



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

**OBTENÇÃO DE CHALCONAS SINTÉTICAS  
COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

Louise Domeneghini Chiaradia

FLORIANÓPOLIS - SC

2006

Louise Domeneghini Chiaradia

**OBTENÇÃO DE CHALCONAS SINTÉTICAS  
COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para o título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Nunes  
Co-orientador: Prof. Rosendo Augusto Yunes

Florianópolis - SC  
Universidade Federal de Santa Catarina

2006

Louise Domeneghini Chiaradia

**OBTENÇÃO DE CHALCONAS SINTÉTICAS  
COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

Esta dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do título de  
**Mestre em Química no Programa de Pós-Graduação em Química**  
da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 22 de fevereiro de 2006.

---

Prof. Dr. Faruk Jose Nome Aguilera  
Coordenador do Programa

*BANCA EXAMINADORA:*

---

Prof. Dr. Ricardo José Nunes  
Orientador

---

Prof. Dr. Rosendo Augusto Yunes  
Co-orientador

---

Prof. Dra. Tânia Creczynski Pasa  
(CIF - UFSC)

---

Prof. Dra. Inês Maria C. Brighente  
(QMC - UFSC)

---

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

## **AGRADECIMENTOS**

Mais árduo que este trabalho é encontrar as palavras certas e agradecer de forma justa e adequada às pessoas especiais que fazem parte da minha vida, e sem as quais eu jamais teria conseguido estes resultados e chegar até aqui. Através destas páginas simbólicas, deixo registrado o meu profundo agradecimento:

A Deus, pela vida e por proporcionar-me diferentes caminhos, dando-me sempre oportunidades de escolha e guiando-me através delas.

Aos meus pais Luis Antônio e Lourdes, pela contribuição na formação do meu caráter, pelo amor, apoio, incentivo e dedicação da vida toda.

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

Aos professores Dr. Ricardo José Nunes e Dr. Rosendo Augusto Yunes, pela amizade e orientação.

Aos amigos e colegas de laboratório, incluindo os que contribuíram para a realização deste trabalho: Alessandra Mascarello, Ânderson Moreatti Sewald, André Alexandre Vieira, Juliana Schappo Fermino, e principalmente, ao Paulo César Leal, pelo incentivo, companheirismo, idéias, e por me fazerem acreditar que sempre é possível.

Aos amigos e ex-colegas de laboratório, que mesmo não contribuindo diretamente com este trabalho, foram muito importantes durante o período de iniciação científica, pela ajuda, trabalhos em conjunto e amizade: Tiago Antônio da Silva Brandão, Ângela Malheiros, Bruno Silveira de Souza, Paula Boeck, Jacks Patrick Priebe, Graziella Picolli Richetti, Danielle Luccas, Rosi Zanoni da Silva, Julieta Barbosa Monteiro, Dionezine Fátima Navarro, Christiane Bittencourt e Louisiane Faccio Bresciani.

Às grandes amigas Karine Dal Paz, Talize Foppa, Betina Wendel, Carla Cremonez Neves de Sousa, Carin Ranha de Almeida Coelho e Patrícia Aparecida Batista, farmacêuticas que são anjos em minha vida, pela amizade constante.

À galera do Bar 302 e Anexos, incluindo também a galera da Física, que irradia uma energia essencial e especial à minha vida; companheiros de festas, de muitas conversas, conselhos e discussões produtivas, sempre compartilhando grandes e pequenos momentos: Rafael Gallina Delatorre, Oldair Zanchi, Ademir dos Anjos (Piu), William Smith Kaku,

Renê Chagas da Silva, Alexandre Magno dos Santos, Maurício Godoy, Rodrigo Zanchi Scandolaro, Vinícius Cláudio Zoldan, Ricardo Zandonay, Bianca Roberta Landini Nasatto, Leonardo Baretta, Marlon Goulart Marian, Francisney Pinto do Nascimento, Erildo Dorico e Marcel Cardoso Tavelin.

Aos meus ‘amigos-irmãos’ do Velho Oeste, herança do segundo grau para a vida toda: Diego Pizzatto Pacheco, Ciro Antônio Celi Damo, Jean Raphael Geremia, André Bieluczyk (Polska), Diogo Fernando Veiga, Ana Cláudia Bieluczyk, Francielly Lorenzetti, e em especial ao meu cunhado Darlan Vivian.

À Galera do Sapo e Agregados, turma mais que animada, em especial ao Raphael Ghedin Schambeck (Broka), Eduardo Alchieri (HU), Antônio Spilere Nandi (Bode), Diego Carvalho (Punk) e Alexandre Schulter (Beavis), pelo carinho de sempre.

A todas estas pessoas tão queridas, e também aos meus demais amigos, que em vários momentos em que eu insisti: “Não posso! Preciso escrever!”, sempre deram um jeito de me convencer a esfriar a cabeça e aplicar a “teoria da dilatação do tempo”.

Aos colegas do mestrado, pelos momentos de estudo e de descontração compartilhados.

Ao Prof. Dr. João Batista Calixto e ao aluno Carlos Eduardo Vítor, do Departamento de Farmacologia da UFSC, pela amizade, colaboração e pelos testes de atividade antiinflamatória.

À Prof. Dra. Bartira Rossi Bergmann e à aluna Camila Alves Bandeira Falcão, do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Laboratório de Imunofarmacologia da UFRJ, pelos testes de atividade anti-leishmania.

Aos professores Dra. Tânia Creczynski Pasa, Dra. Inês Maria Costa Brighente e Dr. Marcus Mandolesi Sá, membros da banca.

À Central de Análises do Departamento de Química da UFSC pelas análises espectroscópicas.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSC.

Ao CNPq, pelo suporte financeiro.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, pedindo desculpas antecipadamente aos demais amigos que, por motivo de esquecimento, não estão listados nestas páginas.

Teoria da Dilatação do Tempo:

"...o que faz o tempo parecer que acelera é a rotina..."

"Felizmente há um antídoto: M & M. Mude e Marque. Mude, fazendo algo diferente e marque, fazendo um ritual, uma festa ou registros com fotos."

"Use e abuse dos rituais para tornar momentos especiais diferentes de momentos usuais."

"Em outras palavras: VIVA, porque se você viver intensamente as diferenças, o tempo vai parecer mais longo."

(Aldo Novak)

*“Não basta ter belos sonhos para realizá-los, mas ninguém realiza grandes obras se não for capaz de sonhar grande. Podemos mudar nosso destino se nos dedicarmos à luta pela realização de nossos ideais. É preciso sonhar, mas em condições de crer no nosso sonho, de examinar com atenção a vida real, de confrontar nossa observação com nosso sonho, de realizar escrupulosamente nossa fantasia. Sonhos, acredite neles.”*

*(Vladimir Ilyich Ulyanov – Lenin, 1870-1924)*

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	16
LISTA DE ABREVIATURAS.....	18
RESUMO.....	20
ABSTRACT.....	21
1 INTRODUÇÃO.....	22
1.1 Química Medicinal.....	22
1.2 Variações estruturais e Correlações entre estrutura química e atividade biológica.....	23
1.3 Produtos Naturais como Matéria-Prima e como Protótipos de Novos Fármacos....	24
1.4 Desenvolvimento de novos medicamentos.....	27
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	29
2.1 Flavonóides.....	29
2.2 Chalconas.....	29
2.3 Leishmanioses.....	32
2.3.1 Manifestação da doença.....	33
2.3.2 Transmissão e ciclo evolutivo.....	36
2.3.3 Terapia medicamentosa.....	38
2.4 Inflamação.....	39
2.4.1 Processo inflamatório.....	40
2.4.2 Mediadores da Inflamação.....	42
2.4.3 AINEs.....	45
2.5 Acetofenonas, aldeídos, chalconas e sua relação com Leishmanioses e Inflamação.....	47
3 OBJETIVOS.....	58
3.1 Objetivos Gerais.....	58
3.2 Objetivos Específicos.....	58
4 JUSTIFICATIVA.....	59
5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	61

5.1 Materiais e métodos.....	61
5.2. Preparação das chalconas.....	61
5.2.1 Procedimento geral para a preparação das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído <b>49</b> .....	62
5.2.2 Procedimento geral para a preparação das chalconas derivadas do 2-naftaldeído <b>31</b> .....	68
5.2.3 Procedimento para a preparação da 2,4,6-trimetoxiacetofenona <b>30</b> .....	74
5.2.4 Procedimento geral para a preparação das chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona <b>30</b> .....	76
5.3 Avaliação da atividade biológica.....	89
5.3.1 Atividade anti-leishmania.....	89
5.3.2 Inibição da produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico.....	90
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	92
6.1 Sínteses.....	92
6.1.1 Síntese das chalconas <b>56, 57, 58, 52, 59, 61, 62, 63, 50 e 60</b> , derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído <b>49</b> .....	93
6.1.2 Síntese das chalconas <b>32, 64, 65, 35, 33, 66, 67, 68, 69 e 70</b> , derivadas do 2-naftaldeído <b>31</b> .....	102
6.1.3 Síntese da 2,4,6-trimetoxiacetofenona <b>30</b> .....	113
6.1.4 Síntese das chalconas <b>38, 73, 39, 40, 44, 45, 41, 42, 43, 71, 72, 74, 75 e 76</b> , derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona <b>30</b> .....	114
6.2 Atividade anti-leishmania.....	129
6.3 Inibição da produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico (mediador químico de processos inflamatórios).....	135
7 CONCLUSÕES.....	145
8 PERSPECTIVAS.....	146
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	147
Anexo I.....	167

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estruturas químicas da salicilina <b>1</b> , ácido salicílico <b>2</b> e ácido acetilsalicílico <b>3</b> .....	25
<b>Figura 2:</b> Estruturas químicas da podofilotoxina <b>4</b> , etoposídeo <b>5</b> , teniposídeo <b>6</b> , vincristina <b>7</b> , vimblastina <b>8</b> e vindesina <b>9</b> .....	26
<b>Figura 3:</b> Estágios de desenvolvimento de um novo fármaco (substância sintética para uso sistêmico).....	28
<b>Figura 4:</b> Núcleo fundamental das chalconas.....	30
<b>Figura 5:</b> Mecanismo de condensação aldólica.....	31
<b>Figura 6:</b> Distribuição das leishmanioses cutâneas no Velho Mundo e Novo Mundo..	33
<b>Figura 7:</b> Distribuição das leishmanioses viscerais no Velho Mundo e Novo Mundo..	33
<b>Figura 8:</b> A) LC em mão de paciente masculino adulto. B) LC em mão de paciente infantil.....	34
<b>Figura 9:</b> A) LC em pé de paciente adulto masculino. B) LC em perna e calcanhar de paciente adulto masculino.....	34
<b>Figura 10:</b> A) Paciente adulto masculino com LMC provocada por <i>Leishmania braziliensis</i> . B) Paciente feminino infantil com LMC.....	35
<b>Figura 11:</b> A e B) Paciente adulto masculino com LCD. C) Lesões em pé de paciente com LCD.....	35
<b>Figura 12:</b> A) Hepato e esplenomegalia em paciente infantil feminino com LV. B) Perfil de paciente adolescente do sexo masculino com esplenomegalia, distensão do abdômen e severa perda muscular devido à LV.....	36
<b>Figura 13:</b> A) Mosquito da subfamília <i>Phlebotominae</i> , vetor das leishmanioses. B) Lesões de pele e severo emagrecimento em cão com LV. C) Dermatite ulcerosa em pata de cão. D) Lesão leishmaniótica em orelha de cão.....	37
<b>Figura 14:</b> Ciclo evolutivo de <i>Leishmania</i> sp.....	37
<b>Figura 15:</b> A) 1 – Macrófago infectado com formas amastigotas de <i>Leishmania</i> sp. 2 – Formas amastigotas livres. 3 – Células sanguíneas normais. B) Formas	

promastigotas de <i>Leishmania donovani</i> fixadas com corante Giemsa.....	38
<b>Figura 16:</b> Fármacos atualmente utilizados no tratamento de leishmanioses.....	39
<b>Figura 17:</b> Diagrama simplificado de alguns eventos iniciais em uma reação inflamatória aguda local.....	41
<b>Figura 18:</b> Diagrama resumido dos mediadores da inflamação derivados de fosfolipídios, apresentando um resumo de suas ações.....	43
<b>Figura 19:</b> Estruturas químicas dos fármacos antiinflamatórios ibuprofeno <b>13</b> , naproxeno <b>14</b> , paracetamol <b>15</b> , piroxicam <b>16</b> , indometacina <b>17</b> e celecoxibe <b>18</b> .....	46
<b>Figura 20:</b> Estrutura química da licochalcona A <b>19</b> .....	47
<b>Figura 21:</b> Estrutura química da 2',6'-dihidroxi-4'-metoxi-chalcona <b>20</b> .....	48
<b>Figura 22:</b> Estruturas químicas da xantoxilina <b>21</b> e das chalconas <b>22</b> , <b>23</b> e <b>24</b> .....	49
<b>Figura 23:</b> Síntese da xantoxilina <b>21</b> .....	49
<b>Figura 24:</b> Síntese da xantoxilina bromada <b>27</b> e da 3'-bromo-2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-chalcona <b>28</b> a partir da xantoxilina <b>21</b> .....	50
<b>Figura 25:</b> Síntese da 3-bromo-2,4,6-trimetoxi-acetofenona <b>29</b> .....	50
<b>Figura 26:</b> Estrutura química da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona <b>30</b> .....	51
<b>Figura 27:</b> Síntese da chalcona <b>32</b> a partir da xantoxilina <b>21</b> e do 2-naftaldeído <b>31</b> .....	51
<b>Figura 28:</b> Síntese das chalconas <b>33</b> e <b>35</b> a partir do 2-naftaldeído <b>31</b> e das acetofenonas correspondentes.....	52
<b>Figura 29:</b> Preparação do 2-naftaldeído <b>31</b> a partir do naftaleno <b>37</b> .....	52
<b>Figura 30:</b> Síntese dos compostos <b>38</b> , <b>39</b> , <b>40</b> , <b>41</b> , <b>42</b> , <b>43</b> , <b>44</b> e <b>45</b> a partir da 2,4,6-trimetóxi-acetofenona <b>30</b> e aldeídos correspondentes.....	54
<b>Figura 31:</b> Síntese da chalcona <b>48</b> .....	54
<b>Figura 32:</b> Síntese dos compostos <b>50</b> e <b>52</b> a partir do 3,4-metilenodioxo-benzaldeído <b>49</b> e das acetofenonas correspondentes.....	55
<b>Figura 33:</b> Síntese do 3,4-metilenodioxo-benzaldeído <b>49</b> (piperonal).....	56
<b>Figura 34:</b> Estruturas químicas do sulindaco <b>54</b> e da paroxetina <b>55</b> .....	57
<b>Figura 35:</b> Etapas de deprotonação e ataque nucleofílico para formação do produto de condensação.....	92
<b>Figura 36:</b> Etapa de desidratação para obtenção da chalcona.....	93

<b>Figura 37:</b> Síntese de chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído <b>49</b> .....	94
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>57</b> .....	96
<b>Figura 39:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>57</b> .....	97
<b>Figura 40:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>57</b> .....	97
<b>Figura 41:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>62</b> .....	98
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>62</b> .....	99
<b>Figura 43:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>62</b> .....	99
<b>Figura 44:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>60</b> .....	100
<b>Figura 45:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>60</b> .....	101
<b>Figura 46:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>60</b> .....	101
<b>Figura 47:</b> Síntese de chalconas derivadas do 2-naftaldeído <b>31</b> .....	102
<b>Figura 48:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>33</b> .....	104
<b>Figura 49:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>33</b> .....	105
<b>Figura 50:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>33</b> .....	105
<b>Figura 51:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona <b>68</b> .....	106
<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona <b>68</b> .....	107
<b>Figura 53:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>68</b> .....	108
<b>Figura 54:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>69</b> .....	109
<b>Figura 55:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona <b>69</b> .....	110
<b>Figura 56:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>69</b> .....	110
<b>Figura 57:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>70</b> .....	111
<b>Figura 58:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>70</b> .....	112
<b>Figura 59:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>70</b> .....	112
<b>Figura 60:</b> Síntese da 2,4,6-trimetoxiacetofenona <b>30</b> .....	113
<b>Figura 61:</b> Síntese de chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona <b>30</b> .....	114
<b>Figura 62:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>73</b> .....	116
<b>Figura 63:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>73</b> .....	117
<b>Figura 64:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>73</b> .....	118
<b>Figura 65:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>71</b> .....	119
<b>Figura 66:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>71</b> .....	119
<b>Figura 67:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>71</b> .....	120

<b>Figura 68:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>72</b> .....	121
<b>Figura 69:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>72</b> .....	121
<b>Figura 70:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>72</b> .....	122
<b>Figura 71:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>74</b> .....	123
<b>Figura 72:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>74</b> .....	124
<b>Figura 73:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>74</b> .....	124
<b>Figura 74:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>75</b> .....	125
<b>Figura 75:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>75</b> .....	126
<b>Figura 76:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>75</b> .....	126
<b>Figura 77:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>76</b> .....	127
<b>Figura 78:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>76</b> .....	128
<b>Figura 79:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>76</b> .....	128
<b>Figura 80:</b> Estrutura do 1400 W ou N-(3-(aminometil)benzil)acetamidina <b>77</b> .....	139
<b>Figura 81:</b> Curva dose x resposta do inibidor seletivo da sintetase do óxido nítrico induzida (iNOS), 1400W.....	140
<b>Figura 82:</b> Curva dose x resposta da chalcona <b>38</b> .....	141
<b>Figura 83:</b> Curva dose x resposta da chalcona <b>72</b> .....	142
<b>Figura 84:</b> Curva dose x resposta da chalcona <b>41</b> .....	143
<b>Figura 85:</b> Curva dose x resposta da chalcona <b>43</b> .....	144
<b>Figura 86:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>56</b> .....	167
<b>Figura 87:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>56</b> .....	168
<b>Figura 88:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>56</b> .....	168
<b>Figura 89:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>58</b> .....	169
<b>Figura 90:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>58</b> .....	169
<b>Figura 91:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>58</b> .....	170
<b>Figura 92:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>52</b> .....	170
<b>Figura 93:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>52</b> .....	171
<b>Figura 94:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>52</b> .....	171
<b>Figura 95:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>59</b> .....	172
<b>Figura 96:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>59</b> .....	172
<b>Figura 97:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>59</b> .....	173

<b>Figura 98:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>61</b> .....	173
<b>Figura 99:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>61</b> .....	174
<b>Figura 100:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>61</b> .....	174
<b>Figura 101:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>63</b> .....	175
<b>Figura 102:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>63</b> .....	175
<b>Figura 103:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>63</b> .....	176
<b>Figura 104:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>50</b> .....	176
<b>Figura 105:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>50</b> .....	177
<b>Figura 106:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>50</b> .....	177
<b>Figura 107:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>32</b> .....	178
<b>Figura 108:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>32</b> .....	178
<b>Figura 109:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>32</b> .....	179
<b>Figura 110:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>64</b> .....	179
<b>Figura 111:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>64</b> .....	180
<b>Figura 112:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>64</b> .....	180
<b>Figura 113:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona <b>65</b> .....	181
<b>Figura 114:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona <b>65</b> .....	181
<b>Figura 115:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>65</b> .....	182
<b>Figura 116:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>35</b> .....	182
<b>Figura 117:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>35</b> .....	183
<b>Figura 118:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>35</b> .....	183
<b>Figura 119:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>66</b> .....	184
<b>Figura 120:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>66</b> .....	184
<b>Figura 121:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>66</b> .....	185
<b>Figura 122:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>67</b> .....	185
<b>Figura 123:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>67</b> .....	186
<b>Figura 124:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>67</b> .....	186
<b>Figura 125:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>38</b> .....	187
<b>Figura 126:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>38</b> .....	187
<b>Figura 127:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>38</b> .....	188
<b>Figura 128:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>39</b> .....	188

<b>Figura 129:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>39</b> .....	189
<b>Figura 130:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>39</b> .....	189
<b>Figura 131:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>40</b> .....	190
<b>Figura 132:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>40</b> .....	190
<b>Figura 133:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>40</b> .....	191
<b>Figura 134:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>44</b> .....	191
<b>Figura 135:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>44</b> .....	192
<b>Figura 136:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>44</b> .....	192
<b>Figura 137:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>45</b> .....	193
<b>Figura 138:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>45</b> .....	193
<b>Figura 139:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>45</b> .....	194
<b>Figura 140:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>41</b> .....	194
<b>Figura 141:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>41</b> .....	195
<b>Figura 142:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>41</b> .....	195
<b>Figura 143:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>42</b> .....	196
<b>Figura 144:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>42</b> .....	196
<b>Figura 145:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>42</b> .....	197
<b>Figura 146:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>43</b> .....	197
<b>Figura 147:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona <b>43</b> .....	198
<b>Figura 148:</b> Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona <b>43</b> .....	198

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Valores de deslocamentos químicos ( $\delta$ em ppm) de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) das chalconas <b>56, 57, 58, 52, 59, 60, 61, 62, 63</b> e <b>50</b> , derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído <b>49</b> .....	85
<b>Tabela 2:</b> Valores de deslocamentos químicos ( $\delta$ em ppm) de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz) das chalconas <b>32, 64, 65, 35, 33, 66, 67, 68, 69</b> e <b>70</b> , derivadas do 2-naftaldeído <b>31</b> .....	86
<b>Tabela 3:</b> Valores de deslocamentos químicos ( $\delta$ em ppm) de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) das chalconas <b>71, 38, 72, 73, 39, 40</b> e <b>74</b> , derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona <b>30</b> .....	87
<b>Tabela 4:</b> Valores de deslocamentos químicos ( $\delta$ em ppm) de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) das chalconas <b>44, 45, 75, 76, 41, 42</b> e <b>43</b> , derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona <b>30</b> .....	88
<b>Tabela 5:</b> Rendimentos e pontos de fusão das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído <b>49</b> .....	94
<b>Tabela 6:</b> Rendimentos e pontos de fusão das chalconas derivadas do 2-naftaldeído <b>31</b> .....	103
<b>Tabela 7:</b> Rendimentos e pontos de fusão das chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona <b>30</b> .....	115
<b>Tabela 8:</b> Atividade anti-amastigota e citotóxica das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído <b>49</b> , testadas na concentração de 50 $\mu\text{M}$ , em duplicata, em comparação com o fármaco Pentostan® <b>10</b> (50 $\mu\text{g/ml}$ = 67 $\mu\text{M}$ ).....	130
<b>Tabela 9:</b> $\text{IC}_{50}$ das chalconas <b>59, 61</b> e <b>63</b> .....	130
<b>Tabela 10:</b> Atividade anti-amastigota das chalconas derivadas do 2-naftaldeído <b>31</b> , testadas na concentração de 50 $\mu\text{M}$ , em duplicata, em comparação com o fármaco Pentostan® (50 $\mu\text{g/ml}$ = 67 $\mu\text{M}$ ).....	132
<b>Tabela 11:</b> Atividade anti-leishmania das chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona <b>30</b> , avaliadas na concentração de 100 $\mu\text{M}$ , em duplicata, em comparação	

com o fármaco Pentostan® (50 µg/ml = 67 µM).....	135
<b>Tabela 12:</b> Porcentagens de inibição da produção de nitrito e viabilidade celular após tratamento de células da linhagem RAW 264.7, estimuladas com LPS, com 10µM de cada chalcona, em triplicata.....	136
<b>Tabela 13:</b> Valores de DI <sub>50</sub> (µM) para o 1400 W e para as chalconas <b>38</b> , <b>72</b> , <b>41</b> e <b>43</b> .....	139

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

3D-QSAR	Three-dimensional quantitative activity relationships
4D-QSAR	Four-dimensional quantitative activity relationships
AINE	Antiinflamatório não-esteroidal
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
CG-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
CHEMCATS	Chemical Catalogs Online - produzido por CAS, é uma base de dados que contém informação sobre produtos químicos comercialmente disponíveis e seus fornecedores.
COX	Ciclooxigenase
d	Dubleto
dd	Duplodubleto
DI <sub>50</sub>	Dose inibitória de 50%
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub>	DMSO deuterado
eNOS	Óxido Nítrico Sintetase Endotelial
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EtOH	Etanol
GFP	Green fluorescence protein
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitória de 50%
IL-1	Interleucina-1
IL-8	Interleucina-8
IFN- $\gamma$	Intérferon gama
IgG	Imunoglobulina G
iNOS	Óxido Nítrico Sintetase Induzida
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
KBr	Brometo de Potássio
KOH	Hidróxido de Potássio
LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LDH	Lactato desidrogenase
LMC	Leishmaniose Muco-cutânea
5-LOX	5-Lipooxigenase
LPS	Lipopolissacarídeo de bactérias Gram-negativas
LTB <sub>4</sub>	Leucotrieno B <sub>4</sub>
LV	Leishmaniose Visceral
m	Multiplete

MeOH	Metanol
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium
NaOH	Hidróxido de Sódio
nNOS	Óxido Nítrico Sintetase Neuronal
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintetase
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>P</i>	Significância
p.f.	Ponto de fusão
PAF	Fator de ativação das plaquetas
PAMP	Padrões moleculares associados ao patógeno
PCC	Principais Propriedades Substituintes
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PLA <sub>2</sub>	Fosfolipase A <sub>2</sub>
POCl <sub>3</sub>	Tricloreto de fosforila
RAW 264.7	Linhagem de células (macrófagos)
ROS	Espécies reativas do oxigênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Singleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>
VCAM-1	Moléculas de adesão vascular
δ	Deslocamento químico em ppm

## RESUMO

Este trabalho envolveu a síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica de chalconas polissubstituídas, que têm suas estruturas relacionadas a produtos naturais já isolados. Sintetizou-se três séries de compostos, através de reações de condensação aldólica entre os aldeídos comerciais 3,4-metilenodioxibenzaldeído e 2-naftaldeído com diferentes acetofenonas, e a 2,4,6-trimetoxiacetofenona sintética com diferentes aldeídos. Foram obtidas trinta e quatro chalconas, sendo nove inéditas, e muitas das outras descritas na literatura sem propriedades biológicas conhecidas. As estruturas, após caracterização através de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e de espectroscopia no IV, foram estudadas *in vitro* quanto às suas atividades anti-*Leishmania amazonensis* e como inibidoras da produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico, em macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7 estimulados com LPS. Nos testes contra as formas amastigotas de *Leishmania amazonensis*, observou-se que a estrutura com uma hidroxila na posição 2 do anel A e a unidade metilenodioxila no anel B, e estruturas com uma unidade naftalênica no anel B, apresentaram forte atividade inibitória do crescimento do protozoário, além de pouca toxicidade para as células. A análise da estrutura-atividade demonstra que a ação independe de fatores eletrônicos e depende predominantemente de fatores conformacionais. Estes efeitos são muito específicos, o que indicaria uma possível ação destes compostos na atividade de alguma enzima do protozoário. A avaliação das chalconas frente ao processo inflamatório induzido demonstrou que as estruturas trimetoxiladas nas posições 2, 4 e 6 do anel A, tendo como substituintes do anel B um átomo de cloro ou um grupo nitro nas posições 3 e/ou 4, inibiram de maneira dose-dependente a produção de nitrito, apresentando valores de  $\text{CI}_{50}$  menores que os obtidos para o 1400 W, um inibidor altamente seletivo da iNOS. Dessa forma, há evidências de que sejam candidatas ao desenvolvimento de novos fármacos antiinflamatórios.

**Palavras-chave:** chalconas, síntese, atividade biológica

## ABSTRACT

This work involved the synthesis, characterization and biological activity evaluation of multisubstituted chalcones, which have its structures related to natural products already isolated. Three groups of compounds were synthesized, by aldolic condensation reactions between the commercial aldehydes 3,4-methylenedioxy-benzaldehyde and 2-naphthaldehyde with different acetophenones, and synthetic 2,4,6-trimethoxy-acetophenone with different aldehydes. Thirty four chalcones were obtained, being nine previously unknown ones, and many others already described in literature, but without known biological properties. The structures, after characterization by MNR of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  and IR spectroscopy, were studied *in vitro* on its anti-*Leishmania amazonensis* activities and as inhibitors of nitrite production, a pointer of the nitric oxide production, in murine macrophages RAW 264,7 stimulated with LPS. In tests on the amastigotes forms of *Leishmania amazonensis*, it was observed that the structure with one hidroxil in position 2 of the ring A and the unit methylenedioxy in ring B, and structures with a naphthalenic unit in ring B, presented strong inhibitory activity in the growth of the protozoa, besides little cell toxicity. The structure-activity analysis demonstrates that the action does not depends of electronic factors, depending predominantly of conformational factors. These are very specific effects, indicating possible action of these compounds in the activity of some enzyme of the protozoa. The evaluation of the induced inflammatory process demonstrated that the structures trimethoxylated in positions 2, 4 and 6 of the ring A, having as substitutes of ring B a chlorine atom or a group nitro in positions 3 and/or 4, inhibited in dose-dependent way the nitrite production, presenting values of  $\text{DI}_{50}$  lesser than the ones obtained for the 1400 W, a highly selective inhibitor of iNOS. In this way, there are evidences that they are candidates for the development of new antiinflammatory drugs.

**Keywords:** chalcones, synthesis, biological activity

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Química Medicinal

O atual paradigma ocidental da Química Medicinal procura estudar as razões moleculares de ação dos fármacos e a relação entre sua estrutura química e atividade farmacológica, incluindo o planejamento e o desenho estrutural de novas substâncias que, quando apresentam propriedades farmacoterapêuticas úteis, podem tornar-se novos fármacos.<sup>1</sup>

Esta ciência caracteriza-se pela inter e multidisciplinaridade, uma vez que vários fatores estão envolvidos na utilização terapêutica de uma molécula, como estudos de química computacional, química sintética, físico-química orgânica, biofísica, bioquímica, biologia molecular, fisiologia, patologia, clínica médica, entre outros.<sup>2</sup> 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 biodisponibilidade, resultado das propriedades farmacocinéticas (responsáveis pelos fatores de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco), além de possuir reduzida toxicidade.<sup>1</sup>

A grande maioria dos fármacos deve seus efeitos à sua ligação específica a uma biomacromolécula ou alvo molecular.<sup>3</sup> Este alvo, geralmente uma enzima ou um receptor, pode ter sua estrutura conhecida ou não. O conhecimento da topografia molecular tridimensional do receptor, particularmente do sítio ativo de interação, permite o desenho de inibidores enzimáticos ou de antagonistas/agonistas de receptores, por processos de complementaridade molecular planejada. Porém, nem sempre o bioligante farmacodinamicamente apropriado possui um perfil de biodisponibilidade adequado, necessitando, em muitos casos, de modificações moleculares que ajustem os fatores farmacocinéticos para seu emprego terapêutico. Por outro lado, quando a estrutura do biorreceptor não é conhecida, o desenho molecular do candidato a novo fármaco inicia-se

pela estrutura da micromolécula endógena envolvida na fisiopatologia do processo em questão, variando-se o índice de similaridade molecular, de tal forma que se identifique um análogo ativo. Nesse caso, a intuição química tem importante papel, contribuindo para o correto desenho estrutural do análogo ativo, que tendo comprovada sua atividade farmacológica, pode tornar-se um composto-protótipo, candidato ao fármaco pretendido.<sup>1</sup>

Um dos fatores de extrema importância para a descoberta de substâncias ativas, sejam elas de origem natural ou sintética, consiste, principalmente, na interação entre a química e a farmacologia. Quanto mais estreita for essa colaboração, mais rápido e consistentemente serão alcançados os objetivos.<sup>4</sup>

## **1.2 Variações estruturais e Correlações entre estrutura química e atividade biológica**

A estrutura tridimensional única e específica do fármaco é requisito para sua atividade farmacológica.<sup>3</sup>

A modificação estrutural de compostos isolados é um dos métodos mais utilizados para a obtenção de estruturas farmacologicamente ativas ou para a otimização da ação destes compostos. Dependendo da estrutura protótipo, podem ser introduzidas mudanças como a simplificação da estrutura, a conservação da mesma ou o aumento desta pela incorporação de novos grupamentos.<sup>4</sup>

Sabe-se que a substituição de um átomo de hidrogênio por um determinado substituinte (grupo alquila, grupo nitro, grupo ciano, grupo carboxilato, halogênio, 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 muito comuns na 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, a conformação estrutural, as propriedades farmacocinéticas, entre outros.<sup>4</sup>

Na química medicinal, a otimização das estratégias de síntese é importante para obter melhores resultados e diminuir os custos. Um bom planejamento permite conseguir um grupo de substâncias-teste importante para realizar um tratamento quantitativo da relação estrutura-atividade. 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 Topliss<sup>5</sup>, Hansh e Leo, Craig, PCC (principais propriedades substituintes)<sup>4</sup>, e mais recentemente, um método modificado de Topliss<sup>6</sup>. Podem ser realizados também estudos de química computacional, através de métodos modernos de correlação, como o 4D-QSAR e o 3D-QSAR.<sup>4</sup>

### **1.3 Produtos Naturais como Matéria-Prima e como Protótipos de Novos Fármacos**

Diversos produtos naturais têm sido empregados como matéria-prima e como protótipos para a síntese de diferentes substâncias bioativas, principalmente por serem fontes renováveis.

Os produtos naturais farmacologicamente ativos fundamentalmente são modelos de síntese de novos compostos, que retenham ou aumentem suas propriedades farmacológicas. Nas últimas décadas, pode-se perceber um grande interesse na investigação de substâncias ativas de origem natural que possam chegar à fase de ensaios clínicos<sup>7</sup>, as quais, na maioria das vezes, são alvos de estudos contínuos para melhorar suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas.

O exemplo pioneiro e clássico é o da planta *Salix alba*, conhecida popularmente por chorão ou salgueiro. Suas cascas foram usadas por séculos na Europa, Ásia e África, para tratar febre e dor, mas somente em 1763 foram estudadas cientificamente, pelo reverendo E. Stone, na Inglaterra. Em 1828, Buchner isolou a salicilina **1** das cascas desta planta, e em 1860, Kolbe e Lauteman sintetizaram o ácido salicílico **2** e seu sal sódico a partir do fenol,

dando lugar assim à primeira produção de salicilatos, em 1874. Somente em 1898, Felix Hoffman sintetizou o ácido acetilsalicílico **3**, que apresentou um caráter menos ácido devido à acetilação do grupo hidroxila, o que reduziu os efeitos colaterais, como problemas estomacais, e não alterou suas propriedades analgésica, antitérmica e antiinflamatória. Obteve-se assim o primeiro fármaco sintético, oriundo da otimização de um produto natural, através de uma correlação de estrutura e propriedade química, com possibilidades de ser usado de forma maciça, devido à sua facilidade de síntese e baixo custo (10 vezes menor que a obtenção da salicilina **1**) (Figura 1).<sup>3,8</sup>

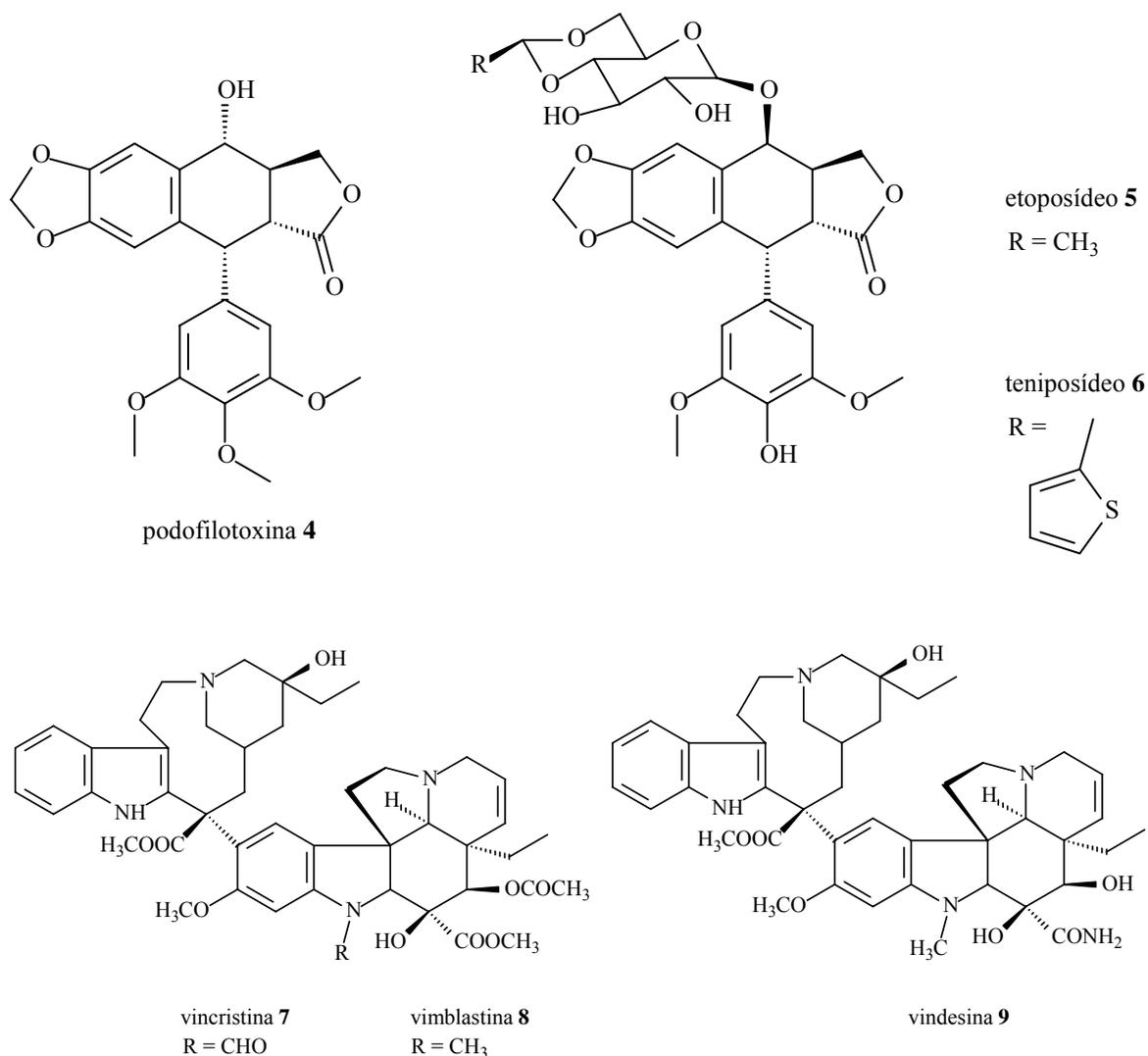


**Figura 1:** Estruturas químicas da salicilina **1**, ácido salicílico **2** e ácido acetilsalicílico **3**.

Outro exemplo inclui a podofilotoxina **4** e seus derivados (Figura 2). Há referências da utilização de extratos alcoólicos das espécies *Podophyllum peltatum* L. e *P. hexandrum* Royle ex Cambèssedes (Berberidaceae) para condilomas humanos desde 1942. A podofilotoxina **4**, uma lignana isolada da resina do rizoma destas plantas, tem sua ação farmacológica através da inibição da polimerização da tubulina em microtúbulos, bloqueando a divisão celular.<sup>7</sup> No entanto, sua utilização sistêmica é inviável devido à sua alta toxicidade, provocando problemas gastrintestinais, renais, do sistema nervoso central e hepático.<sup>7,9</sup> Após muitas pesquisas, em 1991 foram obtidos análogos semi-sintéticos com menor toxicidade e boa biodisponibilidade: o etoposídeo **5** e o teniposídeo **6**, os quais atualmente são usados na terapêutica por atuarem na inibição da replicação do DNA de células tumorais.<sup>7</sup> O primeiro é clinicamente indicado para cânceres de brônquio, tumores embrionários e de próstata,<sup>1,7,9</sup> e o segundo para linfomas e tumores cerebrais.<sup>1,7</sup>

Ainda no rol dos fármacos utilizados como antitumorais, temos os alcalóides vincristina **7** e vimblastina **8**, isolados em 1990 da *Catharanthus roseus* G. Don.

(Apocynaceae), popularmente conhecida como vinca. A vincristina **7** é um importante componente do esquema terapêutico para indução da remissão de leucemias agudas em adultos e crianças, e a vimblastina **8** é utilizada no tratamento do linfoma de Hodgkin's, possuindo atividade similar à primeira, mas menor neurotoxicidade. Através de semi-síntese, foi obtida a vindesina **9**, que possui atividade semelhante à da vincristina **7**. Os três fármacos agem por ligação específica com a tubulina, impedindo sua polimerização (Figura 2).<sup>7</sup>



**Figura 2:** Estruturas químicas da podofilotoxina **4**, etoposídeo **5**, teniposídeo **6**, vincristina **7**, vimblastina **8** e vindesina **9**.

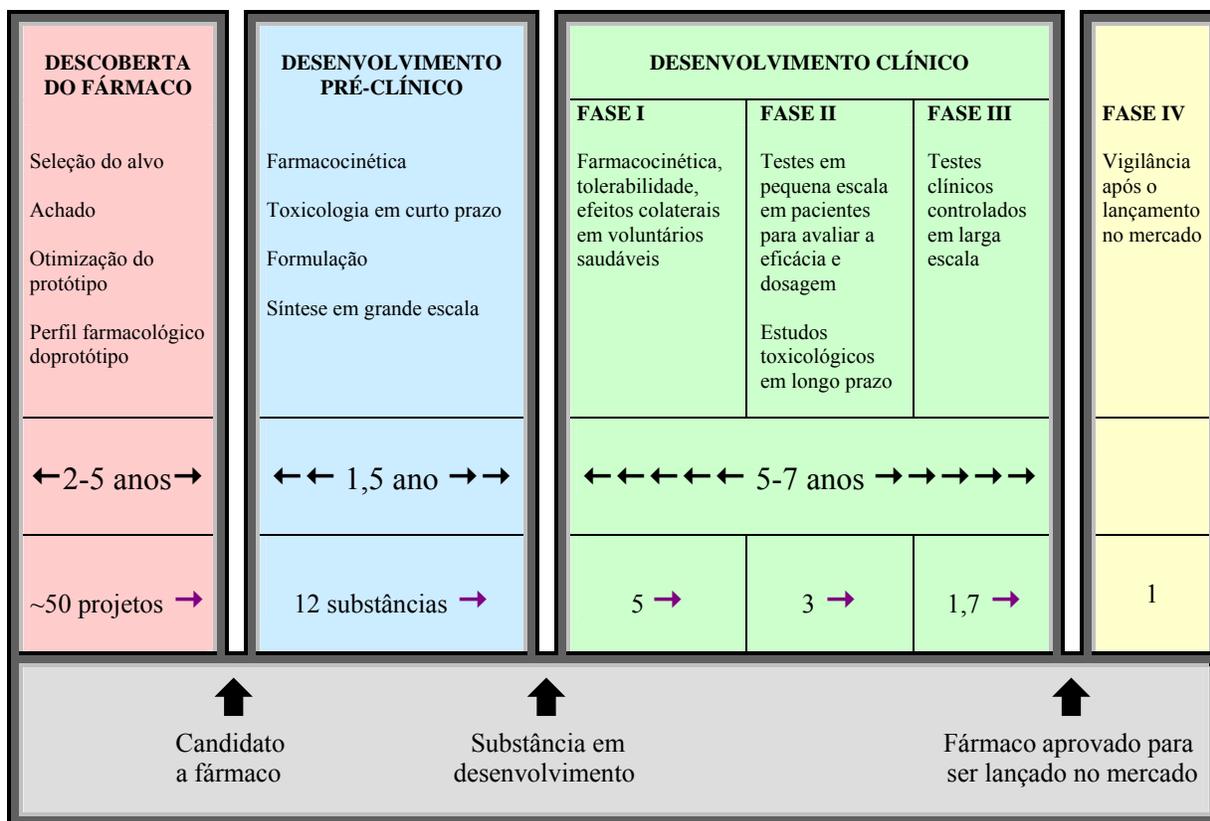
#### 1.4 Desenvolvimento de novos medicamentos

Nos últimos anos, as indústrias farmacêuticas vêm investindo somas consideráveis de recursos, visando o desenvolvimento de novos medicamentos. Esse fato é motivado por fatores como a necessidade de inovação e carência de novos fármacos para o tratamento de patologias que permanecem ainda sem tratamento adequado, pressão entre as próprias indústrias e, sobretudo, por vantagens competitivas e declínio de produtividade. Com o intuito de acelerar o processo de desenvolvimento de novos medicamentos, as indústrias farmacêuticas têm trabalhado em parceria com universidades e centros de pesquisas.<sup>10</sup>

De um modo geral, o processo de descoberta de um novo fármaco obedece a várias etapas bem estabelecidas, como a escolha do alvo molecular, a seleção de uma ou mais moléculas líder, a otimização da molécula, a escolha da molécula candidata ao desenvolvimento, os ensaios clínicos, até, finalmente, ser considerada um medicamento (Figura 3).<sup>10,11</sup>

É importante mencionar que a utilização de produtos naturais ativos como modelo ou molécula-protótipo para a síntese de análogos mais potentes e seletivos, têm contribuído significativamente para a obtenção de novos agentes terapêuticos, que podem, muitas vezes, ser obtidos mais facilmente e a custos menores. Inúmeros fármacos disponíveis atualmente no mercado farmacêutico foram obtidos sinteticamente baseados em estruturas ativas de fontes naturais.<sup>4</sup> Dessa forma, a síntese total de análogos também representa um alvo promissor para o desenvolvimento de novos fármacos.

Atualmente, o percentual de substâncias sintéticas utilizadas como fármacos atinge cerca de 75% do total dos medicamentos utilizados no mundo. A síntese orgânica, que engloba também a síntese de fármacos, representa a vertente da química orgânica capaz de construir moléculas, independente do seu grau de complexidade estrutural, explorando conceitos fundamentais que regem o comportamento químico dos diferentes grupamentos funcionais.<sup>12</sup>



**Figura 3:** Estágios de desenvolvimento de um novo fármaco (substância sintética para uso sistêmico). Somente são mostradas as principais atividades empreendidas em cada estágio, onde os processos envolvidos variam de acordo com o tipo de fármaco pretendido. O processo completo pode demorar de 8 a 12 anos, e somente cerca de uma em 12 substâncias consegue alcançar o mercado.<sup>11</sup>

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Flavonóides

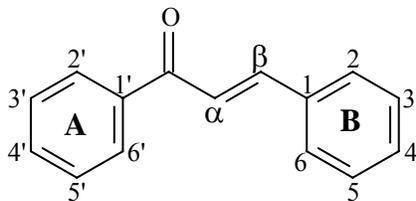
Os flavonóides são compostos biossintetizados a partir da via dos fenilpropanóides nas plantas, constituindo assim uma importante classe de polifenóis, presentes em relativa abundância entre os metabólitos vegetais. São amplamente distribuídos no reino *Plantae*, aparecendo em algas, briófitas, pteridófitas, mas principalmente em angiospermas.<sup>13</sup> Ocorrem em todas as partes das plantas, incluindo frutos, flores, raízes e caules.<sup>14</sup>

Apresentam uma variedade de atividades biológicas, incluindo antioxidante<sup>15</sup>, imunomodulatória<sup>16</sup>, antiinflamatória<sup>16,17</sup>, antibiótica<sup>18</sup>, antitumoral<sup>17,19,20</sup> e ansiolítica<sup>20</sup>.

São conhecidos mais de 4200 flavonóides, os quais são agrupados em diferentes classes, de acordo com sua estrutura química e características biossintéticas.<sup>13</sup>

### 2.2 Chalconas

Nas plantas, as chalconas são precursores dos flavonóides.<sup>21</sup> Possuem como núcleo fundamental o 1,3-diarilpropano modificado pela presença de uma ligação olefínica, grupamento cetona e/ou hidroxila.<sup>13</sup> São caracterizadas pela abertura do anel oxigenado C, que está presente nas demais classes de flavonóides, levando à formação de uma ligação dupla com os carbonos denominados  $\alpha$  e  $\beta$  em função da carbonila.<sup>22</sup> Contrariamente à maioria dos outros flavonóides, o núcleo A das chalconas é numerado com números ordinários seguidos de uma linha ( ' ) e o núcleo B somente com números ordinários (Figura 4).<sup>13</sup>

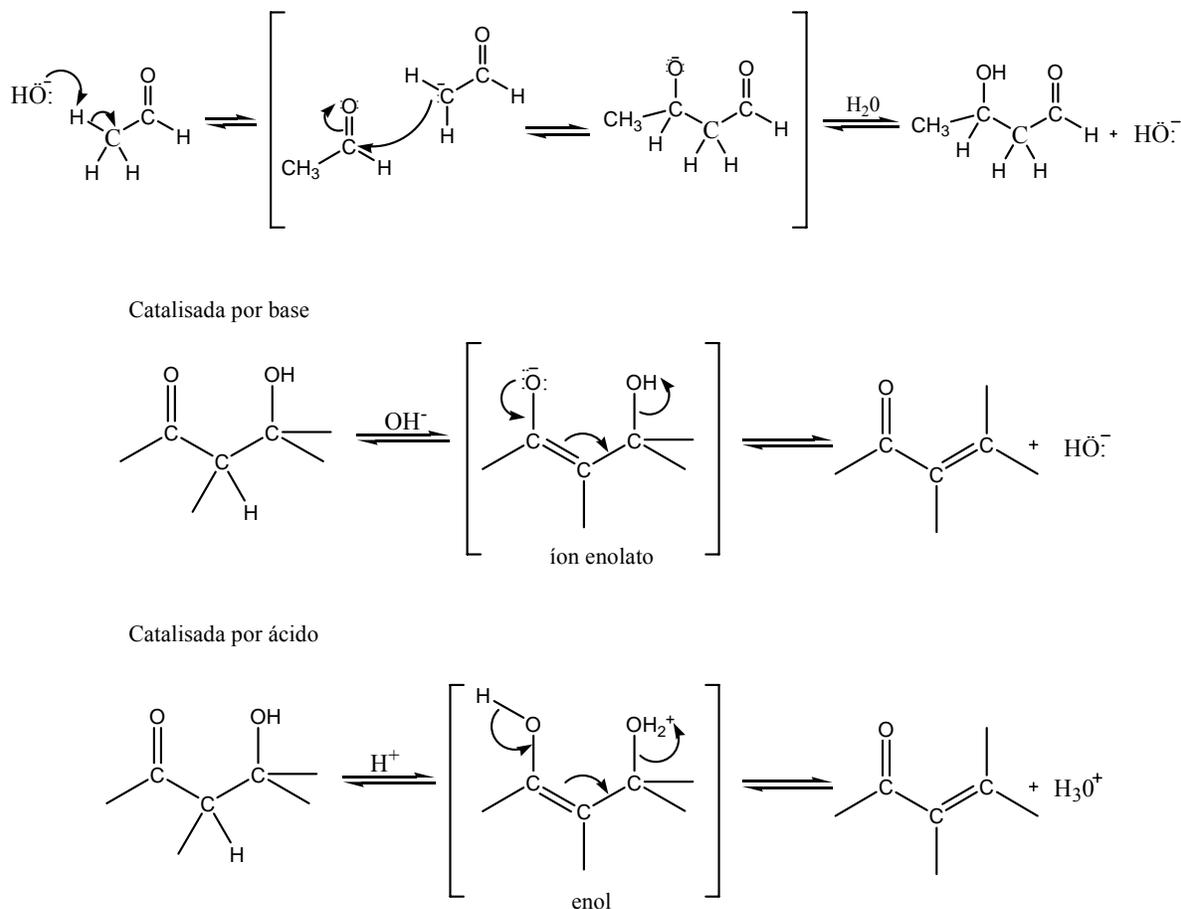


**Figura 4:** Núcleo fundamental das chalconas.

As chalconas têm por característica a pigmentação amarela. Tem importante papel em sistemas ecológicos em função das cores que produzem nos vegetais, auxiliando na polinização como atraentes de insetos e/ou pássaros.<sup>13</sup>

Podem ser obtidas sinteticamente através de vários métodos, como o de Suzuki<sup>23</sup> ou a condensação aldólica (ou condensação de Claisen-Schmidt), com reagentes, solventes e catalizadores submetidos à irradiação ultra-som<sup>24</sup>, ou utilizando um catalizador inorgânico como  $\text{NaNO}_3/\text{NP}$  (fosfato natural)<sup>25</sup>, ou ainda, de forma simples e direta reagindo acetofenonas e aldeídos, com hidróxido de sódio ( $\text{NaOH}$ ) ou hidróxido de potássio ( $\text{KOH}$ ) como catalizador e metanol ou etanol como solvente, à temperatura ambiente<sup>26</sup>.

A reação de condensação aldólica é uma reação geral para todas as cetonas e aldeídos com átomos de hidrogênio alfa ( $\alpha$ ). A reação ocorre quando uma base remove um hidrogênio alfa ácido de uma molécula de aldeído ou cetona para formar o enolato, que se estabiliza por ressonância. O enolato ataca uma outra molécula de aldeído ou cetona (na posição alfa ao grupo carbonila eletrofílico) por adição nucleofílica e forma um íon alcóxido (intermediário tetraédrico). A protonação do íon alcóxido gera o produto de condensação e regenera o catalisador básico. A formação da enona conjugada ocorre por desidratação, que pode ser catalisada por base ou por ácido. Em condições básicas, um hidrogênio ácido é abstraído da posição  $\alpha$  para dar um íon enolato que elimina o grupo de saída  $-\text{OH}$ . Em condições ácidas, forma-se o enol, o grupo  $-\text{OH}$  é protonado e a água, eliminada (Figura 5).<sup>27</sup>



**Figura 5:** Mecanismo de condensação aldólica.

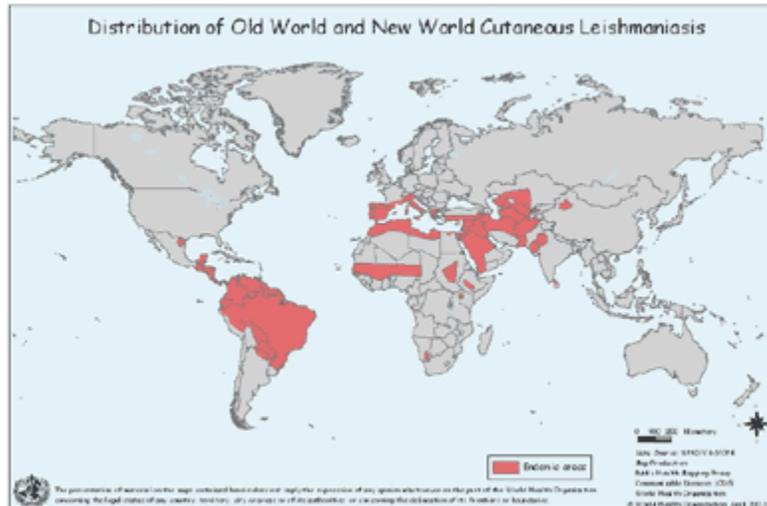
As chalconas são de grande interesse químico e farmacológico por apresentarem diversas atividades biológicas, as quais variam conforme os diferentes substituintes destas moléculas. São referenciados efeitos antibacteriano<sup>28-31</sup> e bacteriostático<sup>32</sup> (inclusive contra *Mycobacterium tuberculosis*<sup>33</sup>), antiviral<sup>30,34-36</sup> (também contra HIV<sup>37</sup>), antifúngico<sup>30,38-40</sup>, antimalárico<sup>30,31,41-45</sup>, tripanossomicida<sup>30,46</sup> e anti-leishmania<sup>30,31,46-50</sup>. Ainda, são descritos efeitos antiulcerogênico<sup>30,51,52</sup>, antioxidante<sup>30,31,53,54</sup>, imunomodulatório<sup>55</sup>, citotóxico<sup>30,53,56-61</sup>, antitumoral<sup>17,30,31,53,54,57,61-66</sup>, antileucêmico<sup>17,56,58</sup>, de inibição da angiogênese<sup>67</sup>, antiinflamatório<sup>30,31,62,66,68-78</sup>, inclusive por regulação de vias bioquímicas como a do óxido nítrico (NO)<sup>31,75,77</sup>, antinociceptivo<sup>79,80</sup> e anti edematogênico<sup>79</sup>.

### 2.3 Leishmanioses

As leishmanioses estão espalhadas pelo mundo, com maior prevalência na África, Ásia e América Latina, sendo endêmicas em 88 países (66 no Velho Mundo e 22 no Novo Mundo). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que 12 milhões de pessoas sofram desta doença, e aproximadamente 350 milhões de pessoas estejam em risco de infecção, sendo a incidência anual de 1-1,5 milhão de casos de leishmaniose cutânea e 500 mil de leishmaniose visceral.<sup>47,81,82</sup> Apesar disso, a não notificação de novos casos é considerável: somente em torno de 600 mil são oficialmente declarados a cada ano. Por ser uma doença que causa alta morbidade, porém baixa mortalidade, e estar diretamente relacionada a fatores indicativos de pobreza, a verdadeira quantidade de casos permanece obscura, particularmente porque as pessoas mais afetadas vivem escondidas em áreas remotas, principalmente devido ao preconceito social frente às deformidades e desfigurações causadas pela patologia.<sup>82</sup>

A ocorrência das leishmanioses nos países afetados confirma 90% dos casos de leishmaniose visceral (LV) em 5 países: Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão e Brasil; 90% dos casos de leishmaniose muco-cutânea (LMC) na Bolívia, Brasil e Peru; e 90% dos casos de leishmaniose cutânea (LC) no Afeganistão, Arábia Saudita, Brasil, Irã, Peru e Síria.<sup>82,83</sup> As Figuras 6 e 7 apresentam mapas da distribuição geográfica das leishmanioses cutânea e visceral no mundo, respectivamente.

