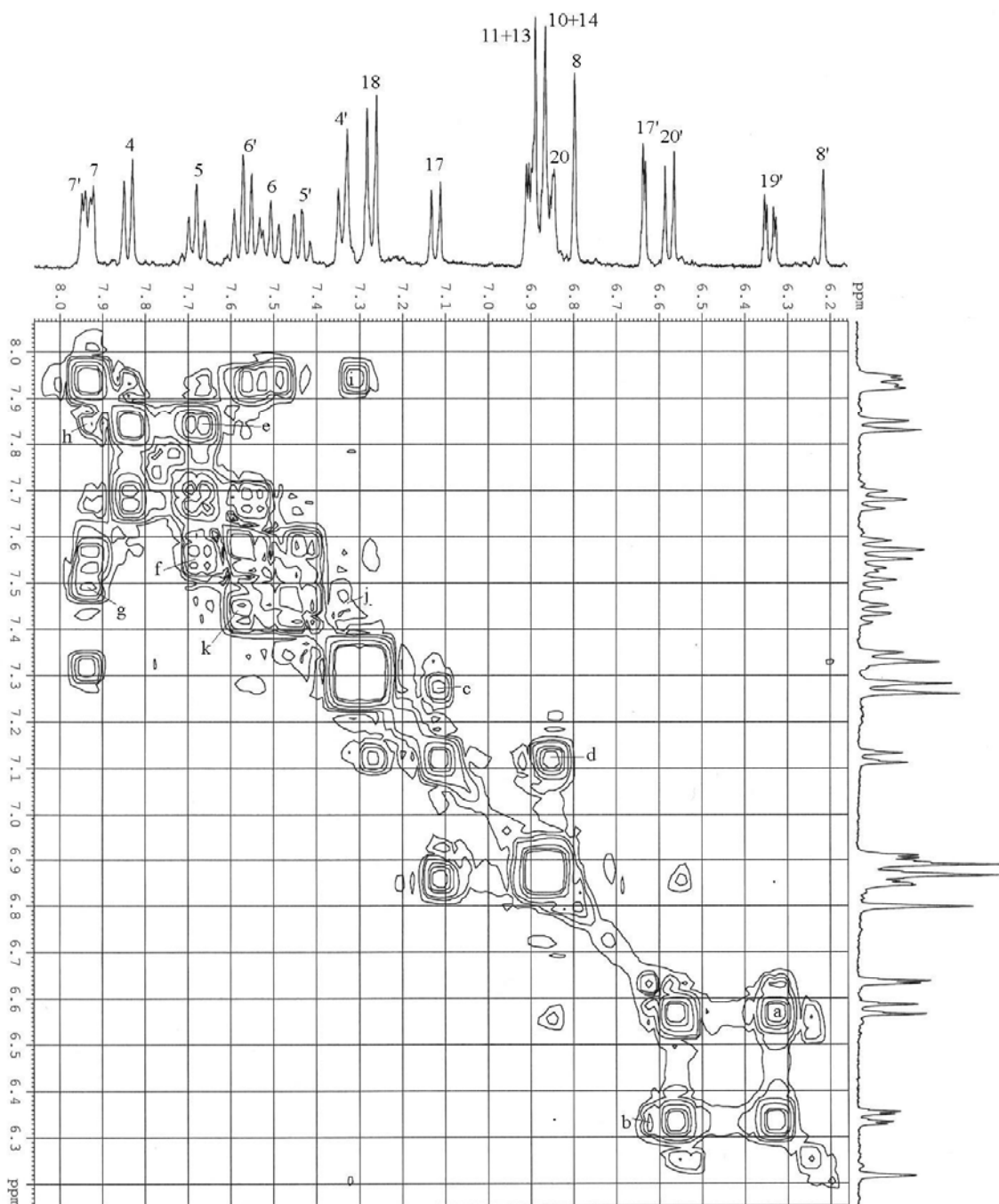
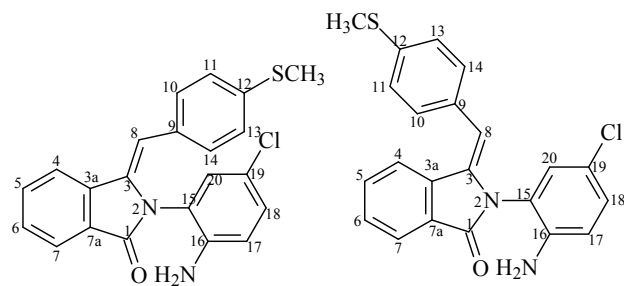
Correlação heteronuclear a um enlace (HMQC) do composto **I-0103**.



Correlação heteronuclear a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0103**.

Correlações heteronucleares a um enlace (HMQC) e a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0103**.

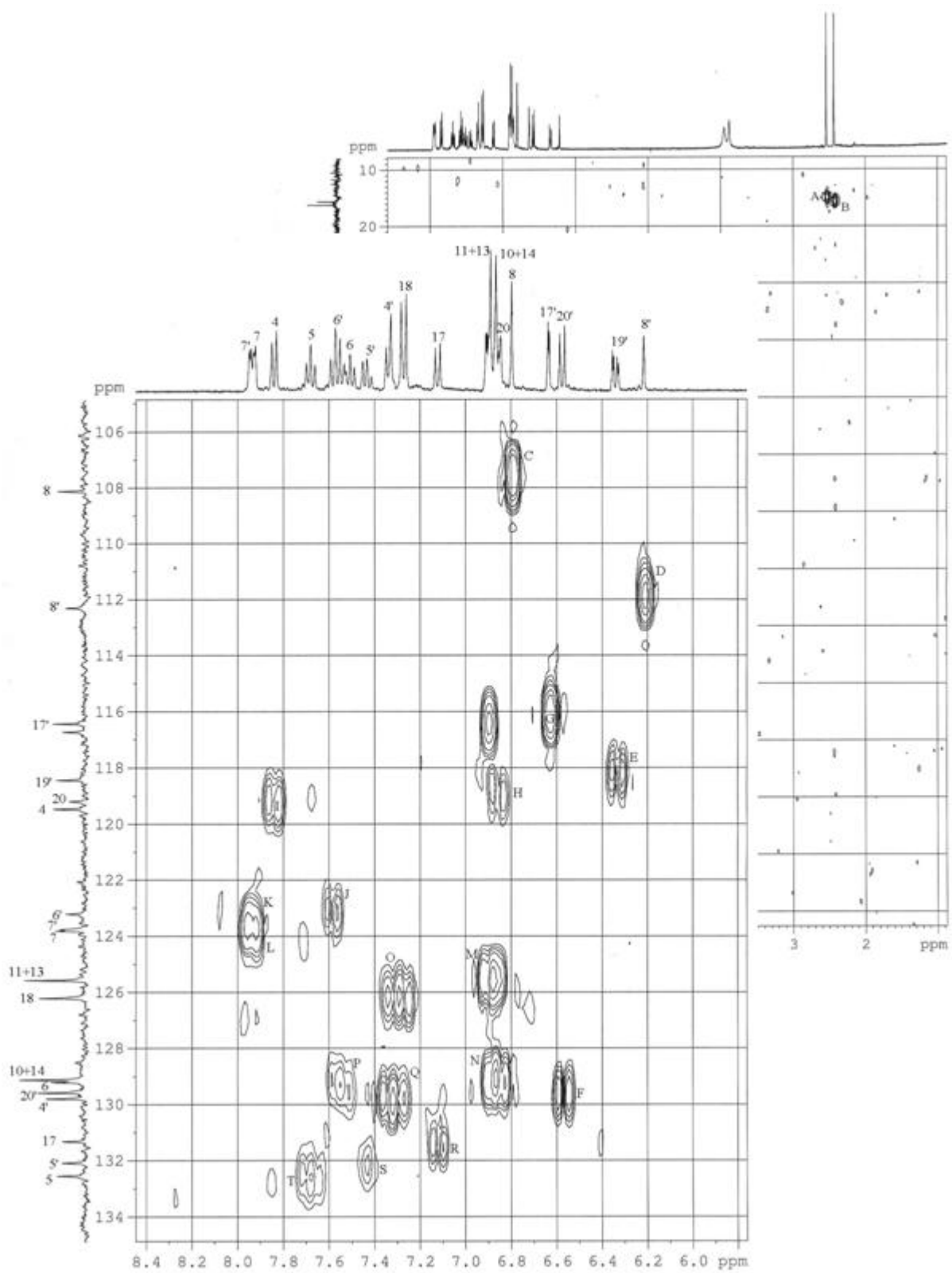
C (δ)	Tipo	HMQC	HMBC	Correlação	Asignação
		H (δ) acoplados a um enlace	H (δ) acoplados a vários enlaces		
16,2	CH ₃	2,43 <i>s</i>	-	A	CH ₃
108,6	CH	6,85 <i>s</i>	6,86(3)	B	8
117,7	CH	6,73 <i>s</i>	-	C	20
119,7	CH	7,84 <i>d</i>	7,57(3)	E	4
119,8	C	-	-	-	9
120,9	C	-	6,73(3) / 6,67(3)	Q	18
122,4	C	-	6,73(2) / 6,67(3)	R	19
124,0	CH	7,92 <i>d</i>	7,69(3)	D	7
125,9	CH	6,93 <i>d</i>	-	J	11+13
127,3	C	-	7,84(3) / 7,57(3)	N	7a
128,9	CH	6,86 <i>d</i>	6,85(3)	I	10+14
129,5	CH	7,57 <i>t</i>	7,84(3)	G	6
130,2	CH	6,67 <i>s</i>	-	H	17
132,2	C	-	6,73(3) / 6,67(2)	P	16
132,9	CH	7,69 <i>t</i>	7,92(3)	F	5
133,7	C	-	6,85(2) / 6,73(4)	O	3
138,1	C	-	6,86(3) / 16,2(3)	M	12
138,7	C	-	7,92(3) / 7,69(3) / 6,85(3)	L	3a
143,0	C	-	6,67(3)	K	15
167,7	C	-	7,92(3)	S	1



