

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 07/10/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de São José do Rio Preto

Gabriela Migliatti Payão

Síntese e Avaliação Antibacteriana e Antiviral de Buteína e seus Análogos

São José do Rio Preto
2024

Gabriela Migliatti Payão

Síntese e Avaliação Antibacteriana e Antiviral de Buteína 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 - Número de processo
88887.694719/2022-00

Orientador: Prof. Dr. Luis Octávio Regasini
Coorientador: Jean Leandro dos Santos

São José do Rio Preto
2024

P343s

Payão, Gabriela Migliatti

Síntese e Avaliação Antibacteriana e Antiviral de Buteína e seus Análogos / Gabriela Migliatti Payão. -- São José do Rio Preto, 2024
187 p. : il., tabs.

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

Orientador: Luis Octávio Regasini

Coorientador: Jean Leandro dos Santos

1. chalcona. 2. buteína. 3. antiviral. 4. antimicobacteriana. 5. antibacteriana. I. Título.

Gabriela Migliatti Payão

Síntese e Avaliação Antibacteriana e Antiviral de Buteína e seus Análogos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre 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 - Número de processo
88887.694719/2022-00

Comissão Examinadora

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

Prof. Dra. Alessandra Mendonça Teles de Souza
UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Marco Edilson Freire de Lima
UFRRJ - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

São José do Rio Preto
07 de outubro de 2024

“Mesmo que os meus olhos não Lhe possam ver, a tua graça me basta.” (CARLOS
ZUBEK, 2023)

AGRADECIMENTOS

Aos meu pais, João e Valéria, por todo amor, respeito, cuidado e incentivo. É uma honra vivenciar a alegria que compartilham a cada momento da vida. Não importa o caminho, apreciam as flores e fazem das pedras vossas escadas.

Ao meu companheiro, Gustavo, que presenteia minha vida com sua amizade, paciência e coragem. E toda família Leandro & Matos, em especial, seus pais, Marisa e Israel, minha cunhada, Isabella e meus sobrinhos Arthur e Sofia, por me acolherem com tanto carinho e respeito.

Aos meus avós maternos, Mercedes e Wilson, que com muito amor me cuidam e me amparam.

Aos meus compadres, Paula e Tiago, e meu afiliado, Isaac Bento, pela alegria de fazer parte de suas vidas, pela amizade, e pela honra de tanta confiança. É mais do que gratificante poder acompanhar o desenvolver de uma vida.

A todos integrantes do LAQ, em especial, Otávio e Victor.

Ao professor Dr. Luis Octávio Regasini pela oportunidade de realizar este trabalho, por todos os ensinamentos, discursos motivacionais, incentivo e paciência.

A todos colaboradores do LAQ, em especial 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 ao Prof. Vladimir V. Zarubaev, do Instituto Pasteur de Pesquisa de Epidemiologia e Microbiologia de São Petersburgo.

Ao Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), e ao Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos (LAQ).

À 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 agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, pelo financiamento do Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos (LAQ).

RESUMO

A resistência antimicrobiana é um dos fatores que influenciam significativamente a ocorrência de casos graves de infecção, estadias hospitalares mais longas, custos médicos mais elevados e aumento da mortalidade. O acelerado recrudescimento de bactérias e vírus resistentes se evidencia progressivamente como uma crise global. Produtos naturais desempenham um papel crucial na descoberta de fármacos, suas otimizações evolutivas possibilitam interações com macromoléculas biológicas, servindo como pontos de partida fundamentais para a produção de bioativos sintéticos e semissintéticos no tratamento de doenças infecciosas. A buteína (**1**), uma chalcona tetrahidroxilada de origem natural, demonstrou uma ampla gama de efeitos farmacológicos. Dado esse contexto, a buteína foi selecionada como modelo estrutural para a síntese de duas séries de análogos chalcônicos, cujas atividades antivirais, antibacterianas e antimicobacterianas foram testadas. A primeira série consistiu em seis análogos resultantes de simplificações estruturais dos grupos hidroxila nos anéis A e B. Para a segunda série, foram realizadas modificações *NP-like* no anel B, resultando em sete análogos. A estratégia sintética para a buteína e os análogos **2–4** e **7–14** compreendeu quatro etapas, incluindo duas proteções referentes a cada anel, condensação aldólica de Claisen-Schmidt e desproteção. Os análogos **5** e **6** foram sintetizados em uma etapa, evitando as etapas de proteção e desproteção. Os rendimentos globais para todos os compostos variaram de 3 a 35%. Todas as estruturas foram confirmadas por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . A buteína e todos os análogos foram avaliados *in vitro* contra cepas padrão de micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* e *M. kansasii*), bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus* e *Streptococcus mutans*) e bactérias Gram-negativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*). A concentração inibitória mínima (CIM) contra espécies Gram-positivas variou de 25 a 400 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os resultados antimicobacterianos mostraram uma CIM variando de 15,62 a 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra *M. tuberculosis*, 125 a 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra *M. avium* e 31,25 a 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra *M. kansasii*. As substâncias **9–11** foram inativas contra *Mycobacterium* spp. A buteína (**1**) e os seus análogos **8**, **10–12** foram testados quanto à sua capacidade inibitória da replicação dos vírus H1N1 (A/Puerto Rico/8/34) e do coxsackievírus B3 (CVB3). Todos os análogos foram ativos contra ambos os vírus. Os melhores análogos dentro deste subconjunto foram o **11** contra o H1N1 e o **10** contra o CVB3, pois inibiram a replicação viral e exibiram índice de seletividade característico de compostos seletivos. Dessa forma, esse trabalho corroborou a relevância da buteína como um produto natural de interesse na descoberta de agentes anti-infecciosos.

Palavras-chave: Buteína. Chalcona. Antibacteriana. Antimicobacteriana. Antiviral.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is one of the factors that significantly influences the occurrence of severe infection cases, longer hospital stays, higher medical costs, and increased mortality. The accelerated resurgence of resistant bacteria and viruses is progressively manifesting as a global crisis. Natural products play a crucial role in drug discovery, with their evolutionary optimizations enabling interactions with biological macromolecules, serving as fundamental starting points for producing synthetic and semi-synthetic bioactive compounds for the treatment of infectious diseases. Butein (**1**), a naturally tetrahydroxylated chalcone, has shown a wide range of pharmacological effects. In this context, butein was selected as a structural model for the synthesis of two series of chalconic analogs, whose antiviral, antibacterial, and antimycobacterial activities were evaluated. The first series consisted of six analogs resulting from molecular simplifications of hydroxyl groups on rings A and B. For the second series, seven analogs with *NP-like* modifications were carried out in ring B. The synthetic strategy for butein and analogs **2–4** and **7–14** comprises four steps, including two protections related to each ring, Claisen-Schmidt aldol condensation, and deprotection. Analogs **5** and **6** were synthesized in one step, avoiding the protection and deprotection steps. Overall yields for all compounds ranged from 3 to 35%. All structures were confirmed by ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Butein and its analogs were evaluated *in vitro* against standard strains of mycobacteria (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, and *M. kansasii*), Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus*, and *Streptococcus mutans*), and Gram-negative bacteria (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*). The minimum inhibitory concentration (MIC) against Gram-positive species ranged from 25 to 400 $\mu\text{g mL}^{-1}$. The antimycobacterial results showed a MIC ranging from 15.62 to 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$ against *M. tuberculosis*, 125 to 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ against *M. avium*, and 31.25 to 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ against *M. kansasii*. Compounds **9–11** were inactive against *Mycobacterium spp.* Butein (**1**) and analogs **8** and **10–12** were assayed for their ability to inhibit H1N1 (A/Puerto Rico/8/34) and coxsackievirus B3 (CVB3) replication. All analogs were active against both viruses. The best compounds within this subset were **11** against H1N1 and **10** against CVB3, which inhibited the viral replication and exhibited a selectivity index characteristic of selective compounds. Thus, this work corroborated the relevance of butein as a natural product interesting in the anti-infectious agent discovery.

Keywords: Butein. Chalcone. Antibacterial. Antimycobacterial. Antiviral.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Capítulo I

Figura 1. Estrutura do núcleo chalcônico	16
Figura 2. Fármacos chalcônicos sofalcona (1) e metochalcona (2).	17
Figura 3. Estrutura da buteína (2)	17

Capítulo III

Figura 01. Estrutura da buteína (1)	78
Figura 02. Ligação de hidrogênio intramolecular em <i>orto</i> -hidroxi-acetofenona	92
Figura 03. Espectro de RMN ^1H de 1 (buteína) (600 MHz – DMSO)	103
Figura 04. Espectro de RMN ^1H de 1 (buteína) (600 MHz – DMSO) ampliações	104
Figura 05. Espectro de RMN ^{13}C de 1 (buteína) (150 MHz – DMSO)	105
Figura 06. Espectro de RMN ^1H de 2 (600 MHz – DMSO) 98	106
Figura 07. Espectro de RMN ^1H de 2 (isoliquiritigenina) (600 MHz – DMSO)	107
Figura 08. Espectro de RMN ^{13}C de 2 (isoliquiritigenina) (150 MHz – DMSO)	108
Figura 09. Espectro MS/MS de 2 (isoliquiritigenina)	109
Figura 10. Espectro de RMN ^1H de 3 (600 MHz – DMSO)	109
Figura 11. Espectro de RMN ^1H de 3 (600 MHz – DMSO) (δ 7,5 – 8,3)	110
Figura 12. Espectro de RMN ^1H de 3 (600 MHz – DMSO) (δ 7,2 – 7,3)	111
Figura 13. Espectro de RMN ^1H de 3 (600 MHz – DMSO) (δ 6,3 – 6,95)	112
Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C de 3 (150 MHz – DMSO)	113
Figura 15. Espectro MS/MS de 3	114
Figura 16. Espectro de RMN ^1H de 4 (600 MHz – DMSO)	114
Figura 17. Espectro de RMN ^1H de 4 (600 MHz – DMSO) ampliações	115
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C de 4 (150 MHz – DMSO)	116
Figura 19. Espectro MS/MS de 4	117
Figura 20. Espectro de RMN ^1H de 5 (600 MHz – DMSO)	117
Figura 21. Espectro de RMN ^1H de 5 (600 MHz – DMSO) (δ 6,7 – 8,3)	118
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C de 5 (150 MHz – DMSO)	119
Figura 23. Espectro MS/MS de 5	119
Figura 24. Espectro de RMN ^1H de 6 (600 MHz – DMSO)	120
Figura 25. Espectro de RMN ^1H de 6 (600 MHz – DMSO) (δ 6,5 – 8,1)	121

Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C de 6 (150 MHz – DMSO)	122
Figura 27. Espectro MS/MS de 6	122
Figura 28. Espectro de RMN ^1H de 7 (600 MHz – DMSO)	123
Figura 29. Espectro de RMN ^1H de 7 (600 MHz – DMSO)	124
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C de 7 (150 MHz – DMSO)	125
Figura 31. Espectro MS/MS de 7	126
Figura 32. Espectro de RMN ^1H de 8 (homobuteína) (600 MHz – DMSO)	126
Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C de 8 (homobuteína) (150 MHz – DMSO)	127
Figura 34. Espectro MS/MS de 8 (homobuteína).	127
Figura 35. Espectro de RMN ^1H de 9 (600 MHz – DMSO)	128
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C de 9 (150 MHz – DMSO)	129
Figura 37. Espectro MS/MS de 9	129
Figura 38. Espectro de RMN ^1H de 10 (600 MHz – DMSO)	130
Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C de 10 (150 MHz – DMSO)	131
Figura 40. Espectro MS/MS de 10	131
Figura 41. Espectro de RMN ^1H de 11 (600 MHz – DMSO)	132
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C de 11 (150 MHz – DMSO)	133
Figura 43. Espectro MS/MS de 11	133
Figura 44. Espectro de RMN ^1H de 12 (600 MHz – DMSO)	134
Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C de 12 (150 MHz – DMSO)	135
Figura 46. Espectro MS/MS de 12	135
Figura 47. Espectro de RMN ^1H de 13 (600 MHz – DMSO)	136
Figura 48. Espectro de RMN ^1H de 13 (600 MHz – DMSO) (δ 7,55 – 8,65)	137
Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C de 13 (150 MHz – DMSO)	138
Figura 50. Espectro MS/MS de 13	138
Figura 51. Espectro de RMN ^1H de 14 (600 MHz – DMSO)	139
Figura 52. Espectro de RMN ^1H de 14 (600 MHz – DMSO) (δ 6,2 – 8,4)	140
Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C de 14 (150 MHz – DMSO)	141
Figura 54. Espectro MS/MS de 14	141
Esquema 1. Análogos da série I e II	83
Esquema 2. Rota sintética para buteína. (a) MOMCl, K_2CO_3 , acetona, rt, 24 h; (b) KOH, EtOH, H_2O , rt, 30 h; (c) HCl, EtOH, THF, 70 °C, 6 h. MOM = metoximetila	92
Esquema 3. Rota sintética para os análogos 5 e 6 . (a) H_2SO_4 , EtOH, 53-58 °C, 72 h	93

