

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

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOLÓGICO DE
DERIVADOS OBTIDOS A PARTIR DE CHALCONAS**

LORENA DOS SANTOS

**FLORIANÓPOLIS - SC
2008**

LORENA DOS SANTOS

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOLÓGICO DE
DERIVADOS OBTIDOS A PARTIR DE CHALCONAS**

Florianópolis – SC
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
2008

Lorena dos Santos

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOLÓGICO
DE DERIVADOS OBTIDOS A PARTIR DE CHALCONAS.**

Esta tese foi 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, 09 de dezembro de 2008.

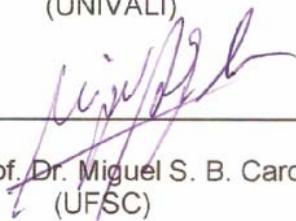
Prof. Dr. Ademir Neves
Coordenador do Programa

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ricardo José Nunes
Orientador (UFSC)

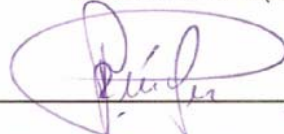


Prof. Dr. Rivaldo Niero
(UNIVALI)

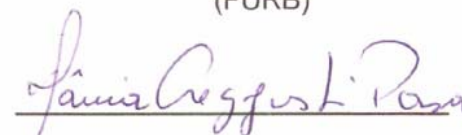


Prof. Dr. Miguel S. B. Caro
(UFSC)

Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho
Co-Orientador (UNIVALI)



Prof. Dr. Paulo César de Jesus
(FURB)



Prof. Dr. Tânia Beatriz C. Pasa
(UFSC)



Prof. Dr. José Carlos Gesser
(UFSC)

***À Nossa Senhora das Graças pelas
inúmeras intercessões.
À minha família.***

AGRADECIMENTOS

Contemplar estes anos de estudo me traz grande satisfação, não somente pela infinidade de conhecimento, mas especialmente pelas pessoas que encontrei pelo caminho.

Agradeço, sobretudo, a Deus e as intercessões de sua Mãe cheia de graça.

A meus pais e a minha irmã Thaisi por todo o amor, incentivo e sonhos divididos. Vocês encantam os meus dias!

Aos meus primos Henriete e Adriano e, a minha vó Nega pelo conforto de seus lares e carinho de família.

Ao meu amor Fábio, um presente que ganhei neste último ano, por toda a compreensão e incentivo. EU TE AMO!

Aos meus orientadores Ricardo José Nunes e Valdir Cechinel Filho pelos conselhos, sugestões e presença constante. Junto a eles agradeço aos meus amigos e professores Rogério Corrêa e Fátima Campos Buzzi sem os quais não teria sido possível este trabalho.

Aos professores Iriane Eger Mangrick (UNIVALI-Brasil) e Alberto Gimenez (Universidade Maior de San Andrés-Bolívia), bem como seus alunos, responsáveis pela realização dos estudos antiparasitários. Aos professores Suzana Zacchino (UNR-Argentina) e Alexandre Bella Cruz (UNIVALI-Brasil) e seus alunos pela realização dos ensaios microbiológicos. Ao professor Franco Delle Monache (Università della Calabria-Itália) pelo auxílio na resolução de alguns espectros.

Aos alunos de iniciação científica que participaram deste trabalho tanto na síntese quanto na farmacologia: Luíse Azevedo Lima, Leandro Claudino dos Santos e Tiago Gabriel da Costa.

A vida de aproximadamente 3000 camundongos Swiss machos disponibilizada a favor da ciência, na obtenção dos resultados biológicos.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Departamento de Química da UFSC e ao Programa de Pós-Graduação em Química pela concessão da bolsa e apoio técnico, também aos seus funcionários pelo auxílio na realização deste trabalho.

A Pró-reitoria de Pesquisa, Pós-graduação, Extensão e Cultura da UNIVALI, ao curso de Farmácia, ao Serviço de Ressonância Magnética e Nuclear em especial ao funcionário Pedro Pablo Perez Netto e ao NIQFAR, com carinho ao Laboratório de Síntese por todo apoio técnico para viabilizar parte dos experimentos realizados na Tese.

Obrigada também pelo apoio e incentivo de todos os demais amigos que se fizeram presentes neste período e que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho fosse concretizado.

MUITO OBRIGADA!

"Duas coisas me enchem de admiração e estarrecimento crescentes e constantes, quanto mais tempo e mais sinceramente fico refletindo acerca delas: os céus estrelados lá fora e a Lei Moral aqui dentro".

Immanuel Kant

RESUMO

TÍTULO: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOLÓGICO DE DERIVADOS OBTIDOS A PARTIR DE CHALCONAS

A condensação de aldeídos e cetonas é especialmente interessante para as reações de síntese orgânica. A presença da função α,β -insaturada, juntamente com o tipo e posição do substituinte nos anéis aromáticos, estão frequentemente relacionados a atividade biológica associada a estes compostos. Este trabalho descreve a obtenção de derivados através de modificações estruturais do esqueleto chalcônico, entre eles podemos citar as pirazolinas, sulfonilpirazolinas, hidrazonas, urenil- e tiourenil-chalconas. As pirazolinas, sulfonilpirazolinas e hidrazonas foram obtidas através de reações entre as chalconas previamente sintetizadas e diferentes fenilhidrazinas, já as urenil- e tiourenil-chalconas foram sintetizadas através da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt entre as urenil- e tiourenilaminoacetofenonas previamente sintetizadas e diferentes benzaldeídos. Todos os derivados sintetizados foram avaliados no modelo antinociceptivo *in vivo* do ácido acético, e alguns deles também foram avaliados em outros modelos de dor e em modelos microbiológicos (antibacterianos, antifúngicos e antiparasitários). Os derivados sintetizados apresentaram promissor efeito antinociceptivo, com destaque para a pirazolina **60**, a sulfonilpirazolina **68**, a hidrazona **85** e a tiouréia **97**, cuja atividade foi superior aos valores obtidos para os fármacos de referência. Os derivados não foram ativos frente aos patógenos (fungos e bactérias) avaliados nos ensaios microbiológicos. Dentre os derivados avaliados nos modelos antiparasitários, todas as pirazolinas, a sulfonilpirazolina **68** e a tiouréia **92** apresentaram resultados significativos contra *L. amazonensis*, os compostos **68** e **92** também foram ativos contra *T. cruzi*. Os promissores resultados químicos e farmacológicos aqui demonstrados viabilizam a utilização das classes químicas estudadas na representação de novas possibilidades terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: pirazolinas, hidrazonas, tiouréias, uréias, atividade biológica.

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL EVALUATION OF CHALCONE DERIVATIVES

The chalcones is one of the biggest classes of natural products. The research and drug development consist of a complex and long process that begin with the basic research of a new active compound in pre-clinical models. The condensation of aldehydes and ketones is particularly interesting for the reactions of organic synthesis, the presence of the α , β -unsaturated function together with the type and position of substituent in aromatic rings are often related to biological activity by these compounds. This study describes the synthesis of chalcones derivatives with structural modifications, as well as pyrazolines, sulphonylpyrazolines, hydrazones, urenyl- and thiourenyl-chalcones and evaluation in biological models. The pirazolines, sulphonylpyrazolines and hydrazones derivatives were obtained by the reaction between the appropriated hydrazines and different substituted chalcones, whereas the urenyl- and thiourenyl-chalcones were obtained by the reaction of aldolic condensation of Claisen-Schmidt between thiourenyl- and urenylaminoacetophenones previously synthesized and different benzaldehydes. All the compounds were evaluated in distinct models of pain, in mice, and some of them also were evaluated in microbiological models (antibacterial, antifungal and antiparasite). The antinociceptive evaluation of chalcones derivatives demonstrated a promising profile, with emphasis on the compounds **60**, **68**, **85**, and **97**, which evaluated activity was more potent than reference drugs. None of the compounds tested presented antibacterial or antifungal activities against the pathogenic microorganism tested. Among the compounds evaluated in antiparasite models, only compounds **68** and **92** presented significative results against *T. cruzi*; and all the pirazolines synthesized, compound **68** and **92** presented activity against *L. amazonensis*. The promising chemical and biological results demonstrated here the viability of using the studied classes to achieve more active substances, which might present new therapeutic possibilities.

KEYWORDS: pyrazolines, hydrazones, thioureas, ureas, biological activity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABIFINA:** Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina
- ABIFARMA:** Associação Brasileira de Indústrias Farmacêuticas
- ACh:** acetilcolinesterase
- AAS:** ácido acetil salicílico
- ACE:** acetaminofeno ou paracetamol
- AINES:** anti-inflamatórios não esteroidais
- BuChE:** butirilcolinesterase
- CCD:** cromatografia de camada delgada
- CoA:** coenzima A
- C:** concentração
- COX:** ciclooxigenase
- d:** duplete
- dd:** duplo dublete
- DI₅₀:** dose capaz de inibir 50 % de uma determinada atividade
- DMSO:** dimetilsulfóxido
- E_s:** constante de substituição estérea de Taft
- FEN:** fenilefrina
- HS1:** vírus *Herpes simplex* tipo 1
- HS2:** vírus *Herpes simplex* tipo 2
- Hz:** Hertz
- IC₅₀:** concentração capaz de inibir 50 % de uma determinada atividade
- CC₅₀:** concentração citotóxica a 50% - capaz de provocar 50% de inibição do crescimento celular
- INH:** associação farmacológica isoniazida/rifampicina
- INHR-MTB:** bacilo *M. tuberculosis* resistente à associação isoniazida/rifampicina
- IV ou IR:** infra-vermelho
- J:** constante de acoplamento
- LIT:** meio de cultura “Liver Infusion Triptase”
- LO:** lipoxigenase
- log P:** logaritmo do coeficiente de partição
- LPS:** lipopolissacarídeos

LTB: leucotrienos

m: multiplete

MAO: monoamino oxidase

CIM: concentração inibitória mínima

MTB: bacilo *Mycobacterium tuberculosis*

MTT: brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium)

p <0,05: significância estatística menor que 0,05

PBS: tampão salina fosfato

PGE: prostaglandina E

ppm: partes por milhão

QSAR: relação quantitativa estrutura-atividade

RMN¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s: simpleto

SAR: relação estrutura-atividade

SBF: soro bovino fetal

TMS: tetrametilsilano

TNF- α : fator de necrose tumoral α

v.o.: via oral

i.p.: via intraperitoneal

t : tripleto

π : constante hidrofóbica de substituição

σ : constante de substituição eletrônica de Hammett

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura geral das tiourenil- e urenil-acetofenonas	85
Figura 2. Estrutura geral das tiourenil- e urenil-chalconas	89
Figura 3. Espectro de infravermelho da (2 <i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (46) (Pastilha de KBr, cm ⁻¹)	121
Figura 4. Espectro de RMN ¹ H da (2 <i>E</i>)-1,3-bis(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (54), (DMSO, 300MHz)	122
Figura 5. Expansão do espectro de RMN ¹ H da (2 <i>E</i>)-1,3-bis(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (54), (DMSO, 300MHz)	122
Figura 6. Espectro de RMN ¹³ C da (2 <i>E</i>)-1,3-bis(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (54), (DMSO, 300MHz)	123
Figura 7. Espectro de infravermelho da 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (57) (Pastilha de KBr, cm ⁻¹)	133
Figura 8. Expansão do espectro de RMN ¹ H, estrutura e constantes de acoplamento da 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (57), correspondente aos hidrogênios pirazolínicos (sistema ABX), (DMSO, 400MHz)	134
Figura 9. Atribuições dos hidrogênios HA, HB e HX do derivado 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (57), de acordo com os ângulos de ligação fornecidos pelo programa HyperChem e estimados pela Equação de Karplus.	135
Figura 10. Espectro de RMN ¹³ C da 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (57) (400MHz, DMSO/TMS)	136
Figura 11. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (60), no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético em camundongos, tratamento i.p	139
Figura 12. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (60), tratamento v.o., no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético em camundongos	140
Figura 13. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (60), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de formalina em camundongos	141
Figura 14. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (60), no edema induzido pela formalina em camundongos	142
Figura 15. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (60), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de glutamato em camundongos	143

- Figura 16. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**60**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de capsaicina em camundongos **144**
- Figura 17. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**60**), no modelo da placa quente em camundongos, tratamento i.p. **145**
- Figura 18. Espectro de infravermelho da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**) (Pastilha de Kbr, cm^{-1}) **150**
- Figura 19. Expansão do espectro de RMN¹H, estrutura e constantes de acoplamento da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), correspondente ao sistema ABX dos hidrogênios pirazolínicos **151**
- Figura 20. Atribuições dos hidrogênios HA, HB e HX do derivado 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), de acordo com os ângulos de ligação fornecidos pelo programa HyperChem e estimados pela Equação de Karplus. **152**
- Figura 21. Espectro de RMN¹³C da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**) (300MHz, CDCl₃/TMS) **153**
- Figura 22. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético em camundongos **155**
- Figura 23. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), tratamento v.o., no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético em camundongos **156**
- Figura 24. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de formalina em camundongos **157**
- Figura 25. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), no edema induzido pela formalina em camundongos **157**
- Figura 26. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de glutamato em camundongos **158**
- Figura 27. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de capsaicina, em camundongos **159**
- Figura 28. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), no modelo da placa quente em camundongos, tratamento i.p **159**
- Figura 29. Espectro de infravermelho da (1E)-1-[(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**79**) (Pastilha de Kbr, cm^{-1}) **164**
- Figura 30. Espectro de RMN¹H da (1E)-1-[(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**79**) (300MHz, CDCl₃/TMS) **165**

- Figura 31. Expansão de RMN¹H da (1E)-1-[(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**79**) (300MHz, CDCl₃/TMS) 165
- Figura 32. Espectro de RMN¹³C da (1E)-1-[(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**79**) (300MHz, CDCl₃/TMS) 166
- Figura 33. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético em camundongos 168
- Figura 34. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**) no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético em camundongos 169
- Figura 35. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de formalina em camundongos 170
- Figura 36. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), no edema induzido pela formalina em camundongos, tratamento i.p 171
- Figura 37. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de capsaicina em camundongos 171
- Figura 38. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de glutamato em camundongos 172
- Figura 39. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), no modelo da placa quente em camundongos, tratamento i.p 173
- Figura 40. Espectro de infravermelho da 1-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}-3-feniltiouréia (**96**) (Pastilha de KBr, cm⁻¹) 180
- Figura 41. Espectro de RMN¹H 1-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}-3-feniltiouréia (**96**) (300MHz, DMSO/TMS) 181
- Figura 42. Expansão do espectro de RMN¹H 1-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}-3-feniltiouréia (**96**) (300MHz, DMSO/TMS) 181
- Figura 43. Espectro de RMN¹³C 1-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}-3-feniltiouréia (**96**) (300MHz, DMSO/TMS) 182
- Figura 44. Efeito antinociceptivo da 1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia (**97**), tratamento v.o., no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético em camundongos 186
- Figura 45. Efeito antinociceptivo da 1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia (**97**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de formalina em camundongos 188

Figura 46. Efeito antinociceptivo da 1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia (**97**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de capsaicina em camundongos, na concentração de 10 mg/kg **189**

Figura 47. Efeito antinociceptivo da 1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia (**97**), tratamento i.p., no modelo de dor induzida pela administração de glutamato em camundongos **190**

Figura 48. Efeito antinociceptivo da 1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia (**97**), no modelo da placa quente em camundongos, tratamento i.p., na concentração de 10mg/kg **191**

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Biossíntese dos flavonóides	26
Esquema 2. Formação de hidrazonas a partir de cetonas	40
Esquema 3. Condensação de cetonas α,β -insaturadas com hidrazinas	40
Esquema 4. Reação geral síntese de 1,3-diarilprop-2-en-1-onas	118
Esquema 5. Mecanismo de condensação aldólica das 1,3-diaril-2-propen-1-onas	119
Esquema 6. Rota de síntese dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos	129
Esquema 7. Mecanismos sugeridos para a formação das 1,3,5-triaril-2-pirazolinas	131
Esquema 8. Diferentes rotas reacionais propostas para reações entre 1,3-diaril-2-propen-1-onas e fenilidrazinas	132
Esquema 9. Rota de síntese dos derivados 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos	148
Esquema 10. Rota de síntese dos derivados 1-(2,4-dinitro)-3,5-diaril-2-pirazolinas	162
Esquema 11. Rota de síntese dos derivados 2,4-dinitrofenilidrazona	162
Esquema 12. Rota proposta para síntese dos derivados tiourenil- e urenil- chalconas	175
Esquema 13. Rota geral síntese dos derivados tiourenil- e urenil-aminoacetofenonas	175
Esquema 14. Mecanismo sugerido para a formação das tiourenil- e urenil-aminoacetofenonas	177
Esquema 15. Rota geral síntese dos derivados tiourenil- e urenil-chalconas	178

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Significado econômico da produção de medicamentos no Brasil	24
Tabela 2. Ordem de potência para diversos parâmetros físico-químicos proposta por Topliss	47
Tabela 3. Proposta de Topliss para a seleção de novos substituintes em função dos prováveis parâmetros mais ativos	47
Tabela 4. Dados analíticos da síntese das 1,3-diarilprop-2-en-1-onas	120
Tabela 5. Efeitos antinociceptivos das 1,3-diaril-3-propen-1-onas em comparação com fármacos analgésicos não esteroidais, tratamento i.p. em camundongos, no modelo do ácido acético	124
Tabela 6. Previsão teórica da solubilidade e permeabilidade das 1,3-diaril-2-propen-1-onas segundo “Regra dos 5” de Lipinski	126
Tabela 7. Avaliação da atividade antiparasitária das 1,3-diaril-2-propen-1-onas (41-56) contra formas promastigosta de <i>Leishmania amazonensis</i> em comparação com o fármaco de referência (pentamidina)	128
Tabela 8. Dados analíticos dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos	130
Tabela 9. Avaliação da atividade antinociceptiva das 1,3,5-triarilpirazolininas no modelo de constricções induzidas pelo ácido acético em comparação com os fármacos analgésicos	138
Tabela 10. Previsão teórica da solubilidade e permeabilidade das 1,3,5-triaril-2-pirazolininas segundo “Regra dos 5” de Lipinski	140
Tabela 11. Avaliação da atividade antiparasitária das 1,3,5-triaril-2-pirazolininas (57-66) contra formas promastigosta de <i>Leishmania amazonensis</i> em comparação com o fármaco de referência (pentamidina)	147
Tabela 12. Dados analíticos dos derivados 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos	149
Tabela 13. Avaliação da atividade antinociceptiva das 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolininas no modelo de constricções induzidas pelo ácido acético em comparação com os fármacos analgésicos	154
Tabela 14. Previsão teórica da solubilidade e permeabilidade das 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolininas segundo “Regra dos 5” de Lipinski	155
Tabela 15. Avaliação da atividade antiparasitária da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (68) contra formas promastigosta de <i>Leishmania sp.</i> e amastigostas de <i>Tripanossoma cruzi</i> em comparação com os fármacos de referência (anfotericina B e pentamidina)	161

Tabela 16. Dados analíticos dos derivados 2,4-dinitrofenilidrazonas	163
Tabela 17. Avaliação da atividade antinociceptiva das 2,4-dinitrofenilidrazonas no modelo de constricções induzidas pelo ácido acético em comparação com os fármacos analgésicos	167
Tabela 18. Previsão teórica da solubilidade e permeabilidade das 2,4-dinitrofenilidrazonas segundo “Regra dos 5” de Lipinski	169
Tabela 19. Dados analíticos das tiourenil- e urenilaminoacetofenonas	176
Tabela 20. Dados analíticos dos derivados feniltiourenil- e urenil-chalconas	179
Tabela 21. Avaliação da atividade antinociceptiva das urenil- e tiourenil-chalconas no modelo de dor induzida pelo ácido acético em comparação com os fármacos analgésicos, tratamento i.p., concentração 10 mg/kg	183
Tabela 22. Efeitos antinociceptivos das urenil- e tiourenil-chalconas em comparação com os fármacos analgésicos não esteroidais, tratamento i.p., em camundongos, no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético	184
Tabela 23. Estudos teóricos de solubilidade e permeabilidade das tiourenil- e urenil-chalconas segundo as regras de Lipinski	187
Tabela 24. Avaliação da atividade antiparasitária dos derivados urenil- e tiourenil-chalconas contra formas promastigosta de <i>Leishmania sp.</i> e <i>Tripanossoma cruzi</i> em comparação com os fármacos de referência (anfotericina B, pentamidina)	193

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	22
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	24
2.1. IMPORTÂNCIA DA SÍNTESE DE FÁRMACOS.....	24
2.2. CHALCONAS.....	26
2.3. PIRAZOLINAS.....	33
2.4. HIDRAZONAS.....	40
2.5. TIOURÉIAS E URÉIAS.....	41
2.6. MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS.....	43
2.6.1. <i>Métodos semi-quantitativos entre estrutura-atividade</i>	46
2.6.1.1. Método Manual de Topliss.....	46
2.6.1.2 Regra dos cinco de Lipinski.....	48
3. OBJETIVOS.....	49
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	49
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	49
4. EXPERIMENTAL.....	50
4.1. MÉTODOS DE SÍNTESE DOS DERIVADOS.....	50
4.1.1. <i>Caracterização estrutural dos derivados</i>	50
4.1.2. <i>Síntese das 1,3-diarilprop-2-en-1-onas</i>	51
4.1.3. <i>Síntese dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos</i>	59
4.1.4. <i>Síntese dos derivados 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos</i>	66

4.1.5. Síntese dos derivados 1-(2,4-dinitrofenil)-3,5-diaril-2-pirazolínicos.....	74
4.1.5. Síntese dos derivados 2,4-dinitrofenilidrazona.....	74
4.1.6. Síntese dos derivados tiourenil- e urenil-chalconas.....	85
4.2. AVALIAÇÕES FARMACOLÓGICAS.....	110
4.2.1. Atividade antinociceptiva.....	110
4.2.1.1 Modelo de contorções induzidas pelo ácido acético.....	110
4.2.1.2. Modelo de dor induzida pela formalina.....	111
4.2.1.3. Modelo de dor induzida pela capsaicina.....	111
4.2.1.4. Modelo de dor induzida pelo glutamato.....	111
4.2.1.5. Teste da placa quente.....	112
4.2.1.6. Análise estatística.....	112
4.2.2. Atividade antimicrobiana.....	112
4.2.3. Atividade antiparasitária.....	114
4.3. MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE.....	116
4.3.1. Regra dos cinco de Lipinski.....	116
4.3.2. Método de Topliss.....	117
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	118
5.1. SÍNTESE DAS 1,3-DIARIL-2-PROPEN-1-ONAS.....	118
5.1.1. Atividade antinociceptiva.....	123
5.1.2. Atividade antimicrobiana.....	126
5.1.3. Atividade antiparasitária.....	127

5.2. SÍNTESE DAS 1,3,5-TRIARIL-2-PIRAZOLINAS.....	128
5.2.1. <i>Atividade antinociceptiva</i>	136
5.2.2. <i>Atividade antimicrobiana</i>	145
5.2.3. <i>Atividade antiparasitária</i>	146
5.3. SÍNTESE DAS 1-SULFONIL-3,5-DIARIL-2-PIRAZOLÍNAS.....	148
5.3.1. <i>Atividade antinociceptiva</i>	153
5.3.2. <i>Atividade antiparasitária</i>	160
5.4. SÍNTESE DAS 2,4-DINITROFENILIDRAZONAS.....	161
5.4.1. <i>Atividade antinociceptiva</i>	167
5.4.2. <i>Atividade antimicrobiana</i>	173
5.4.3. <i>Atividade antiparasitária</i>	174
5.5. SÍNTESE DAS TIOURENIL- E URENIL-CHALCONAS.....	174
5.5.1. Síntese das tiourenil- e urenil-aminoacetofenona.....	175
5.5.2. Síntese das tiourenil- e urenil-chalconas.....	177
5.5.3. <i>Atividade antinociceptiva</i>	182
5.5.4. <i>Atividade antimicrobiana</i>	191
5.5.5. <i>Atividade antiparasitária</i>	192
6. CONCLUSÕES.....	194
6.1. DERIVADOS 1,3-DIARIL-2-PROPEN-1-ONAS.....	194
6.2. DERIVADOS 1,3,5-TRIARIL-2-PIRAZOLÍNICOS.....	194
6.3. DERIVADOS 1-SULFONIL-3,5-DIARIL-2-PIRAZOLÍNICOS.....	195

6.4. DERIVADOS 2,4-DINITROFENILIDRAZONAS.....	197
6.5. DERIVADOS TIOURENIL- E URENIL-CHALCONAS.....	198
7. PERSPECTIVAS.....	200
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	201
9. ANEXO.....	234

1. INTRODUÇÃO

O processo de planejamento e desenvolvimento de fármacos incorporou profundas transformações no decorrer da última década (ADAM, 2005). Apesar dos avanços da Biologia Molecular na identificação de inúmeros processos biológicos e elucidação de diversos novos alvos macromoleculares passíveis de intervenção terapêutica, a produtividade no desenvolvimento de novos medicamentos é ainda deficiente (PAULINI et al., 2006; PAUWELS, 2006).

As indústrias farmacêuticas, nos últimos anos, vêm testando mais de um milhão de moléculas por ano, contudo o processo de descoberta e desenvolvimento de um novo fármaco continua longo, complexo e com inúmeros processos. Somente 20% das novas descobertas apontam um candidato para os ensaios clínicos e destes apenas 10% chegam a ser registrados (CALIXTO, 2001; PAUWELS, 2006). Em resposta a esta demanda crescente por substâncias estruturalmente inovadoras para a avaliação farmacológica, um novo paradigma se estabelece na busca por compostos-protótipo e na otimização e desenvolvimento dos fármacos.

Dentre os compostos extensivamente estudados e freqüentemente submetidos a alterações estruturais em busca de moléculas mais ativas frente à miscelânea de atividades biológicas relatadas, as chalconas ou 1,3-diaril-2-propen-1-onas, quimicamente conhecidas como cetonas aromáticas α,β -insaturadas de ocorrência natural ou sintética, têm apresentado interessantes atividades biológicas (HIJOVA, 2006; YUNES, et al., 2006; PRASAD et al., 2006; ZARGUI et al., 2006; NOWAKOWSKA, 2007).

Da mesma forma, grande ênfase tem sido dispensada no design e síntese de compostos contendo o anel pirazolínico, um anel aromático de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2. Inúmeros estudos têm relacionado esta classe com atividades anti-micobacteriana (ALI, SHAHARAYAR, SIDDIQUI, 2007; OZDEMIR et al., 2007), amoebicida (ABID & AZAM, 2006; BUDAKOTI, ABID, AZAM, 2007), antiinflamatória (BANSAL, SRIVASTAVA, KUMAR, 2001; ABID & AZAM, 2006; BARSOUM, HOSNI, GIRGIS, 2006), atividade anestésica local (SILVER & SODERLUND, 2007), citotóxica (BHAT et al., 2005), antidepressiva (PRASAD et al., 2005), hipnótica e anticonvulsivante (OZDEMIR et al., 2007).

Um grande número de trabalhos vem apresentando diferentes atividades para compostos como uréias e tiouréias (ARAICO et al., 2007; ARAICO et al., 2006). No

entanto, são raros os trabalhos que associam estas estruturas com a estrutura química α,β -insaturada das chalconas (ALI, SHAHARYAR, SIDDIQUI, 2007; ARAICO et al., 2006; DOMINGUÉZ et al., 2005a,b; BILGIN, PALASKA, SUNAL, 1993).

Visando o desenvolvimento de novos medicamentos, é contínuo o trabalho de pesquisadores químicos de combinar funções químicas de grande interesse medicinal, ajustando sempre que possível o resultado destas associações no intuito de obter as atividades biológicas desejadas. A síntese de diferentes compostos estruturalmente relacionados ao esqueleto chalcônico tem sido amplamente explorada pelo NIQFAR ao longo dos últimos 20 anos. Uma seqüência de reações semelhantes e com diversidade estrutural gerada pela introdução de blocos de construção com diferentes grupos substituintes tem sido aplicada com sucesso nas avaliações de atividade analgésica, antimicrobiana e antiparasitária (CAMPOS-BUZZI et al., 2007).

Dentro deste contexto, o presente trabalho propõe a síntese, caracterização e avaliação do potencial biológico de uma série de derivados pirazolínicos, hidrazona, tiouréia e uréia obtidos a partir do esqueleto chalcônico com o objetivo de trabalhar novas alternativas que aperfeiçoem a atividade biológica relacionada.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. IMPORTÂNCIA DA SÍNTESE DE FÁRMACOS

Já buscava o homem, desde tempos imemoriais, na química da natureza, soluções para muitos dos seus males, mas apenas em fins do século 19, foi que Felix Hoffmann descobre o ácido acetil salicílico (AAS), primeiro fármaco sintético, produzido e empregado como tal para combater um dos maiores medos da humanidade, as dores (LEYESQUE & LAFONT, 2000). Esta molécula de apenas nove átomos de carbono foi a pioneira dentre os fármacos sintéticos que predominam, largamente, no arsenal terapêutico moderno (VAUGHAN et al., 2005).

O setor de saúde e as ciências da vida em geral, têm mostrado um dinamismo tecnológico acentuado, que exige cada vez mais capacitação tecnológica da equipe envolvida nestas atividades. No Brasil, segundo a Abifina, o complexo industrial da química fina responde com 21 % do faturamento do setor químico brasileiro (US\$ 12,3 bilhões/ano), desta fatia 47 % compreende o mercado farmacêutico (OLIVEIRA, 2006). Nos últimos três anos a indústria química brasileira tem apresentado um expressivo significado econômico que apontam para promoção do crescimento industrial (Tabela 1).

Tabela 1. Quantificação do significado econômico da produção de medicamentos no Brasil no período de 2003-2005.

Referente a medicamentos	Faturamento total US\$ (mil)*			Crescimento percentual
	2003	2004	2005	
Importação	1.514.266	1.784.802	2.036.964	26%
Exportação	279.917	315.244	473.290	41%
Saldo Comercial	-1.232.349	-1.433.558	-1.563.674	21%
Faturamento	5.589.133	6.777.622	9.214.189	39%

*Valores levantados diretamente ou estimados pela ABIFINA. Demais dados são originários da ABIFARMA (OLIVEIRA, 2006).

Os fármacos de origem sintética representam uma significativa parcela do mercado farmacêutico mundial; parcela esta estimada, em 2002, em 390 bilhões de dólares/ano. No mundo até 1991, entre 866 fármacos usados na terapêutica, 680 (79%) eram de origem sintética. Os restantes 186 (21%), correspondiam àqueles de

origem natural ou semi-sintética, hoje se acredita que os fárcamos de origem sintética alcançam a parcela de 85% (ELIEZER & FRAGA, 2001; OLIVEIRA, 2006).

De modo geral, o processo de descoberta de um novo medicamento obedece a várias etapas já bem estabelecidas, como identificação e caracterização de um alvo molecular, síntese e seleção de moléculas líderes, otimização molecular, caracterização físico-química, avaliação de atividades *in vitro* e *in vivo* visando a escolha da molécula candidata ao desenvolvimento, ensaios pré-clínicos e clínicos (PANCHAGNULA & THOMAS, 2000; BOECK, 2005).

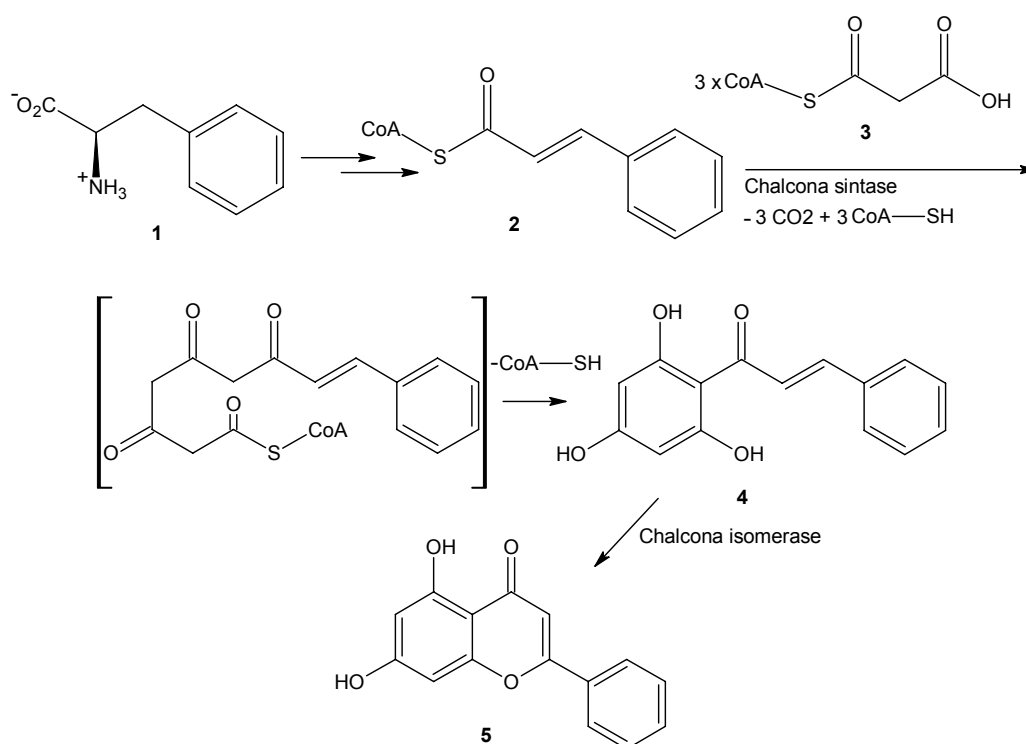
Em função dos altos custos, dos riscos envolvidos no investimento, do longo tempo de pesquisa e, principalmente da alta tecnologia envolvida nesta área, o desenvolvimento de novos medicamentos está basicamente restrito às grandes indústrias farmacêuticas sediadas nos países desenvolvidos (BOECK, 2005).

Um dos fatores de risco mais evidentes é revelado na estimativa escassa de moléculas que chegam a se tornar candidatas aos ensaios clínicos, algumas razões foram publicadas pelo Centro de Pesquisa Medicinal (PRENTIS et al., 1988). Estimativas revelam insucesso nos projetos pré-clínicos envolvendo atividades farmacocinéticas insatisfatórias para 40% dos fármacos (de 198 fármacos avaliados), ausência de eficácia terapêutica em 30%, 21% de toxicidade e 8% razões comerciais como competição de mercado, ausência de inovação ou diferenciação de outros produtos do mercado ou em desenvolvimento (PANCHAGNULA & THOMAS, 2000).

Neste contexto, observa-se uma dramática urgência na busca de mecanismos que possibilitem a predição terapêutica na síntese de novas moléculas-candidatas a fármacos. Assim, os estudos interdisciplinares que aliam interação químico-farmacológica e as correlações estrutura-atividade, ganham cada vez mais credibilidade possibilitando a obtenção de novos compostos. Cabe ressaltar que, mesmo empregando-se os métodos mais simples e clássicos da química medicinal, é possível visualizar uma importante contribuição no processo de identificação de moléculas-candidatas.

2.2. CHALCONAS

Na biossíntese dos flavonóides e isoflavonóides, as chalconas e seus isômeros (*cis* e *trans*), quimicamente conhecidos como 1,3-difenil-2-propen-1-ona são intermediários comuns, considerados precursores (Esquema 1) e frequentemente encontrados em concentrações significativas em plantas de uso medicinal (NI et al., 2004; NOWAKOWSKA, 2007). As primeiras estruturas chalcônicas foram sintetizadas em laboratório em meados de 1800, e seu isolamento de plantas ocorreu a partir de 1910 (SHIMOKORIYAMA, 1962).

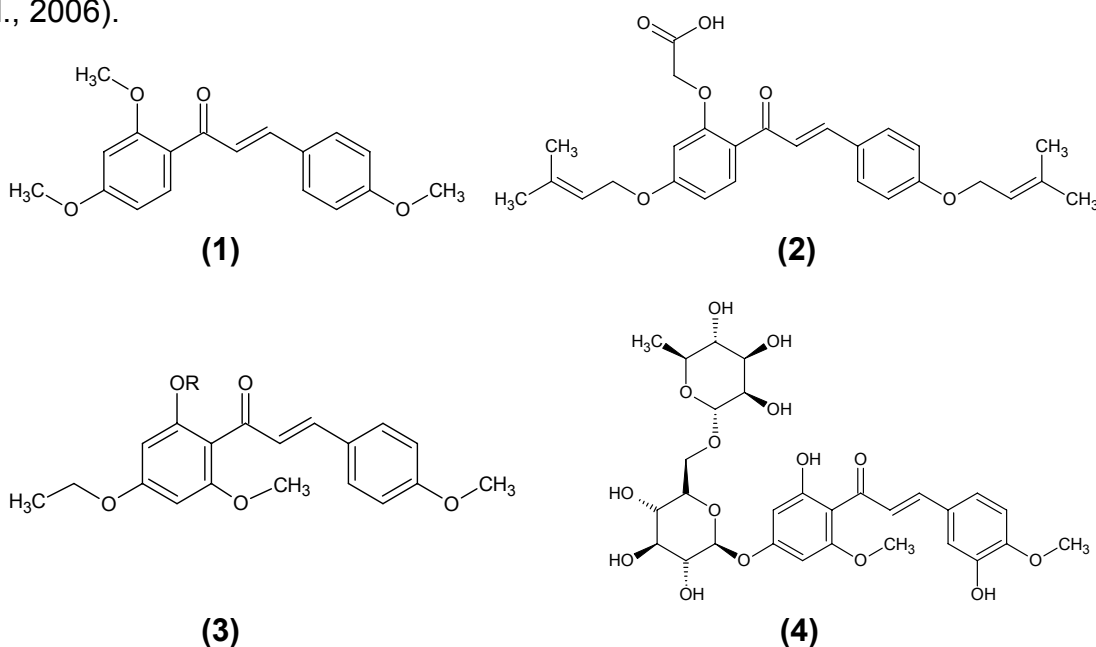


Esquema 1. Esquema da biossíntese dos flavonóides: *1 = L-fenilalanina; 2 = cinamoil-CoA; 3 = malonil-CoA; 4 = chalcona hidroxilada; 5 = flavona.

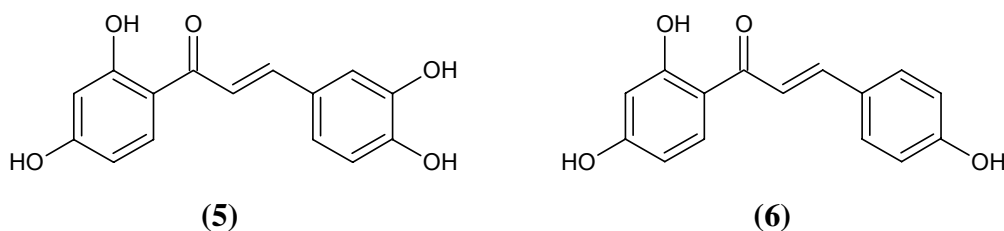
As chalconas naturais ocorrem principalmente como pigmento nas pétalas, justificando o nome derivado do grego *chalcos* = bronze, mas também têm sido encontradas em caules, raízes, folhas, frutos e sementes de uma variedade de plantas, dentre as já citadas temos as espécies *Angélica* (TABATA et al., 2005), *Glycyrrhiza* (MA et al., 2005), *Piper* (MEISSNER & HABERLEIN, 2005), *Ruscus* (BOYLE et al., 2003). O isômero *trans* da chalcona é considerado a forma termodinamicamente mais estável e, portanto encontrada em maior concentração nas plantas. A presença dos derivados hidroxilados também é uma característica

química marcante, assim como a insaturação α , β aos quais são atribuídas uma série de atividades biológicas (NI, et al., 2004; HIJOVA, 2006).

Muitas chalconas foram aprovadas para o uso na clínica médica ou para triagens em humanos (DIMMOCK et al., 1999), dentre elas podemos citar a Metochalcona **(1)** com atividade colerética, vendida como Vesdryl[®], Auxibilina[®] ou Megalip[®] (NI et al., 2004), a Sofalcona **(2)** com atividade antiulcerosa e mucoprotetora (ISOMOTO et al., 2005), as metil hesperidinas **(3)** testadas em triagens na insuficiência venosa crônica e varicoses (CESARONE et al., 2006). Em fase de testes pré-clínicos temos o composto **(4)** testado contra o rinovírus humano (NI, et al., 2004) e as chalconas boradas que foram avaliadas em células tumorais de mama (KUMAR et al., 2002; LAWRENCE & MCGOWN, 2005; MODZELEWSKA et al., 2006).



O poder adoçante da chalcona glicirrizina tem sido utilizado comercialmente como aditivo alimentar no Japão (KIMURA, AOKI, AYAE 2001). A buteína **(5)** tem utilização tradicional em países como Coréia, Japão e China, no tratamento da dor, câncer estomacal, infecções parasitárias, gastrite e como aditivo alimentar (KANG et al., 2004; LEE et al., 2006). A isoliquiritigenina **(6)** é frequentemente utilizada no tratamento de doenças cardíacas como inibidor da fosfodiesterase III (WEGENER & NAWRATH, 1997).



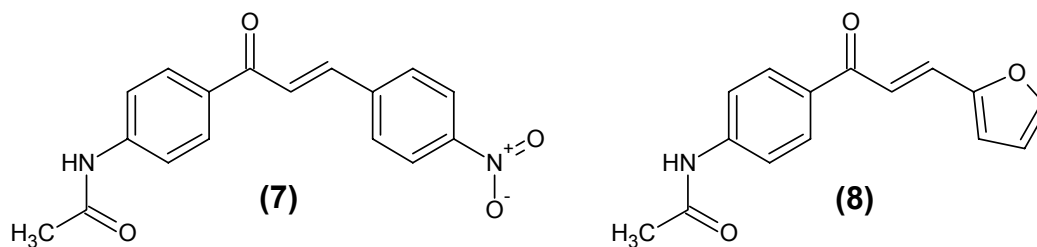
A obtenção de novos derivados do esqueleto chalconico, assim como a introdução de diferentes grupos substituintes nos anéis aromáticos tem sido explorada por alguns autores, no intuito de obter resultados terapêuticos mais eficazes (DIMMOCK et al., 2002; DIMMOCK et al., 2003). A atividade antimicrobiana, entre as demais atividades, é a mais citada (ADEWUNMI, OGUNGBAMILA, OLUWADIYA, 1987; LÓPEZ et al., 2001; NIELSEN et al., 2004; NIELSEN et al., 2005; VALLA et al., 2006).

Alguns autores sugerem que a atividade antimicrobiana, em especial a atividade antifúngica, seja atribuída a reatividade da função cetona (LOPEZ et al., 2001; BOECK et al., 2005). Desta forma, a unidade cetônica, assim como aceptores na reação de Michael, liga-se aos grupamentos tiol de certas proteínas inibindo a biosíntese da parede celular fúngica (BOWDEN et al., 1990).

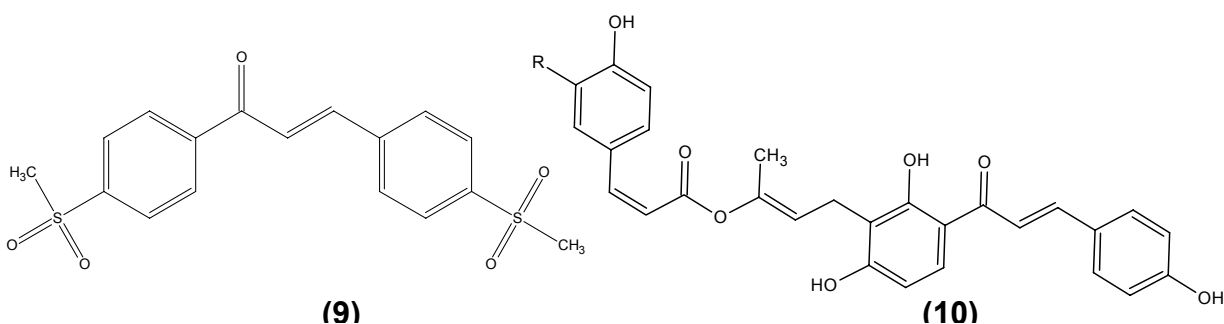
Baseado no aumento da seletividade e potência das propriedades antimicrobianas das chalconas obtido com a inserção do grupamento amino (NIELSEN et al., 2005; LIU, et al., 2006; NOWAKOWSKA et al. 2007; LAHTCHEV et al., 2008), um recente estudo avaliou algumas amido- e amino-chalconas sintetizadas pelo NIQFAR, contra um painel de fungos e bactérias (CAMPOS-BUZZI, 2007a). Para todas as bactérias testadas (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*), a concentração inibitória mínima das amido- e amino-chalconas testadas foi maior que 100 µg/mL, sendo considerado de baixa atividade em relação ao padrão considerado: ótima atividade (CIM < 10 µg/mL), moderada atividade (10 µg/mL < CIM < 100 µg/mL) e baixa atividade (CIM > 100 µg/mL). Em relação a atividade antifúngica todos os derivados das séries das amido- e amino-chalconas mostraram-se resistentes ao fungo filamentoso *Rhizopus sp.*, com valores de CIM > 100 µg/mL. A amido-chalcona não substituída mostrou-se o derivado mais promissor, com

sensibilidade para os microrganismos *M. canis*, *T. mentagrophytes* e *T. rubrum* com valores de CIM < 20 µg/mL (CAMPOS-BUZZI, 2007b).

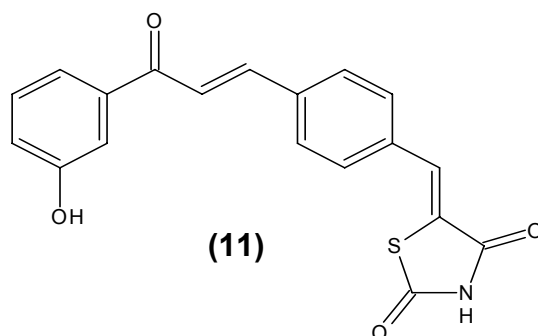
Uma série de acetamidochalconas; destaque para os derivados **(7)** e **(8)**; foi recentemente avaliada em testes antinociceptivos *in vivo* apresentando efeitos duas vezes maiores que fármacos de referência como ácido acetil salicílico e acetaminofeno (CAMPOS-BUZZI et al., 2007).



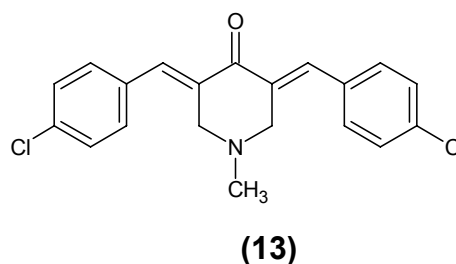
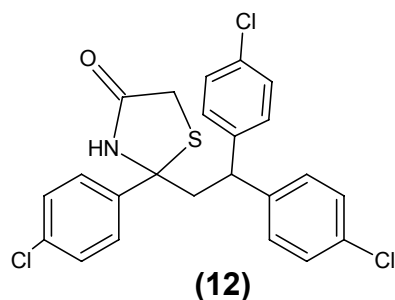
A introdução do grupo farmacóforo metilsulfona como substituinte aromático **(9)** inibiu de forma seletiva a COX-2, aumentando a atividade antiinflamatória já conferida anteriormente (ZARGUI et al., 2006). Uma variedade de 2',5'-dialcoxichalconas **(10)** exibiram potente efeito inibitório na formação de óxido nítrico induzida por LPS em camundongos (HSIEH et al., 1998) atividade esta já relatada em outros estudos (HERENCIA et al., 2002; WON, et al., 2005).



A presença de um anel tiazolidinodiona como substituinte do anel proveniente do benzaldeído da chalcona **(11)**, apresentou atividade antihiperlipidêmica *in vivo*, um aumento da atividade já relatada para as chalconas com diferentes substituintes contra as complicações diabéticas (SEVERI et al., 1998). Outros autores relatam a atividade redutora de chalconas sobre os níveis glicêmicos e lipídicos (KAMEI et al., 2003; SANTOS, 2003; SANTOS et al, 2006; JUNG et al., 2006).

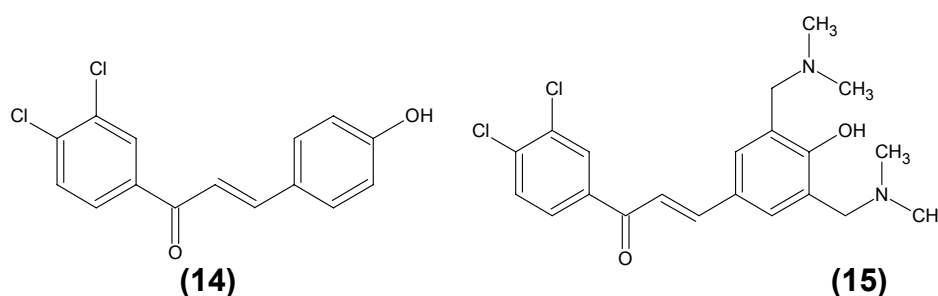


A inserção de núcleos entre os anéis aromáticos também foi enfatizada por Singh e colaboradores (2002), acrescentando um grupamento clorofenil no carbono carbonílico e outro grupo tiazolínico no carbono β insaturado **(12)**, obtendo excelente atividade citotóxica frente a diferentes linhagens de células tumorais. A atividade antitumoral também foi otimizada na preparação de bis-chalconas **(13)** (MODZELESKA et al., 2006).



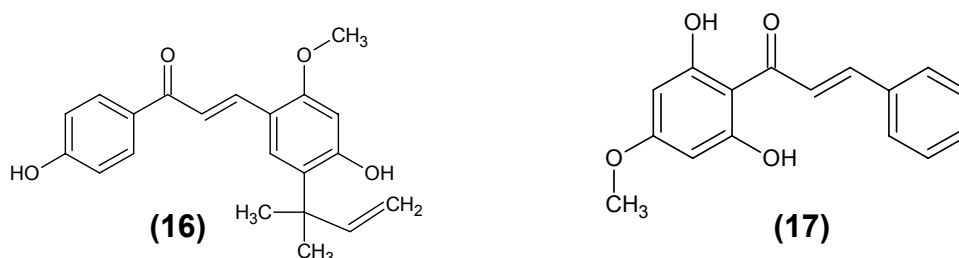
No estudo feito com células neoplásicas L1210, o derivado **(15)** obtido a partir da chalcona **(14)** apresentou atividade citotóxica uma vez e meio maior que a atividade apresentada pelas chalconas (TRAMONTINI, 1973; TRAMONTINI & ANGIOLINI, 1990). Para células neoplásicas P388, em geral, as chalconas apresentaram melhor citotoxicidade do que suas respectivas bases de Mannich. Contudo moléculas análogas podem ser projetadas com auxílio dos estudos de QSAR (DIMMOCK et al., 1998).

Uma importante característica das moléculas protótipo no estudo anticancer é a disposição tóxica seletiva aos tecidos neoplásicos, o derivado **(14)** mostrou-se 11 vezes mais seletiva que o Melfalam[®] fármaco de escolha na terapêutica atual (DIMMOCK et al., 1998). Além destas moléculas citadas, encontramos outros exemplos da atividade antitumoral sendo relacionada a estrutura α,β -insaturada das chalconas (ANTO et al., 1995; IWATA et al., 1995; XIA et al., 2000; SHENC et al., 2006; GUL et al., 2007).



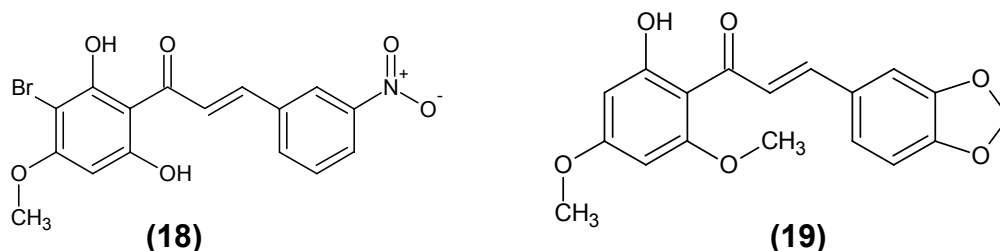
Análises de Topliss aplicadas aos ensaios de IC₅₀ de uma série de chalconas e suas respectivas bases de Mannich, semelhantes as estruturas **(14 e 15)** em relação às células neoplásicas P388 e L121, apresentaram uma bioatividade positivamente correlacionada com os valores de σ dos substituintes arila, em alguns casos esta análise revela que a citotoxicidade está elevada na presença de substituintes eletrosacadores no anel aromático (DIMMOCK, 1998).

A atividade antiprotozoária das chalconas, em especial para *Leishmania*, vem sendo frequentemente relatada (ZHAI et al., 1999; KAISER & KIDERLEN, 2001; HERMOSO et al., 2003; LIU et al., 2003; LUNARDI & GUZELA, 2003). Um dos primeiros relatos surgiu em 1993, com a Licochalcona A **(16)**, uma chalcona oxigenada isolada das raízes da *Chinese liquorice* (Leguminosae), que se mostrou capaz de inibir o crescimento das formas promastigostas e amastigostas de *Leishmania major* e *donovani* (CHEN et al., 1993). Alguns estudos permitem sugerir que esta atividade esteja relacionada a inibição da fumarato redutase mitocondrial parasitária (CHEN, et al., 2001). O relato desta atividade desperta o interesse de muitos grupos de pesquisa na investigação das atividades antiparasitárias de outras chalconas e seus derivados.



Na última década foi isolada e identificada a 2',6'-dihidroxi-4'-metoxichalcona **(17)** como o principal componente de extratos ativos contra *Leishmania amazonensis* (TORRES-SANTOS et al., 1999). Recentemente uma série de chalconas sintéticas foi submetida a testes contra formas amastigostas de *Leishmania*

brasiliensis, dentre a série, as chalconas **(18)** e **(19)** apresentaram resultados significativos (CHIARADIA, 2006; YUNES, et al., 2006).



Os derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas obtidos através do isolamento de plantas ou de síntese orgânica, tem sido amplamente explorados ao longo dos últimos 15 anos pelas universidades UNIVALI e UFSC. O interesse por estes compostos surgiu após a constatação das ações antinociceptivas da xantoxilina, uma acetofenona isolada de folhas e caules da *Sebastiania schottiana* (Euphorbiaceae), a qual apresenta atividade dose-dependente, não competitiva e antagonista da acetilcolina, histamina e ocitocina em modelos *in vitro* (CECHINEL-FILHO et al., 1996).

Alguns análogos foram avaliados em relação a atividade antinociceptiva pelo NIQFAR em estudos recentes (CAMPOS-BUZZI et al., 2007a; CAMPOS-BUZZI, 2007b), dentre eles podem ser citadas as amino- e amido-chalconas. Na série das amino-chalconas foi possível observar a presença de grupamentos eletrossacadores no anel B, como 3,4-Cl₂ e NO₂, nos derivados mais ativos, os quais foram cerca de 100 vezes mais ativos que os fármacos de referência, AAS e ACE. Na série das amido-chalconas, novamente o derivado mais ativo foi aquele com substituinte NO₂, sendo cerca de 34 e 32 vezes mais potente que os fármacos de referência AAS e ACE, respectivamente. No entanto, diferentemente do esperado, os derivados com substituintes metila e metoxila no anel B apresentaram boas atividades com redução do efeito nociceptivo de 85-91%.

A importância terapêutica da obtenção de derivados obtidos a partir do núcleo chalcônico suscita a necessidade da aplicação de diferentes metodologias sintéticas, no intuito de encontrar moléculas estruturalmente relacionadas com a bioatividade.

2.3. PIRAZOLINAS

Os derivados *N*-fenilpirazolínicos são importantes compostos na química orgânica em função de suas aplicações na síntese de heterociclos e na medicina, podem ser caracterizados por um anel heterocíclico com três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio (WILEY, 1967; LÉVAI, 2005). A estabilidade da função pirazolina inspira os químicos na utilização deste fragmento em porções bioativas de moléculas a serem testadas biologicamente (SAFAEL-GHOMI, BAMORINI, SOLTANIAN-TELKABADI, 2006).

Após o pioneirismo de Fischer e Knoevenagel (KNOEVENAGEL, 1898) no século IX, a reação de cetonas e aldeídos α,β -insaturados com fenilidrazinas em refluxo com ácido acético tornou-se o método de preparação mais popular dos derivados 2-pirazolínicos (PARTINGTON, 1964; LÉVAI, 2005). Em 1986 Kenny & Robinson estudaram a reação entre chalconas e fenilidrazinas. Powers e colaboradores (1998) reportaram a reação de chalconas com a fenilidrazina na presença de hidróxido de sódio em meio etanólico a 70 °C apresentando um longo tempo reacional, depois deles diversos autores relatam a união destes núcleos (ALI, DOSHI, RAGHUWANSHI, 2000; KATRITZKY, et al., 2001).

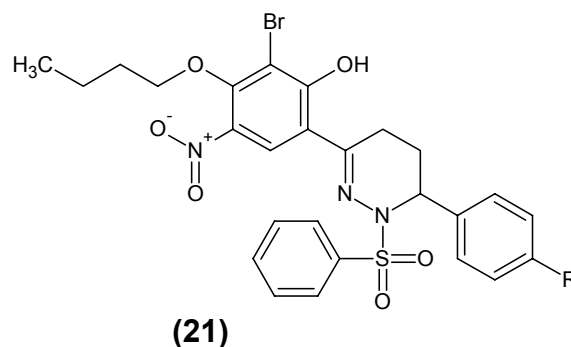
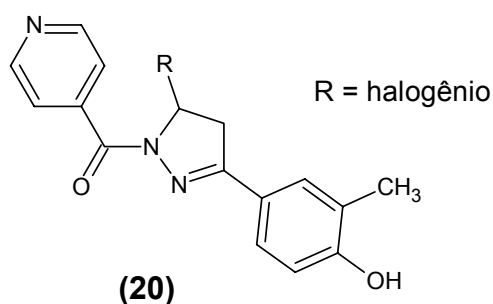
Os derivados pirazolínicos apresentam propriedades de fluorescência e são facilmente identificados por cromatografia revelada sob luz ultravioleta nos processos de síntese, isto ocorre devido as características fotoelétricas do anel pirazolínico (BARBERA et al., 1998; BAI et al., 2007). No sistema conjugado ($-N^1-N^2=C^3-$) do anel pirazolínico o átomo de nitrogênio da posição 1 e o átomo de carbono da posição 3 são, respectivamente, eletrodoares e eletrosacadores, sistema esse altamente eficiente na transferência intramolecular de elétrons, características estas responsáveis pela fluorecência observada (LU et al., 2000; YANG, et al., 2003; JIANG et al., 2003). Estes derivados, em consequência de suas propriedades fluorescentes, são frequentemente utilizados em materiais para eletrofotografia e eletroluminescência (GAO et al., 1999; ZHANG et al., 2000; LU et al., 2000; LI, 2004).

Em 2005, a síntese de cloro-chalconas com a fenilidrazina em ácido acético com refluxo de três horas na proporção 1:5 de chalcona: fenilidrazina foi relatada com baixos rendimentos, no entanto recentemente o método foi otimizado através da utilização de carbonato de potássio como catalisador e ainda há a possibilidade de

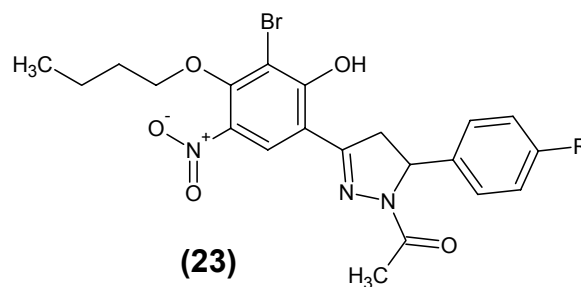
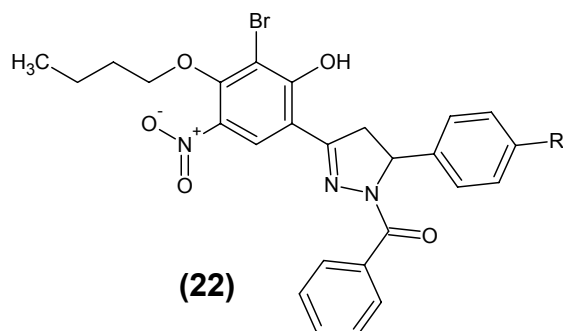
utilizar irradiação de microondas (KIDWAY, KUKREJA, THAKUR, 2006; LI, ZHANG, LIN, 2007). Heterociclos nitrogenados ricos em elétrons exercem importante papel na diversidade de atividades biológicas. A introdução de um anel pirazolidinona, no lugar do anel β -lactâmico de penicilinas e cefalosporinas (BOYD, 1982), resultou no aumento da atividade antibacteriana (JUNGHEIM, SIGMUND, FICHER, 1987; JUNGHEIM et al., 1987). Um segundo nitrogênio inserido no anel de cinco membros também influenciou na atividade bacteriana, bem como nas propriedades farmacocinéticas. Diversas atividades farmacológicas têm sido relatadas na literatura para os derivados 2-pirazolínicos como atividade antimicrobiana (YAR et al., 2006; AZARIFAR & SHAEBANZADEH, 2007), antiinflamatória (BARSOUM et al., 2006) e anti-hipertensiva (TURAN-ZITOUNI et al., 2000).

A síntese de uma série de derivados pirazolínicos foi realizada por Sayed (1980) reagindo 4-nitro, 4-cloro e 4-metoxi chalconas com hidrato de hidrazina, fenilhidrazina, benzenosulfonila hidrazida e p-toluenosulfonila hidrazida. Derivados 2-pirazolínicos obtidos a partir de chalconas cloradas e hidroxiladas foram extensivamente explorados por químicos medicinais na procura por moléculas candidatas aos estudos de relação estrutura-atividade (TÓTH et al., 1989; SZÖLLÖSY et al., 1991; LÉVAI, 1998; LÉVAI et al., 2002; LÉVAI et al., 2004; LÉVAI, 2005; LÉVAI & JEKÖ, 2005).

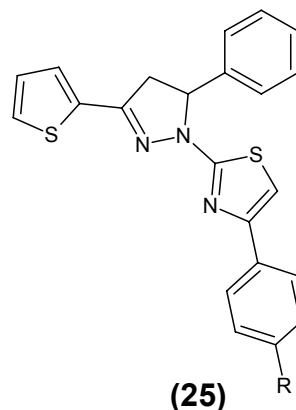
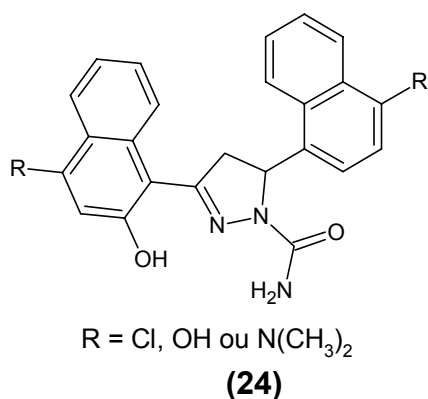
Dentre as propriedades biológicas relatadas para as 2-pirazolinas a atividade antimicobacteriana foi apresentada recentemente (SHAHARYAR et al., 2006). Cerca de onze compostos foram avaliados em ensaios contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e *Mycobacterium tuberculosis* resistentes (INH-MTB). Derivados halogenados (**20**) apresentaram CIM de 1 μ M, sendo mais ativos que a combinação rifampicina/isoniazida (INH). Os derivados que possuíam as substituições halogenadas 4-Cl e 4-F no anel pirazolínico alcançaram valores de CIM de 0,26 μ M, duas vezes maiores que a combinação INH. Para as cepas resistentes todos os derivados avaliados foram mais ativos que a combinação INH sendo mais eficazes aqueles que possuíam cloro nas posições três e quatro do anel aromático (SHAHARYAR et al., 2006).



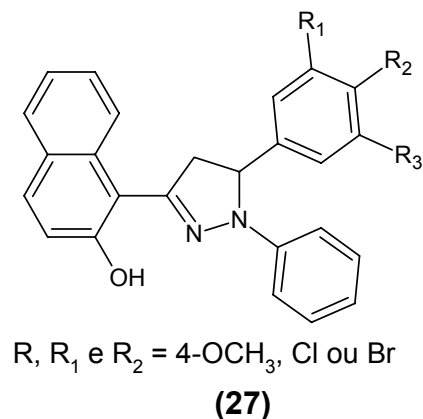
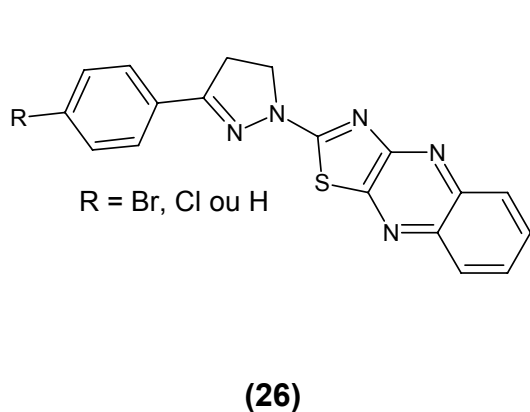
A atividade antimicrobiana foi relatada avaliando bactérias gram positivas (*Staphylococcus aureus*) e gram negativas (*Escherichia coli*) e o fungo *Aspergillus niger*. Em geral os derivados pirazolidínicos sulfonados **(21)** foram mais ativos contra bactérias e fungos do que os derivados benzoila **(22)** e acetila **(23)**. A presença do átomo de bromo e cloro nos anéis aromáticos aumentou consideravelmente a atividade antimicrobiana (ANKHIWALA, 1990).



A síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de derivados 3,5-dinaftil-2-pirazolínicos **(24)** foi relatada para os microorganismos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Shigella dysentery* e *Salmonella typhii*. Os derivados contendo grupamentos cloro, hidroxil e dimetilamino como substituintes do anel naftaleno apresentaram maior atividade antimicrobiana, a presença do grupo carboxamida como substituinte do nitrogênio pirazolínico contribuiu substancialmente para o aumento da atividade (AZARIFAR & SHAEBANZADEH, 2007). A atividade antimicrobiana também foi avaliada para derivados tiazolinil-tienil-pirazolínicos **(25)** apresentando um significativo resultado para *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus faecalis*, *Aeromonas hydrophila*, *Candida albicans* e *glabrata* (ÖZDEMIR et al., 2007).

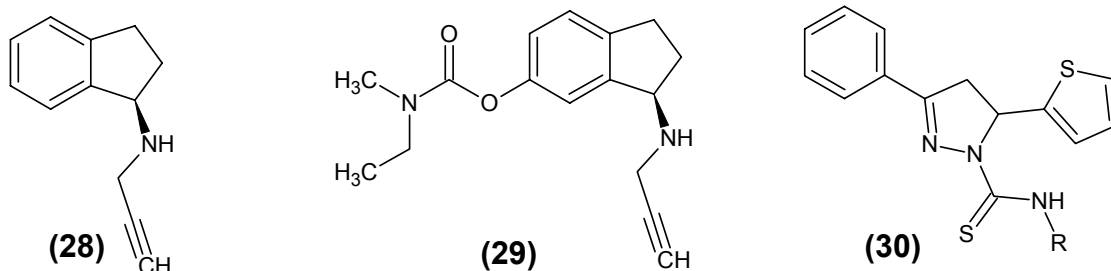


A literatura relata ainda para os derivados pirazolínicos, a síntese de derivados tiazolo-quinoxalínicos **(26)** com atividade anti-amébrica (ABID & AZAM, 2006) e derivados hidroxinaftaleno-pirazolínicos **(27)** com atividade antidepressora (PRASAD et al., 2005).



Os derivados pirazolínicos contendo uma porção indanil-propilnilamina **(28)** isósteros do fármaco Rasagilina **(29)**, apresentaram um aumento da transmissão colinérgica e dos efeitos cognitivos associados ao fármaco, um inibidor da enzima monoamino oxidase (MAO) (MARUYAMA et al., 2003). Alguns autores sugeriram que estas estruturas pudessem sofrer novas modificações e, da mesma forma que os carbamatos, atuarem como um duplo inibidor AChE/MAO-B (GOKHAN et al., 2003). Esta nova perspectiva permitiria encontrar moléculas promissoras no tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer. Foram sintetizados derivados tiocarbamoil-pirazolínicos **(30)** que alcançaram em ensaios farmacológicos valores de IC₅₀ variando entre 22,0-91,5 µM para uma inibição irreversível da MAO-B não superando os valores obtidos com os fármacos de escolha Pargilina (2,8-4,0 µM) e Selegina (2,02-3,01 µM); e IC₅₀ entre 0,1-14,3 µM para AChE, valores estes que com a exceção de um derivado, não superaram o fármaco de escolha Donezepil (2,45

μM), estes resultados indicam um caminho promissor para estes derivados (GOKHAN et al., 2003; UCAR et al., 2005).

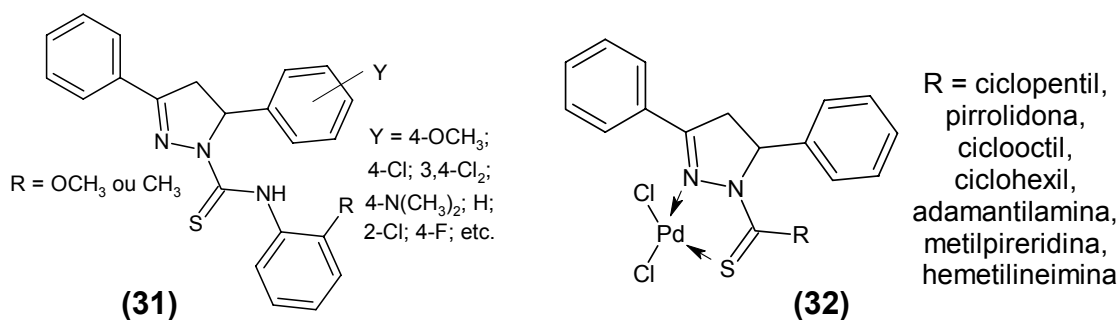


A atividade antidepressora, também relacionada à inibição da MAO, foi relatada *in vivo* tanto para compostos pirazolínicos quanto para compostos com núcleo tiocarbamoil (BILGIN et al., 1992). Alguns derivados tiocarbamoil-pirazolínicos (30) foram submetidos a uma avaliação farmacológica *in vivo* apresentando alta atividade no teste de nado forçado avaliado em camundongos, quando comparado ao comportamento dos animais que receberam o fármaco controle Tranilcipramina. Neste teste foi possível avaliar que a substituição do anel pirazolínico por grupos 3-fenil, 3-(4-clorofenil)-5-(4-metilfenil) ou 3-(4-clorofenil)-5-(4-metoxifenil) otimizou a atividade antidepressora, enquanto o substituinte alquila diminuiu a atividade relacionada quando comparado com grupo arila (UCAR et al., 2005).

Alguns autores sugerem através de estudos de SAR, que a atividade inibitória sobre a MAO-B está relacionada à natureza do substituinte do nitrogênio da porção tiocarbamoil e dos anéis fenila. Foi avaliado que os anéis aromáticos possuem uma interação $\pi \rightarrow \pi$ com resíduos tirosina e triptofano da ACh, interação esta reduzida na BuChE, uma vez que os resíduos tirosina são substituídos por alanina. Moléculas que possuem substituintes aromáticos ricos em elétrons que ativam o anel, como o cloro, aumentam esta interação quando comparadas a moléculas com substituintes desativadores como o metil (SAXENA et al., 1997; UCAR et al., 2005).

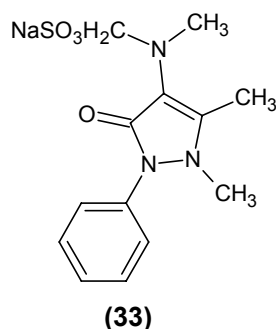
A atividade antibacteriana de derivados tiocarbamoil-pirazolínicos (31) também foi avaliada para o bacilo *Mycobacterium tuberculosis* foram obtidos valores de CIM variando entre 1,66-6,25 $\mu\text{g/mL}$ resultados interessantes quando comparados com valores do fármaco padrão isoniazida (0,025-0,05 $\mu\text{g/mL}$), neste caso como o potencial obtido poderia ter sido melhor sugere-se novas modificações

estruturais auxiliadas por métodos de QSAR no intuito de aumentar a potência (ALI, SHAHARYAN, SIDDIQUI, 2007).