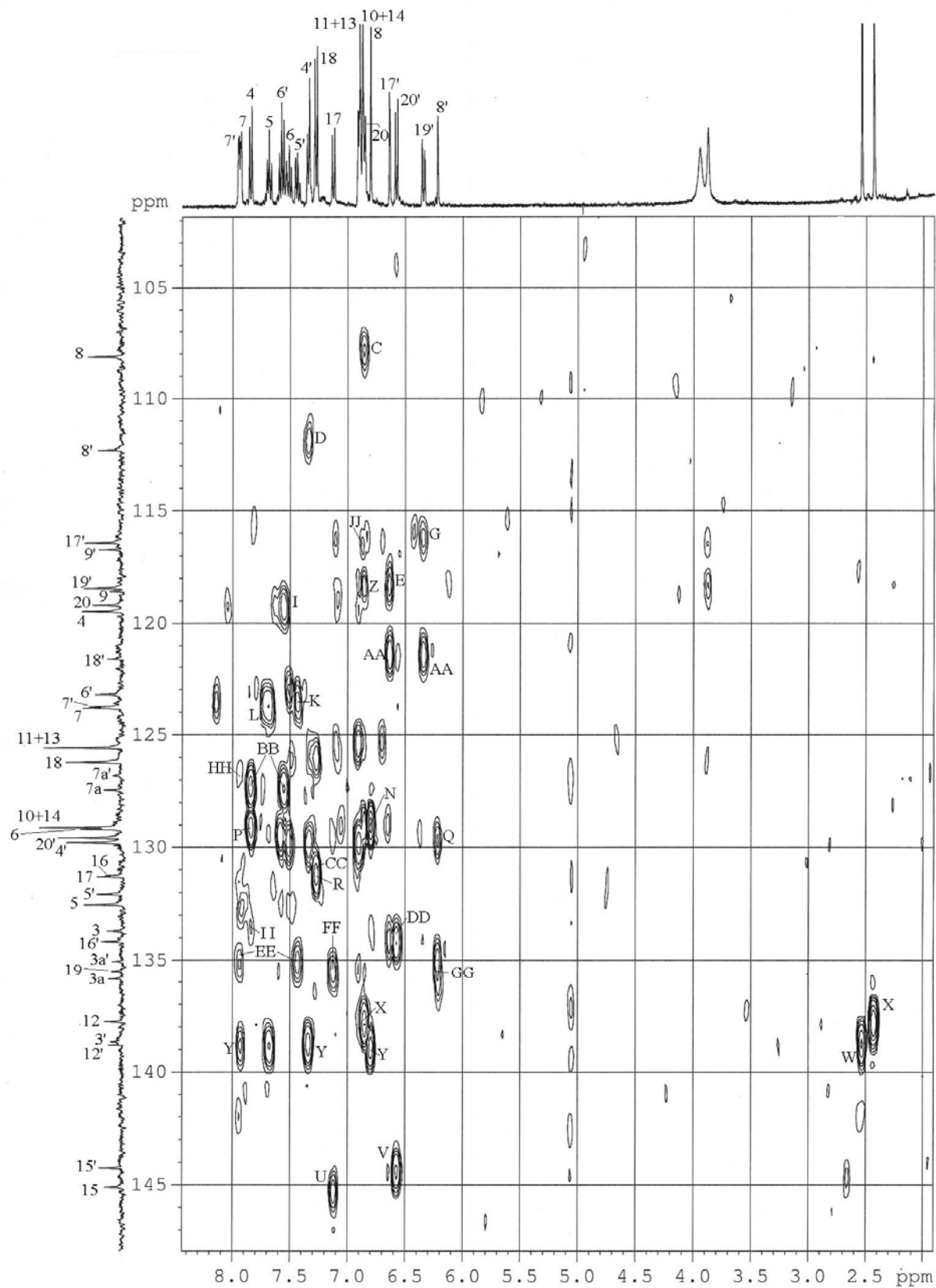
Spectro COSY do composto **I-0104**.

Correlação COSY do composto **I-0104**.

H (δ)	Posição	Correlação		Asignação
		H (δ)	Posição	
6,34	19'	6,57	20'	a
6,63	17'	6,34	19'	b
7,27	18	7,12	17	c
7,12	17	6,85	20	d
7,84	4	7,68	5	e
7,68	5	7,50	6	f
7,50	6	7,92	7	g
7,92	7	7,84	4	h
7,94	7'	7,33	4'	i
7,33	4'	7,43	5'	j
7,43	5'	7,57	6'	k