LISTA DE TABELAS

Capítulo II

Tabela 1. Atividades antineoplásica de buteína (BUT)	50
---	----

Capítulo III

Tabela 1. Atividade contra bactérias Gram-positivas de buteína (1) e análogos (2-14)	94
Tabela 2. Atividade contra bactérias Gram-negativas e micobactérias de buteína (1) e análogos (2-14)	96
Tabela 3. Resultado ensaio antiviral de buteína (1) e dos análogos 8, 10, 11 e 12 contra H1N1 PR/8/34 92	99
Tabela 4. Resultado ensaio antiviral de buteína (1) e dos análogos 8, 10, 11 e 12 contra Coxsackievirus B3	100

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PN	Produtos Naturais
TB	Tuberculose
p. e.	Por exemplo
HT29	Células de adenocarcinoma de cólon humano
SKBR-3	Células de câncer de mama humano
p53	Proteína p53
DNA	ácido desoxirribonucleico
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
IL-1β	Interleucina beta-1
IL-6	Interleucina 6
CP	Controle Positivo
ECI	Estresse Crônico Imprevisível
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
SH-SY5Y	Linhagem celular de neuroblastoma
SOD2	Superóxido dismutase 2

FOXO3a	Fator de Transcrição Forkhead Box O 3a
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
α-cry	Proteína α -cristalina
PGE2	Prostaglandina-E2
COX-1	Ciclooxigenase 1
COX-2	Ciclooxigenase 2
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave -Coronavírus 2
MurA	UDP- <i>N</i> -acetilglicosamina enolpiruvil transferase
UNAG	UDP- <i>N</i> -acetilglicosamine
QS	<i>Quorum Sensing</i>
CIMB	Concentração Inibitória Mínima de Biofilme
H37Ra	Cepa de virulência atenuada de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
PBP	Do inglês, “penicillin-binding protein”
RNA	Ácido ribonucleico
ClyM	Citolisina M
SryA	Sortase A
SMT	Esterol 24-C metiltransferase
NMT	Enzima <i>N</i> -miristoiltransferase
NO	Óxido nítrico
LPS	Lipopolissacarídeo
iNOS	Enzima óxido nítrico sintase induzida
L-NAME	N-omega-nitro-L-arginina metil éster
NF-κB	Fator nuclear κ B
HO-1	Heme oxigenase-1
GBAP	Feromônio ativador de ligação à gelatina
Nrf2	Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2
DCFH-DA	Diacetato de 2'-7'-diclorodihidrofluoresceína
DHE	Diidroetídio
PTIO	2-fenil-4,4,5,5-tetrametilimidazolina-1-óxido 3-óxido
RRDE	Voltametria de eletrodo de disco rotativo
MM-GBSA	Do inglês, “ <i>Molecular Dynamics, Generalizes Born, Solvent Accessibility</i> ”
Hsp90	Do inglês, “ <i>heat shock protein of 90 kDa</i> ”
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
MET	Fator de transição epitelial-mesenquimal
ITQ	Inibidores de tirosina quinase
PIK-K	Fosfatidilinositol 3-quinase
NSCLC	Câncer de pulmão de células não pequenas
ER	Reticulo Endoplasmático
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
HTLV-1	Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1
ATLL	Leucemia/linfoma de células T do adulto

CHC	Células de carcinoma hepatocelular
CECO	Células de carcinoma espinocelular de cavidade oral
GCDCA	Ácido gliconodesoxicólico
SAS	Câncer de língua
AGC	Células de câncer gástrico
NPC	Teciso tumorais de carcinoma nasofaríngeo
CRC	Células de câncer colorretal
UPLC-qTOF-MS/MS	Cromatografia Líquida de Ultra-Performance acoplado a um analisador quadrupolo e Tempo-de-Voo
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Suscetível à Meticilina
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina
BHI	Brain Heart Infusion
UFC	Unidades formadoras de colônia
MEM	Meio Mínimo Essencial de Eagle
OA	Osteoartite
BCP	Dor associada ao câncer ósseo
LOX	Lipooxigenase da soja
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazil
JNK	Proteína c-Jun N-terminal quinase
PGE2	Prostaglandina-E2
ICAM1	Molécula de adesão intercelular 1
PMS	Forbol 12-Miristato 13-Acetato
IKK	Enzima I κ B Quinase
NTHi	<i>Haemophilus influenzae</i> não tipável
NDM-1	Enzima New Delhi Metallo- β -lactamase
Stx	Toxina Shiga
AGS-II	Ácido Graxo Sintase 2
MtbHadAB	β -hidroxiacil-ACP desidratase de <i>M. tuberculosis</i>
K_D	Constante de Ligação
MP	Material de Partida
MOMCl	Cloreto de metoximetila
MOMBr	Brometo de metoximetila
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCGS	Coluna Cromatográfica Gel de Sílica
AcOEt	Acetato de Etila
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
THF	Tetraidrofurano
DMSO	Dimetilsulfóxido
RMN ¹H	Ressonância Magnética de Hidrogênio
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
s	Singleto

d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
t	Tripleto
q	Quadrupleto
m	Multipleto
nm	Nanômetro
MHz	Megahertz
Rf	Fator de retenção
μM	Micromolar
μg	Micrograma
mmol	Milimol
g	Gramas
mL	Mililitro
μL	Microlitro
°C	Graus Celsius
%	Porcentagem

SUMÁRIO

Capítulo 1: Considerações preliminares e Objetivos

1.	Introdução Geral	16
2.	Objetivos	23
2.1	Objetivos gerais	23
2.2	Objetivos específicos	23

Capítulo 2. Revisão das atividades farmacológicas de buteína, uma chalcona de ocorrência natural

1.	Introdução	25
2.	Metodologia	28
3.	Atividades farmacológicas	28
3.1	Atividade antibacteriana	28
3.2	Atividade antimicobacteriana	30
3.3	Atividade Antiviral	30
3.4	Antiparasitária	30
3.5	Atividades anti-inflamatória, anestésica e analgésica	32
3.6	Atividade antioxidante	35
3.7	Atividade antineoplásica	38
3.8	Atividade antidiabética e antiobesidade	54
3.9	Atividade antidepressiva e neuroprotetora	61
3.10	Outras atividades	64
4.	PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS	71
5.	CONCLUSÃO	74

Capítulo 3. Síntese e atividades antibacteriana, antimicobacteriana e antiviral de buteína e análogos.

1.	INTRODUÇÃO	78
2.	PARTE EXPERIMENTAL	83
2.1	Síntese das chalconas 1 a 12	84
2.1.1	<i>Proteção</i>	84
2.1.2	<i>Condensação</i>	85
2.1.3	<i>Desproteção</i>	85
2.1.4	<i>(1) (2E)-1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propen-1-ona</i>	85
2.1.5	<i>(2) (E)-1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(4-hidroxifenil)-2-propen-1-ona</i>	85
2.1.6	<i>(3) (E)-1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(3-hidroxifenil)-2-propen-1-ona</i>	85
2.1.7	<i>(4) (E)-1-(2,4-dihidroxifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona</i>	85
2.1.8	<i>(7) (E)-3-(3,4-dihidroxifenil)-1-fenil-2-propen-1-ona</i>	86

2.1.9	(8) (2E)-1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona	86
2.1.10	(9) 1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propen-1-ona	86
2.1.11	(10) (2E)-1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona	86
2.1.12	(11) 1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona	87
2.1.13	(12) (2E)-1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona	87
2.1.14	(13) 1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(1-naftalenil)-2-propen-1-ona	87
2.1.15	(14) 1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(2-naftalenil)-2-propen-1-ona	87
2.2	Síntese das chalconas 5 e 6	87
2.2.1	(5) (2E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propen-1-ona	88
2.2.2	(6) (2E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propen-1-ona	88
2.3	Avaliação de atividade antibacteriana e antimicobacteriana	88
2.4	Avaliação de atividade antiviral	90
2.4.1	Ensaio de citotoxicidade	90
2.4.2	Ensaio de redução do efeito citopático	90
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	91
3.1	Síntese e caracterização	91
3.1.1	Sínteses dos análogos 2-4 e 7-14	92
3.1.2	Sínteses dos análogos 5 e 6	92
3.2	Avaliação de atividade antibacteriana e antimicobacteriana	92
3.3	Avaliação de atividade antiviral	97
3.3.1	Atividade contra H1N1	98
3.3.2	Atividade contra Cocksackievirus	99
4.	CONCLUSÃO	101
5.	MATERIAL SUPLEMENTAR	103
5.1	Espectros de RMN de ¹H e ¹³C	103
	REFERÊNCIAS	142

1. INTRODUÇÃO GERAL

Chalconas são metabólitos especializados pertencentes à classe dos flavonoides. O sufixo “*flavus*” dos flavonoides alude à característica da coloração intensa em tons amarelados comum nos representantes dessa classe, o sufixo “*chalcos*”, que significa “cobre” em grego, é também uma alusão à essa coloração típica nos compostos pertencentes a subclasse flavonoídica (MASTACHI-LOZA et al., 2022; POZZOBON; PEREIRA, 2011).

Como metabólito especializado, muitas das chalconas são associadas a mecanismos de defesa no combate de espécies reativas de oxigênio, possibilitando a sobrevivência vegetal e a prevenção de danos moleculares e aqueles causados por microrganismos, insetos e animais. Na biossíntese, são precursoras de diversos flavonoides com anel C (CHAVAN et al., 2016; ELKANZI et al., 2022; MASTACHI-LOZA et al., 2022).

A estrutura 1,3-diaril-2-propen-1-ona (Figura 1) compõe o esqueleto básico das chalconas. Esse núcleo é integrado por um sistema conjugado de carbonila com um centro eletrofílico propício para adições nucleofílicas, portanto, trata-se de um atributo que torna facilitada a síntese de múltiplos derivados chalcônicos. As alterações dessa estrutura básica como, por exemplo, a adição de grupos substituintes nos anéis aromáticos, são capazes de promover efeitos estéricos e eletrônicos culminando em diferentes toxicidades e perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos (CHAVAN et al., 2016; DHALIWAL et al., 2022; ELKANZI et al., 2022; MASTACHI-LOZA et al., 2022).

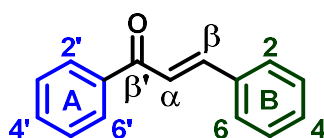


Figura 1. Estrutura do núcleo chalcônico

Dentre a biblioteca estrutural chalcônica, diversos exemplares tiveram suas atividades biológicas descritas na literatura, englobando um amplo espectro de atividades como antioxidante (LE et al., 2023; M.D. RIZVI et al., 2023; SIDDIQA et al., 2023), anti-inflamatória (ÖZDEMIR et al., 2015; WATANABE et al., 2016), antiviral (NGUYEN et al., 2010a; PATIL et al., 2018; ZHAN et al., 2023), antibacteriana (ABDULA, 2023; DE ASSIS et al., 2022; TEMPONE et al., 2022), neuroprotetora (QU et al., 2022; SHARMA; SINGH, 2023; XU et al., 2023), anticâncer (FARZANEH et al., 2017; LUKOVIĆ et al., 2020; SADON; MUTLAG; MOHAISEN, 2023) e antiparasitária (GHAZZAY et al., 2023; HERNÁNDEZ-RIVERA et al., 2022; KASSI et al., 2023). Atualmente, a classe chalcônica conta com dois fármacos aprovados, a metochalcona (**1**) e sofalcona

(2) (Figura 2), atuando respectivamente como, colerético e anti-ulcerogênico/mucoprotetor (BATOVSKA; TODOROVA, 2010; ISOMOTO et al., 2005; KIM et al., 2019; SAHU et al., 2012).

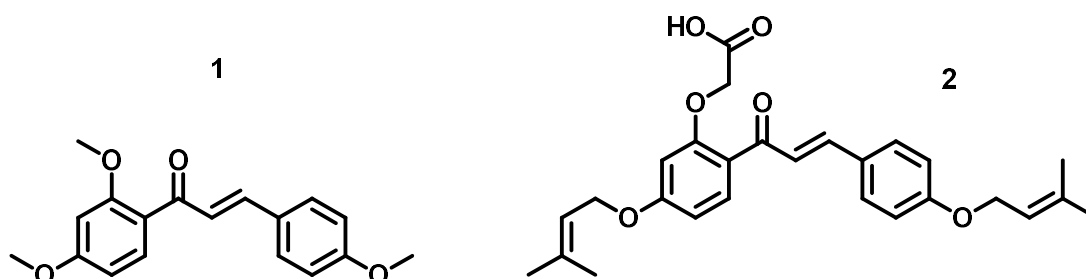


Figura 2. Fármacos chalcônicos metochalcona (1) e sofalcona (2).

A buteína (3) (Figura 3), uma chalcona 2',3,4,4'-tetrahidroxilada de origem natural, nomeada, sumariamente, em reporte as flores de *Butea frondosa* (atualmente *Butea monosperma*) devido sua presença como pigmento, foi isolada pela primeira vez na espécie *Rhus verniciflua* Stokes. Posteriormente, seu isolamento foi relatado a partir de outras espécies vegetais como *Eleutherococcus sessiliflorus*, *Semecarpus anacardium*, *Toxicodendron vernicifluum* e *Dalbergia odorifera*, além espécies dos gêneros *Dahlia*, *Coreopsis*, *Searsoa* e *Butea*, sendo esta última, o principal gênero utilizado para o isolamento da chalcona (CHOKCHASIRI et al., 2009; MA; ZHANG; JIANG, 2020; PADMAVATHI et al., 2017; PERKIN; HUMMEL, 1904b; SEMWAL et al., 2015).

