



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIAS
CÂMPUS ANÁPOLIS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS HENRIQUE
SANTILLO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM CIÊNCIAS APLICADAS A PRODUTOS PARA A SAÚDE (CAPS)

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE E
ANTICOLINESTERÁSICA DE DERIVADOS DE
INDOIS**

Anápolis – GO

2018

RENATA AWAD

SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE E ANTICOLINESTERÁSICA DE DERIVADOS DE INDOIS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde.

Área de concentração: Pesquisa e obtenção de produtos naturais e sintéticos.

Orientador: Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino.

Anápolis – GO

2018

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AAW96 Awad, Renata
4s SÍNTSE E AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE E
ANTICOLINESTERÁSICA DE DERIVADOS DE INDOIS / Renata
Awad; orientador Gilberto Lúcio Benedito de Aquino. -- ANÁPOLIS,
2018.
224 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado
Acadêmico em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde) --
Câmpus-Anápolis CET, Universidade Estadual de Goiás, 2018.

1. Alzheimer. 2. Anticolinesterase. 3. Antioxidante. 4. Chalconas. I.
Lúcio Benedito de Aquino, Gilberto, orient. II. Título.

Renata Awad

**"Síntese e avaliação antioxidante e anticolinesterásica de derivados de
indoís"**

Dissertação defendida no Programa de Pós-Graduação *stricto sensu*
em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Estadual de
Goiás, para a obtenção do título de Mestre, aprovada em 28 de maio de
2018, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores


Prof. Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino
Presidente da Banca
UEG


Profa. Dra. Marilene Silva Oliveira
Membro Interno
UEG


Prof. Dr. Bruno Júnior Neves
Membro Externo
UFG

"E o que é trabalhar com amor?

É tecer o pano com fios arrancados do vosso coração, como se os vossos
bem amados fossem usar esse pano.

É construir uma casa com afeto, como se os vossos bem amados fossem
viver nessa casa.

E é semear sementes com ternura e fazer a colheita com alegria, como se os
vossos bem amados fossem comer a fruta.

... O trabalho é o amor tornado visível."

(Gibran Khalil Gibran)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelas infinitas oportunidades em minha vida, e por ter me dado saúde e força para cumprir mais este desafio.

Agradeço com amor:

Aos meus amados pais Elias e Jorgete, por serem a base e o suporte em todos os momentos da minha vida, sendo os grandes incentivadores e responsáveis pelo meu sucesso.

Aos meus irmãos Marcelo e Rafaela, pela disponibilidade e ajuda durante todos esses anos.

Ao meu noivo, pelo companheirismo e paciência, sempre me incentivando quando eu pensava que não era capaz de fazer algo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Gilberto, pela orientação e pelo conhecimento repassado. Minha eterna gratidão.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa do Laboratório de Pesquisa de Bioproductos e Síntese (LPBioS), especialmente ao Erick de Oliveira Lemes, e a todos que me ajudaram na realização deste trabalho.

Ao Instituto de Química/UFG, em especial ao técnico Gerlon de Almeida Ribeiro Oliveira, pelas análises de RMN.

À Dra. Carmen Lúcia Cardoso e ao grupo de Cromatografia de Bioafinidade e Produtos Naturais (GCBPN) – USP/Ribeirão Preto, aos professores doutores, Eric de Souza Gil, da Universidade Federal de Goiás (UFG) e Paulo Eduardo Narcizo de Souza, da Universidade de Brasília (UNB), responsáveis por alguns dos testes biológicos realizados neste trabalho.

Aos técnicos e funcionários da UEG.

À CAPES pelo apoio financeiro concedido para a realização deste trabalho.

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem progressiva e irreversível considerada a forma mais comum de demência na população idosa. A principal linha de tratamento é baseada na inibição da acetilcolinesterase (AChE), que resulta na elevação dos níveis de acetilcolina (ACh). Além disso, o estresse oxidativo provocado pelo excesso de radicais livres é um fator fisiopatológico associado a DA. Nos últimos anos, há uma busca por compostos que possam servir como protótipo para o tratamento da doença, dentre eles, podemos citar as chalconas e seus análogos. Os derivados indólicos, como os β -cetoindois, podem ser obtidos a partir de chalconas, e assim como estas, possuem inúmeras propriedades biológicas, como antifúngica, anti-inflamatória, antioxidante e anticolinesterásica, sendo considerados promissores no tratamento da DA. O presente trabalho tem como objetivo avaliar a relação entre estrutura e atividade destes compostos como potenciais antioxidantes e anticolinesterásicos. As chalconas **18g, 18h, 18n e 18o** e os derivados indólicos **21f e 21n** apresentaram melhores atividades antioxidantes. Na avaliação antioxidante em método analítico por voltametria de pulso diferencial (VPD), todas as chalconas apresentaram potencial de oxidação que poderiam classificá-las com potencial antioxidante endógeno, diferentemente dos derivados indólicos. Já no teste da atividade anticolinesterásica realizada com os 15 derivados indólicos, todos apresentaram atividade contra ambas as enzimas, acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE), com exceção dos compostos **21f e 21i**. Uma droga que seja capaz de inibir ambas as enzimas podem se tornar preferível no tratamento da DA.

Palavras-chave: Alzheimer, Anticolinesterase, Antioxidante, Chalconas.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive and irreversible disorder considered the most common form of dementia in the elderly population. The main treatment line is based on the inhibition of acetylcholinesterase (AChE), which results in elevated levels of acetylcholine (ACh). In addition, oxidative stress caused by excess free radicals is a pathophysiological factor associated with AD. In recent years, there is a search for compounds that can serve as a prototype for the treatment of the disease, among them we can mention chalcones and their analogues. Indole derivatives, such as β -ketoindole, can be obtained from chalcones, as well as chalcones, have innumerable biological properties, such as antifungal, anti-inflammatory, antioxidant and anticholinesterase, being considered promising in the treatment of AD. The present work aims to evaluate the relationship between structure and activity of these compounds as potential antioxidants and anticholinesterases. Among the compounds synthesized, chalcones **18g**, **18h**, **18n** and **18o** and the indole **21f** and **21n** showed better antioxidant activities. In the antioxidant evaluation in analytical method by differential pulse voltammetry (DPV), all the chalcones had oxidation potential that could classify them with endogenous antioxidant potential, differently of the indole derivatives. In the test of the anticholinesterase activity performed with the 15 indole derivatives, all showed activity against both enzymes, acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE), with the exception of compounds **21f** and **21i**. A drug which is capable of inhibiting both enzymes may become preferable in the treatment of AD.

Keywords: Alzheimer, Acetylcholinesterase, Antioxidant, Chalcones.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
AChE _{hu}	Acetilcolinesterase humana
AChEee	Acetilcolinesterase de peixe elétrico
BChE	Butirilcolinesterase
BChE _{hu}	Butirilcolinesterase humana
CAT	Colina acetiltransferase
CCD	Cromatografia em camada delgada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CCET	Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas
CG	Cromatografia gasosa
CHS	Chalcona sintase
DA	Doença de Alzheimer
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazila
E°	Potencial de oxidação
EM	Espectrômetro de massa
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GSH	Glutationa
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
IE	Índice eletroquímico
IV	Infravermelho
NO·	Óxido nítrico
O ₂ ·-	Radical superóxido

OH·	Radical hidroxila
ONOO·	Ácido peróxinitroso
PPA	Proteína percursora de amiloide
<i>p</i> -TSOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
RMN	Ressonância magnética nuclear
RPE	Ressonância paramagnética eletrônica
UV-Vís	Ultravioleta visível
VPD	Voltametria de pulso diferencial
βA	Beta-amiloide

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formação dos emaranhados neurofibrilares.....	28
Figura 2 - Formação das placas amiloïdes.....	30
Figura 3 - Síntese da ACh.....	31
Figura 4 - Medicamentos utilizados no tratamento da DA.....	32
Figura 5 - Formação dos EROs.....	35
Figura 6 - Mecanismo de ação antioxidante.....	36
Figura 7 - Adição de indol em cetona α - β insaturada via alquilação Friedel-Crafts	39
Figura 8 - Estrutura molecular dos flavonoides	39
Figura 9 - Alguns exemplos de flavonoides com atividade antioxidante.	40
Figura 10 - Início da biossíntese de chalconas, influência da fenilalanina amônia liase (PAL); CHS; cinamato 4-hidroxilase (C4H) e <i>p</i> -coumaril CoAligase (4CL).	41
Figura 11 - Estrutura molecular da chalcona.....	42
Figura 12 - Mecanismo de reação de condensação de Claisen Schimdt via catálise básica.....	44
Figura 13 - Radical livre DPPH e a sua fórmula reduzida.....	48
Figura 14 - Ilustração de um voltograma de pulso diferencial.	52
Figura 15 - Cálculo do índice químico (IE).	53
Figura 16 - Estrutura dos β -cetoindois x Indolchalconas.	54
Figura 17 - Síntese de β -cetoindois via reação de alquilação de Friedel-Crafts.	56
Figura 18 - Curva padrão empregada no experimento de DPPH.	63
Figura 19 - Curva padrão empregada no método RPE.	64
Figura 20 - Cromatograma de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18g)	126
Figura 21 - Espectro de absorção do ultravioleta de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18g)	126
Figura 22 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18g)	127
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18g) (CDCl_3 , 500 MHz)	128
Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18g) (CDCl_3 , 126 MHz).	128
Figura 25 - Cromatograma de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18h)	129
Figura 26 - Espectro de absorção do ultravioleta de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18h)	129

Figura 27 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18h)	130
Figura 28 - Espectro de RMN ^1H de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18h) (CDCl_3 , 500 MHz).	131
Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18h) (CDCl_3 , 126 MHz).	131
Figura 30 - Cromatograma de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (18i)	132
Figura 31 - Espectro de absorção do ultravioleta de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (18i).....	132
Figura 32 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (18i).....	133
Figura 33 - Espectro de RMN ^1H de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (18i) (CDCl_3 , 500 MHz).	134
Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (18i) (CDCl_3 , 126 MHz).	134
Figura 35 - Cromatograma de (E)-1-(4-bromofenil)-3 fenilprop-2-en-1-ona (18j)	135
Figura 36 - Espectro de absorção do ultravioleta de (E)-1-(4-bromofenil)-3 fenilprop-2-en-1-ona (18j)	135
Figura 37 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (E)-1-(4-bromofenil)-3 fenilprop-2-en-1-ona (18j).....	136
Figura 38 - Espectro de RMN ^1H de (E)-1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (18j) (CDCl_3 , 500 MHz).	137
Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C de (E)-1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (18j) (CDCl_3 , 126 MHz).	137
Figura 40 - Cromatograma de (E)-1-(4-bromofenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18k)	138
Figura 41 - Espectro de absorção do ultravioleta de (E)-1-(4-bromofenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18k)	138
Figura 42 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (E)-1-(4-bromofenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18k)	139
Figura 43 - Espectro de RMN ^1H de (E)-1-(4-bromofenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18k) (CDCl_3 , 500 MHz).	140
Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C de (E)-1-(4-bromofenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18k) (CDCl_3 , 126 MHz).....	140
Figura 45 - Cromatograma de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4 metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18l)	141
Figura 46 - Espectro de absorção do ultravioleta de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4 metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18l)	141

Figura 47 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4 metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18l).....	142
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4 metoxifenil) prop-2-en-1-ona (18l) (CDCl_3 , 500 MHz).	143
Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4 metoxifenil) prop-2-en-1-ona (18l) (CDCl_3 , 126 MHz).	143
Figura 50 - Cromatograma de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (18m)	144
Figura 51 - Espectro de absorção do ultravioleta de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (18m).....	144
Figura 52 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (18m).....	145
Figura 53 - Espectro de RMN ^1H de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1-ona (18m) (CDCl_3 , 500 MHz).	146
Figura 54 - Espectro de RMN ^{13}C de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1- ona (18m) (CDCl_3 , 126 MHz).	146
Figura 55 - Cromatograma de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18n)	147
Figura 56 - Espectro de absorção do ultravioleta de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18n).....	147
Figura 57 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18n).....	148
Figura 58 - Espectro de RMN ^1H de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona (18n) (CDCl_3 , 500 MHz).	149
Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona (18n) (CDCl_3 , 126 MHz).	149
Figura 60 - Cromatograma de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18o)	150
Figura 61 - Espectro de absorção do ultravioleta de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona. (18o)	150
Figura 62 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18o).....	151
Figura 63 - Espectro de RMN ^1H de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil) prop-2-en-1-ona (18o) (CDCl_3 , 500 MHz).	152
Figura 64 - Espectro de RMN ^{13}C de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18o) (CDCl_3 , 126 MHz).	152
Figura 65 - Cromatograma de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (18p)	153
Figura 66 - Espectro de absorção do ultravioleta de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (18p).....	153

Figura 67 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (18p)	154
Figura 68 - Espectro de RMN ^1H de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (18p) (CDCl_3 , 500 MHz).....	155
Figura 69 - Espectro de RMN ^{13}C de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (18p) (CDCl_3 , 126 MHz).....	155
Figura 70 - Cromatograma de (2E)-1-(4-fluorfenil)- 3 fenilprop-2-en-1-ona (18q)	156
Figura 71 - Espectro de absorção do ultravioleta de (2E)-1-(4-fluorfenil)- 3 fenilprop-2-en-1-ona (18q)	156
Figura 72 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3 fenilprop-2-en-1-ona (18q).....	157
Figura 73 - Espectro de RMN ^1H de (2E)-1-(4-fluorfenil)- 3 fenilprop-2-en-1-ona (18q) (CDCl_3 , 500 MHz).	158
Figura 74 - Espectro de RMN ^{13}H de (2E)-1-(4-fluorfenil)- 3 fenilprop-2-en-1-ona (18q) (CDCl_3 , 126 MHz)	159
Figura 75 - Cromatograma de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona (18r)	159
Figura 76 - Espectro de absorção do ultravioleta de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona (18r).....	159
Figura 77 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona (18r)	160
Figura 78 - Espectro de RMN ^1H de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona (18r) (CDCl_3 , 500 MHz).....	161
Figura 79 - Espectro de RMN ^{13}C de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona (18r) (CDCl_3 , 126 MHz).....	161
Figura 80 - Cromatograma de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18s)	162
Figura 81 - Espectro de absorção do ultravioleta de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18s).....	162
Figura 82 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18s)	163
Figura 83 - Espectro de RMN ^1H de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18s) (CDCl_3 , 500 MHz).....	164
Figura 84 - Espectro de RMN ^{13}H de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18s) (CDCl_3 , 126 MHz).....	164
Figura 85 - Cromatograma de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18t)	165
Figura 86 - Espectro de absorção do ultravioleta de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18t)	165

Figura 87 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18t).....	166
Figura 88 - Espectro de RMN ^1H de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18t) (CDCl_3 , 500 MHz).....	167
Figura 89 - Espectro de RMN ^{13}C de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (18t) (CDCl_3 , 126 MHz).....	167
Figura 90 - Cromatograma de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (18u)	168
Figura 91 - Espectro de absorção do ultravioleta de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (18u).....	168
Figura 92 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (18u).....	169
Figura 93 - Espectro de RMN ^1H de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (18u) (CDCl_3 , 500 MHz).....	170
Figura 94 - Espectro de RMN ^{13}C de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (18u) (CDCl_3 , 126 MHz).....	170
Figura 95 - Cromatograma de 1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (21a)	171
Figura 96 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (21a).....	171
Figura 97 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (21a)	172
Figura 98 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (21a) (CDCl_3 , 500 MHz).....	173
Figura 99 - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (21a) (CDCl_3 , 126 MHz).....	173
Figura 100 - Cromatograma de 1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21b)	174
Figura 101 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21b).....	174
Figura 102 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21b).....	175
Figura 103 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21b) (CDCl_3 , 500 MHz).	176
Figura 104 - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21b) (CDCl_3 , 126 MHz).	176
Figura 105 - Cromatograma de 1-(4-bromofenil)- 3-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21c)	177
Figura 106 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-bromofenil)- 3-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21c)	177

Figura 107 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-bromofenil)- 3-(4-fluorfenil-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21c)	178
Figura 108 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-bromofenil)- 3-(4-fluorfenil-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21c) (CDCl_3 , 500 MHz).	179
Figura 109 - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-fluorfenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(4-fluorenil)propan-1-ona (21c) (CDCl_3 , 126 MHz).	179
Figura 110 - Cromatograma de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-propan-1-ona (21d).....	180
Figura 111 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-bromofenil)- 3-(4-fluorfenil-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21d).....	180
Figura 112 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-propan-1-ona (21d).....	181
Figura 113 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-propan-1-ona (21d) (CDCl_3 , 500 MHz).....	182
Figura 114 - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-propan-1-ona (21d) (CDCl_3 , 126 MHz).	182
Figura 115 - Cromatograma de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21e).....	183
Figura 116 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21e)	183
Figura 117 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21e)	184
Figura 118 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21e)(CDCl_3 , 500 MHz).	185
Figura 119 - Espectro de RMN ^{13}H de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21e)(CDCl_3 , 126 MHz).	185
Figura 120 - Cromatograma de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona (21f)	186
Figura 121 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona.....	186
Figura 122 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona (21f)	187
Figura 123 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona (21f) (CDCl_3 , 500 MHz).....	188
Figura 124 - Espectro de RMN ^{13}H de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona (21f) (CDCl_3 , 126 MHz).....	188
Figura 125 - Cromatograma de 1,3-bis(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21g).....	189
Figura 126 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1,3-bis(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21g)	189

Figura 127 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1,3-bis(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21g).....	190
Figura 128 - Espectro de RMN ^1H de 1,3-bis(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21g) (CDCl_3 , 500 MHz).	191
Figura 129 - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-propan-1-ona (21g) (CDCl_3 , 126 MHz).....	191
Figura 130 - Cromatograma de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (21h).....	192
Figura 131 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona.	192
Figura 132 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (21h)	193
Figura 133 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (21h) (CDCl_3 , 500 MHz).....	194
Figura 134 - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (21h) (CDCl_3 , 126 MHz).....	194
Figura 135 - Cromatograma de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21i)	195
Figura 136 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21i)	195
Figura 137 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21i).....	196
Figura 138 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21i) (CDCl_3 , 500 MHz).....	197
Figura 139 - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21i) (CDCl_3 , 126 MHz).....	197
Figura 140 - Cromatograma de 1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il) propan-1-ona (21j).....	198
Figura 141 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21j).....	198
Figura 142 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21j)	199
Figura 143 - Espectro de RMN ^1H de 1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21j)(CDCl_3 , 500 MHz).....	200
Figura 144 - Espectro de RMN ^{13}C de 1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21j)(CDCl_3 , 126 MHz).....	200
Figura 145 - Cromatograma de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-feni propan-1-ona (21k)	201
Figura 146 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona (21k)	201

Figura 147 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona (21k)	202
Figura 148 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona (21k) (CDCl_3 , 500 MHz)	203
Figura 149 - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona (21k) (CDCl_3 , 126 MHz)	203
Figura 150 - Cromatograma de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-4(iso propilfenil)propan-1-ona (21l)	204
Figura 151 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-4(isopropilfenil)propan-1-ona (21l)	204
Figura 152 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-4(isopropilfenil)propan-1-ona (21l)	205
Figura 153 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-4(isopropilfenil)propan-1-ona (21l) (CDCl_3 , 500 MHz)	206
Figura 154 - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-4(isopropilfenil)propan-1-ona (21l) (CDCl_3 , 126 MHz)	206
Figura 155 - Cromatograma de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluil propan-1-ona (21m)	207
Figura 156 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21m)	207
Figura 157 - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21m)	208
Figura 158 - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21m) (CDCl_3 , 500 MHz)	209
Figura 159 - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21m) (CDCl_3 , 126 MHz)	209
Figura 160 - Cromatograma de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (21n)	210
Figura 161 - Espectro de absorção do ultravioleta de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (21n)	210
Figura 162 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (21n)	211
Figura 163 - Espectro de RMN ^1H de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (21n) (CDCl_3 , 500 MHz)	212
Figura 164 - Espectro de RMN ^{13}C de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (21n) (CDCl_3 , 126 MHz)	212
Figura 165 - Cromatograma de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona (21o)	213
Figura 166 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona (21o)	213

- Figura 167** - Espectro de absorção na região de infravermelho de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona (**21o**)..... 214
- Figura 168** - Espectro de RMN ^1H de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona (**21o**) (CDCl_3 , 500 MHz). 215
- Figura 169** - Espectro de RMN ^{13}C de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona (**21o**) (CDCl_3 , 126 MHz) 215
- Figura 170** - Voltagrama por pulso diferencial dos compostos **18g-18u**.216
- Figura 171** - Voltagrama por pulso diferencial dos compostos **21a-21o** 220

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Atividade antioxidante dos derivados indolicos com bromochalconas (21a-21g) realizada por espectroscopia de absorção na região UV-Vís	100
Gráfico 2 - Atividade antioxidante dos derivados indolicos com bromochalconas (21a-21g) realizada por espectroscopia de RPE.....	100
Gráfico 3 - Atividade antioxidante dos derivados indolicos com fluorochalconas (21h-21o) realizada por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís.	101
Gráfico 4 - Atividade antioxidante dos derivados indolicos com fluorochalconas (21h-21o) realizada por espectroscopia de RPE.	101

LISTA DE TABELA

Tabela 1- Principais características de pessoas com a DA.....	26
Tabela 2 - Principais EROs e ERNs de interesse biológico.....	35
Tabela 3 - Algumas chalconas reportadas na literatura com atividade antioxidante.....	46
Tabela 4- Fórmula química, fabricante e grau de pureza dos reagentes utilizados.....	59
Tabela 5 - Dados analíticos da síntese das chalconas.....	95
Tabela 6 - Dados analíticos da síntese de β -cetoindois.....	96
Tabela 7 - Atividade antioxidante das chalconas (18g-18u) realizada por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís (dado em %).....	98
Tabela 8 - Valor do potencial de oxidação E° e índice eletroquímico IE	103
Tabela 9 - Resultados dos ensaios de triagem.....	106
Tabela 10 - Resultados dos ensaios para a enzima AChEhu e BChEhu..	108
Tabela 11 - A atividade antioxidante dos derivados indolicos (21a-21o) realizada por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís e RPE....	224

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	25
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	26
2.1 Doença de Alzheimer (DA)	26
2.1.1 Principais bases etiopatogênicas da DA	28
2.1.1.1 Formação dos emaranhados neurofibrilares	28
2.1.1.2 Hipótese da cascata amiloide	29
2.1.1.3 Hipóteses colinérgica	30
2.2 Estresse oxidativo e antioxidadantes	33
2.3 Substâncias bioativas candidatas a fármaco.....	37
2.4 Flavonoides.....	39
2.5 Chalconas.....	42
2.5.1 Síntese de chalconas	43
2.6 Chalconas e atividade antioxidante	44
2.7 Métodos para a determinação da atividade antioxidante.....	47
2.7.1 Método de captura do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH) por espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vís).....	47
2.7.2 Ressonância paramagnética eletrônica (RPE)	49
2.7.3 Voltametria de pulso diferencial (VPD).....	50
2.8 β-cetoindois (<i>3-(1H-indol-3-il)-1,3difenilpropan-1-ona</i>)	53
2.8.1 Síntese de β-cetoindois	56
3. OBJETIVOS.....	58
3.1 Objetivo geral.....	58
Objetivos específicos	58
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	59
4.1 Materiais e métodos de síntese	59
4.1.1 Reagentes utilizados para a síntese de chalconas (Tabela 4)....	59
4.1.2 Reagentes utilizados para a síntese de β-cetoindois.....	60
4.2 Identificação dos compostos	60
4.3 Avaliação da atividade antioxidante in vitro	62

4.3.1 Determinação da capacidade de captação do radical DPPH por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís	62
4.3.2 Determinação da capacidade antioxidante por RPE	63
4.3.3 Determinação da capacidade antioxidante por VPD	65
4.3.4 Análises Estatísticas	65
4.4 Avaliação da atividade anticolinesterásica.....	66
 4.4.1 Instrumentações	66
 4.4.2 Informações da amostra	66
 4.4.3 Ensaio de inibição pontual com enzimas imobilizadas	67
4.5 Síntese das chalconas.....	69
 4.5.1.1 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona	69
 4.5.1.2 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.....	69
 4.5.1.3 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona.....	70
 4.5.1.4 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-fluorfenilprop-2-en-1-ona	71
 4.5.1.5 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona ..	72
 4.5.1.6 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona.....	72
 4.5.1.7 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona.....	73
 4.5.1.8 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.....	74
 4.5.1.9 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona.....	75
 4.5.1.10 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona.....	75
 4.5.1.11 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona	76
 4.5.1.12 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona....	77
 4.5.1.13 ..Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona	78
 4.5.1.14 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)- 3-(4- metoxifenil)prop-2-en-1-ona....	79

4.5.1.15 Síntese de (<i>2E</i>)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona.....	79
4.6 Síntese de β-cetoindois.....	80
4.6.1.1 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona	80
4.6.1.2 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona	81
4.6.1.3 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)propan-1-ona	82
4.6.1.4 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-3-propan-1-ona.....	83
4.6.1.5 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona	84
4.6.1.6 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona	85
4.6.1.7 Síntese de 1,3-bis(4-bromofenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il) propan-1-ona.....	86
4.6.1.8 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona	87
4.6.1.9 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona	88
4.6.1.10 Síntese de 1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)propan-1-ona.....	88
4.6.1.11 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona.....	89
4.6.1.12 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-3-4(isopropilfenil)propan-1-ona	90
4.6.1.13 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona.....	91
4.6.1.14 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona	93
4.6.1.15 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona	94
5. RESULTADO E DISCUSSÃO	95
5.1 Síntese de chalconas	95

5.2 Síntese de β-cetoindois	96
5.3 Avaliação antioxidante	97
5.3.1 Avaliação antioxidante das chalconas:Método de captura do radical DPPH por espectroscopia de absorção na região do UVVís	97
5.3.2 Avaliação antioxidante dos derivados indolicos – Método de captação do radical DPPH por UV-Vís x RPE	99
5.3.3 Determinação antioxidante por VPD	103
5.4 Inibição da enzima acetilcolinesterase	105
5.4.1 Inibição da enzima AChE_{ee}	106
5.4.2 Inibição das enzimas AChE_{hu} e BChE_{hu}.	108
6. CONCLUSÃO	111
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
8. ANEXOS	126

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, novas moléculas biológicas estão sendo desenvolvidas para o tratamento da doença de Alzheimer (DA) (Alzheimer's Association 2017). O grande desafio é reverter os danos neuronais, reativando as sinapses, bem como encontrar compostos que atuem de forma efetiva na inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), promovendo o aumento da neurotransmissão colinérgica (NG; OR; IP, 2015).

Não há cura para a doença e a principal forma de tratamento da DA é através de inibidores colinesterásicos. Entretanto, os medicamentos existentes no mercado além de possuírem um custo relativamente alto e apresentarem efeitos colaterais, são inaptos na redução de sua progressão, visando apenas a estabilidade do declínio cognitivo (KORCZYN, A. D.; 2012; PATNAIK, N.; 2015). Estudos demonstram que alimentos com propriedades antioxidantes tendem a reduzir a incidência da DA, retardando os efeitos provocados pelos radicais livres, responsáveis por alterações fisiológicas no processo de estresse oxidativo em pacientes com a doença (PERSSON; POPESCU; CEDAZO-MINGUEZ, 2014; FALCO et al., 2016).

Aliado a essa ideia, no âmbito da abordagem por compostos promissores, busca-se propriedades antioxidantes em moléculas para uso medicinal, a fim de amenizar os danos provocados pela DA. As chalconas, são relatadas por apresentarem inúmeras atividades biológicas, com ênfase em suas propriedades antioxidantes, exploradas nos últimos anos (WANG et al., 2017). Devido a presença de cetonas α - β insaturadas, as chalconas são consideradas precursoras para a síntese de derivados indólicos (BARAKAT et al., 2013). Os derivados indólicos são considerados alvo de interesse no setor farmacêutico, estudados por sua ação sobre o sistema nervoso central, podendo também ser utilizados no tratamento na DA (PEREIRA et al., 2010).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Doença de Alzheimer (DA)

Considerada a sexta principal causa de morte nos Estados Unidos, a DA é uma desordem neurodegenerativa progressiva e irreversível em regiões focais do cérebro. É a principal causa de demência (80% dos casos), afetando principalmente os idosos. É caracterizada pela perda progressiva das funções cognitivas, fazendo com que a pessoa perca a capacidade de realizar movimentos corporais simples, tais como deglutição, movimentar e falar (Tabela 1). Sintomas precoce da DA incluem depressão e apatia (Alzheimer's Association 2016).

Embora os primeiros relatos da doença tenham sido descobertos há mais de 100 anos pelo neurolopatologista alemão Alois Alzheimer, a falta de marcadores específicos, bem como a ineficácia de tratamentos que impeça o desenvolvimento da doença, são obstáculos que contribuem para o retardamento da cura (LATTA; BROTHERS; WILCOOK, 2015; Alzheimer's Association, 2016).

Tabela 1- Principais características de pessoas com DA.

Característica	Descrição
Apraxia	Incapacidade de realizar movimentos voluntários.
Afasia	Capacidade reduzida na compreensão da linguagem falada, escrita ou gestos.
Agnosia	Dificuldade de reconhecer objetos e suas utilidades.
Perda de memória	Incapacidade de recordar fatos, afetando o convívio social.
Mudança de personalidade	Alteração brusca de humor

Fonte: Adaptado de Botha et al. (2015), Patnaik (2015).

A DA é dividida em quatro fases principais: inicial, moderada, grave e severa. Na fase primeira fase, o doente começa a apresentar sintomas como alteração de humor e perda de memória a curto prazo. Na fase seguinte, os sintomas começam a piorar, além de insônia e dificuldades em tarefas cotidianas, o paciente é incapacitado de aprender e compreender os vários tipos linguagem (afasia). Na fase grave, as principais características são alterações motoras progressivas (apraxia), incontinência fecal e urinária. E na última fase, além dos sintomas descritos, o paciente se encontra acamado, impossibilitado de andar e falar (SERRANO-POZO et al., 2011; PATNAIK, N.; 2015).

Em decorrência de complicações oriundas principalmente por embolia pulmonar e pneumonia em alguns casos, a expectativa de vida pode variar entre 6 e 12 anos após o início da doença, porém o prognóstico otimista do quadro poderá evoluir caso a doença tenha sido diagnosticada precocemente (FALCO et., 2016). A idade é o fator de maior risco para o desenvolvimento da doença. A predominância dos relatos da DA cresce exponencialmente com a idade, apresentando destaque a partir dos 65 anos de idade. 3% da população com a doença apresentam idade entre 65-74 anos, enquanto 17 % apresentam 75 a 84 anos e 32% acima de 85 anos (Alzheimer's Association, 2017).

As alterações na realização de atividades cotidianas causam impacto emocional não só para os doentes, como também a todos os envolvidos, contribuindo para o aumento da dependência e ineptidão entre os idosos no mundo todo. Além da idade avançada, alguns fatores predisponentes podem contribuir para o aumento dos riscos da DA, como doença arterial coronária, hipertensão arterial e principalmente, histórico familiar (Alzheimer's Association, 2016; JENSEN; WILLIS, 2016).

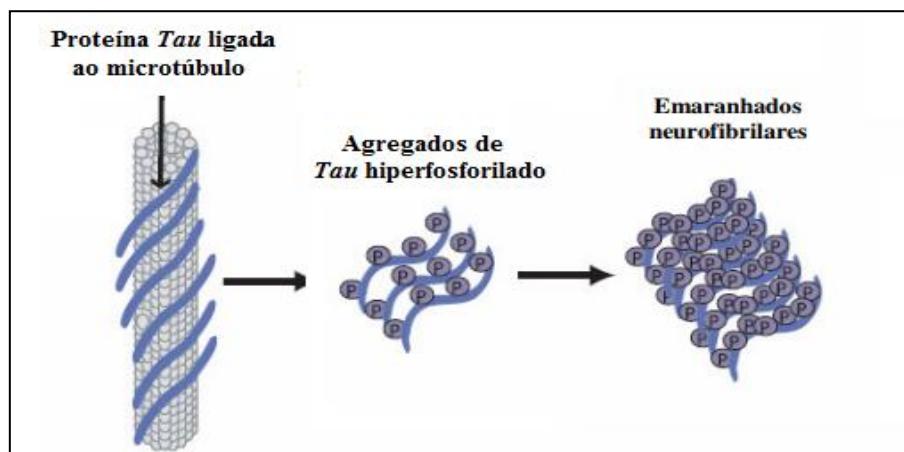
Apesar da sua causa ainda ser desconhecida, diversas hipóteses são sugeridas à essa neuropatologia, sendo caracterizada por três principais lesões, bases da etiopatogênese da doença. Dentre elas, podemos citar a formação dos emaranhados neurofibrilares, depósito da proteína β -amiloide ($A\beta$) e a hipótese colinérgica (MOHAMED; SHAKERI; RAO, 2016).

2.1.1 Principais bases etiopatogênicas da DA

2.1.1.1 Formação dos emaranhados neurofibrilares

A formação dos emaranhados neurofibrilares é uma alteração intracelular, que ocorre a partir da hiperfosforilação da proteína *Tau*, normalmente presente em pacientes saudáveis, diminuindo a sua ligação com as tubulinas (Figura 1). Essa proteína está associada diretamente com a estabilização dos microtúbulos, presente no citoesqueleto neuronal. A formação dessas placas de emaranhados neurofibrilares modificam o mecanismo de transporte celular. Como resultado, ocorre ruptura do citoesqueleto celular, impedindo a transmissão de impulsos nervosos (FALCO et al., 2016; JOUANNE; RAULT; VOUSIN-CHIRET, 2017).

Figura 1 - Formação dos emaranhados neurofibrilares.



Fonte: Adaptado de Golde (2006).

O acúmulo dos emaranhados neurofibrilares geralmente ocorre no hipocampo e nas regiões corticais associativas, sendo responsável por algumas degenerações lobar frontotemporal, aparecendo previamente aos sintomas clínicos, de acordo com estudos neuropatológicos. Como consequência, ocorre uma grande morte neuronal (SIMIC et al., 2016).

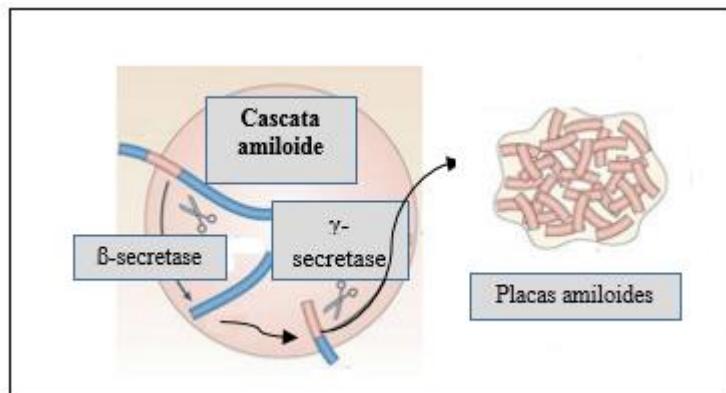
2.1.1.2 Hipótese da cascata amiloide

Um importante sinal característico da DA é resultante da clivagem enzimática da proteína precursora de amiloides (PPA), uma glicoproteína integral que leva ao acúmulo da proteína β -amilóide (β A). Regiões focais do cérebro, como hipotalâmo, apresentam o acúmulo dessa proteína. Esse produto de degradação da PPA, origina as placas extracelulares ou placas Senis, caracterizada pelo depósito da proteína β A, que embora seja encontrada em quantidades pequenas em cérebros de idosos saudáveis, é considerada um importante marcador histopatológico. A formação do peptídeo β A, resultante da degradação da PPA, está diretamente relacionada com a função de neuroplasticidade (GOLDE, 2006; RAPOPORT; NELSON, 2011).

A degradação da PPA é feita por inúmeras proteases ou proteínas peptidase, destacando as duas de maior relevância, as γ e β -secretases, liberando de forma excessiva o peptídeo β A 42, caracterizado pela presença de 42 aminoácidos amiloidogênicos (Figura 2). A via principal do processo amiloidogênico inicia-se através da clivagem da PPA pela β -secretase, que libera um fragmento, o peptídeo β A, prejudicial ao organismo. O processamento desse peptídeo ocorre na fase seguinte, pela ação da γ -secretase, que resultará na formação de vários outros fragmentos, encontrados nas placas Senis, que é um dos indicativos mais importante presente na DA (SERRANO-POZO et al., 2011; MOHAMED; SHAKERI,

RAO, 2016). O acúmulo de β A na fenda sináptica contribui para lesões sinápticas e perda cognitiva, culminando na redução da ação da acetilcolina, processo relacionado ao desenvolvimento da DA (FISHER, 2012).

Figura 2 - Formação das placas amiloides.



Fonte: Adaptado de Rivest (2009).

2.1.1.3 Hipóteses colinérgica

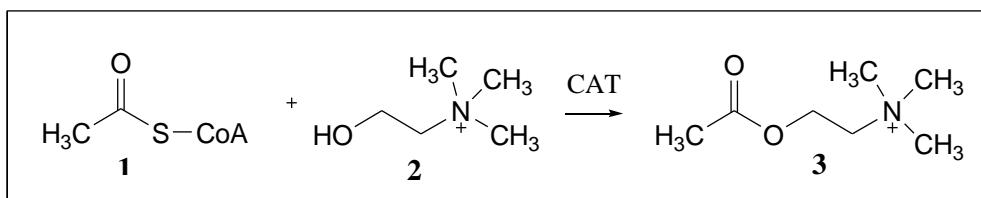
Os primeiros estudos da hipótese colinérgica para a DA iniciaram-se em 1970, baseados na relação entre o surgimento da perda de funções cognitivas relacionadas concomitantemente com a redução progressiva da transmissão colinérgica. Apesar de existir estudos com biomarcadores para o auxílio no diagnóstico precoce da DA, o diagnóstico definitivo só é realizado mediante exame *post-mortem*, onde é evidenciado as alterações histopatológicas, ou seja, o aparecimento placas Senis, emaranhados neurofibrilares e a morte neuronal, ocasionado pela depleção de ACh (CRAIG; HONG; MC DONALD, 2011; GRANGER et al., 2016).

A ACh é um mediador químico de sinapses responsável pela transmissão colinérgica, presente no sistema nervoso central e periférico. Uma vez sintetizada no citoplasma das terminações nervosas, a ACh é armazenada em vesículas para ser posteriormente secretada. A ACh poderá se conectar diretamente em dois tipos de receptores colinérgicos:

muscarínico e nicotínico. A ACh não ligante é degradada pela enzima AChE na fenda sináptica em colina e acetato, que são as fontes para a produção da ACh (GRATWICKE et al., 2013; NG; OR; IP, 2015).

Um fator histopatológico característico de pacientes com a DA é a perda de neurônios colinérgicos presentes no núcleo basal de *Meynert*. Essa região é considerada a principal via colinérgica, que além de estar envolvida no mecanismo de memória, é responsável por fornecer a ACh no córtex. O núcleo de *Meynert* é responsável pela produção da enzima colina acetiltransferase (CAT), que a partir da acetilcoenzima A **1** e colina **2**, tem como função, a catálise da reação de síntese da ACh **3** (Figura 3) (MIASNIKOV; CHEN; WEINBERGER, 2008; PUNDIR; CHAUHAN, 2012).

Figura 3 - Síntese da ACh.

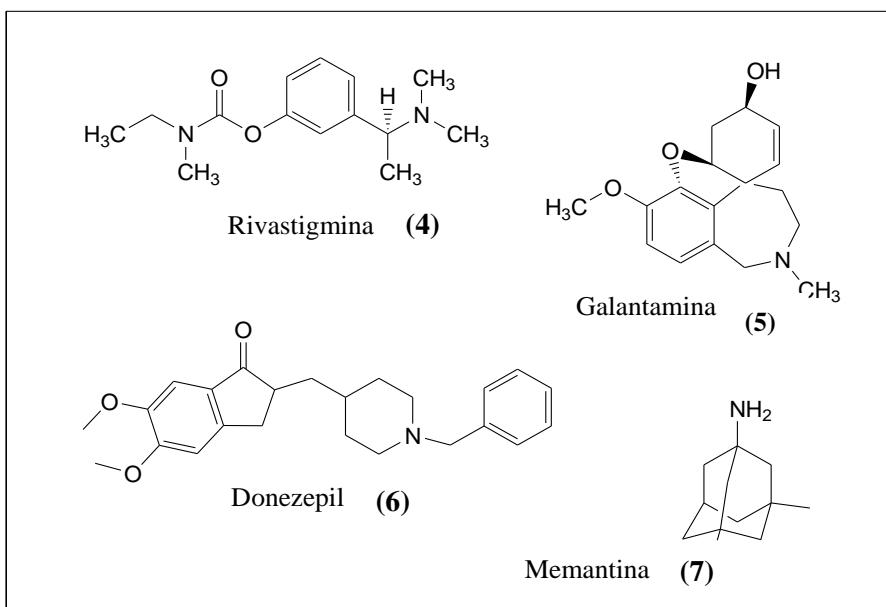


Fonte: Adaptado de Pundir, Chauhan (2012).

De todas as drogas atuais em uso, aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento da DA - rivastigmina **4**, galantamina **5**, donepezil **6** e memantina **7** (Figura 4), as três primeiras são inibidores das AChE (NG; OR; IP, 2015). Porém, todas são ineficazes quanto a cura da doença, uma vez que possuem apenas efeito farmacológico atenuante aos sintomas evidenciados pelos pacientes com a DA. Além de terem um custo alto, promovem distúrbios gastrointestinal e hepatotóxico, e os seus efeitos são limitados, desvanecendo após um certo período de tratamento. O tratamento atual de DA se concentra principalmente na

inibição de atividade da AChE para retificar a deficiência de ACh cerebral, aumentando a neurotransmissão colinérgica, através do uso de inibidores colinesterásicos (RIHAM et al., 2016; Alzheimer's Association, 2017).

Figura 4 - Medicamentos utilizados no tratamento da DA.



Fonte: Adaptado de Ng, Or, Ip (2015).

Além da AChE, uma outra colinesterase responsável pela degradação da ACh é a butirilcolinesterase (BChE) (WANG et al., 2017). A BChE é sintetizada no fígado e além do cérebro, pode estar presente no coração, intestino, soro, rim e pulmão (RIHAM et al., 2016; ÖZTASKIN et al., 2017).

No entanto, ambas são responsáveis pela clivagem da ACh, pois suas estruturas se assemelham, apresentando 65% de sequência de aminoácidos similares a nível molecular (BRUS et al., 2014). A atividade da BChE tem um aumento no cérebro de pessoas a partir dos 60 anos e também em pacientes com a DA, o que é correlacionado a perda da memória e declínio cognitivo. Numa mesma temperatura e pH, a AChE é capaz de degradar a ACh 10^{13} vezes mais que a BChE e seus níveis variam na DA (PAN et al., 2008; PEZZEMENTI; NACHON, 2011).

Os níveis de ACh que são degradados pela AChE em um cérebro não doente é de aproximadamente 80%, enquanto que a enzima BChE desempenha um papel complementar nessa função. Entretanto, com a progressão gradativa da DA, a função da AChE de hidrolisar a ACh decai, podendo chegar a 10-15% do valor normal, enquanto a atividade da BChE eleva progressivamente. Dessa forma, inibidores de BChE podem proporcionar vantagens terapêuticas em pacientes com a DA avançada (BRUS et al., 2014; PAN et al., 2008).

Portanto, uma outra alternativa terapêutica seria o estudo tendo como o alvo a enzima BChE, a fim de aumentar a neurotransmissão colinérgica. Os fármacos galatamina e rivastigmina são inibidores colinesterásico, tanto da AChE como da BChE (NG; OR; IP, 2015; WANG et al., 2017). Um fármaco que seja capaz de inibir ambas as enzimas pode se tornar preferível no tratamento da DA, pois ambas as estratégias buscam conter a progressão do dano tecidual e auxiliar na sobrevivência neurológica (RIHAM et al., 2016).

2.2 Estresse oxidativo e antioxidadantes

As consequências provocadas pelo estresse oxidativo tem sido associada a diversas doenças. O cérebro é bastante vulnerável a esse tipo de desequilíbrio, devido ao alto consumo de oxigênio nessa região e a presença de substâncias oxidativas (YANAGAWA et al.; 2014; OTAEGUI-ARRAZOLA et al., 2014).

Embora a etiologia da doença ainda não seja totalmente esclarecida, estudos comprovam a presença de radicais livres em concentrações excessivas em pacientes com patologias neurológicas. Além disso, marcadores de oxidação proteica e lipídica provocados por espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécie reativas de nitrogênio (ERNs), tem sido uma

característica patológica marcante de doentes com a DA, principalmente nos estágios iniciais (PERSSON; POPESCU; CEDAZO-MINGUEZ, 2014; WOJTUNIK-KULESZAA et al., 2016).

Moléculas químicas constituídas de átomos que contém elétron não emparelhado, instáveis e altamente ativas em reações químicas com outras moléculas podem ser classificadas como radicais livres. Quando há um aumento da produção ou acúmulo de radicais livres, juntamente com um desequilíbrio do sistema do mecanismo de defesa antioxidant, ocorre um processo denominado estresse oxidativo (OTAEGUI-ARRAZOLA et al., 2013).

Os radicais livres são formados num processo de oxido-redução, sendo que sua produção é um processo normal em organismos aeróbicos. Sua origem se dá no citoplasma, na membrana e principalmente nas mitocôndrias, devido ao transporte de elétrons (produção de energia), podendo ter como alvo celular, as proteínas, lipídeos, carboidratos e DNA (BARREIROS; DAVID, 2006; MIRONCZUK-CHODAKOWSKA; WITKOWSKA; ZUJKO, 2018).

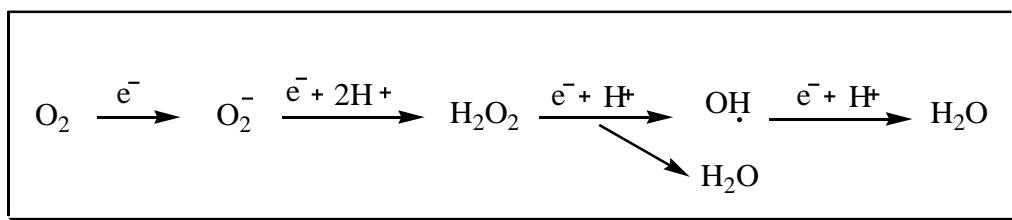
Apesar do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio singlet (1O_2) não possuírem elétrons desemparelhados, são considerados EROs por reagirem com espécies radicalares, provocando danos celulares (IBQAL et al., 2014; WOJTUNIK-KULESZAA et al., 2016). Outros exemplos de EROs, como O_2^- (radical superóxido) e OH^- (radical hidroxila), e ERNs como $ONOO^-$ (peroxinitrito) e NO^- (óxido nítrico) podem ser verificados na Tabela 2.

Tabela 2 - Principais EROs e ERNs de interesse biológico.

EROs	ERNs
$^1\text{O}_2$	NO^\cdot
O_2^\cdot	ONOO^\cdot
OH^\cdot	Dióxido de nitrogênio (NO_2^\cdot)
Hidroperoxila (HO_2^\cdot)	Ácido nitroso (HNO_2)
Peroxila (ROO^\cdot)	Dióxido de dinitrogênio (N_2O_3)

Fonte: Adaptado de Wojtunik-Kulesza et al., (2016).

A maioria dos radicais livres são derivados do metabolismo do oxigênio. A formação de EROs (Figura 5) como O_2^\cdot e OH^\cdot , inicia-se do recebimento de um elétron pelo oxigênio. O primeiro intermediário formado é ânion O_2^\cdot , e a partir dele, as demais espécies reativas são formadas (BARBOSA et al., 2010).

Figura 5 - Formação dos EROs.

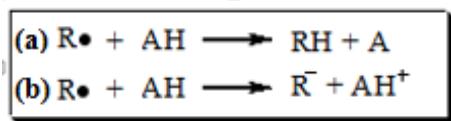
Fonte: Adaptado de Barbosa et al. (2010).

Esses radicais estão envolvidos no processo de fagocitose, produção de energia, defesa celular, imunidade e síntese de substâncias biológicas. Entretanto, quando em excesso, provocam alteração metabólica, resultando em efeitos prejudiciais, como aparecimento de inúmeras patologias: câncer, arterosclerose, derrame, hipertensão, artrite reumatoide, doenças

autoimunes, inflamação, cataratas, autismo e doenças degenerativas, como a DA e Parkison (BARREIROS; DAVID, 2006; DETSI, 2009; RAJENDRAN et al., 2014).

Com o objetivo de amenizar os danos provenientes pelo excesso de espécies reativas, o nosso organismo apresenta um sistema de proteção antioxidante, responsável pelo mecanismo de defesa (DETSI et al., 2009; WOJTUNIK-KULESZAA et al., 2016). Entretanto, há dois mecanismos principais no processo de eliminação de radicais livres: por transferência de átomos de hidrogênio (a) ou transferência de elétrons (b) (Figura 6) (TAJAMMAL et al., 2017).

Figura 6 - Mecanismo de ação antioxidante.



Fonte: Adaptado de Tajammal et al. (2017) (Legenda: R = radical livre; AH = antioxidante)

Os antioxidantes podem ser subdivididos e classificados como enzimáticos (ex: catalase, superóxido dismutase, superóxido peroxidase) e não enzimáticos (ex: curcumina, ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), β -caroteno, rutina (vitamina P) e flavonóides polifenólicos). Além disso, podem ser classificados como “scavenger” (ex: carotenoides), quando há formação de um radical livre menos potente a partir desse antioxidante, ou “quencher” (ex: tioredoxina redutase), quando eliminam totalmente os radicais livres por meio da absorção de toda energia de excitação, tornando o estável. E por fim, são divididos em primários/sequestradores de radicais livres ou secundários/ prevenção (POLYAKOV et al., 2001; NYANHONGO et al., 2013; MIRONCZUK-CHODAKOWSKA; WITKOWSKA; ZUJKO, 2018).

Os antioxidantes primários são aceptores de radicais livres, atuam eliminando os radicais livres pela doação de um átomo de hidrogênio para o radical, como por exemplo, tocoferois. Já os secundários ou preventivos diminuem a taxa de oxidação, por diferentes mecanismos, seja quelando metais, absorvendo radiação ultravioleta, desativação de hidroperóxidos, entre outros. Exemplos de antioxidantes secundários mais conhecidos são o ácido ascórbico e ácido cítrico (RAMALHO, JORGE, 2006; LUZIA; JORGE, 2009). Todos agem neutralizando (inibindo ou retardando) a ação dos radicais livres, transformando-os em substâncias estáveis (DETSI et al., 2009; WOJTUNIK-KULESZAA et al., 2016).

Espera-se que compostos com propriedades antioxidantes sirvam como uma estratégia para diminuir a incidência de doenças crônicas e patológicas, principalmente relacionadas ao envelhecimento e danos celulares. Entre esses compostos, as chalconas vem sendo reportadas na literatura com excelentes propriedades antioxidantes, podendo ser utilizadas no combate de células cancerígenas, inflamatórias e morte neuronal, com o intuito de retardar ou prevenir, por exemplo, o aparecimento da DA (WANG et al., 2017).

2.3 Substâncias bioativas candidatas a fármaco

A descoberta de substâncias naturais com atividade biológica é considerada uma das áreas mais desafiadoras para a ciência moderna, uma vez que são usadas como matrizes para a síntese de novos fármacos. Entre várias moléculas de interesse medicinal, que ao serem exploradas, podem ser consideradas protótipos para o desenvolvimento de novos medicamentos, estão as chalconas. Estas são precursoras na síntese de flavonoides, os quais possuem atividades biológicas frente a uma série de doenças, como por exemplo, as neurodegenerativas (SHAH et al.; 2017; WANG et al., 2017).

Como dito anteriormente, os medicamentos em uso aprovados pela FDA para o tratamento da DA possuem apenas efeito farmacológico atenuantes aos sintomas, não sendo eficazes no tratamento definitivo (NG; OR; IP, 2015; PATNAIK et al., 2015).

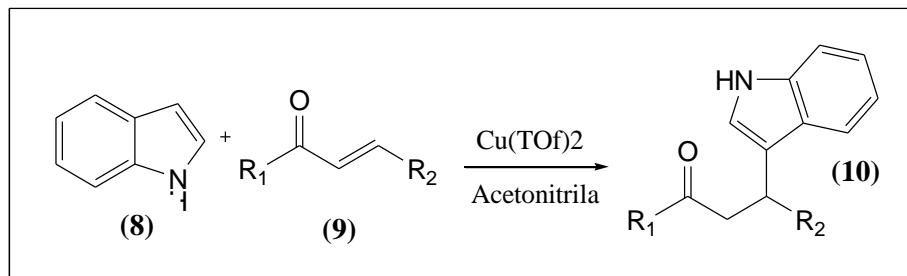
Uma alternativa ao combate à doença, seria a redução de radicais livres a partir de agentes antioxidantes. Um fator associado ao declínio cognitivo e perda neuronal em pacientes com DA é o *stress* induzido pelo excesso de radicais livres, que estão diretamente ligados aos processos inflamatórios da doença (WOJTUNIK-KULESZAA et al., 2016).

A oxidação é um processo normal da vida aeróbica e do nosso metabolismo. Entretanto, quando em excesso, os radicais livres podem provocar alterações metabólicas no organismo (DETSI et al., 2009; FALCO et al., 2016). Com o objetivo de limitar os níveis intracelular de produção de radicais livres e impedir a indução de danos causados por eles, o organismo desenvolve muitos mecanismos de defesa antioxidante. Os antioxidantes têm sido amplamente estudados principalmente às descobertas dos efeitos que estes promovem contra os radicais livres no organismo (WOJTUNIK-KULESZAA et al., 2016).

Dessa forma, busca-se compostos que possam servir como alternativa terapêutica no combate a DA. A adição de indois em cetonas α - β insaturadas substituídas presentes nas chalconas, formam os derivados indólicos β -cetoindo (SHEN et al., 2005; YU; LIU, 2009). O anel indólico, assim como as chalconas, compõem inúmeras estruturas de compostos de relevância biológica. Sendo assim, a síntese de derivados indólicos constitui uma via importante para a formação de compostos bioativos, tanto como agentes antioxidantes, como anticolinesterásicos (NG; OR; IP, 2015). Recentemente, foi realizado um estudo sobre a atividade inibitória desses compostos na enzima AChE, que pode servir como uma estratégia terapêutica para DA.

(MANJUNATHA et al., 2017). Um estudo realizado por Barakat e colaboradores (2013) foi baseado na adição de derivados indoís **8** em compostos que possuem em sua estrutura cetona α - β insaturada **9**, levando a síntese de derivado indólico **10** com rendimentos altos (até 99%) (Figura 7).

Figura 7 - Adição de indol em cetona α - β insaturada via alquilação Friedel-Crafts

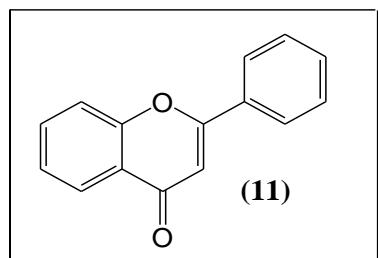


Fonte: Barakat et al. (2013).

2.4 Flavonoides

As chalconas são precursoras naturais dos flavonoides **11** (Figura 8), cuja estrutura é constituída de um esqueleto difenil propano ($C_6C_3C_6$), com três anéis: dois anéis aromáticos interligados a um anel pirano. Os flavonoides são um grupo de metabólitos secundários com ampla diversidade estrutural e espectro de atividades biológicas. Atualmente, mais de 9000 flavonoides já foram descritos na literatura (FAGGIO et al., 2017; WANG; LI; BI, 2017).

Figura 8 - Estrutura molecular dos flavonoides

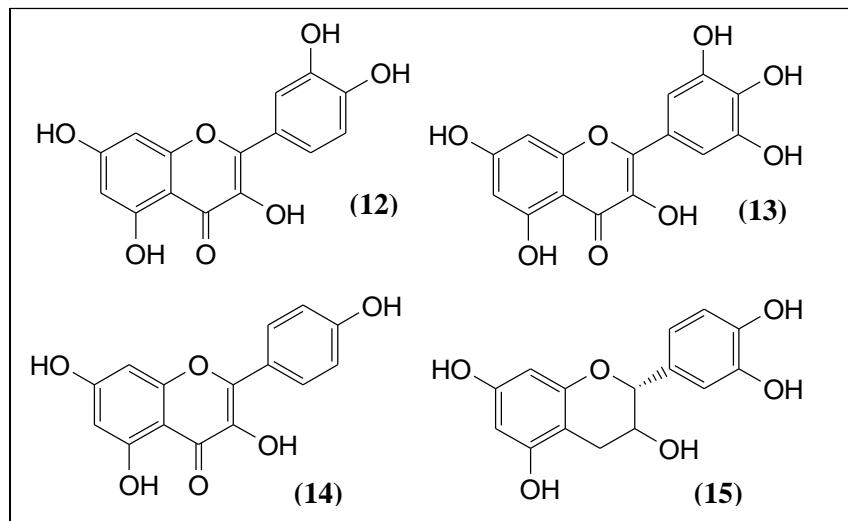


Fonte: Wang; Li; Bi, 2017.

São atribuídas aos flavonóides inúmeras atividades biológicas, como anti-inflamatória, anticarcinogênica, antifúngica, cardioprotetora e antioxidantes naturais (WANG; LI; BI, 2017; LI et al., 2018). Alguns estudos atribuem à estes metabolitos secundários, a capacidade antioxidante em eliminar radicais livres, à partir da interferência dos mesmos sobre o estado redox intracelular (FERREIRA et al., 2015).

Há outros mecanismos antioxidantes atribuídos aos flavonoides. Além de agir como agentes redutores (alterando o estado redox intracelular), são doadores de hidrogênio, agentes quelantes de metais e podem atuar inibindo oxidases e EROs, aumentando os níveis de ácido úrico, um antioxidante presente no plasma (PROCHAZKOVÁ; BOUSOVÁ; WILHELMOVÁ, 2011). Quercetina **12**, miricetina **13**, kaempferol **14** e epicatequina **15** são exemplos de flavonoides com alto poder antioxidante (Figura 9) (ABE et al., 2007; FERREIRA et al., 2015).

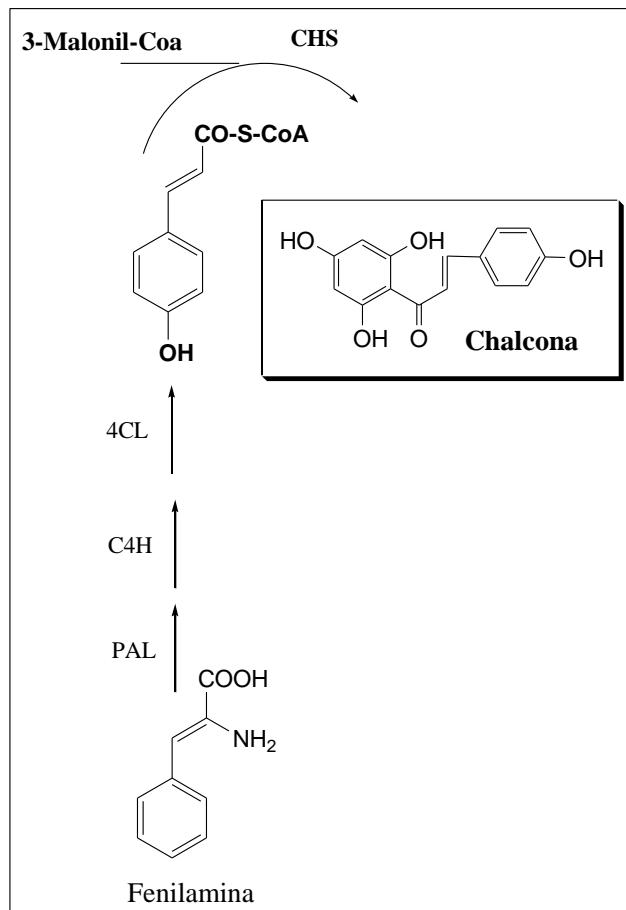
Figura 9 - Alguns exemplos de flavonoides com atividade antioxidante.



Fonte: A autora (2018)

Os flavonoides são substâncias biosintetizadas pela combinação de duas vias: da acetil-CoA e ácido chiquímico (Figura 10). Pela via do ácido chiquímico, o aminoácido fenilanina, precursora do ácido cinâmico, formará a *p*-coumaril-CoA. A biossíntese dos flavonoides inicia-se com a condensação de uma unidade do *p*-coumaril-CoA com três unidades do malonil-CoA, sintetizado a partir da via da acetil-CoA. Essa reação é realizada por descarboxilações feitas pela enzima chalcona sintase (CHS), formando uma chalcona (FAGGIO et al., 2017; RAFFA et al., 2017).

Figura 10 - Início da biossíntese de chalconas, influência da fenilalanina amônia liase (PAL); CHS; cinamato 4-hidroxilase (C4H) e *p*-coumaril CoAligase (4CL).



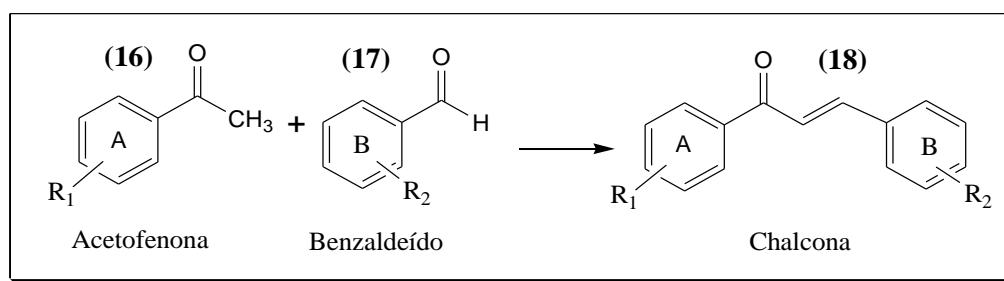
Fonte: Adaptado de Bovy et al. (2002).

2.5 Chalconas

As chalconas, quimicamente denominadas 1,3-difenil-2-propen-1-ona, são objetos para diversos estudos desde o isolamento até a investigação de suas atividades farmacológicas. Estas se classificam como cetonas α - β -insaturadas, no qual grupamentos aromáticos estão conectados por três carbonos, referentes a carbonila e a porção olefínica (MIRZAEI et al., 2017; MARIÑO et al., 2015). Entre muitas propriedades biológicas das chalconas, tem-se atividades anti-inflamatória, antifúngica, antibacteriana (RUANWAS et al, 2015), antimalária (BHALE et al., 2017), antiparasitária (IBQAL et al., 2014; BUKHARI et al., 2013), antitumoral, anti-HIV, anticolinesterásica (BUKHARI et al., 2013; MARIÑO et al., 2015) e antioxidante (WANG et al., 2017).

As propriedades medicinais encontradas nas chalconas são referentes, em grande parte, aos inúmeros substituintes que podem ser inseridos nos dois anéis aromáticos presentes em sua estrutura, resultando em compostos com propriedades farmacológicas. Além disso, as diversidades de acetofenonas **16** e benzaldeídos **17** comerciais fornecem uma variedade estrutural de chalconas **18** (Figura 11) (BANDGAR et al.; 2010).

Figura 11 - Estrutura molecular da chalcona.



Fonte: A autora – 2018.

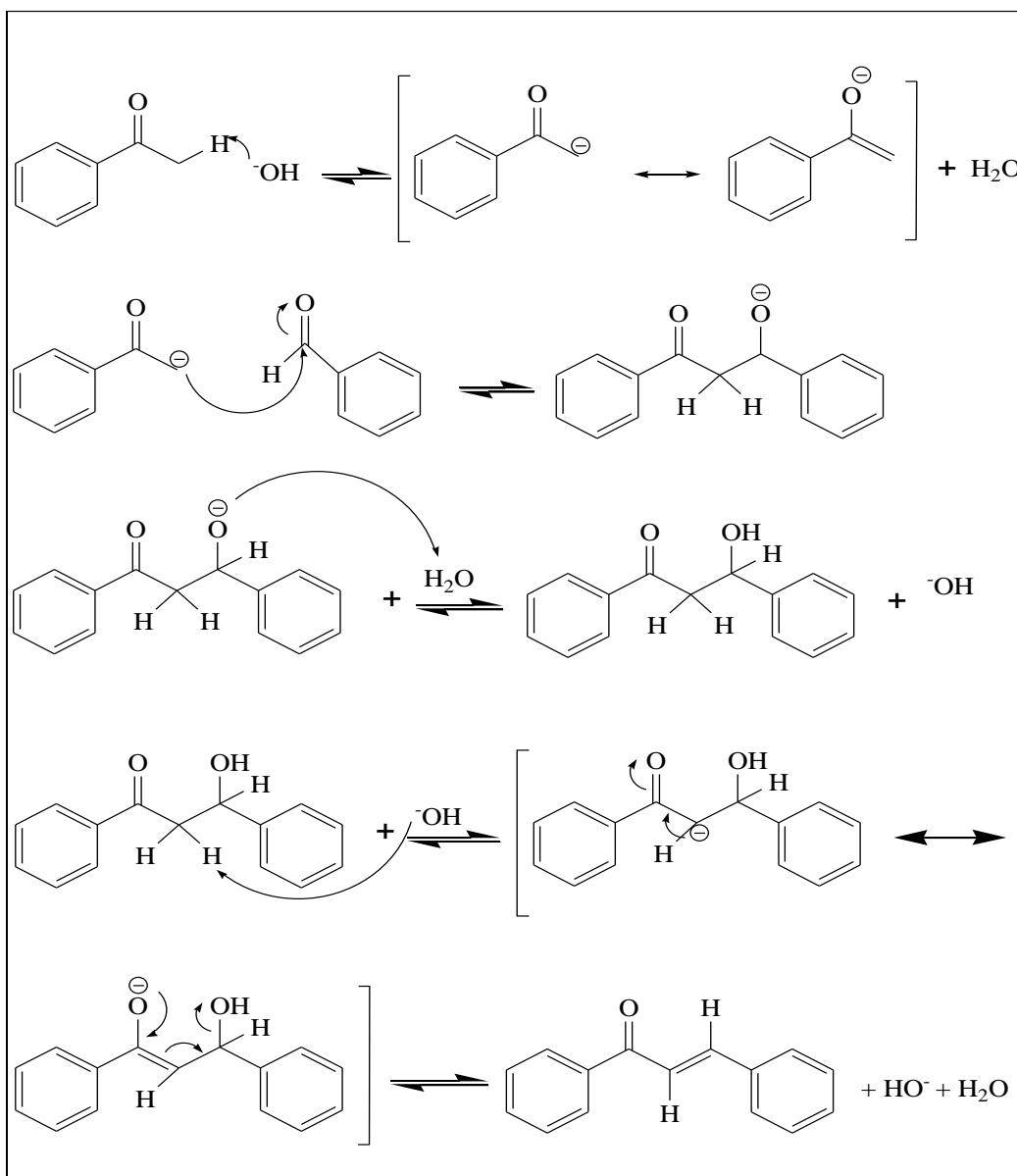
Além de possuírem inúmeras propriedades biológicas, as chalconas apresentam atividades relevantes em sistemas ecológicos, consideradas importantes no processo de polinização, atraindo insetos e/ou pássaros. Esse fato se deve as cores que elas produzem nos vegetais, sendo que grande parte da cor amarela das plantas se deve à presença de carotenos (BORGHI et al., 2017).

2.5.1 Síntese de chalconas

Diversas técnicas são descritas para a síntese de chalconas, dentre elas: reação de Suzuki, reação de Wittig e reação de Mukaiyama, entretanto, são comumente sintetizadas via condensação aldólica de Claisen-Schmidt, entre derivados de acetofenona e de benzaldeído (Figura 12). Esta reação é catalisada por ácidos e bases sob condições homogêneas, utilizando solventes polares como metanol, etanol ou água. Esse método confere rendimentos bastante diversificados, desde 5% até 90%, considerado dessa forma, favorável, adequado e versátil (GO; WU; LIU, 2005).

Esta reação de condensação inicia-se com a formação de um carbânion resultante da remoção de um hidrogênio alfa ácido da acetofenona por um catalisador básico, no qual o carbânion pode ser estabilizado por ressonância. Em seguida, ocorre um ataque nucleofílico do carbânion ao carbono da carbonila do aldeído, resultando no íon alcóxido (intermediário tetraédrico). O mecanismo procede com o alcóxido removendo um protón de uma molécula de água para formar o aldol. Um hidrogênio ácido é extraído da posição alfa ocorrendo a desidratação básica do produto de condensação resultando no íon enolato, que por equilíbrio, abstrai o grupo OH-, formando assim a chalcona (ATTARDE et al., 2014)

Figura 12 - Mecanismo de reação de condensação de Claisen Schimdt via catálise básica



Fonte: Adaptado de Attarde et al. (2014).

2.6 Chalconas e atividade antioxidante

Vários estudos já foram publicados acerca da atividade antioxidante das chalconas, demonstrando que esses compostos são eficientes na eliminação de espécies radicais. Consideradas substâncias valiosas na prevenção de diversas doenças, duas características importantes presentes na

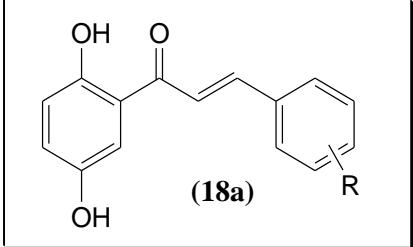
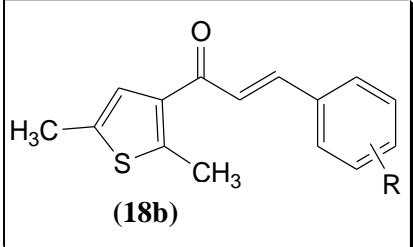
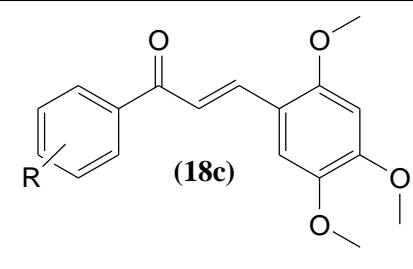
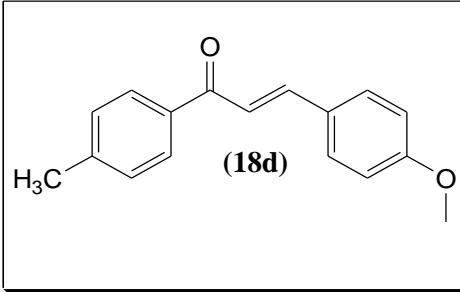
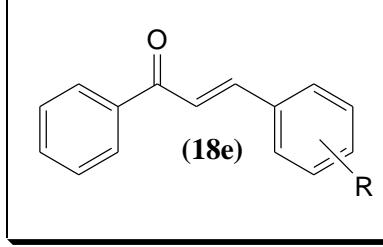
chalconas as tornam ricas em atividades biológicas de grande interesse, que é presença do sistema cetona α - β insaturadas e o seu alto grau de eletrofilicidade (IBQAL et al., 2014; BHALE et al., 2017). A presença da cetona α,β -insaturada nas chalconas permite a deslocalização de elétrons π entre os anéis fenilas, tornando-as assim passíveis de reações de transferência de elétrons, o que poderia explicar a sua excelente atividade antioxidante (BHALE et al., 2017).

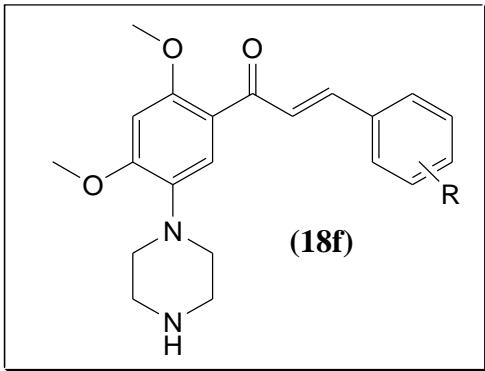
Os mecanismos de ação antioxidante das chalconas podem ser descrito através da capacidade sequestradora de radicais livres, como O_2^- , quelação de metais de transição como Fe^{2+} e Cu^+ , inibição da propagação dos radicais livres na peroxidação e modificação do potencial redox do meio (MIN; EBELER, 2008; EL SAYED; GABER, 2015).

A capacidade antioxidante varia de acordo com os padrões de substituição em seus dois anéis, como as hidroxilas, que podem doar prótons e suportar um elétron desemparelhado através da deslocalização deste em torno do sistema aromático. Os radicais livres podem ser reduzidos através do alto poder redutor do grupo hidroxila aromático, produzindo o radical fenoxila, pelo mecanismo de transferência de átomos de hidrogênio, que é estabilizado por ressonância (SCOTTI et al., 2007; MIN; EBELER, 2008; BANDGAR et al., 2010).

Estudos anteriores também sugerem que a presença de grupos doadores de elétrons, como metoxila e metila, elevam a atividade antioxidantes. Em relação aos grupos retiradores de elétrons, compostos nitrogenados no anel B é responsável por propriedades antioxidantes relevantes em relação aos demais grupamentos (Tabela 3) (EL SAYED; GABER, 2015, MATHEW et al., 2017; TAJAMMAL et al., 2017).

Tabela 3 - Algumas chalconas reportadas na literatura com atividade antioxidante.

Composto	Estrutura molecular	Referência
<i>(2E)-1-(2,5-diidroxifenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona</i>	 (18a) $R = 2\text{-NO}_2, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2$	Tajammal et al., 2017.
<i>(E)-1-(2,5-dimetiltiofenil-3-il)3-fenilprop-2-en-1-ona</i>	 (18b) $R = 2\text{-OH}, 3\text{-OCH}_3$	Vanangamudi; Subramania; Thirunarayanan, 2017.
<i>(E)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona</i>	 (18c) $R = 4\text{-OH}, 4\text{-OCH}_3, 4\text{-CH}_3, 4\text{-Br}, 2\text{-NO}_2$	Shenvi et al., 2013.
<i>(2E)-3-(metoxifenil)-1-4-metillfenilprop-2-en-1-ona</i>	 (18d)	Mathew et al., 2017.
<i>(E)-3(2-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona ; (E)-1-fenil-3-(3-p-toluil)prop-2-en-1-ona; (E)-1-fenil-3-(4-p-toluil)prop-2-en-1-ona</i>	 (18e) $R = 2\text{-OH}, 3,4\text{-OCH}_3$	Anto et al., 1995.

Composto	Estrutura molecular	Referência
<p><i>(E)-3(3-bromofenil)-1-(2,4dimetoxi-5-(piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona</i></p> <p><i>(E)-3(2-fluorfenil)-1-(2,4dimetoxi-5-(piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona</i></p>	 <p style="text-align: center;">(18f)</p> <p style="text-align: center;">R = 3-Br, 2-F</p>	Bandgar et al., 2010.

2.7 Métodos para a determinação da atividade antioxidante

São descritas inúmeras metodologias para a determinação da capacidade antioxidante baseados em fundamentos diversos. A determinação da atividade antioxidante deve ser realizada por mais de um método, pois preconiza-se o estudo por diferentes métodos, garantindo uma avaliação fidedigna dos resultados (VASSALE et al., 2004; TERPINIC et al., 2012).

2.7.1 Método de captura do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH) por espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vís)

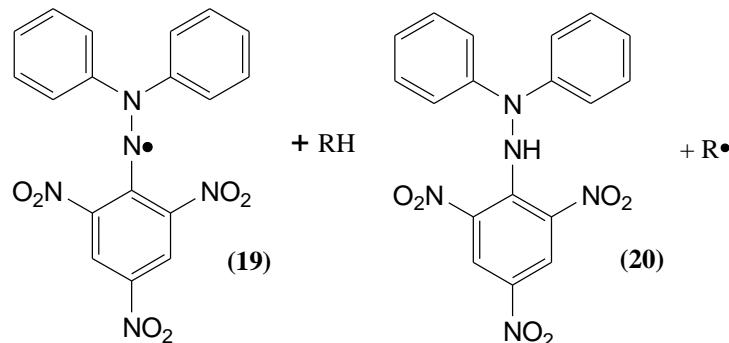
Um dos parâmetros mais conhecidos para a caracterização de propriedades antioxidantes é o método de avaliação antioxidante baseado na neutralização de radicais livres. Entre eles, o DPPH é o radical padrão mais utilizado. Na literatura são descritos inúmeras técnicas para o estudo de atividade antioxidante pelo método de DPPH, dentre elas: ressonância paramagnética eletronônica (RPE) ressonância magnética nuclear (RMN) e

espectroscopia de absorção na região do UV-Vís. Atualmente, esse último método é o mais empregado, devido à sua simplicidade e eficiência de custos (ZIYATDINOVA; SNEGUREVA; BUDNIKOV, 2017).

Esta técnica, além de ser considerada fácil e rápida, por ser possível avaliar uma grande quantidade de amostra em um curto tempo, é econômica, e vem sendo utilizada para determinar o potencial antioxidante de substâncias puras e extratos de plantas (DENG; CHENG; YANG, 2011).

O teste de avaliação antioxidante por DPPH é um método colorimétrico sensível, por detectar pequenas concentrações da amostra analisada. A molécula de DPPH **19** é caracterizada como um radical proveniente do elétron desemparelhado presente no átomo de nitrogênio (N) que liga o grupamento difenila com o picril-hidrazila (Figura 13). A ação de um antioxidante em estabilizar o radical DPPH, ocorre quando uma determinada substância age como doador de átomos de hidrogênio ou elétrons, na qual estes se emparelham com o elétron presente no nitrogênio do radical DPPH. Este radical é reduzido, ocorrendo uma reação de oxiredução, formando o difenil-picril-hidrazila DPPH₂ **20**, observado pela mudança na coloração (MUSA; ABDULLAH; HAIQI, 2016).

Figura 13 - Radical livre DPPH e a sua fórmula reduzida.



Fonte: Adaptado de Musa, Abdullah, Haiqi (2016).

Compostos antioxidantes reagem com o radical em uma solução de metanol ou etanol. Em sua forma radical, o DPPH apresenta absorbância máxima em 516 nm, porém, na presença de um antioxidante a intensidade de absorbância decai, com consequente alteração de cor. Quando átomo de nitrogênio que possui o elétron desemparelhado recebe um átomo de hidrogênio ou elétron proveniente de compostos antioxidantes, a cor da solução vai diminuindo, passando de violeta a amarela (POLAK; BARTOSZEK; STAMINIROVA, 2013).

2.7.2 Ressonância paramagnética eletrônica (RPE)

Ressonância de spin eletrônico, também denominado RPE é um outro método utilizado para avaliar a capacidade antioxidante dos compostos em neutralizar o radical DPPH (JIANG et al., 2018). Na técnica de RPE é possível avaliar a interação do radical DPPH com os agentes redutores, a partir da mudança na intensidade do espectro de RPE. É uma teoria subjacente à técnica de RMN, que ao invés de promover a excitação dos spins dos núcleos atômicos, leva a excitação dos spins dos elétrons, utilizando dessa forma, campos magnéticos menos intensos e freqüências maiores (POLAK; BARTOSZEK; STAMINIROVA, 2013).

O objetivo dessa análise espectroscópica é estudar compostos químicos que possuem elétrons desemparelhados, ou seja, espécies paramagnéticas. Além disso, esse método permite a detecção de radicais orgânicos e inorgânicos e complexos de metal de transição (DAVIES, 2016; TAMSKI et al., 2016). A aplicação da técnica de RPE baseia-se na medição de transição desses elétrons não emparelhados em um campo magnético (ZANG et al., 2017).

O elétron desemparelhado presente em radicais livres leva ao surgimento de momento de dipolo magnético não nulo, que tende a se alinhar

paralelamente ou antiparalelamente à um campo magnético externo, resultando na diferença de níveis de energia magnéticos destes elétrons. Dessa forma, moléculas que contém momento dipolo magnético não nulo, deve-se esperar uma interação com a radiação eletromagnética de frequência micro-ondas, pois a transição de elétrons entre os níveis de energia só é realizada quando a radiação micro-ondas (energia necessária para que ocorra a transição eletrônica) incidir sobre os elétrons. Nesse caso, dizemos que ocorreu absorção de energia por espécies eletromagnéticas, cuja radiação é convertida em sinal de absorção visualizado no espectroscópio de RPE. Dessa forma, moléculas como radicais livres que apresentam comportamento paramagnético, podem ser detectados a partir da intensidade do sinal de RPE (RAKVIN; CARIC; KVEDER, 2018).

Dentre algumas vantagens no uso da técnica de RPE estão a agilidade, por ser um método rápido, podendo utilizar amostras líquidas, sólidas e gasosas e detectar radicais livres a nível de décimos de micromolar e volumes na faixa de microlitos. Além disso, é altamente sensível, sendo considerada uma técnica não destrutiva e ausente do uso de radiação ionizante. Dos testes espectroscópicos, o RPE é conhecida por ser um método “padrão ouro” em detectar a inibição de radicais em sistemas químicos, biológicos e médicos (DAVIES, 2016).

2.7.3 Voltametria de pulso diferencial (VPD)

A voltametria é uma técnica eletroanalítica, que permite identificar os picos de oxidação dos compostos, podendo ser utilizada para a determinação da atividade antioxidante. Picos de oxidação representam a perda de elétrons do agente redutor (oxidação). Esses picos são verificados no voltograma através dos valores de corrente (I) x potencial de oxidação

(E°) (BLASCO; GONZÁLES; ESCARPA, 2004; JARA-PALACIOSA et al., 2017).

Além da alta sensibilidade, essa técnica, apresenta algumas vantagens em relação aos métodos espectroscópicos como limite de detecção baixo e custo de equipamento baratos. Além disso, não necessita de espécies radicalares para a ação dos antioxidantes, já que baseia nas propriedades elétricas do próprio analito (BLASCO; GONZÁLEZ; ESCARPA, 2004; SANTOS et al., 2014).

