

Otávio Henrique Locateli Soares

Síntese e avaliação biológica de licochalconas B, D e seus análogos

São José do Rio Preto

2024

Otávio Henrique Locateli Soares

Síntese e avaliação biológica de licochalconas B, D e seus análogos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Orientador: Prof. Dr. Luis Octávio Regasini

São José do Rio Preto

2024

S676s Soares, Otávio Henrique Locateli
 Síntese e avaliação biológica de licochalconas B, D e seus
 análogos
 / Otávio Henrique Locateli Soares. -- , 2024
 115 p. : il., tabs., fotos, mapas

 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
 Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio
 Preto,
 Orientador: Luis Octávio Regasini

 1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica. 3. Chalcona. 4.
 Retrochalcona. 5. Licochalcona B. I. Título.

Otávio Henrique Locateli Soares

Síntese e avaliação biológica de licochalconas B, D e seus análogos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Luis Octávio Regasini
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto
Orientador

Prof. Dr. Gustavo Metzker
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Prof. Dr. Marcos Pivatto
UFU – Câmpus Santa Monica

São José do Rio Preto
06 de outubro de 2024

Primeiramente a Deus e meus pais, Olair Soares e Claudia Locateli da Silva Soares, e irmã, Ana Paula Locateli Soares pelo carinho incentivo e cuidado dedicado.

AGRADECIMENTOS

Há mais de uma década, um sonho foi depositado em meu coração por Ele. Essa semente, plantada profundamente, tem me conduzido a lugares extraordinários ao lado de pessoas igualmente notáveis, cuja presença ilumina meus dias de maneira que jamais imaginei. Essa jornada só foi possível graças ao apoio incondicional e ao incentivo dos meus pais, Olair e Cláudia, que são o alicerce de tudo, sempre me motivando, inspirando, apoiando e corrigindo. Cada palavra escrita e cada ideia desenvolvida neste trabalho trazem em sua essência o amor e os ensinamentos que me proporcionaram ao longo da vida.

Vocês estiveram ao meu lado em cada etapa desta trajetória, incentivando-me a acreditar em mim, especialmente nos momentos de incerteza. Lembro-me das conversas, dos abraços que amenizaram minha ansiedade e das noites em claro em que pacientemente me ouviram, sempre prontos a oferecer consolo e sabedoria. O amor que vocês dedicaram a mim foi o combustível que me impulsionou a persistir nesse sonho e a chegar até aqui.

Em 1 Coríntios 13:4-7, lemos que “o amor é paciente, é benigno; o amor não arde em ciúmes; não se ufana, não se ensoberbece; não se porta de forma inconveniente; não busca os seus próprios interesses; não se irrita, não suspeita mal; não se alegra com a injustiça, mas se alegra com a verdade; tudo sofre, tudo crê, tudo espera, tudo suporta.” Essa passagem reflete o amor que vocês sempre me demonstraram, amor que busco praticar diariamente com colegas e amigos. Em cada desafio, vi uma face desse amor manifestar-se, e sou eternamente grato por isso.

Esta conquista não é apenas minha, mas nossa. É o resultado do esforço, carinho e sacrifício que vocês dedicaram à minha formação. Vocês me mostraram que sonhar é possível, e esta etapa representa a concretização de uma promessa e de um sonho que cultivamos juntos.

Durante essa trajetória, pude me desenvolver tanto profissional quanto pessoalmente, além de construir amizades que pretendo levar por toda a vida. Cada dia no laboratório foi enriquecido por aprendizados, risadas, conversas e pela Graça. Agradeço especialmente à Mestre Beatriz Crespo, amiga insubstituível desde o início da graduação, pelos momentos de estudo e práticas de laboratório, que nunca serão os mesmos sem sua presença. Obrigado por cada palavra de inspiração e cada momento em que se dispôs a me ajudar, como se meus desafios também fossem os seus. À Mestre Gabriela Payão, veterana, amiga e companheira, que sempre trouxe luz e tranquilidade,

mesmo nos dias mais conturbados da rotina de pesquisa. Ao amigo e Mestre Patrick Ozanique, por sua colaboração no meu desenvolvimento científico e no aprimoramento do senso crítico; ao amigo e Mestre Álvaro Helena, pela amizade e pelas orientações sobre gestão laboratorial; ao amigo e Mestre Paulo de Tarso, pela amizade e ensinamentos sobre microbiologia e relações interpessoais; e ao amigo e Mestre Wellington Tondatto, cuja didática e amizade me inspiram a ser um educador melhor. Cada um destes seis mestres me auxiliou a chegar até aqui, sendo fontes de inspiração e orgulho. Vocês contribuíram, com sua expertise e paciência, para a construção do ser humano que sou hoje. Agradeço também ao amigo Victor Baio, que me incentivou constantemente a valorizar minhas conquistas e a mim mesmo.

Minha gratidão se estende ao meu orientador, Prof. Dr. Luis Octávio Regasini, sua trajetória é uma inspiração para mim. A paixão que demonstra pela pesquisa, somada à habilidade oratória e confiança ao ministrar palestras e aulas, fazem dele uma referência pessoal e profissional. Sua capacidade de tornar o conhecimento acessível e envolvente desperta em mim curiosidade e entusiasmo. Agradeço por seus ensinamentos, paciência e, sobretudo, por acreditar em mim. Sua amizade e apoio foram essenciais, e sinto-me privilegiado por tê-lo como mentor.

Ao refletir sobre essa jornada no laboratório, meu coração transborda de gratidão por cada um de vocês. Vocês foram mais que colegas; foram amigos que iluminaram meu caminho com conhecimento e apoio. Agradeço por cada palavra de encorajamento, cada gesto de carinho e todas as lembranças que construímos juntos.

Agradeço também aos colaboradores do LAQ, especialmente ao Dr. Fábio Moraes, do Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular, pela realização dos espectros de RMN; ao Prof. Dr. Carlos Henrique Gomes Martins, da Universidade Federal de Uberlândia, pelos ensaios antimicrobianos; e à Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Gomes Jardim, também da Universidade Federal de Uberlândia, pelos ensaios antivirais. Minha gratidão ao Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE) e ao Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos (LAQ).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 – Número de processo 88887.694719/2022-00, pelo financiamento do projeto, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, pelo financiamento do Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos (LAQ).

Resumo

O presente trabalho está dividido em dois capítulos, no primeiro é apresentada compilação das atividades biológicas das licochalconas B e D (**LCB** e **LCD**), desde o seu isolamento das raízes de *Glycyrrhiza inflata*. Essas substâncias têm atraído significativa atenção científica devido às suas diversas atividades biológicas, demonstrando um amplo espectro de propriedades com potenciais aplicações na *medicina* popular e convencional. A **LCB** destaca-se particularmente por suas potentes propriedades antioxidantes. Estudos indicam que a **LCB** tem capacidade de neutralizar radicais livres, protegendo as células contra o estresse oxidativo, fator essencial para a prevenção de doenças crônicas e multifatoriais, como as doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. Investigações recentes também sugerem que a **LCB** e a **LCD** possuem atividades neuroprotetoras, oferecendo proteção às células neurais, o que pode ser relevante na prevenção de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson. O segundo capítulo contempla a síntese da **LCB**, **LCD** e de 15 análogos, com o objetivo de avaliar sua eficácia contra os vírus Zika, Mayaro e Chikungunya (**ZIKV**, **MAYV** e **CHIKV**), bactérias e micobactérias presentes na lista de prioridade da organização mundial de saúde, uma vez que tanto a **LCB** quanto a **LCD** têm apresentado atividade promissora, destacando-se no contexto atual de doenças infecciosas emergentes, contribuindo de forma significativa para a saúde pública e para a inovação na pesquisa brasileira. As perspectivas de uso dessas substâncias no combate a infecções bacterianas, micobacterianas e arbovirais, aliadas ao seu perfil de segurança, justificam o investimento em pesquisas mais aprofundadas e no desenvolvimento de análogos otimizados. Dentre as sessete substâncias propostas, quinze foram sintetizadas com sucesso. Os rendimentos dos análogos di- e trimetoxilados (chalconas de **10–17**), variaram de 41% a 78%. A síntese das chalconas derivadas de produtos naturais (chalconas de **18–20**) apresentam rendimentos de 16% a 74%. A síntese da **LCB** foi realizada em cinco etapas, com rendimento de 16%. Os análogos de simplificação (chalconas **7–9**) apresentaram rendimentos de 30% a 54%. Entre as estruturas testadas, a **LCB** destacou-se como potencial agente anti-**MAYV**, demonstrando menor toxicidade e maior eficácia em comparação à equinatina (**ECH**). Observou-se, ainda, uma relação positiva entre a presença de grupos metoxila e a atividade contra micobactérias, além da importância da subunidade catecólica para a eficácia contra diferentes bactérias e micobactérias, evidenciando resultados promissores.

Palavras-chave: Licochalcona B, Chalcona. antiviral, Síntese orgânica

Abstract

The present work is divided into two chapters. The first chapter presents a compilation of the biological activities of licochalcones B and D (LCB and LCD), starting from their isolation from the roots of *Glycyrrhiza inflata*. These compounds have attracted significant scientific attention due to their diverse biological activities, demonstrating a broad spectrum of properties with potential applications in both traditional and conventional medicine. LCB, in particular, stands out for its potent antioxidant properties. Studies indicate that LCB can neutralize free radicals, protecting cells against oxidative stress, an essential factor in preventing chronic and multifactorial diseases, such as cardiovascular and neurodegenerative diseases. Recent investigations also suggest that LCB and LCD exhibit neuroprotective activities, offering protection to neural cells, which may be relevant for the prevention of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. The second chapter covers the synthesis of LCB, LCD, and 15 analogs to evaluate their efficacy against the Zika, Mayaro, and Chikungunya viruses (ZIKV, MAYV, and CHIKV), as well as against bacteria and mycobacteria on the World Health Organization's priority list. Both LCB and LCD have shown promising activity, standing out in the current context of emerging infectious diseases, significantly contributing to public health and advancing Brazilian research innovation. The perspectives for the use of these compounds in combating bacterial, mycobacterial, and arboviral infections, combined with their safety profile, justify the investment in more in-depth research and the development of optimized analogs. Of the seventeen proposed substances, fifteen were successfully synthesized. The yields of the di- and trimethoxylated analogs (chalcones 10–17) ranged from 41% to 78%, while the yields of the chalcones derived from natural products (chalcones 18–20) ranged from 16% to 74%. The synthesis of LCB was achieved in five steps, with a yield of 16%. The simplified analogs (chalcones 7–9) yielded between 30% and 54%. Among the structures tested, LCB stood out as a potential anti-MAYV agent, demonstrating lower toxicity and greater efficacy compared to echinatin (ECH). Additionally, a positive correlation was observed between the presence of methoxy groups and activity against mycobacteria, as well as the importance of the catechol subunit for efficacy against various bacteria and mycobacteria, revealing promising results.

Keywords: licochalcone B, Chalcone, antiviral, Organic synthesis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estruturas da LCB, LCD e ECH	26
Figura 2: Distribuição de casos de ZIKV, CHIKV e do vetor <i>Aedes aegypti</i>	40
Figura 3: Distribuição da incidência dos casos de CHIKV pelo território nacional	43
Figura 4: Distribuição da incidência dos casos de ZIKV pelo território nacional	44
Figura 5: Núcleo chalconico.....	48
Figura 6: Estrutura padrão entre as retrochalconas	48
Figura 7: Estrutura da LCB, LCD e fármacos catecólicos	48
Figura 8: Comparação entre a estrutura da LCB e ECH	69
Figura 9: substâncias avaliadas contra micobactéria.....	71
Figura 10: Espectro de RMN de ^1H da LCB (2) em DMSO- d_6	90
Figura 11: Ampliação do espectro de RMN ^1H da LCB (2).....	91
Figura 12: Espectro de RMN ^1H da chalcona 7 em DMSO- d_6	92
Figura 13: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 7	93
Figura 14: Espectro de RMN ^1H chalcona 8 em DMSO- d_6	94
Figura 15: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 8	95
Figura 16: Espectro de RMN ^1H da chalcona 9 em DMSO- d_6	96
Figura 17: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 9	97
Figura 18: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 10 em DMSO- d_6	98
Figura 19: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 10	99
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 11 em DMSO- d_6	100
Figura 21: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 11	101
Figura 22: Espectro de RMN ^1H da chalcona 12 em DMSO- d_6	102
Figura 23: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 12	103
Figura 24: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 13 em DMSO- d_6	104
Figura 25: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 13	105
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 14 em DMSO- d_6	106
Figura 27: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 14	107
Figura 28: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 15 em DMSO- d_6	108
Figura 29: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 15	109

Figura 30: Espectro de RMN ^1H da chalcona 16 em $\text{DMSO}-d_6$	110
Figura 31: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 16	111
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 17 em $\text{DMSO}-d_6$	112
Figura 33: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 17	113
Figura 34: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 18 em $\text{DMSO}-d_6$	114
Figura 35: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 18	115

Gráfico 1: Distribuição de publicações sobre LCB e LCD entre 1975 a 2024 obtidos na plataforma Web of Science e Scifinder-n	27
---	----

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Estrutura simplificada da LCD destacando a modificação realizada no anel A da LCB	50
Esquema 2: Estrutura simplificada dos análogos de avaliação de subunidades para atividade biológica	50
Esquema 3: Estrutura simplificada dos análogos di e trimetoxilados no anel B	50
Esquema 4: rota de síntese da LCB	54
Esquema 5: rota de síntese da chalcona 9	55
Esquema 6: Rota de síntese de chalconas 9-17	56
Esquema 7: Rota de síntese de chalconas 8 e 20	58
Esquema 8: Produto obtido pelo rearranjo proposto por Wang na síntese da LCD	65
Esquema 9: Adaptação da reação descrita por Wang	65

LISTA DE TABELAS

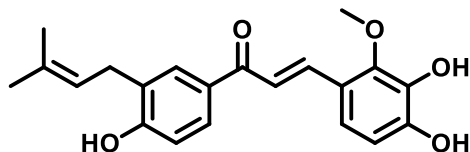
Tabela 1: Atividade antioxidante e anti-inflamatória da LCB e LCD	30
Tabela 2: resultados das retrochalconas contra bactérias Gram-positiva	31
Tabela 3: Atividade antineoplásica in vitro da LCB e LCD	33
Tabela 4: Atividade neuro-, cardí- e hepato protetora da LCB e LCD	37
Tabela 5: Estrutura dos análogos chalconicos trimetoxilas, de 10 a 13 , e seus respectivos rendimentos na condensação de Claisen-Schmidt.....	66
Tabela 6: Estrutura dos análogos chalconicos dimetoxilados, de 15 a 17 , e seus respectivos rendimentos na condensação de Claisen-Schmidt.....	67
Tabela 7: Estrutura dos análogos chalconicos da LCB que partiram de produtos naturais, 16 e 17 , sintetizadas por condensação de Claisen-Schmidt e seus respectivos rendimentos	67
Tabela 8: rendimento e estruturas das chalconas obtidas por meio da condensação de Claisen-Schmidt.....	68
Tabela 9: resultados contra bactérias Gram-positiva.....	69
Tabela 10: resultados de atividade contra bactérias Gram-negativa.....	70
Tabela 11: atividades antimicobacterianas	71

LISTA DE CHALCONAS APRESENTADAS NO TRABALHO

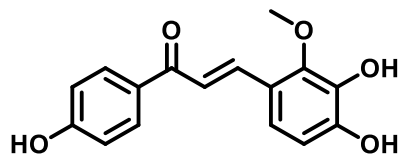
CÓDIGO

ESTRUTURA

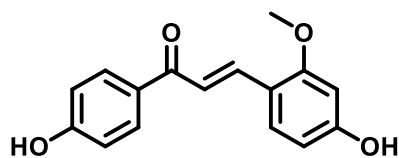
LCD (1)



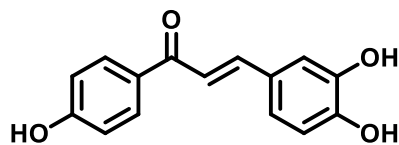
LCB (2)



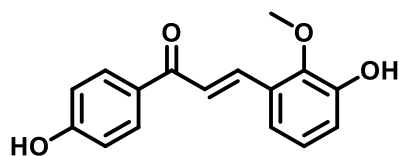
ECH (3)



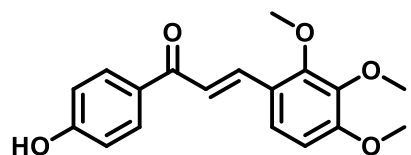
7



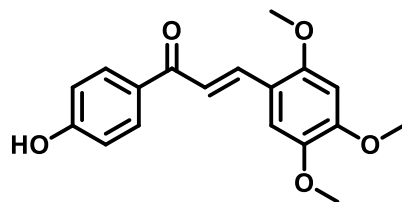
8



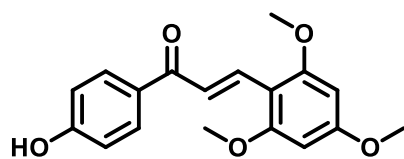
9



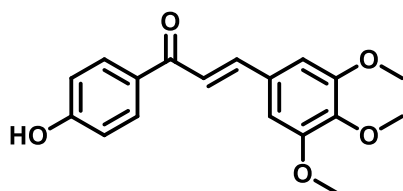
10



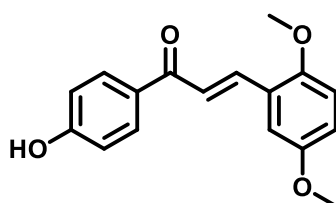
11



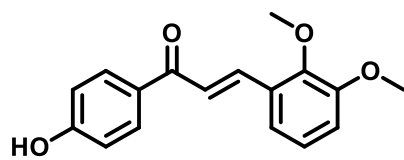
12



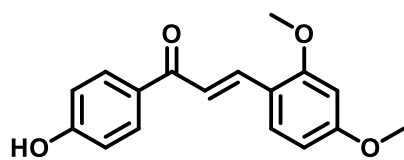
13



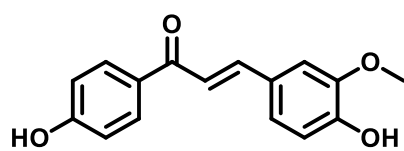
14



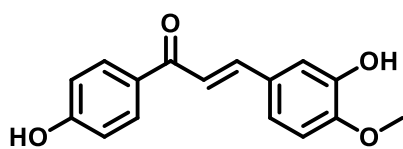
15



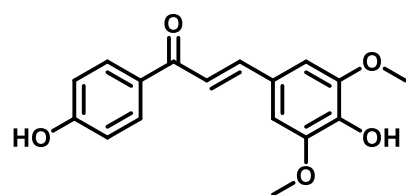
16



17



18



LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS

11 β -HSD2: Hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2

3 β -HSD1: Hidroxiesteróide desidrogenase 1

A β : Peptídeo beta-amiloide

A β 42: Peptídeo beta-amiloide 42

ABTS+: Radical catiônico ABTS

AGEs: Produtos de glicação avançada

AKT: Proteína quinase B

ALI: Lesão pulmonar aguda

AMPK: Proteína quinase ativada por AMP

APE1/Ref-1: Endonuclease apurínica/apirimidínica 1

Apaf-1: Fator ativador de protease apoptótica 1

ASN364: Asparagina 364

ATCC: *American Type Culture Collection*

ATF: Fator de transcrição ativador

ATP: Adenosina trifosfato

Bax: Proteína associada ao Bcl-2 X

Bak: Proteína pró-apotótica

Bcl-2: Linfoma de células B2

Bcl-XL: Linfoma de células B-extragrande

BCRP: Proteína de resistência ao câncer de mama

Bid: Agonista de morte do domínio de interação BH3

Bim: Proteína semelhante ao Bcl-2 11

C-caspase 3: Caspase-3 clivada

C-caspase-7: Caspase-7 clivada

Ca²⁺: Íon cálcio

CC₅₀: Concentração citotóxica 50%

CDC: Ciclo de divisão celular

CDC2: Proteína quinase dependente de ciclina 2

CDC25: Fosfatase Cdc25

CDC25A: Fosfatase Cdc25A

CDC25B: Fosfatase Cdc25B

CDK: Quinase dependente de ciclina

CDK1: Quinase dependente de ciclina 1

CDK2: Quinase dependente de ciclina 2

CDK4: Quinase dependente de ciclina 4

CE50: Concentração eficaz média

CHOP: Proteína C/EBP homóloga

CHK2: Quinase de checkpoint 2

Ciclina A: Proteína reguladora do ciclo celular

Ciclina B1: Proteína reguladora do ciclo celular

Ciclina D1: Proteína que regula a transição do ciclo celular da fase G1 para a fase S

Citocromo C: Proteína envolvida na cadeia de transporte de elétrons e apoptose

CXCL8: Quimiocina (C-X-C motif) ligante 8

CYP3A: Citocromo P450 3A

DPPH: Radical livre de Difenilpicrilhidrazila

DA: Doença de Alzheimer

DR4: Receptor de Morte 4

DR5: Receptor de Morte 5

ECH: Equinatina

EGFR: Receptor do fator de crescimento epidérmico

ER: Retículo Endoplasmático

ERBB3/AKT: Receptor de fator de crescimento epidérmico 3 / Proteína quinase B

ERK: Quinase Regulada por Sinais Extracelulares

FADD: Proteína associada ao Fas com domínio de morte

FasL: Ligante associado a apoptose

FOS: fatores de transcrição conhecidos como proto-oncogenes

GATA3: Fator de transcrição GATA-3

GLY365: Glicina 365

GPR35: Receptor acoplado à proteína G 35

GSK-3 β : Quinase-3 β da glicogênio-sintase

H1N1: Subtipo do vírus da influenza A

HAT: Histona acetiltransferase

HCC: Carcinoma Hepatocelular

HEJG: Extrato herbal de *Jingyin granules*

HO-1: Heme oxigenase-1

HSV2: Herpes simplex vírus tipo 2

HSV2 ACV-R: Herpes simplex vírus tipo 2 resistente ao aciclovir

HUT: Unidade formadora de colônia de histiocitos

iPSCs: Células-tronco pluripotentes induzidas

IFO: Instituto de Fermentação Osaka

IL1B: Interleucina 1 beta

IL6: Interleucina 6

IL-1 β (p17): Interleucina-1 beta clivada (17 kDa)

IS: Substrato interno

JAK2: Quinase janus 2

JCM: Coleção de micro-organismos do Japão

JNK: Quinase N-terminal c-Jun

JUN: Proto-oncogene c-Jun

Keap1: Kelch-like ECH-associated protein 1

LCB: Licochalcona B

LCD: Licochalcona D

Leu34: Leucina 34

Lis28: Lisina 28

MAPK: Quinase ativada por mitógeno

Mcl-1: Leucemia de células mieloides-1

MET: Receptor do fator de crescimento hepatócito

MKK4: Quinase MAPK 4

MMP: Metaloproteinase de matriz

MMP-9: Metaloproteinase de matriz 9 - enzima que degrada a matriz extracelular e está envolvida na invasão tumoral

MRSA: Staphylococcus aureus resistente à meticilina

MSSA: Staphylococcus aureus sensível à meticilina

MSU: Urato monossódico

mTOR: Alvo da rapamicina em mamíferos

NAD⁺: Nicotinamida adenina dinucleotídeo

NF-κB: Fator nuclear kappa-B

NF-κB p65: Fator de transcrição que regula a expressão de genes envolvidos na resposta imune e inflamação

NFR2: Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2

NLRP3: Receptor tipo NOD da família de pirinas 3

NM: Não mencionado

NOTCH1: Receptor Notch 1

NO: Óxido nítrico

NQO1: Quinona redutase 1

Oct4: Fator de transcrição Octamer-binding protein 4

OR-MEF: Fibroblastos embrionários de camundongo resistentes a oxidação

P21: Inibidor de quinase dependente de ciclina 1

P27: Inibidor de quinase dependente de ciclina 1B

P53: Proteína supressora de tumor p53

Papp: Permeabilidade aparente

PARP: Poli-ADP-ribose polimerase

PD1: Receptor de morte programada 1

PDLCs: Células do ligamento periodontal

PDL1: Ligante de morte programada 1

PGC1-α: Coativador-1 do receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma alfa

PI3K: Fosfatidilinositol 3 quinase

PLp: Proteína relacionada à mielina de proteolípido

PN: Produto natural

PUMA: Modulador p53 de apoptose

RAW264: Linha celular de macrófagos de camundongo

Rb: Proteína do retinoblastoma

ROS: Espécies reativas de oxigênio

SARS-CoV-2: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

SER236: Serina 236

SET-PT: Proteína de transcrição Set

s276: Sequência de aminoácidos específica

SOX2: Fator de transcrição Sex-determining region Y-box 2

SP1: Regulação da proteína de especificidade 1

SPLET: Enzima modificadora de histonas

STAT3: Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3

STING: Estimulador de genes de interferon

Survivina: Proteína que inibe a apoptose

TAK1: Quinase ativada por fator de crescimento transformador- β

TBK1: Quinase associada à STING

TGF β : Fator de crescimento transformador beta

TGF- β 1: Transforming growth factor-beta 1

TJP1: Proteína de junção oclusiva 1

TLR4: Receptor Toll-like 4

TNF: Fator de necrose tumoral

TNF α : Fator de necrose tumoral alfa

Tollip: Toll-interacting protein

Treg: Linfócitos reguladores

TRPM2: Canal transitório receptor potencial melastatina 2

TUNEL: Ensaio de Nick-end labeling terminal deoxynucleotidyl transferase

TYR485: Tirosina 485

UBB: Ubiquitina B

UBC: Ubiquitina C

Vero E6: Linha celular de rim de macaco verde africano

ZO-1: Zona de oclusão-1

β -arrestin-2: Proteína beta-arrestina 2

β -GaL: Beta-galactosidase

β -TG: Proteína trombocitária

CÁPITULO I: Revisão bibliográfica sobre as bioatividades das licochalconas B e D (LCB e LCD)

1	INTRODUÇÃO	26
2	METODOLOGIA.....	27
3	ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS	27
3.1	ANTIVIRAL	28
3.2	ANTI-INFLAMATÓRIA, ANALGÉSICA E ANTIOXIDANTE	30
3.3	ANTIBACTERIANA	31
3.4	ANTINEOPLÁSICA	32
3.5	NEURO-, CÁRDIO- E HEPATOPROTETORA	36
4	CONCLUSÃO.....	37

CÁPITULO II: Síntese e avaliação biológica de licochalconas B, D e seus análogos

1	INTRODUÇÃO	40
1.1	ARBOVIROSES.....	40
1.2	BACTÉRIAS E MICOBACTÉRIAS	45
1.3	MEDICINA TRADICIONAL	47
1.4	CHALCONAS	47
2	OBJETIVOS	49
3	PLANEJAMENTO.....	49
3.1	SÉRIE I: PLANEJAMENTO DA SÍNTESE DA LCB E LCD	49
3.2	SÉRIE II: PLANEJAMENTO MOLECULAR DOS ANÁLOGOS CHALCONICOS DA LCB	50
3.3	SÉRIE III E IV: PLANEJAMENTO MOLECULAR DE ANÁLOGOS CHALCÔNICOS TRIMETOXILADOS, 9 A 15	50
3.4	SÉRIE V: PLANEJAMENTO MOLECULAR DE ANÁLOGOS CHALCÔNICOS DERIVADOS DE PNs, VANILINA, ISOVANILINA E SIRINGALDEIDO, ...	51
4	MATERIAIS E MÉTODOS	52
4.1	ESTRATÉGIA DE SÍNTESE	53
4.1.1	ESTRATÉGIA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DA LCB.....	53
4.1.2	ESTRATÉGIA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DA CHALCONA 9	55
4.1.3	ESTRATÉGIA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DAS CHALCONAS DE 9-17	55

4.1.4	SÍNTESE EM CATALISE ÁCIDA DAS CHALCONAS 7 E 18.....	58
4.1.5	ESTRATÉGIA DE SÍNTESE PARA OBTENÇÃO DA LCD	58
4.2	PROCEDIMENTOS BIOLÓGICOS	59
4.2.1	ARBOVÍRUS	59
4.2.2	AVALIAÇÕES CONTRA BACTÉRIAS E MICOBACTÉRIAS	62
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	64
5.1	SÍNTESE	64
5.1.1	SÍNTESE DA LCB	64
5.1.2	SÍNTESE DA LCD	64
5.1.3	SÍNTESE DOS ANÁLOGOS DE 9-17.....	66
5.1.4	SÍNTESE DAS CHALCONAS 7 E 18	68
5.2	ANTIVIRAL	68
5.3	ANTIBACTERIANO	69
5.4	ANTIMICOBACTERIANO	70
6	CONCLUSÃO.....	71
	REFERÊNCIAS	73
	APÊNDICE	90

Capítulo I

Revisão bibliográfica sobre as bioatividades das licochalconas B e D (**LCB** e **LCD**)

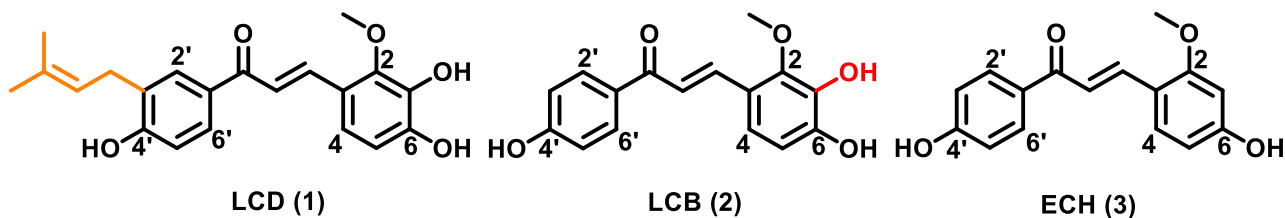
1 Introdução

Popularmente conhecido no Brasil como alcaçuz, esta planta é utilizada há mais de quatro mil anos na China, valorizada por seus compostos químicos bioativos. Esse nome popular refere-se a três espécies: *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., *Glycyrrhiza inflata* Bat., e *Glycyrrhiza glabra* L. Entre seus metabólitos destacam-se as retrochalconas, que exibem um amplo espectro de atividades bioativas, incluindo anticâncer, antibacteriano, antiviral, anti-inflamatório, antioxidante, entre outros (WAHAB e colab., 2021; YANG, Fan e colab., 2022).

Dentre essas retrochalconas, encontram-se as licochalconas B e D (**LCB** e **LCD**), isoladas pela primeira vez em 1975 e 1992, respectivamente. A **LCB** pode ser encontrada nas raízes de *G. inflata* Bat. e *G. glabra* L., enquanto a **LCD** está presente exclusivamente em *G. inflata* Bat. Ambas, demonstram atividades antivirais, antioxidantes, anti-inflamatórias, antibacterianas, antineoplásicas, cardioprotetoras, entre outras, destacando-se por seu potencial terapêutico e farmacológico (KAJIYAMA e colab., 1992b; MARIA PIA e colab., 2018a; SAITOH e SHIBATA, 1975; WANG, Danni e colab., 2020; WANG, Ze-Feng e colab., 2018; YANG, Rui e colab., 2015).

LCB e **LCD** apresentam uma estrutura fundamental em comum, se diferenciando pela presença da C-isoprenila no carbono C'-3 (anel A). **LCB** é estruturalmente semelhante à retrochalcona bioativa equinatina (**ECH**), que diferem pela presença de uma no carbono C-3 (anel B) (**Figura 1**).

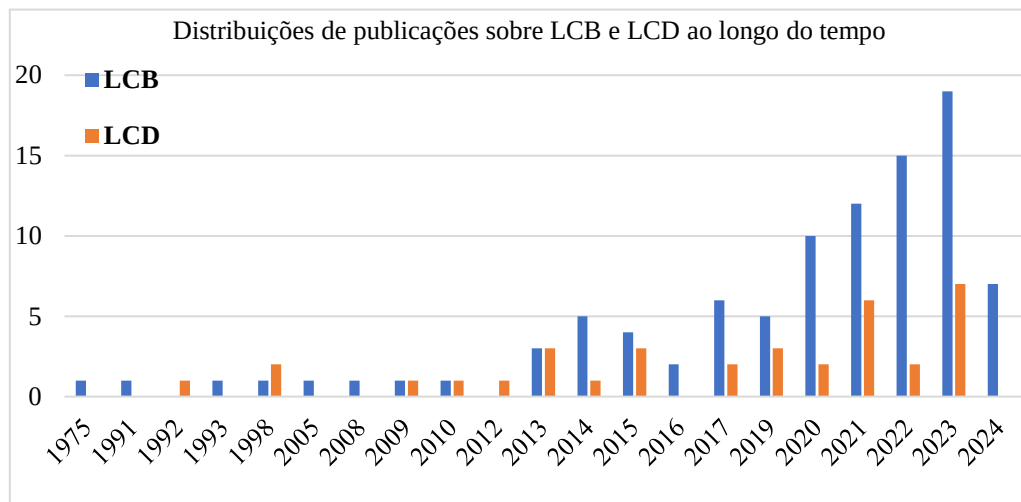
Figura 1: Estruturas da LCB, LCD e ECH



Fonte: Autor.

Após a publicação da síntese da **LCB** e **LCD**, em 2013, houve um aumento considerável no número de publicações avaliando atividade dessas duas retrochalconas, o que pode estar correlacionado com base nos baixos rendimentos no isolamento químico. Segundo Kajiyama e colaboradores, 1992, a partir de 75 g de extrato de raízes da *G. inflata*, foram obtidos 260 mg e 125 mg de **LCB** e **LCD**, respectivamente (KAJIYAMA e colab., 1992a). **Gráfico 1**.

Gráfico 1: Distribuição de publicações sobre LCB e LCD entre 1975 a 2024 obtidos na plataforma Web of Science e Scifinder-n



Fonte: autor

2 Metodologia

A elaboração desse trabalho se deu com base na identificação, quantificação, apuração e agrupamento em divisão de todos os artigos publicados desde a descoberta da **LCB** e **LCD**, para isso foi realizada busca em nos banco de dados *Web of Science*, *SciFinder-n* e *Google Scholar* pelos seguintes termos, “licochalcone B” e “licochalcone D” e suas estruturas químicas.