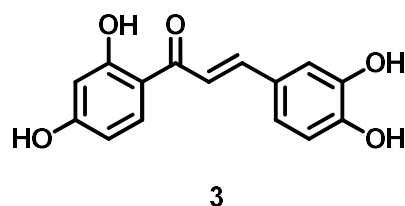


Figura 3. Estrutura da buteína (3)

A presença da buteína faz-se característica sobretudo na flora oriental, deste modo, muitas das espécies que abarcam a buteína como metabólito vêm sendo empregadas nas medicinas tradicionais chinesa, coreana, japonesa, tailandesa, africana, iraniana e indiana como tratamento popular para diversas enfermidades, sendo algumas delas: tuberculose, diabetes, hipertensão, doenças virais, malária, diarreia, dores estomacais, tosse, febre e dores articulares. Atualmente, a literatura contempla diversos trabalhos confirmando a atividade da buteína frente grande parte das disfunções para as quais

era popularmente utilizada (IFEANACHO; OGUNWA; AMADI, 2019; MA; ZHANG; JIANG, 2020; PADMAVATHI et al., 2017; SEMWAL et al., 2015; SUTARIYA; SARAF, 2015).

A ampla e antiga utilização de extratos vegetais contendo buteína na medicina tradicional de inúmeras culturas e as múltiplas administrações de buteína em estudos experimentais *in vivo*, os quais não apresentaram nenhuma reação de toxicidade aos camundongos tratados, são indicativos de que a buteína trata-se de um composto potencialmente seguro. No entanto, é de indubitável importância de que a toxicidade da chalcona deva ser verificada para que sua segurança em estudos clínicos seja garantida, tal como, seu posterior possível emprego como agente terapêutico seja validado (TULI et al., 2021a). Apesar da ampla biblioteca de estudos acerca da buteína, a chalcona não apresenta seu potencial antibacteriano, antimicobacteriano e antiviral devidamente explorados.

Infecções causadas por microrganismos consistem no resultado de um processo caracterizado pelo distúrbio entre os mecanismos de virulência microbiano e os mecanismos de resistência do hospedeiro, ou seja, uma doença é estabelecida quando as defesas do hospedeiro como, por exemplo, os fatores antibacterianos ou antivirais nas secreções das mucosas e as células fagocíticas, são insuficientes em combater a multiplicação do patógeno e, como consequência da infecção, sintomas inerentes às células danificadas tornam-se presentes (COLE; DEWAN; GANZ, 1999; PETERSON, 1996).

Embora a resistência bacteriana seja um processo natural, a pressão seletiva da frequente exposição dos microrganismos aos antibióticos por meio do uso excessivo e inadequado dessa classe de fármacos em diversas áreas, como agropecuária e meio hospitalar, tem impulsionado significativamente esse processo. Isso significa uma acentuação progressiva do surgimento de cepas com suscetibilidade intermediária, cuja eficácia dos fármacos previamente designados torna-se comprometida, e de cepas resistentes, nas quais é exaurida qualquer eficácia do tratamento anteriormente estabelecido (MURRAY et al., 2022; SIMPKIN et al., 2016).

Em 2019, aproximadamente 5 milhões de mortes foram indiretamente associadas às infecções por bactérias fármaco resistentes, enquanto 1,27 milhões de mortes foram diretamente atribuídas às infecções por bactérias fármaco resistentes (MURRAY et al., 2022). No intuito de reduzir o número de óbitos atrelados à essas infecções, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu uma lista prioritária de patógenos para os quais os esforços na busca por novos antibióticos devem ser considerados. Dentre eles, *Staphylococcus aureus* (cepas suscetíveis, resistentes à metilicina e com suscetibilidade intermediária ou resistentes à vancomicina), foi associado à mais de 1 milhão de mortes no ano de 2019, e outros quatro patógenos listados (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

Streptococcus pneumoniae, e *Pseudomonas aeruginosa*), juntos, foram relacionados à mais de 500 mil óbitos no mesmo ano (WHO, 2022a).

Ademais, algumas doenças bacterianas de preocupação mundial, como a tuberculose p.e., cujos altos índices de prevalência de cepas resistentes são realidade, foram mantidas à parte da lista inicial, pois de acordo com a OMS, a necessidade de mobilização para busca de tratamentos é uma prioridade estabelecida globalmente, apesar disso, após a severa lacuna no diagnóstico de TB-RR ocasionada globalmente pela pandemia de COVID-19, em 2024 o *Mycobacterium tuberculosis* resistente à rifampicina foi adicionado à lista de prioridade da OMS (IKUTA et al., 2022; MURRAY et al., 2022; WHO, 2017, 2022a, 2023, 2024a).

O acelerado recrudescimento de bactérias resistentes evidencia-se progressivamente como uma crise global que ameaça os benefícios alcançados até hoje com os antibióticos. Neste cenário, a possibilidade de ausência de tratamentos seguros e do aumento de letalidade de diversos patógenos torna imperativo o investimento em pesquisa e descoberta de antibacterianos. Além disso, é de inegável importância a promoção de práticas preventivas de infecções visando reduzir a necessidade de tratamento com antibacterianos (LEE VENTOLA, 2015; MURRAY et al., 2022; SIMPKIN et al., 2016).

A tuberculose, doença infectocontagiosa causada, principalmente, pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), foi apontada pela OMS como a principal causa de morte oriunda de um único agente infeccioso até o ano de 2019. A retirada desse título no ano de 2020, período em que o número de mortes ocasionadas pela COVID-19 sobrepujou os óbitos por tuberculose, oculta o lastimável cenário caracterizado pelo primeiro aumento do número de mortes causadas por TB em quinze anos, uma vez que os casos estimados permaneciam em declínio desde 2005. Estima-se que no ano de 2021 foram totalizadas aproximadamente 1,6 milhões de mortes por TB, das quais 187 mil compreenderam HIV-positivos (WHO, 2022b).

Diagnóstico e tratamento tardios foram identificados como os maiores contribuintes para a disseminação de tuberculose, posto isso, o aumento na transmissão comunitária da doença somou-se aos reflexos da interrupção do acesso aos serviços de prevenção e tratamento da TB durante o período da pandemia de COVID-19 (VARUGHESE et al., 2023; WHO, 2022b). Com base em dados estimados no ano de 2016, a disseminação de TB alcançou taxas de infecção de aproximadamente 23% da população mundial, embora, na maioria dos casos, o desenvolvimento da doença não tenha sucedido, configurando-se na forma latente de TB (EMERY et al., 2021; HOUBEN; DODD, 2016).

As formas resistentes e latente de TB constituem os maiores obstáculos para erradicação da doença, embora indivíduos portadores da infecção latente não sejam transmissores, aproximadamente

entre 5% e 10% dos indivíduos saudáveis terão a doença reativada na forma sintomática e transmissora. Isso significa uma lacuna de tempo entre reativação e busca por tratamento, na qual são escassas medidas de controle sobre a disseminação (FLYNN; CHAN, 2001; MENZIES et al., 2018; SAMPATH et al., 2023).

Em relação aos vírus, a resistência microbiana tem como principal fator sua alta variabilidade genética ocasionada por mutações pontuais e rearranjo gênico. O rearranjo permite uma troca de segmentos gênicos entre dois diferentes vírus infectando uma mesma célula, possibilitando uma rápida mutação e, conseqüentemente, o surgimento de vírus contra os quais os hospedeiros não possuem imunidade (CIACCI-ZANELLA; VINCENT; SCHAEFER, 2012; CRUZ et al., 2023; FORLEO-NETO et al., 2003).

Os vírus da influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae*, um grupo de vírus envelopados contendo um genoma de RNA segmentado de fita simples com polaridade negativa. Seus virions medem entre 80 e 120 nm de diâmetro, com um tamanho de genoma de RNA de cerca de 13,5 kb. Dentre os três principais tipos de vírus da influenza (A, B e C) que infectam humanos, os vírus da influenza A e B são os responsáveis por significativa morbidade e mortalidade anualmente (BOUVIER; PALESE, [s.d.]; JILANI et al., 2024; MCAULEY et al., 2019). Subtipo do vírus da influenza A, a influenza H1N1 é uma doença viral infecciosa, com grande potencial de transmissão, responsável por infecções principalmente no trato respiratório superior do hospedeiro. As infecções por influenza H1N1 podem acarretar sintomas como cefaleia, fadiga, rinorreia, calafrios, mialgia, febre, perda de apetite. Em casos mais graves, a influenza H1N1 pode levar à síndrome do desconforto respiratório agudo, desenvolvimento de pneumonia viral e bacteriana e sepse bacteriana secundária (FORLEO-NETO et al., 2003; JILANI et al., 2024).

As principais glicoproteínas de superfície do vírus da influenza, hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA), que exibem sinergia metabólica, dominam a superfície do virion e formam os principais alvos dos anticorpos neutralizantes. A NA é crucial durante o brotamento viral, clivando os receptores de ácido siálico e promovendo a disseminação do vírus para células vizinhas. Inibidores de NA, como os medicamentos antivirais oseltamivir e zanamivir têm sido relatados como auxiliares para reduzir ou, possivelmente, prevenir os efeitos da influenza H1N1 no início da contaminação (GIRARD et al., 2010; JILANI et al., 2024).

Uma variante pandêmica do H1N1, popularmente denominada como "gripe suína", surgiu da recombinação de várias cepas anteriores de influenza suína, aviária e humana, causando uma pandemia global, com mortalidade de aproximadamente 1%, que envolveu milhões de pessoas de mais de 70 países (GIRARD et al., 2010; JILANI et al., 2024). Devido ao alerta da Organização

Mundial da Saúde (OMS) que elevou a classificação da pandemia de influenza para o nível 6, isto é, o nível mais alto, em 11 de junho de 2009), o desenvolvimento da vacina foi prontamente iniciado e acelerado em colaboração entre a OMS, Ministros da Saúde, Agências Nacionais de Saúde e a indústria de vacinas. Atualmente, a vacinação contra a influenza é considerada a melhor forma de prevenir o aparecimento e a disseminação da doença, entretanto, seu alto potencial de transmissão e mutação, são exigentes de que formas preventivas e terapêuticas sejam frequentemente desenvolvidas e atualizadas (BOUVIER; PALESE, [s.d.]; GIRARD et al., 2010).

O coxsackievirus B3 (CVB3) é um vírus membro do gênero *Enterovirus*, pertencente à família *Picornaviridae*. Esses vírus são pequenos, não envelopados, com genomas representados por uma molécula de RNA de fita simples e sentido positivo (+), empacotados em cápsides desnudas que exibem simetria icosaédrica (~30 nm) (LIM et al., 2005; MACHADO; TAVARES; SOUSA, 2024). O genoma viral do CVB3 possui aproximadamente 7.400 bases, com uma única estrutura de leitura aberta, flanqueada por regiões não traduzidas nas extremidades 5' e 3' e estruturas secundárias em forma de haste e laço na região 5'UTR, as quais abrigam determinantes moleculares de patogenicidade (GARMAROUDI et al., 2015; MACHADO; TAVARES; SOUSA, 2024; MASSILAMANY; GANGAPLARA; REDDY, 2014).

Na maioria dos casos, a transmissão dos CV ocorre por via oral ou fecal-oral, embora também possam ser espalhados por fômites contaminados ou secreções oculares e respiratórias (COMPANS et al., 1997; MACHADO; TAVARES; SOUSA, 2024). Após a ingestão do CV, a resistência a baixos pHs permite que os virions passem ilesos pela acidez gástrica, iniciando a infecção no trato gastrointestinal (GARMAROUDI et al., 2015; MACHADO; TAVARES; SOUSA, 2024; MASSILAMANY; GANGAPLARA; REDDY, 2014). Após a entrada nas células hospedeiras, o vírus multiplica-se e libera progênie virais, infectando células vizinhas. O CVB3 inicia sua infecção ligando-se aos receptores das células hospedeiras por meio da ligação ao receptor de coxsackievírus e adenovírus (CAR) e ao fator acelerador de decomposição (DAF/CD55), como receptor principal e correceptor, respectivamente (COMPANS et al., 1997; GARMAROUDI et al., 2015; GEISLER et al., 2021; MACHADO; TAVARES; SOUSA, 2024; MASSILAMANY; GANGAPLARA; REDDY, 2014).

Ainda que diversos órgãos como cérebro, próstata, fígado, baço, pele, pulmões e intestino, possam ser infectados, os principais tecidos-alvo do CVB3 são o coração e o pâncreas, por isso, CVB3 é particularmente conhecido por ser agente etiológico da miocardite viral aguda humana, que pode evoluir para cardiomiopatia dilatada (GARMAROUDI et al., 2015; MACHADO; TAVARES; SOUSA, 2024; MASSILAMANY; GANGAPLARA; REDDY, 2014). Apesar de todos graves

prejuízos à saúde pelos quais esse vírus é responsável, atualmente não existem medicamentos ou vacinas para seu tratamento ou controle, evidenciando a necessidade de investimento no desenvolvimento de fármacos antivirais.

