



Universidade Estadual de Goiás
Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas
Programa de Mestrado em Ciências Moleculares

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE INTERMEDIÁRIOS
SINTÉTICOS DE DERIVADOS PIRAZOLIDÍNICOS E
ISOXAZOLIDÍNICOS**

Amanda Feitosa Cidade

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino

**Anápolis - GO
2011**



Universidade Estadual de Goiás
Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas
Programa de Mestrado em Ciências Moleculares

Amanda Feitosa Cidade

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE INTERMEDIÁRIOS
SINTÉTICOS DE DERIVADOS PIRAZOLIDÍNICOS E
ISOXAZOLIDÍNICOS

Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do título
de Mestre em Ciências Moleculares
(Físico-Química Molecular).

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino

Anápolis - GO
2011

Ficha Catalográfica

Cidade, Amanda Feitosa.

Síntese e Avaliação Biológica de Intermediários Sintéticos de Derivados Pirazolidínicos e Isoxazolidínicos – 2011.

113 folhas. il figuras.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Goiás, 2011.

1. Química Medicinal. 2. Síntese e Avaliação Citotóxica. 3. Chalconas. I. Título.

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS DE
DERIVADOS PIRAZOLIDÍNICOS E ISOXAZOLIDÍNICOS

AMANDA FEITOSA CIDADE

Dissertação apresentada ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada por:



Prof. Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino



Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira



Profa. Dra. Carolina Horta Andrade

ANÁPOLIS, GO - BRASIL
AGOSTO 2011

Você pode rir, pode chorar
Pode trabalhar, pode sonhar,
Pode alcançar o triunfo,
Pode aceitar uma derrota,
Pode amar e perdoar,
Pode pedir a Deus a paz,
Pode esquecer ofensas,
E recomeçar.
Você pode!
Pode ter amigos,
E abrir suas portas de par em par.
Nunca desista.
Se tiver fé e esperança,
com esforço chegara onde quiser...”

(Cecília Prezioso)

Agradecimentos

Agradeço a Deus pelas boas oportunidades que sempre vem surgindo na minha vida, e o contato com pessoas que me colocam sempre num passo á frente.

Aos meus pais queridos Alcides e Helena, por sempre estarem me apoiando em todos os momentos da minha vida, sendo os grandes incentivadores e responsáveis pelo meu sucesso (Amo muito vcs!!!).

Á minha irmã Bruna pelo companheirismo e amor.

Ao meu marido Antônio pelo amor, carinho, paciência, companheirismo, incentivando sempre meu otimismo mesmo quando eu pensava que não era capaz de fazer algo.

Ao meu orientador Prof.Dr.Gilberto, pela confiança, aprendizado, dedicação e amizade, sendo o grande incentivador do meu prosseguimento na carreira acadêmica.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa, Jeferson, Jamerson, Thiago, Wanderson e a todos que me ajudaram no dia á dia, para a realização deste trabalho.

Agradeço ao meu amigo Wellington pela amizade e apoio.

Aos meus amigos Francisco e Júlio César que me acolheram no início do meu ingresso na UEG.

Ao professor Dr.Antonio Menezes pelo apoio.

Ao professor Dr. Luciano Moraes Lião pelas análises de RMN.

À professora Dr^a Cláudia do Ó Pessoa responsável pelos testes biológicos.

Aos técnicos e funcionários da UEG.

Á capes pelo apoio financeiro.

CURRICULUM VITAE

Formação Acadêmica

Mestrado: Ciências Moleculares-UEG, (2009-2011).

Graduação: Bacharel Química-UFG, (2004-2008).

Graduação: tecnologia em Química Industrial-CEFET/GO, (2004-2008).

Experiência em Pesquisa

Iniciação Científica: Aluna bolsista PIBIC-UFG

Título: Fitoquímica e Avaliação Biológica de Espécies Nativas do Cerrado/GO frente a Fungos e Bactérias Utilizando-se Bioautografia como Método de Detecção.

Orientadora: Prof^a Dr^a Cecília Maria Alves de Oliveira.

Mestrado: Ciências Moleculares-UEG, (2009-2011)

Título: Síntese e Avaliação Biológica de Intermediários Sintéticos de Compostos Pirazolidínicos e Isoxazolidínicos.

Orientador: Prof.^o Dr. Gilberto Lúcio B. de Aquino

Trabalhos Científicos

Iniciação Científica: Fitoquímica e Avaliação Biológica de Espécies Nativas do Cerrado/GO frente a Fungos e Bactérias Utilizando-se Bioautografia como Método de Detecção.

Orientadora: Prof^a Dr^a Cecília Maria Alves de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso/CEFET-GO: Fitoquímica e Avaliação

Biológica de Hymenaea martiana

Orientador: Msc. José Pacífico.

Dissertação de Mestrado: Síntese e Avaliação Biológica de Intermediários Sintéticos de Compostos Pirazolidínicos e Isoxazolidínicos.

Orientador: Prof.^o Dr. Gilberto Lúcio B. de Aquino

Experiência Profissional

- **INICIAÇÃO CIENTÍFICA / CNPq/ UFG.**
2006-2007
- **BIOQUÍMICA SUPRIMENTOS ANALÍTICOS.**
2008 - 2009 Vínculo: Colaborador, Enquadramento funcional:
CONSULTORA DE VENDAS INTERNA.

- **ESTÁGIO DE DOCÊNCIA – Química Orgânica III - UEG
2010-2010**

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos:

1. Souza, A.C.; Cidade, A.F; Kato, L.; Rosário, M.; Oliveira, C.M.A. *Antimicrobial activity of Hymenaea martiana towards dermatophytes and Cryptococcus neoformans*. Mycoses (Berlin). , v.53, p.500 - 503, 2009.
2. Carvalho. P.S; Sallum, L. O; Cidade, A. F.; Aquino, G. L. B.; Napolitano,H. B. *(E)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one*. Acta Cryst. E, v.67, p. o2126-o2126, 2011.

RESUMO

TÍTULO: SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS DE DERIVADOS PIRAZOLIDÍNICOS E ISOXAZOLIDÍNICOS.

A descoberta de novas entidades químicas candidatas a fármacos inicia-se com a pesquisa básica de um novo composto bioativo, esse processo para ser efetivo necessita ser bem articulado. Baseados na busca de substâncias bioativas isoladas de fontes naturais destacamos os compostos veraguesina **1** e grandisina **2**, os quais apresentaram potente atividade tripanocida. Tendo como protótipos os compostos **1** e **2** foi proposta a síntese de análogos, tais como derivados pirazolidínicos **5** e isoxazolidínicos **6**, com diferentes modificações para produzir novos compostos bioativos. Para este fim, propomos a utilização dos compostos da classe das chalconas como precursores da síntese dos compostos **5** e **6**. Neste trabalho sintetizamos e avaliamos a atividade citotóxica de uma série de chalconas devido à similaridade estrutural destes com os compostos naturais combrestastatinas. Neste estudo foram sintetizadas 46 chalconas e através do método MTT realizados *screening* da atividade antiproliferativa destas substâncias para determinação do potencial citotóxico frente às linhagens de câncer humano MDA-MB-435 (Melanoma), HCT-8 (Cólon) e SF-295 (Sistema Nervoso), 36 chalconas demonstraram potencial citotóxico relevante. Os promissores resultados químicos e biológicos aqui demonstrados viabilizam a utilização da classe das chalconas na representação de novas possibilidades terapêuticas.

Palavras Chave - Chalconas, Atividade antitumoral, bioatividade.

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF INTERMEDIATE AND SYNTHETIC DERIVATIVES PIRAZOLIDINIC AND ISOXAZOLIDINIC.

The discovery of new chemical entities will drugs candidates starts with the basic research of a new compound bioativo, this process to be effective it needs to be well articulated. Based on the search for bioactive substances isolated from natural sources and highlight the veraguesin **1** and grandisin **2** compounds, which showed potent trypanocidal activity. With the prototype compounds was proposed and the synthesis of analogues, such as derivatives pirazolidínes **5** and isoxazolidines **6** with different modifications to produce new bioactive compounds. To this end we propose the use of compounds of the class of chalcones as precursors for the synthesis of compounds **5** and **6**. In this work we synthesized and evaluated the cytotoxic activity of a series of chalcones due to structural similarity with natural compounds combrestastatinas. In this study 46 chalcones were synthesized, and by the method MTT conducted screening of cytotoxic activity of these substances to determine the antitumor potential in the face of strains of human cancer MDAMB-435, (human melanoma), HCT-8 (colon-human) and SF-295 (Nervous system – human), 36 chalcones showed significant cytotoxic potential. The promising chemical and biological results reported here enable the use on the class of chalcones in the representation of new therapeutic possibilities.

Keywords – chalcones, antitumor activity, bioactivity.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1.Substâncias Bioativas Oriundas de Fontes Naturais.....	2
2.2. Chalconas	4
2.2.2.1. Chalconas e Atividade Anti-Câncer	5
2.2.2.2. Síntese de Chalconas.....	8
2.2.2.3 Ciclização de Chalconas para Obtenção dos Derivados Pirazóis e Isoxazóis.	10
3. OBJETIVOS	12
3.1. Objetivos Gerais	12
3.2. Objetivos Específicos.....	12
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	13
4.1. MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
4.2. Identificação dos Compostos	14
4.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE CHALCONAS	15
4.4. SÍNTESE DAS CHALCONAS	15
4.4.1. <i>Síntese das Metoxichalconas.....</i>	16
4.4.1.1. <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-en-1-ona (15)</i>	16
4.4.1.2. <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (16).....</i>	16
4.4.1.3. <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-Etilfenil)-2-em-1-ona. (17)</i>	17
4.4.1.4 <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (18).....</i>	17
4.4.1.5. <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (19).....</i>	18
4.4.1.6. <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (20).....</i>	18
4.4.1.7. <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (21).....</i>	19
4.4.1.8. <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (22)</i>	19
4.4.1.9. <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (23).....</i>	20
4.4.10. <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (24).</i>	20
4.4.11. <i>Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (25).....</i>	21

4.4.2. Síntese das Metilchalconas.....	21
4.4.2.1. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (26)	21
4.4.2.2. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-ona (27)	22
4.4.2.3. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (28)	22
4.4.2.4. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (29)	23
4.4.2.5. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (30)	24
4.4.2.6. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (31)	24
4.4.2.7. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (32)	25
4.4.2.8. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (33)	25
4.4.2.9. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (34)	26
4.4.3. Síntese das Fluorchalconas	26
4.4.3.1. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (35)	26
4.4.3.2. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (36)	27
4.4.3.3. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (37)	27
4.4.3.4. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (38)	28
4.4.3.5. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (39)	28
4.4.3.6. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (40)	29
4.4.4. Síntese das Nitrochalconas.....	29
4.4.4.1. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (41)	29
4.4.4.2. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (42)	30
4.4.4.3. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (43)	30
4.4.4.4. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (44)	31
4.4.4.5. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (45)	32
4.4.4.6. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-	

en-1-ona (46)	32
4.4.5.1. Síntese da (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (47).....	33
4.4.5.2. Síntese da (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (48).....	33
4.4.5.3. Síntese da (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (49).....	34
4.4.5.4. Síntese da (2E)-1-(4-aminofenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (50).....	35
4.4.6. Síntese das Fenilchalconas.....	35
4.4.6.1. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(3-metilfenil)prop-2-en-1-ona (51)	35
4.4.6.2. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (52)	36
4.4.6.3. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (53)	36
4.4.6.4. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (54)	37
4.4.6.5. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(4-hidroxi-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (55).....	37
4.4.6.6. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (56)	38
4.4.7. Síntese de 2-Furilchalconas e 3-Piridinachalconas.....	38
4.4.7.1. Síntese do (2E)-1-(2-furil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (57).....	38
4.4.7.2. Síntese do (2E)-1-(2-furil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (58). 39	
4.4.7.3. Síntese do (2E)-1-(3-piridina)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (59)	39
4.5. CARACTERIZAÇÃO DE CHALCONAS POR DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X.....	40
4.6. AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO DE CHALCONAS.....	40
4.6.1. Estudo da Citotóxicidade in vitro das Chalconas	41
4.6.1.2. Materiais e métodos	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1. Síntese das Metoxichalconas	43
5.2. Síntese das Metilchalconas.	46
5.3. Síntese das Fluorchalconas.....	48
5.4. Síntese das Nitrochalconas	50
5.5. Síntese das Aminochalconas	53
5.6. Síntese das Fenilchalconas	55
5.7. Síntese de Derivados Chalconas Heteroaromáticas	57
5.8. CARACTERIZAÇÃO DE CHALCONAS POR DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X.....	59

5.9. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA <i>IN VITRO</i>	60
6. CONCLUSÕES	68
7. PERSPECTIVAS.....	69
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
9. ANEXOS	76

LISTA DE ABREVIATURAS

Anel Ph.	Anel fenila
Anel Ar.	Anel aromático
CCD	Cromatografia em camada delgada
CC	Cromatografia em coluna
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
°C	Grau celsius
CG	Cromatografia gasosa
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
dt	Duplo tripleto
DMSO	Dimetilsufóxido
EtOH	Etanol
HCl	Ácido clorídrico
Hz	Hertz
Cl₅₀	Concentração da substância necessária para inibir 50% da resposta desejada.
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
LOE	Laboratório de oncologia experimental
m	multipleto
MTT	3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-brometo de tetrazolium
METANOL-d₄	Metanol deuterado

NCI	National Cancer Institute
Olefin.	olefina
OMS	Organização Mundial da Saúde
Pf	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
ORTEP	Ridge Thermal Ellipsoid Plot
T.a	Temperatura ambiente
RMN ¹H	Ressonância magnética de próton
RMN ¹³C	Ressonância magnética de carbono 13
TMS	Tetrametilsilano
UFCE	Universidade Federal do Ceará
UFG	Universidade Federal De Goiás
UFSCar	Universidade Federal de São Carlos
δ	Deslocamento químico em partes por milhao
µg	Micro grama
µL	Micro litro
µM	Micro molar

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fórmula química, fabricante e grau de pureza dos reagentes utilizados. _____	13
Tabela 2 - Dados analíticos das metoxichalconas obtidas via catálise básica. _____	43
Tabela 3 - Dados analíticos das metilchalconas obtidos via catálise básica. _____	46
Tabela 4 - Dados analíticos das fluoracetofenonas. _____	48
Tabela 5 - Dados analíticos das nitrochalconas obtidas via catálise ácida. _____	51
Tabela 6 - Dados analíticos das aminochalconas obtidas via catálise básica. _____	53
Tabela 7 - Dados analíticos das fenilchalconas. _____	55
Tabela 8 - Dados analíticos de derivados 2-furilchalconas e 3-piridinachalcona obtidas via catálise ácida. _____	57
Tabela 9 - Chalconas sintetizadas. _____	60
Tabela 10 - Porcentagem de inibição das metoxichalconas (17-27) através do ensaio do MTT e parâmetros farmacocinéticos in silico. _____	61
Tabela 11 - Porcentagem de inibição das amostras (28-36) através do ensaio do MTT e parâmetros farmacocinéticos in silico. _____	63
Tabela 12 - Análise da influência da variação do anel A nas porcentagens de inibição das amostras, fixando a posição 4-OCH ₃ do anel B. _____	64
Tabela 13 - Análise da influencia da variação do anel A nas porcentagens de inibição das amostras, fixando a posição 3,4,5-OCH ₃ do anel B. _____	65
Tabela 14 - Porcentagem de inibição das fluorchalconas (40 e 42) através do ensaio do MTT e parâmetros farmacológicos in silico. _____	66
Tabela 15 - Porcentagem de inibição das nitrochalconas (44 e 48) através do ensaio do MTT e parâmetros farmacológicos in silico. _____	67
Tabela 16 - Porcentagem de inibição da aminochalcona 51 através do ensaio do MTT e parâmetros farmacológicos in silico. _____	67
Tabela 17 - Porcentagem de inibição das amostras 53, 57 e 58 através do ensaio do MTT e parâmetros farmacológicos in silico. _____	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas das Lignanas tripanossomicidas isoladas de fonte natural.	2
Figura 2 - Estrutura dos compostos pirazolidínicos e isoxazolidínicos.	3
Figura 3 - Estrutura geral de chalconas.	4
Figura 4 - Estrutura do fármaco Vezidryl®.	5
Figura 5 - Estrutura do composto natural combrestastatina A-4 (CA-4).	6
Figura 6 - Estrutura da chalcona 8.	7
Figura 7 - Reação de uma chalcona (aceptor de Michael) com um nucleófilo mole tiol (GSH).	8
Figura 8 - Mecanismo da reação de condensação aldólica via catálise básica (CAREY et al., 2007).	9
Figura 9 – Mecanismo da reação aldólica de chalconas via catálise ácida (CAREY et al., 2007)	9
Figura 10 - Estrutura do fármaco celecoxib®.	10
Figura 11 - Esquema de síntese de pirazóis apartir de chalconas.	11
Figura 12 - Isoxazóis com atividade farmacológica.	11
Figura 13 - Esquema de síntese de isoxazóis apartir de chalconas.	11
Figura 14 - Rota sintética geral para a síntese de derivados chalconas via catálise ácida ou básica.	12
Figura 15 - Esquema da deslocalização de carga no ânion aldeído com substituinte hidroxila (JAYAPAL et al., 2010).	44
Figura 16 - Espectro de RMN ^1H do composto 18, (CDCl_3 , 500 MHz).	44
Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 19, (CDCl_3 , 125 MHz).	45
Figura 18 - Espectro de RMN ^1H do composto 28, (CDCl_3 , 500 MHz).	47
Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 28, (CDCl_3 , 125 MHz).	48
Figura 20 - Espectro de RMN ^1H do composto 36, (METANOL- d_4 , 500 MHz).	49
Figura 21 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 36, (METANOL- d_4 , 125 MHz).	50
Figura 22 - Espectro de RMN ^1H do composto 42, (METANOL- d_4 , 500 MHz).	52
Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 42, (METANOL- d_4 , 125 MHz).	52

Figura 24 - Espectro de RMN ^1H do composto 48, (METANOL- d_4 , 500 MHz).	54
Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 48, (METANOL- d_4 , 125 MHz).	54
Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do composto 51, (CDCl_3 , 500 MHz).	56
Figura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 51, (CDCl_3 , 125 MHz).	56
Figura 28 - Espectro de RMN ^1H do composto 58, (CDCl_3 , 500 MHz).	58
Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 58, (CDCl_3 , 125 MHz).	58
Figura 30 - Estrutura ORTEP da chalcona 23.	59
Figura 31 - Estrutura ORTEP da chalcona 54.	59
Figura 32 - Comparação das atividades inibitórias entre as metoxichalconas (15-25) e as metilchalconas (26 -34) frente às linhagens HCT-8, MDA-MB-435 e SF-295.	64
Figura 33 - Análises da influencia da variação do anel A nas porcentagens de inibição das amostras, fixando a posição 4-OCH $_3$ e 3,4,5- OCH $_3$ do anel B.	66
Figura 34 – Espectro de RMN ^1H do composto 15 (CDCl_3 , 500 MHz).	76
Figura 35 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 15 (CDCl_3 , 125 MHz).	76
Figura 36 - Espectro de RMN ^1H do composto 16 (CDCl_3 , 500 MHz).	77
Figura 37 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 16 (CDCl_3 , 125 MHz).	77
Figura 38 - Espectro de RMN ^1H do composto 17 (CDCl_3 , 500 MHz).	78
Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 17 (CDCl_3 , 125 MHz).	78
Figura 40 - Espectro de RMN ^1H do composto 19 (CDCl_3 , 500 MHz).	79
Figura 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 19 (CDCl_3 , 125 MHz).	79
Figura 42 - Espectro de RMN ^1H do composto 20 (CDCl_3 , 500 MHz).	80
Figura 43 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 20 (CDCl_3 , 125 MHz).	80
Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do composto 21 (CDCl_3 , 500 MHz).	81
Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 21 (CDCl_3 , 125 MHz).	81
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto 22 (CDCl_3 , 500 MHz).	82
Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 22 (CDCl_3 , 125 MHz).	82
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H do composto 23 (CDCl_3 , 500 MHz).	83
Figura 49 – Mapa de contorno de HSQC do composto 23 (CDCl_3 , 500 MHz).	83
Figura 50 - Espectro de RMN ^1H do composto 24 (CDCl_3 , 500 MHz).	84
Figura 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 24 (CDCl_3 , 125 MHz).	84
Figura 52 - Espectro de RMN ^1H do composto 25 (CDCl_3 , 500 MHz).	85
Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 25 (CDCl_3 , 125 MHz).	85

Figura 54 - Espectro de RMN ^1H do composto 26 (CDCl_3 , 500 MHz).	86
Figura 55 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 26 (CDCl_3 , 125 MHz).	86
Figura 56 - Espectro de RMN ^1H do composto 27 (CDCl_3 , 500 MHz).	87
Figura 57 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 27 (CDCl_3 , 125 MHz).	87
Figura 58 - Espectro de RMN ^1H do composto 29 (CDCl_3 , 500 MHz).	88
Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 29 (CDCl_3 , 125 MHz).	88
Figura 60 - Espectro de RMN ^1H do composto 30 (CDCl_3 , 500 MHz).	89
Figura 61 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 30 (CDCl_3 , 125 MHz).	89
Figura 62 - Espectro de RMN ^1H do composto 31 (CDCl_3 , 500 MHz).	90
Figura 63 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 31 (CDCl_3 , 125 MHz).	90
Figura 64 - Espectro de RMN ^1H do composto 32 (CDCl_3 , 500 MHz).	91
Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 32 (CDCl_3 , 125 MHz).	91
Figura 66 - Espectro de RMN ^1H do composto 33 (CDCl_3 , 500 MHz).	92
Figura 67 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 33 (CDCl_3 , 125 MHz).	92
Figura 68 - Espectro de RMN ^1H do composto 34 (CDCl_3 , 500 MHz).	93
Figura 69 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 34 (CDCl_3 , 125 MHz).	93
Figura 70 - Espectro de RMN ^1H do composto 35 (CDCl_3 , 500 MHz).	94
Figura 71 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 35 (CDCl_3 , 125 MHz).	94
Figura 72 - Espectro de RMN ^1H do composto 37 (CDCl_3 , 500 MHz).	95
Figura 73 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 37 (CDCl_3 , 125 MHz).	95
Figura 74 - Espectro de RMN ^1H do composto 38 (CDCl_3 , 500 MHz).	96
Figura 75 - Mapa de contorno de HSQC do composto 38 (CDCl_3 , 500 MHz).	96
Figura 76 - Espectro de RMN ^1H do composto 39 (CDCl_3 , 500 MHz).	97
Figura 77 - Espectro de RMN ^1H do composto 40 (CDCl_3 , 500 MHz).	97
Figura 78 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 40 (CDCl_3 , 125 MHz).	98
Figura 79 - Espectro de RMN ^1H do composto 41 (CDCl_3 , 500 MHz).	98
Figura 80 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 41 (CDCl_3 , 125 MHz).	99
Figura 81 - Espectro de RMN ^1H do composto 43 (CDCl_3 , 500 MHz).	99
Figura 82 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 43 (CDCl_3 , 125 MHz).	100
Figura 83 - Espectro de RMN ^1H do composto 44 (CDCl_3 , 500 MHz).	100
Figura 84 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 44 (CDCl_3 , 125 MHz).	101
Figura 85 - Espectro de RMN ^1H do composto 45 (CDCl_3 , 500 MHz).	101
Figura 86 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 45 (CDCl_3 , 125 MHz).	102
Figura 87 - Espectro de RMN ^1H do composto 46 (CDCl_3 , 500 MHz).	102

Figura 88 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 46 (CDCl_3 , 125 MHz).	____	103
Figura 89 - Espectro de RMN ^1H do composto 47 (CDCl_3 , 500 MHz).	____	103
Figura 90 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 47 (CDCl_3 , 125 MHz).	____	104
Figura 91 - Espectro de RMN ^1H do composto 49 (CDCl_3 , 500 MHz).	____	104
Figura 92 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 49(CDCl_3 , 125 MHz).	____	105
Figura 93 - Espectro de RMN ^1H do composto 50 (CDCl_3 , 500 MHz).	____	105
Figura 94 – Mapa de correlação HSQC do composto 50 (CDCl_3 , 500 MHz).		106
Figura 95 - Espectro de RMN ^1H do composto 52 (CDCl_3 , 500 MHz).	____	106
Figura 96 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 52 (CDCl_3 , 125 MHz).	____	107
Figura 97 - Espectro de RMN ^1H do composto 53 (CDCl_3 , 500 MHz).	____	107
Figura 98 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 53 (CDCl_3 , 125 MHz).	____	108
Figura 99 - Espectro de RMN ^1H do composto 54 (CDCl_3 , 500 MHz).	____	108
Figura 100 - Mapa de correlação HSQC do composto 54 (CDCl_3 , 500 MHz)		109
Figura 101 - Espectro de RMN ^1H do composto 55 (CDCl_3 , 500 MHz).	____	109
Figura 102 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 55 (CDCl_3 , 125 MHz).	____	110
Figura 103 - Espectro de RMN ^1H do composto 56 (CDCl_3 , 500 MHz).	____	110
Figura 104 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 56 (CDCl_3 , 125 MHz).	____	111
Figura 105 - Espectro de RMN ^1H do composto 57 (CDCl_3 , 500 MHz).	____	111
Figura 106 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 57 (CDCl_3 , 125 MHz).	____	112
Figura 107 - Espectro de RMN ^1H do composto 59 (CDCl_3 , 500 MHz).	____	112
Figura 108 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 59 (CDCl_3 , 125 MHz).	____	113

1. INTRODUÇÃO

A natureza de forma geral tem produzido a maioria das substâncias orgânicas conhecidas, e o reino vegetal contribui de forma significativa para o fornecimento de substâncias úteis ao tratamento de doenças que acometem os seres humanos (MONTANARI, 2001).

A descoberta de produtos naturais bioativos constitui não apenas uma necessidade de sua identificação própria, mas principalmente, contribui para o conhecimento de novas substâncias químicas que podem ser usadas como matrizes para a descoberta de novos fármacos. Assim, as ferramentas da química medicinal através dos métodos envolvendo modificação molecular, podem ser utilizadas a fim de promover o planejamento racional de medicamentos a partir de compostos naturais (LEMKE *et al.*, 2008).

Diversas estratégias de planejamento racional de fármacos baseadas em produtos naturais estão disponíveis, tais como bioisosterismo, hibridização molecular dentre outros. Os principais objetivos destes métodos, compreendem o aumento da atividade, seletividade, redução de toxicidade e melhora da biodisponibilidade (WERMUTH, 2008).

Além disso, no contexto da química medicinal racional, encontram-se inseridas abordagens da descoberta de fármacos com menores custos, uma vez que o mercado de medicamentos é uma questão de saúde pública, devendo ser portanto, acessível à população em geral. Assim, abordagens inovadoras e de baixo custo para a descoberta e desenvolvimento de fármacos são urgentemente necessários (CHIBALE, 2005).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1.Substâncias Bioativas Oriundas de Fontes Naturais

A triagem de potenciais agentes tripanocidas extraídos de fontes vegetais têm sido revelados em diversas classes de compostos naturais, como por exemplo, naftoquinonas, terpenóides, isoflavonóides e alcalóides, os quais podem interferir com o equilíbrio redox e causar estresse oxidativo ao parasito chagásico (COURA *et al.*, 2002 ; CARDOSO *et al.*, 2010).

Por essas razões, as plantas brasileiras *Virola surinamensis* e *Piper solmsianum* oriundas da floresta amazônica e mata atlântica, respectivamente, de acordo com estudos relacionados, provaram ser ricas fontes de neolignanas tetrahydrofurânicas (**Figura 1**), tais como os compostos veraguesina **1** [2,5-bis(3,4-dimetoxifenil)-tetrahydro-3,4-dimetilfurano] e grandisina **2** [2,5-bis(3,4,5-trimetoxifenil)tetrahydro-3,4-dimetilfurano], estes compostos demonstraram potente atividade *in vitro* contra a forma tripomastigota do *Trypanosoma cruzi* (LOPES *et al.*,1998).

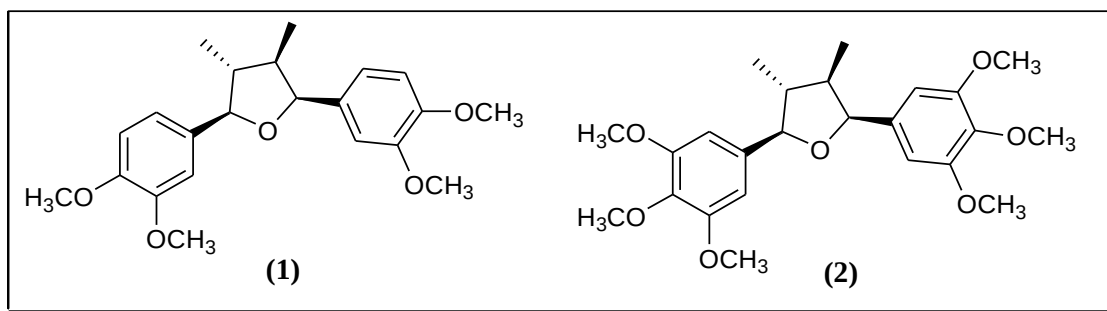


Figura 1 - Estruturas das Lignanas tripanossomicidas isoladas de fonte natural.

Estudos realizados pelo Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP de Ribeirão Preto, demonstraram que os compostos naturais **1** e **2**, foram capazes de promover a lise total das formas tripomastigotas do *T. Cruzi*. Estes experimentos provaram que esta atividade é quarenta vezes superior ao violeta de genciana, que é um agente profilático utilizado em bancos de sangue que esteriliza o sangue sem alterar a viabilidade de seus componentes (SOARES *et al.*, 2004).

Entretanto, apesar dos compostos **1** e **2** serem eficazes, estes apresentaram elevada lipofilicidade, propriedade que é descrita pelo coeficiente de partição entre a fase aquosa e a fase orgânica (*n*-octanol/água). Este fator pode comprometer o tipo de distribuição dessas moléculas nos diferentes espaços biológicos do corpo humano, constituindo então uma limitação para prosseguir com ensaios *in vivo* (BERNARDES, 2006).

Nesse sentido, na busca de análogos dos produtos naturais **1** e **2**, contendo modificações químicas apropriadas para fornecer produtos com melhores perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos com atividade tripanocida, foi proposta a síntese dos derivados pirazolidínicos **3** e isoxazolidínicos **4** (Figura 2).

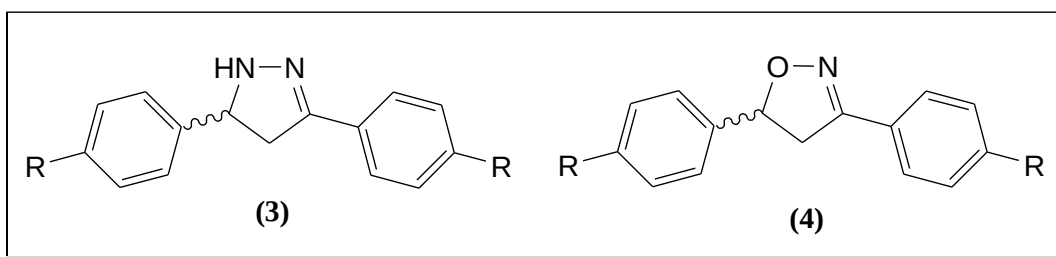


Figura 2 - Estrutura dos compostos pirazolidínicos e isoxazolidínicos.

Os compostos **3** e **4** foram projetados apartir da estrutura dos compostos naturais veraguesina e grandisina (Figura 1), onde as modificações introduzidas foram baseadas em estratégias bioisostéricas. Deste modo, duas alternativas de modificação estrutural realizada apartir dos compostos naturais veraguesina e grandisina foram propostas. A primeira modificação consistiu na substituição do anel furano central por um anel pirazolidínico; a segunda modificação foi efetuada através da troca do anel furano por um anel isoxazolidínico. Estas modificações proporcionam aos compostos **3** e **4** restrição conformacional devido à inserção da dupla ligação, além disso, grupos aceptores e doadores de elétrons podem proporcionar a formação de novos sítios de interação com o receptor (WERMUTH, 2008).

Tendo como protótipos os produtos naturais veraguesina e grandisina, foi estudada a metodologia de síntese que utiliza os compostos da classe das chalconas como intermediários na síntese de derivados heterocíclicos, tais como os compostos pirazóis **3** e isoxazóis **4**.

2.2. Chalconas

As chalconas ou 1,3-difenil-2-propen-1-ona **5** são precursores da biosíntese dos flavonóides e isoflavonóides, importantes metabólitos secundários de plantas medicinais. São responsáveis pelos pigmentos das pétalas de algumas plantas e isso faz com que os insetos e/ou pássaros sejam atraídos a realizar o processo de polinização. Estes compostos podem ser extraídos de plantas ou obtidos por meios sintéticos, em sua estrutura (**Figura 3**) encontram-se a porção olefínica e a carbonila conjugada, ligada a dois anéis fenila (PARADAZ, 2009).

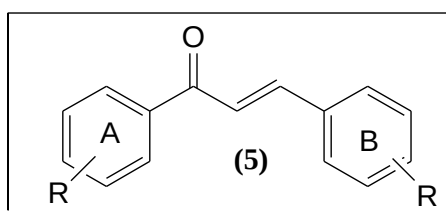


Figura 3 - Estrutura geral de chalconas.

Derivados chalconas têm recebido atenção devido as suas estruturas relativamente simples, e em virtude da grande variedade de ações farmacológicas descritas para estes compostos, incluindo atividade bactericida (BANDGAR *et al.*, 2010), fungicida (SIVAKUMAR *et al.*, 2009), antiviral (MALLIKARJUN *et al.*, 2005), antiprotozoária (LI *et al.*, 1995; RANDO *et al.*, 2010), inseticida (BITENCOURT *et al.*, 2007), anti-helmíntica (DAS *et al.*, 2010), antiinflamatória (BANDAR *et al.*, 2010), propriedade de inibição enzimática (NAJAFIAN *et al.*, 2010), anticâncer (SZLISZKA *et al.*, 2010), citotóxica (APONTE *et al.*, 2010), quimiopreventiva (FOREJTNIKOVA *et al.*, 2005; WON *et al.*, 2005), dentre outras bioatividades (DIMMOCK *et al.*, 1999).

Estudos têm demonstrado que essas atividades biológicas são em grande parte atribuídas a porção olefínica de chalconas, além disso, o padrão de substituição dos anéis **A** e **B** de chalconas por um hidrogênio ou qualquer outro substituinte podem resultar em compostos com propriedades farmacológicas totalmente distintas. A variedade destes compostos é assunto de grande interesse, pois permite o estudo entre estrutura química e atividade biológica conduzindo, portanto, á conclusões úteis á síntese de novos derivados de chalconas bioativos (BANDGAR *et al.*, 2010).

Algumas chalconas atualmente foram aprovadas para uso na clínica médica,

uma delas é a chalcona (*E*)-1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona **6** (**Figura 4**), vendida em países como Espanha e Itália com as denominações Vezidryl®, Auxibilina® ou Megalip®, com atividade colerética e/ou hepatoprotetora (NI *et al.*, 2004).

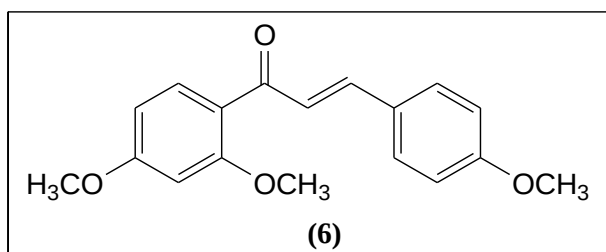


Figura 4 - Estrutura do fármaco Vezidryl®.

A seletividade e a facilidade de síntese para obtenção de chalconas as tornam potenciais candidatos a novos fármacos com atividades tripanocida. Estudos relacionados ao efeito inibitório da enzima cruzaina do *T. cruzi*, demonstraram que chalconas mostraram inibição promissora *in vitro*, o que sugere o potencial desses compostos como candidatos a protótipos (BORCHHARDT *et al.*, 2010).

2.2.2.1. Chalconas e Atividade Anti-Câncer

O câncer é uma das doenças que mais causam temor na sociedade, por ser estigma de mortalidade e dor. É uma doença que se caracteriza pela perda da capacidade de controlar o processo de replicação celular. Neste contexto, a replicação descontrolada leva a alterações na fisiologia do local onde o processo se desenvolve, culminando em falência do órgão (GATENBY *et al.*, 2004).

Existem três tipos principais de tratamento para o câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo que o objetivo de cada um destes tratamentos é erradicar o câncer, normalmente por meio da terapia combinada, onde é associado mais que um tipo de tratamento. Entretanto apesar dos avanços nas técnicas de tratamento nenhum método é completamente eficaz, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais, o que explica a maior parte dos efeitos colaterais (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Em 2008 mais de 1.4 milhões de novos casos de câncer foram

diagnosticados, causando intenso impacto socioeconômico. Cerca de 77% de todos os casos de câncer são diagnosticados em indivíduos acima de 55 anos de idade. Evidências científicas sugerem que um terço dos óbitos decorrentes de cânceres apresenta correlação com obesidade, sedentarismo, hábitos inadequados de alimentação. Isto significa que a mudança de hábitos pode contribuir profilaticamente. Atualmente, o câncer é responsável por uma em cada quatro mortes, sendo considerada a segunda causa de óbitos no mundo, ficando atrás apenas dos óbitos decorrentes de problemas cardiovasculares. Em 2009 nos Estados Unidos aproximadamente 565.650 pessoas morreram de câncer, o que corresponde a 1.500 pessoas por dia (INCA, 2011; NEIDLE *et al.*, 2005).

Por estas razões, a pesquisa contínua de novos agentes quimioterápicos é primordial e urgente.

Neste sentido as investigações sobre as propriedades antitumorais de chalconas têm recebido uma atenção significativa ao longo dos últimos anos, especialmente devido a semelhança estrutural com os compostos naturais combrestastatinas (KONG *et al.*, 2010).

As combrestastatinas são um grupo de agentes antimitóticos, isolados a partir da casca da árvore sul-africana *Caffrum Combretum* (PETTIT *et al.*, 1981). O mais ativo desses compostos é a combretastatina A-4 (CA-4) **7** (**Figura 5**), um potente agente citotóxico que inibe fortemente a polimerização da tubulina, evitando assim a formação do fuso mitótico e por consequência o crescimento do tumor (DUCKI *et al.*, 2009).

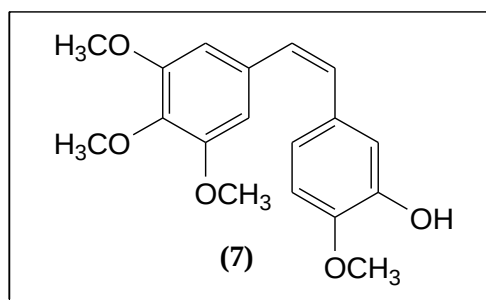


Figura 5 - Estrutura do composto natural combrestastatina A-4 (CA-4).

Embora a maioria dos estudos envolvendo a combrestastatina A-4 estejam concentrados nas propriedades citotóxicas desses agentes, o interesse em derivados do composto **7** foi estimulado pela descoberta que este também é capaz de afetar a vascularização de tumores sólidos, deixando intacta a vascularização de

células normais. Desta forma os tumores são privados de oxigênio e nutrientes provocando como consequência a morte das células cancerígenas por um processo denominado apoptose (LAWRENCE *et al.*, 2005).

Porém, o desenvolvimento do CA-4 como um fármaco antitumoral tem seu potencial comprometido devido a sua baixa solubilidade em água e conseqüentemente, baixa disponibilidade em meios biológicos. Desta forma estas limitações têm alimentado as investigações sobre os análogos estruturais destes compostos, tais como as chalconas e seus derivados, com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade e atividade antitumoral (MEDARDE *et al.*, 1998).

Em 1995 os pesquisadores Ducki e Lawrence, desenvolveram uma abordagem entre síntese combinatória de chalconas e atividade biológica contra as células de leucemia crônica mielóide (K562). Este experimento permitiu a identificação da chalcona **8 (Figura 6)** capaz de inibir a proliferação das células K562 apresentando atividade nanomolar (CI_{50} K562 = 30 nM), com atividade superior a da combrestastatina A-4 (CI_{50} relatado entre 0,5 e 2 μ M).

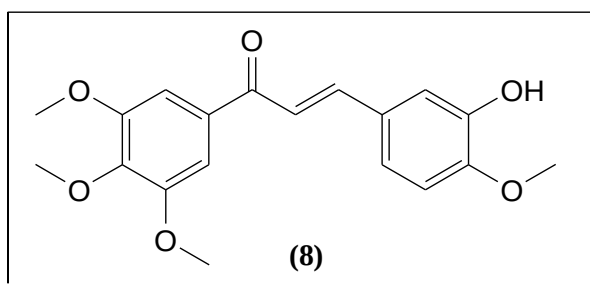


Figura 6 - Estrutura da chalcona 8.

Chalconas atraem atenção científica devido sua associação com atividades antitumorais, no entanto, os mecanismos exatos pelos quais esses compostos exercem os efeitos citotóxicos em células de câncer são incertos. Vários estudos reportam o comportamento de chalconas como agentes alquilantes, com o sítio de reação locado no carbono β à carbonila. Desta forma este carbono carregado positivamente atua como eletrófilo flexível apresentando maior reatividade frente à nucleófilos como tióis (**Figura 7**), assim chalconas são menos propensas a reagir com os átomos de nitrogênio e oxigênio presentes no DNA, alvos habituais dos agentes alquilantes tóxicos. Em vez disso, eles seriam alvo de tióis biológicos como a glutathione (GSH), tiol não-proteico intracelular, assim a associação de GSH com

chalconas, é uma consideração importante nas propriedades citotóxicas e quimiopreventivas destes compostos, relacionados a fatores pró-apoptóticos (DIMMOCK *et al.*, 1999; LAWRENCE *et al.*, 2005; WANG *et al.*, 2009; DYRAGER *et al.*, 2011).

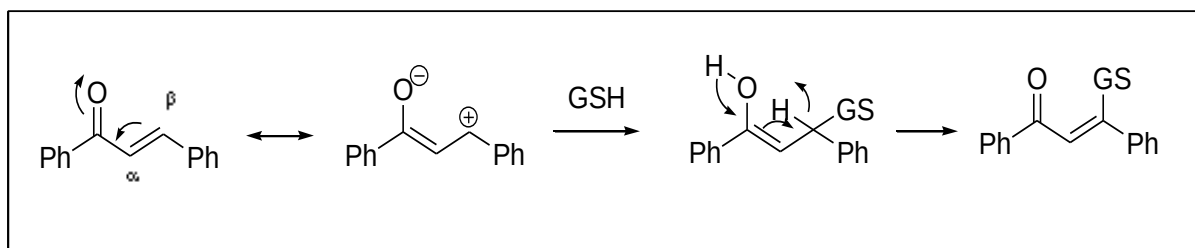


Figura 7 - Reação de uma chalcona (aceptor de Michael) com um nucleófilo mole tiol (GSH).

2.2.2.2. Síntese de Chalconas

As chalconas e seus análogos podem ser sintetizados por meio de condensação aldólica de Claisen-Schmidt via catálise básica ou ácida, utilizando acetofenonas e benzaldeídos com diferentes padrões de substituição.

A síntese de chalconas via catálise básica ocorre em quatro etapas (**Figura 8**). A primeira ocorre a partir da catálise básica do NaOH, o qual remove um próton do carbono α a carbonila da acetofenona, formando o íon enolato que se estabiliza por ressonância. Na segunda etapa, este reage como nucleófilo atacando o carbono carbonílico dos diferentes aldeídos aromáticos, produzindo o alcóxido que na terceira etapa remove um próton de uma molécula de água para formar o aldol. Na quarta etapa, ocorre a remoção do hidrogênio α à carbonila, devido a sua acidez. Em seguida, ocorre a estabilização do produto final pela ressonância das duplas ligações conjugadas (PATIL *et al.*, 2009; CAREY *et al.*, 2007).

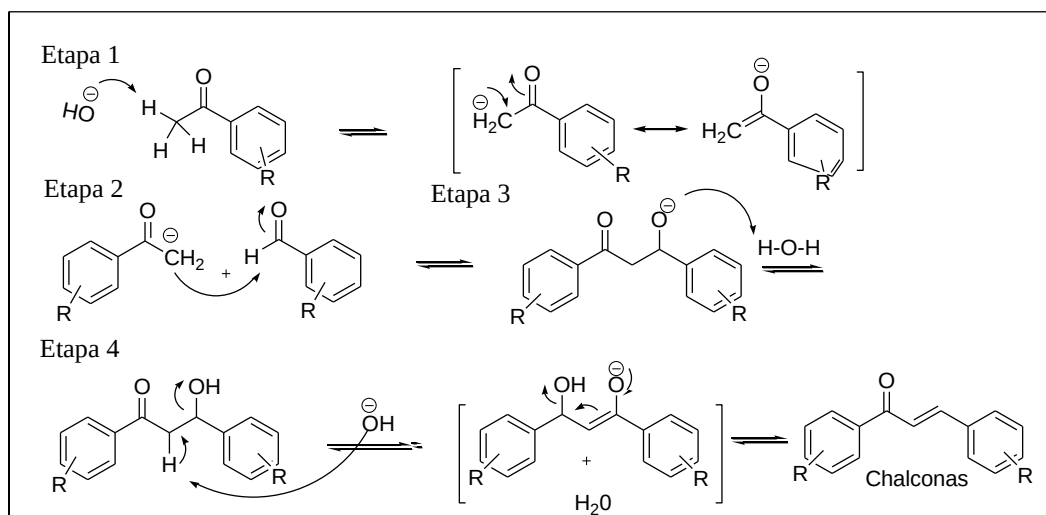


Figura 8 - Mecanismo da reação de condensação aldólica via catálise básica (CAREY et al., 2007).

O mecanismo reacional via catálise ácida (**Figura 9**) ocorre na presença de SOCl_2 / EtOH. O HCl é gerado *in situ* pela reação do SOCl_2 com etanol absoluto, em seguida o oxigênio carbonílico desprotona o ácido gerado, formando o íon enol, que se estabiliza por ressonância (CAREY et al., 2007). O grupo carbonílico do aldeído é ativado para o ataque nucleofílico por meio da protonação do oxigênio, assim os elétrons da dupla ligação do enol se adicionam ao carbânion formado. Em seguida ocorre a formação direta do aldol, levando remoção do hidrogênio α à carbonila.

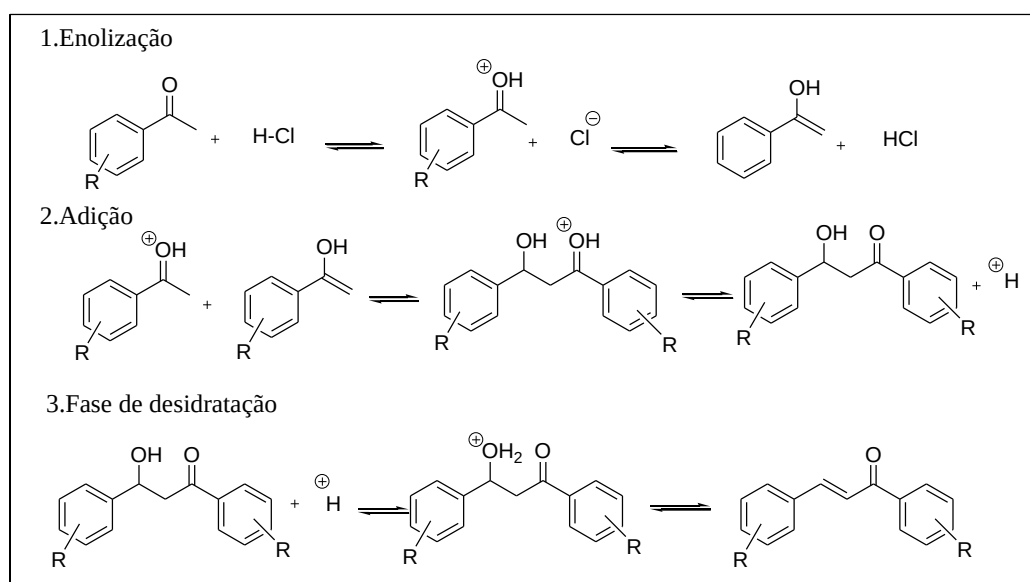


Figura 9 – Mecanismo da reação aldólica de chalconas via catálise ácida (CAREY et al., 2007)

2.2.2.3 Ciclização de Chalconas para Obtenção dos Derivados Pirazóis e Isoxazóis.

Além da gama extensiva de atividades farmacológicas de chalconas, estes compostos destacam-se ainda como precursores para a síntese de vários compostos heterocíclicos, devido a sua facilidade de preparação, além disso, em sua estrutura já se encontram incorporados dois elementos de diversidade, dados pelos dois grupos fenila substituídos (VOSKIENE *et al.*, 2009).

Desta forma, uma variedade de compostos estruturalmente diferentes podem ser sintetizados a partir de chalconas, tais como os derivados pirazolidinícos e isoxazolidinícos.

Pirazóis são compostos de grande importância na química medicinal, sendo por exemplo, constituinte da estrutura básica do medicamento Celecoxib® **9** (Figura 10), pertencente ao grupo dos antiinflamatórios (BHAT *et al.*, 2005). São estruturas bem reconhecidas devidos suas aplicações farmacológicas e medicinais, dentre as quais podemos destacar as ações antimicrobianas (HAMADA *et al.*, 2011), antitumoral (LEBLANK *et al.*, 2005), antifúngicas, antidepressivas, imunossupressoras, anticonvulsivantes, antiamoebica, antibactericida e antiinflamatória (COSTA, 2008).

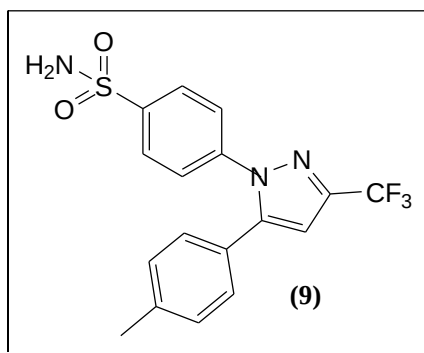


Figura 10 - Estrutura do fármaco celecoxib®.

Compostos pirazolidínicos **10** podem ser sintetizados através da condensação de chalconas com hidrazina ou fenilhidrazinas funcionalizadas (Figura 11) obtendo-se como produto os *N*-fenil pirazóis, que são compostos bastante estáveis e não sofrem oxidação com o ar nas condições de armazenamento (POWERS *et al.*, 2008).

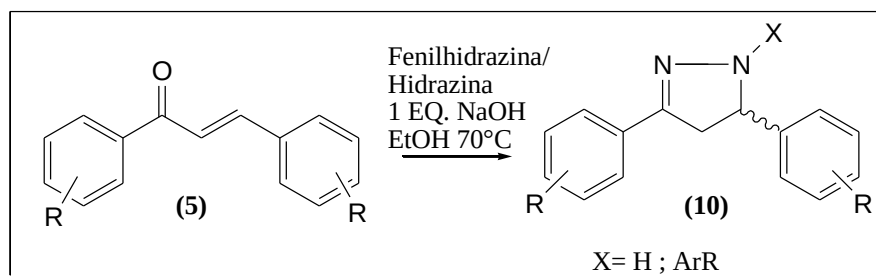


Figura 11 - Esquema de síntese de pirazóis a partir de chalconas.

Derivados isoxazóis, representam uma classe única de heterociclos de cinco membros contendo nitrogênio e oxigênio, com várias aplicações, em especial na química farmacêutica (**Figura 12**) são encontrados exemplares com ação antibiótica **11** (sulfametoxazol), antiinflamatória **12** (isoxican) e antireumática **13** (leflunomida) (EICHER *et al.*, 1995).

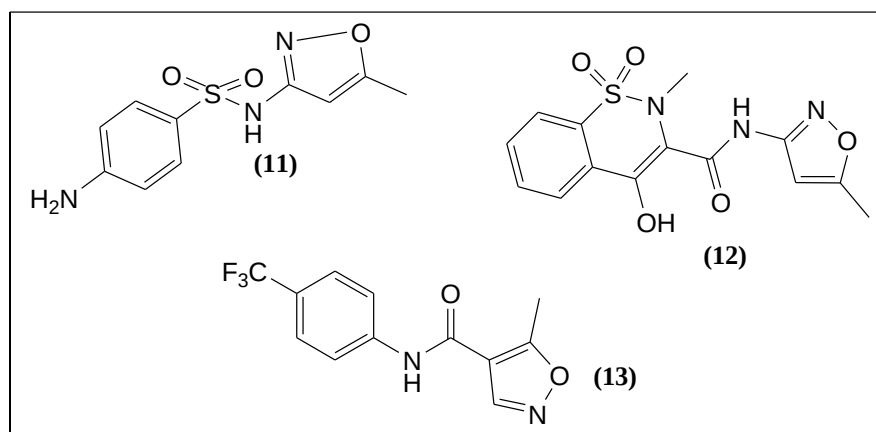


Figura 12 - Isoxazóis com atividade farmacológica.

Compostos isoxazolidínicos **14** podem ser obtidos através do tratamento de chalconas (**Figura 13**), com cloridrato de hidroxilamina sob condições básicas para formação do anel isoxazolidínico (POWERS *et al.*, 2008).

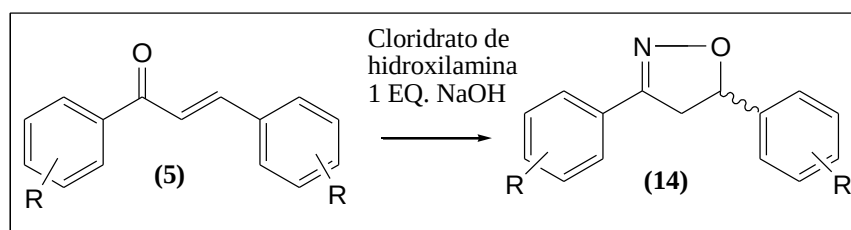


Figura 13 - Esquema de síntese de isoxazóis a partir de chalconas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Gerais

Em face da similaridade estrutural de chalconas com os compostos combrestastatinas, este trabalho tem como objetivo a síntese desses compostos, como intermediários sintéticos de compostos pirazolidínicos e isoxazolidínicos, e a avaliação dos efeitos dos substituintes na atividade citotóxica de células tumorais.

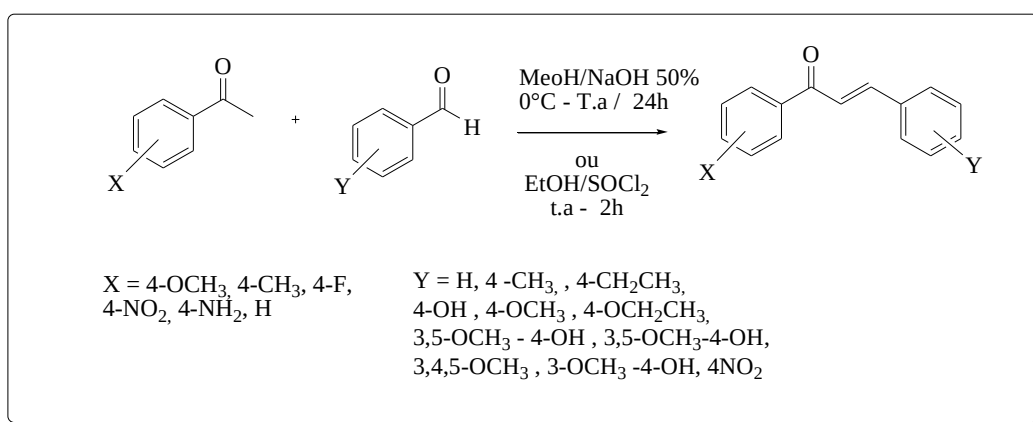


Figura 14 - Rota sintética geral para a síntese de derivados chalconas via catálise ácida ou básica.

3.2. Objetivos Específicos

Preparar séries de chalconas por meio de reações de condensação aldólica de Claisen-Schmidt.

Verificar a atividade citotóxica dos compostos sintetizados.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes Utilizados para Condensação aldólica

Os reagentes empregados na síntese das chalconas encontram-se descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Fórmula química, fabricante e grau de pureza dos reagentes utilizados.

Reagente	Fórmula Química	Fabricante e Grau de Pureza (%)
3, 4, 5 Trimetoxibenzaldeído	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	Acros Organics 99%
Benzaldeído	C ₇ H ₆ O	Acros Organics 98%
3, 5 - Dimetoxibenzaldeído	C ₉ H ₁₀ O ₃	Acros Organics 98%
Vanilina	C ₇ H ₇ NO	Vetec 99,5%
<i>p</i> - Anisalaldeído	C ₈ H ₈ O ₂	Sigma Aldrich 98%
4 - Etilbenzalaldeído	C ₉ H ₁₀ O	Acros Organics 98%
4 - Etoxibenzaldeído	C ₉ H ₁₀ O ₂	Sigma Aldrich 99%
4 - Hidroxibenzaldeído	C ₇ H ₇ O ₂	Sigma Aldrich 98%
4 - Nitrobenzalaldeído	C ₇ H ₅ NO ₃	Sigma Aldrich 98%
<i>p</i> - Tolualaldeído	C ₈ H ₈ O	Sigma Aldrich 97%
Seringaldeído	C ₉ H ₁₀ O ₄	Sigma Aldrich 98%
4-Fluoracetofenona	C ₈ H ₇ FO	Sigma Aldrich 99%
4 - Aminoacetofenona	C ₈ H ₉ NO	Acros Organics 99%
4 - Metoxiacetofenona	C ₉ H ₁₀ O ₂	Sigma Aldrich 97%
4 - Nitroacetofenona	C ₈ H ₉ NO	Sigma Aldrich 98%
4 - Metilacetofenona	C ₉ H ₁₀ O	Fluka Analytical 96%
Acetofenona	C ₈ H ₈ O	Sigma Aldrich 99%
2-Furilmetilcetona	C ₆ H ₆ O ₂	Sigma Aldrich 98%
3-Acetilpiridina	C ₇ H ₇ NO	Sigma Aldrich 98%

Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

- Cromatoplasmas de sílica gel 160 HF254 de alumínio da MERCK, foram utilizadas para monitoramento das reações de síntese dos compostos, utilizando o sistema de solventes hexano/acetato de etila (9:1, 8:2, 7:3, 6:4 e 5:5). As manchas foram visualizadas utilizando radiação na região do UV (254 e 360 nm), e a solução de vanilina em ácido sulfúrico foi utilizada como revelador.

Fase estacionária utilizada para cromatografia em coluna (CC) flash

- Sílica gel 60 (35-70 μm) da ACROS ORGANICS. Foi utilizada coluna de 25 mm, como descrito no roteiro experimental de cromatografia flash para purificação de alguns compostos (STILL *et al*, 1978).

