

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ROGÉRIO CORRÊA**

**CHALCONAS, IMIDAS E DERIVADOS  
COMO MOLÉCULAS BIOATIVAS:  
ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE**

**FLORIANÓPOLIS (SC), 2009.**

ROGÉRIO CORRÊA

**CHALCONAS, IMIDAS E DERIVADOS  
COMO MOLÉCULAS BIOATIVAS:  
ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE**

Tese submetida ao Curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química.

Área de Concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Nunes.

Co-Orientador: Prof. Dr. Valdir Cechinel  
Filho.

**FLORIANÓPOLIS (SC), 2009.**

Rogério Corrêa

**CHALCONAS, IMIDAS E DERIVADOS COMO MOLÉCULAS BIOATIVAS:  
ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE**

Esta tese será julgada e aprovada para a obtenção do título de Doutor em Química  
no Programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 20 de Fevereiro de 2009.

---

Prof. Dr. Ademir Neves  
Coordenador do Programa

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Ricardo José Nunes  
Orientador

---

Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho  
Co-Orientador

---

Profa. Dra. Maria da Graça do  
Nascimento

---

Prof. Dr. Hernán Terenzi

---

Prof. Dr. Edésio Luiz Simionatto  
(FURB)

---

Prof. Dr. Nito Ângelo Debacher

---

Prof. Dr. Clodoaldo Machado  
(FURB)

*A Pedro, Maria, Beta, Lucas e Luana.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço a meus pais, Pedro e Maria, pelos exemplos de vida, pelo constante encorajamento e por instigar em seus filhos o gosto pelo saber.*

*À minha esposa, Beta, pela paciência, abnegação e dedicação nesses mais de vinte anos de convívio. Pelo valor de sua presença e afeto e também por me presentear com dois filhos maravilhosos, Lucas e Luana, fontes constantes de inspiração, força e de sorrisos marotos, capazes de esvanecer qualquer cansaço. Agradeço também a eles, por entenderem e perdoarem as privações impostas pela falta de tempo..., pelo amor sincero e incondicional, presente em todos os momentos.*

*Ao meu Mestre Orientador, Prof. Dr. Ricardo José Nunes - meu irmão “RJ”, pela generosidade e bonomia puras, autênticas, que exalam com facilidade a todos aqueles que têm o privilégio de com ele conviver. Pelos ensinamentos em síntese orgânica e físico-química (incluindo aí, também, os ensinamentos etílicos e gastronômicos), pela “mão de químico sintético”, pelas inúmeras idas à Itajaí (se Maomé não vai à montanha...), pelo “Coração Azul” e por toda a ajuda e dedicação que culminaram nesta tese.*

*Ao meu Co-Orientador, Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho – meu amigo Biá, companheiro de tantas batalhas (não poderia estar de fora desta, não é?). Agradeço a você por dividir comigo o sonho de construir um espaço de pesquisa e pós-graduação e mais do que isso: por proporcionar a realização desse sonho! Pela amizade sincera, pelos “versos e violas”, pelo exemplo de retidão e de produtividade em ciência, pelo apoio incondicional durante todos esses anos de parceria.*

*Ao Professor Dr. Clodoaldo Machado e sua equipe do Programa de Pós-Graduação em Química da FURB (Keller, Thaísa, Sabrina), pela imprescindível participação nos estudos de QSAR e pela disponibilização de seu tempo em prol deste trabalho.*

*Ao Prof. Dr. José Carlos Gesser – meu amigo “Zé” – pela colaboração nos estudos relacionados ao arranjo estereoquímico dos adutos de Diels-Alder.*

*À Profa. Dra. Maria Elena Walter pela colaboração com os estudos em quimiometria, envolvendo a primeira série de chalconas.*

*Aos meus queridos Ademir e Crista, pelo carinho e pelo apoio, desde sempre... Aos caríssimos Nelson, Mirian, “Déo” e “Wafa”, sempre presentes em minha vida.*

*À família Xavier da Rosa, - Terezinha, Vera Lúcia, Vânia, Valério e Valci, pela acolhida e por tornarem-se minhas referências de lar, carinho e amizade.*

*À Profa. Dra. Fátima de Campos Buzzi - minha amiga “Fá”, exemplo de profissional, dedicada, companheira – o cérebro e a alma do Laboratório de Síntese Orgânica. Agradeço sua boa vontade para com todos, sua capacidade de trabalho em equipe, sua colaboração, sempre essencial a todos nós.*

*Aos meus bons amigos Dindo Bob, Clóvis, Niero, Claudemir, Lorena, Rose, Pedro, Betão, Tânia, Ednéia, Magali, Enói, pelo apoio de sempre, e a todos os colegas do Curso de Farmácia e do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UNIVALI, bem como aos colegas da Gerência de Pesquisa e Pós-Graduação da ProPPEC, às minhas orientandas de iniciação científica e a todos os demais que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.*

*Ao Departamento de Química e ao Curso de Pós-Graduação em Química da UFSC, por me acolherem desde a graduação, até o doutorado, proporcionando as condições para minha formação.*

*À Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI que, através do Curso de Farmácia e do Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas – NIQFAR, proporcionou as condições para a realização da parte experimental deste trabalho.*

*Minha eterna gratidão a todos!*

*“Never regard a study as a duty, but as an enviable opportunity to learn to know the liberating influence of beauty in the realm of the spirit, for your own personal joy, and to the profit of the community to which your later works belong.”*

*Albert Einstein*  
*(1879 – 1955)*

## RESUMO

Chalconas são cetonas aromáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, que possuem acentuada ocorrência natural, especialmente, em plantas medicinais. Estudos demonstram que tais compostos possuem atividade biológica em diversos modelos. O presente trabalho descreve a atividade antinociceptiva de seis séries de chalconas sintéticas, a atividade antiparasitária de uma dessas seis séries, além de derivados imídicos cíclicos obtidos a partir da condensação do anidrido maleico com pirimidino hidrazinas (derivadas das chalconas). Adicionalmente, foram obtidos cinco compostos através da reação de cicloadição de Diels-Alder entre a N-fenilmaleimida e três dienos distintos. Todos os compostos sintetizados foram testados no modelo de nocicepção de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, em camundongos (os adutos obtidos foram avaliados, ainda, quanto à atividade antifúngica). A série inicial, avaliada quanto ao perfil antiprotozoário, apresentou excelentes resultados, o que nos remete à continuação dos estudos. Os cinco adutos imídicos obtidos das reações de Diels-Alder apresentaram fraca ação antinociceptiva, e razoável ação antifúngica. As chalconas e derivados apresentaram bom perfil analgésico, o que motivou a busca pela quantificação da relação estrutura-atividade. O primeiro método, para a quantificação da relação-estrutura atividade (QSAR), considerou os compostos pertencentes à primeira série de chalconas. Obteve-se, para esta série, uma equação de QSAR que possui uma capacidade de predição de 72,2%, o que pode ser considerado um resultado muito bom, principalmente, levando-se em conta a perfeita validação obtida, quando comparado o parâmetro de atividade biológica calculado, com o parâmetro efetivamente observado. Na segunda abordagem, foram comparadas as estruturas de seis séries de chalconas com relação aos resultados de atividade antinociceptiva para avaliação da QSAR. Essas séries foram divididas em dois grupos estruturais que possibilitaram a obtenção de mais duas equações de QSAR. Ambas apresentaram graus de predição muito bons, acima dos 70% (76,4% e 70,4%, respectivamente). Tais resultados revelam grande potencialidade de aplicação biológica dos compostos e evidenciam a necessidade de aumentar-se a diversidade química, nas séries em estudo, para obterem-se parâmetros de QSAR ainda mais representativos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Chalconas. Imidas. Diels-Alder. QSAR. Atividade antinociceptiva.. Atividade antiprotozoária. Atividade antifúngica.

## ABSTRACT

Chalcones are  $\alpha,\beta$ -unsaturated aromatic ketones which occurs abundantly in nature, specially in medicinal plants. Several studies described in the literature show that such compounds exert important biological activities in different experimental models. The present work deals of the antinociceptive activity of six series of synthetic chalcones and about the antiprotozoal activity of one of them, besides of a new class of cyclic imide, obtained from the reaction of maleic anhydride with hydrazine-pyrimidine (derivative from chalcones). In addition, it was synthesized five Diels-Alder adducts, products of the reaction between N-phenylmaleimide and three different dienes. All the synthesized compounds were tested as antinociceptive agents against writhing test in mice, except Diels-Alder adducts, which were analyzed as antifungal against some pathogenic fungi. The results indicated that some chalcones exhibit interesting antiprotozoal profile, suggesting the progress of these studies. On the other hand, the chalcones and/or derivatives, presented good analgesic potential, which encourage us to determine a quantitative structural-activity relationship. One of the series tested exhibited, by using a QSAR equation, a capacity of prediction of 72,2%, which may be considered a good result, specially considering the comparison of the biological parameter calculated with the observed parameter. In another method, six chalcone series were compared with regard to the antinociceptive activity for QSAR's evaluation. These series were divided in two structural groups, which enabled the obtainment of two QSAR's equations. Both presented good prediction degree, above 70% (76,4% e 70,4%, respectively). The results revealed the great potential of biological application of some studied compounds, suggesting the need to increasing the chemical diversity to obtain QSAR parameters still most representatives.

KEY-WORDS: Chalcones. Imides. Diels-Alder. QSAR. Antinociceptive activity. Antiprotozoal activity. Antifungal activity.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Estrutura geral de uma chalcona, onde X e Y são hidrogênios ou grupamentos substituintes quaisquer situados nos anéis aromáticos ..	17
FIGURA 2: Talidomida.....	18
FIGURA 3: Filantimida.....	18
FIGURA 4: Numeração da cadeia carbônica e indicações dos anéis A e B na estrutura geral das chalconas.....	21
FIGURA 5: Síntese de chalconas e derivados com atividade anti-tuberculose.....	22
FIGURA 6: Chalconas com atividade bactericida e fungicida.....	23
FIGURA 7: Chalconas com atividade antimicrobiana e moderada toxicidade.....	23
FIGURA 8: Presença de grupamentos com influência na atividade antibacteriana..	24
FIGURA 9: Chalconas e derivados pirazólicos com ação antimicrobiana .....	25
FIGURA 10: Chalcona com ação inibitória da 5-lipoxigenase. ....	26
FIGURA 11: Chalcona mais ativa no ensaio MTT .....	27
FIGURA 12: Chalconas com atividade anti-invasiva .....	27
FIGURA 13: Licochalcona A.....	28
FIGURA 14: Chalconas inibidoras da sobrevivência intracelular de <i>L. donovani</i> .....	29
FIGURA 15: Esquema reacional das heteroaril-7-azoindolilmaleimidias.....	33
FIGURA 16: Síntese de imidas usando DPPOx.....	34
FIGURA 17: Obtenção de imidas cíclicas a partir de ácidos dicarboxílicos.....	34
FIGURA 18: Estrutura molecular da Zidovudina (AZT).....	36
FIGURA 19: Detecção dos estímulos e informação ao SNC pelos nociceptores .....	42
FIGURA 20: Carlos Chagas .....	43
FIGURA 21: Transmissor da Doença de Chagas ( <i>Triatoma infestans</i> , macho adulto) .....	44
FIGURA 22: <i>Triatoma infestans</i> (fêmea adulta).....	44
FIGURA 23: <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	45
FIGURA 24: <i>Trypanosoma cruzi</i> aderindo à fibra muscular cardíaca.....	46
FIGURA 25: Corações chagásicos .....	46
FIGURA 26: Fármacos utilizados contra a doença de Chagas e leishmaniose.....	466
FIGURA 27: Flebotomíneo ( <i>Lutzomyia</i> ).....	487
FIGURA 28: Lesão ulcerada com bordas elevadas.....	49

FIGURA 29: Início de lesão ulcerada .....	509
FIGURA 30: Histiocitoma em criança .....	50
FIGURA 31: Histiocitoma em adulto .....	50
FIGURA 32: Esquema reacional da síntese das chalconas substituídas .....	54
FIGURA 33: Esquema reacional da síntese dos derivados conjugados .....	59
FIGURA 34: Esquema reacional da síntese dos derivados piridínicos.....	61
FIGURA 35: Esquema reacional da síntese de derivados hidroxilados .....	64
FIGURA 36: Esquema de síntese das bases de Mannich (morfolínicas e piperidínicas) derivadas das Chalconas.....	67
FIGURA 37: Esquema de síntese das hidrazinil-pirimidinas .....	75
FIGURA 38: Esquema de síntese das pirimidil-maleimidas .....	78
FIGURA 39: Aplicação intraperitoneal, em camundongos Swiss, machos, de AcOH, a 0,6%, diluído em solução salina.....	86
FIGURA 40: Ocorrência de contorções abdominais, após aplicação intraperitoneal de AcOH em camundongo Swiss macho.....	86
FIGURA 41: Bases estruturais utilizadas nos cálculos de QSAR.....	90
FIGURA 42: Bases estruturais do Grupo 1.....	94
FIGURA 43: Bases estruturais do Grupo 2.....	95
FIGURA 44: Rota sintética para a elaboração de chalconas.....	96
FIGURA 45: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do Composto 11, a 300,13 MHz, em (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO. 97	
FIGURA 46: Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do Composto 11, a 75,47 MHz, em (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO. 98	
FIGURA 47: Formação do íon imínium, na reação de Mannich .....	98
FIGURA 48: Tautomerização de um substrato cetônico.....	99
FIGURA 49: Formação da base de Mannich.....	99
FIGURA 50: Formação da base de Mannich na molécula de chalcona .....	100
FIGURA 51: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do Composto 20 a 300,13 MHz em (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO. 101	
FIGURA 52: Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do Composto 20 a 75,47 MHz em (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO 1032	
FIGURA 53: Esquema reacional da obtenção do ácido N-pirimidilamino maleâmico (III) e da pirimidilamino maleimida (IV).....	104
FIGURA 54: Espectro de FT-IR (pastilha de KBr) da pirimidilamino maleimida – Composto 70.....	105
FIGURA 55: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do Composto 70 a 300,13 MHz em (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO. 105	
FIGURA 56: Espectro de RMN - <sup>1</sup> H do Composto 80, a 200 MHz, em (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO 1087	

FIGURA 57: Estrutura molecular do composto 80 destacando as posições do biciclo .....	1098
FIGURA 58: Diagrama de Karplus .....	1098
FIGURA 59: Ampliação da região de 3,65ppm, do espectro de RMN – <sup>1</sup> H do composto 80 .....	1098
FIGURA 60: Acoplamento em “W” .....	109
FIGURA 61: Estruturas sob a IRC – integral de sobreposição menor que 0,01 .....	111
FIGURA 62: Coordenada intrínseca para a reação de cicloadição entre N-fenilmaleimida e 1-metóxi-1,3-ciclo-hexadieno durante a formação do isômero endo .....	1132
FIGURA 63: Coordenada intrínseca para a reação de cicloadição entre N-fenilmaleimida e 1-metóxi-1,3-ciclo-hexadieno durante a formação do isômero exo .....	1143
FIGURA 64: Chalconas e derivados com acentuada atividade antinociceptiva ...	1232
FIGURA 65: Hidrazinil-pirimidinas com destacada atividade antinociceptiva .....	1243
FIGURA 66: Estruturas químicas dos compostos mais potentes nas séries de hidrazinil pirimidinas e pirimidilamino maleimidadas.....	1309
FIGURA 67: Análise dos componentes principais dos pcs 2x3, do Grupo estrutural 1 .....	1354
FIGURA 68: Análise dos componentes principais dos pcs 1x3, do Grupo estrutural 2 .....	1398
FIGURA 69: Correlação entre a atividade biológica (log 1/DI <sub>50</sub> ) e a constante $\sigma$ de Hammett para três séries de chalconas.....	1432

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Classes de descritores presentes no software Dragon 2.1 .....	93
TABELA 2: Contribuições das interações secundárias para a estabilização do estado de transição na formação do isômero <i>endo</i> .....	113
TABELA 3: Efeito dos compostos 01 a 13 e alguns fármacos de referência, dados intraperitonalmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6% ( <i>writhing test</i> ), em camundongos .....	115
TABELA 4: Efeito dos compostos 14 a 20 e alguns fármacos de referência, dados intraperitonalmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6% ( <i>writhing test</i> ), em camundongos .....	116
TABELA 5: Efeito dos compostos 21 a 27 e alguns fármacos de referência, dados intraperitonalmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6% ( <i>writhing test</i> ), em camundongos .....	117
TABELA 6: Efeito dos compostos 28 a 34 e alguns fármacos de referência dados intraperitonalmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6% ( <i>writhing test</i> ), em camundongos .....	118
TABELA 7: Efeito dos compostos 35 a 45 e algumas drogas de referência, dados intraperitonalmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético ( <i>writhing test</i> ), em camundongos .....	119
TABELA 8: Efeito dos compostos 46 a 56 e algumas drogas de referência, dados intraperitonalmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético ( <i>writhing test</i> ), em camundongos .....	120
TABELA 9: Efeito dos compostos 57 a 66 em estudo e algumas drogas de referência, dados intraperitonalmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético ( <i>writhing test</i> ) em camundongos .....	121
TABELA 10: Chalconas destacadas pela acentuada atividade antinociceptiva, no modelo experimental proposto .....	123
TABELA 11: Atividade tripanossomicida dos compostos 01 a 10 e do fármaco de referência, benzonidazol, em formas epimastigotas de <i>T. cruzi</i> .....	125

TABELA 12: Atividade leishmanicida dos compostos 1 a 10 e do fármaco de referência, anfotericina B, em formas promastigotas de <i>L. brasiliensis</i> .....	126
TABELA 13: Efeito dos compostos 65 a 75 em estudo e algumas drogas de referência dados intraperitonealmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético ( <i>writhing test</i> ), em camundongos .....	128
TABELA 14: Hidrazinil pirimidinas e pirimidilamino maleimidas destacadas pela acentuada atividade antinociceptiva, no modelo experimental proposto .....	129
TABELA 15: Efeito dos compostos 77 a 81 em estudo e algumas drogas de referência dados intraperitonealmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético ( <i>writhing test</i> ), em camundongos .....	131
TABELA 16: Concentrações Inibitórias mínimas (CIM), em µg/mL dos compostos 77 a 81 e fármaco de referência, avaliados contra fungos patogênicos ...	132
TABELA 17: Validação do modelo de QSAR (equação 1) para as Chalconas selecionadas (compostos 1 a 11) .....	134
TABELA 18: Classificação por ordem de potência - compostos do Grupo Estrutural 1 .....	135
TABELA 19: Matriz de correlação entre as variáveis da Equação 2 .....	137
TABELA 20: Cálculo do Erro relativo na validação da equação 2, com o conjunto teste .....	137
TABELA 21: Classificação por ordem de potência dos compostos do Grupo Estrutural 2.....	138
TABELA 22: Matriz de correlação entre as variáveis da Equação 3 .....	140
TABELA 23: Cálculo do Erro relativo na validação da equação 3, com o conjunto teste .....	141
TABELA 24: Dados de demanda eletrônica, segundo Hammett, e atividade biológica <sup>a</sup> dos compostos 14 a 20 – derivados do cinamaldeído.....	142
TABELA 25: Dados de demanda eletrônica, segundo Hammett, e atividade biológica <sup>a</sup> dos compostos 21 a 27 – derivados do 2-piridinocarboxaldeído.....	142

TABELA 26: Dados de demanda eletrônica, segundo Hammett, e atividade biológica <sup>a</sup> dos compostos 28 a 33 – derivados do salicilaldeído.....	142
TABELA 27: Ordem de potência de Topliss para varios parâmetros de dependência (Topliss, 1977) .....	144
TABELA 28: Ordem de potência observada para as três séries de derivados .....	145

## LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1:  $DI_{50}$  ( $\mu M$ ) e IM (%), das chalconas sintetizadas, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundogos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica..... 116
- GRÁFICO 2:  $DI_{50}$  ( $\mu M$ ) e IM (%) dos derivados conjugados (compostos 14 a 20), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundogos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica ..... 117
- GRÁFICO 3:  $DI_{50}$  ( $\mu mol/kg$ ) e IM (%) dos derivados piridínicos (composos 21 a 27), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundogos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica ..... 118
- GRÁFICO 4:  $DI_{50}$  ( $\mu M$ ) e IM (%) dos derivados hidroxilados (compostos 28 a 34), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6% em camundogos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica..... 119
- GRÁFICO 5:  $DI_{50}$  ( $\mu M$ ) e IM (%) dos derivados bases de mannich morfolínicas (compsotos 35 a 45), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundogos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica..... 120
- GRÁFICO 6:  $DI_{50}$  ( $\mu m$ ) e IM (%) dos derivados bases de Mannich piperidínicas (compostos 46 a 56), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundogos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica..... 121
- GRÁFICO 7:  $DI_{50}$  ( $\mu M$ ) e IM (%) dos derivados pirimidino hidrazínicos (compostos 57 a 66), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundogos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica ..... 122
- GRÁFICO 8:  $CI_{50}$ , em  $\mu M$ , das chalconas (compostos 1 a 10) e do fármaco de referência (benzonidazol), na atividade tripanosomicida em formas epimastigotas de *T. cruzi*..... 126

GRÁFICO 9: $Cl_{50}$ , em $\mu\text{M}$ , das chalconas (compostos 1 a 10) e do fármaco de referência, anfotericina B, na atividade leishmanicida em formas promastigotas de <i>L. Brasiliensis</i> .....	127
GRÁFICO 10: $DI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) e IM (%) dos derivados maleimídicos (compostos 67 a 76), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético ( <i>writhing test</i> ) 0,6%, em camundongos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica .....	129
GRÁFICO 11: $DI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) e IM (%) dos derivados imídicos adutos de Diels-Alder (compostos 77 a 81) e fármacos de referência, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético ( <i>writhing test</i> ) 0,6%, em camundongos.....	131



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>Asp:</b>	Aspirina - Ácido acetil salicílico
<b>AZT:</b>	Zidovudina
<b>CC:</b>	Cromatografia em coluna
<b>CCD:</b>	Cromatografia em camada delgada
<b>EC<sub>50</sub> (CE<sub>50</sub>):</b>	Concentração efetiva de uma substância que causa 50% de determinado efeito biológico
<b>(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO:</b>	Acetona deuterada
<b>(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO:</b>	Dimetil sulfóxido deuterado
<b>CI<sub>50</sub> (IC<sub>50</sub>):</b>	Concentração de uma substância necessária para causar 50 % de inibição de um dado efeito biológico, em relação a um grupo controle (experimentos laboratoriais)
<b>CIM:</b>	Concentração inibitória mínima
<b>COX:</b>	Ciclooxigenase
<b>d:</b>	Dupleto
<b>DI<sub>50</sub>:</b>	Dose de uma substância necessária para causar 50 % de inibição de um dado efeito biológico, em relação a um grupo controle (experimentos laboratoriais).
<b>Dic.:</b>	Diclofenaco
<b>DL<sub>50</sub>:</b>	Dose de uma substância necessária para provocar a morte de 50% dos animais expostos (experimentos laboratoriais).
<b>DM:</b>	Dinâmica Molecular
<b>DMF:</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO:</b>	Dimetil sulfóxido
<b>DPPOx:</b>	Difenil-2-oxo-3-oxazolinil fosfonato
<b>ER:</b>	Erro relativo (em percentual)
<b>ES:</b>	Efeito estérico
<b>FRD:</b>	Fumarato redutase
<b>FBS:</b>	<i>Fetal Bovine Serum</i> – soro bovino fetal
<b>FT-IR:</b>	<i>Fourier transformed Infra-Red spechtrosopy</i> – Espectroscopia no infra-vermelho por transformada de Fourier
<b>HOMO:</b>	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> – orbital molecular ocupado de maior energia
<b>IM:</b>	Inibição Máxima
<b>iNOS:</b>	Óxido nítrico sintase induzível
<b>i.p.:</b>	Intra-peritoneal

<b>IV:</b>	Infravermelho
<b>J:</b>	Constante de acoplamento
<b>KNN:</b>	<i>k-nearest neighbor</i> – k-vizinho mais próximo
<b>LUMO:</b>	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> - orbital molecular não ocupado de menor energia
<b>MM:</b>	Mecânica Molecular
<b>MTT:</b>	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difenil-2H-tetrazolium
<b>m:</b>	Multiplete
<b>NADPH:</b>	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
<b>NIQFAR:</b>	Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas
<b>NO:</b>	Óxido nítrico
<b>P:</b>	Coeficiente de partição
<b>p.f.:</b>	Ponto de fusão
<b>Par.:</b>	Paracetamol
<b>PBS:</b>	Solução tampão fosfato
<b>PCA:</b>	<i>Principal component analysis</i> – Análise das componentes principais
<b>pH:</b>	Potencial de hidrogênio iônico (índice que indica a acidez, neutralidade ou alcalinidade de um meio qualquer)
<b>PLS:</b>	<i>Partial least square regression</i> – Regressão de mínimos quadrados parciais
<b>ppm:</b>	partes por milhão
<b>q:</b>	Quarteto
<b>QSAR:</b>	<i>Quantitative Structure-activity relationship</i> - Relação quantitativa estrutura-atividade
<b>R<sub>f</sub>:</b>	Fator de retenção
<b>RM:</b>	Regressão múltipla
<b>RMN <sup>13</sup>C:</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
<b>RMN <sup>1</sup>H:</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1
<b>s:</b>	Simpleto
<b>SAR:</b>	<i>Structure Activity Relationship</i> – relação estrutura atividade
<b>SIMCA:</b>	<i>Soft Independent Modeling by Class Analogy</i>
<b>SNC:</b>	Sistema nervoso central
<b>SPF:</b>	<i>Specific Pathogeny Free</i> – livre de patogenia específica
<b>t:</b>	Triplete
<b>t.a.:</b>	Temperatura ambiente
<b>TMS:</b>	Tetrametilsilano
<b>TNF- α:</b>	Fator de necrose tumoral α
<b>δ:</b>	Deslocamento químico em PPM

$\sigma$ : Constante de Hammett

$\pi$ : Constante de Hansch

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Chalconas</b> .....	<b>21</b>
3.1.1	Atividades biológicas, relacionadas à chalconas e derivados .....	21
3.1.1.1	<u>Atividade antimicrobiana</u> .....	21
3.1.1.2	<u>Atividade antineoplásica</u> .....	25
3.1.1.3	<u>Atividade antiparasitária</u> .....	27
3.1.1.4	<u>Atividade antioxidante</u> .....	30
3.1.1.5	<u>Atividade antiinflamatória</u> .....	31
<b>3.2</b>	<b>Imidas Cíclicas</b> .....	<b>32</b>
<b>3.3</b>	<b>Química Medicinal</b> .....	<b>35</b>
3.3.1	A descoberta de novos fármacos .....	35
<b>3.4</b>	<b>Manifestações patológicas focadas no estudo da ação biológica dos compostos sintetizados</b> .....	<b>39</b>
3.4.1	Dor .....	39
3.4.1.1	<u>Classificação</u> .....	40
3.4.1.2	<u>Mecanismo da dor</u> .....	41
3.4.2	Doença de Chagas e leishmaniose .....	43
3.4.3	Micoses .....	51
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>54</b>
<b>4.1</b>	<b>Procedimentos de Síntese</b> .....	<b>54</b>
4.1.1	Síntese de chalconas .....	54
4.1.2	Síntese de derivados conjugados .....	59
4.1.3	Síntese de derivados piridínicos .....	62
4.1.4	Síntese de derivados hidroxilados .....	65
4.1.5	Síntese de derivados Bases de Mannich .....	67
4.1.6	Síntese dos derivados hidrazinil-pirimidinas .....	75
4.1.7	Síntese de derivados pirimidil-maleimídicos .....	79
4.1.8	Síntese de derivados imídicos – adutos de Diels-Alder .....	82
<b>4.2</b>	<b>Avaliação da atividade biológica</b> .....	<b>86</b>
4.2.1	Atividade antinociceptiva .....	86
4.2.1.1	<u>Teste de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético</u> .....	86
4.2.2	Atividade antiparasitária .....	88
4.2.2.1	<u>Avaliação da atividade trypanosomicida e leishmanicida</u> .....	88
4.2.3	Atividade Antifúngica .....	89
<b>4.3</b>	<b>Relação estrutura-atividade</b> .....	<b>90</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>97</b>
<b>5.1</b>	<b>Síntese</b> .....	<b>97</b>
5.1.1	Síntese de chalconas e derivados .....	97

5.1.2	Síntese de hidrazinil-pirimidinas.....	104
5.1.3	Síntese dos derivados pirimidilamino-maleimídicos.....	104
5.1.4	Síntese dos derivados adutos de Diels-Alder.....	107
<b>5.2</b>	<b>Atividade biológica.....</b>	<b>114</b>
5.2.1	Atividade antinociceptiva de chalconas e derivados.....	114
5.2.2	Atividade tripanossomicida e leishmanicida de chalconas.....	125
5.2.3	Atividade antinociceptiva de imidas cíclicas e derivados.....	127
<b>5.3</b>	<b>Relação Estrutura-atividade.....</b>	<b>133</b>
	<b>CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>146</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>148</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A descoberta de novos agentes medicinais requer informação. Esta importante ferramenta não é somente encontrada em bibliotecas tradicionais. Antigas civilizações têm conservado uma medicina popular que, tradicionalmente, tem provido grande conhecimento (MONGE et al., 1997). Por isso, as proposições de novas moléculas, candidatas a fármacos, envolvem o estabelecimento de uma forma de trabalho multidisciplinar, muito bem planejada (VIEGAS Jr. et al., 2006; BARREIRO; FRAGA, 2008).

A história indica que o encaminhamento terapêutico da maioria das patologias se iniciou com o uso de extratos vegetais e animais. O *feed back* obtido com o uso da medicina popular, tem subsidiado a busca por novos medicamentos. Hoje em dia, de posse do conhecimento etnofarmacológico, faz-se a purificação da matéria natural (principalmente vegetal), com isolamento, determinação e identificação de seus princípios ativos (KOROLKOVAS, 1973; MATOS, 1990; HAMBURGUER; HOSTETTMANN, 1991).

A medicina popular foi amplamente resgatada com o aparecimento e a reincidência de epidemias, onde se tornou necessária a produção de novos e mais potentes medicamentos determinando, assim, uma maior atenção aos produtos de origem natural, como fontes de matérias primas e objetos de estudos etnofarmacológicos. Antes da efetiva consolidação dos laboratórios farmacêuticos, os compostos de origem totalmente sintética formavam absoluta minoria, muito especialmente, por terem seu desenvolvimento atrelado a projetos de pesquisa demorados e dispendiosos (CORRÊA, 1997).

A pesquisa, como parte de todo o processo que envolve a concepção de um fármaco, incorporou mudanças muito importantes nas últimas décadas (Adam, 2005). Avanços significativos alcançados através de técnicas inovadoras, na elucidação de importantes processos biológicos e na identificação de novos alvos macromoleculares, passíveis de intervenção terapêutica, ainda não foram suficientes para permitir um desempenho ideal no desenvolvimento de novos medicamentos (PAOLINI et al, 2006; PAUWELS, 2006).

Um dos aspectos mais importantes a serem avaliados na busca de novas moléculas bioativas é a investigação de uma molécula protótipo ou modelo, geralmente obtida por síntese orgânica e tendo como precursora uma matriz molecular originalmente presente em substâncias naturais. A síntese de derivados ou análogos com propriedades farmacológicas mais intensas é resultado das variantes inerentes à relação estrutura-atividade, tão presente nos modernos estudos de obtenção de novos fármacos (CECHINEL FILHO; YUNES, 1998; LIU et al., 2001; CORRÊA et al., 2001; KO et al., 2004; ROY et al., 2008).

A relação estrutura-atividade é o objeto de estudo da química medicinal, que se configura como uma disciplina baseada na química, também envolvendo aspectos biológicos, ciência médica e farmacêutica. Está preocupada com a invenção, descobrimento, projeção, identificação e preparação de novas entidades químicas biologicamente ativas (MONGE et al., 1997; BARREIRO e FRAGA, 2008).

No contexto presente, a multi e interdisciplinaridade são conceitos fundamentais em relação à capacidade de produção de medicamentos. Os químicos medicinais, depois de estabelecerem relações qualitativas e quantitativas entre certas características estruturais (físico-químicas) e a atividade biológica, podem otimizar a produção de compostos bioativos com características farmacológicas determinadas (TEUTSH, 1997).

Os estudos em síntese orgânica determinam as condições experimentais ideais para a preparação de derivados e o estabelecimento de parâmetros estruturais que indiquem o caminho a ser seguido quando se deseja obter compostos biologicamente ativos e ainda mais potentes que seus precursores (CAMPOS-BUZZI, 2007).

Os estudos de investigação do potencial de aplicabilidade biológica de moléculas orgânicas são impulsionados pela ocorrência natural acentuada desses compostos. O grande desafio é através das características físico-químicas e das respostas biológicas obtidas em ensaios específicos, estabelecer estudos de correlação que indiquem o caminho a ser seguido quando se deseja sintetizar compostos biologicamente mais ativos do que aqueles obtidos naturalmente (CRAGG et al., 1997; PANDEY, 1998; CALIXTO, 2003).

Existem várias classes de compostos orgânicos biossintetizados, que têm sido protótipos para a produção de novos fármacos. Os alcalóides, terpenóides, esteróides, lignanos, flavonóides, entre outros (CALIXTO et al., 1990; UGAZ, 1994;

SILVA JUNIOR; VIZOTTO, 1996), estão presentes num variado número de vegetais. Entre os flavonóides, cuja classe constitui-se de importantes moléculas com potencial farmacológico (LUZZI et al., 1997), destacam-se as chalconas, como substâncias de interesse medicinal (HARVEY, 2000; STROBL, 2000).

Abundantemente encontradas na natureza, em plantas rasteiras ou superiores, as chalconas são alvo de estudos de isolamento, identificação e investigação de propriedades biológicas. Tais compostos possuem como característica estrutural, a presença de dois anéis aromáticos (substituídos ou não) interligados por uma cadeia enólica – na verdade, uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada; como demonstrado na Figura 1, abaixo (CORRÊA et al., 2001; CALIXTO, 2001; CAMPOS-BUZZI et al, 2006, 2007).

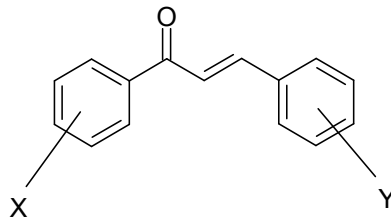


FIGURA 1: Estrutura geral de uma chalcona, onde X e Y são hidrogênios ou grupamentos substituintes quaisquer situados nos anéis aromáticos

A ação terapêutica de vários compostos pertencentes à classe das chalconas e seus derivados, tem sido incessantemente reportada por diversos autores (CORRÊA et al., 2001; NI et al., 2004; NIELSEN et al, 2005, DOMINGUEZ et al., 2005, CAMPOS-BUZZI et al., 2006, 2007; NOWAKOWSKA, 2007).

Outra classe importante de compostos orgânicos, de interesse medicinal, é a das imidas cíclicas. Tais compostos caracterizam-se, estruturalmente, pela presença do grupo  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$ , sendo R um átomo de hidrogênio, ou qualquer grupo hidrocarbônico, como alquila ou arila (CORRÊA et al., 1996; 1997; CORRÊA, 1997; CECHINEL FILHO et al., 2003; MACHADO et al., 2005; FURGESON, et al., 2006; COSTA et al., 2007).

Uma das primeiras imidas a ser usada na terapêutica foi a talidomida (Figura 2), que mesmo sendo marcada pelos efeitos adversos a ela atribuídos (forte teratogenocidade) ressurgue na aplicação clínica em diferentes patologias, incluindo o câncer (SINGHAL; MEHTA; DESIKAN, 1999; BRANDÃO, 2005; MACHADO et al., 2005; ALEXANDRE-MOREIRA et al., 2005).



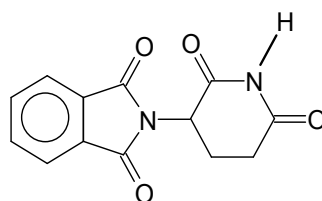


FIGURA 2: Talidomida

Desde o isolamento da Filantimida (Fig. 3), das partes aéreas do *Phyllanthus sellowianus* (TEMPESTA; CORLEY; BEUTLER, 1988), a literatura reporta muitos trabalhos envolvendo a síntese e a investigação da atividade biológica de imidas cíclicas. Uma revisão importante abrangendo as produções até o ano de 1970 foi publicada por Hargreaves e colaboradores (HARGREAVES et al., 1970), onde muitas subclasses foram abordadas, quanto aos aspectos químicos, industriais e biológicos.

A partir de meados da década de 80, uma nova ênfase foi dada à investigação da aplicabilidade biológica das imidas cíclicas. Em especial, no Departamento de Química da UFSC e posteriormente, no Curso de Farmácia da UNIVALI, linhas de investigação farmacológica e microbiológica, além da continuidade de projetos na área de síntese orgânica, resultaram na consolidação de grupos de pesquisa que, trabalhando de forma integrada, tornaram-se referência na área em questão. Muitos trabalhos foram produzidos e publicados, desde então. Na última década, o grupo publicou vários trabalhos (CAMPOS-BUZZI et al., 2002; LOPES, et al., 2003 ; PRADO et al., 2004; LÓPES et al., 2005; COSTA et al., 2007; SORTINO et al., 2008), entre eles, um artigo de revisão (CECHINEL FILHO et al., 2003) mostrando a evolução das pesquisas, desde a época de Hargreaves e col. (1970), que bem demonstra a importância e atualidade do assunto.

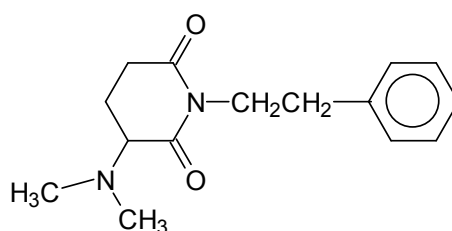


FIGURA 3: Filantimida

O grande desafio permanece, no sentido de estabelecer, quantitativamente, as relações estrutura-atividade dessas importantes moléculas bioativas, no sentido de contribuir para o planejamento racional de fármacos que possam ser utilizados no combate às muitas das enfermidades que acometem o ser humano.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Proceder à síntese de compostos químicos de interesse biológico – chalconas e imidas – além de submetê-los a modelos experimentais de avaliação biológica e investigar a existência de relação estrutura–atividade nas séries em análise.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Proceder à síntese de chalconas substituídas, além de derivados conjugados, piridínicos e hidroxilados, através da condensação aldólica de Claisen-Schmidt;
- Sintetizar derivados bases de Mannich, a partir de chalconas substituídas;
- Sintetizar derivados hidrazinil-pirimidínicos, a partir de chalconas substituídas;
- Sintetizar derivados pirimidil-maleimídicos, a partir das hidrazinil-pirimidinas e do anidrido maleico;
- Sintetizar derivados imídicos através da reação de cicloadição de Diels-Alder;
- Proceder à avaliação da atividade antinociceptiva das chalconas substituídas e todos os seus derivados;
- Proceder a avaliação da atividade antiparasitária (contra *Leishmania brasiliensis* e *Trypanosoma cruzi*) das chalconas substituídas;
- Proceder à avaliação da atividade antifúngica (contra *Trychophyton rubrum*, *Epidermophytum floccosum*, *Microsporum gypseum*) dos adutos de Diels-Alder;
- Realizar estudo da relação estrutura-atividade, de forma qualitativa e quantitativa, que envolve a série de chalconas substituídas e seus derivados conjugados, piridínicos, hidroxilados e bases de Mannich, com relação à atividade antinociceptiva.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Chalconas

As chalconas são compostos químicos abundantemente encontrados em fontes naturais, em especial nas plantas superiores, e podem ainda, ser obtidas através de síntese orgânica, pela condensação de cetonas e aldeídos aromáticos, num processo conhecido como síntese de Claisen-Schmidt. São definidas, quimicamente, como cetonas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas.

Nomeadas como 1,3-difenil-2-propen-1-onas estes compostos têm a carbonila e a porção olefínica conjugadas e ligadas, respectivamente, em cada um dos anéis aromáticos constituintes. Estes anéis são identificados como anel A (advindos da cetona) e anel B (advindos do aldeído) (Fig. 4). As chalconas, teoricamente, podem existir nas conformações *Z* e *E*. Contudo, os isômeros *E* são a opção termodinamicamente mais favorável (CORRÊA et al., 2001 ; 2008; CAMPOS-BUZZI et al., 2007).

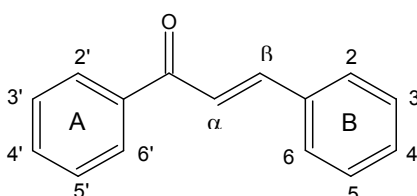


FIGURA 4: Numeração da cadeia carbônica e indicações dos anéis A e B na estrutura geral das chalconas

#### 3.1.1 Atividades biológicas, relacionadas à chalconas e derivados

##### 3.1.1.1 Atividade antimicrobiana

Uma série de flavonóides, chalconas e derivados (Fig. 5) foram avaliadas em sua ação inibitória contra *Mycobacterium tuberculosis* H37RV. Seis compostos, nas

séries sintetizadas, apresentaram inibição do crescimento bacteriano maior que 90%, na concentração de 12,5 µg/mL. A colocação de um substituinte hidrofóbico em um dos anéis aromáticos e um grupo que faça pontes de hidrogênio no outro anel resultou no aumento de atividade antituberculose das chalconas e derivados. Flavonas e flavonóides são mais rígidas, geometricamente, que os análogos de chalconas correspondentes. O decréscimo da atividade das flavonas, com respeito as chalconas, pode ser devido ao confinamento dos anéis aromáticos funcionais ao mesmo plano espacial (LIN, Y. et al., 2002).

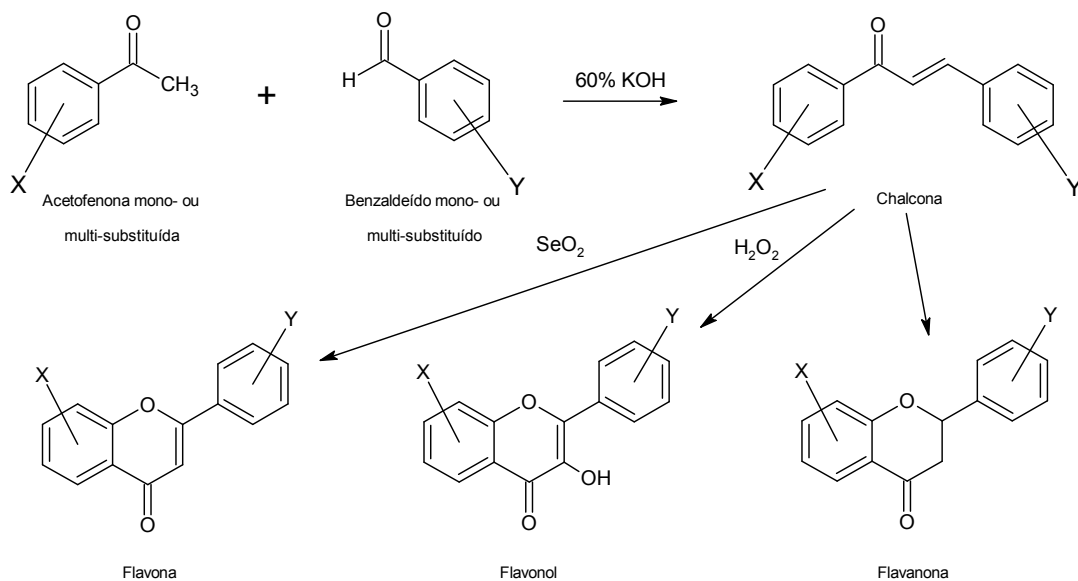


FIGURA 5: Síntese de chalconas e derivados com atividade anti-tuberculose

Estudos têm demonstrado que algumas chalconas apresentam ação antimicrobiana, não somente em bactérias, mas também em fungos. A introdução de grupos metóxi ou 2-dietilaminoetoxi, no anel A (Fig. 6), produziu um grupo de compostos, que possui atividade bactericida e fungicida. Vários outros compostos que mostraram atividade fungicida apresentaram, em comum, os substituintes hidróxi, metóxi ou benziloxi no anel. Estudos em química medicinal sugerem que os substituintes aril hidroxil incrementam a atividade fungicida (DIMMOK et al., 1999).

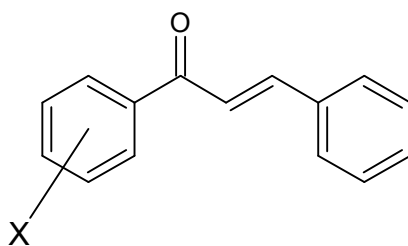


FIGURA 6: Chalconas com atividade bactericida e fungicida

Duas chalconas, 2',3',-dihidroxi-4,4',-dimetóxicalcona e 2',3',4-trihidroxi-4'-metóxicalcona (Fig. 7 (a) e (b), respectivamente), foram isoladas da própolis de El Salvador. Tais compostos mostraram significativa atividade antibacteriana (bactérias *Gram* positivas e *Gram* negativas) e antifúngica (leveduras) e moderada toxicidade à *Artemia salina nanplii* (POPOVA et al., 2001).

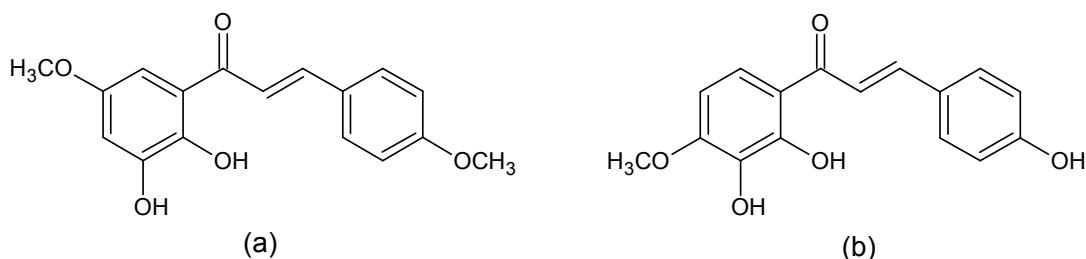


FIGURA 7: Chalconas com atividade antimicrobiana e moderada toxicidade

Foi, ainda, reportada a síntese, além da avaliação antifúngica *in vitro* e dos estudos de relação estrutura-atividade de chalconas e análogos. Todos os compostos foram testados quanto às suas capacidades de inibir a *Saccharomices cerevisae*  $\beta$  (1, 3)-glucano sintetase e a quitina sintetase, enzimas que catalisam a síntese da maior parte dos polímeros da parede celular dos fungos (LÓPEZ et al., 2001).

Para a atividade antibacteriana, a presença do grupamento enona na molécula é importante. Análogos hidrogenados são menos efetivos ou até inefetivos. Análogos saturados bromados são efetivos, provavelmente, depois de uma transformação metabólica até uma bromo-chalcona  $\alpha,\beta$ -insaturada (Fig. 8). Nos anéis, a substituição com um grupamento hidroxí é vantajosa. Em alguns casos, também a substituição com substituintes lipofílicos, e.g. um halogênio ou

grupamento alquila, provou ser vantajosa. Por outro lado, a substituição com grupamentos amino, freqüentemente, resulta num decréscimo de efetividade. A efetividade de chalconas e seus derivados contra bactérias gram-positivas é usualmente, maior do que contra bactérias gram-negativas. Alguns análogos, entretanto, inibiram também o crescimento de cepas gram-negativas e fungos, o que, pelo apresentado em testes preliminares, poderá ser útil no combate à incidência de tuberculose, que tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, (OPLETALOVA, 2002).

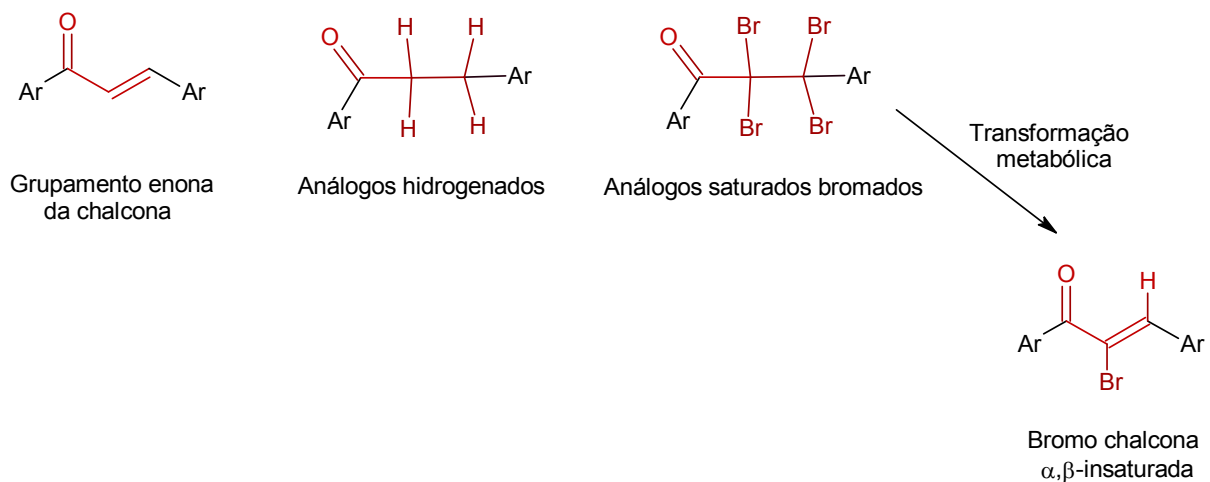


FIGURA 8: Presença de grupamentos com influência na atividade antibacteriana

Em estudos recentes, fenil chalconas, seus derivados bromados e pirazólicos (Fig. 9) foram avaliados contra quatro diferentes espécies de bactéria: *Pseudomonas sp.* (Gram negativa), *Bacillus subtilis* (Gram positiva), *Bacillus cereus* (Gram positiva) e *Streptomyces sp.* (um dos importantes representantes da classe dos *actinomyceos*). Todos os compostos testados apresentaram diferentes graus de atividade antibacteriana ou ação inibitória. Os organismos mais suscetíveis foram as duas bactérias Gram positivas seguidos pelo *Streptomyces sp.*, enquanto o efeito inibitório mais baixo atribuiu-se à *Pseudomonas sp.* O mais alto grau de inibição foi encontrado para os compostos pirazólicos, seguidos pelas fenil chalconas, bromochalconas e demais derivados (ABDEL-AZIZ, 2007).

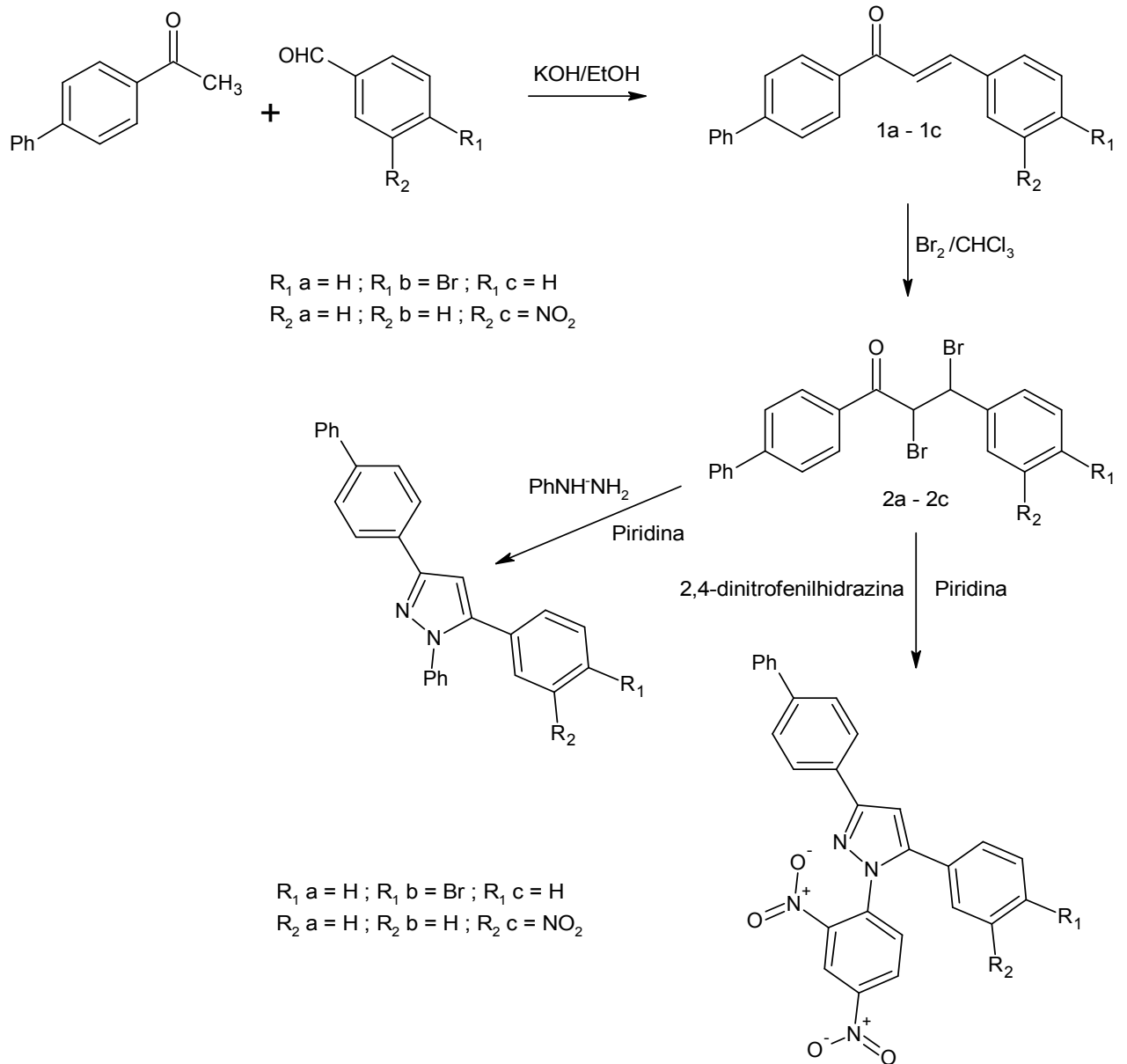


FIGURA 9: Chalconas e derivados pirazólicos com ação antimicrobiana

### 3.1.1.2 Atividade antineoplásica

Uma variedade de chalconas e seus derivados apresentam importante atividade citotóxica, com relação a diferentes linhas de células tumorigênicas, sendo este dado muito explorado pelos estudos (DIMMOCK et al., 1998; EDENHARDER et al., 1997).