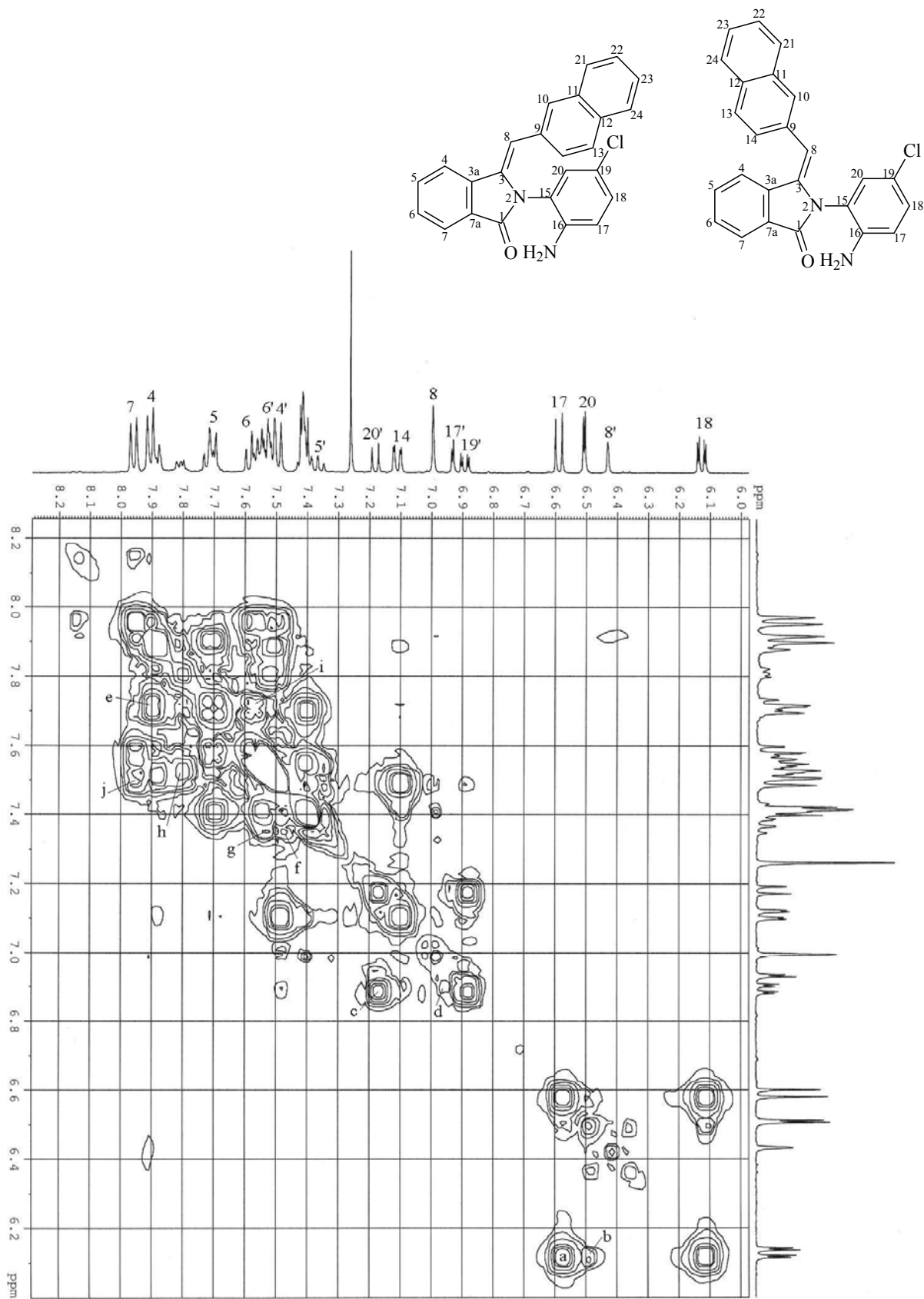
Correlação heteronuclear a um enlace (HMQC) do composto **I-0104**.



Correlação heteronuclear a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0104**.

Correlações heteronucleares a um enlace (HMQC) e a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0104**.

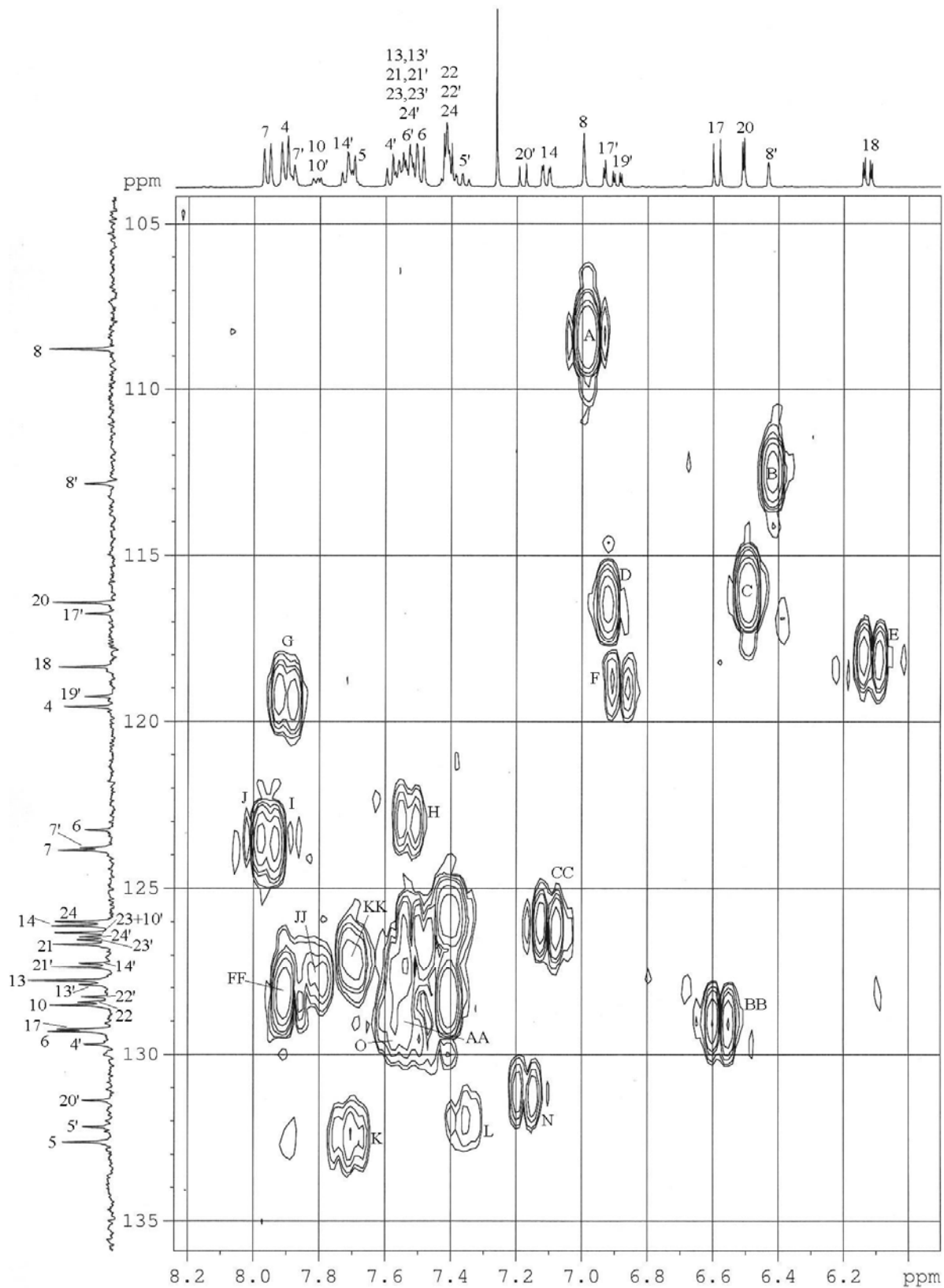
C (δ)	Tipo	HMQC	HMBC	Correlação	Asignação
		H (δ) acoplados a um enlace	H (δ) acoplados a vários enlaces		
15,46	CH ₃	2,54 <i>s</i>	-	A	CH ₃ '
16,08	CH ₃	2,43 <i>s</i>	-	B	CH ₃
108,1	CH	6,80 <i>s</i>	6,85(3)	C	8
112,3	CH	6,22 <i>s</i>	7,33(4)	D	8'
114,4	CH	6,63 <i>d</i>	6,34(3) / 3,94(3)	G	17'
116,7	C	-	6,90(3)	JJ	9'
118,4	CH	6,34 <i>dd</i>	6,63(3) / 3,94(4)	E	19'
118,6	C	-	6,90(3)	Z	9
119,2	CH	6,85 <i>m</i>	-	H	20
119,5	CH	7,84 <i>d</i>	7,50(3)	I	4
121,6	C	-	6,34(2) / 6,63(2)	AA	18'
123,2	CH	7,57 <i>dd</i>	-	J	6'
123,7	CH	7,94 <i>d</i>	7,43(3)	K	7'
123,8	CH	7,92 <i>d</i>	7,68(3)	L	7
125,6	CH	6,90 <i>d</i>	-	M	11+13
126,2	CH	7,27 <i>d</i>	-	O	18
126,8	C	-	7,94(2)	HH	7a'
127,4	C	-	7,84(3) / 7,50(3)	BB	7a
129,1	CH	6,85 <i>d</i>	6,85(3)	N	10+14
129,2	CH	7,50 <i>dd</i>	7,84(3)	P	6
129,6	CH	6,57 <i>d</i>	-	F	20'
129,8	CH	7,33 <i>d</i>	6,22(4)	Q	4'
131,2	C	-	7,27(2)	CC	16
131,3	CH	7,12 <i>d</i>	7,27(2)	R	17
132,1	CH	7,43 <i>dd</i>	-	S	5'
132,5	CH	7,68 <i>dd</i>	-	T	5
133,7	C	-	7,84(3)	II	3
134,2	C	-	6,63(2) / 6,57(3)	DD	16'
135,1	C	-	7,94(3) / 7,43(3)	EE	3a'
135,5	C	-	7,12(3)	FF	19
135,8	C	-	6,80(3)	GG	3a
137,8	C	-	2,43(3) / 6,85(3)	X	12
138,7	C	-	6,22(2) / 7,33(3) / 7,94(4)	Y	3'
138,8	C	-	2,54(3)	W	12'
144,2	C	-	6,57(2)	V	15'
145,1	C	-	7,12(3)	U	15
165,9	C	-	-		C=O'
167,7	C	-	-		C=O