Cromatografia em Fase Gasosa (CG)

As amostras foram analisadas em um cromatógrafo a gás VARIAN, Modelo 3900 equipado com coluna capilar Factor Four 1ms (15m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno, 0,25 mm de espessura do filme) constituído por um detector de ionização de chama. As condições de análise são apresentadas a seguir: temperatura do injetor e do detector em 553K e 573K respectivamente, e fluxo N_2 na coluna de 5.0 ml/min., relação de split igual a 100. A programação de temperatura na coluna foi de $T_i = 353 \text{ K}$ por 1 min, e $T_f = 573 \text{ K}$ por 4 min., e taxa de aquecimento de 20 K/min. As amostras foram dissolvidas em acetato de etila e metanol.

4.2. Identificação dos Compostos

Para verificação da pureza dos compostos sintetizados foi utilizado cromatografia em camada delgada (CCD), determinação da faixa de fusão dos compostos e cromatografia gasosa (CG). Para elucidação estrutural das chalconas, foram utilizadas técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C).

As faixas dos pontos de fusão dos compostos foram determinadas com um aparelho Microquímica MQAPF-301 e não foram corrigidos.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker 500 MHz (Instituto de Química/UFG) utilizando como solvente clorofórmio ou metanol deuterados, adquiridos comercialmente da Aldrich. Os deslocamentos químicos foram expressos em valores adimensionais (ppm) em relação a um padrão interno de tetrametilsilano (TMS). A visualização dos espectros foi realizada por meio do programa ACD LABS 12.0.

4.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE CHALCONAS

MÉTODO A: Condensação Aldólica de Claisen-Schmidt via Catálise Básica.

Foram utilizadas quantidade equimolares de acetofenonas e benzaldeídos substituídos. As acetofenonas substituídas foram dissolvidas em 3 mL de metanol sob agitação em banho de gelo. Em seguida, foram adicionados 9 mL de uma solução de NaOH (50% p/v) e logo após os benzaldeídos substituídos. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, após esse tempo vertida em água gelada e neutralizada com solução de HCl 50%. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e purificado por recristalização ou cromatografia flash quando necessário (PADARATZ, 2009).

MÉTODO B: Condensação Aldólica de Claisen-Schmidt via Catálise Ácida.

Chalconas foram sintetizadas por condensação aldólica via catálise ácida, utilizando cloreto de tionila (SOCl_2) como catalisador. Para mistura de acetofenonas e aldeídos aromáticos em quantidade equimolares em etanol (5 mL) sob agitação magnética, foi adicionado gota a gota cloreto de tionila (1 mL). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por duas horas, em seguida deixada em repouso por doze horas e então vertida em água gelada, o precipitado foi filtrado e lavado com etanol a frio (JAYAPAL *et al.*, 2010).

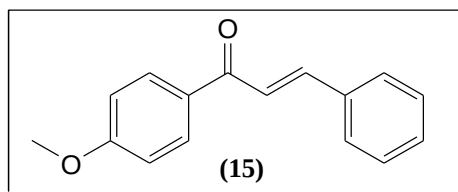
4.4. SÍNTESE DAS CHALCONAS

Neste estudo, as chalconas foram divididas em grupos, fixando as acetofenonas e variando-se os aldeídos aromáticos. Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e os eluentes utilizados foram hexano/acetato de etila (7:3, 8:2 e 9:1).

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos (15 - 59) encontram-se inseridos em anexo item 9.

4.4.1. Síntese das Metoxichalconas

4.4.1.1. Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-en-1-ona (15)



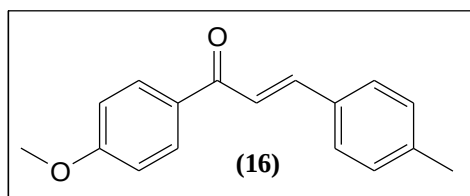
Segundo método A foram utilizados 4-metoxiacetofenona (0,3 g / 2,0 mmol) e benzaldeído (0,2 mL / 2,0 mmol). Ao final da reação foi obtido um sólido puro de coloração branca. Rendimento: 87% ; faixa de p.f: 104,2 – 105°C.

Fórmula molecular: C₁₆H₁₆O₂ (240,12 g/mol)

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3.92 (s, 3 H, OCH₃Ph) 7.02 (d, 2H, PhOCH₃, J=9.16 Hz) 7.38 - 7.49 (m, 3 H, PhCH) 7.58 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.65 - 7.71 (m, 2 H, PhCH) 7.83 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 8.07 (d, 2H, PhOCH₃, J=10.07 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 55.51 (OCH₃Ar) anel **Ph.** (113.87; 128,36; 128,92; 130,7; 130,82; 131.15; 135,13; 163,46) **olefin.** (121,96; 143.96) 188.73 (C=O).

4.4.1.2. Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (16)



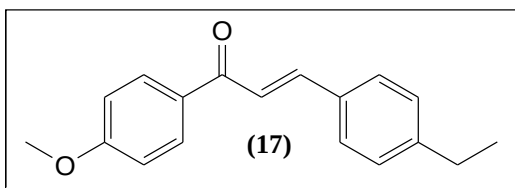
Foram utilizados 0,3 g (2,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona e 0,24 mL (2,0 mmol) de *p*-tolualdeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro. Rendimento: 98% ; faixa de ponto de fusão: 123,6-124,8°C.

Fórmula molecular: C₁₇H₁₆O₂ (252,12 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2.42 (s, 3 H, CH₃Ph) 3.92 (s, 3 H, OCH₃Ph) 7.01 (d, 2H, PhOCH₃, J=8.85 Hz) 7.25 (d, 2H, PhCH₃, J=7.93 Hz) 7.53 (d, 1H, CHCO, J=15.87 Hz) 7.57 (d, 2H, PhCH₃, J=7.93 Hz) 7.81 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 8.06 (d, 2H, PhOCH₃, J=8.85 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 21,49 (CH₃) 55,48 (OCH₃) Anel **Ph.** (113.83; 128,37; 129,66; 130,76; 131,0; 132,40; 140,80; 163,37) **olefin.** (120,98; 144.05) 188.85 (C=O).

4.4.1.3. Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-Etilfenil)-2-em-1-ona. (17)



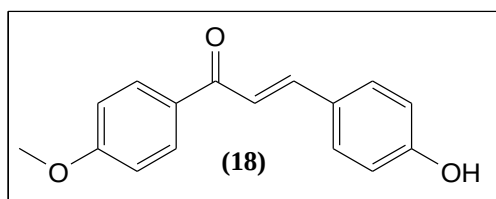
Foram utilizados 0,3 g (2,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona e 0,27 mL (2,0 mmol) de 4-etilbenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro. Rendimento: 89%; faixa de ponto de fusão 60 - 60,4 °C.

Fórmula molecular: C₁₈H₁₈O₂ (266,13 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.29 (t, 3H, CH₃CH₂Ph, J=7.63 Hz) 2.72 (q, 2H, CH₃CH₂Ph, J=7.63 Hz) 3.92 (s, 3H, OCH₃Ph) 7.55 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 7.82 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.01 (d, 2H, PhOCH₃, J=8.90 Hz) 7.28 (d, 2H, PhCH₂CH₃, J=8,54 Hz) 7.60 (d, 2H, PhCH₂CH₃, J=8.24 Hz) 8.06 (d, 2H, PhOCH₃, J=8.90 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 15,30 (CH₃CH₂Ph) 28,85 (CH₃CH₂Ph) 55,48 (OCH₃Ar) Anel **Ph.** (113,83; 128,46; 130,76; 131,31; 132,65; 147,11; 163,36) **olefin.** (121,04; 144,06) 188.85 (C=O).

4.4.1.4 Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (18)



Foram utilizados 0,3 g (2,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona e 0,24 g (2,0 mmol) de 4-hidroxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

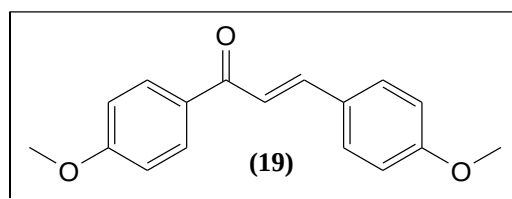
Rendimento: 72% ; faixa de ponto de fusão: 173-174,8°C.

Fórmula molecular: C₁₆H₁₄O₃ (254,09 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3.92 (s, 3H, OCH₃Ph) 5.43 (s, 1H, OHPh) 6.91 (d, 2H, PhOCH₃, J=8.55 Hz) 7.01 (d, 2H, PhOH, J=9,16 Hz) 7.45 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.58 (d, 2H, PhOH, J=8.54 Hz) 7.79 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 8.06 (d, 2H, PhOH, J=8.85 Hz).

RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ 55.48 (OCH₃Ph) anel **Ph.** (113,83; 115,95; 128,01; 130,31; 130,71; 131,36; 157,80; 163,34) **olefin.** (119,69; 143.81) 188.92 (C=O).

4.4.1.5. Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (19).



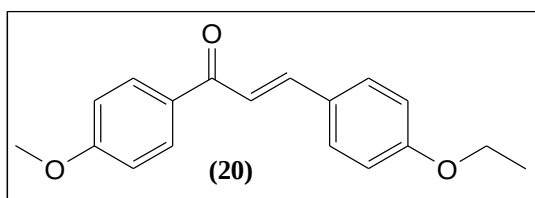
Foram utilizados 0,3 g (2,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona e 0,24 mL (2,0 mmol) de *p*-anisalaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro. Rendimento: 84%; faixa de ponto de fusão: 97,8-98,9°C.

Fórmula molecular: C₁₇H₁₆O₃ (268,11 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3.88 (s, 3H, OCH₃Ph) 3.92 (s, 3H, OCH₃Ph) 6.96 (d, 2H, PhOCH₃, J=8.85 Hz) 7.01 (d, 2H, PhOCH₃, J=9.16 Hz) 7.45 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.62 (d, 2H, PhOCH₃, J=8.85 Hz) 7.80 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 8.06 (d, 2H, PhOCH₃, J=9.16 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ OCH₃Ph (55,39; 55,47) Anel **Ph.** (113,80; 114,41; 127,88; 130,08; 130,69; 131,42; 161,54; 163,80) **olefin.** (119,67; 143,79) 188,78 (C=O).

4.4.1.6. Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (20).



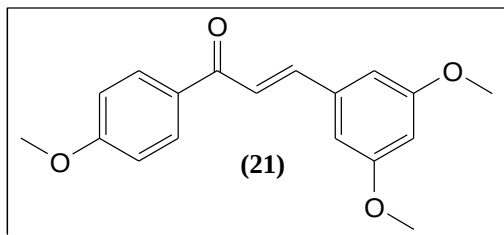
Foram utilizados 0,3 g (2,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona e 0,30 g (2,0 mmol) de 4-etoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela. Rendimento: 99%; faixa de ponto de fusão: 101,5-103,2°C.

Fórmula molecular: C₁₈H₁₈O₃ (282,13 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.46 (t, 3H, CH₃CH₂Ph, J=7.02 Hz) 3.91 (s, 3H, OCH₃Ph) 4.11 (q, 2H, CH₃CH₂Ph, J=7.02 Hz) 6.95 (d, 2H, CH₃CH₂Ph, J=8.54 Hz) 7.00 (d, 2H, PhOCH₃, J=8.90 Hz) 7.45 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.62 (d, 2H, CHPh, J=8,55 Hz) 7.80 (d, 1H, CHPh, J=15.56) 8.06 (d, 2H, PhOCH₃, J=9.16).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 14,74 (CH₃CH₂OPh) 55,47 (OCH₃Ph) 63,65 (CH₃CH₂OAr) Anel **Ph.** (113,79; 114,87; 127,67; 130,09; 130,69; 131,42; 160,94; 163,25) **olefin.**(119,48; 143,79) 188,79 (C=O).

4.4.1.7. Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (21)



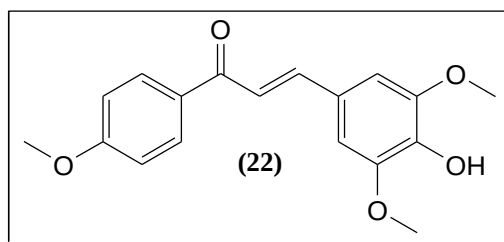
Foram utilizados 0,3 g (2,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona e 0,33 g (2,0 mmol) de 3,5-dimetoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro. Rendimento: 98 %; faixa de ponto de fusão: 74,5 - 75,8°C.

Fórmula molecular: $C_{18}H_{18}O_4$ (298,12 g/mol).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 3.87 (s, 6H, OCH_3Ph) 3.92 (s, 3H, OCH_3Ph) 6.55 (t, 1H, $PhCH$, $J=2.14$ Hz) 6.81 (d, 2H, $PhCH$, $J=2.14$ Hz) 7.01 (d, 2H, $PhOCH_3$, $J=8,85$ Hz) 7.52 (d, 1H, $CHCO$, $J=15.87$ Hz) 7.74 (d, 1H, $CHPh$, $J=15.56$ Hz) 8.06 (d, 2H, $PhOCH_3$, $J=8.85$ Hz).

RMN de ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$): δ OCH_3Ph (55,48) Anel **Ph.** (102,55; 106,31; 113,87; 130,85; 131,08; 137,03; 163,47; 161,07) **olefin.** (122,48; 143.94) 188.72 ($C=O$).

4.4.1.8. Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (22)



Foram utilizados 0,3 g (2,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona e 0,36 g (2,0 mmol) de seringaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo escuro. Rendimento: 60%; faixa de ponto de fusão: 136,6-138,4°C.

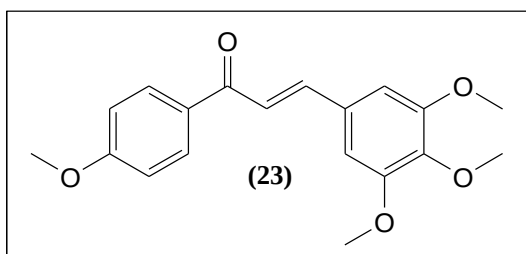
Fórmula molecular: $C_{18}H_{18}O_5$ (314,12 g/mol).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 3.89 (s, 3 H, OCH_3Ph) 3.96 (s, 6 H, OCH_3Ph) 5.81 (s, br, 1H, $OHPH$) 6.89 (s, 2H, $PhCH$) 6.99 (d, 2 H, $PhOCH_3$, $J= 8,68$ Hz,) 7.38 (d, 1H, $CHCO$, $J=15.54$ Hz) 7.72 (d, 1H, $CHPh$, $J=15.54$ Hz) 8.03 (d, 2 H, $PhOCH_3$, $J= 8.48$ Hz).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$): δ OCH_3Ph (55.07; 57,9) Anel **Ph.** (107,9; 115,36; 128,19;

128,28; 132,28; 132,90; 138,98; 148,07; 164,88) **olefin**. (121,52; 146,07) 190,26 (C=O).

4.4.1.9. Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (23)

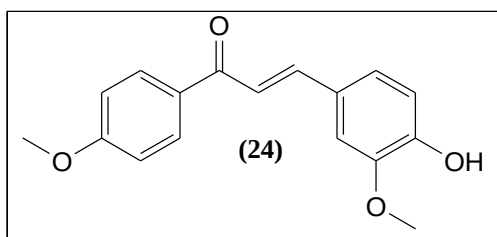


Foram utilizados 0,3 g (2,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona e 0,39 g (2,0 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro. Rendimento: 84 %; faixa de ponto de fusão: 131,1-132,5°C. Fórmula molecular: C₁₉H₂₀O₅ (328,13 g/mol))

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3.92 (s, 3H, OCH₃Ph) 3.93 (s, 3H, OCH₃Ph) 3.95 (s, 6 H, OCH₃Ph) 6.89 (s, 2 H, PhCH) 7.02 (d, 2 H, PhOCH₃, J=8,85 Hz,) 7.44 (d, 1 H, CHCO, J=15.56 Hz,) 7.74 (d, 1 H, CHPh, J=15.56 Hz) 8.07 (d, 2 H, PhOCH₃, J=8.85 Hz).

*** RMN de ¹³C (CDCl₃):** δ OCH₃Ph (66,46; 66,91; 66,91) Anel **Ph** (103,29; 104,24; 11,89; 151,54; 159,18; 156,32; 165,31; 167,19) **olefin**. (120,62; 145,10) 170,15 (C=O).

4.4.10. Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (24).



Foram utilizados 0,3 g (2,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona e 0,30 g (2,0 mmol) de vanilina, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela. Rendimento: 62%; faixa de ponto de fusão: 162,8-163,1°C.

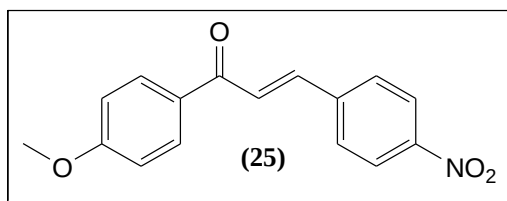
Fórmula molecular: C₁₇H₁₆O₄ (284,10 g/mol))

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3.92 (s, 3 H, OCH₃Ph) 3.99 (s, 3 H, OCH₃Ph) 5.93 (s, 1 H,

OHPH) 6.98 (d, 1 H, PhCH, $J=8.24$ Hz) 7.01 (d, 2 H, PhOCH₃, $J=8.85$ Hz) 7.16 (d, 1 H, PhCH, $J=1.83$ Hz) 7.25 (dd, 1 H, PhCH, $J=8.24$; 1.83 Hz) 7.41 (d, 1 H, CHCO, $J=15.56$ Hz) 7.77 (d, 1 H, CHPh, $J=15.56$ Hz) 8.06 (d, 2 H, PhOCH₃, $J=9.16$ Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ OCH₃Ph (55.49; 56.04) Anel **Ph.** (110.10; 113.80; 114.87; 123.13; 127.70; 130.71; 131.36; 146.82; 148.13; 163.30) **olefin.** (119.62; 144.33) 188.85 (C=O).

4.4.11. Síntese de (2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (25)



Foram utilizados 0,3 g (2,0 mmol) de 4-metoxiacetofenona e 0,30 g (2,0 mmol) de 4-nitrobenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

Rendimento: 81%; faixa de ponto de fusão: 166-168,6°C.

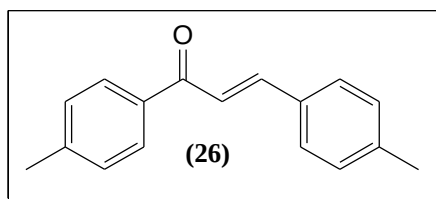
Fórmula molecular: C₁₆H₁₃NO₄ (283,08 g/mol)

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3.94 (s, 3 H, OCH₃Ph) 7.04 (d, 2 H, PhOCH₃, $J=8.85$ Hz,) 7.68 (d, 1 H, CHCO, $J=15.87$ Hz,) 7.80 (d, 2 H, PhOCH₃, $J=8.85$ Hz) 7.83 (d, 1 H, CHPh, $J=15.56$ Hz) 8.08 (d, 2 H, PhNO₂, $J=9.16$ Hz) 8.31 (d, 2 H, PhNO₂, $J=8.54$ Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 55,57 (OCH₃Ph) Anel **Ph.** (114,08; 125,75; 124,19; 128,81; 130,54 130,97; 148,49; 163,90) **olefin.** (123,77; 140,68) 187.78 (C=O).

4.4.2. Síntese das Metilchalconas

4.4.2.1. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (26)



Foram utilizados 4-metilacetofenona (0,3 g / 2,24 mmol) e p-tolualdeído (0,24 mL / 2,24 mmol), segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

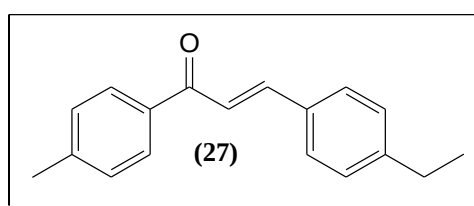
Rendimento: 98%; faixa de ponto de fusão: 124,9 – 126,1°C.

Fórmula molecular: C₁₇H₁₆O (236,12 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2.42 (s, 3 H, CH₃Ph) 2.47 (s, 3 H, CH₃Ph) 7.25 (d, 2H, PhCH₃, J=8,24 Hz) 7,33 (d, 2H, PhCH₃, J=8.24 Hz) 7.52 (d, 1H, CHCO, J=15.87 Hz) 7.57 (d, 2H, PhCH₃, J=8,24 Hz) 7.81 (d, 1H, CHPh, J=15,87 Hz) 7,96 (d, 2H, PhCH₃, J=8.24 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ CH₃Ph (21,76; 21,90) Anel **Ph**. (128,65; 128,82; 129,51; 129,89; 132,40; 135,91; 141,19; 143,76) **olefin**. (121,21; 144,74) 190,37 (C=O).

4.4.2.2. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-ona (27)



Foram utilizados 0,3 g (2,24 mmol) de 4-metilacetofenona e 0,31 mL (2,24 mmol) de 4-etilbenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro.

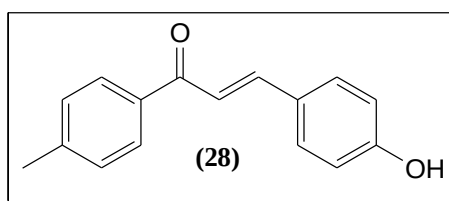
Rendimento: 98% ; faixa de ponto de fusão: 61 – 62,8°C.

Fórmula molecular: C₁₈H₁₈O (250,33 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1.29 (t, 3H, CH₃CH₂Ph, J=7.63 Hz) 2.46 (s, 3 H, CH₃Ph) 2.72 (q, 2H, CH₃CH₂Ph, J=7.63 Hz) 7.28 (d, 2H, PhCH₃, J=8.24 Hz) 7.33 (d, 2H, PhCH₂CH₃, J=7.93 Hz) 7.52 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.60 (d, 2H, PhCH₂CH₃, J=7,93 Hz, 2 H) 7.82 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 7.96 (d, 2H, PhCH₃, J=8.24 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 15,30 (CH₃CH₂Ph) 21,65(CH₃Ph) 28,86 (CH₃CH₂Ph) Anel **Ph**. (127,65; 127,65; 128,49; 129,28; 132,56; 135,84; 143,45; 147,22) **olefin**. (121,27; 144,51) 190,16 (C=O).

4.4.2.3. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (28)



Foram utilizados 0,3 g (2,24 mmol) de 4-metilacetofenona e 0,27 g (2,24 mmol) de 4-

hidroxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo.

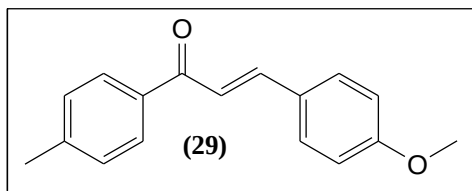
Rendimento: 79% ; faixa de ponto de fusão: 162,4 – 165,7°C.

Fórmula molecular: C₁₆H₁₄O₂ (238,28 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2.46 (s, 3 H, CH₃Ph) 5.71 (br. s., 1 H, OHPH) 6.91 (d, 2H, PhOH, J=8.85 Hz) 7.32 (d, 2H, PhOH, J=7.93 Hz) 7.43 (d, 1H, CHCO, J=15.87 Hz) 7.58 (d, 2H, PhCH₃, J=8.24 Hz) 7.79 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 7.95 (d, 2H, PhCH₃, J=8.24 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 24,20 (CH₃Ph) Anel **Ph.** (119,51; 122,29; 130,32; 132,22; 132,94; 134,35; 149,13; 164,18) **olefin.** (122,29; 147,63) 194,89 (C=O).

4.4.2.4. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (29)



Foram utilizados 0,3 g (2,24 mmol) de 4-metilacetofenona e 0,30 g (2,24 mmol) de *p*-anisaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro.

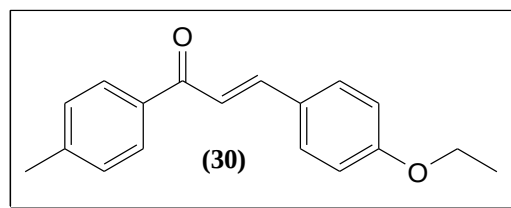
Rendimento: 86% ; faixa de ponto de fusão: 94,2 – 96,3°C.

Fórmula molecular C₁₇H₁₆O₂ (252,31 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2.44 (s, 3 H, CH₃Ph) 3,86 (s, 3 H, OCH₃Ph) 6,94 (d, 2H, PhOCH₃, J=8.54 Hz) 7.30 (d, 2H, PhCH₃, J=7.93 Hz) 7.43 (d, 1H, CHCO, J=15.87 Hz) 7.61 (d, 2H, PhOCH₃, J=8.24 Hz) 7.79 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 7.94 (d, 2H, PhCH₃, J=7.93 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 21,87 (CH₃Ph) 55,65 (OCH₃Ph) Anel **Ph.** (114,65; 128,01; 128,81; 129,50; 130,38; 136,20; 143,58; 161,84) **olefin.** (120,14; 144,48) 190,31 (C=O).

4.4.2.5. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (30)



Foram utilizados 0,3 g (2,24 mmol) de 4-metilacetofenona e 0,31 mL (2,24 mmol) de 4-etoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro.

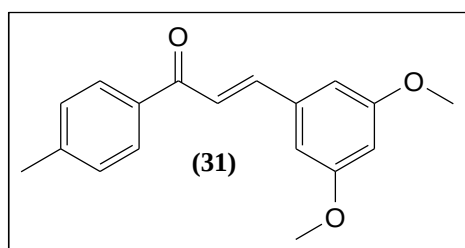
Rendimento: 91% ; faixa de ponto de fusão: 77,6 – 78,9°C.

Fórmula molecular: $C_{17}H_{16}O_2$ (252,31 g/mol).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 1,29 (t, 3 H, CH_3Ph , $J=7,63$ Hz) 2,47 (s, 3 H, OCH_3Ph) 2,72 (q, 2 H, CH_3CH_2OPh , $J=7,63$ Hz) 7,28 (d, 2H, $PhOCH_2CH_3$, $J=8,24$ Hz) 7,33 (d, 2H, $PhOCH_2CH_3$, $J=7,93$ Hz) 7,52 (d, 1H, $CHCO$, $J=15,56$ Hz) 7,60 (d, 2H, $PhCH_3$, $J=8,24$ Hz) 7,82 (d, 1H, $CHPh$, $J=15,56$ Hz) 7,96 (d, 2H, $PhCH_3$, $J=8,24$ Hz).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$): δ CH_3Ph (15,60) CH_3CH_2OPh (21,87) 29,07 (CH_3CH_2OPh) Anel **Ph.** (128,78; 128,84; 129,51; 132,65; 135,93; 143,76; 147,48) **olefin.** (121,27; 144,77) 190,38 ($C=O$).

4.4.2.6. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (31)



Foram utilizados 0,3 g (2,24 mmol) de 4-metilacetofenona e 0,37 g (2,24 mmol) de 3,5-dimetoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido obtido apresentou coloração amarelo claro.

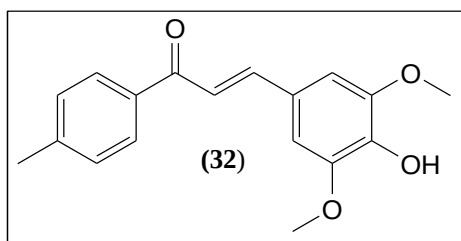
Rendimento: 99%; faixa de ponto de fusão: 101,8 – 102,6°C.

Fórmula molecular: $C_{18}H_{18}O_3$ (282,33 g/mol).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 2,46 (s, 3 H, CH_3Ph) 3,86 (s, 6 H, OCH_3Ph) 6,55 (t, 1H, $PhCH$, $J=2,44$ Hz) 6,80 (d, 2H, $PhCH$, $J=2,44$ Hz) 7,33 (d, 2 H, $PhOCH_3$ $J=8,54$ Hz) 7,50 (d, 1H, $CHCO$, $J=15,56$ Hz) 7,73 (d, 1H, $CHPh$, $J=15,56$ Hz) 7,95 (d, 2H, $PhOCH_3$, $J=8,24$ Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ 21,53(CH_3Ph) 55,66 (OCH_3Ph) Anel **Ph**. (102,85; 106,52; 128,85; 129,50; 135,78; 137,11; 161,26) **olefin**. (122,88; 144,48) 190,28 ($\text{C}=\text{O}$).

4.4.2.7. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (32)



Foram utilizados 0,3 g (2,24 mmol) de 4-metilacetofenona e 0,41 g (2,24 mmol) de seringaldeído, segundo método A. O sólido obtido apresentou coloração amarelo.

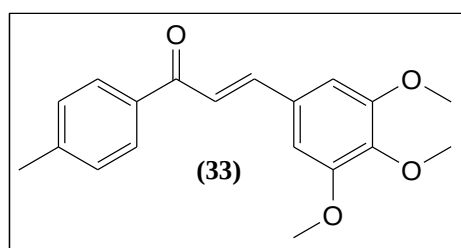
Rendimento: 14% ; faixa de ponto de fusão: 85,2 – 87,6°C.

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (298,12 g/mol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,47 (s, 3 H, CH_3Ph) 3,99 (s, 6 H, OCH_3Ph) 5.83 (s, 1 H, OHPh) 6,91 (s, 2 H, PhCH) 7,33(d, 2H, PhCH_3 , $J=7,93$ Hz) 7.39 (d, 1H, CHCO , $J=15.56$ Hz) 7.74 (d, 1H, CHPh , $J=15.56$ Hz) 7.95 (d, 2H, PhCH_3 , $J=8.24$ Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ CH_3Ph (21,83) OCH_3Ph (56,61) Anel **Ph**. (105,72; 128,76; 129,46; 137,66; 136,20; 137,66; 143,58; 147,48) **olefin**. (120,37; 145,16) 190,25 ($\text{C}=\text{O}$).

4.4.2.8. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (33)



Foram utilizados 0,3 g (2,24 mmol) de 4-metilacetofenona e 0,44 g (2,24 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo.

Rendimento: 14% ; faixa de ponto de fusão: 93,4 – 94,8°C.

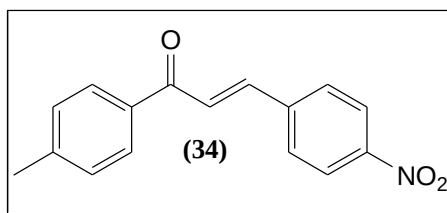
Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (312,36 g/mol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 2,47 (s, 3 H, CH_3Ph) 3,93 (s, 3 H, OCH_3Ph) 3,95 (s, 6 H,

OCH₃Ph) 6,89 (s, 2 H, PhCH) 7,33 (d, 2H, PhCH₃, J=7,93 Hz) 7.42 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.74 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 7.95 (d, 2H, PhCH₃, J=8.24 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 21,65 (CH₃Ph) OCH₃Ph (56,27; 60,98) Anel **Ph.** (105,77; 125,05; 127,57; 128,63; 129,31; 130,51; 135,75; 140,51) **olefin.** (121,57; 144,57) 190,05 (C=O).

4.4.2.9. Síntese de (2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (34)



Foram utilizados 0,3 g (2,24 mmol) de 4-metilacetofenona e 0,34 g (2,24 mmol) de 4-nitrobenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo.

Rendimento: 65% ; faixa de ponto de fusão: 155,2-157,6°C.

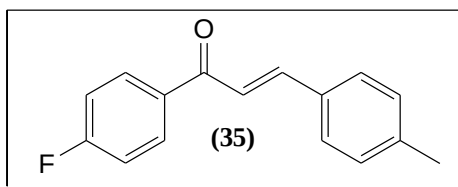
Fórmula molecular: C₁₆H₁₃NO₃ (267,09 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,48 (s, 3 H, CH₃Ph) 7,36 (d, 2H, PhCH₃, J=8,54 Hz) 7.67 (d, 1H, CHCO, J=15.87 Hz) 7.80 (d, 2H, PhNO₂, J=9,16 Hz) 7,84 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 7.98 (d, 2H, PhCH₃, J=8,24 Hz) 8.30 (d, PhNO₂, 2H, J=8.85 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 21,81 (CH₃Ph) Anel **Ph.** (125,72; 128,78; 128,94; 129,56; 129,60; 134,96; 141,14; 148,46) **olefin.** (124,23; 144,46) 189,12 (C=O).

4.4.3. Síntese das Fluorchalconas

4.4.3.1. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (35)



Foram utilizadas 4-fluoracetofenona (0,26 mL / 2,17 mmol) e p-tolualdeído (0,26 mL / 2,17 mmol), segundo procedimento descrito no método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro. Rendimento: 35%; faixa de ponto de fusão:

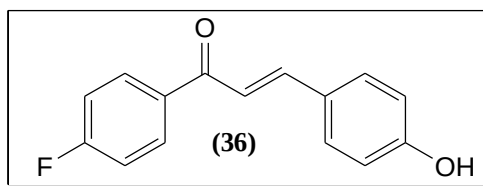
133,7 – 134,5°C.

Fórmula molecular: C₁₆H₁₃FO (240,27 g/mol)

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,40 (s, 3 H, CH₃Ph) 7,14-7,21 (m, 2H, PhF) 7,23 (d, 2H, PhCH₃, J=7,93 Hz) 7,46 (d, 1H, CHCO, J=15,56 Hz) 7,55 (d, 2H, PhCH₃, J=7,93 Hz) 7,80 (d, 1H, CHPh, J=15,56 Hz) 8,02-8,08 (m, 2H, PhF).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 21,70 (CH₃Ph) Anel **Ph** (115,95; 115,97; 128,69; 129,90; 131,16; 131,23; 134,89; 166,75) **olefin.** (120,82; 145,33) 189,11 (C=O).

4.4.3.2. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (36)



Foram utilizados 0,26 mL (2,17 mmol) de 4-fluoracetofenona e 0,26 g (2,17 mmol) de 4-hidroxibenzaldeído, segundo método B. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

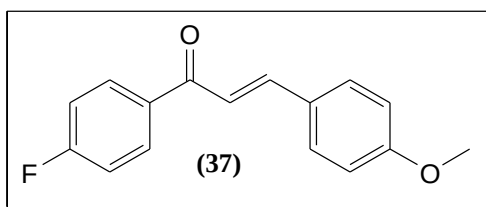
Rendimento: 72%; faixa de ponto de fusão: 159,8-161,3°C.

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁FO₂ (242,25 g/mol).

RMN de ¹H (METANOL-d₄): δ 6,85 (d, 2H, PhOH, J=8,68) 6,82-6,87 (m, 2H, PhF) 7,57 (d, 1H, CHCO, J=15,54 Hz) 7,63(d, 2H, PhOH, J=8,68) 7,76 (d, 1H, CHPh, J=15,54 Hz) 8,08-8,23 (d, 2H, PhF) .

RMN de ¹³C (METANOL-d₄): δ Anel **Ph** (115,34; 115,78; 126,44; 130,71; 131,10; 134,96; 160,54; 166,84) **olefin.** (118,09; 145,88) 189,79 (C=O).

4.4.3.3. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (37)



Foram utilizados 4-fluoracetofenona (0,26 mL / 2,17 mmol) e *p*-anisalaldeído (0,26 mL / 2,17 mmol), segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

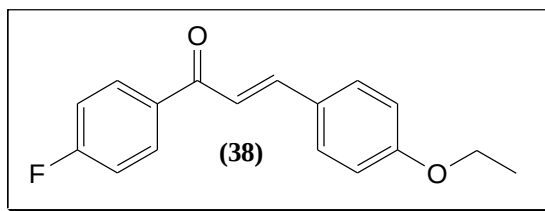
Rendimento: 60%; faixa de ponto de fusão: 96,6-99,6°C.

Fórmula molecular: C₁₆H₁₃FO₂ (256,27 g/mol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,85 (s, 3 H, OCH_3Ph) 6,93 (d, 2H, PhOCH_3 , $J=8,85$ Hz) 7,13-7,19 (m, 2H, PhF) 7,38 (d, 1H, CHCO , $J=15,56$ Hz) 7,59 (d, 2H, PhOCH_3 , $J=8,24$ Hz) 7,78 (d, 1H, CHPh , $J=15,56$ Hz) 8,01-8,07 (m, 2H, PhF).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ 55,73 (OCH_3Ph) Anel **Ph**. (114,71; 115,91; 127,71; 130,35; 131,26; 135,03; 145,16; 161,97) **olefin**. (19,50; 144,98) 189,04 (C=O).

4.4.3.4. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (38)



Foram utilizados 0,26 mL de 4-fluoracetofenona e 0,30 mL (2,17 mmol) de 4-etoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

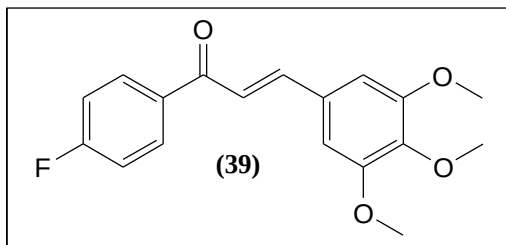
Rendimento: 94% ; faixa de ponto de fusão: 94,4-95,9°C.

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FO}_2$ (270,30 g/mol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,47 (t, 3H, $\text{OCH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$, $J=7,02$ Hz, 3 H) 4,12 (q, 2H, $\text{OCH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$, $J=7,02$ Hz) 6,96 (d, 2H, $\text{PhOCH}_2\text{CH}_3$, $J=8,85$) 7,17-7,22 (m, 2H, PhF) 7,41 (d, 1H, CHCO , $J=15,56$ Hz) 7,62 (d, 2H, $\text{PhOCH}_2\text{CH}_3$, $J=8,24$) 7,82 (d, 1H, CHPh , $J=15,56$ Hz) 8,05-8,10 (d, 2H, PhF) .

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ 46,02 ($\text{OCH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$) 71,31($\text{OCH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$) Anel **Ph** (104,84; 109,64; 112,42; 145,95; 151,28; 151,75; 159,81) **olefin**. (121,12; 144,64) 171,65 (C=O).

4.4.3.5. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (39)



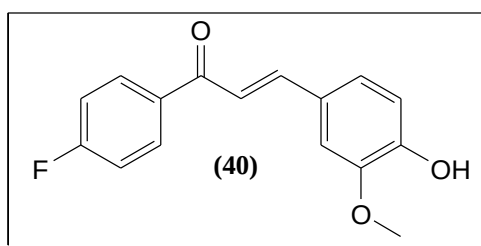
Foram utilizados 4-fluoracetofenona (0,26 mL / 2,17 mmol) e 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (0,42 g / 2,17 mmol), segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

Rendimento: 95%; faixa de ponto de fusão: 81,2-82,7°C.

Fórmula molecular: C₁₈H₁₇FO₄ (316,32 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,93 (s, 3H, OCH₃Ph) 3,95 (s, 6H, OCH₃Ph) 6,89 (s, 2H, PhOCH₃) 7,20-7,23 (m, 2H, PhF,) 7,40 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.75 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 8.07-8,10 (m, 2H, PhF) .

4.4.3.6. Síntese da (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (40)



Foram utilizados 0,26 mL (2,17 mmol) de 4-fluoracetofenona e 0,33 g (2,17 mmol) de vanilina, segundo método B. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

Rendimento: 83%; faixa de ponto de fusão: 63,8-65,1°C.

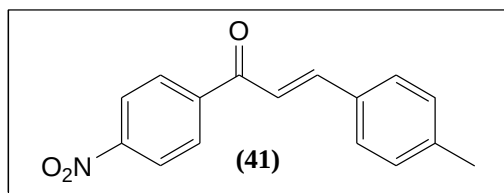
Fórmula molecular: C₁₆H₁₃FO₃ (272,27 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,97 (s, 3H, OCH₃Ph) 6,00 (s, 1H, OHPh) 6,96 (d, 1H, PhCH, J=8,07 Hz) 7,13(d, 1H, PhCH, J=2,02 Hz) 7,15-7,20 (m, 2H, PhF) 7,22 (dd, 1H, PhCH, J=7,87; 2,42 Hz) 7,35 (d, 1H, CHCO, J=15.54 Hz) 7.75 (d, 1H, CHPh, J=15.54 Hz) 8.02-8,07 (m, 2H, PhF).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 56,27 (OCH₃Ph) Anel **Ph** (110,40; 115,18; 115,79; 123,62; 127,62; 131,16; 135,07; 147,12; 148,69; 164,71) **olefin.** (119,56; 145,66) 189,18 (C=O).

4.4.4. Síntese das Nitrochalconas

4.4.4.1. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (41)



Foram utilizados 4-nitroacetofenona (0,3 g / 1,82 mmol) e p-tolualdeído (0,22 mL /

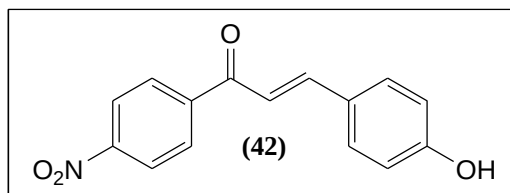
1,82 mmol), segundo método B. Ao final da reação foi obtido um sólido que foi purificado por cromatografia em sílica gel flash, o sistema de eluente utilizado foi hexano / acetato de etila (6:4). A chalcona purificada apresentou coloração amarelo claro. Rendimento: 21%; faixa de ponto de fusão: 164,6 – 165,8°C.

Fórmula molecular: C₁₆H₁₃NO₃ (267,27 g/mol))

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2.41 (s, 3 H, CH₃Ph) 7.25 (d, 2H, PhCH₃, J=7,63 Hz) 7.43 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.56 (d, 2H, PhCH₃, J=7,93 Hz) 7.83 (d, 1H, CHPh, J=15.87 Hz) 8,13 (d, 2H, PhNO₂, J=8.85 Hz) 8.35 (d, 2H, PhNO₂, J=8.85 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 55,57 (OCH₃Ph) Anel **Ph**. (124,01; 128,94; 128,94; 130,04; 131,80; 142,17; 143,45; 150,21) **olefin**. (120,53; 147,12) 189,30 (C=O).

4.4.4.2. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (42)



Foram utilizados 0,3 g (1,82 mmol) de 4-nitroacetofenona e 0,22 g (1,82 mmol) de 4-hidroxibenzaldeído, segundo método B. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo.

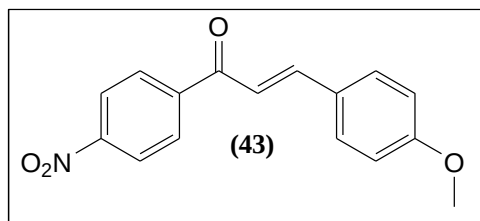
Rendimento: 87%; faixa de ponto de fusão: 162-163,9°C.

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁NO₄ (269,25 g/mol).

RMN de ¹H (METANOL-d₄): δ 4,56 (s, 1H, OHPh) 6,88 (d, 2H, PhOH, J=8,55 Hz) 7.58 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.67 (d, 2H, PhOH, J=8,55 Hz) 7.82 (d, 1H, CHPh, J=15.87 Hz) 8,26 (d, 2H, PhNO₂, J=8.85 Hz) 8.40 (d, 2H, PhNO₂, J=8.85 Hz).

RMN de ¹³C (METANOL-d₄): δ Anel **Ph**. (115,68; 117,96; 126,05; 129,21; 130,82; 147,01; 150,10; 160,80) **olefin**. ((123,39; 143,37)) 189,54 (C=O).

4.4.4.3. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (43)



Foram utilizados 0,3 g (1,82 mmol) de 4-nitroacetofenona e 0,22 mL (1,82 mmol) de

p-anisaldeído, segundo método B. O sólido obtido apresentou coloração amarelo.

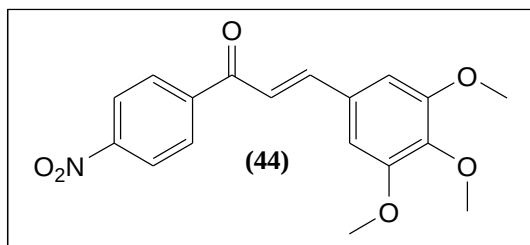
Rendimento: 17%; faixa de ponto de fusão: 173,6-173,8°C.

Fórmula molecular: C₁₆H₁₃NO₃ (283,27 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,90 (s, 3 H, OCH₃Ph) 6,99 (d, 2H, PhOCH₃, J=8,85 Hz) 7.38 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.65 (d, 2H, PhOCH₃, J=8,85 Hz) 7.85 (d, 1H, CHPh, J=15.87 Hz) 8,15 (d, 2H, PhNO₂, J=8.55 Hz) 8.37 (d, 2H, PhNO₂, J=8,54 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 55,48 (OCH₃Ph) Anel **Ph**. (114,62; 119,09; 123,80; 126,90; 129,28; 130,60; 149,98; 162,69) **olefin**. (123,80; 146,69) 188.99 (C=O).

4.4.4.4. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (44)



Foram utilizados 0,3 g (1,82 mmol) de 4-nitroacetofenona e 0,36 g (1,82 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, segundo método B. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo.

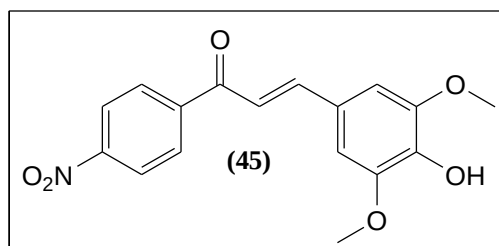
Rendimento: 98% ; faixa de ponto de fusão: 158,7-159,1°C.

Fórmula molecular: C₁₈H₁₇NO₆ (343,33 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,94 (s, 3 H, OCH₃Ph) 3,95 (s, 6 H, OCH₃Ph) 6.90 (s, 2 H, PhCH) 7,37 (d, 1H, =CHCO, J=15.56 Hz) 7,77 (d, 1H, CHPh, J=15.87 Hz) 8,16 (d, 2H, PhNO₂, J=8,85 Hz) 7.38 (d, 2H, PhNO₂, J=8,55 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 56,32 (OCH₃Ph) 61,03 (OCH₃Ph) Anel **Ph**. (106,13; 120,70; 123,84; 129,37; 129,70; 141,26; 150,07; 153,61) **olefin**. (120,70; 143,22) 189,06 (C=O).

4.4.4.5. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (45)



Foram utilizados 0,3 g (1,82 mmol) de 4-nitroacetofenona e 0,33 g (1,82 mmol) de seringaldeído, segundo método B. Ao final da reação foi obtido um sólido o qual foi purificado por cromatografia em sílica gel flash, utilizou-se como sistema de eluente uma solução de hexano / acetona/ diclorometano (7:2:1). A chalcona purificada apresentou coloração laranja.

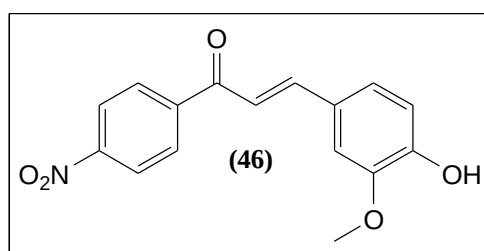
Rendimento: 18%; faixa de ponto de fusão: 165,7-166,9°C.

Fórmula molecular: C₁₇H₁₆NO₆ (329,30 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,97 (s, 6 H, OCH₃Ph) 5.88 (s, 1 H, OHPh) 6.90 (s, 2 H, PhCH) 7,31 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7,75 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 8.13 (d, 1H, PhNO₂, J=8.85 Hz) 8,35 (d, 2H, PhNO₂, J=8,55 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 56,66 (OCH₃Ph) Anel **Ph.** (106,10; 124,00; 126,03; 129,50; 138,46; 147,60; 150,16) **olefin.** (119,55; 143,53) 189,20 (C=O).

4.4.4.6. Síntese da (2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (46)



Foram utilizados 0,3 g (1,82 mmol) de 4-nitroacetofenona e 0,28 g (1,82 mmol) de vanilina, segundo método B. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo escuro.

Rendimento: 50%; faixa de ponto de fusão: 124,7-126,0°C.

Fórmula molecular: C₁₆H₁₃NO₄ (283,27 g/mol).

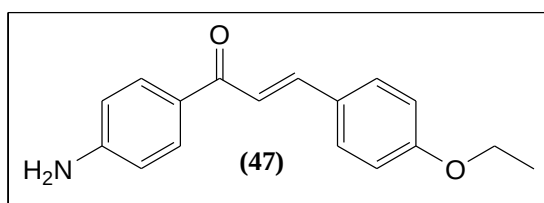
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 4,01 (s, 6 H, OCH₃Ph) 6,00 (s, 1 H, OHPh) 7,00 (d, 1H,

PhCH, $J=8.24$) 7,16 (*d*, 1H, *PhCH*, $J=1,83$ Hz) 7,27 (*dd*, 1H, *CHPh*, $J=8,24$; 1,83 Hz) 7.34 (*d*, 1H, *CHCO*, $J=15.56$ Hz, 1 H) 7.81 (*d*, 1H, *CHPh*, $J=15.56$ Hz) 8.15 (*d*, 2H, *PhNO*₂, $J=8.85$ Hz) 8,37 (*d*, 2H, *PhNO*₂, $J=8,85$ Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 56,07 (OCH₃Ph) Anel **Ph**. (110,09; 115,03; 118,93; 123,85; 126,90; 129,36; 143,47; 148,96) **olefin**. (123,85; 146,89) 189,12 (C=O).

4.4.5. Síntese das Aminochalconas

4.4.5.1. Síntese da (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (47)



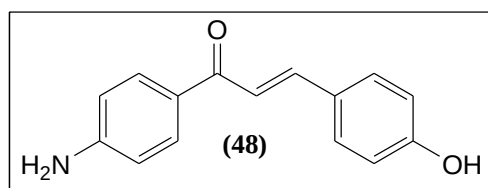
Foram utilizados de 0,3 g (2,22 mmol) de 4-aminoacetofenona e 4-etoxibenzaldeído (0,34 mL / 2,22 mmol), segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro. Rendimento: 18%; faixa de ponto de fusão: 146,3 – 147,8°C.

Fórmula molecular: C₁₇H₁₇NO₂ (267,32 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,44 (*t*, 3H, OCH₃CH₂Ph, $J=7,30$ Hz) 4,08 (*q*, 2H, OCH₃CH₂Ph, $J=7,30$ Hz) 4.12 (*br. s.*, 1 H, NH₂Ph) 6,71 (*d*, 2H, *PhNH*₂, $J=8,54$ Hz) 6,92 (*d*, 2H, *PhOCH*₂CH₃, $J=8,54$ Hz) 7,42 (*d*, 1H, *CHCO*, $J=14.65$ Hz) 7,58 (*d*, 2H, *PhOCH*₂CH₃, $J=8,54$ Hz) 7.76 (*d*, 1H, *CHAr*, $J=15.87$ Hz) 7,93 (*d*, 2H, *PhNH*₂, $J=8.54$ Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 14,94 (OCH₃CH₂Ph) 63,82 (OCH₃CH₂Ph) Anel **Ph** (114,13; 115,03; 128,13; 129,14; 130,17; 131,15; 151,05) **olefin**. (119,85; 143,25) 188,41 (C=O).

4.4.5.2. Síntese da (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (48)



Foram utilizados de 0,3 g (2,22 mmol) de 4-aminoacetofenona e 0,27 g (2,22 mmol)

de 4-hidroxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

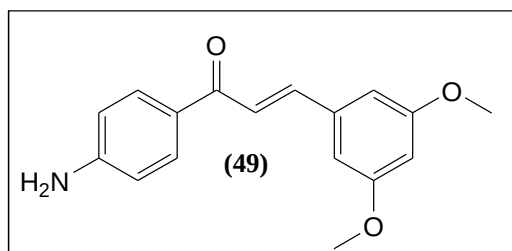
Rendimento: 38% ; faixa de ponto de fusão: 159,8-161,3°C.

Fórmula molecular: C₁₅H₁₃NO₂ (239,27 g/mol).

RMN de ¹H (METANOL-d₄): δ 4.12 (br. s., 1H, NH₂Ph) 6,69 (d, 2H, PhNH₂, J=8,88 Hz) 6,83 (d, 2H, PhOH, J=8,68 Hz) 7,55 (d, 1H, CHCO, J=15.34 Hz) 7,58 (d, 2H, PhOH, J=8,48 Hz) 7.67 (d, 1H, CHPh, J=15.54 Hz) 7,90 (d, 2H, PhNH₂, J=8.88 Hz).

RMN de ¹³C (METANOL-d₄): δ Anel **Ph** (114,61; 117,02; 128,04; 128,32 131,58; 132,47; 155,42; 161,33) **olefin.** (119,85; 144,86) 190,62 (C=O).

4.4.5.3. Síntese da (2E)-1-(4-aminofenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (49)



Foram utilizados de 0,3 g (2,22 mmol) de 4-aminoacetofenona e 0,37 g (2,22 mmol) de 3,5-dimetoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

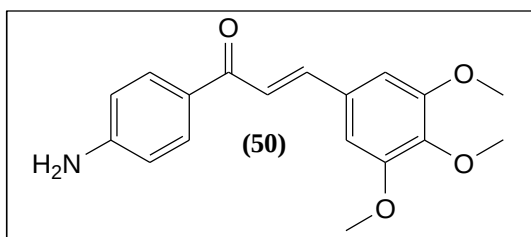
Rendimento: 73,0% ; faixa de ponto de fusão: 158,8-160,2°C.

Fórmula molecular: C₁₇H₁₇NO₃ (283,32 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3.86 (s, 6 H, OCH₃Ph) 4.18 (br. s., 1H, NH₂Ph) 6,53 (t, 1H, PhCH, J=2,10 Hz) 6,73 (d, 2H, PhNH₂, J=8,85 Hz) 6.80 (d, 2H, PhCH, J=2.44 Hz) 7,51 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7,71 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 7,95 (d, 2H, PhNH₂, J=8.55 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 55,51 (OCH₃Ph) Anel **Ph.** (108,29; 106,18; 113,95; 128,43; 131,15; 137,23; 151,18; 160,99) **olefin.** (122,52; 143,15) 188,10 (C=O).

4.4.5.4. Síntese da (2E)-1-(4-aminofenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (50)



Foram utilizados de 0,3 g (2,22 mmol) de 4-aminoacetofenona e 0,43 g (2,22 mmol) de 3,4,5-dimetoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

Rendimento: 73,0%; faixa de ponto de fusão: 158,8-160,2°C.

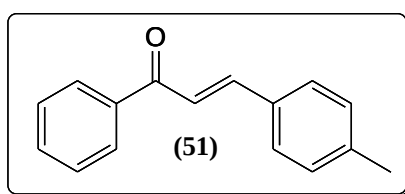
Fórmula molecular: C₁₈H₁₉NO₄ (313,35 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3.92 (s, 3H, OCH₃Ph) 3.95 (s, 6H, OCH₃Ph) 4.19 (br. s., 1H, NH₂Ph) 6,74 (d, 2H, PhNH₂, J=8,85 Hz) 6,88 (s, 2 H, PhCH) 7,44 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7,72 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 7,96 (d, 2H, PhNH₂, J=8.85 Hz).

*** RMN de ¹³C (CDCl₃):** δ OCH₃Ph (56,23; 61,13) Anel **Ph** (104,76; 105,58; 113,59; 128,07; 139,84; 151,14; 153,33) **olefin.** (120,96; 143,42) 188,07 (C=O).

4.4.6. Síntese das Fenilchalconas

4.4.6.1. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(3-metilfenil)prop-2-en-1-ona (51)



Foram utilizados 0,30 mL (2,50 mmol) de acetofenona e *p*-tolualdeído (0,29 mL / 2,50 mmol), segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro.

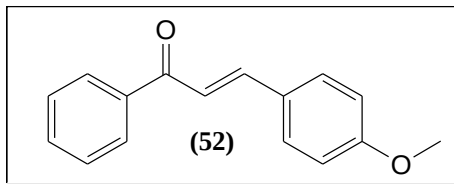
Rendimento: 88,5%; faixa de ponto de fusão: 88,1–89,7°C.

Fórmula molecular: C₁₆H₁₄O (222,28 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,43 (s, 3H, CH₃Ph) 7,26 (d, 2H, PhCH₃, J=7,93 Hz) 7,50 (d, 1H, CHCO, J=15.56 Hz) 7.51 - 7.55 (m, 2 H, PhCH) 7.58 (d, 2H, PhCH₃, J=7.93 Hz) 7.59 - 7.63 (m, 1 H, CHPh) 7,82 (d, 1H, CHPh, J=15.56 Hz) 8.02 - 8.07 (m, 2H, PhCH).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ 21,54 (CH_3Ph) Anel **Ph** (128,48; 128,59; 128,62; 129,72; 132,20; 132,65; 138,41; 141,08) **olefin.** (121,18; 144,96) 190,68 ($\text{C}=\text{O}$).

4.4.6.2. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (52)



Foram utilizados 0,30 mL (2,50 mmol) de acetofenona e 0,30 mL (2,50 mmol) de *p*-anisaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro.

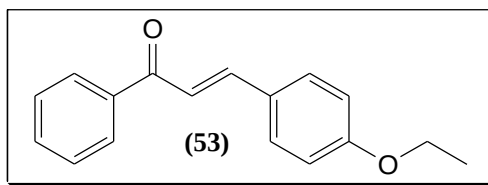
Rendimento: 66,0%; faixa de ponto de fusão: 71,2-72,8°C.

Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (238,28 g/mol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,98 (s, 3H, OCH_3Ph) 6,97 (d, 2H, PhOCH_3 , $J=8.85$ Hz) 7,44 (d, 1H, CHCO , $J=15.56$ Hz) 7.50 - 7.55 (m, 2H, PhCH) 7.58-7,60 (m, 1H, PhCH) 7.63 (d, 2H, PhOCH_3 , $J=8.54$ Hz) 7,82 (d, 1H, CHPh , $J=15.56$ Hz) 8.04 - 8.09 (m, 2H, PhCH).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ 55,42 (OCH_3Ph) Anel **Ph** (108,29; 127,67; 128,42; 128,56; 130,22; 132,53; 138,56; 161,71) **olefin.** (119,87; 144,70) 190,61 ($\text{C}=\text{O}$).

4.4.6.3. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(4-etoxifenil)prop-2-en-1-ona (53)



Foram utilizados 0,30 mL (2,50 mmol) de acetofenona e 0,35 mL (2,50 mmol) de 4-etoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro.

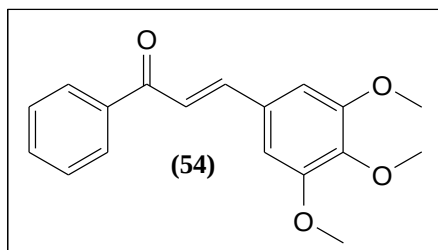
Rendimento: 48,0%; faixa de ponto de fusão: 78,0-78,6°C.

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (252,31 g/mol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,44 (t, 3H, $\text{OCH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$, $J=7,02$ Hz) 4,09 (q, 2H, $\text{OCH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$, $J=7,02$ Hz) 6,93 (d, 2H, PhCH_2CH_3 , $J=8.85$ Hz) 7,41 (d, 1H, CHCO , $J=15.87$ Hz) 7.47 - 7.52 (m, 2H, PhCH) 7.55 - 7.58 (m, 1H, PhCH) 7.59 (d, 2H, PhCH_2CH_3 , $J=8.85$ Hz) 7,79 (d, 1H, CHPh , $J=15.56$ Hz) 7.97 - 8.05 (m, 2H, PhCH).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ 14,90 ($\text{OCH}_2\text{CH}_3\text{Ph}$) 63,85 ($\text{OCH}_2\text{CH}_3\text{Ph}$) Anel **Ph** (115,10; 127,65; 128,73; 128,59; 130,41; 132,69; 138,76; 161,31) **olefin.** (119,91; 144,98) 190,82 ($\text{C}=\text{O}$).