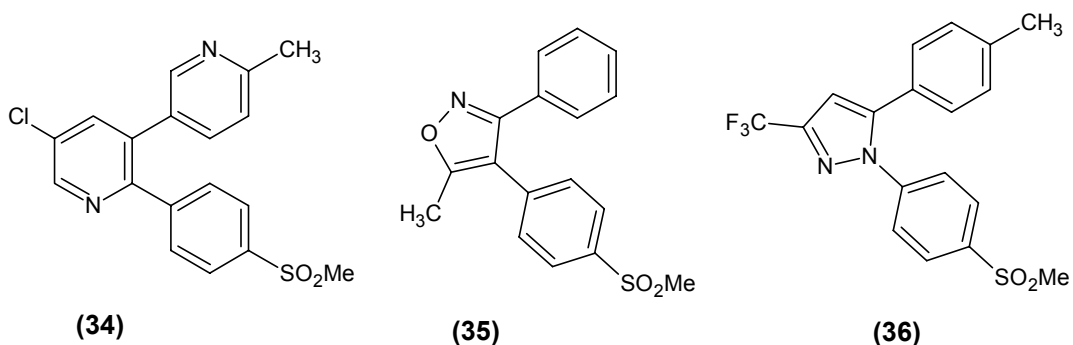
Complexos metálicos derivados do núcleo pirazol **(32)** têm atraído considerável interesse não somente por sua extensiva coordenação química, mas também, por sua propriedade catalítica e biológica contra *E. histolytica* (PRICE et al., 1972; ABID & AZAM, 2005). Análogos tiocarbamoil-pirazolínicos que demonstraram uma maior disponibilidade a ligantes pela introdução de paládio em sua estrutura molecular, também apresentaram inibição do crescimento da *E. histolytica* quando comparados com o metronidazol (ABID & AZAM, 2006; BUDAKOTI, ABID, AZAM, 2006; 2007).

Dentre as mais importantes propriedades farmacológicas e bioquímicas já relatadas para os derivados pirazolínicos a inibição da biossíntese das prostaglandinas no passo da ciclooxigenase (TABARELLI et al., 2004), desperta grande interesse ao presente trabalho. A antipirina, uma pirazolona com atividade analgésica, anti-reumática e antipirética; e a dipirona **(33)** um dos derivados mais estudados com atividade antipirética, analgésica e pouca atividade antiinflamatória (CAMPOS et al., 1999) são alguns dos derivados pirazolínicos que podem ser citados como exemplo. Por causa destas propriedades estes fármacos têm sido classificados como fármacos antiinflamatórios não esteroidais (AINES), e sua administração resulta na redução da síntese periférica e central de prostaglandinas (BORNE, 1995; TABARELLI et al., 2004).



De maneira convencional os AINES inibem não seletivamente ambas as isoformas da enzima ciclooxigenase (COX-1 e COX-2), sendo utilizados no amplo tratamento dos sinais e sintomas da inflamação, particularmente nos processos de artrite. A isoforma COX-1 é responsável pela síntese de prostaglandinas citoprotetoras do trato gastrointestinal, enquanto a isoforma COX-2 sintetiza as prostaglandinas no processo inflamatório. Acredita-se que a inibição da isoforma COX-1 seja responsável pelo desconforto gastrointestinal relatado, desta forma a construção de antiinflamatórios altamente seletivos representa uma grande estratégia terapêutica. Contudo os antiinflamatórios de última geração (coxibes) com marcada seletividade, apresentaram inesperados efeitos adversos cardiovasculares.

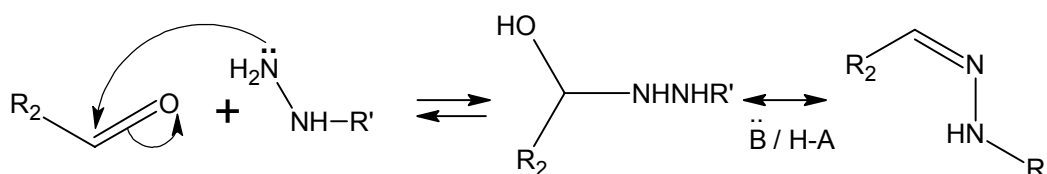
Uma comparação pode ser feita mediante a observação da composição estrutural dos AINES com seletividade para COX-2, são caracterizados por moléculas tricíclicas, semelhantes as estruturas aqui sintetizadas, possuidoras de um anel central hetero ou carbocíclico diaril substituído, dentre eles pode ser citado o etoricoxibe **(34)** (1,2-diaril substituído), valdecoxibe **(35)** (3,4-diaril substituído) e celecoxibe **(36)** (1,5-diaril-substituído) (ZARGUI et al., 2007).



Inúmeros derivados podem ser sintetizados a partir do núcleo pirazolínico e, apesar das inúmeras atividades biológicas já relatadas para alguns derivados, escassos ainda são os trabalhos que estudam quantitativamente as relações estrutura química-atividade biológica.

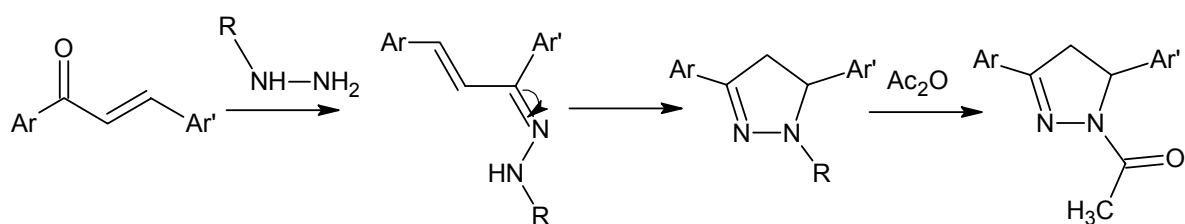
2.4. HIDRAZONAS

As hidrazonas são iminas derivadas da hidrazina. Dentre as reações descritas para aldeídos e cetonas a condensação com derivados hidrazina gera derivados comumente chamados de hidrazonas, esta reação é catalisada na presença de ácido ou base (Esquema 2), a catálise básica ocorre com desidratação do intermediário tetraédrico, deprotonação do nitrogênio e eliminação do íon hidróxido; já na catálise ácida a quebra da carbinolamina intermediária ocorre com a expulsão de uma molécula de água (CAREY & SUNDBERG, 2007).



Esquema 2. Formação de hidrazonas a partir de cetonas

A condensação das cetonas α,β -insaturadas com hidrato de hidrazina ou fenilhidrazinas substituídas foi relatada por El-Rayes e cols. (1984), no entanto, as hidrazonas foram geradas somente como intermediários reacionais de derivados pirazolínicos, provavelmente devido a instabilidade relatada das iminas formadas (Esquema 3).



Esquema 3. Condensação de cetonas α,β -insaturadas com hidrazinas

O nitrogênio iminíco possui hibridização sp^2 e pode ocorrer isomeria em torno da ligação dupla carbono-nitrogênio. Esses derivados têm recebido um crescente interesse por suas diversas aplicações. Em síntese orgânica, são empregados na análise qualitativa de grupamentos carbonila, em química analítica podem ser usados na elaboração de padrões para espectrofotometria. Na indústria são empregadas como plastificantes, estabilizadores de polímeros e iniciadores de polimerização (PACANSKY et al., 1990). Biologicamente atuam como herbicidas,

inseticidas e estimulantes de crescimento de plantas (ROBINSON, 1963). Ácidos isonicotinícos-hidrazônicos foram avaliados em termos de atividade biológica no tratamento da tuberculose (MASSARANI et al., 1971; VIGORITA et al., 1994). Coordenadas a metais, as hidrazonas são pesquisadas como agentes bacteriológicos e bacteriostáticos (SAMUS et al., 1994).

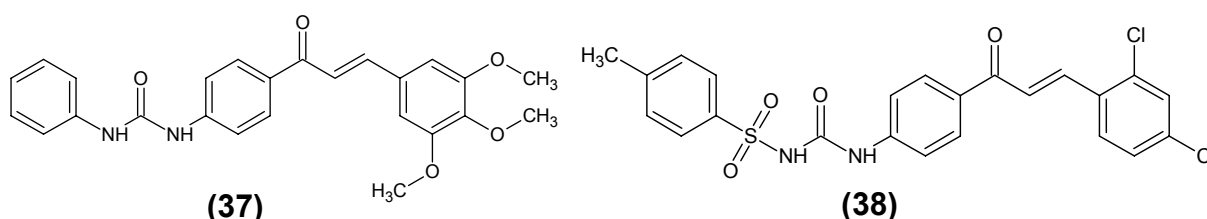
Um recente trabalho submeteu o esqueleto chalcona a um ataque nucleofílico utilizando a 2,4-dinitrofenilidrazina, em uma clássica transformação para caracterização de cetonas (JONES, HANCOOK, SELIGMAN, 1961), obtendo diferentes 2,4-dinitrofenilidrazonas que foram avaliadas quanto a propriedades acídicas e capacidade como indicador ácido-base (RESENDE, PIZARRO, MILLÁN, 2007).

A ciclização oxidativa de arilidrazonas, obtidas a partir de chalconas, à pirazol e pirazolinas tem sido relatada por muitos autores; diferentes agentes oxidantes são utilizados como tetracetato, dióxido de manganês, ácido brômico, cátion triantreno dentre outros (BHATNAGAR & GEORGE, 1968; TABAKOVIC, LACAN, DAMONI, 1976; KOVELESKY & SHINE, 1988).

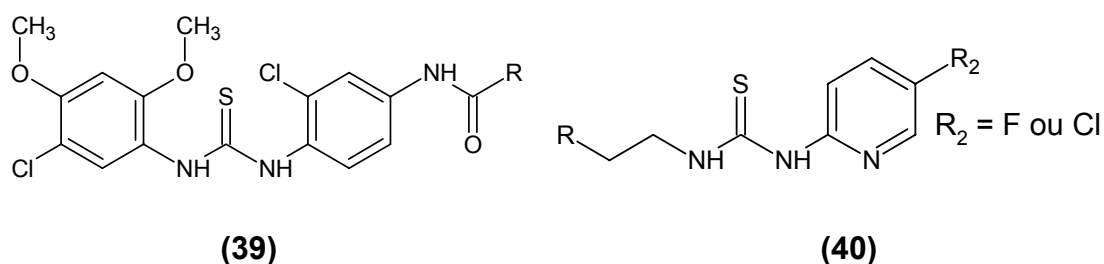
A possibilidade da obtenção de derivados pirazolínicos a partir de hidrazonas; a escassez de atividade biológica relatada às hidrazonas obtidas a partir de chalconas; e a sugestão da síntese de derivados com grupamentos inter-relacionados para a avaliação da atividade biológica nos despertou o interesse por estes derivados.

2.5. TIOURÉIAS E URÉIAS

Alguns derivados fenilurenil-chalconas tem sido sintetizados e avaliados in vitro como inibidores do parasita *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina. O derivado 1-[3'-N-(N'-fenilurenil)fenil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona **(37)**, apresentou os melhores resultados com uma IC₅₀ de 1.76 µM na inibição do desenvolvimento parasitário (DOMINGUÉZ et al., 2005).



Os mesmos autores recentemente sintetizaram alguns derivados sulfonilurenil-chalconas que apresentaram dupla inibição sobre a atividade das enzimas cicloxigenase-2 (COX-2) e 5-lipoxigenase (5-LO) (ARAICO et al., 2006). Dentre uma série de derivados a 2,4-dicloro-4'-N-[N'-(4"-metilfenilsulfonil)urenil] chalcona (**38**), foi selecionada para avaliação do potencial antiinflamatório e efeito analgésico *in vivo* através de diferentes modelos de ativação da COX-2 e 5-LO. O derivado (**38**) apresentou significativa atividade em diversos modelos agudos e crônicos, reduzindo de maneira dose-dependente os níveis de leucotrienos B(4) (LTB(4)) em exsudatos, os níveis de prostaglandinas E(2) (PGE(2)) geradas pela ativação da COX-2, a atividade da mieloperoxidase e a liberação do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Além disso inibiu os LTB(4) liberados no fluido edematoso modulando as respostas analgésicas e antiinflamatórias em todos os modelos avaliados (ARAICO et al., 2007).



As tiouréias semelhantes a (**39**) apresentaram inibição da replicação do vírus HSV-1 e HSV-2, do citomegalovírus humano e da varicella-zoster. Os derivados atuam na replicação do DNA viral gerando um defeito no processo de encapsulamento. A fim de descobrir o alvo da inibição foram gerados HSV-1 resistentes, os quais foram mapeados utilizando técnicas de transferência de marcador (ZEIJL et al., 2000).

O enfoque a atividade antiviral para tiouréias torna-se muito promissor quando se avalia o vírus HIV. Dentre 30 derivados racionalmente desenhados, sintetizados e avaliados contra o vírus da imunodeficiência humana, cinco são possuidores de substituintes aromáticos com flúor e cloro nas posições *orto* e *para* (**40**), e apresentaram IC₅₀ variando entre 0,001-0,27 µmol/kg (CRUZ, VENKATACHALAM, UCKUN, 2000).

Diversos trabalhos relatam os núcleos tiouréia relacionados a atividades biológicas como antialérgica (VENKATACHALAM et al., 2003), inibidor do óxido nítrico (KIM et al., 2007); antiviral para o vírus *Influenza* (NAIR, 2008) e para o *Herpes simplex* (DI GRANDI et al., 2005), antitumoral (ROSTOM, 2006); antifúngica,

(EWEIS, ELKHOLY, ELSABEE, 2006), antituberculínica (SRIRAM et al., 2006), na prevenção do envelhecimento atuando como sequestrador de radicais livres (TAKAHASHI et al., 2005) entre outras atividades.

Na literatura as tiouréias foram poucas vezes relacionadas ao esqueleto chalcônico (GU et al., 2007). Tendo em vista a aplicabilidade biológica de ambos os compostos, torna-se de grande importância a síntese de novos e diferentes derivados, utilizando metodologias previamente já relatadas para derivados fenilurenil.

2.6. MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS

No início do século XX, os métodos de descobrimento de novos fármacos eram empíricos ou estavam quase dominados pelo acaso. A modificação molecular, nos dias atuais, se apresenta como o método mais promissor na introdução de novos fármacos na terapêutica (WERMUTH, 1984; 1996; 2003). Tal processo permite que as propriedades desejáveis sejam ressaltadas, mediante a retirada, substituição ou introdução de grupos químicos cuja participação na atividade biológica é determinante, ou cuja formação acessória pode auxiliar na interação com o receptor (KOROLKOVAS, 1998). Em geral, apesar da modificação molecular clássica não utilizar as bases moleculares da doença como suporte racional para o planejamento de novos fármacos, esse foi o processo mais profícuo na introdução de fármacos na terapêutica (BUNDGAARD, 1985,1991; FRIIS & BUNDGAARD, 1996).

A introdução de um substituinte pode produzir modificações atingindo várias propriedades físico-químicas da molécula, tais como hidrofobicidade, densidade eletrônica, conformação estrutural e propriedades farmacocinéticas, entre outras, cuja análise poderá orientar as sínteses a serem seguidas (YUNES et al., 2002; BOECK, 2005; BARREIRO, 2007).

As relações estrutura-atividade (SAR) geralmente são determinadas fazendo pequenas alterações na molécula protótipo, seguidas da avaliação do efeito sobre a atividade biológica. Investigações de SAR são realizadas preparando-se um grande número de análogos para serem então avaliados biologicamente (CHAUDHRY et al., 2006; TOMIOKA, 2008). Estas alterações podem ser classificadas de acordo com a

dimensão e conformação do esqueleto carbônico, natureza e grau de substituição e a estereoquímica do protótipo. São realizadas considerando-se as atividades dos compostos em estruturas semelhantes e também a possível química e bioquímica do análogo almejado (PATANI & LAVOIE, 1996). Na química medicinal, os estudos de correlação estrutura-atividade são fundamentados no efeito do substituinte em um determinado anel aromático, uma vez que mais de 50 % dos fármacos ou compostos bioativos possuem este tipo de anel (PATANI & LAVOIE, 1996). A modelagem molecular computacional pode auxiliar muito neste caso, desde que a estrutura do alvo seja conhecida ou possa ser simulada com certo grau de precisão (GUSFIEL, 1997; SCHÖLKOPF et al., 2004).

O método de QSAR é uma tentativa de remover o elemento sorte no planejamento de fármacos, ao estabelecer uma relação matemática sob a forma de uma equação entre a atividade biológica e os parâmetros físico-químicos mensuráveis que representam propriedades tais como a lipofilicidade, a conformação e a distribuição eletrônica, as quais possuem uma importante influência sobre a atividade dos fármacos. Acredita-se que estes parâmetros sejam uma medida satisfatória do efeito destas propriedades sobre a atividade de uma molécula.

Uma análise histórica permite constatar o sucesso da equação de Hammett que possibilitou a racionalização química de pequenas regiões subestruturais, permitindo o aparecimento das relações quantitativas entre estrutura e atividade, na década de 1960 (HAMMETT, 1970). Desde então, a busca reducionista de informações capazes de descreverem biomacromoléculas ou sistemas biológicos mais complexos, tornou-se atividade comum em inúmeros centros de pesquisas em todo o mundo. Mais recentemente, contudo, o advento da química combinatória trouxe um novo avanço na busca e identificação em massa de novas substâncias químicas bioativas ou na otimização delas (MONTANARI & PILI, 2002).

Em 1964, Hansch publicou o primeiro artigo, utilizando trabalhos anteriores desenvolvidos por Hammett (1970), dentre outros de pesquisadores pioneiros, versando sobre relações quantitativas entre estrutura química e atividade farmacológica (HANSCH, 1971). Esta análise quantitativa surgiu do propósito de expressar matematicamente a capacidade de ação de um fármaco, a qual está diretamente relacionada ao transporte para o sítio de ação e ligação ao sítio-alvo. Como ao atingir seu alvo, a ligação do fármaco ao sítio depende não somente do

coeficiente de partição (P) e dos valores de lipofilicidade (π) mas também da conformação, distribuição eletrônica e polarizabilidade dos grupamentos envolvidos na ligação, vários parâmetros foram utilizados para descrever cada um destes aspectos da atividade sendo os mais comuns as constantes eletrônicas de Hammett (σ) e as constantes de E_s de Taft (TAVARES, 2004).

Hansch postulou que a atividade biológica para alguns membros de uma série similar de compostos com diferentes substituintes poderia ser relacionada a todos ou a alguns parâmetros físico-químicos através de relações matemáticas simples conhecidas por equações de Hansch:

$$\log (1/C) = a\pi - b\pi + c\sigma + dE_s + k$$

ou

$$\log (1/C) = a \log P - b (\log P)^2 + c\sigma + dE_s + k$$

onde C é a concentração do compostos que produz uma resposta biológica padrão, π é a constante hidrofóbica de substituição derivada do coeficiente de partição, σ é a constante de substituição eletrônica de Hammett, E_s é a constante de substituição estérica de Taft e P é um coeficiente de partição octanol/água. Sendo que estes parâmetros poderiam ser substituídos, por exemplo, π poderia ser usado em vez de P e E_s em vez de E_s .

Os valores numéricos dos parâmetros nestas equações são obtidos através de cálculos computacionais de programas apropriados, os valores das concentrações são obtidos experimentalmente. A precisão das equações de Hansch e sucesso das investigações QSAR dependem do uso de um número suficiente de análogos, da precisão dos dados e da seleção dos parâmetros.

Antes deste trabalho, as relações de estrutura-atividade eram somente qualitativas e muito pouco era falado sobre hidrofobicidade (HANSCH, 1973; TOPLISS, 1993). As previsões de atividades de análogos ainda não sintetizados permitem a síntese direcionada, no entanto, estas previsões somente devem ser realizadas dentro dos limites usados para estabelecer a relação. Por exemplo, se uma faixa de coeficiente de partição de 3 a 8 foi usada para se obter uma equação, então esta equação não deveria prever atividades de moléculas com coeficientes de partição menores que 3 e maiores que 8 (THOMAS, 2003).

Dentro do cenário internacional de estudos em QSAR, o Brasil tem algumas publicações históricas dos professores Andrejus Korolkovas e Ivan da Rocha Pitta (MONTANARI & PILI, 2002). A produção de literatura na área continua evoluindo, no Brasil temos excelentes publicações na área de química medicinal sendo lideradas por Eliezer Barreiro (ÁVILA et al., 2006; AGUIRRE et al., 2006) e Carlos Alberto Mansour Fraga (RIBEIRO et al., 2006) entre outros (LIMA, 2007; PEREIRA, 2007). Internacionalmente são de grande relevância os artigos e livros de Hugo Kubinyi (KUBINYI, 1998; 2002; 2003; 2006) dentre outros.

2.6.1. Métodos semi-quantitativos entre estrutura-atividade

2.6.1.2. Manual de Topliss

Utilizando os princípios básicos de Hansch, Topliss desenvolveu dois métodos para correlacionar quantitativamente a estrutura química com a atividade biológica: o primeiro denominado “Método da Árvore de Decisão” (TOPLISS, 1972), que consiste em um modelo realizado em etapas, resultando em mudanças nas propriedades físico-químicas dos compostos, como hidrofobicidade, efeitos eletrônicos e efeitos estéricos; e o segundo, denominado “Método Manual” (TOPLISS, 1977), um modelo não estatístico que permite prever quais grupos substituintes podem aumentar significativamente sua atividade biológica, para isto limita a síntese de cinco derivados contendo os seguintes substituintes: H, 4-Cl, 3,4-Cl₂, 4-CH₃ e 4-OCH₃, avaliando da mesma forma a atividade biológica em função de diferentes parâmetros como: π (constante de hidrofobicidade), α (constante de Hammett), efeitos estéricos E_s e π e σ relacionados ($\pi - \sigma$, $\pi - 2\sigma$, $\pi - 3\sigma$, $\pi + \sigma$, etc). Este método foi aplicado com sucesso em vários estudos descritos na literatura (GUNDA et al., 1994, STEIBAUGH et al., 1996; RANDO et al., 2002; LÓPEZ et al., 2005; SHELKE et al., 2007).

Tabela 2. Ordem de potência para diversos parâmetros físico-químicos proposta por Topliss

Substituintes	Parâmetros físico-químicos de Topliss								
	π	$2\pi - \pi^2$	σ	$\pi + \sigma$	$2\pi - \sigma$	$\pi - \sigma$	$\pi - 2\sigma$	$\pi - 3\sigma$	E_s
3,4-Cl ₂	1	1-2	1	1	1	1-2	3-4	5	2-5
4-Cl	2	1-2	2	2	2-3	3	3-4	3-4	2-5
4-CH ₃	3	3	4	3	2-3	1-2	1	1	2-5
4-OCH ₃	4-5	4-5	5	5	4	4	2	2	2-5
H	4-5	4-5	3	4	5	5	5	3-4	1

Fonte: TOPLISS, 1972.

A ordem de potência projetada destes 5 derivados para vários parâmetros relacionados é apresentada na Tabela 2. Após a obtenção da ordem dos valores obtidos para a atividade biológica dos derivados avaliados, é possível compará-la com a ordem dos parâmetros apresentados na Tabela 2, e desta forma verificar quais fatores interferem na atividade relacionada. A seguir, os parâmetros selecionados são avaliados em uma nova tabela (Tabela 3), a qual permite a seleção de novos substituintes que provavelmente otimizarão a atividade biológica já relatada. Aos parâmetros relacionados σ e π , baseado nos estudos de correlação de Hansch, Topliss incluiu também os efeitos estéricos E_s , que muitas vezes exercem influência dominante.

Tabela 3. Proposta de Topliss para a seleção de novos substituintes em função dos prováveis parâmetros mais ativos

Prováveis parâmetros mais ativos	Seleção de novos substituintes
$\pi, \pi + \sigma, \sigma$	3-CF ₃ , 4-Cl; 3-CF ₃ , 4-NO ₂ ; 4-CF ₃ ; 2,4-Cl ₂ ; 4-C-C ₅ H ₉
$\pi, 2\pi - \sigma, \pi - \sigma$	4-CH(CH ₃) ₂ ; 4-C(CH ₃) ₃ ; 3,4(CH ₃) ₂ ; 4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ ; 4-OCH ₂ Ph; 4-NEt ₂
$\pi - 2\sigma, \pi - 3\sigma, \sigma$	4-N(C ₂ H ₅) ₂ ; 4-N(CH ₃) ₂ ; 4-NH ₂ ; 4-NHC ₄ H ₉ ; 4-OH; 4-OCH(CH ₃) ₂ ; 3-CH ₃ ; 4-OCH ₃
$2\pi - \pi^2$	4-Br, 3CF ₃ ; 3,4(CH ₃) ₂ ; 4-C ₂ H ₅ ; 3Cl; 3-CH ₃ ; 3-OCH ₃ ; 3-N(CH ₃) ₂ ; 3-CF ₃ ; 3,5-Cl ₂

Fonte: TOPLISS, 1972.

O ponto estratégico desde método consiste basicamente em trabalhar com uma série simples de moléculas com apenas quatro ou cinco análogos os quais possibilitem a predição de uma rota sintética ideal para a obtenção de derivados

farmacologicamente mais potentes, uma deficiência do método está no impedimento da utilização de outros parâmetros que não sejam π , α e E_s (TOPLISS, 1977).

2.6.1.3. Regra dos “5” de Lipinski

A lipofilia é uma das características físico-químicas mais importantes para o estudo e o planejamento de fármacos. O estudo da influência da lipofilia permite prever a permeabilidade e biodisponibilidade do fármaco no meio aquoso extracelular ou nos tecidos celulares. A influência da lipofilia já foi estudada em fármacos com as mais variadas atividades farmacológicas, como os analgésicos, anticonvulsivantes, ansiolíticos, antiinflamatórios, antifúngicos, antivirais e antitumorais, estes estudos permitiram a identificação de determinados padrões moleculares úteis na construção de novas moléculas biologicamente ativas (NOGUEIRA et al., 2008).

Em 1995, o escocês Christopher Andrew Lipinski, pesquisador da empresa Pfizer, estabeleceu algumas regras importantes baseadas na observação de determinados parâmetros físico-químicos de moléculas biologicamente ativas. A regra de Lipinski, também denominada de regra dos 5, foi assim denominada uma vez que todos os valores envolvidos na regra são múltiplos do número cinco (LIPINSKI et al., 2000). A regra de Lipinski tem como objetivo estimar a solubilidade e permeabilidade de fármacos a serem administrados pela via oral, predizendo a influência da estrutura química na absorção de um determinado composto (LIPINSKI et al., 2001). Segundo os critérios de Lipinski, centenas de fármacos disponíveis na clínica médica apresentam em sua estrutura menos que 10 átomos de oxigênio ou nitrogênio (receptores de ligação hidrogênio); menos do que cinco grupos OH e NH (doadores de ligação hidrogênio); massa molecular menor do que 500 unidades e constante de hidrofobicidade ($\log P$) menor do que cinco.

Estudos realizados em instituições de pesquisa e indústrias farmacêuticas, nas últimas décadas, confirmam a grande importância da lipofilia e da determinação do coeficiente de partição ($\log P$) para o planejamento e a busca racional de fármacos (LIPINSKI et al., 2004). Cabe ressaltar que mesmo empregando-se os métodos mais simples e clássicos da química medicinal na otimização de estratégias de síntese, é possível contribuir no desenvolvimento dos estudos quantitativos da relação estrutura-atividade.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Sintetizar, caracterizar e avaliar o potencial biológico de diferentes derivados obtidos a partir de 1,3-diaril-2-propen-1-onas, considerando parâmetros estruturais que permitam discernir relações estrutura-atividade.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar uma série de 1,3-diaril-2-propen-1-onas, através da condensação aldólica entre aldeídos e cetonas aromáticos substituídos;
- Sintetizar e caracterizar os derivados pirazolínicos, sulfonilpirazolínicos e hidrazonas obtidos a partir das 1,3-diaril-2-propen-1-onas sintetizadas;
- Sintetizar e caracterizar uma série de derivados tiourenil- e urenil-chalconas, obtidos através da reação entre diferentes urenil- e tiourenilaminoacetofenonas previamente sintetizadas com diferentes benzaldeídos substituídos;
- Avaliar a atividade antinociceptiva dos derivados sintetizados em diferentes modelos de dor (ácido acético, capsaicina, glutamato, formalina e placa quente) em camundongos;
- Avaliar a atividade antimicrobiana (ensaios antifúngicos e antibacterianos);
- Avaliar a atividade antiparasitária (*Leishmania* e *Trypanossoma*);
- Avaliar a provável biodisponibilidade oral dos derivados sintetizados no modelo proposto por Lipinski;
- Estabelecer possíveis relações de estrutura-atividade dos derivados sintetizados, no intuito de prever a atividade e orientar a síntese de moléculas promissoras.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. SÍNTESES

4.1.1. Caracterização estrutural dos derivados

O andamento das reações durante os procedimentos reacionais, bem como a pureza preliminar dos derivados foram obtidos utilizando-se como comparação os padrões dos reagentes, quando monitorados por cromatografia de camada delgada (CCD). Os procedimentos de purificação foram os usuais, por recristalização com solventes adequados. A caracterização de todos os derivados sintetizados foi realizada através de ponto de fusão (NIQFAR/UNIVALI), espectroscopia no infravermelho (Central de análises químicas/UFSC) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (Central de Análises Químicas/UFSC e no Serviço de Ressonância Magnética Nuclear/UNIVALI).

Na técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas placas de sílica gel PF₂₅₄ em folhas pré-revestidas de alumínio da marca Sigma. Em todos os procedimentos cromatográficos foram utilizados gradientes do sistema de solventes em diferentes polaridades. Foram utilizados os sistemas de solventes hexano/acetato de etila (90:10; 80:20, 70:30 e 50:50). Os derivados sintetizados foram visualizados na CCD através da luz UV de ondas curtas ($t = 354$ nm). Para a recristalização dos derivados foram utilizados diferentes solventes.

Os pontos de fusão, dos derivados sintetizados, foram determinados com o equipamento Microquímica APF-301, e não foram corrigidos.

As análises espectrométricas no infravermelho foram realizadas em espectrômetro interfotométrico, com transformada de Fourier, MB-100 - BOMEM Instruments. As amostras sólidas foram prensadas com brometo de potássio - KBr, obtendo-se pastilhas transparentes. Os espectros foram obtidos registrando transmitância versus número de onda (cm^{-1}).

Os espectros de RMN¹H e RMN¹³C foram obtidos em espectrômetro de ressonância magnética nuclear Varian Mercury Plus AC-400 MHz (Departamento de Química/UFSC) ou em espectrômetro Bruker 300 MHz (Curso de Farmácia/UNIVALI). Os deslocamentos químicos foram expressos em valores

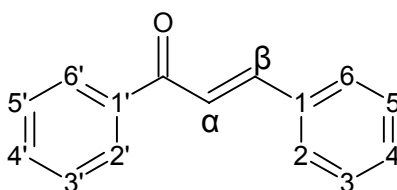
adimensionais (δ = ppm) em relação a um padrão de referência de tetrametilsilano (TMS). Foram utilizados os solventes dimetilsulfóxido-hexadeuterado, acetona deuterada e clorofórmio deuterado adquiridos comercialmente. As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais foram indicadas como segue: s =simpleto, d =duplete, dd =duplo duplete, t =tripleto e m =multiplete. A visualização foi realizada no programa ACDSpec Manager 10.08 (licença n°: 41159).

A medida de rotação óptica foi efetuada em um polarímetro Schmidt-Haensch Polartronic. Foi utilizado como solvente clorofórmio e a relação amostra/solvente foi de 10 mL de solvente para 0,023 g do derivado.

4.1.2. Sínteses das 1,3-diaril-2-propen-1-onas

As 1,3-difenil-2-propen-1-onas foram obtidas pelo método da condensação aldólica proposto por Vogel, 1994. Dissolveu-se uma mistura equimolar de benzaldeído substituído (0,05 mol) e acetofenona substituída (0,05 mol) em 25 mL de etanol, em meio básico (5 g de hidróxido de sódio). A solução permaneceu sob agitação magnética a temperatura 27 °C, por um período que variou de 3,5- 16 horas. A formação do produto reacional foi acompanhada por cromatografia de camada delgada e ao término da reação a mistura foi vertida em gelo e água, filtrada e lavada sucessivas vezes com água gelada, até que as águas de lavagens se apresentassem neutras ao teste com indicador universal. O produto foi então lavado com 20 mL de etanol gelado e submetido à secagem em dessecador na presença de pentóxido de fósforo. Os derivados sintetizados foram recristalizados em etanol, novamente filtrados e secos, obtendo-se o produto puro.

(2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (41)



Foram utilizados acetofenona (5,84 mL/ 0,05 mol) e benzaldeído (5,10 mL/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi

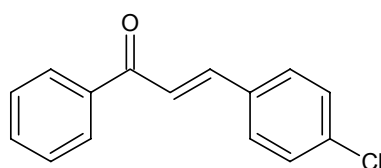
acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 6 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 77 %. Características físico-químicas: p. f.: 119-122 °C (lit. p.f.: 118-120 °C segundo ADEWUNMI et al., 1987), R_f : 0,67.

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{14}O$ (210,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3075 (CH-Ar); 1661 (C=O); 1605 (C=C).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 7,75 (d, 1H, J : 15,81 Hz, H α); 7,95 (d, 1H, J : 15,81 Hz, H β); 7,46-8,17 (m, 10H, Ar).

(2E)-3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (42)



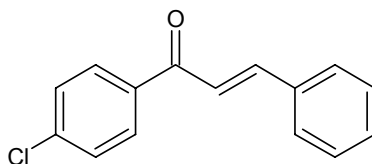
Foram utilizados acetofenona (5,84 mL/ 0,05 mol) e 4-clorobenzaldeído (7,03 g/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 4 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 74 %. Características físico-químicas: p. f.: 113-115 °C (lit. p.f.: 114,4-117,1 °C segundo CABRERA et al., 2007), R_f : 0,68.

Fórmula Molecular $C_{15}H_{13}ClO$ (244,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3072 (CH-Ar); 1658 (C=O); 1604 (C=C); 832 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 7,28 (d, 1H, J : 15,71 Hz, H α); 7,42 (d, 1H, J : 15,71 Hz, H β); 7,25-7,76 (m, 9H, Ar).

(2E)-1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (43)



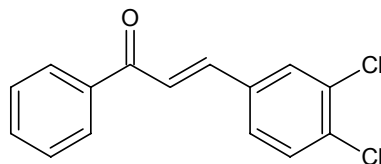
Foram utilizados 4-cloroacetofenona (7,73 g/ 0,05 mol) e benzaldeído (5,10 mL/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 4,5 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 98 %. Características físico-químicas: p. f.: 92-95 °C (lit. p.f.: 96-97 °C segundo CORRÊA et al., 2001), R_f : 0,65.

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{13}ClO$ (244,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3085 (CH-Ar); 1661 (C=O); 1606 (C=C) ; 839 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 7,28 (d, 1H, *J*: 15,72 Hz, H α); 7,39 (d, 1H, *J*: 15,72 Hz, H β); 7,47-7,78 (m, 9H, Ar).

(2E)-3-(3,4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (44)



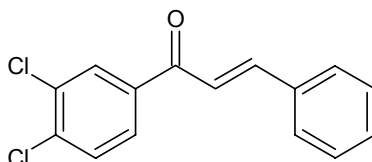
Foram utilizados acetofenona (5,84 mL/ 0,05 mol) e 3,4-clorobenzaldeído (8,75 g/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 3,5 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 68 %. Características físico-químicas: p. f.: 114-115 °C (lit. p.f.: 114-115 °C segundo CORRÊA et al., 2001), R_f: 0,72.

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₂Cl₂O (279,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3088 (CH-Ar); 1661 (C=O); 1605 (C=C); 850 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 7,27 (d, 1H, *J*: 15,70 Hz, H α); 7,39 (d, 1H, *J*: 15,70 Hz, H β); 7,50-7,93 (m, 8H, Ar).

(2E)-1-(3,4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (45)

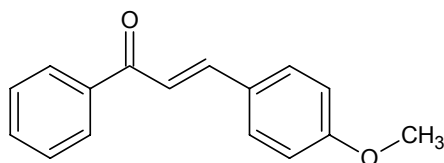


Foram utilizados 3,4-cloroacetofenona (9,46 g/ 0,05 mol) e benzaldeído (5,10 mL/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 3,5 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 68 %. Características físicas: p. f.: 96 -100 °C (lit. p.f.: 96-100 °C segundo CORRÊA et al., 2001), R_f: 0,66.

Fórmula Molecular: C₁₅H₁₂Cl₂O (279,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3095 (CH-Ar); 1661 (C=O); 1599 (C=C); 852 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 7,25 (d, 1H, *J*: 15,81 Hz, H α); 7,42 (d, 1H, *J*: 15,81 Hz, H β); 7,38-7,93 (m, 8H, Ar).

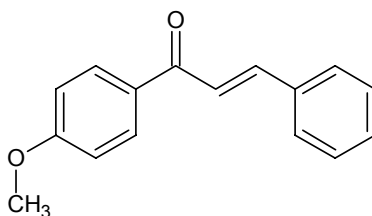
(2E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (46)

Foram utilizados acetofenona (5,84 mL/ 0,05 mol) e anisaldeído (5,71 mL/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 10 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 95 %; p. f.: 116-118 °C (lit. p.f.: 114-116 °C segundo IWATA et al., 1995), R_f : 0,52.

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{16}O_2$ (240,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3072 (CH-Ar); 1659 (C=O); 1598 (C=C); 1247 (C-O-CH₃).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 3,39 (s, 3H, OMe); 7,54 (d, 1H, J : 16,00 Hz, H α); 7,62 (d, 1H, J : 16,00 Hz, H β); 7,00-8,16 (m, 9H, Ar).

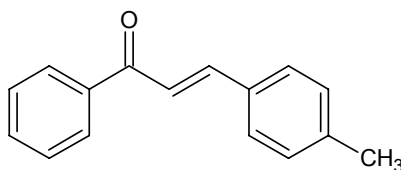
(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (47)

Foram utilizados 4-metoxiacetofenona (7,51 g/ 0,05 mol) e benzaldeído (5,10 mL/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 9 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 78 %; p. f.: 109-110 °C (lit. p.f.: 107-108 °C segundo LOPEZ et al., 2001), R_f : 0,51.

Fórmula Molecular $C_{16}H_{16}O_2$ (240,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3088 (CH-Ar); 1654 (C=O); 1602 (C=C); 1247 (C-O-CH₃).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 3,40 (s, 3H, OMe); 7,54 (d, 1H, J : 16,00 Hz, H α); 7,62 (d, 1H, J : 16,00 Hz, H β); 7,00-8,16 (m, 9H, Ar).

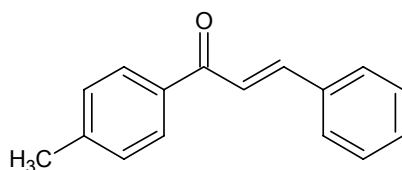
(2E)-3-(4-metilfenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (48)

Foram utilizados acetofenona (5,84 mL/ 0,05 mol) e tolualdeído (6,08 mL/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 12 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 90 %; p. f.: 95- 99 °C (lit. p.f.: 98- 100 °C segundo LOPEZ et al., 2001), R_f : 0,67.

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{16}O$ (224,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3090 (CH-Ar); 1660 (C=O); 1603 (C=C).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 2,32 (s, 3H, Me); 7,54 (d, 1H, J : 15,50 Hz, H α); 7,60 (d, 1H, J : 15,50 Hz, H β); 7,26-8,17 (m, 9H, Ar).

(2E)-1-(4-metilfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (49)

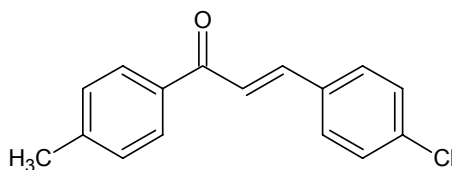
Foram utilizados 4-metilacetofenona (6,7 mL/ 0,05 mol) e benzaldeído (5,10 mL/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 13 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 80 %. Características físico-químicas: p. f.: 70 - 74 °C (lit. p.f.: 69- 75 °C segundo CORRÊA et al., 2001),

R_f : 0,59.

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{16}O$ (224,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3082 (CH-Ar); 1656 (C=O); 1596 (C=C).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 2,42 (s, 3H, Me); 7,37 (d, 1H, J : 15,65 Hz, H α); 7,93 (d, 1H, J : 15,65 Hz, H β); 7,43-7,79 (m, 9H, Ar).

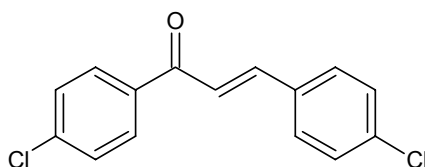
(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (50)

Foram utilizados 4-metilacetofenona (6,7 mL/ 0,05 mol) e 4-clorobenzaldeído (7,03 g/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 6 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 75 %. Características físico-químicas: p. f.: 159-162 °C (lit. p.f.: 159-162 °C segundo CORRÊA et al., 2001), R_f : 0,61.

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{16}O$ (258,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3081 (CH-Ar); 1657 (C=O); 1605 (C=C); 821 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 2,43 (s, 3H, Me), 7,41 (d, 1H, J : 15,70 Hz, H α); 7,51 (d, 1H, J : 15,70 Hz, H β); 7,44-7,80 (m, 8H, Ar).

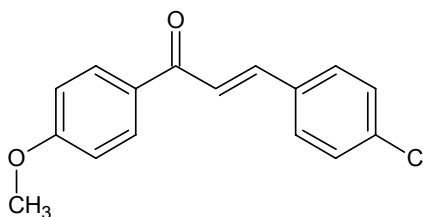
(2E)-1,3-bis(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (51)

Foram utilizados 4-cloroacetofenona (7,73 g/ 0,05 mol) e 4-clorobenzaldeído (7,03 g/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 7 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 89 %. Características físico-químicas: p. f.: 160-163 °C (lit. p.f.: 160-163 °C segundo CORRÊA et al., 2001), R_f : 0,68.

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{12}Cl_2O$ (279,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3070 (CH-Ar); 1657 (C=O); 1605 (C=C); 852 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 7,28 (d, 1H, J : 15,71 Hz, H α); 7,42 (d, 1H, J : 15,71 Hz, H β); 7,47-7,87 (m, 8H, Ar).

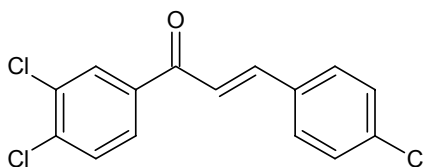
(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (52)

Foram utilizados 4-metoxiacetofenona (7,51 g/ 0,05 mol) e 4-clorobenzaldeído (7,03 g/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 6,5 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 75 %; p. f.: 130-131 °C (lit. p.f.: 125-127 °C segundo LOPEZ et al., 2001), R_f : 0,58.

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{13}ClO_2$ (272,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3089 (CH-Ar); 1661 (C=O); 1602 (C=C); 1243 (C-O-CH₃); 825 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 3,43 (s, 3H, OMe); 7,69 (d, 1H, J : 15,26 Hz, H α); 7,97 (d, 1H, J : 15,81 Hz, H β); 7,07-7,18 (m, 8H, Ar).

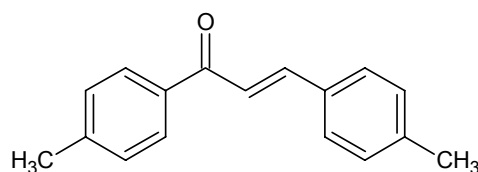
(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona (53)

Foram utilizados 3,4-dicloroacetofenona (9,46 g/ 0,05 mol) e 4-clorobenzaldeído (7,03 g/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 5 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 96 %. Características físico-químicas: p. f.: 120-123 °C (lit. p.f.: 120-123 °C segundo CORRÊA et al., 2001), R_f : 0,69.

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{11}Cl_3O$ (313,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3087 (CH-Ar); 1661 (C=O); 1602 (C=C); 844 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 7,29 (d, 1H, J : 15,69 Hz, H α); 7,43 (d, 1H, J : 15,69 Hz, H β); 7,54-7,94 (m, 7H, Ar).

(2E)-1,3-bis(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (54)

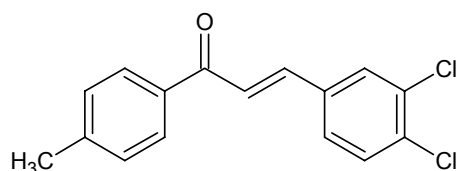
Foram utilizados 4-metilacetofenona (6,7 mL/ 0,05 mol) e tolualdeído (6,08 mL/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 15 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 83 %; p. f.: 126- 128 °C (lit. p.f.: 129-132 °C segundo LOPEZ et al., 2001), R_f : 0,76.

Fórmula Molecular $C_{15}H_{12}Cl_2O$ (236,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3075 (CH-Ar); 1660 (C=O); 1603 (C=C).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 2,34-2,40 (2s, 6H, Me); 7,69 (d, 1H, J : 15,50 Hz, H α); 7,86 (d, 1H, J : 15,50 Hz, H β); 8,06-7,25 (m, 8H, Ar).

RMN¹³C (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 21,03 (Me); 21,14 (Me); 121,01 (C α); 128,58-143,45 (C's aromáticos), 143,68 (C β), 188,58 (C=O).

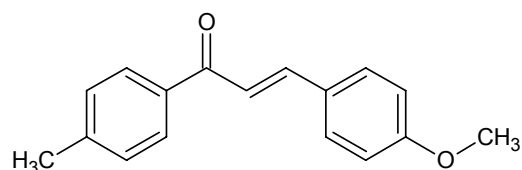
(2E)-3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (55)

Foram utilizados 4-metilacetofenona (6,7 mL/ 0,05 mol) e 3,4-diclorobenzaldeído (8,9 g/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 8 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 80 %; p. f.: 142- 145 °C (lit. p.f.: 137-139 °C segundo LOPEZ et al., 2001), R_f : 0,60.

Fórmula Molecular $C_{16}H_{14}Cl_2O$ (293,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3077 (CH-Ar); 1660 (C=O); 1597 (C=C); 841 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 2,38 (s, 3H, Me); 7,86 (d, 1H, J : 15,81 Hz, H α); 7,95 (d, 1H, J : 15,81 Hz, H β); 7,45-8,38 (m, 7H, Ar).

(2E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (56)

Foram utilizados 4-metilacetofenona (6,7 mL/ 0,05 mol) e anisaldeído (5,71 mL/ 0,05 mol) na presença de hidróxido de sódio dissolvidos em etanol (25 mL), a reação foi acompanhada por CCD e apresentou um tempo reacional de 16 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 85 %; p. f.: 91- 94 °C (lit. p.f.: 96- 97 °C segundo LOPEZ et al., 2005), R_f : 0,47.

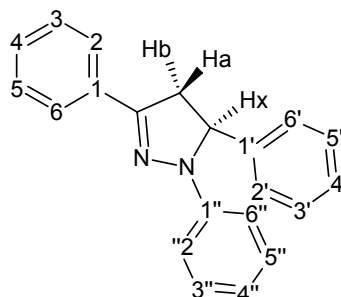
Fórmula Molecular: $C_{17}H_{18}O_2$ (254,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} - KBr: 3092 (CH-Ar); 1666 (C=O); 1600 (C=C), 1243 (C-OCH₃).

RMN¹H (DMSO/TMS) δ dado em ppm: 2,39 (s, 3H, Me); 3,40 (s, 3H, OMe); 7,69 (d, 1H, J : 15,26 Hz, H α); 7,79 (d, 1H, J : 15,26 Hz, H β); 6,99-8,06 (m, 8H, Ar).

4.1.3. Síntese dos derivados 1,3,5-triaril-pirazolínicos

Foram acrescentados em etanol (15 mL) 5 mmol da 1,3-difenil-2-propen-1-ona previamente sintetizada, em seguida foi acrescentada a fenilidrazina (6,5 mmol) e o carbonato de potássio (5 mmol) conforme descrito por Ghomi-Safael e cols. (2006). A mistura foi refluxada sob agitação constante, a temperatura de 27 °C, por tempo que variou de 30-180 minutos. O término da reação foi observado por CCD. A reação foi vertida em água e gelo e o sólido formado foi filtrado, lavado com água gelada e recristalizado em etanol.

1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (57)

Foram utilizados 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (1 g/ 4,81 mmol), fenilidrazina (0,904 g/ 6,25 mmol) e carbonato de potássio (0,066 g/ 4,81 mmol) em etanol (15 mL).

Apresentou um tempo reacional de 80 minutos. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 72 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração amarelo claro; p. f.: 139-141 °C (lit. p.f.: 135-136 °C segundo ANDO et al., 1983), R_f : 0,77.

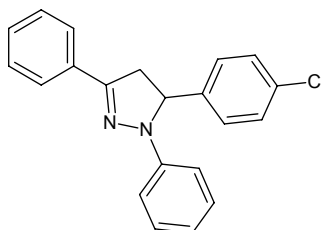
Fórmula Molecular: $C_{21}H_{18}N_2$ (298,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3025 (CH-Ar), 1593 (C=N), 1121 (CN).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 3,08 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 16,00 Hz, J_{AX} : 6,60 Hz), 3,90 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 16,00 Hz, J_{BX} : 12,46 Hz), 5,45 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 6,60 Hz, J_{XB} : 12,46 Hz), 6,70-7,74 (m, 15H, H-aromáticos).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 43,68 (CH₂), 63,82 (CH), 113,63 (C2''-C6''), 119,29 (C4''), 126,38 (C3-C5), 126,53 (C2-C6), 128,10 (C4), 129,34 (C3''-C5''), 129,40 (C4'), 129,56 (C3'-C5'), 129,69 (C2'-C6'), 132,95 (C1), 143,24 (C1'), 144,92 (C1''), 147,85 (C=N).

5-(4-clorofenil)-1,3-difenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (58)



Foram utilizados 3-(4-clorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (0,600 g/ 2,47 mmol), fenilidrazina (0,464 g/ 3,21 mmol) e carbonato de potássio (0,034 g/ 2,47 mmol) em etanol (7,4 mL). Apresentou um tempo reacional de 33 minutos. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 43 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração amarelo rosado; p. f.: 142-144 °C (lit. p.f.: 147-149 °C segundo LEVAI, 2005), R_f : 0,69.

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{17}ClN_2$ (332,82 g/mol).

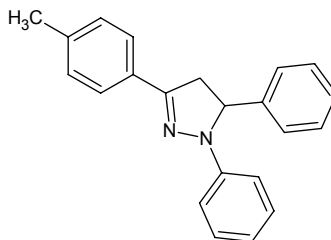
IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3029 (CH-Ar), 1590 (C=N), 1120 (CN), 833 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 3,10 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 6,60 Hz), 3,92 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 12,10 Hz), 5,42 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 6,60 Hz, J_{XB} : 12,10 Hz), 6,66-7,75 (m, 15H, H-aromáticos).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 44,13 (CH₂), 64,40 (CH), 114,39 (C2''-C6''), 120,05 (C4''), 126,87 (C3-C5), 128,95 (C2-C6), 129,64 (C3''-C5''), 129,80 (C4),

129,90 (C3'-C5'), 130,13 (C2'-C6'), 133,74 (C4'), 133,92 (C1), 142,99 (C1'), 145,88 (C1''), 148,24 (C=N).

3-(4-metilfenil)-1,5-difenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (59)



Foram utilizados 1-(4-metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (0,221 g/ 0,99 mmol), fenilidrazina (0,187 g/ 1,29 mmol) e carbonato de potássio (0,014 g/ 0,99 mmol) em etanol (3,0 mL). Apresentou um tempo reacional de 100 minutos. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 50 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração amarelo ouro; p. f.: 154-156 °C (lit. p.f.: 152-154 °C segundo AGRAWAL & SONI, 2004), R_f : 0,74.

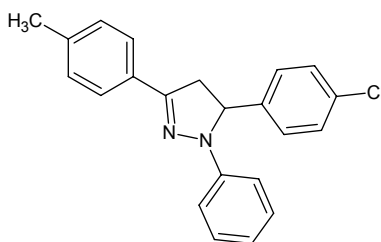
Fórmula Molecular: $C_{21}H_{18}N_2$ (312,4 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3029 (CH-Ar), 1590 (C=N), 1120 (C-N).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,37 (s, 3H, Me), 3,10 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 7,46 Hz), 3,80 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 12,58 Hz), 5,23 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 7,46 Hz, J_{XB} : 12,58 Hz), 6,74-7,83 (m, 14H, H-aromáticos).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,29 (Me), 43,68 (CH₂), 64,48 (CH), 113,36 (C2''-C6''), 118,93 (C4''), 125,37 (C2-C6), 125,81 (C3-C5), 128,75 (C3''-C5''), 128,90 (C3'-C5'), 129,36 (C2'-C6'), 129,97 (C4'), 137,91 (C4), 139,96 (C1'), 142,73 (C1''), 146,92 (C=N), 151,95 (C1).

5-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (60)



Foram utilizados 1-(4-metilfenil)-3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona (1 g/ 3,89 mmol), fenilidrazina (0,731 g/ 5 mmol) e carbonato de potássio (0,033 g/ 3,89 mmol) em etanol (11,7 mL). Apresentou um tempo reacional de 60 minutos. O produto foi

recristalizado em etanol com rendimento de 45 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração amarelo claro; p. f.: 146-148 °C (lit. p.f.: 142-145 °C segundo LEVAL, 2005), R_f : 0,70.

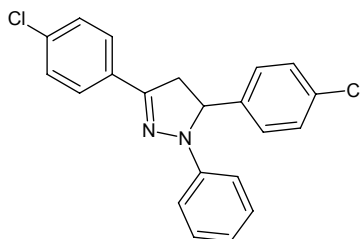
Fórmula Molecular: $C_{22}H_{19}ClN_2$ (346,8 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 2917 (CH-Ar), 1593 (C=N), 1114 (C-N), 856 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,31 (s, 3H, Me), 3,06 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 16,00 Hz, J_{AX} : 6,23 Hz), 3,87 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 16,00 Hz, J_{BX} : 12,46 Hz), 5,46 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 6,23 Hz, J_{XB} : 12,46 Hz), 6,70-7,63 (m, 13H, H-aromáticos).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,65 (Me), 43,54 (CH₂), 63,00 (CH), 113,15 (C2''-C6''), 119,29 (C4''), 126,42 (C2-C6), 128,54 (C3-C5), 129,00 (C2'-C6'), 129,66 (C3'-C5'), 129,93 (C3'-C5'), 132,56 (C1), 133,74 (C4'), 139,12 (C4'), 142,21 (C1'), 144,86 (C1''), 148,11 (C=N), 150,00 (C4).

3,5-bis(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (61)



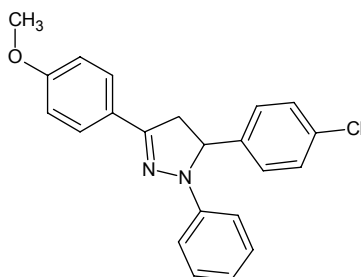
Foram utilizados 1,3-bis(4-clorofenil)-2-propen-1-ona (1 g/ 3,61 mmol), fenilidrazina (0,679 g/ 4,69 mmol) e carbonato de potássio (0,050 g/ 3,61 mmol) em etanol (10,8 mL). Apresentou um tempo reacional de 30 minutos. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 58 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração amarelo ouro; p. f.: 167-169 °C (lit. p.f.: 167-169 °C segundo LEVAL, 2005), R_f : 0,64.

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{16}Cl_2N_2$ (367,3 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3046 (CH-Ar), 1592 (C=N), 1128 (C-N); 823 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 3,08 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 6,60 Hz), 3,90 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 12,10 Hz), 5,38 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 6,60 Hz, J_{XB} : 12,10 Hz), 7,75-6,65 (m, 13H, H-aromáticos).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 44,28 (CH₂), 65,11 (CH), 114,36 (C2''-C6''), 119,85 (C4''), 126,81 (C2-C6), 127,01 (C3-C5), 128,49 (C1), 129,61 (C2'-C6'), 129,79 (C3''-C5''), 130,07 (C3'-C5'), 133,60 (C4), 134,03 (C4'), 144,08 (C1'), 146,05 (C1''), 148,07 (C=N).

5-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (62)

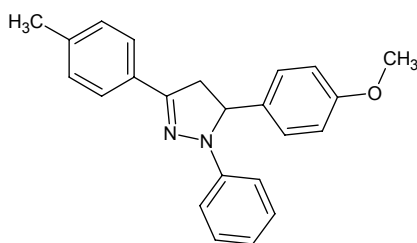
Foram utilizados 3-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona (1 g/ 3,9 mmol), fenilidrazina (0,85 g/ 5,85 mmol) e carbonato de potássio (0,054 g/ 3,9 mmol) em etanol (11,7 mL). Apresentou um tempo reacional de 70 minutos. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 40 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração amarelo rosado; p. f.: 157-159 °C (lit. p.f.: 160-161 °C LEVAI, 2005), R_f : 0,52.

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{17}ClN_2O$ (362,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 2915 (CH-Ar), 1594 (C=N), 1098 (C-N); 1246 (C-O-CH₃); 830 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 3,06 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 16,00 Hz, J_{AX} : 7,22 Hz), 3,71 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 16,00 Hz, J_{BX} : 12,30 Hz), 3,83 (s, 3H, OMe), 5,19 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 7,22 Hz, J_{XB} : 12,30 Hz), 6,76-7,88 (m, 13H, H-aromáticos).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆) δ dado em ppm: 43,92 (CH₂), 55,59 (OMe), 64,07 (CH), 113,50 (C3-C5), 114,27 (C2''-C6''), 119,29 (C4''), 125,51 (C1), 127,60 (C2-C6), 129,02 (C3''-C5''), 129,31 (C3'-C5'), 130,07 (C2'-C6'), 133,45 (C4'), 141,47 (C1'), 147,03 (C1''), 151,01 (C=N), 160,44 (C4).

5-(4-metoxifenil)-3-(4-metilfenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (63)

Foram utilizados 3-(4-metoxifenil)-1-(4-metilfenil)-2-propen-1-ona (0,76 g/ 3,01mmol), fenilidrazina (0,566 g/ 3,91 mmol) e carbonato de potássio (0,0416 g/ 3,01 mmol) em etanol (9,0 mL). Apresentou um tempo reacional de 180 minutos. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 67 %. Características físicas:

sólido cristalino de coloração amarelo suave, p. f.: 143-145 °C (lit. p.f.: 140-142 °C segundo AGRAWAL & SONI, 2004), R_f : 0,51.

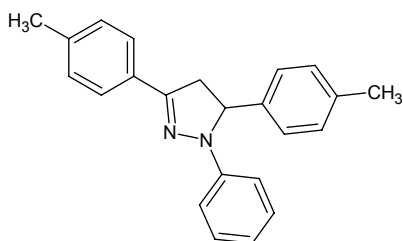
Fórmula Molecular: $C_{23}H_{22}N_2O$ (342,4 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 2922 (CH-Ar), 1599 (C=N), 1130 (C-N); 1249 (C-O-CH₃).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,29 (s, 3H, Me), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,03 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 6,60 Hz), 3,83 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 12,10 Hz), 5,30 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 6,60 Hz, J_{XB} : 12,10 Hz), 6,65-7,64 (m, 13H, H-aromáticos).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,92 (CH₃), 44,44 (CH₂), 56,06 (OCH₃), 64,96 (CH), 114,73 (C3-C5), 115,74 (C2''-C6''), 119,99 (C4), 127,18 (C3-C5), 128,60 (C2'-C6'), 130,10 (C2-C6), 130,62 (C3''-C5''), 131,88 (C1), 136,40 (C1), 139,62 (C1''), 146,62 (C=N), 148,59 (C4), 160,60 (C4').

3,5-bis(4-metilfenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (64)



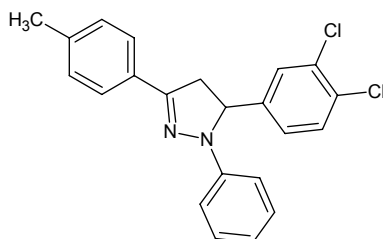
Foram utilizados 1,3-bis(4-metilfenil)-2-propen-1-ona (0,75 g/ 3,17 mmol), fenilhidrazina (0,596 g/ 4,12 mmol) e carbonato de potássio (0,044 g/ 3,17 mmol) em etanol (9,5 mL). Apresentou um tempo reacional de 180 minutos. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 60 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração amarelo suave, p. f.: 148-150 °C (lit. p.f.: 143-145 °C segundo ANDO et al., 1983), R_f : 0,67.

Fórmula Molecular: $C_{23}H_{22}N_2$ (326,4 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 2916 (CH-Ar), 1594 (C=N), 1118 (C-N).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,23 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me), 3,05 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 7,15 Hz), 3,85 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 12,65 Hz), 5,31 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 7,15 Hz, J_{XB} : 12,65 Hz), 6,63-7,63 (m, 13H, H-aromáticos).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,26 (Me), 21,54 (Me), 44,42 (CH₂), 64,85 (CH), 114,33 (C2''-C6''), 119,62 (C4''), 126,81 (C3-C5), 126,98 (C2-C6), 129,76 (C3''-C5''), 130,25 (C3'-C5'), 130,68 (C2'-C6'), 131,37 (C1'), 137,99 (C1), 139,55 (C1''), 141,22 (C=N), 146,22 (C4''), 148,22 (C=N).

5-(3,4-diclorofenil)-3-(4-metilfenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (65)

Foram utilizados 3-(3,4-diclorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (0,8 g/ 2,75 mmol), fenilhidrazina (0,517 g/ 3,575 mmol) e carbonato de potássio (0,038 g/ 2,75 mmol) em etanol (8,25 mL). Apresentou um tempo reacional de 60 minutos. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 50 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração amarelo claro, p. f.: 125-127 °C (**composto inédito**),

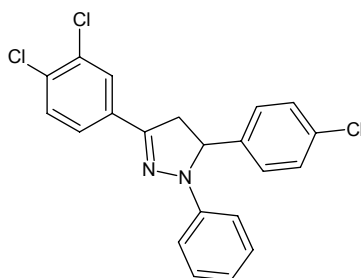
R_f: 0,56.

Fórmula Molecular: C₂₂H₁₈Cl₂N₂ (381,3 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 2915 (CH-Ar), 1594 (C=N), 1115 (C-N); 814 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,29 (s, 3H, Me), 3,13 (dd, 1H, H_A, J_{AB}: 18,00 Hz, J_{AX}: 6,60 Hz), 3,91 (dd, 1H, H_B, J_{BA}: 18,00 Hz, J_{BX}: 12,10 Hz), 5,41 (dd, 1H, H_X, J_{XA}: 6,60 Hz, J_{XB}: 12,10 Hz), 6,67-7,64 (m, 12H, H-aromáticos).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,49 (CH₃), 44,02 (CH₂), 63,84 (CH), 114,57 (C2''-C6''), 120,05 (C4''), 126,90 (C2-C6), 127,21 (C3-C5), 129,29 (C6'), 129,93 (C2'), 130,25 (C3''-C5''), 130,97 (C1), 131,89 (C1'), 132,24 (C5'), 133,31 (C3'), 139,84 (C4'), 145,07 (C4), 145,82 (C1''), 148,53 (C=N).

5-(4-clorofenil)-3-(3,4-diclorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (66)

Foram utilizados 3-(4-clorofenil)-1-(3,4-diclorofenil)-2-propen-1-ona (0,6 g/ 1,92 mmol), fenilhidrazina (0,361 g/ 4,496 mmol) e carbonato de potássio (0,0272 g/ 1,92 mmol) em etanol (5,8 mL). Apresentou um tempo reacional de 50 minutos. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 55 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração amarelo escuro, p. f.: 147-149 °C (**composto inédito**),

R_f: 0,48.

Fórmula Molecular: C₂₁H₁₅Cl₃N₂ (401,7 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 2916 (CH-Ar), 1595 (C=N), 1130 (C-N); 823 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 3,17 (dd, 1H, H_A, J_{AB}: 16,00 Hz, J_{AX}: 6,60 Hz), 3,96 (dd, 1H, H_B, J_{BA}: 16,00 Hz, J_{BX}: 12,46 Hz), 5,54 (dd, 1H, H_X, J_{XA}: 6,60 Hz, J_{XB}: 12,46 Hz), 6,77-8,14 (m, 12H, H-aromáticos).

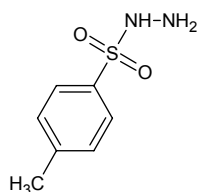
RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 42,78 (CH₂), 66,81 (CH), 113,69 (C2''-C6''), 119,69 (C4''), 125,62 (C6), 128,04 (C3'-C5'), 128,95 (C5), 129,09 (C3'-C5'), 129,30 (C2'-C6'), 130,92 (C2), 132,38 (C1), 132,99 (C4), 133,66 (C3), 141,66 (C4'), 144,36 (C1'), 145,09 (C1''), 149,50 (C=N).

4.1.4. Síntese dos derivados 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos

P-toluilsulfonilidrazida

O produto foi obtido através da reação do cloreto de tosila (1 mol) com hidrato de hidrazina (2 mol), dissolvidos em metanol com agitação de 15-20 minutos e mantidos em banho de gelo a temperatura de 8 °C. O término da reação foi confirmado por CCD. A solução foi vertida em gelo e o precipitado filtrado, lavado com água gelada e seco.

4-metilbenzenosulfonilidrazida (67)



Foram utilizados cloreto de tosila (3 g/ 16 mmol) e hidrato de hidrazina (3,27 mL/ 32 mmol) de reagente em metanol (10 mL), tempo reacional de 20 minutos, a reação foi mantida em banho de gelo, a temperatura de 7 °C. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 74 %. Características físicas: pó cristalino de coloração branca, p. f.: 107-109 °C (lit. p.f.: 103-108 °C segundo catálogo Sigma-Aldrich), R_f : 0,55.

Fórmula molecular: C₇H₁₀N₂O₂S (186,15 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr 3440 (dublete NH₂); 3356 (NH); 1580 (NH₂); 1304 e 1138 (-SO₂).

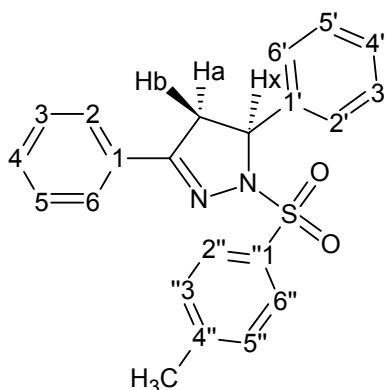
RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,39 (s, 3H, Me), 3,48 (s, 3H, NH-NH₂), 7,38 (d, 2H, *J*: 7,91 Hz, H's meta a -SO₂) 7,65 (d, 2H, *J*: 8,48 Hz, H's orto a -SO₂).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,00 (CH₃), 127,77 (C's orto a -SO₂), 129,41 (C's meta a -SO₂), 135,48 (C-CH₃), 143,40 (C-SO₂).

Derivados 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos

Os derivados sulfonilpirazolínicos foram obtidos através da reação das 1,3-difenil-2-propen-1-onas (10 mmol) previamente sintetizadas com a *p*-toluilsulfonilidrazida (13 mmol) utilizando o carbonato de potássio (10 mmol) como catalisador e metanol (15 mL) como solvente, de acordo com o método proposto por Ghomi-Safael e cols. (2006). As reações foram mantidas sob refluxo com agitação constante, a temperatura de 38 °C, por tempo que variou de 80-160 horas. Todas as reações foram monitoradas por CCD, utilizando como eluente o sistema hexano: acetato de etila (70:30). Ao término foram vertidas água e gelo, os sólidos coletados foram lavados com água gelada e recristalizados em etanol.

3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (68)



Utilizou-se 1,3-difenil-2-propen-1-ona (0,429 g/ 2,07 mmol), *p*-toluilsulfonilidrazida (0,5 g/ 2,69 mmol) e carbonato de potássio (0,286 g/ 2,07 mmol) em metanol (5 mL). Tempo reacional de 90 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 40 %, outros solventes de recristalização foram avaliados (metanol, clorofórmio, acetona) no entanto o etanol mostrou-se mais apropriado. Características físicas: sólido cristalino de coloração branca, p. f.: 164-165 °C (lit. p.f. não disponível na literatura, AUBAGNAC et al., 1967; FREUDUENBERG & STOLL, 1924), R_f: 0,60.

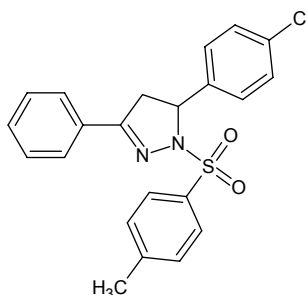
Fórmula molecular: C₂₂H₂₀N₂O₂S (376,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr 1682 (C=N), 1304 e 1138 (-SO₂), 1138 (C-N sobreposta pelo sinal do -SO₂).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,39 (s, 3H, Me), 3,92 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 9,90 Hz), 4,11 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 3,30 Hz), 4,91 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 9,90 Hz, J_{XB} : 3,30 Hz), 7,17 (d, 2H, J : 8,25 Hz, H_{3'}-H_{5'}), 7,20 (d, 2H, J : 7,70 Hz, H_{3''}-H_{5''}), 7,22 (m, 1H, H₄), 7,24 (d, 2H, J : 8,25 Hz, H₂-H₆), 7,42 (d, 2H, J : 8,25 Hz, H₃-H₅), 7,47 (d, 2H, J : 7,70 Hz, H_{2''}-H_{6''}), 7,58 (m, 1H, H_{4'}), 7,94 (d, 2H, J : 8,80 Hz, H_{2'}-H_{6'}).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,61 (CH₃), 37,03 (CH₂), 66,47 (CH), 128,12 (C₃-C₅), 128,43 (C_{4'}), 128,72 (C₂-C₆), 129,01 (C₄), 129,36 (C_{2'}-C_{6'}), 129,76 (C_{2''}-C_{6''}), 131,04 (C₁), 132,65 (C_{3''}-C_{5''}), 133,63 (C_{3'}-C_{5'}), 134,06 (C_{1''}), 135,18 (C_{1'}), 144,70 (C_{4''}), 194,50 (C=N).

5-(4-clorofenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (69)



Utilizou-se 1-(4-clorofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (1,0 g/ 4,12 mmol), p-toluilsulfonilhidrazida (2,87 g/ 5,35 mmol) e carbonato de potássio (0,568 g/ 4,12 mmol) em metanol (10 mL). Tempo reacional de 80 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 54 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração branca, p. f.: 170-172 °C (**composto inédito**); R_f : 0,58.

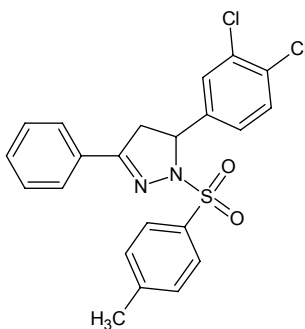
Fórmula molecular: C₂₂H₁₉ClN₂O₂S (410,5 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr 1590 (C=N), 1305 e 1120 (-SO₂), 1120 (C-N sobreposta pelo sinal do -SO₂); 780 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,40 (s, 3H, Me), 3,88 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 10,33 Hz), 4,10 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 3,76 Hz), 4,87 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 10,33 Hz, J_{XB} : 3,76 Hz), 7,15 (d, 2H, J : 7,98 Hz, H₃-H₅), 7,20 (d, 2H, J : 8,45 Hz, H_{3''}-H_{5''}), 7,21 (d, 2H, J : 7,51 Hz, H_{3'}-H_{5'}), 7,45 (d, 2H, J : 8,45 Hz, H_{2''}-H_{6''}), 7,50 (d, 2H, J : 7,51 Hz, H_{2'}-H_{6'}), 7,57 (dd, 1H, J : 7,51 Hz, H₄), 7,93 (d, 2H, J : 7,51 Hz, H_{2'}-H_{6'}).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,58 (Me), 37,00 (CH₂), 65,80 (CH), 125,74 (C para a C4'), 128,05 (C3'-C5'), 128,66 (C2-C6), 128,75 (C2''-C6''), 128,95 (C3''-C5''), 129,53 (C2'-C6'), 131,00 (C3-C5), 131,26 (C1''), 133,75 (C1'), 134,81 (C4), 136,00 (C1), 144,98 (C4''), 194,73 (C=N).

5-(3,4-diclorofenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (70)



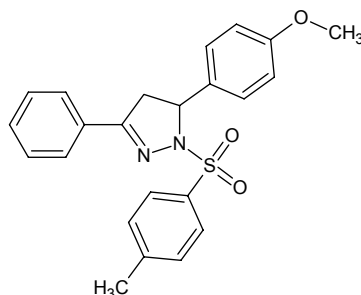
Utilizou-se 1-(3,4-diclorofenil)-3-difenil-2-propen-1-ona (1,0 g/ 3,7 mmol), p-toluilsulfonilhidrazida (0,895 g/ 4,81 mmol) e carbonato de potássio (0,511 g/ 3,7 mmol) em metanol (10 mL). Tempo reacional de 108 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 40 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração branca, p. f.: 174-176 °C (**composto inédito**), R_f: 0,64.