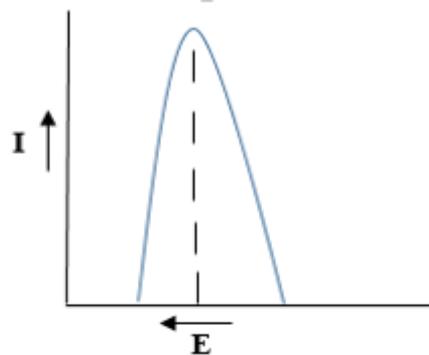
Existem subclasses de análises voltamétricas, dependendo do tipo de eletrodo que se aplica: voltametria cíclica (VC), voltametria de onda quadrada (VOQ) e voltametria de pulso diferencial (VPD) (GLÓD; KIERZTYN; PISZCZ, 2014). A VPD é considerada uma técnica confiável para determinar a atividade antioxidante de flavonoides e ácidos fenólicos, e baseia na eletrólise da espécie em estudo que ocorrerá em uma cela eletroquímica, constituída de eletrodos: trabalho, auxiliar e referência (BLASCO; GONZÁLEZ; ESCARPA, 2004).

Inicialmente, um potencial inicial é escolhido, e em seguida, são aplicados diversos pequenos pulsos com amplitudes distintas (de forma crescente), variando numa velocidade constante em função do tempo. A migração da espécie eletroativas ocorrerá pela diferença de potencial entre a superfície do eletrodo de trabalho e a solução. A corrente resultante da diferença de potencial flui entre o eletrodo de trabalho e o auxiliar. Normalmente, a duração dos pulsos varia entre 5 a 100 ms, sendo que a diferença da corrente entre o início e final é medida e registrada em um voltagrama e comparada ao eletrodo de referência, já que este mantém seu potencial constante (BRETT; OLIVEIRA-BRETT, 1993; SÁ et al., 2014).

O primeiro parâmetro para avaliar a capacidade antioxidante de um composto é baseado no valor do seu E°. Os antioxidantes endógenos, como

ácido ascórbico tocoferol apresentam potencial em torno de 0,45 – 0,5 V, portanto, moléculas exógenas que oxidam facilmente abaixo de 0,5 V, tendem a reduzir os antioxidantes endógenos, reativando-os. Dessa forma, compostos que apresentam o primeiro pico de oxidação com $E < 0,5\text{ V}$ são característicos de espécies com alto poder redutor, ou seja, podem possuir capacidade antioxidante endógena (BLASCO, A. J et al. 2005; GLÓD; KIERZTYN; PISZCZ, 2014). Assim, quanto menor E° e maior a intensidade da corrente (I), maior será a capacidade do compostos em agir como antioxidante (Figura 14) (LINO et al., 2014; OLIVEIRA-NETO et al., 2017; MACÊDO et al., 2017).

Figura 14 - Ilustração de um voltograma de pulso diferencial.



Fonte: Adpatado de Lino et al. (2014).

Um parâmetro avaliado posteriormente para aqueles compostos que possuem $E < 0,5\text{ V}$ é baseado no índice eletroquímico (IE), resultante da soma das razões entre a intensidade de corrente (dado em μA) e o seu potencial de oxidação (dado em V) (Figura 15). Quanto mais intensa a corrente, maior é o número de elétrons transferidos, e quanto menor o potencial, maior é a capacidade de doação de elétrons, contribuindo para a atividade antioxidante desejada (LINO et al., 2014; MÂCEDO et al., 2017).

Figura 15 - Cálculo do índice químico (IE).

$$IE = \frac{IA}{EA} + \frac{IB}{EB} + \frac{IC}{EC} \dots$$

Fonte: LINO et al. (2014).

Das técnicas eletroanalíticas, a VPD proporciona uma visualização mais acentuada dos processos de transferência de elétrons e a estruturação de produtos eletroativos (DICULESCU et al.; 2012).

2.8 **β -cetoindois (3-(1*H*-indol-3-il)-1,3difenilpropan-1-oná)**

Das diversas classes de compostos de origem vegetal, a presença da estrutura nitrogenada, apontam os alcaloides como os candidatos mais promissores na terapêutica da DA. São identificados na literatura mais de 27000 alcaloides, sendo que estes são utilizados há mais de 3000 anos para o tratamento de diversas enfermidades. O primeiro alcaloide descoberto na química moderna foi a morfina. Além dela, a cafeína é um outro alcaloide, e assim como a maioria deles, possuem inúmeras aplicabilidade farmacológicas, principalmente a nível cerebral (NG; OR; IP, 2015).

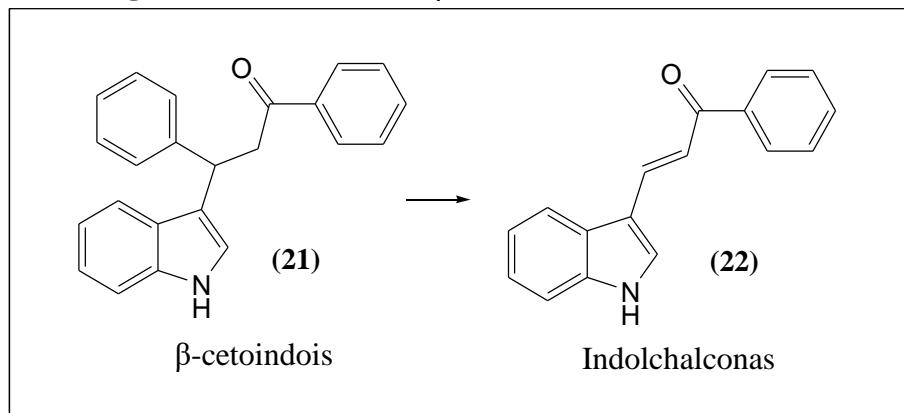
Um dos sítios alvos responsáveis pela inibição da enzima AChE circunda a interação com átomos de nitrogênio presente nos alcaloides (PEREIRA et al., 2010). Nos últimos anos, algumas revisões acerca de novos inibidores da AChE obtidos de plantas, fungos, entre outros, tem sido relatada na literatura. Em sua maioria abrange a classe dos alcaloides, incluindo isoquinolina, piperidina e principalmente os indoís (KONRATH et al., 2013).

O anel indólico é estrutura bicíclica constituído de um anel benzênico ligado a um anel de pirrol, responsável pela característica estrutural de uma

variedade de substâncias bioativas, dentre aquelas utilizadas para o tratamento da DA (KONRATH et al., 2013). Nos últimos anos, a síntese de derivados indólicos vem se destacando na comunidade científica devido à presença destes derivados em diversos compostos com elevadas atividades farmacológicas, como anti-inflamatórias, cardiovasculares, antimicrobianas, antioxidantes e no tratamento de doenças neurológicas, com destaque para as cetonas indólicas 3-substituída (adição de indol em cetonas α - β insaturadas na posição 3) (REDDY et al., 2003; MAITI; KUNDU, 2007; SHARMA; KUMAR; PATHAK, 2010).

A adição de indois em cetonas α - β insaturadas substituídas formam os β -cetoindois **21**, compostos análogos as indolchalconas **22** (Figura 16), estudadas no tratamento da doença (CUI et al., 2011). Recentemente, foi realizado um estudo sobre a atividade inibitória dos β -cetoindois na enzima AChE, podendo ser considerados protótipos no tratamento da doença (MANJUNATHA et al., 2017).

Figura 16 - Estrutura dos β -cetoindois x Indolchalconas.



Fonte: A autora (2018).

Apesar da ampla versatilidade farmacológica atribuída aos β -cetoindois, estes compostos ainda são pouco explorados quanto ao seu potencial biológico (HUI, CHEN, XIE, 2012; MASAGALLI et al., 2014;

JADHAV et al., 2016; MANJUNATHA et al.; 2017). Dessa forma, a síntese de derivados β -cetoindois e sua aplicação biológica poderá contribuir de forma significativa, para a utilização desses compostos na terapêutica e diagnóstico da DA (CUI et al., 2011).

Além de possuírem um papel importante como agente anticolinesterásicos, diversos derivados indólicos foram e vem sendo estudados na pesquisa de novos agentes antioxidantes. Grupos funcionais ligado ao núcleo indol são responsáveis por modular a capacidade antioxidante desses compostos (SHARMA; KUMAR; PATHAK, 2010; SILVEIRA et al., 2013).

O mecanismo de ação pelo qual o anel indol interage com espécies reativas ainda não é totalmente esclarecida (KARAASLAN et al., 2013). Sabe-se que estes compostos têm a capacidade de eliminar EROs e ERNs. A capacidade antioxidante do indol pode ser atribuída a presença do grupamento NH, que é capaz de reagir com espécies radicalares, como o peroxil (ROO), inativando-os. Alguns medicamentos que possuem o anel indol em sua estrutura, como indometacina e acemetacina, são eliminadores de radicais livres (BIRADAR; SASIDHAR; PARVEEN, 2010; SILVEIRA et al., 2013; GURER-ORHAN et al., 2016).

De acordo com a literatura, um número significante de compostos bioativos são provenientes de estruturas halogenadas. O átomo de flúor é responsável pelo aumento da lipofilicidade e modula a afinidade de ligação com seu alvo molecular, assim melhorando a estabilidade metabólica e promovendo um efeito antioxidante acentuado (BERNINI et al., 2018). Além disso, um trabalho realizado por Manjunatha e colaboradores (2017), demonstrou que o flúor quando inserido em derivados indólicos, proporcionou um aumento significativo de inibição contra a enzima AChE.

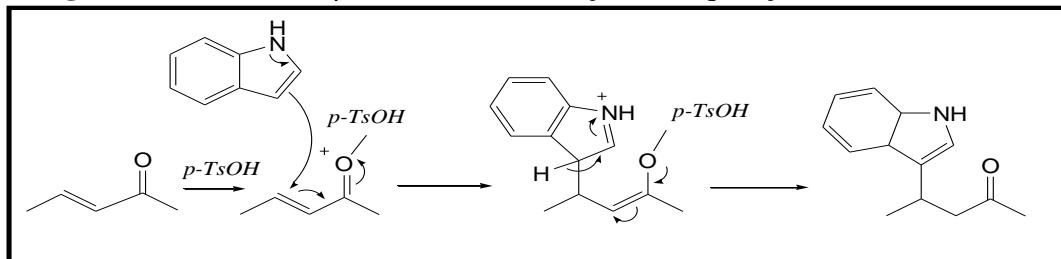
Dessa forma, a fluoração representa uma estratégia útil para obter derivados lipofílicos dotados de propriedades biológicas (BERNINI et al., 2018)

2.8.1 Síntese de β -cetoindois

A formação dos β -cetoindois (Figura 17) pode ocorrer por diferentes métodos, tais como: reação de Diels-Alder e reação assimétrica de Henry, entre outros, porém, a maioria destes envolvem reagentes dispendiosos, baixos rendimentos dos produtos e manipulação complicada (REDDY et al., 2003; BARAKAT et al., 2013).

A reação de alquilação de Friedel-Crafts (ou adição de Michael) para síntese de β -cetoindois na presença de catalisadores ácidos de Lewis é considerada a mais simples (REDDY et al., 2003; MAITI; KUNDU, 2007). Um mecanismo plausível para a síntese de β -cetoindois inicia-se com a ligação do catalisador ao átomo de oxigênio da cetona α , β -insaturadas. Posteriormente, ocorre o ataque ao elétron deficiente de dupla ligação ($C=C$) pela posição β do anel indólico rico em elétrons. A formação do produto finaliza com a transferência do hidrogênio no anel indólico (YU; LIU, 2009; KHABAZZADE; KERMANY; EGHBALI, 2016).

Figura 17 - Síntese de β -cetoindois via reação de alquilação de Friedel-Crafts.



Fonte: Adaptado de Khabazzade, Kermany, Eghbali (2016).

Uma característica fundamental dos compostos indólicos é a sua facilidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Sendo assim, a adição de indol a cetonas α - β insaturadas pode para facilitar a entrada desses compostos no cérebro. Uma vez em regiões cerebrais, estes compostos podem exercer sua atividade neurológica. Dessa forma, a busca pela síntese de β -cetoindois vem sendo explorada cada vez mais, devido ao seu potencial neuroprotetor (STOLC, 2009).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Síntetizar chalconas e derivados indólicos e avaliar o potencial antioxidante e de inibição anticolinesterásica desses compostos.

Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar 4-bromochalconas e 4-fluorochalconas a partir de 4-bromoacetofenona e 4-fluoracetofenona e benzaldeídos com diferentes substituintes, através da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt;
- ✓ Sintetizar derivados indólicos a partir de chalconas substituídas em método convencional de refluxo;
- ✓ Realizar a elucidação estrutural das chalconas e dos derivados indólicos obtidos por cromatografia gasosa (CG), espectroscopia de infravermelho (IV) e espectroscopia por RMN de ^1H e de ^{13}C ;
- ✓ Avaliar o potencial antioxidante das chalconas sintetizadas, utilizando o ensaio de captação do radical DPPH por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís e VPD;
- ✓ Determinar o potencial antioxidante dos derivados indólicos, utilizando o ensaio de captação do radical DPPH por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís, RPE e VPD;
- ✓ Avaliar a atividade anticolinesterásica e butirilcolinesterásica dos derivados indólicos.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 Materiais e métodos de síntese

4.1.1 Reagentes utilizados para a síntese de chalconas (Tabela 4).

Tabela 4- Fórmula química, fabricante e grau de pureza dos reagentes utilizados.

Reagente	Formula Química	Fabricante e Grau de pureza (%)
4-bromoacetofenona	C ₈ H ₉ BrO	Alderich Chemistry 98%
4-fluoracetofenona	C ₈ H ₇ FO	Sigma Alderich 99%
Benzaldeído	C ₇ H ₆ O	Sigma Alderich 99%
3-nitrobenzaldeído	C ₇ H ₅ NO ₃	Alderich Chemistry 98%
4-nitrobenzaldeído	C ₇ H ₅ NO ₃	Alderich Chemistry 98%
4-isopropilbenzaldeído	C ₁₀ H ₁₂ O	Alderich Chemistry 98%
p-tolualdeído	C ₈ H ₈ O	Alderich Chemistry 97%
4-metoxibenzaldedíodo	(CH ₃ O)C ₆ H ₄ CHO	Sigma Alderich 98%
4-bromobenzaldeído	C ₇ H ₅ BrO	Alderich Chemistry 97%
4-fluorobenzaldeído	C ₇ H ₅ FO	Alderich Chemistry 97%
Hidróxido de potássio	KOH	JT Bakor 3140-19
Alcool etílico absoluto	C ₂ H ₅ OH	Dinâmica LTDA

Procedimento geral: Síntese de chalconas por condensação aldólica de Claisen-Schimdt

Todas as chalconas do presente trabalho foram sintetizadas através da condensação aldólica de Claisen-Schimdt via catálise básica. Quantidades equimolares de acetofenonas e benzaldeídos substituídos foram empregadas nas reações. Misturou-se a acetofenona com diferentes benzaldeídos, adicionando 1 mL de álcool etílico (EtOH) 95%. Em seguida, foi adicionado o catalisador, o hidróxido de potássio (KOH) pulverizado até a formação do precipitado. Após a formação do precipitado, o mesmo foi suspenso em etanol 95% gelado e filtrado à vácuo, e o sólido lavado com água até neutralização. Quando necessário, foram purificadas por recristalização em EtOH (BARAKAT et al., 2013).

4.1.2 Reagentes utilizados para a síntese de β -cetoindois

Os derivados indólicos foram sintetizados a partir das chalconas formadas anteriormente (item 4.1.1), adicionando indol (Sigma Alderich 99%), o ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH) (FISPQ 134) como catalisador e acetonitrila (Merck Millipore) como solvente, sob refluxo e areação acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD)

Procedimento geral: Síntese de β -cetoindois via reação de alquilação de Friedel-Crafts

Em balão de fundo redondo (25 mL), foram adicionados chalcona (1 mmol), indol (1 mmol), acetonitrila (15 mL) e *p*-TsOH (0,1mmol). A solução foi magneticamente agitada e o sistema foi submetido a refluxo durante 5 horas. A mistura reacional foi arrefecida a temperatura ambiente. Adicionou-se água gelada e deixou a mistura na geladeira durante a noite até a formação do precipitado. O sólido foi filtrado e recristalizado, quando necessário (JI; WANG, 2005; SHEN et al., 2005; MIRZAEI et al., 2017).

4.2 Identificação dos compostos

As estruturas dos compostos foram confirmadas por espectroscopia na região de absorção no IV e técnica de RMN ^1H e RMN ^{13}C . Para verificação da pureza dos compostos sintetizados foi utilizado CCD, CG e a determinação da faixa de fusão.

Cromatografia em camada delgada (CCD)

Cromatoplaças de sílica em gel 60 F 254 de alumínio da MERCK foram utilizadas para monitorar o progresso da síntese das chalconas,

identificar os compostos presentes e determinar a pureza. O sistema de solvente utilizado foi hexano/acetato de etila (8:2 e 7:3). As manchas encontradas foram identificadas por radiação na região do UV (254 e 360 nm) e reveladas em solução de vanilina sulfúrica: vanilina 1% (V/V) em metanol e 5mL de ácido sulfúrico.

Ponto de fusão

As faixas dos pontos de fusão dos compostos para a verificação da pureza foram determinadas com aparelho digital Microquímica MQAPF-301 e não foram corrigidos. Uma quantidade pequena de amostra (+/- 1mg) era colocada em uma lamínula e aquecida até atingir a fusão.

Cromatografia gasosa (CG/FID)

O cromatógrafo gasoso utilizado para a determinação da pureza dos compostos formados é equipado com detector por ionização de chama (CG/FID) modelo CGMS-QP2010 Ultra, marca Shimadzu. Foi empregado o nitrogênio com pureza de 99,999% como gás de arraste e utilizada a coluna capilar Rtx-5 (comprimento de 30 metros e diâmetro de 0,25 mm). As alíquotas (1 mg de amostra dissolvida em 1mL de diclorometano) foram preparadas e introduzidas (volume de 1 μ L) com auxílio de um injetor automático do modelo AOC-20i, através da utilização de uma seringa de 10 μ L. Para a síntese das chalconas, a programação da temperatura da coluna iniciou a 100 °C por 2 min, seguida de um aumento para 300 °C a 40 °C/min, onde permaneceu por 11 min. O fluxo do gás de arraste foi de 1 mL/min, e temperatura do injetor igual a 180 °C, modelo de injeção Split (1:54). Para a síntese dos derivados indólicos, a temperatura da coluna iniciou a 100°C por 2 min, seguida de um aumento para 300 °C a 40 °C/min, onde

permaneceu por 23 min. O fluxo do gás de arraste foi de 1 mL/min, e temperatura do injetor igual a 280 °C, modelo de injeção Split (1:54).

Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho (IV)

Os compostos foram analisados por espectroscopia na região do infravermelho, em espectrofotômetro Frontier (PerkinElmer) para a confirmação da estrutura através da identificação dos grupos funcionais. Foi utilizado pastilha de brometo de potássio (KBr): cerca de 1mg da amostra para 100 mg de KBr.

Espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C

Os espectros de RMN de ^1H (500 MHz) e de ^{13}C (126MHz) foram realizados em espetrômetro BRUKER, modelo AVANCE III de 11,75 Tesla, operando a 500MHz (^1H) e 126MHz (^{13}C) no Instituto de Química/UFG. O solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado (CDCl_3) adquiridos da Aldrich. Os deslocamentos químicos foram expressos em valores adimensionais (ppm). A visualização dos espectros foi realizada por meio do programa MesterNova.

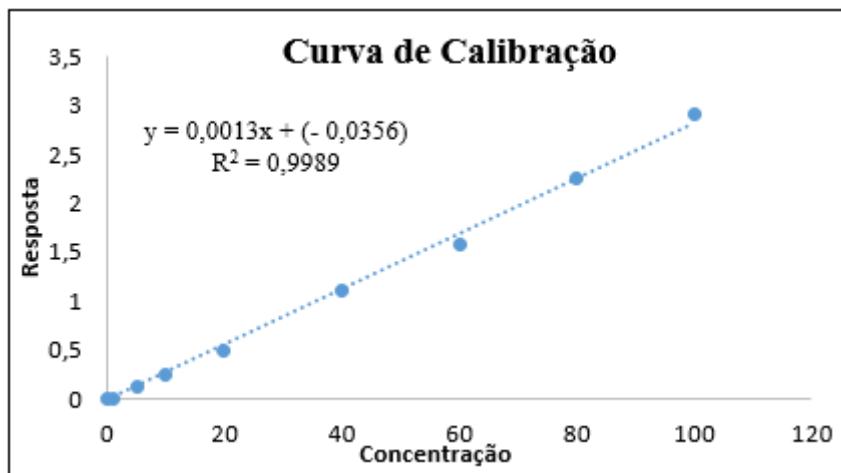
4.3 Avaliação da atividade antioxidante in vitro

4.3.1 Determinação da capacidade de captação do radical DPPH por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís

O método baseia-se na capacidade dos compostos extinguirem radicais livres, descrito por Sivakumar, Prabhakar, Doble (2011). Para a formação da solução metanólica padrão, foram pesadas 2 mg de cada composto, diluídos em 5 ml de metanol. O teste foi realizado em microplacas de 96 poços. Em cada cavidade da microplaca, foi adicionando 100 μL da

solução metanólica dos compostos preparada de cada concentração (50, 100, 150, 200 e 250 µM) e 200 µL de solução metanólica de DPPH 0,1 mmol (proporção 2:1), estabelecendo um período de incubação de 30 minutos à temperatura ambiente e na ausência de luz. As leituras das absorbâncias foram realizadas em um leitor de placas BioTec, modelo Epoch, em 516nm. Foram realizadas triplicatas a fim de verificar a reproduzibilidade do ensaio. Após a leitura, foi verificado a porcentagem de redução do radical DPPH, calculado em termos de porcentagem de atividade antioxidante (AA%) conforme a curva de calibração abaixo (Figura 18) (SIVAKUMAR; PRABHAKAR; DOBLE, 2011).

Figura 18 - Curva padrão empregada no experimento de DPPH.



4.3.2 Determinação da capacidade antioxidante por RPE

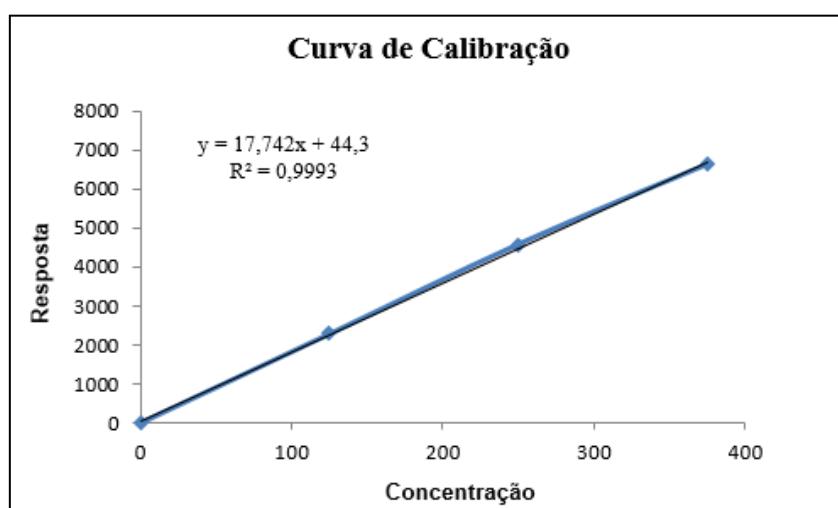
A avaliação da atividade antioxidante por RPE dos derivados indólicos foi realizada no Laboratório de Ressonância Paramagnética Eletrônica de Brasília, em colaboração com o Prof. Dr. Paulo Eduardo Narcizo de Souza.

Foram realizadas análises dos compostos nas concentrações de 50, 100, 150, 200 e 250 µM de solução metanólica dos compostos sintetizados (as mesmas utilizadas no método de captação do DPPH por espectroscopia

de absorção na região do UV-Vís). As amostras foram colocadas em um cilindro de nitrogênio para imobilizar a ação do DPPH por alguns minutos. Posteriormente, os compostos foram acondicionados em capilar de 50 µl. Em cada capilar, foram adicionadas quantidades equivalentes da solução preparada de cada concentração e da solução metanólica de DPPH (500 µM) e incubadas a temperatura ambiente durante 1 hora sob ausência de luz. A leitura de absorbância foi realizada em um espectrômetro da Bruker EMX PLUS 300 equipado com a cavidade de ressonância padrão, 4119HS, operando em banda-X (aproximadamente 9,4 GHz).

Nas medidas experimentais foram utilizados os seguintes parâmetros: potência da micro-ondas de aproximadamente 0,6 mW; freqüência de modulação: 100 KHz; largura da varredura: 100G; tempo de varredura: 5 segundos. As análises foram realizadas em triplicatas, a fim de verificar a reprodutibilidade do ensaio. A porcentagem de redução do radical DPPH pelo método RPE foi determinada pela curva padrão (Figura 19) (SIVAKUMAR; PRABHAKAR; DOBLE, 2011; POLAK; BARTOSZEK; STANIMIROVA, 2011).

Figura 19 - Curva padrão empregada no método RPE.



4.3.3 Determinação da capacidade antioxidante por VPD

A avaliação da atividade antioxidante por VPD dos compostos sintetizados foi realizada na Faculdade de Farmácia da UFG, sob responsabilidade do prof. Dr. Eric Gil.

O experimento foi realizado em estado sólido em uma cela eletroquímica com três eletrodos. Os compostos foram imobilizados com eletrodo de carbono, eletrodo de platina e eletrodo de Ag/AgCl (3mol/L^{-1} KCl), representando os eletrodos de trabalho, auxiliar e de referência, respectivamente. O eletrodo de trabalho foi preparado a partir de uma mistura de 5 mg de composto, 70 mg de grafite e 30 mg de óleo mineral e a cada análise foi trocada a pasta de carbono. Os experimentos foram realizados nas seguintes condições analíticas: amplitude de pulso 50 mV, largura de pulso de 5 mV, potência inicial: 0V; potência final: 1,2V e velocidade de varredura de 10 mV.s^{-1} . As medidas foram executadas em células de 2 mL em tampão fosfato 0,1 mol/L (pH 7). O potenciómetro, dispositivo responsável pelo controle do potencial, foi conectado ao software GPES 4.9 ® para a aquisição dos dados. O processamento dos resultados obtidos foi realizado com o auxílio do programa Origin (versão 8.0) (OLIVEIRA-NETO et al., 2017).

4.3.4 Análises Estatísticas

As diferenças entre os resultados entre os grupos foram analisadas utilizando o teste One way ANOVA (teste de Tukey), através do programa GraphPad Prism 5.01. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante.

4.4 Avaliação da atividade anticolinesterásica

Os testes de inibição anticolinesterásica foram realizados no laboratório de Cromatografia de Bioafinidade e Produtos Naturais da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP.

4.4.1 Instrumentações

Para a realização desse teste, foi utilizado um sistema de CLAE e velocidade modelo Nexera XR equipado com duas bombas de alta pressão modelo LC-20ADXR, uma bomba modelo LC-20AD, câmara de mistura modelo MR180uLII (volume interno de 180 uL), degaseificador de membrana (on-line) modelo DGU-20A3R, um auto injetor modelo SIL-20A, um detector de ultravioleta com comprimento de onda variável modelo SPDM20A, forno de colunas modelo CTO-20A e uma interface SHIMADZU CBM-20A. O equipamento está acoplado a um espectrômetro de massas Bruker modelo AmaZon Speed com fonte tipo ESI (Electrospray Ion Source), duplo funil de íons e analisador do tipo Ion Trap controlado pelo software Compass 1.7.

4.4.2 Informações da amostra

Soluções estoques de cada amostra foram preparados solubilizando o conteúdo de cada Eppendorf em 1mL de metanol. A solubilização de cada solução estoque foi auxiliada por maceração em banho de ultrassom por 5 min a temperatura ambiente. Posteriormente, cada solução foi centrifugada por 5min a 10.000 rpm. Soluções de trabalho (1mM) foram posteriormente preparadas em metanol.

4.4.3 Ensaio de inibição pontual com enzimas imobilizadas

As amostras foram submetidas ao ensaio de inibição para as enzimas acetilcolinesterase humana ($AChE_{hu}$) e de peixe elétrico ($AChEee$), bem como para a enzima butirilcolinesterase humana ($BChE_{hu}$).

Para este ensaio foram utilizadas as enzimas $AChE_{hu}$ (recombinante humana), a de peixe elétrico ($AChEee$) e a $BChE_{hu}$ (soro humano) imobilizadas covalentemente em capilar de sílica fundida (30 cm x 0,375mm x 100 μm d.i.) sendo nominadas ICER (Immobilized Capillary Enzyme Reactor) ICER- $AChE_{hu}$, ICER- $AChEee$ e ICER- $BChE_{hu}$, respectivamente (Da SILVA et al., 2013; VANZOLINI et al., 2013; VILELA et al., 2014; VILELA et al., 2018).

Os ICER- $AChE_{hu}$, ICER- $AChEee$ e ICER- $BChE_{hu}$ foram utilizados como biorreatores enzimáticos acoplados individualmente entre um instrumento de CLAE e um espectrômetro de massas (EM) formando um sistema on-flow para a realização de ensaios de screening de inibidores enzimáticos. Neste sistema a reação enzimática é monitorada pela quantificação direta do produto de hidrólise enzimática m/z 104, utilizando a Galantamina como inibidor padrão.

A triagem de inibição pontual foi conduzida da seguinte forma:

- Fase móvel: solução de acetato de amônio 15 mM, pH 8,0
- Vazão de $0,05 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$
- Volume de injeção: 10 μL da solução contendo 70 μM de ACh e 100 μM do composto candidato a inibidor
- Inibidor padrão utilizado: Galantamina (100 μM)

A partir de cada solução estoque de cada um dos compostos (1 mM) são aliquotados 10 μL (100 μM concentração final) e adicionados 20 μL da

solução estoque de ACh, 350 µM (70 µM concentração final) e 70 µL da solução de acetato de amônio 15 mM, pH 8,0. O volume final do meio reacional foi de 100 µL. As soluções foram preparadas em duplicatas e alíquotas de 10 µL foram injetadas no sistema de cromatografia líquida com detecção UV-Vís, contendo separadamente os ICER-AChE_{hu}, ICER-AChEee e ICER-BChE_{hu}. A análise de UV-Vís para detectar o comprimento de onda de máxima absorção de cada composto foi realizada a partir da diluição de 1mg de amostra em 25mL de metanol.

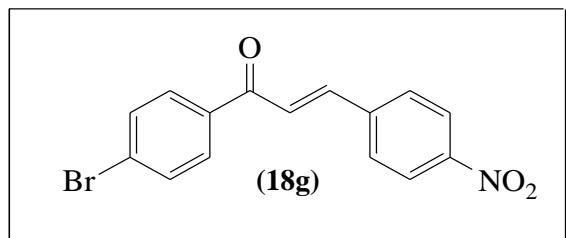
Entre a análise de cada amostra é realizado um controle positivo, que consiste na avaliação da atividade enzimática sem o composto candidato a inibidor, sendo o meio reacional constituído por 70 µL da solução de acetato de amônio 15 mM, pH 8,0, 20 µL da solução de ACh, e 10 µL do solvente de solubilização dos compostos (metanol).

Posteriormente ao ensaio de cada amostra é realizado um controle negativo, que consiste da avaliação de um branco de cada composto na presença do substrato da enzima, porém utilizando um reator sem a enzima imobilizada. Esse ensaio é realizado para avaliar a interferência do composto na auto hidrólise do substrato. Os percentuais de inibição foram obtidos comparando-se a área da atividade da enzima na presença do inibidor (P_i) com a área da atividade da enzima na ausência de inibidor (P_0), de acordo com a equação abaixo, onde S_b representa a área da colina resultante da hidrólise espontânea do substrato, para esse controle um capilar vazio foi utilizado.

$$\% \text{ de inibição} = [1 - \frac{P_i - S_b}{P_0 - S_b}] \times 100$$

4.5 Síntese das chalconas

4.5.1.1 Síntese de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-oná



Foram utilizados 4-bromoacetofenona (0,597 mg / 3,0 mmol) e 4-nitrobenzaldeído (0,453 g / 3,0 mmol).

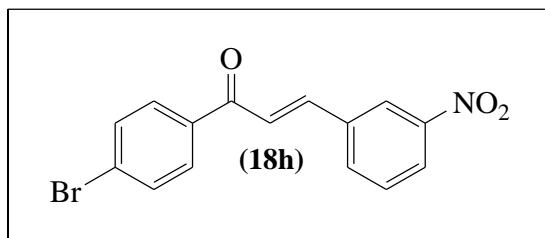
- Fórmula molecular: C₁₅H₁₀BrNO₃ (332,15 g/mol)
- Coloração: marrom
- Faixa de p.f: 143,4 – 144,8°C.
- Rendimento: 62%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 9,23 min
- λ máx: 218nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1521 e 1592cm⁻¹), vC=O de cetona (1663 cm⁻¹), vNO₂ (1343 cm⁻¹), vC-H sp² (3085 cm⁻¹), vC-Br (817cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 188,42; 142,38; 140,67; 136,11; 132,09; 131,93; 130,02; 129,47; 128,97; 125,03; 124,19.

4.5.1.2 Síntese de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-oná



Foram utilizados 4-bromoacetofenona (0,597 g / 3,0 mmol) e 3-nitrobenzaldeído (0,453 g / 3,0 mmol).

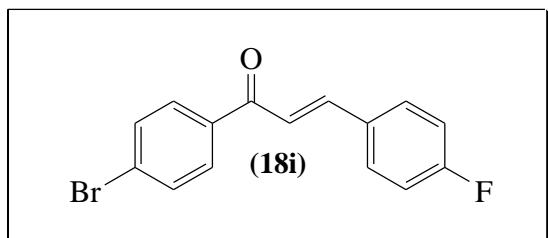
- Fórmula molecular: C₁₇H₁₅BrO₂ (331,20 g/mol)
- Coloração: marrom
- Faixa de p.f: 148,8 – 150,2°C.
- Rendimento: 59%
- Pureza (CG): 97%
- Tempo de retenção (CG): 9,89 min
- λ máx: 227nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1565 e 1600cm⁻¹), vC=O de cetona (1670 cm⁻¹), vNO₂ (1343 cm⁻¹), vC-H sp²(3095 cm⁻¹), vC-Br (795cm⁻¹).

¹**H RMN (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8,51 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 8,09(m, 2H), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,26 (m,2H), 7,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H).

¹³**C RMN (126 MHz, CDCl₃)**: δ 188,42; 142,17; 136,48; 136,31; 134,37; 132,14; 130,10; 130,08; 129,56; 128,55; 124,83; 124,05; 122,37.

4.5.1.3 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-bromoacetofenona (0,597 g / 3,0 mmol) e 4-fluorbenzaldeído (0,372 g / 3,0 mmol).

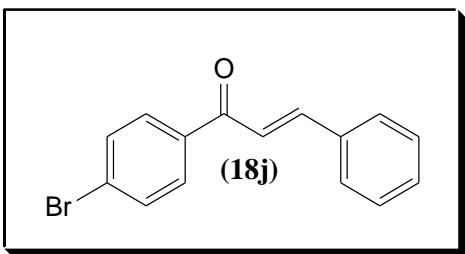
- Fórmula molecular: C₁₅H₁₀BrFO (305,14 g/mol)
- Coloração: branca
- Faixa de p.f: 130,9 – 131,8°C.
- Rendimento: 77%
- Pureza (CG): 96%
- Tempo de retenção (CG): 7,96 min
- λ máx: 218nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1503 e 1588cm⁻¹), vC=O de cetona (1661 cm⁻¹), vC-F (1211 cm⁻¹), vC-H sp² (3011 e 3049 cm⁻¹), vC-Br (810cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,80 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,42 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 188,80; 165,20; 163,19; 159,78; 144,06; 131,97, 130,99; 130,97; 130,47; 130,40; 129,99; 122,78; 121,22; 116,30; 116,12.

4.5.1.4 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3 fluorfenilprop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-bromoacetofenona (0,597 g / 3,0 mmol) e benzaldeído (0,318 g / 3,0 mmol).

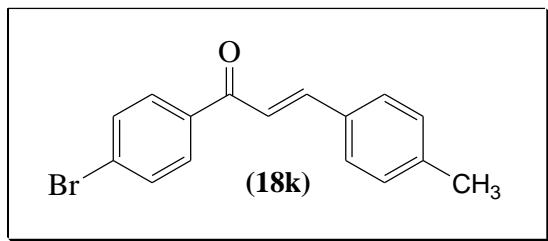
- Fórmula molecular: C₁₅H₁₁BrO (287,14 g/mol)
- Coloração: branca
- Faixa de p.f: 118,9 – 119,8°C.
- Rendimento: 90%
- Pureza (CG): 99%
- Tempo de retenção (CG): 8,83 min
- λ máx: 232nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1455 e 1596cm⁻¹), vC=O de cetona (1660 cm⁻¹), vC-H sp² (3060 cm⁻¹), vC-Br (818cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,50 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 6,3, 3,6 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 189,41; 145,42; 136,91; 134,68; 131,95; 130,76; 130,03; 129,02; 128,52; 127,77; 121,53.

4.5.1.5 Síntese de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-*p*-toluilprop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-bromoacetofenona (0,597 g / 3,0 mmol) e *p*-tolualdeído (0,444 g / 3,0 mmol).

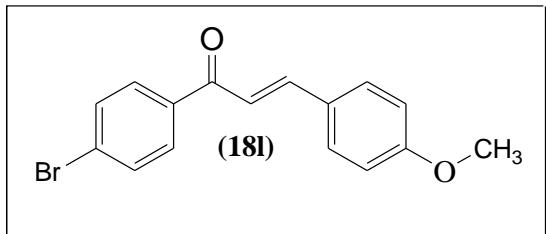
- Fórmula molecular: C₁₆H₁₃BrO (301,18 g/mol)
- Coloração: amarelo claro
- Faixa de p.f: 167,8 – 168,5°C.
- Rendimento: 91%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 8,44 min
- λ máx: 241nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: νC=C de aromático (1458 e 1601cm⁻¹), νC=O de cetona (1655 cm⁻¹), νC-H sp³ (2894cm⁻¹), νC-H sp² (3102 cm⁻¹) e νC-Br (803cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 189,47; 145,51; 141,36; 136,49; 131,89; 130,00; 129,76; 128,56; 127,77; 127,71; 120,53; 21,54.

4.5.1.6 Síntese de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-bromoacetofenona (0,597 g / 3,0 mmol) e 4-metoxibenraldeído (0,409 g / 3,0 mmol).

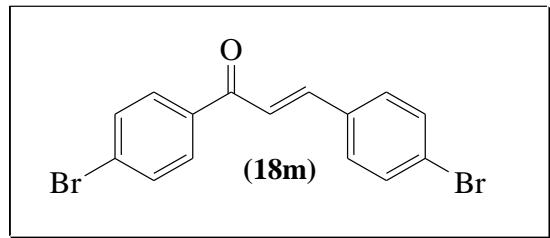
- Fórmula molecular: C₁₆H₁₃BrO (317,18 g/mol)
- Coloração: amarelo claro
- Faixa de p.f: 140,8 – 141,6°C.
- Rendimento: 96%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 10,30 min
- λ máx: 225nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1495 e 1512cm⁻¹), vC=O de cetona (1655 cm⁻¹), vC-O (1264 cm⁻¹), vC-H sp³ (2837 e 2943cm⁻¹), vC-H sp² (3002 cm⁻¹) e vC-Br (815cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 3,88 (s, 3H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 189,40; 161,89; 145,28; 137,27; 131,86; 130,33; 129,95; 127,59; 127,46; 119,20; 114,49; 55,43.

4.5.1.7 Síntese de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-bromoacetofenona (0,597 g / 3,0 mmol) e 4-bromobenzaldeído (0,549 g / 3,0 mmol).

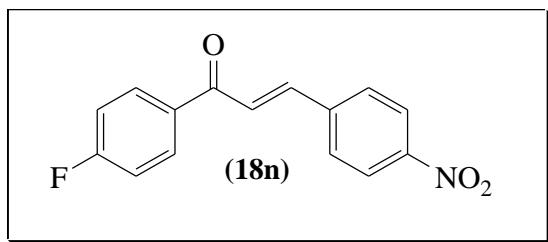
- Fórmula molecular: C₁₅H₁₀Br₂O (366,05 g/mol)
- Coloração: amarelo claro
- Faixa de p.f: 180,7 – 182,5°C.
- Rendimento: 84%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 10,46 min
- λ máx: 221nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1574 e 1600cm⁻¹), vC=O de cetona (1663 cm⁻¹) e vC-Br (809cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (m, 2H), 7,76 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, J = 15,7 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 188,80; 143,95; 136,71; 133,59; 132,28; 132,00; 130,01; 129,84; 127,76; 125,20; 121,40.

4.5.1.8 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-fluoracetofenona (0,414 g / 3,0 mmol) e 4-nitrobenzaldeído (0,453 g / 3,0 mmol).

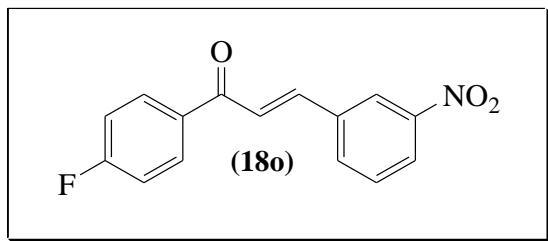
- Fórmula molecular: C₁₅H₁₀FO₃ (271,24 g/mol)
- Coloração: amarelo
- Faixa de p.f: 163,5 – 165°C.
- Rendimento: 66%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 8,48 min
- λ máx: 221nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: νC=C de aromático (1502 e 1619 cm⁻¹), νC=O de cetona (1670 cm⁻¹), νNO₂ (1335 cm⁻¹), νC-H sp³ (2935 cm⁻¹), νC-H sp² (3097 cm⁻¹) e νC-F (1229cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,84 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,63 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 188,03; 166,69; 164,60; 141,72; 131,29; 131,21; 130,60; 130,56; 128,95; 125,29; 124,24; 116,01; 115,92; 48,02; 44,41.

4.5.1.9 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-fluoracetofenona (0,414 g / 3,0 mmol) e 3-nitrobenzaldeído (0,453 g / 3,0 mmol).

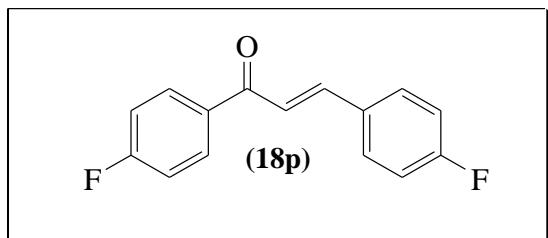
- Fórmula molecular: C₁₅H₁₀FO₃ (271,24 g/mol)
- Coloração: branco
- Faixa de p.f: 163,2 – 164,9°C.
- Rendimento: 73%
- Pureza (CG): 96%
- Tempo de retenção (CG): 8,35 min
- λ máx: 229nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1512 e 1612cm⁻¹), vC=O de cetona (1666 cm⁻¹), vC-H sp² (3106 cm⁻¹), vNO₂ (1371 cm⁻¹) e vC-F (1217 cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 187,96; 166,93; 164,90; 141,84; 136,57; 134,35; 133,98; 133,96; 131,29; 131,22; 130,97; 130,08; 124,74; 124,21; 122,31; 116,07; 115,90.

4.5.1.10 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-fluoracetofenona (0,414 g / 3,0 mmol) e 4-fluorbenzaldeído (0,372 g / 3,0 mmol).

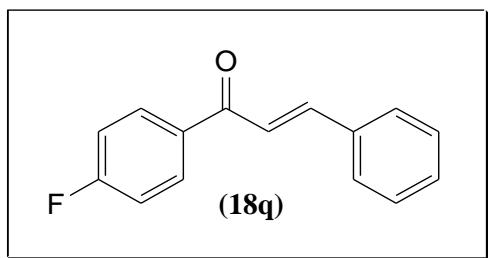
- Fórmula molecular: C₁₅H₁₀F₂O (244,24 g/mol)
- Coloração: roxa
- Faixa de p.f: 116,0 – 117,1°C.
- Rendimento: 79%
- Pureza (CG): 97%
- Tempo de retenção (CG): 7,02 min
- λ máx: 230nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1501 e 1595cm⁻¹, vC=O de cetona (1666 cm⁻¹), vC-H sp² (3110 cm⁻¹) e vC-F (1212 cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (d, J = 15,7 Hz, 1H), (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 188,60; 166,67; 165,14; 164,64; 163,12; 143,76; 134,50; 134,47; 131,10; 131,03; 130,83; 130,76; 130,40; 130,33; 121,28; 116,27; 116,09; 115,86; 115,69.

4.5.1.11 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-fluoracetofenona (0,414 g / 3,0 mmol) e benzaldeído (0,318 g / 3,0 mmol).

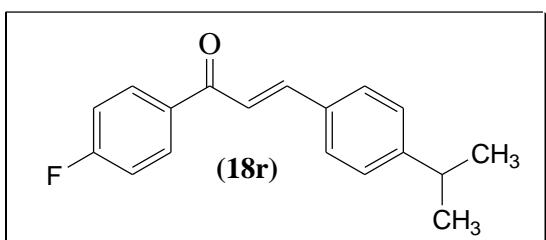
- Fórmula molecular: C₁₅H₁₁FO (226,25 g/mol)
- Coloração: amarela
- Faixa de p.f: 110 – 113°C.
- Rendimento: 88%
- Pureza (CG): 95%
- Tempo de retenção (CG): 8,87 min
- λ máx: 217nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1504 e 1605cm⁻¹, vC=O de cetona (1658 cm⁻¹), vC-H sp² (3060 cm⁻¹) e vC-F (1221 cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 6,5; 3,6 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,19 (m, 2H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 188,80; 166,60; 164,59; 145,06; 134,79; 134,58; 134,55; 131,13; 131,06; 130,66; 129,00; 128,47; 121,64; 115,84; 115,67.

4.5.1.12 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-fluoracetofenona (0,414 g / 3,0 mmol) e 4-isopropilbenzaldeído (0,444 g / 3,0 mmol).

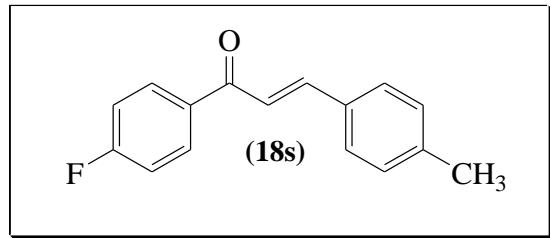
- Fórmula molecular: C₁₈H₁₇FO (268,33 g/mol)
- Coloração: branca
- Faixa de p.f: 72,8 – 74°C.
- Rendimento: 89%
- Pureza (CG): 97%
- Tempo de retenção (CG): 7,87 min
- λ máx: 206nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1512 e 1601cm⁻¹, vC=O de cetona (1660 cm⁻¹), vC-H sp³ (2835 e 2932 cm⁻¹), vC-H sp² (3000 cm⁻¹) e vC-F (1221 cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 2,97 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H),

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 189,00; 167,57; 164,45; 152,19; 145,19; 134,76; 132,46; 131,08; 131,00; 128,63; 127,13; 126,26; 120,73; 115,78; 115,61; 34,15; 23,78; 23,71.

4.5.1.13 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-fluoracetofenona (0,414 g / 3,0 mmol) e *p*-tolualdeído (0,315 g / 3,0 mmol).

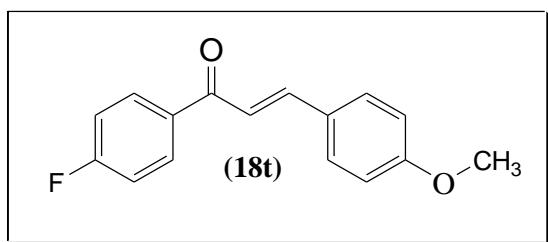
- Fórmula molecular: C₁₆H₁₃FO (240,27 g/mol)
- Coloração: branca
- Faixa de p.f: 136,4-137,6°C.
- Rendimento: 92%
- Pureza (CG): 99%
- Tempo de retenção (CG): 7,40 min
- λ máx: 208nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: νC=C de aromático (1504 e 1602cm⁻¹, νC=O de cetona (1660 cm⁻¹), νC-H sp³ (2930 cm⁻¹) e νC-F (1291 cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 188,95; 166,57; 165,54; 145,16; 141,12; 134,71; 134,70; 132,08; 131,08; 131,00; 129,74; 128,51; 120,63; 115,78; 115,61; 21,53.

4.5.1.14 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)- 3-(4- metoxifenil)prop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-fluoracetofenona (0,414 g / 3,0 mmol) e 4-metoxibenzaldeído (0,408 g / 3,0 mmol).

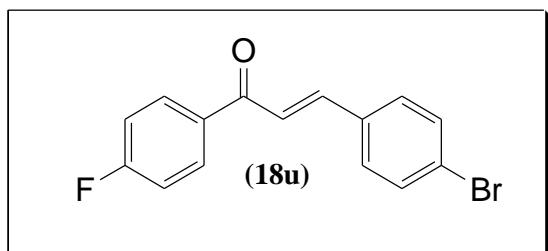
- Fórmula molecular: C₁₆H₁₃FO₂ (256,27 g/mol)
- Coloração: amarelo
- Faixa de p.f: 100,9-101,8 °C.
- Rendimento: 94%
- Pureza (CG): 99%
- Tempo de retenção (CG): 7,93 min
- λ máx: 231nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1514, 1596 e 1618 cm⁻¹), vC=O de cetona (1660 cm⁻¹), vC-O (1031 cm⁻¹), vC-H sp³ (2985cm⁻¹), vC-H sp² (3012 cm⁻¹) e vC-F (1220cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,61 (m 2H), 7,40 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 1,46 (s, *J* = 7,0 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 188,89; 166,49; 164,14; 161,22; 144,99; 134,99; 134,90; 130,92; 130,27; 127,35; 119,17; 115,72; 115,55; 114,95; 63,69; 14,66.

4.5.1.15 Síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)- 3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona



Foram utilizados 4-fluoracetofenona (0,414 g / 3,0 mmol) e 4-bromobenzaldeído (0,549 g / 3,0 mmol).

- Fórmula molecular: C₁₅H₁₀BrFO (305,14 g/mol)
- Coloração: branca
- Faixa de p.f: 140,7-141,8 °C.
- Rendimento: 88%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 7,98 min
- λ máx: 225nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1485 e 1600cm⁻¹), vC=O de cetona (1663 cm⁻¹), vC-H sp² (3077 cm⁻¹), vC-Br (818cm⁻¹) e vC-F (1210cm⁻¹).

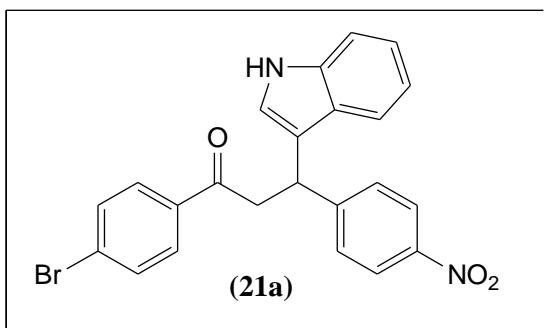
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 185,74; 166,72; 164,51; 143,58; 134,37; 133,69; 132,26; 131,14; 131,07; 129,80; 129,51; 124,90; 122,10; 115,91; 115,74.

4.6 Síntese de β-cetoindois

A síntese dos derivados indólicos, utilizando as bromochalconas e fluorchalconas obtidas anteriormente, foi realizada de acordo com o item 4.1.2.

4.6.1.1 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona



Foram utilizados 0,331 g de chalcona **18g** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

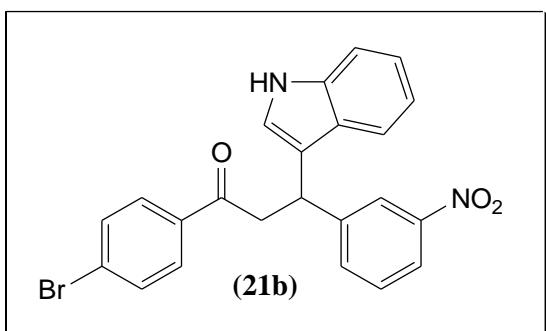
- Fórmula molecular: C₂₁H₁₇BrN₂O₃ (448,04 g/mol)
- Coloração: amarelo
- Faixa de p.f: 126,2-127,8 °C.
- Rendimento: 87 %
- Pureza (CG): 97%
- Tempo de retenção (CG): 28,00 min
- λ máx: 241nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1515 e 1575cm⁻¹), vC=O de cetona (1685 cm⁻¹), vC-H sp² (3059 cm⁻¹), vC-H sp³ (2898 cm⁻¹), vC-Br (818cm⁻¹), vNO₂ (1332cm⁻¹) e vN-H (3424cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,1; 8,1; 0,9 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 7,9;7,9;0,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,18 (dd, J= 8,3; 6,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 17,1, 6,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 17,1, 8,3 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 196,61; 151,80; 146,47; 136,66; 135,43; 132,06; 129,55; 128,75; 128,65; 126,13; 123,79; 122,68; 121,42; 119,89; 119,04; 117,77; 111,42; 44,43; 37,97.

4.6.1.2 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona



Foram utilizados 0,331 g de chalcona **18h** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

- Fórmula molecular: C₂₁H₁₇BrN₂O₃ (448,04g/mol)
- Coloração: laranja

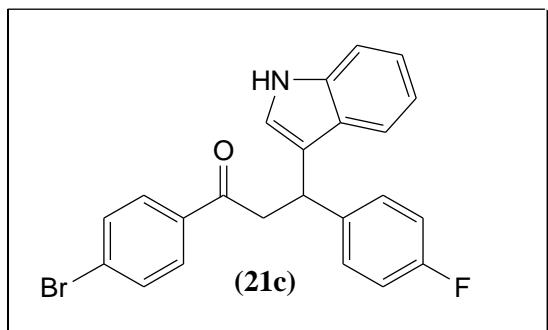
- Faixa de p.f: 122,7-123,9 °C.
- Rendimento: 44%
- Pureza (CG): 97%
- Tempo de retenção (CG): 23,33 min
- λ máx: 264nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1526 e 1588cm⁻¹), vC=O de cetona (1673 cm⁻¹), vC-H sp² (3059 cm⁻¹), vC-H sp³ (2889 cm⁻¹), vC-Br (736cm⁻¹), vNO₂ (1344cm⁻¹) e vN-H (3412cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 8,0; 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 6,0; 4,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,17 (ddd, *J* = 7,9; 7,9, 0,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 17,1, 6,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 17,1, 8,3 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): 196,66; 148,64; 146,35; 136,72; 135,37; 134,46; 132,04; 129,57; 129,34; 128,60; 126,20; 122,64; 122,56; 121,63; 121,40; 119,85; 119,00; 117,86; 111,41; 44,50; 37,76.

4.6.1.3 Síntese de 1-(4-bromofenil)- 3-(4-fluorfenil-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona



Foram utilizados 0,305 g de chalcona **18i** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

- Fórmula molecular: C₂₁H₁₇BrFNO (421,05 g/mol)
- Coloração: branca
- Faixa de p.f: 147,2-148,8 °C.
- Rendimento: 84%
- Pureza (CG): 96%
- Tempo de retenção (CG): 17,80 min

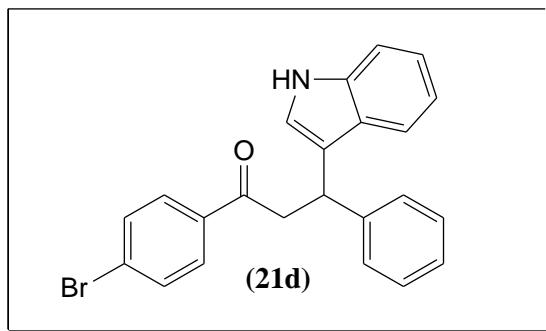
➤ λ máx: 240nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1501 e 1584cm⁻¹), vC=O de cetona (1679 cm⁻¹), vC-Br (732cm⁻¹), vC-F(1217cm⁻¹) e vN-H (3398cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (ddd, J = 8,0;8,0;0,9 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 7,9;7,9;0,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 5,05 (dd, J = 8,1; 6,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 16,6; 6,4 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 16,6, 8,1 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197,42; 162,40; 161,18; 139,66; 139,63; 136,68; 135,79; 131,93; 129,59; 129,26; 129,20; 128,29; 126,41; 122,38; 121,27; 119,50; 119,41; 119,09; 115,33; 115,16; 111,21; 45,11; 37,59.

4.6.1.4 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-propan-1-ona



Foram utilizados 0,287 g de chalcona **18j** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

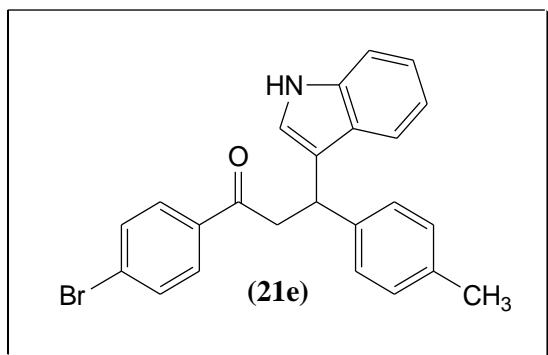
- Fórmula molecular: C₂₁H₁₈BrNO (403,19 g/mol)
- Coloração: rosa
- Faixa de p.f: 157,3-159,1 °C.
- Rendimento: 81%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 27,75 min
- λ máx: 243nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1526 e 1452cm⁻¹), vC=O de cetona (1649 cm⁻¹), vC-H sp² (3035 cm⁻¹), vC-H sp³ (2890 cm⁻¹), vC-Br (736cm⁻¹) e vN-H (3387cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (dt, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,06 (ddd, 7,9; 7,9; 0,8 Hz, 1H), 7,01 (ddd, *J* = 7,8; 7,8; 0,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 7,7; 6,8 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 16,5, 6,8 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 16,5, 7,7 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197,63; 143,97; 136,64; 135,88; 131,96; 131,87; 130,7; 130,04; 129,63; 128,53; 128,16; 126,58; 122,24; 121,40; 119,50; 119,18; 111,15; 45,12; 38,34.

4.6.1.5 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona



Foram utilizados 0,301 g de chalcona **18k** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

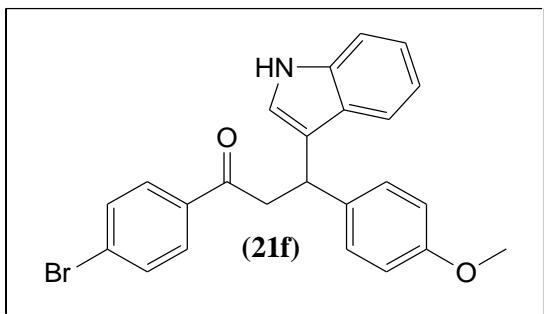
- Fórmula molecular: C₂₄H₂₀BrNO (417,07 g/mol)
- Coloração: branca
- Faixa de p.f: 176,4-177,8 °C.
- Rendimento: 78%
- Pureza (CG): 97%
- Tempo de retenção (CG): 19,87 min
- λ máx: 244nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1454 e 1575cm⁻¹), vC=O de cetona (1673 cm⁻¹), vC-H sp² (3096 cm⁻¹), vC-H sp³ (2823 cm⁻¹), vC-Br (749cm⁻¹) e vN-H (3448cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (ddd, *J* = 8,0, 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,19 (ddd, *J* = 7,9, 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 7,7; 6,8 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 16,5, 6,8 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 16,5, 7,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): 197,73; 140,94; 136,65; 135,91; 135,86; 131,86; 129,65; 129,18; 128,12; 127,63; 126,59; 122,20; 121,35; 119,52; 119,46; 119,37; 111,14; 45,21; 37,95; 20,98.

4.6.1.6 Síntese de 1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona



Foram utilizados 0,317 g de chalcona **18l** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

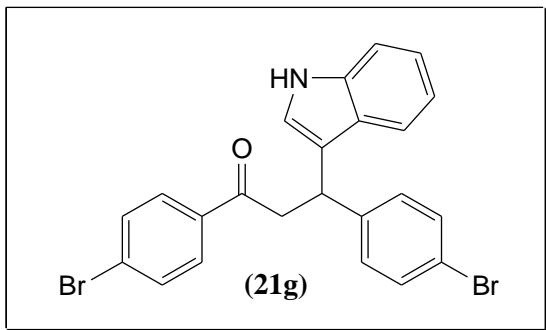
- Fórmula molecular: C₂₄H₂₀BrNO₂ (433,17 g/mol)
- Coloração: branca
- Faixa de p.f: 186,3-187,8 °C.
- Rendimento: 85%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 18,57 min
- λ máx: 242nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1452, 1502 e 1580 cm⁻¹), vC=O de cetona (1679 cm⁻¹), vC-O (1132cm¹), vC-H sp² (3003 cm¹), vC-H sp³ (2986 e 2993 cm¹), vC-Br (795cm¹) e vN-H (3439cm¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,19 (ddd, *J* = 8,0, 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (ddd, *J* = 7,9, 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,05 (dd, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,77 (dd, *J* = 16,6, 6,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 16,6, 8,1 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 196,66; 163,77; 163,54; 143,43; 140,25; 136,04; 131,47; 130,37; 129,66; 126,44; 125,20; 122,32; 119,55; 119,45; 113,77; 111,17; 109,69; 55,48; 44,52; 37,80.

4.6.1.7 Síntese de 1,3-bis(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il) propan-1-ona



Foram utilizados 0, 366 g de chalcona **18m** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

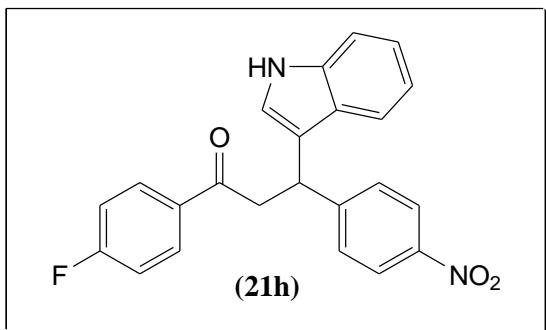
- Fórmula molecular: C₂₁H₁₈Br₂NO (480,97 g/mol)
- Coloração: rosa clara
- Faixa de p.f: 176,1-177,2 °C.
- Rendimento: 92%
- Pureza (CG): 94%
- Tempo de retenção (CG): 27,96 min
- λ máx: 245nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1451, 1478 e 1588cm⁻¹), vC=O de cetona (1673 cm⁻¹), vC-H sp² (3071 cm⁻¹), vC-H sp³ (2901cm⁻¹), vC-Br (749cm⁻¹) e vN-H (3448cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43(m, 2H), 7,39 (ddd, J = 8,0; 8,0; 0,9 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 7,9; 7,9; 0,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,01 (dd, J= 8,1; 6,4, 1H), 3,79 (dd, J = 16,8, 6,4 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 16,8, 8,1 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197,20; 143,04; 136,66; 135,71; 132,61; 131,95, 131,56; 129,59; 128,35; 126,34; 122,43; 121,34, 120,17; 119,65; 119,3; 118,68; 111,24; 44,81; 37,69.

4.6.1.8 Síntese de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona*



Foram utilizados 0,271 g de chalcona **18n** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

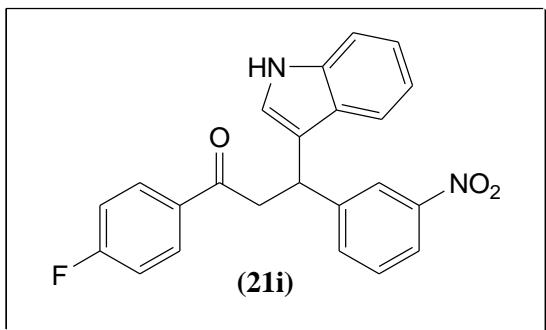
- Fórmula molecular: C₂₁H₁₇FN₂O₃ (388,12 g/mol)
- Coloração: marrom
- Faixa de p.f: 108,7-109,8 °C.
- Rendimento: 61%
- Pureza (CG): 95%
- Tempo de retenção (CG): 22,96 min
- λ máx: 246nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: νC=C de aromático (1505 e 1600cm⁻¹), νC=O de cetona (1685 cm⁻¹), νC-H sp² (3059 cm⁻¹), νC-H sp³ (2888 cm⁻¹), νC-F (1223 cm⁻¹), νNO₂ (1357cm⁻¹) e νN-H (3414cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 8,1; 8,1; 0,9 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 7,9,7,9,0,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 7,7, 6,4 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 16,5, 6,4 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 16,5; 7,7 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 195,97; 166,92; 164,89; 151,88; 146,50; 136,21; 132,95; 130,75; 130,67; 128,76; 128,55; 126,15; 125,37; 123,78; 122,67; 121,41; 119,88; 119,06; 117,88; 115,95; 115,77; 111,40; 44,40; 37,98.

4.6.1.9 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona



Foram utilizados 0,271 g de chalcona **18o** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

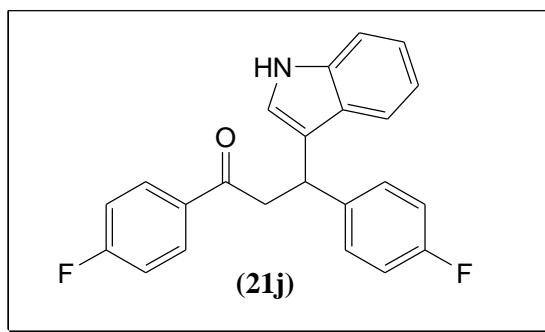
- Fórmula molecular: C₂₁H₁₇FN₂O₃ (388,12 g/mol)
- Coloração: amarelo
- Faixa de p.f: 105,7-106,7 °C.
- Rendimento: 69%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 20,65 min
- λ máx: 241nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: νC=C de aromático (1526 e 1600cm⁻¹), νC=O de cetona (1685 cm⁻¹), νC-H sp² (3084cm⁻¹), νC-H sp³ (2846 cm⁻¹), νC-F (1225 m⁻¹), νNO₂ (1357cm⁻¹) e νN-H (3436cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 10,6, 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 8,0; 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 5,19 (ddd, J = 7,9; 7,9, 0,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 4,05 (dd, J = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 17,4, 6,0 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 17,4, 8,3 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 201,04; 171,35; 169,33; 153,00; 152,32; 141,66; 139,46; 138,28; 138,26; 135,85; 135,78; 134,22; 131,07; 127,46; 127,07; 126,40; 125,99; 123,70; 123,42; 121,66; 120,61; 120,43; 116,56; 49,27; 42,45.

4.6.1.10 Síntese de 1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona



Foram utilizados 0,244 g de chalcona **18p** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

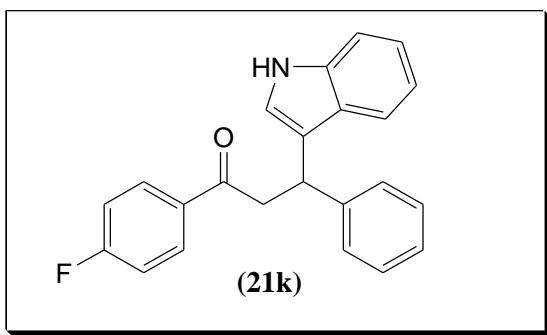
- Fórmula molecular: C₂₁H₁₇FN₂O (361,13 g/mol)
- Coloração: branca
- Faixa de p.f: 137,7-138,5 °C.
- Rendimento: 57%
- Pureza (CG): 96%
- Tempo de retenção (CG): 12,27 min
- λ máx: 212nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1453, 1483 e 1584cm⁻¹), vC=O de cetona (1665 cm⁻¹), vC-H sp² (3049 cm⁻¹), vC-H sp³ (2872 cm⁻¹), vC-F (1229 m⁻¹) e vN-H (3333cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,19 (ddd, *J* = 8,0;8,0;0,9 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,05 (ddd, *J* = 7,9;7,9;0,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 8,1; 6,4 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 16,6, 6,4 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 16,6, 8,1 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 196,87; 166,77; 164,96; 162,38; 159,71; 139,76; 139,73; 136,67; 133,49; 133,48; 130,77; 130,69; 129,23; 129,17; 126,39; 122,35; 121,30; 119,56; 119,43; 119,08; 115,82; 115,65; 115,33; 115,16; 111,24; 45,08; 37,58.

4.6.1.11 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona



Foram utilizados 0,226 g de chalcona **18q** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

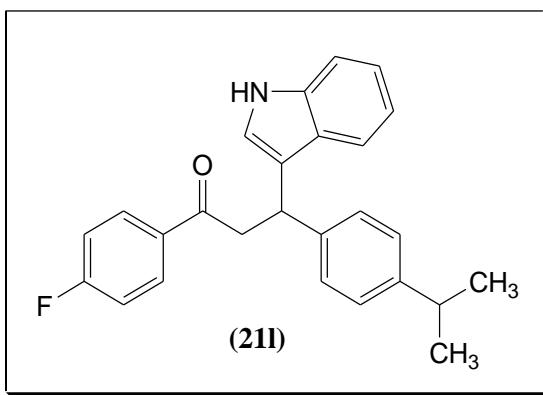
- Fórmula molecular: C₂₁H₁₈FNO (343,14 g/mol)
- Coloração: rosa clara
- Faixa de p.f: 123,1-124,8 °C.
- Rendimento: 83%
- Pureza (CG): 99%
- Tempo de retenção (CG): 12,91 min
- λ máx: 229nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1515 e 1600cm⁻¹), vC=O de cetona (1673 cm⁻¹), vC-H sp² (3014cm¹), vC-H sp³ (2091 cm¹), vC-F (1228 m¹) e vN-H (3412cm¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,35 (dt, *J* = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 8,2; 8,2; 0,8, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 7,9; 7,9; 0,9 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 7,7; 6,8 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 16,5, 6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 16,5, 7,7 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197,06; 166,70; 164,68; 144,09; 136,66; 133,62; 133,60; 130,77; 130,69; 128,48; 127,81; 126,61; 126,38; 122,22; 121,43; 119,52; 119,48; 119,23; 115,74; 115,56; 111,16; 45,10; 38,37.

4.6.1.12 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(isopropilfenil)propan-1-ona



Foram utilizados 0,268 g de chalcona **18r** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

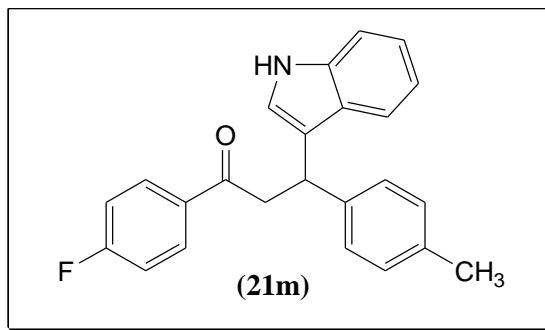
- Fórmula molecular: C₂₆H₂₄FNO (385,18 g/mol)
- Coloração: branca
- Faixa de p.f: 164,2-165,2 °C.
- Rendimento: 89%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 15,84 min
- λ máx: 206nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1450, 1502 e 1588cm⁻¹), vC=O de cetona (1685 cm⁻¹), vC-H sp² (3006cm⁻¹), vC-H sp³ (2961 cm⁻¹), vC-F (1210 m⁻¹) e vN-H (3436cm⁻¹).

1H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,05 (ddd, *J* = 8,3, 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,02 (ddd, *J* = 7,9;7,9;0,9 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 7,5; 6,9 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 16,5, 6,9 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 16,5, 7,5 Hz, 1H), 2,85 (hept, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

13C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197,25; 166,66; 164,58; 146,76; 141,37; 136,64; 133,67; 133,64; 130,77; 130,69; 127,60; 126,65; 126,48; 122,14; 121,40; 119,58; 119,43; 119,39; 115,68; 115,51; 111,13; 45,24; 37,96; 33,62; 23,98; 23,93.

4.6.1.13 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona



Foram utilizados 0,240 g de chalcona **18s** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

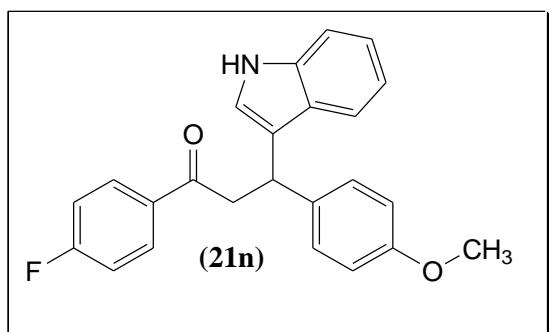
- Fórmula molecular: C₂₄H₂₀FNO (357,15 g/mol)
- Coloração: vermelha
- Faixa de p.f: 136,7-137,2 °C.
- Rendimento: 95%
- Pureza (CG): 95%
- Tempo de retenção (CG): 14,16 min
- λ máx: 209nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1502 e 1600cm⁻¹), vC=O de cetona (1660 cm⁻¹), vC-H sp³ (2925 cm¹), vC-F (1223 cm⁻¹) e vN-H (3448cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,01 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,47 (d, J= 7,9 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,19 (ddd, J = 7,9;7,9;0,8 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,06 (d, J = ddd, J = 7,5;7,5;0,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 7,7; 6,7 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 16,5, 6,7 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 16,5, 7,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197,12; 166,68; 166,64; 141,04; 136,66; 135,81; 133,65; 133,63; 130,77; 130,69; 129,16; 127,64; 126,62; 122,18; 121,35; 119,54; 119,46; 119,44; 115,71; 115,54; 111,12; 45,18, 37,95, 21,01.

4.6.1.14 Síntese de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona*



Foram utilizados 0,256 g de chalcona **18t** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

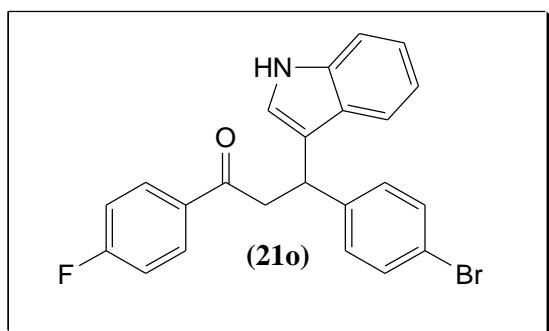
- Fórmula molecular: C₂₄H₂₀FNO₂ (373,14 g/mol)
- Coloração: laranja
- Faixa de p.f: 142,1-143,8 °C.
- Rendimento: 77%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 16,87 min
- λ máx: 207nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1450 e 1596cm⁻¹), vC=O de cetona (1672 cm⁻¹), vC-O (1093 cm⁻¹), vC-H sp³ (2919 cm⁻¹), vC-F (1239cm⁻¹) e vN-H (3415cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (ddd, *J* = 8,0, 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 7,9, 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,05 (dd, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,77 (dd, *J* = 16,6, 6,7 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 16,6, 8,5 Hz, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 197,21; 166,68; 164,66; 158,05; 136,69; 136,19; 133,66; 133,64; 130,77; 130,69; 128,73; 126,58; 122,19; 121,30; 119,59; 119,56; 119,44; 115,72; 115,55; 113,86; 111,14; 55,20; 45,26; 37,61.

4.6.1.15 Síntese de 1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona



Foram utilizados 0,305 g de chalcona **18u** (1 mmol) e 0,117 g de indol (1mmol).

- Fórmula molecular: C₂₁H₁₇BrFNO (421,05 g/mol)
- Coloração: amarelo claro
- Faixa de p.f: 140,7-142,8 °C.
- Rendimento: 87%
- Pureza (CG): 98%
- Tempo de retenção (CG): 16,95 min
- λ máx: 208nm

Espectro de absorção na região de infravermelho: vC=C de aromático (1457, 1487 e 1587cm⁻¹), vC=O de cetona (1670 cm⁻¹), vC-H sp² (3036cm⁻¹), vC-H sp³ (2895 cm⁻¹), vC-F (1212 m⁻¹), vC-Br (828 m⁻¹) e vN-H (3389cm⁻¹).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,25 (m 2H), 7,19 (ddd, J = 7,7, 7,7, 0,7 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,06 (ddd, J = 7,1, 7,1, 7,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 8,1; 6,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 16,7, 6,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 16,7, 8,1 Hz, 1H).

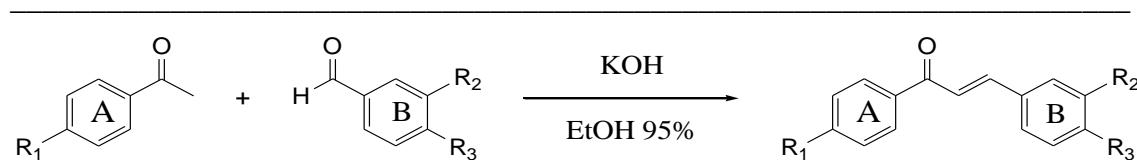
¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 196,60; 166,79; 164,63; 143,14; 136,67; 133,43; 133,53; 131,54; 130,74; 130,67; 129,61; 126,37; 122,41; 121,35; 120,13; 119,63; 119,36; 118,76; 115,82; 115,65; 111,24; 44,78; 37,71.

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1 Síntese de chalconas

Para a síntese das bromochalconas e fluorochalconas, reagiram-se quantidades equimolares de 4-bromoacetofenona e 4-fluoracetofenonas, respectivamente, com os benzaldeídos substituídos via catálise básica. Os dados analíticos da síntese encontram-se inseridos na tabela 5. Algumas chalconas são inéditas, verificadas no banco de dado *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) e na literatura pesquisada, com exceção dos compostos **18g, 18i, 18j, 18m, 18p, 18q, 18s, 18t**.

Tabela 5 - Dados analíticos da síntese das chalconas.



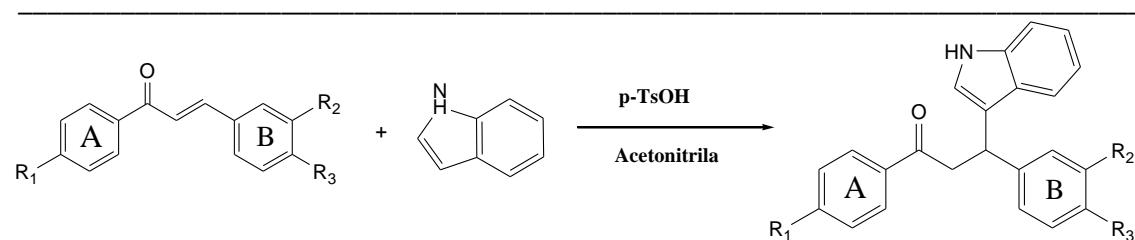
Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento (%)
18g	Br	H	NO ₂	143,4-144,8	62
18h	Br	NO ₂	H	148,8-150,2	59
18i	Br	H	F	130,9-131,8	77
18j	Br	H	H	118,9-119,8	90
18k	Br	H	CH ₃	167,8-168,5	91
18l	Br	H	OCH ₃	140,8-141,6	96
18m	Br	H	Br	180,7-182,5	84
18n	F	H	NO ₂	163,5-165,0	66
18º	F	NO ₂	H	163,2-164,9	73
18p	F	H	F	116,0 - 117,1	79
18q	F	H	H	110,0-113,0	88
18r	F	H	CH(CH ₃) ₂	72,8-74,0	89
18s	F	H	CH ₃	136,4-137,6	92
18t	F	H	OCH ₃	100,9-101,8	94
18u	F	H	Br	140,7-141,8	88

Como observado na tabela acima, os compostos **18k**, **18l**, **18s** e **18t**. apresentaram maiores rendimentos no processo de síntese de chalcona. Nota-se que nesses compostos, há presença de grupos doadores de elétrons no anel B. Grupos atratores de elétrons tendem a diminuir a reatividade dos reagentes na síntese de chalconas, ao diminuir a densidade eletrônica do anel aromático (DA COSTA et al., 2018; SEMENOK et al., 2018). O que pode ser constatado nos compostos que apresentaram os menores rendimentos: **18g**, **18h**, **18i**, **18n**, **18o**, **18p**, os quais possuem substituintes retiradores de elétrons.

5.2 Síntese de β -cetoindois

A síntese de derivados indólicos sob refluxo foram obtidos através das chalconas sintetizadas (**18g-18u**), e assim como estas, apresentaram rendimentos bons, com exceção do composto **21b,21h,21i,21j** (Tabela 6). A maioria dos β -cetoindois são inéditos, verificado no banco de dado *CCDC* e na literatura pesquisada, com exceção dos compostos **21d,21j, 21k**.

Tabela 6 - Dados analíticos da síntese de β -cetoindois



Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento (%)
21a	Br	H	NO ₂	126,2-127,8	87
21b	Br	NO ₂	H	122,7-123,9	44
21c	Br	H	F	147,2-148,8	84
21d	Br	H	H	157,3-159,1	81
21e	Br	H	CH ₃	176,4-177,8	78
21f	Br	H	OCH ₃	186,3-187,8	85

Composto	R₁	R₂	R₃	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento (%)
21g	Br	H	Br	176,1-177,2	92
21h	F	H	NO ₂	108,7-109,8	61
21i	F	NO ₂	H	105,7-106,7	69
21j	F	H	F	137,7-138,5	57
21k	F	H	H	123,1-124,8	83
21l	F	H	CH(CH ₃) ₂	164,2-165,2	89
21m	F	H	CH ₃	136,7-137,2	95
21n	F	H	OCH ₃	142,1-143,8	77
21o	F	H	Br	140,7-142,8	87

Dos 15 derivados indólicos, apenas 2 compostos (**21g** e **21m**) precipitaram de forma pura, e os demais passaram por processo de purificação, utilizando a técnica da recristalização em álcool isopropílico. Não houve uma correlação entre os rendimentos e os efeitos eletrônicos dos substituintes. Os rendimentos mais baixos podem ser explicados pela perda de massa no processo de recristalização, já que os compostos que obtiveram rendimentos maiores, foram isentos desse processo.