3 Atividades farmacológicas

A **LCB** apresentou alta permeabilidade em células intestinais, **CACO-2**, com o transporte ocorrendo principalmente por difusão passiva, apresentando valores de permeabilidade aparente (P_{app}) bidirecional de $24.71 \pm 2.80 \times 10^{-6}$ cm/s, na absorção e $30.18 \pm 2.40 \times 10^{-6}$ cm/s, na excreção(WANG, Xiao Xue e colab., 2017).

No estudo de Seo e colaboradores, 2022, **LCD** é apresentada como agente eficiente de reprogramação de fibroblastos embrionários de camundongo (**OR-MEF**) para células-tronco pluripotentes induzidas (**iPSCs**), promovendo a transição mesenquimal-epitelial (**MET**) nas fases iniciais da reprogramação. **LCD** atuou nas vias de sinalização **PGC1- α** e **MAPK**, regulando a estabilidade dos fatores de reprogramação (**Oct4** e **Sox2**) ao se ligar diretamente a essas proteínas, aumentando seus níveis durante as fases iniciais da reprogramação(SEO, Ji-Hye e colab., 2022).

LCB e **ECH** foram capazes de inibir a enzima 3 β -Hidroxiesteroide desidrogenase 2 (**h3 β -HSD2**), humana, e **3 β -HSD1** de ratos. Essas enzimas catalisam a formação de precursores de hormônios sexuais e corticosteroides, que desempenham papéis críticos na reprodução e no metabolismo. A **LCB** apresentou **CI₅₀** de 1,485 e 1,866 μ M e a **ECH** 1,746 e 2,593 μ M, contra **h3 β -HSD2** e **3 β -HSD1** respectivamente. Seu mecanismo de ação mostrou que os **PNs** se ligam ao sítio de esteroides e/ou **NAD⁺** com modo misto, podendo inferir que a atividade está correlacionada com as hidroxilas agindo como doadores de próton(YE e colab., 2023). Além disso, a **LCB** apresentou **CI₅₀** de 31,85 μ M, em ação não competitiva contra **11 β -HSD2**, enzima responsável pela conversão de cortisol em cortisona, se mostrando promissora para pesquisas futuras no tratamento de doenças metabólicas como síndrome de Cushing e a síndrome dos ovários policísticos(LIN e colab., 2024). A **LCB** apresentou interação por ligações de hidrogênio desestabilizando protofibrilas de amiloide-beta (**A β**), substância intermediária que pode formar agregação de peptídeos neurotóxicos intrinsecamente ligados a doença de Alzheimer (**DA**). O catecol do **PN** pode formar ligações de hidrogênio com **Lis28**, bloqueando a interação salina entre **Lis28** e **Asp23**. Além disso, **LCB** formou uma forte interação hidrofóbica com resíduos como **Ile31**, **Leu34** e **Met35**. Com base nos resultados da modelagem molecular, foi sugerido que **LCB** inibe a agregação de **A β 42** ao direcionar o C-terminal e inibir a formação da ponte salina(FANG e colab., 2023).

Huang e colaboradores, 2023, avaliaram **LCB** contra lesão pulmonar aguda (**ALI**) e síndrome do desconforto respiratório (**SDRA**), empregando células endoteliais microvascular pulmonar humana (**HPMEC**). O **PN** apresentou redução na apoptose e nos níveis de **ROS**. Além disso os estudos *in vivo* em **C57BL/6**, o **PN** diminuiu o peso do tecido pulmonar e melhorou os marcadores de estresse oxidativo e inflamatório, apresentando aumento nos níveis de expressão de **Nrf2**, **HO-1** e **NQO1**, enquanto redução do **Keap1**(HUANG e colab., 2023).

3.1 Antiviral

A interação entre **LCD** e a protease de clivagem de poliproteína (**PLp**) e protease principal (**M^{pro}**), do vírus causador da síndrome respiratória aguda grave (**SARS-CoV-2**). Na dinâmica molecular foi observada força de interação superior aos dos fármacos antivirais nelfinavir e tipranavir que foram indicados pelos autores como candidatos promissores ao reposicionamento contra o **SARS-**

CoV-2. Demonstrando que o **PN** se é um candidato para próximos estudos(HEJAZI e colab., 2021; MITRA e colab., 2021).

Posteriormente **LCB** e **LCD** foram avaliadas contra M^{pro} , apresentando CI_{50} de 4,24 e 5,54 μM , respectivamente, demonstrando eficiência contra o alvo e que a presença da *C*-isoprenila em *C*-3' minimizou seu efeito(ZHANG, Min e colab., 2023). Posteriormente a **LCB** e **ECH** foram avaliadas contra a M^{pro} , apresentando CI_{50} de 5,73 e 22,47 μM , respectivamente, além disso ambas apresentam inibição da secreção de **IL-1 β (p17)**(XU, Haiyu e colab., 2023).

Contra o isolado clínico **WIV04** da **SARS-CoV-2** a **LCB** apresentou CE_{50} = 15,53 μM , CC_{50} de 106,5 μM , **IS** de 6,86. Neste estudo Hu e colaboradores avaliaram a **ECH**, apresentando CE_{50} de 7,862 μM , CC_{50} e 120,1 μM , **IS** de 15,27, permitindo identificar que a hidroxila em *C*-3 diminui em 2,23 vezes o índice de seletividade, mostrando que neste caso essa funcionalização trouxe contribuição negativa para a bioatividade(HU, Yunjia e colab., 2021).

Outra abordagem para atividade antiviral realizada por Zhang e colaboradores, 2022, foi a avaliação do sinergismo entre extrato herbal de *Jingyin granules* (**HEJG**) e seus **PNs** com fármacos prescritos na China contra **H1N1** e **SARS-CoV-2**. O estudo levou em consideração a inibição da subfamília de enzimas **CYP3A** pelo **HEJG**, as quais agem na metabolização de aproximadamente 50% dos fármacos. Foi identificado que **LCB** e **LCD** se destacam apresentando inibição tempo-dependente, com valores de CI_{50} de 14,07 e 2,18 μM , em 3 minutos e 6,81 e 1,32 μM , para 33 minutos de pré-incubação, respectivamente contra as enzimas. Essa comparação permitiu inferir que a presença da isoprenila apresentou ganho considerável na potência inibitória(ZHANG, Feng e colab., 2022).

Por fim Li e colaboradores, 2024, apresentam a atividade antiviral da **LCB** contra Herpes-2 (**HSV2**) em células de macaco verde africano (**Vero E6**), com CI_{50} de 3,80 μM e CC_{50} de 203,67 μM . A **LCB** foi testada em células **HeLa** infectadas, onde apresentou inibição da glicoproteína **gD**, a qual é responsável pela entrada viral na célula hospedeira. O **PN** se destaca em sua atividade contra o vírus da Herpes-2 resistente ao aciclovir (**HSV2 ACV-R**) com CI_{50} de 3,18 μM , enquanto o fármaco apresentou CI_{50} > 80 μM . Em estudos *in vivo* foi observado que a **LCB** diminuiu a carga viral no fluido vaginal, além de apresentar redução das lesões, os camundongos tratados não apresentaram perda de peso(LI, Yuyun e colab., 2024).

3.2 Anti-inflamatória, analgésica e antioxidante

A atividade anti-inflamatória e antioxidante das chalconas são as mais amplamente exploradas. No caso da **LCB** e **LCD** não é diferente, as substâncias apresentam os mecanismos de ação desses **PNs** contra espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, analisando transferência de átomo de hidrogênio (**HAT**), transferência de elétron único (**SET**), **SET** seguido de transferência de próton (**SET-PT**), e transferência sequencial de próton e elétron (**SPLET**). Foi concluído que o mecanismo **SPLET** é favorecido termodinamicamente, já **SPLET** tem o pH como variável, apresentando resultados mais eficiente em condições básicas (FAN, J. e colab., 2022; MITTAL e KAKKAR, 2021b). **LCB** apresenta efeito analgésico, inibindo respostas a dor na fase 2 em testes de indução por formalina (ZHAO, Qianru e colab., 2023). Foi identificado que a inibição da **NF-κB** em células **RAW264.7** é dependente da hidroxila em C3, uma vez que quando substituída por hidrogênio a via continua a ser expressa, demonstrando relevância para a ação inibitória de **NO**, **TNFα** e **MCP-1**, marcadores inflamatórios (FU e colab., 2013; FURUSAWA e colab., 2009a). Outras atividades antioxidantes e anti-inflamatória de **LCB** e **LCD** foram listadas na tabela abaixo, **Tabela 1**.

Tabela 1: Atividade antioxidante e anti-inflamatória da **LCB** e **LCD**

Substância	Ação	Mecanismo	Ref.
LCB	Antioxidante	Ação inibitória contra ABTS+ e peroxidação lipídica com CI50 de 2,68 μM e 3,92 μM, respectivamente	(FU e colab., 2013)
		Inibição da degranulação de leucócitos PMN por influxo de Ca ²⁺	(KIMURA e colab., 1993)
		Inibe a formação de produtos de glicação avançada (AGEs), com CI50 de 156,64 μM	(NAKAGAWA, Takako e colab., 2005)
		Agente antioxidante sendo eficiente na eliminação de radicais livres DPPH, ABTS e FRAP	(HU, Yi e colab., 2023)
	Anti-inflamatória	Inibe a auto agregação do beta-amiloide (Ab42) com CI50 = 2,16, μM além de degradar fibrilas de Ab42 pré-formadas.	(CAO e colab., 2020)
		Agonista do receptor GPR35, ativando as vias PI3K, MEK, JNK e trans ativação do EGFR.	(XU, Fangfang e colab., 2021)
		Inibição da via de sinalização NF-κB/NLRP3, e estresse oxidativo em células de ligamento periodontal (PDLCS)	(DU e colab., 2024)
		Contra síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) que pode levar a doenças autoimunes graves por meio da ativação constante da STING. A LCB inibe a ativação da via de sinalização STING em macrófagos por meio do eixo de sinalização STING-TBK1-IRF3	(LUO e colab., 2024)
		Inibe especificamente o inflamassoma NLRP3, sem afetar outros inflamassomas como AIM2 ou NLRC41, efeitos protetores em modelos de doenças mediadas pelo inflamassoma NLRP3 em camundongos, como choque séptico induzido por LPS, peritonite induzida por MSU e esteato-hepatite não alcoólica (NASH).	(LI, Qiang e colab., 2022)

LCB e LCD	Antioxidante	Inibe a produção de superóxidos e eliminação de radicais DPPH	(HARAGUCHI e ISHIKAWA e e colab., 1998)
	Anti-inflamatória	Inibição da NF-κB pela inibição de fosforilação na s276	(FURUSAWA e colab., 2009b)
		Redução de marcadores inflamatórios como NO, TNFα e MCP-1.	
		Inibem a degranulação de mastócitos e reduz a ativação do NF-κB, que está associada à produção de NO em regiões inflamadas com CI50 de 9,94 e 4,85 μM respectivamente e CC50 maior que 30 μM	(KIM e JUN, 2013)
		Inibem a ativação de proteína quinase A (PKA), ativação da NF-κB, ligada a produção de NO, além disso apresentam CI50 contra NO de 2,3 para LCB e 2,2 μM para LCD	(FURUSAWA e colab., 2009a)

Fonte: autor

3.3 Antibacteriana

A **LCB** e **LCD** apresentam atividade contra bactérias Gram-positivas, tabela 2, em caso específico contra cepa *S. aureus* do instituto de Fermentação Osaka (**IFO**) 12732, a **LCD** inibiu a respiração bacteriana com **CI**₅₀ de 74,9 μM, sendo identificadas também que somente as cepas do instituto apresentam resultados mais potentes com a remoção da hidroxila em C3 da **LCB**, formando **ECH**. Além disso de modo geral o mecanismo de ação antibacteriano desses **PNs** ocorre pela inibição na transferência de elétrons entre coenzima Q e citocromo c, via essencial para formação de **ATP** nas bactérias(HARAGUCHI e TANIMOTO e e colab., 1998). Demais resultados abaixo, **Tabela 2**.

Tabela 2: resultados das retrochalconas contra bactérias Gram-positiva

Microrganismo	CIM (μg mL ⁻¹)			Ref.
	ECH	LCB	LCD	
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3060	25	100	50	(HARAGUCHI e TANIMOTO e e colab., 1998)
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 3007	25	100	50	
<i>Micrococcus luteus</i> IFO 3333	25	50	50	
<i>Escherichia coli</i> HUT 215	> 100	> 100	> 100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> JCM 2776	> 100	> 100	> 100	(ZENG e colab., 2021)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	62.5	62.5	7,8	
<i>MRSA</i> BHKS	62.5	62.5	7,8	
<i>MSSA</i> ATCC29213	n.d	128	32	(WU, Shuai-Cheng e colab., 2019)
<i>MRSA</i> T144	n.d	16	16	

n.a: não avaliado

Fonte: autor

De modo geral é notório quando a **LCB** se faz ativa a **LCD** apresenta resultados antibacterianos significativamente mais potentes, tornando possível inferir que a isoprenila em C-3' apresentou contribuição positiva para a atividade bacteriana.

Por fim, no estudo de Liu e colaboradores, 2019, avaliaram a **LCB** contra *S. aureus* do isolado clínico do Segundo Hospital Afiliado a Escola de Medicina da Universidade de Zhejiang, obtendo **CIM** de 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$, demonstrando atividade mesmo em isolados clínicos obtidos na comunidade(LIU, Yining e colab., 2019).

3.4 Antineoplásica

A **LCB** e **LCD** compartilham várias propriedades anticancerígenas, mas também apresentam algumas diferenças notáveis. Ambas induzem apoptose ativando a via mitocondrial e a via do receptor de morte celular, aumentando a expressão de proteínas pró-apoptóticas como **Bax**, **Bid**, **caspase-3** e **PARP clivado**, enquanto diminuem a expressão de proteínas anti-apoptóticas como **Bcl-2** e **Mcl-1**. Elas também interrompem o ciclo celular na fase **S**, **G2/M** em diferentes tipos de câncer tais como esôfago, próstata, mama, oral, pele e fígado, ao diminuir a expressão de proteínas como ciclina **B1** e **CDC2** e aumentar a expressão de **p21** e **p27**. Além disso, esses **PNs** inibem a migração e invasão de células cancerígenas ao diminuir a expressão de **MMP-2** e **MMP-9**, enzimas importantes para a degradação da matriz extracelular, além de aumentar também a produção de espécies reativas de oxigênio (**ROS**), que estão associadas à indução de apoptose e estresse celular. Além das ações comuns, **LCB** pode induzir estresse do retículo endoplasmático, aumentando a expressão de proteínas como **CHOP**, que está associada à apoptose celular (DENG e colab., 2023; KANG e colab., 2017; ZHAO, Hong e colab., 2014).

Em estudos desenvolvidos por Guo e colaboradores, 2023, foi mostrado que os **PNs** causam toxicidade após 24h em células tumorais de fígado, **HepG2**, interrompendo o ciclo celular na fase **G2/M**, induzindo apoptose e autofagia, além disso interferem na via de sinalização da **NF-kB** e expressão de **PDL1**. É reportado que a **LCB** interage por ligação de hidrogênio com **Asn364**, enquanto **LCD** interage por ligação e hidrogênio com **Ser236**, **Tyr485** e ligação covalente entre carbono-hidrogênio com **Gly365**(GUO e colab., 2023).

O estudo de Çevik e colaboradores, 2023, investigou a atividade antineoplásica da **LCB** e **ECH**, sendo possível analisar a relevância para bioatividade da hidroxila em C-3, **ECH** contra células tumorais. Em ensaios contra **PC3** e **MCF7** a ausência da hidroxila apresenta ganho de potência, já contra **MCF7** ocorre o inverso. Embora as substâncias compartilhem alguns mecanismos de ação nas células tumorais, como a indução de apoptose e a parada do ciclo celular na fase **G1** e **G2/M**.

Elas diferem em algumas vias específicas, nas quais **LCB** inibe principalmente a viabilidade celular, enquanto **ECH** além de inibir a viabilidade, também induz apoptose. Além disso a **ECH** apresenta inibição mais potente na migração celular e maior seletividade nos ensaios contra **PC3**(ÇEVIK e colab., 2023). Demais resultados abaixo, **Tabela 3**.

Tabela 3: Atividade antineoplásica in vitro da **LCB** e **LCD**

Substância	Tipo de câncer	Linhagem celular	CI50 (µM)	Efeito	Mecanismo	Ref.
LCB	Bexiga	T24	0-40 (24h)	Reduz capacidade migração, invasão e adesão das células cancerígenas	Minimiza o nível de proteína de NF-κB p65 Regulação negativa da expressão de mRNA, a expressão de proteína e a atividade de MMP-9	(ZHAO, Hong e colab., 2014)
		T24	40 e 80 (48 e 72h)	Interrompe ciclo celular na fase S Induz apoptose	Suprime a expressão de RNAm de ciclina, quinase dependente de ciclina (CDK1 e CDK2) e proteína do ciclo celular 25 (Cdc25A e Cdc25B)	(YUAN e colab., 2014a)
		EJ	40 e 80 (48 e 72h)	Inibe crescimento tumoral	Minimiza a expressão de Bcl-2 e survivina	
		MB49	n.d	Indução de apoptose	Potencializa a expressão de Bax Aumento da caspase-3	
	Oral	HN22	15	Inibição da proliferação celular	Interrompe o ciclo celular na fase G1	(OH, Hana e colab., 2016)
		HSC4	13	Indução de apoptose	Diminui os níveis da ciclina D1 Aumenta os níveis das proteínas p21 e p27	
	Pele	A375	13,7 (24-48h)	Inibição da proliferação celular	Regulação da proteína de especificidade (Sp1), CHOP, DR4, DR5 e PARP	(KANG e colab., 2017)
		A431	19,1 (24-48h)	Indução de apoptose	Minimiza a expressão de Bid, Bcl-2 e aumenta a expressão de Apaf-1 e Bax	
	Mama	MCF7	40 (48 e 72h)	Inibição da proliferação celular Indução de apoptose	Interrompe o ciclo celular na fase S, minizando proteínas ciclinas A, Cdk2 e Cdc25	(YU e colab., 2016)
					Aumento das nível de proteína p21, p53, caspase-3, caspase 9 e Bax Age liberando citocromo C	

	MCF7	39,53	inibição da viabilidade celular e induz apoptose	Interrompe o ciclo celular nas fases G1 e G2/M	(ÇEVIK e colab., 2023)
	MDCKII		Sinergismo com mitoxantrona	Análise computacional sugere possível interação com a BCRP por Pi-Pi empilhadas e/ou Pi-Alquil, por ligações de hidrogênio não-convencionais.	(FAN, Xiaoqing e colab., 2019)
	HepG2	120 (24h)	Indução de apoptose Indução na produção de ROS intracelular Inibe crescimento tumoral	Interrompeu o ciclo celular na fase G2/M Ativa as via Caspase 8, Caspase 9, TNF, Fas, Bid e Bak Reduz a expressão de CDK1, ciclina B1 e CHK2, enquanto aumentava a expressão de PUMA, p21 e p53	(WANG, Jun e colab., 2019)
	HepG2	36,13	Indução de apoptose	n.d	(ÇEVIK e colab., 2023)
Figado	HepG2	110,15 (24)	Indução de apoptose Indução na produção de ROS intracelular Inibe crescimento tumoral e proliferação celular	Inibição da MAPK, IL6, NOTCH1, CXCL8 e IL1B Aumenta a expressão de FOS, JUN, UBC, UBB, p21, ATF e GATA3	(WANG, Jun e WANG, 2021)
	HepG2	30,32 (24h)	Indução de apoptose Indução na produção de ROS intracelular	Inibição de AKT/mTOR, ER e MAPK Aumenta sensibilidade ao TRAIL por regulação positiva do DR5	(ZHANG, Yun Yun e colab., 2022)
	Huh7	20,29 (24h)	Inibe crescimento tumoral e proliferação celular	dependente de ERK e JNK e p38 MAPK	
Colon retal	HCT116	25,21 (24 e 48h)	Indução de apoptose Indução na produção de ROS intracelular	Ativação da via JNK/p38 MAPK, estresse do retículo endoplasmático (ER), apoptose mitocondrial	(KWAK e colab., 2023)
	HCT116-OxR	26,86 (24 e 48h)		Inibição de Mcl-1, Bid, Bcl-2, Bcl-xL, citocromo c (mitocondrial), PARP,	

			caspase 3, caspase 7, ciclina B1, CDC2 Potencialização de p-JNK, p-p38, p21, p27, Bim, Bax, citocromo c (citoplasmático), Apaf-1, GRP78, CHOP		
Pulmão	HCC827 (sensíveis ao gefitinibe)	n.d	Indução de apoptose	Inibição da quinase EGFR e MET	(OH, Ha Na e colab., 2019)
	HCC827GR (resistentes ao gefitinibe)		Indução na produção de ROS intracelular Inibe formação de colonias	Reduz a Mcl-1, Bcl-xl e a ativação ERBB3/AKT Aumento da expressão de Bax Reduz a expressão de ciclina B1, CDC2 e p27	
Próstata	PC3	36,04	Indução de apoptose Inibição significativa da viabilidade celular	Interrompe o ciclo celular nas fases G1 e G2/M Ativação de caspases	(ÇEVİK e colab., 2023)
Esofago	KYSE450 KYSE510	10-20 (72h)	Inibição da proliferação celular Indução de apoptose	Interrompe o ciclo celular na fase G2/M por inibição da Janus Quinase 2 (JAK2), diminuindo a fosforilação de STAT3 em Y705 e S727, bem como na expressão da proteína alvo STAT3, B1 e Mcl-11 Aumenta a expressão de c-PARP, c-caspase 3, c-caspase-7 e Bax,	(KRAJKA-KUŹNIAK e colab., 2024; SONG e colab., 2020)
LCD	HaCaT	5	Redução da viabilidade celular Indução de apoptose	regula negativamente a via AKT, minimizando a expressão de proteínas p-AKT, p-GSK3β e p-NFκB,	(HWANG e colab., 2023a)
	JB6	n.d	Redução da viabilidade celular Inibe formação de colônia	Inibição de p-AKT, p-GSK3β, p-NFκB, p-mTOR, ciclina D1 Potencialização de p21, caspase-3 clivada, caspase-7 clivada, Bax	(HWANG e colab., 2023b)
	A375	n.d			(SI e colab., 2018)
	HN22 HSC4	16 (48h) 13 (48h)	Indução de apoptose	Inibição da quinase JAK2. reduz a fosforilação da STAT3. diminuindo a expressão de proteínas associadas à sobrevivência celular	(SEO, Ji-Hye e colab., 2019)

Pulmão	HCC827 (sensíveis ao gefitinibe)	17,9 (48h)	Redução da viabilidade celular	Inibição da fosforilação e a atividade da quinase de EGFR e MET em células de cancer de pulmão Bloqueio da progressão do ciclo celular na transição G2/M	(OH, Ha-Na e colab., 2020)
	HCC827GR (resistentes ao gefitinibe)	19,1 (48h)	Indução de apoptose	Ativação de caspases e a clivagem de PARP Aumento de ROS Inibidor de tirosina quinase (TKIs)	

Fonte: autor

A **LCB** e **LCD** apresentam atividade antineoplástica em ensaios *in vivo* contra câncer de bexiga em modelos **C57BL/6** com 160 µM por administração intratumoral a cada 23 dias, **LCB** inibiu crescimento tumoral(YUAN e colab., 2014b). Em câncer de fígado além de inibir o crescimento tumoral ela também induziu apoptose(SADEK e colab., 2020). A **LCD** apresentou ação contra melanoma em modelos **C57BL/6**, com dose de 25 e 50 mg/Kg intragástrica uma vez por semana(SI e colab., 2018), além disso o **PN** também apresenta atividade contra câncer oral em modelo **BALB/c**, com administrações intraperitoneais a cada três dias 20 mg/Kg(SEO, Ji-Hye e colab., 2019).

A **LCB** também apresenta sinergismo *in vivo* com fulereno C60 (**FnC60**), induzindo a apoptose por meio da produção de ROS intracelular, ela também inibiu o crescimento tumoral, interrompendo o ciclo celular na fase S, contudo ainda não ficou claro se ela inibe ou diminui a **APE1/Ref-1**, **CDK-4**, **retinoblastoma (Rb)**, **Bcl-2**, **Bcl-xL**, β -arrestina-2, além de aumentar a expressão a **p53**, **Bax** e caspase-3(SADEK e colab., 2020).

As moléculas inibiram o influxo extracelular de Ca^{2+} e da fosforilação da via **MEK-ERK** em células **RBL-2H3**, CI_{50} maior que 30 µM para **LCB** e 21 µM para **LCD**, enquanto **CC30** maior que 30 µM para ambas(TANIFUJI e colab., 2010).

3.5 Neuro-, cárdio- e hepatoprotetora

LCB e **LCD** ainda se destacam pela atividade neuro-, cárdio- e hepatoprotetora, agindo em diferentes vias de sinalização como descrito na tabela abaixo.

Tabela 4: Atividade neuro-, cárdio- e hepato protetora da **LCB** e **LCD**

Substância	Ação	Mecanismo	Ref.
LCB	Neuroprotetora	Regulação da via Nrf2, reduzindo danos pós acidente cardiovascular cerebral (AVC) em camundongos	(LIU, Zi-Jing e colab., 2019; ZHOU e colab., 2021)
		Neuro protetora por meio da autofagia dependente de ATG7 e pela via de sinalização SIRT1/MAPK.	(QU e colab., 2022)
		Inibe NR3C2 (Receptor Mineralocorticoide) que está envolvido na regulação do equilíbrio de água e eletrólitos, além de ter efeitos anti-inflamatórios.	(FENG e colab., 2023)
		Inibe NCOA2 (Coativador Nuclear 2) este coativador nuclear está envolvido na regulação da transcrição de genes gerais incluindo antioxidantes e anti-inflamatórios.	
		Inibe MAOA (Monoamina Oxidase A), enzima que degrada neurotransmissores como a serotonina e a dopamina. Isso pode resultar em efeitos neuro protetores e antioxidantes.	
		A interação com este receptor ADRA2A (Receptor Adrenérgico Alfa-2A) pode influenciar a liberação de neurotransmissores e ter efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios.	
		Modula a atividade do CHRM1 (Receptor Muscarínico de Acetilcolina M1), que está envolvido na função cognitiva e na regulação do sistema nervoso central, contribuindo para efeitos neuro protetores.	
	Hepatoprotetora	Atua contra lesões induzidas por álcool inibindo o estresse oxidativo e regulação positiva de Erk–Nrf2	(GAO e colab., 2017)
	Cardioprotetora	Redução no tamanho do infarto do miocárdio induzido por isquemia/reperfusão, diminuição do estresse oxidativo e redução de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-8, TNF- α e CRP)	(HAN e colab., 2014)
		Inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) com CI50 0.24 μ M A ECA converte a angiotensina I, substância inativa, em angiotensina II, um potente vasoconstritor, além de também degradar a bradicinina, um peptídeo que causa vasodilatação, ao degradar a bradicinina, a ECA contribui para o aumento da pressão arterial.	(LI, Haoran e colab., 2023)
LCD	Cardioprotetora	Ação cardioprotetora, reduzindo a apoptose e inflamação, bloqueando IL-6, TNF- α e CRP por meio da ativação da via AKT e à inibição das vias NF- κ B/p65 e p38 MAPK	(MAHARAJAN e colab., 2021; YUAN e colab., 2015a, b)

Fonte: autor

4 Conclusão

A **LCB** e **LCD** têm apresentado contribuições significativas para a química medicinal e farmacologia de produtos naturais, apresentando atividade em múltiplos alvos, se destacando por sua atividade antineoplásica, inibindo vias e enzimas, induzindo apoptose e minimizando a viabilidade em diversos tipos de câncer. Enquanto a **LCB** tem demonstrado potencial na

reprogramação de fibroblastos embrionários, demonstrando potencial em terapias regenerativas, inibição de enzimas críticas na produção de hormônios sexuais e corticosteroides e atividade antiviral promissora contra **SARS-CoV-2** e **HSV2**, ela também apresenta atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, neuroprotetora e cardioprotetora, sendo eficaz na redução de danos oxidativos e inflamatórios de tecidos. Por outro lado, a **LCD** se destaca por sua maior atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas. Ambas se apresentam como substâncias com potencial para desenvolvimento de novos tratamentos terapêuticos e possíveis candidatos a fármacos.

Capítulo II

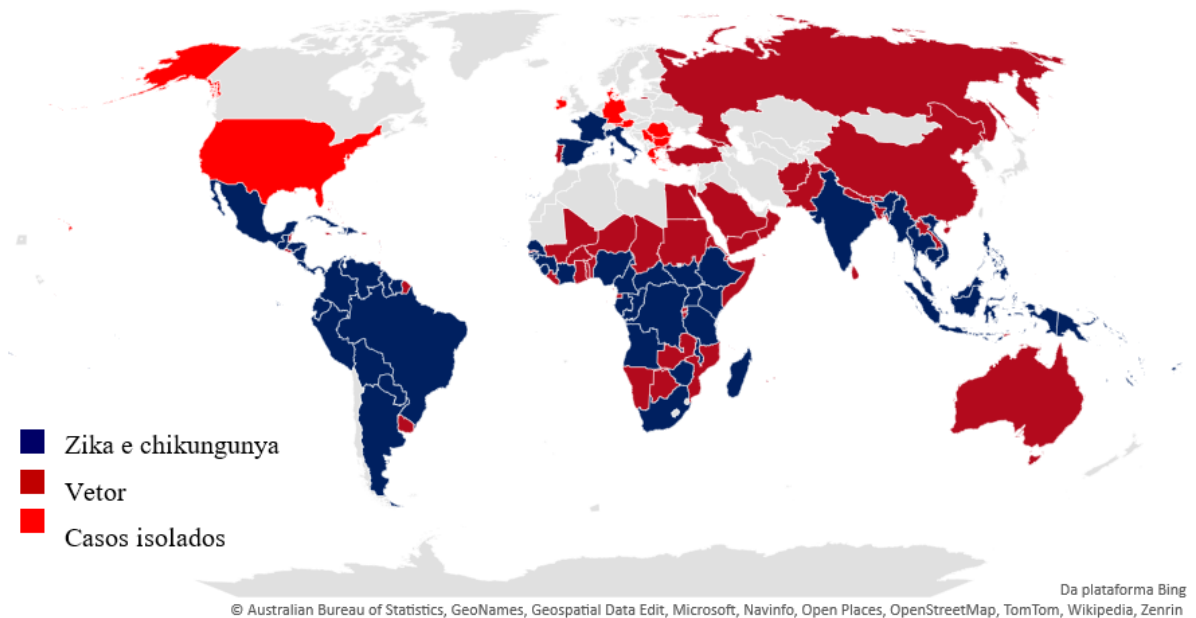
Síntese e avaliação biológica de licochalconas B, D e seus análogos

1 Introdução

1.1 Arboviroses

As mudanças climáticas estão diretamente associadas ao aumento da dispersão de vetores virais, uma vez que as alterações nas condições ambientais favorecem a expansão da distribuição geográfica e a sobrevivência desses organismos. O *Aedes aegypti*, um mosquito altamente antropofílico, está presente em mais de 167 países e atua comprovadamente como vetor de quatro arbovírus. A propagação desse vetor tem contribuído para o aumento de casos de infecções por Zika vírus (**ZIKV**) e Chikungunya vírus (**CHIKV**). De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (**CDC**) dos Estados Unidos e a Organização Mundial da Saúde (**OMS**), mais de 89 países já reportaram infecções por Zika e mais de 110 países registraram infecções por Chikungunya nos últimos cinco anos, sendo a maioria localizada em regiões tropicais e subtropicais (DE CURCIO e colab., 2022; KINDHAUSER e colab., 2016; LAPORTA e colab., 2023; SABA VILLARROEL e colab., 2024).

Figura 2: Distribuição de casos de ZIKV, CHIKV e do vetor *Aedes aegypti*



Fonte: autor

O **ZIKV** pertence ao gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*, e foi isolado pela primeira vez em 1947, em Uganda (NUNES e PIMENTA, 2016). Esse vírus apresenta uma estrutura esférica, com diâmetro entre 40 e 65 nanômetros, e possui um genoma linear de ácido ribonucleico (**ARN**) de

fita simples, composto por proteínas não estruturais (**nsP1**, **nsP2A**, **nsP2B**, **nsP3**, **nsP4A**, **nsP4B** e **NS5**) e proteínas estruturais que formam o capsídeo, o precursor da membrana e o envelope (GÖERTZ e colab., 2018). Além da transmissão vetorial, o **ZIKV** pode ser transmitido por via sexual, vertical, transplante de órgãos e transfusão de hemoderivados. Evidências indicam também a possibilidade de transmissão por líquidos corporais, como lágrimas e urina (D'ORTENZIO e colab., 2016; MEAD e colab., 2018; MENEZES-NETO e colab., 2020; MURRAY, Kristy O. e colab., 2017).

O **CHIKV** por sua vez, pertence ao gênero *Alphavirus*, da família *Togaviridae*, tendo sido isolado pela primeira vez em 1952, na Tanzânia (RIBEIRO e colab., 2018). Com uma estrutura esférica e envelopada de aproximadamente 65 nanômetros de diâmetro, seu genoma é composto por uma fita simples de **ARN** em formato linear, que codifica proteínas não estruturais (**nsP1**, **nsP2**, **nsP3** e **nsP4**) e proteínas estruturais do capsídeo (**E1**, **E2**, **E3** e **6K**). A entrada do **CHIKV** na célula hospedeira ocorre via endocitose, permitindo que as proteínas estruturais encapsulem o material genético viral, enquanto as proteínas não estruturais atuam na replicação e tradução do genoma e na evasão imunológica do hospedeiro (WANG, Mengke e colab., 2024). Além da transmissão por vetor, o **CHIKV** pode ser transmitido verticalmente, afetando até 50% das gestantes com viremia durante o parto. Todos os neonatos infectados apresentam sintomas graves, como encefalopatia em aproximadamente 90% dos casos (HONÓRIO e colab., 2015a).