Fórmula molecular: C₂₂H₁₈Cl₂N₂O₂S (445,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr 1682 (C=N), 1297 e 1128 (-SO₂), 1128 (C-N sobreposta pelo sinal do -SO₂); 790 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,41 (s, 3H, Me), 3,85 (dd, 1H, H_A, J_{AB}: 18,00 Hz, J_{AX}: 10,34 Hz), 4,09 (dd, 1H, H_B, J_{BA}: 18,00 Hz, J_{BX}: 3,45 Hz), 4,84 (dd, 1H, H_X, J_{XA}: 10,34 Hz, J_{XB}: 3,45 Hz), 7,06 (dd, 1H, J: 8,37 Hz, H4), 7,25 (d, 2H, J: 8,37 Hz, H2-H6), 7,30 (d, 2H, J: 8,37 Hz, H3''-H5''), 7,46 (d, 2H, J: 7,38 Hz, H3-H5), 7,48 (d, 2H, J: 8,37 Hz, H2''-H6''), 7,60 (m, 1H, H5'), 7,65 (s, 1H, H2'), 7,92 (d, 1H, J: 8,37 Hz, H6).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,64 (CH₃), 37,01 (CH₂), 65,49 (CH), 128,12 (C3-C5), 128,84 (C2-C6), 128,98 (C2''-C6''), 129,70 (C6'), 129,71 (C3''-C5''), 130,37 (C4), 131,53 (C2'), 132,65 (C1''), 133,06 (C4'), 133,11 (C1), 133,52 (C1'), 133,92 (C5'), 135,83 (C3'), 145,36 (C4''), 194,50 (C=N).

5-(4-metoxifenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (71)

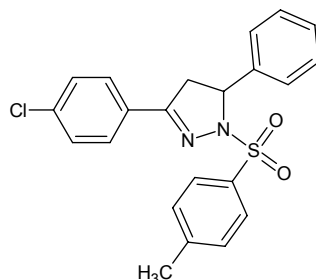
Utilizou-se 1-(4-metoxifenil)-3-difenil-2-propen-1-ona (1,0 g/ 4,2 mmol), p-toluilsulfonilhidrazida (1,0 g/ 5,5 mmol) e carbonato de potássio (0,579 g/ 4,2 mmol) em metanol (10 mL). Tempo reacional de 150 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 43 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração branca, p. f.: 162-163 °C (**composto inédito**), R_f : 0,69.

Fórmula molecular: $C_{23}H_{22}N_2O_3S$ (406,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 1680 (C=N), 1302 e 1137 ($-SO_2$), 1245 (C-O-CH₃); 1137 (C-N sobreposta pelo sinal do $-SO_2$).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,39 (s, 3H, Me), 3,74 (s, 3H, OMe), 3,87 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 9,85 Hz), 4,07 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 3,45 Hz), 4,86 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 9,85 Hz, J_{XB} : 3,45 Hz), 6,74 (d, 2H, J : 8,86 Hz, H3'-H5'), 7,12 (d, 2H, J : 8,86 Hz, H2'-H6'), 7,19 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H3''-H5''), 7,44 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H2-H6), 7,47 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H3-H5), 7,57 (m, 1H, H4), 7,93 (d, 2H, J : 8,86 Hz, H2''-H6'').

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,61 (Me), 37,12 (CH₂), 55,21 (OMe), 65,89 (CH), 113,90 (C3'-C5'), 124,48 (C4), 128,15 (C3-C5), 128,72 (C2-C6), 129,07 (C2''-C6''), 129,42 (C3''-C5''), 130,95 (C2'-C6'), 133,61 (C1''), 134,16 (C1'), 136,26 (C1), 144,54 (C4''), 159,89 (C4), 195,11 (C=N).

3-(4-clorofenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (72)

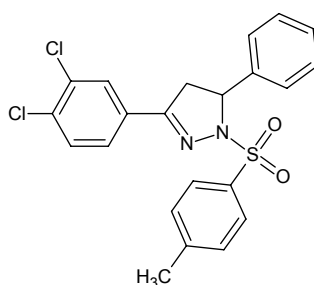
Utilizou-se 1-(4-clorofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (1,40 g/ 4,45 mmol), p-toluilsulfonilhidrazida (1,08 g/ 5,79 mmol) e carbonato de potássio (0,614 g/ 4,45 mmol) em metanol (10 mL). Tempo reacional de 80 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 60 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração branca, p. f.: 182-184 °C (**composto inédito**), R_f : 0,61.

Fórmula molecular: $C_{22}H_{19}ClN_2O_2S$ (410,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 1672 (C=N), 1308 e 1120 ($-SO_2$), 1120 (C-N sobreposta pelo sinal do $-SO_2$); 845 (C-Cl).

RMN¹H ($CDCl_3$) δ dado em ppm: 2,38 (s, 3H, Me), 3,86 (dd, 1H, H_A , J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 9,35 Hz), 4,10 (dd, 1H, H_B , J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 3,94 Hz), 4,88 (dd, 1H, H_X , J_{XA} : 9,35 Hz, J_{XB} : 3,94 Hz), 7,16 (d, 2H, J : 7,88 Hz, H3'-H5'), 7,19 (m, 1H, H4'), 7,21 (d, 2H, J : 7,88 Hz, H3''-H5''), 7,22 (d, 2H, J : 8,86 Hz, H3-H5), 7,40 (d, 2H, J : 7,88 Hz, H2''-H6''), 7,43 (d, 2H, J : 7,88 Hz, H2'-H6'), 7,87 (d, 2H, J : 8,86 Hz, H2-H6).

RMN¹³C ($CDCl_3$) δ dado em ppm: 21,61 (Me), 36,98 (CH_2), 64,41 (CH), 128,46 (C3-C5), 128,81 (C4'), 129,01 (C2-C6), 129,07 (C2''-C6''), 129,39 (C3''-C5''), 129,53 (C2'-C6'), 129,71 (C3'C5'), 132,57 (C1''), 133,89 (C1), 134,50 (C4), 140,19 (C1'), 144,79 (C4''), 193,86 (C=N).

3-(3,4-diclorofenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (73)

Utilizou-se 1-(3,4-diclorofenil)-3-difenil-2-propen-1-ona (1,07 g/ 3,85 mmol), p-toluilsulfonilhidrazida (1,0 g/ 5,77 mmol) e carbonato de potássio (0,531 g/ 3,85

mmol) em metanol (10 mL). Tempo reacional de 100 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 55 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração branca, p. f.: 133-135 °C (**composto inédito**), R_f : 0,76.

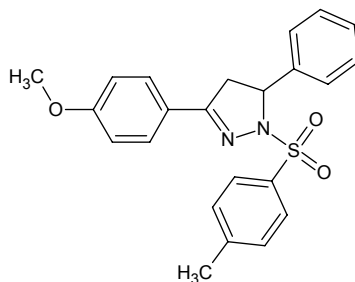
Fórmula molecular: $C_{22}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ (445,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 1682 (C=N), 1297 e 1128 ($-SO_2$), 1128 (C-N sobreposta pelo sinal do $-SO_2$); 842 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,41 (s, 3H, Me), 3,30 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 10,34 Hz), 3,43 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 3,45 Hz), 4,00 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 10,34 Hz, J_{XB} : 3,45 Hz), 7,15 (dd, 1H, J : 8,37 Hz, H4'), 7,20 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H2'-H6'), 7,25 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H3''-H5''), 7,30 (d, 2H, J : 7,38 Hz, H3'-H5'), 7,55 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H2''-H6''), 7,75 (m, 1H, H5), 7,85 (s, 1H, J : 8,37 Hz, H2), 8,00 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H6).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,64 (CH₃), 37,00 (CH₂), 44,69 (CH), 128,13 (C3'-C5'), 127,07 (C2'-C6'), 127,13 (C2''-C6''), 127,30 (C6), 128,81 (C3''-C5''), 130,13 (C4'), 130,74 (C2), 132,65 (C1''), 133,06 (C4''), 133,74 (C1'), 133,34 (C1), 136,29 (C5), 137,79 (C3), 142,99 (C4), 196,23 (C=N).

3-(4-metoxifenil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (74)



Utilizou-se 1-(4-metoxifenil)-3-difenil-2-propen-1-ona (1,0 g/ 4,2mmol), p-toluil sulfonilhidrazida (1,0 g/ 5,5mmol) e carbonato de potássio (0,579 g/ 4,2mmol) em metanol (10 mL). Tempo reacional de 160 horas. O produto foi recristalizado em etanol com rendimento de 37 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração branca, p. f.: 165,5-168,5 °C (**composto inédito**), R_f : 0,65.

Fórmula molecular: $C_{23}H_{22}N_2O_3S$ (406,0 g/mol).

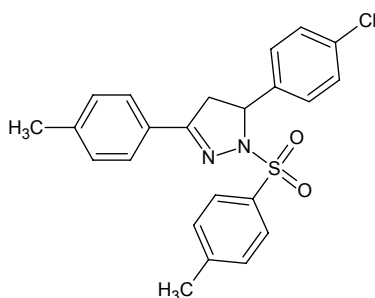
IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 1685 (C=N), 1302 e 1135 ($-SO_2$), 1245 (C-O-CH₃); 1135 (C-N sobreposta pelo sinal do $-SO_2$).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,42 (s, 3H, Me), 3,85 (s, 3H, OMe), 3,87 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 9,85 Hz), 4,03 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 3,45 Hz), 5,80

(dd, 1H, H_X, J_{XA} : 9,85 Hz, J_{XB} : 3,45 Hz), 6,91 (d, 2H, J : 8,86 Hz, H₃-H₅), 6,99 (d, 2H, J : 8,86 Hz, H₂-H₆), 7,28 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H_{3''}-H_{5''}), 7,41 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H₂-H_{6'}), 7,63 (m, 1H, H_{4'}), 7,93 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H_{3'}-H_{5'}), 8,04 (d, 2H, J : 8,86 Hz, H_{2''}-H_{6''}).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,61 (Me), 30,30 (CH₂), 40,06 (OMe), 55,40 (CH), 113,81 (C₃-C₅), 121,90 (C_{4'}), 126,03 (C_{3'}-C_{5'}), 128,31 (C_{2'}-C_{6'}), 128,98 (C_{2''}-C_{6''}), 130,28 (C_{3''}-C_{5''}), 130,77 (C₂-C₆), 131,09 (C_{1''}), 135,07 (C₁), 141,43 (C_{1'}), 143,91 (C_{4''}), 163,41 (C₄), 197,79 (C=N).

3-(4-metilfenil)-1-(4-clorofenil)-[(4-metilfenil)sulfonil]-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (75)



Utilizou-se 1-(4-metilfenil)-3-(4-cloro)-difenil-2-propen-1-ona (1,0 g/ 4,2 mmol), p-toluilsulfonilhidrazida (1,0 g/ 5,5 mmol) e carbonato de potássio (0,579 g/ 4,2 mmol) em metanol (10 mL). Tempo reacional de 96 horas. O produto foirecristalizado em etanol com rendimento de 45,5 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração branca, p. f.: 168-169 °C (**composto inédito**), R_f: 0,68.

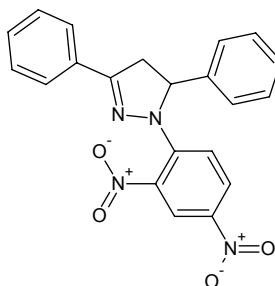
Fórmula molecular: C₂₃H₂₁ClN₂O₂S (424,5 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr 1672 (C=N), 1303 e 1140 (-SO₂), 1140 (C-N sobreposta pelo sinal do -SO₂); 810 (C-Cl).

RMN¹H (CDCl₃) δ dado em ppm: 2,40 (s, 6H, Me), 3,86 (dd, 1H, H_A, J_{AB} : 18,00 Hz, J_{AX} : 10,0 Hz), 4,05 (dd, 1H, H_B, J_{BA} : 18,00 Hz, J_{BX} : 3,52 Hz), 4,86 (dd, 1H, H_X, J_{XA} : 10,0 Hz, J_{XB} : 3,52 Hz), 7,15 (d, 2H, J : 8,86 Hz, H_{3'}-H_{5'}), 7,18 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H_{2'}-H_{6'}), 7,20 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H_{3''}-H_{5''}), 7,25 (d, 2H, J : 8,37 Hz, H₃-H₅), 7,45 (d, 2H, H_{2''}-H_{6''}), 7,82 (d, 2H, J : 8,86 Hz, H₂-H₆).

RMN¹³C (CDCl₃) δ dado em ppm: 21,61 (Me), 21,62 (Me), 36,80 (CH₂), 65,84 (CH), 128,20 (C₃-C₅), 128,64 (C₂-C₆), 128,95 (C_{2''}-C_{6''}), 129,42 (C_{3''}-C_{5''}), 129,53 (C_{3'}-C_{5'}), 131,01 (C_{2'}-C_{6'}), 131,29 (C_{1''}), 133,52 (C_{4'}), 133,81 (C₁), 134,76 (C₄), 144,76 (C_{1'}), 144,96 (C_{4''}), 194,30 (C=N).

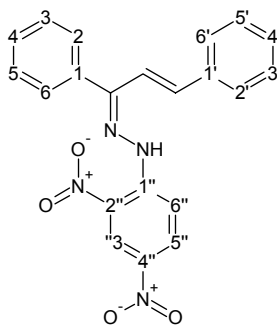
4.1.5. Síntese dos derivados 1-(2,4-dinitrofenil)-3,5-diaril-2-pirazolínicos



Na tentativa de síntese dos compostos 1-(2,4-dinitrofenil)-3,5-diaril-2-pirazolínicos, a 1,3-difenil-2-propen-1-ona (0,5 mmol) previamente sintetizada com adicionada a 2,4-dinitrofenilidrazina (0,6 mmol) utilizando o carbonato de potássio (10 mmol) como catalisador da reação e metanol (10 mL) como solvente, de acordo com o método proposto por Ghomi-Safael e cols. (2006). A reação foi mantida sob refluxo a temperatura de 40 °C, com agitação constante, por tempo de 72 horas. A reação foi monitorada por CCD, utilizando como eluente o sistema hexano: acetato de etila (70:30). Após 72 horas de reação não foi possível observar a formação do produto esperado, provavelmente devido a baixa nucleofilicidade da 2,4-dinitrofenilidrazina e ao impedimento estérico provocado pelo substituinte nitro na posição 2 do anel da fenilidrazina.

4.1.6. Síntese dos derivados 2,4-dinitrofenilidrazonas

Os derivados 2,4-dinitrofenilidrazonas foram obtidos conforme anteriormente descrito (RESENDE et al.,2007). Neste método uma solução contendo a 1,3-difenil-2-propen-1-ona (0,5 mmol) em metanol (3 mL) foi aquecida a 50-60 °C. Outra solução metanólica (5 mL) foi preparada com a 2,4-dinitrofenilidrazina (0,6 mmol) e 0,3 mL de ácido sulfúrico concentrado adicionado lentamente, foi aquecida à temperatura de 50-60 °C. Após total dissolução da 2,4-dinitrofenilidrazina em metanol esta solução foi adicionada à solução metanólica contendo a 1,3-diaril-2-propen-1-ona. As reações foram mantidas sob agitação de 2 a 5 minutos e em seguida resfriada em banho de gelo. As reações foram acompanhadas por CCD utilizando como sistema de solvente o sistema hexano: acetato (80:20). Os produtos obtidos foram recristalizados usando ácido acético como solvente.

(2E)-1-[(2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (76)

Foram utilizados 1,3-diaril-2-propen-1-ona (1,0 g/ 4,81 mmol) em metanol (30 mL) e 2,4-dinitrofenilidrazona (1,2 g/ 6,38 mmol) em metanol (50 mL) e ácido sulfúrico (3 mL). O produto foi recristalizado em ácido acético com rendimento de 95 %. Características físicas: pó cristalino de coloração laranja claro; p. f.: 164-165 °C (lit. p.f.: 158-159 °C segundo WANG et al., 2002), R_f : 0,70.

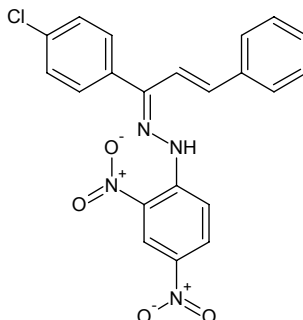
Fórmula molecular: $C_{21}H_{16}N_4O_4$ (388,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3271 (NH), 1606 (C=C), 1507 (NO_2), 1325 (NO_2).

RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ dado em ppm: δ 6,56 (d, 1H, $\underline{C}H=C-Ar$, J : 16,70 Hz), 7,29 (d, 1H, $C=\underline{C}H-Ar$, J : 16,70 Hz), 7,35 (m, 4H, H3-H5), 7,40 (d, 2H, H3'-H5'', J : 8,06 Hz), 7,45 (d, 2H, H2'-H6', J : 8,06 Hz), 7,59 (m, 1H, H4'), 7,66 (m, 2H, H2-H6), 7,77 (m, 1H, H4), 8,11 (m, 1H, H6''), 8,34 (m, 1H, H5''), 9,05 (dd, 1H, J : 2,30 Hz, J : 9,60 Hz, H3''), 11,12 (s, 1H, N-H).

RMN¹³C (300 MHz, $CDCl_3$) δ dado em ppm: 116,50 ($\underline{C}=C-Ar$), 116,62 (C6''), 123,41 (C3''), 127,22 (C2-C6), 127,70 (C4'), 128,00 (C4), 128,84 (C3-C5), 129,16 (C3'-C5'), 128,72 (C- \underline{C} -Ar), 129,51 (C5''), 129,91 (C2'-C6'), 130,46 (C1), 138,08 (C1'), 139,04 (C4''), 142,76 (C2''), 144,06 (C=N), 157,38 (C1'').

(1E)-1-[(2E)-1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (77)



Foram utilizados 1-(4-clorofenil)-3-fenil-2-propen -1-ona (1,0 g/ 4,12 mmol) em metanol (30 mL) e 2,4-dinitrofenilidrazona (1,0 g/ 4,95 mmol) em metanol (50 mL) e ácido sulfúrico (3 mL). O produto foi recristalizado em ácido acético com rendimento de 93 %. Características físicas: pó cristalino de coloração laranja claro; p. f.: 180-181°C (lit. p.f.: 181-183 °C segundo KOVELESKY et al., 1988), R_f : 0,67.

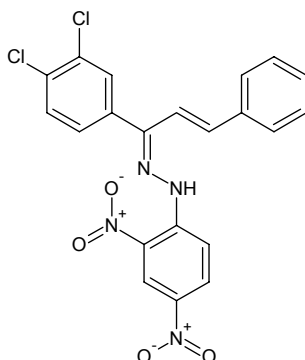
Fórmula molecular: $C_{21}H_{15}ClN_4O_4$ (422,5 g/mol)

IV δ_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 3280 (NH), 1613 (C=C), 1509 (NO₂), 1329 (NO₂); 825 (C-Cl).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ dado em ppm: 6,51 (d, 1H, CH=C-Ar, J : 16,21 Hz), 7,26 (d, 1H, C=CH-Ar, J : 16,21 Hz), 7,32 (m, H, H2-H6), 7,33 (d, 2H, J : 8,64 Hz, H3'-H5'), 7,40-7,43 (m, 3H, H3-H5 e H4), 7,67 (d, 1H, J : 9,72 Hz, H6''), 8,10 (d, 2H, J : 8,64 Hz, H2'-H6'), 8,34 (dd, 1H, J : 2,16 Hz, J : 9,72 Hz, H5''), 9,05 (d, 1H, J : 2,70 Hz, H3''), 11,13 (s, 1H, N-H).

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ dado em ppm: 116,53 (C=C-Ar), 123,41 (C6''), 128,00 (C2-C6), 128,35 (C3'-C5'), 128,43 (C3''), 128,67 (C4'), 129,10 (C3-C5), 129,97 (C5''), 130,17 (C2'-C6'), 130,57 (C-C-Ar), 130,75 (C1), 134,44 (C4), 134,91 (C1'), 137,42 (C4''), 138,26 (C2''), 144,03 (C=N), 157,00 (C1'').

(1E)-1-[(2E)-1-(3,4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (78)



Foram utilizados 1-(3,4-diclorofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (1,0 g/ 3,65 mmol) em metanol (30 mL) e 2,4-dinitrofenilidrazona (0,824 g/ 4,38 mmol) em metanol (50 mL) e ácido sulfúrico (3,0 mL). O produto foi recristalizado em ácido acético com rendimento de 73 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração vermelho intenso; p. f.: 140-142 °C (**composto inédito**), R_f : 0,72.

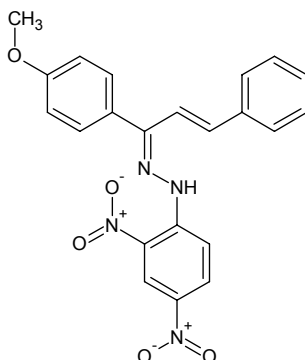
Fórmula molecular: $C_{21}H_{14}Cl_2N_4O_4$ (457,0 g/mol).

IV δ_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 3230 (NH), 1605 (C=C), 1506 (NO₂), 1334 (NO₂); 825 (C-Cl).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ dado em ppm: 6,52 (d, 1H, CH=C-Ar, J : 16,43 Hz), 7,25 (d, 1H, C=CH-Ar, J : 16,43 Hz), 7,35 (m, H, H3'-H5'), 7,55 (d, 2H, J : 8,22 Hz, H2'-H6'), 7,63 (dd, 1H, H5), 7,66 (m, 1H, H4'), 7,70 (s, 1H, H2''), 7,72 (dd, 1H, H6), 8,10 (d, 1H, J : 9,39 Hz, H6''), 8,37 (dd, 1H, J : 2,35 Hz, J : 9,39, H5''), 9,07 (d, 1H, J : 2,35 Hz, H3''), 11,12 (s, 1H, N-H).

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ dado em ppm: 115,80 (C=C-Ar), 116,5 (C6''), 123,40 (C3''), 127,57 (C2'-C6'), 128,93 (C4'), 129,73 (C5), 130,20 (C3'-C5'), 130,49 (C5''), 130,6 (C6), 131,3 (C2), 132,28 (C-C-Ar), 131,11 (C4), 134,56 (C1), 135,89 (C3), 136,35 (C1'), 139,04 (C4''), 143,02 (C2''), 143,95 (C=N), 154,20 (C1'').

(1E)-1-[(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (79)



Foram utilizados 1-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (1 g/ 4,2 mmol) em metanol (30 mL) e 2,4-dinitrofenilidrazona (0,95 g/ 5,04 mmol) em metanol (50 mL) e ácido sulfúrico (3 mL). O produto foi recristalizado em ácido acético com rendimento de 88 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração laranja escuro; p. f.: 146-147 °C (lit. p.f. não disponível na literatura, segundo TOLONCHKO et al., 1972), R_f : 0,64.

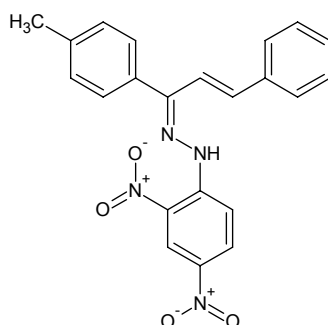
Fórmula molecular: $C_{22}H_{18}N_4O_5$ (418,0 g/mol).

IV δ_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 3268 (NH), 1606 (C=C), 1507 (NO_2), 1238 (C-O- CH_3); 1331 (NO_2).

RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ dado em ppm: 3,93 (OMe), 6,58 (d, 1H, C=CH-Ar, J : 16,12 Hz), 7,15 (d, 2H, H3-H5, J : 8,64 Hz), 7,25 (d, 2H, H3'-H5', J : 7,49 Hz), 7,29 (d, 2H, H2-H6, J : 8,64 Hz), 7,35 (d, 1H, CH=C-Ar, J : 16,12 Hz), 7,36 (d, 2H, H2'-H6', J : 7,49 Hz), 7,45 (dd, 1H, H4'), 8,11 (d, 1H, J : 9,79 Hz, H6''), 8,33 (dd, 1H, J : 9,79 Hz, J ': 2,30 Hz, H5''), 9,05 (d, 1H, J : 2,88 Hz, H3''), 11,22 (s, 1H, N-H).

RMN¹³C (300 MHz, $CDCl_3$) δ dado em ppm: 55,41 (OMe), 115,44 (C3-C5), 116,59 (C=C-Ar), 122,48 (C6''), 123,44 (C3''), 127,19 (C2-C6), 128,20 (C4'), 128,84 (C3'-C5'), 129,07 (C5''), 129,59 (C2'-C6'), 129,88 (C=C-Ar), 135,95 (C1'), 138,00 (C4''), 138,83 (C2''), 144,06 (C=N), 157,32 (C1''), 160,99 (C1).

(1E)-1-[(2E)-1-(4-metilfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (80)



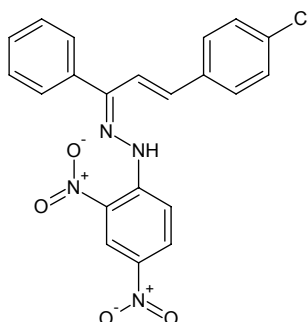
Foram utilizados 1-(4-metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (1 g/ 4,5 mmol) em metanol (30 mL) e 2,4-dinitrofenilidrazona (1,02 g/ 5,4 mmol) em metanol (50 mL) e ácido sulfúrico (3 mL). O produto foi recristalizado em ácido acético com rendimento de 95 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração laranja claro; p. f.: 173-175 °C (lit. p.f. não disponível na literatura, segundo TOLONCHKO et al., 1972), R_f : 0,79. Fórmula molecular: $C_{22}H_{18}N_4O_4$ (402,0 g/mol).

IV δ_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 3299 (NH), 1610 (C=C), 1505 (NO_2), 1329 (NO_2).

RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ dado em ppm: 2,38 (s, 3H, Me), 6,57 (d, 1H, $CH=C-Ar$, J : 16,12 Hz), 7,25 (m, H, H2-H6), 7,35 (d, 1H, $C=CH-Ar$, J : 16,12 Hz), 7,43-7,47 (m, 3H, H3-H5 e H4), 7,67 (d, 2H, J : 8,06 Hz, H3'-H5'), 7,59 (d, 2H, J : 8,06 Hz, H2'-H6'), 8,10 (d, 1H, J : 9,21 Hz, H6''), 8,32 (dd, 1H, J : 2,03 e 8,06 Hz, H5''), 9,05 (d, 1H, J : 2,88 Hz, H3''), 11,17 (s, 1H, N-H).

RMN¹³C (300 MHz, $CDCl_3$) δ dado em ppm: 21,48 (Me), 116,56 ($C=C-Ar$), 116,79 (C6'), 123,41 (C3''), 127,19 (C2-C6), 127,48 (C2'-C6'), 128,81 (C4'), 129,13 (C3-C5), 129,36 (C3'-C5'), 129,99 (C5''), 130,69 (C-C-Ar), 134,99 (C1'), 135,95 (C1), 138,89 (C4''), 140,60 (C4), 142,62 (C2''), 144,5 (C=N), 154,14 (C1'').

(1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (81)



Foram utilizados 3-(4-clorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (0,5 g/ 2,06 mmol) em metanol (15 mL) e 2,4-dinitrofenilidrazona (0,465 g/ 2,47 mmol) em metanol (25 mL) e ácido sulfúrico (1,5 mL). O produto foi recristalizado em ácido acético com rendimento de 95 %. Características físicas: pó cristalino de coloração vermelho vivo; p. f.: 245-247 °C (lit. p.f.: 242-243 °C segundo KOVELESKY et al., 1988), R_f : 0,68.

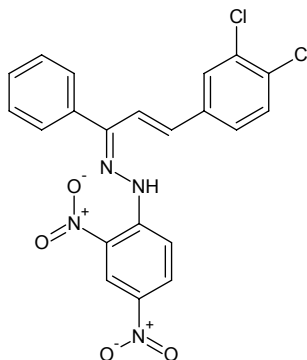
Fórmula molecular: $C_{21}H_{15}ClN_4O_4$ (422,5 g/mol).

IV δ_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 3270 (NH), 1614 (C=C), 1507 (NO_2), 1327 (NO_2); 825 (C-Cl).

RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ dado em ppm: 6,51 (d, 1H, $\underline{CH}=C-Ar$, J : 16,75 Hz), 7,32 (m, H, H2-H6), 7,35 (d, 1H, $C=\underline{CH}-Ar$, J : 16,75 Hz), 7,31 (d, 2H, J : 8,48 Hz, H3'-H5'), 7,44-7,46 (m, 3H, H3-H5 e H4), 7,65 (d, 1H, J : 8,10 Hz, H6''), 8,11 (d, 2H, J : 9,72 Hz, H2'-H6'), 8,34 (dd, 1H, J : 8,10 e 2,83 Hz, H5''), 9,05 (d, 1H, J : 2,26 Hz, H3''), 11,12 (s, 1H, N-H).

RMN¹³C (300 MHz, $CDCl_3$) δ dado em ppm: 116,53 ($\underline{C}=C-Ar$), 123,35 (C6''), 127,22 (C2-C6), 127,60 (C3''), 128,90 (C3'-C5'), 129,16 (C4), 129,59 (C3-C5), 129,30 (C5''), 129,97 (C- $\underline{C}-Ar$), 130,48 (C2'-C6'), 135,69 (C1), 136,75 (C1'), 138,31 (C4''), 138,95 (C2''), 142,40 (C4'), 144,01 (C=N), 155,88 (C1'').

(1E)-1-[(2E)-3-(3,4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (82)



Foram utilizados 3-(3,4-diclorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (1,0 g/ 3,65 mmol) em metanol (30 mL) e 2,4-dinitrofenilidrazona (0,824 g/ 4,38 mmol) em metanol (50 mL) e ácido sulfúrico (3,0 mL). O produto foi recristalizado em ácido acético com rendimento de 83%. Características físicas: sólido cristalino de coloração laranja claro; p. f.: 214-218 °C (**composto inédito**), R_f : 0,83.

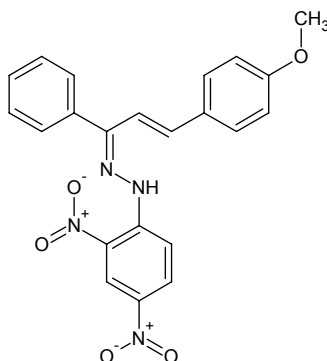
Fórmula molecular: $C_{21}H_{14}Cl_2N_4O_4$ (457,0 g/mol).

IV δ_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 3271 (NH), 1606 (C=C), 1507 (NO₂), 1331 (NO₂); 823 (C-Cl).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ dado em ppm: 6,43 (d, 1H, $\underline{C}H=C-Ar$, J : 15,85 Hz), 7,27 (d, 1H, $C=\underline{C}H-Ar$, J : 15,85 Hz), 7,35 (m, H, H2-H6), 7,55 (d, 2H, J : 8,80 Hz, H3'-H5'), 7,60-7,66 (m, 3H, H3-H5 e H4), 7,76 (d, 2H, J : 8,22 Hz, H2'-H6'), 8,10 (d, 1H, J : 9,39 Hz, H6''), 8,35 (dd, 1H, J : 2,93 e 9,39 Hz, H5''), 9,06 (d, 1H, J : 2,93 Hz, H3''), 11,14 (s, 1H, N-H).

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ dado em ppm: 115,8 ($\underline{C}=C-Ar$), 116,5 (C6''), 123,40 (C3''), 126,90 (C6'), 127,30 (C2), 127,57 (C2-C6), 128,93 (C4), 130,20 (C3-C5), 130,49 (C5''), 130,6 (C5'), 131,15 (C4'), 132,31 (C- \underline{C} -Ar), 134,56 (C1), 135,89 (C3'), 136,35 (C1'), 139,04 (C4''), 143,02 (C2''), 143,95 (C=N), 154,20 (C1'').

(1E)-1-[(2E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (83)



Foram utilizados 3-(4-metoxifenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (1 g/ 4,2 mmol) em metanol (30 mL) e 2,4-dinitrofenilidrazona (0,9 5g/ 5,04 mmol) em metanol (50 mL) e ácido sulfúrico (3 mL). O produto foi recristalizado em ácido acético com rendimento de 90 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração vermelho escuro; p.f.: 159-161 °C (lit. p.f. não disponível na literatura, segundo DHAR, 1960), R_f : 0,61.

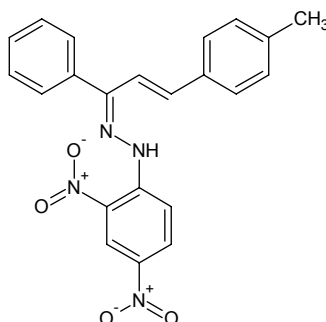
Fórmula molecular: $C_{22}H_{18}N_4O_5$ (418,0 g/mol).

IV δ_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 3269 (NH), 1612 (C=C), 1505 (NO_2), 1327 (NO_2); 1240 (C-O- CH_3).

RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ dado em ppm: 3,85 (s, 3H, Me), 6,49 (d, 1H, \underline{CH} =C-Ar, J : 16,12 Hz), 6,92 (m, H, H2-H6), 7,15 (d, 1H, C= \underline{CH} -Ar, J : 16,12 Hz), 7,38 (d, 2H, J : 9,21Hz, H3'-H5'), 7,64-7,68 (m, 3H, H3-H5 e H4), 8,08 (d, 1H, J : 9,90 Hz, H6''), 8,10 (d, 2H, J : 9,35 Hz, H2'-H6'), 8,31 (dd, 1H, J : 2,20 e 9,35 Hz, H5''), 9,03 (d, 1H, J : 2,88 Hz, H3''), 11,08 (s, 1H, N-H).

RMN¹³C (300 MHz, $CDCl_3$) δ dado em ppm: 55,40 (OMe), 114,31 (C3'-C5'), 116,45 (\underline{C} =C-Ar), 123,44 (C6''), 125,57 (C3''), 128,03 (C2-C6), 128,69 (C3-C5), 128,87 (C4), 128,97 (C5''), 129,80 (C1), 130,02 (C2'-C6'), 130,37 (C- \underline{C} -Ar), 131,09 (C1'), 138,83 (C4''), 142,53 (C2''), 144,03 (C=N), 157,87 (C1''), 161,37 (C4').

(1E)-1-[(2E)-3-(4-metilfenil)-1-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (84)



Foram utilizados 3-(4-metilfenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (1,0 g/ 4,5 mmol) em metanol (30 mL) e 2,4-dinitrofenilidrazona (1,02 g/ 5,4 mmol) em metanol (50 mL) e ácido sulfúrico (3,0 mL). O produto foi recristalizado em ácido acético com rendimento de 90 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração laranja escuro; p. f.: 190-192 °C (**composto inédito**), R_f : 0,86.

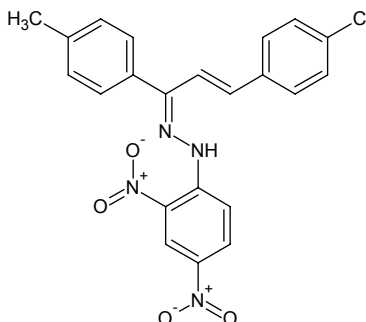
Fórmula molecular: $C_{22}H_{18}N_4O_4$ (402,0 g/mol).

IV δ_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 3299 (NH), 1611 (C=C), 1507 (NO₂), 1327 (NO₂).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ dado em ppm: 2,39 (s, 3H, Me), 6,56 (d, 1H, CH=C-Ar, J : 16,50 Hz), 7,25 (m, H, H2-H6), 7,27 (d, 1H, C=CH-Ar, J : 16,50 Hz), 7,42-7,47(m, 3H, H3-H5 e H4), 7,58 (d, 2H, J : 8,25 Hz, H3'-H5'), 7,66 (d, 2H, J : 8,25 Hz, H2'-H6'), 8,12 (d, 1H, J : 9,35Hz, H6''), , 8,33 (dd, 1H, J : 1,65 e 9,90 Hz, H5''), 9,05 (d, 1H, J : 2,75 Hz, H3''), 11,17 (s, 1H, N-H).

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ dado em ppm: 21,35 (Me), 115,46 (C=C-Ar), 116,56 (C6''), 123,41 (C3''), 127,16 (C2-C6), 128,03 (C2'-C6'), 128,78 (C4), 129,88 (C3-C5), 130,05 (C3'-C5'), 130,40 (C5''), 131,01 (C-C-Ar), 133,14 (C1'), 137,12 (C4''), 139,12 (C1), 142,60 (C2''), 142,85 (C4'), 144,73 (C=N), 154,17 (C1'').

(1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (85)



Foram utilizados 3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)-2-propen-1-ona (1,0 g/ 4,5 mmol) em metanol (30 mL) e 2,4-dinitrofenilidrazona (1,02 g/ 5,4 mmol) em metanol (50 mL) e ácido sulfúrico (3,0 mL). O produto foi recristalizado em ácido acético com rendimento de 88 %. Características físicas: sólido cristalino de coloração vermelho escuro; p. f.: 198-200 °C (**composto inédito**), R_f : 0,64.

Fórmula molecular: $C_{22}H_{17}ClN_4O_4$ (436,5 g/mol).

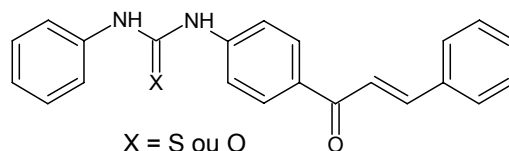
IV δ_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr 3252 (NH), 1612 (C=C), 1510 (NO₂), 1330 (NO₂); 830 (C-Cl).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ dado em ppm: 2,44 (s, 3H, Me), 6,50 (d, 1H, CH=C-Ar, J : 16,00 Hz), 7,24 (m, H, H2-H6), 7,35 (m, 2H, H3-H5), 7,47 (d, 1H, C=CH-Ar, J : 16,00 Hz), 7,52 (d, 2H, J : 8,25 Hz, H3'-H5'), 7,65 (d, 2H, J : 8,25 Hz, H2'-H6'), 8,10 (m, 1H, H6''), 8,33 (m, 1H, H5''), 9,05 (d, 1H, J : 2,75 Hz, H3''), 11,17 (s, 1H, N-H).

RMN¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ dado em ppm: 21,52 (Me), 116,53 (C=C-Ar), 116,57 (C6''), 117,40 (C3''), 128,48 (C4), 127,85 (C2-C6), 128,29 (C2'-C6'), 128,57 (C3-C5), 129,00 (C3'-C5'), 130,02 (C5''), 134,01 (C-C-Ar), 137,27 (C1'), 138,00 (C4''), 140,68 (C1), 142,30 (C2''), 144,00 (C4'), 144,64 (C=N), 157,17 (C1'').

4.1.6. Síntese dos derivados tiourenil e urenil-chalconas

Tiourenil- e urenil-chalconas



Para a síntese das tiourenil- e urenil-chalconas foram utilizadas quantidades equimolares da 1-(4-aminofenil)-3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona (10 mmol) e do 4-clorofenilisocianato ou 4-clorofenilisotiocianato (10 mmol) os quais foram dissolvidos em 5 mL de acetona anidra conforme descrito por Dominguez e cols. (2005). A reação permaneceu sob agitação a temperatura de 27 °C, durante um tempo de 190 horas durante o qual não foi possível observar a formação de produtos por cromatografia em camada delgada. Optou-se dê s ta forma pelo método de síntese descrito por Dominguez e cols. (2005).

Tiourenil- e urenil-acetofenonas

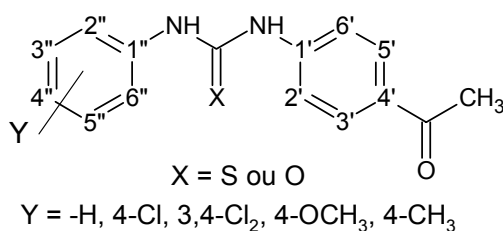
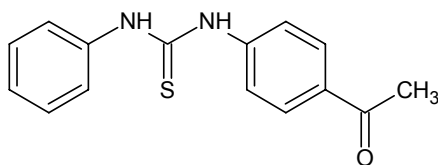


Figura 1. Estrutura geral das tiourenil- e urenil-acetofenonas.

Para a síntese das tiourenil e urenil-acetofenonas (Figura 1) foram utilizadas quantidades equimolares do reagente 4-aminoacetofenona (10 mmol) e dos fenilisocianato ou fenilisotiocianatos aromáticos substituídos (10 mmol) os quais foram dissolvidos em 5 mL de acetona anidra conforme descrito por Dominguez e cols. (2005). A reação permaneceu sob agitação a temperatura de 27 °C, durante um tempo que variou de 3 à 21 horas. A formação de produtos foi monitorada por cromatografia em camada delgada, visualizada em câmara de luz ultra violeta de ondas curtas e ao término das reações os produtos foram isolados por filtração. Quando necessário, os derivados sintetizados foram submetidos à purificação por recristalização em etanol.

1-(4-acetilfenil)-3-feniltiouréia (86)

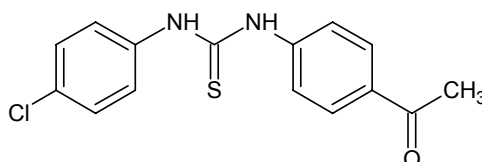
Foram utilizados 4-aminoacetofenona (3 g/ 22 mmol) e fenilisotiocianato (3 g/ 22 mmol) dissolvidos em acetona anidra (10 mL). Agitação de 3 horas, produto obtido com um rendimento bruto de 76 %. Características físicas: produto de coloração branco amarelada; p. f.: 184-186 °C (lit. p.f.: 186-188 °C segundo JERZY, 1976), R_f : 0,34.

Fórmula molecular: $C_{15}H_{14}N_2OS$ (270,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3451 (NH), 1659 (C=O); 1594 (C=S).

RMN¹H (DMSO- d_6) δ 2,54 (s, 3H, COMe), 7,15 (t, 1H, H4'', $J = 9,0$ Hz), 7,35 (t, 2H, H3''-5'', $J = 9,0$ Hz), 7,50 (d, 2H, H2''-6'', $J = 9,0$ Hz), 7,70 (d, 2H, H2'-6', $J = 9,0$ Hz), 7,92 (d, 2H, H3'-5', $J = 9,0$ Hz), 10,06 (s largo, 1H, NH), 10,12 (s largo, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO- d_6) δ 26,46 (COMe), 121,67 (C2'-6'), 123,64 (C2''-6''), 124,71 (C4''), 128,52 (C3'-5'), 128,86 (C3''-5''), 132,10 (C4'); 139,15 (C1''), 144,15 (C1'), 179,33 (CS(NH)₂), 196,61 (C=O).

1-(4-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)tiouréia (87)

Foram utilizados 4-aminoacetofenona (1 g/ 7,4 mmol) e 4-clorofenilisotiocianato (1,25 g/ 7,4 mmol) dissolvidos em acetona anidra (5 mL). Agitação de 4 horas, produto obtido com um rendimento bruto de 45 %. Características físicas: produto de coloração branco amarelada; p.f.: 168-169 °C (lit. p.f.: 168-169 °C segundo JERZY, 1976), R_f : 0,27.

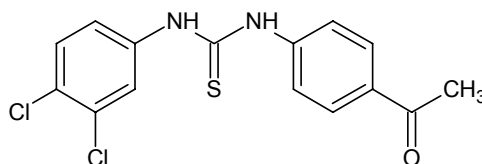
Fórmula molecular: $C_{15}H_{13}ClN_2OS$ (304,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3478 (NH), 1650 (C=O), 1595 (C=S), 832 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO- d_6) δ 2,53 (s, 3H, COMe), 7,38 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,8$ Hz), 7,52 (d, 2H, H2''-6'', $J = 8,8$ Hz), 7,68 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,8$ Hz), 7,92 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,8$ Hz), 10,11 (s largo, 1H, NH), 10,19 (s largo, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ 26,47 (COMe), 121,77 (C2'-6'), 125,23 (C2''-6''), 128,35 (C3'-5'), 128,52 (C4''), 128,90 (C3''-5''), 132,22 (C4'), 138,14 (C1''), 143,92 (C1'), 179,40 (CS(NH)₂), 196,58 (C=O).

1-(4-acetilfenil)-3-(3,4-clorofenil)tiouréia (88)



Foram utilizados 4-aminoacetofenona (3 g/ 22 mmol) e 3,4-diclorofenilisotiocianato (2,97 g/ 22 mmol) dissolvidos em acetona anidra (10 mL). Agitação de 3 horas, produto obtido com um rendimento bruto de 72 %. Características físicas: produto de coloração branco amarelada; p.f.: 158-160 °C (lit. p.f.: não disponível na literatura, DUNBENKO & PELKIS, 1961), R_f: 0,29.

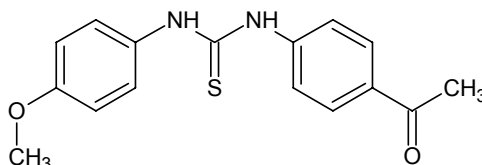
Fórmula molecular: C₁₅H₁₂Cl₂N₂OS (339,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3452 (NH), 1652 (C=O); 1583 (C=S); 820 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ 2,54 (s, 3H, COMe), 7,45 (dd, 1H, H6'', J = 9,0 Hz), 7,59 (d, 1H, H5'', J = 9,0 Hz), 7,66 (d, 2H, H2'-6', J = 9,0 Hz), 7,88 (d, 1H, H2'', J = 2,35 Hz), 7,93 (d, 2H, H3''-5'', J = 9,0 Hz), 10,22 (s largo, 1H, NH), 10,32 (s largo, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ 26,49 (COMe), 122,08 (C6''), 123,64 (C2''), 124,88 (C2'-6'), 126,32 (C4''), 128,95 (C3'-5'), 130,25 (C5''), 130,54 (C4'), 132,48 (C3''), 139,41 (C1''), 143,66 (C1'), 179,45 (CS(NH)₂), 196,69 (C=O).

1-(4-acetilfenil)-3-(4-metoxifenil)tiouréia (89)



Foram utilizados 4-aminoacetofenona (1 g/ 7,4 mmol) e 4-metoxifenilisotiocianato (1,03 mL/ 7,4 mmol) dissolvidos em acetona anidra (5 mL). Agitação de 10 horas, produto obtido com um rendimento bruto de 53 %. Características físicas: produto de coloração branco amarelada; p.f.: 175-177 °C (lit. p.f.: 177-179 °C segundo DOUB et al., 1958), R_f: 0,24.

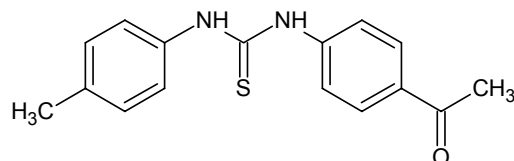
Fórmula molecular: C₁₆H₁₆N₂O₂S (300,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3457 (NH), 1665 (C=O); 1597 (C=S); 1241 (C-O-CH₃).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ 2,63 (s, 3H, COMe), 3,75 (s, 3H, OMe), 6,92 (d, 2H, H3''-5'', $J = 9,0$ Hz), 7,34 (d, 2H, H2''-6'', $J = 9,0$ Hz), 7,69 (d, 2H, H2'-6', $J = 9,0$ Hz), 7,91 (d, 2H, H3'-5', $J = 9,0$ Hz), 9,87 (s largo, 1H, NH), 9,95 (s largo, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ 26,46 (COMe), 55,20 (OMe), 113,73 (C3''-5''), 121,59 (C2'-6'), 125,89 (C2''-6''), 128,84 (C3'-5'), 131,84 (C4'), 131,96 (C1''), 144,26 (C1'), 156,71 (C4''), 179,53 (CS(NH)₂), 196,58 (C=O).

1-(4-acetilfenil)-3-(4-metilfenil)tiouréia (90)



Foram utilizados 4-aminoacetofenona (1, 35g/ 10 mmol) e 4-metilfenilisotiocianato (1,49 g/ 10 mmol) dissolvidos em acetona anidra (5 mL). Agitação de 21 horas, produto obtido com um rendimento bruto de 55 %. Características físicas: produto de coloração branco amarelada; p. f.: 177-179 °C (lit. p.f.: não disponível na literatura, DUNBENKO & PELKIS, 1961), R_f: 0,31.

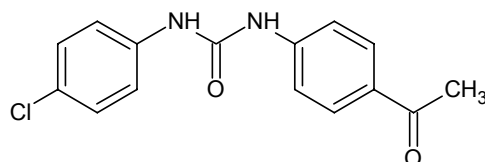
Fórmula molecular: C₁₆H₁₆N₂OS (284 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3452 (NH), 1675 (C=O), 1654 (C=S).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ 2,28 (Me), 2,53 (COMe), 7,15 (d, 2H, H3''-5'', $J = 9,0$ Hz), 7,35 (d, 2H, H2''-6'', $J = 9,0$ Hz), 7,69, (d, 2H, H2'-6', $J = 9,0$ Hz), 7,91 (d, 2H, H3'-5', $J = 9,0$ Hz), 9,98 (s largo, 1H, NH), 10,05 (s largo, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ 20,51 (Me), 26,46 (COMe), 121,61 (C2'-6'), 123,84 (C2''-6''), 128,84 (C3'-5'), 128,98 (C3''-5''), 131,98 (C4'), 134,04 (C4''), 136,49 (C1''), 144,23 (C1'), 179,30 (CS(NH)₂), 196,61 (C=O).

1-(4-acetilfenil)-3-(4-clorofenil)uréia (91)



Foram utilizados 4-aminoacetofenona (0,6 g/ 2 mmol) e fenilisocianato (0,29 g/ 2 mmol) dissolvidos em acetona anidra (3 mL). Agitação de 4 horas, produto obtido com um rendimento bruto de 45 %. Características físicas: produto de coloração

branco amarelada; p.f.: 237-239 °C (lit. p.f. não disponível na literatura, DUNBENKO & PELKIS, 1961), R_f: 0,27.

Fórmula molecular: C₁₅H₁₃ClN₂O₂ (254,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3430 (NH), 1712 (C=O(NH₂)), 1650 (C=O), 830 (C=Cl).

RMN¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,56 (COMe), 7,32 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,8$ Hz), 7,43 (t, 1H, H5', $J = 7,7$ Hz), 7,50 (d, 2H, H2''-6'', $J = 8,8$ Hz), 7,59 (d, 1H, H6', $J = 7,7$ Hz), 7,67 (d, 1H, H4', $J = 7,7$ Hz), 8,07 (s, 1H, H2'), 8,86 (s largo, 1H, NH), 8,94 (s largo, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆) δ 26,69 (COMe), 117,45 (C2'), 119,88 (C2''-6''), 125,77 (C4'), 128,66 (C3''-C5''), 129,62 (C3'-C5'), 130,57 (C4''), 138,31 (C1''), 144,18 (C1'), 152,09 (CO(NH)₂), 196,29 (C=O).

Tiourenil- e urenil-chalconas

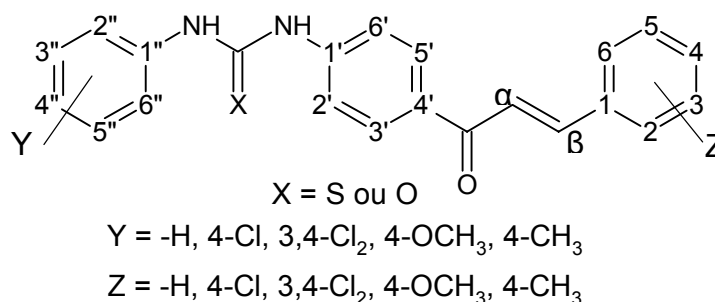
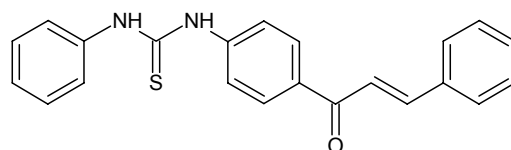


Figura 2. Estrutura geral das tiourenil- e urenil-chalconas.

Quantidades equimolares das tiourenilacetofenonas ou urenilacetofenonas previamente sintetizadas e diferentes benzaldeídos (1,85 mmol) substituídos foram submetidas à agitação na presença de hidróxido de sódio em meio metanólico anidro (15 mL), a temperatura de 27 °C, conforme uma derivação do método geral de condensação aldólica de Claisen-Schmidt (CORRÊA et al., 2001) (Figura 2). A mistura permaneceu sob agitação até a obtenção do produto final, identificado como um precipitado característico e acompanhado por CCD. O sólido obtido foi filtrado e lavado com metanol gelado. O produto foi recristalizado em metanol.

1-fenil-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia (92)

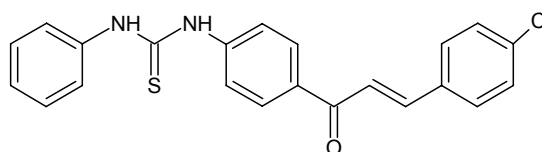
Foram utilizados tiourenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e benzaldeído (0,19 mL/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 72 horas e rendimento bruto de 50 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 167-169 °C (**composto inédito**), R_f : 0,52.

Fórmula molecular: $C_{22}H_{18}N_2OS$ (326,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3448 (NH), 1643 (C=O), 1600 (C=C), 1567 (C=S).

RMN¹H (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 7,44 (m, 6H, H3'-5', H3''-5'', H4 e H4''), 7,54 (d, 2H, H2-6, $J = 9$ Hz), 7,73 (d, 1H, H α , $J = 15$ Hz), 7,75 (d, 2H, H2''-6'', $J = 9$ Hz), 7,89 (dd, 2H, H2'-6', $J = 9$ Hz), 7,95 (d, 1H, H β , $J = 15$ Hz), 8,14 (d, 2H, H3'-5', $J = 9$ Hz), 10,28 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 117,95 (C α), 127,05 (C2'-6'), 127,25 (C4''), 130,46 (C2''-6''), 133,58 (C2-6), 134,01 (C3-5), 134,13 (C3''-5''), 134,56 (C3'-5'), 135,71 (C4), 137,97 (C4'), 139,99 (C1), 143,60 (C1''), 148,63 (C1'), 149,49 (C β), 184,45 (CS(NH)₂), 192,88 (C=O).

1-{4-[(2E)-3-(4-diclorofenil)prop-2-enoil]fenil}-3-feniltiouréia (93)

Foram utilizados tiourenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e 4-clorobenzaldeído (0,26 g/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 15 horas e rendimento bruto de 84 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 192-195 °C (**composto inédito**), R_f : 0,62.

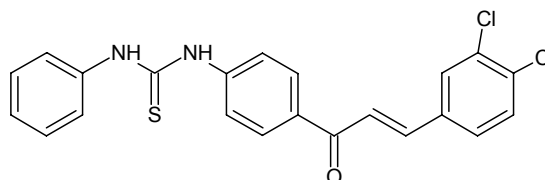
Fórmula molecular: $C_{22}H_{17}ClN_2OS$ (395,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3350 (NH) 1643 (C=O); 1598 (C=C); 1567 (C=S); 816 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 7,15 (t, 1H, H4''), 7,36 (t, 2H, H3''-5''), 7,52 (t, 4H, H3-5, H2-6), 7,72 (d, 1H, H α , J = 15,85 Hz), 7,76 (d, 2H, H2''-6'', J = 8,25 Hz), 7,96 (d, 2H, H2'-6', J = 8,25 Hz), 7,99 (d, 1H, H β , J = 15,85 Hz), 8,15 (d, 2H, H3'-5', J = 8,25 Hz), 10,14 (s, 1H, NH), 10,21 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 121,67 (C2'-6'), 122,74 (C α), 123,64 (C2''-6''), 124,73 (C4''), 128,52 (C2-6), 128,92 (C3''-5''), 129,36 (C3-5), 130,51 (C3'-5'), 132,53 (C4'), 133,75 (C4), 134,96 (C1), 139,15 (C1''), 141,89 (C β), 144,38 (C1'), 179,27 (CS(NH)₂), 187,48 (C=O).

1-{4-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enil]fenil}-3-feniltiouréia (94)



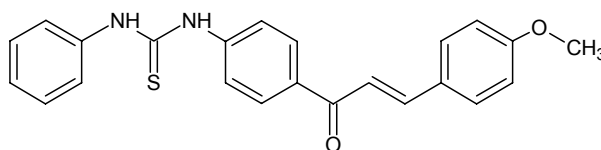
Foram utilizados tiourenilacetofenona (0,5 g / 1,85 mmol) e 3,4-clorobenzaldeído (0,324 g/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 25 horas e rendimento bruto de 76 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p.f.: 186-188 °C (**composto inédito**), R_f: 0,66.

Fórmula molecular: C₂₂H₁₆Cl₂N₂OS (415,0 g/mol).

IV ν_{\max} /cm⁻¹ pastilhas de KBr: 3330 (NH) 1644 (C=O); 1601 (C=C); 1563 (C=S); 824 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 7,11 (t, 1H, H4''), 7,30 (d, 2H, H3''-5'', J = 8,25 Hz), 7,50 (d, 2H, H5, H6), 7,60 (m, 2H, H2''-6''), 7,66 (d, 1H, H α , J = 15 Hz), 7,86 (d, 1H, H2, J = 8,25 Hz), 8,05 (d, 1H, H β , J = 15 Hz), 8,10 (m, 2H, H2'-6'), 8,27 (d, 2H, H3'-5'), 9,71 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 121,38 (C α), 123,58 (C2'-6'), 124,27 (C2''-6''), 124,59 (C4''), 128,23 (C6), 128,25 (C3''-5''), 129,01 (C2), 129,45 (C5), 129,90 (C4'), 130,92 (C3'-5'), 131,75 (C4), 135,80 (C3), 136,03 (C1), 139,18 (C1''), 139,55 (C β) 140,04 (C1'), 179,45 (CS(NH)₂), 187,04 (C=O).

1-{4-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enil]fenil}-3-feniltiouréia (95)

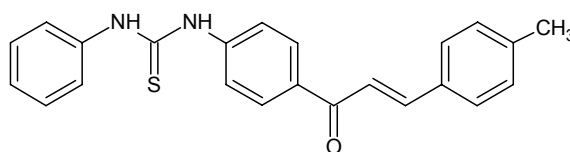
Foram utilizados tiurenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e *p*-anisaldeído (0,225 mL/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 135 horas e rendimento bruto de 45 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 173-175 °C (**composto inédito**), R_f : 0,29.

Fórmula molecular: $C_{23}H_{20}N_2O_2S$ (376,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3450 (NH) 1644 (C=O); 1596 (C=C); 1567 (C=S); 1234 (C-O-CH₃).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 3,82 (s, 3H, OMe), 7,02 (t, 1H, H4''), 7,19 (d, 2H, H3-5, $J = 7,70$ Hz), 7,51 (d, 2H, H3''-5''), 7,65 (d, 1H, H α , $J = 15,60$ Hz), 7,78 (d, 2H, H2-6, $J = 7,70$ Hz), 7,80 (d, 1H, H β , $J = 15,60$ Hz), 7,83 (d, 4H, H2'-6', H2''-6'', $J = 7,70$ Hz), 8,14 (d, 2H, H3'-5', $J = 7,70$ Hz), 10,10 (s, 1H, NH), 10,15 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 55,32 (OMe), 121,15 (C α), 122,22 (C2'-6'), 127,65 (C2''-6''), 127,65 (C4''), 127,88 (C2-6), 128,98 (C3''-5''), 130,45 (C3,5 e C3'-5'), 132,04 (C4'), 123,79 (C1), 139,18 (C4), 140,51 (C1''), 142,21 (C β), 144,15 (C1'), 179,27 (CS(NH)₂), 187,56 (C=O).

1-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enil]fenil}-3-feniltiouréia (96)

Foram utilizados tiurenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e *p*-tolualdeído (0,22 mL/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 137 horas e rendimento bruto de 37 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 197-200 °C (**composto inédito**), R_f : 0,51.

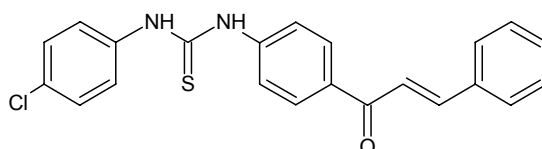
Fórmula molecular: $C_{23}H_{20}N_2OS$ (372,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3453 (NH); 1643 (C=O); 1598 (C=C); 1567 (C=S).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 2,36 (s, 3H, Me), 7,16 (t, 1H, H4''), 7,27 (d, 2H, H3-5, $J = 7,70$ Hz), 7,36 (t, 2H, H3''-5''), 7,52 (d, 2H, H2-6, $J = 7,70$ Hz), 7,70 (d, 1H, H α , $J = 15,60$ Hz), 7,77 (d, 4H, H2'-6', H2''-6'', $J = 7,70$ Hz), 7,89 (d, 1H, H β , $J = 15,60$ Hz), 8,14 (d, 2H, H3'-5', $J = 7,70$ Hz), 10,09 (s, 1H, NH), 10,17 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 21,06 (Me), 120,89 (C α), 121,70 (C2'-6'), 123,61 (C2''-6''), 124,71 (C4''), 128,49 (C2-6), 128,81 (C3''-5''), 129,21 (C3,5), 129,50 (C3'-5'), 132,04 (C4'), 132,79 (C1), 139,18 (C4), 140,51 (C1''), 143,45 (C β), 144,15 (C1'), 179,27 (CS(NH)₂), 187,56 (C=O).

1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enil]fenil}tiouréia (97)



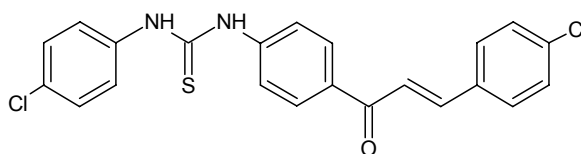
Foram utilizados 4-cloro-tiurenilacetofenona (0,8 g/ 2,63 mmol) e benzaldeído (0,268 mL/ 2,63 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 14 horas e rendimento bruto de 55 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 178-180 °C (**composto inédito**), R_f: 0,52.

Fórmula molecular: C₂₂H₁₇ClN₂OS (395,5 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3453 (NH); 1640 (C=O); 1599 (C=C); 1565 (C=S); 831 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 7,40 (d, 2H, H3,5, $J = 8,55$ Hz), 7,53 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,55$ Hz), 7,68 (d, 1H, H α , $J = 15,87$ Hz), 7,74 (m, 4H, H2,6, H2''-6''), 7,87 (dd, 1H, H4, $J = 8,55$ Hz), 8,06 (d, 1H, H β , $J = 15,87$ Hz), 8,18 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,86$ Hz), 8,29 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,86$ Hz), 10,15 (s, 1H, NH), 10,24 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 121,76 (C2'-6'), 124,04 (C α), 125,25 (C2''-6''), 128,40 (C2-6), 129,10 (C4), 129,50 (C3-5), 130,05 (C4''), 130,94 (C3''-5''), 131,81 (C3'-5'), 132,56 (C4'), 135,68 (C1), 138,17 (C1''), 140,39 (C1'), 144,29 (C β), 179,36 (CS(NH)₂), 187,36 (C=O).

1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (98)

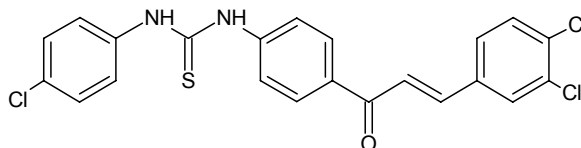
Foram utilizados 4-cloro-tiurenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e 4-clorobenzaldeído (0,26 g/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 10 horas e rendimento bruto de 43 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 187-190 °C (**composto inédito**), R_f : 0,57.

Fórmula molecular: $C_{22}H_{16}Cl_2N_2OS$ (427,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3351 (NH); 1654 (C=O); 1601 (C=C); 1555 (C=S); 814 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 7,16 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,65$ Hz), 7,24 (d, 2H, H3-5, $J = 8,65$ Hz), 7,50 (d, 4H, H2-6, H2''-6'', $J = 8,65$ Hz) 7,64 (d, 1H, H α , $J = 15,38$ Hz), 7,91 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,65$ Hz), 7,95 (d, 1H, H β , $J = 15,38$ Hz), 8,00 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,65$ Hz), 9,58 (br s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 122,83 (C α) 123,23 (C2'-6'), 127,45 (C2''-6''), 127,74 (C2-6), 128,43 (C4''), 128,87 (C3-5), 129,33 (C3''-5''), 129,99 (C4'), 130,28 (C3'-5'), 131,15 (C4), 134,06 (C1), 134,53 (C1''), 140,51 (C1'), 140,51 (C β), 179,2 (CS(NH)₂), 186,73 (C=O).

1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (99)

Foram utilizados 4-cloro-tiurenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e 3,4-clorobenzaldeído (0,32 g/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 9 horas e rendimento bruto de 55 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 172-175 °C (**composto inédito**), R_f : 0,63.

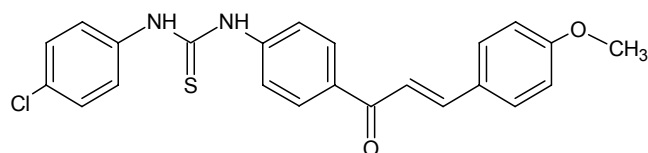
Fórmula molecular: $C_{22}H_{15}Cl_3N_2OS$ (461,5 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3451 (NH); 1642 (C=O); 1597 (C=C); 1560 (C=S); 823 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 7,40 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,25$ Hz), 7,55 (d, 1H, H6, $J = 8,25$ Hz), 7,68 (d, 1H, H α , $J = 15,6$ Hz), 7,72 (d, 2H, H2''-6'', $J = 8,25$ Hz), 7,76 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,25$ Hz), 7,85 (d, 1H, H5, $J = 8,25$ Hz), 8,04 (d, 1H, H β , $J = 15,6$ Hz), 8,17 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,25$ Hz), 8,26 (s, 1H, H2), 10,16 (br s, 1H, NH), 10,25 (br s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 121,82 (C2'-6'), 124,07 (C α), 125,28 (C2''-6''), 128,35 (C6), 128,43 (C3''-5''), 129,13 (C2), 129,53 (C3'-5'), 130,08 (C4''), 130,97 (C5) 131,32 (C4'), 131,84 (C4), 132,59 (C3), 135,68 (C1), 138,20 (C1''), 140,62 (C β), 144,32 (C1'), 179,39 (CS(NH)₂), 187,39 (C=O).

1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enil]fenil}tiouréia (100)



Foram utilizados 4-cloro-tiourenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e *p*-anisaldeído (0,22 mL/ 1,85mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 16 horas e rendimento bruto de 85 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 195-197 °C (**composto inédito**), R_f: 0,45.

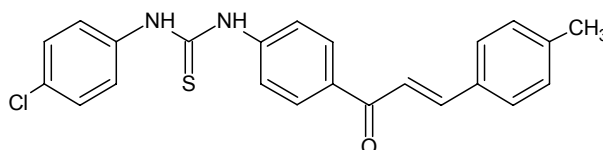
Fórmula molecular: C₂₃H₁₉ClN₂O₂S (422,5 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3453 (NH); 1638 (C=O); 1598 (C=C); 1561 (C=S); 1259 (C-O-CH₃); 824 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 3,82 (s, 3H, OMe), 7,02 (d, 2H, H3-5, $J = 8,86$ Hz), 7,40 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,86$ Hz), 7,54 (d, 2H, H2-6), 7,70 (d, 1H, H α , $J = 15,75$ Hz), 7,73 (d, 2H, H2''-6'', $J = 8,86$ Hz), 7,82 (d, 1H, H β , $J = 15,75$ Hz), 7,86 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,86$ Hz), 8,13 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,86$ Hz), 10,18 (s, 1H, NH), 10,27 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 55,35 (OMe), 114,39 (C3-5), 119,42 (C α), 121,85 (C2'-6'), 125,25 (C2''-6''), 127,39 (C4''), 128,37 (C2-6), 128,45 (C4'), 129,18 (C3''-5''), 130,68 (C3'-5'), 133,14 (C1), 138,22 (C1''), 143,45 (C β), 143,83 (C1'), 161,28 (C4), 179,36 (CS(NH)₂), 187,51 (C=O).

1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enil]fenil}tiouréia (101)



Foram utilizados 4-cloro-tiourenilacetofenona (0,55 g/ 1,85 mmol) e *p*-tolualdeído (0,22 mL/ 1,85mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 27 horas e rendimento bruto de 40 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 208-210 °C (**composto inédito**), R_f : 0,56.

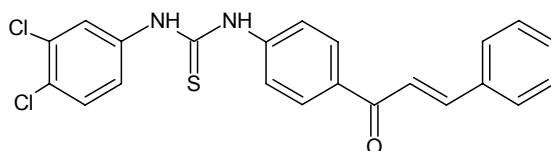
Fórmula molecular: $C_{23}H_{19}ClN_2OS$ (406,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3449 (NH); 1640 (C=O); 1598 (C=C); 1580 (C=S); 864 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 2,35 (s, 3H, Me), 7,21 (d, 2H, H₃₋₅, $J = 8,36$ Hz), 7,25 (d, 2H, H_{3''-5''}, $J = 8,36$ Hz), 7,27 (d, 2H, H₂₋₆, $J = 8,36$ Hz), 7,65 (d, 1H, H α , $J = 15,38$ Hz), 7,73 (d, 2H, H_{2''-6''}, $J = 8,36$ Hz), 7,76 (d, 2H, H_{2'-6'}, $J = 8,36$ Hz), 7,89 (d, 1H, H β , $J = 15,38$ Hz), 8,01 (d, 2H, H_{3'-5'}, $J = 8,36$ Hz), 9,45 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 21,06 (Me), (C₃₋₅), 120,89 (C α), 121,70 (C_{2'-6'}), 123,61 (C_{2''-6''}), 124,71 (C_{4''}), 128,49 (C₂₋₆), 128,81 (C_{3''-5''}), 129,21 (C₃₋₅), 129,50 (C_{3'-5'}), 132,04 (C_{4'}), 123,79 (C₁), 139,18 (C₄), 140,51 (C_{1''}), 144,15 (C_{1'}), 143,45 (C β), 179,27 (CS(NH)₂), 187,56 (C=O).

1-{4-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enil]fenil}-3-feniltiouréia (102)



Foram utilizados 3,4-dicloro-tiourenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e benzaldeído (0,15 mL/ 1,85mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 13 horas e rendimento bruto de 90 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 154-158 °C (**composto inédito**), R_f : 0,48.

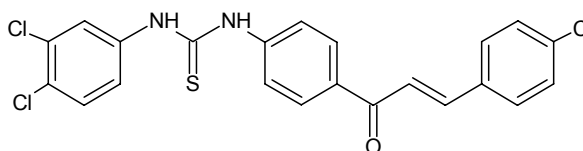
Fórmula molecular: $C_{22}H_{16}Cl_2N_2OS$ (427,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3413 (NH); 1647 (C=O); 1594 (C=C); 1590 (C=S); 827 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 7,47 (m, 4H, H₄, H₅'', H₃-5), 7,60 (d, 2H, H₂-6, $J = 8,80$ Hz), 7,68 (d, 1H, H α , $J = 15,95$ Hz), 7,73 (d, 1H, H₆'', $J = 8,25$ Hz), 7,90 (m, 3H, H₂'', H₂'-6'), 7,95 (d, 1H, H β , $J = 15,95$ Hz), 8,16 (dd, 2H, H₃'-5', $J = 8,25$ Hz), 10,22 (s, 1H, NH); 10,35 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ 121,99 (C α), 122,11 (C₂'-6'), 123,64 (C₂'-6''), 124,88 (C₄), 126,32 (C₄''), 128,79 (C₂-6), 128,89 (C₃'-5'), 129,39 (C₃-5), 130,32 (C₅''), 130,51 (C₃''), 133,14 (C₁), 134,73 (C₄'), 139,44 (C₁''), 143,51 (C β), 143,77 (C₁'), 179,42 (CS(NH)₂), 187,71 (C=O).

1-(3,4-diclorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enil]fenil}tiouréia (103)



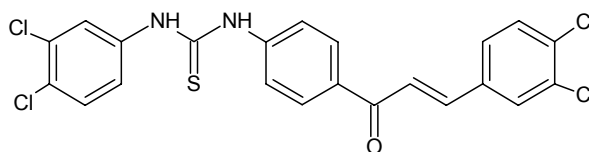
Foram utilizados 3,4-dicloro-tiourenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e 4-clorobenzaldeído (0,207 g/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 9 horas e rendimento bruto de 44 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 168-170 °C (**composto inédito**), R_f: 0,50.

Fórmula molecular: C₂₂H₁₅Cl₃N₂OS (449,5 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3350 (NH); 1652 (C=O); 1599 (C=C); 1534 (C=S); 805 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 7,51 (m, 4H, H₅'', H₆'', H₃-5), 7,71 (d, 1H, H α , $J = 15$ Hz), 7,76 (dd, 2H, H₂-6, $J = 9$ Hz), 7,91 (s, 1H, H₂''), 7,93 (d, 2H, H₂'-6', $J = 9$ Hz), 7,97 (d, 1H, H β , $J = 15$ Hz), 8,17 (dd, 2H, H₃'-5', $J = 9$ Hz), 10,33 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ 122,05 (C α), 122,71 (C₆''), 123,58 (C₂''), 124,79 (C₄''), 125,05 (C₅''), 126,35 (C₄'), 128,92 (C₂'-6'), 129,41 (C₂-6), 130,22 (C₃-5), 130,46 (C₃'-5'), 132,94 (C₄), 133,72 (C₁), 134,99 (C₃''), 139,50 (C₁''), 142,01 (C β), 143,92 (C₁'), 179,33 (CS(NH)₂), 187,54 (C=O).

1-(3,4-diclorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (104)

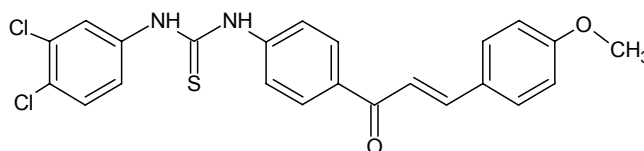
Foram utilizados 3,4-dicloro-tiourenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e 3,4-diclorobenzaldeído (0,257 g/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 9 horas e rendimento bruto de 54 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 204-207 °C (**composto inédito**), R_f : 0,80.