5.3 Avaliação antioxidante

A determinação da atividade antioxidante foi realizada por mais de um método, pois o estudo realizado por diferentes métodos garante uma avaliação fidedigna dos resultados (TERPINC et al., 2012).

5.3.1 Avaliação antioxidante das chalconas – Método de captura do radical DPPH por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís

Foram preparadas concentrações crescentes (50, 100, 150, 200 e 250 µM) de solução metanólica das chalconas pelo método de captação do radical DPPH por espectroscópica de absorção na região do UV-Vís.

De acordo com a literatura, um número significante de compostos bioativos são provenientes de estruturas halogenadas, principalmente como potenciais antioxidantes. Foram sintetizadas 15 chalconas, divididas entre bromochalconas (**18g-18m**) e fluorochalconas (**18n-18u**) (Tabela 7).

As chalconas são compostos que apresentam em sua estrutura uma cetona α,β -insaturada, a qual pode permitir a deslocalização de elétrons π entre os anéis fenilas, tornando-as assim passíveis de reações de transferência de elétrons, o que poderia explicar a sua excelente atividade antioxidante (BHALE et al., 2017).

Tabela 7 - Atividade antioxidante das chalconas (**18g-18u**) realizada por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís (dado em %)

Composto	Concentração (μM)				
	50 μM	100 μM	150 μM	200 μM	250 μM
18g	28,51 \pm 0,85	29,25 \pm 0,20	29,81 \pm 0,32	31,63 \pm 0,13	32,95 \pm 0,49
18h	28,62 \pm 0,49	29,47 \pm 0,31	29,92 \pm 0,18	31,80 \pm 0,10	33,06 \pm 0,20
18i	26,42 \pm 0,42	27,69 \pm 0,05	28,13 \pm 0,18	28,39 \pm 0,23	28,71 \pm 0,13
18j	27,16 \pm 0,23	28,34 \pm 0,05	29,07 \pm 0,13	29,66 \pm 0,15	29,99 \pm 0,09
18k	28,05 \pm 0,13	28,51 \pm 0,18	29,32 \pm 0,10	30,32 \pm 0,13	31,59 \pm 0,05
18l	28,24 \pm 0,15	28,72 \pm 0,09	29,53 \pm 0,18	30,55 \pm 1,12	31,83 \pm 0,14
18m	25,15 \pm 1,10	26,23 \pm 0,05	27,10 \pm 0,10	27,63 \pm 0,10	28,12 \pm 0,22
18n	28,78 \pm 0,15	30,02 \pm 0,22	31,73 \pm 1,30	32,08 \pm 1,22	33,81 \pm 0,48
18º	28,86 \pm 0,25	30,36 \pm 0,48	31,97 \pm 0,69	32,85 \pm 1,48	34,14 \pm 0,18
18p	27,11 \pm 0,18	28,02 \pm 0,20	28,69 \pm 0,18	29,62 \pm 1,10	30,01 \pm 0,05
18q	28,06 \pm 0,10	28,43 \pm 0,18	29,18 \pm 0,15	30,16 \pm 0,23	30,97 \pm 0,10
18r	27,92 \pm 0,47	28,14 \pm 0,47	29,26 \pm 0,30	30,42 \pm 0,13	31,24 \pm 0,15
18s	28,15 \pm 0,18	28,59 \pm 0,32	29,42 \pm 0,15	30,61 \pm 0,75	32,01 \pm 0,31
18t	28,41 \pm 0,32	28,98 \pm 1,17	29,76 \pm 0,18	30,95 \pm 0,21	32,07 \pm 0,13
18u	26,07 \pm 1,11	26,66 \pm 2,09	27,28 \pm 0,12	27,90 \pm 1,55	29,48 \pm 0,28

Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante, realizado pelo One way ANOVA)

Como verificado na tabela 7, as fluorochalconas (**18n-18u**) apresentaram valores maiores de atividade antioxidante em relação as bromochalconas. O átomo de flúor é responsável pelo aumento da lipofilicidade e modula a afinidade de ligação com seu alvo molecular, assim melhorando a estabilidade metabólica e promovendo um efeito antioxidante acentuado (BERNINI et al., 2018). A atividade antioxidante de cada composto foi crescente com o aumento das concentrações utilizadas, equivalente ao que foi reportado na literatura (MAYDT et al., 2013). Entretanto, a partir dos resultados obtidos, não podemos inferir uma correlação entre a estrutura e a atividade antioxidante para a maioria dos compostos.

Foram realizadas também a avaliação da capacidade antioxidante dos derivados indólicos pela técnica de UV-Vís e RPE. A capacidade antioxidante do indol pode ser atribuída a preseça do grupamento NH, que é capaz de reagir com espécies radicalares. Alguns medicamentos que possuem o anel indólico em sua estrutura, como indometacina e acemetacina, são eliminadores de radicais livres (SILVEIRA et al., 2013; GURER-ORHAN et al., 2016).

5.3.2 Avaliação antioxidante dos derivados indólicos – Método de captação do radical DPPH por UV-Vís x RPE

Uma outra técnica que avalia a interação do radical DPPH com os antioxidantes é através do método de RPE (JIANG et al., 2018). Foram utilizadas as mesmas concentrações (50-250 µM) de solução metanólica realizadas no teste do radical DPPH com as chalconas por UV-Vís. Os resultados da avaliação antioxidante dos derivados indólicos estão compilados nos gráficos 1-4 (Anexo – página 224).

Gráfico 1 – Atividade antioxidant dos derivados indolicos com bromochalconas (21a-21g) realizada por espectroscopia de absorção na região UV-Vís

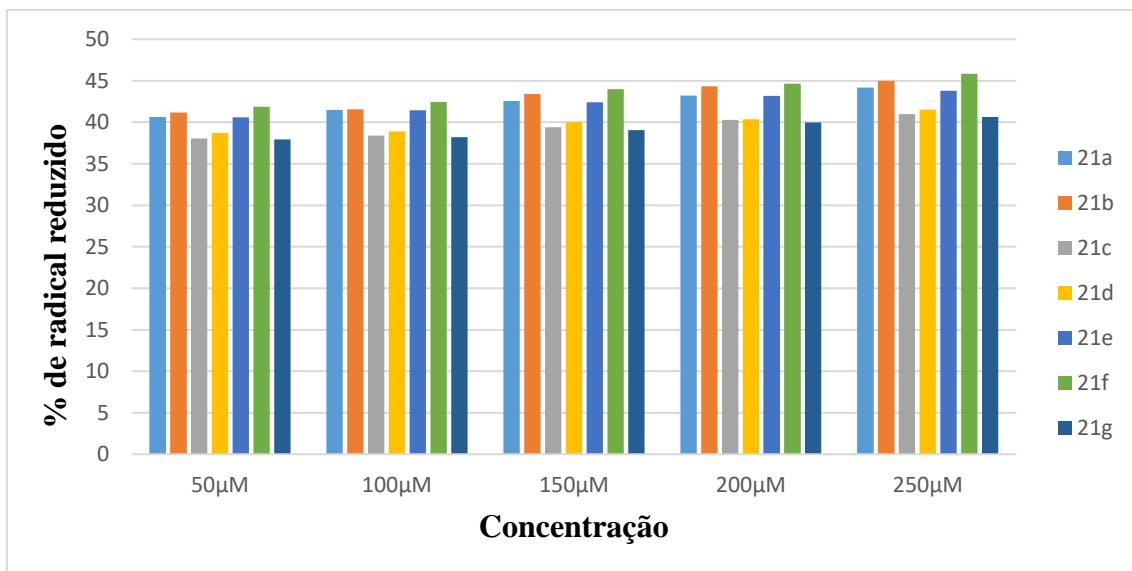


Gráfico 2 - Atividade antioxidant dos derivados indolicos com bromochalconas (21a-21g) realizada por espectroscopia de RPE.

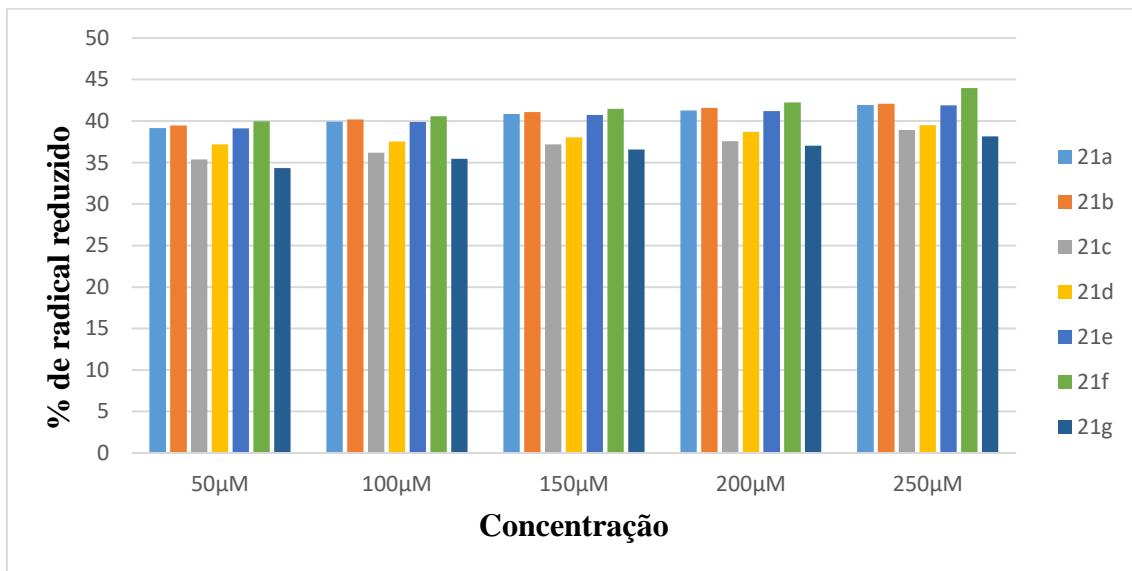


Gráfico 3 - Atividade antioxidante dos derivados indólicos com fluorochalconas (**21h-21o**) realizada por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís.

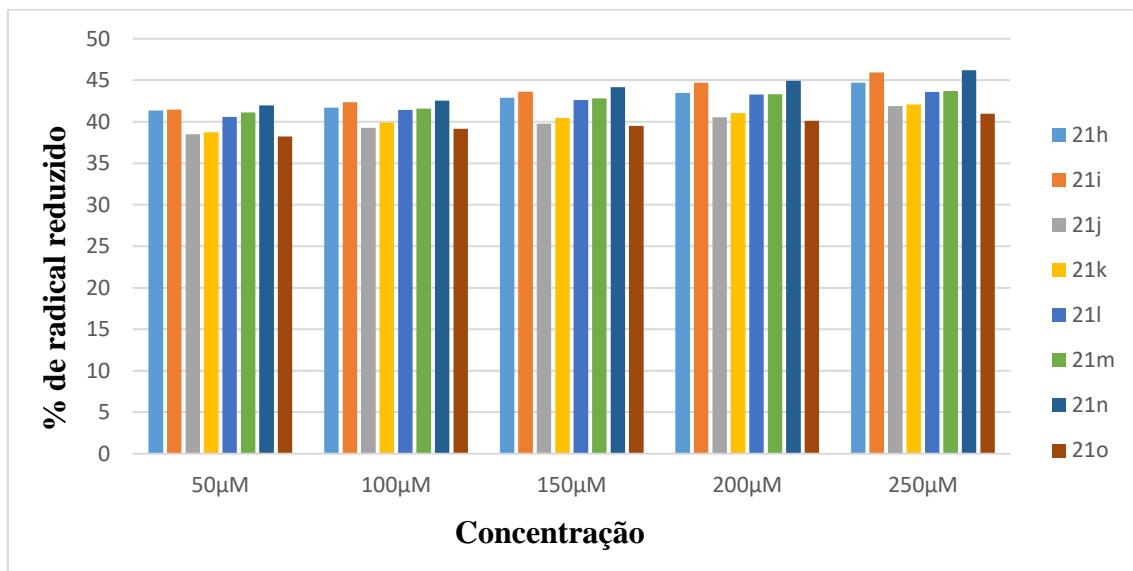
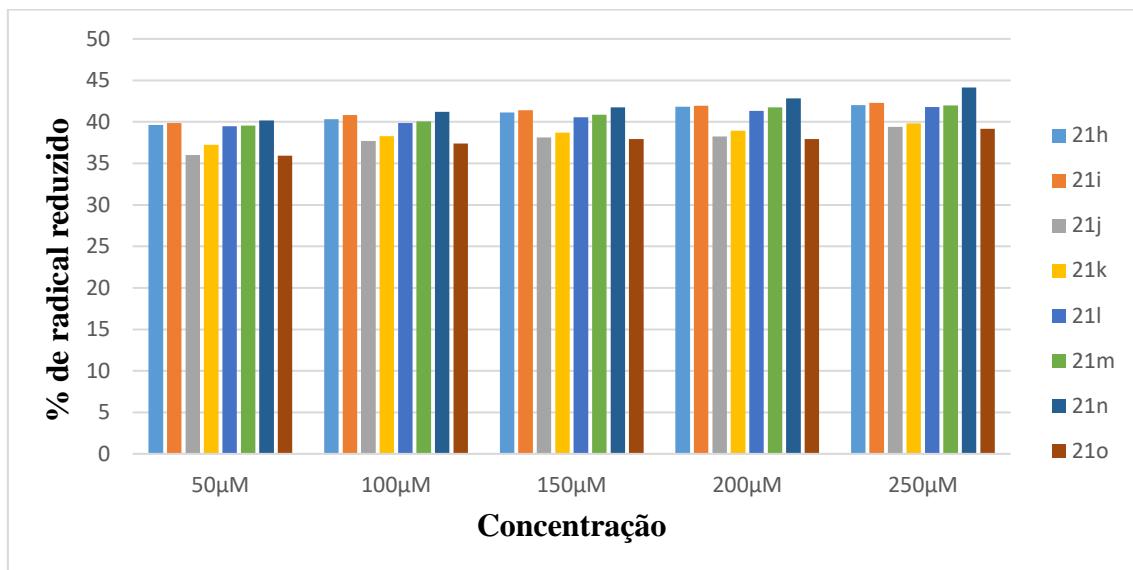


Gráfico 4 - Atividade antioxidante dos derivados indólicos com fluorochalconas (**21h-21o**) realizada por espectroscopia de RPE.



Como observado nos gráficos acima, a atividade antioxidante dos derivados indólicos apresentou uma relação concentração dependente. Os resultados obtidos dos derivados indólicos no teste por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís e RPE em diferentes concentrações foram proporcionais, uma vez que ambas as técnicas se baseiam na captura do radical DPPH (SIVAKUMAR; PRABHAKAR; DOBLE, 2011).

Comparando-se os resultados obtidos entre os derivados indolicos e as chalconas, foi verificado que a inserção do anel indolico levou ao aumento da atividade dos compostos, como verificado nos resultados da atividade antioxidante das chalconas (**18g-18u**), na tabela 7 e derivados indolicos (**21a-21o**) (gráficos 1-4).

O mecanismo de ação pelo qual o anel indol interage com espécies reativas ainda não é totalmente esclarecida (KARAASLAN et al., 2013). Sabe-se que estes compostos tem a capacidade de eliminar EROs e ERNs. O indol é relatado como o centro reativo para espécies radicais, e essa reatividade tem sido atribuída a sua alta capacidade de estabilizar por ressonância, gerando uma pequena barreira de energia para reações radicalares (ESTEVÃO et al., 2010).

Os derivados indolicos **21f** e **21n** com metoxila no anel B apresentaram melhores atividade antioxidante quando comparado as correspondente chalconas, onde as substituídas com grupamento nitro apresentaram maior atividade. Provavelmente, o efeito retirador de elétrons do grupo nitro tende a diminuir a atividade antioxidante atribuída ao anel indolico, e o grupo metoxila por ser um bom grupo doador de elétrons é capaz de doar elétrons, podendo se ligar ao elétron desemparelhado do nitrogênio presente no radical DPPH. O grupo metoxila é responsável por conferir ao composto, uma excelente atividade antioxidante (ÖZTASKIN et al., 2017).

Os dados obtidos pelos métodos espectroscópicos (UV-Vís e RPE) se mostraram eficientes para determinação da atividade antioxidante pelo método do radical DPPH, demonstrando serem uma excelente ferramenta para desenvolver uma relação entre estrutura e atividade. Apesar da técnica RPE ser conhecida por ser um método “padrão ouro” em detectar a inibição

de radicais em sistemas químicos, biológicos e médicos, esse estudo serviu para validar os resultados obtidos pelo método UV-Vís (DAVIES, 2016).

5.3.3 Determinação antioxidant por VPD

A avaliação da atividade antioxidant por VPD baseia na eletrólise de um composto, a partir da formação de picos de oxidação. O valor do E° é considerado o primeiro parâmetro para classificar a capacidade antioxidant dos compostos. Os antioxidantes endógenos, como ácido ascórbico e tocoferol apresentam potencial em torno de 0,45 – 0,5 V, portanto, aquelas moléculas que oxidam facilmente abaixo de 0,5 tendem a reduzir os antioxidantes endógenos, reativando-os. WATANABE et al., 2014; OLIVEIRA-NETO et al., 2016; JADON et al., 2017).

Para os compostos que apresentaram pico de oxidação de $E < 0,5\text{V}$ foi realizado o cálculo de IE (determinada pela equação na página 50), que é o segundo parâmetro que classifica o composto quanto a sua atividade antioxidant (LINO et al., 2014). Os voltogramas das chalconas e dos derivados indólicos estão inseridos no anexo - página 216-223.

Tabela 8 - Valor do potencial de oxidação (E°) e índice eletroquímico (IE).

Chalconas	E(V)	IE ($\mu\text{A/V}$)	Derivados indólicos	E(V)	IE ($\mu\text{A/V}$)
18g	0,28	5,20	21a	0,73	-
18h	0,18	14,33	21b	0,74	-
18i	0,10	3,15	21c	0,72	-
18j	0,17	3,11	21d	0,52	-
18k	0,17	20,48	21e	0,69	-
18l	0,28	6,54	21f	0,69	-
18m	0,18	10,59	21g	0,70	-
18n	0,18	60,30	21h	0,72	-
18o	0,015	4,59	21i	0,71	-

Chalconas	E(V)	IE (μ A/V)	Derivados indolicos	E(V)	IE (μ A/V)
18p	0,18	13,79	21j	0,70	-
18q	0,19	2,23	21k	0,67	-
18r	0,18	13,69	21l	0,73	-
18s	0,19	8,45	21m	0,69	-
18t	0,19	7,25	21n	0,67	-
18u	0,18	3,41	21o	0,69	-

De acordo com a literatura, compostos com E<0,3V são classificados com alta atividade antioxidante, e entre 0,3-0,5V, atividade antioxidante média (GLÓD; KIERZTYN; PISZCZ, 2014; MÂCEDO et al., 2017). Todas as chalconas (**18g-18u**) apresentaram picos de oxidação com E<0,3V. Entretanto, nos compostos **18i** (E=0,10V), **18j** (E=0,17V), e **18s** (E=0,19V), apesar dos compostos apresentarem E<0,5V, a intensidade da corrente foi pequena, o que pode explicar a atividade antioxidante relativamente baixa dos compostos **18i** e **18j** pelo método espectroscópico de absorção na região do UV-Vís (LINO et al., 2014).

As chalconas **18h** (IE 14,33 μ A/V), **18k** (IE 20,48 μ A/V) e **18n** (IE=60,30 μ A/V), apresentaram os maiores valores de IE, e provavelmente maior potencial antioxidante, o que corrobora com os valores obtidos no método por UV-Vís. O mesmo pode ser observado para as bromochalconas com os menores IE: **18i** (IE=3,15 μ A/V), **18j** (IE=3,11 μ A/V) e fluorochalconas **18q** (IE=2,23 μ A/V) e **18u** (IE=3,41 μ A/V), que também apresentaram baixa atividade pelo método espectroscópico entre seus grupos. Já para as demais chalconas, como por exemplo, a **18g** (IE =5,20 μ A/V), **18m** (IE =10,59 μ A/V), **18o** (IE =4,59 μ A/V) e **18p** (IE = 13,79 μ A/V), não foi possível estabelecer uma correlação entre o meio espectroscópico com a técnica por VPD. De acordo com Pinchuk e colaboradores (2012), Lino et al., (2014) e Oliveira Neto et al., (2017), a inexistência de correlação entre os métodos de avaliação

antioxidante, pode ser justificada pela diferença de princípios entre as análises espectroscópica e eletroanalíticas.

Com relação aos derivados indólicos, apesar de todos demonstrarem potencial antioxidante por métodos espectroscópicos, estes possuem baixa atividade antioxidante pela técnica de VPD, pois todos os β -cetoindois apresentaram pico de oxidação superior a 0,5V, o que provavelmente não lhes conferem como potencial antioxidante endógeno (MURTI; GOSWAMI; MISHRA, 2013).

A realização da avaliação antioxidante por uma técnica eletroanalítica, quando comparada aos métodos espectroscópicos, por UV-Vís e EPR, é considerado um método mais sensível, confiável e seguro (BLASCO; GONZÁLEZ; ESCARPA, 2004; SANTOS et al., 2014; JADON et al., 2017).

5.4 Inibição da enzima acetilcolinesterase

A técnica para avaliar a inibição de anticolinesterásica foi realizada por meio da cromatografia de afinidade seletiva, embora a maioria descritas na literatura são realizadas por técnicas colorimétricas (reagente de Ellman) (KHOOBI et al., 2013; MANJUNATHA et al., 2017). A avaliação anticolinesterásica utilizando o biorreator enzimático acoplado a CLAE fornece resultados rápidos e precisos, e os compostos podem ser solubilizados em solventes orgânicos (VANZOLINI et al., 2013).

Além disso, a atividade anticolinesterásica utilizando a CLAE, diferentemente das outras técnicas, é um método mais sensível e específico, uma vez os possíveis falsos positivos são menores quando realizado pelo teste de Ellman, por este último ser um método colorimétrico (VILELA et al., 2018).

5.4.1 Inibição da enzima AChEee

Foi realizado o ensaio de triagem com a AChEee, a fim de verificar quais compostos possuem atividade anticolinesterásica. Os resultados obtidos com todos os compostos na concentração de 100 µM foram compilados na tabela 9.

Tabela 9 - Resultados dos ensaios de triagem pontual para a enzima da AChEee.

Compostos	% inibição ± EPM ² ICER-AChE _{ee}
Galantamina¹	80,7 ± 1,4
21a	9,8 ± 1,8
21b	8,7 ± 3,6
21c	8,2 ± 6,2
21d	31,7 ± 0,0
21e	1,7 ± 1,6
21f	8,0 ± 5,9
21g	34,4 ± 0,0
21h	10,8 ± 2,5
21i	8,1 ± 0,0
21j	3,3 ± 1,1
21k	13,4 ± 3,2
21l	7,8 ± 0,0
21m	2,4 ± 2,0
21n	39,4 ± 0,0
21o	2,7 ± 2,2

¹ Inibidor padrão de AChEee; ² Erro padrão da média

Como observado, todos os compostos possuíram atividade anticolinesterásica sobre a enzima AChEee. Os compostos **21n**, **21g**, e **21d** apresentaram maior atividade inibitória, respectivamente. Nota-se que os compostos fluorados e bromados com o grupo metila no anel B (**21e** e **21m**)

foram responsáveis pela menor atividade inibitória entre eles. Além disso, a simples troca do bromo pelo flúor no anel A, foi responsável por uma significativa diferença de inibição entre os compostos **21g** (34,4%), que apresentou maior atividade de inibição contra a AChEee do grupo das bromochalconas e **21o** (2,7%), responsável pela segunda menor atividade do grupo das fluorchalconas, ambos com o grupamento bromo presente no anel B.

O mesmo foi observado entre os compostos **21f** (8 %) e **21n** (39,40%), ambos com o grupo metoxila no anel B. Enquanto o composto **21n** apresentou a maior atividade anticolinesterásica, o composto **21f** foi responsável pela segunda menor atividade entre as bromochalconas. Pode-se afirmar que a troca de apenas um substituinte é responsável por promover uma diferença relevante na atividade da enzima AChEee, como descrito por Mughal et al., 2017.

Além da realização de um teste mais específico que se assemelhasse as condições da fisiologia humana, através do teste de inibição da AChE_{hu}, buscou-se também, a realização da atividade anticolinesterásica com a BChE_{hu}, uma outra colinesterase responsável pela degradação da ACh. Um fármaco que seja capaz de inibir ambas as enzimas pode se tornar preferível no tratamento da DA, pois ambas as estratégias buscam conter a progressão do dano tecidual e auxiliar na sobrevivência neurológica (RIHAM et al., 2016). Sendo assim, o estudo da inibição da enzima da BChE_{hu} é uma outra alternativa terapêutica que também objetiva o aumento da neurotransmissão colinérgica (NG; OR; IP, 2015; WANG et al., 2017).

5.4.2 Inibição das enzimas AChE_{hu} e BChE_{hu}.

O padrão utilizado para a avaliação da inibição das enzimas AChE_{hu} e BChE_{hu} foi a galantamina. Os resultados de inibição anticolinesterásica dos derivados indólicos pode ser verificado na tabela 10.

Tabela 10 - Resultados dos ensaios para a enzima AChEhu e BChEhu.

Compostos	% inibição ± EPM ² ICER-AChE _{hu}	% inibição ± EPM ² ICER-BChE _{hu}
Galantamina¹	94,8 ± 0,3	73,2 ± 0,6
21a	6,7 ± 0,0	0,0
21b	0,0	7,0 ± 3,6
21c	0,0	10,3 ± 3,3
21d	37,2 ± 3,3	0,0
21e	24,7 ± 0,0	0,0
21f	0,0	0,0
21g	5,7 ± 0,0	0,0
21h	63,2 ± 5,5	12,4 ± 0,2
21i	0,0	0,0
21j	0,0	8,2 ± 4,0
21k	0,0	30,0 ± 3,8
21l	0,0	12,3 ± 3,9
21m	18,2 ± 4,5	0,0
21n	0,0	7,6 ± 1,4
21o	6,7 ± 1,5	15,1 ± 1,7

¹ Inibidor padrão da AChEhu e BChEhu. ² Erro padrão da média.

Os compostos **21a**, **21d**, **21e**, **21g**, **21h**, **21m** e **21o**, apresentaram capacidade de inibir a AChE_{hu}, enquanto os compostos **21b**, **21c**, **21h**, **21j**, **21k**, **21l**, **21n** e **21o**, apresentaram inibição contra a BChE_{hu}, ou seja, dois compostos **21h** e **21o** apresentaram atividade inibitória contra ambas as

enzimas. Entre estes, o maior percentual de inibição contra a AChE_{hu} foi apresentado pelo composto **21h** (63,2%), cujo grupamento nitro encontra-se na posição *para*.

Nota-se que a simples mudança do grupo nitro da posição *para* para a *meta* foi responsável pela vasta diferença em relação ao composto **21i**, que apresentou ausência de inibição anticolinesterásica, ou seja a posição e a natureza do substituinte demonstram influência na atividade biológica (MUGHAL et al., 2017; VILELA et al., 2018).

Um estudo realizado por Mughal e colaboradores (2017) através do método docking, demonstrou a alta atividade de inibição do composto (*Z*)-*2-(4-Isopropylbenzylidene)benzofuran-3(2H)-one* contra a BChE_{hu}, devido a interação de ligação com os resíduos de aminoácidos apolares presentes apenas no sitio ativo da BChE_{hu}. Esse fato pode justificar a inibição da enzima BChE_{hu} pelo composto **21l** (12,3%), que apresenta o grupamento isopropila, que pode apresentar a ligação com esses aminoácidos na BChE_{hu}.

Os compostos aromáticos halogenados no anel B **21c**, **21j** e **21o** (com exceção do composto **21g**), apresentaram uma maior seletividade para a enzima BChE_{hu}. De acordo com estudos anteriores, compostos contendo anéis aromáticos halogenados é responsável pelo aumento da inibição BChE_{hu} em relação a AChE_{hu} (KHOOBI et al., 2013; MANJUNATHA et al., 2017).

Os compostos **21e** e **21m**, contendo grupo metil promoveram apenas a inibição contra a AChE_{hu}. A razão para tal fato pode ser justificado pela interação entre o hidrogênio da metila e os elétrons π do anel fenila de resíduos de aminoácido da AChE_{hu}. A ligação π -H é maior nos compostos metilados (KHOOBI et al., 2013).

Os diferentes resultados de inibição sobre as enzimas anticolinesterásicas apresentados por cada composto podem estar

relacionados às diferenças estruturais entre eles, bem como as diferenças estruturais apresentadas entre as enzimas (MUGHAL et al., 2017).

No entanto, compostos que apresentaram ausência de atividade (compostos **21f** e **21i**) contra AChE_{hu} e BChE_{hu}, não devem ser ignorados, podendo ser úteis em futuros testes, a partir da inserção de novos substituintes ou a troca de posição do substituinte nos anéis fenilas. Provavelmente, a posição em que se encontra tais substituintes, fazem com que os mesmos não consigam interagir com o sítio ativo das enzimas. Essa estratégia deve ser levada em conta, uma vez que a maioria de seus análogos, demonstraram a partir dos resultados desse estudo, atividade anticolinesterásica em pelo menos em uma das enzimas (RAHIM et al., 2015).

Os resultados sugerem que os derivados indólicos apresentam potencial para o uso no tratamento da DA, uma vez que exibem atividade inibitória contra a AChE_{hu} e BChE_{hu}.

6. CONCLUSÃO

- As chalconas com grupo nitro no anel B (**18g, 18h, 18n, 18o**) e os derivados indólicos com o grupo metoxila no anel B (**21f e 21n**), apresentaram maiores atividade antioxidante entre os compostos sintetizados por métodos espectroscópicos.
- A inserção do anel indol (**21a-21o**) proporcionou um aumento de atividade antioxidante em relação as chalconas (**18g-18u**), como verificado nos métodos espectroscópicos;
- Houve uma correlação com os resultados obtidos dos derivados indólicos no teste do radical DPPH por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís e RPE (Anexo – página 224);
- Todas as chalconas apresentaram o primeiro pico de oxidação E<0,5V, podendo ser enquadradas em grupos como potenciais antioxidantes endógenos;
- Os compostos indólicos apresentaram picos de oxidação superior a 0,5V, e dessa forma, podem não ser considerados como potenciais antioxidantes endógenos, apesar de terem demonstrando atividade antioxidante por métodos espectroscópicos. A dupla presente nas chalconas pode estar diretamente relacionada com a atividade antioxidante, uma vez que os derivados indólicos, ausentes de cetona α-β insaturada, não apresentaram resultados satisfatórios.
- Com exceção dos compostos, **21f e 21i**, todos apresentaram atividade anticolinesterásica em pelo menos em uma das enzimas.
- Não foi possível inferir uma relação entre a atividade anticolinesterásica e antioxidante, uma vez que os derivados indólicos não apresentaram atividade antioxidante endógena.
- Os compostos podem ser considerados futuros protótipos para terapêutica da DA por apresentarem atividade anticolinesterásica e/ou antioxidante.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, L. T.; DA MOTA, R. V.; LAJOPLO, F. M. GENOVESE, M. I. Compostos fenólicos e capacidade antioxidant de cultivares de uvas *Vitis labrusca* L. e *Vitis vinifera* L. Ciência e Tecnologia de Alimentos, v. 27, n. 2, p. 394-400, 2007.
- Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia. Alzheimer's & Dementia*, v.12, n. 4, 2016.
- Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figure. **Alzhemer's association report**, v. 13, p. 325-373, 2017.
- ANTO, R. J.; SUKUMARANA, K. G. K.; RAOB, M.N.A.; SUBBARAJUC, V.; KUTTANA, R. Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds. **Cancer Letters**, v. 97, n. 1, p. 33-37, 1995.
- ATTARDE M.; VORA, A.; VARGHESE, A.; KACHWALA, Y. Synthesis and evaluation of chalcone derivatives for its alpha amylase inhibitory activity. **Organic Chemistry an Indian Journal**, v. 10, n. 5, 2014.
- BANDGAR, B. P.; PATIL, S. A.; GACCHE, R. N.; KORBAD, B. L.; HOTE, B. S.; KINKAR, S. N.; JALDE, S. S. Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones as possible anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p.730-733, 2010.
- BARAKAT, A.; ISLAM, M. S.; KARAM, M. A.; AL-OTHAM, Z. A. Highly enantioselective Friedel Crafts alkylation of indoles with α,β -unsaturated ketones with simple Cu(II)eoxazolineimidazoline catalysts. **Tetrahedron**, v. 69, p. 5185-5192, 2013.
- BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n.4, 2010.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, 2006.
- BERNINI, R.; BARONTINI, M.; CIS, V.; CARASTRO, I.; TOFANI, D.; CHIODO, R. A.; LUPATTELLI, P.; INCERPI, S. Synthesis and Evaluation of the Antioxidant Activity of Lipophilic Phenethyl Trifluoroacetate Esters

by In Vitro ABTS, DPPH and in Cell-Culture DCF Assays. **Molecules**, v. 23, n. 208, 2018.

BHALE, P. S. CHAVAN, H. V.; DONGARE, S. B.; SHRINGARE, S. N.; MULE, Y. B.; NAGANE, S. S.; BANDGAR. Synthesis of extended conjugated indolyl chalcones as potent anti-breast cancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, p. 1502-1507, 2017.

BIRADAR, J. S.; SASIDHAR, B. S.; PARVEEN, R. Synthesis, antioxidant and DNA cleavage activities of novel indole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 4074-4078, 2010.

BLASCO, A. J.; GONZÁLEZ, M.C.; ESCARPA, A. Electrochemical approach for discriminating and measuring predominant flavonoids and phenolic acids using differential pulse voltammetry: towards an electrochemical index of natural antioxidants. **Analytica Chimica Acta**, v. 511, p. 77 – 81, 2004.

BORGHI, M.; FERNIE, A. R.; SCHIESTI, F. P.; BOUWMEESTER, H. J. The Sexual Advantage of Looking, Smelling, and Tasting Good: The Metabolic Network that Produces Signals for Pollinators. **Trends in Plant Science**, v. 22, n. 4, p. 338-350, 2017.

BOTHA, H.; DUFFY, J. P.; WHITWELL, J. L.; STRAND, E. A.; MACHULDA, M. M.; SCHWARZ, C. G.; REID, R. I.; SPYCHALLA, A. J.; SENJEM, M. L.; JONES, D. T.; LOWE, V.; JACK, C. R.; JOSEPHS, K. A. Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech. **Cortex**, v. 69, p. 220-236, 2015.

BOVY, A.; VOS, R.; KEMPER, M.; SCHIJLEN, E.; PERTEJO, M. A.; MUIR, S.; COLIINS, G.; R. S.; VERHOEYEN, M.; HUGHES, S.; BUELGA, C.; TUNEN, A. V. High-Flavonol Tomatoes Resulting from the Heterologous Expression of the Maize Transcription Factor Genes *LC* and *Cl*. **The Plant Cell**, v. 14, n. 10, p. 2509-2526, 2002.

BRETT, C. M. A; OLIVEIRA-BRETT, A. M. Electrochemistry. **Principles, Methods and Applications**. Oxford, p. 464, 1993.

BRUS, B.; KOŠAK, U.; TURK, S.; PIŠLAR, A.; COQUELLE, N.; KOS, J.; STOJAN, J.; COLLETIER, J. P.; GOBEC, S. Discovery, biological evaluation, and crystal structure of a novel nanomolar selective butyrylcholinesterase inhibitor. **Journal Medical Chemistry**, v.57, n.19, p. 8167-8179, 2014.

- BUKHARI, S. N. A.; JASAMAI, M.; JANTAN, I.; AHMAD, W. Review of Methods and Various Catalysts Used for Chalcone Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 10, p. 73-78, 2013.
- CRAIG, L. A.; HONG, N. S.; MC DONALD, R. J. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 6, p. 1397-1409, 2011.
- CUI, M.; ONO, M.; KIMURA, H.; LIU, B. O.; SAJI, H. Synthesis and biological evaluation of indole-chalcone derivatives as β -amyloid imaging probe. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 980-982, 2011.
- DA COSTA, R. G. M.; FARIA, F. R. L.; BACK, D.; LIMBERGER, J. Synthesis of arylated chalcone derivatives via palladium cross-coupling reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 59, p. 771-775, 2018.
- DA SILVA, J. I.; MORAES, M. C.; VIEIRA, L. C. C.; CORREA, A. G.; CASS, B. Q.; CARDOSO, C. L. Acetylcholinesterase capillary enzyme reactor for screening and characterization of selective inhibitors. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 73, p. 44-52, 2013.
- DAVIES, M. J. Detection and characterization of radicals using electron paramagnetic resonance (EPR) spin trapping and related methods. **Methods**, v. 109, p. 21-30, 2016.
- DENG, J.; CHENG, W.; YANG, G. A novel antioxidant activity index (AAU) for natural products using the DPPH assay. **Food Chemistry**, v. 125, n. 4, p. 1430-1435, 2011.
- DETSI, A.; MAJDALANI, M.; KONTOGIORGIS, C. A.; LITINA, D. G.; K, P. Natural and synthetic 20 -hydroxy-chalcones and aurones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.17, n.2, 8073–8085, 2009.
- DICULESCU, V.; SANTANA, H.E.; GIL, E.S.; OLIVEIRA-BRETT, A.M. Methoxylation and glycosylation effect on the redox mechanism of citroflavones. **Electroanalysis**, v. 24, p. 1019–1026, 2012.
- EL SAYED, Y. S.; GABER, M. Studies on chalcone derivatives: Complex formation, thermal behavior, stability constant and antioxidant activity. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 137, p. 423–431, 2015.

- ESTEVÃO, M. S.; CARVALHO, C. L.; RIBEIRO, D.; COUTO, D.; FREITAS, M.; GOMES, A.; FERREIRA, L. M.; FERNANDES, E.; MARQUES, M. B. Antioxidant activity of unexplored indole derivatives: Synthesis and screening. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 11, p. 4869-4878, 2010.
- FAGGIO, C.; SUREDAB, A.; MARABITO, S.; SILVAD-SANCHES, A.; MOCANF, A.; NABAVIH, S. F.; NABAVIH, S. M. Flavonoids and platelet aggregation: A brief review. **European Journal of Pharmacology**, v. 807, p. 91-101, 2017.
- FALCO, A. de.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; REY, N. A. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.
- FERREIRA, R. Q.; GRECO, S. J.; DELARMELINA, M.; WEBER, K. C. Electrochemical quantification of the structure/antioxidant activity relationship of flavonoids. **Electrochimica Acta**, v. 163, p. 161-166, 2015.
- FISHER, A. Cholinergic modulation of amyloid precursor protein processing with emphasis on M1 muscarinic receptor: perspectives and challenges in treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 120, suppl. 1, p. 22-33, 2012.
- GLÓD, B. K.; KIERZTYN, I.; PISZCZ, P. Total antioxidant potential assay with cyclic voltammetry and/or differential pulse voltammetry measurements. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 719, p. 24-29, 2014.
- GO, M. L.; WU, X.; LIU, X. L. Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 483-499, 2005.
- GOLDE, T. E. Disease modifying therapy for AD? **Journal of Neurochemistry**, v. 99, p. 99, 689–707, 2006.
- GRANGER, A. D.; MULDER, N.; SAUNDER, A.; SABATINI, B. L. Cotransmission of acetylcholine and GABA. **Neuropharmacology**, v. 100, p. 40-46, 2016.
- GRATWICKE, J.; KAHAN, J.; ZERINZO, L.; HARIZ, M.; LIMOUSIN, P.; FOLTYNIE, T.; JAHANSNAHI, M. The nucleus basalis of Meynert: A new target for deep brain stimulation in dementia? **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 10, p. 2676-2688, 2013.

GURER-ORHAN, H.; KARAASLAN, C.; OZCAN, S.; FIRUZI, O.; TAVAKKOLI, M.; SASO, L.; ZUZEN, S. Novel indole-based melatonin analogues: Evaluation of antioxidant activity and protective effect against amyloid b-induced damage. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 24, p. 1658–1664, 2016.

HUI, Y. H.; CHEN, C. M.; XIE, Z. F. Catalytic conjugate addition of indole to α,β - unsaturated ketones by Co(ClO₄)₂·6H₂O/bis-Schiff base complexes. **Chinese Chemical Letters**, v. 23, p. 525-528, 2012.

IBQAL, H.; PRABHAKAR, V.; SANGITH, A.; CHANDRIKA, B.; BALASUBRAMANIAN, R. Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activity of ring-A-monosubstituted chalcone derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, 2014, v.23, n. 10, 2014.

JADHAV, S. A.; MANE, D. V.; SHINDE, D. B.; PARDESHI, R. K. Manganese chloridecatalysed synthesis of 3-(1H-indol-3yl)-1,3-diphenylpropan-1-ones in water under microwave irradiation method. **Heterocyclic Letters**, v. 6, n. 2, p. 283-288, 2016.

JADON, N.; NIRUPAMA, J.; ARIBAM, N. G.; CHAUHAN. Review – Monitoring of endogenous antioxidants: an electroanalytical approach. **Journal of the electrochemical society**, v. 164, n. 4, p. 266-267, 2017.

JARA-PALACIOSA, M. J.; ESCUDERO-GILETEA, M. L.; HERNANDEZ-HIERROA, M.; HEREDIAA, F. J.; HERNANZ, D. Cyclic voltammetry to evaluate the antioxidant potential in winemaking byproducts. **Talanta**, v. 165, p. 211-215, 2017.

JENSEN, B. C.; WILLIS, M.; S. The head and the heart. The Alzheimer connection. **Journal of the American college of cardiology**, v. 68, n. 22, 2016.

JI, S.; WANG, S. An expeditious synthesis of b-indolylketones catalyzed by p-toluenesulfonic acid (PTSA) using ultrasonic irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 12, p.339-343, 2005.

JIANG, J.; ZANG, S.; WANG, D. L.; TIAN, S.; YU, A.; ZHANG, Z. Determination of Antioxidant Capacity of Thiol- Containing Compounds by Electron Spin Resonance Spectroscopy Based on Cu 2+ Ion Reduction. **Talanta**, 2018.

JOUANNE, M.; RAULT, S.; VOUSIN-CHIRET, A.; Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development

of novel therapeutic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 139, p. 153-167, 2017.

KARAASLAN, C.; KADRI, H.; COBAN, T.; SUZEN, S.; WESTERLL, A. D. Synthesis and antioxidant properties of substituted 2-phenyl-1H-indoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 2671-2674, 2013.

KHABAZZADE, H.; KERMANY, E. T.; EGHBALI, M. CS2.5H0.5PW12O40-catalyzed conjugate addition of indole to a, b-unsaturated ketones. **Arabian Journal of Chemistry**, v.9, p. 659-662, 2016.

KHOOBI, M.; ALIPOUR, M.; SAKHTEMAN, A.; NADRI, H.; MORADI, A.; GHANDI, M.; EMAMI, S.; FOROUMADI, A.; SHAFIEE, A. Design, synthesis, biological evaluation and docking study of 5-oxo-4,5-dihydropyrano[3,2-c]chromene derivatives as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 68, p. 260-269, 2013.

KONRATH, E. L.; PASSOS, C. S.; KLEIN-JUNIOR, L. C.; HENRIQUES, A. T. Alkaloids as a source of potential anticholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, p. 1-25, 2013.

KORCZYN, A. D. Why have we Failed to Cure Alzheimer's Disease? **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 29, n.2, p. 275-282, 2012.

LATTA, C. H.; BROTHERS, H. M.; WILCOOK, D. M. Neuroinflammation in alzheimer's disease; a source of heterogeneity and target for personalized therapy. **Neuroscience**, v. 302, p. 103-111, 2015.

LI, D.; SUN-WATERHOUSE, D.; WANG, Y.; QUIAO, X.; CHEN, Y.; LI, F. Interactions of Some Common Flavonoid Antioxidants. **Food Science**, p. 1-6, 2018.

LINO,F.M.A.; SÁ, A.L.Z.; TORRES, I.M.S.; ROCHA, M.L.; DINIS, T.C.P.; GHEDINI,P.C.; SOMERSET, V.S.; GIL, E.S. Voltammetric and spectrometric determination of antioxidant capacity of selected wines, **Electrochimical Acta**, v.128,p. 25–31,2014.

LUZIA, D. M. M.; JORGE, N. Atividade antioxidante do extrato de sementes de limão (*Citrus limon*) adicionado ao óleo de soja em teste de estocagem acelerada. **Química Nova**, v. 32, n. 4, 2009.

MACÊDO, I. Y. L.; GARCIA, L. F.; NETO, J. R. O.; LEITE, K. C. S.; FERREIRA V. S.; GHEDINI, P. C.; GIL, E. S. Electroanalytical tools for

antioxidant evaluation of red fruits dry extracts. **Food Chemistry**, v. 217, p. 326–331, 2017.

MAITI, G. KUNDU, P. Antimony trichloride – catalyzed indoles addition of inndoles to the α,β -unsaturated ketones. **Synthetic Communications**, v. 37, n. 14, p. 2309-2316, 2007.

MANJUNATHA, K. S.; MANU, C. P.; SATYANARAYAN, N. D.; VINAY, K. N.; VINEETHA, M. S.; SUNIL-MORE, S. Acetylcholinesterase inhibitory effect of *3-(1H-indol-3-ly)-1-3-diphenylpropan-1-one* derivates. **Asian Journal of pharmaceutical and clinical research**, v. 10, n. 8, 2017.

MARIÑO, P. A.; PEREIRA, D. B.; SANTI, G.; SOUZA, R. O. de.; FAORO, D.; OLIVEIRA, L. F. S. de.; MACHADO, M. M.; PAULA, F. R. In vitro and in silico toxicity evaluation of bioactive 4'-aminochalcone derivatives. **Drug and Chemical Toxicology**, p. 1-6, 2015.

MASAGALLI, J. N.; MAHADEVAN, K. M.; JAYADEVAPPA, H.; HARISHKUMAR, H. N.; GANALU, R.; NAGARAJA, P. Synthesis and in vitro cytotoxicity study of *3-(1H-indol-3-yl)-1,3diphenylpropan-1-ones*. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 6, p. 2880-2889, 2014.

MATHEW, B.; ADENIYI, A. A.; JOY, M.; MATHEW, G. E.; PILLAY, A. S.; SUDARSANAKUMAR, C.; SOLIMAN, M. E. S.; SURESH, J. Anti-oxidant behavior of functionalized chalcone-a combined quantum chemical and crystallographic structural investigation. **Journal of Molecular Structure**, n. 1146, p. 301-308, 2017.

MAYDT, D.; SPIRT, S. D.; MUSCHELKNAUTZ, C.; STAHL, W.; MULLER, T. J. J. Chemical reactivity and biological activity of chalcones and other α,β -unsaturated carbonyl compounds. **Xenobiotica**, v. 43, n.8, p: 711-718, 2013.

MIASNICKOV, A. A.; CHEN, J. C.; WEINBERGER, N. M. Specific auditory memory induced by nucleus basalis stimulation depends on intrinsic acetylcholine. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 90, n. 2, p. 443-454, 2008.

MIN, K.; EBELER, S. E. Flavonoid effects on DNA oxidation at low concentrations relevant to physiological levels. **Food Chemical Toxicology**, v.46, n.1, p.96-104, 2008.

MIRONCZUK-CHODAKOWSKA, I.; WITKOWSKA, A. M.; ZUJKO, M. E. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. **Advances in Medical Sciences**, v. 63, p. 68-78, 2018.

- MIRZAEI, H.; SHOKRZADEH, M.; MODANLOO, M.; ZIAR, A.; RIAZI, G. H.; EMAMI, S. New indole-based chalconoids as tubulin-targeting antiproliferative agents. **Bioorganic Chemistry**, v. 75, n. 6, p. 89-89, 2017.
- MOHAMED, T., SHAKERI, A.; RAO, T. T. Amyloid cascade in Alzheimer's disease: Recent advances in medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 73, p. 113-258, 2016.
- MUGHAL, E. U.; SADIQ, A.; MURTAZA, S.; RAFIQUE, H.; ZAFAR, N.; RIAZ, T.; KHAN, A.; HAMEED, A.; KHAN, K. M. Synthesis, structure-activity relationship and molecular docking of 3-oxoaurones and 3-thioaurones as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 1, p. 100-106, 2017.
- MURTI, Y.; GOSWAMI, A.; MISHRA, P. Synthesis and antioxidant activity of some chalconas and flavonoids. **International Journal of PharmTech Research**, v. 5, n. 2, p. 811-818, 2013.
- MUSA, K. H.; ABDULLAH, A.; HAIQI, A. Determination of DPPH free radical scavenging activity: Application of artificial neural networks. **Food Chemistry**, v. 194, p. 705-711, 2016.
- NETO, J. R. O.; OLIVEIRA T. S.; GHEDINI, P. C.; VAZ, B. G.; GIL, E. S. Antioxidant and vasodilatory activity of commercial beers. **Journal of Functional Foods**, v. 34, p. 130–138, 2017.
- NG, Y. P.; OR, T. C. T.; IP, N. Y. Plant alkaloids as drug leads for Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**, v. 89, p. 260-270, 2015.
- NYANHONGO, G. S.; SYGMUND, C.; LUDWIG, R.; PRASETYO, E. N.; GUEBITZ, G. M. An antioxidant regenerating system for continuous quenching of free radicals in chronic wounds. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 83, n. 3, p. 396-404, 2013.
- OLIVEIRA-NETO, J. R.; REZENDE, S. G.; LOBÓN, G. S.; GARCIA, T. A.; MACEDO, I. Y. L.; GARCIA, L. F.; ALVES, V. F.; TORRES, I. M. S.; SANTIAGO, M. F.; SCHMIDT, F.; GIL, E. S. Electroanalysis and laccase-based biosensor on the determination of phenolic content and antioxidant power of honey samples. **Food Chemistry**, v. 237, p. 1118-1123, 2017.
- OTAEQUI-ARRAZOLA, A.; AMIANO, P.; ELBUSTO, A.; URDANETA, E.; MARTÍNEZ-LAGE, P. Diet, cognition and Alzheimer's disease: food for thought. **European Journal of nutrition**, v.53, n.1, p.1-23, 2013.

- ÖZTASKIN, N.; TASLIMI, P.; MARAS, A.; GULCIN, I.; GOKSU, S. Novel antioxidant bromophenols with acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitory actions. **Bioorganic chemistry**, v. 74, p. 104-114, 2017.
- PAN, L.; TAN, J.; HOU, J.; HUANG, S. L.; GU, L. Q.; HUANG, Z. S. Design, synthesis and evaluation of isaindigotone derivatives as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 3790-3793, 2008.
- PATNAIK, N. Cure for Alzheimer's Disease. **World Journal of Neuroscience**, v. 5, p. 328-330, 2015.
- PEREIRA, D. M.; FERRERES, F.; OLIVEIRA, J. M.; GASPAR, L.; FARIA, J.; VALENTÃO P.; SOTOMAYOR, M.; ANDRADE, P. B. Pharmacological effects of Catharanthus roseus root alkaloids in acetylcholinesterase inhibition and cholinergic neurotransmission. **Phytomedicine**, v. 17, n.8/9, p. 646-652, 2010.
- PERSSON, T.; POPESCU, B. O.; CEDAZO-MINGUEZ, A. Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Why Did Antioxidant Therapy Fail? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, p.1-11, 2014.
- PEZZEMENTI, L.; F, NACHON.; A, CHATONNET. Evolution of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase in the Vertebrates: An Atypical Butyrylcholinesterase from the Medaka Oryzias latipes, **PlosOne**, v.6, n.2, 2011.
- PINCHUK, I.; SHOVAL, H.; DOTAN, Y.; LICHTENBERG, D. Evaluation of antioxidants: scope, limitations and relevance of assays. **Chemistry and Physics of lipids**, v. 165, n. 6, p. 638-647, 2012.
- POLAK, J.; BARTOSZEK, M.; STANIMIROVA, I. A study of the antioxidant properties of beers using electron paramagnetic resonance. **Food Chemistry**, v. 141, p. 3042-3049, 2013.
- POLYAKOV, N. E.; LESHINA, T. V.; KONOVALOVA, T. A.; KISPERT, L. D. Carotenoids as scavengers of free radicals in a Fenton reaction: antioxidants or pro-oxidants? **Free Radical Biology and Medicine**, n. 31, v. 3, p. 398-404, 2001.
- PROCHAZKOVÁ, D.; BOUSOVÁ, I.; WILHELMOVÁ, N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. **Fitoterapia**, v. 82, n.4, p. 513-521, 2011.

- PUNDIR, C. S.; CHAUHAN, N. Acetylcholinesterase inhibition-based biosensors for pesticide determination: A review. **Analytical Biochemistry**, v. 429, n. 1, p. 19–31, 2012.
- RAFFA, D.; MAGGIO, B.; RAIMONDI, M. V.; PLESCIA, F.; DAIDONE, G. Recent discoveries of anticancer flavonoids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 213-228, 2017.
- RAHIM, F.; JAVED, M. T.; ULLAH, H.; TAHA, M.; SHRAF, M.; AIN, Q.; KHAN, F.; MIRZA, S.; KHAN, K. M. Synthesis, molecular docking, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of thiazole analogs as new inhibitors for Alzheimer disease. **Bioorganic Chemistry**, v. 62, p. 106-116, 2015.
- RAJENDRAN, P.; NANDAKUMAR, N.; RENGARAJAN, T.; PALANISWAMI, R.; GNANADHAS, E. N.; LAKSHMINARASAIAH, U.; GOPAS, J.; NISHIGAKI, I. Antioxidants and human diseases. **Clinica Chimica Acta**, v. 436, p.332–347, 2014.
- RAKVIN, B.; CARIC, D.; KVEDER, M. Enhanced accuracy of the microwave field strength measurement in a CW-EPR by pulsed modulation technique. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 287, p. 123-127, 2018.
- RAMALHO, V. C.; JORGE, N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, 2006.
- RAPOORT, S. I.; NELSON, P. T. Biomarkers and evolution in Alzheimer disease. **Progress in Neurobiology**, v. 95, p. 510-513, 2011.
- REDDY, A. V.; RAVINDER, K.; GOUD, T. V.; KRISHNAIAH, P.; RAJU, T. V.; VENKATESWARLU, Y. Bismuth triflate catalyzed conjugate addition of indoles to α,β -enones. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 6257–6260, 2003.
- RIHAM, F.; ULLAH, H.; TAHA, M.; WADOOD, A.; JAVED, M. T.; REHMAN, W.; NAWAZ, M.; ASHRAF, M.; ALI,M.; SAJID, M.; ALI, F.; KHAN, M. N.; KHAN, K. M. Synthesis and in vitro acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of hydrazide based Schiff bases. **Bioorganic Chemistry**, v. 68, p. 30-40, 2016.
- RIVEST, S. Regulation of innate imunne response in the brain. **Nature Reviews Immunology**, v. 9, n. 6, p. 429-439, 2009.
- RUANWAS, P.; CHANTRAPROMMA, FUN, H. Synthesis, Characterization, Antioxidant, and Antibacterial Activities of 2-

Aminochalcones and Crystal Structure of (2E)-1-(2-aminophenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)-2-propen-1-one. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v. 609, p. 126-139, 2015.

SÁ, M. A A.L.Z.; TORRES, I.M.S.; ROCHA, M.L.; DINIS, T.C.P.; GHEDINI,P.C.; SOMERSET, V.S.; GIL, E.S. Voltammetric and spectrometric determination of antioxidant capacity of selected wines, **Electrochimical Acta**, v.128,p. 25–31,2014.

SANTOS, L. B.; DE SOUZA, M. T. F.; PAULINO, A. T.; GARCIA, E. E.; NOGAMI, E. M.; GARCIA, J. C.; DE SOUZA, N. E. Determination of aluminum in botanical samples by adsorptive cathodic stripping voltammetry as Al-8-hydroxyquinoline complex. **Microchemical Journal**, v. 112, p. 50–55, 2014.

SCOTTI, L.; SCOTTI, M. T.; CARDOSO, C.; PAULETTI, P.; CASTRO-GAMBOA, I.; BOLZANI, V. da S.; VELASCO, M. V. R.; MENEZES, C. M. de S.; FERREIRA, I. E. Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante visando ao uso cosmético. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n.2, 2007.

SEmenok, D.; KLETSKOV, A.; DIKUSAR, E.; POTKIN, V.; LUKIN, O. Efficient synthesis of chalcone-40 -sulfonyl chlorides and fluorides. **Tetrahedron Letters**, v. 59, p. 372-374, 2018.

SERRANO-POZO, A.; FROSCH, M. P.; MASLIAH, E.; HYMAN, B. T. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 1, n. 1, p. 1–23, 2011.

SHAH, M. S.; KHAN, S. U.; EJAZ, S. A.; AFRIDI, S.; RIZVI, S. U. M.; NAJAM-UL-HAQ, M.; IQBAL, J. Cholinesterases inhibition and molecular modeling studies of piperidyl-thienyl and 2-pyrazoline derivatives of chalcones. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 482, p. 615-624, 2017.

SHARMA, V.; KUMAR, P.; PATHAK, D. Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 47, p. 491, 2010.

SHEN, Z.; JI, S.; WANG, S.; FEI, X. A novel base-promoted synthesis of b-indolylketones via a three-component condensation under ultrasonic irradiation. **Tetrahedron**, v. 61, p. 10552–10558, 2005.

SHENVI, S., KUMAR, K., HATTI, K. S., RIJESH, K., DIWAKAR, L., & REDDY, G. C. Synthesis, anticancer and antioxidant activities of 2,4,5-trimethoxy chalcones and analogues from asaronaldehyde: Structure-activity relationship. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, 435–442, 2013

SILVEIRA, C. C.; MENDES, S. R.; SOARES, J.; VICTORIA, F. N.; MARTINEZ, D. M. SAVEGNAGO, L. Synthesis and antioxidant activity of new C-3 sulfenyl indoles, **Tetrahedron Letters**, v. 54, p. 4926-4929, 2013.

SIMIC, G.; LEKO, B. M.; WRAY, S.; HARRINGTON, C.; DELALLE, I.; MILOSEVI, N. J.; BADAZONA, D.; BUEE, L.; SILVA, R.; GIOVANNI, G. D.; WISCHIK, C.; HOF, P. R. Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. **Biomolecules**, v. 6, n. 6, p. 2-28, 2016.

SIVAKUMAR, P. M.; PRABHAKAR, P. K.; DOBLE, P. K. Synthesis, antioxidant evaluation, and quantitative structure–activity relationship studies of chalcones. **Medical Chemistry Research**, v. 20, p. 482–492, 2011.

STOLC, S. Indole derivatives as neuroprotectants. **Life Sciences**, v. 65, n. 1809, p. 1943-1950, 1999.

TAJAMMAL, A.; BATool, M.; RAMZAN, A.; SAMRA, M. M.; MAHNOOR, I.; VERPOORT, F.; IRFAN, A.; AL SEHEMI, A. G.; MUNAWAR, M. A.; BASRA, M. A. R. Synthesis, antihyperglycemic activity and computational studies of antioxidant chalcones and flavanones derived from 2,5 dihydroxyacetophenone. **Journal of Molecular Structure**, v. 1148, n.3, p. 512-520, 2017.

TAMSKI, M. A.; DALE, M. W.; BREEZE, B. G.; MACPHERSON, J. V.; UNWINB, P. R.; NEWTONA, M. E. U. Quantitative measurements in electrochemical electron paramagnetic resonance. **Electrochimica Acta**, v. 213, p. 802-810, 2016.

TERPIN, P.; CEH, B.; ULRIH, N. P.; ABRAMOVI, H. Studies of the correlation between antioxidant properties and the total phenolic content of different oil cake extracts. **Industrial Crops and Products**, v. 39, p. 210 – 217, 2012.

VANANGAMUDI, G.; SUBRAMANIAN, M.; THIRUNARAYANAN, G. Synthesis, spectral linearity, antimicrobial, antioxidant and insect

antifeedant activities of some 2,5-dimethyl-3-thienyl chalcones. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 1254–1266, 2017.

VANZOLINI, K.; JIANG, Z.; ZHANG, X.; VIEIRA, L. C. C.; CORREA, G.; CARDOSO, C. L. CASS, Q. B.; MOADDEL, R. Acetylcholinesterase immobilized capillary reactors coupled to protein coated magnetic beads: A new tool for plant extract ligand screening. **Talanta**, v. 116, p. 6447-652, 2013.

VASSALE, C.; MASINI, S.; CARPEGGIANI, C.; L'ABBATE, A.; BONI, C.; ZUCCHELLI, G. C. In vivo total antioxidant capacity: comparison of two different analytical methods. **Clinical Chemistry Laboratory Medicinal**, v.42, n. 1, p. 8-9, 2004.

VILELA, A. F. L.; Da SILVA, J. I.; VIEIRA, L. C. C.; BERNASCONI, G. C. R.; CORREA, A. G.; CASS, Q. B.; CARDOSO, L. C. Immobilized cholinesterases capillary reactors on-flow screening of selective inhibitors. **Journal of Chromatography B**, v. 968, p. 87-93, 2014.

VILELA, A. F. L.; SEIDL, C.; DE LIMA, J. M.; CARDOSO, C. L. An improved immobilized enzyme reactor-mass spectrometry-based label free assay for butyrylcholinesterase ligand screening. **Analytical Biochemistry**, v. 549 p. 53–57, 2018.

WANG, L.; WANG, Y.; TIAN, Y.; SHANG, J.; SUN, X.; CHEN, H.; WANG, H.; TAN, W. Design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of chalcone-rivastigmine hybrids as cholinesterase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 360-371, 2017.

WANG, T.; LI, Q.; BI, K. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 1, p. 12-23, 2017.

WANG, X.; XING, W.; TANG, G.; HONG, N.; HU, W.; ZHAN, J.; SONG, L.; YANG, W.; HU, Y. Synthesis of a novel sulfur-bearing secondary antioxidant with a high molecular weight and its comparative study on antioxidant behavior in polypropylene with two commercial sulfur-bearing secondary antioxidants having relatively low molecular weight. **Polymer Degradation and Stability**, v. 98, n. 11, p. 2391-2398, 2013.

WATANABE, H.; VELMURUGAN, J.; MIRKIN, M. V.; SVIRSKY, M. A.; LALWANI, A. K.; LLINAS, R.R. Scanning electrochemical microscopy

- as a novel proximity sensor for atraumatic cochlear implant insertion. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 61, n. 6, p. 1822-1832, 2014.
- WOJTUNIK-KULESZAA, K. A.; ONISZCZUKA, A.; ONISZSZUKA, T.; WAKSMUNDZKA-HAJNOS, M.; The influence of common free radicals and antioxidants on development of Alzheimer's Disease. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 78, p. 39-49, 2016.
- YANAGAWA, Y.; HIDAIDE, S.; MATSUMOTO, M.; TOGASHI, H. Rapid induction of redd1 gene expression in macrophages in response to stress-related catecholamines. **Immunology letters**, v. 158, n. 1-2, p. 10-115, 2014.
- YU, C. J.; LIU, C. J. Conjugate Addition of Indoles to α,β -Unsaturated Ketones Using a Brønsted Acid Ionic Liquid as an Efficient Catalyst. **Molecules**, v. 14, p. 3222-3228, 2009.
- ZANG, S.; TIAN, S.; JIANG, J.; HAN, D.; YU, X.; WANG, K.; LI, D.; LU, D.; YU, A.; ZHANG, Z. Determination of antioxidant capacity of diverse fruits by electron spin resonance (ESR) and UV-vis spectrometries. **Food Chemistry**, v. 221, p. 1221–1225, 2017.
- ZIYATDINOVA, G.; SNEGUREVA, Y.; BUDNIKOV, H. Novel approach for the voltammetric evaluation of antioxidant activity using DPPH-modified electrode. **Electrochimica Acta**, v. 247, p. 97-106, 2017.

8. ANEXOS

Figura 20 - Cromatograma de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona* (**18g**)

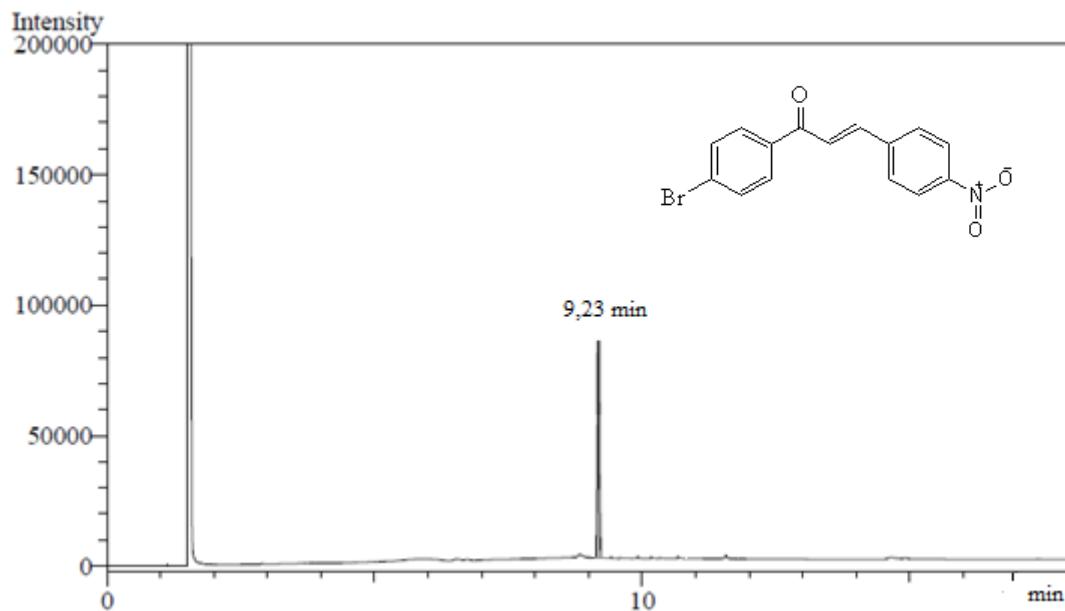


Figura 21 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona* (**18g**)

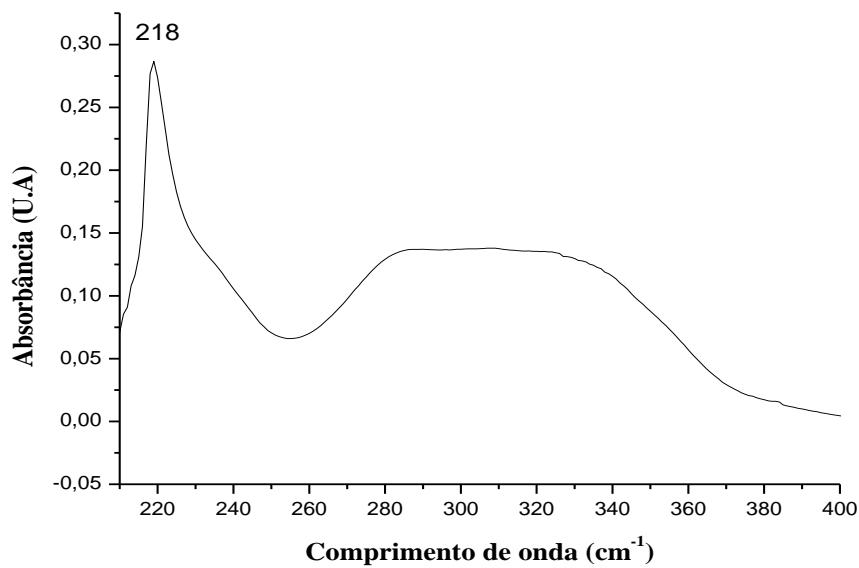


Figura 22 - Espectro de absorção na região de infravermelho *de (E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (18g)*

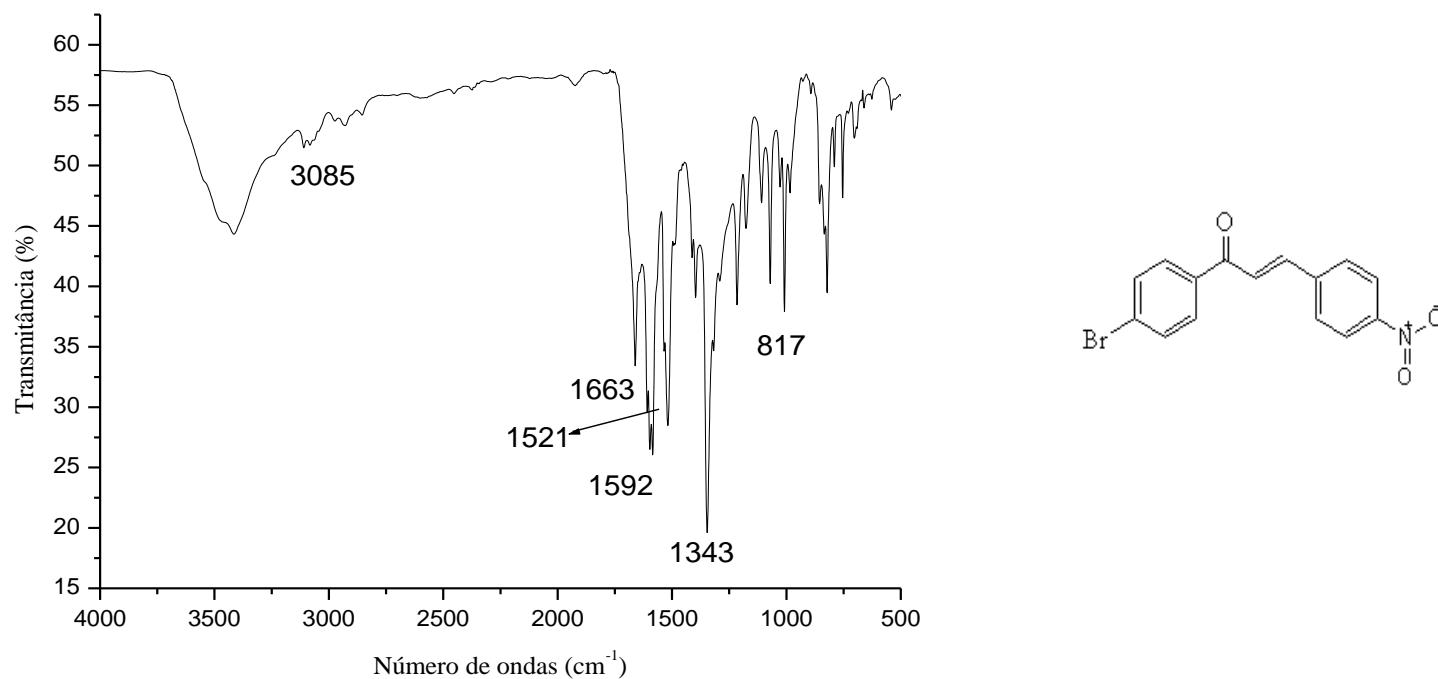


Figura 23 - Espectro de RMN ^1H de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**18g**) (CDCl_3 , 500 MHz)

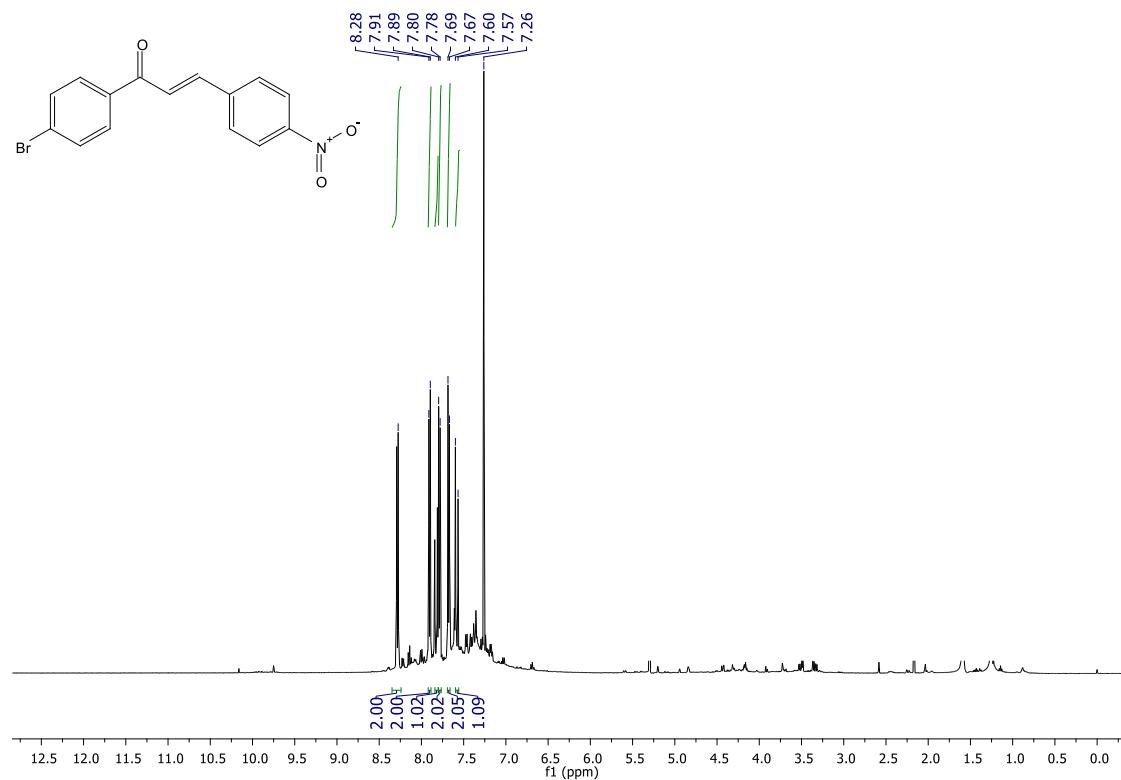


Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**18g**) (CDCl_3 , 126 MHz).

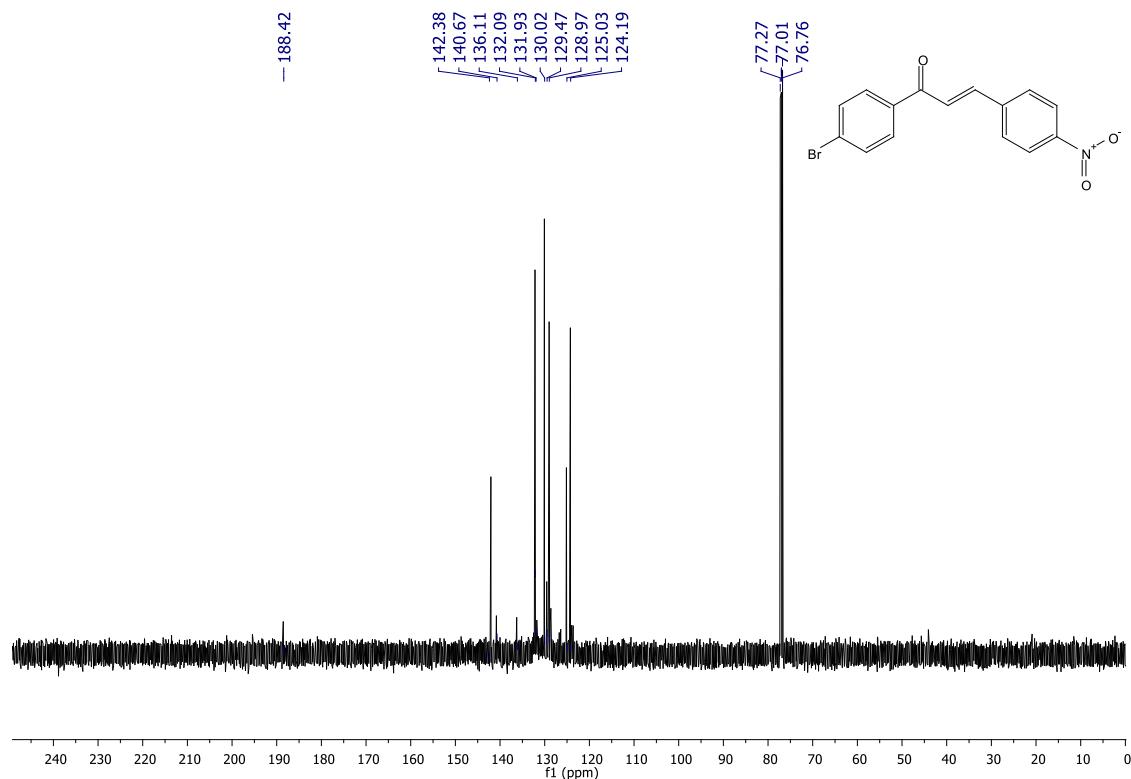


Figura 25 - Cromatograma de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona* (**18h**)

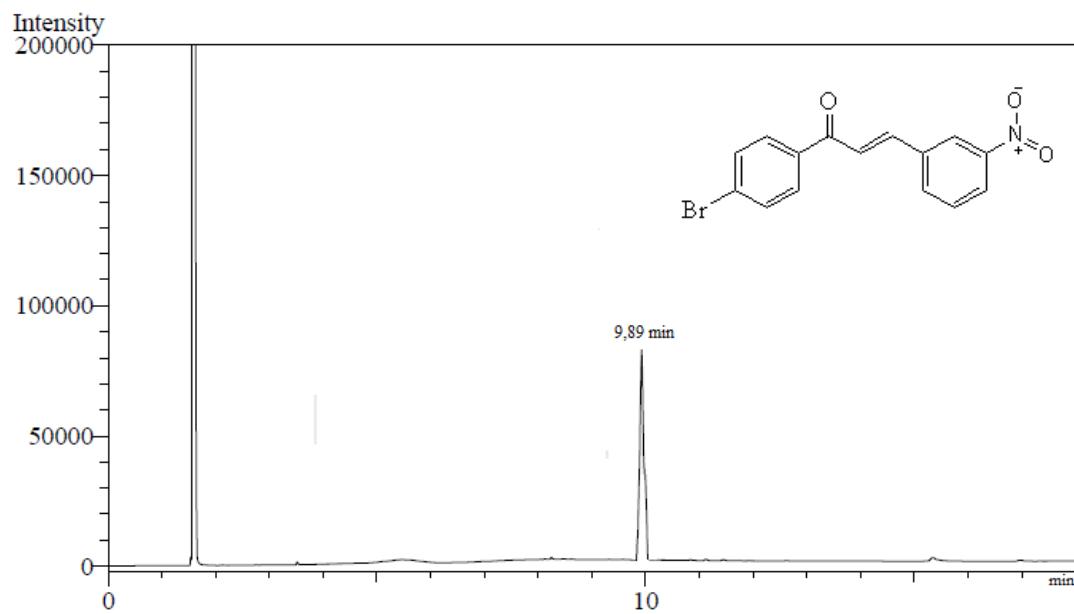


Figura 26 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona* (**18h**)

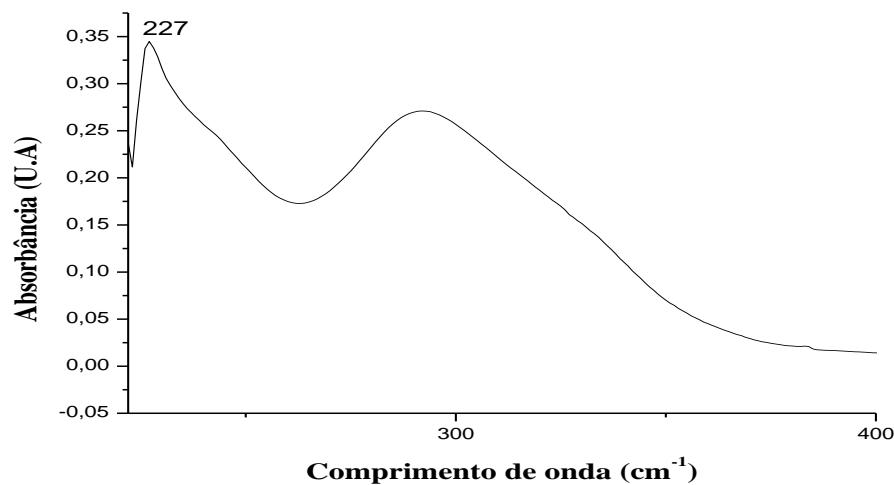


Figura 27 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona* (**18h**)

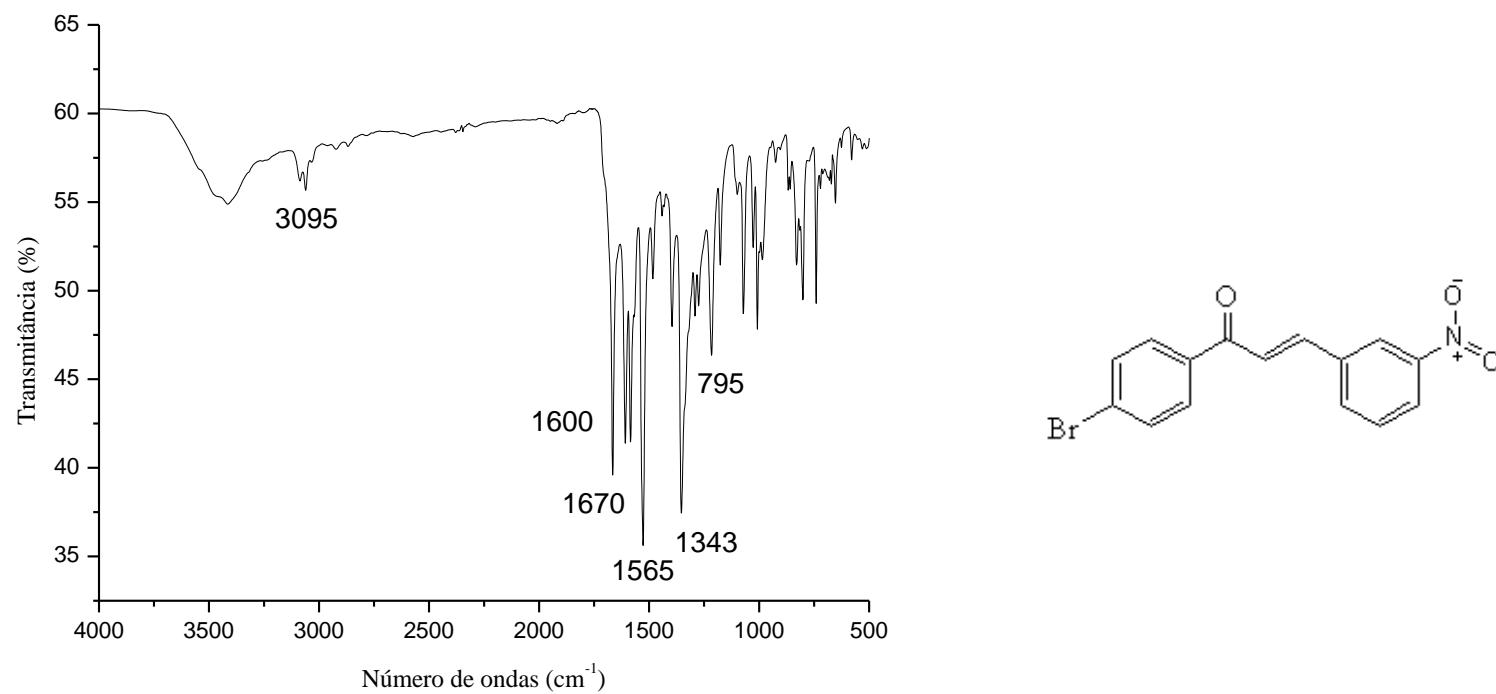


Figura 28 - Espectro de RMN ^1H de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**18h**) (CDCl_3 , 500 MHz).