4.4.6.4. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (54)



Foram utilizados 0,30 mL (2,50 mmol) de acetofenona e 0,50 g (2,50 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

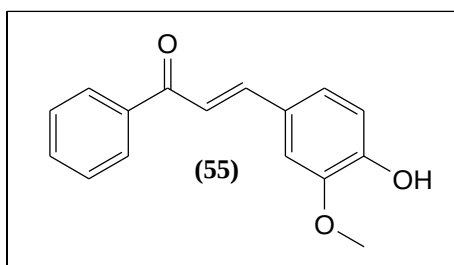
Rendimento: 89,0%; faixa de ponto de fusão: 130,6-131,5°C.

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (298,33 g/mol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3.93 (s, 3H, OCH_3Ph) 3,95 (s, 6H, OCH_3Ph) 6,90 (s, 2H, PhCH) 7,43 (d, 1H, CHCO , $J=15.56$ Hz) 7.52 - 7.58 (m, 2H, PhCH) 7.59 - 7.65 (m, 1H, PhCH) 7,75 (d, 1H, CHPh , $J=15.56$ Hz) 8.01 - 8.07 (m, 2H, PhCH).

***RMN de ^{13}C (CDCl_3):** δ OCH_3Ph (61,08) Anel **Ph** (105,2; 128,93; 130,13; 132,67; 138,23; 140,39; 146,25; 153,66) **olefin.** (121,97; 145,33) 190,85 ($\text{C}=\text{O}$)

4.4.6.5. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(4-hidroxi-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (55)



Foram utilizados 0,30 mL (2,50 mmol) de acetofenona e 0,38 g (2,50 mmol) de vanilina, segundo método B. O sólido puro obtido apresentou coloração amarela.

Rendimento: 47,5% ; faixa de ponto de fusão: 87,1-89,1°C.

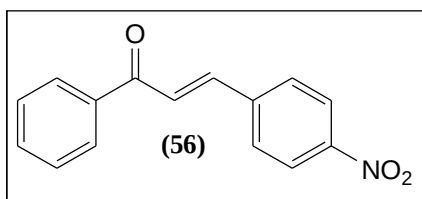
Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (254,28 g/mol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3.96 (s, 3H, OCH_3Ph) 6,96 (d, 1H, PhCH , $J=8,24$ Hz) 7,13 (d,

1 H, *PhCH*, 1,83 Hz) 7,22(*dd*, 1H, *PhCH*, $J=8.24, 1.83$ Hz) 7,38 (*d*, 1H, *CHCO*, $J=15.56$ Hz) 7.48 - 7.53 (*m*, 2H, *PhCH*) 7.55 - 7.60 (*m*, 1H, *PhCH*) 7,75 (*d*, 1H, *CHPh*, $J=15.56$ Hz) 7.98 - 8.03 (*m*, 2H, *PhCH*).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ 56,21 (OCH_3Ar) Anel *Ph* (110,29; 115,11; 123,58; 127,67; 128,62; 128,75; 132,74; 138,70; 147,06; 148,57) olefin. (120,02; 145,46) 190,82 (C=O).

4.4.6.6. Síntese da (2E)-1-fenil-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (56)



Foram utilizados 0,30 mL (2,50 mmol) de acetofenona e 4-nitrobenzaldeído (0,38 g / 2,50 mmol), segundo método A. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo escuro. Rendimento: 75,0%; faixa de ponto de fusão: 155,9–156,3°C.

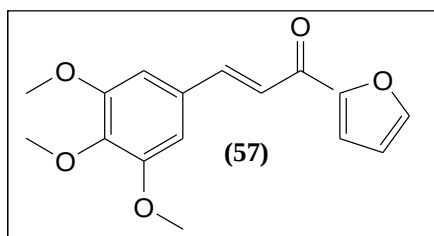
Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (253,25 g/mol).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,54-7,59 (*m*, 2H, *PhCH*) 7,64-7,68 (*m*, 1H, *PhCH*) 7,67 (*d*, 1H, *CHCO*, $J=15.87$ Hz) 7,82 (*d*, 2H, *PhNO}_2, $J=8,85$ Hz) 7,85 (*d*, 1H, *CHPh*, $J=15.87$ Hz) 8.04 - 8.08 (*m*, 2H, *PhCH*) 8,31 (*d*, 2H, *PhNO}_2, $J=8,85$ Hz).**

RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ Anel *Ph* (125,96; 128,78; 128,99; 129,10; 133,53; 137, 75; 141,24; 148,78) olefin. (124,40; 141,68) 189,84 (C=O).

4.4.7. Síntese de 2-Furilchalconas e 3-Piridinachalconas

4.4.7.1. Síntese do (2E)-1-(2-furil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (57)



Foram utilizados 0,30 g (2,72 mmol) de 2-furilacetofenona e 0,57 g (2,72 mmol) de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, segundo método B. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro.

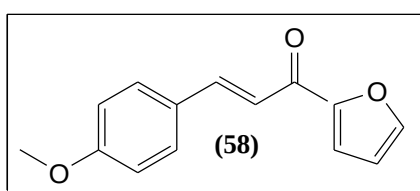
Rendimento: 73,0% ; faixa de ponto de fusão: 147,2 - 148,4°C.

Fórmula molecular: C₁₆H₂₀O₅ (303,34 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,89 (s, 3H, OCH₃Ph) 3,91 (s, 6H, OCH₃Ph) 6,69 (dd, 1H, -COCHCH, J=3,51; 1,68 Hz) 6,86 (s, 2H, PhCH) 7,33 (d, 1H, CHCO, J=15,87 Hz) 7,33 (d, 1H, -HCCOCH, J=3,66; 0,92 Hz) 7,65 (dd, 1H, -COCHCH, J=2,44; 0,61 Hz) 7,79 (d, J=15,87 Hz, 1 H, CHPh).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ OCH₃Ph (56,25; 56,58) Anel Ar. (106,11; 112,90; 117,58; 130,40; 140,78; 146,70; 153,67; 153,95) olefin. (120,65; 144,41) 170,11 (C=O).

4.4.7.2. Síntese do (2E)-1-(2-furil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (58)



Foram utilizados 0,30 g (2,72 mmol) de 2-furilacetofenona e 0,36 mL (2,72 mmol) de *p*-anisalaldeído, segundo método B. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo claro.

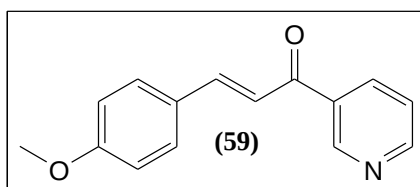
Rendimento: 43% ; faixa de ponto de fusão: 80,1 - 81,2°C.

Fórmula molecular: C₁₄H₁₂O₃ (228,24 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,95 (s, 3H, OCH₃Ph) 6,69 (dd, 1H, -COCHCH, J=3,66; 1,83 Hz) 6,93 (d, 2H, PhOCH₃, J=8,85 Hz) 7,30 (dd, 1H, -HCCOCH, J=3,66; 0,92) 7,33 (d, 1H, CHCO, J=15,56 Hz) 7,60 (d, 2H, PhOCH₃, J=8,54 Hz) 7,63 (dd, 1H, -COCHCH, J=1,83; 0,92 Hz) 7,84 (d, 1H, CHPh, J=15,56 Hz)

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 55,43 (OCH₃Ph) Anel Ar. (112,74; 114,68; 117,25; 127,71; 130,40; 146,53; 154,08; 161,94) olefin. (119,11; 144,06) 178,32 (C=O).

4.4.7.3. Síntese do (2E)-1-(3-piridina)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (59)



Foram utilizados 0,27 mL (2,48 mmol) de 3-acetilpiridina e 0,30 mL (2,48 mmol) de *p*-anisalaldeído, segundo método B. O sólido puro obtido apresentou coloração amarelo

claro.

Rendimento: 40%; faixa de ponto de fusão: 135,7- 137,4°C.

Fórmula molecular: C₁₄H₁₃NO₂ (239,27 g/mol).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,88 (s, 3H, OCH₃Ph) 6,98 (d, 2H, PhOCH₃, J=8,24 Hz) 7,40 (d, 1H, CHCO, J=14,95 Hz) 7,68 (d, 2H, PhOCH₃, J=8,54 Hz) 7,96 (d, 1H, CHPh, J=15,26 Hz) 7,98 (d, 1H, -CHCHN-, J=9,77 Hz) 8,88 (d, 1H, CCHCHN-, J=7,63 Hz) 8,94 (s, 1 H, -CHNCH-) 9.42 (br. s., 1 H, -CHNCH-).

RMN de ¹³C (CDCl₃): δ 55,57 (OCH₃Ph) Anel Ar. (115,06; 126,67; 131,42; 136,82; 143,63; 149,63; 155,07; 160,80; 163,21) olefin. (120,17; 144,67) 184,49 (C=O).

4.5. CARACTERIZAÇÃO DE CHALCONAS POR DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X.

Os Cristais com qualidade adequada para difração de raios X foram obtidos por meio de recristalização simples (evaporação direta) em metanol.

A coleta dos monocristais das chalconas **23** e **54**, foram realizadas no Instituto de Física da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), no aparelho CAD-4 radiação CuKα . Para o refinamento de cela, o software utilizado foi do pacote SHELL com o programa WINGX sendo utilizado para resolução e refino das estruturas. Os gráficos utilizados foram gerados via ORTEP-3 para Windows.

4.6. AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO DE CHALCONAS

A avaliação do potencial citotóxico *in vitro* das chalconas foi realizada no Laboratório de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará, sob coordenação da Prof^a Dr^a Claudia do Ó Pessoa.

As análises de citotoxicidade foram realizadas pelo método MTT, o qual vem sendo utilizado no programa de *screening* do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos (NCI), que testa mais de 10.000 amostras a cada ano (SKEHAN *et al.*,1990). É um método rápido, sensível e barato. O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação (BERRIDGE & TAN, 1993).

Foi descrito primeiramente por Mosman em 1983, tendo a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. É uma análise colorimétrica

baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. Ou seja, a solução amarela de MTT é reduzida pela atividade mitocondrial nas células metabolicamente ativas em um cristal roxo.

4.6.1. Estudo da Citotóxicidade in vitro das Chalconas

4.6.1.2. Materiais e métodos

Foram utilizadas três linhagens de células tumorais, tais como MDAMB-435 (Melanoma - Humano), HCT-8 (Cólon - Humano) e SF-295 (Sistema Nervoso - Humano), as quais foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA). Tais células foram cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂.

A citotoxicidade foi obtida através do método do MTT, o qual consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) para formazan, pela atividade da enzima succinil-desidrogenase presente na mitocôndria da célula viável, permitindo dessa maneira quantificar a porcentagem de células vivas (Mosmann, 1983).

As linhagens celulares foram cultivadas em frascos plásticos para cultura (Corning, 25 cm², volume de 50 mL para células aderidas e 75 cm², volume de 250 mL para células em suspensão), utilizando o meio de cultura RPMI 1640 complementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (penicilina/estreptomicina). As células foram incubadas em estufa a 37°C com atmosfera de 5% de CO₂, seguido da observação do crescimento celular com ajuda de microscópio de inversão a cada 24 horas, quando necessário as células foram repicadas em meio de cultura nova, em uma concentração de 0,5-1,0 x 10⁶ céls/ mL.

As células em suspensão ou monocamadas foram distribuídas em multiplacas de 96 cavidades numa densidade de 0,3 x 10⁶ células/mL, para células suspensas, 0,7 x 10⁵ células/mL para as aderidas. As substâncias testes foram incubadas durante 72 horas juntamente com a suspensão de células. A doxorrubicina foi utilizada como controle positivo. Após o período de incubação, as placas foram

centrifugadas (1500 rpm/15 min), e o sobrenadante foi descartado. Cada cavidade recebeu 200 μ L da solução de MTT (10% em meio RPMI 1640) e foi reincubada durante 3 horas, em estufa a 37°C e a 5% CO₂. Após esse período, as placas foram novamente centrifugadas (3000 rpm/10 min), o sobrenadante foi desprezado, e o precipitado foi ressuspenso em 150 μ L de DMSO. Para a quantificação do sal reduzido nas células vivas, as absorbâncias foram lidas com o auxílio do espectrofotômetro de placa, no comprimento de onda de 595 nm. Essa técnica tem a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula, sendo assim, bastante útil para avaliar a citotoxicidade.

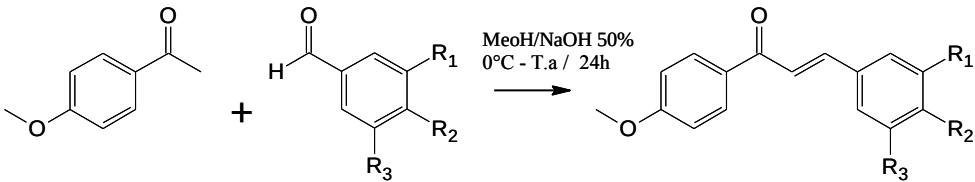
A metodologia utilizada para análise dos resultados consistiu em um *screening*, onde as amostras foram testadas em concentração única (5 μ g de amostra/mL de DMSO), em duplicata. Estes experimentos foram analisados segundo a média e desvio padrão (DPM) da porcentagem de inibição do crescimento celular usando o programa *GraphPad Prism*.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Síntese das Metoxichalconas

Para a síntese das metoxichalconas, reagiram-se quantidades equimolares de 4-metoxiacetofenona com os benzaldeídos substituídos via catálise básica. Os dados analíticos das metoxichalconas encontram-se inseridos na tabela 2.

Tabela 2 - Dados analíticos das metoxichalconas obtidas via catálise básica.



Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Faixa de fusão (°C)	*Pureza (%)	Rendimento (%)
15	H	H	H	104,2 - 105	95	87
16	H	CH ₃	H	123,6 - 124,8	92	98
17	H	CH ₂ CH ₃	H	60 - 60,4	99	90
18	H	OH	H	173 – 174,8	91	72
19	H	OCH ₃	H	97,8 – 98,9	90	84
20	H	OCH ₂ CH ₃	H	101,5 - 103,2	95	99
21	OCH ₃	H	OCH ₃	74,5 - 75,8	98	98
22	OCH ₃	OH	OCH ₃	136,6-138,4	**ND	60
23	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	131,1 - 132,5	98	73
24	H	OH	OCH ₃	162,8-163,1	91	62
25	H	NO ₂	H	166 - 168,6	98	81

*Pureza estimada por CG.

**ND – Não definido.

A análise dos dados da **tabela 2** revela que as reações apresentaram rendimentos satisfatórios, que variaram de 60-99 %. Os menores rendimentos dessa classe de chalconas podem ser explicados pela presença de substituinte hidroxila nos aldeídos aromáticos (compostos **18**, **22** e **24**), isso dificulta a ação da base em catalisar a reação aldólica devido à deslocalização de elétrons no ânion aldeído (**Figura 15**) de forma a reduzir sua reatividade (JAYAPAL *et al.*, 2010).

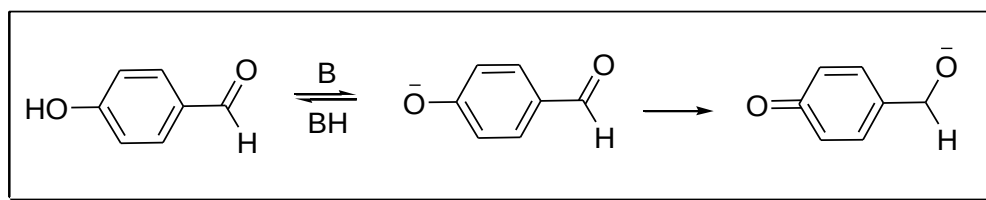


Figura 15 - Esquema da deslocalização de carga no ânion aldeído com substituinte hidroxila (JAYAPAL *et al.*, 2010).

Todas as metoxichalconas sintetizadas já foram relatadas na literatura, com exceção do composto **17** com estrutura química inédita.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C da chalcona **18**, foram selecionados para uma análise detalhada como forma de ilustração dos deslocamentos que confirmam a estrutura deste composto.

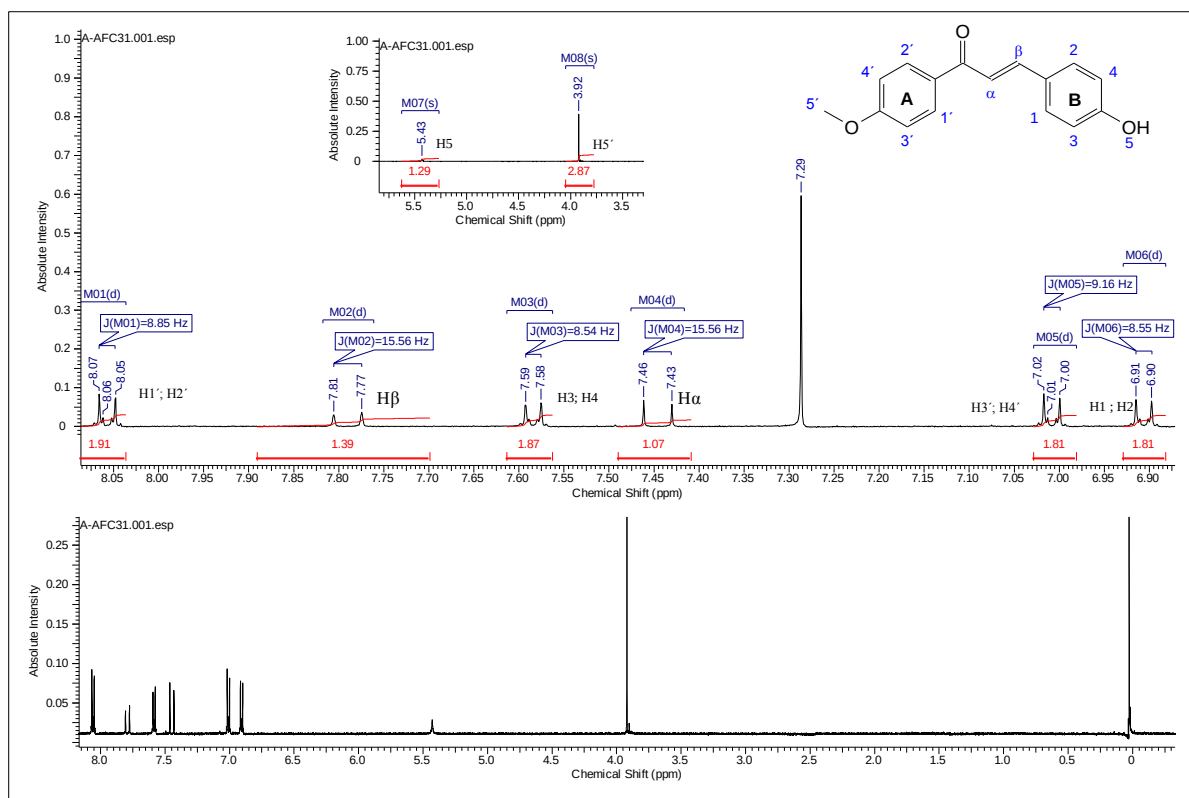


Figura 16 - Espectro de RMN ^1H do composto **18**, (CDCl_3 , 500 MHz).

Para o espectro de RMN ^1H (Figura 16), verifica-se os sinais em δ_{H} 7,45 (*d*, J = 15,56 Hz, $\text{H}\alpha$) e δ_{H} 7,79 (*d*, J = 15,56 Hz, $\text{H}\beta$) atribuídos aos hidrogênios olefínicos α e β carbonílicos. De acordo com os valores da constante de acoplamento em J = 15,56 Hz, confirma-se a geometria *E* da dupla ligação desta chalcona. O singlete em δ_{H} 3,92 (s) é atribuído aos prótons da metoxila ligada ao carbono $\text{C}4'$ do anel **A**, e um

sinal largo em δ_H 5,43 (s) corresponde ao próton do grupo hidroxila ligado ao anel **B**. Nas regiões δ_H 6,9 (*d*, $J = 8,55$ Hz, H1 E H2), δ_H 7,01 (*d*, $J = 9,16$ Hz, H3' E H4'), δ_H 7,58 (*d*, $J = 8,54$ Hz, H3 e H4) e δ_H 8,05 (*d*, $J = 8,85$ Hz, H1' e H2') temos os dubletos referentes aos prótons aromáticos dos anéis **A** e **B**, confirmando o padrão di-substituído destes anéis nas posições *para* de ambos (SILVERSTAIN *et al.*, 1991; PAVIA *et al.*, 2010).

No espectro de RMN ^{13}C (**Figura 17**), o sinal da carbonila é observado em δ 188,96, em δ 55,51 está o sinal da metoxila (anel **A**), δ 119,73 e δ 143,85 estão os deslocamentos referentes aos carbonos olefínicos. Os carbonos aromáticos dos anéis **A** e **B** encontram-se nas regiões entre δ 113,74-163,37.

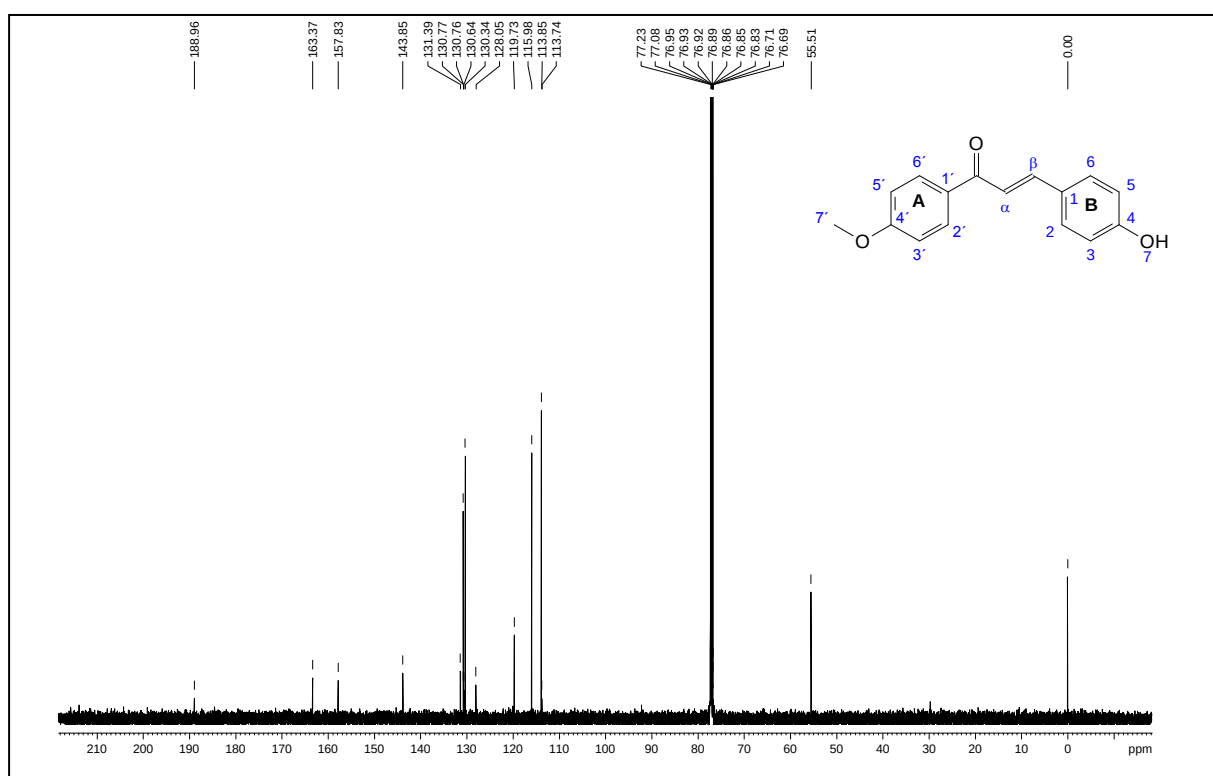
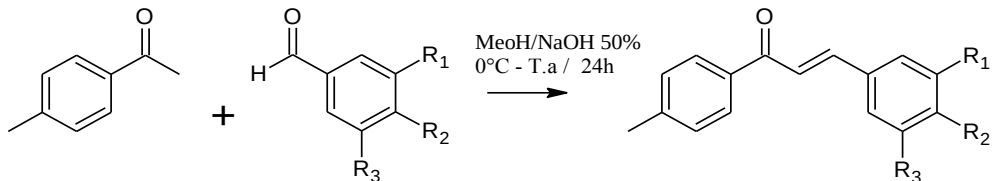


Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 19, (CDCl_3 , 125 MHz).

5.2. Síntese das Metilchalconas.

Nesta série, as chalconas foram sintetizada mantendo o grupo metil na posição 4 do anel **A** e variando os aldeídos aromáticos, os dados analíticos deste grupo encontram-se inseridos na tabela 3.

Tabela 3 - Dados analíticos das metilchalconas obtidas via catálise básica.

					
Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Faixa de fusão (°C)	Rendimento (%)
26	H	CH ₃	H	124,9 – 126,1	98
27	H	CH ₂ CH ₃	H	61,0 – 62,8	98
28	H	OH	H	162,4 – 165,7	79
29	H	OCH ₃	H	94,2 - 96,3	86
30	H	OCH ₂ CH ₃	H	77,6 – 78,9	91
31	OCH ₃	H	OCH ₃	101,8 – 102,6	99
32	OCH ₃	OH	OCH ₃	85,2 – 87,6	14
33	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	93,4 - 94,8	73
34	H	NO ₂	H	155,2 – 157,6	65

Como demonstrado na tabela acima, os rendimentos das metilchalconas variaram de 14 – 99%. O baixo rendimento do composto **32** pode ser explicado pela influência do substituinte hidroxila na posição 4 do anel **B** dificultando a base catalisar a reação aldólica em virtude da dispersão de carga no ânion aldeído (JAYAPAL *et al.*, 2010).

Em uma busca na literatura, identificamos os compostos **27** e **31** como compostos inéditos, estes foram caracterizados e avaliados quanto ao seu potencial citotóxico.

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C da chalcona **28** foram selecionados para análise detalhada dos principais deslocamentos desta classe de compostos. A estrutura do derivado chalcona **28** foi confirmada no espectro de RMN ¹H (**Figura 18**) onde se observa os sinais δ_H 7,43 (*d*, *J* = 15,87 Hz, H_α) e δ_H 7,79 (*d*, *J* = 15,56 Hz, H_β) referentes aos prótons olefínicos, os valores de *J* confirmam a geometria *E* deste composto. Em δ_H 2,46 (s) temos o singlete referente aos prótons da metila ligada em

C4' (anel **A**) e em δ_H 5,71 (s) o singlete correspondente ao próton da hidroxila (anel **B**). Nas regiões δ_H 6,91 (d, $J = 8,85$ Hz, H3 E H5); δ_H 7,32 (d, $J = 7,93$ Hz, H2 e H6); δ_H 7,58 (d, $J = 8,24$ Hz, H3' e H5') e δ_H 7,95 (d, $J = 8,24$ Hz, H2' e H6') encontram-se os dubletos referentes aos prótons aromáticos dos anéis **A** e **B**, ambos *para* dissubstituídos.

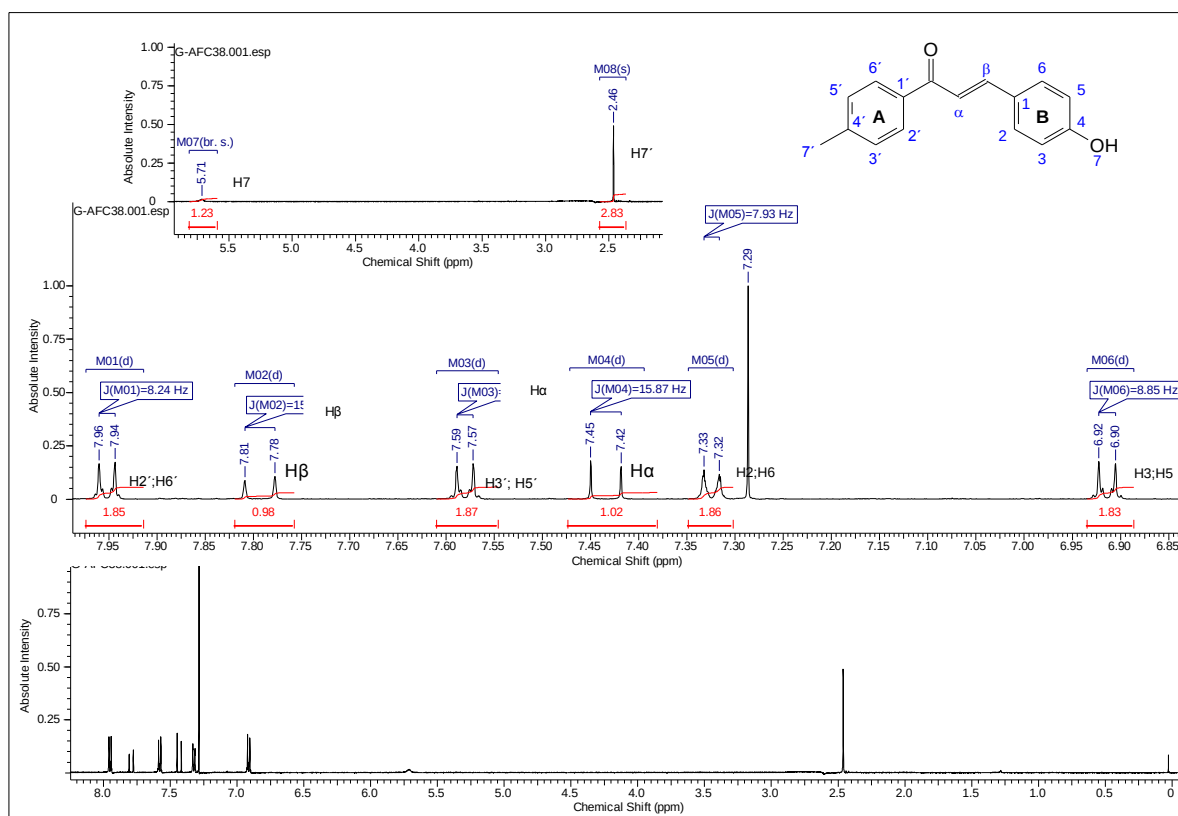


Figura 18 - Espectro de RMN 1H do composto **28**, ($CDCl_3$, 500 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 19), temos em δ 192,45 o sinal do carbono carbonílico, em δ 21,75 o deslocamento referente ao carbono da metila (anel **A**) e em δ 119,86 e δ 145,19 os sinais dos carbonos α e β carbonílicos. Nas regiões entre δ 117,08 á δ 161,75 temos os sinais correspondentes aos prótons aromáticos dos anéis **A** e **B**.

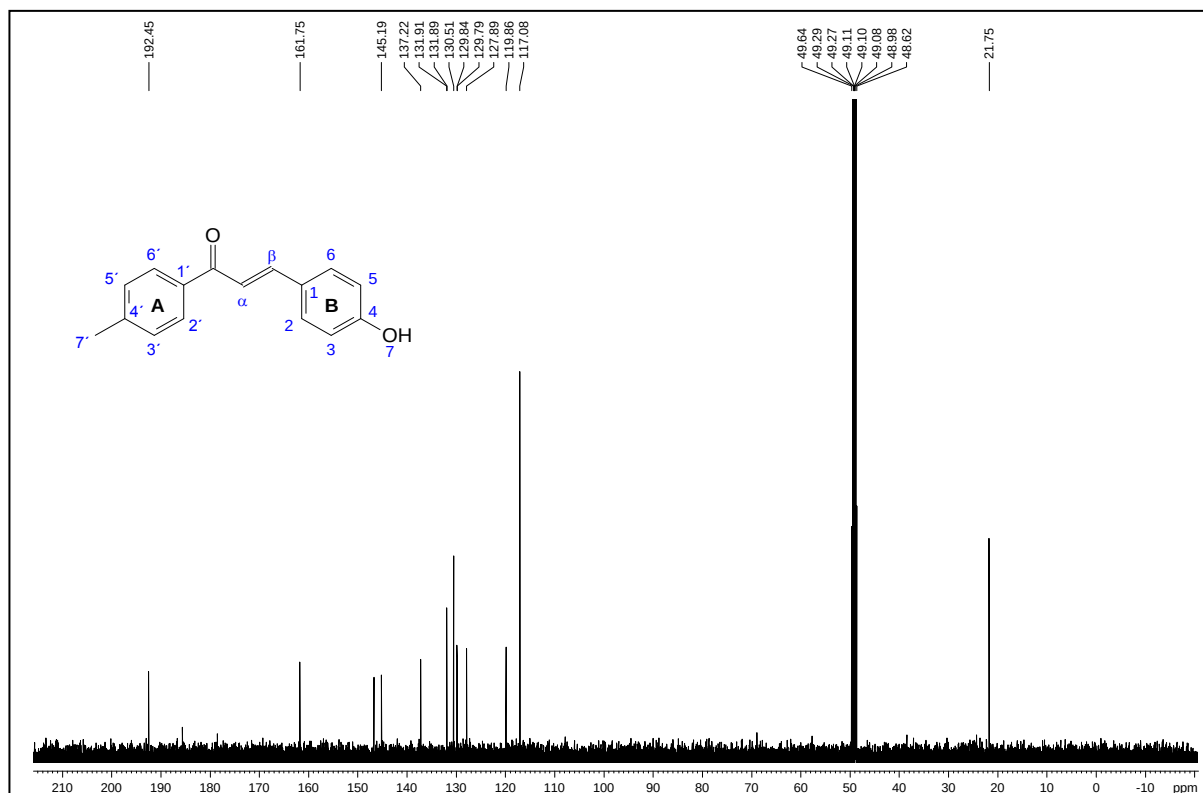


Figura 19 - Espectro de RMN ¹³C do composto 28, (CDCl₃, 125 MHz).

5.3. Síntese das Fluorchalconas

Para a síntese das fluorchalconas reagiram-se quantidades equimolares de 4-fluoracetofenona e dos aldeídos aromáticos, os dados analíticos destes compostos encontram inseridos na tabela 4.

Tabela 4 - Dados analíticos das fluorchalconas.

Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Faixa de fusão (°C)	Catálise	*Pureza (%)	Rendimento (%)
35	H	CH ₃	H	133,7-134,5	Básica	**ND	35
36	H	OH	H	159,8-161,3	Ácida	ND	72
37	H	OCH ₃	H	96,6 – 99,7	Básica	ND	60
38	H	OCH ₂ CH ₃	H	94,4 - 95,9	Básica	98	94
39	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	81,2 - 82,7	Básica	96	95
40	H	OH	OCH ₃	63,8 - 65,1	Ácida	ND	83

*Pureza estimada por CG.

**ND- Não definido.

Para esta classe de compostos foram utilizadas catálise ácida e básica, e os rendimentos das sínteses variaram de 35-95%. A catálise ácida foi utilizada como alternativa para aqueles compostos (**36** e **40**) cujo aldeído continha substituinte hidroxila, visto que pela tentativa de reação via catálise básica a síntese não foi eficiente, provavelmente devido às perdas no processo de extração e filtração.

Para esta série, o composto **38** foi identificado com uma estrutura química inédita e conduzido para teste de citotoxicidade.

A chalcona **36** (**Tabela 4**) foi selecionada para uma análise detalhada dos deslocamentos. No espectro de RMN ^1H (**Figura 20**) são evidenciados os dubletos acoplados entre si em δ_{H} 7,57 (d , $J = 15,54$ Hz, $\text{H}\alpha$) e δ_{H} 7,76 (d , $J = 15,54$ Hz, $\text{H}\beta$), os valores da constante de acoplamento confirmam a geometria *E* deste composto. Em δ_{H} 6,85 (d , $J = 8,68$ Hz, H3 e H5) e δ_{H} 7,63 (d , $J = 8,68$ Hz, H2 e H6) encontram-se os dubletos referentes aos prótons aromáticos do anel **B**, e os multipletos referentes aos prótons aromáticos do anel **A** encontram-se entre δ_{H} 7,24 - 7,27 (m , $\text{H3}'$ e $\text{H5}'$) e δ_{H} 8,13 - 8,16 (m , $\text{H2}'$ e $\text{H6}'$), esses padrões caracterizam a substituição *para* dos anéis fenila.

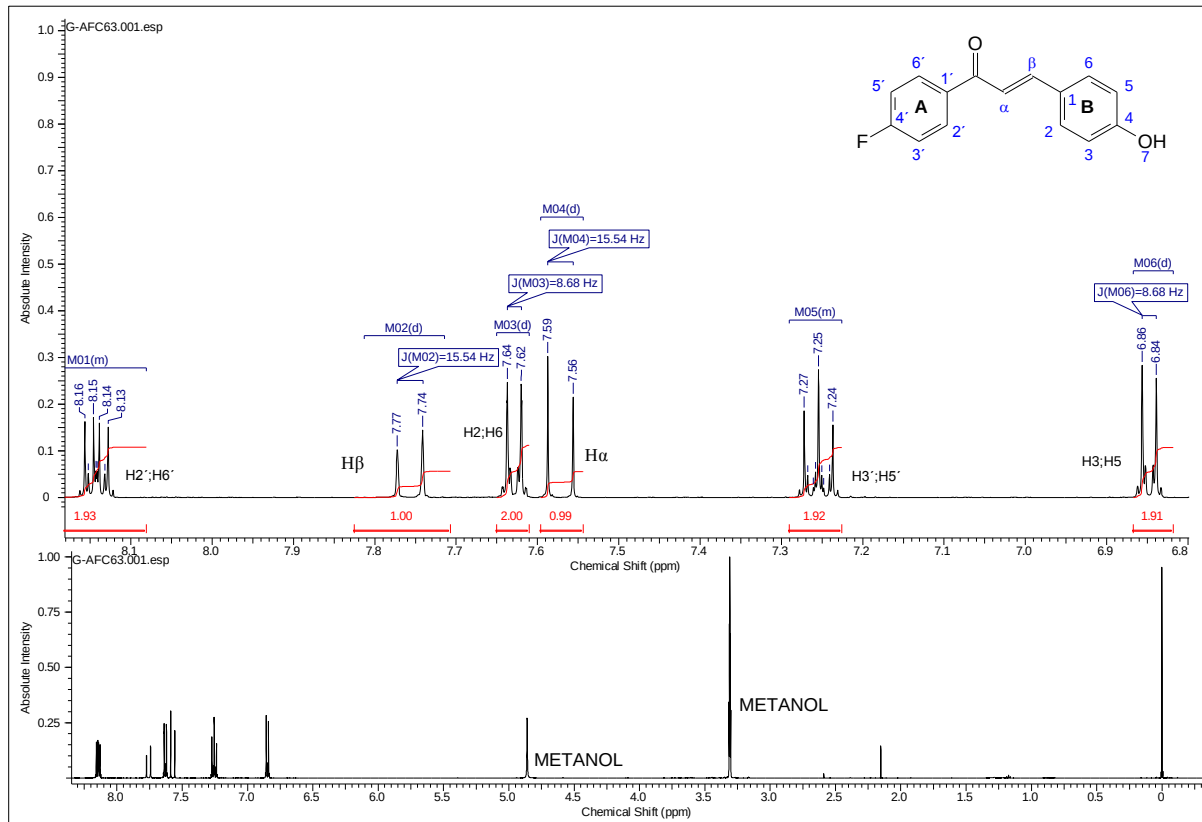


Figura 20 - Espectro de RMN ^1H do composto **36**, (METANOL- d_4 , 500 MHz).

Analisando o espectro de RMN ^{13}C (**Figura 21**) do composto **36**, temos em δ 190,12 o sinal do carbono carbonílico, e em δ 118,09 e δ 146,12 os deslocamentos dos carbonos olefínicos α e β carbonílicos. Os carbonos aromáticos encontram-se na região entre δ 115,33 á δ 166,73.

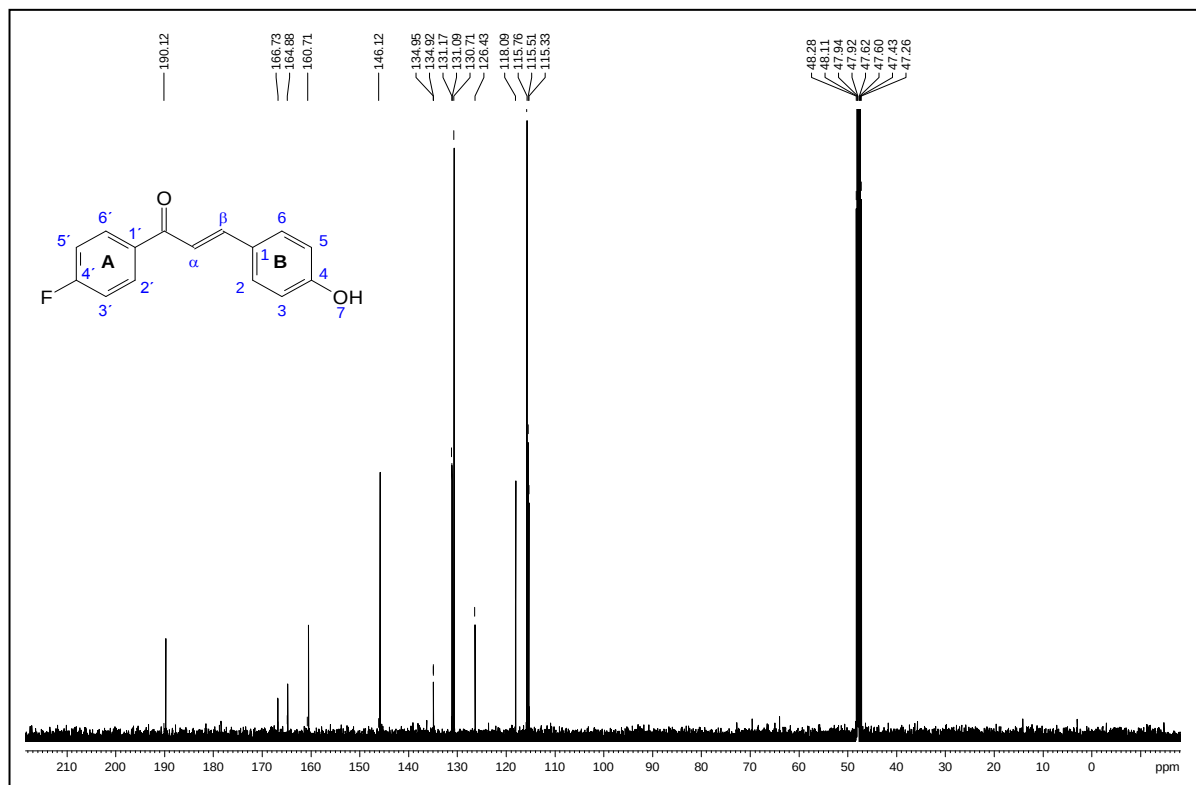


Figura 21 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 36, (METANOL- d_4 , 125 MHz).

Deste modo, os dados espectroscópicos (Figuras 20 e 21) confirmam a estrutura química esperada para o composto **36**.

5.4. Síntese das Nitrochalconas

Os derivados nitrochalconas foram sintetizados utilizando-se quantidades equimolares de 4-nitroacetofenona e dos aldeídos aromáticos, os dados analíticos destes compostos encontram-se expostos na tabela 5.

Tabela 5 – Dados analíticos das nitrochalconas obtidas via catálise ácida.

Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Faixa de fusão (°C)	Rendimento (%)
41	H	CH ₃	H	164,6-165,8	21
42	H	OH	H	203,0 – 204,2	87
43	H	OCH ₃	H	173,6 – 173,8	17
44	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	158,7 – 159,1	98
45	OCH ₃	OH	OCH ₃	165,7-166,9	18
46	H	OH	OCH ₃	124,7 – 126	50

Analisando os dados da tabela 5, pode-se observar que as reações apresentaram rendimentos variados (17 á 98%), perdas durante o processo de purificação podem explicar os baixos rendimentos. A catálise ácida foi utilizada na síntese, pois sob catálise básica a formação dos compostos não foi eficiente.

De acordo com os dados fornecidos pelo espectro de RMN ¹H (**Figura 22**) da chalcona **42**, confirmamos a estrutura deste composto pelos seguintes deslocamentos: em δ_H 4,56 (s) temos um singlete referente aos prótons da hidroxila ligada ao carbono C4 do anel **B**. Em δ_H 7,58 (d, $J = 15,56$ Hz, H α) e δ_H 7,82(d, $J = 15,87$ Hz, H β) temos os dubletos atribuídos aos prótons olefínicos α e β , os valores de J confirmam a geometria *E* da chalcona **42**. Em δ_H 6,88 (d, $J = 8,55$ Hz, H3 e H5) e δ_H 7,67 (d, $J = 8,55$ Hz, H2 e H6) temos os dubletos referentes aos prótons do anel **B**, e nas regiões de δ_H 8,26 (d, $J=8,85$ Hz, H3' e H5') e δ_H 8,40 (d, $J=8,85$ Hz, H2' e H6') temos os dubletos atribuídos aos prótons aromáticos do anel **A**, os dubletos referente aos anéis aromáticos **A** e **B** são característicos de anéis benzênicos *para* dissubstituídos.

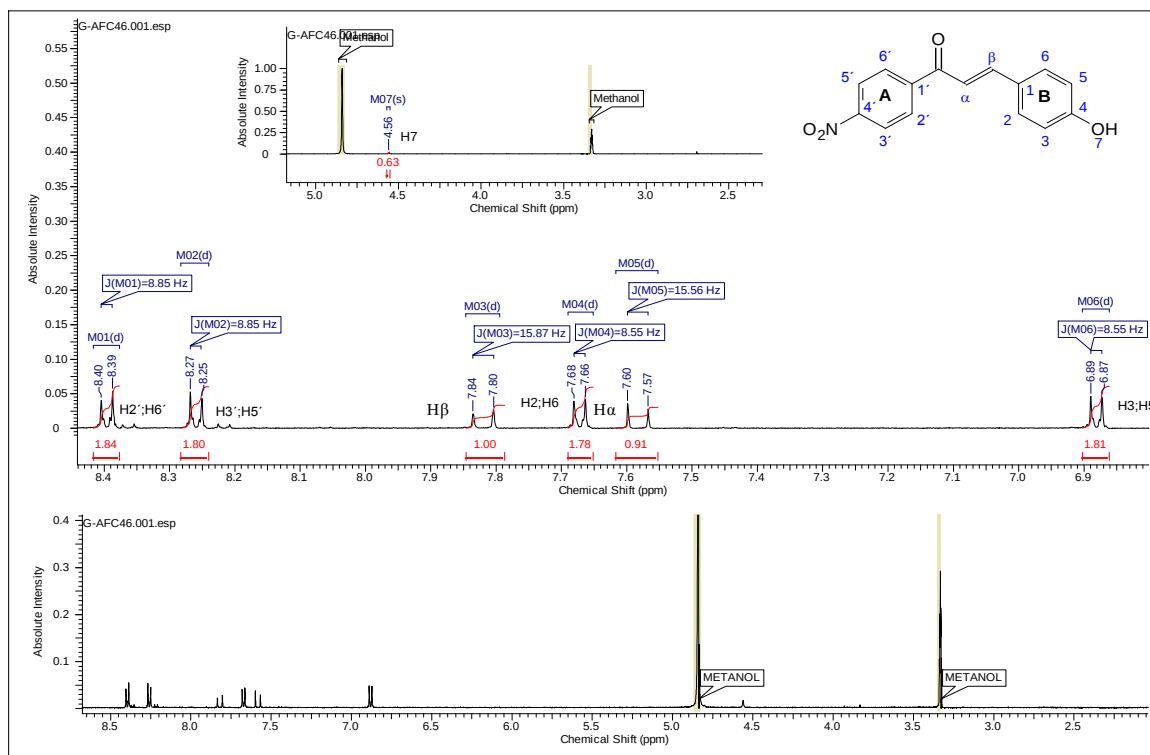


Figura 22 - Espectro de RMN ^1H do composto **42**, (METANOL- d_4 , 500 MHz).

Na figura 23, o espectro de RMN ^{13}C do composto **42**, temos o sinal da carbonila em δ 191,08, os carbonos olefínicos α e β são observados em δ 119,50 e δ 144,91. Os carbonos aromáticos estão compreendidos entre δ 117,22 – 162,34.

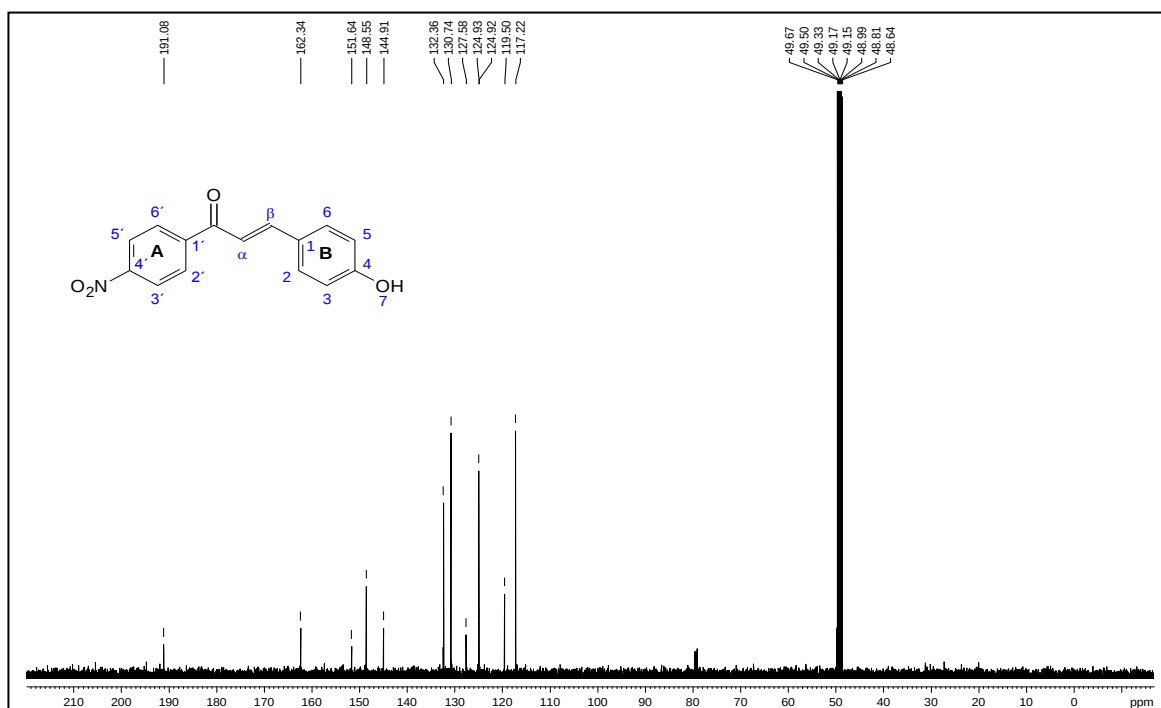


Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **42**, (METANOL- d_4 , 125 MHz).

5.5. Síntese das Aminochalconas

Os derivados aminochalconas foram sintetizados mantendo o grupo amino na posição 4 no anel **A** e variando o aldeídos aromáticos substituídos, os dados analíticos das aminochalconas encontram-se expostos na tabela 6.

Tabela 6 - Dados analíticos das aminochalconas obtidas via catálise básica.

Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Faixa de fusão (°C)	Rendimento (%)
47	H	OCH ₂ CH ₃	H	146,3-147,8	18
48	H	OH	H	159,8-161-3	38
49	OCH ₃	H	OCH ₃	158,8 - 160,2	73
50	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	130,6 - 131,5	88

De acordo com os dados da tabela 6, os rendimentos variaram de 18 á 88%, não foi possível fazer uma correlação entre rendimentos e o efeito dos substituintes, provavelmente em virtude da maior solubilidade destes compostos em metanol ocasionando possíveis perdas nos processos de filtração e extração.

Os espectros do composto **48** foram selecionados para análise espectroscópica que confirmam a obtenção do composto em questão. No espectro de RMN ¹H (**Figura 24**) os sinais observados foram dois dubletos em δ_H 7,55 (*d*, *J* = 15,34 Hz, H α) e δ_H 7,67 (*d*, *J* = 15,54 Hz, H β) para os prótons olefínicos (*E*) α e β carbonílicos. Um sinal largo em δ_H 4,12 (s) corresponde aos prótons da amina ligada ao carbono C4' do anel **A**. Os dubletos atribuídos aos prótons aromáticos dos anéis **A** e **B** para dissubstituídos encontram-se em δ_H 6,69 (*d*, *J* = 8,88 Hz, H3' e H5'), δ_H 6,83 (*d*, *J* = 8,68 Hz, H3 e H5), δ_H 7,58 (*d*, *J* = 8,48 Hz, H2 e H6), e δ_H 7,90 (*d*, *J* = 8.88 Hz, H2' e H6').

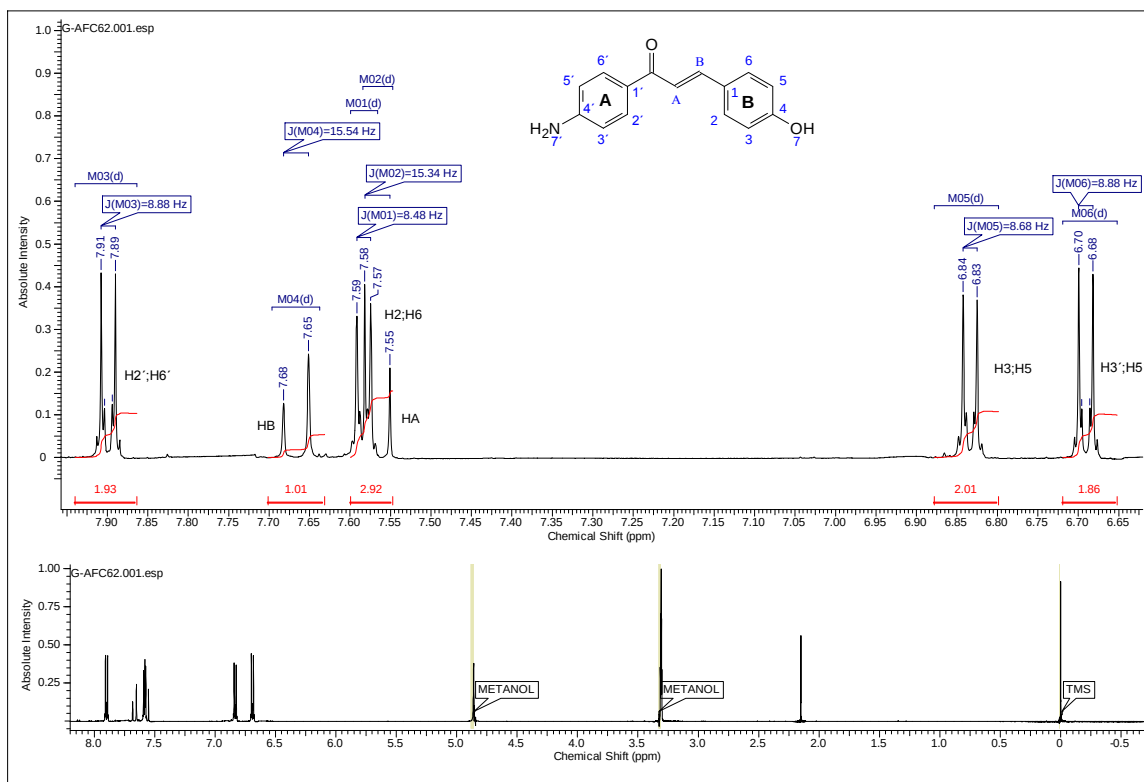


Figura 24 - Espectro de RMN ^1H do composto **48**, (METANOL- d_4 , 500 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C do composto **48** (Figura 25), o sinal da carbonila é observado em δ 190,60, os carbonos olefínicos α e β carbonílicos em δ 120,01 e δ 144,85. Os carbonos aromáticos estão compreendidos entre δ 114,60 á δ 161,31.

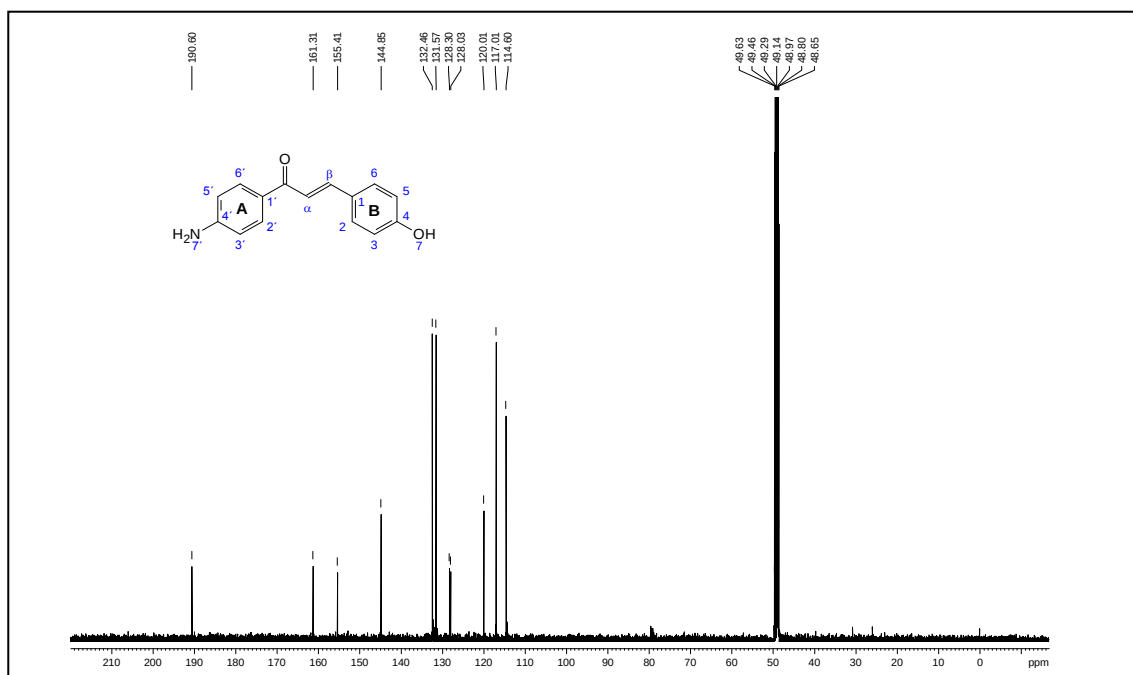


Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **48**, (METANOL- d_4 , 125 MHz).

5.6. Síntese das Fenilchalconas

As sínteses das fenilchalconas foram conduzidas fixando a acetofenona e variando os aldeídos aromáticos. Os dados analíticos desta série de compostos encontram-se expostos na tabela 7.

Tabela 7 - Dados analíticos das fenilchalconas.

Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Faixa de fusão (°C)	Catálise	Pureza (%)	Rendimento (%)
51	H	CH ₃	H	88,1 - 89,7	Básica	96	89
52	H	OCH ₃	H	71,2 - 72,8	Básica	99	66
53	H	OCH ₂ CH ₃	H	78-78,6	Básica	ND	48
54	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	130,6 - 131,5	Básica	99	89
55	H	OH	OCH ₃	87,1 - 89,1	Ácida	ND	47
56	H	NO ₂	H	155,9 - 156,3	Básica	99	75

*ND- Não definido

Os rendimentos das sínteses das fenilchalconas variaram entre 47 á 89%. Correlações entre os efeitos eletrônicos dos substituintes e os rendimentos não puderam ser identificados devido as prováveis perdas nos processo de extração e filtração das chalconas. Para o composto **55** foi utilizada catálise ácida a fim de elevar o rendimento.

Os espectros da chalcona **51** foram selecionados para a análise espectroscópica. No espectro de RMN ¹H (**Figura 26**), a constante de acoplamento em $J = 15,56$ Hz confirma a geometria *E* da chalcona em questão, em δ_H 7,50 (*d*, $J = 15,56$ Hz, H α) e δ_H 7,82 (*d*, $J = 15,56$ Hz, H β) temos os deslocamentos referentes aos prótons olefínicos α e β carbonílicos. Em δ_H 2,43 (*s*) temos o singleto atribuído aos prótons da metila ligada ao carbono C4 anel **B**. Os dubletos referentes aos prótons aromáticos do anel **B** dissubstituído, encontram-se em δ_H 7,26 (*d*, $J=7,93$ Hz, H3 e H5) e δ_H 7,58 (*d*, $J=7,93$ Hz, H2 e H6), os dois multipletos referentes aos prótons do anel **A**, são atribuídos aos sinais entre δ_H 7,51 - 7,55 (*m*) e δ_H 8,02 - 8,07 (*m*).

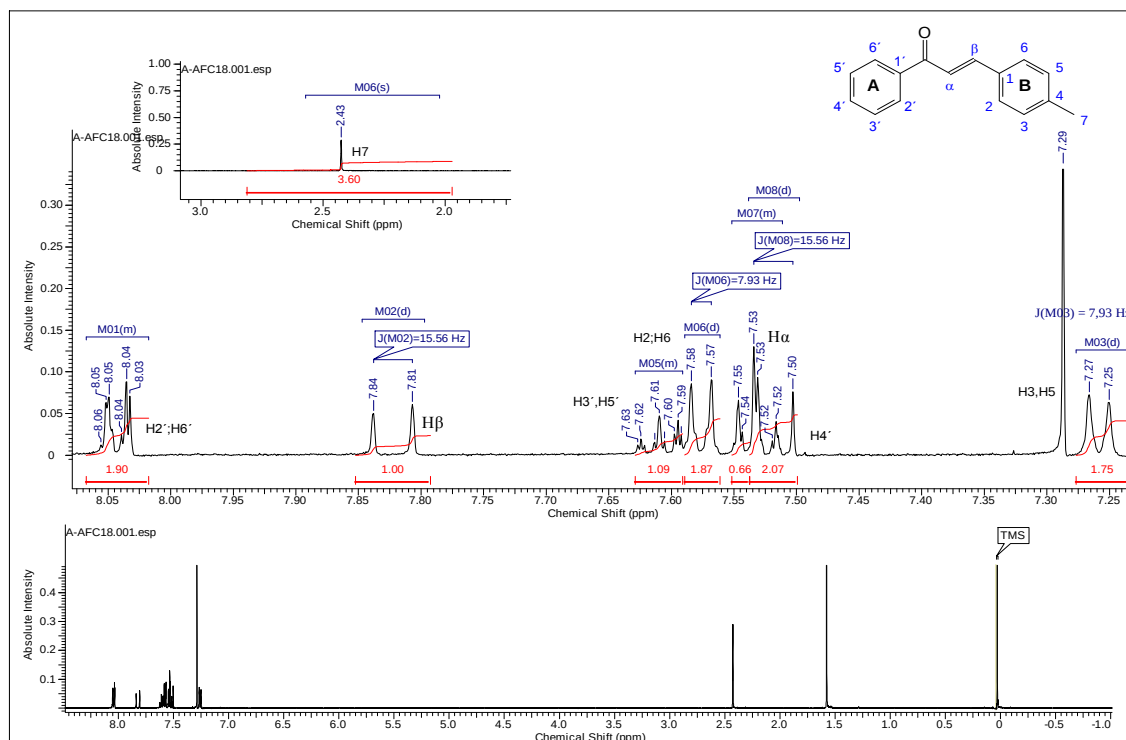


Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do composto 51, (CDCl_3 , 500 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 27), o sinal em δ 190,91 é atribuído ao carbono carbonílico e os sinais em δ 121,39 e δ 145,18 aos carbonos α e β á carbonila. Os carbonos aromáticos dos anéis **A** e **B** encontram-se na região de δ 128,72 á δ 141,31.

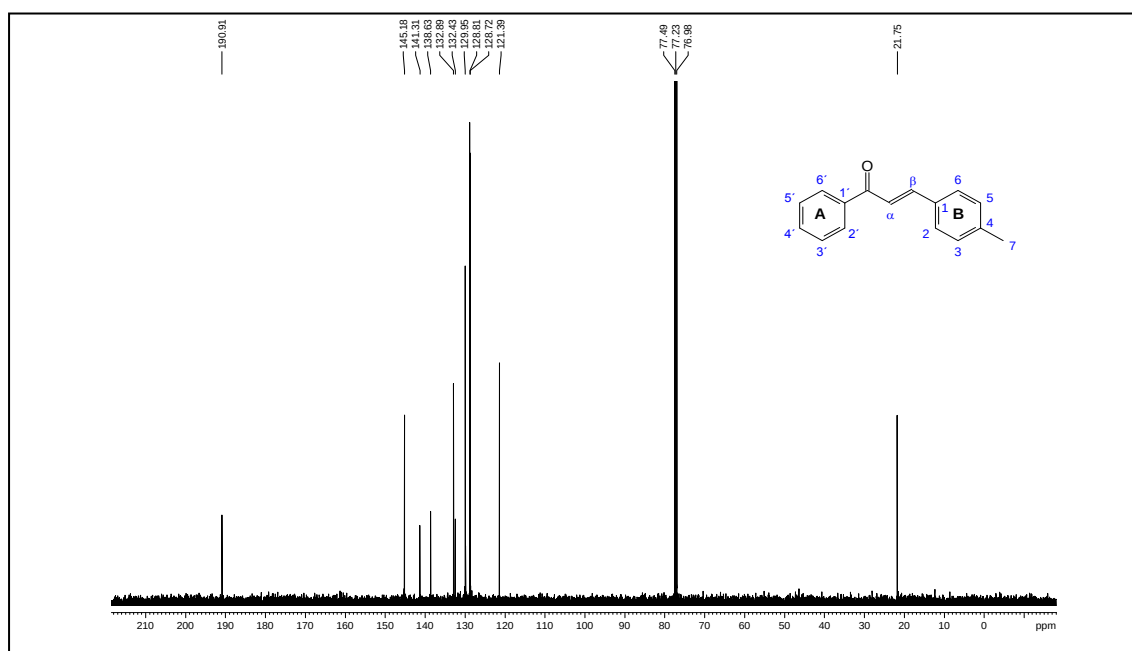


Figura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 51, (CDCl_3 , 125 MHz).

5.7. Síntese de Derivados Chalconas Heteroaromáticas

Neste estudo, sintetizamos três derivados chalconas contendo anéis heteroaromáticos (2-furil e 3-piridina), a fim de avaliar o efeito da inserção destes compostos na atividade citotóxica de chalconas. Os dados analíticos destes compostos encontram-se inseridos na tabela 8.

Tabela 8 - Dados analíticos de derivados 2-furilchalconas e 3-piridinachalcona obtidas via catálise ácida.

Composto	R	R ₁	R ₂	R ₃	Faixa de fusão (°C)	Rendimento (%)
57	2-Furil	H	OCH ₃	H	80,1 - 81,2	48
58	2-Furil	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	147,2 - 148,4	73
59	3-Piridina	H	OCH ₃	H	135,7- 137,4	40

Os compostos foram obtidos via catálise ácida e os rendimentos foram de 73, 40 e 48%.

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C do composto **58** foram selecionados para análise espectroscópica. Para o espectro de RMN ¹H (Figura 28) da chalcona **58**, os sinais em δ_H 7,33 (*d*, *J* = 15,87, H α) e δ_H 7,79 (*d*, *J* = 15,87, H β) foram atribuídos aos prótons olefínicos α,β carbonílicos. A geometria da ligação dupla da chalcona foi confirmada como sendo *E* com base no valor da constante de acoplamento de *J* = 15 Hz. Em δ_H 3,89 (s) temos o singlete referente aos prótons da metoxila ligada ao carbono C4 do anel **B** e em δ_H 3,91(s) o singlete referente aos prótons das metoxilas ligadas aos carbonos C3 e C5 do anel **B**. Os prótons do anel furano (anel **A**), podem ser atribuídos em duplos dubletos da seguinte maneira, em δ_H 6,59 (*dd*, *J* = 3,51; 1,58 Hz, H3'), δ_H 7,33 (*dd*, *J* = 3,66; 0,92 Hz, H1'e H4'), e em δ 7,65 (*dd*, *J* = 2,44; 0,61 Hz, H2'). O singlete referente aos prótons H2 e H6 do anel **B** está em δ_H 6,86 (s).

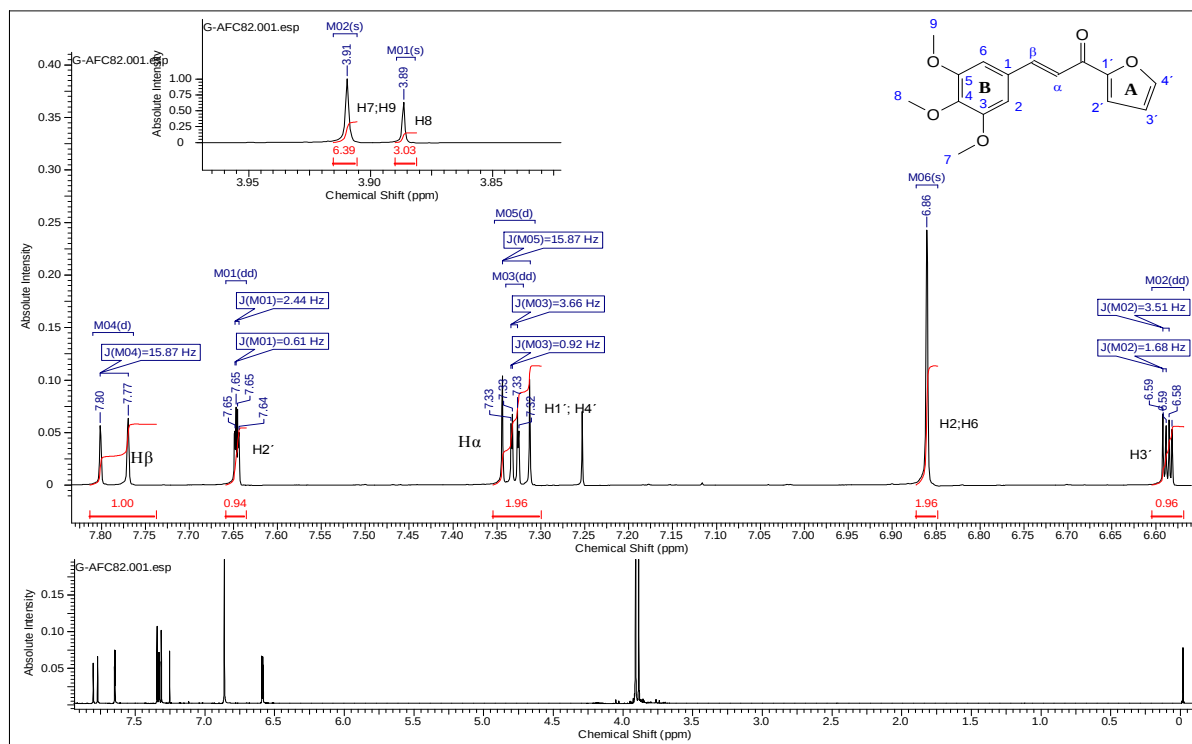


Figura 28 - Espectro de RMN ^1H do composto **58**, (CDCl_3 , 500 MHz).

Para o espectro de RMN ^{13}C do composto **58** (Figura 29) em δ 178,09 tem-se o sinal do carbono carbonílico, em δ 56,25 e δ 56,58 os carbonos das metoxilas e em δ 120,66 e δ 144,41 os carbonos α,β carbonílicos. Os carbonos aromáticos encontram-se na região entre δ 106,92 á δ 153,93.

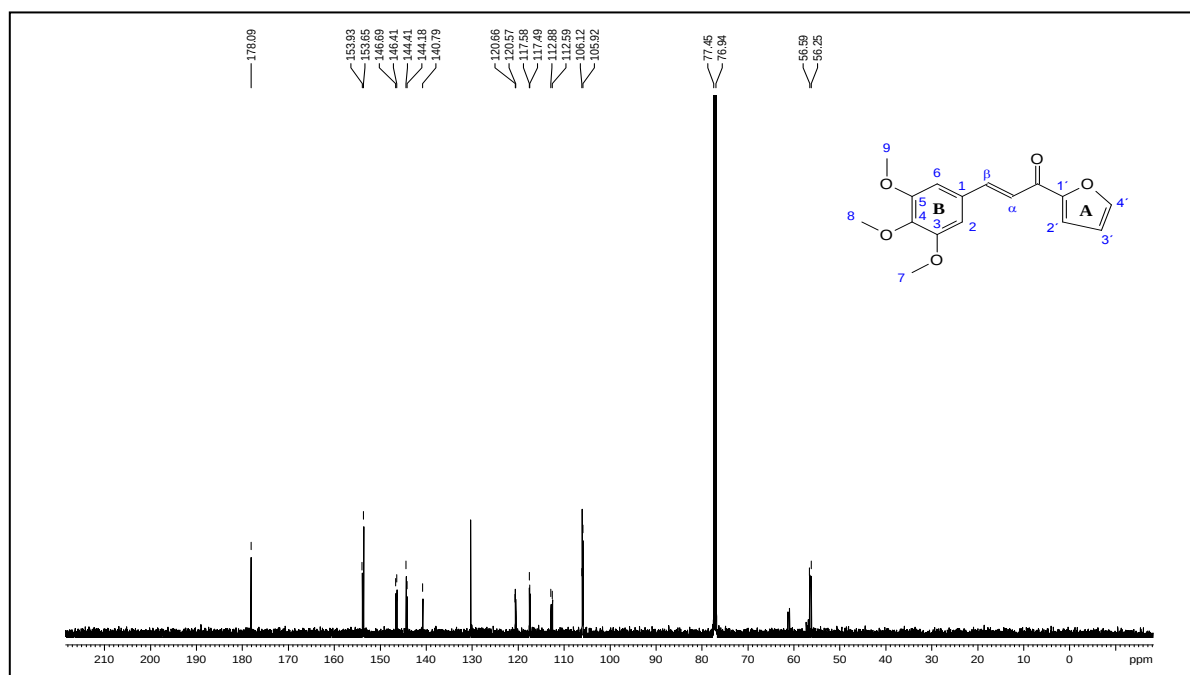


Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **58**, (CDCl_3 , 125 MHz).

5.8. CARACTERIZAÇÃO DE CHALCONAS POR DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X

Em virtude da facilidade de algumas chalconas formarem monocristais por recristalização simples, efetuamos algumas elucidações destas moléculas a fim de determinarmos suas conformações, com a inserção dos dados cristalográficos no Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC).

Estas elucidações foram realizadas como forma de colaboração com o Prof.Dr.Hamilton Napolitano (UEG), onde através de uma busca no CCDC por moléculas inéditas dentre as que estão apresentadas neste estudo, foram selecionadas inicialmente as chalconas **23** e **54**, visto que são compostos com estrutura cristalográfica inédita.

Nas figuras 30 e 31, estão ilustradas as estruturas ORTEP das chalconas **23** (Tabela 1) e **54** (Tabela 7).

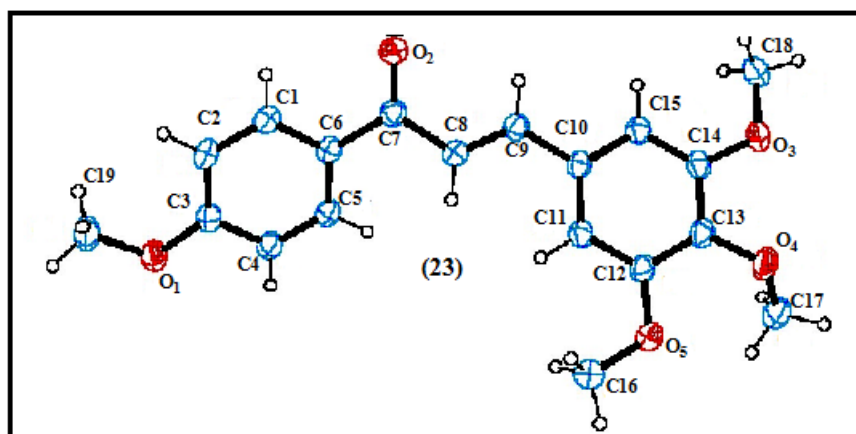


Figura 30 - Estrutura ORTEP da chalcona 23.

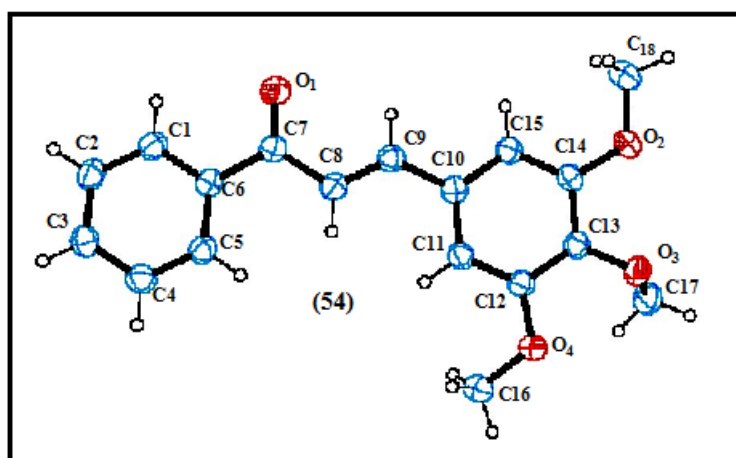


Figura 31 - Estrutura ORTEP da chalcona 54.

5.9. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA IN VITRO.

Em virtude da semelhança estrutural das chalconas com os compostos naturais antimitóticos combrestastatinas, aliados a ausência de estudos que possam definir os requerimentos estruturais para atividade antitumoral, realizou-se neste estudo testes para avaliação do potencial citotóxico *in vitro* das chalconas sintetizadas (**Tabela 9**). Essas análises são parte do *screening* inicial para determinação do potencial antitumoral destes compostos.

Tabela 9 - Chalconas sintetizadas.

Amostra	R	R ₁	R ₂	R ₃	Amostra	R	R ₁	R ₂	R ₃
15	OCH ₃	H	H	H	34	CH ₃	H	NO ₂	H
16	OCH ₃	H	CH ₃	H	37	F	H	OCH ₃	H
17	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	38	F	H	OCH ₂ CH ₃	H
18	OCH ₃	H	OH	H	39	F	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
19	OCH ₃	H	OCH ₃	H	40	F	H	OH	OCH ₃
20	OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	42	NO ₂	H	OH	H
21	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	43	NO ₂	H	OCH ₃	H
23	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	44	NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
24	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	46	NO ₂	H	OH	OCH ₃
25	OCH ₃	H	NO ₂	H	49	NH ₂	OCH ₃	H	OCH ₃
26	CH ₃	H	CH ₃	H	50	NH ₂	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
27	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	51	H	H	CH ₃	H
28	CH ₃	H	OH	H	52	H	H	OCH ₃	H
29	CH ₃	H	OCH ₃	H	54	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
30	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	55	H	H	OH	OCH ₃
31	CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	56	H	H	NO ₂	H
32	CH ₃	OCH ₃	OH	OCH ₃	57	ANEL FURIL	H	OCH ₃	H
33	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	58	ANEL FURIL	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
					59	3-PIRIDINA	H	OCH ₃	H

Apesar dos inúmeros estudos relacionados aos efeitos inibitórios de chalconas em células tumorais, os mecanismos exatos pelos quais esses compostos exercem suas ações ainda são incertos (GO *et al*, 2005). Desta forma a hipótese para o mecanismo citotóxico utilizada neste estudo, envolve a adição de nucleófilos

bioorgânicos, como a glutathione (GSH), ao carbono β da ligação enona das chalconas via adição de Michael (**Figura 7**). O sistema chalcona-GSH pode se ligar às microtubulinas e afetar no fuso mitótico de células tumorais (DIMMOCK *et al.*, 1999; LAWRENCE *et al.*, 2005; WANG *et al.*, 2009; DYRAGER *et al.*, 2011).

Desta forma o carbono β á carbonila pode atuar como aceptor de Michael, sendo a eletrofilicidade neste sítio de ligação modulada pela presença de grupos retiradores ou doadores moderados de elétrons, intensificando a reatividade do C β frente á nucleófilos bioorgânicos. Da mesma forma, grupos retiradores de elétron no anel A próximos á porção carbonila intensificam esta deficiência de elétrons no C β (GO *et al.*, 2005; BOUMENDJEL *et al.*, 2009; KATSORI *et al.*, 2009, BANDGAR *et al.*, 2010).

Os compostos (**15-25**) foram testados na concentração única de 5 $\mu\text{g/mL}$, através do método de MTT nas linhagens de células tumorais HCT-8 (cólon), MDA-MB-435 (melanoma) e SF-295 (sistema nervoso central). Os resultados das atividades citotóxicas estão expressos na Tabela 10, com seus respectivos desvios-padrão e valores de cLogP calculados por meio do programa Osiris Property Explore.

Tabela 10 - Porcentagem de inibição das metoxichalconas (15-25) através do ensaio do MTT com seus respectivos desvios- padrão e valores calculados de cLogP.

Amostras	cLogP	% Inibição		
		HCT-8	MDA-MB-435	SF-295
15	3,4	95,84 (+/-5,66)	97,80 (+/-0,08)	96,27 (+/-2,58)
16	3,72	81,53 (+/-0,21)	79,49 (+/-1,35)	81,16 (+/-0,50)
17	4,08	101,84 (+/-2,15)	102,59 (+/-0,16)	104,25 (+/-1,35)
18	3,1	96,64 (+/-1,59)	53,75 (+/-2,31)	101,39 (+/-0,49)
19	3,3	104,40 (+/-0,34)	85,30 (+/-3,90)	56,80 (+/-2,94)
20	3,73	105,13 (+/-0,00)	102,48 (+/-0,32)	105,64 (+/-0,37)
21	3,19	103,68 (+/-0,23)	50,82 (+/-4,54)	105,90 (+/-0,25)
23	3,09	104,56 (+/-0,57)	102,31 (+/-0,56)	105,99 (+/-0,86)
24	3,0	99,12 (+/-0,11)	101,13 (+/-0,48)	101,47 (+/-0,61)
25	3,27	70,62 (+/-2,22)	60,88 (+/-1,35)	76,28 (+/-0,11)

São considerados relevantes os valores de potencial de inibição do crescimento tumoral maiores que 90%, sendo selecionadas para avaliações subseqüentes (CI₅₀) somente as moléculas que apresentaram valores de inibição maiores ou iguais á 75% em pelo menos duas das linhagens testadas.

Dentre as metoxichalconas testadas (**15-25**) apenas a amostra **25** não demonstrou resultados favoráveis de inibição, os demais compostos apresentaram perfil citotóxico promissor com destaque para o composto inédito **17** ativo para todas as linhagens testadas. Podemos perceber ainda através dos dados da tabela 10, que os compostos **18**, **19** e **21** apresentaram os menores perfis de seletividade para uma das linhagens testadas (MDA-MB435 ou SF-295).

Analisando os resultados da amostra **25**, podemos sugerir que apesar do grupo nitro na posição 4 do anel **B** ser um forte retirador de elétrons, o seu volume e o caráter desativante do anel fenila podem desfavorecer a atividade citotóxica, pois a natureza deste substituinte associada a fatores estéricos, podem interferir na atividade antitumoral devido a alterações na conformação dessas chalconas e conseqüentemente na interação com o alvo biológico (KATSORI *et al.*, 2009; GO *et al.*, 2005).

As amostras **18** e **19** com substituintes OH e OCH₃ na posição 4 (anel **B**) atuam como doadores de elétrons, desta forma diminuem o caráter do C β como aceitor de Michael e desfavorecendo a atividade para as linhagens de células MDA-MB-435 e SF-295 respectivamente. Para o composto **21**, a introdução de substituintes metoxi nas posições 3 e 5 do anel **B** aumentou a bioatividade visto que nesta posições estes grupos funcionam como doadores de elétrons (CAREY *et al.*, 2007), apenas para as células MDA-MB-435 este parâmetro não foi significativo sugerindo que outros fatores podem ter contribuído na porcentagem de inibição como por exemplo a lipofilicidade.

Os compostos (**26-34**) com substituintes metila na posição 4 do anel **A** foram analisados, e os resultados das atividades citotóxicas e desvios-padrão estão expressos na Tabela 11.

Tabela 11 - Porcentagem de inibição das amostras (26-34) através do ensaio do MTT com seus respectivos desvios padrão e valores calculados de cLogP.

Amostras	cLogP	% Inibição		
		HCT-8	MDA-MB-435	SF-295
26	4,14	83,74 (+/-2,60)	82,48 (+/-0,24)	70,59 (+/-0,61)
27	4,5	102,24 (+/-1,13)	98,48 (+/-1,67)	104,6 (+/-0,61)
28	3,52	99,2 (+/-0,91)	100,23 (+/-1,12)	104,08 (+/-0,37)
29	3,72	97,84 (+/-2,60)	97,01 (+/-4,22)	103,9 (+/-0,12)
30	4,15	105,77 (+/-0)	102,87 (+/-0,8)	107,37 (+/-0,86)
31	3,61	103,6 (+/-0,11)	100,79 (+/-0,64)	105,12 (+/-1,59)
32	3,31	93,43 (+/-3,17)	86,31 (+/-0,22)	88,12 (+/-1,59)
33	3,51	98,16 (+/-5,32)	100,62 (+/-0,40)	105,9 (0)
34	3,69	99,76 (+/-3,06)	84,9 (+/-0,48)	100,17 (+/-2,21)

Os resultados promissores das metilchalconas (**Tabela 11**) sugerem que a natureza hidrofóbica do grupo metil pode ser responsável pela diferença na atividade inibitória, quando comparados com as metoxichalconas (**Tabela 10**). Por meio dos valores de clogP podemos visualizar o aumento da lipofilicidade (cLogP), estes resultados estão em consonância com dados da literatura sobre a relação de grupos metila e melhora da atividade antiproliferativa (ANTO *et al.*, 1995).

Os compostos **27** e **31** apresentaram potencial inibitório significativo para as três linhagens tumorais testadas, elevando a possibilidade destas chalconas inéditas serem possíveis protótipos a fármacos antitumorais.

Analisando os gráficos da **figura 33** podemos visualizar que os compostos **26-34** são mais ativos e menos seletivos para os diferentes tipos de células, de forma geral os composto **15-25** são menos ativos e mostram diferentes atividades para as linhagens de células testadas.

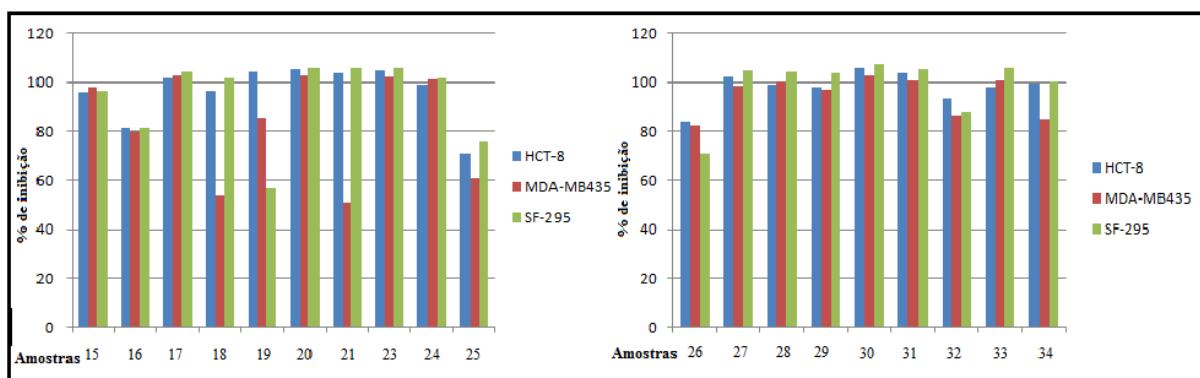
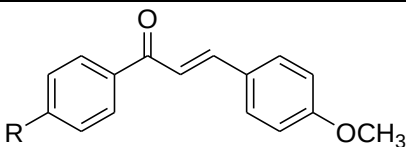


Figura 32 - Comparação das atividades inibitórias entre as metoxichalconas (15-25) e as metilchalconas (26 -34) frente às linhagens HCT-8, MDA-MB-435 e SF-295.

A fim de avaliar a influência da porção A das chalconas na atividade inibitória, fixamos os substituintes metoxila (4-OCH₃ e 3,4,5-OCH₃) no anel B e variamos os substituintes R do anel A (4-OCH₃, 4-CH₃, 4-F, 4-NO₂, H, NH₂), analisamos também a substituição do anel fenila pelos anéis furil e piridina. Na tabela 12 estão expressos os resultados da atividade citotóxica mantendo fixo o substituinte metoxila na posição 4 do anel B.

Tabela 12 - Análise da influência da variação do anel A nas porcentagens de inibição das amostras, fixando a posição 4-OCH₃ do anel B.

				
		% Inibição		
R	Amostras	HCT-8	MDA-MB-435	SF-295
OCH ₃	19	104,40 (+/-0,34)	85,30 (+/-3,90)	56,80 (+/-2,94)
CH ₃	29	97,84 (+/-2,60)	97,01 (+/-4,22)	103,9 (+/-0,12)
F	37	97,76 (+/-8,38)	94,82 (+/-1,43)	103,73 (+/-0,86)
NO ₂	43	70,84 (+/-7,28)	61,96 (+/-2,36)	76,13 (+/-6,62)
H	52	101,44 (+/-3,17)	94,42 (+/-5,02)	98,53 (+/-2,33)
Anel furil	57	100,27 (+/-0,91)	103,18 (+/-0,41)	94,74 (+/-0,14)
Anel 3-Pir.	59	100,37 (0+/-0,13)	99,90 (+/-2,46)	94,69 (+/-0,21)

Analisando os dados da tabela 12, podemos observar que a atividade citotóxica é mantida para a maioria dos compostos com resultados relevantes de atividade antiproliferativa, apenas a amostra **43** apresenta percentuais abaixo do

valor mínimo de inibição (75%) devido a inserção do grupo NO₂. A substituição do anel fenila da porção **A** das chalconas por anéis heteroaromáticos (amostras **57** e **59**), demonstra resultados significativos de inibição.

Na tabela 13 estão expostas as porcentagens de inibição segundo a variação da porção **A** das chalconas, e fixando o anel 3,4,5 trimetóxi.

Tabela 13 - Análise da influencia da variação do anel A nas porcentagens de inibição das amostras, fixando a posição 3,4,5-OCH₃ do anel B.

R	Amostras	% Inibição		
		HCT-8	MDA-MB-435	SF-295
OCH ₃	23	104,56 (+/-0,57)	102,31 (+/-0,56)	105,99 (+/-0,86)
CH ₃	33	98,16 (+/-5,32)	100,62 (+/-0,40)	105,9 (0)
F	39	96,8 (+/-2,72)	96,39 (+/-2,23)	104,34 (+/-4,72)
NO ₂	44	85,35 (+/-1,70)	80,28 (+/-4,46)	67,73 (+/-1,47)
NH ₂	50	98,64 (+/-3,96)	92,62 (+/-2,31)	103,38 (+/-1,35)
H	54	92,31 (+/-5,44)	96,62 (+/-0,41)	100,17 (+/-4,42)
Anel furil	58	97,34 (+/-0,13)	100,53 (+/-0,48)	94,21 (+/-0,48)

Pelos dados da tabela acima observamos que a atividade inibitória é mantida positiva com variação em R e com a substituição do anel fenila pelo anel furil. Além disso, a adição da metoxila nas posições 3,4,5, do anel **B** aumenta a bioatividade da amostra **44** (Tabela13) em relação a amostra **43** (Tabela 12) para as células HCT-8 e SF-295, mas não de forma significativa.

No gráfico 2 podemos visualizar como a variação do anel A afeta a atividade inibitória de chalconas. A amostra **19** com o substituinte 4-OCH₃, **43** e **44** com 4-NO₂, apresentaram os menores valores de inibição e seletividade, sugerindo que as amostras contendo R igual á CH₃, F, NH₂ e H ou substituição do anel fenila pelos anéis heteroaromáticos (furil e piridina) mantiveram valores de inibição relevantes.

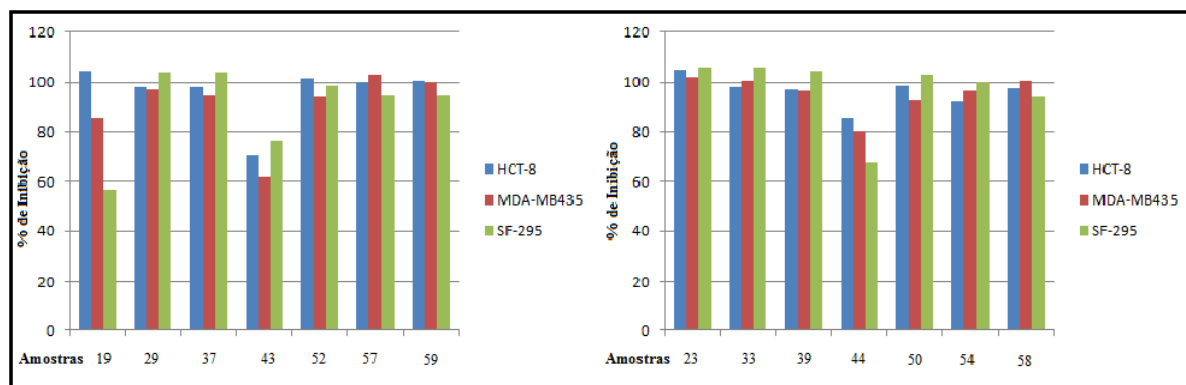


Figura 33 - Análises da influência da variação do anel A nas porcentagens de inibição das amostras, fixando a posição 4-OCH₃ e 3,4,5- OCH₃ do anel B.

A avaliação do potencial citotóxico das fluorchalconas (**Tabela 14**) apresentou resultados relevantes. Podemos sugerir que esses valores podem estar relacionados com a natureza eletronegativa do flúor, atuando como aceptor de elétrons e diminuindo a densidade eletrônica da carbonila e conseqüente influenciando no aumento da reatividade do C β como aceptor de Michael, além disso, a substituição por um átomo de flúor não produz grandes alterações estéricas em função do seu volume (PADHYE *et al.*, 2010; KATSORI *et al.*, 2009).

A fluorchalcona **38** de síntese inédita exposta neste trabalho apresentou resultados promissores para as linhagens tumorais HCT-8 e SF-295.

Tabela 14 - Porcentagem de inibição das fluorchalconas (38 e 40) através do ensaio do MTT com seus respectivos desvios padrão.

Amostras	% Inibição		
	HCT-8	MDA-MB-435	SF-295
38	98,4 (+/-0,45)	86,48 (+/-0,48)	96,88 (+/-12,02)
40	102,8 (+/-3,74)	93,86 (+/-5,02)	93,41 (+/-9,08)

Dentre as nitrochalconas avaliadas neste estudo (**42**, **43**, **44** e **46**) expostas nas tabelas 12, 13 e 15 apenas as chalconas **44** e **46** geram valores de inibição superior ao valor mínimo de 75%, sugerindo que a introdução de grupamentos metoxila nas posições 3 e 5 proporciona melhora na atividade inibitória de nitrochalconas.

Tabela 15 - Porcentagem de inibição das nitrochalconas (42 e 46) através do ensaio do MTT com seus respectivos desvios-padrão.

Amostras	% Inibição		
	HCT-8	MDA-MB-435	SF-295
42	71,39 (+/-0,21)	57,13 (+/-10,91)	54,2 (+/-14,72)
46	96,48 (+/-1,59)	89,69 (+/-4,86)	97,48 (+/-3,56)

A introdução de grupo amino no anel **A** teve um efeito positivo sobre o perfil biológico das chalconas **49** e **50** expostas nas tabelas 13 e 16, frente às linhagens tumorais testadas, estes compostos apresentaram valores acima de 90% de inibição. Estes resultados podem ser consonantes com os relatos de Dimmock e colaboradores (1999), onde a inserção de grupo amino na posição 4 do anel **A** pode aumentar a reatividade das chalconas como aceptores de Michael, e dependendo do pH encontrado em células malignas, a função amino pode ser protonada atuando de forma mais efetiva como retirador de elétrons.

Tabela 16 - Porcentagem de inibição da aminochalcona 49 através do ensaio do MTT com seus respectivos desvios padrão.

Amostra	% Inibição		
	HCT-8	MDA-MB-435	SF-295
49	100,46 (+/-0,52)	101,16 (+/-0,68)	93,09 (+/-2,48)

As atividades inibitórias dos compostos **51**, **55** e **56** (Tabela 17) foram relevantes, apresentaram porcentagem de inibição acima de 90%, provavelmente por não possuírem substituintes no anel A.

Tabela 17 - Porcentagem de inibição das amostras 51, 55 e 56 através do ensaio do MTT com seus respectivos desvios padrão.

Amostras	% Inibição		
	HCT-8	MDA-MB-435	SF-295
51	101,84 (+/-0,34)	95,38 (+/-6,21)	102,34 (+/-3,56)
55	99,44 (+/-7,13)	96,68 (+/-4,06)	103,12 (+/-1,47)
56	97,6 (+/-5,44)	93,86 (+/-0,40)	98,87 (+/-3,80)

6. CONCLUSÕES

- Na presente investigação foram sintetizados 46 análogos chalconas, dos quais 36 compostos tiveram seu potencial citotóxico avaliados contra um painel de linhagens celulares que representam diferentes tipos de câncer (HCT-8, MDA-MB-435 e SF-295). Os resultados demonstram potencial inibitório relevante, acima de 90%, para 33 análogos chalconas.
- Os resultados podem sugerir que a hipótese levantada neste trabalho seria condizente á adição de nucleófilos bioorgânicos, como a glutathiona (GSH), ao carbono β carbonílico das chalconas via adição de Michael, onde esta reação pode ser bem conduzida com a presença de grupos retiradores ou doadores moderados de elétrons no anel B das chalconas. Esse fato pode ter contribuído ás ações inibitórias de metoxichalconas, fluorchalconas e aminochalconas.
- Nesse estudo sugerimos que a natureza hidrofóbica do substituinte metila pode ter sido a razão para os melhores resultados desta série de compostos, e a inserção do grupo NO₂ em ambos os anéis A e B diminuiu a seletividade para as linhagens tumorais testadas.
- A substituição do anel A por anéis furil e piridina demonstraram-se viáveis para atividade inibitória o que impulsiona a síntese de novas chalconas com estes anéis.
- As chalconas inéditas **17**, **27**, **31** e **38** obtidas neste trabalho apresentaram-se como moléculas potencialmente ativas e bastante promissoras quanto a atividade citotóxica.
- As considerações feitas neste trabalho com base nos resultados do teste MTT, nos permitiram considerar os compostos ativos e os não ativos. De maneira geral esses resultados são promissores, o que nos impulsiona a continuidade dos estudos com os compostos chalconas. Assim uma melhor compreensão sobre a eficácia dos compostos apresentados frente á células tumorais HCT-8, MDA-MB-435 e SF-295, serão esclarecidas com a determinação dos CI₅₀. Diante desses resultados podem ser elucidadas as características estruturais e físico-químicas que estão associadas com a atividade citotóxica das chalconas apresentadas neste estudo.

7. PERSPECTIVAS

Os resultados expostos neste estudo se mostraram significativos, desta forma tendo em vista a atividade inibitória de chalconas e os resultados de CI_{50} , as ramificações deste estudo seguem da seguinte maneira:

- Realização dos estudos de QSAR, com o intuito de elucidar os parâmetros que possam determinar a relação estrutura-atividade de derivados chalconas e a atividade inibitória do crescimento das células tumorais testadas.
- Caracterização das chalconas que tenham estruturas cristalográficas inédita por difratometria de raios-X, com posterior inserção dos dados cristalográficos no Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC).
- Síntese combinatória de novas chalconas através das acetofenonas e benzaldeídos aromáticos expostos no procedimento experimental deste trabalho, no total de 88 compostos.
- Síntese de compostos pirazolidínicos e isoxazolidínicos apartir das chalconas que obtiveram melhores perfis de atividade citotóxica, para avaliação da bioatividade dentre as classes de compostos.
- Ensaio da inibição enzimática promovida por chalconas, frente a α -amilase e a α - glicoamilase.
- Determinação da inibição da acetilcolinesterase por chalconas.
- Avaliação da atividade alelopática destes compostos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- ALMEIDA, L.V.; LEITÃO, A.; REINA, B. C.; MONTANARI, A. C.; DONNICI, L.; LOPES, P.T. *Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específico Que Interagem Com o DNA: Uma Introdução*. Quim. Nova, v. 28, N. 1, p.118-129, 2005.
- ANTO, J.R; SUKUMARANA, K.; KUTTANA, G.; ROAB, A.N.M.; ROAB, V.; KUTTANA, R. *Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds*. Canc.Lett. v.97, p.33-37, 1995.
- APONTE, C.J; VERASTEGUI, M.; MALAGA, E.; ZIMIC, M.; QUILIANO, M. *Synthesis, Cytotoxicity, and Anti-Trypanosoma cruzi Activity of New Chalcones*. J.Med.Chem. v.51. p.6230-6234, 2008.
- BANDGAR, B.P.; GAWANDE, S.S. *Synthesis and biological screening of a combinatorial library of β -chlorovinyl chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antimicrobial agents*. Bioorg. Med. Chem, v. 18, n.05, p.2060-2065, 2010.
- BANDGAR, P.B; PATIL, A.S; GACCHE, N.R; KORBAD, L.B. *Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones*. Bioorg.Med.Chem.Lett. v.20, p.730-733, 2010.
- BELLO, L.M. *Derivados sintéticos de chalconas inibidores do crescimento de Leishmania braziliensis: modelagem molecular para o estudo da relação estrutura-atividade (SAR) e avaliação teórica do perfil físico-químico e toxicológico (in sílico)*. 2010. 88p. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- BHAT, A.B; PURI, C.S.; QUIRISI, A.M.; DHAR, L.K; QASI, N.G. *Synthesis of 3,5-diphenyl-1H-pyrazoles*. Synt.Comm. v.35, p.1135-1142, 2005.
- BITENCOURT, H.R.; SANTOS, L.S.; SOUZA, A.P.S. *Atividade alelopática de chalcona sintética, de seus precursores e de cetonas e aldeídos relacionados*. Plan. Dan.v.27, n. 4, p.747-753, 2007.
- BERRIDGE, M. V.; TAN, A. S. "Characterization of the Cellular Reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT): Subcelular Localization Substrate Dependence, and Involvement of Mitochondrial Electron Transport in MTT Reduction". Arch. Biochem. Biophys. v.303, p.474-482, 1993.
- BORCHARDT, M.D.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, D.L.; NUNES, J.R.; OLIVIA, G.; YUNES, A.R.; ANDRICOPULO, D.A. *Biochemical Evaluation of a Series of Synthetic Chalcone and Hydrazide Derivatives as Novel Inhibitors of Cruzain from Trypanosoma cruzi*. J. Braz. Chem. Soc., v. 21, n. 1, p.142-150, 2010.
- BOUMENDJEL, A.; RNOT, X.; BOUTONNAT, J. *Chalcones Derivatives Acting as Cell Cycle Blockers: Potential Anti Cancer Drugs?*. Curr.Med.Chem. v.10, p.363-371, 2009.

CAREY, F.A.; SUNDBERG, J.R. *Advanced organic chemistry: reactions and synthesis*. 5ª Ed. New York: Springer, 2007.

CARDOSO, J.; SOARES, J.M. *In Vitro Effects of Citral on Trypanosoma Cruzi Metacyclogenesis*. Mem. Inst. Osw. Crz. v.105, n.8, p. 1026-1032, 2010.

CECCI, L.; DE SARLO, F.; MACHETTI. *1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) as an Efficient Reagent for the Synthesis of Isoxazole Derivatives from Primary Nitro Compounds and Dipolarophiles: The Role of the Base*. Eur. J. Org. Chem., v.21, p.4852-4860, 2006.

CHIBALE, K. *Economic Drug Discovery and Rational Medicinal Chemistry for Tropical Diseases*. Pur. Appl. Chem. V. 77, n. 11, p.1957-1964, 2005.

COSTA, C.B. *Síntese de 2-Triacetoil-1-Metoxicicloalquenos e sua aplicação na Obtenção de Cicloalca-Pirazóis e Isoxazóis derivados*. 2008. 133p. Tese (Doutorado). Instituto de Química – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria – RS, 2008.

COSTA, M. S.; BOECHAT, N.; RANGEL, E. A.; SILVA, F. C.; SOUZA, A. M. T.; RODRIGUES, C. R.; CASTRO, H. C.; JUNIOR, I. N.; LOURENÇO, M. C. S.; WARDELL, S. M. S. V.; FERREIRA, V. F. *Synthesis, Tuberculosis Inhibitory Activity, and SAR Study of N-Substituted-phenyl-1,2,3-Triazole Derivatives*. Bio.Med. Chem. v. 14, p.8644-8653, 2006.

CASTRO, L. S.; SOEIRO, N. M. *A pesquisa de novas drogas para o tratamento da doença de chagas*. FIOCRUZ. Disponível em: < [http://www.fiocruz.br/doenca de chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=124](http://www.fiocruz.br/doenca_de_chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=124)>. Acesso em 18 de jun., 2011.

COURA, J. R. *Síntese histórica e evolução dos conhecimentos sobre a doença de chagas. Clínica e terapêutica da doença de chagas: Uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, p.469-486, 1997.

DAS, C.B; MARIAPPAN, G.; SAHA, S.; BHOWMIK, D.; RAJEEV, C. *Anti-helminthic and anti-microbial activity of some novel chalcone derivatives*. J. Chem. Pharm. Res., v.2, n.1, p.113-120, 2010.

DIMMOCK, J.R.; ELIAS, D.W.; BEAZELY, M.A.; KANDEPU, N.M. *Bioactivities of Chalcones*. Cur.Med.Chem. v.6, p.1125-1149, 1999.

DUCKI, S.; RENNISON, D.; WOOA, M.; KENDALL, A.; CHARBERT, F.J.; MC GOWNB, T.A.; LAWRENCE, J.N. *Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization . Part 1: Synthesis and biological evaluation of antivasular activity*. Bioog. Med. Chem. v. 17, p.7698–7710, 2009.

DYRAGER, C.; SAXIN, F.; FRIBERG, A.; DAJLÉN, K.; WALLÉN, E.A.; GULLBO, J.; LUTHMAN, K. *Inhibitors and promoters of tubulin polymerization: synthesis and biological evaluation of chalcones and related dienones as potential anticancer agents*. Bioorg. Med. Chem. v.15, n.19, p.2659-2665, 2011.

EICHER, T.; HAUPTMANN. *The chemistry of heterocycles structure, reaction, syntheses, and applications*. Stuttgart New Work: George Thieme, p.180-184, 1995.

FOREJENIKOV, H.; LUNEROV, K.; KUBNOVA, R.; JANKOVISK, D.; MAREK, R. *Chemoprotective and toxic potentials of synthetic and natural chalcones and dihydrochalcones in vitro*. Toxic. v.208, p.81-93, 2005.

GATENBY, R. A., GILLIES, R. J. *Why do cancers have high aerobic glycolysis?* Nature Rev. Cancer, v. 4, p. 891-899, 2004.

GO, L.M.; WU, X.; LIU, L.X. *Chalcones: An Update on Cytotoxic and Chemoprotective Properties*. Curr.Med.Chem. v.12, p.483-499, 2005.

HAMADA, M.M.N.; SHARSHIRA, M.S. *Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Heterocyclic Chalcone Derivatives*. Molec. v. 16, p. 2304-2312, 2011.

HASAN, A.; KHAN, M.K; SHER, M.; MAHARVI, M.G; NAWAZ, C.M.I. *Synthesis and inhibitory potential towards acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and lipoxygenase of some variably substituted chalcones*. J. Enz.Med.Chem. v.20, n.1, p.41-47, 2005.

HENMI, K.; HIWATASHI, Y.; TOYAMA, N.; HIRANO, T. *Methoxy- and Fluoro-chalcone Derivatives Arrest Cell Cycle Progression and Induce Apoptosis in Human Melanoma Cell A375*. Biol. Pharm. Bull. v.32, n.6, p.1109-1113, 2009.

HODGSON, J. *ADMET: Turning Chemicals into Drugs*. Nat. Pub. Group.v.19, p.722-726, 2001.

INCA – Ministério da Saúde. Câncer. Disponível em:
<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=2
2011>. Acesso em: 21 jun. 2011.

JAYAPAL, M.R.; PRASAD, S.K.; SREEDHAR, Y.N. *Synthesis and characterization of 2,4-dihydroxy substituted chalcones using aldol condensation by SOCl₂/ EtOH*. J. Chem. Pharm. Res., v.2, n.3, p.127-132, 2010.

KHAN, M. T.; SYLTE, I. *Predictive QSAR Modeling For the Successful predictions of the ADMET Properties of Candidate Drug Molecules*. Curr. Opin. Struct. Biol. v. 4, p.141-149, 2007.

KATSORI, M.A; LITINA, H.D. *Chalcones in Cancer: Understanding their Role in Terms of QSAR*. Curr.Med.Chem. v.16, p.1062-1081, 2009.

KONG, Y.; WANG, K.; EDLER, C.M; HAMEL, E.; MOOBERRY, L.S; PAIGE, A.M. A

Boronic Acid Chalcone Analog of Combretastatin A-4 as a Potent Anti-Proliferation Agent. Bioorg. & Med. Chem. v.18, p. 971–977, 2010.

LAWRENCE, J.N; MCGOWN, T.A. *The Chemistry and Biology of Antimitotic Chalcones and Related Enone systems*. Curr.Pharm.Desig. v.11, p.1679-1653, 2005.

LEMKE, L.T.; WILLIAMS, A.D. *Foye's Principales of Medicinal Chemistry*. 6^a— Ed, Ed.The Point , p.1-2293, 2008.

LI, R.; KENYON, L.G; COHEN, E.F; CHEN, X.; DOMINGUEZ, N.J. *In Vitro Antimalarial Activity of Chalcones and Their Derivatives*. J.Med.Chem. vol.38. p.5031-5037, 1995.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENY, P. J. *Experimental and Computational Aproaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings*. Adv. Drug. Rev. v. 48, p.3-26, 2001.

LIPINSKI, C. A. *Lead and Drug-Like Compounds: The Rule-of-Five Revolution*. Drug Disc.Tod. v. 1, p.337-341, 2004.

LOPES, N. P.; CHICARO, P.; KATO, M. J.; ALBUQUERQUE, S.; YOSHIDA, M. *Flavonoids and Lignans from Virola surinamensis Twigs and Their in vitro Activity against Trypanosoma cruzi*. Plan. Med., v.68, p.667-669, 1998.

LOZANO, F. V. *Avaliação da atividade antiparasitária e efeito sinérgico de compostos cumarínicos comparados ao benznidazol em duas cepas de Trypanossoma cruzi*. 2011. 117p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Bandeirante de São Paulo, São Paulo. 2011.

MALLIKARJUN, G.K; ECJHAO, C. *Antiviral Activity of Substituted Chalcones and their respective Cu (ii), Ni (ii) and Zn (ii) Complexes*. E-J. Chem. v.2, n.6, p.58-61, 2005.

MARTINS, D.L. *Reações aldólicas*. Rev. Virt. Quim. v.1, n.3, p.186-211, 2009.

MEDARDE, M.; RAMOS, A.; CABALLERO, E; PELA, R.; LOPEZ, D. G.; FELICIANO,A. S. *Synthesis and Citotoxicity of Epoxide and Pyrazole Analogs of the Combretastatins*. Eur. J. Med. Chem. v.33, p.71, 1998.

MONTANARI, A.C; BOLZANI, B.S. *Planejamento Racional de Fármacos Baseado em Produtos Naturais*. Quím. Nov. v.24, n.1, p. 105-111, 2001.

MOSMANN, T. *“Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays”*. J. Immunol. Methods. 65, 55-63, 1983.

NARJAFIAN, M.; HABIBI, E.A; HEZAREH, N.; YAGHMAEI, P. *Trans-chalcone: a novel small molecule inhibitor of mammalian alpha-amylase*. Mol.Biol.Rep. v.38, n.3 p.1617-1620, 2010.

NEIDLE, N., THURSTON, D. E. *Chemical approaches to the discovery and*

development of cancer therapies. Nature Rev. Cancer. v. 5, p. 285-296, 2005.

NI; MENG, Q.M.; SIROSKI, J.A. *Recent advances in therapeutic chalcones*. Exp. Opin.v.14, n.12, p.1699-1691, 2004.

PADHYE, S.; AHMAD, A.; OSWAL, N.; DANDAWATE, P.; RUB, A.R.; DESHPANDE, J.; SWAMY, V.K.; SARKAN, H.F. *Fluorinated 2-hydroxychalcones as garcinol analogs with enhanced antioxidant and anticancer activities*. Bioorg.Med.Chem.Lett. v.20, p.5818-5821, 2010.

PARADAZ, P. *Síntese e Avaliação do Potencial Biológico de Chalconas e Substâncias Relacionadas*. 2009. 89p. Dissertação (mestrado) – Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2009.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *“Introdução à Espectroscopia”*. 4. Ed. São Paulo: CENGAGE Learning, 2010.

PETTIT, G. R.; SINGH, S. B.; HAMEL, E.; LIN, C. M.; ALBERT, D. S.; KENDALL, G.D. *Isolation and Structure of the Strong Cell Growth and Tubulin Inhibitor Combretastatin A-4*. Exp. v.45, p.209-211, 1989.

POWERS, G.D.; CASEBIER, S.D.; FOKAS, D.;RYAN, J.W.;TROTH, R.J.; COFFEN, L.D. *Automated Parallel Synthesis of Chalcone-Based Screening Libraries*. Tetrah. Let. v.54, p.4085-4096, 2008.

RANDO, G.D; GIAROLLA, J.; PASQUALOTO, M.F.K.; FERREIRA, I.E. *Chalcones and N-acylhydrazones: direct analogues? Exploratory data analysis applied to potential novel antileishmanial agents*. Braz.Jour.Pharm.Sci. v.46, n.2, p.311-321, 2010.

RAWLINS, M. D. *Cutting the Cost of Drug Development?* Nat. Pub. Group. v. 3, p.360-364, 2004.

SACHAN, R.E. *Insilico modeling and docking analysis of neuramidase 1 of avian flu vírus (H5N1)*. Ed. RVS, v.1, 2007.

SKEHAN, P.; STORENG, R.; SCUDIERO, D.; MONKS, A.; MCMAHON, J.; VISTICA, D.; WARREN, J.T.; BODESCH, H.; KENNEY, S.; BOYD, M.R. *“New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-drug Screening”*. J. Natl. Cancer Inst. **82**, 1107-1112, 1990.

SIVAKUMAR, M.P; KUMAR, M.T; DOBLE, M. *Antifungal activity, mechanism and QSAR studies on chalcones*. Chem.Biol.Drug.Des. v.74, p. 68-79, 2009.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. *“Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos”*. 5º Ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN S. A, 1994.

SKEHAN, P., Storeng, R., Scudiero, D., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J.T., Bodesch, H., Kenney, S., Boyd, M.R. *New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer – drug screening*. J. Natl. Cancer Institute., v. 82, n.13, p.1107-1112,

1990.SZLISZKA, E.; CZUBA, P.Z; MAZUR, B.; SEDEK, L.; PARADYSZ, A.; KROL, W. *Chalcones enhance TRAIL-Induced apoptosis in prostate cancer cells.* Int.J.Mol.Sci.v.11, p.1-13, 2010.

SOARES, S.; SOUZA, M.H.; TOSTES, V.A.M.; LOURENÇO, M.D. *Efeito de dois agentes tripanosomicidas, violeta de genciana e WR6026, na preservação de concentrado de plaquetas.* Rev.Soc.Bra.Med.Trop. v.37, n.03, p.248-251, 2004.

STILL, S. C., KAHN, M., MITRA, A. *Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution.* J.Org.Chem. v.43, n.14, 1978.

VOSKIENE, A.; MICKEVICIUS, A. *Cyclization of Chalcones to Isoxazoles and Pyrazole Derivatives.* Chem.Het.Com. v. 45, n. 12, 2009.

WANG, J.; WANG, S.; SONG, D.; ZHAO, D.; SHA, Y.; JIANG, Y.; JING, Y.; CHENG, M. *Chalcone Derivatives Inhibit Glutathione S-Transferase P1-1 Activity: Insights into the Interaction Mode of α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds.* Chem.Biol.Drug.Des. v.73, p.511–514, 2009.

WERMUTH, G.C. *The practice of medicinal chemistry.* 3º Edição. Edit. Elsevier Science, 2008.

WON, J.S; LIU, T.C; TSAO, T.L; WENG, R; KO, H. *Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents.* Eur.J.Med.Chem. v.40, p.103-112, 2005.