Historicamente, o desenvolvimento de fármacos é marcado pelos avanços da química que viabilizaram alternativas para além da utilização dos materiais vegetais diretamente da forma como provinham da natureza. As tecnologias que permitiram identificar, isolar, modificar estruturas moleculares e sintetizá-las, proporcionaram compostos com as variadas atividades e indicações terapêuticas, com isso, os produtos naturais e seus moldes estruturais não foram substituídos pelas estruturas completamente sintéticas, mas tornaram-se aliados à Química Medicinal, principalmente, porque o imenso portfólio de bioatividades dos produtos naturais, como a buteína, deve-se à otimização evolutiva que os proporcionou interações efetivas com receptores biológicos. Com base no cenário apresentado, a buteína, uma chalcona com capacidade multialvo, pode ser considerada um composto com potencial antimicrobiano a ser estudado (DAI et al., 2020; PEREIRA; CARDOSO, 2012; SOROKINA; STEINBECK, 2019).

4. CONCLUSÃO

Considerando o extenso potencial farmacológico consolidado, contudo carente em estudos antibacterianos e antivirais, para a buteína (**1**), ela foi empregada como composto protótipo para o planejamento e síntese de duas séries de análogos. A série I foi composta por 6 análogos de simplificação nos anéis A e B, sendo que todos os análogos [**2** (isoliquiritigenina), **3** (2',4',3-trihidroxichalcona), **4** (2',4'-dihidroxichalcona), **5** (2',3,4-trihidroxichalcona), **6** (4',3,4-trihidroxichalcona) e **7** (3,4-dihidroxichalcona)] são chalconas de ocorrência natural. A série II foi planejada com 7 análogos de modificações exclusivamente no anel B, dentre os análogos, **3** (**8** (homobuteína), **9** (2',4',3-trihidroxi-4-metoxichalcona) e **11** (2',4'-dihidroxi-3,4-dimetoxichalcona)) são chalconas de ocorrência natural. Os compostos finais (**1-4** e **7-14**) foram sintetizados em 3 ou 4 etapas sintéticas, com rendimentos globais que variaram entre 3 e 26%. Os compostos finais **5** e **6** foram sintetizados em apenas uma etapa, com rendimentos globais de 17 e 35%, respectivamente.

A buteína (**1**) e todos os análogos tiveram suas atividades antibacteriana contra espécies Gram-positivas e Gram-negativas e antimicobacteriana testadas. As concentrações inibitórias mínima (CIM) para as espécies Gram-positivas variaram entre 25 e 400 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e apenas as chalconas **2**, **3**, **4-6** e **8** ativas contra todas as Gram-positivas avaliadas. O análogo **6** foi o único que apresentou atividade contra Gram-negativa (CIM de 400 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra *K. pneumoniae*). Os valores de CIM dos ensaios antimicobacterianos variaram de 15,62 a 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra *M. tuberculosis*, 125 a 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra *M. avium* e 31,25 a 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra *M. kansasii*, sendo os análogos **4** e **12** os mais ativos contra *M. tuberculosis* e o análogo **14**, o mais ativo contra *M. kansasii*. As chalconas **9**, **10** e **11** foram inativas contra espécies de *Mycobacterium*, além disso, de maneira geral, as chalconas foram mais ativas contra a espécie *M. tuberculosis*.

A buteína (**1**) e os análogos **8** e **10-12** tiveram suas atividades antivirais testadas contra H1N1 (A/Puerto Rico/8/34) e coxsackievirus B3. Os valores de CI_{50} variaram entre 1,3 e 10,4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra H1N1 e 3,7 e 5 contra CVB3 e os valores das citotoxicidades CC_{50} variaram de <3,7 a 251 para a linhagem MDCK, e de 4,4 a >300 para células Vero. A chalcona **11** foi a chalcona menos ativa contra H1N1, entretanto, com o $\text{IS} = 24$, foi a única com o IS desejável acima 10.

Todos os 5 compostos testados contra H1N1 e CVB3 são escassos em estudos de suas atividades antivirais na literatura, deste modo, os promissores resultados representam um significativo começo na exploração desses compostos como possíveis agentes antivirais. Além disso, o fato de que não há fármacos aprovados disponíveis para o tratamento eficaz de infecções enterovirais graves, alta atividade antiviral *in vitro* com promissor índice de seletividade da chalcona

7 contra CVB3, infere em um potencial para que estudos mais profundos acerca de sua toxicidade e modo de ação sejam realizados.

REFERÊNCIAS

ABDALLAH, B. M.; ALI, E. M. Butein Promotes Lineage Commitment of Bone Marrow-Derived Stem Cells into Osteoblasts via Modulating ERK1/2 Signaling Pathways. **Molecules**, v. 25, n. 8, 1 abr. 2020.

ABDULA, A. M. Chalcone Derivatives Containing Imine Moieties as New Antibacterial Agents: Synthesis, SAR, Anti-biofilm Activity and Docking study Chalcone Imine Antibacterial Anti-Biofilm Docking G R A P H I C A L A B S T R A C T. **Progress in Chemical and Biochemical Research Journal homepage: Progress in Chemical and Biochemical Research**, v. 2023, n. 1, p. 31–45, 2023.

ABOZEID, M. A. et al. Synthesis of novel naphthalene-heterocycle hybrids with potent antitumor, anti-inflammatory and antituberculosis activities. **RSC Advances**, v. 10, n. 70, p. 42998–43009, 26 nov. 2020.

ABRAHAM, J.; CHAUHAN, N.; RAY, S. Virtual Screening of Alkaloid and Terpenoid Inhibitors of SMT Expressed in Naegleria sp. **Molecules**, v. 27, n. 17, 1 set. 2022.

AHMED, F. A. et al. Biflavonoids from flowers of Butea monosperma (Lam.) Taub. **Heterocycles**, v. 83, n. 9, p. 2079–2089, 2011.

ALLAHABI, Z.; SINGH, S. In silico approach for discovery of drug against the peroxisome proliferator-activated receptor gamma for diabetes treatment. **Annals of Phytomedicine: An International Journal**, v. 11, n. 1, jul. 2022.

ALSHAMMARI, G. M.; BALAKRISHNAN, A.; CHINNASAMY, T. Butein protects the nonalcoholic fatty liver through mitochondrial reactive oxygen species attenuation in rats.

BioFactors, v. 44, n. 3, p. 289–298, 1 maio 2018a.

ALSHAMMARI, G. M.; BALAKRISHNAN, A.; CHINNASAMY, T. Butein protects the nonalcoholic fatty liver through mitochondrial reactive oxygen species attenuation in rats.

BioFactors, v. 44, n. 3, p. 289–298, 1 maio 2018b.

ANSARI, M. Y.; AHMAD, N.; HAQQI, T. M. Butein activates autophagy through AMPK/TSC2/ULK1/mTOR Pathway to Inhibit IL-6 Expression in IL-1 β Stimulated Human Chondrocytes. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 49, n. 3, p. 932–946, 1 out. 2018.

BAELL, J. B.; NISSINK, J. W. M. **Seven Year Itch: Pan-Assay Interference Compounds (PAINS) in 2017 - Utility and Limitations**. **ACS Chemical Biology**American Chemical Society, , 19 jan. 2018.

BAELL, J.; WALTERS, M. Chemistry: Chemical con artists foil drug discovery. **Nature**, v. 513, p. 481–483, 2014.

BAI, X.; MA, Y.; ZHANG, G. Butein suppresses cervical cancer growth through the PI3K/AKT/mTOR pathway. **Oncology Reports**, v. 33, n. 6, p. 3085–3092, 1 jun. 2015.

BARREIRO, E. J. ESTRATÉGIA DE SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR NO PLANEJAMENTO RACIONAL DE FÁRMACOS: A DESCOBERTA DE NOVO AGENTE CARDIOATIVO. **Quim. Nova**, v. 25, n. 6B, 2002.

BATOVSKA, D. I.; TODOROVA, I. T. **Trends in Utilization of the Pharmacological Potential of Chalcones** *Current Clinical Pharmacology*. [s.l: s.n.].

BEDANE, K. G. et al. Flavanones of *Erythrina livingstoniana* with antioxidant properties. **Fitoterapia**, v. 108, p. 48–54, 1 jan. 2016.

BENZLER, J. et al. Central inhibition of IKK β /NF- κ B signaling attenuates high-fat diet-induced obesity and glucose intolerance. **Diabetes**, v. 64, n. 6, p. 2015–2027, 1 jun. 2015.

BIBI, Z. et al. Prediction of Phytochemicals for Their Potential to Inhibit New Delhi Metallo β -Lactamase (NDM-1). **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 10, 1 out. 2023.

BITEW, M. et al. Pharmacokinetics and drug-likeness of antidiabetic flavonoids: Molecular docking and DFT study. **PLoS ONE**, v. 16, n. 12 December, 1 dez. 2021.

BODDUPALLI, S.; MAHMOOD, K.; SALIOU, C. **USE OF CHALCONES FOR THE TREATMENT OF VIRAL DISORDERS**. US, 30 nov. 2005.

BORDOLOI, D. et al. An investigation on the therapeutic potential of butein, a tetrahydroxychalcone against human oral squamous cell carcinoma. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 20, n. 11, p. 3437–3446, 2019.

BOUVIER, N. M.; PALESE, P. **THE BIOLOGY OF INFLUENZA VIRUSES**. [s.l: s.n.].

BROWN, A. K. et al. Flavonoid inhibitors as novel antimycobacterial agents targeting Rv0636, a putative dehydratase enzyme involved in Mycobacterium tuberculosis fatty acid synthase II. **Microbiology**, v. 153, n. 10, p. 3314–3322, out. 2007.

CARLOS ZUBEK. **De Paulo a Saulo**, 2023 – Música.

CARUSO, F. et al. **Aromatic Polyphenol π - π Interactions with Superoxide Radicals Contribute to Radical Scavenging and Can Make Polyphenols Mimic Superoxide Dismutase Activity**. **Current Issues in Molecular Biology** MDPI, 1 nov. 2022.

CHAACHOUAY, N.; ZIDANE, L. Plant-Derived Natural Products: A Source for Drug Discovery and Development. **Drugs and Drug Candidates**, v. 3, n. 1, p. 184–207, 19 fev. 2024.

CHANG, S. H. et al. Identification of Phf16 and Pnpla3 as new adipogenic factors regulated by phytochemicals. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 120, n. 3, p. 3599–3610, 1 mar. 2019.

CHAVAN, B. B. et al. Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones-A Review. **Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 56, p. 01–07, 2016.

CHO, S.-G.; WOO, S.-M.; KO, S.-G. Butein suppresses breast cancer growth by reducing a production of intracellular reactive oxygen species. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, v. 33, n. 1, 11 jun. 2014.

CHOI, H. S. et al. Rhus verniciflua Stokes (RVS) and butein induce apoptosis of paclitaxel-resistant SKOV-3/PAX ovarian cancer cells through inhibition of AKT phosphorylation. **BMC**

Complementary and Alternative Medicine, v. 16, n. 1, 27 abr. 2016.

CHOKCHAISIRI, R. et al. **Bioactive Flavonoids of the Flowers of Butea monosperma**Chem.

Pharm. Bull. [s.l: s.n.].

CIACCI-ZANELLA, J. R.; VINCENT, A. L.; SCHAEFER, R. **Situação atual da infecção pelo vírus da influenza em suíno no Brasil e no mundo. VII SINSUI - Simpósio Internacional de Suinocultura**Porto Alegre, 2012.

CIOCE, M. et al. Insights into Intra-Tumoral Heterogeneity: Transcriptional Profiling of Chemoresistant MPM Cell Subpopulations Reveals Involvement of NFkB and DNF Repair Pathways and Contributes a Prognostic Signature. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, 1 nov. 2021.

CIOCE, M. et al. Butein-instigated miR-186-5p-dependent modulation of TWIST1 affects resistance to cisplatin and bioenergetics of Malignant Pleural Mesothelioma cells. **Cancer Drug Resistance**, v. 5, n. 3, p. 814–828, 2022a.

CIOCE, M. et al. Butein-instigated miR-186-5p-dependent modulation of TWIST1 affects resistance to cisplatin and bioenergetics of Malignant Pleural Mesothelioma cells. **Cancer Drug Resistance**, v. 5, n. 3, p. 814–828, 2022b.

ĆIRIN, D.; KRSTONOŠIĆ, V. New insights into binding of natural chalcones to Bcl-2, Bcl-xL and Mcl-1 anti-apoptotic proteins. **Journal of Molecular Structure**, v. 1241, 5 out. 2021.

COLE, A. L. et al. Synthesis and bioevaluation of substituted chalcones, coumaranones and other flavonoids as anti-HIV agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 12, p. 2768–2776, 15 jun. 2016.

COLE, A. M.; DEWAN, P.; GANZ, T. **Innate Antimicrobial Activity of Nasal Secretions INFECTION AND IMMUNITY**. [s.l: s.n.].

COMPANS, R. W. et al. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. [s.l: s.n.].

CRUZ, A. M. S. et al. DIVERSIDADE GENÉTICA DAS CEPAS DE VÍRUS INFLUENZA A CIRCULANTES NA REGIÃO AMAZÔNICA NOS ANOS DE 2021 A 2023: UMA ANÁLISE DA COMPATIBILIDADE VACINAL. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 27, n. 1, 2023.

CUENDET, M. et al. Cancer chemopreventive activity and metabolism of isoliquiritigenin, a compound found in licorice. **Cancer Prevention Research**, v. 3, n. 2, p. 221–232, fev. 2010.