Assim, a OMS rotulou as leishmanioses como um dos maiores problemas de saúde pública, particularmente na América Latina.<sup>46</sup> No Brasil, a incidência anual da doença na forma cutânea aumentou de 6 mil casos em 1984 para 12 mil em 1985-1986, 21 mil em 1998, 30 mil em 1999 e 35 mil em 2000.<sup>81,83</sup> Isto pode ser devido ao desenvolvimento econômico e mudanças comportamentais e ambientais que aumentam a exposição aos vetores, como o desmatamento, a migração em massa da zona rural para áreas urbanas, o crescimento urbano rápido e desorganizado, a construção de represas, entre outros.<sup>83</sup>



**Figura 6:** Distribuição das leishmanioses cutâneas no Velho Mundo e Novo Mundo. Fonte: World Health Organization, Outubro 2003.<sup>82</sup>



**Figura 7:** Distribuição das leishmanioses viscerais no Velho Mundo e Novo Mundo. Fonte: World Health Organization, Outubro 2003.<sup>82</sup>

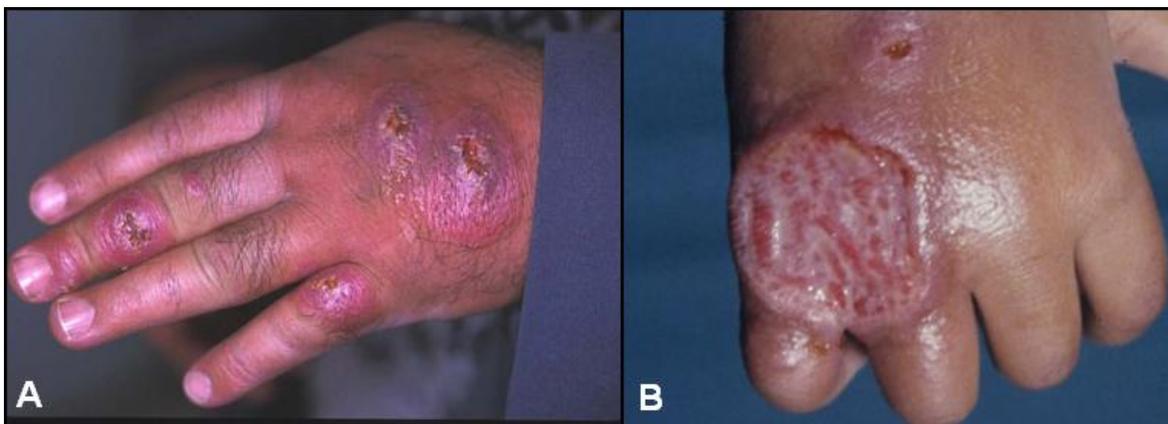
### 2.3.1 Manifestação da doença

As leishmanioses podem ser provocadas por 20 espécies patogênicas de protozoários do gênero *Leishmania*. Dentre elas, as formas cutânea e muco-cutânea da doença são provocadas por *L. braziliensis*, *L. tropica*, *L. guyanensis*, *L. lainsoni*, *L. shawi*,

*L. naiffi* e *L. amazonensis*, enquanto as formas viscerais ocorrem devido às espécies *L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasi*.<sup>84</sup>

As formas de manifestação da doença são:

**a) Leishmaniose Cutânea (LC)** – é a forma mais comum da doença. Formam-se lesões ulcerativas na pele de partes expostas do corpo, como face, braços (Figura 8) e pernas (Figura 9). O número de úlceras é variável, podendo chegar até mais de duzentas.<sup>82,83</sup>



**Figura 8:** A) LC em mão de paciente masculino adulto.<sup>85</sup> B) LC em mão de paciente infantil.<sup>86</sup>



**Figura 9:** A) LC em pé de paciente adulto masculino.<sup>87</sup> B) LC em perna e calcanhar de paciente adulto masculino.<sup>88</sup>

b) **Leishmaniose Muco-cutânea (LMC)** – as lesões podem levar à destruição total ou parcial das membranas das mucosas do nariz, boca, garganta e tecidos adjacentes (Figura 10).<sup>82,83</sup>



**Figura 10:** A) Paciente adulto masculino com LMC provocada por *Leishmania braziliensis*.<sup>89</sup> B) Paciente feminino infantil com LMC.<sup>90</sup>

c) **Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD)** – ocorrem lesões crônicas e disseminadas na pele, lembrando as da lepra lepromatosa (Figura 11). Tem difícil tratamento.<sup>82,83</sup>



**Figura 11:** A e B) Paciente adulto masculino com LCD.<sup>91,92</sup> C) Lesões em pé de paciente com LCD.<sup>93</sup>

**d) Leishmaniose Visceral (LV)** – é a forma mais grave da doença e pode ser fatal se não tratada corretamente. É também conhecida por Calazar, apresentando períodos irregulares de febre, perda de peso considerável, anemia, hepato e esplenomegalia (Figura 12).<sup>82,83</sup>



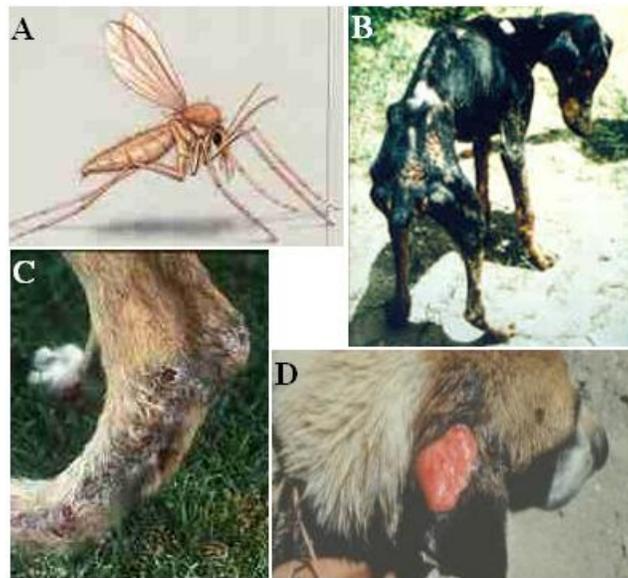
**Figura 12:** A) Hepato e esplenomegalia em paciente infantil feminino com LV.<sup>94</sup> B) Perfil de paciente adolescente do sexo masculino com esplenomegalia, distensão do abdômen e severa perda muscular devido à LV.<sup>95</sup>

### 2.3.2 Transmissão e ciclo evolutivo

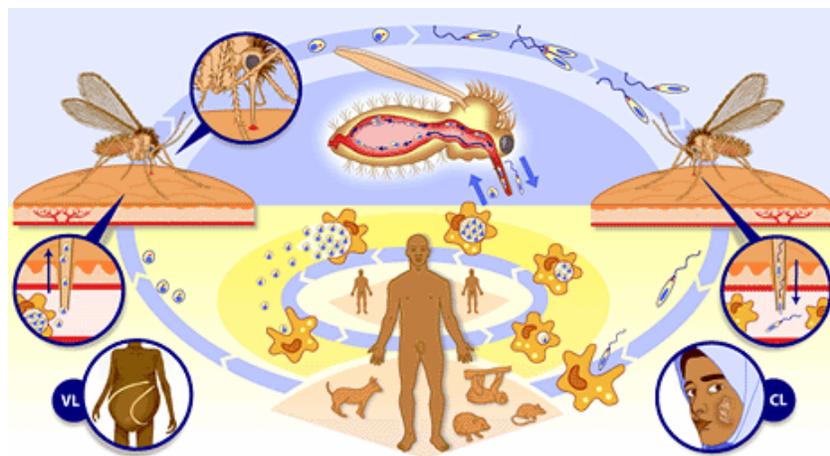
Os protozoários do gênero *Leishmania* são transmitidos através da picada de um vetor, fêmeas de mosquitos da subfamília *Phlebotominae*, minúsculos insetos cor areia (Figura 13),<sup>83</sup> encontrados em regiões temperadas e inter-tropicais do mundo.<sup>82</sup> No Velho Mundo, os protozoários são transmitidos por mosquitos do gênero *Phlebotomus*, enquanto no Novo Mundo, principalmente pelos do gênero *Lutzomyia*.<sup>83</sup>

O ciclo (Figura 14) inicia-se quando uma fêmea pica um reservatório humano ou animal (silvestre ou doméstico) (Figura 13), contaminando-se pela ingestão das formas amastigotas (Figura 15) do protozoário. Durante 4 a 5 dias, o protozoário desenvolve-se dentro do mosquito, transformando-se nas formas promastigotas (Figura 15). A fêmea parasitada, ao picar outro humano, inocula as formas promastigotas de *Leishmania* sp., que

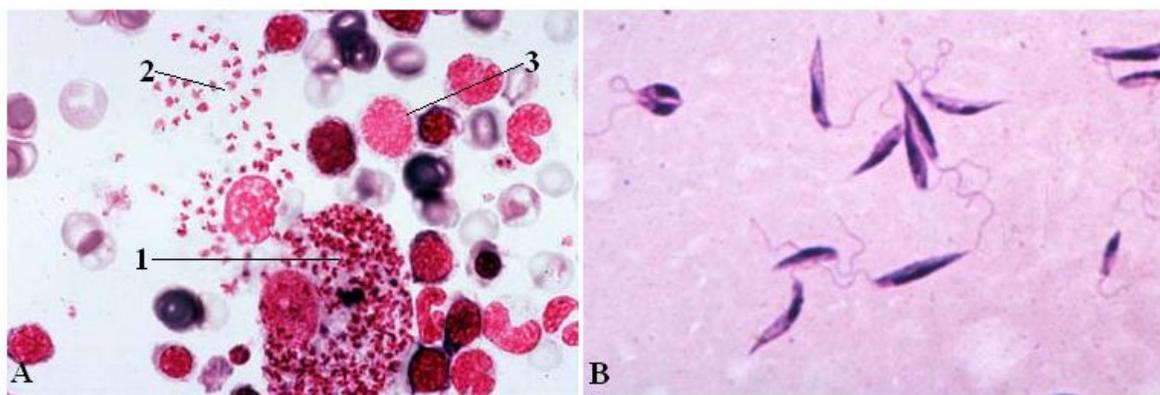
entram na circulação sanguínea. Dentro do organismo humano, as formas promastigotas são ingeridas por macrófagos, onde sofrem transformação para formas amastigotas e se reproduzem por divisão binária, aumentando em número até a destruição da célula. Livres na corrente sangüínea, contaminam outras células fagocitárias. As pessoas infectadas são picadas por outras fêmeas do mosquito, e o ciclo continua.<sup>82,83</sup>



**Figura 13:** A) Mosquito da subfamília *Phlebotominae*, vetor das leishmanioses.<sup>96</sup> B) Lesões de pele e severo emagrecimento em cão com LV.<sup>97</sup> C) Dermatite ulcerosa em pata de cão.<sup>96</sup> D) Lesão leishmaniótica em orelha de cão.<sup>98</sup>



**Figura 14:** Ciclo evolutivo de *Leishmania* sp.<sup>99</sup>



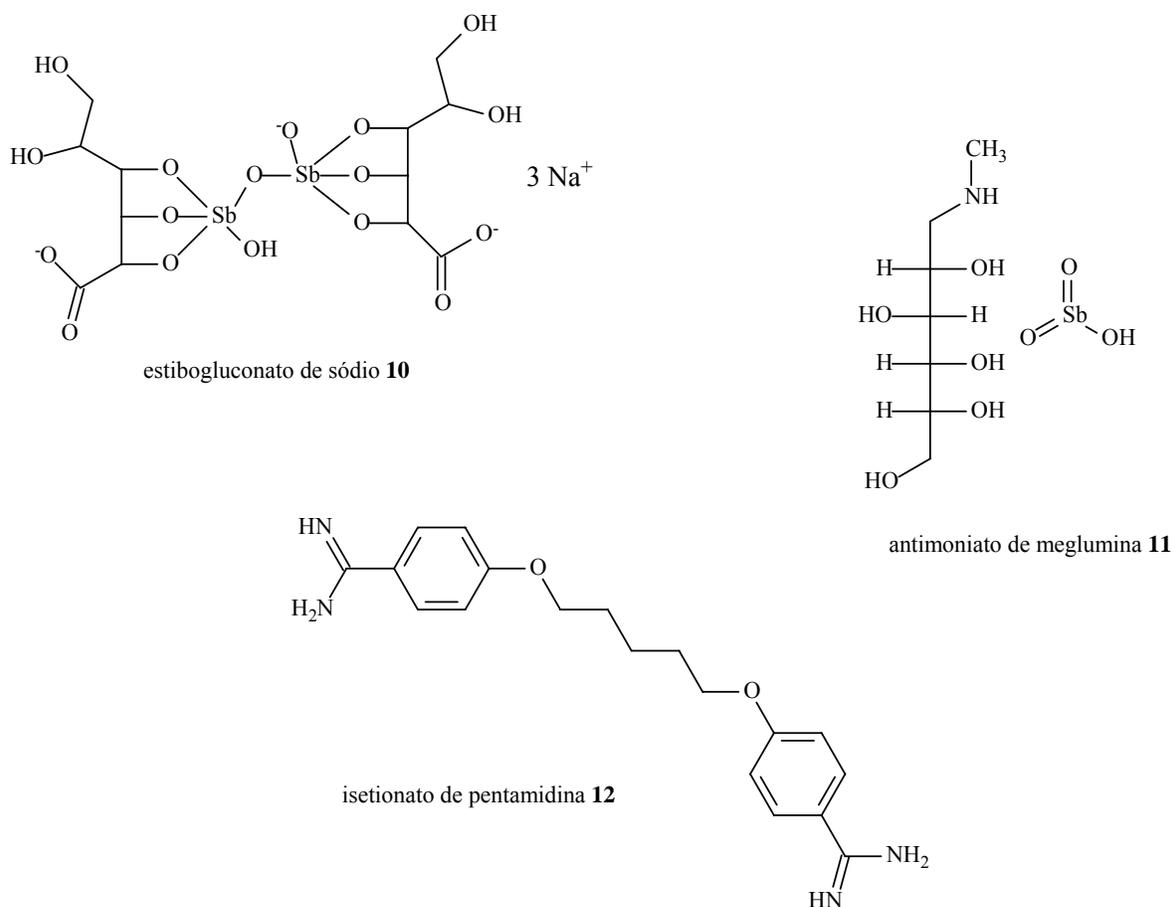
**Figura 15:** A) 1 – Macrófago infectado com formas amastigotas de *Leishmania* sp. 2 – Formas amastigotas livres. 3 – Células sangüíneas normais.<sup>100</sup> B) Formas promastigotas de *Leishmania donovani* fixadas com corante Giemsa.<sup>101</sup>

### 2.3.3 Terapia medicamentosa

Os principais fármacos atualmente utilizados no tratamento das leishmanioses (Figura 16) incluem compostos de antimônio pentavalente: estibogluconato de sódio (Pentostan®) **10** e antimoniato de meglumina (Glucantime®) **11**. Porém, 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®) **12**, também eficaz contra protozoários do gênero *Tripanossoma*.<sup>102,103</sup>

Todas as drogas disponíveis têm sérias desvantagens, estando associadas a reações severas, como toxicidade pancreática e cardiovascular. Quando usadas em altas dosagens, têm provocado diabetes em mais de 10% dos casos.<sup>82</sup>

Os compostos de antimônio pentavalente têm sido administrados desde 1940. Embora a injeção diretamente dentro das úlceras nas formas cutâneas apresente bons resultados, a administração através de outras formas tem limitações impostas pelo alto custo dos fármacos, o longo tempo de tratamento e os sérios efeitos colaterais.<sup>82</sup>



**Figura 16:** Fármacos atualmente utilizados no tratamento de leishmanioses.

## 2.4 Inflamação

A inflamação é definida como uma reação defensiva local que pode ser desencadeada por estímulos nocivos de naturezas diversas, como físicos, químicos e por microorganismos. O aspecto macroscópico do tecido inflamado é caracterizado por cinco sinais: calor, rubor, dor, edema e perda funcional.<sup>104</sup>

### 2.4.1 Processo inflamatório

Para enfrentar a invasão por um microorganismo causador de doença, os mamíferos podem recorrer a várias respostas de defesa, e a organização destas constitui a reação inflamatória/imunológica aguda, que consiste em dois componentes: uma resposta inata não-adaptativa e a resposta imunológica adaptativa.<sup>105</sup>

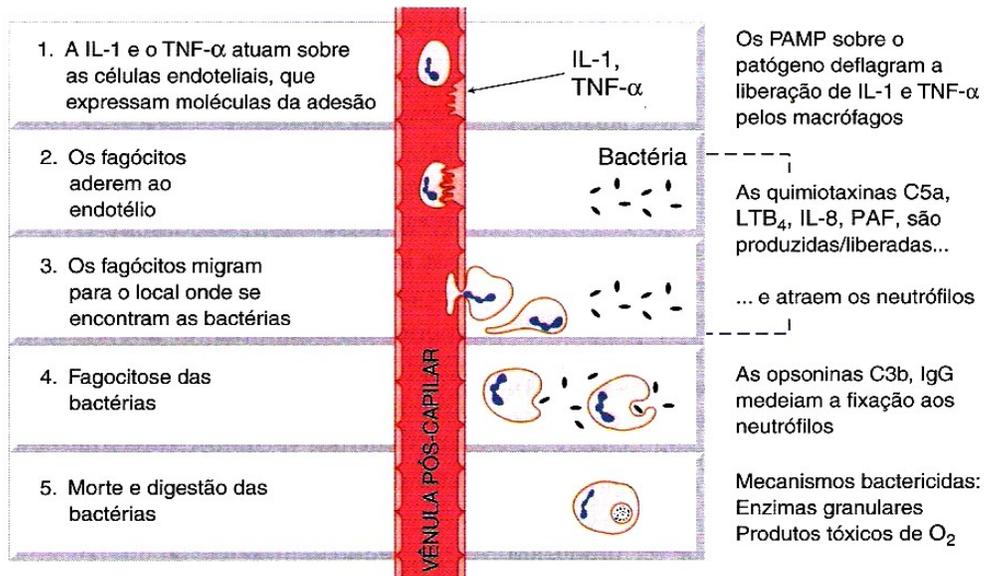
Um importante evento inicial na resposta imunológica inata consiste no reconhecimento, por macrófagos teciduais, de padrões moleculares associados ao patógeno (PAMP) específicos no microorganismo. Os PAMP são componentes altamente conservados, compartilhados por classes inteiras de patógenos (bactérias, vírus e fungos), que habitualmente constituem partes essenciais da sua estrutura, sendo fundamentais para a sua sobrevivência e patogenicidade. Entre os exemplos de PAMP bacterianos destacam-se o peptidoglicano, constituinte da parede celular de praticamente todas as bactérias, e o lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano, constituinte da membrana de todas as bactérias Gram-negativas.<sup>105</sup>

O reconhecimento dos PAMP pelos macrófagos teciduais é imediato, o que desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias dos macrófagos, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Figura 17). Essas citocinas atuam sobre as células endoteliais (células que formam a camada mais externa) das vênulas pós-capilares causando:

- a expressão dos fatores de adesão na superfície das células endoteliais, aos quais aderem os fagócitos (em geral, neutrófilos nos estágios iniciais). A aderência envolve a interação entre as moléculas de adesão celular vascular (como as VCAM-1) e as proteínas da superfície dos neutrófilos (chamadas integrinas); e

- o aumento da permeabilidade, permitindo a exsudação de líquidos que contêm os componentes das cascatas de enzimas que levam à produção de mais mediadores da inflamação, como por exemplo, a quimiotaxina C5a, o leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), a interleucina-8 (IL-8), o fator de ativação das plaquetas (PAF), entre outros, que atraem os neutrófilos, permitindo sua migração para fora dos vasos (processo conhecido por diapedese).<sup>105</sup>

Dessa forma, ocorre a fagocitose das bactérias, auxiliada pela opsonização (espécie de revestimento que facilita a fagocitose) dos patógenos por moléculas como a C3b (componente da cascata do complemento) e a IgG (imunoglobulina G), que medeiam a fixação aos neutrófilos. As bactérias são digeridas por degranulação dos leucócitos e produção de espécies reativas do oxigênio (ROS).<sup>105</sup>



**Figura 17:** Diagrama simplificado de alguns eventos iniciais em uma reação inflamatória aguda local.<sup>105</sup>

Se o patógeno foi atacado adequadamente, pode ocorrer cura completa e, posteriormente, o tecido pode tornar-se praticamente normal. Caso tenha havido lesão (morte de células, formação de pus, ulceração), o reparo é geralmente necessário e pode resultar em cicatrizes. Se o patógeno persistir, é provável que a condição evolua para a inflamação crônica, uma reação que persiste por vários meses ou, até mesmo, anos, envolvendo a destruição do tecido, bem como a proliferação local de células e tecido conjuntivo.<sup>105</sup>

A resposta imunológica adaptativa (ou específica) ao microorganismo invasor torna a defesa do hospedeiro não apenas significativamente mais eficiente, mas também mais específica contra o patógeno invasor. Apresenta uma fase de indução e uma fase efetora,

onde as células principais do processo são os linfócitos B, linfócitos T e as células NK (*natural killer*).<sup>105</sup>

#### **2.4.2 Mediadores da Inflamação**

No complexo sistema de reações que constituem a resposta do hospedeiro a patógenos invasores, os mediadores químicos desempenham papel fundamental. Entre os principais podemos citar os eicosanóides, as citocinas e o óxido nítrico.<sup>105</sup>

##### **a) Eicosanóides**

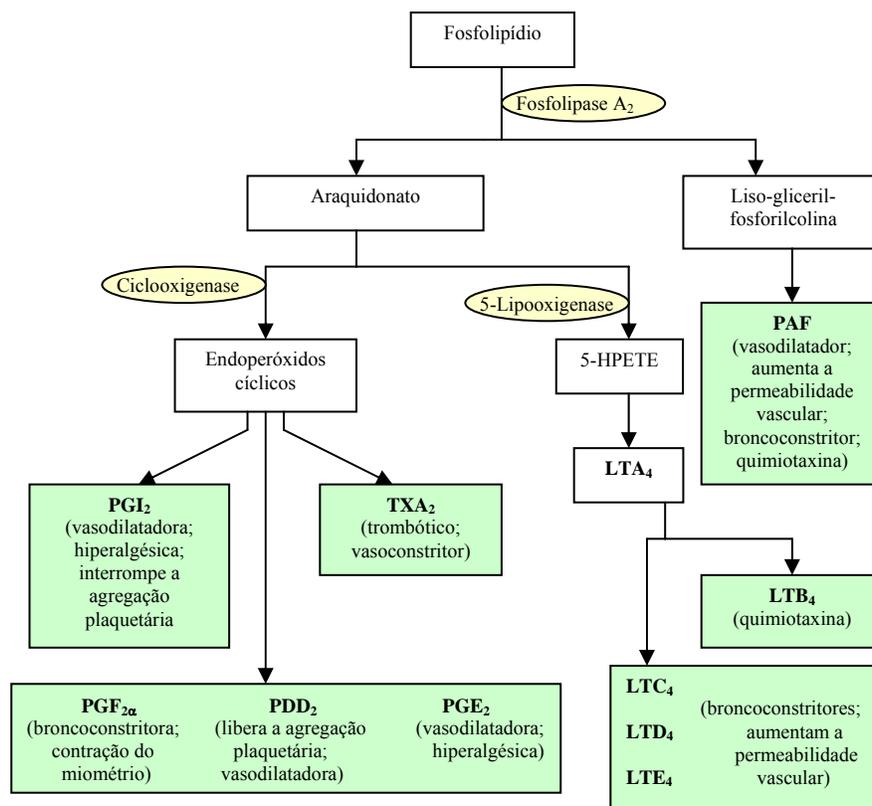
São produzidos a partir de fosfolípidios de membrana, sendo sua principal fonte o ácido araquidônico (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico), um ácido graxo insaturado de 20 carbonos, contendo quatro duplas ligações. Os principais eicosanóides são as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos (Figura 18).<sup>105</sup>

A etapa inicial, a qual limita a velocidade da síntese dos eicosanóides, consiste na liberação do araquidonato dos fosfolípidos de membrana pela enzima fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), o que é induzido pelos estímulos de injúria ou lesão celular. O ácido araquidônico livre é metabolizado, entre outras, pelas vias da ciclooxigenase (COX) e da 5-lipoxigenase (5-LOX).<sup>105</sup>

A COX existe em duas isoformas: COX-1 e COX-2, sendo estas as enzimas que iniciam a síntese das prostaglandinas e tromboxanos. A COX-1 ocorre na maioria das células como enzima constitutiva, e acredita-se que os prostanóides por ela produzidos estejam envolvidos na homeostasia do organismo.<sup>105</sup> A expressão da COX-2 é induzida em células por um estímulo inflamatório, como a presença de LPS, citocinas, intérféron gama (INF- $\gamma$ ) e/ou outros mediadores químicos.<sup>73,76</sup> As etapas subseqüentes no metabolismo do araquidonato diferem dependendo das células: nas plaquetas a via leva à síntese de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), no endotélio vascular de prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), os mastócitos sintetizam prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) e os macrófagos, principalmente, prostaglandina E<sub>2</sub>

(PGE<sub>2</sub>). A resposta inflamatória é sempre acompanhada da liberação de prostanóides, cujo produto predominante é a PGE<sub>2</sub>.<sup>105</sup>

A 5-LOX inicia a síntese dos leucotrienos. O principal metabólito dessa via é o LTB<sub>4</sub>, produzido principalmente nos neutrófilos, sendo um poderoso agente quimiotático tanto para outros neutrófilos quanto para macrófagos. Nos neutrófilos, o LTB<sub>4</sub> induz também a regulação das moléculas de adesão da membrana e aumenta a produção de produtos tóxicos do oxigênio, bem como a liberação de enzimas granulares. Nos macrófagos e nos linfócitos, o metabólito estimula a proliferação e a liberação de citocinas. O LTB<sub>4</sub> pode ser encontrado em exsudatos inflamatórios e ocorre nos tecidos em muitas afecções inflamatórias, incluindo artrite reumatóide, psoríase e colite ulcerativa.<sup>105</sup>



**Figura 18:** Diagrama resumido dos mediadores da inflamação derivados de fosfolípidios, apresentando um resumo de suas ações. PG, prostaglandina; PGI<sub>2</sub>, prostaciclina; TX, tromboxano; LT, leucotrieno; HPETE, ácido hidropereicoicetetranóico; PAF, fator ativador de plaquetas.<sup>105</sup>

## **b) Citocinas**

As citocinas são peptídeos que, nas reações imunológicas e inflamatórias, são liberadas, regulando a ação das células inflamatórias e do sistema imune. A superfamília das citocinas inclui os interferons, numerosas interleucinas, os fatores de necrose tumoral, as quimiocinas e os fatores de estimulação de colônias.<sup>105</sup>

As citocinas pró-inflamatórias participam em reações inflamatórias agudas e crônicas, bem como nos processos de reparo. A IL-1 e o TNF- $\alpha$  são citocinas inflamatórias primárias importantes, que quando liberadas por macrófagos ou por outras células, induzem a formação de citocinas secundárias, como as quimiocinas.<sup>105</sup>

## **c) Óxido nítrico**

O óxido nítrico (NO) é biossintetizado pela ação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS), sendo o átomo de nitrogênio provindo do grupo guanidino-terminal da L-arginina, aminoácido encontrado em quantidades excessivas no citoplasma de células endoteliais.<sup>106</sup>

Existem três isoformas conhecidas da NOS: uma forma induzível (iNOS), expressa nos macrófagos e nas células de Kupffer (macrófagos presentes no fígado), neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular e células endoteliais em resposta a estímulos patológicos, e duas formas denominadas “constitutivas”, que estão presentes em condições fisiológicas no endotélio (eNOS) e nos neurônios (nNOS). A eNOS também é encontrada em miócitos cardíacos, células mesangiais renais, osteoblastos e osteoclastos e, em pequenas quantidades, nas plaquetas. As enzimas constitutivas produzem pequena quantidade de NO, enquanto a atividade da iNOS é aproximadamente mil vezes maior.<sup>106</sup>

Ao contrário das isoformas constitutivas da NOS, a atividade da iNOS independe da concentração de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) celular, sendo ativada mesmo na presença de baixos valores deste íon, como em condições basais. A enzima é induzida pelo LPS bacteriano e/ou por citocinas sintetizadas em resposta ao LPS, notadamente IFN- $\gamma$ , cujo efeito antiviral pode ser explicado por essa ação. O TNF- $\alpha$  e a IL-1 por si próprios não são eficazes na indução da iNOS; entretanto, cada um deles atua de modo sinérgico com o IFN- $\gamma$  nesse aspecto.<sup>106</sup> O NO produzido também pode aumentar a produção de mediadores inflamatórios,

incluindo o TNF-  $\alpha$ , IL-1 e intermediários reativos de oxigênio que participam diretamente e indiretamente na resposta inflamatória macrófago-dependente.<sup>75</sup>

Além do NO ser um importante regulador fisiológico de funções como vasodilatação e neurotransmissão<sup>77</sup>, possui ações principalmente pró-inflamatórias, aumentando a permeabilidade vascular e a produção de prostaglandinas.<sup>105</sup> Os efeitos citotóxicos e/ou citostáticos do NO ou compostos derivados dele estão implicados nos mecanismos primitivos e inespecíficos de defesa do hospedeiro contra numerosos patógenos, incluindo bactérias, fungos, protozoários e parasitas, bem como contra células tumorais.<sup>105,106</sup> Os mecanismos através dos quais o NO provoca lesão dos patógenos invasores incluem nitrosilação dos ácidos nucléicos e combinação com enzimas que contêm o grupo heme, como as enzimas mitocondriais envolvidas na respiração celular.<sup>113</sup> Todavia, a produção excessiva de NO pode ser prejudicial para as células do hospedeiro, podendo provocar injúria e destruição de tecidos, inclusive de tecidos funcionais e normais, durante a inflamação aguda e crônica.<sup>66,75,105</sup>

Condições crônicas onde é relatado o aumento dos níveis de NO incluem artrite, mal de Alzheimer, arterosclerose e isquemia de reperfusão.<sup>76</sup>

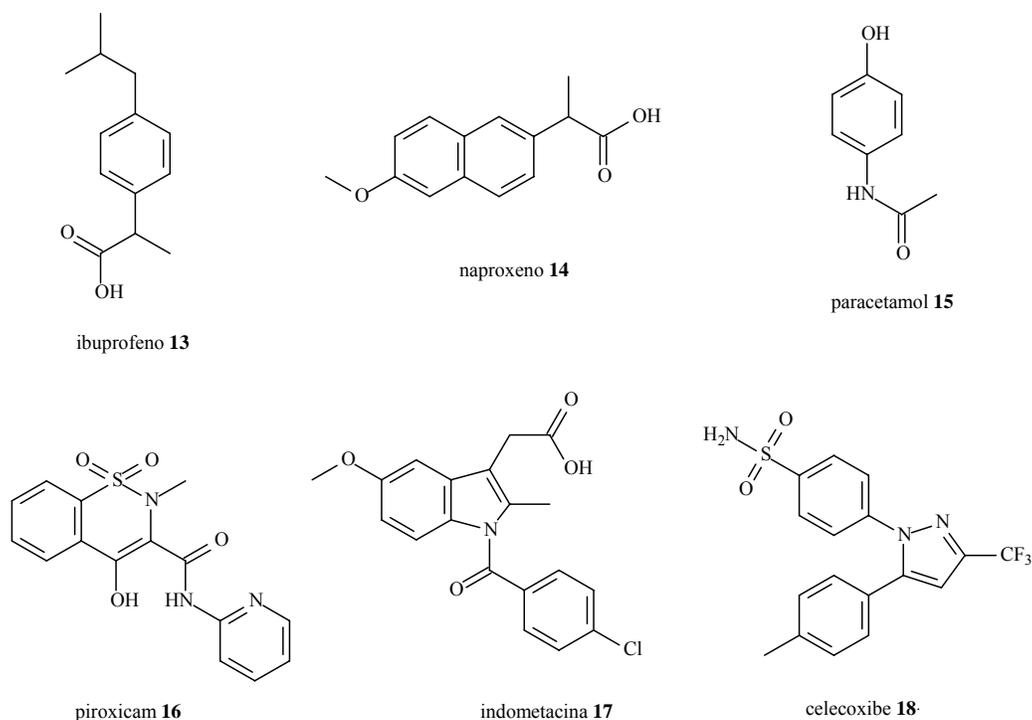
### 2.4.3 AINEs

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os agentes terapêuticos mais amplamente utilizados no mundo. Possuem três ações principais farmacologicamente desejáveis: antiinflamatória, analgésica e antipirética, todas basicamente resultantes da inibição da cicloxigenase (COX) nas células inflamatórias e da conseqüente redução na síntese de prostanóides. A atividade antiinflamatória ocorre principalmente pela redução das prostaglandinas vasodilatadoras (PGE<sub>2</sub>, prostaciclina), diminuindo o edema local; porém, o número de células inflamatórias não é reduzido.<sup>107</sup>

Nenhum AINE é ideal para controlar ou modificar os sinais e sintomas da inflamação, particularmente aqueles observados nas doenças articulares inflamatórias comuns. A maioria dos AINEs disponíveis, sobretudo os AINEs “clássicos”, podem apresentar efeitos indesejáveis significativos, principalmente em indivíduos idosos.<sup>107</sup>

Atualmente, existem no mercado mais de 50 fármacos diferentes desta classe. Alguns exemplos clássicos incluem ácido acetilsalicílico **3**, ibuprofeno **13**, naproxeno **14**, paracetamol **15**, piroxicam **16** e indometacina **17**. Entre os mais recentes, podemos citar o celecoxibe (Celebra®) **18**, que inibe seletivamente a COX-2 (portanto, tendo menos efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal) (Figura 19).<sup>107</sup> Entretanto, quando usados continuamente pelos pacientes, este e outros inibidores seletivos da COX-2 têm provocado problemas relacionados ao sistema cardíaco, tendo sua comercialização proibida, como no caso do rofecoxibe (Vioxx®).

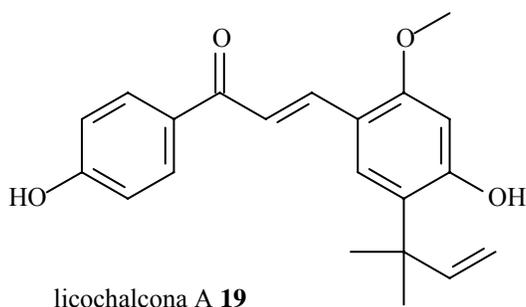
Possíveis avanços futuros envolvem estudos da produção de agentes combinados: um AINE clássico acoplado a um componente de liberação de NO, chamados agentes NO-AINE. Apresentam menor toxicidade gastrointestinal que os compostos originais e maior ação antiinflamatória de modo global, sugerindo uma ação COX-independente.<sup>108</sup>



**Figura 19:** Estruturas químicas dos fármacos antiinflamatórios ibuprofeno **13**, naproxeno **14**, paracetamol **15**, piroxicam **16**, indometacina **17** e celecoxibe **18**.

## 2.5 Acetofenonas, aldeídos, chalconas e sua relação com Leishmanioses e Inflamação

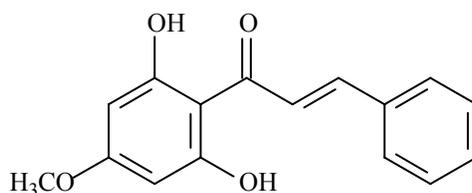
Os primeiros estudos da atividade anti-leishmania de chalconas aparecem com o isolamento da licochalcona A **19** (Figura 20) das raízes da planta *Glycyrrhiza inflata* (Leguminosae) (alcaçuz chinês). Em ensaios com macrófagos humanos parasitados, apresentou um grande efeito inibitório no crescimento das formas amastigota e promastigota das espécies *Leishmania major* e *Leishmania donovani*, em concentrações não-tóxicas para as células.<sup>109,110</sup> Em ratos e hamsters infectados tratados com soluções da licochalcona A, a redução da carga parasitária foi de 65 a 85% para a administração oral e de até 96% com a administração intraperitoneal.<sup>111</sup> Estudos posteriores permitiram obter sinteticamente esta chalcona<sup>112</sup> e identificar seu mecanismo de ação, onde atua alterando a estrutura e a função das mitocôndrias dos protozoários<sup>113</sup> (organelas fundamentais para o processo de respiração celular), através da inibição da enzima fumarato redutase.<sup>114</sup>



**Figura 20:** Estrutura química da licochalcona A **19**.

Chalconas também possuem ação inibidora da proliferação de linfócitos T<sup>55</sup>, importantes células sanguíneas que garantem a imunidade do organismo humano. Porém, estudos de correlação estrutura-atividade de chalconas demonstram uma previsível diminuição da atividade sobre os linfócitos, sem alterar a atividade anti-leishmania, quando as chalconas possuem substituintes volumosos nas posições 4', 2, 3 e 4.<sup>47</sup>

Estudos da planta *Piper aduncum* propiciaram o isolamento da 2',6'-dihidroxi-4'-metoxi-chalcona **20** (Figura 21) do extrato em diclorometano das inflorescências. Esta chalcona apresentou significativa atividade *in vitro* contra promastigotas e amastigotas intracelulares de *Leishmania amazonensis*, tendo sua ação seletivamente tóxica para os protozoários, por não ativar o metabolismo oxidativo dos macrófagos.<sup>115</sup> Pela simplicidade estrutural, tornou-se um modelo de síntese para novas chalconas.



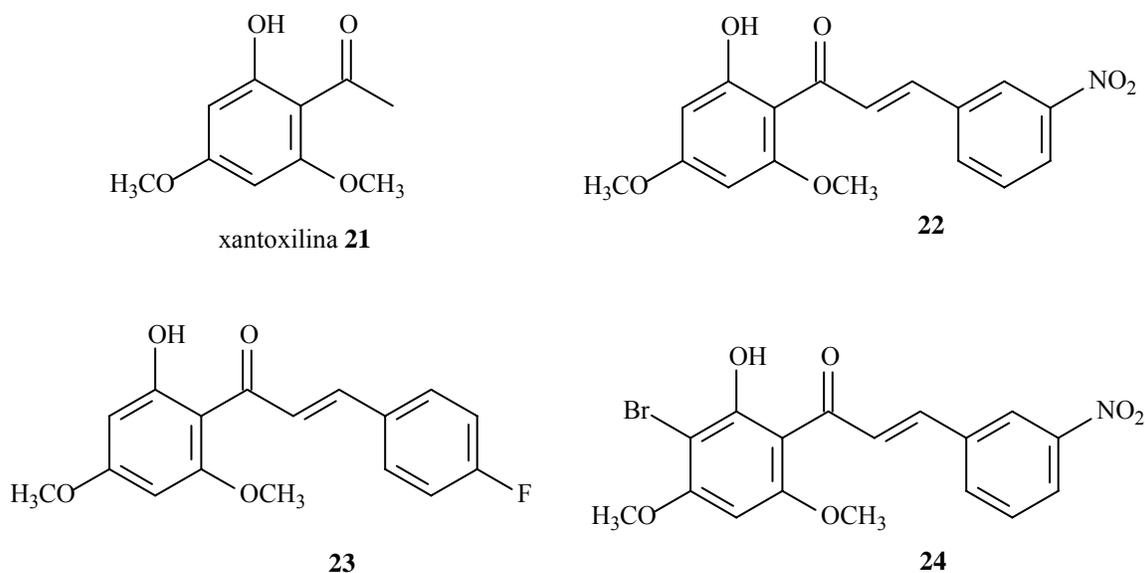
2',6'-dihidroxi-4'-metoxi-chalcona **20**

**Figura 21:** Estrutura química da 2',6'-dihidroxi-4'-metoxi-chalcona **20**.

Dentre as estruturas similares à 2',6'-dihidroxi-4'-metoxi-chalcona **20**, merecem destaque especial as derivadas da xantoxilina **21** (2-hidroxi-4,6-dimetoxi-acetofenona) (Figura 22), desenvolvidas e patenteadas no Brasil por nosso grupo de pesquisa. Uma série de dezoito chalconas sintéticas teve sua atividade seletiva testada *in vitro* também contra promastigotas e amastigotas intracelulares de *Leishmania amazonensis*, onde as estruturas **22**, **23** e **24** (Figura 22) apresentaram excelente atividade. Na continuidade dos experimentos, injeções de pequenas doses do composto **22** nas lesões de ratos infectados foram mais efetivas que o Pentostan® **10**, fármaco referência para o tratamento de leishmanioses cutâneas.<sup>49,50</sup> Estas chalconas atuam sobre os protozoários por mecanismos envolvendo a inibição da síntese de esteróis de membrana.<sup>49</sup>

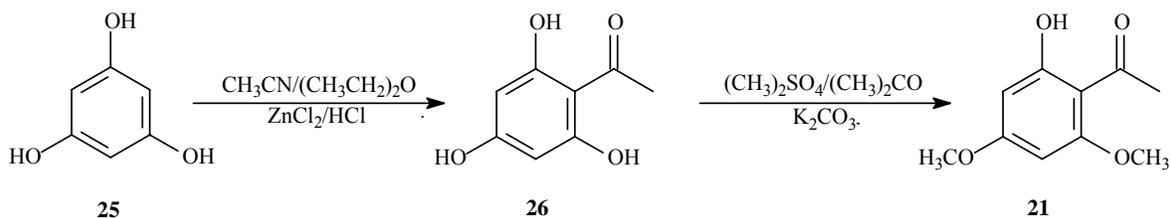
A xantoxilina **21** (2-hidroxi-4,6-dimetoxi-acetofenona) pode ser obtida de diferentes plantas, como *Sebastiania schottiana* (Euphorbiaceae)<sup>116</sup>, *Hipponame mancinella*<sup>117</sup>, *Eucalyptus michaeliana* (Myrtaceae)<sup>118</sup>, *Pulicaria undulata* (Compositae)<sup>119</sup>, *Sapium sebiferum* (Euphorbiaceae)<sup>120</sup>, *Euphorbia fidjiana* (Euphorbiaceae)<sup>121</sup>, sendo também um dos principais constituintes da espécie *Melicope borbonica* (Rutaceae)<sup>122,123</sup>. Esta

acetofenona apresentou diversas atividades biológicas, como antiespasmódica<sup>116</sup>, bactericida<sup>124</sup>, fungicida<sup>125</sup> e antioxidante<sup>126</sup>.



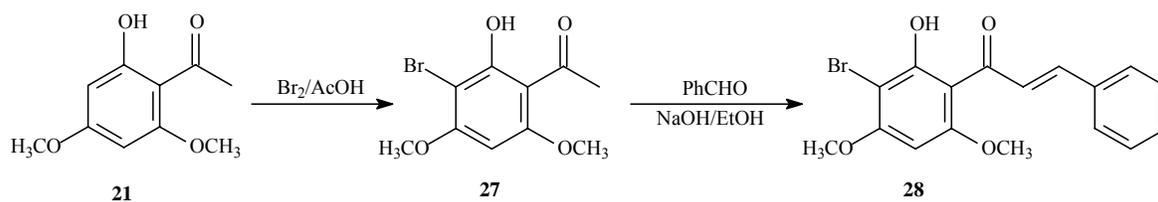
**Figura 22:** Estruturas químicas da xantoxilina **21** e das chalconas **22**, **23** e **24**.

A xantoxilina **21** também pode ser sintética (Figura 23). Através de uma acilação de Friedel-Crafts a 0°C entre o floroglucinol **25** e acetonitrila anidra (em éter etílico anidro), utilizando cloreto de zinco (ácido de Lewis) e ácido clorídrico gasoso borbulhado na reação, com posterior hidrólise, obtêm-se a flooroacetofenona **26**.<sup>26,54,127,128</sup> A xantoxilina **21** é obtida pela metilação da flooroacetofenona **26** com sulfato de dimetila, utilizando acetona como solvente e carbonato de potássio como base, sob refluxo.<sup>54,127</sup>



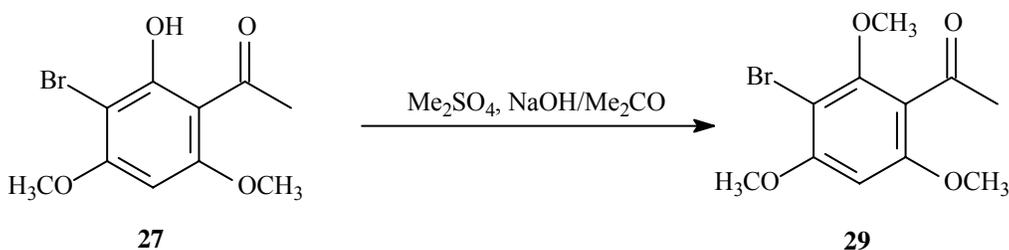
**Figura 23:** Síntese da xantoxilina **21**.

Quando isolada das folhas e talos de *Sebastiania schottiana*, foi utilizada para a síntese do composto **27** (xantoxilina bromada), pela reação da xantoxilina **21** com bromo e ácido acético (Figura 24). A acetofenona **27** (xantoxilina bromada) obtida foi reagida com benzaldeído em presença de hidróxido de sódio e etanol, obtendo-se outra chalcona **28** (3'-bromo-2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-chalcona), com rendimento de 72,5%, a qual apresentou potencial atividade antiedematogênica em edema de pata de rato induzido pela carragenina.<sup>79</sup>



**Figura 24:** Síntese da xantoxilina bromada **27** e da 3'-bromo-2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-chalcona **28** a partir da xantoxilina **21**.

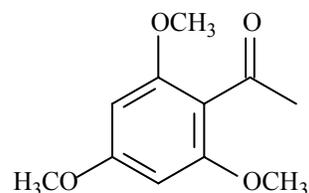
A partir da xantoxilina bromada **27** foi sintetizada a 3-bromo-2,4,6-trimetoxi-acetofenona **29** (Figura 25). A metilação da hidroxila da posição 2' foi obtida pela reação da xantoxilina bromada **27** com sulfato de dimetila, em acetona e solução de NaOH.<sup>79</sup> Entretanto, não há na literatura referências da síntese da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30** a partir da xantoxilina **21**.



**Figura 25:** Síntese da 3-bromo-2,4,6-trimetoxi-acetofenona **29**.

Dados referenciam o isolamento da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30** (Figura 26) do extrato etanólico das folhas de *Melicope borbonica* (Rutaceae)<sup>122</sup>, e em quantidades

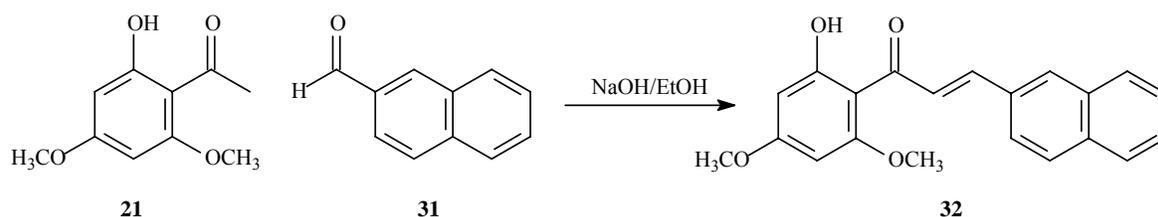
pequenas das espécies *Euphorbia portulacoides* (Euphorbiaceae)<sup>129</sup>, *Euphorbia fidjiana* (Euphorbiaceae)<sup>121</sup> e *Pancratium biflorum* (Amaryllidaceae)<sup>130</sup>. Possui ponto de fusão de 100-102 °C.<sup>131</sup>



2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**

**Figura 26:** Estrutura química da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**.

Ainda, a partir da xantoxilina **21**, em reação com o 2-naftaldeído **31**, utilizando NaOH como base e etanol como solvente, foi sintetizada a chalcona **32**, com rendimento de 30% (Figura 27). Esta foi explorada em testes de atividade anti-leishmania, apresentando boa atividade contra formas amastigotas de *Leishmania amazonensis*, porém com relativa toxicidade para as células parasitadas.<sup>49,50,127</sup>

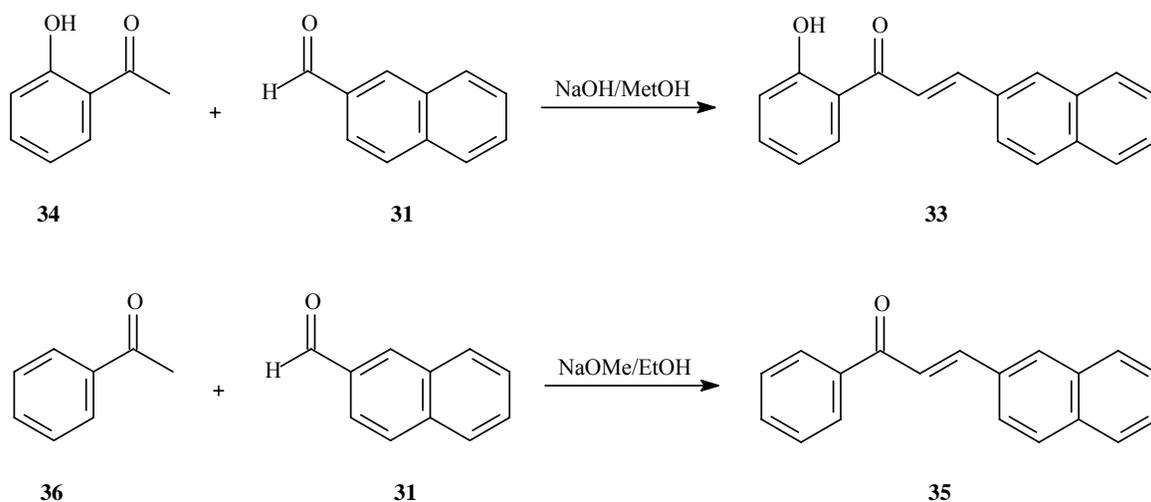


**Figura 27:** Síntese da chalcona **32** a partir da xantoxilina **21** e do 2-naftaldeído **31**.

Também é descrita na literatura a preparação do composto **33**, através da reação, à temperatura ambiente, entre o 2-naftaldeído **31** e a 2-hidroxi-acetofenona **34** (com a hidroxila protegida), em metanol e solução aquosa de NaOH (rendimento de 39,6%) (Figura 28).<sup>132</sup> Outra metodologia cita a preparação do mesmo composto, com rendimento de 54,9%, em etanol e KOH.<sup>133</sup> Estudos da correlação estrutura-atividade desta e de outras chalconas demonstraram que a atividade dos derivados do 1-naftaldeído é maior, em

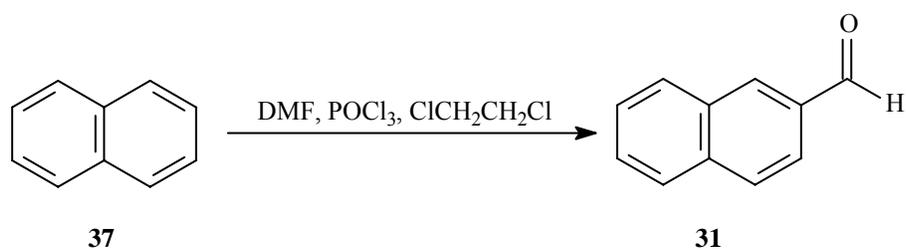
relação aos derivados do 2-naftaldeído, em teste *in vitro* contra amastigotas de *Leishmania donovani*.<sup>132</sup>

Aparece também descrito na literatura o composto **35**, com rendimento de 80%, preparado a partir da reação entre o 2-naftaldeído **31** e a acetofenona **36**, usando metóxido de sódio como catalisador e etanol como solvente (Figura 28).<sup>38</sup>



**Figura 28:** Síntese das chalconas **33** e **35** a partir do 2-naftaldeído **31** e das acetofenonas correspondentes.

O 2-naftaldeído **31** é um composto que pode ser obtido sinteticamente através da formilação do naftaleno **37** em DMF, POCl<sub>3</sub> e dicloroetano, com rendimento de 85% (Figura 29).<sup>134</sup>



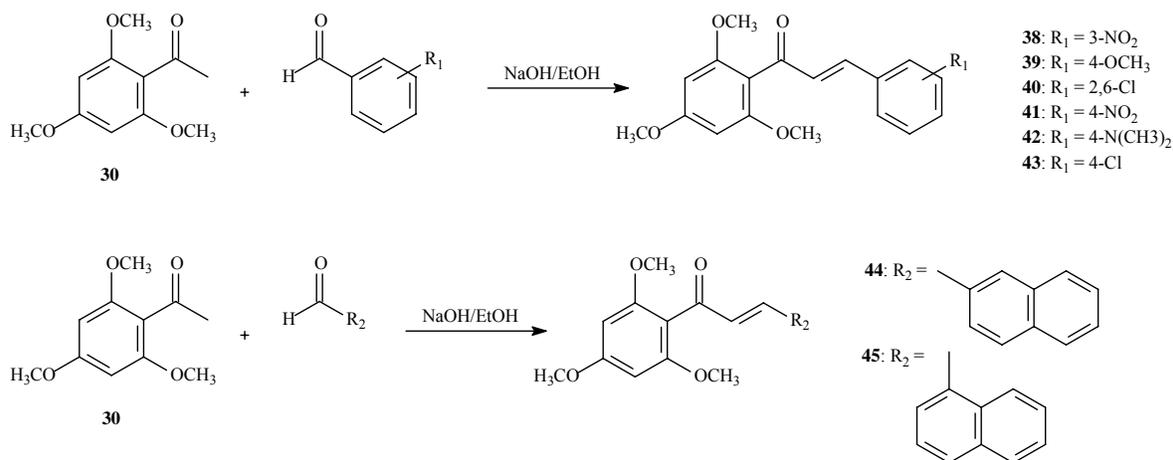
**Figura 29:** Preparação do 2-naftaldeído **31** a partir do naftaleno **37**.

Em análises por cromatografia gasosa associada à espectrometria de massas (CG-MS), o 2-naftaldeído **31** foi identificado como componente volátil dos rizomas da planta *Dioscorea japonica*<sup>135</sup> e como um dos constituintes de ostras<sup>136</sup>. Possui ponto de fusão igual a 60 °C.<sup>137</sup>

Chalconas contendo a unidade naftalênica no anel A, sintetizadas a partir da 2-naftil-metilcetona e benzaldeídos substituídos, foram estudadas frente à sua ação como inibidoras do LTB<sub>4</sub>, um importante componente da cascata do ácido araquidônico e participante como mediador dos processos inflamatórios.<sup>71</sup> Estruturas di e trihidroxiladas testadas em ensaios *in vitro* também são referenciadas como moduladoras da atividade das enzimas 5-LOX e COX, por exibirem potente efeito inibitório do processo inflamatório.<sup>73</sup>

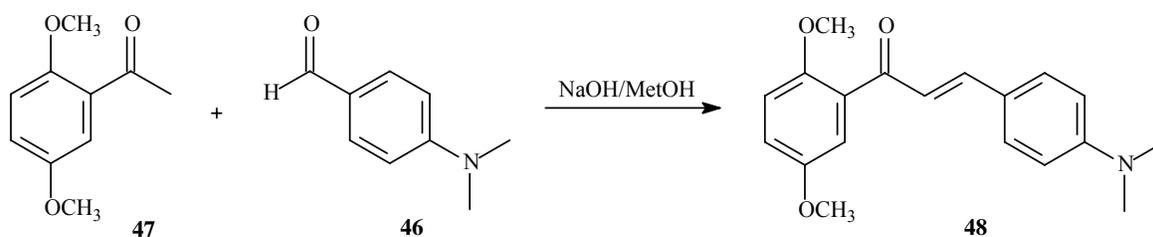
Chalconas di e trimetoxiladas, em um e/ou em ambos anéis, A e B, apresentaram excelente atividade inibitória da expressão da VCAM-1, quando esta é induzida em resposta a citocinas como o TNF- $\alpha$ . A VCAM-1 é uma proteína mediadora do recrutamento dos leucócitos em processos inflamatórios como asma, artrite reumatóide e arterosclerose.<sup>70</sup>

A partir da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30** foram obtidos, entre outros, os compostos **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43**, **44** e **45**, através da reação com os aldeídos correspondentes em etanol e NaOH, à temperatura ambiente, por 24 horas (Figura 30). Os respectivos rendimentos foram de 83,0%, 96,0%, 82,0%, 87,0%, 77,0%, 89,0%, 87,0% e 83,0%. Monócitos isolados do sangue humano foram incubados por 20 horas com soluções destas chalconas e com LPS, e através do método de ELISA, foi possível observar grande inibição da biossíntese de IL-1, uma proteína sintetizada e liberada pelas células brancas do sangue, mais notavelmente os monócitos, em resposta a vários estímulos de injúria, como microorganismos, antígenos, imunocomplexos e várias linfocinas, sendo um importante amplificador da resposta inflamatória em doenças crônicas como a artrite reumatóide, bem como em infecções como o choque séptico. A IL-1 é conhecida também como ‘pirógeno endógeno’, devido ao seu efeito indutor da febre sobre o hipotálamo. Observações da relação estrutura-atividade dos compostos obtidos permitiram definir que grupos doadores de elétrons como substituintes do anel B tendem a enfraquecer a atividade biológica (**39** e **42**), enquanto grupos retiradores de elétrons no mesmo anel aumentam a potência (**38**, **41** e **43**).<sup>74</sup>



**Figura 30:** Síntese dos compostos **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43**, **44** e **45** a partir da 2,4,6-trimetóxi-acetofenona **30** e aldeídos correspondentes.

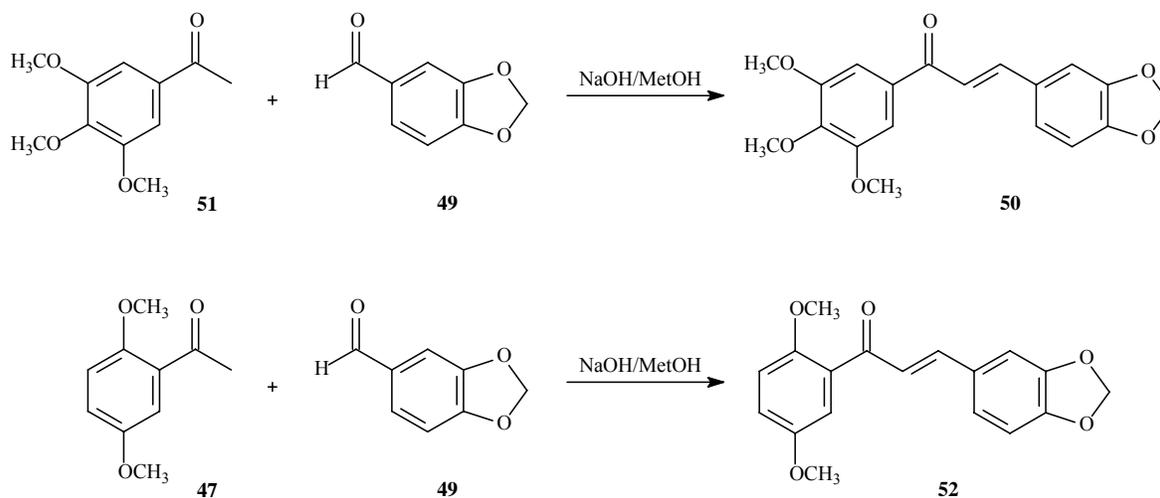
Ainda considerando processos inflamatórios, experimentos também demonstraram atividade inibitória de chalconas na produção de NO e PGE<sub>2</sub>. Compostos derivados da dimetilamino-chalcona foram sintetizados pela condensação do 4-dimetilamino-benzaldeído **46** e acetofenonas, usando NaOH como catalisador, em metanol à temperatura ambiente. Os ensaios foram realizados com células da linhagem RAW 264.7 (macrófagos de ratos) estimuladas por LPS, onde a chalcona mais ativa foi a estrutura derivada do 4-dimetilamino-benzaldeído **46** e da 2,5-dimetóxi-acetofenona **47** (Figura 31). Esta chalcona **48** apresentou IC<sub>50</sub> de 0,6 μM para o NO e 0,9 μM para a PGE<sub>2</sub> no experimento *in vitro* e também inibiu significativamente a formação de edema de pata induzido pela carragenina em ratos.<sup>78</sup> Estudos demonstraram que chalconas podem agir como inibidores da expressão da iNOS e da COX-2.<sup>75</sup>



**Figura 31:** Síntese da chalcona **48**.

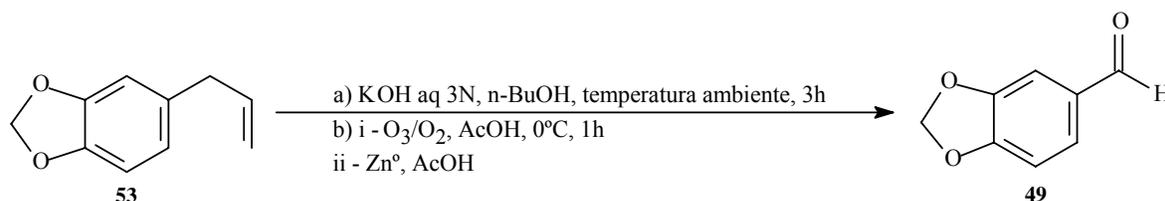
Outros experimentos também citam a atividade antiinflamatória de chalconas hidroxiladas e cloradas, por inibição da produção de NO e/ou inibição da iNOS, frente a células RAW 264.7 estimuladas por LPS.<sup>66,68</sup>

Chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49** foram patenteadas como potentes agentes antiproliferativos (contra tumores de cólon, mama, ovário, próstata, fígado, pâncreas, cérebro ou de pele) e antiinflamatórios (para patologias como artrite reumatóide, febre reumática, osteoartrite, psoríase ou asma brônquica). Dentre os compostos sintetizados, **50** (rendimento de 77,0%) foi obtido pela agitação do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49** com a 3,4,5-trimetoxiacetofenona **51** por 18 horas, e **52** (rendimento de 81,0%) foi preparado pela agitação do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49** com a 2,5-dimetoxiacetofenona **47** por 2 horas, ambas as reações em metanol e NaOH, à temperatura ambiente (Figura 32). A chalcona **50** apresentou citotoxicidade 65 vezes maior para células tumorais da linhagem MCF-7 (tumor de mama) que para células normais, enquanto que para células da linhagem MDA-468, a selevidade foi de 120 vezes.<sup>62</sup>



**Figura 32:** Síntese dos compostos **50** e **52** a partir do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49** e das acetofenonas correspondentes.

O 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49** (piperonal ou 1,3-benzodioxol-5-carboxaldeído) é um aldeído derivado do safrol **53**,<sup>1,138</sup> podendo ser obtido a partir deste em três etapas, com rendimento global de 75% (Figura 33).<sup>139</sup> Tem ponto de fusão de 36 °C.<sup>140</sup>

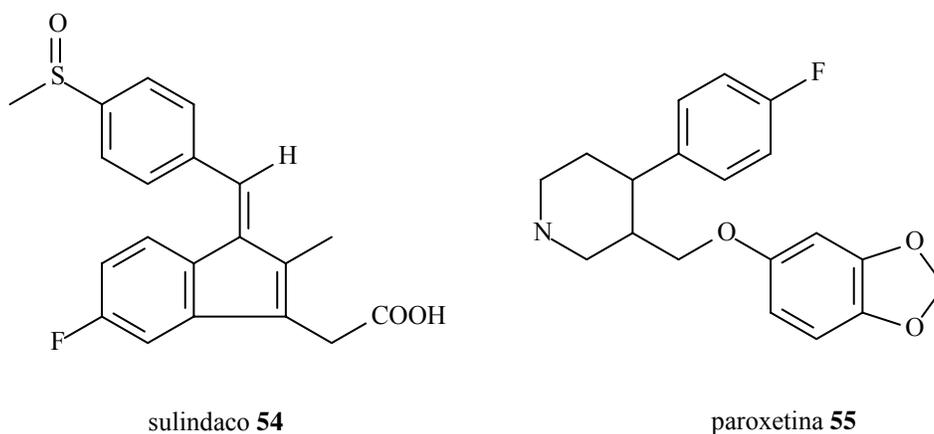


**Figura 33:** Síntese do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49** (piperonal).

O safrol **53** é um exemplo recente de substância natural ativa utilizada como matéria-prima de protótipos de novos fármacos, sendo um dos mais abundantes componentes químicos dos óleos voláteis brasileiros, ocorrendo em proporções de até 80% no óleo de sassafrás (*Ocotea sp.*)<sup>1,138</sup>. Devido a isso, espécies como a *Ocotea pretiosa*, presente também no estado de Santa Catarina, foram amplamente exploradas, atualmente estando em extinção. Assim, são propostas na literatura outras fontes naturais de safrol **53**, como as plantas amazônicas *Piper hispidenervium* e *P. callosum*, que possuem 98% e 64% de safrol, respectivamente,<sup>141</sup> e também a espécie panamenha *P. auritum*, com seu óleo composto por 70% de safrol **53**.<sup>142</sup> Sob o ponto de vista Químico-Medicinal, a presença da subunidade 1,3-benzodioxólica deste composto pode ser considerada como duplo sítio aceptor de hidrogênio, útil na interação com bioreceptores, credenciando este produto natural como sinton de novos protótipos de fármacos.<sup>1</sup>

Existem estudos da utilização do safrol **53** como matéria-prima para a síntese de prostanóides híbridos, explorando a unidade metilenodioxila como análoga ao anel ciclopentânico dioxigenado das prostaglandinas, mediadores químicos dos processos de inflamação.<sup>1,138</sup> Ainda, é referenciada a síntese, a partir do safrol **53**, de análogos de AINEs (como a indometacina **17**, o sulindaco **54** e o piroxicam **16**) (Figura 34)<sup>1,138</sup> e de protótipos de fármacos anti-trombóticos (os quais agem diminuindo a agregação plaquetária)<sup>1</sup> e analgésicos<sup>143</sup>.