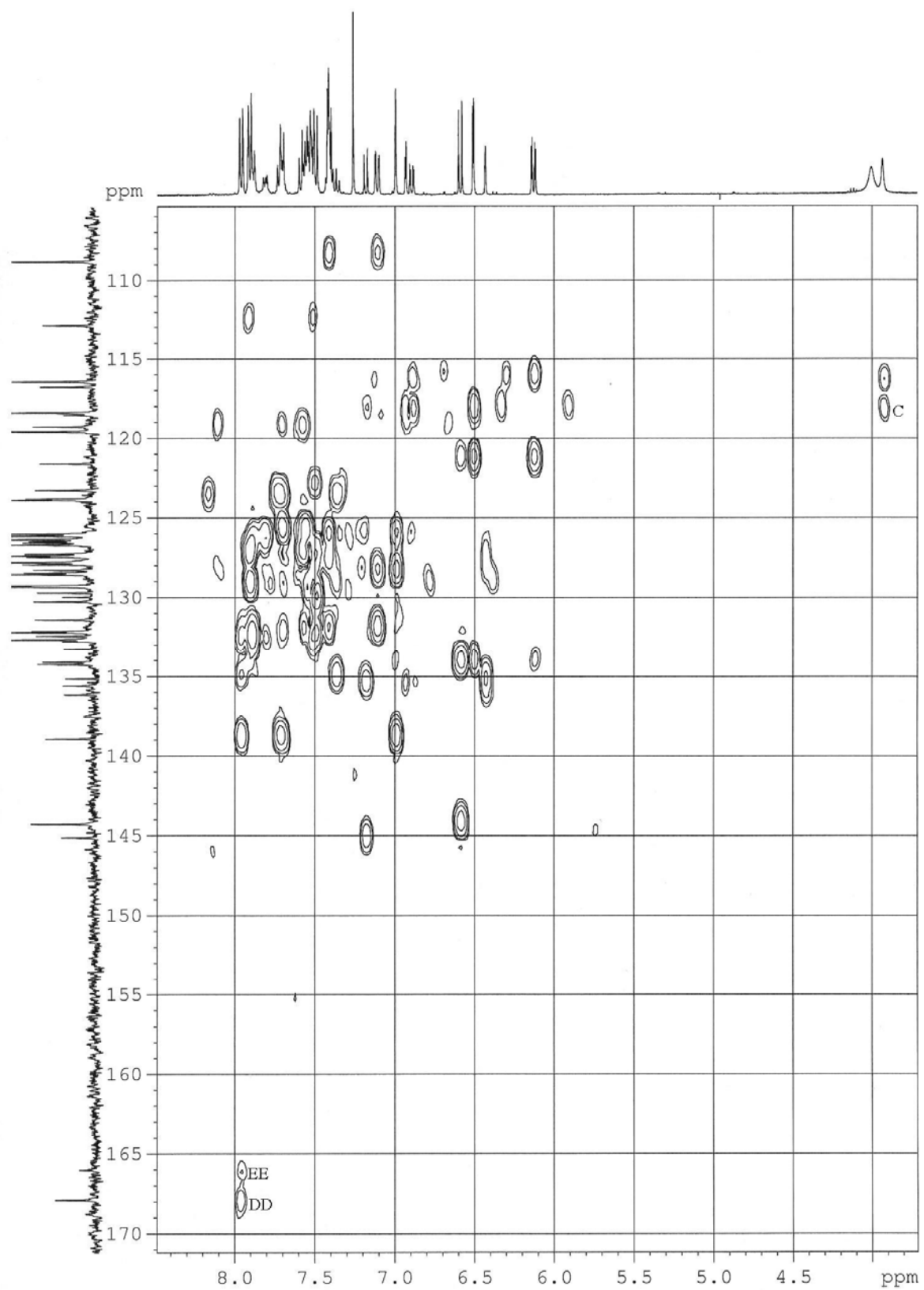
Espectro COSY do composto **I-0124**.

Correlação COSY do composto **I-0124**.

H (δ)	Posição	Correlação		Asignação
		H (δ)	Posição	
6,13	18	6,58	17	a
6,13	18	6,51	20	b
6,89	19'	7,18	20'	c
6,89	19'	6,93	17'	d
7,90	4	7,71	5	e
7,35	5'	7,56	4'	f
7,35	5'	7,51	6'	g
7,51	6'	7,88	7'	h
7,71	5	7,56	6	i
7,56	6	7,96	7	j



Correlação heteronuclear a um enlace (HMQC) do composto **I-0124**.



Correlação heteronuclear a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0124**.

Correlações heteronucleares a um enlace (HMQC) e a vários enlaces (HMBC) do composto **I-0124**.