Cinco chalconas hexaoxigenadas e uma chalcona fotodimérica apresentaram atividades citotóxicas contra células leucêmicas L – 1210. Os três compostos mais ativos foram testados para atividades de inibição e promoção no aparato de tubulina. Constatou-se que estas chalconas não interferem e, portanto, operam por algum mecanismo de ação diferente (SEGUIN et al., 2002).

A literatura científica tem mostrado projetos de síntese de novos inibidores de 5-lipoxigenase (as 3, 4 – hidroxichalconas fluoradas). Com respeito à atividade de antiperoxidação e atividade antitumoral *in vitro*, todas as chalconas fluoradas mostraram inibição da 5-lipoxigenase em células basofílicas leucêmicas – 1 (RBL-1) e ação inibitória na peroxidação NADPH – dependentemente induzida por  $Fe^{3+}$  em microsomos de fígado de rato. A 6 – flúor – 3, 4 – dihidroxi – 2', 4' – dimetoxichalcona (Fig. 10) foi composto mais efetivo no ensaio *in vitro* usando um painel de linhagens de células de câncer humano consistindo em 39 sistemas (NAKAMURA et al., 2002).

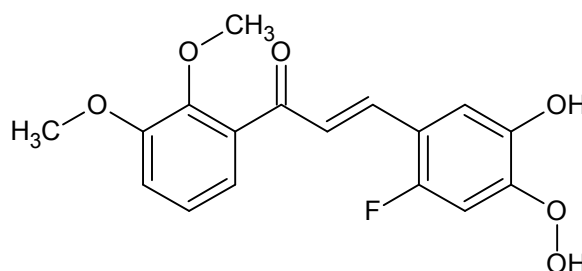


FIGURA 10: Chalcona com ação inibitória da 5-lipoxigenase.

Na ação antiproliferativa de células de câncer de ovário, sabe-se também, que a presença de ligação  $\alpha,\beta$ -insaturada é indispensável para a mutagenicidade, visto que, de acordo com a retirada da insaturação, decresce a atividade. A remoção do grupo fenil causa aumento da atividade em 3 ou 4 casos, enquanto, a hidroxilação nas posições 2 e 3 do anel aromático aumenta a mesma atividade. A metilação nas posições 4 e 4' causa decréscimo na atividade (DE VICENZO et al., 1995; EDENHARDER et al., 1997).

Uma série de chalconas sintetizadas usando a condensação aldólica, base catalisada, de Claisen-Schmidt (entre acetofenonas e benzaldeídos substituídos), foi testada quanto ao parâmetro citotoxicidade. Tal parâmetro foi convenientemente determinado usando os produtos brutos, diretamente, em placas de testes, pelo ensaio convencional MTT. Este método identificou sete chalconas de  $IC_{50}$  menor do

que 1  $\mu$ M, das quais a 4' – hidroxi – 2, 4, 6, 3' – tetrametóxicalcona (Fig. 11) foi a mais ativa ( $IC_{50}=3\mu$ M) (LAWRENCE, N., 2001).

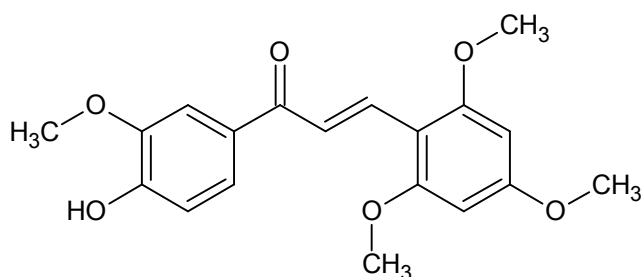


FIGURA 11: Chalcona mais ativa no ensaio MTT

Quatorze chalconas *p*-preniladas e *o*-aliladas foram sintetizadas pela reação de condensação de Claisen-Schmidt de acetofenonas *p*-preniladas e *o*-aliladas, com aldeídos apropriados. Doze dessas chalconas foram testadas num ensaio baseado na confrontação de células de carcinoma invasivo mamário com fragmentos de coração de ave *in vitro*. Entre as doze chalconas testadas, duas mostraram potente atividade anti-invasiva (Fig. 12) e foram selecionadas para estudos adicionais (MUKHERJEE et al., 2001).

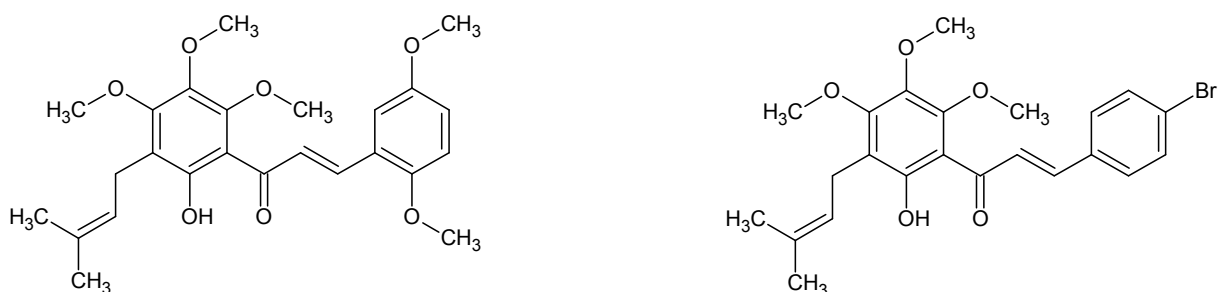


FIGURA 12: Chalconas com atividade anti-invasiva

### 3.1.1.3 Atividade antiparasitária

Chalconas com grupos 2', 3', 4' – trimetóxi, 2', 4', - dimetóxi, 4' – etóxi, 2', 4' – dihidroxi, e 4' – hidroxi, no anel B, foram sintetizadas e avaliadas *in vitro* contra *Plasmodium falciparum* (K 1), num ensaio de hipoxantina [3 H]. O outro anel, A, era constituído por quinolina, piridina, naftaleno ou anéis fenílicos com substituintes eletrondoadores de variadas lipofilicidades. Os análogos trimetóxi (6 e 27), dimetóxi (7, 8, 29) e metóxi (31) tiveram boas atividades *in vitro* ( $IC(50) < 5 \mu$ M). Os

derivados com o grupo quinolinil, no anel A, estiveram bem representados entre os compostos ativos. As chalconas hidroxiladas foram menos ativas que os correspondentes análogos alcoxilados (LIU; WILAIRAT; GO, 2001). Neste mesmo tipo de atividade biológica, a quinolinil chalcona 1 – (2, 4 – diclorofenil) – 3 – [3 – (2 – cloro – 6, 7 – dimetóxiuinolinil)] – 2 – propen – 1 – ona foi um composto ainda mais promissor, com  $IC_{50}=19,0\mu M$  (DOMINGUEZ et al., 2001).

Existem estudos prévios que mostram as chalconas exibindo profundas atividades antileishmania e antimalária *in vitro* e *in vivo* (DOMINGUEZ et al., 2005; NOWAKOVSKA, 2007). Estudos preliminares mostraram que estes compostos destruíram a ultra-estrutura da mitocôndria da *Leishmania* e inibiram a respiração e atividade de desidrogenases mitocondriais do parasita. Chen e colaboradores (2001) focaram seus estudos no mecanismo de ação de chalconas, investigando a cadeia respiratória do parasita. Os dados mostraram que a licochalcona A (Fig. 13) inibiu a atividade de *Fumarato redutase* (FRD) nas formas promastigotas de *Leishmania major* e na mitocôndria do parasita e também inibiu a FRD solubilizada e a FRD purificada de *Leishmania donovani*.

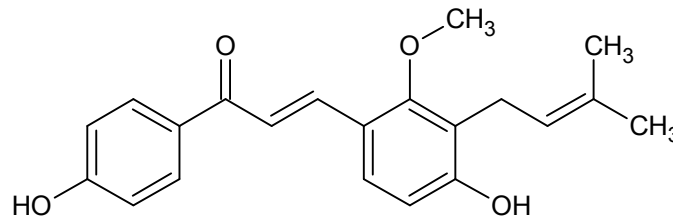


FIGURA 13: Licochalcona A

Duas outras chalconas, 2, 4 – dimetóxi – 4' – alilóxicalcona e 2, 4 – dimetóxi – 4' – butoxicalcona também exibiram efeitos inibitórios na atividade de FRD solubilizada em promastigotas de *Leishmania major*. Embora a licochalcona A tenha inibido as atividades de succinato de hidrogenase (5DH), entre outras enzimas na mitocôndria do parasita, a concentração inibitória de 50% ( $IC_{50}$ ) da licochalcona A para essas enzimas foi, no mínimo, vinte vezes maior que aquela para FRD. A  $IC_{50}$  da licochalcona A, para as enzimas citadas para as células mononucleares da corrente sangüínea periférica humana, foram pelo menos setenta vezes mais alta que aquelas para FRD. Essas constatações indicam que a FRD, uma das enzimas da cadeia respiratória do parasita, pode ser o alvo específico para as chalconas

testadas, uma vez que a FRD existe no parasita *Leishmania* e não existe nas células dos mamíferos, e poderia ser um excelente alvo para drogas antiprotozoários (CHEN et al., 2001).

Várias chalconas têm mostrado atividade contra o parasita *Leishmania*. Em contraste com as chalconas sintéticas ou semi-sintéticas, somente uns poucos compostos derivados de produtos naturais têm sido investigados. Para prover uma racionalização científica para a potência antiprotozoária de plantas usadas na etnomedicina e na procura por novas drogas antiprotozoários, realizou-se um *screening* para a atividade leishmanicida, *in vitro*, de vinte chalconas isoladas de plantas. Os compostos foram testados contra prosmatigotas extracelulares de *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. emietii* e *L. major* e contra amastigotas intracelulares de *L. donovani* residentes em macrófagos – murina. Contra a *Leishmania* extracelular (*L. donovani*), a maioria dos compostos foi ativa exibindo valores de  $EC_{50}$  entre 0,07 e 2,01  $\mu\text{g/mL}$ . Algumas dessas chalconas, 2', 4' – dihidroxi-4-metóxicalcona (Fig. 14 a), 2'-hidroxi-3, 4-dimetóxicalcona (Fig. 14. b) e 2-hidróxi-4, 4'-dimetóxicalcona (Fig. 14 c), também inibiram significativamente a sobrevivência intracelular de parasitas de *L. donovani* com valores  $EC_{50}$  entre 0,39 e 0,41  $\mu\text{g/mL}$ .

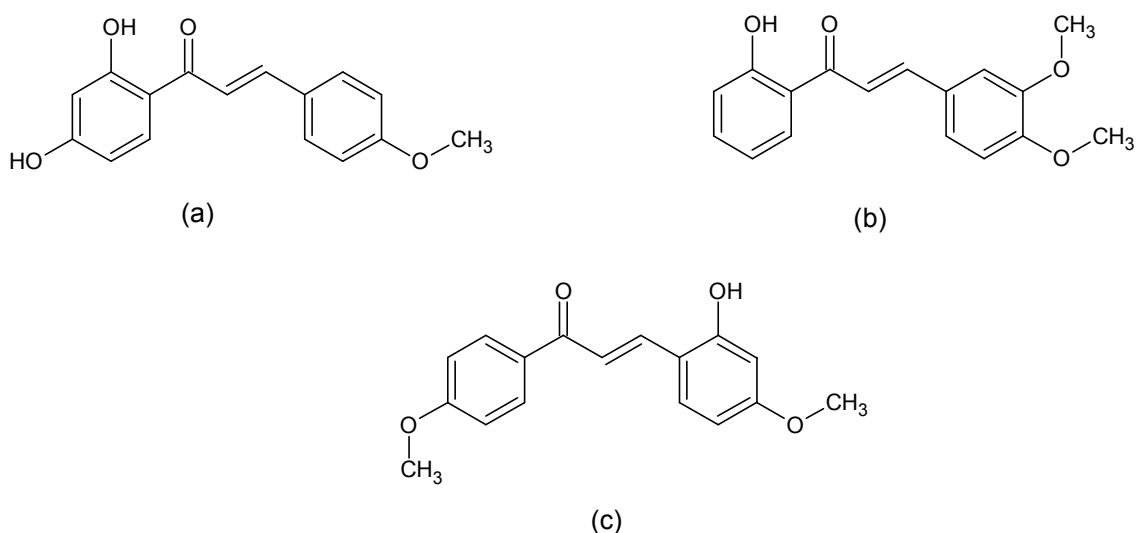


FIGURA 14: Chalconas inibidoras da sobrevivência intracelular de *L. donovani*

Quando testados contra macrófagos de um controle de células também hospedeiras, todos os compostos com atividade antileishmania, também provaram ser citotóxicos, variando numa extensão de  $EC_{50}$  de 0,19 – 2,06  $\mu\text{g/mL}$ . As

correlações entre a estrutura molecular e a atividade antileishmania é discutida em detalhes. Compostos específicos são ilustrados com ênfase em seus modos de ação e potencial para o desenvolvimento de agentes antiprotozoários seletivos (KAYSER; KIDERLEN, 2001).

Chalconas oxigenadas e bichalconas têm sido sintetizadas e avaliadas para a atividade antimalárica contra cepas resistentes e sensíveis a cloroquina de *Plasmodium ber ghej*, em camundongos. Alguns dos compostos testados mostraram atividade significativa contra cepas sensíveis, na dose de 100 mg/kg (RAM et al., 2000).

#### 3.1.1.4 Atividade antioxidante

Muitos dos derivados sintéticos de chalconas, quando analisados quanto à relação estrutura-atividade, demonstraram estar envolvidos com sistemas enzimáticos, podendo por meio destes atuar em tratamentos terapêuticos (MULLIN; HAMMOCH, 1982; IWATA et al., 1999; NI et al.; 2004).

Os flavonóides são largamente estudados por suas propriedades biológicas e particularmente, por suas atividades *scavenging* e antioxidante. Um estudo realizado, recentemente, avaliou as ações antioxidantes e estrogênicas de chalconas, e também testou seus efeitos na proliferação de células leucêmicas MCF-7. As chalconas testadas foram substituídas com grupamentos hidroxil em diferentes posições: 2' – hidroxichalcona, 4' – hidroxichalcona, 4 – hidroxichalcona, 2' – 4 – dihidroxichalcona, isoliquinitigemin, 2' – 4' – dihidroxichalcona, floretin e maringenin. Nos testes de atividade antioxidante estabeleceu-se a importância de insaturação  $\alpha$ ,  $\beta$  e do grupamento 6'-hidroxil. O estabelecimento da relação estrutura-atividade para as propriedades estrogênicas mostrou uma correlação entre as propriedades antioxidante e estrogênicas. A importância da conformação geral e das posições do grupamento hidroxil, observada para as chalconas que tiveram propriedades antioxidantes e estrogênicas, também se verificou no crescimento de células MCF-7, com a mesma relação estrutura-atividade. O papel da transferência eletrônica e de hidrogênio na correlação entre as atividades biológicas foi discutido e se mostrou efetivo (CALLISTE et al., 2001).

### 3.1.1.5 Atividade antiinflamatória

Algumas drogas citoprotetoras induzem a liberação de óxido nítrico, o qual danifica a mucosa gástrica, assim como etanol. A implicação do óxido nítrico (NO) em muitas doenças inflamatórias tem sido bem documentada (NOWAKOVSKA, 2007). Foi reportado que alguns derivados de chalconas podem controlar o caminho iNOS em processos inflamatórios. No estudo, foi avaliada a capacidade de NO-scavenging de três derivados de chalconas (CH 8, CH 11 e CH 12), num ensaio competitivo com HbO (2), um bem conhecido e relevante NO-scavenger. Os dados identificam essas três chalconas como novos NO-scavengers. As constantes de velocidade de segunda ordem estimas ( $k$  (s)), para a reação dos três derivados com NO, está na mesma faixa que o valor obtido para HbO (2), com CH 11 exercendo o maior efeito. Esses resultados sugerem uma ação adicional desses compostos na regulação de NO (HERENCIA et al., 2002).

Onze chalconas foram testadas como agentes antinociceptivos usando o ensaio de *Writhing*, em camundongos. Alguns compostos, administrados intra-peritonalmente, causaram antinocicepção potente e dose-dependente, sendo várias vezes mais ativos que alguns fármacos de referência. Os resultados evidenciaram que alguns parâmetros físico-químicos estão envolvidos na atividade farmacológica. A 3, 4 – diclorochalcona foi o composto mais efetivo e foi também estudada num outro modelo de dor: o teste da formalina, em camundongos. O referido composto inibiu, somente, a dor inflamatória, sendo equipotente às drogas de referência (CORRÊA et al., 2001).

A Licochalcona A (Lic A – Fig. 13) é uma chalcona oxigenada. Uma investigação verificou o efeito de Lic A e quatro análogos sintéticos, na atividade de proliferação de células mononucleares e produção de citosina no sangue periférico humano. Quatro das cinco chalconas testadas inibiram a proliferação de linfócitos mensurados pela incorporação de timidina e por citometria de fluxo. A produção de citosinas pró e antiinflamatórias a partir de monócitos e células T, foi também inibida por quatro, das cinco chalconas. Além disso, a detecção intracelular de citosinas revelou que as chalconas inibiram a produção preferencialmente à liberação das

citosinas. Considerados conjuntamente, estes resultados indicam que Lic A e alguns análogos podem ter efeitos imunomoduladores, e podem, assim, ser candidatos, não apenas a agentes antimicrobianos, mas também para o tratamento de outros tipos de doenças (BARFOD et al., 2002).

A inibição da ciclooxygenase por algumas chalconas e seus derivados, é um fator essencial para a inibição da agregação plaquetária e inativação de neutrófilos em coelhos, que constituem importantes fatores patogênicos inflamatórios no desenvolvimento da aterosclerose e trombose (SATYANARAYANA; RAO, 1993; HERENCIA et al., 1998; NOWAKOVSKA, 2007).

### 3.2 Imidas Cíclicas

As imidas são classificadas, de maneira geral, em alifáticas, aromáticas e cíclicas. De especial interesse para a química medicinal, as imidas cíclicas são substâncias que contém o grupo  $-CO-N(R)-CO-$ , sendo R um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou grupo arila. As carbonilas, por sua vez, são ligadas por grupamentos hidrocarbônicos, com a presença ou não de heteroátomos, fechando assim o ciclo conhecido como anel imídico. Estes compostos podem, ainda, serem divididos em subclasses, como as maleimidas, succinimidas, glutarimidas, ftalimidas, naftalimidas, etc., e seus respectivos derivados (HARGREAVES, 1970).

Dois grandes trabalhos de revisão foram publicados a respeito de compostos imídicos cíclicos. O primeiro deles remonta à década de 70 (HARGREAVES, 1970), que aborda aspectos de interesse industrial e analítico, além do potencial de aplicabilidade biológica desses compostos. O segundo, publicado em 2003 (CECHINEL FILHO et al., 2003), tem todo o foco voltado aos métodos de síntese e às atividades biológicas encontradas em diversos representantes desta classe de compostos.

Atualmente, têm sido reportados novos métodos de síntese para os compostos imídicos cíclicos. O uso de suportes sólidos, por exemplo, tem resultado em processos livres de solventes e, portanto, de acordo com a *green chemistry*, uma nova tendência em síntese orgânica, que evita o uso de processos que possam gerar resíduos tóxicos e poluentes. É o caso da utilização da montmorilonita K-10,

um suporte sólido que foi muito eficiente na síntese de imidas cíclicas clássicas, como maleimidas e ftalimidas, associado ao aquecimento por microondas. Os rendimentos obtidos foram de 87% a 92% (HABIBI e OMID, 2005).

O início da investigação de métodos mais “limpos” e que possibilitem melhores rendimentos reacionais na obtenção de compostos imídicos cíclicos remonta aos anos 80 e desde o final da década de 90, vários trabalhos relatam a possibilidade de obtenção de ftalimidas, succinimidas, maleimidas, entre outros compostos imídicos, utilizando síntese em fase sólida (BARN e MORPHY, 1999).

Além de processos de ciclização por condensação intramolecular, via desidratação, outros métodos surgiram para a obtenção de imidas. Por exemplo, novas heteroaril-7-azoindolilmaleimidas foram produzidas, conforme o esquema reacional abaixo (Fig. 15), partindo-se de uma nitrila, que é oxidada a uma amida, que por sua vez, sofre uma N-alkilação com um brometo de alquila formando uma amida com cadeia lateral de três carbonos. Esta amida reage com dietil oxalato, na presença de *t*-butóxido de potássio formando uma 2-hidroximaleimida, com 80% de rendimento (O’NEILL et al., 2004).

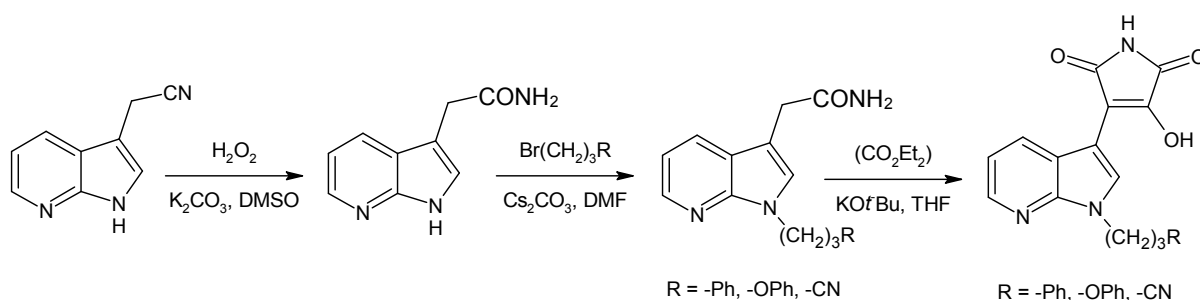


FIGURA 15: Esquema reacional das heteroaril-7-azoindolilmaleimidas

Um método versátil foi desenvolvido para a síntese de imidas *N*-substituídas. Neste método, anidridos de ácidos, imidas simples, ou ácidos dicarboxílicos foram submetidos, com sucesso, ao processo de ciclização por desidratação, com aminas substituídas, usando difenil-2-oxo-3-oxazolinil fosfonato – DPPOx e trietilamina. Obtêve-se, assim, imidas *N*-substituídas, sob condições brandas (Fig. 16). A capacidade de ligação ao DNA e a indução de apoptose foram investigadas, no intuito de verificar a potencialidade de utilização destas imidas como agentes citotóxicos. Métodos de modelagem molecular foram usados para estudar a



atividade citotóxica dos compostos ativos, por meio de algoritmos de mecânica molecular e quântica (ABDEL-AZIZ, 2007).

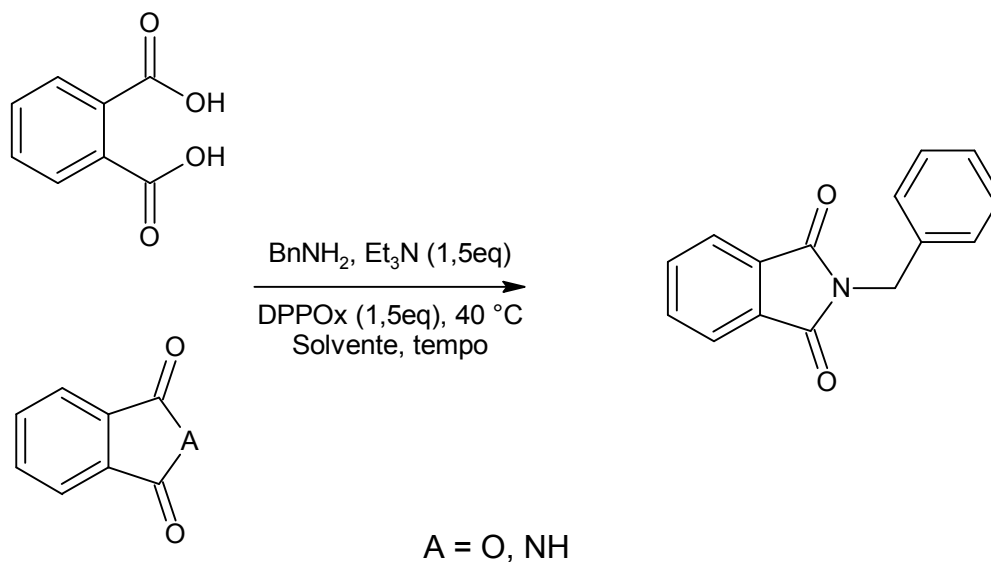
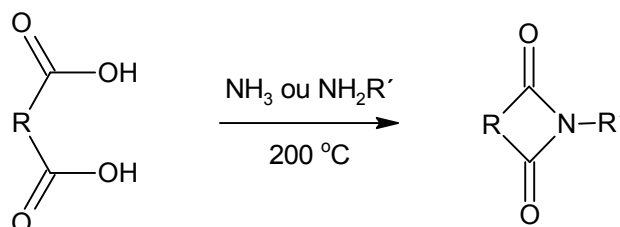


FIGURA 16: Síntese de imidas usando DPPOx

Um dos métodos de obtenção de imidas cíclicas mais convenientes e tradicionais constitui-se no emprego de ácidos dicarboxílicos, como material de partida, com aquecimento a temperaturas que não excedam os 200°C, na presença de quantidade equimolar de amônia (Figura 17); ou de um composto que possa produzi-la *in situ*, ou ainda, de derivado substituído da amônia (HARGREAVES; PRITCHARD; DAVE, 1970; CECHINEL FILHO, 1995).

Partindo-se do anidrido de ácido, rendimentos satisfatórios podem ser alcançados (60–80%) na obtenção de imidas cíclicas e seus respectivos derivados *N*-substituídos (HARGREAVES; PRITCHARD; DAVE, 1970; CECHINEL FILHO, 1995).



R e R' = grupamentos hidrocarbônicos ou heteroátomos

FIGURA 17: Obtenção de imidas cíclicas a partir de ácidos dicarboxílicos

Outras possibilidades, bastante utilizadas, incluem métodos onde anidridos de ácidos dicarboxílicos, dissolvidos em éter, são tratados com amônia ou amina substituída, obtendo-se desta forma o respectivo ácido âmico. O ácido é então ciclizado, na forma imídica, através da ação do anidrido acético, a quente, na presença de acetato de sódio anidro. Por apresentar bons rendimentos este método tem sido preferencialmente escolhido, constituindo-se numa forma mais segura (no que se refere à efetividade) de obter imidas cíclicas (CECHINEL FILHO et al., 1994; ANDRICOPULO et al., 1998; NUNES, 1986; CORRÊA et al., 1997).

Embora vários métodos sintéticos sejam aplicáveis para a obtenção de imidas cíclicas, algumas sub-classes, como as glutarimidas, maleimidas, succinimidas, etc., possuem suas particularidades e portanto são sintetizadas por diferentes metodologias. No entanto, muitos métodos de síntese, descritos na revisão de Hargreaves e colaboradores (1970, p. 439-469), ainda são usados, eventualmente com pequenas modificações, como mudança de alguns reagentes desidratantes ou solventes. Quanto aos aspectos de elucidação estrutural, a utilização de espectroscopia de infravermelho consiste em um método simples e importante para distinguir os sistemas cíclicos (imidas) daqueles de cadeia aberta (ácidos âmicos), analisando-se as diferenças nas bandas de absorção características dos grupamentos carbonila e carboxila (HARGREAVES; PRITCHARD; DAVE, 1970; CREMLYN; SWINBOURNE; NUNES, 1985). Enquanto as imidas apresentam uma banda forte na região de  $1700\text{ cm}^{-1}$  atribuída às carbonilas simétricas, os ácidos apresentam uma banda larga na região de  $3000\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao grupo carboxila, e duas bandas intensas dos grupos carbonilas, uma em torno de  $1700\text{ cm}^{-1}$  (COOH) e outra aproximadamente a  $1650\text{ cm}^{-1}$  (CONH).

### **3.3 Química Medicinal**

#### **3.3.1 A descoberta de novos fármacos**

A principal metodologia em que a descoberta de novos fármacos consiste ou se baseia na modificação da estrutura molecular de compostos já conhecidos

levando à formação de novas moléculas-alvo ou de compostos-protótipo, cujos mecanismos de atuação farmacológica são idênticos ao da molécula de origem ou substância matriz (BARREIRO; FRAGA, 2008).

O atual estágio da pesquisa em medicamentos, especialmente no primeiro mundo, situa-se num procedimento chamado gênese planejada de fármacos. Tal procedimento insere-se na Química Medicinal, que é uma ciência médica e farmacêutica. Esta disciplina está preocupada com a invenção, descobrimento, projeção, identificação e preparação de novas entidades químicas biologicamente ativas (MONGE et al., 1997). Contudo, deve-se considerar que a descoberta de uma “substância matriz” pode ser realizada através de ensaios randômicos, onde todas as substâncias disponíveis são testadas sem qualquer consideração sobre as estruturas químicas a elas pertencentes. Até meados da década de 30 era este o procedimento dominante, sendo hoje empregado, de forma mais específica, naqueles programas de bioensaio randômico em que o foco é o de se descobrir novas drogas ou substâncias matrizes com estruturas moleculares inéditas e/ou incomuns. Um exemplo eloqüente desta aplicação é a Zidovudina (AZT – Fig. 18), utilizada no tratamento contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV), causador da AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida) (MITSUYA, 1985).

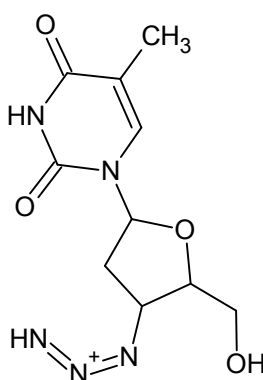


FIGURA 18: Estrutura molecular da Zidovudina (AZT)

O correto planejamento nas variações estruturais possíveis para a molécula de um composto bioativo pode resultar em derivados com maior interesse terapêutico, seja por apresentar maior atividade, menor toxicidade ou, ainda, por adquirir características farmacotecnicamente mais adequadas (TAVARES, 2004).

Os novos fármacos são descobertos ou planejados em função de um ou mais destes caminhos (GOMES, 2000):

- Ao acaso – ocorre quando novas substâncias isoladas de produtos naturais ou, até mesmo, subprodutos de rotas sintéticas apresentam atividade biológica e características físico-químicas adequadas à aplicação terapêutica;
- Triagem empírica – processo que se baseia na submissão aleatória das substâncias disponíveis a diversos bioensaios;
- Extratação de fontes naturais – refere-se ao acaso (quando a pesquisa não é dirigida por parâmetros norteadores) ou a indicações etnofarmacológicas advindas da medicina popular;
- Modificação molecular e planejamento racional – após a escolha dirigida de uma molécula-protótipo são determinadas modificações moleculares que estejam relacionadas à otimização do efeito biológico desejado. Esta técnica está diretamente relacionada à modelagem molecular.

Face às novas estratégias, o desenvolvimento e o planejamento dirigido, (da concepção à produção do medicamento) vêm ganhando espaço, cada vez maior, na indústria farmacêutica mundial. O planejamento é baseado no princípio de que as propriedades biológicas de uma molécula estão relacionadas com suas propriedades físico-químicas. Assim, a gênese planejada ou planejamento racional utiliza vários métodos matemáticos e estatísticos, modelagem molecular e estudos de relação quantitativa entre a estrutura e a atividade biológica (QSAR) (LIVINGSTON, 1995).

Em virtude da alta complexidade dos processos de desenvolvimento de novos fármacos, o domínio de novas tecnologias relacionadas a ele tem sido dos países desenvolvidos que, tradicionalmente, possuem maior aporte de verbas destinadas à pesquisa e desenvolvimento de medicamento, os altos custos envolvidos em tais processos, também se justificam pelo fato deles serem longos e envolverem equipes multidisciplinares, que muitas vezes, trabalham distantes umas das outras, em centros de investigação distintos (MONGE et al., 1997; CORRÊA, 1997; KOROLKOVAS, 1973; CECHINEL FILHO; YUNES, 1998;).

A modelagem molecular pode ser considerada como uma técnica computacional baseada nos métodos de química teórica e dados experimentais que podem ser utilizados para analisar moléculas e sistemas moleculares, ou prever propriedades moleculares e biológicas. Pode fornecer, ainda, informações sobre a

afinidade de uma droga por uma dado receptor e os tipos de ligações que possam estar envolvidas na formação do complexo fármaco-receptor (PATRICK, 1995).

O uso de computadores para analisar dados químicos cresceu drasticamente nos últimos vinte anos, em parte aos recentes avanços em *hardware* e *software*. Por outro lado, a aquisição de dados, principalmente na área de química analítica, atingiu um ponto bastante sofisticado com o interfaceamento de instrumentos aos computadores produzindo uma enorme quantidade de informação, muitas vezes complexa e variada (FERREIRA et al, 1999).

A posse de uma grande quantidade de dados remete à necessidade de ferramentas novas e mais sofisticadas para tratá-los. A existência de tal necessidade deu origem à quimiometria, que é uma área especificamente destinada à análise de dados químicos de natureza multivariada (FERREIRA et al., 1999; BEEBE; PELL; SEASHOLTZ, 1998).

Nos estudos de QSAR correlacionam-se de forma quantitativa os dados biológicos (variáveis dependentes) com propriedades físico-químicas (variáveis independentes) das moléculas. Propriedades estas que podem ser calculadas utilizando softwares específicos, ou podem ser obtidas experimentalmente. Técnicas estatísticas, tais como PCA (análise das componentes principais) e PLS (regressão por mínimos quadrados parciais), são utilizadas para reduzir o número de variáveis no banco de dados, selecionando qual ou quais são importantes na descrição da atividade biológica. Estes descritores podem, também, ser incluídos em uma regressão múltipla (RM) ou PLS para se obter a melhor equação que relaciona estrutura com a atividade (KALANT; ROSHLAV, 1991). Os estudos de QSAR clássico são feitos usando dados estruturais 2D da molécula, tais como refratividade molar, log. P, etc. Relações entre dados 3D da molécula e atividade são feitos em aproximações 3D (PATRICK, 1995; BEEBE; PELL; SEASHOLTZ, 1998).

No planejamento racional, também pode-se utilizar outros métodos estatísticos (técnicas quimiométricas) no reconhecimento de padrões, onde é possível identificar compostos ativos, inativos ou com atividade intermediária podendo nos fornecer informações da relação estrutura-atividade (BEEBE; PELL; SEASHOLTZ, 1998).

O grande desenvolvimento do planejamento racional de novos fármacos deve-se, em grande parte, ao avanço dos recursos computacionais. Baseando-se nas correlações encontradas, pode-se planejar a síntese de novas estruturas que

atenderiam aos requisitos necessários para o composto exibir atividade contra a enfermidade em estudo (KALANT; ROSHLAV, 1991; ISSELBACHER; BRAUNWALD; WILSON, 1994).

### **3.4 Manifestações patológicas focadas no estudo da ação biológica dos compostos sintetizados**

#### **3.4.1 Dor**

A dor é descrita como uma reação corpórea ou emocional desagradável, associada a um dano tecidual real ou potencial (International Association for the Study of Pain). Pode ser também, considerada como um sinal de alerta, tendo por função detectar, localizar e identificar processos que lesam os tecidos, permitindo que mecanismos de auto-preservação sejam adotados (GILMAN; RALL; NIES, 1996; RANG; DALE, 2008).

Embora a dor seja uma sensação conhecida por todos, é considerada uma manifestação sensorial complexa e pode ser influenciada por fatores tanto fisiológicos quanto psicológicos (BASBAUM; JESSEL, 2000). Diferencia-se de outras modalidades sensoriais, porque constitui outro tipo de informação. A dor nos informa sobre os perigos que ameaçam o nosso organismo, uma vez que é provocada por agentes nocivos, ou seja, pelos estímulos que acompanham as lesões dos tecidos e, por este motivo, é indispensável para a vida normal, já que ela nos protege de vários danos teciduais (WOOLF, 2004).

Pessoas normais percebem a dor quase que precisamente, no mesmo grau de lesão tecidual. Contudo, nem todos reagem do mesmo modo a dores equivalentes, pois algumas pessoas reagem violentamente a dores de pequena intensidade, enquanto outras podem suportar grandes intensidades de dor. Isso é determinado pelas diferenças no componente emocional que corresponde à percepção da dor pelo indivíduo, seguindo-se pela tomada de consciência e pela reação à dor (JULIUS; BASBAUM, 2001).

Sendo assim, nocicepção é um mecanismo pelo qual os estímulos periféricos nocivos exógenos e endógenos são transmitidos ao sistema nervoso e são percebidos a nível periférico através de pequenas estruturas, os nociceptores (BURGESS; PERL, 1967).

O conhecimento da natureza dos mediadores envolvidos e dos mecanismos pelos quais estimulam as terminações nervosas sensoriais pode proporcionar uma conduta para a descoberta de novas substâncias analgésicas (SCHOLZ; WOOLF, 2002), que aliem a efetividade da resposta à segurança, quanto aos parâmetros toxicológicos.

#### 3.4.1.1 Classificação

De acordo com critérios pato-fisiológicos, a dor é classificada como (WOOLF, 2004):

- Nociceptiva: tem origem da ativação primária dos nociceptores, através de um estímulo nocivo excessivo, dando origem a uma sensação intensa e desagradável. Sua duração pode ser de horas a dias, desaparecendo tão logo ocorra a cura da injúria. Nesse tipo de dor, o sistema nervoso central fica intacto, ou seja, é a ativação primária dos nociceptores em um tecido, por um processo patológico em andamento, como por exemplo, infiltração neoplásica, inflamação e isquemia .
- Neurogênica: está associada a anormalidades funcionais ou lesões estruturais do sistema nervoso. É caracterizada como uma anormalidade funcional no sistema nervoso, resultado de injúria ou doença, na qual são normalmente detectados também, distúrbios somatosensoriais sem relação com qualquer lesão tecidual periférica em paciente com tal dor, e pode levar a uma hiperalgesia, ou espasmos espontâneos de dor sem qualquer estímulo desencadeante.
- Idiopática: dor crônica que não apresenta um fator causal próprio, ou seja, não está associada a nenhuma patologia orgânica, mas pode apresentar qualquer um dos dois tipos anteriores.

Clinicamente, a dor pode ser classificada em termos temporais, como aguda e crônica. Na dor aguda existe uma causa bem definida, com um curso temporal característico, e desaparece tão logo ocorre a cura da injúria. A capacidade do indivíduo de tolerar a dor aguda é influenciada pelas circunstâncias que envolvem o quadro algico, sua duração e sua importância psicológica. Já, a dor que persiste por mais de três meses é considerada crônica. Nos pacientes com dor crônica, a localização, o caráter e a periodicidade da dor quase sempre são mais vagos, e, como o sistema nervoso autônomo se adapta, os sinais de hiperatividade autônoma desaparecem (RANG; DALE, 2008).

#### 3.4.1.2 Mecanismo da dor

Em um indivíduo normal, a dor está associada com a atividade elétrica nas fibras aferentes primárias de pequeno diâmetro dos nervos periféricos, tais nervos possuem terminações sensoriais (nociceptores) nos tecidos periféricos e são ativados por estímulos de vários tipos, como mecânicos, térmicos e químicos, os quais são transmitidos para a medula espinhal (DUBNER; BENNETT, 1983; PAOLINI et al., 2006).

A sensação algica freqüentemente está associada de forma indireta com a intensidade do estímulo periférico e a magnitude da lesão tecidual (GILLMAN, HALL; NIES, 1996).

Segundo Weddell (WEDDELL, 1962), a sensação dolorosa depende de uma codificação da informação levada ao sistema nervoso central, através de nervos aferentes. Quando provocado na periferia, o estímulo libera uma série de substâncias, dentre as quais destacam-se as prostaglandinas, substância P, histamina, bradicinina, íons  $K^+$ , que são necessários para iniciar o estímulo doloroso.

As fibras nervosas convergem para cada área do tecido periférico, com inervação feita por várias unidades sensoriais, cada uma constituída por um neurônio situado em um gânglio sensitivo (espinhal ou craniano). Nestes gânglios existem corpos celulares de onde partem dois prolongamentos, um periférico e outro central. O primeiro ramifica-se nos diversos tecidos formando as terminações livres



encarregadas de recepção dos estímulos nociceptivos. Já o prolongamento central, penetra na medula pela divisão lateral da raiz dorsal (STUCKY et al., 2001).

Na primeira sinapse, na medula espinhal, ocorre interação do estímulo com células das camadas mais externas do corno posterior, com liberação principalmente da substância P, que é o principal neurotransmissor facilitador da transmissão do impulso. Depois desta região, o estímulo atinge centros mais altos do sistema nervoso central, a nível hipotalâmico, onde os principais neurotransmissores parecem ser as aminas biogênicas (serotonina e noradrenalina). A seguir, o estímulo excita várias outras partes do sistema nervoso central (SNC), como o sistema límbico, córtex frontal e áreas somatostésicas (Fig. 19), levando a percepção e cognição do estímulo, assim como sua localização espacial (STUCKY et al., 2001).

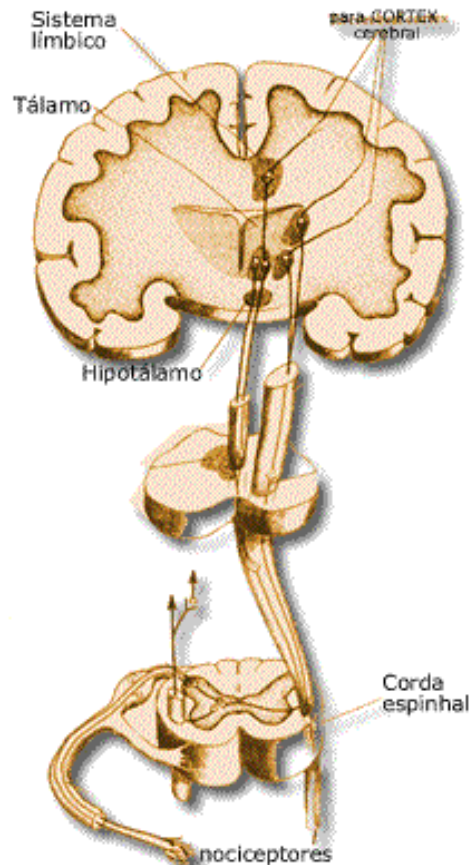


FIGURA 19: Detecção dos estímulos e informação ao SNC pelos nociceptores

No hipotálamo, o estímulo da dor irá produzir a secreção das aminas biogênicas, serotonina e noradrenalina, que irão ativar o sistema inibidor descendente, que através de fibras descendentes da medula espinhal produzirá em

nível de corno posterior da medula, a liberação de encefalina (neuropeptídeo) que inibe a produção da substância P. Desta forma, a liberação de substância P vai ser reduzida, fazendo com que ocorra a redução do estímulo doloroso (ZHUO, 2007).

Quando um estímulo doloroso torna-se prolongado, há uma depleção das aminas ao nível do hipotálamo, fazendo com que o sistema inibidor descendente pare de atuar, permitindo que os estímulos dolorosos cheguem facilmente até o sistema nervoso central, caracterizando assim, os quadros de dor crônica (id. ibidem).

### 3.4.2 Doença de Chagas e leishmaniose

Carlos Chagas (Fig. 20), chegando em 1908 a Lassance, na região norte do Estado de Minas Gerais, para trabalhar na campanha contra a malária, foi informado da existência de um inseto hematófago grande, que atacava os moradores durante a noite (FELICIANGELI et al., 2007).



FIGURA 20: Carlos Chagas

Esse inseto era o barbeiro (*Triatoma infestans*) (Fig. 21 e Fig. 22), encontrado em maior abundância nas regiões pobres, nas choupanas de paredes não rebocadas e cobertas de capim (FRETES et al., 1990).

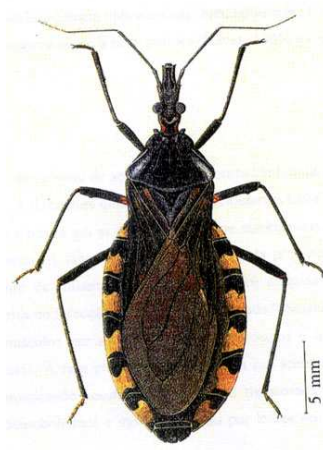


FIGURA 21: Transmissor da Doença de Chagas (*Triatoma infestans*, macho adulto)  
(PESSOA; MARTINS, 1988)

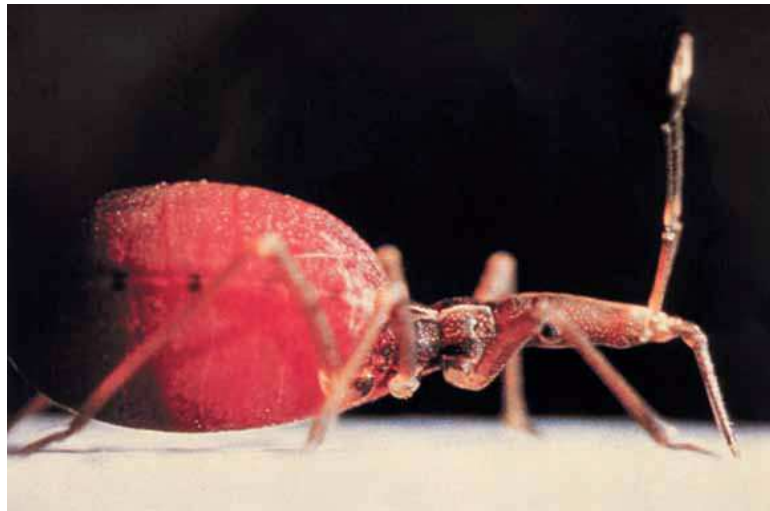


FIGURA 22: *Triatoma infestans* (fêmea adulta)  
(BRANDÃO, 2006)

Examinando esses insetos, encontrou flagelados em suas fezes. Logo depois, enviou exemplares ao Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, onde animais de laboratório foram picados por triatomídeos infectados e, em cerca de um mês, apresentaram flagelados no sangue. Assim, Chagas descobriu uma nova espécie de protozoário, descrito em 1908, denominado *Trypanosoma cruzi* (Fig. 23), sendo este o responsável por uma doença até então desconhecida, que ficou sendo chamada de Doença de Chagas, a qual por muito tempo foi confundida com a malária (PESSOA; MARTINS, 1988 ; FELICIANGELI et al., 2007).



FIGURA 23: *Trypanosoma cruzi*  
(BRANDÃO, 2006)

A doença de Chagas pode ser definida como uma infecção generalizada de natureza endêmica e evolução essencialmente crônica. Esta doença é predominantemente rural, afetando, em meados da década de 90, cerca de 20 milhões de pessoas na América Latina, dos quais 8 milhões de brasileiros. No Brasil, as maiores áreas endêmicas se localizam nos Estados de Minas Gerais, Goiás, São Paulo, Bahia, Paraná e Rio Grande do Sul (VERONESI; ÉMER, 1998). Nos dezoito países da América Latina, onde esta enfermidade está distribuída (do México à Argentina), a Organização Mundial da Saúde estima que uma média de 649.000 novas ocorrências e 13.000 mortes sejam registradas por ano (<http://www.who.int/tdr/diseases/chagas/>).

Um dos grandes problemas da doença de Chagas é que os portadores, manifestando ou não sintomatologia clínica, apresentam sobrevida menor, muitas vezes falecendo na fase produtiva da vida (dos 30 a 40 anos), ou apresentando sua capacidade física reduzida (NEVES, D. P., 1995).

Se não é diagnosticada na fase aguda, quando ainda tem cura, a doença evolui para a forma crônica. Os tripanossomos instalam-se nos músculos humanos, especialmente no coração (Fig. 24). Ao atingir e destruir fibras musculares, provoca insuficiência e arritmia cardíaca (Fig. 25), que pode levar à morte. O sistema digestivo também pode ser afetado.



FIGURA 24: *Trypanosoma cruzi* aderindo à fibra muscular cardíaca (BRANDÃO, 2006)

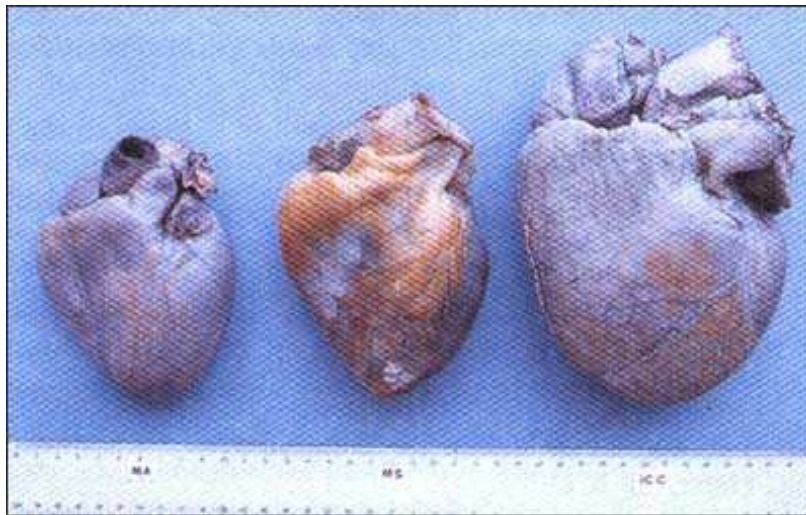


FIGURA 25: Corações chagásicos (VERONESI; EMER, 1998)

As campanhas da Doença de Chagas no Brasil têm sido feitas através do combate vetorial, por meio de inseticidas químicos de ação residual. Além do conhecimento da biologia deste importante grupo de insetos, o estudo do ciclo evolutivo de triatomídeos permite a obtenção de dados biológicos necessários para a implementação de programas racionais de controle vetorial (CARNEIRO; ANTUNES, 1994).

Atualmente, persiste a necessidade de se realizarem projetos científicos e pesquisas farmacológicas, de tal modo que a magnitude e a importância do problema encontrem medidas convenientes para assegurar, por um lado a erradicação do vetor, por meio de campanhas profiláticas eficazes, e por outro lado,

a realização de ensaios controlados e destinados a encontrar um agente terapêutico efetivo para o tratamento, tanto da fase aguda, como da fase crônica da doença (GRIJALVA et al., 2003).

O único fármaco disponível no Brasil é o Benzonidazol (GARCIA et al., 2005) (Fig. 26), que embora não seja um medicamento ideal, por apresentar vários efeitos adversos e pela incerteza de sua ação terapêutica, suprime a parasitemia da maioria dos casos tratados no Brasil (SAMPAIO et al., 1982).

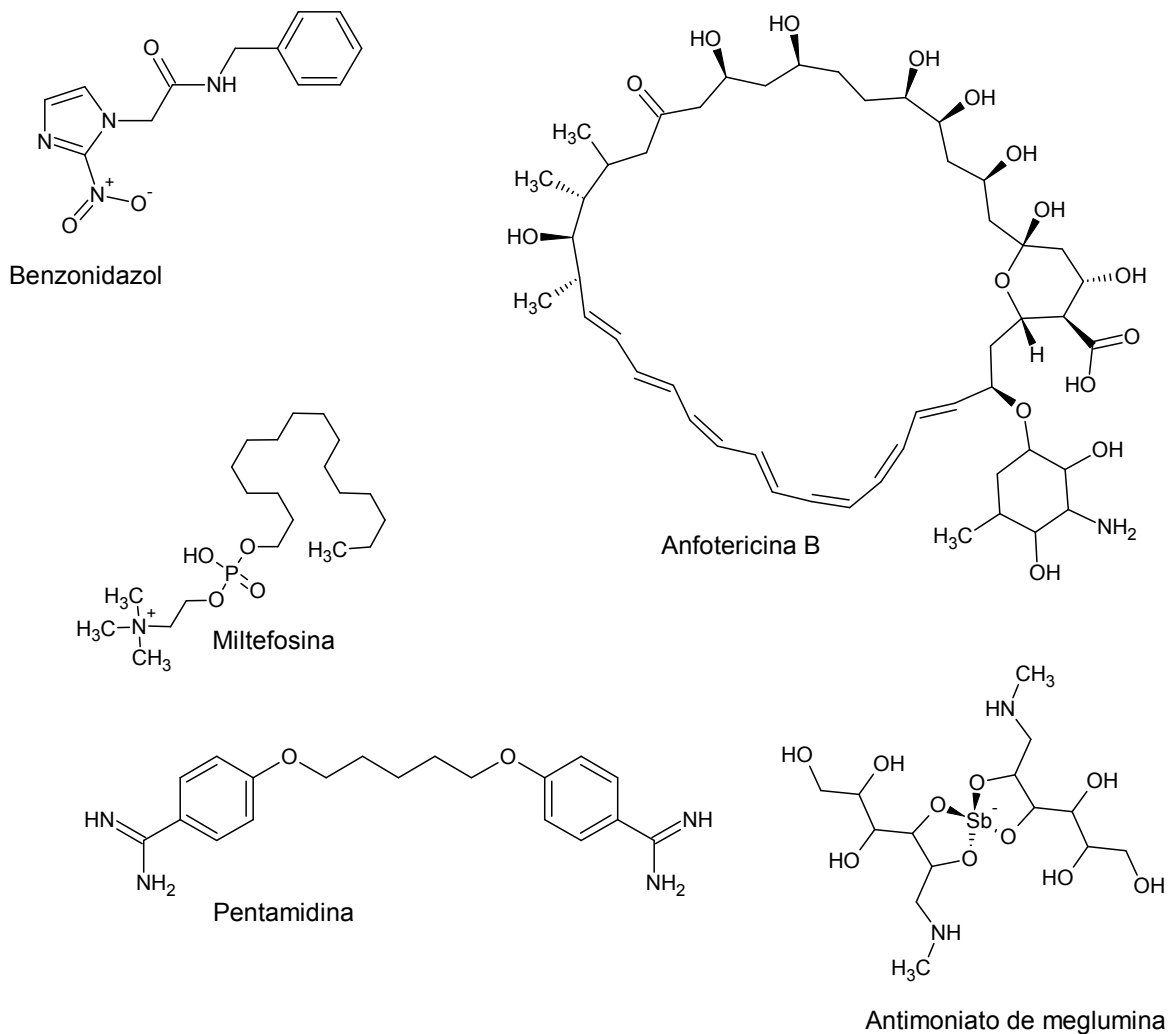


Figura 26: Fármacos utilizados contra a doença de Chagas e a leishmaniose

Outra enfermidade, de grande impacto no terceiro mundo, é a Leishmaniose, uma doença primariamente silvestre, que tem como agente biológico a *Leishmania brasiliensis* e como hospedeiros, principalmente, os roedores, sendo que a transmissão se dá por insetos do gênero *Lutzomyia* (Fig. 27). Esta patologia, normalmente, não leva o paciente à morte, mas devido a graves lesões cutâneas e



orofaríngeas, pode dificultar ou impedir a alimentação do paciente, diminuindo a sua capacidade de trabalho e favorecendo o aparecimento de outras doenças, às vezes fatais (GONTIJO et al., 2003).