DAI, J. et al. **Recent progress of antibacterial natural products: Future antibiotics candidates. Bioorganic Chemistry** Academic Press Inc., 1 ago. 2020.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, 3 mar. 2017.

DAO, T. T. et al. Chalcones as novel influenza A (H1N1) neuraminidase inhibitors from *Glycyrrhiza inflata*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 1, p. 294–298, 1 jan. 2011.

DE ASSIS, L. R. et al. Antibacterial Activity of Isobavachalcone (IBC) Is Associated with Membrane Disruption. **Membranes**, v. 12, n. 3, 1 mar. 2022.

DE OLIVEIRA, G. P. et al. Isolation and structure elucidation of flavonoids from *Amburana cearensis* resin and identification of human DNA topoisomerase II- α inhibitors. **Phytochemistry Letters**, v. 22, p. 61–70, 1 dez. 2017.

DEVI, A.; NAMSA, N. D.; DOLEY, R. In silico and in vitro neutralization of PLA2 activity of Daboxin P by butein, mimosine and bakuchiol. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 165, p. 1066–1078, 15 dez. 2020.

DHALIWAL, J. S. et al. Pharmacotherapeutics Applications and Chemistry of Chalcone Derivatives. **Molecules**, v. 27, p. 7062, 19 out. 2022.

DI, S. et al. PERK/eif-2 α /CHOP pathway dependent ROS generation mediates butein-induced non-small-cell lung cancer apoptosis and G2/M phase arrest. **International Journal of Biological Sciences**, v. 15, n. 8, p. 1637–1653, 2019.

DONG, X. et al. Butein promotes ubiquitination-mediated survivin degradation inhibits tumor growth and overcomes chemoresistance. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.

DONG, Y. et al. Molecular basis for the inhibition of β -hydroxyacyl-ACP dehydratase HadAB complex from mycobacterium tuberculosis by flavonoid inhibitors. **Protein and Cell**, v. 6, n. 7, p. 504–517, 1 jul. 2015a.

DONG, Y. et al. Molecular basis for the inhibition of β -hydroxyacyl-ACP dehydratase HadAB complex from mycobacterium tuberculosis by flavonoid inhibitors. **Protein and Cell**, v. 6, n. 7, p. 504–517, 1 jul. 2015b.

EL AISSOUQ, A. et al. Structure-based virtual screening of novel natural products as chalcone derivatives against SARS-CoV-2 Mpro. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 41, n. 22, p. 13235–13249, 2023.

ELKANZI, N. A. A. et al. **Synthesis of Chalcones Derivatives and Their Biological Activities: A Review**. **ACS Omega**American Chemical Society, 16 ago. 2022.

EMERY, J. C. et al. Self-clearance of Mycobacterium tuberculosis infection: Implications for lifetime risk and population at-risk of tuberculosis disease. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 288, n. 1943, 27 jan. 2021.

ESPINOZA-FONSECA, L. M. **The benefits of the multi-target approach in drug design and discovery**. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**Elsevier Ltd., 15 fev. 2006.

FARIAS-PEREIRA, R. et al. Butein inhibits lipogenesis in *Caenorhabditis elegans*. **BioFactors**, v. 46, n. 5, p. 777–787, 1 set. 2020.

FARZANEH, S. et al. New Ferrocene Compounds as Selective Cyclooxygenase (COX-2) Inhibitors: Design, Synthesis, Cytotoxicity and Enzyme-inhibitory Activity. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 2, p. 295–301, 4 out. 2017.

FILAROWSKI, A. et al. **The intramolecular hydrogen bond in ortho-hydroxy acetophenones**. Journal of Molecular Structure. **Anais...**20 ago. 2004.

FIORAVANTI, R. et al. Effects of polyphenol compounds on influenza A virus replication and definition of their mechanism of action. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 16, p. 5046–5052, 15 ago. 2012.

FLYNN, J. L.; CHAN, J. **Tuberculosis: Latency and reactivation**. **Infection and Immunity**, 2001.

FORLEO-NETO, E. et al. Influenza. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 2, p. 267–274, 2003.

FREITAS, M. et al. Assessment of α -Amylase Activity in a Microanalysis System: Experimental Optimization and Evaluation of Type of Inhibition. **Journal of Chemical Education**, v. 100, n. 3, p. 1237–1245, 14 mar. 2023.

GALÚCIO, J. M. et al. In silico identification of natural products with anticancer activity using a chemo-structural database of Brazilian biodiversity. **Computational Biology and Chemistry**, v. 83, 1 dez. 2019.

GAO, L. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of butein in different nociceptive and inflammatory mice models. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 12, p. 7090–7097, 1 dez. 2021.

GARMAROUDI, F. S. et al. **Coxsackievirus B3 replication and pathogenesis. Future Microbiology** Future Medicine Ltd., 1 abr. 2015.

GAUR, R. et al. Drug Resistance Reversal Potential of Isoliquiritigenin and Liquiritigenin Isolated from Glycyrrhiza glabra Against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). **Phytotherapy Research**, p. 1708–1715, 1 out. 2016.

GAY, N. H. et al. Butein, isoliquiritigenin, and scopoletin attenuate neurodegeneration via antioxidant enzymes and SIRT1/ADAM10 signaling pathway. **RSC Advances**, v. 10, n. 28, p. 16593–16606, 27 abr. 2020.

GEISLER, A. et al. **Coxsackievirus B3—its potential as an oncolytic virus. Viruses** MDPI AG, , 1 maio 2021.

GHAZZAY, M. H. et al. Synthesis, Characterization, and Anti-parasitic Activity Evaluation of the Synthesized Chalcone against Toxoplasma Gondii Isolated from Cases of Abortion in Al-Najaf City. **Journal of Medicinal and Chemical Sciences**, v. 6, n. 1, p. 132–141, 1 jan. 2023.

GIRARD, M. P. et al. **The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review.** *Vaccine*, jul. 2010.

GONEC, T. et al. Synthesis and Biological Evaluation of N-Alkoxyphenyl-3-hydroxynaphthalene-2-carboxanilides. *Molecules*, v. 20, n. 6, p. 9767–9787, 1 jun. 2015.

GOPIWAD, P. Medicinal chemistry of catechol, a versatile pharmacophore. *Current Trends in Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry*, v. 6, n. 1, p. 7–11, 28 fev. 2024.

GUO, J. et al. In vitro metabolism of isoliquiritigenin by human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 36, n. 2, p. 461–468, fev. 2008.

HABIBI-KELISHOMI, Z.; GOLIAEI, B.; NIKOOFAR, A. Butein combined with radiotherapy enhances radioresponse of gastric cancer cell by impairing DNA damage repair. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 570, p. 35–40, 17 set. 2021.

HEMMERYCKX, B. et al. Does butein affect adipogenesis? *Adipocyte*, v. 8, n. 1, p. 209–222, 2 jan. 2019.

HERNÁNDEZ-RIVERA, J. L. et al. Synthesis, characterization and evaluation of prenylated chalcones ethers as promising antileishmanial compounds. *Molecular Diversity*, 2022.

HOFMANN, E. et al. Hydroxylated chalcones with dual properties: Xanthine oxidase inhibitors and radical scavengers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 24, n. 4, p. 578–587, 15 fev. 2016a.

HOFMANN, E. et al. Hydroxylated chalcones with dual properties: Xanthine oxidase inhibitors and radical scavengers. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 4, p. 578–587, 15 fev. 2016b.

HOUBEN, R. M. G. J.; DODD, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. **PLoS Medicine**, v. 13, n. 10, 1 out. 2016.

HSU, Y. K. et al. Butein induces cellular senescence through reactive oxygen species-mediated p53 activation in osteosarcoma U-2 OS cells. **Environmental Toxicology**, v. 36, n. 5, p. 773–781, 1 maio 2021.

HUANG, Y. T. et al. The depletion of securin enhances butein-induced apoptosis and tumor inhibition in human colorectal cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 220, p. 41–50, 5 set. 2014.

HWANG, J. T. et al. Butein synergizes with statin to upregulate low-density lipoprotein receptor through HNF1 α -mediated PCSK9 inhibition in HepG2 cells. **Journal of Medicinal Food**, v. 23, n. 10, p. 1102–1108, 1 out. 2020.

IFEANACHO, M. O.; OGUNWA, S. C.; AMADI, P. U. Phytochemical Composition of Vitex doniana. **Analytical Chemistry Letters**, v. 9, n. 6, p. 863–875, 2019.

IKUTA, K. S. et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 400, n. 10369, p. 2221–2248, 17 dez. 2022.

ISHIKAWA, C.; SENBA, M.; MORI, N. Butein inhibits NF- κ B, AP-1 and Akt activation in adult T-cell Leukemia/Lymphoma. **International Journal of Oncology**, v. 51, n. 2, p. 633–643, 1 ago. 2017a.

ISHIKAWA, C.; SENBA, M.; MORI, N. Butein inhibits NF- κ B, AP-1 and Akt activation in adult T-cell Leukemia/Lymphoma. **International Journal of Oncology**, v. 51, n. 2, p. 633–643, 1 ago. 2017b.

ISOMOTO, H. et al. Sofalcone, a mucoprotective agent, increases the cure rate of Helicobacter pylori infection when combined with rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 11, p. 1629–1633, 2005.

JAYASOORIYA, R. G. P. T. et al. **Molecular chemotherapeutic potential of butein: A concise review. Food and Chemical Toxicology** Elsevier Ltd, , 1 fev. 2018.

JILANI, T. N. et al. H1N1 Influenza. **StatPearls**, 4 mar. 2024.

JUNG, S. K. et al. Butein, a novel dual inhibitor of MET and EGFR, overcomes gefitinib-resistant lung cancer growth. **Molecular Carcinogenesis**, v. 54, n. 4, p. 322–331, 1 abr. 2015.

KAPOOR, N. et al. Butein as a potential binder of human ACE2 receptor for interfering with SARS-CoV-2 entry: a computer-aided analysis. **Journal of Molecular Modeling**, v. 28, n. 9, 1 set. 2022.

KASSI, F. K. et al. Characterisation of the Molecular Lipophilicity of a Series of Seven Benzimidazolyl-Chalcone Molecules with Anthelmintic Activities. **International Journal of Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 1, 27 fev. 2023.

KIKUCHI, H. et al. Chalcone skeleton promotes transcription of gp91-phox gene but inhibits expression of gp91-phox protein, and hydroxyl groups in hydroxychalcones participate in the stable expression of gp91-phox protein. **Microbiology and Immunology**, v. 63, n. 10, p. 438–443, 1 out. 2019.

KIM, K. H. et al. Identification of cytotoxic and anti-inflammatory constituents from the bark of *Toxicodendron vernicifluum* (Stokes) F.A. Barkley. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 162, p. 231–237, 13 mar. 2015.

KIM, N. A. et al. Comparison of solubility enhancement by solid dispersion and micronized butein and its correlation with in vivo study. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 51, n. 1, p. 53–60, 1 jan. 2021.

KIM, S. et al. Atf3 induction is a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 504, n. 4, p. 903–908, 12 out. 2018.

KIM, W. et al. Sofalcone, a gastroprotective drug, covalently binds to KEAP1 to activate Nrf2 resulting in anti-colitic activity. **European Journal of Pharmacology**, v. 865, 15 dez. 2019.

KOEBERLE, A.; WERZ, O. **Multi-target approach for natural products in inflammation. Drug Discovery Today** Elsevier Ltd., 1 dez. 2014.

KOJIMA, R.; KAWACHI, M.; ITO, M. Butein suppresses ICAM-1 expression through the inhibition of I κ B α and c-Jun phosphorylation in TNF- α - and PMA-treated HUVECs. **International Immunopharmacology**, v. 24, n. 2, p. 267–275, 2015.

KORD FOROOSHANI, P.; LEE, B. P. **Recent approaches in designing bioadhesive materials inspired by mussel adhesive protein. Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry** John Wiley and Sons Inc., 1 jan. 2017.

KOSTOPOULOU, I. et al. Exploring the 2'-hydroxy-chalcone framework for the development of dual antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory agents. **Molecules**, v. 26, n. 9, 1 maio 2021a.

KOSTOPOULOU, I. et al. Exploring the 2'-hydroxy-chalcone framework for the development of dual antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory agents. **Molecules**, v. 26, n. 9, 1 maio 2021b.

KUNTHALERT, D. et al. A chalcone with potent inhibiting activity against biofilm formation by nontypeable haemophilus influenzae. **Microbiology and Immunology**, v. 58, n. 10, p. 581–589, 1 out. 2014.

KUSHWAHA, V.; SINGH, K.; MISHRA, M. K. Investigation of the neuroprotective effect of Butein against scopolamine-induced Alzheimer's like symptoms in rats. **Journal of Pharmaceutical Negative Results**, v. 13, n. S01, 1 jan. 2022.

LAI, Y. W. et al. Butein inhibits metastatic behavior in mouse melanoma cells through VEGF expression and translation-dependent signaling pathway regulation. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 1, 22 dez. 2015.

LAM, T.-P. et al. Flavonoids as dual-target inhibitors against α -glucosidase and α -amylase: a systematic review of in vitro studies. [s.d.].

LE, H. T. T. et al. Gagones A–F: Six prenylated chalcones from the heartwood of *Mansonia gagei*. **Phytochemistry**, v. 206, 1 fev. 2023.