C (δ)	Tipo	HMQC	HMBC	Correlação	Asignação
		H (δ) acoplados a um enlace	H (δ) acoplados a vários enlaces		
108,8	CH	7,00 <i>s</i>	7,11(3) / 7,41(3)	A	8
112,8	CH	6,43 <i>s</i>	7,56(4) / 7,88(4)	B	8'
116,4	CH	6,51 <i>d</i>	6,13(3) / 3,93(4)	C	20
116,8	CH	6,93 <i>d</i>	6,89(3)	D	17'
118,4	CH	6,13 <i>dd</i>	6,51(3)	E	18
118,5	C	-	7,11(2)	HH	9
119,2	CH	6,89 <i>dd</i>	6,93(3)	F	19'
119,6	CH	7,90 <i>d</i>	7,71(2) / 7,56(3)	G	4
121,6	C	-	6,58(2) / 6,51(3) / 6,13(3)	M	16
123,2	CH	7,51 <i>m</i>	7,35(2) / 7,56(3)	H	6'
123,8	CH	7,88 <i>d</i>	7,35(3)	I	7'
123,9	CH	7,96 <i>d</i>	7,71(3)	J	7
126,0	CH	7,40 <i>m</i>	-	-	24
126,1	CH	7,11 <i>dd</i>	-	CC	14
126,3	CH	7,50 <i>m</i>	-	-	23 / 10'
126,4	CH	7,50 <i>m</i>	-	-	24'
126,5	CH	7,55 <i>m</i>	-	-	23'
126,7	CH	7,51 <i>m</i>	-	-	21
127,2	CH	7,69 <i>m</i>	-	KK	14'
127,3	CH	7,51 <i>m</i>	-	-	21'
127,4	C	-	7,90(3)	LL	7a
127,8	CH	7,55 <i>m</i>	-	JJ	7a' / 13
127,9	CH	7,55 <i>m</i>	-	-	13'
128,3	CH	7,41 <i>m</i>	-	-	22'
128,4	CH	7,41 <i>m</i>	-	-	22
128,5	CH	7,82 <i>sa</i>	7,00(3)	FF	10
129,2	CH	6,58 <i>d</i>	-	BB	17
129,3	CH	7,56 <i>m</i>	7,90(3)	AA	6
129,7	CH	7,56 <i>m</i>	7,51(3)	O	4'
129,9	C	-	7,55(3)	II	9'
130,2	C	-	-	-	11
131,4	CH	7,18 <i>d</i>	-	N	20'
132,1	C	-	7,50(2) / 7,11(3)	X	12
132,2	CH	7,35 <i>dt</i>	7,88(3)	L	5'
132,4	C	-	7,80(3) / 7,69(3)	Z	12'
132,6	CH	7,71 <i>d</i>	7,90(3)	K	5
132,8	C	-	7,80(2)	GG	11'
133,2	C	-	6,93(2) / 7,18(3)	Y	18'
134,1	C	-	6,51(4)	W	3
134,2	C	-	6,13(2) / 6,58(3)	V	19
135,1	C	-	7,35(3) / 6,43(3)	U	3a'
135,6	C	-	6,93(2) / 7,18(3)	T	16'
136,1	C	-	6,43(2)	S	3'
138,9	C	-	7,96(3) / 7,71(3) / 7,01(3)	R	3a
144,3	C	-	6,58(3)	Q	15
145,1	C	-	7,18(2)	P	15'
165,2	C	-	7,88(3)	EE	1'
167,7	C	-	7,96(3)	DD	1

ANEXO 4 –
TRABALHOS PUBLICADOS E
APRESENTADOS EM CONGRESSOS

ARTIGOS PUBLICADOS

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18 (2008) 627–6230



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmcl



Synthetic chalcones as efficient inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase PtpA

Louise Domeneghini Chiaradia^{a,†}, Alessandra Mascarello^{a,†}, Marcela Purificação^b, Javier Vernal^b, Marlon Norberto Sechini Cordeiro^a, María Emilia Zenteno^b, Andréa Villarino^b, Ricardo José Nunes^a, Rosendo Augusto Yunes^a, Hernán Terenzi^{b,*}

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, 88040-900 Florianópolis, SC, Brazil

^bDepartamento de Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Campus Trindade, CEP: 88040-900, Florianópolis, SC, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 August 2008
Revised 25 September 2008
Accepted 25 September 2008
Available online 5 October 2008

Hernán Terenzi dedicates this paper to the memory of his mentor, colleague and friend, Pr. Mauro Zakin – Institut Pasteur – Paris.

Keywords:

Chalcones
tuberculosis
PtpA

ABSTRACT

In the search for lead compounds for new drugs for tuberculosis, the activity of 38 synthetic chalcones were assayed for their potential inhibitory action towards a protein tyrosine phosphatase from *Mycobacterium tuberculosis* – PtpA. The compounds were obtained by alcoholic condensation between aldehydes and acetophenones, under basic conditions. Five compounds presented moderate or good activity. The structure–activity analysis reveals that the predominant factor for the activity is the molecule planarity/hydrophobicity and the nature of the substituents.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.



Influence of chalcone analogues on serum glucose levels in hyperglycemic rats

Elga Heloísa Alberton^a, Rosângela Guollo Damazio^a,
Luisa Helena Cazarolli^a, Louise Domeneghini Chiaradia^b,
Paulo César Leal^b, Ricardo José Nunes^b,
Rosendo Augusto Yunes^b, Fátima Regina Mena Barreto Silva^{a,*}

^a Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Campus Universitário, Bairro Trindade, Cx. Postal 5069, CEP: 88040-970, Florianópolis, SC, Brazil

^b Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Campus Universitário, Bairro Trindade, CEP: 88040-900, Florianópolis, SC, Brazil

Received 24 July 2007; received in revised form 5 November 2007; accepted 6 November 2007

Available online 17 November 2007

Abstract

A series of chalcone derivatives from 3,4-methylenedioxybenzaldehyde and substituted acetophenones have been synthesized and investigated as antihyperglycemic agents in a glucose loaded animal model. Chalcones with biological activity were compared with lispro, regular insulin and tolbutamide effects on serum glucose levels. Compound 01, without substituent in the A-ring was not able to change glycemic levels. On the other hand, compounds 03, 04, 05, 09 and 10 with substitutions at position 3' and/or 4' in the A-ring caused significant reduction in serum glucose levels. Concerning the antihyperglycemic effect, compounds 03 and 05 (methoxy substituent) inhibited the hyperglycemia induced by glucose around 96% similar to that demonstrated for lispro insulin and tolbutamide at 60 min. A rapid and lasting antihyperglycemic effect was found with compound 09 and 10 (nitro substituent). In conclusion, besides the nature of the functional groups electron-donor substituent, as methoxy and hydroxyl or electron-acceptor, as nitro groups, the position of the group may be mandatory for biological activity.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Chalcone; Hyperglycemia; Analogues; Insulin; Tolbutamide



Contents lists available at ScienceDirect

Biochimie

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biochi



Research paper

Nitrochalcones: Potential *in vivo* insulin secretagogues

Rosangela Guollo Damazio^a, Ana Paula Zanatta^a, Luisa Helena Cazarolli^a,
Alessandra Mascarello^b, Louise Domeneghini Chiaradia^b, Ricardo José Nunes^b,
Rosendo Augusto Yunes^b, Fátima Regina Mena Barreto Silva^{a,*}

^a Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Campus Universitário, Bairro Trindade, Cx. Postal 5069, CEP: 88040-970, Florianópolis, SC, Brazil

^b Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Campus Universitário, Bairro Trindade, CEP: 88040-900, Florianópolis, SC, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 June 2009

Accepted 1 September 2009

Available online 9 September 2009

Keywords:

Chalcones

Insulin secretion

Hyperglycemia

Diabetes

ABSTRACT

In this study, the *in vivo* and *in vitro* anti-hyperglycemic activity of chalcone derivatives of 3,4-methylenedioxy, with a substituent electron-acceptor nitro group in the A or B ring, was investigated. As expected, the second generation sulfonylurea glipizide stimulated insulin secretion and reduced glycemia over the study period. Also, it was demonstrated for the first time that chalcones are able to increase insulin secretion and this event was coincident with serum glucose-lowering in the oral glucose tolerance test. Additionally, the chalcones studied had a similar effect on insulin secretion and serum glucose-lowering as glipizide. The effect of chalcones in terms of inducing insulin secretion was greater than that of glipizide after 30 min. Moreover, chalcones were not able to stimulate glucose uptake in soleus muscle, either in the presence of insulin or in the absence of this hormone. In addition, the oral treatment with chalcones did not alter glycemia in diabetic rats. These reports indicate that the effect of chalcones on serum glucose lowering in hyperglycemic-normal rats is mainly a consequence of insulin secretion, highlighting these chalcones as novel compounds with strong anti-hyperglycemic properties.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Biochemical Evaluation of a Series of Synthetic Chalcone and Hydrazone Derivatives as Novel Inhibitors of Cruzain from *Trypanosoma cruzi*

Deise M. Borchhardt,^a Alessandra Mascarello,^b Louise Domeneghini Chiaradia,^b
Ricardo J. Nunes,^b Glaucius Oliva,^a Rosendo A. Yunes^{*,b} and Adriano D. Andricopulo^{*,a}

^aLaboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 13566-970 São Carlos-SP, Brazil

^bLaboratório Estrutura e Atividade, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis-SC, Brazil

A doença de Chagas, uma infecção parasitária amplamente distribuída na América Latina, é um problema grave de saúde pública com conseqüências devastadoras em termos de morbidade e mortalidade humana. A enzima cruzaina é a principal cisteína protease do *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da tripanossomíase Americana ou doença de Chagas, e foi selecionada como alvo atrativo para o desenvolvimento de novos fármacos tripanocidas. No presente trabalho, a síntese e os efeitos inibitórios de uma série de trinta e três chalconas e sete hidrazidas são descritos contra a enzima cruzaina de *T. cruzi*. A maioria dos compostos mostraram inibição promissora *in vitro* (valores de IC₅₀ na faixa de 20-60 µM), o que sugere o potencial desses compostos como candidatos a líderes para contínuo desenvolvimento. Doze compostos são inéditos, sendo que quatro destes (7, 13, 16 e 18) estão entre os inibidores mais potentes da série.