FIGURA 267: Flebotomíneo (*Lutzomyia*)

Os primeiros métodos de raspagens, cauterizações locais com nitrato de prata, ácidos e fogo são condenáveis em todos os pontos de vista e devem ser completamente desprezados como bárbaros e maléficos. Os resultados benéficos do emprego de injeções intravenosas de tártaro emético, na Leishmaniose tegumentar, foram testados pela primeira vez em 1914 (GONTIJO et al., 2003). Desde então, o progresso na terapia com drogas leishmanicidas vem evoluindo lentamente.

No início da década de 90, estimava-se que cerca de 350 milhões de pessoas corriam o risco de ser infectadas por espécies de *Leishmania* e mais de 12 milhões de pessoas estavam efetivamente infectadas com diferentes subespécies do parasita, sendo que 400.000 novos casos surgiam, anualmente (NEVES, 1995).

A Leishmaniose está amplamente distribuída em muitas partes do mundo, prevalecendo na África, Ásia e América Latina (LUNARDI et al., 2003). No Brasil tem ampla distribuição entre o sul do Pará ao Nordeste, atingindo também o centro sul do país e algumas áreas da Amazônia Oriental (NEVES, 1995).

O modo de transmissão habitual é através da picada de vários flebotomíneos, pertencentes a diferentes gêneros (principalmente *Lutzomyia*) (Fig. 27), dependendo da localização geográfica. O período de incubação da doença no homem é, em média, de um mês podendo apresentar períodos mais curtos (2 semanas) e mais longos (6 a 12 meses) (TEODORO et al., 1991; MAYO et al., 1998).

Os insetos hematófagos pertencentes ao gênero *Lutzomyia* são conhecidos no Brasil por birigui, mosquito palha e tatuquira, entre outros. Ao exercer o hematofagismo, a fêmea do flebotomíneo corta com suas mandíbulas o tecido subcutâneo, logo abaixo da epiderme, formando sob esta um fluxo de sangue, onde são inoculadas as formas infectantes (promastigotas) provenientes das regiões anteriores do trato digestivo (FORATTINI et al., 1976).

As lesões iniciais são semelhantes, independentemente da espécie de parasita. Esta forma inicial pode regredir espontaneamente, após um breve curso abortivo, pode permanecer estacionária ou evoluir para uma lesão ulcerada com bordas elevadas “forma de curvatura de lua” (Figs. 28, 29), ou para um módulo dérmico localizado o sítio da picada (GONTIJO et al., 2003), chamado de histiocitoma (figs. 30, 31), que pode ter sérias implicações envolvendo severa perda tecidual.

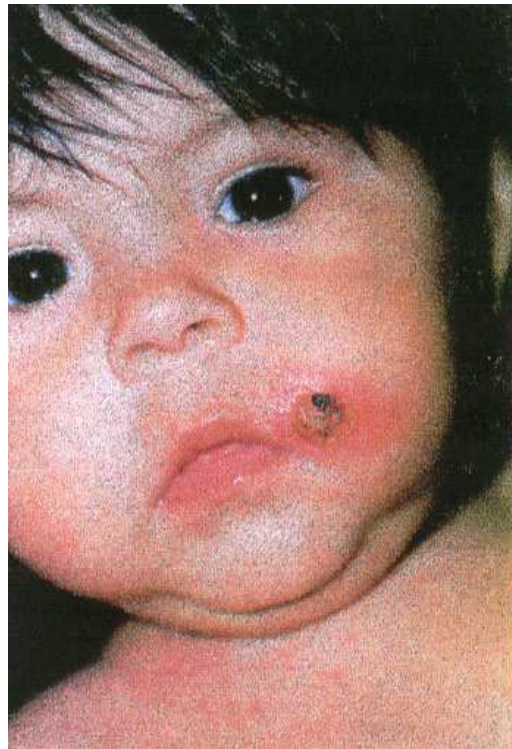


FIGURA 278: Lesão ulcerada com bordas elevadas





FIGURA 289: Início de lesão ulcerada

As maneiras para evitar a Leishmaniose por parte de pessoas que, ocasionalmente, penetram em regiões endêmicas estão limitadas ao uso de repelentes contra insetos, como também de roupas e mosquiteiros contra a picada dos mesmos e ainda ter cuidado em não visitar à noite as áreas de alta transmissão. Nenhuma destas medidas é muito efetiva, pois em climas quentes e úmidos, a eficácia dos repelentes é rapidamente neutralizada pelo suor. Em grande escala, parece ser relativamente fácil a profilaxia, com o uso de inseticidas nas florestas, desmatamento das mesmas e uso de vacinas. Contudo, o uso destes inseticidas em florestas úmidas, não apenas é altamente dispendioso, como perigoso, do ponto de vista ecológico (TEODORO et al., 1991; MAYO et al., 1998).



FIGURA30: Histiocitoma em criança



FIGURA 291: Histiocitoma em adulto

Para tratamento, o fármaco de primeira escolha é o antimoniato de meglumina (Glucantime<sup>®</sup>) (Fig. 26). Os avanços têm surgido em relação à dose e à duração do tratamento. Não havendo resposta satisfatória no uso do fármaco de primeira escolha, os fármacos de segunda escolha são: a anfotericina B (Fungizon<sup>®</sup>) (Fig. 26) e a pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) (Fig. 26). A descoberta mais recente e mais efetiva, para a aplicação terapêutica no tratamento da leishmaniose visceral e cutânea, é a miltefosina (Miltex<sup>®</sup>) (Fig. 26) que é considerada, atualmente, como o único tratamento, por via oral, realmente efetivo contra a leishmaniose (MAHAJAN; SHARMA, 2007).

### 3.4.3 Micoses

Os fungos são organismos existentes na natureza, onde desempenham papel importante no ciclo de vida, sendo úteis em indústrias de medicamentos, alimentos, bebidas, química e na pesquisa científica. Alguns fungos apresentam-se como patógenos para plantas, para animais e para o homem (HOF, 2008).

Estes organismos constituem um grupo de organismos eucarióticos, sem mobilidade própria, heterófilos, essencialmente aeróbios (VERONESI; ÉMER, 1998).

Segundo Lacaz (1991), os fungos podem ser unicelulares ou pluricelulares e estão divididos em filamentosos (bolores e mofo) e leveduras, conforme sua morfologia.

As leveduras são geralmente unicelulares, de forma esférica, ovóide ou alongada, capazes de reproduzirem-se por brotamento, gemulação ou cissiparidade (MOREIRA et al., 2006).

As infecções causadas por fungos chamam-se micoses. São conhecidas aproximadamente 100 mil espécies de fungos e apenas uma pequena porcentagem é causadora de micoses (MOREIRA et al., 2006).

Os fungos determinam processos inflamatórios, por meio de “toxinas” ou outros metabólitos, que variam em extensão e em tipo anatomopatológico conforme o agente responsável pelos mesmos (LACAZ, 1991).

Muitos agentes micóticos podem ser considerados como fungos oportunistas, pois podem ocorrer em áreas endêmicas e produzir doença progressiva (HOF, 2008).

Dentre os fungos causadores de micoses oportunistas, podem-se destacar, por exemplo, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Rhizopus sp.*, entre outros. Existem inúmeras evidências de que as infecções invasivas por fungos estejam aumentando nos últimos anos e existem diferentes razões para que isso ocorra (SEGAL et al., 2005). Pode-se racionalizar algumas dessas razões, a seguir:

Os fungos são patógenos tipicamente oportunistas que, geralmente, não dispõem de um vasto arsenal de fatores de virulência. Conseqüentemente, eles não são, por si só, hábeis para resistir ao forte mecanismo de defesa (inato e adquirido) de um hospedeiro humano saudável. Entretanto, se os mecanismos de resistência estiverem prejudicados por fatores como uma doença, o uso de terapia imunossupressiva ou até mesmo a idade avançada do hospedeiro, mesmo aqueles fungos com limitada agressividade irão sobreviver e multiplicar-se, até o limite do organismo hospedeiro (PAPPAS et al., 2004).

Atualmente, pode-se dizer que as infecções invasivas por fungos são o preço que os pacientes pagam pelos avanços da medicina, incluindo o tratamento mais agressivo de malignidades hematológicas por um prolongado período de tempo, transplantes a partir de doadores inadequados, extensivas e repetidas intervenções cirúrgicas, entre outros. Estes fatores acabam caracterizando

mudanças na população de pacientes e conseqüentemente contribuem para a infecção fúngica (MASCHMEYER e RUHNKE, 2004).

A *Candida albicans* é, historicamente, a maior causadora de candidíase invasiva. Outras *Candida spp.*, entretanto, estão tendo crescente incidência significativa entre os centros hospitalares de todo o mundo (KREMERY e BARNES, 2002). É interessante notar que as espécies azol-resistentes, tais como a *C. glabrata* e a *C. krusei*, estão tornando-se predominantes em alguns centros hospitalares europeus (PFALLER et al., 2000). Isto exemplifica uma mudança na população de patógenos, o que também contribui para o aumento das infecções invasivas por fungos.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Procedimentos de Síntese

#### 4.1.1 Síntese de chalconas

As chalconas foram sintetizadas segundo uma derivação do método geral de condensação aldólica de Claisen-Schmidt (CORRÊA et al, 2001; CAMPOS-BUZZI et al, 2007; CORRÊA et al., 2008).

O método prevê uma mistura equimolar de benzaldeídos e acetofenonas (substituídos ou não) dissolvidos em etanol, na presença de hidróxido de sódio a 10%. Segundo o método, a solução deve ser deixada em agitação mecânica por 24 horas, ou até o ponto em que não foi mais possível agitar-se a mistura (devido à formação de precipitados). Como forma de confirmar o efetivo término da reação, a formação dos produtos reacionais foi acompanhada por cromatografia de camada delgada em silicagel, utilizando como eluentes gradientes de hexano/acetato de etila. Os produtos reacionais foram filtrados à pressão reduzida e lavados, sucessivas vezes, com água destilada fria, até que as águas de lavagem se apresentassem neutras ao teste do papel tornassol. A utilização de ácido clorídrico diluído também pode ser adotada, na lavagem do produto final. Os produtos isolados foram secos sob vácuo, na presença de pentóxido de fósforo.

Em alguns casos, dependendo da natureza do substrato, foi necessária a utilização de aquecimento por refluxo. Em casos onde não houve precipitação, a mistura passou por um processo de extração com solventes, sendo que a solução obtida foi seca com sulfato de magnésio anidro. Nesses casos, o solvente foi evaporado, sob vácuo, e o sólido obtido foi purificado, quando necessário, por métodos usuais como recristalização ou cromatografia de coluna.

Os compostos obtidos, em todas as séries, foram caracterizados segundo as técnicas espectroscópicas de FT-IR (Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier), com equipamento BOMEM – MB 100 (Laboratório de Instrumentação Analítica - Curso de Farmácia, UNIVALI), e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$

(Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Próton e Carbono 13), realizados com equipamentos Varian Gemini - 200 MHz (Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá) e BRUKER AC-300 – 300 MHz (Laboratório de Instrumentação Analítica - Curso de Farmácia, UNIVALI), além de análise elementar realizada com equipamento Perkin Elmer PE 2400 Series II CHNS/O Analyzer (Departamento de Química – Universidade de Brasília).

As acetofenonas e os aldeídos foram adquiridos comercialmente das marcas Aldrich Chemical Company e Merck Ltd. Os outros solventes e reagentes utilizados nos procedimentos de síntese são das seguintes marcas: Merck, Vetec, Reagen, e Nuclear.

Os solventes e reagentes foram purificados, se necessário, pela maneira usual, descrita na literatura (ARMAREGO; PERRIN, 1998).

O material utilizado, nos procedimentos descritos, foram os de uso comum em laboratórios de química orgânica, microbiologia, parasitologia e farmacologia.

Os compostos, abaixo relacionados, foram sintetizados segundo o método geral, descrito no item 3.1, conforme esquema reacional representado na figura 32:

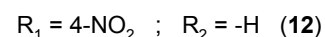
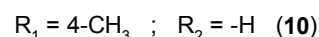
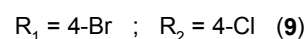
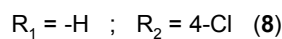
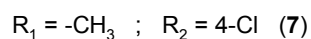
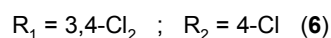
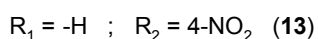
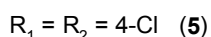
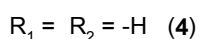
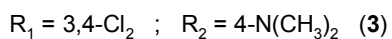
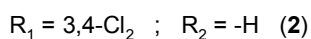
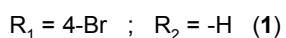
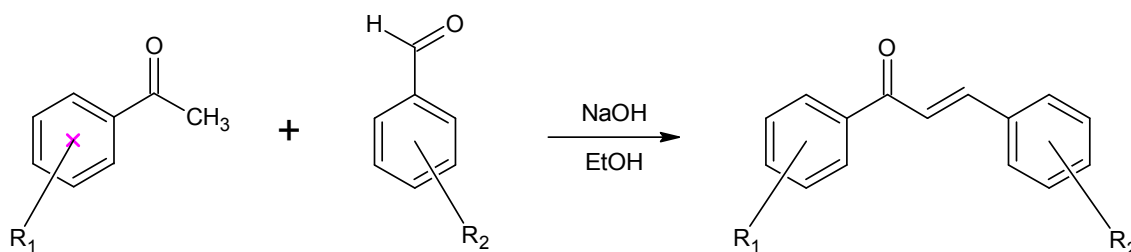


FIGURA 32: Esquema reacional da síntese das chalconas substituídas

(2E)-1-(fenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-ona

(1)

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 157–160; Rendimento: 54,8%. Análise elementar: C, 62,71%; H, 3,93%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrO}$  requer: C, 62,74%; H, 3,86%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  -C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 7,90-7,87, m (2H), Ar; 7,82 – 7,76, 1d e 7,47 – 7,42, 2d ( $J=15,56$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,67-7,60, m (4H) Ar.; 7.42 – 7.37, m (3H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 121,83, 127,88, 128,35, 128,76, 128,87, 130,47, 131,81, 134,5, 136,85, 145,21, 188,89.

**(2E)-1-(fenil)-3-(-4-diclorofenil)-2-propen-1-ona (2)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 96,0–100,0; Rendimento: 68,0%. Análise elementar: C, 68,77%; H, 4,33%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}$  requer: C, 68,80%; H, 4,29%; N, 1,21; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  -C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 8,07, m (1H), Ar; 7,82 – 7,79, dd (1H), Ar; 7,72 – 7,67 e 7,46 – 7,41 2d ( $J=15,57$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,66-7,51, m (3H) Ar.; 7.42 – 7.37, m (3H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 121,68, 128,07, 128,70, 128,40, 128,81, 130,32, 131,21, 133,55, 134,57, 137,39, 137,54, 144,50, 187,63.

**(2E)-1-(4-dimetilamino)-3-(-4-diclorofenil)-2-propen-1-ona (3)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 124,0–126,0; Rendimento: 85,0%. Análise elementar: C, 63,71%; H, 4,77%.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$  requer: C, 63,76%; H, 4,72%; N, 4,37%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  -C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 8,07, m (1H), Ar; 7,81 – 7,79, m (1H), Ar; 7,73 – 7,67 e 7,31 – 7,26 2d ( $J=15,57$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,61-7,58, m (1H) Ar.; 7.31 – 7.26, m (2H) Ar; 6,62 – 6,57, m (2H), Ar; 2,96, s (6H), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 40,04, 111,68, 119,44, 122,74, 128,18, 128,70, 130,27, 131,21, 133,85, 137,48, 137,83, 146,03, 151,86, 187,65.

**(2E)-1,3-(difenil)-2-propen-1-ona (4)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 55-57; Rendimento: 77,0%. Análise elementar: C, 86,49%; H, 5,84%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$  requer: C, 86,51%; H, 5,81%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  -C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 8,17- 8,12, m (2H), Ar; 7,70 – 7,57 m (5H), Ar; 7,60 – 7,55 e 7,32 – 7,27 2d ( $J=15,57$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,44 - 7,34, m (3H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 122,00, 128,40, 128,47, 128,89, 130,45, 132,67, 134,80, 138,17, 144,64, 190,29.

**(2E)-1,3-bis(4-clorofenil)-2-propen-1-ona****(5)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 155,0–158,0; Rendimento: 89,0%. Análise elementar: C, 64,98%; H, 3,71%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}$  requer: C, 65,01%; H, 3,64%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  - C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d6,  $\delta\text{ppm}$ ): 7,98-7,94, dd (2H), Ar; 7,81 – 7,76 e 7,33 – 7,28 2d ( $J=15,57$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,53-7,40, m (6H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d6,  $\delta\text{ppm}$ ): 122,27, 128,99, 129,13, 129,54, 129,67, 133,35, 136,31, 136,44, 139,04, 142,36, 188,67.

**(2E)-1-(3,4-diclorofenil)-3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona****(6)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 120,0–123,0; Rendimento: 96,0%. Análise elementar: C, 57,86%; H, 3,97%.  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{O}$  requer: C, 57,82%; H, 2,91%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  - C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d6,  $\delta\text{ppm}$ ): 8,07, d (1H), Ar; 7,82-7,79, m (1H), Ar; 7,77 – 7,72 e 7,39 – 7,34, 2d ( $J=15,57$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,61-7,59, d (1H) Ar.; 7,53 – 7,48, dd (2H) Ar; 7,45 – 7,41, m (2H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d6,  $\delta\text{ppm}$ ): 122,17, 128,07, 128,70, 129,13, 129,54, 131,21, 133,42, 133,56, 136,27, 137,39, 137,54, 142,99, 187,65.

**(2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona****(7)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 124,0–126,0; Rendimento: 80,0%. Análise elementar: C, 74,83%; H, 5,22%.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClO}$  requer: C, 74,85%; H, 5,10%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  - C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d6,  $\delta\text{ppm}$ ): 7,87-7,83, dd (2H), Ar; 7,81 – 7,76 e 7,28 – 7,23, 2d ( $J=15,39$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,53 - 7,48, dd (2H) Ar.; 7,45 – 7,40, d (2H) Ar; 7,26 – 7,21, d (2H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d6,  $\delta\text{ppm}$ ): 21,59, 121,91, 128,79, 129,13, 129,54, 133,50, 135,70, 136,45, 142,36, 143,34, 189,44.

**(2E)-3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona****(8)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 114,0–116,0; Rendimento: 74,0%. Análise elementar: C, 74,19%; H, 4,61%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}$  requer: C, 74,23%; H, 4,57%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  - C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d6,  $\delta\text{ppm}$ ): 8,17-8,12, m (2H), Ar; 7,82 – 7,77 e 7,41 – 7,36, 2d ( $J=15,57$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,70-7,57, m (3H) Ar.; 7,53 – 7,48, m (2H) Ar; 7,45 – 7,40, m (2H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d6,



$\delta$ ppm): 122,32, 128,48, 129,13, 129,54, 132,79, 133,43, 136,65, 137,98, 143,09, 189,76.

(2E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona

**(9)**

p.f. ( $^{\circ}$ C): 168,0–170,0; Rendimento: 97,0%. Análise elementar: C, 56,00%; H, 3,19%.  $C_{15}H_{10}BrClO$  requer: C, 56,02%; H, 3,13%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $cm^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  - C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1H$ -NMR (300.13 MHz, DMSO – d6,  $\delta$ ppm): 7,90-7,87, dd (2H), Ar; 7,81 – 7,76 e 7,30 – 7,25, 2d ( $J=15,57$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,66-7,61, dd (2H) Ar.; 7.53 – 7.48, m (2H) Ar; 7.45 – 7.40, m (2H) Ar.  $^{13}C$ -NMR (75.47 MHz, DMSO – d6,  $\delta$ ppm): 121,91, 127,88, 128,78, 129,13, 129,54, 131,81, 133,35, 136,27, 136,85, 142,36, 188,91.

(2E)-1-(4-metilfenil)-3-(fenil)-2-propen-1-ona

**(10)**

p.f. ( $^{\circ}$ C): 71,6–73,0; Rendimento: 96,0%. Análise elementar: C, 86,40%; H, 6,39%.  $C_{16}H_{14}O$  requer: C, 86,45%; H, 6,35%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $cm^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  - C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1H$ -NMR (300.13 MHz, DMSO – d6,  $\delta$ ppm): 7,87-7,82, dd (2H), Ar; 7,71 – 7,66 e 7,32 – 7,26, 2d ( $J=15,57$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,65-7,59, m (2H) Ar.; 7.34 – 7.44, m (3H) Ar; 7,26 – 7,21, m (2H) Ar.  $^{13}C$ -NMR (75.47 MHz, DMSO – d6,  $\delta$ ppm): 21,59, 121,91, 128,46, 128,50, 128,79, 129,22, 130,45, 134,90, 135,75, 144,15, 143,34, 189,44.

(2E)-1-(4-clorofenil)-3-(fenil)-2-propen-1-ona

**(11)**

p.f. ( $^{\circ}$ C): 94,0–96,0; Rendimento: 98,0%. Análise elementar: C, 74,20%; H, 4,61%.  $C_{15}H_{11}ClO$  requer: C, 74,23%; H, 4,57%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $cm^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  - C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1H$ -NMR (300.13 MHz, DMSO – d6,  $\delta$ ppm): 8,12-8,10, dd (2H), Ar; 7,84 – 7,79 e 7,77 – 7,72, 2d ( $J=15,57$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,55-7,52, dd (2H) Ar.; 7.45 – 7.40, m (5H) Ar.  $^{13}C$ -NMR (75.47 MHz, DMSO – d6,  $\delta$ ppm): 122,56, 129,61, 129,84, 131,12, 131,49, 135,94, 137,70, 139,41, 145,39, 140,10, 188,67.

(2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(fenil)-2-propen-1-ona

**(12)**

p.f. ( $^{\circ}$ C): 143,0–148,0; Rendimento: 43,8%. Análise elementar: C, 71,00%; H, 4,43%.  $C_{15}H_{11}NO_3$  requer: C, 71,14%; H, 4,38%; N, 5,53%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $cm^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  -C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1H$ -NMR (300.13 MHz, DMSO – d6,  $\delta$ ppm): 8,26 -

8,21, dd (2H), Ar; 8,01 - 7,96, dd (2H), Ar; 7,71 – 7,66 e 7,27 – 7,22, 2d ( $J=15,39$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,65-7,59, m (2H) Ar.; 7.44 – 7.34, m (3H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 121,42, 123,86, 128,46, 128,76, 129,50, 130,35, 134,41, 143,01, 146,75, 152,15, 188,96.

(2*E*)-1-(fenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona

**(13)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 136,0–139,0; Rendimento: 38,7%. Análise elementar: C, 71,00%; H, 4,43%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  requer: C, 71,14%; H, 4,38%; N, 5,53%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  -C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 8,34 - 8,30, dd (2H), Ar; 7,17 - 7,12, dd (2H), Ar; 7,92 – 7,86 e 7,27 – 7,22, 2d ( $J=15,57$ ) (2H), R-CH=CH-R; 7,76 - 7,71, dd (2H) Ar.; 7.70 – 7.57, m (3H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 125,85, 128,89, 133,27, 137,66, 141,07, 141.55, 148,12, 189,18.

Os derivados conjugados, piridínicos e hidroxilados foram preparados segundo o mesmo método das chalconas, diferenciando-se no fato de que os aldeídos de partida, nestes casos, tratam-se do cinamaldeído, 2-piridinocarboxialdeído e salicilaldeído, respectivamente.

#### 4.1.2 Síntese de derivados conjugados

Os compostos, abaixo relacionados, foram sintetizados segundo o método geral, descrito no item 4.1, conforme representado pelo esquema reacional da figura 33.

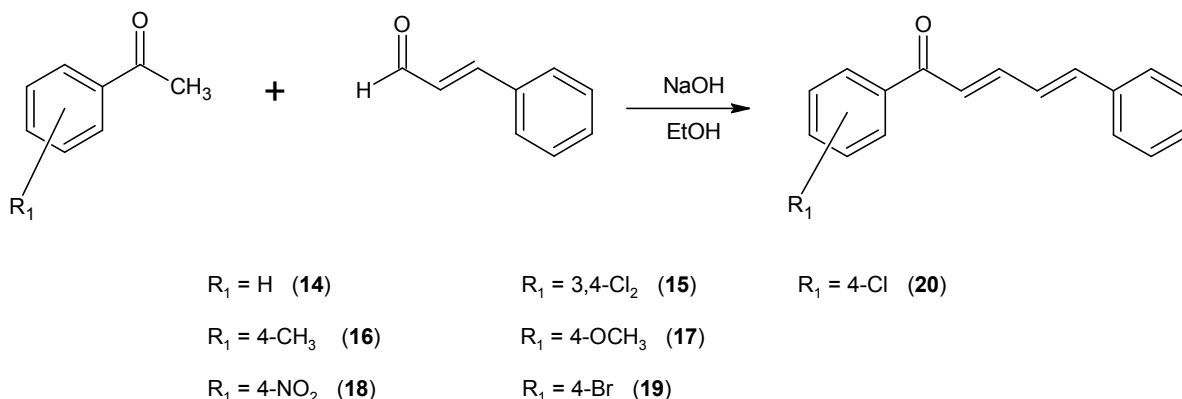


FIGURA 303: Esquema reacional da síntese dos derivados conjugados

**(2E,4E)-1,5-(difenil)-penta-2,4-dien-1-ona (14)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 98–102; Rendimento: 74.36% Análise elementar: C, 87.10%; H, 6.08%.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$  requer: C, 87.15%; H, 6.02%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  -C=O), 1603 ( $\nu$  -C=C), 1590 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO -  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.00 – 7.90, m (2H) Ar; 7.65 – 7.60, m (3H) Ar; 7.52 – 6.80, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15.01$ ); 7.49, m (2H) Ar; 7.36 – 6.90, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15.29$ ); 7.34, m (2H) Ar; 7.24, m (1H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 125.30, 126.90, 127.20, 128.30, 128.50, 128.80, 129.20, 132.60, 136.00, 138.10, 141.90, 144.80, 190.50.

**(2E,4E)-1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-penta-2,4-dien-1-ona (15)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 127–130; Rendimento: 87.28%. Análise elementar: C, 67.32%; H, 4.03%.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}$  requer: C, 67.35%; H, 3.99%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1665 ( $\nu$  -C=O), 1608 ( $\nu$  -C=C), 1588 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO -  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.09, s Ar (1H); 7.85, d (1H) Ar; 7.68, d (1H) Ar; 7.55 – 6.79, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15.01$ ); 7.49, m (2H) Ar; 7.43 – 6.90, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15.29$ ); 7.34, m (2H) Ar; 7.24, m (1H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 125.37, 127.41, 127.63, 128.04, 128.59, 128.90, 129.18, 131.18, 133.91, 136.07, 137.54, 138.01, 141.77, 145.17, 186.83.

**(2E,4E)-1-(4-metilfenil)-5-fenil-penta-2,4-dien-1-ona (16)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 68–70; Rendimento: 51.12%. Análise elementar: C, 87.01%; H, 6.54%.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$  requer: C, 87.06%; H, 6.49%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 ( $\nu$  -C=O), 1600 ( $\nu$  -C=C), 1580 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 7.95 – 7.93, m (2H) Ar; 7.54 – 6.75, 2d (2H) R–CH=CH-R ( $J=15.01$ ); 7.49, m (2H) Ar; 7.39 – 6.88, 2d (2H) R–CH=CH-R ( $J=15.29$ ); 7.38, m (2H) Ar; 7.34, m (2H) Ar; 7.24, m (1H) Ar; 2.39, s (3H) –CH<sub>3</sub>.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 21.60, 125.40, 127.00, 127.20, 128.50, 128.80, 129.10, 129.20, 135.60, 136.10, 141.60, 143.40, 144.40, 189.90.

**(2E,4E)-1-(4-metoxifenil)-5-fenil-penta-2,4-dien-1-ona (17)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 75–78; Rendimento: 69.32%. Análise elementar: C, 81.76%; H, 6.13%.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$  requer: C, 81.79%; H, 6.10%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1658 ( $\nu$  -C=O), 1603 ( $\nu$  -C=C), 1582 ( $\nu$  -C=C), 1240 – 1050 ( $\nu$  -C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 7.78 – 7.74, m (2H) Ar; 7.55 – 6.80, 2d (2H) R–CH=CH-R ( $J=15.01$ ); 7.49, m (2H) Ar; 7.36 – 6.90, 2d (2H) R–CH=CH-R ( $J=15.29$ ); 7.34, m (2H) Ar; 7.24, m (1H) Ar; 7.04, 2d (2H) Ar; 3.77, s (3H) –OCH<sub>3</sub>.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 55.50, 113.80, 125.20, 127.00, 127.20, 128.80, 129.10, 130.60, 131.10, 136.20, 141.40, 144.00, 163.20, 188.70.

**(2E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-penta-2,4-dien-1-ona (18)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 93–96; Rendimento: 76.4%. Análise elementar: C, 73.10%; H, 4.72%; N, 5.03%.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  requer C, 73.11%; H, 4.69%; N, 5.02%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1665 ( $\nu$  -C=O), 1610 ( $\nu$  -C=C), 1590 ( $\nu$  -C=C), 1520 – 1367 ( $\nu$  -NO<sub>2</sub>);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.42, 2d (2H) Ar; 7.98, 2d (2H) Ar; 7.54 – 6.82, m (2H) R–CH=CH-R ( $J=15.01$ ); 7.49, m (2H) Ar; 7.36 – 6.90 ( $J=15.29$ ), m (2H) R–CH=CH-R; 7.34, m (2H); Ar; 7.24, m (1H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 123.89, 125.50, 126.95, 128.00, 128.89, 128.98, 129.00, 129.15, 136.05, 141.75, 142.82, 144.85, 150.75.

**(2E,4E)-1-(4-bromofenil)-5-fenil-penta-2,4-dien-1-ona (19)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 116–118; Rendimento: 72.8%. Análise elementar: C, 65.14%; H, 4.22%.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}$  requer C, 65.19%; H, 4.18%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1664 ( $\nu$  -C=O), 1612 ( $\nu$  -C=C), 1590 ( $\nu$  -C=C).  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ):

7.76 – 7.74, dd (2H) Ar; 7.69 – 7.67, dd (2H) Ar; 7.54 - 6.90 ( $J=15.01$ ) 2d (2H) R-CH=CH-R; 7.49, dd (2H) Ar; 7.36 – 6.90 ( $J=15.29$ ), m (2H) R-CH=CH-R; 7.34, m (2H) Ar; 7.43 – 7.24, m (1H) Ar.  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 123.67, 125.68, 126.95, 128.00, 128.66, 129.00, 129.15, 132.04, 136.05, 136.57, 141.75, 144.85, 188.45.

(2*E*,4*E*)-1-(4-clorofenil)-5-fenil-penta-2,4-dien-1-ona

**(20)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 109–111; Rendimento: 68.7%. Análise elementar: C, 75.95%; H, 4.91%.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}$  requer C, 75.98%; H, 4.88%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1664 ( $\nu$  -C=O), 1611 ( $\nu$  -C=C), 1588 ( $\nu$  -C=C).  $^1\text{H}$ -NMR (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.03 – 8.00, dd (2H) Ar; 7.63 – 7.60 ( $J=15.01$ ) 2d, (2H), R-CH=CH-R; 7.58 – 7.50 m (4H), Ar, 7.44 – 7.33, m (3H) Ar; 7.25 – 7.23, m (2H) ( $J=15.29$ ), R-CH=CH-R;  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 125.08, 127.10, 127.25, 128.89, 129.93, 130.02, 135.91, 136.03, 136.26, 137.85, 142.04, 144.84, 188.08.

#### 4.1.3 Síntese de derivados piridínicos

Os compostos, abaixo relacionados, foram sintetizados segundo o método geral, descrito no item 3.1, conforme representado pelo esquema reacional da figura 34.

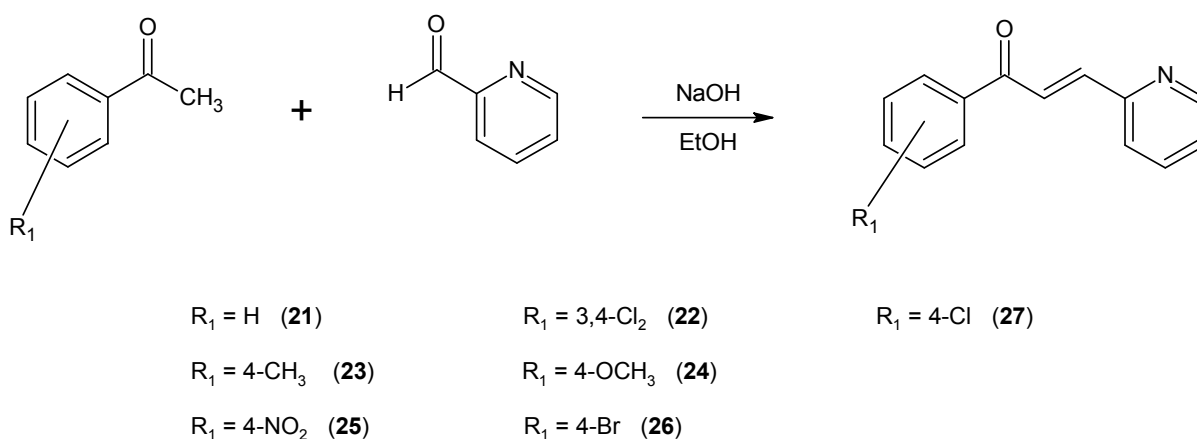


FIGURA 34: Esquema reacional da síntese dos derivados piridínicos

**(2E)-1-(fenil)-3-piridin-2-il-propenona****(21)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 60-62; Rendimento: 74.45%. Análise elementar: C, 80.35%; H, 5.34%; N, 6.71%.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$  requer C, 80.36%; H, 5.30%; N, 6.69%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1664 ( $\nu$  -C=O), 1615 ( $\nu$  -C=C), 1180 – 1350 ( $\nu$  C-N);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.70, m (1H) Ar pirid.; 7.92 – 7.85, m (2H) Ar pirid. e (2H) Ar; 7.80 – 7.55, 2d ( $J=15.50$ ) (2H) R-CH=CH-R.; 7.60, m (3H) Ar; 7.33, m (1H) Ar pirid.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 121.46, 124.35, 125.53, 128.30, 128.58, 132.54, 136.67, 139.07, 141.24, 149.69, 152.69, 189.26.

**(2E)-1-(3,4-diclorofenil)-3-piridin-2-il-propenona****(22)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 153-156; Rendimento: 76.30%. Análise elementar: C, 60.45%; H, 3.29%; N, 5.08%.  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$  requer: C, 60.46%; H, 3.26%; N, 5.04%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1665 ( $\nu$  -C=O), 1620 ( $\nu$  -C=C), 1183 – 1351 ( $\nu$  C-N);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.70, m (1H) Ar pirid.; 8.17, m (1H) Ar; 7.91 – 7.67, m (2H) Ar e m (2H) Ar pirid.; 7.84 – 7.60, 2d ( $J=15.50$ ) (2H) R-CH=CH-R.; 7.33, m (1H) Ar pirid.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 121.46, 124.35, 126.40, 128.20, 129.04, 131.21, 133.69, 136.67, 137.54, 137.63, 140.50, 149.69, 152.69, 186.95.

**(2E)-1-(4-metilfenil)-3-piridin-2-il-propenona****(23)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 54-56; Rendimento: 81.28%. Análise elementar: C, 80.67%; H, 5.90%; N, 6.31%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$  requer: C, 80.69%; H, 5.87%; N, 6.27%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1661 ( $\nu$  -C=O), 1610 ( $\nu$  -C=C), 1180 – 1348 ( $\nu$  C-N);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.70, m (1H) Ar pirid.; 8.00, d (2H) Ar; 7.91 – 7.87, m (2H) Ar pirid.; 7.84 – 7.60, 2d ( $J=15.50$ ) (2H) R-CH=CH-R.; 7.33, m (2H) Ar and (1H) Ar pirid.; 2.39, s (3H) -CH<sub>3</sub>.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 21.38, 121.46, 124.35, 125.83, 128.73, 129.18, 135.07, 136.67, 141.24, 143.40, 149.69, 152.69, 189.47.

**(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-piridin-2-il-propenona****(24)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 64-67; Rendimento: 78.46%. Análise elementar: C, 75.30%; H, 5.51%; N, 5.89%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  requer C, 75.30%; H, 5.48%; N, 5.85%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1659 ( $\nu$  -C=O), 1603 ( $\nu$  -C=C), 1177 – 1350 ( $\nu$  C-N), 1240 - 1050 ( $\nu$  -C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta\text{ppm}$ ): 8.70, m (1H) Ar pirid.; 7.84 – 7.60, 2d ( $J=15.50$ ) (2H) R-CH=CH-R; 7.77, 2d (2H) Ar; 7.91 – 7.87, m, (2H) Ar pirid.; 7.33, m

(1H) Ar pirid.; 6.99, 2d (2H) Ar; 3.77, s (3H) -OCH<sub>3</sub>. <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 55.22, 113.69, 121.46, 124.35, 125.31, 130.85, 130.96, 136.67, 141.24, 149.69, 152.69, 163.34, 188.77.

(2E)-1-(4-nitrofenil)-3-piridin-2-il-propenona

**(25)**

p.f. (°C): 91-94; Rendimento: 51.28%. Análise elementar: C, 66.16%; H, 3.97%; N, 11.05%. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requer C, 66.14%; H, 3.96%; N, 11.02%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 1666 (ν -C=O), 1623 (ν -C=C), 1520 – 1367 (ν C-NO<sub>2</sub>), 1183 - 1353 (ν -C=N) ; <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 8.70, m (1H) Ar pirid.; 8.38, m (2H) Ar; 8.01, dd (2H) Ar; 7.90, m (2H) Ar pirid.; 7.84 – 7.61, 2d (J=15.50) (2H) R-CH=CH-R; 7.33, m (1H) Ar pirid. <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 121.46, 123.76, 124.35, 128.33, 129.84, 136.67, 141.24, 142.58, 149.69, 150.75, 152.69, 187.92.

(2E)-1-(4-bromofenil)-3-piridin-2-il-propenona

**(26)**

p.f. (°C): 88-89; Rendimento: 60.20%. Análise elementar: C, 58.35%; H, 3.53%; N, 4.88%. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrNO requer C, 58.36%; H, 3.50%; N, 4.86%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 1651 (ν -C=O), 1608 (ν -C=C), 1179 – 1350 (ν C-N) ; <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 8.70, m (1H) Ar pirid.; 7.90 – 7.87, m (2H) Ar pirid.; 7.77, m (2H) Ar; 7.72 - 7.60, 2d (J=15.50) (2H) R-CH=CH-R; 7.64, m (2H) Ar; 7.33, m (1H) Ar pirid. <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 121.46, 124.35, 124.85, 127.88, 129.10, 131.81, 136.67, 137.32, 141.24, 149.69, 152.69, 188.17.

(2E)-1-(4-clorofenil)-3-piridin-2-il-propenona

**(27)**

p.f. (°C): 83-85; Rendimento: 56.13%. Análise elementar: C, 59.96%; H, 4.17%; N, 5.76%. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClNO requer: C, 69.00%; H, 4.14%; N, 5.75%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 1656 (ν -C=O), 1609 (ν -C=C), 1179 – 1350 (ν C-N) ; <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 8.70, m (1H) Ar pirid.; 8.01, dd (2H) Ar; 7.90, m (1H) Ar pirid.; 7.88, m (1H) Ar pirid.; 7.84 - 7.60, 2d (J=15.50) (2H) R-CH=CH-R; 7.57, m (2H) Ar; 7.33, m (1H) Ar pirid. <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 121.46, 124.35, 124.73, 128.99, 129.80, 136.04, 136.67, 139.00, 141.24, 149.69, 152.69, 188.34.

## 4.1.4 Síntese de derivados hidroxilados

Os compostos, abaixo relacionados, foram sintetizados segundo o método geral, descrito no item 3.1, conforme representado pelo esquema reacional da figura 35.

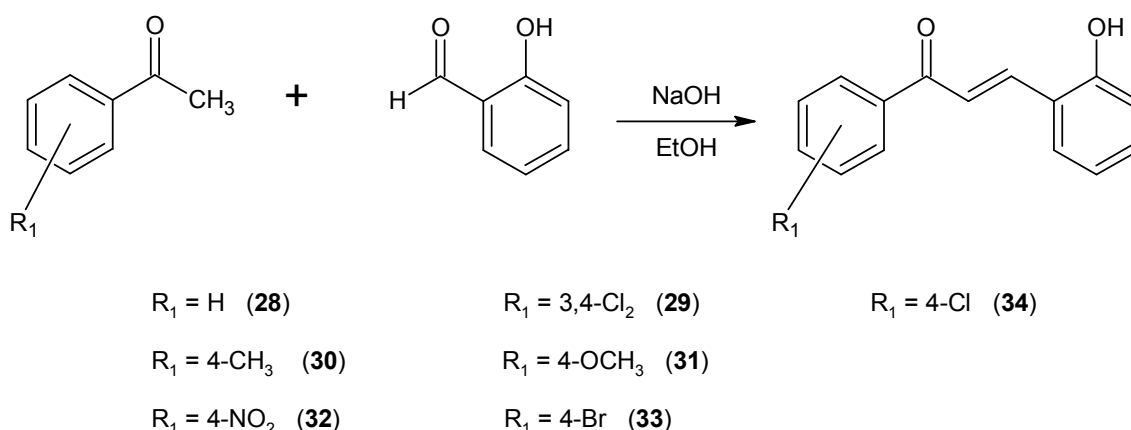


FIGURA 35: Esquema reacional da síntese de derivados hidroxilados

(2E)-1-(fenil)-3(2-hidroxifenil)-propen-1-ona

(28)

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 144–145; Rendimento: 42.25%. Análise elementar: C, 80.31%; H, 5.41%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$  requer: C, 80.34%; H, 5.39%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 ( $\nu$  O-H), 1662 ( $\nu$  -C=O), 1598 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 10.2, s (1H), -OH; 7.90 – 7.66 ( $J=15.39$ ), m (2H) R-CH=CH-R; 7.89, m (2H) Ar.; 7.65 – 7.58, m (3H) Ar; 7.65, m (1H) Ar; 7.28 – 6.85, m (3H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 116.83, 120.59, 120.68, 122.33, 128.80, 128.87, 129.88, 132.14, 133.13, 138.46, 140.93, 157.88, 189.44.

(2E)-1-(3,4-diclorofenil)-3(2-hidroxifenil)-propen-1-ona

(29)

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 173–174; Rendimento: 48.30%. Análise elementar: C, 61.41%; H, 3.47%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$  requer: C, 61.46%; H, 3.44%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 ( $\nu$  O-H), 1669 ( $\nu$  -C=O), 1606 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 10.2, s (1H), -OH; 8.21, dd (1H) Ar; 7.87 – 7.78 ( $J=15.39$ ), m (2H) R-CH=CH-R; 7.86, m (1H), Ar; 7.67, m (1H) Ar; 7.65, m (1H) Ar; 7.28 – 6.85, m (3H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47



MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 116.83, 120.59, 120.83, 122.85, 128.07, 128.79, 129.88, 131.21, 132.14, 133.69, 137.54, 137.72, 141.08, 157.88, 187.23.

**(2E)-1-(4-metilfenil)-3(2-hidroxifenil)-propen-1-ona (30)**

p.f. (°C): 148–149; Rendimento: 51.27%. Análise elementar: C, 80.65%; H, 5.95%. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> requer: C, 80.65%; H, 5.92%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3350 (ν O-H), 1663 (ν -C=O), 1601 (ν -C=C); <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 10.2, s (1H), -OH; 7.98 – 7.63 (*J*=15.39), 2d (2H) R-CH=CH-R; 7.95, dd (2H) Ar.; 7.65, m (1H) Ar; 7.33, dd (2H) Ar; 7.28 – 6.85, m (3H) Ar; 2.39, s (3H), -CH<sub>3</sub>. <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 21.59, 116.83, 120.59, 120.68, 122.50, 128.82, 129.22, 129.88, 132.14, 135.58, 140.19, 143.34, 157.88, 189.64.

**(2E)-1-(4-metoxifenil)-3(2-hidroxifenil)-propen-1-ona (31)**

p.f. (°C): 153–155; Rendimento: 53.60%. Análise elementar: C, 75.54%; H, 5.56%. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> requer: C, 75.57%; H, 5.55%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3350 (ν O-H), 1670 (ν -C=O), 1600 (ν -C=C), 1240 – 1050 (ν -C=O); <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 10.2, s (1H), -OH; 7.97 – 7.67 (*J*=15.39), 2d (2H) R-CH=CH-R; 7.81, dd (2H) Ar.; 7.65, m (1H) Ar; 7.28 – 6.85, m (3H) Ar; 7.00, dd (2H) Ar; 3.75, s (3H), -OCH<sub>3</sub>. <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 55.28, 113.71, 116.83, 120.59, 120.68, 121.40, 129.88, 130.78, 130.87, 132.14, 140.19, 157.88, 163.30, 187.01.

**(2E)-1-(4-nitrofenil)-3(2-hidroxifenil)-propen-1-ona (32)**

p.f. (°C): 164–165; Rendimento: 41.28%. Análise elementar: C, 66.90%; H, 4.14%; N, 5.23. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> requer: C, 66.91%; H, 4.12%; N, 5.20%. FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3350 (ν O-H), 1670 (ν -C=O), 1600 (ν -C=C), 1520 – 1367 (ν -NO<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 10.2, s (1H) -OH; 8.38, dd (2H) Ar.; 8.02, dd (2H) Ar; 7.97 – 7.49 (*J*=15.39) 2d (2H) R-CH=CH-R; 7.65, m (1H) Ar; 7.28 – 6.85, m (3H) Ar. <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 116.83, 120.59, 120.68, 123.86, 125.13, 129.72, 129.88, 132.14, 140.19, 142.88, 152.15, 157.28, 188.16.

**(2E)-1-(4-bromofenil)-3(2-hidroxifenil)-propen-1-ona (33)**

p.f. (°C): 158–159; Rendimento: 40.28%. Análise elementar: C, 59.40%; H, 3.69%. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub> requer: C, 59.43%; H, 3.66%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3350 (ν O-

H), 1675 ( $\nu$  -C=O), 1605 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 10.2, s (1H) -OH; 7.99 – 7.53 ( $J=15.39$ ), 2d (2H) R-CH=CH-R; 7.75, dd (2H) Ar.; 7.64, m (3H) Ar; 7.28, m (1H) Ar; 7.07 – 6.85, m (2H) Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 116.83, 120.59, 120.68, 122.17, 127.88, 128.85, 129.88, 131.81, 132.14, 136.89, 140.19, 157.88.

(2*E*)-1-(4-clorofenil)-3(2-hidroxifenil)-propen-1-ona

**(34)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 162–165; Rendimento: 44.66%. Análise elementar: C, 69.61%; H, 4.33%.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$  requer: C, 69.64%; H, 4.29%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 ( $\nu$  O-H), 1673 ( $\nu$  -C=O), 1602 ( $\nu$  -C=C) ;  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 10.2, s (1H) -OH; 7.99 – 7.66 ( $J=15.39$ ), 2d (2H) R-CH=CH-R and (2H) Ar.; 7.66, m (1H) Ar, 7.58 – 7.55, dd (2H) Ar; 7.28, m (1H), Ar; 7.07, m (1H), Ar; 6.86, m (1H), Ar.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 116.83, 120.59, 120.68, 122.83, 128.99, 129.67, 129.88, 132.14, 136.58, 139.04, 140.19, 157.88, 188.49.

#### 4.1.5 Síntese de derivados Bases de Mannich

A reação foi processada colocando-se a chalcona (0,005 mol) na presença de formaldeído (36-38% p/v, 0,01 mol) e morfolina (ou piperidina) (0,01 mol), em etanol (40 mL). A mistura foi submetida a refluxo por 40 horas, sendo a evolução da reação acompanhada por cromatografia de camada delgada. A evaporação do solvente foi realizada sob vácuo, obtendo-se um óleo, o qual foi dissolvido em 50 mL de éter etílico anidro. Essa mistura foi submetida a gás clorídrico gerado através de um aparato de gaseificação. Um precipitado amarelo (variando a tonalidade, dependendo da chalcona de origem) depositou-se no fundo do balão, o qual foi filtrado a vácuo. O composto foi lavado com água destilada, sendo as lavagens realizadas até que o líquido filtrado se apresentasse neutro ao teste do papel indicador. Logo após, o composto foi seco em dessecador a vácuo, com silicagel, por 72 horas (DIMMOCK et al., 1998; PANDEYA et al., 1999).

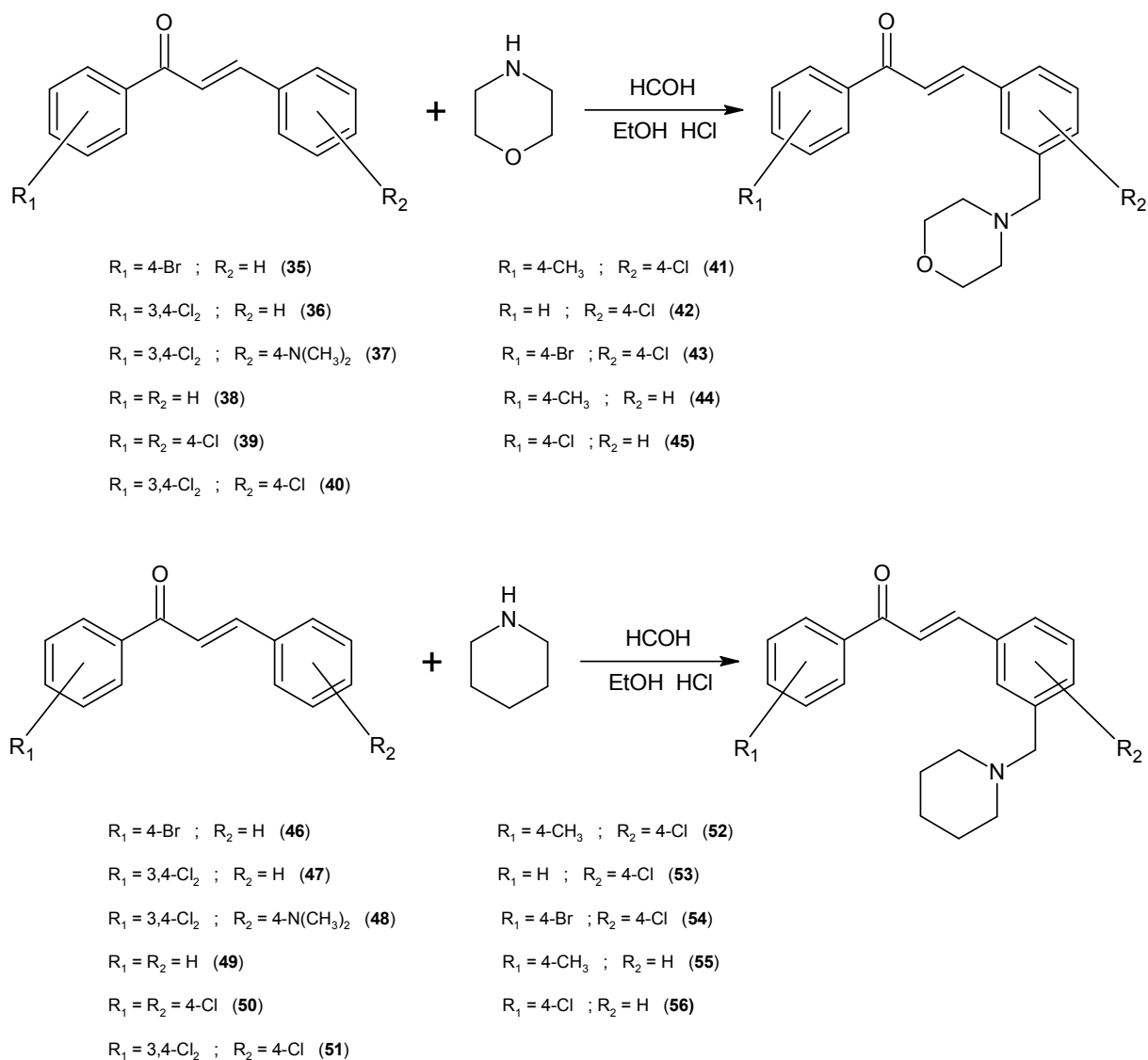


FIGURA 36: Esquema de síntese das bases de Mannich (morfolínicas e piperidínicas) derivadas das Chalconas

(2*E*)-1-(4-bromofenil)-3-[3'-(4-morfolinilmetil)fenil]-propenona (35)  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 187–189; Rendimento: 43,8%. Análise elementar: C, 62.11%; H, 5.33%; N, 3.59%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$  requer: C, 62.19%; H, 5.22%; N, 3.63%; FT-IR (discos de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1680 ( $\nu$  -C=O), 1600 ( $\nu$  -C=C), 1150 ( $\nu$  -C-O-C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 8,20 – 7,50 m (4H) Ar.; 7,30 – 7,20, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,40 – 7,10 m (3H), Ar; 6,86 s (1H) Ar; 3,61 s (2H) -CH<sub>2</sub> m; 3,50 – 3,20 m (4H-morfolino); 2,40 – 2,10 m (4H-morfolino);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 53,00, 61,62, 67,19, 120,80, 127,46, 127,95, 128,29, 129,03, 128,76, 131,81, 134,18, 136,96, 138,43, 142,25, 189,20.