LEE, D. S.; JEONG, G. S. Butein provides neuroprotective and anti-neuroinflammatory effects through Nrf2/ARE-dependent haem oxygenase 1 expression by activating the PI3K/Akt pathway. **British Journal of Pharmacology**, p. 2894–2909, 2016.

LEE, J. H. et al. Antiplatelet effects of rhus verniciflua stokes heartwood and its active constituents -Fisetin, Butein, and Sulfuretin -In Rats. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n. 1, p. 21–30, 1 jan. 2015a.

LEE, S. D. et al. Butein effects in colitis and interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 expression. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 2, p. 465–474, 14 jan. 2015b.

LEE VENTOLA, C. **The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats**. [s.l: s.n.].

LEE, W. Y. et al. Identifying Candidate Flavonoids for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Network-Based Strategy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 26 maio 2022.

LI, A. O.; LIU, Z. Research Paper Effect of Butein on High Glucose-Induced Human Retinal Vascular Endothelial Cells Oxidative Damage by Regulating microRNA-146a. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, n. 4, p. 944–952, 2023.

LI, W. et al. Association between antibiotic resistance and increasing ambient temperature in China: An ecological study with nationwide panel data. **The Lancet Regional Health - Western Pacific**, v. 30, 1 jan. 2023.

LI, Y. et al. Butein induces cell apoptosis and inhibition of cyclooxygenase-2 expression in A549 lung cancer cells. **Molecular Medicine Reports**, v. 9, n. 2, p. 763–767, 2014.

LIAO, W. et al. Butein inhibited in vitro hexokinase-2-mediated tumor glycolysis in hepatocellular carcinoma by blocking epidermal growth factor receptor (EGFR). **Medical Science Monitor**, v. 24, p. 3283–3292, 19 maio 2018.

LIM, B. K. et al. Cocksackievirus B3 replication is related to activation of the late extracellular signal-regulated kinase (ERK) signal. **Virus Research**, v. 113, n. 2, p. 153–157, nov. 2005.

LIM, Y. et al. Butein inhibits adipocyte differentiation by modulating the AMPK pathway in 3T3-L1 cells. **Journal of Food Biochemistry**, v. 42, n. 1, 1 fev. 2018.

LIN, K. et al. Butein inhibits proliferation and migration of gastric cancer cells by regulating PI3K/AKT pathway. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 20, n. 12, p. 2545–2550, 1 dez. 2021.

LIPINSKI, C. A.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. **drug delivery reviews Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings** *Advanced Drug Delivery Reviews*. [s.l: s.n.].

LIU, J. et al. Simultaneous Study of Anti-Ferroptosis and Antioxidant Mechanisms of Butein and (S)-Butin. **Molecules**, v. 25, n. 3, 5 fev. 2020a.

LIU, J.; WANG, X. Butein Inhibits the Glycation of α -Crystallin: An Approach in Prevention of Retinopathy. **Journal of Fluorescence**, 1 jul. 2023.

LIU, P.; PAN, Q. Butein Inhibits Oxidative Stress Injury in Rats with Chronic Heart Failure via ERK/Nrf2 Signaling. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 2022, 2022.

LIU, S. C. et al. Inhibitory effects of butein on cancer metastasis and bioenergetic modulation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 37, p. 9109–9117, 17 set. 2014.

LIU, X. et al. Butein, a potential drug for the treatment of bone cancer pain through bioinformatic and network pharmacology. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 472, 1 ago. 2023a.

LIU, X. et al. Butein, a potential drug for the treatment of bone cancer pain through bioinformatic and network pharmacology. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 472, 1 ago. 2023b.

LIU, Y. et al. Butein attenuates the cytotoxic effects of LPS-stimulated microglia on the SH-SY5Y neuronal cell line. **European Journal of Pharmacology**, v. 868, 5 fev. 2020b.

LU, Y. et al. Exploring the mechanism underlying the therapeutic effects of butein in colorectal cancer using network pharmacology and single-cell RNA sequencing data. **Journal of Gene Medicine**, v. 26, n. 1, 1 jan. 2024.

LUKOVIĆ, J. et al. Antitumor effects of vanillin based chalcone analogs in vitro. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 77, n. 1, p. 57–67, 2020.

LV, Q. et al. Integration of network pharmacology, transcriptomics and molecular docking reveals two novel hypoglycemic components in snow chrysanthemum. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 163, 1 jul. 2023.

MA, G. L. et al. Establishment of a low-tumorigenic MDCK cell line and study of differential molecular networks. **Biologicals**, v. 68, p. 112–121, 1 nov. 2020.

MA, Y.; ZHANG, D.; JIANG, M. Chemical Constituents of *Eleutherococcus sessiliflorus* (Rupr. & Maxim.). **Natural Product Communications**, v. 15, n. 2, 2020.

MACHADO, R. S.; TAVARES, F. N.; SOUSA, I. P. **Global landscape of coxsackieviruses in human health. Virus Research** Elsevier B.V., , 1 jun. 2024.

MAHDINLOO, S. et al. Synthesis and preparation of vitamin A coupled butein-loaded solid lipid nanoparticles for liver fibrosis therapy in rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 625, 25 set. 2022.

MAKAR, S.; SAHA, T.; SINGH, S. K. **Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: Sky-high perspective. European Journal of Medicinal Chemistry** Elsevier Masson s.r.l., , 1 jan. 2019.

MAKHOBBA, X. H. et al. Potential impact of the multi-target drug approach in the treatment of some complex diseases. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 14, p. 3235–3249, 2020.

MALBARI, K. et al. In search of effective H1N1 neuraminidase inhibitor by molecular docking, antiviral evaluation and membrane interaction studies using NMR. **Acta Virologica**, v. 62, n. 2, p. 179–190, 2018.

MALI, D. P.; BHATIA, N. M. Discovery of two novel hetero-tricyclic lead scaffolds as PDE5A inhibitor: virtual screening, molecular docking and pharmacophore modeling approach. **Natural Product Research**, v. 35, n. 1, p. 92–98, 2021.

MALIK, N.; DHIMAN, P.; KHATKAR, A. In-silico Design and ADMET Studies of Natural Compounds as Inhibitors of Xanthine Oxidase (XO) Enzyme. **Current Drug Metabolism**, v. 18, n. 6, 17 mar. 2017.

MARTINS, T. et al. Chalcones as Scavengers of HOCl and Inhibitors of Oxidative Burst: Structure-Activity Relationship Studies. **Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 88–96, 31 dez. 2020.

MASSILAMANY, C.; GANGAPLARA, A.; REDDY, J. **Intricacies of cardiac damage in coxsackievirus B3 infection: Implications for therapy. International Journal of Cardiology**Elsevier Ireland Ltd, , 15 dez. 2014.

MASTACHI-LOZA, S. et al. **Chalcones, a Privileged Scaffold: Highly Versatile Molecules in [4+2] Cycloadditions. Chemistry - An Asian Journal**John Wiley and Sons Ltd, , 17 out. 2022.

MATIVANDLELA, S. P. N. et al. Antimycobacterial flavonoids from the leaf extract of *Galenia africana*. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 12, p. 2169–2171, 28 dez. 2009.

MAYR, F. et al. Mushroom Tyrosinase-Based Enzyme Inhibition Assays Are Not Suitable for Bioactivity-Guided Fractionation of Extracts. **Journal of Natural Products**, v. 82, n. 1, p. 136–147, 25 jan. 2019.

MAZZIO, E. A. et al. Natural product HTP screening for antibacterial (*E.coli* 0157:H7) and anti-inflammatory agents in (LPS from *E. coli* O111:B4) activated macrophages and microglial cells; focus on sepsis. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, 15 nov. 2016.

MCAULEY, J. L. et al. **Influenza virus neuraminidase structure and functions. Frontiers in Microbiology**Frontiers Media S.A., , 2019.

M.D. RIZVI, S. et al. The flavonoid hesperidin methyl chalcone as a potential therapeutic agent for cancer therapy: Molecular docking, in vitro cytotoxicity, and in vivo antitumor activity. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 16, n. 6, 1 jun. 2023.

MEHTA, K. A. et al. Curbing the Deregulation of Glycosylation in Tongue Carcinoma Cells with Natural Compounds. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 13, p. 1717–1723, 26 nov. 2020.

MENDONCA, P. et al. The inhibitory effects of butein on cell proliferation and TNF- α -induced CCL2 release in racially different triple negative breast cancer cells. **PLoS ONE**, v. 14, n. 10, 1 out. 2019.

MENZIES, N. A. et al. **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**Lancet Publishing Group, , 1 ago. 2018.

METAFERIA, B. et al. Phenotypic screening of the ReFRAME drug repurposing library to discover new drugs for treating sickle cell disease. 2022.

MONCEAUX, K. et al. Ferulic Acid, Pterostilbene, and Tyrosol Protect the Heart from ER-Stress-Induced Injury by Activating SIRT1-Dependent Deacetylation of eIF2 α . **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 12, 1 jun. 2022.

MOREIRA, REGINA. C. et al. AN EXANTHEMATIC DISEASE EPIDEMIC ASSOCIATED WITH COXSACKIEVIRUS B3 INFECTION IN A DAY CARE CENTER. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 37, n. 3, p. 235–238, 1995.

MORI, M. et al. Identification of a novel chalcone derivative that inhibits Notch signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 1 dez. 2017.

MURATA, Y. et al. Identification of compounds that suppress *Toxoplasma gondii* tachyzoites & Bradyzoites. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, 1 jun. 2017.

MURRAY, C. J. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 12 fev. 2022.

NAM, T. G. et al. *Rhus verniciflua* stokes extract and its flavonoids protect PC-12 cells against H₂O₂-induced cytotoxicity. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 27, n. 6, p. 1090–1097, 28 jun. 2017.

NAMDEO, A. G. et al. Flavonoids as Multi-Target Compounds: A Special Emphasis on their Potential as Chemo-adjuvants in Cancer Therapy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 26, n. 15, p. 1712–1728, 28 jan. 2020.

NAWAZ, M. Z. et al. Physicochemical features and structural analysis of xanthine oxidase as a potential therapeutic target to prevent gout. **Journal of Radiation Research and Applied Sciences**, v. 13, n. 1, p. 616–628, jan. 2020.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. *Prod.* 2020, 83, 770–803 this journal in 1997. 2003.

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* American Chemical Society, , 27 mar. 2020.

NGUYEN, P. H. et al. New stilbenoid with inhibitory activity on viral neuraminidases from *Erythrina addisoniae*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 22, p. 6430–6434, 15 nov. 2010a.

NGUYEN, P. H. et al. New stilbenoid with inhibitory activity on viral neuraminidases from *Erythrina addisoniae*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 22, p. 6430–6434, 15 nov. 2010b.

NIELSEN, S. F. et al. Antileishmanial chalcones: Statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 24, p. 4819–4832, 19 nov. 1998.

NIU, C. et al. Design, synthesis and bioactivity of chalcones and its analogues. **Chinese Chemical Letters**, v. 28, n. 7, p. 1533–1538, 2017a.

NIU, C. et al. Design, synthesis and bioactivity of chalcones and its analogues. **Chinese Chemical Letters**, v. 28, n. 7, p. 1533–1538, 2017b.

NOVAKOVIC, M. et al. Bisaurones-enzymatic production and biological evaluation. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 23, p. 9647–9655, 21 jun. 2020.

OHMOTO, M.; TAKEMOTO, M.; DAIKOKU, T. Butein inhibits corticosterone-induced apoptosis of Neuro2A cells by maintaining MEK-ERK signaling. **IBRO Neuroscience Reports**, v. 14, p. 447–452, 1 jun. 2023.

OKOYE, I. et al. X-ray structure determination, antioxidant voltammetry studies of butein and 2',4'-dihydroxy-3,4-dimethoxychalcone. Computational studies of 4 structurally related 2',4'-diOH chalcones to examine their antimalarial activity by binding to falcipain-2. **Molecules**, v. 26, n. 21, 1 nov. 2021.

OLIVELLA, M. S. et al. A COMPARATIVE STUDY OF BACTERIOSTATIC ACTIVITY OF SYNTHETIC HYDROXYLATED FLAVONOIDS. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 32, p. 229–232, 2001.

OMAR, A. M. et al. Chemical Constituents of *Anneslea fragrans* and Their Antiausterity Activity against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line. **Journal of Natural Products**, v. 82, n. 11, p. 3133–3139, 22 nov. 2019.

ONYILAGHA, J. C. et al. Comparative studies of inhibitory activities of chalcones on tomato ringspot virus (ToRSV). **Canadian Journal of Plant Pathology**, v. 19, n. 2, p. 133–137, 1997.

ORABI, M. A. A. et al. Identification of Potential *Leishmania* N-Myristoyltransferase Inhibitors from *Withania somnifera* (L.) Dunal: A Molecular Docking and Molecular Dynamics Investigation. **Metabolites**, v. 13, n. 1, 1 jan. 2023.

ÖZDEMİR, A. et al. Synthesis and evaluation of new indole-based chalcones as potential antiinflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89, p. 304–309, 7 jan. 2015.

PADMAVATHI, G. et al. **Potential of butein, a tetrahydroxychalcone to obliterate cancer.** **Phytomedicine** Elsevier GmbH, , 1 dez. 2015.

PADMAVATHI, G. et al. **Butein in health and disease: A comprehensive review.** **Phytomedicine** Elsevier GmbH, , 15 fev. 2017.