Chagas' disease, a parasitic infection widely distributed throughout Latin America, is a major public health problem with devastating consequences in terms of human morbidity and mortality. The enzyme cruzain is the major cysteine protease from *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of American trypanosomiasis or Chagas' disease, and has been selected as an attractive target for the development of novel trypanocidal drugs. In the present work, we describe the synthesis and inhibitory effects of a series of thirty-three chalcone and seven hydrazone derivatives against the enzyme cruzain from *T. cruzi*. Most of the compounds showed promising *in vitro* inhibition (IC₅₀ values in the range of 20-60 µM), which suggest the potential of these compounds as lead candidates for further development. Twelve compounds have not been reported before, and four of them (7, 13, 16 e 18) are among the most potent inhibitors of the series.

Keywords: chalcones, *Trypanosoma cruzi*, cruzain, Chagas' disease, inhibition



Original article

Antihyperglycemic activity of naphthylchalcones

Rosângela Guollo Damazio^a, Ana Paula Zanatta^a, Luisa Helena Cazarolli^a,
Louise Domeneghini Chiaradia^b, Alessandra Mascarello^b, Ricardo José Nunes^b,
Rosendo Augusto Yunes^b, Fátima Regina Mena Barreto Silva^{a,*}

^a Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina Campus Universitário, Bairro Trindade, Cx. Postal 5-069, CEP: 88040-970, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

^b Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina Campus Universitário, Bairro Trindade, CEP: 88040-900, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 August 2009
Received in revised form
25 November 2009
Accepted 8 December 2009
Available online 16 December 2009

Keywords:

Chalcones
Insulin secretion
Hyperglycemia
Structure–activity relationship

ABSTRACT

The purpose of the present work was to investigate, following previous works, naphthylchalcones as antihyperglycemic agent in glucose loaded animal model, insulin secretion as well as the action of these compounds on glucose uptake in a target tissue of insulin. The naphthylchalcones were found to have an acute serum glucose-lowering effect in hyperglycemic normal rats. In addition, chalcones 2 and 4 stimulated significantly the insulin secretion induced by glucose. These results suggest that the presence of nitro group and their position in the phenyl rings are responsible for the antihyperglycemic activity of chalcones. Additionally, the effect of chalcones on serum glucose-lowering seems to be a consequence of insulin secretion and these chalcones represent potential compounds with strong antihyperglycemic properties.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmc

Inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: Kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth

Alessandra Mascarello^a, Louise Domeneghini Chiaradia^a, Javier Vernal^{b,c}, Andrea Villarino^f, Rafael V. C. Guido^d, Paulo Perizzolo^e, Valerie Poirier^e, Dennis Wong^e, Priscila Graziela Alves Martins^{b,c}, Ricardo José Nunes^a, Rosendo Augusto Yunes^a, Adriano Defini Andricopulo^d, Yossef Av-Gay^{e,*}, Hernán Terenzi^{b,c,*}

^aLaboratório Estrutura e Atividade, Departamento de Química, LEAT-CFM-UFSC, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, 88040-900 Florianópolis, SC, Brazil

^bCentro de Biologia Molecular Estrutural, Departamento de Bioquímica, CEBIME-UFSC, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, 88040-900, Florianópolis, SC, Brazil

^cINBEB-CNPq (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Biologia Estrutural e Bioimagem), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brazil

^dLaboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física de São Carlos, IQMC-IFSC-USP, Universidade de São Paulo, 13566-590 São Carlos, SP, Brazil

^eDepartment of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

^fInstitut Pasteur de Montevideo, CP 11400, Montevideo, Uruguay

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 February 2010

Revised 15 April 2010

Accepted 17 April 2010

Available online 21 April 2010

Keywords:

Tuberculosis

Tyrosine phosphatase inhibitors

Chalcones

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a major cause of morbidity and mortality throughout the world, and it is estimated that one-third of the world's population is infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Among a series of tested compounds, we have recently identified five synthetic chalcones which inhibit the activity of *M. tuberculosis* protein tyrosine phosphatase A (PtpA), an enzyme associated with *M. tuberculosis* infectivity. Kinetic studies demonstrated that these compounds are reversible competitive inhibitors. In this work we also carried out the analysis of the molecular recognition of these inhibitors on their macromolecular target, PtpA, through molecular modeling. We observed that the predominant determinants responsible for the inhibitory activity of the chalcones are the positions of the two methoxyl groups at the A-ring, that establish hydrogen bonds with the amino acid residues Arg17, His49, and Thr12 in the active site of PtpA, and the substitution of the phenyl ring for a 2-naphthyl group as B-ring, that undergoes π stacking hydrophobic interaction with the Trp48 residue from PtpA. Interestingly, reduction of mycobacterial survival in human macrophages upon inhibitor treatment suggests their potential use as novel therapeutics. The biological activity, synthetic versatility, and low cost are clear advantages of this new class of potential tuberculostatic agents.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS NO PERÍODO DO DOUTORADO

1. CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; SILVA, V. D.; SALVATORI, M. P.; GRANDI, B. S.; STUMPF, T. R.; CORDEIRO, M. N. S.; NASCIMENTO, M. da G. do ; BELLA CRUZ, A.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Influência da insaturação no efeito antimicrobiano da (*E*)-chalcona e da 1,3-difenilpropanona. In: 32a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza. Resumos, 2009. p. MD-074.
2. MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; GUIDO, R. V. C.; VERNAL, J.; TERENCEZI, H.; ANDRICOPULO, A. D.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Mecanismo de inibição e modelagem molecular de novos inibidores da proteína tirosina fosfatase A (PtpA) de *Mycobacterium tuberculosis*. In: 32a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza. Resumos, 2009. p. MD055.
3. CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; DAMAZIO, R. G.; ZANATTA, A. P.; CAZAROLLI, L. H.; SILVA, F. R. M. B.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Nitrochalconas sintéticas com atividade hipoglicemiante *in vivo*. In: 32a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza. Resumos, 2009. p. MD061.
4. BORCHHARDT, D. M.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; NUNES, R. J.; OLIVA, G.; YUNES, R. A.; ANDRICOPULO, A. D. Síntese e avaliação bioquímica de uma série de chalconas como inibidores da enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi*. In: 32a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza. Resumos, 2009. p. MD010.
5. CHIARADIA, L. D.; OLMO, E.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; SAN FELICIANO, A. Obtenção de benzal- e heteroftalidas por distintas metodologias. In: 32a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza. Resumos, 2009. p. QO120.
6. WINTER, E.; CORDOVA, C. A. S.; CHIARADIA, L. D.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. Atividade antileucêmica de chalconas sintéticas. In: XXIV Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FESBE, 2009, Águas de Lindóia. Resumos, 2009. p. 34001.
7. RANGEL, L. P.; MACALOU, S.; WINTER, E.; CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; FERREIRA-PEREIRA, A.; DI PIETRO, A. Effects of different groups of chalcones on ABCG2-overexpressing cells through mitoxantrone accumulation. In: XXXVIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular - SBBq, 2009, Águas de Lindóia. Resumos, 2009.
8. CARVALHO, N. C. e; SOUZA, A. M. T.; CASTRO, H. C.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. ; CHIARADIA, L. D.; SORGATO, S.; NAVARINI, A. L. F.; RODRIGUES, C. R. *In silico* structure activity relationship and toxicity studies of chalcones derivatives with antitumoral profile. In: 7th Internacional Congress of Pharmaceutical Sciences - CIFARP, 2009, Ribeirão Preto. Abstracts, 2009. p. QM-010.
9. ZANATTA, A. P.; DAMAZIO, R. G.; CAZAROLLI, L. H.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; SCHREINER, H. S.; FRANCISCO, S. R. S.; YUNES, R. A.; SILVA, F. R. M. B. Nitrochalcones: potential *in vivo* insulin secretagogues. In: XXIV Reunião Anual da Federação de Sociedades de biologia Experimental - FeSBE, 2009, Águas de Lindóia. Resumos, 2009.
10. ZANATTA, A. P.; DAMAZIO, R. G.; CAZAROLLI, L. H.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; SCHREINER, H. S.; FRANCISCO, S. R. S.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; SILVA, F. R. M. B. Structure-activity relationships studies of chalcones in hyperglycemics rats. In: XXIV Reunião Anual da Federação de Sociedades de biologia Experimental - FeSBE, 2009, Águas de Lindóia. Resumos, 2009.