9. ANEXOS

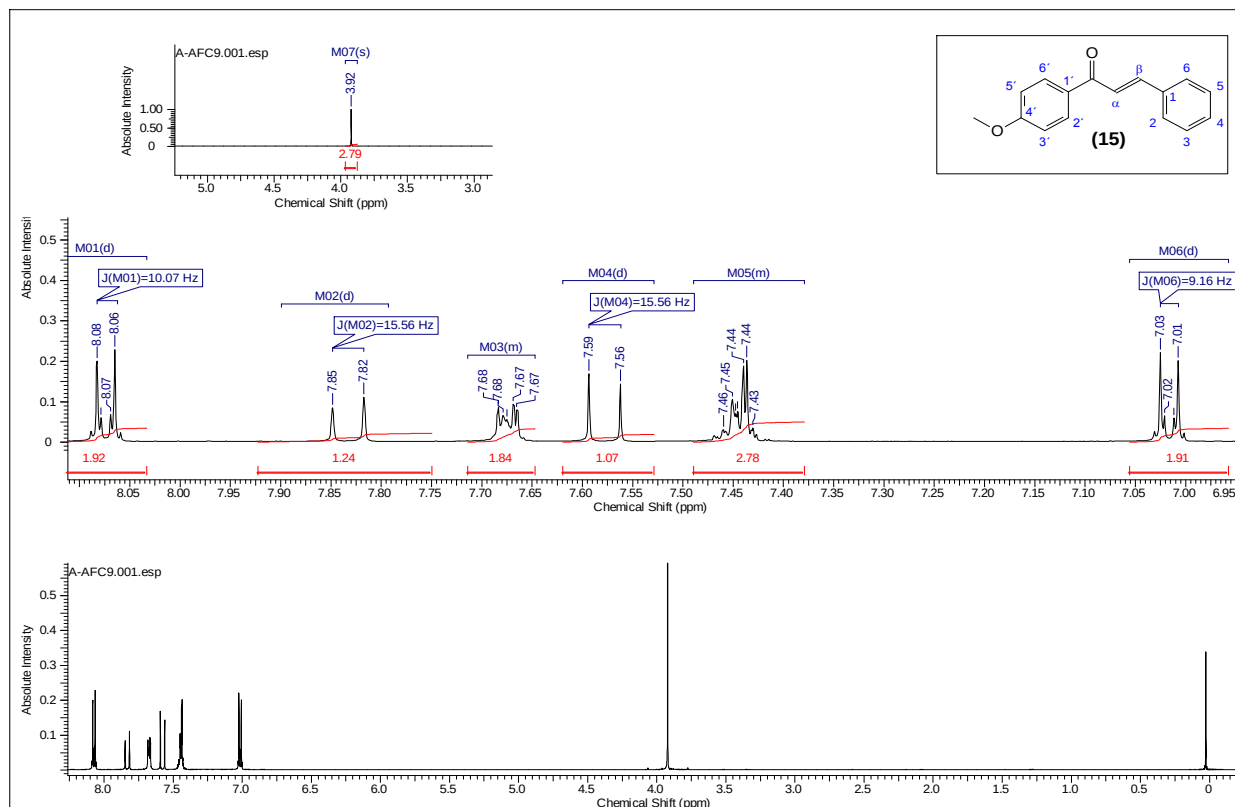


Figura 34 – Espectro de RMN ¹H do composto 15 (CDCl₃, 500 MHz).

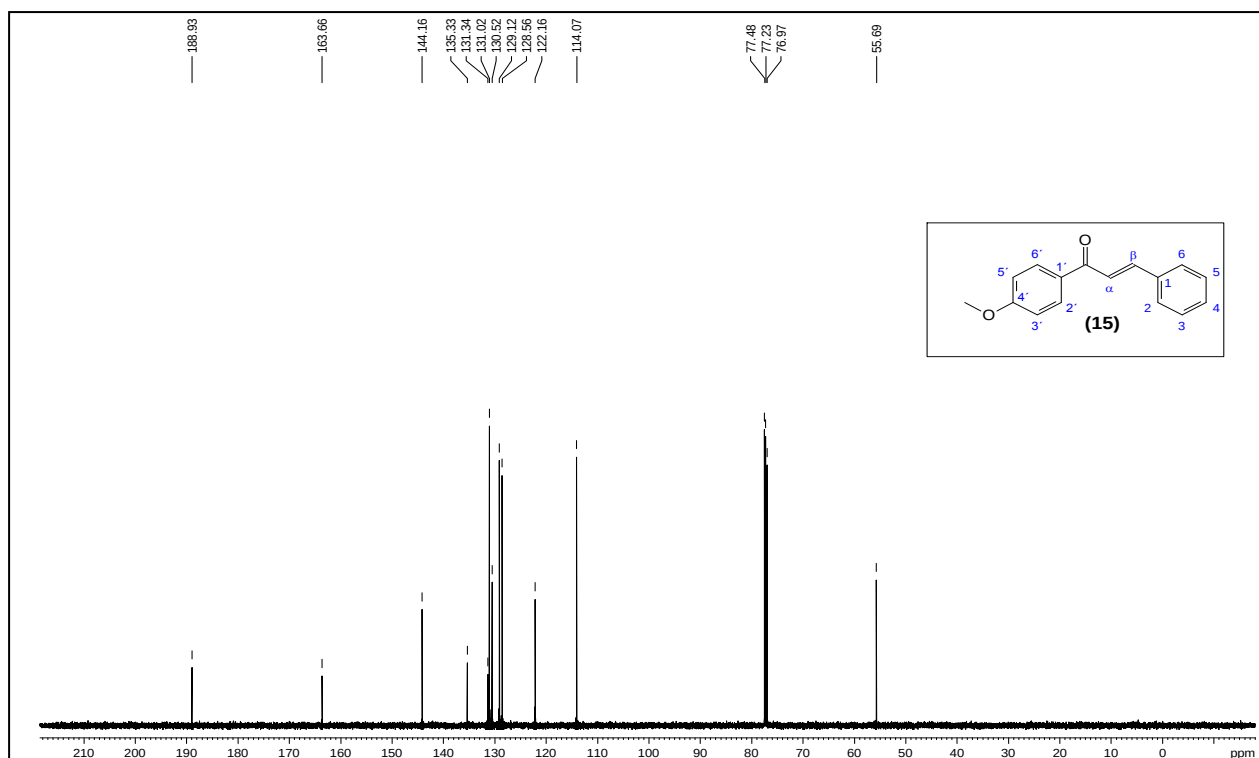


Figura 35 - Espectro de RMN ¹³C do composto 15 (CDCl₃, 125 MHz).

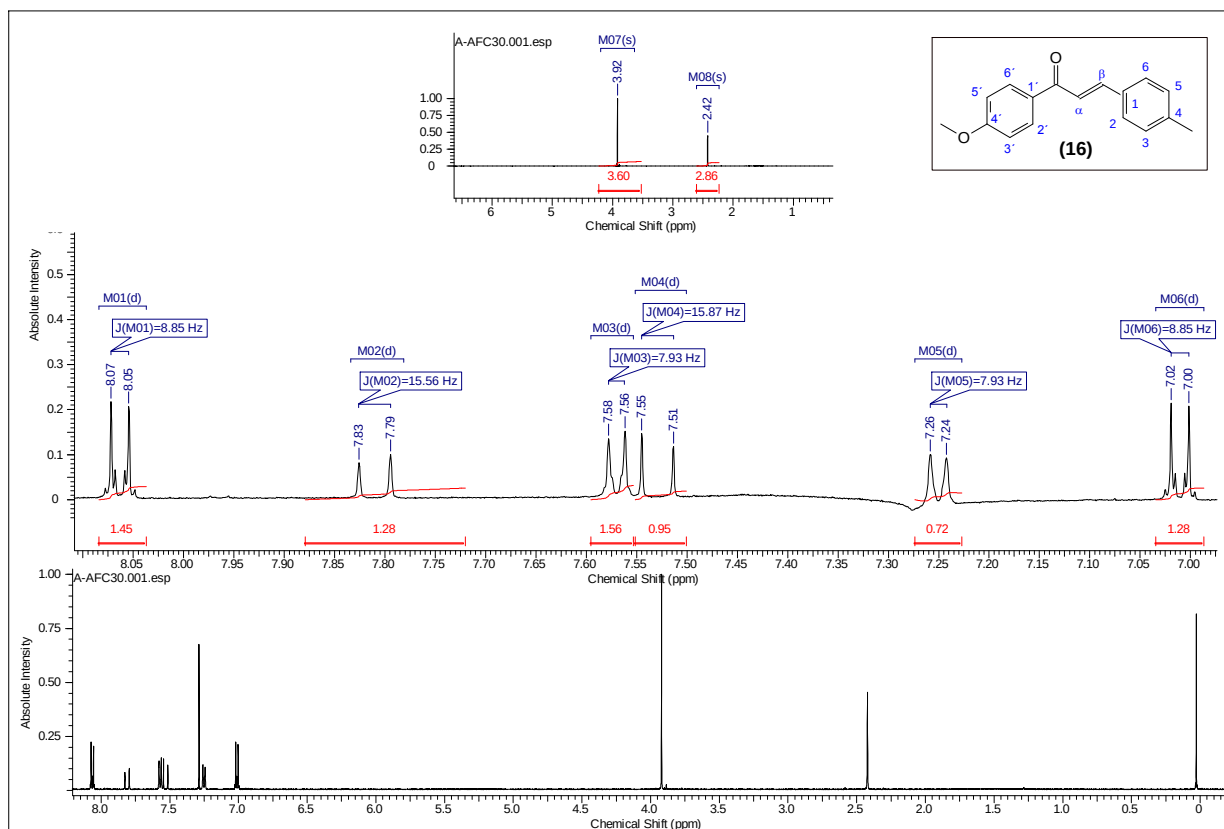


Figura 36 - Espectro de RMN ^1H do composto 16 (CDCl_3 , 500 MHz).

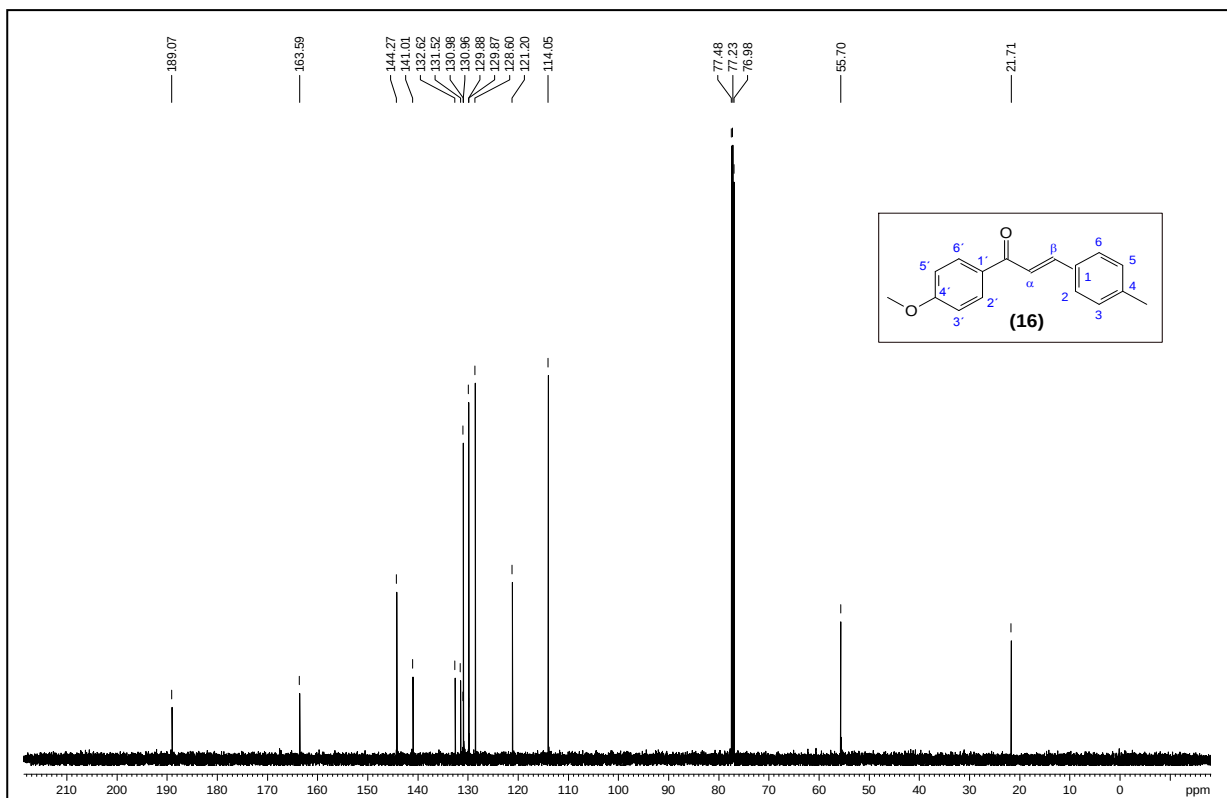


Figura 37 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 16 (CDCl_3 , 125 MHz).

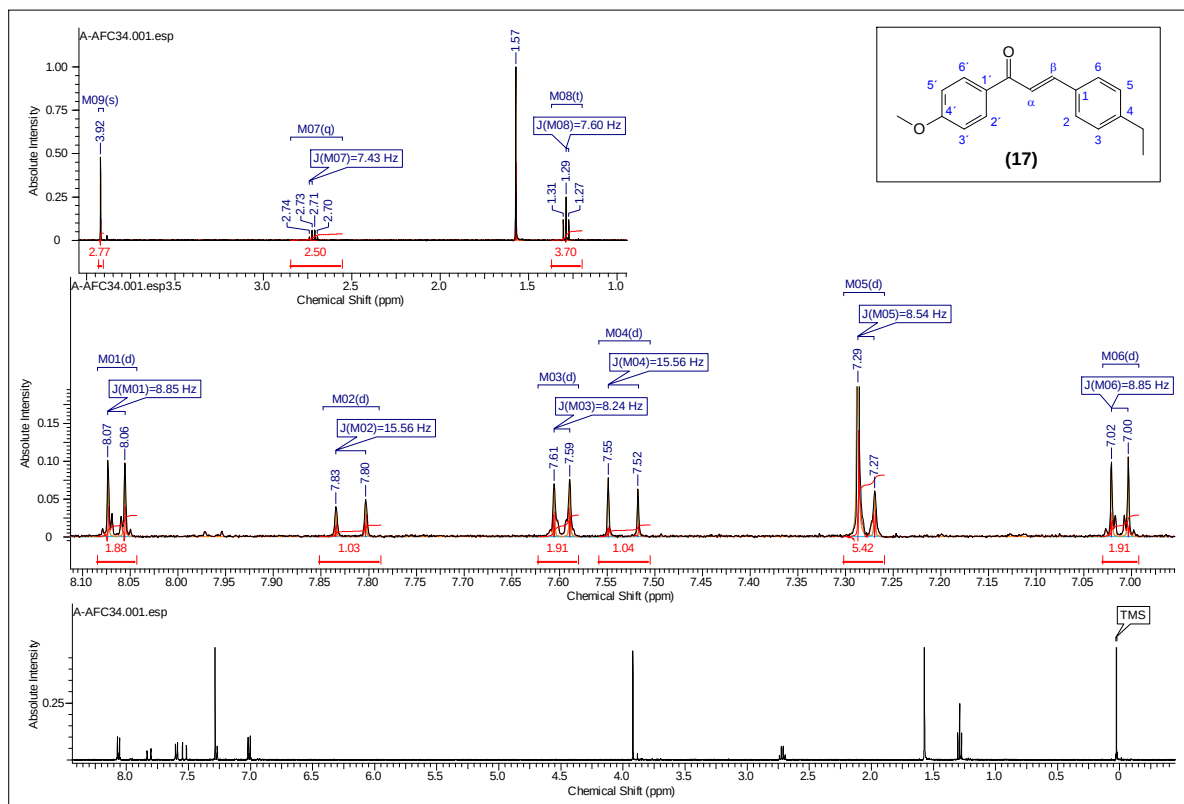


Figura 38 - Espectro de RMN ¹H do composto 17 (CDCl₃, 500 MHz).

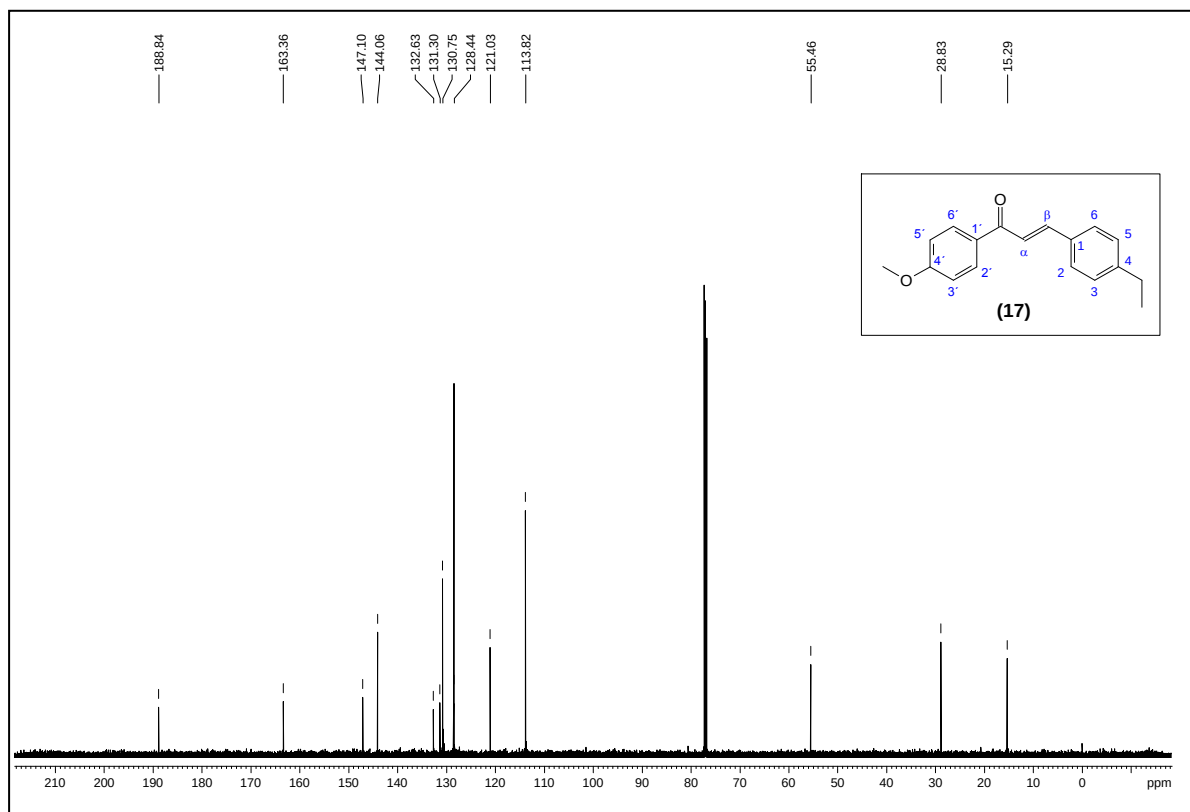


Figura 39 - Espectro de RMN ¹³C do composto 17 (CDCl₃, 125 MHz).

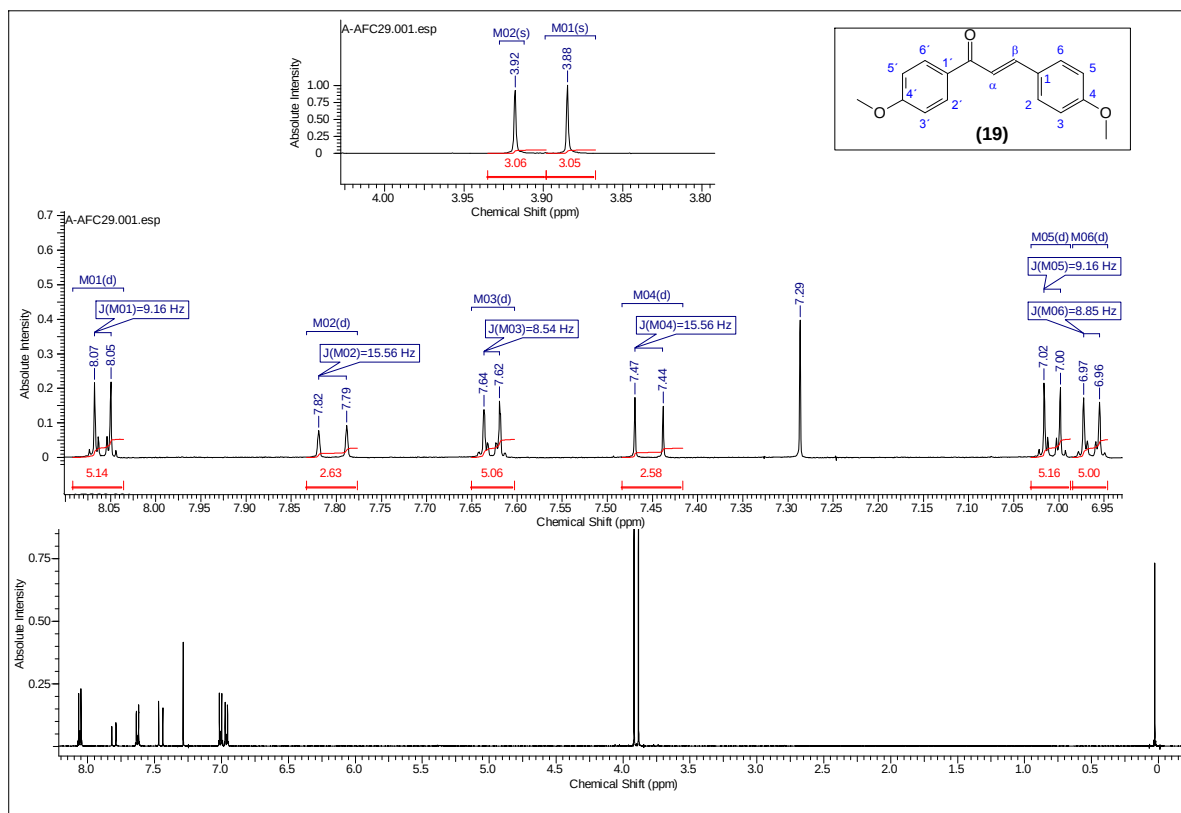


Figura 40 - Espectro de RMN ^1H do composto 19 (CDCl_3 , 500 MHz).

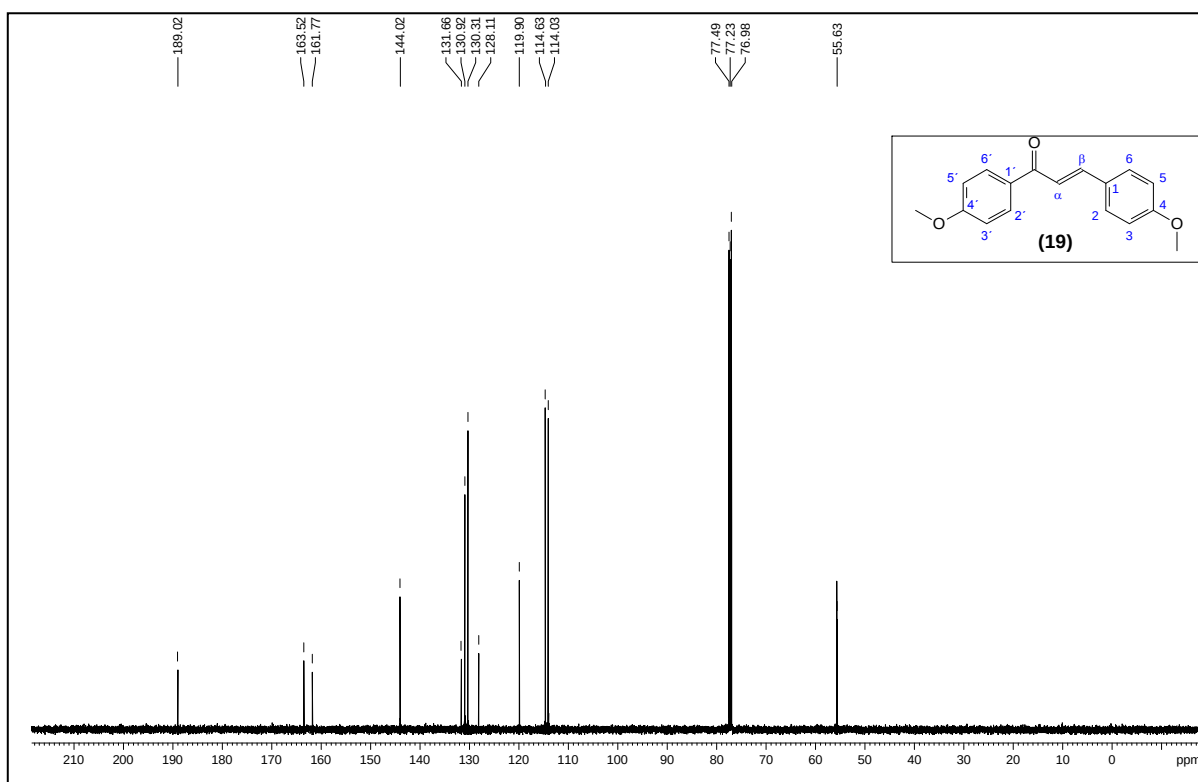


Figura 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 19 (CDCl_3 , 125 MHz).

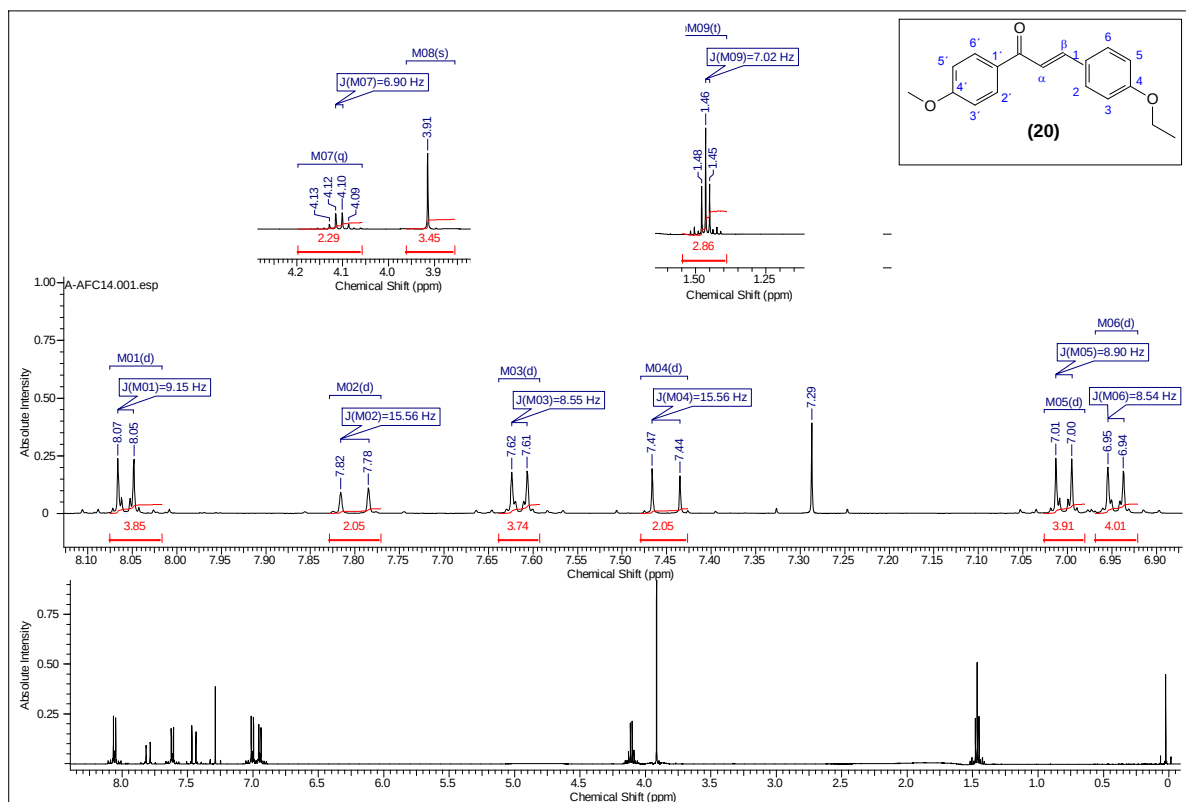


Figura 42 - Espectro de RMN ¹H do composto 20 (CDCl₃, 500 MHz).

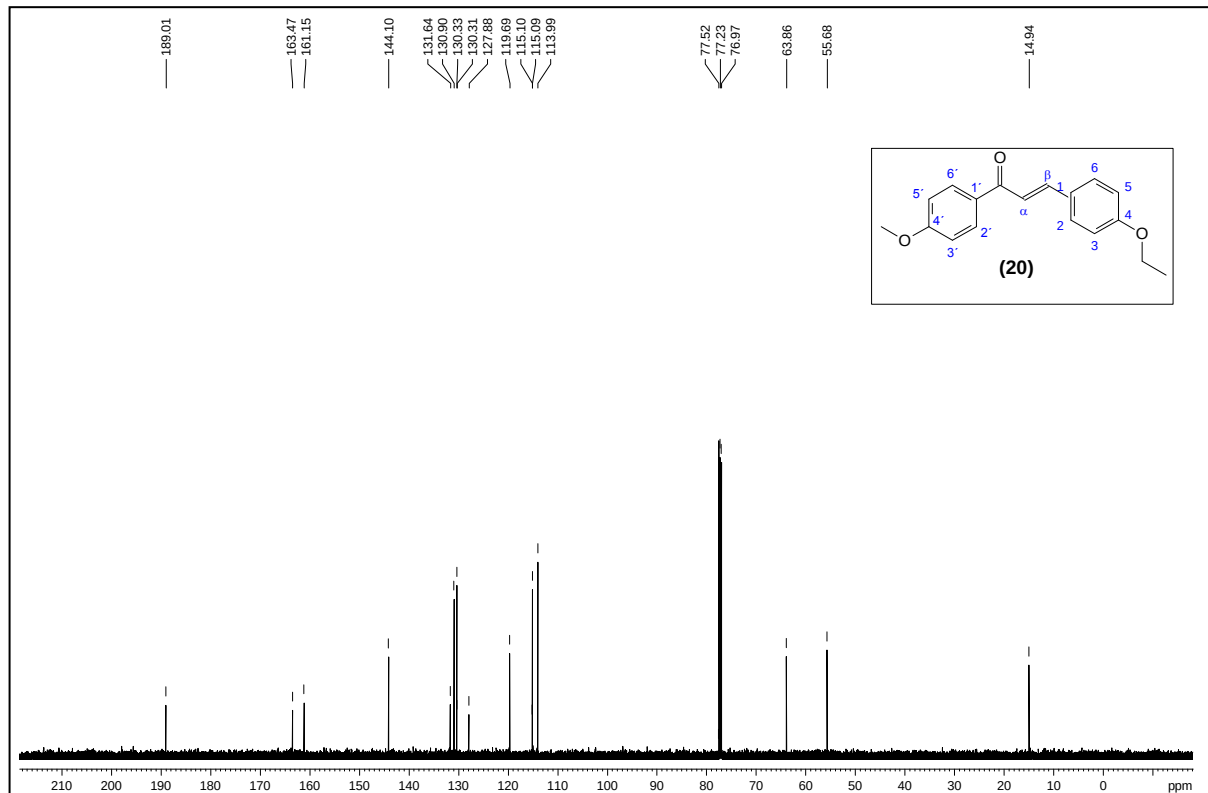


Figura 43 - Espectro de RMN ¹³C do composto 20 (CDCl₃, 125 MHz).

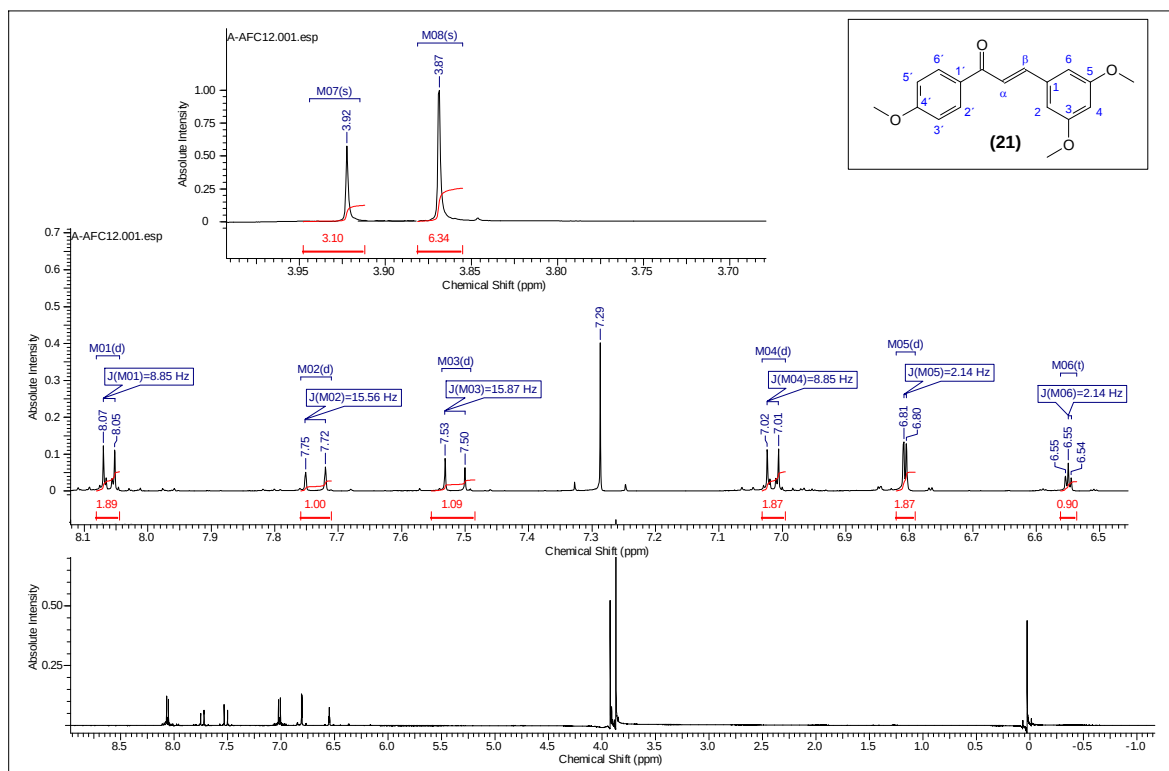


Figura 44 - Espectro de RMN ¹H do composto 21 (CDCl₃, 500 MHz).

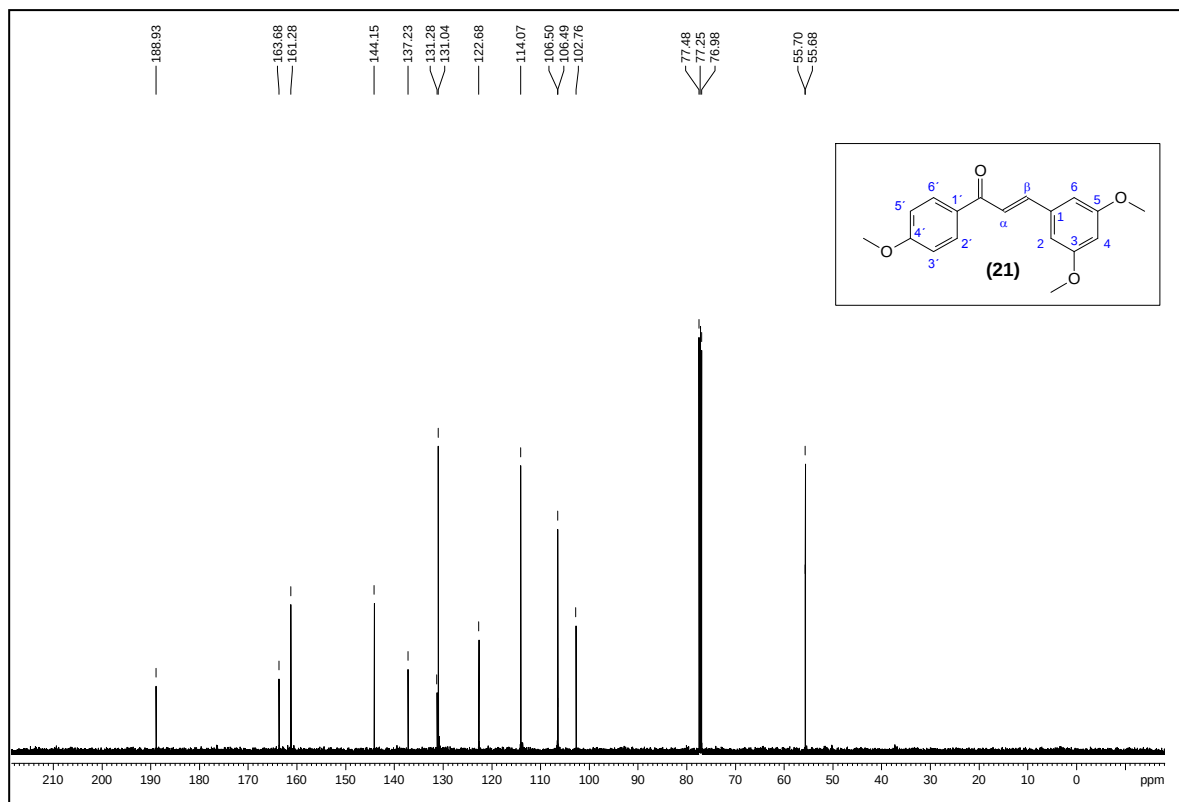


Figura 45 - Espectro de RMN ¹³C do composto 21 (CDCl₃, 125 MHz).

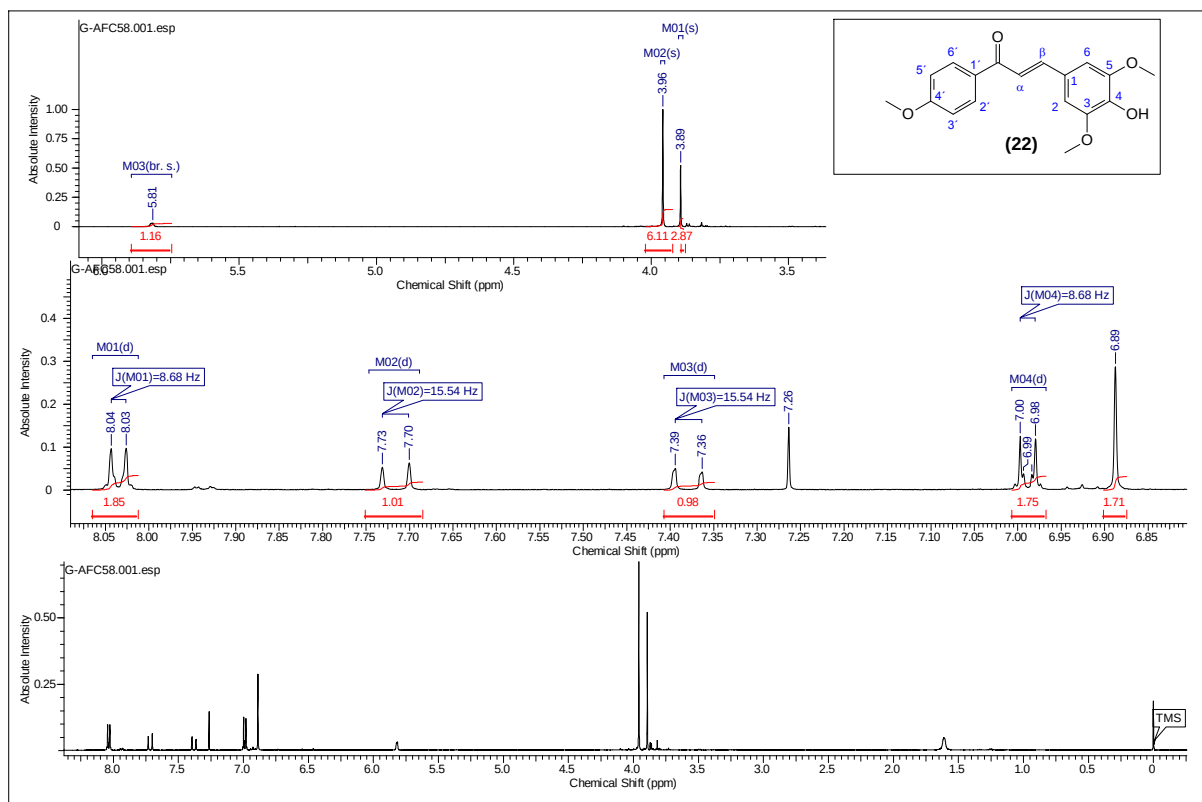


Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto 22 (CDCl_3 , 500 MHz).

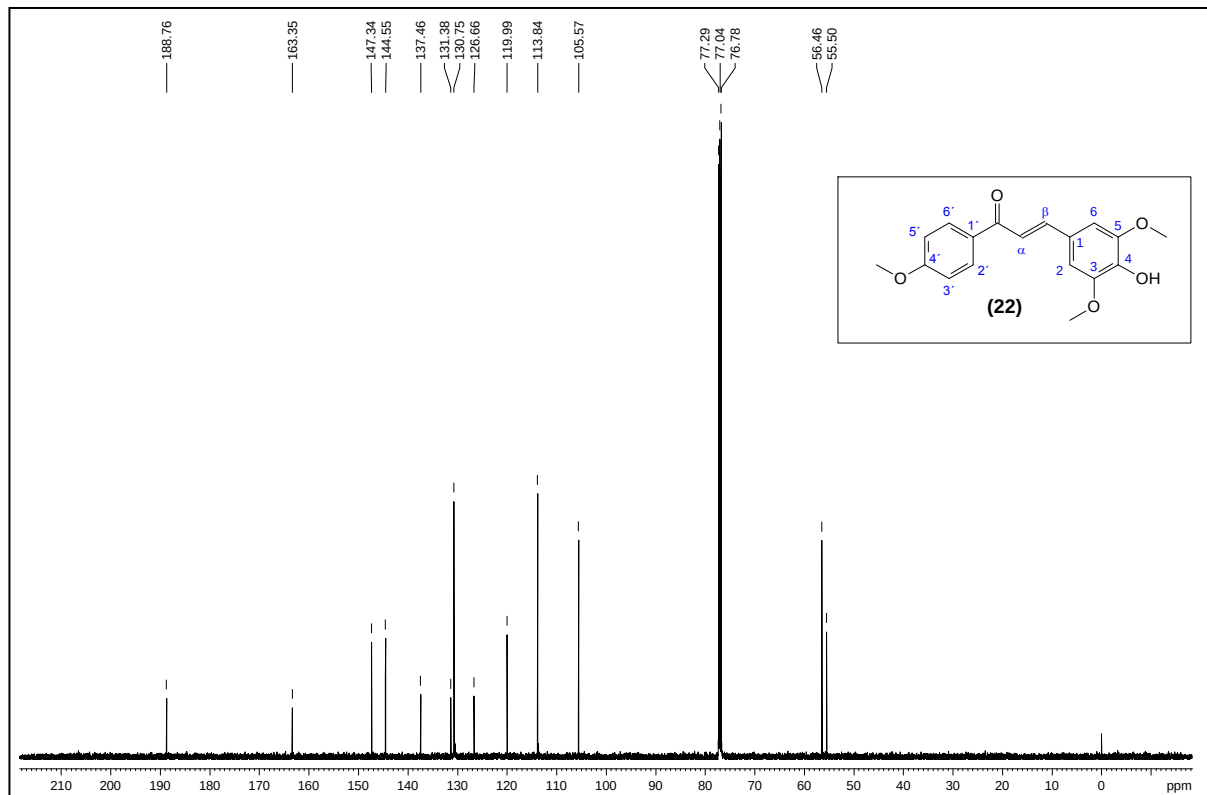


Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 22 (CDCl_3 , 125 MHz).

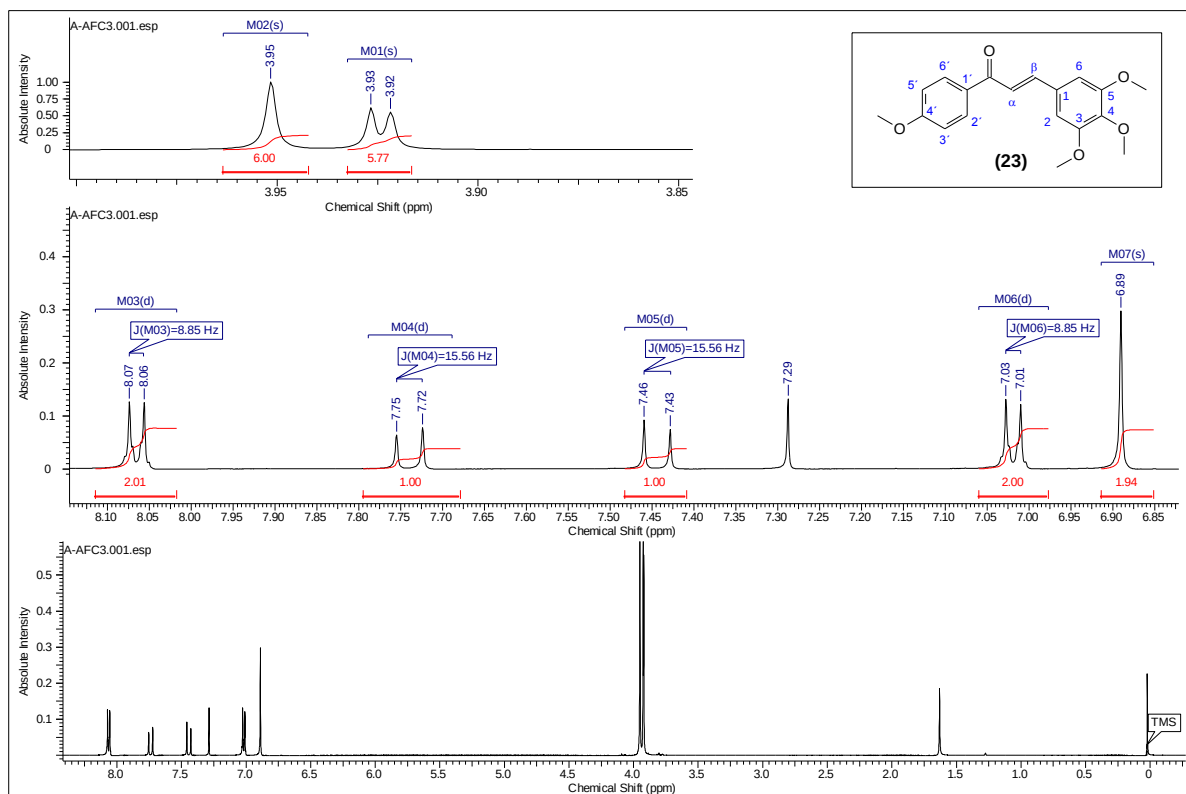


Figura 48 - Espectro de RMN ^1H do composto 23 (CDCl_3 , 500 MHz).

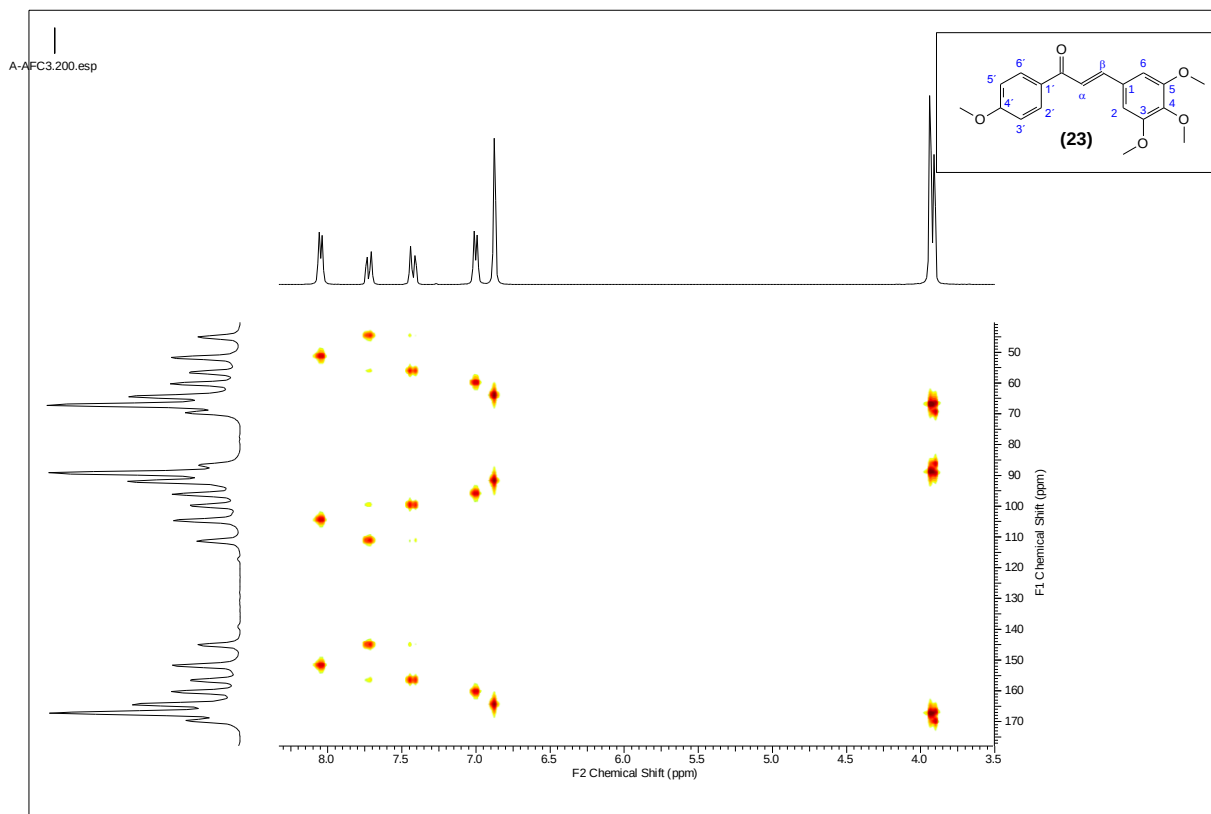


Figura 49 – Mapa de contorno de HSQC do composto 23 (CDCl_3 , 500 MHz).

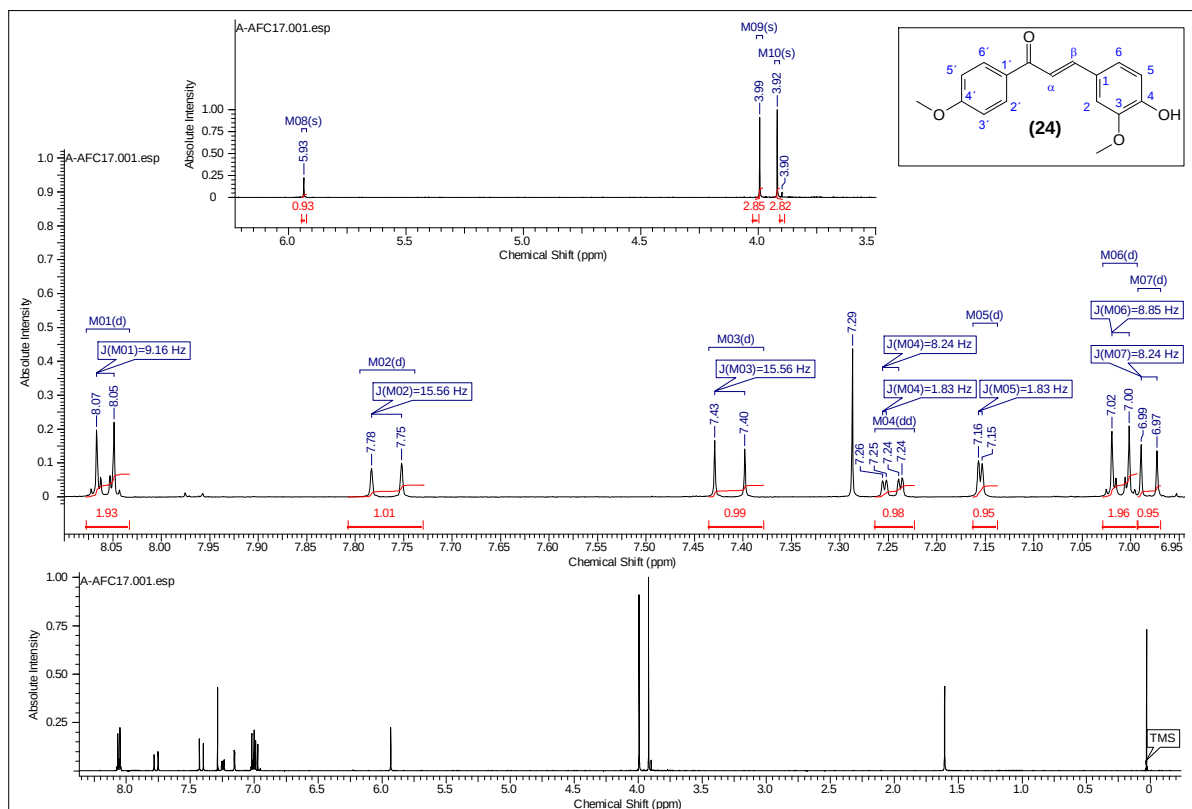


Figura 50 - Espectro de RMN ¹H do composto 24 (CDCl₃, 500 MHz).

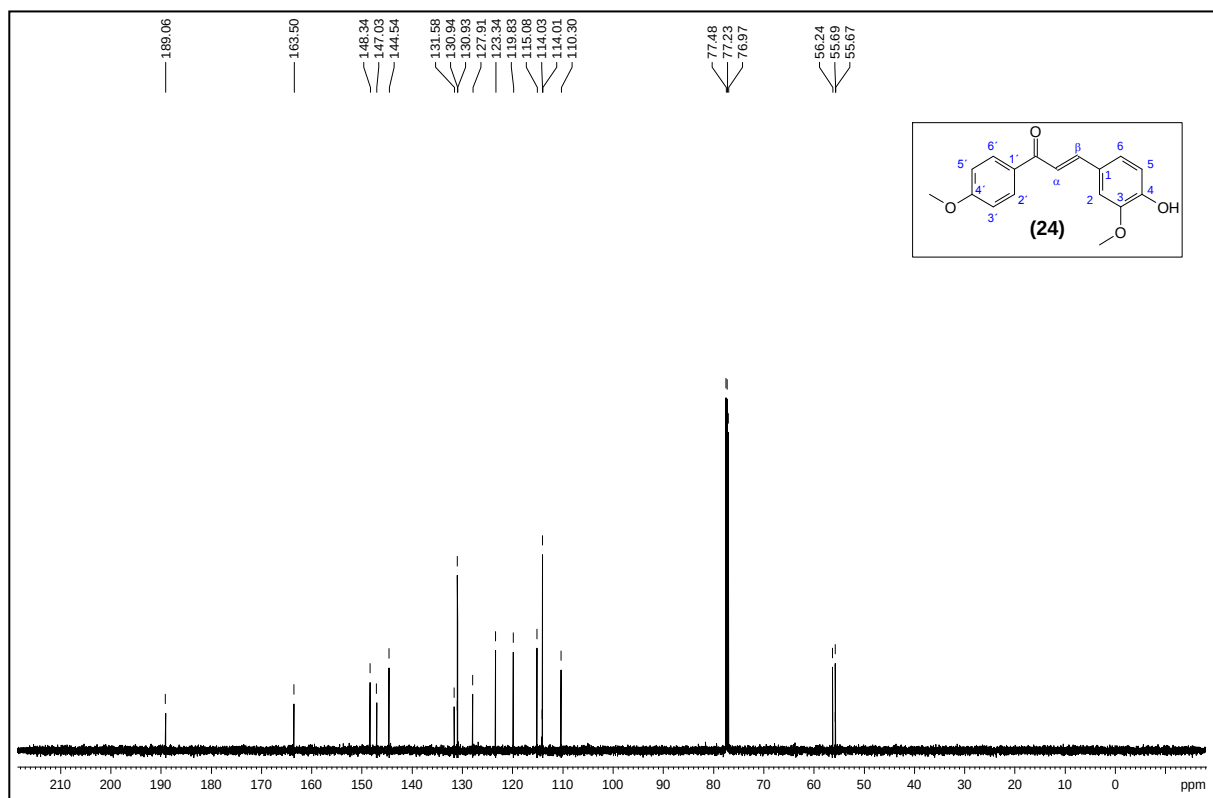


Figura 51 - Espectro de RMN ¹³C do composto 24 (CDCl₃, 125 MHz).

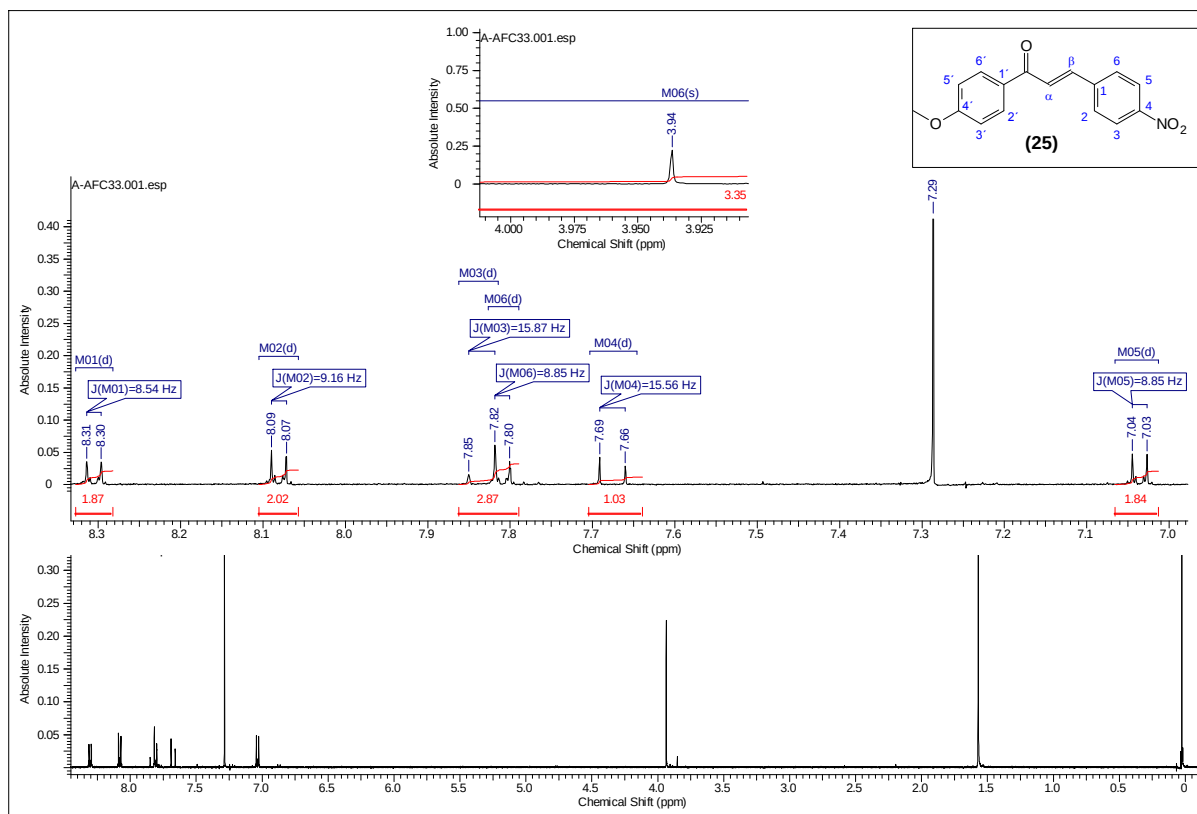


Figura 52 - Espectro de RMN ¹H do composto 25 (CDCl₃, 500 MHz).