Diversos fármacos comercializados, como a podofilotoxina **4** e seus derivados (Figura 2), a paroxetina **55** (antidepressivo, inibidor seletivo da reabsorção de serotonina) (Figura 34) e alguns antagonistas seletivos de endotelinas apresentam em sua estrutura a unidade metileno-benzodioxila do safrol. Isso demonstra o reduzido potencial toxicofórico deste produto natural, autorizando sua inclusão em moléculas de interesse terapêutico e seu emprego na síntese de protótipos de novos fármacos.<sup>1,138</sup>



**Figura 34:** Estruturas químicas do sulindaco **54** e da paroxetina **55**.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivos Gerais

Este trabalho tem como objetivo geral a obtenção de três séries de chalconas sintéticas para serem submetidas a testes de avaliação de suas atividades anti-leishmania e antiinflamatória.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49** a partir de sua condensação aldólica com diferentes acetofenonas, utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente.

- Sintetizar e caracterizar chalconas derivadas do 2-naftaldeído **31** a partir de sua condensação aldólica com diferentes acetofenonas, também utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente.

- Sintetizar e caracterizar a 2,4,6-trimetoxiacetofenona **30** a partir do floroglucinol **25**, e sintetizar e caracterizar chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona **30** a partir de sua condensação aldólica com diferentes aldeídos (utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente).

- Avaliar a atividade anti-leishmania e citotóxica das estruturas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49**, do 2-naftaldeído **31** e da 2,4,6-trimetoxiacetofenona **30** frente a células infectadas com formas amastigotas de *Leishmania amazonensis*.

- Avaliar a possível atividade antiinflamatória das estruturas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49**, do 2-naftaldeído **31** e da 2,4,6-trimetoxiacetofenona **30** frente à inibição da produção de nitrito em células da linhagem RAW 264.7 estimuladas por LPS.

#### 4 JUSTIFICATIVA

A busca por fármacos novos, seguros, eficientes, com menores efeitos colaterais e com custos reduzidos para o tratamento das mais diversas patologias tem motivado a pesquisa científica na área da química medicinal. Nosso grupo de pesquisa tem trabalhado com o isolamento de produtos naturais e com a síntese de compostos análogos a estes, com o intuito de desenvolver novos fármacos analgésicos, antiinflamatórios, antifúngicos, anti-leishmania, antitumorais, antileucêmicos, entre outros.

No que se refere aos fármacos em uso na rotina para a leishmaniose, sabe-se que foram desenvolvidos há décadas, apresentam eficácia variável, têm sérios efeitos colaterais, são caros, requerem longo tempo de tratamento e apresentam ou induzem resistência nos protozoários. Sendo uma doença que aparece predominantemente em países de terceiro mundo, conseqüentemente poucos recursos são investidos pelas grandes indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Considerada pela OMS um dos mais expressivos problemas de saúde pública, particularmente na América Latina, a procura por agentes que facilitem o tratamento desta doença merece atenção especial.<sup>46</sup>

Assim, buscando fundamentalmente a obtenção de moléculas com potencial terapêutico, nosso interesse neste estudo é sintetizar chalconas, tendo como base dois aldeídos (3,4-metilenodioxibenzaldeído **49** e 2-naftaldeído **31**) comerciais e uma acetofenona (2,4,6-trimetoxiacetofenona **30**) sintética que têm suas estruturas relacionadas com produtos naturais já isolados, considerando também a possibilidade de sintetizar alguma molécula análoga à estrutura **22**<sup>49</sup> (patenteada no Brasil pelo nosso grupo de pesquisa) com atividade mais potente e menores efeitos secundários.

Continuando a linha de raciocínio e tentando esgotar as possibilidades de estruturas promissoras relacionadas aos compostos já sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa e que apresentaram atividade anti-leishmania, optamos pela síntese da série do 2-naftaldeído **31** (com o intuito de sintetizar análogos à estrutura **32**, que apresentou atividade notável contra formas amastigotas de *L. amazonensis*) e da 2,4,6-trimetoxiacetofenona **30**. Compostos

derivados desta última também apresentaram atividade considerável contra processos inflamatórios em estudos *in vitro*.<sup>74</sup>

A ocorrência de inflamações é muito freqüente em humanos. Estruturas que possam atuar em alvos específicos, como enzimas ou mediadores químicos, podem ser candidatas a novos fármacos. A inibição da produção de NO e PGE<sub>2</sub>, principalmente em macrófagos, afetando a expressão das enzimas induzíveis envolvidas em sua produção, pode ser uma importante estratégia para obtenção de agentes antiinflamatórios.<sup>66,78</sup> A síntese da série do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49** baseia-se no interesse pela unidade metilenodioxila, já utilizada em protótipos de novos fármacos desta classe.<sup>1,138</sup>

## 5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 5.1 Materiais e métodos

Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de alumínio com sílica gel 60 GF 254 da Merck, visualização em luz ultra violeta ( $\lambda = 254$  e  $366$  nm) e revelação com pulverização de anisaldeído sulfúrico.

Quando necessário, os compostos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel (0,063-0,200) Merck como suporte. O diâmetro e a altura das colunas variaram de acordo com a quantidade de material, e a eluição foi feita com solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade. As frações foram monitoradas por CCD, conforme descrito acima.

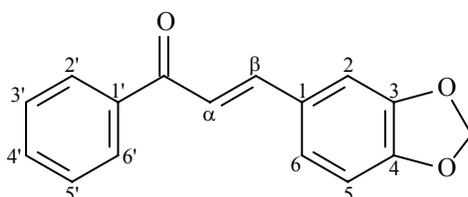
Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  (200 e 400 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) foram realizados em equipamento BRUKER AC-200F e VARIAN OXFORD AS-400, tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS) ou o próprio solvente. Para todas as amostras analisadas utilizou-se clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente, exceto para as chalconas **65**, **68** e **69** (para estas utilizou-se  $\text{DMSO-d}_6$ ). Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram obtidos através de um espectômetro Abb Bomen FTLA 2000, utilizando pastilha de KBr. O ponto de fusão não corrigido dos compostos foi determinado em aparelho digital de ponto de fusão, MGAPF-301, Microquímica Equipamento Ltda. Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram das marcas comerciais: Aldrich, Merck, Sigma, Fluka e Vetec.

### 5.2. Preparação das chalconas

### 5.2.1 Procedimento geral para a preparação das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxi-benzaldeído 49

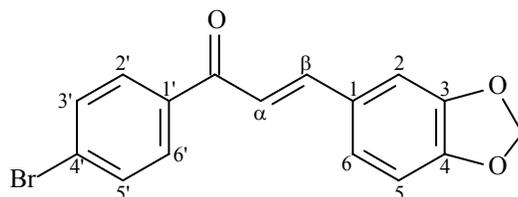
Em um balão de 100 ml e 1 boca, colocou-se o 3,4-metilenodioxi-benzaldeído (1,50 g; 10 mmol), a acetofenona (10 mmol) e metanol (30 ml). Dissolveu-se os reagentes sob agitação magnética e em seguida adicionou-se o KOH 50% v/v (10 ml). Deixou-se a reação sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. Após este período, adicionou-se água destilada à reação e acidificou-se a mesma com ácido clorídrico 10%, o que provocou a precipitação dos compostos. Filtrou-se em funil de Büchner, verificou-se a pureza por CCD e, quando necessário, as chalconas foram recristalizadas em hexano e diclorometano.

#### 56 – (2E)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-FENIL-2-PROPEN-1-ONA



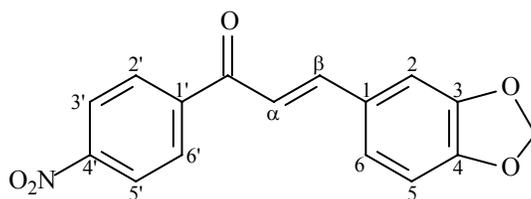
$C_{16}H_{12}O_3$ , sólido amarelo claro (creme), 66,62% de rendimento (1,679 g); p.f.: 115-117 °C (lit. p.f.: 117 °C)<sup>24</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1658, 1215 (C=O), 1589 (C=C), 1254, 1020 (C-O), 3070, 2940, 1603, 1501, 1488, 1448, 1105, 919, 776, 699 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,03 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>O-), 6,85 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H5), 7,13 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H6), 7,17 (s, 1H, H2), 7,37 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\alpha$ ), 7,48-7,58 (m, 3H, H3', H4', H5'), 7,74 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\beta$ ), 8,00 (d, 2H,  $J = 6,8$  Hz, H2', H6'). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  101,88 (-OCH<sub>2</sub>O-), 106,89 (C2), 108,91 (C5), 120,33 (C6), 125,49 (C $\alpha$ ), 128,65-128,83 (C2', C3', C5', C6'), 129,59 (C1), 132,88 (C4'), 138,63 (C1'), 144,92 (C $\beta$ ), 148,65-150,16 (C3, C4), 190,63 (C=O).

## 57 – (2E)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-(4'-BROMO-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{16}H_{11}BrO_3$ , sólido amarelo claro (creme), 75,77% de rendimento (2,508 g); p.f.: 137-139 °C (lit. p.f.: 111-113 °C)<sup>144</sup>; IV  $\nu_{max}/cm^{-1}$  1657, 1215 (C=O), 1593 (C=C), 1251, 1028 (C-O), 2881, 2750, 1517, 1494, 1447, 1396, 1098, 985, 938, 799 (Ar) (KBr). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  6,05 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>O-), 6,85 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H5), 7,12 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H6), 7,16 (s, 1H, H2), 7,30 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\alpha$ ), 7,63 (d, 2H,  $J = 6,8$  Hz, H3', H5'), 7,74 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\beta$ ), 7,87 (d, 2H,  $J = 6,8$  Hz, H2', H6'). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  101,94 (-OCH<sub>2</sub>O-), 106,88 (C2), 108,94 (C5), 119,65 (C6), 125,69 (C $\alpha$ ), 127,95 (C1), 129,38 (C4'), 130,77 (C2', C6'), 132,11 (C3', C5'), 137,33 (C1'), 145,48 (C $\beta$ ), 148,69-150,35 (C3, C4), 189,40 (C=O).

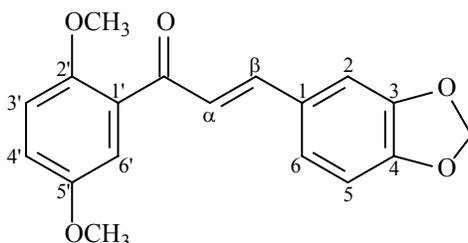
## 58 – (2E)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-(4'-NITRO-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{16}H_{11}NO_5$ , sólido amarelo queimado (ocre), 50,41% de rendimento (1,498 g); p.f.: 200-202 °C (lit. p.f.: 206 °C)<sup>145</sup>; IV  $\nu_{max}/cm^{-1}$  1656, 1212 (C=O), 1579 (C=C), 1250, 1035 (C-O), 1522, 1343, 847 (N=O), 3115, 2913, 1600, 1496, 1451, 1107, 1010, 928, 806 (Ar) (KBr). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  6,05 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>O-), 6,87 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H5), 7,15 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H6), 7,18 (s, 1H, H2), 7,31 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\alpha$ ), 7,77 (d, 1H,  $J = 15,6$

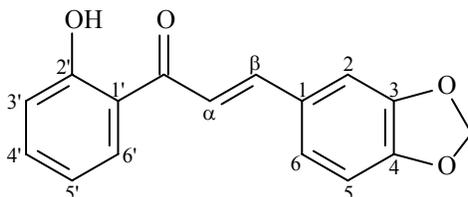
Hz, H $\beta$ ), 8,13 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz, H2', H6'), 8,35 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz, H3', H5'). RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  102,06 (-OCH $_2$ O-), 106,91 (C2), 109,05 (C5), 119,47 (C6), 124,07 (C3', C5'), 126,21 (C $\alpha$ ), 129,02 (C1), 129,54 (C2', C6'), 143,54 (C4'), 146,91 (C1', C $\beta$ ), 148,82-150,52 (C3, C4), 189,06 (C=O).

**52** – (2E)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-(2',5'-DIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



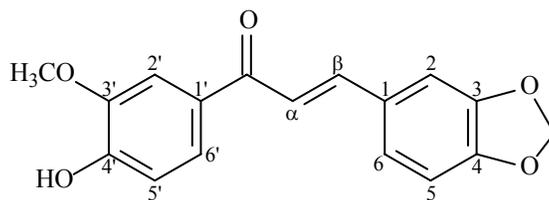
C $_{18}$ H $_{16}$ O $_5$ , sólido amarelo claro, 74,25% de rendimento (2,317 g); p.f.: 96-98 °C (lit. p.f.: 101 °C)<sup>62</sup>; IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1652 (C=O), 1581 (C=C), 1246, 1223, 1042, 1027 (C-O), 2992, 2834, 1602, 1491, 1445, 1412, 1100, 975, 834, 726 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  3,80 (s, 3H, *o*-OCH $_3$ ), 3,85 (s, 3H, *m*-OCH $_3$ ), 6,00 (s, 2H, -OCH $_2$ O-), 6,81 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H5), 6,93 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H6), 7,01-7,03 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H3'), 7,05-7,07 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H4'), 7,10 (s, 1H, H6'), 7,17 (s, 1H, H2), 7,24 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\alpha$ ), 7,56 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\beta$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  56,08 (*o*-OCH $_3$ ), 56,74 (*m*-OCH $_3$ ), 101,79 (-OCH $_2$ O-), 106,91 (C2), 108,84 (C5), 113,61 (C6'), 114,64 (C3'), 119,20 (C6), 125,29-125,32 (C1', C4'), 129,83 (C $\alpha$ ), 130,08 (C1), 143,48 (C $\beta$ ), 148,55-149,92 (C3, C4), 152,70-153,84 (C2', C5'), 192,55 (C=O).

**59** – (2E)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-(2'-HIDROXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



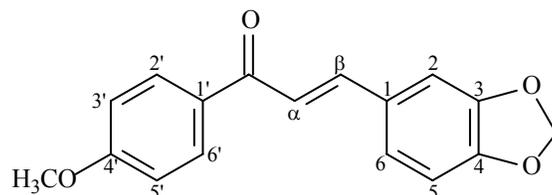
$C_{16}H_{12}O_4$ , sólido amarelo vivo, 62,43% de rendimento (1,674 g); p.f.: 135-137 °C (lit. p.f.: 140 °C)<sup>146</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3440 (OH), 1640, 1203 (C=O), 1570 (C=C), 1242, 1038 (C-O), 3076, 2925, 1619, 1502, 1491, 1440, 1098, 977, 826, 760 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,04 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>O-), 6,85-7,03 (m, 4H, H5, H6, H5', H6'), 7,18 (s, 1H, H2), 7,49 (d, 2H,  $J = 15,2$  Hz, H $\alpha$ , H4'), 7,85 (d, 1H,  $J = 15,2$  Hz, H $\beta$ ), 7,91 (d, 1H, H3'), 12,87 (s, 1H, OH). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  101,99 (-OCH<sub>2</sub>O-), 106,98 (C2), 109,00 (C5), 118,24 (C3'), 118,85 (C6), 119,03 (C1'), 120,31 (C5'), 125,99 (C6'), 129,32 (C1), 129,76 (C $\alpha$ ), 136,47 (C4'), 145,58 (C $\beta$ ), 148,75-150,54 (C3, C4), 163,79 (C2'), 193,79 (C=O).

**60** – (2E)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-(3'-METOXI-4-HIDROXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



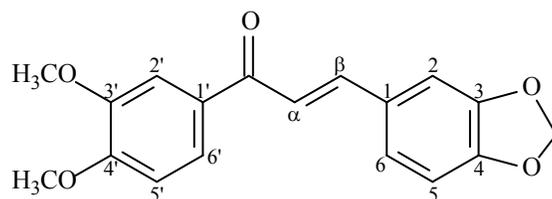
$C_{17}H_{14}O_5$ , sólido amarelo, 46,77% de rendimento (1,395 g); p.f.: 134-136 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3216 (OH), 1643, 1215 (C=O), 1568 (C=C), 1254, 1032 (C-O), 3088, 2900, 1602, 1500, 1447, 1427, 1102, 975, 931, 801 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,02 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>O-), 6,26 (s, 1H, OH), 6,84 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H5), 6,99 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H6), 7,12 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H6'), 7,17 (s, 1H, H2), 7,39 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\alpha$ ), 7,62 (s, 1H, H2'), 7,63 (d, 1H,  $J = 8,00$  Hz, H5'), 7,73 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\beta$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  56,37 (OCH<sub>3</sub>), 101,85 (-OCH<sub>2</sub>O-), 106,84 (C2), 108,89 (C5), 110,67 (C2'), 114,03 (C5'), 119,82 (C6), 123,77 (C6'), 125,32 (C $\alpha$ ), 129,74 (C1), 131,37 (C1'), 144,08 (C $\beta$ ), 147,09-148,59 (C3, C4), 149,97 (C4'), 150,52 (C3'), 188,66 (C=O).

**61** – (2*E*)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-(4'-METOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{17}H_{14}O_4$ , sólido amarelo claro (creme), 76,68% de rendimento (2,164 g); p.f.: 131-132 °C (lit. p.f.: 134-135 °C)<sup>147</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1652, 1219 (C=O), 1582 (C=C), 1243, 1219, 1036, 1021 (C-O), 2945, 2903, 1600, 1499, 1442, 1419, 1098, 993, 929, 812 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,01 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 6,84 (d, 1H, H5), 6,97 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz, H3', H5'), 7,01 (d, 1H, H6), 7,16 (s, 1H, H2), 7,40 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\alpha$ ), 7,70 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\beta$ ), 8,02 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz, H2', H6'). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,73 ( $\text{OCH}_3$ ), 101,84 ( $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 106,83 (C2), 108,87 (C5), 114,03 (C3', C5'), 120,04 (C6), 125,30 (C $\alpha$ ), 129,74 (C1'), 130,95 (C2', C6'), 131,44 (C1), 144,04 (C $\beta$ ), 148,59-149,96 (C3, C4), 163,54 (C4'), 188,78 (C=O).

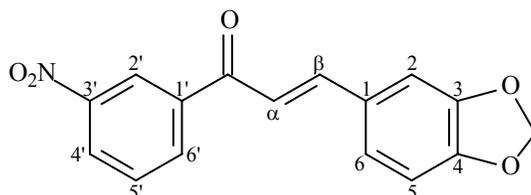
**62** – (2*E*)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-(3',4'-DIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{18}H_{16}O_5$ , sólido amarelo claro (creme), 72,47% de rendimento (2,262 g); p.f.: 126-128 °C (lit. p.f.: 143-144 °C)<sup>148</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1656 (C=O), 1581 (C=C), 1261, 1248, 1040, 1025 (C-O), 3015, 2886, 1595, 1499, 1464, 1413, 1096, 992, 932, 791 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,02 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 6,84 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H5), 6,92 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H6), 7,12 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H6'), 7,17 (s, 1H, H2), 7,39 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\alpha$ ), 7,61 (s, 1H, H2'), 7,66 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H5'), 7,73

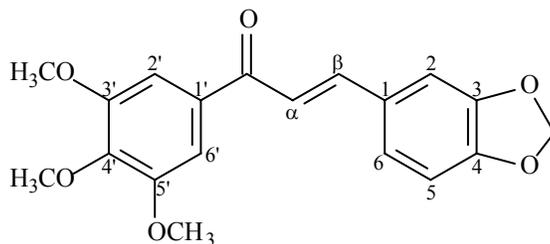
(d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\beta$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  56,28 (OCH $_3$ ), 101,85 (-OCH $_2$ O-), 106,81 (C2), 108,88 (C5), 110,15 (C5'), 110,90 (C2'), 119,81 (C6), 123,11 (C6'), 125,34 (C $\alpha$ ), 129,71 (C1), 131,64 (C1'), 144,08 (C $\beta$ ), 148,58-149,97 (C3, C4), 149,39 (C3'), 153,35 (C4'), 188,69 (C=O).

**63** – (2E)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-(3'-NITRO-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ , sólido marrom, 40,29% de rendimento (1,197 g); p.f.: 144-146 °C; IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1661, 1211 (C=O), 1588 (C=C), 1248, 1036 (C-O), 1527, 1347, 850 (N=O), 3040, 2900, 1609, 1503, 1489, 1446, 1102, 927, 808, 700 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,05 (s, 2H, -OCH $_2$ O-), 6,86 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H5), 7,15 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H6), 7,19 (s, 1H, H2), 7,36 (d, 1H,  $J = 15,2$  Hz, H $\alpha$ ), 7,70 (m, 1H, H5'), 7,81 (d, 1H,  $J = 15,2$  Hz, H $\beta$ ), 8,33 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H6'), 8,43 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H4'), 8,81 (s, 1H, H2'). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  102,06 (-OCH $_2$ O-), 107,00 (C2), 109,02 (C5), 118,80 (C6), 123,40 (C $\alpha$ ), 126,18 (C6'), 127,15 (C1), 129,02 (C4'), 130,09 (C5'), 134,26 (C2'), 139,93 (C1'), 146,85 (C $\beta$ ), 148,62 (C3'), 148,79-150,77 (C3, C4), 188,06 (C=O).

**50** – (2E)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-(3',4',5'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



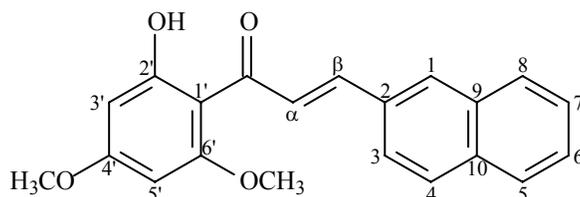
$C_{19}H_{18}O_6$ , sólido amarelo claro (creme), 87,83% de rendimento (3,005 g); p.f.: 133-134°C (lit. p.f.: 135 °C)<sup>62</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1651, 1227 (C=O), 1572 (C=C), 1261, 1244, 1067, 1039 (C-O), 2900, 2960, 1501, 1447, 1410, 992, 933, 834, 804 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,00 (s, 2H, - $\text{OCH}_2\text{O}$ -), 6,82 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H5), 7,10 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H6), 7,15 (s, 1H, H2), 7,24 (s, 2H, H2', H6'), 7,30 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\alpha$ ), 7,72 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\beta$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  56,58 (*m*- $\text{OCH}_3$ ), 61,21 (*p*- $\text{OCH}_3$ ), 101,91 (- $\text{OCH}_2\text{O}$ -), 106,11 (C2), 106,11-106,84 (C2', C6'), 108,91 (C5), 119,86 (C6), 125,53 (C $\alpha$ ), 129,54 (C1), 133,91 (C1'), 142,49 (C4'), 144,83 (C $\beta$ ), 148,62-150,15 (C3, C4), 153,33 (C3', C5'), 189,26 (C=O).

### 5.2.2 Procedimento geral para a preparação das chalconas derivadas do 2-naftaldeído

#### 31

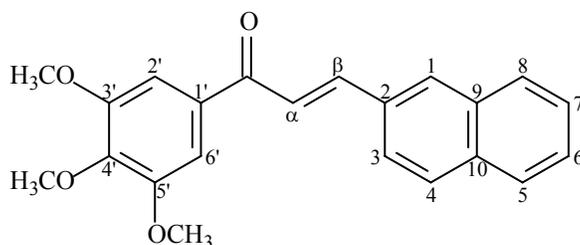
Em um balão de 100 ml e 1 boca, colocou-se o 2-naftaldeído (0,78 g; 5 mmol), a acetofenona (5 mmol) e metanol (30 ml). Dissolveu-se os reagentes sob agitação magnética e em seguida adicionou-se o KOH 50% v/v (10 ml). A quantidade de metanol e KOH variaram conforme o composto preparado. Deixou-se a reação sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. Após este período, adicionou-se água destilada à reação e acidificou-se a mesma com ácido clorídrico 10%, o que provocou a precipitação dos compostos. Filtrou-se em funil de Büchner, verificou-se a pureza por CCD e, quando necessário, as chalconas foram recristalizadas em hexano ou purificadas por coluna cromatográfica.

#### 32 – (2*E*)-3-(2-NAFTALENIL)-1-(2'-HIDROXI-4',6'-DIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



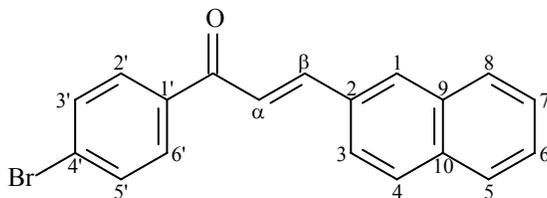
$C_{21}H_{18}O_4$ , sólido amarelo vivo, 29,30% de rendimento (0,490 g); p.f.: 110-112 °C (lit. p.f.: 110-112 °C)<sup>40,50,127</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3430 (OH), 1629, 1216 (C=O), 1559 (C=C), 1261, 1032 (C-O), 3046, 2900, 1586, 1487, 1436, 1416, 985, 937, 857, 818 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,97 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz,  $\text{H5}'$ ), 6,11 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz,  $\text{H3}'$ ), 7,51 (dd, 2H,  $J = 5,6$  e  $3,6$  Hz,  $\text{H6}$ ,  $\text{H7}$ ), 7,74 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{H3}$ ), 7,83-8,99 (m, 5H,  $\text{H}\alpha$ ,  $\text{H}\beta$ ,  $\text{H4}$ ,  $\text{H5}$ ,  $\text{H8}$ ), 8,03 (s, 1H,  $\text{H1}$ ), 14,33 (s, 1H, OH). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,82 (*o*- $\text{OCH}_3$ ), 56,12 (*p*- $\text{OCH}_3$ ), 91,52 ( $\text{C5}'$ ), 94,02 ( $\text{C3}'$ ), 106,59 ( $\text{C1}'$ ), 123,94 ( $\text{C}\alpha$ ), 126,89 ( $\text{C3}$ ), 127,39 ( $\text{C6}$ ), 127,91 ( $\text{C1}$ ,  $\text{C7}$ ), 128,01 ( $\text{C8}$ ), 128,85 ( $\text{C5}$ ), 130,71 ( $\text{C4}$ ), 133,29 ( $\text{C10}$ ), 133,64 ( $\text{C9}$ ), 134,41 ( $\text{C2}$ ), 142,74 ( $\text{C}\beta$ ), 162,74 ( $\text{C2}'$ ), 166,47 ( $\text{C6}'$ ), 168,69 ( $\text{C4}'$ ), 192,77 (C=O).

**64** – (2*E*)-3-(2-NAFTALENIL)-1-(3',4',5'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



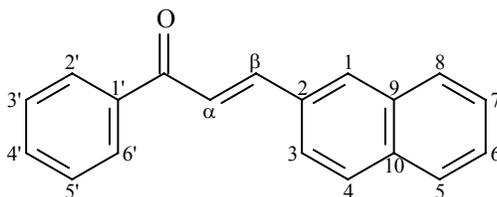
$C_{22}H_{20}O_4$ , sólido amarelo claro (creme), 97,09% de rendimento (1,692 g); p.f.: 131-132 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1656 (C=O), 1582 (C=C), 1230 (C-O), 2834, 1502, 1458, 1411, 996, 813 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,32 (s, 2H,  $\text{H2}'$ ,  $\text{H6}'$ ), 7,53-7,55 (m, 2H,  $\text{H3}$ ,  $\text{H4}$ ), 7,60 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz,  $\text{H}\alpha$ ), 7,82-7,89 (m, 4H,  $\text{H5}$ ,  $\text{H6}$ ,  $\text{H7}$ ,  $\text{H8}$ ), 7,99 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz,  $\text{H}\beta$ ), 8,04 (s, 1H,  $\text{H1}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  56,66 (*m*- $\text{OCH}_3$ ), 61,27 (*p*- $\text{OCH}_3$ ), 106,29 ( $\text{C2}'$ ,  $\text{C6}'$ ), 122,04 ( $\text{C3}$ ), 123,86 ( $\text{C}\alpha$ ), 127,06 ( $\text{C6}$ ), 127,67 ( $\text{C7}$ ), 128,06 ( $\text{C1}$ ,  $\text{C5}$ ), 128,89 ( $\text{C4}$ ), 128,98 ( $\text{C8}$ ), 130,98 ( $\text{C1}'$ ), 132,58 ( $\text{C10}$ ), 133,59 ( $\text{C9}$ ), 133,84 ( $\text{C2}$ ), 134,60 ( $\text{C4}'$ ), 145,14 ( $\text{C}\beta$ ), 153,40 ( $\text{C3}'$ ,  $\text{C5}'$ ), 189,47 (C=O).

**65** – (2*E*)-3-(2-NAFTALENIL)-1-(4'-BROMO-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{19}H_{13}BrO$ , sólido amarelo claro (creme), 88,15% de rendimento (1,486 g); p.f.: 186-188 °C (lit. p.f.: 192-193 °C)<sup>149</sup>; IV  $\nu_{max}/cm^{-1}$  1656, 1208 (C=O), 1592 (C=C), 3053, 986, 819 (Ar) (KBr). RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,57-7,59 (m, 2H, H6, H7), 7,80 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, H3', H5'), 7,91 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\alpha$ ), 7,94-7,80 (m, 4H, H3, H4, H5, H8), 8,05 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\beta$ ), 8,13 (d,  $J = 8,8$  Hz, H2', H6'), 8,35 (s, 1H, H1). RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  122,68 (C3, C $\alpha$ ), 125,14 (C6), 127,56 (C7), 128,27 (C1), 128,45 (C5), 129,28 (C4, C8), 131,32 (C2', C6'), 131,66 (C4'), 132,60 (C3', C5'), 132,94 (C9, C10), 133,64 (C2), 137,28 (C1'), 145,30 (C $\beta$ ), 190,15 (C=O).

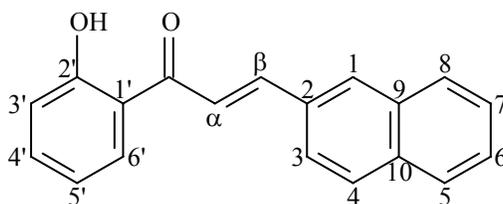
**35** – (2*E*)-3-(2-NAFTALENIL)-1-FENIL-2-PROPEN-1-ONA



$C_{19}H_{14}O$ , sólido amarelo claro (creme), 94,77% de rendimento (1,224 g); p.f.: 152-154 °C,<sup>38</sup> IV  $\nu_{max}/cm^{-1}$  1656, 1214 (C=O), 1594 (C=C), 3054, 1441, 1011, 857, 821, 775 (Ar) (KBr). RMN  $^1H$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  7,51-7,55 (m, 3H, H3', H4', H5'), 7,59 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, H2', H6'), 7,65 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\alpha$ ), 7,78-7,89 (m, 4H, H5, H6, H7, H8), 7,98 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\beta$ ), 8,02 (s, 1H, H1), 8,07 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz, H3, H4). RMN  $^{13}C$  (CDCl $_3$ )  $\delta$

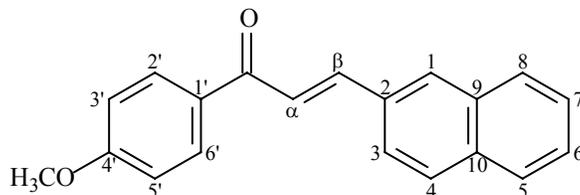
122,42 (C3), 123,92 (C $\alpha$ ), 127,03 (C6), 127,64 (C7), 128,07 (C1), 128,79 (C5), 128,90 (C4, C8), 128,98 (C3', C5'), 130,92 (C2', C6'), 132,63 (C10), 133,04 (C9), 133,61 (C4'), 134,63 (C2), 138,54 (C1'), 145,16 (C $\beta$ ), 190,73 (C=O).

**33** – (2*E*)-3-(2-NAFTALENIL)-1-(2'-HIDROXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



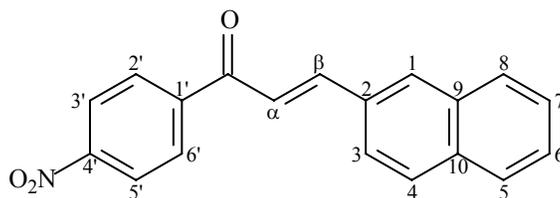
C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>, sólido amarelo ouro, 66,11% de rendimento (0,907 g); p.f.: 135-137 °C (lit. p.f.: 146-148 °C)<sup>132</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3195 (OH), 1689 (C=O), 1568 (C=C), 3046, 1482, 1432, 1021, 985, 819, 752 (Ar) (KBr). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,96 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H3'), 7,03-7,10 (m, 1H, H5'), 7,48- 7,54 (m, 3H, H3, H4, H4'), 7,75 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz, H $\alpha$ ), 7,78- 7,89 (m, 5H, H5, H6, H7, H8, H6'), 7,93 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz, H $\beta$ ), 8,04 (s, 1H, H1), 12,89 (s, 1H, OH). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  118,89 (C3'), 120,41 (C5'), 121,93 (C3), 123,89 (C $\alpha$ ), 125,65 (C1'), 126,80 (C6), 127,13 (C7), 127,33 (C1), 128,40 (C5), 129,08 (C8), 129,94 (C4), 131,39 (C6'), 132,31 (C10), 133,57 (C9), 134,78 (C2), 136,65 (C4'), 145,79 (C $\beta$ ), 163,86 (C2'), 193,91 (C=O).

**66** – (2*E*)-3-(2-NAFTALENIL)-1-(4'-METOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



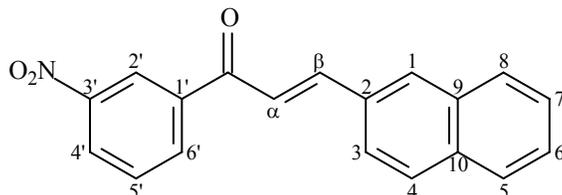
$C_{20}H_{16}O_2$ , sólido amarelo claro (creme), 90,45% de rendimento (1,304 g); p.f.: 173-175 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1651, 1215 (C=O), 1597 (C=C), 1257, 1013 (C-O), 3053, 1506, 1417, 1114, 1013, 981, 817, 744 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,98 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz, H2', H6'), 7,49-7,51 (m, 2H, H3, H4), 7,64 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\alpha$ ), 7,79-7,87 (m, 4H, H5, H6, H7, H8), 7,94 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\beta$ ), 8,00 (s, 1H, H1), 8,07 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz, H3', H5'). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,74 (*p*- $\text{OCH}_3$ ), 114,11 (C3', C5'), 122,22 (C3), 123,95 (C $\alpha$ ), 126,96 (C6), 127,49 (C7), 128,02 (C1), 128,84 (C5), 128,90 (C2', C6'), 130,65 (C8), 131,08 (C4), 131,39 (C1'), 132,80 (C10), 133,61 (C9), 134,52 (C2), 144,26 (C $\beta$ ), 163,68 (C4'), 188,88 (C=O).

**67 – (2E)-3-(2-NAFTALENIL)-1-(4'-NITRO-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA**



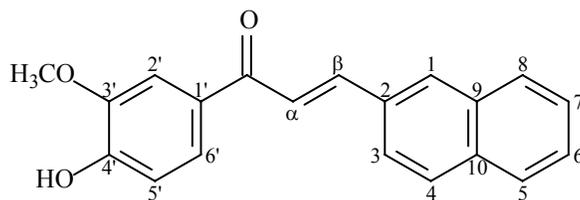
$C_{19}H_{13}NO_3$ , sólido amarelo vivo, 73,22% de rendimento (1,110 g); p.f.: 206-208 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1655, 1200 (C=O), 1583 (C=C), 1516, 1346, 841 (N=O), 3068, 1030, 989, 816, 757, 697 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54-7,58 (m, 3H, H3, H6, H7), 7,59 (d, 2H,  $J = 16,0$  Hz, H $\alpha$ ), 7,86-7,91 (m, 3H, H4, H5, H8), 8,02 (d, 2H,  $J = 16,0$  Hz, H $\beta$ ), 8,06 (s, 1H, H1), 8,18 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, H2', H6'), 8,37 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, H3', H5'). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  121,58 (C3), 123,69 (C $\alpha$ ), 124,12 (C3', C5'), 127,23 (C6), 128,06 (C7, C1), 129,00 (C5), 129,20 (C4, C8), 129,66 (C2', C6'), 131,64 (C10), 131,98 (C9), 133,53 (C2), 147,17 (C1', C $\beta$ ), 150,47 (C4'), 189,21 (C=O).

**68** – (2E)-3-(2-NAFTALENIL)-1-(3'-NITRO-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{19}H_{13}NO_3$ , sólido bege, 71,46% de rendimento (1,084 g); p.f.: 149-151 °C; IV  $\nu_{max}/cm^{-1}$  1656, 1206 (C=O), 1599 (C=C), 1525, 1344 (NO<sub>2</sub>), 3082, 1472, 1433, 971, 814, 752 (Ar) (KBr). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,55-7,58 (m, 2H, H6, H7), 7,87 (dd, 1H,  $J$  = 8,0 Hz, H5'), 7,95 (d, 1H,  $J$  = 15,6 Hz, H $\alpha$ ), 7,95-7,99 (m, 2H, H3, H4), 8,13 (d, 1H,  $J$  = 15,6 Hz, H $\beta$ ), 8,15 (d, 2H,  $J$  = 8,4 Hz, H5, H8), 8,36 (s, 1H, H1), 8,47 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz, H6'), 8,62 (d, 1H,  $J$  = 7,6 Hz, H4'), 8,84 (s, 1H, H2'). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  122,40 (C3), 123,55 (C $\alpha$ ), 125,18 (C6'), 127,56 (C6), 128,04 (C5), 128,44 (C1, C7), 129,20 (C8), 129,32 (C4), 131,30 (C4'), 132,01 (C5'), 132,80 (C10), 133,58 (C9), 134,79 (C2), 135,44 (C2'), 139,47 (C1'), 146,26 (C $\beta$ ), 148,92 (C3'), 188,21 (C=O).

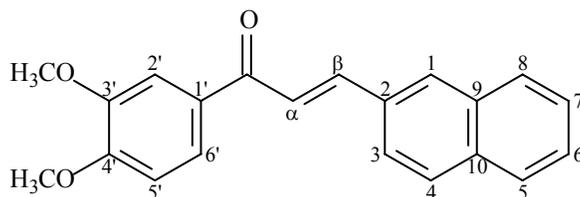
**69** – (2E)-3-(2-NAFTALENIL)-1-(3'-METOXI-4'-HIDROXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{20}H_{16}O_3$ , sólido amarelo, 39,57% de rendimento (0,602 g); p.f.: 166-168 °C; IV  $\nu_{max}/cm^{-1}$  3265 (OH), 1643, 1202 (C=O), 1280, 1025 (C-O), 1563 (C=C), 2950, 2835, 1522, 1445, 970, 844, 816, 779 (Ar) (KBr). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,10 (s, 1H, OH), 7,02 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz, H5'), 7,29 (s, 1H, H2'), 7,52-7,54 (m, 1H, H6'), 7,66-7,72 (m, 3H, H3, H6, H7), 7,83 (d, 1H,  $J$  = 15,6 Hz, H $\alpha$ ), 7,80-7,87 (m, 3H, H4, H5, H8),

7,97 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\beta$ ), 8,05 (s, 1H, H1). RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  56,37 ( $m\text{-OCH}_3$ ), 110,74 (C2'), 114,05 (C5'), 121,99 (C3), 123,96 (C $\alpha$ ), 126,97 (C6'), 127,51 (C6), 128,03 (C7), 128,85 (C1), 128,91 (C8), 130,68 (C4, C5), 131,33 (C1'), 132,81 (C10), 133,63 (C9), 134,54 (C2), 144,30 (C $\beta$ ), 147,15 (C4'), 150,64 (C3'), 188,74 (C=O).

### 70 – (2E)-3-(2-NAFTALENIL)-1-(3',4'-DIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$ , sólido amarelo claro, 96,50% de rendimento (1,536 g); p.f.: 168-170 °C; IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1652 (C=O), 1583 (C=C), 1261, 1021 (C-O), 3008, 2935, 2841, 1510, 1448, 1415, 975, 920, 844, 810 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,94 (d, 1H, H6'), 7,50-7,53 (m, 2H, H6, H7), 7,65 (s, 1H, H1), 7,67 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\alpha$ ), 7,73 (d, 1H, H5'), 7,81-7,87 (m, 4H, H3, H4, H5, H8), 7,95 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, H $\beta$ ), 8,02 (s, 1H, H2'). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  56,31 ( $m$ - e  $p$ - $\text{OCH}_3$ ), 110,23 (C5'), 111,04 (C2'), 121,99 (C $\alpha$ ), 123,30 (C6'), 123,93 (C3), 126,97 (C6), 127,52 (C5), 128,02 (C7), 128,90 (C4, C8), 130,70 (C1), 131,60 (C1'), 132,78 (C10), 133,61 (C9), 134,52 (C2), 144,29 (C $\beta$ ), 149,50 (C3'), 153,52 (C4'), 188,76 (C=O).

### 5.2.3 Procedimento para a preparação da 2,4,6-trimetóxi-acetofenona 30

a) Procedimento para a preparação da floroacetofenona (2,4,6-trihidroxi-acetofenona) 26

Adicionou-se a um erlenmeyer de 500 ml, munido de tubo secante contendo cloreto de cálcio, floroglucinol anidro (12,6 g; 100 mmol), acetonitrila anidra (10 ml), éter etílico anidro (50 ml) e cloreto de zinco anidro (2,5 g; 18,34 mmol). Borbulhou-se sobre o conteúdo do erlenmeyer ácido clorídrico gasoso (anidro) por 2 horas, agitando-se ocasionalmente e mantendo-se o erlenmeyer resfriado em banho de gelo e sal. Deixou-se o frasco fechado e em repouso no freezer por 24 horas. Novamente, borbulhou-se ácido clorídrico gasoso por 2 horas, e em seguida, deixou-se o erlenmeyer fechado por 3 dias no freezer, quando ocorreu a formação de um precipitado amarelo-alaranjado. Desprezou-se o líquido da reação e lavou-se o sólido formado com éter etílico. Transferiu-se o sólido para um béquer de 1000 ml e adicionou-se sobre este água quente. Essa solução foi aquecida e agitada por 2 horas. Os cristais formados foram filtrados e secos. Obteve-se um sólido amarelo claro com rendimento de 78% (13,7 g); p.f.: 217-219 °C (lit. p.f.: 217-219 °C)<sup>26,128</sup>.

#### **b) Procedimento para a preparação da xantoxilina (2-hidroxi-4,6-dimetoxi-acetofenona) 21**

Colocou-se em um balão de 500 ml e 2 bocas, munido de condensador de refluxo e tudo secante contendo cloreto de cálcio, a floroacetofenona (9,00 g; 53,55 mmol) e acetona (300 ml), agitando-se até completa dissolução do sólido. Adicionou-se carbonato de potássio (14,76 g; 107,10 mmol) e sulfato de dimetila (11,16 g; 117,6 mmol). Após agitação e refluxo por 8 horas, evaporou-se o solvente e acidificou-se com ácido clorídrico concentrado à temperatura de 0 °C. Extraiu-se com diclorometano (3 x 75 ml) e recristalizou-se o resíduo em diclorometano e hexano, obtendo-se um sólido incolor na forma de agulhas, com rendimento de 87,2% (9,15 g); p.f.: 82-83 °C (lit. p.f.: 82 °C)<sup>127</sup>.

#### **c) Procedimento para a preparação da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona 30**

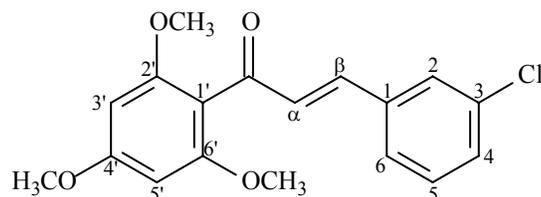
Em um balão de 500 ml, adicionou-se a xantoxilina (7,50 g; 38,25 mmol), NaOH (2,62 g; 65,5 mmol em 50 ml de água), acetona (300 ml) e sulfato de dimetila (5,24 ml; 38,25 mmol). A solução foi agitada por 24 horas sob refluxo. Após a evaporação do solvente, o sólido formado foi recristalizado em hexano, obtendo-se a 2,4,6-trimetóxi-

acetofenona ( $C_{11}H_{14}O_4$ ), composto de cor creme, com rendimento de 84,57% (6,80 g); p.f. 100-102 °C (lit. p.f.: 100-102 °C)<sup>131</sup>. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2,45 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,81 (s, 3H,  $p$ - $OCH_3$ ), 3,78 (s, 6H,  $o$ - $OCH_3$ ), 6,09 (s, 2H, H3, H5). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  32,41 ( $CH_3$ ), 55,31 ( $m$ - $OCH_3$ ), 55,71 ( $p$ - $OCH_3$ ), 90,49 (C3, C5), 113,60 (C1), 158,25 (C2, C6), 162,25 (C4), 201,61 (C=O).

### 5.2.4 Procedimento geral para a preparação das chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona 30

Em um balão de 50 ml e 1 boca, colocou-se a 2,4,6-trimetoxi-acetofenona (0,25 g; 1,2 mmol), o aldeído (1,2 mmol) e metanol (20 ml). Dissolveu-se os reagentes sob agitação magnética e em seguida adicionou-se KOH 50% v/v (5 ml). Deixou-se a reação sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. Após este período, adicionou-se água destilada à reação e acidificou-se a mesma com ácido clorídrico 10%, o que provocou a precipitação dos compostos. Filtrou-se em funil de Büchner, verificou-se a pureza por CCD e, quando necessário, as chalconas foram purificadas por coluna cromatográfica.

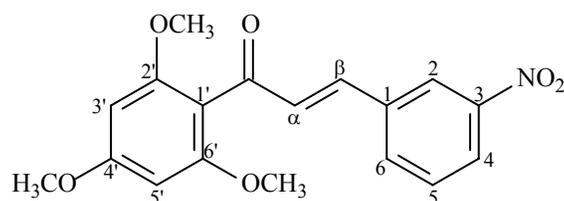
#### 71 – (2E)-3-(3-CLORO-FENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{18}H_{17}ClO_4$ , sólido amarelo, 91,47% de rendimento (0,365 g); p.f.: 133-135 °C; IV  $\nu_{max}/cm^{-1}$  1644, 1202 (C=O), 1602 (C=C), 1231, 1022 (C-O), 3014, 2940, 2841, 1458, 1412, 969, 888, 825, 792 (Ar) (KBr). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3,75 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3,83 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6,13 (s, 2H, H3', H5'), 6,92 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $H\alpha$ ), 7,25-7,30 (m, 2H, H5, H6), 7,27 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $H\beta$ ), 7,37 (d, 1H, H4), 7,46 (s, 1H, H2). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$

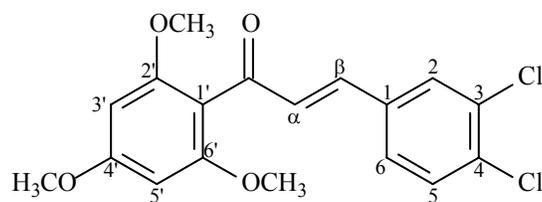
55,69 ( $p'$ -OCH<sub>3</sub>), 56,14 ( $o'$ -OCH<sub>3</sub>), 90,95 (C3', C5'), 111,77 (C1'), 126,65 (C $\alpha$ ), 128,29 (C6), 130,14 (C2), 130,27 (C4), 130,35 (C5), 134,99 (C3), 137,16 (C1), 142,18 (C $\beta$ ), 159,17 (C2', C6'), 162,87 (C4'), 193,89 (C=O).

**38** – (2E)-3-(3-NITRO-FENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



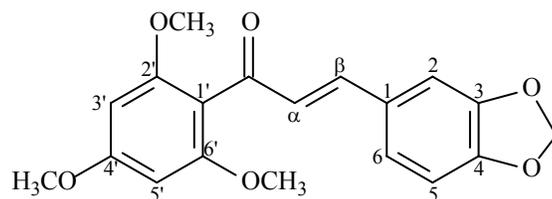
C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>, sólido amarelo queimado (ocre), 43,00% de rendimento (0,177 g); p.f.: 144-146 °C (lit. p.f.: 146-148 °C)<sup>74</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1675, 1206 (C=O), 1588 (C=C), 1528, 1352, 855 (N=O), 1231, 1017 (C-O), 2965, 2943, 2842, 1608, 1467, 1434, 1413, 1081, 972, 917, 817 (Ar) (KBr). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,79 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,18 (s, 2H, H3', H5'), 7,06 (d, 1H,  $J$  = 16,0 Hz, H $\alpha$ ), 7,43 (d, 1H,  $J$  = 16,0 Hz, H $\beta$ ), 7,56 (dd, 1H,  $J$  = 7,9 Hz, H5), 7,84 (d, 1H,  $J$  = 7,7 Hz, H6), 8,20 (d, 1H,  $J$  = 7,9 Hz, H4), 8,35 (s, 1H, H2). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  51,80 ( $p'$ -OCH<sub>3</sub>), 52,26 ( $o'$ -OCH<sub>3</sub>), 87,02 (C3', C5'), 107,62 (C1'), 119,00 (C2), 120,58 (C4), 126,15 (C $\alpha$ ), 127,69 (C5), 130,11 (C6), 133,23 (C1), 136,48 (C $\beta$ ), 144,90 (C3), 155,42 (C2', C6'), 159,18 (C4'), 189,35 (C=O).

**72** – (2E)-3-(3,4-DICLORO-FENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



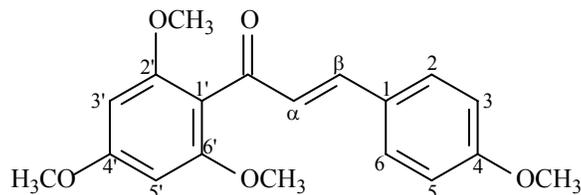
$C_{18}H_{16}Cl_2O_4$ , sólido amarelo claro, 89,50% de rendimento (0,394 g); p.f.: 125-127 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1672, 1205 (C=O), 1587 (C=C), 1229, 1018 (C-O), 2940, 2800, 1603, 1467, 1412, 969, 948, 839, 808 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,77 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,15 (s, 2H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{5'}$ ), 6,92 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 7,27 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 7,35 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,43 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7,58 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,71 ( $p'$ - $\text{OCH}_3$ ), 56,18 ( $o'$ - $\text{OCH}_3$ ), 90,98 ( $\text{C}_{3'}$ ,  $\text{C}_{5'}$ ), 111,76 ( $\text{C}_{1'}$ ), 127,44 ( $\text{C}_\alpha$ ), 130,12 ( $\text{C}_6$ ), 130,65 ( $\text{C}_2$ ), 131,01 ( $\text{C}_5$ ), 133,32 ( $\text{C}_4$ ), 134,11 ( $\text{C}_3$ ), 135,46 ( $\text{C}_1$ ), 140,84 ( $\text{C}_\beta$ ), 159,27 ( $\text{C}_{2'}$ ,  $\text{C}_{6'}$ ), 162,97 ( $\text{C}_{4'}$ ), 193,54 (C=O).

**73** – (2E)-3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



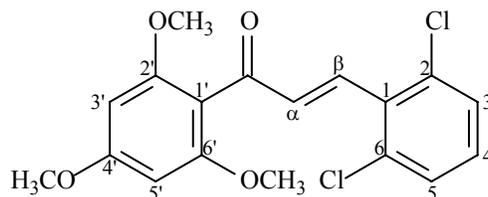
$C_{19}H_{18}O_6$ , sólido amarelo claro (creme), 78,00% de rendimento (0,320 g); p.f.: 124-126 °C (lit. p.f.: 143-144 °C)<sup>150</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1639, 1206 (C=O), 1599 (C=C), 1264, 1034 (C-O), 3009, 2938, 2839, 1503, 1467, 1451, 1417, 976, 925, 824, 807 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,79 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,99 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 6,10 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 6,15 (s, 2H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{5'}$ ), 6,80 (d, 1H,  $J = 15,4$  Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 6,98 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{H}_5$ ), 7,05 (d, 2H,  $\text{H}_6$ ), 7,28 (d, 1H,  $J = 14,8$  Hz,  $\text{H}_\beta$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,70 ( $p'$ - $\text{OCH}_3$ ), 56,16 ( $o'$ - $\text{OCH}_3$ ), 90,91 ( $\text{C}_{3'}$ ,  $\text{C}_{5'}$ ), 101,76 ( $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 107,02 ( $\text{C}_2$ ), 108,74 ( $\text{C}_5$ ), 112,12 ( $\text{C}_{1'}$ ), 125,08 ( $\text{C}_6$ ), 127,51 ( $\text{C}_\alpha$ ), 129,68 ( $\text{C}_1$ ), 144,33 ( $\text{C}_\beta$ ), 148,51-149,81 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ), 159,01 ( $\text{C}_{2'}$ ,  $\text{C}_{6'}$ ), 162,56 ( $\text{C}_{4'}$ ), 194,44 (C=O).

**39** – (2*E*)-3-(4-METOXI-FENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{19}H_{20}O_5$ , sólido amarelo claro (creme), 84,00% de rendimento (0,333 g); p.f.: 112-114 °C (lit. p.f.: 116-118 °C)<sup>74</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1673, 1203 (C=O), 1598 (C=C), 1256, 1026 (C-O), 2961, 2938, 2837, 1635, 1512, 1467, 1420, 1081, 979, 820, 804 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,76 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,16 (s, 2H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{5'}$ ), 6,84 (d, 1H,  $J = 14,8$  Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 6,89 (d, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 7,31 (d, 1H,  $J = 14,8$  Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 7,47 (d, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,62 ( $p\text{-OCH}_3$ ), 55,69 ( $p'\text{-OCH}_3$ ), 56,16 ( $o'\text{-OCH}_3$ ), 90,92 ( $\text{C}_{3'}$ ,  $\text{C}_{5'}$ ), 112,15 ( $\text{C}_{1'}$ ), 114,50 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ), 127,21 ( $\text{C}_\alpha$ ), 127,91 ( $\text{C}_1$ ), 130,35 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 144,56 ( $\text{C}_\beta$ ), 158,96 ( $\text{C}_4$ ), 161,62 ( $\text{C}_{2'}$ ,  $\text{C}_{6'}$ ), 162,48 ( $\text{C}_{4'}$ ), 194,73 (C=O).

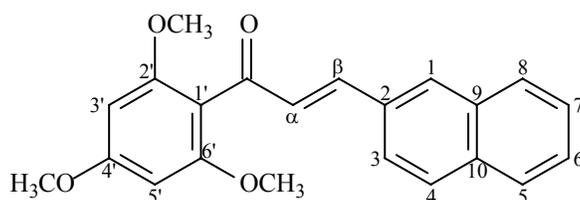
**40** – (2*E*)-3-(2,6-DICLORO-FENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{18}H_{16}Cl_2O_4$ , sólido bege claro, 63,00% de rendimento (0,279 g); p.f.: 115-117 °C (lit. p.f.: 119-121 °C)<sup>74</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1649, 1206 (C=O), 1590 (C=C), 1231, 1028 (C-O), 3009, 2943, 2842, 1604, 1556, 1458, 1414, 1080, 975, 820, 776 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,79 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,15 (s, 2H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{5'}$ ), 7,08 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 7,15 (dd, 1H,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 7,33 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 7,49 (d, 1H,

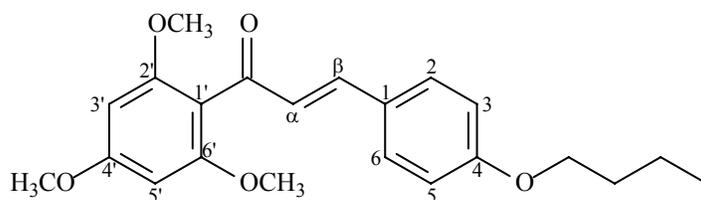
$J = 16,4$  Hz, H $\beta$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,69 ( $p'$ -OCH $_3$ ), 56,12 ( $o'$ -OCH $_3$ ), 90,88 (C3', C5'), 111,44 (C1'), 128,97 (C3, C5), 129,77 (C $\alpha$ ), 132,94 (C4), 135,28 (C2, C6), 136,91 (C1), 137,13 (C $\beta$ ), 159,53 (C2', C6'), 163,02 (C4'), 193,80 (C=O).

**44** – (2E)-3-(2-NAFTALENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



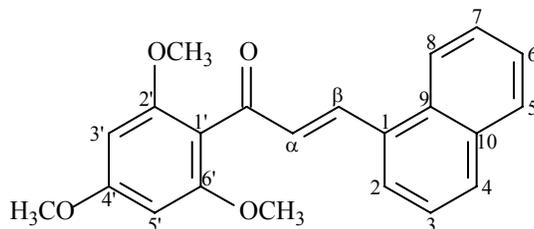
$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4$ , sólido amarelo claro, 88,00% de rendimento (0,367 g); p.f.: 139-141 °C (lit. p.f.: 145-146 °C)<sup>74</sup>; IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1639, 1206 (C=O), 1588 (C=C), 1231, 1027 (C-O), 3002, 2945, 2845, 1622, 1605, 1459, 1415, 1083, 980, 859, 826 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,78 (s, 6H, OCH $_3$ ), 3,87 (s, 3H, OCH $_3$ ), 6,18 (s, 2H, H3', H5'), 7,07 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz, H $\alpha$ ), 7,48-7,55 (m, 4H, H3, H6, H7, H $\beta$ ), 7,70 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H4), 7,81-7,83 (m, 2H, H5, H8), 7,90 (s, 1H, H1). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,71 ( $p'$ -OCH $_3$ ), 56,19 ( $o'$ -OCH $_3$ ), 91,01 (C3', C5'), 112,11 (C1'), 124,09 (C $\alpha$ ), 126,86 (C3), 127,39 (C6), 128,00 (C7), 128,75 (C1), 128,80 (C5), 129,49 (C8), 130,49 (C4), 132,83 (C10), 133,55 (C9), 134,45 (C2), 144,49 (C $\beta$ ), 159,14 (C2', C6'), 162,68 (C4'), 194,53 (C=O).

**74** – (2E)-3-(4-BUTOXI-FENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



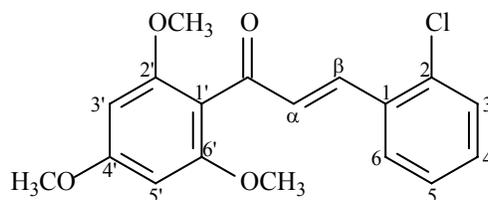
$C_{22}H_{26}O_5$ , sólido creme, 92,00% de rendimento (0,407 g); p.f.: 110-112 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1667, 1204 (C=O), 1587 (C=C), 1228, 1021 (C-O), 2946, 2871, 2840, 1562, 1508, 1457, 1413, 1062, 980, 947, 824 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93-1,02 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,43-1,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,63-1,83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (t, 2H, -O-CH<sub>2</sub>), 6,16 (s, 2H, H3', H5'), 6,83 (d, 1H,  $J = 16,7$  Hz, H $\alpha$ ), 6,87 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz, H3, H5), 7,30 (d, 1H,  $J = 16,7$  Hz, H $\beta$ ), 7,45 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz, H2, H6). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,05 (CH<sub>3</sub>), 19,43 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 31,42 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 55,68 ( $p'$ -OCH<sub>3</sub>), 56,15 ( $o'$ -OCH<sub>3</sub>), 68,06 (O-CH<sub>2</sub>), 90,97 (C3', C5'), 112,23 (C1'), 115,01 (C3, C5), 127,07 (C $\alpha$ ), 127,67 (C1), 130,33 (C2, C6), 144,68 (C $\beta$ ), 158,96 (C2', C6'), 161,28 (C4), 162,48 (C4'), 194,72 (C=O).

**45 – (2E)-3-(1-NAFTALENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA**



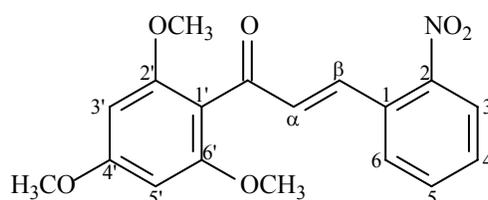
$C_{22}H_{20}O_4$ , sólido creme, 97,00% de rendimento (0,406 g); p.f.: 172-174 °C (lit. p.f.: 176-178 °C)<sup>74</sup>; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1640, 1205 (C=O), 1586 (C=C), 1227, 1025 (C-O), 3003, 2942, 2840, 1605, 1466, 1454, 1412, 1082, 974, 818, 798, 771 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,81 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,20 (s, 2H, H3', H5'), 7,05 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\alpha$ ), 7,47-7,55 (m, 3H, H3, H6, H7), 7,81 (d, 1H,  $J = 6,8$  Hz, H2), 7,86-7,89 (m, 2H, H5, H8), 8,07 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H4), 8,25 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\beta$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,73 ( $p'$ -OCH<sub>3</sub>), 56,19 ( $o'$ -OCH<sub>3</sub>), 91,02 (C3', C5'), 112,04 (C1'), 123,64 (C $\alpha$ ), 125,43 (C2, C8), 125,75 (C3), 126,35 (C6), 126,94 (C7), 128,96 (C4), 130,59 (C5), 131,78 (C9), 132,63 (C10), 133,93 (C1), 140,94 (C $\beta$ ), 159,32 (C2', C6'), 162,83 (C4'), 194,08 (C=O).