PAHO. **Resistência antimicrobiana - Situação atual.**

PAN, L. et al. New stilbenoligan and flavonoid from the roots of *Caragana stenophylla* Pojark. and their anti-inflammatory activity. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 23, n. 7, p. 627–636, 2021.

PARK, S. et al. Designing multi-target-directed flavonoids: a strategic approach to Alzheimer's disease. **Chemical Science**, v. 14, n. 35, p. 9293–9305, 3 ago. 2023a.

PARK, S. A. et al. Butein Inhibits Cell Growth by Blocking the IL-6/IL-6R α Interaction in Human Ovarian Cancer and by Regulation of the IL-6/STAT3/FoxO3a Pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, 1 abr. 2023b.

PATEL, H. et al. Identification of Natural Compounds to Inhibit Sonic Hedgehog Pathway in Oral Cancer. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 5, p. 905–913, 9 jul. 2021.

PATIL, V. et al. Exploration of (hetero)aryl Derived Thienylchalcones for Antiviral and Anticancer Activities. **Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 2, p. 150–161, 24 maio 2018.

PEI, T. et al. Systematic understanding the mechanisms of vitiligo pathogenesis and its treatment by Qubaibabuyi formula. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 190, p. 272–287, 22 ago. 2016.

PEREIRA, R. J.; CARDOSO, M. G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes Vegetable secondary metabolites and antioxidants benefits. **J. Biotec. Biodivers.** v. 3, p. 146–152, 2012.

PERKIN, A. G.; HUMMEL, J. J. **The Colouring Principle of the Flowers of the Butea Frondosa.** [s.l: s.n.].

PERKIN, A. G.; HUMMEL, J. J. COLOURING PRINCIPLE OF FLOWER OF BUTEA FRONDOSA. **Journal of Chemistry Society**, v. 85, n. 0, p. 1459–1472, 1 jan. 1904b.

PETERSON, J. W. Bacterial Pathogenesis. Em: BARON, S. (Ed.). **Medical Microbiology**. 4. ed. University of Texas Medical Branch at Galveston: [s.n.].

POZZOBON, A.; PEREIRA, G. A. M. **ETIMOLOGIA E ABREVIATURAS DE TERMOS MÉDICOS.** Lajeado: Editora Univates, 2011.

PRABHU, D. S.; RAJESWARI, V. D. In vitro and in silico analyses of Vicia faba L. on Peroxisome proliferator-activated receptor gamma. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 9, p. 7729–7737, 1 set. 2018.

PRABHU, D. S.; RAJESWARI, V. D. PPAR-Gamma as putative gene target involved in Butein mediated anti-diabetic effect. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 7, p. 5273–5283, 1 jul. 2020a.

PRABHU, D. S.; RAJESWARI, V. D. PPAR-Gamma as putative gene target involved in Butein mediated anti-diabetic effect. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 7, p. 5273–5283, 1 jul. 2020b.

QU, L. et al. Licochalcone B, a Natural Autophagic Agent for Alleviating Oxidative Stress-Induced Cell Death in Neuronal Cells and Caenorhabditis elegans Models. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 9, 1 set. 2022.

RABAGO SMITH, M. et al. 5,7,3',4'-Hydroxy substituted flavonoids reduce the heme of cytochrome c with a range of rate constants. **Biochimie**, v. 162, p. 167–175, 1 jul. 2019.

RAMAZANOGLU, M. A. et al. Effects of butein on renal ischemia/reperfusion injury: An experimental study. **Archivio Italiano di Urologia e Andrologia**, v. 92, n. 4, p. 335–339, 18 dez. 2020.

RAMSAY, R. R. et al. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. **Clinical and Translational Medicine**, v. 7, n. 1, dez. 2018.

REDDIPALLI, H.; HEMALATHA, R. **SAR STUDY OF FLAVONOIDS ISOLATED FROM TRIDAX PROCUMBENS L. FOR THEIR ANTI-OXIDANT ACTIVITY.** [s.l: s.n.].

Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/369304731>.

REHMAN, M. et al. Butein ameliorates chronic stress induced atherosclerosis via targeting anti-inflammatory, anti-fibrotic and BDNF pathways. **Physiology and Behavior**, v. 267, 1 ago. 2023a.

REHMAN, M. et al. Butein ameliorates chronic stress induced atherosclerosis via targeting anti-inflammatory, anti-fibrotic and BDNF pathways. **Physiology and Behavior**, v. 267, 1 ago. 2023b.

REN, B. ZHAO et al. Synthesis and biological evaluation of α -methyl-chalcone for anti-cervical cancer activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 9, p. 1871–1883, 1 set. 2017.

ROCHA, S. et al. A study towards drug discovery for the management of type 2 diabetes: Mellitus through inhibition of the carbohydrate-hydrolyzing enzymes α -amylase and α -glucosidase by chalcone derivatives. **Food and Function**, v. 10, n. 9, p. 5510–5520, 1 set. 2019.

ROH, K. et al. Synthesis and evaluation of butein derivatives for in vitro and in vivo inflammatory response suppression in lymphedema. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 197, 1 jul. 2020.

RÜCKER, H.; AMSLINGER, S. Identification of heme oxygenase-1 stimulators by a convenient ELISA-based bilirubin quantification assay. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 78, p. 135–146, 2015.

SADON, A. A.; MUTLAG, S. H.; MOHAISEN, R. J. Synthesis and preliminary biological assessment of novel chalcone derivatives derived from Duff's formylated mephenesin. **Eurasian Chemical Communications**, v. 5, n. 8, p. 701–711, 1 ago. 2023.

SAHU, N. K. et al. **Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review***Current Medicinal Chemistry*. [s.l: s.n.].

SALEKEEN, R. et al. Model organism life extending therapeutics modulate diverse nodes in the drug-gene-microbe tripartite human longevity interactome. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 42, n. 1, p. 393–411, 2024.

SALTOS, M. B. V. et al. Inhibitors of α -amylase and α -glucosidase from *Andromachia igniaria* Humb. & Bonpl. **Phytochemistry Letters**, v. 14, p. 45–50, 9 dez. 2015.

SAMPATH, P. et al. Cytokine upsurge among drug-resistant tuberculosis endorse the signatures of hyper inflammation and disease severity. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.

SANCHEZ-GONZALEZ, M.; ROSAZZA, J. P. N. Biocatalytic synthesis of butein and sulfuretin by *Aspergillus alliaceus*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 13, p. 4646–4650, 28 jun. 2006.

SANECHIKA, S.; SHIMOBORI, C.; OHBUCHI, K. **Identification of herbal components as TRPA1 agonists and TRPM8 antagonists**. **Journal of Natural Medicines** Springer Japan, , 1 jun. 2021.

SATARI, M. H. et al. Mode Action Prediction of Butein as Antibacterial Oral Pathogen against *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 and an Inhibitor of MurA Enzyme: In Vitro and In Silico Study. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 18, n. 7, p. 744–753, 22 jan. 2021a.

SATARI, M. H. et al. Mode Action Prediction of Butein as Antibacterial Oral Pathogen against *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 and an Inhibitor of MurA Enzyme: In Vitro and In Silico Study. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 18, n. 7, p. 744–753, 22 jan. 2021b.

SATARI, M. H. et al. Effectiveness of bioactive compound as antibacterial and anti-quorum sensing agent from *Myrmecodia pendans*: An in silico study. **Molecules**, v. 26, n. 9, 1 maio 2021c.

SELVARAJ, B. et al. Synthesis and biological evaluation of isoliquiritigenin derivatives as a neuroprotective agent against glutamate mediated neurotoxicity in HT22 cells. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 8, 15 abr. 2020.

SEMWAL, R. B. et al. **Butein: From ancient traditional remedy to modern nutraceutical**. **Phytochemistry Letters** Elsevier Ltd, , 2015.

SEO, W. Y. et al. Butein, a tetrahydroxychalcone, suppresses pro-inflammatory responses in HaCaT keratinocytes. **BMB Reports**, v. 48, n. 9, p. 495–500, 2015.

SEO, Y. H.; JEONG, J. H. Synthesis of butein analogues and their anti-proliferative activity against gefitinib-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC) through Hsp90 inhibition. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 35, n. 5, p. 1294–1298, 20 maio 2014.

SHARMA, A. et al. Reckoning apigenin and kaempferol as a potential multi-targeted inhibitor of EGFR/HER2-MEK pathway of metastatic colorectal cancer identified using rigorous computational workflow. **Molecular Diversity**, v. 26, n. 6, p. 3337–3356, 1 dez. 2022.

SHARMA, P.; SINGH, M. **An ongoing journey of chalcone analogues as single and multi-target ligands in the field of Alzheimer's disease: A review with structural aspects.** **Life Sciences** Elsevier Inc., , 1 maio 2023.

SHULMAN, I. G. **Metformin: How a Widely Used Diabetes Medication Actually Works.**

SHUNMUGA PRIYA, V. et al. In-silico strategies for identification of potent inhibitor for MMP-1 to prevent metastasis of breast cancer. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 39, n. 18, p. 7274–7293, 2021.

SIDDIQA, A. et al. Synthesis, molecular docking, bio-evaluation and quantitative structure activity relationship of new chalcone derivatives as antioxidants. **Journal of Molecular Structure**, v. 1277, 5 abr. 2023.

SIKAM, K. G. et al. In vitro antiplasmodial, molecular docking and pharmacokinetics studies of specialized metabolites from *Tetrapleura tetraptera* (Fabaceae). **South African Journal of Botany**, v. 151, p. 949–959, 1 dez. 2022.

SIMONA, D. et al. **Effects of Cyclodextrin Complexation on the Anti-cancer Effects of *Cotinus coggygria* Extract and its Constituents, Butein and Sulfuretin.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.revistadechimie.ro>.

SIMPKIN, V. et al. **Antimicrobial resistance**. [s.l: s.n.]. Disponível em:

www.oecd.org/health/antimicrobial-resistance.htm.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. **ABC Cardiol - Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, n. 1, 2022.

SOCZEWKA, P. et al. Flavonoids as potential drugs for VPS13-dependent rare neurodegenerative diseases. **Genes**, v. 11, n. 7, p. 1–17, 1 jul. 2020.

SONG, B. et al. Butein inhibits cancer cell growth by rescuing the wild-type thermal stability of mutant p53. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 163, 1 jul. 2023.

SONG, N. J. et al. Prdm4 induction by the small molecule butein promotes white adipose tissue browning. **Nature Chemical Biology**, v. 12, n. 7, p. 479–481, 1 jul. 2016.

SONG, N. J. et al. PI3Ka-Akt1-mediated Prdm4 induction in adipose tissue increases energy expenditure, inhibits weight gain, and improves insulin resistance in diet-induced obese mice. **Cell Death and Disease**, v. 9, n. 9, 1 set. 2018.

SOROKINA, M.; STEINBECK, C. Naples: A natural products likeness scorer—web application and database. **Journal of Cheminformatics**, v. 11, n. 1, 2019.

SULAIMAN, S. et al. Butein and frondoside-a combination exhibits additive anti-cancer effects on tumor cell viability, colony growth, and invasion and synergism on endothelial cell migration.

International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 1, 1 jan. 2022.

SULPIZIO, C. et al. Synthesis, characterization, and antioxidant activity of Zn²⁺ and Cu²⁺ coordinated polyhydroxychalcone complexes. **Monatshefte fur Chemie**, v. 147, n. 11, p. 1871–1881, 1 nov. 2016.

SUN, K. et al. **Investigating the anti-atherosclerotic effects and potential mechanism of Dalbergia odorifera in ApoE-deficient mice using network pharmacology combined with metabolomics. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**Elsevier B.V., , 15 maio 2024.

SUNDARRAJAN, S.; LULU, S.; ARUMUGAM, M. Computational evaluation of phytocompounds for combating drug resistant tuberculosis by multi-targeted therapy. **Journal of Molecular Modeling**, v. 21, n. 9, 4 set. 2015a.

SUNDARRAJAN, S.; LULU, S.; ARUMUGAM, M. Computational evaluation of phytocompounds for combating drug resistant tuberculosis by multi-targeted therapy. **Journal of Molecular Modeling**, v. 21, n. 9, 4 set. 2015b.

SUNG, J.; LEE, J. Anti-inflammatory activity of butein and luteolin through suppression of NFκB activation and induction of heme oxygenase-1. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n. 5, p. 557–564, 1 maio 2015.

SURANA, K. R. **CATECHOL: IMPORTANT SCAFFOLD IN MEDICINAL CHEMISTRY.**

[s.l: s.n.]. Disponível em: <https://medpharmaceutica.com>.

SUTARIYA, B. K.; SARAF, M. N. **A comprehensive review on pharmacological profile of Butea monosperma (Lam.) Taub. Journal of Applied Pharmaceutical Science** Open Science Publishers LLP Inc., 2015.

SYED, A. S. et al. Isocassiaoccidentalin B, A New C-Glycosyl Flavone Containing a 3-Keto Sugar, and Other Constituents from Cassia nomame. **Helvetica Chimica Acta**, v. 99, n. 9, p. 691–695, 1 set. 2016.

TAI, Z. et al. Chemical constituents and antioxidant activity of the Musa basjoo flower. **European Food Research and Technology**, v. 239, n. 3, p. 501–508, 2014.

TALEVI, A. Multi-target pharmacology: Possibilities and limitations of the “skeleton key approach” from a medicinal chemist perspective. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, n. SEP, 2015.