Além dos arbovírus previamente mencionados, existem outros que possuem o *Ae. aegypti* como vetor em potencial, destacando-se, por exemplo, destaca-se o vírus Mayaro (**MAYV**), geralmente transmitido por mosquitos do gênero *Haemagogus*, que no Brasil, já foi encontrado no estômago do *Ae. aegypti*, indicando uma possível adaptação a esse vetor e, consequentemente, uma facilitação para a disseminação urbana do **MAYV**, o que pode agravar o cenário infeccioso de forma drástica e rápida (SANTOS, Franciele Martins e colab., 2020). O **MAYV** também pertence ao gênero *Alphavirus*, da família *Togaviridae*, assim sua organização genômica se apresenta similar à do **CHIKV**. Isolado pela primeira vez em 1954 em Trinidad e Tobago e identificado no ano seguinte no rio Guamá, Brasil, o **MAYV** tem infecções predominantemente restritas à América do Sul e Central, especialmente em áreas de mata tropical, como a Amazônia. Casos isolados foram registrados na África e na Europa, em indivíduos expostos a áreas endêmicas (GANJIAN e RIVIERE-CINNAMOND, 2020a; RIBEIRO e colab., 2018).

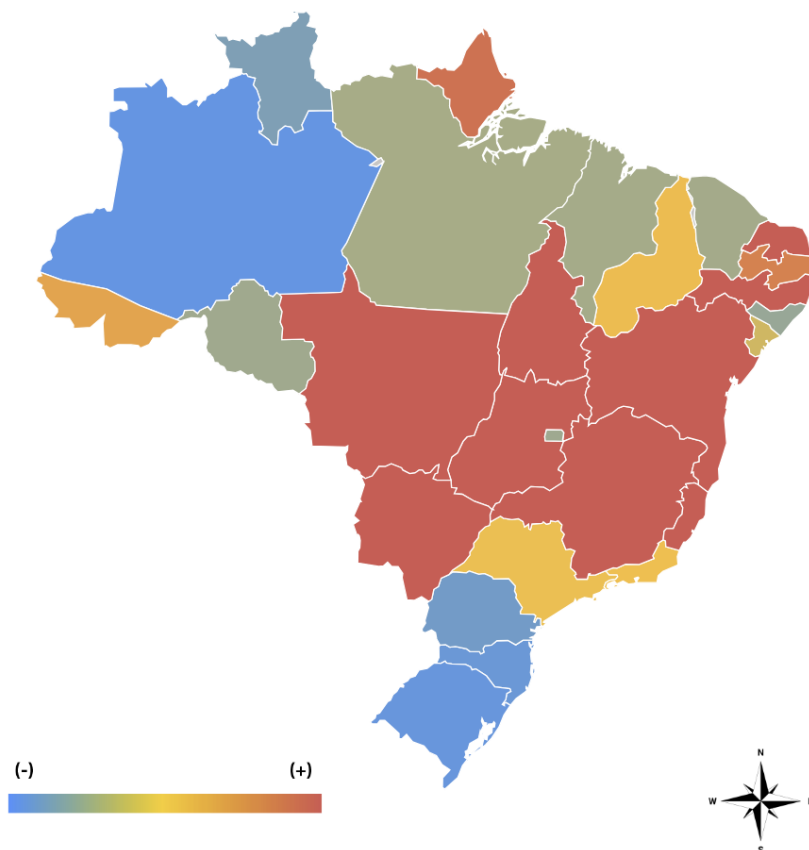
A presença de múltiplos arbovírus transmitidos pelo mesmo vetor tem aumentado a ocorrência de coinfeções, o que torna o diagnóstico clínico complexo(RÜCKERT e colab., 2017). Além disso os sintomas do **MAYV** são similares aos do **CHIKV** e **ZIKV**, incluindo febre alta, eritema, náusea, cefaleia, mialgia e artralgia; cerca de 20% dos infectados, contudo, são assintomáticos. Até o momento, não há evidências de complicações graves ou fatais associadas ao **MAYV**, ao contrário do **CHIKV**, que pode resultar em sequelas articulares e neurológicas, especialmente em populações vulneráveis, como crianças, idosos e pessoas com comorbidades. As sequelas articulares do **CHIKV**, incluindo artrite e mialgia, podem persistir por três a cinco anos em 10% a 60% dos casos e, em cerca de 5% dos casos, esses sintomas podem ser permanentes(WEI e colab., 2024). Além disso, há a possibilidade do desenvolvimento de manifestações neurológicas fatais(WANG, Mengke e colab., 2024).

O risco associado às infecções por **CHIKV** e **ZIKV** é especialmente alto em gestantes, devido ao potencial de malformações fetais e desenvolvimento de síndromes congênitas, como a microcefalia relacionada ao **ZIKV**(AMENI e colab., 2024; DUFFY e colab., 2009).

Os desafios diagnósticos e a ausência de antivirais ou vacinas licenciadas para o **ZIKV** e **MAYV** aumentam a ameaça que esses arbovírus representam para a saúde global. Atualmente, a vacina contra o **CHIKV**, desenvolvida pelo Instituto Butantan em parceria com a Valneva, demonstra eficácia na produção de anticorpos 98,9% dos pacientes. Essa vacina já foi aprovada pela **FDA**, agência regulamentadora estadunidense, para uso em adultos e encontra-se em processo de avaliação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (**ANVISA**) no Brasil(BUERGER e colab., 2024).

Na última década, foram identificados no Brasil mais de 1,3 milhão de casos prováveis de febre de Chikungunya, resultando em mais de mil óbitos confirmados(HONÓRIO e colab., 2015b). Entre janeiro e setembro deste ano, já foram registrados mais de 259 mil casos suspeitos, o que representa um aumento de 78% em comparação ao mesmo período do ano anterior. Em relação aos óbitos causados pela doença, houve um incremento de 46% neste ano(“Chikungunya_Óbitos_Série histórica_atualizado_SE52_2023”, [S.d.]). Dentre as unidades federadas, Minas Gerais apresentou a maior incidência, com 702,9 casos por 100 mil habitantes, seguido de Mato Grosso (427,5 casos por 100 mil habitantes), Espírito Santo (317,5 casos por 100 mil habitantes) e Mato Grosso do Sul (141,3 casos por 100 mil habitantes)(EPIDEMIOLOGICO, 2023).

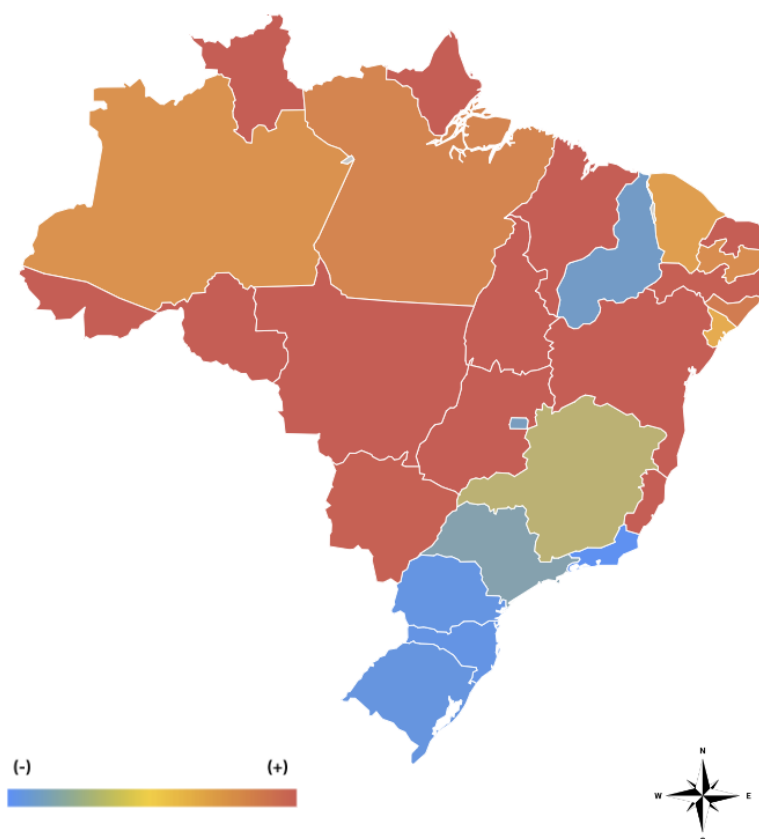
Figura 3: Distribuição da incidência dos casos de CHIKV pelo território nacional



Fonte: Painel de monitoramento das arboviroses, Ministério da Saúde(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024)

Quanto à febre do Zika, foram identificados 8.519 casos em 2024, um aumento de 9% em relação ao ano anterior (EPIDEMIOLOGICO, 2023). O **ZIKV** se faz mais disperso no território brasileiro, apresentando maior incidência de casos no Rio Grande do Norte, com 37,2 casos por 100 mil habitantes, seguido de Amapá (34,1 casos por 100 mil habitantes), Acre (13,6 casos por 100 mil habitantes), Espírito Santo (12,7 casos por 100 mil habitantes) e Mato Grosso (10,7 casos por 100 mil habitantes).

Figura 4: Distribuição da incidência dos casos de ZIKV pelo território nacional



Fonte: Painel de monitoramento das arboviroses, Ministério da Saúde(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024)

Ao correlacionar a distribuição de **CHIKV** e **ZIKV** é identificado que o **ZIKV** se encontra com maior distribuição no território nacional, contudo o **CHIKV** apresenta maior eficiência em infectar. Em relação ao **MAYV**, as informações epidemiológicas são escassas, mas entre dezembro de 1977 e junho de 1978, em Belterra, no Pará, aproximadamente 800 pessoas apresentaram suspeita de infecção, representando 20% da população da região, demonstrando alto grau de infecção. Além disso, os registros mostram que desde sua descoberta até 2019, mais de 50% dos casos de febre do Mayaro (**FM**) ocorreram no Brasil. Estudos em casos humanos e em vetores confirmaram a presença dos genótipos L e D do **MAYV**, evidenciando o potencial do vírus para causar grandes surtos(AUGUSTE e colab., 2015; CAICEDO e colab., 2021; GANJIAN e RIVIERE-CINNAMOND, 2020b; POWERS e colab., 2006).

1.2 Bactérias e micobactérias

A resistência bacteriana também tem se mostrado um desafio crescente para o tratamento das infecções. A **OMS** estima que, em 2019, cerca de 5 milhões de mortes foram associadas à resistência bacteriana, e 1,27 milhão foram atribuídas especificamente a infecções resistentes a medicamentos (GBD 2019 ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS, 2022; MURRAY, Christopher J L e colab., 2022). O uso excessivo e inadequado de antibióticos, tanto na agropecuária quanto no ambiente hospitalar, gera uma pressão seletiva que impulsiona o surgimento de cepas resistentes e de cepas com suscetibilidade intermediária, comprometendo a eficácia dos tratamentos. A resistência antimicrobiana é uma preocupação global, especialmente em países de baixa e média renda, onde os índices de resistência são mais elevados, como na Índia e na China. A intensificação da resistência bacteriana exige, portanto, investimentos significativos na pesquisa de novos antibacterianos, juntamente com a promoção de práticas preventivas para minimizar a dependência de antibióticos (GBD 2019 ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS, 2022; MURRAY, Christopher J L e colab., 2022).

Entre os patógenos de grande relevância clínica estão *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Globalmente, *Staphylococcus aureus* é um dos principais causadores de infecções hospitalares, incluindo pneumonia, infecções de pele e bacteremia, com cepas resistentes à meticilina (**MRSA**) representando um grande desafio no controle dessas infecções. *Escherichia coli* é uma das principais causas de infecções do trato urinário e bacteremia, frequentemente associada à resistência a múltiplos fármacos. *Klebsiella pneumoniae* é responsável por infecções graves, como pneumonia e infecções de corrente sanguínea, com um aumento significativo nas cepas resistentes a carbapenêmicos. *Streptococcus pneumoniae* é uma causa comum de pneumonia, meningite e otite média, e sua resistência a antibióticos está crescendo, especialmente em populações vulneráveis. *Pseudomonas aeruginosa* é um patógeno oportunista que frequentemente afeta pacientes hospitalizados, particularmente aqueles com imunossupressão, e é conhecido por sua capacidade de desenvolver resistência a vários antibióticos (ANDERSON M e colab., 2024; GBD 2019 ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS, 2022; MURRAY, Christopher J L e colab., 2022).

No Brasil, esses patógenos também representam uma preocupação significativa. Infecções por *Staphylococcus aureus* são comuns em ambientes hospitalares, e o aumento das cepas **MRSA** tem sido documentado. A *Escherichia coli* é uma das principais causas de infecções do trato urinário, com um alarmante aumento da resistência a antibióticos observada nos últimos anos. As infecções causadas por *Klebsiella pneumoniae* são frequentes, especialmente em unidades de terapia intensiva, onde as cepas resistentes a carbapenêmicos têm se tornado uma preocupação crescente. O *Streptococcus pneumoniae* é uma causa importante de pneumonia, principalmente em crianças e idosos, e a resistência aos antibióticos continua a aumentar. Por último, *Pseudomonas aeruginosa* é um patógeno importante em infecções hospitalares, especialmente em pacientes com doenças respiratórias crônicas, como a fibrose cística (CARDOSO ALMEIDA e colab., 2024; DOS SANTOS, Igor Romeiro e colab., 2023; OLIVEIRA-SILVA e colab., 2024; SOUZA e colab., 2021).

No caso da tuberculose (**TB**), a infecção latente e a emergência de formas resistentes configuram-se como grandes obstáculos à erradicação da doença. Embora indivíduos com **TB** latente não transmitam o bacilo, entre 5% e 10% dos infectados saudáveis podem ter a doença reativada, tornando-se transmissores. Esse intervalo entre a reativação e a busca por tratamento representa um período crítico para a disseminação, pois as medidas de controle são escassas e, geralmente, ineficazes. Dados estimados em 2016 indicam que aproximadamente 23% da população mundial apresentava infecção latente por **TB**, ainda que a maioria não tenha desenvolvido a doença (FLYNN e CHAN, 2001; HOUBEN e DODD, 2016; MENZIES e colab., 2018).

Em resposta a essa crise de resistência bacteriana e à ameaça global das infecções por **TB**, a **OMS** estabeleceu uma lista prioritária de patógenos que exigem novos esforços para o desenvolvimento de antibióticos. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* destacam-se entre os patógenos associados a elevados números de mortes, com *S. aureus* responsável por mais de 1 milhão de óbitos em 2019 e os demais por mais de 500 mil mortes no mesmo ano. Além disso, doenças bacterianas de preocupação global, como a **TB**, embora não incluídas na lista, permanecem como prioridades globais em termos de pesquisa e tratamento devido à alta prevalência de cepas resistentes, com taxas alarmantes observadas em países da África Subsaariana e na Ásia Central (“Global Tuberculosis Report 2022”, 2022; “Global Tuberculosis Report 2024”, 2024).

No Brasil, a tuberculose continua a ser um problema de saúde pública significativo. Em 2021, o país registrou cerca de 70 mil casos novos de **TB**, com uma taxa de incidência que varia conforme as regiões. Os estados do Norte e Nordeste apresentam os maiores índices, refletindo as desigualdades sociais e a falta de acesso a serviços de saúde adequados. A co-infecção com **HIV** é uma preocupação constante, uma vez que a prevalência da tuberculose entre pessoas vivendo com **HIV** é notavelmente alta. O Brasil tem implementado programas de controle da tuberculose, que incluem diagnóstico precoce, tratamento e promoção de saneamento básico; no entanto, os desafios persistem, especialmente em comunidades vulneráveis, onde as condições socioeconômicas precárias e a falta de infraestrutura de saúde dificultam o controle efetivo da doença (“Global Tuberculosis Report 2022”, 2022; “Global Tuberculosis Report 2024”, 2024).

1.3 Medicina tradicional

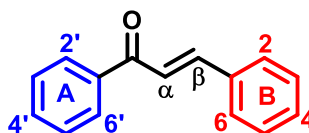
A natureza apresenta uma vasta gama de substâncias bioativas, seja de fonte animal, vegetal ou de microrganismos, os quais são definidos como produtos naturais (**PNs**). Há milênios esses **PNs** vêm sendo utilizados na forma de chás, extratos, óleos pelos humanos como agentes no combate à febre, inflamações, tosse e outros sintomas(VIEGAS JR e colab., 2006). Principalmente na Ásia o uso dessas formulações é amplamente difundido dentro da medicina tradicional (**MT**) e recebendo até mesmo recomendações clínicas(WORLD HEALTH ORGANIZATION., [S.d.]). A *Glycyrrhiza glabra* e *Glycyrrhiza inflata* são plantas medicinais com atividade antitussígena eficiente, auxiliando na função expectorante, no descongestionamento do trato respiratório superior e acelerando a excreção de muco traqueal, além de apresentar ação anti-inflamatória e antioxidante(ASL e HOSSEINZADEH, 2008; GÓRNIK e colab., 2019; MARIA PIA e colab., 2018b).

Ao longo dos séculos as indústrias farmacêuticas têm investido no desenvolvimento de fármacos tendo como base as fontes naturais, Newman e colaboradores demonstram que ao longo de 38 anos, 49% de todos os fármacos aprovados pela **FDA**, podem ser classificados como derivados de **PN**, sintéticas com grupo farmacofórico de **PNs**, sintéticas que mimetizam **PN** e extratos e/ou frações botânicas(NEWMAN e CRAGG, 2020).

1.4 Chalconas

Dentre os **PNs** as chalconas apresentam uma estrutura privilegiada segundo a Química Medicinal por possuir múltipla atividade, tais como antiviral, antibacteriana, antioxidante, anti-inflamatória, antimicobacteriana, antiparasitária, antifúngica, antineoplásica, cardioprotetora, hepatoprotetora entre outras (HU, Die e colab., 2023; ZHUANG e colab., 2017a). Esta ampla gama de bioatividades se origina em sua estrutura base, 1,3-difenil-2-propen-1-ona, que apresenta a carbonila α,β -insaturada, um potencialmente aceptor de Michael, responsável por reações com diferentes biomoléculas nucleofílicas (GAONKAR e VIGNESH, 2017; GARGANTILLA e colab., 2021; JOHANSSON, 2012; NAKAGAWA, Yu e colab., 2020), **Figura 5**.

Figura 5: Núcleo chalconico

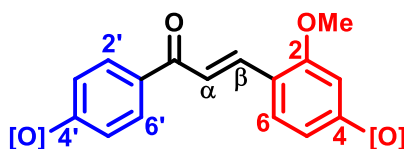


Fonte: autor

Presente dentro da classe das chalconas, as retrochalconas se diferenciam por não apresentarem hidroxilas nas posições C'-2 e C'-6. Ao invés disso apresentam metoxila em C-2 e hidroxilas em C-4 e C'-4 (AYABE, S. e colab., 1987; AYABE, Shin-Lchi e FURUYA, 1981; MITTAL e KAKKAR, 2021a), **Figura 6**.

Fonte: autor

Figura 6: Estrutura padrão entre as retrochalconas



Dentre as retrochalconas a **LCB** e **LCD** apresentam a subunidade catecólica, a qual se destaca na química medicinal, pois o catecol apresenta capacidade de estabelecer reações reversíveis em

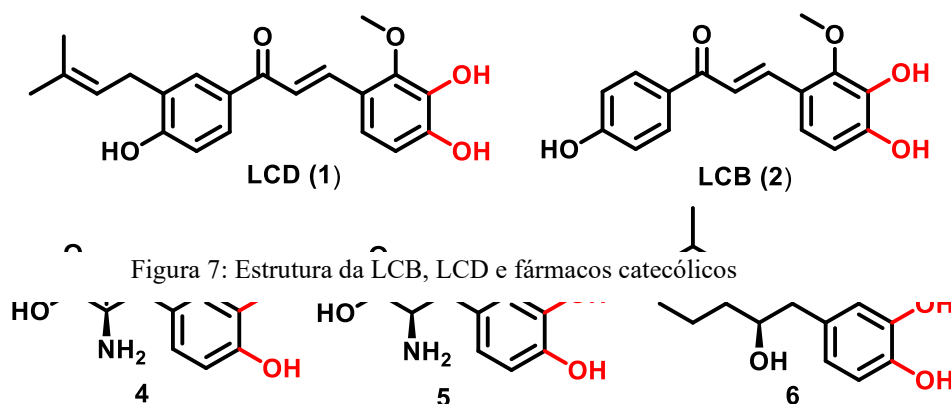


Figura 7: Estrutura da LCB, LCD e fármacos catecólicos

potenciais redox e **pHs** moderados, formando *O*-quinona, podendo agir como aceptor de Michael(YANG, Da-Peng e colab., 2007; ZHUANG e colab., 2017b). Alguns fármacos aprovados pela **FDA** apresentam catecol em sua estrutura como Metildopa® (4), agonista para diferentes hipertensivos, Levodopa presente no Welldopa-275® (5), pro-fármaco contra Parkinson, *Isoetharine mesylate salt*® (6), broncodilatador(FROHLICH, 1980; HORNYKIEWICZ, 2010; RAZAVIAMRI e colab., 2021; SCHWEIGERT e colab., 2001; SILVERBERG e colab., 1978). Demonstrando o potencial promissor para futuros tratamentos e novos candidatos a fármacos que apresentem esse substituinte **Figura 7**.

Fonte: autor

A **LCB** e **LCD** não foram avaliadas contra arbovírus negligenciadas, e visto o atual cenário no qual é ausente a existência de fármacos antivirais essas substâncias foram selecionadas, tendo como base sua estrutura característica que agrupa diferentes potenciais biofóros para serem avaliadas contra o **ZIKV**, **CHIKV** e **MAYV**.

2 Objetivos

Síntese da **LCB** (2) e **LCD** (1) e treze análogos, **ECH** (3), chalconas de 7 a 18.

Avaliação das substâncias sintetizadas contra arbovírus **ZIKV**, **MAYV** e **CHIKV**.

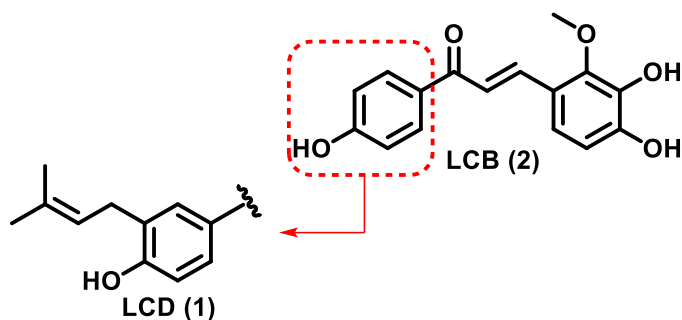
Avaliação das substâncias sintetizadas contra bactérias.

3 Planejamento

3.1 Série I: Planejamento da síntese da **LCB** e **LCD**

A primeira série contempla a síntese da **LCB** e **LCD**, essas chalconas naturais tem apresentado destaque a seus resultados positivos em diferentes áreas como descrito no capítulo I deste trabalho, são mais de 130 artigos descrevendo **LCB** e **LCD** como agentes antibacteriano, antioxidante, antineoplásico, antiviral e anti-inflamatório(MARIA PIA e colab., 2018b).

Esquema 1: Estrutura simplificada da LCD destacando a modificação realizada no anel A da LCB



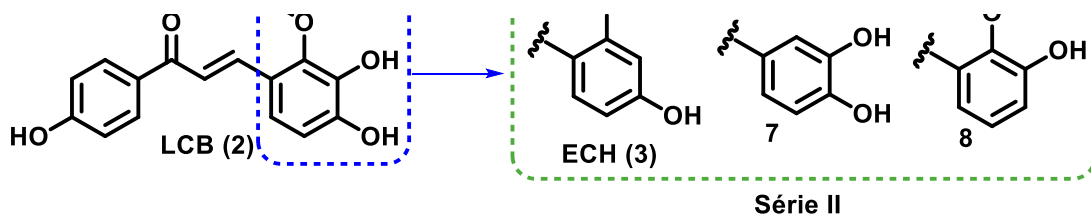
Fonte: Autor

3.2 Série II: Planejamento molecular dos análogos chalconicos da LCB

A estratégia de remoção dos ligantes ao aromático permite avaliar a relevância de cada subunidade para atividade biológica(WANG, Shengzheng e colab., 2019b, a). A subunidade hidroxila está relacionada diretamente com o aumento da solubilidade das substâncias em água, facilitando sua absorção e distribuição, podendo participar de reações de fase I, como oxidação, e de fase II, como conjugação. Além disso o substituinte hidroxila influencia na meia-vida das substâncias bioativas dependentes do metabolismo hepático(LIPINSKI, 2004; LIPINSKI e colab., 2001).

Fonte: Autor

Esquema 2: Estrutura simplificada dos análogos de avaliação de subnidades para atividade biológica

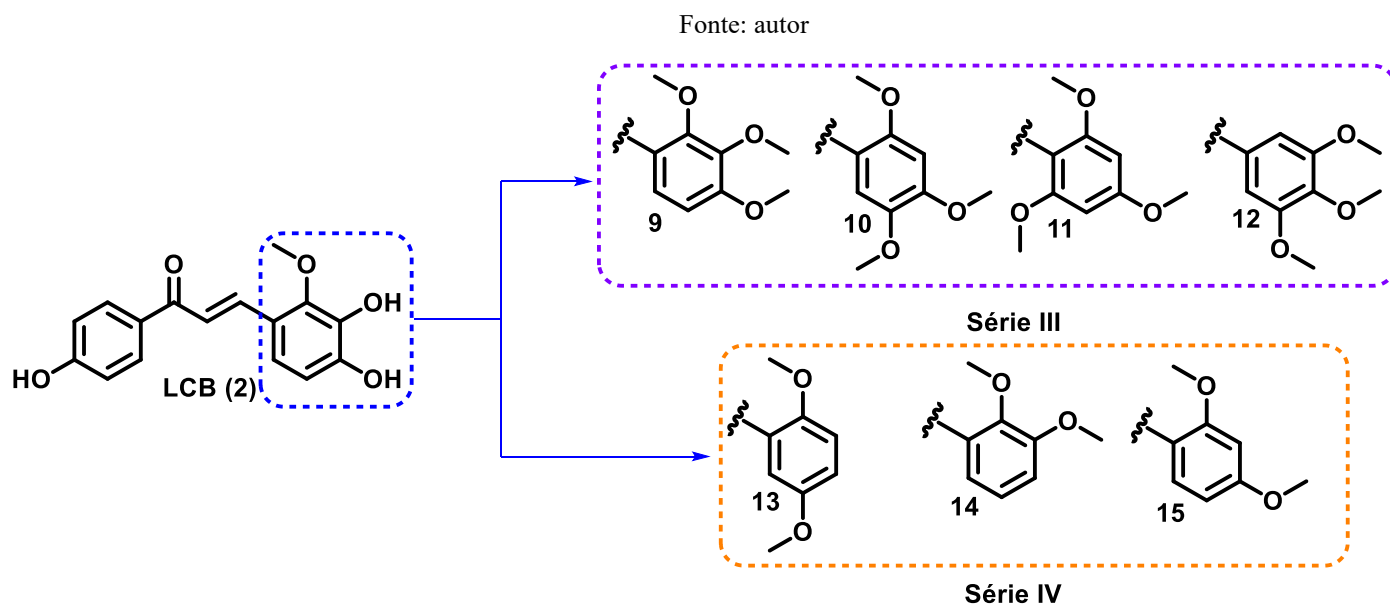


3.3 Série III e IV: Planejamento molecular de análogos chalcônicos trimetoxilados, 9 a 15

As metoxilas como ligantes apresentam propriedades químicas que afetam diretamente a solubilidade e capacidade de interação molecular das estruturas chalconicas. Do ponto de vista

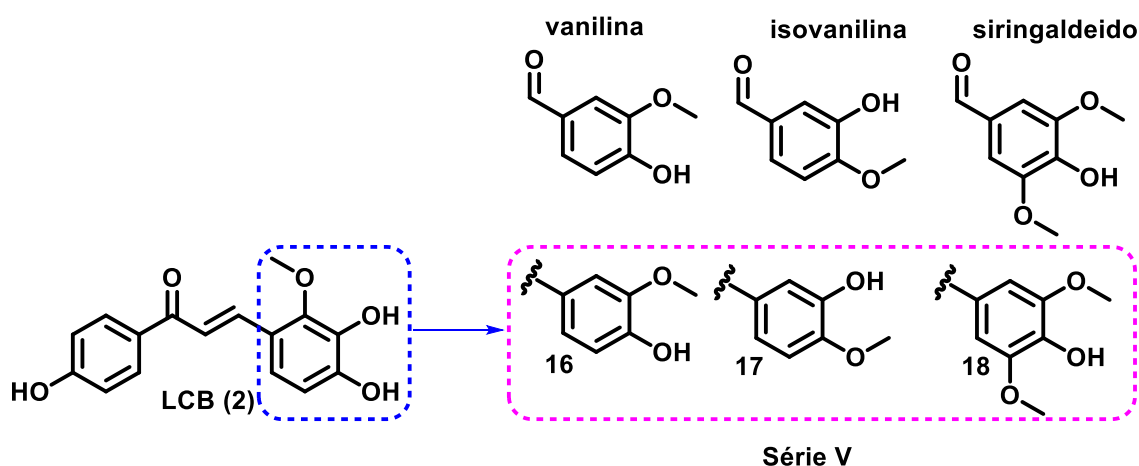
Esquema 3: Estrutura simplificada dos análogos di e trimetoxilados no anel B

farmacocinético, a presença de grupos metóxila aumenta a lipofilicidade da molécula, o que pode facilitar sua passagem por membranas celulares e melhorar a absorção oral, já há estudos avaliando atividade de metoxichalconas contra bactérias e contra vírus (GAUR e colab., 2015; YAEGHOOBI e colab., 2016).



3.4 Série V: Planejamento molecular de análogos chalcônicos derivados de PNs, vanilina, isovanilina e siringaldeído,.

A isovanilina, vanilina e siringaldeído são aldeídos naturais com potencial terapêutico devido a suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e anticancer. Essas substâncias são exploradas em diversos contextos terapêuticos para sintetizar produtos com menor toxicidade e maior atividade, com destaque para o potencial antioxidante e anti-inflamatório, crucial no tratamento de doenças degenerativas e inflamatórias (MEYER e NORRIS, 1967; OLATUNDE e colab., 2022; WU, Jingyi e colab., 2022).



Fonte: autor

4 Materiais e métodos

Os reagentes e solventes utilizados apresentam grau de pureza analítica e foram adquiridos da **Fluka®**, **Merck®**, **Sigma-Aldrich®**, **Cambridge Isotope Laboratories, Inc** e **Synth®**. O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), **Supelco®** e **Sigma-Aldrich®**. As cromatoplasmas foram reveladas por inspeções físicas com luz ultravioleta (254 e 365 nm) e química com anisaldeído sulfúrico. A purificação foi realizada por meio de precipitação, extração líquido-líquido, recristalização e/ou por métodos cromatográficos, tais como: cromatografia em coluna de fase normal (gel de sílica, com granulometria de 100 a 200 Mesh e 220 a 440 Mesh), tendo por fase móvel mistura em diferentes proporções de hexano, acetato de etila, acetona e diclorometano; cromatografia por exclusão de tamanho (**LH-20, Sephadex®**) em etanol.

As temperaturas de fusão foram aferidas equipamento **Te-003** da **Tecnal®** no próprio laboratório. As análises espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono (RMN de ^1H e ^{13}C) foram realizadas à temperatura de 25° C utilizando o espectrômetro Bruker Avance III 14.1 T (600MHz) do Instituto de Química de Araraquara, em dimetilsulfóxido deuterado (**DMSO-*d*₆**) como solvente e referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) são mostrados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em hertz (Hz), a multiplicidade dos sinais

são representadas como singletos (**s**), dupletos (**d**), duplos dupletos (**dd**), tripletos (**t**), quadrupletos (**q**), duplos tripletos (**dt**), e multipletos (**m**).

4.1 Estratégia de síntese

4.1.1 Estratégia de síntese para obtenção da LCB

4.1.1.1 Proteção de 1a

O material de partida 2,3,4 trihidroxibenzaldeído (**1a**) (1,0 eq.) foi solubilizado em acetona. A mistura em banho de gelo foi mantida sob agitação constante e posteriormente adicionado o carbonato de potássio (**K₂CO₃**) (2,0 eq.). Após 30 minutos foi adicionado brometo de metoximetila (**MOMBr**) (2,4 eq.), e a reação foi interrompida após 20 horas, com adição de água para solubilização do carbonato de potássio seguida de extração líquido-líquido com acetato de etila. Produto **2a**, se apresentou como sólido branco após purificação em coluna de gel de sílica (**CC-FN**)(KIM e colab., 2014).

4.1.1.2 Metilação de 2a

Posteriormente a 2-hidroxi-3,4-bis(metoximetil)benzaldeído (**2a**) (1,0 eq.) foi solubilizado em acetona, mantida em banho de gelo sob agitação vigorosa, seguida da adição de carbonato de potássio (**K₂CO₃**) (2,0 eq) e após 30 minutos houve a adição de iodometano (**CH₃I**) (1,5 eq.), a reação foi acompanhada por **CCD**, sendo interrompida após 18 horas, resultando em **3a**, óleo amarelado(KIM e colab., 2014).