**75 – (2E)-3-(2-CLORO-FENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA**



$C_{18}H_{17}ClO_4$ , sólido amarelo claro, 80,00% de rendimento (0,318 g); p.f.: 112-114 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1666, 1206 (C=O), 1585 (C=C), 1231, 1019 (C-O), 3015, 2971, 2942, 2844, 1602, 1458, 1440, 1416, 1081, 972, 821, 766 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,78 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,16 (s, 2H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{5'}$ ), 6,91 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 7,27-7,28 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ), 7,38 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 7,66 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 7,77 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $\text{H}_\beta$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,69 ( $p'$ - $\text{OCH}_3$ ), 56,13 ( $o'$ - $\text{OCH}_3$ ), 90,97 ( $\text{C}_{3'}$ ,  $\text{C}_{5'}$ ), 111,66 ( $\text{C}_{1'}$ ), 127,27 ( $\text{C}_\alpha$ ), 128,04 ( $\text{C}_5$ ), 130,28 ( $\text{C}_6$ ), 131,08 ( $\text{C}_4$ ), 131,48 ( $\text{C}_3$ ), 133,52 ( $\text{C}_2$ ), 135,28 ( $\text{C}_1$ ), 140,17 ( $\text{C}_\beta$ ), 159,21 ( $\text{C}_{2'}$ ,  $\text{C}_{6'}$ ), 162,82 ( $\text{C}_{4'}$ ), 194,30 (C=O).

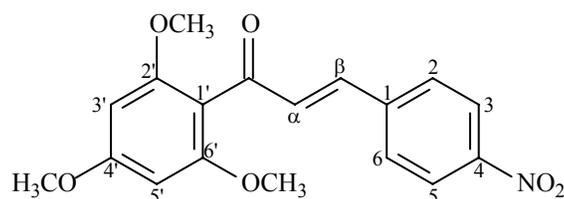
**76 – (2E)-3-(2-NITRO-FENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA**



$C_{18}H_{17}NO_6$ , sólido amarelo, 59,60% de rendimento (0,245 g); p.f.: 153-155 °C; IV  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  1674, 1207 (C=O), 1603 (C=C), 1233, 1018 (C-O), 1522, 1337, 855 (N=O), 2968, 2943, 2844, 1470, 1439, 1415, 970, 949, 814 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,80 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,15 (s, 2H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{5'}$ ), 6,81 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $\text{H}_\alpha$ ), 7,52

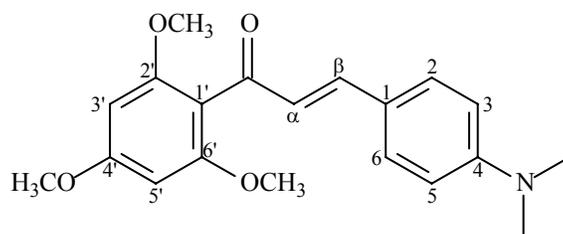
(d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H6), 7,65 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz, H $\beta$ ), 7,65-7,72 (m, 2H, H4, H5), 8,01 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H3). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,68 ( $p'$ -OCH $_3$ ), 56,08 ( $o'$ -OCH $_3$ ), 90,81 (C3', C5'), 110,62 (C1'), 125,12 (C3), 129,53 (C $\alpha$ ), 130,30 (C6), 131,58 (C4), 133,73 (C1), 133,77 (C5), 140,14 (C $\beta$ ), 148,51 (C2), 159,18 (C2', C6'), 162,98 (C4'), 194,69 (C=O).

**41** – (2E)-3-(4-NITRO-FENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



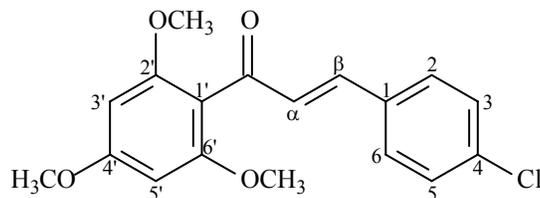
$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ , sólido amarelo claro, 79,20% de rendimento (0,326 g); p.f.: 173-175 °C (lit. p.f.: 176-178 °C)<sup>74</sup>; IV  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  1683, 1209 (C=O), 1591 (C=C), 1223, 1019 (C-O), 1513, 1341, 847 (N=O), 2938, 2836, 1613, 1465, 1411, 980, 950, 806 (Ar) (KBr). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,79 (s, 6H, OCH $_3$ ), 3,87 (s, 3H, OCH $_3$ ), 6,16 (s, 2H, H3', H5'), 7,06 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz, H $\alpha$ ), 7,43 (d, 1H,  $J = 16,4$  Hz, H $\beta$ ), 7,66 (d, 2H, H2, H6), 8,23 (d, 2H, H3, H5). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,75 ( $p'$ -OCH $_3$ ), 56,21 ( $o'$ -OCH $_3$ ), 90,97 (C3', C5'), 110,99 (C1'), 124,31 (C3, C5), 129,05 (C2, C6), 132,65 (C $\alpha$ ), 140,05 (C1), 141,71 (C $\beta$ ), 148,51 (C4), 159,47 (C2', C6'), 163,21 (C4'), 193,01 (C=O).

**42** – (2E)-3-[4-(DIMETILAMINO)FENIL]-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{20}H_{23}NO_4$ , sólido amarelo vivo, 52,80% de rendimento (0,216 g); p.f.: 148-150 °C (lit. p.f.: 153-155, 149-150 °C)<sup>74,151</sup>; IV  $\nu_{max}/cm^{-1}$  2994, 2937, 2839, 1628, 1210 (C=O), 1597 (C=C), 1230, 1029 (C-O), 1304 (C-N), 1529, 1453, 1442, 1413, 1084, 968, 945, 813 (Ar) (KBr). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3,01 (s, 6H, N- $CH_3$ ), 3,76 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3,86 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6,16 (s, 2H,  $H_{3'}$ ,  $H_{5'}$ ), 6,65 (d, 2H,  $H_3$ ,  $H_5$ ), 6,78 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $H_\alpha$ ), 7,27 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $H_\beta$ ), 7,41 (d, 2H,  $H_2$ ,  $H_6$ ). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  40,38 (N- $CH_3$ ), 55,68 ( $p'$ - $OCH_3$ ), 56,15 ( $o'$ - $OCH_3$ ), 90,91 ( $C_{3'}$ ,  $C_{5'}$ ), 111,99 ( $C_3$ ,  $C_5$ ), 112,49 ( $C_{1'}$ ), 122,84 ( $C_\alpha$ ), 124,67 ( $C_1$ ), 130,47 ( $C_2$ ,  $C_6$ ), 146,20 ( $C_\beta$ ), 152,05 ( $C_4$ ), 158,80 ( $C_{2'}$ ,  $C_{6'}$ ), 162,19 ( $C_{4'}$ ), 194,95 (C=O).

#### 43 – (2E)-3-(4-CLORO-FENIL)-1-(2',4',6'-TRIMETOXI-FENIL)-2-PROPEN-1-ONA



$C_{18}H_{17}ClO_4$ , sólido amarelo claro, 93,80% de rendimento (0,374 g); p.f.: 128-130 °C (lit. p.f.: 132-133 °C)<sup>74</sup>; IV  $\nu_{max}/cm^{-1}$  1672, 1208 (C=O), 1606 (C=C), 1229, 1017 (C-O), 3005, 2965, 2961, 2835, 1568, 1472, 1451, 1402, 1088, 972, 952, 809 (Ar) (KBr). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3,77 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3,85 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6,16 (s, 2H,  $H_{3'}$ ,  $H_{5'}$ ), 6,92 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $H_\alpha$ ), 7,32 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $H_\beta$ ), 7,33 (d, 2H,  $H_2$ ,  $H_6$ ), 7,44 (d, 2H,  $H_3$ ,  $H_5$ ). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  55,70 ( $p'$ - $OCH_3$ ), 56,18 ( $o'$ - $OCH_3$ ), 90,98 ( $C_{3'}$ ,  $C_{5'}$ ), 111,94 ( $C_{1'}$ ), 129,31 ( $C_\alpha$ ), 129,66 ( $C_3$ ,  $C_5$ ), 129,74 ( $C_2$ ,  $C_6$ ), 133,82 ( $C_4$ ), 136,23 ( $C_1$ ), 142,54 ( $C_\beta$ ), 159,18 ( $C_{2'}$ ,  $C_{6'}$ ), 162,81 ( $C_{4'}$ ), 194,05 (C=O).

As tabelas 1, 2, 3 e 4 reúnem os valores de deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}C$  (100 MHz) das chalconas sintetizadas.

**Tabela 1:** Valores de deslocamentos químicos ( $\delta$  em ppm) de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) das chalconas **56**, **57**, **58**, **52**, **59**, **60**, **61**, **62**, **63** e **50**, derivadas do 3,4-metilenodioxi-benzaldeído **49**.

C	56	57	58	52	59	60	61	62	63	50
C=O	190,63	189,40	189,06	192,55	193,79	188,66	188,78	188,69	188,06	189,26
C1'	138,63	137,33	146,91	125,29	119,03	131,37	129,74	131,64	139,93	133,91
C2'	128,65	130,77	129,54	152,70	163,79	110,67	130,95	110,90	134,26	106,11
C3'	128,65	132,11	124,07	114,64	118,24	150,52	114,03	149,39	148,62	153,33
C4'	132,88	129,38	143,54	125,32	136,47	149,97	163,54	153,35	129,02	142,49
C5'	128,65	132,11	124,07	153,84	120,31	114,03	114,03	110,15	130,09	153,33
C6'	128,65	130,77	129,54	113,61	125,99	123,77	130,95	123,11	126,18	106,84
C $\alpha$	125,49	125,69	126,21	129,83	129,76	125,32	125,30	125,34	123,40	125,53
C $\beta$	144,92	145,48	146,91	143,48	145,58	144,08	144,04	144,08	146,85	144,83
C1	129,59	127,95	129,02	130,08	129,32	129,74	131,44	129,71	127,15	129,54
C2	106,89	106,88	106,91	106,91	106,98	106,84	106,83	106,81	107,00	106,11
C3	148,65	148,69	148,82	148,55	148,75	147,09	148,59	148,58	148,79	148,62
C4	150,16	150,35	150,52	149,92	150,54	148,59	149,96	149,97	150,77	150,15
C5	108,91	108,94	109,05	108,84	109,00	108,89	108,87	108,88	109,02	108,91
C6	120,33	119,65	119,47	119,20	118,85	119,82	120,04	119,81	118,80	119,86
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>	101,88	101,94	102,06	101,79	101,99	101,85	101,84	101,85	102,06	101,91
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	-	-	-	56,08	-	-	-	-	-	-
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	-	-	-	56,74	-	56,37	-	56,28	-	56,58
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	55,73	56,28	-	61,21

**Tabela 2:** Valores de deslocamentos químicos ( $\delta$  em ppm) de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) das chalconas **32**, **64**, **65**, **35**, **33**, **66**, **67**, **68**, **69** e **70**, derivadas do 2-naftaldeído **31**.

C	<b>32</b>	<b>64</b>	<b>65*</b>	<b>35</b>	<b>33</b>	<b>66</b>	<b>67</b>	<b>68*</b>	<b>69*</b>	<b>70</b>
C=O	192,77	189,47	190,15	190,73	193,91	188,88	189,21	188,21	188,74	188,76
C1'	106,59	130,98	137,28	138,54	125,65	131,39	147,17	139,47	131,33	131,60
C2'	162,74	106,29	131,32	130,92	163,86	128,90	129,66	135,44	110,74	111,04
C3'	94,02	153,40	132,60	128,98	118,89	114,11	124,12	148,92	150,64	149,50
C4'	168,69	134,60	131,66	133,61	136,55	163,68	150,47	131,30	147,15	153,52
C5'	91,52	153,40	132,60	128,98	120,41	114,11	124,12	132,01	114,05	110,23
C6'	166,47	106,29	131,32	130,92	131,39	128,90	129,66	125,18	126,97	123,30
C $\alpha$	123,94	123,86	122,68	123,92	123,89	123,95	123,69	123,55	123,96	121,99
C $\beta$	142,74	145,14	145,30	145,16	145,79	144,26	147,17	146,26	144,30	144,29
C1	127,91	128,06	128,27	128,07	127,33	128,02	128,06	128,44	128,85	130,70
C2	134,41	133,84	133,64	134,63	134,78	134,52	133,53	134,79	134,54	134,52
C3	126,89	122,04	122,68	122,42	121,93	122,22	121,58	122,40	121,99	123,93
C4	130,71	128,89	129,28	128,90	129,94	131,08	129,20	129,32	130,68	128,90
C5	128,85	128,06	128,45	128,79	128,40	128,84	129,00	128,04	130,68	127,52
C6	127,39	127,06	125,14	127,03	126,80	126,96	127,23	127,56	127,51	126,97
C7	127,91	127,67	127,56	127,64	127,13	127,49	128,06	128,44	128,03	128,02
C8	128,01	128,98	129,28	128,90	129,08	130,65	129,20	129,20	128,91	128,90
C9	133,64	133,59	132,94	133,04	133,57	133,61	131,98	133,58	133,63	133,61
C10	133,29	132,58	132,94	132,63	132,31	132,80	131,64	132,80	132,81	132,78
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	55,82	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	-	56,66	-	-	-	-	-	-	56,37	56,31
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	56,12	61,27	-	-	-	55,74	-	-	-	56,31

Valores obtidos em CDCl<sub>3</sub> (compostos **32**, **64**, **35**, **33**, **66**, **67** e **70**) e \*DMSO-d<sub>6</sub> (compostos **65**, **68** e **69**).



**Tabela 4:** Valores de deslocamentos químicos ( $\delta$  em ppm) de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) das chalconas **44**, **45**, **75**, **76**, **41**, **42** e **43**, derivadas da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**.

C	44	45	75	76	41	42	43
C=O	194,53	194,08	194,30	194,69	193,01	194,95	194,05
C1'	112,11	112,04	111,66	110,62	110,99	112,49	111,94
C2'	159,14	159,32	159,21	159,18	159,47	158,80	159,18
C3'	91,01	91,02	90,97	90,81	90,97	90,91	90,98
C4'	162,68	162,83	162,82	162,98	163,21	162,19	162,81
C5'	91,01	91,02	90,97	90,81	90,97	90,91	90,98
C6'	159,14	159,32	159,21	159,18	159,47	158,80	159,18
C $\alpha$	124,09	123,64	127,27	129,53	132,65	122,84	129,31
C $\beta$	144,49	140,94	140,17	140,14	141,71	146,20	142,54
C1	128,75	133,93	135,28	133,73	140,05	124,67	136,23
C2	134,45	125,43	133,52	148,51	129,05	130,47	129,74
C3	126,86	125,75	131,48	125,12	124,31	111,99	129,66
C4	130,49	128,96	131,08	131,58	148,51	152,05	133,82
C5	128,80	130,59	128,04	133,77	124,31	111,99	129,66
C6	127,39	126,35	130,28	130,30	129,05	130,47	129,74
C7	128,00	126,94	-	-	-	-	-
C8	129,49	125,43	-	-	-	-	-
C9	133,55	131,78	-	-	-	-	-
C10	132,83	132,63	-	-	-	-	-
<i>o</i> '-OCH <sub>3</sub>	56,19	56,19	56,13	56,08	56,21	56,15	56,18
<i>p</i> '-OCH <sub>3</sub>	55,71	55,73	55,69	55,68	55,75	55,68	55,70
N-CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	40,38	-

### **5.3 Avaliação da atividade biológica**

#### **5.3.1 Atividade anti-leishmania**

Os testes para verificação da atividade anti-leishmania das chalconas sintetizadas foram desenvolvidos no Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), pelo grupo de pesquisa da Prof. Dra. Bartira Rossi Bergmann.

##### **a) Atividade antiamastigota**

As chalconas foram testadas sobre culturas de macrófagos infectados com amastigotas transfectadas com green fluorescence protein (GFP) de *Leishmania amazonensis*, para avaliação da inibição da forma intracelular do parasita. Os macrófagos de peritônio de camundongos foram obtidos por lavagem do peritônio com meio de cultura e então infectados com promastigotas-GFP de *L. amazonensis*. Após 4 horas, tempo necessário para a diferenciação das formas promastigotas em amastigotas, tratou-se as culturas com soluções dos compostos. As culturas ficaram sob efeito destes por 72 horas, e então foram transferidas para placas de 96 poços apropriadas para quantificação da fluorescência em fluorímetro de placa. A atividade é inversamente proporcional à fluorescência da cultura, e os resultados foram expressos em termos de porcentagem (%) do controle (macrófagos não parasitados).

##### **b) Ensaios de citotoxicidade**

Utilizou-se macrófagos peritoniais como células-alvo, devido ao fato dos macrófagos serem as células hospedeiras das formas amastigotas de *Leishmania* sp.. Os compostos foram adicionados sobre culturas normais das células e após 48 horas a viabilidade celular (permeabilidade da membrana) foi determinada pelo aumento da enzima lactato desidrogenase (LDH) no sobrenadante. A LDH é uma enzima citoplasmática que é liberada quando há lise celular. Os resultados foram expressos em porcentagem (%) da atividade citotóxica.

### 5.3.2 Inibição da produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico

Os experimentos para verificação da inibição da produção de nitrito pelas chalconas sintetizadas foram desenvolvidos no Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. João Batista Calixto.

#### a) Cultura de macrófagos

Macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7 foram cultivados em meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) contendo 2 mM de glutamina, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina e 10% de soro fetal bovino. As células foram mantidas em incubador umidificado a 37 °C, sob atmosfera contendo 95% de O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub>.

#### b) Determinação da produção de nitrito

Os macrófagos foram incubados em uma placa de 96 poços (2,5 x 10<sup>5</sup>/poço), a 37 °C, sob atmosfera contendo 95% de O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub>, para permitir a adesão dos mesmos. Após 12 horas, os poços foram aspirados e receberam meio de cultura contendo veículo ou os compostos a serem testados, sendo incubados por 30 minutos antes da estimulação das células com LPS (lipopolissacarídeo de parede bacteriana gram negativa), em um volume total de 250 µl. Vinte e quatro horas depois, 100 µl do sobrenadante de cada poço foi transferido para uma nova placa. A produção de nitrito neste sobrenadante foi determinada através da adição de 100 µl de reagente de Griess (sulfanilamida 1% e α-naftil-etilenodiamina 0.1%, proporção 1:1), incubação por 5 minutos à temperatura ambiente e posterior leitura da absorbância a 550 nm em um leitor de ELISA. Uma curva de NaNO<sub>2</sub> foi utilizada para calcular a concentração de nitrito produzida. A absorbância é diretamente proporcional à concentração de nitrito. Os resultados foram expressos em porcentagem (%) de inibição da produção de nitrito.

**c) Viabilidade celular**

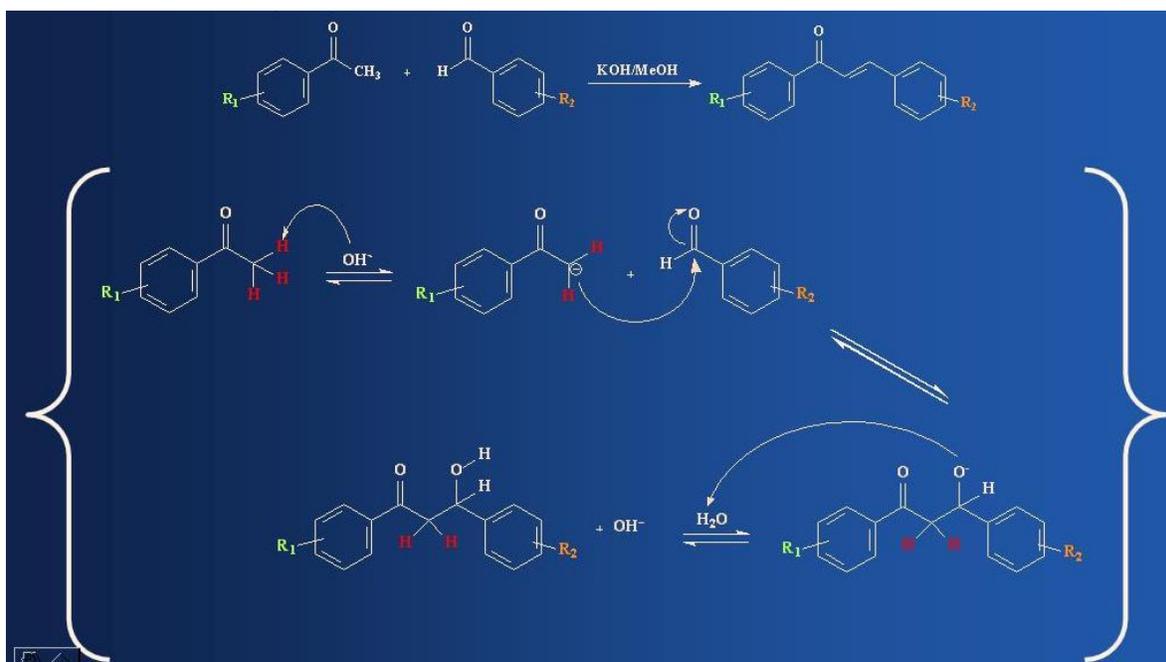
Após a determinação da produção de nitrito as células foram submetidas ao ensaio de viabilidade celular. A citotoxicidade foi determinada através da adição de 10 µl de uma solução 5 mg/ml de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium (MTT) em cada poço e incubação a 37 °C sob atmosfera contendo 95% de O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub> por pelo menos 3 horas. Os poços foram então aspirados e adicionou-se 200 µl de DMSO em cada um deles. Após 15 minutos de incubação sob agitação e temperatura ambiente, a absorbância foi determinada a 550 nM em um leitor de ELISA. Os resultados foram expressos em porcentagem (%) da viabilidade celular.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 Sínteses

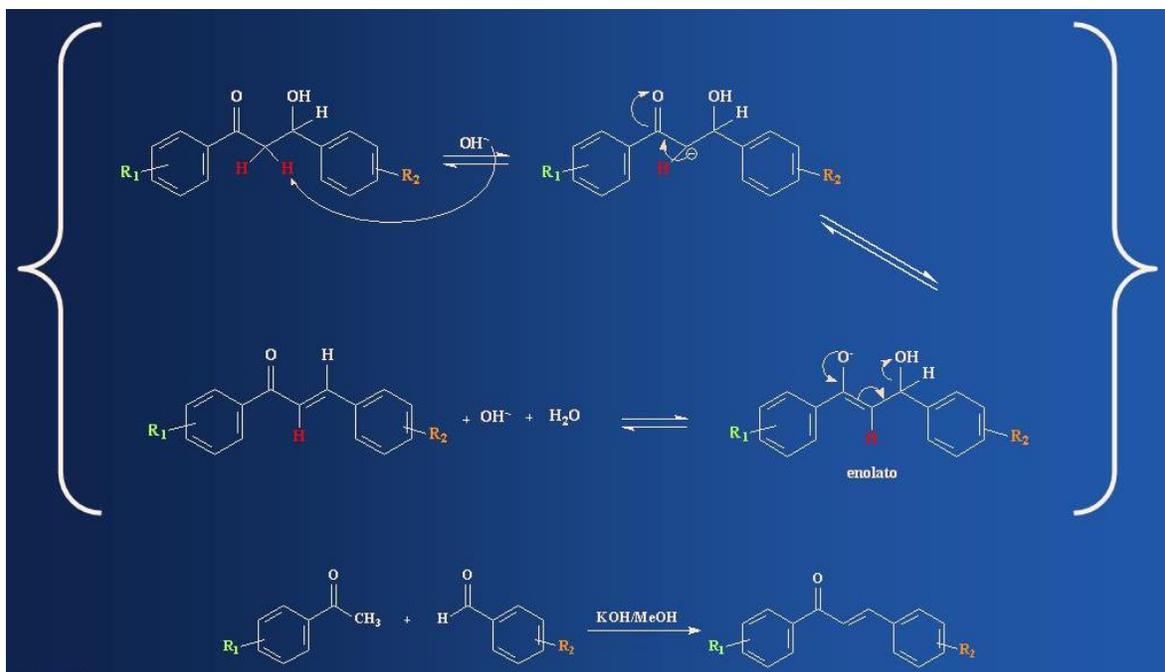
Sintetizou-se todas as chalconas conforme citado anteriormente nos Procedimentos Experimentais. Para todos os compostos foram realizadas análises de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia no IV e leitura do ponto de fusão.

O mecanismo de ação da formação das chalconas foi a condensação aldólica seguida de desidratação básica (Figuras 35 e 36). Primeiramente, ocorreu a etapa de deprotonação, onde a base removeu um hidrogênio alfa ácido da molécula de cetona para formar o íon enolato, estabilizado por ressonância. Através de ataque nucleofílico, o íon enolato atacou uma molécula de aldeído (na posição alfa ao grupo carbonila eletrofilico), formando um íon alcóxido (intermediário tetraédrico). A protonação do íon alcóxido gerou o produto de condensação e regenerou o catalisador básico (Figura 35).



**Figura 35:** Etapas de deprotonação e ataque nucleofílico para formação do produto de condensação.

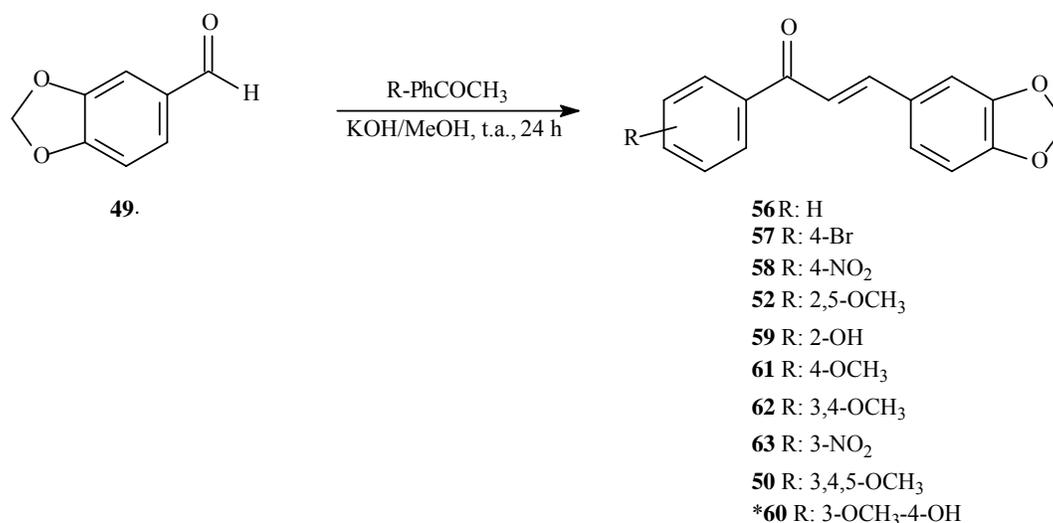
A formação da enona conjugada ocorreu por desidratação, que pode ser catalisada por base ou por ácido. Neste caso, em condições básicas, um hidrogênio ácido foi abstraído da posição alfa para resultar em um íon enolato, que eliminou o grupo de saída  $-\text{OH}$ , formando a chalcona (Figura 36). Em condições ácidas, seria formado o enol, o grupo  $-\text{OH}$  seria protonado e a água, eliminada.



**Figura 36:** Etapa de desidratação para obtenção da chalcona.

### 6.1.1 Síntese das chalconas **56**, **57**, **58**, **52**, **59**, **61**, **62**, **63**, **50** e **60**, derivadas do 3,4-metilenodioxibenzenal **49**

Foram sintetizadas dez chalconas a partir da reação de condensação aldólica entre o 3,4-metilenodioxibenzenal **49** e diferentes acetofenonas, utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente, à temperatura ambiente por 24 horas,<sup>26</sup> resultando em nove compostos já descritos na literatura (**56**, **57**, **58**, **52**, **59**, **61**, **62**, **63**, **50**)<sup>24, 62, 144-148</sup> e um inédito (**60**) (Figura 37).



**Figura 37:** Síntese de chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxi-benzaldeído **49**. \*chalcona inédita.

Os rendimentos e pontos de fusão das chalconas obtidas estão listados na Tabela 5.

**Tabela 5:** Rendimentos e pontos de fusão das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxi-benzaldeído **49**.

Compostos	R	Rendimento (%)	P.F. (°C)		Nº Registro CHEMCATS
			Experimental	Lit.	
<b>56</b>	H	66,62	115-117	117 <sup>24</sup>	644-34-8
<b>57</b>	4-Br	75,77	137-139	111-113 <sup>144</sup>	36716-01-5
<b>58</b>	4-NO <sub>2</sub>	50,41	200-202	206 <sup>145</sup>	92858-63-4
<b>52</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	74,25	96-98	101 <sup>62</sup>	58344-61-9
<b>59</b>	2-OH	62,43	135-137	140 <sup>146</sup>	16669-99-1
<b>61</b>	4-OCH <sub>3</sub>	76,68	131-132	134-135 <sup>147</sup>	2373-93-5
<b>62</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	72,47	126-128	143-144 <sup>148</sup>	51116-22-4
<b>63</b>	3-NO <sub>2</sub>	40,29	144-146	**	215778-54-4
<b>50</b>	3,4,5-OCH <sub>3</sub>	87,83	133-134	135 <sup>62</sup>	58344-62-0
<b>60*</b>	3-OCH <sub>3</sub> -4-OH	46,77	134-136	-	-

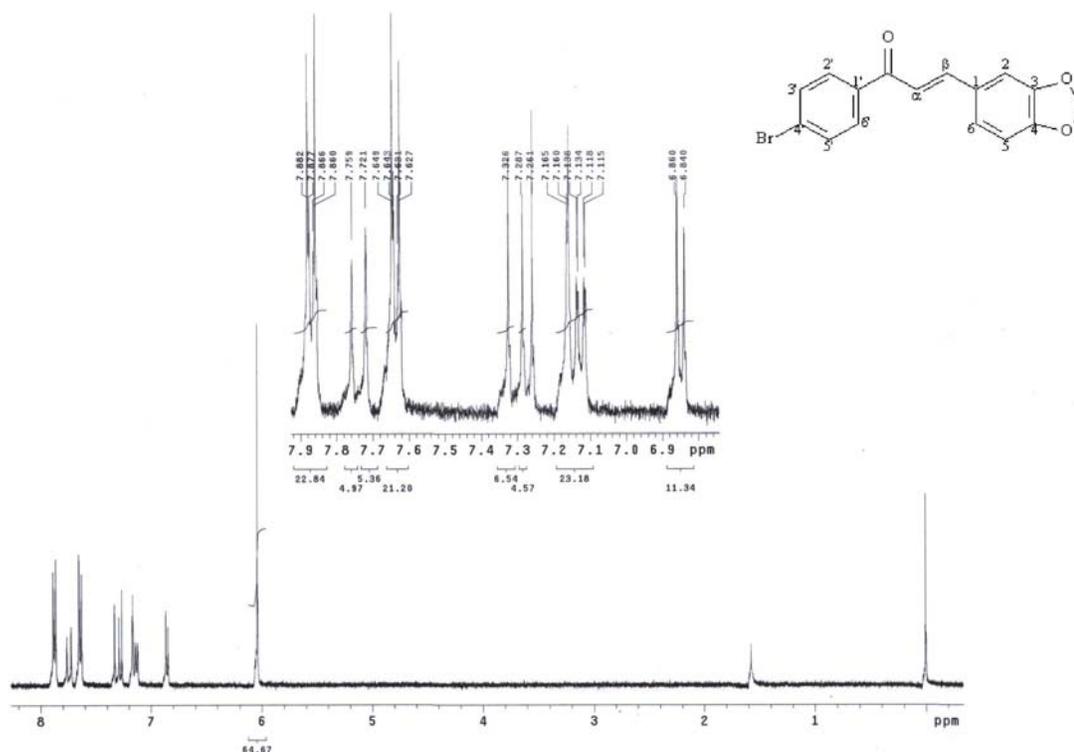
CHEMCATS = número de registro no CAS, obtido através do SciFinder.

\* Chalcona inédita. \*\* P.F. não encontrado na literatura.

Podemos observar que os menores rendimentos foram os das chalconas **58**, **63** e **60**. Para as duas primeiras este fato pode ser explicado pela presença do grupo nitro (NO<sub>2</sub>) na acetofenona, que retira elétrons do anel aromático estabilizando o ânion enolato, deixando-o, conseqüentemente, menos reativo. Já para a chalcona **60**, a influência é da presença da hidroxila não protegida na posição 4 da acetofenona, que pode ter seu próton abstraído pela força da base na reação, o que poderia ter provocado a formação de outros produtos (considerados impurezas). A chalcona **59** também apresenta uma hidroxila livre na posição 2', entretanto, esta reação é favorecida pela presença da ligação hidrogênio intramolecular existente entre a hidroxila da acetofenona e sua carbonila. As demais chalconas apresentaram rendimentos variando entre 66,62 e 87,83%.

Os pontos de fusão obtidos experimentalmente apresentaram-se menores em algumas unidades em °C quando comparados aos dados obtidos da literatura, possivelmente por não estarem corrigidos. Para os pontos de fusão das estruturas **57** e **62** observou-se grande divergência com a literatura, entretanto, os dados espectrais confirmam a pureza de todos os compostos. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e de espectroscopia no IV das chalconas **56**, **58**, **52**, **59**, **61**, **63** e **50** são apresentados no Anexo I. Para as chalconas com grande variação no ponto de fusão (**57** e **62**) e para a chalcona inédita desta série (**60**), discutiremos a seguir os dados obtidos nas análises.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **57** (Figura 38) observamos o deslocamento do hidrogênio 2 em 7,16 ppm na forma de um singleto. Os hidrogênios 5 e 6 aparecem em 6,85 e 7,12 ppm, respectivamente, na forma de dois dubletos acoplados entre si ( $J = 8,00$  Hz). Os deslocamentos dos hidrogênios 3' e 5', e 2' e 6', encontram-se na forma de dois dubletos acoplados entre si ( $J = 6,8$  Hz), respectivamente, em 7,63 e 7,87 ppm. Os dois hidrogênios da unidade metilenodioxila estão em 6,05 ppm, na forma de um singleto. Os deslocamentos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se como dois dubletos acoplados entre si em 7,30 e 7,74 ppm, respectivamente, com  $J = 15,6$  Hz, evidenciando a configuração *E* da molécula.

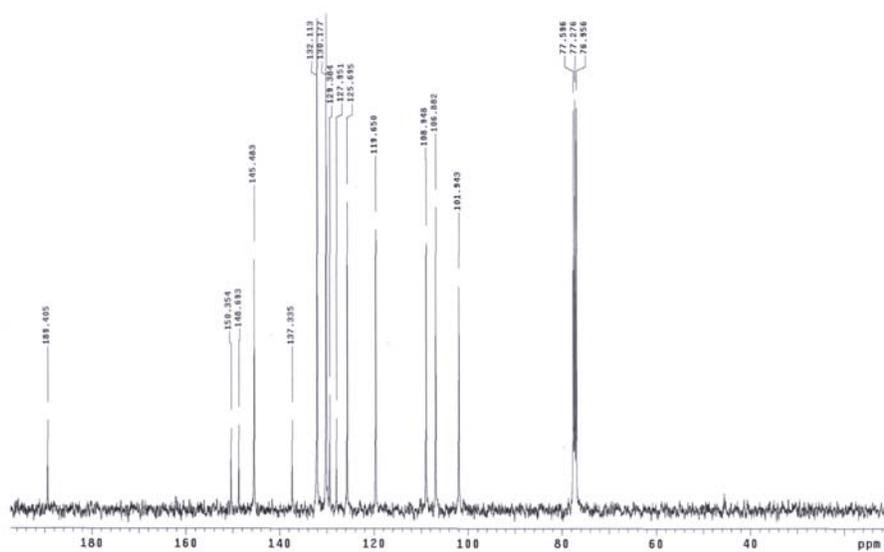


**Figura 38:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da chalcona **57**.

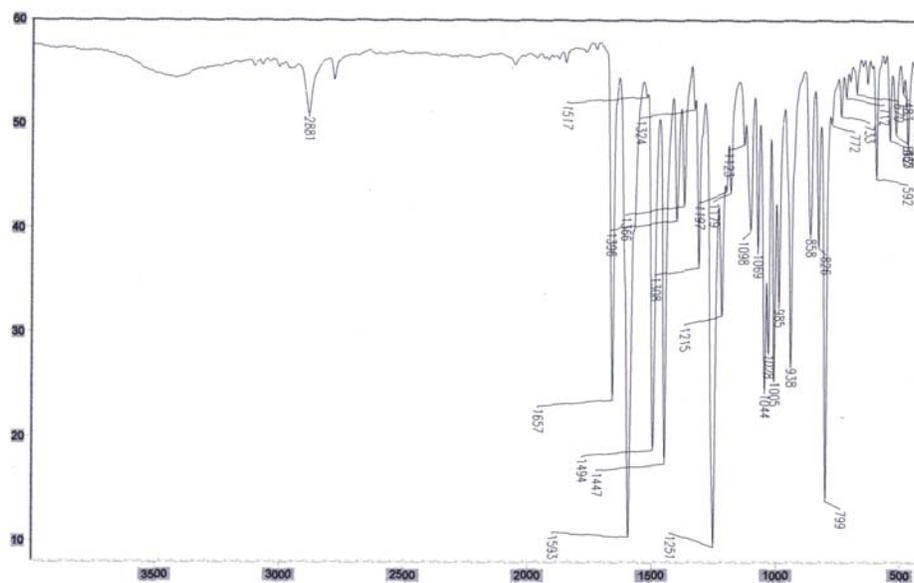
No espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **57** (Figura 39), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 189,40 ppm e os carbonos 1' e 4' em 137,33 e 129,38 ppm, respectivamente. Os carbonos 2' e 6', e 3' e 5', aparecem juntos no mesmo sinal em 130,77 e 132,11 ppm, respectivamente. Os carbonos olefinicos  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se em 125,69 e 145,48 ppm, enquanto os carbonos 1, 2, 5 e 6 estão em 127,95, 106,88, 108,94 e 119,65 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 3 e 4 aparecem em 148,69 e 150,35 ppm e o carbono da unidade metilenodioxila encontra-se em 101,94 ppm.

No espectro de absorção no IV (Figura 40), as absorções mais características da chalcona **57** são as da cetona conjugada (C=O) em 1657, da dupla ligação (C=C) em 1593 e da ligação C-O em 1251 e 1028 cm<sup>-1</sup>.

Todos estes dados confirmam a estrutura da chalcona **57**, sugerindo que o ponto de fusão descrito na literatura provavelmente não esteja correto.



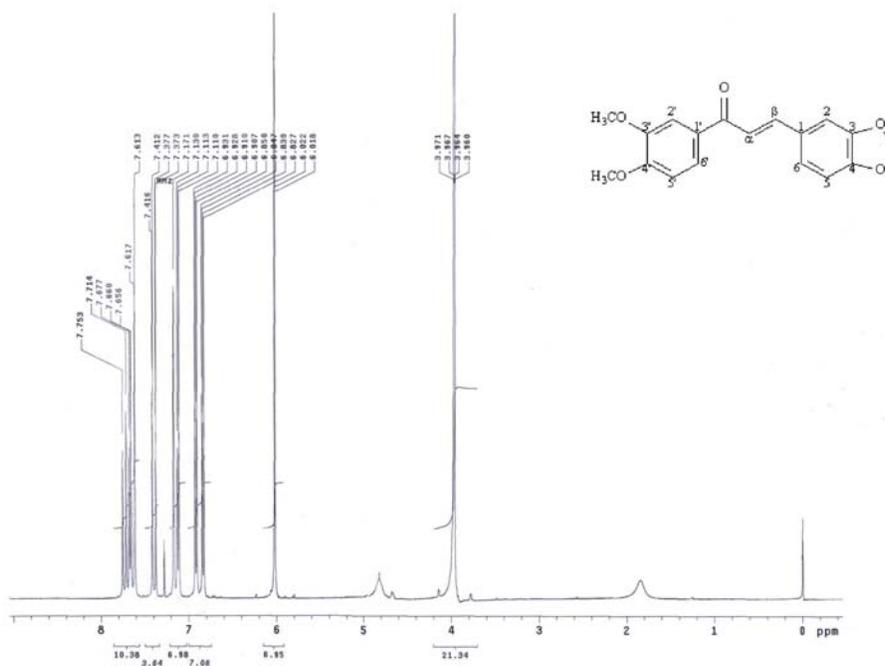
**Figura 39:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **57**.



**Figura 40:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **57**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **62** (Figura 41) observamos o deslocamento do hidrogênio 2 em 7,17 ppm e do hidrogênio 2' em 7,61 ppm, ambos na forma de singletos. Os hidrogênios 5 e 6 aparecem em 6,84 e 6,92 ppm, respectivamente, na forma de dois dubletos acoplados entre si ( $J = 8,4$  Hz). Os deslocamentos dos hidrogênios 5' e 6', encontram-se na forma de dois dubletos acoplados entre si ( $J = 7,6$  Hz), respectivamente, em 7,66 e 7,12 ppm. O hidrogênios da unidade metilenodioxila estão em 6,02 ppm, na forma de um singlete, e os as metilas aparecem em 3,96 e 3,97 ppm. Os deslocamentos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se como dois dubletos acoplados entre si em 7,39 e 7,73 ppm, respectivamente, com  $J = 15,6$  Hz, evidenciando a configuração *E* da molécula.

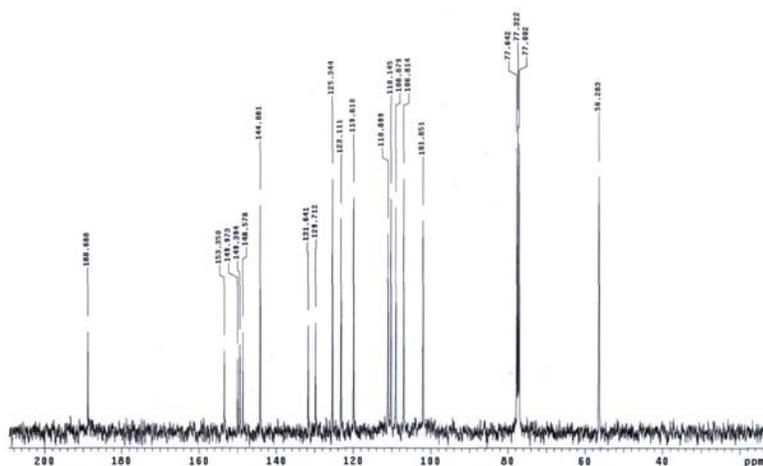
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **62** (Figura 42), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 188,69 ppm e os carbonos 1', 2', 5' e 6' em 131,64, 110,90, 110,15 e 123,11 ppm, respectivamente. Os carbonos 3' e 4' aparecem em 149,39 e 153,35 ppm, respectivamente. Os carbonos olefínicos  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se em 125,34 e 144,08 ppm, enquanto os carbonos 1, 2, 5 e 6 estão em 129,71, 106,81, 108,88 e 119,81 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 3 e 4 aparecem em 148,58 e 149,57 ppm e o carbono da unidade metilenodioxila encontra-se em 101,85 ppm.



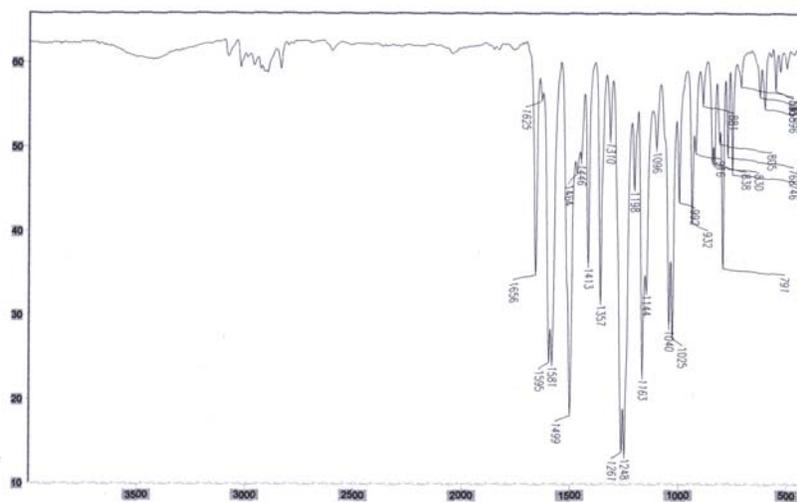
**Figura 41:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **62**.

No espectro de absorção no IV (Figura 43), as absorções mais características da chalcona **62** são as da cetona conjugada (C=O) em 1656, da dupla ligação (C=C) em 1581 e da ligação C-O em 1248 e 1025  $\text{cm}^{-1}$ .

Todos estes dados confirmam a estrutura da chalcona **62**, sugerindo que o ponto de fusão descrito na literatura provavelmente esteja errado.

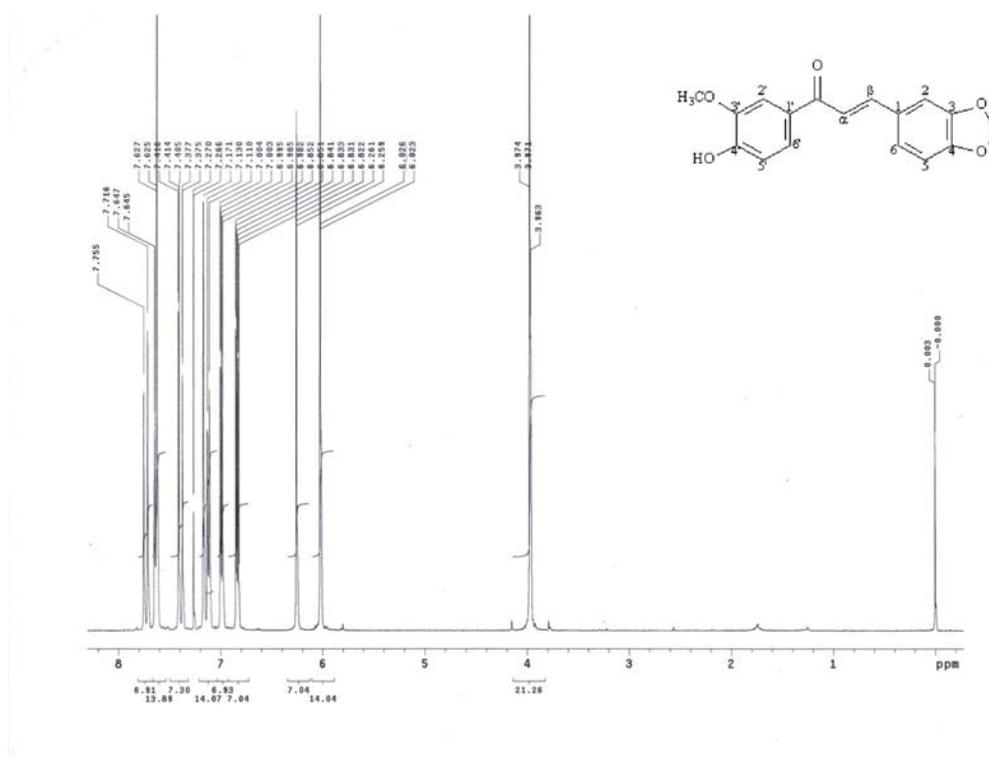


**Figura 42:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **62**.



**Figura 43:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **62**.

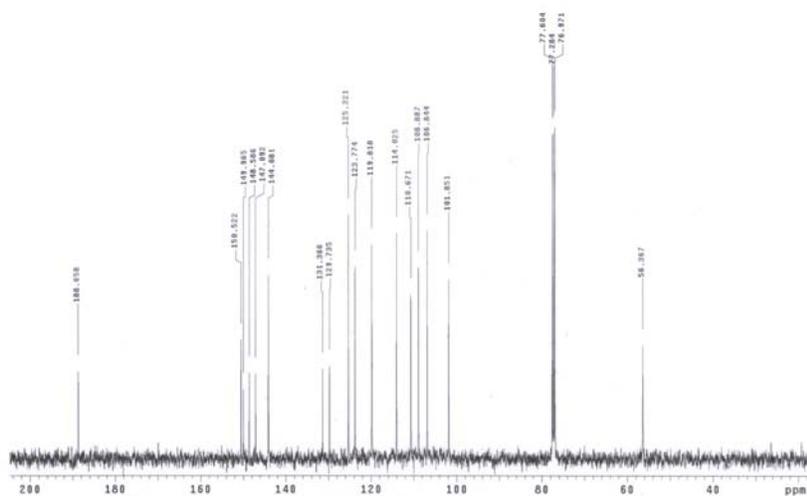
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **60** (Figura 44) observamos o deslocamento dos 3 hidrogênios da metoxila em 3,97 ppm e o do hidrogênio da hidroxila em 6,26 ppm, ambos na forma de singletos. O hidrogênio 2' aparece em 7,62 ppm e o hidrogênio 2 em 7,17 ppm, também como singletos. Os deslocamentos dos hidrogênios 5' e 6' encontram-se na forma de dois dubletos acoplados entre si ( $J = 8,00$  Hz), respectivamente, em 7,63 e 7,12 ppm. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios 5 e 6 aparecem em 6,84 e 6,99 ppm, respectivamente, na forma de dois dubletos acoplados entre si ( $J = 8,00$  Hz). O dois hidrogênios da unidade metilenodioxila estão em 6,02 ppm, na forma de um singlete. Os deslocamentos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se como dois dubletos acoplados entre si em 7,39 e 7,73 ppm, respectivamente, com  $J = 15,6$  Hz, evidenciando a configuração *E* da molécula.



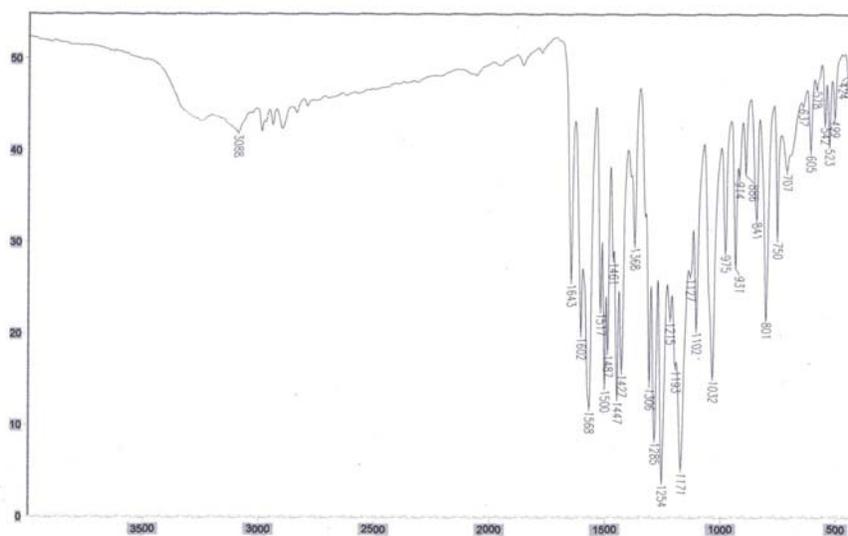
**Figura 44:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **60**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **60** (Figura 45), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 188,66 ppm, os carbonos 3' e 4' em 150,52 e 149,97 ppm, e os carbonos 1', 2', 5', 6', em 131,37, 110,67, 114,03, 123,77 ppm, respectivamente.

Os carbonos olefínicos  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se em 125,32 e 144,08 ppm, enquanto os carbonos 1, 2, 5 e 6 estão em 129,74, 106,84, 108,89 e 119,82 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 3 e 4 aparecem em 147,09 e 148,59 ppm, o carbono da metoxila encontra-se em 56,37 ppm e o da unidade metilenodioxila em 101,85 ppm.



**Figura 45:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **60**.



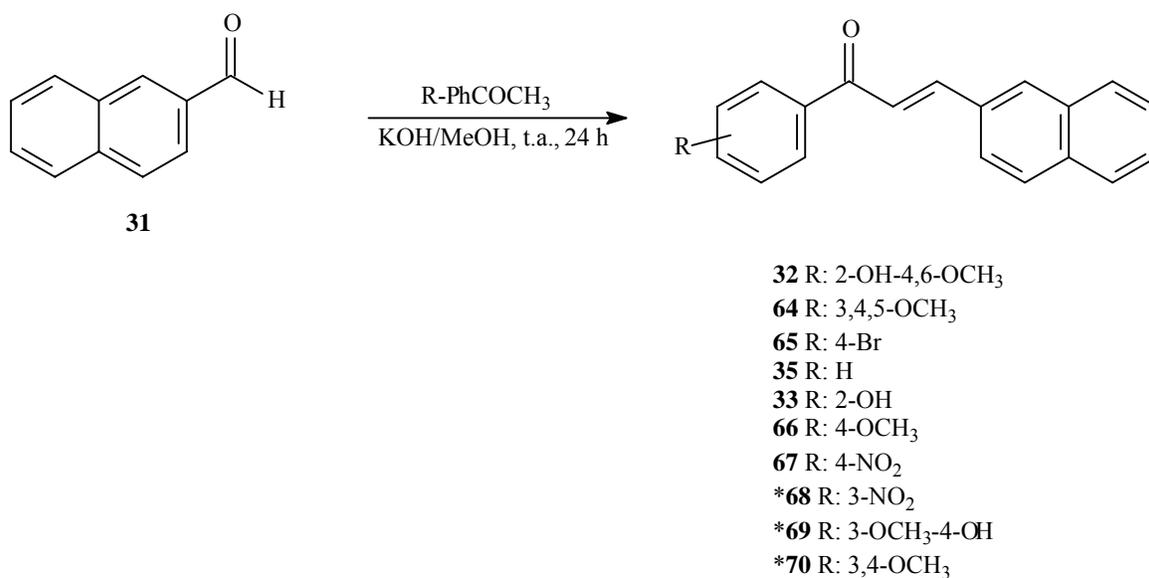
**Figura 46:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **60**.

No espectro de absorção no IV (Figura 46), as absorções mais características da chalcona **60** são as da cetona conjugada (C=O) em 1643, da dupla ligação (C=C) em 1658, do OH em 3216 e da ligação C-O em 1254 e 1032  $\text{cm}^{-1}$ .

Todos estes dados confirmam a estrutura da chalcona **60**.

### 6.1.2 Síntese das chalconas **32**, **64**, **65**, **35**, **33**, **66**, **67**, **68**, **69** e **70**, derivadas do 2-naftaldeído **31**

Foram sintetizadas dez chalconas a partir da reação de condensação aldólica entre o 2-naftaldeído **31** e diferentes acetofenonas, utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente, à temperatura ambiente por 24 horas,<sup>26</sup> resultando em sete compostos já descritos na literatura (**32**, **64**, **65**, **35**, **33**, **66**, **67**)<sup>38,40,50,127,133,149</sup> e três inéditos (**68**, **69** e **70**) (Figura 47).



**Figura 47:** Síntese de chalconas derivadas do 2-naftaldeído **31**. \*chalconas inéditas.

Os rendimentos e pontos de fusão das chalconas obtidas estão listados na Tabela 6.

**Tabela 6:** Rendimentos e pontos de fusão das chalconas derivadas do 2-naftaldeído **31**.

Compostos	R	Rendimento	P.F. (°C)	P.F. (°C)	Nº Registro
		(%)	Experimental	Lit.	CHEMCATS
<b>32</b>	2-OH-4,6-OCH <sub>3</sub>	29,30	110-112	110-112 <sup>40,50,127</sup>	861107-91-7
<b>64</b>	3,4,5-OCH <sub>3</sub>	97,09	131-132	**	184579-53-1
<b>65</b>	4-Br	88,15	186-188	192-193 <sup>149</sup>	36715-55-6
<b>35</b>	H	94,77	152-154	**	42299-50-3
<b>33</b>	2-OH	66,11	135-137	146-148 <sup>132</sup>	83759-80-2
<b>66</b>	4-OCH <sub>3</sub>	90,45	173-175	**	56412-57-8
<b>67</b>	4-NO <sub>2</sub>	73,22	206-208	**	57115-09-0
<b>68*</b>	3-NO <sub>2</sub>	71,46	149-151	-	879737-70-9
<b>69*</b>	3-OCH <sub>3</sub> -4-OH	39,57	166-168	-	879756-17-9
<b>70*</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	96,50	168-170	-	870770-71-1

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

\* Chalconas inéditas. Com as informações disponíveis no SciFinder, verificou-se que estas estruturas possuem número de registro no CHEMCATS. Entretanto, não há nenhuma publicação com as mesmas na literatura.

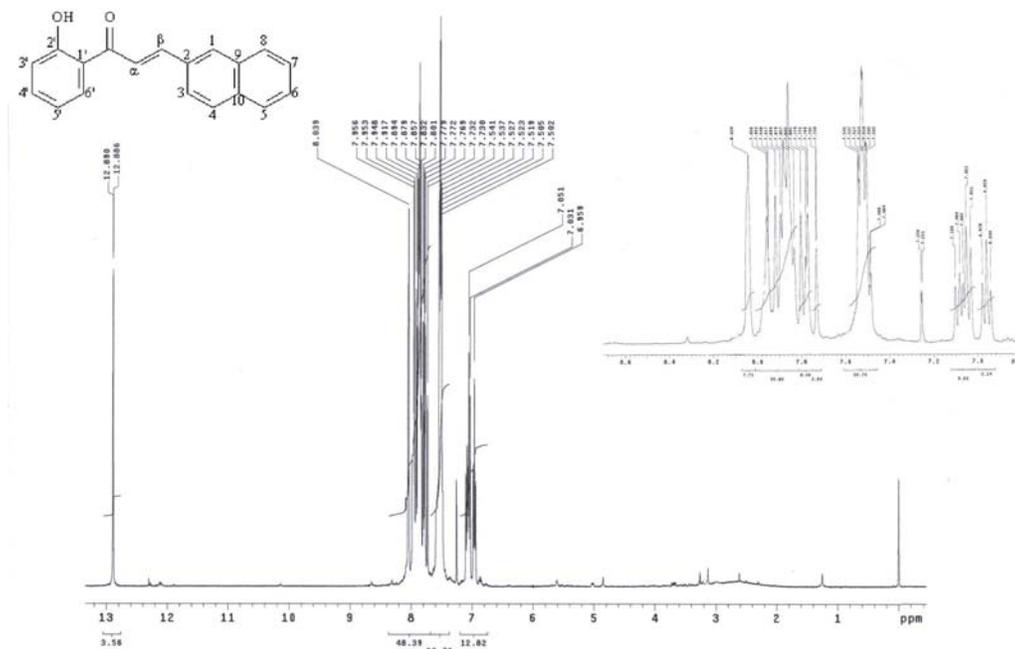
\*\* P.F. não encontrado na literatura.

Podemos observar que os menores rendimentos foram os das chalconas **32** e **69**. A primeira é derivada da xantoxilina **21**, que apresenta uma hidroxila livre na posição 2; o rendimento esperado para esta chalcona poderia ser maior, devido à presença da ligação hidrogênio existente entre a hidroxila e a carbonila desta acetofenona, entretanto, isso não foi observado. A segunda é derivada de uma acetofenona com uma hidroxila livre na posição 4, a qual pode ter seu próton abstraído pela força da base na reação, provocando a formação de outros produtos (considerados impurezas). As demais chalconas apresentaram rendimentos entre 66,11 e 97,09%.

O ponto de fusão obtido experimentalmente para a chalcona **65** apresentou-se menor em algumas unidades em °C quando comparado ao obtido da literatura, possivelmente por não estar corrigido. Para o ponto de fusão da chalcona **33** observou-se grande divergência com a literatura, entretanto, os dados espectrais confirmam a pureza de todos os compostos. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e de espectroscopia no IV das chalconas **32**, **64**, **65**,

**35**, **66** e **67** são apresentados no Anexo I. Para a chalcona **33** e para as chalconas inéditas desta série (**68**, **69** e **70**), discutiremos a seguir os dados obtidos nas análises.

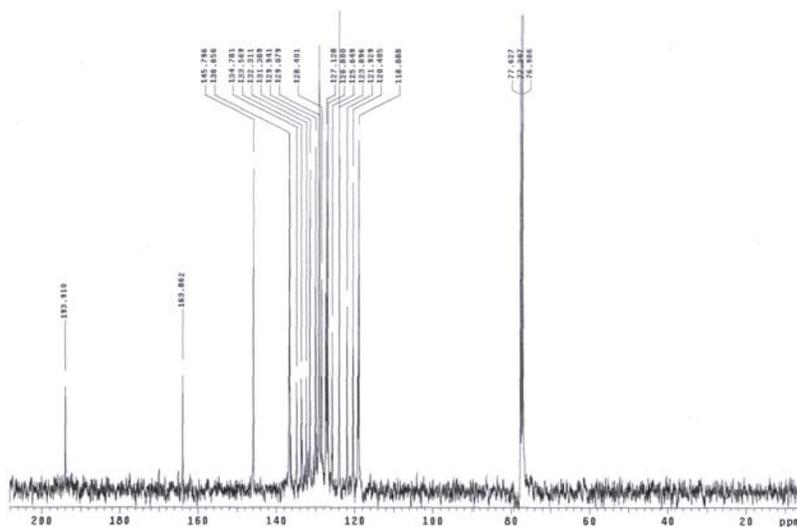
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **33** (Figura 48) observamos o deslocamento do hidrogênio 1 em 8,04 ppm, na forma de um singlete. Os deslocamentos dos hidrogênios 5, 6, 7, 8 e 6' aparecem na forma de um multipletto entre 7,78-7,89 ppm. O hidrogênio 3' encontra-se como um dubleto ( $J = 8,0$  Hz), em 6,96 ppm, e o hidrogênio 5' como um multipletto entre 7,03-7,10 ppm. Os hidrogênios 3, 4 e 4' aparecem em um multipletto entre 7,48-7,54 ppm. O deslocamento do hidrogênio da hidroxila é observado em 12,89 ppm, devido ao fato da existência de uma ligação hidrogênio com o oxigênio da carbonila. Os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se, respectivamente, em 7,75 e 7,93 ppm, como dois dubletos acoplados entre si, com  $J = 16,0$  Hz, evidenciando a configuração *E* da molécula.