Fórmula molecular: $C_{22}H_{14}Cl_4N_2OS$ (484,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3355 (NH); 1652 (C=O); 1602 (C=C); 1589 (C=S); 817 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 7,47 (dd, 1H, H5'', $J = 8,36$ Hz), 7,58 (dd, 1H, H6, $J = 8,36$ Hz), 7,67 (d, 1H, H5, $J = 8,36$ Hz), 7,72 (d, 1H, H6'', $J = 8,36$ Hz), 7,74 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,36$ Hz), 7,83 (d, 1H, H α , $J = 15,38$ Hz), 7,90 (s, 1H, H2), 8,06 (d, 1H, H β , $J = 15,38$ Hz), 8,18 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,36$ Hz), 8,28 (s, 1H, H2''), 10,35 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 121,8 (C α), 122,02 (C2'-6'), 124,01 (C6''), 124,82 (C2''), 125,01 (C6), 126,32 (C2), 129,07 (C4''), 129,53 (C5''- C5), 130,05 (C4'), 130,25 (C3'-5'), 130,54 (C4), 130,94 (C3''), 131,80 (C3), 135,00 (C1), 139,40 (C β), 140,65 (C1''), 144,00 (C1'), 179,39 (CS(NH)₂), 187,40 (C=O).

1-(3,4-diclorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (105)

Foram utilizados 3,4-dicloro-tiourenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e *p*-anisalaldeído (0,18 mL/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1g / 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 20 horas e rendimento bruto de 47 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 166-169 °C (**composto inédito**), R_f : 0,42.

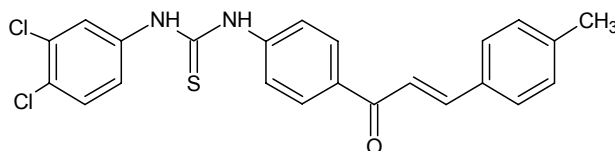
Fórmula molecular: $C_{23}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ (445,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3356 (NH); 1640 (C=O); 1594 (C=C); 1566 (C=S); 1259 (C-O-CH₃); 818 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 3,82 (s, 3H, OMe), 7,02 (d, 2H, H3-5, $J = 8,36$ Hz), 7,48 (dd, 1H, H5'', $J = 8,36$ Hz), 7,60 (d, 1H, H6'', $J = 8,36$ Hz), 7,71 (d, 1H, H α , $J = 16,34$ Hz), 7,72 (d, 2H, H2-6, $J = 8,36$ Hz), 7,82 (d, 1H, H β , $J = 16,34$ Hz), 7,84 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,36$ Hz), 7,90 (s, 1H, H2''), 8,14 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,36$ Hz), 10,31 (s, 1H, NH), 10,37 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 55,35 (OMe), 114,39 (C3-5), 119,42 (C α), 121,90 (6''), 122,11 (C2'-6'), 123,61 (C2''), 124,85 (C4''), 127,36 (C4'), 129,34 (C2-6), 130,25 (C1 e C5'), 130,55 (C3''), 130,68 (C3'-5'), 133,40 (C1''), 139,47 (C1'), 143,51 (C β), 161,31 (C4), 179,39 (CS(NH)₂), 187,54 (C=O).

1-(3,4-diclorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (106)



Foram utilizados 3,4-dicloro-tiurenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e *p*-tolualdeído (0,174 mL/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 27 horas e rendimento bruto de 85 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 182-185 °C (**composto inédito**), R_f: 0,54.

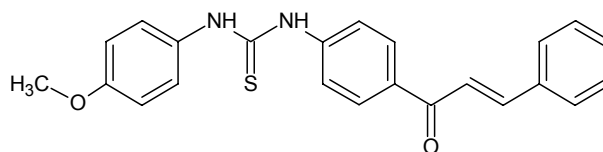
Fórmula molecular: C₂₃H₁₈Cl₂N₂OS (429,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3350 (NH); 1642 (C=O); 1602 (C=C); 1565 (C=S); 806 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 2,35 (s, 3H, Me), 7,27 (d, 2H, H3-5, $J = 8,35$ Hz), 7,47 (dd, 1H, H5', $J = 8,35$ Hz), 7,60 (d, 1H, H6'', $J = 8,35$ Hz), 7,70 (d, 1H, H α , $J = 15,13$ Hz), 7,72 (d, 2H, H2-6, $J = 8,35$ Hz), 7,78 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,35$ Hz), 7,90 (s, 1H, H2''), 7,91 (d, 1H, H β , $J = 15,13$ Hz), 8,16 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,35$ Hz), 10,25 (s, 1H, NH), 10,38 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ 21,06 (Me), 120,89 (C α), 122,08 (C2'-6'), 123,61 (C6''), 124,85 (C2''), 126,29 (C4''), 128,84 (C2-6), 129,33 (C3-5), 129,53 (C3'-5'), 130,28 (C5''), 130,54 (C4'), 132,01 (C1), 133,23 (C3''), 139,47 (C4), 140,59 (C1''), 143,60 (C1'), 143,68 (C β), 179,39 (CS(NH)₂), 187,65 (C=O).

1-{4-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]fenil}-3-feniltiouréia (107)



Foram utilizados 4-metoxi-tiourenilacetofenona (0,6 g/ 2,08 mmol) e benzaldeído (0,21 mL/ 2,08 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 70 horas e rendimento bruto de 51 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 175-177 °C (**composto inédito**), R_f : 0,40.

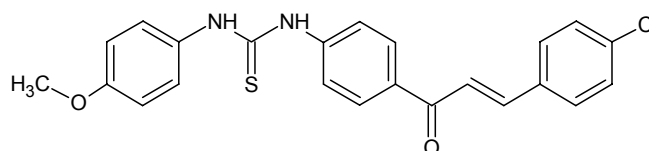
Fórmula molecular: $C_{23}H_{20}N_2O_2S$ (388,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3349 (NH); 1645 (C=O); 1602 (C=C); 1595 (C=S); 1246 (C-O-CH₃).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 3,75 (s, 3H, OMe), 6,92 (d, 2H, H₃''-5'', $J = 8,86$ Hz), 7,35 (d, 2H, H₃-5, $J = 8,86$ Hz), 7,46 (m, 3H, H₂''-6'', H₄), 7,73 (d, 1H, H α , $J = 15,26$ Hz), 7,75 (d, 2H, H₂-6, $J = 8,86$ Hz), 7,88 (dd, 2H, H₂'-6', $J = 8,86$ Hz), 7,96 (d, 1H, H β , $J = 15,26$ Hz), 8,14 (d, 2H, H₃'-5', $J = 8,86$ Hz), 9,97 (s, 1H, NH), 10,07 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 55,23 (OMe), 113,76 (C₃''-5''), 121,67 (C₂'-6'), 122,02 (C α), 125,92 (C₂''-6''), 128,84 (C₂-6), 128,92 (C₃-5), 129,30 (C₃'-5'), 130,51 (C₄), 131,90 (C₁''), 132,53 (C₁), 134,74 (C₄'), 143,40 (C₁'), 144,46 (C β), 156,71 (C₄''), 179,48 (CS(NH)₂), 187,62 (C=O).

1-(4-metoxifenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (108)



Foram utilizados 4-metoxi-tiourenilacetofenona (0,6 g/ 2,08 mmol) e 4-clorobenzaldeído (0,292 g/ 2,08 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 35 horas e rendimento bruto de 90 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 188-189 °C (**composto inédito**), R_f : 0,36.

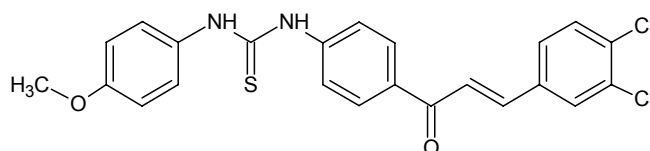
Fórmula molecular: $C_{23}H_{19}ClN_2O_2S$ (422,5 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3349 (NH); 1645 (C=O); 1602 (C=C); 1567 (C=S); 1239 (C-O-CH₃); 821 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 3,75 (s, 3H, OMe), 6,92 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,86$ Hz), 7,35 (d, 2H, H3-5, $J = 8,86$ Hz), 7,53 (d, 2H, H2''-6'', $J = 8,86$ Hz), 7,71 (d, 1H, H α , $J = 15$ Hz), 7,75 (d, 2H, H2-6, $J = 8,86$ Hz), 7,93 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,86$), 7,98 (d, 1H, H β , $J = 15$ Hz), 8,15 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,86$ Hz), 9,96 (s, 1H, NH), 10,05 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 55,23 (OMe), 113,76 (C3''-5''), 121,61 (C2'-6'), 122,74 (C α), 125,89 (C2''-6''), 128,92 (C2-6), 129,33 (C3-5), 130,48 (C3'-5'), 131,84 (C1''), 132,39 (C4'), 133,75 (C4), 134,93 (C1), 141,86 (C β), 144,49 (C1'), 156,71 (C4''), 179,48 (CS(NH)₂), 187,48 (C=O).

1-(4-metoxifenil)-3-{4-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enil]fenil}tiouréia (109)



Foram utilizados 4-metoxi-tiourenilacetofenona (0,6 g/ 2,08 mmol) e 3,4-clorobenzaldeído (0,364 g/ 2,08 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 30 horas e rendimento bruto de 72 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 190-192 °C (**composto inédito**), R_f: 0,41.

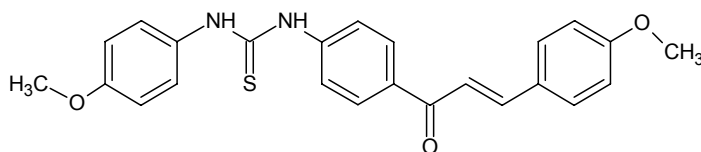
Fórmula molecular: C₂₃H₁₈Cl₂N₂O₂S (457,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3348 (NH); 1645 (C=O); 1602 (C=C); 1567 (C=S); 1241 (C-O-CH₃); 825 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 3,74 (s, 3H, OMe), 6,88 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,80$ Hz), 7,35 (dd, 2H, H2''-6'', $J = 8,80$ Hz), 7,63 (d, 1H, H α , $J = 15,95$ Hz), 7,72 (d, 1H, H β , $J = 8,80$ Hz), 7,74 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,80$ Hz), 7,86 (d, 1H, H5, $J = 8,80$ Hz), 8,06 (d, 1H, H β , $J = 15,95$ Hz), 8,14 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,80$ Hz), 8,28 (s, 1H, H2), 9,76 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 55,20 (OMe), 113,61 (C3''-5'' e C2'-6'), 121,47 (C α), 124,21 (C6), 124,65 (C2), 126,06 (C2''-6''), 129,04 (C5), 129,41 (C3'-5'), 130,05 (C1''), 130,97 (C4'), 131,81 (C3), 135,80 (C4), 136,06 (C1), 138,60 (C β), 140,28 (C1'), 156,48 (C4''), 180,17 (CS(NH)₂), 187,22 (C=O).

1-(4-metoxifenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (110)



Foram utilizados 4-metoxi-tiourenilacetofenona (0,6 g/ 2,08 mmol) e *p*-anisalaldeído (0,25 mL/ 2,08 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 125 horas e rendimento bruto de 64 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 171-174 °C (**composto inédito**), R_f : 0,30.

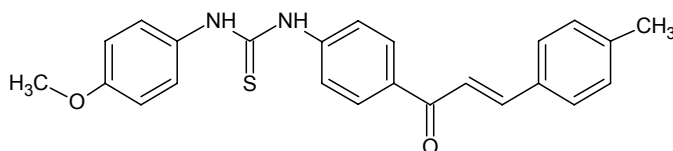
Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}N_2O_3S$ (418,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3349 (NH); 1643 (C=O); 1600 (C=C); 1565 (C=S); 1231 (C-O-CH₃).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 3,74 (s, 3H, OMe anel isotiocianato), 3,92 (s, 3H, OMe anel do benzaldeído), 6,90 (d, 2H, H3"-5", $J = 8,86$ Hz), 7,02 (d, 2H, H3-5, $J = 8,86$ Hz), 7,35 (dd, 2H, H2-6, $J = 8,86$ Hz), 7,70 (d, 1H, H α , $J = 15,26$ Hz), 7,72 (d, 2H, H2"-6", $J = 8,86$ Hz), 7,83 (d, 1H, H β , $J = 15,26$ Hz), 7,85 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,86$ Hz), 8,10 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,86$ Hz), 9,86 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 55,20 (OMe anel do benzaldeído), 55,38 (OMe anel do isotiocianato), 113,67 (C3"-5"), 114,39 (C3,5), 119,53 (C α), 121,59 (C2'-6'), 125,51 (C1), 126,06 (C1"), 127,45 (C2"-6"), 129,13 (C2-6), 130,68 (C3'-5'), 132,42 (C4'), 142,01 (C1'), 143,22 (C β), 156,37 (C4"), 161,25 (C4), 178,64 (CS(NH)₂), 187,42 (C=O).

1-(4-metoxifenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (111)



Foram utilizados 4-metoxi-tiourenilacetofenona (0,6 g/ 2,08 mmol) e *p*-tolualdeído (0,246 g/ 2,08 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 175 horas e rendimento bruto de 50 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 186-187 °C (**composto inédito**), R_f : 0,44.

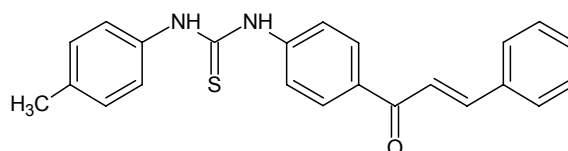
Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}N_2O_2S$ (402,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3348 (NH); 1641 (C=O); 1601 (C=C); 1568 (C=S); 1233 (C-O-CH₃).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 2,35 (s, 3H, Me), 3,75 (s, 3H, OMe), 6,91 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,86$ Hz), 7,27 (d, 2H, H3-5, $J = 8,86$ Hz), 7,36 (d, 2H, H2-6, $J = 8,86$ Hz), 7,69 (d, 1H, H α , $J = 15,26$ Hz), 7,76 (d, 2H, H2''-6'', $J = 8,86$ Hz), 7,78 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,86$ Hz), 7,89 (d, 1H, H β , $J = 15,26$ Hz), 8,13 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,86$ Hz), 9,95 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 21,03 (Me), 55,20 (OMe), 113,70 (C3''-5''), 120,98 (C α), 121,61 (C2'-6'), 125,75 (C2''-6''), 126,03 (C1''), 128,81 (C2-6), 129,18 (C3-5), 129,53 (C3'-5'), 132,07 (C4'), 132,50 (C1), 140,51 (C4), 143,37 (C β), 144,67 (C1'), 156,60 (C4''), 179,19 (CS(NH)₂), 187,56 (C=O).

1-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enil]fenil}-3-feniltiouréia (112)



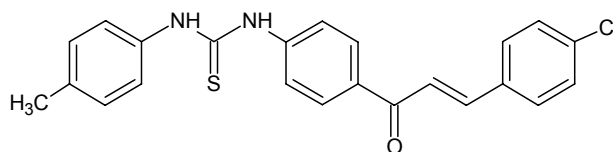
Foram utilizados 4-metil-tiurenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e benzaldeído (0,19 mL/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 97 horas e rendimento bruto de 40 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 173-175 °C (**composto inédito**), R_f: 0,43.

Fórmula molecular: C₂₃H₂₀N₂OS (372,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3347 (NH); 1648 (C=O); 1595 (C=C); 1541 (C=S).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: δ 2,28 (s, 3H, Me), 7,15 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,86$ Hz), 7,36 (d, 2H, H3-5, $J = 8,86$ Hz), 7,46 (d, 2H, H2''-6'', $J = 8,86$ Hz), 7,47 (s, 1H, H4), 7,74 (d, 1H, H α , $J = 15,38$ Hz), 7,76 (d, 2H, H2-6, $J = 8,86$ Hz), 7,88 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,86$ Hz), 7,95 (d, 1H, H β , $J = 15,38$ Hz), 8,15 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,86$ Hz), 10,09 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 20,51 (Me), 121,67 (C2'-6'), 122,02 (C α), 123,84 (C2''-6''), 128,78 (C2-6), 128,89 (C3-5), 128,98 (C3''-5''), 129,27 (C3'-5'), 130,48 (C4), 132,59 (C4'), 134,04 (C4''), 134,76 (C1''), 136,52 (C1), 143,37 (C β), 144,38 (C1'), 179,24 (CS(NH)₂), 187,62 (C=O).

1-(4-metilfenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (113)

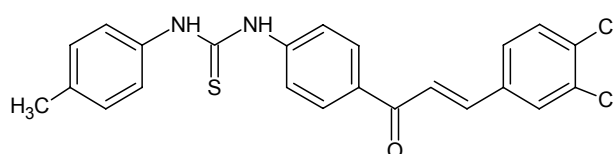
Foram utilizados 4-metil-tiurenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e 4-clorobenzaldeído (0,26 g/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 15,5 horas e rendimento bruto de 39 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 193-194 °C (**composto inédito**), R_f : 0,48.

Fórmula molecular: $C_{23}H_{19}ClN_2OS$ (406,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3351 (NH); 1640 (C=O); 1599 (C=C); 1560 (C=S); 823 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 2,27 (s, 3H, Me), 7,13 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,35$ Hz), 7,52 (d, 2H, H2''-6'', $J = 8,35$ Hz), 7,37 (d, 2H, H3-5, $J = 8,35$ Hz), 7,70 (d, 1H, H α , $J = 15,38$ Hz), 7,73 (d, 2H, H2-6, $J = 8,35$ Hz), 7,93 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,35$ Hz), 7,98 (d, 1H, H β , $J = 15,38$ Hz), 8,13 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,35$ Hz), 9,95 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 20,48 (Me), 121,64 (C2'-6'), 121,90 (C α), 123,84 (C2''-6''), 128,84 (C2-6), 128,92 (C3-5), 128,98 (C3''-5''), 130,48 (C3'-5'), 131,15 (C4'), 132,48 (C4''), 133,75 (C4), 134,06 (C1), 136,49 (C1''), 141,86 (C β), 144,44 (C1'), 179,24 (CS(NH)₂), 187,51 (C=O).

1-(4-metilfenil)-3-{4-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (114)

Foram utilizados 4-metil-tiurenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e 3,4-diclorobenzaldeído (0,32 g/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 12,5 horas e rendimento bruto de 64 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 199-200 °C (**composto inédito**), R_f : 0,55.

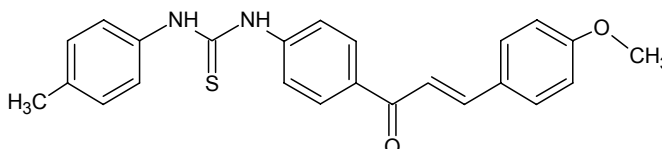
Fórmula molecular: $C_{23}H_{18}Cl_2N_2OS$ (441,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3351 (NH); 1645 (C=O); 1601 (C=C); 1567 (C=S); 819 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 2,29 (s, 3H, Me), 7,16 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,17$ Hz), 7,36 (d, 2H, H2''-6'', $J = 8,17$ Hz), 7,69 (d, 1H, H α , $J = 15,38$ Hz), 7,73 (d, 1H, H β , $J = 8,17$ Hz), 7,76 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,65$ Hz), 7,88 (d, 1H, H5, $J = 8,17$ Hz), 8,07 (d, 1H, H β , $J = 15,86$ Hz), 8,17 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,65$ Hz), 8,29 (s, 1H, H2), 10,05 (s, 1H, NH), 10,12 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 20,51 (Me), 112,69 (C α), 121,59 (C2'-6'), 123,81 (C2''-6''), 124,07 (C6), 128,84 (C2), 128,98 (C3''-5''), 129,44 (C3'-5'), 130,05 (C5), 130,94 (C4'), 132,30 (C4''), 132,56 (C4), 134,06 (C3), 135,68 (C1), 136,49 (C1'') 140,54 (C β), 144,58 (C1'), 179,24 (CS(NH)₂), 187,33 (C=O).

1-(4-metilfenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (115)



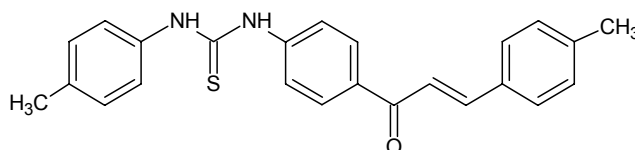
Foram utilizados 4-metil-tiurenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e *p*-anisalaldeído (0,225 mL/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 150 horas e rendimento bruto de 35 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 174-175 °C (**composto inédito**), R_f: 0,49.

Fórmula molecular: C₂₄H₂₂N₂O₂S (402,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3352 (NH); 1643 (C=O); 1604 (C=C); 1567 (C=S); 1240 (C-O-CH₃).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 2,28 (s, 3H, Me), 3,82 (s, 3H, OMe), 7,02 (d, 2H, H3-5, $J = 8,86$ Hz), 7,15 (d, 2H, H3''-5'', $J = 8,37$ Hz), 7,37 (d, 2H, H2-6, $J = 8,37$ Hz), 7,70 (d, 1H, H α , $J = 15,75$ Hz), 7,75 (d, 2H, H2''-6'', $J = 8,37$ Hz), 7,82 (d, 1H, H β , $J = 15,26$ Hz), 7,84 (d, 2H, H2'-6', $J = 8,37$ Hz), 8,13 (d, 2H, H3'-5', $J = 8,37$ Hz), 10,12 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 20,48 (Me), 55,35 (OMe), 113,39 (C3-5), 119,48 (C α), 121,64 (C2'-6'), 123,78 (C2''-6''), 127,39 (C1), 128,95 (C2-6), 129,13 (C3''-5''), 130,66 (C3'-5'), 132,98 (C4'), 133,98 (C4''), 136,58 (C1''), 143,34 (C β), 144,20 (C1'), 161,28 (C4), 179,19 (CS(NH)₂), 187,51 (C=O).

1-(4-metilfenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}tiouréia (116)

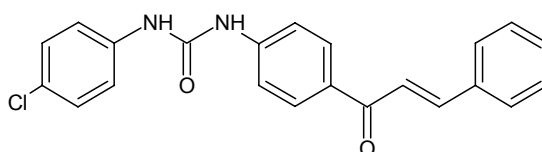
Foram utilizados 4-metil-tiourenilacetofenona (0,5 g/ 1,85 mmol) e *p*-tolualdeído (0,22 mL/ 1,85 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 160 horas e rendimento bruto de 38 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração amarela; p. f.: 178-179 °C (**composto inédito**), R_f : 0,51.

Fórmula molecular: $C_{24}H_{22}N_2OS$ (386,0 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3350 (NH); 1643 (C=O); 1602 (C=C); 1564 (C=S).

RMN¹H (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 2,28 (s, 3H, Me), 2,31 (s, 3H, Me), 7,02 (d, 2H, H₃₋₅, $J = 8,58$ Hz), 7,15 (d, 2H, H_{3''-5''}, $J = 8,07$ Hz), 7,37 (d, 2H, H₂₋₆, $J = 8,07$ Hz), 7,70 (d, 1H, H α , $J = 15,64$ Hz), 7,75 (d, 2H, H_{2''-6''}, $J = 8,58$ Hz), 7,79 (d, 1H, H β , $J = 15,64$ Hz), 7,84 (d, 2H, H_{2'-6'}, $J = 8,58$ Hz), 8,12 (d, 2H, H_{3'-5'}, $J = 8,58$ Hz), 10,06 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO- d_6) δ dado em ppm: 20,48 (Me), 21,03 (Me), 114,39 (C_{2'-6'}), 119,51 (C α), 121,67 (C_{2''-6''}), 123,78 (C₂₋₆), 127,42 (C_{4'}), 128,95 (C_{3''-5''}), 129,10 (C₃₋₅), 130,66 (C_{3'-5'}), 132,85 (C_{4''}), 133,95 (C₁), 136,64 (C_{1''}), 143,34 (C β), 144,26 (C₄), 161,28 (C_{1'}), 179,16 (CS(NH)₂), 187,51 (C=O).

1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-fenil}uréia (117)

Foram utilizados 4-clorourenilacetofenona (0,5 g/ 1,33 mmol) e benzaldeído (0,136 mL/ 1,33 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 4 horas e rendimento bruto de 76 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração branca; p. f.: 202-204 °C (lit. p.f.: 223-224 °C segundo DOMINGUEZ et al., 2005), R_f : 0,35.

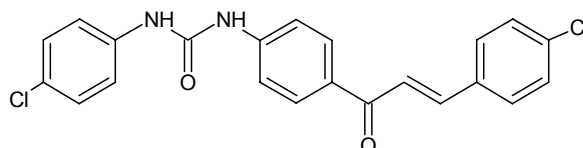
Fórmula molecular: $C_{22}H_{17}ClN_2O_2$ (376,5 g/mol).

IV ν_{max}/cm^{-1} pastilhas de KBr: 3323 (NH); 1712 (C=O(NH₂)); 1640 (C=O); 819 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 7.31 (d, 2H, H_{3,5}, $J = 8.95$ Hz), 7.45 (m, 3H, H_{3''-5''}, H₄), 7.53 (d, 2H, H₂₋₆, $J = 8.95$), 7.67 (d, 2H, H_{2''-6''}, $J = 8.95$), 7.71 (d, 1H, H α , $J = 15.79$ Hz), 7.87 (dd, 2H, H_{2'-6'}, $J = 8.95$ Hz), 7.93 (d, 1H, H β , $J = 15.79$ Hz), 8.12 (d, 2H, H_{3'-5'}, $J = 8.95$ Hz), 9.52 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 117.40 (C_{2'-6'}), 119.97 (C_{2''-6''}), 122.02 (C α), 125.60 (C₄), 128.58 (C₂₋₆), 128.72 (C₃₋₅), 128.87 (C_{3''-5''}), 130.02 (C_{3'-5'}), 130.37 (C_{4''}), 130.94 (C_{4'}), 134.82 (C₁), 138.51 (C_{1''}), 142.99 (C_{1'}), 144.61 (C β), 152.29 (CO(NH)₂), 187.28 (C=O).

1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enil]-fenil}uréia (118)



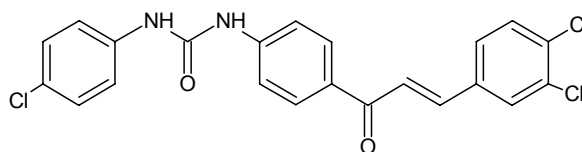
Foram utilizados 4-clorourenilacetofenona (0,5 g/ 1,33 mmol) e 4-clorobenzaldeído (0,187 g/ 1,33 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 3 horas e rendimento bruto de 87 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração branca; p. f.: 249-251°C (lit. p.f.: 260-264 °C segundo DOMINGUEZ et al., 2005), R_f: 0,45.

Fórmula molecular: C₂₂H₁₆Cl₂N₂O₂ (411,0 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3334 (NH); 1710 (C=O(NH₂)); 1640 (C=O); 1558 (C=C); 820 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 7.34 (d, 2H, H₃₋₅, $J = 8.80$ Hz), 7.51 (d, 2H, H_{3''-5''}, $J = 8.80$ Hz), 7.53 (d, 2H, H₂₋₆), 7.63 (d, 2H, H_{2''-6''}), 7.70 (d, 1H, H α , $J = 15.85$ Hz), 7.92 (d, 2H, H_{2'-6'}, $J = 8.80$ Hz), 8.02 (d, 1H, H β , $J = 15,85$ Hz), 8.14 (d, 2H, H_{3'-5'}, $J = 8.80$ Hz), 9.03 (s, 1H, NH), 9.25 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 117.37 (C_{2'-6'}), 120 (C α), 122.77 (C_{2''-6''}), 125.77 (C₂₋₆), 128.63 (C₄), 128.89 (C₃₋₅), 130.14 (C_{4''}), 130.45 (C_{3''-5''}), 130.97 (C_{3'-5'}), 130.80 (C_{4'}), 134.84 (C₁), 138.28 (C_{1''}), 141.58 (C_{1'}), 144.41 (C β), 152.09 (CO(NH)₂), 187.19 (C=O).

1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-enoil]-fenil}uréia (119)

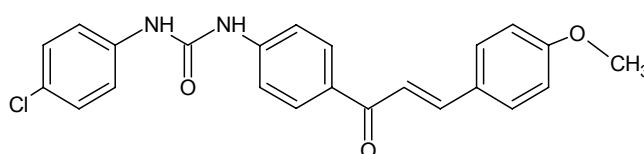
Foram utilizados 4-clorourenilacetofenona (0,5 g / 1,33 mmol) e 3,4-clorobenzaldeído (0,233 g / 1,33 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g / 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 3 horas e rendimento bruto de 87 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração branca; p. f.: 198-200 °C (**composto inédito**), R_f: 0,33.

Fórmula molecular: C₂₂H₁₅Cl₃N₂O₂ (445,5 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3343 (NH); 1713 (C=O(NH₂)); 1641 (C=O); 1594 (C=C); 821 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 7.35 (d, 2H, H3''-5'', J = 8.83 Hz), 7.51 (d, 2H, H2''-6'', J = 8.83 Hz), 7.63 (d, 2H, H2'-6'), 7.67 (d, 1H, H α , J = 15.44 Hz), 7.70 (d, 1H, H β , J = 8.83 Hz), 7.86 (d, 1H, H5, J = 8.83 Hz), 8.04 (d, 1H, H β , J = 15.44 Hz), 8.16 (d, 2H, H3'-5', J = 8.83 Hz), 8.26 (s, 1H, H2), 9.12 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 117.34 (C2'-6'), 120.00 (C2''-6''), 124.10 (C α), 125.75 (C6), 128.63 (C3''-5''), 129.01 (C2), 130.02 (C4''), 130.22 (C3'-5'), 130.83 (C5), 130.92 (C4'), 131.78 (C4), 132.48 (C3), 135.74 (C1), 138.28 (C1''), 140.22 (C β), 144.55 (C1'), 152.09 (CO(NH)₂), 187.02 (C=O).

1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]-fenil}uréia (120)

Foram utilizados 4-clorourenilacetofenona (0,5 g / 1,33 mmol) e anisaldeído (0,162 mL / 1,33 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g / 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 6,5 horas e rendimento bruto de 88 %. Produto recristalizado em metanol. Características físicas: pó amorfo de coloração branca; p. f.: 208-210 °C (lit. p.f.: 218-219 °C segundo DOMINGUEZ et al., 2005), R_f: 0,22.

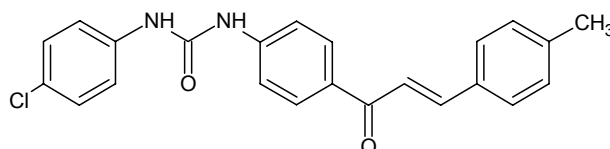
Fórmula molecular: C₂₃H₁₉ClN₂O₃ (406,5 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3343 (NH); 1708 (C=O(NH₂)); 1641 (C=O); 1596 (C=C); 1172 (C-O-CH₃); 825 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 3.81 (s, 3H, OMe), 7.00 (d, 2H, H₃₋₅, $J = 8.95$ Hz), 7.32 (d, 2H, H_{3''-5''}, $J = 8.95$ Hz), 7.52 (d, 2H, H₂₋₆, $J = 8.95$), 7.64 (d, 2H, H_{2''-6''}, $J = 8.95$ Hz), 7.68 (d, 1H, H α , $J = 15.26$ Hz), 7.78 (d, 1H, H β , $J = 15.26$ Hz), 7.83 (d, 2H, H_{2'-6'}, $J = 8.42$ Hz), 8.11 (d, 2H, H_{3'-5'}, $J = 8.42$ Hz), 9.29 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 55.32 (OMe), 114.36 (C₃₋₅), 117.34 (C_{2'-6'}), 119.48 (C α), 119.97 (C_{2''-6''}), 125.66 (C_{4''}), 127.45 (C_{4'}), 128.61 (C₂₋₆), 129.88 (C_{3''-5''}), 130.60 (C_{3'-5'}), 131.29 (C₁), 138.43 (C_{1''}), 143.02 (C β), 144.23 (C_{1'}), 152.18 (C₄), 161.19 (CO(NH)₂), 187.19 (C=O).

1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enil]-fenil}uréia (121)



Foram utilizados 4-clorourenilacetofenona (0,5 g/ 1,33 mmol) e tolualdeído (1,09 g/ 0,157 mmol) na presença de hidróxido de sódio (0,1 g/ 2,5 mmol) e metanol anidro (15 mL). Tempo reacional de 7 horas e rendimento bruto de 93 %; p.f.: 217-219 °C (lit. p.f.: 232-233 °C segundo DOMINGUEZ et al., 2005), R_f: 0,43.

Fórmula molecular: C₂₃H₁₉ClN₂O₂ (390,5 g/mol).

IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ pastilhas de KBr: 3343 (NH); 1709 (C=O(NH₂)); 1643 (C=O); 1601 (C=C); 812 (C-Cl).

RMN¹H (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 2.34 (s, 3H, Me), 7.26 (d, 2H, H₃₋₅, $J = 8.83$ Hz), 7.31 (d, 2H, H₂₋₆, $J = 8.83$ Hz), 7.51 (d, 2H, H_{3''-5''}), 7.66 (d, 2H, H_{2''-6''}, $J = 8.83$ Hz), 7.68 (d, 1H, H α , $J = 16.18$ Hz), 7.75 (d, 2H, H_{2'-6'}, $J = 8.83$ Hz), 7.88 (d, 1H, H β , $J = 16.18$ Hz), 8.10 (d, 2H, H_{3'-5'}, $J = 8.83$ Hz), 9.65 (s, 2H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆) δ dado em ppm: 21.03 (Me), 117.37 (C_{2'-6'}), 119.97 (C_{2''-6''}), 120.95 (C α), 125.54 (C_{4''}), 128.55 (C₂₋₆), 128.75 (C_{3''-5''}), 129.50 (C₃₋₅), 129.93 (C_{3'-5'}), 131.03 (C_{4'}), 132.10 (C₁), 138.60 (C₄), 140.39 (C_{1''}), 143.05 (C_{1'}), 144.55 (C β), 152.32 (CO(NH)₂), 187.25 (C=O).

4.2. AVALIAÇÕES FARMACOLÓGICAS

4.2.1. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA

As análises de atividade antinociceptiva foram realizadas no Laboratório de Pesquisa do Curso de Farmácia da UNIVALI com a participação da Prof^a Dr^a Fátima de Campos-Buzzi, dos acadêmicos do Curso de Farmácia Luíse Azevedo Lima, Tiago Claudino dos Santos e Leandro Gabriel da Costa.

Animais

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos, pesando entre 25 a 35 gramas, aclimatados a temperatura de 22 ± 2 °C com ciclo claro/escuro de 12 horas, mantidos no biotério central da UNIVALI, tratados com água e ração “*ad libitum*”. Os animais permaneceram no ambiente do teste pelo menos 1 hora antes da realização dos experimentos para se adaptarem. Em todos os modelos diferentes grupos de camundongos foram pré-tratados com os derivados sintetizados 30 minutos antes da realização do teste, quando os derivados foram injetados via intraperitoneal (nas diferentes dosagens avaliadas) e 1 hora antes, quando tratados pela via oral (nas diferentes dosagens avaliadas). Os animais do grupo controle receberam somente solução salina.

4.2.1.1. Modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

Foi aplicado intraperitonealmente (i.p.) ácido acético 0,7 % (v/v), dissolvido em NaCl 0,9% (p/v) previamente tamponado em pH 7,4 numa dose de 0,10 mL/10 g de peso. Quantificaram-se as contorções cumulativamente durante 20 minutos e o indicativo de antinocicepção foi a redução da resposta nociceptiva à contorção, em relação ao grupo controle. Basicamente as contorções abdominais consistem na contração da musculatura abdominal juntamente com a extensão de uma das patas posteriores, de acordo com o método descrito anteriormente (COLLIER et al., 1968; SOUZA et al., 2003).

Foi realizada a DI_{50} apenas dos derivados mais ativos, selecionados pela via i.p, avaliados em doses inferiores a 10 mg/kg. Este modelo também foi realizado com administração por via oral em doses inferiores a 300 mg/kg.

4.2.1.2. Modelo de dor induzida pela formalina

Os camundongos receberam via intraplantar 20 μ L de solução formalina a 2,5 % (v/v), e foram imediatamente colocados sob um funil de vidro invertido ao lado de um espelho para auxiliar na observação. Foi registrada durante os 5 minutos iniciais a dor de origem neurogênica, expressa pelo tempo gasto (latência) com o comportamento de lambem ou morder a pata injetada. Decorridos 10 minutos ocorreu o início da segunda fase do processo doloroso, na qual, foi observada a dor inflamatória durante 15 minutos de acordo com o método descrito anteriormente (HUNSKAAR; FASMER; HOLE, 1985; HUNSKAAR & HOLE, 1987).

4.2.1.3. Modelo de dor induzida pela capsaicina

Este modelo de dor induzida pela capsaicina foi desenvolvido por Sakurada e colaboradores (1992). Durante o teste os animais inicialmente passaram por um período de adaptação de 20 minutos (sob um funil de vidro). Os animais receberam pela via intraplantar 20 μ L de capsaicina (1,6 μ g/ pata) em uma das patas posteriores. Em seguida, os animais foram novamente colocados sob o funil de vidro e então foi cronometrado o tempo em que permaneceram mordendo ou lambendo a pata injetada por um período de 5 minutos, sendo este o indicativo de dor.

4.2.1.4. Modelo de dor induzida pelo glutamato

Para avaliar a possível interação dos derivados sintetizados com o sistema glutamatérgico, foi investigado se estes antagonizam ou não a dor induzida pelo glutamato. O procedimento utilizado foi similar ao descrito anteriormente (BEIRITH et al., 2002). Um volume de 20 μ L de solução de glutamato (30 μ mol/pata), feita em solução salina tamponada com fosfato (PBS, composição mol/L: NaCl 137, KCl 2,7 e

tampão fosfato 10), foi injetada pela via intraplantar na pata posterior direita. Em seguida, os animais foram colocados individualmente em funis de vidro de 20 cm de diâmetro e observados por 15 minutos. O tempo gasto em lambar ou morder a pata injetada foi cronometrado e considerado indicativo de dor.

4.2.1.5. Modelo de sensibilidade térmica (teste da placa quente)

Os animais foram pré-selecionados, 24 horas antes do teste, para verificação do limiar nociceptivo. Os camundongos foram colocados sobre uma placa quente previamente aquecida a 56 ± 1 °C. O tempo em segundos em que cada animal levou para lambar, morder ou levantar as patas foi considerado indicativo do efeito nociceptivo. O tempo máximo permitido aos animais para permanecer sobre a placa foi de 30 segundos para evitar danos teciduais causados pelo aquecimento (EDDY & LEIMBACK, 1953; DE SOUZA et al., 2003).

4.2.1.6. Análise estatística

Os resultados das atividades biológicas dos derivados sintetizados foram apresentados, em comparação aos grupos controle, como média \pm erro padrão da média, exceto DI_{50} os quais foram apresentados como média geométrica acompanhada de seu respectivo limite de confiança em nível de 95%. As análises estatísticas dos resultados foram realizadas através do programa estatístico Graphpad Instat, por meio de análise de variância seguida pelo teste de múltipla comparação utilizando-se o método de Dunnett, quando apropriado. Valores de $p < 0,05$ serão considerados como indicativos de significância. Os valores de DI_{50} foram estimados a partir de experimentos individuais.

4.2.2. AVALIAÇÕES DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Os experimentos antibacterianos foram realizados pela equipe do Prof. Dr. Alexandre Bella Cruz (NIQFAR/UNIVALI), enquanto os ensaios antifúngicos foram

realizados pela equipe da Prof^a Dr^a Susana Zacchino (Universidade Nacional de Rosario, Rosario/Argentina).

Material microbiológico

Os microrganismos utilizados como cepas padrões para a realização dos ensaios de atividade antimicrobiana foram as bactérias gram positivas (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Streptococcus agalactiae*), as bactérias gram negativas (*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* e *Enterobacter cloacae*), os fungos leveduriformes (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans* e *Saccharomyces cerevisiae*), os fungos filamentosos oportunistas (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Rhizopus sp.*) e os fungos filamentosos dermatófitos (*Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton rubrum*).

As bactérias e os fungos leveduriformes foram fornecidos pela "Fundação Tropical de Pesquisa e Tecnologia André Tosello", Campinas, SP, e os fungos filamentosos foram fornecidos pelo "Centro de Referência Micológica (CEREMIC) da Faculdade de Ciências Bioquímicas e Farmacêuticas de Rosário na Argentina.

Triagem de substâncias com atividade antimicrobiana

As avaliações da atividade antimicrobiana das substâncias puras obtidas contra fungos e bactérias foram realizadas pelo método de concentração inibitória mínima (CIM), o qual consiste na diluição do meio, que produz resultados quantitativos, ou seja, a quantidade mínima de agente antimicrobiano necessária para inibir o crescimento de um microrganismo específico (BARON & FINEGOLD, 1990). Os valores da CIM foram determinados conforme descrito por Woods e Washington (1995).

O método consistiu em preparar a diluição das substâncias em meios de cultivo próprios, inoculados com uma alça calibrada de 1 µL das bactérias (aproximadamente $1,5 \times 10^5$ células), fungos leveduriformes (1 a 5×10^3 células/mL), (ESPINEL-INGROFF et al., 1995), ou fungos filamentosos (1 a 5×10^4 células/mL) (LOP et al., 2000). Cada microrganismo em estudo foi incubado e posteriormente verificado se houve inibição do crescimento dos respectivos microrganismos.

Os derivados foram dissolvidos em solução de dimetilsulfóxido (DMSO) e água destilada estéril (4:6) e posteriormente adicionados em frascos com capacidade para 5 mL na concentração de 10 a 100 µg/mL. Em seguida, a cada frasco foi adicionado 1 mL de meio ágar Mueller-Hinton para as bactérias e 1 mL de ágar Sabouraud dextrosado para os fungos leveduriformes e filamentosos, seguido de imediata homogeneização da mistura. Após a solidificação dos respectivos meios de cultura, os microrganismos previamente ativados, foram inoculados nas séries correspondentes, sendo então, incubados a 35 °C por 18 a 24 horas para as bactérias e 35 °C por 24 a 48 horas para os fungos leveduriformes, e à temperatura ambiente (25 °C) por 5 a 15 dias para os fungos filamentosos (ZACCHINO, 2001; DE SOUZA et al., 2003).

Após o período de incubação, foram realizadas leituras através da verificação visual do crescimento microbiano. Para interpretação dos resultados foi considerada ativa a substância que apresentou inibição total do crescimento microbiano.

Durante os testes foram utilizados controles, com os meios de culturas e o solvente utilizado na solubilização dos compostos a fim de verificar seu efeito sobre os microrganismos. A concentração final de DMSO nos ensaios não excedeu 2%. A leitura dos resultados foi considerada válida somente quando houve crescimento microbiano nos controles. Os ensaios foram repetidos por quatro vezes.

Foram realizados testes com os solventes utilizados na solubilização do material testado, a fim de verificar os efeitos destes sobre os microrganismos testados, os resultados indicaram que não há interferência na análise microbiológica.

4.2.3. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA

As análises desta atividade foram desenvolvidas em parceria pela Universidade do Vale de Itajaí (Brasil) e Universidade Mayor de San Andrés (Bolívia). Em Itajaí as análises foram desenvolvidas no departamento de Parasitologia, pela aluna de graduação do curso de Ciências Farmacêuticas Rafaela Schramm de Borba, orientada pela professora Iriane Eger Mangrich. No Chile os trabalhos foram desenvolvidos no Instituto de Investigações Fármaco-Bioquímicas, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e Bioquímicas, na Universidade Mayor de San Andrés por alunos de graduação sob a orientação do professor Alberto Gimenez.

Tipo parasitário

Neste estudo foram utilizadas formas de cultura epimastigotas da cepa Y de *Trypanosoma cruzi* e promastigotas 575 e PH8 de *Leishmania amazonensis*, da M2903 *L. brasiliensis* e da PP75 da *L. donovani*. Os parasitos foram mantidos por repiques semanais em meio LIT (infusão de triptase hepática) suplementado com 10% de soro bovino fetal (SBF) ou no caso das formas de *Leishmania* em meio Schneider suplementado com 5% de SBF inativado e 10 µg/mL de estreptomicina e 10µg/mL de ampicilina a 26 °C.

Para os ensaios de atividade dos diferentes derivados avaliados, os parasitos foram coletados no quinto dia de crescimento, lavados três vezes em PBS (tampão salina fosfato) pH 7,4 e centrifugados a 1500 rpm durante 10 minutos. Em seguida, os parasitos foram suspensos em meio de cultura LIT + 10% SBF e a concentração foi ajustada para $5,0 \times 10^6$ parasitos/mL (GUPTA et al., 2005).

Atividade in vitro

Os diferentes derivados avaliados foram solubilizados em DMSO, na concentração de 50 µm/mL, esterilizadas em Millipore de 0,45 µm e mantidas a 4 °C até o seu uso. Foram cultivados 190 µL da suspensão de parasitas ($5,0 \times 10^6$ parasitas/mL) por 72 horas a 28 °C em placas de 96 orifícios na presença ou na ausência de diferentes concentrações dos compostos (250, 125, 62, 31, 15, 8 e 4 µg/mL). Como controle foi utilizado o DMSO 1% e os fármacos de referência benzonidazol (30 µg/mL), pentamidina (50-100 µg/mL) ou anfotericina B (10 µg/mL), utilizados no tratamento contra *T. cruzi* e *L. amazonensis*, respectivamente.

A atividade antiparasitária dos derivados foi determinada pela redução da motilidade e o crescimento parasitário, observados em microscópio óptico. A determinação do número de parasitas foi realizada através da contagem em câmara de Neubauer. A CI_{50} os derivados ativos foi determinada através da interpolação linear da curva obtida pelo plot do logaritmo da concentração versus a percentagem de inibição. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

Avaliação citotóxica, integridade do crescimento celular

Os derivados com atividade antiparasitária tiveram seu efeito citotóxico determinada *in vitro*, conforme descrito por SIEUWERTS e cols (1995). Para tanto, diferentes concentrações dos derivados ativos foram incubadas por 48 horas a 37 °C

em 5 % de CO₂ na presença de células Vero em placas de 96 orifícios. Em seguida, foram acrescentados 50 µL da solução de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difeniltetrazolium (MTT) por poço. Após as 3 horas de incubação a 37 °C, o MTT não reagente foi cuidadosamente removido e foram acrescentados 100 µL de DMSO por poço, no intuito da dissolução dos cristais, em seguida foi determinada a densidade óptica a 570 nm.

A integridade do crescimento celular foi avaliada através da visualização em microscópio invertido, imediatamente antes da aplicação do MTT.

Cálculo do índice de seletividade

O índice de seletividade é obtido pela razão entre a citotoxicidade celular (CC₅₀) e a atividade antiparasitária (CI₅₀) do derivado avaliado. Este índice indica se o derivado tem uma atividade tóxica seletiva contra o parasita ou se o seu efeito tóxico é inespecífico, agindo sobre qualquer célula. Ou seja, quanto maior o IS, mais promissora é a molécula.

Por convenção os derivados avaliados que apresentaram IS > 5 foram avaliados contra formas intracelulares do parasita (tanto para *T. cruzi* como para *Leishmania spp.*), ou seja podem ter continuidade nos estudos de atividade antiparasitaria *in vitro*.

4.3. MÉTODOS TEÓRICOS PARA AVALIAÇÃO DA ESTRUTURA-ATIVIDADE

4.3.1. Regra dos cinco de Lipinski.

Foram utilizados modelos computacionais para estimar a solubilidade e permeabilidade dos derivados sintetizados, de acordo com alguns parâmetros físico-químicos propostos por Lipinski e cols. (2001). Esta regra prediz moléculas com baixa absorção e permeabilidade quando as mesmas apresentam mais de 5 doadores de ligação hidrogênio, acima de 10 aceptores de ligação hidrogênio, peso molecular superior a 500 e valores de log P (ClogP) acima de 5 (ou MlogP > 4,15).

Os valores do peso molecular (PM), milog P, aceptores de ligação hidrogênio (N + O), doadores de ligação hidrogênio (NH + OH), número de ligações rotáveis, área de superfície polar e o número de violações foram obtidos a partir do programa

“Free molinspiration” disponibilizado on line, através do JME Editor, cortesia de Peter Ertl da Novartis, disponível no site: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.

4.3.2. Método de Topliss

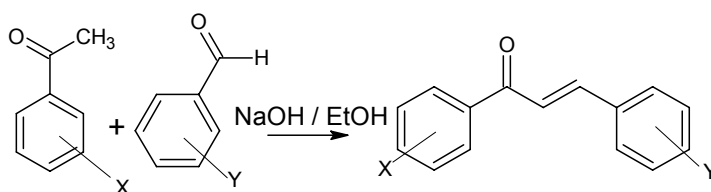
Em um procedimento manual não estatístico para a aplicação dos princípios de Hansh, foram selecionados e sintetizados uma série de análogos possuindo diferentes grupos substituintes no anel benzênico. Inicialmente foram selecionados grupos de análogos cuja síntese consiste de compostos aromáticos substituídos com os grupos: 4-Cl, 3,4-Cl₂, 4-OCH₃, 4-CH₃. Esta série de cinco derivados compreende a seleção inicial para o esquema operacional para substituição aromática proposto previamente por Topliss (TOPLISS, 1972). Os resultados das avaliações biológicas realizadas para os derivados sintetizados foram ordenados e comparados mediante diversos parâmetros em função da potência biológica, para estes cinco grupos substituintes, conforme listado por Topliss (TOPLISS, 1977).

Quando possível foram deduzidos os prováveis parâmetros relacionados à atividade biológica, fornecendo orientações na seleção de novos substituintes.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. SÍNTESE DAS 1,3-DIARIL-2-PROPEN-1-ONAS

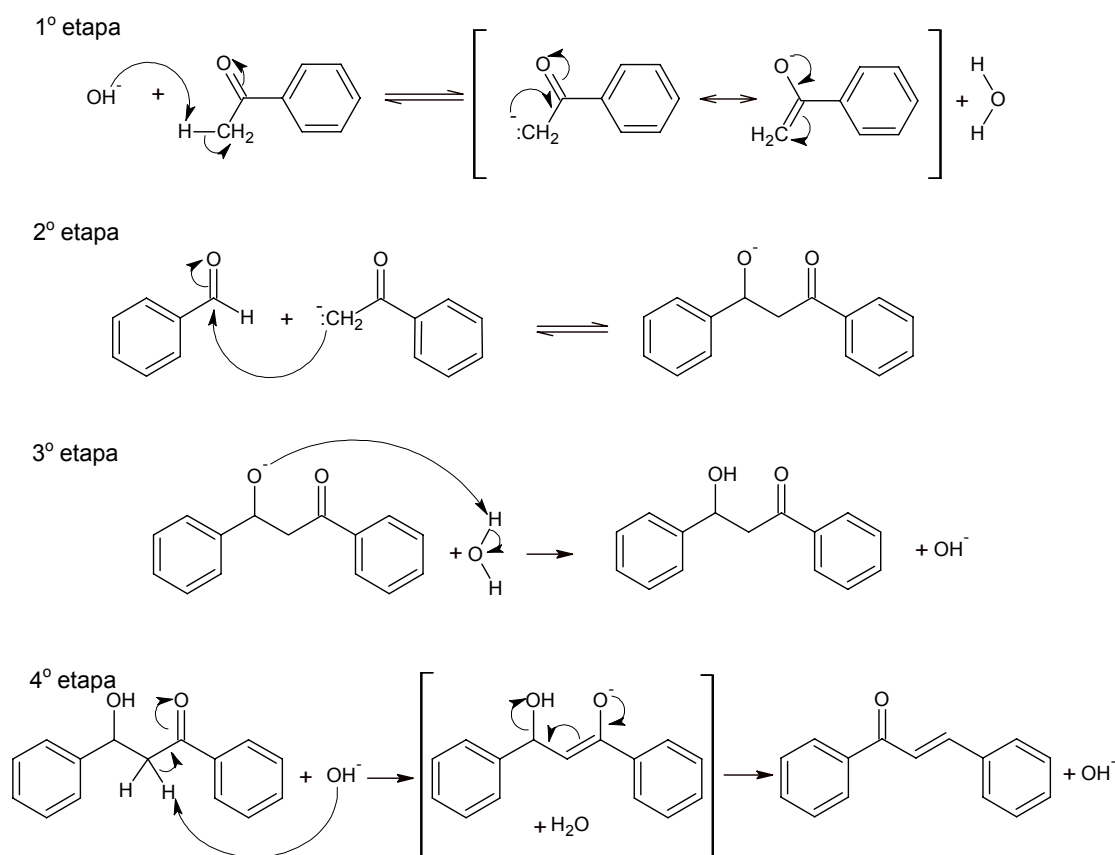
As 1,3-diaril-2-propen-1-onas foram sintetizadas, reagindo-se quantidades equimolares (0,05 mol) de diferentes acetofenonas substituídas com diferentes benzaldeídos, através de uma condensação aldólica de Claisen-Schmidt segundo uma derivação do método geral, conforme pode ser visto no Esquema 4 (CORRÊA et al., 2001).



- (41) X = Y = H; (42) X = H, Y = 4-Cl; (43) X = Cl, Y = H; (44) X = H, Y = 3,4Cl₂;
(45) X = 3,4Cl₂, Y = H; (46) X = H, Y = 4-OCH₃; (47) X = 4-OCH₃, Y = H ;
(48) X = H, Y = 4-CH₃; (49) X = 4-CH₃, Y = H; (50) X = 4-CH₃, Y = 4-Cl;
(51) X = 4-Cl, Y = 4-Cl; (52) X = 4-OCH₃, Y = 4-Cl; (53) X = 3,4-Cl₂, Y = 4-Cl;
(54) X = 4-CH₃, Y = 4-CH₃; (55) X = 4-CH₃, Y = 3,4-Cl₂; (56) X = 4-CH₃, Y = 4-OCH₃.

Esquema 4. Reação geral síntese de 1,3-diaril-2-propen-1-onas

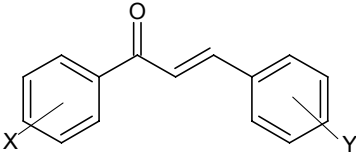
O mecanismo destas reações de condensação aldólica ocorre em quatro etapas (CLAISEN & LAPAREDE, 1981; SCHMIDT, 1981; SMITH & MARCH, 2001) (Esquema 5). Na primeira delas, ocorre a remoção de um próton do carbono metílico proveniente da acetofenona, através da catálise básica promovida pelo NaOH, ocorrendo a formação do íon enolato que se estabiliza pela ressonância. Na segunda etapa este, age como nucleófilo (carbânion) atacando o carbono carbonílico dos diferentes aldeídos aromáticos, produzindo um alcóxido que na terceira etapa remove um próton de uma molécula de água para formar o aldol. Na quarta, e última etapa, ocorreu a remoção do hidrogênio α , devido à sua acidez. E, em seguida, a eliminação da hidroxila β formando a dupla ligação. E desta forma, a estabilização do produto final pela ressonância das duplas ligações conjugadas.



Esquema 5. Mecanismo de condensação aldólica das 1,3-diaril-2-propen-1-onas

Foram obtidos bons rendimentos na sínteses dos derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas variando entre 74-96 %, não foi possível observar padrões eletrônicos de substituição. Os valores de R_f apresentados na Tabela 4 foram calculados utilizando como eluente hexano:acetato de etila (80:20) com o objetivos de facilitar posteriores identificações na formação dos derivados. Outros dados analíticos também podem ser verificados na Tabela 4. Todos os derivados foram purificados através de recristalização em etanol cerca de 10 mL por grama de produto. Não foram necessários outros métodos para purificação dos produtos obtidos. A pureza dos derivados sintetizados foi analisada através da cromatografia de camada delgada, comparação dos pontos de fusão obtidos com os dados fornecidos pela literatura e espectroscopia no infra-vermelho e RMN ^1H .

Tabela 4. Dados analíticos 1,3-diaril-2-propen-1-onas



Nº	X	Y	Rend. %*	Tempo (horas)	T.f. (°C) obtido	T.f. (°C) literatura	(R _f)
41	H	H	77	6	55-56	56-57	0,67
42	H	4-Cl	74	4	113-115	115-116	0,68
43	4-Cl	H	95	4,5	92-95	96-97	0,65
44	H	3,4-Cl ₂	88	3,5	114-115	114-115	0,72
45	3,4-Cl ₂	H	68	3,5	96-100	96-100	0,66
46	H	4-OCH ₃	95	10	116-118	114-116	0,52
47	4-OCH ₃	H	78	9	109-110	107-108	0,51
48	H	4-CH ₃	90	12	95-99	98-100	0,69
49	4-CH ₃	H	80	13	70-74	69-75	0,59
50	4-CH ₃	4-Cl	75	6	122-125	125-127	0,61
51	4-Cl	4-Cl	89	7	156-158	155-157	0,68
52	4-OCH ₃	4-Cl	75	6,5	130-131	sd	0,58
53	3,4-Cl ₂	4-Cl	96	5	120-123	120-123	0,69
54	4-CH ₃	4-CH ₃	83	15	126-128	129-132	0,76
55	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	80	8	142-145	sd	0,60
56	4-CH ₃	4-OCH ₃	85	16	91-94	96-97	0,47

*Rendimentos referentes aos produtos não recristalizados.

sd – pontos de fusão não encontrados na literatura

R_f = fator de retenção, calculado no sistema de solvente hexano: acetato de etila 80: 20.

Os dados provenientes das análises espectroscópicas de infravermelho e RMN ¹H foram descritos na metodologia, no entanto o derivado (**54**) foi selecionado aleatoriamente, no intuito de caracterizar o perfil dos espectros obtidos. No espectro de infravermelho apresentado na Figura 3, verifica-se a presença de deformações axiais situadas em 1660 e 1603 cm⁻¹, referentes às ligações C=O e C=C, respectivamente, conforme descrito na literatura. (SILVERSTEIN, 1994).

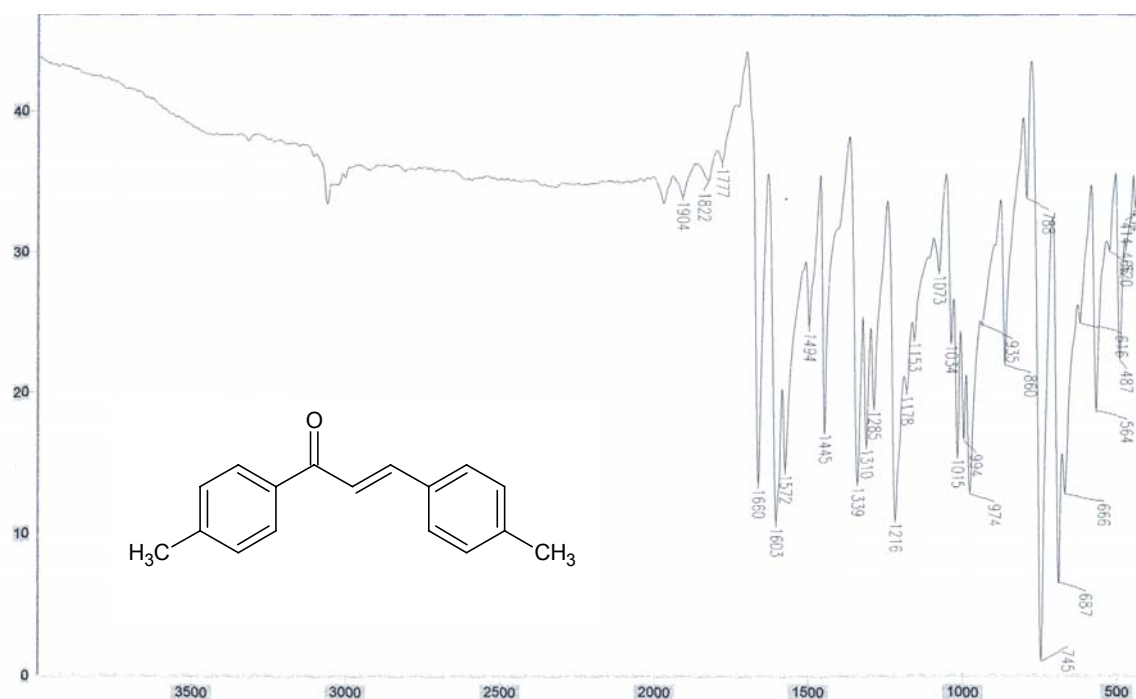


Figura 3. Espectro de infravermelho da (2E)-1,3-bis(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (**54**) (Pastilha de KBr, cm⁻¹).

Em geral as 1,3-diaril-2-propen-1-onas apresentam espectros semelhantes ao perfil apresentado pelo derivado (**54**) (Figura 4), sinais localizados na região de 7 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos, os hidrogênios olefínicos também aparecem nesta mesma região, sendo caracterizados pela constante de acoplamento. O sinal do solvente DMSO pode ser observado em 2,50 ppm, bem como o sinal da água no solvente em 3,35 ppm. Na expansão do espectro de RMN ¹H (Figura 5) podem ser observados os dubletos aromáticos na região de 8,06-7,25 ppm ($J= 8\text{Hz}$) e a presença dos hidrogênios olefínicos (H_{α} e H_{β}) acoplados entre si em 7,86 e 7,69 com constantes de acoplamento de 15,50Hz, conferindo ao grupo funcional alceno uma geometria *E*. Os sinais das metilas podem ser observados em 2,34 e 3,40 ppm (Figura 4).

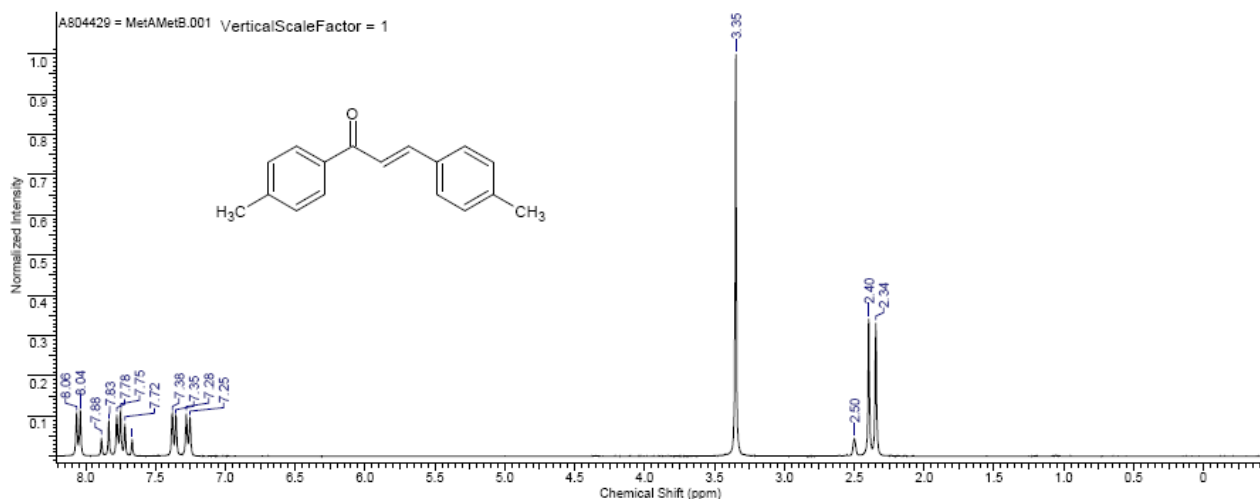


Figura 4. Espectro de RMN ^1H da (2E)-1,3-bis(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (**54**), (DMSO, 300MHz).

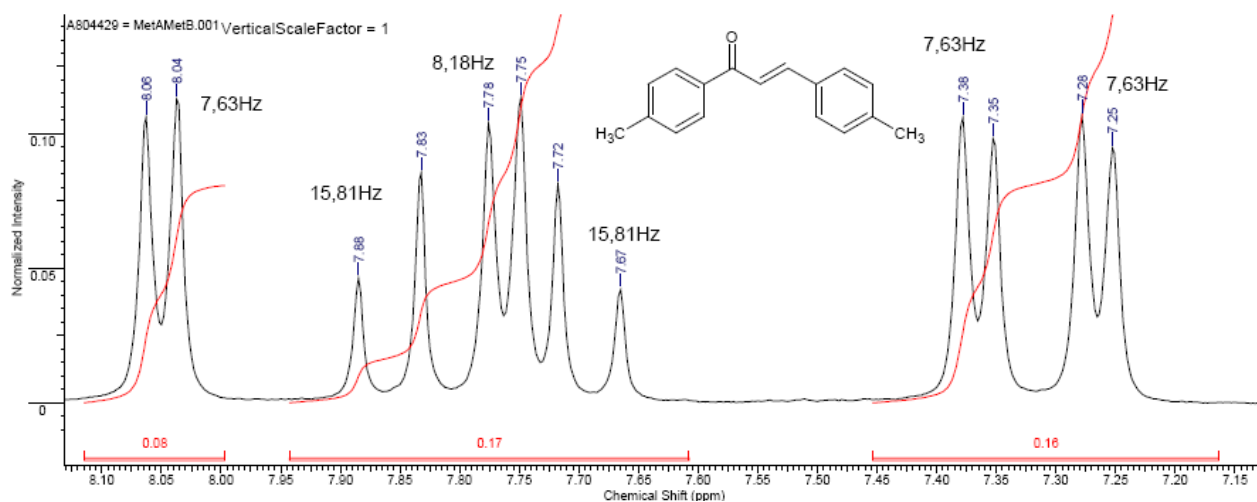


Figura 5. Ampliação do espectro de RMN ^1H da (2E)-1,3-bis(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (**54**), (DMSO, 300MHz).

Somente para o derivado (**54**) foi avaliado o espectro de RMN¹³C, no intuito de caracterizar a série das 1,3-diaril-2-propen-1-onas. Podem-se observar os sinais das metilas em 21,03 e 21,14 ppm, dos carbonos aromáticos CH na região entre 128,58-143,45 ppm, sendo os carbonos olefínicos localizados em 121,01 (C α) e 143,68 ppm (C β), a carbonila pode ser observada em 188,58 ppm (Figura 6).

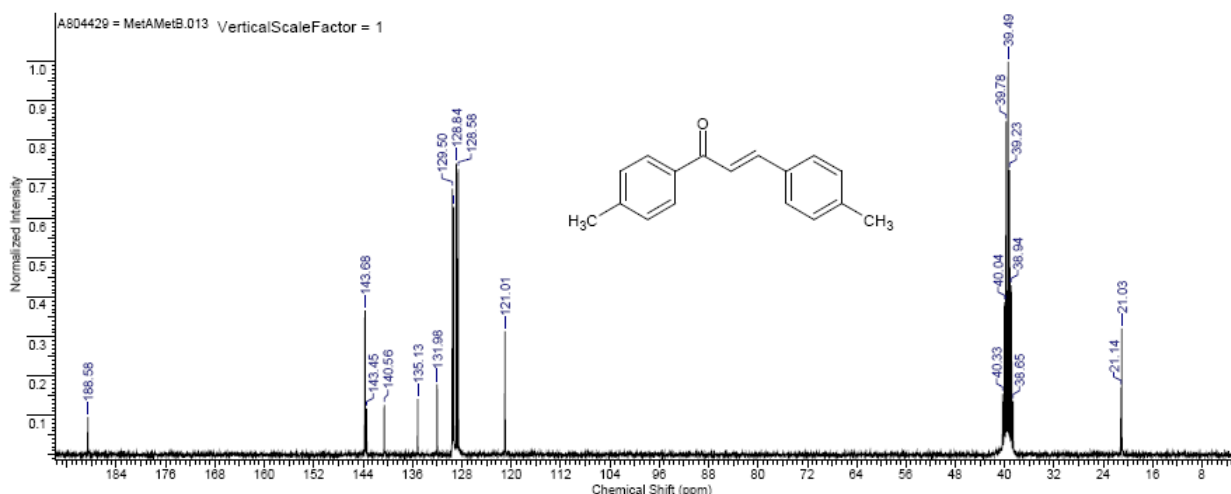


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C da (2E)-1,3-bis(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (**54**), (DMSO, 300MHz).

Todas as 1,3-diaril-2-propen-1-onas aqui sintetizadas já foram relatadas na literatura. O objetivo de sintetizar estes derivados foi de avaliar sua atividade antinociceptiva, bem como utilizá-los como precursores para a síntese de novos derivados pirazolínicos, sulfonilpirazolínicos, hidrazona, tiouréias e uréias, descritos nas páginas seguintes.

5.1.1. Atividade antinociceptiva dos derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas

Algumas das 1,3-diaril-2-propen-1-onas sintetizadas neste trabalho, já haviam sido avaliadas pelo NIQFAR, no modelo antinociceptivo, em um trabalho anterior (CORREA et al., 2001). Estes derivados apresentaram significativa atividade antinociceptiva nos modelos de dor neurogênica e anti-inflamatória, com valores cerca de 20 vezes superiores quando comparados aos fármacos de referência AAS e acetaminofeno (CORREA et al., 2001).

Em continuidade aos estudos biológicos relacionados aos derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas já realizados pelo NIQFAR, no intuito de facilitar a comparação dos resultados biológicos antinociceptivos entre as 1,3-diaril-2-propen-1-onas e seus derivados pirazolínicos, sulfonilpirazolínicos, hidrazonas, tiourenil-chalconas e urenil-chalconas aqui sintetizados, todos os derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas sintetizados foram novamente avaliados no modelo de dor induzida pelo ácido

acético, em virtude que nem todos os derivados haviam sido avaliados neste modelo e para validar os resultados já obtidos.

Os resultados observados na Tabela 5 indicam presença de atividade antinociceptiva com percentuais de inibição máxima variando de 18- 93 %. Os compostos que apresentaram melhores percentuais de inibição foram selecionados para a obtenção da DI_{50} .

Tabela 5. Efeitos antinociceptivos das 1,3-diaril-2-propen-1-onas em comparação com fármacos analgésicos não esteroidais (AAS, Dipirona e Acetaminofeno) administrados intraperitoneal em camundongos, no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético.

Nº	X	Y	Dose ($\mu\text{mol/kg}$)	DI_{50} ($\mu\text{mol/kg}$) ^a i.p.	IM (%) ^b
41	H	H	46,62	99,7 (44,2 - 224,6)	75,0 \pm 4,0 **
42	H	4-Cl	40,90	113,4 (76,7 - 167,8)	80,0 \pm 1,0 **
43	4-Cl	H	40,90	13,0 (8,8 - 19,5)	93,0 \pm 1,0 **
44	H	3,4-Cl	35,84	-	29,7 \pm 4,0 ^{ns}
45	3,4-Cl	H	35,84	9,0 (5,0 - 15,8)	91,0 \pm 4,0 **
46	H	4-OCH ₃	41,67	-	18,0 \pm 3,7 ^{ns}
47	4-OCH ₃	H	41,67	-	53,0 \pm 2,1 **
48	H	4-CH ₃	44,64	-	56,0 \pm 2,5 **
49	4-CH ₃	H	44,64	137,8 (103,1-184,2)	88,0 \pm 3,0 **
50	4-CH ₃	4-Cl	38,68	35,5 (28,8 - 43,6)	84,0 \pm 3,0 **
51	4-Cl	4-Cl	35,84	108,3 (64,9 - 176,9)	85,0 \pm 5,0 **
52	4-OCH ₃	4-Cl	36,70	-	41,8 \pm 2,0 **
53	3,4-Cl	4-Cl	31,90	16,0 (11,8 - 21,8)	97,0 \pm 2,0 **
54	4-CH ₃	4-CH ₃	42,37	-	42,1 \pm 2,0 **
55	4-CH ₃	3,4-Cl	34,13	-	70,0 \pm 1,3 **
56	4-CH ₃	4-OCH ₃	39,37	-	65,3 \pm 2,0 **
AAS	-	-	55,51	133,2 (73,0 - 243,1)	35,0 \pm 2,0 **
Dipirona	-	-	23,89	162,0 (88,0 - 296,0)	33,0 \pm 3,5 **
ACE	-	-	66,15	125,0 (104,0 - 150,0)	38,0 \pm 1,0 **

^aLimite de confiança de 95%; ^bInibição máxima; ^{ns} valor não significativo; - DI_{50} não avaliada; ** $p < 0,01$ em comparação ao grupo controle.

Os melhores resultados foram obtidos para os derivados **(41)**, **(42)**, **(43)**, **(45)**, **(49)**, **(50)**, **(51)** e **(53)**, conforme pode ser observados na Tabela 5, com percentuais de inibição máxima variando entre 75- 93 %. Estes apresentaram valores de DI_{50} entre 9,0-137,8 $\mu\text{mol/kg}$, com a exceção do derivado **(49)**, todos os demais

apresentaram valores de DI_{50} inferiores aos obtidos com os fármacos de referência AAS, acetaminofeno e dipirona neste mesmo modelo experimental. Destaque para o derivado **(45)** que apresentou um perfil antinociceptivo muito promissor com um valor de DI_{50} de 9,0 (5,0-15,8) $\mu\text{mol/kg}$.