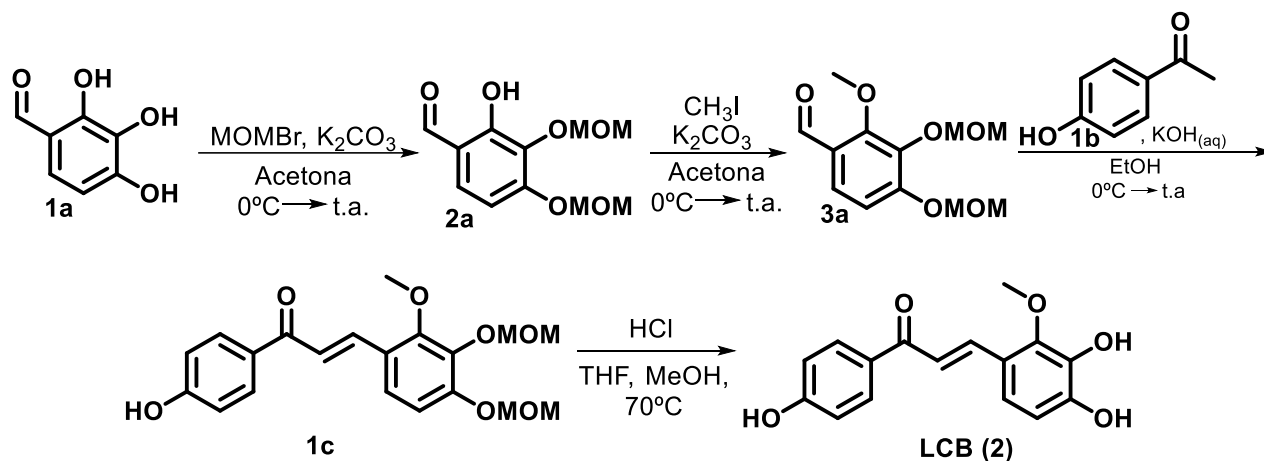
4.1.1.3 Condensação de 1c

A condensação foi realizada a partir da solubilização da 4'-hidroxiacetofenona (**1b**) (1,2 eq.) em etanol sob agitação vigorosa, seguida da adição em banho de gelo. Após meia hora houve adição de 2 mL de solução aquosa de **KOH** 60% (**m/v**). Após trinta minutos da adição da solução básica, se deu início a adição do aldeído, o 2-metoxi-3,4-bis(metoximetoxi)benzaldeído (**3a**) (1,0 eq.) em alíquotas intervaladas de 30 minutos, com intuito de favorecer a formação do produto de interesse **1c**. A reação apresentou o consumo total do aldeído após 20 horas. Posteriormente, a solução a fase orgânica foi extraída por extração líquido-líquido com acetato de etila. Após a purificação foi obtida a chalcona **1c** como sólido amarelo.

4.1.1.4 Desproteção de 1c

A reação de desproteção do intermediário chalcônico foi realizada mistura de tetraidrofurano/metanol (**1:1**). A mistura foi mantida em banho de gelo e sob agitação vigorosa. Após 15 minutos foi adicionado **HCl** 1M (gotejamento lento) para obtenção da **LCB**(KIM e colab., 2014).

Esquema 4: rota de síntese da **LCB**



Fonte: autor

4.1.1.5 (LCB (1)) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(3,4-dihidroxi-2-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

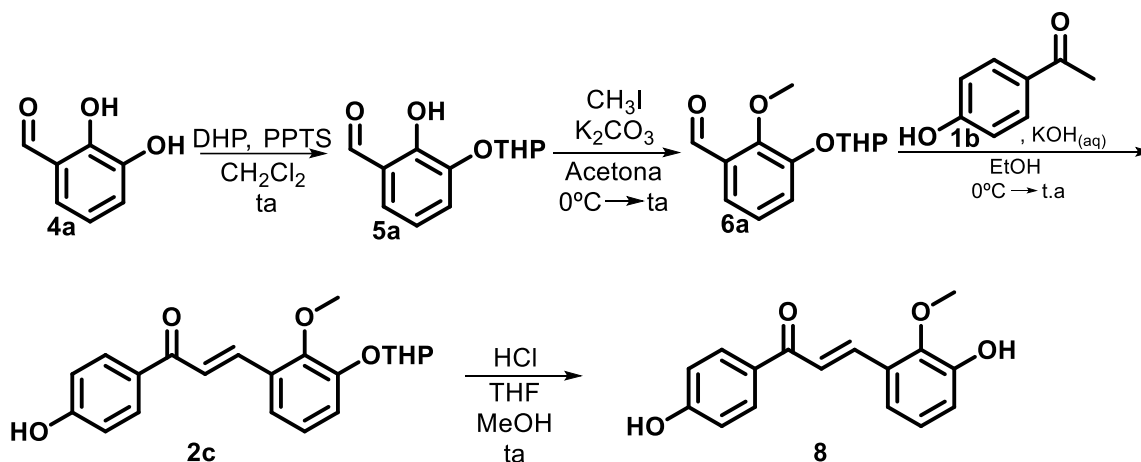
Sólido amarelo, 16% de rendimento. RMN ^1H (600 MHz, DMSO-) δ 8,01 (dd, $J = 8,7, 3,0$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,6, 3,3$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

4.1.2 Estratégia de síntese para obtenção da chalcona 9

O aldeído 2,3-dihidroxibenzaldeído (**4a**) (1,0 eq.) foi solubilizado em diclorometano (CH_2Cl_2), em seguida foi adicionado 3,4-dihidropirano (**DHP**) (1,2 eq.), seguido da adição de *para*-toluenossulfonato de piridínio (**PPTS**) (0,1 eq.) para obtenção de **5a**. A reação foi interrompida após 78 horas, lavando a mistura 3× com água deionizada para remoção do sal residual. Posteriormente o intermediário **5a** (1,0 eq.) foi metilado com iodometano (1,5 eq.) em acetona em meio básico de carbonato de potássio (K_2CO_3) (2,0 eq.), resultando em **6a**, que foi submetido à reação de condensação com 4'-hidroxiacetofenona (**1b**) para obtenção de **2c**, **Esquema 7**.

Esquema 5: rota de síntese da chalcona 9

Fonte: autor



4.1.2.1 (8) (E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(3-hidroxi-2-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

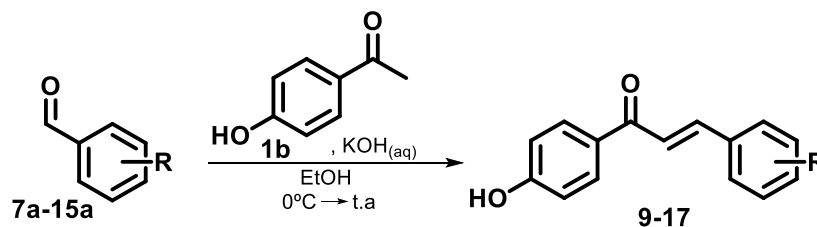
Sólido amarelo claro, 30% de rendimento, p.f.:130-133 $^\circ\text{C}$. RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92 – 6,89 (m, 2H), 3,86 (s, 3H).

4.1.3 Estratégia de síntese para obtenção das chalconas de 9-17

A 4-hidroxiacetofenona (**1b**) foi solubilizada (1,1 eq.) em 1 mL de etanol para cada mmol de **1b** sob agitação vigorosa. Posteriormente a mistura foi mantida em banho de gelo e após 20 minutos se deu início a adição lenta de solução **KOH** 60% (**m/v**), sendo 2 mL para cada mmol de **1b**. Após 30 minutos da adição da solução básica os respectivos aldeídos (**7a-15a**) (1,0 eq.) começaram a ser adicionados de modo fracionado para melhor solubilização e deslocamento do equilíbrio para

formação do produto de interesse. As reações foram apresentaram consumo total do reagente limitante em tempos que variaram de 6 a 72 horas. As reações foram vertidas em gelo e o meio foi acidificado com ácido acético até pH 4. Após 24 horas os precipitados foram filtrados, e a solução aquosa residual foi lavada com acetato de etila para extração de produto residual. Posteriormente os produtos foram purificados em cromatografia em coluna de gel de sílica (CC-FN).

Esquema 6: Rota de síntese de chalconas 9-17



Fonte: autor

4.1.3.1 (9) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(2,3,4-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido amarelo, 60% de rendimento, p.f.: 155 °C. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,40 (s, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,91 – 6,88 (m, *J* = 9,6, 2,7 Hz, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

4.1.3.2 (10) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido, amarelo, 59% de rendimento, p.f.: 190-192 °C. RMN ¹H (600 MHz, DMSO- *d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

4.1.3.3 (11) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido amarelo, 79% de rendimento, p.f.: 197-199 °C. RMN ¹H (600 MHz, DMSO- *d*₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

4.1.3.4 (12) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido amarelo, 41% de rendimento, p.f.: 240-241 °C. RMN ¹H (600 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,71 (s, 3H).

4.1.3.5 (13) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(2,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido amarelo, 38% de rendimento, p.f.: 162-163. RMN ¹H (600 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8,07 – 8,05 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,03 – 6,99 (m, 2H), 6,91 – 6,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

4.1.3.6 (14) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(2,3-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido amarelo, 41% de rendimento, p.f.: 154-154,5. RMN ¹H (600 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8,05 – 8,01 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

4.1.3.7 (15) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(2,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido amarelo, 59% de rendimento, p.f.: 162-163 °C. RMN ¹H (600 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8,03 – 8,00 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,88 (m, 2H), 6,64 – 6,60 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

4.1.3.8 (16) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido amarelo, 16% de rendimento, p.f.: 162-163. RMN ¹H (600 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8,07 – 8,03 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,87 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

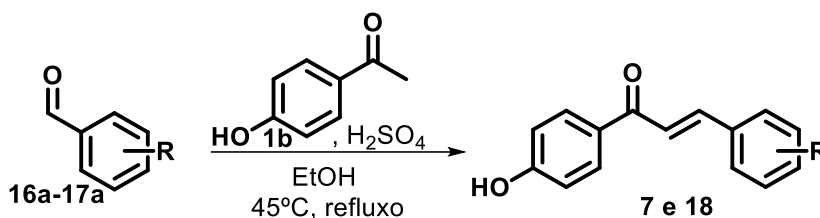
4.1.3.9 (17) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido laranja, 39% rendimento, p.f.: 208-208,5. RMN ¹H (600 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8,02 – 7,99 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 – 6,86 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

4.1.4 Síntese em catalise ácida das chalconas 7 e 18

A síntese dos análogos **7** e **18** foi realizada por condensação em meio ácido, no qual os respectivos, aldeídos, **16a-17a**, foram solubilizados (1,0 eq.) em conjunto com a 4-hidroxiacetofenona **1b** (1,1 eq.) em 3 mL de etanol. A mistura foi mantida em banho de gelo sob agitação, após 20 minutos foi adicionado solução de 2 mL de etanol com 2 gotas de ácido sulfúrico via gotejamento lento. Após 20 minutos do término da adição da solução ácida o banho foi alterado para glicerina e a temperatura foi mantida a 45 °C. A reação foi acompanhada por quatro dias, sendo interrompidas por apresentarem formação de manchas com padrões indesejados em . As reações foram vertidas em gelo e o produto precipitado foi filtrado após 24 horas (FAROOQ e NGAINI, 2019).

Esquema 7: Rota de síntese de chalconas **8** e **20**



Fonte: autor

4.1.4.1 (7) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido amarelo escuro, 54% de rendimento, p.f.: 206-208 °C. RMN ^1H (600 MHz, DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

4.1.4.2 (18) (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

Sólido amarelo, 74% de rendimento, p.f.: 217-217,5 °C. RMN ^1H (600 MHz, DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,85 (s, 6H).

4.1.5 Estratégia de síntese para obtenção da LCD

4.1.5.1 1ª Estratégia de síntese da LCD

Como primeira estratégia sintética para obtenção da **LCD**, foi utilizado como base o trabalho de Wang e colaboradores. Nessa descrição, a 4'-hidroxiacetofenona (**1b**) (1 eq.) foi solubilizada em água deionizada sob agitação, seguida da adição de hidróxido de potássio (1 eq.), após isso a mistura foi submetida a banho de glicerina a temperatura de 45°C e assim houve a adição lenta e gradual via gotejamento de brometo de isoprenila (1,7 eq.) não apresentando formação de produto(WANG, Zengtao e colab., 2013). Posteriormente a reação foi refeita com acréscimo de etanol como solvente para o aumento da superfície de contato entre os reagentes, produto obtido é um óleo translucido **1c**.

4.1.5.2 2ª Estratégia de síntese da LCD

Com base no trabalho de Dintzner, foi realizado o rearranjo 1,3 catalizado por montmorillonita K10, para isso a 4'-hidroxiacetofenona (**1b**) (1 eq.) foi solubilizada em acetona sob agitação vigorosa, posteriormente a mistura foi submetida a banho de gelo e após vinte minutos foi adicionado carbonato de potássio (K_2CO_3) (1,2 eq.), depois de vinte minutos o brometo de isoprenila (1,2 eq.) foi adicionado, a reação não apresentou formação do produto(DINTZNER e colab., 2004; KUMAR e colab., 2014).

4.2 Procedimentos Biológicos

4.2.1 Arbovírus

Os ensaios de atividade antiviral contra os arbovírus foram realizados no Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), sob supervisão da Profa. Dra. Ana Carolina Jardim.

4.2.1.1 Cultura celular (ZikV e MayV)

Células Vero-E6 (linhagem isolada de células epiteliais renais extraídas de um macaco verde africano, ATCC E6) foram cultivadas em meio de cultura **DMEM** (Sigma-Aldrich) suplementado com penicilina 100 U/mL (Gibco Life Technologies), estreptomicina 100 mg/mL (Gibco Life Technologies), 1 % (v/v) de aminoácidos não essenciais (Gibco Life Technologies) e 10 % (v/v) de sêrum fetal bovino (FBS; Hyclone) à 37 °C em uma incubadora com 5 % de CO_2 .

4.2.1.2 Ensaio de viabilidade celular (ZikV)

A viabilidade celular será avaliada pelo método **MTT** (3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-brometo de difeniltetrazólio) (Sigma-Aldrich). Células Vero-E6 foram inseridas em placas de 96 poços com densidade 5×10^3 células por poço e incubadas durante a noite a 37 °C, em uma incubadora umidificada a 5 % de CO₂. O meio de cultura contendo a substância testada com concentrações de 50, 10, 2 e 0,4 µM foram adicionados à cultura celular por 72 h a 37 °C. Após esse período, o meio foi removido e a solução contendo **MTT** numa concentração de 1 mg/mL foi adicionada a cada poço, incubada a 37 °C em uma incubadora umidificada a 5 % de CO₂ por 30 minutos e, em seguida, a solução de MTT foi substituída por 100 µL de **DMSO** para solubilizar os cristais de formazan. A absorbância foi medida pela densidade ótica de cada poço a 490 nm, usando o leitor de microplaca Glomax (Promega®). A viabilidade celular foi calculada de acordo com a equação $(T/C) \times 100 \%$, onde T e C representam a densidade ótica do grupo tratado e do grupo de controle veículo, respectivamente.

4.2.1.3 Ensaio antiviral (ZikV)

Um tipo selvagem de ZIKV isolado de uma amostra clínica de um paciente no Brasil (ZIKVPE243) foi amplificada empregando células Vero-E6 infectadas em frascos de 75 cm³ por 3 dias. O sobrenadante foi coletado e armazenado a -80 °C (DONALD e colab., 2016). Para determinar os títulos virais, 5×10^3 células Vero-E6 foram semeadas em cada um dos 96 poços da placa 24 horas antes da infecção. Células foram infectadas com ZIKVPE243 por diluição seriada e incubadas por 72 h a 37 °C em uma incubadora umidificada com 5 % de CO₂. Após esse período, as células foram fixadas com formaldeído 4 %, lavadas com PBS e receberam uma mistura de blocking buffer (BB) contendo Triton X-100 (Vetec Labs, BR) 0,1 %, albumina bovina (**BSA**) 0,2 % e PBS por 30 minutos, para realizar o ensaio de imunofluorescência (CASSANI e colab., 2023).

Para avaliar a atividade antiviral de cada compostos, as células Vero-E6 foram semeadas com densidade de 5×10^3 células por poço em placas de 96 poços por 24 h, e infectadas com ZIKVPE243 com multiplicidade de infecção (MOI) de 0,01 PFU/célula na presença de cada composto em sua respectiva concentração não-tóxica estabelecida. Células foram fixadas com formaldeído 4 %, lavadas com PBS e receberam BB para ensaio de imunofluorescência.

4.2.1.4 Ensaio de viabilidade celular (ChikV)

A viabilidade celular será avaliada pelo método **MTT** (3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-brometo de difeniltetrazólio) (Sigma-Aldrich). Células de **BHK-21** foram inseridas em placas de 96 poços à densidade de 1×10^4 células por poço e incubadas durante a noite, a 37 °C. As células foram adicionadas à meios contendo cada uma das substâncias em diferentes concentrações pós diluição seriada, e foram incubadas por 24 h. Após isso, o meio foi substituído pela solução de **MTT** 1 mg/mL durante 30 minutos, quando foi substituída por 100 µL de **DMSO** para solubilizar os cristais de formazan. A absorbância foi medida a 490 nm no leitor de microplacas Glomax (Promega®). A viabilidade celular foi calculada de acordo com a equação $(T/C) \times 100 \%$, onde T e C representam a média da densidade ótica do meio tratado e do grupo controle, respectivamente. A concentração citotóxica (**CC₅₀**) foi calculada utilizando o GraphPad Prism 8.

4.2.1.5 Ensaio antiviral (CHIKV)

Para avaliar a atividade antiviral de cada composto, as células de **BHK-21** foram semeadas à densidade 1×10^4 células por poço em placas de 96 poços por 24 h e infectadas com ChikV-nanoluc com multiplicidade de infecção de 0,1 PFU/célula, na presença de cada substância em sua concentração não-tóxica estabelecida. As amostras foram colhidas utilizando o tampão de lise Renilla-luciferase (Promega®) por 16 h pós-infecção, e os níveis de replicação foram quantificados medindo a atividade da nanoluciferase utilizando o Sistema de Ensaios Renilla-luciferase (Promega®)(OLIVEIRA e colab., 2020; SANTOS, Igor Andrade e colab., 2021).

4.2.1.6 Teste de viabilidade celular (MayV)

Para determinar a citotoxicidade de cada uma das substâncias, células de Vero-E6 foram inseridas em microplacas de 96 poços em concentrações de 5×10^3 células/poço e incubadas a 37 °C e 5 % de CO₂ por 24 h. Subsequentemente, o meio de cultura foi substituído por um meio DMEM suplementado com aminoácidos não-essenciais 1 % e sêrum fetal bovino 5%, contendo os compostos em diferentes concentrações (50, 10, 2 e 0,4 µM), e as células foram incubadas por 72 h. O sobrenadante foi removido, 100 µL de solução contendo **MTT** (Sigma-Aldrich, EUA) foi adicionada a cada poço a concentração de 1 mg/mL, diluído em meio de cultura não-suplementado, e foi incubado a 37 °C por 30 minutos. Após esse período, a solução foi substituída por 100 µL de

DMSO por poço, e a absorbância da solução foi lida a 560 nm. A viabilidade celular foi determinada pela razão entre a média de absorbância dos poços tratados x 100 e a média dos poços controle.

4.2.1.7 Ensaio antiviral (MayV)

Células Vero-E6 foram inseridas em microplacas de 96 poços na concentração de 2×10^4 células/poço e incubadas a 37 °C e 5 % CO₂ por 24 h. Cada substância foi adicionada em sua concentração não-tóxica máxima na presença do vírus com multiplicidade de infecção de 0,1, diluído em DMEM suplementado com aminoácidos não-essenciais 1% e sêrum fetal bovino 2 %. DMSO foi utilizado como controle veículo. Após 24 h de incubação, o sobrenadante foi coletado e processado de acordo com o kit de protocolos do Sistema de Ensaio Renilla Luciferase (Promega®), e posteriormente submetido a análise de luminescência no leitor de placas GloMax (Promega®). Os resultados obtidos foram normalizados de acordo com a média de luminescência obtida na leitura do controle, multiplicada por 100 para obter as porcentagens.

4.2.1.8 Análise estatística

Os dados foram analisados por distribuição normal para demonstrar a aplicabilidade de testes paramétricos ou não-paramétricos. Então, foi realizado um teste ANOVA de variância com dois fatores para comparar o tratamento de cada composto com o grupo de controle veículo (**DMSO**), com $p < 0,05$.

4.2.2 Avaliações contra bactérias e micobactérias

Os ensaios de atividade antibacteriana e antimicobacteriana foram realizados no Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), sob supervisão da Prof. Dr. Carlos Henrique Gomes Martins.

As cepas foram adquiridas da American Type Culture Collection (**ATCC**) e mantidas na coleção de cultura do Laboratório de Ensaio Antimicrobianos (**LEA**) da Universidade Federal de Uberlândia, onde as análises foram realizadas em parceria. As substâncias sintetizadas foram enviadas para serem avaliadas contra bactérias *Staphylococcus aureus* Suscetível à Meticilina (**ATCC 6538**), *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (**ATCC BAA44**), *Streptococcus*

pneumoniae (ATCC 6305), *Streptococcus sanguinis* (ATCC 10556), *Streptococcus sobrinus* (ATCC 33478), *Streptococcus mutans* (ATCC 25175), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), as substâncias também foram avaliadas contra as micobactérias *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv ATCC 27294), *Mycobacterium avium* (ATCC 25291) e *Mycobacterium kansasii* (ATCC 12478).

A concentração inibitória mínima (CIM), que se configura como a menor concentração capaz de inibir o crescimento do microrganismo, contra espécies bacterianas Gram-positivas e Gram negativas foi determinada a partir do método de microdiluição em caldo em microplacas de 96 poços, empregando resazurina sódica como indicador colorimétrico de viabilidade microbiana, sendo que a mudança de coloração da solução de resazurina de azul para vermelho, resultante de sua oxirredução para resorufina, indicam a presença de células viáveis em crescimento.

Para o ensaio, realizado em triplicata, as amostras foram solubilizadas em DMSO a 1 mg mL⁻¹ e o meio de cultura Ágar-BHI (Brain Heart Infusion) foi utilizado em diluições seriadas para atingir concentrações variando de 400,0 a 0,195 µg mL⁻¹. O teor final de DMSO foi de 5% (v/v), e esta solução foi usada como controle negativo. A inoculação de cada microrganismo foi realizada de modo que se alcançasse uma suspensão celular padrão de 5,0 × 10⁵ unidades formadoras de colônias por mL (UFC mL⁻¹), além disso, utilizou-se como controle de crescimento um poço contendo apenas o inóculo e como controle de esterilidade um poço não inoculado e livre de agente antimicrobiano. Clorexidina, tetraciclina e vancomicina foram usadas como controles positivos e foram testadas em concentrações variando de 0,115 a 59,0 µg mL⁻¹ para a clorexidina e de 0,0115 a 5,9 µg mL⁻¹ para as demais. As microplacas de 96 poços foram seladas com filme plástico e incubadas a 37 °C por 24 horas. Após este período, 30 µL de solução aquosa de resazurina (0,02%) foi adicionado às microplacas, em seguida, prosseguiu-se a incubação por mais 15 minutos a 37 °C, ao fim desse período, a leitura visual foi realizada.

Para a obtenção dos valores de CIM contra espécies de micobactérias o ensaio, realizado em triplicata, iniciou-se pelo preparo de uma solução estoque de cada chalcona em DMSO e diluições seriadas em caldo Middlebrook 7H9 foram realizadas obtendo-se concentrações finais variando de 1000 a 15,62 µg mL⁻¹. Para controle positivo, rifampicina foi dissolvida em DMSO em concentrações variando de 0,015 a 1,0 µg mL⁻¹. O preparo do inóculo consistiu na introdução de colônias crescidas no meio de cultivo, específico para micobactérias, Ogawa-Kudoh, em um tubo

contendo pontas de vidro com 500 µL de água estéril. Uma alíquota de 200 µL foi transferida para um tubo contendo 2 mL de caldo 7H9, incubado a 37 °C por 7 dias e comparado com a escala de McFarland 1 ($3,0 \times 10^8$ células mL⁻¹). O inóculo foi suspenso em placas de 96 poços em uma proporção de 1:25 com caldo 7H9. Como controles de crescimento utilizou-se um poço contendo o inóculo sem a presença do antibiótico e como controles de esterilidade foram adotados poços sem inoculação. As placas de 96 poços foram incubadas a 37 °C por 7 dias. Após este período, 30 µL de solução aquosa de resazurina a 0,02% foi adicionada a cada poço da placa, ao final da incubação, foram realizadas as leituras visuais das soluções.

5 Resultados e discussão

5.1 Síntese

5.1.1 Síntese da LCB

A síntese do protótipo se mostrou laboriosa, principalmente pelo uso do reagente protetor brometo de metoximetila (**MOMBr**), que é extremamente lábil e volátil. As reações de proteção nas posições 3 e 4 do 2,3,4-trihidrobenzaldeído demandam alta quantidade do reagente protetor, **MOMBr**, possibilitando a formação de coprodutos, como a formação do aldeído triprotegido, que não corrobora com a síntese total da **LCB**. Após testes estequiométricos para otimizar a etapa de proteção, obteve-se o aldeído **2a** com rendimento de **37%**. A figura abaixo se tem o registro da cromatografia em camada delgada (CCD) após 18 horas do início da reação

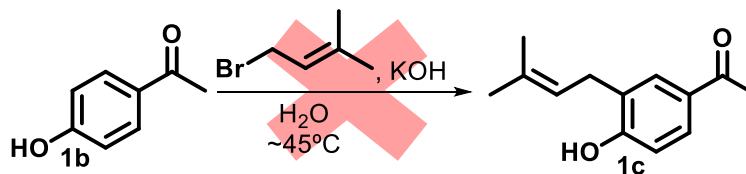
5.1.2 Síntese da LCD

5.1.2.1 1ª Estratégia de síntese da LCD

A primeira estratégia para síntese da **LCD** foi baseada na descrita por Wang e colaboradores, realizada em quatro etapas. À princípio é descrito o rearranjo da 4'-hidroxiacetofefona com brometo de isoprenila em meio básico de hidróxido de potássio e água à temperatura de 45 °C por 24 horas (WANG, Zengtao e colab., 2013). As etapas de proteção e metilação do 2,3,4 trihidroxibenzaldeído e posteriormente a condensação e desproteção seriam realizadas como descrito na síntese da **LCB**.

Foi identificado que não havia grande interação entre os reagentes, já que o brometo de isoprenila não apresenta adequada solubilidade em água, contudo a reação foi mantida e acompanhada, não apresentando formação de produto.

Esquema 8: Produto obtido pelo rearranjo proposto por Wang na síntese da **LCD**

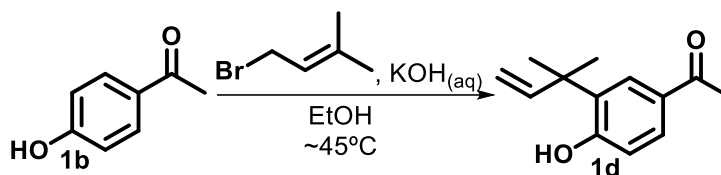


Fonte: Autor

Posteriormente a reação foi refeita, contudo para aumentar a interação dos reagentes foi adicionado etanol juntamente com água como solvente, após quatro horas a reação apresentava formação de produto e após 48 horas a reação foi interrompida por apresentar formações de diferentes manchas em **CCD** que fogem do padrão do produto de interesse.

Após purificação as frações foram analisadas e infelizmente o produto de interesse não foi formado, contudo houve a formação de um produto não descrito por Wang que pode vir a ser interessante para o presente trabalho como análogo da **LCD**.

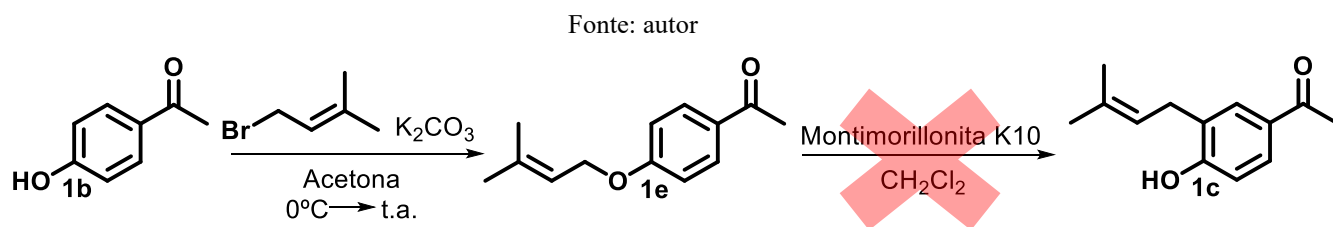
Esquema 9: Adaptação da reação descrita por Wang



Fonte: Autor

5.1.2.2 2ª Estratégia de síntese da **LCD**

Esta estratégia foi baseada no rearranjo da **1e** em argila montimorillonita K10(DINTZNER e colab., 2004; KUMAR e colab., 2014). Contudo ao acompanhar a reação em **CCD** foi identificado a formação do de **1b**.



5.1.3 Síntese dos análogos de 9-17

As chalconas trimetoxiladas, **10-13**, apresentaram rendimento de síntese entre **41-79%**. A eficácia das reações de condensação acompanha a posição das metoxilas do anel B, que agem como *orto*- e *para*-ativadores, o que corrobora a ordem dos rendimentos obtidos. Rendimentos na tabela 5.

Tabela 5: Estrutura dos análogos chalconicos trimetoxilas, de **10** a **13**, e seus respectivos rendimentos na condensação de Claisen-Schmidt

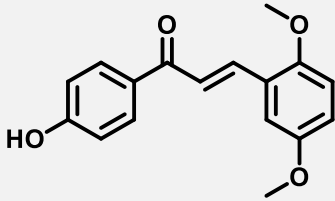
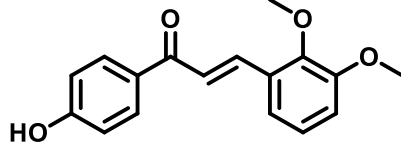
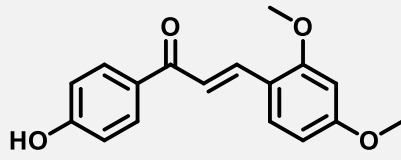
SUBSTÂNCIA	ESTRUTURA	RENDIMENTO
9		60%
10		59%
11		79%
12		41%

Fonte: autor

As chalconas dimetoxiladas, **13-15**, apresentaram rendimento de síntese entre **38-59%**. Para esses análogos também foi possível observar a relevância da posição das metoxilas na eficácia da reação

de condensação. Adicionalmente, notou-se maior complexidade na purificação das substâncias obtidas, sendo necessário uso de CC-FN e cromatografia por exclusão por tamanho (Sephadex®, EtOH).

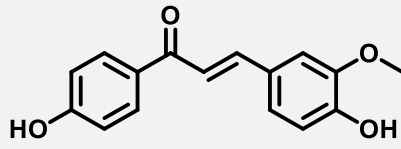
Tabela 6: Estrutura dos análogos chalconicos dimetoxilados, de 15 a 17, e seus respectivos rendimentos na condensação de Claisen-Schmidt

SUBSTÂNCIA	ESTRUTURA	RENDIMENTO
13		38%
14		41%
15		59%

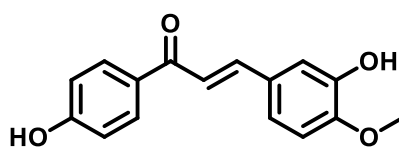
Fonte: Autor

Dentre as chalconas que partiram de PNs, somente a **16** e a **17** foram sintetizadas pela condensação de Claisen-Schmidt. Devido à presença da hidroxila, suscetível à desprotonação no meio básico, notou-se a formação de subprodutos, além de um baixo consumo dos reagentes em um período de 72h.

Tabela 7: Estrutura dos análogos chalconicos da LCB que partiram de produtos naturais, 16 e 17, sintetizadas por condensação de Claisen-Schmidt e seus respectivos rendimentos

SUBSTÂNCIA	ESTRUTURA	RENDIMENTO
16		16%

17



39%

Fonte: autor

5.1.4 Síntese das chalconas 7 e 18

A chalcona inspirada no siringaldeído (**20**) foi idealizada para ser sintetizada a partir da condensação de Claisen-Schmidt, contudo é possível que a reação não tenha ocorrido devido a contribuição negativa das metoxilas em C3 e C5, portanto sua síntese foi realizada por catalise ácida e apresentou rendimento superior ao da chalcona catecólica simplificada da **LCB** (**8**), com rendimento de **74** e **54%**, respectivamente. As condensações em meio ácido são preferivelmente utilizadas para reagentes que apresentam doadores de prótons, fazendo com que a região doadora permaneça protonada.

Tabela 8: rendimento e estruturas das chalconas obtidas por meio da condensação de Claisen-Schmidt

SUBSTÂNCIA	ESTRUTURA	RENDIMENTO
7		54%
18		74%

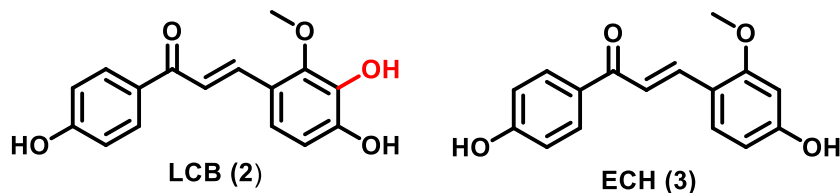
Fonte: autor

5.2 Antiviral

Dentre as substâncias sintetizadas somente os resultados da **LCB** e **ECH** se fazem presente até o momento. Elas foram avaliadas contra os arbovírus em sua maior concentração não citotóxica. **LCB** (**2**) foi avaliada com concentração de 50 μ M apresentando 52,8% de inibição na replicação do **MAYV**, enquanto **ECH** (**3**) não apresentou atividade, isso demonstra a relevância da hidroxila

em C-3 para atividade contra **MAYV**, além de demonstrar que o padrão catecólico normalmente associado a citotoxicidade não se fez presente neste caso, apresentando citotoxicidade 25x inferior que a **ECH**.

Figura 8: Comparação entre a estrutura da **LCB** e **ECH**



Fonte: autor

Já contra **CHIKV** e **ZIKV** apenas o resultado da **ECH (3)** se fazem disponível, contra **CHIKV** em 10 μM ela apresenta inibição de 38,16% da replicação viral e 61,84% na infecção, já contra **ZIKV** em 2 μM a inibição da replicação viral foi de 44,5% e de 55,5% infecção.

5.3 Antibacteriano

Os produtos chalcônicos foram avaliados contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Até o presente momento somente os resultados das estruturas trimetoxiladas (**9-12**), o chalcona catecólica simplificada da **LCB (1)**, e chalcona inspirada no siringaldeído (**18**) foram obtidos. Dentre essas chalconas somente a chalcona **7** apresenta atividade antibacteriana abaixo da concentração testada contra bactérias Gram-positivas, além disso é identificado que a estrutura catecólica não conferiu seletividade.