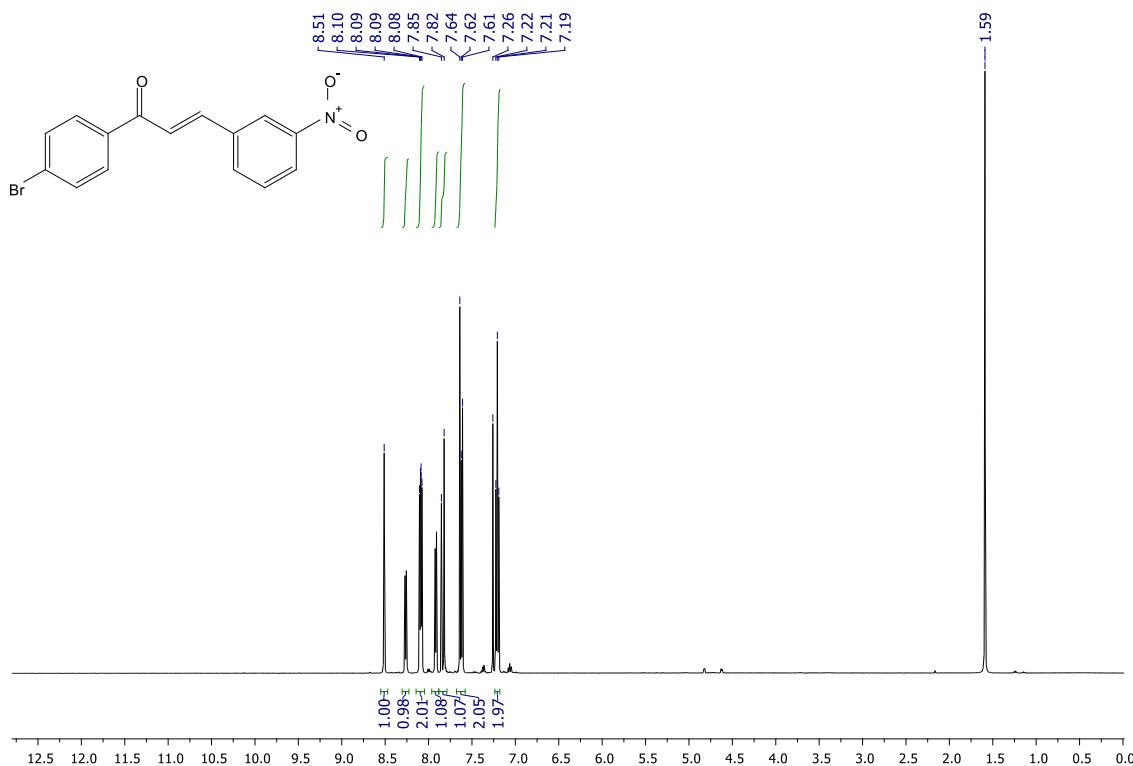


Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**18h**) (CDCl_3 , 126 MHz).

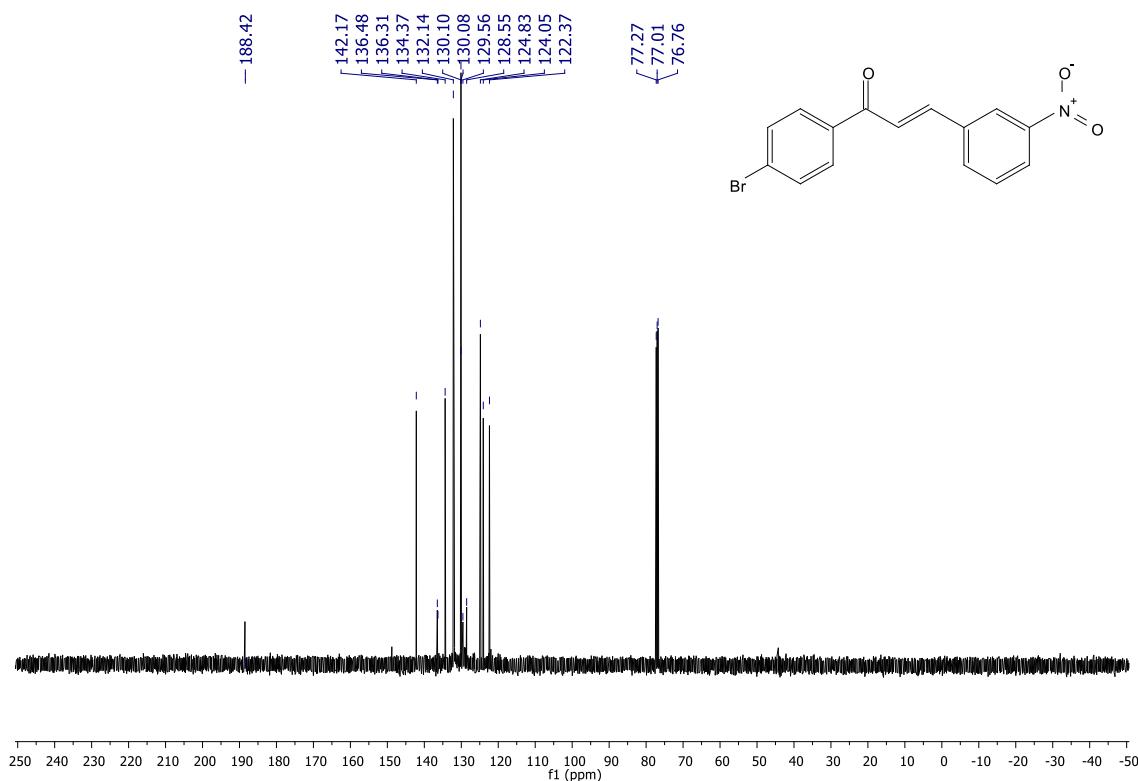


Figura 30 - Cromatograma de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona* (**18i**)

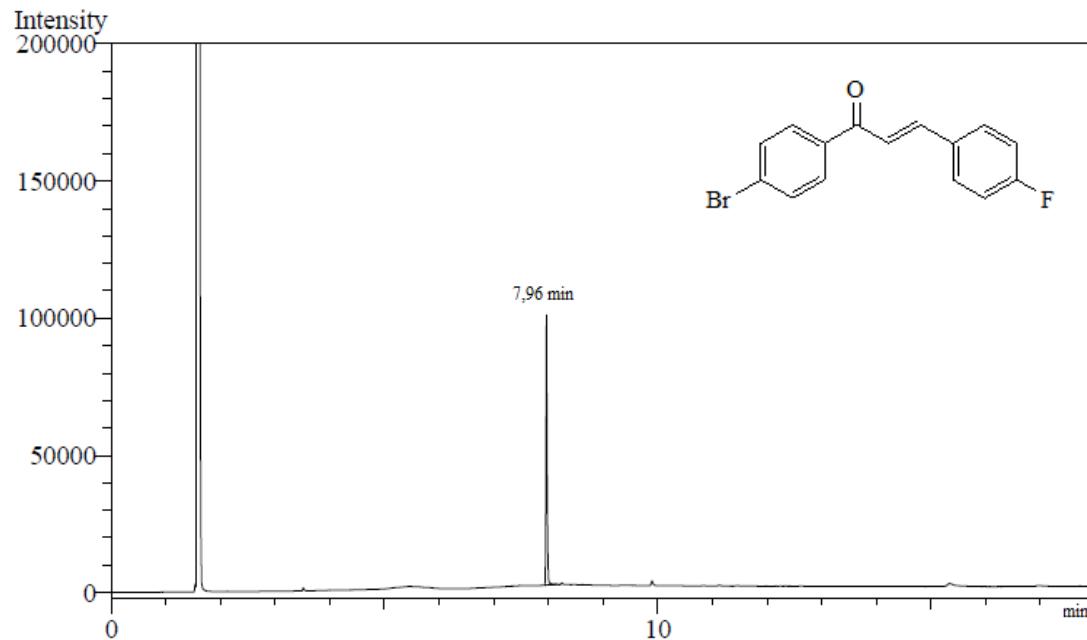


Figura 31 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona* (**18i**)

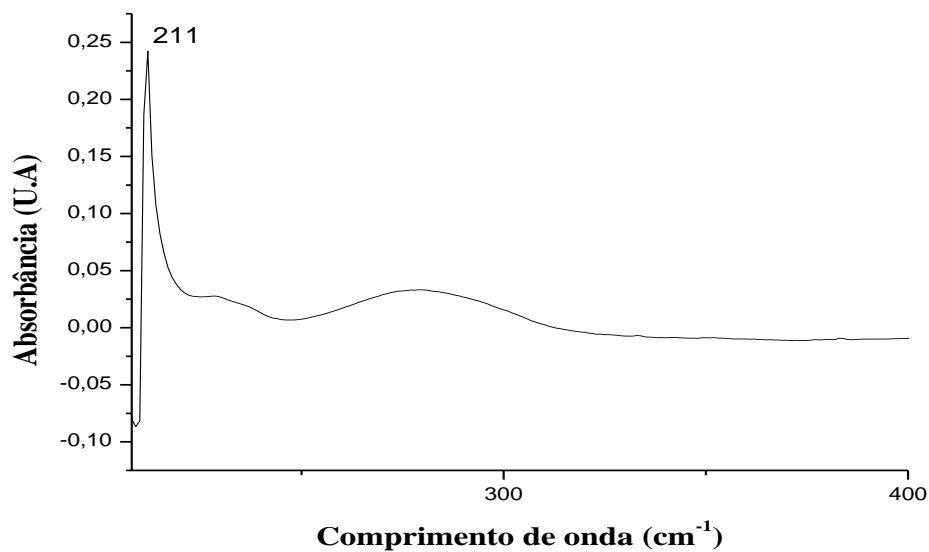


Figura 32 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona* (**18i**)

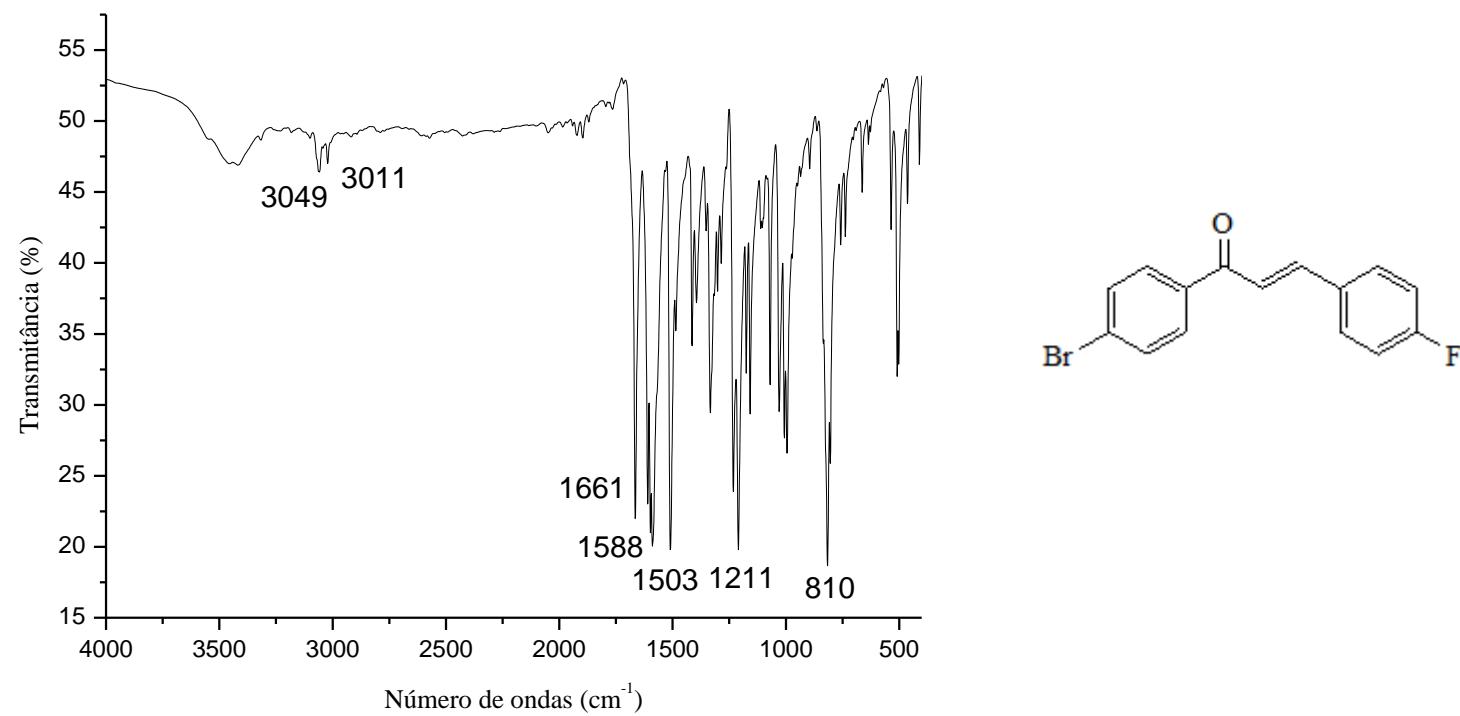


Figura 33 - Espectro de RMN ^1H de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (**18i**) (CDCl_3 , 500 MHz).

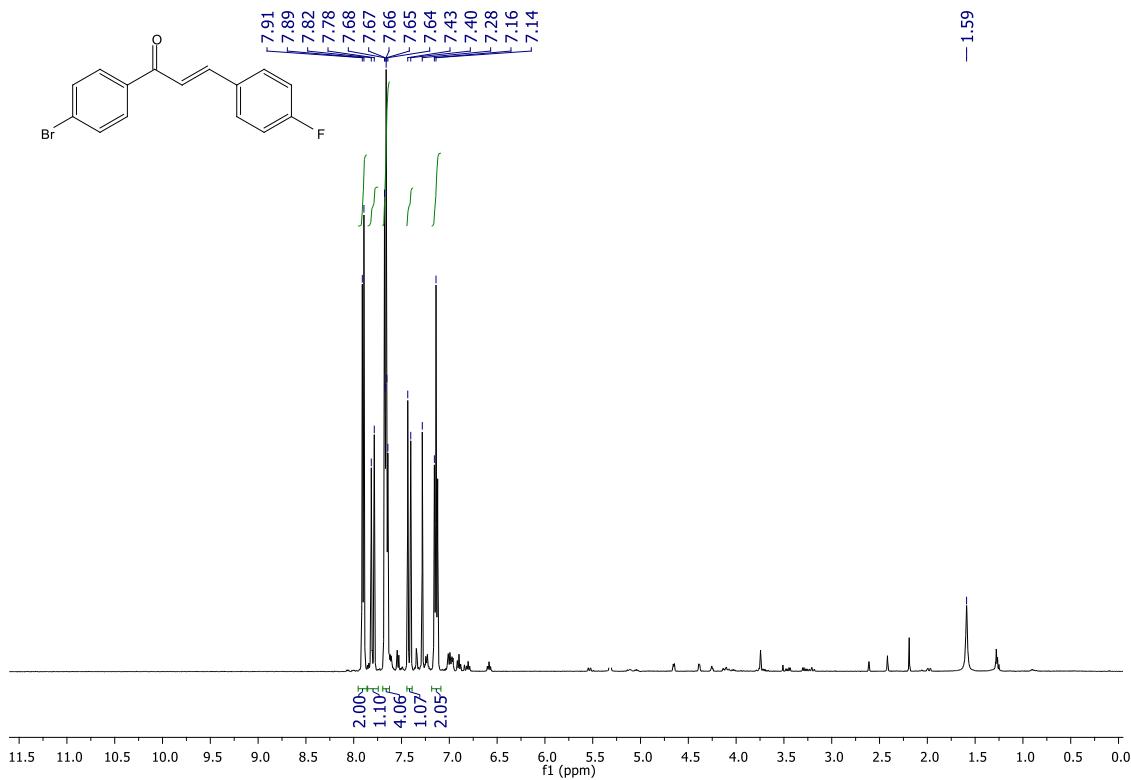


Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (**18i**) (CDCl_3 , 126 MHz).

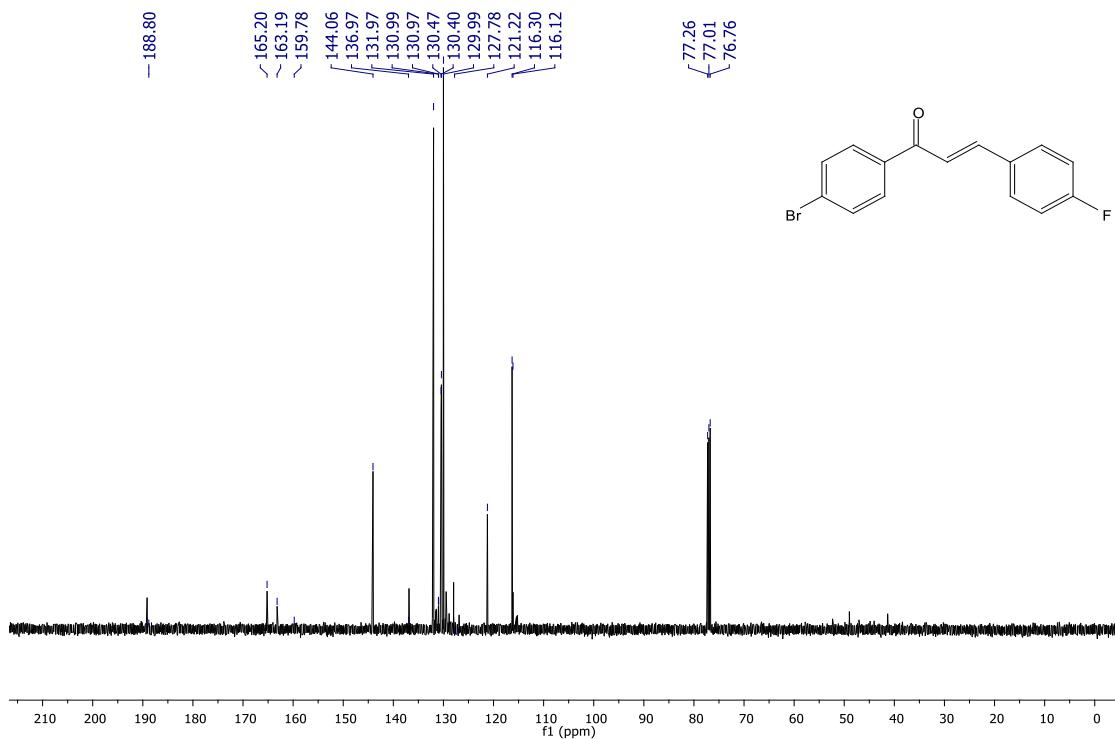


Figura 35 - Cromatograma de *(E)-1-(4-bromofenil)-3 fenilprop-2-en-1-ona (18j)*

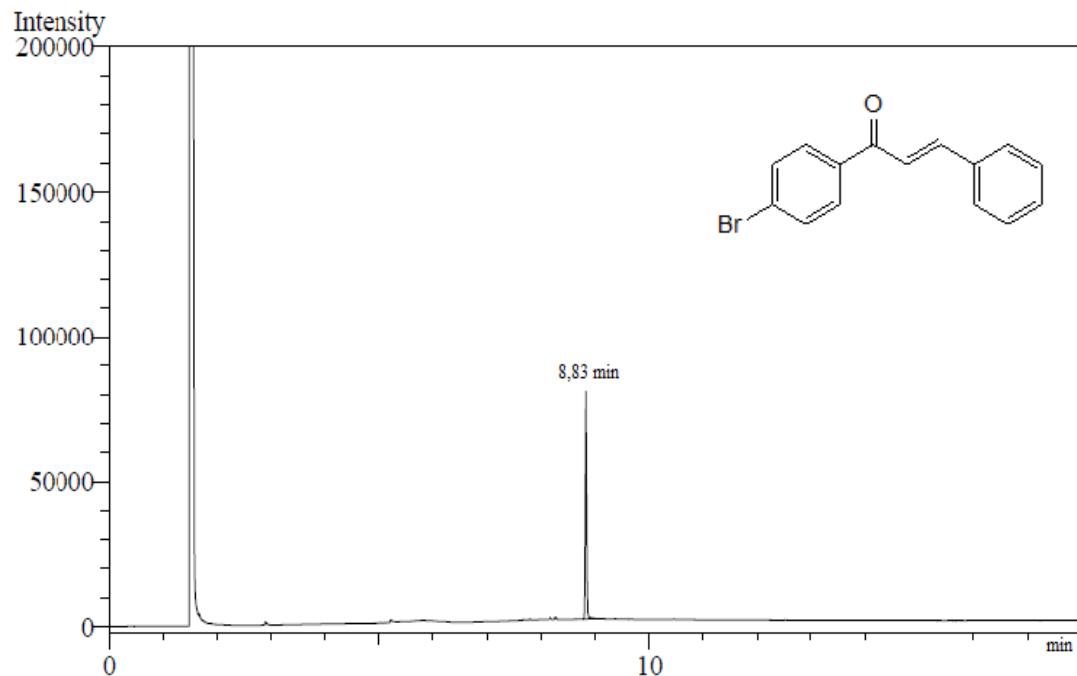


Figura 36 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(E)-1-(4-bromofenil)-3 fenilprop-2-en-1-ona (18j)*

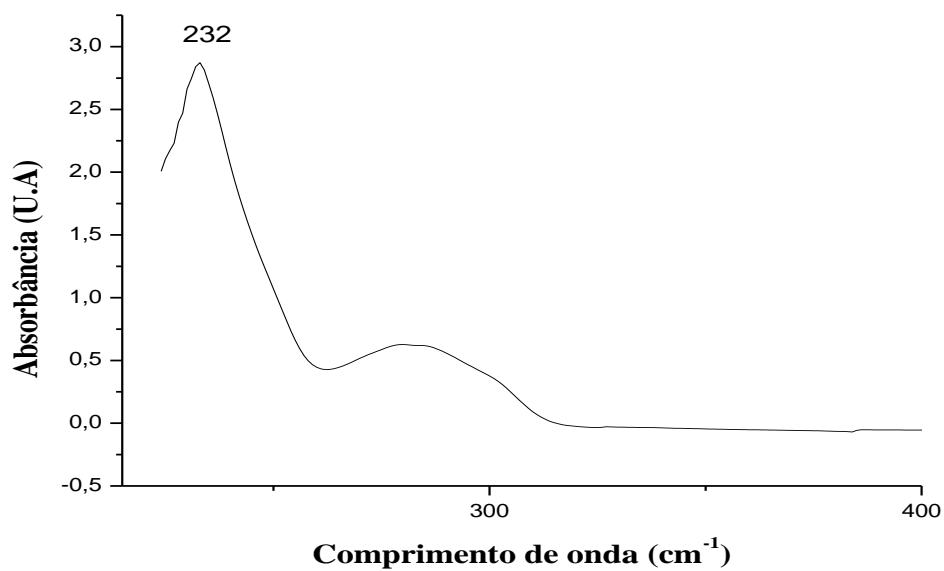


Figura 37 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3 fenilprop-2-en-1-ona (**18j**)

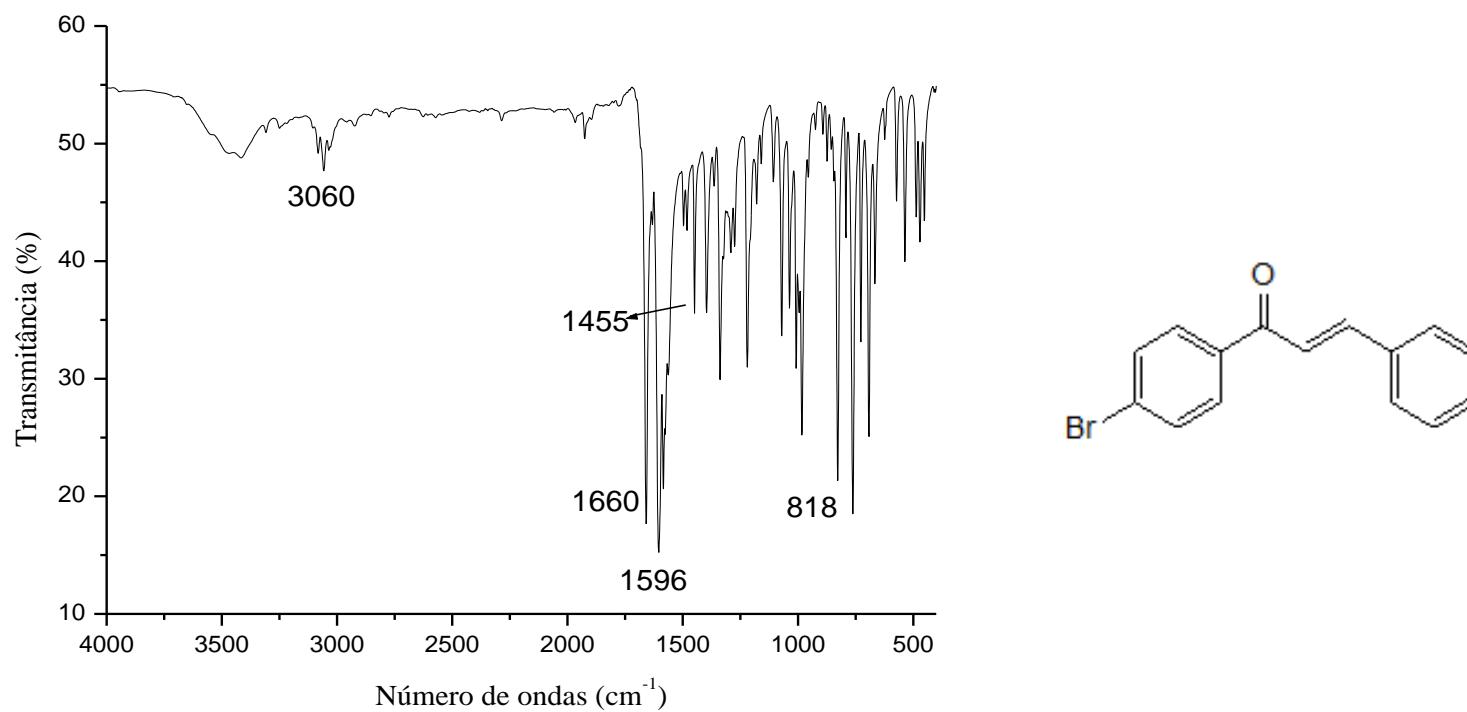


Figura 38 - Espectro de RMN ^1H de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (**18j**) (CDCl_3 , 500 MHz).

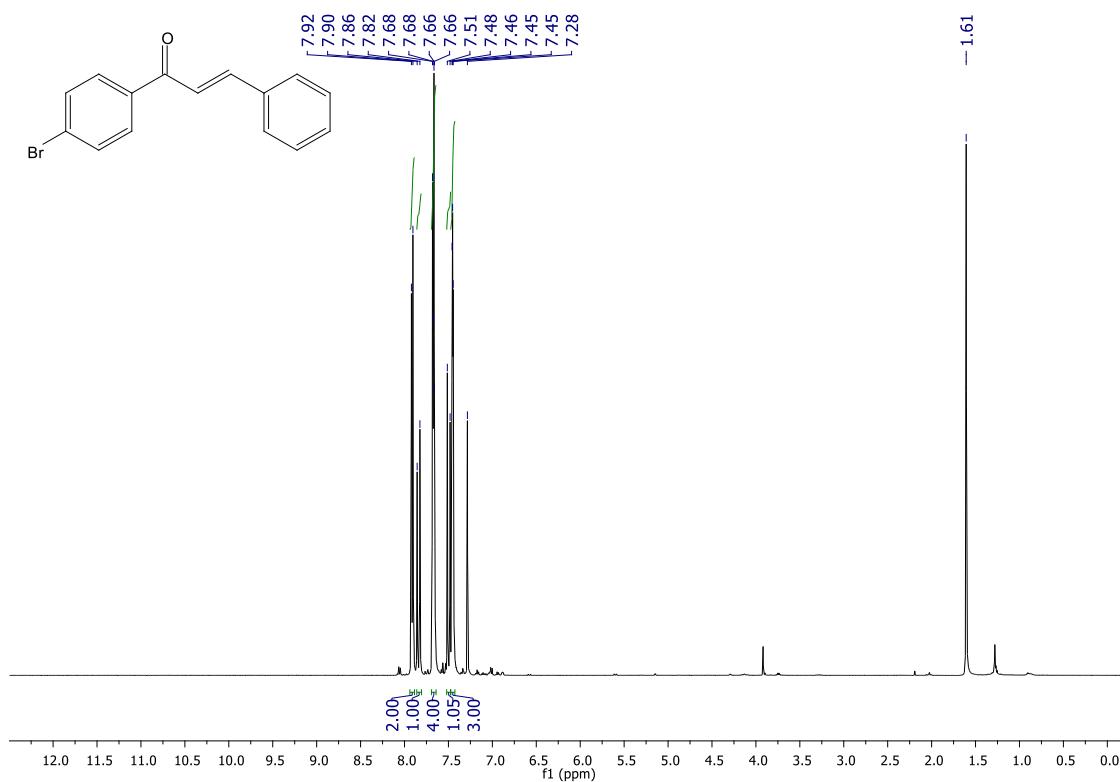


Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (**18j**) (CDCl_3 , 126 MHz).

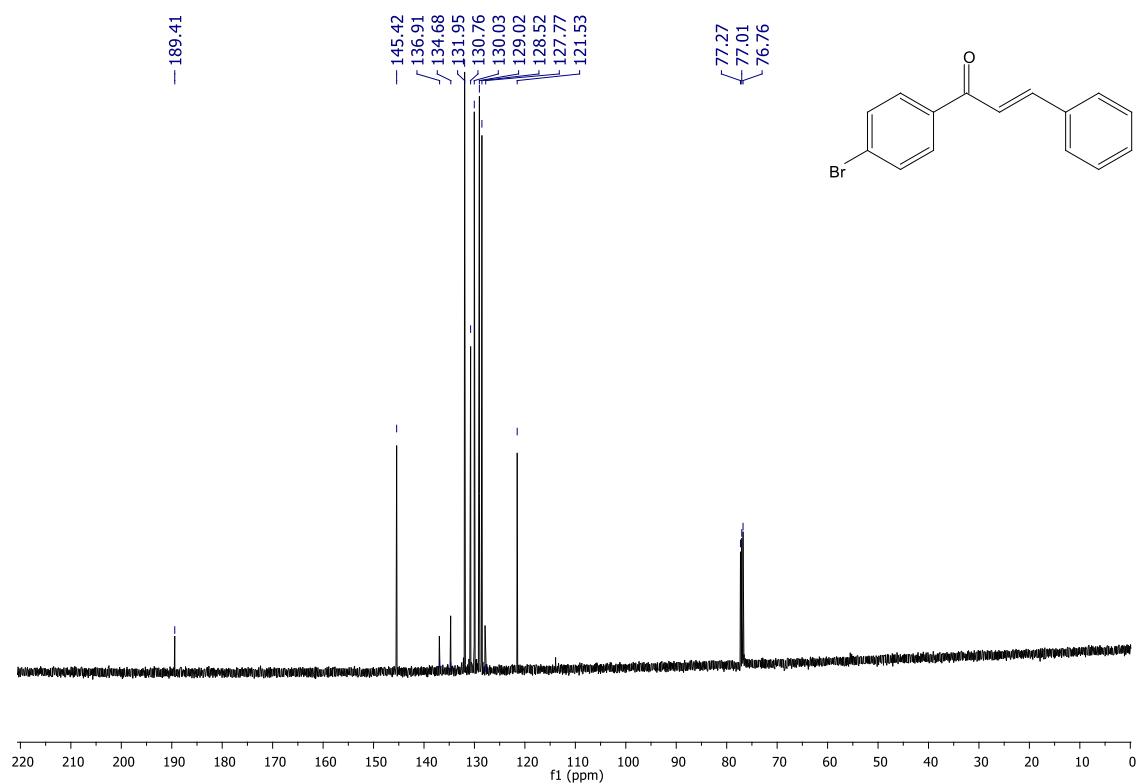


Figura 40 - Cromatograma de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18k)*

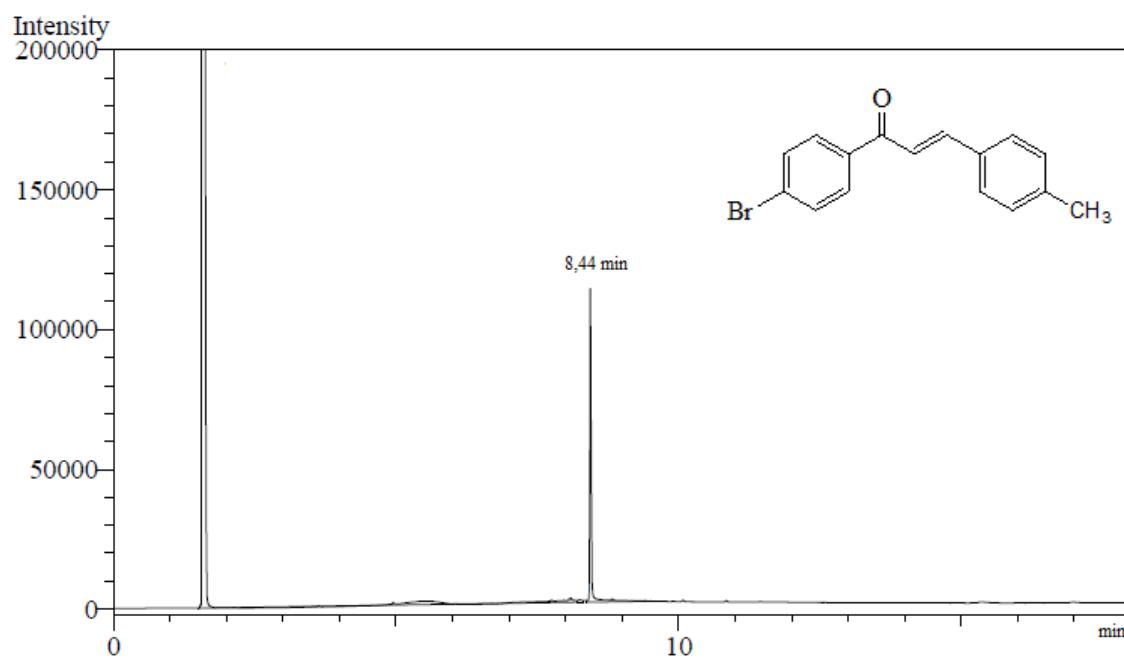


Figura 41 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (18k)*

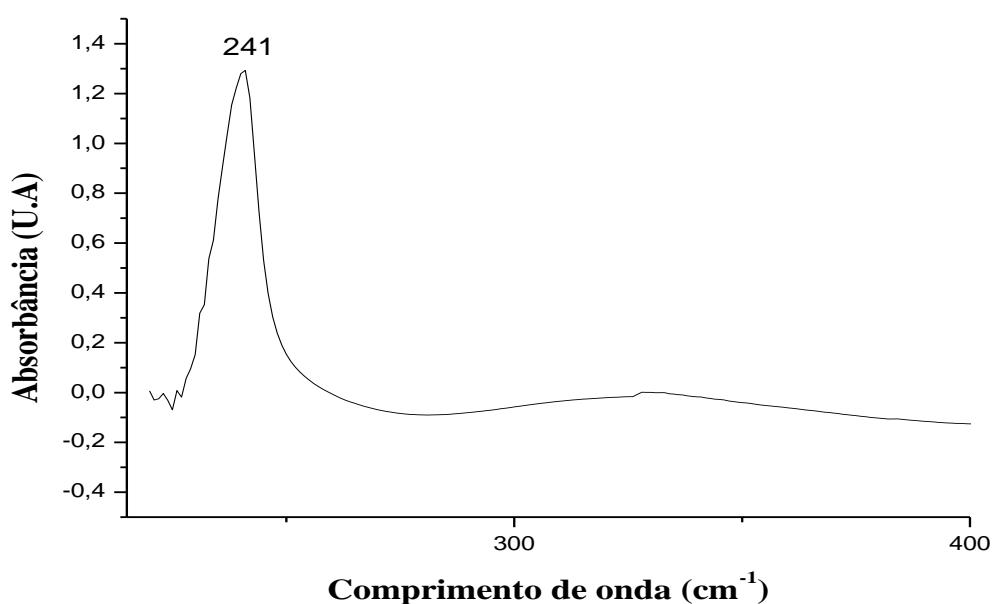


Figura 42 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona* (**18k**)

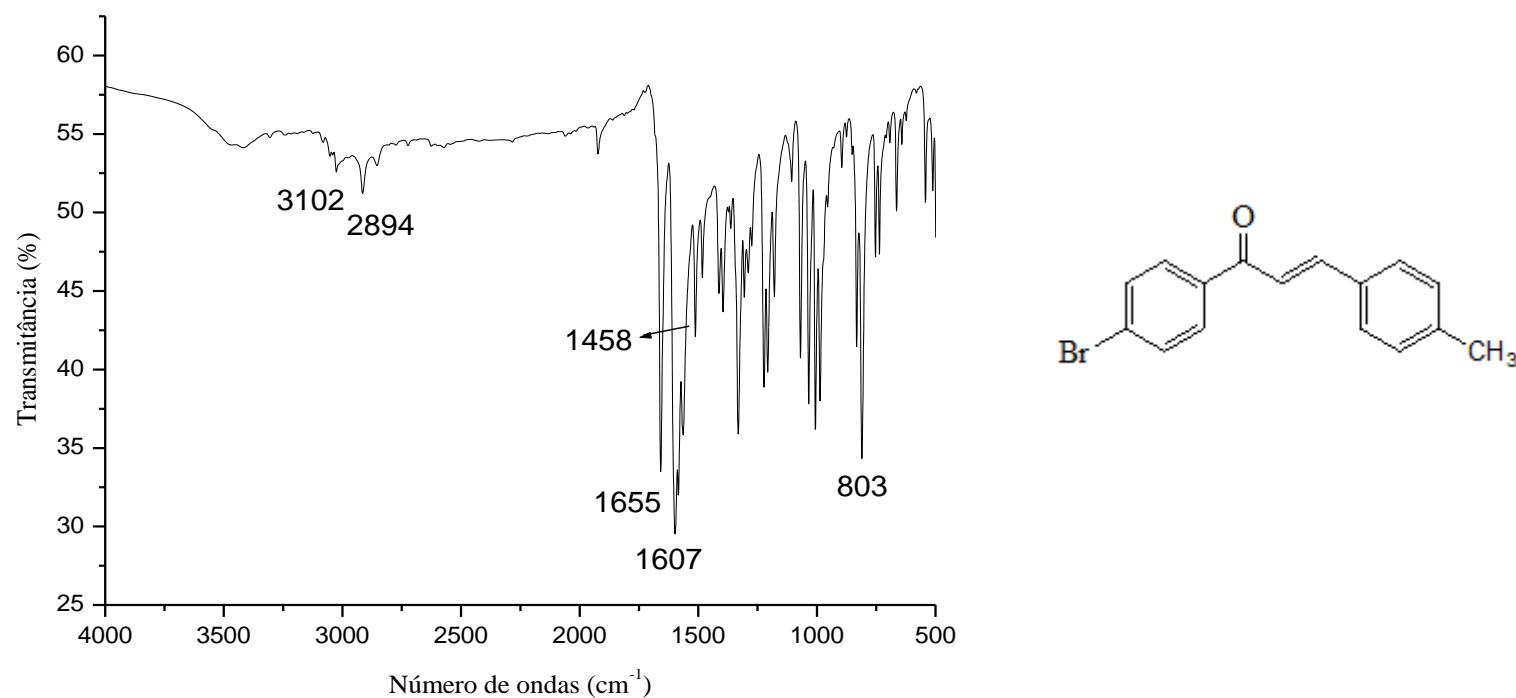


Figura 43 - Espectro de RMN ^1H de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-*p*-toluilprop-2-en-1-ona (**18k**) (CDCl_3 , 500 MHz).

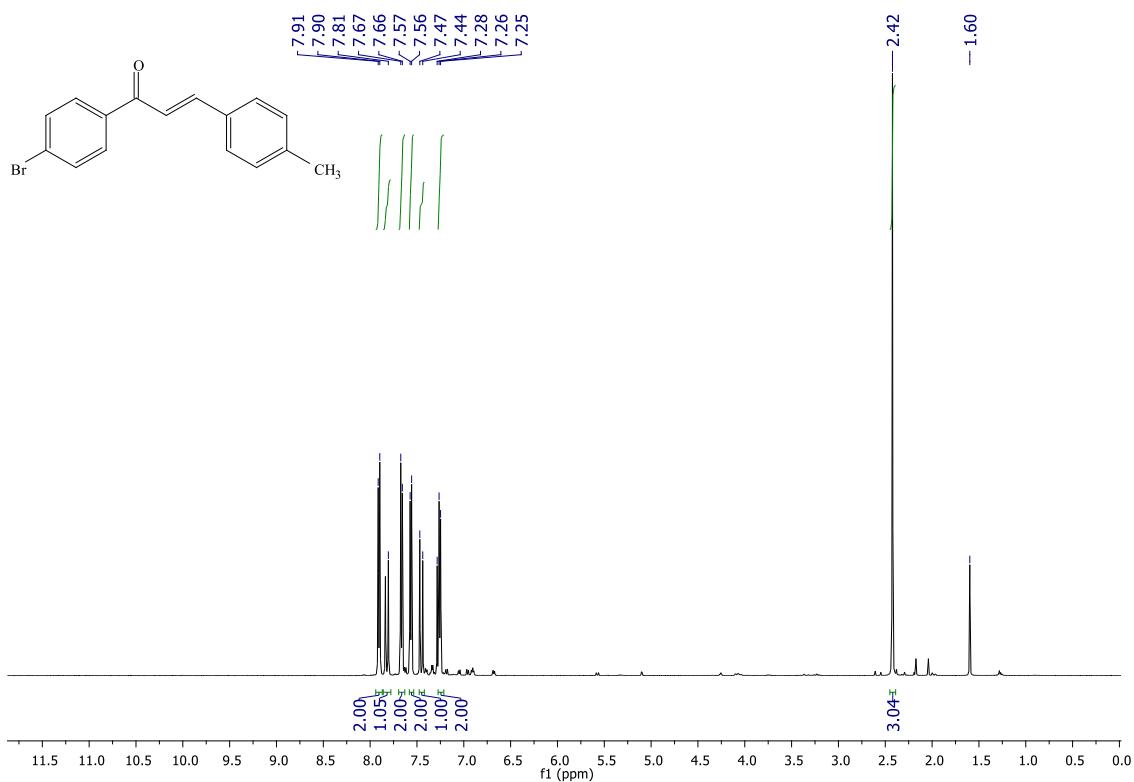


Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-*p*-toluilprop-2-en-1-ona (**18k**) (CDCl_3 , 126 MHz).

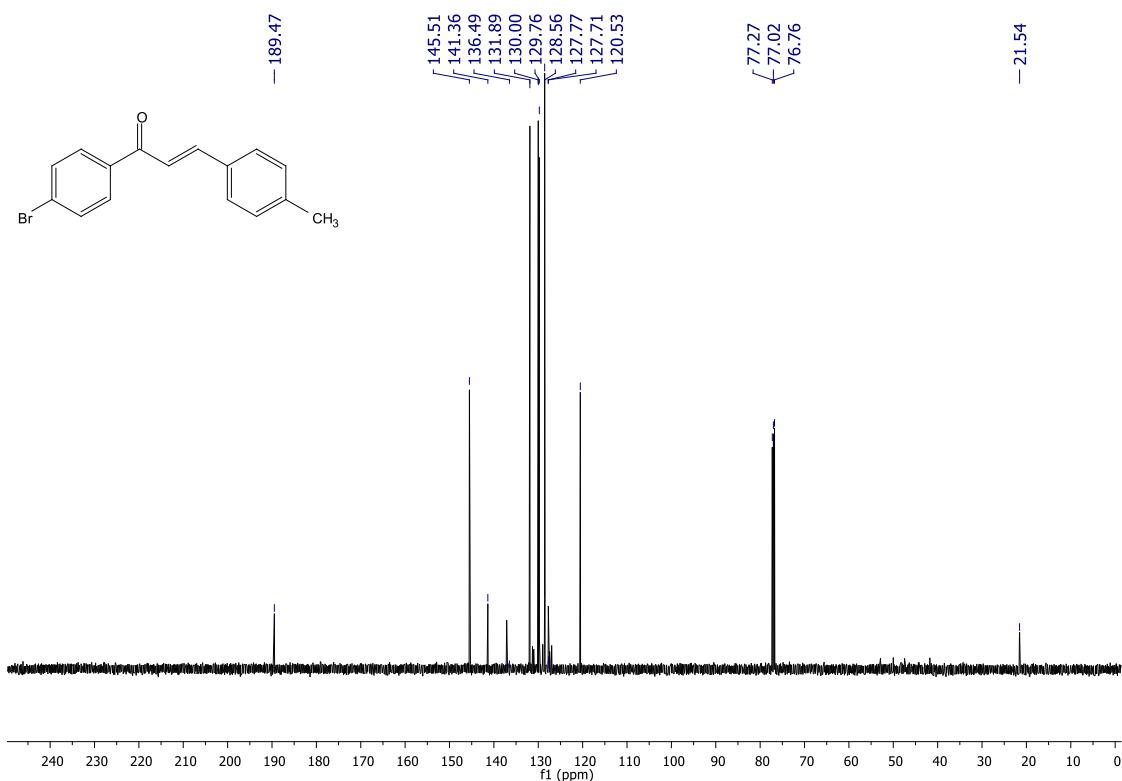


Figura 45 - Cromatograma de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4 metoxifenil)prop-2-en-1-ona* (**18l**).

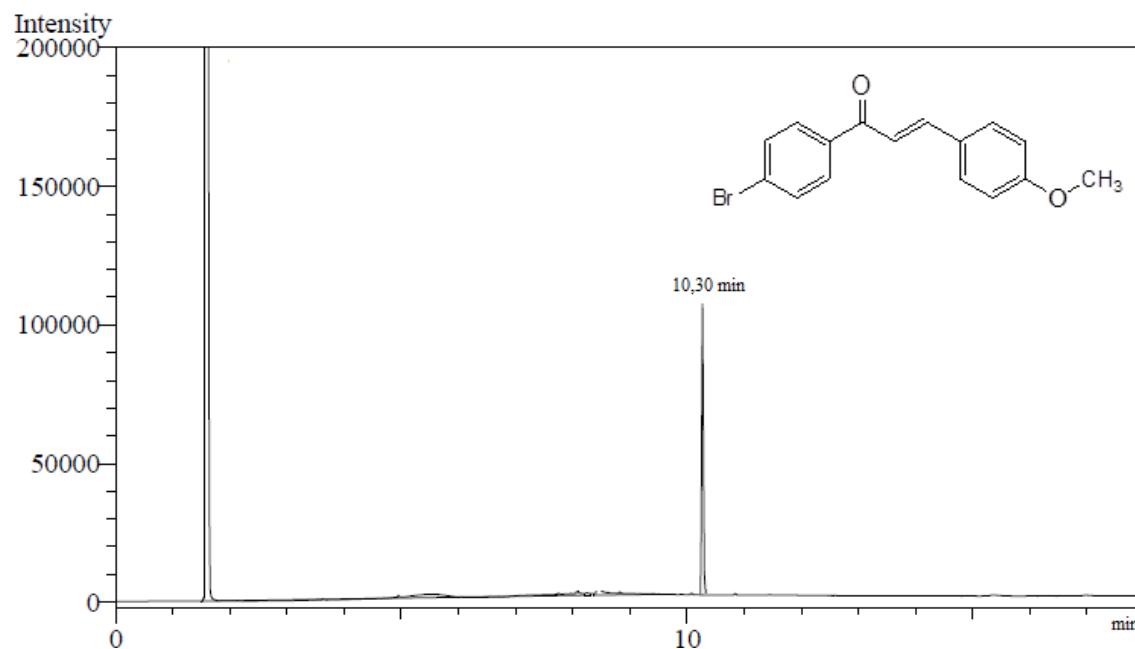


Figura 46 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4 metoxifenil)prop-2-en-1-ona* (**18l**)

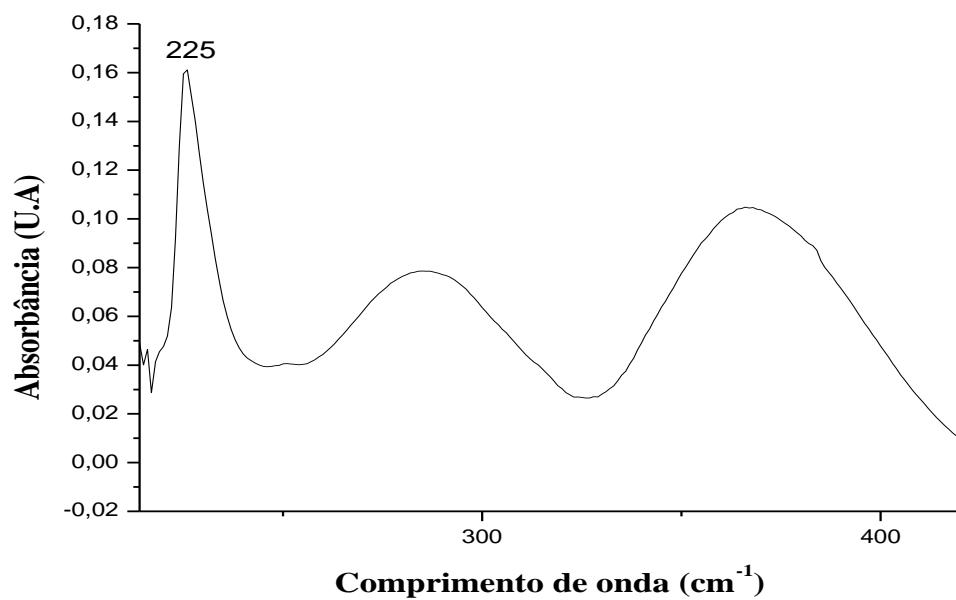


Figura 47 - Espectro de absorção na região de infravermelho de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4 metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18I**)

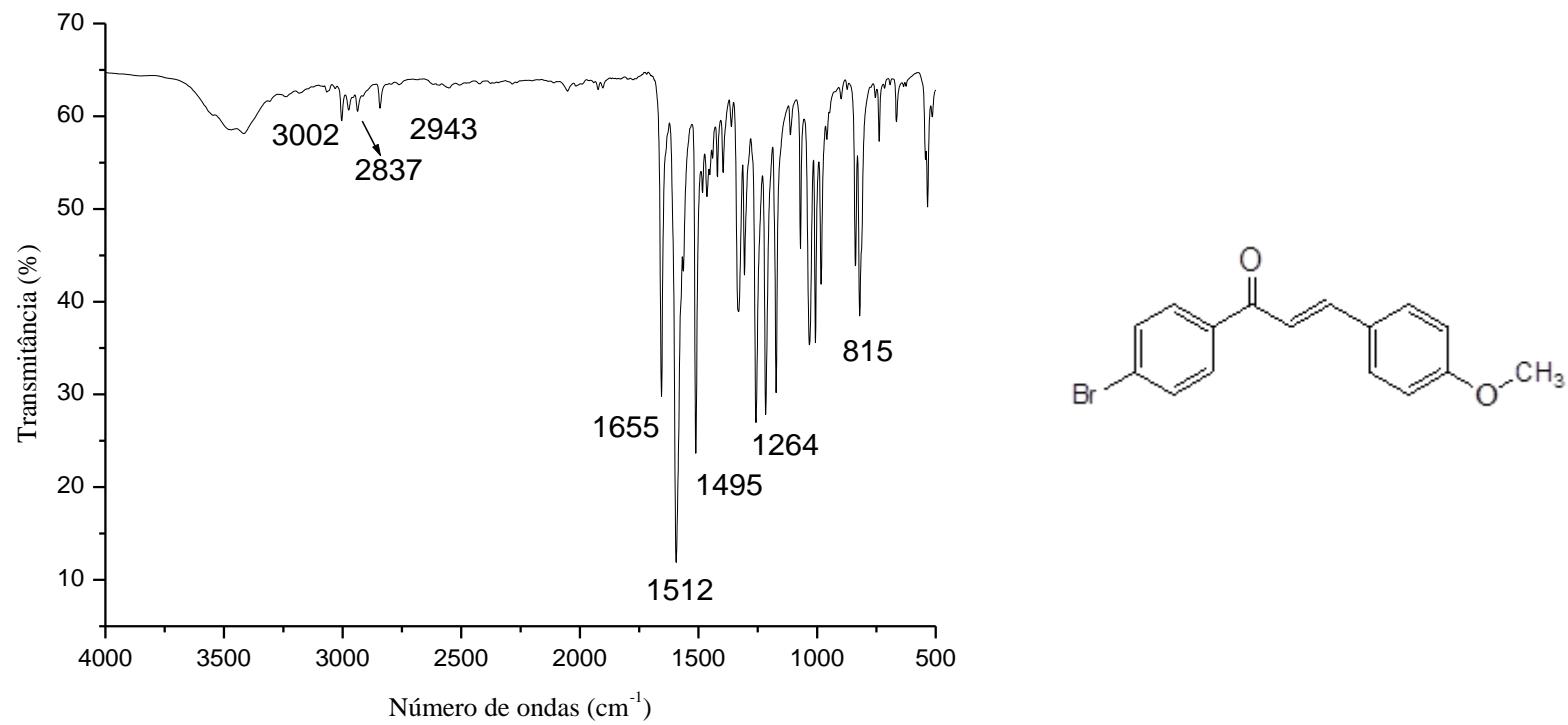


Figura 48 - Espectro de RMN ^1H de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4 metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18l**) (CDCl_3 , 500 MHz).

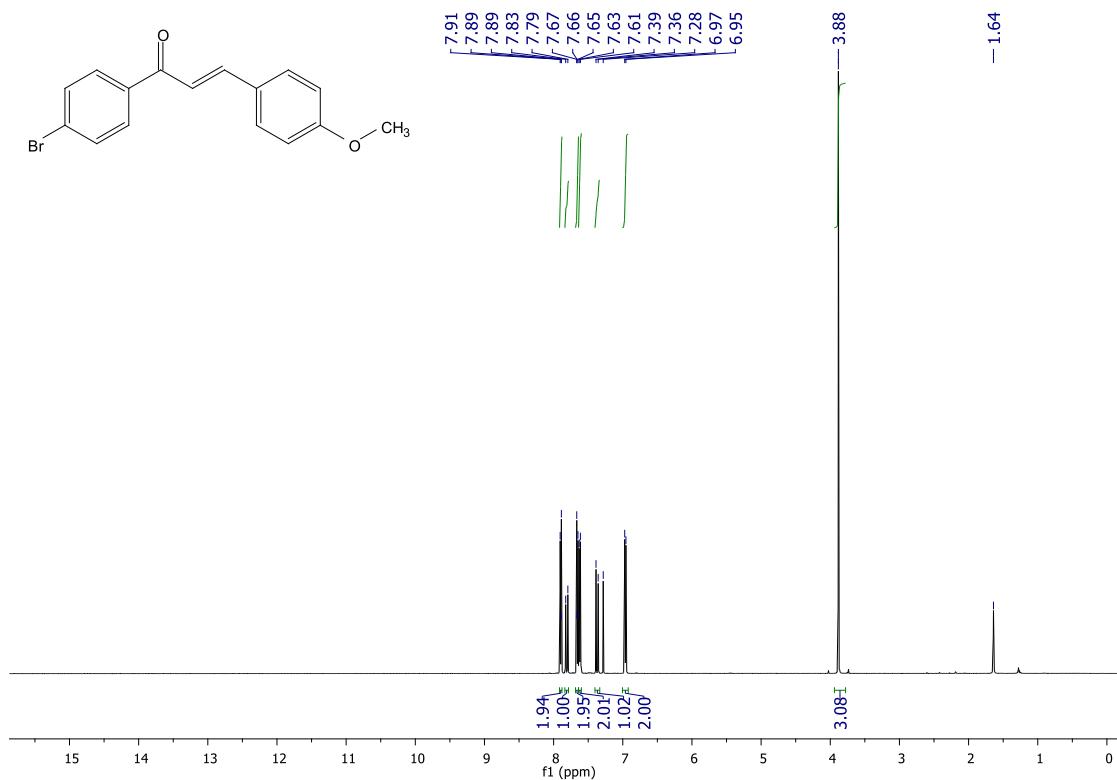


Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4 metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18l**) (CDCl_3 , 126 MHz).

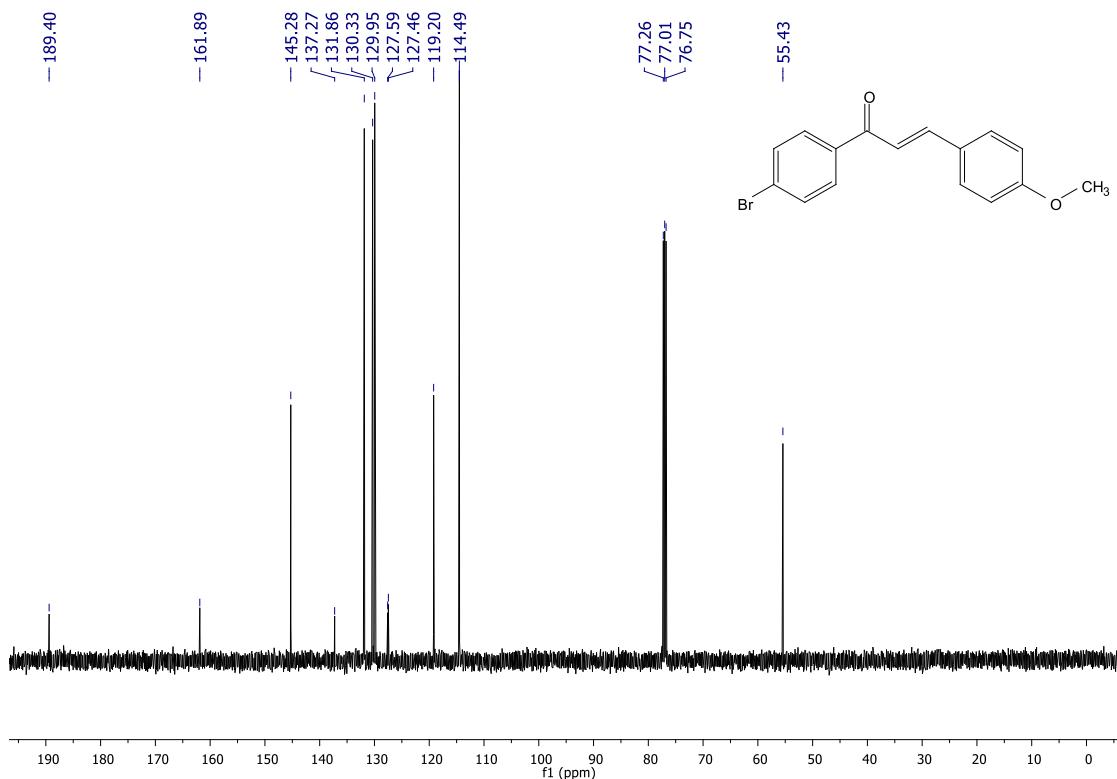


Figura 50 - Cromatograma de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona* (**18m**)

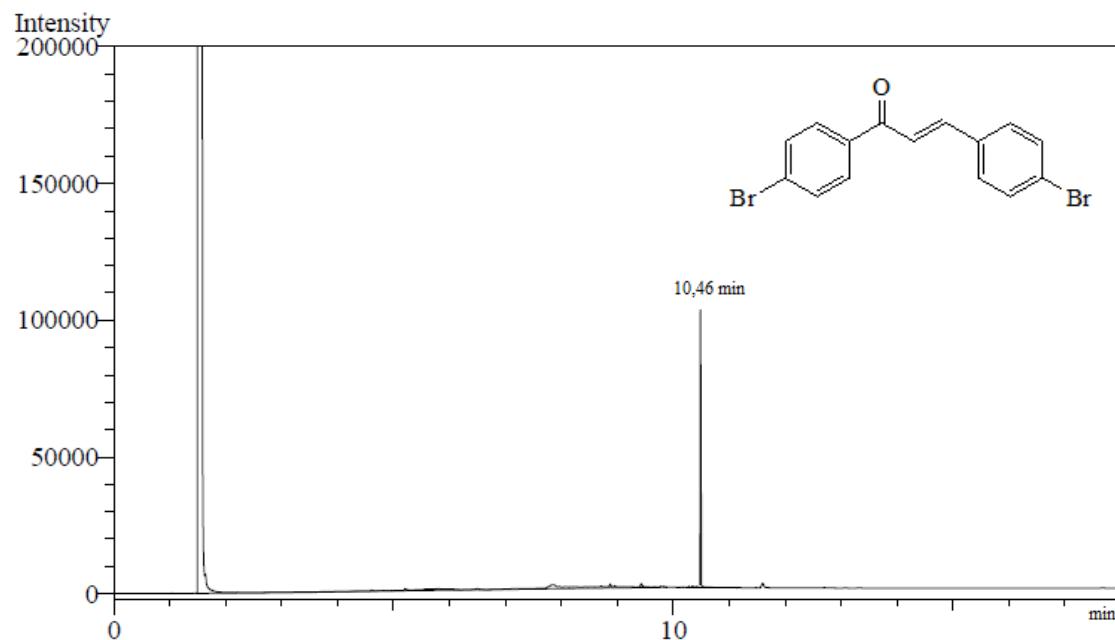


Figura 51 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona* (**18m**)

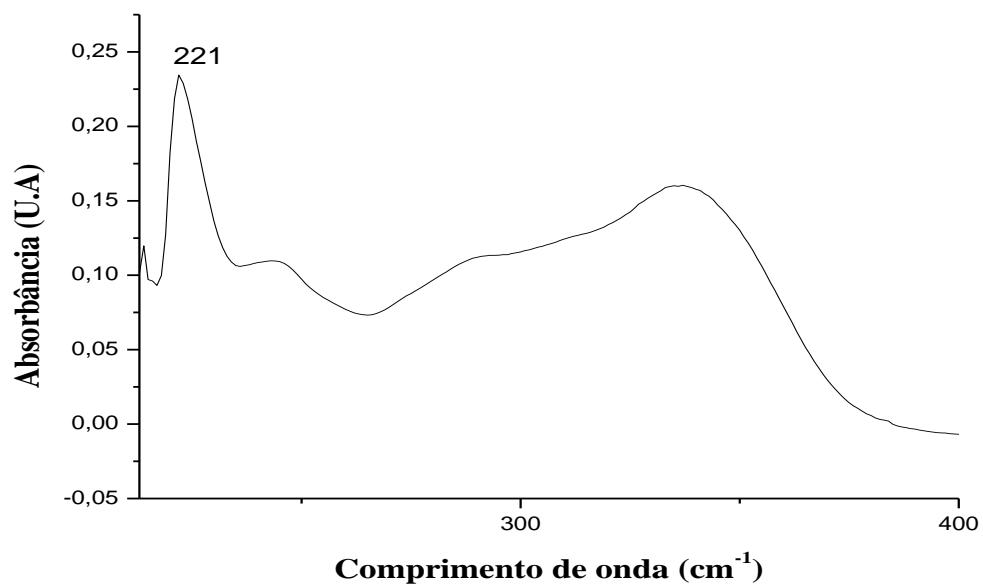


Figura 52 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(E)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona* (**18m**)

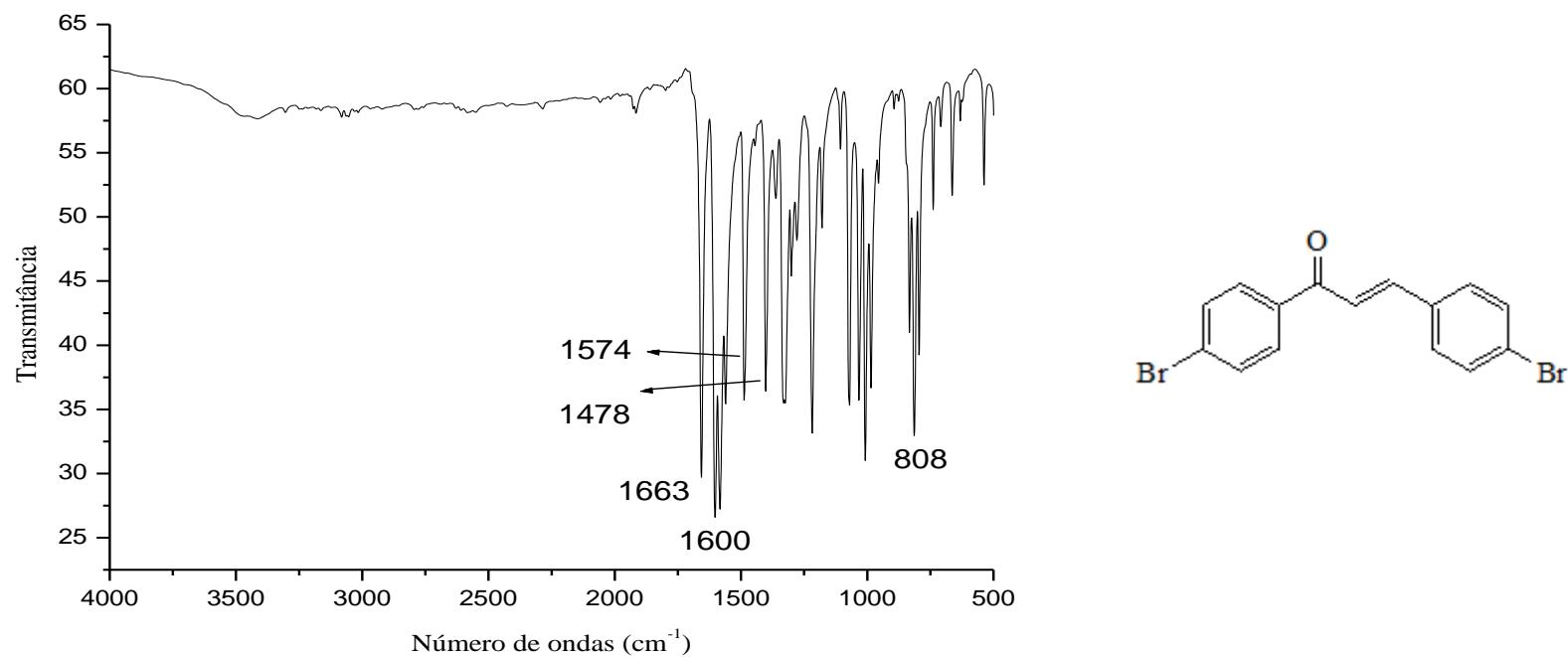


Figura 53 - Espectro de RMN ^1H de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (**18m**) (CDCl_3 , 500 MHz).

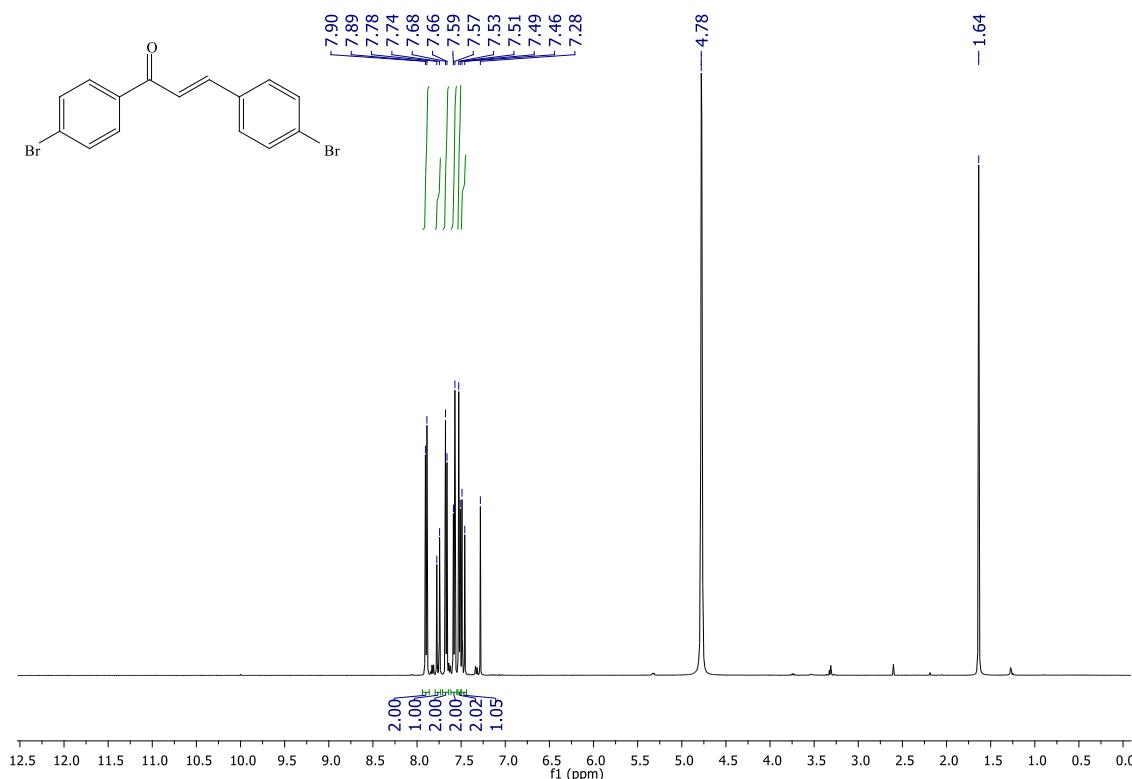


Figura 54 - Espectro de RMN ^{13}C de (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona (**18m**) (CDCl_3 , 126 MHz).

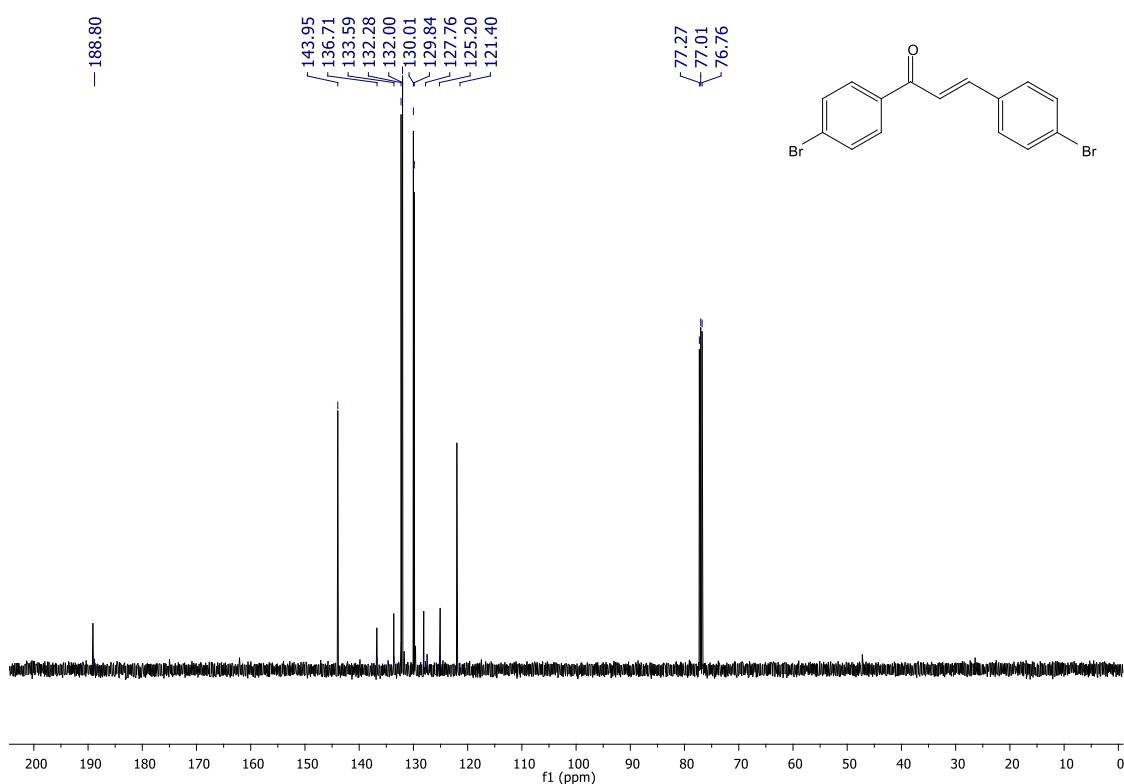


Figura 55 - Cromatograma de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona* (**18n**)

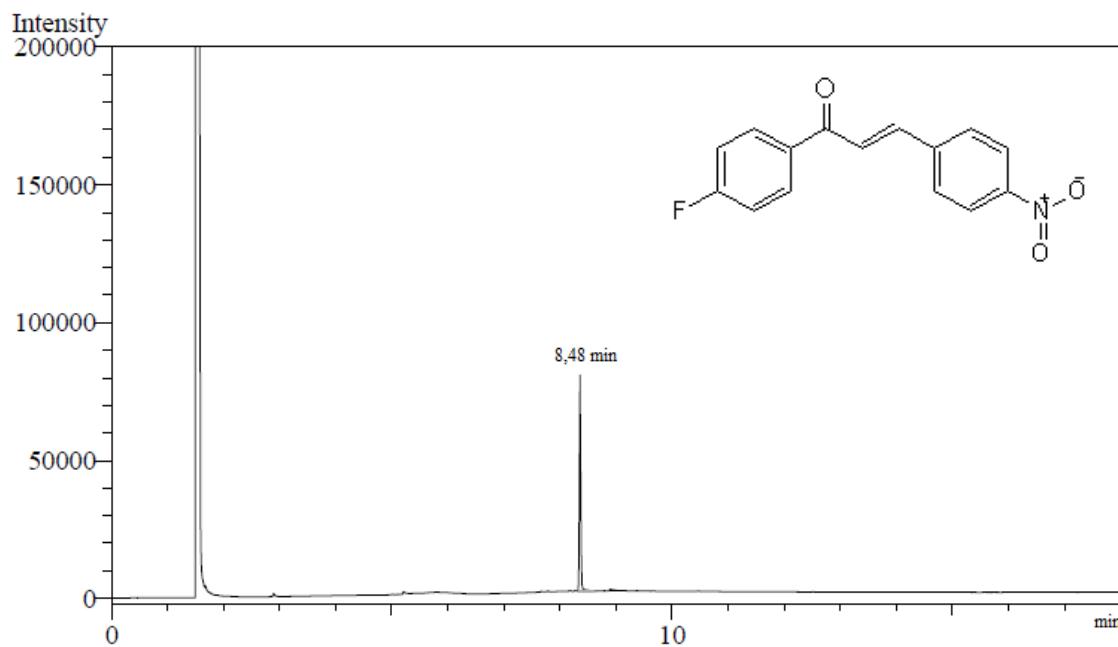


Figura 56 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona* (**18n**)

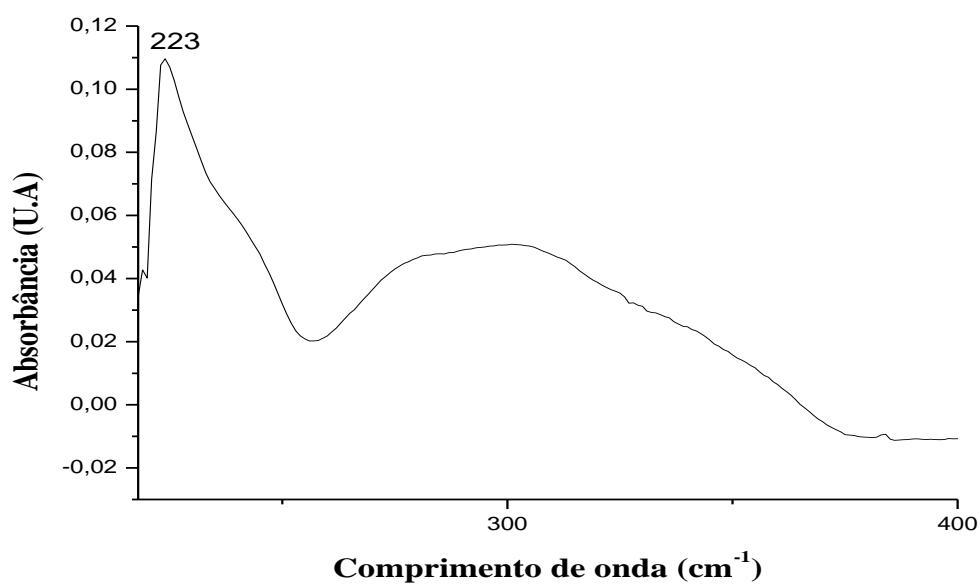


Figura 57 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona* (**18n**)

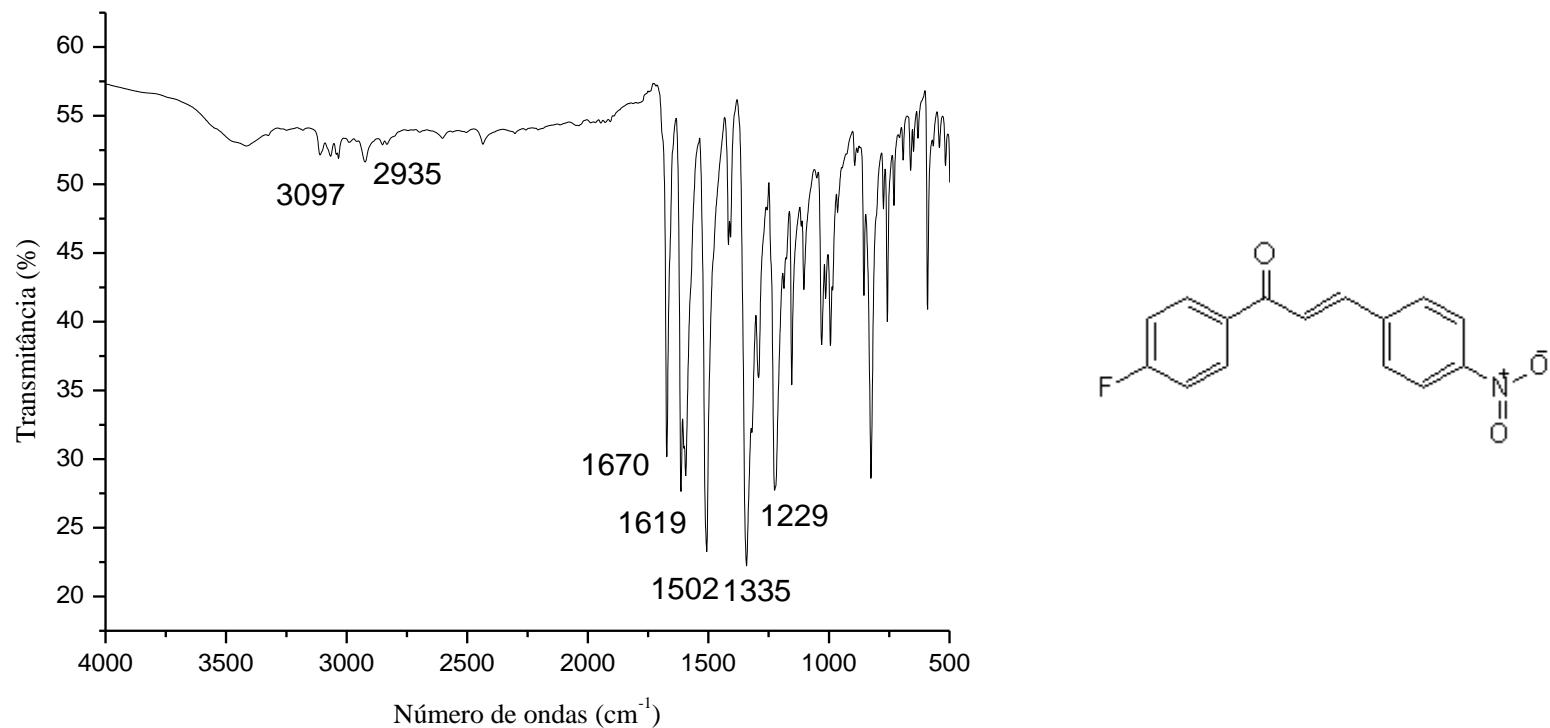


Figura 58 - Espectro de RMN ^1H de $(2E)$ -*1*-(4-fluorfenil)-*3*-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**18n**) (CDCl_3 , 500 MHz).