**(2E)-1-(3,4-diclorofenil)-3-[3'-(4-morfolinilmetil)fenil]-propenona (36)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 194 – 198  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 38,3%. Análise elementar: C, 63.81%; H, 5,13%; N, 3,69%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Cl}_2$  requer: C, 63.84%; H, 5.09%; N, 3,72%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1680 (v -C=O), 1605 (v -C=C), 1150 (v -C-O-C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,36 – 7,83 m (3H) Ar.; 7,35 – 7,22, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,18 – 6,46 m (4H), Ar; 6,83 s (1H) Ar; 3,62 s (2H) -CH<sub>2</sub> m; 3,50 – 3,20 m (4H-morfolino); 2,40 – 2,10 m (4H-morfolino);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 53,00, 61,61, 67,19, 120,80, 127,46, 128,07, 128,29, 128,70, 129,03, 131,21, 133,85, 134,02, 137,45, 138,34, 144,07, 187,93.

**(2E)-1-(3,4-diclorofenil)-3-[3'-(4-morfolinilmetil)-4'-dimetilaminofenil]-propenona (37)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 203 – 207  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 28,7%. Análise elementar: C, 62.98%; H, 5.73%; N, 6,61%.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$  requer: C, 63.01%; H, 5.77%; N, 6,68%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1682 (v -C=O), 1603 (v -C=C), 1150 (v -C-O-C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,32 – 7,80 m (3H) Ar.; 7,25 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,00 – 6,80 m (2H), Ar; 6,80 s (1H), Ar; 3,60 s (2H) -CH<sub>2</sub>; 3,50 – 3,20 m (4H-morfolino); 2,40 – 2,10 m (4H-morfolino); 2,71 s (6H) (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 44,47, 52,74, 58,06, 66,83, 114,71, 119,35, 125,87, 128,10, 128,70, 129,24, 129,62, 131,21, 133,85, 137,54, 143,83, 153,63, 187,95.

**(2E)-1-fenil-3-[3'-(4-morfolinilmetil)fenil]-propenona (38)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 136 – 138  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 32,1%. Análise elementar: C, 78.11%; H, 6.93%; N, 4,51%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  requer: C, 78,15%; H, 6.89%; N, 4,56%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1678 (v -C=O), 1608 (v -C=C), 1150 (v -C-O-C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,25 – 7,55 m (4H) Ar.; 7,30 – 7,18, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,40 – 6,85 m (4H), Ar; 6,87 s (1H), Ar; 3,60 s (2H) -CH<sub>2</sub>; 3,55 – 3,35 m (4H), H-morfolino e 2,30 – 2,10 m (4H), H-morfolino;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 53,00, 61,61, 67,19, 120,97, 127,46, 127,95, 128,29, 128,51, 128,54, 129,03, 132,74, 134,03, 138,15, 138,34, 142,25, 190,32.

**(2E)-1-(4,4'-diclorofenil)-3-[3'-(4-morfolinilmetil)]-propenona (39)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 168 – 172  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 39,3%. Análise elementar: C, 63.81%; H, 5.12%; N, 3,69%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Cl}_2$  requer: C, 63.84%; H, 5.09%; N, 3,72%; FT-IR (pastilhas de

KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1684 ( $\nu$  -C=O), 1607 ( $\nu$  -C=C), 1150 ( $\nu$  -C-O-C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 7,90 – 7,47 m (4H) Ar.; 7,20 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,25 – 7,00 m (2H), Ar; 6,85 s (1H), Ar; 3,60 s (2H) -CH<sub>2</sub>; 3,50 – 3,20 m (4H-morfolino); 2,40 – 2,10 m (4H-morfolino);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 53,01, 58,30, 67,06, 121,96, 128,54, 128,99, 129,17, 129,67, 130,29, 132,27, 132,70, 136,35, 136,48, 139,04, 143,60, 188,71.

(2*E*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-[3'-(4-morfolinilmetil)-4'-clorofenil]-propenona **(40)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 184 – 187  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 33,4%. Análise elementar: C, 58.42%; H, 4.48%; N, 3,39%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}_3$  requer: C, 58.49%; H, 4.42%; N, 3,41%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1690 ( $\nu$  -C=O), 1612 ( $\nu$  -C=C), 1150 ( $\nu$  -C-O-C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,32 – 7,80 m (3H) Ar.; 7,25 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,00 – 6,89 m (2H), Ar; 6,86 s (1H), Ar; 3,58 s (2H) -CH<sub>2</sub>; 3,50 – 3,20 m (4H-morfolino); 2,40 – 2,10 m (4H-morfolino);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 53,01, 58,30, 67,06, 122,09, 128,07, 128,54, 128,70, 129,17, 130,29, 131,21, 132,27, 132,70, 133,69, 136,35, 137,35, 137,54, 187,95.

(2*E*)-1-(4-metilfenil)-3-[3'-(4-morfolinilmetil)-4'-clorofenil]-propenona **(41)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 141 – 145  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 32,3%. Análise elementar: C, 70.83%; H, 6.29%; N, 3,90%.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Cl}$  requer: C, 70.88%; H, 6.23%; N, 3,94%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1680 ( $\nu$  -C=O), 1598 ( $\nu$  -C=C), 1150 ( $\nu$  -C-O-C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 7,92 – 7,34 m (4H) Ar.; 7,20 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,60 – 7,00 2d (2H), Ar; 6,85 s (1H), Ar; 3,58 s (2H) -CH<sub>2</sub>; 3,50 – 3,20 m (4H-morfolino); 2,40 – 2,10 m (4H-morfolino); 2,42 s (3H), CH<sub>3</sub>;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 21,59, 53,01, 58,30, 67,06, 121,63, 128,54, 128,79, 129,17, 129,22, 130,29, 132,27, 132,70, 135,55, 136,35, 143,34, 143,60, 189,48.

(2*E*)-1-fenil-3-(4'-cloro-3'-morfolinilmetil)-fenilpropenona **(42)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 138 – 146  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 35,9%. Análise elementar: C, 70.23%; H, 5.93%; N, 4,06%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$  requer: C, 70.27%; H, 5.90%; N, 4,10%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1681 ( $\nu$  -C=O), 1604 ( $\nu$  -C=C), 1150 ( $\nu$  -C-O-C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 7,95 – 7,55 m (5H) Ar.; 7,20 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,60 – 7,00 2d (2H), Ar; 6,85 s (1H), Ar; 3,58 s (2H) -CH<sub>2</sub>; 3,50 – 3,20 m

(4H-morfolino); 2,40 – 2,10 m (4H-morfolino);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 53,01, 58,30, 67,06, 121,46, 128,51, 128,54, 129,17, 130,29, 132,27, 132,70, 132,74, 136,35, 138,15, 143,09, 190,34.

(2*E*)-1-(4-bromofenil)-3-[3'-(4-morfolinilmetil)-4'-clorofenil]-propenona **(43)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 207 – 211  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 28,2%. Análise elementar: C, 57.03%; H, 4.59%; N, 3,31%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{BrCl}$  requer: C, 57.09%; H, 4.55%; N, 3,33%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1688 ( $\nu$  -C=O), 1601 ( $\nu$  -C=C), 1150 ( $\nu$  -C-O-C);  $^1\text{H}$ -NMR (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 7,91 – 7,76 m (4H) Ar.; 7,21 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,60 – 7,04 2d (2H), Ar; 6,87 s (1H), Ar; 3,60 s (2H) -CH<sub>2</sub>; 3,50 – 3,20 m (4H-morfolino); 2,40 – 2,10 m (4H-morfolino);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 53,01, 58,30, 67,06, 121,31, 127,88, 128,54, 129,17, 128,76, 130,29, 131,81, 132,27, 132,70, 136,35, 136,95, 143,60, 189,22.

(2*E*)-1-(3,4-metilfenil)-3-[3'-(4-morfolinilmetil)fenil]-propenona **(44)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 119 – 122  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 31,8%. Análise elementar: C, 78.44%; H, 7.25%; N, 4,34%.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  requer: C, 78.47%; H, 7.21%; N, 4,36%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1692 ( $\nu$  -C=O), 1600 ( $\nu$  -C=C), 1150 ( $\nu$  -C-O-C);  $^1\text{H}$ -NMR (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 7,92 – 7,34 m (4H) Ar.; 7,20 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,18 – 6,70 m (3H), Ar; 6,86 s (1H), Ar; 3,58 s (2H) -CH<sub>2</sub>; 3,55 – 3,20 m (4H-morfolino); 2,40 – 2,10 m (4H-morfolino), 2,42 s (3H), CH<sub>3</sub>;  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 21,59, 53,00, 61,61, 67,19, 121,14, 127,46, 127,95, 128,29, 128,79, 129,03, 129,22, 134,03, 135,55, 138,34, 142,25, 143,34, 189,48.

(2*E*)-1-(4-clorofenil)-3-[3'-(4-morfolinilmetil)fenil]-propenona **(45)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 141 – 146  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 27,3%. Análise elementar: C, 70.26%; H, 5.94%; N, 4,09%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Cl}$  requer: C, 70.27%; H, 5.90%; N, 4,10%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1688 ( $\nu$  -C=O), 1612 ( $\nu$  -C=C), 1150 ( $\nu$  -C-O-C);  $^1\text{H}$ -NMR (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 7,89 – 7,47 m (4H) Ar.; 7,20 – 7,26, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,18 – 6,82 m (3H), Ar; 6,85 s (1H), Ar; 3,60 s (2H) -CH<sub>2</sub>; 3,50 – 3,20 m (4H-morfolino); 2,40 – 2,10 m (4H-morfolino);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 53,00, 61,61, 67,19, 121,46, 127,46, 127,95, 128,29, 128,99, 129,03, 129,67, 134,03, 136,48, 138,34, 139,04, 142,25, 188,71.

(2E)-1-(4-bromofenil)-3-[3'-(4-piperidinilmetil)fenil]-propenona **(46)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 174 – 161  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 38,0%. Análise elementar: C, 65.60%; H, 5.78%; N, 3,61%.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NOBr}$  requer: C, 65.63%; H, 5.77%; N, 3,64%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1683 ( $\nu$  -C=O), 1594 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,33 – 8,12 m (4H) Ar.; 7,32 – 7,18, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,62 – 7,23 m (3H), Ar; 6,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 2,80 m (4H), 1,79 m (6H), H-piperid;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 24,07, 26,18, 53,62, 61,21, 120,81, 127,50, 128,12, 128,29, 128,85, 128,76, 131,81, 134,07, 136,95, 138,66, 142,59, 189,20.

(2E)-1-(3,4-diclorofenil)-3-[3'-(4-piperidinilmetil)fenil]-propenona **(47)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 186 – 189  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 41,8%. Análise elementar: C, 67.36%; H, 5.69%; N, 3,69%.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NOCl}_2$  requer: C, 67.39%; H, 5.65%; N, 3,74%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1675 ( $\nu$  -C=O), 1601 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,36 – 7,83 m (3H) Ar.; 7,35 – 7,22, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,07 – 6,38 m (3H), Ar; 6,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 2,80 m (4H), 1,79 m (6H), H-piperid;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 24,07, 26,18, 53,62, 61,21, 121,60, 127,50, 128,07, 128,12, 128,29, 128,70, 128,85, 131,21, 133,69, 134,07, 137,35, 137,54, 144,07, 187,93.

(2E)-1-(3,4-diclorofenil)-3-[3'-(4-piperidinilmetil)-4'-dimetilaminofenil]-propenona **(48)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 203 – 207  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 39,7%. Análise elementar: C, 66.18%; H, 6.32%; N, 6,69%.  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OCl}_2$  requer: C, 66.19%; H, 6.28%; N, 6,71%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1679 ( $\nu$  -C=O), 1600 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,32 – 7,80 m (3H) Ar.; 7,25 – 7,30, 2d (2H); R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,38 – 6,03 m (2H), Ar; ,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 2,80 m (4H), 1,79 m (6H), H-piperid; 2,71 s (6H) (-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 24,13, 26,16, 44,47, 53,54, 58,25, 114,71, 119,36, 125,59, 128,07, 128,70, 128,76, 129,44, 131,21, 133,69, 137,35, 137,54, 143,83, 153,85, 187,95.

(2E)-1-fenil-3-[3'-(4-piperidinilmetil)fenil]-propenona **(49)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 129 – 124  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 36,1%. Análise elementar: C, 82.56%; H, 7.63%; N, 4,55%.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$  requer: C, 82.58%; H, 7.59%; N, 4,59%; FT-IR (pastilhas de

KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1674 ( $\nu$  -C=O), 1601 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $\text{d}_6$ , ppm): 8,23 – 8,00 m (4H) Ar.; 7,30 – 7,18, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,55 – 7,15 m (3H), Ar; 6,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 2,80 m (4H), 1,79 m (6H), H-piperid.;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $\text{d}_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 24,07, 26,18, 53,62, 61,21, 120,97, 127,50, 128,12, 128,29, 128,51, 128,54, 128,85, 132,74, 134,07, 138,15, 138,66, 142,59, 190,32.

(2*E*)-1-(4,4'-diclorofenil)-3-[3'-(4-piperidinilmetil)]-propenona **(50)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 151 – 154  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 36,5%. Análise elementar: C, 67.36%; H, 5.70%; N, 3,71%.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NOCl}_2$  requer: C, 67.39%; H, 5.65%; N, 3,74%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1682 ( $\nu$  -C=O), 1596 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $\text{d}_6$ , ppm): 7,90 – 7,47 m (4H) Ar.; 7,20 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,00 – 6,45 m (2H), Ar; 6,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 3,00 m (4H), 1,50 m (6H), H-piperid.;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $\text{d}_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 24,13, 25,67, 53,71, 58,61, 121,96, 128,70, 129,17, 129,67, 129,68, 128,99, 132,31, 132,88, 136,48, 136,63, 139,04, 143,60, 188,71.

(2*E*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-[3'-(4-piperidinilmetil)-4'-clorofenil]-propenona **(51)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 179 – 183  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 27,6%. Análise elementar: C, 61.68%; H, 4.99%; N, 3,40%.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NOCl}_3$  requer: C, 61.71%; H, 4.93%; N, 3,43%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1683 ( $\nu$  -C=O), 1607 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $\text{d}_6$ , ppm): 8,32 – 7,80 m (3H) Ar.; 7,25 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 6,75 – 6,71 m (2H), Ar; 6,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 3,00 m (4H), 1,50 m (6H), H-piperid.;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $\text{d}_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 24,13, 25,67, 53,71, 58,61, 122,09, 128,07, 129,17, 129,68, 128,70, 131,21, 132,31, 132,88, 133,69, 136,63, 137,35, 137,54, 144,09, 187,95.

(2*E*)-1-(4-metilfenil)-3-[3'-(4-piperidinilmetil)-4'-clorofenil]-propenona **(52)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 134 – 136  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 41,0%. Análise elementar: C, 74.63%; H, 6.88%; N, 3,92%.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NOCl}$  requer: C, 74.67%; H, 6.84%; N, 3,96%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1680 ( $\nu$  -C=O), 1598 ( $\nu$  -C=C);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $\text{d}_6$ , ppm): 7,92 – 7,34 m (4H) Ar.; 7,20 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R ( $J=15,57$ ); 7,42 – 6,88 2d



(2H), Ar; 6,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 3,00 m (4H), 1,50 m (6H), H-piperid.; 2,42 s (3H), CH<sub>3</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 21,59, 24,13, 25,67, 53,71, 58,61, 121,63, 128,70, 128,79, 129,22, 129,68, 132,31, 132,88, 135,55 136,63, 143,34, 143,60, 189,48.

(2E)-1-fenil-3-(4'-cloro-3'-piperidinilmetil)-fenilpropenona

**(53)**

p.f. (°C): 126 – 119 °C; rendimento: 35,9%. Análise elementar: C, 74.19%; H, 6.56%; N, 4,09%. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NOCl requer: C, 74.21%; H, 6.52%; N, 4,12%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 1676 (ν -C=O), 1600 (ν -C=C); <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 7,95 – 7,55 m (5H) Ar.; 7,20 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R (J=15,57); 7,48 – 6,71 2d (2H), Ar; 6,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 3,00 m (4H), 1,50 m (6H), H-piperid.; <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 24,13, 25,67, 53,71, 58,61, 121,46, 128,51, 128,54, 128,70, 129,17, 129,68, 132,31, 132,74, 132,88, 136,63, 138,15, 143,09, 190,34.

(2E)-1-(4-bromofenil)-3-[3'-(4-piperidinilmetil)-4'-clorofenil]-propenona

**(54)**

p.f. (°C): 196 – 200 °C; rendimento: 21,7%. Análise elementar: C, 60.21%; H, 5.09%; N, 3,30%. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NOBrCl requer: C, 60.23%; H, 5.05%; N, 3,34%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 1682 (ν -C=O), 1593 (ν -C=C); <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 7,91 – 7,76 m (4H) Ar.; 7,21 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R (J=15,57); 7,49 – 6,76 2d (2H), Ar; 6,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 3,00 m (4H), 1,50 m (6H), H-piperid.; <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 24,13, 25,67, 53,71, 58,61, 121,31, 128,70 128,76, 129,17, 129,68, 131,81, 132,31, 132,88, 136,63, 136,95, 143,60, 189,22.

(2E)-1-(3,4-metilfenil)-3-[3'-(4-piperidinilmetil)fenil]-propenona

**(55)**

p.f. (°C): 114 – 112 °C; rendimento: 31,9%. Análise elementar: C, 82.68%; H, 7.92%; N, 4,35%. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO requer: C, 82.72%; H, 7.89%; N, 4,38%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 1692 (ν -C=O), 1600 (ν -C=C); <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 7,92 – 7,34 m (4H) Ar.; 7,20 – 7,30, 2d (2H) R-CH=CH-R (J=15,57); 7,01 – 6,50 m (3H), Ar; 6,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 3,00 m (4H), 1,50 m (6H), H-piperid.; 2,42 s (3H), CH<sub>3</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 21,59, 24,07, 26,18,

53,62, 61,21, 121,14, 127,50, 128,12, 128,29, 128,85, 128,79, 129,22, 134,07, 135,55, 138,66, 142,59, 143,34, 189,48.

(2*E*)-1-(4-clorofenil)-3-[3'-(4-piperidinilmetil)fenil]-propenona

**(56)**

p.f. (°C): 134 – 139 °C; rendimento: 33,6%. Análise elementar: C, 74.19%; H, 6.53%; N, 4,10%. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NOCl requer: C, 74.21%; H, 6.52%; N, 4,12%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 1598 (ν -C=O), 1612 (ν -C=C); <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 7,89 – 7,47 m (4H) Ar.; 7,20 – 7,26, 2d (2H) R-CH=CH-R (J=15,57); 6,96 – 6,78, m (3H), Ar; 6,95 s (1H), Ar; 3,60 s (2H), -CH<sub>2</sub>; 3,00 m (4H), 1,50 m (6H), H-piperid.; <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 24,07, 26,18, 53,62, 61,21, 121,46, 127,50, 128,12, 128,29, 128,85, 128,99, 129,67, 134,07, 136,48, 138,66, 139,04, 142,59, 188,71.

#### 4.1.6 Síntese dos derivados hidrazinil-pirimidinas

Os derivados hidrazinil-pirimidínicos foram sintetizados (Fig. 37) reagindo as chalconas iniciais (compostos 1 a 13) (0,01 mol) com hidrocloreto de aminoguanidina (0,015 mol), hidróxido de sódio (0,045 mol) em 2 mL de água e 50 mL de etanol. A mistura reacional foi submetida a refluxo por várias horas, até detectar-se o término da reação, por cromatografia de camada delgada (CCD). Logo após, foi concentrada à pressão reduzida e resfriada. Um composto, geralmente amarelado, foi obtido na forma sólida. O sólido foi recristalizado com etanol, filtrado à vácuo e deixado em dessecador por um período de 72 horas. A purificação foi feita por cromatografia de coluna, utilizando como eluente acetato de etila. Os compostos foram identificados por IV e RMN-<sup>1</sup>H.

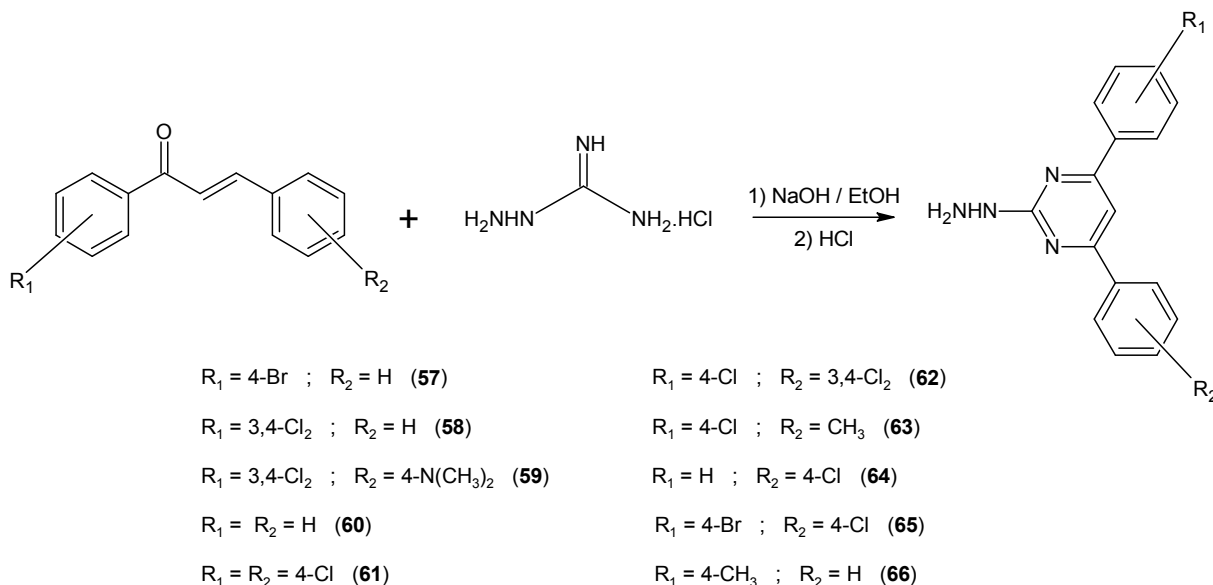


FIGURA 37: Esquema de síntese das hidrazinil-pirimidinas

#### 4-(4-bromofenil)-2-hidrazinil-6-fenilpirimidina (57)

p.f. (°C): 121,2 – 123,4°C; rendimento: 63,9%. Análise elementar: C, 56,29%; H, 3,88%; N, 16,40%. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>Br requer: C, 56,32%; H, 3,84%; N, 16,42%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH e NH<sub>2</sub>) 1610 (ν -C=C e C=N); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 8,00 – 7,60 m (9H) Ar, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 104,45, 125,55, 125,87, 128,18, 128,83, 129,00, 132,98, 137,20, 137,88, 162,64, 163,29, 165,25.

#### 4-(3,4-diclorofenil)-2-hidrazinil-6-fenilpirimidina (58)

p.f. (°C): 128,7 – 132,6°C; rendimento: 72,3%. Análise elementar: C, 57,99%; H, 3,69%; N, 16,87%. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> requer: C, 58,02%; H, 3,65%; N, 16,92%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH e NH<sub>2</sub>) 1610 (ν -C=C e C=N); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 7,90 – 7,60 m (7H) Ar, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 104,76, 125,87, 126,41, 127,50, 128,18, 128,83, 130,33, 131,38, 132,09, 132,27, 137,88, 161,54, 163,22, 165,18.

#### 4-(3,4-diclorofenil)-2-hidrazinil-6-(4-dimetilamino)-fenilpirimidina (59)

p.f. (°C): 137,1 – 139,8 °C; rendimento: 60,2%. Análise elementar: C, 57,72%; H, 4,61%; N, 18,69%. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub> requer: C, 57,76%; H, 4,58%; N, 18,71%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH e NH<sub>2</sub>) 1610 (ν -C=C e C=N); <sup>1</sup>H-NMR

(200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 7,90 – 7,60 m (5H) Ar, 6,60 – 6,40 dd (4H) Ar, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>, 3,55 s (6H) N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 39,70, 103,81, 112,27, 124,02, 126,41, 127,50, 128,89, 130,33, 131,38, 132,09, 132,27, 149,52, 161,69, 162,40, 165,34.

2-hidrazinil-4,6-difenilpirimidina

**(60)**

p.f. (°C): 115,2 – 122,4 °C; rendimento: 78,6%. Análise elementar: C, 73,22%; H, 5,63%; N, 21,32%. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> requer: C, 73,26%; H, 5,58%; N, 21,36%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH e NH<sub>2</sub>) 1610 (ν -C=C e C=N); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 7,80 – 7,63 m (10H) Ar, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 104,38, 125,87, 128,18, 128,83, 137,88, 163,13, 165,09.

4,6-bis(4-clorofenil)-2-hidrazinilpirimidina

**(61)**

p.f. (°C): 142,8 – 143,4 °C; rendimento: 57,2%. Análise elementar: C, 58,00%; H, 3,69%; N, 16,89%. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> requer: C, 58,02%; H, 3,65%; N, 16,92%; FT-IR (discos de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH e NH<sub>2</sub>) 1610 (ν -C=C e C=N); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 8,05 – 7,41 m (8H) Ar, 7,57 s (1H) Ar, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 104,20, 127,53, 128,77, 134,61, 135,69, 162,95, 165,41.

4-(4-clorofenil)-6-(3,4-diclorofenil)-2-hidrazinilpirimidina

**(62)**

p.f. (°C): 153,2 – 160,8 °C; rendimento: 31,0%. Análise elementar: C, 52,52%; H, 3,08%; N, 15,28%. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub> requer: C, 52,56%; H, 3,03%; N, 15,32%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH e NH<sub>2</sub>) 1610 (ν -C=C e C=N); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 8,00 – 7,43 m (8H) Ar, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 104,67, 126,41, 127,53, 128,77, 130,33, 131,38, 132,09, 132,27, 134,61, 135,69, 161,69, 162,89, 165,34.

4-(4-clorofenil)-2-hidrazinil-6-(4-metilfenil)pirimidina

**(63)**

p.f. (°C): 116,8 – 119,3 °C; rendimento: 82,4%. Análise elementar: C, 65,68%; H, 4,89%; N, 18,08%. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>Cl requer: C, 65,70%; H, 4,86%; N, 18,03%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH e NH<sub>2</sub>) 1610 (ν -C=C e C=N); <sup>1</sup>H-NMR

(200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 8,43 – 7,43 dd (4H) Ar, 804 – 7,42 dd (4H) Ar, 7,59 s (1H) Ar, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 21,54, 104,08, 127,05, 127,53, 128,77, 129,76, 134,61, 134,72, 135,69, 141,55, 162,77, 162,95, 165,41.

4-(4-clorofenil)-2-hidrazinil-6-fenilpirimidina

**(64)**

p.f. (°C): 121,7 – 124,0 °C; rendimento: 36,3%. Análise elementar: C, 64,71%; H, 4,49%; N, 18,84%. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>Cl requer: C, 64,76%; H, 4,42%; N, 18,88%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH e NH<sub>2</sub>) 1610 (ν -C=C e C=N); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 7,75 – 7,67 dd (4H) Ar, 804 – 7,42 dd (4H) Ar, 7,61 s (1H) Ar, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 104,29, 125,87, 127,53, 128,18, 128,77, 134,61, 135,69, 137,88, 162,80, 163,29, 165,25.

4-(4-bromofenil)- 2-hidrazinil-6-(4-clorofenil) pirimidina

**(65)**

p.f. (°C): 147,1 – 148,9 °C; rendimento: 66,5 %. Análise elementar: C, 51,12%; H, 3,26%; N, 14,87%. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>BrCl requer: C, 51,16%; H, 3,22%; N, 14,91%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH e NH<sub>2</sub>) 1610 (ν -C=C e C=N); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 8,05 – 7,43 m (9H) Ar, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 104,36, 125,55, 127,53, 128,77, 129,00, 132,98, 134,61, 135,69, 137,20, 162,80, 162,95, 165,41.

4-(4-metilfenil)- 2-hidrazinil-6-fenilpirimidina

**(66)**

p.f. (°C): 136,5°C; rendimento: 43,9%. Análise elementar: C, 73,86%; H, 5,88%; N, 20,25%. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> requer: C, 73,89%; H, 5,84%; N, 20,27%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH e NH<sub>2</sub>) 1610 (ν -C=C e C=N); <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 8,41 – 7,42 dd (4H) Ar, 7,80 – 7,42 dd (4H) Ar, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>; 2,48 s (3H) –CH<sub>3</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 21,54, 104,17, 125,87, 127,05, 128,18, 128,83, 129,76, 134,72, 137,88, 141,55, 162,62, 163,29, 165,25.

#### 4.1.7 Síntese de derivados pirimidil-maleimídicos

Os derivados imídicos cíclicos foram sintetizados pela condensação do anidrido maleico e das hidrazinil-pirimidinas já obtidas (item 6.1) (Fig. 38). O anidrido maleico foi dissolvido em éter etílico juntamente com quantidades equimolares das hidrazinil-pirimidinas, formando assim os ácidos âmicos. Os ácidos âmicos foram, então, filtrados, secos sob vácuo, e em seguida reagiram com excesso de anidrido acético (4 mol), sob aquecimento brando (50°C em banho-maria). As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada, a fim de monitorar-se o consumo dos reagentes. Ao detectar-se o término reacional, as misturas foram vertidas, vagarosamente e com agitação, em banho de gelo-água e imediatamente filtradas sob vácuo, sendo os produtos reacionais lavados sucessivas vezes com água gelada, até o papel de tornassol não indicar mais excesso de ácido. Os produtos foram secos por 72 horas em dessecador a vácuo, com pentóxido de fósforo.

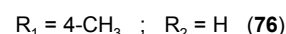
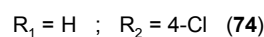
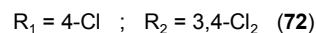
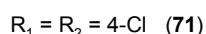
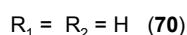
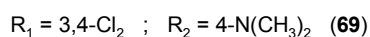
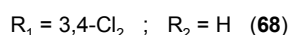
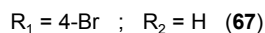
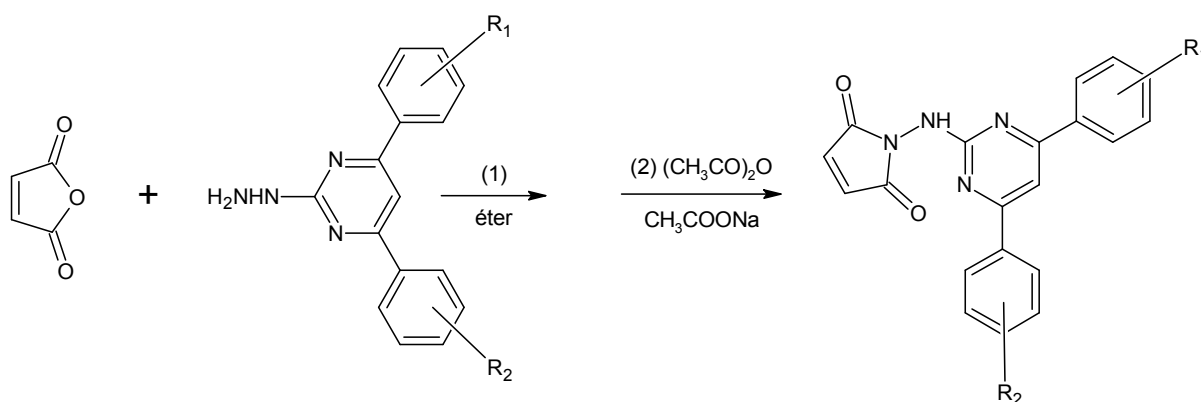


FIGURA 31: Esquema de síntese das pirimidil-maleimidas

1-[[4-(4-bromofenil)-6-fenilpirimidin-2-il]amino]-1*H*-pirrol-2,5-diona

(67)

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 124,9 – 126,5 $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 77,8%. Análise elementar: C, 56,98%; H, 3,08%; N, 13,26%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}$  requer: C, 57,02%; H, 3,11%; N, 13,30%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 3280 ( $\nu$  NH e  $\text{NH}_2$ ), 1780, 1730 ( $\nu$  C=O), 1610 ( $\nu$  -C=C e C=N);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,06 – 7,56 m (10H) Ar, 6,64 d (2H) HC=CH, 4,21, m (3H) -NHNH<sub>2</sub>, 2,49 (1H) -NH;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 105,12, 125,55, 125,94, 128,18, 128,83, 129,01, 132,97, 136,68, 137,36, 160,86, 161,50, 165,88, 168,22.

1-[[4-(3,4-diclorofenil)-6-fenilpirimidin-2-il]amino]-1*H*-pirrol-2,5-diona **(68)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 129,9 – 137,2 $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 64,5%. Análise elementar: C, 58,39%; H, 2,98%; N, 13,59%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2$  requer: C, 58,41%; H, 2,94%; N, 13,62%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 3280 ( $\nu$  NH) 1610 ( $\nu$  -C=C e C=N), 1780, 1730 ( $\nu$  C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 7,89 – 7,63 m (10H) Ar, 6,64 d (2H) HC=CH, 2,49 (1H) -NH;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 105,43, 125,94, 126,42, 127,71, 128,18, 128,83, 130,33, 131,25, 132,09, 132,27, 132,97, 137,36, 161,43, 162,29, 165,81, 168,22.

1-([4-(3,4-diclorofenil)-6-[4-(dimetilamino)fenil]pirimidin-2-il]amino)-1*H*-pirrol-2,5-diona **(69)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 110,9 – 114,6  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 26,0 %. Análise elementar: C, 58,12%; H, 3,81%; N, 15,40%.  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2$  requer: C, 58,16%; H, 3,77%; N, 15,42%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 3280 ( $\nu$  NH), 1780, 1730 ( $\nu$  C=O), 1610 ( $\nu$  -C=C e C=N);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 7,84 m (6H) Ar, 6,64 d (2H) HC=CH, 6,54 m (2H) Ar, 3,55 s (6H) -N(CH<sub>3</sub>), 2,49 (1H) -NH;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 39,70, 104,48, 127,27, 123,50, 126,42, 127,71, 128,90, 130,33, 131,25, 132,09, 132,27, 132,97, 149,52, 160,61, 162,29, 165,97, 168,22.

1-[(4,6-difenilpirimidin-2-il)amino]-1*H*-pirrol-2,5-diona **(70)**

p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 107,2 – 113,6 $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 86,0%. Análise elementar: C, 70,14%; H, 4,16%; N, 16,33%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$  requer: C, 70,17%; H, 4,12%; N, 16,37%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 3280 ( $\nu$  NH) 1610 ( $\nu$  -C=C e C=N), 1780, 1730 ( $\nu$  C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,07, s (1H) -NH; 8,03 – 8,00, m (4H), Ar; 7,98, s (1H), Ar; 7,51 – 7,42, m (6H); 7,24 s (2H) -CH=CH-.  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47

MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 105,05, 125,94, 128,18, 128,83, 132,97, 137,36, 161,34, 165,72, 168,22.

1-[[4,6-bis(4-clorofenil)pirimidin-2-il]amino]-1*H*-pirrol-2,5-diona **(71)**

p.f. (°C): 132,7 – 133,6 °C; rendimento: 59,4 %. Análise elementar: C, 58,39%; H, 3,00%; N, 13,58%. C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> requer: C, 58,41%; H, 2,94%; N, 13,62%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH) 1610 (ν -C=C e C=N), 1780, 1730 (ν C=O) ; <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 8,10 – 7,42 2dd (8H) Ar, 7,56 s (1H) Ar, 6,64 d (2H) HC=CH, 2,49 (1H) -NH ; <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 104,87, 128,09, 128,77, 132,97, 134,61, 135,17, 161,16, 166,04, 168,22.

1-[[4-(4-clorofenil)-6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-2-il]amino]-1*H*-pirrol-2,5-diona **(72)**

p.f. (°C): 147,3 – 154,8°C; rendimento: 29,7%. Análise elementar: C, 53,88%; H, 2,53%; N, 12,51%. C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> requer: C, 53,90%; H, 2,49%; N, 12,57%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH) 1610 (ν -C=C e C=N), 1780, 1730 (ν C=O); <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 7,39 – 7,12 m (8H) Ar, 6,64 d (2H) HC=CH, 2,49 (1H) -NH; <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 105,34, 126,42, 127,71, 128,09, 128,77, 130,33, 131,25, 132,09, 132,27, 132,97, 134,61, 135,17, 161,10, 162,29, 165,97, 168,22.

1-[[4-(4-clorofenil)-6-(4-metilfenil)pirimidin-2-il]amino]-1*H*-pirrol-2,5-diona **(73)**

p.f. (°C): 123,5 – 125,8°C; rendimento: 62,1%. Análise elementar: C, 64,51%; H, 3,88%; N, 14,31%. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl requer: C, 64,54%; H, 3,87%; N, 14,34%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH) 1610 (ν -C=C e C=N), 1780, 1730 (ν C=O); <sup>1</sup>H-NMR (300.13 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, ppm): 8,12 – 7,39 m (10 H) Ar, 6,64 d (2H) HC=CH, 2,49 (1H) -NH, 2,48 s (3H) CH<sub>3</sub>; <sup>13</sup>C-NMR (75.47 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 21,54, 104,75, 127,06, 128,08, 128,77, 129,76, 132,97, 134,20, 134,61, 135,17, 141,55, 160,99, 161,16, 166,04, 168,22.

1-[[4-(4-clorofenil)-6-fenilpirimidin-2-il]amino]-1*H*-pirrol-2,5-diona **(74)**

p.f. (°C): 118,3 – 119,9°C; rendimento: 68,4%. Análise elementar: C, 63,72%; H, 3,49%; N, 14,85%. C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl requer: C, 63,75%; H, 3,48%; N, 14,87%; FT-IR (pastilhas de KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500, 3280 (ν NH) 1610 (ν -C=C e C=N), 1780, 1730 (ν



C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,49 – 7,39 m (9H) Ar, 6,64 d (2H) HC=CH, 2,49 (1H) –NH;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 104,96, 125,94, 128,09, 128,18, 128,77, 132,97, 134,61, 135,17, 137,36, 161,01, 161,50, 165,88, 168,22.

1-[[4-(4-bromofenil)-6-(4-clorofenil)pirimidin-2-il]amino]-1*H*-pirrol-2,5-diona **(75)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 167,4 – 172,9  $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 21,1 %. Análise elementar: C, 52,67%; H, 2,69%; N, 12,23%.  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{BrCl}$  requer: C, 52,71%; H, 2,65%; N, 12,29%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 3280 ( $\nu$  NH) 1610 ( $\nu$  -C=C e C=N), 1780, 1730 ( $\nu$  C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,12 – 7,39 m (9H) Ar, 6,64 d (2H) HC=CH, 2,49 (1H) –NH;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 105,03, 125,55, 128,09, 128,77, 129,01, 132,97, 132,98, 134,61, 135,17, 136,68, 161,01, 161,16, 166,04, 168,22.

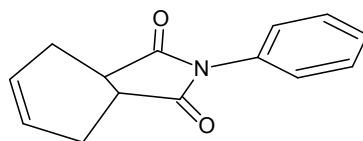
1-[[4-(4-metilfenil)-6-fenilpirimidin-2-il]amino]-1*H*-pirrol-2,5-diona **(76)**  
 p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 113,8 – 128,1 $^{\circ}\text{C}$ ; rendimento: 33,7%. Análise elementar: C, 70,71%; H, 4,59%; N, 15,69%.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$  requer: C, 70,77%; H, 4,53%; N, 15,72%; FT-IR (pastilhas de KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 3280 ( $\nu$  NH) 1610 ( $\nu$  -C=C e C=N), 1780, 1730 ( $\nu$  C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (300.13 MHz, DMSO –  $d_6$ , ppm): 8,49 – 7,43 m (10 H) Ar, 6,64 d (2H) HC=CH, 2,49 (1H) –NH, 2,48 s (3H)  $\text{CH}_3$ ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.47 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 21,54, 104,84, 125,94, 127,06, 128,18, 128,83, 129,76, 132,97, 134,20, 137,36, 141,55, 160,83, 161,50, 165,88, 168,22.

#### 4.1.8 Síntese de derivados imídicos – adutos de Diels-Alder

Os compostos imídicos descritos a seguir foram preparados pela reação de cicloadição de Diels-Alder, onde uma imida cíclica atua como dienófilo (NUNES, 1986; CORRÊA, 1997) e três dienos (butadieno, 1-metóxi-1,3-ciclohexadieno e 2-aminotiazol) foram utilizados para estabelecer uma cicloadição de ordem eletrônica normal.

## 2-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

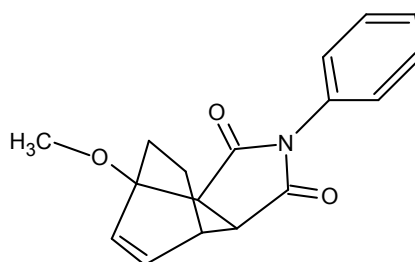
(77)



Inicialmente, a N-fenilmaleimida foi obtida a partir de condensação entre o anidrido maleico e anilina (CORRÊA, 1997). A reação de cicloadição com a N-fenilmaleimida (1 mol) e o sulfoleno (1,5 mol) foi realizada em benzeno, sob refluxo brando (40 min.) A evolução do gás butadieno, gerado *in situ*, foi controlada pela temperatura e a reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada. A evaporação do solvente resultou num sólido branco, que foi purificado através de cromatografia de coluna, em sílica gel, usando gradientes de hexano-acetato de etila como eluentes. p.f. (°C): 92 - 95; rendimento: 78%; Análise elementar: C, 73,93%; H, 5,85%; N, 6,12%.  $C_{14}H_{13}NO_2$  requer: C, 73,99%; H, 5,77%; N, 6,16%; FT-IR (pastilhas de KBr –  $cm^{-1}$ ): 3000, 2800 ( $\nu$  CH) ; 1780, 1720 ( $\nu$  -C=O); 1608, 1582 ( $\nu$  C=C ar);  $^1H$ -RMN (200 MHz - DMSO- $d_6$  – ppm): 7,24 – 7,34 (m, 5H, Ar), 5,79 (dd, 2H, 2CH), 3,10 (dd, 2H), 2,11 – 2,56 (m, 4H, 2CH $_2$ ).  $^{13}C$ -NMR (50.00 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 23,80, 39,81, 124,79, 126,37, 129,23, 128,60, 132,59, 178,10.

## 1-metóxi-biciclo[2,2,2]oct-2-em-[5,6-c]succinimida

(78)

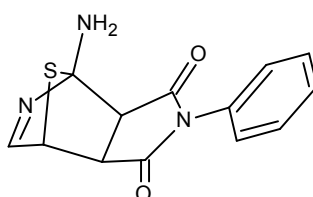


O aduto foi obtido pela reação de Diels-Alder (CORRÊA, 1997) entre a N-fenilmaleimida e o 1-metóxi-1,3-ciclohexadieno, em benzeno, com agitação magnética à temperatura ambiente, na ausência de oxigênio (atmosfera de nitrogênio). A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada e o produto, um sólido amarelo claro, foi isolado por filtração a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia de coluna, em sílica gel usando gradientes de hexano-

acetato de etila, como eluentes. p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 97 - 98; rendimento: 46%; Análise elementar: C, 72,00%; H, 6,11%; N, 4,89%.  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  requer: C, 72,07%; H, 6,05%; N, 4,94%; FT-IR (pastilhas de KBr -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3000, 2800 ( $\nu$  CH), 1778, 1716 ( $\nu$  -C=O), 1600, 1552 ( $\nu$  C=C ar);  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz -  $\text{DMSO-d}_6$  - ppm): 7,15 - 7,35 (m, 5H, Ar), 6,10 (d, 2H,  $\text{CH}_{(1)}$ ), 5,86 (m, 1H, CH), 3,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,00 (m, 2H, 2CH), 1,57 - 2,30 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (50.00 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 23,22, 28,69, 36,40, 42,23, 47,85, 49,91, 78,85, 126,16, 128,45, 129,04, 131,63, 132,19, 173,60, 175,73.

7-tio-2-aza-biciclo[2,2,1]hept-2-en-3-amino[5,6-c]succinimida

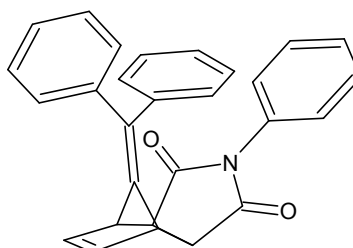
(79)



O composto é um cicloaduto obtido da reação entre o 2-aminotiazol e a N-fenilmaleimida. A reação ocorreu em tolueno, sob refluxo brando, por um período de 200 horas. O produto foi isolado por evaporação do solvente à pressão reduzida e posteriormente, foi purificado por cromatografia de coluna, em sílica gel usando uma mistura de hexano-acetato de etila 90:10 como eluente. p.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ): 112 - 115; rendimento: 78%; Análise elementar: C, 57,03%; H, 4,11%; N, 15,12%; S, 11,58%.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  requer: C, 57,13%; H, 4,06%; N, 15,37%; S, 11,73%; FT-IR (pastilhas de KBr -  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450 ( $\nu$  NH), 3000, 2800 ( $\nu$  CH), 1772, 1720 ( $\nu$  -C=O), 1650 ( $\nu$  -C=N), 1603, 1585 ( $\nu$  C=C ar);  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz -  $\text{DMSO-d}_6$  - ppm): 7,19 - 7,34 (m, 5H, Ar), 6,33 (d, 1H, CH), 5,55 (dd, 1H, CH), 3,98 (d, 1H, CH), 3,28 (dd, 1H, CH), 2,45 (s,  $\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (50.00 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 47,36, 51,34, 61,22, 101,40, 126,49, 128,45, 129,04, 130,91, 162,92, 174,08, 178,25.

N-(fenil)-7-(1-fenilbenzilideno)biciclo[2,2,1]hept-4-em[5,6-c]succinimida

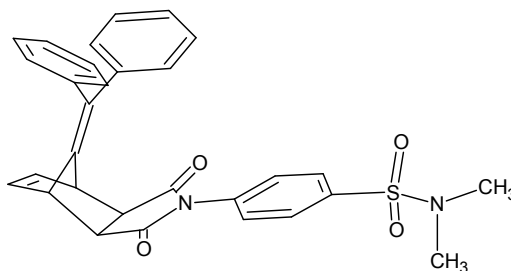
(80)



6,6-difenilfulveno foi, inicialmente, obtido pela condensação de benzofenona e ciclopentadieno, em meio fortemente básico. A reação de Diels-Alder entre o dieno e a N-fenilmaleimida foi realizada em benzeno, sob refluxo suave (8 dias). A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada e o produto, um sólido acizentado foi isolado por filtração a vácuo e recristalizado com etanol. p.f.(°C): 123; rendimento: 78%; Análise elementar: C, 83,12%; H, 5,38%; N, 3,41%.  $C_{28}H_{21}NO_2$  requer: C, 83,35%; H, 5,25%; N, 3,47%; FT-IR (pastilhas de KBr –  $cm^{-1}$ ): 3000, 2800 ( $\nu$  CH), 1768, 1720 ( $\nu$  -C=O), 1610, 1590 ( $\nu$  C=C ar),  $^1H$ -RMN (200 MHz - DMSO- $d_6$  – ppm): 7,86 - 7,82 (dd, 2H, Ar), 7,35 (m, 10H, Ar), 7,34 – 7,31 (m, 1H, Ar), 7,10 (dd, 2H, Ar), 6,50 (d, 2H, -CH=CH-), 4,04 (d, 2H, CH), 3,65 (m, 2H, CH).  $^{13}C$ -NMR (50.00 MHz, DMSO –  $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 48,70, 49,08, 49,61, 126,33, 127,81, 128,01, 129,18, 129,25, 129,92, 131,15, 133,79, 139,96, 142,58, 177,63, 179,03.

N-(p-N',N'-dimetilsulfamoilfenil)-7-(1-fenilbenzilideno)biciclo[2,2,1]hept-4-em[5,6,c]succinimida

(81)



A N-fenilmaleimida foi submetida à reação de clorosulfonação (utilizando ácido clorossulfônico) para a N-(p-clorossulfonilfenil) maleimida (NUNES, 1986). Este composto (1 mol) foi dissolvido em metanol, em um banho de gelo-água, e a dimetilamina (2 mol) foi vagarosamente adicionada ao frasco reacional, sob agitação magnética. A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada e a sulfonamida foi isolada pela adição de gelo picado no frasco reacional, seguido por filtração a vácuo. O produto foi recristalizado com metanol. p.f.(°C): 186-187; rendimento: 83%; Análise elementar: C, 70,36%; H, 5,27%; N, 5,42%; S, 6,31%.  $C_{30}H_{26}N_2O_4S$  requer: C, 70,57%; H, 5,13%; N, 5,49%; S, 6,28%. FT-IR (pastilhas de KBr –  $cm^{-1}$ ): 3000, 2800 ( $\nu$  CH), 1780, 1720 ( $\nu$  -C=O), 1610, 1580 ( $\nu$  C=C ar), 1340, 1160 ( $\nu$  SO<sub>2</sub>)  $^1H$ -RMN (200 MHz - DMSO- $d_6$  – ppm): 7,86 - 7,08 (m, 14H, Ar), 6,50 (d, 2H, -CH=CH-), 4,04 (d, 2H, CH), 3,65 (m, 2H, CH), 2,73 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$ -NMR

(50.00 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>, δppm): 37,76, 48,70, 49,25, 49,78, 126,31, 127,81, 128,17, 129,18, 129,92, 133,79, 136,24, 139,96, 143,49, 177.39, 177,98.

## 4.2 Avaliação da atividade biológica

Os ensaios de avaliação biológica foram realizados nos laboratórios do curso de Farmácia da UNIVALI e atendem a todos os requisitos atuais para o cuidado com animais de laboratório e as diretrizes éticas para a investigação experimental de dor em animais conscientes, preconizadas pelo Comitê de Ética da UNIVALI e internacionalmente aceitas por instituições de ensino e pesquisa, bem como, periódicos científicos e órgãos de fomento à pesquisa (Zimmerman, 1983).

### 4.2.1 Atividade antinociceptiva

#### 4.2.1.1 Teste de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

A resposta nociceptiva foi induzida utilizando-se o ácido acético (AcOH) a 0,6%, diluído em solução salina (0,9%) por via intraperitoneal (i.p) em camundongos Swiss, machos (Fig. 39), de classificação SPF (livres de patogênia específica), pesando entre 25 e 35g, criados no Biotério Central da UNIVALI.



FIGURA 39: Aplicação intraperitoneal, em camundongos Swiss, machos, de AcOH, a 0,6%, diluído em solução salina

Estes animais foram mantidos à temperatura controlada ( $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ) em ciclo claro/escuro de 12 horas, tratados com água e ração *ad libitum*. Os animais, ainda, permaneceram no laboratório por um período de adaptação de pelo menos uma hora, antes da realização dos experimentos. Basicamente, as contorções consistem na contração da musculatura abdominal, juntamente com a extensão de uma das patas posteriores (Fig. 40).

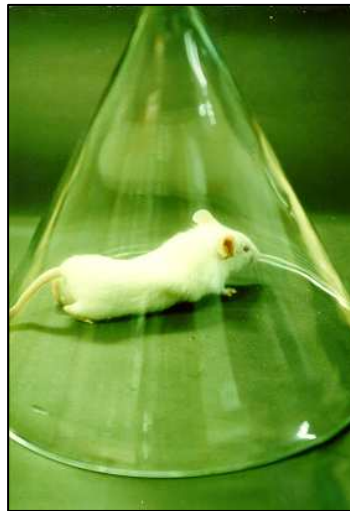


FIGURA 40: Ocorrência de contorções abdominais, após aplicação intraperitoneal de AcOH em camundongo Swiss macho.

Os animais foram tratados com as chalconas e derivados (1 a 600  $\mu\text{mol/Kg}$ ), i.p., 30 minutos antes da injeção do ácido acético. O grupo controle recebeu volume semelhante de uma solução de NaCl (cloreto de sódio) a 0,9%. Após a injeção do ácido acético, os camundongos foram colocados em funis de vidro individuais e observados em pares; o número de contorções foi contado cumulativamente durante um período de 20 minutos. A atividade antinociceptiva foi expressa pela inibição no número de contorções nos animais pré-tratados com as chalconas e derivados, em relação ao grupo controle (solução salina). Os animais do grupo controle receberam igual volume dos veículos utilizados para diluir os compostos.

## 4.2.2 Atividade antiparasitária

### 4.2.2.1 Avaliação da atividade trypanosomicida e leishmanicida

Os compostos foram dissolvidos em Tween 80, a 0,5% e salina fosfato-tamponada, para preparar uma solução de trabalho com uma concentração 0,1 M.

Culturas de formas promastigotas de *Leishmania brasiliensis* (cepa Lb2904 – Instituto Evandro Chagas, Belém, PA) e formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* (cepa Y – Laboratório de Parasitologia Clínica – UNIVALI) foram cultivadas, a 28°C, nos meios de Schneider e TC100 contendo 5 e 10%, respectivamente, de soro fetal bovino (FBS) inativado por calor (56°C por 30 min.). Para os ensaios de inibição do crescimento do parasita, a *L. brasiliensis* e a *T. cruzi* foram retiradas no quarto e quinto dias de cultivo, respectivamente. Para avaliar-se as propriedades trypanosomicida e leishmanicida, os parasitas foram lavados três vezes em salina fosfato-tamponada, por centrifugação a 1.000 x g, por 10 minutos, à temperatura ambiente. A concentração foi ajustada a  $2,0 \times 10^6$  parasita/mL no meio TC100 com 10% de FBS, para o *T. cruzi*, ou no meio de Schneider com 5% de FBS para *L. brasiliensis*. Cento e cinquenta microlitros de suspensão de parasitas foram adicionados a placas de 96 poços e incubados à 28°C, por 72 horas, na presença ou ausência dos compostos em teste (3 a 1.000  $\mu\text{M}$ ), anfotericina B (10,8 a 1082,0  $\mu\text{M}$ , usada como controle), ou benzonidazol (10 a 1.000  $\mu\text{M}$ , usado como controle). Quatro experimentos foram realizados em triplicata e o número de parasitas sobreviventes foi determinado em câmaras de Neubauer (LUNARDI et al., 2003).