Tabela 9: resultados contra bactérias Gram-positiva

Substâncias	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	<i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 10556 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	<i>Streptococcus sobrinus</i> ATCC 33478 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ATCC BAA44 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA ATCC 6538 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6305 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
7	100	200	100	100	100	400
9	>400	>400	>400	>400	>400	>400
10	>400	>400	>400	>400	>400	>400
11	>400	>400	>400	>400	>400	>400
12	>400	>400	>400	>400	>400	>400
18	>400	>400	>400	>400	>400	>400
Clorexidina	0,46	1,84	1,84	-	-	-

Tetraciclina	-	-	-	-	0,74	2,59
Vancomicina	-	-	-	2,95	-	-

Concentrações das amostras avaliadas frente às bactérias = 0,195 µg/mL a 400 µg/mL.
 Concentrações do controle positivo testado (Vancomicina) = 0,0115 µg/mL a 5,9 µg/mL
 Concentrações do controle positivo testado (Tetraciclina) = 0,0115 µg/mL a 5,9 µg/mL
 Concentrações do controle positivo testado (Clorexidina) = 0,115 µg/mL a 59,0 µg/mL
 - não realizado

Fonte: autor

As chalconas trimetoxiladas (**10-13**), simplificado catecólico da **LCB (8)**, chalcona derivada do siringaldeido (**20**) não apresentam atividade contra bactérias Gram-negativas (CIM > 400 µg/mL).

Tabela 10: resultados de atividade contra bactérias Gram-negativa

Substâncias	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 (µg mL ⁻¹)	<i>Escherichia coli</i> ATCC BAA198 (µg mL ⁻¹)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883 (µg mL ⁻¹)
7	>400	>400	400
9	>400	>400	>400
10	>400	>400	>400
11	>400	>400	>400
12	>400	>400	>400
18	>400	>400	>400
Tetraciclina	2,59	2,95	2,59

Concentrações das amostras avaliadas frente às bactérias = 0,195 µg/mL a 400 µg/mL.
 Concentrações do controle positivo testado (Tetraciclina) = 0,0115 µg/mL a 5,9 µg/mL

Fonte: autor

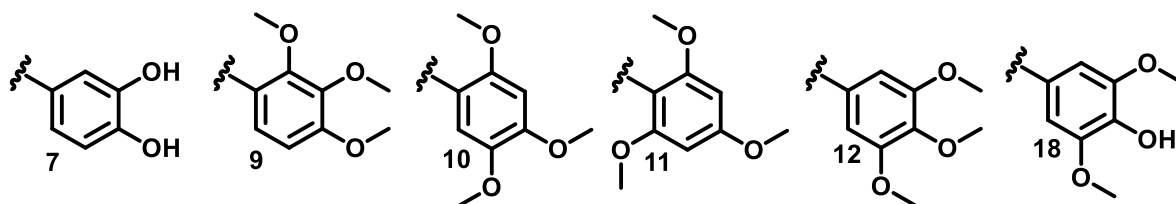
5.4 Antimicobacteriano

Dentre as chalconas avaliadas, a chalcona **18** apresenta atividade contra a *M. tuberculosis*. Além disso foi identificado que a hidroxila no carbono C-4 apresenta contribuição farmacofórica para inibição micobacteriana.

Assim como a chalcona **18**, a chalcona **7** também apresenta seletividade contra *M. tuberculosis*, além de apresentar **CIM** 4x mais eficiente. Ao avaliar a relação estrutura atividade entre as chalconas trimetoxilada, **9-12**, é identificado que a atividade contra *M. tuberculosis* está relacionada diretamente a posição específica das metoxilas nos carbonos C-2, C3 e C4 da chalcona **10**.

A chalcona catecólica, **7**, demonstrou inibição micobacteriana, entretanto neste caso foi identificado inibição das três micobactérias avaliadas, demonstrando o potencial multialvo da estrutura catecólica.

Figura 9: substâncias avaliadas contra micobactéria



Fonte: autor

Tabela 11: atividades antimicobacterianas

Amostra	Bactéria		
	M. tuberculosis H37Rv ATCC 27294 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	M. avium ATCC 25291 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	M. kansasii ATCC 12478 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
7	125	250	125
9	31,25	>1000	>1000
10	500	>1000	>1000
11	>1000	>1000	>1000
12	1000	>1000	>1000
18	125	>1000	>1000
Rifampicina	0,06	0,25	0,25

Concentrações das amostras avaliadas frente às bactérias = 15,62 $\mu\text{g/mL}$ a 1000 $\mu\text{g/mL}$ Concentrações do controle positivo testado (Rifampicina) = 0,015 $\mu\text{g/mL}$ a 1,0 $\mu\text{g/mL}$

Fonte: autor

6 Conclusão

Das quinze substâncias planejadas para síntese, quatorze foram obtidas com êxito. Entre elas, cinco são PNs: LCB (**2**), ECH (**3**), chalcona **11**, chalcona **15** e chalcona **16**. Os rendimentos para os análogos trimetoxilados, **9** a **12**, variaram de 41% a 79%, enquanto os análogos dimetoxilados, **13** a **15**, apresentaram rendimentos de 38% a 59%. Entre os análogos provenientes de aldeídos considerados PNs, apenas as chalconas **16** (um PN) e **17** foram sintetizadas pela condensação de Claisen-Schmidt, com rendimentos de 16% e 39%, respectivamente. As chalconas **7** e **18** foram obtidas por condensação ácida, com rendimentos de 54% e 74%, respectivamente. A purificação

dos **PNs** e dos análogos **7** e **8** se revelaram mais complexa em comparação com as demais substâncias, devido à formação de coprodutos. A **LCD (1)** não foi sintetizada, mas duas estratégias para obtenção do intermediário central desejado, **1d**. Na avaliação contra arbovírus, apenas **LCB** e **ECH** apresentaram resultados relevantes, com a **LCB** destacando-se por sua maior eficácia e menor citotoxicidade contra o **MAYV**, quando comparada à **ECH**. Adicionalmente, foi observado que a chalcona **9** apresentou uma Concentração Inibitória Mínima (**CIM**) de 31,25 µg mL⁻¹ contra *M. tuberculosis*, indicando potencial atividade antimicobacteriana.

REFERÊNCIAS

- AMENI, G.; ZEWUDE, A.; TULU, B.; DERARA, M.; BAYISSA, B.; MOHAMMED, T.; DEGEFA, B. A.; HAMAD, M. E.; TIBBO, M.; BARIGYE, R. A Narrative Review on the Pandemic Zoonotic RNA Virus Infections Occurred During the Last 25 Years. **Journal of Epidemiology and Global Health**, [s. l.], 2024.
- ANDERSON M; LJUNGQVIST G; VAN KESSEL R; SAINT V; MOSSIALOS E. **The socioeconomic drivers and impacts of Antimicrobial Resistance (AMR): Implications for policy and research**. Copenhagen: [s. n.], 2024.
- ASL, M. N.; HOSSEINZADEH, H. Review of Pharmacological Effects of Glycyrrhiza sp. and its Bioactive Compounds. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 709–724, 2008.
- AUGUSTE, A. J.; LIRIA, J.; FORRESTER, N. L.; GIAMBALVO, D.; MONCADA, M.; LONG, K. C.; MORÓN, D.; DE MANZIONE, N.; TESH, R. B.; HALSEY, E. S.; KOCHER, T. J.; HERNANDEZ, R.; NAVARRO, J.-C.; WEAVER, S. C. Evolutionary and Ecological Characterization of Mayaro Virus Strains Isolated during an Outbreak, Venezuela, 2010. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 10, p. 1742–1750, 2015.
- AYABE, S.; FURUYA, T. Biosynthesis of a retrochalcone, echinatin: a feeding study with advanced precursors. **Tetrahedron Letters**, [s. l.], v. 22, n. 22, p. 2097–2098, 1981.
- AYABE, S.; UDAGAWA, A.; IIDA, K.; YOSHIKAWA, T.; FURUYA, T. Regulation of retrochalcone biosynthesis: Activity changes of O-methyltransferases in the yeast extract-induced Glycyrrhiza echinata cells. **Plant Cell Reports**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 16–19, 1987.
- BUERGER, V.; HADL, S.; SCHNEIDER, M.; SCHADEN, M.; HOCHREITER, R.; BITZER, A.; KOSULIN, K.; MADER, R.; ZOIHSL, O.; PFEIFFER, A.; LOCH, A. P.; MORANDI, E.; NOGUEIRA, M. L.; DE BRITO, C. A. A.; CRODA, J.; TEIXEIRA, M. M.; COELHO, I. C.-B.; GURGEL, R.; DA FONSECA, A. J.; DE LACERDA, M. V. G.; MOREIRA, E. D.; VEIGA, A. P. R.; DUBISCHAR, K.; WRESSNIGG, N.; EDER-LINGELBACH, S.; JARAMILLO, J. C. Safety and immunogenicity of a live-attenuated chikungunya virus vaccine in endemic areas of Brazil: interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial in adolescents. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], 2024.
- CAICEDO, E.-Y.; CHARNIGA, K.; RUEDA, A.; DORIGATTI, I.; MENDEZ, Y.; HAMLET, A.; CARRERA, J.-P.; CUCUNUBÁ, Z. M. The epidemiology of Mayaro virus in the Americas: A systematic review and key parameter estimates for outbreak modelling. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. e0009418, 2021.
- CAO, Y.; XU, W.; HUANG, Y.; ZENG, X. Licochalcone B, a chalcone derivative from Glycyrrhiza inflata, as a multifunctional agent for the treatment of Alzheimer's disease. **Natural Product Research**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 736–739, 2020.

CARDOSO ALMEIDA, A. P.; DE MORAES, M. A.; DA SILVA, A. K. F.; OLIVEIRA-SILVA, M.; NAKAMURA-SILVA, R.; DE ALMEIDA, F. M.; PAPPAS JUNIOR, G. J.; PITONDO-SILVA, A.; DE CAMPOS, T. A. Long-term occurrence of multiple antimicrobial drug resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates harboring virulent potential in a tertiary hospital from Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], 2024.

CASSANI, N. M.; SANTOS, I. A.; GROSCHE, V. R.; FERREIRA, G. M.; GUEVARA-VEGA, M.; ROSA, R. B.; PENA, L. J.; NICOLAU-JUNIOR, N.; CINTRA, A. C. O.; MINEO, T. P.; SABINO-SILVA, R.; SAMPAIO, S. V.; JARDIM, A. C. G. Roles of Bothrops jararacussu toxins I and II: Antiviral findings against Zika virus. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 227, p. 630–640, 2023.

ÇEVIK, D.; ERDOGAN, S.; SERTTAS, R.; KAN, Y.; KIRMIZIBEKMEZ, H. Cytotoxic and Antimigratory Activity of Retrochalcones from *Glycyrrhiza echinata* L. on Human Cancer Cells. **Chemistry & Biodiversity**, [s. l.], v. 20, n. 1, 2023.

CHIKUNGUNYA_ÓBITOS_SÉRIE HISTÓRICA_ATUALIZADO_SE52_2023. [s. l.],

DE CURCIO, J. S.; SALEM-IZACC, S. M.; PEREIRA NETO, L. M.; NUNES, E. B.; ANUNCIAÇÃO, C. E.; SILVEIRA-LACERDA, E. de P. Detection of Mayaro virus in *Aedes aegypti* mosquitoes circulating in Goiânia-Goiás-Brazil. **Microbes and Infection**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 104948, 2022.

DENG, N.; QIAO, M.; LI, Y.; LIANG, F.; LI, J.; LIU, Y. Anticancer effects of licochalcones: A review of the mechanisms. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 14, 2023.

DINTZNER, M. R.; MORSE, K. M.; MCCLELLAND, K. M.; COLIGADO, D. M. Investigation of the Montmorillonite clay-catalyzed [1,3] shift reaction of 3-methyl-2-butenyl phenyl ether. **Tetrahedron Letters**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 79–81, 2004.

DONALD, C. L.; BRENNAN, B.; CUMBERWORTH, S. L.; REZELJ, V. V.; CLARK, J. J.; CORDEIRO, M. T.; FREITAS DE OLIVEIRA FRANÇA, R.; PENA, L. J.; WILKIE, G. S.; DA SILVA FILIPE, A.; DAVIS, C.; HUGHES, J.; VARJAK, M.; SELINGER, M.; ZUVANOV, L.; OWSIANKA, A. M.; PATEL, A. H.; MCLAUCHLAN, J.; LINDENBACH, B. D.; FALL, G.; SALL, A. A.; BIEK, R.; REHWINKEL, J.; SCHNETTLER, E.; KOHL, A. Full Genome Sequence and sfRNA Interferon Antagonist Activity of Zika Virus from Recife, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. e0005048, 2016.

D'ORTENZIO, E.; MATHERON, S.; DE LAMBALLERIE, X.; HUBERT, B.; PIORKOWSKI, G.; MAQUART, M.; DESCAMPS, D.; DAMOND, F.; YAZDANPANAH, Y.; LEPARC-GOFFART, I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 374, n. 22, p. 2195–2198, 2016.

DOS SANTOS, I. R.; DA SILVA, I. N. M.; DE OLIVEIRA NETO, J. R.; DE OLIVEIRA, N. R. L.; DE SOUSA, A. R. V.; DE MELO, A. M.; DE PAULA, J. A. M.; DO AMARAL, C. L.;

SILVEIRA-LACERDA, E. de P.; DA CUNHA, L. C.; BAILÃO, E. F. L. C. The presence of antibiotics and multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* reservoir in a low-order stream spring in central Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 997–1007, 2023.

DU, Z.; LIAO, X.; KANG, Q. Licochalcone B, a natural anti-inflammatory agent, inhibits the inflammatory response and oxidative stress of periodontal ligament cells in periodontitis. **Molecular & Cellular Toxicology**, [s. l.], 2024.

DUFFY, M. R.; CHEN, T.-H.; HANCOCK, W. T.; POWERS, A. M.; KOOL, J. L.; LANCIOTTI, R. S.; PRETRICK, M.; MARFEL, M.; HOLZBAUER, S.; DUBRAY, C.; GUILLAUMOT, L.; GRIGGS, A.; BEL, M.; LAMBERT, A. J.; LAVEN, J.; KOSOY, O.; PANELLA, A.; BIGGERSTAFF, B. J.; FISCHER, M.; HAYES, E. B. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 360, n. 24, p. 2536–2543, 2009.

EPIDEMIOLOGICO, B. **Monitoramento das arboviroses e balanço de encerramento do Comitê de Operações de Emergência (COE) Dengue e outras Arboviroses 2024** MINISTÉRIO DA SAÚDE. [S. l.: s. n.], 2023.

FAN, X.; BAI, J.; ZHAO, S.; HU, M.; SUN, Y.; WANG, B.; JI, M.; JIN, J.; WANG, X.; HU, J.; LI, Y. Evaluation of inhibitory effects of flavonoids on breast cancer resistance protein (BCRP): From library screening to biological evaluation to structure-activity relationship. **Toxicology in Vitro**, [s. l.], v. 61, p. 104642, 2019. Disponível em: Acesso em: 16 set. 2024.

FAN, J.; SHEN, Y.; DENG, D. Q.; HE, L. W.; MENG, X. C. Metabolic Mechanism of Glycyrrhiza uralensis Fresh Root under Drought Stress Simulated with Polyethylene Glycol-6000. **Russian Journal of Plant Physiology**, [s. l.], v. 69, n. 7, p. 157, 2022.

FANG, M.; SU, K.; WANG, X.; GUAN, P.; HU, X. Study on molecular mechanisms of destabilizing A β (1–42) protofibrils by licochalcone A and licochalcone B using molecular dynamics simulations. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, [s. l.], v. 122, p. 108500, 2023.

FAROOQ, S.; NGAINI, Z. Recent Synthetic Methodologies for Chalcone Synthesis (2013-2018). **Current Organocatalysis**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 184–192, 2019.

FENG, X.; NIU, J.; SONG, Z.; TAO, A.; ZONG, R.; PEI, W.; GONG, P. Exploring the Mechanism of Antioxidant Action of Bitter Almond Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Techniques. **Journal of Food Quality**, [s. l.], v. 2023, p. 1–10, 2023.

FLYNN, J. L.; CHAN, J. Tuberculosis: latency and reactivation. **Infection and immunity**, [s. l.], v. 69, n. 7, p. 4195–201, 2001.

FROHLICH, E. D. Methyldopa. Mechanisms and treatment 25 years later. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 140, n. 7, p. 954–959, 1980.

FU, Y.; CHEN, J.; LI, Y.-J.; ZHENG, Y.-F.; LI, P. Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids separated from licorice. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 141, n. 2, p. 1063–1071, 2013.

FURUSAWA, J.; FUNAKOSHI-TAGO, M.; MASHINO, T.; TAGO, K.; INOUE, H.; SONODA, Y.; KASAHARA, T. Glycyrrhiza inflata-derived chalcones, Licochalcone A, Licochalcone B and Licochalcone D, inhibit phosphorylation of NF- κ B p65 in LPS signaling pathway. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 499–507, 2009a.

FURUSAWA, J.; FUNAKOSHI-TAGO, M.; MASHINO, T.; TAGO, K.; INOUE, H.; SONODA, Y.; KASAHARA, T. Glycyrrhiza inflata-derived chalcones, Licochalcone A, Licochalcone B and Licochalcone D, inhibit phosphorylation of NF- κ B p65 in LPS signaling pathway. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 499–507, 2009b.

GANJIAN, N.; RIVIERE-CINNAMOND, A. Mayaro virus in Latin America and the Caribbean. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s. l.], v. 44, p. 1, 2020a.

GANJIAN, N.; RIVIERE-CINNAMOND, A. Mayaro virus in Latin America and the Caribbean. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s. l.], v. 44, p. 1, 2020b.

GAO, X.; QIAN, D.; XIE, Z.; HUI, H. Protective role of licochalcone B against ethanol-induced hepatotoxicity through regulation of Erk signaling . **Iran J Basic Med Sci**, Vol. 20, No.2, Feb 2017, [s. l.], v. 20, n. 2, 2017.

GAONKAR, S. L.; VIGNESH, U. N. **Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review**. [S. l.]: Springer Netherlands, 2017.

GARGANTILLA, M.; LOPEZ-FERNANDEZ, J.; CAMARASA, M. J.; PERSOONS, L.; DAELEMANS, D.; PRIEGO, E. M.; PEREZ-PEREZ, M. J. Inhibition of XPO-1 Mediated Nuclear Export through the Michael-Acceptor Character of Chalcones. **Pharmaceuticals (Basel)**, [s. l.], v. 14, n. 11, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34832913>.

GAUR, R.; THAKUR, J. P.; YADAV, D. K.; KAPKOTI, D. S.; VERMA, R. K.; GUPTA, N.; KHAN, F.; SAIKIA, D.; BHAKUNI, R. S. Synthesis, antitubercular activity, and molecular modeling studies of analogues of isoliquiritigenin and liquiritigenin, bioactive components from Glycyrrhiza glabra. **Medicinal Chemistry Research**, [s. l.], v. 24, n. 9, p. 3494–3503, 2015.

GBD 2019 ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 400, n. 10369, p. 2221–2248, 2022.

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2022. . [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>. .

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2024. . [S. l.: s. n.], 2024. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 29 out. 2024.

GÖERTZ, G. P.; ABBO, S. R.; FROS, J. J.; PIJLMAN, G. P. Functional RNA during Zika virus infection. **Virus Research**, [s. l.], v. 254, p. 41–53, 2018.

GÓRNIK, I.; BARTOSZEWSKI, R.; KRÓLICEWSKI, J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. **Phytochemistry Reviews**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 241–272, 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007/s11101-018-9591-z>.

GUO, F.; YANG, X.; HU, C.; LI, W.; HAN, W. Network Pharmacology Combined with Machine Learning to Reveal the Action Mechanism of Licochalcone Intervention in Liver Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 21, p. 15935, 2023.

HAN, J.; WANG, D.; YU, B.; WANG, Yanming; REN, H.; ZHANG, B.; WANG, Yonghua; ZHENG, Q. Cardioprotection against Ischemia/Reperfusion by Licochalcone B in Isolated Rat Hearts. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2014, p. 1–11, 2014.

HARAGUCHI, H.; ISHIKAWA, H.; MIZUTANI, K.; TAMURA, Y.; KINOSHITA, T. Antioxidative and superoxide scavenging activities of retrochalcones in Glycyrrhiza inflata. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 339–347, 1998a.

HARAGUCHI, H.; TANIMOTO, K.; TAMURA, Y.; MIZUTANI, K.; KINOSHITA, T. Mode of antibacterial action of retrochalcones from Glycyrrhiza inflata. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 125–129, 1998b.

HEJAZI, I. I.; BEG, M. A.; IMAM, M. A.; ATHAR, F.; ISLAM, A. Glossary of phytoconstituents: Can these be repurposed against SARS CoV-2? A quick in silico screening of various phytoconstituents from plant Glycyrrhiza glabra with SARS CoV-2 main protease. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 150, p. 112057, 2021. Disponível em: Acesso em: 15 set. 2024.

HONÓRIO, N. A.; CÂMARA, D. C. P.; CALVET, G. A.; BRASIL, P. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 906–908, 2015a.

HONÓRIO, N. A.; CÂMARA, D. C. P.; CALVET, G. A.; BRASIL, P. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 906–908, 2015b.

HORNYKIEWICZ, O. A brief history of levodopa. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 257, n. S2, p. 249–252, 2010.

HOUBEN, R. M. G. J.; DODD, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. **PLOS Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. e1002152, 2016.

HU, Y.; LIANG, P.; WANG, Z.; JIANG, C.; ZENG, Q.; SHEN, C.; WU, Y.; LIU, L.; YI, Y.; ZHU, H.; LIU, Q. Explore the effect of the structure-activity relationship and dose-effect relationship on the antioxidant activity of licorice flavonoids. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1292, p. 136101, 2023.

HU, Y.; LIU, M.; QIN, H.; LIN, H.; AN, X.; SHI, Z.; SONG, L.; YANG, X.; FAN, H.; TONG, Y. Artemether, Artesunate, Arteannuin B, Echinatin, Licochalcone B and Andrographolide Effectively Inhibit SARS-CoV-2 and Related Viruses In Vitro. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, 2021.

HU, D.; ZHANG, N.; ZHOU, Q.; ZHOU, Y.; GONG, C.; ZHANG, Y.; XUE, W. Synthesis and biological activities of novel chalcone derivatives containing pyrazole oxime ethers. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 166, 2023.

HUANG, J.; ZHU, Y.; LI, S.; JIANG, H.; CHEN, N.; XIAO, H.; LIU, J.; LIANG, D.; ZHENG, Q.; TANG, J.; MENG, X. Licochalcone B confers protective effects against LPS-Induced acute lung injury in cells and mice through the Keap1/Nrf2 pathway. **Redox Report**, [s. l.], v. 28, n. 1, 2023.

HWANG, S.-Y.; WI, K.; YOON, G.; LEE, C.-J.; LEE, S.-I.; JUNG, J.; JEONG, H.-W.; KIM, J.-S.; CHOI, C.-H.; NA, C.-S.; SHIM, J.-H.; LEE, M.-H. Licochalcone D Inhibits Skin Epidermal Cells Transformation through the Regulation of AKT Signaling Pathways. **Biomolecules & Therapeutics**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 682–691, 2023a.

HWANG, S.-Y.; WI, K.; YOON, G.; LEE, C.-J.; LEE, S.-I.; JUNG, J.; JEONG, H.-W.; KIM, J.-S.; CHOI, C.-H.; NA, C.-S.; SHIM, J.-H.; LEE, M.-H. Licochalcone D Inhibits Skin Epidermal Cells Transformation through the Regulation of AKT Signaling Pathways. **Biomolecules & Therapeutics**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 682–691, 2023b.

JOHANSSON, M. H. Reversible Michael additions: covalent inhibitors and prodrugs. **Mini Rev Med Chem**, [s. l.], v. 12, n. 13, p. 1330–1344, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22625413>.

KAJIYAMA, K.; DEMIZU, S.; HIRAGA, Y.; KINOSHITA, K.; KOYAMA, K.; TAKAHASHI, K.; TAMURA, Y.; OKADA, K.; KINOSHITA, T. Two prenylated retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 3229–3232, 1992a.

KAJIYAMA, K.; DEMIZU, S.; HIRAGA, Y.; KINOSHITA, K.; KOYAMA, K.; TAKAHASHI, K.; TAMURA, Y.; OKADA, K.; KINOSHITA, T. Two prenylated retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 3229–3232, 1992b. Disponível em: Acesso em: 15 set. 2024.

KANG, T. H.; YOON, G.; KANG, I. A.; OH, H. N.; CHAE, J. Il; SHIM, J. H. Natural Compound Licochalcone B Induced Extrinsic and Intrinsic Apoptosis in Human Skin Melanoma (A375) and Squamous Cell Carcinoma (A431) Cells. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 31, n. 12, p. 1858–1867, 2017.

KIM, S.-J.; JUN, J.-G. First Total Synthesis of Highly Anti-Inflammatory Active Licochalcone D Through Water-Accelerated [3,3]-Sigmatropic Rearrangement. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 54–58, 2013.

KIM, S.-J.; KIM, C. G.; YUN, S.-R.; KIM, J.-K.; JUN, J.-G. Synthesis of licochalcone analogues with increased anti-inflammatory activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 181–185, 2014.

KIMURA, Y.; OKUDA, T.; OKUDA, H. Effects of flavonoids isolated from licorice roots (*Glycyrrhiza inflata* Bat.) On degranulation in human polymorphonuclear neutrophils. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 335–340, 1993.

KINDHAUSER, M. K.; ALLEN, T.; FRANK, V.; SANTHANA, R. S.; DYE, C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the World Health Organization**, [s. l.], v. 94, n. 9, p. 675-686C, 2016.

KRAJKA-KUŹNIAK, V.; BELKA, M.; PAPIERSKA, K. Targeting STAT3 and NF-κB Signaling Pathways in Cancer Prevention and Treatment: The Role of Chalcones. **Cancers**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 1092, 2024.

KUMAR, B. S.; DHAKSHINAMOORTHY, A.; PITCHUMANI, K. K10 montmorillonite clays as environmentally benign catalysts for organic reactions. **Catal. Sci. Technol.**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. 2378–2396, 2014.

KWAK, A.-W.; KIM, W.-K.; LEE, S.-O.; YOON, G.; CHO, S.-S.; KIM, K.-T.; LEE, M.-H.; CHOI, Y. H.; LEE, J.-Y.; PARK, J. W.; SHIM, J.-H. Licochalcone B Induces ROS-Dependent Apoptosis in Oxaliplatin-Resistant Colorectal Cancer Cells via p38/JNK MAPK Signaling. **Antioxidants**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 656, 2023.

LAPORTA, G. Z.; POTTER, A. M.; OLIVEIRA, J. F. A.; BOURKE, B. P.; PECOR, D. B.; LINTON, Y.-M. Global Distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a Climate Change Scenario of Regional Rivalry. **Insects**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 49, 2023.

LI, Q.; FENG, H.; WANG, H.; WANG, Yinghao; MOU, W.; XU, G.; ZHANG, P.; LI, R.; SHI, W.; WANG, Z.; FANG, Z.; REN, L.; WANG, Yan; LIN, L.; HOU, X.; DAI, W.; LI, Z.; WEI, Z.; LIU, T.; WANG, J.; GUO, Y.; LI, P.; ZHAO, X.; ZHAN, X.; XIAO, X.; BAI, Z. Licochalcone B specifically inhibits the NLRP3 inflammasome by disrupting NEK7-NLRP3 interaction. **EMBO reports**, [s. l.], v. 23, n. 2, 2022.

LI, Yuyun; LI, S.; SHOU, Z.; LI, Yibin; LI, A.; LIU, W.; ZHANG, X.; ZHOU, C.; XU, D.; LI, L. Integration of network pharmacology with experimental validation to reveal the mechanism of action of Longdan Xiegan Decoction against HSV2 infection and determine its effective components. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 325, p. 117861, 2024.

LI, H.; ZHANG, Y.; DAI, G.; ZHAXI, C.; WANG, Y.; WANG, S. Identification and quantification of compounds with Angiotensin-converting enzyme inhibitory activity in licorice by UPLC-MS. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 429, p. 136962, 2023.

LIN, Hang; SU, M.; WEN, C.; TANG, Y.; LI, H.; WU, Y.; GE, R.; LI, X.; LIN, Han. Chalcones from plants cause toxicity by inhibiting human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2: 3D-quantitative structure-activity relationship (3D-QSAR) and in silico docking analysis. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 184, p. 114415, 2024.

LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today: Technologies**, [s. l.], v. 1, n. 4, p. 337–341, 2004.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings 1PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in Advanced Drug Delivery Reviews 23 (1997) 3–25. 1. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 46, n. 1–3, p. 3–26, 2001.

LIU, Y.; HONG, Z.; QIAN, J.; WANG, Y.; WANG, S. Protective effect of Jie-Geng-Tang against Staphylococcus aureus induced acute lung injury in mice and discovery of its effective constituents. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 243, p. 112076, 2019.

LIU, Z.-J.; ZHONG, J.; ZHANG, M.; CHEN, Z.-H.; WANG, J.-Y.; CHEN, H.-Y.; WANG, X.-Q.; ZHANG, B. The Alexipharmic Mechanisms of Five Licorice Ingredients Involved in CYP450 and Nrf2 Pathways in Paraquat-Induced Mice Acute Lung Injury. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2019, p. 1–20, 2019.

LUO, W.; SONG, Z.; XU, G.; WANG, H.; MU, W.; WEN, J.; ZHANG, P.; QIN, S.; XIAO, X.; BAI, Z. LicochalconeB inhibits cGAS-STING signaling pathway and prevents autoimmunity diseases. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 128, p. 111550, 2024.

MAHARAJAN, N.; GANESAN, C. D.; MOON, C.; JANG, C.-H.; OH, W.-K.; CHO, G.-W. Licochalcone D Ameliorates Oxidative Stress-Induced Senescence via AMPK Activation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 14, p. 7324, 2021.

MARIA PIA, G. D.; SARA, F.; MARIO, F.; LORENZA, S. Biological Effects of Licochalcones. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 19, n. 8, p. 647–656, 2018a.

MARIA PIA, G. D.; SARA, F.; MARIO, F.; LORENZA, S. Biological Effects of Licochalcones. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 19, n. 8, p. 647–656, 2018b.

MEAD, P. S.; DUGGAL, N. K.; HOOK, S. A.; DELOREY, M.; FISCHER, M.; OLZENAK MCGUIRE, D.; BECKSTED, H.; MAX, R. J.; ANISHCHENKO, M.; SCHWARTZ, A. M.; TZENG, W.-P.; NELSON, C. A.; MCDONALD, E. M.; BROOKS, J. T.; BRAULT, A. C.; HINCKLEY, A. F. Zika Virus Shedding in Semen of Symptomatic Infected Men. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 378, n. 15, p. 1377–1385, 2018.

MENEZES-NETO, A.; CASTILHO, M. da C.; CALVET, G. A.; KARA, E. O.; BÔTTO-MENEZES, C. H. A.; LACERDA, M. V. G.; PEREIRA, G. F. M.; GIOZZA, S. P.; BERMUDEZ, X. P. D.; LIMA, N. S.; MODJARRAD, K.; BROUTET, N.; DE FILIPPIS, A. M. B.; FRANCA, R. F. O. Zika virus RNA excretion in sweat with concomitant detection in other body fluid specimens. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 115, 2020.

MENZIES, N. A.; WOLF, E.; CONNORS, D.; BELLEROSE, M.; SBARRA, A. N.; COHEN, T.; HILL, A. N.; YAESOUBI, R.; GALER, K.; WHITE, P. J.; ABUBAKAR, I.; SALOMON, J. A. Progression from latent infection to active disease in dynamic tuberculosis transmission models: a systematic review of the validity of modelling assumptions. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. e228–e238, 2018.

MEYER, H. J.; NORRIS, D. M. Vanillin and Syringaldehyde as Attractants for *Scolytus multistriatus* (Coleoptera: Scolytidae)1. **Annals of the Entomological Society of America**, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 858–859, 1967.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Painel de Monitoramento das Arboviroses**. [S. l.: s. n.], 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>. Acesso em: 28 out. 2024.

MITRA, K.; GHANTA, P.; ACHARYA, S.; CHAKRAPANI, G.; RAMAIAH, B.; DOBLE, M. Dual inhibitors of SARS-CoV-2 proteases: pharmacophore and molecular dynamics based drug repositioning and phytochemical leads. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, [s. l.], v. 39, n. 16, p. 6324–6337, 2021.

MITTAL, A.; KAKKAR, R. A theoretical assessment of the structural and electronic features of some retrochalcones. **International Journal of Quantum Chemistry**, [s. l.], v. 121, n. 24, 2021a.

MITTAL, A.; KAKKAR, R. The antioxidant potential of retrochalcones isolated from liquorice root: A comparative DFT study. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 192, p. 112964, 2021b.

MURRAY, K. O.; GORCHAKOV, R.; CARLSON, A. R.; BERRY, R.; LAI, L.; NATRAJAN, M.; GARCIA, M. N.; CORREA, A.; PATEL, S. M.; AAGAARD, K.; MULLIGAN, M. J. Prolonged Detection of Zika Virus in Vaginal Secretions and Whole Blood. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 99–101, 2017.