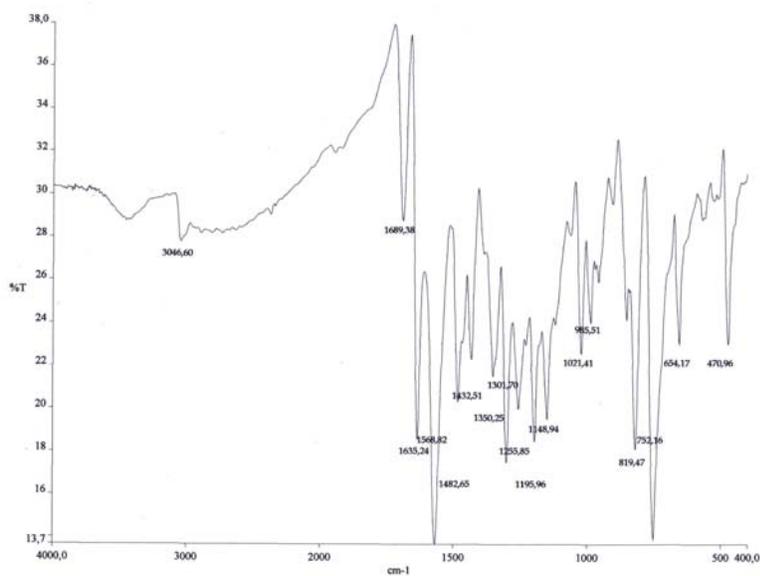
**Figura 48:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **33**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **33** (Figura 49), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 193,91 ppm, os carbonos 3 e 4 em 121,93 e 129,94 ppm, e os carbonos 5, 6, 7, 8, 9 e 10 em 128,40, 126,80, 127,13, 129,08, 133,57 e 132,31

respectivamente. Os carbonos 1 e 2 encontram-se em 127,33 e 134,78 ppm. Os carbonos olefinicos  $\alpha$  e  $\beta$  são observados em 123,89 e 145,79 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 1', 2' e 3' aparecem em 125,62, 163,86 e 118,89 ppm, e os dos carbonos 4', 5' e 6' em 136,65, 120,41 e 131,39 ppm, respectivamente.



**Figura 49:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **33**.

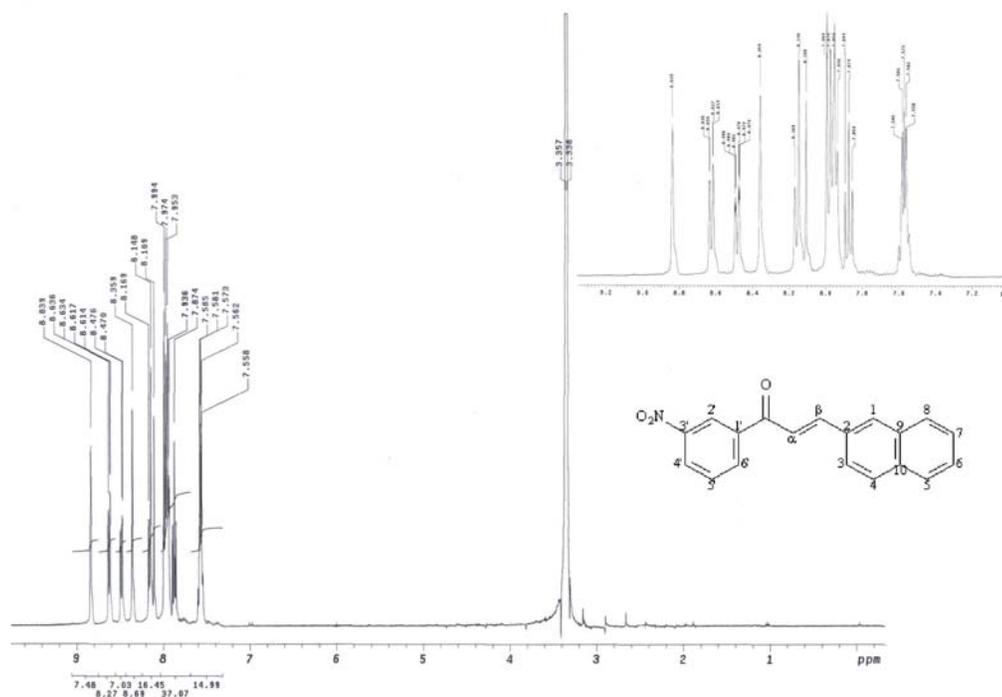


**Figura 50:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **33**.

No espectro de absorção no IV (Figura 50), as absorções mais características da chalcona **33** são as da cetona conjugada (C=O) em 1689, da dupla ligação (C=C) em 1568 e do OH em 3195  $\text{cm}^{-1}$ .

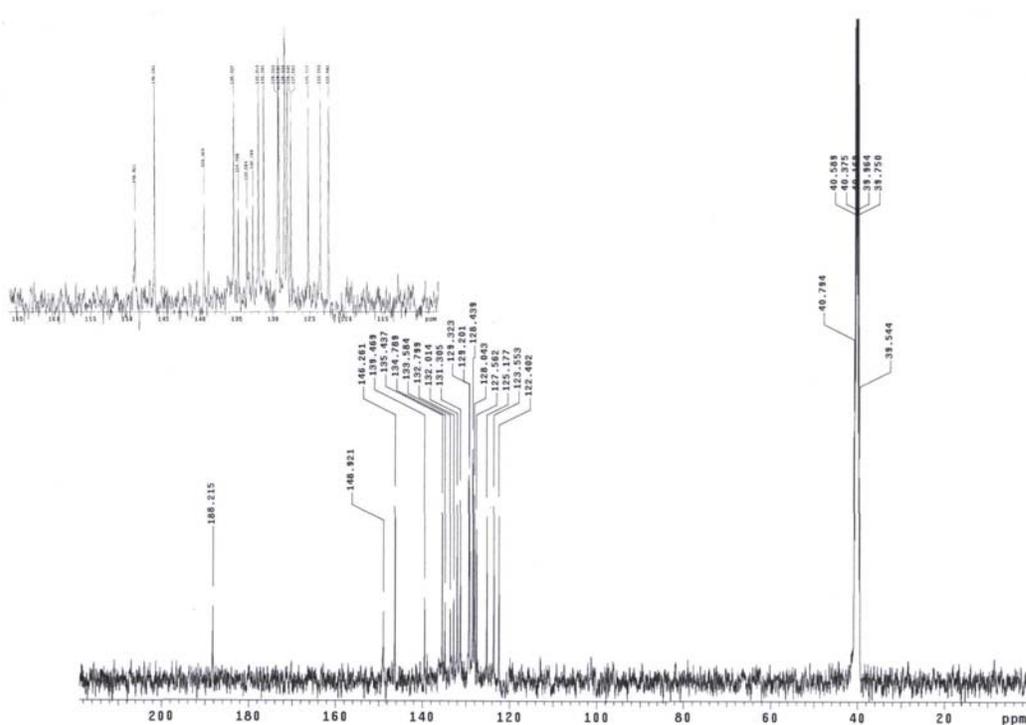
Todos estes dados confirmam a estrutura da chalcona **33**, sugerindo que o ponto de fusão descrito na literatura provavelmente está errado.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **68** (Figura 51) observamos o deslocamento do hidrogênio 1 em 8,36 ppm, na forma de um singlete. Os deslocamentos dos hidrogênios 6 e 7, e dos hidrogênios 3 e 4, aparecem na forma de multipletos, respectivamente entre 7,55-7,58 ppm, e entre 7,95-7,99 ppm. Os hidrogênios 5 e 8 encontram-se em 8,15 ppm na forma de um dubleto, com  $J = 8,4$  Hz. O hidrogênio 2' aparece em 8,84 ppm, na forma de um singlete, devido ao efeito da proximidade ao grupo nitro. Os deslocamentos dos hidrogênios 4' e 6' encontram-se, ambos na forma de dubletos, em 8,62 ppm ( $J = 7,6$  Hz) e 8,47 ppm ( $J = 8,4$  Hz), respectivamente. Já o H5' aparece como um duplo dubleto, com  $J = 8,0$  Hz, em 7,87 ppm. Os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se, respectivamente, em 7,95 e 8,13 ppm, como dois dubletos acoplados entre si, com  $J = 15,6$  Hz, evidenciando a configuração *E* da molécula.



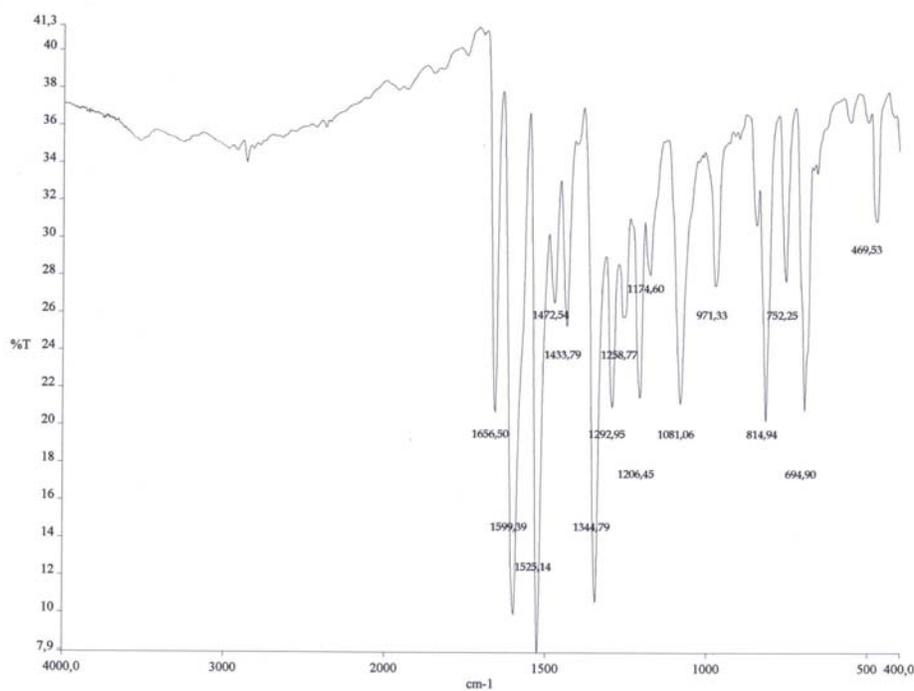
**Figura 51:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) da chalcona **68**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **68** (Figura 52), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 188,21 ppm, os carbonos 2, 3 e 4 em 134,79, 122,40 e 129,32 ppm, e os carbonos 5, 6, 8, 9 e 10 em 128,04, 127,56, 129,20, 133,58 e 132,80, respectivamente. Os carbonos 1 e 7 encontram-se juntos no mesmo sinal, em 128,44 ppm. Os carbonos olefínicos  $\alpha$  e  $\beta$  são observados em 123,55 e 146,26 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 1', 2' e 3' aparecem em 139,47, 135,44 e 148,92 ppm, e os dos carbonos 4', 5' e 6' em 131,30, 132,01 e 125,18 ppm, respectivamente.



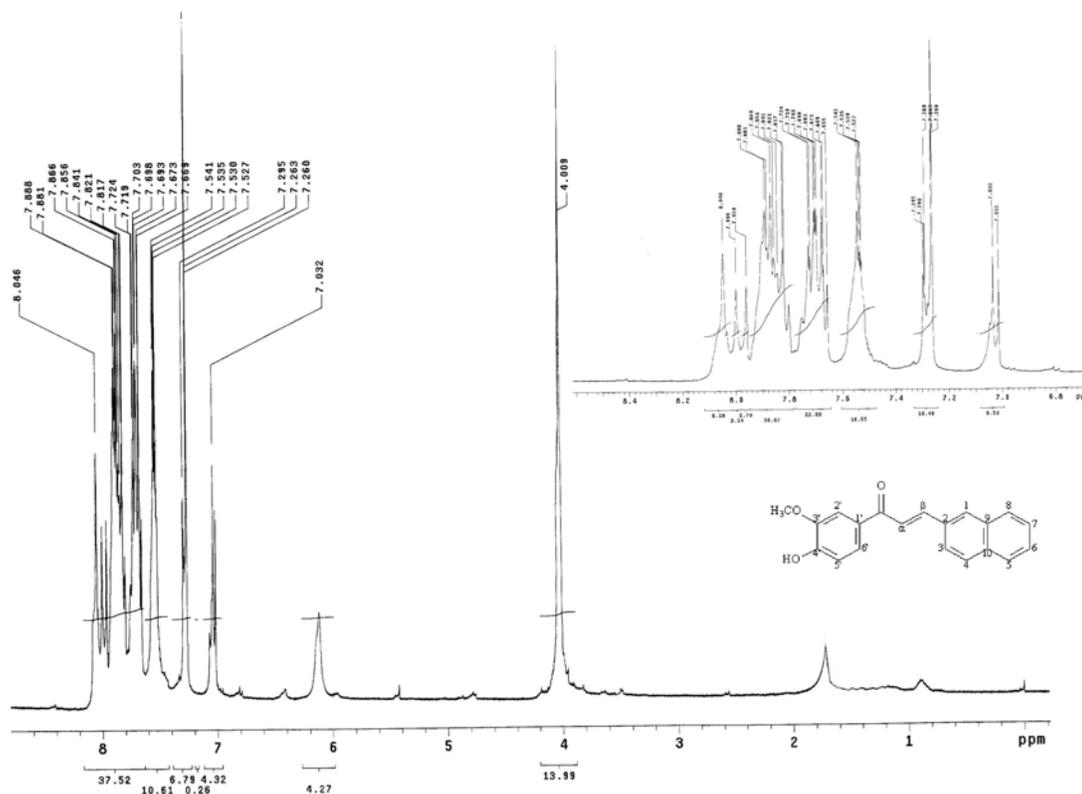
**Figura 52:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) da chalcona **68**.

No espectro de absorção no IV (Figura 53), as absorções mais características da chalcona **68** são as da cetona conjugada ( $\text{C}=\text{O}$ ) em 1656, da dupla ligação ( $\text{C}=\text{C}$ ) em 1599 e do grupo  $\text{NO}_2$  em 1525 e 1344  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 53:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **68**.

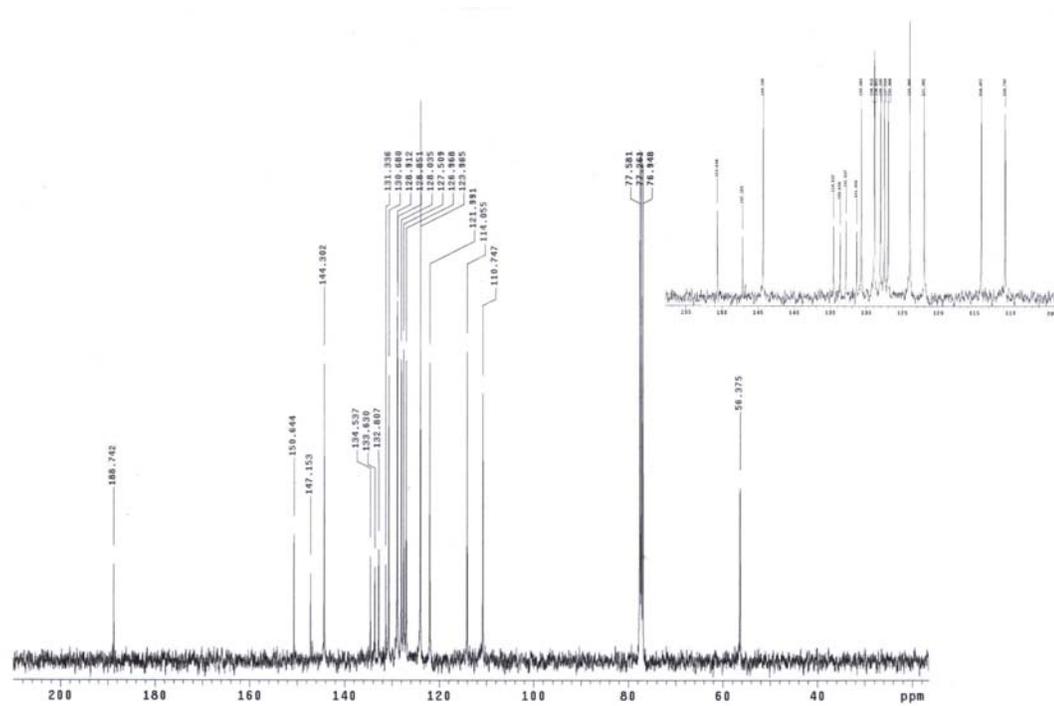
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **69** (Figura 54) observamos o deslocamento do hidrogênio 1 em 8,05 ppm, na forma de um singlete. Os deslocamentos dos hidrogênios 3, 6 e 7, e 4, 5 e 8, aparecem na forma de dois multipletos, respectivamente entre 7,66-7,72 ppm e 7,80-7,87 ppm. O hidrogênio 5' encontra-se na forma de um dubleto, com  $J = 8,0$  Hz, em 7,02 ppm, e o hidrogênio 2' aparece em 7,29 ppm, na forma de um singlete. O deslocamento do hidrogênio 6' está entre 7,52-7,54 ppm, na forma de multipletto,. Os hidrogênios da metoxila encontra-se em 4,01 ppm e o hidrogênio da hidroxila em 6,10 ppm. Os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se, respectivamente, em 7,83 e 7,97 ppm, como dois dubletos acoplados entre si, com  $J = 15,6$  Hz, evidenciando que a molécula possui configuração *E*.



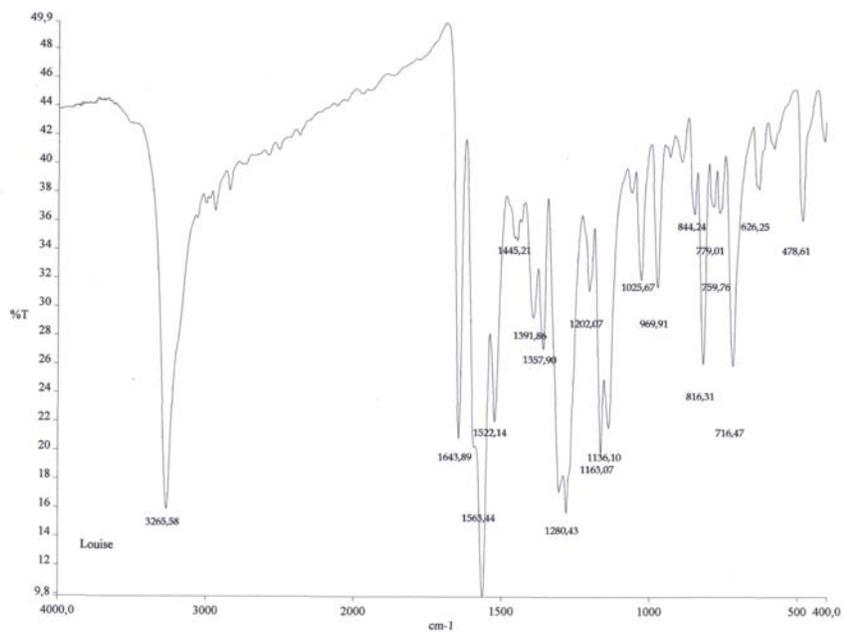
**Figura 54:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **69**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **69** (Figura 55), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 188,74 ppm, os carbonos 1, 2 e 3 em 128,85, 134,54 e 121,99 ppm, e os carbonos 6, 7, 8, 9 e 10 em 127,51, 128,03, 128,91, 133,63 e 132,81, respectivamente. Os carbonos 4 e 5 encontram-se juntos no mesmo sinal, em 130,68 ppm. Os carbonos olefínicos  $\alpha$  e  $\beta$  são observados em 123,96 e 144,30 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 1', 3' e 4' aparecem em 131,33, 150,64 e 147,15 ppm, e os dos carbonos 2', 5' e 6' em 110,74, 114,05 e 126,97 ppm, respectivamente.

No espectro de absorção no IV (Figura 56), as absorções mais características da chalcona **69** são as da cetona conjugada ( $\text{C}=\text{O}$ ) em 1643, da dupla ligação ( $\text{C}=\text{C}$ ) em 1563, da ligação  $\text{C}-\text{O}$  em 1280 e 1025 e do  $\text{OH}$  em  $3265\text{ cm}^{-1}$ .

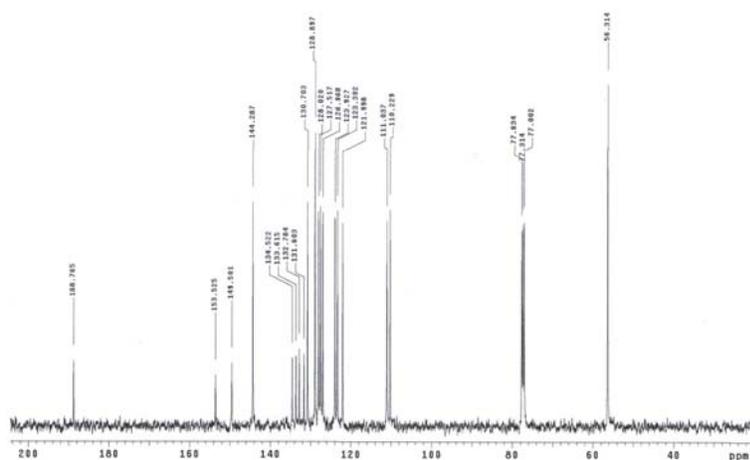


**Figura 55:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona **69**.



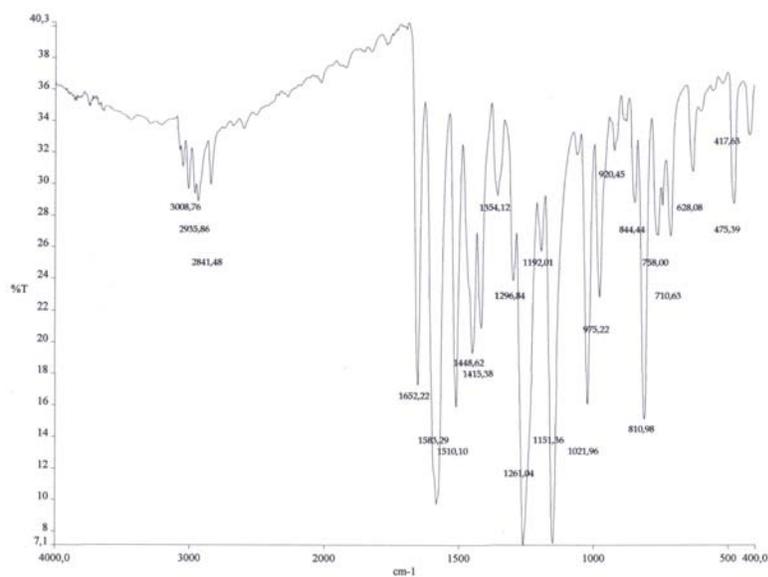
**Figura 56:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **69**.





**Figura 58:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **70**.

No espectro de absorção no IV (Figura 59), as absorções mais características da chalcona **70** são as da cetona conjugada ( $\text{C}=\text{O}$ ) em 1652, da dupla ligação ( $\text{C}=\text{C}$ ) em 1583 e da ligação  $\text{C}-\text{O}$  em 1261 e 1021  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 59:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **70**.

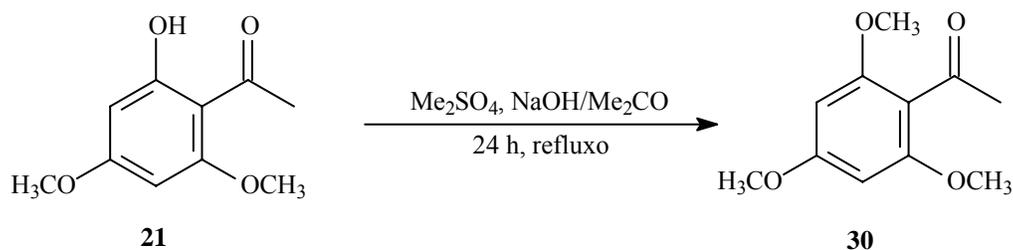
Os dados espectrais confirmam as estruturas das chalconas **68**, **69** e **70**.

Nestas duas séries de compostos (chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49** e do 2-naftaldeído **31**) pode ser observada uma correlação entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos  $\beta$  e os substituintes do anel A. O grupo nitro ( $\text{NO}_2$ ) (retirador de elétrons) nas posições 3' (chalconas **63** e **68**) e 4' (chalconas **58** e **67**), e o halogênio bromo (retirador de elétrons) na posição 4' (chalconas **57** e **65**) provocam um pequeno acréscimo no deslocamento dos sinais em relação às estruturas sem substituintes (chalconas **56** e **35**). Para os hidrogênios e carbonos  $\alpha$ , não foi observada nenhuma correlação significativa.

### 6.1.3 Síntese da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**

Primeiramente, foi sintetizada a xantoxilina **21**, conforme procedimento apresentado na Figura 24.<sup>26,54,127,128</sup> Através de uma acilação de Friedel-Crafts a  $0^\circ\text{C}$  entre o floroglucinol **25** e acetonitrila anidra (em éter etílico anidro), utilizando cloreto de zinco e ácido clorídrico gasoso borbulhado na reação, com posterior hidrólise em água quente, obteve-se a floroacetofenona **26**. Esta foi reagida com sulfato de dimetila, utilizando acetona como solvente e carbonato de potássio anidro como base, sob refluxo, obtendo-se a xantoxilina **21**, com rendimento de 87,2%.

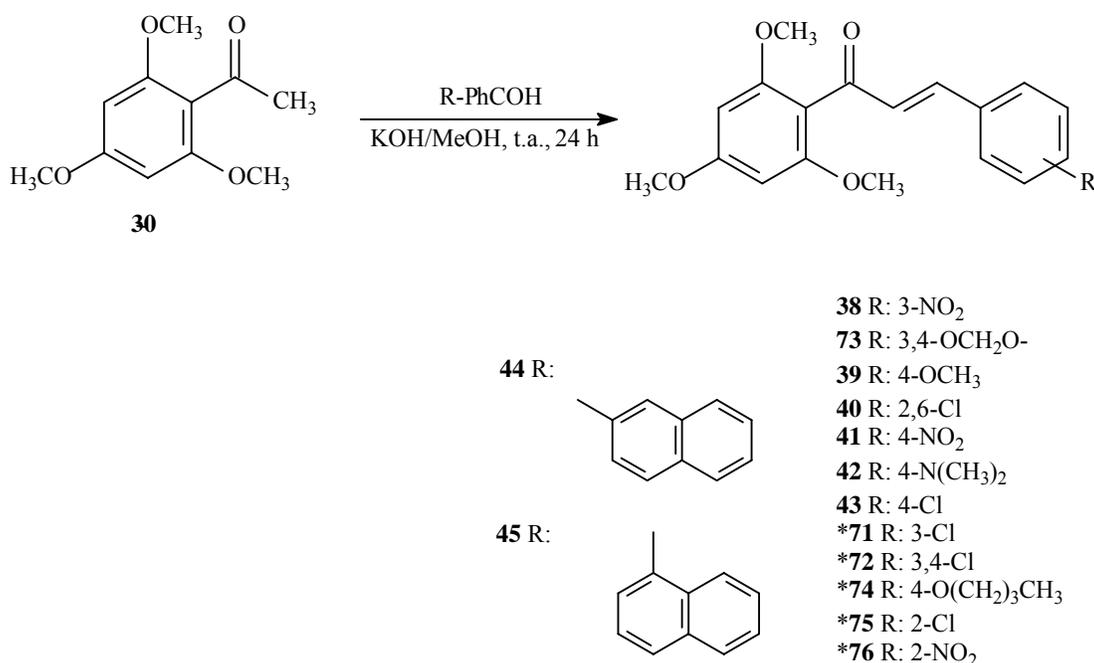
A 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **27** foi sintetizada a partir da xantoxilina **21** (Figura 60), conforme metodologia descrita para a preparação da 3-bromo-2,4,6-trimetoxiacetofenona **29** (Figura 27).<sup>79</sup> Reagiu-se a xantoxilina **21** com sulfato de dimetila, em acetona e solução de NaOH por 24 horas, sob refluxo, obtendo-se a 2,4,6-trimetoxiacetofenona **30** com rendimento de 84,57% e ponto de fusão de  $100\text{-}102^\circ\text{C}$ .<sup>131</sup>



**Figura 60:** Síntese da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**.

### 6.1.4 Síntese das chalconas **38**, **73**, **39**, **40**, **44**, **45**, **41**, **42**, **43**, **71**, **72**, **74**, **75** e **76**, derivadas da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**

Foram sintetizadas catorze chalconas a partir da reação de condensação aldólica entre a 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30** e diferentes aldeídos, utilizando hidróxido de potássio como base e metanol como solvente, à temperatura ambiente por 24 horas,<sup>26</sup> resultando em nove compostos já descritos na literatura (**38**, **73**, **39**, **40**, **44**, **45**, **41**, **42**, **43**)<sup>74,150,151</sup> e cinco inéditos (**71**, **72**, **74**, **75**, **76**) (Figura 61).



**Figura 61:** Síntese de chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**. \*chalconas inéditas.

Os rendimentos e pontos de fusão das chalconas obtidas estão listados na Tabela 7.

O menor rendimento foi o do composto **38**, que possui o grupo nitro (NO<sub>2</sub>) na posição 3 do anel B. O grupo NO<sub>2</sub> como substituinte no aldeído retira elétrons do anel aromático proporcionando aumento da eletropositividade da carbonila, o que teoricamente, resultaria em um maior rendimento, porém isso não foi observado. As demais chalconas apresentaram rendimentos entre 52,80% e 97,00%.

**Tabela 7:** Rendimentos e pontos de fusão das chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**.

Compostos	R	Rendimento (%)	P.F. (°C)		N° Registro CHEMCATS
			Experimental	Lit.	
<b>38</b>	3-NO <sub>2</sub>	43,00	144-146	146-148 <sup>74</sup>	147729-36-0
<b>73</b>	3,4-OCH <sub>2</sub> O-	78,00	124-126	143-144 <sup>150</sup>	151703-88-7
<b>39</b>	4-OCH <sub>3</sub>	84,00	112-114	116-118 <sup>74</sup>	25163-67-1
<b>40</b>	2,6-Cl	63,00	115-117	119-121 <sup>74</sup>	147729-33-7
<b>44</b>	2-naftil	88,00	139-141	145-146 <sup>74</sup>	147729-38-2
<b>45</b>	1-naftil	97,00	172-174	176-178 <sup>74</sup>	147729-37-1
<b>41</b>	4-NO <sub>2</sub>	79,20	173-175	176-178 <sup>74</sup>	- **
<b>42</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	52,80	148-150	149-150 <sup>151</sup>	1681-92-1
<b>43</b>	4-Cl	93,80	128-130	132-133 <sup>74</sup>	147729-32-6
<b>71*</b>	3-Cl	91,47	133-135	-	-
<b>72*</b>	3,4-Cl	89,50	125-127	-	-
<b>74*</b>	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	92,00	110-112	-	-
<b>75*</b>	2-Cl	80,00	112-114	-	720675-51-4
<b>76*</b>	2-NO <sub>2</sub>	59,60	153-155	-	147729-35-9

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

\* Chalconas inéditas. Com as informações disponíveis no SciFinder, verificou-se que algumas destas estruturas possuem número de registro no CHEMCATS. Entretanto, não há nenhuma publicação com as mesmas na literatura.

\*\* A estrutura **41** não apresenta número de registro no CHEMCATS, porém, não é inédita.<sup>72</sup>

A literatura cita que a síntese de chalconas derivadas da xantoxilina **21** (2-hidroxi-4,6-dimetoxi-acetofenona) com aldeídos que contenham o grupo NO<sub>2</sub> como substituinte nas posições *orto* e *para* é dificultada pela presença do grupo 6-metoxi na acetofenona, favorecendo a formação de auronas<sup>152</sup>. É possível que este fato ocorra também para as reações com os aldeídos nitrados e a 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**, porém em menor escala, devido aos bons rendimentos obtidos para as estruturas **41** e **76**.

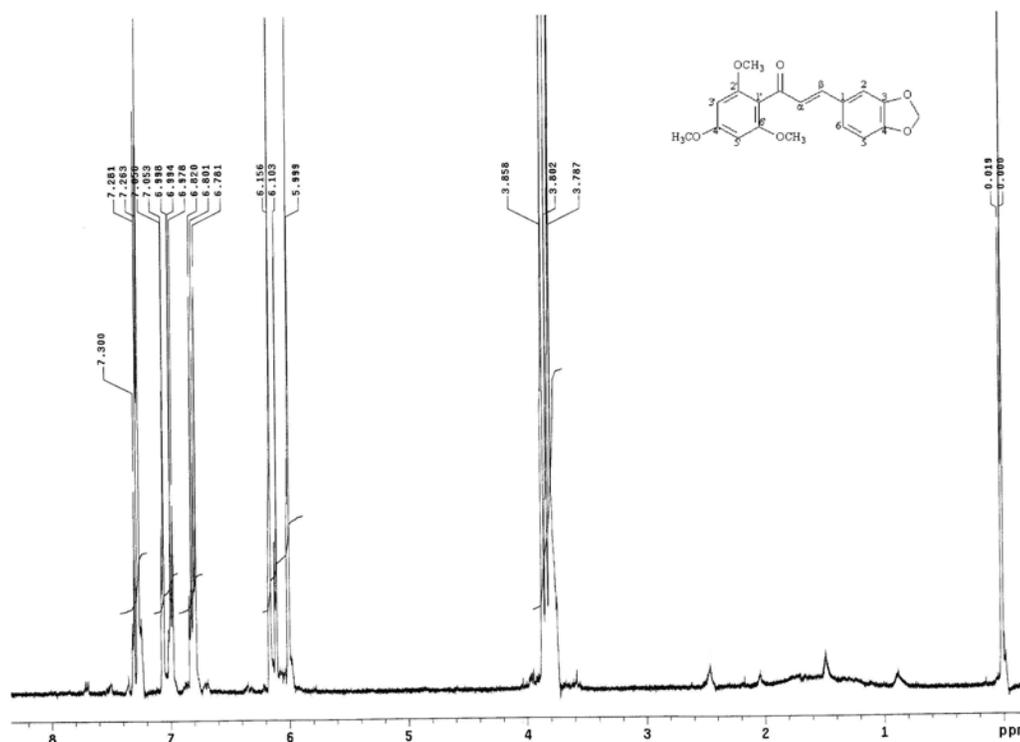
Os pontos de fusão obtidos experimentalmente apresentaram-se menores em algumas unidades em °C quando comparados aos dados obtidos da literatura, possivelmente

por não estarem corrigidos. Para a chalcona **73** observou-se grande divergência com a literatura, entretanto, os dados espectrais confirmam a pureza de todos os compostos.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e de espectroscopia no IV das chalconas **38**, **39**, **40**, **44**, **45**, **41**, **42** e **43** são apresentados no Anexo I.

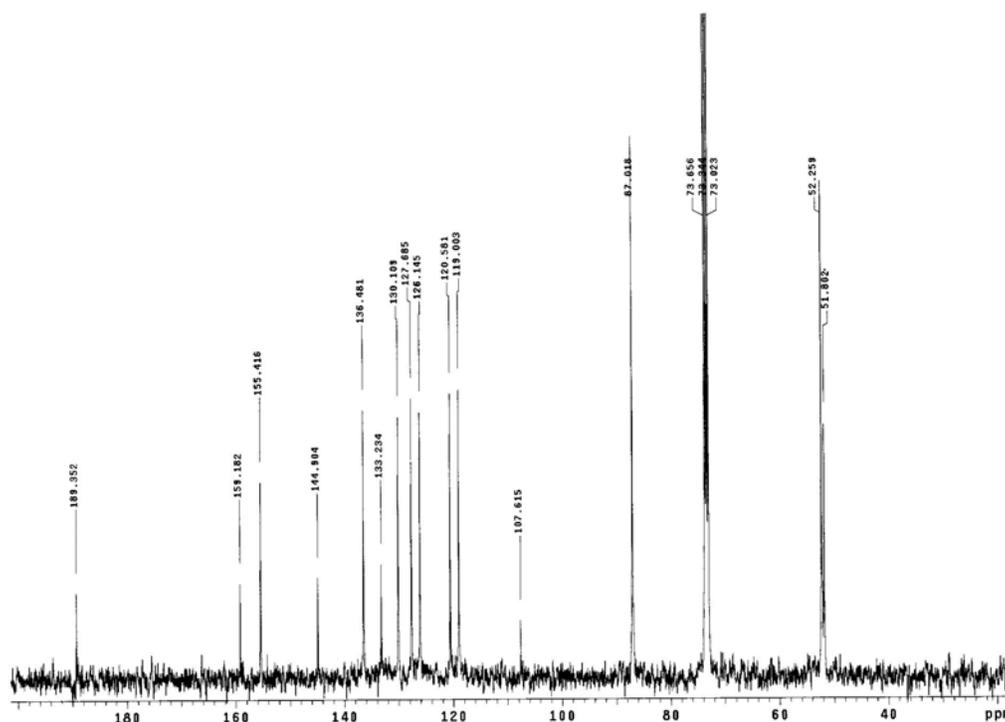
Para a chalcona **73** e para as chalconas inéditas desta série (**71**, **72**, **74**, **75** e **76**) discutiremos a seguir os dados obtidos nas análises.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **73** (Figura 62) observamos o deslocamento dos hidrogênios 3' e 5' na forma de um singlete em 6,15 ppm. Os deslocamentos dos hidrogênios das metoxilas, respectivamente em *orto* e *para*, aparecem como dois singletos em 3,79 e 3,86 ppm. O hidrogênio 2 encontra-se em 6,10 ppm, também na forma de um singlete, e os hidrogênios da unidade metilenodioxila aparecem juntos no mesmo sinal em 5,99 ppm. Os hidrogênios 5 e 6 aparecem como dubletos ( $J = 8,0$  Hz) em 6,98 e 7,05 ppm, respectivamente. Os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se, respectivamente, em 6,80 e 7,28 ppm, como dois dubletos acoplados entre si, com  $J = 15$  Hz, evidenciando a configuração *E* da molécula.



**Figura 62:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **73**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **73** (Figura 63), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 194,44 ppm, e os carbonos 1' e 4' em 112,12 e 162,56 ppm, respectivamente. Os carbonos 2' e 6' encontram-se juntos no mesmo sinal, em 159,01 ppm, e os carbonos 3' e 5' em 90,91 ppm. Os carbonos olefinicos  $\alpha$  e  $\beta$  são observados em 127,51 e 144,33 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 1, 2, 5 e 6 aparecem em 129,68, 107,02, 108,74 e 125,08 ppm, e os carbonos 3 e 4 encontram-se em 148,51 e 149,81. Os carbonos referentes às metilas em posição *orto* estão em 56,16 ppm e o da metila em posição *para* em 55,70 ppm.



**Figura 63:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **73**.

No espectro de absorção no IV (Figura 64), as absorções mais características da chalcona **73** são as da cetona conjugada ( $\text{C}=\text{O}$ ) em 1639, da dupla ligação ( $\text{C}=\text{C}$ ) em 1599 e da ligação  $\text{C}-\text{O}$  em 1264 e 1034  $\text{cm}^{-1}$ .

Estes dados confirmam a estrutura da chalcona **73**, sugerindo que o ponto de fusão descrito na literatura provavelmente não esteja correto.

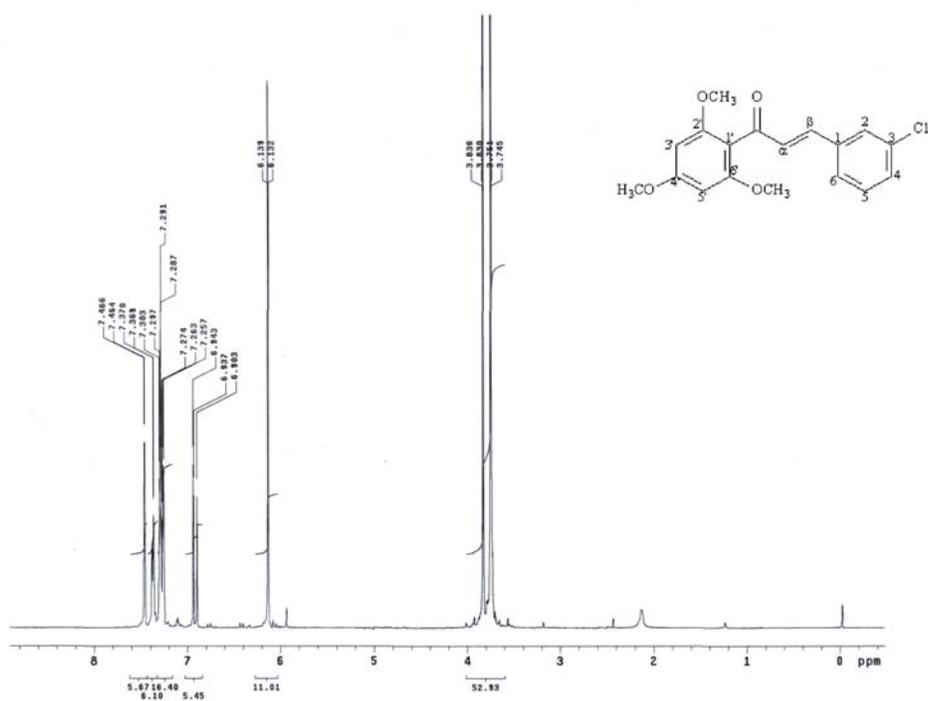


**Figura 64:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **73**.

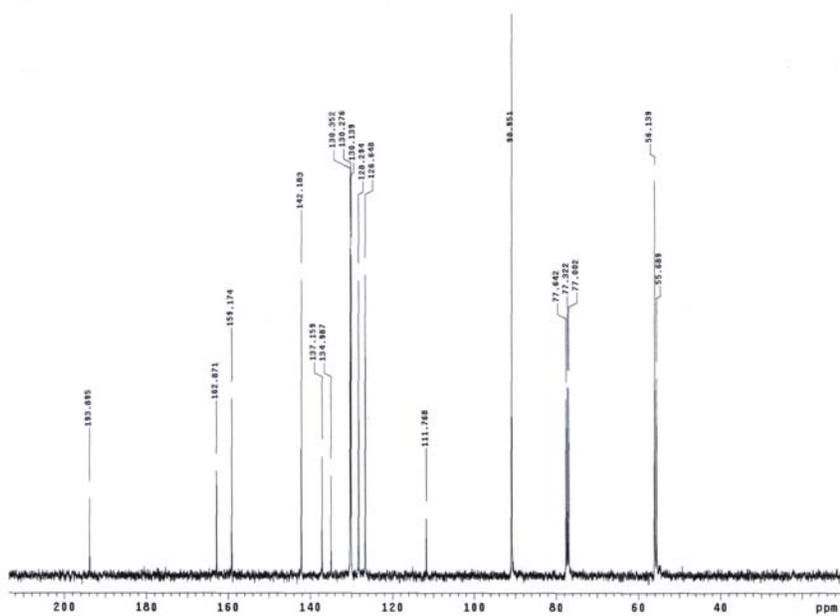
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **71** (Figura 65) observamos o deslocamento dos hidrogênios 3' e 5' na forma de um singlete em 6,13 ppm. Os deslocamentos dos hidrogênios das metoxilas, respectivamente em *orto* e *para*, aparecem como dois singletos em 3,75 e 3,83 ppm. O hidrogênio 2 encontra-se em 7,46 ppm, também na forma de um singlete, e o hidrogênio 4 em 7,37 ppm, na forma de um dubleto. Os hidrogênios 5 e 6 aparecem como um multipletto em 7,25-7,30 ppm. Os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se, respectivamente, em 6,92 e 7,27 ppm, como dois dubletos acoplados entre si, com  $J = 16,0$  Hz, evidenciando a configuração *E* da molécula.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **71** (Figura 66), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 193,89 ppm, e os carbonos 1' e 4' em 111,77 e 162,87 ppm, respectivamente. Os carbonos 2' e 6' encontram-se juntos no mesmo sinal, em 159,17 ppm, e os carbonos 3' e 5' em 90,95 ppm. Os carbonos olefinicos  $\alpha$  e  $\beta$  são observados em 126,65 e 142,18 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 1, 2 e 3 aparecem em 137,16, 130,14 e 134,99 ppm, e os dos carbonos 4, 5 e 6 em 130,27, 130,35 e 128,29 ppm,

respectivamente. Os carbonos referentes às metilas em posição *orto* estão em 56,14 ppm e o da metila em posição *para* em 55,69 ppm

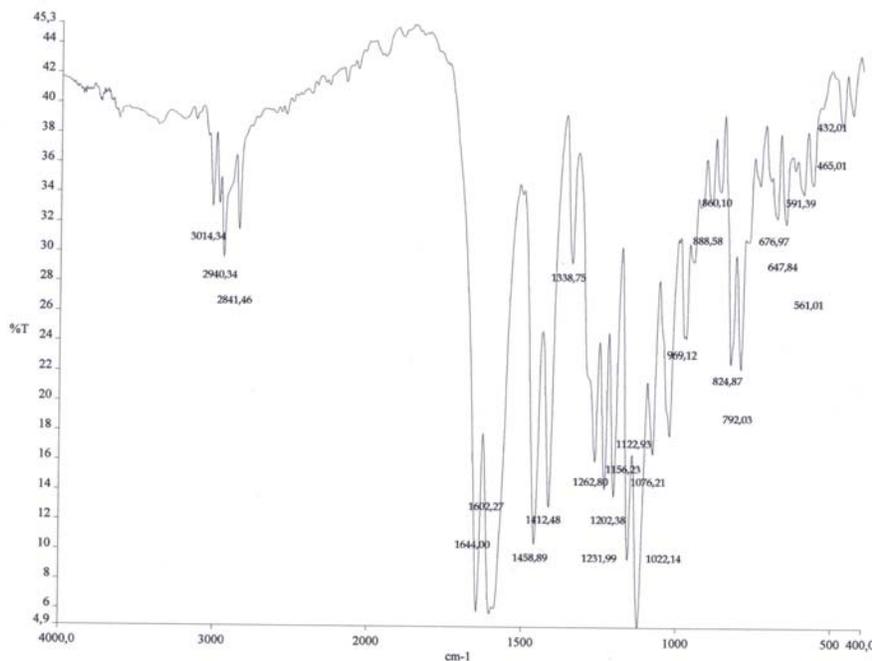


**Figura 65:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **71**.



**Figura 66:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **71**.

No espectro de absorção no IV (Figura 67), as absorções mais características da chalcona **71** são as da cetona conjugada (C=O) em 1644, da dupla ligação (C=C) em 1602 e da ligação C-O em 1231 e 1022  $\text{cm}^{-1}$ .

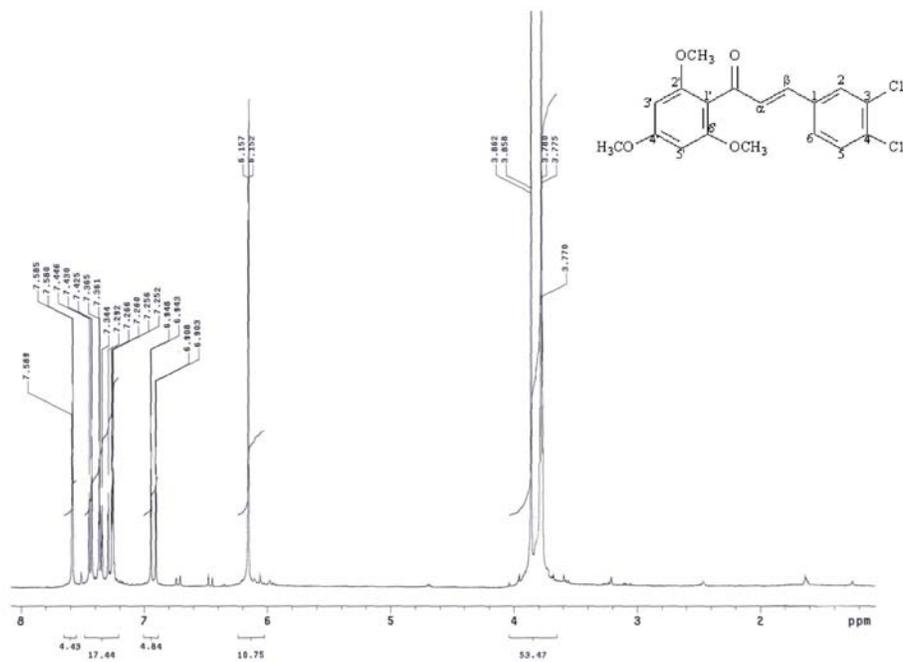


**Figura 67:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **71**.

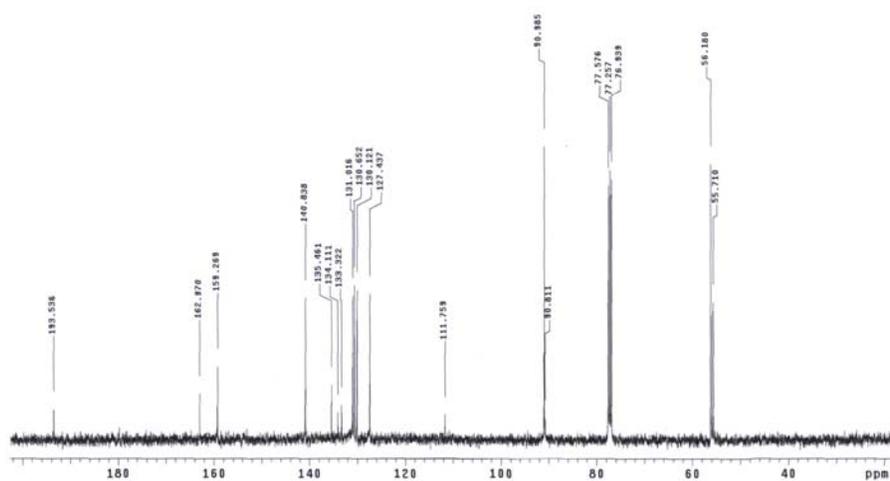
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **72** (Figura 68) observamos o deslocamento dos hidrogênios 3' e 5' na forma de um singlete em 6,15 ppm. Os deslocamentos dos hidrogênios das metoxilas, respectivamente em *orto* e *para*, aparecem como dois singletos em 3,77 e 3,86 ppm. O hidrogênio 2 encontra-se em 7,58 ppm, também na forma de um singlete. Os hidrogênios 5 e 6 aparecem como dois dubletos acoplados entre si, com  $J = 8,4$  Hz, em 7,35 e 7,43 ppm. Os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se, respectivamente, em 6,92 e 7,27 ppm, como dois dubletos acoplados entre si, com  $J = 16,0$  Hz, evidenciando que a molécula possui configuração *E*.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **72** (Figura 69), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 193,54 ppm, e os carbonos 1' e 4' em 111,76 e 162,97 ppm, respectivamente. Os carbonos 2' e 6' encontram-se juntos no mesmo sinal, em 159,27 ppm, e os carbonos 3' e 5' em 90,98 ppm. Os carbonos olefinicos  $\alpha$  e  $\beta$  são observados em

127,44 e 140,84 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 1, 2, 3 e 4 aparecem em 135,46, 130,65, 134,11 e 133,32 ppm, e os dos carbonos 5 e 6 em 131,01 e 130,12, respectivamente. Os carbonos referentes às metilas em posição *orto* estão em 56,18 ppm e o da metila em posição *para* em 55,71 ppm.

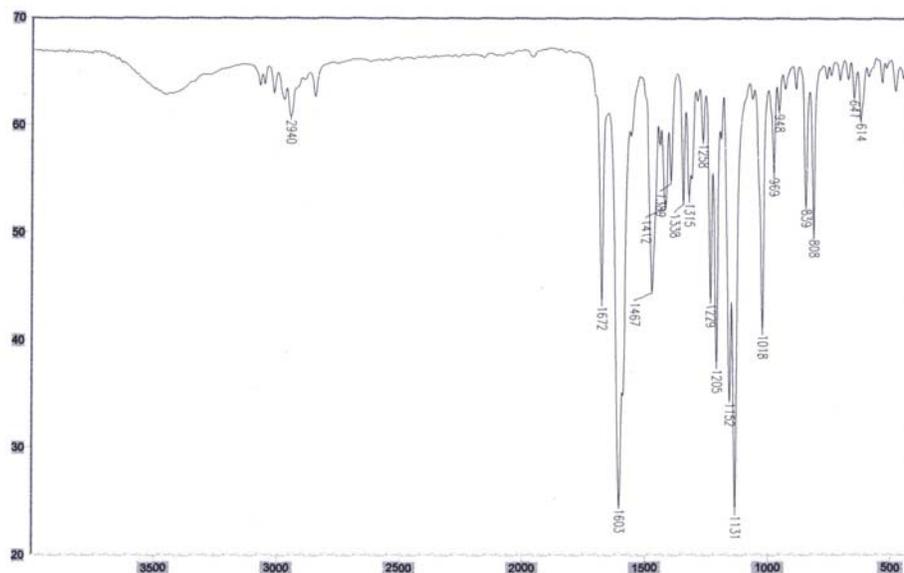


**Figura 68:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **72**.



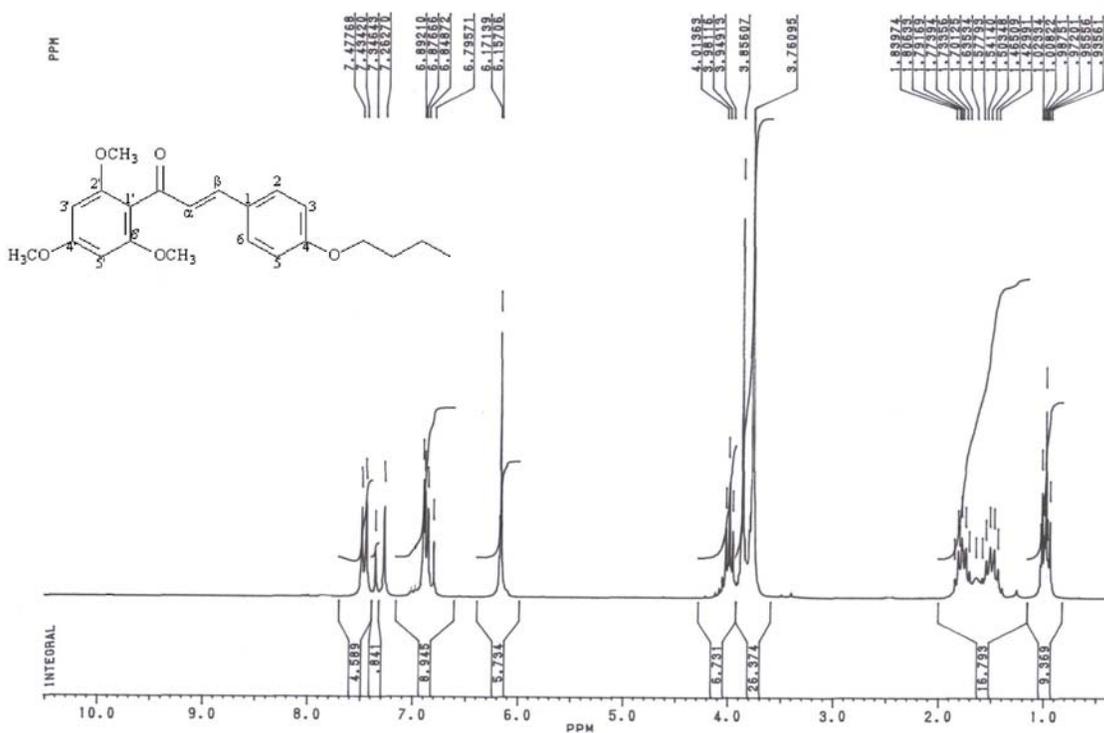
**Figura 69:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **72**.

No espectro de absorção no IV (Figura 70), as absorções mais características da chalcona **72** são as da cetona conjugada (C=O) em 1672, da dupla ligação (C=C) em 1587 e da ligação C-O em 1229 e 1018  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 70:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **72**.

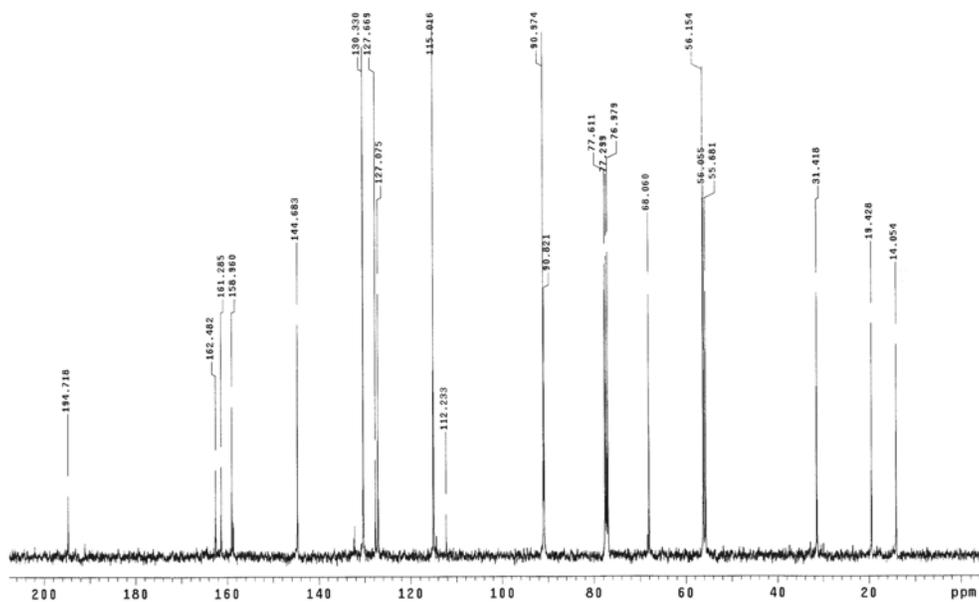
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **74** (Figura 71) observamos o deslocamento dos hidrogênios 3' e 5' na forma de um singlete em 6,16 ppm. Os deslocamentos dos hidrogênios das metoxilas, respectivamente em *orto* e *para*, aparecem como dois singletos em 3,76 e 3,85 ppm. O deslocamento dos hidrogênios 2 e 6 encontra-se como um dubleto em 7,45 ppm ( $J = 8,7$  Hz), e dos hidrogênios 3 e 5, também com um dubleto em 6,87 ppm ( $J = 8,7$  Hz). Os hidrogênios da cadeia lateral aparecem na forma de multipletos: metila em 0,93-1,02 ppm,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$  em 1,43-1,57,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$  em 1,63-1,83; os hidrogênios do  $\text{CH}_2$  ligado ao oxigênio ( $-\text{O-CH}_2$ ) aparecem na forma de um tripleto em 3,98 ppm. Os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se, respectivamente, em 6,83 e 7,30 ppm, como dois dubletos acoplados entre si, com  $J = 16,7$  Hz, evidenciando a configuração *E* da molécula.



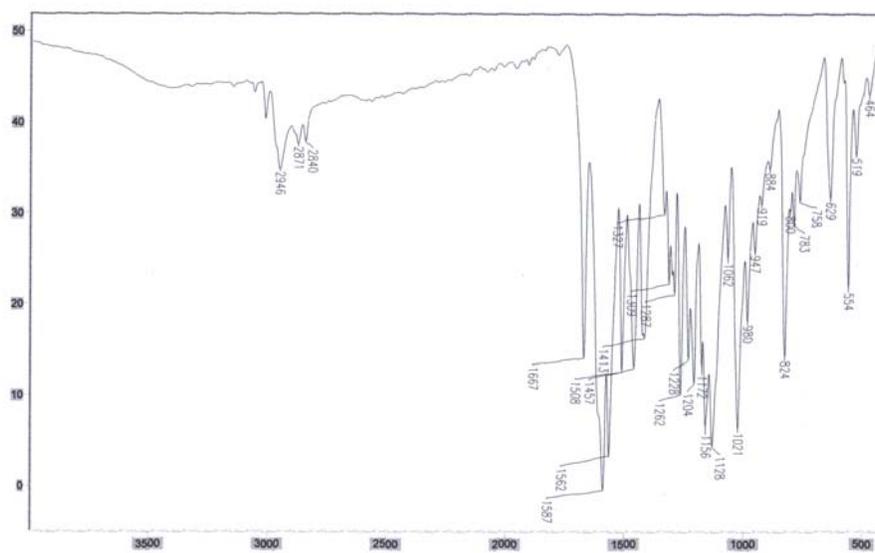
**Figura 71:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **74**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **74** (Figura 72), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 194,72 ppm, e os carbonos 1' e 4' em 112,23 e 162,48 ppm, respectivamente. Os carbonos 2' e 6' encontram-se juntos no mesmo sinal, em 158,96 ppm, e os carbonos 3' e 5' em 90,97 ppm. Os carbonos olefínicos  $\alpha$  e  $\beta$  são observados em 127,07 e 144,68 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 1 e 4 aparecem em 127,67 e 161,28 ppm. Os carbonos 2 e 6 encontram-se juntos no mesmo sinal em 130,33 ppm, e os carbonos 3 e 5 em 115,01 ppm. Os carbonos referentes às metilas em posição *orto* estão em 56,15 ppm e o da metila em posição *para* em 55,68 ppm. O carbono da metila encontra-se em 14,05 ppm, os do  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$  em 19,43, os do  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$  em 31,42 e o do carbono ligado ao oxigênio ( $\text{O-CH}_2$ ) em 68,06 ppm.