A atividade citotóxica das chalconas foi avaliada em macrófagos de peritônio de rato, como já previamente descrito na literatura (van de LOOSDRECHT et al., 1991; DIMMOCK et al., 1999; LIU et al., 2003; LUNARDI et al., 2003; GO et al., 2005; BHAT et al., 2005). Para este fim, as células foram retiradas do peritônio do rato dois a três dias depois da injeção de 2 mL de solução estéril de tioglicolato (3% p/v, em água). A citotoxicidade (viabilidade celular) foi obtida através de um ensaio com MTT - brometo de 3-(4,5-dimetiltiazolil-2)-2,5-difenil-2H-tetrazolium.

As seguintes drogas foram usadas como controle positivo nos ensaios de inibição de crescimento: benzonidazol (Rochagan®, Roche, Brasil) e anfotericina B (Fungizon®, Bristol-Myers-Squibb, Brasil).

As concentrações inibitórias de 50% (CI<sub>50</sub>) foram determinadas por análise de regressão linear dos dados de cada experimento individual. Os percentuais de inibição máxima foram calculados da seguinte maneira:  $IM = \frac{[(\text{número de parasitas do grupo veículo}) - (\text{número de parasitas do grupo das drogas})]}{(\text{número de parasitas do grupo veículo})} \times 100$ .

#### 4.2.3 Atividade Antifúngica

Procedeu-se, com os derivados adutos de Diels-Alder (compostos 77 a 81), a avaliação da atividade antifúngica, cujo procedimento é descrito, abaixo:

Os dermatófitos *Microspora canis* C 112, *Trichophyton rubrum* C 113, *Epidermophyllum floccosum* C 114 e *Microsporum Gypseum* C 115, foram gentilmente fornecidos pelo CEREMIC - Centro de Referencia Micológica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmaceuticas, Rosário (Argentina). As cepas foram mantidas em meio de Agar Sabouraud – dextrose (DAS, Oxoid Ltd., Basingstoke, England) e repicadas a cada 15 dias para prevenir transformações pleomórficas. A suspensão dos esporos foi ajustada a 10<sup>6</sup> esporos com habilidade de formação de colônia/mL.

A atividade antifúngica dos compostos (77 a 81) com o método da diluição em Agar, usando o Agar Sabouraud – Cloranfenicol (Difco Lab., Detroit, MI, USA) para as espécies dermatófitas acima descritas. Soluções estoque dos compostos (10mg/mL, em DMSO) foram diluídas, em série, até duas vezes o dobro da diluição inicial e foram adicionadas a cada meio de cultura resultando em concentrações numa faixa de 0,10 a 100 µg/mL. A concentração final de DMSO no ensaio, não excedeu a 2%. Os agentes antifúngicos Cetoconazol (CAS 65277-42-1), anfotericina B (CAS 1397-89-3) e Terbinafina (CAS 91161-71-6) (de fonte comercial) foram incluídos no ensaio como controles positivos. A concentração inibitória mínima (CIM), para cada composto, foi definida como a menor concentração que inibisse,



visivelmente, o crescimento do fungo, depois do tempo de incubação (LÓPEZ et al., 2003).

### 4.3 Relação estrutura-atividade

No presente estudo foram realizadas duas abordagens distintas, no que se refere à análise de relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica (QSAR). Na primeira abordagem, selecionou-se a primeira série de chalconas, até então formada pelos compostos de 1 a 11 e procedeu-se a análise de QSAR pertinente a esta única série.

As estruturas químicas dos compostos da primeira série foram minimizadas energeticamente, através do software Hyper Chem 7.0 e utilizadas no software TSAR, que calculou 68 descritores físico-químicos (estéreo-químicos, eletrônicos e lipofílicos) e de similaridade química. Os parâmetros calculados e classificados de acordo com a ordem de importância foram utilizados numa análise de mínimos quadrados parciais (PLS), que resultou em uma equação de QSAR para a série de 11 compostos em estudo.

Na segunda abordagem, foram comparadas, basicamente, as estruturas de seis séries de chalconas (compostos 1 a 13; 14 a 20; 21 a 27; 28 a 34; 35 a 45; 46 a 56), com relação aos resultados de atividade biológica (atividade antinociceptiva), aferidos nos modelos propostos. Estas séries foram classificadas como “bases estruturais” (Nicolini, 2005) para os cálculos de QSAR (Fig. 41).

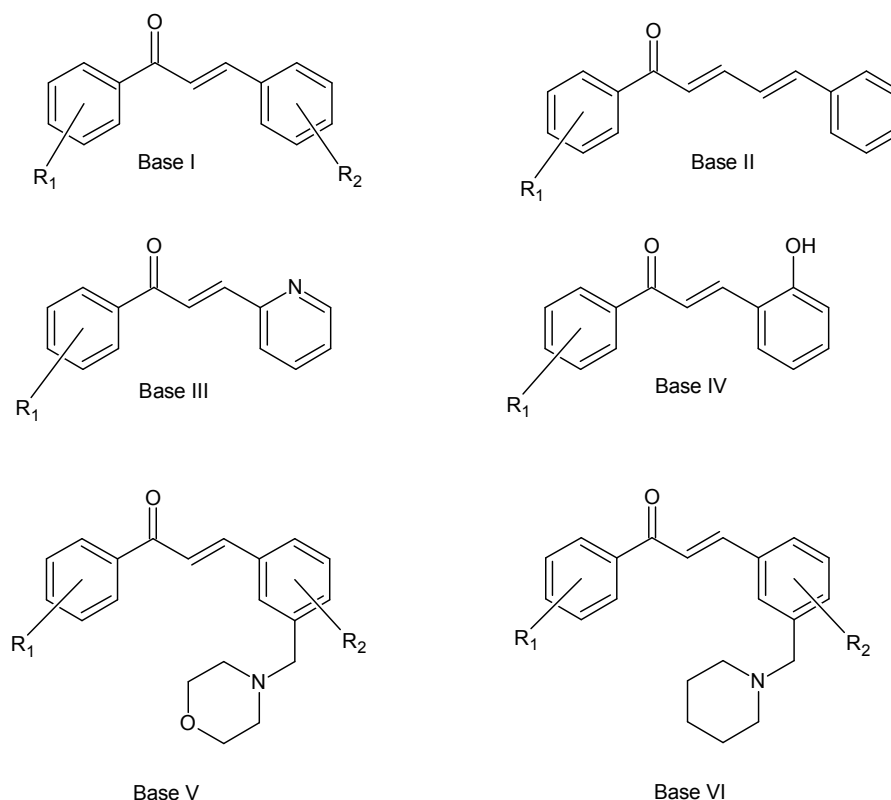


FIGURA 41: Bases estruturais utilizadas nos cálculos de QSAR

Os cálculos computacionais envolvendo Modelagem Molecular e estudos QSAR foram realizados em computadores Intel Pentium IV, com clock de 1,60 GHz e 256 Mb de memória RAM, AMD Athlon XP, clock de 2,6 GHz com 1 Gb de memória RAM, e Intel Durom, com clock de 1 Giga Hertz e 256 Mb de memória RAM, todos munidos de sistemas de alimentação auxiliar de energia (*No Break*), uma vez que até 5 dias de cálculos computacionais intermitentes podem ser necessários para a minimização de estruturas mais complexas, através do programa HyperChem 7.5, que converte as estruturas 2D (bidimensionais) em 3D (tridimensionais) (NICOLINI, 2005).

Para a modelagem molecular, foram feitos os citados cálculos de minimização energética para todos os compostos, cálculos estes que descrevem as forças de atração, repulsão e rotações entre cada átomo da molécula base e seus grupamentos substituintes. A minimização energética das estruturas químicas dos compostos sintetizados é um pré-requisito para qualquer análise estrutural, uma vez que ela proporciona a adequação espacial e termodinâmica de átomos e moléculas e, portanto, torna os cálculos mais fidedignos (CEZAR, 2008).

A estes passos iniciais da modelagem, pertencem algoritmos específicos, todos dentro do software HyperChem 7.5. Estes algoritmos fazem parte da primeira etapa de minimização de energia da molécula, a mecânica molecular (MM). A seguir, é realizada uma etapa de dinâmica molecular (DM), onde são introduzidas vibrações nas ligações e, finalmente, uma nova etapa de mecânica molecular. Completando assim o ciclo clássico MM-DM-MM. Vale ressaltar que, a cada seqüência, são obtidas energias menores e novas cargas para cada elemento da molécula. Essas cargas foram calculadas utilizando o método semi-empírico PM3, que se baseia na evidência experimental do comportamento molecular. As condições ideais de modelagem foram utilizadas para todas as estruturas (SILVA; SILVA, 2007; CEZAR, 2008).

Na mecânica molecular (MM) são realizadas duas otimizações geométricas, a *Steepest Descent* com 5000 ciclos e a *Polak-Ribiere* com 10000 ciclos. Na dinâmica molecular (DM) são pré-definidos os seguintes parâmetros:

- Tempo de aquecimento de 1 picosegundo (ps) (que equivale a  $10^{-12}$  segundos): utilizado para a temperatura inicial de 0 K atingir a temperatura de simulação de 900 K.
- Tempo de simulação de 10 ps: utilizado para a obtenção do mínimo energético.
- Tempo de resfriamento de 1 ps: para que a temperatura de simulação de 900 K retorne a temperatura final de 300 K.

É importante ressaltar que este tempo corresponde às vibrações moleculares, não significando o tempo total de processamento. Nos compostos em investigação, este tempo de 12 ps equivale a várias horas de processamento computacional para cada estrutura (NICOLINI, 2005).

Após serem determinadas as estruturas 3D, foram calculados os parâmetros físico-químicos (descritores) pelo programa DRAGON 2.1 (TODESCHINI; CONSONI, 2000). Este programa calcula os descritores dividindo-os em dezoito classes. Alguns exemplos de descritores calculados pelo DRAGON são o peso molecular, número de hidrogênios na molécula, número de carbonos, volume de Van der Waals, etc (NICOLINI, 2005). A Tabela 1 indica o número de descritores calculados para cada classe.

TABELA 1: Classes de descritores presentes no software Dragon 2.1

Classes dos Descritores	Número de Descritores na Classe
Constitucional	28
Topológico	159
Contagem do Caminho Molecular	15
BCUT	15
Índices de Cargas Galvez	5
Auto Correlação 2D	22
Carga	7
Índices de Aromaticidade	3
Perfis Moleculares Randic	40
Geométricos	20
RDF	147
3D-Morse	91
WHIM	36
Getaway	40
Grupos Funcionais	9
Fragmentos Centro Atômico	19
Empírico	1
Propriedades	3

A seguir, alguns exemplos de descritores presentes no software Dragon 2.1:

- Constitucional: peso molecular, número de átomos e peso atômico.
- Topológico: índices do tamanho molecular, ramificações e polaridades.
- Contagem do Caminho Molecular: total das contagens realizadas.
- BCUT: maiores e menores valores de matriz por peso de massa atômica.
- Índices de cargas Galvez: os índices, as médias e o total de cargas topológicas.
- Auto Correlação 2D: valores de auto correlação de uma estrutura topológica por peso de massa atômica.
- Carga: médias dos totais de carga positiva e negativa (carga de polarização).
- Índice de Aromaticidade: ocorrência de aromaticidade nas moléculas em estudo. Randic: a forma e o perfil molecular.
- Geométricos: a média da distância geométrica, índice gravitacional e excentricidade molecular.
- RDF: são medidas as funções radiais de distribuição por peso de massa atômica.

- 3D-Morse: são demonstrados os sinais 3D por peso de massa atômica e por volume de Van der Waals.
- WHIM: são medidos os índices de tamanho e forma direcionais por peso de massa atômica ou médias não ponderadas.
- Getaway: são verificados os totais e as médias de informações adquiridas.
- Grupos Funcionais: são verificados a ocorrência e os tipos de substituintes, sejam eles primários, secundários, terciários, aromáticos, isocianetos etc.
- Fragmentos Centro Atômico: são verificados, através de símbolos, a existência de alguns radicais como, por exemplo, C001, que pontua a existência grupos CH<sub>3</sub>R ou CH<sub>4</sub>.
- Empírico: são verificados o fator hidrofílico e o raio atômico.
- Propriedades: são verificados fragmentos de bases polares nas superfícies.

Para o cálculo dos descritores foram selecionados os compostos (chalconas) para a série treino.

Com os resultados obtidos do programa DRAGON 2.1, os descritores foram organizados no programa TOARTHUR para obtenção das matrizes de correlação com a atividade biológica (SAR).

Os programas SCAL, PCA, KNN e SIMCA são utilizados para verificar a adequação dos compostos em famílias conforme suas semelhanças estruturais. O SCAL escalona os valores de linha e coluna de cada molécula comparando uma a uma. Com os valores gerados no software SCAL, a PCA faz uma correlação dos parâmetros de cada composto e gera as Componentes Principais, PC's. As componentes principais de cada molécula irão determinar as diferenças entre elas. A PCA adquire os valores gerados no software SCAL a fim de obter as componentes principais que irão diferenciar as moléculas umas das outras (NICOLINI, 2005).

Os softwares KNN (*k-nearest neighbor*) muito conhecido como o método do vizinho mais próximo, e SIMCA (*Soft Independent Modeling by Class Analogy*), que utiliza modelos independentes de similaridade utilizando componentes principais, foram empregados para a confirmação das pré-classificações (SJÖSTRÖM e KOWALSKI, 1979; SABIN et al., 2004).

Equações de QSAR vêm sendo usadas para descrever, sobretudo, atividades biológicas entre séries diferentes de fármacos e candidatos a fármacos. Especialmente, dados de inibição de enzimas têm sido correlacionados com as propriedades físico-químicas com sucesso (KUBINYI, 1993).

A validação em QSAR constitui apenas a primeira etapa do planejamento, enquanto que a correlação por validação em termos de várias outras QSARs pode introduzir maior robustez ao modelo antes que ele seja testado na prática (FERREIRA et al., 2002).

O programa de BuildQSAR 1.0 (OLIVEIRA; GAUDIO, 2000) foi usado para selecionar as melhores combinações das variáveis e estabelecer modelos de QSAR com a regressão linear múltipla. Os valores do coeficiente de correlação (R), coeficiente de correlação quadrado ( $R^2$ ), o desvio padrão (s) e o teste de Fischer (F) foram avaliados. Então, foram construídas as matrizes de correlação e rejeitados valores acima de 0,4. O que se espera para valores de R e  $Q^2$  é o mais próximo possível de 1, que os valores de s e resíduos sejam o mais próximo possível de zero, o que representa um alto grau de previsibilidade (LIMA NETO *et al.*, 2006). Por exemplo, um valor de  $R^2 = 0,9$  é dito capaz de explicar 90% da variabilidade total dos valores observados da atividade biológica.

Foram analisados componentes principais e suas correlações, baseando-se nos 53 compostos que compõe as seis séries inicialmente selecionadas. Dessas análises, obtivemos valores de SINCA e KNN abaixo de 50%. Sendo necessária outra estratégia para o estudo desses compostos.

Nesse sentido, o passo seguinte foi agrupar as seis bases selecionadas, de acordo com suas semelhanças estruturais, em dois grandes grupos: Grupo 1, com as bases I, II, III e IV (Fig. 42) e Grupo 2, com as bases V e VI (Fig. 43) e refazer os cálculos que, então, resultaram em valores satisfatórios.

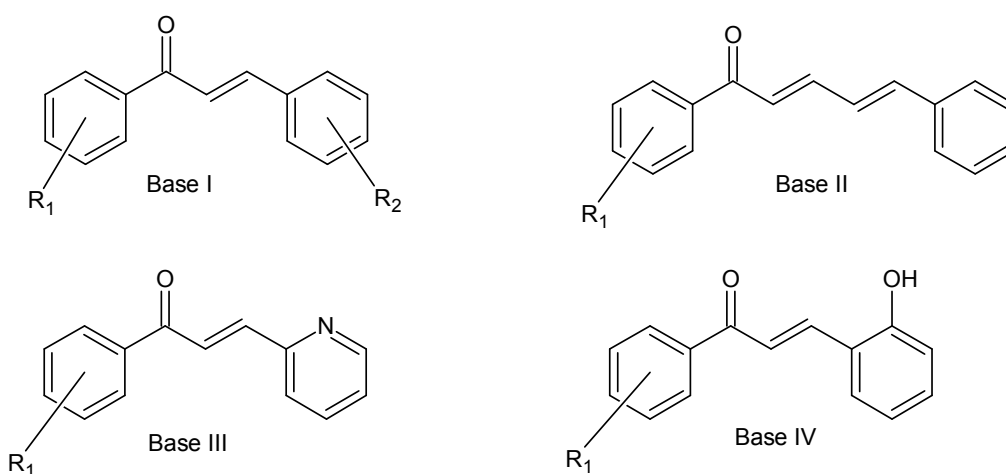
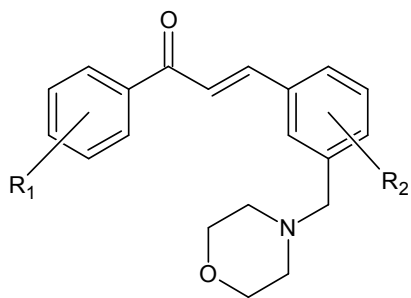
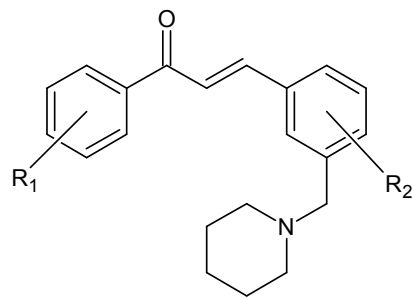


FIGURA 42: Bases estruturais do Grupo 1



Base V



Base VI

FIGURA 32: Bases estruturais do Grupo 2

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Síntese

#### 5.1.1 Síntese de chalconas e derivados

Como pode se observar nos dados apresentados, a série das chalconas (compostos de **1** a **13**) foi obtida com bons rendimentos (média em torno de 76%).

A obtenção de derivados (conjugados, piridínicos e hidroxilados), por sua vez, mostrou-se um pouco menos efetiva, apresentando rendimento médio, em torno de 62%. Os derivados bases de Mannich (compostos **35** a **56** – Fig. 36) tiveram rendimento médio inferior (em torno de 41%), o que condiz com as dificuldades de obtenção dos produtos finais, face à presença de impurezas e à ocorrência de reações concorrentes.

Os derivados hidrazinil pirimidínicos (Compostos **57** a **66** – Fig. 37) apresentaram um rendimento médio intermediário, diante dos demais, da ordem de 59%. O método de isolamento e a necessidade de purificação dos produtos contribuem para uma perda significativa no rendimento final da reação.

As séries que apresentaram menor rendimento, invariavelmente, também apresentaram maiores dificuldades no isolamento do produto reacional. A ocorrência de sub-produtos, que não puderam ser isolados, foi verificada, na maioria dos casos.

O método reacional, para a obtenção das chalconas foi elaborado, segundo a rota sintética descrita abaixo (Fig. 44):

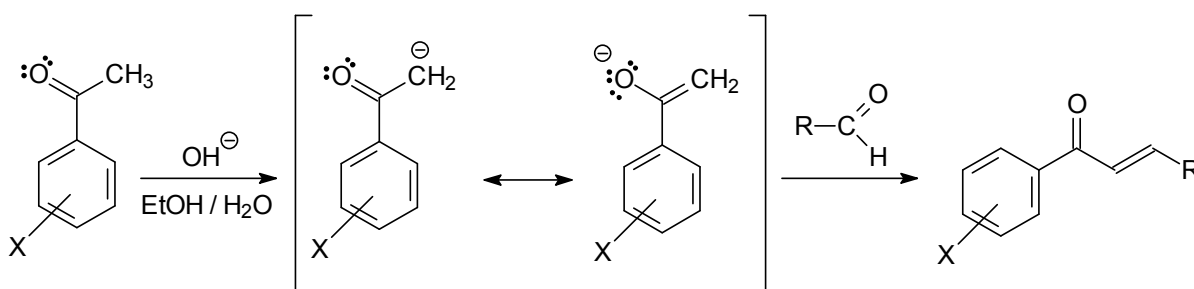


FIGURA 44: Rota sintética para a obtenção de chalconas



A molécula de chalcona é facilmente caracterizada por espectroscopia de Infra-vermelho, devido à presença de grupamentos funcionais característicos, como a carbonila e a insaturação conjugada à carbonila.

Na espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$  – RMN) ficam evidenciados, além dos anéis aromáticos, a insaturação olefínica que se faz presente em todos os compostos da série. Geralmente, os sinais dos prótons ligados aos carbonos  $\text{sp}^2$  da insaturação olefínica ficam sobrepostos aos sinais de prótons aromáticos, como ocorre no caso do composto 11 (Fig. 45), onde os sinais referentes aos prótons olefínicos se situam na região de 7,72ppm a 7,84ppm, sobrepostos pelo sinal dos prótons aromáticos posicionados em *orto* com relação ao grupo olefínico ligado ao anel.

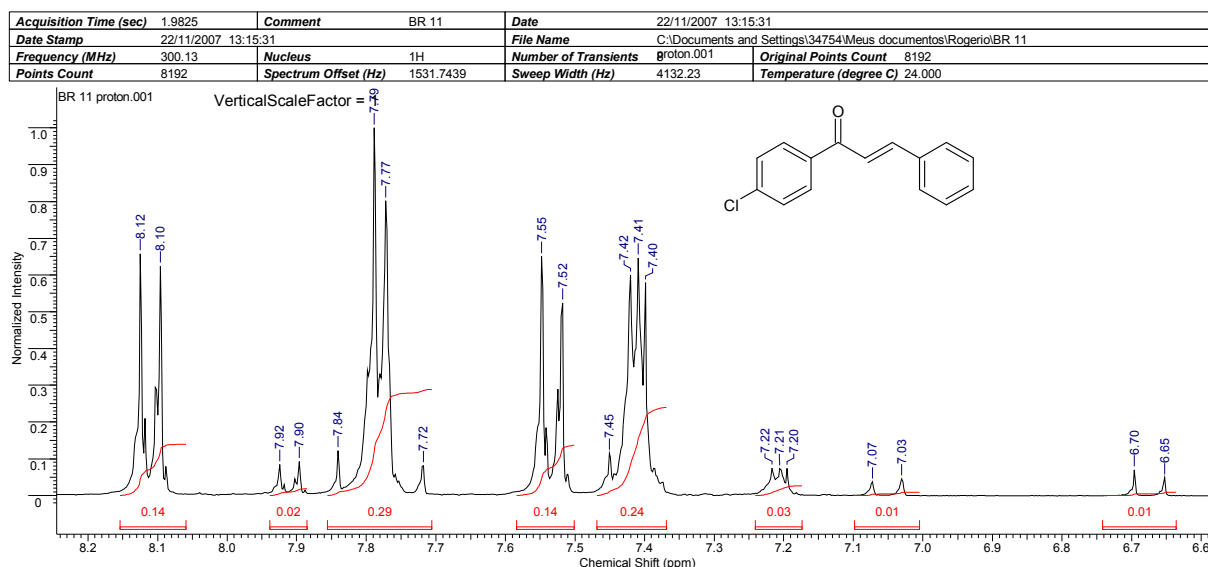


FIGURA 45: Espectro de RMN -  $^1\text{H}$  do Composto 11, a 300,13 MHz, em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

Outra contribuição da RMN, no caso das chalconas, é evidenciar a esteroquímica desses compostos, uma vez que a constante de acoplamento,  $J$ , entre os hidrogênios olefínicos ( $\text{H}_\alpha\text{-H}_\beta$ ) estando situada na faixa de 15 – 16 Hz, indica a pureza geométrica dos compostos – todos na configuração *E* (PAVIA, 1996).

Como confirmação adicional, para a caracterização dos compostos da série, pode-se observar que nos espectros de RMN -  $^{13}\text{C}$  desacoplado, o padrão de sinais é o esperado, coincidindo com o número e o deslocamento dos carbonos existentes em cada molécula, como é o caso apresentado para o composto 11 (Fig. 46), onde

se verificam os sinais referentes aos 10 tipos de carbono presentes na molécula (exceções são verificadas para os sinais nas regiões de 30ppm e 206ppm, referentes aos carbonos do solvente – acetona e aos sinais detectados em 129,09ppm e 140,10ppm – impurezas presentes na amostra analisada).

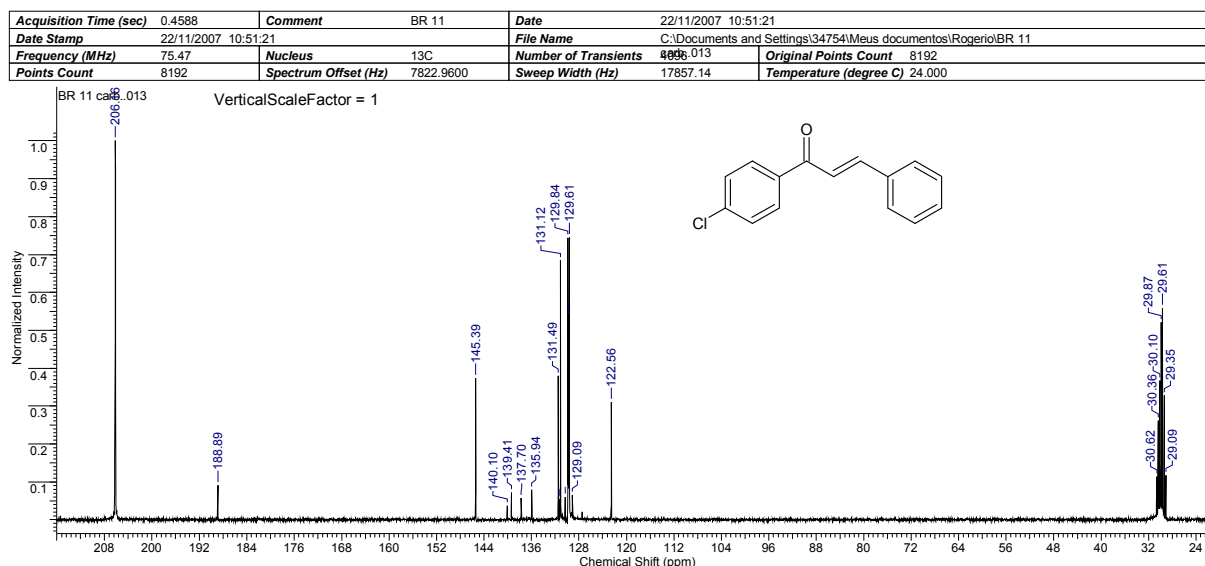


FIGURA 46: Espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  do Composto 11, a 75,47 MHz, em  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

No caso dos derivados bases de Mannich, rendimentos aquém do esperado foram obtidos. Dificuldades no isolamento dos produtos reacionais foram recorrentes, conforme já previam trabalhos anteriores (PANDEYA et al., 1999).

O mecanismo tradicional, conhecido para a formação de bases de Mannich prevê, num primeiro momento, a reação entre o formol e uma amina secundária, em meio ácido, formando a espécie hemi-aminal que, após a eliminação de água, gera o íon imínium (Fig. 47).

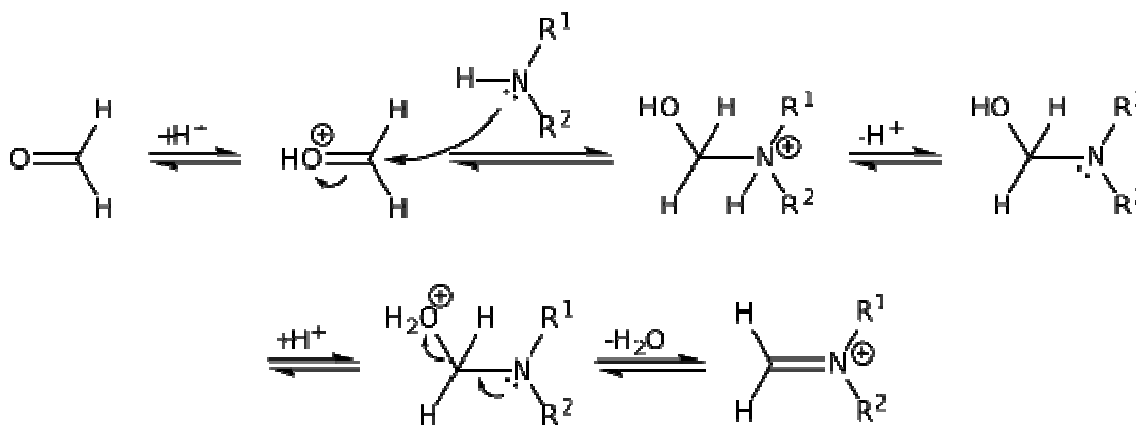


FIGURA 33: Formação do íon imínium, na reação de Mannich

Sendo a reação de Mannich clássica para compostos carbonilados, e considerando que a mesma esteja ocorrendo em meio ácido, é freqüente na literatura descrever-se a reação com um substrato carbonilado (especialmente o cetônico) que pode tautomerizar (Fig. 48) à forma enólica (MITSUMORI et al, 2006).

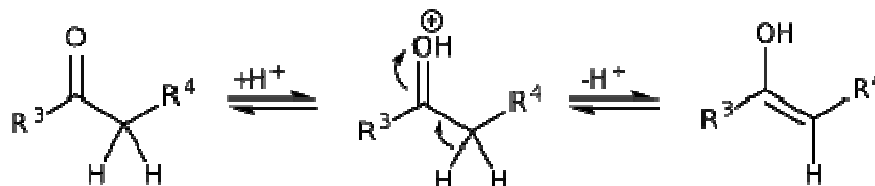


FIGURA 48: Tautomerização de um substrato cetônico

A forma enólica do substrato cetônico ataca, então, o íon imínium proporcionando a formação da base de Mannich (Fig. 49).

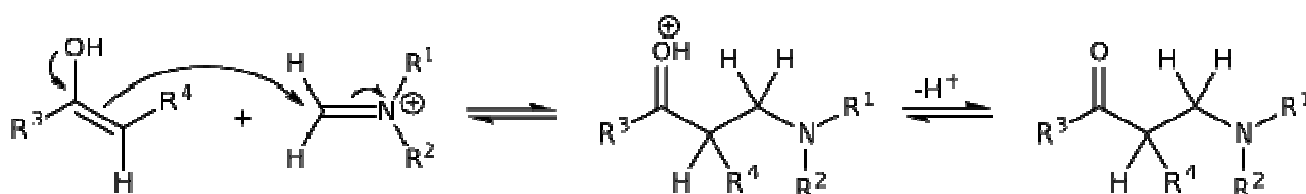


FIGURA 49: Formação da base de Mannich

Contudo, a fonte de nucleofilicidade não precisa ser necessariamente, advinda de uma estrutura enólica. Substratos aromáticos, cujos anéis possuem densidade eletrônica suficiente para interagir com o íon imínium numa reação de substituição eletrofílica, podem resultar em moléculas aminoalquiladas: a rigor, bases de Mannich (BURCKHALTER et al., 1964; REDDY, 2008).

As bases de Mannich sintetizadas neste trabalho tiveram esta característica. As chalconas foram os substratos aromáticos aqui utilizados e o íon imínium foi gerado a partir da morfolina e da piperidina, passando a constituir-se como um eletrófilo para a substituição eletrofílica aromática nos anéis teoricamente mais ativados das chalconas. O padrão de substituição observado, em geral, obedeceu às regras de orientação para as reações de substituição eletrofílica aromática.

Estima-se que a ocorrência de aminoalquilação tenha sido preferencial em um dos anéis da chalcona (anel B), porque este anel, em todos os casos, possui maior densidade eletrônica (se comparado ao anel A) e, portanto, está mais ativado para a substituição eletrofílica.

Pode-se, então, propor que no caso das reações de aminoalquilação das chalconas, a primeira etapa da reação de Mannich (formação do íon imínium) seja idêntica ao mecanismo clássico e que a partir da formação deste eletrófilo tem-se a sequência mostrada na Figura 50:

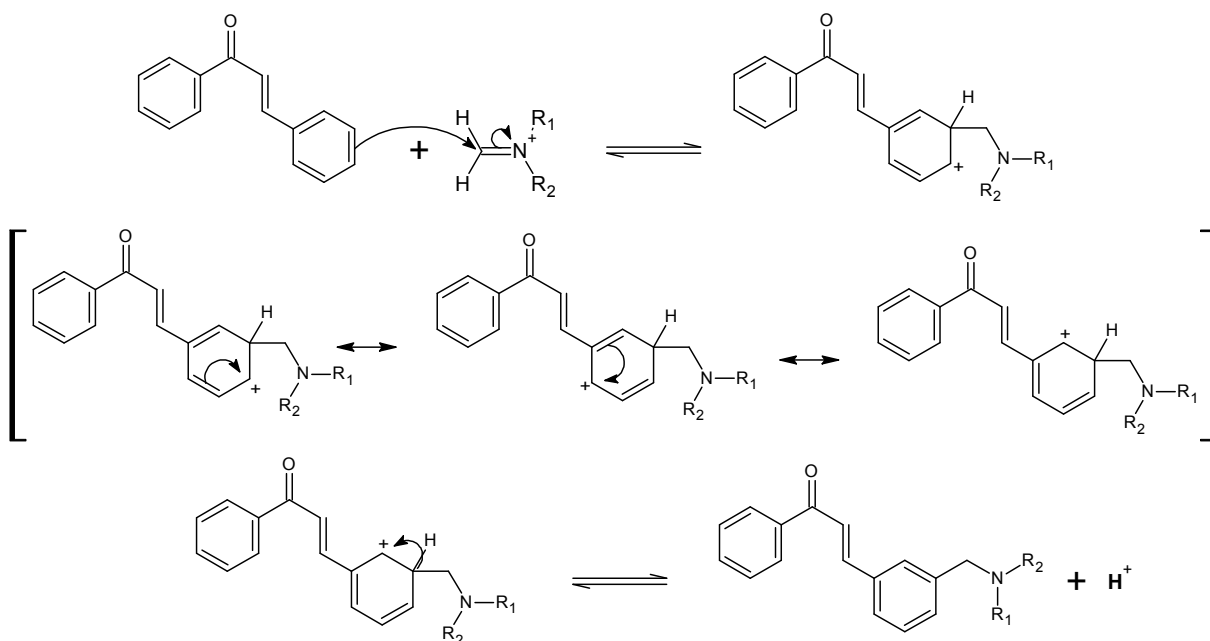


FIGURA 50: Formação da base de Mannich na molécula de chalcona

A aminoalquilação de substratos aromáticos, pela reação de Mannich, tem considerável importância para a síntese e modificação de compostos biologicamente ativos. Esta técnica proporciona o conveniente acesso a blocos de construção sintética muito úteis, pelo fato de que o grupo amino resultante pode ser facilmente convertido à vários grupamentos funcionais, particularmente, a sais de amônio quaternários, para o aumento da solubilidade em água (REDDY et al., 2008).

Os compostos derivados do cinamaldeído foram de fácil síntese e invariavelmente apresentam forte coloração, devido ao aumento da conjugação pela presença de uma insaturação adicional, o que intensifica sua capacidade cromofórica. O sistema conjugado possibilita, ainda, que os sinais referentes aos prótons aromáticos e olefinicos, na espectroscopia de ressonância magnética nuclear, sejam deslocados a campo baixo, como mostra a Figura 51, que representa o espectro do composto 20, onde os prótons aparecem no intervalo de 7,2 ppm a 8,05 ppm.

28/7/2008 14:04:12

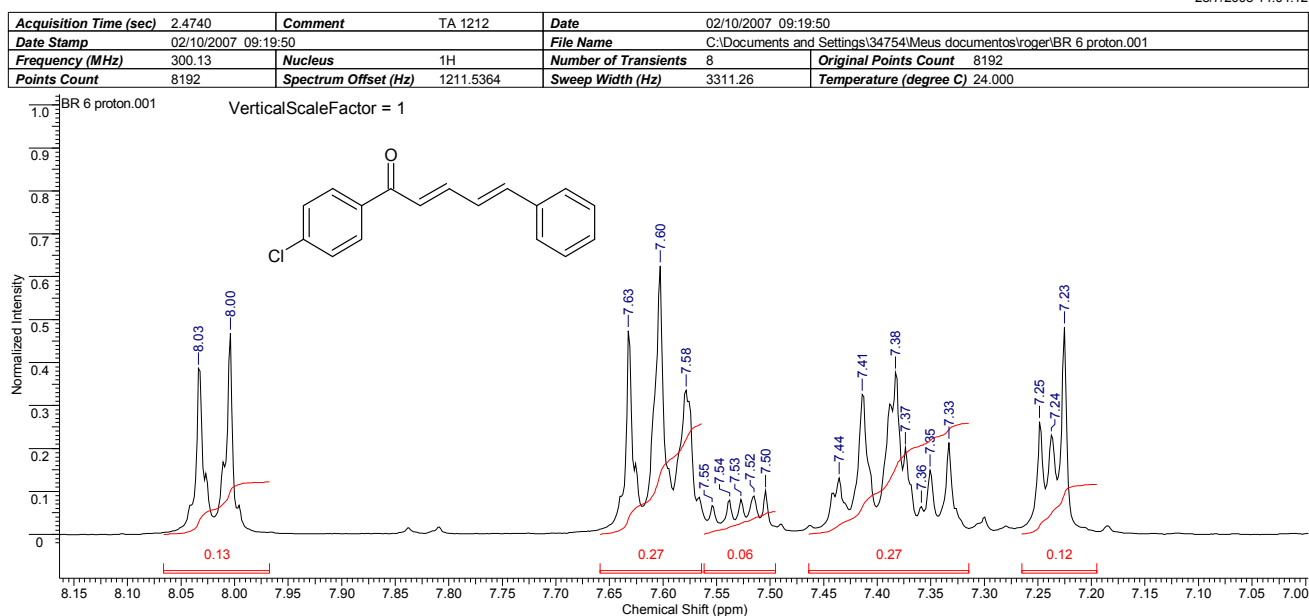


FIGURA 51: Espectro de RMN -  $^1\text{H}$  do Composto 20, a 300,13 MHz, em  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

Pode-se observar, na Figura 51, que os prótons aromáticos aparecem nas seguintes regiões do espectro: em 8ppm, os prótons mais próximos à carbonila. Na região de 7,65ppm a 7,60ppm aparecem os prótons próximos ao cloro. De 7,60ppm a 7,55ppm registram-se os prótons aromáticos próximos à insaturação olefínica ligada ao anel. Na região de 7,55ppm a 7,50ppm aparece o próton posicionado em posição para à insaturação olefínica ligada ao anel e na região de 7,25ppm aparecem os prótons posicionados em meta. Os prótons pertencentes às insaturações alifáticas conjugadas estão situados entre 7,45ppm e 7,30ppm.

Verifica-se, ainda, que as constantes de acoplamento ( $J$ ) dos prótons das ligações duplas alifáticas, presentes nas moléculas de toda a série de derivados do cinamaldeído, situam-se acima de 15 Hz, o que estabelece a estereoquímica destas moléculas na configuração *E* (PAVIA et al., 1996).

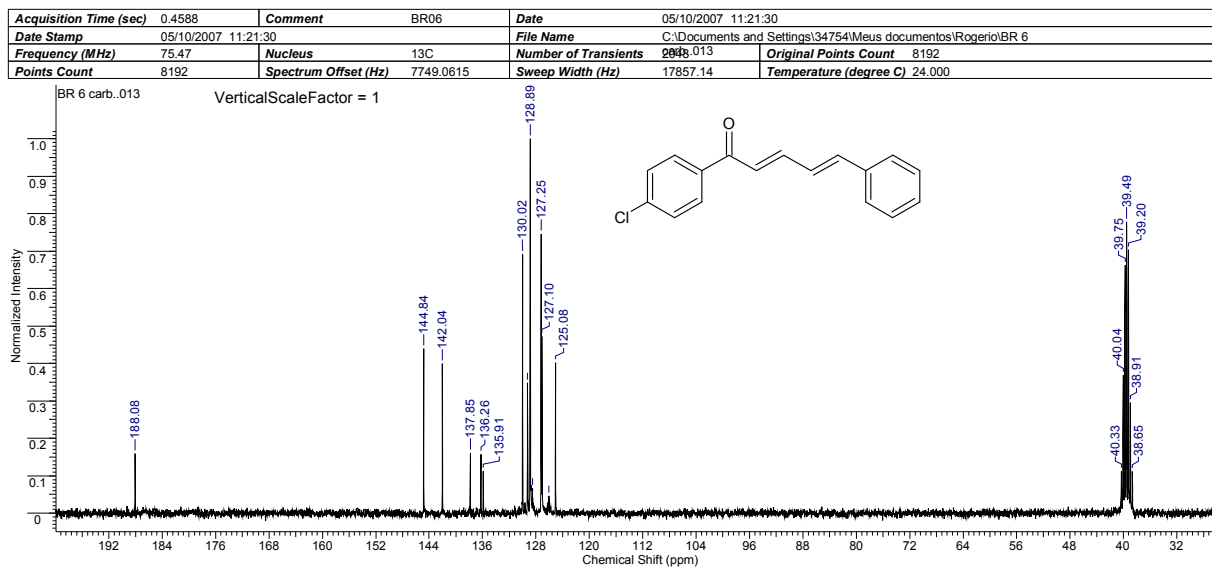


FIGURA 52: Espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  do Composto 20, a 75,47 MHz, em  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

No espectro de RMN –  $^{13}\text{C}$  desacoplado (Fig. 52) ficam bem evidenciados os sinais relativos aos carbonos presentes na molécula, como por exemplo a carbonila, em 188,08ppm e os carbonos olefínicos situados, respectivamente, em 125,08ppm, 126,95ppm, 141,75ppm e 144,85ppm.

Os compostos derivados do 2-piridinocarboxialdeído (Compostos **21** a **27** – Fig. 34) foram obtidos em reações, marcadamente, mais lentas. O isolamento dos produtos reacionais foi realizado por precipitação. Todos os derivados tiveram que ser purificados por cromatografia de coluna, face à presença de impurezas não isoladas por recristalização.

As chalconas hidroxiladas, derivadas do salicilaldeído (compostos **28** a **34** – Fig. 35), foram obtidas em reações que exigiram condições mais energéticas. Invariavelmente, um aparato de refluxo foi usado para esta série. Os derivados, depois de isolados, foram purificados, em sua maioria, por cromatografia de coluna. Impurezas, que já estavam presentes no reagente de partida (aldeído), não puderam ser retiradas previamente pelas técnicas de purificação usuais (destilação, por exemplo) e acabaram por dificultar o isolamento dos produtos reacionais puros. Nesses compostos, a maior densidade eletrônica de um dos anéis aromáticos (face à presença do grupamento hidroxil) diminui a eletronfilicidade do carbono carbonílico proveniente do aldeído, dificultando o ataque do carbânion (formado *in situ* pelo ataque da base forte a um hidrogênio alfa da acetofenona) ao centro eletrofílico.

Apesar de algumas dificuldades no isolamento dos produtos reacionais, obteve-se sucesso na obtenção de chalconas e derivados. Isso foi aferido através do

uso do conjunto de técnicas espectroscópicas e analíticas que possibilitou a identificação segura de todos os compostos sintetizados.

### 5.1.2 Síntese de hidrazinil-pirimidinas

As hidrazinil-pirimidinas são derivadas das chalconas (matrizes da primeira série – compostos **1** a **13** – Fig. 32 - com algumas modificações). O método proposto por Pandeya e colaboradores (1999) descreve uma síntese simples, de alto rendimento, onde a chalcona original reage, em meio básico, com hidrocloreto de aminoguanidina em meio etanólico.

Os compostos pirimidínicos, sintetizados neste trabalho, não foram de fácil preparação e isolamento. Os rendimentos reacionais ficaram aquém daqueles obtidos na literatura (PANDEYA et al., 1999). Fatores como a pureza dos reagentes e condições reacionais não totalmente descritas pelo autor, podem ter influenciado na preparação desses compostos.

### 5.1.3 Síntese dos derivados pirimidilamino-maleimídicos

Os derivados pirimidilamino-maleimídicos foram obtidos a partir de uma reação já bem conhecida, uma vez que a literatura reporta muitos trabalhos envolvendo a síntese de maleimidas (CORRÊA, 1997; CORRÊA et al., 1997; CECHINEL FILHO et al., 1994(a,b); CORRÊA et al., 1998; LIMA et al., 1999; PRADO et al., 2004; LÓPES et al., 2005; COSTA et al., 2007; SORTINO et al., 2008; YUNES et al., 2008).

A reação envolve a formação e isolamento de um composto intermediário, o ácido N-pirimidilamino maleâmico (III), que se origina do ataque nucleofílico da pirimidino hidrazina (II) ao anidrido maleico (I). O ácido âmico é, então, convertido à respectiva pirimidilamino maleimida (IV), conforme a reação representada na Figura 53.

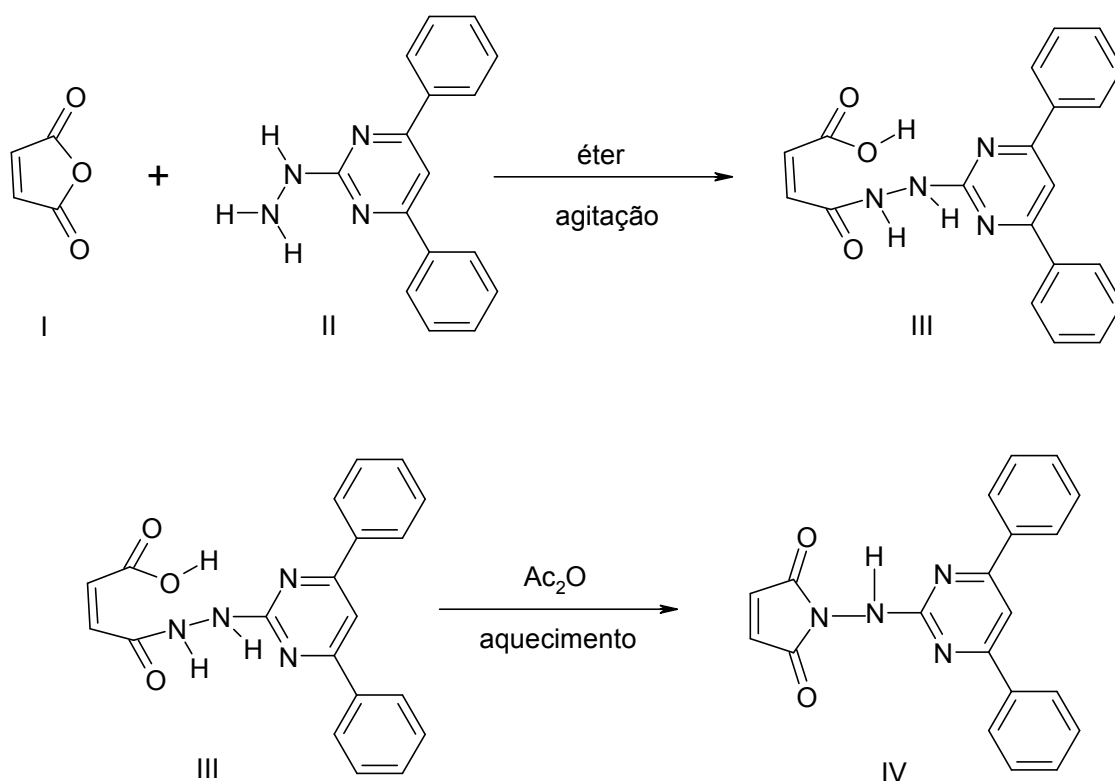


FIGURA 53: Esquema reacional da obtenção do ácido N-pirimidilamino maleâmico (III) e da pirimidilamino maleimida (IV)

A obtenção do ácido âmico e da imida cíclica podem ser confirmadas, principalmente, por espectroscopia de infra-vermelho (NUNES, 1986 ; CORRÊA, 1997). A caracterização é facilitada, uma vez que as bandas de absorção das carbonilas imídicas são características: uma banda fraca na região de  $1780\text{ Cm}^{-1}$  e uma banda forte na região de  $1730\text{ Cm}^{-1}$ , correspondentes às absorções assimétricas e simétricas, respectivamente, e uma banda forte em  $1670\text{ Cm}^{-1}$ . A deformação axial de N-H se verifica na região de  $3400\text{ cm}^{-1}$ . O ácido âmico pode ser prontamente diferenciado da imida cíclica pela presença da banda característica de estiramento do grupo hidroxila (*broad band*), na região de  $3400\text{-}3200\text{ Cm}^{-1}$ , o que não se verifica no caso das imidas (Fig. 54).



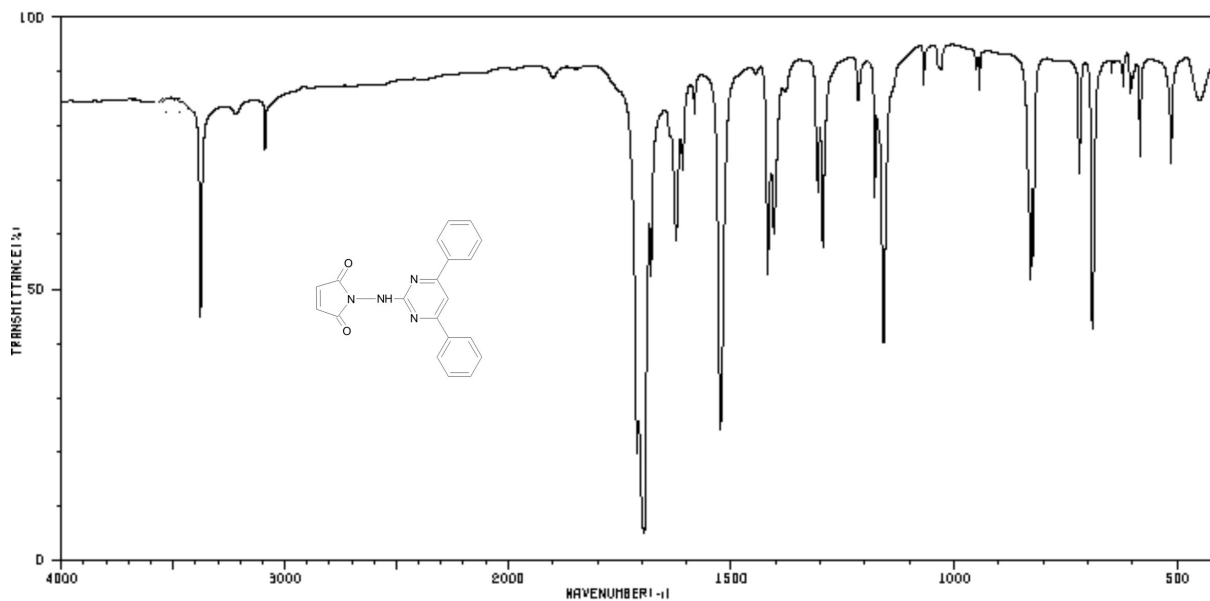


FIGURA 54: Espectro de FT-IR, em pastilha de KBr, da pirimidilamino maleimida – Composto 70

O espectro de RMN -  $^1\text{H}$  das pirimidilamino maleimidas é importante na caracterização destes compostos por proporcionar a identificação inequívoca dos prótons olefínicos, presentes no anel imídico. Como se pode observar no espectro do composto 70 (Fig. 55), estes prótons aparecem como um simpleto, na região de 7,24ppm. Outro sinal importante, para a caracterização da série, é o sinal de próton intercambiável, referente ao grupo NH, na região de 8,07ppm.

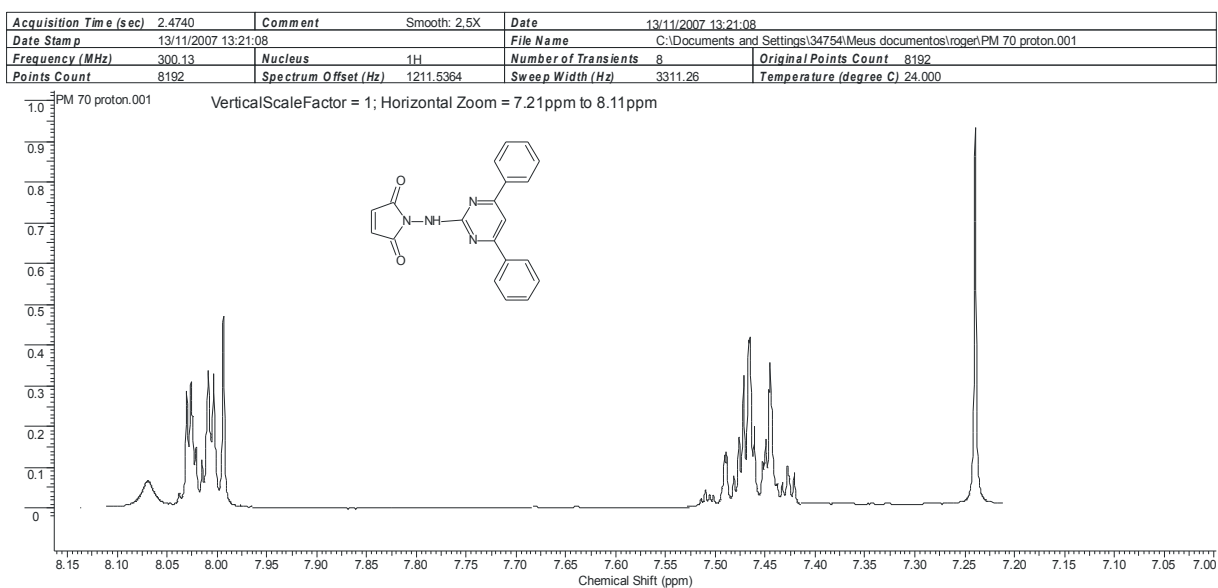


FIGURA 55: Espectro de RMN -  $^1\text{H}$  do Composto 70, a 300,13 MHz, em  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

#### 5.1.4 Síntese dos derivados adutos de Diels-Alder

A reação de Diels-Alder é considerada uma ferramenta poderosa, para o químico orgânico, na obtenção de compostos cíclicos (BRUICE, 2006). Normalmente, ela ocorre em condições brandas. Utilizou-se a agitação magnética, à temperatura ambiente, ou um refluxo suave, haja vista que condições reacionais mais severas levaram à decomposição do produto reacional. Os solventes utilizados (benzeno e tolueno) foram escolhidos após inúmeros testes, incluindo o uso de catalisadores (ácidos de Lewis).