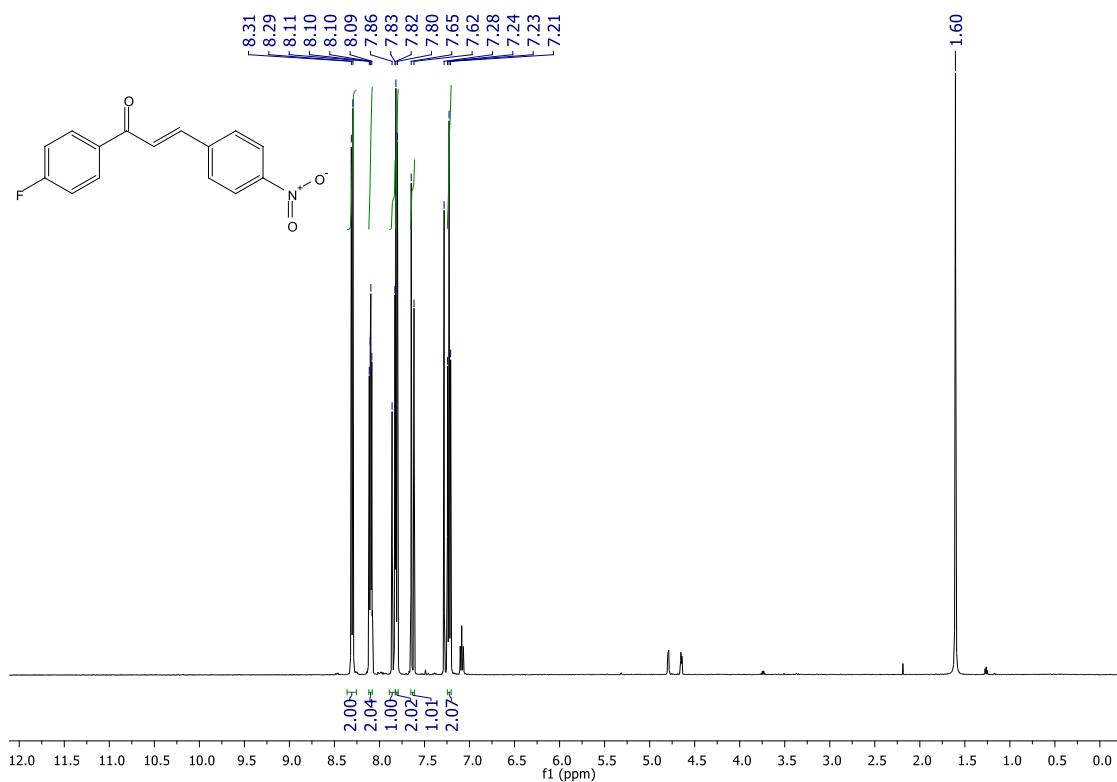


Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C de $(2E)$ -*1*-(4-fluorfenil)-*3*-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**18n**) (CDCl_3 , 126 MHz).

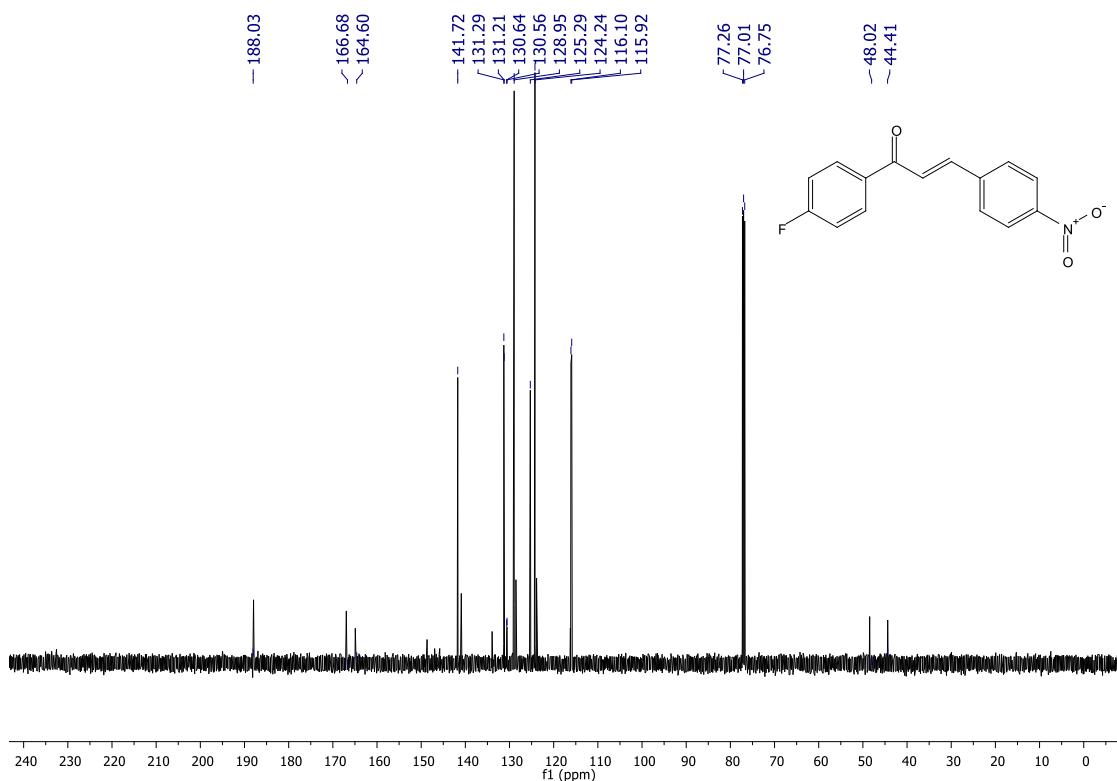


Figura 60 - Cromatograma de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona* (**18o**)

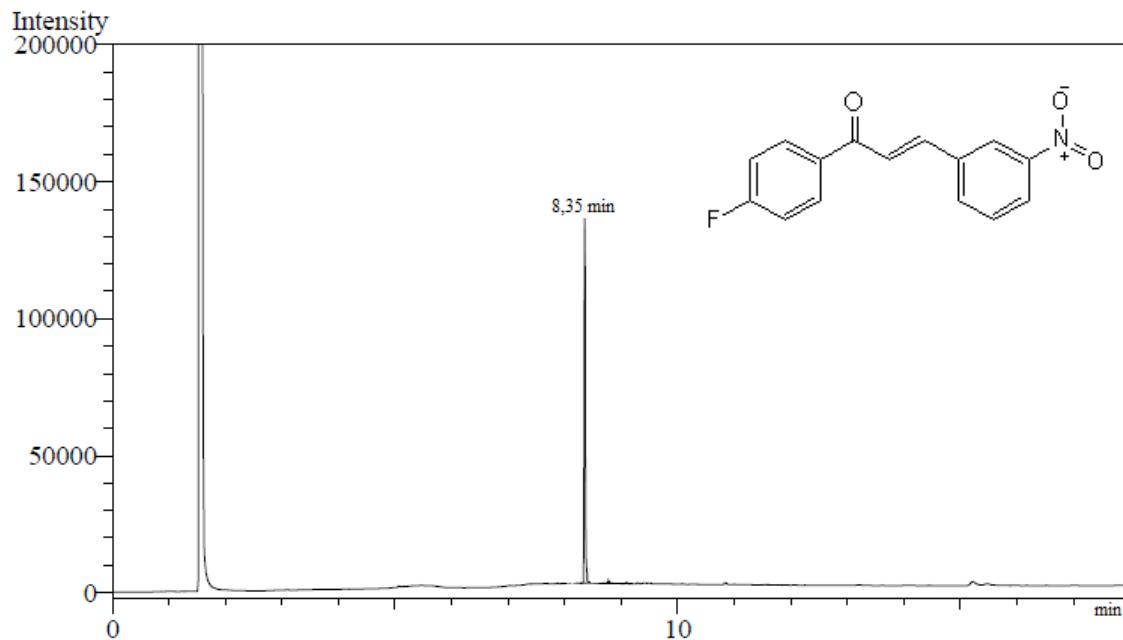


Figura 61 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona*. (**18o**)

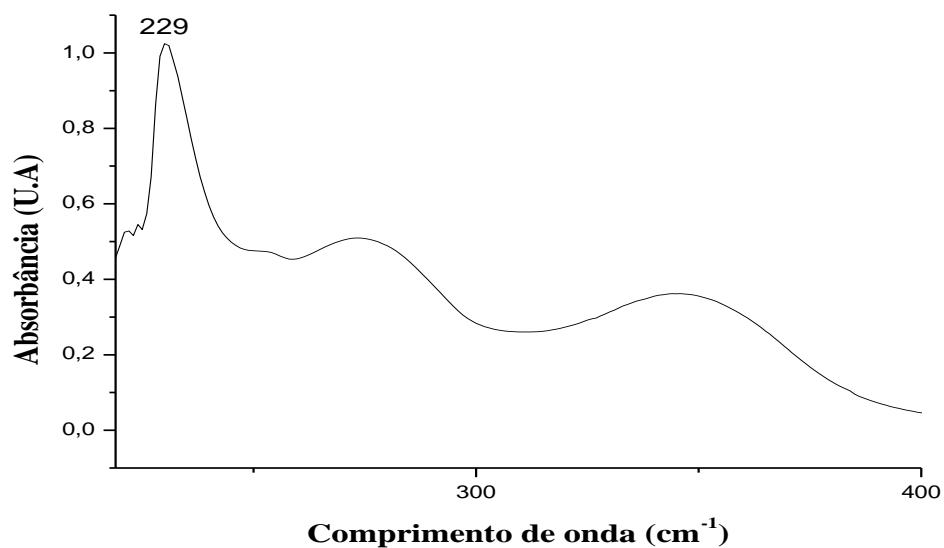


Figura 62 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona* (**18o**)

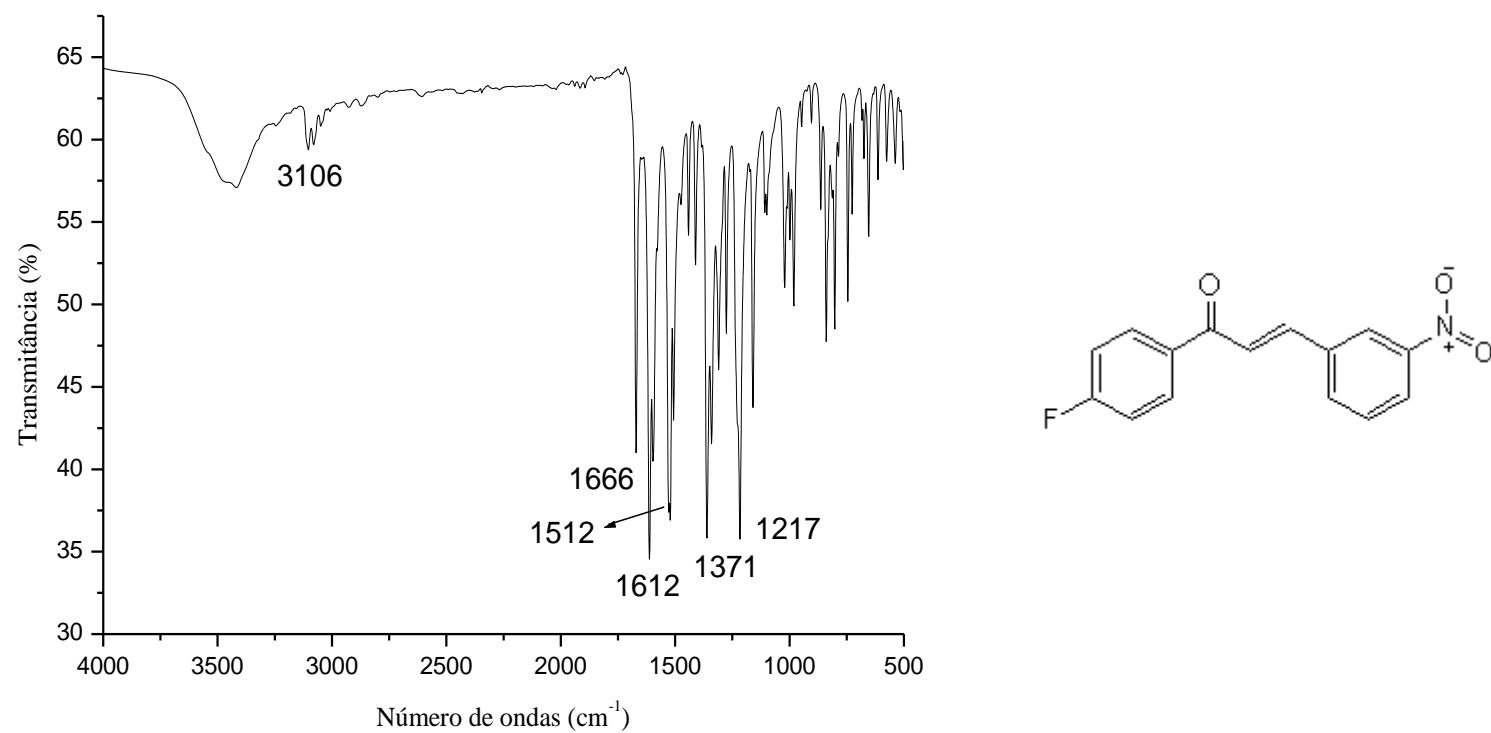


Figura 63 - Espectro de RMN ^1H de $(2E)$ -1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**18o**) (CDCl_3 , 500 MHz).

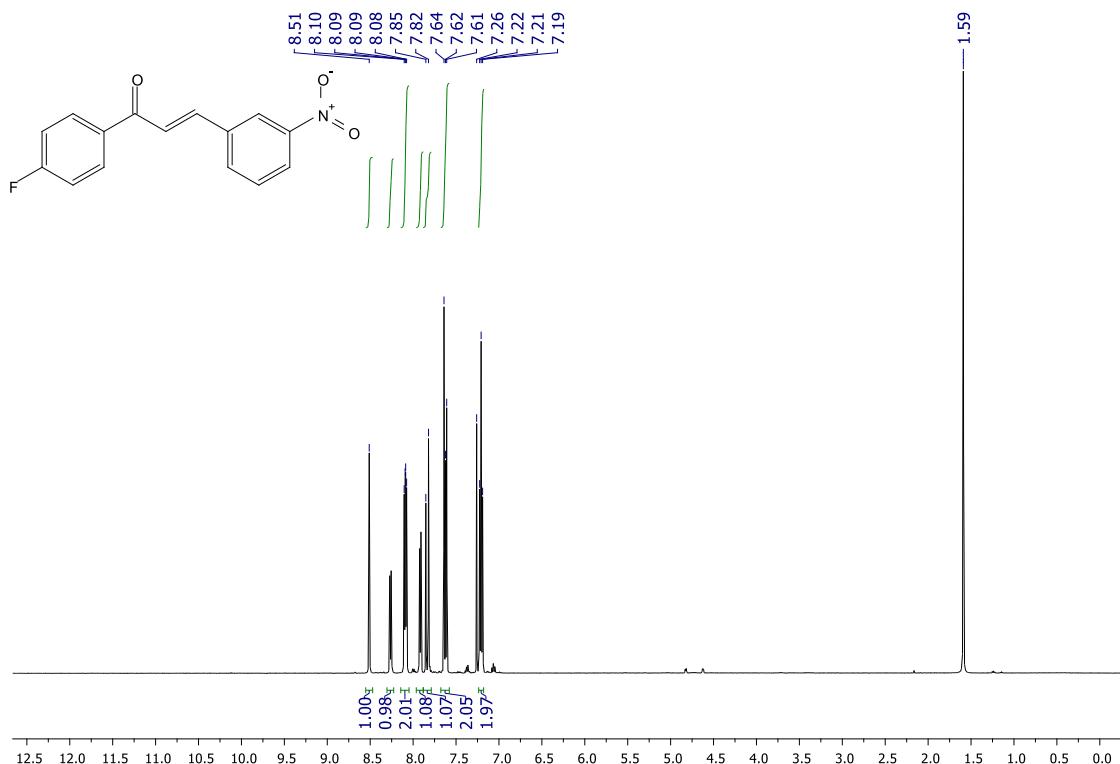


Figura 64 - Espectro de RMN ^{13}C de $(2E)$ -1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (**18o**) (CDCl_3 , 126 MHz).

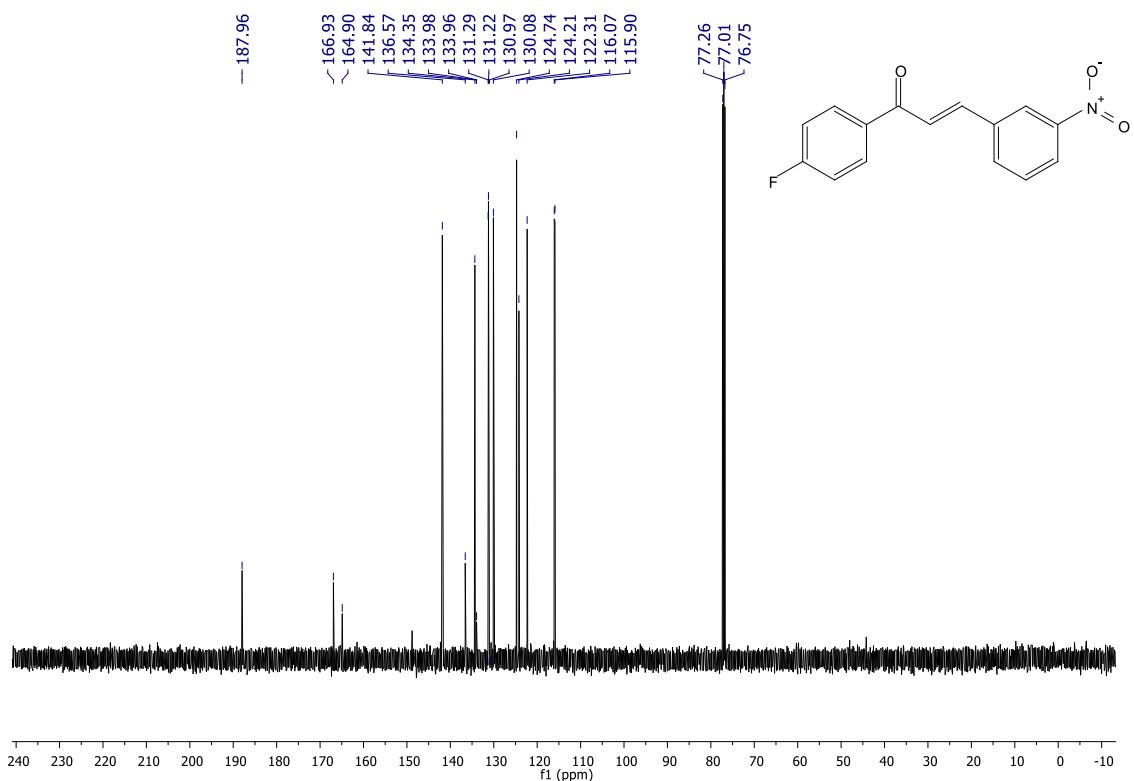


Figura 65 - Cromatograma de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona* (**18p**)

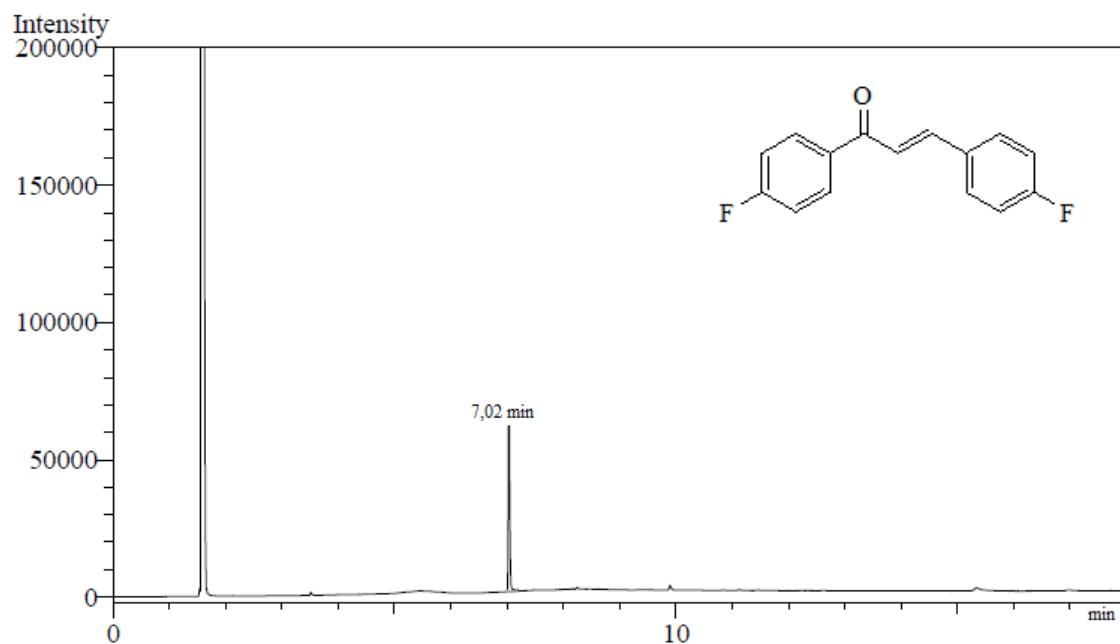


Figura 66 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona* (**18p**)

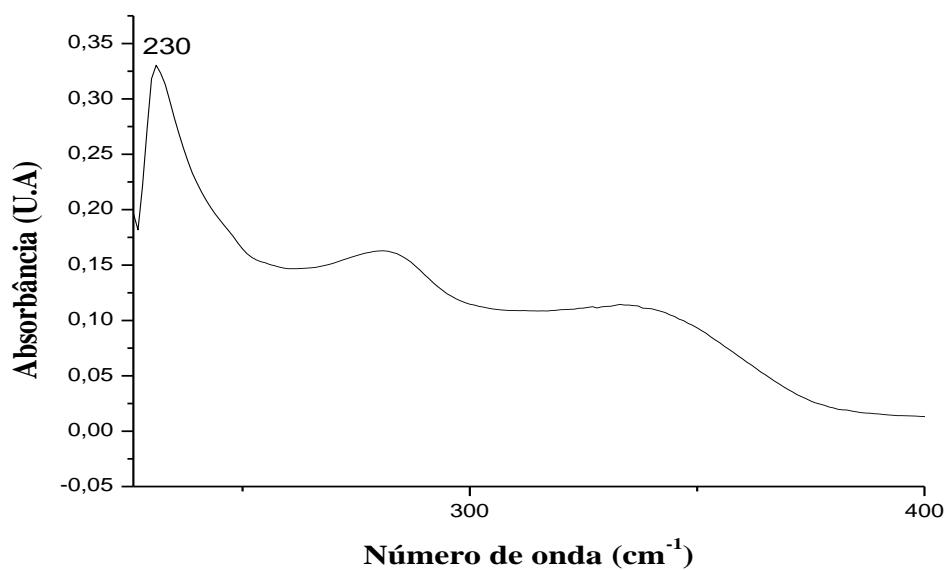


Figura 67 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona* (**18p**)

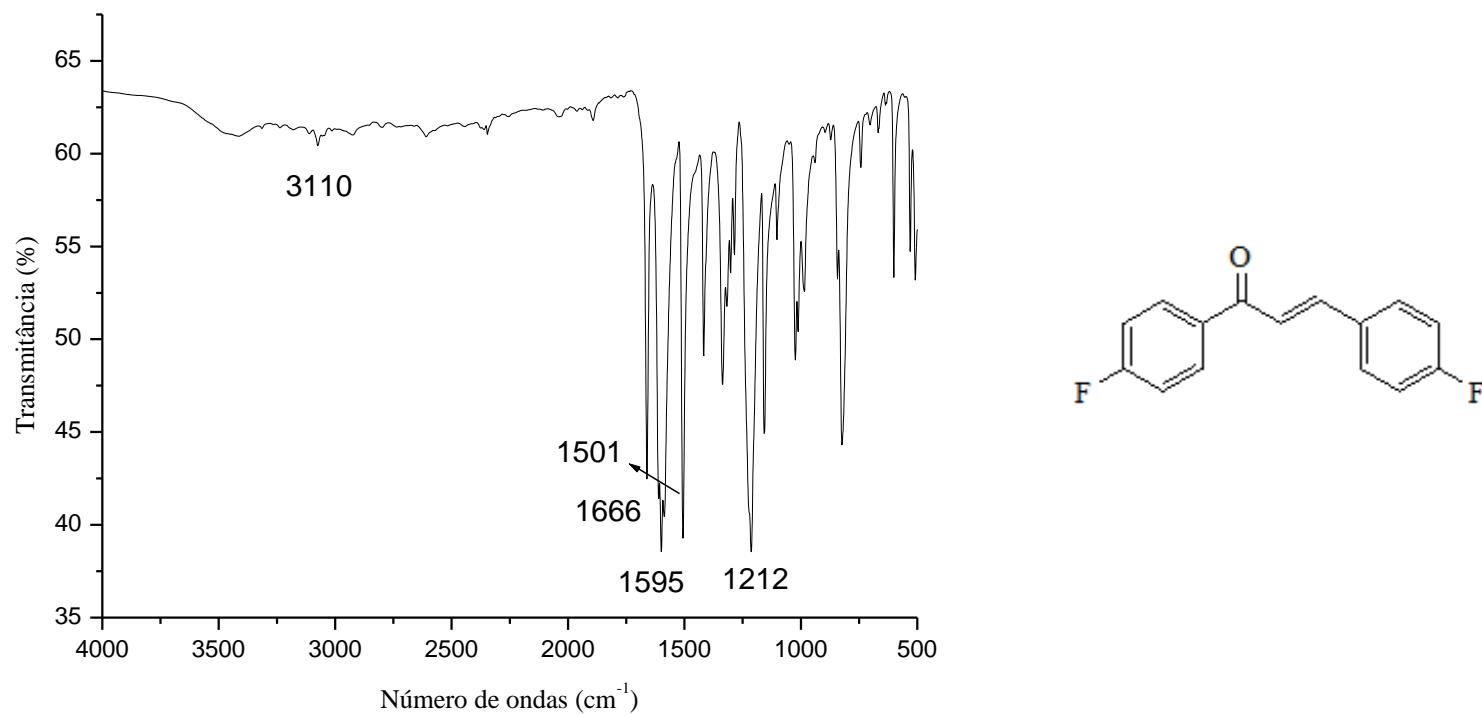


Figura 68 - Espectro de RMN ^1H de $(2E)$ -1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (**18p**) (CDCl_3 , 500 MHz).

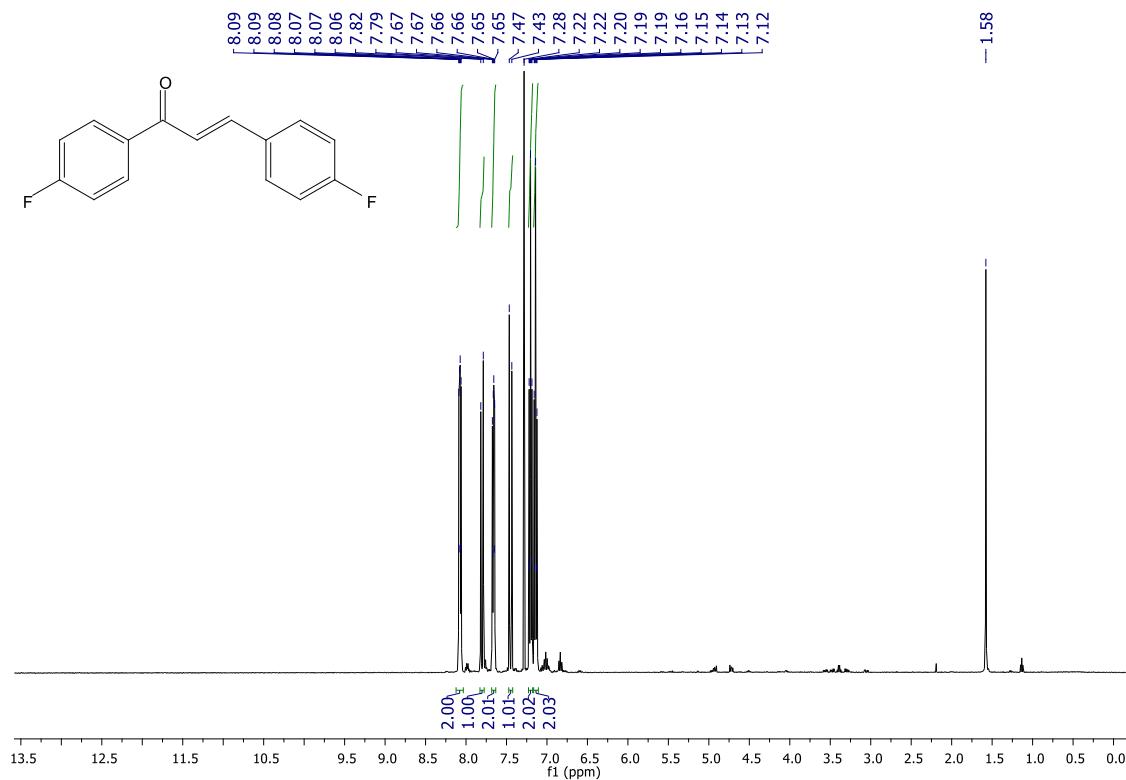


Figura 69 - Espectro de RMN ^{13}C de $(2E)$ -1-(4-fluorfenil)-3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona (**18p**) (CDCl_3 , 126 MHz).

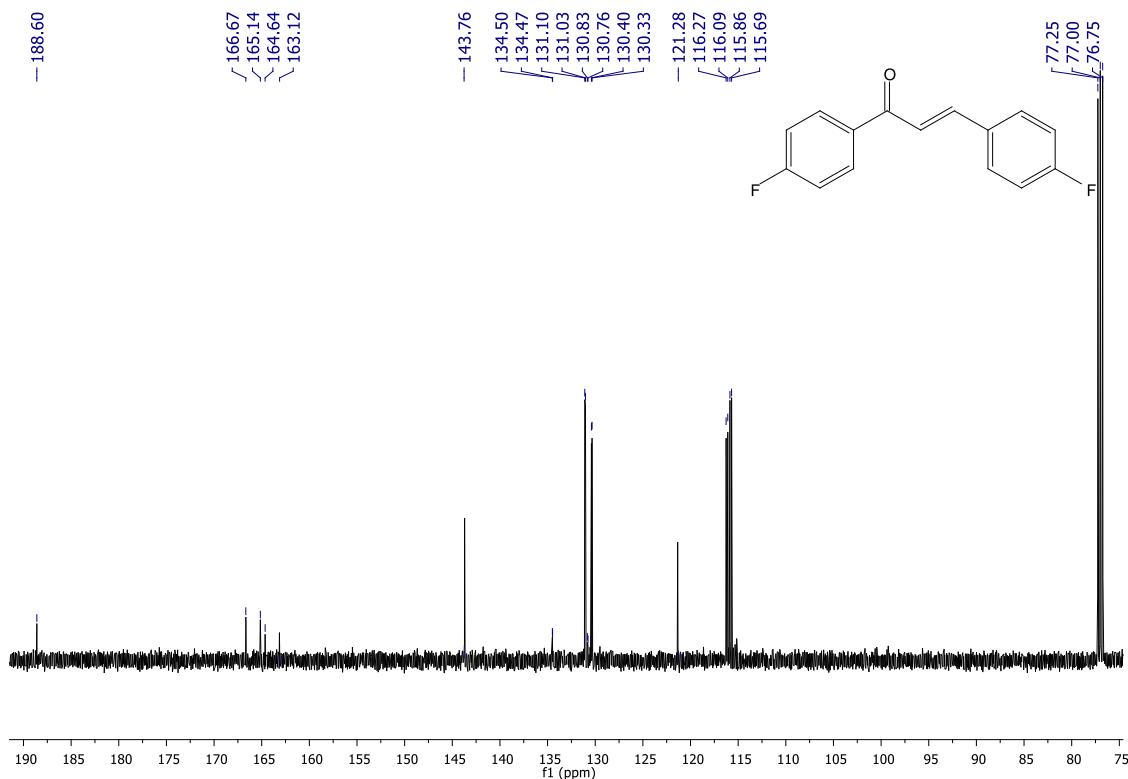


Figura 70 - Cromatograma de *(2E)-1-(4-fluorfenil)- 3 fenilprop-2-en-1-ona (18q)*

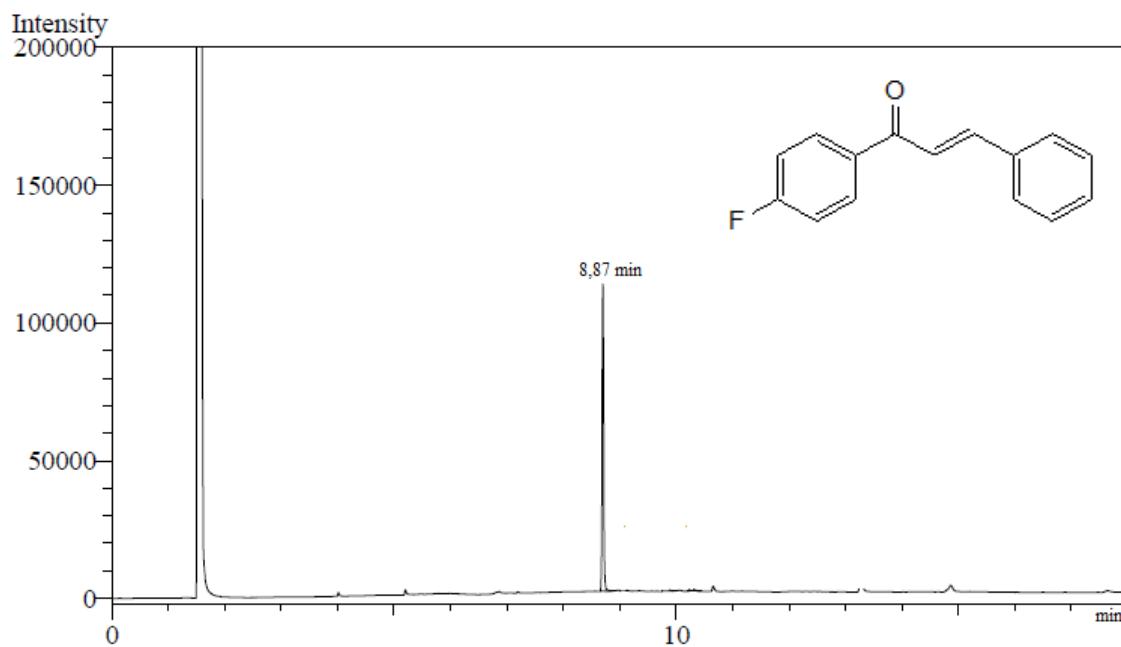


Figura 71 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(2E)-1-(4-fluorfenil)- 3 fenilprop-2-en-1-ona (18q)*

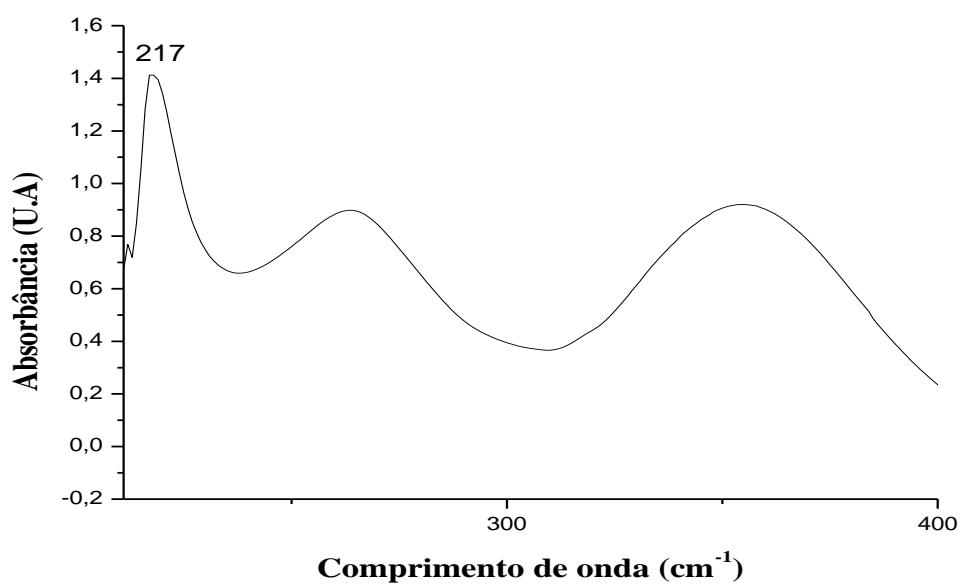


Figura 72 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3 fenilprop-2-en-1-ona* (**18q**)

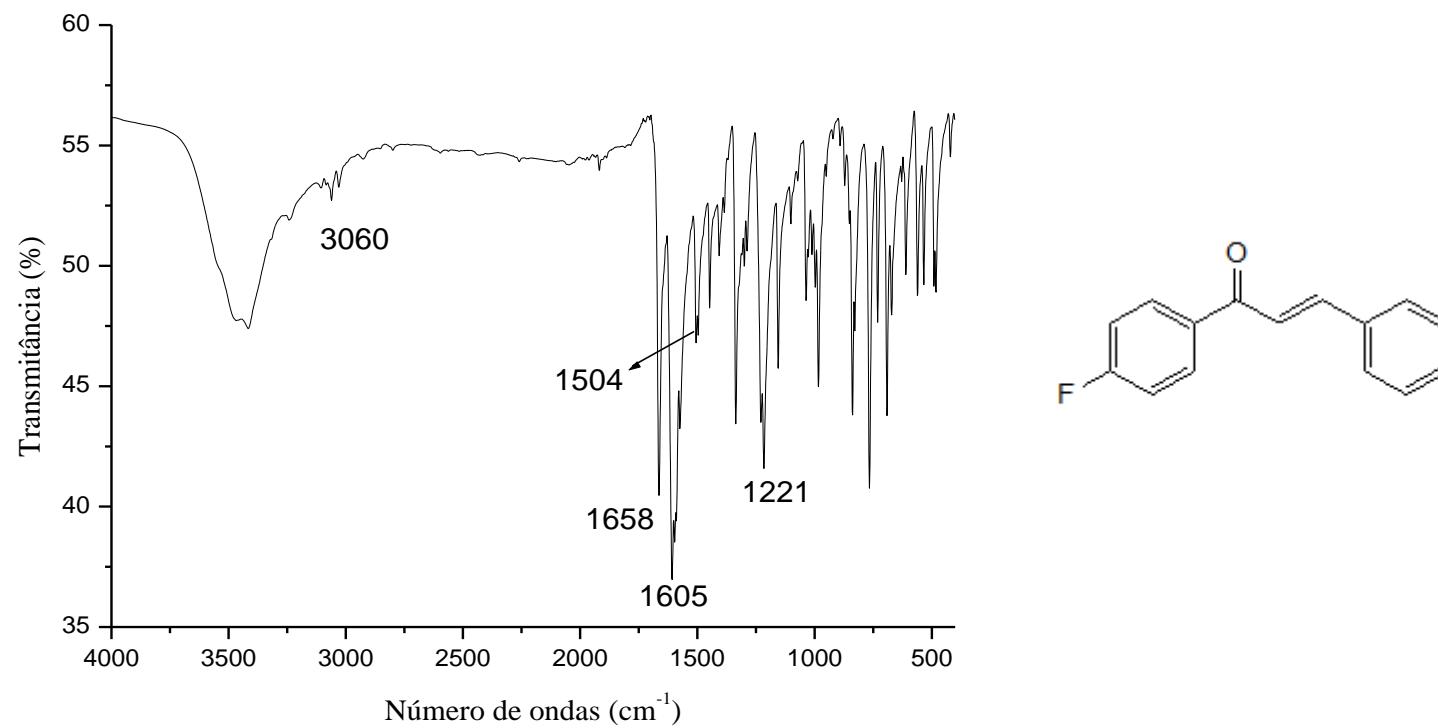


Figura 73 - Espectro de RMN ^1H de *(2E)-1-(4-fluorfenil)- 3 fenilprop-2-en-1-ona* (**18q**) (CDCl_3 , 500 MHz).

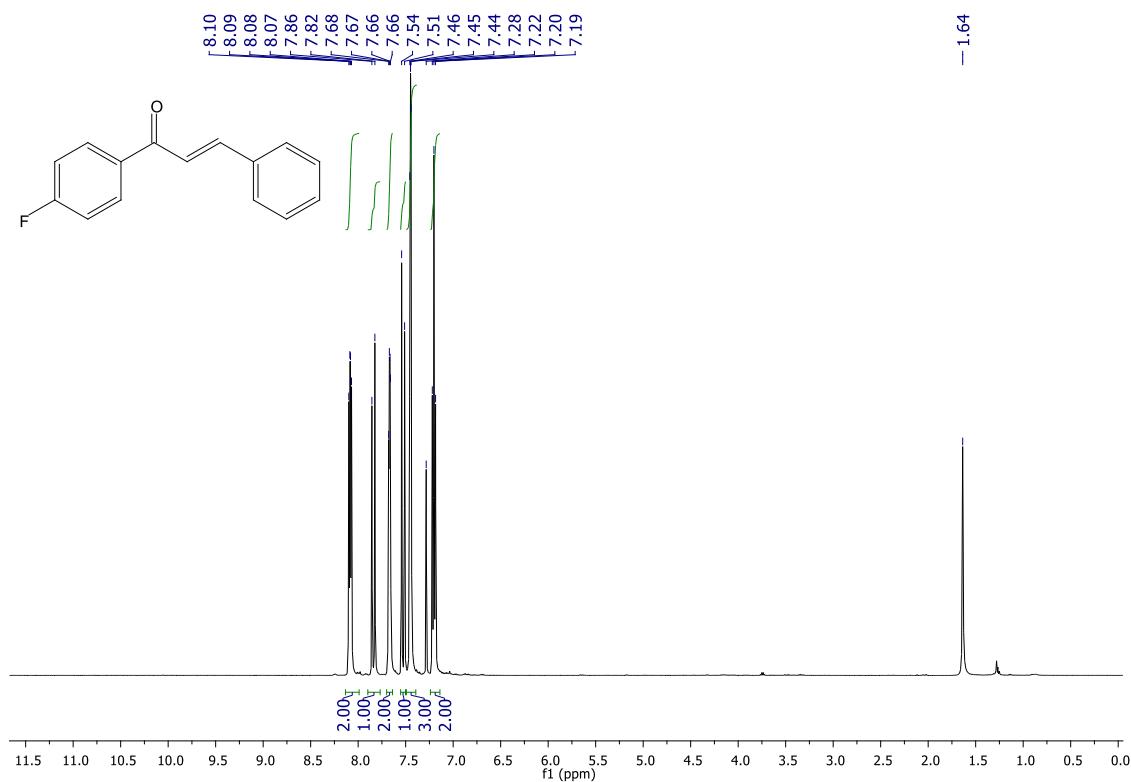


Figura 74 - Espectro de RMN ^{13}C de *(2E)-1-(4-fluorfenil)- 3 fenilprop-2-en-1-ona* (**18q**) (CDCl_3 , 126 MHz).

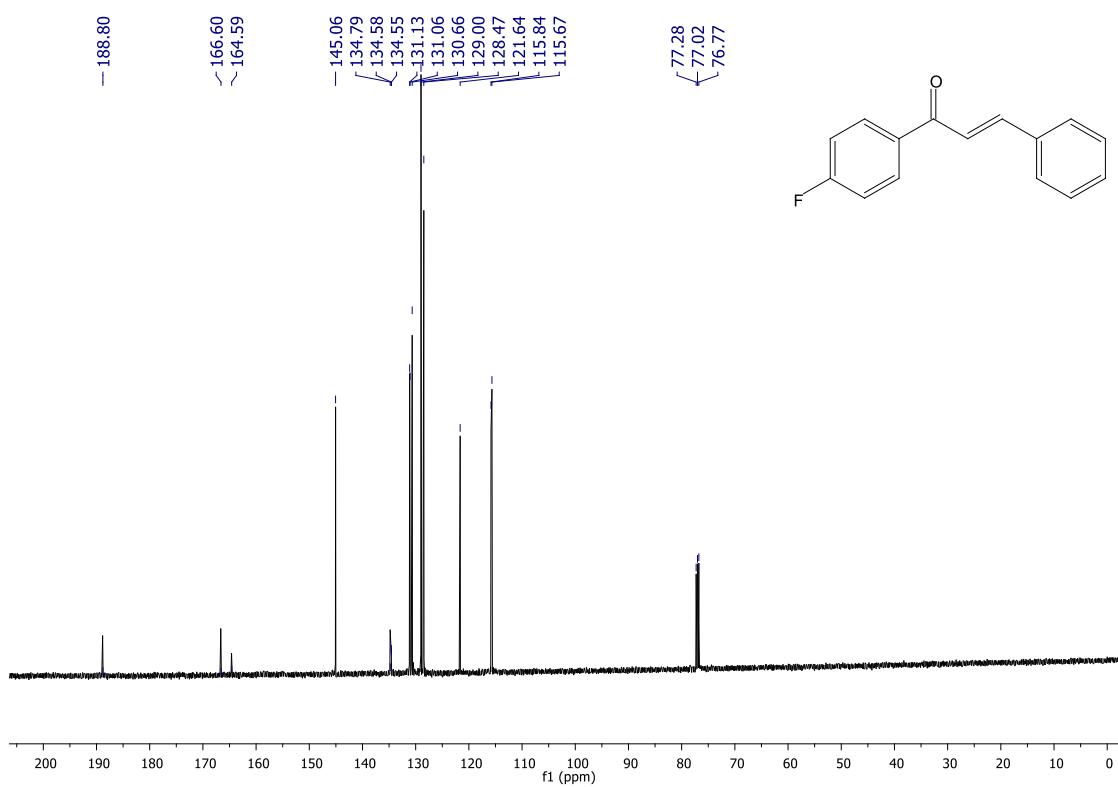


Figura 75 - Cromatograma de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona* (**18r**)

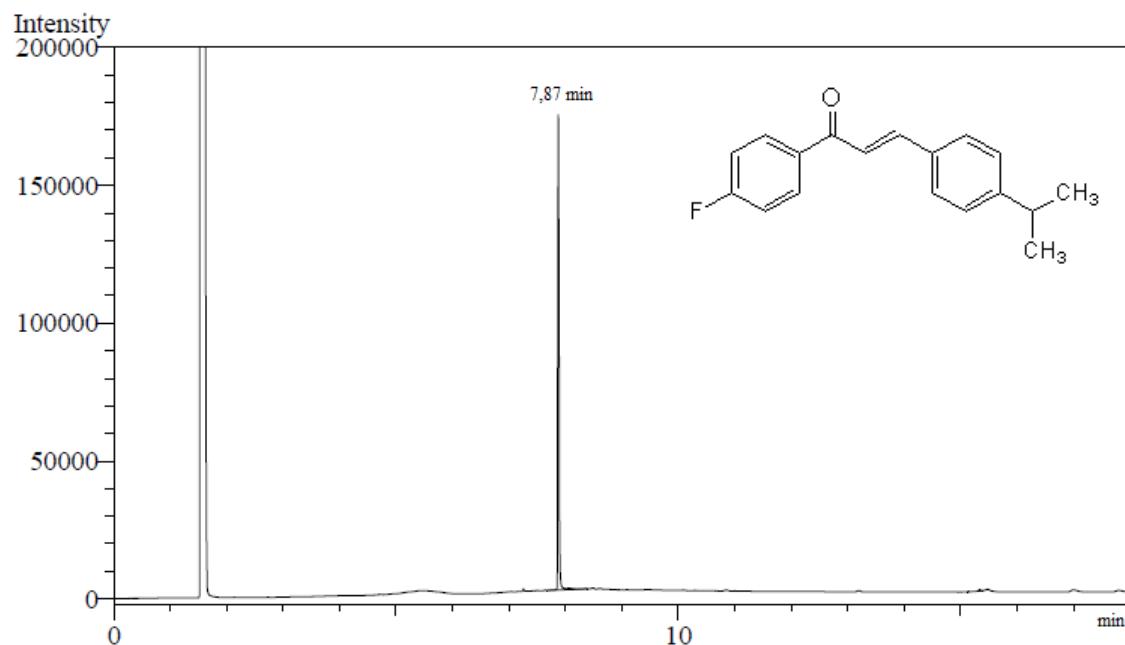


Figura 76 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona* (**18r**)

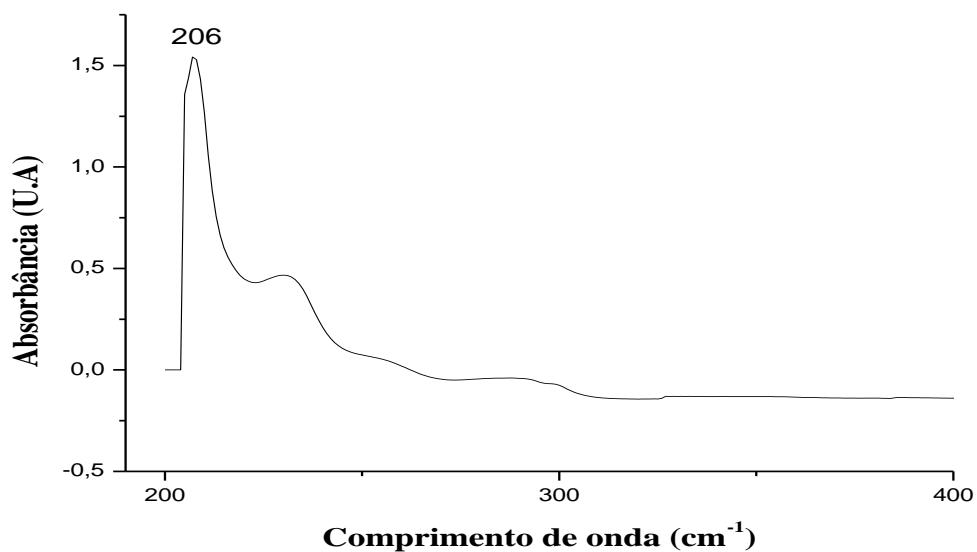


Figura 77 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona* (**18r**)

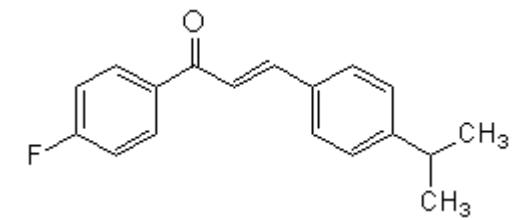
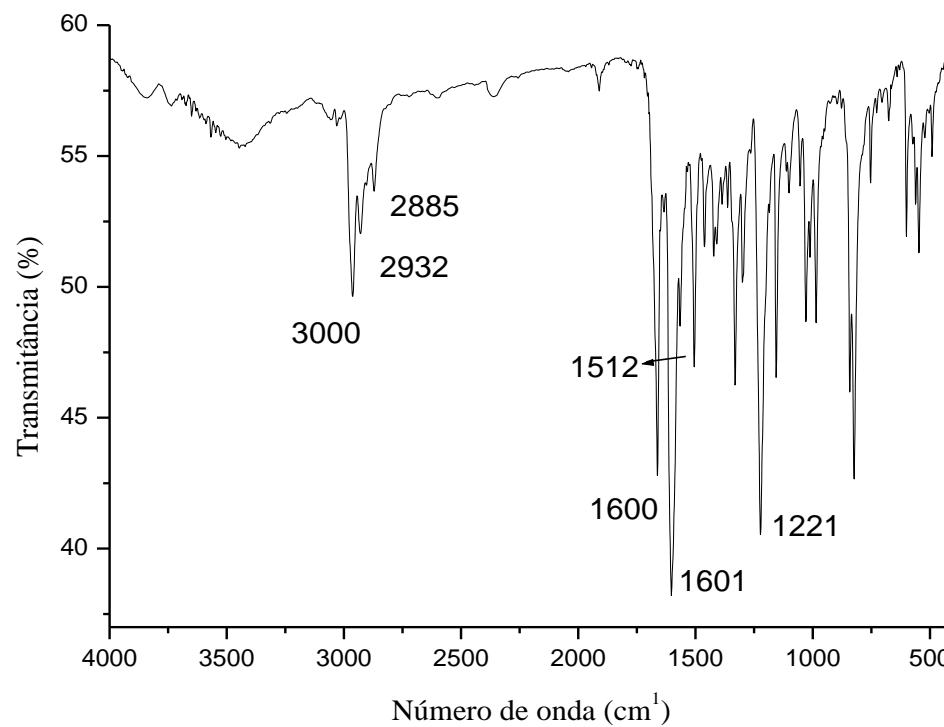


Figura 78 - Espectro de RMN ^1H de $(2E)$ -*1*-(4-fluorfenil)-*3*-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona (**18r**) (CDCl_3 , 500 MHz).

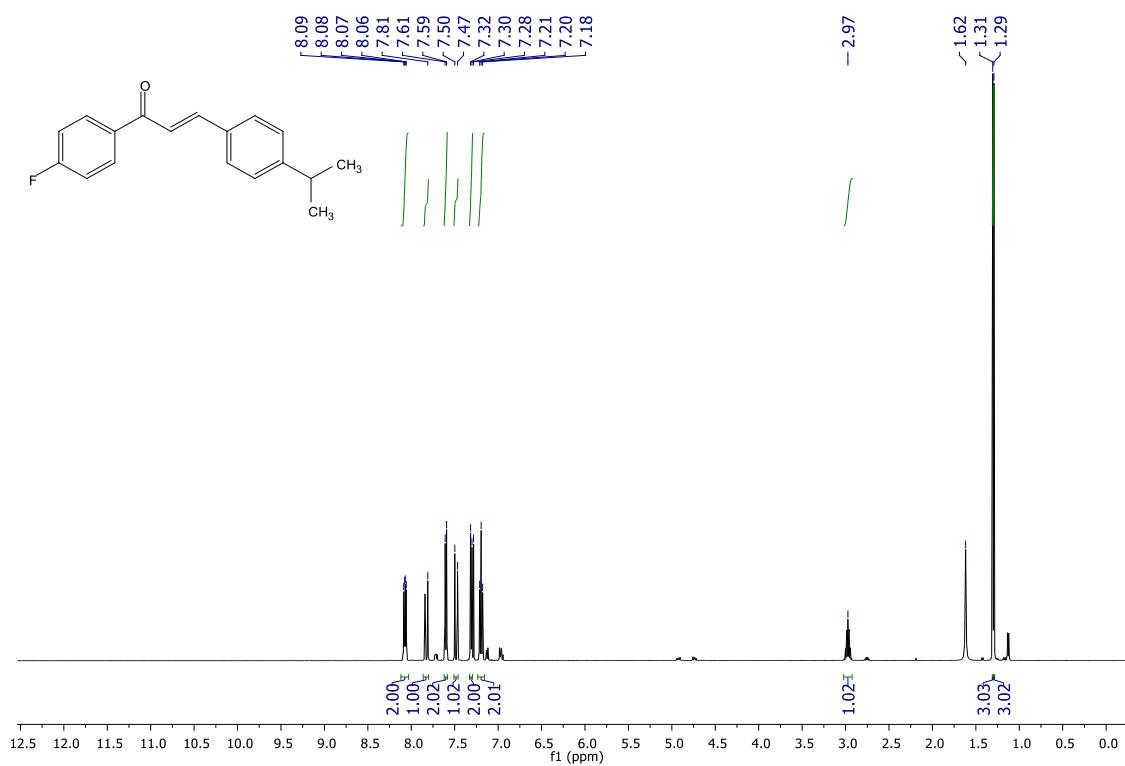


Figura 79 - Espectro de RMN ^{13}C de $(2E)$ -*1*-(4-fluorfenil)-*3*-(4-isopropifenil)prop-2-en-1-ona (**18r**) (CDCl_3 , 126 MHz).

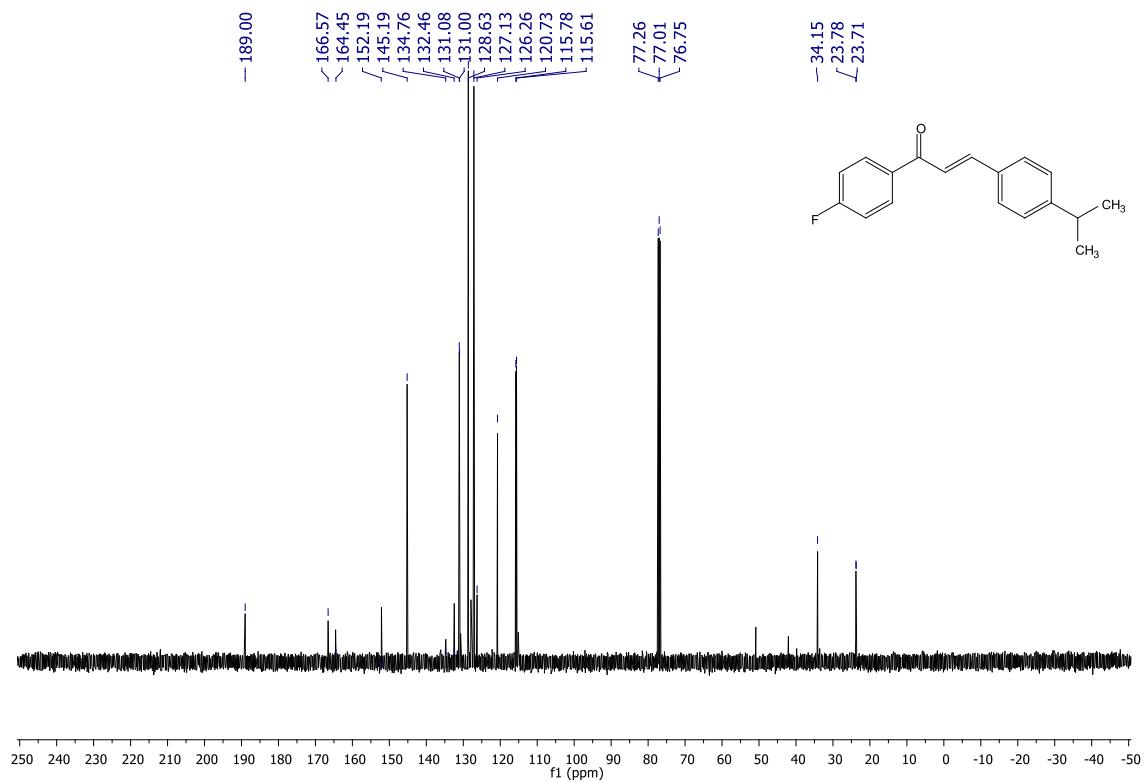


Figura 80 - Cromatograma de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona* (**18s**)

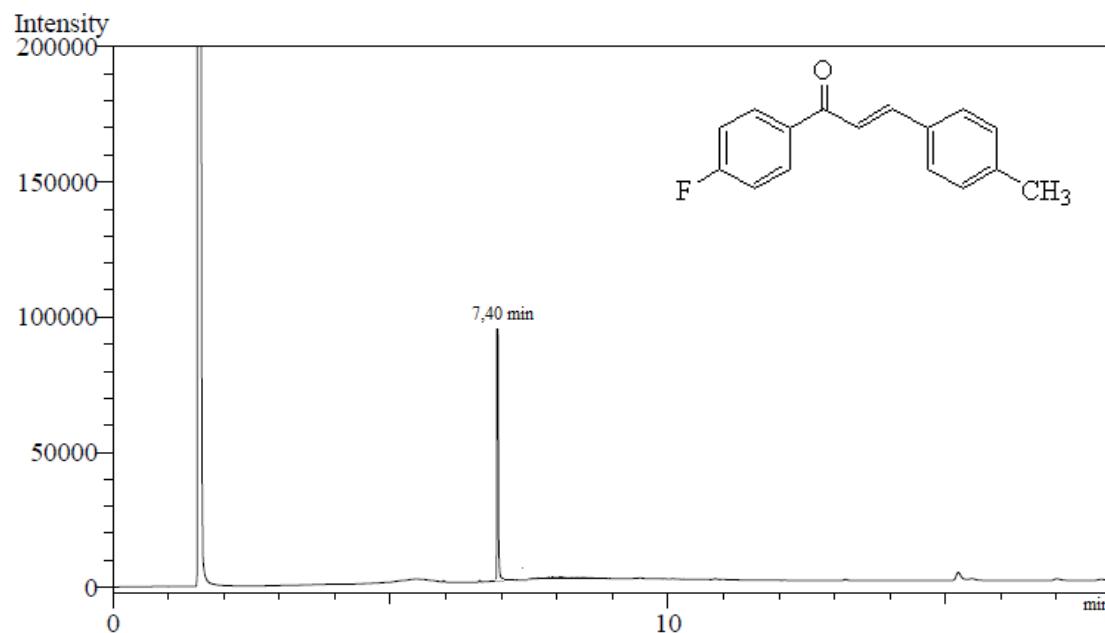


Figura 81 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona* (**18s**)

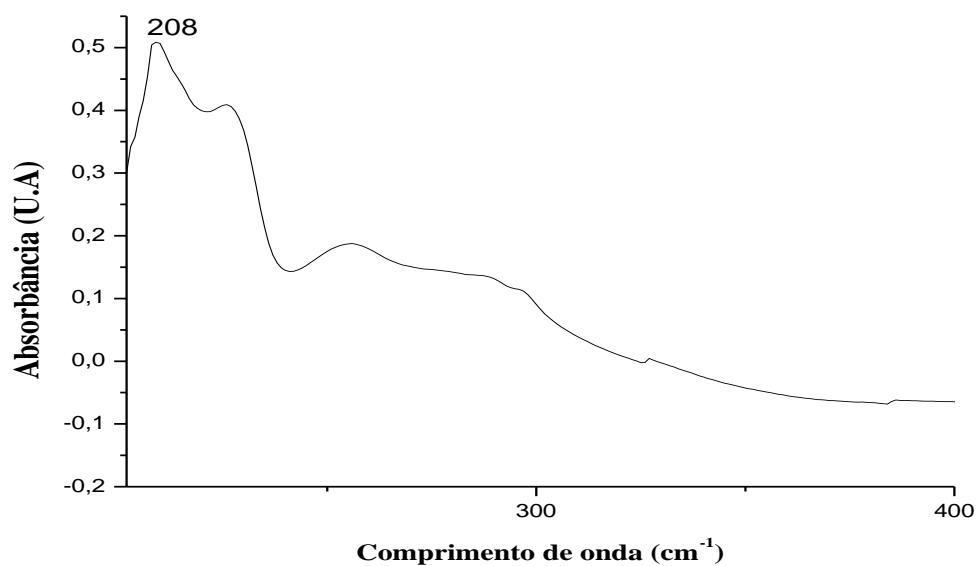


Figura 82 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona* (**18s**)

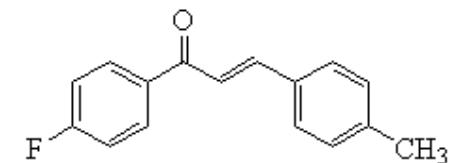
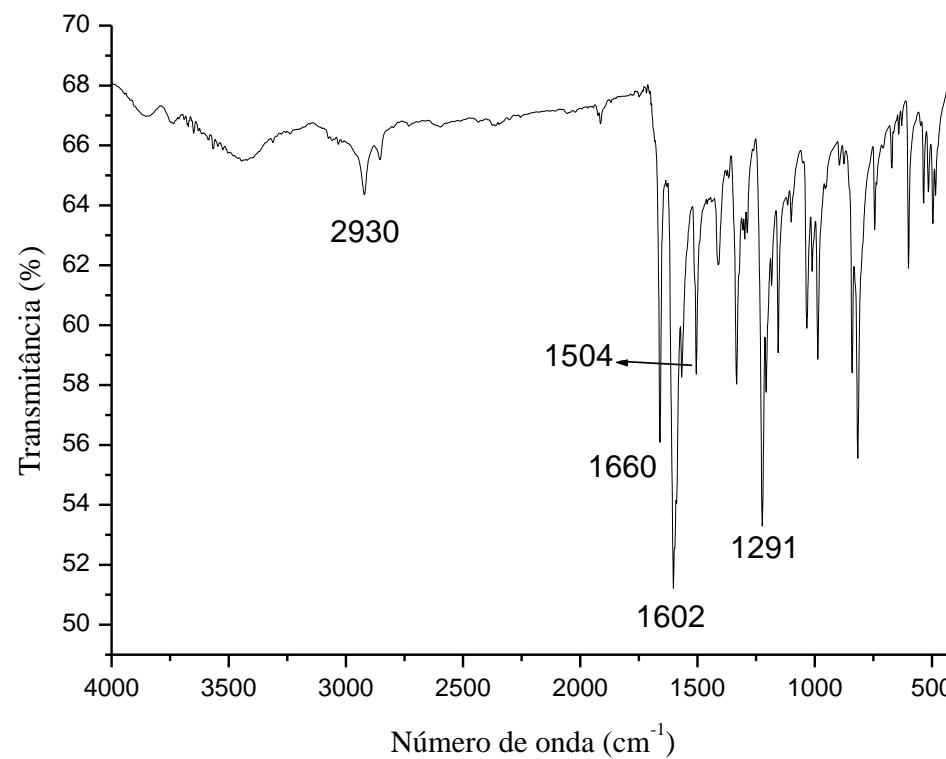


Figura 83 - Espectro de RMN ^1H de $(2E)$ -1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (**18s**) (CDCl_3 , 500 MHz).

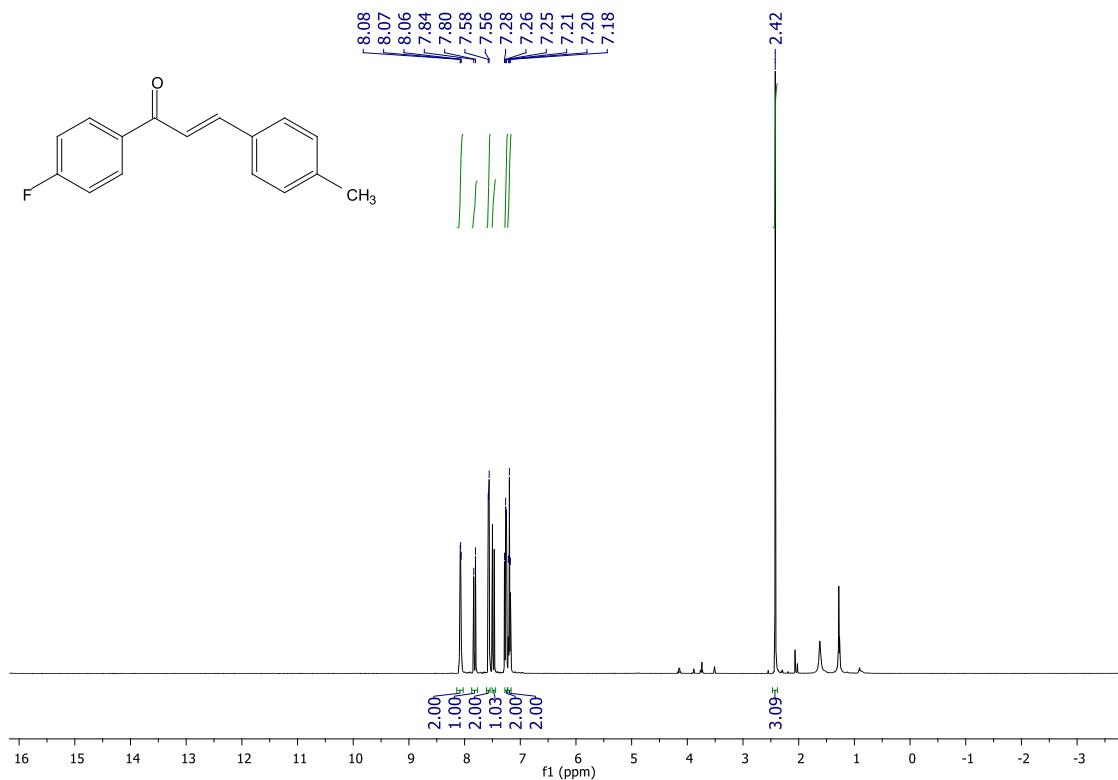


Figura 84 - Espectro de RMN ^{13}C de $(2E)$ -1-(4-fluorfenil)-3-p-toluilprop-2-en-1-ona (**18s**) (CDCl_3 , 126 MHz).

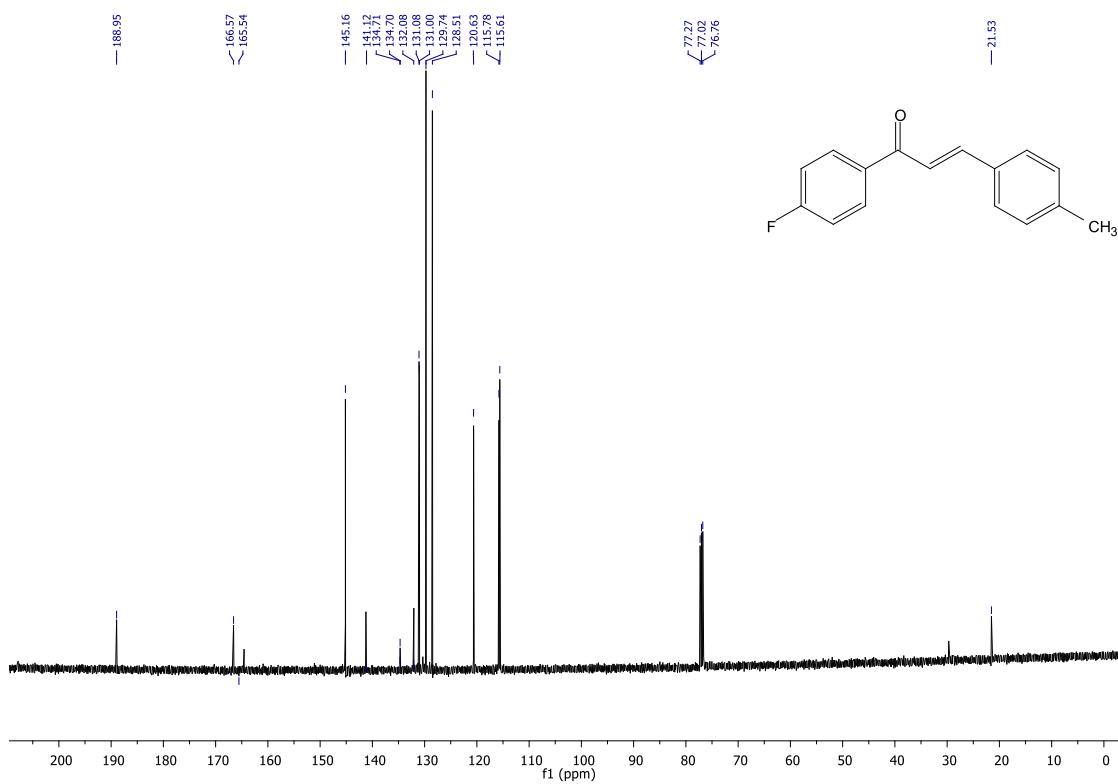


Figura 85 - Cromatograma de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona* (**18t**)

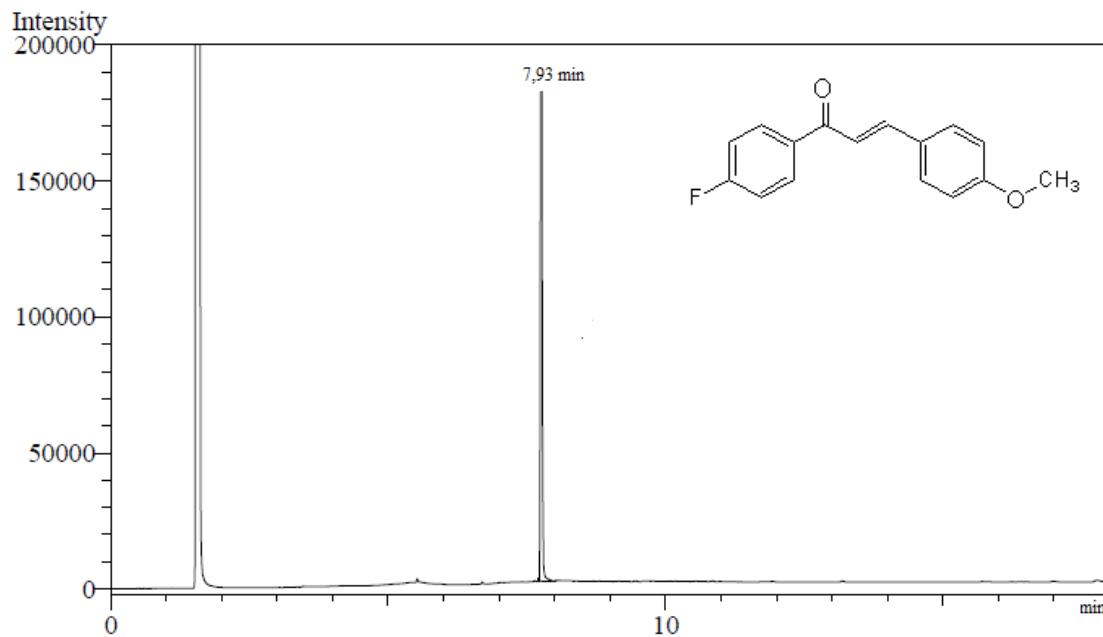


Figura 86 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona* (**18t**)

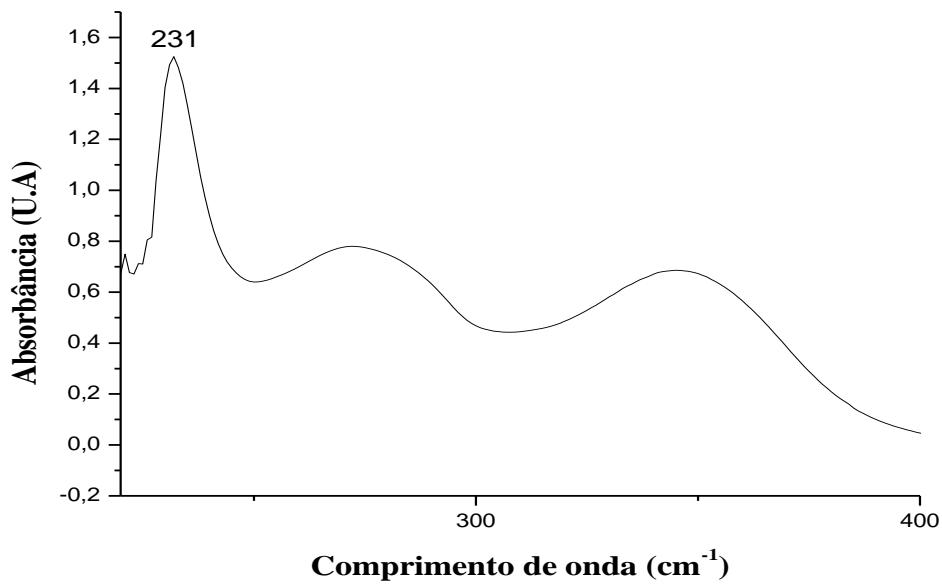


Figura 87 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona* (**18t**)

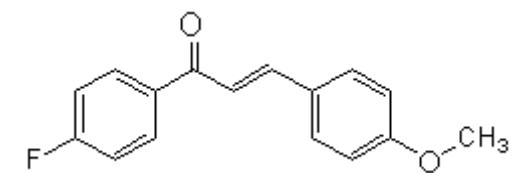
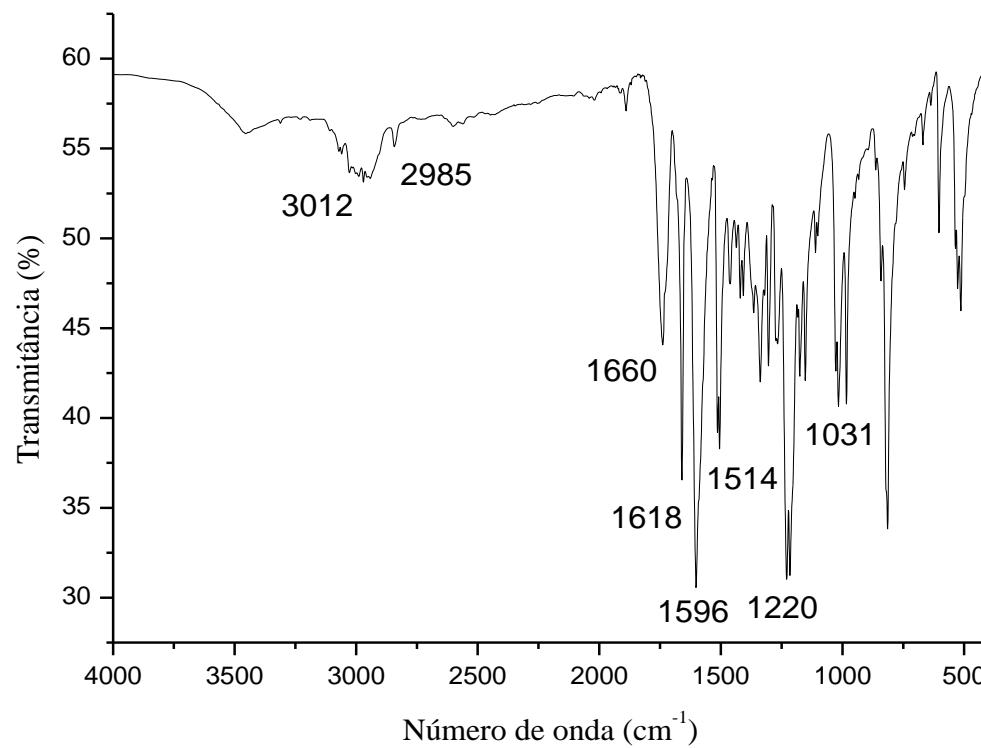


Figura 88 - Espectro de RMN ^1H de $(2E)$ -1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18t**) (CDCl_3 , 500 MHz).

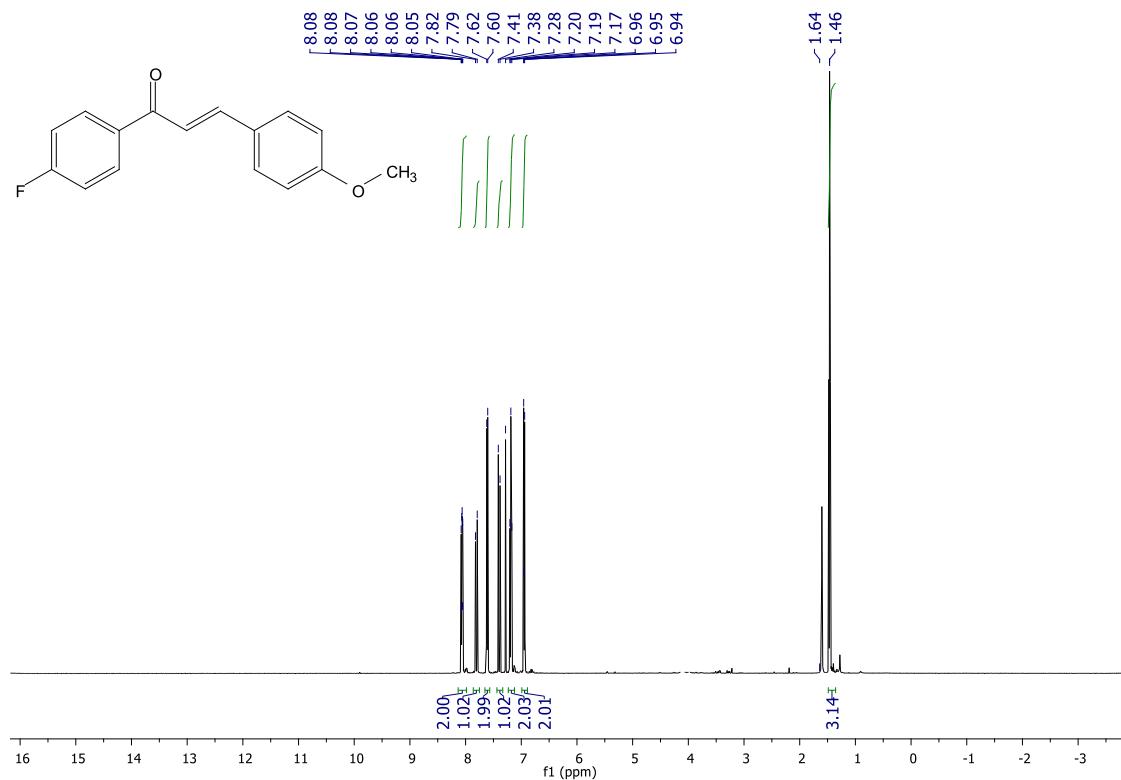


Figura 89 - Espectro de RMN ^{13}C de $(2E)$ -1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**18t**) (CDCl_3 , 126 MHz).