A análise dos resultados nos permite sugerir que a presença dos substituintes 4-Cl e 3,4-Cl₂, esteja relacionada aos melhores resultados de antinocicepção. Resultados semelhantes foram obtidos para as série das 1-aminofenil- e 1-amidofenil-3-fenil-2-propen-1-onas, avaliadas em trabalhos anteriores, em que os compostos mais ativos contavam com a presença de grupamentos retiradores de elétrons no anel com substituinte X, como 3,4-Cl₂ e NO₂, sendo cerca de 34-100 vezes mais ativos que os fármacos de referência AAS e ACE (CAMPOS-BUZZI et al., 2007a; CAMPOS-BUZZI, 2007b). No entanto, não foi possível, até o momento, encontrar indícios de relação estrutura atividade para os compostos desta série.

As 1,3-diaril-2-propen-1-onas **(43)**, **(45)**, **(50)**, **(53)** que apresentaram interessante atividade antinociceptiva, já haviam sido avaliadas mediante o teste da formalina, neste teste não foi observada atividade antinociceptiva na primeira fase referente a dor neurogênica, no entanto, para a segunda fase, a qual se refere a dor inflamatória, as chalconas apresentaram valores de DI_{50} de 111,5 (50,5 – 243,7); 204,2 (149,3 – 278,0); 36,5 (24,7 – 54,4) e 24,7 (15,2 – 39,2) $\mu\text{mol/kg}$, respectivamente (SANDRINI & RAUBER., 2000). Em comparação aos fármacos de referência os derivados **(50)** e **(53)** apresentaram-se cerca de duas vezes mais ativos que o AAS com valores de 123,0 (77,0 – 209,0) $\mu\text{mol/kg}$ e o ACE com valor de 123,0 (77,0 – 209,0) $\mu\text{mol/kg}$ (CECHINEL-FILHO et al, 2000).

Alguns parâmetros estruturais relevantes para a predição teórica do perfil de biodisponibilidade oral, ditatos por Chris Lipinski, foram calculados para as 1,3-diaril-2-propen-1-onas sintetizadas (LIPINSKI et al., 2001). Estes parâmetros permitem identificar derivados promissores pontuando importantes propriedades físico-químicas e estruturais.

Segundo os dados observados na Tabela 6 onze derivados apresentaram valores adequados para os parâmetros propostos, indicando um bom perfil de biodisponibilidade oral, somente cinco da série violaram o parâmetro de log P adequado, fato que diminui a probabilidade de absorção e permeabilidade destes derivados quando administrados via oral.

Tabela 6. Previsão teórica da solubilidade e permeabilidade das 1,3-diaril-2-propen-1-onas segundo “Regra dos 5” de Lipinski.

Nº	n. atom	logP*	PM	n. ON ^a	n. OHNH ^b	n. lig. rot. ^c	PSA ^d	n. viol. ^e
41	16	3,811	208,26	1	0	3	17,071	0
42	17	4,489	242,705	1	0	3	17,071	0
43	17	4,489	242,705	1	0	3	17,071	0
44	18	5,095	277,15	1	0	3	17,071	1
45	18	5,095	277,15	1	0	3	17,071	1
46	18	3,868	238,286	2	0	4	26,305	0
47	18	3,868	238,286	2	0	4	26,305	0
48	17	4,260	222,287	1	0	3	17,071	0
49	17	4,260	222,287	1	0	3	17,071	0
50	18	4,938	256,732	1	0	3	17,071	0
51	18	5,167	277,15	1	0	3	17,071	1
52	19	4,546	272,731	2	0	4	26,305	0
53	19	5,773	311,595	1	0	3	17,071	1
54	18	4,708	236,314	1	0	3	17,071	0
55	19	5,544	291,177	1	0	3	17,071	1
56	19	4,316	252,313	2	0	4	26,305	0

* Método de predição do logP desenvolvido por Molinspiration (milogP2.2 - Novembro 2005).

^a Somatório das ligações aceptores e hidrogênio (N e O).

^b Somatório das ligações doadores de hidrogênio (NH e OH).

^c Número de ligações rotáveis.

^d Área de superfície polar.

^e Número de violações.

Os resultados obtidos na avaliação antinociceptiva no modelo do ácido acético (Tabela 5), bem como os obtidos anteriormente no modelo da formalina (SANDRINI & RAUBER., 2000) para as 1,3-diaril-2-propen-1-onas, permitem discutir posteriormente o aumento da efetividade dos derivados pirazolínicos, sulfonilpirazolínicos, hidrazonas, tiourenil-chalconas e urenil-chalconas sintetizados. No entanto, para a obtenção de indícios de relação estrutura atividade para os derivados desta série outros modelos de avaliação antinociceptiva são necessários.

5.1.2. Atividade antimicrobiana dos derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas

A atividade antibacteriana e antifúngica, dentre as inúmeras atividades biológicas relatadas ao esqueleto chalcônico, tem sido muito citada (ADEWUNMI, OGUNGBAMILA, OLUWADIYA, 1987; LÓPEZ et al., 2001; NIELSEN et al., 2004; NIELSEN et al., 2005; VALLA et al., 2006, CAMPOS-BUZZI, 2007). Apesar de considerarmos o grande potencial antimicrobiano, os derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas aqui sintetizados não foram avaliados mediante testes microbiológicos.

5.1.3. Atividade antiparasitária dos derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas

Nos últimos anos, diversos trabalhos têm evidenciado o potencial antiparasitário das 1,3-diaril-2-propen-1-onas contra as formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania spp.* e epimastigotas de *Tripanossoma cruzi* (LUNARDI et al., 2003; LIU et al., 2003; YUNES et al., 2006; BOECK et al., 2006; ANDRIGHETTI-FRÖHNER, et al., 2008).

Dando continuidade aos estudos realizados, nos departamentos de Farmácia da UNIVALI e Química da UFSC (SANDRINI & RAUBER, 2000; LUNARDI ET AL., 2003; BOECK et al., 2006; YUNES et al., 2006; BORBA, et al., 2007; ANDRIEGHETTI-FRÖHNER et al., 2008), oito dos derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas sintetizados neste trabalho foram avaliados contra formas epimastigotas de *T. cruzi* e promastigotas *L. amazonensis*, os demais compostos ainda estão sendo avaliados. Conforme pode ser observado na Tabela 7, os compostos não apresentaram resultados significativos, com a exceção do derivado **(41)** ativo contra a cepa Y de *T. cruzi*, com valor de CI_{50} de 99,53 (79,56-124,52) $\mu\text{mol/mL}$. Com relação aos resultados contra as formas amastigotas *L. amazonensis* (cepa 775) foi possível observar atividade antiparasitária com valores de CI_{50} que variaram de 27-135 $\mu\text{mol/mL}$, uma atividade que pode ser considerada baixa quando comparada aos fármacos de referência anfotericina B e pentamidina com valores de CI_{50} de 0,09 $\mu\text{mol/mL}$.

Visto a importância da ausência de efeitos tóxicos nas células do hospedeiro (PESSOTI et al., 2004), a citotoxicidade foi avaliada em células Vero para alguns destes derivados sintetizados. O derivado **(50)** apresentou a maior atividade antiparasitária com CI_{50} de 27,56 (18,06 – 42,07) $\mu\text{mol/mL}$. No entanto, mostrou alta citotoxicidade ($CC_{50} = 109,78$ (105,28 – 112,59) $\mu\text{mol/mL}$) o que gera um índice de seletividade (IS) de 3,98, considerado não significativo quando comparado aos fármacos de referência anfotericina B (>1000) e pentamidina (43,8), ou seja, a toxicidade deste derivado foi considerada inespecífica, uma vez que por convenção, somente valores de IS acima de 5 são considerados específicos contra o parasita.

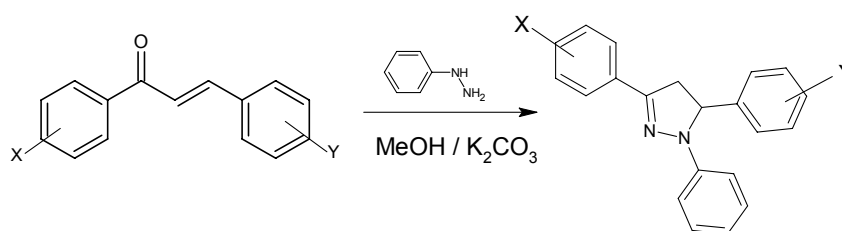
Tabela 7. Avaliação da atividade antiparasitária das 1,3-diaril-2-propen-1-onas (**41-56**) contra formas promastigosta de *Leishmania amazonensis* e epimastigostas de *Trypanosoma cruzi* em comparação com os fármacos de referência.

Nº	CI ₅₀ (µmol/mL)		Célula Vero CC ₅₀ (µmol/ml)
	<i>L. amazonensis</i> (cepa 775)	<i>T. cruzi</i> (cepa Y)	
41	36,56 (32,01 – 41,75)	99,53 (79,56-124,52)	85,08 (56,48 – 122,20)
42	40,93 (33,0 – 50,77)	Sem atividade	61,40 (58,71 – 64,22)
43	-	-	-
44	-	-	-
45	-	-	-
46	-	-	-
47	-	-	-
48	-	-	-
49	-	-	-
50	27,56 (18,06 – 42,07)	Sem atividade	109,78 (105,28 – 112,59)
51	51,11 (23,17 – 112,75)	Sem atividade	176,24 (153,24 – 204,26)
52	59,88 (51,20 – 70,02)	Sem atividade	178,49 (171,70 – 185,56)
53	135,54 (130,32 – 140,96)	Sem atividade	80,94 (75,78 – 86,45)
54	99,25 (90,50 – 108,86)	Sem atividade	117,78 (130,28 – 242,59)
55	117,95 (116,66 – 119,33)	Sem atividade	151,0 (142,62 – 159,88)
56	-	-	-
Benzonidazol	-	12,0 (8,68 – 16,61)	-
Pentamidina	0,096 (0,059 - 0,150)	4,225 (3,671 - 4,863)	43,8
Anfotericina	0,089 (0,080 – 0,098)	>100	>1000

A presença de atividade ainda que pouco significativa dos derivados (**41**), (**42**), (**50**) e (**51**), novas modificações estruturais podem ser planejadas, no intuito de obter moléculas mais ativas, uma vez que os fármacos normalmente utilizados para o tratamento das Leishmanioses (antimoniais pentavalentes, como a pentamidina) vêm demonstrando um significativo aumento de cepas resistentes e diversos efeitos colaterais devido à alta toxicidade.

5.2. SÍNTESE DOS DERIVADOS 1,3,5-TRIARIL-2-PIRAZOLÍNICOS

Os derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos foram sintetizados, reagindo-se diretamente 1 mmol de 1,3-diaril-2-propen-1-ona com 2 mmol de fenilidrazina, na presença de carbonato de cálcio sob refluxo (75 °C) em metanol, conforme descrito anteriormente (GHOMI-SAFAEL et al., 2006). Dos dez derivados sintetizados (**57-66**) dois deles são inéditos (**65-66**) (Esquema 6).



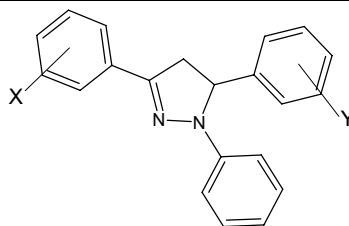
- (57) X = Y = H; (58) X = H, Y = 4-Cl; (59) X = 4-CH₃, Y = H; (60) X = 4-CH₃, Y = 4-Cl;
 (61) X = 4-Cl, Y = 4-Cl; (62) X = 4-OCH₃, Y = 4-Cl; (63) X = 4-CH₃, Y = OCH₃;
 (64) X = 4-CH₃, Y = 4-CH₃; (65) X = 4-CH₃, Y = 3,4-Cl₂; (66) X = 3,4-Cl₂, Y = 4-Cl.

Esquema 6. Rota de síntese dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos

Em relação a escolha dos substituintes, primeiramente foram sintetizados os derivados (57), (58) e (59) os quais foram avaliados no modelo de nocicepção do ácido acético. Em virtude dos promissores resultados biológicos observados (Tabela 8) para os derivados (57), (58) e (59), outros derivados foram sintetizados mantendo o substituinte metil no anel com substituintes X ou cloro no anel com substituinte Y, e variando um dos anéis com os substituintes de Topliss (1972) (4-CH₃; 4-OCH₃; 4-Cl; 3,4-Cl₂; -H), uma vez que ambos os substituintes (X = metil e Y = cloro) otimizaram os resultados biológicos obtidos com o derivado (57) não substituído. A indicação de Topliss consiste em um modelo não estatístico utilizado para predizer quais grupos substituintes podem aumentar significativamente à atividade biológica (TOPLISS, 1977; 1993).

As reações foram acompanhadas por CCD utilizando solventes como hexano: acetato de etila nas concentrações 90:10 e 80:20 e, a formação do produto foi facilmente acompanhada devido as propriedades fluorescentes do anel pirazolínico observadas nas placas de CCD quando visualizadas sob luz ultravioleta com comprimento de onda de 290-320 nm (ondas curtas). Isto ocorre devido a alta capacidade de transferência intramolecular de elétrons e características fotoelétricas do anel pirazolínico, em função do sistema conjugado (-N¹-N²=C³-), já relatadas na introdução deste trabalho (BARBERA et al., 1998; LU et al., 2000; YANG, et al., 2003; JIANG et al., 2003; BAI et al., 2007).

Tabela 8. Dados analíticos dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos



Nº	X	Y	Tempo min	Rend. %*	T.f. (°C) Obtido	T.f. (°C) literatura	R _f
57	H	H	80	72	139-141	135-136	0,77
58	H	4-Cl	30	43	142-144	147-149	0,69
59	4-CH ₃	H	100	50	154-156	152-154	0,74
60	4-CH ₃	4-Cl	60	45	146-148	142-145	0,70
61	4-Cl	4-Cl	30	58	167-169	167-169	0,64
62	4-OCH ₃	4-Cl	70	40	157-159	160-161	0,52
63	4-CH ₃	4-OCH ₃	180	67	143-145	140-142	0,51
64	4-CH ₃	4-CH ₃	180	60	148-150	143-145	0,67
65	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	60	50	125-127	i	0,56
66	3,4-Cl ₂	4-Cl	50	55	147-149	i	0,48

* Rendimentos referentes aos produtos recristalizados.

i - Produtos inéditos.

R_f - fator de retenção, calculado no sistema de solvente hexano: acetato de etila 90: 10.

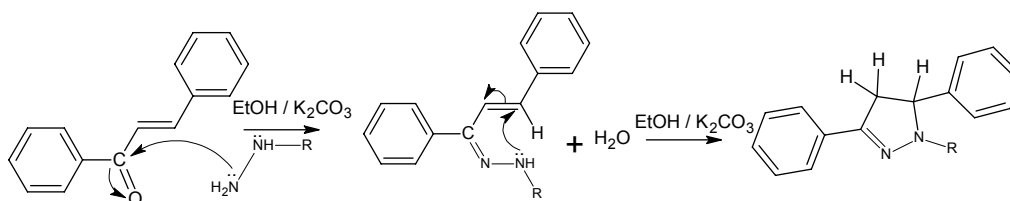
Os derivados sintetizados foram obtidos com rendimentos moderados a satisfatórios (40 - 72 %) após recristalização em etanol (Tabela 8), em geral apresentam aspecto cristalino e coloração amarela. O fator de retenção foi calculado utilizando como eluente hexano: acetato de etila (90:10), no intuito de facilitar a identificação dos mesmos em sínteses posteriores.

Todos os derivados foram caracterizados por CCD, ponto de fusão e espectroscopia de infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C, estando estes dados descritos na metodologia. Alguns derivados desta série sintetizada já haviam sido descritos na literatura como os derivados (**57**) e (**64**) por ANTO e cols (1983); (**58**), (**61**) e (**62**) por LEVAI (2005); (**59**), (**63**) por AGRAWAL & SONY (2004) e (**68**) por HUTCHINS e cols (1938), somente os derivados (**65**) e (**66**) são inéditos.

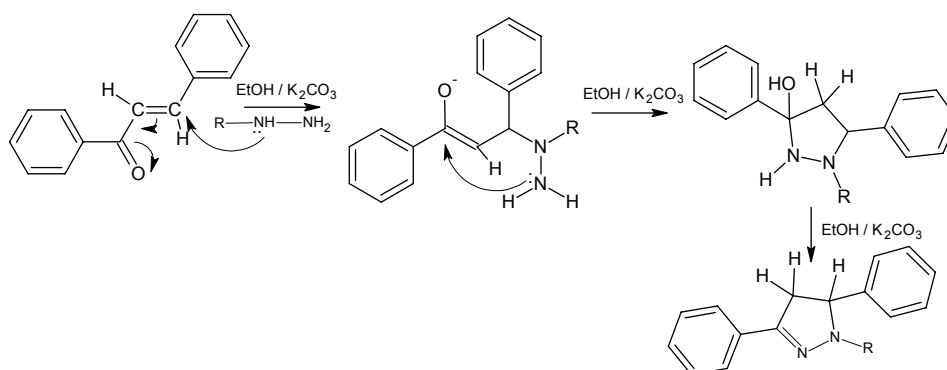
Em relação ao mecanismo reacional não há dúvidas que a reação ocorra via ciclização da chalcona, no entanto duas propostas são apresentadas originando os compostos aqui apresentados; na primeira proposta (EL-RAYES et al., 1984; LI, ZHANG & LIN, 2007) a hidrazina é adicionada primeiramente ao carbono carbonílico formando uma fenilidrazona que sofre subsequente ataque do nitrogênio 1 sobre a dupla ligação carbono-carbono gerando uma ciclização através da estereoseletividade dos tautômeros enamina-imina (R₂CH-CR=NR R₂C=CR-NHR),

processo comumente chamado de adição 1,2 (Esquema 7). A segunda proposta propõe que ocorra inicialmente com um ataque nucleofílico da hidrazina ao carbono β da chalcona havendo posterior ciclização através do ataque nucleofílico ao carbono carbonílico, processo conhecido como adição de Michael ou adição 1,4, sendo ainda possível uma competição entre os nitrogênios da hidrazina (BEHR, FUSCO & JARBOE, 1967; SAFAEL-GHOMI et al., 2006).

Mecanismo 1: Adição a carbonila (adição 1,2)



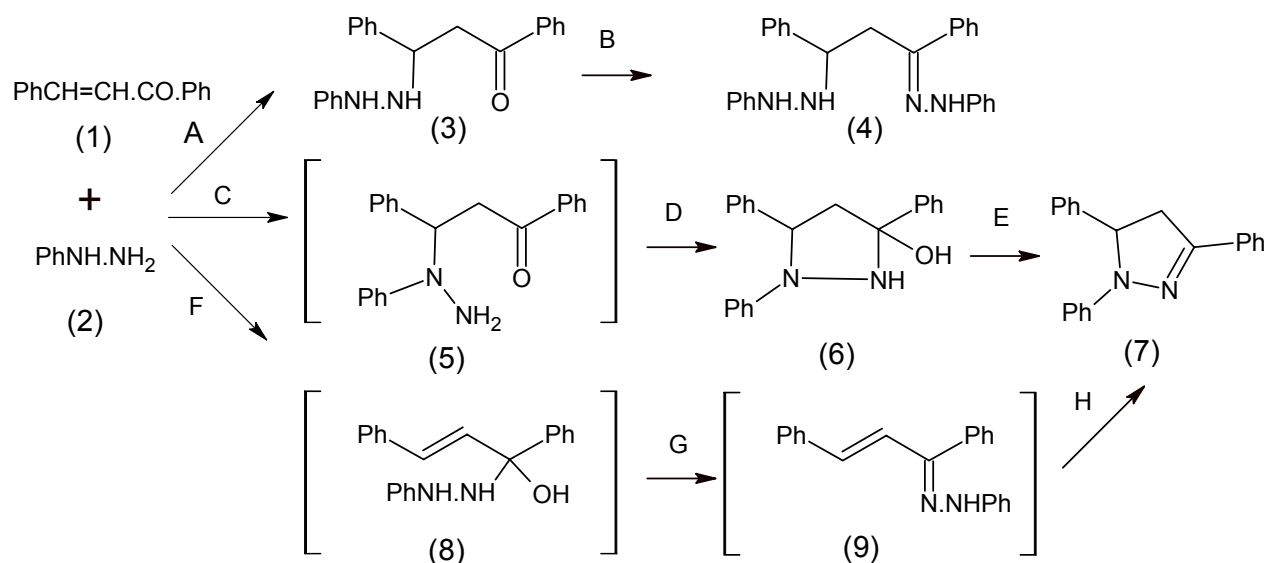
Mecanismo 2: Adição de Michael (adição 1,4)



Esquema 7: Mecanismos sugeridos para a formação das 1,3,5-triaril-2-pirazolinas

Alguns autores sustentam a hipótese de ocorrerem ambos os mecanismos sugeridos de um modo competitivo, conforme pode ser visto no Esquema 8 (BEHR, FUSCO & JARBOE, 1967; KENNY & ROBINSON, 1986).

Nos espectros dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos sintetizados (**57-66**) foi claramente observado a presença do derivado (7), sendo possível confirmar a ausência de formação de outros subprodutos, uma vez que os intermediários (3), (5) e (4) poderiam ser diferenciados pelos deslocamentos químicos da carbonila e da imina, os intermediários (8) e (9) pela presença dos carbonos e hidrogênios olefínicos e o deslocamento da imina e, o precursor (6) pela ausência do sinal da carbonila. Os deslocamentos químicos observados são consistentes com a teoria da formação dos derivados 1,3,4-triaril-2-pirazolínicos (Figuras 7, 8 e 9).



Esquema 8: Diferentes rotas reacionais propostas para reações entre 1,3-diaril-2-propen-1-onas e fenilidrazinas (adaptado de KENNY & ROBINSON, 1986).

Contudo, apesar destas informações não é possível afirmar se o processo de ciclização ocorre via adição 1,4 ou 1,2. Para tanto, seria necessário um estudo espectrofotométrico mais específico obtendo informações estruturais adicionais através da substituição isotópica dos nitrogênios (^{15}N) da fenilidrazina e dos carbonos (^{13}C) das chalconas, no intuito, de determinar a conectividade dos intermediários observados (BALDWIN, 1981; KENNY & ROBINSON, 1986).

A utilização de carbonato de potássio no meio reacional tem como papel atuar como catalisador básico, o qual na presença de um solvente polar prótico (metanol), aumenta a reatividade do nucleófilo nas reações de adição e ciclização intramolecular, reações estas que envolvem estados de transição estabilizados por solventes polares próticos (LOUPY, et al., 2001; SAFAEL-GHOMI, et al., 2005).

O derivado (**57**) foi selecionado para ilustrar o perfil dos espectros desta série. Na caracterização através da espectroscopia no infravermelho a primeira banda observada em 3444 cm^{-1} corresponde ao estiramento vibracional de O-H, referentes à água adsorvida na superfície, já as absorções observadas na região de $3100\text{-}3025\text{ cm}^{-1}$ são referentes aos estiramentos C-H (metileno e metino), sendo observados deslocamentos com a variação dos substituintes (Figura 7). Em geral, estas bandas de deformação axial, encontradas acima de 3000 cm^{-1} resultam das vibrações de anéis heteroaromáticos (SILVERSTEIN, BASSLER, MORRIL, 1994). Além destas bandas encontra-se a presença de absorções na região de 1590 cm^{-1} referente a

C=N e estiramentos C-N na região de 1120 cm^{-1} . Verificou-se a ausência da absorção referente à carbonila cetônica entre $1700\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$. Todos os estiramentos foram comparados a estruturas semelhantes observadas na literatura (BILGIN et al., 1993; EL-RAYYES et al., 1984; SAFAEL-GHOMI et al., 2006).

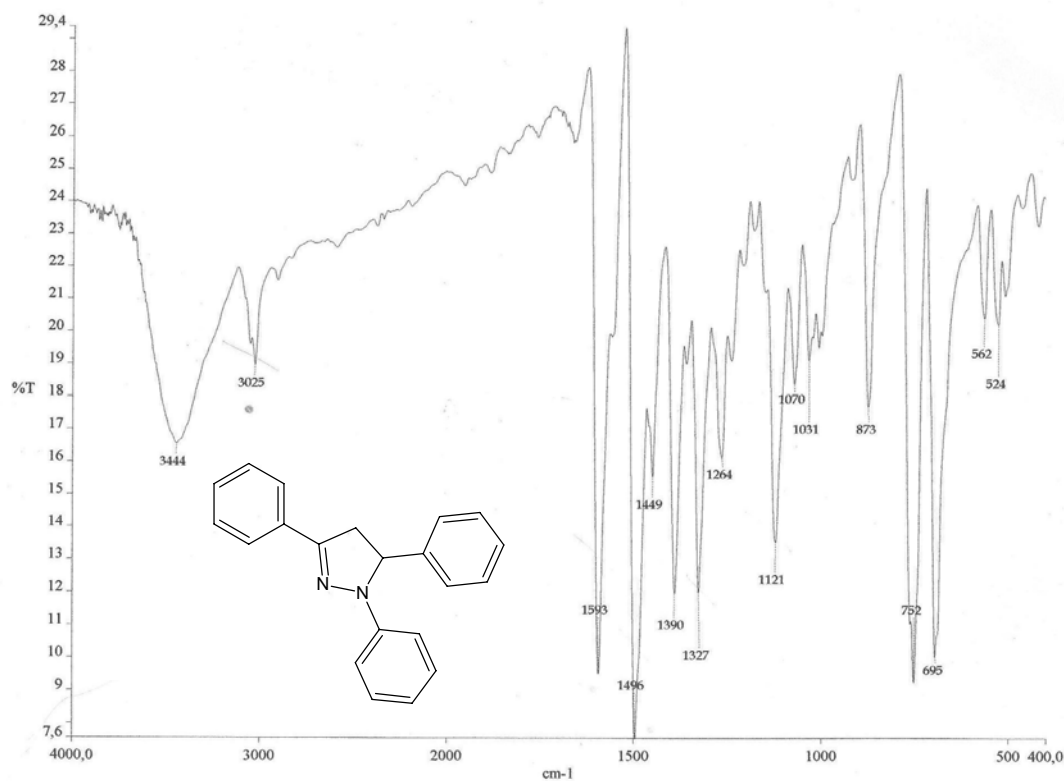


Figura 7. Espectro de infravermelho da 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**57**) (Pastilha de KBr, cm^{-1}).

A presença de um centro estereogênico na estrutura das 1,3,5-triaril-2-pirazolinas sintetizadas, sugere a formação de um par de enântiômeros provenientes do carbono quiral. Uma vez gerado o centro de quiralidade temos a presença do racemato proveniente do carbono quiral os quais são indistinguíveis através dos dados espectroscópicos; exceto pela possibilidade da execução de um NOE diferencial, utilizando um reagente quiral, o qual através da irradiação seletiva de um próton permitiria um aumento da intensidade dos sinais dos hidrogênios que estão mais próximos no espaço do hidrogênio irradiado. O espectro resultante seria a diferença entre o espectro irradiado e o espectro original, no entanto, esta análise está em andamento.

Uma amostra do derivado (**65**) foi submetida a análise em polarímetro, a inatividade óptica da amostra (resultado obtido de 0) indicada pela ausência de

desvio do plano de luz polarizada na concentração analisada sugere a presença do racemato.

A presença de um centro estereogênico vizinho a um grupo metilênico torna diastereostópicos os hidrogênios metilênicos do anel pirazolínico. Átomos diastereostópicos são diferentes em qualquer ambiente, e a maior consequência deste fato pode ser vista nos espectros de RMN, uma vez que os hidrogênios diastereotópicos apresentam diferentes deslocamentos, acoplando entre si e com o outro núcleo X com diferentes constantes de acoplamento. Diferentemente dos hidrogênios equivalentes ou enantiotópicos que são indistinguíveis no RMN, exceto quando são utilizados solventes quirais, neste caso, os hidrogênios enantiotópicos (e não equivalentes) aparecem com diferentes deslocamentos (SMITH & MARCH, 2006).

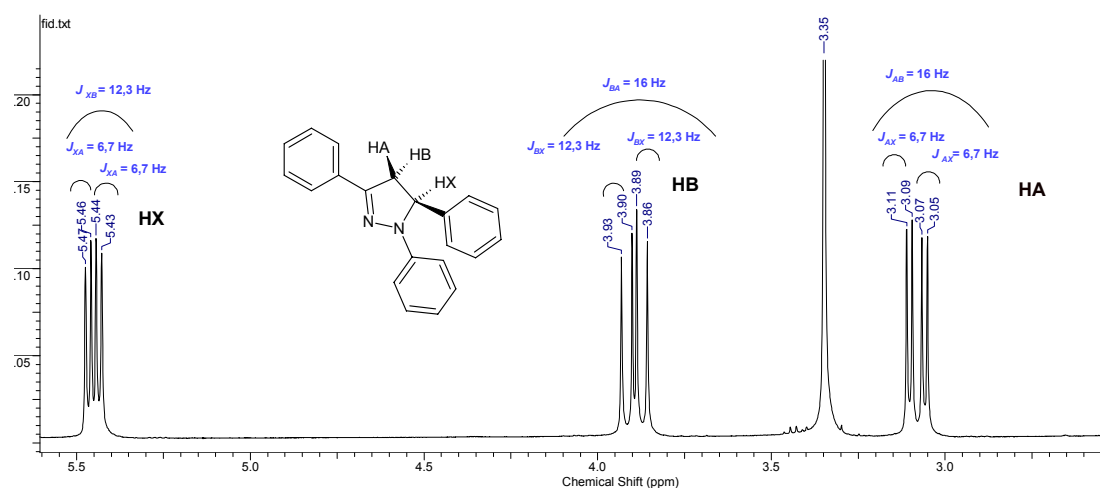


Figura 8. Expansão do espectro de RMN ^1H , estrutura e constantes de acoplamento da 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**57**), correspondente aos hidrogênios pirazolínicos (sistema ABX), (DMSO, 400MHz).

No espectro de RMN ^1H do derivado (**57**) (Figura 8), é possível observar três frequências de ressonância e três constantes de acoplamento diferentes, as quais constituem um típico sistema ABX, formado por três núcleos magnéticos, dentre os quais HA e HB possuem diferentes deslocamentos e constantes de acoplamento em relação ao núcleo HX, por este motivo são quimicamente chamados de hidrogênios anisómeros e anisógamos (SMITH & MARCH, 2001). O hidrogênio HX está separado dos outros dois por uma grande diferença de deslocamento químico

comparada aos acoplamentos J_{AX} e J_{BX} . Nos espectros de RMN cada hidrogênio do anel pirazolínico (HA, HB e HX) se apresenta na forma de um duplo duplete, o hidrogênio HX (metínico), no entanto, pode se apresentar como um tripleto de razão 1:2:1.

Analisando o sistema ABX, ampliado na Figura 8, verifica-se que o primeiro sinal (duplo duplete) em 3,08 ppm representa ao hidrogênio metilênico HA acoplado com o outro hidrogênio metilênico HB com um $J_{AB} = 16$ Hz e com o hidrogênio metínico HX com um $J_{AX} = 6,7$ Hz. O segundo sinal (duplo duplete) em 3,89 ppm é atribuído ao hidrogênio metilênico HB que acopla com o hidrogênio HA com um $J_{BA} = 16$ Hz e com o hidrogênio HX com um $J_{BX} = 12,3$ Hz. O duplo duplete referente ao terceiro sinal dos hidrogênios pirazolínicos HX, foi observado na região 5,43 ppm referente ao hidrogênio metínico HX que acopla com o HA e HB com acoplamentos de $J_{XA} = 6,7$ Hz e $J_{XB} = 12,3$ Hz, respectivamente.

Os hidrogênios ABX foram atribuídos aos sinais encontrados nos espectros de acordo com as constantes de acoplamento, montagem da estrutura em modelo tridimensional, cálculos dos ângulos pelo programa HyperChem e observação dos valores teóricos das constantes de acoplamento estimados pela Equação de Karplus (Figura 9). Os hidrogênios HB e HX foram designados no mesmo plano devido ao ângulo de ligação calculado de 1,35 graus com uma constante encontrada de 12,3 Hz, enquanto o hidrogênio HA foi designado em plano oposto devido ao ângulo de ligação calculado de 124 graus com uma constante encontrada de 6,7 Hz.

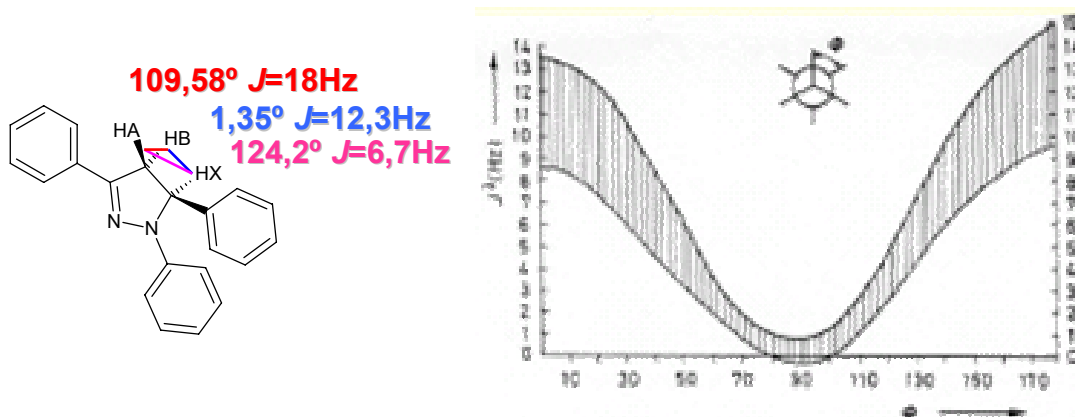


Figura 9. Atribuições dos hidrogênios HA, HB e HX do derivado 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (57), de acordo com os ângulos de ligação fornecidos pelo programa HyperChem e estimados pela Equação de Karplus.

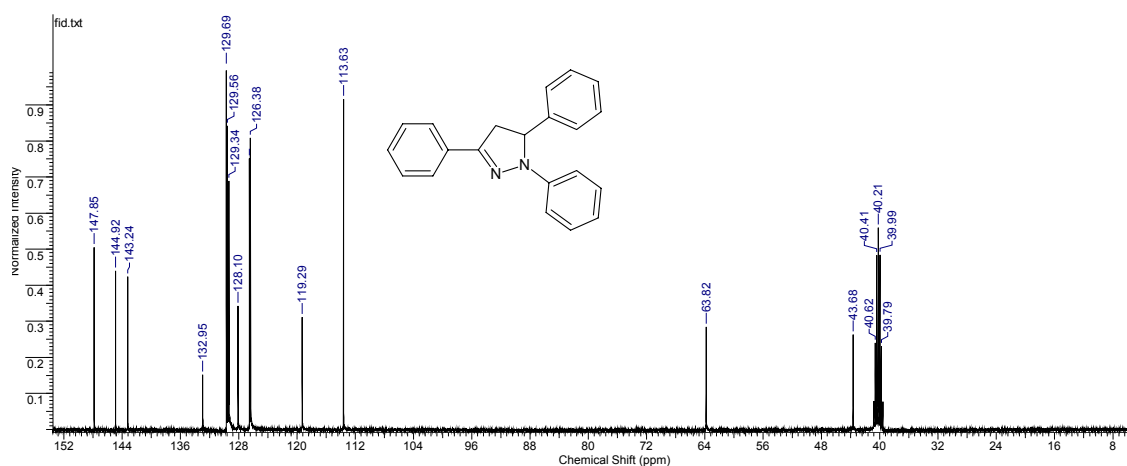


Figura 10. Espectro de RMN¹³C da 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**57**) (400MHz, DMSO/TMS).

Em relação ao espectro de RMN¹³C podem-se observar os sinais do metileno em 43 ppm, do metino em 63 ppm, dos carbonos aromáticos CH na região entre 113-129 ppm, os carbonos quaternários podem ser localizados na região entre 132-148 ppm, sendo o carbono quaternário do anel pirazolínico o mais deslocado na região 147-148 ppm (Figura 10).

5.2.1. Atividade antinociceptiva dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos

Recentemente uma série de 1,3-diaril-2-propen-1-onas e derivados pirazolínicos com marcada atividade antiinflamatória e analgésica têm sido relatados (AMIR et al., 2008; ZARGUI et al., 2007), o que impulsionou a avaliação antinociceptiva dos compostos 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos sintetizados neste trabalho.

Uma análise preliminar das 1,3,5-triaril-2-pirazolinas foi realizada no intuito de observar os efeitos analgésicos em comparação aos resultados já obtidos para as 1,3-diaril-2-propen-1-onas, seus precursores. Desta forma, o modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% administrado intraperitonealmente em uma dose de 10 mg/kg, foi selecionado para avaliação inicial dos compostos sintetizados.

Este modelo amplamente empregado para análise da atividade analgésica de diferentes tipos de compostos, uma vez que mostra boa correlação com a ação

analgésica encontrada em outros modelos pré-clínicos, bem como em estudos clínicos (CAMPOS-BUZZI et al., 2006; COSTA et al., 2007).

O modelo do ácido acético tem atuação indireta através da liberação de mediadores endógenos envolvidos na modulação da nocicepção, incluindo a bradicinina, serotonina, histamina e as prostaglandinas (WHITTLE, 1964). Ribeiro e colaboradores (2000) mostraram que a nocicepção induzida pelo ácido acético depende da liberação de citocinas, como a IL-1 β , TNF- α e a IL-8 a partir de macrófagos e basófilos residentes na cavidade abdominal, e que em conjunto com outros mediadores podem induzir a nocicepção característica observada nesse modelo.

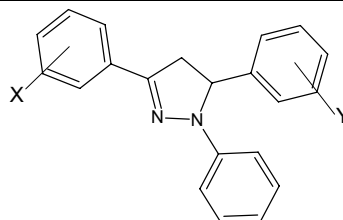
Conforme pode ser observado na Tabela 9, todos os derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos sintetizados, apresentaram atividades superiores aos fármacos utilizados como referência, tais como ácido acetil salicílico, acetaminofeno e dipirona, com inibições de 35,0; 38,0 e 33,0 %, respectivamente. Quando comparados aos percentuais de inibição das chalconas correspondentes houve um aumento considerável da atividade antinociceptiva, com a exceção do derivado **(62)** que apresentou um percentual de 49 % enquanto a sua chalcona correspondente **(53)** apresentou um percentual de 97 %.

Os melhores percentuais de inibição foram observados para os derivados com grupos sacadores de elétrons orientados na posição *para* no anel com substituinte Y e grupos doadores de elétrons orientados na posição *para* do anel com substituinte X, quando comparados aos compostos de posição contrária, no entanto a análise de outros modelos biológicos bem como de um maior número de moléculas se fazem necessárias para confirmação destes dados de influência eletrônica.

A partir deste estudo preliminar o derivado mais ativo **(60)** foi selecionado para uma análise mais detalhada neste e em outros modelos de dor. Para calcular a DI₅₀ foi necessário avaliá-lo nas doses de 10, 3, 1 mg/kg. Como pode ser observado na Figura 11, o derivado **(60)** apresentou um perfil dose-dependente com o valor de DI₅₀ de 7,40 (6,04 – 9,09) μ mol/kg.

Em comparação com os fármacos utilizados clinicamente o derivado **(60)** foi cerca de 17 vezes mais ativo que o AAS com um valor de DI₅₀ de 133 (73-243) μ mol/kg e o ACE com um valor de DI₅₀ de 125 (104-150) μ mol/kg e; 22 vezes mais ativo que a dipirona com um valor de DI₅₀ de 162 (88–296) μ mol/kg.

Tabela 9. Avaliação da atividade antinociceptiva das 1,3,5-triaril-2-pirazolininas no modelo de constrições induzidas pelo ácido acético em comparação com os fármacos analgésicos (AAS, acetaminofeno e dipirona).



Nº	X	Y	Dose ($\mu\text{mol/kg}$, i.p.)	% inibição
57	H	H	33,51	87,94 \pm 3,0 **
58	H	4-Cl	30,04	89,25 \pm 4,5 **
59	4-CH ₃	H	32,01	94,11 \pm 1,4 **
60	4-CH ₃	4-Cl	28,83	96,19 \pm 1,5 **
61	4-Cl	4-Cl	27,22	91,68 \pm 2,0 **
62	4-OCH ₃	4-Cl	27,59	49,00 \pm 3,7 **
63	4-CH ₃	4-OCH ₃	29,20	79,29 \pm 2,5 **
64	4-CH ₃	4-CH ₃	30,64	86,27 \pm 2,0 **
65	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	26,23	84,19 \pm 3,5 **
66	3,4-Cl ₂	4-Cl	24,89	56,68 \pm 3,9 **
AAS	-	-	55,51	35,0 \pm 2,0 **
Dipirona	-	-	23,89	33,0 \pm 3,5 **
ACE	-	-	66,15	38,0 \pm 1,0 **

Cada grupo representa uma média de seis a oito animais. Os compostos e os fármacos foram administrados intraperitonealmente na dosagem de 10 mg/kg. ** $p < 0,01$ em comparação ao grupo controle.

A presença de um anel pirazol tanto nos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos quanto no fármaco dipirona; considerado um antiinflamatório não esteroideal devido a ausência de efeitos colaterais comuns a esta classe, é uma interessante comparação que pode ser levada em consideração (CAMU & VANLERSBERGHE, 2002; MILANO et al., 2008).

O resultado antinociceptivo do derivado (**60**), no modelo do ácido acético, foi 5 vezes maior que o resultado apresentado para a sua 1,3-diaril-2-propen-1-ona correspondente (**50**) com valor de DI_{50} de 35,5 (28,8-43,6) $\mu\text{mol/kg}$.

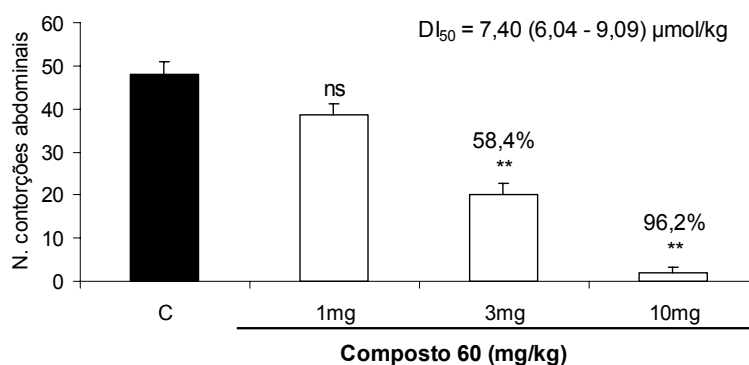


Figura 11. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**60**), no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético em camundongos, tratamento i.p. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo, ** $p < 0,01$ em comparação ao grupo controle.

Os significativos resultados apresentados no modelo do ácido acético pela via intraperitoneal estimulou-nos a avaliar o perfil antinociceptivo do derivado (**60**) mediante tratamento oral, utilizando uma dosagem de 100 mg/kg. Realizamos previamente uma análise teórica proposta por Lipinski e colaboradores (2001), no intuito de determinar um perfil de absorção e permeabilidade destes derivados. Foi realizada esta análise, no intuito, de identificar derivados como candidatos promissores a futuros fármacos, pontuando as mais importantes propriedades físico-químicas e estruturais características para um fármaco no contexto de nosso atual conhecimento.

Estas propriedades são tipicamente usadas na construção de modelos preditivos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e também toxicidade (ADMET), formando assim a base para o que tem sido chamado de desenvolvimento baseado nas propriedades físico-químicas. A informação obtida computacionalmente no início do desenvolvimento de uma série pode direcionar o processo sintético e reduzir os riscos de problemas em estágios posteriores do desenvolvimento, além de otimizar a avaliação biológica testando apenas os derivados mais promissores (WATERBEEMD; GIFFORD, 2003; EKINS & OBACH, 2000; EKINS; MESTRES; TESTA, 2007).

Segundo os dados observados na Tabela 10, os derivados da série violaram o parâmetro de log P adequado ($\log P < 5,0$), fato que diminui a probabilidade de

absorção e permeabilidade destes derivados quando administrados via oral (LIPINSKI et al., 2001).

Tabela 10. Previsão teórica da solubilidade e permeabilidade das 1,3,5-triaril-2-pirazolinás segundo “Regra dos 5” de Lipinski.

Nº	n. atom	logP*	PM	n. ON ^a	n. OHNH ^b	n. lig. rot. ^c	PSA ^d	n. viol. ^e
57	23	5,259	298,39	2	0	3	15,602	1
58	24	5,937	332,83	2	0	3	15,602	1
59	24	5,708	312,42	2	0	3	15,602	1
60	25	6,386	346,86	2	0	3	15,602	1
61	25	6,615	367,28	2	0	3	15,602	1
62	26	5,994	362,86	3	0	4	24,836	1
63	26	5,764	342,44	3	0	4	24,836	1
64	25	6,156	326,44	2	0	3	15,602	1
65	26	6,992	381,31	2	0	3	15,602	1
66	26	7,221	401,72	2	0	3	15,602	1

* Método de predição do logP desenvolvido por Molinspiration (milogP2.2 - Novembro 2005).

^a Somatório das ligações aceptores e hidrogênio (N e O).

^b Somatório das ligações doadores de hidrogênio (NH e OH).

^c Número de ligações rotáveis.

^d Área de superfície polar.

^e Número de violações.

A provável indisponibilidade oral avaliada no modelo teórico pode ser observada através da administração oral do derivado (**60**) no modelo de dor induzida pelo ácido acético, o qual foi capaz de inibir somente 12 % das contorções abdominais induzidas pelo agente álgico, na dosagem de 100 mg/Kg (Figura 12).

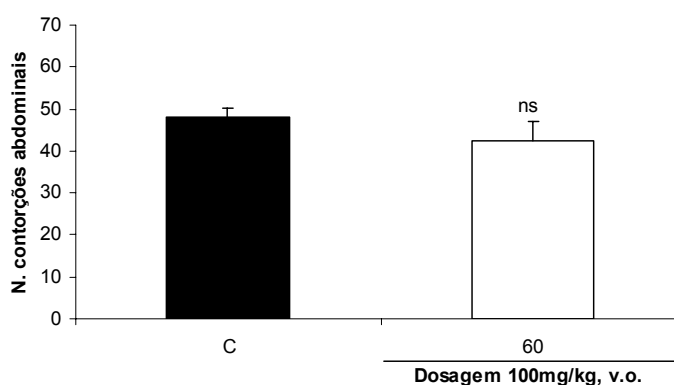


Figura 12. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**60**), tratamento via oral, no modelo dor induzida pela administração de ácido acético em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} não significativo.

Nos modelos de dor mais específicos, o derivado **(60)** foi avaliado sempre na dose de 10 mg/kg (28,83 μ mol/kg). O modelo de dor induzida pela formalina avalia duas fases distintas, as quais são conseqüências da liberação de diferentes mediadores (DUBUISSON; DENNIS, 1977; HUNSKAAR & HOLE, 1987). A primeira fase tem início logo após a injeção da formalina e mantém-se por 5 minutos. Acredita-se que ela decorra da estimulação química direta dos nociceptores (aférentes tipo C e A), por mediadores químicos como a substância P, o glutamato e a bradicinina, responsáveis pela nocicepção neurogênica (HUNSKAR et al., 1985; HUNSKAAR & HOLE, 1987).

Nesta primeira fase do teste, que se refere ao processo doloroso conhecido como neurogênico ou agudo, o derivado **(60)** apresentou uma inibição significativa de 32,76 % (Figura 13). Estes dados são importantes uma vez que os fármacos de referência (AAS e ACE) são inativos nesta primeira fase na dose de 10 mg/kg, e a dipirona embora ativa nesta fase, apresenta uma DI_{50} de 51,4 (33,3 – 79,5) mg/kg (BEIRITH et al., 1998).

A segunda fase tem início com 15 minutos e termina aos 30 minutos do teste, após a injeção da formalina. Esta resposta é decorrente da liberação de vários mediadores químicos pró-inflamatórios, como a histamina, serotonina, prostaglandinas e bradicinina. Quando comparado a outros modelos de estudo da dor, o teste da formalina, é o que mais se assemelha com as características da dor clínica aguda, seja ela de natureza química, elétrica ou mecânica (HUNSKAAR; HOLE, 1985; HUNSKAAR & HOLE, 1987; TJOELSEN et al., 1992; TJOLSEN & HOLE, 1997).

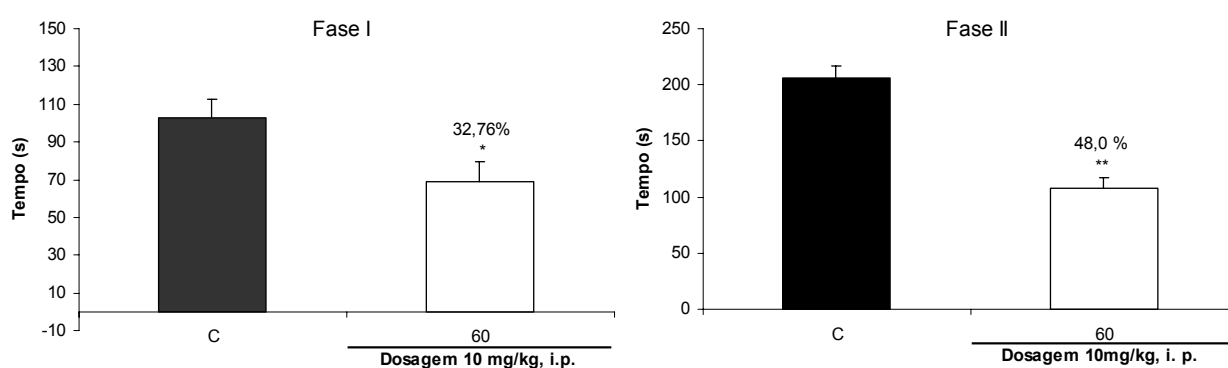


Figura 13. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolona **(60)**, tratamento via i.p., no modelo da formalina em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. * $p < 0,05$; ** $p < 0.01$.

Na segunda fase (crônica ou inflamatória) o derivado (**60**) reduziu a reação dolorosa com uma inibição de 48,0 %, valor muito próximo a dose capaz de inibir 50% (Figura 13). Estes resultados permitem sugerir que o composto (**60**) apresenta uma atividade superior aos fármacos de referência, AAS, ACE e dipirona com valores de DI_{50} de 123,0 (77,0 – 209,0); 120,0 (90,0 – 161,0) e 264,0 (234,0 – 297,0) $\mu\text{mol/kg}$, respectivamente (CAMPOS-BUZZI et al., 2002). Uma análise avaliando dose-resposta se faz necessária para melhor comparação.

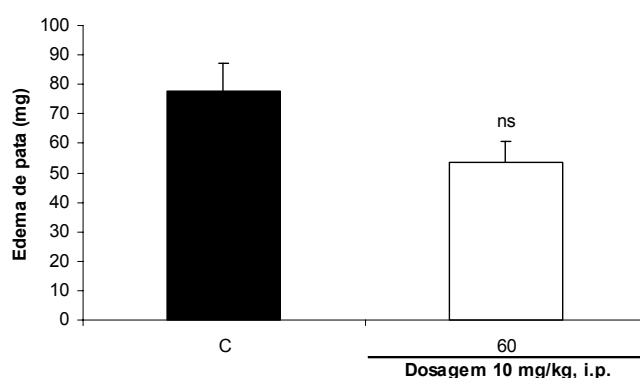


Figura 14. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**60**), no edema induzido pela formalina em camundongos, tratamento i.p. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo.

O derivado (**60**) não apresentou propriedades antiedematogênicas, uma vez que não foi capaz de diminuir o edema provocado pela administração intraplantar de formalina, quando administrado na dose de 10 mg/kg (Figura 14). Da mesma forma, a dipirona nesta concentração, não apresenta efeito antiedematogênico associado com a fase inflamatória do teste da formalina (BEIRITH et al., 1998).

Em relação a atividade antiinflamatória é interessante observar semelhanças na composição estrutural dos AINES com seletividade para COX-2 (celecoxibe, valdecoxibe e etoricoxibe) e os derivados pirazolínicos sintetizados, sendo caracterizados por moléculas tricíclicas, possuidoras de um anel central hetero ou carbocíclico 1,2-diaril substituído (ZARGUI et al., 2007).

Na tentativa de elucidar um pouco mais o mecanismo de ação deste derivado, o ensaio do glutamato foi realizado. Este modelo foi proposto recentemente por Beirith e colaboradores (1998) o qual é aplicado para o estudo de substâncias que atuam sobre o sistema glutamatérgico envolvido na transmissão nociceptiva.

O glutamato, maior neurotransmissor excitatório no cérebro e na medula espinhal, exerce seus efeitos pós-sinápticos via diversos receptores de membrana pertencentes tanto a classe dos metabotrópicos quanto ionotrópicos. A resposta nociceptiva induzida por glutamato parece envolver sítios de ação periférica, espinhais e supraespinhais (influenciados pela liberação do NO), os quais são mediados por ambos os tipos de receptores NMDA e os não NMDA. Há consideráveis evidências que a dor associada com a injúria tecidual ou nervosa periférica, envolve a ativação dos receptores NMDA (BEIRITH et al., 1998; PETRENKO et al., 2003).

Neste modelo, o derivado **(60)** apresentou atividade significativa, após tratamento na dose de 10 mg/kg, inibindo 50,9 % a dor induzida pela administração de glutamato intraplantar (Figura 15). Este resultado, no entanto, sugere que o valor de DI_{50} para este derivado (aproximadamente 24 $\mu\text{mol/kg}$) seja cerca de três vezes inferior à atividade da dipirona com uma DI_{50} de 9,0 (7,0 – 12,0) $\mu\text{mol/kg}$, neste mesmo modelo (BEIRITH et al., 1998).

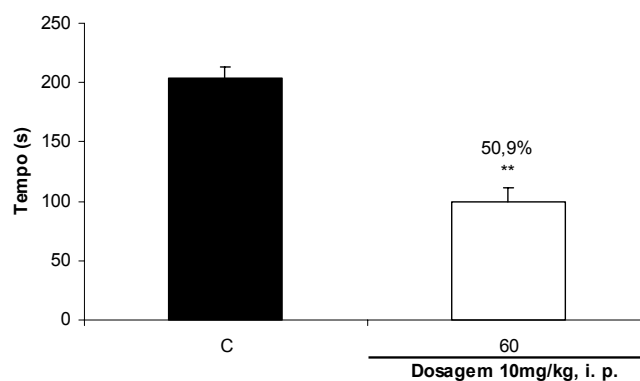


Figura 15. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina **(60)**, tratamento via intraperitoneal, no modelo de dor induzida pela administração de glutamato em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ** $p < 0.01$.

Na tentativa de reforçar o efeito da atividade do derivado **(60)** sobre a dor neurogênica, o modelo de dor induzida pela capsaicina foi utilizado. Esta é uma amina neurotóxica que causa uma intensa atividade nociceptiva seguida por dessensibilização. Diversos mediadores químicos estão envolvidos nesta ação, tais como as neurocininas (substância P, neurocinina A e neurocinina B), peptídeos relacionados ao gene da calcitonina (CGRP), somatostatina, óxido nítrico e aminoácidos excitatórios (SAKURADA et al., 1992; 1996). Além disto, tem sido

proposto um receptor vanilóide próprio para a capsaicina, presente em neurônios sensitivos primários (CATERINA et al., 1997).

O derivado **(60)** mostrou-se capaz de diminuir o tempo em que o animal lambe a pata posterior após administração de capsaicina, apresentando assim indícios de atividade sobre a dor neurogênica sob a via das taucinininas na dose avaliada (Figura 16). Isto é sugerido, uma vez que a capsaicina atua em receptores de membrana especificamente expressos por neurônios sensoriais nociceptivos provocando a liberação da substância P dos neurônios aferentes (RANG, DALE & RITTER, 2001).

Considerando que o fármaco dipirona neste modelo apresenta uma DI_{50} de 208 (180 – 240) $\mu\text{mol/kg}$ (BEIRITH et al., 1998), os resultados sugerem que o derivado **(60)** é cerca de 7 vezes mais ativo uma vez que na concentração de 10 mg/kg ou 28 $\mu\text{mol/kg}$ foi capaz de inibir 47 % do estímulo doloroso provocado pela capsaicina. Sugere-se através do percentual de inibição que o derivado **(60)** seja cerca de 2 vezes superior ao diclofenaco, com um valor de DI_{50} neste modelo de 47 (35- 65) $\mu\text{mol/kg}$ (NAVARRO et al., 2002). Outras concentrações necessitam ser avaliadas neste modelo no intuito de obtermos a DI_{50} que permita confirmar estes resultados.

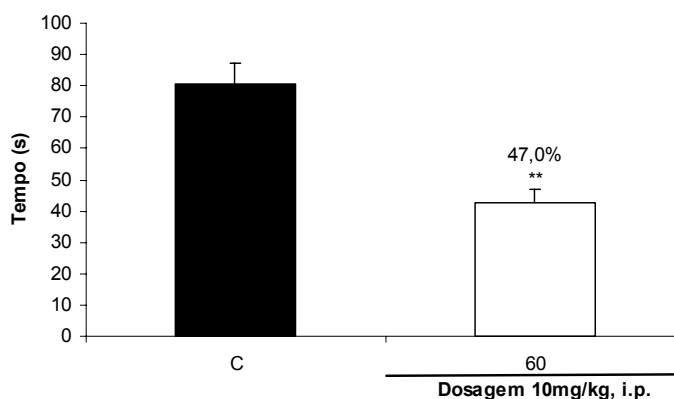


Figura 16. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina **(60)**, tratamento via intraperitoneal, no modelo de dor induzida pela administração de capsaicina em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ** $p < 0.01$.

O teste de sensibilidade térmica em placa quente foi realizado no intuito de verificar se o composto **(60)** possui atividade sob a via opióide. A morfina, controle positivo, por atuar através de receptores opióides aumenta o limiar de dor dos

animais, mantendo-os sobre a placa pelo tempo limite de 30 segundos. Isso acontece em decorrência da ativação dos receptores de membrana específicos denominados opióides (μ , k e d). Estes receptores, uma vez acoplados a proteína G, quando ativados irão produzir duas ações que conduzem a uma hiperpolarização neuronal, diminuindo o influxo de cálcio para dentro da célula e/ou inibindo a adenilato ciclase, com conseqüente redução dos níveis de AMPc e, ativando os canais de potássio (GALEOTTI et al. 2006).

Entretanto, conforme pode ser visto na Figura 17, o derivado **(60)** não aumentou o tempo de latência, mostrando-se ineficaz pela via opióide na dose de 10 mg/kg, de forma semelhante a dipirona. Outras concentrações deverão ser avaliadas no intuito de confirmar a inviabilidade do uso da via opióide.

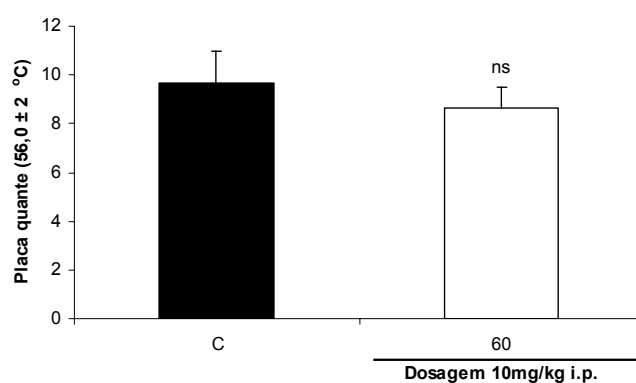


Figura 17. Efeito antinociceptivo da 3-(4-metilfenil)-5-(4-clorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazolina **(60)**, tratamento via intraperitoneal, no modelo da placa quente em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo.

O mecanismo de ação proposto para os derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos, em função dos resultados preliminares da série e do composto **(60)**, analisado mediante diferentes modelos de dor, é a inibição da dor neurogênica e inflamatória, estando a inibição da dor neurogênica associada tanto a via das taucicinininas quanto a via glutamatérgica.

5.2.2. Atividade antimicrobiana dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos

As 10 1,3,5-triaril-2-pirazolinas sintetizadas foram avaliadas em diferentes concentrações contra cinco cepas de bactérias gram positivas (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* e

Streptococcus agalactie), cinco cepas de bactérias gram negativas (*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* e *Enterobacter cloacae*) e avaliadas frente a um painel de dez fungos (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* e *Rhizopus sp*). Contudo, nas concentrações avaliadas (20, 40, 60, 80 e 100 µg/mL), nenhuma das 1,3,5-triaril-2-pirazolinas demonstrou atividade antimicrobiana.

5.2.3. Atividade antiparasitária dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolinícos

Derivados heterocíclicos contendo um sistema conjugado e no mínimo um átomo de nitrogênio ou enxofre tem sido extensamente avaliados e apresentam interessantes resultados antiparasitários como leishmanicida (RATHELOT et al., 2002; RANDO et al., 2008) e antimalárico (MISHRA et al., 2008).

Com base nestes dados as 1,3,5-triaril-2-pirazolinas sintetizadas foram avaliadas contra as formas epimastigostas de *T. cruzi* e promastigostas de *L. amazonensis*, estes testes foram desenvolvidos na UNIVALI, em Itajaí no departamento de Parasitologia, pela aluna de graduação Rafaela Schramm de Borba, sob a orientação da professora Iriane Eger Mangrich.

Os derivados (**57-66**) não apresentaram atividade antiparasitária contra formas epimastigotas de *T. cruzi*. Com relação aos resultados contra as formas amastigostas *L. amazonensis* (775) foi possível observar baixa atividade com valores de CI_{50} que variaram de 95-300 µmol/mL.

Um importante critério na pesquisa de compostos ativos com potencial terapêutico contra *L. amazonensis*, é determinar a ausência de efeitos tóxicos nas células do hospedeiro (PESSOTI et al., 2004). A citotoxicidade avaliada para células Vero foi comparada utilizando o índice de seletividade (IS), que consiste na razão entre a CC_{50} para células Vero e CI_{50} para protozoários. O derivado (**66**) apresentou a maior atividade antiparasitária com CI_{50} de 89,70 (79,70-100,96) µmol/mL, no entanto, mostrou alta citotoxicidade (CC_{50} = 202,18 µmol/mL) o que gera um índice de seletividade de 2,26, considerado não significativo quando comparado aos fármacos de referência anfotericina B (>1000) e pentamidina (43,8).

Os resultados do índice de seletividade (IS) apresentados na Tabela 11 mostram que os derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos apresentaram índices que variaram de 1,99-6,77, valores estes não significativos quando comparados aos fármacos de referência pentamidina (43,8) e anfotericina (>1000). No entanto, para os derivados **(57)** e **(58)** apresentaram maior seletividade contra *L. amazonensis* com índices de seletividade maiores do que 5,0, este dado confere um toxicidade mais específica contra o parasita do que contra qualquer outra célula.

Apesar de nenhum dos derivados avaliados poder ser considerado muito promissor como molécula leishmanicida, uma vez que os valores de CI_{50} foram muito elevados quando comparados com a anfotericina B. A presença de atividade ainda que baixa para os derivados **(57)** e **(58)** instiga modificações estruturais no intuito de obter moléculas mais ativas, uma vez que os fármacos normalmente utilizados para o tratamento das Leishmanioses (antimoniais pentavalentes, como a pentamidina), vêm demonstrando um significativo aumento de cepas resistentes aos antimoniais e diversos efeitos colaterais devido à alta toxicidade.

Tabela 11. Avaliação da atividade antiparasitária das 1,3,5-triaril-2-pirazolinas **(57-66)** contra formas promastigota de *Leishmania amazonensis* em comparação com os fármacos de referência (pentamidina e anfotericina).

N°	<i>L. amazonensis</i> (775) (promastigota) CI_{50} ($\mu\text{mol/mL}$)	Célula Vero CC_{50} ($\mu\text{mol/mL}$)	IS*
57	95,64 (62,83 - 145,58)	643,46 (453,63 - 912,71)	6,77
58	195,26 (160,39 - 237,71)	> 1.000	5,12
59	281,47 (188,0 - 421,39)	> 1.000	3,55
60	311,96 (273,80 - 511,91)	> 1.000	3,21
61	217,04 (172,65 - 272,84)	> 1.000	4,6
62	300,73 (271,41 - 373,94)	> 1.000	3,3
63	212,01 (175,14 - 256,64)	> 1.000	4,7
64	250,34 (186,24 - 336,50)	499,05 (277,05 - 898,85)	1,99
65	150,70 (129,16 - 175,82)	457,51 (453,78 - 461,27)	3,0
66	89,70 (79,70 - 100,96)	202,18 (171,72 - 238,05)	2,26
Pentamidina	0,096 (0,059 - 0,150)	4,225 (3,671 - 4,863)	43,8
Anfotericina	0,089 (0,080 - 0,098)	>100	>1000

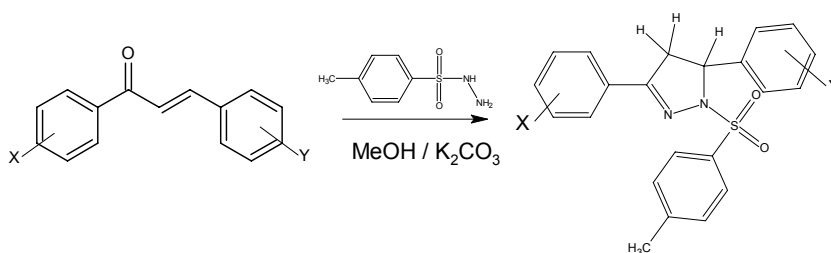
*IS= Índice de seletividade (CC_{50}/CI_{50})

Embora as formas promastigotas de *Leishmania sp.* possam ser usadas para análises preliminares rápidas de compostos em potencial, a forma clinicamente relevante do parasita é a amastigota que apresenta diferenças metabólicas da forma

extracelular. Os ensaios com esta forma do parasita estão ainda sendo realizados com os derivados **(57)** e **(58)**. Com os resultados completos o potencial das 1,3,5-triaril-2-pirazolinas poderá ser avaliado efetivamente.

5.3. SÍNTESE DOS DERIVADOS 1-SULFONIL-3,5-DIARIL-2-PIRAZOLÍNICOS

Os derivados 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos foram obtidos a partir da mistura das 1,3-difenil-2-propen-1-onas (10 mmol) e *p*-toluilsulfonilidrazidas (13 mmol), previamente sintetizados, conforme escrito na parte experimental (Esquema 9). A escolha dos substituintes seguiu os parâmetros de Topliss (4-CH₃; 4-OCH₃; 4-Cl; 3,4-Cl₂; H) (TOPLISS, 1977; 1993), de forma a possibilitar a avaliação biológica e predição, a partir deles, da atividade dos demais compostos a serem sintetizados. A validação deste método permitirá a utilização dos substituintes selecionados através da correlação na construção de moléculas mais ativas.



(68) X = Y = H; **(69)** X = H, Y = 4-Cl; **(70)** X = H, Y = 3,4-Cl₂;

(71) X = H, Y = 4-OCH₃; **(72)** X = 4-Cl, Y = H;

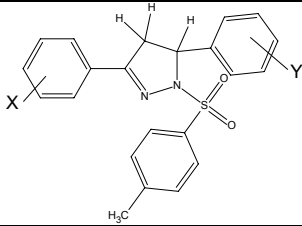
(73) X = 3,4Cl₂, Y = H; **(74)** X = 4-OCH₃, Y = H; **(75)** X = 4-CH₃, Y = 4-Cl.

Esquema 9. Rota de síntese dos derivados 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos

A pureza dos reagentes iniciais foi confirmada através da comparação dos pontos de fusão obtidos e os valores apresentados na literatura, o reagente *p*-toluilsulfonilidrazida apresentou o ponto de fusão 107-109 °C semelhante ao apresentado pelo catálogo Sigma-Aldrich de 108 °C.

O mecanismo reacional proposto é semelhante ao mecanismo esperado na síntese das 1,3,5-triaril-2-pirazolinas, através competitividade dos processos de adição 1,2 (EL-RAYES et al., 1984; LI, ZHANG & LIN, 2007) e 1,4 (BEHR, FUSCO & JARBOE, 1967; SAFAEL-GHOMI et al., 2006) com posterior ciclização intramolecular. Curiosamente não foi observada formação dos derivados obtidos a partir das 1,3-diaril-2-propen-1-onas metiladas em um tempo reacional de 10 dias.

Tabela 12. Dados analíticos dos derivados 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos



Nº	X	Y	Tempo horas	Rend. %*	T.f. (°C) Obtido	T.f. (°C) literatura	R _f
68	H	H	90	40	164-165	i	0,60
69	H	4-Cl	80	54	170-172	i	0,58
70	H	3,4-Cl ₂	108	40	174-176	i	0,64
71	H	4-OCH ₃	150	43	162-163	i	0,69
72	4-Cl	H	80	60	182-184	i	0,61
73	3,4-Cl ₂	H	100	55	133-135	i	0,76
74	4-OCH ₃	H	160	37	165,5-168,5	i	0,65
75	4-CH ₃	4-Cl	96	45,5	168-169	i	0,68

*Rendimentos referentes aos produtos recristalizados.

i – Produtos inéditos

R_f = fator de retenção, calculado no sistema de solvente hexano: acetato de etila 70:30.

Conforme os dados apresentados na Tabela 12, foram obtidos 8 derivados apresentando rendimentos razoáveis variando de 37-60% em um tempo reacional de 90-160 horas. Todos os compostos desta série são inéditos sendo caracterizados por CCD utilizando o sistema de solvente hexano:acetato de etila 70:30, ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C, estes dados foram descritos na metodologia deste trabalho. O derivado (**68**) foi selecionado para ilustrar o perfil espectroscópico desta série.

Na caracterização através da espectroscopia de infravermelho do derivado (**68**), a primeira absorção observada em 3451 cm⁻¹ se refere ao estiramento vibracional de O-H referente à água aderida a superfície, já as absorções na região de 3100-3027 cm⁻¹ referentes aos estiramentos C-H (metileno e metino), sendo observados deslocamentos com a variação dos substituintes (Figura 18). Em geral, estas bandas de deformação axial, encontradas acima de 3000 cm⁻¹ resultam das vibrações de anéis heteroaromáticos (SILVERSTEIN, BASSLER, MORRIL, 1994). Absorções mais características foram observadas nas regiões de 1684 cm⁻¹ referente a C=N, 1304 e 1138 cm⁻¹ referentes ao grupo sulfonila, a absorção em 1138 cm⁻¹ referente ao grupo C-N provavelmente está sobreposta pela banda do grupamento sulfonila, o que explica a intensidade observada para este sinal (Figura 18). É interessante observar a ausência do estiramento referente a carbonila da 1,3-diaril-2-propen-1ona na região de 1650-1700 cm⁻¹. As absorções referentes ao

grupamento sulfonila (1304 e 1138 cm^{-1}) são referenciais de diferenciação entre os espectros dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos e 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos. Nos primeiros, a banda em 1304 cm^{-1} é ausente e em 1138 cm^{-1} a intensidade da banda é menor, característica do grupamento C-N. Todos os estiramentos foram comparados a estruturas semelhantes observadas na literatura (BILGIN et al., 1993; EL-RAYYES et al., 1984; SAFAEL-GHOMI et al., 2006).

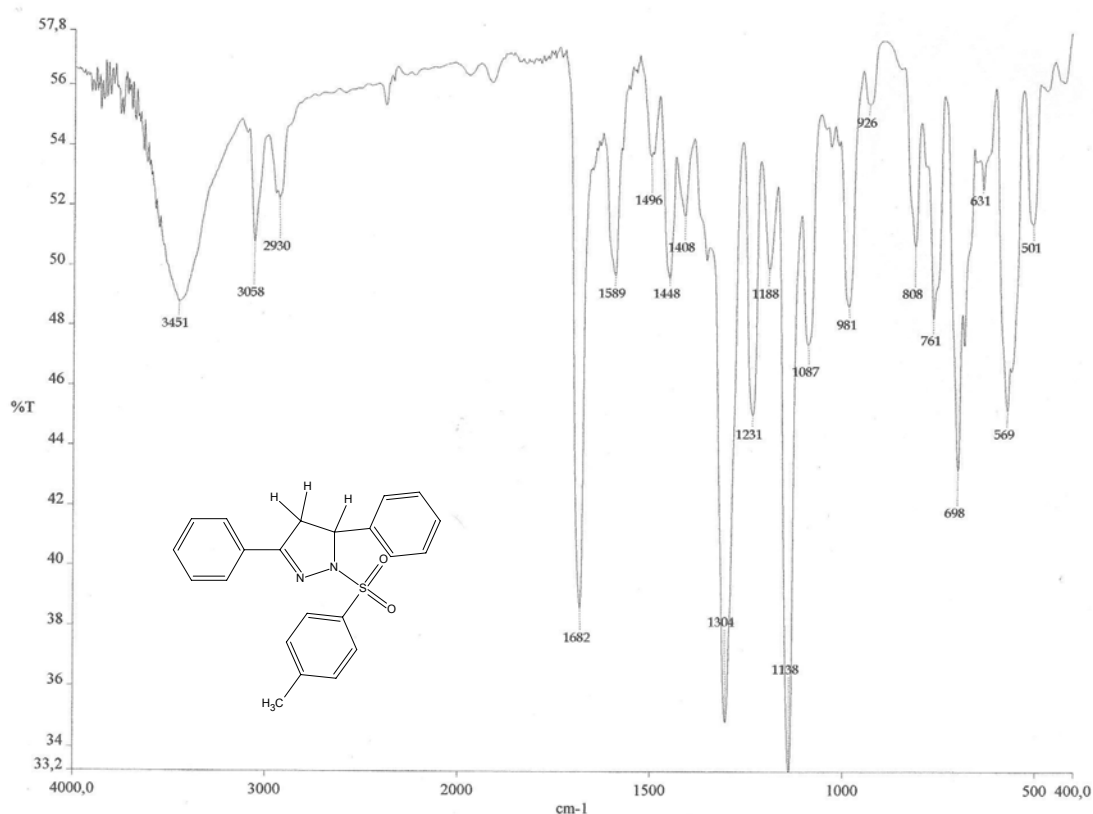


Figura 18. Espectro de infravermelho da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**) (Pastilha de Kbr, cm^{-1}).