A reação de Diels-Alder não ocorre somente em solução. Muitas vezes, ela acaba se processando em via superficial, mesmo que na presença de solvente. Tal característica possibilita que, mesmo com substratos insolúveis, solventes de polaridade adequada e características termodinâmicas específicas para a cicloadição possam ser utilizados (NUNES, 1986).

No caso dos adutos (77 a 81), todos foram obtidos com bons rendimentos reacionais, apesar de algumas reações serem lentas e exigirem constante monitoramento.

A identificação das moléculas foi realizada pelas técnicas analíticas e espectroscópicas já descritas, especialmente, a RMN –  $^1\text{H}$  (Fig. 56), que possibilita a aquisição de informações importantes quanto à estereoquímica dos compostos.

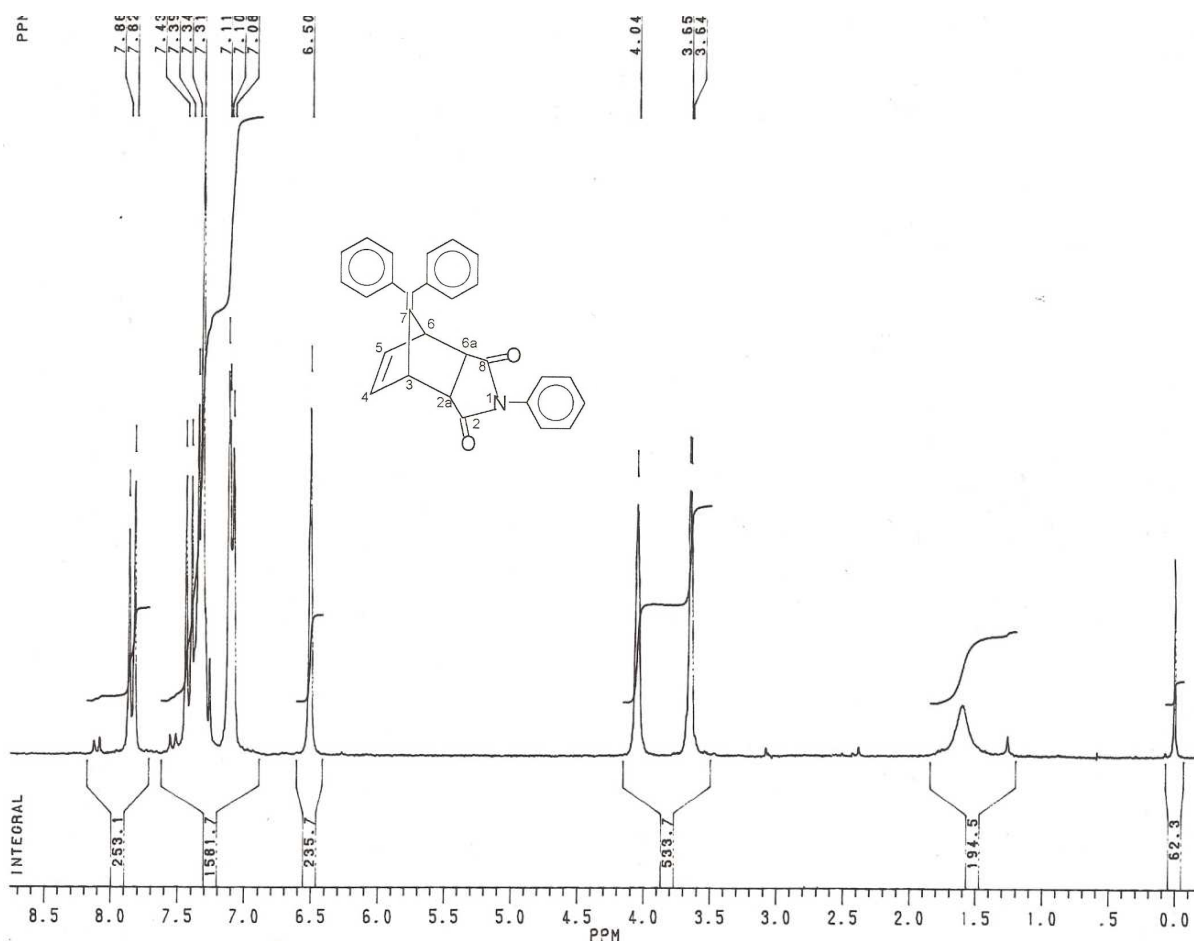


FIGURA 56: Espectro de RMN -  $^1\text{H}$  do Composto 80, a 200 MHz, em  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

A estrutura bicíclica do composto 80 (Fig. 57) demonstra a importância da RMN para a confirmação da estrutura molecular. Neste composto, o posicionamento dos hidrogênios bicíclicos (2a e 6a) determinará se a molécula assume a configuração *endo* (os dois hidrogênios dispostos para o plano superior) ou *exo* (os dois hidrogênios dispostos para o plano inferior). Os hidrogênios  $\text{H}_{2a}$  e  $\text{H}_{6a}$ , em estruturas anelares condensadas, a exemplo do aduto 80, mostram uma diferença significativa no deslocamento químico e na multiplicidade dos sinais, quando em posições *endo* ou *exo*. Os prótons *endo* (isômero *exo*) aparecem no espectro na forma de um simpleto. Neste arranjo, o ângulo diedral  $\phi$  entre os prótons  $\text{H}_{2a,6a}$  e  $\text{H}_{3,6}$  fica muito próximo a  $90^\circ$ , o que, segundo a equação de Karplus (PAVIA et al., 1996) e o diagrama dela derivado (Fig. 58), resulta numa constante de acoplamento muito pequena (a  $90^\circ$ ,  $J$  tende a zero), enquanto que os prótons *exo* (derivados *endo*) apresentam-se como um padrão de quatro linhas que possuem deslocamento químico maior (campo mais baixo), comparados aos prótons *endo* (EGGELTE et al., 1973 ; NUNES, 1986; CORRÊA, 1997).

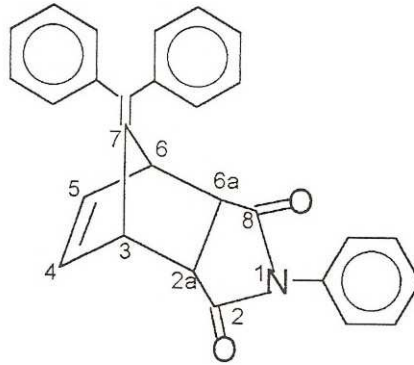


FIGURA 57: Estrutura molecular do composto 80 destacando as posições do biciclo

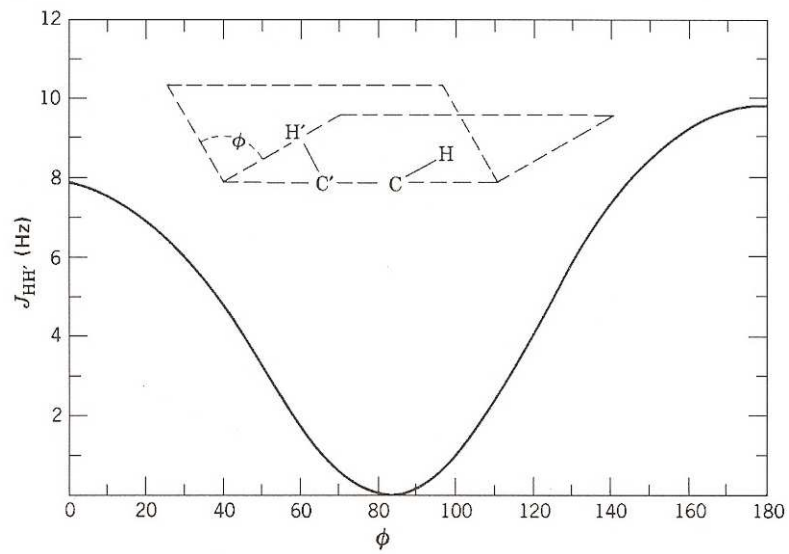


FIGURA 58: Diagrama de Karplus

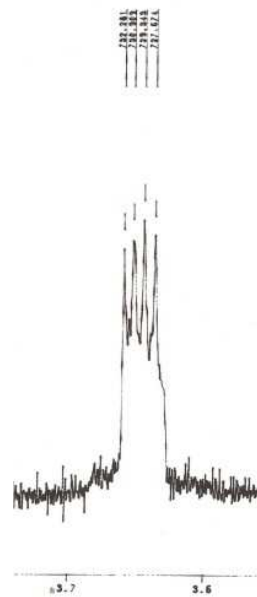


FIGURA 59: Ampliação da região de 3,65ppm, do espectro de RMN –  $^1\text{H}$  do composto 80

O padrão esperado para os sinais referentes aos prótons bicíclicos está de acordo com o que foi visto na prática (Figs. 56 e 59), já que se pode observar que os prótons  $H_{2a}$  e  $H_{6a}$  se apresentam como um padrão de 4 linhas na região de 3,65ppm. Este sinal ocorre devido à presença de dois dupletos, referentes ao acoplamento dos hidrogênios bicíclicos com os hidrogênios cabeça-de-ponte ( $H_{6a} - H_6$ ;  $H_{2a} - H_3$ ) e ainda, a uma interação à longa distância, onde o acoplamento ocorre na forma de “W” entre os prótons  $H_6 - H_{6a} - H_{2a}$  (Fig. 60).

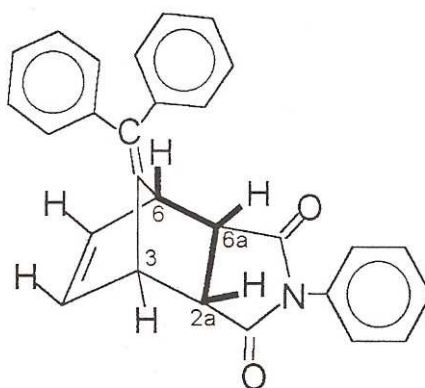


FIGURA 60: Acoplamento em “W”

Ainda com relação aos adutos de Diels-Alder e suas possibilidades de arranjo estereoquímico, pode-se prever a predominância do isômero *endo* na obtenção dos produtos de síntese, quando se reage a N-fenilmaleimida (como dienófilo) e o 1-metóxi-1,3-ciclo-hexadieno (como dieno), como no caso do composto 78. Frequentemente, as análises de interações de orbital secundárias (SOI), propostas por Hoffmann and Woodward (HOFFMANN e WOODWARD, 1965), são usadas para justificar esta preferência. De acordo com esta regra, o principal estereoisômero na reação de Diels Alder é aquele que é formado através da máxima acumulação de duplas ligações. Em ciclo-adições térmicas [4+2] as SOI consistem de interação (estabilizadora) entre dois elétrons não envolvidos na formação ou clivagem de ligações sigma.

Estudos teóricos (fase gasosa) utilizando o algoritmo hamiltoniano AM1 para a reação acima citada indicam que o estado de transição *endo* é mais estável do que o *exo* em cerca de 1,00 kcal/mol. Esta diferença de estabilidade indica que a constante de equilíbrio para o processo  $\text{exo} \rightleftharpoons \text{endo}$  é de 63,3 a 25°C e o equilíbrio

está 90% deslocado para a formação do isômero endo. Além disso, uma comparação das mudanças dos ângulos de diedro definidos pelos átomos de carbono 8,11,10,14 no estado fundamental (estrutura 1a) e no estado de transição (estrutura 1b), para as retro reações, nos permite determinar o valor de  $\Delta d$ , que é uma medida da extensão da rotação do pseudopiano do dienófilo incipiente (FOX et al., 1987). Este valor para o isômero endo ( $\Delta d_{\text{endo}}$ ) é  $125,8^\circ - 115,1^\circ = 10,7^\circ$ . Para o isômero exo  $\Delta d_{\text{exo}}$  é igual a  $125,2^\circ - 114,7^\circ = 10,5^\circ$ . A diferença entre os ângulos de diedro *endo* e *exo* [ $\Delta(\Delta d)$ ] é muito pequena ( $0,2^\circ$ ). Isto pode ser interpretado como ausência significativa de impedimento estéreo quando dieno e dienófilo se aproximam durante a formação do estado de transição (FOX, 1987).

Assumindo que interações estéreas não são significativas, pode-se avaliar as SOI para a reação de Diels Alder em questão, aplicando-se a teoria de perturbação de segunda ordem (ARRIETA, 2001; SALEM, 1968). De acordo com este modelo, se interações primárias e secundárias estão envolvidas, a energia de estabilização  $\Delta E_{p+s}$ , associada com os estágios iniciais da cicloadição, pode ser descrita como:

$$\Delta E_{p+s} = 8/\Delta\varepsilon(p^2 + 2ps + s^2) \quad (1)$$

onde

$\Delta\varepsilon = \varepsilon_{\text{dieno}}^H - \varepsilon_{\text{dienófilo}}^L$ ,  $p$  é o termo da interação primária (leva a formação de ligações  $\sigma$ ).  $p$  é definido como

$$p = c_{11}^H c_{17}^L \beta_{12} \quad (2)$$

De modo similar,  $S$ , o termo que mede interações secundárias, é:

$$S = c_8^H c_{16}^L \beta_{34} \quad (3)$$

Nas equações (2) e (3) o termo  $\beta_{ij}$  se refere à integral de ressonância entre os átomos  $i$  e  $j$  e  $c_i^H$  e  $c_j^L$ , que são os coeficientes de expansão do HOMO e LUMO do dieno e dienófilo respectivamente.

Caso somente interações primárias sejam relevantes,  $\Delta E_p$  é igual a:

$$\Delta E_p = 8/\Delta \epsilon p^2 \quad (4)$$

Adotando a aproximação de Mulliken (MULLIKEN,1949):

$$\beta_{ij} = \beta_{2p}^c [-1 - \zeta R_{ij} - \zeta^2 R_{ij}^2/5 + 2 \zeta^3 R_{ij}^3/15 + \zeta^4 R_{ij}^4/15] \exp(-\zeta R_{ij}) \quad (5)$$

onde  $\zeta$  é o expoente de Slater e  $R_{ij}$  a distância interatômica. Os valores de  $\beta_{2p}^c = -178,01$  kcal/mol e  $\zeta = 3,185$  angstrom<sup>-1</sup> foram propostos por Dewar (DEWAR e STORCH,1985).

A resolução das equações 1 a 5 para estruturas sob a coordenada intrínseca da reação (IRC), nas quais a integral de sobreposição é menor que 0,01 (estruturas I a IV), conduz às relações expressas na Tabela 2:

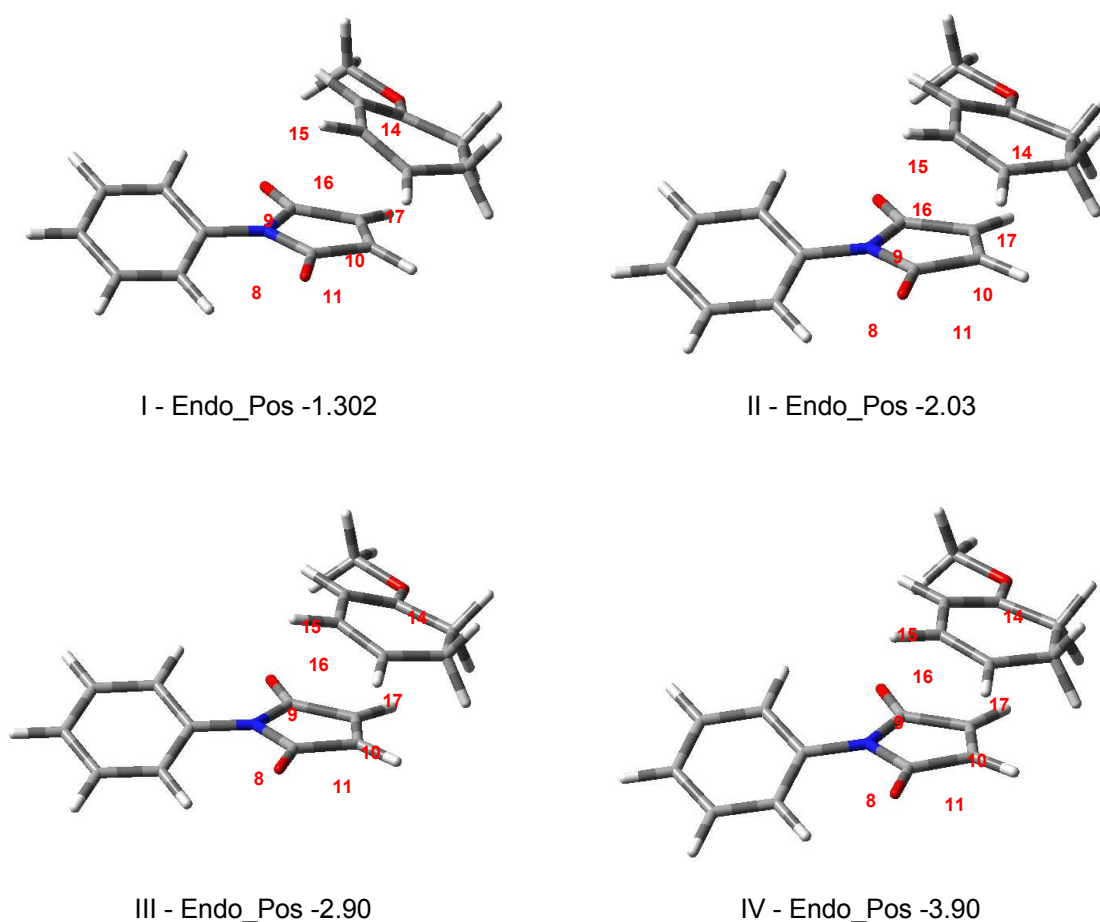
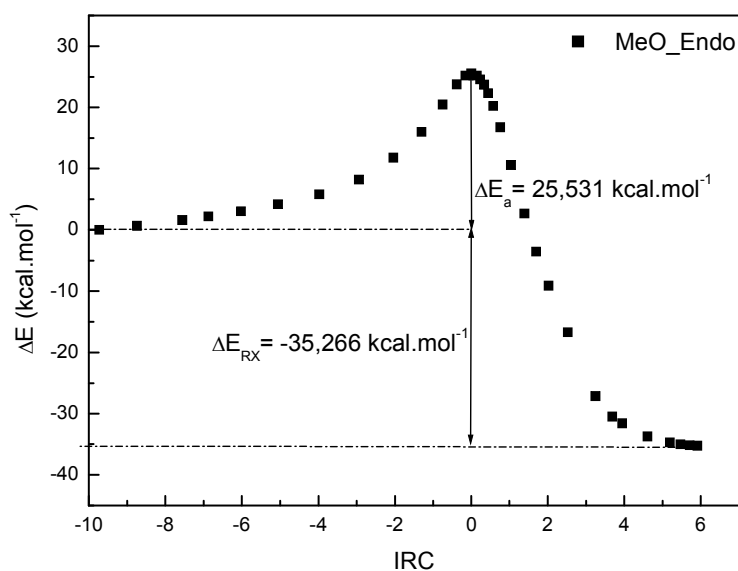


FIGURA 61: Estruturas sob a IRC – integral de sobreposição menor que 0,01

TABELA 2: Contribuições das interações secundárias para a estabilização do estado de transição na formação do isômero *endo*

IRC	R <sub>9,15</sub>	R <sub>8,16</sub>	R <sub>10,14</sub>	R <sub>11,17</sub>	s	p	ΔE <sub>p+s</sub>	ΔE <sub>p</sub>
-3,97	3,112	3,095	2,824	2,820	-0,79	-2,83	-0,64	-0,39
-2,90	3,069	3,021	2,714	2,653	-0,92	-3,80	-1,08	-0,70
-2,03	3,029	2,962	2,589	2,482	-1,02	-5,03	-1,78	-1,23
-1,30	3,006	2,930	2,486	2,343	-1,08	-6,23	-2,55	-1,88

A partir dos dados pode-se tecer duas considerações sobre as contribuições das interações secundárias para a estabilização do estado de transição para a formação do isômero *endo*:

FIGURA 62: Coordenada intrínseca para a reação de cicloadição entre N-fenilmaleimida e 1-metóxi-1,3-ciclo-hexadieno durante a formação do isômero *endo*

I) se definirmos  $\Delta E_{p+s} - \Delta E_p$  como  $\Delta E_{\text{endo}} - \Delta E_{\text{exo}}$ , torna-se notória a maior estabilização do isômero *endo*, e conseqüentemente a estereoespecificidade, da cicloadição; II) a razão  $\Delta E_{p+s} / \Delta E_p$  mostra que a energia de estabilização associada à interação secundária é importante nos estágios iniciais da reação, ou seja, não é a natureza das interações intrínsecas ao estado de transição que definem a estereoquímica da reação, mas a natureza das interações que são estabelecidas durante a formação do complexo  $\sigma$  momentos antes da formação do estado de transição para a reação de cicloadição (Figura 62).



A Figura 63 mostra a coordenada intrínseca da reação para a formação do isômero exo. A comparação das duas figuras revela que a formação do isômero endo ocorre por controle cinético, enquanto o isômero exo tem sua formação controlada termodinamicamente. Pode-se associar a maior estabilidade do estado de transição para o produto endo às interações secundárias de orbitais como determinadas para as estruturas na coordenada intrínseca de reação.

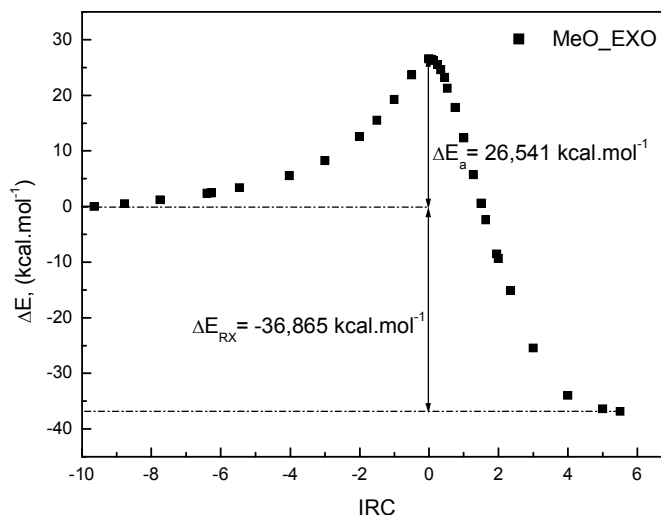


FIGURA 63: Coordenada intrínseca para a reação de cicloadição entre N-fenilmaleimida e 1-metóxi-1,3-ciclo-hexadieno durante a formação do isômero exo

## 5.2 Atividade biológica

### 5.2.1 Atividade antinociceptiva de chalconas e derivados

Todos os compostos sintetizados foram avaliados quanto à ação antinociceptiva. Os resultados demonstraram uma possível relação entre parâmetros estruturais e a atividade biológica mensurada.

A seguir, são apresentados os resultados obtidos nos ensaios de avaliação da atividade antinociceptiva para os derivados 1 a 66, dentro de cada série produzida. Além dos grupos controle, os resultados também foram comparados

àqueles relacionados aos fármacos de referência aspirina, paracetamol e diclofenaco, obtidos nas mesmas condições experimentais.

TABELA 3: Efeito dos compostos 01 a 13 e alguns fármacos de referência, administrados intraperitonealmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6% (*writhing test*), em camundongos

Composto	DI <sub>50</sub> (µM)	IM (%)
01	45,5 (23,3 – 82,5)	90 ± 4,0
02	9,0 (5,0 – 15,8)	91 ± 4,0
03	16,8 (7,3 – 38,4)	92 ± 3,0
04	99,7 (44,2 – 224,6)	75 ± 5,0
05	108,3 (64,9 – 176,9)	65 ± 5,0
06	16,0 (11,8 – 21,8)	97 ± 2,0
07	35,5 (28,8 – 43,6)	54 ± 3,0
08	113,4 (76,7 – 167,8)	80 ± 1,0
09	113,9 (72,3 – 180,6)	95 ± 2,0
10	137,8 (103,1 – 184,2)	88 ± 3,0
11	13,0 (8,8 – 19,5)	93 ± 1,0
12	29,3 (13,8 – 50,3)	94 ± 2,0
13	21,0 (12,7 – 34,0)	96 ± 4,0
Aspirina	133,2 (73,0 – 243,1)	83 ± 2,0
Paracetamol	125,0 (104,0 – 150,0)	88 ± 1,0
Diclofenaco	38,0 (29,5 – 49,0)	93 ± 7,0

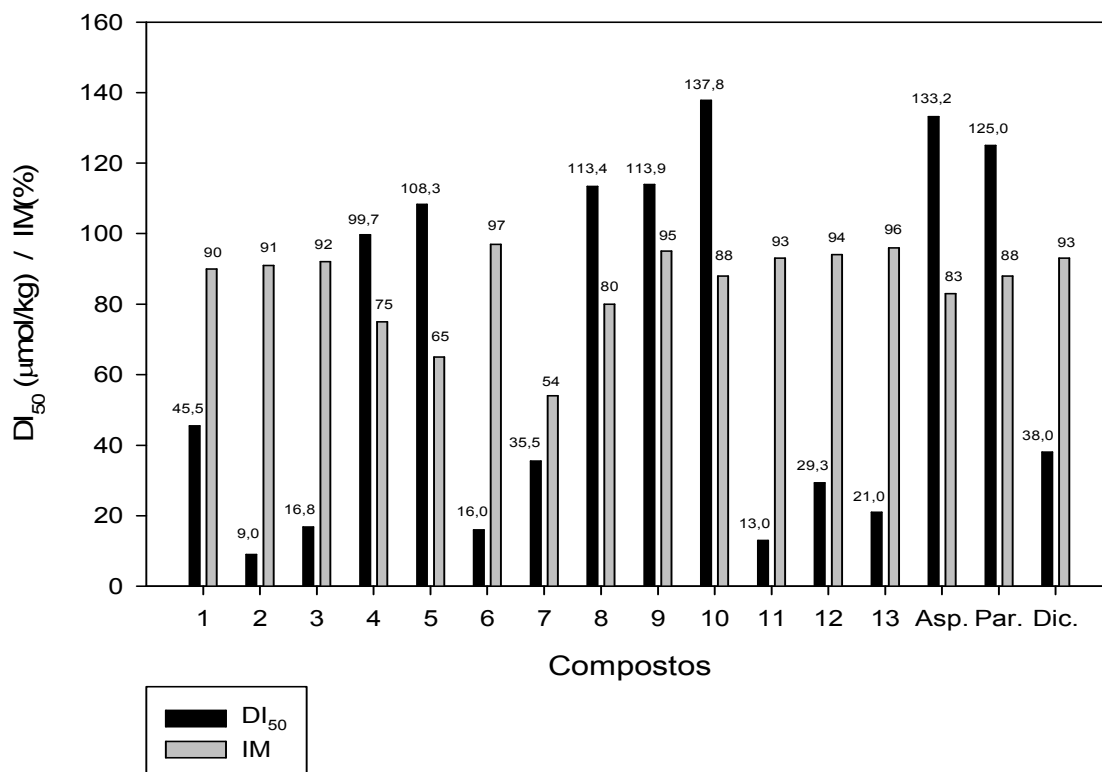


GRÁFICO 1: DI<sub>50</sub> (µM) e IM (%), das chalconas sintetizadas, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundongos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica

TABELA 4: Efeito dos compostos 14 a 20 e alguns fármacos de referência, dados intraperitonalmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6% (*writhing test*), em camundongos

Composto	DI <sub>50</sub> (µM)	IM (%)
14	27,6 (33,8 – 23,3)	92 ± 2,0
15	10,8 (17,3 – 5,4)	100
16	34,3 (47,4 – 23,1)	88 ± 4,0
17	52,2 (66,7 – 38,4)	82 ± 1,0
18	12,3 (15,8 – 9,7)	98 ± 2,0
19	17,6 (28,9 – 8,0)	96 ± 4,0
20	16,75 (29,60 – 9,80)	96 ± 2,0
Aspirina	133,2 (73,0 – 243,1)	83 ± 2,0
Paracetamol	125,0 (104,0 – 150,0)	88 ± 1,0
Diclofenaco	38,0 (29,5 – 49,0)	93 ± 7,0

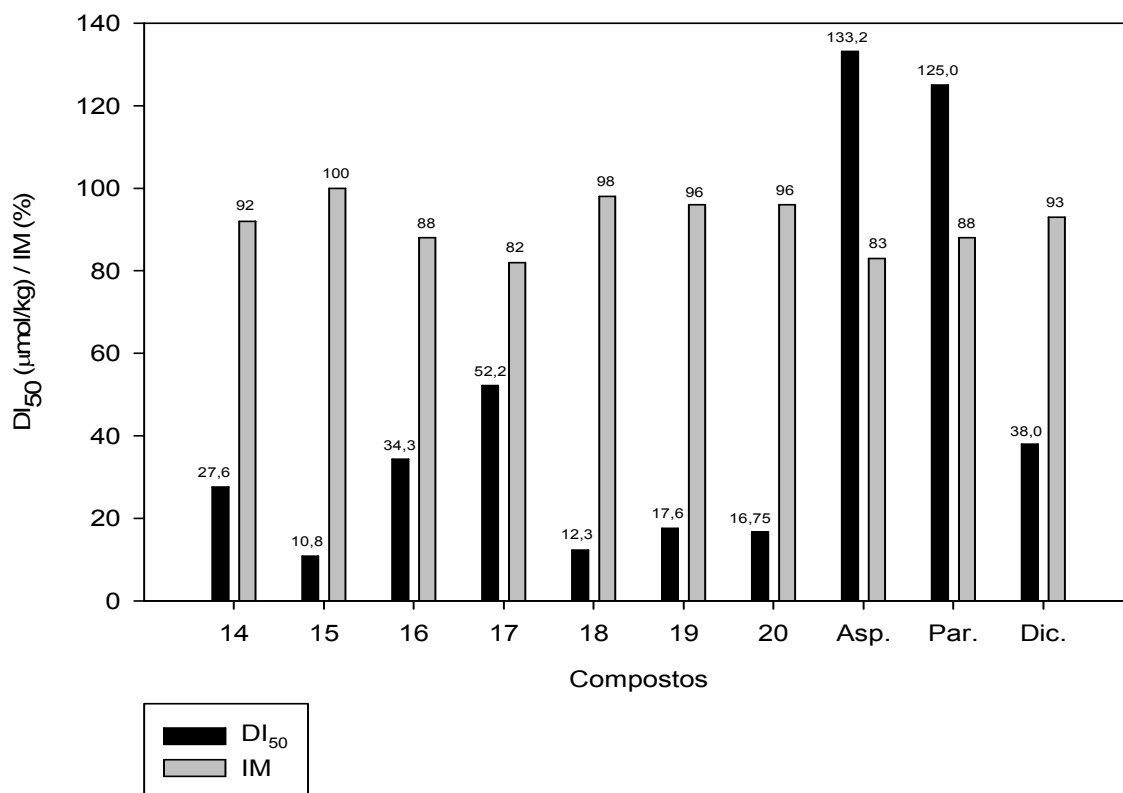


GRÁFICO 2: DI<sub>50</sub> (µM) e IM (%) dos derivados conjugados (compostos 14 a 20), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundongos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica

TABELA 5: Efeito dos compostos 21 a 27 e alguns fármacos de referência, dados intraperitonealmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6% (*writhing test*), em camundongos

Composto	DI <sub>50</sub> (µM)	IM (%)
21	36,6 (31,0 – 43,4)	89 ± 1,0
22	22,2 (19,3 – 26,4)	94 ± 2,0
23	51,0 (45,3 – 58,0)	80 ± 2,0
24	64,3 (61,6 – 69,0)	83 ± 2,0
25	26,9 (22,3 – 32,4)	92 ± 4,0
26	33,7 (21,6 – 47,3)	86 ± 4,0
27	31,80 (22,75 – 43,28)	92 ± 2,0
Aspirina	133,2 (73,0 – 243,1)	83 ± 2,0
Paracetamol	125,0 (104,0 – 150,0)	88 ± 1,0
Diclofenaco	38,0 (29,5 – 49,0)	93 ± 7,0

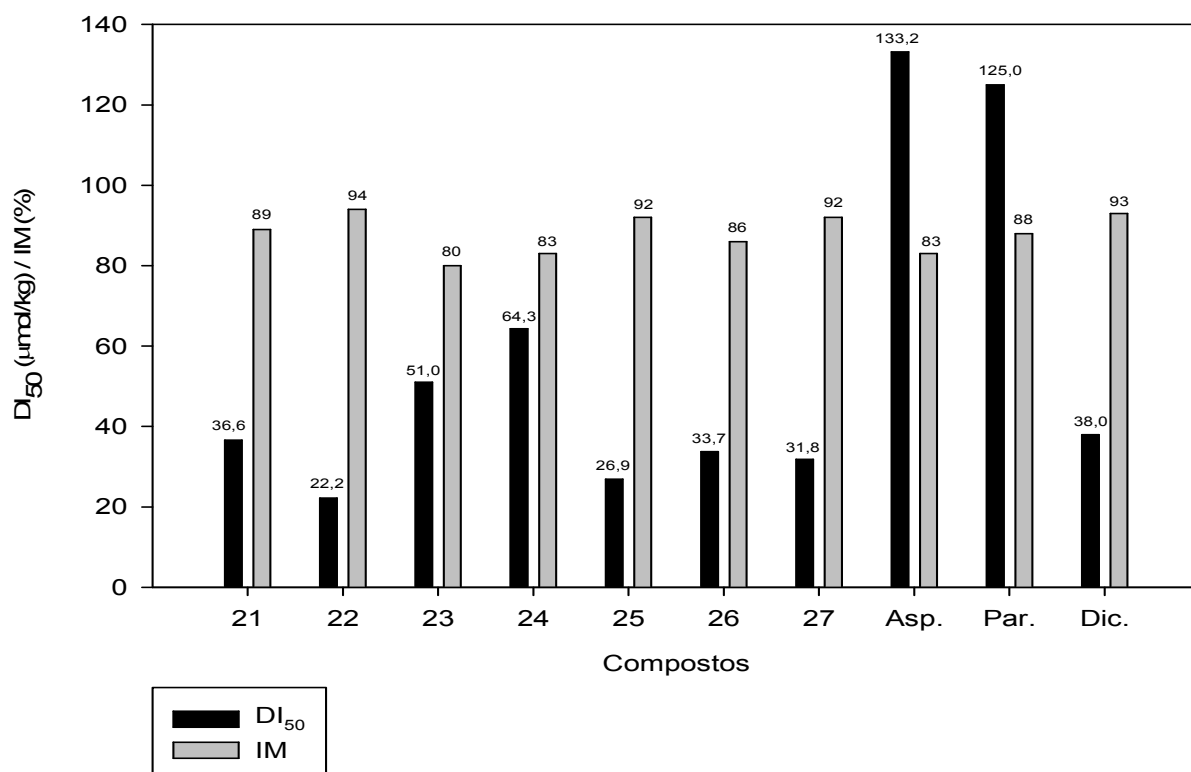


GRÁFICO 3: DI<sub>50</sub> (µmol/kg) e IM (%) dos derivados piridínicos (compostos 21 a 27), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundongos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica

TABELA 6: Efeito dos compostos 28 a 34 e alguns fármacos de referência dados intraperitonealmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6% (*writhing test*), em camundongos

Composto	DI <sub>50</sub> (µM)	IM (%)
28	34,3 (22,3 – 47,8)	90 ± 3,0
29	16,7 (8,30 – 27,1)	97 ± 1,0
30	48,2 (42,2 – 56,3)	84 ± 2,0
31	64,0 (56,5 – 73,1)	82 ± 2,0
32	19,0 (15,1 – 23,8)	89 ± 4,0
33	24,7 (18,6 – 31,9)	95 ± 3,0
34	28,10 (22,13 – 34,80)	94 ± 1,0
Aspirina	133,2 (73,0 – 243,1)	83 ± 2,0
Paracetamol	125,0 (104,0 – 150,0)	88 ± 1,0
Diclofenaco	38,0 (29,5 – 49,0)	93 ± 7,0

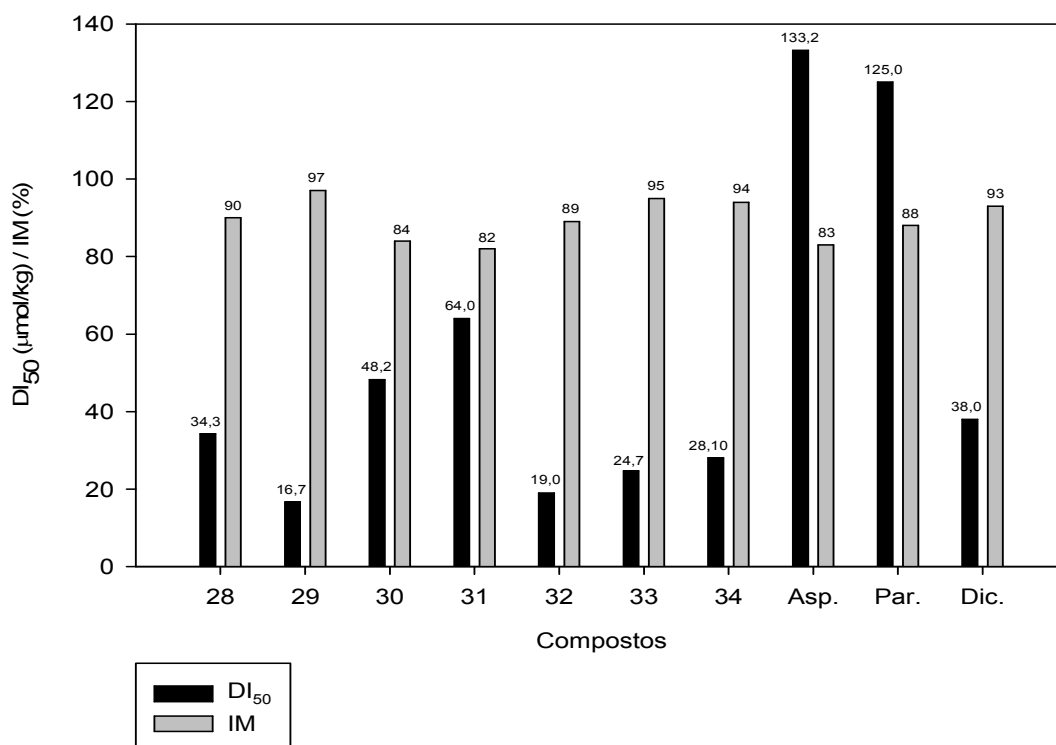


GRÁFICO 4: DI<sub>50</sub> (µM) e IM (%) dos derivados hidroxilados (compostos 28 a 34), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6% em camundongos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica

TABELA 7: Efeito dos compostos 35 a 45 e algumas drogas de referência, dados intraperitonealmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*), em camundongos

Composto	DI <sub>50</sub> (µM)	IM (%)
35	52,4 (7,2 – 112,0)	90 ± 2,0
36	13,6 (4,3 – 31,5)	94 ± 3,0
37	20,8 (4,1 – 38,3)	91 ± 2,0
38	111,4 (36,0 – 190,0)	80 ± 4,0
39	123,6 (42,2 – 198,4)	72 ± 4,0
40	20,2 (8,5 – 30,2)	98 ± 1,0
41	40,3 (31,3 – 51,0)	61 ± 3,0
42	138,1 (84,0 – 194,3)	83 ± 2,0
43	141,3 (88,6 – 195,8)	96 ± 1,0
44	170,8 (138,3 – 204,2)	86 ± 4,0
45	16,7 (6,8 – 27,6)	92 ± 1,0
Aspirina	133,2 (73,0 – 243,1)	83 ± 2,0
Paracetamol	125,0 (104,0 – 150,0)	88 ± 1,0
Diclofenaco	38,0 (29,5 – 49,0)	93 ± 7,0

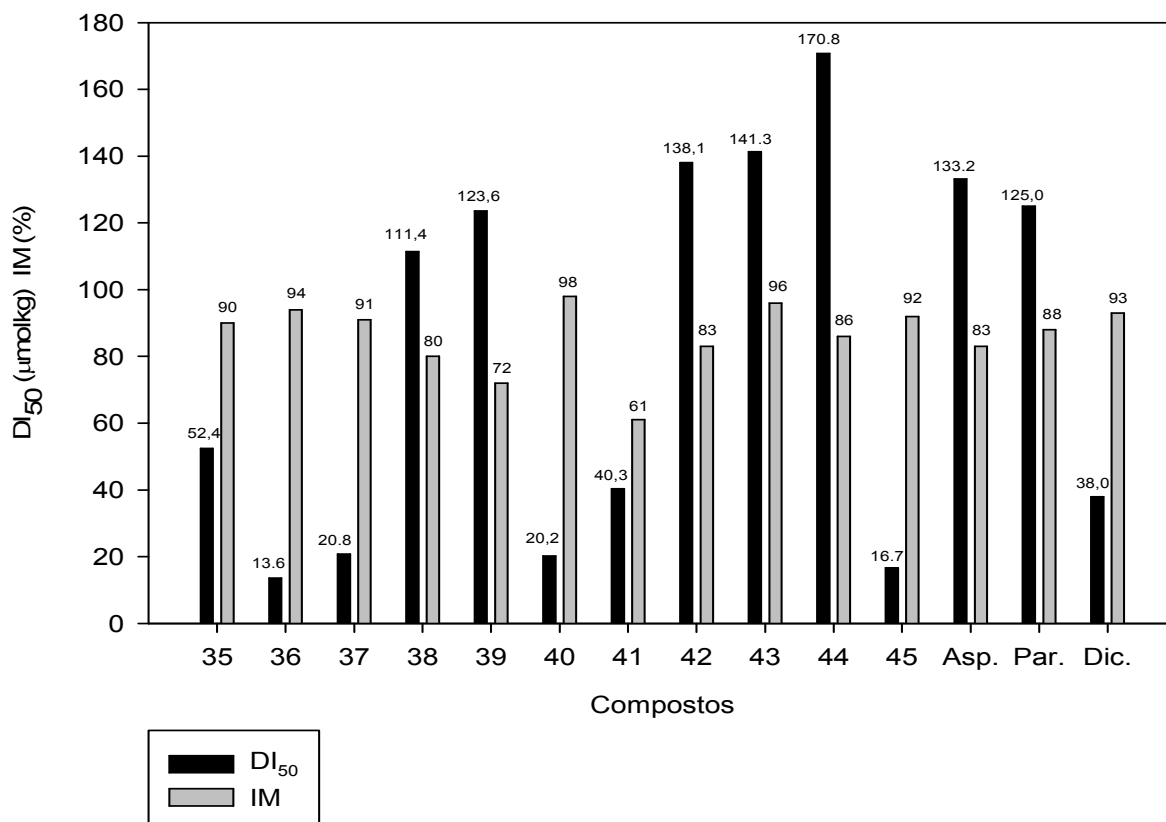


GRÁFICO 5: DI<sub>50</sub> (µM) e IM (%) dos derivados bases de manlich morfólicas (compsotos 35 a 45), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundongos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica

TABELA 8: Efeito dos compostos 46 a 56 e algumas drogas de referência, dados intrapenitioralmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*), em camundongos

Composto	DI <sub>50</sub> (µM)	IM (%)
46	68,3 (84,8 – 50,1)	82 ± 3,0
47	17,9 (21,4 – 13,8)	89 ± 2,0
48	33,7 (41,7 – 22,8)	76 ± 3,0
49	127,4 (132,9 – 120,0)	69 ± 4,0
50	152,2 (171,4 – 132,2)	60 ± 2,0
51	31,1 (40,7 – 20,8)	87 ± 5,0
52	59,8 (67,3 – 50,8)	70 ± 2,0
53	163,2 (174,3 – 150,6)	88 ± 4,0
54	163,2 (174,3 – 150,6)	77 ± 2,0
55	27,6 (36,9 – 17,0)	84 ± 3,0
56	20,4 (24,8 – 15,4)	93 ± 2,0
Aspirina	133,2 (73,0 – 243,1)	83 ± 2,0
Paracetamol	125,0 (104,0 – 150,0)	88 ± 1,0
Diclofenaco	38,0 (29,5 – 49,0)	93 ± 7,0

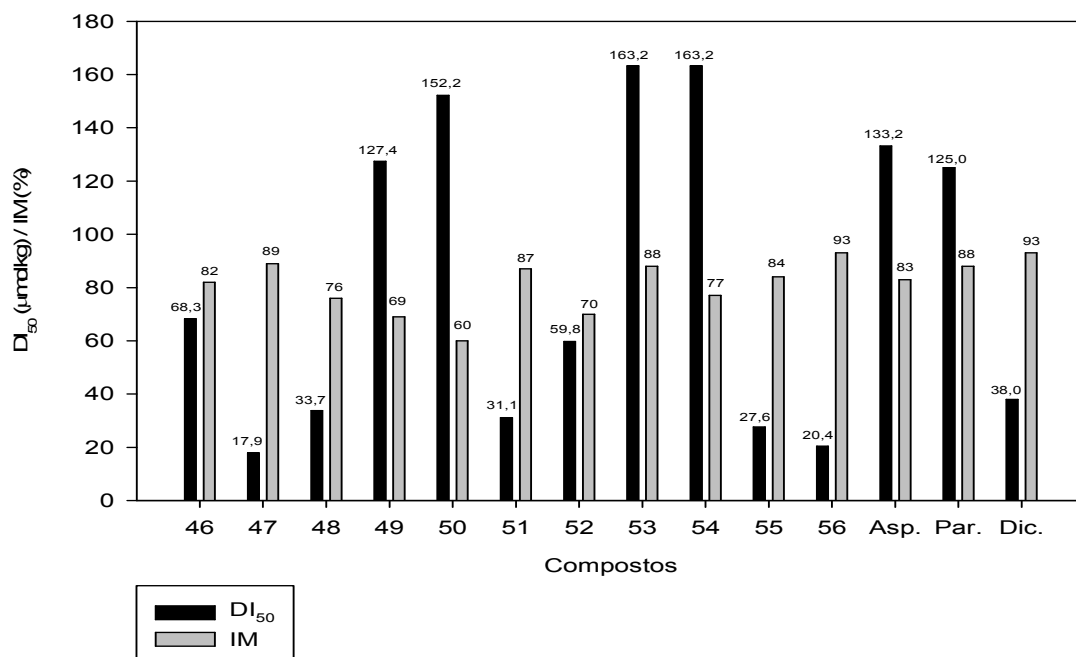


GRÁFICO 6: DI<sub>50</sub> (µm) e IM (%) dos derivados bases de Mannich piperidínicas (compostos 46 a 56), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundongos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica

TABELA 9: Efeito dos compostos 57 a 66 em estudo e algumas drogas de referência, dados intraperitonealmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) em camundongos

Composto	DI <sub>50</sub> (µmol/Kg)	IM (%)
57	38,7 (46,9 – 29,3)	91 ± 3,0
58	10,3 (23,7 – 5,71)	90 ± 2,0
59	21,3 (26,8 – 14,4)	89 ± 5,0
60	83,4 (96,7 – 68,9)	80 ± 4,0
61	92,2 (104,3 – 78,7)	71 ± 1,0
62	12,4 (17,8 – 7,3)	100
63	29,8 (38,7 – 20,1)	61 ± 3,0
64	98,3 (111,2 – 84,0)	86 ± 2,0
65	94,7 (108,0 – 79,9)	94 ± 4,0
66	112,4 (123,1 – 98,8)	86 ± 4,0
Aspirina	133,2 (73,0 – 243,1)	83 ± 2,0
Paracetamol	125,0 (104,0 – 150,0)	88 ± 1,0
Diclofenaco	38,0 (29,5 – 49,0)	93 ± 7,0



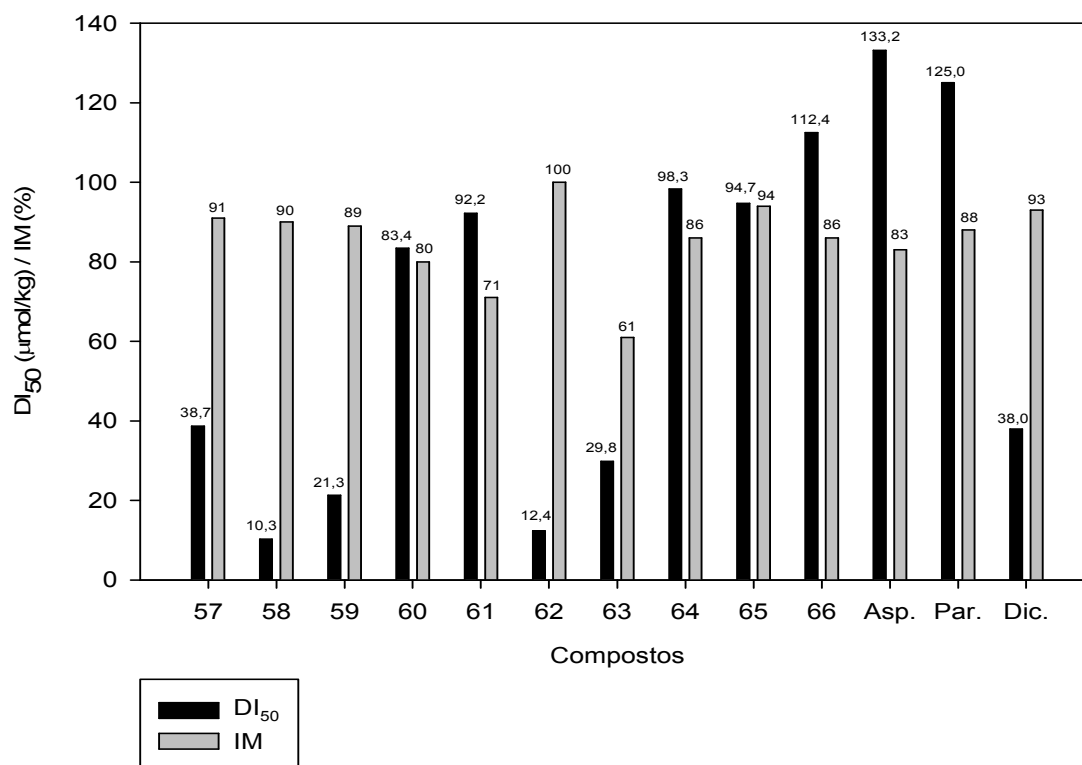


GRÁFICO 7: DL<sub>50</sub> (µM) e IM (%) dos derivados pirimidino hidrazínicos (compostos 57 a 66), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundongos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica

Os resultados biológicos apresentados pelas chalconas e derivados indicam que vários compostos exibiram potente efeito antinociceptivo, quando testados no modelo do ácido acético em camundongos. O composto 4, a chalcona matriz, que não possui grupamentos substituintes nos anéis aromáticos, apresentou um valor de DL<sub>50</sub> de 99,7 µM sendo mais potente que a aspirina e o paracetamol, dois fármacos de referência amplamente utilizados na prática clínica. A introdução de diferentes grupamentos substituintes nos anéis aromáticos causou mudanças na atividade mensurada. A escolha de substituintes, como halogênios ou grupamentos metila, nos anéis A e B das chalconas foi feita de forma a verificar-se a influência de alguns parâmetros físico-químicos, como por exemplo, os efeitos eletrônicos.

No que se refere à atividade biológica, especial destaque pode-se dar para os compostos 02, 06, 11, 15, 18, 20, 29, 36 e 45, 58 e 62, que estão representados na Figura 63, sendo seus respectivos dados de atividade antinociceptiva dispostos na Tabela 10.