MURRAY, C. J. L.; IKUTA, K. S.; SHARARA, F.; SWETSCHINSKI, L.; ROBLES AGUILAR, G.; GRAY, A.; HAN, C.; BISIGNANO, C.; RAO, P.; WOOL, E.; JOHNSON, S. C.; BROWNE, A. J.; CHIPETA, M. G.; FELL, F.; HACKETT, S.; HAINES-WOODHOUSE, G.; KASHEF HAMADANI, B. H.; KUMARAN, E. A. P.; MCMANIGAL, B.; ACHALAPONG, S.; AGARWAL, R.; AKECH, S.; ALBERTSON, S.; AMUASI, J.; ANDREWS, J.; ARAVKIN, A.; ASHLEY, E.; BABIN, F.-X.; BAILEY, F.; BAKER, S.; BASNYAT, B.; BEKKER, A.; BENDER, R.; BERKLEY, J. A.; BETHOU, A.; BIELICKI, J.; BOONKASIDECHA, S.; BUKOSIA, J.; CARVALHEIRO, C.; CASTAÑEDA-ORJUELA, C.; CHANSAMOUTH, V.; CHAURASIA, S.; CHIURCHIÙ, S.; CHOWDHURY, F.; CLOTAIRE DONATIEN, R.; COOK, A. J.; COOPER, B.; CRESSEY, T. R.; CRIOLLO-MORA, E.; CUNNINGHAM, M.; DARBOE, S.; DAY, N. P. J.; DE LUCA, M.; DOKOVA, K.; DRAMOWSKI, A.; DUNACHIE, S. J.; DUONG BICH, T.; ECKMANN, T.; EIBACH, D.; EMAMI, A.; FEASEY, N.; FISHER-PEARSON, N.; FORREST, K.; GARCIA, C.; GARRETT, D.; GASTMEIER, P.; GIREF, A. Z.; GREER, R. C.; GUPTA, V.; HALLER, S.; HASELBECK, A.; HAY, S. I.; HOLM, M.; HOPKINS, S.; HSIA, Y.; IREGBU, K. C.; JACOBS, J.; JAROVSKY, D.; JAVANMARDI, F.; JENNEY, A. W. J.; KHORANA, M.; KHUSUWAN, S.; KISSOON, N.; KOBEISSI, E.; KOSTYANOV, T.; KRAPP, F.; KRUMKAMP, R.; KUMAR, A.; KYU, H. H.; LIM, C.; LIM, K.; LIMMATHUROTSAKUL, D.; LOFTUS, M. J.; LUNN, M.; MA, J.; MANOHARAN, A.; MARKS, F.; MAY, J.; MAYXAY, M.; MTURI, N.; MUNERA-HUERTAS, T.; MUSICHA, P.; MUSILA, L. A.; MUSSI-PINHATA, M. M.; NAIDU, R. N.; NAKAMURA, T.; NANAVATI, R.; NANGIA, S.; NEWTON, P.; NGOUN, C.; NOVOTNEY, A.; NWAKANMA, D.; OBIERO, C. W.; OCHOA, T. J.; OLIVAS-MARTINEZ, A.; OLLIARO, P.; OOKO, E.; ORTIZ-BRIZUELA, E.; OUNCHANUM, P.; PAK, G. D.; PAREDES, J. L.; PELEG, A. Y.; PERRONE, C.; PHE, T.; PHOMMASONE, K.; PLAKKAL, N.; PONCE-DE-LEON, A.; RAAD, M.; RAMDIN, T.; RATTANAVONG, S.; RIDDELL, A.; ROBERTS, T.; ROBOTHAM, J. V.; ROCA, A.; ROSENTHAL, V. D.; RUDD, K. E.; RUSSELL, N.; SADER, H. S.; SAENGCHAN, W.; SCHNALL, J.; SCOTT, J. A. G.; SEEKAEW, S.; SHARLAND, M.; SHIVAMALLAPPA, M.; SIFUENTES-OSORNIO, J.; SIMPSON, A. J.; STEENKESTE, N.; STEWARDSON, A. J.; STOEVA, T.; TASAK, N.; THAIPRAKONG, A.; THWAITES, G.; TIGOI, C.; TURNER, C.; TURNER, P.; VAN DOORN, H. R.; VELAPHI, S.; VONGPRADITH, A.; VONGSOUVATH, M.; VU, H.; WALSH, T.; WALSON, J. L.; WANER, S.; WANGRANGSIMAKUL, T.; WANNAPINIJ, P.; WOZNIAK, T.; YOUNG SHARMA, T. E. M. W.; YU, K. C.; ZHENG, P.; SARTORIUS, B.; LOPEZ, A. D.; STERGACHIS, A.; MOORE, C.; DOLECEK, C.; NAGHAVI, M. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022.

NAKAGAWA, Y.; SAWAKI, Y.; MIYANISHI, W.; SHIMOMURA, S.; SHIBATA, T.; OJIKI, M. Relationship among structure, cytotoxicity, and Michael acceptor reactivity of quinocidin. **Bioorganic & medicinal chemistry**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 115308, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31956051>.

NAKAGAWA, T.; YOKOZAWA, T.; KIM, Y. A.; KANG, K. S.; TANAKA, T. Activity of Wen-Pi-Tang, and Purified Constituents of Rhei Rhizoma and Glycyrrhizae Radix against Glucose-Mediated Protein Damage. **The American Journal of Chinese Medicine**, [s. l.], v. 33, n. 05, p. 817–829, 2005.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.

NUNES, J.; PIMENTA, D. N. A EPIDEMIA DE ZIKA E OS LIMITES DA SAÚDE GLOBAL. **Lua Nova: Revista de Cultura e Política**, [s. l.], n. 98, p. 21–46, 2016.

OH, H.-N.; LEE, M.-H.; KIM, E.; KWAK, A.-W.; YOON, G.; CHO, S.-S.; LIU, K.; CHAE, J.-I.; SHIM, J.-H. Licochalcone D Induces ROS-Dependent Apoptosis in Gefitinib-Sensitive or Resistant Lung Cancer Cells by Targeting EGFR and MET. **Biomolecules**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 297, 2020.

OH, H. N.; LEE, M. H.; KIM, E.; YOON, G.; CHAE, J. Il; SHIM, J. H. Licochalcone B inhibits growth and induces apoptosis of human non-small-cell lung cancer cells by dual targeting of EGFR and MET. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 63, p. 153014, 2019. Disponível em: Acesso em: 16 set. 2024.

OH, H.; YOON, G.; SHIN, J. C.; PARK, S. M.; CHO, S. S.; CHO, J. H.; LEE, M. H.; LIU, K.; CHO, Y. S.; CHAE, J. Il; SHIM, J. H. Licochalcone B induces apoptosis of human oral squamous cell carcinoma through the extrinsic- and intrinsic-signaling pathways. **International Journal of Oncology**, [s. l.], v. 48, n. 4, p. 1749–1757, 2016.

OLATUNDE, A.; MOHAMMED, A.; IBRAHIM, M. A.; TAJUDDEEN, N.; SHUAIBU, M. N. Vanillin: A food additive with multiple biological activities. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, [s. l.], v. 5, p. 100055, 2022.

OLIVEIRA, D. M. de; SANTOS, I. de A.; MARTINS, D. O. S.; GONÇALVES, Y. G.; CARDOSO-SOUSA, L.; SABINO-SILVA, R.; VON POELHSITZ, G.; FRANCA, E. de F.; NICOLAU-JUNIOR, N.; PACCA, C. C.; MERITS, A.; HARRIS, M.; JARDIM, A. C. G. Organometallic Complex Strongly Impairs Chikungunya Virus Entry to the Host Cells. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 11, 2020.

OLIVEIRA-SILVA, M.; GOULART, R. S.; MORAES, M. A.; NAKAMURA-SILVA, R.; FUJIMOTO, R. Y.; SOUSA, R. C.; KOBAYASHI, R. K. T.; MEDEIROS, L. P.; NAKAZATO, G.; PITONDO-SILVA, A. Multidrug-resistant *Escherichia coli* strains isolated from swine manure biofertilizer in Brazil. **Environmental Monitoring and Assessment**, [s. l.], v. 196, n. 6, p. 534, 2024.

POWERS, A. M.; AGUILAR, P. V.; CHANDLER, L. J.; BRAULT, A. C.; MEAKINS, T. A.; WATTS, D.; RUSSELL, K. L.; OLSON, J.; VASCONCELOS, P. F. C.; DA ROSA, A. T.; WEAVER, S. C.; TESH, R. B. GENETIC RELATIONSHIPS AMONG MAYARO AND UNA VIRUSES SUGGEST DISTINCT PATTERNS OF TRANSMISSION. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 75, n. 3, p. 461–469, 2006.

QU, L.; WU, J.; TANG, Y.; YUN, X.; LO, H. H.; YU, L.; LI, W.; WU, A.; LAW, B. Y. K. Licochalcone B, a Natural Autophagic Agent for Alleviating Oxidative Stress-Induced Cell Death in Neuronal Cells and Caenorhabditis elegans Models. **Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 1052, 2022.

RAZAVIAMRI, S.; WANG, K.; LIU, B.; LEE, B. P. Catechol-Based Antimicrobial Polymers. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 559, 2021.

RIBEIRO, A. C. da S.; CARVALHO, C. A. M. de; CASSEB, S. M. M.; RODRIGUES, S. G.; VASCONCELOS, P. F. da C.; CARVALHO, V. L. Infection profiles of Mayaro virus and Chikungunya virus in mammalian and mosquito cell lineages. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [s. l.], v. 9, n. 4, 2018.

RÜCKERT, C.; WEGER-LUCARELLI, J.; GARCIA-LUNA, S. M.; YOUNG, M. C.; BYAS, A. D.; MURRIETA, R. A.; FAUVER, J. R.; EBEL, G. D. Impact of simultaneous exposure to arboviruses on infection and transmission by Aedes aegypti mosquitoes. **Nature Communications**, [s. l.], v. 8, 2017.

SABA VILLARROEL, P. M.; HAMEL, R.; GUMPANGSETH, N.; YAINOY, S.; KOOMHIN, P.; MISSÉ, D.; WICHIT, S. Global seroprevalence of Zika virus in asymptomatic individuals: A systematic review. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. e0011842, 2024.

SADEK, K.; ABOUZED, T.; NASR, S.; SHOUKRY, M. Licochalcone b ameliorates liver cancer via targeting of apoptotic genes, dna repair systems, and cell cycle control. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 372–386, 2020.

SAITOH, T.; SHIBATA, S. New type chalcones from licorice root. **Tetrahedron Letters**, [s. l.], v. 16, p. 4461–4462, 1975. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:95710972>.

SANTOS, F. M.; DIAS, R. S.; DE SOUZA FERNANDES, L.; DA SILVA, C. C.; DE PAULA, S. O. Mayaro Virus Infection: Clinical Features and Global Threat. **Current Treatment Options in Infectious Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 387–397, 2020.

SANTOS, I. A.; SHIMIZU, J. F.; DE OLIVEIRA, D. M.; MARTINS, D. O. S.; CARDOSO-SOUSA, L.; CINTRA, A. C. O.; AQUINO, V. H.; SAMPAIO, S. V.; NICOLAU-JUNIOR, N.; SABINO-SILVA, R.; MERITS, A.; HARRIS, M.; JARDIM, A. C. G. Chikungunya virus entry is strongly inhibited by phospholipase A2 isolated from the venom of Crotalus durissus terrificus. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 8717, 2021.

SCHWEIGERT, N.; ZEHNDER, A. J. B.; EGGEN, R. I. L. Chemical properties of catechols and their molecular modes of toxic action in cells, from microorganisms to mammals. **Environmental Microbiology**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 81–91, 2001.

SEO, J.; CHOI, H. W.; OH, H.; LEE, M.; KIM, E.; YOON, G.; CHO, S.; PARK, S.; CHO, Y. S.; CHAE, J.; SHIM, J. Licochalcone D directly targets JAK2 to induced apoptosis in human oral

squamous cell carcinoma. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 234, n. 2, p. 1780–1793, 2019.

SEO, J.-H.; JANG, S. W.; JEON, Y.-J.; EUN, S. Y.; HONG, Y. J.; DO, J. T.; CHAE, J.; CHOI, H. W. Acceleration of Mesenchymal-to-Epithelial Transition (MET) during Direct Reprogramming Using Natural Compounds. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, [s. l.], v. 32, n. 10, p. 1245–1252, 2022.

SI, L.; YAN, X.; HAO, W.; MA, X.; REN, H.; REN, B.; LI, D.; DONG, Z.; ZHENG, Q. Licochalcone $\frac{1}{2}$ D induces apoptosis and inhibits migration and invasion in human melanoma A375 cells. **Oncology Reports**, [s. l.], 2018.

SILVERBERG, A. B.; SHAH, S. D.; HAYMOND, M. W.; CRYER, P. E. Norepinephrine: hormone and neurotransmitter in man. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 234, n. 3, p. E252, 1978.

SONG, M.; YOON, G.; CHOI, J. S.; KIM, E.; LIU, X.; OH, H. N.; CHAE, J. Il; LEE, M. H.; SHIM, J. H. Janus kinase 2 inhibition by Licochalcone B suppresses esophageal squamous cell carcinoma growth. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 2032–2043, 2020.

SOUZA, A. R. V.; DE PINA, S. E. C. M.; COSTA, N. S.; NEVES, F. P. G.; MERQUIOR, V. L. C.; PERALTA, J. M.; PINTO, T. C. A.; TEIXEIRA, L. M. Description of optochin-resistant *Streptococcus pneumoniae* due to an uncommon mutation in the *atpA* gene and comparison with previously identified *atpC* mutants from Brazil. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 7936, 2021.

TANIFUJI, S.; AIZU-YOKOTA, E.; FUNAKOSHI-TAGO, M.; SONODA, Y.; INOUE, H.; KASAHARA, T. Licochalcones suppress degranulation by decreasing the intracellular Ca^{2+} level and tyrosine phosphorylation of ERK in RBL-2H3 cells. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 769–776, 2010.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. da S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 326–337, 2006.

WAHAB, S.; ANNADURAI, S.; ABULLAIS, S. S.; DAS, G.; AHMAD, W.; AHMAD, M. F.; KANDASAMY, G.; VASUDEVAN, R.; ALI, M. S.; AMIR, M. *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A Comprehensive Review on Its Phytochemistry, Biological Activities, Clinical Evidence and Toxicology. **Plants**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 2751, 2021.

WANG, S.; DONG, G.; SHENG, C. Structural simplification: an efficient strategy in lead optimization. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 880–901, 2019a.

WANG, S.; DONG, G.; SHENG, C. Structural Simplification of Natural Products. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 119, n. 6, p. 4180–4220, 2019b.

WANG, D.; LIANG, J.; ZHANG, J.; WANG, Y.; CHAI, X. **Natural Chalcones in Chinese Materia Medica: Licorice**. [S. l.]: Hindawi Limited, 2020.

WANG, J.; LIAO, A. M.; THAKUR, K.; ZHANG, J. G.; HUANG, J. H.; WEI, Z. J. Licochalcone B Extracted from Glycyrrhiza uralensis Fisch Induces Apoptotic Effects in Human Hepatoma Cell HepG2. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 67, n. 12, p. 3341–3353, 2019.

WANG, Z.; LIU, Z.; CAO, Y.; PAUDEL, S.; YOON, G.; CHEON, S. H. Short and Efficient Synthesis of Licochalcone B and D Through Acid-Mediated Claisen-Schmidt Condensation. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, [s. l.], v. 34, n. 12, p. 3906–3908, 2013. Disponível em: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=JCGMCS&py=2013&vnc=v34n12&sp=3906>.

WANG, X. X.; LIU, G. Y.; YANG, Y. F.; WU, X. W.; XU, W.; YANG, X. W. Intestinal Absorption of Triterpenoids and Flavonoids from Glycyrrhizae radix et rhizoma in the Human Caco-2 Monolayer Cell Model. **Molecules**, [s. l.], v. 22, n. 10, 2017.

WANG, Z.-F.; LIU, J.; YANG, Y.-A.; ZHU, H.-L. A Review: The Anti-inflammatory, Anticancer and Antibacterial Properties of Four Kinds of Licorice Flavonoids Isolated from Licorice. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. 1997–2011, 2018.

WANG, J.; WANG, C. yan. Integrated miRNA and mRNA omics reveal the anti-cancerous mechanism of Licochalcone B on Human Hepatoma Cell HepG2. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 150, 2021.

WANG, M.; WANG, L.; LENG, P.; GUO, J.; ZHOU, H. Drugs targeting structural and nonstructural proteins of the chikungunya virus: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 262, p. 129949, 2024.

WEI, L. L. L.; TOM, R.; KIM, Y. C. Mayaro Virus: An Emerging Alphavirus in the Americas. **Viruses**, [s. l.], v. 16, n. 8, p. 1297, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO traditional medicine strategy. 2014-2023**. [S. l.: s. n.], [s. d.]. [s. d.].

WU, J.; FU, Y.-S.; LIN, K.; HUANG, X.; CHEN, Y.; LAI, D.; KANG, N.; HUANG, L.; WENG, C.-F. A narrative review: The pharmaceutical evolution of phenolic syringaldehyde. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 153, p. 113339, 2022.

WU, S.-C.; YANG, Z.-Q.; LIU, F.; PENG, W.-J.; QU, S.-Q.; LI, Q.; SONG, X.-B.; ZHU, K.; SHEN, J.-Z. Antibacterial Effect and Mode of Action of Flavonoids From Licorice Against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 10, 2019.

XU, F.; HOU, T.; SHEN, A.; JIN, H.; XIAO, Y.; YU, W.; LI, X.; WANG, J.; LIU, Y.; LIANG, X. Mechanism deconvolution of Qing Fei Pai Du decoction for treatment of Coronavirus Disease

2019 (COVID-19) by label-free integrative pharmacology assays. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 280, p. 114488, 2021.

XU, H.; LI, Shufen; LIU, J.; CHENG, J.; KANG, L.; LI, W.; ZHONG, Y.; WEI, C.; FU, L.; QI, J.; ZHANG, Y.; YOU, M.; ZHOU, Zhenxing; ZHANG, C.; SU, H.; YAO, S.; ZHOU, Zhaoyin; SHI, Yulong; DENG, R.; LV, Q.; LI, F.; QI, F.; CHEN, J.; ZHANG, S.; MA, X.; XU, Z.; LI, Shao; XU, Y.; PENG, K.; SHI, Yi; JIANG, H.; GAO, G. F.; HUANG, L. Bioactive compounds from Huashi Baidu decoction possess both antiviral and anti-inflammatory effects against COVID-19. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 120, n. 18, 2023.

YAEGHOBI, M.; FRIMAYANTI, N.; CHEE, C. F.; IKRAM, K. K.; NAJJAR, B. O.; ZAIN, S. M.; ABDULLAH, Z.; WAHAB, H. A.; RAHMAN, N. Abd. QSAR, in silico docking and in vitro evaluation of chalcone derivatives as potential inhibitors for H1N1 virus neuraminidase. **Medicinal Chemistry Research**, [s. l.], v. 25, n. 10, p. 2133–2142, 2016.

YANG, D.-P.; JI, H.-F.; TANG, G.-Y.; REN, W.; ZHANG, H.-Y. How Many Drugs Are Catecholics. **Molecules**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 878–884, 2007.

YANG, F.; JIANG, X. lan; TARIQ, A.; SADIA, S.; AHMED, Z.; SARDANS, J.; ALEEM, M.; ULLAH, R.; BUSSMANN, R. W. **Potential medicinal plants involved in inhibiting 3CLpro activity: A practical alternate approach to combating COVID-19**. [S. l.]: Elsevier (Singapore) Pte Ltd, 2022.

YANG, R.; WANG, L.; YUAN, B.; LIU, Y. The Pharmacological Activities of Licorice. **Planta Medica**, [s. l.], v. 81, n. 18, p. 1654–1669, 2015.

YE, L.; SU, M.; QIAO, X.; WANG, S.; ZHENG, K.; ZHU, Y.; LI, H.; WANG, Y.; GE, R. Chalcone derivatives from licorice inhibit human and rat gonadal 3 β -hydroxysteroid dehydrogenases as therapeutic uses. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 317, p. 116690, 2023.

YU, L.; MA, J.; HAN, J.; WANG, B.; CHEN, X.; GAO, C.; LI, D.; ZHENG, Q. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Licochalcone B Arrests Cell Cycle Progression and Induces Apoptosis in Human Breast Cancer MCF-7 Cells. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, [s. l.], v. 11, p. 444–452, 2016.

YUAN, X.; LI, T.; XIAO, E.; ZHAO, H.; LI, Y.; FU, S.; GAN, L.; WANG, Zhenhua; ZHENG, Q.; WANG, Zhiping. Licochalcone B inhibits growth of bladder cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 65, p. 242–251, 2014a.

YUAN, X.; LI, T.; XIAO, E.; ZHAO, H.; LI, Y.; FU, S.; GAN, L.; WANG, Zhenhua; ZHENG, Q.; WANG, Zhiping. Licochalcone B inhibits growth of bladder cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 65, p. 242–251, 2014b. Disponível em: Acesso em: 17 set. 2024.

YUAN, X.; NIU, H.; WANG, P.; LU, J.; ZHAO, H.; LIU, S.; ZHENG, Q.; LI, C. Cardioprotective Effect of Licochalcone D against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Langendorff-Perfused Rat Hearts. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. e0128375, 2015a.

YUAN, X.; NIU, H.; WANG, P.; LU, J.; ZHAO, H.; LIU, S.; ZHENG, Q.; LI, C. Cardioprotective Effect of Licochalcone D against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Langendorff-Perfused Rat Hearts. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. e0128375, 2015b.

ZENG, F.; WENG, Z.; ZHENG, H.; XU, M.; LIANG, X.; DUAN, J. Preparation and characterization of active oxidized starch films containing licorice residue extracts and its potential against methicillin-resistant *S. aureus*. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 187, p. 858–866, 2021.

ZHANG, Y. yun; FENG, P. pan; WANG, H. fei; ZHANG, H.; LIANG, T.; HAO, X. shan; WANG, F. ze; FEI, H. rong. Licochalcone B induces DNA damage, cell cycle arrest, apoptosis, and enhances TRAIL sensitivity in hepatocellular carcinoma cells. **Chemico-Biological Interactions**, [s. l.], v. 365, p. 110076, 2022. Disponível em: Acesso em: 17 set. 2024.

ZHANG, F.; LIU, W.; HUANG, J.; CHEN, Q.; WANG, D.; ZOU, L.; ZHAO, Y.; ZHANG, W.; XU, J.; CHEN, H.; GE, G. Inhibition of drug-metabolizing enzymes by Jingyin granules: implications of herb–drug interactions in antiviral therapy. **Acta Pharmacologica Sinica**, [s. l.], v. 43, n. 4, p. 1072–1081, 2022.

ZHANG, M.; LIU, L.; ZHAO, Y.; CAO, Y.; ZHU, Y.; HAN, L.; YANG, Q.; WANG, Yu; WANG, C.; ZHANG, H.; WANG, Yuefei; ZHANG, J. Discovery and evaluation of active compounds from Xuanfei Baidu formula against COVID-19 via SARS-CoV-2 Mpro. **Chinese Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 94, 2023.

ZHAO, H.; YUAN, X.; JIANG, J.; WANG, P.; SUN, X.; WANG, D.; ZHENG, Q. Antimetastatic Effects of Licochalcone B on Human Bladder Carcinoma T24 by Inhibition of Matrix Metalloproteinases-9 and NF- κ B Activity. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, [s. l.], v. 115, n. 6, p. 527–533, 2014.

ZHAO, Q.; ZHANG, X.; LONG, S.; WANG, S.; YU, H.; ZHOU, Y.; LI, Y.; XUE, L.; HU, Y.; YIN, S. Licochalcone Mediates the Pain Relief by Targeting the Voltage-Gated Sodium Channel. **Molecular Pharmacology**, [s. l.], v. 104, n. 4, p. 133–143, 2023.

ZHOU, B.; WANG, H.; ZHANG, B.; ZHANG, L. Licochalcone B attenuates neuronal injury through anti-oxidant effect and enhancement of Nrf2 pathway in MCAO rat model of stroke. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 100, p. 108073, 2021.

ZHUANG, C.; ZHANG, Wen; SHENG, C.; ZHANG, Wannian; XING, C.; MIAO, Z. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical reviews**, [s. l.], v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 2017a. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488435>.

ZHUANG, C.; ZHANG, Wen; SHENG, C.; ZHANG, Wannian; XING, C.; MIAO, Z. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 2017b.

APÊNDICE

Espectros de RMN de ^1H (600 MHz)

Figura 10: Espectro de RMN de ^1H da LCB (2) em DMSO-d_6

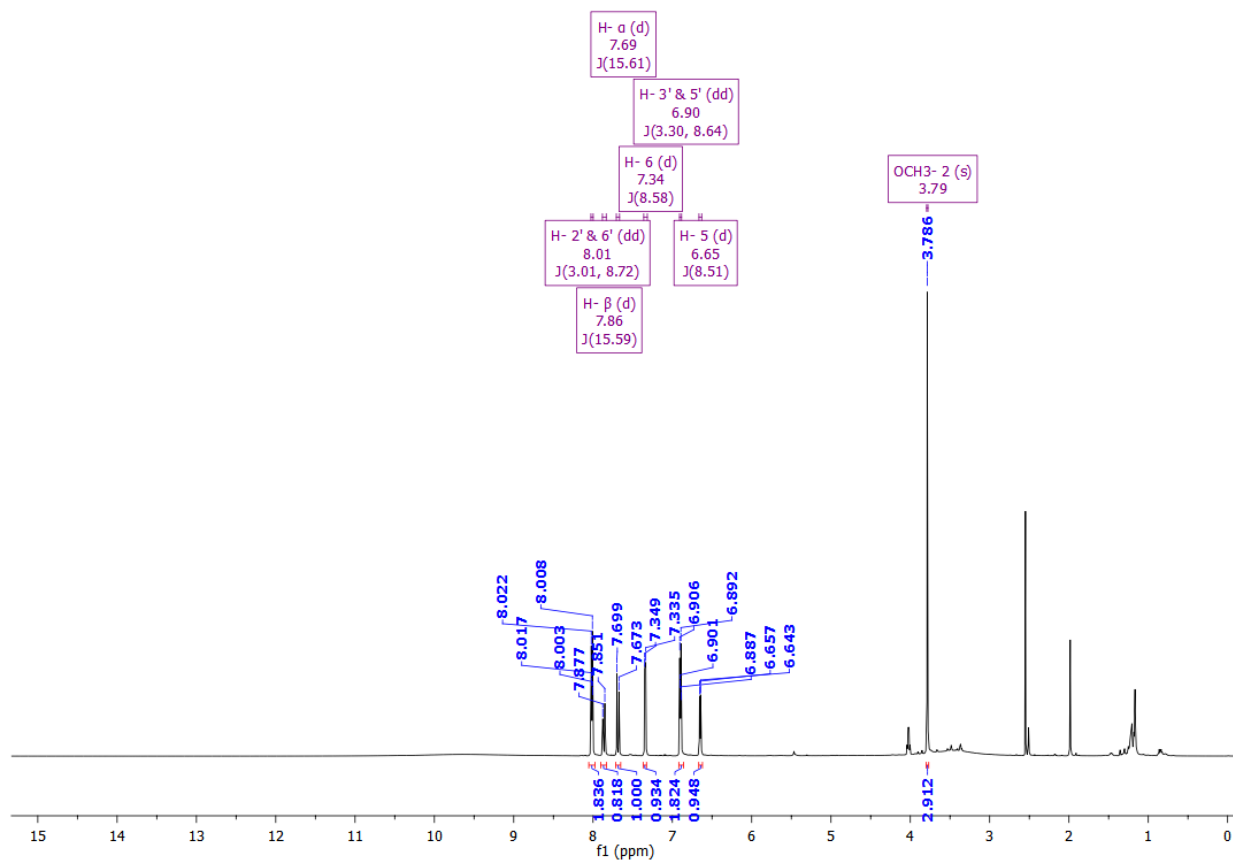


Figura 11: Ampliação do espectro de RMN ^1H da LCB (2)