11. CORDEIRO, M. N. S.; CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; STUMPF, T. R.; FERMINO, J. S.; OLIVEIRA, D. F.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Estudos preliminares da atividade nematicida de duas séries de trimetoxichalconas contra *Meloidogyne exigua*. In: 19o. Seminário de Iniciação Científica, 2009, Florianópolis. Resumos, 2009. p. 76.
12. STUMPF, T. R.; CORDEIRO, M. N. S.; CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; SILVA, V. D.; SALVATORI, M. P.; GRANDI, B. S.; NASCIMENTO, M. da G. do; BELLA CRUZ, A.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Influência da insaturação no efeito antimicrobiano da (*E*)-chalcona e da 1,3-difenilpropanona. In: 19o. Seminário de Iniciação Científica, 2009, Florianópolis. Resumos, 2009. p. 78.
13. ZANATTA, A. P.; DAMAZIO, R. G.; CAZAROLLI, L. H.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; YUNES, R. A.; SILVA, F. R. M. B. Nitrochalconas: potentes secretagogos de insulina *in vivo*. In: 19o. Seminário de Iniciação Científica, 2009, Florianópolis. Resumos, 2009. p. 596.
14. ECCO, G.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; VERNAL, J.; MARTINS, P. A.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; AV-GAY, Y.; TERENCEZI, H. Chalconas sintéticas como inibidoras da enzima tirosina fosfatase A (PtpA) de *Mycobacterium tuberculosis*. In: 19o. Seminário de Iniciação Científica, 2009, Florianópolis. Resumos, 2009. p. 601.
15. PEDRINI, F. S.; CHIARADIA, L. D.; LICINIO, M. A.; MORAES, A. C. R.; CURTA, J. C.; COSTA, A.; MASCARELLO, A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; SILVA, M. C. S. da. Induction of apoptosis and cell cycle arrest in L1210 murine lymphoblastic leukemia cells by (2*E*)-3-(2-naphthyl)-1-(3'-methoxy-4'-hydroxy-phenyl)-2-propen-1-one. In: 41o. Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, 2009, Ribeirão Preto. Abstracts, 2009. p. 10.003.
16. CORDEIRO, M. N. S.; CHIARADIA, L. D.; STUMPF, T. R.; MASCARELLO, A.; MARTINS, P. A.; VERNAL, J.; TERENCEZI, H.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Avaliação da atividade inibitória de 3,4,5-trimetoxichalconas frente à PtpA de *Mycobacterium tuberculosis*. In: XVII Encontro de Química da Região Sul, 2009, Rio Grande. Resumos, 2009. p. QO524.
17. CORDEIRO, M. N. S.; CHIARADIA, L. D.; MATTEI, B.; WINTER, E.; STUMPF, T. R.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Atividade de 3',4',5'-trimetoxichalconas em células de leucemia linfoblástica aguda (L1210). In: XVII Encontro de Química da Região Sul, 2009, Rio Grande. Resumos, 2009. p. QO612.
18. STUMPF, T. R.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; CORDEIRO, M. N. S.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Síntese e caracterização de 2,4,5-trimetoxichalconas com potencial atividade anti-leishmania. In: XVII Encontro de Química da Região Sul, 2009, Rio Grande. Resumos, 2009. p. QO276.
19. STUMPF, T. R.; CORDEIRO, M. N. S.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; MARTINS, P. A.; VERNAL, J.; TERENCEZI, H.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Avaliação de 2,4,5-trimetoxichalconas como inibidoras da proteína tirosina fosfatase A (PtpA) de *Mycobacterium tuberculosis*. In: XVII Encontro de Química da Região Sul, 2009, Rio Grande. Resumos, 2009. p. QO819.
20. REIS, M. L.; PEDRINI, F. S.; CHIARADIA, L. D.; MORAES, A. C. R.; CURTA, J. C.; MASCARELLO, A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; SILVA, M. C. S. Investigação das vias apoptóticas e de resistência induzidas por chalconas sintéticas em células de leucemia aguda. In: 19o. Seminário de Iniciação Científica, 2009, Florianópolis. Resumos, 2009. p. 644.
21. NAVARINI, A. L. F.; LOCATELLI, C.; CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. Hydroxychalcones induce apoptosis in melanoma cells by oxidative stress generation. In: XXXVII Annual Meeting of SBBq and XI Congress of the PABMB, 2008, Águas de Lindóia. Abstracts, 2008.