TABELA 10: Chalconas destacadas pela acentuada atividade antinociceptiva, no modelo experimental proposto, em comparação com fármacos de referência

Composto	DI <sub>50</sub> (μM)	IM (%)
02	9,0 (5,0 – 15,8)	91 ± 4,0
06	16,0 (11,8 – 21,8)	97 ± 2,0
11	13,0 (8,8 – 19,5)	93 ± 1,0
15	10,8 (17,3 – 5,4)	100
18	12,3 (15,8 – 9,7)	98 ± 2,0
20	16,75 (29,60 – 9,80)	96 ± 2,0
29	16,7 (8,30 – 27,1)	97 ± 1,0
36	13,6 (4,3 – 31,5)	94 ± 3,0
45	16,7 (6,8 – 27,6)	92 ± 1,0
Aspirina	133,2 (73,0 – 243,1)	83 ± 2,0
Paracetamol	125,0 (104,0 – 150,0)	88 ± 1,0
Diclofenaco	38,0 (29,5 – 49,0)	93 ± 7,0

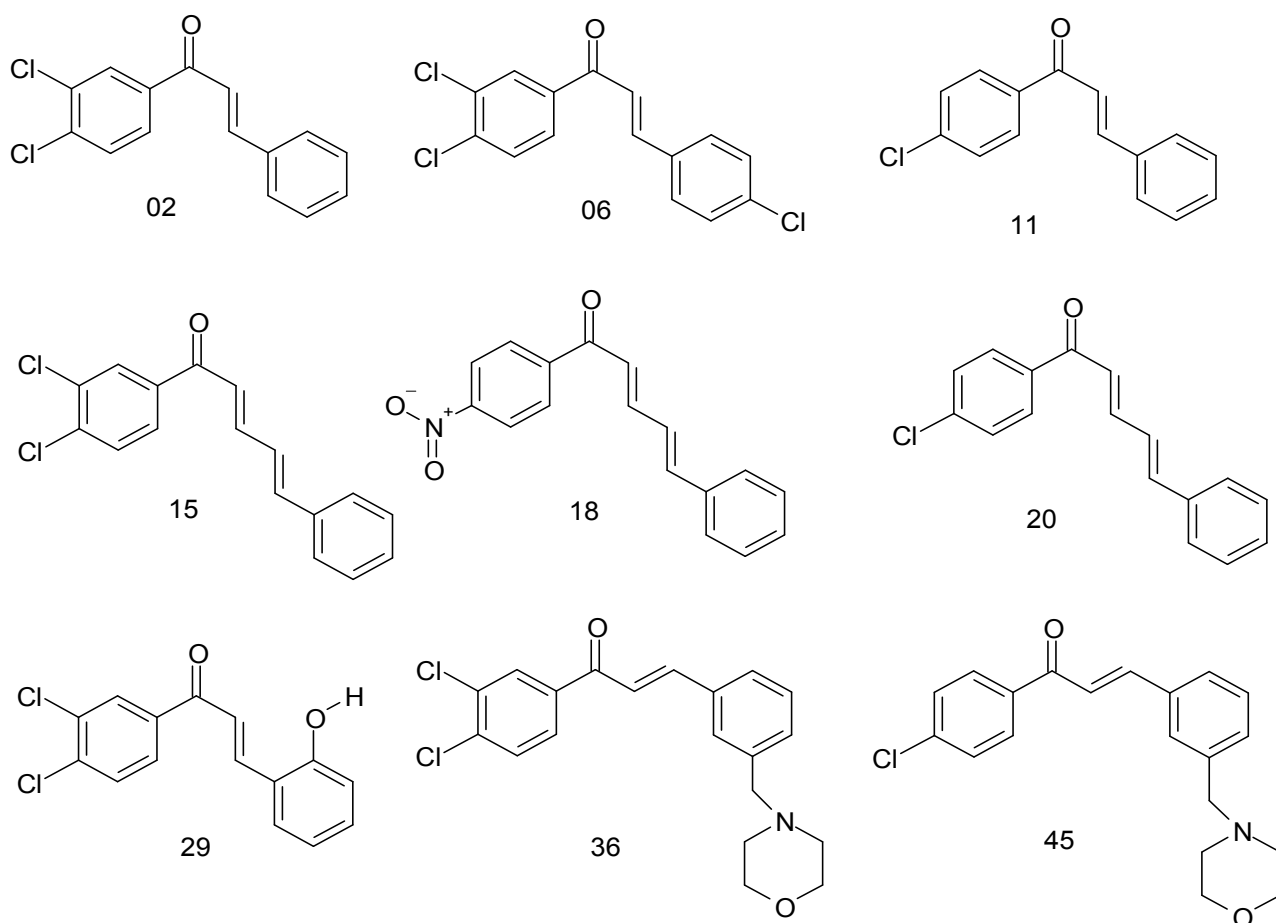


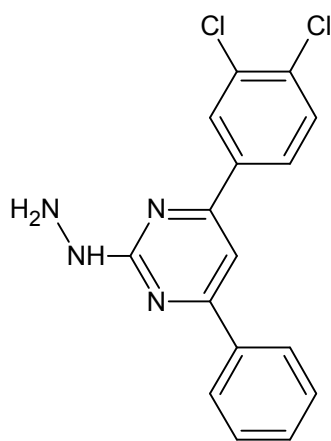
FIGURA 64: Chalconas e derivados com acentuada atividade antinociceptiva

Como pode ser observado na Figura 64, com exceção do composto 18, todos os demais possuem átomos de cloro em suas estruturas químicas. Essa análise preliminar nos permite supor que fatores como a densidade eletrônica no sistema conjugado, podem estar envolvidos no estabelecimento da atividade biológica em questão.

Nota-se, ainda, que os derivados 29, 36 e 45 possuem no anel B grupamento bastante distintos. Adicionalmente, os compostos 15 e 18 são derivados conjugados divergindo, portanto, da estrutura matriz de chalcona.

O que parece mais comum, nas estruturas químicas do grupo de maior atividade biológica, é o fato de que, em todos os derivados, o anel A (grupamento benzoíla) está ligado a substituintes eletronsacadores, especialmente a átomos de cloro, os quais se diferenciam adicionalmente dos demais por suas características lipofílicas.

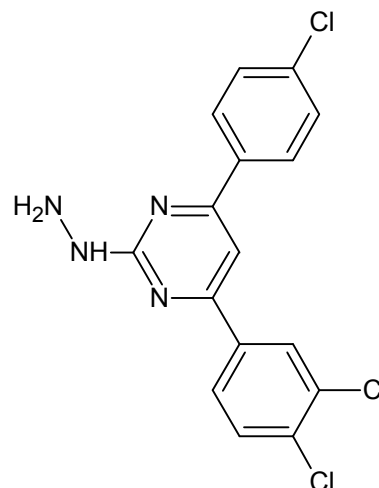
A série das hidrazinil-pirimidinas também apresenta dois compostos de grande destaque pela potência apresentada no ensaio biológico. São os compostos 58 e 62, representados na Figura 65.



58

$$DI_{50} (\mu M) = 10,3 (23,7 - 5,7)$$

$$IM (\%) = 90 \pm 2,0$$



62

$$DI_{50} (\mu M) = 12,4 (17,8 - 7,3)$$

$$IM (\%) = 100$$

FIGURA 65: Hidrazinil-pirimidinas com destacada atividade antinociceptiva

### 5.2.2 Atividade tripanossomicida e leishmanicida de chalconas

A atividade antiparasitária dos 10 primeiros compostos sintetizados foi avaliada contra *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania brasiliensis*. O método utilizado previu o cálculo da concentração inibitória de 50% da proliferação de formas epimastigotas de *T. cruzi* e formas promastigotas de *L. brasiliensis*, bem como o percentual de inibição máxima alcançada para cada composto testado em relação aos dois parasitas.

Comparando-se o resultado obtido com os fármacos de referência observa-se a existência de alguns compostos equipotentes ao benzonidazol (no ensaio de *T. cruzi*) e que um dos derivados é mais potente que este fármaco de referência (composto 04). O referido derivado apresenta, ainda, a mesma efetividade do benzonidazol, mostrando 100% de inibição do crescimento dos parasitas. O composto em questão trata-se da chalcona não substituída.

Comparando-se os resultados obtidos pelos outros compostos verifica-se que a série em estudo parece não apresentar um padrão mais evidente de relação estrutura-atividade.

A seguir apresenta-se a atividade tripanossomicida das chalconas, 01 a 10. A tabela 11 mostra a concentração inibitória de 50% de sobrevivência da forma epimastigota do *Trypanosoma cruzi*, além da inibição máxima obtida para cada composto. O controle positivo foi obtido com o fármaco de referência benzonidazol.

TABELA 11: Atividade tripanossomicida dos compostos 01 a 10 e do fármaco de referência, benzonidazol, em formas epimastigotas de *T. cruzi*

Composto	CI <sub>50</sub> (µM)	IM (%)
01	66,6 (44,5 – 99,8)	100
02	82,7 (63,3 – 108,0)	88 ± 7,0
03	89,6 (71,2 – 112,8)	90 ± 6,0
04	24,8 (11,3 – 54,7)	100
05	100,3 (60,0 – 167,0)	92 ± 5,0
06	126,4 (73,5 – 217,4)	93 ± 4,0
07	80,8 (53,3 – 122,6)	90 ± 6,0
08	64,5 (45,9 – 90,5)	100
09	65,4 (47,6 – 89,8)	97 ± 3,0

10	66,7 (47,6 – 89,8)	94 ± 3,0
Benzonidazol	54,7 (42,8 – 69,8)	100

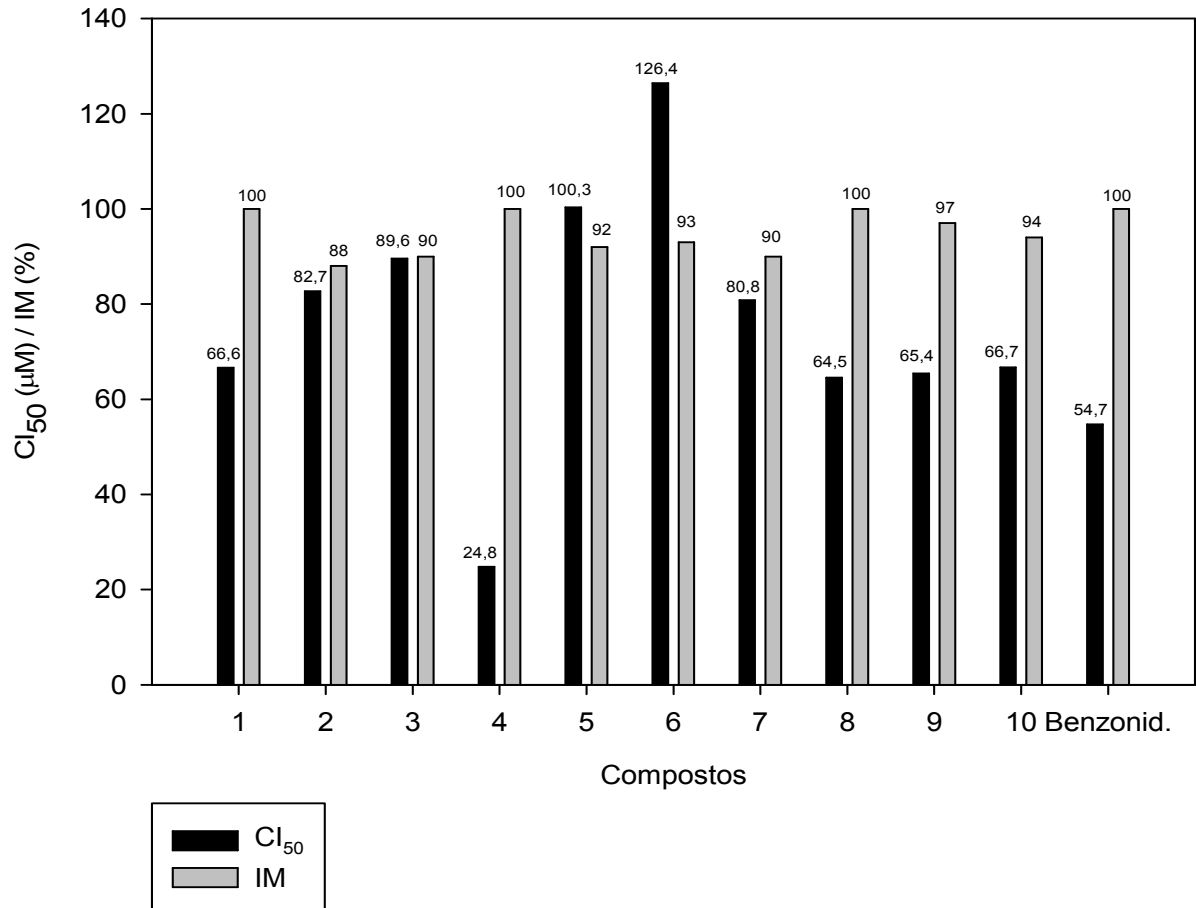


GRÁFICO 8: Cl<sub>50</sub>, em µM, das chalconas (compostos 1 a 10) e do fármaco de referência (benzonidazol), na atividade tripanosomicida em formas epimastigotas de *T. cruzi*

TABELA 12: Atividade leishmanicida dos compostos 1 a 10 e do fármaco de referência, anfotericina B, em formas promastigotas de *L. brasiliensis*

Composto	Cl <sub>50</sub> (µM)	IM (%)
01	61,7 (57,7 -65,9)	100
02	182,3 (179,6 – 185,0)	100
03	57,4 (38,0 – 86,5)	100
04	13,7 (9,9 – 18,9)	100
05	98,0 (62,6 – 153,5)	100
06	66,7 (43,8 – 101,6)	100
07	45,6 (38,1 – 54,8)	100
08	21,9 (20,3 – 23,7)	100
09	129,1 (93,2 – 178,8)	100

Composto	CI <sub>50</sub> (μM)	IM (%)
10	100,5 (76,1 – 132,8)	100
Anfotericina B	0,21 (0,18 – 0,24)	100

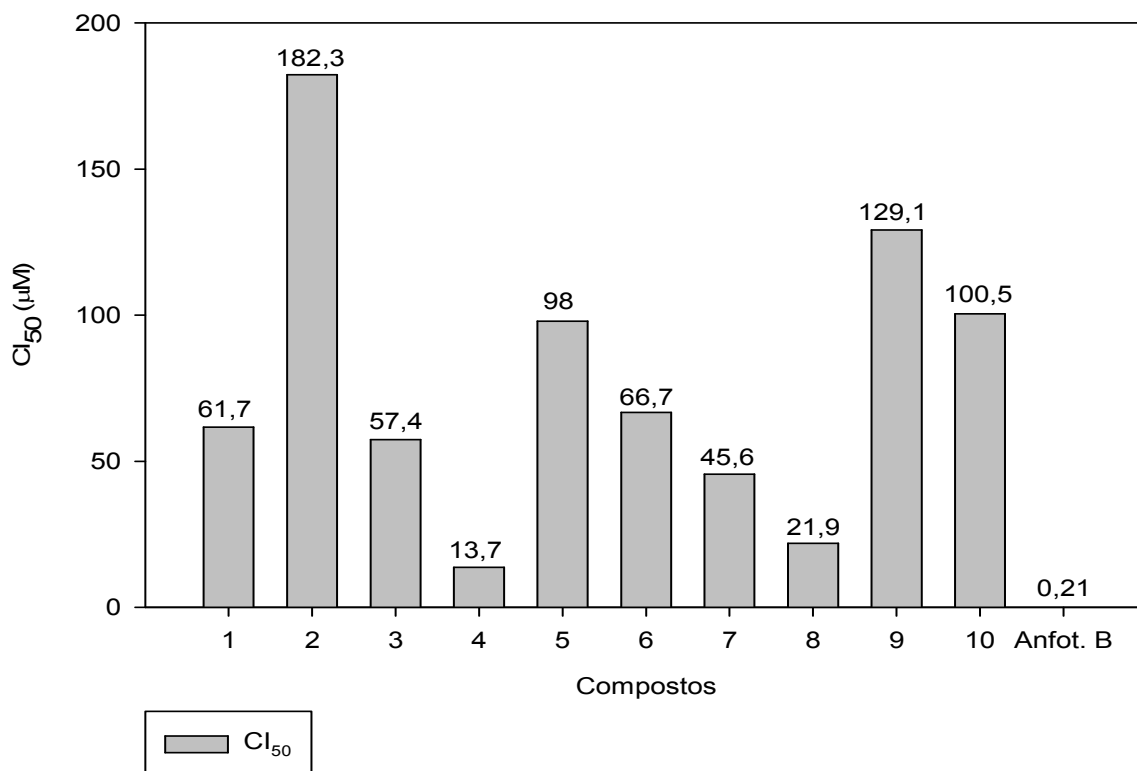


GRÁFICO 9: CI<sub>50</sub>, em μM, das chalconas (compostos 1 a 10) e do fármaco de referência, anfotericina B, na atividade leishmanicida em formas promastigotas de *L. Brasiliensis*

Com relação ao ensaio envolvendo a *L. brasiliensis*, apesar de não se verificar nenhum derivado com a mesma faixa de potência do fármaco de referência, todos os compostos testados apresentaram o percentual máximo de efetividade, inibindo em 100% a proliferação dos parasitas. Novamente, a chalcona não substituída (derivado 4) foi o composto mais ativo e, a exemplo do que ocorreu no ensaio com a *T. cruzi*, não se evidenciou indícios claros do envolvimento de fatores estruturais na obtenção do efeito biológico.

### 5.2.3 Atividade antinociceptiva de imidas cíclicas e derivados

Derivados maleimídicos foram obtidos através da condensação de hidrazinil-pirimidinas e anidrido maléico. Os dez compostos sintetizados apresentaram excelente perfil antinociceptivo mostrando que a associação da função imídica ao derivado de chalcona (hidrazinil-pirimidina) pode resultar em compostos com bom potencial de aplicabilidade biológica.

TABELA 13: Efeito dos compostos 65 a 75 em estudo e algumas drogas de referência dados intraperitonealmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*), em camundongos

Composto	DI <sub>50</sub> (μmol/Kg)	IM (%)
67	26,8 (41,0 – 11,1)	100
68	8,2 (12,8 – 3,0)	97 ± 4,0
69	18,7 (33,1 – 4,0)	100
70	90,0 (112,4 – 66,2)	89 ± 3,0
71	83,4 (97,8 – 67,9)	93 ± 3,0
72	11,0 (16,1 – 5,7)	98 ± 2,0
73	47,3 (54,7 – 38,3)	97 ± 2,0
74	63,8 (74,2 – 52,6)	98 ± 3,0
75	76,3 (89,1 – 62,8)	97 ± 2,0
76	93,7 (113,3 – 73,7)	96 ± 4,0
Aspirina	133,2 (73,0 – 243,1)	83 ± 2,0
Paracetamol	125,0 (104,0 – 150,0)	88 ± 1,0
Diclofenaco	38,0 (29,5 – 49,0)	93 ± 7,0

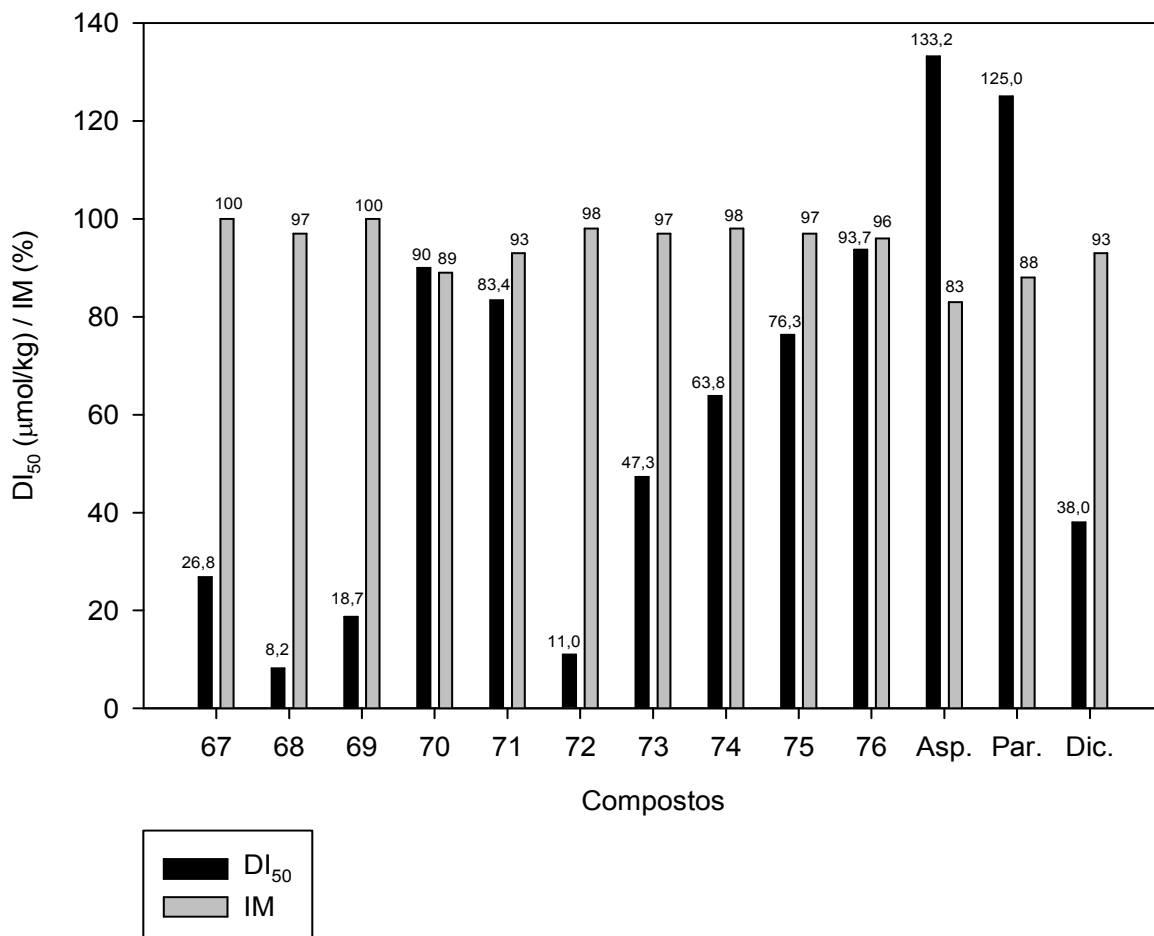


GRÁFICO 10: DI<sub>50</sub> (µM) e IM (%) dos derivados maleimídicos (compostos 67 a 76), no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundongos, em comparação com fármacos utilizados na terapêutica

Ao examinarem-se os resultados da atividade biológica observada nos derivados pirimidino hidrazínicos e pirimidilamino-maleimídicos, identificamos, praticamente, o mesmo padrão observado nas séries de chalconas.

Com relação aos fármacos de referência, muitos dos compostos sintetizados são mais potentes e efetivos no ensaio de nocicepção. O composto 68, por exemplo, é cerca de 16 vezes mais potente que a aspirina e também é mais efetivo, no modelo testado.

TABELA 14: Hidrazinil pirimidinas e pirimidilamino maleimidas destacadas pela acentuada atividade antinociceptiva, no modelo experimental proposto

Composto	DI <sub>50</sub> (µM)	IM (%)
58	10,3 (23,7 – 5,71)	90 ± 3,0
62	12,4 (17,8 – 7,3)	100
68	8,2 (12,8 – 3,0)	97 ± 4,0



Composto	DI <sub>50</sub> (μM)	IM (%)
72	11,0 (16,1 – 5,7)	98 ± 2,0

Como pode se observar na Tabela 12, os quatro compostos que apresentam a menor DI<sub>50</sub> e conseqüentemente, a melhor atividade, são todos clorados (Fig. 66).

Ainda que se discuta a diversidade química limitada das séries em estudo, observa-se, claramente, um padrão. As duas primeiras pirimidino hidrazinas da Tabela 12 (as duas mais potentes) possuem átomos de cloro dispostos, exatamente nas mesmas posições das duas pirimidilamino maleimidas selecionadas. Destaca-se, ainda, a magnitude dos resultados obtidos revelando para estes compostos valores ainda mais expressivos do que os obtidos com as chalconas.

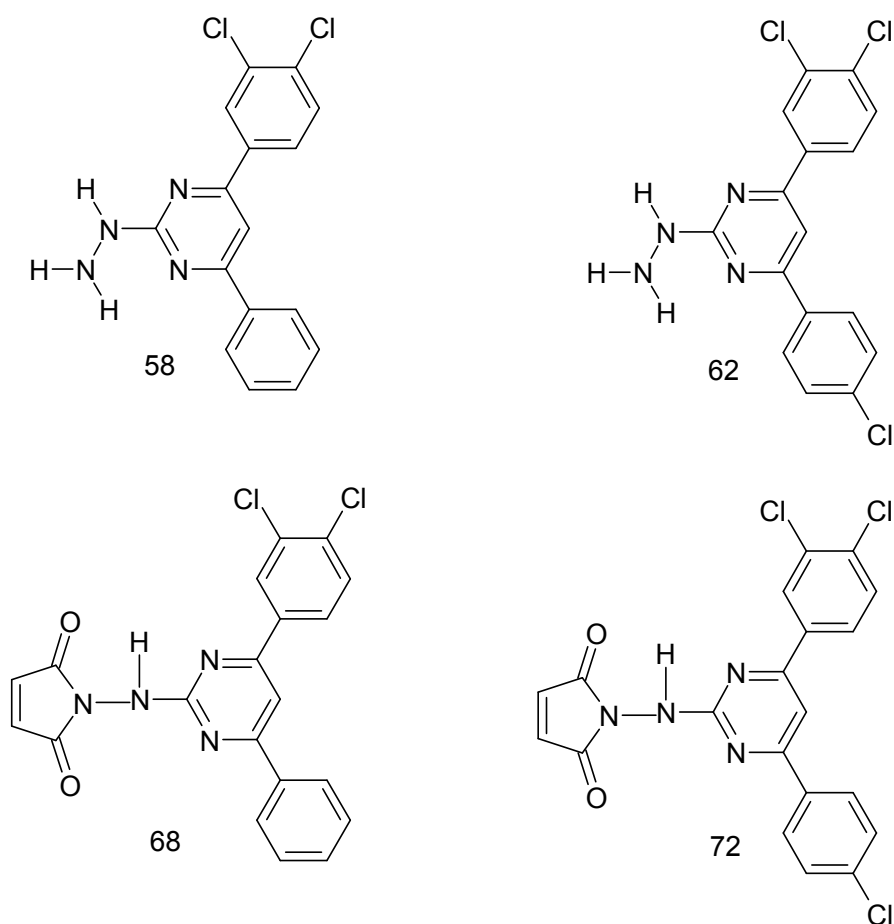


FIGURA 66: Estruturas químicas dos compostos mais potentes nas séries de hidrazinil pirimidinas e pirimidilamino maleimidas

A N-fenilmaleimida e também um derivado sulfonamídico foram utilizados como dienófilos na reação de cicloadição de Diels-Alder, com

variados dienos. Os adutos imídicos foram preparados e avaliados biologicamente em um modelo de nocicepção e também em um modelo de avaliação antimicrobiana:

TABELA 15: Efeito dos compostos 77 a 81 em estudo e algumas drogas de referência dados intraperitonealmente, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*), em camundongos

Composto	DI <sub>50</sub> (μmol/Kg)	IM (%)
77	112,6 (141,7 – 82,8)	71 ± 3,0
78	88,4 (101,5 – 72,4)	52 ± 2,0
79	80,9 (98,8 – 60,7)	68 ± 2,0
80	90,1 (117,5 – 61,0)	56 ± 3,0
81	104,3 (121,0 – 102,1)	47 ± 1,0
Aspirina	133,2 (73,0 – 243,1)	83 ± 2,0
Paracetamol	125,0 (104,0 – 150,0)	88 ± 1,0
Diclofenaco	38,0 (29,5 – 49,0)	93 ± 7,0

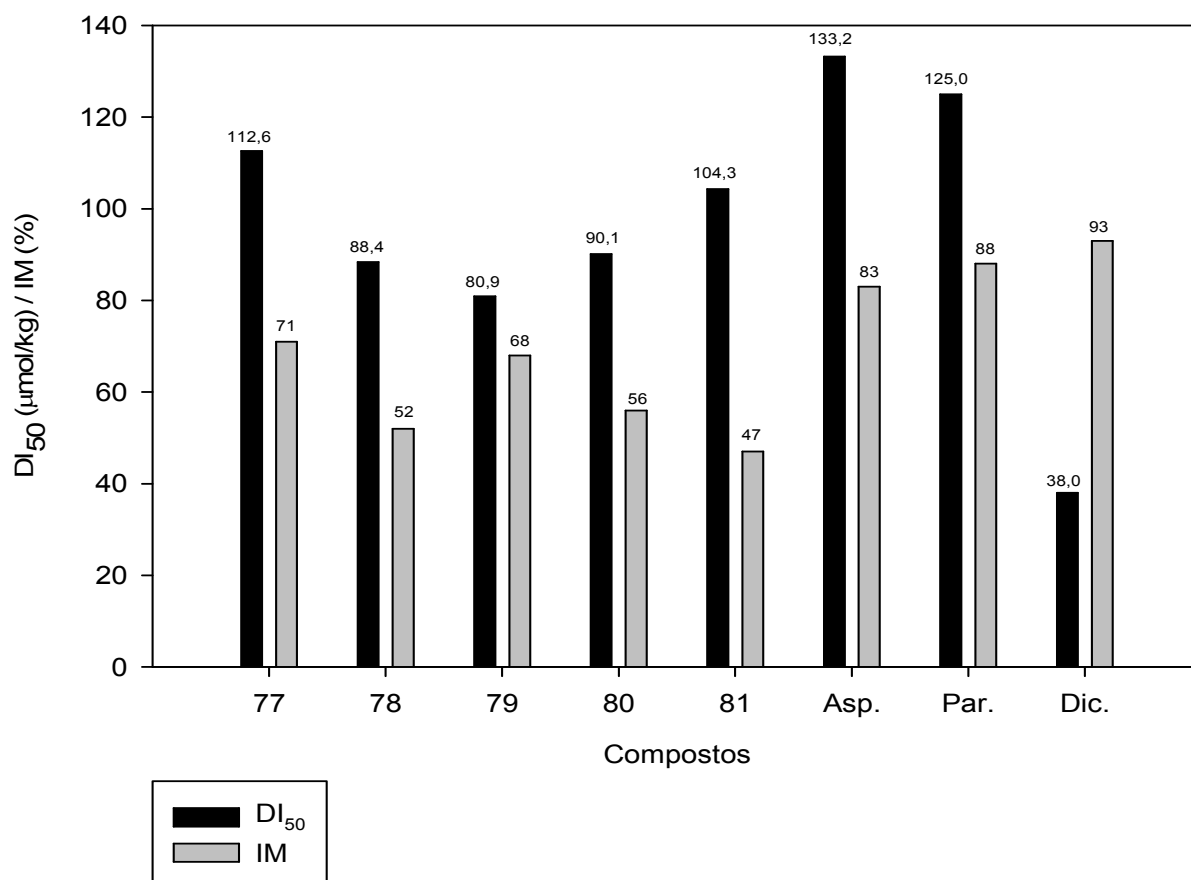


GRÁFICO 11: DI<sub>50</sub> (μM) e IM (%) dos derivados imídicos adutos de Diels-Alder (compostos 77 a 81) e fármacos de referência, no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético (*writhing test*) 0,6%, em camundongos.

Analisando-se os resultados obtidos, no modelo de nocicepção, para os adutos de Diels-Alder (compostos 77 a 81) verifica-se a atividade antinociceptiva moderada desses derivados. Apesar de os resultados de potência situarem-se na mesma faixa daqueles obtidos para os fármacos de referência, a efetividade dos compostos mostrou-se afetada tendo o valor máximo de 71%, alcançado pelo composto 77.

TABELA 16: Concentrações Inibitórias mínimas (CIM), em µg/mL dos compostos 77 a 81 e fármaco de referência, avaliados contra fungos patogênicos

Composto	Mc	Mg	Tm	Tr	Ef
77	75	>100	>100	>100	>100
78	>100	>100	>100	>100	>100
79	40	>100	25	6,25	>100
80	>100	>100	>100	>100	>100
81	>100	>100	>100	>100	25
Amf.	50	6,25	6,25	25	0,3
Cet.	15	6,25	12,5	15	25
Terb.	0,01	0,04	0,04	0,01	0,004

Mc: *Microsporium canis*

Tm: *Trichophyton mentagrophytes*

Ef: *Epidermophyton floccosum*

Cet.: Cetoconazol

Mg: *Microsporium gypseum*

Tr: *Trichophyton rubrum*

Amf.: Anfotericina B

Terb.: Terbinafina

Quanto à avaliação da atividade antifúngica, os resultados mostram que o composto 79 foi o mais ativo, mostrando inibição para os fungos *M.canis*, *T. mentagrophytes* e *T. rubrum*, com Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) de 40, 25 e 6,25 µg/mL, respectivamente. Além disso, demonstrou o mesmo composto ser duas a quatro vezes mais potente que o Cetoconazol e a Anfotericina B, respectivamente, contra o *T. rubrum*. Em contrapartida, o composto 81 inibiu, somente, o fungo *E. floccosum* com CIM = 25 µg/mL.

Considerando a estimativa de que, aproximadamente, 80 a 93% das infecções dermatófitas crônicas e recorrentes são causadas por *T. rubrum*, o composto 79 aponta a potencialidade do uso deste composto como ponto de partida para o desenvolvimento de agentes antifúngicos que, seletivamente, inibam o maior causador das dermatomicoses (LÓPEZ et al., 2003). Portanto,

acredita-se que o resultado obtido seja significativo, apesar de poucos compostos terem sido testados neste modelo de atividade biológica.

### 5.3 Relação Estrutura-atividade

A primeira abordagem, no presente trabalho, realizada no intuito de encontrar correlações quantitativas entre algumas das estruturas químicas dos compostos sintetizados e suas respectivas atividades biológicas (QSAR), foi feita com a primeira série de chalconas, até então formada pelos compostos 1 a 11. Esta série foi escolhida por possuir uma base estrutural mantida em todos os compostos da série e ser a primeira a ser sintetizada e avaliada biologicamente.

Após os procedimentos de modelagem molecular, os parâmetros calculados e classificados de acordo com a ordem de importância geraram, numa análise de mínimos quadrados parciais (PLS), a seguinte equação:

Equação 1

$$Y[1] = 179,65 (\text{Carbosimilaridade, carga, Mol (6)}) (\pm 14,98) + 183,63$$

(n=11; Q2 = 0,722; r = 0,735)

Onde:

Y[1] = log 1/DI<sub>50</sub>

n = número de compostos

r = coeficiente de correlação

Q2 = r<sup>2</sup>cv = capacidade de predição do modelo

Diante da capacidade de predição de 72,2%, apontada na equação obtida, procedeu-se a validação do método comparando-se, na equação, a atividade biológica observada com a calculada de dois novos derivados, hoje incluídos na primeira série de chalconas – os compostos 12 e 13. Os resultados foram:

TABELA 17: Validação do modelo de QSAR (equação 1) para as Chalconas selecionadas (compostos 1 a 11)

Composto	log 1/DI <sub>50</sub> Observado	log 1/DI <sub>50</sub> Calculado	Resíduo
12	4,533	4,5243	0,0087
13	4,677	4,6500	0,027

Como pode ser observado na Tabela 17, o modelo de QSAR desenvolvido foi validado, uma vez que os resíduos apresentados foram muito baixos, o que indica a consistência da equação. Observa-se, na equação, que o descritor Carbo<sub>similaridade</sub>, carga, Mol<sup>(6)</sup> foi o de maior aderência à série proposta, o que indica a importância destes parâmetros eletrônicos na obtenção da atividade biológica.

Para a segunda abordagem de QSAR, devido às semelhanças estruturais entre algumas séries, utilizaram-se dois grupos envolvendo seis bases estruturais (Fig. 42 e Fig. 43). Para cada grupo, foram realizados cálculos das componentes principais da classe de descritores 3D, por ser a que apresentou os maiores índices de pré-classificação dos compostos.

Grupo estrutural 1: Bases I, II, III e IV (Fig. 42)- Análise de componentes principais da classe de descritores 3D, com 21 compostos na série de treinamento:

#### KNN

Total Falho	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Porcentagem Correta	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

#### SIMCA

Total Falsos	3	Porcentagem Correta	85,71
--------------	---	---------------------	-------

A Tabela 18 mostra uma análise de relação estrutura-atividade (SAR), a partir da pré-classificação quanto à semelhança estrutural. Empregaram-se os dados de atividade biológica dos compostos da série treinamento, atribuindo àqueles com faixa de atividade biológica entre 0,0 µM e 30,0 µM, a potência máxima; àqueles com atividade biológica entre 31 µM e 100 µM, a potência moderada e àqueles com atividade biológica igual ou superior a 101 µM, a potência mínima.

TABELA 18: Classificação por ordem de potência - compostos do Grupo Estrutural 1

Ordem	Composto	DI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Fortes(0-30)	Moderados(31-100)	Fracos(>100)
1	1	45,5		x	
2	2	9,0	x		
3	3	16,8	x		
4	4	99,7		x	
5	5	108,3			x
6	6	16,0	x		
7	9	113,9			x
8	10	137,8			x
9	12	29,3	x		
10	14	27,6	x		
11	15	10,8	x		
12	17	52,2		x	
13	19	17,6	x		
14	21	36,6		x	
15	22	22,2	x		
16	23	51,0		x	
17	25	26,9	x		
18	28	34,3		x	
19	29	16,7	x		
20	31	64,0		x	
21	33	24,7	x		

A visualização gráfica da análise de SAR da série de treinamento (bases I a IV) pode ser observada na Figura 66.

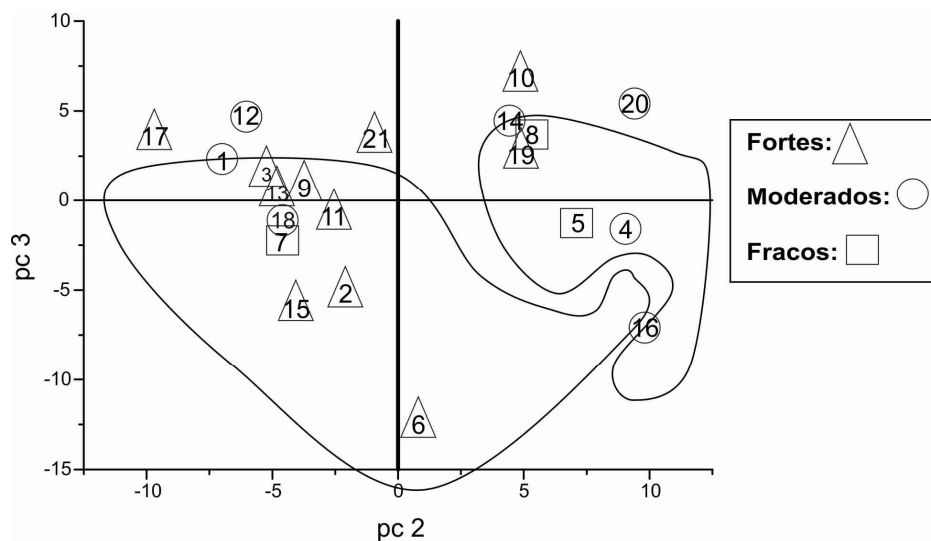


FIGURA 67: Análise dos componentes principais dos pcs 2x3, do Grupo estrutural 1

Observa-se na figura 67 que praticamente todos os compostos mais potentes agruparam-se dentro de uma mesma família. Isto demonstra que, além dos descritores 3D agruparem os compostos da série estudada de acordo com as características moleculares, também há uma boa relação desta pré-classificação com a atividade biológica (NICOLINI, 2005).

Considerando-se que a análise da relação estrutura-atividade apresentou um resultado coerente, podem-se buscar correlações quantitativas entre a atividade biológica mensurada e os valores dos descritores estruturais (QSAR).

A equação 2 foi gerada pelo software BuildQSAR, após diversas tentativas de construção de regressões múltiplo-lineares, sempre se tentando minimizar o número de parâmetros da equação e maximizar o coeficiente de correlação. Face à sua capacidade de predição da atividade biológica e da matriz de correlação observada no cálculo das variáveis envolvidas na construção da QSAR, considera-se a equação 2 como muito representativa para a descrição da atividade da série de treinamento.

Equação 2

$$Y[1] = -1,173(\pm 0,776) \mathbf{X}[28] + 1,085(\pm 0,339) \mathbf{X}[52] + 1,902(\pm 0,706) \mathbf{X}[119] + 1,254(\pm 0,440) \mathbf{X}[139] + 4,222(\pm 0,593)$$

(n=21; r=0,925 ; r<sup>2</sup>=0,855; s=0,144; Q<sup>2</sup>=0,764)

Onde:

- Y[1]: é a atividade biológica dada em log 1/DI<sub>50</sub>;
- X[28]: está relacionado com a massa relativa (Mor 28 u; 3DMoRSE – signal 28/unweighted);
- X[52]: está relacionado com a massa atômica (Mor 20 m; 3DMoRSE – signal 20/weighted by atomic masses);
- X[119]: Está relacionado com a eletronegatividade (Mor 23 e; 3DMoRSE – signal 23/weighted by atomic Sanderson electronegativities);
- X[139]: está relacionado com a polarizabilidade (Mor 11 p; 3DMoRSE – signal 11/weighted by atomic polarizabilities);
- n: é o número de compostos empregados para a construção do modelo matemático;
- r<sup>2</sup>: é o coeficiente de correlação da equação;

- Q<sup>2</sup>: está relacionado com a capacidade de predição da equação;  
 S: valor do desvio padrão.

A Tabela 19 apresenta a matriz de correlação das variáveis envolvidas no cálculo.

TABELA 19: Matriz de correlação entre as variáveis da Equação 2

	X[28]	X[52]	X[119]	X[139]
X[28]	1,000	0,128	0,098	0,244
X[52]		1,000	0,087	0,004
X[119]			1,000	0,023
X[139]				1,000

Os descritores selecionados foram considerados representativos, uma vez que as inter-correlações apresentadas foram menores que 0,5 (NICOLINI, 2005).

A Tabela 20 apresenta a validação da equação 2, através do cálculo da diferença entre o valor experimental e o valor teórico (calculado pela equação), para a atividade biológica em pauta. O erro relativo é calculado através da fórmula: Erro relativo = (Valor Teórico – Valor Experimental) / Valor Experimental x 100.

TABELA 20: Cálculo do Erro relativo na validação da equação 2, com o conjunto teste

Composto	Log 1/DI <sub>50</sub> Experimental	Log 1/DI <sub>50</sub> Calculado	Resíduos	Erro Relativo (% em módulo)
11	4,886	4,376	0,51	11,654
13	4,678	4,536	0,142	3,131
16	4,465	4,435	0,03	0,676
18	4,91	4,819	0,091	1,888
24	4,192	4,358	-0,166	3,809
26	4,472	4,583	-0,111	2,422
30	4,317	4,604	-0,287	6,234
32	4,721	4,457	0,264	5,923
7	4,45	4,509	-0,059	1,308
8	3,945	4,359	-0,413	9,498



O conjunto teste apresenta uma faixa de erro relativo percentual de 0,676% a 11,654% - média de 4,654%, o que indica consistência da equação de QSAR proposta.

Grupo Estrutural 2: Bases V e VI (Fig. 43) - Análise de componentes principais da classe 3d (a que apresentou os maiores índices de pré-classificação dos compostos), com 16 compostos na série de treinamento:

#### KNN

Total Falho	3	1	2	1	1	1	1	1	1
Percentagem Correta	81,3	93,8	87,5	93,8	93,8	93,8	93,8	93,8	93,8

#### SIMCA

Total Falsos	6	Percentagem Correta	62,50
--------------	---	---------------------	-------

A tabela 21 mostra uma análise de relação estrutura-atividade (SAR), a partir da pré-classificação quanto à semelhança estrutural. A exemplo da Tabela 18, também utilizou-se os dados de atividade biológica dos compostos da série treinamento (agora com os compostos de Grupo Estrutural 2), atribuindo àqueles com faixa de atividade biológica entre 0,0  $\mu\text{M}$  e 30,0  $\mu\text{M}$ , a potência máxima; àqueles com atividade biológica entre 31,0  $\mu\text{M}$  e 100,0  $\mu\text{M}$ , a potência moderada e àqueles com atividade biológica igual ou superior a 101  $\mu\text{M}$ , a potência mínima.

TABELA 21: Classificação por ordem de potência dos compostos do Grupo Estrutural 2

Ordem	Composto	DI <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	Fortes(0-30)	Moderados(31-100)	Fracos(>100)
1	35	52,4		x	
2	36	16,6	X		
3	37	20,8	X		
4	39	123,6			x
5	40	20,2	X		
6	41	40,3		x	
7	42	138,1			x
8	44	170,6			x
9	46	68,3		X	
10	47	17,9	X		
11	48	33,7		X	
12	49	127,4			x

13	50	152,2		x
14	51	31,1	X	
15	53	163,2		x
16	56	20,4	X	

A visualização gráfica da análise de SAR da série de treinamento (Grupo Estrutural 2 – bases V e VI) pode ser observada na figura 68.

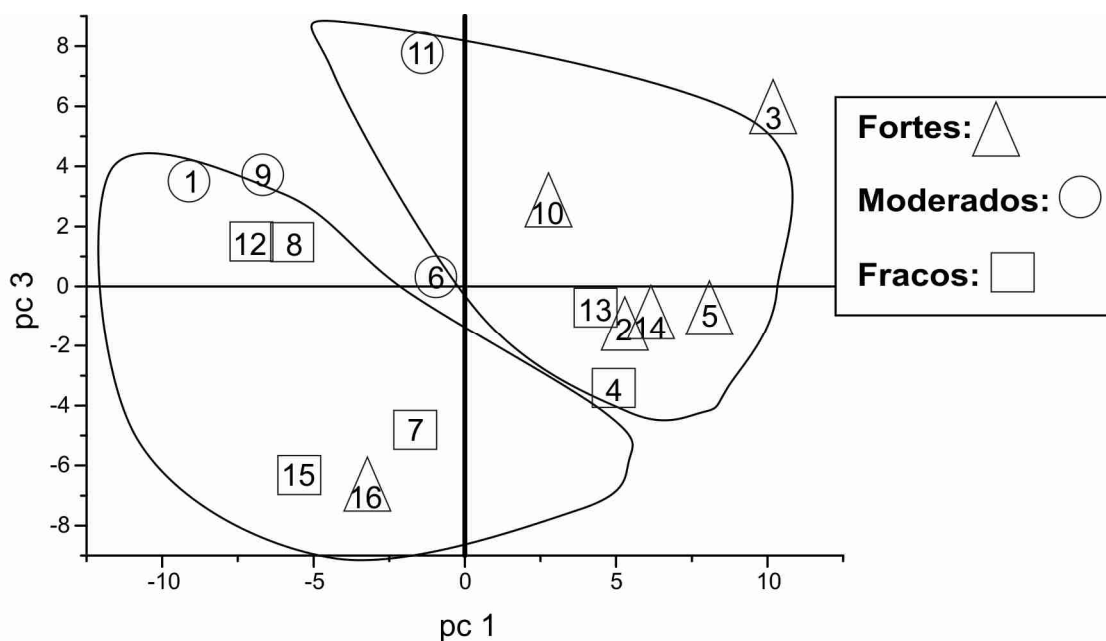


FIGURA 68: Análise dos componentes principais dos pcs 1x3, do Grupo estrutural 2

Na Figura 68, tem-se a análise dos componentes principais dos pcs 1x3, observando-se que uma das famílias sugeridas reuniu sete compostos, predominantemente classificados como de potências máximas e moderadas. No outro grupo a predominância é de compostos com potência classificada como mínima, caracterizando o grupo como o de menor resposta biológica.

A exemplo da Equação 2, a Equação 3 foi gerada pelo software BuildQSAR, após diversas tentativas de construção de regressões múltiplo-lineares, sempre tentando minimizar o número de parâmetros na equação que descreve a atividade biológica e maximizar o coeficiente de correlação.

Equação 3

$$Y[1] = +1,235(\pm 0,820) X[12] + 2,673(\pm 0,983) X[121] + 6,550(\pm 0,360) X[152] + 1,982(\pm 1,453)$$

(n=16; r=0,910 (r<sup>2</sup>= 0,828); s=0,180; Q<sup>2</sup>=0,704

Onde:

Y[1]: é a atividade biológica dada em log 1/DI<sub>50</sub>;

X[12]: está relacionado com a massa relativa (Mor 12 u; 3DMoRSE – signal 12/unweighted);

X[121]: está relacionado com a eletronegatividade (Mor 25 e; 3DMoRSE – signal 25/unweighted by atomic Sanderson eletronegativities);

X[152]: está relacionado com a polarizabilidade (Mor 24 p; 3DMoRSE – signal 24/weighted by atomic polarizabilities);

n: é o número de compostos empregados para a construção do modelo matemático;

r<sup>2</sup>: é o coeficiente de correlação da equação;

Q<sup>2</sup>: está relacionado com a capacidade de predição da equação;

S: valor do desvio padrão.

A matriz de correlação apresentada na Tabela 22, indica não haver correlação entre as variáveis da Equação 3, garantindo que, também para esta equação, os descritores empregados não descrevem fenômenos interdependentes.

TABELA 22: Matriz de correlação entre as variáveis da Equação 3

	X[12]	X[121]	X[152]
X[12]	1,000	0,047	0,096
X[121]		1,000	0,284
X[152]			1,000

Os descritores selecionados foram considerados representativos, uma vez que as inter-correlações apresentadas foram menores que 0,5 (NICOLINI, 2005).

A exemplo do que ocorreu na formulação da Equação 2, no caso da Equação 3 a validação do método envolveu o cálculo teórico da atividade biológica de compostos não empregados na construção do modelo matemático da QSAR. Os

valores teóricos foram, ainda, comparados com os dados experimentais. A validação foi realizada com os compostos da série teste, conforme demonstra a tabela 23.

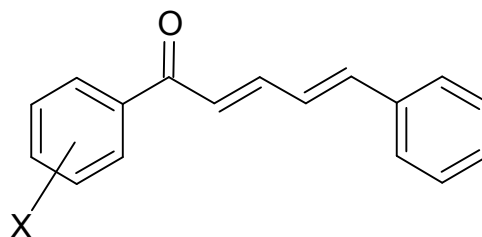
TABELA 23: Cálculo do Erro relativo na validação da equação 3, com o conjunto teste

Composto	Log 1/DI <sub>50</sub> Experimental	Log 1/DI <sub>50</sub> Calculado	Resíduos	Erro Relativo (% em módulo)
38	3,953	4,136	-0,183	4,629
43	3,85	3,864	-0,014	0,364
45	4,777	4,172	0,605	12,665
52	4,223	4,246	-0,023	0,545
54	3,787	4,104	-0,317	8,371
55	4,559	4,627	-0,068	1,491

O conjunto teste apresenta uma faixa de erro relativo percentual de 0,364% a 12,665% - média de 4,678%, o que indica consistência da equação de QSAR proposta. Estes resultados evidenciam, ainda, que melhores resultados de QSAR são obtidos quando os compostos da série de estudo apresentam pequenas alterações nos grupamentos substituintes e preservam a consistência estrutural da base.

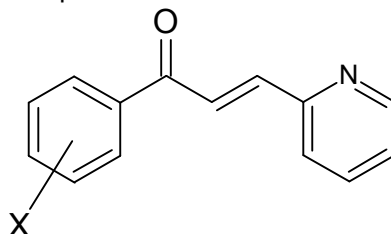
Considerando-se as três equações de QSAR obtidas, pode-se verificar que em todas ocorre a presença de descritores relacionados a características eletrônicas. Características como carga, eletronegatividade e polarizabilidade são contempladas, por exemplo, nos descritores Carbosimilaridade,  $\sigma_{\text{carga, Mol (6)}}$  (Equação 1), X[119] (Equação 2), X[139] (Equação 2), X[121] (Equação 3) e X[152] (Equação 3). Nesse sentido, optou-se por verificar, em outras séries de derivados de chalconas, ainda que de forma preliminar, a influência da demanda eletrônica na atividade biológica aferida.

Tomando-se como base as séries de derivados conjugados, provenientes do cinamaldeído, além dos derivados do 2-piridinocarboxaldeído e do salicilaldeído, constituiu-se um novo grupo de estudo, cujos componentes foram analisados quanto à demanda eletrônica, segundo parâmetros de Hammett, em relação à atividade biológica aferida para cada derivado. Para isto, em cada série, tabularam-se os dados da constante  $\sigma$  de Hammett para cada derivado, conforme a presença de grupamentos substituintes, além dos dados de atividade biológica, expressos na forma de log 1/ DI<sub>50</sub> (tabelas 24, 25 e 26).

TABELA 24: Dados de demanda eletrônica, segundo Hammett, e atividade biológica<sup>a</sup> dos compostos 14 a 20 – derivados do cinamaldeído

Composto	X	$\sigma$	DI <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	log 1/DI <sub>50</sub>	IM (%)
<b>14</b>	H	0.00	27.60 (33.80 – 23.30)	4.56	92 $\pm$ 2.0
<b>15</b>	3,4-Cl <sub>2</sub>	0.52	10.80 (17.30 – 5.40)	4.97	100
<b>16</b>	4-CH <sub>3</sub>	-0.14	34.30 (47.40 – 23.10)	4.46	88 $\pm$ 4.0
<b>17</b>	4-OCH <sub>3</sub>	-0.28	52.20 (66.70 – 38.40)	4.28	82 $\pm$ 1.0
<b>18</b>	4-NO <sub>2</sub>	0.81	12.30 (15.80 – 9.70)	4.91	98 $\pm$ 2.0
<b>19</b>	4-Br	0.26	17.60 (28.90 – 8.00)	4.75	96 $\pm$ 4.0
<b>20</b>	4-Cl	0.23	16.75 (29.60 – 9.80)	4.78	96 $\pm$ 2.0

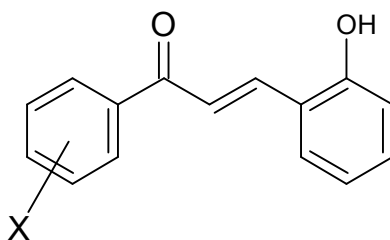
<sup>a</sup> Modelo de nocicepção através de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6%

TABELA 25: Dados de demanda eletrônica, segundo Hammett, e atividade biológica<sup>a</sup> dos compostos 21 a 27 – derivados do 2-piridinocarboxaldeído

Composto	X	$\sigma$	DI <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	log 1/DI <sub>50</sub>	IM (%)
<b>21</b>	H	0.00	36.60 (31.00 – 43.40)	4.44	89 $\pm$ 1.0
<b>22</b>	3,4-Cl <sub>2</sub>	0.52	22.20 (19.30 – 26.40)	4.65	94 $\pm$ 2.0
<b>23</b>	4-CH <sub>3</sub>	-0.14	51.00 (45.30 – 58.00)	4.29	80 $\pm$ 2.0
<b>24</b>	4-OCH <sub>3</sub>	-0.28	64.30 (61.60 – 69.00)	4.19	83 $\pm$ 2.0
<b>25</b>	4-NO <sub>2</sub>	0.81	26.90 (22.30 – 32.40)	4.57	92 $\pm$ 4.0
<b>26</b>	4-Br	0.26	33.70 (21.60 – 47.30)	4.47	86 $\pm$ 4.0
<b>27</b>	4-Cl	0.23	31.80 (22.75 – 43.28)	4.50	92 $\pm$ 2.0

<sup>a</sup> Modelo de nocicepção através de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6%

TABELA 26: Dados de demanda eletrônica, segundo Hammett, e atividade biológica<sup>a</sup> dos compostos 28 a 33 – derivados do salicilaldeído



Composto	X	$\sigma$	DI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	log 1/DI <sub>50</sub>	IM (%)
<b>28</b>	H	0.00	34.30 (22.30 – 47.80)	4.46	90 $\pm$ 3.0
<b>29</b>	3,4-Cl <sub>2</sub>	0.52	16.70 (8.300 – 27.10)	4.78	97 $\pm$ 1.0
<b>30</b>	4-CH <sub>3</sub>	-0.14	48.20 (42.20 – 56.30)	4.32	84 $\pm$ 2.0
<b>31</b>	4-OCH <sub>3</sub>	-0.28	64.00 (56.50 – 73.10)	4.19	82 $\pm$ 2.0
<b>32</b>	4-NO <sub>2</sub>	0.81	19.00 (15.10 – 23.80)	4.72	89 $\pm$ 4.0
<b>33</b>	4-Br	0.26	24.70 (18.60 – 31.90)	4.61	95 $\pm$ 3.0
<b>34</b>	4-Cl	0.23	28.10 (22.13 – 34.80)	4.55	94 $\pm$ 1.0

<sup>a</sup> Modelo de nociceção através de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético a 0,6%

De posse dos dados das tabelas 24 a 26, verificou-se a relação existente entre a atividade biológica (1/DI<sub>50</sub>) e o parâmetro estrutural tabulado ( $\sigma$  de Hammett), através de um gráfico de correlação (Fig. 69).