No espectro de absorção no IV (Figura 73), as absorções mais características da chalcona **74** são as da cetona conjugada ( $\text{C=O}$ ) em 1667, da dupla ligação ( $\text{C=C}$ ) em 1587 e da ligação  $\text{C-O}$  em 1228 e 1021  $\text{cm}^{-1}$ .



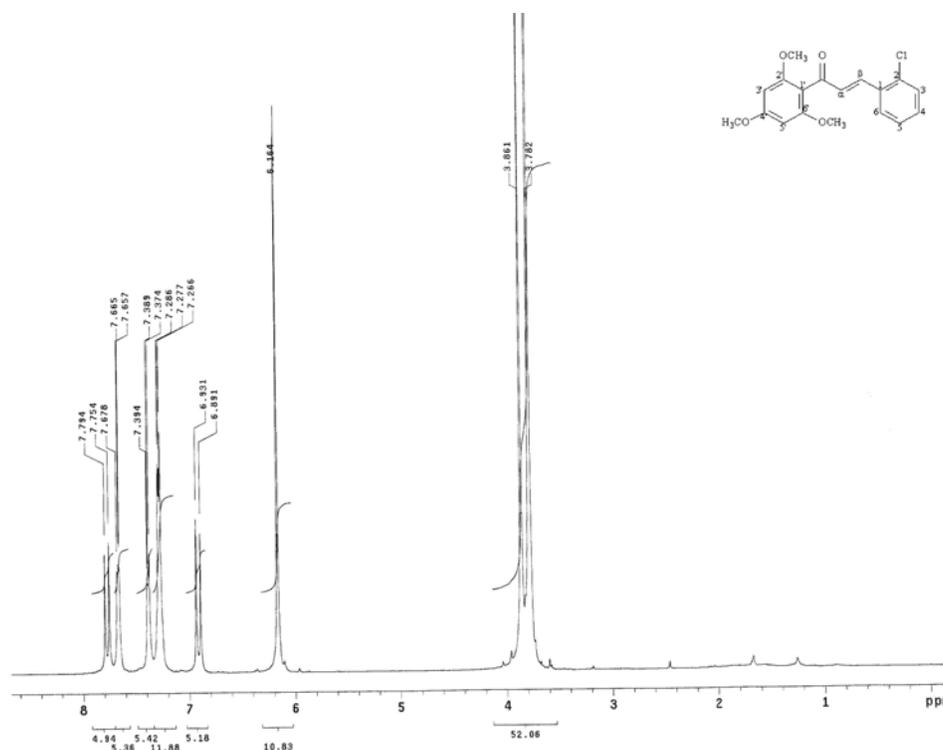
**Figura 72:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **74**.



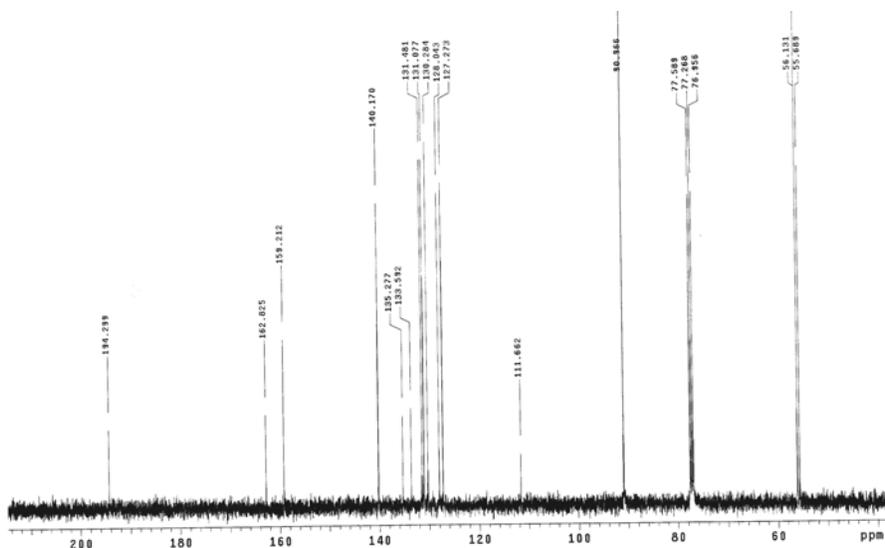
**Figura 73:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **74**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **75** (Figura 74) observamos o deslocamento dos hidrogênios 3' e 5' na forma de um singlete em 6,16 ppm. Os deslocamentos dos hidrogênios das metoxilas, respectivamente em *orto* e *para*, aparecem como dois singletos em 3,78 e 3,86 ppm. Os hidrogênios 4 e 5 encontram-se como um multipletto em 7,27-7,28 ppm. Os hidrogênios 3 e 6 aparecem na forma de dubletos, com  $J = 8,0$  Hz, em 7,38 e 7,66 ppm, respectivamente. Os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se, respectivamente, em 6,91 e 7,77 ppm, como dois dubletos acoplados entre si, com  $J = 16,0$  Hz, evidenciando a configuração *E* da molécula.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **75** (Figura 75), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 194,30 ppm, e os carbonos 1' e 4' em 111,66 e 162,82 ppm, respectivamente. Os carbonos 2' e 6' encontram-se juntos no mesmo sinal, em 159,21 ppm, e os carbonos 3' e 5' em 90,97 ppm. Os carbonos olefinicos  $\alpha$  e  $\beta$  são observados em 127,27 e 140,17 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 1 e 2 aparecem em 135,28 e 133,52 ppm e os carbonos 3, 4, 5 e 6 encontram-se em 131,48, 131,08, 128,04 e 130,28. Os carbonos referentes às metilas em posição *orto* estão em 56,13 ppm e o da metila em posição *para* em 55,69 ppm.

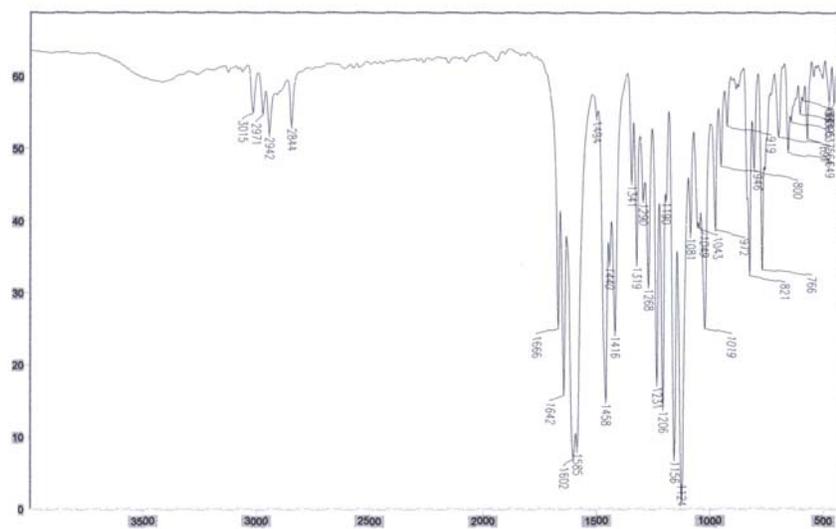


**Figura 74:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **75**.



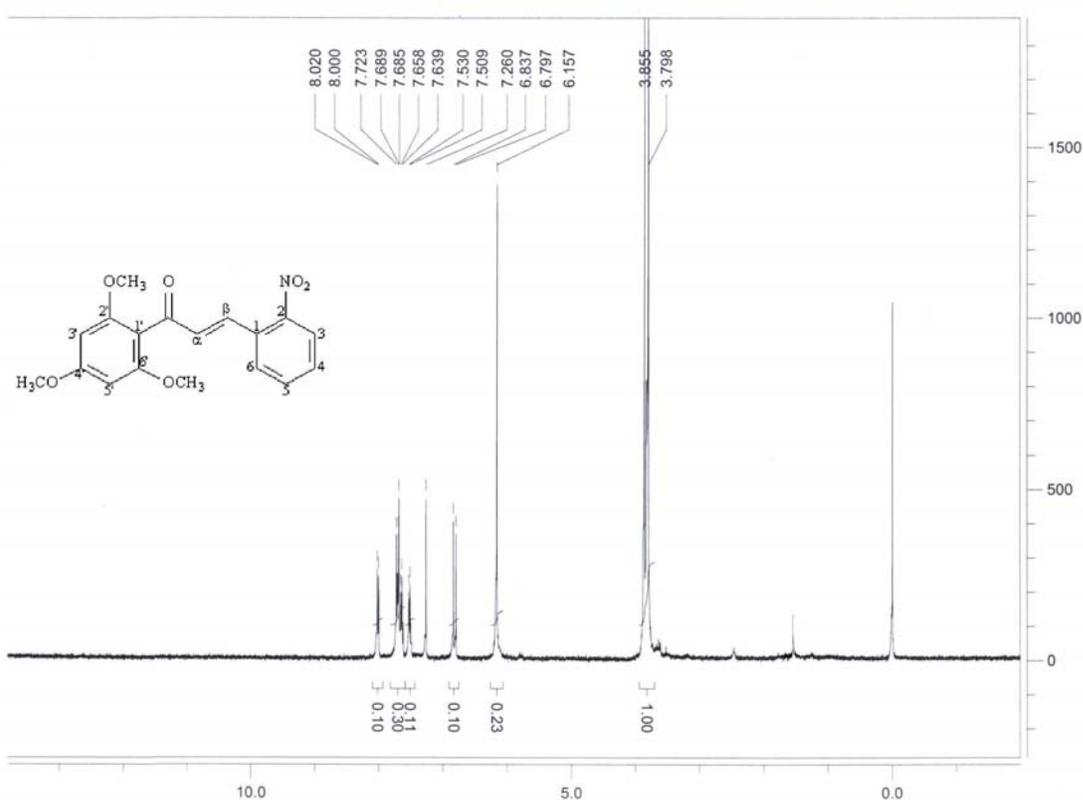
**Figura 75:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **75**.

No espectro de absorção no IV (Figura 76), as absorções mais características da chalcona **75** são as da cetona conjugada ( $\text{C}=\text{O}$ ) em 1666, da dupla ligação ( $\text{C}=\text{C}$ ) em 1585 e da ligação  $\text{C}-\text{O}$  em 1231 e 1019  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 76:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **75**.

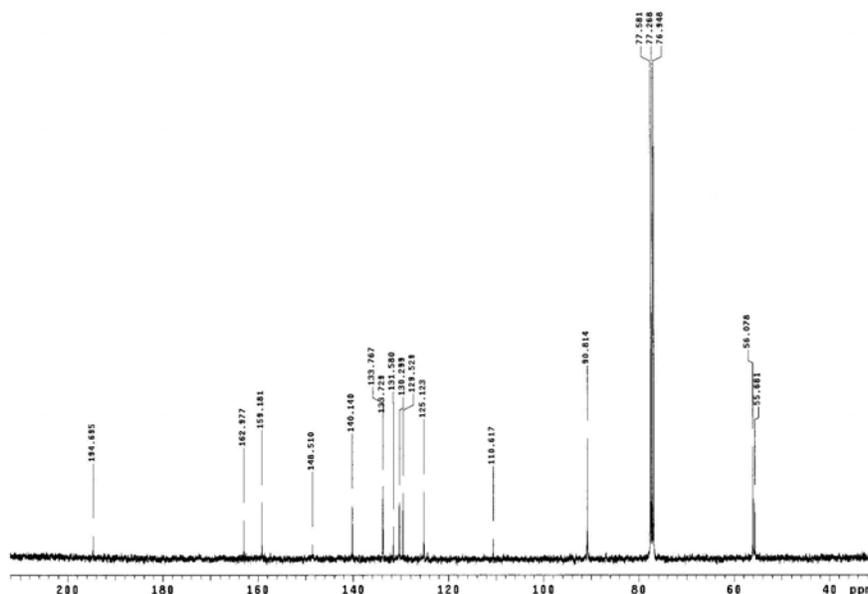
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **76** (Figura 77) observamos o deslocamento dos hidrogênios 3' e 5' na forma de um singlete em 6,15 ppm. Os deslocamentos dos hidrogênios das metoxilas, respectivamente em *orto* e *para*, aparecem como dois singletos em 3,80 e 3,85 ppm. Os hidrogênios 4 e 5 encontra-se como um multipletto em 7,65-7,72 ppm. Os hidrogênios 3 e 6 aparecem na forma de dubletos, com  $J = 8,0$  Hz, em 8,01 e 7,52 ppm, respectivamente. Os deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios  $\alpha$  e  $\beta$  encontram-se, respectivamente, em 6,81 e 7,65 ppm, como dois dubletos acoplados entre si, com  $J = 16,0$  Hz, o que evidencia a configuração *E* da molécula.



**Figura 77:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **76**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **76** (Figura 78), o deslocamento químico do carbono da carbonila aparece em 194,69 ppm, e os carbonos 1' e 4' em 110,62 e 162,98 ppm, respectivamente. Os carbonos 2' e 6' encontram-se juntos no mesmo sinal, em 159,18 ppm, e os carbonos 3' e 5' em 90,81 ppm. Os carbonos olefinicos  $\alpha$  e  $\beta$  são observados em

129,53 e 140,14 ppm. Os deslocamentos dos carbonos 1 e 2 aparecem em 133,73 e 148,51 ppm e os carbonos 3, 4, 5 e 6 encontram-se em 125,12, 131,58, 133,77 e 130,30. Os carbonos referentes às metilas em posição *orto* estão em 56,08 ppm e o da metila em posição *para* em 55,68 ppm.



**Figura 78:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **76**.



**Figura 79:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **76**.

No espectro de absorção no IV (Figura 79), as absorções mais características da chalcona **75** são as da cetona conjugada (C=O) em 1674, da dupla ligação (C=C) em 1603, da ligação C-O em 1233 e 1018 e do grupo NO<sub>2</sub> em 1522 e 1337 cm<sup>-1</sup>.

Os dados espectrais apresentados confirmam as estruturas de todas as chalconas inéditas desta série (**71**, **72**, **74**, **75** e **76**). É importante ressaltar que através da análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H foi possível observar que todos os compostos sintetizados possuem configuração *E* ( $J_{H\alpha-H\beta} = 14-17$  Hz).

Ressaltamos que alguns valores de ponto de fusão de compostos não inéditos sintetizados neste trabalho não foram encontrados na literatura (chalconas 63, 64, 35, 66 e 67). A maioria destas moléculas 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. Devido a isso, estão apresentados nas Tabelas 5, 6 e 7 os números de registro no CHEMCATS encontrados para cada molécula.

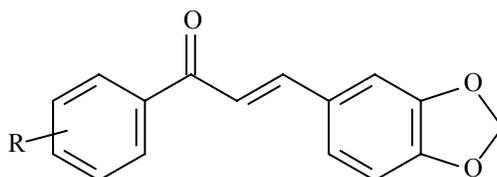
## 6.2 Atividade anti-leishmania

As chalconas sintetizadas neste trabalho foram testadas *in vitro* contra formas amastigotas (celulares) da espécie *Leishmania amazonensis* (agentes que causam leishmanioses cutâneas), sendo também avaliadas quanto à sua seletividade sobre o parasita através de testes de citotoxicidade em macrófagos.

Os resultados da atividade anti-leishmania e citotóxica das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49**, avaliadas na concentração de 50 µM, em duplicata, estão apresentados na Tabela 8.

A partir da análise dos dados da Tabela 8 foram selecionadas três chalconas ativas (**59**, **61** e **63**) para obtenção da IC<sub>50</sub>, que foi calculada tendo como base a porcentagem de inibição do crescimento parasitário, nas concentrações de 20, 40 e 60 µM. Os valores de IC<sub>50</sub> determinados estão expressos na Tabela 9.

**Tabela 8:** Atividade anti-amastigota e citotóxica das chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49**, testadas na concentração de 50  $\mu\text{M}$ , em duplicata, em comparação com o fármaco Pentostan® **10** (50  $\mu\text{g/ml}$  = 67  $\mu\text{M}$ ).



Chalcona (50 $\mu\text{M}$ )	R	Atividade anti- amastigota (%)	Atividade citotóxica (%)
<b>56</b>	H	33,0	0,0
<b>57</b>	4-Br	45,9	0,0
<b>58</b>	4-NO <sub>2</sub>	25,7	2,9
<b>52</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	81,7	71,1
<b>59</b>	2-OH	<b>73,4</b>	<b>0,0</b>
<b>61</b>	4-OCH <sub>3</sub>	<b>44,6</b>	<b>0,0</b>
<b>62</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	77,0	0,0
<b>63</b>	3-NO <sub>2</sub>	<b>63,5</b>	<b>58,2</b>
<b>50</b>	3,4,5-OCH <sub>3</sub>	75,3	68,8
<b>60</b>	3-OCH <sub>3</sub> -4-OH	76,7	19,4
Pentostan®			
(67 $\mu\text{M}$ )		29,1	nd

nd = não determinado. [Compostos ativos selecionados para cálculo do IC<sub>50</sub>.](#)

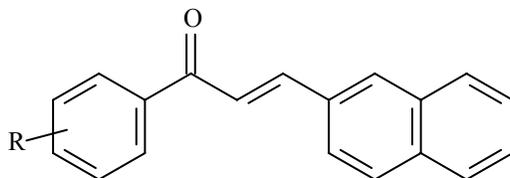
**Tabela 9:** IC<sub>50</sub> das chalconas **59**, **61** e **63**.

Chalcona	R	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
<b>59</b>	2-OH	<b>15,5</b>
<b>61</b>	4-OCH <sub>3</sub>	24,5
<b>63</b>	3-NO <sub>2</sub>	>50,0

Todas as chalconas apresentaram boa atividade anti-amastigota, evidentemente superior à do fármaco referência utilizado para leishmanioses cutâneas (Pentostan® **10**), quando comparadas em porcentagem de inibição, exceto a estrutura **58**. A presença de mais de um grupo metoxila (doador de elétrons) no anel A das chalconas **52**, **62** e **50** as destaca como as de melhor atividade anti-amastigota, e também como as de maior toxicidade para os macrófagos, exceto para a **62**, que não apresentou toxicidade. Surpreendentemente, o composto **60**, com uma metoxila em *meta* e uma hidroxila em *para*, também apresentou forte atividade e toxicidade moderada. A chalcona **61**, que possui como substituinte uma única metoxila na posição *para* do anel A, apresentou redução na atividade, em comparação com as demais estruturas, e ausência de toxicidade. A **57**, com um átomo de bromo (retirador de elétrons), também em posição *para*, apresentou resultados semelhantes à **61**. A presença do grupo NO<sub>2</sub> (**58**) (aceptor de elétrons por ressonância) na posição *para* do anel A reduz a atividade, conferindo baixa toxicidade à molécula, quando comparada à estrutura **56** (sem substituintes no anel A). Porém, o grupo NO<sub>2</sub> em posição *meta* (**63**) provoca aumento da atividade, acompanhada de grande elevação da toxicidade. A chalcona **59**, com baixa citotoxicidade, apresentou a melhor IC<sub>50</sub> (15,5 µM) dentre as chalconas deste grupo, semelhante a IC<sub>50</sub> da estrutura **22** (15,8 µM)<sup>49,127</sup>, patenteada no Brasil pelo nosso grupo de pesquisa<sup>49</sup>. A presença da hidroxila em posição *orto* no anel A (grupo que faz uma ligação hidrogênio com a carbonila, formando um anel de seis átomos) pode ser fundamental para a interação molecular da chalcona com o protozoário.

Os resultados da atividade anti-leishmania das chalconas derivadas do 2-naftaldeído **31**, avaliadas na concentração de 50 µM, em duplicata, estão apresentados na Tabela 10.

**Tabela 10:** Atividade anti-amastigota das chalconas derivadas do 2-naftaldeído **31**, testadas na concentração de 50  $\mu\text{M}$ , em duplicata, em comparação com o fármaco Pentostan® **10** (50  $\mu\text{g/ml}$  = 67  $\mu\text{M}$ ).



Chalcona (50 $\mu\text{M}$ )	R	Atividade anti-amastigota (%)
<b>32</b>	2-OH-4,6-OCH <sub>3</sub>	85,0
<b>64</b>	3,4,5-OCH <sub>3</sub>	63,5
<b>65</b>	4-Br	84,0
<b>35</b>	H	66,3
<b>33</b>	2-OH	50,1
<b>66</b>	4-OCH <sub>3</sub>	78,2
<b>67</b>	4-NO <sub>2</sub>	75,4
<b>68</b>	3-NO <sub>2</sub>	69,9
<b>69</b>	3-OCH <sub>3</sub> -4-OH	54,6
<b>70</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	<b>97,4</b>
Pentostan® (67 $\mu\text{M}$ )		29,1

Composto mais ativo.

Todas as chalconas apresentaram boa atividade anti-amastigota, evidentemente superior à do fármaco referência utilizado para leishmanioses cutâneas (Pentostan® **10**), quando comparadas em porcentagem de inibição. Pode-se observar que tanto grupos doadores de elétrons (como -OCH<sub>3</sub>, que aumentam a densidade eletrônica do anel aromático,) quanto grupos aceptores de elétrons (como NO<sub>2</sub> e Br, que diminuem a densidade eletrônica do anel) apresentam efeito de elevar a atividade das chalconas, em

comparação com a estrutura não-substituída (**35**). O composto **33**, com um grupo OH em posição *orto* teve sua ação contra o protozoário diminuída em comparação com a estrutura sem substituintes (**35**), possivelmente pela formação de um anel de seis átomos através da ligação hidrogênio com a carbonila (e conseqüente presença de duas unidades naftalênicas na molécula). Diminuição da atividade também foi observada para as chalconas **64** e **69**, que apresentam grupos doadores de elétrons no anel A. Entretanto, as chalconas **32**, **66** e **70**, também com substituintes doadores de elétrons no anel A, e a chalcona **65**, com um grupo aceptor de elétrons no anel A, apresentaram aumento considerável da atividade contra as formas amastigotas do protozoário nos testes, sendo a **70** (com duas metoxilas, uma em *meta* e outra em *para*) a estrutura mais ativa. É importante a observação de que os compostos **65** e **66** têm, respectivamente, um átomo de bromo (grupo retirador de elétrons) e uma metoxila (grupo doador de elétrons) em posição *para* no anel A, sendo estruturalmente relacionados com os compostos **57** e **61**, que também apresentaram boa atividade nos testes. A presença do grupo NO<sub>2</sub> (retirador de elétrons) nas posições *meta* (**68**) e *para* (**67**) do anel A também confere atividade considerável, conforme já verificado nos testes do grupo anterior (**63** e **58**). Isto demonstra que a atividade depende predominantemente de fatores conformacionais e não de fatores estéricos.

Os resultados da atividade anti-leishmania e citotóxica das chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**, avaliadas na concentração de 100 µM, em duplicata, estão apresentados na Tabela 11.

Todas as chalconas apresentaram boa atividade anti-amastigota, evidentemente superior à do fármaco referência utilizado para leishmanioses cutâneas (Pentostan® **10**), quando comparadas em porcentagem de inibição. Este fato pode estar relacionado também à concentração relativamente alta dos compostos (100 µM) utilizada nos ensaios. Porém, a presença de átomos de cloro (retiradores de elétrons) no anel B da molécula aumenta consideravelmente a citotoxicidade das estruturas, como é possível observar para as chalconas **72**, **40** e **75**. Também foram tóxicos para os macrófagos os compostos **73** e **74**, que apresentam, respectivamente, o grupo metilenodioxi (-OCH<sub>2</sub>O-) nas posições 3 e 4, e o grupo butoxi (-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>) na posição 4, ambos doadores de elétrons por ressonância. A chalcona **38**, com um grupo nitro (NO<sub>2</sub>) (retirador de elétrons) em posição *meta* (sendo, dessa forma, análogo à estrutura **22**, patenteada no Brasil por nosso grupo de pesquisa<sup>49</sup>

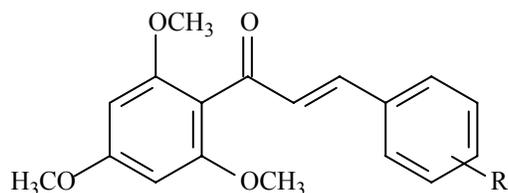
contra parasitas do gênero *Leishmania*), também apresentou-se tóxica, o que pode ser mais uma evidência de que a OH na posição 2' da molécula pode reduzir a citotoxicidade da chalcona. A estrutura **39**, com um grupo metoxila (doador de elétrons) em posição *para* no anel B apresentou baixa toxicidade para os macrófagos. Ainda, os resultados obtidos para as chalconas **44** e **45** evidenciam que unidades naftalênicas no anel B mantêm a atividade anti-amastigota reduzindo consideravelmente a citotoxicidade nos macrófagos. Esta observação nos permite criar boas expectativas quanto à baixa citotoxicidade das chalconas derivadas do 2-naftaldeído **31**. É importante ainda salientar que as três metoxilas do anel A possivelmente não interferiram na toxicidade das chalconas **39**, **44** e **45**.

A boa atividade dos derivados naftalênicos sugere que existe uma tolerância considerável para o tamanho do anel B, conforme observado em estudos de relação estrutura-atividade citados na literatura.<sup>132</sup>

Os resultados obtidos para as três séries de chalconas sintetizadas demonstram que ocorrem divergências quanto às características estéricas e eletrônicas fundamentais dos anéis A e B para a melhor atividade anti-leishmania dos compostos. Segundo nossos resultados e os de trabalhos prévios, é possível perceber que são as características conformacionais das moléculas, e não as eletrônicas, os fatores predominantes para a atividade. Na literatura esta afirmação também pode ser observada: estudos teóricos afirmam que as características do anel A parecem ser menos importantes que as do anel B<sup>132</sup>, e outros demonstram que os substituintes no anel A são os principais responsáveis pelas diferenças, onde os grupos volumosos nas posições 2' e 3' aumentam, e na posição 4' reduzem a atividade anti-leishmania.<sup>47</sup>

Em estudos anteriores verificou-se que o Pentostan® **10** possui IC<sub>50</sub> de 4,4 µM para as formas amastigotas de *Leishmania amazonensis*, porém a viabilidade celular dos macrófagos não ultrapassa os 72%.<sup>127</sup> Assim, dentre todas as chalconas testadas, as estruturas **59**, **44** e **45**, por apresentarem potente inibição das formas amastigotas e baixa citotoxicidade, além de serem obtidas através de um método de síntese simples, são possíveis candidatas a novos fármacos para o tratamento de leishmanioses cutâneas. Estes compostos podem estar agindo diretamente em alguma enzima do parasita que participa na síntese de ergosterol de membrana, entre outros mecanismos, que serão estudados com a continuidade dos experimentos.

**Tabela 11:** Atividade anti-leishmania das chalconas derivadas da 2,4,6-trimetoxiacetofenona **30**, avaliadas na concentração de 100  $\mu\text{M}$ , em duplicata, em comparação com o fármaco Pentostan® **10** (50  $\mu\text{g/ml}$  = 67  $\mu\text{M}$ ).



Chalcona (100 $\mu\text{M}$ )	R	Atividade anti- amastigota (%)	Atividade citotóxica (%)
<b>38</b>	3-NO <sub>2</sub>	88	76,9
<b>73</b>	3,4-OCH <sub>2</sub> O-	72	38,5
<b>39</b>	4-OCH <sub>3</sub>	<b>76</b>	<b>15,4</b>
<b>40</b>	2,6-Cl	80	69,2
<b>44</b>	2-naftalenil	<b>86</b>	<b>0,0</b>
<b>45</b>	1-naftalenil	<b>88</b>	<b>15,6</b>
<b>72</b>	3,4-Cl	68	65,4
<b>74</b>	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	81	71,9
<b>75</b>	2-Cl	95	46,9
Pentostan®			
(67 $\mu\text{M}$ )		29,1	nd

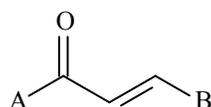
nd = não determinado. [Compostos ativos com citotoxicidade reduzida.](#)

### 6.3 Inibição da produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico (mediador químico de processos inflamatórios)

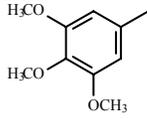
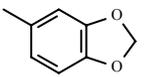
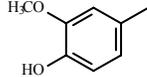
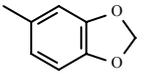
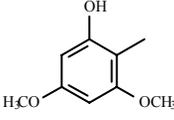
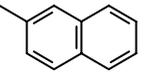
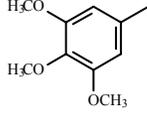
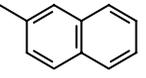
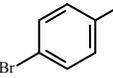
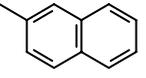
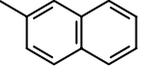
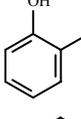
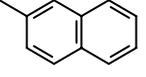
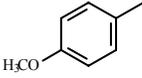
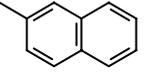
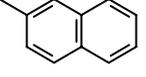
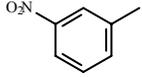
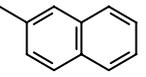
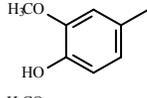
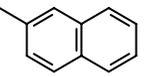
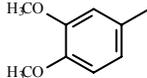
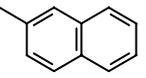
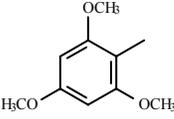
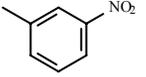
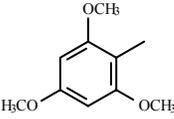
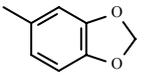
Todos os compostos sintetizados neste trabalho foram testados *in vitro* sobre a produção de nitrito em macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7. As porcentagens de inibição foram calculadas após incubação das células por 24 horas com 100  $\mu\text{g/ml}$  de LPS

na presença de 10 $\mu$ M de cada chalcona, em triplicata. A viabilidade celular foi calculada em relação ao grupo tratado apenas com veículo e LPS (Tabela 12).

**Tabela 12:** Porcentagens de inibição da produção de nitrito e viabilidade celular após tratamento de células da linhagem RAW 264.7, estimuladas com LPS, com 10 $\mu$ M de cada chalcona, em triplicata.



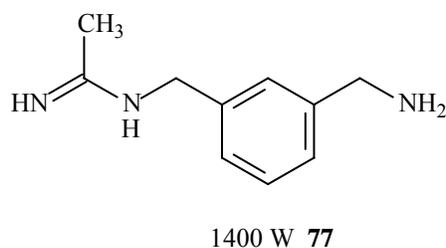
Chalcona	A	B	Inibição da produção de nitrito (%)	Viabilidade celular (%)
56			0	96
57			0	112*
58			0	94
52			40,53	102*
59			11,24	102*
61			23,81	88
62			0	85
63			0	92
50			0	87

Chalcona	A	B	Inibição da produção de nitrito (%)	Viabilidade celular (%)
50			0	87
60			41,67	103*
32			0	93
64			0	99
65			0	89
35			8,99	110*
33			0	92
66			1,06	102*
67			0	100
68			0	99
69			0	90
70			0	86
38			<b>100,00</b>	<b>100</b>
73			12,57	94

Chalcona	A	B	Inibição da produção de nitrito (%)	Viabilidade celular (%)
39			55,56	96
40			65,48	95
44			0	90
45			25,13	92
41			<b>76,06</b>	<b>98</b>
42			35,71	99
43			<b>69,45</b>	<b>100</b>
71			25,36	115*
72			<b>89,95</b>	<b>115*</b>
74			0	88
75			60,85	130*
76			60,19	107*

Compostos ativos selecionados para cálculo do  $DI_{50}$ . \*A viabilidade celular superior a 100% é considerada viabilidade celular = 100%.

A partir da análise dos dados da Tabela 12 foram selecionadas quatro estruturas que apresentaram atividade sem alterar a viabilidade celular (**38**, **72**, **41** e **43**) para a obtenção da  $DI_{50}$ , que foi calculada através da construção de curvas ‘dose x resposta’. As chalconas foram testadas em quatro experimentos independentes, em concentrações crescentes (0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10,0 e 30,0  $\mu\text{M}$ ), e comparadas com o composto 1400 W, ou N-(3-(aminometil)benzil)acetamidina **77** (Figura 80), um inibidor altamente seletivo da iNOS, que é 5000 vezes mais seletivo para esta isoforma que para a eNOS, e 200 vezes mais que para a nNOS.<sup>153, 154</sup>



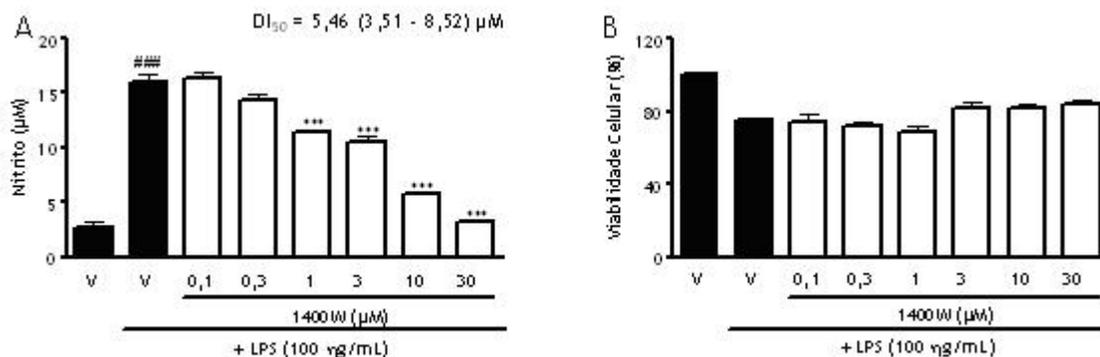
**Figura 80:** Estrutura do 1400 W ou N-(3-(aminometil)benzil)acetamidina **77**.<sup>152</sup>

As Figuras 81, 82, 83, 84 e 85 apresentam, respectivamente, as curvas dose x resposta para o 1400 W e para as chalconas **38**, **72**, **41** e **43**.

Os valores de  $DI_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ), sob nossas condições experimentais, para o 1400 W e para as chalconas **38**, **72**, **41** e **43**, todas derivadas da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**, estão apresentados na Tabela 13 para melhor comparação.

**Tabela 13:** Valores de  $DI_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) para o 1400 W e para as chalconas **38**, **72**, **41** e **43**.

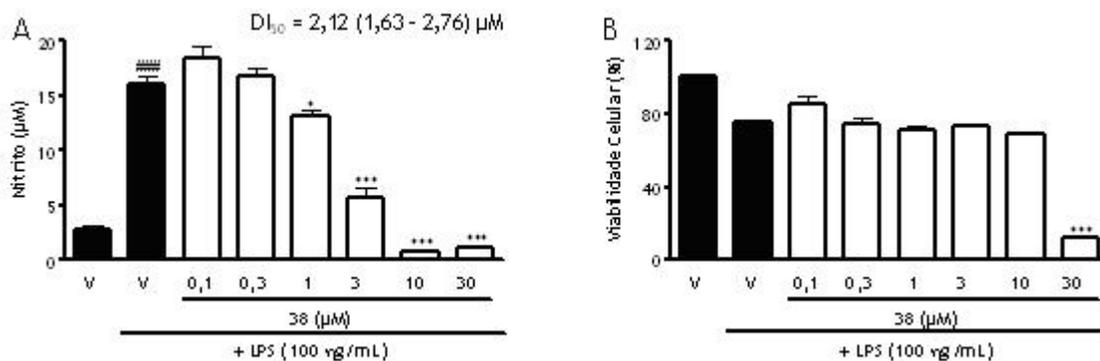
Composto	$DI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
<b>38</b>	2,12 (1,63 – 2,76)
<b>72</b>	3,77 (2,29 – 6,20)
<b>41</b>	2,90 (2,16 – 9,77)
<b>43</b>	5,32 (4,33 – 6,53)
<b>1400 W</b>	5,46 (3,51 – 8,52)



**Figura 81:** Curva dose x resposta do inibidor seletivo da sintetase do óxido nítrico induzida (iNOS), 1400W. Macrófagos RAW 246.7 foram tratados com concentrações crescentes de 1400W (0,1 – 30 µM) trinta minutos antes da estimulação com LPS (100 µg/mL). Vinte e quatro horas depois a produção de nitrito foi determinada pelo método de Griess. **(A)** O 1400W inibiu de maneira dose dependente a produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico, nestas células com  $DI_{50}$  igual a 5,46 (3,51 – 8,52) µM. **(B)** A não citotoxicidade do composto é evidente, visto que o mesmo não altera a viabilidade celular quando comparado com o grupo que recebeu veículo + LPS. Cada coluna representa a média de quatro experimentos independentes e as barras verticais o erro padrão da média. ###  $P > 0,001$  comparado ao grupo que recebeu apenas veículo (V); \*\*\*  $P > 0,001$  comparado ao grupo que recebeu veículo + LPS. (ANOVA seguida do *post hoc* Bonferroni).

As chalconas selecionadas inibiram de maneira dose-dependente a produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico, apresentando valores de  $DI_{50}$  menores que os obtidos para o 1400 W. O composto **41** não apresentou citotoxicidade para as células até a concentração de 3 µM, e os compostos **38**, **72** e **43** não se mostraram tóxicos até a concentração de 10 µM.

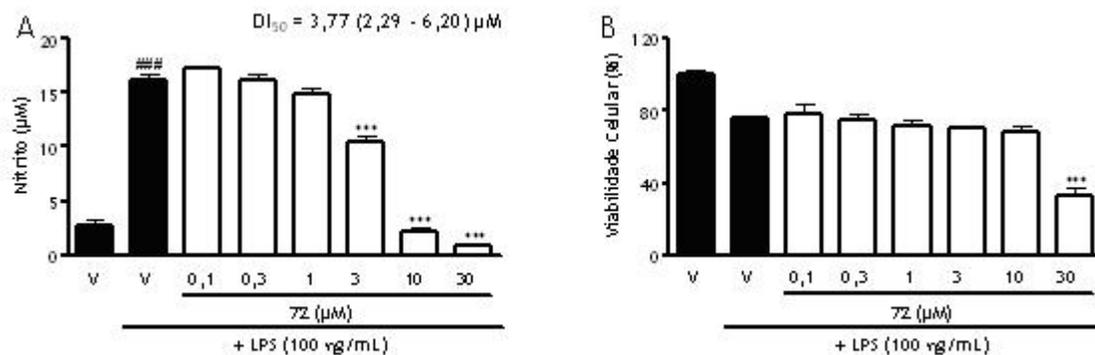
Estes resultados permitem a observação de que as chalconas trimetoxiladas nas posições 2, 4 e 6 do anel A, com grupos desativadores no anel B, neste caso um átomo de cloro (**72** e **43**) ou um grupo nitro (**38** e **41**) nas posições 3 e/ou 4, apresentam grande atividade e seletividade na inibição da produção de nitrito, além de baixa toxicidade para as células.



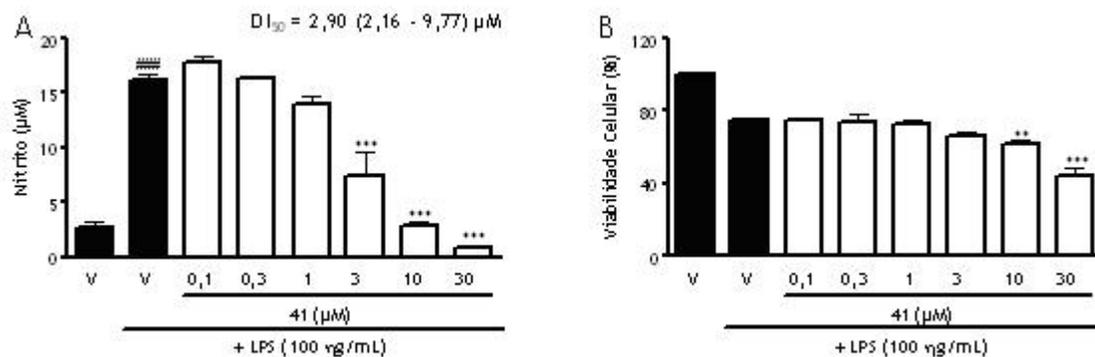
**Figura 82:** Curva dose x resposta da chalcona **38**. Macrófagos RAW 246.7 foram tratados com concentrações crescentes da chalcona 41 (0,1 – 30 µM) trinta minutos antes da estimulação com LPS (100 µg/mL). Vinte e quatro horas depois a produção de nitrito foi determinada pelo método de Griess. **(A)** A chalcona 41 inibiu de maneira dose dependente a produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico, nestas células com  $DI_{50}$  igual a 2,12 (1,63 – 2,76) µM. **(B)** O composto não demonstrou toxicidade para as células até a concentração de 10 µM. Cada coluna representa a média de quatro experimentos independentes e as barras verticais o erro padrão da média. ####  $P > 0,001$  comparado ao grupo que recebeu apenas veículo (V); \*  $P > 0,05$ , \*\*\*  $P > 0,001$  comparado ao grupo que recebeu veículo + LPS. (ANOVA seguida do *post hoc* Bonferroni).

Estas estruturas podem estar agindo diretamente na captação de óxido nítrico, em algum sítio ativo da enzima iNOS (inibindo sua atividade), ou ainda regulando a expressão da iNOS, entre outros mecanismos, que serão estudados com a continuidade dos experimentos.

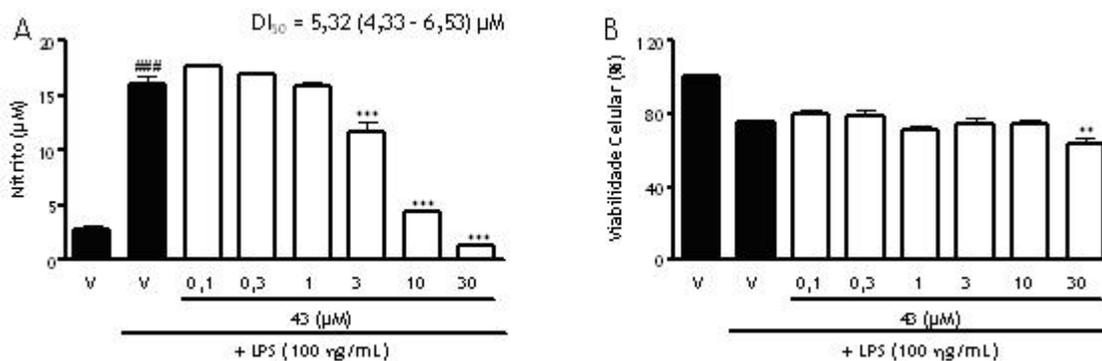
A literatura afirma que a inibição da produção de óxido nítrico (NO), e também de prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ), principalmente em macrófagos, afetando a expressão das enzimas induzíveis envolvidas em sua produção, pode ser uma importante estratégia para obtenção de agentes antiinflamatórios.<sup>66,78</sup> Assim, os bons resultados obtidos nos experimentos evidenciam que estas quatro chalconas sejam estruturas potencialmente ativas em processos inflamatórios.



**Figura 83:** Curva dose x resposta da chalcona 72. Macrófagos RAW 246.7 foram tratados com concentrações crescentes da chalcona 42 (0,1 – 30 µM) trinta minutos antes da estimulação com LPS (100 µg/mL). Vinte e quatro horas depois a produção de nitrito foi determinada pelo método de Griess. **(A)** A chalcona 42 inibiu de maneira dose dependente a produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico, nestas células com  $DI_{50}$  igual a 3,77 (2,29 – 6,20) µM. **(B)** O composto não demonstrou toxicidade para as células até a concentração de 10 µM. Cada coluna representa a média de quatro experimentos independentes e as barras verticais o erro padrão da média. ###  $P > 0,001$  comparado ao grupo que recebeu apenas veículo (V); \*\*\*  $P > 0,001$  comparado ao grupo que recebeu veículo + LPS. (ANOVA seguida do *post hoc* Bonferroni).



**Figura 84:** Curva dose x resposta da chalcona **41**. Macrófagos RAW 246.7 foram tratados com concentrações crescentes da chalcona 51 (0,1 – 30 µM) trinta minutos antes da estimulação com LPS (100 µg/mL). Vinte e quatro horas depois a produção de nitrito foi determinada pelo método de Griess. **(A)** A chalcona 51 inibiu de maneira dose dependente a produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico, nestas células com  $DI_{50}$  igual a 2,90 (2,16 – 9,77) µM. **(B)** O composto não demonstrou toxicidade para as células até a concentração de 3 µM. Cada coluna representa a média de quatro experimentos independentes e as barras verticais o erro padrão da média. ###  $P > 0,001$  comparado ao grupo que recebeu apenas veículo (V); \*\* $P > 0,01$ , \*\*\*  $P > 0,001$  comparado ao grupo que recebeu veículo + LPS. (ANOVA seguida do *post hoc* Bonferroni).



**Figura 85:** Curva dose x resposta da chalcona **43**. Macrófagos RAW 246.7 foram tratados com concentrações crescentes da chalcona 53 (0,1 – 30 µM) trinta minutos antes da estimulação com LPS (100 µg/mL). Vinte e quatro horas depois a produção de nitrito foi determinada pelo método de Griess. **(A)** A chalcona 53 inibiu de maneira dose dependente a produção de nitrito, um indicador da produção de óxido nítrico, nestas células com DI<sub>50</sub> igual a 5,32 (4,33 – 6,53) µM. **(B)** O composto não demonstrou toxicidade para as células até a concentração de 10 µM. Cada coluna representa a média de quatro experimentos independentes e as barras verticais o erro padrão da média. ###  $P > 0,001$  comparado ao grupo que recebeu apenas veículo (V); \*\* $P > 0,01$ , \*\*\*  $P > 0,001$  comparado ao grupo que recebeu veículo + LPS. (ANOVA seguida do *post hoc* Bonferroni).

## 7 CONCLUSÕES

A literatura evidencia que as chalconas, estruturas que podem ser sintéticas ou obtidas de fontes naturais, são compostos de grande interesse devido às suas várias atividades biológicas.

A presente pesquisa, nas condições em que foi desenvolvida, permite as seguintes conclusões:

- A 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30** foi obtida com sucesso a partir da xantoxilina **21**. A metodologia utilizada nesta síntese é conhecida, porém esta reação não está descrita na literatura.

- As chalconas sintetizadas foram obtidas a partir de reações simples e com bons rendimentos. Obteve-se dez chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído **49**, dez derivadas do 2-naftaldeído **31** e catorze derivadas da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30**. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e de espectroscopia no IV permitiram a confirmação de todas as estruturas.

- Dentre os trinta e quatro compostos sintetizados, nove são inéditos: **60, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75 e 76**.

- Nos testes de atividade anti-leishmania as chalconas **59, 44 e 45** apresentaram-se as mais ativas e com reduzida citotoxicidade. A presença de uma hidroxila na posição 2 do anel A, e da unidade naftalênica no anel B, pode ser fundamental para a atividade e redução da toxicidade. A análise da estrutura-atividade demonstra que a ação independe de fatores eletrônicos e depende predominantemente de fatores conformacionais.

- Na verificação da inibição da produção de nitrito em células RAW 264.7 estimuladas por LPS, observou-se que as chalconas **38, 72, 41 e 43** apresentaram a melhor atividade, com reduzida toxicidade. Os compostos trimetoxilados nas posições 2, 4 e 6 do anel A, tendo como substituintes do anel B um átomo de cloro ou um grupo nitro nas posições 3 e/ou 4, inibiram de maneira dose-dependente a produção de nitrito, apresentando valores de  $\text{DI}_{50}$  menores que os obtidos para o 1400 W. Dessa forma, há evidências de que estas estruturas sejam potencialmente ativas em processos inflamatórios.

## 8 PERSPECTIVAS

A continuidade dos estudos desta pesquisa é de suma importância, uma vez que os resultados obtidos até o momento são promissores.

Já estão em andamento os testes de atividade anti-leishmania das chalconas **71**, **76**, **41**, **42** e **43** da série da 2,4,6-trimetoxi-acetofenona **30** e das chalconas derivadas do 2-naftaldeído **31**, determinando a citotoxicidade das mesmas e calculando o IC<sub>50</sub> das estruturas mais ativas. Testes contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* também serão realizados, assim como experimentos para determinar o mecanismo de ação das estruturas selecionadas.

As chalconas que reduziram consideravelmente a produção de nitrito no processo inflamatório induzido serão submetidas a testes para determinar o sítio ou mecanismo pelo qual estão atuando.

Além disso, estamos procurando obter dados referentes à relação estrutura-atividade através de métodos computacionais, para que estes auxiliem a estabelecer o mecanismo de ação destes compostos.

Também é interessante a avaliação de outras atividades biológicas destas chalconas, como antitumoral, analgésica, antifúngica, antibacteriana e anti-tripanosoma, através de métodos bioquímicos e farmacológicos.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- BARREIRO, E. J. Desenho de Fármacos a partir de Produtos Naturais. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (ed.). **Plantas Medicinais: sob a ótica da Química Medicinal Moderna**. Chapecó: Argos, 2001. Cap. 7, p. 238-260.
- 2- AMARAL, A. T. do; MONTANARI, C. A. Química Medicinal: 25 anos de planejamento racional de fármacos. **Química Nova**, v. 25, n. 1, p. 39-44, 2002.
- 3- 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.
- 4- CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A. Estudo Químico de Plantas Medicinais Orientado para a Análise Biológica. Obtenção, Determinação e Modificação Estrutural de Compostos Bioativos. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (ed.). **Plantas Medicinais: sob a ótica da Química Medicinal Moderna**. Chapecó: Argos, 2001. Cap. 2, p. 59-69.
- 5- TOPLISS, J. G. Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 10, 1006-1011, 1972.
- 6- 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**, v. 52, n. 2, p.125-132, 2002.
- 7- SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. 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. 15. p. 309-315.

8- HOUGHTON, P. J. Old Yet New – Pharmaceuticals from Plants. **Journal of Chemical Education**, v. 78, n. 2, 75-184, 2001.

9- PHILLIPSON, J. D. Phytochemistry and Medicinal Plants. **Phytochemistry**, v. 56, p. 237-243, 2001.

10- CALIXTO, J. B. Estudo Farmacológico Pré-clínico de Plantas Medicinais. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (ed.). **Plantas Medicinais: sob a ótica da Química Medicinal Moderna**. Chapecó: Argos, 2001. Cap. 3, p. 78.

11- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Cap. 54, p. 851-856.

12- BARREIRO, E. J. A importância da síntese de fármacos na produção de medicamentos. **Química Nova**, v. 14, n. 3, p. 179-188, 1991.

13- 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.

14- IKAN, R. **Natural Products, A Laboratory Guide**. 1 ed. London: Academic Press, 1976. Cap. 1. p. 2.

15- COTELLE, N.; BERNIER, J. L.; CATTEAU, J. P.; POMMERY, J.; WALLET, J. C.; GAYDOU, E. M. Antioxidant properties of hydroxy-flavones. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 20, n. 1, p. 35-43, 1996.

16- MIDDLETON JR., E.; KANDASWAMI, C. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. **Biochemical Pharmacology**, v. 43, n. 6, p. 1167-1179, 1992.

17- HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, v. 55, p. 481-504, 2000.

18- LIN, Y. M.; FLAVIN, M. T.; CASSIDY, C. S.; MAR, A.; CHEN, F. C. Biflavonoids as novel antituberculosis agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, n. 16, p. 2101-2104, 2001.

19- BARNES, S. Effect of genistein on *in vitro* and *in vivo* models of cancer. **Journal of nutrition**, v. 125, suppl. 3, p. 777S-783S, 1995.

20- HARVEY, A.; WATERMAN, P. G. The continuing contribution of biodiversity to drug discovery. **Current Opinion in Drug Discovery and Development**, v. 1, p. 71-76, 1998.

21- DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach**. Cichestes: John Wiley & Sons, 1997. p.136.

22- WATERMAN, P. G.; MOLE, S. **Analysis of Phenolic Plant Metabolites**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994. p.11.

23- EDDARIR, S.; COTELLE, N.; BAKKOUR, Y.; ROLANDO, C. An Efficient synthesis of chalcones base don the Suzuki reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 5359-5363, 2003.

24- LI, J. T.; YANG, W. Z.; WANG, S. X.; LI, S. H.; LI, T. S. Improved synthesis of chalcones under ultrasond irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 9, p. 237-239, 2002.

25- SEBTI, S.; SOLHY, A.; TAHIR, R.; BOULAAJAJ, S.; MAYORAL, J. A.; FRAILE, J. M.; KOSSIR, A.; OUMIMOUN, H. Calcined sodium nitrate/natural phosphate: an extremely active catalyst for the easy synthesis of chalcones in heterogeneus media. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 7953-7955, 2001.

- 26- VOGEL, A. I. **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry**. New York: John Wiley & Sons, 5 ed, p.1017, 1989.
- 27- MC MURRY, J. **Química Orgânica**, v. 2. 4 ed. Rio de Janeiro: LTC, 1997. Cap 23. p. 262-267.
- 28- NIELSEN, S. F.; BOESEN, T.; LARSEN, M.; SCHONNING, K.; KROMANN, H. Antibacterial chalcones – bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 3047-3054, 2004.
- 29- SATO, M.; TSUCHIYA, H.; MIYAZAKI, T.; FUJIWARA, S.; YANAGUCHI, R.; KURESHIRO, H.; IINUMA, M. Antibacterial activity of hydroxychalcone against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 6, n. 4, p. 227-231, 1996.
- 30- DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. Bioactivities of Chalcones. **Current Medicinal Chemistry**, v. 6, p. 1125-1149, 1999.
- 31- NI, L.; MENG, C. Q.; SIKORSKI, J. A. Recent Advances in therapeutic chalcones. **Expert Opinion Ther. Patents**, v. 14, n. 12, p. 1669-1691, 2004.
- 32- PAPPANO, N. B.; PUIG de CENTORBI, O.; DEBATTISTA, N. B.; CALLERI de MILAN, C.; BORKOWSKI, E. J.; FERRETTI, F. H. Kinetics of the bacteriostatic effects of synthetic and natural chalcones on a Staphylococcus aureus strain. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 17, n. 1, p. 27-32, 1985.
- 33- LIN, Y. M.; ZHOU, Y.; FLAVIN, M. T.; ZHOU, L. M.; NIE, W.; CHEN, F. C. Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 8, p. 2795-2802, 2002.

- 34- ONYILAGHA, J. C.; MALHOTRA, B.; ELDER, M.; FRENCH, C. J.; TOWERS, G. H. N. Comparative studies of inhibitory activities of chalcones on tomato ringspot virus (ToRSV). **Canadian Journal of Plant Pathology**, v. 19, n. 2, p. 133-137, 1997.
- 35- ISHITSUKA, H.; NONIMIYA, Y. T.; OHSAWA, C.; FUJII, M.; SUHARA, Y. Direct and specific inactivation of rhinovirus by chalcone Ro 09-0410. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 22, n. 4, p. 617-21, 1982.
- 36- NINOMIYA, Y.; SHIMMA, N.; ISHITSUKA, H. Comparative studies on the antirhinovirus activity and the mode of action of the rhinovirus capsid binding agents, chalcone amides. **Antiviral Research**, v. 13, n. 2, p. 61-74, 1990.
- 37- 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 and Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, p. 1813-15-815, 2003.
- 38- 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 Chalcone Derivatives and Synthetic Analogues, with Inhibitory Properties Against Polymers of the Fungal Cell Wall. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 9, p. 1999-2013, 2001.
- 39- BILGIN, A. A.; PALASKA, E.; ABBASOGLU, U. The synthesis of some chalcones and studies on their antifungal activities. **FABAD Farmasotik Bilimler Dergisi**, v. 16, n. 2, p. 81-87, 1991.
- 40- 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 Xanthoxyline-Derived Chalcones. **Archiv der Pharmazie Chem. Life Sci.**, v. 338, p. 87-95, 2005.

41- 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**, v. 38, p. 5031-5037, 1995.

42- LIU, M.; WILAIRAT, P.; GO, M. Antimalarial Alkoxyated and Hydroxylated Chalcones: Structure-Activity Relationship Analysis. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4443-4452, 2001.

43- RAM, V. J.; SAXENA, A. S.; SRIVASTAVA, S.; CHANDRA, S. Oxygenated Chalcones and Bischalcones as Potential Antimalarial Agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, p. 2159-2161, 2000.

44- DOMÍNGUEZ, J. N.; CHARRIS, J. E.; LOBO, G.; DOMÍNGUEZ, N. G. de; MORENO, M. M.; RIGGIONE, F.; SANCHEZ, E.; OLSON, J., ROSENTHAL, P. Synthesis of quinolinyl chalcones and evaluation of their antimalarial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 6, p. 555-560, 2001.

45- DOMÍNGUEZ, J. N.; LEÓN, C.; RODRIGUES, J.; DOMÍNGUEZ, N. G. de; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J. Synthesis and antimalarial activity of sulonamide chalcone derivatives. **Il Fármaco**, v. 60, p. 307-311, 2005.

46- LUNARDI, F.; GUZELA, M.; RODRIGUES, A. T.; CORRÊA, R.; EGERMANGRICH, I.; 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**, v. 47, n. 4, p. 1449-1451, 2003.

47- 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**, v. 41, p. 4819-4832, 1998.

48- KAYSER, O.; KIDERLEN, A. F. *In vitro* leishmanial activity of naturally occurring chalcones. **Phytotherapy Research**, v. 15, n. 2, p. 148-152, 2001.

49- BERGMANN, B. R.; TORRES dos 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 pp.

50- BOECK, P.; FALCÃO, C. A. B.; LEAL, P. C.; YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V.; TORRESE dos SANTOS, E. C.; BERGMANN, B. R. Synthesis of chalcone analogues with increased antileishmanial activity. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 1538-1545, 2006.

51- SASAJIMA, M.; NAKANE, S.; SAZIKI, R.; SAOTOME, H.; HATAYAMA, K.; KYOGOKU, K.; TANAKA, I. Studies on the anti-ulcer effects of isoprenyl flavonoids. 1. The anti-ulcer effects of isoprenyl chalcone extracted from *Sophora subprostrata*. **Nippon Yakurigaku Zasshi**, v. 74, n. 5, p. 897-905, 1978.

52- YAMAMOTO, K.; KAKEGAWA, H.; UEDA, H.; MATSUMOTO, H.; SUDO, T.; MIKI, T.; SATOH, T. Gastric cytoprotective anti-ulcerogenic actions of hydroxichalcones in rats. **Planta Medica**, v. 58, n. 5, p. 389-393, 1992.

53- ANTO, R. J.; SUKUMARAN, K.; KUTTAN, G.; RAO, M. N. A.; SUBBARAJU, V.; KUTTAN, R. Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds. **Cancer Letters**, v. 97, p. 33-37, 1995.

54- MUKHERJEE, S.; KUMAR, V.; PRASAD, A. K.; RAJ, H. G.; BRACKE, M. E.; OLSEN, C. E.; JAIN, S. C.; PARMAR, V. S. Synthetic and Biological Activity Evaluation

Studies on Novel 1,3-Diarylpropenones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 9, p. 337-345, 2001.

55- BARFOD, L.; KEMP, K.; HANSEN, M.; KHARAZMI, A. Chalcones from Chinese liquorice inhibit proliferation of T cells and production of cytokines. **International Immunopharmacology**, v. 2, p. 545-555, 2002.

56- SAYDAM, G.; AYDIN, H. H.; SAHIN, F.; KUCUKOGLU, O.; ERCIYAS, E.; TERZIOGLU, E.; BUYUKKECECI, F.; Omay, S. B. Cytotoxic and inhibitory effects of 4,4'-dihydroxy chalcone (RVC-588) on proliferation of human leukemic HL-60 cells. **Leukemia Research**, v. 27, p. 57-64, 2003.

57- 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**, v. 38, p. 179-187, 2003.

58- DUCKI, S.; FORREST, R.; HADFIELD, J. A.; KENDALL, A.; LAWRENCE, N. J.; McGROWN, A. T.; RENNISON, D. Potent antimetabolic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 8, p. 1051-1056, 1998.

59- SABZEVARI, O.; GALATI, G.; MORIDANI, M. Y.; SIRAKI, A.; O'BRIEN, P. J. Molecular cytotoxic mechanisms of anticancer hydroxychalcones. **Chemico-Biological Interactions**, v. 148, p. 57-67, 2004.

60- 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 and Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 3177-3180, 2005.

- 61- 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 and Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 2679-2686, 2004.
- 62- POTTER, G. A.; BUTLER, P. C. 3,4-methylenedioxy-substituted chalcones as therapeutic agents. UK **WO 03/028713**, 2003. 100 pp.
- 63- 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 and Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, p. 699-701, 2000.
- 64- SHIBATA, S. Anti-tumorigenic chalcones. **Stem Cells**, v. 12, n. 1, p. 44-52, 1994.
- 65- YAMAMOTO, S.; AIZU, E.; JIANG, H. NAKADATE, T.; KIYOTO, I.; WANG, J. C.; KATO, R. The potent anti-tumor-promoting agent isoliquiritigenin. **Carcinogenesis**, v. 12, p. 317-323, 1991.
- 66- 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**, v. 40, p. 103-112, 2005.
- 67- 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 and Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, p. 4007-4013, 2005.
- 68- KO, H. H.; TSAO, L. Y.; YU, K. L.; LIU, C. T.; WANG, J. P.; LIN, C. N. Structure-Activity Relationship Studies on Chalcones Derivatives: The Potent Inhibition of Chemical Mediators Release. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 105-111, 2003.