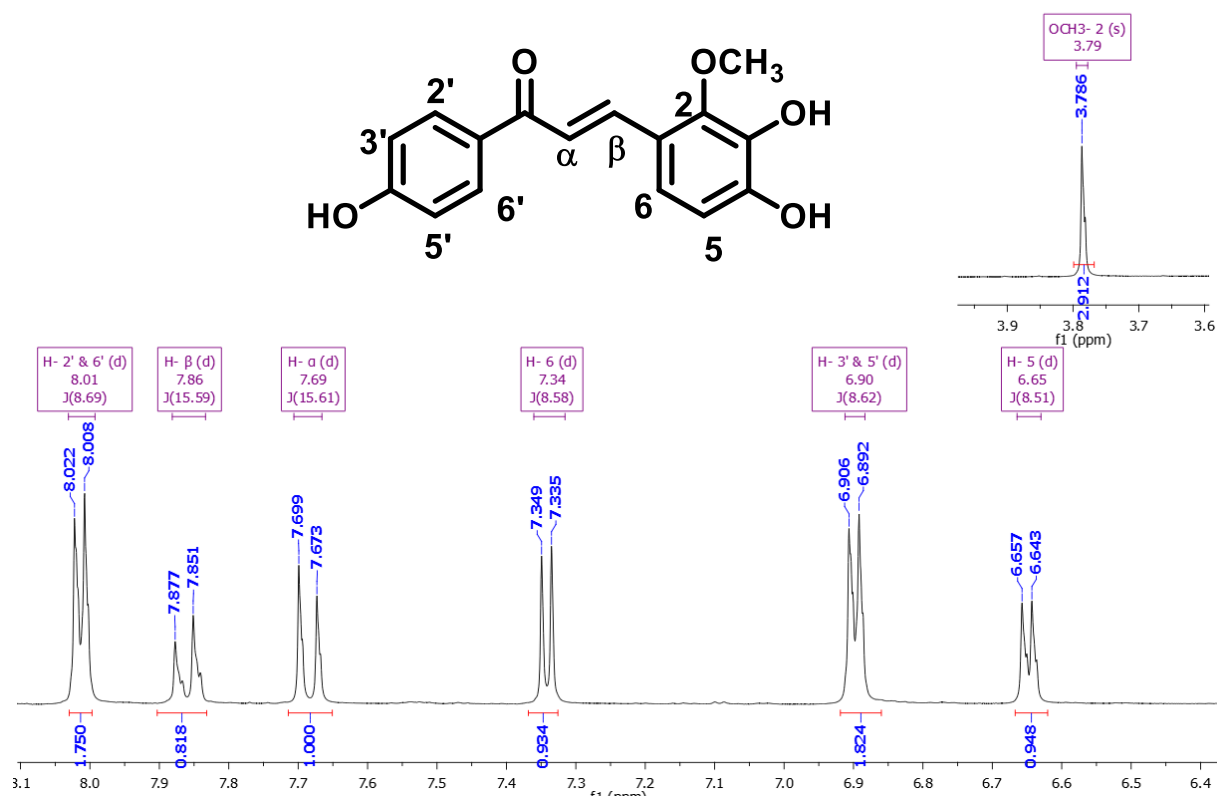


Figura 12: Espectro de RMN ^1H da chalcona 7 em DMSO-d_6

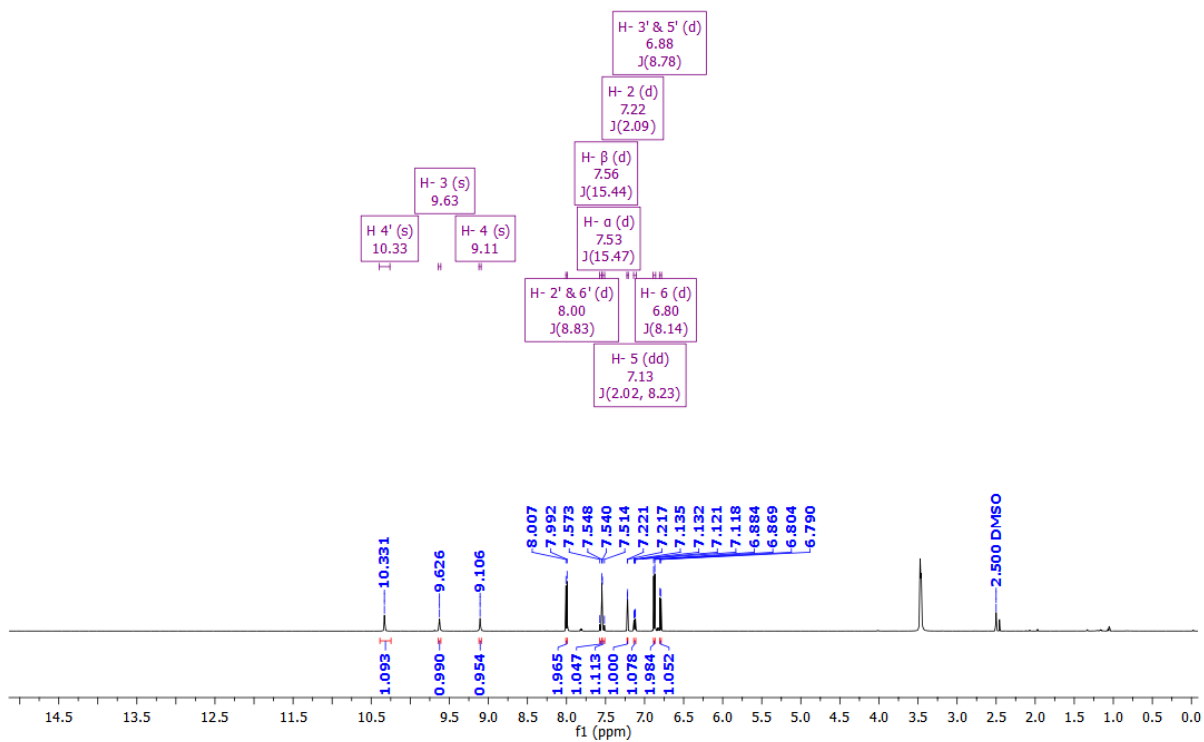


Figura 13: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 7

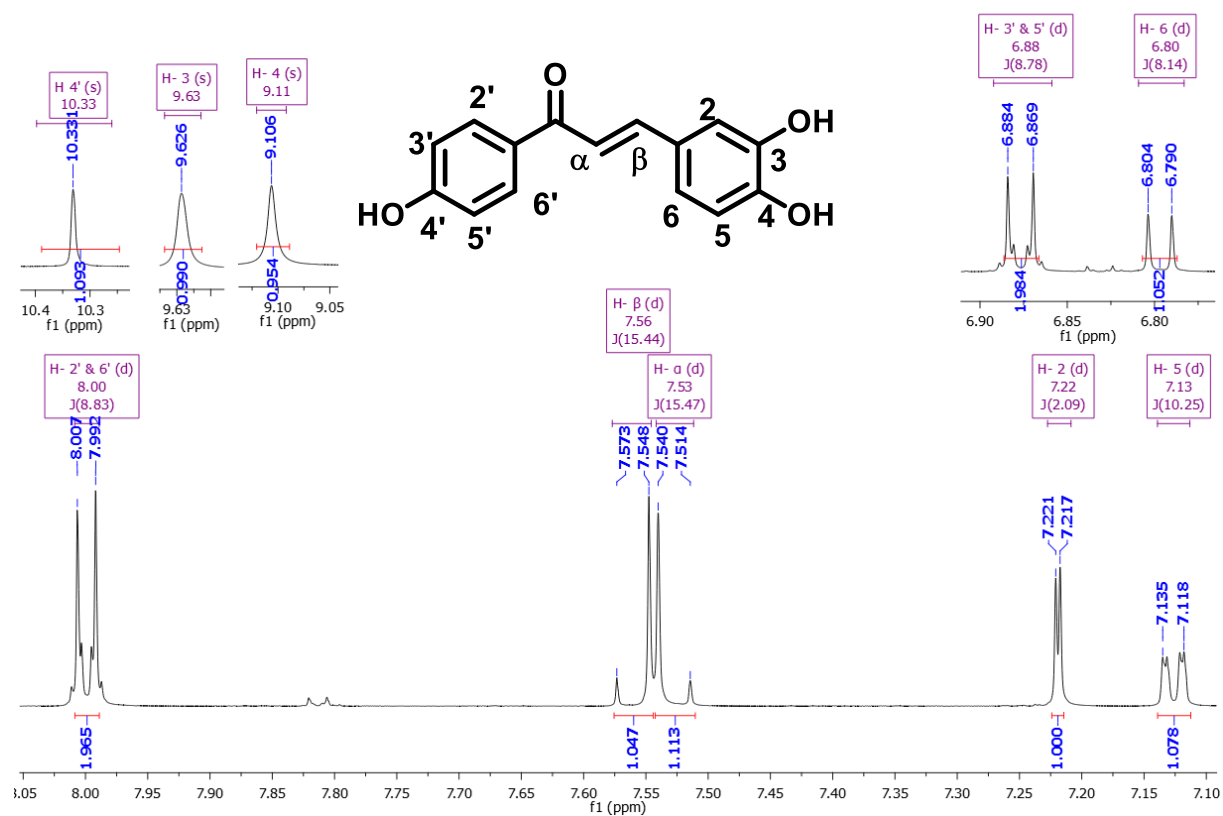


Figura 14: Espectro de RMN ^1H chalcona 8 em DMSO- d_6

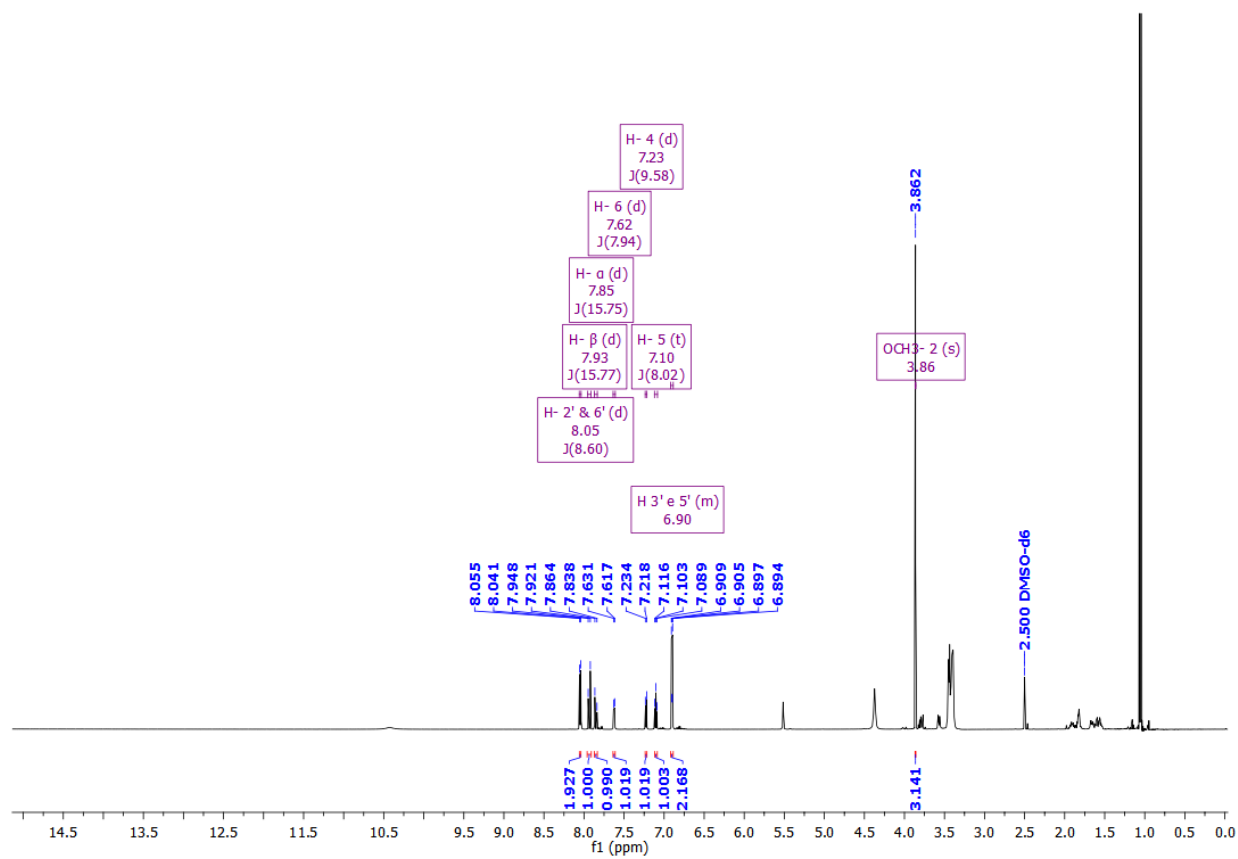


Figura 15: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 8

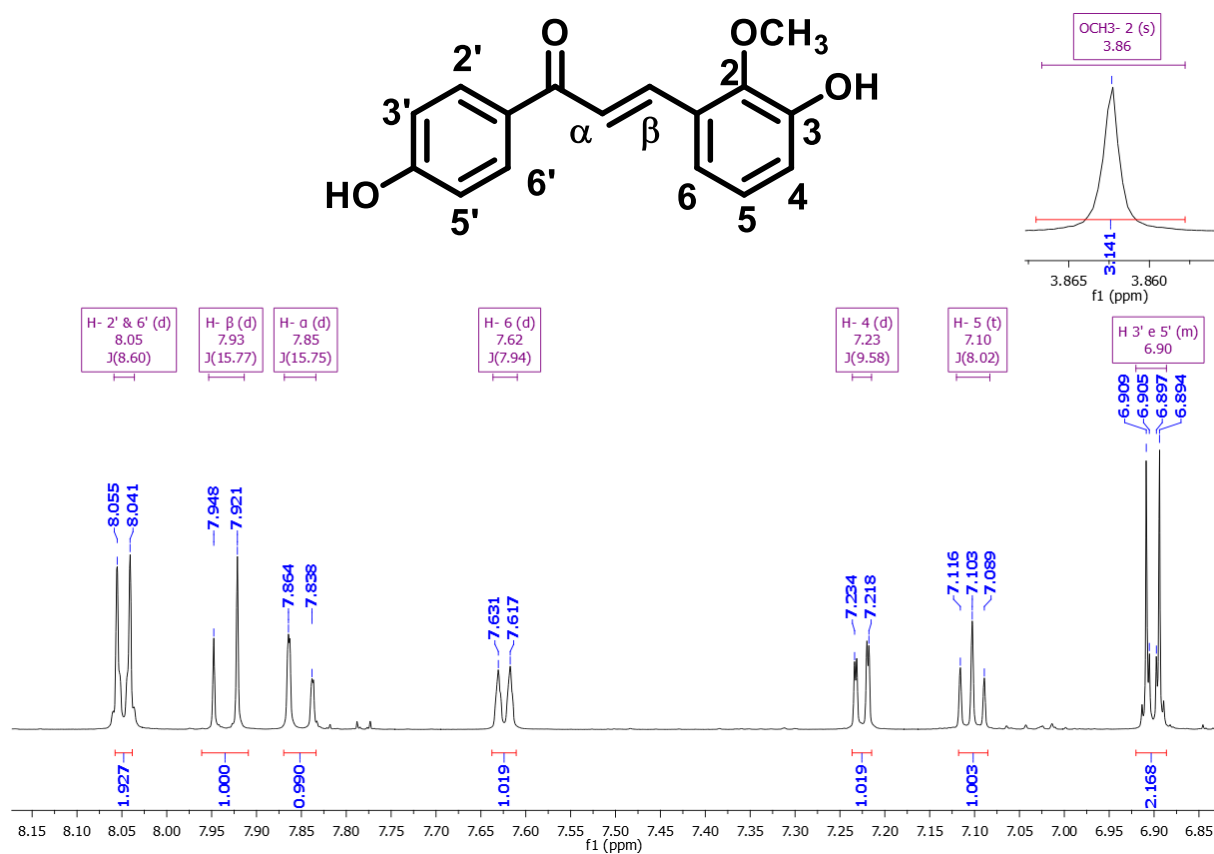


Figura 16: Espectro de RMN ^1H da chalcona 9 em DMSO-d_6

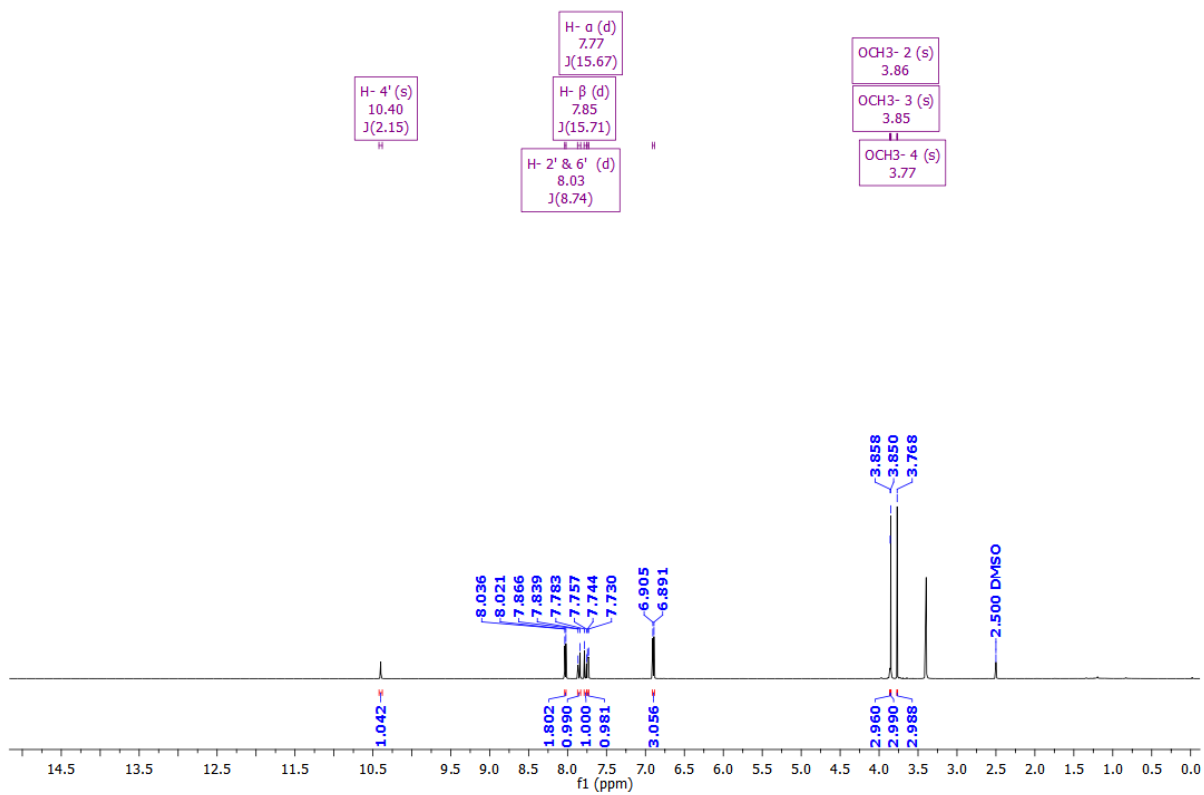
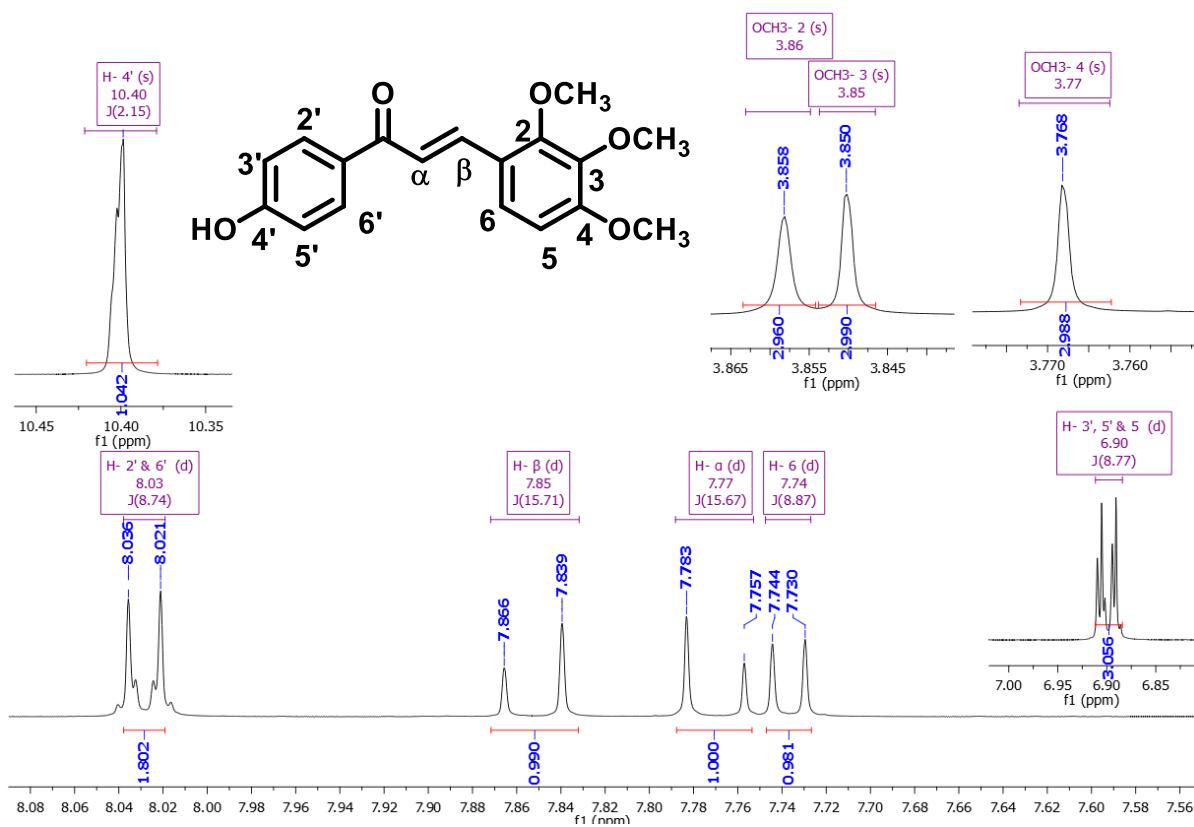


Figura 17: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 9



gura 18: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 10 em DMSO-d_6

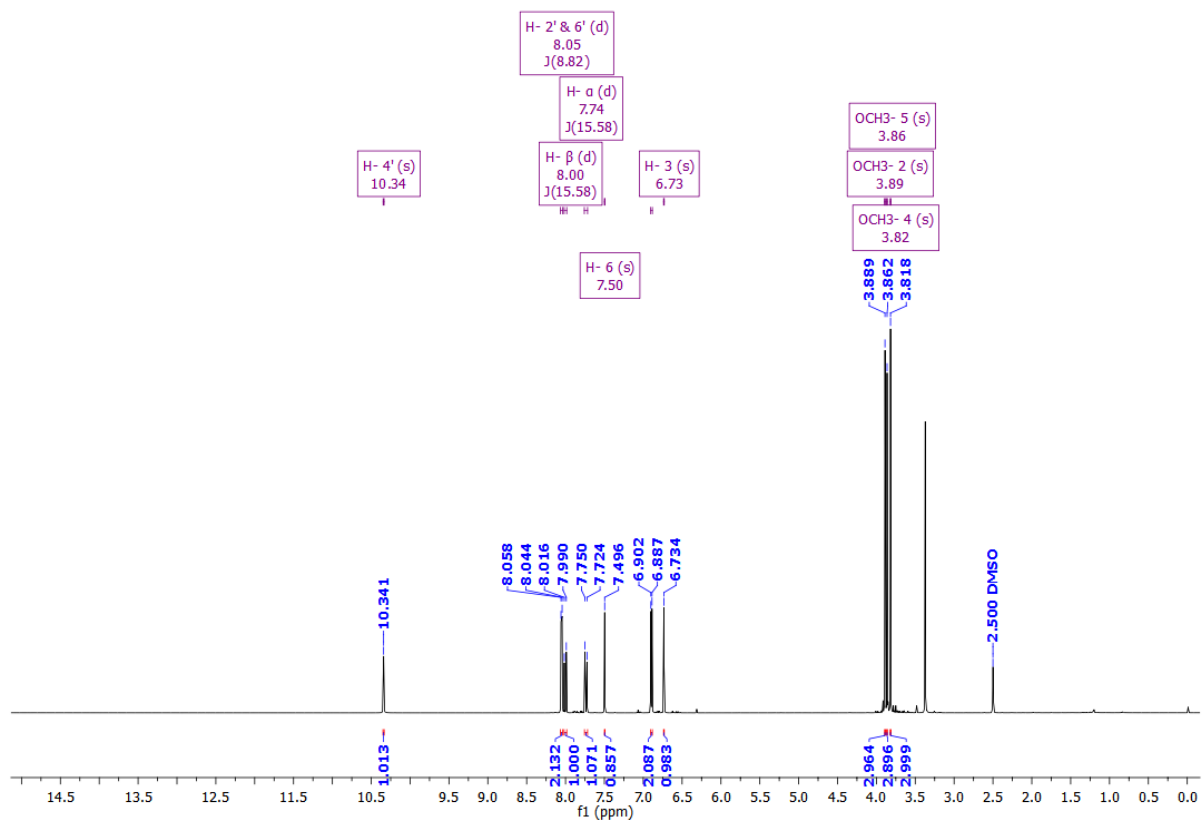


Figura 19: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 10

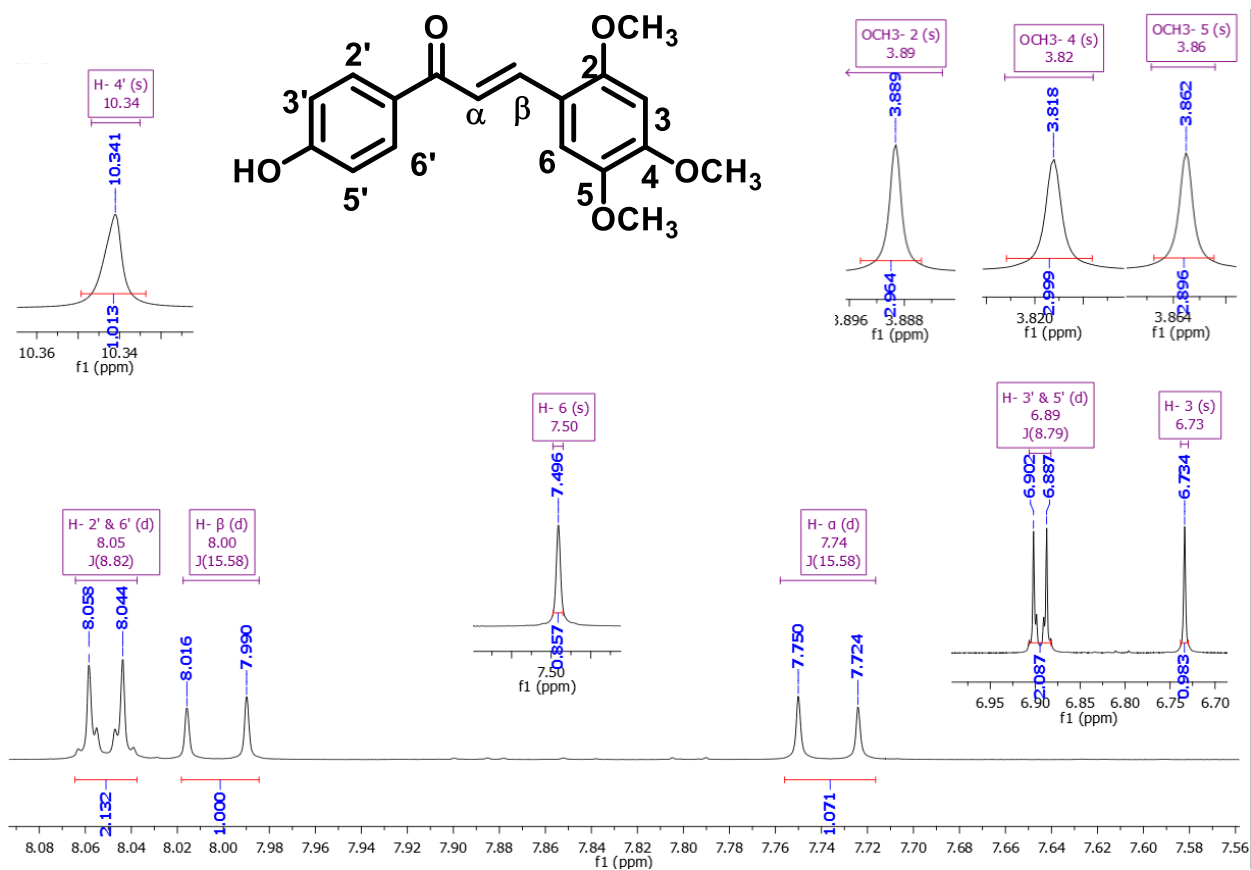


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 11 em DMSO-d_6

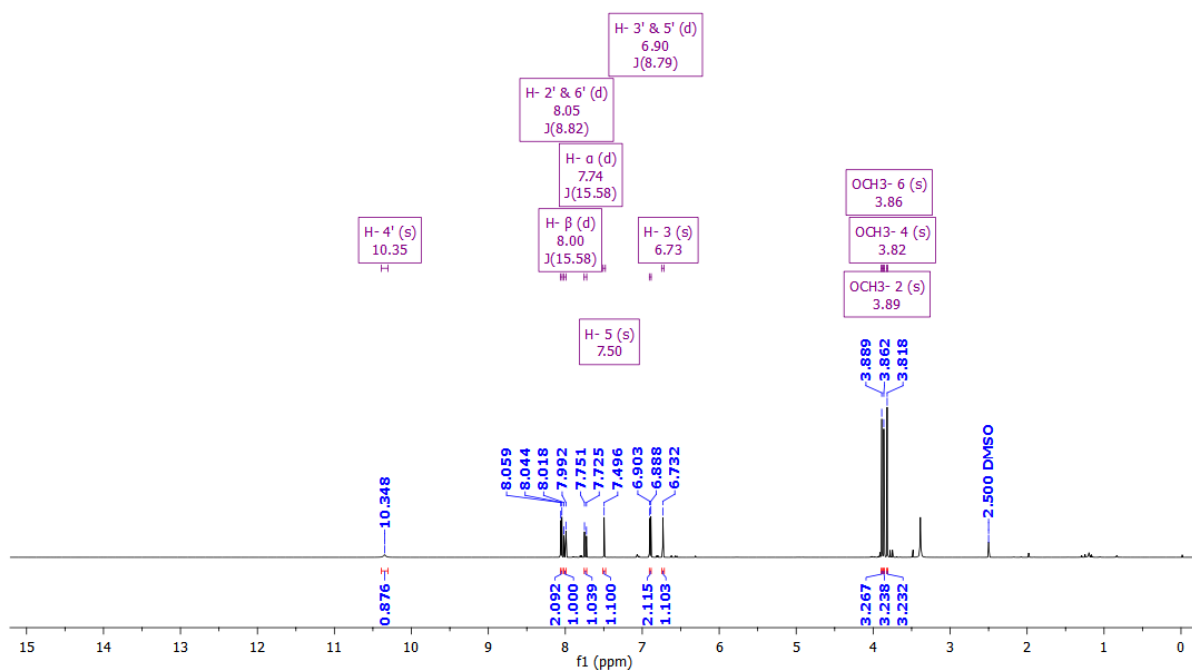
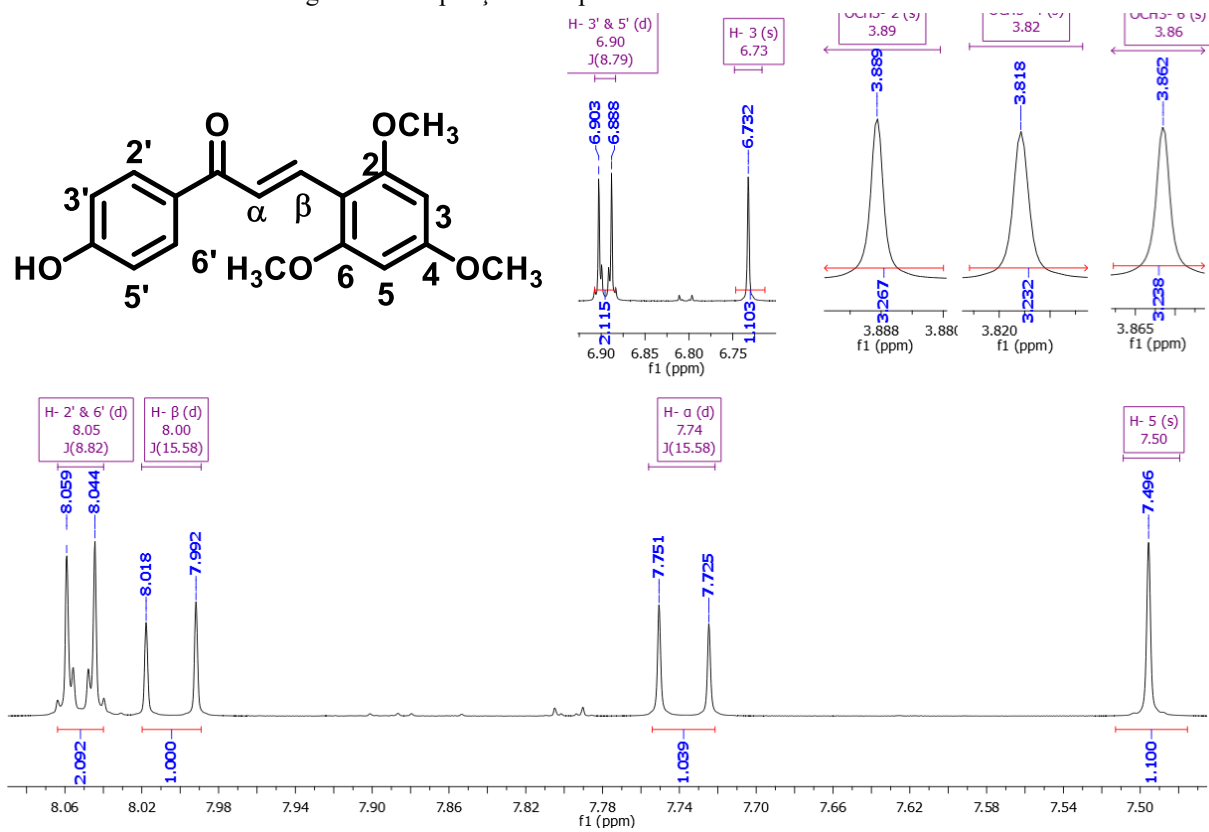