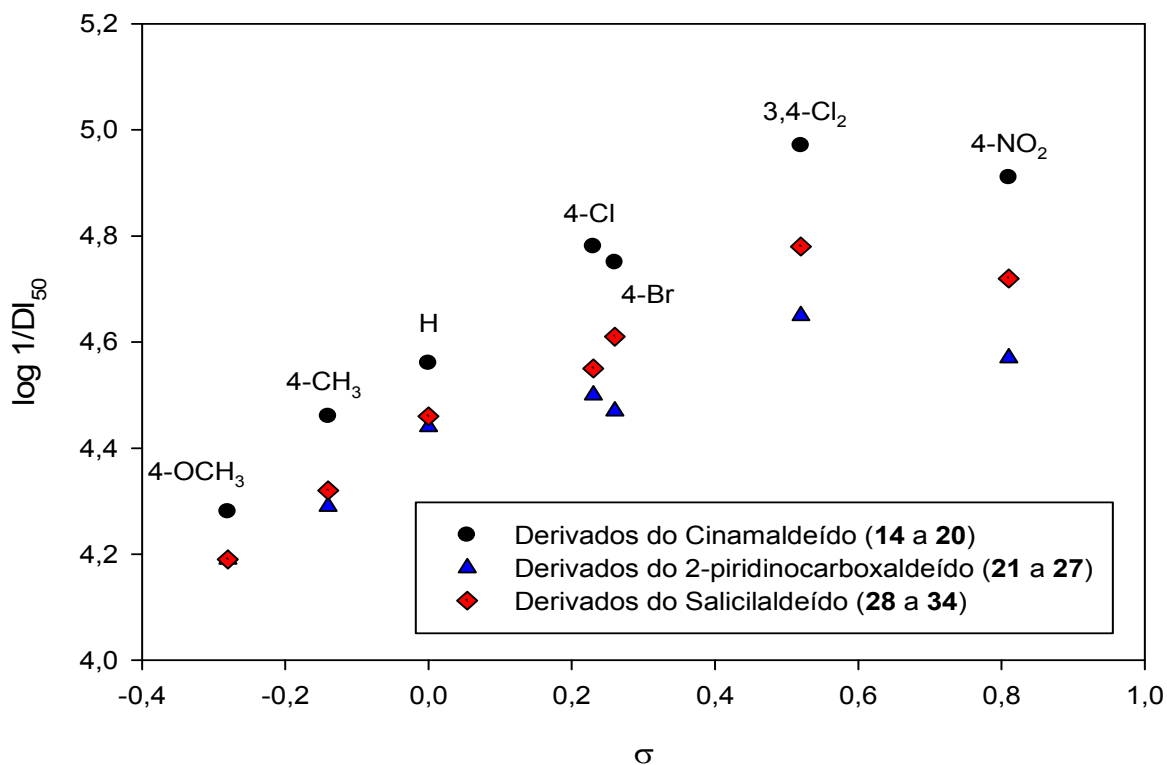


FIGURA 69: Correlação entre a atividade biológica (log 1/DI<sub>50</sub>) e a constante  $\sigma$  de Hammett, para três séries de chalconas

Observando-se a Figura 69, pode-se verificar, nitidamente, uma tendência de correlação linear em cada uma das três séries estudadas. Apenas, o derivado nitrado em todas as séries apresenta considerável desvio de tendência.

Apesar da limitada diversidade química e do pequeno número de compostos apresentados em cada série, pode-se concluir que a demanda eletrônica é um fator de influência na atividade biológica aferida para estes vinte e um compostos e que, apesar de possuírem bases estruturais distintas, as três séries (derivadas do cinamaldeído, do 2-piridinocarboxaldeído e do salicilaldeído) apresentam o mesmo comportamento frente a este tipo de correlação.

Como forma de reforçar as conclusões até então verificadas, optou-se por submeter o mesmo grupo de compostos (as três séries correlacionadas acima) ao método manual de Topliss. Este método manual, que consiste num modelo não estatístico e não computadorizado, está baseado na síntese de cinco derivados, os quais contenham cinco substituintes: H, 4-Cl, 3,4-Cl<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub> and 4-OCH<sub>3</sub>. Os compostos, assim substituídos, foram escolhidos pelo fato de serem de síntese relativamente facilitada (disponibilidade de substratos substituídos com estes grupamentos) e apresentarem características estéricas e eletrônicas variadas.

Os resultados da atividade biológica foram analisados de acordo com os parâmetros  $\pi$  (Constante hidrofóbica),  $\sigma$  (Constante de Hammett),  $E_s$  (Efeitos estéricos) and  $\pi - \sigma$ ;  $\pi - 2\sigma$ ;  $\pi - 3\sigma$ ;  $\pi + \sigma$ , ... ( $\pi$  e  $\sigma$  relacionados).

A ordem de potência proposta para vários parâmetros de dependência (Tabela 27) é comparada com a ordem seqüencial quantitativa da atividade biológica dos cinco derivados sintetizados.

TABELA 27: Ordem de potência de Topliss para varios parâmetros de dependência (Topliss, 1977)

Substituintes	Parâmetros									
	$\pi$	$2\pi - \pi^2$	$\sigma$	$-\sigma$	$\pi + \sigma$	$2\pi - \sigma$	$\pi - \sigma$	$\pi - 2\sigma$	$\pi - 3\sigma$	$E_4^a$
3,4 - Cl <sub>2</sub>	1	1 - 2	1	5	1	1	1 - 2	3 - 4	5	2 - 5
4 - Cl	2	1 - 2	2	4	2	2 - 3	3	3 - 4	3 - 4	2 - 5
4 - CH <sub>3</sub>	3	3	4	2	3	2 - 3	1 - 2	1	1	2 - 5
4 - OCH <sub>3</sub>	4-5	4 - 5	5	1	5	4	4	2	2	2 - 5
H	4-5	4 - 5	3	3	4	5	5	5	3 - 4	1

<sup>a</sup>Efeito estérico desfavorável da substituição na posição 4-

Nesse ponto, o método identifica quais parâmetros estruturais estão envolvidos na obtenção do efeito biológico (Topliss, 1977; Rando et al., 2002; Yunes et al., 2002; Costa, et al., 2007).

Neste estudo, as três séries demonstraram dependência do mesmo parâmetro (Tabela 28), de acordo com os critérios definidos por Topliss: a constante sigma de Hammett ( $\sigma$ ), que está diretamente relacionada à demanda eletrônica molecular.

TABELA 28: Ordem de potência observada para as três séries de derivados

Substituintes	Ordem de potência		
	Derivados do Cinamaldeído	Derivados do 2-Piridinocarboxaldeído	Derivados do Salicilaldeído
3,4-Cl <sub>2</sub>	1	1	1
4-Cl	2	2	2
4-CH <sub>3</sub>	4	4	4
4-OCH <sub>3</sub>	5	5	5
H	3	3	3

As observações baseadas no método manual de Topliss estão de acordo com aquelas verificadas na Figura 69, que correlaciona o parâmetro biológico ( $1/\log DI_{50}$ ) com o parâmetro estrutural  $\sigma$  de Hammett e também demonstra o mesmo comportamento para as três séries propostas, o que reforça a conclusão de que a demanda eletrônica é um aspecto determinante na obtenção da atividade antinociceptiva nos derivados de chalconas.



## CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidenciou-se que métodos de otimização dos rendimentos reacionais devem ser estabelecidos, já que a síntese aplicada à avaliação biológica não pode prescindir de quantidades adequadas à realização de testes mais específicos, como por exemplo, a administração dos compostos por via oral (em modelos de experimentação animal).

Nas avaliações qualitativas e quantitativas evidenciou-se a importância de parâmetros eletrônicos em relação à atividade biológica. Especificamente, no caso do estudo das relações quantitativas de estrutura-atividade (QSAR), puderam-se obter equações com bons graus de predição para as séries avaliadas.

As observações baseadas no método Topliss estão de acordo com aquelas que correlacionam o parâmetro biológico ( $1/\log DI_{50}$ ) com o parâmetro estrutural  $\sigma$  de Hammett, o que reforça a conclusão de que a demanda eletrônica é um aspecto determinante na obtenção da atividade antinociceptiva nos derivados de chalconas.

Considerando o volume de resultados significativos, obtidos neste trabalho, concluímos que os objetivos, propostos inicialmente, foram alcançados.

O maior deles, sem dúvida, a despeito de não estar descrito explicitamente no item específico, vem inserido em cada procedimento, em cada palavra escrita nesta tese e é o grande motivador, desde a concepção deste trabalho: contribuir na investigação de novas moléculas bioativas e no desenvolvimento de novos fármacos.

O grande potencial de aplicabilidade biológica de chalconas, imidas cíclicas e derivados foi mais uma vez comprovado, já que a grande maioria dos compostos sintetizados foi bastante ativa, nos modelos propostos para a aferição da ação biológica.

A pouca diversidade química apresentada no conjunto de moléculas se deve, basicamente, à disponibilidade limitada de reagentes apropriados para o estabelecimento de um padrão de substituição homogêneo, que garantisse a presença de grupamentos com características eletrônicas e estéricas diversas.

O presente estudo evidencia a necessidade de continuar-se a investigação dos modelos de QSAR propostos, já que uma adequação de alguns parâmetros químicos das séries em estudo pode garantir resultados que nos ajudem, inclusive, a melhor investigar os mecanismos de ação biológica dessas moléculas.

Há que se registrar aqui, a dificuldade para obtenção e triagem biológica desses oitenta e um compostos sintéticos que, apesar de serem sintetizados através de reações conhecidas e estudadas da química orgânica, exigem do pesquisador contínua atenção e dedicação para o acompanhamento das etapas de síntese e a investigação biológica paralela, que pressupõe a ação de uma equipe multidisciplinar, composta por farmacólogos, microbiologistas e outros profissionais.

Finalizando, concluímos que o presente trabalho deverá ter prosseguimento, no intuito de obter-se um maior número de derivados em cada série proposta, além de estabelecer, paralelamente, métodos de otimização dos rendimentos reacionais, já que a síntese aplicada à avaliação biológica não pode prescindir de quantidades adequadas à realização de testes mais específicos, como por exemplo, a administração da droga por via oral (em modelos de experimentação animal).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-AZIZ, A. A.-M. Novel and versatile methodology for synthesis of cyclic imides and evaluation of their cytotoxic, DNA binding, apoptotic inducing activities and molecular modeling study. **Eur. J. Med. Chem.**, Châtenay-Malabry (Cedex, France), v. 42, p. 614-626, 2007.

ADAM, M. Integrating research and development: the emergence of rational drug design in the pharmaceutical industry. **Stud. Hist. Phil. Biol. Biomed. Sci.**, London, v. 36; p. 513-537, 2005.

ALEXANDRE-MOREIRA, M. S., TAKYIA, C. M., de ARRUDA, L. B., PASCARELLI, B., GOMES, R. N., NETO, H. C. C. F., LIMA, L. M., BARREIRO, E. J. LASSBio-468: a new achiral thalidomide analogue which modulates TNF- $\alpha$  and NO production and inhibits endotoxic shock and arthritis in an animal model. **Intern. Immunopharmacol.**, San Diego (Ca, USA), v. 5, p. 485-494, 2005.

\_\_\_\_\_. Analgesic Activity of 3,4-Dichloromaleimides: Structure-Activity Relationships. **Die Pharmazie** (Berlin), v. 53, p. 7-8, 1998.

ARMAREGO, W.; PERRIN, D. D.; PERRIN, D. R. **Purification of Laboratory Chemicals**. London: CRC Press, 1998. 368p.

ARRIETA, A.; COSSIO, F. P. Direct evaluation of secondary orbital interactions in the Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and maleic anhydride. **J. Org. Chem.**, Washington, v. 66, p. 6178 – 6180, 2001.

BARREIRO, E. J. ; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: ATMED, 2<sup>a</sup> ed., 2008.

BARFOD, L. et al. Chalcones from Chinese liquorice inhibit proliferation of T cells and production of cytokines. **Int. Immunopharmacol.**, Omaha (Ne, USA), v. 2, n. 4, p. 545-555, 2002.

BARN, D. R.; MORPHY, J. R. Solid-phase synthesis of cyclic imides. **J. Comb. Chem.**, New York, v. 1, n. 2, p. 151 - 156, 1999.

BASBAUM, A.I.; JESSEL, T. **The perception of pain. In Principles of Neuroscience**, E.R. New York: Appleton and Lange, 2000, pp. 472–491.

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. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, La Jolla (Ca, USA), v. 15, n.12, p. 3177 – 3180, 2005.

BEEBE, K. R.; PELL, R. J.; SEASHOLTZ, M. B. **Chemometrics: a practical guide**. New York: Ed. John Wiley & Sons, 1998. 174p.

BRANDÃO, A. Talidomida, sim, mas com o acompanhamento do farmacêutico. **Pharm. Bras.** São Paulo, v. 50, p. 41-42, 2005.

BRUCE, P. Y. **Organic Chemistry**, London: Prentice Hall, 2006, 386p.

BRANDÃO, A. *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease: a proposal for analysis of the genomic configuration in host-parasite interactions. **Rev Soc. Bras. Med Trop.** Rio de Janeiro, v. 39, n. 3, 2006.

BURCKHALTER, J. H.; WELLS, J. N.; WILLIAN, J. M. Mechanism of the Mannich reaction involving 2,4-dimethylphenol and morpholine. **Tetrahedron Lett.**, London, v. 21, p. 1353 – 1359, 1964.

BURGESS, P. R.; PERL, E. R. Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. **J. Physiol.**, New York, n. 190, p. 541 – 562, 1967.

\_\_\_\_\_. Antispasmodic effects of and alkaloid extracted from *Sebastiania schottiana*. **Planta Med.**, Stuttgart, v. 56, p. 31–35, 1990.

CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna. Estudo farmacológico de plantas medicinais orientado para a análise biológica: obtenção, determinação e modificação estrutural de compostos ativos**. Chapecó: Argos. 2001, p. 59-66.

CALIXTO, J. B. et al., Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Cienc. Cult.** São Paulo, vol.55 n.3, 2003.

CALLISTE, C. A. et al. Chalcones: structural requirements for antioxidant, estrogenic and antiproliferative activities. **Anticancer Res.**, New York, v. 21, p. 3949-3956, 2001.

CAMPOS-BUZZI, F. ; CORRÊA, R. ; SOUZA, M. M. ; YUNES, R. A. ; NUNES, R. J. ; CECHINEL FILHO, V. Studies on new cyclic imides obtained from aminophenazone with analgesic properties. **Arzneimittel-Forschung**, Aulendorf (Germany), v. 52, n. 6, p. 455-461, 2002.

CAMPOS-BUZZI, F. CAMPOS, J. P.; TONINI, P. P.; CORRÊA, R.; YUNES, R. A.; BOECK, P.; CECHINEL-FILHO, V. Antinociceptive effects of synthetic chalcones obtained from xanthoxyline. **Arch. Pharm. Life Sci.**, Frankfurt, v. 339; p. 361-365, 2006.

CAMPOS-BUZZI, F. **Síntese de novas moléculas com potencial terapêutico: imidas cíclicas, chalconas e compostos relacionados**. 2007. 193 p. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

CAMPOS-BUZZI, F.; PADARATZ, P.; MEIRA, A. V.; CORRÊA, R.; NUNES, R. J. ; CECHINEL FILHO, V. 4'-Acetamidochalcone Derivatives as Potential Antinociceptive Agents. **Molecules**, Basel (Sw), v. 12, p. 896-906, 2007.

CARNEIRO, M.; ANTUNES, C. M. F. Avaliação da eficácia do programa de controle da doença de chagas: aspectos metodológicos. **Cad. Saúde Pub.**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 261 – 272, 1994.

CECHINEL FILHO, V. ; CRUZ, A. B. ; MORETTO, E. ; PINHEIRO, T. ; NUNES, R. J. ; YUNES, R. A. . Antibacterial Activity Of N-Phenylmaleimides, N-Phenylsuccinimides And Related Compounds. Structure-Activity Relationships. **II Farmaco**, Pavia (Itália), v. 49, n. 10, p. 675-677, 1994.

\_\_\_\_\_. **Obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de produtos naturais. Correlação estrutura química - atividade biológica**. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1995.

CECHINEL FILHO, V. et al. Atividade antimicrobiana de análogos da filantimida. **Rev. Latinoameric. Quím.**, [S.l.], v. 23, p. 116-120, 1994(a).

\_\_\_\_\_. Antibacterial activity of N-phenylmaleimides, N-phenylsuccinimides and related compounds struture-activity relationships. **II Farmaco.**, Pavia (Itália), 2.ed., v. 49, n. 10, p. 675-677, 1994(b).

\_\_\_\_\_. "Further Studies on Analgesic Activity of Cyclic Imides". **II Farmaco**, Pavia, (Italia), v. 53, p. 55-57, 1998.

\_\_\_\_\_. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 26, p. 230-241, 2003.

CEZAR, S. **Estudos de modelagem molecular para o planejamento racional de fármacos derivados de sulfonamidas e sulfonilhidrazonas**. 2008. 86p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, 2008.

CHEN, M. et al. Inhibition of fumarate reductase in *Leishmania major* and *Leishmania donovani* by chalcones. **Antimicrob. Agents Chemother**, New York, v. 45, n. 7, p. 2023-2029, 2001.

CORRÊA, R. **Síntese de compostos imídicos cíclicos de interesse biológico**. 1997. 186 p. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1997.

CORRÊA, R. et al. Synthesis and antibacterial activity of citraconimides. **Pharm. Sci.**, London, v.2, p.353, 1996.

\_\_\_\_\_. Synthesis of new succinimides and sulphonated derivatives with analgesic action in mice. **Pharm. Sci.**, London, v. 3, p. 67–71, 1997.

\_\_\_\_\_. Síntese e atividade biológica de novos compostos imídicos cíclicos sulfonados. **Alcance**, Itajaí, v. 3, p.19, 1998.

\_\_\_\_\_. Antinociceptive properties of chalcones. Structure-activity relationships. **Arch. Pharm.**, Weinheim, v. 10, p. 332-334, 2001.

\_\_\_\_\_. Antinociceptive Activity and Preliminary Structure-Activity Relationship of Chalcone-Like Compounds. *Z. Naturforsch. (c)*, Tübingen (Germany), *in press*, 2008.

COSTA, B.B.C.; CORRÊA, R.; SOUZA, M. M. de; PRETTO, J. B.; ARDENGHI, J. V.; CAMPOS-BUZZI, F. de; CECHINEL-FILHO, V. Antinociceptive effects of tetrahydrophthalimides and related compounds. **Z. Naturforsch.**, Tübingen (Germany), v. 62c, p. 201-206, 2007.

CRAGG, G.M., Newman, D.J. & Snader, K.M. Natural products in drug discovery and development. **J. Nat. Prod.**, New York, 60:52-60, 1997.

CREMLYN, R.J.; SWINBOURNE, F. J.; NUNES, R. J. Derivados de benzenossulfonilftalimidias. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 08, p. 61, 1985.

O'NEILL, D. J.; SHEN, L.; PROUTY, C.; CONWAY, B. R.; WESTOVER, L.; XU, J. Z.; ZHANG, H.; MARYANOFF, B. E.; MURRAY, W. V.; DEMAREST, K. T.; KUO, G. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 7-azaindolyheteroaryl-maleimides as potent and selective glycogen synthase kinase-3b (GSK-3b) inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (Ca, USA), v. 12, p. 3167–3185, 2004.

DE VICENZO, R. et al. Effect of synthetic and naturally occurring chalcones on ovarian cancer cell growth: structure-activity relationships. **Anti-Cancer Drug Design.**, New York, v. 10, p. 481-490, 1995.

DEWAR, M. J. S.; STORCH, T. M. Development and use of quantum molecular models. 75. Comparative tests of theoretical procedures for studying chemical reactions. **J. Am. Chem. Soc.** Washington, v. 107, n. 13, p. 3898 – 3902, 1985.

DIMMOCK, J. R.; KANDEPU, N. M.; HETHERINGTON, M.; QUAIL, J. W.; PUGAZHENTI, U.; SUDOM, A. M.; CHAMANKHAH, M.; ROSE, P.; PASS, E.; ALLEN, T. M.; HALERAN, S.; SZYDLOWSKI, J.; MUTUS, B.; TANNOUS, M.; MANAVATHU, E. K.; MYERS, T. G.; de CLERCQ, E.; BALZARINI, J.. Citotoxic activities of Mannich Bases and related compounds. **J. Med. Chem.**, Minneapolis (Ms, USA), v. 41, p. 1014-1026, 1998.

\_\_\_\_\_. Bioactivities of chalcones. **Curr. Med. Chem.**, Sharjah (E.A.U.), n. 6, p. 1125-1149, 1999.

DOMINGUEZ, J. N. et al. Synthesis of quinolinyl chalcones and evaluation of their antimalarial activity. **Eur. J. Med. Chem.**, Châtenay-Malabry (Cedex, France), v. 36, n. 6, p. 555-556, 2001.

DOMÍNGUEZ, J. N.; LEÓN, C.; RODRIGUES, J.; DE DOMINGUEZ, N. G.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J. Synthesis and evaluation of new antimalarial phenylurenyl chalcone derivatives. **J. Med. Chem.**, Minneapolis (MS, USA), v. 48, p. 3654–3658, 2005.

DUBNER, R.; BENNET, G. J. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. **Ann. Rev. Neurosci.**, New York, v. 6, p. 381 – 420, 1983.

EDENHARDER, R. et al. The inhibition by flavonoids of 2 – amino – 3 – methylimidazol[4, 5 – f] quinoline metabolic activation to a mutagen: a structure-activity relationship study. **Mut. Res.**, Farmington Hills (MI, USA), v. 379, p. 21-32, 1997.

EGGELTE, T. A.; de KONING, H.; HUISMAN, H. O. Diels-Alder reaction of furan with some dienophiles. **Tetrahedron**, London, v. 29, n. 16, p. 2491-2493, 1973.

FELICIANGELI, M. D.; SÁNCHEZ-MARTÍN, M. J.; SUÁREZ, B.; MARRERO, R.; TORRELLAS, A.; BRAVO, A.; MEDINA, M.; MARTÍNEZ, C.; HERNANDEZ, M.; DUQUE, N.; TOYO, J.; RANGEL, R. Risk factors for *Trypanosoma cruzi* human infection in Barinas State, Venezuela. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Palo Alto (Ca, USA), v. 76, n. 5, p. 915 – 921, 2007.

FERREIRA, M. M. C.; ANTUNES, A. M.; MELGO, P.L.O. VOLPE. Quimiometria I: calibração multivariada, um tutorial. **Quím. Nova**, São Paulo. v. 22, n.5, 1999.

FERREIRA, M. M. C.; MONTANARI, C. A.; GÁUDIO, A.C. Seleção de variáveis em QSAR. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 439 - 448, 2002.

FORATTINI, O. P.; RABELLO, E. X.; GALATI, E. A. B. Novos encontros de flebotomíneos no Estado de São Paulo, Brasil, com especial referência a *Lutzomyia longipalpis*. **Rev. Saúde Públ.**, São Paulo, v. 10, p. 125 - 128, 1976.

FOX, M. A.; CARDONA, R.; KIWET, N. J. Steric effects vs. secondary orbital overlap in Diels-Alder reactions. MNDO and AM1 studies. **J. Org. Chem.**, Washington, v. 52, n. 8, 1987.

FRETES, R. E.; FABRO, S. P. *Trypanosoma cruzi*: Modification of alkaline phosphatase activity induced by trypomastigotes in cultured human placental villi. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v. 32, n. 6, p. 403 – 408, 1990.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

FURGESON, D.Y., Dreher, M.R., Chilkoti, A. Structural optimization of a “smart” doxorubicin-polypeptide conjugate for thermally targeted delivery to solid tumors. **J. Control. Rel.**, London, v. 110, p. 362-369, 2006.



GARCIA, S.; RAMOS, C. O.; SENRA, J. F. V.; VILAS-BOAS, F.; RODRIGUES, M. M.; CAMPOS-DE-CARVALHO, A. C.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R.; SOARES, M. B. P., Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas disease decreases cardiac alterations. **Antimic. Agents Chem.**, Washington, v. 49, n. 4, p. 1521 – 1528, 2005.

GILMAN, A. G.; RALL, T. W.; NIES, A. S. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Mcgraw Hill, 1996. 296p.

GO, M. L.; Wu, X.; Liu, X. L. Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. *Current Medicinal Chemistry*, Sharjah (E. A. U.), Volume 12, Número 4, pp. 483 – 499, 2005.

GOMES, M. J. V. M. **Ciências Farmacêuticas : uma abordagem em Farmácia Hospitalar**. São Paulo : Editora Atheneu, 3-30, 2000.

GONTIJO, B. ; CARVALHO, M. L. R. Leishmaniose tegumentar americana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 71 – 80, 2003.

GRIJALVA, M. J.; ESCALANTE, L.; PAREDES, R. A.; COSTALES, J. A.; PADILLA, A.; ROWLAND, E. C.; AGUILAR, H. M.; RACINES, J. Seroprevalence and risk factors for *Trypanosoma cruzi* infection in the amazon region of Ecuador. **Ann. J. Trop. Med. Hyg.**, Palo Alto (Ca, USA), v. 69, n. 4, p. 380 – 385, 2003.

HABIBI, D.; OMID, M. Montmorillonite K-10 supported one-pot synthesis of some symmetric diimides and 3a,4,7,7a-tetrahydroisoindole-1,3 dione derivatives under solvent-free conditions using microwaves. **J. Serb. Chem. Soc.**, Belgrado, v.70, n. 4, p. 579–583, 2005.

HOF, H. Developments in the epidemiology of invasive fungal infections – implications for the empiric and targeted antifungal therapy. **Mycoses**, Oxford (GB), v. 51, n. 1, p. 1 – 6, 2008.

HOFFMANN, R.; WOODWARD, R. B. Stereochemistry of electrocyclic reactions. **J. Am. Chem. Soc.**, Washington, v. 87, n. 2, p. 395 – 397, 1965.

HAMBURGUER, M.; HOSTETTMANN, K. Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine. **Phytochem.**, London, v. 30, n. 12, p. 3864-3874, 1991.

HARGREAVES, M. K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R. Cyclic carboxylic monoimides. **Chem. Rev.**, New York, v. 70, n. 4, p. 439-469, 1970.

HARVEY, A. Strategies for the discovering drugs from previously unexplored natural products. **Drug Discovery Today**, Orlando (Fl, USA), 5:294-300, 2000.

HERENCIA, F. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of chalcones derivatives. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, La Jolla (Ca, USA), v. 10, n. 8, p. 1169-1174, 1998.

HOF, H. Developments in the epidemiology of invasive fungal infections – implications for the empiric and targeted antifungal therapy. **Mycoses**, New York, v. 51, n. 1, p. 1 – 6, 2008.

ISSELBACHER, K. J.; BRAUNWALD, E.; WILSON, J. D. et al. **Medicina interna**. 13.ed. México: D. F. Mc Graw-Hill, 1994. 278p.

IWATA, S. et al. Antitumorigenic activities of chalcones. I. Inhibitory effects of chalcone derivatives on  $^{32}\text{P}$  – incorporation into phospholipids of Hela cells promoted by 12 – O – tetradecanoyl – phorbol 13 – acetate (TPA). **Biol. Pharm. Bull.**, Tokyo, v. 18, n. 12, p. 1710-1713, 1999.

JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, London, v. 413, n. 6852, p. 203 – 210, 2001.

KALANT, H.; ROSHLAV, W. H. E. **Princípios de farmacologia médica**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 213p.

KAYSER, O.; KIDERLEN, A. F. *In vitro* leishamanicidal activity of naturally occurring chalcones. **Phytother. Res.**, London, v. 15, n. 2, p. 148-152, 2001.

KO, W. C.. et al., Inhibitory effects of flavonoids on phosphodiesterase isozymes from guinea pig and their structure–activity relationships. **Biochem. Pharmacol.** Kansas City, v. 68, p. 2087 – 2094, 2004.

KOROLKOVAS, A. Como nascem os medicamentos. **Rev. Paulista Med.**, São Paulo, v. 81, p. 105-126, 1973.

KREMERY, V.; BARNES, A. J. Non-albicans *Candida spp.* causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. **J. Hosp. Infect.**, London, V. 50, p. 243 – 260, 2002.

KUBINYI, H. QSAR: Hansh analysis and related approaches. Weinheim: VCH, 1993, 283p.

LACAZ, C. S. **Infecções por agentes oportunistas**. São Paulo: Editora Blücher & EDUSP, 2<sup>a</sup> Ed., 1991.

LAWRENCE, N. J. Linked parallel synthesis and MTT bioassay screening of substituted chalcones. **J. Comb. Chem.**, Reno (Nv, USA), v. 3, n. 5, p. 421-426, 2001.

LIMA, E. O. et al. Evaluation of antifungal activity of N-aril-maleimides and N-phenylalkyl-3,4-dichloro-maleimides. **Bol. Soc. Chil. Quim.**, Santiago, v.44, n.2, p.185, 1999.

LIMA NETO, Q. A.; NOGUEIRA, M. A.; REIS, R. R.; MELO, E. B. Estudo da relação estrutura-atividade quantitativa de dibenzoilmetanos  $\alpha$ -substituídos quanto à atividade anticâncer da mama (linhagem celular MCF7). **Rev. Bras. Cancerol.** v. 52, n. 4, p. 345 – 357, 2006.

LIN, Y. M. et al. Chalcones and flavonoids as anti-Tuberculosis agents. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (CA, USA), v. 10, n. 8, p. 2795-2802, 2002.

LIU, M.; WILAIRAT, P.; GO, M. L. Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones: structure-activity relationship analysis. **J. Med. Chem.**, Minneapolis (Ms, USA), v. 44. n. 25, p. 4443-4452, 2001.

LIU, M.; et al. Structure-activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (Ca, USA) v. 11, n. 13, p. 2729 - 2738, 2003.

LIVINGSTON, D. **Data analysis for chemists**. Oxford: Ed. Oxford University Press, 1995. 193p.

LÓPEZ, S. ; CASTELLI, M. V. ; CAMPOS-BUZZI, F. ; CORRÊA, R. ; CECHINEL FILHO, Valdir ; YUNES, R. A. ; ZAMORA, M. A. ; ENRIZ, R. D. ; RIBAS, J. C. ; ZACCHINO, S. . In vitro Antifungal Properties, Structure-activity Relationships and

Studies on Mode of Action of N-phenyl, N-aryl, N-phenylalkyl Maleimides and Related Compounds. **Arzn. Forsch.**, Aulendorf (Germany), v. 55, n. 2, p. 123-132, 2005.

\_\_\_\_\_. *In vitro* antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (Ca, USA), v. 9, n. 8, p. 1999-2013, 2001.

\_\_\_\_\_. Antifungal properties of novel N- and a, b- substituted succinimides against dermatophytes. **Arzn. Forsch. Drug Research**, Aulendorf (Germany), v. 53, n. 4, p. 280-288, 2003.

LUNARDI, F.; GUZELA, M.; RODRIGUES, A. T.; CORRÊA, R.; EGER-MANGRICH, I.; STEINDEL, M.; GRISARD, E. C.; ASSREUY, J.; CALIXTO, J. B.; SANTOS, A. R. S. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. **Antimic. Agents Chemoth.**, Palo Alto (Ca, USA), v. 47, n. 4, p. 1449 – 1451, 2003.

LUZZI, R. et al. Isolation of bioflavonoids with analgesic activity from *Rheedia gardneriana* leaves. **Phytomedicine**, Munich, v. 50, p. 534-540, 1997.

MACHADO, A. L., Lima, L. M., Araújo-Jr, J. X., Fraga, C. A. M., Koatz, V. L. G., Barreiro, E. J. Design, synthesis and antiinflammatory activity of novel phtalimide derivatives, structurally related to thalidomide. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (CA, USA), v. 15, p. 1169–1172, 2005.

MAHAJAN, V. K.; SHARMA, N. L. Therapeutic options for cutaneous leishmaniasis. **J. Dermat. Treat.**, London, v. 18, n. 2, p. 97 – 104, 2007.

MASCHMEYER, G.; RUHNKE, M. Update on antifungal treatment of invasive *Candida* and *Aspergillus* infections. **Mycoses.**, New York, v. 47, n. 7, p. 263 – 276, 2004.

MATOS, F. J. A. Plantas medicinais brasileiras: um desafio para nossos químicos orgânicos. **Rev. de Extensão-Desafio**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 5-13, 1990.

MAYO, R. C.; CASANOVA, C.; MASCARINI, L.; PIGNATTI, M. G.; RANGEL, O.; GALATI, E. A. B.; WANDERLEY, D. M. V.; CORRÊA, F. M. A. Flebotomíneos (Diptera, Psychodidae) de área de transmissão de leishmaniose tegumentar americana, no município de Itupeva, região sudeste do Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med.Trop.**, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 339-345, 1998.

MITSUMORI, S.; ZHANG, H.; HA-YEON, C. P.; HOUK, K. N.; TANAKA, F.; BARBAS III, C. F. Direct asymmetric anti-Mannich-type reactions catalyzed by a designed amino acid. **J. Am. Chem. Soc.**, Washington, v. 128, n. 4 p. 1040 – 1041, 2006.

MITSUYA, H. Et al., 3'-azido-3'-deoxythymidine (BW A509U) – an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human lymphotropic-t virus type-III lymphadenopathy-associated virus in vitro. **Proc. Nat. Acad. Sci.** Washington, USA., v. 82, p. 7096-7100, 1985.

MONGE, A. et al. Research and training in Medicinal Chemistry. **Ing. Cienc. Quím.**, London, v. 17, n. 1, p. 2-7, 1997.

MOREIRA, T. A.; FERREIRA, M. S.; RIBAS, R. S.; BORGES, A. S. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 255 – 258, 2006.

MUKHERJEE, S. et al. Synthetic and biological activity evaluation studies on novel 1, 3 – diarylpropenones. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (Ca, USA), v. 9, n. 2, p. 337-345, 2001.

MULLIKEN, R. S.; RIEKE, C. A.; ORLOFF, D.; ORLOFF, H. Formulas and numerical tables for overlap integrals. **J. Chem. Phys.**, Melville (NY, USA), v. 17, p. 1248, 1949.

MULLIN, C. A.; HAMMOCH, B. D. Chalcone oxides-potent selective inhibitors of cytosolic epoxide hydrolase. **Arch. Biochem. Biophys.**, Austin (Tx, USA), v. 216, p. 423-439, 1982.

NAKAMURA, C. et al. Synthesis and biological activities of fluorinated chalcone derivatives. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (Ca, USA), v. 10, n. 3, p. 699-706, 2002.

NI, L., MENG, Q. M., SIROSKI, J. A. Recent advances in therapeutic chalcones. **Expert Opinion**, London, v.14, n. 12, p. 1669 - 1691, 2004.

NEVES, D. P. **Parasitologia humana**. 4. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 468p.

NIELSEN, S. F.; LARSEN, M.; BOESEN, T.; SCHONNING, K.; KROMANN, H. Cationic chalcone antibiotics. Design, synthesis, and mechanism action. **J. Med. Chem.**, Minneapolis (Ms, USA), v.48, p.2667–2677, 2005.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 42, p. 125-137, 2007.

NOWAKOWSKA, Z.; KEDSIA, B.; SCHROEDER, G. Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones. **Eur. J. Med. Chem.**, Châtenay-Malabry (Cedex, France), v. 43, n. 4, p. 707 – 713, 2008.

NUNES, R. J. **The chemistry and the biological activity of cyclic imides**. 1986. 212 p. Tese (Doutorado em Química) - The Hatfield Polytechnic, Hatfield (England), 1986.

OLIVEIRA, D. B. de; GAUDIO, A. C. BuildQSAR: a new computer program for QSAR Studies. **Quant. Struct.–Act. Relat.** Vitória (ES), v. 19, p. 599-601, 2000.

O'NEILL, D. J.; SHEN, L.; PROUTY, C.; CONWAY, B. R.; WESTOVER, L.; XU, J. Z.; ZHANG, H. C.; MARYANOFF, B. E.; MURRAY, W. V.; DEMAREST, K. T.; KUO, G-H. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 7-azaindolyheteroaryl-maleimides as potent and selective glycogen synthase kinase-3b (GSK-3b) inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (Ca, USA), v.12, p. 3167–3185, 2004.

OPLETALOVA, V. Chalcones and their heterocyclic analogs as potential therapeutic agents in bacterial diseases. **Ceska Slov. Farm.**, Praga (Rep. Chec.), v. 49, n. 6, p. 278-284, 2000.

PANDEY, R.C. Prospecting for potentially new pharmaceuticals from natural sources. **Med. Res. Rev.**, New York, 18: 333-346, 1998.

PANDEYA, S. N.; SRIRAM, D.; NATH, G.; de CLERCQ, E.. Synthesis and antimicrobial activity of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with pyrimidine. **Il Farmaco**, Pavia (Itália), v. 54, p. 624-628, 1999.

PAOLINI, G. V.; SHAPLAND, R. H. B.; HOORN, W. P.; MASON, J. S.; HOPKINS, A. L. Global mapping of pharmacological space. **Nature Biotechnol.** London, v. 24, p. 805-815, 2006.

PAPPAS, P. G., REX, J. H., SOBEL J. D., FILLER, S. G., DISMUKES, W. E., WALSH, T. J. Infectious diseases society of america. Guidelines for treatment of candidiasis. **Clin. Infect. Dis.**, Atlanta, v. 38, p. 161 – 189, 2004.

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. Oxford: Ed. Oxford University Press, 1995.143p

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy - A Guide for Students of Organic Chemistry**; 2nd edition; Philadelphia: Saunders College Publishing, 1996, 268p.

PAWELS, R. Aspects of successful drug discovery and development. **Antivir. Res.** New York, v. 70, p. 1-13, 2006

PESSOA, S. B.; MARTINS, A. V. **Parasitologia médica**. 11<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 238p.

PFALLER, M. A.; JONES, R. M.; DOERN, G. V.; SADER, H. S.; MESSER, S. A.; HOUSTON, A.; COFFMAN, S.; HOLIS, R. J. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in north america and latin america, 1997-1998. **Antimic. Agents Chemoth.**, Palo Alato (Ca, USA), v. 44, n. 3, p. 747 -751, 2000.

POPOVA, M. et al. New bioactive chalcones in propolis from El Salvador. **Z. Naturforsch.**, Tübingen (Germany), v. 56, p. 593-596, 2001.

PRADO, S. R. T. ; CECHINEL FILHO, Valdir ; CAMPOS-BUZZI, F. ; CORRÊA, R. ; CADENA, S. M. C. S. ; OLIVEIRA, M. B. M. . Biological evaluation of some selected cyclic imides: mitochondrial effects and *in vitro* cytotoxicity. **Z. Naturforsch.**, Tübingen (Germany), v. 59c, p. 663-672, 2004.

RAM, V. J. et al. Oxygenated chalcones and bischalcones as potential antimalarial agents. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, La Jolla (Ca, USA), v. 10, n. 19, p. 2159-2161, 2000.

RANDO, D. G.; SATO, D. N.; SIQUEIRA, L.; MALVEZZI, A.; LEITE, C. Q. F.; AMARAL, A. T.; FERREIRA, E. I.; TAVARES, L. C. Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-nitro-thiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide series. **Bioorg. Med. Chem.** La Jolla (Ca, USA), v. 10, p. 557 – 560, 2002.

RANG, H.P. & DALE, M.M.; RITTER, J. M. **Pharmacology**. 6.ed, London: Churchill - Livingstone, 2008. 800p.

REDDY, M. V. B.; SU, C.; CHIOU, W.; LIU, Y.; CHEN, R. Y.; BASTOW, K. F.; LEE, K.; WU, T. Design, synthesis, and biological evaluation of Mannich bases of

heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (Ca, USA), v. 16, p. 7358 – 7370.

ROY, K. K.; DIXIT, A.; SAXENA, A. K. An investigation of structurally diverse carbamates for acetylcholinesterase (AChE) inhibition using 3D-QSAR analysis. **J. Mol. Graph. Model.**, Nottingham, v. 27, p. 197 – 208, 2008.

SABIN, J. G.; FERRÃO, M. F.; FURTADO, J. C. Análise multivariada aplicada na identificação de fármacos antidepressivos. Parte II: Análise por componentes principais (PCA) e o método de classificação SIMCA. **Braz. J. Pharm. Sci.**, vol. 40, n. 3, p. 377 – 396, 2004.

SALEM, L. Intermolecular orbital theory of the interaction between conjugated systems. II. Thermal and photochemical cycloadditions. **J. Am. Chem. Soc.**, Washington, v. 90, n. 3, p. 553 – 566, 1968.

SAMPAIO, R. N. R.; ROCHA, R. A. A.; MAGALHÃES, A. V.; CUBA, C. C.; BARRETO, A. C.; RAICK, A. N.; MARSDEN, P. D. Resultado do tratamento da leishmaniose tegumentar com benzonidazol. **An. Bras. Dermatol.**, São Paulo, v. 57, n. 2, p. 103 – 105, 1982.

SATYANARAYANA, K.; RAO, M. N. A. Anti-inflammatory, analgesic e antipyretic activities of 3 – (4 – dimethylaminophenyl) – 1 – oxo – 2 – propenyl) phenyl sydnone. **Indian Drugs.**, New Delhi, v. 30, p. 313-318, 1993.

SCHOLZ, J.; WOOLF, C. J. Can we conquer pain? **Nature Neurosc. Supp.**, London, V. 5, p. 1062 – 1067, 2002.

SEGAL, B. H.; BARNHART, L. A.; ANDERSON, V. L.; WALSH, T. J.; MALECH, H. L.; HOLLAND, S. M. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. **Clin. Infect. Dis.**, Atlanta, v. 40, n. 1, 2005.

SEGUIN, E. et al. Synthesis, dimerization, and biological activity of hexaoxygenated chalcones related to calythrospin and combretastatins. **Nat. Prod. Lett.**, Oxford (UK), v. 16, n. 3, p. 187-193, 2002.

SILVA JUNIOR, A.; VIZZOTO, V. J. Plantas medicinais, aromáticas e fitoprotetoras. **Agrop. Catarinense**, Florianópolis, v. 9, n. 1, p. 5-8, 1996.



SILVA, V. B.; SILVA, C. H. T. P. Modelagem molecular de proteínas-alvo por homologia estrutural. **Rev. Elet. Farm.** São Paulo, v. 4, n. 1, p. 15-26, 2007.

SINGHAL, S.; MEHTA, J.; DESIKAN, R. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. **N. Eng. J. Med.**, Boston (Ms, USA), v. 341, n.21, p. 1565-1571, 1999.

SJÖSTRÖM, M., KOWALSKI, B.R. A comparison of five pattern recognition methods based on the classification results from six real data bases. **Anal. Chim. Acta**, Amsterdam, v.112, p.11 - 30, 1979.

SORTINO, M. A. ; CECHINEL FILHO, V. ; CORRÊA, R. ; ZACCHINO, S. N-phenyl and n-phenylalkyl-maleimides acting against *Candida* spp: Time-to-kill, stability, interaction with maleamic acids. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (CA, USA), v. 16, p. 560-568, 2008.

STROBL, W.R. The role of natural products in a modern drug discovery program. **Drug Discovery Today**, Orlando (Fl, USA), v. 5, p. 29- 41, 2000.

STUCKY, C. L.; GOLD, M. S.; ZHANG, X. Mechanisms of pain. **PNAS**, Irvine (Ca, USA), v. 98, n. 21, 2001.

TAVARES, L. C. QSAR: A abordagem de Hansch. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 631 – 639, 2004.

TEMPESTA, M. S.; CORLEY, D. G.; BEUTLER, J. A. et al. Phyllanthimide, a new alkaloid from *Phyllanthus sellowianus*. **J. Nat. Prod.**, Ohio (Il, USA), v. 3, p. 617-618, 1988.

TEODORO, U.; SALVIA FILHO, L.; LIMA, E. M. ; MISUTA, N. M.; SILVEIRA, T. G. V.; FERREIRA, M. E. M. C. Leishmaniose tegumentar americana: flebotomíneos de área de transmissão no norte do paraná, Brasil. **Rev. Saúde Pub.**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 129-133, 1991.

TEUTSCH, G. Química médica. **Investigación y Ciencia**. [S.l.], p. 12-18, 1997.

TODESCHINI, R.; CONSONI, V. **Handbook of Molecular Descriptors**. Stuttgart: WILEY, pp. 667, 2000.

TOPLISS J. G. A manual method for applying the Hansch approach to drug design. **J. Med. Chem.**, Minneapolis (Ms, USA), v. 20, p. 463 – 469, 1977.

UGAZ, O. L. **Investigation fitoquímica**. 2. ed. Lima: Pontifícia Universidad Católica del Peru, 1994. 168 p.

van de LOOSDRECHT, A.A.; NENNIE, E.; OSSENKOPELLE, G.J.; BEELEN, R.H.; LANGENHUIJSEN, M.M. Cell mediated cytotoxicity against U 937 cells by human monocytes and macrophages in a modified colorimetric MTT assay. A methodological study. **J. Immunol. Methods** . London, v. 141, p. 15 – 22, 1991.

VERONESI, R., ÉMER, P. **Doenças infecciosas e parasitárias**. 8. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 387p.

VIEGAS JR., C. ; BOLZANI, Vanderlan da Silva ; BARREIRO, Eliezer J . Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Quím. Nova**, Brasil, v. 29, n. 02, p. 326-337, 2006.

YUNES, R. A.; HEIZEN, V. E. F.; CECHINEL FILHO, V.; LAZZAROTTO, M., From the manual method of Topliss to a modified quantitative method. **Arzneimittelforschung – Drug. Res.** Aulendorf, v. 52, p. 125 – 132, 2002.

YUNES, J. A. ; CARDOSO, A. A. ; YUNES, R. A. ; CORRÊA, R. ; BUZZI, F. C. ; CECHINEL FILHO, V. . Antiproliferative effects of a series of cyclic imides on primary endothelial cells and a leukemia cell line. **Z. Naturforsch. C**, Tübingen, v. 63, p. 675 - 680, 2008.

ZHUO, M. Neuronal mechanism for neuropatic pain. **Mol. Pain**, London, 2007, 3:14 (doi: 10.1186/1744-8069-3-14)

ZIMMERMAN, M., Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. **Pain**, Seattle (Wa, USA), v. 16, p. 109 - 110, 1983.

WEDDELL, A. G. M. Observation of on the anatomy of pain sensibility. In: KEELE, C. A. e SMITH, R. (ets). **The assissment of pain in man and animals**. Edimburg: Livingstone, 1962. p. 47-59.

WOOLF, C. J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. **Ann. Intern. Med.**, Washington, v. 140, p. 441 – 451.

## REFERÊNCIAS CONSULTADAS

ASHFORD, P. D., RAA DT, P. Estimation of population at risk of infection and number of cases of leishmaniasis. **Parasitol. Today**, [S.l.], v. 8, p. 104-105, 1992.

BARCLAY, C. A. Tratamento de la fase aguda y crónica de la enfermedad de Chagas con benzonidazol. In: SIMPÓSIO SOBRE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS – MAZZA, Nov. 1977, Buenos Aires. **Relato apresentado**. Buenos Aires: Academia Nacional de Medicina, Nov. 1977.

BARREIRO, E. J. et al. A química medicinal de N-acilhidrazonas: novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, anti-inflamatórios e anti-trombóticos. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 129, 2002.

BEIRITH, A., et al. Antinociceptive properties and nitric oxide synthase inhibitory action of new ruthenium complexes. **Eur. J. Pharmacol.** London, v. 369, p. 289-297. 1999.

BRANDÃO, M. L. **As bases psicofisiológicas do comportamento**. São Paulo: Pedagógica e Universitária, 1991. 186p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de controle da leishmaniose tegumentar Americana**. 2. ed., Brasília, DF, 1992.

CANELAS, H. M.; PEREIRA, W. C. **Dor: Fisiopatologia e Clínica**. São Paulo: Sarvier. 1969. p. 1-22.

CAVA, M. P. et al. N-Phenylmaleimide. **Organic Synthesis Coll.**, London: Wiley & Sons, v. 5, p. 944, 1973.

CECHINEL FILHO, V. **Modificação da estrutura molecular da xantoxilina e estudo da atividade farmacológica dos derivados**. 1991, 175p. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1991.

CECHINEL FILHO et al. Antibacterial activity of N-phenylmaleimides, N-phenylsuccinimides and related compounds structure-activity relationships. **II Farmaco.**, Pavia (Itália), 2.ed., v. 49, n. 10, p. 675-677, 1994.

\_\_\_\_\_. Inhibition of acetylcholine-mediated contraction of *Guinea Pig* Illum *in vitro* caused by phyllanthimide analogues: Structure-Activity Relationships. **J. Pharm. Sci.**, London, v. 1, p. 399-401, 1995.

\_\_\_\_\_. Síntese de N-alquilfenilmaleimidias e N-alquilarilmaleimidias com atividade antifúngica. **Quím. Nova**. São Paulo, v. 19, n. 6, p. 590-593, 1996(a).

\_\_\_\_\_. Antinociceptive activity of phylantimide analogues: structure-activity relationsps. **J. Pharm. Sci.**, London, v.2, p. 199-201, 1996(b).

\_\_\_\_\_. Synthesis of xanthoxyline derivatives with antinociceptive and antiedematogenic effects. **Eur. J. Med. Chem.**, Châtenay-Malabry (Cedex, France), v. 31, p. 833-839, 1996(c).

\_\_\_\_\_. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 21, n. 5, p. 99 - 105, 1998.

\_\_\_\_\_. Antinociceptive and anti-oedematogenic properties of astilbin, taxifolin and some related compounds. **Arzneimittel-Forschung/Drug Research**, Stuttgart, v. 50, n. 3, p. 281 - 285, 2000.

\_\_\_\_\_. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Quím. Nova**, São Paulo, v.26, p.230 - 241, 2003.

CHRISTENSEN, S. B., MING, C., ANDERSEN, L. An antileishmanial chalcone from *Chinese licorice* roots. **Planta Med.**, Stuttgart, v. 60, p. 121-123, 1993.

COURA, R. J., BRINDEIRO, J. P., FERREIRA, I. Chagas disease treatment with Benznidazole. **Curr. Chemot.**, Zurique, v.1, p.33-36, Set. 1977.

CREMLYN, R. J.; NUNES, R. J. Reactions of N-(p-chlorosulphonylphenyl) maleimide. **Phosphorus and Sulfur, Silicon and Derivatives**. London, v. 31, p.245-254, 1987.

DRAY, A.; URBAN, L.; DICKENSOS, A. Pharmacologic of chronic pain. **Tips**. London, v. 15, p. 28, 1994.

FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica para dentistas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 293p.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Estética do Invisível**. Disponível em <<http://www.fiocruz.br/ccs/estetica/chagas.htm>> Acesso em: 05 abr. 2007.  
GUARNIERI, A. A. **Alguns aspectos da biologia de *Rhodnius domesticus* ...** Florianópolis, 1996. 123 f. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1996.

GUYTON, A. C. **Fisiologia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 318p.

HAMMOCK, A. Bioactive organic molecules. **Indian Drugs.**, New Dheli, v. 27, p. 118-136, 1982.

HERENCIA, F. et al. Nitric oxide-scavenging properties of some chalcone derivatives. Nitric oxide. **Bioorg. Med. Chem.**, La Jolla (Ca, USA), v. 10, n. 3, p. 242-246, 2002.

KARLSTEN, R.; GORDH, T. Drug therapy: How do drugs relieve neurogenic pain? **Drug & Aging**. Upsala (Sweden), v. 11, n. 5, p. 398-412, 1997.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 348p.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988, 496p.

\_\_\_\_\_. **Dicionário terapêutico guanabara**. 97. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 432p.

LAINSON, F. R. S. R. Possibilidade de controle da leishmaniose tegumentar. **J. Bras. Med.**, [S.l.], v. 50, n. 3, p. 97-99, Mar. 1986.

LAWRENCE, W. D. et al. The interaction of chalcone with tubulin. **Anti-Cancer Drug Design**, Elmsford (NY, USA), v. 15, p. 135-141, 2000.

\_\_\_\_\_. 2', 5', dihidroxichalcone as a potent chemical mediator and cyclooxygenase inhibitor. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v. 49, p. 530-536, 1997.

MELZACK, M.; WALL, P. **The Challing of Pain**. Londres: Penguim Books, 1991. 268p.

MERSKEY, H. Pain Terms: A list with definition and not on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. **Pain**. London, v.6, p.249-252, 1979.

MONTANARI, M. L. C.; MONTANARI, C. A.; PILÓ-VELOSO, D. Sistemas transportadores de drogas. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 21, p. 470 - 476, 1998.

RAMADABRAM, K.; BANSINATH, M. A. Critical analysis of the experimental evaluation of nociceptive reactions in animals. **Pharm. Res.**, London, v. 1, p. 263-269, 1996.

RODRIGUES, A. T. et al. **Síntese, caracterização e atividade biológica de chalconas**. Itajaí, 1997. 146p. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Ciências Químico-Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 1997.

RODRIGUES, C. R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: modelagem molecular. **Quím. Nov. Escola**, São Paulo, v. 3, p. 43 - 49, 2001.

SOUZA, J. G. et al. **Analgésicos, antiinflamatórios e outros ativos manipuláveis indicados na terapia da dor**. São Paulo: Anais da 8ª semana Racine, p. 42, 1998.

STIZ, D. S. et al. Antinociceptive properties of N-arylglutaramic acids and N-arylglutarimides. **Pharmazie**, Berlin, v.55, n.12, p.942-944, 2000.

VIANNA, G. Sobre o tratamento da Leishmaniose tegumentar. In: **Annaes paulistas de medicina e cirurgia**, São Paulo, v. 2, n. 6, p. 510-519, 1914.

VOGEL, A. **Química orgânica: análise orgânica qualitativa**. 3. ed. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico, 1998. 432p.

WYNGAARDEN, J. B.; SMITH, L. H.; BENNETT, J. C. **Acil: Tratado de Medicina Interna**. 19.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 1, 1993. 423p.