69- HERENCIA, F.; FERRÁNDIZ, M. L.; UBEDA, A.; DOMÍNGUEZ, J. N.; CHARRIS, J. E.; LOBO, G. M.; ALCARAZ, M. J. Synthesis and anti-inflammatory activity of chalcone derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 8, p. 1169-1174, 1998.

70- MENG, C. Q.; ZHENG, X. S.; NI, L.; YE, Z.; SIMPSON, J. E.; WORSENCROFT, K. J.; HOTEAMA, 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- $\alpha$ -induced VCAM-1 expression. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 1513-1517, 2004.

71- 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 B<sub>4</sub>. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 1237-1240, 1999.

72- RANI, P.; SRIVASTAVA, V. K.; KUMAR, A. Synthesis and antiinflammatory activity of heterocyclic indole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, p. 449-452, 2004.

73- 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**, v. 36, p. 3904-3909, 1993.

74- 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**, v. 36, p. 1434-1442, 1993.

75- 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**, v. 453, p. 129-134, 1999.

76- HERENCIA, F.; FERRÁNDIZ, M. L.; UBEDA, A.; GUILLÉN, I.; DOMINGUEZ, J. N.; CHARRIS, J. E.; LOBO, G. M.; ALCARAZ, M. J. 4-dimethylamino-3',4'-dimethoxychalcone downregulates iNOS expression and exerts anti-inflammatory effects. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 30, n. 1, p. 43-50, 2001.

77- HERENCIA, F.; LÓPEZ-GARCÍA, M. P.; UBEDA, A.; FERRÁNDIZ, M. L. Nitric Oxide-Scavenging Properties of Some Chalcone Derivatives. **Nitric Oxide: Biology and Chemistry**, v. 6, p. 242-246, 2002.

78- 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**, v. 37, p. 699-705, 2002.

79- CECHINEL-FILHO, V.; VAZ, Z. R.; ZUNINO, L.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. Synthesis of xanthoxylone derivatives with antinociceptive and antiedematogenic activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 31, p. 833-839, 1996.

80- CORRÊA, 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. **Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.**, v. 334, p. 332-334, 2001.

81- DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, n. 95, p. 239-243, 2001.

82- **WHO**. Leishmaniasis: background information. Disponível em: <<http://www.who.int/leishmaniasis/en/>>. Acesso em: 29 novembro 2005.

- 83- **TDR.** Leishmaniasis. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/diseases/leish/default.htm>>. Acesso em: 29 novembro 2005.
- 84- NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. São Paulo: Atheneu, 10 ed, 2000.
- 85- **WHO.** TDR Image Library search results. Disponível em: <[http://www9.who.int/tropical\\_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=02061401](http://www9.who.int/tropical_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=02061401)>. Acesso em: 29 novembro 2005.
- 86- GONZÁLEZ, F.; ZERPA, O. Leishmaniasis cutánea en la infancia. Disponível em: <[http://www.dplatt.org/journals/2004vol02\\_02/html/2004020203.htm](http://www.dplatt.org/journals/2004vol02_02/html/2004020203.htm)>. Acesso em: 29 novembro 2005.
- 87- **WHO.** TDR Image Library search results. Disponível em: <[http://www9.who.int/tropical\\_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=02061394](http://www9.who.int/tropical_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=02061394)>. Acesso em: 29 novembro 2005.
- 88- **WHO.** TDR Image Library search results. Disponível em: <[http://www9.who.int/tropical\\_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=02061388](http://www9.who.int/tropical_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=02061388)>. Acesso em: 29 novembro 2005.
- 89- PEARSON, R. D.; et al. **Cecil (CD)**, fig 274. Infect Dis, v. 5, p. 907, 1983.
- 90- **Parasitology.** Blood and Tissue Protozoa. Disponível em: <<http://pathmicro.med.sc.edu/parasitology/lei20.jpg>>. Acesso em: 29 novembro 2005.
- 91- **WHO.** TDR Image Library search results. Disponível em: <[http://www9.who.int/tropical\\_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=03061504](http://www9.who.int/tropical_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=03061504)>. Acesso em: 29 novembro 2005.

92- **WHO**. TDR Image Library search results. Disponível em: <[http://www9.who.int/tropical\\_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=03061505](http://www9.who.int/tropical_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=03061505)>. Acesso em: 29 novembro 2005.

93- **WHO**. TDR Image Library search results. Disponível em: <[http://www9.who.int/tropical\\_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=03061492](http://www9.who.int/tropical_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=03061492)>. Acesso em: 29 novembro 2005.

94- **WHO**. Slides for the "Manual on visceral leishmaniasis control". Disponível em: <[http://www.who.int/leishmaniasis/surveillance/slides\\_manual/en/](http://www.who.int/leishmaniasis/surveillance/slides_manual/en/)>. Acesso em: 29 novembro 2005.

95- **Parasitology**. Blood and Tissue Protozoa. Disponível em: <<http://pathmicro.med.sc.edu/parasitology/lei13.jpg>>. Acesso em: 29 novembro 2005.

96- Disponível em: <<http://bgvet.dir.bg/science/publications/leishmaniosis.html>>. Acesso em: 29 novembro 2005.

97- **WHO**. Slides for the "Manual on visceral leishmaniasis control". Disponível em: <[http://www.who.int/leishmaniasis/surveillance/slides\\_manual/en/index5.html](http://www.who.int/leishmaniasis/surveillance/slides_manual/en/index5.html)>. Acesso em: 29 novembro 2005.

98- **WEHI**. The Leishmania Laboratory – Leishmaniasis. Disponível em: <<http://www.wehi.edu.au/research/divisions/inf/labs/handman/leishmaniasis.html>>. Acesso em: 29 novembro 2005.

99- **TDR**. Life-cycle of *Leishmania*. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/diseases/leish/lifecycle.htm>>. Acesso em: 29 novembro 2005.

100- **NSEP**. Leishmaniose em cães - Diagnóstico. Disponível em: <<http://www.vet.uga.edu/vpp/NSEP/Brazil2002/leishmania/images/F12373.jpg>>. Acesso em: 29 novembro 2005.

101- **WHO**. TDR Image Library search results. Disponível em: <[http://www9.who.int/tropical\\_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=00061045](http://www9.who.int/tropical_diseases/databases/imagelib.pl?imageid=00061045)>. Acesso em: 29 novembro 2005.

102- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Cap. 48, p. 778.

103- DURIEZ, T.; DUJARDIN, L.; AFCHAIN, D. **Les Leishmanocides**. Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Pharmacie Lille. Disponível em: <[http://arachosia.univ-lille2.fr/labos/parasito/Internat/medicam/leish\\_me.html](http://arachosia.univ-lille2.fr/labos/parasito/Internat/medicam/leish_me.html)>. Acesso em: 10 janeiro 2006.

104- **Manual de Patología General**. Inflamación. Universidad Católica do Chile. Disponível em: <[http://escuela.med.puc.cl/publ/PatologiaGeneral/Patol\\_055.html](http://escuela.med.puc.cl/publ/PatologiaGeneral/Patol_055.html)>. Acesso em: 06 dezembro 2005.

105- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Cap. 15, p. 246-275.

106- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Cap. 14, p. 136-242.

107- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Cap. 16, p. 277-281.

108- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Cap. 16, p. 295.

109- 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**, v. 37, n. 12, p. 2550-2556, 1993.

110- SHIBATA, S.; INOUE, H.; IWATA, S.; MA, R.; YU, L.; UHEYAMA, H.; TAKAYASU, J.; HASEGAWA, T.; TOKUDA, H.; *et al.* Inhibitory effects of licochalcone A isolated from *Glycyrrhiza inflata* root on inflammatory ear edema and tumor promotion in mice. **Planta Medica**, v. 57, n. 3, p. 221-224, 1991.

111- 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**, V. 38, n. 6, p. 1339-1344, 1994.

112- NIELSEN, S. F.; CHEN, M.; THEANDER, T. G.; KHARAZMI, A.; CHRISTENSEN, S. B.; Synthesis of Antiparasitic Licorice Chalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 5, p. 449-452, 1995.

113- 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**, v. 39, n. 12, p. 2742-2748, 1995.

114- 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**, v. 45, n. 7, p. 2023-2029, 2001.

115- 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**, v. 43, n. 5, p. 1234-1241, 1999.

116- CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A.; MIGUEL, O. G.; ERA, G. A. Effects of *Sebastiania schottiana* extracts on isolated smooth muscle contraction. **Planta medica**, v. 6, p. 444-445, 1986.

- 117- SCHAEFFER, H. J.; LAUTER, W. M.; FOOTE, P. A. A preliminary phytochemical study of *Hippomane mancinella*. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 43, p. 43-45, 1954.
- 118- COURTNEY, J. L.; LASSAK, E. V.; SPEIRS, G. B. Leaf wax constituents of some myrtaceous species. **Phytochemistry**, v. 22, n. 4, p. 947-949, 1983.
- 119- AYOUB, S. M. H.; ELASSAM, O. E. Sudan medicinal and aromatic plants. Part II. Phloracetophene dimethylether from the leaves of *Pulicaria undulata*. **Fitoterapia**, v. 52, n. 6, p. 247-249, 1981.
- 120- KOUNO, I.; SAISHOJI, T.; SUGIYAMA, M.; KAWANO, N. A xylosylglucoside of zanthoxylin from *Sapium sebiferum* root bark. **Phytochemistry**, v. 22, n. 3, p. 790-791, 1983.
- 121- CAMBIE, R. C.; LAL, A. R.; RUTLEDGE, P. S.; WOODGATE, P. D. Ent-14[S],16 $\beta$ ,17-trihydroxyatisan-3-one and further constituents from *Euphorbia fidijsana*. **Phytochemistry**, v. 30, n. 1, p. 287-292, 1991.
- 122- SIMONSEN, H. T.; ADSERSEN, A.; BREMMER, P.; HEINRICH, M.; SMITT, U. W.; JAROSZEWSKI, J. W. Antifungal Constituents of *Melicope borbonica*. **Phytotherapy Research**, v. 18, p. 542-545, 2004.
- 123- VALENCIENNES, E.; SMADJA, J.; CONAN, J. Y. Screening for biological activity and chemical composition of *Euodia borbonica* var. *borbonica* (Rutaceae), a medicinal plant in Reunion Island. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 64, p. 283-288, 1999.
- 124- DE GODOY, G. F.; MIGUEL, O. G.; MOREIRA, E. A. Antibacterial activity of xanthoxylin, constituent of *Sebastiania schottiana*. **Fitoterapia**, v. 62, n. 3, p. 269-70, 1991.

125- CECHINEL-FILHO, V.; LIMA, E. O.; MORAIS, V. M. F.; GOMES, S. T. A.; MIGUEL, O. G.; YUNES, R. A. Fungicide and fungistatic effects of xanthoxyline. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 53, p. 171-173, 1996.

126- MATHIESEN, L.; MALTERUD, K. E.; SUND, R. B. Hydrogen bond formation as basis for radical scavenging activity: a structure-activity study of C-methylated dihydrochalcones from *Myrica gale* and structurally related acetophenones. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 22, n. 1/2, p. 307-311, 1997.

127- BOECK, P. **Obtenção de Moléculas com Potencial Terapêutico a partir de Compostos Naturais e Sintéticos**. Florianópolis, 2005. 117 p. Tese de Doutorado em Química – Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC.

128- GULATI, K. C.; SETH, S. R.; VENKATARAMAN, K. Phloracetophenone. **Organic Syntheses, Coll.**, v. 2, p. 522; v. 15, p. 70.

129- MORGENSTERN, T.; BITTNER, M.; SILVA, M.; AQUEVEQUE, P.; JAKUPOVIC, J. Diterpenes and Phloracetophenones from *Euphorbia portucaloides*. **Phytochemistry**, v. 41, n.4, p. 1149-1153, 1996.

130- GHOSAL, S; MITTAL, P.; KUMAR, Y.; SINGH, S. K. Chemical constituents of Amaryllidaceae. Part 31. Free and glucosyloxy acetophenones from *Pancreatium biflorum*. **Phytochemistry**, v. 28, n. 11, p. 3193-3196, 1989.

131- LONSKY, W.; MAYER, W. Preparation of 2-alkyl-2-aryl-1,3-benzodioxan-4-ones by Friedel-Crafts reaction of O-acylsalicyloyl chlorides with aromatics. **Chemische Berichte**, v. 108, n. 5, p. 1593-1597, 1975.

132- LIU, M.; WILAIRAT, P.; CROFT, S. L.; TAN, A. L. C.; GO, M. L. Structure-Activity Relationships of Antileishmanial and Antimalarial Chalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 2729-2738, 2003.

- 133- RAUT, K. B.; WENDER, S. H. Synthesis of Certain Chalcones and 3-Hydroxychromones. **Contribution from the Department of Chemistry**, University of Oklahoma, v. 25, p. 50-52, 1959.
- 134- ALI, M. M.; SANA, S.; TASNEEM, M.; RAJANNA, K. C.; SAIPRAKASH, P. K. Ultrasonically accelerated Vilsmeier Haack cyclization and formylation reactions. **Synthetic Communications**, v. 32, n. 9, p. 1351-1356, 2002.
- 135- MIYAZAWA, M.; SHIMAMURA, H.; KAMEOKA, H. Volatile components of the rhizomes of *Dioscorea japonica*. **Natural Product Letters**, v. 9, n.4, p. 245-248, 1997.
- 136- CHUNG, H. Y.; YUNG, I. K. S.; KIM, J. S. Comparison of Volatile Components in Dried Scallops (*Chlamys farreri* and *Patinopecten yessoensis*) Prepared by Boiling and Steaming Methods. **Journal Agric. Food Chemistry**, v. 49, p. 192-202, 2001.
- 137- YANG, N. C. C.; CHIANG, W. L.; LEONOV, D.; LEONOV, E.; BILYK, I.; BONGSUB, K. Synthesis of aryloxiranes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 17, p. 3425-3427, 1978.
- 138- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; ARAÚJO JR.; J. X. de. O Uso de Matérias-Primas Vegetais para a Síntese de Fármacos. 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. 8. p. 127-138.
- 139- LIMA, P. C.; LIMA, L. M.; SILVA, K. C. M. da; LÉDA, P. H. O.; MIRANDA, A. L. P. de; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J.; Synthesis and analgesic activity of novel *N*-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, p. 187-203, 2000.
- 140- SHORYGIN, P. P.; SIMANOVSKAYA, A. A.; BOGDANOVA, A. V. Synthesis of piperonal from pyrocatechol. **Zhurnal Obshechi Khimii**, v. 8, p. 975-980, 1938.

- 141- MAIA, J. G. S.; da SILVA, M. L.; LUZ, A. I. R.; ZOGHBI, M. G. B.; RAMOS, L. S. Species of *Piper* of the Amazon region rich in safrole. **Quimica Nova**, v. 10, n. 3, p. 200-204, 1987.
- 142- GUPTA, M. P.; ARIAS, T. D.; WILLIAMS, N. H.; BOS, R.; TATTJE, D. H. E. Safrole, the main component of the essential oil from *Piper auritum* of Panama. **Journal of Natural Products**, v. 48, n. 2, p. 330, 1985.
- 143- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; MIRANDA, A. L. P.; RODRIGUES, C. R. A Química Medicinal de *N*-acilidrazonas: novos compostos protótipos de fármacos analgésicos, anti-inflamatórios e anti-trombóticos. **Química Nova**, v. 25, n. 1, p. 129-148, 2002.
- 144- 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**, v. 33, n. 4, p. 607-624, 2003.
- 145- ARIYAN, Z. S.; SUSCHITZKY, H. Heterocyclic compounds of the chalcone type. **Journal of the Chemical Society**, Abstracts, p. 2242-2244, 1961.
- 146- CASANOVA, J. Alcools et a-éthyléniques dérivant du pipéronal, leur préparation et leur application en thérapeutique. France N° 73 43938, 1973. 21 pp.
- 147- 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**, v. 99, n. 8, p. 2571-2578, 1977.

148- WATTANASIN, S.; MURPHY, W. S. An improved procedure for the preparation of chalcones and related enones. **Synthesis**, v. 8, p. 647-650, 1980.

149- JACOBS, T. L.; SINGER, S. The rearrangement of aryl-substituted propynes to allenes. **Contribution from the Department of Chemistry**, University of California, v. 19, p. 475-481, 1951.

150- 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**, v. 51, n. 2, p. 187-190, 2003.

151- EDWARDS, M. L.; STEMERICK, D. M.; SUNKARA, P. S. Chalcones: A New Class of Antimitotic Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, p. 1948-1954, 1990.

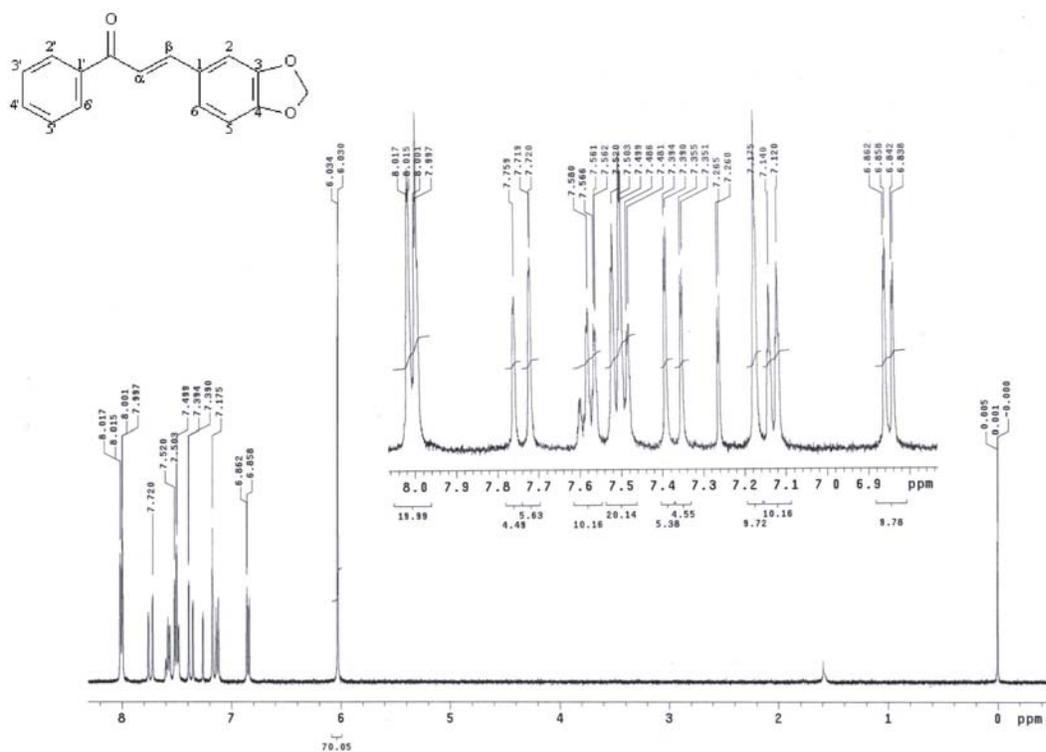
152- BARROS, A. I. R. N. A.; SILVA, A. M. S.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J. Synthesis, experimental and theoretical NMR study of 2'-hydroxychalcones bearing a nitro substituent on their B ring. **Tetrahedron**, v. 60, p. 6513-6521, 2004.

153 – GARVEY, E. P.; OPLINGER, J. A.; FURFINE, E. S.; KIFF, R. J.; LASZLO, F.; WHITTLE, B. J. R.; KNOWLES, R. G. 1400W Is a Slow, Tight Binding, and Highly Selective Inhibitor of Inducible Nitric-oxide Synthase *in Vitro* and *in Vivo*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 8, p. 4959-4963, 1997.

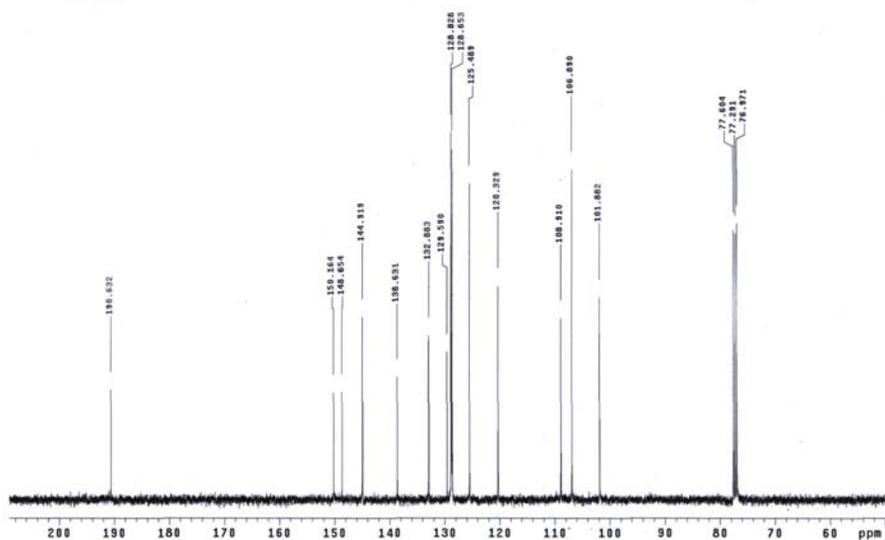
154- SAKAGUCHI, Y.; SHIRAHASE, H.; ICHIKAWA, A.; KANDA, M.; NOZAKI, Y.; UEHARA, Y. Effects of selective iNOS inhibition on type II collagen-induced arthritis in mice. **Life Sciences**, v. 75, p. 2257-5567, 2004.

## ANEXO 1

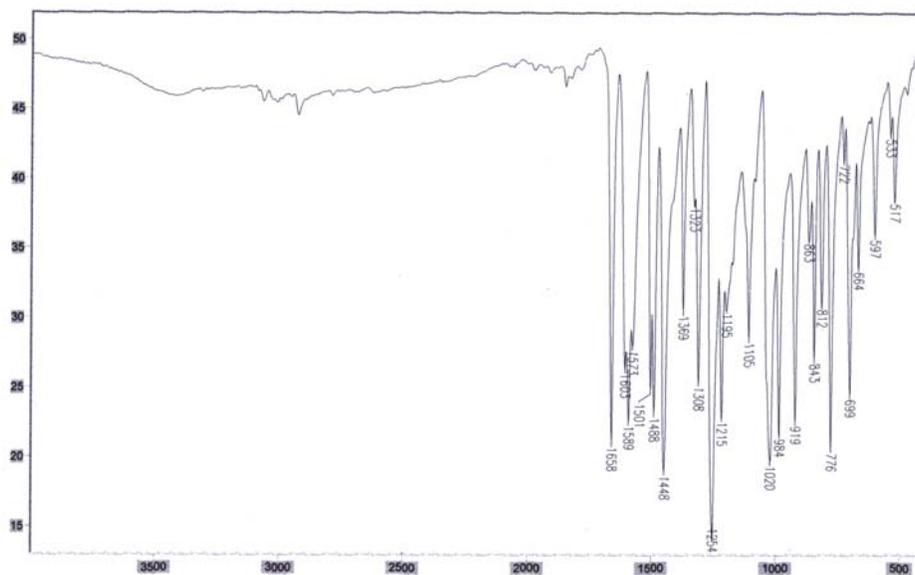
Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (200 e 400 MHz), RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) e de absorção no IV (KBr) das chalconas não-inéditas.



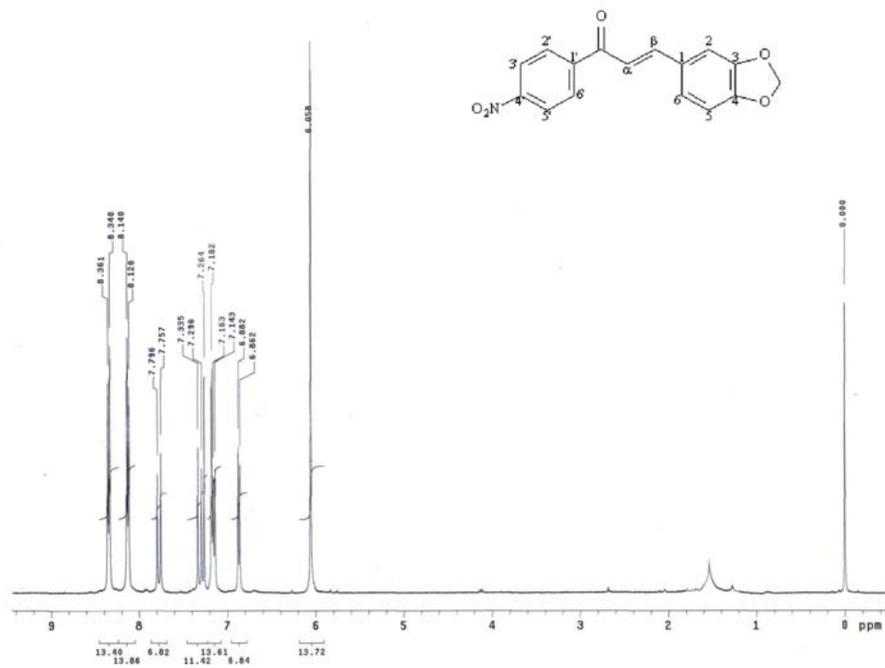
**Figura 86:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona 56.



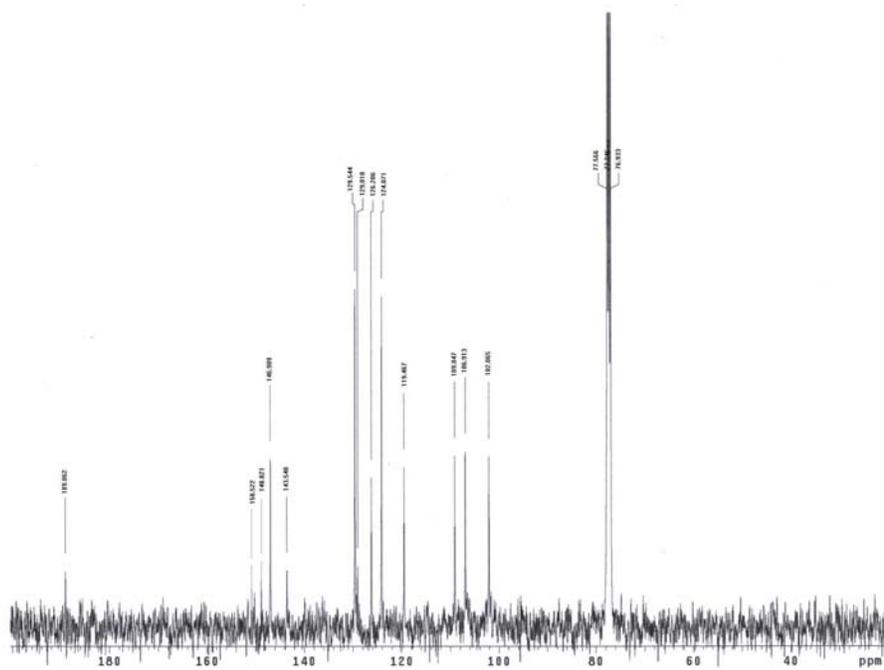
**Figura 87:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **56**.



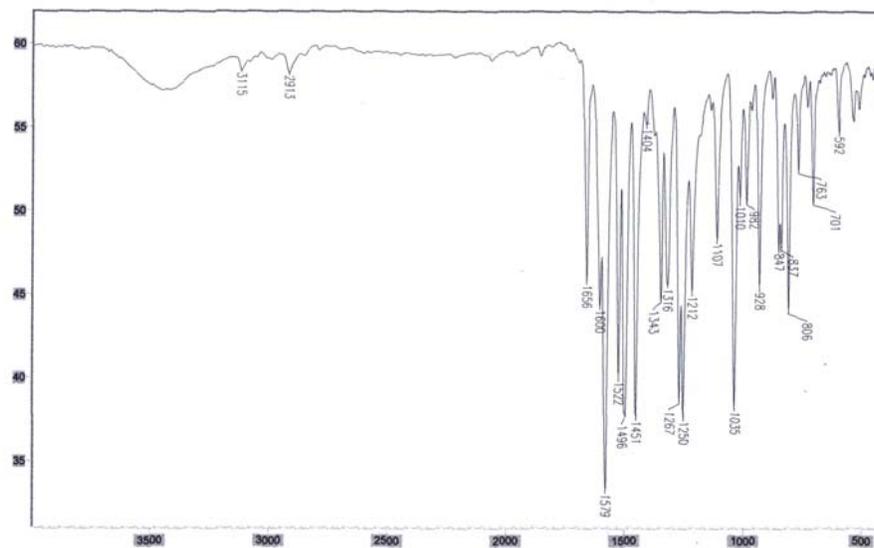
**Figura 88:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **56**.



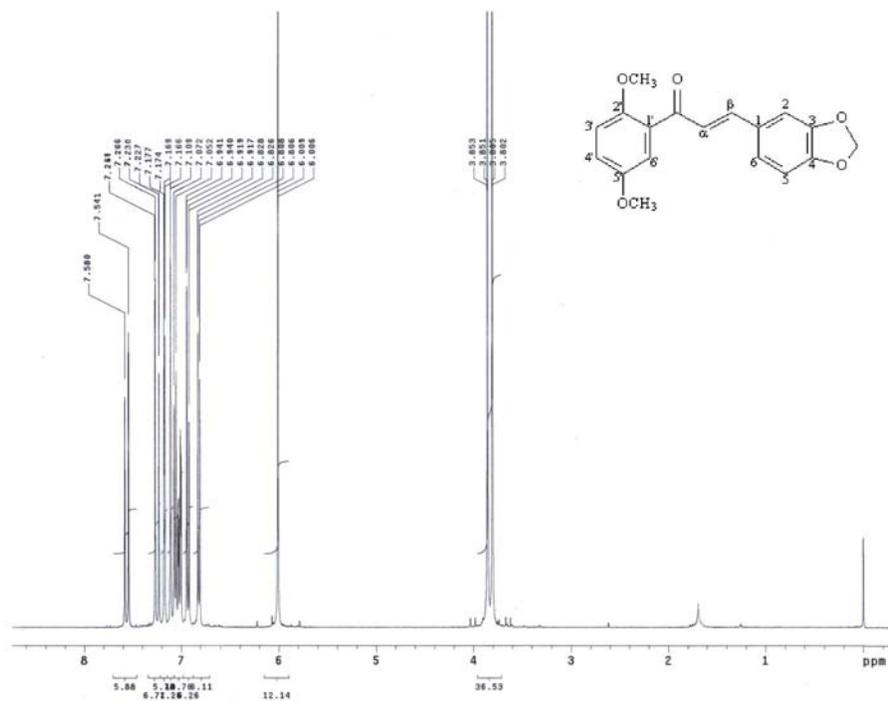
**Figura 89:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **58**.



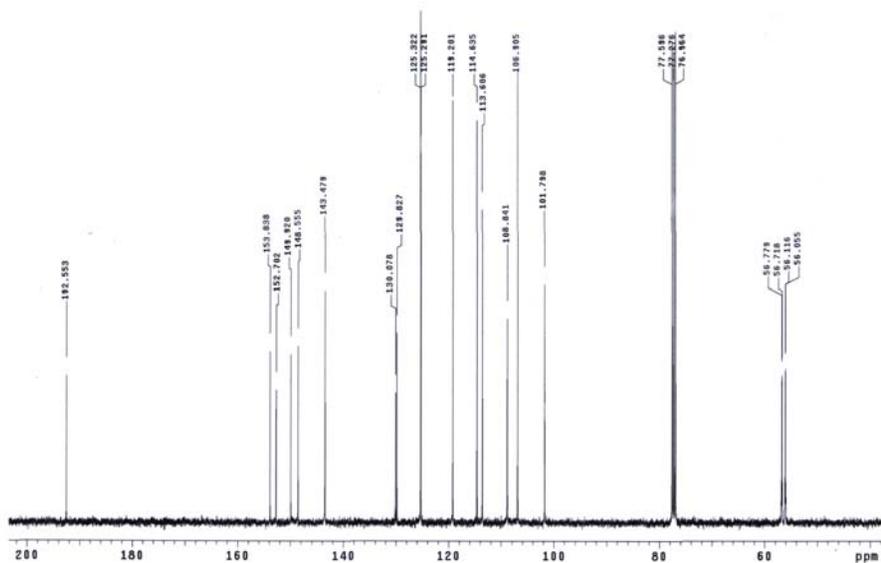
**Figura 90:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **58**.



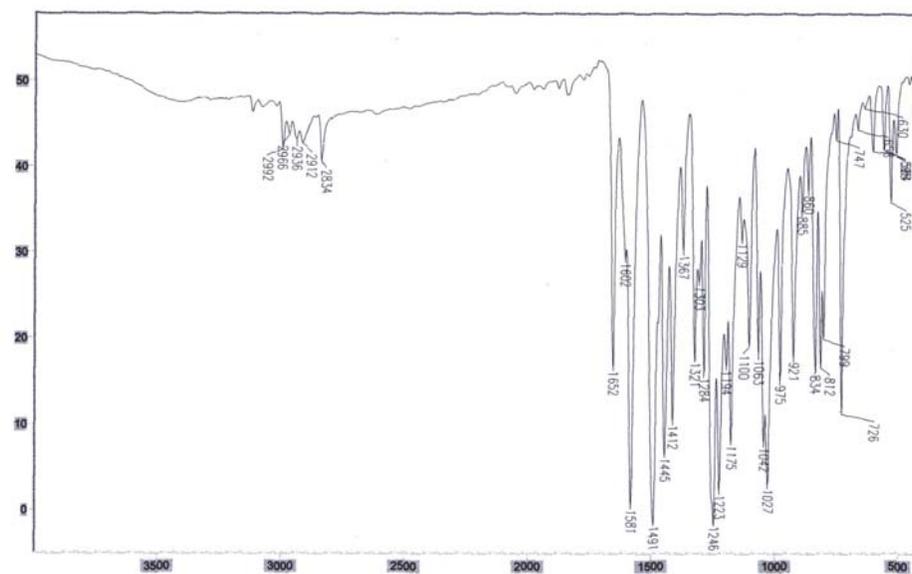
**Figura 91:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **58**.



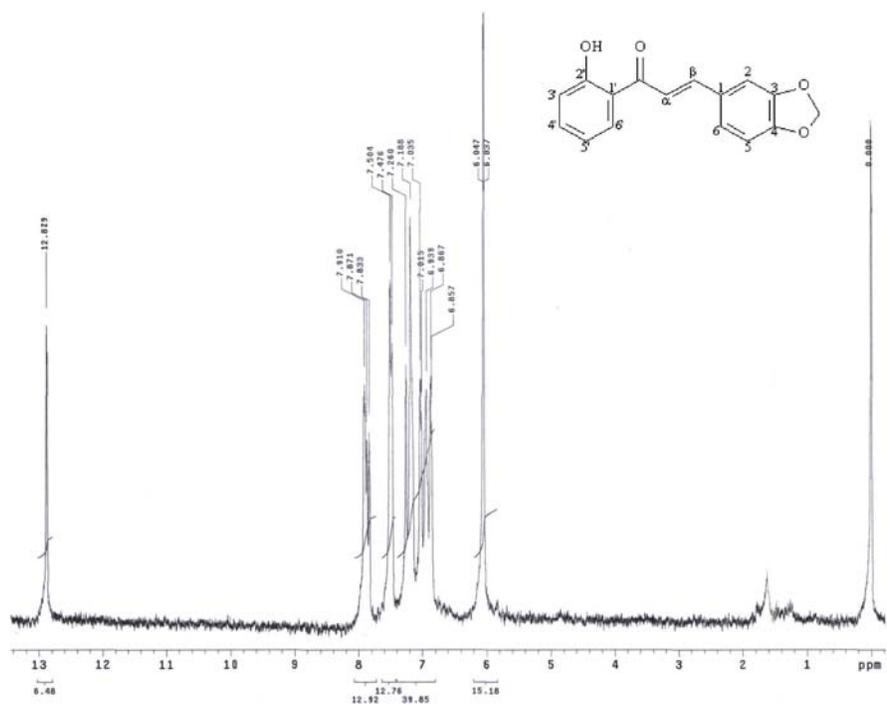
**Figura 92:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **52**.



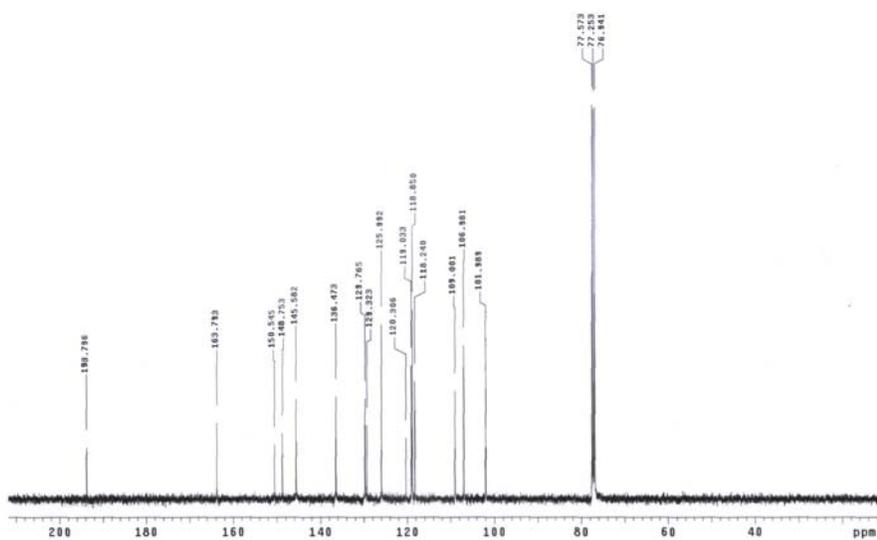
**Figura 93:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **52**.



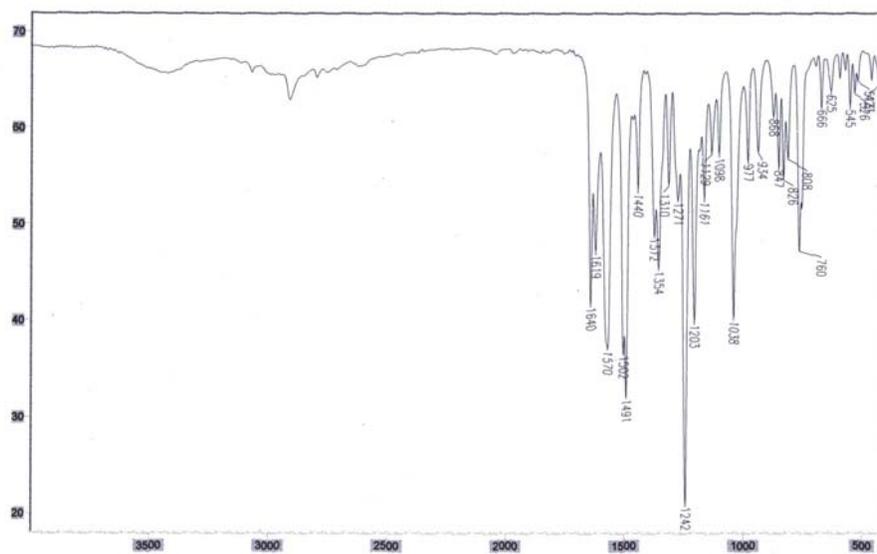
**Figura 94:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **52**.



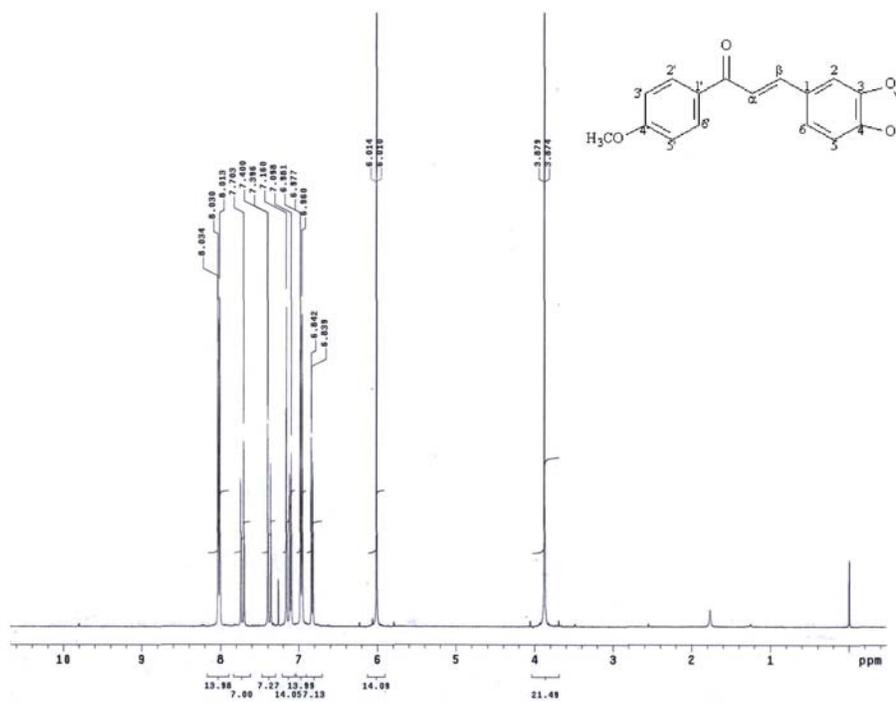
**Figura 95:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **59**.



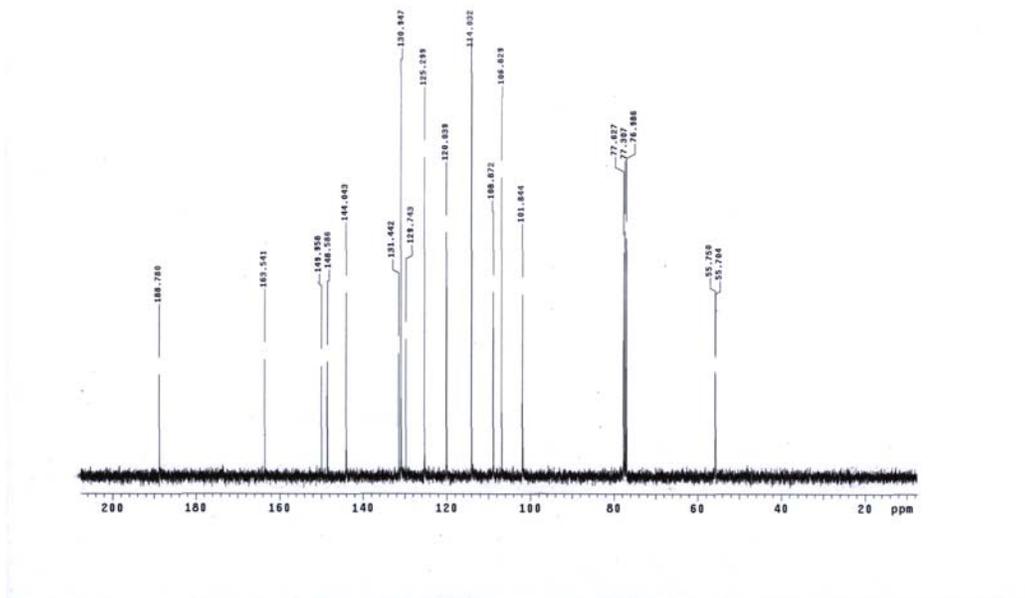
**Figura 96:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **59**.



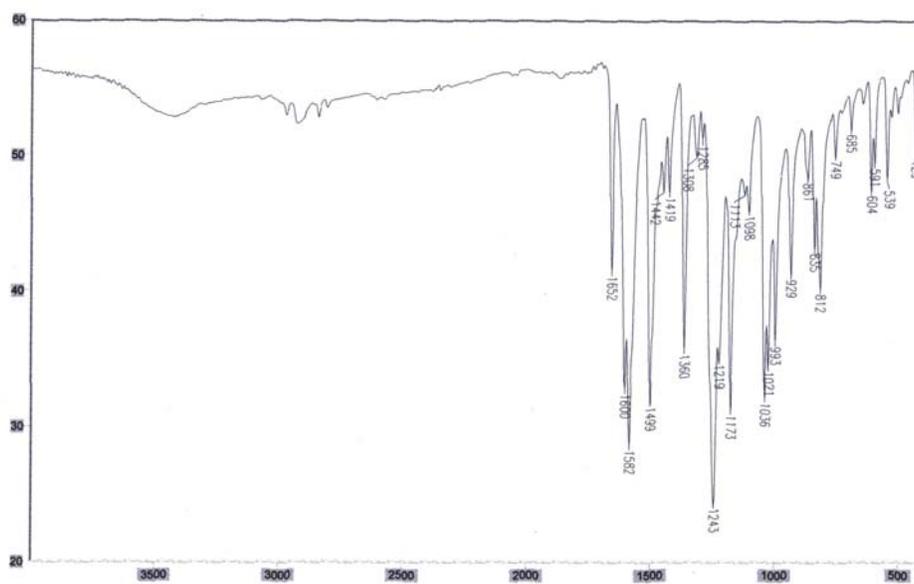
**Figura 97:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **59**.



**Figura 98:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da chalcona **61**.

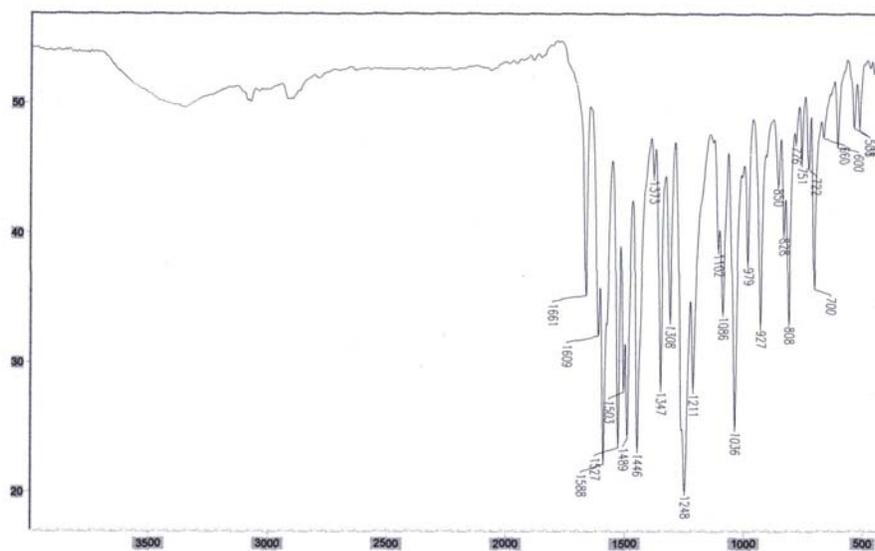


**Figura 99:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **61**.

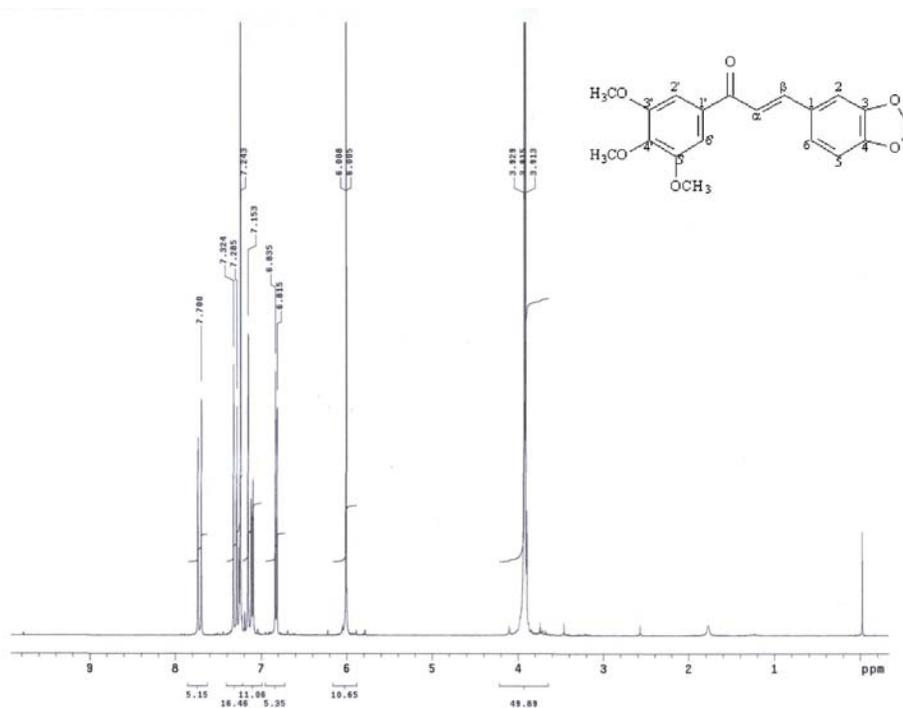


**Figura 100:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **61**.

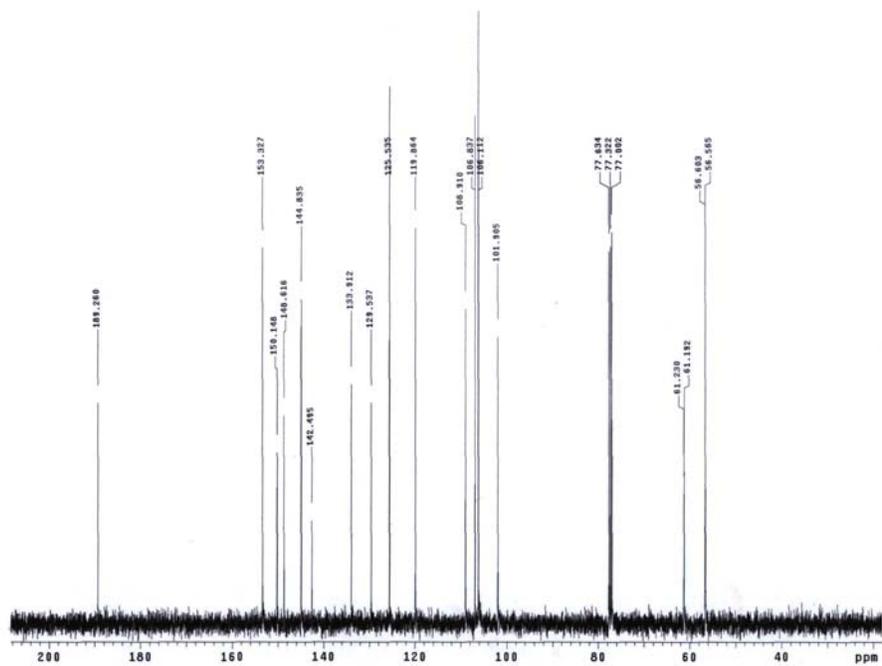




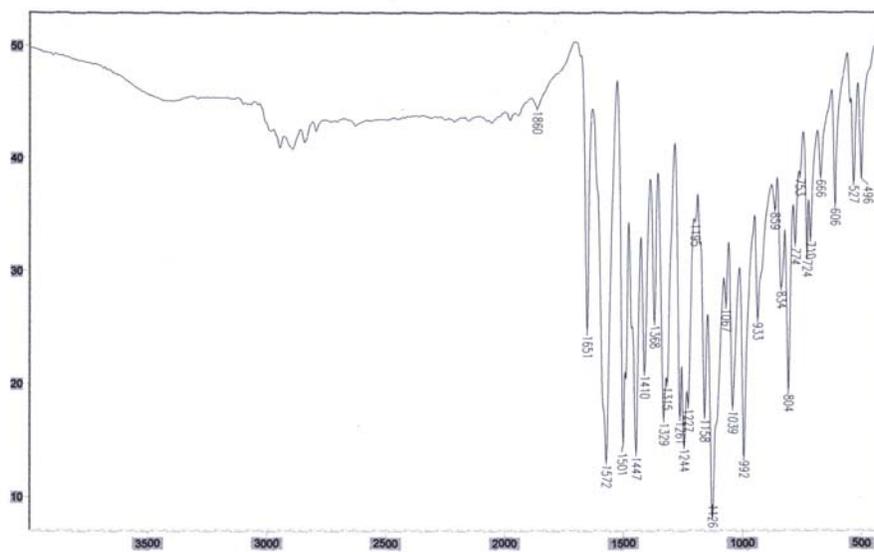
**Figura 103:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **63**.



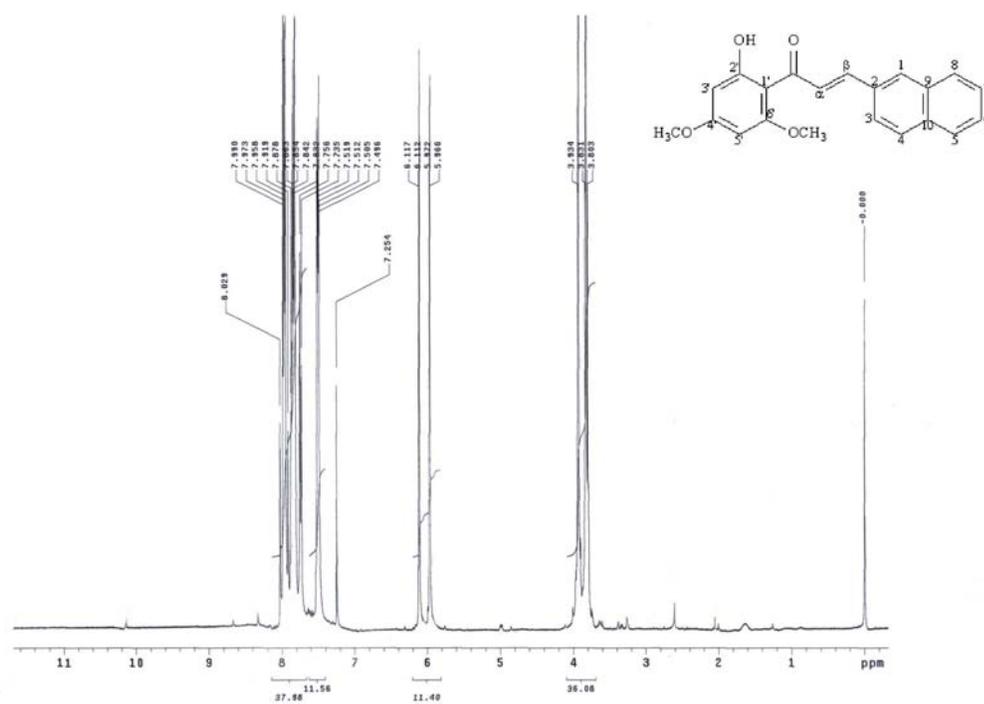
**Figura 104:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **50**.



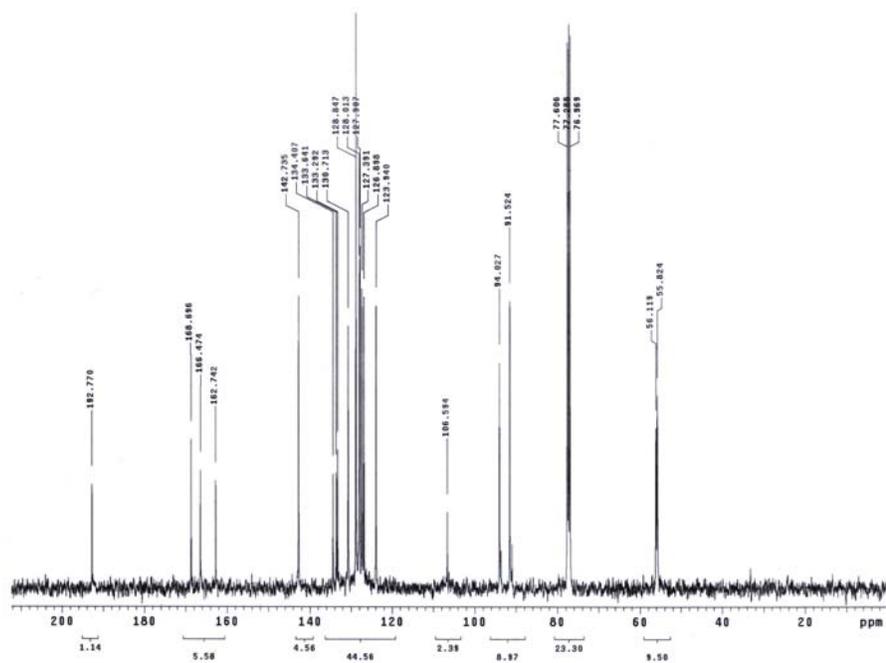
**Figura 105:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **50**.



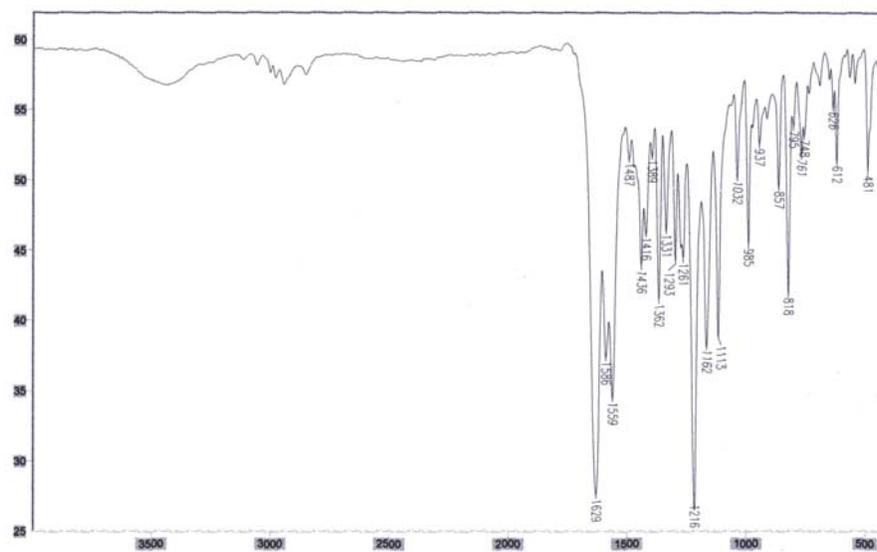
**Figura 106:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **50**.



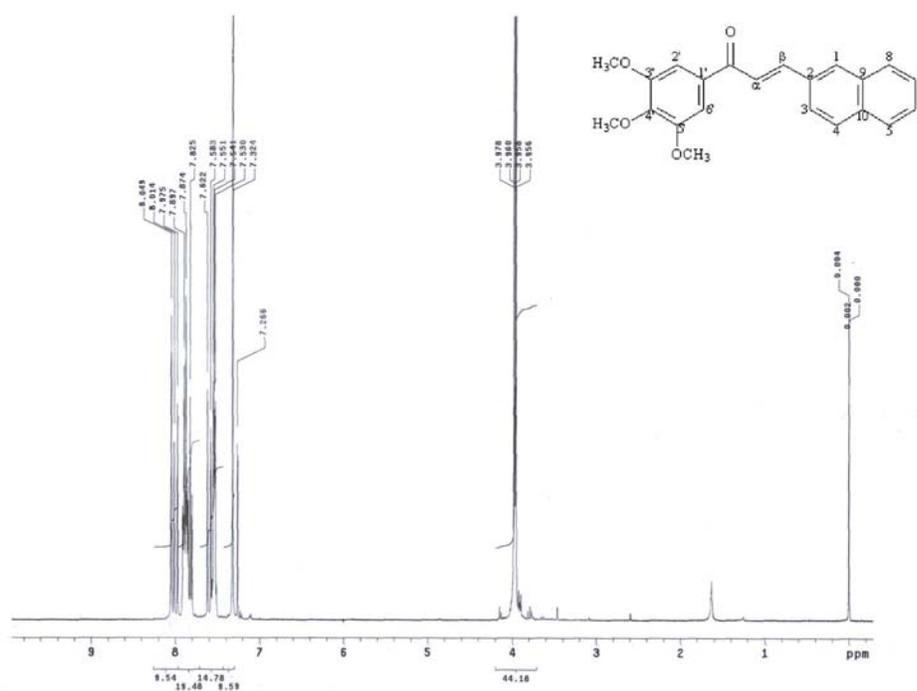
**Figura 107:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **32**.



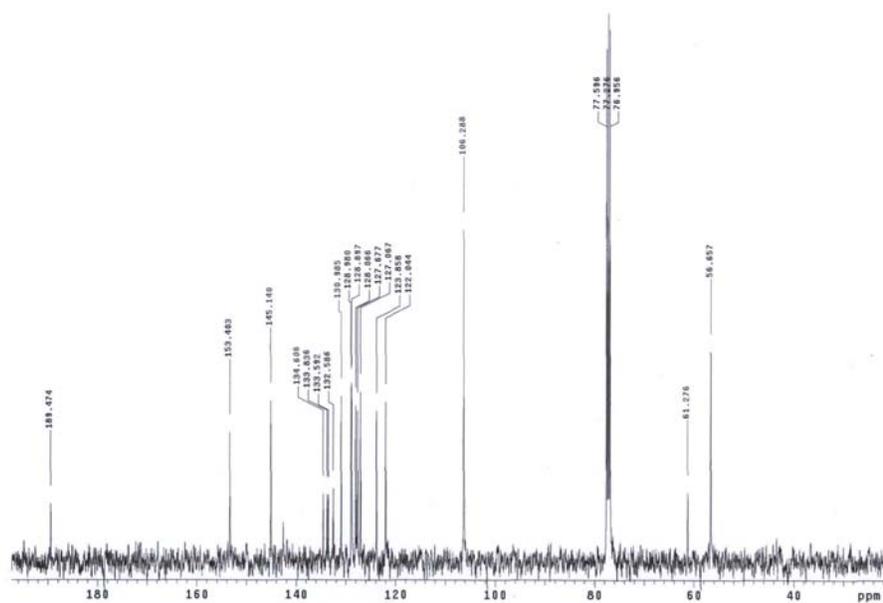
**Figura 108:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **32**.