TALIA, J. M. et al. **Susceptibility of Staphylococcus aureus Strains toward Combinations of Oxacillin-2,4-Dihydroxychalcone** *Folia Microbiol.* [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.biomed.cas.cz/mbu/fofia/>.

TANG, Y.-L. et al. **Butein inhibits cell proliferation and induces cell cycle arrest in acute lymphoblastic leukemia via FOXO3a/p27kip1 pathway.** [s.l: s.n.]. Disponível em: www.impactjournals.com/oncotarget.

TEMPONE, A. G. et al. A new reduced chalcone-derivative affects the membrane permeability and electric potential of multidrug-resistant *Enterococcus faecalis*. **Chemico-Biological Interactions**, v. 365, 25 set. 2022.

THAKAR, B.; AGARWAL, A.; RAWAL, R. M. Formulation and Assessment of Liposomes Entrapped Natural Substance for Mammary Cancer Treatment. **Journal of Scientific Research**, v. 14, n. 1, p. 321–332, 1 jan. 2022.

TINKU et al. Title of the manuscript: Mechanistic insights into chalcone butein-induced inhibition of α -synuclein fibrillation: Biophysical and insilico studies. **Journal of Molecular Liquids**, v. 334, 15 jul. 2021a.

TINKU et al. Title of the manuscript: Mechanistic insights into chalcone butein-induced inhibition of α -synuclein fibrillation: Biophysical and insilico studies. **Journal of Molecular Liquids**, v. 334, 15 jul. 2021b.

TRABOULSI, H. et al. The flavonoid isoliquiritigenin reduces lung inflammation and mouse morbidity during influenza virus infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 10, p. 6317–6327, 1 out. 2015.

TRIPATHI, D.; KULKARNI, S. Butein induces intrinsic pathway of apoptosis, vimentin proteolysis, and inhibition of cancer stem cell population in a human papillary thyroid cancer cell line. **Toxicology in Vitro**, v. 77, 1 dez. 2021.

TULI, H. S. et al. **Molecular mechanisms underlying chemopreventive potential of butein: Current trends and future perspectives. *Chemico-Biological Interactions***Elsevier Ireland Ltd, , 1 dez. 2021a.

TULI, H. S. et al. **Molecular mechanisms underlying chemopreventive potential of butein: Current trends and future perspectives. *Chemico-Biological Interactions***Elsevier Ireland Ltd, , 1 dez. 2021b.

TUNGALAG, T.; PARK, K. W.; YANG, D. K. Butein Ameliorates Oxidative Stress in H9c2 Cardiomyoblasts through Activation of the NRF2 Signaling Pathway. ***Antioxidants***, v. 11, n. 8, 1 ago. 2022.

UGAN, R. A.; UN, H. The protective roles of butein on indomethacin induced gastric ulcer in mice. ***Eurasian Journal of Medicine***, v. 52, n. 3, p. 265–270, 2020.

UNO. **Bracing for superbugs : strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance.** [s.l.] United Nations Environment Programme, 2023.

UPADHAYAYA, R. S. et al. Novel quinoline and naphthalene derivatives as potent antimycobacterial agents. ***European Journal of Medicinal Chemistry***, v. 45, n. 5, p. 1854–1867, maio 2010.

VARUGHESE, M. et al. Time to diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in indigenous peoples: a systematic review. ***BMC Infectious Diseases***, v. 23, n. 1, 1 dez. 2023.

VIANA, J. DE O. et al. **Drug discovery and computational strategies in the multitarget drugs era. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** Faculdade de Ciencias Farmaceuticas (Biblioteca), , 2018.

VIJAYA BHASKAR, G. et al. Dataset on In-silico Evaluation of Anti-oxidant Molecules of Talinum triangulare (Jacq.) Willd. in Cerebral Ischemic Disease Using Molecular Docking Studies. **Chemistry Africa**, v. 6, n. 4, p. 2205–2216, 1 ago. 2023.

Visão geral das infecções por enterovírus - Doenças infecciosas - Manuais MSD edição para profissionais. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/enterov%C3%ADrus/vis%C3%A3o-geral-das-infec%C3%A7%C3%B5es-por-enterov%C3%ADrus>. Acesso em: 17 ago. 2024.

VO, Q. V.; THI HOA, N.; MECHLER, A. The hydroperoxyl antiradical activity of natural chalcones in physiological environments: Theoretical insights into the mechanism, kinetics and pH effects. **Journal of Molecular Liquids**, v. 383, 1 ago. 2023.

VUORINEN, A. et al. Potential Antiosteoporotic Natural Product Lead Compounds That Inhibit 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 4, p. 965–974, 28 abr. 2017.

WANG, H. et al. Isoliquiritigenin inhibits virus replication and virus-mediated inflammation via NRF2 signaling. **Phytomedicine**, v. 114, 1 jun. 2023.

WANG, S.; DONG, G.; SHENG, C. **Structural Simplification of Natural Products**. **Chemical Reviews**American Chemical Society, , 27 mar. 2019a.

WANG, S.; DONG, G.; SHENG, C. **Structural simplification: an efficient strategy in lead optimization**. **Acta Pharmaceutica Sinica B**Chinese Academy of Medical Sciences, , 1 set. 2019b.

WANG, W. et al. New phenolic compounds from *Coreopsis tinctoria* Nutt. and their antioxidant and angiotensin I-converting enzyme inhibitory activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 1, p. 200–207, 14 jan. 2015.

WANG, X. et al. **Molecular mechanism and pharmacokinetics of flavonoids in the treatment of resistant EGF receptor-mutated non-small-cell lung cancer: A narrative review**. **British Journal of Pharmacology**John Wiley and Sons Inc, , 1 mar. 2021.

WANG, Z. et al. Inhibition of adipocyte inflammation and macrophage chemotaxis by butein. **European Journal of Pharmacology**, v. 738, p. 40–48, 5 set. 2014.

WANG, Z. et al. Butein induction of HO-1 by p38 MAPK/Nrf2 pathway in adipocytes attenuates high-fat diet induced adipose hypertrophy in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 799, p. 201–210, 2017a.

WANG, Z. et al. Butein induction of HO-1 by p38 MAPK/Nrf2 pathway in adipocytes attenuates high-fat diet induced adipose hypertrophy in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 799, p. 201–210, 2017b.

WATANABE, Y. et al. Isoliquiritigenin Attenuates Adipose Tissue Inflammation in vitro and Adipose Tissue Fibrosis through Inhibition of Innate Immune Responses in Mice. **Scientific Reports**, v. 6, 15 mar. 2016.

WEN, Q. et al. Connectivity mapping using a combined gene signature from multiple colorectal cancer datasets identified candidate drugs including existing chemotherapies. **BMC Systems Biology**, v. 9, n. 5, 1 set. 2015.

WHO. **Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics**. [s.l.: s.n.]. Disponível em:

<<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato4135670.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2023.

WHO. Global Influenza Strategy 2019-2033. **Geneva: World Health Organization**, 2019.

WHO. **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022**. [s.l.] World Health Organization, 2022a.

WHO. **Global tuberculosis report 2022**. Geneva: [s.n.]. Disponível em:

<http://apps.who.int/bookorders..>

WHO. **Global Tuberculosis Report 2023**. [s.l.] World Health Organization, 2023.

WHO. WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024. **World Health Organization**, 2024a.

WHO. **Antibióticos foram usados em excesso durante a Covid-19, alerta OMS**.

WOO, S. M. et al. P53 causes butein-mediated apoptosis of chronic myeloid leukemia cells.

Molecular Medicine Reports, v. 13, n. 2, p. 1091–1096, 1 fev. 2016.

XIONG, M. et al. Identification of transcription factors for drug-associated gene modules and biomedical implications. **Bioinformatics**, v. 30, n. 3, p. 305–309, 1 fev. 2014.

XU, P. et al. Loureirin C, from Chinese Dragon's Blood (*Dracaena cochinchinensis* S.C. Chen), is a novel selective estrogen receptor α modulator with anti-Alzheimer's disease effects. **Fitoterapia**, v. 167, 1 jun. 2023.

YAEGHOobi, M. et al. QSAR, in silico docking and in vitro evaluation of chalcone derivatives as potential inhibitors for H1N1 virus neuraminidase. **Medicinal Chemistry Research**, v. 25, n. 10, p. 2133–2142, 1 out. 2016.

YANG, E. J. et al. The comparison of neuroprotective effects of isoliquiritigenin and its Phase I metabolites against glutamate-induced HT22 cell death. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 23, p. 5639–5643, 2016.

YANG, P. Y. et al. Butein Shows Cytotoxic Effects and Induces Apoptosis in Human Ovarian Cancer Cells. **American Journal of Chinese Medicine**, v. 43, n. 4, p. 769–782, 1 ago. 2015.

YENESEW, A. et al. Anti-plasmodial flavonoids from the stem bark of *Erythrina abyssinica*. **Phytochemistry**, v. 65, n. 22, p. 3029–3032, nov. 2004.

YIN, S. et al. RGS5 augments astrocyte activation and facilitates neuroinflammation via TNF signaling. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, 1 dez. 2023.

YUAN, L. et al. Mechanism for inhibition of cytotoxicity of Shiga toxin by luteolin. **Toxicology in Vitro**, v. 87, 1 mar. 2023.

ZENG, X.; ZHAO, M.; YAO, H. Anti-lung Cancer, Anti-microbial, Anti- α -glucosidase, Anti-sorbitol Dehydrogenase, and in silico Studies of Wogonoside and Isoliquiritigenin as Natural Compounds. **Journal of Oleo Science**, v. 72, n. 10, p. 919–927, 2023.

ZHAN, W. et al. Design, synthesis and antiviral activities of chalcone derivatives containing pyrimidine. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 27, n. 1, 1 jan. 2023.

ZHAN, Y. P.; CHEN, B. SEN. Drug Target Identification and Drug Repurposing in Psoriasis through Systems Biology Approach, DNN-Based DTI Model and Genome-Wide Microarray Data. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 12, 1 jun. 2023.

ZHANG, B. et al. The promising novel biomarkers and candidate small molecule drugs in lower-grade glioma: Evidence from bioinformatics analysis of high-throughput data. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 120, n. 9, p. 15106–15118, 1 set. 2019.

ZHANG, C.; ZONG, X.; HAN, Y. Effect of butein and glucose on oxidative stress and p38 activation marker in non-small cell lung cancer cell. **Human and Experimental Toxicology**, v. 38, n. 10, p. 1155–1167, 1 out. 2019.

ZHANG, L. et al. Butein Inhibits Cell Proliferation of Bladder Cancer in vitro and in vivo. 肿瘤防治研究2014年第41卷第7期 **Cancer Res Prev Treat**, v. 41, n. 7, p. 714, 2014.

ZHANG, L. et al. Butein sensitizes HeLa cells to cisplatin through the AKT and ERK/p38 MAPK pathways by targeting FoxO3a. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 36, n. 4, p. 957–966, 1 out. 2015.

ZHANG, P. et al. Effects of butein on human osteosarcoma cell proliferation, apoptosis, and autophagy through oxidative stress. **Human and Experimental Toxicology**, v. 41, 19 jan. 2022.

ZHANG, Y. et al. Quantum mechanics/molecular mechanics studies on the photoprotection mechanisms of three chalcones. **Journal of Molecular Liquids**, v. 372, 15 fev. 2023.

ZHAO, L. et al. Butein suppresses PD-L1 expression via downregulating STAT1 in non-small cell lung cancer. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 157, 1 jan. 2023.

ZHAO, M. B. et al. Two new phenolic compounds from the heartwood of caesalpinia sappan L. **Molecules**, v. 19, n. 1, p. 1–8, jan. 2014.

ZHENG, W. et al. Butein inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and slows the progression of osteoarthritis in mice. **International Immunopharmacology**, v. 42, p. 1–10, 1 jan. 2017a.

ZHENG, W. et al. Butein inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and slows the progression of osteoarthritis in mice. **International Immunopharmacology**, v. 42, p. 1–10, 1 jan. 2017b.

ZHONG, H. et al. Natural product-based design, synthesis and biological evaluation of 2',3,4,4'-tetrahydrochalcone analogues as antivitiligo agents. **Bioorganic Chemistry**, v. 87, p. 523–533, 1 jun. 2019.

ZHONG, L. et al. Attenuation of pseudomonas aeruginosa quorum sensing by natural products: Virtual screening, evaluation and biomolecular interactions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, 2 mar. 2020a.

ZHONG, L. et al. Attenuation of pseudomonas aeruginosa quorum sensing by natural products: Virtual screening, evaluation and biomolecular interactions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, 2 mar. 2020b.

ZHOU, Y. et al. Butein suppresses hepatocellular carcinoma growth via modulating aurora b kinase activity. **International Journal of Biological Sciences**, v. 14, n. 11, p. 1521–1534, 2018a.

ZHOU, Y. et al. Butein activates p53 in hepatocellular carcinoma cells via blocking MDM2-mediated ubiquitination. **OncoTargets and Therapy**, v. 11, p. 2007–2015, 6 abr. 2018b.

ZHU, Y. et al. SIRT1 activation by butein attenuates sepsis-induced brain injury in mice subjected to cecal ligation and puncture via alleviating inflammatory and oxidative stress. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 363, p. 34–46, 15 jan. 2019.