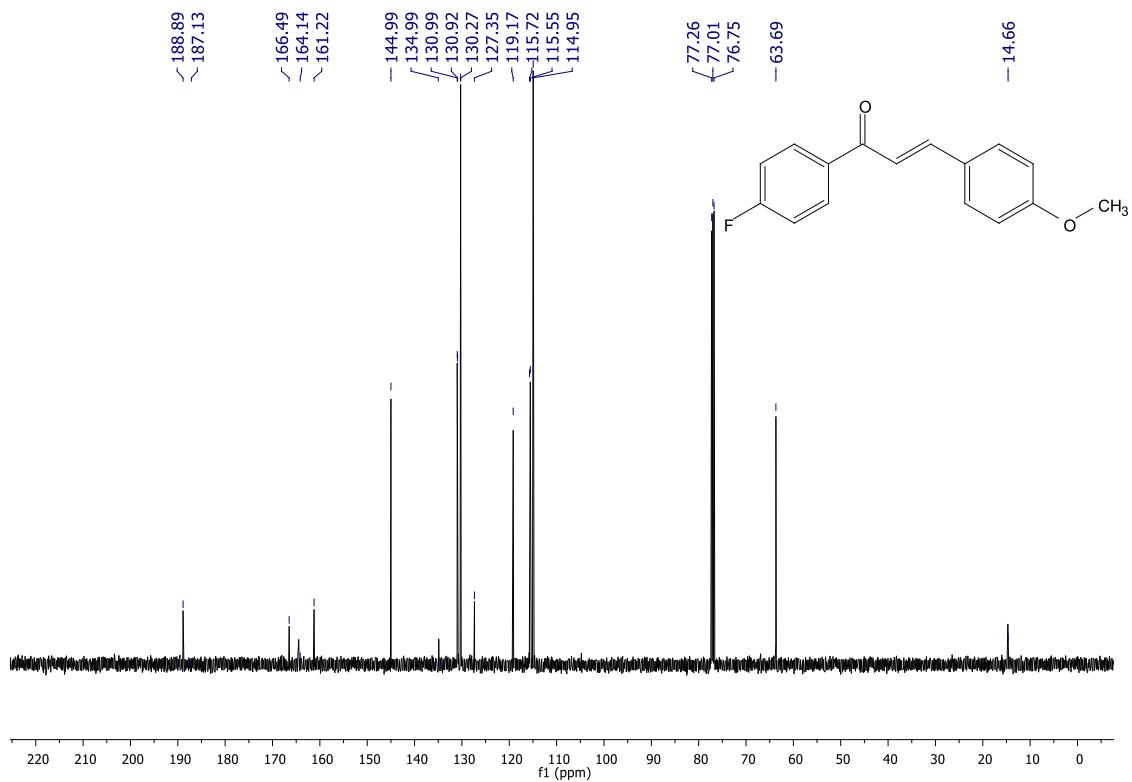


Figura 90 - Cromatograma de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona* (**18u**)

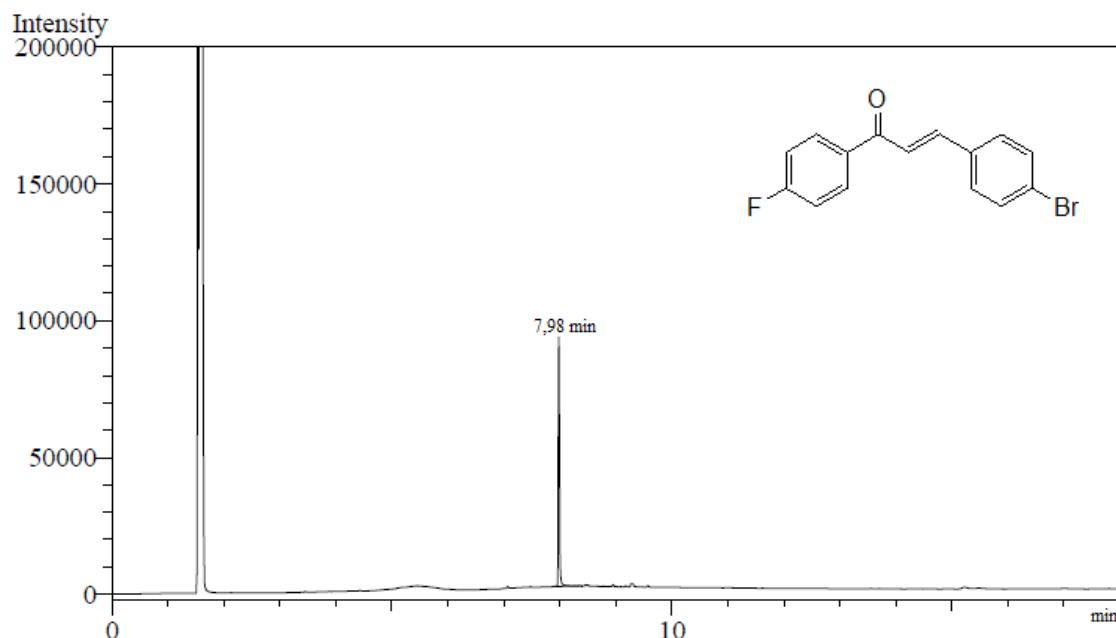


Figura 91 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona* (**18u**)

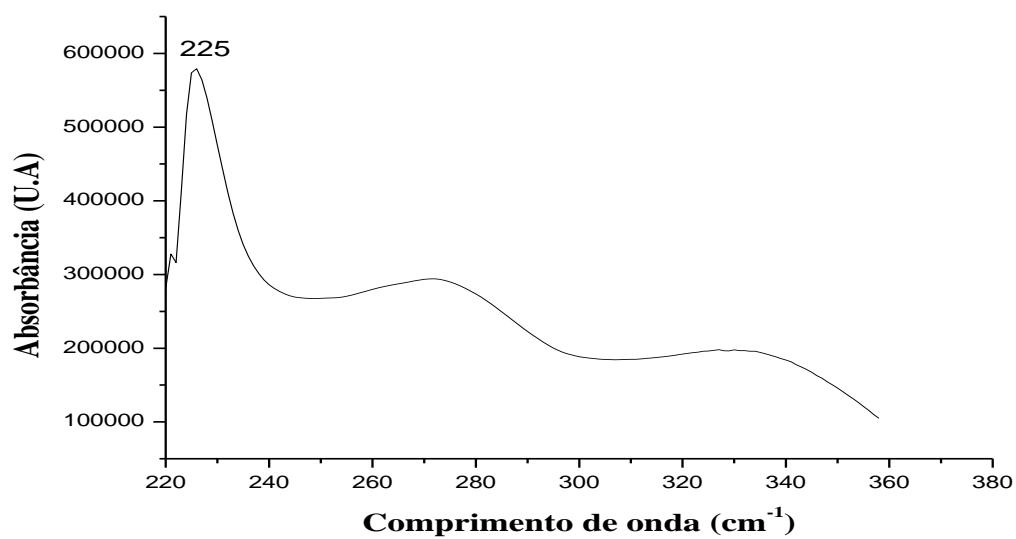


Figura 92 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona* (**18u**)

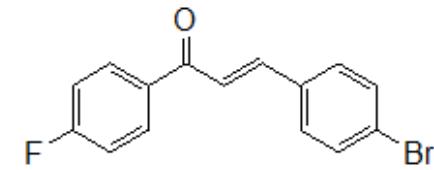
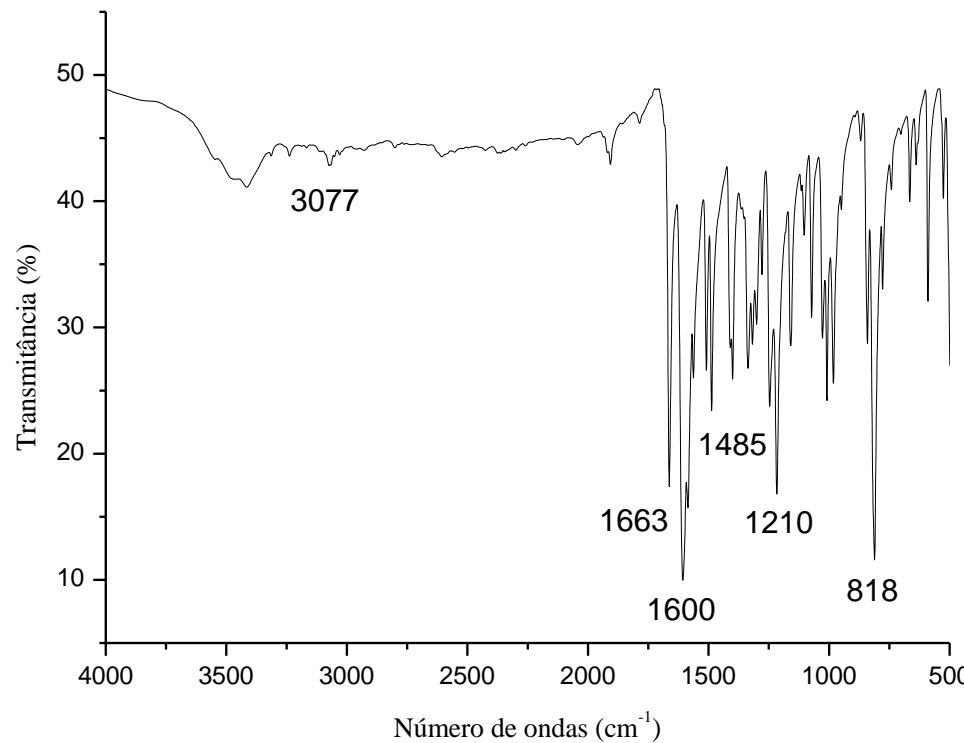


Figura 93 - Espectro de RMN ^1H de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona* (**18u**) (CDCl_3 , 500 MHz).

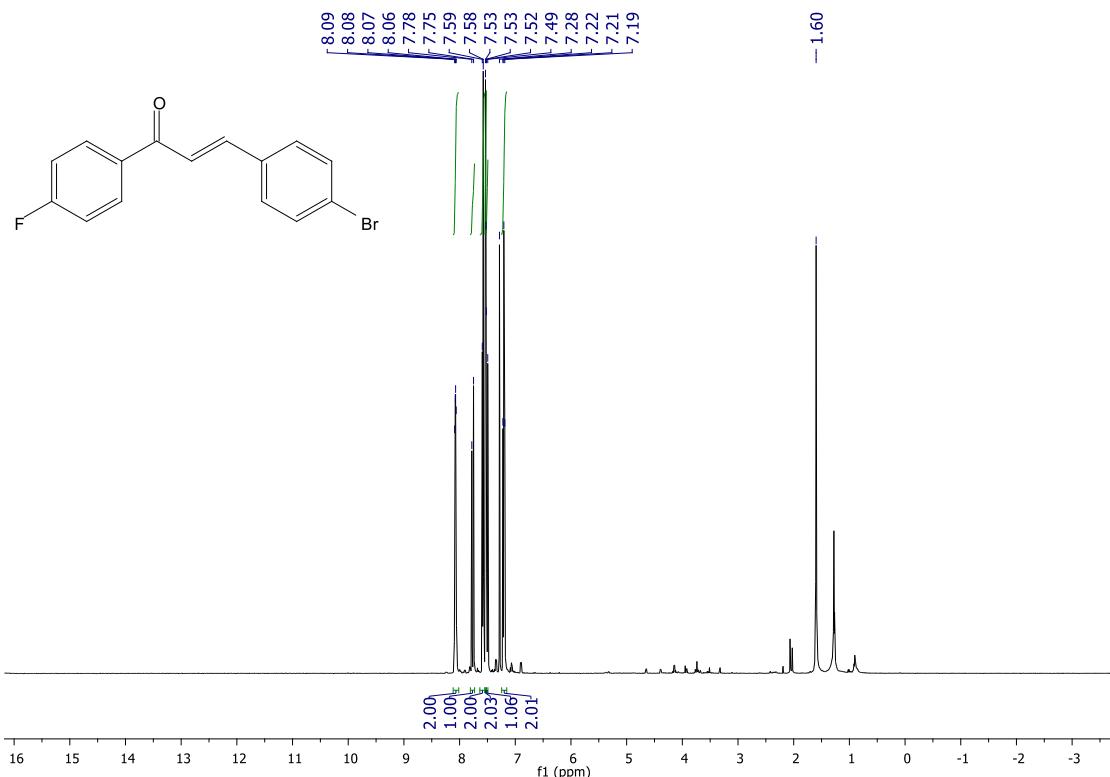


Figura 94 - Espectro de RMN ^{13}C de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ona* (**18u**) (CDCl_3 , 126 MHz).

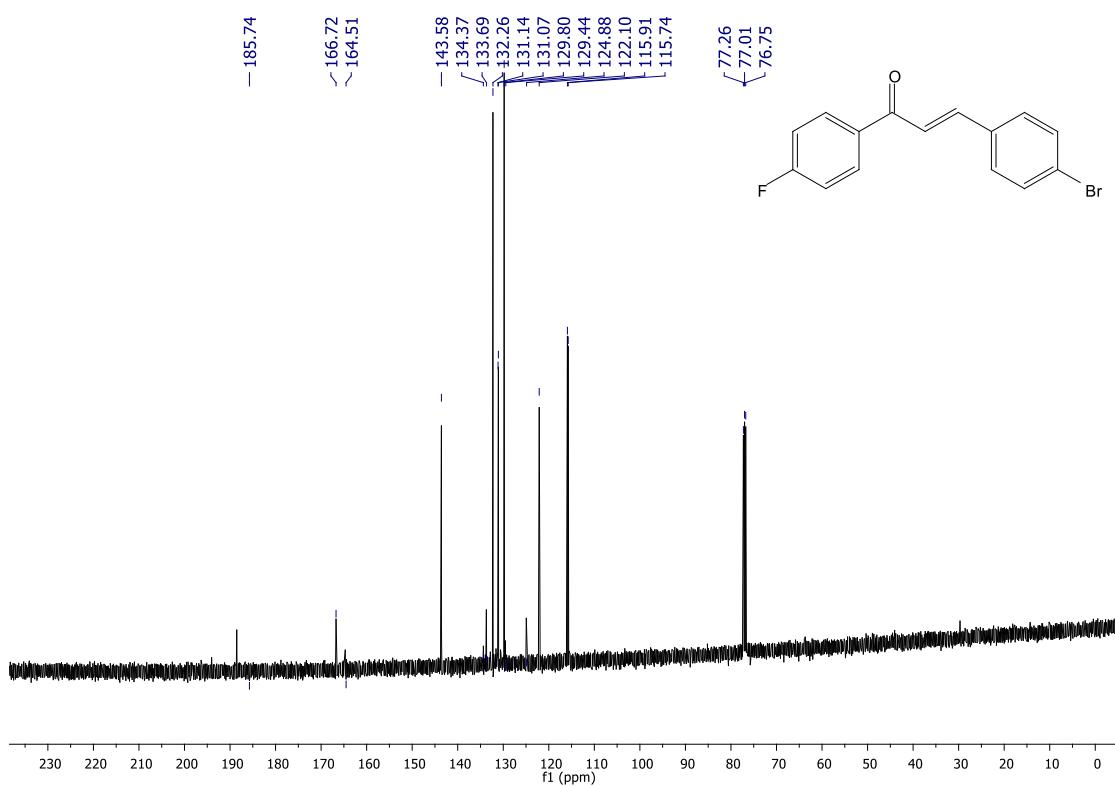


Figura 95 - Cromatograma de 1-(4-bromofenil)- 3-(1*H*-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (**21a**)

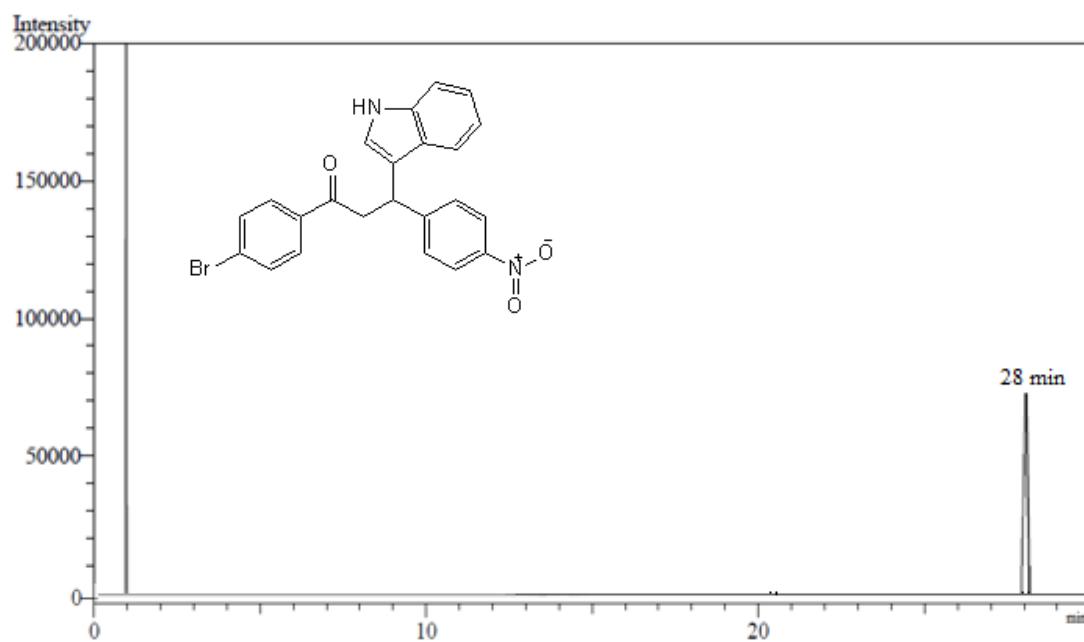


Figura 96 - Espectro de absorção do ultravioleta de 1-(4-bromofenil)- 3-(1*H*-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona (**21a**)

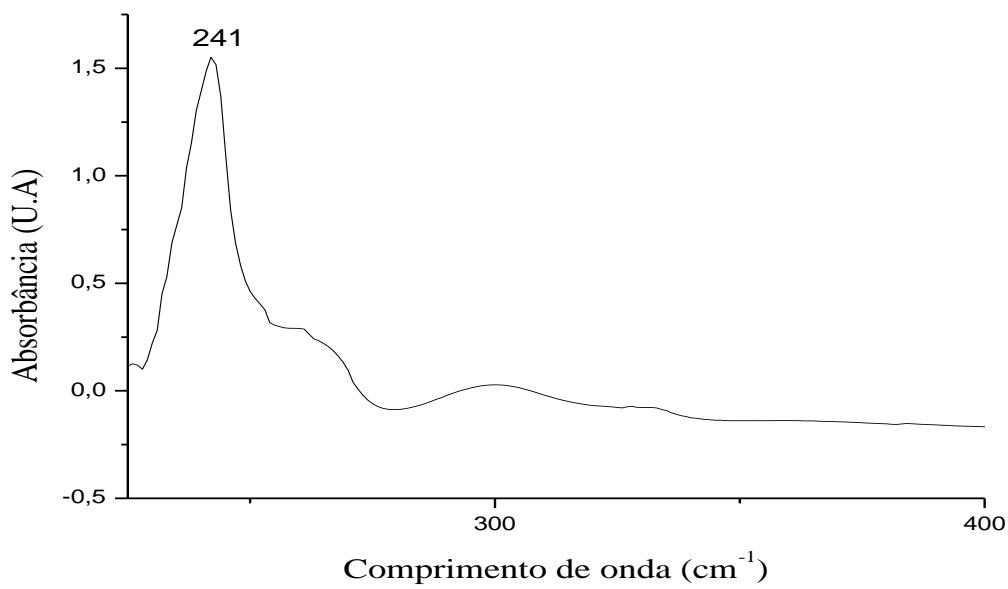


Figura 97 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona* (**21a**)

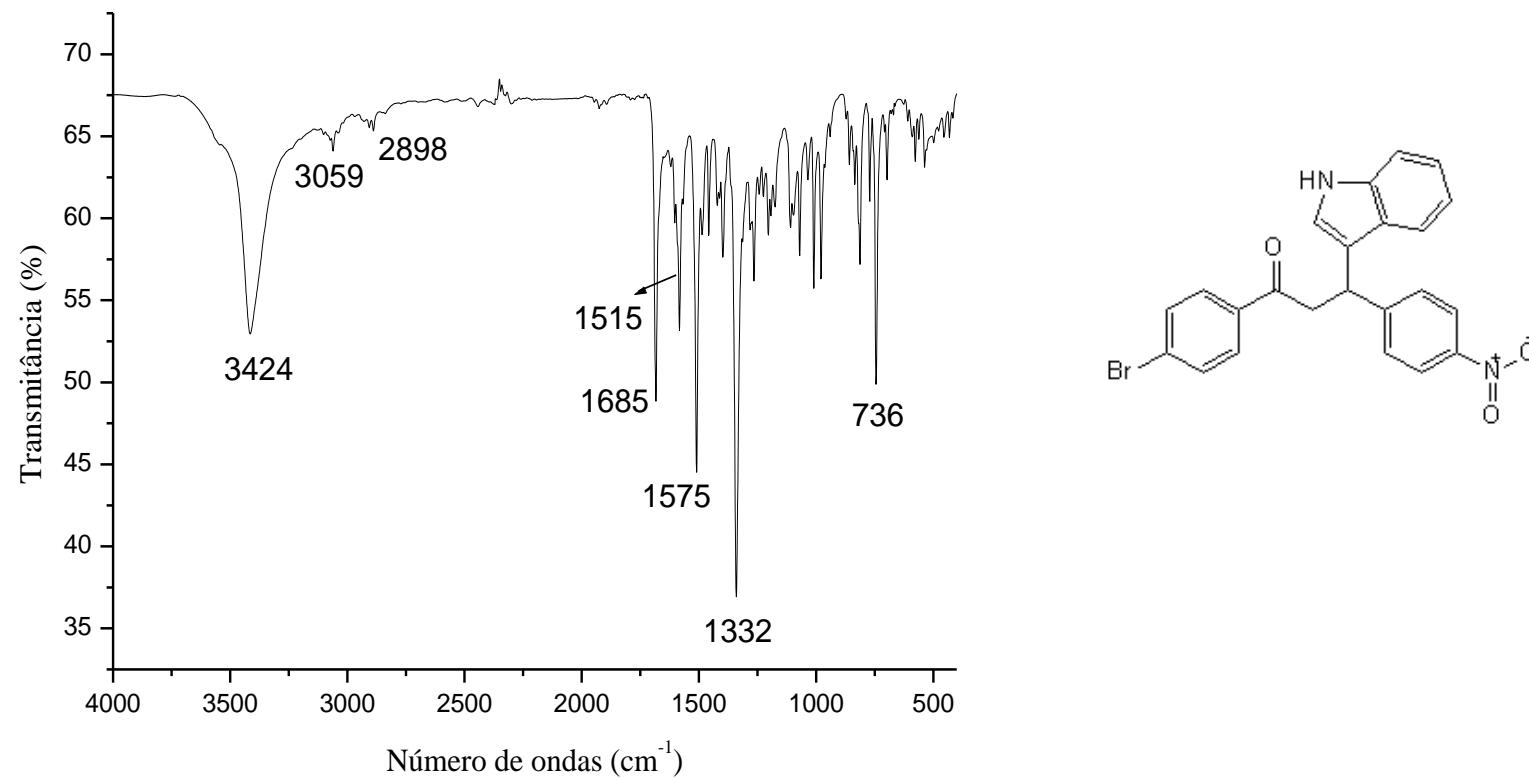


Figura 98 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-bromofenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona* (**21a**) (CDCl_3 , 500 MHz).

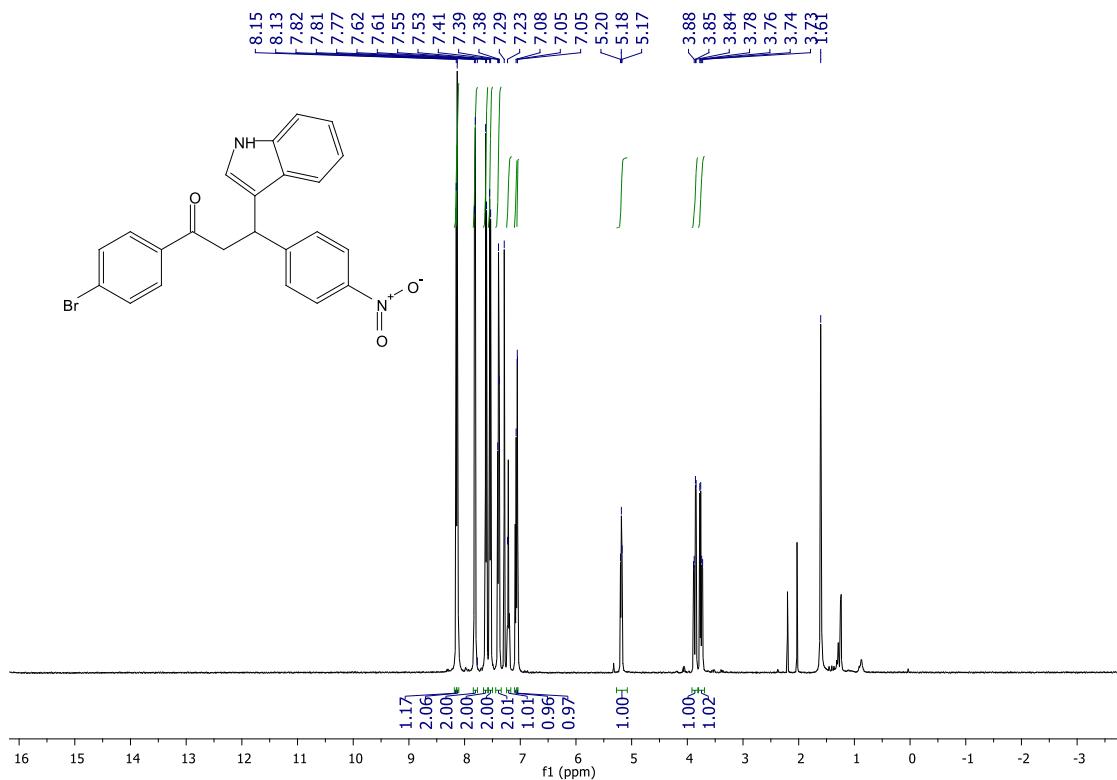


Figura 99 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona* (**21a**) (CDCl_3 , 126 MHz).

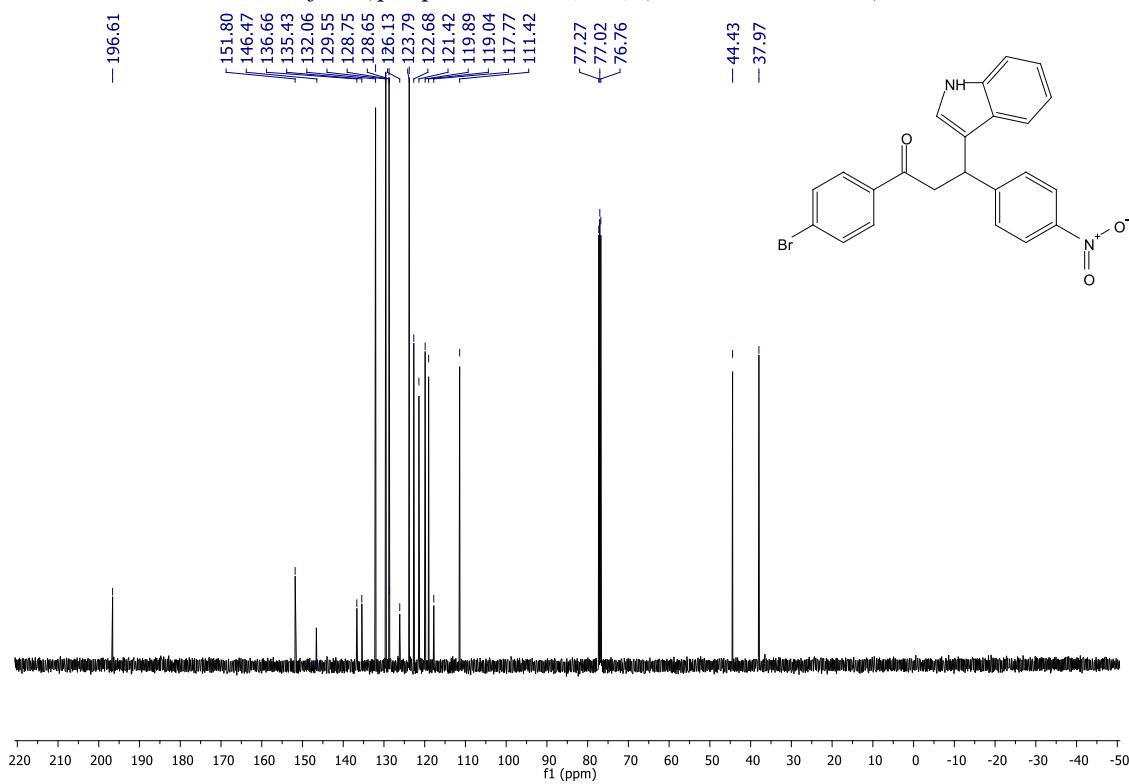


Figura 100 - Cromatograma de *1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21b)*

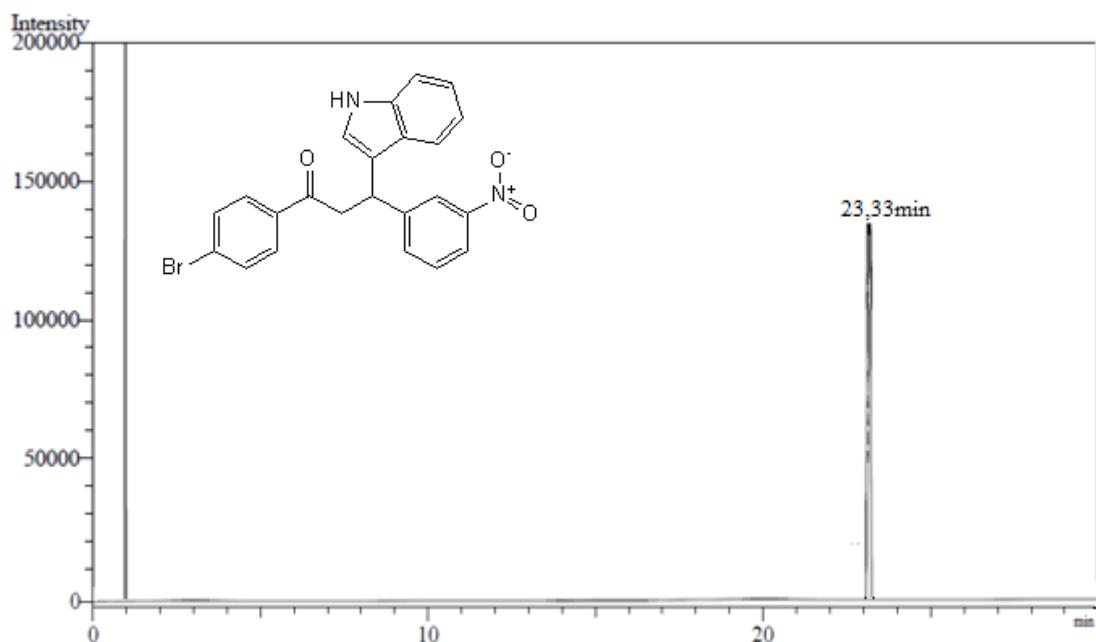


Figura 101- Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21b)*

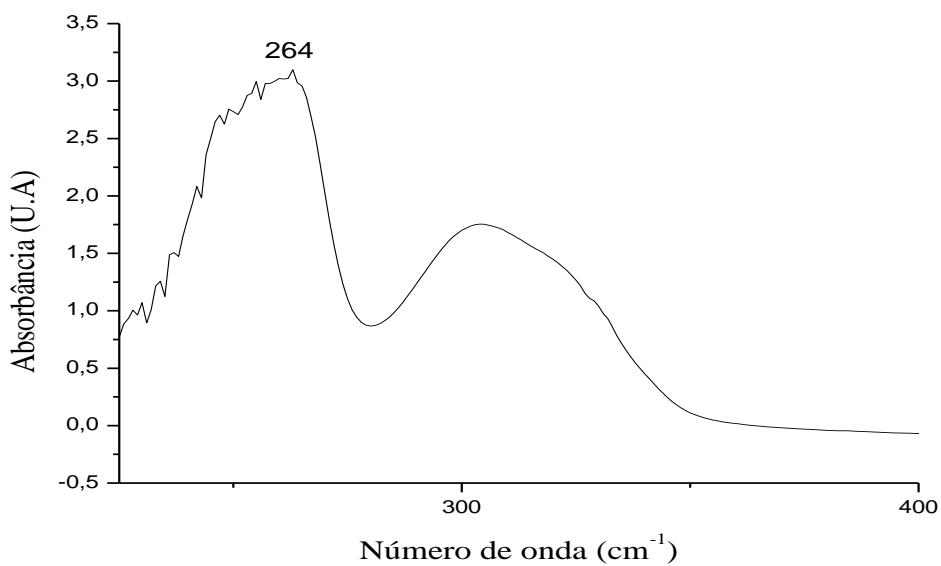


Figura 102 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-bromofenil)- 3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona* (**21b**)

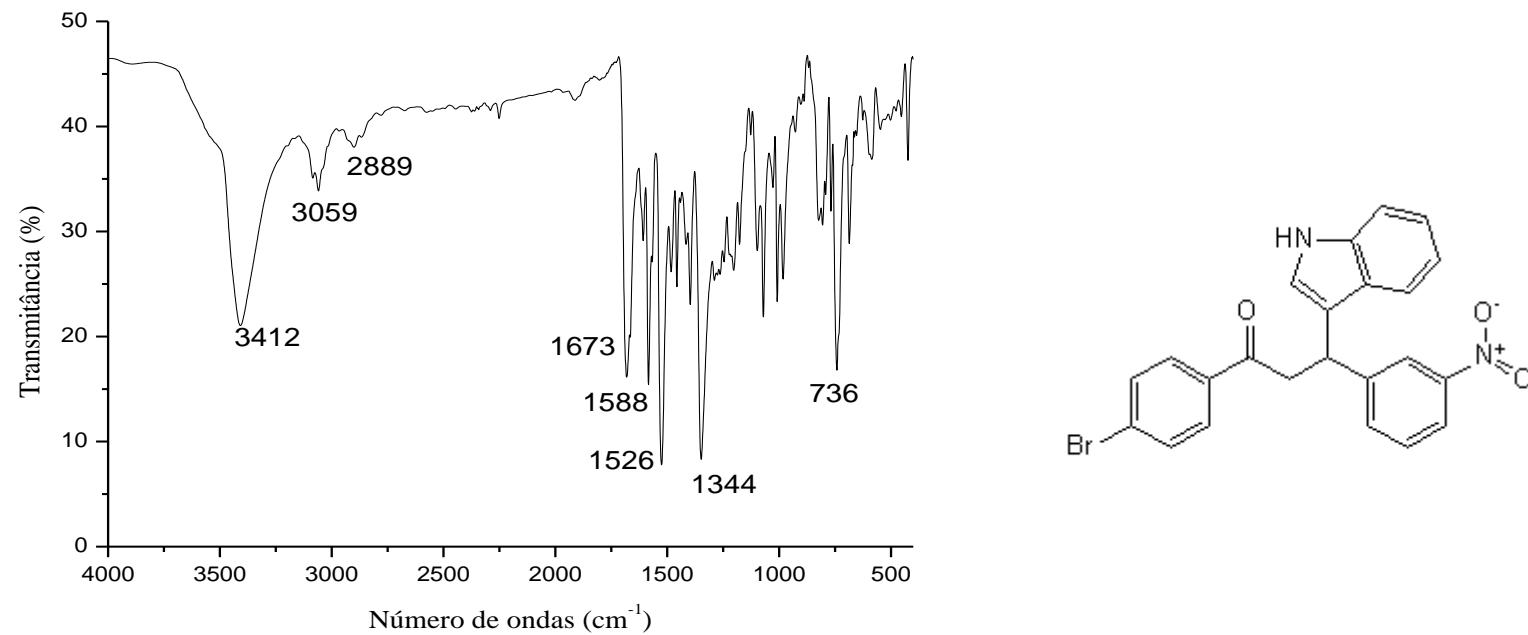


Figura 103 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-bromofenil)- 3-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona* (**21b**) (CDCl_3 , 500 MHz).

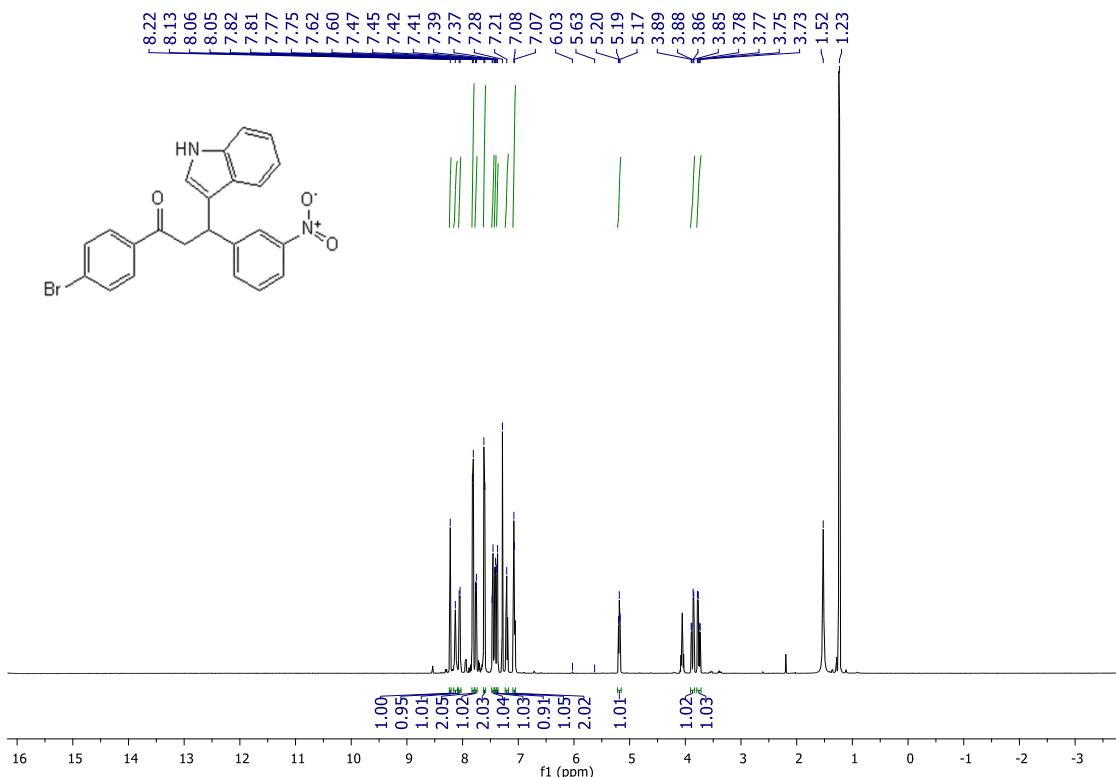


Figura 104 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-bromofenil)- 3-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona* (**21b**) (CDCl_3 , 126 MHz).

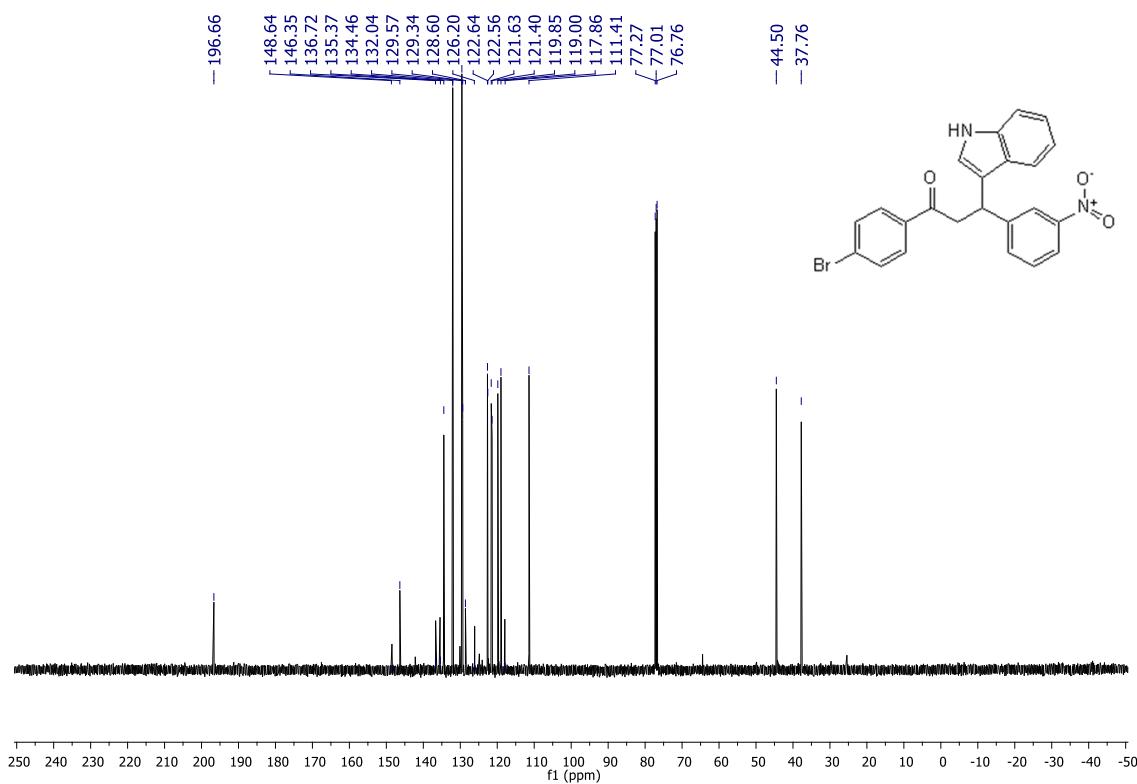


Figura 105 - Cromatograma de *1-(4-bromofenil)- 3-(4-fluorfenil-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (21c)*

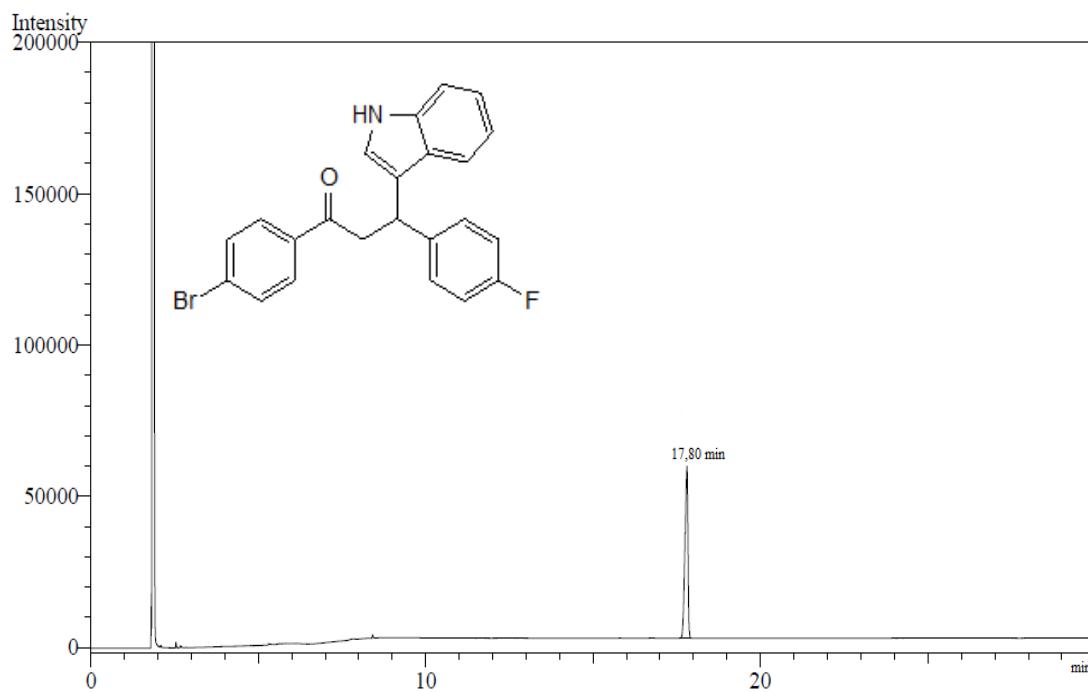


Figura 106 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-bromofenil)- 3-(4-fluorfenil-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona (21c)*

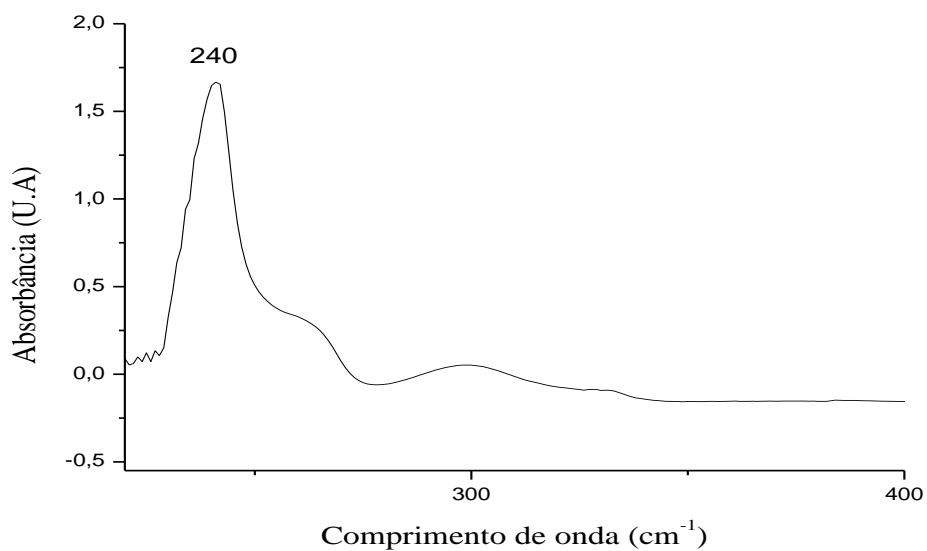


Figura 107 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-bromofenil)- 3-(4-fluorfenil-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona* (**21c**)

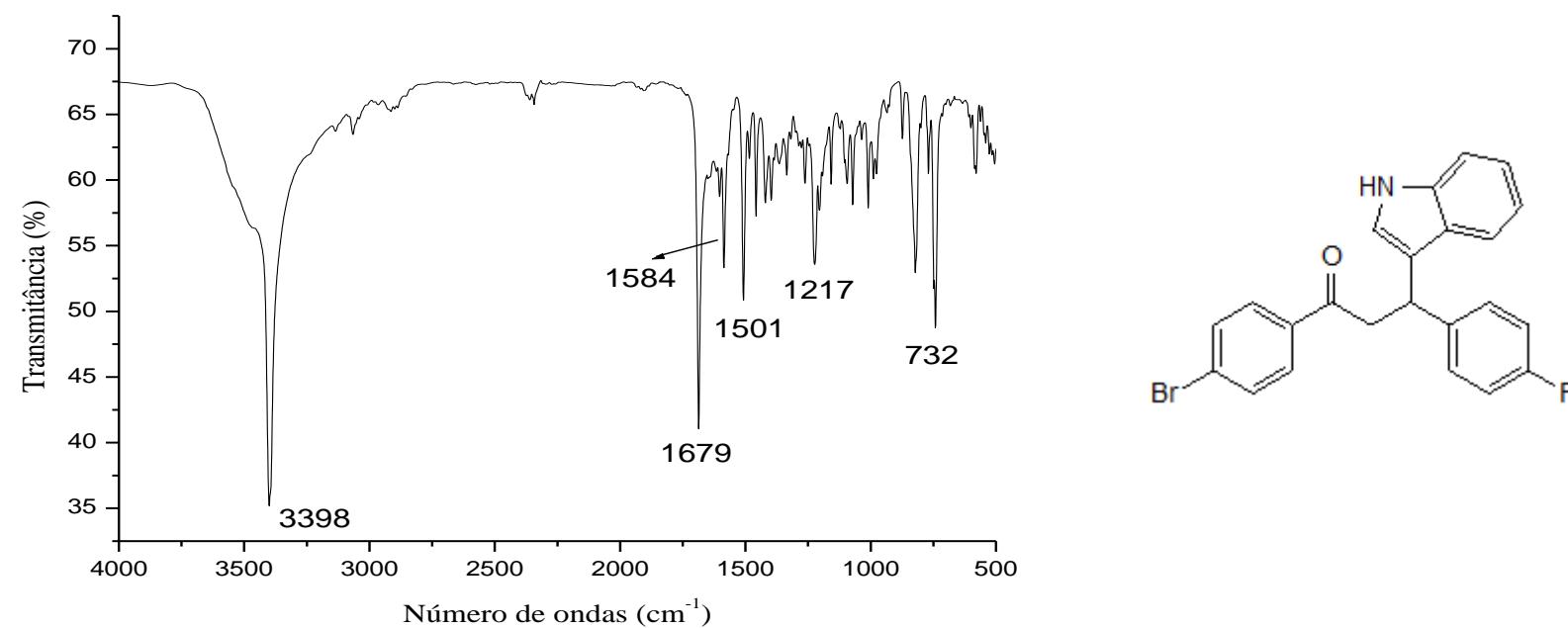


Figura 108 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-bromofenil)- 3-(4-fluorfenil-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona* (**21c**) (CDCl_3 , 500 MHz).

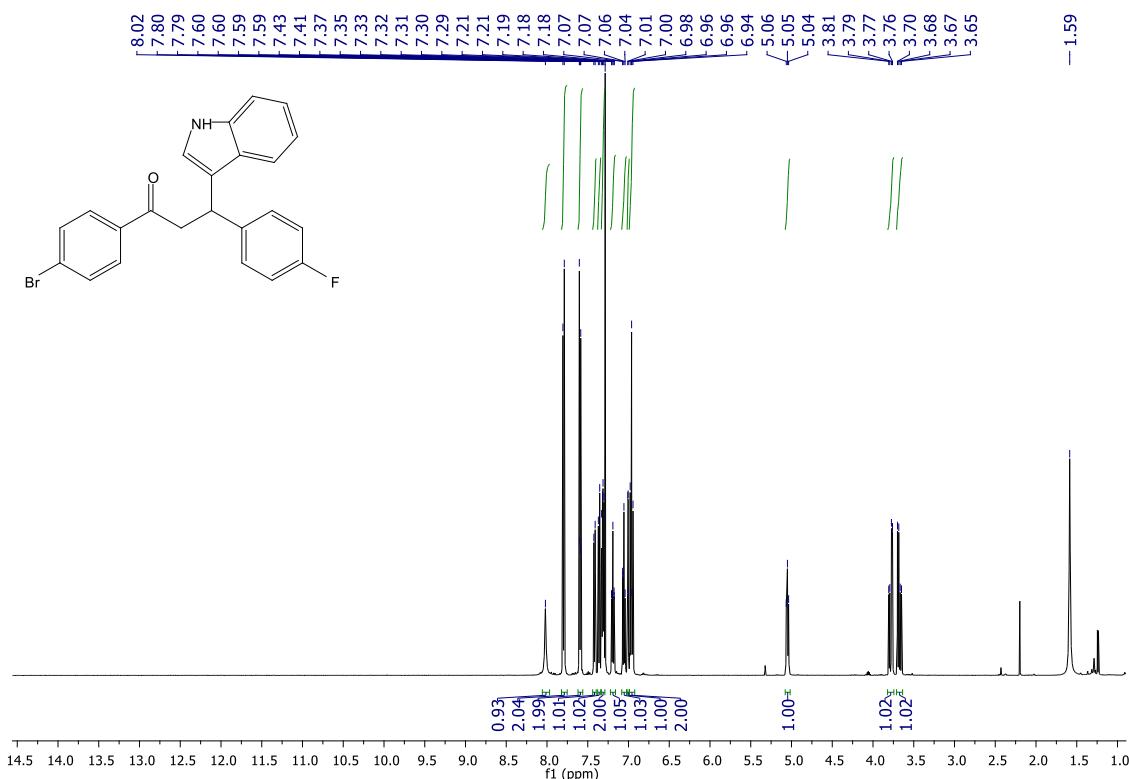


Figura 109 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-fluorfenil)- 3-(1*H*-indol-3-il)-3-(4-fluorenil)propan-1-ona* (**21c**) (CDCl_3 , 126 MHz).

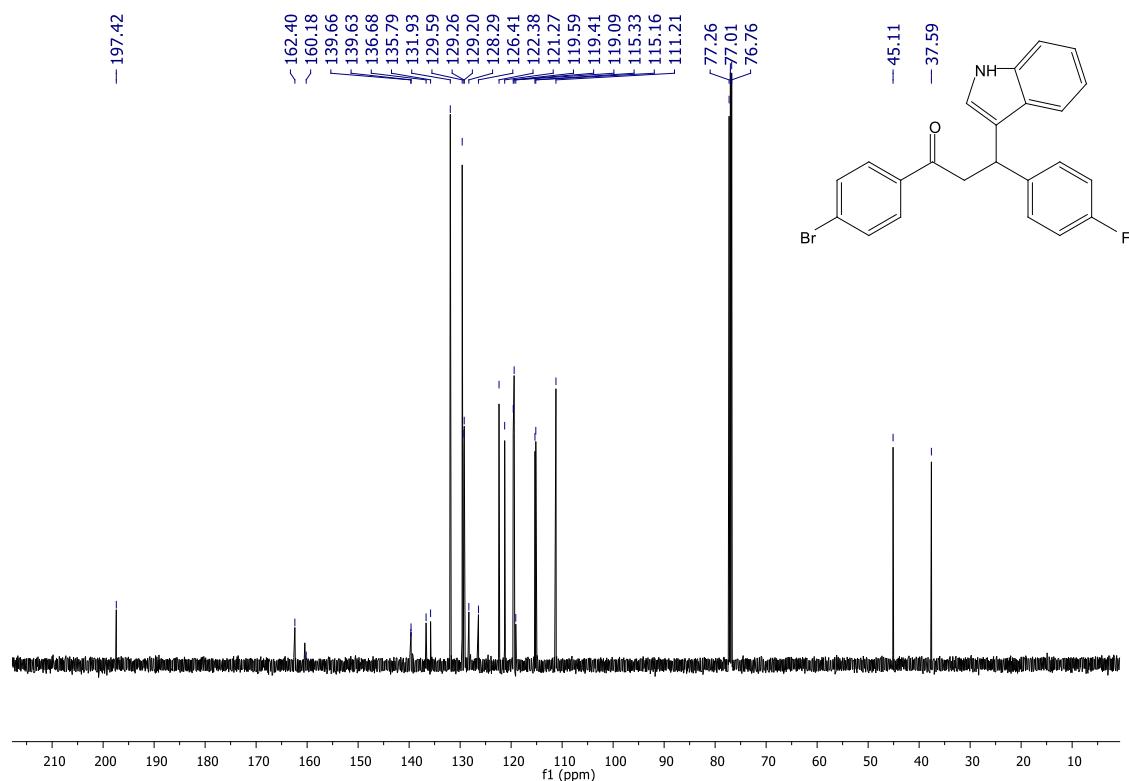


Figura 110 - Cromatograma de *1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-propan-1-ona* (**21d**)

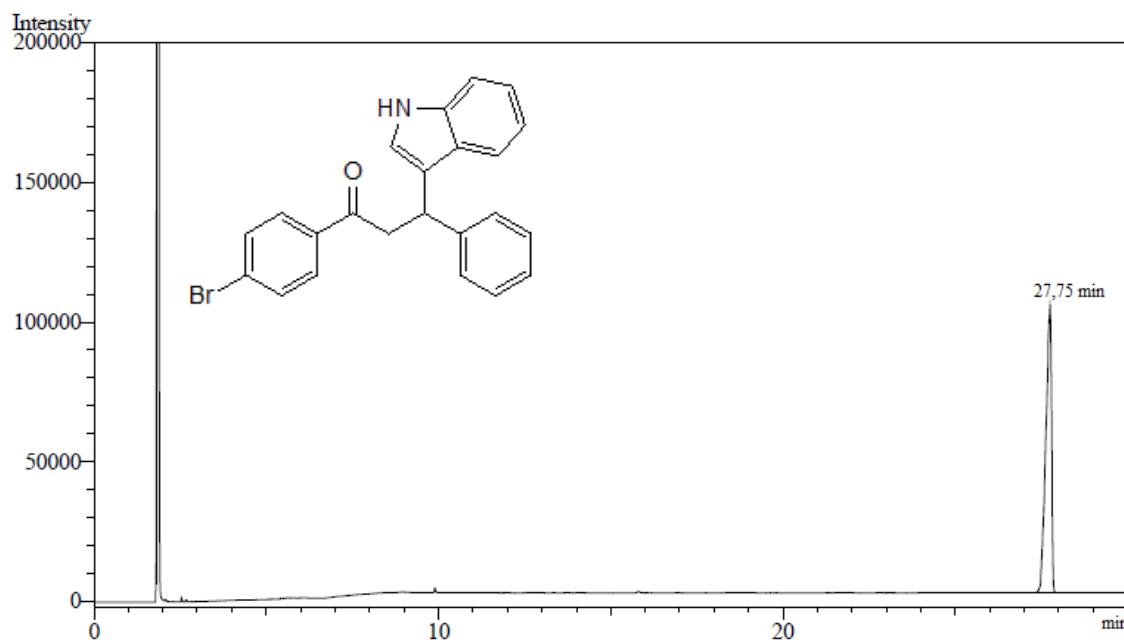


Figura 111 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorofenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona* (**21d**)

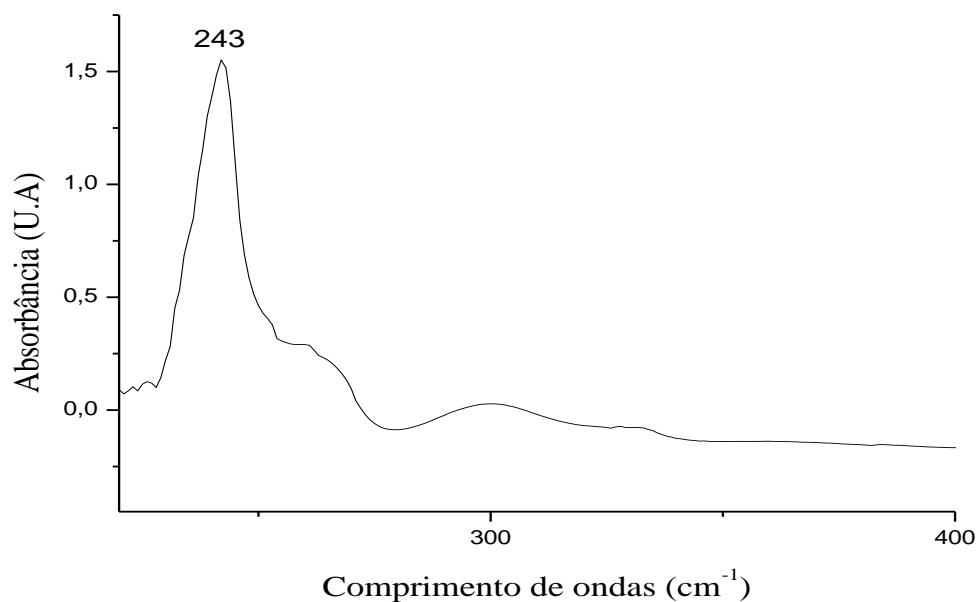


Figura 112 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-propan-1-ona* (**21d**)

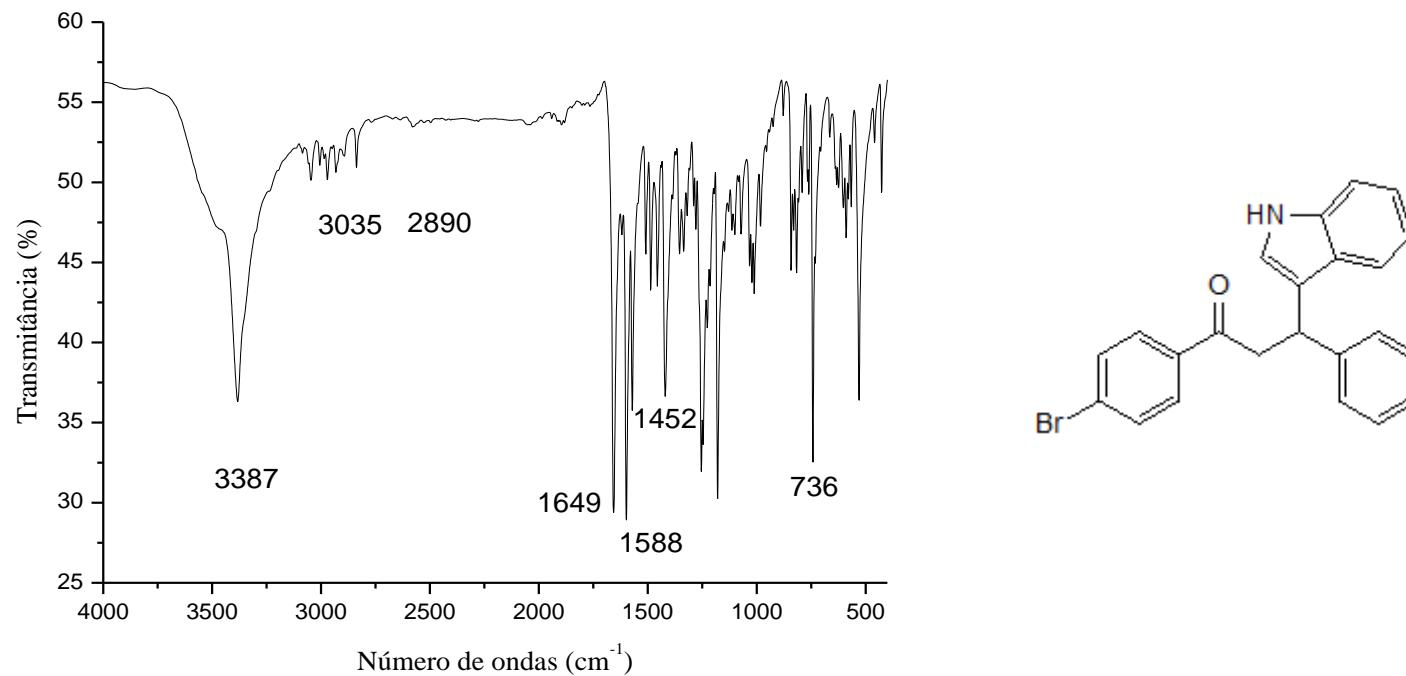


Figura 113 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-bromofenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-propan-1-ona* (**21d**) (CDCl_3 , 500 MHz).

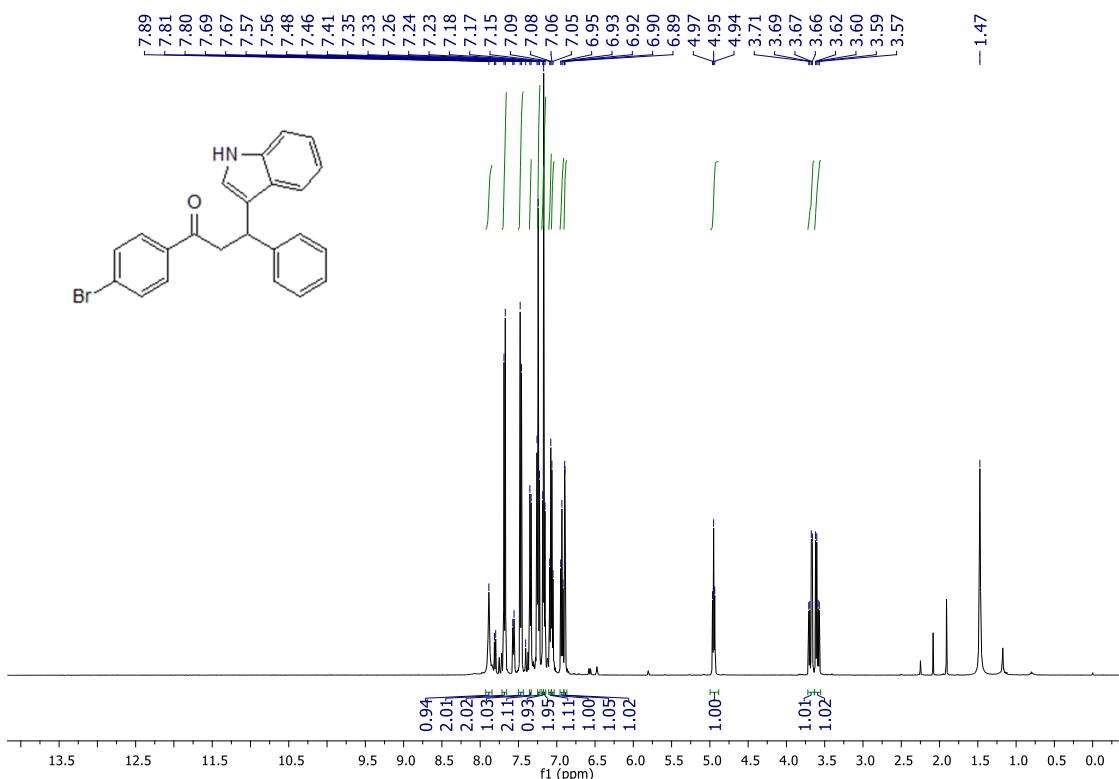


Figura 114 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-bromofenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-propan-1-ona* (**21d**) (CDCl_3 , 126 MHz).

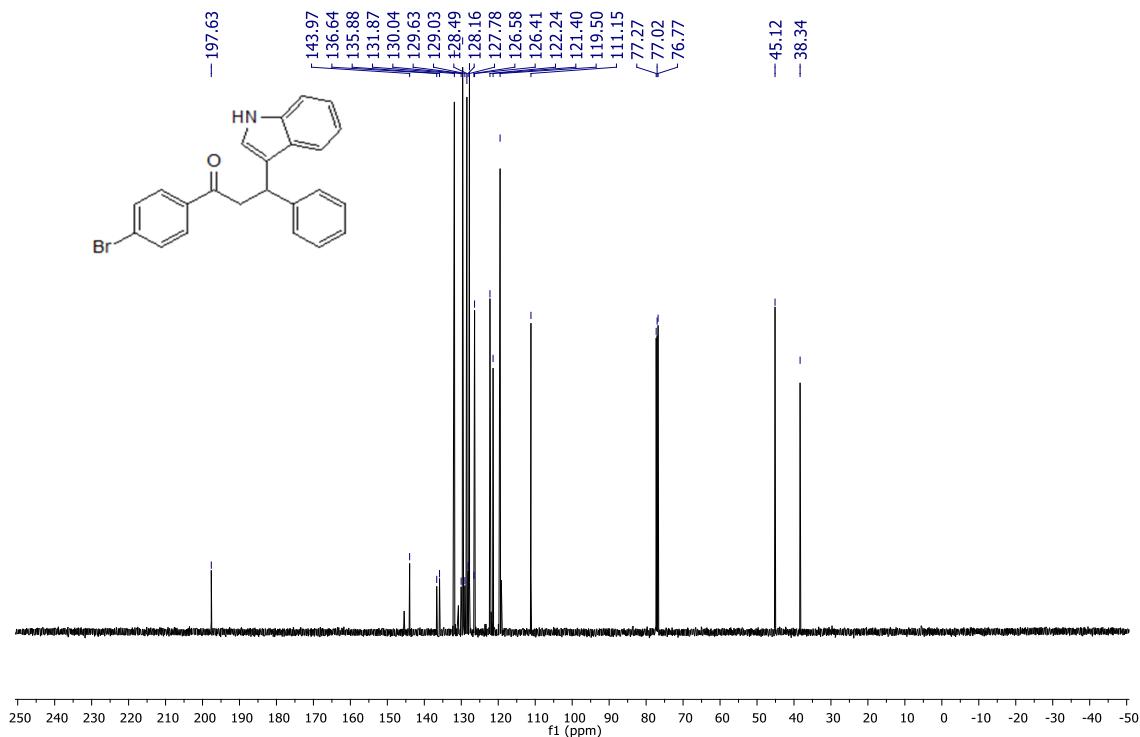


Figura 115- Cromatograma de *1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21e)*

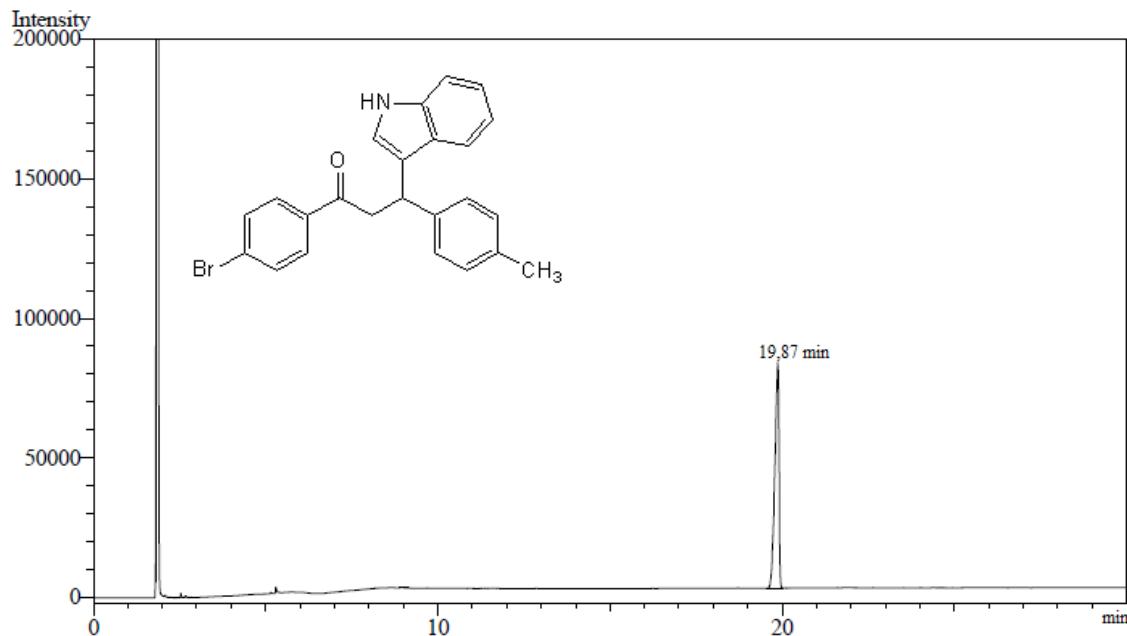


Figura 116 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona (21e)*

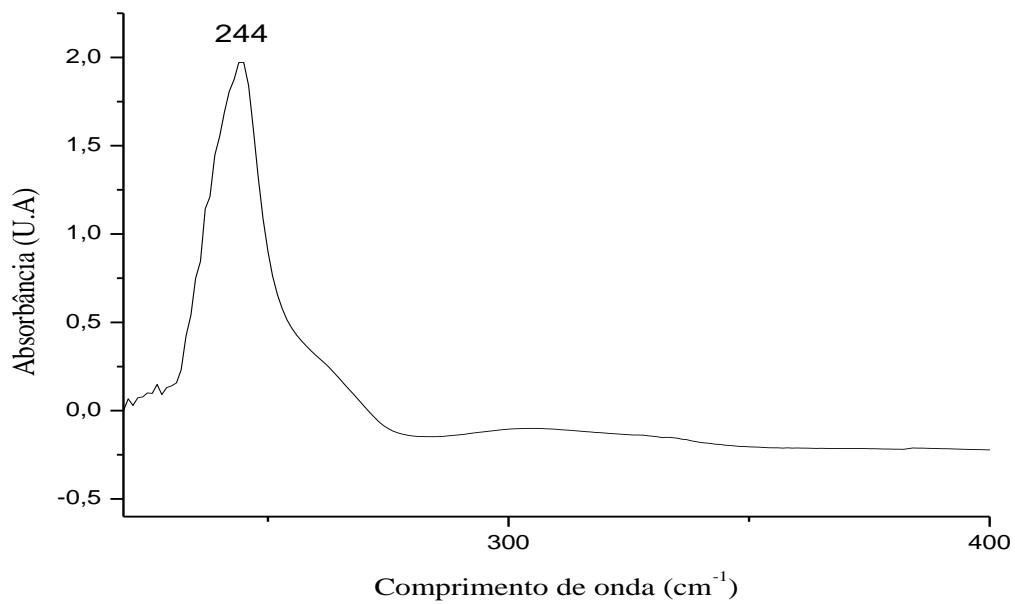


Figura 117 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-bromofenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona* (**21e**)

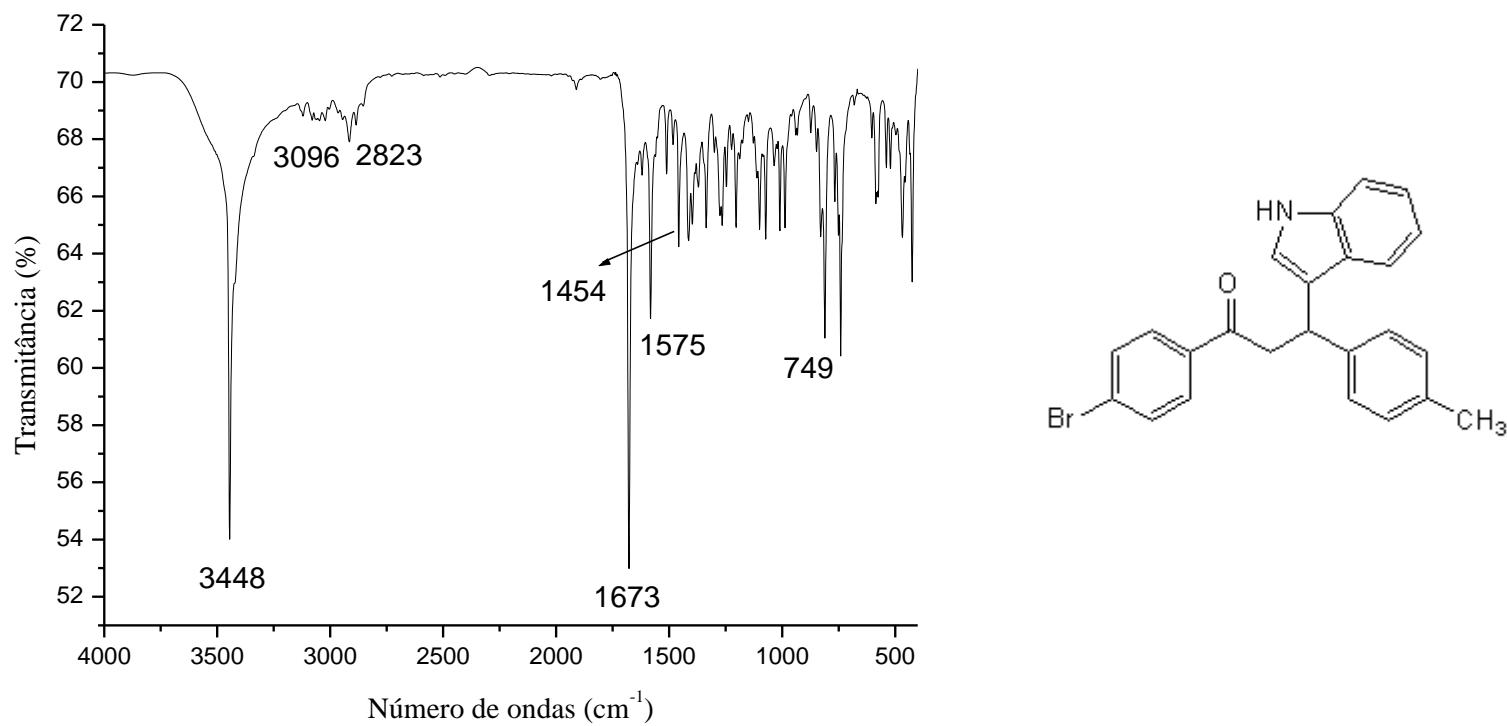


Figura 118 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona* (**21e**) (CDCl_3 , 500 MHz).

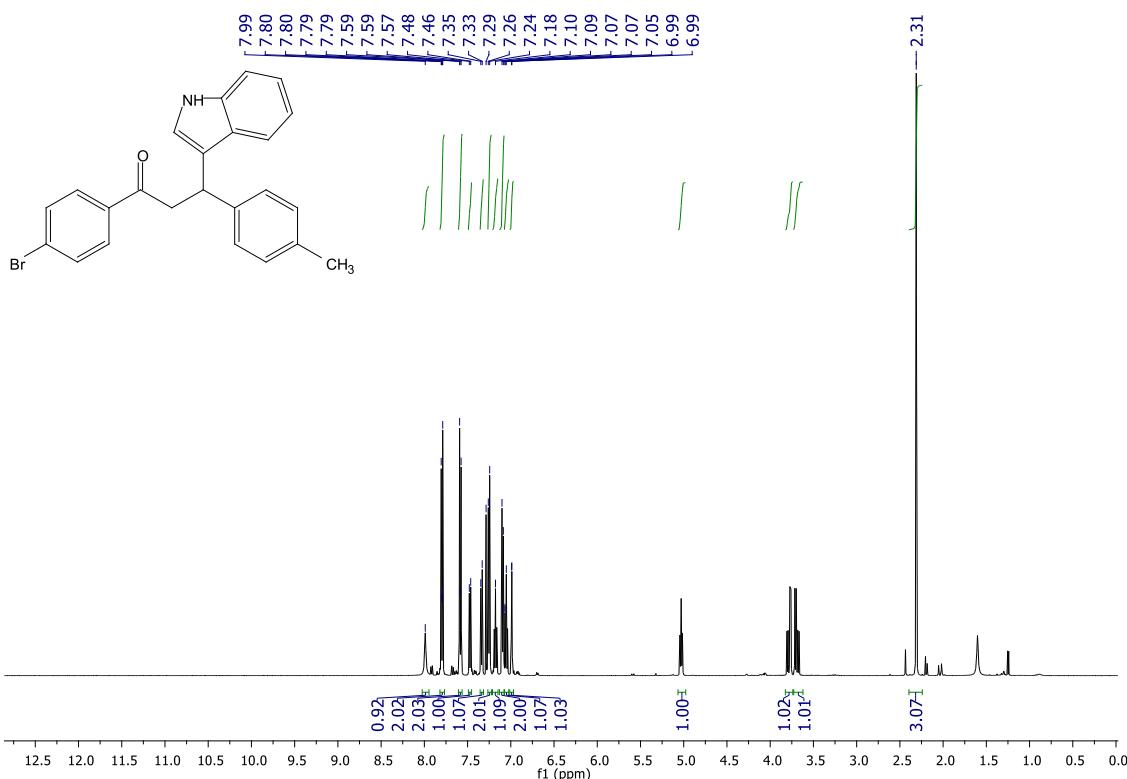


Figura 119 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona* (**21e**) (CDCl_3 , 126 MHz)

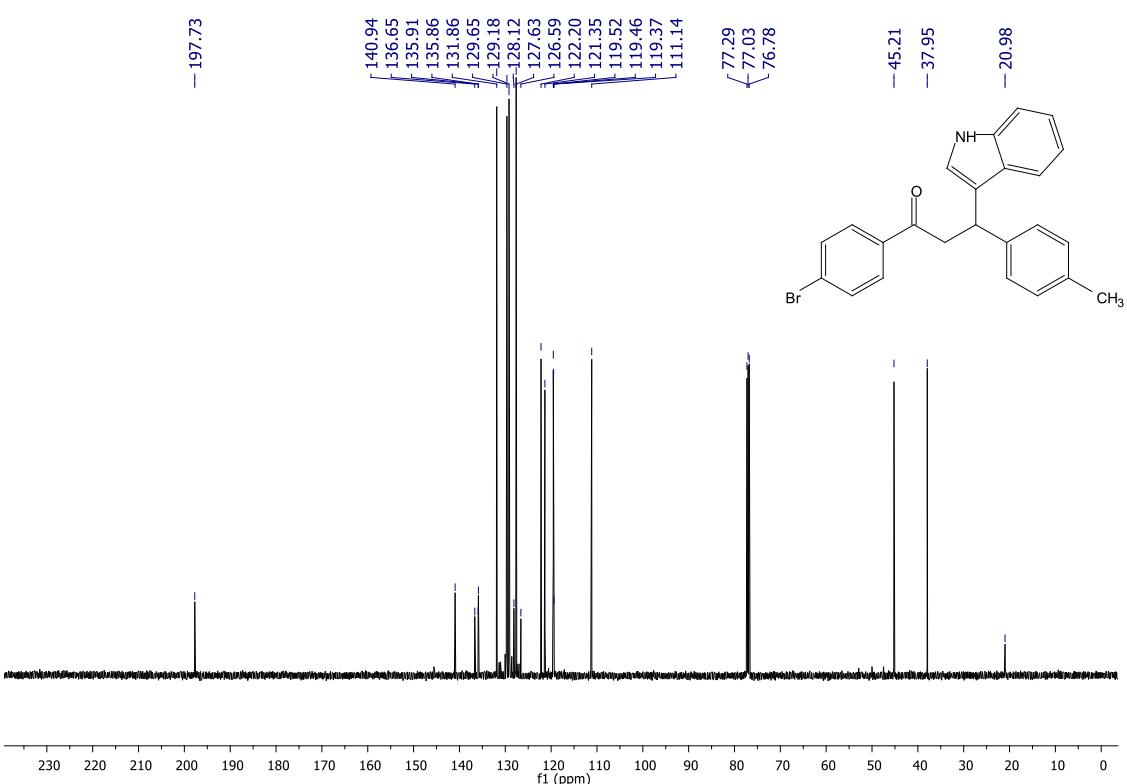


Figura 120 - Cromatograma de *1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona (21f)*

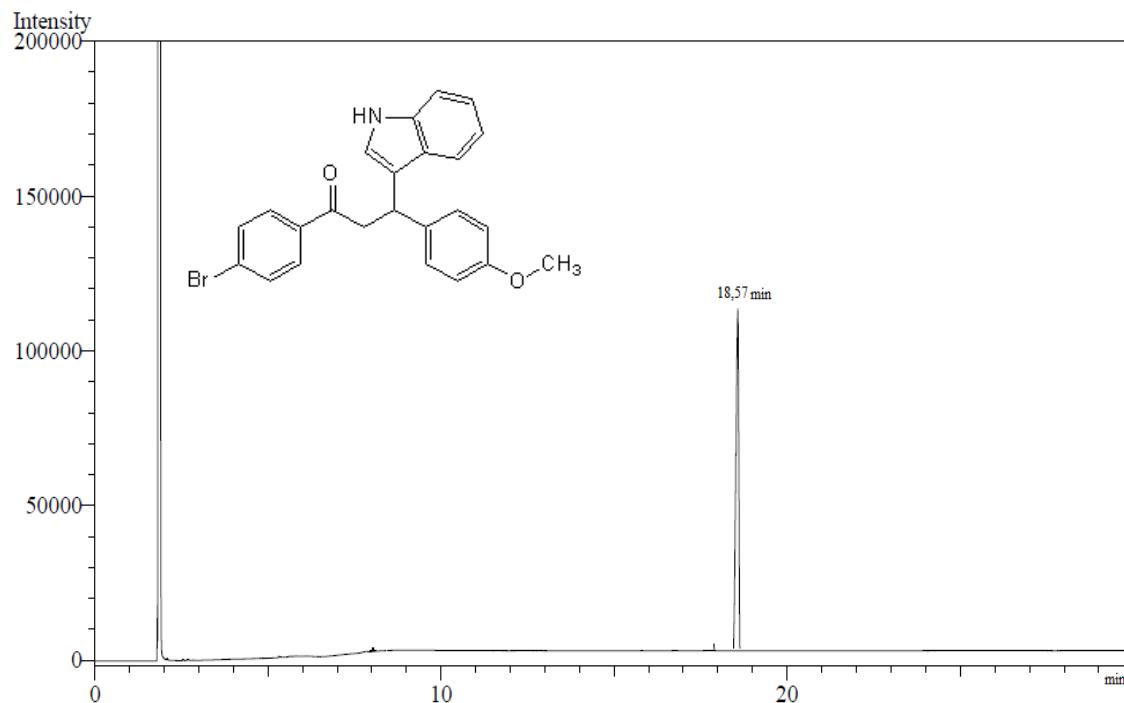


Figura 121 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona*.