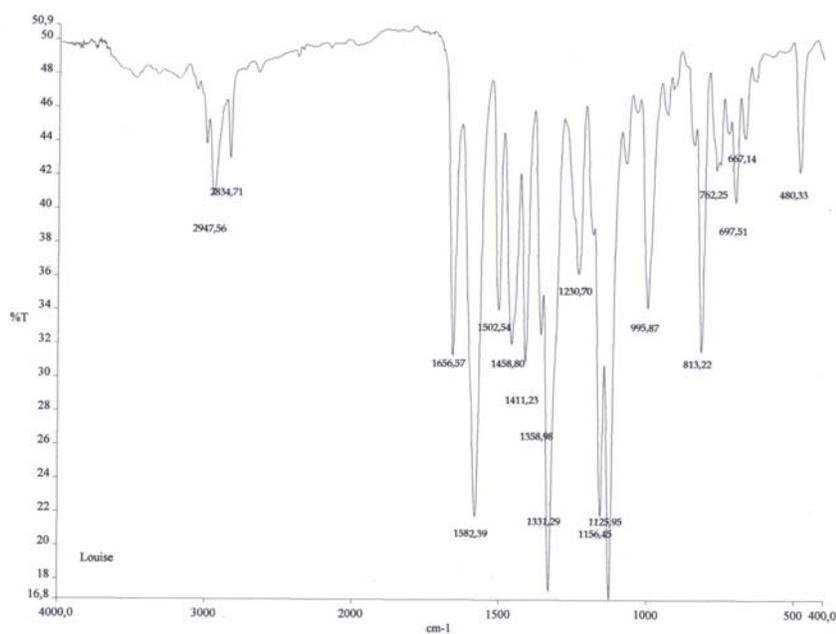
**Figura 109:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **32**.



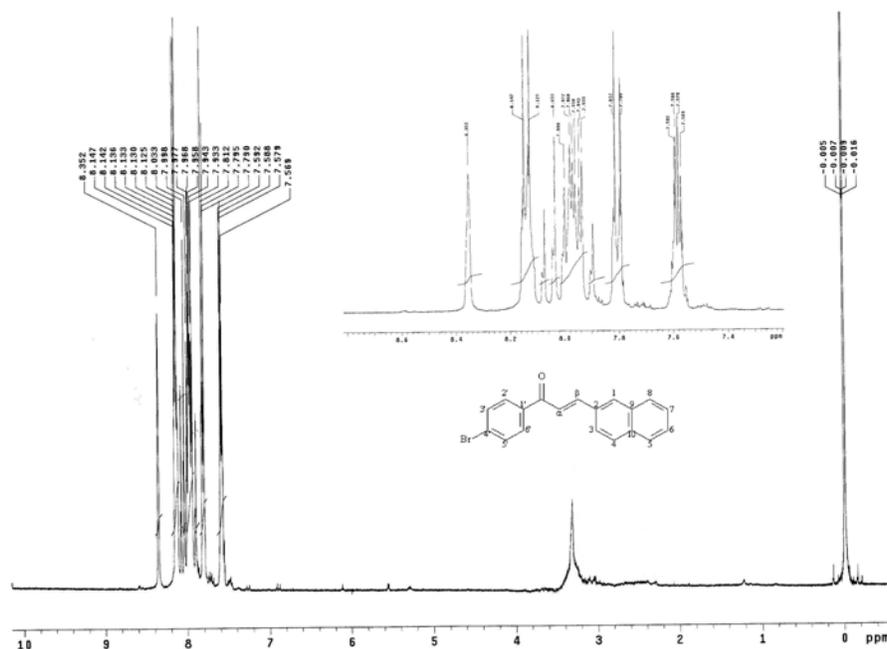
**Figura 110:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **64**.



**Figura 111:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **64**.

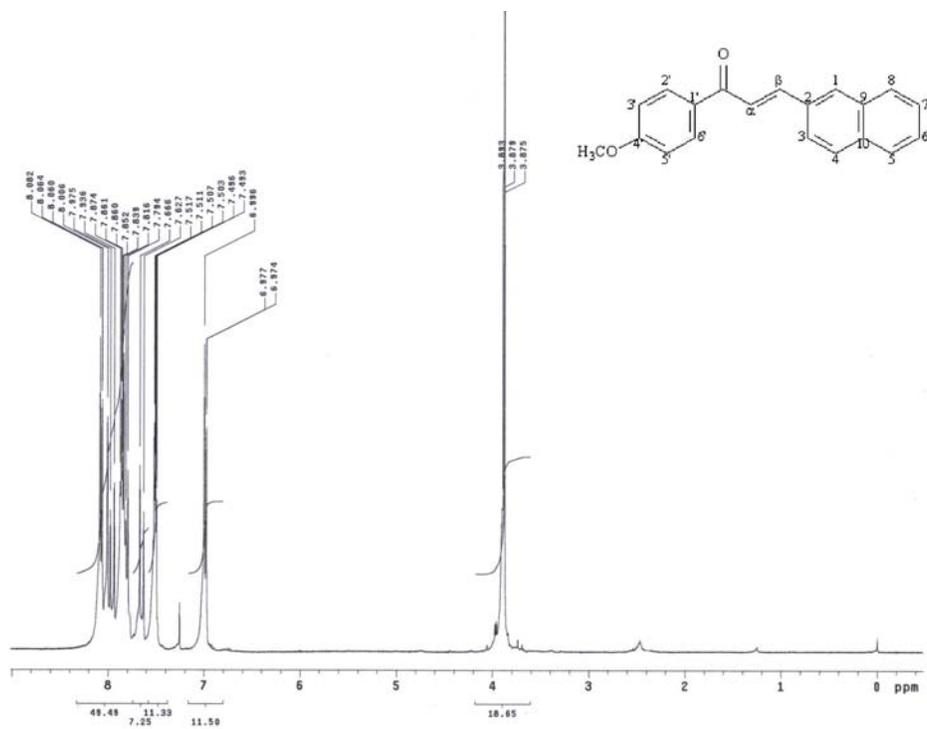


**Figura 112:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **64**.

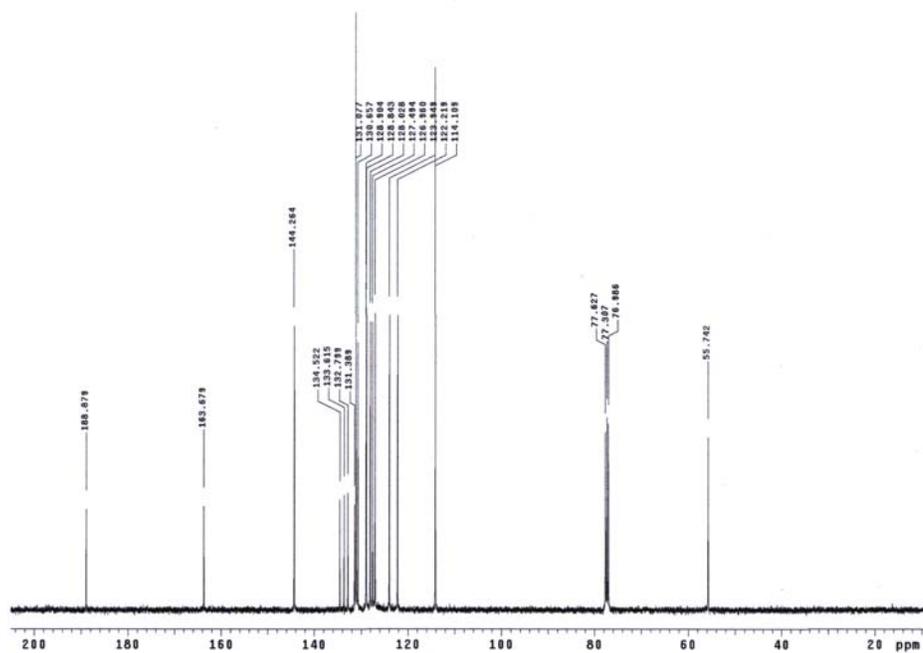




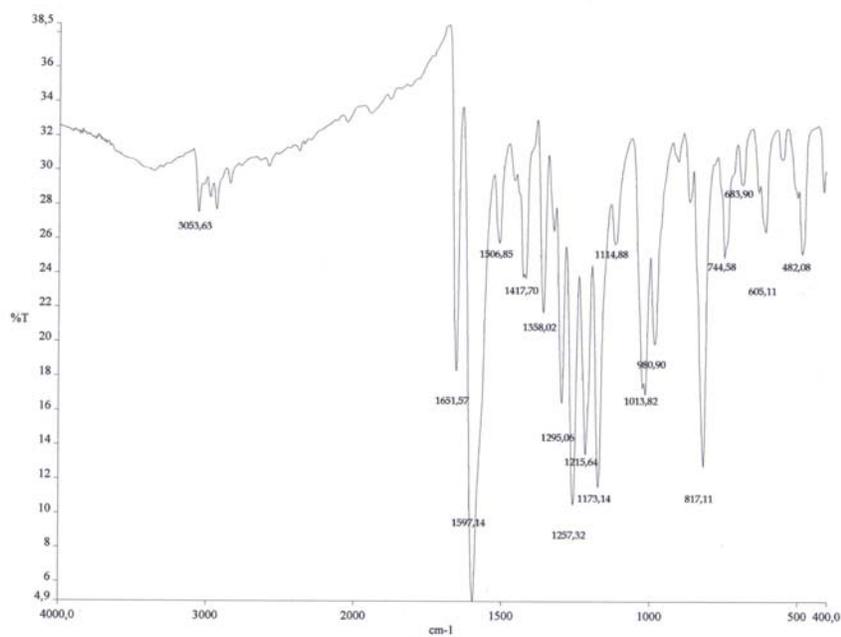




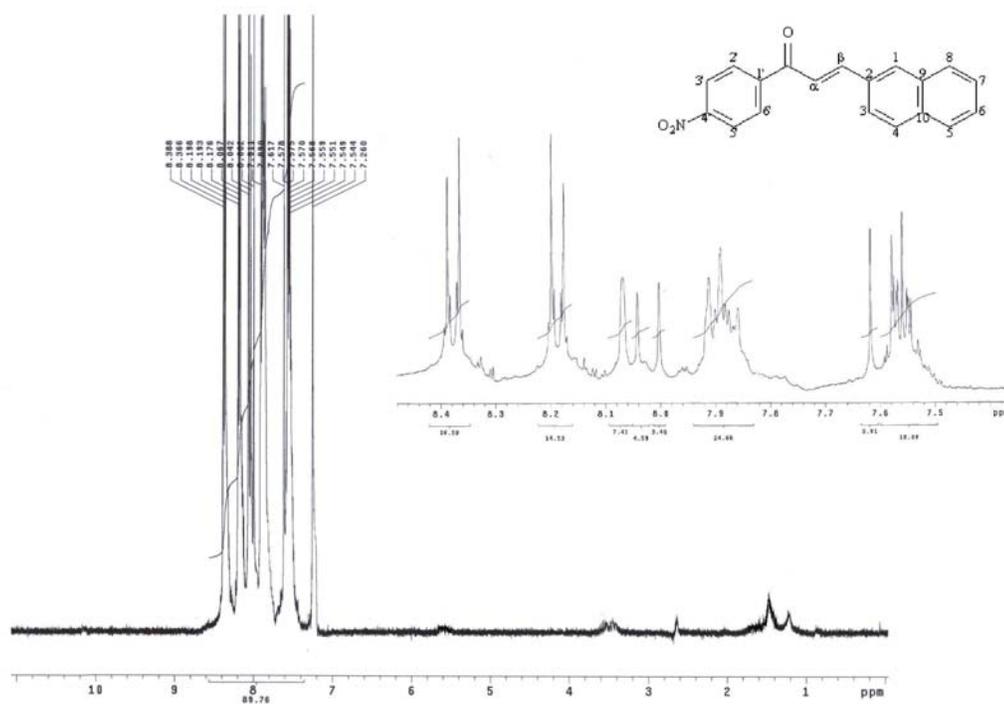
**Figura 119:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **66**.



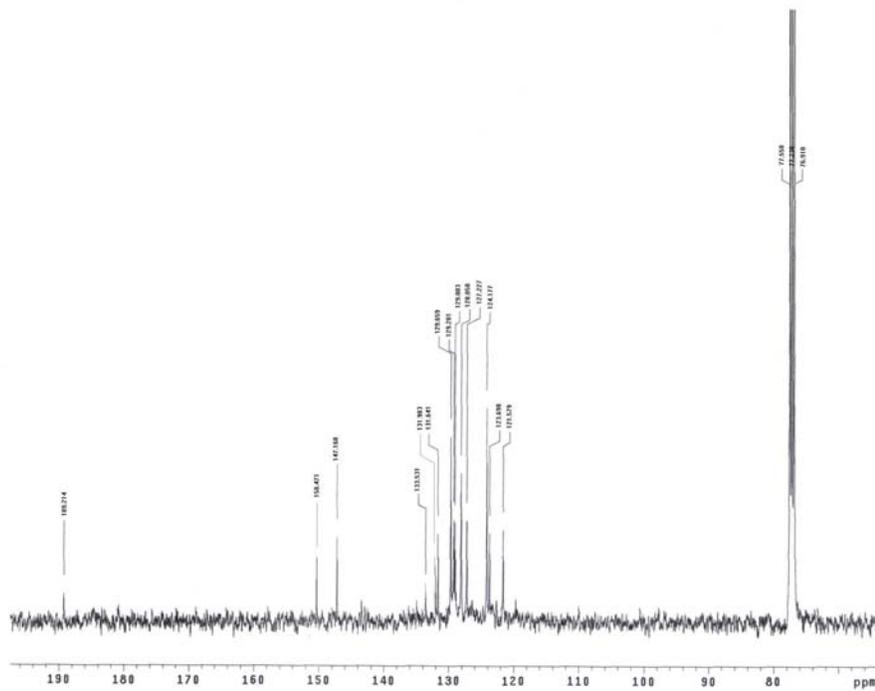
**Figura 120:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **66**.



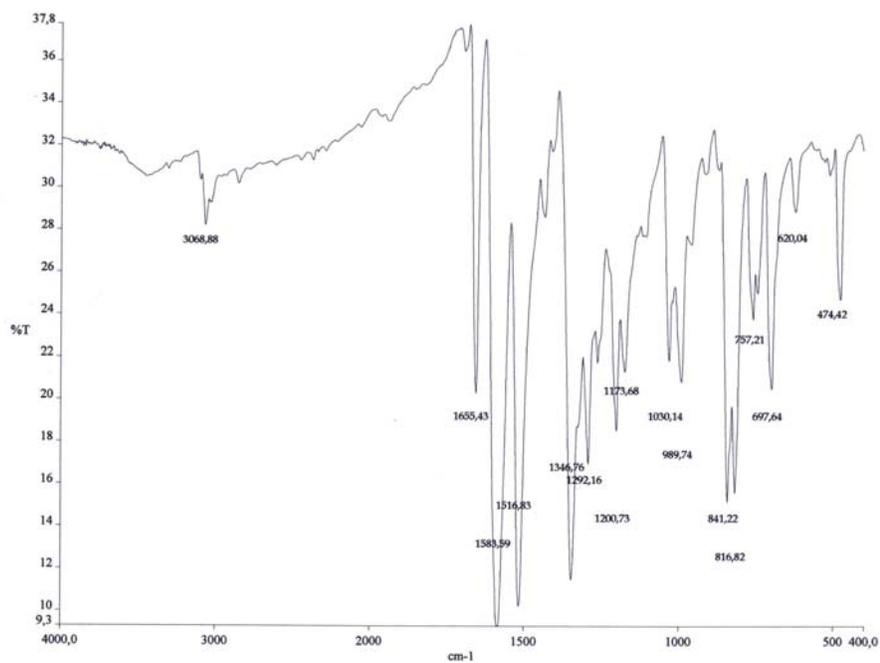
**Figura 121:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **66**.



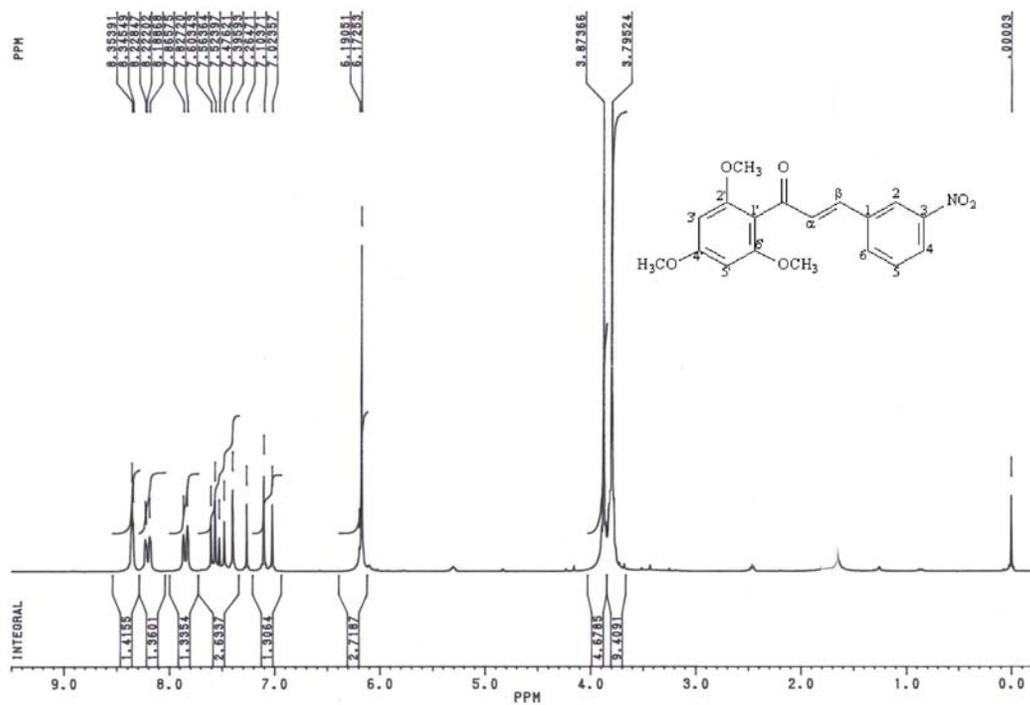
**Figura 122:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **67**.



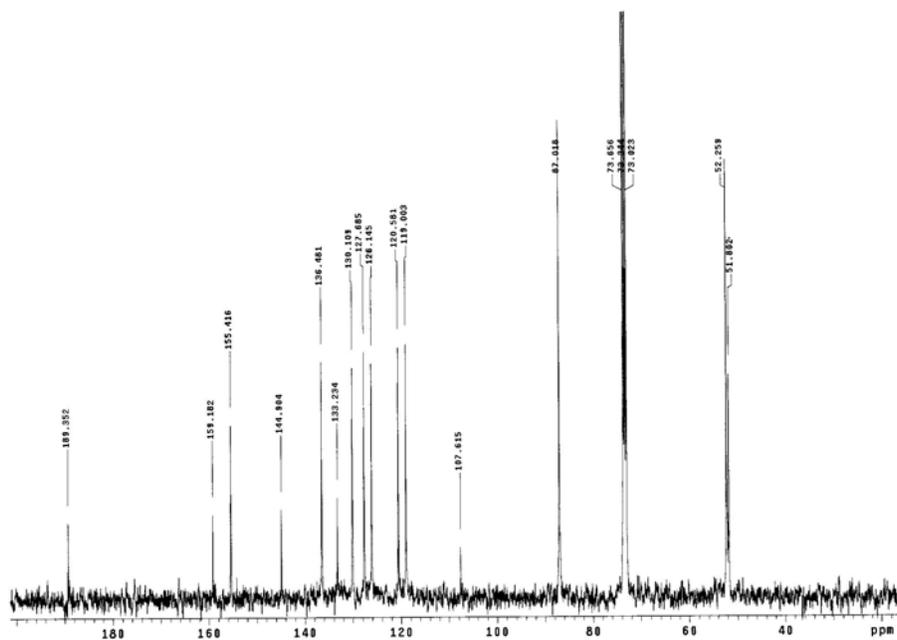
**Figura 123:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **67**.



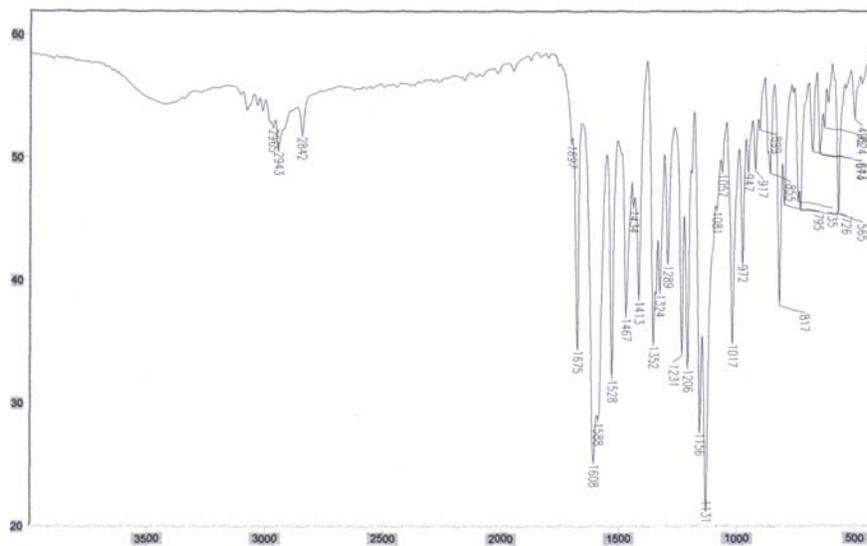
**Figura 124:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **67**.



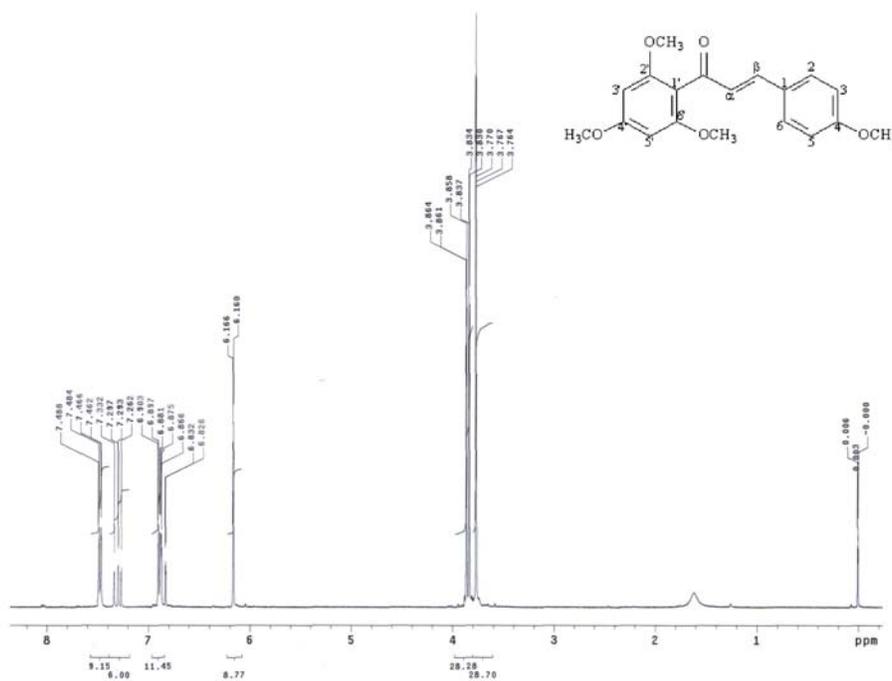
**Figura 125:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **38**.



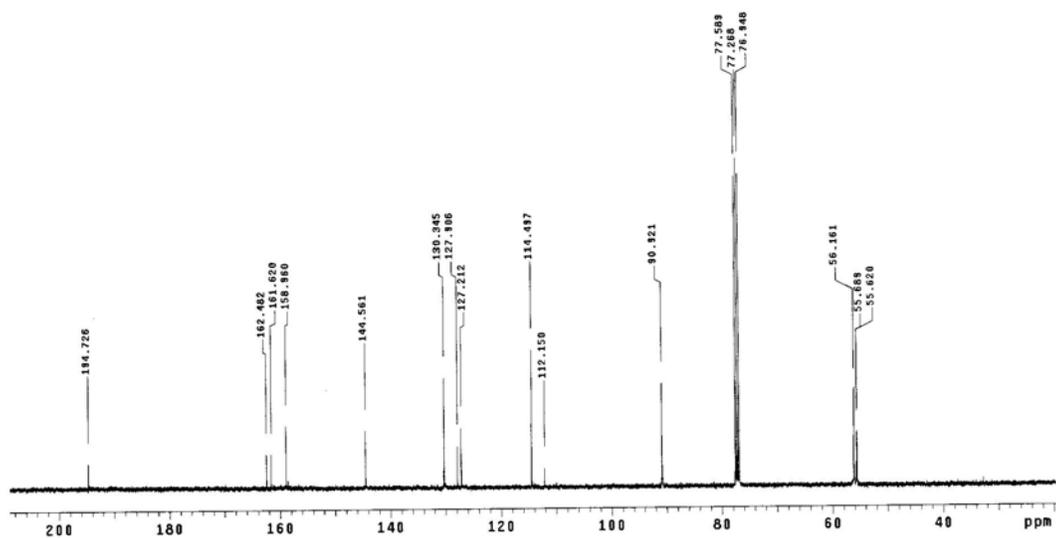
**Figura 126:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **38**.



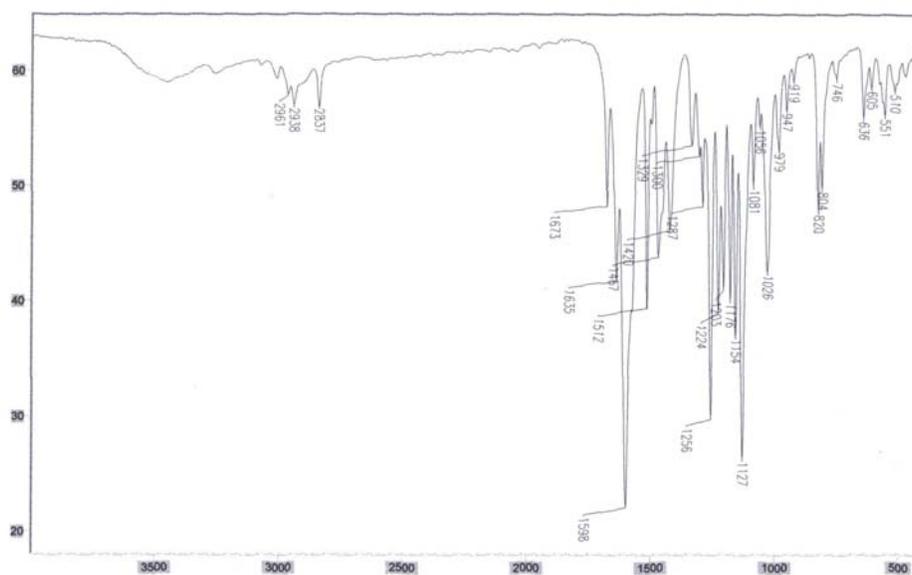
**Figura 127:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **38**.



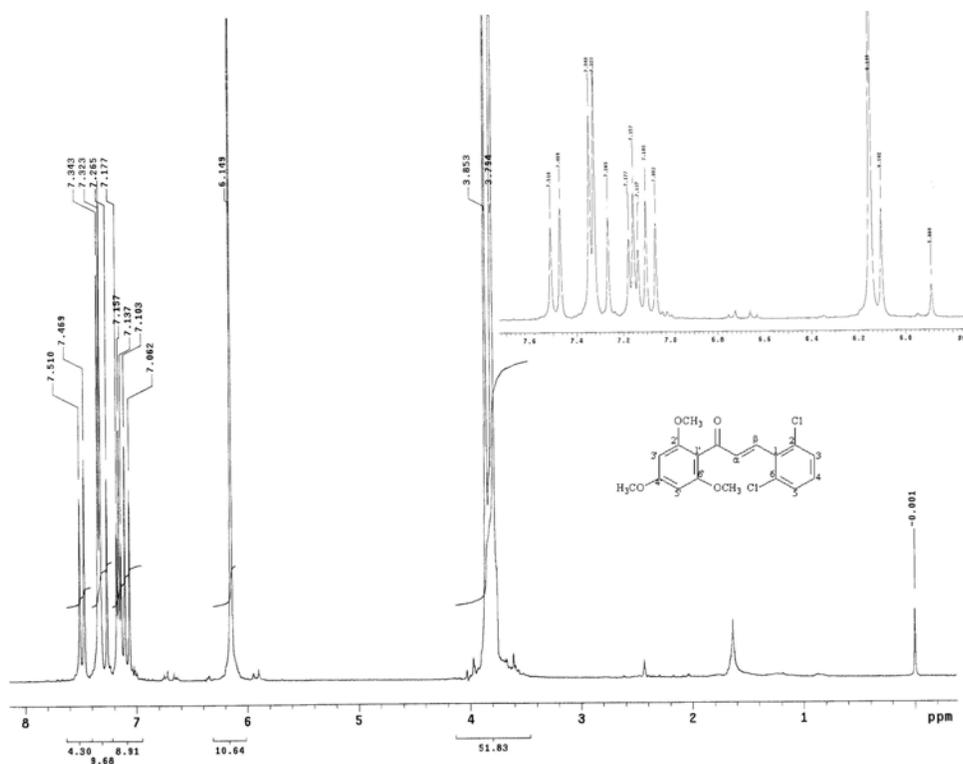
**Figura 128:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **39**.



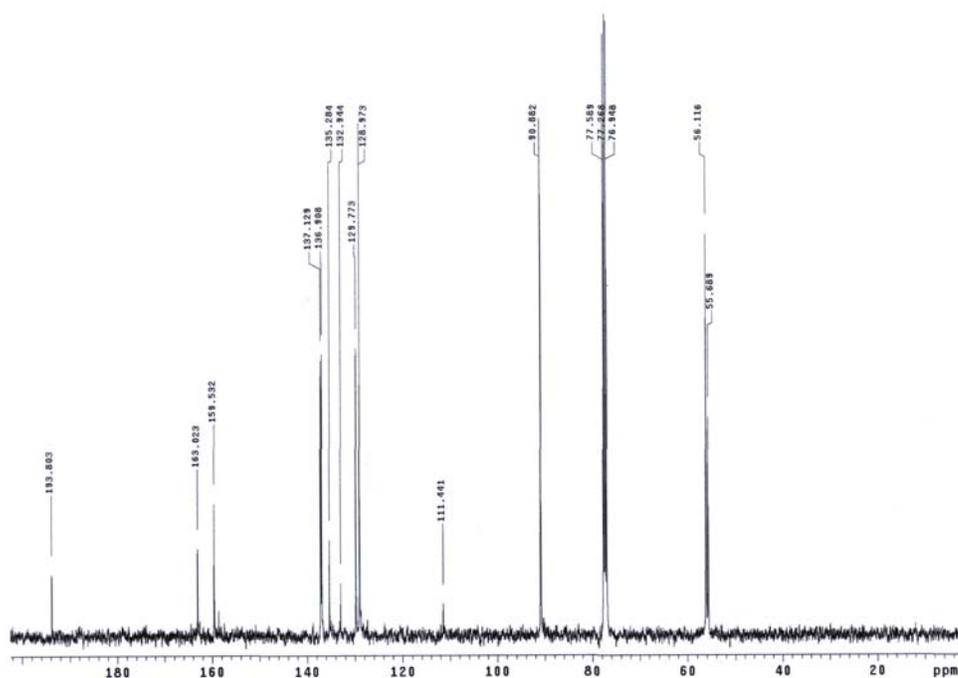
**Figura 129:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **39**.



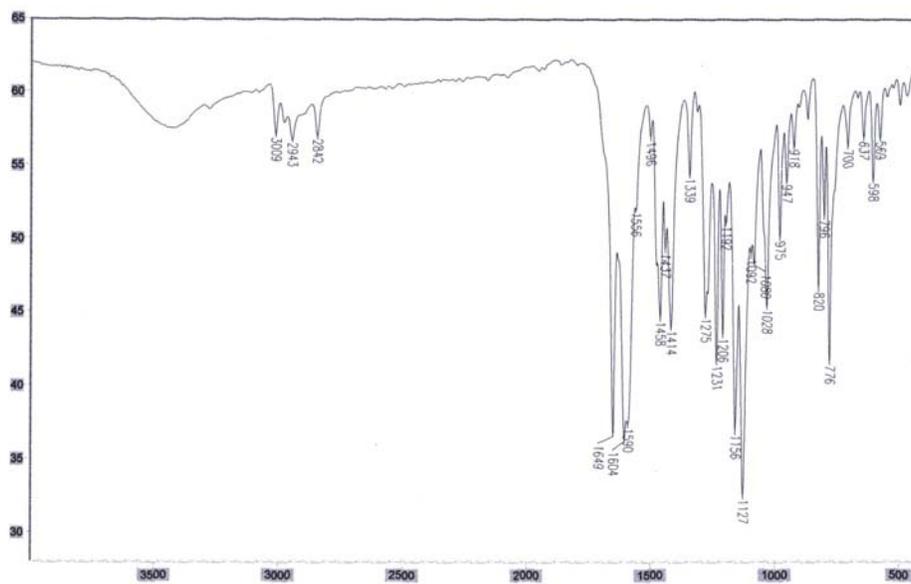
**Figura 130:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **39**.



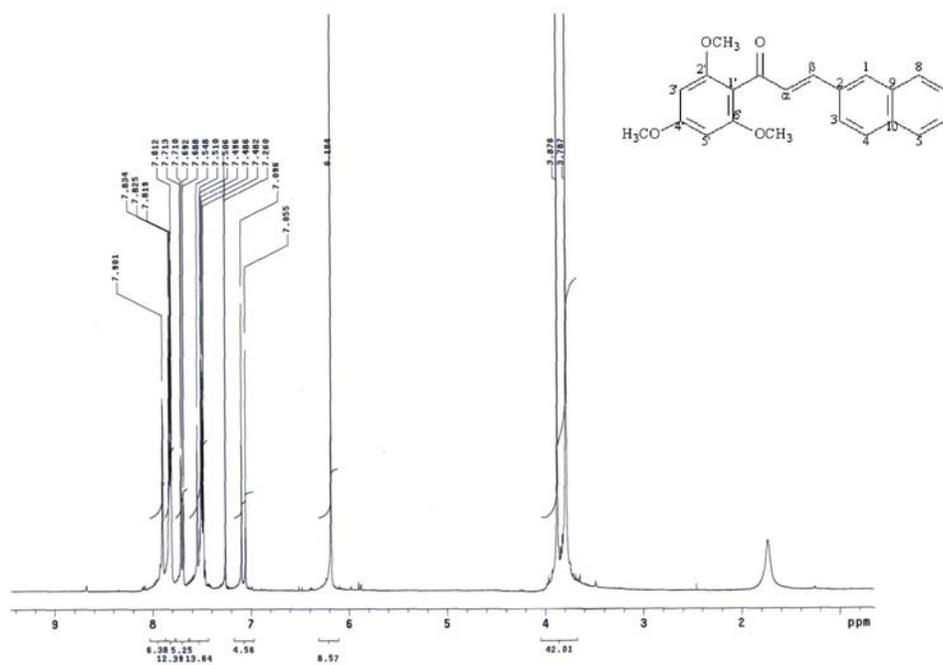
**Figura 131:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **40**.



**Figura 132:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **40**.

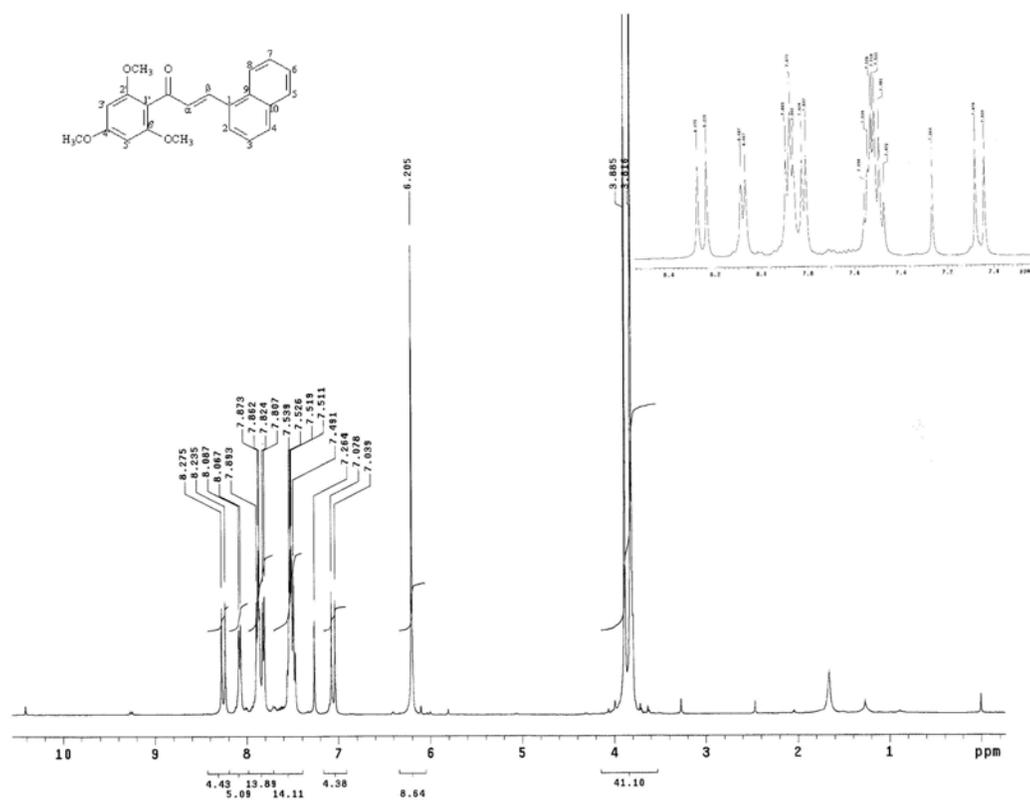


**Figura 133:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **40**.

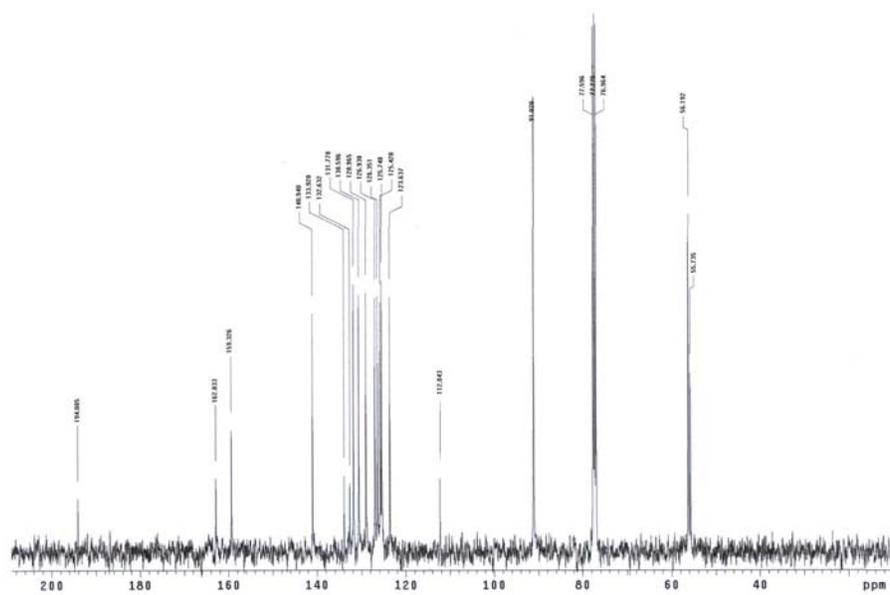


**Figura 134:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **44**.

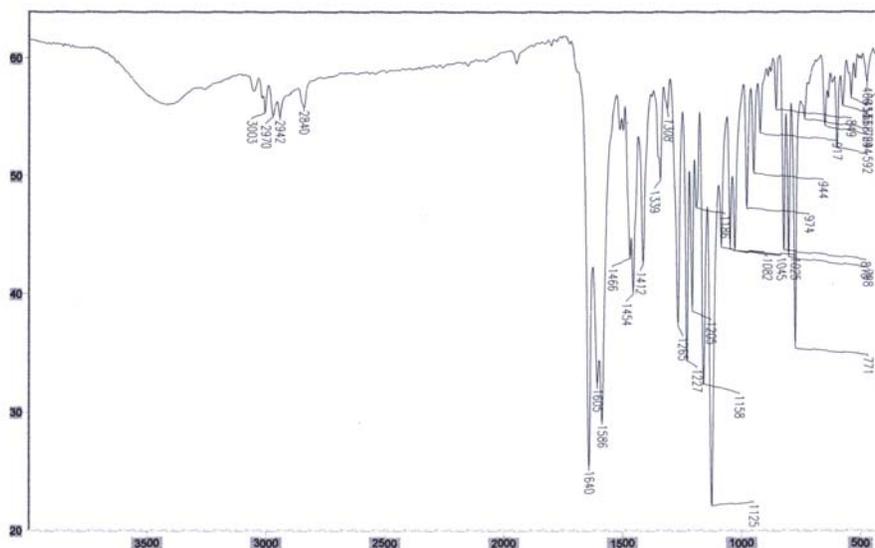




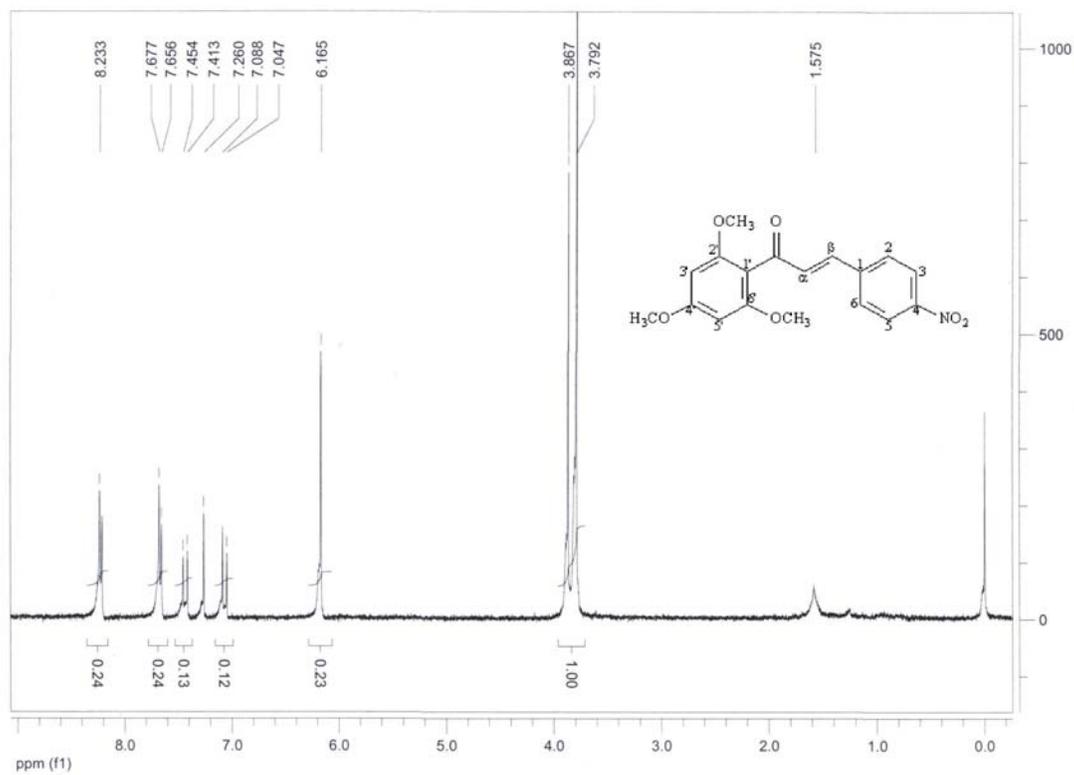
**Figura 137:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona 45.



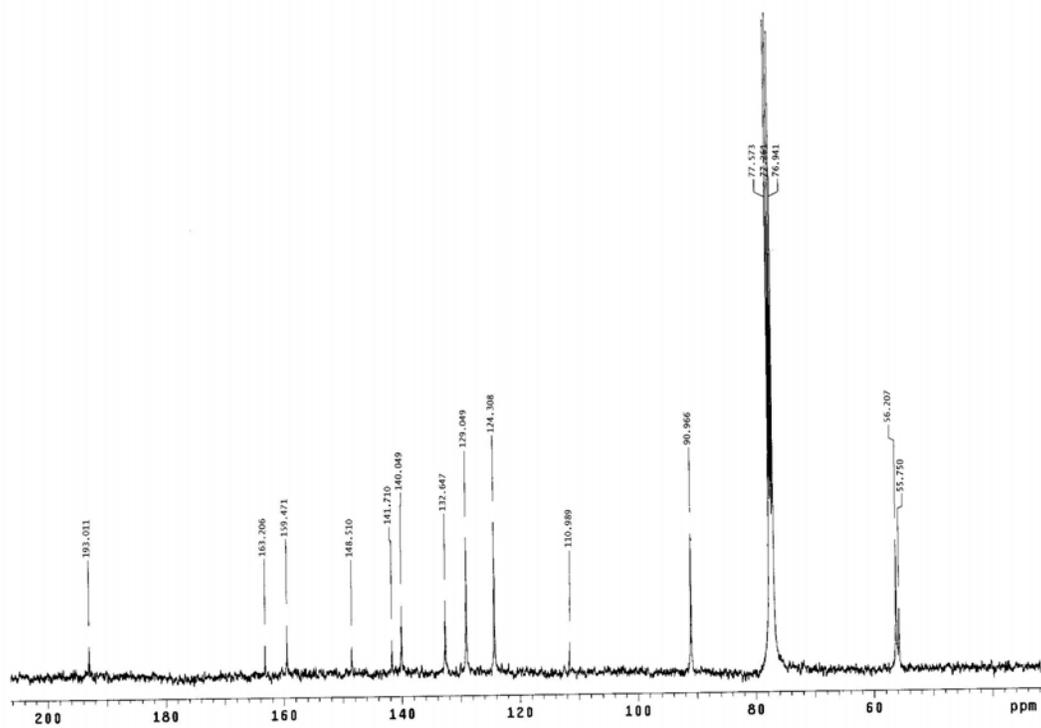
**Figura 138:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona 45.



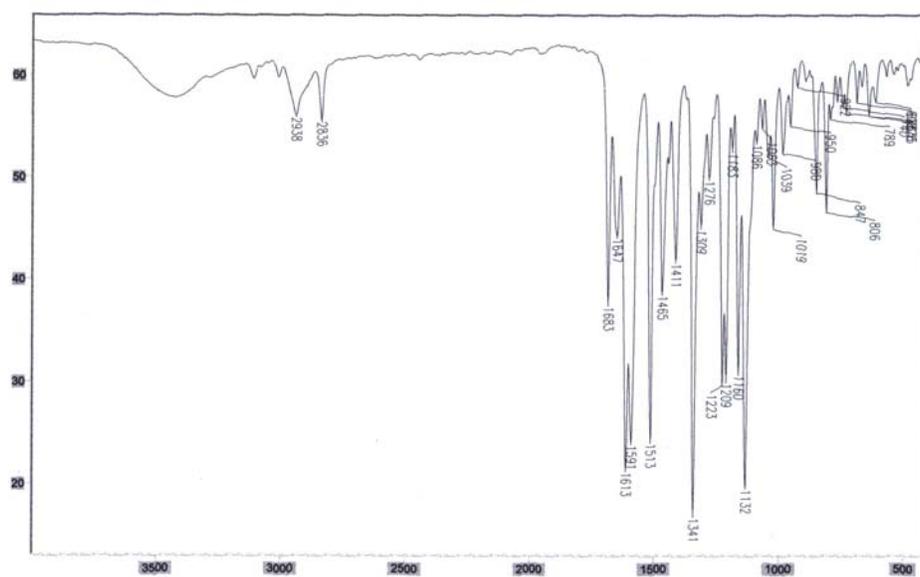
**Figura 139:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **45**.



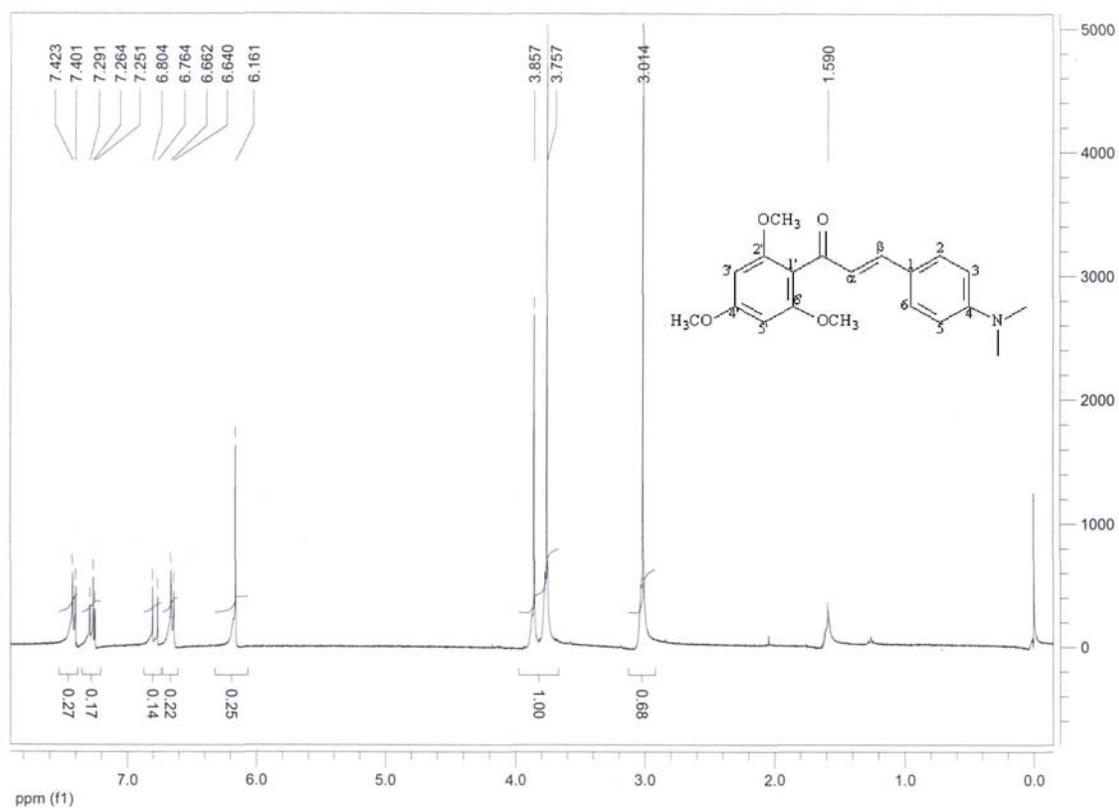
**Figura 140:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **41**.



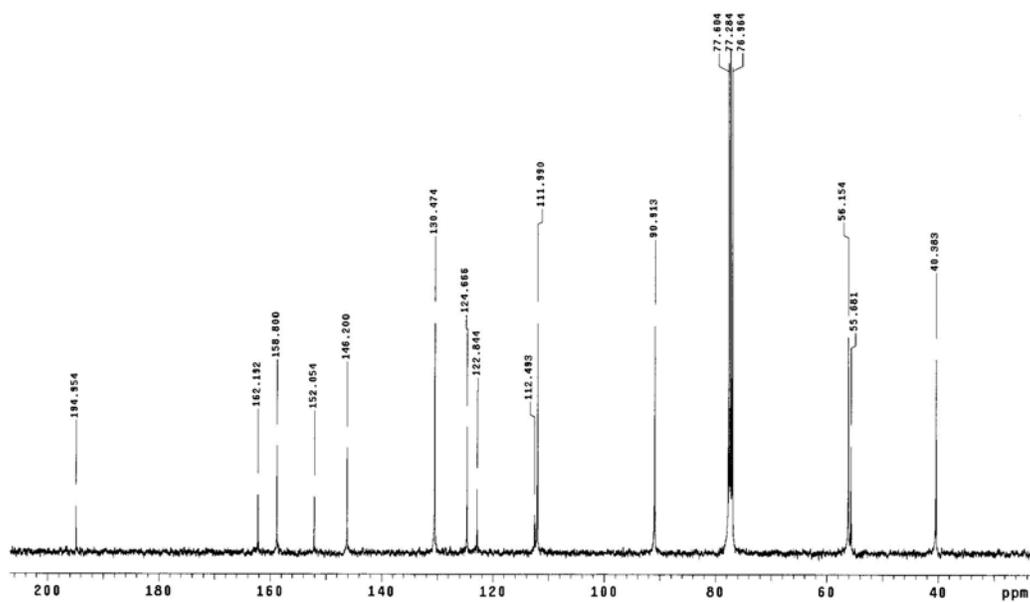
**Figura 141:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da chalcona **41**.



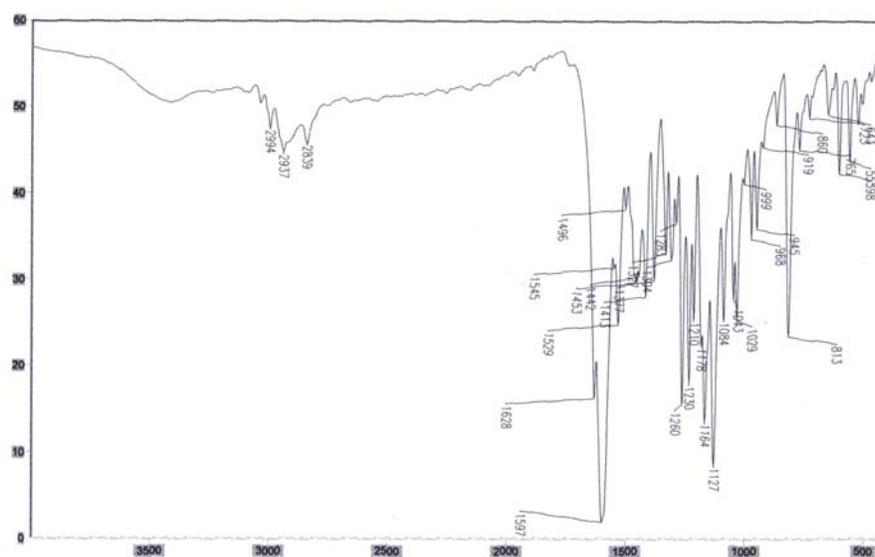
**Figura 142:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **41**.



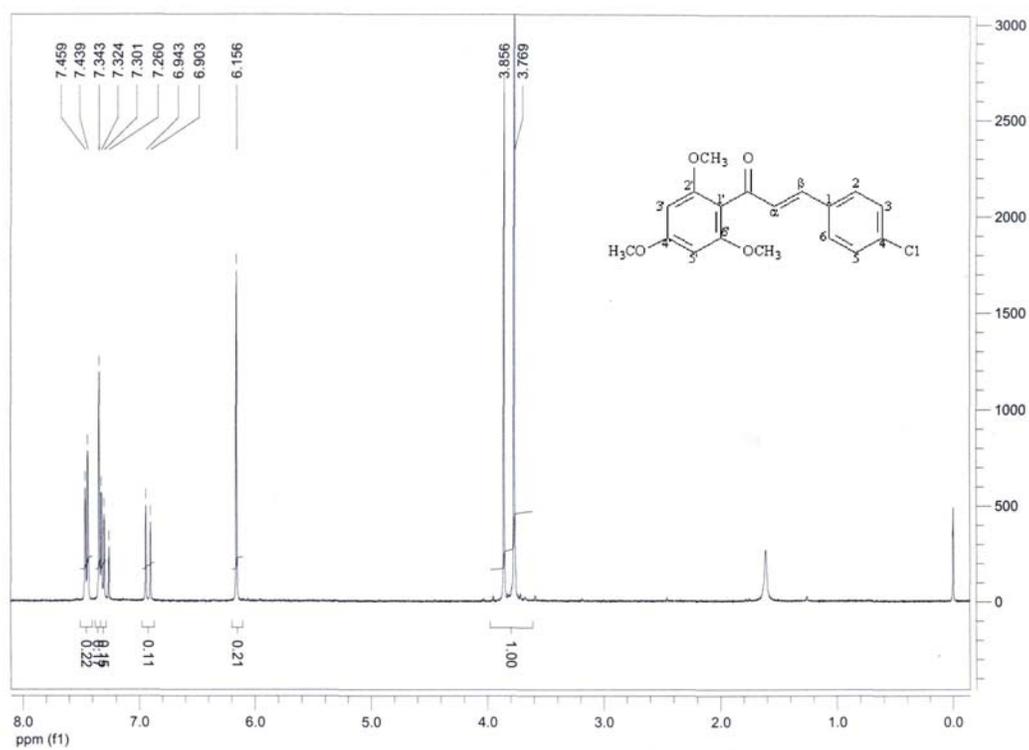
**Figura 143:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **42**.



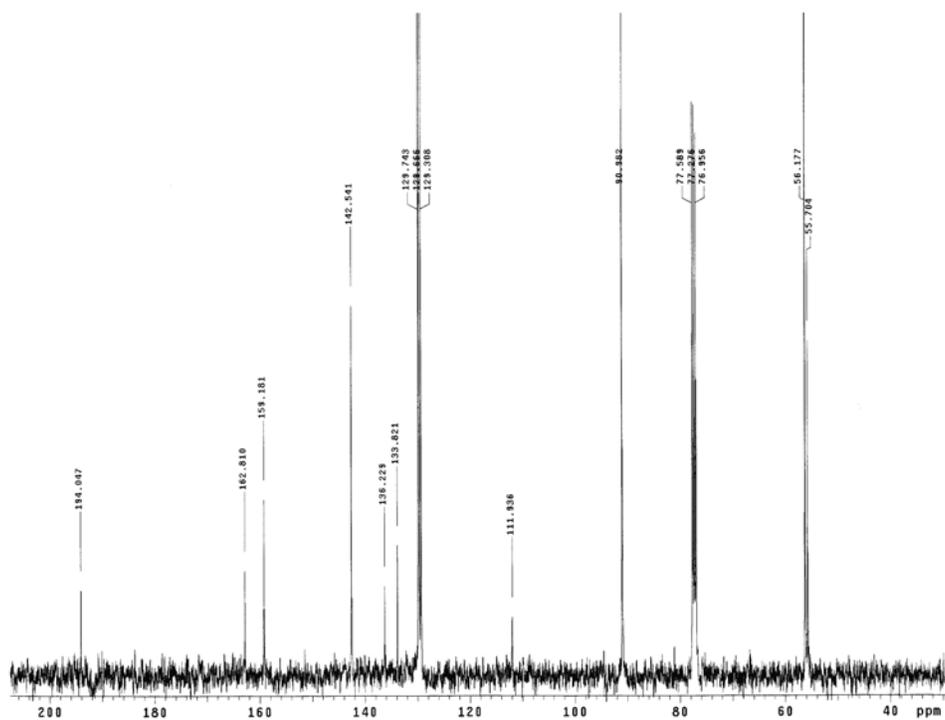
**Figura 144:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **42**.



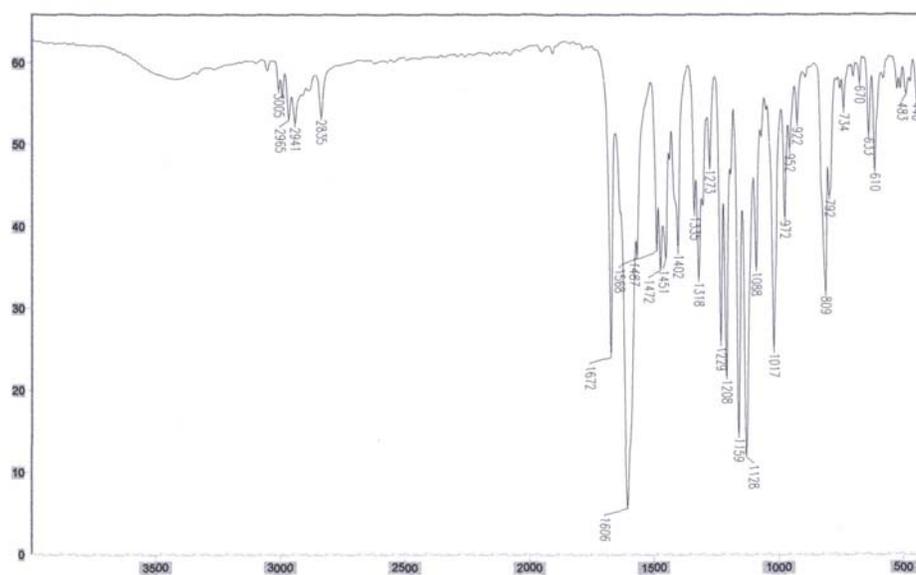
**Figura 145:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **42**.



**Figura 146:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **43**.



**Figura 147:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da chalcona **43**.



**Figura 148:** Espectro de IV (pastilha de KBr) da chalcona **43**.