O espectro de RMN¹H do composto (**68**) assinala os hidrogênios aromáticos na região entre 7,16-7,90 ppm, os dubletos mais deslocados provavelmente referem-se aos hidrogênios que sofrem a influência do ambiente como os hidrogênios *orto* do anel com substituinte X, influenciados pela proximidade a insaturação C=N seguidos provavelmente dos hidrogênios *orto* do anel proveniente da hidrazida, influenciados pela proximidade do grupo sulfonil. Curiosamente os hidrogênios metílicos do anel A e C apresentam sinais em regiões coincidentes, diferentemente do esperado visto a diversidade do ambiente em que se encontram.

De maneira semelhante ao observado para os compostos 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos, os hidrogênios do anel pirazolínico apresentam um típico sistema ABX (Figura 19), onde cada um dos hidrogênios apresenta um duplo dubleto. O hidrogênio X, no entanto, pode se apresentar como um tripleto de razão 1:2:1.

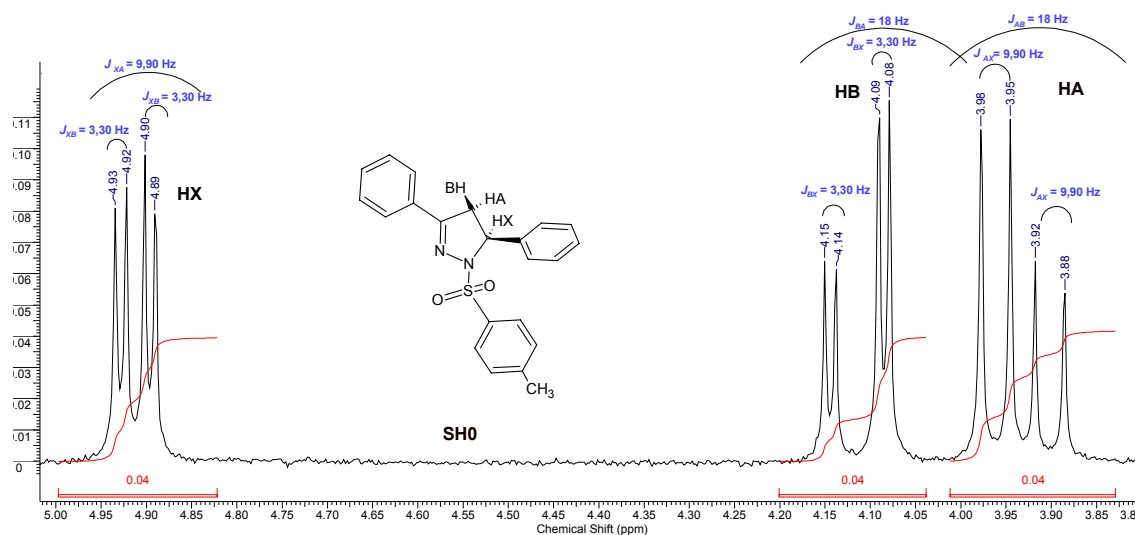


Figura 19. Expansão do espectro de RMN¹H, estrutura e constantes de acoplamento da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), correspondente ao sistema ABX dos hidrogênios pirazolínicos (300 MHz, CDCl₃/TMS).

Analisando este sistema ABX verificamos que o duplo dubleto em 3,93 ppm representa o hidrogênio metilênico HA acoplado com o hidrogênio metilênico HB com um $J_{AB} = 18,0$ Hz e com o hidrogênio metínico HX com um $J_{AX} = 9,9$ Hz. O duplo dubleto em 4,05 ppm se refere ao hidrogênio HB que acopla com o hidrogênio HA com um $J_{BA} = 18,0$ Hz e com o hidrogênio HX com um $J_{BX} = 3,3$ Hz. O duplo dubleto observado na região 4,91 ppm foi atribuído ao hidrogênio metínico HX que acopla com os hidrogênios metilênicos com constantes de $J_{XA} = 9,9$ Hz e $J_{XB} = 3,3$ Hz.

Os hidrogênios ABX do derivado 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), foram atribuídos aos sinais de acordo com as constantes de acoplamento encontradas, montagem da estrutura em modelo tridimensional, cálculos dos ângulos pelo programa HyperChem e observação dos valores teóricos das constantes de acoplamento estimados pela Equação de Karplus (Figura 20).

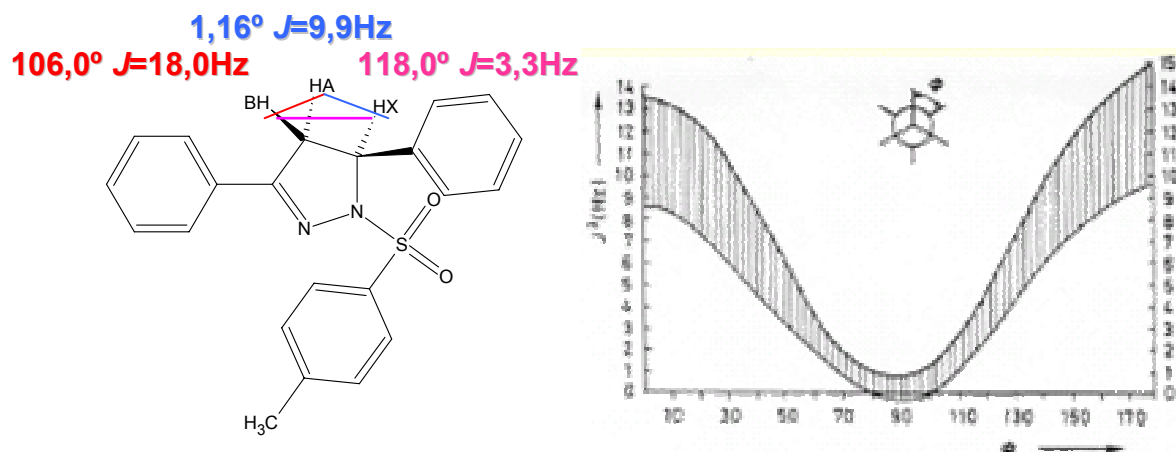


Figura 20. Atribuições dos hidrogênios HA, HB e HX do derivado 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), de acordo com os ângulos de ligação fornecidos pelo programa HyperChem e estimados pela Equação de Karplus.

Os hidrogênios HA e HX foram designados no mesmo plano devido ao ângulo de ligação calculado de 1,16 graus com uma constante encontrada de 9,90 Hz, enquanto o hidrogênio HB foi designado em plano oposto devido ao ângulo de ligação calculado de 118 graus com uma constante de acoplamento encontrada de 3,30 Hz. Quando comparado ao espectro da 1,3,5-triaril-2-pirazolina (**57**) (Figura 8, p. 134 e 9, p. 135) é possível observar diferenças nos valores das constantes de acoplamento e dos deslocamentos em função da presença do átomo de enxofre no derivado 1-sulfonyl-3,5-diaril-2-pirazolínico (**68**).

Em relação ao espectro de RMN¹³C podem-se observar os sinais do metileno em 37 ppm, do metino em 66 ppm, dos carbonos aromáticos CH na região entre 128-130 ppm, dos carbonos quaternários na região entre 194-132 ppm, sendo o carbono quaternário do anel pirazolínico o mais deslocado na região de 194 ppm (Figura 21).

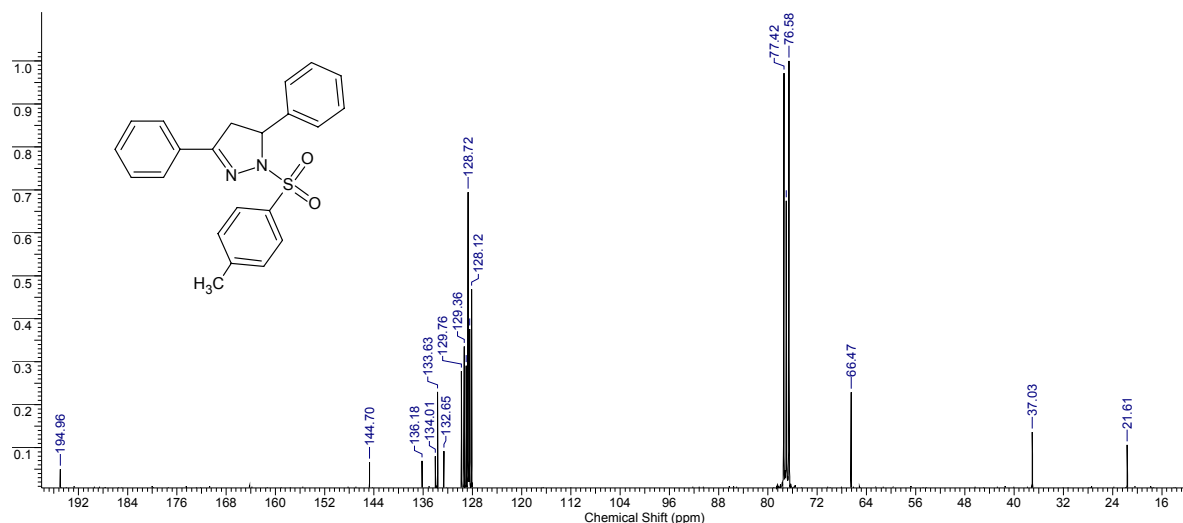


Figura 21. Espectro de RMN¹³C da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**) (300MHz, CDCl₃/TMS).

5.3.1. Atividade antinociceptiva dos derivados 1-sulfonyl-3,5-diaril-2-pirazolinicos

A presença do grupo sulfonila tem aprimorado o efeito antinociceptivo de uma série de derivados, como as tiazolinonas (SCHENONE et al., 2001) e as cloromaleimidas (WALTER et al. 2004). Algumas sulfonamidas; por exemplo a dapsona, nimesulida, sulfapiridina, sulfasalasina e sulfametizol; são amplamente consideradas nas estratégias de planejamento de novos fármacos atuando nos processos nociceptivos e inflamatórios (OTTONELLO et al., 1995).

Baseado nestes dados científicos e nos significativos resultados antinociceptivos obtidos para os derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos, ensaios preliminares para a avaliação da atividade antinociceptiva foram novamente propostos para as 1-sulfonyl-3,5-diaril-2-pirazolinas no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,7 %, administrado intraperitonealmente na dose de 10 mg/kg. Este modelo foi selecionado devido a sua boa correlação com a ação analgésica encontrada em outros modelos pré-clínicos, bem como em estudos clínicos (CAMPOS-BUZZI et al., 2006; COSTA et al., 2007). Desta forma, foi possível selecionar o composto mais ativo, o qual posteriormente foi submetido a modelos mais específicos de dor.

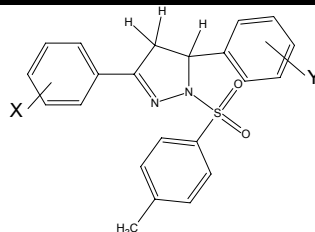
Em geral, quando comparados aos percentuais de inibição obtidos para as 1,3-diaril-2-propen-1-onas correspondentes, as 1-sulfonyl-3,5-diaril-2-pirazolinas

apresentaram menores percentuais, com a exceção dos derivados **(68)**, **(70)** e **(75)** que apresentaram percentuais de inibição máxima mais significativos que as 1,3-diaril-2-propen-1-onas **(41)**, **(44)** e **(50)** correspondentes.

Entre os derivados analisados, o **(68)**, não substituído, apresentou o maior percentual de inibição (94,8 %) na dose de 10 mg/kg. Com base nestes dados, este derivado foi analisado em maiores detalhes neste mesmo modelo de dor.

Foi observado um perfil antinociceptivo dose-dependente com um valor de DI_{50} de 1,10 (0,72 – 1,67) mg/kg ou 2,92 (1,91 – 4,49) $\mu\text{mol/kg}$ (Figura 22). Em comparação aos valores de DI_{50} obtidos para aos fármacos de referência AAS [133,0 (73-243) $\mu\text{mol/kg}$] e o ACE [125,0 (104-150) $\mu\text{mol/kg}$], o derivado **(68)** foi cerca de 43 vezes mais potente, e cerca de 54 vezes mais potente que a DIP [162 (88–296) $\mu\text{mol/kg}$]. Quando comparado a 1,3-diaril-2-propen-1ona **(41)**, com DI_{50} de 99,7 (44,2-224,6) $\mu\text{mol/kg}$ foi 34 vezes mais ativo.

Tabela 13. Avaliação da atividade antinociceptiva das 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolinas no modelo de constricções induzidas pelo ácido acético em comparação com os fármacos analgésicos (AAS, acetaminofeno e dipirona).



Nº	X	Y	Dose ($\mu\text{mol/kg}$, i.p.)	% inibição
68	H	H	23,56	94,8 \pm 0,4 **
69	H	4-Cl	24,36	59,0 \pm 4,4 **
70	H	3,4-Cl ₂	22,47	57,4 \pm 2,5 **
71	H	4-OCH ₃	24,63	28,3 \pm 2,8 ^{ns}
72	4-Cl	H	24,36	43,5 \pm 2,1 **
73	3,4-Cl ₂	H	22,47	46,7 \pm 3,2 **
74	4-OCH ₃	H	24,63	48,8 \pm 3,2 **
75	4-CH ₃	4-Cl	22,70	68,1 \pm 3,3 **
AAS	-	-	55,51	35,0 \pm 2,0 **
Dipirona	-	-	23,89	33,0 \pm 3,5 **
ACE	-	-	66,15	38,0 \pm 1,0 **

Cada grupo representa uma media de seis a oito animais. Os compostos e os fármacos foram administrados intraperitonealmente na dosagem de 10 mg/kg. ^{ns} valor não significativo e ** p < 0,01 em comparação ao grupo controle.

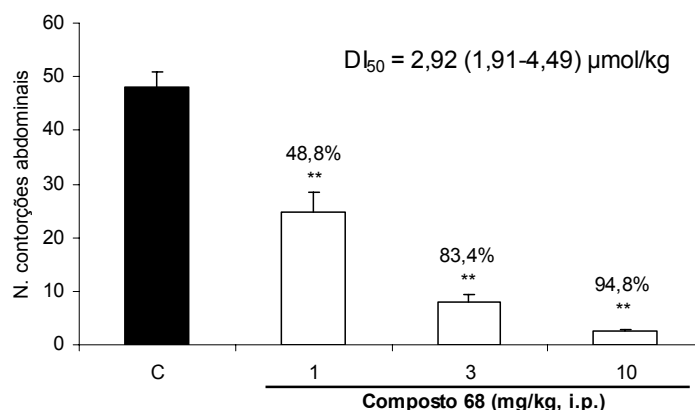


Figura 22. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), tratamento intraperitoneal, no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ** $p < 0,01$.

Devido à necessidade de se testar este derivado em doses mais elevadas administrando-o por via oral, foi proposta uma avaliação dos parâmetros físico-químicos, a qual permitiu estimar teoricamente e comparar as características de solubilidade e permeabilidade nas membranas biológicas dos compostos desta série (Tabela 14). De acordo com os valores calculados pode-se observar que dentre as 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolinas sintetizadas os derivados (**68**), (**71**) e (**74**) encontram-se dentro dos limites postulados por LIPINSKI e colaboradores (2001).

Tabela 14. Previsão teórica da solubilidade e permeabilidade das 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolinas segundo “Regra dos 5” de Lipinski.

Nº	n. atom	logP*	PM	n. ON ^a	n. OHNH ^b	n. lig. rot. ^c	PSA ^d	n. viol. ^e
68	27	4,919	376,481	4	0	4	49,744	0
69	28	5,597	410,926	4	0	4	49,744	1
70	29	6,203	445,371	4	0	4	49,744	1
71	29	4,975	406,507	5	0	5	58,978	0
72	28	5,597	410,926	4	0	4	49,744	1
73	29	6,203	445,371	4	0	4	49,744	1
74	29	4,975	406,507	5	0	5	58,978	0
75	29	6,045	424,953	4	0	4	49,744	1

* Método de predição do logP desenvolvido por Molinspiration (milogP2.2 - Novembro 2005).

^a Somatório das ligações aceptores e hidrogênio (N e O).

^b Somatório das ligações doadores de hidrogênio (NH e OH).

^c Número de ligações rotáveis.

^d Área de superfície polar.

^e Número de violações.

Conforme previsto pelos parâmetros de Lipinski, o derivado **(68)** quando administrado pela via oral na dose de 100 mg/kg (265,96 $\mu\text{mol/kg}$) apresentou uma inibição máxima significativa de 53,2% (Figura 23).

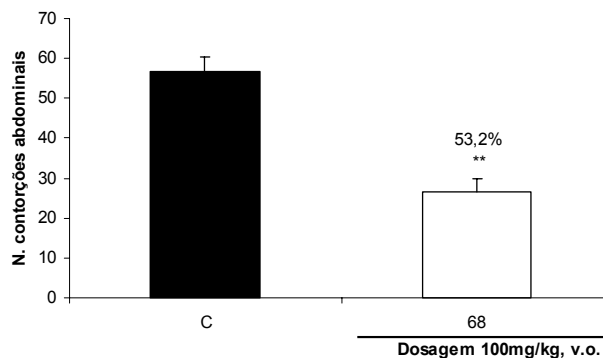


Figura 23. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina **(68)**, tratamento v.o., no modelo de dor induzida pela administração de ácido acético, em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ** $p < 0,01$.

Em comparação com os fármacos de referência cuja DI_{50} via oral é de 605 (516-705) $\mu\text{mol/kg}$ para o AAS e de 1145 (708-1846) $\mu\text{mol/kg}$ para o PAR (CECHINEL FILHO, 1998a), pode-se sugerir que este derivado apresenta uma biodisponibilidade oral superior aos fármacos utilizados hoje na clínica, já que na concentração de 100 mg/kg reduziu cerca de 53,2% do estímulo doloroso provocado pelo ácido acético.

O derivado **(68)** foi também avaliado em testes *in vivo* mais específicos, como o modelo de dor induzido pela formalina, o qual avalia duas fases distintas de dor (SOUZA, 2003). Na primeira fase do teste (neurogênico ou agudo), o derivado **(68)** não apresentou atividade nas concentrações de 6, 10 e 30 mg/kg (Figura 24). Esta inatividade na primeira fase também é observada para AINES como AAS e ACE. Testes realizados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, o mesmo perfil de inatividade para a primeira fase do modelo da formalina para diferentes derivados 1,3-diaril-2-propen-1-onas foi observado (CORRÊA et al., 2001; CAMPOS-BUZZI, 2007).

Na segunda fase (crônica ou inflamatória) observou-se um perfil dose-dependente apresentando uma pequena redução da reação dolorosa com valores de inibição de 37,7%, na dose de 30 mg/kg ou 79,78 $\mu\text{mol/kg}$ (Figura 24). Comparando-se com os fármacos AAS e ACE, que apresentam valores de DI_{50} de

123 (77-209) e 120 (90-161) $\mu\text{mol/kg}$ respectivamente neste modelo (CAMPOS-BUZZI et al.,2002), estima-se que o derivado (**68**) apresente uma atividade superior a eles (Figura 24), no entanto é necessário uma avaliação com doses superiores, no intuito de encontrar o valor da DI_{50} , a qual permitirá confirmar tal sugestão.

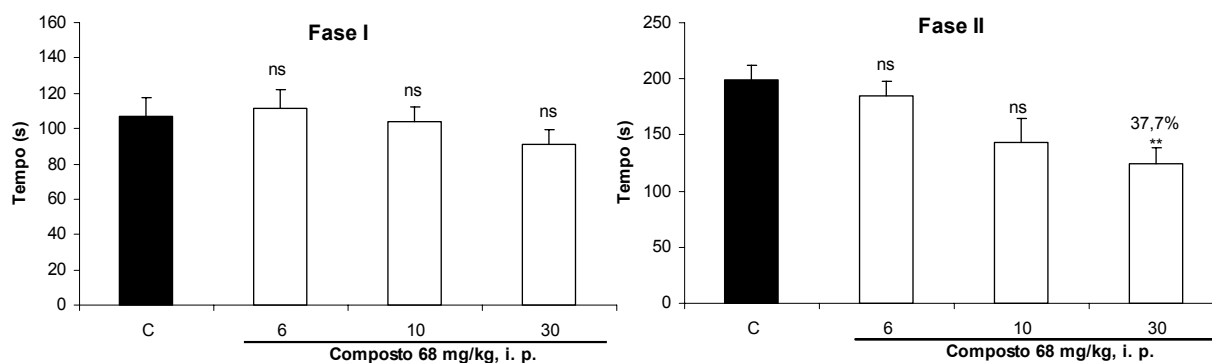


Figura 24. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), tratamento via intraperitoneal, no modelo de dor induzida pela administração de formalina em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo, ^{**} $p < 0,01$.

O derivado (**68**) não apresentou propriedades antiedematogênicas significativas na redução do edema de pata produzido pela administração intraplantar de formalina nas concentrações de 6, 10 e 30 mg/kg, sugerindo que apesar dos indícios de atuação no sistema periférico não ocorra inibição da ação de mediadores, como bradicinina e prostaglandinas sobre as terminações nervosas (Figura 25).

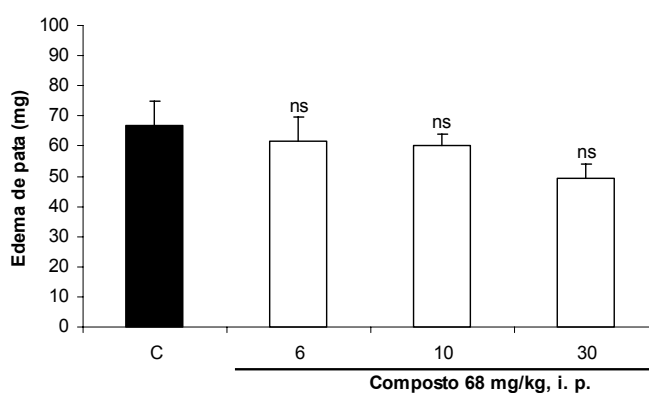


Figura 25. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), no edema induzido pela formalina em camundongos, tratamento intraperitoneal. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. * $p < 0,05$.

Em função da inatividade da sulfonilpirazolina (**68**) na primeira fase do modelo da formalina (dor neurogênica), foram realizados ensaios no modelo de dor induzida pelo glutamato e no modelo da capsaicina, com o objetivo de avaliar a atividade antinociceptiva da sulfonilpirazolina (**68**) sob a via glutamatérgica e das taquicininas respectivamente.

No modelo de dor induzida pela administração de glutamato, o derivado (**68**) apresentou uma inibição de 52,9 %, na dose de 30mg/kg (79,78 $\mu\text{mol/kg}$) com valores de DI_{50} de 51,09 (47,34 – 55,14) $\mu\text{mol/kg}$ sugerindo estar atuando pela via glutamatérgica (Figura 26).

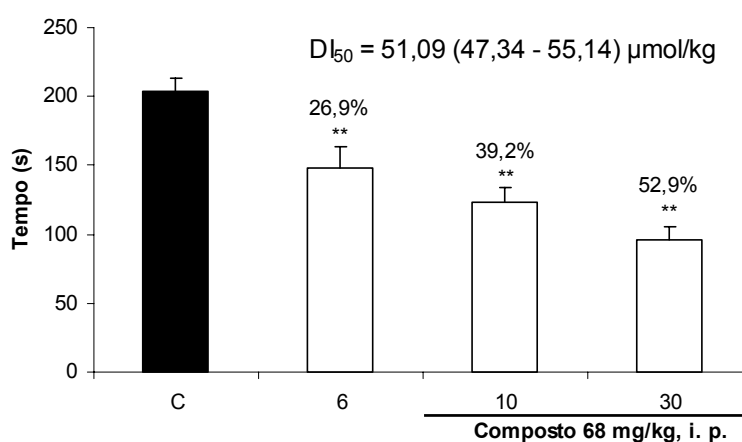


Figura 26. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), tratamento via intraperitoneal, no modelo de dor induzida pela administração de glutamato em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ** $p < 0,01$.

Quando avaliado no modelo da capsaicina, o derivado (**68**) foi capaz de inibir 51,9% da dor na concentração de 10mg/kg, com uma DI_{50} de 23,46 (21,25 – 25,88) $\mu\text{mol/kg}$, apresentando indícios de atividade sobre a dor neurogênica sob a via das taquicininas (Figura 27). Isto é sugerido, uma vez que a capsaicina atua em receptores de membrana especificamente expressos por neurônios sensoriais nociceptivos provocando a liberação da substância P dos neurônios aferentes (RANG et al., 2004).

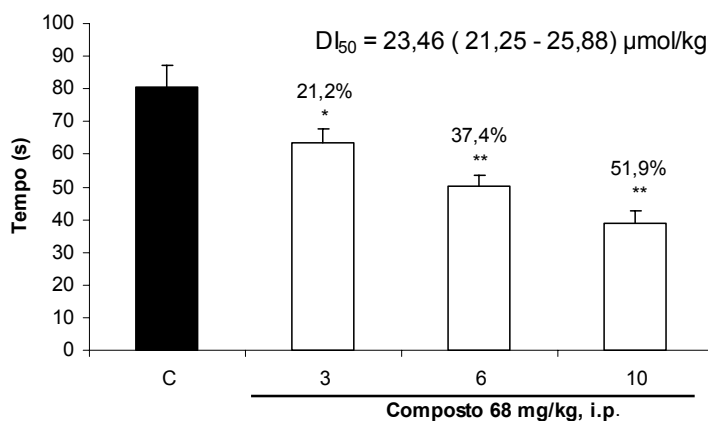


Figura 27. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), tratamento via intraperitoneal, no modelo de dor induzida pela administração de capsaicina, em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

Em comparação a ação da dipirona neste modelo, com valor de DI_{50} de 208 (180 – 240) $\mu\text{mol/kg}$ sugere-se que o derivado seja 9 vezes mais ativo (BEIRITH et al., 1998) e cerca de 2 vezes superior diclofenaco que apresenta uma DI_{50} neste modelo de 47 (35- 65) $\mu\text{mol/kg}$ (NAVARRO et al., 2002).

A via opióide também foi avaliada através do modelo da placa quente, para o qual este derivado não apresentou resultado significativo (Figura 28). A morfina anteriormente utilizada neste teste, como controle positivo, atua através de receptores opióides aumentando o limiar de dor dos animais, mantendo-os sobre a placa pelo tempo limite do teste (dados não mostrados).

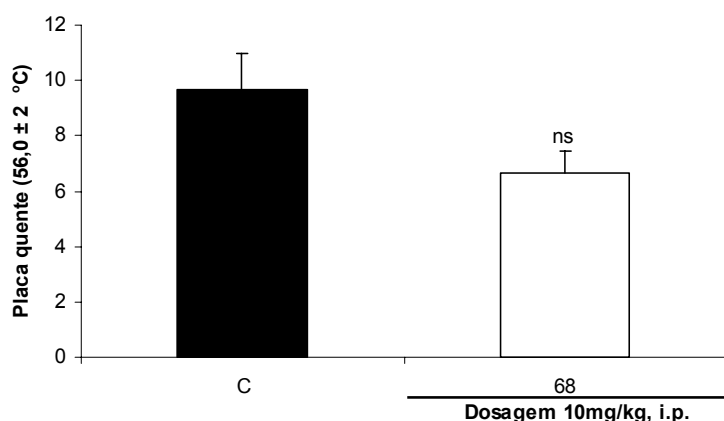


Figura 28. Efeito antinociceptivo da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**), tratamento via intraperitoneal, no modelo da placa quente em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo.

Dessa forma, pode-se concluir que a sulfonilpirazolina (**68**) avaliada neste trabalho é potencialmente ativa em relação aos fármacos de referência como o ácido acetil salicílico, o paracetamol, a dipirona e o diclofenaco. Em função da análise dos resultados preliminares da série e do derivado (**68**) mediante diferentes modelos de dor, sugere-se ação sobre a dor neurogênica e inflamatória, estando a inibição da dor neurogênica associada tanto a via das taquicininas quanto a via glutamatérgica. Entretanto, será necessária a avaliação da DI_{50} deste derivado nos modelos capsaicina e glutamato e em outros modelos para validar a comparação da potência desta nova substância em relação aos fármacos disponíveis hoje no mercado farmacêutico.

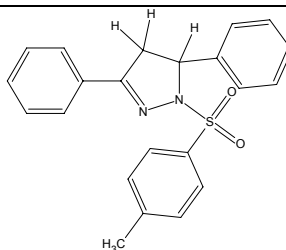
5.3.2. Atividade antiparasitária dos derivados 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolinicos

O derivado 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**) foi selecionado para avaliação antiparasitária contra formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, *Leishmania brasiliensis*, *Leishmania donovani* e formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*. Este derivado foi selecionado em virtude da ausência de substituintes o que nos permitiu a princípio avaliar as propriedades do anel pirazolínico. As análises desta atividade foram desenvolvidas em parceria pelos alunos de graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Maior de San Andres em La Paz, na Bolívia sob a orientação do professor Alberto Gimenez.

Conforme pode ser visualizado na Tabela 15, o derivado (**68**) apresentou valores de CI_{50} de 208,0, 175,8 e 121,80 $\mu\text{mol/mL}$ para as formas PH8 de *L. amazonensis*, M2903 de *L. brasiliensis*, e *T. cruzi*, respectivamente. Por outro lado, não apresentou atividade significativa quando comparado a sua chalcona precursora (**37**) 36,56 (32,01 – 41,75) $\mu\text{mol/mL}$ e também aos fármacos de referência anfotericina B, pentamidina e benzonidazol, os quais apresentam valores de CI_{50} de 0,089; 0,096 e 12,0 $\mu\text{mol/mL}$, respectivamente.

O derivado avaliado não apresentou atividade contra as formas epimastigotas de *L. amazonensis* 775 e PP75 de *L. donovani*. Estes resultados nos levam a sugerir a importância do sistema α,β -insaturado das chalconas para a atividade antiparasitária.

Tabela 15. Avaliação da atividade antiparasitária da 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**) contra formas promastigosta de *Leishmania sp.* e amastigostas de *Trypanosoma cruzi* em comparação com os fármacos de referência (anfotericina B e pentamidina).



N°	<i>Leishmania</i> (promastigota) CI ₅₀ (µmol/mL)				<i>T. cruzi</i> (epimastigota) CI ₅₀ (µmol/mL)
	PH8	M2903	PP75	775	
68	208,0	175,8	Inativo	Inativo	121,80
Benzonidazol	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	12,00
Anfotericina B	0,089	0,089	0,089	0,089	Inativo
Pentamidina	0,096	0,096	0,096	0,096	Inativo

Um importante critério na pesquisa de compostos ativos com potencial terapêutico antiparasitária contra *Leishmania sp.* e *T. cruzi*, é determinar a ausência de efeitos tóxicos nas células do hospedeiro, bem como o índice de seletividade (IS), que consiste na razão entre a CC₅₀ para células e IC₅₀ para protozoários. (PESSOTI et al., 2004). Estes testes de citotoxicidade ainda não foram avaliados para os compostos desta série.

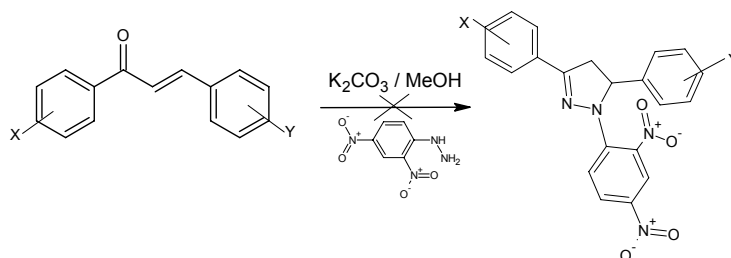
A presença de atividade ainda que baixa do 3,5-difenil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,5-dihidro-1H-pirazolina (**68**) nos impulsiona a investigar os demais compostos desta série, bem como, proceder alterações estruturais no intuito de obter moléculas mais ativas, uma vez que os fármacos normalmente utilizados para o tratamento das Leishmanioses (pentamidina) e doença de Chagas (anfotericina B) vêm demonstrando um significativo aumento de cepas resistentes e diversos efeitos colaterais devido à alta toxicidade.

5.4. SÍNTESE DOS DERIVADOS 2,4-DINITROFENILIDRAZONAS

Tendo em vista a metodologia utilizada na formação dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos e dos derivados 1-sulfonyl-3,5-diaril-2-pirazolínicos (GHOMI-SAFAEL et al., 2006), partimos novamente da reação entre as 1,3-diaril-2-propen-1-

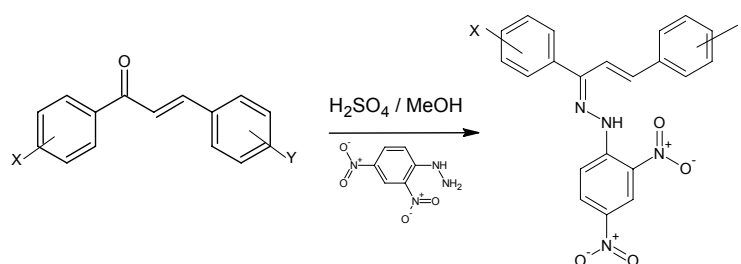
onas previamente sintetizadas (0,5mol) e a 2,4-dinitrofenilidrazina (0,6mol) em meio metanólico na presença de carbonato de potássio, no intuito da obtenção de novos derivados pirazolínicos (Esquema 10).

Após um tempo reacional de 72 horas não houve indícios de formação do produto. Outros estudos relatam a impossibilidade da ciclização destes derivados, fato este explicado pela baixa nucleofilicidade da 2,4-dinitrofenilidrazina em relação a fenilidrazina e ao impedimento estérico provocado pelo substituinte nitro na posição 2 (EL-RAYES et al., 1984; LI, ZHANG & LIN, 2007; RESENDE et al., 2007).



Esquema 10. Rota de síntese dos derivados 1-(2',4'-dinitrofenil)-3,5-diaril-2-pirazolínicos

Após constatação da impossibilidade de obtenção de novos derivados pirazolínicos a partir da 2,4-dinitrofenilidrazina, propôs-se a síntese de hidrazonas a partir das 3,5-diaril-2-propen-1-onas, seguindo metodologia proposta por Resende e cols. (2007). A mistura das soluções de 1,3-difenilprop-2-en-1-onas (0,5 mmol) em metanol e 2,4-dinitrofenilidrazina (0,6 mmol) em metanol acidificada levou imediatamente à formação de derivados 2,4-dinitrofenilidrazonas (Esquema 11).



(76) X = Y = H; **(77)** X = 4-Cl, Y = H; **(78)** X = 3,4Cl₂, Y = H; **(79)** X = 4-OCH₃, Y = H; **(80)** X = 4-CH₃, Y = H; **(81)** X = H, Y = 4-Cl; **(82)** X = H, Y = 3,4-Cl₂; **(83)** X = H, Y = 4-OCH₃; **(84)** X = H, Y = 4-CH₃; **(85)** X = 4-CH₃, Y = 4-Cl.

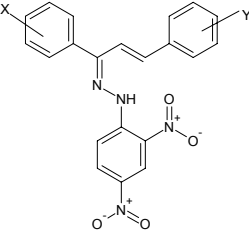
Esquema 11. Rota de síntese dos derivados 2,4-dinitrofenilidrazona

Manteve-se a agitação por um tempo reacional de 2 minutos no intuito de eliminar os reagentes iniciais e em seguida a mistura foi resfriada e filtrada. A reação foi acompanhada imediatamente após a mistura das soluções iniciais e ao término de dois minutos utilizando para isto o sistema de solventes hexano:acetato 80:20. Os produtos brutos foram recristalizados a partir do ácido acético, e apresentaram

significativos rendimentos reacionais (73-95 %), os produtos apresentaram aspecto cristalino e coloração vermelho intenso, estes e outros dados analíticos podem ser observados na Tabela 16. Para alguns derivados foi necessário uma nova recristalização no intuito de eliminar os traços de ácido acético remanescentes nos cristais, uma vez que os sinais foram observados nos espectros de RMN de hidrogênio e carbono.

Em relação ao mecanismo reacional não há dúvidas que a reação ocorra via adição 1,2, onde a hidrazina é adicionada ao carbono carbonílico do esqueleto chalcônico formando uma fenilidrazona (Mecanismo 1, Esquema 7). Nesta reação, diferentemente das reações de formação das 1,3,5-triaril-2-pirazolinas e 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolinas, sugere-se que dois fatores possam interferir no processo de ciclização intramolecular o impedimento estérico do grupo nitro na posição 2 do anel da 2,4-dinitrofenilidrazina e a menor nucleofilicidade da base 2,4-dinitrofenilidrazina quando comparada a fenilidrazina, em função dos grupos nitro sacadores de elétrons (EL-RAYES et al., 1984; LI, ZHANG & LIN, 2007; RESENDE et al., 2007).

Tabela 16. Dados analíticos dos derivados 2,4-dinitrofenilidrazonas



Nº	X	Y	Tempo min	Rend. %*	T.f. (°C) obtido	T.f. (°C) literatura	R _f
76	H	H	2	95	164-165	158-159	0,70
77	4-Cl	H	2	93	181-183	180-181	0,67
78	3,4-Cl	H	2	73	140-142	i	0,72
79	4-OCH ₃	H	2	88	146-147	143-145	0,64
80	4-CH ₃	H	2	95	173-175	sd	0,79
81	H	4-Cl	2	95	245-247	242-243	0,68
82	H	3,4-Cl	2	83	214-218	i	0,83
83	H	4-OCH ₃	2	90	159-161	sd	0,61
84	H	4-CH ₃	2	90	190-192	i	0,86
85	4-CH ₃	4-Cl	2	88	198-200	i	0,64

* Rendimentos referentes aos produtos brutos.

i – Produtos inéditos

sd – pontos de fusão não disponíveis na literatura

R_f = fator de retenção, calculado no sistema de solvente hexano: acetato de etila 80: 20.

Todos os derivados foram caracterizados por métodos espectroscópicos e quando possível comparados com os dados disponíveis na literatura. Conforme

descrito na Tabela 16, seis dos derivados sintetizados já foram descritos na literatura como **(76)** citado por Wang (2002), **(77)** e **(81)** citado por Kovelesky (1988), **(79)** e **(80)** citado por Tolonchko (1972) e **(83)** citado por Dhar (1960). Possuem dados inéditos de caracterização somente os derivados **(78)**, **(82)**, **(84)** e **(85)**.

O derivado **(79)** foi escolhido para a visualização do perfil espectroscópico característico desta série. O espectro de infravermelho deste derivado permitiu observar as absorções referentes ao grupamento NH em 3268 cm^{-1} , absorções na região de 1606 cm^{-1} referente aos carbonos olefínicos (C=C), absorções nas regiões de 1507 cm^{-1} e 1331 cm^{-1} referentes aos grupos nitro da fenilidrazina (Figura 29).

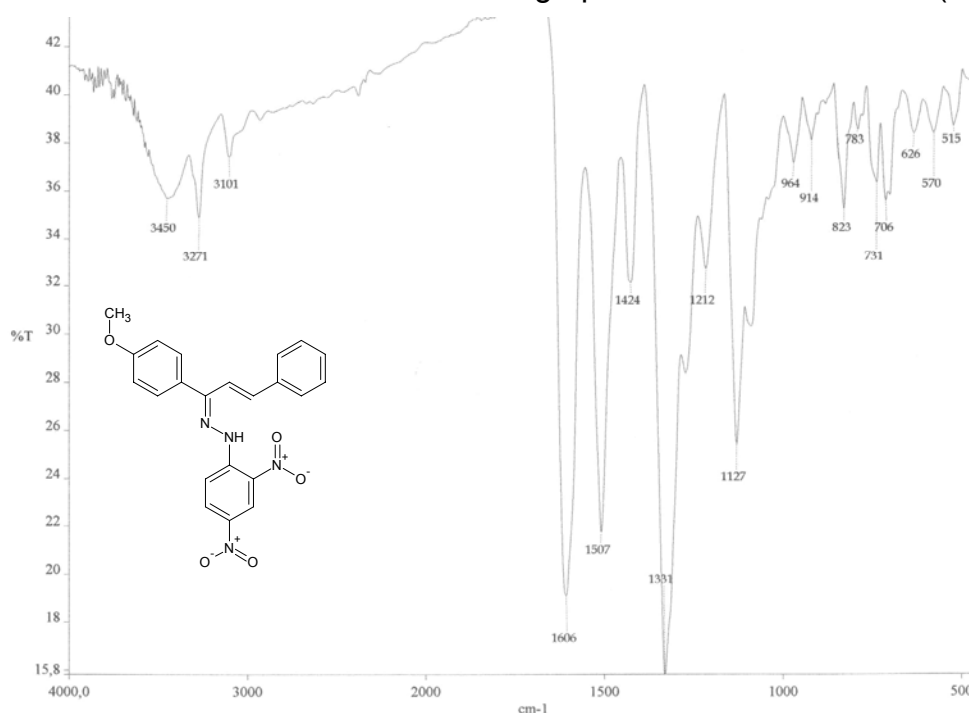


Figura 29. Espectro de infravermelho da (1E)-1-[(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina **(79)** (Pastilha de KBr, cm^{-1}).

Os hidrogênios aromáticos provenientes da 2,4-dinitrofenilidrazina (H3, H5 e H6) possuem maior deslocamento químico variou de 7,67-9,06 ppm e apresentam-se comumente como dupletos. O hidrogênio H3 em 9,05 ppm, diferentemente do esperado não apresenta-se como um singleto e sim como um duplo duplete com uma constante de aproximadamente 2,83 Hz referente ao acoplamento com os hidrogênios H5 e H6. O duplete referente ao hidrogênio vicinal H5 do mesmo anel encontra-se na região de 8,1 ppm com um acoplamento de 9 Hz, o hidrogênio vicinal H6 do anel C encontra-se na região de 8,3 ppm apresentando um duplo duplete

referente aos acoplamentos com o hidrogênio do carbono vicinal, e com o hidrogênio do grupo NH com acoplamentos de 3Hz e 9Hz (Figura 30).

Outros sinais referentes aos hidrogênios aromáticos dos anéis com substituinte X e Y podem ser observados na região entre 7,3-7,7 ppm com acoplamentos de 9 Hz para os hidrogênios vicinais, o duplete referente aos hidrogênios *orto* do anel com substituinte X apresenta maior deslocamento (7,65 ppm) em relação aos outros sinais aromáticos, provavelmente devido a influência da proximidade com a ligação C=N.

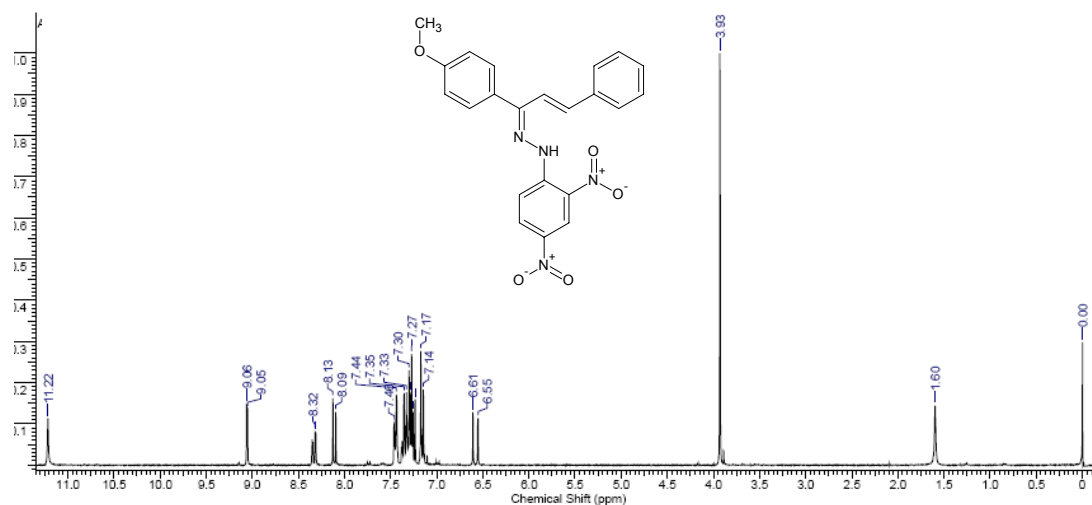


Figura 30. Espectro de RMN¹H da (1E)-1-[(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**79**) (300MHz, CDCl₃/TMS).

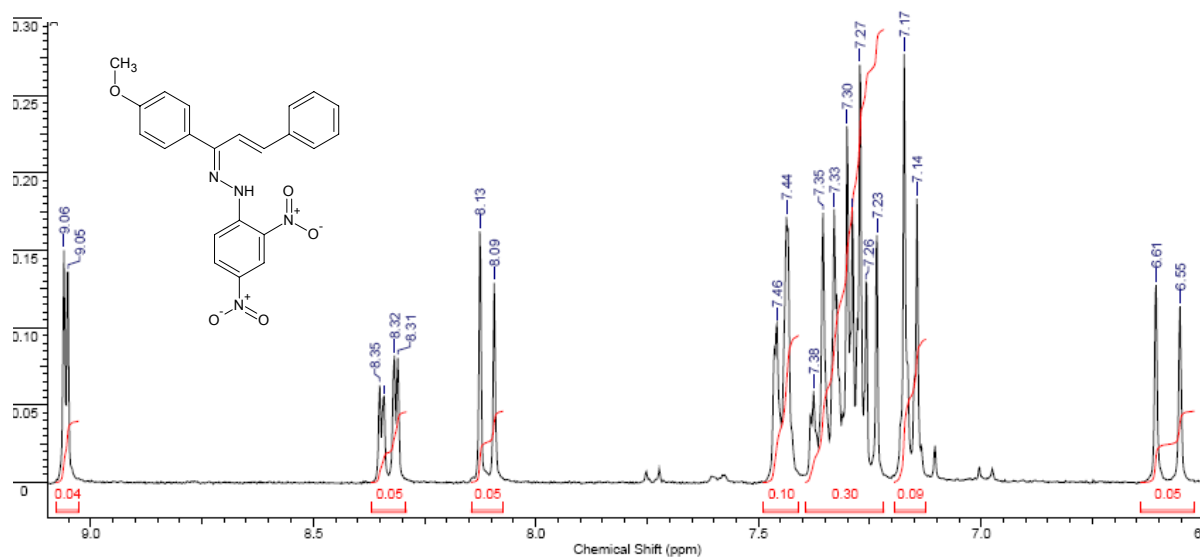


Figura 31. Espectro ampliado de RMN¹H da (1E)-1-[(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**79**) (300MHz, CDCl₃/TMS).

No espectro de RMN¹H foi possível observar um duplete na região de 6,58 ppm referente a um hidrogênio olefínico α e um outro duplete na região de 7,35 ppm referente ao hidrogênio olefínico β encoberto pelos sinais dos hidrogênios aromáticos, os dupletos apresentam uma constante de acoplamento de aproximadamente 16 Hz, confirmando a geometria *trans* (*E*) para o grupo funcional alceno dos compostos sintetizados (Figura 31). Todos os compostos sintetizados apresentaram semelhantes deslocamentos o que pode ser visto na parte experimental deste trabalho.

Em relação ao espectro de RMN¹³C podem-se observar na Figura 32 os sinais dos carbonos olefínicos em 116,59 ppm e 129,88 ppm. Os sinais dos carbonos CH aromáticos variando na região de 115,44-129,59 ppm e os carbonos quaternários na região entre 160,99-135,95 ppm, sendo que os carbonos do anel proveniente da 2,4-dinitrofenilidrazina apresentam maior deslocamento pela influência dos grupamentos nitro e amino, estão estes deslocamentos na região 144,06 ppm para o carbono ligado ao grupo NH e 138 ppm para o carbono ligado ao grupo nitro. O carbono quaternário C=N está na região de 144 ppm. No espectro do composto (**79**) pode ser observado um sinal em 160,99 referente ao carbono quaternário ligado ao substituinte metoxila (Figura 32).

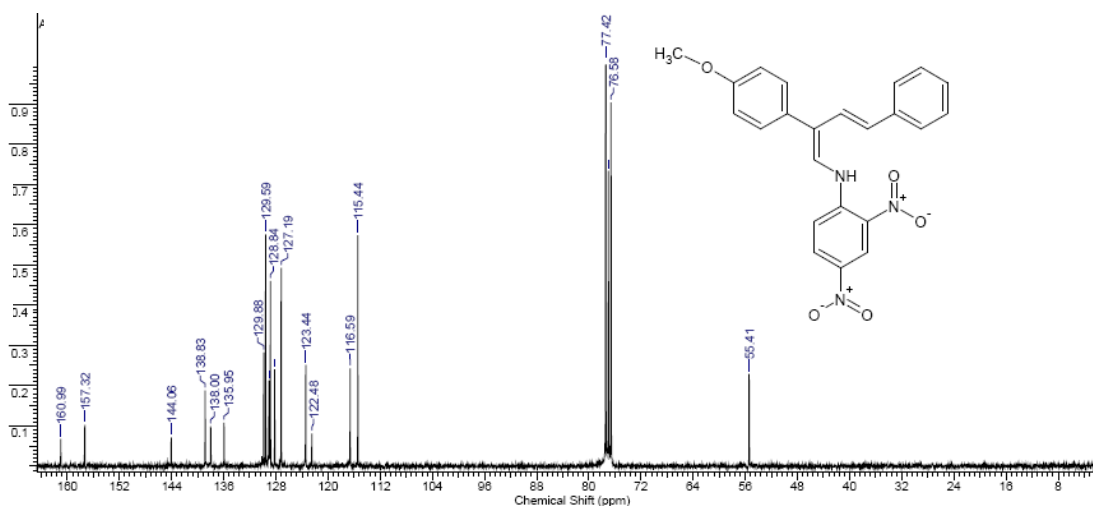


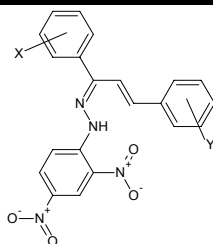
Figura 32. Espectro de RMN¹³C da (1E)-1-[(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**79**) (300MHz, CDCl₃/TMS).

5.4.1. Atividade antinociceptiva dos derivados 2,4-dinitrofenilidrazona

De acordo com as avaliações biológicas preliminares realizadas nas séries das 1,3,5-triaril-2-pirazolinas e 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolinas, os derivados 2,4-dinitrofenilidrazonas foram também avaliados no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% na dose de 10 mg/kg.

Os compostos **(76)**, **(80)**, **(81)** e **(85)** revelaram um percentual de inibição superior aos fármacos utilizados como referência, ácido acetil salicílico e acetaminofeno, variando entre 85-94 % (Tabela 17). Quando comparados aos percentuais de inibição obtidos para as 1,3-diaril-2-propen-1-onas correspondentes **(41)**, **(49)**, **(42)**, **(44)** e **(50)**, os derivados 2,4-dinitrofenilidrazonas **(76)**, **(80)**, **(81)**, **(82)** e **(85)** apresentaram maiores percentuais, respectivamente.

Tabela 17. Avaliação da atividade antinociceptiva das 2,4-dinitrofenilidrazonas no modelo de constricções induzidas pelo ácido acético em comparação com os fármacos analgésicos.



Nº	X	Y	Dose ($\mu\text{mol/kg}$, ip)	% inibição
76	H	H	25,77	85,0 \pm 2,9 **
77	Cl	H	23,67	11,0 \pm 2,7 ^{ns}
78	Cl ₂	H	21,88	16,4 \pm 4,1 ^{ns}
79	OCH ₃	H	23,92	30,9 \pm 4,2 **
80	CH ₃	H	24,87	90,6 \pm 1,6 **
81	H	Cl	23,67	85,9 \pm 3,1 **
82	H	Cl ₂	21,88	46,7 \pm 3,2 *
83	H	OCH ₃	23,92	17,0 \pm 3,0 **
84	H	CH ₃	24,87	12,3 \pm 3,8 **
85	CH ₃	Cl	22,91	94,8 \pm 2,0 **
ASS	-	-	55,51	35,0 \pm 2,0 **
Dipirona	-	-	23,89	33,0 \pm 3,5 **
ACE	-	-	66,15	38,0 \pm 1,0 **

Cada grupo representa uma media de seis a oito animais. Os compostos e os fármacos foram administrados intraperitonealmente na dosagem de 10 mg/kg. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e ^{ns} valores não significativos em comparação ao grupo controle.

Uma prévia análise estrutural permite observar que dentre as 2,4-dinitrofenilidrazonas sintetizadas, os melhores percentuais de inibição foram observados para os compostos com grupos sacadores de elétrons orientados na

posição *para* no anel com substituintes Y e grupos doadores de elétrons orientados na posição *para* do anel com substituintes X, quando comparados aos compostos de posição contrária, semelhante fato foi sugerido na análise dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos. No entanto a análise de outros modelos biológicos bem como de um maior número de moléculas se fazem necessárias para confirmação destes dados de influência eletrônica.

Como o derivado **(85)**, apresentou o maior percentual de inibição (95%) na análise preliminar obtida no modelo do ácido acético, foi selecionado para testes mais específicos. Primeiramente foi obtido o valor da DI_{50} neste mesmo modelo nas doses de 10, 6, 3 mg/kg. Como pode ser observado na Figura 33, o derivado **(85)** apresentou um perfil dose-dependente com o valor de DI_{50} de 14,09 (13,08 – 15,19) $\mu\text{mol/kg}$. Em comparação com os fármacos utilizados clinicamente foi cerca de 9 vezes mais ativo que o AAS (DI_{50} de 133 (73-243) $\mu\text{mol/kg}$) e o ACE (125 (104-150) $\mu\text{mol/kg}$) e 12 vezes mais ativo que a dipirona (DI_{50} de 162 (88–296) $\mu\text{mol/kg}$). Quando comparado a 1,3-diaril-2-propen-1-ona **(50)**, com DI_{50} de 35,5 (28,8-43,6) $\mu\text{mol/kg}$, o composto **(85)** foi 2,5 vezes mais ativo.

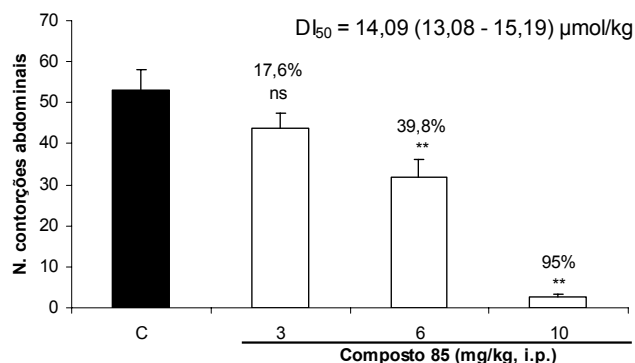


Figura 33. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina **(85)**, tratamento i.p., no modelo do ácido acético. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ** $p < 0,01$.

Os resultados avaliados preliminarmente no modelo do ácido acético pela via intraperitoneal para os compostos **(76)**, **(80)**, **(81)**, **(82)** e **(85)**, estimulou-nos a avaliar os parâmetros propostos por Lipinski e colaboradores (2001). Conforme os dados da Tabela 18, observa-se que todos os compostos violaram o parâmetro log P. Como as informações obtidas computacionalmente no início do desenvolvimento de uma série pode direcionar o processo sintético e reduzir os riscos de problemas em estágios posteriores do desenvolvimento (WATERBEEMD; GIFFORD, 2003;

EKINS; MESTRES; TESTA, 2007), sugere-se novas alterações estruturais que permitam a molécula se adequar aos parâmetro de lipofilicidade.

Tabela 18. Previsão teórica da solubilidade e permeabilidade das 2,4-dinitrofenilidrazonas segundo “Regra dos 5” de Lipinski.

Nº	n. atom	logP*	PM	n. ON ^a	n. OHNH ^b	n. lig. rot. ^c	PSA ^d	n. viol. ^e
76	29	7,031	388,38	8	1	7	116,04	1
77	30	7,709	422,83	8	1	7	116,04	1
78	31	8,274	457,27	8	1	7	116,04	1
79	31	7,088	418,41	8	1	8	125,27	1
80	30	7,479	402,41	8	1	7	116,04	1
81	30	7,709	422,83	8	1	7	116,04	1
82	31	8,274	457,27	8	1	7	116,04	1
83	31	7,088	418,41	9	1	8	121,27	1
84	30	7,479	402,41	8	1	7	116,04	1
85	31	8,146	436,85	8	1	7	116,039	1

* Método de predição do logP desenvolvido por Molinspiration (milogP2.2 - Novembro 2005).

^a Somatório das ligações aceptores e hidrogênio (N e O).

^c Somatório das ligações doadores de hidrogênio (NH e OH).

^d Número de ligações rotáveis.

^e Área de superfície polar.

^f Número de violações.

A baixa disponibilidade oral, já prevista através da análise dos parâmetros de Lipinski (Tabela 18), foi confirmada na reprodução do modelo de dor induzida pela administração de ácido acético, utilizando o composto (**85**) na dosagem de 100mg/kg, administrado via oral uma hora antes do início do teste, o qual não foi capaz de inibir significativamente as contorções induzidas pelo agente álgico (Figura 34). Sugere-se reavaliar o resultado deste teste aumentando a concentração do composto para 200 e 300 mg/kg.

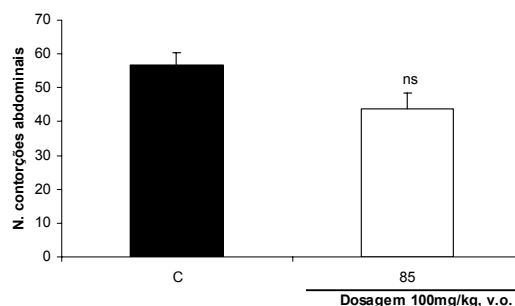


Figura 34. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), tratamento v.o., no modelo do ácido acético em camundongos. Cada coluna representa a média ± s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} não significativo.

Uma avaliação mais criteriosa em outros modelos de dor se faz necessária, uma vez que o modelo de dor induzida pela administração de ácido acético é bastante inespecífico. Optou-se inicialmente pelo modelo de dor induzida pela formalina, o qual permite avaliar duas fases distintas da dor, o processo neurogênico ou agudo e o processo inflamatório (DUBUISSON; DENNIS, 1977; HUNSKAAR; HOLE, 1987).

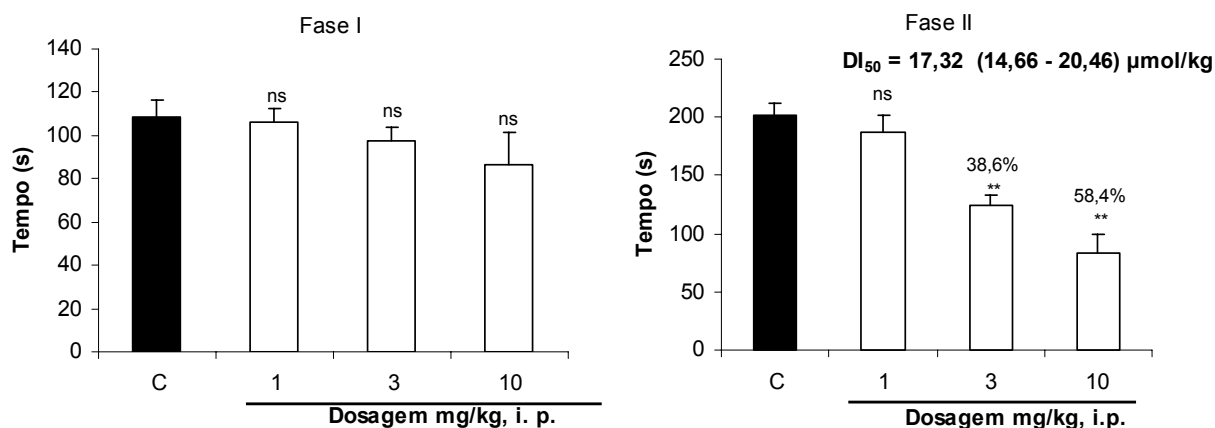


Figura 35. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), tratamento via i.p., no modelo da formalina. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo, ^{**} $p < 0,01$.

Na primeira fase observada nos 5 primeiros minutos após administração intraplantar de formalina o derivado (**85**) não apresentou uma atividade inibitória significativa nas dosagens de 10, 3 e 1 mg/kg (Figura 35), da mesma forma que os fármacos AAS e ACE. A dipirona por sua vez foi ativa nesta fase, com uma DI_{50} de 51,4 (33,3 – 79,5) mg/kg (BEIRITH et al., 1998).

Na segunda fase (crônica ou inflamatória) houve uma redução significativa da reação dolorosa com uma inibição máxima de 58,4 % para o derivado (**85**), na dose de 10 mg/kg (22,9 μ mol/kg) (Figura 35). Em comparação aos fármacos padrões o derivado (**85**) mostrou-se cerca de 7 vezes mais ativo que a AAS e o ACE com valores de DI_{50} de 123 (77 – 209); 120 (90 – 161) e 264 (234 – 297) μ mol/kg e cerca de 14 vezes mais ativo que a dipirona apresentando uma DI_{50} de 17,32 (14,66 – 20,46) μ mol/kg (CAMPOS-BUZZI et al., 2002). Por outro lado, o derivado (**85**), não foi capaz de diminuir o edema provocado pela administração intraplantar de formalina nas concentrações avaliadas (10, 3 e 1 mg/kg) (Figura 36). Da mesma

forma, a dipirona não apresenta efeito anti-edematogênico associado com a fase inflamatória do teste da formalina (BEIRITH et al., 1998).

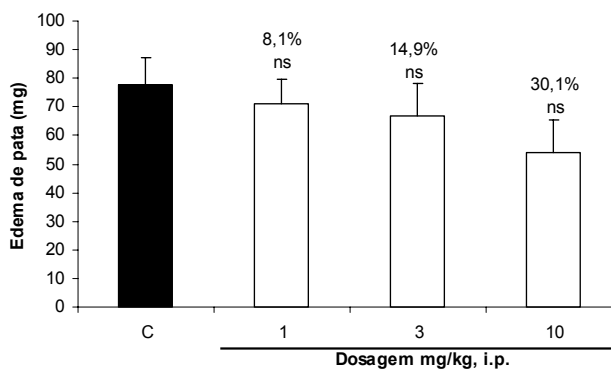


Figura 36. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), no edema induzido pela formalina em camundongos, tratamento i.p. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo.

Com o objetivo de melhor avaliar a atividade sobre a dor neurogênica, devido à inatividade observada na primeira fase do modelo da formalina, o derivado (**85**), foi avaliado no modelo de dor induzida pela capsaicina. Diversos mediadores químicos estão envolvidos neste efeito nociceptivo, tais como as neurocininas (substância P, neurocinina A e neurocinina B), peptídeos relacionados ao gene da calcitonina (CGRP), somatostatina, óxido nítrico e aminoácidos excitatórios (SAKURADA et al., 1992; 1996). Além disto, tem sido proposto um receptor vanilóide próprio para a capsaicina, presente em neurônios sensitivos primários (CATERINA et al., 1997).

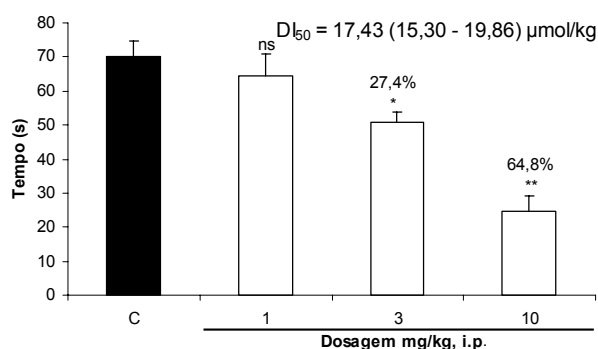


Figura 37. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), tratamento i.p., no modelo da capsaicina em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo, * $p < 0,05$.

Neste modelo o derivado (**85**) reduziu significativamente o tempo em que o animal lambe a pata posterior após administração de capsaicina, apresentando assim indícios de atividade sobre a dor neurogênica sob a via das taquicininas na dose de 10 mg/kg (22,9 $\mu\text{mol/kg}$) (Figura 37). O derivado (**81**) foi cerca de 12 vezes mais ativo do que a dipirona, com uma DI_{50} de 17,43 (15,30 – 19,86) $\mu\text{mol/kg}$ e 2,5 vezes superior ao diclofenaco neste mesmo modelo.

Na tentativa de elucidar um pouco mais o mecanismo de ação deste derivado, realizou-se o ensaio do glutamato, modelo proposto recentemente por Beirith e colaboradores (1998) o qual é aplicado para o estudo de substâncias que atuam sobre o sistema glutamatérgico envolvido na transmissão nociceptiva.

O derivado (**85**) inibiu a dor provocada pela administração de glutamato de maneira significativa (58,0 %) quando administrado na concentração de 10mg/kg, com valor de DI_{50} de 8,23 (7,17 – 9,44) mg/kg [18,85 (16,43 – 21,63) $\mu\text{mol/kg}$]. Apesar de apresentar atividade inferior a dipirona [DI_{50} de 9 (7 – 12) $\mu\text{mol/kg}$] o resultado confirma o envolvimento da via glutamatérgica (Figura 38).

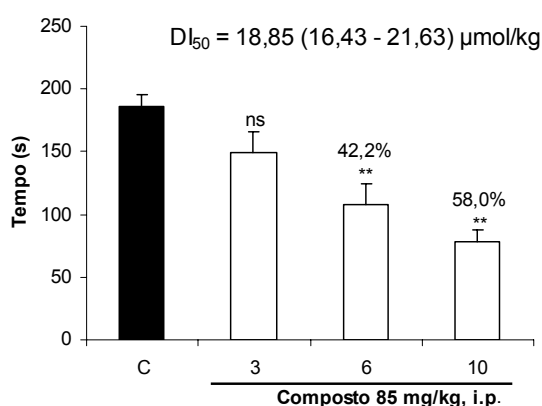


Figura 38. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), tratamento via intraperitoneal, no modelo do glutamato em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ** $p < 0,01$.

A atividade do derivado (**85**) sobre a via opióide foi verificada no teste de sensibilidade térmica em placa quente, no qual a morfina foi utilizada, como controle positivo, por atuar através de receptores opióides aumentando o limiar de dor dos animais, mantendo-os sobre a placa pelo tempo limite do teste. O derivado (**85**), de

maneira semelhante a dipirona, não foi eficaz em aumentar o tempo de latência, mostrando-se inativo pela via opióide na dose de 10 mg/kg (Figura 39).

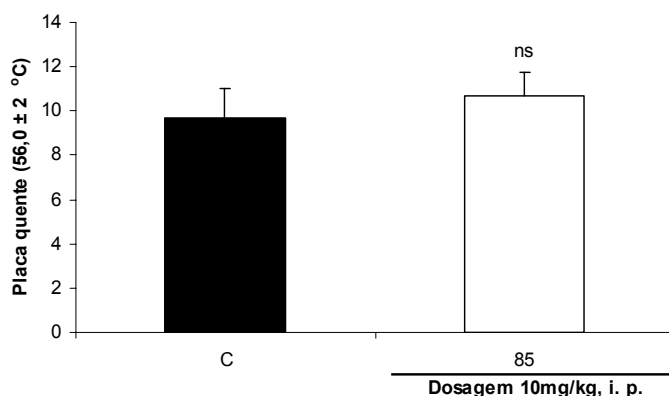


Figura 39. Efeito antinociceptivo da (1E)-1-[(2E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazina (**85**), tratamento via intraperitoneal, no modelo da placa quente em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo.

Em função da análise dos resultados preliminares da série e do derivado (**85**) analisado mediante diferentes modelos de dor sugere-se ação sobre a dor neurogênica e inflamatória, estando a inibição da dor neurogênica associada tanto a via das taucinininas quanto a via glutamatérgica. Entretanto a continuação destes estudos avaliando a DI_{50} de cada um dos derivados em todos os modelos é fundamental para realmente fazer as comparações necessárias, quanto a atividade e o mecanismo provável de ação, além da análise da ação destes derivados quando administrados pela via oral.

5.4.2. Atividade antimicrobiana dos derivados 2,4-dinitrofenilidrazonas

Todas as 2,4-dinitrofenilidrazonas sintetizadas foram avaliadas em diferentes concentrações contra cinco cepas de bactérias gram positivas (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Streptococcus agalactie*), cinco cepas de bactérias gram negativas (*Proteus miriabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* e *Enterobacter clocae*) e avaliadas frente a um painel de dez fungos (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton*

mentagrophytes, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* e *Rhizopus sp*). Contudo, nas concentrações avaliadas (20, 40, 60, 80 e 100 µg/mL), nenhuma das 2,4-dinitrofenilidrazonas demonstrou atividade antimicrobiana.

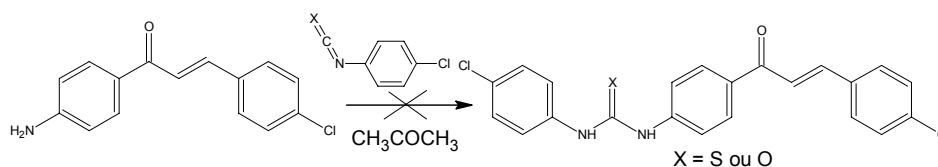
5.4.3. Atividade antiparasitária dos derivados 2,4-dinitrofenilidrazonas

Compostos contendo o grupo hidrazona têm apresentado atividade antiparasitária contra Chagas, malária e leishmania (MUKHOPADHYAY & MADHUBALA, 1994; MUKHOPADHYAY, KAPOOR, MADHUBALA, 1996; RODRIGUES et al., 2007; VISBAL et al., 2008; PORCAL et al., 2008). Esta atividade sofre um aumento com o uso de complexos metálicos, os quais melhoram a performance do fármaco provavelmente por estabilizar, aumentar o tempo de meia-vida, otimizar a ligação ao alvo biológico e possivelmente diminuir a toxicidade do fármaco. O mesmo foi comprovado com os fármacos utilizados na terapia (cloroquina e clotrimazol, por exemplo), os quais tiveram um aumento das atividades terapêuticas contra malária e Chagas, respectivamente (VISBAL et al., 2008).

Apesar das referências encontradas relacionando a presença de grupamento hidrazona e a atividade antiparasitária, o derivado (2E)-1-[(2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ilideno]-2-(2,4-dinitrofenil)-hidrazona (**76**), selecionado para avaliação antiparasitária contra formas promastigostas de *Leishmania amazonensis*, *Leishmania brasiliensis*, *Leishmania donovani* e formas epimastigotas de *Tripanossoma cruzi*, não apresentou resultados antiparasitários. Os resultados foram comparados com os fármacos de referência anfotericina B e pentamidina.

5.5. DERIVADOS TIOURENIL- E URENIL-CHALCONAS

Tendo em vista a utilização das 1,3-diaril-2-propen-1-onas como precursores de síntese na obtenção dos derivados 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos, 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos e 2,4-dinitrofenilidrazonas, avaliamos a possibilidade da obtenção dos derivados urenil- e tiourenil-chalconas a partir da 1-(4,clorofenil)-3-(4-aminofenil)-2-propen-1-ona previamente sintetizada (10mmol) e o 4-clorofenilisotiocianato ou 4-clorofenilisocianato (10mmol), a reação foi realizada em temperatura ambiente utilizando acetona anidra como solvente (Esquema 12).

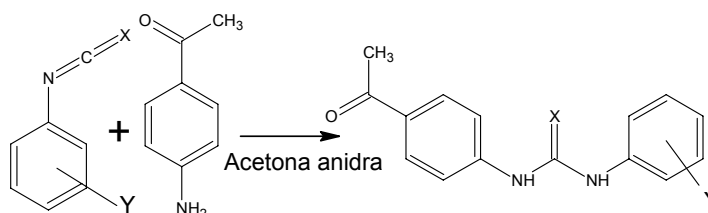


Esquema 12. Rota proposta para síntese dos derivados tiourenil- e urenil-chalconas

Após um tempo reacional de 120 horas não houve indícios de formação do produto, sugere-se que este fato provavelmente está associado a um impedimento da formação do estado cíclico de transição, proposto como fator essencial para a formação do derivado tiouréia e uréia (SATCHELL & SATCHELL, 1975) (Esquema 12).

Em função da impossibilidade da reação direta entre 1,3-diaril-2-propen-1-onas e o isotiocianato ou isocianato, optou-se seguir a metodologia previamente descrita para obtenção dos derivados ureni-chalconas (DOMINGUÉZ et al., 2005).