Figura 21: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 11



igura 22: Espectro de RMN ^1H da chalcona 12 em DMSO-d_6

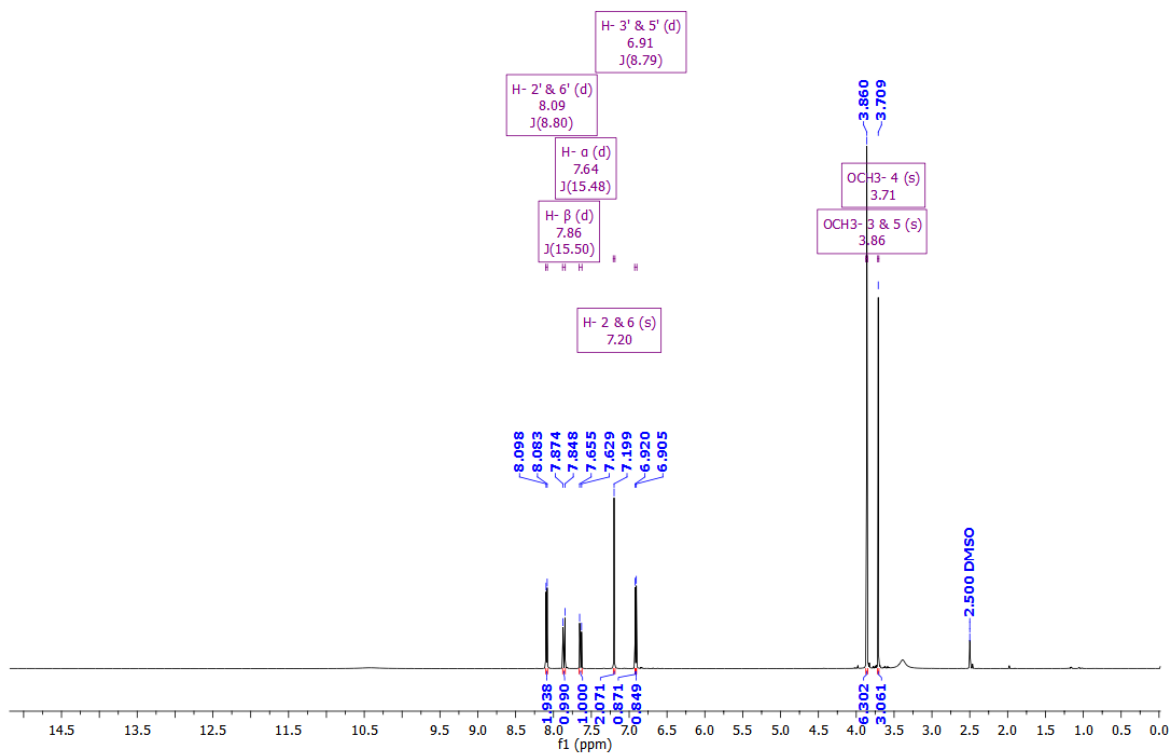


Figura 23: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 12

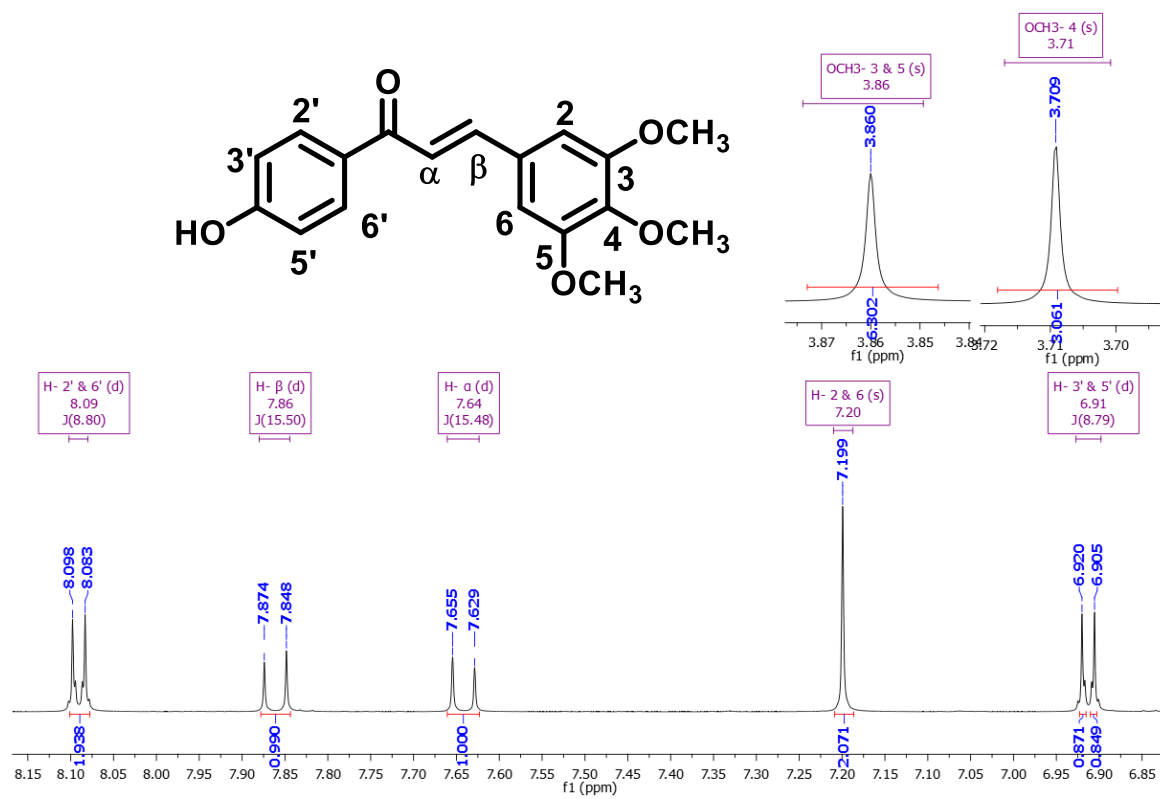


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 13 em DMSO-d_6

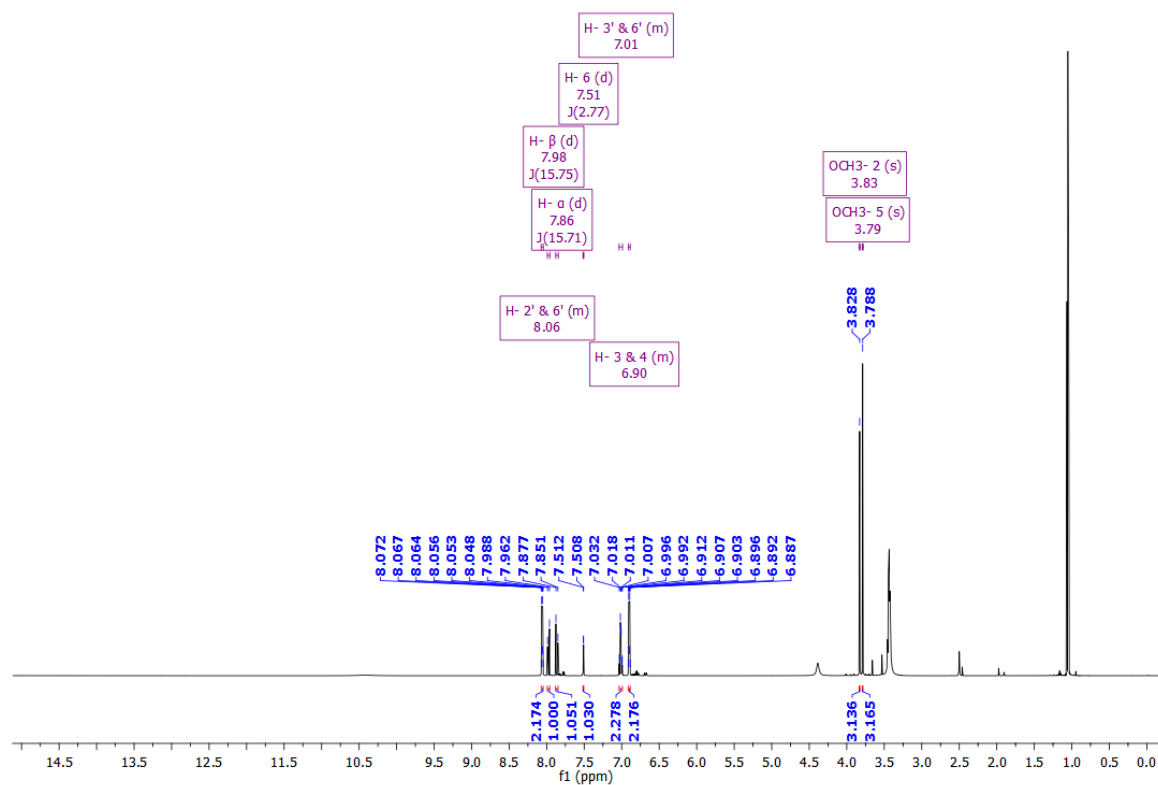


Figura 25: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 13

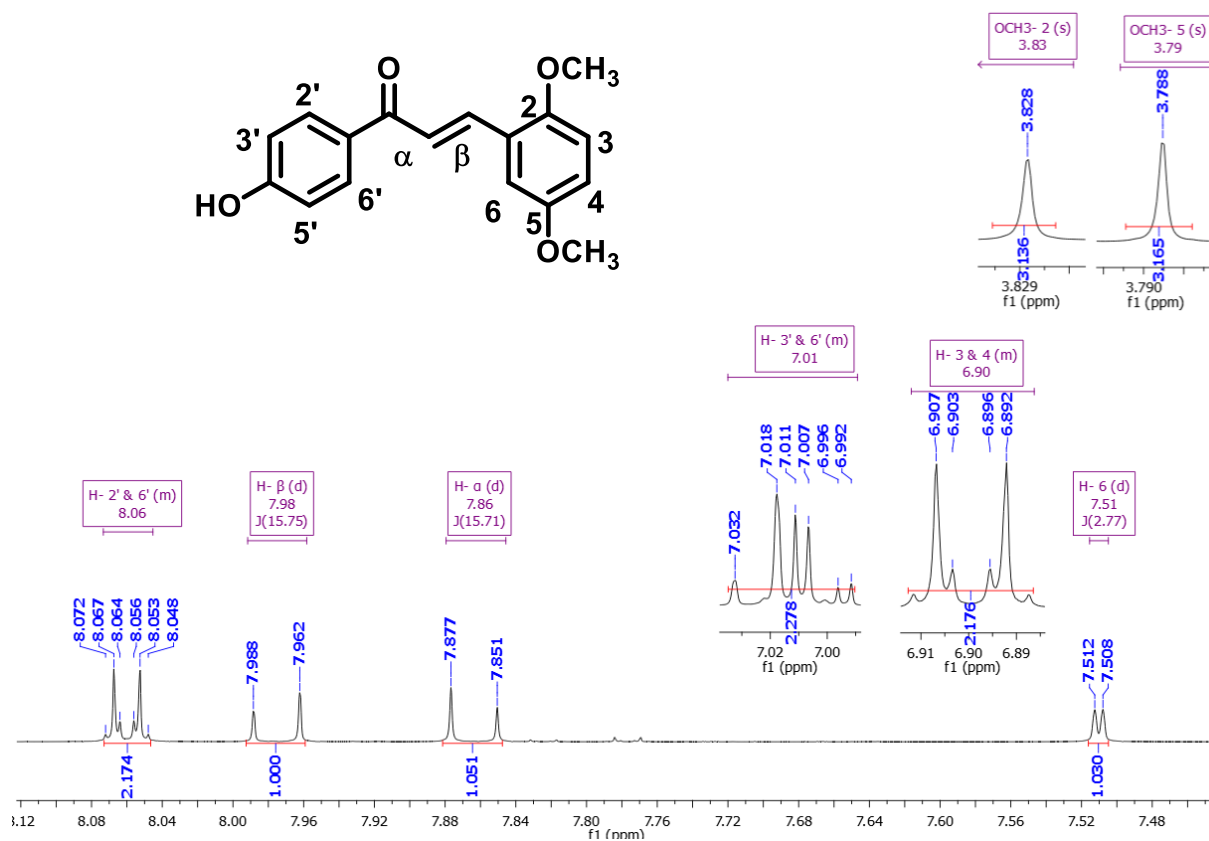


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 14 em DMSO-d_6

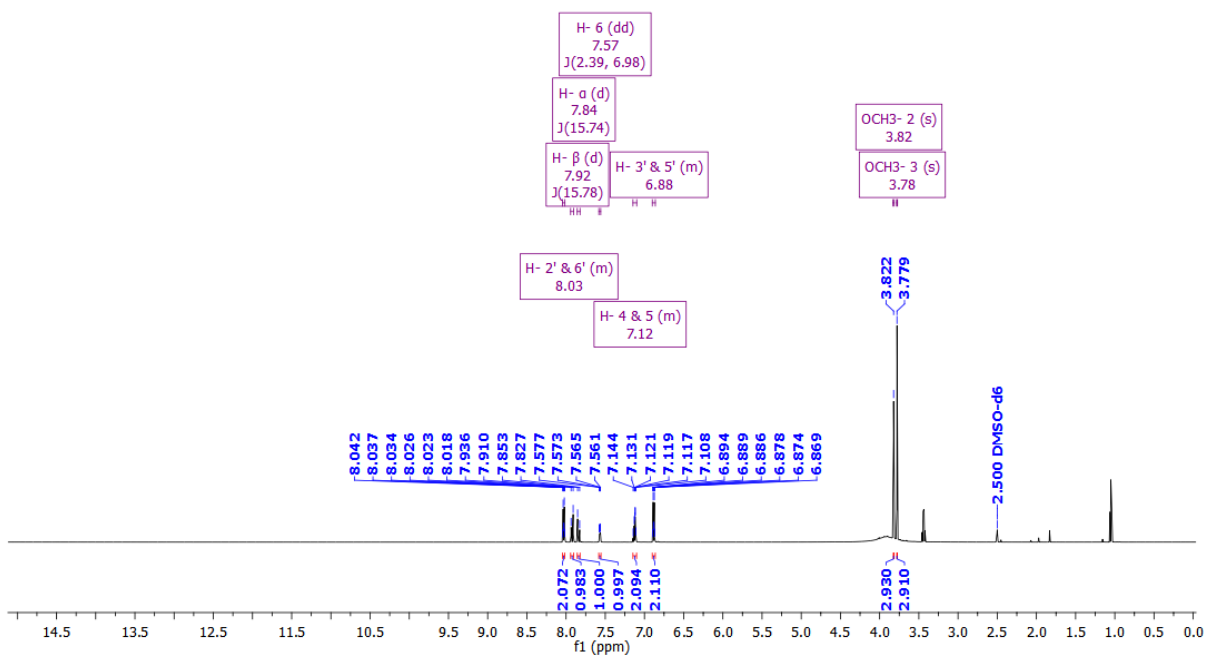


Figura 27: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 14

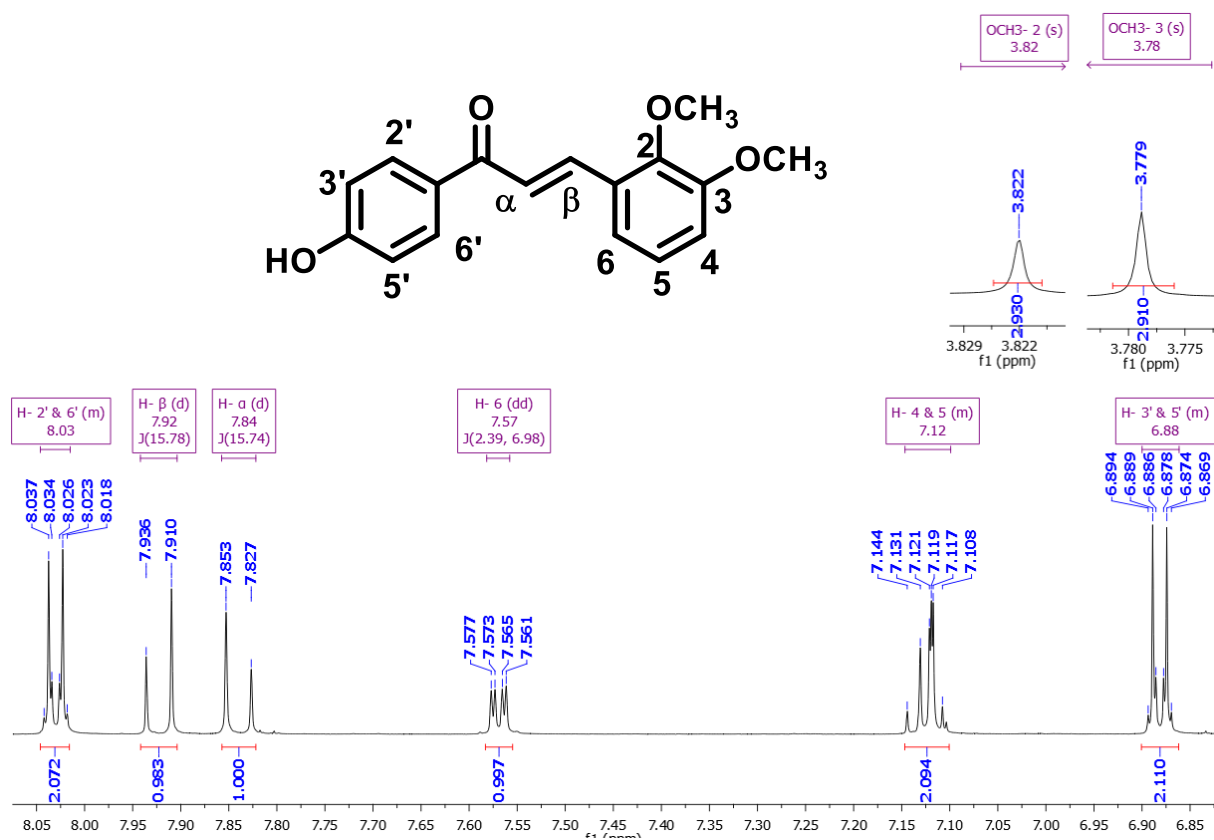


Figura 28: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 15 em DMSO-d_6

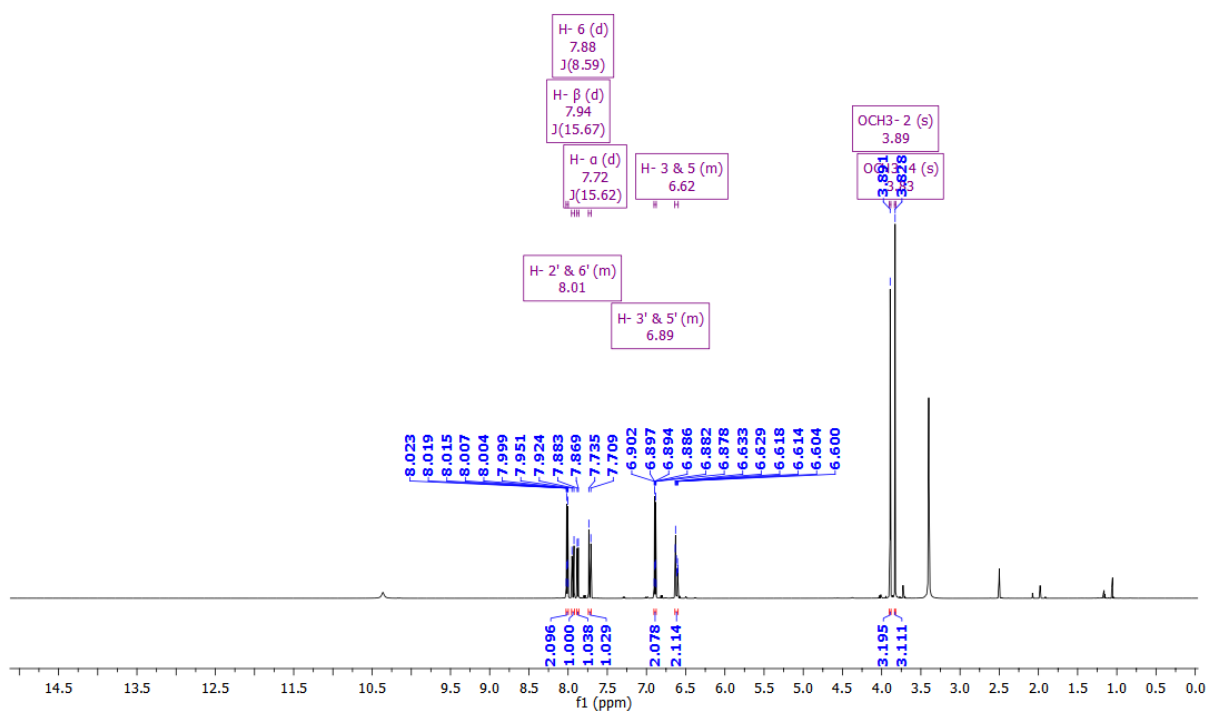


Figura 29: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 15

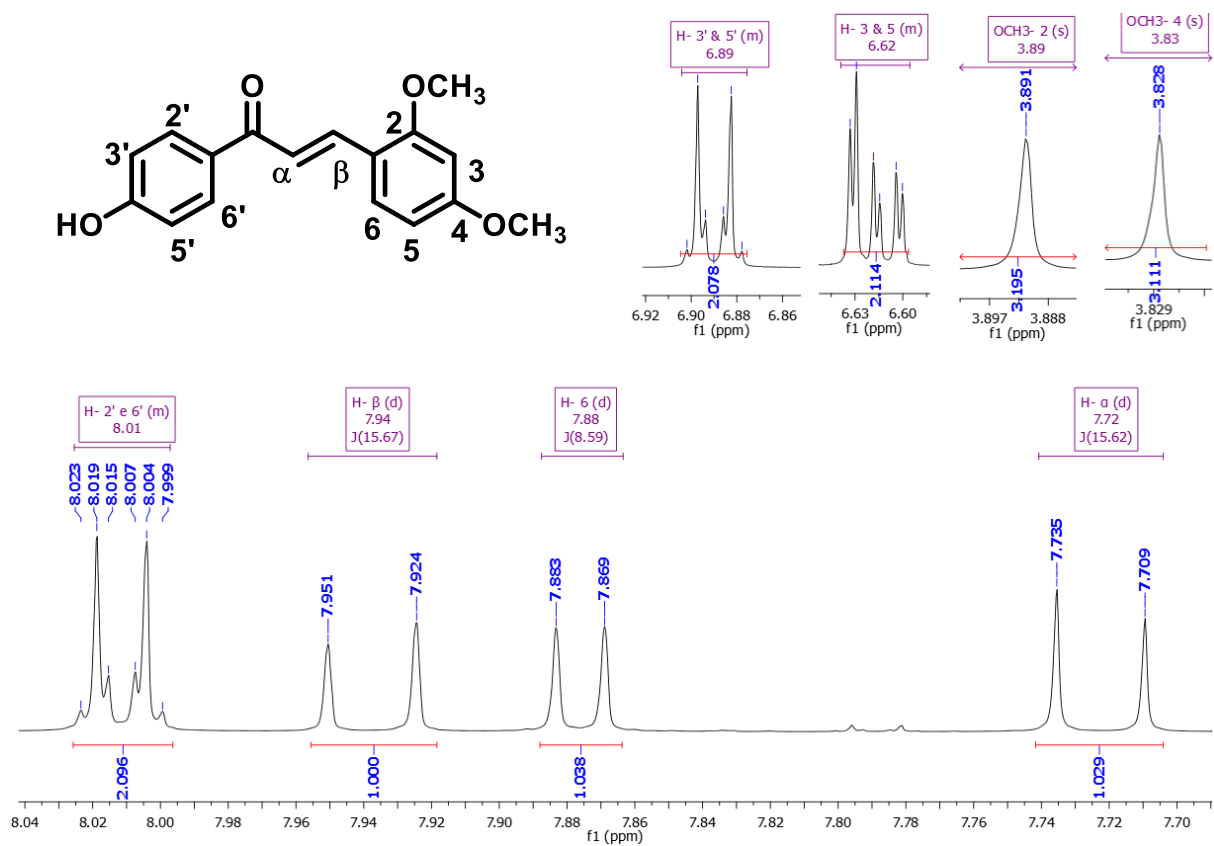


Figura 30: Espectro de RMN ^1H da chalcona 16 em $\text{DMSO-}d_6$

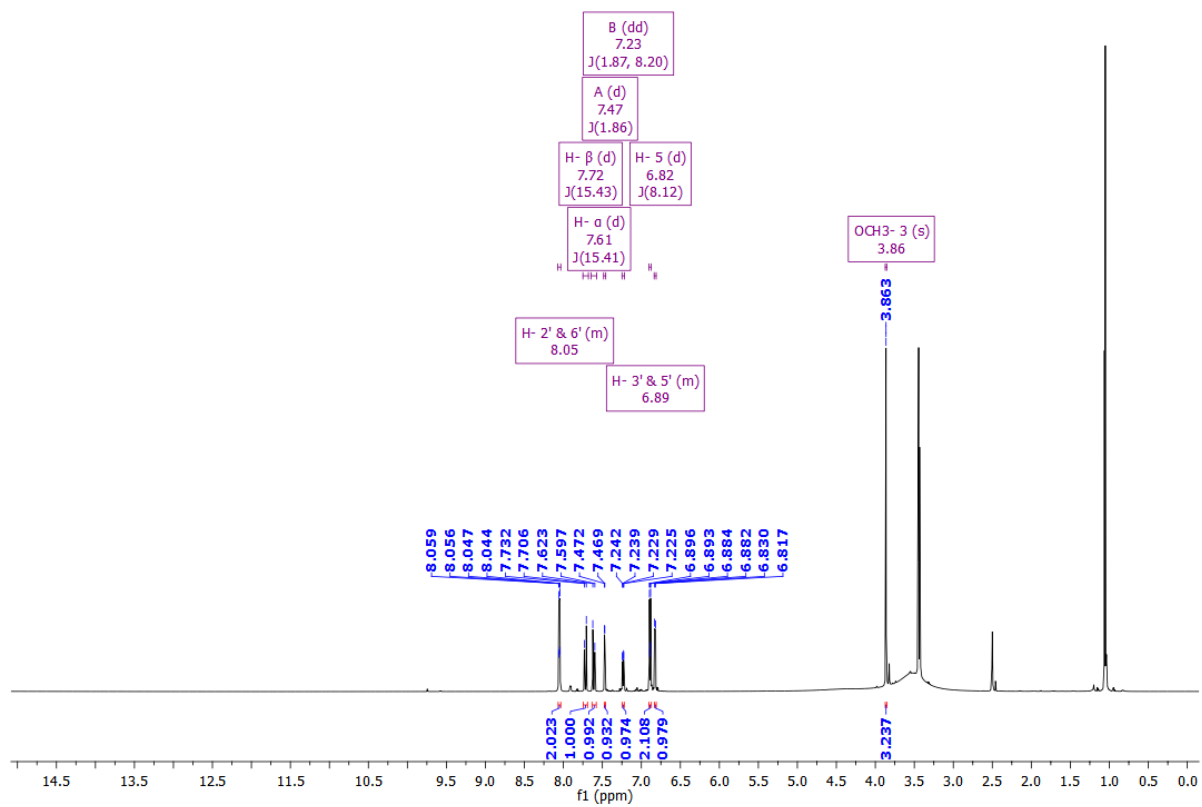


Figura 31: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 16

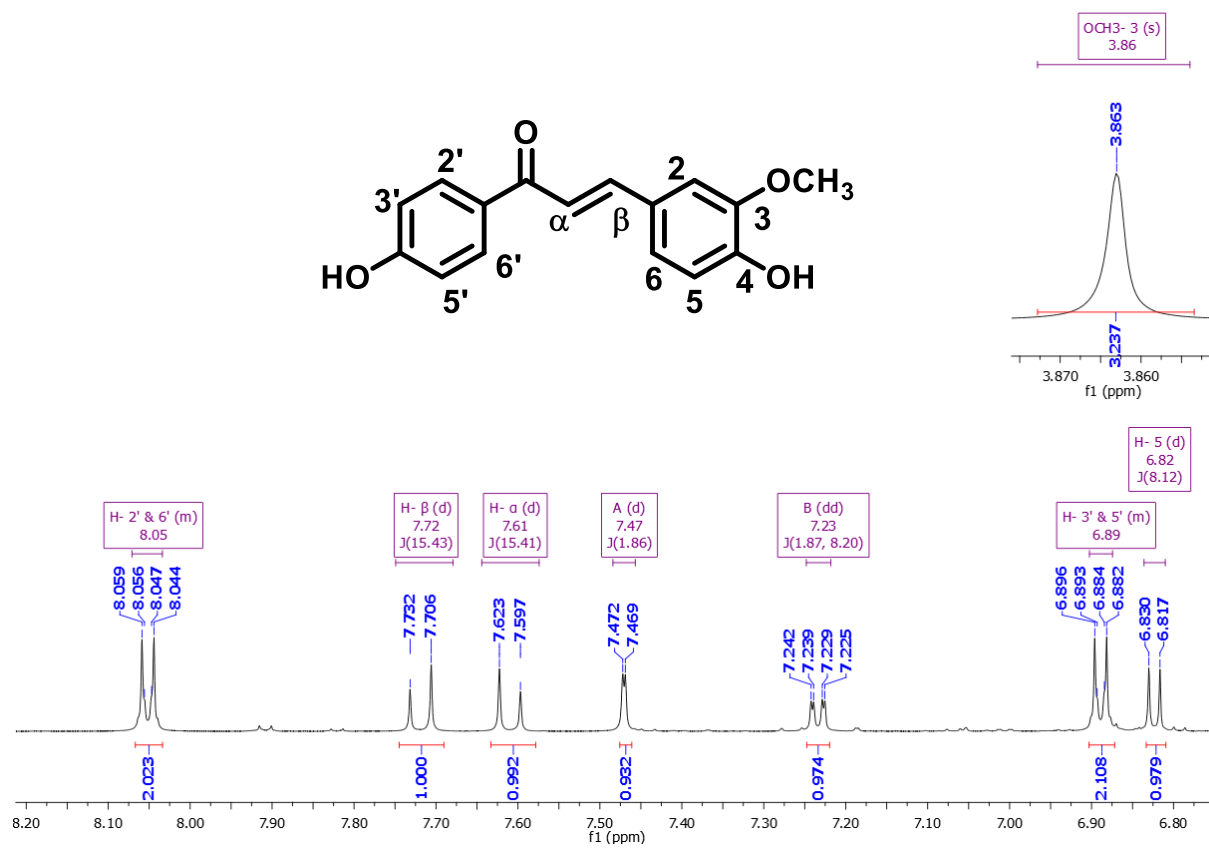


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 17 em DMSO-d_6

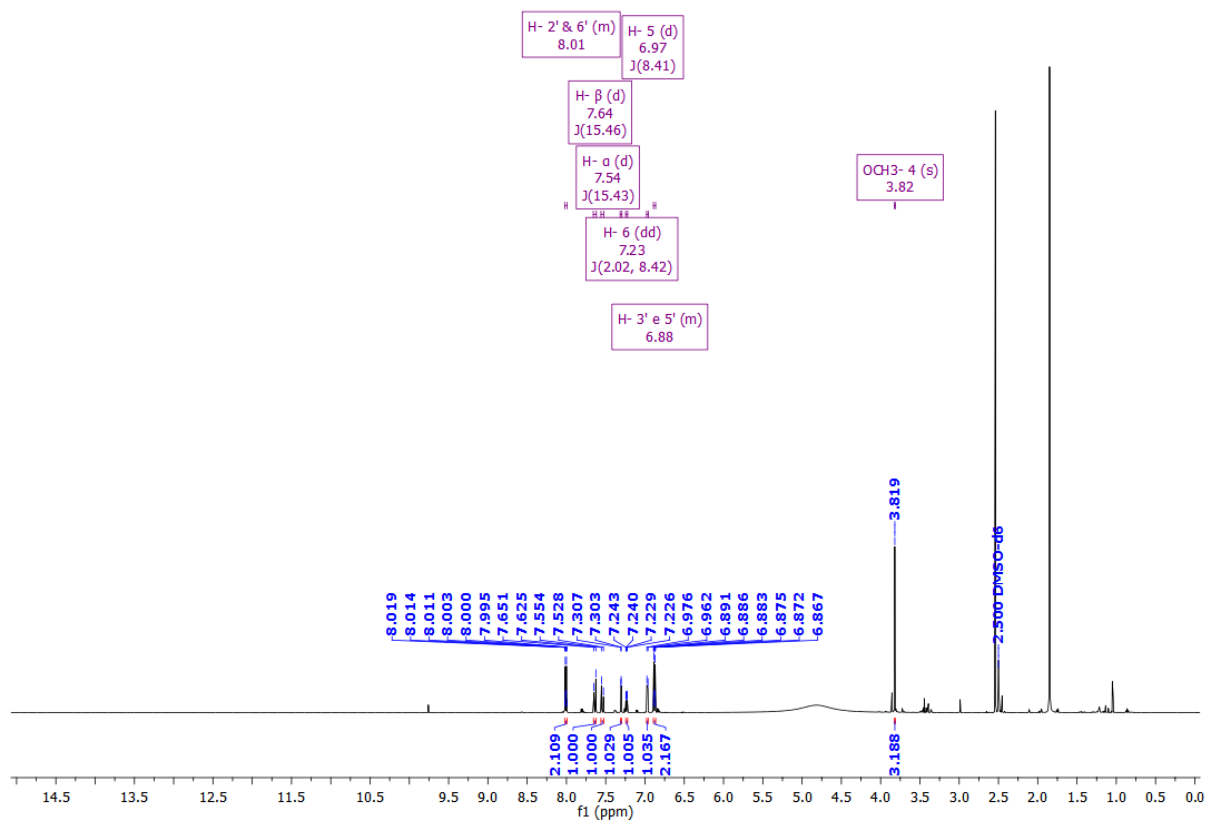


Figura 33: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 17

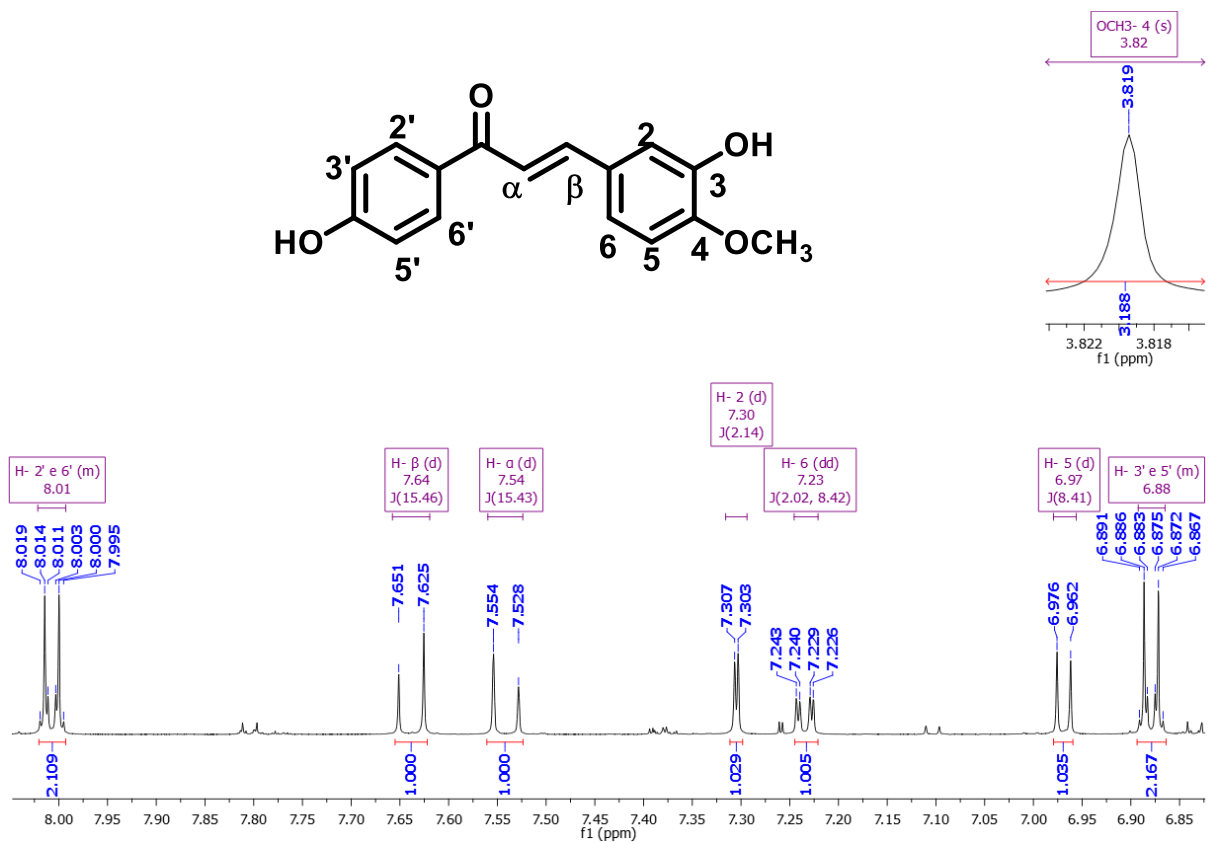


Figura 34: Espectro de RMN de ^1H da chalcona 18 em DMSO-d_6

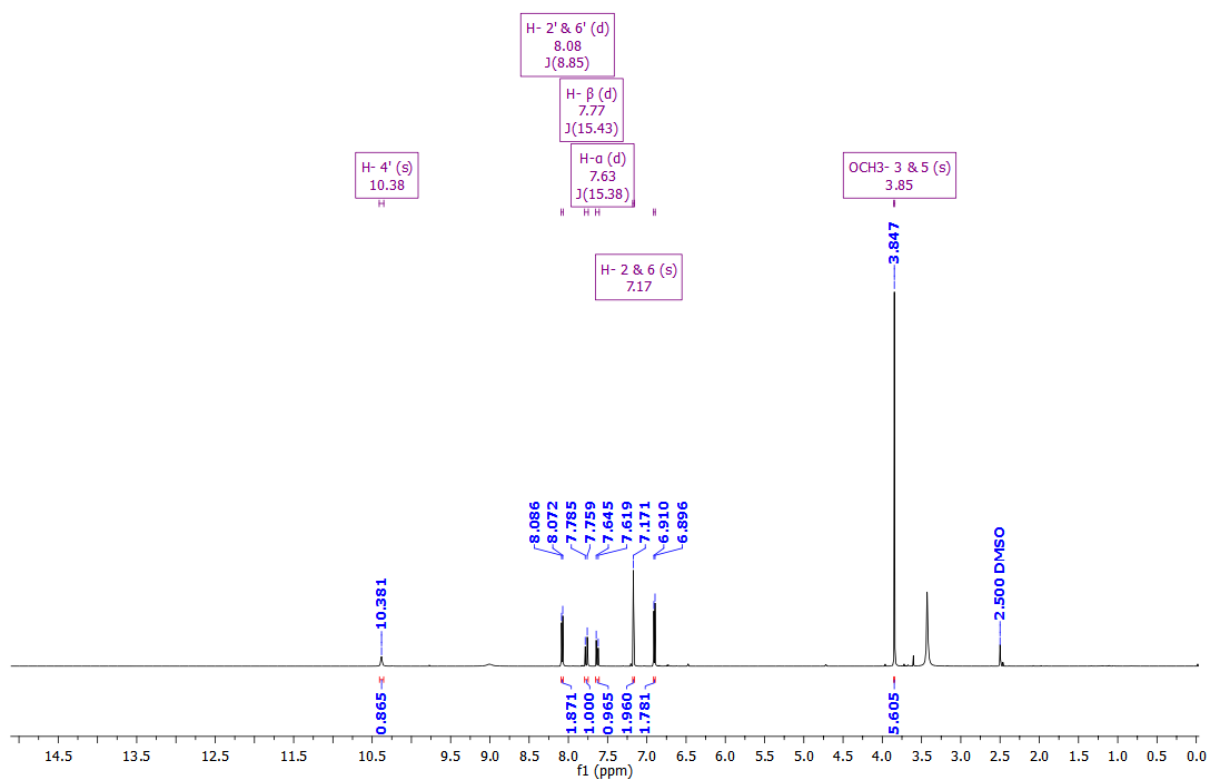


Figura 35: Ampliação do espectro de RMN ^1H da chalcona 18