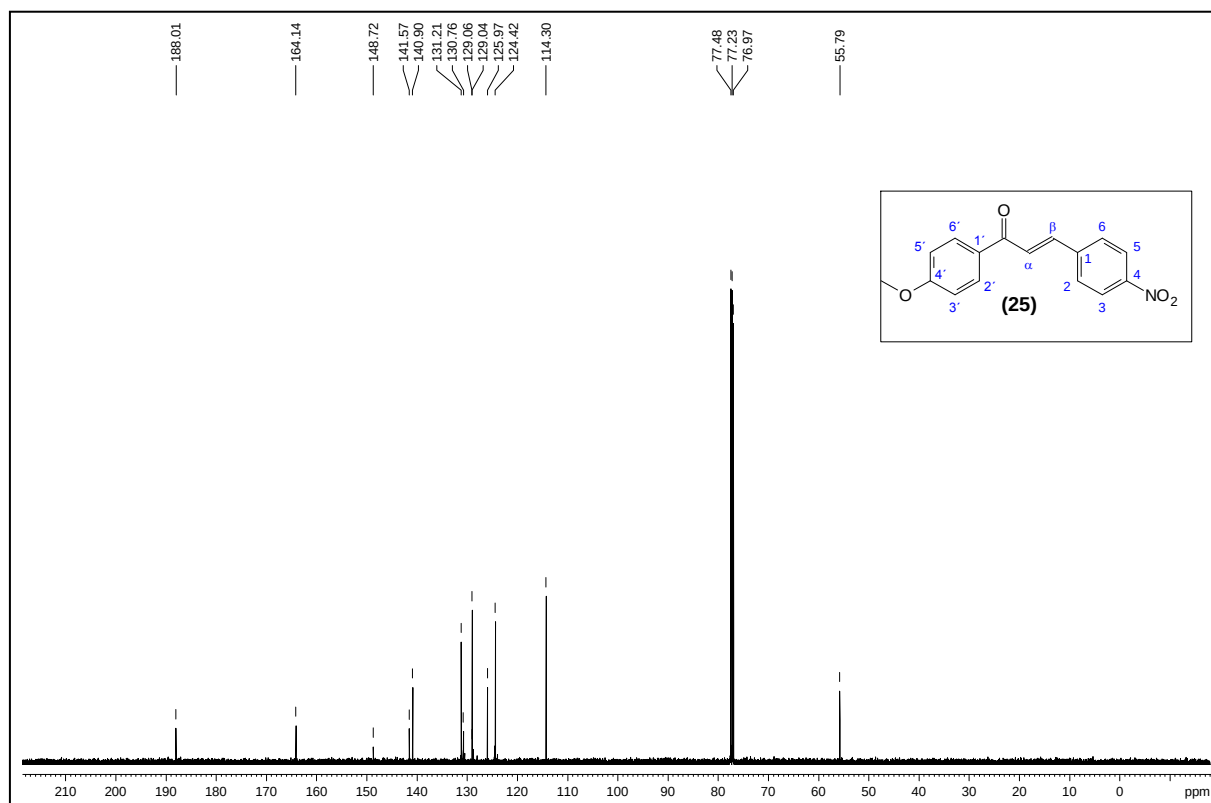


Figura 53 - Espectro de RMN ¹³C do composto 25 (CDCl₃, 125 MHz).

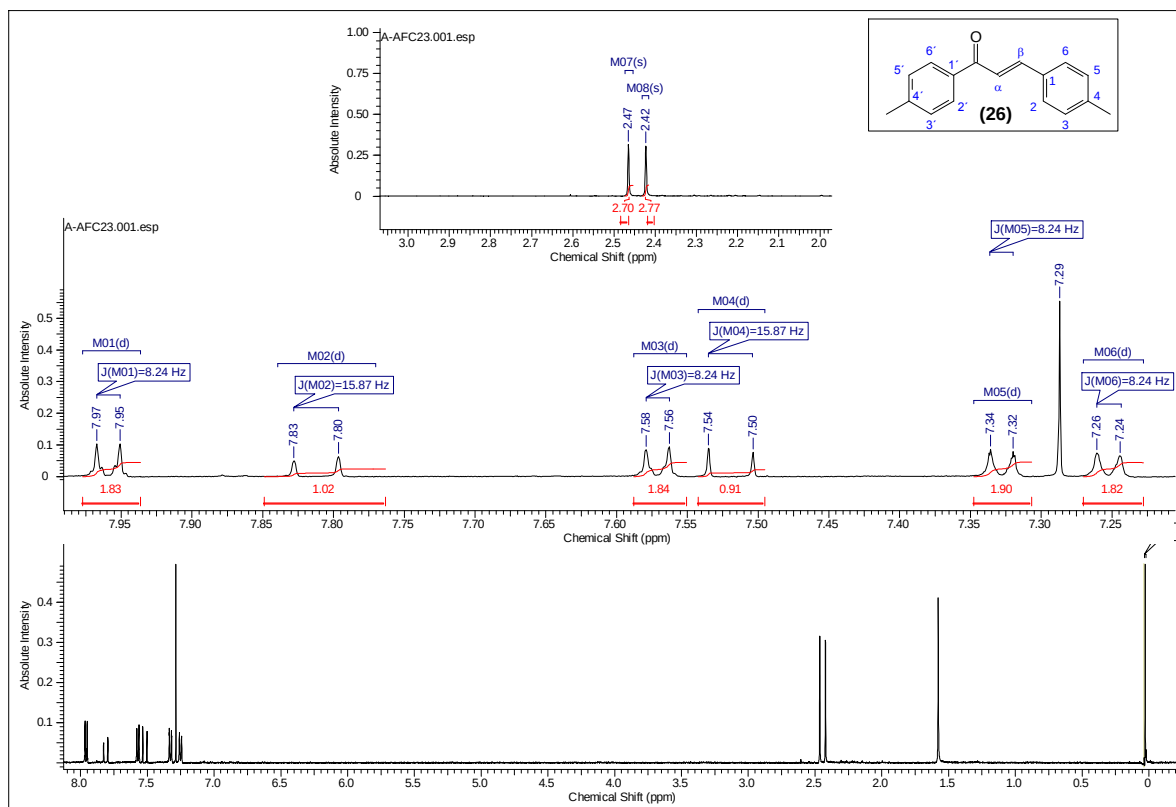


Figura 54 - Espectro de RMN ¹H do composto 26 (CDCl₃, 500 MHz).

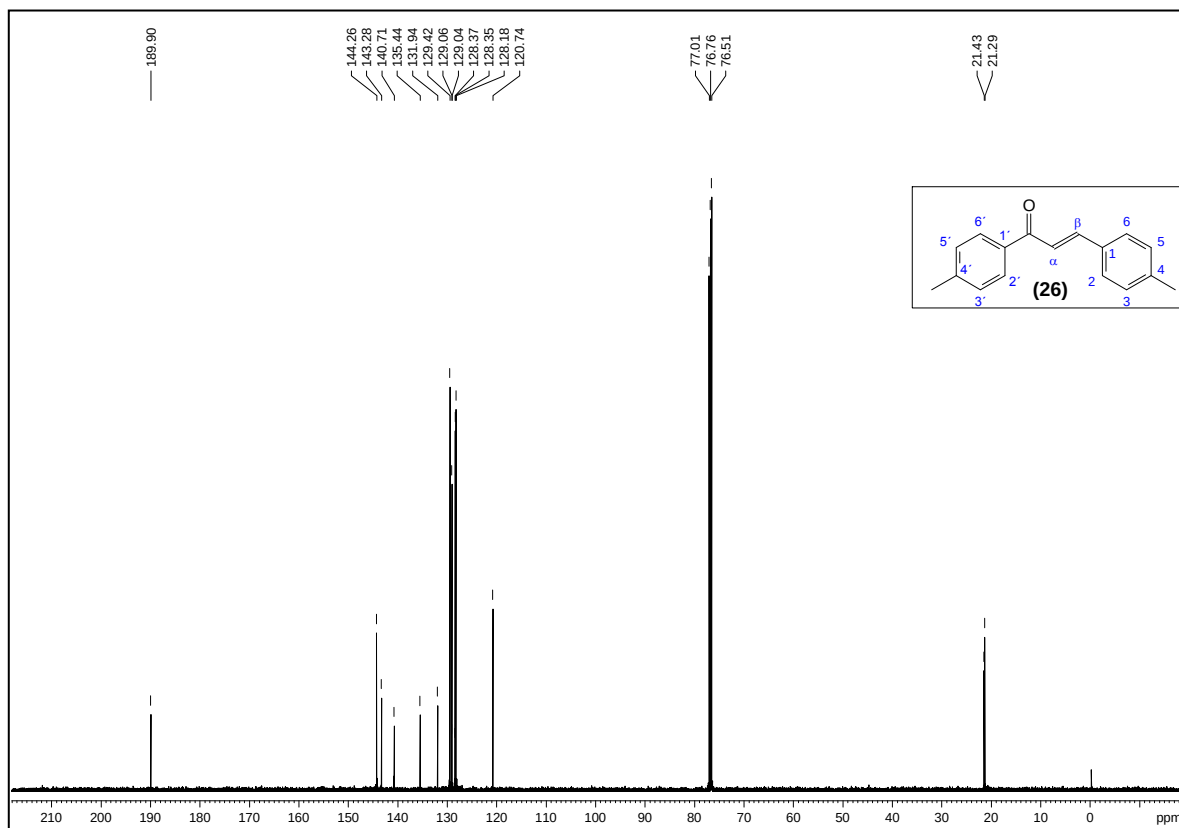


Figura 55 - Espectro de RMN ¹³C do composto 26 (CDCl₃, 125 MHz).

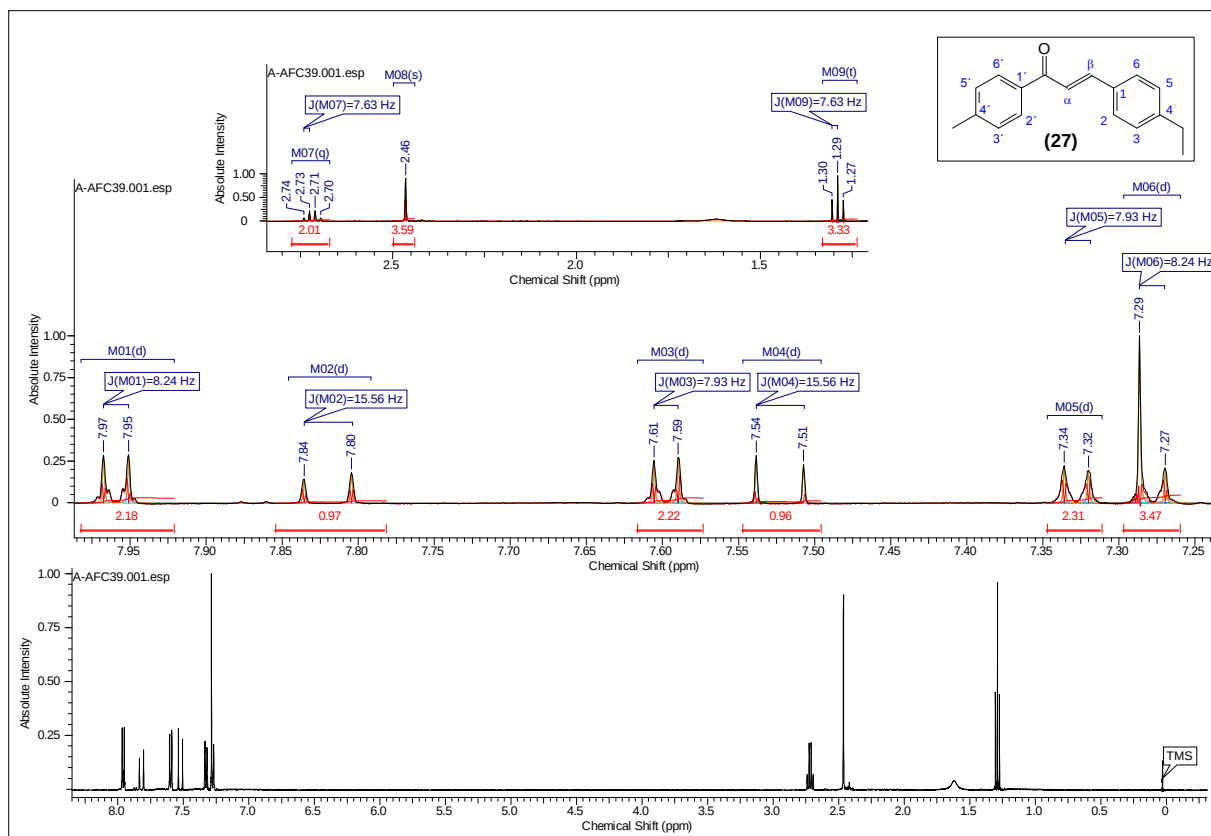


Figura 56 - Espectro de RMN ¹H do composto 27 (CDCl₃, 500 MHz).

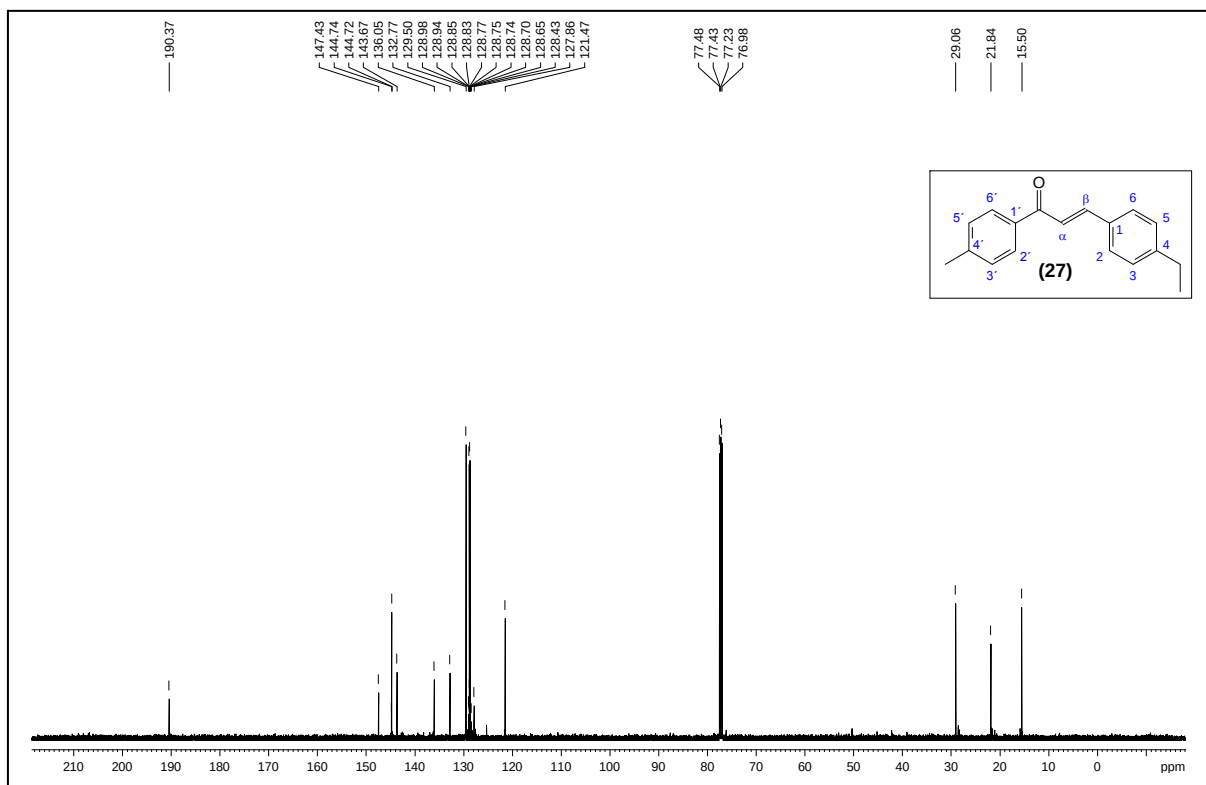


Figura 57 - Espectro de RMN ¹³C do composto 27 (CDCl₃, 125 MHz).

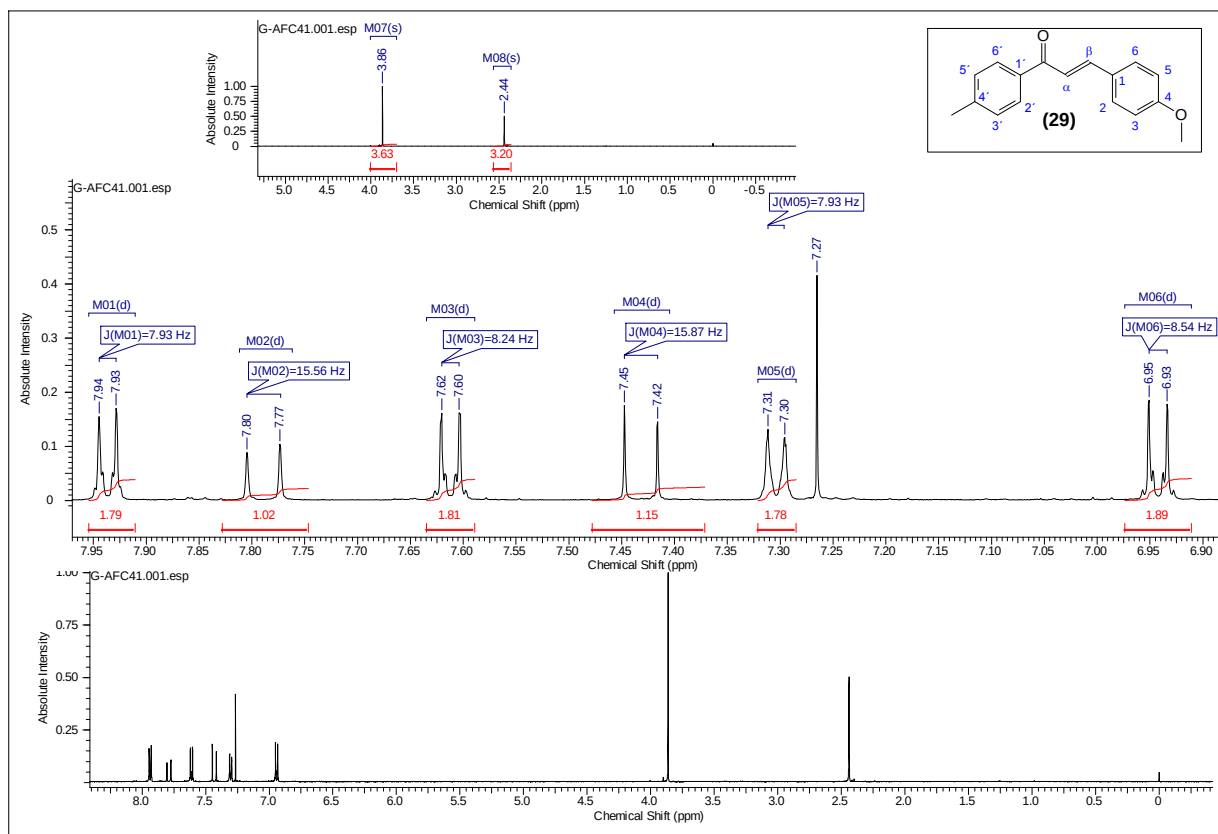


Figura 58 - Espectro de RMN ¹H do composto 29 (CDCl₃, 500 MHz).

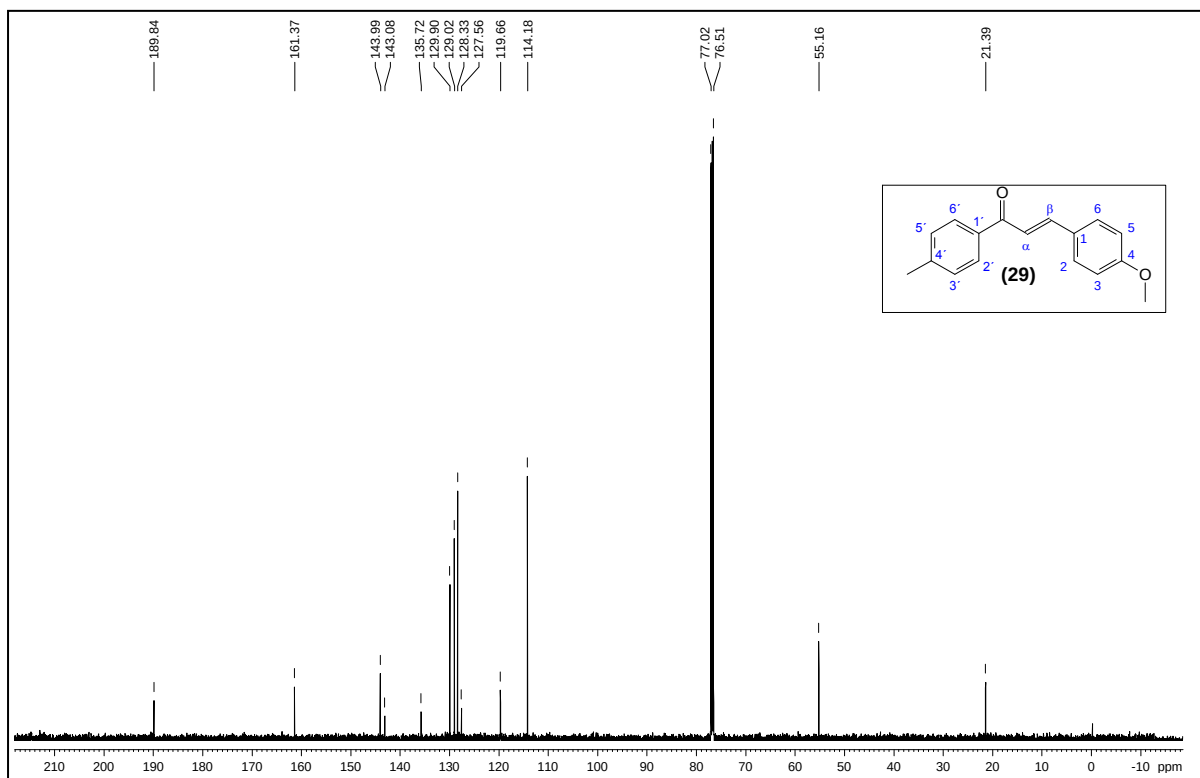


Figura 59 - Espectro de RMN ¹³C do composto 29 (CDCl₃, 125 MHz).

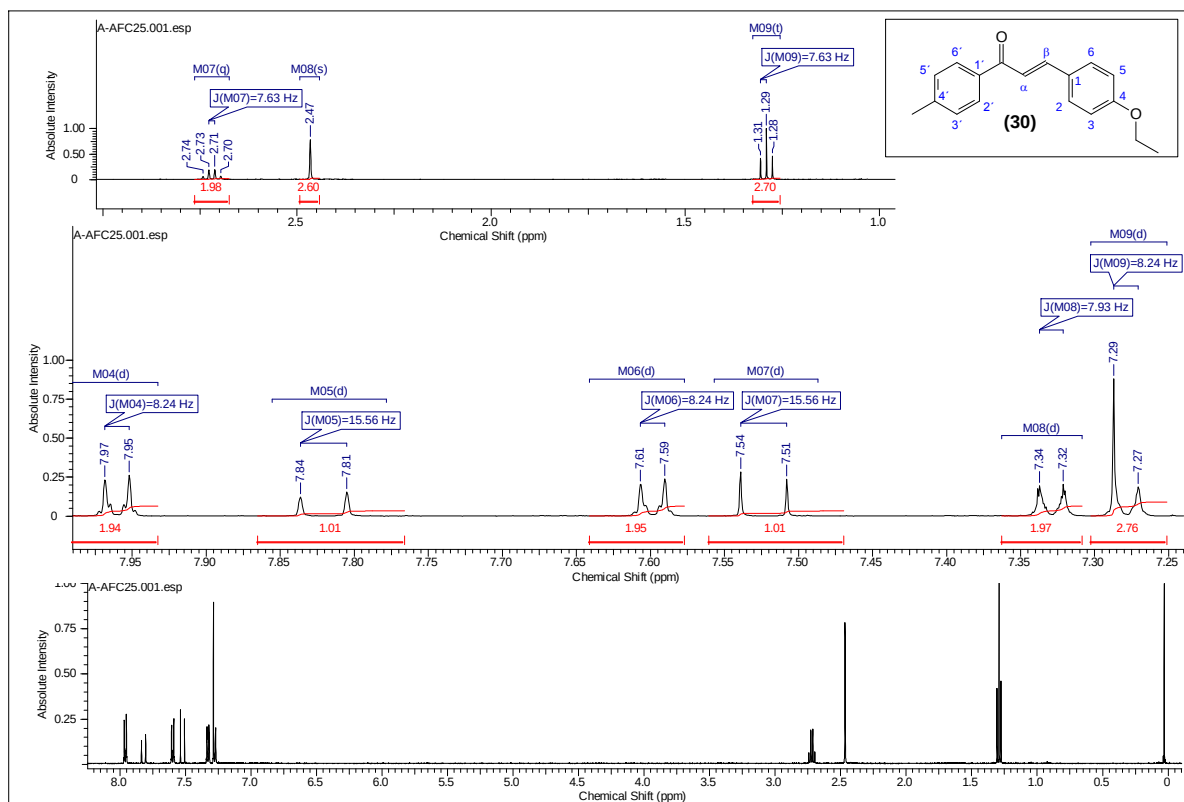


Figura 60 - Espectro de RMN ^1H do composto 30 (CDCl_3 , 500 MHz).

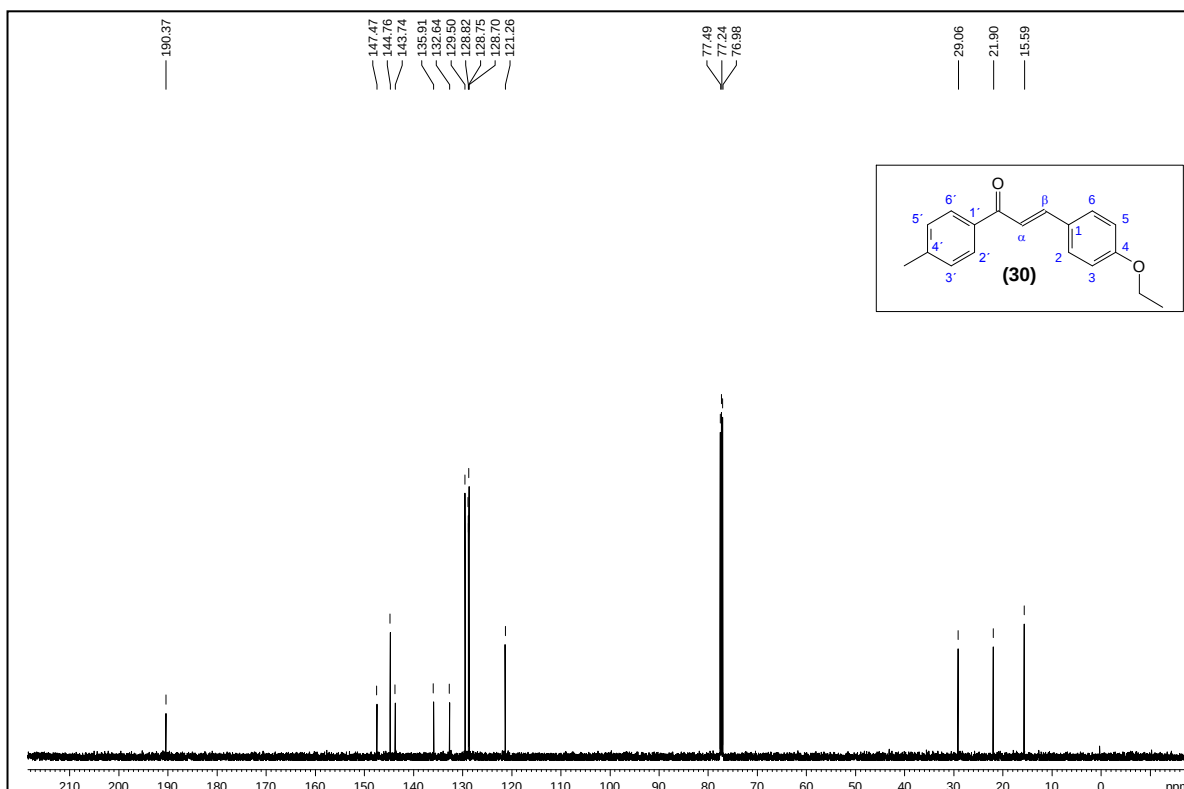
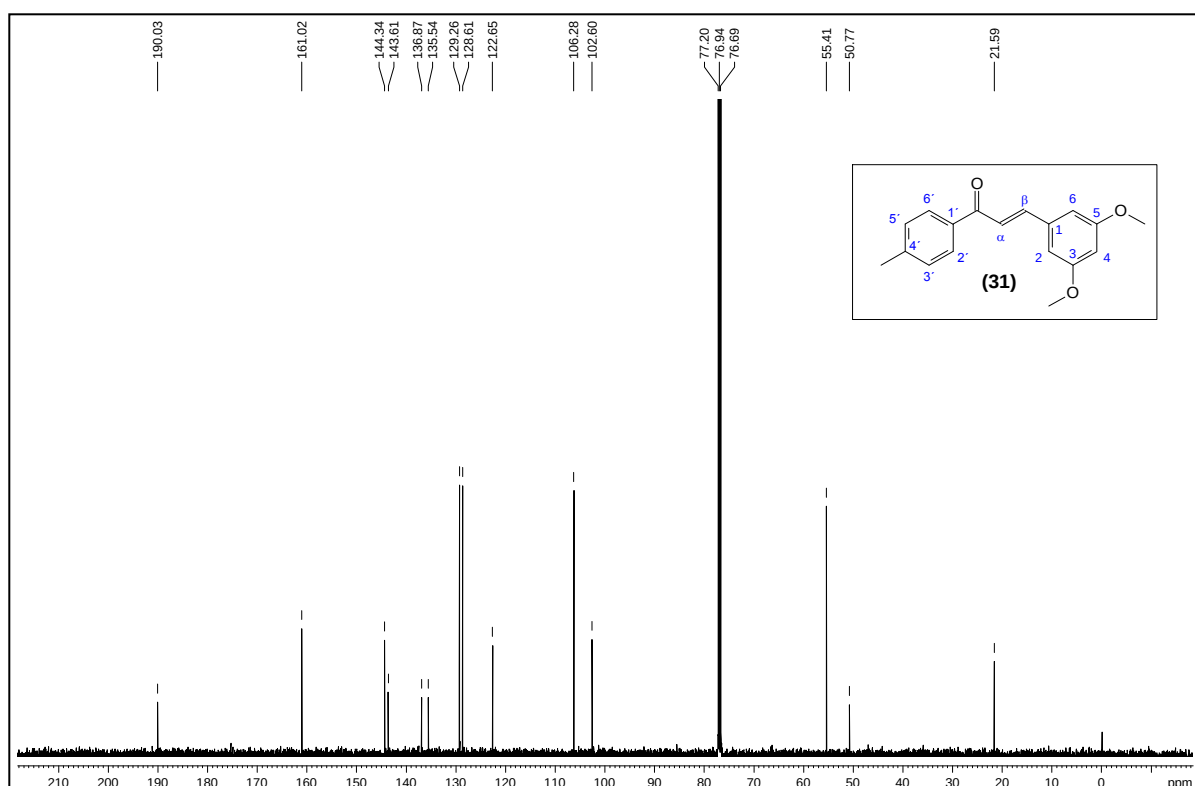
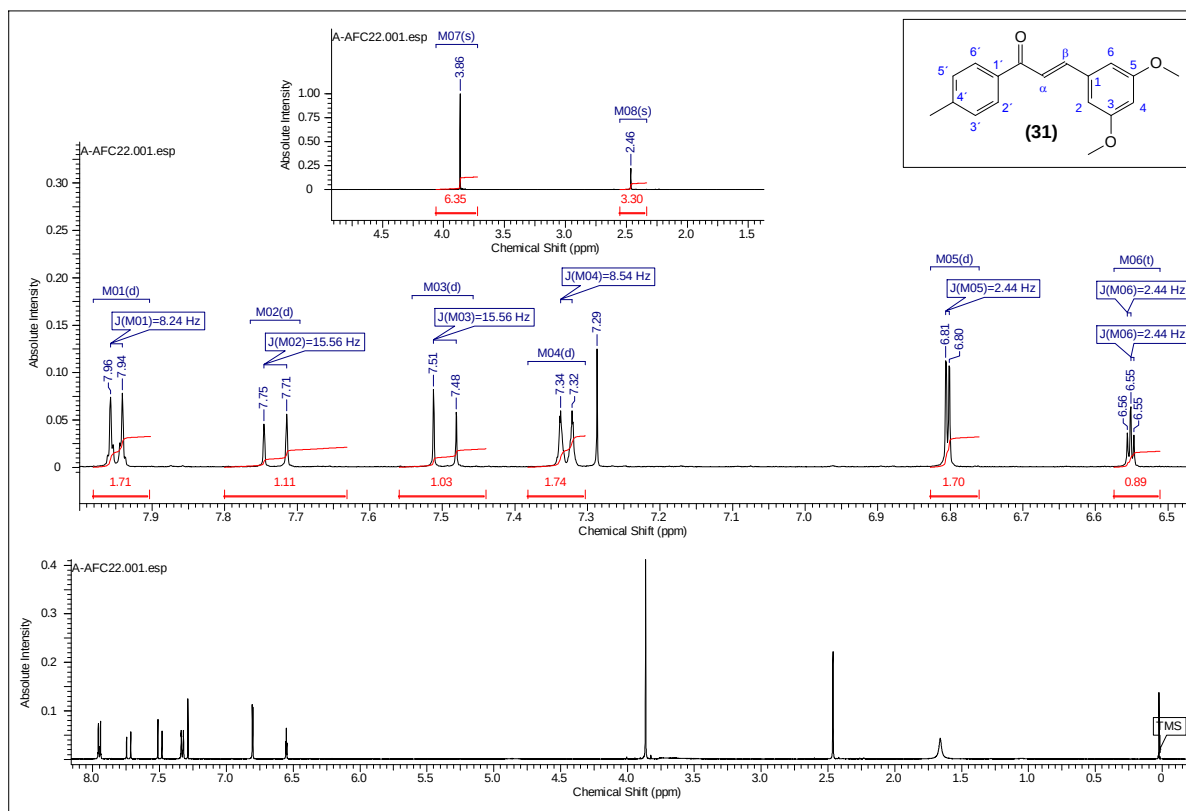


Figura 61 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 30 (CDCl_3 , 125 MHz).



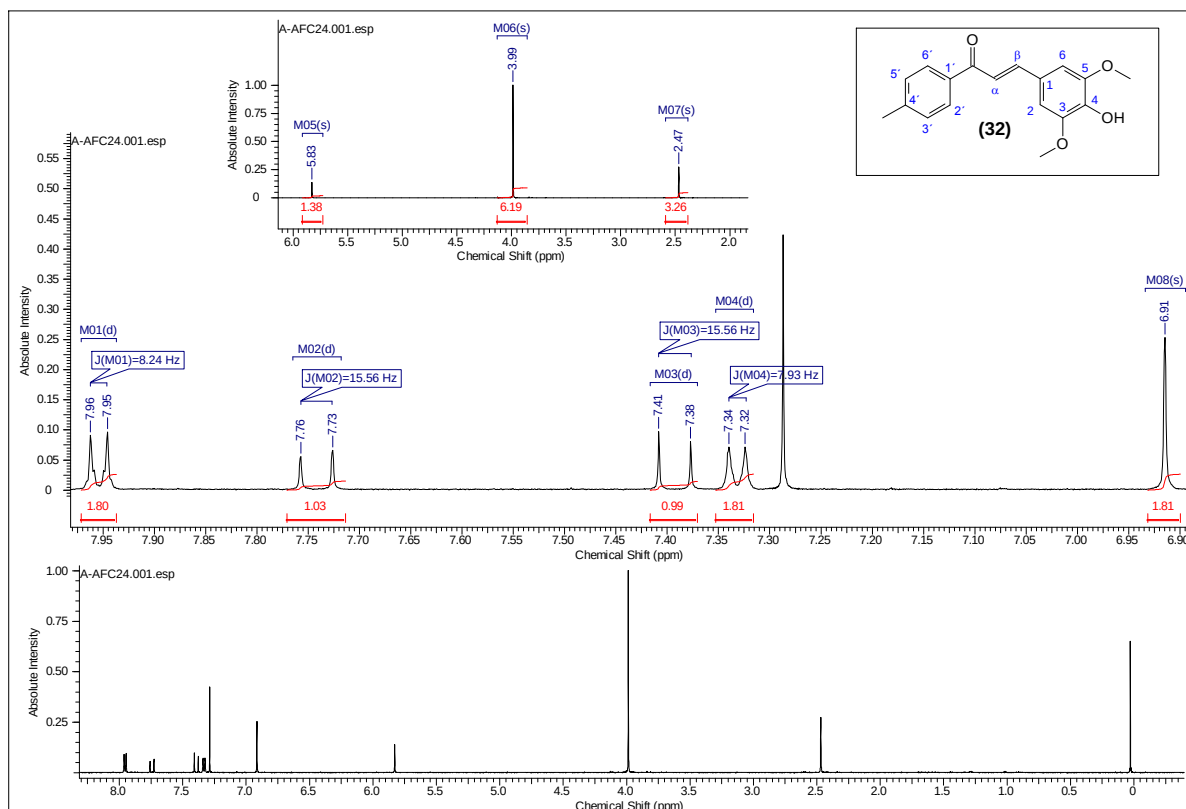


Figura 64 - Espectro de RMN ^1H do composto 32 (CDCl_3 , 500 MHz).

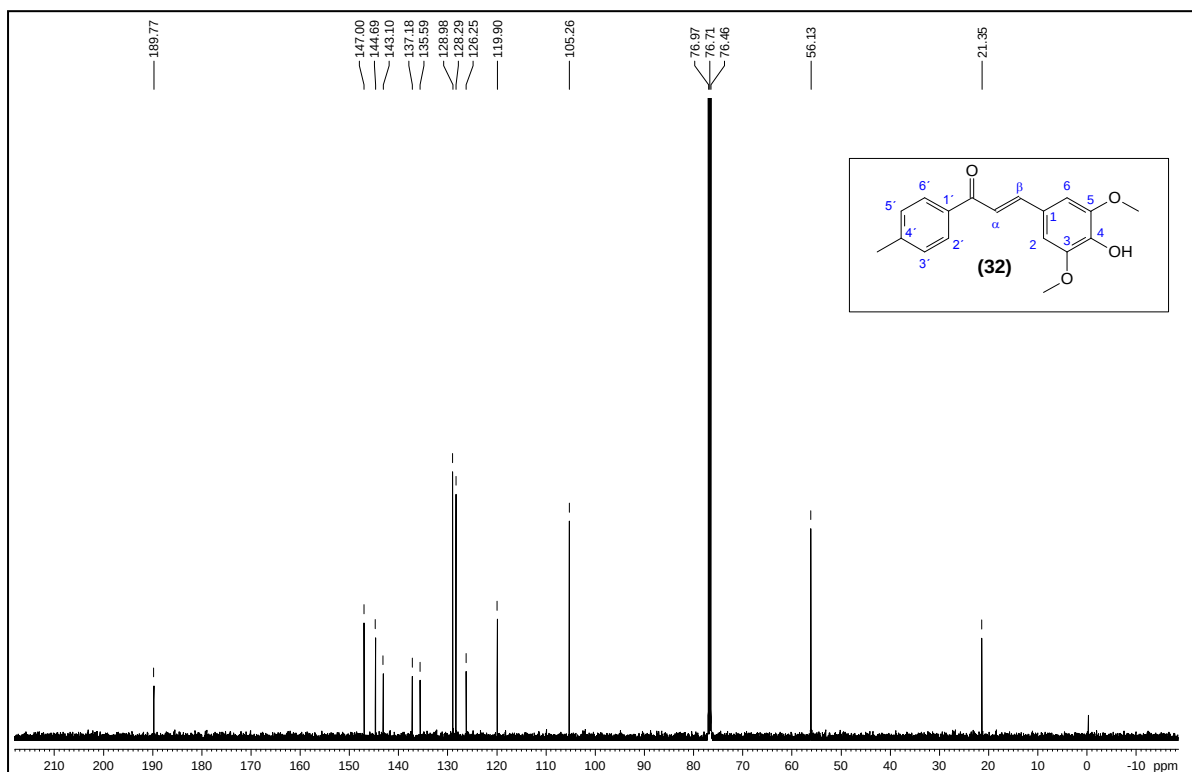


Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 32 (CDCl_3 , 125 MHz).

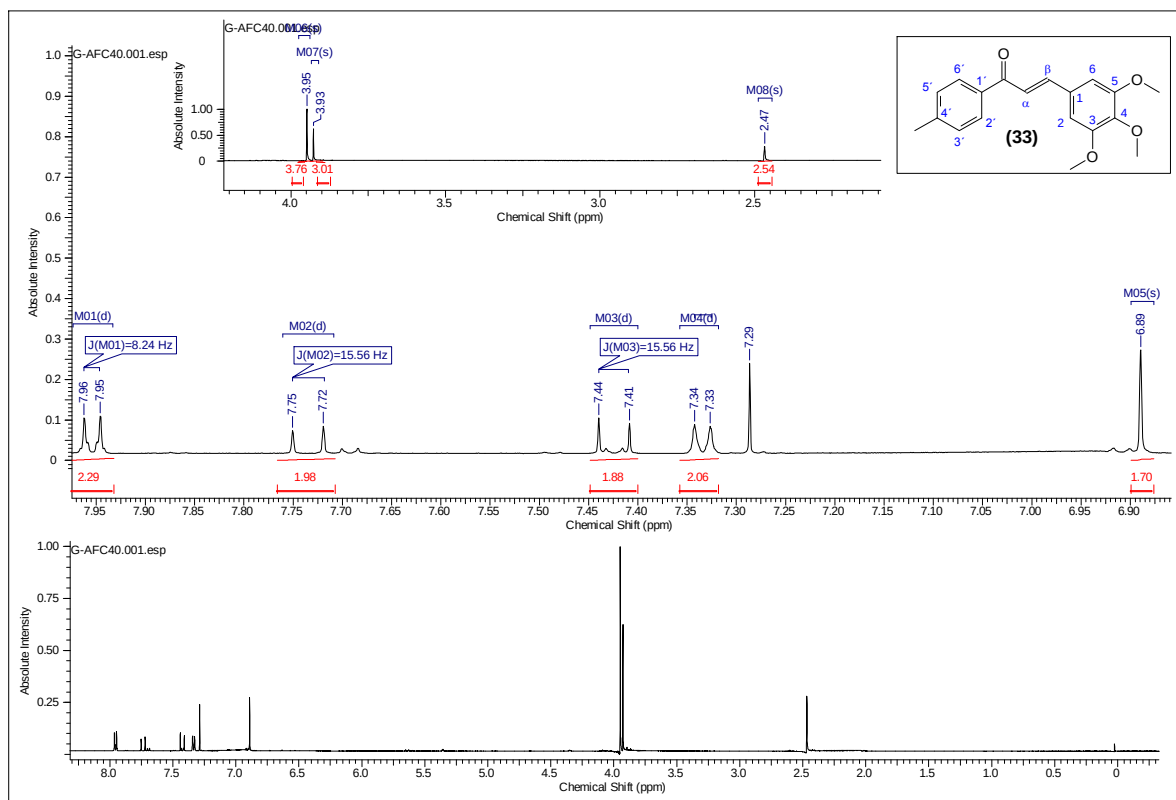


Figura 66 - Espectro de RMN ¹H do composto 33 (CDCl₃, 500 MHz).

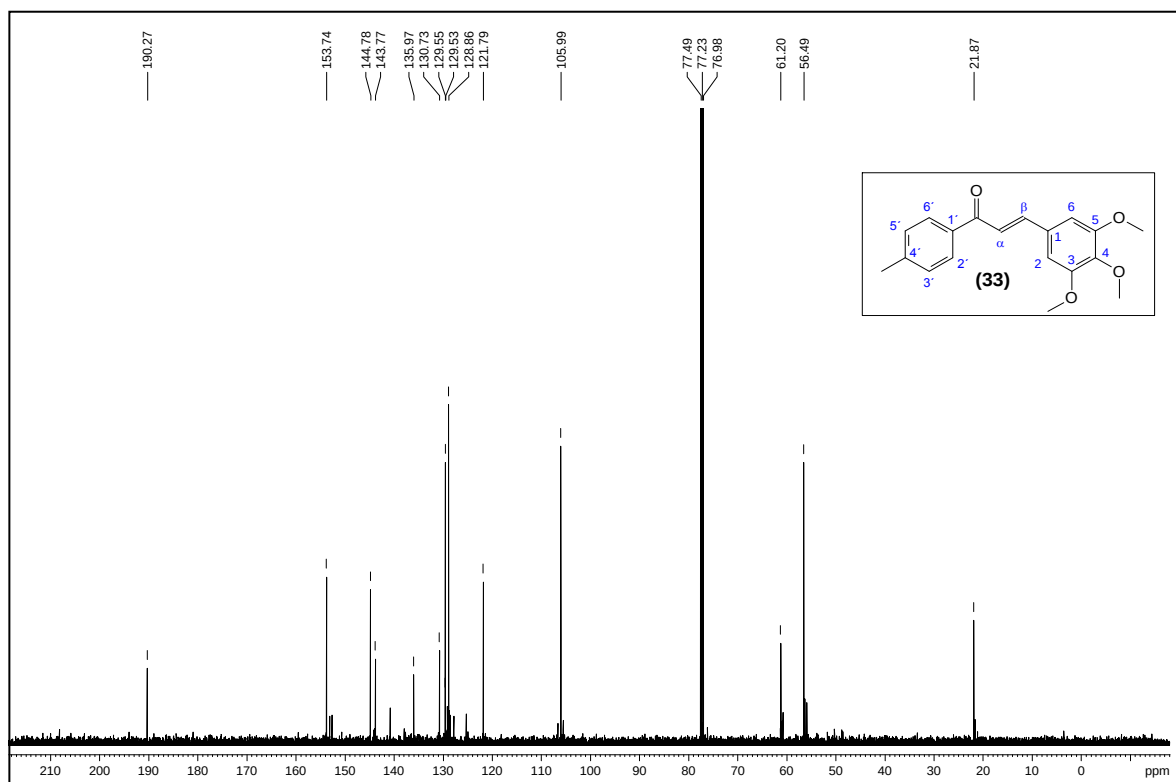


Figura 67 - Espectro de RMN ¹³C do composto 33 (CDCl₃, 125 MHz).

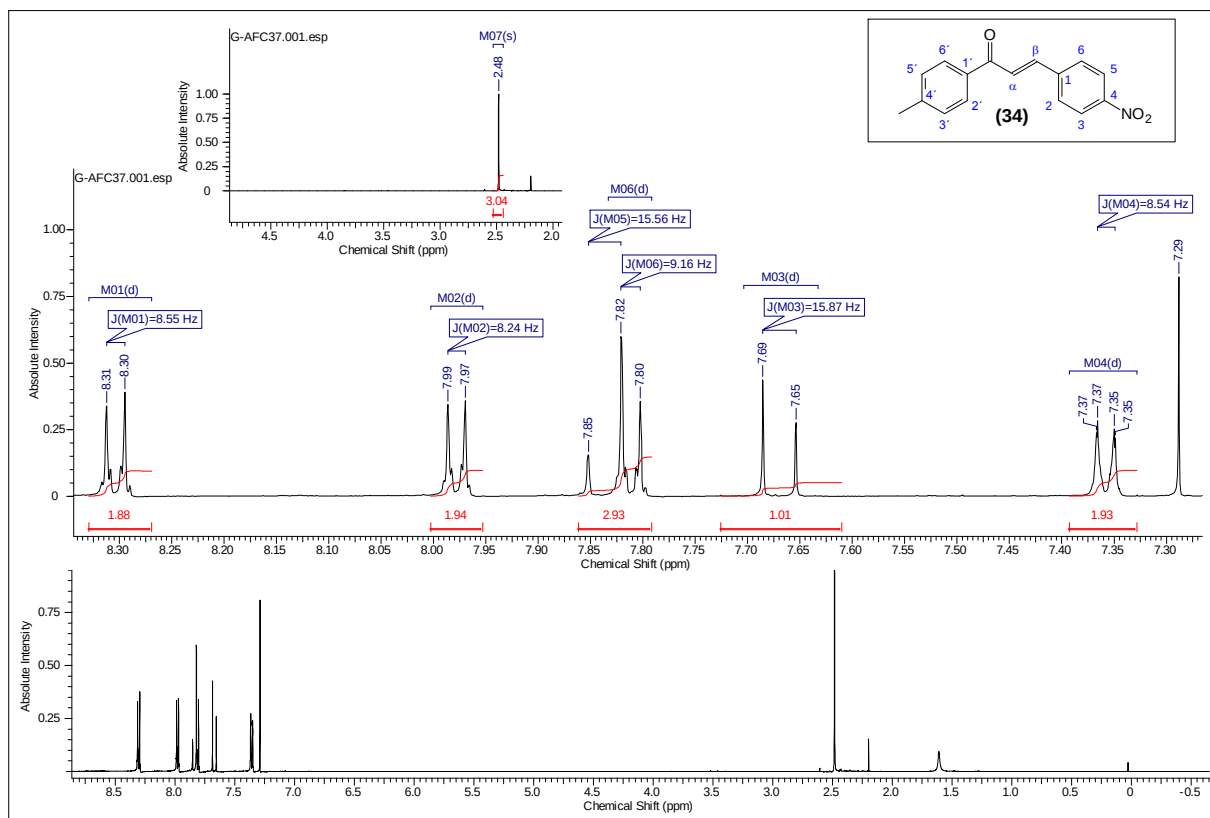


Figura 68 - Espectro de RMN ^1H do composto 34 (CDCl_3 , 500 MHz).

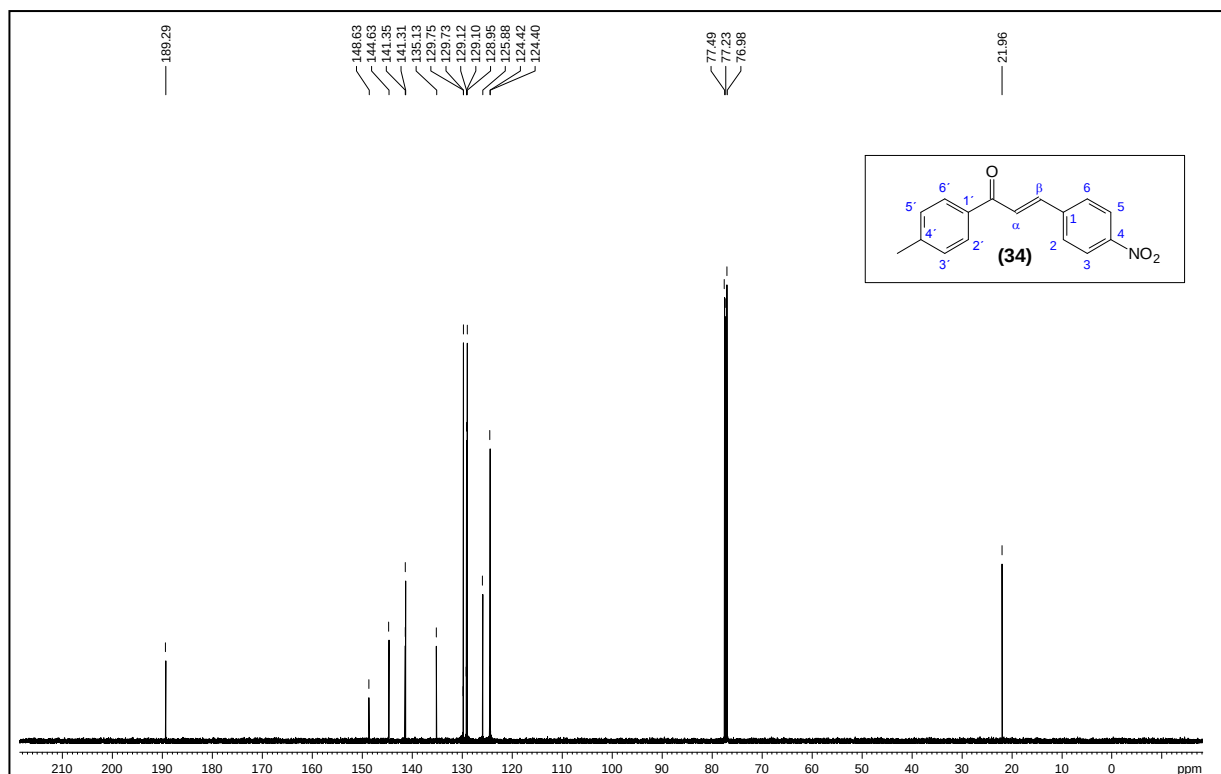


Figura 69 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 34 (CDCl_3 , 125 MHz).

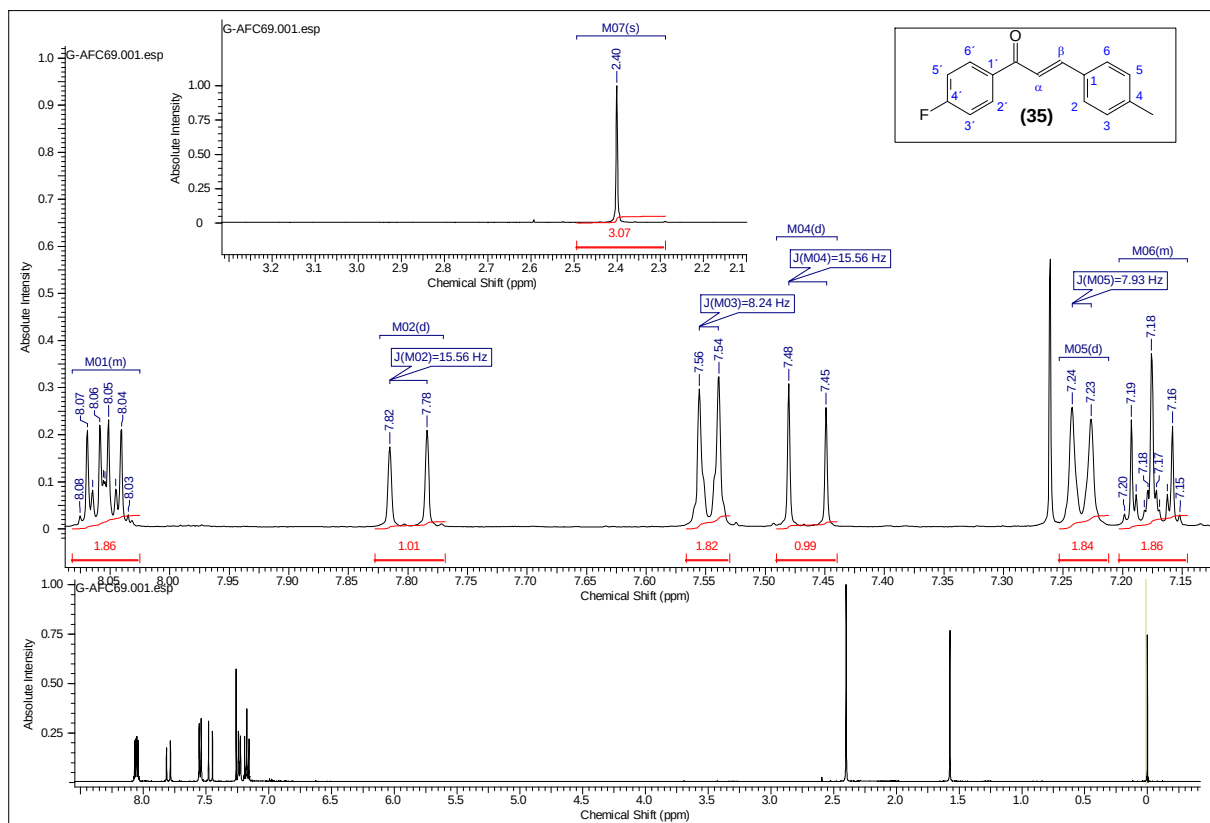


Figura 70 - Espectro de RMN ¹H do composto 35 (CDCl₃, 500 MHz).

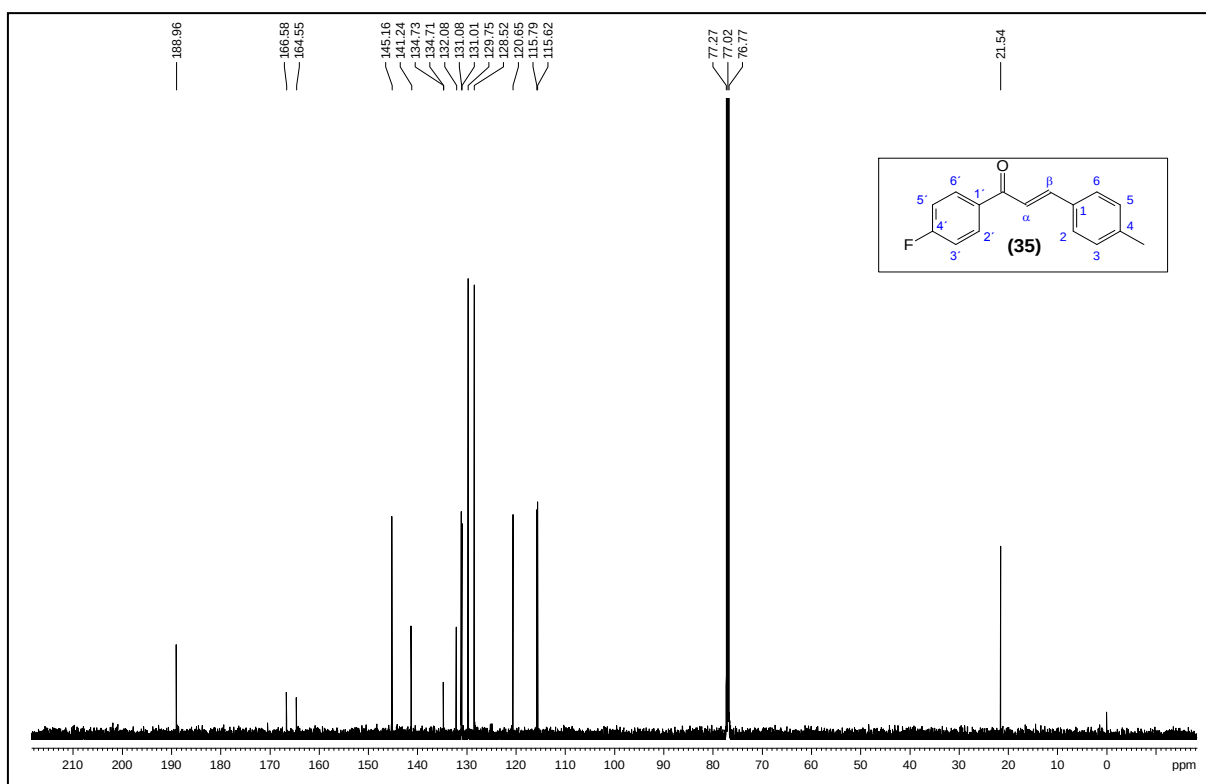


Figura 71 - Espectro de RMN ¹³C do composto 35 (CDCl₃, 125 MHz).