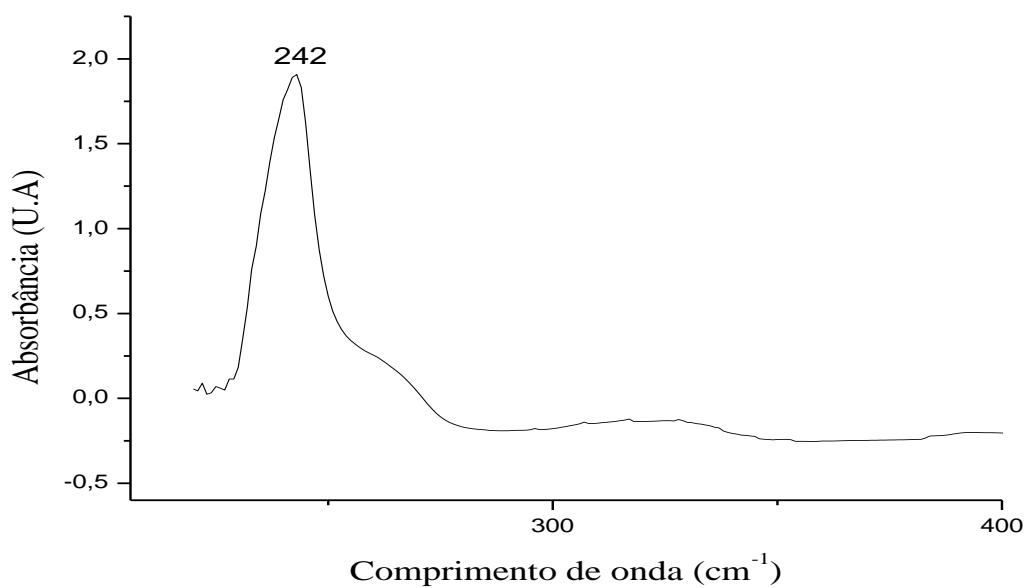


Figura 122 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3y-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona* (**21f**)

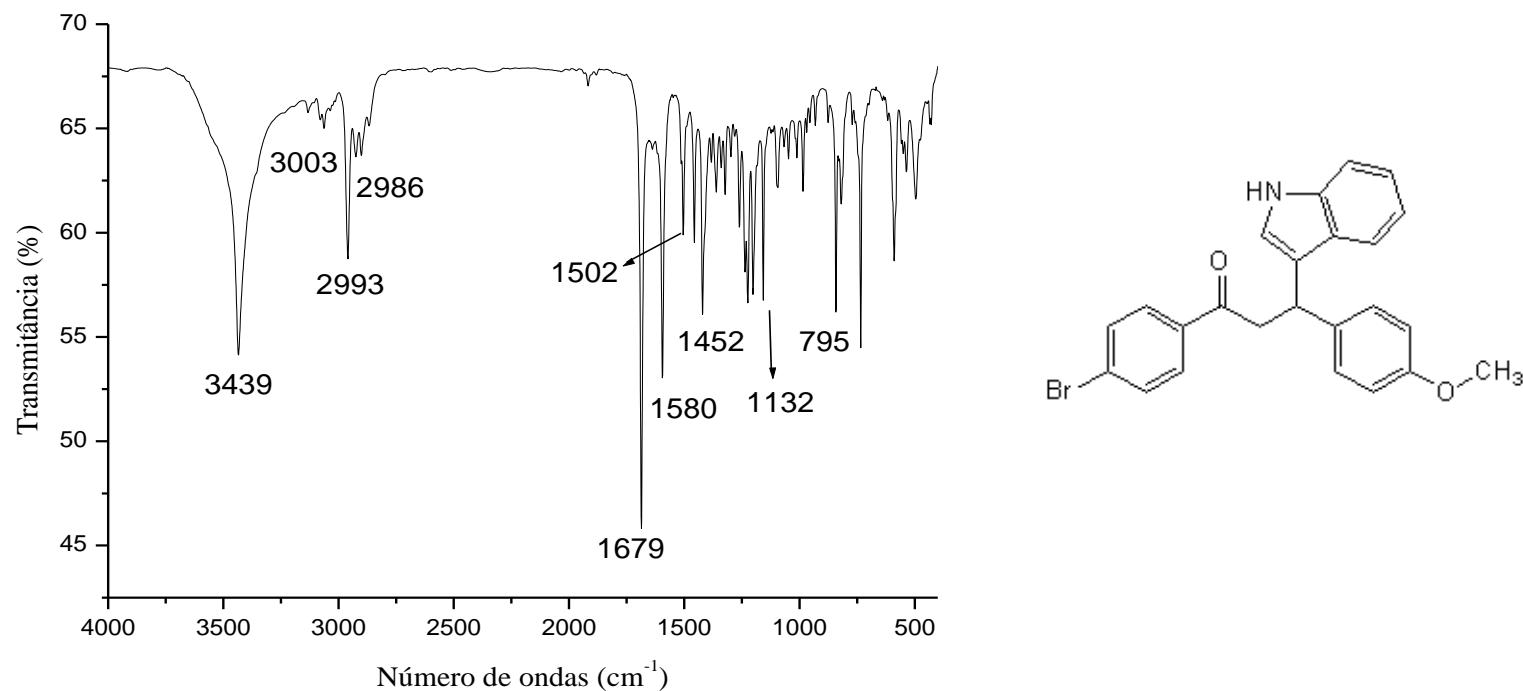


Figura 123 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-bromofenil)-3-(1*H*-indol-3*y*-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona* (**21f**) (CDCl_3 , 500 MHz).

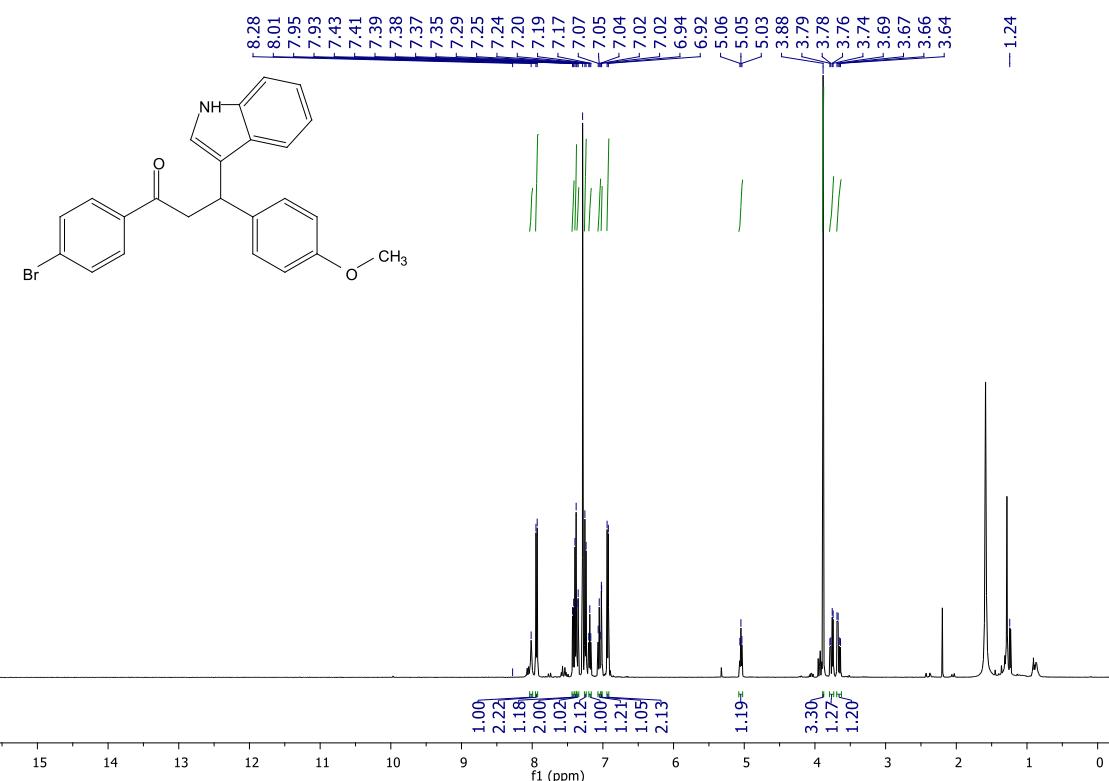


Figura 124 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-bromofenil)-3-(1*H*-indol-3*y*-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona* (**21f**) (CDCl_3 , 126 MHz).

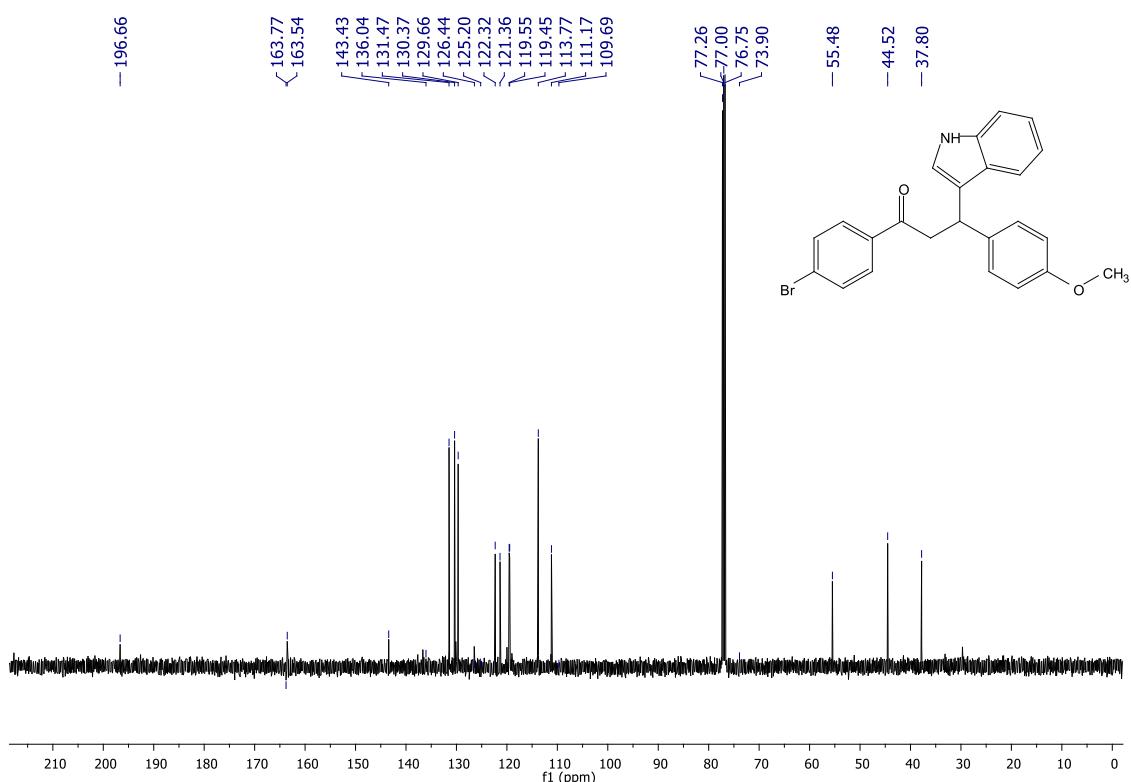


Figura 125 - Cromatograma de *1,3-bis(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona* (**21g**)

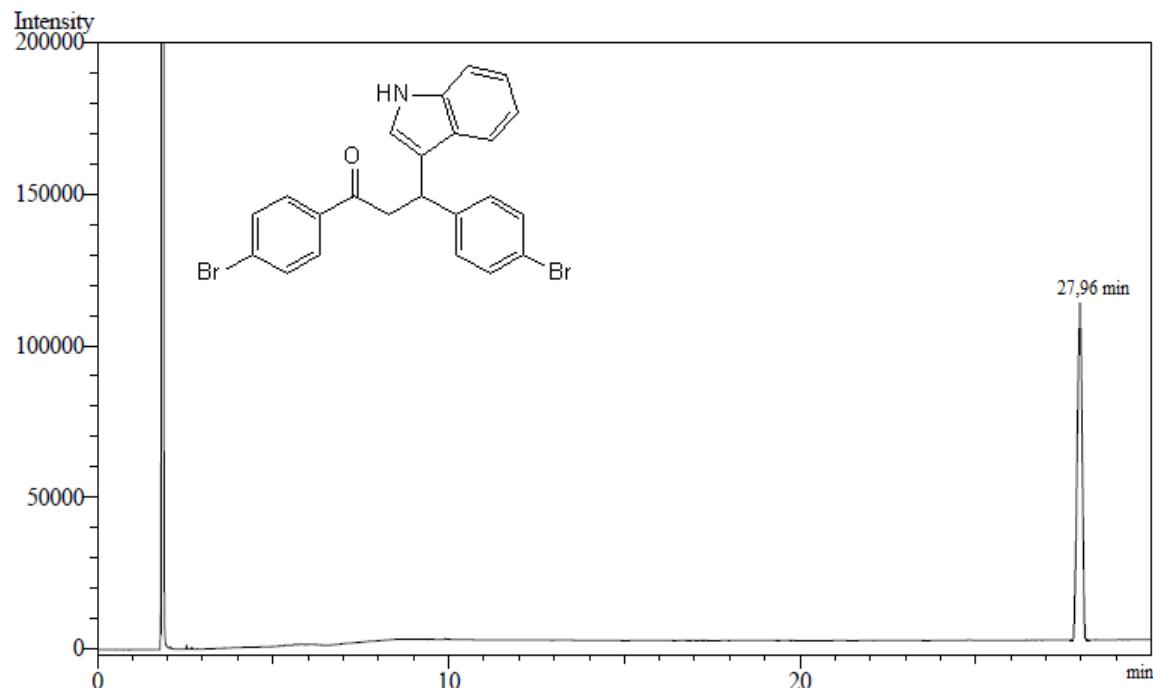


Figura 126 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1,3-bis(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona* (**21g**)

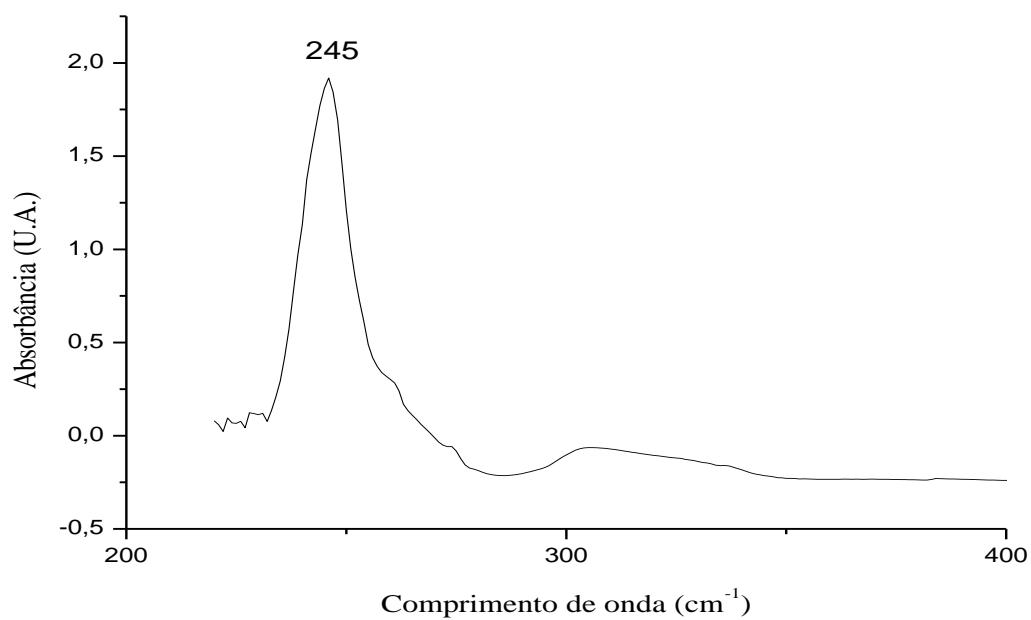


Figura 127 - Espectro de absorção na região de infravermelho *de 1,3-bis(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona (21g)*

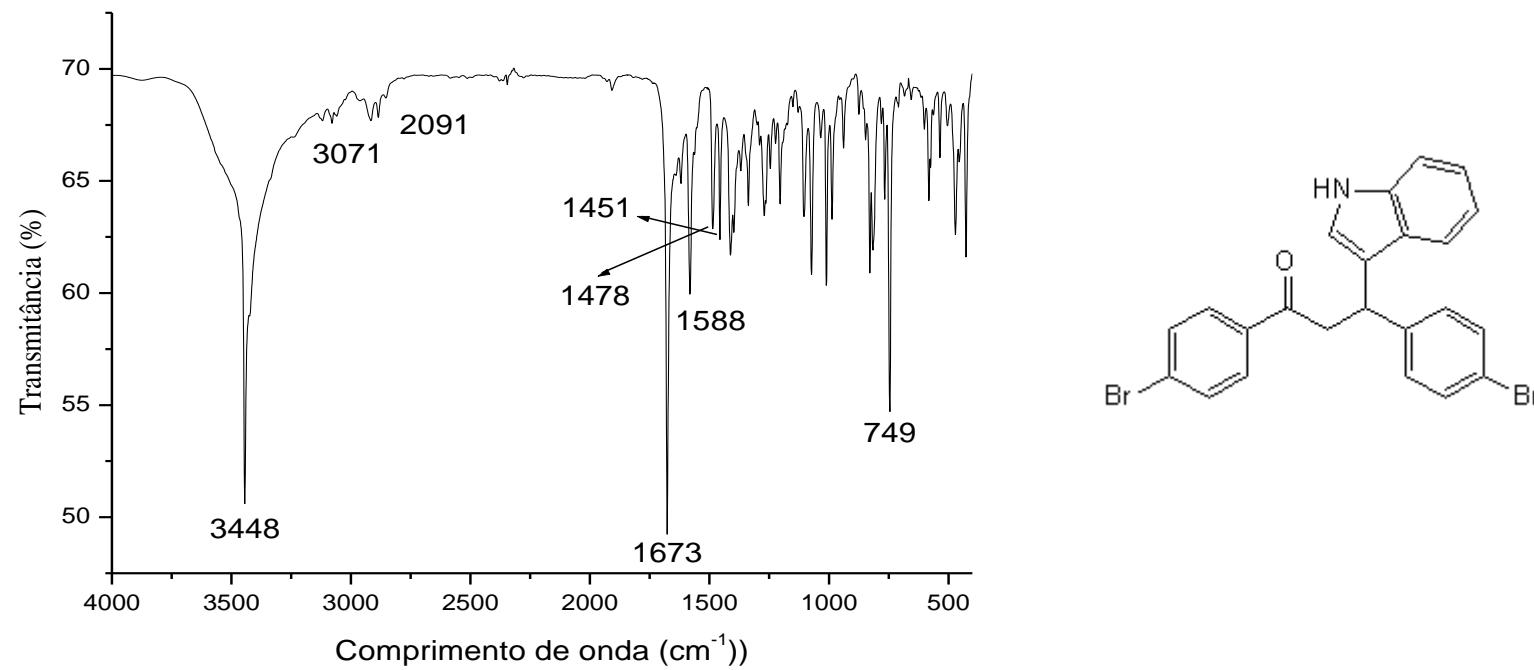


Figura 128 - Espectro de RMN ^1H de *1,3-bis(4-bromofenil)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona* (**21g**) (CDCl_3 , 500 MHz).

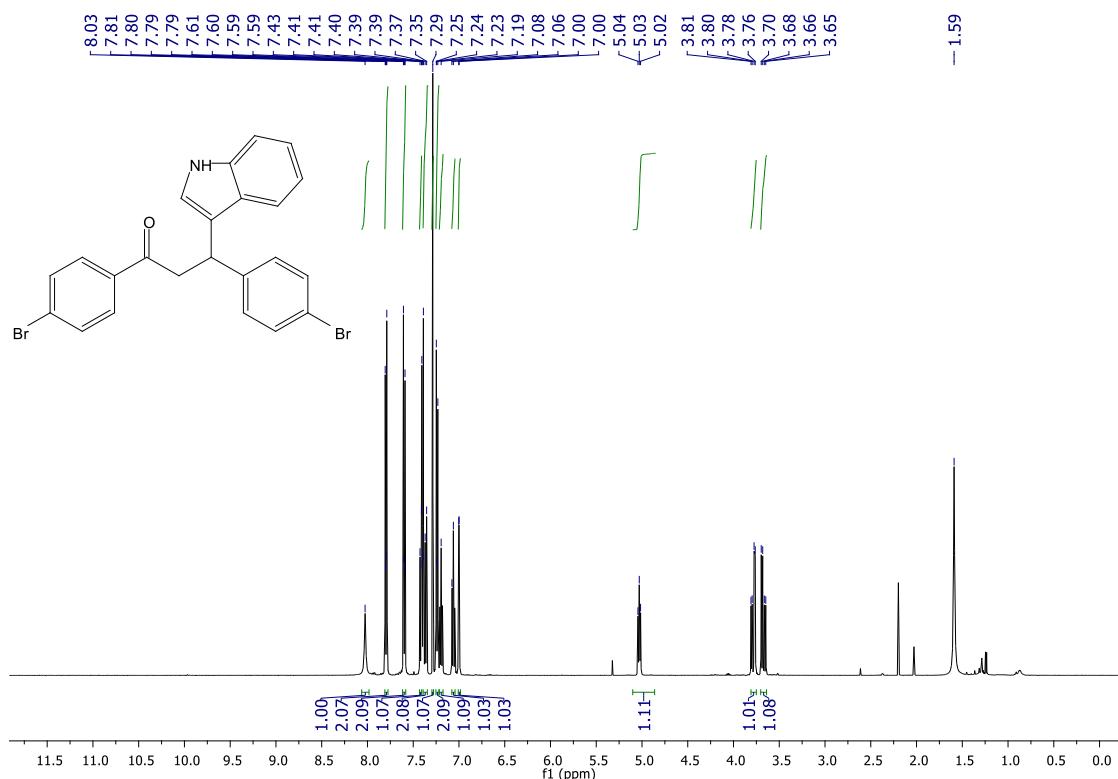


Figura 129 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-bromofenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-propan-1-ona* (**21g**) (CDCl_3 , 126 MHz).

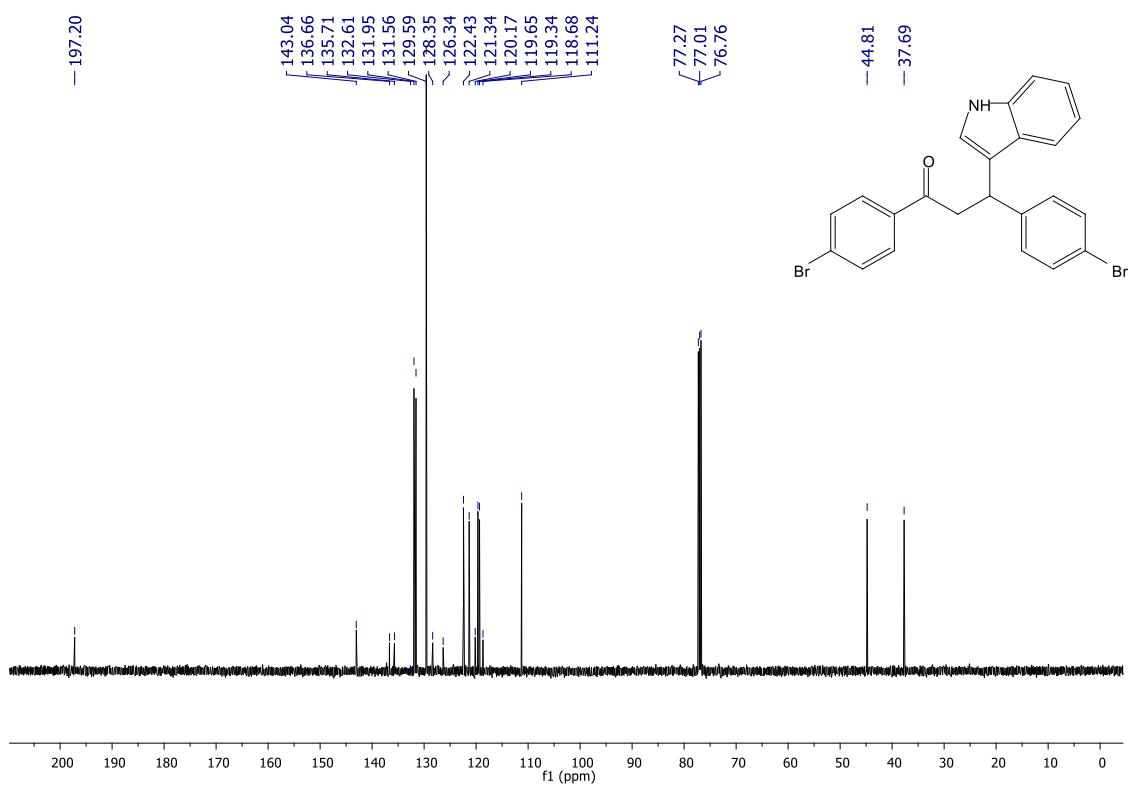


Figura 130 - Cromatograma de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-on* (**21h**)

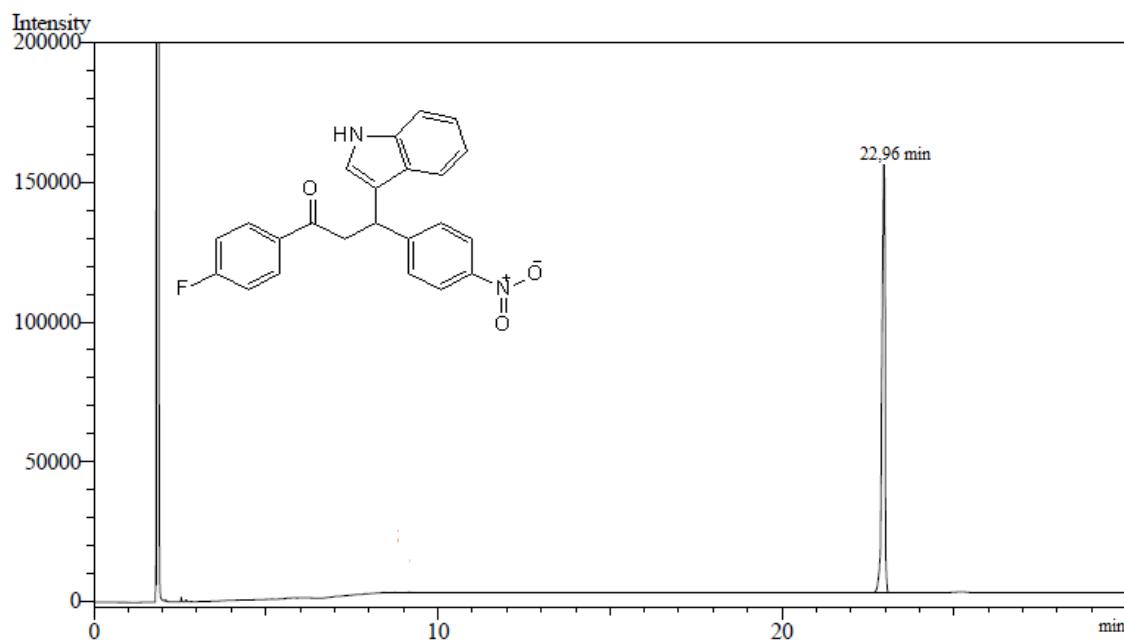


Figura 131 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-on*.

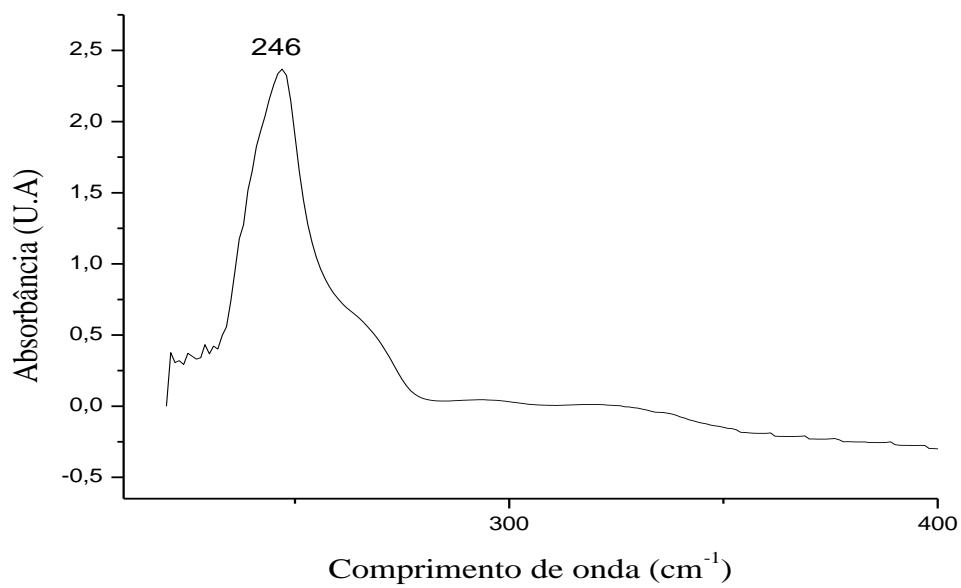


Figura 132 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona* (**21h**)

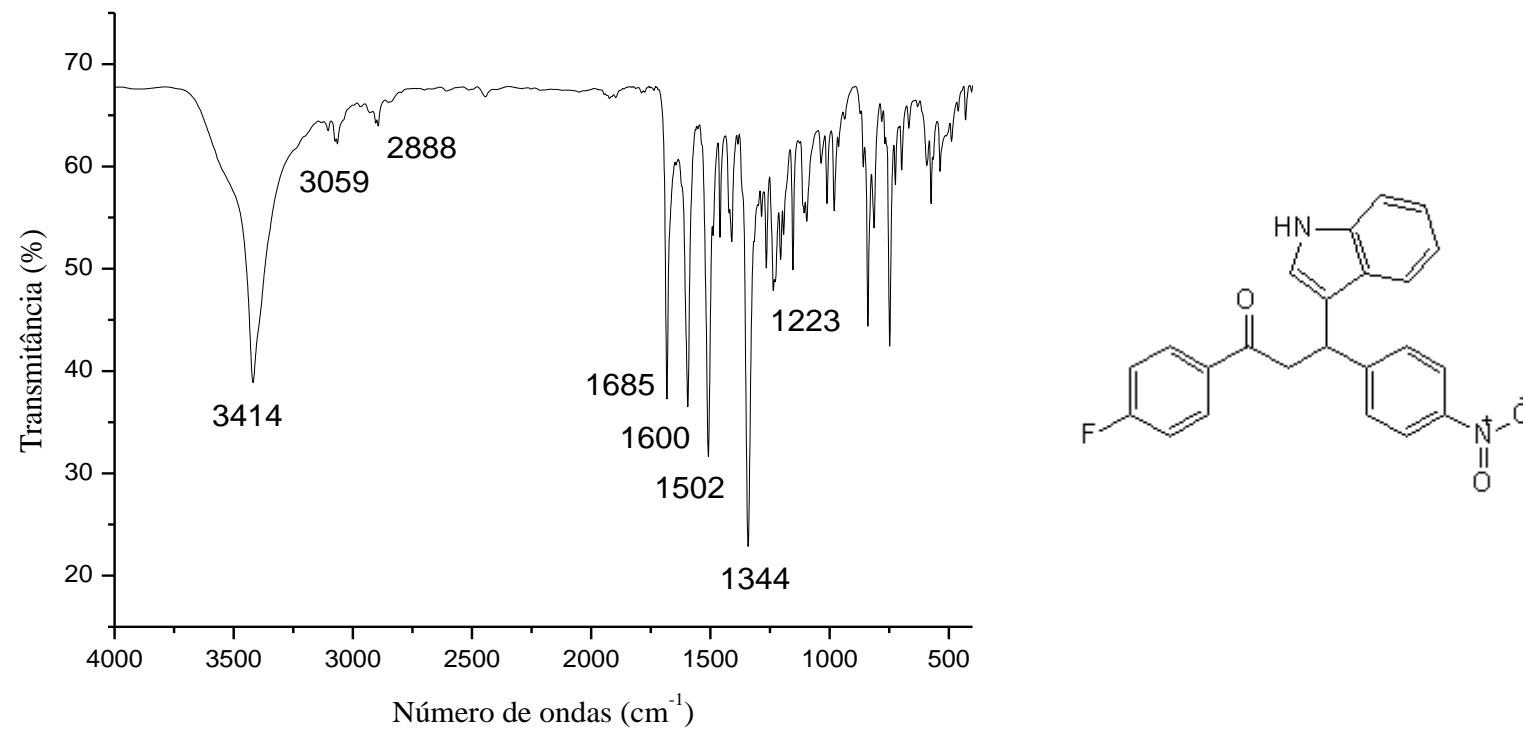


Figura 133 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona* (**21h**) (CDCl_3 , 500 MHz).

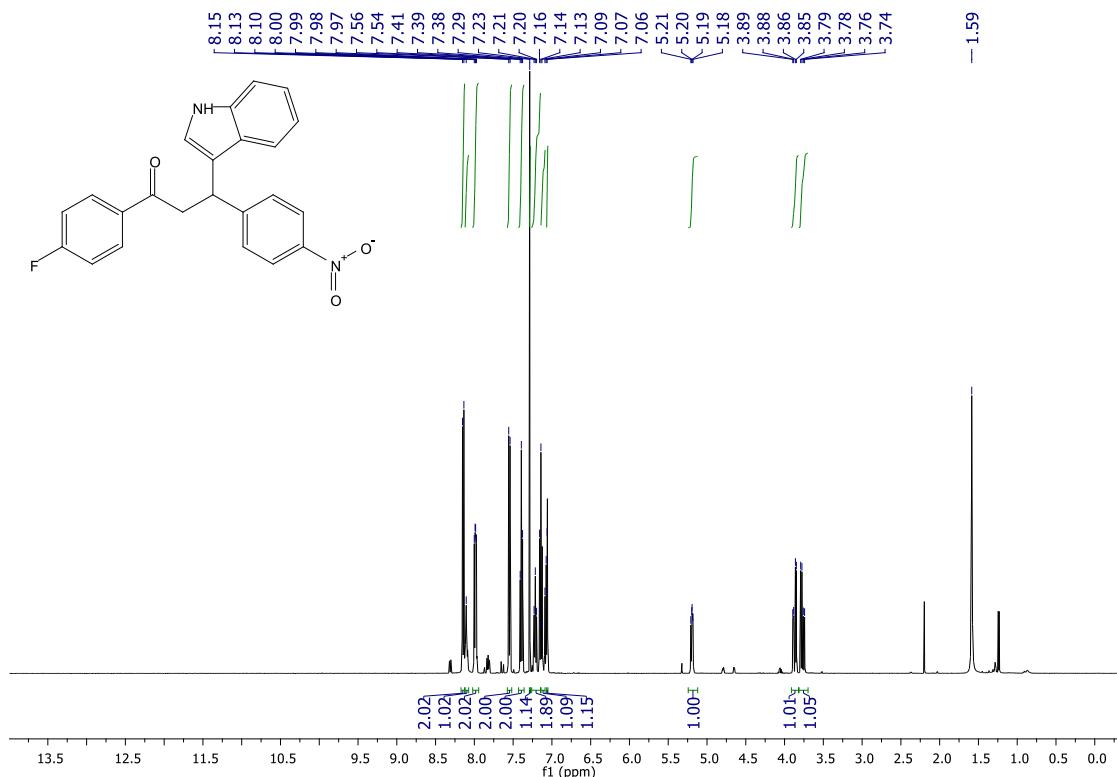


Figura 134 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona* (**21h**) (CDCl_3 , 126 MHz).

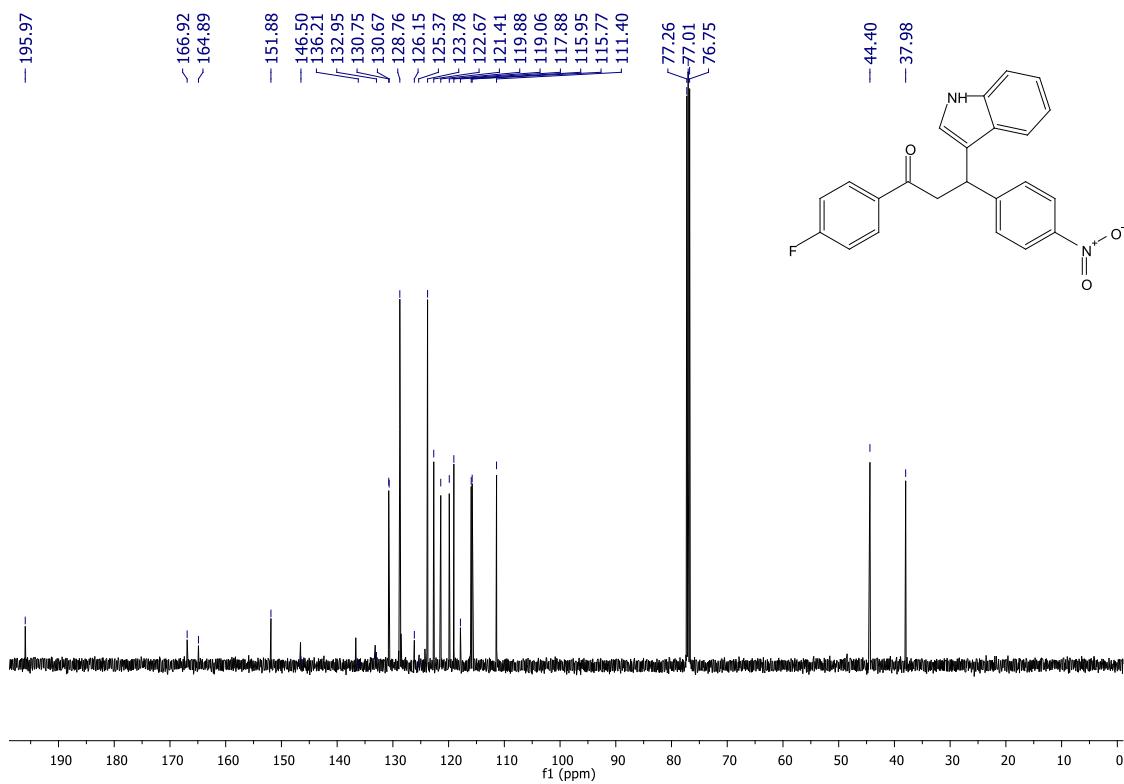


Figura 135 - Cromatograma de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21i)*

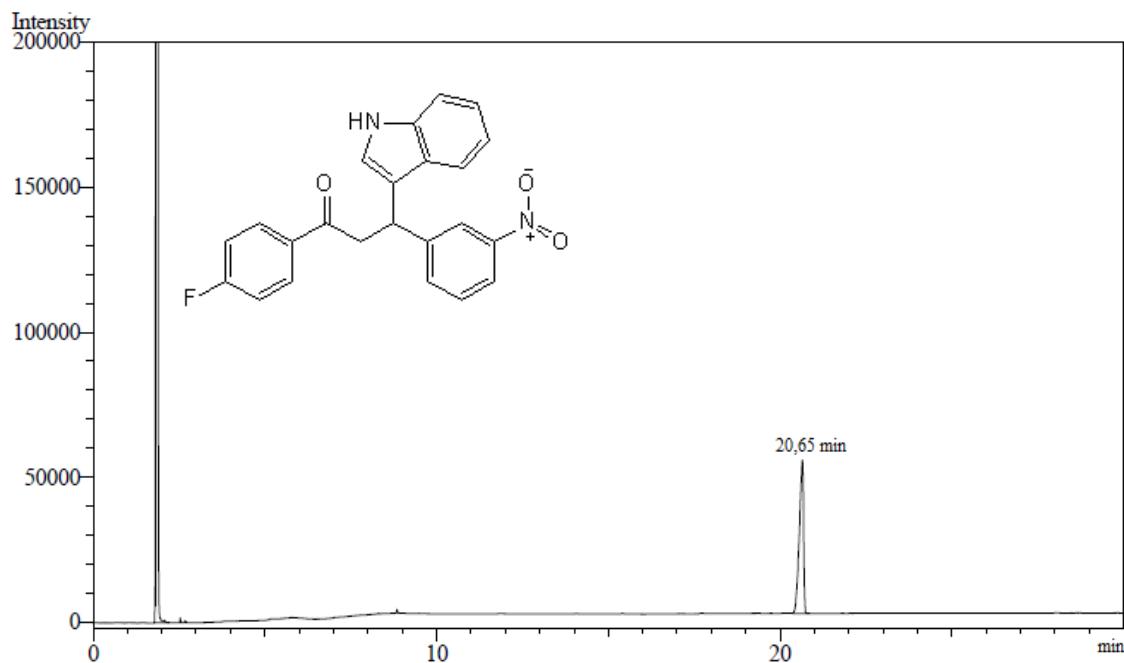


Figura 136 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona (21i)*

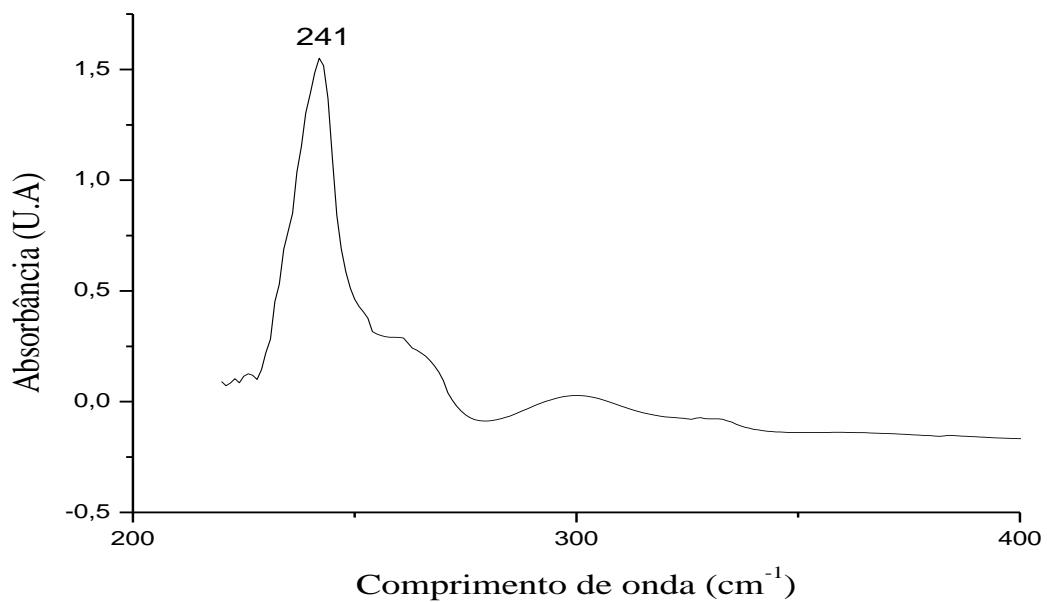


Figura 137 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona* (**21i**)

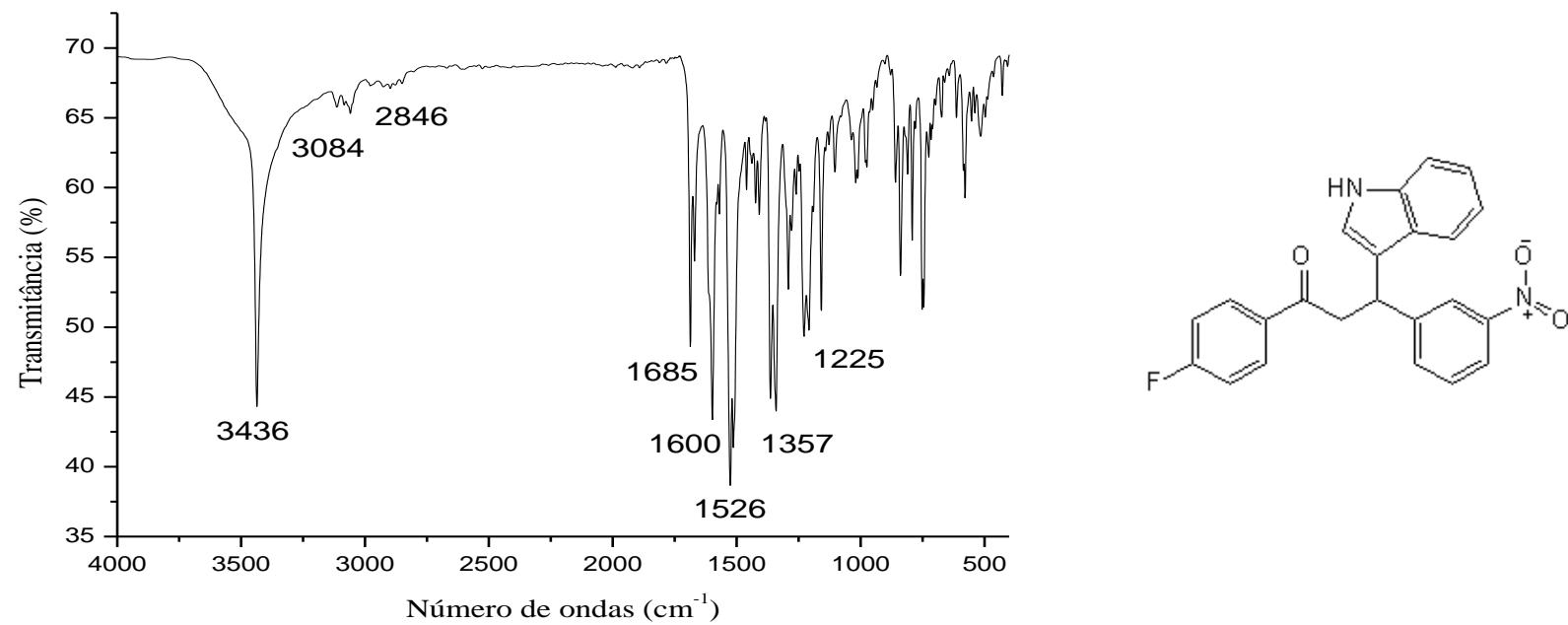


Figura 138 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona* (**21i**) (CDCl_3 , 500 MHz).

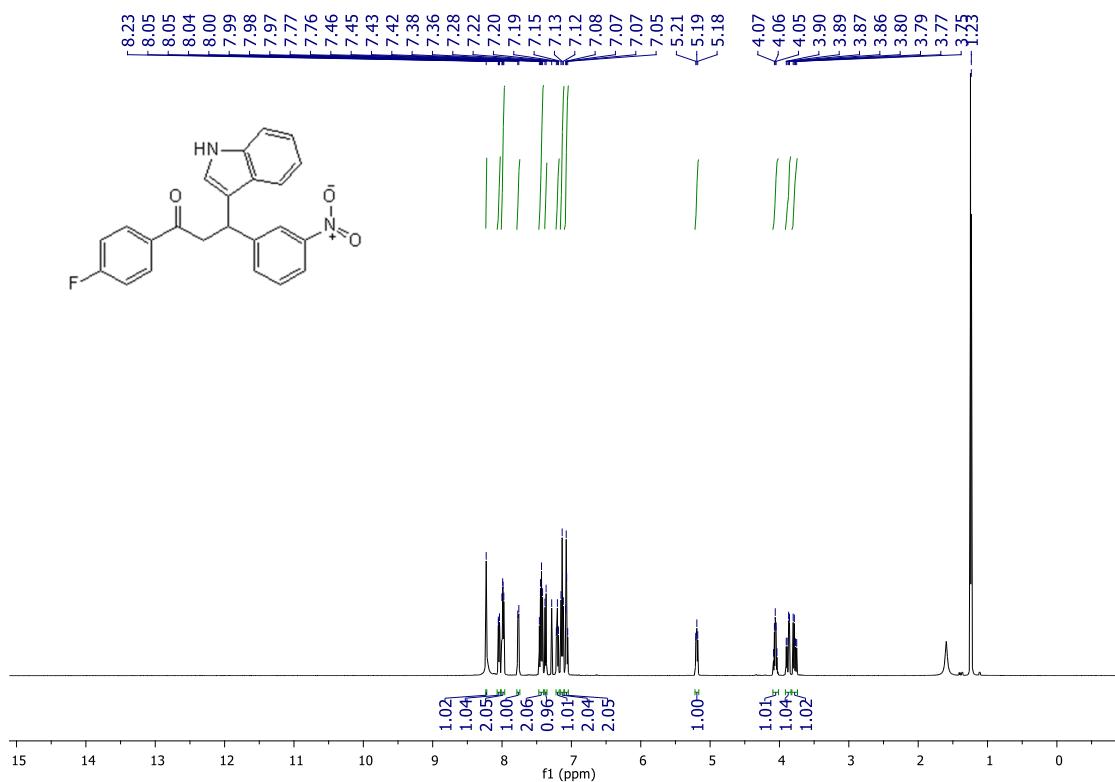


Figura 139 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-(3-nitrofenil)propan-1-ona* (**21i**) (CDCl_3 , 126 MHz).

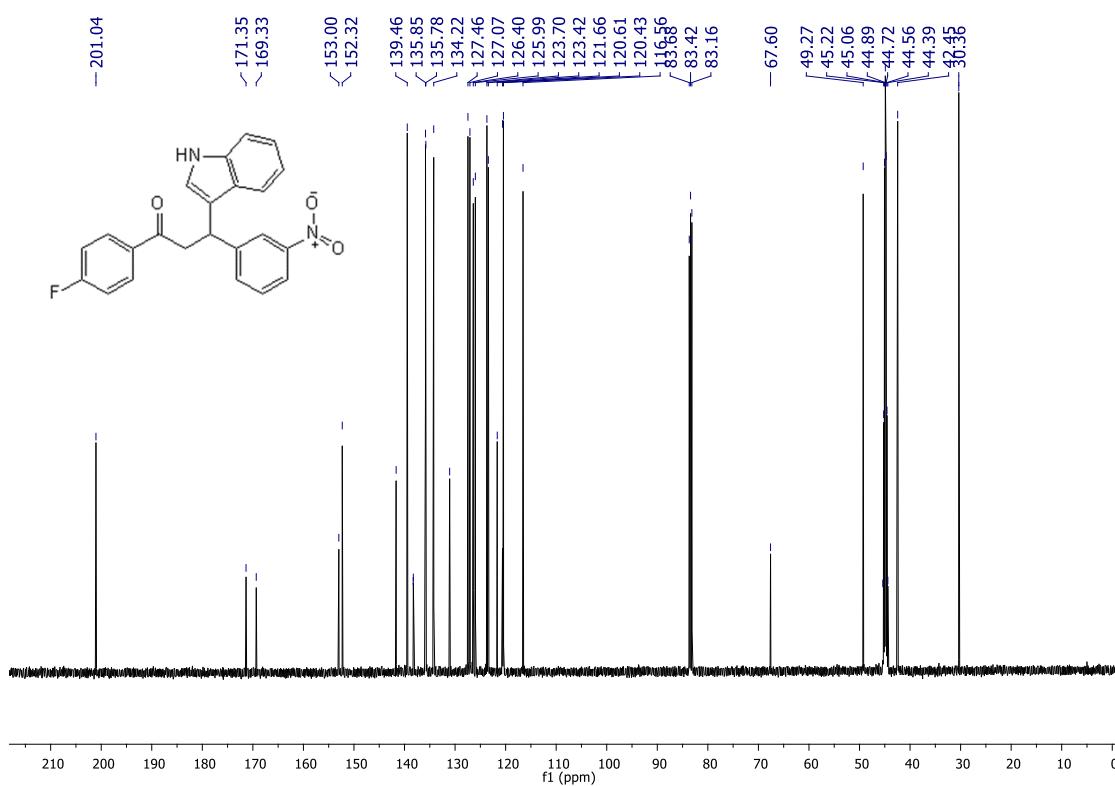


Figura 140 - Cromatograma de *1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona* (**21j**)

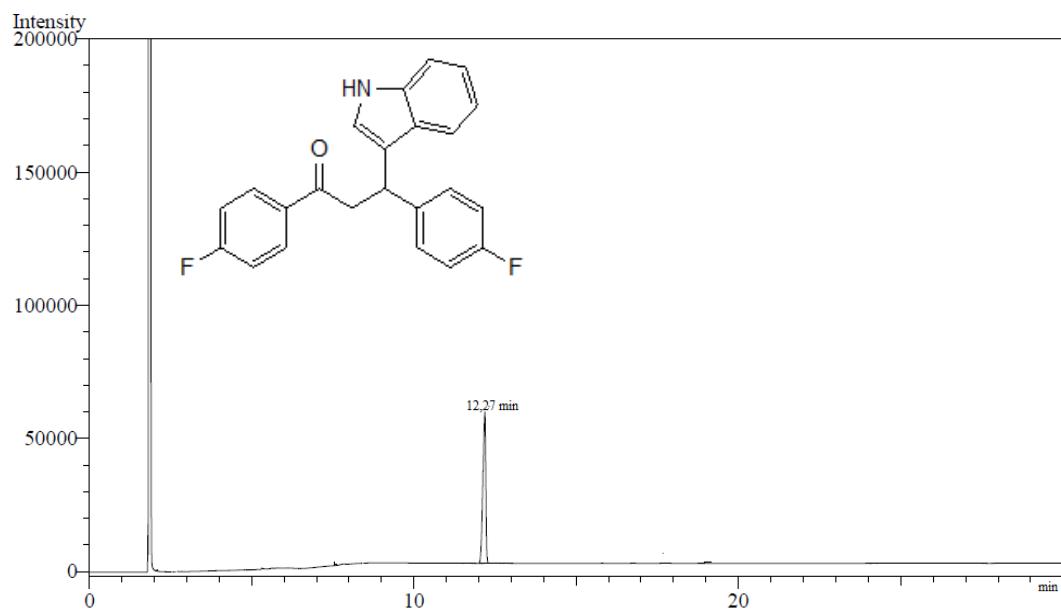


Figura 141 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona* (**21j**)

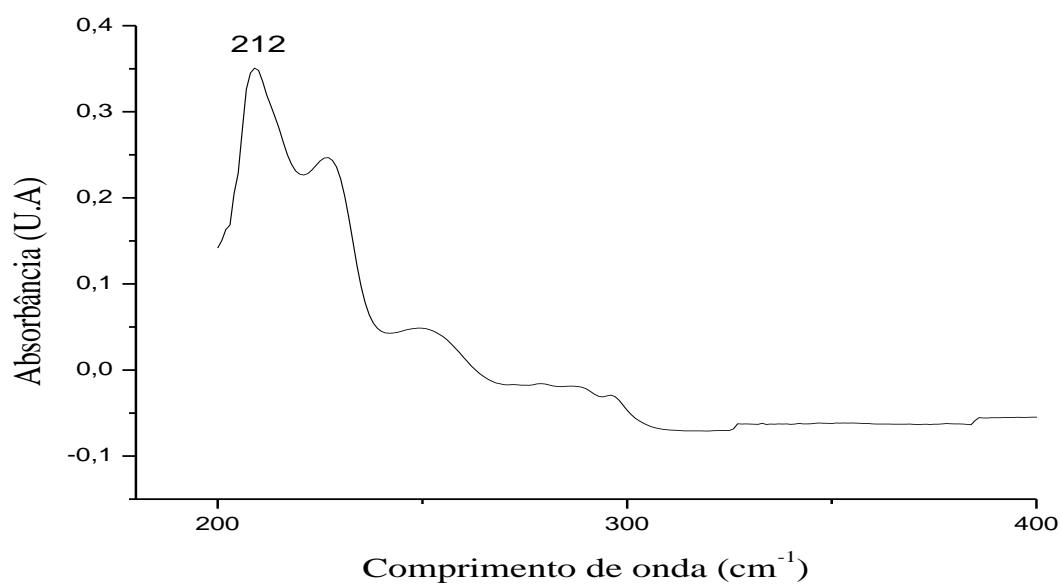


Figura 142 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)propan-1-ona* (**21j**)

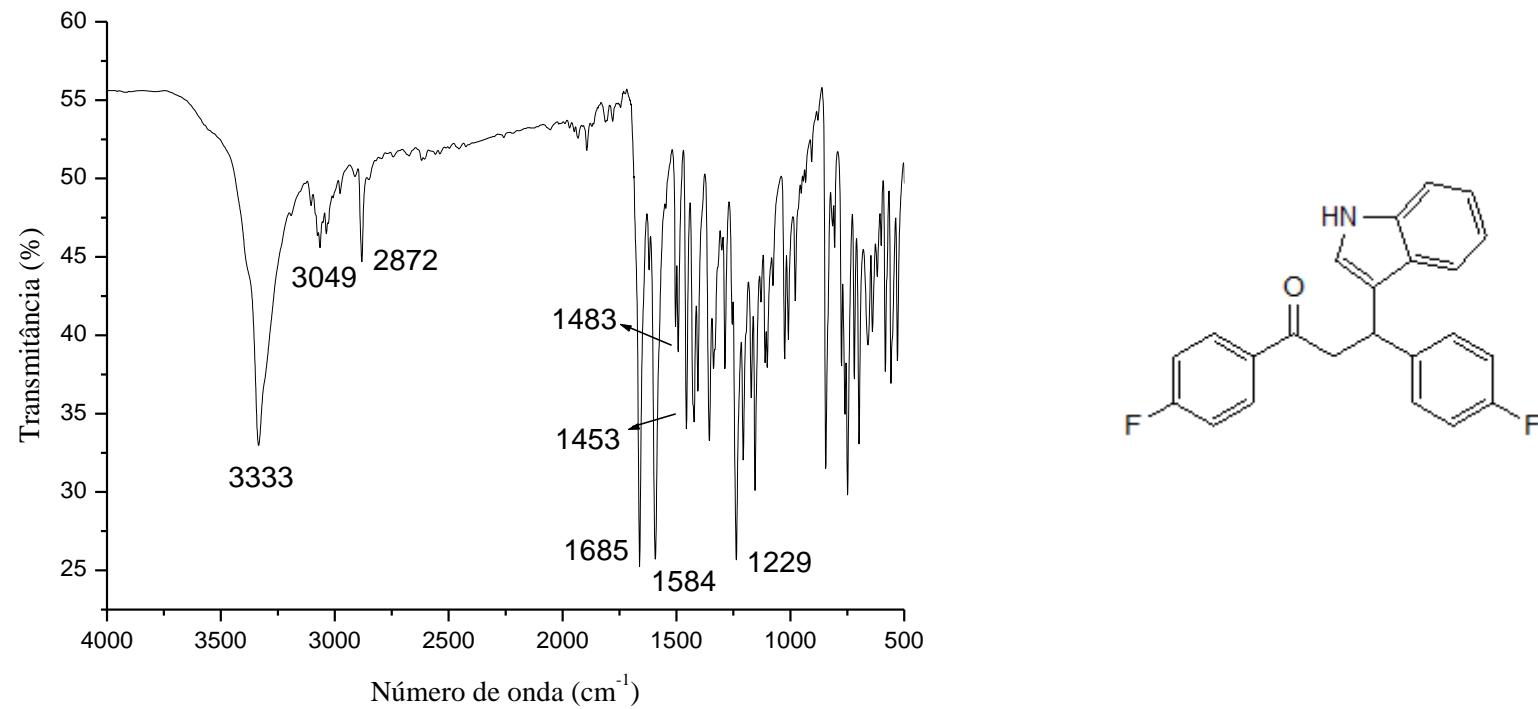


Figura 143 - Espectro de RMN ^1H de *1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona* (**21j**) (CDCl_3 , 500 MHz).

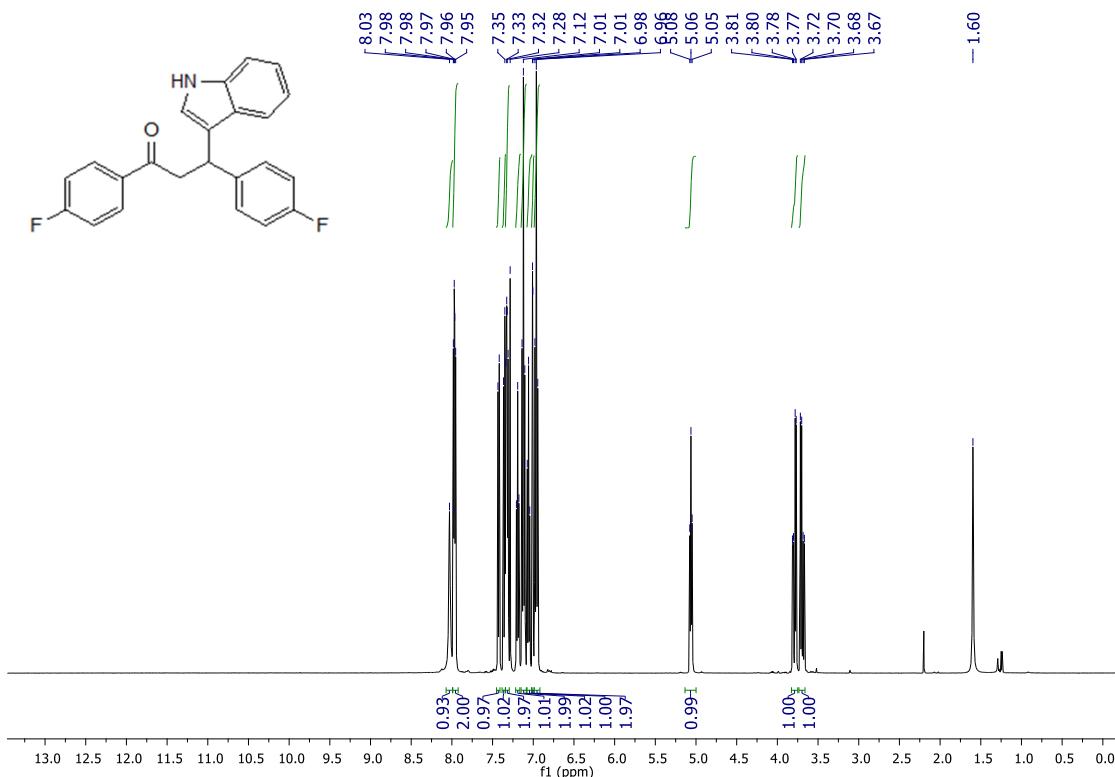


Figura 144 - Espectro de RMN ^{13}C de *1,3-bis(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)propan-1-ona* (**21j**) (CDCl_3 , 126 MHz).

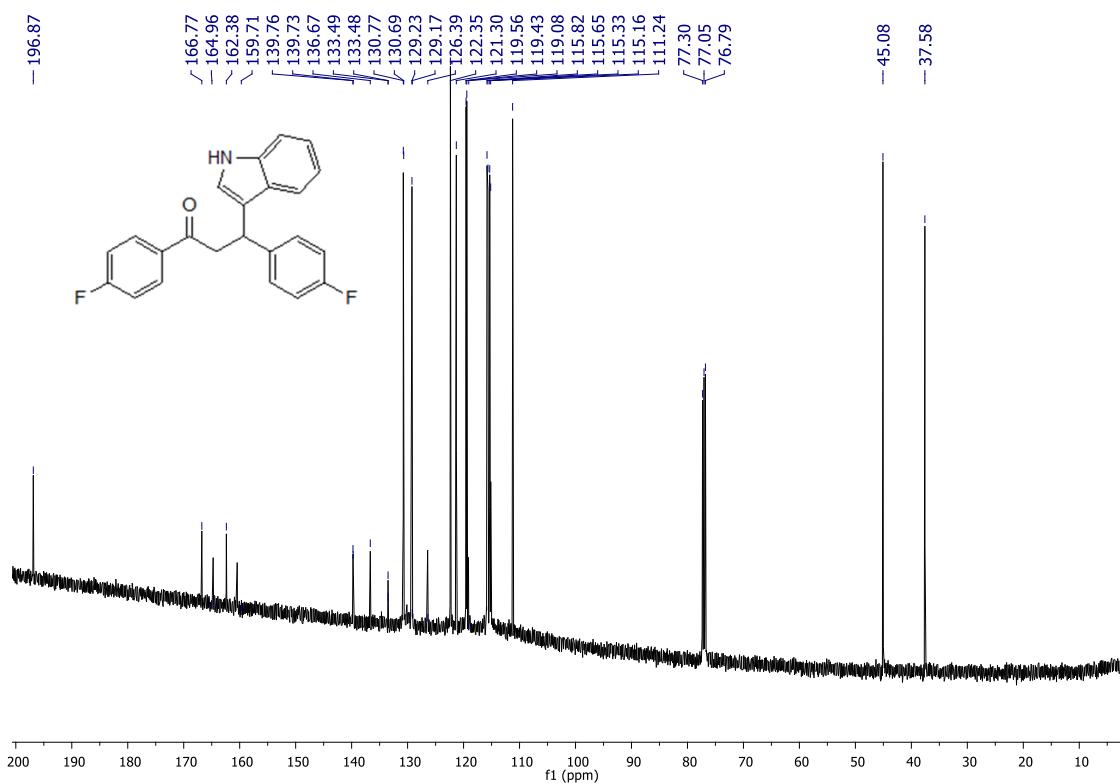


Figura 145 - Cromatograma de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona* (**21k**)

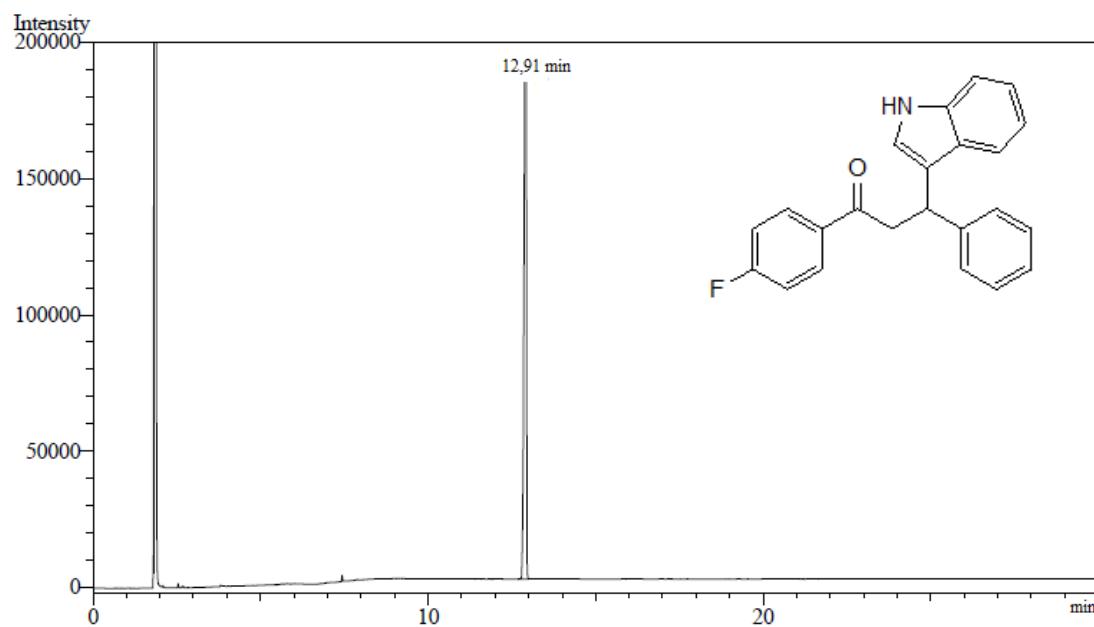


Figura 146 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona* (**21k**)

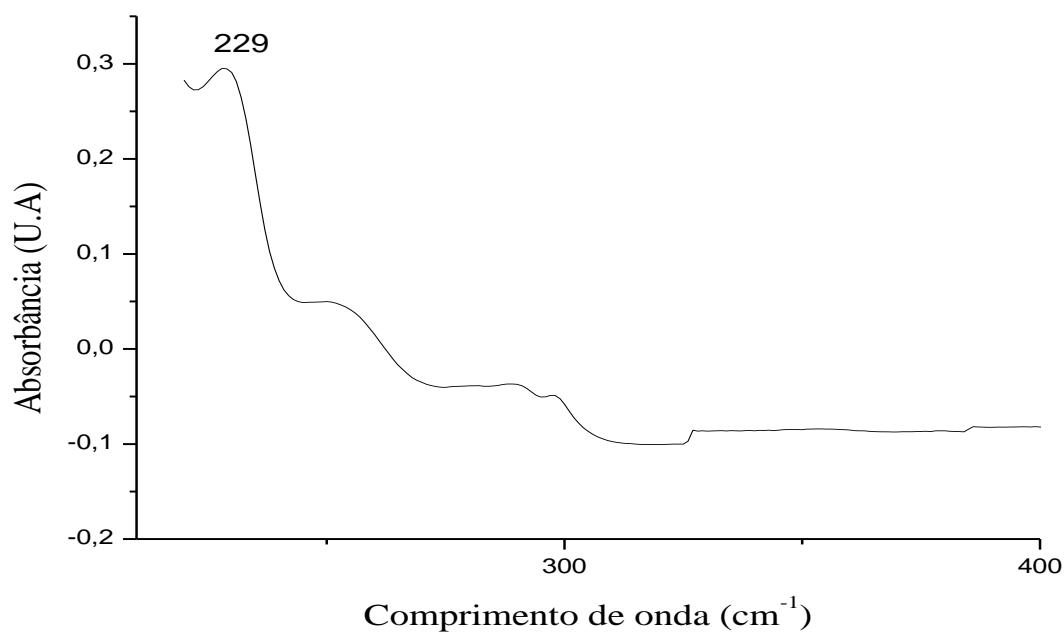


Figura 147 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona* (**21k**).

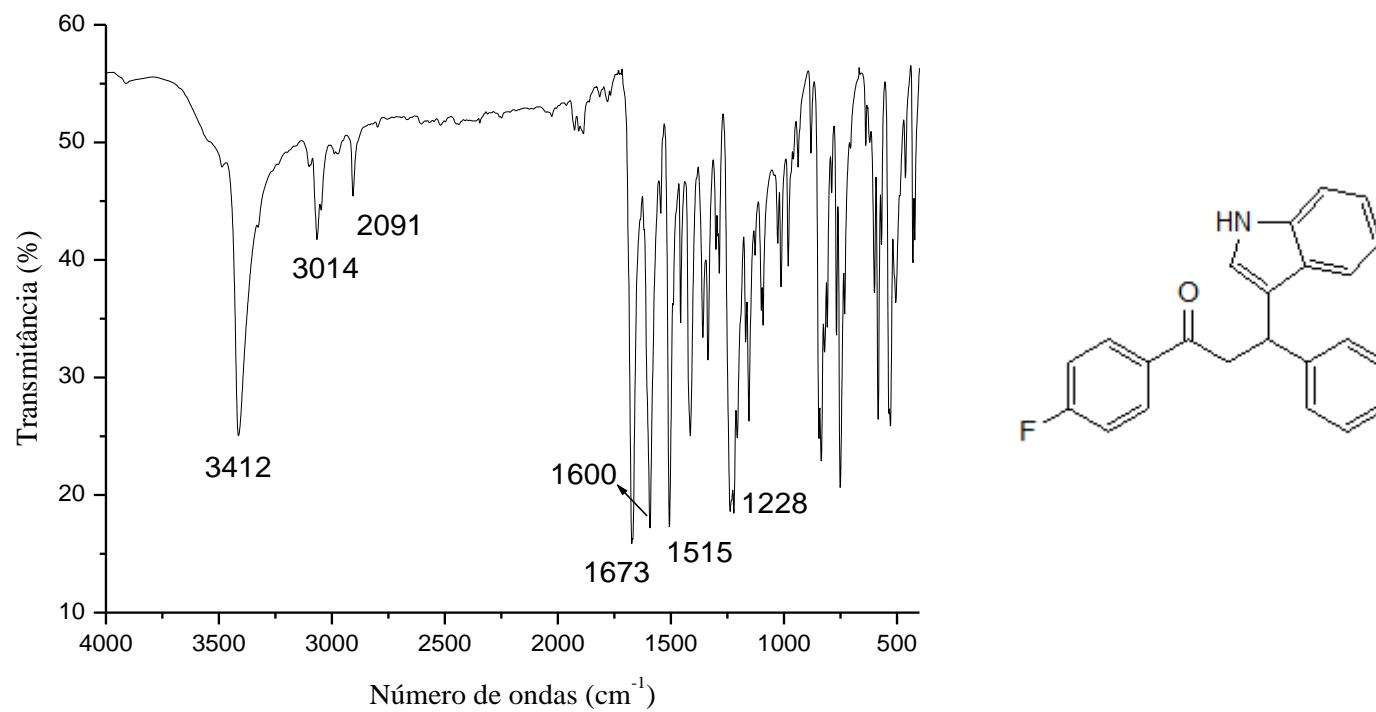


Figura 148 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona* (**21k**) (CDCl_3 , 500 MHz).

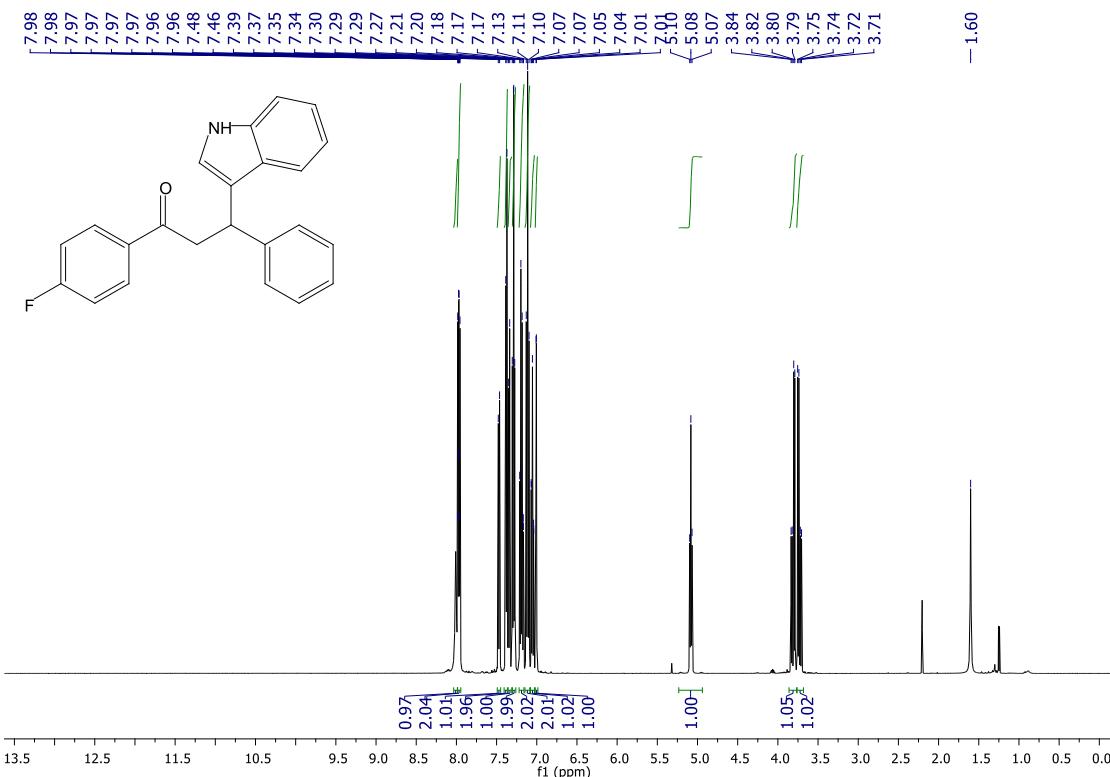


Figura 149 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona* (**21k**) (CDCl_3 , 126 MHz).

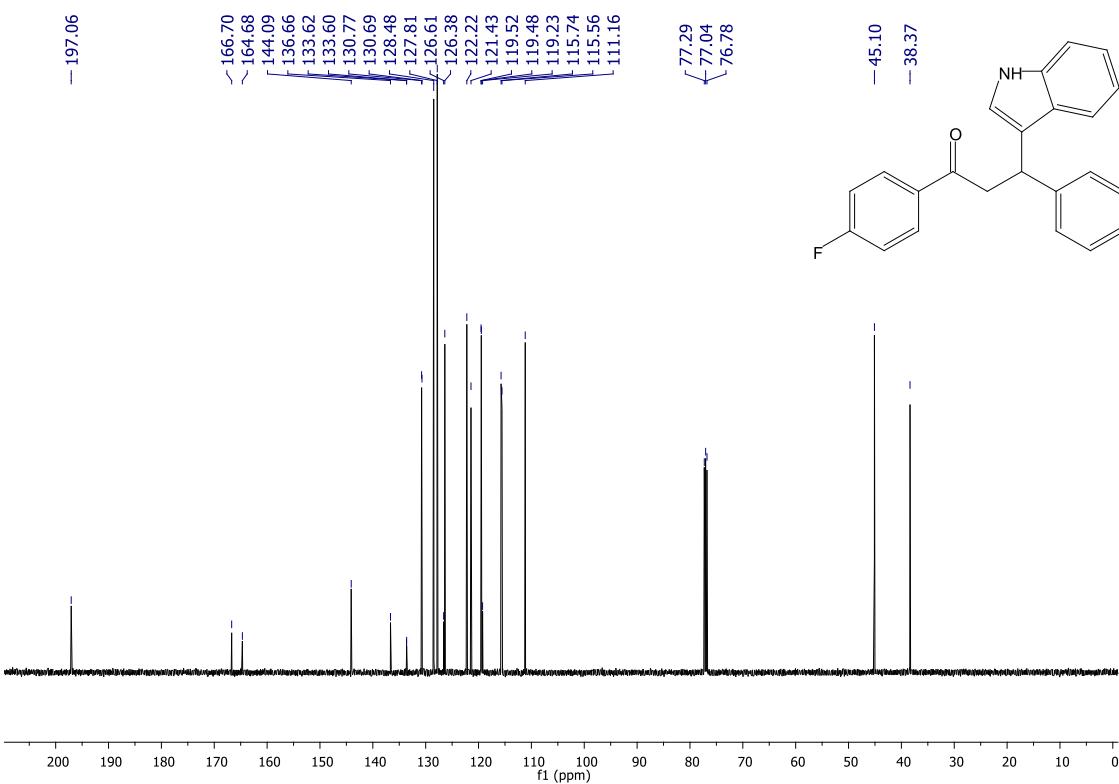


Figura 150 - Cromatograma de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-4(isopropilfenil)propan-1-on* (**21l**)

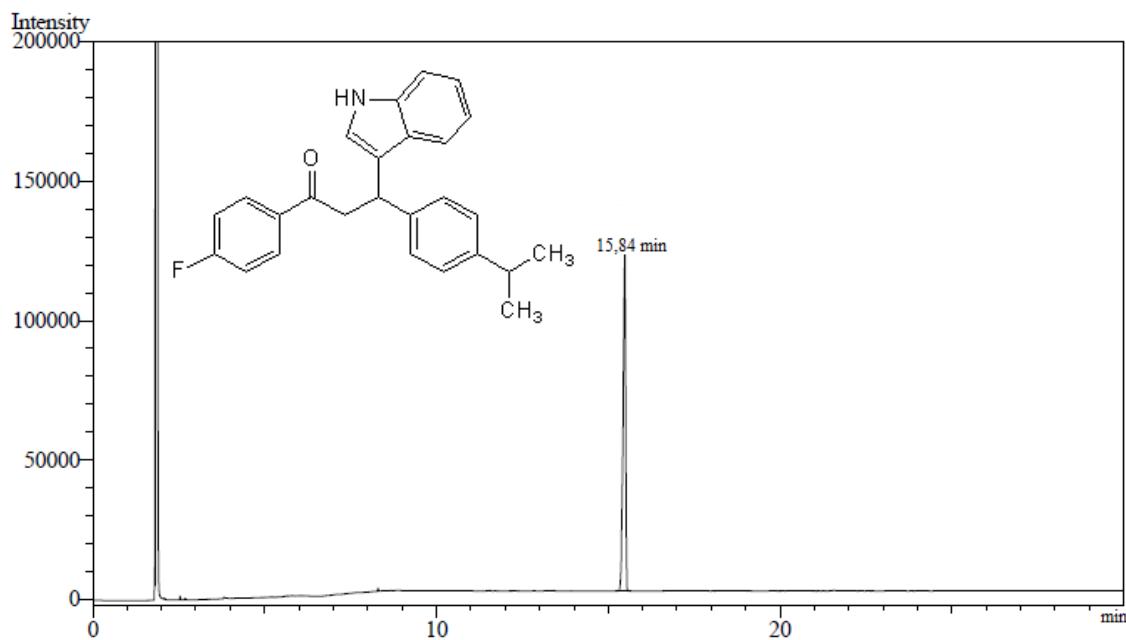


Figura 151 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-4(isopropilfenil)propan-1-on* (**21l**)

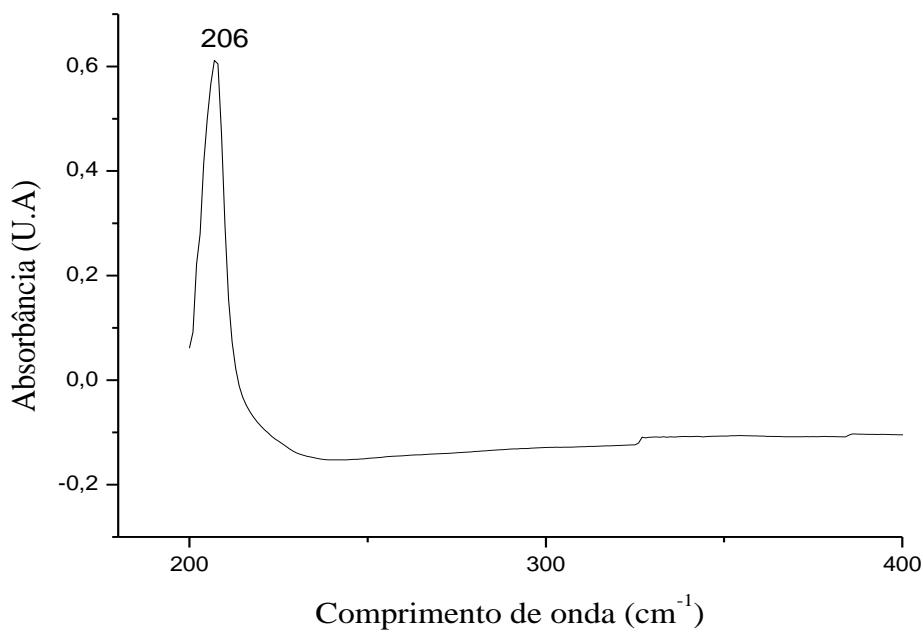


Figura 152 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-4(isopropilfenil)propan-1-ona* (**21l**)

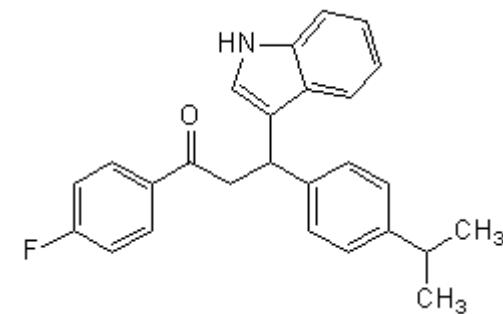
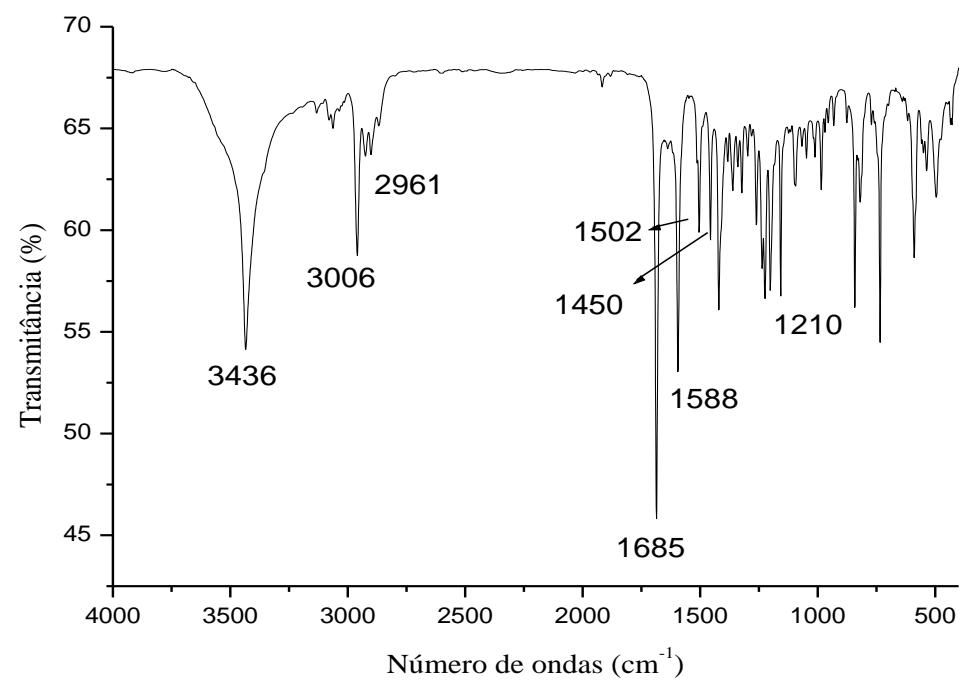


Figura 153 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-4(isopropilfenil)propan-1-ona* (**21l**) (CDCl_3 , 500 MHz).