22. OLMO, E.; CHIARADIA, L. D.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; LUNA, J.; SAN FELICIANO, A. A new chalconoid library of compounds active against MDR *Mycobacterium tuberculosis*. In: XXth International Symposium on Medicinal Chemistry, 2008, Viena. Abstracts, 2008.
23. OLMO, E.; ARSENE, S.; CHIARADIA, L. D.; LÓPEZ, J. L.; NOGAL, J. J.; GARCIA, R. N.; SAN FELICIANO, A. Isoindole derivatives active against *Plasmodium* spp. In: XXth International Symposium on Medicinal Chemistry, 2008, Viena. Abstracts, 2008.
24. MASCARELLO, A.; DALMARCO, J.; CHIARADIA, L. D.; DALMARCO, E.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Estudo comparativo da ação antibacteriana de naftilchalconas e hidroxichalconas em *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. In: 31a. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia. Anais SBQ, 2008. p. MD024.
25. CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; DAMAZIO, R. G.; ALBERTON, E. H.; CAZAROLLI, L. H.; SILVA, F. R. M. B.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Influence of naphthylchalcones on serum glucose levels in hyperglycemic rats. In: The 4rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, 2008, Porto de Galinhas-PE. Abstracts, 2008. p. 133.
26. MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; PURIFICACAO, M.; CORDEIRO, M. N. S.; ZENTENO, M. E.; VILLARINO, A.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; TERENCEZI, H. Synthetic chalcones as efficient inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase PtpA. In: The 4rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, 2008, Porto de Galinhas-PE. Abstracts, 2008. p. 130.
27. CORDEIRO, M. N. S.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; STUMPF, T. R.; FERMINO, J. S.; YUNES, R. A.; OLIVEIRA, D. F.; NUNES, R. J. Estudos preliminares da atividade nematocida de duas séries de trimetoxichalconas contra *Meloidogyne exigua*. In: 16ª Encontro de Química da Região Sul, 2008, Blumenau. Livro de Resumos, 2008.
28. CAZAROLLI, L. H.; DAMAZIO, R. G.; ALBERTON, E. H.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; SILVA, F. R. M. B. Influence of chalcones analogues on serum glucose levels in hyperglycemic rats. In: 8o congresso paulista de diabetes e metabolismo, 2008, Águas de Lindóia. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 2008. v. 52. p. S197.
29. CORDEIRO, M. N. S.; CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Síntese e caracterização de chalconas derivadas da 3,4,5-trimetoxiacetofenona com potencial atividade antileucêmica. In: 7a. SEPEX - Semana de Ensino, Pesquisa e Extensão, 2008, Florianópolis. Anais da 7a. SEPEX, 2008.
30. CHIARADIA, L. D.; PACHECO, L. K.; LEAL, P. C.; STEINDEL, M.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Synthesis and evaluation of chalcones derived from 2,4,6-trimethoxyacetophenone in promastigotes forms of *Leishmania brasiliensis* and *L. chagasi*. In: I Reunión Latinoamericana de Química Medicinal, 2007, Montevideo. Libro de Resúmenes. Montevideo : A. Monteverde y Cía. S. A., 2007. p. 86-86.
31. NAVARINI, A. L. F.; LOCATELLI, C.; CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. Citotoxic effect of synthetic hydroxychalcones on melanoma cells. In: I Reunión Latinoamericana de Química Medicinal, 2007, Montevideo. Libro de Resúmenes. Montevideo : A. Monteverde y Cía. S. A., 2007. p. 46-46.
32. CHIARADIA, L. D.; NAVARINI, A. L. F.; SILVA, M. C. S. da; LEAL, P. C.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Ação de chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído e da 2,4,6-trimetoxiacetofenona em células de melanoma (B16-F10). In: 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2007, Águas de Lindóia - SP. Livro de Resumos, 2007. p. MD004.
33. MASCARELLO, A.; NAVARINI, A. L. F.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; FRITZEN, M.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Obtenção de chalconas

- hidroxiladas e avaliação de sua atividade em células de melanoma B16-F10. In: 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2007, Águas de Lindóia - SP. Livro de Resumos, 2007. p. MD045.
34. MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Síntese e caracterização de chalconas derivadas da 2-hidroxi-3-bromo-4,6-dimetoxi-acetofenona com potencial atividade biológica. In: 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2007, Águas de Lindóia - SP. Livro de Resumos, 2007. p. QO053.
35. MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; DALMARCO, J.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Síntese, caracterização e avaliação de séries de chalconas frente à atividade antimicrobiana em *Staphylococcus aureus*. In: 15ª Encontro de Química da Região Sul, 2007, Ponta Grossa. Anais SBQSul, 2007.
36. CORDEIRO, M.; CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Síntese e caracterização de chalconas derivadas da 3,4,5-trimetoxiacetofenona com potencial atividade antileucêmica. In: 15ª Encontro de Química da Região Sul, 2007, Ponta Grossa. Anais SBQSul, 2007.
37. CAMARGOS, R. B.; CARVALHO, D. D. C.; ALVES, E.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; OLIVEIRA, D. F. Identificação de chalconas com propriedades fungitóxicas. In: 21ª Encontro Regional da SBQ-MG, 2007, Uberlândia. Anais SBQ-MG, 2007.
38. DAMAZIO, R. G.; ALBERTON, E. H.; CAZAROLLI, L. H.; SILVA, F. R. M. B.; CHIARADIA, L. D.; YUNES, R. A. Efeito hipoglicemiante de chalconas análogas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído na glicemia de ratos hiperglicêmicos. In: 6ª SEPEX - Semana de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFSC, 2007, Florianópolis. Anais 6a. SEPEX, 2007.
39. NUNES, R. K.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; STEINDEL, M.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Obtenção de chalconas derivadas do 1-naftaldeído e avaliação de sua atividade anti-*Trypanosoma cruzi*. In: 6ª SEPEX - Semana de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFSC, 2007, Florianópolis. Anais 6a. SEPEX, 2007.
40. CHIARADIA, L. D.; VÍTOR, C. E.; VIEIRA, A. A.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. Avaliação de chalconas derivadas da 2,4,6-trimetóxi-acetofenona sobre processo inflamatório induzido em células RAW 264.7. In: 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006, Águas de Lindóia - SP. Resumos, 2006. p. MD037.
41. PACHECO, L. K.; DUARTE, A. M. C.; BITTENCOURT, I. A.; NUNES, R. K.; CHIARADIA, L. D.; STEINDEL, M. Avaliação do potencial leishmanicida de chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona. In: 58ª Reunião Anual da Sociedade para o Progresso da Ciência, 2006, Florianópolis. Anais, 2006.
42. SORGATO, S.; CHIARADIA, L. D.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J.; SILVA, M. C. S. da; CRECZYNSKI-PASA, T. B. Different Mechanisms of apoptosis induced by Synthetic Chalcones on Lymphoblastic Leukemia Cells L-1210. In: 58ª Reunião Anual da Sociedade para o Progresso da Ciência, 2006, Florianópolis. Resumos dos Trabalhos, 2006.
43. CHIARADIA, L. D.; MASCARELLO, A.; PACHECO, L. K.; DUARTE, A. M. C.; LEAL, P. C.; STEINDEL, M.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Síntese e Avaliação Preliminar da Atividade Anti-leishmania de Chalconas Derivadas do 2-naftaldeído. In: 14ª Encontro de Química da Região Sul, 2006, Erechim - RS. Anais, 2006.
44. MASCARELLO, A.; NUNES, R. K.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; STEINDEL, M.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Síntese de chalconas derivadas do 1-naftaldeído e avaliação de sua atividade anti-*Trypanosoma cruzi*. In: 14ª Encontro de Química da Região Sul, 2006, Erechim - RS. Anais, 2006.
45. MASCARELLO, A.; NUNES, R. K.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; STEINDEL, M.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Synthesis and Anti-Leishmania Activity of Chalcones Derived

- of the 1-naphtaldehyde. In: The 3rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, 2006, São Pedro, SP. Abstract Book, 2006. p. S2-107.
46. CHIARADIA, L. D.; VÍTOR, C. E.; LEAL, P. C.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. Actives Chalcones in Induced Inflammatory Process by LPS, in Cells RAW 264.7. In: The 3rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, 2006, São Pedro, SP. Abstract Book, 2006. p. S2-087.
47. NAVARINI, A. L. F.; FRITZEN, M.; CHIARADIA, L. D.; YUNES, R. A.; SILVA, M. C. S. da; CRECZYNSKI-PASA, T. B. Ação de chalconas sobre células de melanoma (B16F10). In: 58ª Reunião Anual da Sociedade para o Progresso da Ciência, 2006, Florianópolis. Anais, 2006.

ANEXO 5 –
CÓPIA DO TÍTULO
“GRADO DE SALAMANCA”



El Rector

de la

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

considerando que

DOÑA LOUISE DOMENEGHINI CHIARADIA

con título extranjero no homologado, ha realizado en la Facultad de Farmacia, con fecha 16 de Septiembre de 2008, la defensa de su trabajo de Grado de Salamanca,

obteniendo la calificación de SOBRESALIENTE "CUM LAUDE", expide el presente

DIPLOMA DE GRADO DE SALAMANCA

Salamanca, a 17 de Septiembre de 2008

EL RECTOR



José Ramón Alonso Peña

DILIGENCIA: Para hacer constar que el presente Diploma de Grado de Salamanca, se expide de conformidad con la legislación vigente, quedando registrado al folio 2 número 59 del libro correspondiente.

RESIDIO DE SALAMANCA, a 17 de Septiembre de 2008

LA SECRETARIA GENERAL



Ana Belén González Rogado