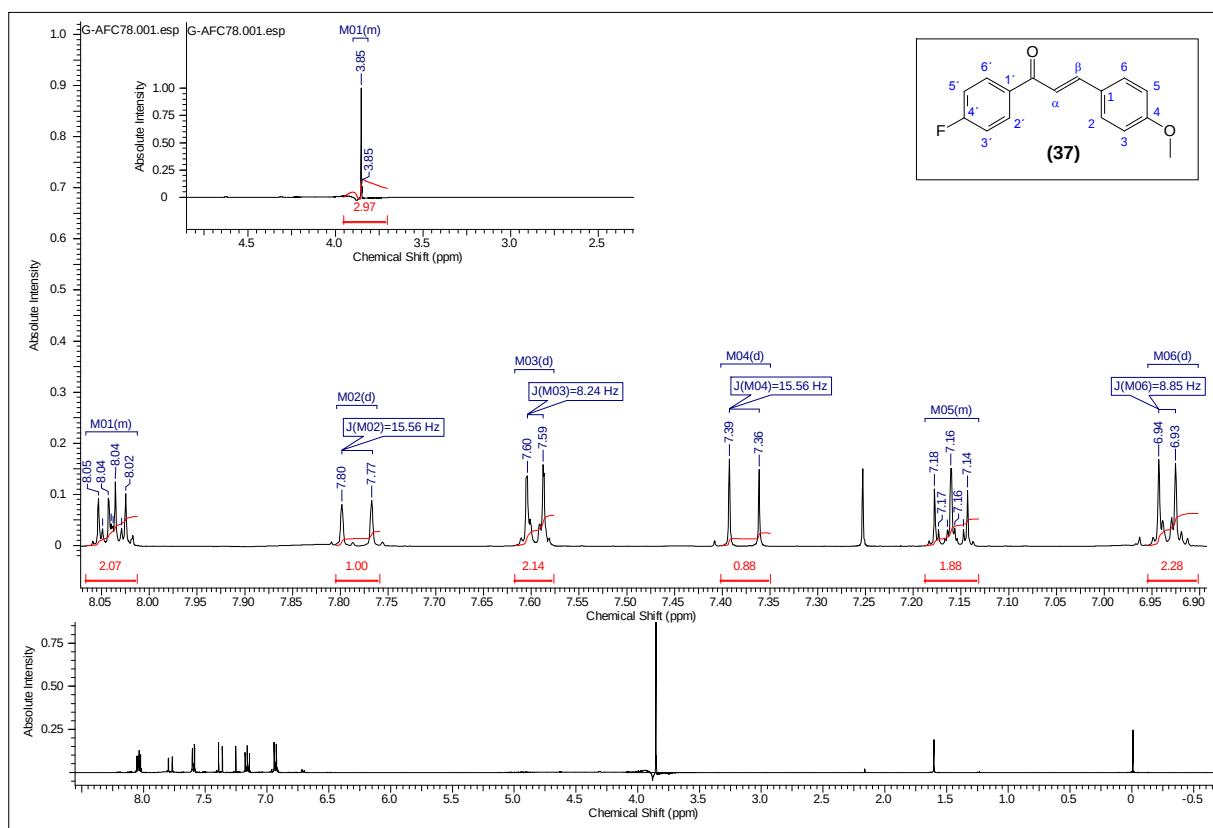


Figura 72 - Espectro de RMN ^1H do composto 37 (CDCl_3 , 500 MHz).

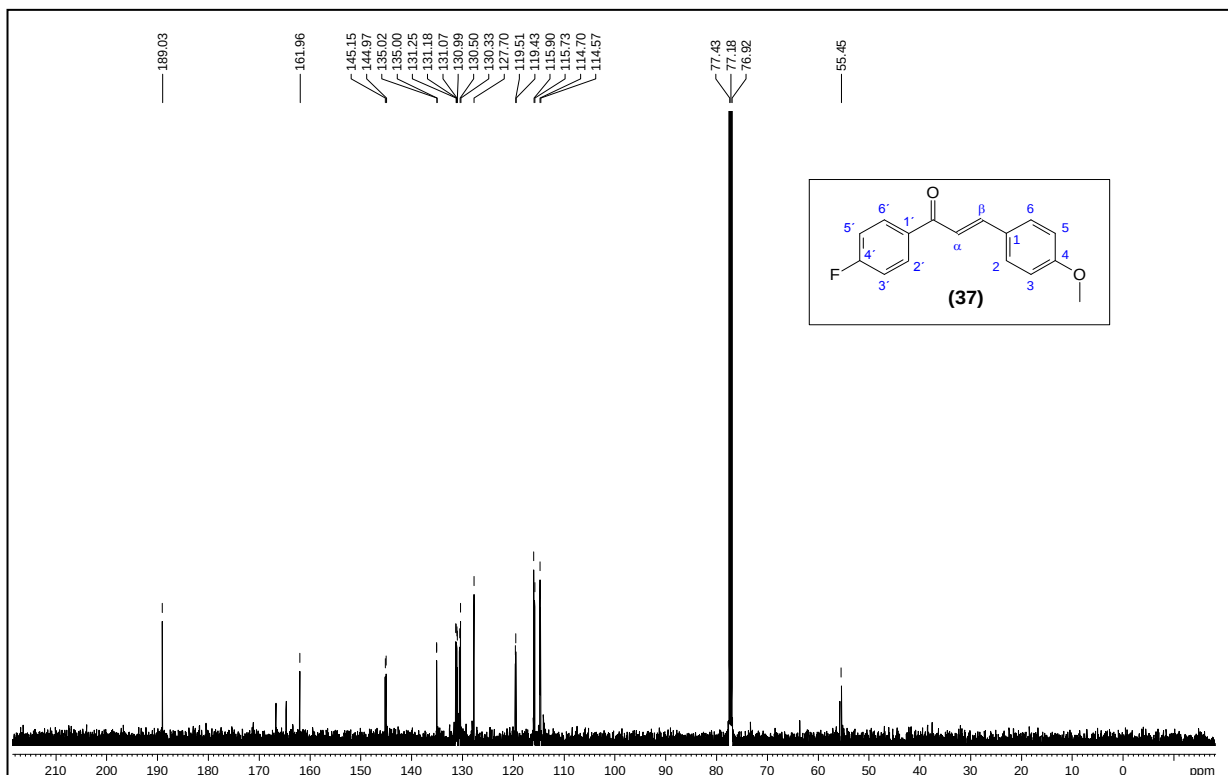


Figura 73 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 37 (CDCl_3 , 125 MHz).

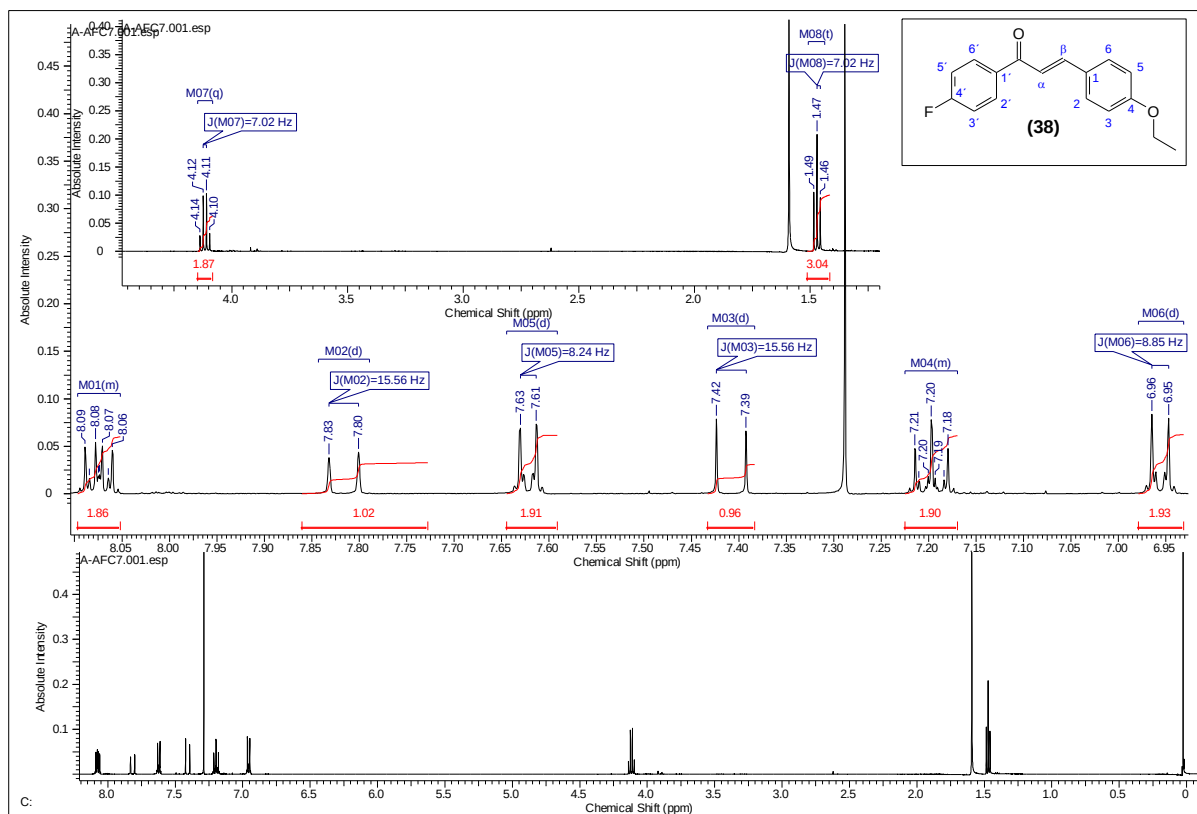


Figura 74 - Espectro de RMN ^1H do composto 38 (CDCl_3 , 500 MHz).

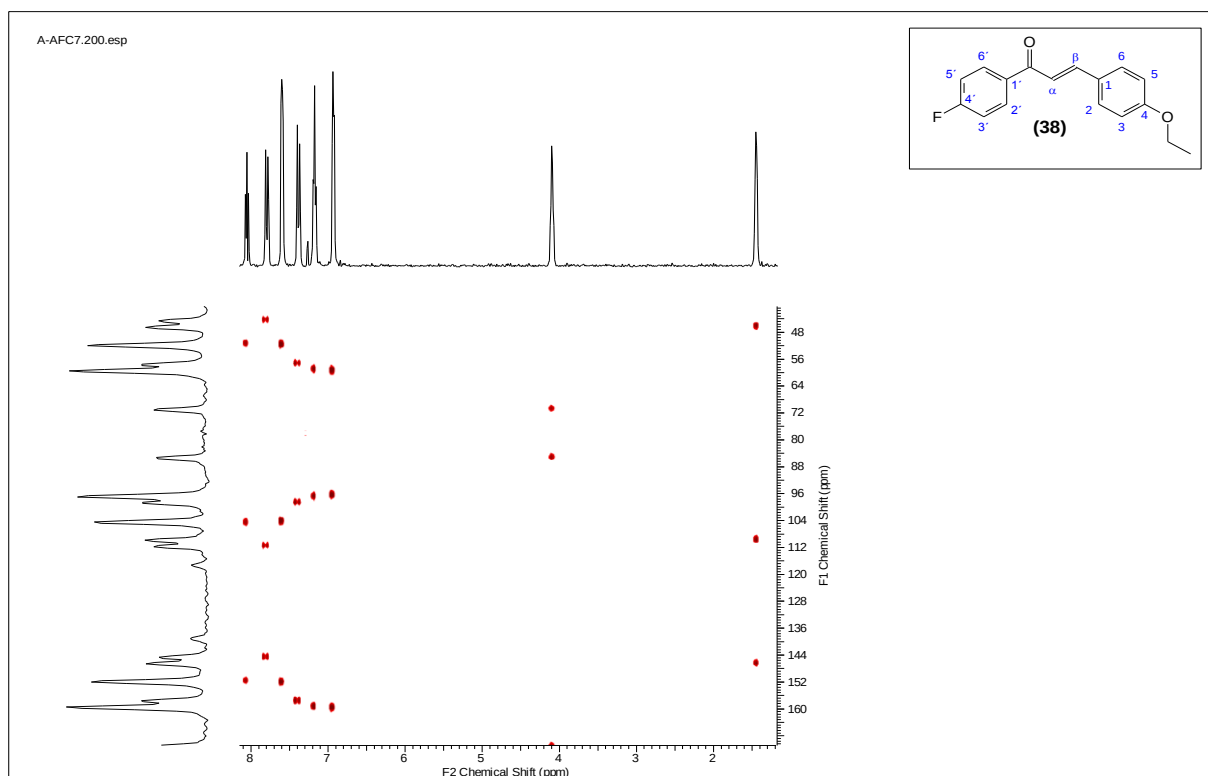


Figura 75 - Mapa de contorno de HSQC do composto 38 (CDCl_3 , 500 MHz).

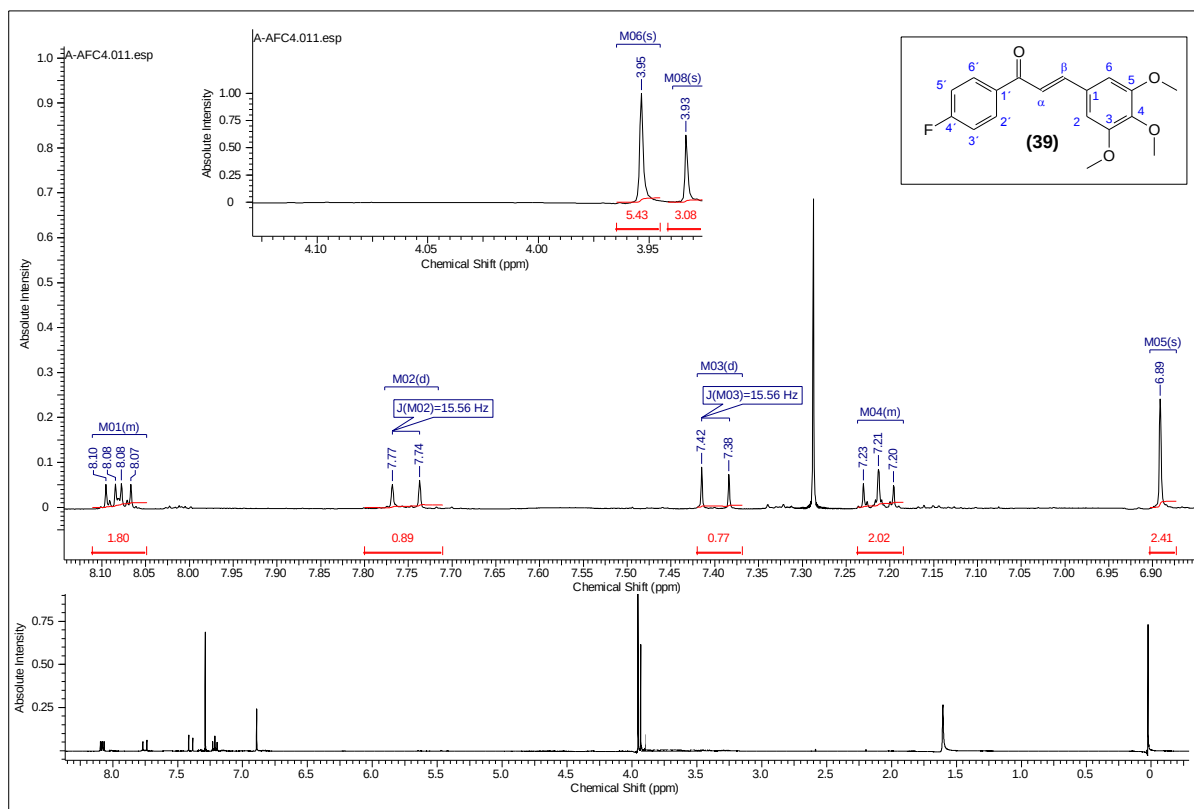


Figura 76 - Espectro de RMN ^1H do composto 39 (CDCl_3 , 500 MHz).

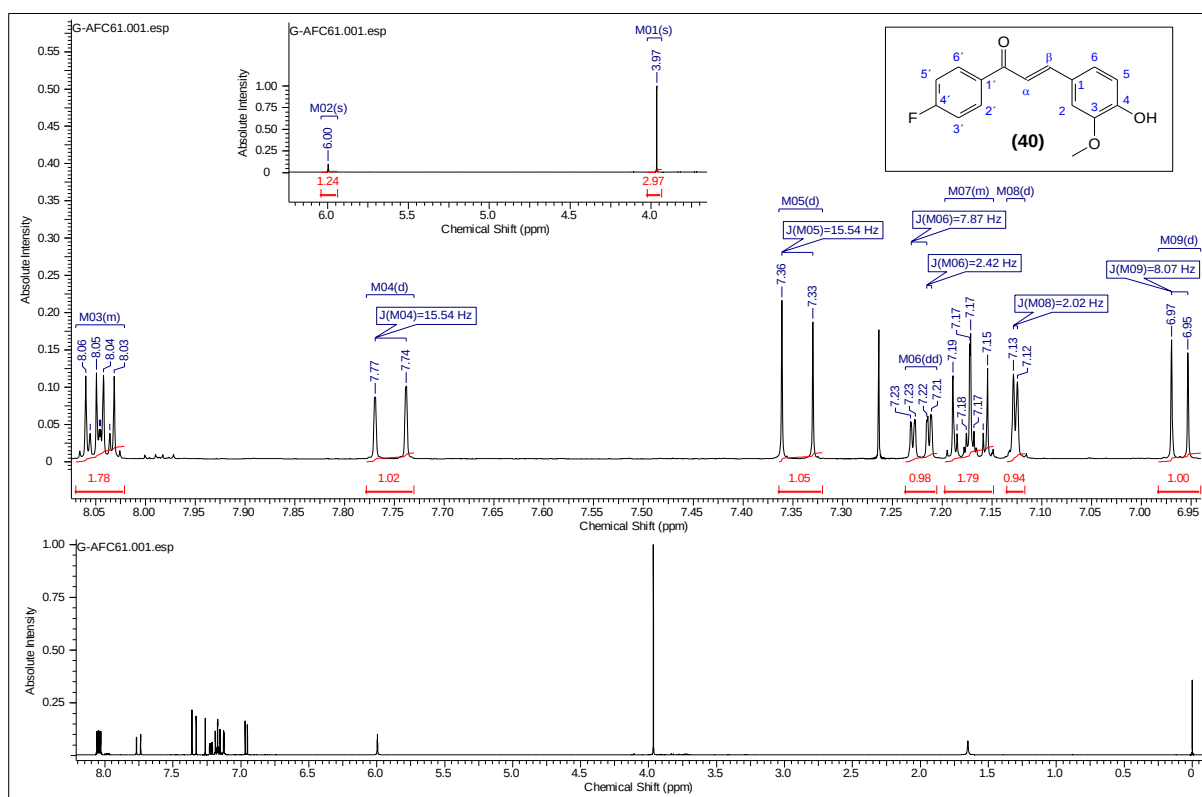


Figura 77 - Espectro de RMN ^1H do composto 40 (CDCl_3 , 500 MHz).

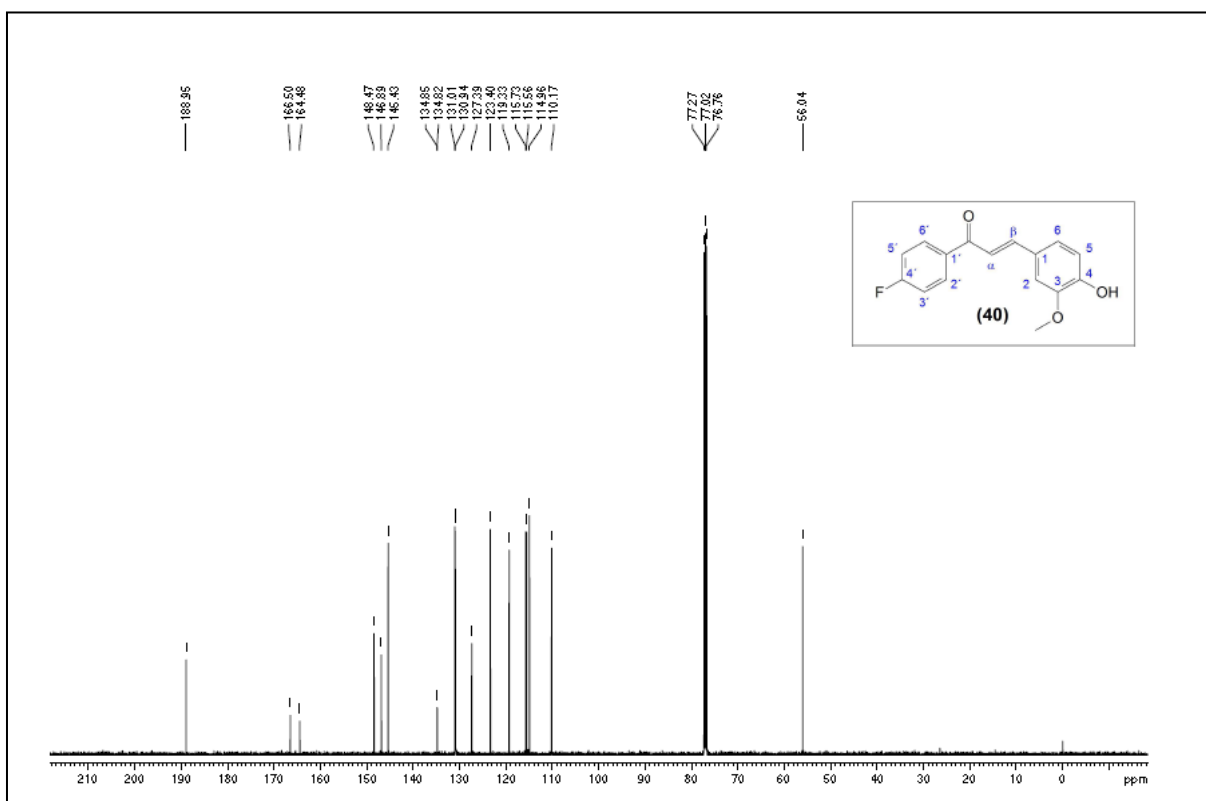


Figura 78 - Espectro de RMN ¹³C do composto 40 (CDCl₃, 125 MHz).

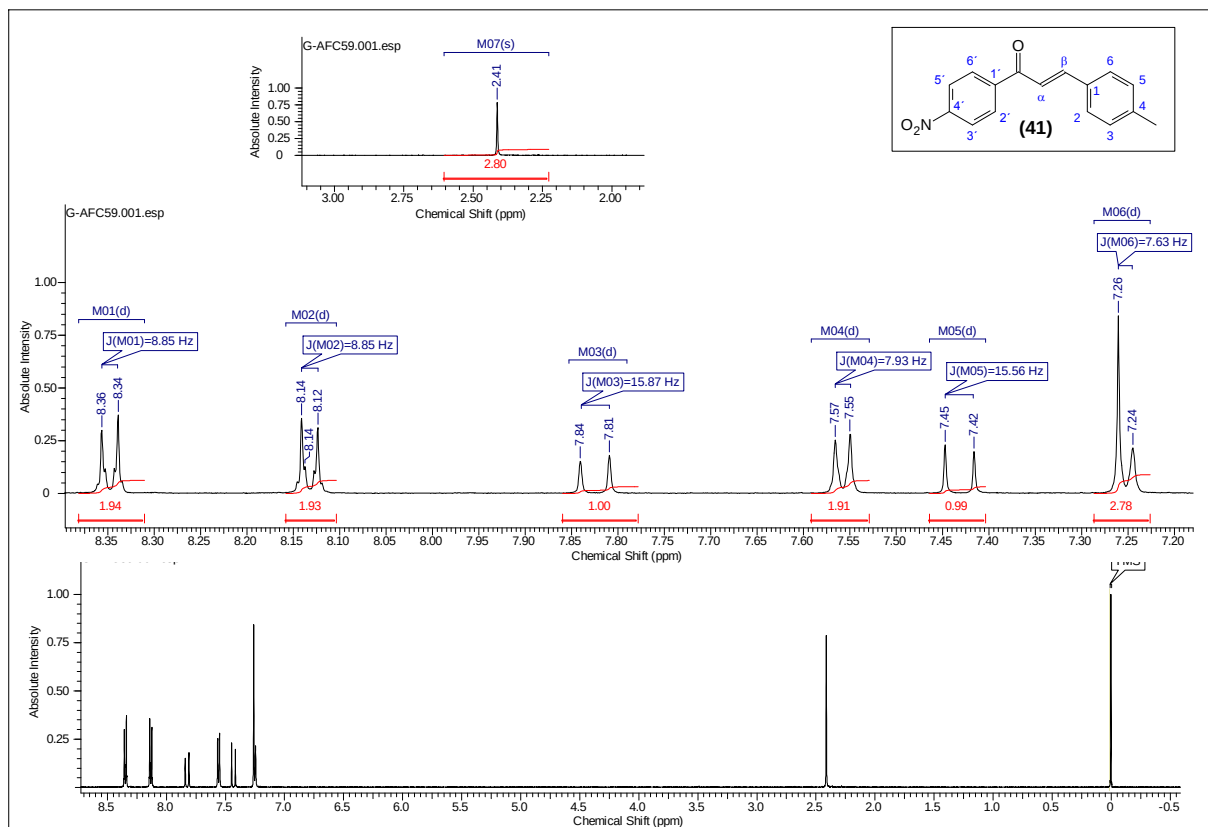


Figura 79 - Espectro de RMN ¹H do composto 41 (CDCl₃, 500 MHz).

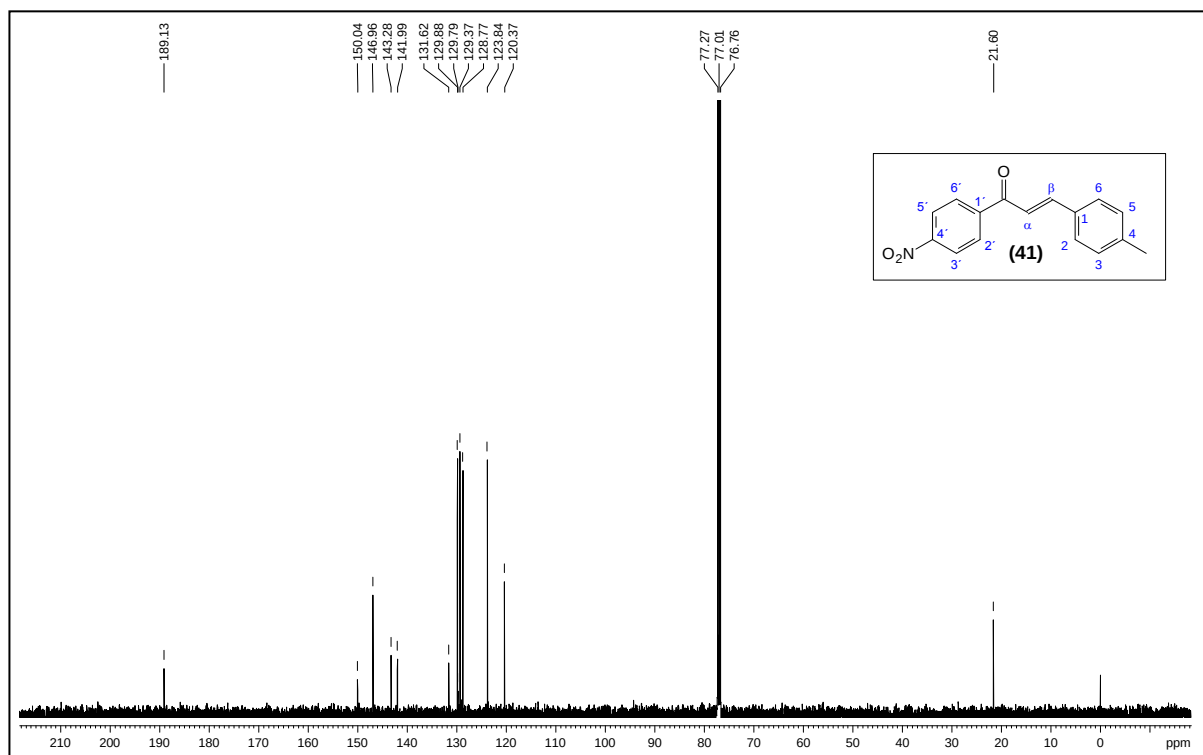


Figura 80 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 41 (CDCl_3 , 125 MHz).

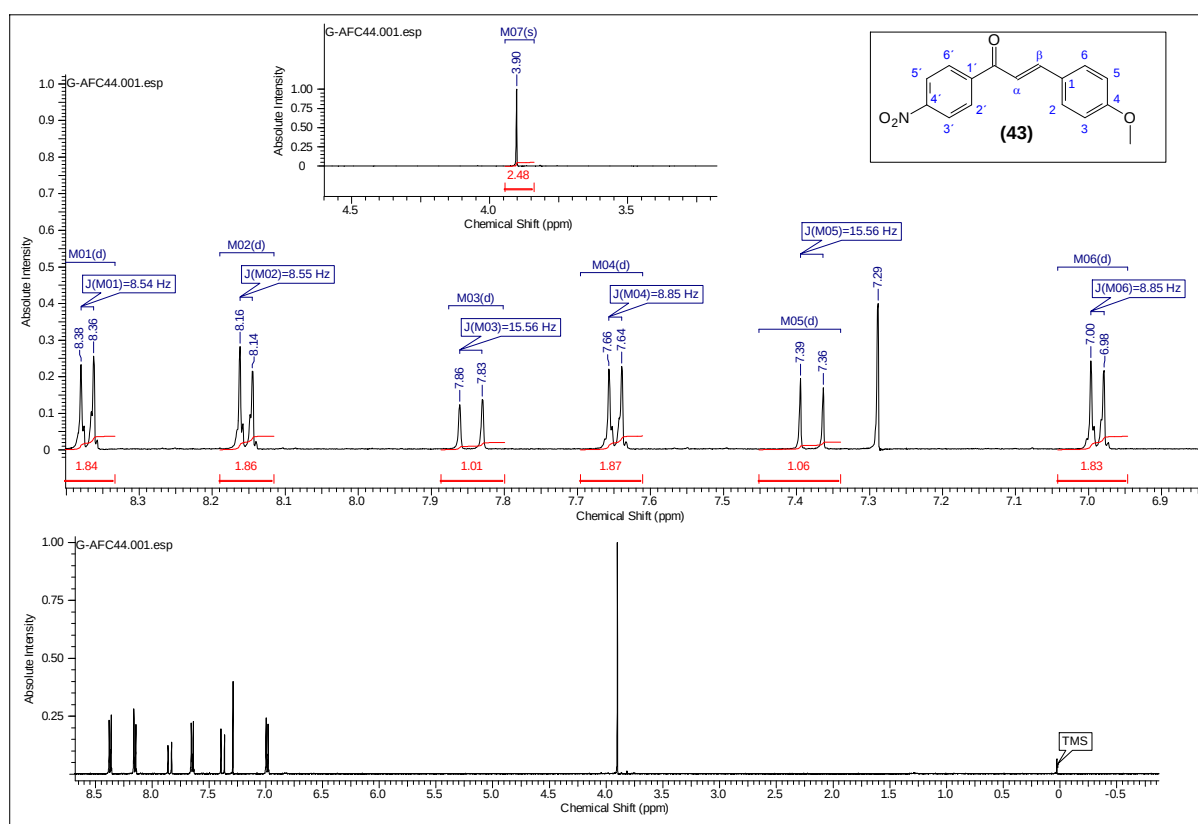


Figura 81 - Espectro de RMN ^1H do composto 43 (CDCl_3 , 500 MHz).

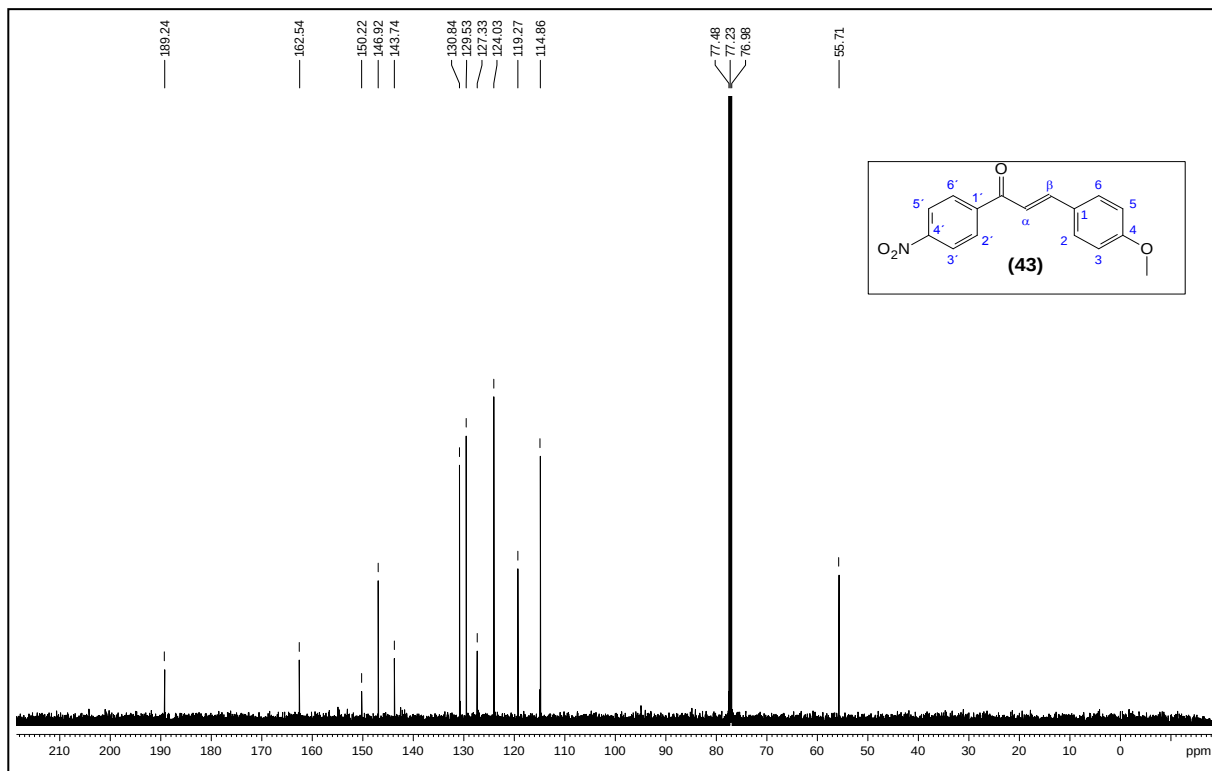


Figura 82 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 43 (CDCl_3 , 125 MHz).

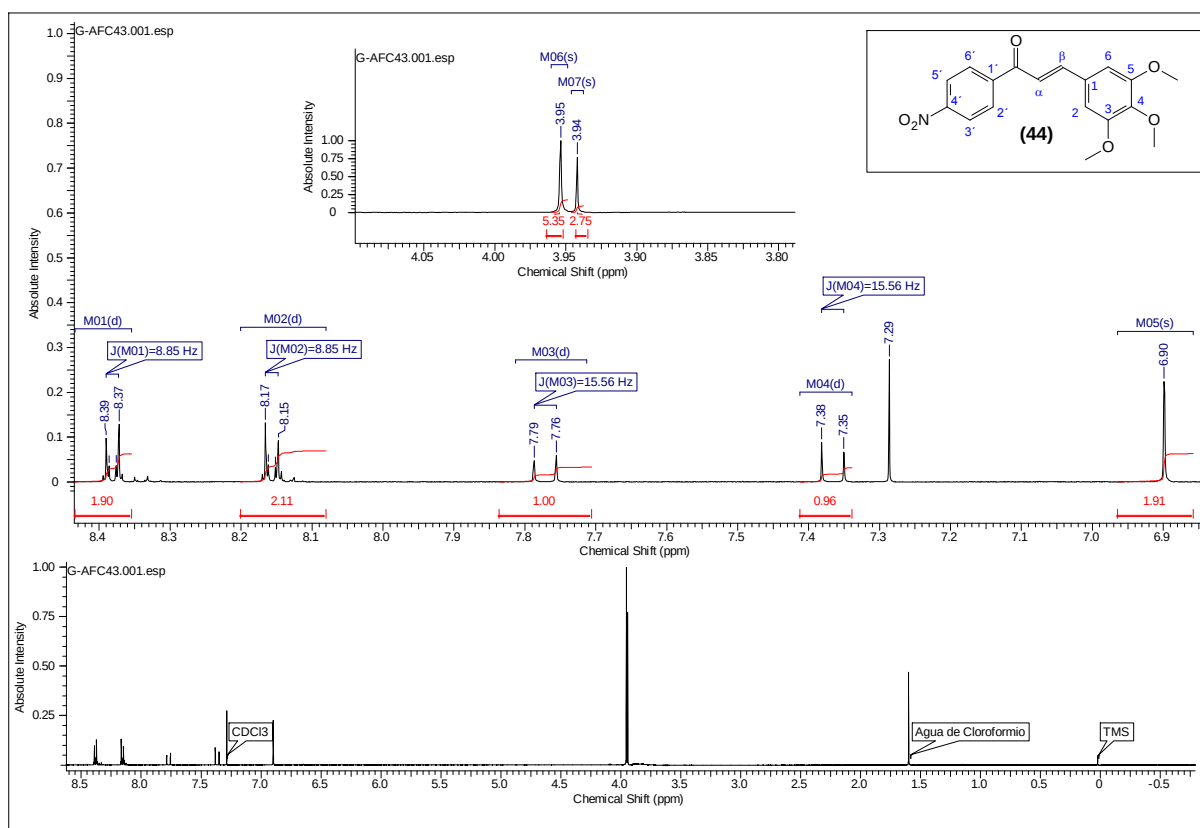


Figura 83 - Espectro de RMN ^1H do composto 44 (CDCl_3 , 500 MHz).

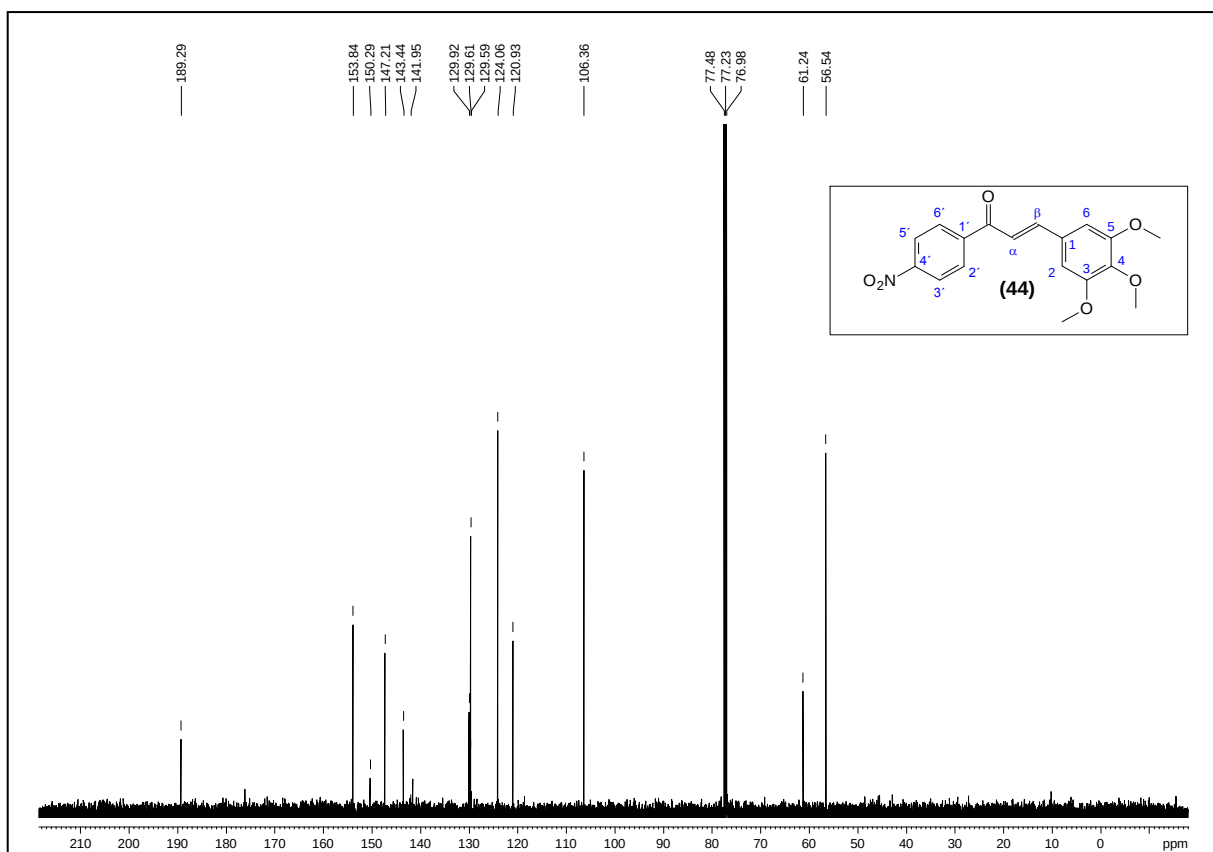


Figura 84 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 44 (CDCl_3 , 125 MHz).

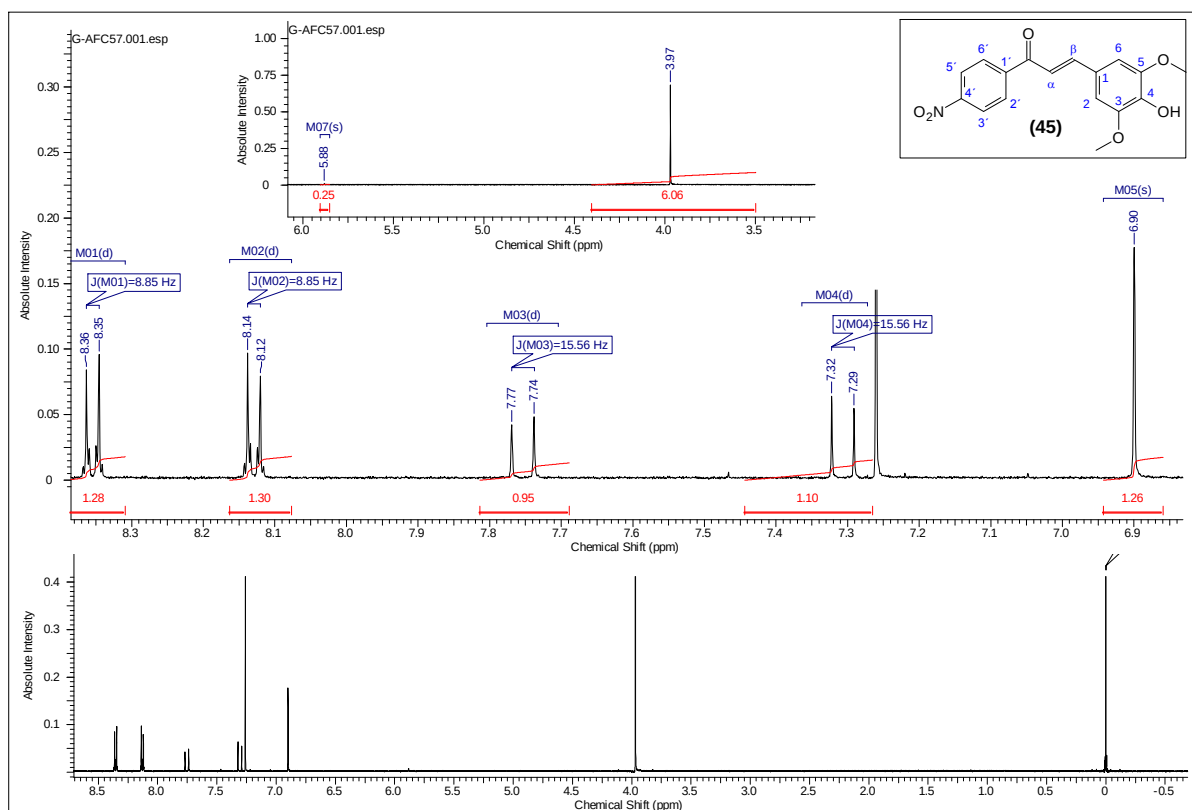


Figura 85 - Espectro de RMN ^1H do composto 45 (CDCl_3 , 500 MHz).

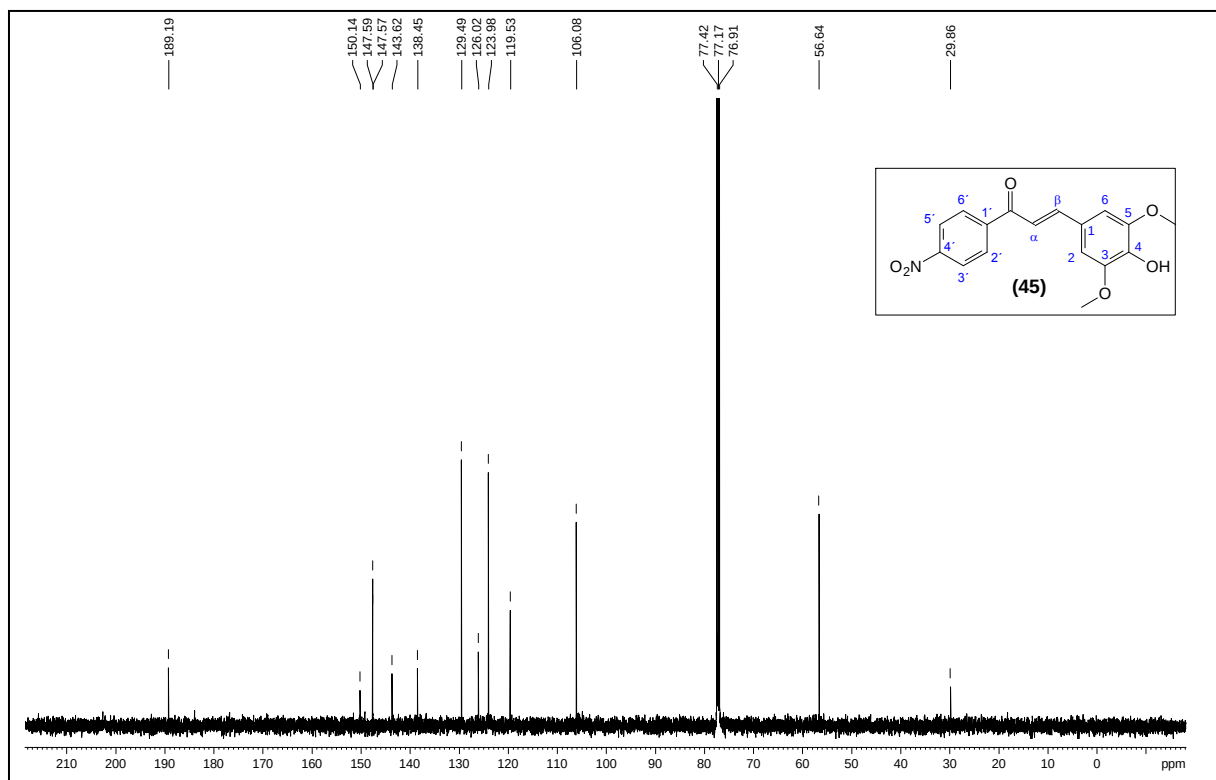


Figura 86 - Espectro de RMN ¹³C do composto 45 (CDCl₃, 125 MHz).

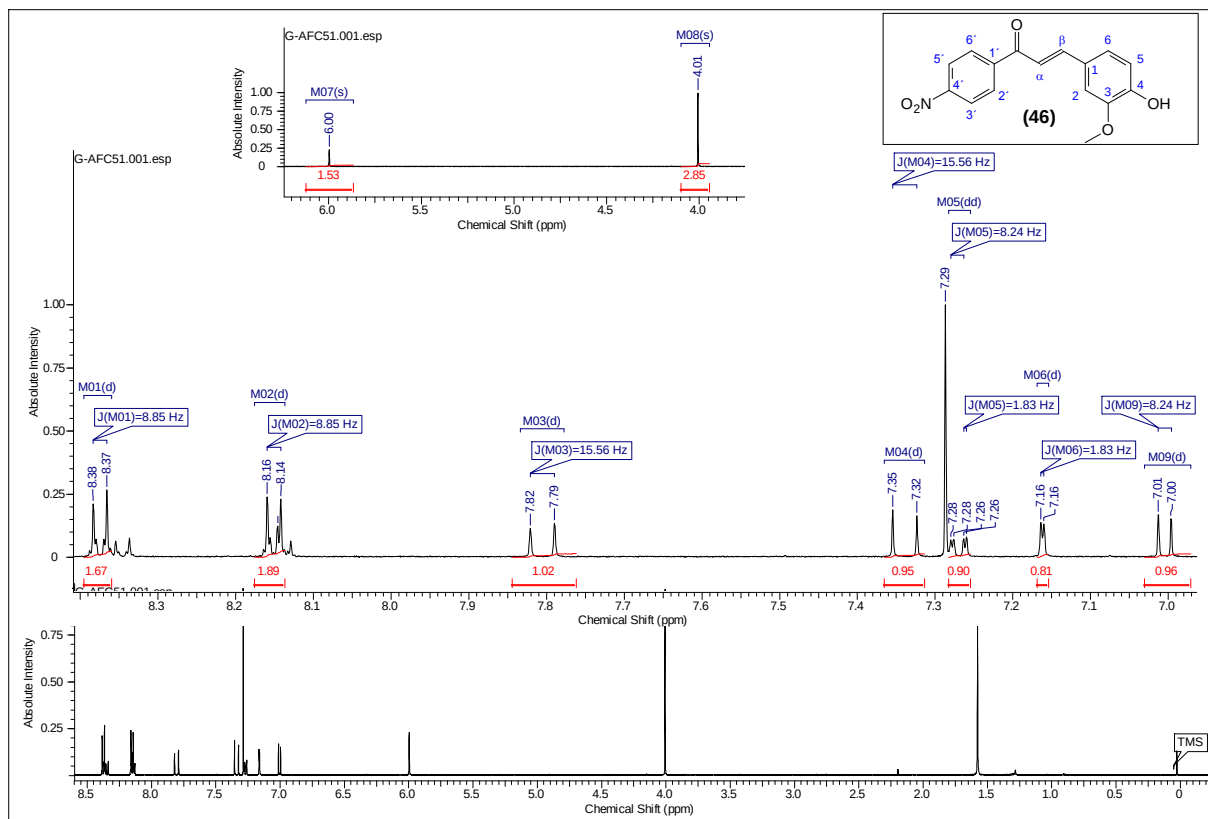


Figura 87 - Espectro de RMN ¹H do composto 46 (CDCl₃, 500 MHz).

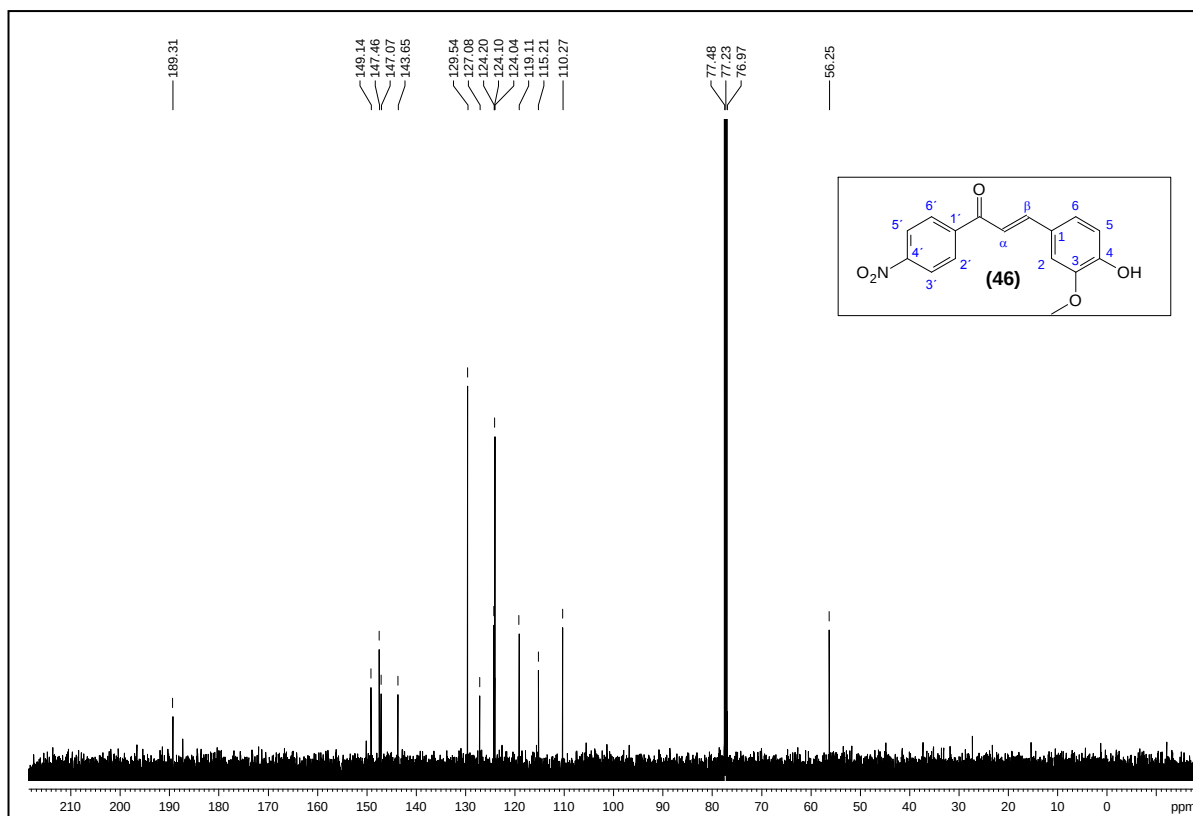


Figura 88 - Espectro de RMN ¹³C do composto 46 (CDCl₃, 125 MHz).

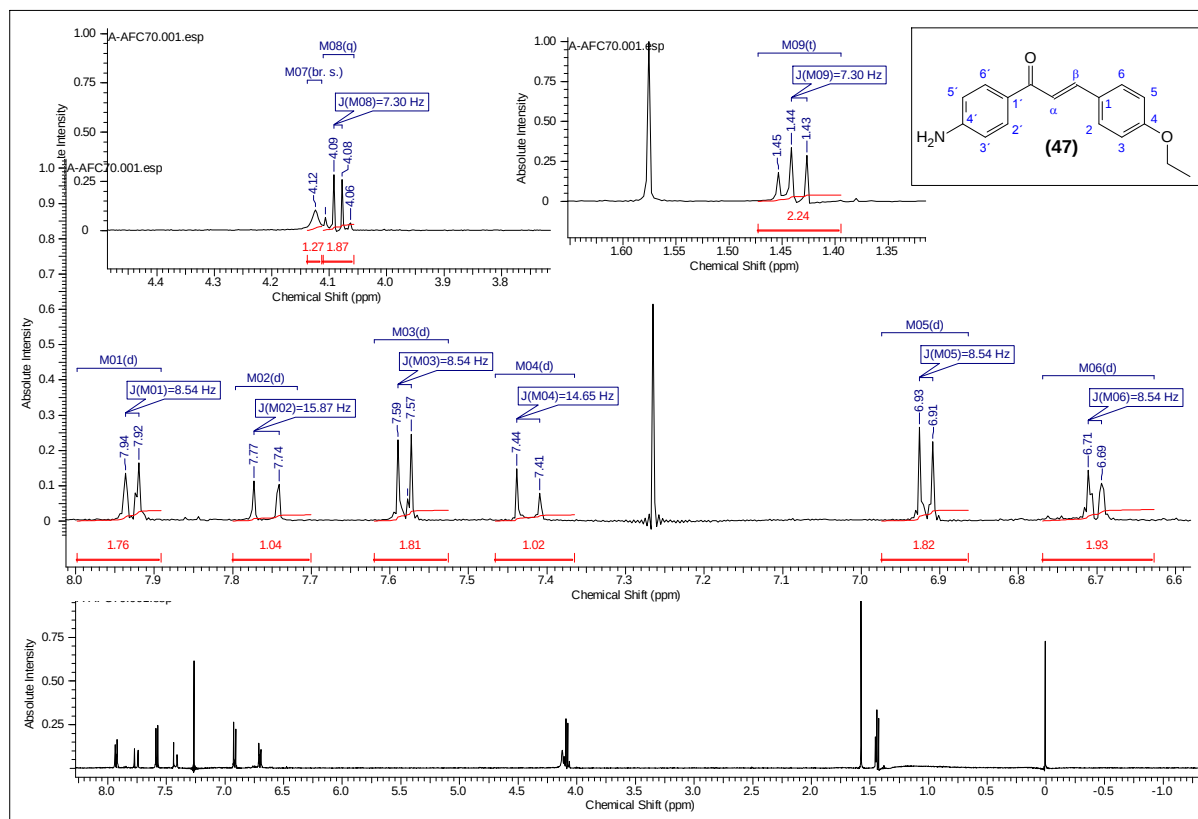


Figura 89 - Espectro de RMN ¹H do composto 47 (CDCl₃, 500 MHz).

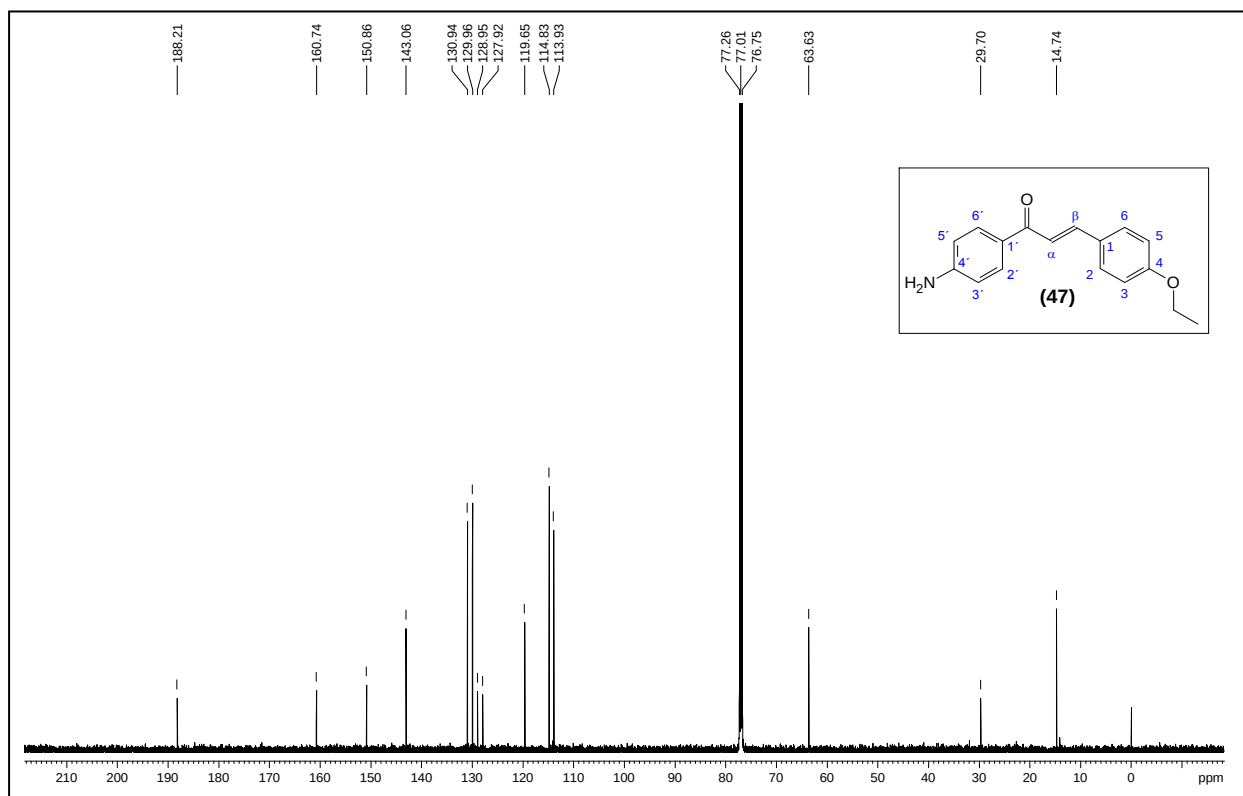


Figura 90 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 47 (CDCl_3 , 125 MHz).