5.5.1. Síntese das tiourenil- e urenil-aminoacetofenonas



- (86) X = S, Y = H; (87) X = S, Y = 4-Cl; (88) X = S, Y = 3,4Cl₂; (89) X = S, Y = 4-OCH₃;
 (90) X = S, Y = 4-CH₃, (91) X = O, Y = H.

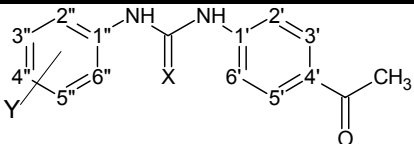
Esquema 13. Rota geral síntese dos derivados tiourenil- e urenil-aminoacetofenonas

Cinco tiourenilaminoacetofenonas foram sintetizadas segundo método proposto por Dominguez e cols (2005), através da mistura equimolar de 4-aminoacetofenona e dos respectivos fenilisocianatos substituídos, a fim de possibilitar a síntese posterior das tiourenil-chalconas, uma vez que a reação direta entre as chalconas e os diferentes fenilisotiocianatos substituídos não possibilitou a obtenção do produto final, em um tempo reacional de 48 horas. Os fenilisotiocianatos foram selecionados de acordo com os cinco substituintes propostos por Topliss (1972), de forma a possibilitar a síntese de diferentes séries de tiourenil-chalconas, as quais posteriormente avaliadas em modelos biológicos

suportassem análises de estrutura-atividade (Esquema 13). Como método comparativo foi sintetizada a urenilaminoacetofenona utilizada na síntese das urenilchalconas com dados reacionais já conhecidos (DOMINGUÉZ et al., 2005).

As reações foram monitoradas por CCD utilizando como sistema o hexano:acetato em diferentes concentrações 60:40 e 70:30. O tempo reacional variou de 3-21 horas, sendo caracterizado o término da reação, verteu-se a mistura em gelo e filtrou-se imediatamente lavando o precipitado com metanol gelado. Todos os derivados foram recristalizados em metanol (Tabela 19).

Tabela 19. Dados analíticos das tiourenil- e urenilaminoacetofenonas



Nº	X	Y	Tempo (h)	y %*	T.f. (°C) obtido	T.f. (°C) Literatura	R _f
86	S	H	3	76	184-186	186-188	0,34
87	S	4-Cl	4	45	168-169	168-169	0,27
88	S	3,4-Cl	3	72	158-160	Sd	0,29
89	S	4-OCH ₃	10	53	175-177	177-179	0,24
90	S	4-CH ₃	21	55	177-179	Sd	0,31
91	O	4-Cl	4	45	168-169	168-169	0,27

*Rendimentos referentes aos produtos brutos.

sd – pontos de fusão não encontrados na literatura

R_f = fator de retenção, calculado no sistema de solvente hexano: acetato de etila 60: 40.

A pureza dos derivados foi determinada através de CCD utilizando o sistema de solvente hexano:acetato de etila 60:40, pontos de fusão comparados aos obtidos para os mesmos em relação aos dados fornecidos na literatura e dados espectroscópicos de IV, RMN de hidrogênio e carbono conforme descrito na parte experimental.

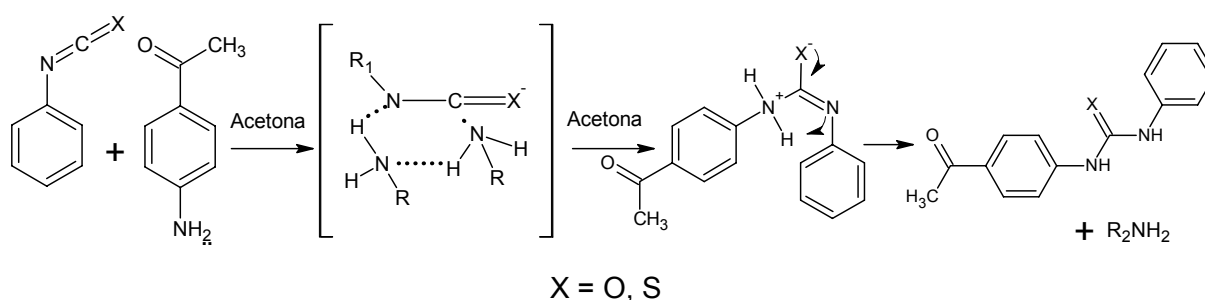
As condições reacionais foram determinadas de acordo com a metodologia descrita anteriormente (DOMINGUÉZ et al., 2005), a acetona foi o solvente de escolha uma vez que outros solventes como a trietanolamina e a piperidina já haviam sido utilizados apresentando baixos rendimentos nas mesmas condições reacionais.

Presume-se que a reação de adição entre o isocianato (RN=C=O) ou isotiocianato (RN=C=S) e a aminoacetofenona, ocorra provavelmente com a simultânea quebra da dupla ligação N=C e desligamento do grupo de partida

(SATCHELL & SATCHELL, 1975). Em geral, todas as reações entre isocianatos ou isotiocianatos e aminas constituem processos heterolíticos constituídos em grande parte por um ataque nucleofílico do nitrogênio sobre a carbonila ou tiocarbonila. Nestas circunstâncias é natural esperar, que isotiocianatos ou isocianatos substituídos com grupamentos eletronsacadores aumentem a velocidade reacional por aumentar a eletropositividade do carbono carbonílico ou tiocarbonílico (SATCHELL & SATCHELLI, 1975). Este fato foi observado experimentalmente uma vez que os compostos com substituintes 4-Cl e 3,4-Cl₂ apresentaram os menores tempos reacionais.

Como sugestão ao mecanismo reacional alguns autores citam a eficiência bifuncional desta reação, acentuando a ocorrência de um estado cíclico de transição (Esquema 14). Desta forma é compreensível a impossibilidade do uso de aminas terciárias, bem como a ineficiência da síntese das tiourenil-chalconas a partir da reação direta entre as 1,3-diaril-2-propen-1-onas os isotiocianato e cianatos. Neste mecanismo é possível que ocorra primeiramente uma pré-associação entre as aminas, seguida de um ataque nucleofílico sobre o isocianato ou isotiocianato. Todas estas conclusões são condizentes a trabalhos anteriores de Grekov & Shevchenko (1968) e Grekov & Ostrosko (1974) apud Satchell & Satchell (1975).

Reação 1: Tiourenilacetofenona



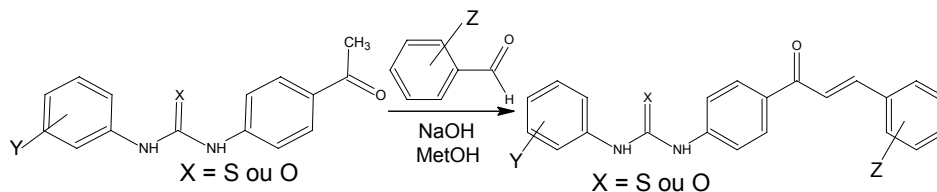
Esquema 14. Mecanismo sugerido para a formação das tiourenil- e urenil-aminoacetofenonas

5.5.2. Síntese dos derivados tiourenil- e urenil-chalconas

Os benzaldeídos substituídos foram selecionados de acordo com a metodologia proposta por Topliss (1972) para a obtenção de cinco séries inéditas das tiourenil-chalconas. Da mesma forma, a 4-clorourenilaminoacetofenona foi submetida à reação de condensação com cinco diferentes benzaldeídos,

constituindo mais uma série de derivados, os quais já haviam sido descritos anteriormente (DOMINGUEZ et al., 2005); esta série foi sintetizada como comparação do método de síntese e para posterior correlação da atividade biológica.

O mecanismo destas reações de condensação aldólica ocorre de forma semelhante a já descrita para as 1,3-diaril-2-propen-1-onas (Esquema 5, p. 123). Na síntese dos derivados tiourenil- e urenil-chalconas foi observado uma grande variação nos tempos reacionais, de 3-160 horas, fato este que pode ser explicado por influências eletrônicas dos substituintes dos benzaldeídos (Tabela 20). Nestas circunstâncias é natural esperar, que os benzaldeídos substituídos com grupamentos sacadores de elétrons diminuam o tempo reacional por aumentar a eletrofilicidade do carbono carbonílico. Como pode ser observado em cada série, os derivados com substituintes 4-Cl e 3,4-Cl₂ apresentaram os menores tempos reacionais em comparação aos compostos não substituídos ou substituídos por grupamentos eletrodoadores como 4-OCH₃ e 4-CH₃.



(92) X = S, Y = Z = H; **(93)** X = S, Y = H, Z = 4-Cl; **(94)** X = S, Y = H, Z = 3,4-Cl₂;

(95) X = S, Y = H, Z = 4-OCH₃; **(96)** X = S, Y = H, Z = 4-CH₃; **(97)** X = S, Y = 4-Cl, Z = H;

(98) X = S, Y = 4-Cl, Z = 4-Cl; **(99)** X = S, Y = 4-Cl, Z = 3,4-Cl₂;

(100) X = S, Y = 4-Cl, Z = 4-OCH₃; **(101)** X = S, Y = 4-Cl, Z = 4-CH₃;

(102) X = H, Y = 3,4-Cl₂, Z = H; **(103)** X = H, Y = 3,4-Cl₂, Z = 4-Cl;

(104) X = S, Y = 3,4-Cl₂, Z = 3,4-Cl₂; **(105)** X = H, Y = 3,4-Cl₂, Z = 4-OCH₃;

(106) X = H, Y = 3,4-Cl₂, Z = 4-CH₃; **(107)** X = S, Y = 4-OCH₃, Z = H;

(108) X = H, Y = 4-OCH₃, Z = 4-Cl; **(109)** X = H, Y = 4-OCH₃, Z = 3,4-Cl₂;

(110) X = S, Y = 4-OCH₃, Z = 4-OCH₃; **(111)** X = H, Y = 4-OCH₃, Z = 4-CH₃;

(112) X = H, Y = 4-CH₃, Z = H; **(113)** X = S, Y = 4-CH₃, Z = 4-Cl;

(114) X = S, Y = 4-CH₃, Z = 3,4-Cl₂; **(115)** X = S, Y = 4-CH₃, Z = 4-OCH₃;

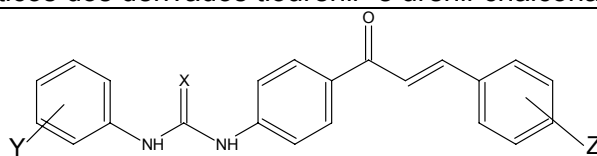
(116) X = S, Y = 4-CH₃, Z = 4-CH₃; **(117)** X = O, Y = 4-Cl, Z = H;

(118) X = O, Y = 4-Cl, Z = 4-Cl; **(119)** X = O, Y = 4-Cl, Z = 3,4-Cl₂;

(120) X = O, Y = 4-Cl, Z = 4-OCH₃; **(121)** X = O, Y = 4-Cl, Z = 4-CH₃.

Esquema 15. Rota geral síntese dos derivados tiourenil- e urenil-chalconas

Tabela 20. Dados analíticos dos derivados tiourenil- e urenil-chalconas



Nº	X	Y	Z	Tempo (h)	Y%*	T.f. (°C) obtido	T.f. (°C) Lit.	R _f
92	S	H	H	72	50	167-169	Inédito	0,52
93	S	H	4-Cl	15	84	192-195	Inédito	0,62
94	S	H	3,4-Cl	25	76	186-188	Inédito	0,66
95	S	H	4-OCH ₃	135	45	173-175	Inédito	0,29
96	S	H	4-CH ₃	137	37	197-200	Inédito	0,51
97	S	4-Cl	H	14	55	178-180	Inédito	0,52
98	S	4-Cl	4-Cl	10	43	187-190	Inédito	0,57
99	S	4-Cl	3,4-Cl ₂	9	55	172-174	Inédito	0,63
100	S	4-Cl	4-OCH ₃	16	85	195-197	Inédito	0,45
101	S	4-Cl	4-CH ₃	27	40	208-210	Inédito	0,56
102	S	3,4-Cl ₂	4-H	13	90	154-158	Inédito	0,48
103	S	3,4-Cl ₂	4-Cl	9	44	168-170	Inédito	0,50
104	S	3,4-Cl ₂	3,4-Cl ₂	9	54	204-207	Inédito	0,80
105	S	3,4-Cl ₂	4-OCH ₃	20	47	166-169	Inédito	0,42
106	S	3,4-Cl ₂	4-CH ₃	27	85	182-185	Inédito	0,54
107	S	4-OCH ₃	4-H	70	51	175- 177	Inédito	0,40
108	S	4-OCH ₃	4-Cl	35	90	188-189	Inédito	0,36
109	S	4-OCH ₃	3,4-Cl ₂	30	72	190-192	Inédito	0,41
110	S	4-OCH ₃	4-OCH ₃	125	64	171-173	Inédito	0,30
111	S	4-OCH ₃	4-CH ₃	175	50	186-187	Inédito	0,44
112	S	4-CH ₃	4-H	97	40	173-175	Inédito	0,43
113	S	4-CH ₃	4-Cl	15,5	39	193-194	Inédito	0,48
114	S	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	12,5	64	199-200	Inédito	0,55
115	S	4-CH ₃	4-OCH ₃	150	35	174-175	Inédito	0,49
116	S	4-CH ₃	4-CH ₃	160	38	178-179	Inédito	0,51
117	O	4-Cl	4-H	4	76	178-180	223-224**	0,35
118	O	4-Cl	4-Cl	3	87	187-190	260-264**	0,45
119	O	4-Cl	3,4-Cl ₂	3	87	172-174	Inédito	0,33
120	O	4-Cl	4-OCH ₃	6,5	88	195-197	218-219**	0,22
121	O	4-Cl	4-CH ₃	7	93	208-210	232-233**	0,43

*Rendimentos referentes aos produtos brutos.

** Bibliografia: Dominguez, et al., 2005.

R_f = fator de retenção, calculado no sistema de solvente hexano: acetato de etila 60: 40.

O andamento e término reacional foi caracterizado por CCD utilizando diferentes concentrações do sistema hexano:acetato (70:30, 80:20, 60:40), os produtos obtidos após recristalização em metanol foram avaliados quanto ao índice

de retenção no sistema hexano:acetato 80:20. Todos os compostos foram caracterizados por CCD, ponto de fusão e avaliações espectroscópicas de infravermelho, RMN ^1H e RMN ^{13}C , quando possível estes dados foram comparados aos valores fornecidos na literatura, como foi o caso das urenil-chalconas, alguns dados analíticos podem ser observados na Tabela 20.

O derivado (**96**) foi selecionado para ilustrar o perfil espectroscópico desta série de compostos. No espectro de infravermelho é possível observar as absorções em 3319 cm^{-1} referente a ligação NH e a absorção referente a carbonila α,β -insaturada 1643 cm^{-1} , em geral estas absorções foram encontradas entre $1638\text{--}1660\text{ cm}^{-1}$ de acordo com os substituintes aromáticos (Figura 40). As absorções referentes a carbonila das urenil-chalconas encontram-se na região de 1726 cm^{-1} .

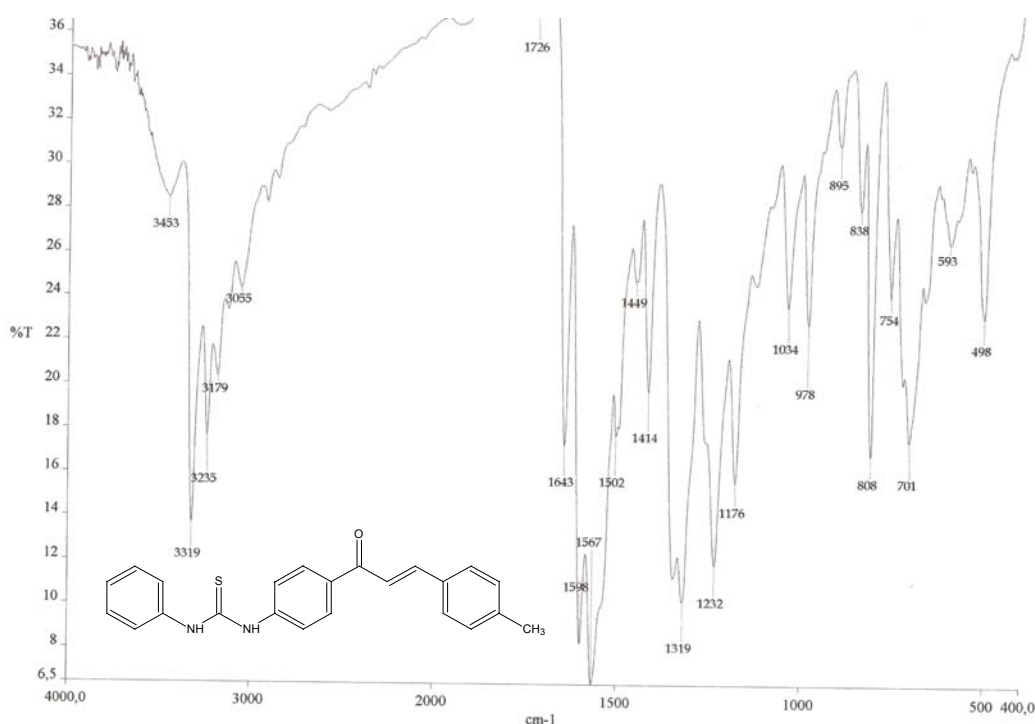


Figura 40. Espectro de infravermelho da 1-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}-3-feniltiouréia (**96**) (Pastilha de KBr, cm^{-1}).

Os espectros de RMN ^1H dos derivados tiourenil-chalconas mostram entre 9,5-10,15 ppm os sinais referentes aos hidrogênios ligados ao nitrogênio, sinais estes que podem apresentar-se como um ou dois simpletos. Para o derivado (**96**) observa-se dois simpletos em 10,17 e 10,09 ppm. A metila proveniente do anel B da chalcona encontra-se em 2,36 ppm (Figura 41).

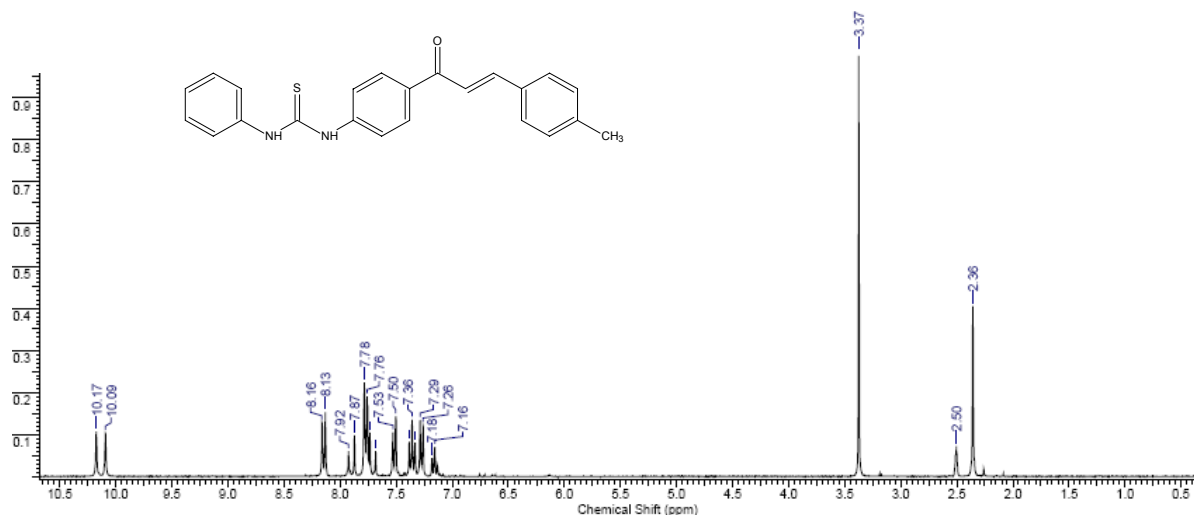


Figura 41. Espectro de RMN¹H da 1-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}-3-feniltiouréia (**96**) (300MHz, DMSO/TMS).

Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos são encontrados entre 7,77-6,90 ppm, nesta mesma região encontram-se os dupletos referentes aos hidrogênios olefínicos em 7,70 ppm para o hidrogênio α e em 7,89 ppm para o hidrogênio β , com constantes de acoplamento de 15,60 Hz (Figura 42).

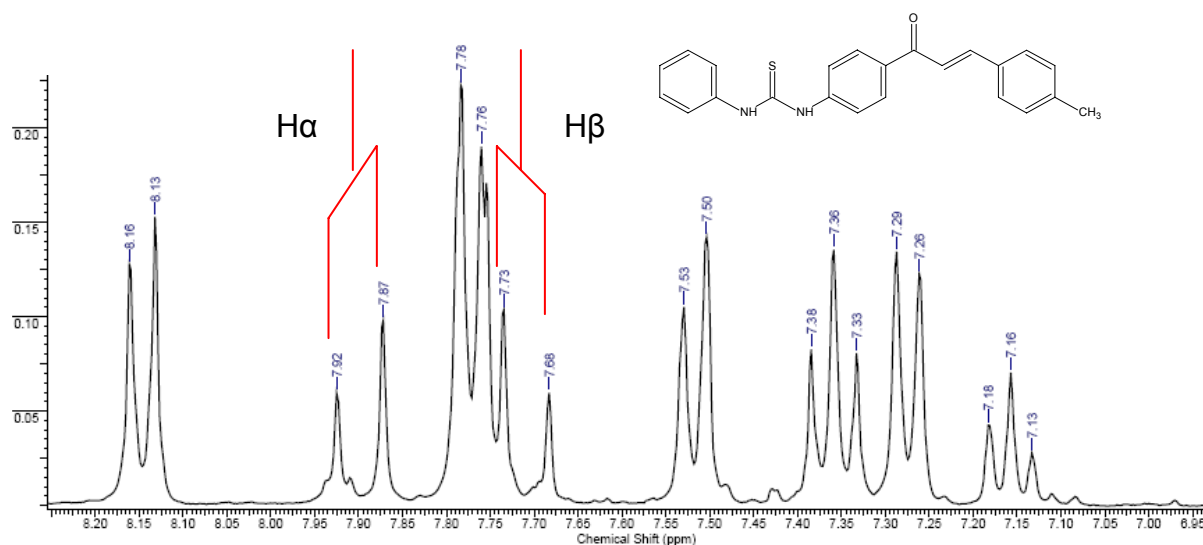


Figura 42. Ampliação do espectro de RMN¹H da 1-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}-3-feniltiouréia (**96**), sinais dos hidrogênios olefínicos, com acoplamentos de 15,85Hz (300MHz, DMSO/TMS).

Esta variação no deslocamento dos hidrogênios olefínicos são justificadas pela presença do efeito anisotrópico exercido principalmente pelos anéis aromáticos e, em menor intensidade, pela carbonila sobre os hidrogênios α , β ; além dos efeitos indutivo e mesomérico transmitidos através da conjugação tanto para os hidrogênios quanto para os carbonos (CESARIN-SOBRINHO et al, 2001). Resumindo os

deslocamentos químicos dos hidrogênios olefínicos dependem principalmente do ambiente químico gerado pelos anéis aromáticos e seus substituintes. A metila pode ser observado em 2,36 ppm. Como o espectro foi realizado em DMSO, em 2,50 ppm observa-se o sinal do solvente e, em 3,37 ppm a presença de água no DMSO.

Através dos dados de RMN¹³C do derivado (**96**), observamos o sinal referente a carbonila cetônica em 187,56 ppm, seguido do sinal da tiocarbonila em 179,27 ppm. Os carbonos quaternários encontram-se distribuídos na região de 144,15-139,18 ppm entre eles temos os sinais referentes aos carbonos terciários localizados entre 121,70-129,50 ppm. Os carbonos olefínicos α , β encontram-se na região de 120,89 e 143,45 ppm, respectivamente (Figura 43), esta diferença no deslocamento dos sinais se deve principalmente ao efeito de proteção gama (γ) exercido principalmente pelo átomo de oxigênio do grupo carbonila no átomo de carbono β , além dos efeitos indutivos e mesoméricos transmitidos através da conjugação tanto para carbonos como para hidrogênios (CESARIN-SOBRINHO et al, 2001). Desta forma o carbono β absorve em campo mais baixo do que o carbono α como previsto pelo efeito de desproteção por mesomeria exercido pela carbonila.

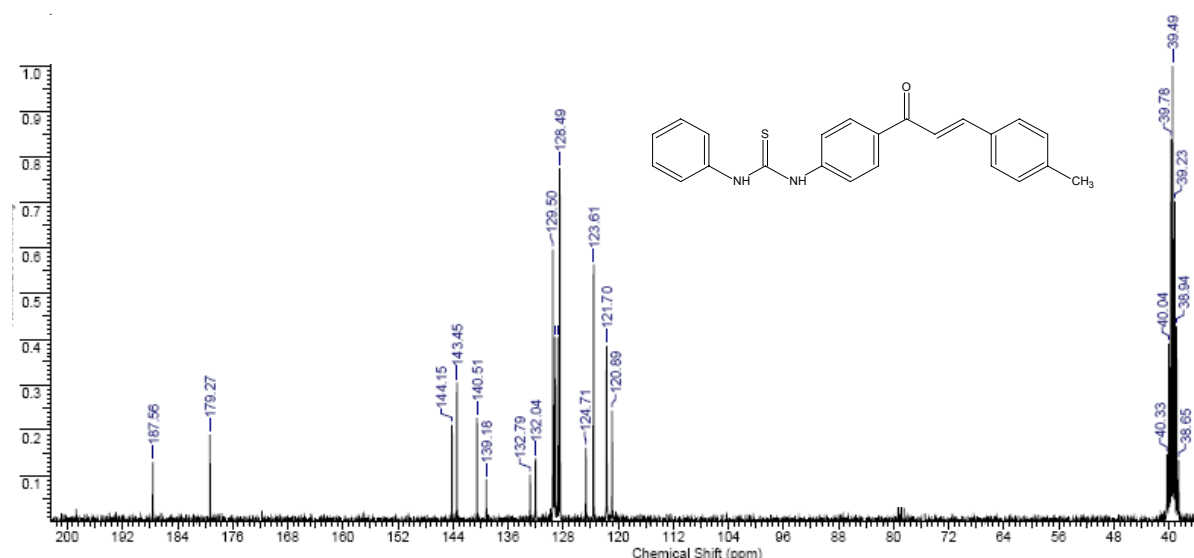


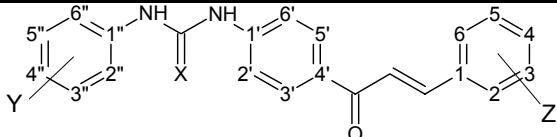
Figura 43. Espectro de RMN¹³C da 1-{4-[(2E)-3-(4-metilfenil)prop-2-enoil]fenil}-3-feniltiouréia (**96**), (300MHz, DMSO/TMS).

5.5.3. Atividade antinociceptiva dos derivados tiourenil- e urenil-chalconas

Recentemente algumas moléculas derivadas das 1,3-diaril-2-propen-1-onas apresentando uma porção sulfonil-urenil ligada ao anel aromático proveniente da acetofenona exibiram atividade inibitória sobre a COX-2 e a 5-LO em ensaios *in vivo*

(ARAICO et al., 2006; ARAICO, et al., 2007). Baseado nestes estudos uma análise preliminar da atividade antinociceptiva dos derivados urenil- e tiourenil-chalconas aqui sintetizados tornou-se de suma importância, bem a comparação dos seus efeitos analgésicos com os já obtidos para as 1,3-diaril-2-propen-1-onas, seus precursores.

Tabela 21. Avaliação da atividade antinociceptiva das urenil- e tiourenil-chalconas no modelo do ácido acético em comparação com os fármacos analgésicos.



Nº	X	Y	Z	Dose (µmol/kg, i.p.)	% inibição
92	S	H	-H	27,93	73,8 ± 2,0 **
93	S	H	4-Cl	25,48	27,2 ± 3,8 *
94	S	H	3,4-Cl ₂	23,42	23,4 ± 3,0 (ns)
95	S	H	4-OCH ₃	25,77	25,3 ± 4,2 *
96	S	H	4-CH ₃	24,60	65,8 ± 2,4 **
97	S	4-Cl	-H	23,42	94,5 ± 1,1 **
98	S	4-Cl	4-Cl	23,42	100 ± 0,0 **
99	S	4-Cl	3,4-Cl ₂	21,67	97,5 ± 0,6 **
100	S	4-Cl	4-OCH ₃	23,67	92,0 ± 1,4 **
101	S	4-Cl	4-CH ₃	24,60	75,3 ± 4,5 **
102	S	3,4-Cl ₂	-H	23,42	63,0 ± 2,0 **
103	S	3,4-Cl ₂	4-Cl	21,67	74,5 ± 3,2 **
104	S	3,4-Cl ₂	3,4-Cl ₂	20,16	17,8 ± 3,9 (ns)
105	S	3,4-Cl ₂	4-OCH ₃	21,88	65,7 ± 3,4 **
106	S	3,4-Cl ₂	4-CH ₃	22,67	94,8 ± 1,0 **
107	S	4-OCH ₃	-H	25,77	44,4 ± 2,0 **
108	S	4-OCH ₃	4-Cl	23,67	39,9 ± 1,5 **
109	S	4-OCH ₃	3,4-Cl ₂	21,88	28,7 ± 1,0 (ns)
110	S	4-OCH ₃	4-OCH ₃	23,92	43,4 ± 2,0 **
111	S	4-OCH ₃	4-CH ₃	24,87	64,2 ± 2,0 **
112	S	4-CH ₃	-H	24,60	80,9 ± 2,5 **
113	S	4-CH ₃	4-Cl	24,60	38,8 ± 2,8 **
114	S	4-CH ₃	3,4-Cl ₂	22,67	29,1 ± 5,0 *
115	S	4-CH ₃	4-OCH ₃	24,87	42,5 ± 3,2 **
116	S	4-CH ₃	4-CH ₃	25,91	34,6 ± 2,9 **
117	O	4-Cl	-H	26,56	74,6 ± 4,1 **
118	O	4-Cl	4-Cl	24,33	51,0 ± 2,9 **
119	O	4-Cl	3,4-Cl ₂	24,45	21,6 ± 3,8 **
120	O	4-Cl	4-OCH ₃	24,60	84,4 ± 2,0 **
121	O	4-Cl	4-CH ₃	25,61	42,8 ± 4,2 **
AAS	-	-	-	55,51	35,0 ± 2,0 **
Dipirona	-	-	-	23,89	33,0 ± 3,5 **
ACE	-	-	-	66,15	38,0 ± 1,0 **

Cada grupo representa uma média de seis a oito animais. Os compostos foram administrados i.p. na dosagem de 10 mg/kg. * p < 0,05 e ** p < 0,01 em comparação ao grupo controle.

Conforme o procedimento de escolha para as demais séries de derivados sintetizados as 25 tiourenil-chalconas bem como as 5 urenil-chalconas foram avaliadas inicialmente no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético 0,6% administrado intraperitonealmente na dose de 10 mg/kg. O modelo do ácido acético apresenta uma boa correlação com a ação analgésica encontrada em outros modelos pré-clínicos, bem como em estudos clínicos (CAMPOS-BUZZI et al., 2006; COSTA et al., 2007). Desta forma foi possível selecionar os derivados mais ativos, os quais posteriormente foram submetidos a modelos mais específicos de dor.

Analisando o perfil de inibição analgésica obtido para os 30 derivados sintetizados (Tabela 21), na concentração de 10 mg/kg, no modelo do ácido acético, significativos resultados foram observados, com percentuais de inibição máxima que variaram entre 17,8 a 100,0 %.

Tabela 22. Comparação entre os efeitos antinociceptivos das urenil- e tiourenil-chalconas com fármacos analgésicos não esteroidais (AAS, Dipirona e Acetaminofeno) administrados via i.p. em camundongos, no modelo do ácido acético.

Nº	X	Y	DI ₅₀ (µmol/kg, ip) ^{a)}	IM ^{b)}
97	S	-H	3,03 (1,99 – 4,58)	94,5 ± 1,1 **
98	S	4-Cl	7,59 (6,26 – 9,25)	100,0 ± 0,0 **
99	S	3,4-Cl ₂	6,15 (4,91 – 7,69)	97,5 ± 0,6 **
100	S	4-OCH ₃	10,37 (8,21 – 13,07)	92,0 ± 1,4 **
101	S	4-CH ₃	13,14 (11,0 – 15,72)	75,3 ± 4,5 **
117	O	-H	7,25 (6,11 – 8,63)	74,6 ± 4,1 **
118	O	4-Cl	45,38 (37,71 – 54,63)	51,0 ± 2,9 **
119	O	3,4-Cl ₂	Não dose-dependente	21,6 ± 3,8 **
120	O	4-OCH ₃	32,27 (28,54 – 36,53)	84,4 ± 2,0 **
121	O	4-CH ₃	39,70 (35,12 – 44,87)	42,8 ± 4,2 **
AAS	-	-	133,0 (73,0 – 243,0)	35,0 ± 2,0 **
Dipirona	-	-	162,0 (88,0 – 296,0)	33,0 ± 3,5 **
ACE	-	-	125,0 (104,0 – 150,0)	38,0 ± 1,0 **

^{a)} Limite de confiança 95 %. Cada grupo representa uma média de seis a oito animais. Todos os compostos, ácido acetil salicílico (AAS), dipirona e acetaminofeno (ACE) foram administrados via intraperitoneal, na concentração de 10 mg/kg, ^{b)} Inibição máxima, ** p < 0,01 comparado com os valores padrão.

A série mais potente das 4-clorotiourenil-chalconas (**97-101**) foi selecionada e submetida a novos testes para a obtenção do valor da DI₅₀, juntamente com a série

das 4-clorourenil-chalconas (**117-121**) de estrutura análoga, com a finalidade comparativa entre as séries. Com exceção do derivado (**119**) todos os demais apresentaram valores de DI_{50} significativos quando comparados com os fármacos padrões (Tabela 22).

Os resultados apresentados na Tabela 22 (valores de DI_{50}) indicam que as tiourenil-chalconas (**97-101**) e urenil-chalconas (**117-121**) avaliadas no modelo possuem um efeito antinociceptivo dose-dependente quando administradas via intraperitoneal, inibindo as contorções induzidas pela administração de ácido acético, com exceção do derivado (**119**), o qual demonstrou inatividade na concentração de 60 mg/kg.

As tiourenil-chalconas, no modelo do ácido acético, apresentaram valores de DI_{50} (com um limite de confiança de 95 %) variando entre 3,03 - 13,14 $\mu\text{mol/Kg}$, com uma inibição máxima de 100 %, enquanto as urenil-chalconas apresentaram menor atividade com valores de DI_{50} variando entre 7,25 - 45,38 $\mu\text{mol/Kg}$, com inibição máxima de 84,4 %, alguns deles com atividades maiores que os valores obtidos com os fármacos padrão neste mesmo modelo de dor. Fármacos analgésicos e anti-inflamatórios, como ácido acetil salicílico (AAS), dipirona e acetaminofeno (ACE) apresentam DI_{50} de 138,7 (73,0 - 243,0), 162,2 (88,0 - 296,0) e 125,0 (104,0 - 150,0) $\mu\text{mol/kg}$, respectivamente, no mesmo modelo experimental.

Os resultados reportam, pela primeira vez, que as tiourenil- e urenil-chalconas possuem atividade antinociceptiva em camundongos no modelo do ácido acético. É possível observar na Tabela 22 que as tiourenil-chalconas apresentam percentuais de inibição máxima mais significativos quando comparados as urenil-chalconas e menores valores de DI_{50} . Em ambas as séries, os derivados não substituídos no anel aromático proveniente do benzaldeído foram mais ativos. Com maior destaque para o derivado (**97**), o qual apresentou potente ação dose-dependente no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, em camundongos. O derivado (**97**) possui atividade antinociceptiva 47 vezes mais ativa do que os fármacos de referência, quando administrado intraperitonealmente. Quando comparado a atividade da chalcona não substituída (**41**), que apresenta uma DI_{50} de 99,7(44,2 - 224,6) $\mu\text{mol/kg}$ o derivado (**97**) foi cerca de 33 vezes mais ativo.

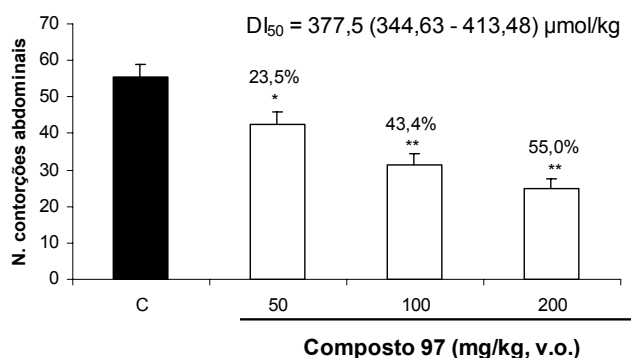
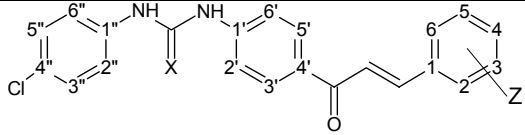


Figura 44. Efeito antinociceptivo da 1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia (**97**), tratamento via oral, no modelo do ácido acético em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

No tratamento oral o derivado (**97**) apresentou inibição máxima de 55,0% na concentração de 200 mg/kg e uma $DI_{50} = 377,5$ (344,63 – 413,48) $\mu\text{mol/kg}$ sendo cerca de duas vezes mais potente que os fármacos de referência (AAS e ACE), os quais apresentam valores de DI_{50} de 605 (516-705) $\mu\text{mol/kg}$ e 1145 (708-1846) $\mu\text{mol/kg}$, respectivamente, no mesmo modelo experimental. A inibição obtida após tratamento oral sugere que o derivado (**97**) possui uma biodisponibilidade oral significativa na dose de 100 mg/kg (Figura 44).

Analizando algumas propriedades moleculares e estruturais, de acordo com o método proposto por Lipinski, o qual permite avaliarmos computacionalmente a biodisponibilidade oral, é possível verificar que o derivado (**97**) obedece aos parâmetros propostos, a despeito dos demais derivados (**97-101**) e (**117-121**) os quais apresentaram infração nos valores de log P (Tabela 23). Esta análise teórica pontua as mais importantes propriedades físico-químicas e estruturais características para um fármaco no contexto de nosso atual conhecimento, destacando o derivado (**97**) como promissor no desenvolvimento de um futuro fármaco.

Tabela 23. Estudos teóricos de solubilidade e permeabilidade das tiourenil- e urenil-chalconas segundo as regras de Lipinski.



Nº	X	Z	n. atom	logP*	PM	n. ON ^a	n. OHNH ^b	n. lig. rot. ^c	PSA ^d	n. viol. ^e
97	S	-H	27	4,96	392,9	3	2	7	41,12	0
98	S	4-Cl	28	5,64	427,3	3	2	7	41,12	1
99	S	3,4-Cl ₂	29	6,24	461,8	3	2	7	41,12	1
100	S	4-OCH ₃	29	5,02	422,9	4	2	8	50,36	1
101	S	4-CH ₃	28	5,41	406,9	3	2	7	41,12	1
117	O	-H	27	5,69	376,8	4	2	5	58,20	1
118	O	4-Cl	28	6,37	411,3	4	2	5	58,20	1
119	O	3,4-Cl ₂	29	6,98	445,7	4	2	5	58,20	1
120	O	4-OCH ₃	29	5,75	406,9	5	2	6	67,43	1
121	O	4-CH ₃	28	6,14	390,9	4	2	5	58,20	1
AAS	-	-	13	1,43	180,2	4	1	3	63,60	0
ACE	-	-	11	0,68	151,2	3	2	1	49,33	0
Dip	-	-	20	-2,62	296,3	7	1	4	98,23	0

Método preditivo para logP desenvolvido por Molinspiration (milogP2.2 - Novembro 2005)

^a Somatório das ligaçõesceptoras de hidrogênio (N e O).

^b Somatório das ligaçõesdoadoras de hidrogênio (NH e OH).

^c Número de ligações rotáveis.

^d Área de superfície polar.

^e Número de violações.

Novamente é importante ressaltar que a violação de um parâmetro, fato que ocorreu para nove dentre os dez compostos analisados, não invalida o estudo destas moléculas, uma vez que este método em princípio aponta no sentido de moléculas com grande biodisponibilidade oral envolvidas somente em mecanismos de transporte passivo. Mediante aos resultados obtidos na avaliação da atividade antinociceptiva (via intraperitoneal) sugere-se provavelmente que os derivados (**97-101**) e (**117-121**) não estão dispondo do mecanismo de transporte passivo. No entanto, outros ensaios biológicos necessitam ser conduzidos, no intuito de identificar os mecanismos envolvidos na ação dos mesmos.

O modelo de dor induzida pelo ácido acético em camundongos evidencia o efeito antinociceptivo produzido por analgésicos. No entanto, este teste é utilizado não somente para analgésicos de maior ou menor ação, sendo igualmente reprodutível para inúmeras outras substâncias, incluindo algumas que não apresentam ação analgésica como: bloqueadores adrenérgicos (MICO et al., 1997), anti-histamínicos (TOGASHI et al., 2002), relaxantes musculares (YASUDA et al., 2005), inibidores da monoamino oxidase (BOLASCO, FIORAVANTI & CARRADORI,

2005) e neurolépticos (ROLLAND et al., 2001). Este método tem sido comumente utilizado na busca de moléculas cujas propriedades farmacodinâmicas são desconhecidas, uma vez que todos os analgésicos analisados tem capacidade de inibir as contorções abdominais (LE BARS, GOZARIU & CADDEN, 2001; COSTA et al., 2007).

A partir deste estudo preliminares o derivado mais ativo (**97**) foi selecionado para uma análise mais detalhada neste e em outros modelos de dor. No modelo de dor induzida pela administração de formalina é possível observar duas fases distintas de respostas nociceptivas denominadas fases inicial e tardia (I e II). Fármacos que atuam primariamente sobre o sistema nervoso central inibem igualmente ambas as fases, enquanto fármacos de atuação periférica inibem a segunda fase (CHEN et al., 1995; VONGTAU et al., 2004). A nocicepção na fase inicial é provavelmente um resultado direto do estímulo de nociceptores na pata do animal e reflexos centrais mediados pelo sistema nervoso central, enquanto na segunda fase a nocicepção é provocada pela inflamação com liberação de serotonina, histamina, bradicinina, prostaglandinas (TJOELSEN et al., 1992) e até certo ponto pela sensibilização dos neurônios nociceptivos (CODERRE & MELZACK, 1992; TJOELSEN et al., 1992; VONGTAU et al., 2004).

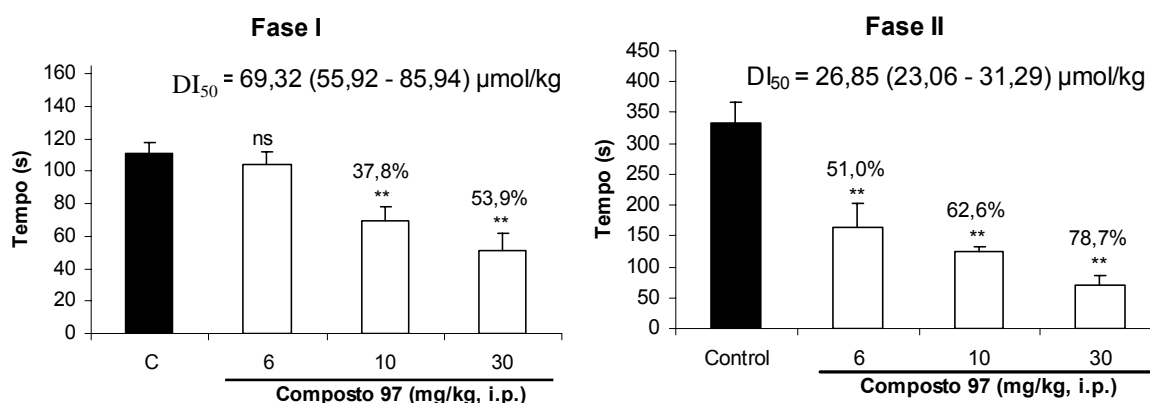


Figura 45. Efeito antinociceptivo da 1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia (**97**), tratamento i.p., no modelo da formalina em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo, ** $p < 0,01$.

O derivado (**97**), no modelo da formalina, apresentou significativa inibição dose-dependente em ambas as fases, quando administrado intraperitonealmente (Figura 45). Com valores de DI_{50} 69,32 (55,92 – 85,94) $\mu\text{mol/kg}$ e 26,85 (23,06 – 31,29) $\mu\text{mol/kg}$, e inibições máximas de 53,9 e 78,7 % na concentração de 30 mg/kg,

para a primeira e segunda fases, respectivamente. O ácido acetil salicílico (AAS), um analgésico antiinflamatório extensivamente utilizado na terapêutica, não é capaz de inibir a primeira fase nociceptiva provocada pela formalina (dor neurogênica) e na segunda fase apresenta uma DI_{50} de 123,0 (77,0 – 209,0) $\mu\text{mol/kg}$, sendo o derivado (**97**) cerca de cinco vezes mais potente.

Em comparação a dipirona, ativa em ambas as fases desde teste, o derivado (**97**) mostrou maior atividade, sendo duas vezes mais ativo sobre a primeira fase, e dez vezes mais ativo na segunda fase, uma vez que a dipirona apresenta valores de DI_{50} 154,5 (99,0 – 238,8) $\mu\text{mol/kg}$ e 263,7 (234,0 – 296,9) $\mu\text{mol/kg}$, respectivamente (CAMPOS-BUZZI et al., 2002). Outro fármaco de interesse anti-inflamatório, o diclofenaco, apresenta a melhor resposta antinociceptiva neste modelo, com valores > 94,0 $\mu\text{mol/kg}$ para a primeira fase e 34,5 (25,0 – 47,0) $\mu\text{mol/kg}$ para a segunda fase (NAVARRO et al., 2002), no entanto, quando comparados aos valores apresentados pelo composto (**97**) mostrou menores valores de antinocicepção.

O modelo de dor induzida pela administração de capsaicina em camundongos tem sido empregado na indicação de compostos com ação antinociceptiva pautada no antagonismo do receptor de taquicinas neurocininas-1, dos receptores glutamatérgicos, inibidores da enzima óxido nítrico sintase e morfina (SAKURADA et al., 2005; WATANABE, et al., 2006). Quando administrado intraperitonealmente, na concentração de 10 mg/kg, o derivado (**97**) mostrou-se inefetivo neste modelo (Figura 46). Estes resultados diferem amplamente dos resultados obtidos com a administração de formalina ou glutamato, os quais se referem a dor neurogênica.

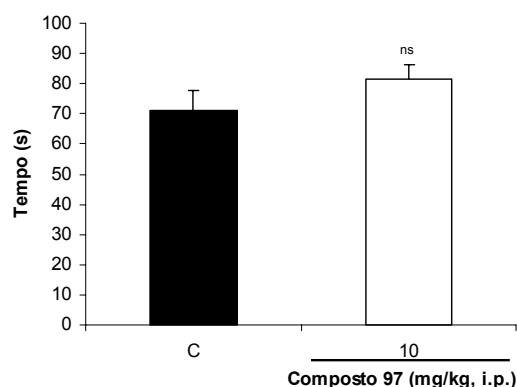


Figura 46. Efeito antinociceptivo da 1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia (**97**), tratamento i.p., no modelo da capsaicina em camundongos, na concentração de 10 mg/kg. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo.

É importante mencionar que alguns fármacos antiinflamatórios comumente utilizados na terapêutica, incluindo aspirina e acetaminofeno, são inefetivos ou exibem baixa atividade na primeira fase dos modelos de dor induzida pela formalina e capsaicina, contudo exibem uma inibição significativa na segunda fase do modelo nociceptivo induzido pela formalina, inibição esta superada pelos valores do derivado **(97)**.

O derivado **(97)** inibiu os estímulos nociceptivos provocados pela administração intraplantar de glutamato (20 $\mu\text{mol/pata}$) apresentando uma DI_{50} de 62,09 (52,02 – 74,11) $\mu\text{mol/kg}$ com inibição máxima de 58,3 % na concentração de 30 mg/kg (Figura 47). Estes resultados sugerem que este derivado atue possivelmente inibindo a liberação de neuropeptídeos das fibras sensoriais, chamados NKs e cininas. Com estes resultados há indicativos relevantes do mecanismo periférico no controle do processo nociceptivo.

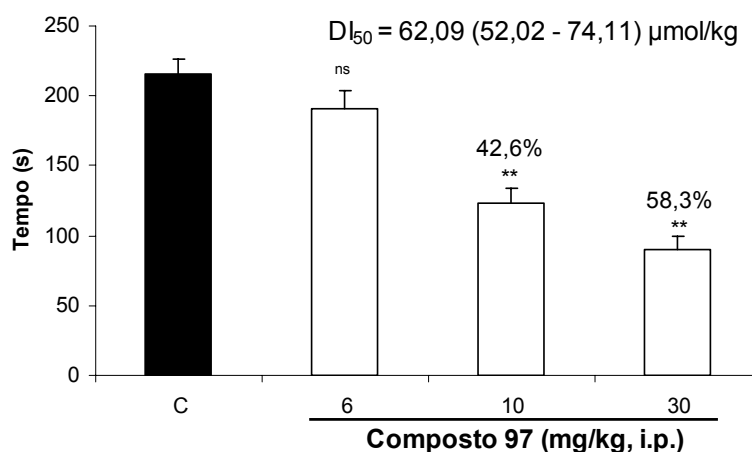


Figura 47. Efeito antinociceptivo da 1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia **(97)**, tratamento i.p., no modelo do glutamato em camundongos. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo. ** $p < 0.01$.

No teste da placa quente o derivado **(97)** não foi capaz de inibir o período de latência da dor induzida pelo aquecimento da placa, na concentração de 10 mg/kg quando administrado intraperitonealmente (Figura 48). Este método tem sido designado para uma avaliação rápida e precisa de fármacos com ação analgésica central. A morfina (26,6 $\mu\text{mol/kg}$, s.c.) utilizada como fármaco de referência neste teste apresenta um significativo e marcante efeito analgésico (BEIRITH, 1998). A ausência de atividade analgésica do derivado **(97)** sugere que o mecanismo pelo

qual o mesmo exerce atividade analgésica não envolve participação do sistema opióide.

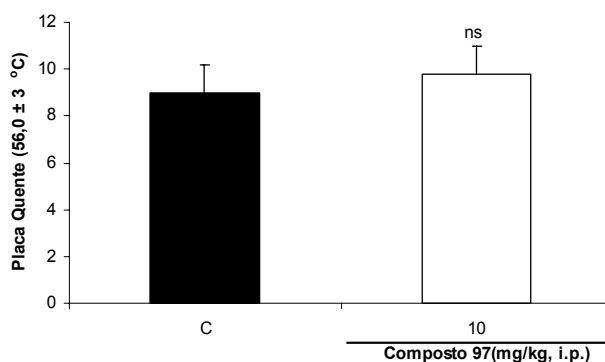


Figura 48. Efeito antinociceptivo da 1-(4-clorofenil)-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]fenil}tiouréia (**97**), no teste da placa quente em camundongos, tratamento i.p., na concentração de 10 mg/kg. Cada coluna representa a média \pm s.e.m. de seis a oito valores experimentais. ^{ns} valor não significativo.

Com relação aos parâmetros que permitem avaliar a estrutura-atividade, procedimentos sugeridos por Topliss (1977) assumem que a atividade biológica é dependente de alguns efeitos hidrofóbicos (π) e eletrônicos (σ) dos substituintes aromáticos. Ensaio preliminares com os derivados (**97-101 e 117-121**), quando comparados a tabela sugerida por Topliss (Tabela 2, p. 47), sugerem que há um desfavorável efeito estérico na substituição para do anel aromático. Uma vez que os compostos mais eficazes de ambas as séries avaliadas (**97, 117**) não possuem substituintes no anel aromático proveniente do aldeído, apresentando desta forma o menor efeito estérico. Sugere-se a substituição dos diferentes benzaldeídos por aldeídos aromáticos, no intuito de avaliar a otimização da atividade biológica referida.

5.5.4. Atividade antimicrobiana dos derivados urenil- e tiourenil-chalconas

As 25 feniltiouréias e 5 feniluréias foram avaliadas em diferentes concentrações contra cinco cepas de bactérias gram positivas (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Streptococcus agalactie*), cinco cepas de bactérias gram negativas (*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* e *Enterobacter clocae*) e avaliadas frente a um painel de dez fungos (*Candida*

albicans, *Candida krusei*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* e *Rhizopus sp*). Contudo, nas concentrações avaliadas (20, 40, 60, 80 e 100 µg/mL), nenhuma das urenil- ou urenil-chalconas demonstrou atividade antimicrobiana significativa.

5.5.5. Atividade antiparasitárias dos derivados urenil- e tiourenil-chalconas

As urenil- e tiourenil-aminoacetofenonas, bem como, as urenil- e tiourenil-chalconas sintetizadas foram avaliadas contra as formas epimastigotas de *T. cruzi* e amastigotas de *L. amazonensis*. Estes testes foram desenvolvidos na UNIVALI, em Itajaí no departamento de Parasitologia, pela aluna de graduação Rafaela Schramm de Borba, sob a orientação da professora Iriane Eger Mangrich e no Instituto de Investigações Fármaco-biológicas da Universidade Maior de San Andrés em La Paz, na Bolívia sob a orientação do professor Alberto Gimenez.

Em geral, os derivados não apresentaram atividade antiparasitária contra formas epimastigotas de *T. cruzi* e amastigotas de *Leishmania sp* (dados não apresentados). Com a exceção do derivado **(92)** que apresentou atividade antiparasitária contra as formas *L. amazonensis* (PH8), *L. brasiliensis* (M2903) e *T. cruzi* com valores de CI_{50} de 121,3; 141,5 e 262,2 µmol/mL, respectivamente. Estes resultados não apresentaram valores significativos quando comparados com os fármacos de referência benzonidazol, anfotericina B e pentamidina, os quais apresentam valores de CI_{50} de 12,00; 0,089 e 0,096 µmol/mL, respectivamente. O derivado **(92)** foi inativo contra a forma amastigosta de *L. amazonensis* (PP775) (Tabela 24).

Um importante critério na pesquisa de derivados ativos com potencial terapêutico antiparasitário, é determinar a ausência de efeitos tóxicos nas células do hospedeiro, bem como, o índice de seletividade (IS), que consiste na razão entre a CC_{50} para células e IC_{50} para protozoários (PESSOTI et al., 2004). Os resultados de citotoxicidade e os cálculo do índice de seletividade para o derivado **(92)** deverão ser determinados.

Tabela 24. Avaliação da atividade antiparasitária do derivado tiourenil-chalcona (**92**) contra formas promastigota de *Leishmania sp.* e *Tripanossoma cruzi* em comparação com os fármacos de referência (anfotericina B, pentamidina).

N°	<i>Leishmania</i> (promastigota) CI ₅₀ (µmol/mL)				<i>T. cruzi</i> (epimastigota) CI ₅₀ (µmol/mL)
	PH8	M2903	PP75	775	
92	121,3	141,5	Inativo	Inativo	262,2
Benzonidazol	Inativo	Inativo	Inativo	Inativo	12,00
Anfotericina B	0,089	0,089	0,089	0,089	Inativo
Pentamidina	0,096	0,096	0,096	0,096	Inativo

A presença de atividade antiparasitária para o composto (**92**) instiga modificações estruturais no intuito de obter moléculas mais ativas, uma vez que os fármacos normalmente utilizados para o tratamento das Leishmanioses (antimoniais pentavalentes, como a pentamidina) vêm demonstrando um significativo aumento de cepas resistentes e diversos efeitos colaterais devido à alta toxicidade.

Ensaio com outras formas de parasitas, bem como os ensaios de citotoxicidade e avaliação dos valores de IS (índice de seletividade) ainda estão sendo realizados. Os resultados da atividade antiparasitária dos derivados urenil- e tiourenil-chalconas, embora pouco efetiva, poderá ser avaliada efetivamente após finalização dos testes.

6. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem concluir que:

6.1. DERIVADOS 1,3-DIARIL-2-PROPEN-1-ONAS

- Foram sintetizadas 15 1,3-diaril-2-propen-1-onas, com rendimentos reacionais variando de moderado a bons (44-96 %), as quais permitiram a obtenção dos derivados: 1,3,5-triaril-2-pirazolínicos, 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos e 2,4-dinitrofenilhidrazonas.
- A avaliação analgésica das 1,3-diaril-2-propen-1-onas demonstrou um promissor perfil antinociceptivo com percentuais de inibição variando de 18,0-93,0% na dose de 10mg/kg, resultados estes significativos quando comparados aos fármacos de referência.

6.2. DERIVADOS 1,3,5-TRIARIL-2-PIRAZOLÍNICOS

- Foram obtidos 12 derivados 1,3,5-triarilpirazolínicos, sendo 3 deles inéditos, com rendimentos reacionais variando de moderado a bons (40-72 %). A avaliação analgésica destes compostos demonstrou um promissor perfil antinociceptivo.
- Todas as 1,3,5-triaril-2-pirazolinas apresentaram percentual de inibição máxima significativos no modelo de dor induzida pelo ácido acético, com percentuais de inibição variando entre 49,0-96,2%. Destaque para o derivado **(60)** que apresentou inibição máxima de 96,2% e uma DI_{50} de 7,40 (6,04-9,09) $\mu\text{mol/kg}$, sendo 5 vezes mais ativo que a chalcona precursora **(50)**.
- O derivado **(60)** apresentou baixa disponibilidade oral nas avaliações teóricas de Lipinski e no tratamento oral na dosagem de 100mg/kg, mediante aos resultados obtidos na avaliação da atividade antinociceptiva (via i.p.) sugere-se outro mecanismo de transporte que não o passivo.

- Nos ensaios específicos o derivado **(60)** apresentou atividade antinociceptiva atuando nos processos de dor neurogênica e anti-inflamatória, inibindo ambas as fases de dor induzidas pela administração de formalina, com percentuais de inibição de 32,7 e 48%, respectivamente; não apresentando propriedades anti-edematogênicas. A atividade sob a dor neurogênica possivelmente está relacionada a inibição da via das taquicininas uma vez que o derivado foi capaz de inibir 47% da dor ocasionada pela administração de capsaicina, não apresentando atividade sobre o sistema glutamatérgico.
- A atividade antinociceptiva do derivado **(60)** não envolve participação do sistema opióide, dado confirmado pela inatividade no modelo da placa quente.
- A atividade antimicrobiana e antifúngica não foi observada para os derivados sintetizados contra os microorganismos avaliados (bactérias gram positivas, gram negativas e fungos filamentosos).
- Os derivados desta série apresentaram baixa atividade antiparasitária contra *L. amazonensis* e *T. cruzi* em comparação aos fármacos de referência Anfotericina B, pentamidina e benzonidazol.
- O derivado **(60)** revelou-se bastante promissor na candidatura à protótipo de futuros fármacos com atividade analgésica.

6.3. DERIVADOS 1-SULFONIL-3,5-DIARIL-2-PIRAZOLÍNICOS

- Foram obtidos 8 derivados 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínicos, sendo todos inéditos. Os rendimentos reacionais variaram de 37,0-60,0 %.
- Todas as 1-sulfonil-3,5-diaril-2-pirazolínas, exceto o derivado **(76)**, apresentaram percentual de inibição máxima significativos no modelo de dor induzida pelo ácido acético, com percentuais de inibição variando entre 43,5-94,8%. Destaque para o derivado **(68)** que apresentou inibição máxima de 94,8% e uma DI_{50} de

2,92 (1,91-4,49) $\mu\text{mol/kg}$. Sendo cerca de 34 vezes mais ativa que a chalcona precursora **(41)**.

- O derivado **(68)** atendeu aos parâmetros de disponibilidade oral nas avaliações teóricas de Lipinski e no tratamento oral na dosagem de 100mg/kg, com inibição de 53,2%, o que sugere uma biodisponibilidade oral similar aos fármacos utilizados hoje na clínica. Características estas que reforçam a candidatura desta molécula como futuro fármaco.
- Nos ensaios específicos o derivado **(68)** apresentou atividade antinociceptiva atuando principalmente nos processos de dor anti-inflamatória, inibindo somente a fase inflamatória da dor induzida pela administração de formalina, com percentual de inibição de 37,7% na dose de 30mg/kg, não apresentando propriedades anti-edematogênicas.
- Na avaliação da possível atividade sob a dor neurogênica, o derivado **(68)** provavelmente está atuando tanto sobre o sistema glutamatérgico uma vez que o composto foi capaz de inibir 52,9% da dor ocasionada pela administração de glutamato ($DI_{50} = 51,09 \mu\text{mol/kg}$), quanto nas vias das taquicininas inibindo 51,9% da dor ocasionada pela administração de capsaicina ($DI_{50} = 23,46 \mu\text{mol/kg}$).
- A atividade antinociceptiva do derivado **(68)** não envolve participação do sistema opióide, dado confirmado pela inatividade no modelo da placa quente.
- O derivado **(68)** apresentou baixa atividade antiparasitária contra *L. amazonensis* e *T. cruzi* em comparação aos fármacos de referência Anfotericina B, pentamidina e benzonidazol.
- O derivado **(68)** revelou-se bastante promissor na candidatura à protótipo de futuros fármacos com atividade analgésica.

6.4. DERIVADOS 2,4-DINITROFENILIDRAZONAS

- Foram obtidos 9 derivados 2,4-dinitrofenilidrazonas, sendo 3 deles inéditos, com excelentes rendimentos reacionais (73-95 %).
- Seis das nove 2,4-dinitrofenilidrazonas sintetizadas apresentaram percentual de inibição significativos no modelo de dor induzida pelo ácido acético, com valores variando entre 30,9-94,8%. Destaque para o derivado **(85)** que apresentou inibição máxima de 94,8% e uma DI_{50} de 14,09 (13,06-15,19) $\mu\text{mol/kg}$, sendo 2,5 vezes mais ativo que a chalcona precursora **(50)**.
- O derivado **(85)** apresentou baixa disponibilidade oral nas avaliações teóricas de Lipinski e no tratamento oral na dosagem de 100mg/kg, mediante aos resultados obtidos na avaliação da atividade antinociceptiva (via i.p.) sugere-se outro mecanismo de transporte que não o passivo.
- Nos ensaios de dor mais específicos o derivado **(85)** apresentou atividade antinociceptiva atuando principalmente nos processos de dor anti-inflamatória, inibindo somente a fase inflamatória da dor induzida pela administração de formalina, com percentual de inibição de 58,4% e uma DI_{50} de 17,32 (14,66 – 20,46) $\mu\text{mol/kg}$, não apresentando propriedades anti-edematogênicas.
- Na avaliação da possível atividade sob a dor neurogênica, o derivado **(85)** provavelmente está atuando sobre o sistema glutamatérgico, uma vez que inibiu 58,0% da dor ocasionada pela administração de glutamato, apresentando uma DI_{50} de 18,85 (16,43 – 21,63) $\mu\text{mol/kg}$, não apresentando atividade sobre a via das taquicinininas.
- A atividade antinociceptiva do derivado **(85)** não envolve participação do sistema opióide, dado confirmado pela inatividade no modelo da placa quente.

- Não foi observada atividade antimicrobiana e antifúngica para os derivados sintetizados contra os microorganismos avaliados (bactérias gram positivas, gram negativas e fungos filamentosos).
- Não foi observada atividade antiparasitária para o derivado **(85)** quando avaliado contra *Leishmania sp.* e *T cruzi*.
- Algumas 2,4-dinitrofenilidrazonas sintetizadas apresentaram características promissoras para serem candidatos a protótipos de futuros fármacos com atividade analgésica.

6.5. DERIVADOS TIOURENIL- E URENIL-CHALCONAS

- Foram obtidos 25 tiourenil-chalconas, sendo todos inéditos, com rendimentos reacionais variando de moderado a bons (35-93 %). A avaliação analgésica destes compostos demonstrou um promissor perfil antinociceptivo.
- Foram obtidos 5 urenil-chalconas, uma delas inédita, com rendimentos reacionais variando de 35-93%. A avaliação analgésica destes compostos demonstrou uma atividade antinociceptiva inferior à apresentada as tiourenil-chalconas.
- Nove dos dez derivados selecionados para uma avaliação mais específica revelaram-se bastante promissores quanto à atividade analgésica, sendo que o derivado **(97)** apresentou um perfil antinociceptivo dose-dependente mais eficaz que os fármacos analgésicos de referência, com valores de IM = 94,5% e DI = 3,03 (1,99-4,58) $\mu\text{mol/kg}$, sendo 33 vezes mais ativo que a chalcona correspondente **(41)**.
- O derivado **(97)** atendeu aos parâmetros de disponibilidade oral nas avaliações teóricas de Lipinski e no tratamento oral na dosagem de 100mg/kg, com inibição de 55,0 % e valor de DI_{50} de 377,5 (344,63-413,48) $\mu\text{mol/kg}$. Características estas que reforçam a candidatura desta molécula como futuro fármaco analgésico.

- Nos ensaios específicos o derivado **(97)** apresentou atividade antinociceptiva atuando nos processos de dor neurogênica e inflamatória, inibindo ambas as fases de dor induzidas pela administração de formalina, com percentuais de inibição de 53,9 e 78,7%, e valores de DI_{50} de 69,32 (55,92-85,94) e 26,85 (23,06-31,29) $\mu\text{mol/kg}$, respectivamente.
- Na avaliação da possível atividade sob a dor neurogênica, o derivado **(97)** provavelmente está atuando sobre o sistema glutamatérgico, uma vez que foi capaz de inibir 58,3% da dor ocasionada pela administração de glutamato, não apresentando atividade sobre a via das taquicininas.
- A atividade antinociceptiva do derivado **(97)** não envolve participação do sistema opióide, dado confirmado pela inatividade no modelo da placa quente.
- De acordo com procedimento proposto por Topliss, as urenil- e tiourenil-chalconas selecionadas para obtenção dos valores de DI_{50} , apresentam desfavorável efeito estérico na posição para. Uma vez que os derivados mais potentes de ambas as series analisadas (**97** e **117**) não apresentam substituições na nesta posição.
- A atividade antimicrobiana e antifúngica não foi observada para os derivados sintetizados contra os microorganismos avaliados (bactérias gram positivas, gram negativas e fungos filamentosos).
- Somente o derivado **(92)** apresentou atividade antiparasitária contra *L. amazonensis*, *L. brasiliensis* e *T. cruzi* com valores de CC_{50} de 45,6; 53,2 e 98,6 $\mu\text{m/mL}$, respectivamente. No entanto, estes resultados não foram significativos quando comparados aos fármacos de referência anfotericina B, pentamidina e benzonidazol.
- As urenil- e tiourenil-chalconas sintetizadas apresentaram características promissoras para serem candidatos a protótipos de futuros fármacos com propriedades antinociceptivas.

7. PERSPECTIVAS

- A continuação deste trabalho é de suma importância, considerando os significativos resultados biológicos obtidos até o momento.
- Novos derivados pirazolínicos podem ser preparados com diferentes fenilhidrazinas e avaliados quanto à atividade antinociceptiva.
- Reavaliar o método de síntese dos derivados sulfonilpirazolínicos, otimizando as condições reacionais e proporcionando a obtenção de outros derivados como as acetilsulfonilpirazolininas.
- Proceder à avaliação antinociceptiva específica (nos modelos citados) dos derivados sintetizados para obtenção das DI_{50} , a fim de proporcionar um estudo quantitativo de estrutura-atividade (QSAR).
- Sugere-se reduzir a insaturação α , β dos derivados obtidos no intuito de investigar a influência da mesma sobre a atividade antinociceptiva.
- Escolher outros aldeídos aromáticos para realizar as reações de condensação aldólica, no intuito de diminuir os efeitos estéricos que podem estar desfavorecendo a atividade.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABID, M.; AZAM, A. 1-N-substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-2-pyrazolins: synthesis and in vitro antiamoebic activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**; v. 40; p. 935-942.

ABID, M.; AZAM, A. Synthesis characterization and antiamoebic activity of 1-(thiazolo[4,5-*b*]quinoxaline-2-yl)-3-phenyl-2-pyrazoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2006**; v. 16; p. 2812-2816.

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

ADEWUNMI; C. O.; OGUNGBAMILA; F. O.; OLUWADIYA; J. O. Molluscicidal activities of some synthetic chalcones. *Planta Medica: J. Med. Plant Res.* **1987**; v. 53; n. 1; p. 110-112.

AGRAWAL, N. N.; SONI, P. A. Synthesis of pyrazoline and isoxazoline in triethanolamine medium. *Indian J. Chem.* **2004**; v. 43; p. 2700-2701.

AGUIRRE, G.; BOIANI, M.; CABRERA, E.; CERECETTO, H.; MAIO, R.; GONZÁLEZ, M.; DENICOLA, A.; SANT'ANNA, C. M. R.; BARREIRO, E. J. New potent 5-nitrofuryl derivatives as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* growth. 3D-QSAR (CoMFA) studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**; v. 41; n. 4; p. 457-466.

ALCARAZ, M. J.; VICENTE, A. M.; ARAICO, A.; DOMINGUÉZ, J. N.; TERCENIO, M. C.; FERRÁNDIZ, M. L. Role of nuclear factor- κ B and heme oxygenase-1 in the mechanism of action of an anti-inflammatory chalcone derivative in RAW 264,7 cells. *British J. Pharmacol.* **2004**; v. 142; p. 1191-1199.

ALI, M. M.; DOSHI, A. G.; RAGHUWANSHI, P. B. Synthesis of isomeric 2-pyrazolines from 2'-hydroxy-5'-chlorochalcones and its derivatives. *Synthetic Commun.* **2000**; v. 30; n. 18; p. 3241-3244.

ALI, M. A.; SHAHARYAR, M.; SIDDIQUI, A. A. Synthesis, structural activity relationship and anti-tubercular activity of novel pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**; v. 42; p. 268-275.

AMIR, M.; KUMAR, H.; KHAN, S. A. Síntesis and pharmacological evaluation of pyrazoline derivatives as new anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**; v. 18; p. 918-922.

ANDO, W.; SATO, M.; AKASAKA, T.; MIYASAKI, H. Quenching of singlet by 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines. *J. Org. Chem.* **1983**; V. 48; P. 542-546.

ANDOTRA, C. S.; KAUR, S.; KHAJURIA, J. Synthesis of N-benzylidene 4-substituted aryl-6-(2,4-dialkoxyphenyl)-2-pyrimidino-hydrazines. *Indian J. Heter. Chem.* **2002**; v. 12; p. 77-78.

ANDRIGUETTI-FROHNER, C. R. A.; OLIVEIRA, K. N.; GASPAR-SILVA, D.; PACHECO, L. K.; JOUSSEF, A. C.; STEINDEL, M.; SIMÕES, C. M. O.; SOUZA, A. M. T.; MAGALHÃES, U. O.; AFONSO, I. F.; RODRIGUES, C. R.; NUNES, R. J.; CASTRO, H. C. Synthesis, biological evaluation and SAR of sulfonamide 4-methoxy-chalcone derivatives with potential antileishmanial activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**; Article in press; corrected proof.

ANKHIWALA, M. D.. Studies on pyrazolines. Part II. Preparation and antimicrobial activity of 1H-3-(2''-hydroxy-3''-bromo-4'-n-butoxy-5-nitro-phen-1''-yl)-5-substituted-phenyl-2-pyrazolines and related compounds. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**; v. 67; p. 514-516.

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

ARAICO, A.; TERCENIO, M. C.; ALCARAZ, M. J.; DOMÍNGUEZ, J. N.; LEON, C.; FERRÁNDIA, M. L. Phenylsulphonyl urenyl chalcone derivatives as dual inhibitors of cyclo-oxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *Life Sciences* **2006**; v. 78; n. 25; p. 2911-2918.

ARAICO, A.; TERCENIO, M. C.; ALCARAZ, M. J.; DOMÍNGUEZ, J. N.; LEON, C.; FERRÁNDIA, M. L. Evaluation of the anti-inflammatory and analgesic activity of Me-UCH9, a dual cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitor. *Life Sciences* **2007**; v. 80; n. 23; p. 2108-2117.

AUBAGNAC, J. L.; BOUCHET, P.; ELGUERO, J.; JACQUIER, R.; MARZIN, C. Azoles. XXII: effect of the nitrogen atom p doublets on the coupling constants in the 2-pyrazoline ring. *J. Chim. Phys.* **1967**; v. 64; n.11-12; p. 1649-1655.

AVILA, C. M.; ROMEIRO, N. C.; SILVA, G. M. S.; SANT'ANNA, C. M. R.; BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Development of new CoMFA and CoMSIA 3D-QSAR models for anti-inflammatory phthalimide-containing TNF α modulators. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**; v. 14; p. 6874-6885.

AZARIFAR, D.; SHAEBANZADEH, M. Synthesis and characterization of new 3,5-dinaphthyl substituted 2-pyrazolines and study of their antimicrobial activity. *Molecules* **2002**; v. 7; p. 885-895.

BALDWIN, S. W. Synthetic aspects of [2 + 2] cycloadditions of α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Org. Photochem.* **1981**, v. 5.