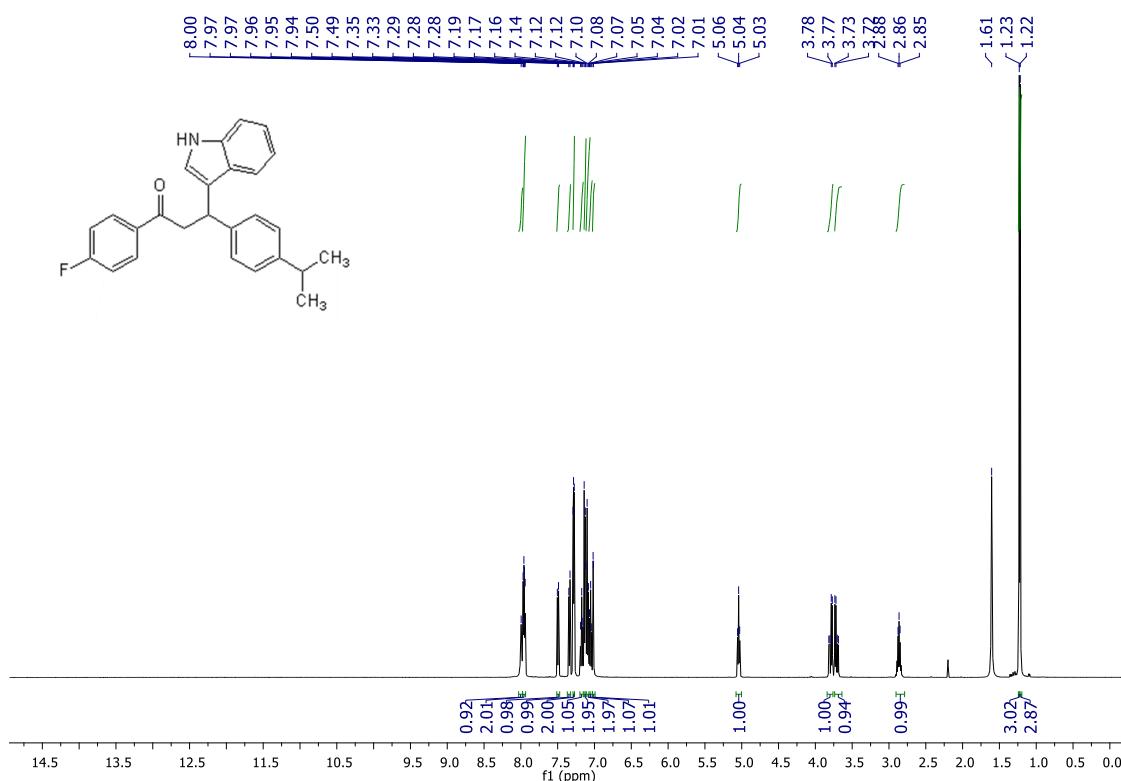


Figura 154 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-4(isopropilfenil)propan-1-ona* (**21l**) (CDCl_3 , 126 MHz).

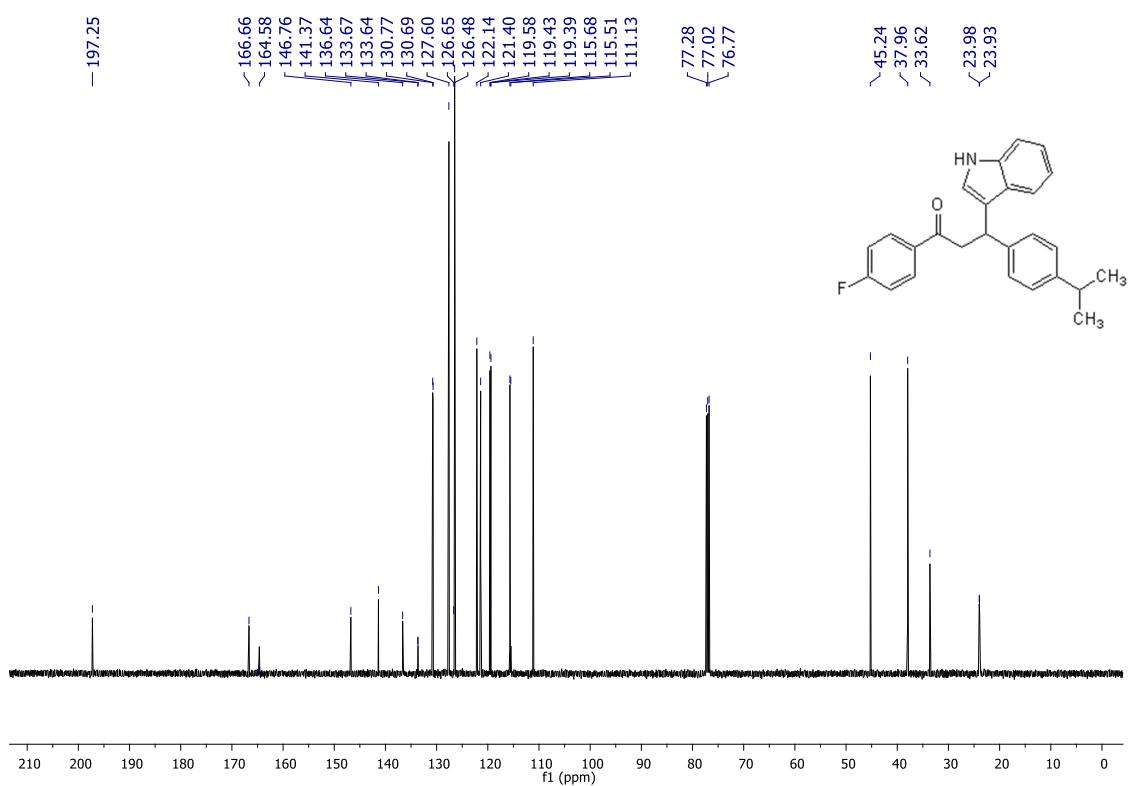


Figura 155 - Cromatograma de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona* (**21m**)

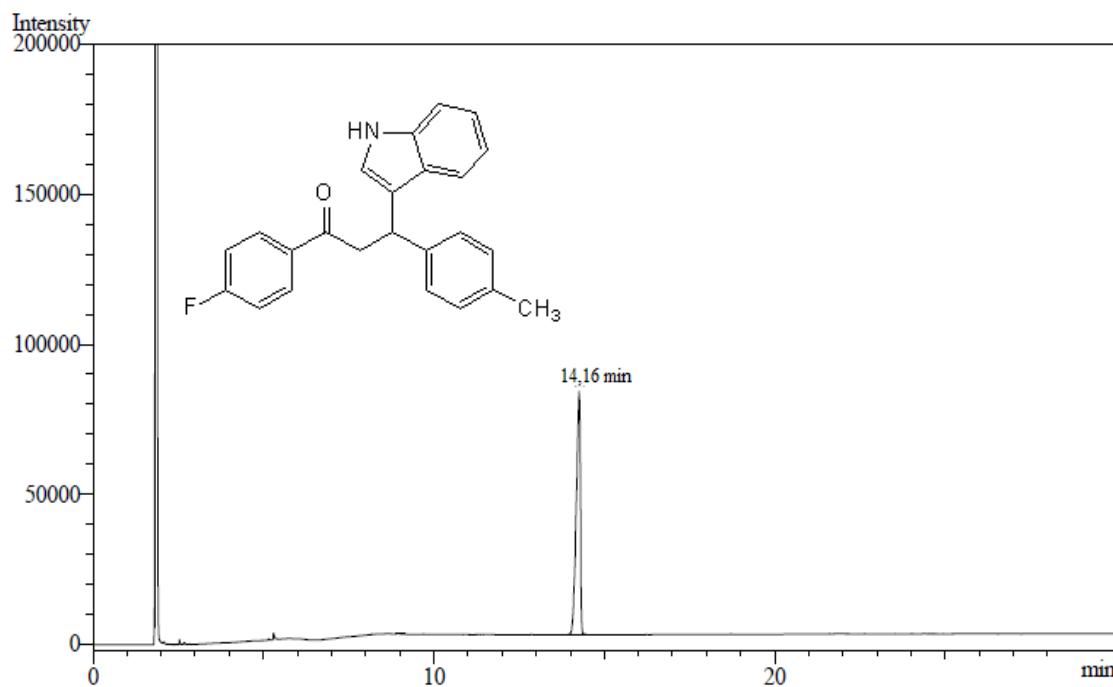


Figura 156 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-ona* (**21m**)

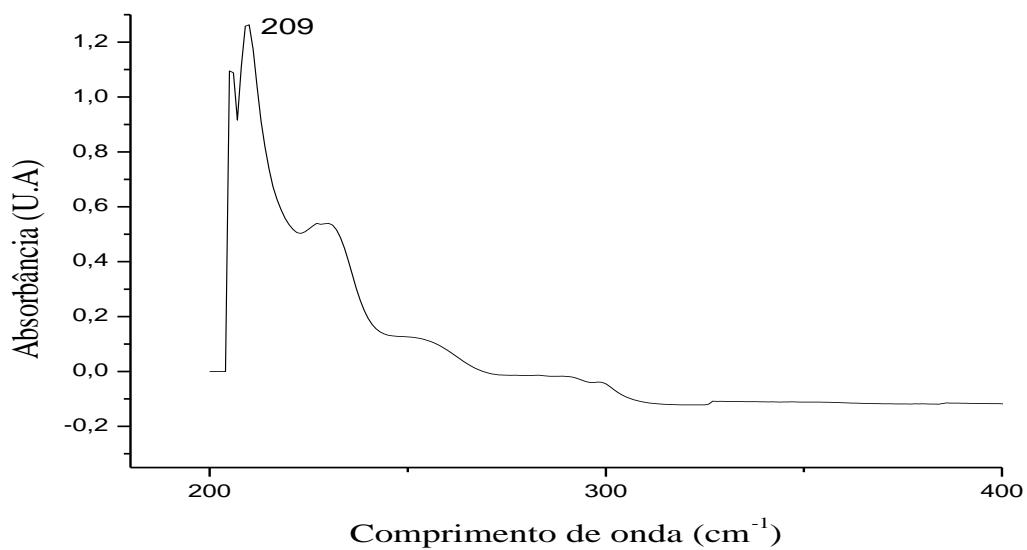


Figura 157 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-*p*-toluilpropan-1-ona* (**21m**)

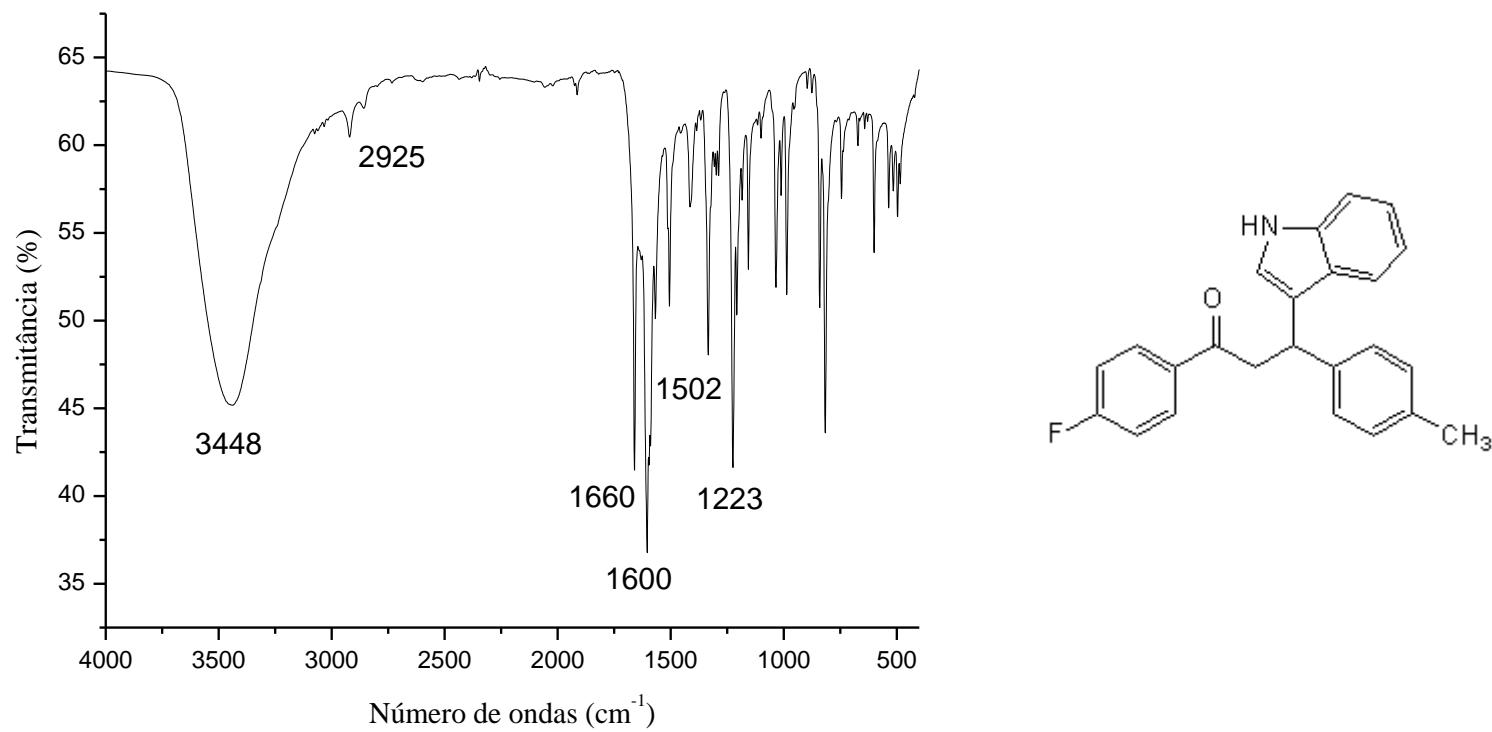


Figura 158 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-on* (**21m**) (CDCl_3 , 500 MHz).

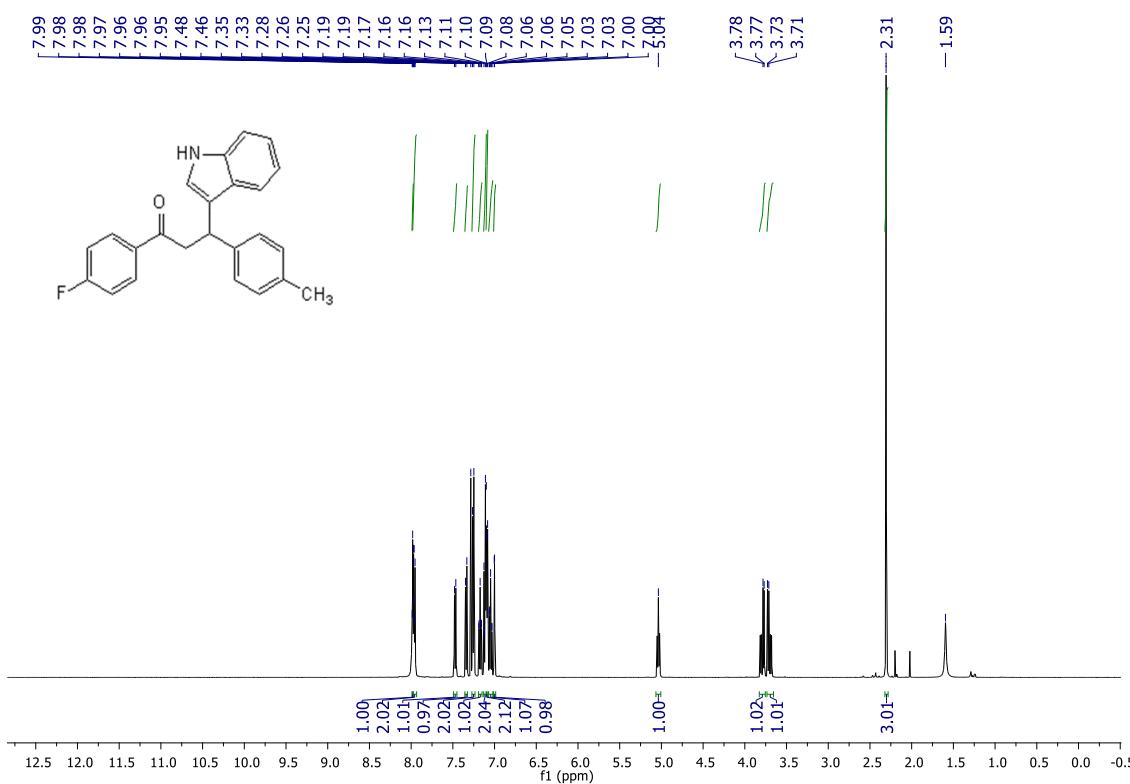


Figura 159 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-p-toluilpropan-1-on* (**21m**) (CDCl_3 , 126 MHz).

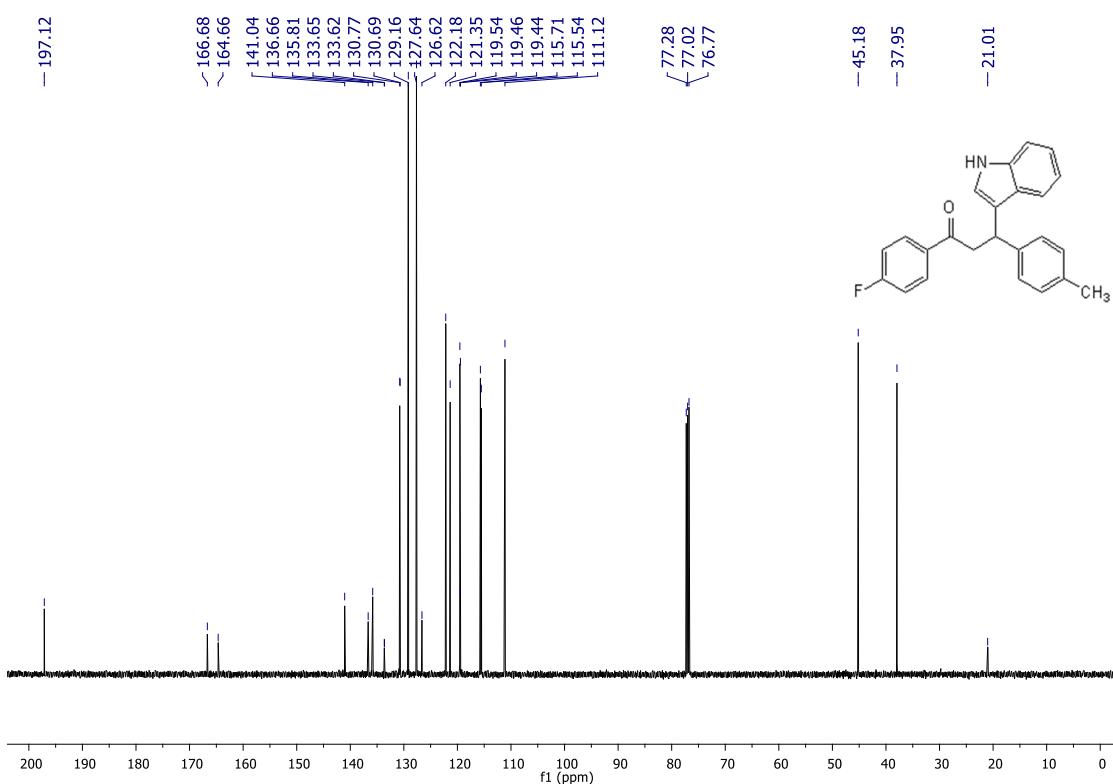


Figura 160 - Cromatograma de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona* (**21n**)

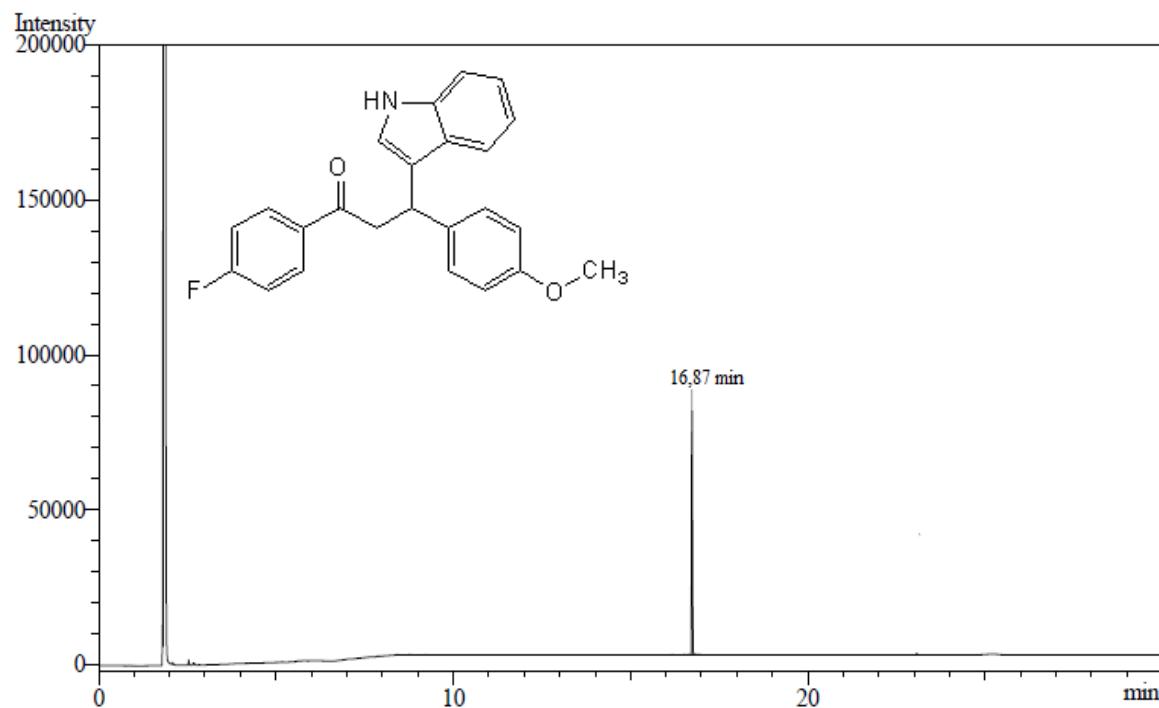


Figura 161 - Espectro de absorção do ultravioleta de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona* (**21n**)

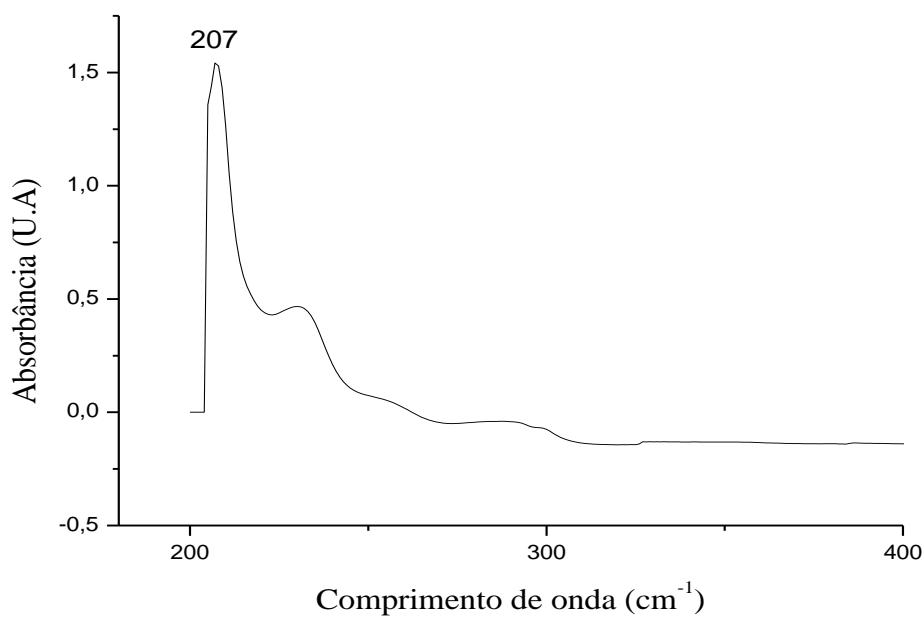


Figura 162 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona* (**21n**)

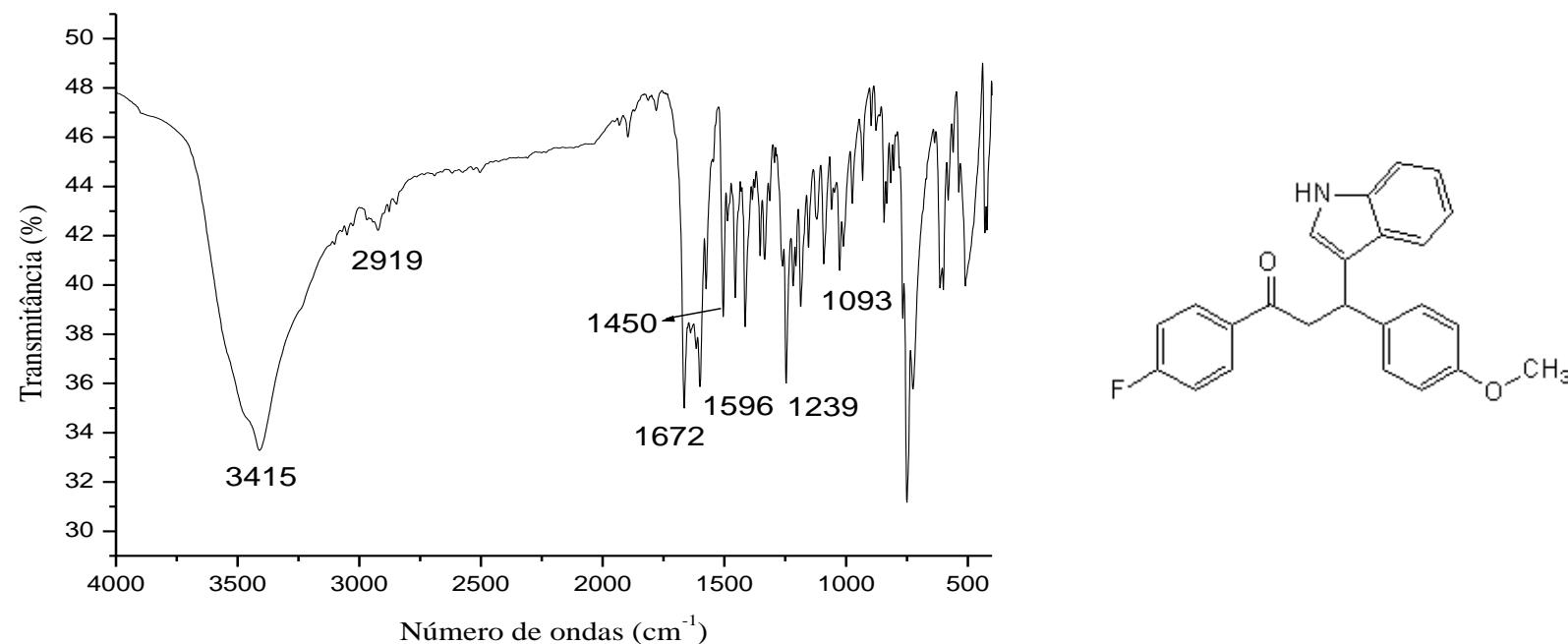


Figura 163 - Espectro de RMN ^1H de $(2E)$ -1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**21n**) (CDCl_3 , 500 MHz).

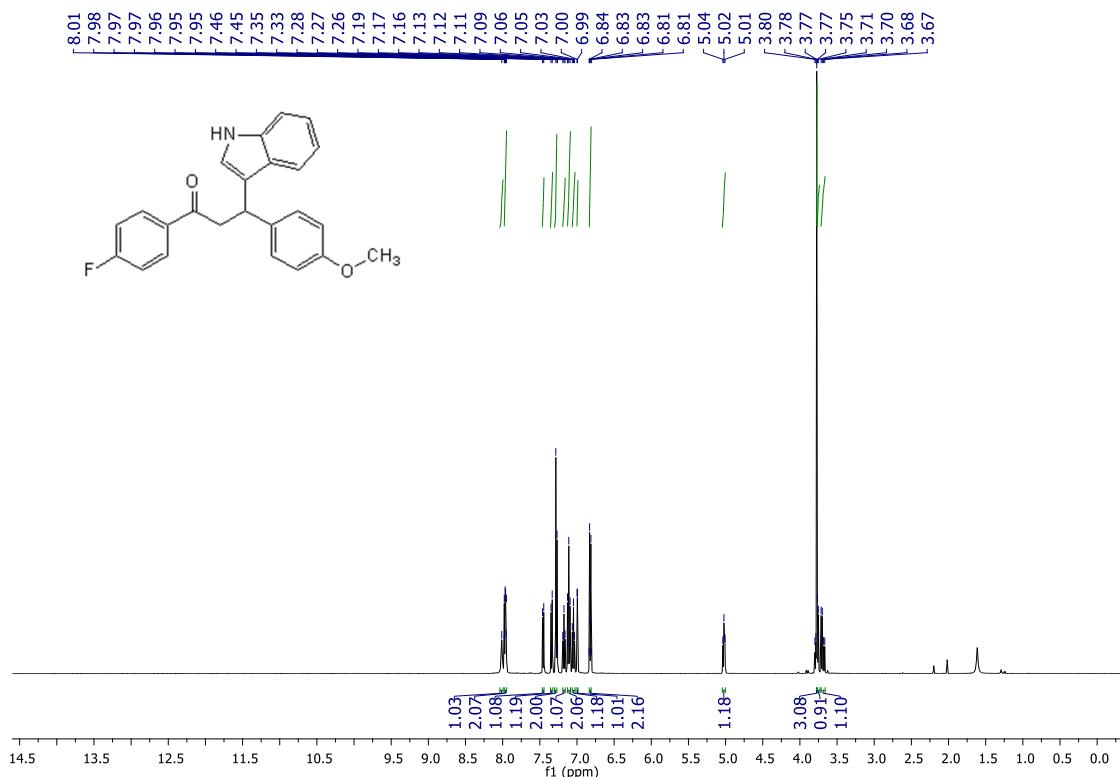


Figura 164 - Espectro de RMN ^{13}C de $(2\text{E})\text{-}1\text{-}(4\text{-fluorfenil})\text{-}3\text{-}(4\text{-metoxifenil})\text{prop-2-en-1-ona}$ (**21n**) (CDCl_3 , 126 MHz).

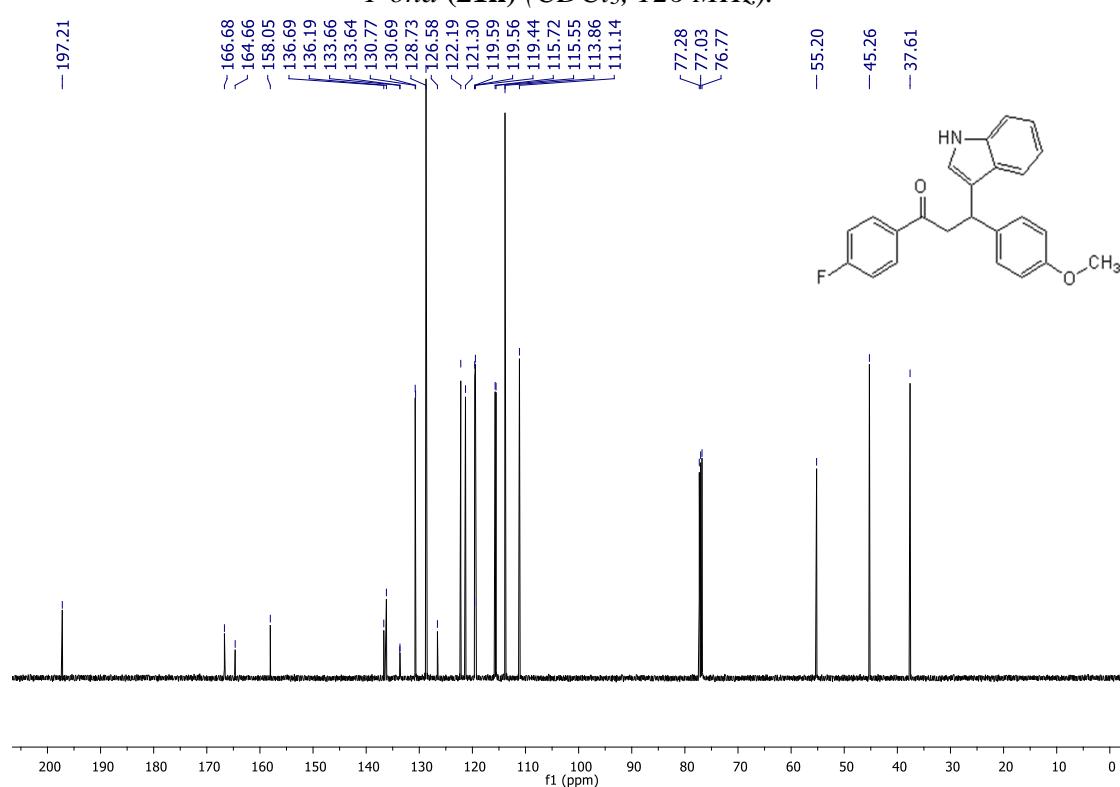


Figura 165 - Cromatograma de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona* (**21o**)

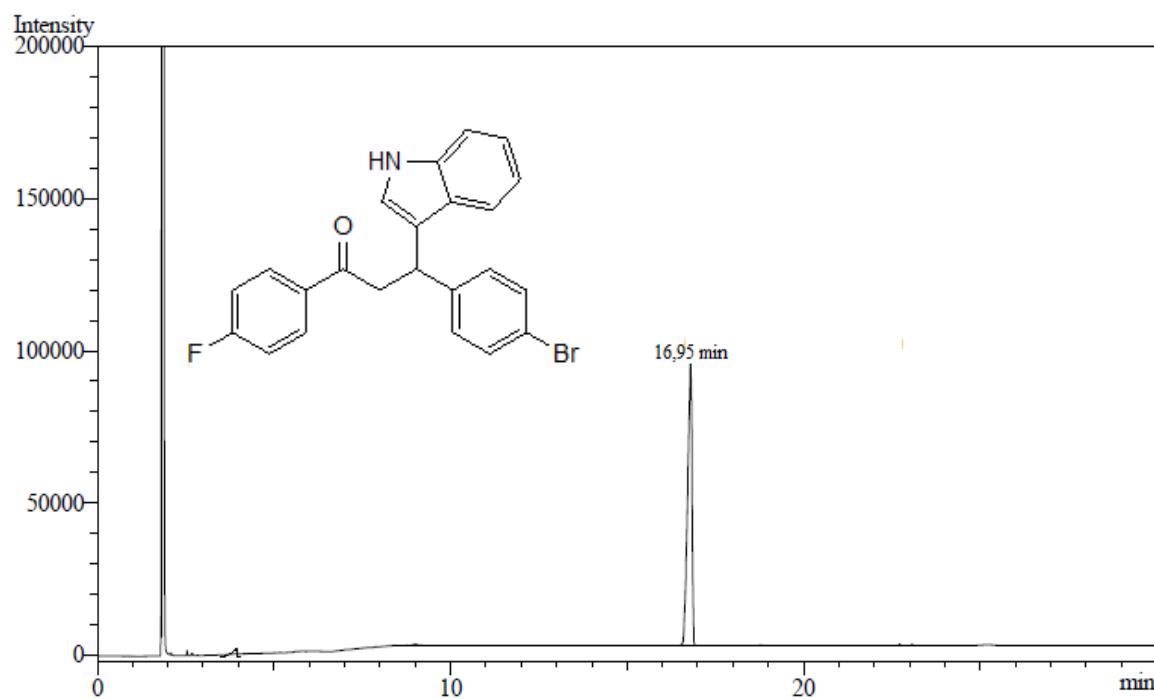


Figura 166 - Espectro de absorção do ultravioleta de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona* (**21o**)

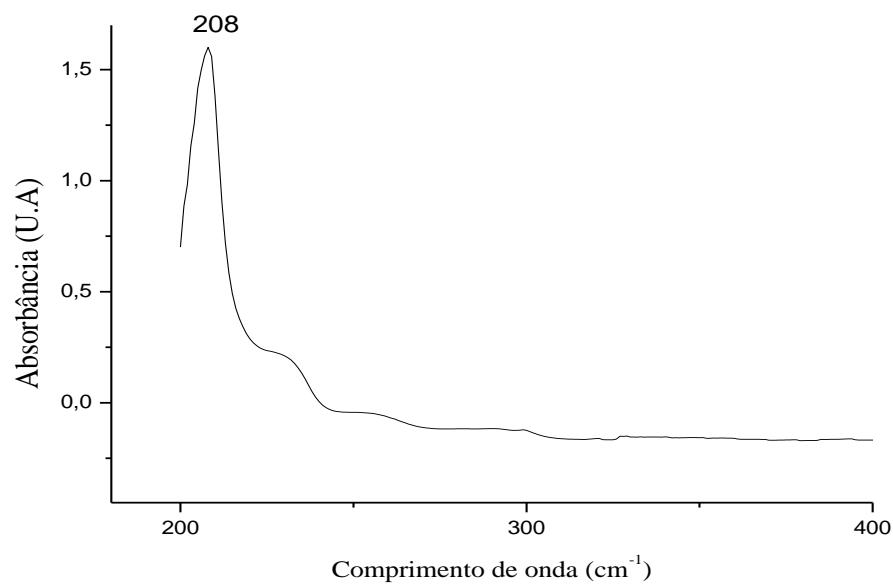


Figura 167 - Espectro de absorção na região de infravermelho de *1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona* (**21o**)

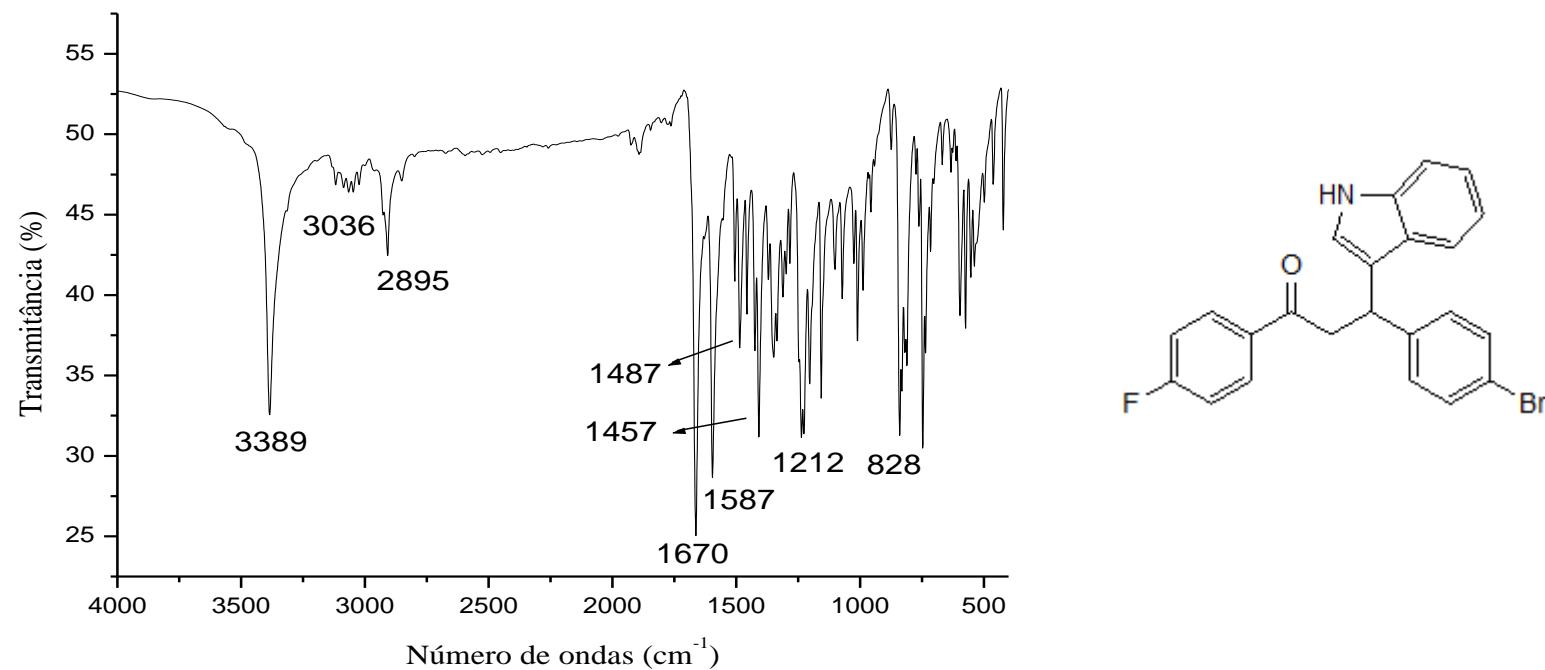


Figura 168 - Espectro de RMN ^1H de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona* (**21o**) (CDCl_3 , 500 MHz).

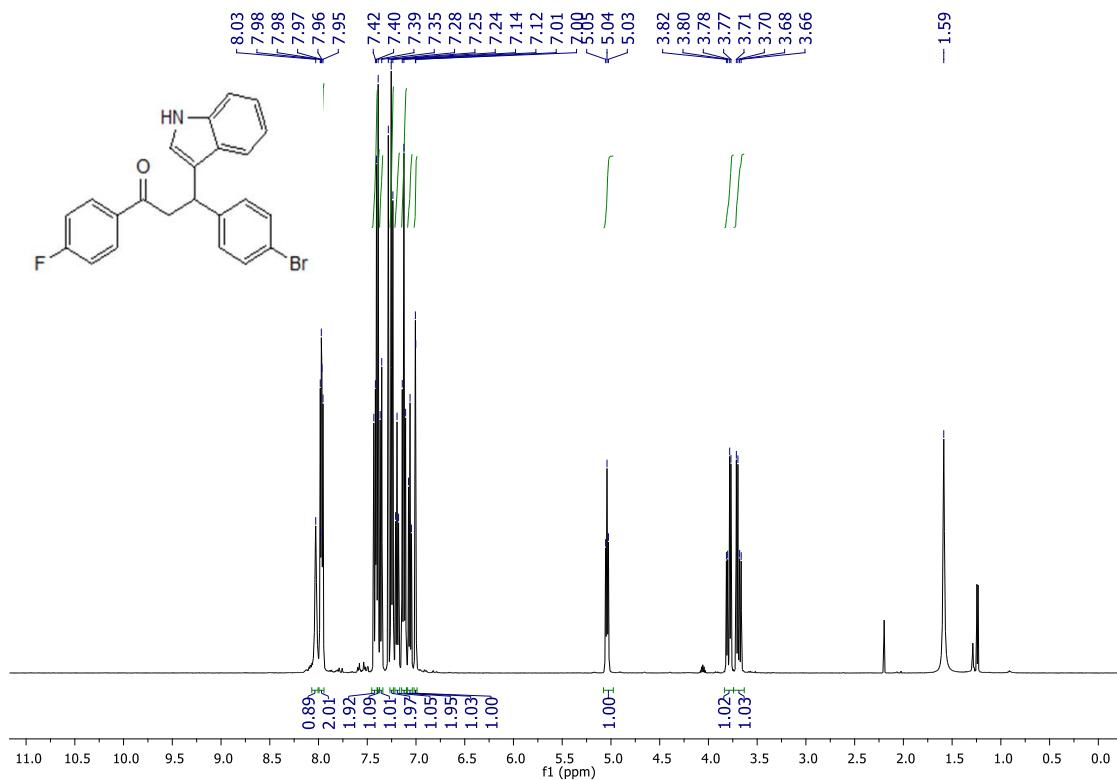


Figura 169 - Espectro de RMN ^{13}C de *1-(4-fluorfenil)-3-(1*H*-indol-3-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona* (**21o**) (CDCl_3 , 126 MHz)

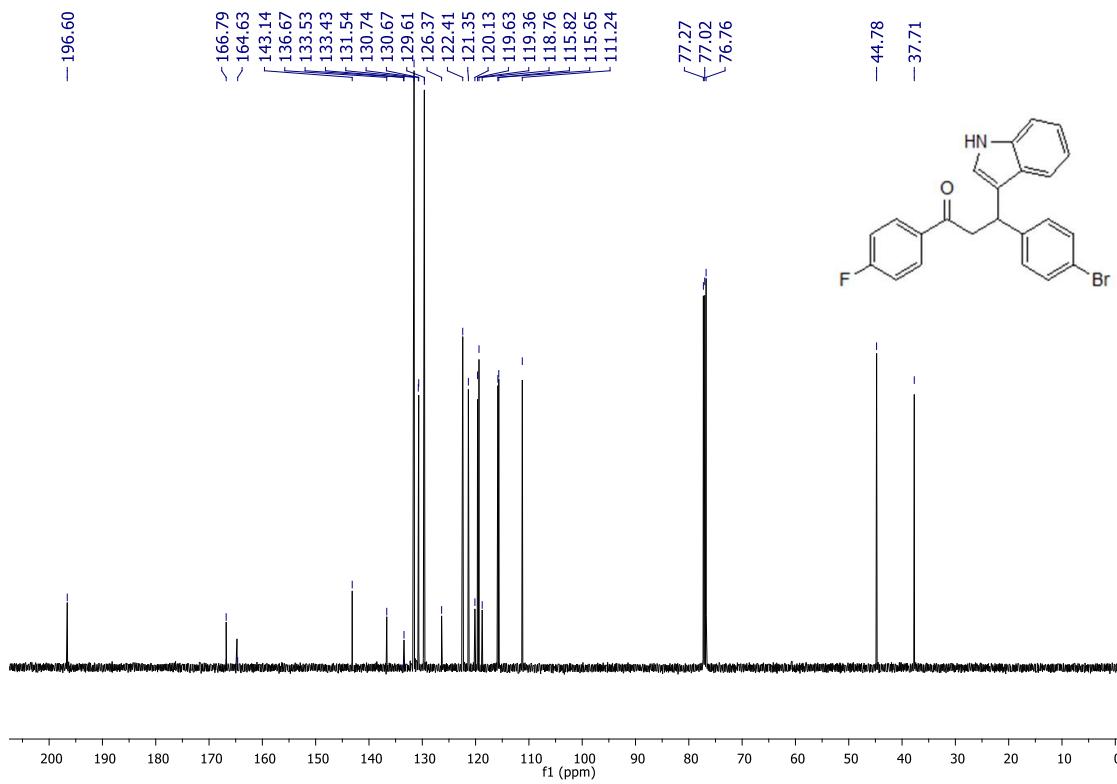
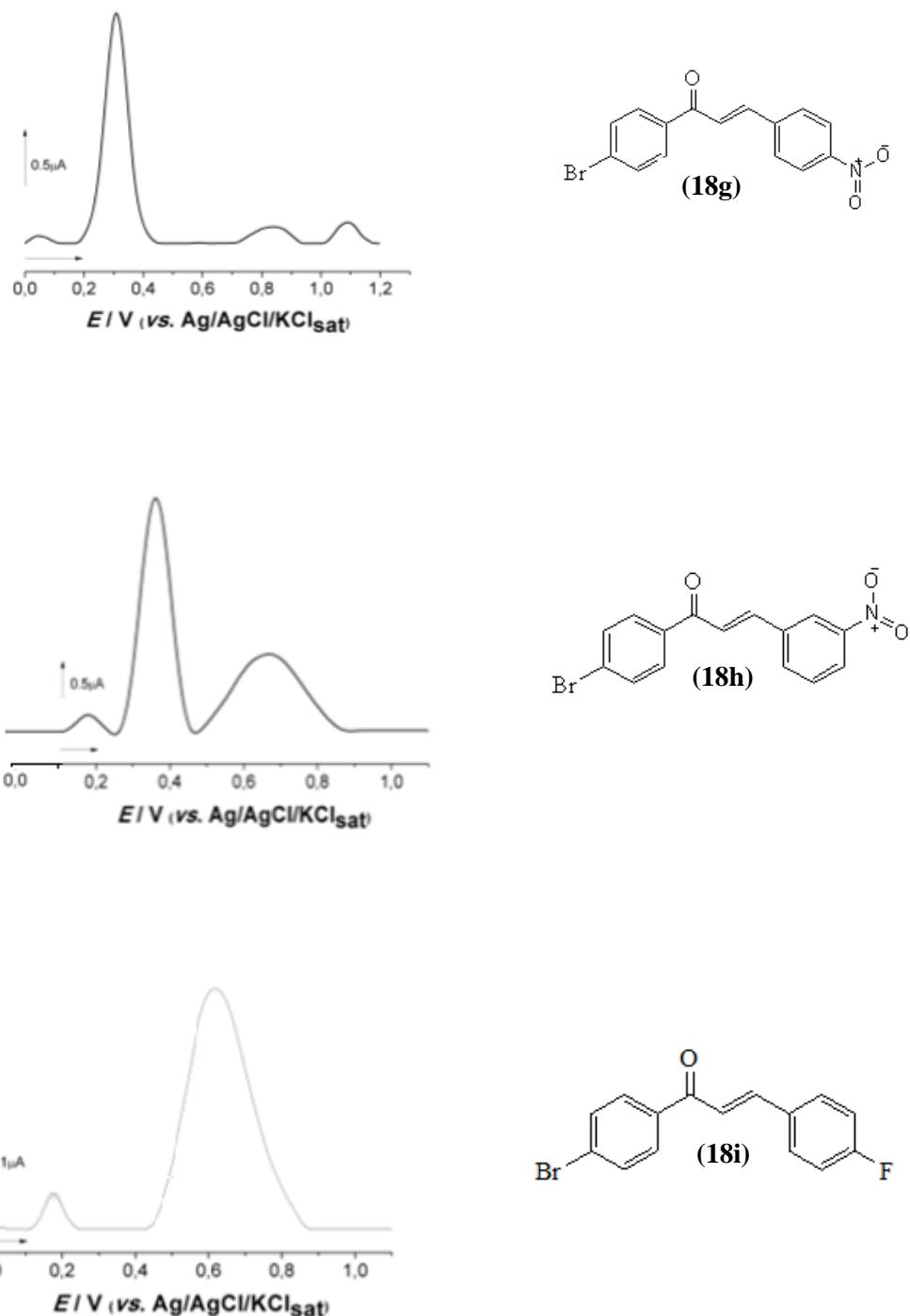
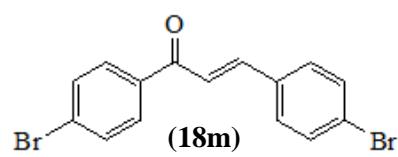
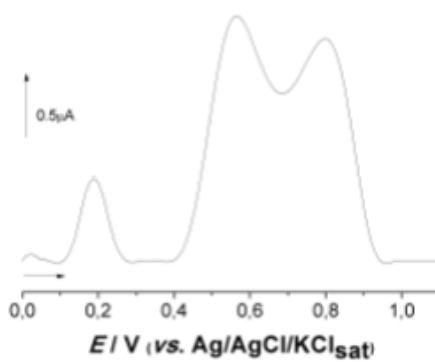
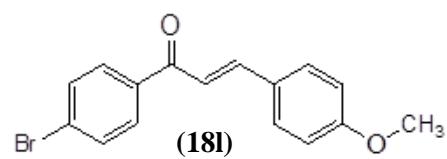
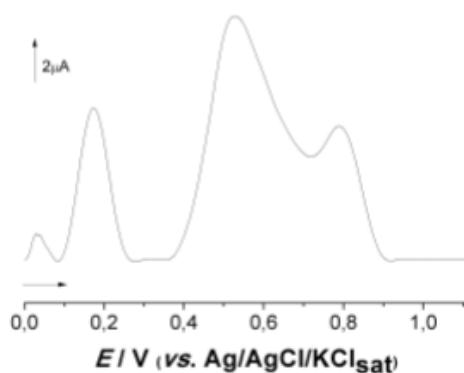
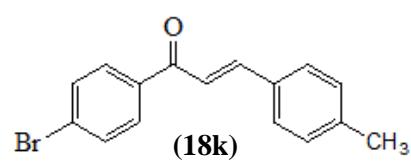
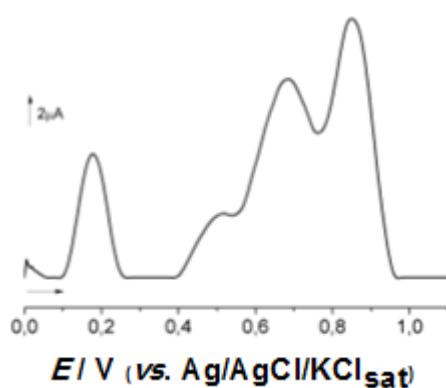
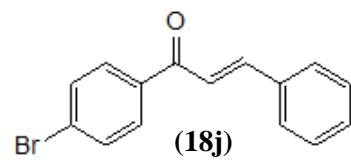
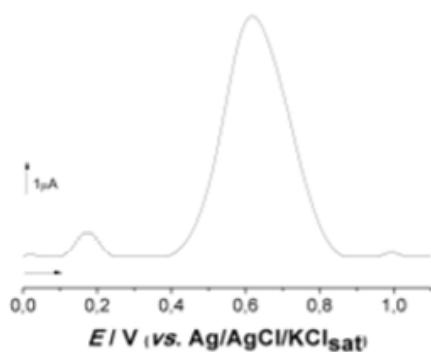
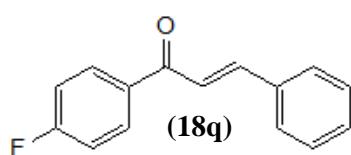
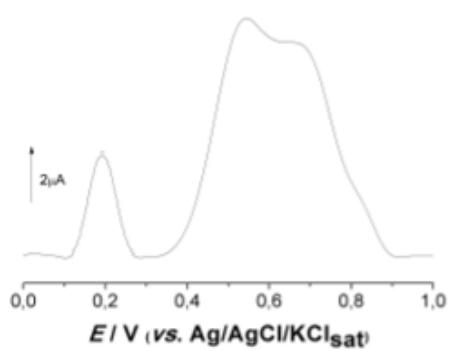
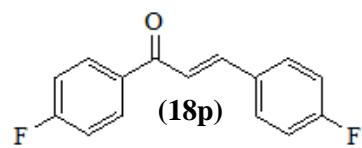
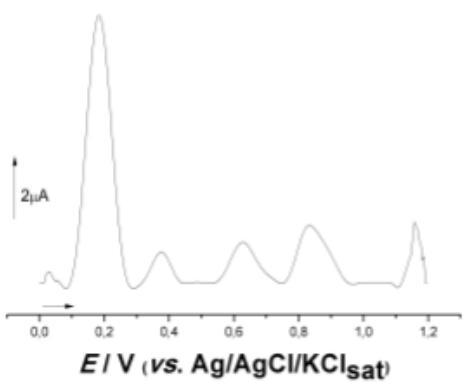
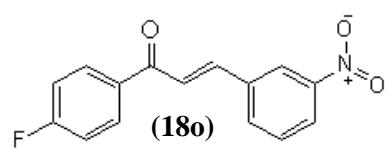
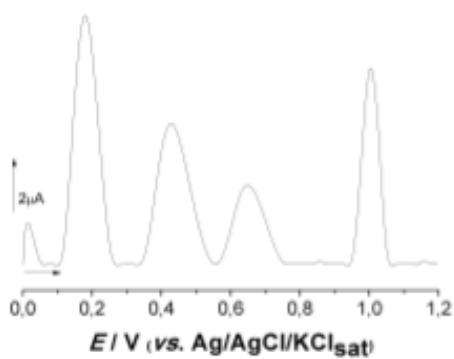
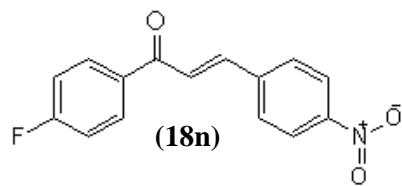
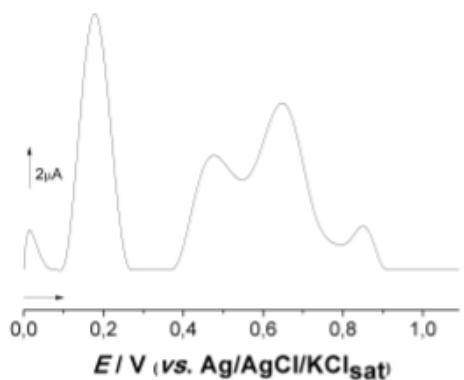


Figura 170 - Voltograma por pulso diferencial dos compostos **18g-18u**.







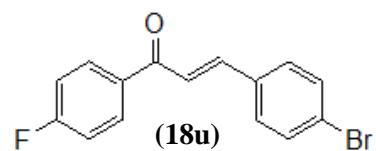
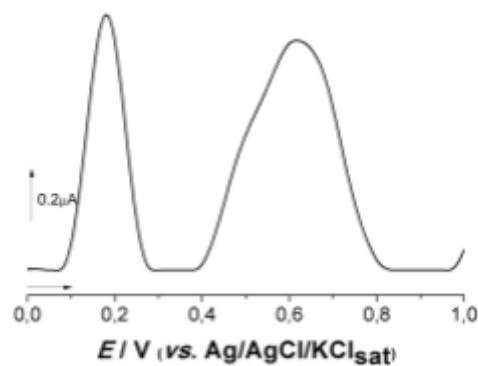
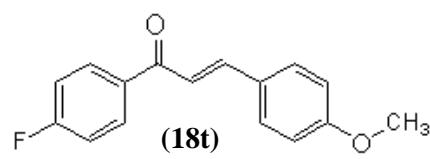
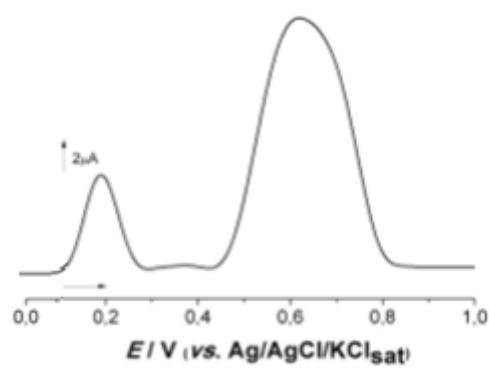
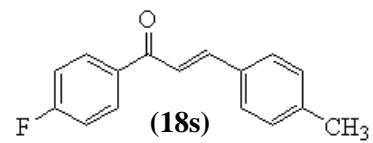
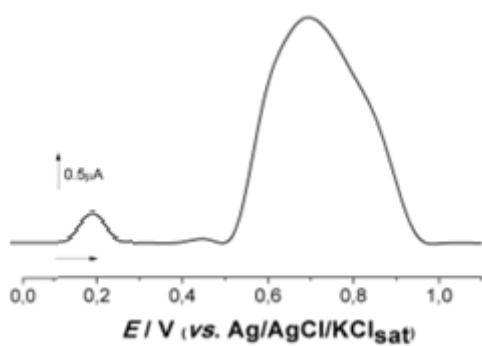
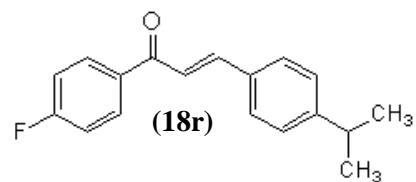
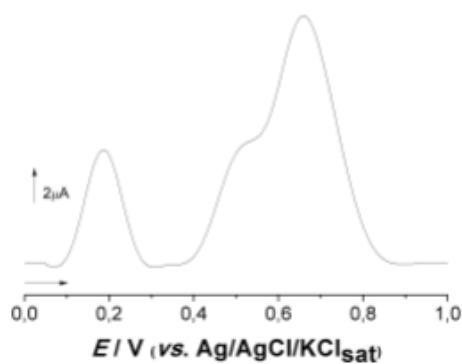
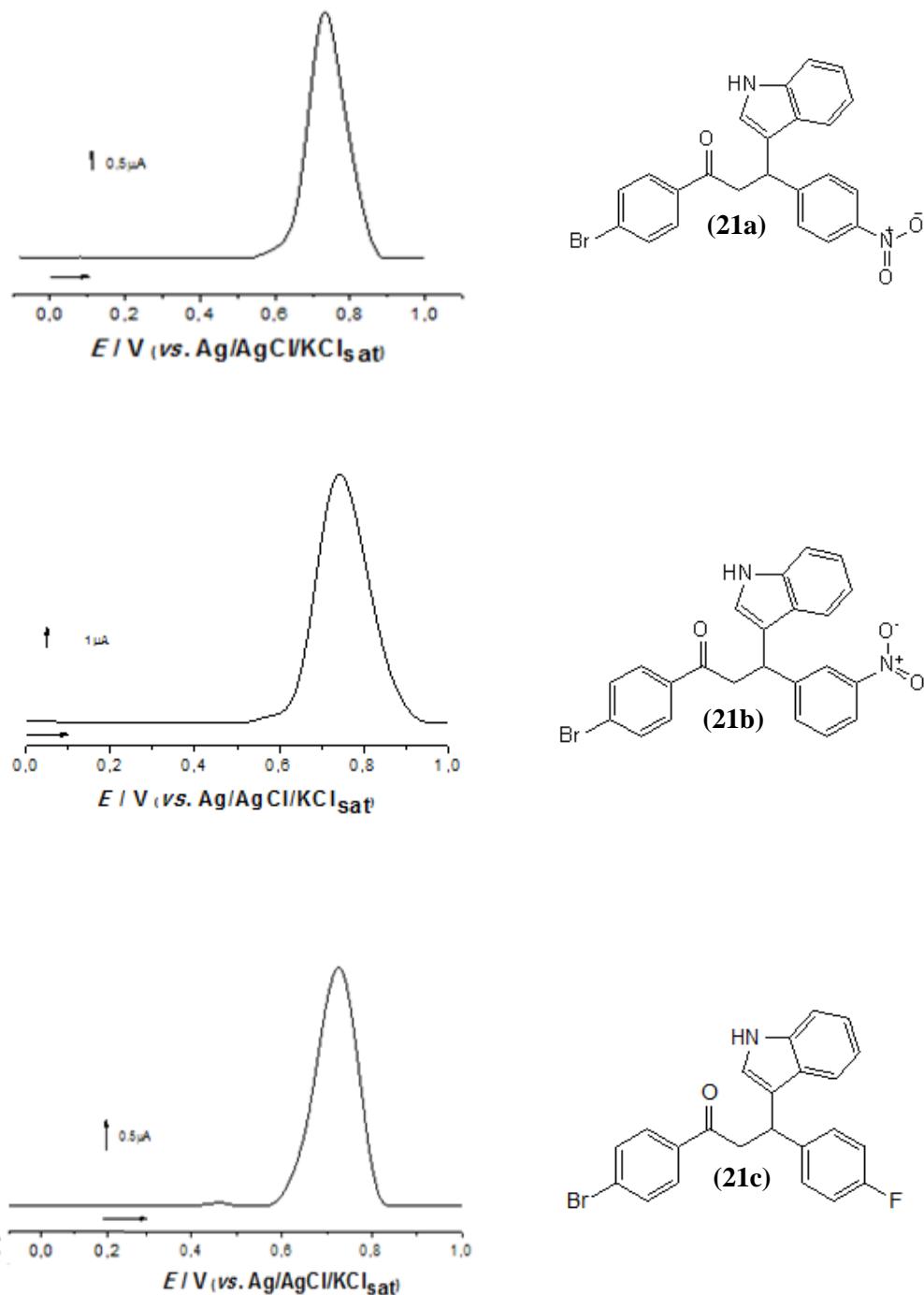
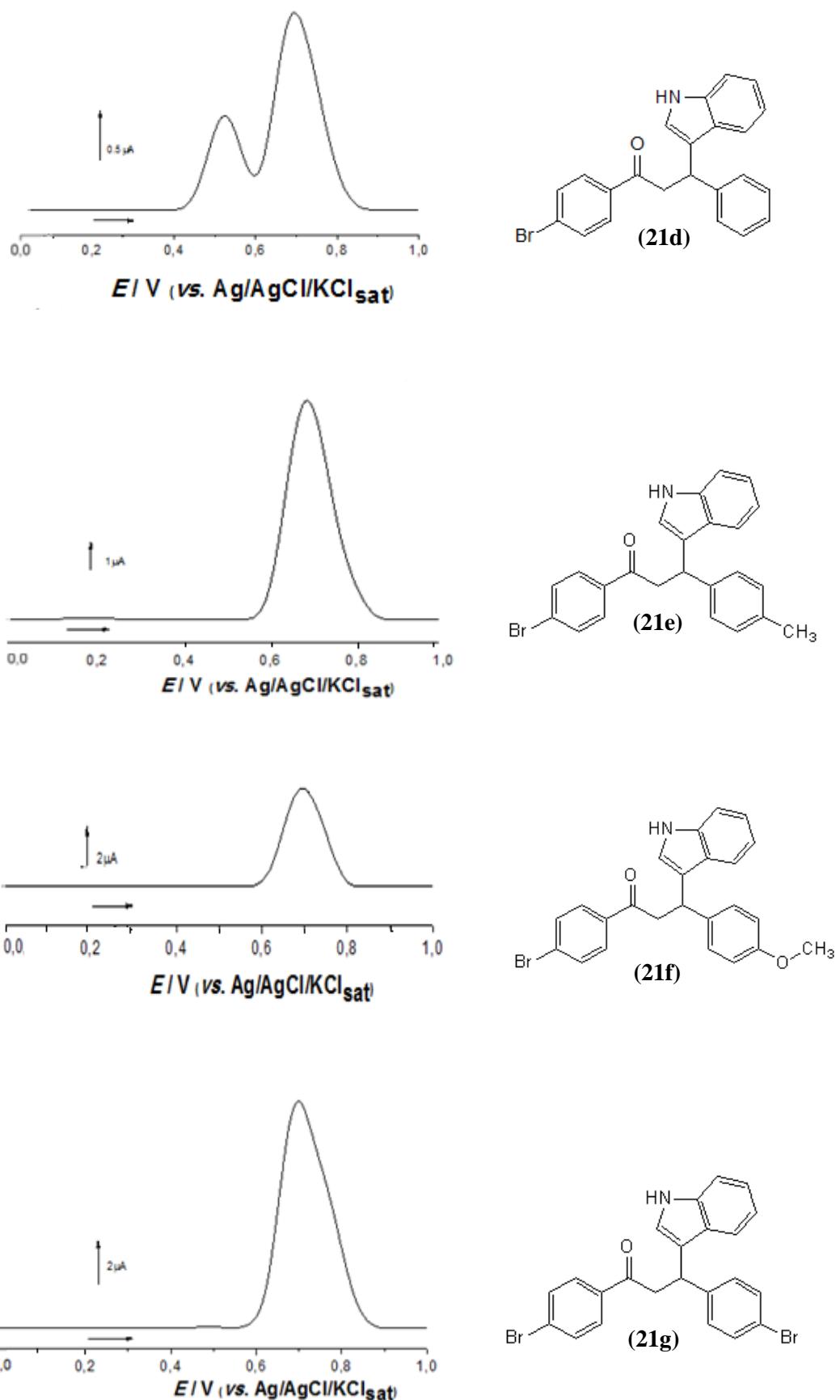
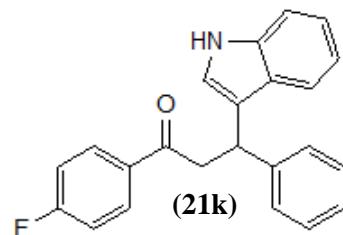
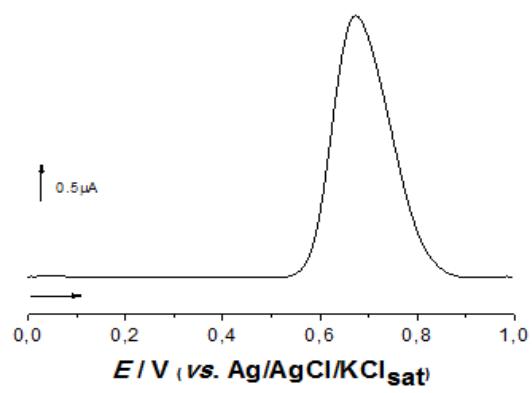
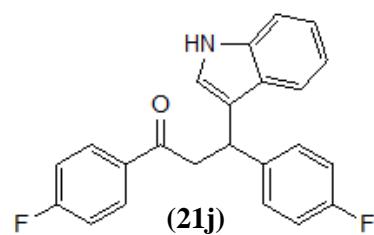
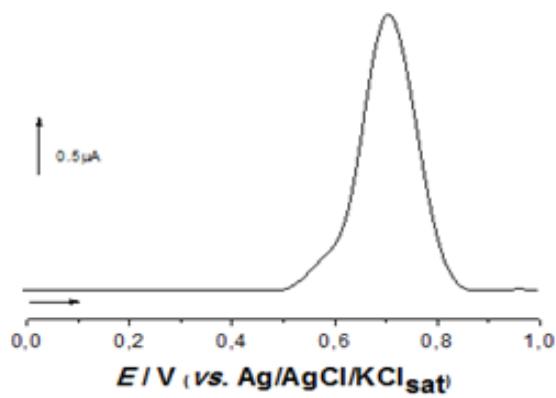
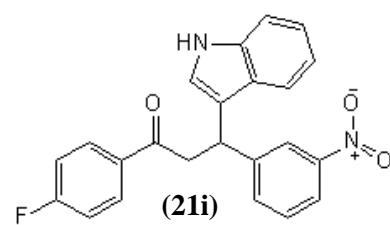
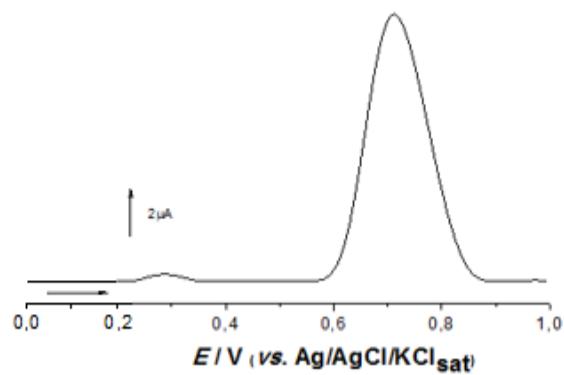
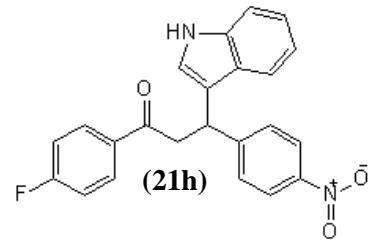
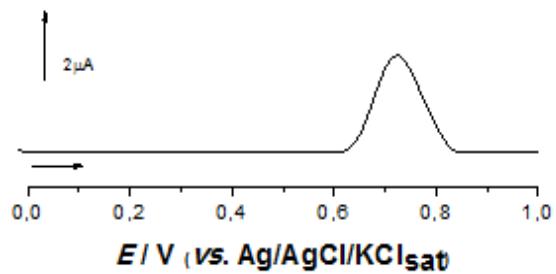


Figura 171 - Voltograma por pulso diferencial dos compostos **21a-21o**







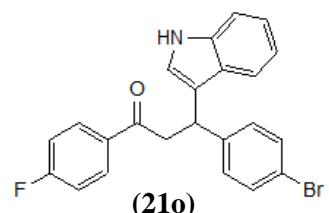
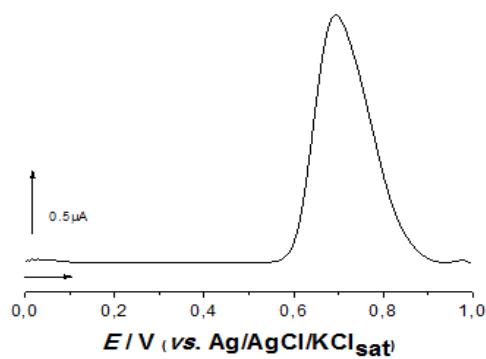
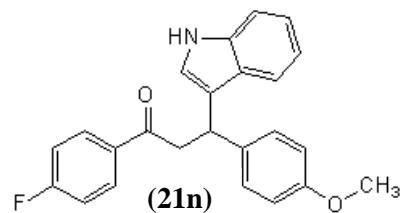
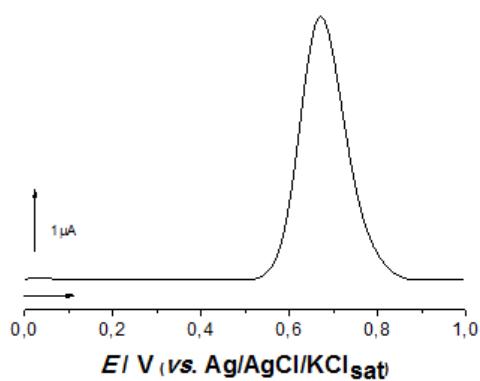
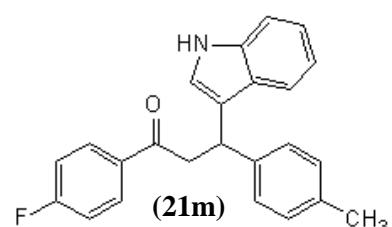
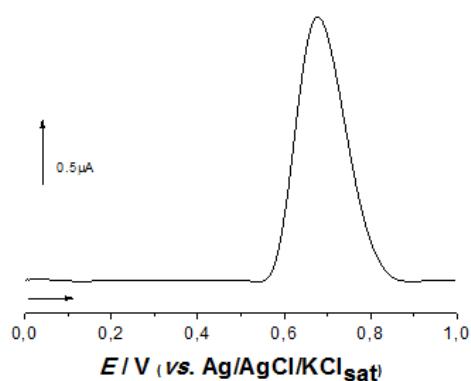
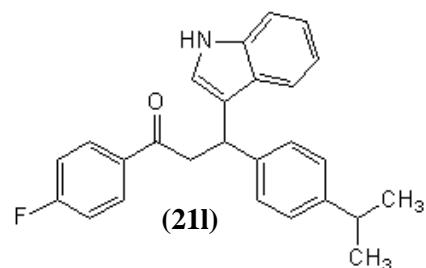
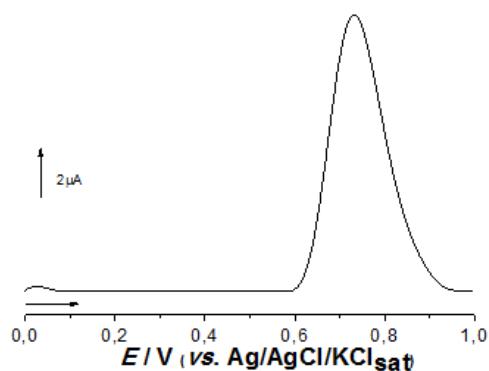


Tabela 11 - A atividade antioxidante dos derivados indólicos (**21a-21o**) realizada por espectroscopia de absorção na região do UV-Vís e RPE.

Composto	Concentração (μM)									
	50 μM		100 μM		150 μM		200 μM		250 μM	
	UV-Vís	RPE	UV-Vís	RPE	UV-Vís	RPE	UV-Vís	RPE	UV-Vís	RPE
21a	40,63±0,28	39,17±0,58	41,49±0,23	39,91±1,80	42,55±0,98	40,87±1,36	43,20±0,13	41,26±0,75	44,19±0,22	41,95±0,47
21b	41,18±0,18	39,48±1,12	41,57±0,13	40,18±0,22	43,42±0,14	41,08+/0,20	44,32±0,22	41,60 ±0,10	45,01±0,06	42,08±0,32
21c	38,06±0,15	35,38±1,08	38,41±0,08	36,20±0,74	39,41±0,13	37,18±0,23	40,29±0,43	37,57 ±1,44	40,99±0,65	38,93±1,05
21d	38,71±0,07	37,18±0,43	38,89±0,17	37,54±0,68	40,03±1,13	38,04±1,41	40,38±1,17	38,71±0,18	41,52±0,87	39,51±1,12
21e	40,60±0,13	39,11±1,42	41,45±0,87	39,88±0,12	42,39±0,18	40,75±1,01	43,16±0,20	41,18±1,12	43,80±0,18	41,89±0,74
21f	41,87±0,15	39,96±0,44	42,44±0,20	40,58±0,89	43,97±0,87	41,48±0,28	44,65±0,15	42,24 ±1,14	45,85±0,16	43,96±1,04
21g	37,93±0,08	34,32±0,96	38,22±1,18	35,44±1,76	39,05±0,23	36,55±0,36	39,96±0,55	37,03±0,44	40,64±0,18	38,15±2,25
21h	41,36±0,33	39,63±0,22	41,69±0,22	40,31±0,95	42,90±0,39	41,14±0,26	43,48±0,25	41,84±0,07	44,72±0,18	42,01±0,35
21i	41,47±0,10	39,87±1,65	42,36±1,25	40,84±0,25	43,63±0,23	41,41±0,34	44,70±0,58	41,95±0,27	45,95±1,14	42,31±0,14
21j	38,50±0,12	36,02±0,18	39,26±0,23	37,69±0,42	39,79±0,26	38,12±0,58	40,56±0,51	38,24±1,12	41,88±2,28	39,39±1,72
21k	38,74±0,98	37,25 ±0,98	39,87 ±0,74	38,29±0,70	40,48±0,62	38,69±0,52	41,06±0,48	38,92±0,31	42,08±0,61	39,81±0,74
21l	40,57±0,50	39,46±1,30	41,44±1,14	39,86±0,59	42,61±0,23	40,55±0,88	43,27±0,22	41,34±1,09	43,59±0,74	41,78±0,22
21m	41,14±0,66	39,55±1,47	41,58±0,46	40,07±0,81	42,81±0,18	40,87±0,59	43,33±0,70	41,71±0,12	43,69±0,88	41,98±1,05
21n	41,98±0,36	40,17±0,77	42,56±1,50	41,22±0,11	44,18±0,84	41,74±0,47	44,93±0,26	42,85 ±0,22	46,22±1,46	44,15±1,78
21o	38,22±0,12	35,95±1,41	39,15±0,23	37,41±0,42	39,50±0,26	37,92±0,58	40,11±0,51	37,94±1,12	40,98±0,28	39,19±0,72

Valor de p < 0,05 foi considerado estatisticamente significante, realizado pelo programa One way ANOVA