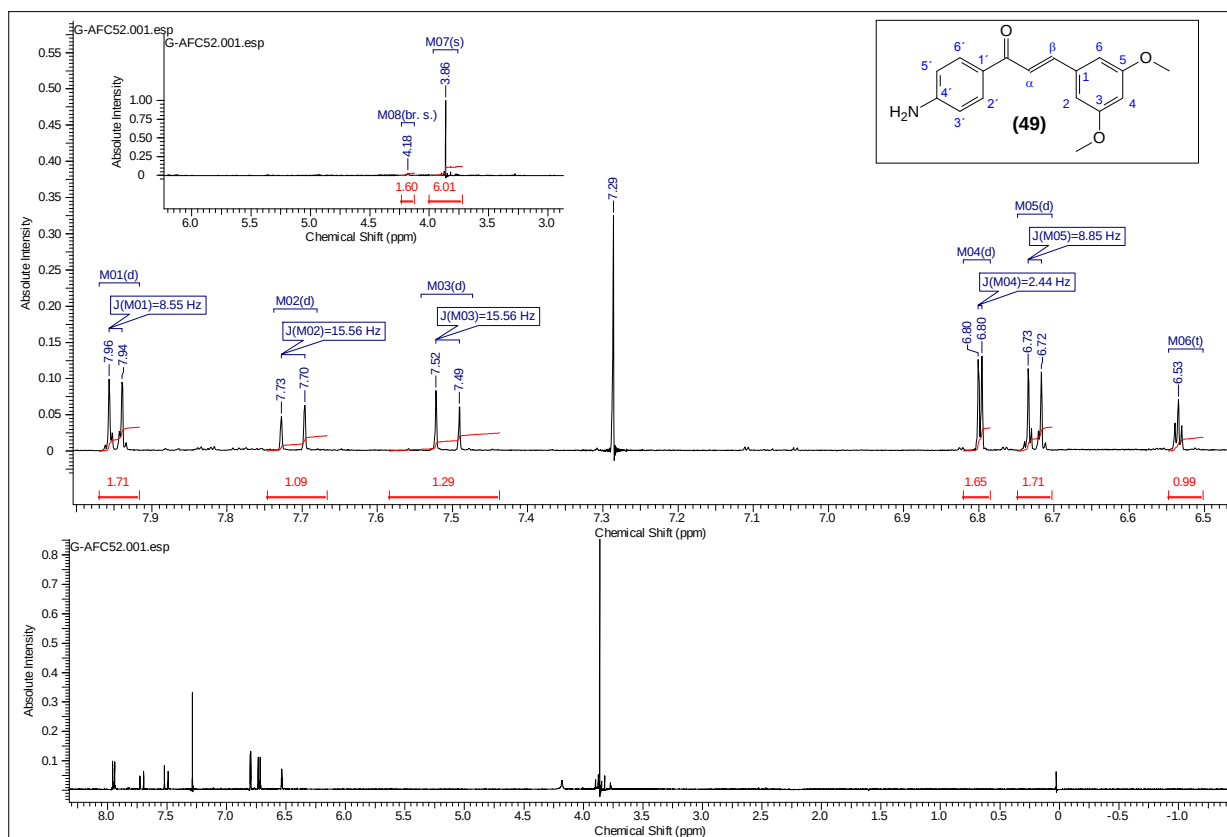


Figura 91 - Espectro de RMN ^1H do composto 49 (CDCl_3 , 500 MHz).

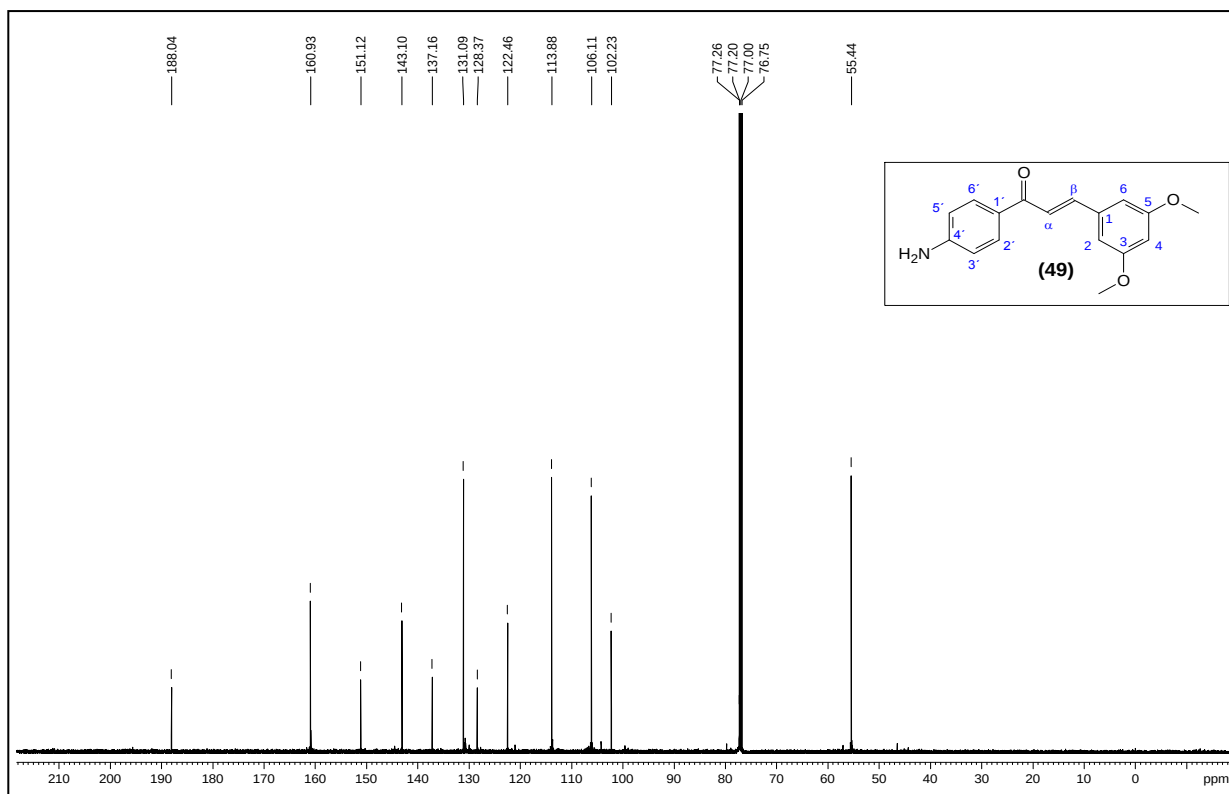


Figura 92 - Espectro de RMN ¹³C do composto 49(CDCl₃, 125 MHz).

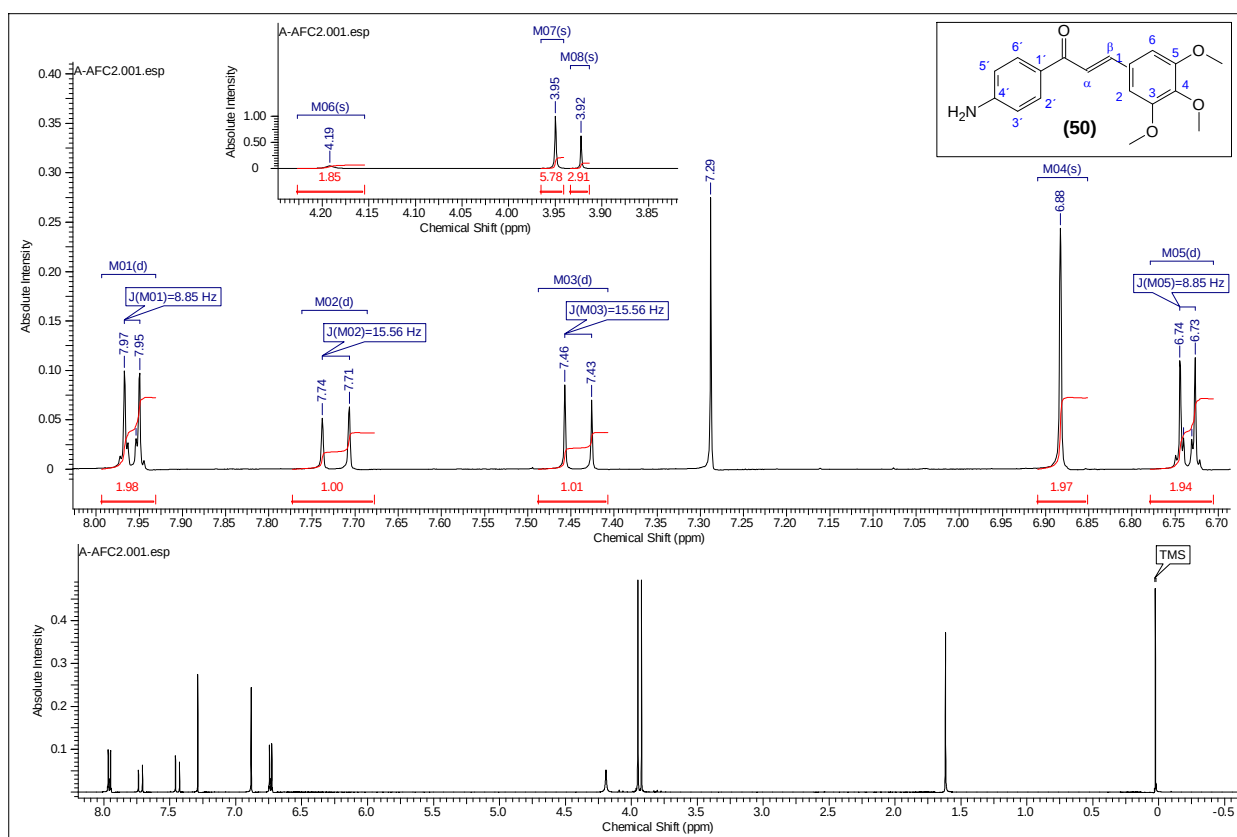


Figura 93 - Espectro de RMN ¹H do composto 50 (CDCl₃, 500 MHz).

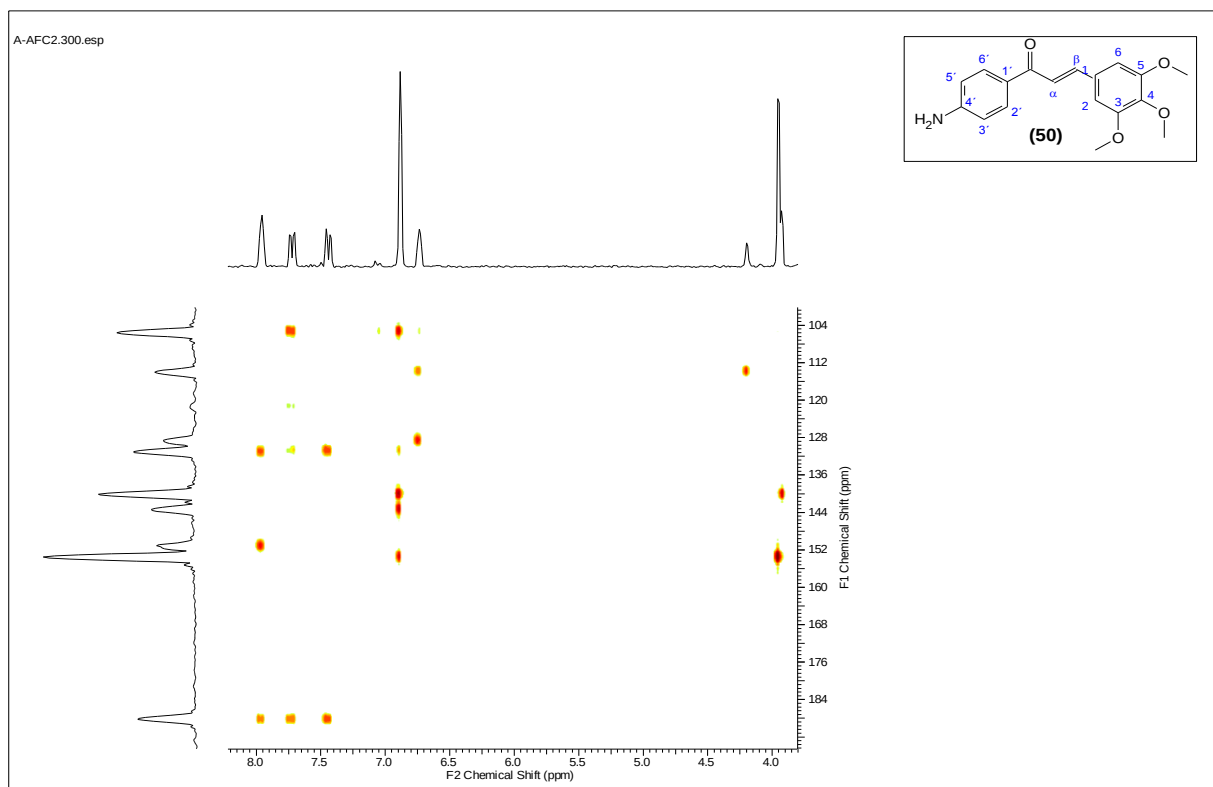


Figura 94 – Mapa de correlação HSQC do composto 50 (CDCl₃, 500 MHz).

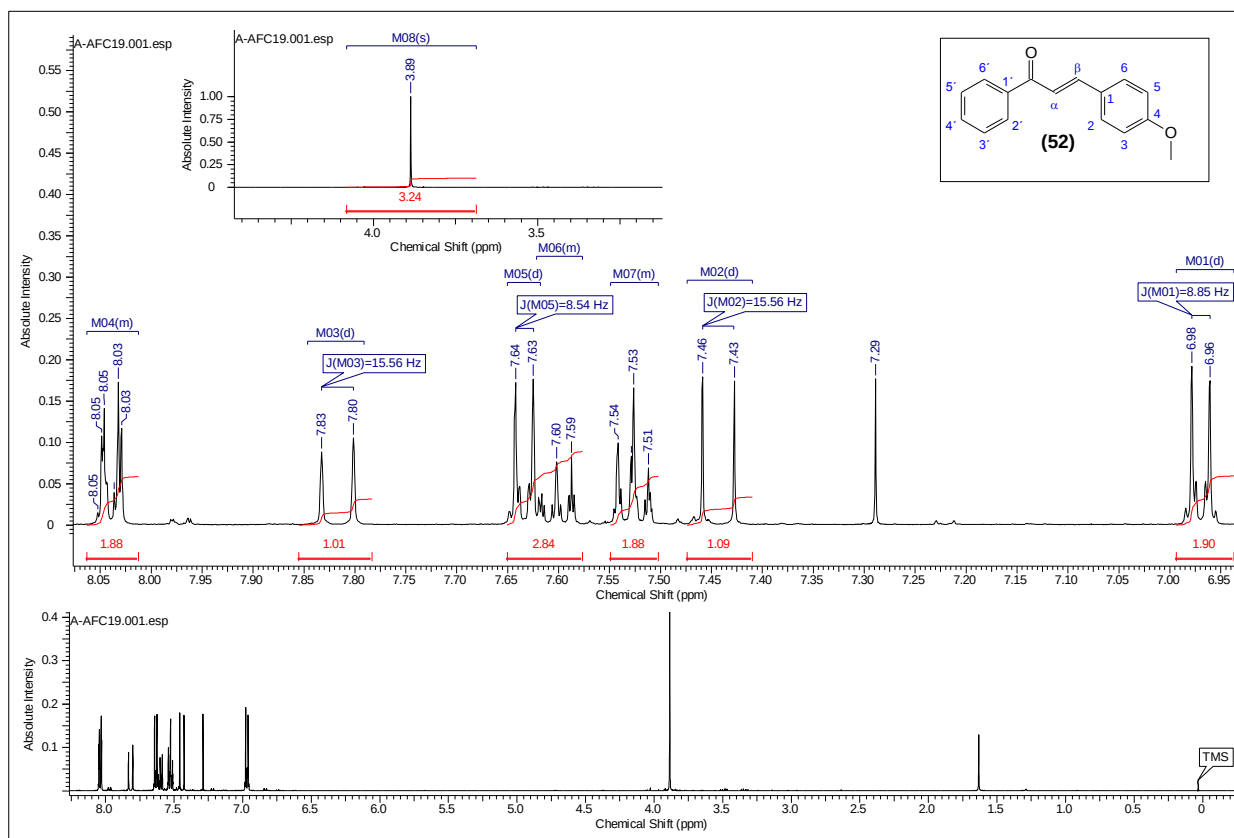


Figura 95 - Espectro de RMN ¹H do composto 52 (CDCl₃, 500 MHz).

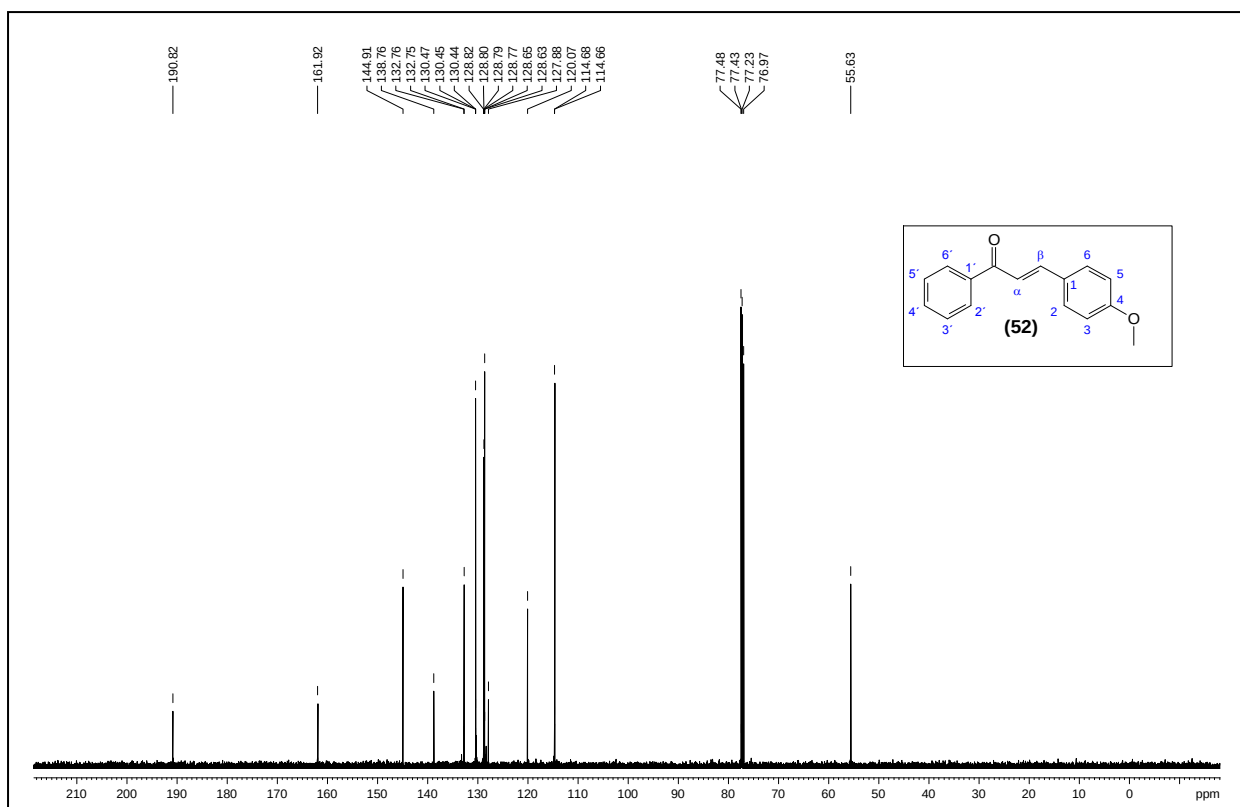


Figura 96 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 52 (CDCl₃, 125 MHz).

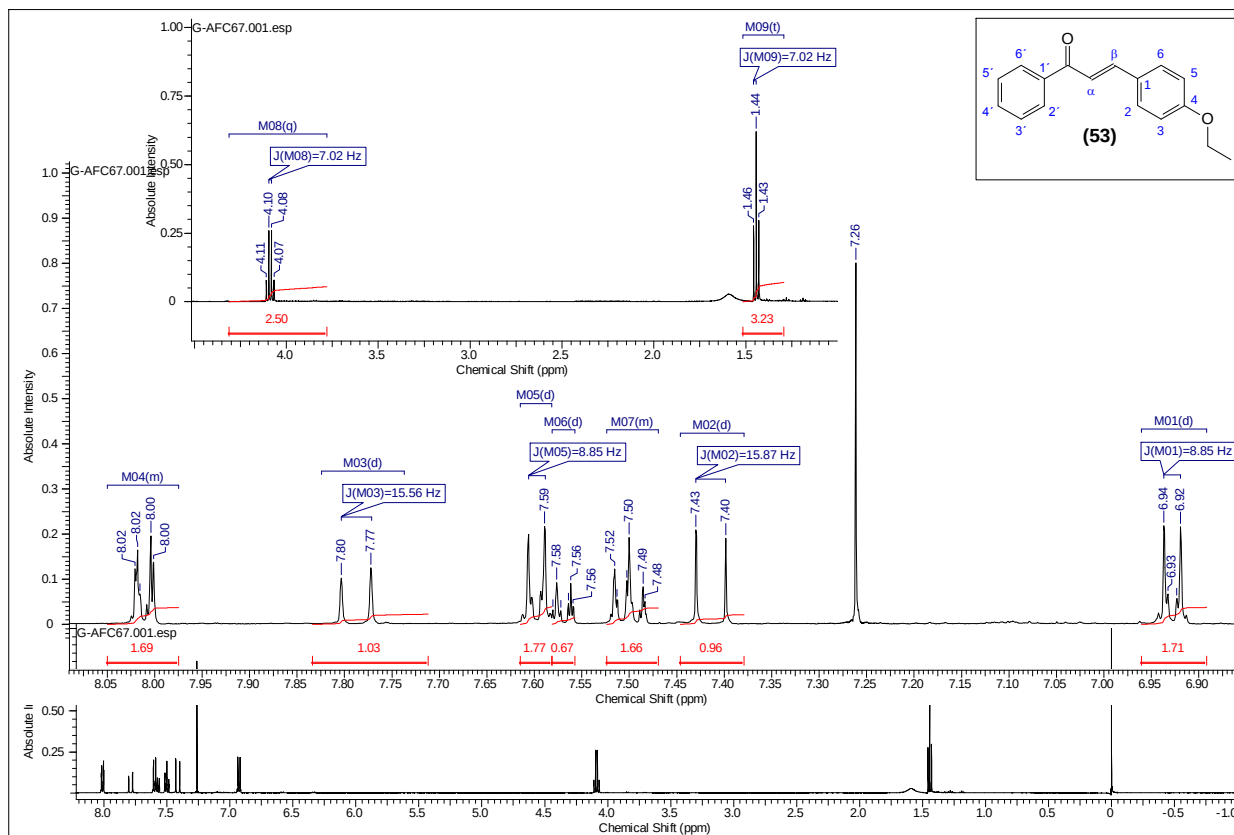


Figura 97 - Espectro de RMN ^1H do composto 53 (CDCl₃, 500 MHz).

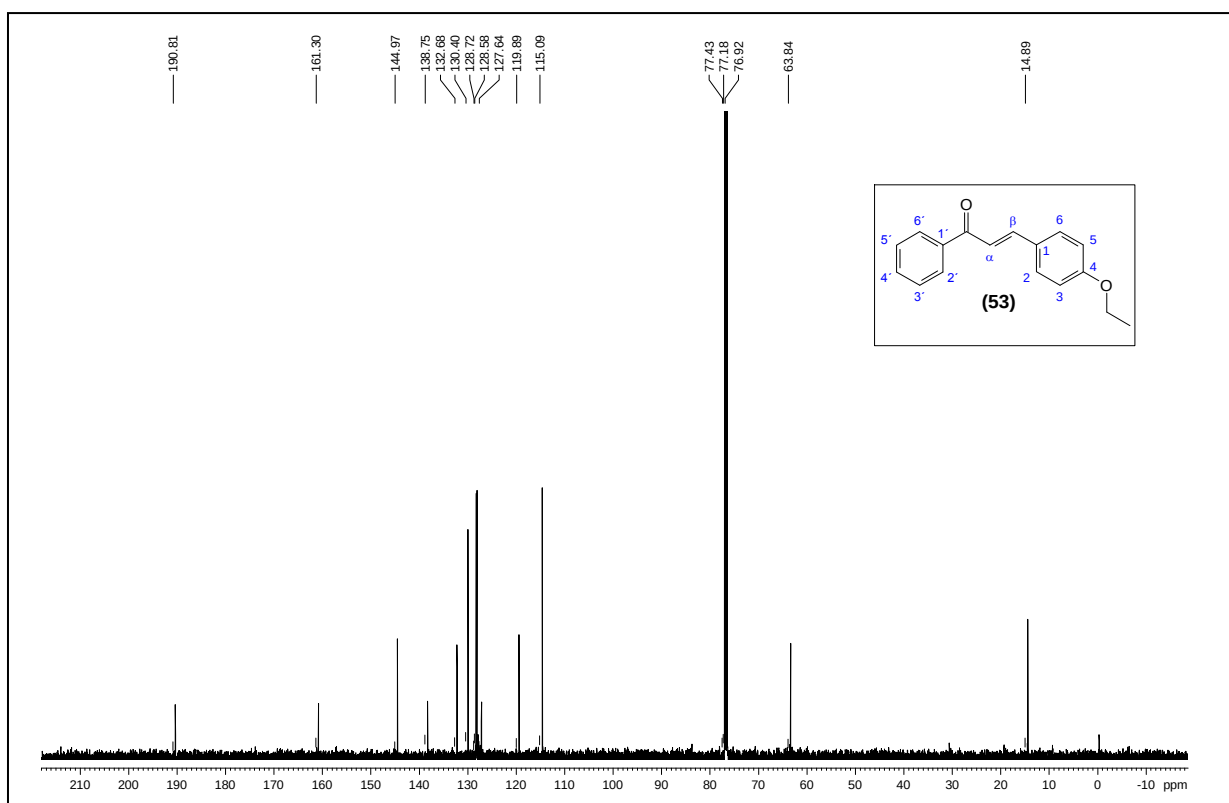


Figura 98 - Espectro de RMN ¹³C do composto 53 (CDCl₃, 125 MHz).

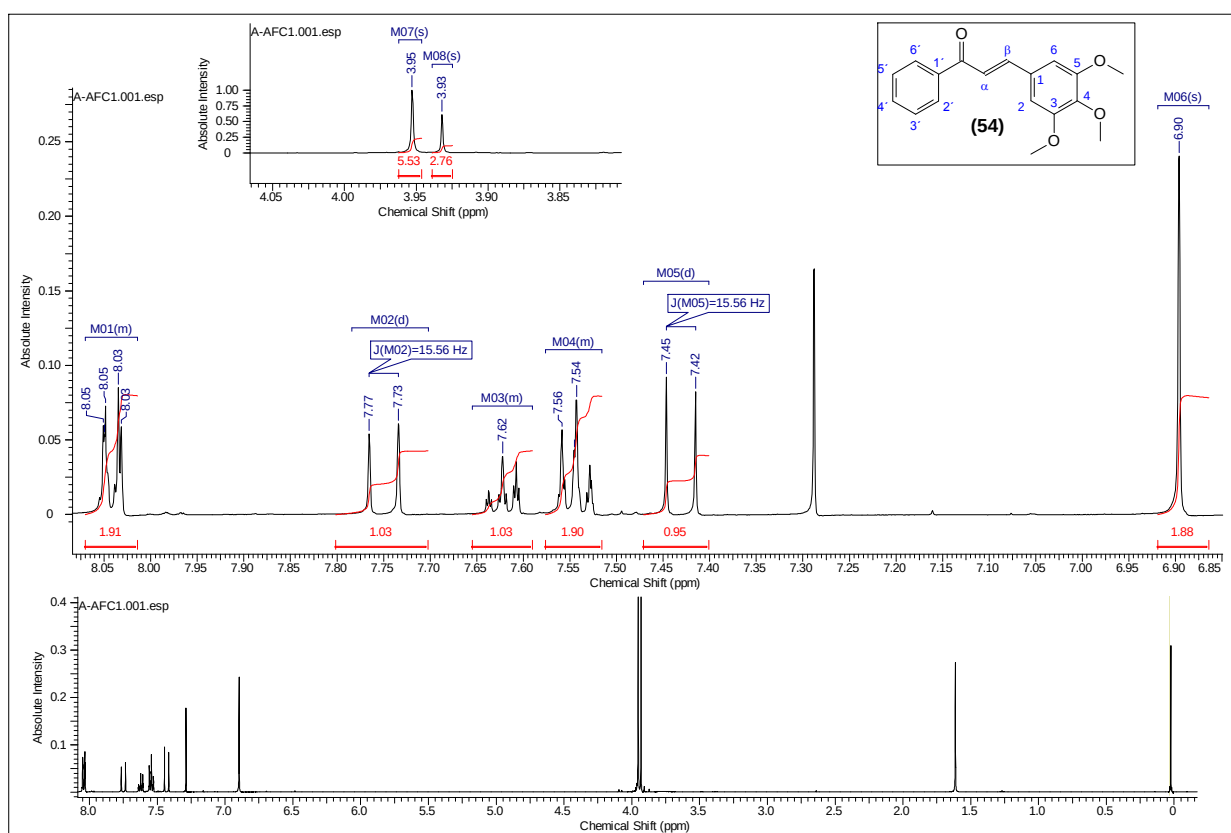


Figura 99 - Espectro de RMN ¹H do composto 54 (CDCl₃, 500 MHz).

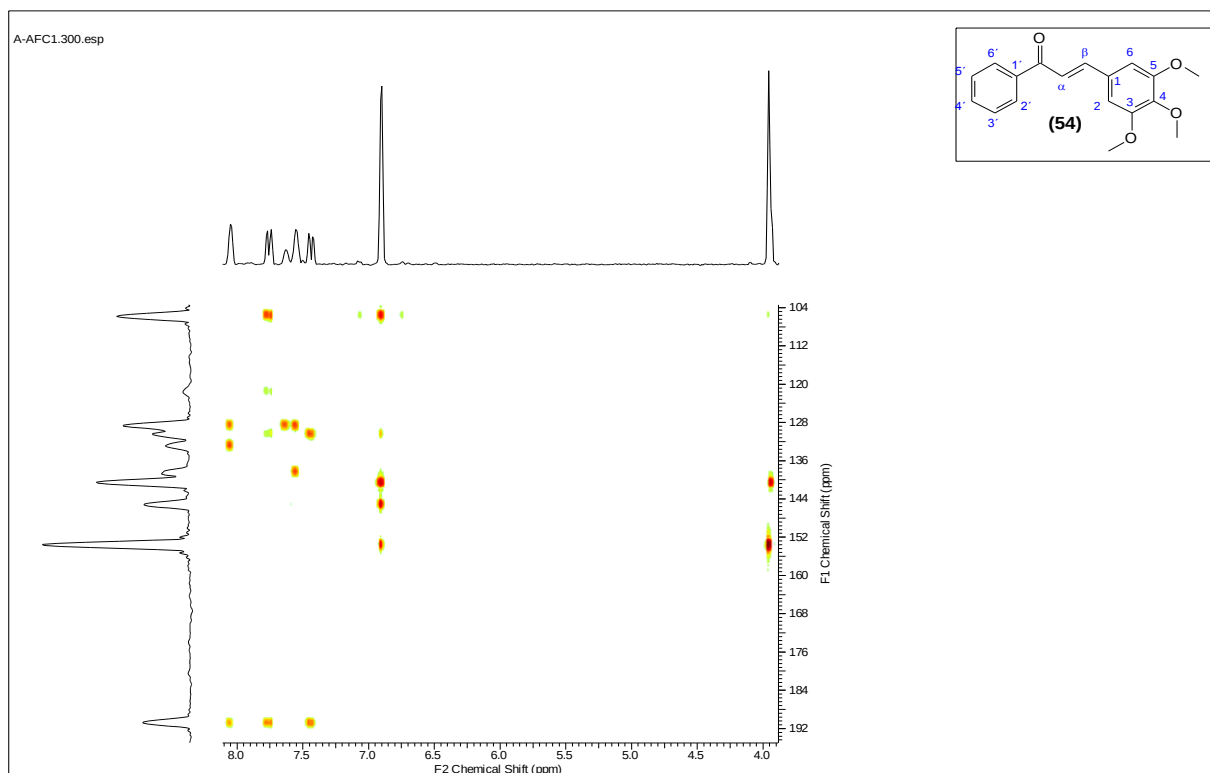


Figura 100 - Mapa de correlação HSQC do composto 54 (CDCl₃, 500 MHz)

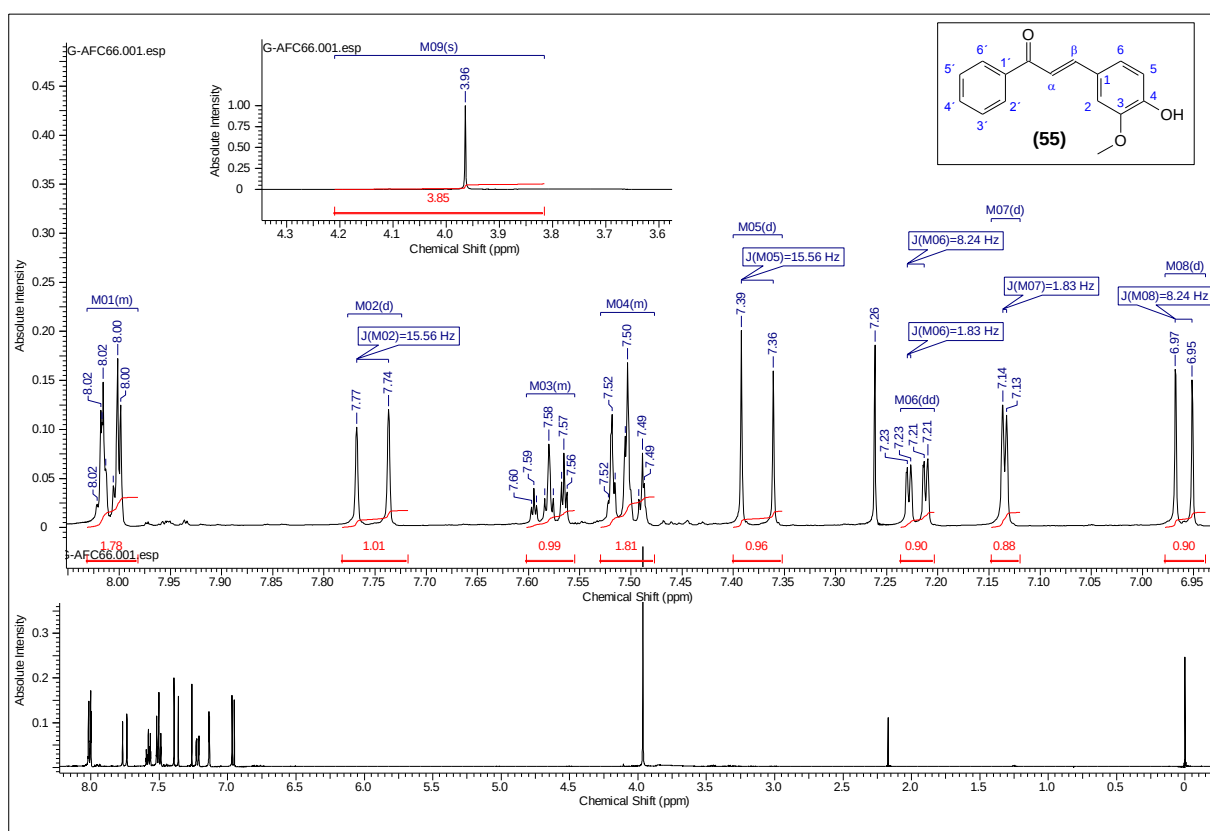


Figura 101 - Espectro de RMN ¹H do composto 55 (CDCl₃, 500 MHz).

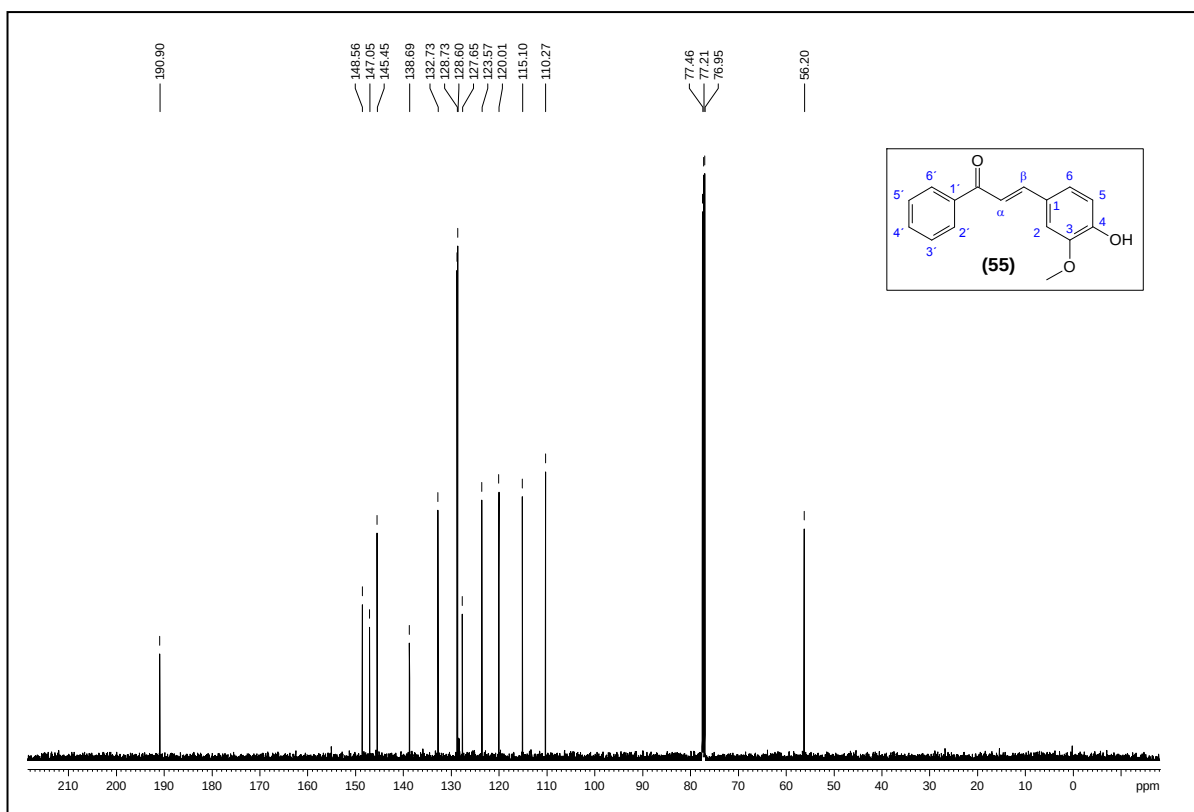


Figura 102 - Espectro de RMN ¹³C do composto 55 (CDCl₃, 125 MHz).

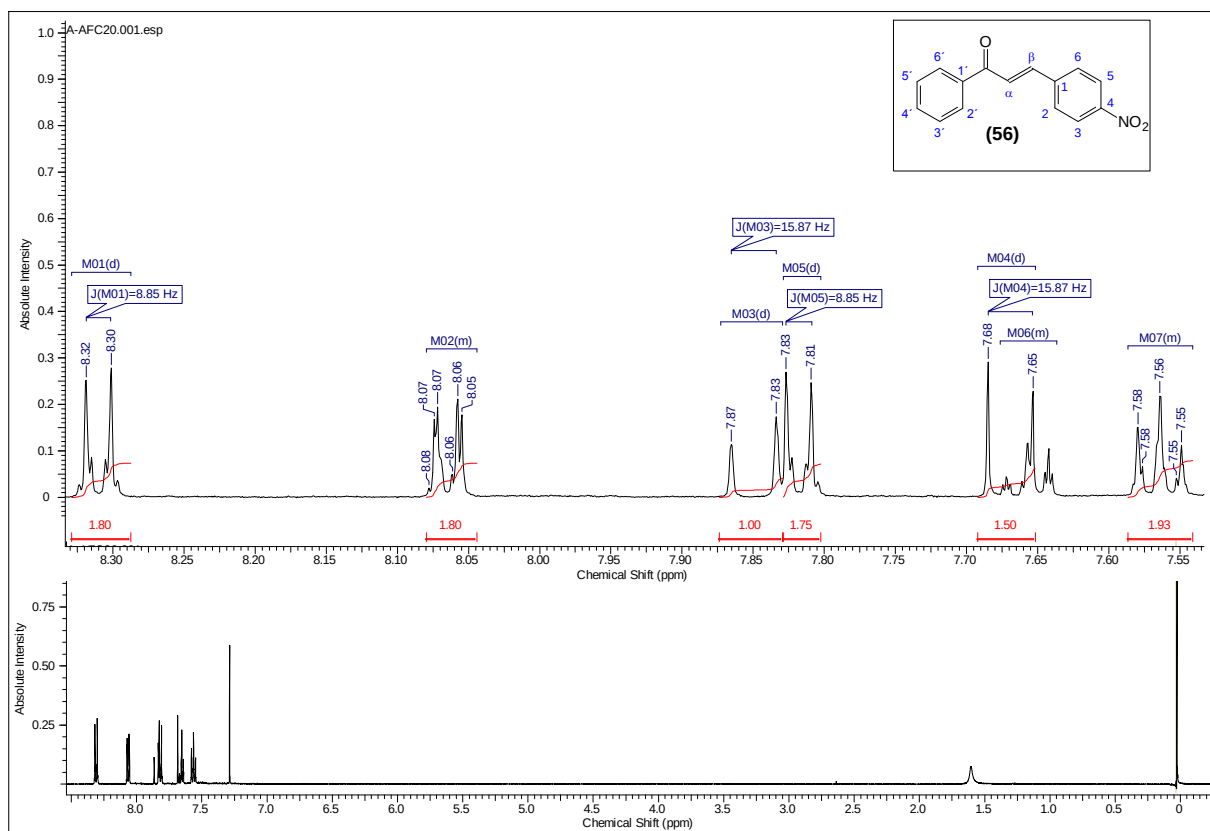


Figura 103 - Espectro de RMN ¹H do composto 56 (CDCl₃, 500 MHz).

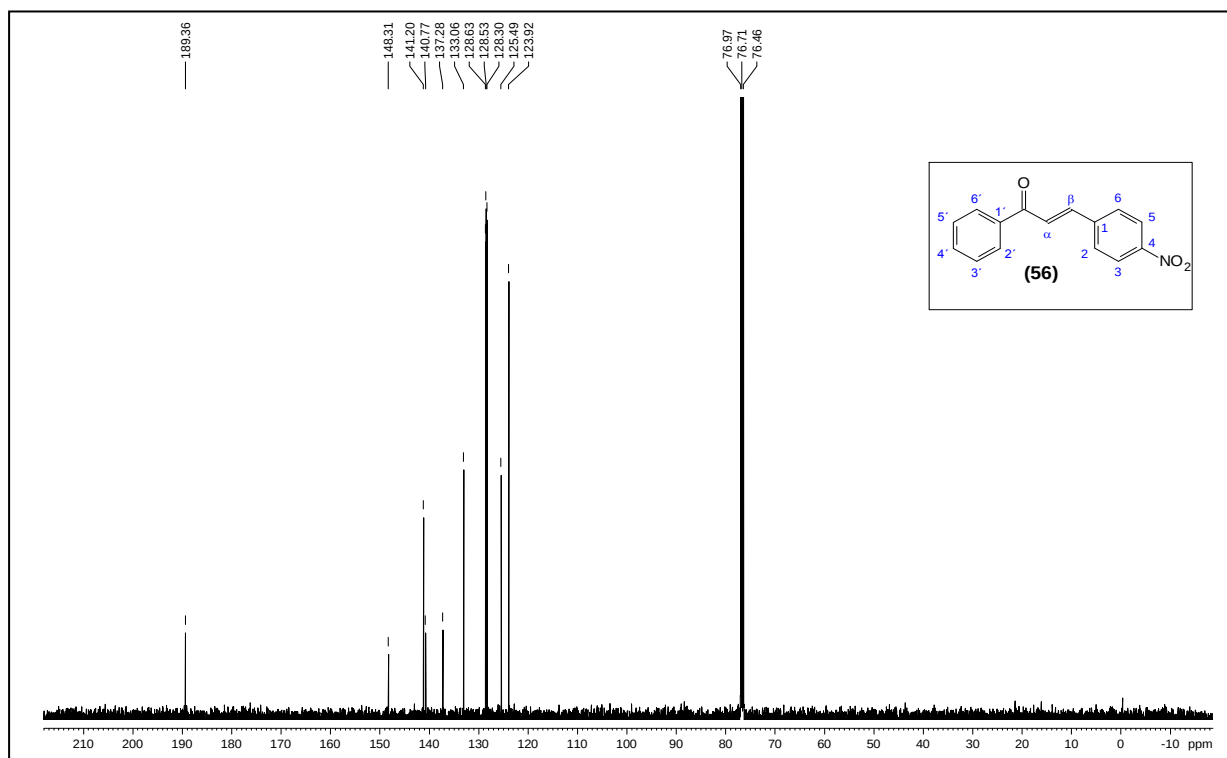


Figura 104 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 56 (CDCl_3 , 125 MHz).

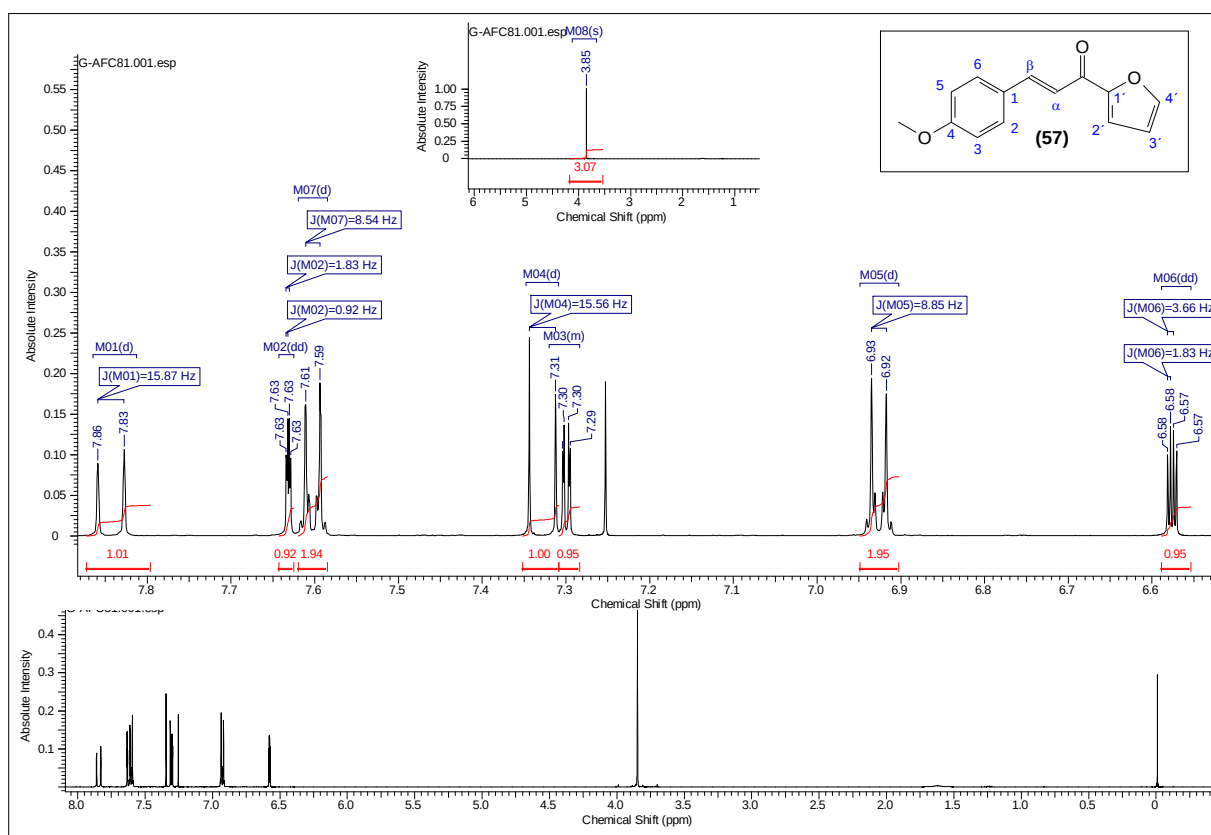


Figura 105 - Espectro de RMN ^1H do composto 57 (CDCl_3 , 500 MHz).

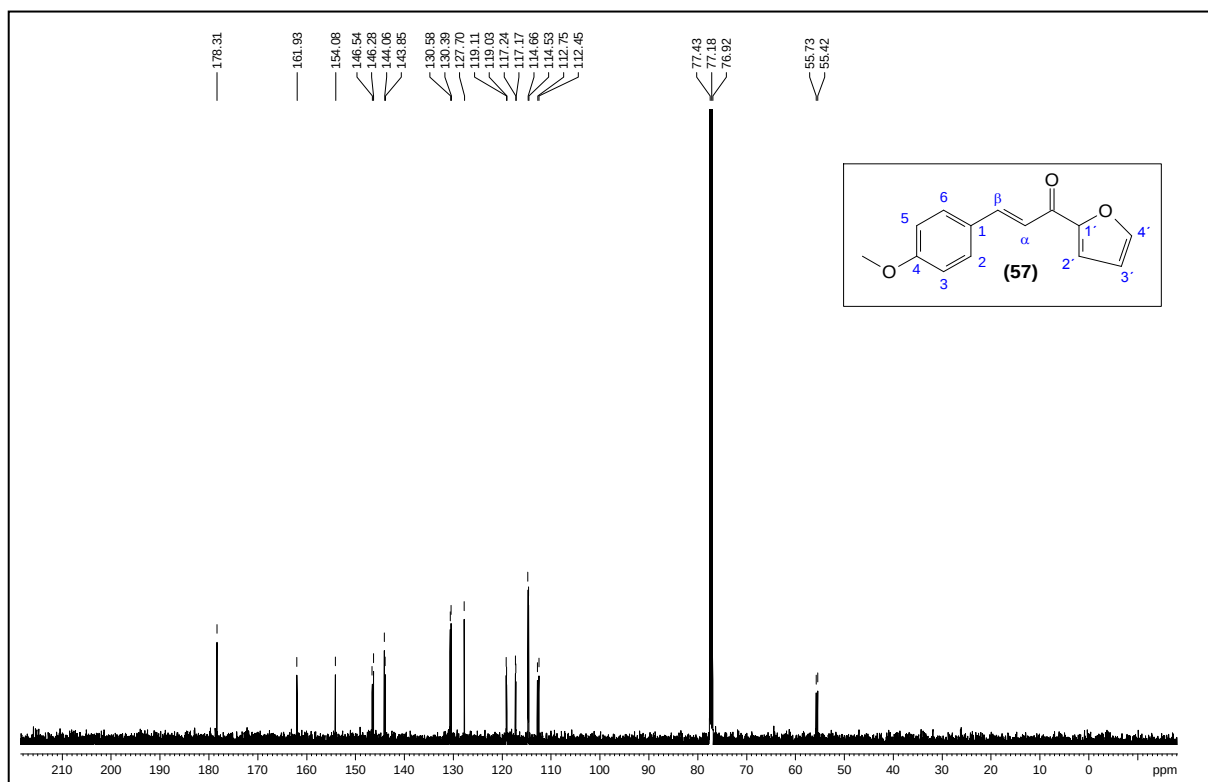


Figura 106 - Espectro de RMN ¹³C do composto 57 (CDCl₃, 125 MHz).

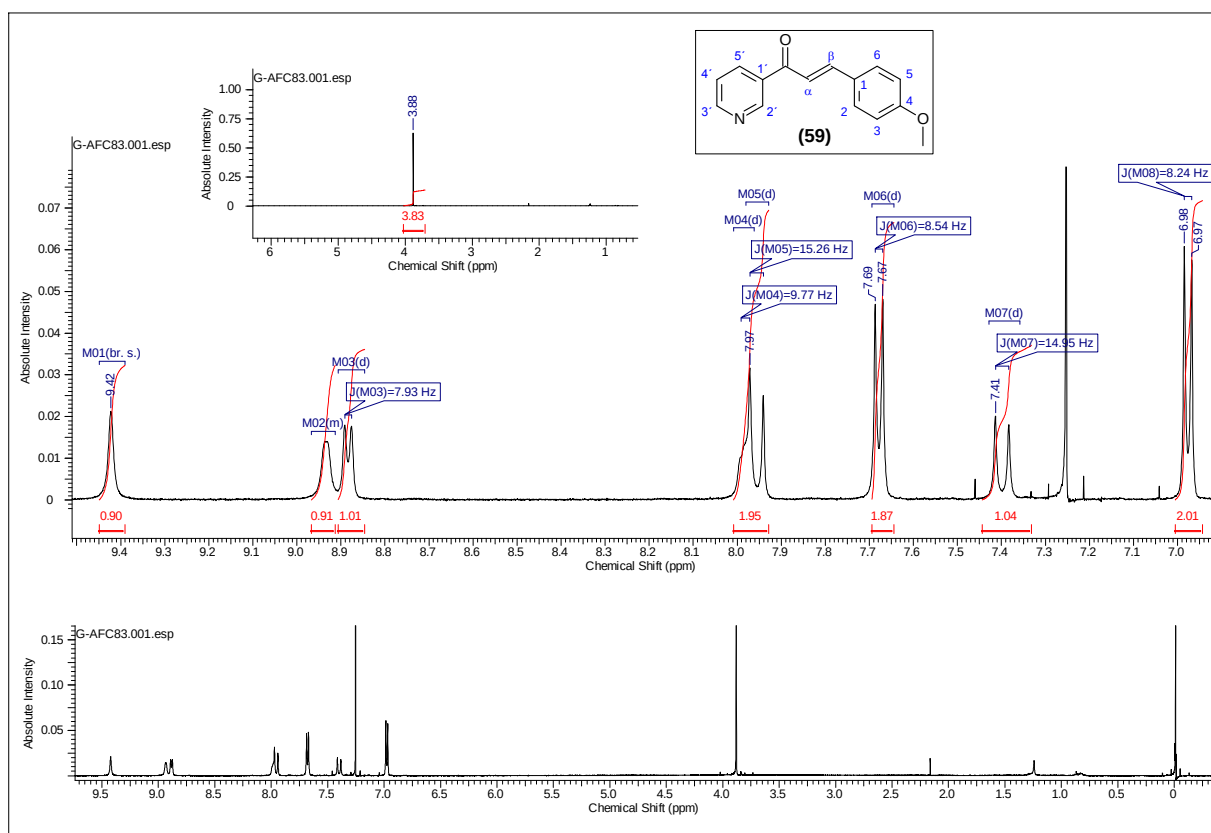


Figura 107 - Espectro de RMN ¹H do composto 59 (CDCl₃, 500 MHz).

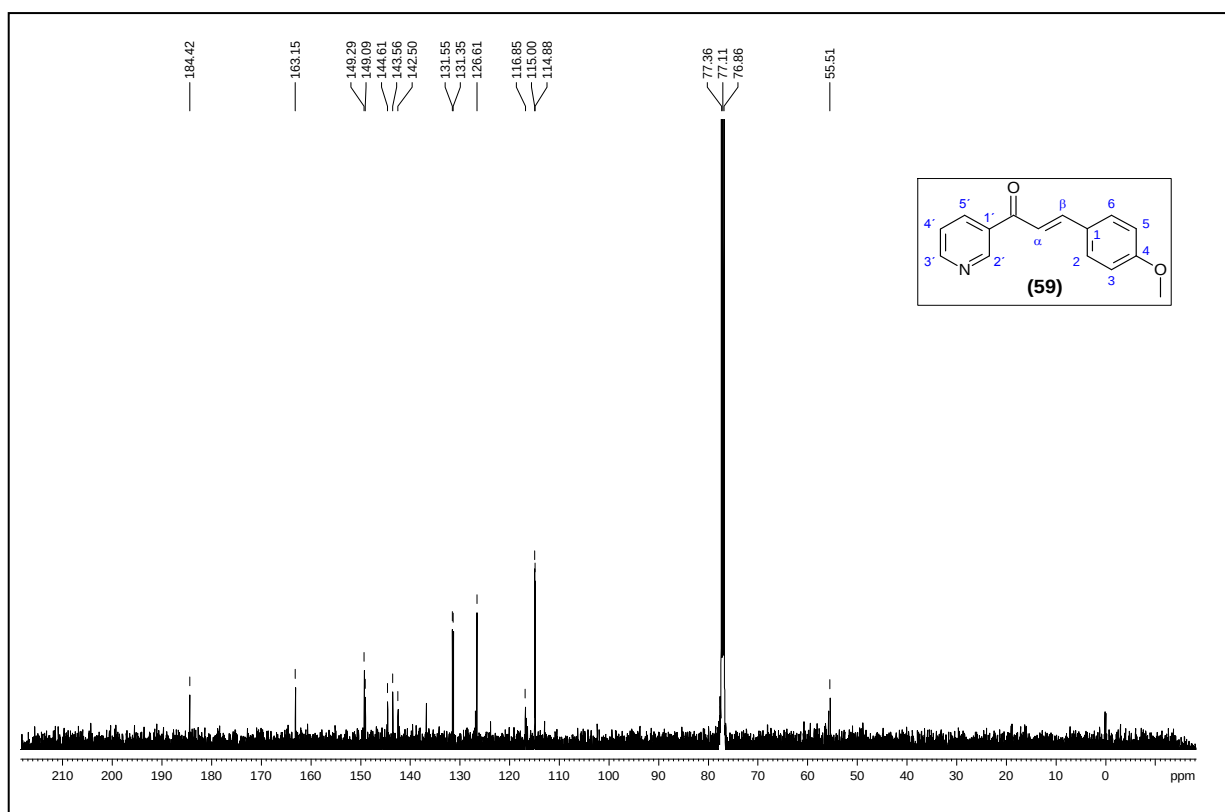


Figura 108 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 59 (CDCl₃, 125 MHz).