BALDWIN, J. E.; CUTTING, J.; DUPONT, W.; KRUSE, L.; SILBERMAN, L.; THOMAS, R. C. 5-*Endo-trigonal* reactions: a disfavoured ring closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**; v. 736.

BANSAL, E.; SRIVASTAVA, V. K.; KUMAR, A. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acetyl-5-substituted aryl-3-(β -aminonaphthyl)-2-pyrazolines and β -(substituted aminoethyl) amidonaphthalenes. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**; v. 36; p. 81-92.

BARBERA, J.; CLAYS, K.; GIMENEZ, R.; HOUBRECHTS, S.; PERSOONS, A.; SERRANO, J. L. Versatile optical materials: fluorescence, non-linear optical and mesogenic properties of selected 2-pyrazoline derivatives, *J. Mater. Chem.* **1998**; v. 8; p. 1725.

BARON, E. J.; FINEGOLD, S. M. *Diagnostic microbiology*. Bailey & Scott's Mosby Co: St. Louis, **1990**.

BARSOUM, F. F.; HOSNI, H. M.; GIRGIS, A. S. Novel bis(1-acyl-2-pyrazolines) of potencial anti-inflammatory and molluscicidal properties. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**; v. 14; p. 3929-3937.

BARREIRO, E. J. A descoberta racional de fármacos. *Ciência Hoje*. **2007**; v. 40; n. 235; p. 26-31.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2001; p.76.

BEIRITH A.; SANTOS, A. R. S.; RODRIGUES, A. L. S.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.;

CALIXTO, J. B. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**; v. 345; p. 233-245.

BEIRITH, A. Mechanisms underlying the nociception and paw oedema caused by injection of glutamate into the mouse paw. *Brain Res.* **2002**; v. 924; p. 219-228.

BAI, G.; LI, J.; DONG, C.; HAN, X.; LIN, P. Synthesis and spectrum characteristic of four new organic fluorescent dyes of pyrazoline compounds. *Dyes and Pigments.* **2007**; n. 75; p. 93-98.

BEHR, L.C.; FUSCO, R.; JARBOE, C.H. in: A. Weissberger (Ed.), **The Chemistry of Heterocyclic Compounds**, Interscience Publishers, John Wiley & Sons, New York, 1967.

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. *Bioor. Med. Chem.* **2005**; v. 15; p. 3177-3180.

BHATNAGAR, I.; GEORGE, M. V. Oxidation with metal oxides-II: oxidation of chalcone phenylhydrazones, pyrazolines, *o*-aminobenzylidene anils and *o*-hydroxy benzylidene anils with manganese dioxide. *Tetrahedron.* **1968**; v. 24; n. 3; p. 1293-1298.

BILGIN, A. A.; YESILADA, A.; PALASKA, E.; SUNAL, R. Synthesis and antidepressant activity of some new 8-thiocarbamoyl-7,8-diazabicyclo[4.3.0]non-6-ene derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1992**; v. 42; p. 1271.

BILGIN, A. A.; PALASKA, E.; SUNAL, R. Studies on the synthesis and antidepressant activity of some 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Arzneim Forsch./Drug Res.* **1993**; v. 43; n. 10; p. 1041-4.

BOECK, P. **Obtenção de moléculas bioativas a partir de substâncias naturais e sintéticas.** 2005. 233f. Tese (Doutorado em Química) – Curso de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

BOECK, P.; LEAL, P. C.; YUNES, R. A.; CECHINEL-FILHO, V.; LOPEZ, S.; SORTINO, M.; ESCALANTE, A.; FURLAN, R. L. E.; ZACCHINO, S. Antifungal activity and studies on mode of action of novel xanthoxylone-derived chalcones. *Arch. Chem. Life Sci.* **2005**; v. 338; p. 87-95.

BOLASCO, A.; FIORAVANTI, R.; CARRADORI, S. Recent development of monoamine oxidase inhibitors. *Exp. Opin. Therap. Patents* **2005**; v. 15; n. 12; p. 1763-1782.

BORBA, R. S.; RAMOS, L. R.; CORREA, R.; SANTOS, L.; NUNES, R. J.; CECHINEL-FILHO, V.; EGER, I. M. Antiprotozoal activity in vitro of some synthetic chalcones. In: XXXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas' Disease and XXIII Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology, 2007, Caxambu (MG). Anais of XXXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas' Disease and XXIII Annual Meeting of the Brazilian Society of Protozoology, 2007. p. 167-168.

BORNE, R. F. In: FOYE, W. O. **Non steroidal anti-inflammatory drugs**. Lemke TL & Williams DA (Eds), Principles of Medicinal Chemistry. William & Wilkins, Baltimore, MD, USA, 1995.

BOWDEN, K.; POZZO, A. D.; DUAH, C. K. Structure-activity relations: Part 5. Antibacterial activity of a series of substituted (**E**)-3-(4-phenylbenzoyl)acrylic acids -chalcones, -2-hydroxychalcones and - α -bromochalcones; addition of cysteine to substituted 3-benzoylacrylic acids and related compounds. *J. Chem. Res.* **1990**; v. 12; p. 2801-2830.

BOYD, D. B. In: MORIN, R. B.; GORMAN, M. (Eds.), **Theoretical and physicochemical studies on β -lactam antibiotics in β -lactam antibiotics, chemistry and biology**, v. 1. New York: Academic Press, 1982; p. 437-545.

BOYLE, P.; DIEHM, C.; ROBERTSON, C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int. Angiol.* **2003**; v. 22, n. 3; p. 250-262.

BUDAKOTI, A.; ABID, M.; AZAM, A. Synthesis and antiamebic activity of new 1-N-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives and their Pd(II) complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**; v. 41; p. 63-70.

BUDAKOTI, A.; ABID, M.; AZAM, A. Synthesis, characterization and in vitro antiamebic activity of new Pd(II) complexes with 1-N-substituted thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**; v. 42; p. 544-551.

BUNDGAARD, H.; JOHANSEN, M.; STELLA, V.; CORTESE, M. Pro-drugs as drug delivery systems XXI. Preparation, physicochemical properties and bioavailability of a novel water-soluble pro-drug type for carbamazepine. *Intern. J. Pharm.* **1982**; v. 10; n. 3; p. 181-192.

CABRERA, M.; SIMOENS, M.; FALCHI, G.; LAVAGGI, M. L.; PIRO, O. E.; CASTELLANO, E. E.; VIDAL, A.; AZQUEDA, A.; MONGE, A.; SÉRÁIN, A. L.; SAGRERA, G.; SEOANE, G.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: biological evaluation and structure–activity relationships. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**; v. 15; n. 10; p. 3356-3367.

CALIXTO, J. B. In: 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.** YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. 1 ed. Chapecó: Argos. 2001, p. 59-66.

CAMPOS, C.; GREGORIO, R.; GARCIA-NIETO, R.; GAGO, F.; ORTIZ, P.; ALEMANY, S. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *Eur. J. Pharm.* **1999**; v. 378; p. 339-347.

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 Drug Res.* **2002**; v. 52; n. 6; p. 455-461.

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.* **2006**; v. 339; p. 361-365.

CAMPOS-BUZZI, F. **Síntese de novas moléculas com potencial terapêutico: imidas cíclicas, chalconas e compostos relacionados.** Tese (Doutorado em Química) – Curso de 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* **2007**; v. 12; p. 896-906.

CAMU, F.; VANLERSBERGHE, C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2002; v. 16; p. 475-488.

CAREY, F. A.; SUNDENBERG, R. J. **Advanced organic chemistry : structure and mechanisms (Part A)** 5ed., New York: Hardcover, 2007.

CATERINA, M. J.; SCHUMACHER, M. A.; TOMINAGA, M.; ROSEN, T. A.; LEVINE,

J. D.; JULIUS, D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **1997**; v. 389; p. 816-824.

CECHINEL-FILHO, V. **Obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de produtos naturais: correlação estrutura química-atividade biológica.** 1995. 143 f. Tese (Doutorado em Química) – Curso de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1995.

CECHINEL-FILHO, V.; VAZ, Z. R.; ZUNINO, L.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. Synthesis of xanthoxylone derivatives with antinociceptive and antioedematogenic activities. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**; v. 31; p. 833-839.

CECHINEL FILHO, V.; CORRÊA, R.; VAZ, Z. R.; CALIXTO, J. B.; NUNES, R. J.; PINHEIRO, T. R.; ANDRICOPULO, A. D.; YUNES, R. A. Further studies on analgesic activity of cyclic imides. *Il Farmaco* **1998**; v. 53; p. 55-57.

CECHINEL FILHO, V.; VAZ, Z. R.; ZUNINO, L.; CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. Antinociceptive and anti-edematogenic effects of astilbin, taxifolin and related compounds. *Arzn. For. Drug Res.* **2000**; v. 50; n. 3; p. 281-285.

CESARIN-SOBRINHO, D.; NETTO FERREIRA, J. C. Fotoquímica de chalconas fluoradas no estado sólido. *Quim. Nova* **2002** ; v. 1; p. 62-68.

CESARONE, M. R.; BELCARO, G.; ROHDEWALD, P.; PELLEGRINI, L.; LEDDA, A.; VINCIGUERRA, G.; RICCI, A.; GIZZI, G.; IPPOLITO, E.; FANO, F.; DUGALL, M.; ACERBI, G.; CACCHIO, M.; DI RENZO, A.; HOSOI, M.; STUARD, S.; CORSI, M. Comparison of Pycnogenol(R) and Daflon(R) in treating chronic venous insufficiency: a prospective controlled study. *Clin. App. Thromb. Hemos.* **2006**; v. 12; n. 2; p. 205-212.

CHAUDHRY, Q; CHRÉTIEN, J.; CRACIUN, M.; GUO, G.; LEMKE, F.; MÜLLER, J. A. M.; NEAGU, D.; PICLIN, N.; PINTORE, M.; TRUNDLE, P. Algorithms for (Q)SAR model building. *Quant. Structure-Activity Relationships (QSAR) for Pesticide Regulatory Purposes*, **2007**; p. 111-147.

CHEN, M.; CHRISTENSEN, S. B; BLOM, J.; LEMMICH, E.; NADELMANN, L.; FICH, K.; THEANDER, T. G.; KHARAZMI, A. Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of Leishmania. *Antimicrob Agents Chemother.* **1993**; v. 37; n. 12; p. 2550-2556.

CHEN, Y. F.; TSAI, H. Y.; WU, T. S. Anti-inflammatory and analgesic activity from roots of *Angelica pubescens*. *Planta Medica* **1995**; v. 62; p. 2-8.

CHIARADIA, L. D. **Obtenção de Chalconas Sintéticas com Potencial Atividade Biológica**. 2006. Dissertação (Mestrado em Química) – Curso de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

CLAISEN, L.; CLAPAREDE, A. Condensationen von ketonen mit aldehyden. *Berichte Deutschen Chem. Gesellschaft*. **1881**; v. 14; n. 1; p. 2460–2468.

CODERRE, T. J.; MELZACK, R. The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue. *J. Neurosci.* **1992**; v. 12; p. 3665-3670.

COLLIER, H. D. J.; DINNIN, L. C.; JOHNSON, C. A.; SCHNEIDER, C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1968**, v. 32; p. 295-310.

CORRÊA, R.; PEREIRA, M. A. S.; BUFFON, D.; SANTOS, L.; CECHINEL-FILHO, V.; SANTOS, A. R. S.; NUNES, R. J. Antinociceptive properties of chalcones structure-activity relationships. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2001**; v. 334; p. 332-334.

COSTA, B. B. C.; CORREA, R.; DE SOUZA, M. M.; PRETTO, J. B.; ARDENGHI, J. V.; CAMPOS-BUZZI, F.; CECHINEL-FILHO, V. Antinociceptive effects of tetrahydrophthalimides and related compounds. *Z. Naturforsch.* **2007**; v. 62; p. 201-206.

CRUZ, O. J. D.; VENKATACHALAM, T. K.; UCKUN, F. M. Novel thiourea compounds as dual-function microbicides. *Biol. Reprod.* **2000**; v. 63; p. 196-205.

CUADRO, A. C.; VALEMCIANO, J.; VAQUERO, J. J.; ALVAREZ-BUILA, J.; SUNKEL, C.; CASA-JUANA, M. F.; ORTEGA, M. P. Synthesis and biological evaluation of 2,6-di-tert-butylphenol hydrazones as 5-lipoxygenase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**; v. 6; p. 173-180.

DANTAS; T. N. C.; MACHADO; M. I. L.; BRAZ-FILHO, R.; CRAVEIRO, A. A. Contribution to the study of NMR spectroscopy of chalcones. *Rev. Latinamer. Quim.* **1984**; v. 15; n. 1; p. 25-27.

DE LEÓN, E. J.; ALCARAZ, M. J.; DOMÍNGUEZ, J. N.; CHARRIS, J.; TERCENIO, M. C. 1-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-3-(3-(2-chloroquinolinyl))-2-propen-1-one, a chalcone derivative with analgesic, anti-inflammatory and immunomodulatory properties. *Inflamm. Res.* **2003a**; v. 52; p. 246–257.

DE LEÓN, E. J.; ALCARAZ, M. J.; DOMÍNGUEZ, J. N.; CHARRIS, J.; TERCENIO, M. C.

A new chloroquinoliny chalcone derivative as inhibitor of inflammatory and immune response in mice and rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **2003b**; v. 55; p. 1313-1321.

DE SOUZA, M. M.; SCHLEMPER, V.; JESUS, R.; CECHINEL FILHO, V. Analgesic profile of hidroalcoholic extract obtained from *Marruium vulgare*. *Phytom.* **1998**; v. 5; n. 2; p. 111-113.

DE SOUZA, M. M.; BELLA CRUZ, A.; SCHUMACHER, M. B.; KREUGER, M. R.; FREITAS, R. A.; BELLA CRUZ, R. C. In: **Ciências Farmacêuticas: Contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos**. Itajaí: UNIVALI, cap. 3, 2003, p. 108-116.

DHAR, D. N. Synthesis of some chalcone 2,4-dinitrophenylhydrazones. *J. Indian Chem. Soc.* **1960**; v. 37, p. 320.

DI GRANDI, M. D.; CURRAN, K. J.; FEIGELSON, G.; PRASHAD, A.; ROSS, A. A.; VISALLI, R.; FAIRHURST, J.; FELD, B.; BLOOM, J. D. Thiourea inhibitors of herpesviruses. Part 3: Inhibitors of varicella zoster virus. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**; v. 14; n. 16; p. 4157-4160.

DIMMOCK, J. R.; KANDEPU, N. M.; HETERINGTON, M.; QUAIT, W.; PUGAZHENTHI, U.; SUDOM, A. M.; CHAMANKHAH, M.; ROSE, P.; PASS, E.; ALLEN, T. M.; HALLERAN, S.; SZYDLOWSKI, J.; MUTUS, B.; TANNOUS, M.; MANAVATHU, E. K.; MYERS, T.; CLERCQ, E. D.; BALZARINI, J. Cytotoxic activities of Mannich bases of chalcones and related compounds. *J. Med. Chem.* **1998**; v. 41; p. 1014-126.

DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. Bioactivity of chalcones. *Curr. Med. Chem.* **1999**; v. 6; p. 1125-1149.

DIMMOCK, J. R.; JHA, A.; KUMAR, P.; KUMAR, P.; ZELLO, G. A.; QUAIL, J. W.; OLOO, E. O.; OUCHAREK, J. J.; PASHA, M. K.; SEITZ, D.; SHARMA, R. K.; ALLEN, T. M.; SANTOS, C. L.; MANAVATHU, E. K.; CLERCQ, E. D.; BALZARINI, J.; STABLES, J. P. Cytotoxic 1,4-bis(2-oxo-1-cycloalkylmethylene)benzenes and related compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**; v. 37; p. 35-44.

DIMMOCK, J. R.; JHA, A.; ZELLO, G. A.; ALLEN, T. M.; SANTOS, C. L.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ, E.; MANAVATHU, E. K. Cytotoxic 4'-aminochalcones and related compounds. *Pharmazie* **2003**; v. 58; p. 227-232.

DOMINGUÉZ, J. N.; LEÓN, C.; RODRIGUES, J.; DOMINGUEZ, G.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J. Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. *Farmaco* **2005**; v.60; n. 4; p. 307-311.

DOMINGUÉZ, J. N.; LEÓN, C.; RODRIGUES, J.; GAMBOA DE DOMINGUEZ, N.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J. Synthesis and evaluation of new antimalarial phenylurenyl chalcone derivatives. *J. Med. Chem.* **2005**; v.48; n. 10; p. 3654-3658.

DOUB, L.; RICHARDSON, M.; HERBST, D. R.; BLACK, M. L.; STEVENSON, O. L.; BAMBAS, L. L.; YOUMANS, G. P.; YOUMANS, A. S. Some phenylthiourea derivatives and their antituberculous activity. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**; v. 80; p. 2205-2217.

DUBENKO, R. G.; PELKIS, P. S. Derivatives of thiocarbanilide: synthesis of unsymmetrical dihalo derivatives of thiocarbanilide. *Ukrains'kii Khemichnii Zhurnal* **1961**; n. 27; p. 673-675.

DUBUISON, D.; DENNIS, S. G. The formal test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain.* **1977**; v. 4; n. 2; p. 161-174.

EDDY, N. B.; LEIMBACK, D. J. Synthetic analgesics. II diethienylbutenyl- and diethienylbutylamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1953**; v. 107; p. 385-396.

EKINS, S.; OBACH, R.S. Three-dimensional quantitative structure activity relationship computational approaches for prediction of human in vitro intrinsic clearance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**; v. 295; p. 463-473.

EKINS, S.; MESTRES, J.; TESTA, B. *In silico* pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond. *Br. J. Pharmacol.* **2000**; v. 295; p. 463-473.

EL-NAGDY, S.; EL-BASSIOUNY, F. A.; ATTIA, I.; MAHMOUD, M. R. Studies on the condensation of 1,3-diarylpropen-1-one with ethyl cyanoacetate. *Rev. Roumaine Chim.* **1989**; v. 34; n. 9-10; p. 1979-85.

EL-RAYYES, N. R.; HOVAKEEMIAN, G. H.; HMOUND, H. S. Heterocycles. 3. Synthesis and spectral data of some 2-pyrazolines. *J. Chem. Eng. Data* **1984**; v. 29; p. 225-229.

ESPINEL-INGROFF, A.; DAWSON, K.; PFALLER, M.; ANAISSIE, E.; BRESLIN, B.; DIXON, D.; FOTHERGILL, A.; PAETZNICK, V.; PETER, J.; RINALDI, M. Comparative and collaborative evaluation of standardization of antifungal susceptibility testing for filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother.* **1995**; v. 39; n. 2; p. 314–319.

EWEIS, M.; ELKHOLY, S. S; ELSABEE, M. Z. Antifungal efficacy of chitosan and its thiourea derivatives upon the growth of some sugar-beet pathogens. *Intern. J. Biol. Macrom.* **2006**; v. 38; n. 1; p. 1-8.

FREUDUENBERG, K.; STOLL, W. Isomeric C-substituted pyrazoline. *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* **1924**; v. 440; p. 38-45.

FRIIS, G.J.; BUNDGAARD, H. In: A textbook of drug design and development. Krogsgaard-Larsen, P., Liljefords, T., Madsen, U. **Design and application of prodrugs**. 2. ed. Amsterdam: Harwood Academic, 1996. p. 351-385.

GALEOTTI, N.; STEFANO, G. B.; GUARNA, M.; BIANCHI, B.; GHELARDINI, C. Signaling pathway of morphine induced acute thermal hyperalgesia in mice. *Pain* **2006** v. aug; p. 294-305.

GAO, Z. Q.; LEE, C. S.; BELLO, I.; LEE, S. T.; WU, S. K.; YAN, Z. L.; ZHANG, X. H. Blue organic electroluminescence of 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline. *Synthetic Metals*, 1999; v. 5; n. 2; p. 141-144.

GHOMI-SAFIAEL, J.; BAMONIRI, A. H.; SOLTANIAN-TELKABADI, M. A modified and convenient method for the preparation of n-phenylpyrazolines derivatives. *Chem. Heterol. Comp.* **2006**; v. 42; n. 7; p. 892-896.

GIMENEZ, A.; GUPTA, M.; DEHARO, E. In: **Manual de técnicas de laboratorio para evaluación de sustancias tripanocidas y leishmanicidas**. Ed. Prisa Ltda: La Paz, Bolivia, 2004. p. 95-99.

GOKHAN, A.; YASILADA, G.; UCAR, K.; EROL, K.; BILGIN, A. 1-N-substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: synthesis and evaluation as MAO inhibitors. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2003**; v. 336; p. 362-371.

GU, C.; LUI, L.; SUI, Y.; ZHAO, J. L.; WANG, D.; CHEN, Y. J. Highly enantioselective Michael additions of α -cyanoacetate with chalcones catalyzed by bifunctional

cinchona-derived thiourea organocatalyst. *Tetrahed. Asym.* **2007**; v. 18; n. 4; p. 455-463.

GUL, H. I.; YERDELEN, K. O.; GUL, M.; DAS, U.; PANDIT, B.; LI, P.; SECEN, H.; SAHIN, F. Synthesis of 4^{*}-Hydroxy-3^{*}-piperidinomethylchalcone Derivatives and Their Cytotoxicity Against PC-3 Cell Lines. *Archiv Pharm.* **2007**; v. 340; n. 4; p. 195-201.

GUNDA, I. G.; BOGE, T. C.; CHERUVALLATH, Z. S.; HARRIMAN, G. C. B.; HEPPELLE, M.; PARK, H. Topliss approach to the synthesis of biologically active substituted *N*-benzoyl taxol analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**; v. 4; n. 15; p. 1825-1830.

GUPTA, L.; KUMAR, S.; HAN, Y. S.; PIMENTA, P. F. P.; BARILLAS-MURY, C. Midgut epithelial responses of different mosquito-Plasmodium combinations: the actin cone zipper repair mechanism in *Aedes aegypti*. **2005**; v. 102; n. 11; p. 4010-4015.

GUSFIELD, D. **Algorithms on strings, trees, and sequences: computer science and computational biology**. Cambridge University Press: Cambridge, 1997.

JIANG, Y. C.; WU, S. K. A study on the interaction between pyrazoline derivatives and solvents. *ACTA Phys. Chim Sinica* **2000**; v. 14; n. 12; p. 1068-1073.

JIN, M.; LIANG, Y. J.; LU, R.; CHUAI, X. H.; YI, Z. H.; ZHAO, Y. Y.; ZHANG, H. J. Synthesis and properties of photoluminescence and electroluminescence of pyrazoline derivatives. *Synth. Metals* **2004**; v. 140; p. 37-41.

HAMMET, L. P. **Physical Organic Chemistry**. New York: McGraw-Hill, 1970.

HANSCH, C. **Drug Design I**. New York: Academic Press, 1971.

HANSCH, C.; KIM, K. H.; SARMA, R. H. Structure-activity relationships in benzamides inhibiting alcohol dehydrogenase. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**; v. 95; n. 19; p. 6447-6449.

HERENCIA, F.; LÓPEZ-GARCIA, M. P.; UBEDA, A.; FERRÁNDIZ, M. L. Nitric oxid-scavenging properties of some chalcones. *NO: Biol. Chem.* **2002**; v. 6; n. 2; p. 242-246.

HERMOSO, A.; JIMÉNEZ, I. A.; MAMANI, Z. A.; BAZZOCCHI, I. L.; PINERO, J. E.; RAVELO, A. G.; VALLADARES, B. Antileishmanial activities of dihydrochalcones from *Piper elongatum* and synthetic related compounds: structural requirements for activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**; v. 11; p. 3975-3980.

HIJOVA, E. Bioavailability of chalcones. *Bratisl. Lek. Listy.* **2006**; v. 107; n. 3; p. 80-84.

HSIEH, H. K.; LEE, T. H.; WANG, J. P.; WANG, J. J.; LIN, C. N. Synthesis and anti-inflammatory effect of chalcones and related compounds. *Pharm. Res.* **1998**; v. 15; p. 39-46.

HUNSKAAR, S.; FASMER, O. B.; HOLE, K. Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. *J. Neurosci. Methods* **1985**; v. 14; p. 69-76.

HUNSKAAR, S.; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain* **1987**; v. 30; p. 103-114.

HUTCHINS, W. A.; MOTWANI, D. C.; MUDBHATKAL, K. D.; WHEELER, T. S. Chalkones: Synhtesis of deoxybenzoins from chalkones. *J. Chem. Soc.* **1938**; p. 1882-1885.

ISOMOTO, H.; FURUSU, H.; OHNITA, K.; WEN, C. Y.; INOUE, K.; KOHNO, S. Sofalcone, a mucoprotective agent, increases the cure rate of Helicobacter pylori infection when combined with rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin. *World J. Gastroenterol.* **2005**; v. 11; n. 11; p. 1629-1633.

IWATA, S.; NISHINO, T.; NAGATA, N.; SATOMI, Y.; NISHINO, H.; SHIBATA, S. Antitumorigenic activities of chalcones. I. Inhibitory effects of chalcones derivatives on ³²Pi-incorporation into phospholipids of HeLa cells promoted by 12-O-tetradecanoyl-phorbol 13-acetate (TPA). *Biol. Pharm. Bull.* **1995**; v. 18; n. 12; p. 1710-1713.

JERZY, S. Syntheses and studies of amino ketones. I. Synthesis and reactions of certain p-amoniacetophenone derivatives. *Acta Polon. Pharm.* **1976**; v. 44; n. 4; p. 441-446.

JONES, L. A.; HANCOCK, K.; SELIGMAN, R. B. The reaction of 2,4-dinitrophenylhydrazine with some dicarbonyl compounds and α -subtituted carbonyl compounds. *J Org. Chem Soc.* **1961**; v. 26; p. 228-232.

JUNG, S. H.; PARK, S. Y.; KIM-PAK, Y.; LEE, H. K.; PARK, K. S.; SHIN, K. H.; OHUCHI, K.; SHIN, H. K.; KEUM, S. R.; LIM, S. S. Synthesis and PPAR- γ ligand binding activity of the new series of 2'-hydroxychalcone and thiazolidenedione derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**; v. 54; n. 3; p. 368-371.

JUNGHEIM, N. L.; SIGMUND, S. K.; FISHER, J. W. Bicyclic pyrazolidinones, a new class of antibacterial agent based on the β -lactam model. *Tetrahed. Lett.* **1987**; v. 28; n. 3; p. 285-288.

JUNGHEIM, L. N.; SIGMUND, S. K.; JONES, N. D.; SWARTZENDRUBER, J. K. Bicyclic pyrazolidinones, steric and electronic effects on antibacterial activity. *Tetrahed. Lett.* **1987**; v. 28; n. 3; p. 289-292.

KAISER, O.; KIDERLEN, A. F. *In vitro* Leishmanicidal activity of naturally occurring chalcones. *Phytother. Res.* **2001**; v. 15; p. 148-152.

KAMEI, R.; KADOKURA, M.; KITAGAWA, Y.; HASEKI, O.; OIKAWA, S. 2'-benzyloxychalcone derivatives stimulate glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Life Sciences.* **2003**; v. 73; p. 2091-2099.

KANG, D. G.; LEE, A. S.; MUN, Y. J.; WOO, W. H.; KIM, Y. C.; SOHN, E. J.; MOON, L. K.; LEE, H. S. Butein ameliorates renal concentrating ability in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Biol Pharm Bull* **2004**; v. 27; p. 366-370.

KATRITZKY, A. R.; WANG, M.; ZHANG, S.; VORONKOV, M. V. Regioselective synthesis of polysubstituted pyrazoles and isoxazoles. *J. Org. Chem.* **2001**; v. 66; p. 6787-6791.

KENNY, P. W.; ROBINSON, M. J. T. A carbon-13 and nitrogen-15 isotopic labeling study of intermediate and by-products in the reaction of chalcone and phenylhydrazine to give 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline. *Tetrahed. Lett.* **1986**; v. 27; n. 51; p. 6277-6280.

KIDWAI, M.; KUKREJA, S.; THAKUR, R. K_2CO_3 -Mediated regioselective synthesis of isoxazoles and pyrazolines. *Lett. Org. Chem.* **2006**; v. 3; p. 135.

KIM, Y. J.; RYU, J. H.; CHEON, Y. J.; LIM, H. J.; JEON, R. Design and synthesis of urea and thiourea derivatives and their inhibitory activities on lipopolysaccharide-induced NO production. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**; v. 17; n. 12; p. 3317-3321.

KIMURA, Y.; AOKI, T.; AYAE, S. Chalcone isomerase isozymes with different substrate specificities towards 6'-hydroxy and 6'-deoxychalcones in cultured cells of *Glycyrrhiza echinata*, a leguminous plant producing 5-deoxyflavonoids. *Plant Cell Physiol* **2001**; v. 42; p. 1169-1173.

KNOEVENAGEL, E. Condensation von malonsäure mit aromatischen: aldehyden durch ammoniak und amine. *Chem. Ber.* **1898**; v. 31; n. 3; p. 2596-2619.

KOROLKOVAS, A. **Essentials of medicinal chemistry**. 2 ed. New York: WileyInterscience, 1988, p.579-670.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara 2000-2001**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

KOWELESKY, A. C.; SHINE, H. J. Oxidative cyclization of arylhydrazones of chalcones and benzalacetones to pyrazoles by thianthrene cation radical. *J. Org. Chem.* **1988**; v. 53; p. 1973-1979.

KUBINYI, H. Techniques for rational design. *Drug Discov. Today Techn.* **2006**; v. 3; n. 4; p. 423-424.

KUBINYI, H. Combinatorial Strategies in Biology and Chemistry. *Drug Discov. Today* **2003**; v. 8; n. 1; p. 21.

KUBINYI, H. High throughput in drug discovery. *Drug Discov. Today* **2002**; v. 7; n. 13; p. 707-708.

KUBINYI, H. The design of combinatorial libraries. *Drug Discov. Today* **2002**; v. 7; n. 9; p. 503-504.

KUMAR, S. K; HAGER, E.; PETTIT, C.; GURULINGAPPA, H.; DAVIDSON, N. E.; KHAN, S. R. Design, synthesis and evaluation of novel boronic-chalcone derivatives as atitumor agents. Division of experimental therapeutics, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at John Hopkins, Baltimore, Maryland 21231, USA, **2002**.

LAHTCHEV, K. L.; BATOVSKA, D. I.; PARUSHEV, S. P.; UBIYVOVK, V. M.; SIBIMY, A. A. Antifungal activity of chalcones: a mechanistic study using various yeast strains. *Eur. J. Med. Chem.* 2008; v. 12; p.1-9.

LAWRENCE, N. J.; MCGOWN, A. T. The chemistry and biology of antimitotic chalcones and related enone systems. *Curr. Pharm. Des.* **2005**; v. 11; p. 1679-1693.

LAWRENCE, N. J.; PATTERSON, R. P.; OOI, L. L.; COOK, D.; DUCKI, S. Effects of α -substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2006**; v. 16; p. 5844-5848.

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S. W. Animals models of nociception. *Pharmacol. Review* **2001**; v. 53; p. 597-652.

LEE, Y. S.; LIM, S. S.; SHIN, K. H.; KIM, Y. S.; OHUCHI, K. O.; JUNG, S. H. Anti-angiogenic and Anti-tumor Activities of 2'-Hydroxy-4'-methoxychalcone. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**; v. 29; n. 5; p. -1032.

LEI W.; WANG, Y.; DE CHUN, D. 1,3-Bis(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-one. *Acta Crystallog. Section E: Structure Reports Online* **2005**; v. 61; n. 9; p. o2820-o2822.

LÉVAI, A. Fused Heterocycles: an efficient procedure for the stereoselective synthesis of *trans*-2,3,3a,4-tetrahydro-3-aryl-2-phenyl[1]benzopyrano[4,3-c]pyrazoles and their benzothiopyrano analogues. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**; v. 35; p. 13-16.

LÉVAI, A. Synthesis of chlorinated 3,4-diaryl-2-pyrazolines by the reaction of chlorochalcones with hydrazines. *Arkivoc* **2005**; p. 334.

LÉVAI, A.; SILVA, A. M. S.; PINTO, D. C. G. A.; CAVALEIRO, J. A. S.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J.; JEKO, J. Synthesis of pyrazolyl-2-pyrazolines by treatment of 3-(3-Aryl-3-oxopropenyl)chromen-4-ones with hydrazine and their oxidation to bis(pyrazoles). *Eur. J. Org. Chem.* **2004**; n. 22; p. 4672-4679.

LÉVAI, A.; JEKO, J. Synthesis of hydroxylated 3,5-diaryl-2-pyrazolines by the reaction of hydroxychalcones with hydrazines. *Arkivoc* **2005**; v. 1x; p. 199-205.

LÉVAI, A.; PATONAY, T.; SILVA, A. M. S.; PINTO, D. C. G. A.; CAVALEIRO, J. A. S. Synthesis of 3-aryl-5-styryl-2-pyrazolines by the reaction of (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones with hydrazines and their oxidation into pyrazoles. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**; v. 39; p. 751-758.

LEYESQUE, H.; LAFONT, O. Aspirin throughout the ages: a historical review. *Rev. Med. Interne* **2000**; v. 21; n. 1; p. 8-17.

LI, J. T.; ZHANG, X. H.; LIN, Z. P. An improved synthesis of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines in acetic acid aqueous solution under ultrasound irradiation. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**; v. 3; n. 13; p. 1-4.

LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. *Quim. Nova*, **2007**; v. 30; n. 6; p. 1456-1468.

LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today: Techn.* **2004**; v. 1; p. 337-341.

LIPINSKI, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharm. Tox. Met.* **2000**; v. 44; p. 235-249.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**; v. 46; p. 3-26.

LIU, M.; WILAIRAT, P.; CROFT, S. L.; TAN, A. L. C.; GO, M. L. Structure-activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**; v. 11; p. 2729-2738.

LIU, X.; GO, M. L. Antiproliferative properties of piperidinylchalcones. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**; v. 14; p. 153-163.

LÓPEZ, S. N.; CASTELLI, M. V.; ZACCHINO, S. A.; DOMÍNGUEZ, J. N.; LOBO, G.; CHARRIS-CHARRIS, J.; CORTÉZ, C. G.; RIBAS, J. C.; DEVIA, C.; RODRÍGUEZ, A. M.; ENRIZ, R. D. In vitro antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcones derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**; n. 9; p. 1999-2013.

LÓPEZ, S. N.; CASTELLI, M. V.; CAMPOS, F.; CORRÊA, R.; CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R. A.; ZAMORRA, 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. *Arzneimittel Forschung/ Drug Res.* **2005**; v. 55; n. 2; p. 123-132.

LOUPY, A.; PERREUX, L.; LIAGRE, M.; BURLE, K.; MONEUSE, M. Reactivity and selectivity under microwaves in organic chemistry: relation with medium effects and reaction mechanisms. *Pure Appl. Chem.* **2001**; n. 73; p.161.

LU, Z.; JIANG, Q.; ZHU, W.; XIE, M.; HOU, Y.; CHEN, X.; WANG, Z. Novel pyrazoline derivative used as light emitter in blue organic electroluminescent devices. *Synth. Metals* **2000**; v. 111–112; p. 465–468.

LUNARDI, F.; GUZELA, M.; RODRIGUES, A. T.; CORRÊA, R.; ERIC-MANGRICH, I.; STEINDEL, M.; GRISARD, E. C.; ASSREUY, J.; CALIXTO, J. B.; SANTOS, A. R. S. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. *Antimicrob. Ag. Chemother.* **2003**; v. 47; n. 4; p. 1449-1451.

MA, C. J.; LI, G. S.; ZHANG, D. L.; LIU, K.; FAN, X. One step isolation and purification of liquiritigenin and isoliquiritigenin from *Glycyrrhiza uralensis* Risch using high-speed counter-current chromatography. *J. Chromatogr.* **2005**; v. 1078; p. 188-192.

MARTENS, S; MITHOFER, A. Flavones and flavone synthase. *Phytochem.* **2005**; n. 66; p. 2399-2407.

MARUYAMA, W.; WEINSTOCK, M.; YOUDIM, M. B. H.; NAGAI, M.; NAOI, M. Anti-apoptotic action of anti-Alzheimer drug, TV3326 [(*N*-propargyl)-(3*R*)-aminoindan-5-yl methyl carbamate, a novel cholinesterase monoamine oxidase inhibitors. *Neurosci. Lett.* **2003**; v. 341; p. 233-236.

MASSARANI, E.; NARDI, D.; TAJANA, A.; DEGEN, L. Antibacterial nitrofurans derivatives. 2. 5-Nitro-2-furaldehyde aminoacetylhydrazones. *J. Med. Chem.* **1971**; v. 14; p. 633 – 635.

MEISSNER, O; HABERLEIN, H. HPLC analysis of flavokavins and kavapyrones from *Piper methysticum* Forst. *J. Chromatogr. B Analut. Technol. Biomed. Life Science.* **2005**; v. 826, p. 46-49.

MICÓ, J. A.; GIBERT-RAHOLA, J.; CASAS, J.; ROJAS, O.; SERRANO, M. I.; SERRANO, J. S. Implication of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors in the antinociceptive effect of tricyclic antidepressants. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1997**; v. 7; n. 2; p. 139-145.

MILANO, J.; OLIVEIRA, S. M.; ROSSATO, M. F.; SAUZEM, P. D.; MACHADO, P.; BECK, P.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P.; MELLO, C. F.; RUBIN, M. A.; FERREIRA, J.; BONACORSO, H. G. Antinociceptive effect of novel trihalomethyl-substituted pyrazoline methyl esters in formalin and hot-plate tests in mice. *Eur. J. Pharm.* **2008**; v. 26; p. 86-96.

MISHRA, N.; ARORA, P.; KUMAR, B.; MISHRA, L. C.; BHATTACHARYA, A.; AWASTHI, S. K.; BHASIN, V. K. Synthesis of novel substituted 1,3-diaryl propenone derivatives and their antimalarial activity in vitro. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**; v. 43; p. 1530-1535.

MISTRY, K.; DESAI, K. R. Studies on synthesis of some new chalcone and pyrimidines and their antibacterial activity. *E-Journal of Chem.* **2005**; v. 2; n. 7.

MISTRY, R. N.; DESAI, K. R. Studies on synthesis of some novel heterocyclic chalcone, pyrazoline, pyrimidine-2-one, pyrimidine-2-thione, para-acetanilide sulphonyl and benzoyl derivatives and their antimicrobial activity. *E-Journal of Chem.* **2005**; v. 2; n. 6.

MISTRY, R. N., DESAI, K. R. Microwave studies on synthesis of some new heterocyclic chalcone and pyrimidine-2-thione derivatives and their antibacterial activity. *Asian J. Chem.* **2004**; v. 16; n. 1; p. 201-206.

MODZELEWSKA, A.; GEETHA, A.; GHOSH, M.; PETTIT, C.; DAVIDSON, N. E.; HOLAK, T.; HUANG, S. R.; KHAN, S. R. Inhibition of p53-MDM2 pathway by novel boronic-chalcones. *Eur. J. Cancer Supp.* **2004**; v. 2; n. 8; p. 38.

MODZELEWSKA, A.; PETTIT, C.; ACHANTA, G.; DAVIDSON, N. E.; HUANG, P.; KHAN, S. R. Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone-derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**; v. 14; p. 3491-3495.

MONTANARI, C. A.; PILLI, R. A. Editorial. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**; v. 13; n. 6; p.715-716.

MONTOYA, V.; PONS, J.; BRANCHADELL, V.; ROS, J. Regioselective formation of N-alkyl-3,5-pyrazole derived ligands: a synthetic and computational study. *Tetrahed.* **2005**; v. 61; n. 52; p. 12377-12385.

UNITED STATES. Morgan & Finnegan (World Financial Center) - Anti-leishmania agent; 2006; MASATAKA, I.;KIYOSEI, K.; HIROKI, T.; SETSUKO, S.; MARII, T.; United States patent 20060252800. 06/09/11

MUKHOPADHYAY, R.; MADHUBALA, R. Antileishmanial activity of berenil and methylglyoxal bis (guanylhydrazone) and its correlation with S-adenosylmethionine decarboxylase and polyamines. *J. Biochem. Cell Bid.* **1995**; v. 27, n. 1; p. 55-59.

MUKHOPADHYAY, R.; KAPOOR P.; MADHUBALA, R. Antileishmanial effect of a potent S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitor: CGP 40215A. *Pharm. Res.*, **1996**; v. 33; n. 1; p. 67-70.

NAIR, P. C.; SOBHIA, M. E. Quantitative structure activity relationship studies on thiourea analogues as influenza virus neuraminidase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**; v. 43; n. 2; p. 293-299.

NAVARRO, D. F.; SOUZA, M. M.; NETO, R.A.; GOLIN, V.; NIERO, R.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F.; CECHINEL-FILHO, V. Phytochemical analysis and analgesic properties of *Curcuma zedoaria* grown in Brazil. *Phytomedicine*. **2002**; v. 9; p. 427-432.

NI, L.; MENG, C. Q.; SIKORSKI, J. A. Recent advances in therapeutic chalcones. *Exper. Opin. Ther. Patents* **2004**; v. 14; n. 12; p. 1669-1691.

NIELSEN, S. F.; BOENSEN, T.; LARSEN, M.; SCHONNING, K.; KROMANN, H. Antibacterial chalcones-bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**; v. 12, p. 3047-3054.

NIELSEN, S. F.; LARSEN, M.; BOENSEN, T.; SCHONNING, K.; KROMANN, H. Cationic chalcone antibiotics. Design, synthesis, and mechanism of action. *J. Bioorg. Chem.* **2005**; v. 48, p. 2667-2677.

NIJVELDT, R. J.; NOOD, E. V.; HOORN, D. E. V; BOELEN, P. G.; NORREN, K. V.; LEEUWEN, P. A. M. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am. J. Clin. Nut.*, **2001**; v. 74; n. 4; p. 418-425.

NOGUEIRA, L. J.; LEITÃO, A.; DONNICI, C. L.; JARDIM, I. C. S. F.; CASS, Q. B.; MONTANARI, C. A. De óleos e unguentos aos fármacos modernos: o desenvolvimento de medicamentos e a evolução da química medicinal. *Ciência Hoje* **2008**; v. 42; p. 38-43.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Europ. J. Med. Chem.* **2007**; v. 42; p. 125-127.

OLIVEIRA, N. B. Inovação e Produção na Química Fina. **ABIFINA**: [online] Disponível em: <
http://www.abifina.org.br/arquivos/abf_publicacoes/INOVACAO.html> Acesso em 11 dezembro 2006.

OSISANYA, R. A.; OLUNADIYA, J. O. Synthesis of N-heterocycles via chalcone epoxides. 1. Amino and hydrazinopyrimidines. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**; v. 26; n. 4; p. 947-948.

OTTONELLO, L.; DAPINO, P.; SCIROCCO, M. C.; BALBI, A.; BEVILACQUA, M.; DALLEGRI, F. Sulphonamides as anti-inflammatory agents: old drugs for new therapeutic strategies in neutrophilic inflammation? *Clin. Sci.* 1995; v. 88, p. 331-336.

OZDEMIR, A.; TURAN-ZITOUNI, G.; KAPLANCIKH, Z. A.; REVIAL, G.; GÜVEN, K. Synthesis and antimicrobial activity of 1-(4-aryl-2-thiazolyl)-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**; v. 42; p. 403-409.

PACANSKY, J.; MCLEAN, A. D.; MILLER, M. D. Theoretical calculations and experimental studies on the electronic structures of hydrazones and hydrazone radical cations: formaldehyde hydrazone and benzaldehyde diphenylhydrazones. *J. Phys. Chem.* **1990**, n. 94, p. 90-98.

PAESANO, N.; MARZOCCO, S.; VICIDOMINI, C.; SATURNINO, C.; AUTORE, G.; DE MARTINO, G.; SBARDELLA, G. Synthesis and biological evaluation of 3-benzyl-1-methyl- and 1-methyl-3-phenyl-isothioureas as potential inhibitors of iNOS. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**; v. 15; p. 539.

PANCHAGNULA, R.; THOMAS, N. S. Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. *Int J Pharmaceutics* **2000**; v. 201; p. 131-150.

PARTINGTON, J. R. **A history of chemistry**. London: Macmillan & Co. London, 1964, v. 4; p. 838.

PATANI, G. A.; LAVOIE, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.*, **1996**; v. 96; p. 3147-3176.

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

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

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. *Quim. Nova*, **2007**; v. 30; n. 1; p. 171-177.

PESSOTTI, J. H.; ZAVERUCHA, T. V.; CORTE-REAL, S.; GONÇALVES, S. C. C. Interaction of *Leishmania (L.) chagasi* with the Vero cell line. *Parasite* **2004**; v. 11; n. 1; p. 99-102.

PETRENKO, A. B.; YAMAKURA, T.; BABA, H.; SHIMOJI, K. The role of N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth. Analg.* **2003**; v. 97; p. 1108-1116.

PORCAL, W.; HERNÁNDEZ, P.; BOIANI, L.; BOIANI, M.; FERREIRA, A.; CHIDICHIMO, A.; CAZZULO, J. J.; OLEA-AZAR, C.; GONZALES, M.; CERECETTO, H. New trypanocidal hybrid compounds from the association of hydrazone moieties and benzofuroxan heterocycle. **2008**; *in press*.

POWERS, D. G.; CASEBIER, D. S.; FOKAS, D.; RYAN, W. Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries. *Tetrahed.* **1998**; v. 54; p. 4085.

PRASAD, Y. R.; KUMAR, P. R.; DEEPTI, C. H. A.; RAMANA, M. V. Synthesis and antimicrobial activity of some novel chalcones of 2-hydroxy-1-acetonaphthone and 3-acetyl coumarin. *E-journal Chem.* **2006**; v. 3; n. 13; p. 236-241.

PRASAD, Y. R.; RAO, A. L.; PRASOONA, R. L.; MURALI, K.; KUMAR, P. R. Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triohenyl-2-pyrazolines and 3-(2''-hydroxynaphthalen-1''-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2005**; v. 15; p. 5030-5034.

PRENTIS, R. A.; LIS, Y.; WALKER, S. R. Pharmaceutical innovation by the seven UK-owned companies (1964-1985). *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1988**; v. 25; p. 387-396.

PRETORIUS, J.C. Flavonoids: a review of its commercial application potential as anti-infective agents. *Curr. Med. Chem. Anti-Infective Agents* **2003**; v. 2; n. 4; p. 335-353.

PRICE, J. M.; WILLIANSO, A. N.; SCHRAMM, R. F.; WAYLAND, B. B. Pd(II) and Pt(II) alkyl sulfoxide. examples of sulfur-bonded, mixed sulfur - and oxygen-bonded and totally oxygen bonded complexes. *Inorg. Chem.* **1972**; v. 11; p. 1280-1284.

Produção na química fina.doc . **ABIFINA**: [online] Disponível em: <http://www.abifina.org.br/arquivos.html>. Acesso em 17 julho 2006, referente a junho de 2005.

RABINOVICH, D. Topochemistry. Part XXX: Crystal and molecular structures of chalcones. *J. Chem. Soc. B* **1970**; v. 1; p. 11-16

RABINOVICH, D.; SCHMIDT, G. M. J. Topochemistry Part XXIX: Crystal and molecular structures of *p*-methoxychalcone. *J. Chem. Soc. B* **1970**; v. 1; p. 6-10.

RANDO, D. G.; AVERY, M. A.; TEKWANI, B. L.; KHAN, S. I.; FERREIRA, E. I. Antileishmanial activity screening of 5-nitro-2-heterocyclic benzylidene hydrazides. *Bioorg. Med. Chem.* **2008** Article in Press, Corrected Proof.

RANDO, D. G.; SATO, D. N.; SIQUEIRA, L.; MALVEZZI, L.; LEITE, C. K. 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.* **2002**; v. 10; n. 3; p. 557-560.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001; cap. 43; p. 578-579.

RATHELOT, P.; AZAS, N.; EL-KASHEF, H.; DELMAS, F.; DI GIORGIO, C.; TIMON-DAVID, P.; MALDONADO, J.; VANELLE, P. 1,3-Diphenylpyrazoles: synthesis and antiparasitic activities of azomethine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**; v. 37; n. 8; p. 671-679.

RESENDE, M. C.; PIZARRO, C.; MILLÁN, D. Preparation, spectroscopic and acidify properties of two hydraznes: as organic lab experiment. *Quim. Nova* **2007**; v. 30; n. 1; p. 229-231.

RIBEIRO, J. B.; SOUZA, L. M. A.; SOARES, M. V.; RAMOS, M. C. K. V.; AQUINO-NETO, F. R.; FRAGA, C. A. M.; LEITE, S. H. F.; CORDEIRO, Y.; ANTUNES, O. A. C. Microbial reduction of α -acetyl- γ -butyrolactone. *Tetrahed. Asym.* **2006**; v. 17; n. 6; p. 984-988.

ROBINSON, B. Reviews of Fischer indole synthesis: *Chem. Rev.* **1963**; n. 63; p. 373.

RODRIGUES, J. C. F.; BERNARDES, C. F.; VISBAL, G.; URBINA, J. A.; VERCESI, A. E.; SOUZA, W. Sterol methenyl transferase inhibitors alter the ultrastructure and function of the *Leishmania amazonensis* mitochondrion leading to potent growth inhibition. *Protist* **2007**; v.158; n. 4; p. 447-456.

RODRIGUES, A. L. S.; ROSA, J. M.; GADOTTI, V. M.; GOULART, E. C.; SANTOS, M. M.; SILVA, A. V.; SEHNEM, B.; ROSA, L. S.; GONÇALVES, R. M.; CORRÊA, R.; SANTOS, A. R. S. Antidepressant-like and antinociceptive-like actions of 4-(4'-chlorophenyl)-6-(4''-methylphenyl)-2-hydrazinepyrimidine Mannich base in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2005**; v. 82; p. 156-162.

ROJAS, J.; PAYÁ, M.; DEVESA, I.; DOMÍNGUEZ, J. N.; FERRÁNDIZ, M. L. Therapeutic administration of 3,4,5-trimethoxy-4'-fluorochalcone, a selective inhibitor of iNOS expression, attenuates the development of adjuvant-induced arthritis in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv. Pharmacol.* **2003a**; v. 368; p. 225-233.

ROJAS, J.; PAYA, M.; DOMINGUEZ, J. N.; FERRANDIZ, M. L. ttCH, a new selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase expression with antiarthritic properties. *Eur. J. Pharmacol.* **2003b**; v. 465; p. 183-189.

ROLLAND, A.; FLEURENTIN, J.; LANHERS, M.C.; MISSLIN, R.; MORTIER, F. Neurophysiological effects of an extract of *Eschscholzia californica* Cham. (Papaveraceae). *Phytother. Res.* **2001**; v. 15; n. 5; p. 377-381.

ROSTOM, S. A. F. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**; v. 14; n. 19; p. 6475-6485.

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

SAFAEL-GHOMI, J.; BAMORINI, A. H.; SOLTANIAN-TEKABADI. A modified and convenient method for the preparation of n-phenylpyrazoline derivatives. *Chem. Heter. Comp.* **2006**; v. 42; n. 7; p. 892-896.

SAITO, N.; SEKIYA, Y.; UEDA, A.; TANIGUCHI, M. Preparation of benzimidazole compounds, azobenzimidazole compounds, and their chelates. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2002**; v. 20; p. 20.

SAKURADA, T., KATSUMATA, K., TAN-NO, K., SAKURADA, S.; KISARA, K. The capsaicin test in mice for evaluating tachykinin antagonists in the spinal cord, *Neuropharm.* **1992**; v. 12; p. 1279-1285.

SAKURADA, T.; SUGIYAMA, A.; SAKURADA, C.; TAN-NO, K.; YONEZAWA, A.; SAKURADA, S.; KISARA, K. Effect of spinal nitric oxide inhibition on capsaicin-induced nociceptive response. *Life Science*. **1996**; v. 59; n. 11; p. 921-930.

SAKURADA, T.; KOMATSU, T.; MORIYAMA, T.; SASAKI, M.; SANAI, K.; ORITO, T. SAKURADA, C.; SAKURADA, S. Effects of intraplantar injections of nociceptin and its N-terminal fragments on nociceptive and desensitized responses induced by capsaicin in mice. *Peptides* **2005**; v. 26; n. 12; p. 2505-2512.

SAMUS, N. M.; TOLEVA, A. D.; PETETS, D.; TSAPKOV, V. I.; BURACHEVA, A.; BURDENKO, A. Synthesis and antimicrobial activity of copper(2+), nickel(2+), and cobalt(2+) coordination compounds with 2-N¹-isatin-N³-phenylpicolinamidrazone. *Khim. Farm. Zhurn.* **1994**; v. 28; n. 10; p. 50-52.

SANDRINI, E. H.; RAUBER, T. A. **Otimização da atividade biológica de chalconas substituídas: estudo preliminar da relação estrutura-atividade.** Monografia (Graduação em Farmácia) – Curso de Farmácia, Universidade do Vale de Itajaí, Itajaí, 2000.

SANTOS, L. **Síntese de chalconas com atividade biológica.** Monografia (Graduação em Farmácia) – Curso de Farmácia, Universidade do Vale de Itajaí, Itajaí, 2001.

SANTOS, L. **Avaliação do potencial hipolipemiante de chalconas.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

SANTOS, L.; PEDROSA, R. C.; CORRÊA, R.; CECHINEL-FILHO, V.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A. Biological Evaluation of chalcones and analogues as hypolipidemic agents. *Archiv Pharm.* **2006**; v. 339; p. 541 – 546.

SATCHELL, D. P. N.; SATCHELL, R. S. Acylation by ketenes and isocyanates: a mechanistic comparison. *Chem. Soc. Rev.* **1975**; p. 231-250.

SAXENA, A.; REDMAN, A. M.; JIANG, X.; LOCKRIDGE, O.; DOCTOR, B. P. Differences in active site gorge dimensions of cholinesterases revealed by binding of inhibitors to human butyrylcholinesterases. *Biochem.* **1997**; v. 36; p. 14642-14651.

SAYED, G. H. Synthesis of some new pyrazolines from 4-nitro- & 4-chloro-4'-methoxybenzalacetophenones. *Indian J. Chem.* **1980**; v. 19B; p. 364-367.

SCHENC, L. W.; KUNA, K.; FRANK, W.; ALBERT, A.; ASCHE, C.; KUCKLAENDER, U. 1,4,9,10-anthradiquinone as precursor for antitumor compounds. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**; v. 14; p. 3599-3614.

SCHENONE, S.; BRUNO, O.; RANISE, A.; BONDAVALLI, F.; FILIPPELLI, W.; FALCONE, J.; GIORDAMOB, L.; VITELLIB, M. R. 3-Arylsulphonyl-5-arylamino-1,3,4-thiadiazol-2(3H)ones as anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**; v. 9; p. 2149–2153.

SCHMIDT, J. G. Ueber die einwirkung von acetone auf furfurole und auf bittermandelöl in gegenwart von alkalilauge. *Berichte Deutschen Chem. Gesellschaft* **1881**; v. 14; n. 1; p. 1459–1461.

SCHÖLKOPF, B.; TSUDA, K.; VERT, J. P. **Kemel methods in computational biology**, MIT Press: Cambridge, 2004.

SEVERI, F.; BENVENUTI, S.; CONSTANTINO, L.; VAMPA, G.; MELEGARI, M.; ANTOLINI, L. Synthesis and activity of a new series of chalcones as aldose reductase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**; v. 33; p. 859-866.

SHAHARYAR, M.; SIDDIQUI, A. A.; ALI, M. A.; SRIRAM, D.; YOGESHWARI, P. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of *N*¹-nicotinoyl-3-(4'-hydroxy-3'-methyl phenyl)-5-[(sub)phenyl]-2-pyrazolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**; v. 16; p. 3947-3949.

SHELKE, S. V.; GAO, G. P.; MESCH, S.; GÄTHJE, H; KELM, S.; SCHWARDT, O.; ERNST, B. Synthesis of sialic acid derivatives as ligands for the myelin-associated glycoprotein (MAG). *Bioorg. Med. Chem.* **2007**; Article in Press, Corrected Proof.

SHIMOKORIYAMA, M. In: **Flavanones chalcones and aurones**. Geissman, T. A. New York: MacMillan Company, 1962; p. 286-313.

SILVA, A.G.; ZAPATA-SUDO, G.; KUMMERLE, A. E.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J.; SUDO, R. T. Synthesis and vasodilatory activity of new N-acylhydrazone derivatives, designed as LASSBio-294 analogues. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**; v. 13; p. 3431.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, C.; MORRIL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 5ed., Editora Guanabara Koogan, S.A., Rio de Janeiro, 1994.

SIUWERTS, A.M.; KLIJN, J. G.; PETERS, H. A.; FOEKENS, J. A. The MTT tetrazolium salt assay scrutinized: How to use this assay reliably to measure metabolic activity of cell culture in vitro for the assessment of growth characteristics, IC50- values and cell survival. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **1995**; v.33, p.813-823.

SILVER, K. S.; SODERLUND, D. S. Point mutations at the local anesthetic receptor site modulate the state-dependent block of rat Na v1.4 sodium channels by pyrazoline-type insecticides. *NeuroToxicol.* **2007**; v. 28; n. 3; p. 655-663.

SINGH, S. P.; ANSARI, W. H.; LEMIERE, G.; JONCKERS, T.; DOMMISSE, R. Bifunctional derivative of p,p'-dichlorochalcone. Part III. Synthesis and study for cytotoxic activity of a new compound, 2-[2,2-bis(4-chlorophenyl)ethyl]-2-(4-chlorophenyl)-thiazolidin-4-one from p,p'-dichlorochalcone. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**; v. 37; n. 1; p. 63-67.

SIVAKUMAR, P. M.; SEENIVASAN, S. P.; KUMAR, V.; DOBLE, M. Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**; v. 17; n. 6; p. 1695-1700.

SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. 5ed. New York: Wiley Interscience, 2001, p. 1218-1223.

SRIHARSHA, N. S.; SATISH, S.; SHASHIKANTH, S.; RAVEESHA, K. A. Design, synthesis and antibacterial activity of novel 1,3-thiazolidine pyrimidine nucleoside analogues. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**; v. 14; p. 7476-7481.

SRIRAM, D.; YOGEE SWARI, P.; MADHU, K. Synthesis and in vitro antitubercular activity of some 1-[(4-sub)-phenyl]-3-(4-{1-[(pyridine-4-carbonyl)-hydrazono]-ethyl}-phenyl)-thiourea. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**; v. 16; n. 4; p. 876-878.

STEINBAUGH, B. A.; HAMILTON, H. W.; PRASAD, J. V. N. V.; PARA, K. S.; TUMMINO, P. J.; FERGUSON, D.; LUNNEY, E. A.; BLANKLEY, C. J. A topliss tree analysis of the HIV-protease inhibitory activity of 6-phenyl-4-hydroxy-pyran-2-ones. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **1996**; v. 6; n. 10; p. 1099-1104.

SZÖLLÖSY, A.; TÓTH, G.; LÓRÁND, T.; KÓNYA, T.; ARADI, F.; LÉVAI, A. Fused heterocycles. Part 4: synthesis and stereochemistry of hexahydrobenzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyrazoles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**; n. 4; p. 489-494.

TABARELLI, Z.; RUBIN, M. A.; BERLESE, D. B.; SAUZEM, P. D.; MISSIO, T. P.; TEIXEIRA, M. V.; SINHORIN, A. P.; MARTINS, M. A. P.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; MELLO, C. F. Antinociceptive effect of novel pyrazolines in mice. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2004**; V. 37; P. 1531-1540.

TABATA, K.; MOTANI, K.; TAKAUANAGI, N.; NISHIMURA, R.; ASAMI, S.; KIMURA, Y.; UKIYA, M.; HASEGAWA, D.; AKIHISA, T.; SUZUKI, T. Xanthoangelol, a major chalcone constituent of *Angelica keiskei* induces apoptosis in neuroblastoma and leukemia cells. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**; v. 28; n. 8; p. 1404-1407.

TABAKOVIC, I.; LACAN, M.; DAMONI, S. Electrochemical syntheses of heterocyclic compounds—III: anodic oxidation of chalcone phenylhydrazone. *Electrochimica Acta* **1976**; v. 21; n. 8; p. 621-626.

TAKAHASHI, H.; NISHINA, A.; FUKUMOTO, R.; KIMURA, H.; KOKETSU, M.; ISHIHARA, H. Selenoureas and thioureas are effective superoxide radical scavengers in vitro. *Life Sciences* **2005**; v. 76; n. 19; p. 2185-2192.

TANAGUCHI, M. Preparation of amidophenyl azo compounds. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2002**; v. 20; p. 7.

TAVARES, L.C. QSAR: a abordagem de Hansch. *Quim. Nova* **2004**; v. 27, n. 4, p. 631-639.

THAKUR, A.; THAKUR, M.; KHADIKAR, P. V.; SUPURAN, C. T.; SUDELE, P. QSAR study on benzenesulphonamide carbonic anhydrase inhibitors: topological approach using Balaban index. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**; v.12; p. 789-793.

THIRUNAYANAN, G.; VANANGAMUDI, G. Synthesis of some 4-bromo-1-naphthyl charcones using silica-sulfuric acid reagent under solvent free conditions. *Arkivoc* **2006**; v. 12; p. 58-64.

THOMAS, G. **Química Medicinal**, 1ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. 2003 p. 432.

TJOELSEN, A.; BERGE, O. G.; HUNSKAAR, S.; ROLAND, J. H.; HOLE, K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* **1992**; v. 51; p. 5-17.

TJOELSEN, T.; HOLE, K. Animal models of analgesia. In: Dickenson, A., Besson, J.-M. (Eds.), **The Pharmacology of Pain**. Springer, Berlim, 1997. p. 1-20.

TOGASHI, Y.; UMEUCHI, H.; OKANO, K.; ANDO, N.; YOSHIZAWA, Y.; HONDA, T.; KAWAMURA, K.; ENDOH, T.; UTSUMI, J.; KAMEI, J.; TANAKA, T.; NAGASE, H. Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**; v. 435; p. 259-266.

TOLONKO, A. F.; SHEVCHUK, M. I.; DOMBROVSKII, A. V. Preparation of substituted chalcones and their vinyl analogs by phosphorus-carbonyl olefination. *J. Org. Chem.* **1972**; v. 8, p. 2397-2402.

TOMIÓKA, H. Development of new antituberculous agents based on new drugs targets and structure-activity relationship. *Expert Op. Drug Disc.* **2008**; v. 3; n. 1; p. 21-49.

TORRES-SANTOS, E. C.; MOREIRA, D. L.; KAPLAN, M. A. C.; MEIRELLES, M. N.; ROSSI-BERGMANN, B. Selective effect of 2, 6-dihydroxy-4-methoxychalcone isolated from *Piper aduncum* on *Leishmania amazonensis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**; v. 43; p. 1234-1241.

TÓTH, G.; SZÖLLÖZY, A.; LÓRÁND, T.; KÓNYA, T.; SZABÓ, D.; FÖLDESI, A.; LÉVAI, A. Fused heterocycles. Part 3: synthesis and stereochemistry of benzopyrano and benzothiapyrano-[4,3-c]-pyrazoles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, n. 4; p. 319-324.

TOPLISS, J. G. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. *J. Med. Chem.* **1972**; v. 15; n. 10; p. 1006-1011.

TOPLISS, J. G. A manual method for applying the Hansch approach to drug design. *J. Med. Chem.* **1977**; v. 20; n. 4; p. 463-469.

TOPLISS, G. J. Some observations on classical QSAR. *Perspectives in Drug Discovery and Design* **1993**; v. 1; p. 253-268.

TRAMONTINI, M. Advances in chemistry of Mannich bases. *Synthesis* **1973**; v.12, p. 703-775.

TRAMONTINI, M.; ANGIOLINI, L. Further advances in the chemistry of Mannich bases. *Tetrahed.* **1990**; v. 46; p.1791-1837.

TREUTTER, D. Significance of flavonoids in plant resistance and enhancement of their biosynthesis. *Plant. Biol.* **2005**; v. 7; p. 581-591.

TURAN-ZITOUNI, G.; CHEVALLET, P.; KILI, F. S.; EROL, K. Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**; v. 35; n. 6; p. 635-641.

UCAR, G.; GOKHAN, N.; YESILADA, A.; BILGIN, A. A. 1-*N*-Substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: a novel cholinesterase and selective monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Neuroscience Lett.* **2005**; v. 382; p. 327-331.

VALLA, A.; VALLA, B.; CARTIER, D.; LE GUILLOU, R.; LABIA, R.; FLORENT, L.; CHARNEAU, S.; SCHREVEL, J.; POTIER, P. New síntesis and potencial antimalarial activities of new retinoid-like chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**; v. 41; p. 142-146.

VAUGHAN, T. L.; DONG, L. M.; BLOUNT, P. L.; AYUB, K.; ODZE, R. D.; SANCHEZ, C. A.; RABINOVITCH, S.; REID, B. J. Non steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study. *Lancet Oncol.* **2005**; v. 6; n. 12; p. 945-952.

VENKATACHALAM, T. K.; QAZI, S.; SAMUEL, P.; UCKUN, F. M. Substituted heterocyclic thiourea compounds as a new class of anti-allergic agents inhibiting IgE/Fc epsilon RI receptor mediated mast cell leukotriene release. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**; v. 11; n. 6; p. 1095-1105.

VIGORITA, M. G. R. MACCARI, F. C.; PIZZIMENTI, C.; GABBRIELLI, G. Trifluoromethylcontaining sulfanilamides: synthesis and in vitro antibacterial activity; // *Farmacologia* **1994**; v. 49; n. 3; p. 197 – 200.

VISBAL, G.; MARCHÁN, E.; MALDONADO, A.; SIMONI, Z.; NAVARRO, M. Synthesis and characterization of platinum–sterol hydrazone complexes with biological activity against *Leishmania (L.) Mexicana*. *J. Inorg. Biochem.* **2008**; v. 102; n. 3; p. 547-554.

VOGEL, A. **Textbook of Practical Organic Chemistry**, 5 ed., New York: L T S, 1994.

VONGTAU, H. O.; ABBAH, J.; NGAZAL, I. E.; KUNLE, O. F.; CHINDO, B. A.; OTSAPA, P. B.; GAMANIEL, K. S. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of

the Methanolic extract of *Parinari polyandra* stem bark in rats and mice. *J. Ethnopharmacol.* **2004**; v. 90; n. 1; p. 115-121.

WALTER, M. E.; MORA, C.; MUNDSTOCK, K.; SOUZA, M. M. S.; PINHEIRO, A. O.; YUNES, R. A.; NUNES, R. J. Antinociceptive properties of chloromaleinimides and their sulphonyl derivatives. *Arch. Pharm.* **2004**; v. 337; n. 4; p. 201-206.

WATANABE, H.; NAKAYAMA, D.; YUHKI, M.; SAWAI, T.; SAKURADA, W.; KATSUYAMA, S.; HAYASHI, T.; WATANABE, C.; MIZOGUCHI, H.; FUJIMURA, T.; SAKURADA, T.; SAKURADA, S. Differential inhibitory effects of μ -opioids on substance P- and capsaicin-induced nociceptive behavior in mice. *Peptides* **2006**; v. 27; n. 4; p. 760-768.

WANG, W.; JITTIKANONT, S.; FALK, S. A.; LI, P.; FENG, L.; GENARO, P. E.; POOLE, B. D.; BOWLER, R. P.; DAY, B. J.; CRAPO, J. D.; SCHRIER, R. W. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2003**; v. 284; p. F532.

WANG, J.; ZHAO, L.; WANG, R.; LU, M.; CHEN, D.; JING, Y. Synthesis and anticancer activity of 2-alkylaminomethyl-5-diarayl-methylenecyclopentanone hydrochlorides and related compounds. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**; v. 13, p. 1285-1291.

WANG, L. Y.; HU, Z. B.; SHI, Z. A novel approach to synthesis of α,β -unsaturated ketones. *Chin. J. Chem.* **2002**; v. 20, p. 514-517.

WATANABE, H.; NAKAYAMA, D.; YUHKI, M.; SAWAI, T.; SAKURADA, W.; KATSUYAMA, S.; HAYASHI, T.; WATANABE, C.; MIZOGUCHI, H.; FUJIMURA, T.; SAKURADA, T.; SAKURADA, S. Differential inhibitory effects of μ -opioids on substance P- and capsaicin-induced nociceptive behavior in mice. *Peptides* **2006**; v. 27; n. 4; p. 760-768.

WATERBEEMD, H.; GIFFORD, E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat. Rev. Drug Disc.* **2003**; v. 2; p. 192.

WEGENER, J. W.; NAWRATH, H. Cardiac effects of isoliquiritigenin. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**; v. 326; p. 37-44.

WERMUTH, C.G. In: **Drug Design: fact or fantasy?** K. R. H. Wooldridge e G. Jolles. London: Academic Press, 1984, p. 47-72.

WERMUTH, C. G. In: **The Practice of Medicinal Chemistry**. San Diego: Academic Press, 1996. p. 11-12, 672-715.

WERMUTH, C. G. Designing prodrugs and bioprecursors. In: _____, ed. **The practice of medicinal chemistry**. London: Academic Press, 2003. p. 697-716.

WILEY, R. H. In: The chemistry of heterocycles compounds. Weissberger, A. **Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings**. New York: Interscience Publishers, 1967; v. 22; p. 180.

WHITTLE, B.A. The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic analgesics. *British J. Pharmacol.* **1964**; v. 22; p. 246–253.

WON, S. J.; LIU, C. T.; TSAO, L. T.; WENG, J. R.; KO, H. H.; WANG, S. J.; LIN, C. N. Synthetic chalcones as potencial anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**; v. 40; p. 103-112.

WOODS, G. L.; WASHINGTON, J. A. In: Manual of clinical microbiology. MURRAY, P.R.; BARON, E.J.; PFALLER, M.A; YOLKEN, R. H. **Antibacterial susceptibility tests: diffusion methods**. 6 ed. Washington: ASM Press, 1995.

XIA, Y.; YANG, Z. Y.; BASTOW, K. F.; NAKANISHI, Y.; LEE, K. H. Antitumor agents. Part 202: novel 2'-amino chalcones: design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**; v. 10; p. 699-701.

YAR, M. S.; SIDDIQUI, A. A.; ALI, M. A. Synthesis and evaluation of phenoxy acetic acid derivatives as anti-mycobacterial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**; v. 16; n. 17; p.4571-4574.

YASUDA, T.; ENDO, M.; KON-NO, T.; KATO, T.; MITSUZUKA, M.; OHSAWA, K. Antipyretic, analgesic and muscle relaxant activities of pueraria isoflavonoids and their metabolites from *Pueraria lobata* Ohwi : a traditional chinese drug. *Biol. Pharm. Bull.* **2005** ; v. 28; n. 7; p. 1224.

YUNES, R. A.; HEIZEN, V. E. F.; CECHINEL FILHO, V.; LAZZAROTTO, M. From the Manual Method of Topliss to a Modified Quantitative Method. *Arzneim-Forsch./ Drug Res.* **2002**; v. 52; n. 2; p. 125-132.

YUNES, R. A.; CHIARADIA, L. D.; LEAL, P. C.; CECHINEL-FILHO, V.; TORRES-SANTOS, E. C.; FALCÃO, C. A. B.; ROSSI-BERGMANN, B. Chalcones as new drugs leads against Leishmaniasis. *Curr. Trends Med. Chem.* **2006**; v. 4; p. 47-56.

ZACCHINO, S. In: **Plantas medicinais sob a ótica da Química Medicinal Moderna. Estratégias para a descoberta de novos agentes antifúngicos.** Chapecó: ARGOS, cap. 12, 2001, p. 435-479.

ZARGUI, A.; ZEBARDAST, T.; HAKIMION, F.; SHIRAZI, F. H.; PRAVEEN RAO, P. N.; KNAUS, E. E. Synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenylprop-2-en-1-ones possessing a methanesulfonamido or an azido pharmacophore as cyclooxygenase-1/-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**; v. 14; n. 20; p. 7044-7050.

ZARGUI, A.; NAJAFNIA, L.; DARAEI, B.; DADRASS, O. G.; HEDAYATI, M. Synthesis of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidine-4-one derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**; v. 17; p. 5634-5637.

ZEIJL, M. V.; FAIRHURST, J.; JONES, T. R.; VERNON, S. K.; MORIN, J.; LAROCQUE, B. J.; FELD, B.; O'HARA, B.; BLOOM, J. D.; JOHANN, S. V. Novel class of thiourea compounds that inhibit Herpes Simplex virus type 1 DNA cleavage and encapsidation: resistance maps to the UL6 gene. *J. Virolog.* **2000**; v. 74; n. 19; p. 9054-9061.

ZHAI, L.; CHEN, M.; BLOM, J.; THEANDER, T. G.; CHRISTENSEN, S. B.; KHARAZMI, A. The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**; v. 43; p. 793-803.

ZHANG, X. H.; WU, S. K.; GAO, Z. Q.; LEE, C. S.; LEE, S. T.; KWONG, H. L. Pyrazoline derivatives for blue color emitter in organic electroluminescent devices. *Thin Solid Films* **2000**; v. 371; n. 1; p. 40-47.

9. ANEXO