



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

**Síntese e Avaliação Biológica de Novos Híbridos Tuberculostático-Chalcona
como Potenciais Agentes contra a Tuberculose**

LETICIA RIBEIRO DE ASSIS

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2017

LETICIA RIBEIRO DE ASSIS

**Síntese e Avaliação Biológica de Novos Híbridos Tuberculostático-Chalcona
como Potenciais Agentes contra a Tuberculose**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química do
Instituto de Biociências, Letras e Ciências
Exatas como parte do requisito para obtenção
do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Luis Octavio Regasini
Coorientador: Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2017

Assis, Leticia Ribeiro de.

Síntese e avaliação biológica de novos híbridos Tuberculostático-Chalcona como potenciais agentes contra a tuberculose / Leticia Ribeiro de Assis. -- São José do Rio Preto, 2017

168 f. : il., tabs.

Orientador: Luis Octavio Regasini

Coorientador: Fernando Rogério Pavan

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas

1. Química. 2. Tuberculose. 3. Pulmões - Doença. 4. Chalcona. 5. Hibridação molecular. I. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. II. Título.

CDU – 615.07

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do IBILCE
UNESP - Câmpus de São José do Rio Preto

LETICIA RIBEIRO DE ASSIS

Síntese e Avaliação Biológica de Novos Híbridos Tuberculostático-Chalcona como Potenciais
Agentes contra a Tuberculose

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química do
Instituto de Biociências, Letras e Ciências
Exatas como parte do requisito para obtenção
do título de Mestre em Química.

São José do Rio Preto, 02 de junho de 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luis Octavio Regasini

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP

Profa. Dra. Cristiane Duque

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP

Prof. Dr. Márcio José Tiera

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP

*Dedico esse trabalho aos meus pais,
Ivone e Samuel, e aos meus irmãos
Samira, Patricia e Samuel Júnior, por
todo o amor, apoio e incentivo.*

“Os sonhos não determinam o lugar onde iremos chegar, mas produzem a força necessária para tirar-nos do lugar em que estamos”

(Augusto Cury)

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado força nos momentos difíceis dessa caminhada.

Aos meus pais, Ivonete e Samuel, meus maiores exemplos de força e determinação, por todo o amor incondicional, apoio e incentivo dedicados durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus queridos irmãos Samila, Patricia e Samuel Júnior pelo amor, companheirismo e apoio.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luis Octavio Regasini a oportunidade de fazer parte da família LQVM (Laboratório de Química Verde e Medicinal) e por toda orientação na minha formação e crescimento acadêmico.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan e Ms. Débora Leite na realização dos ensaios biológicos.

A todos do LQVM, que contribuíram no desenvolvimento desse trabalho, especialmente à Lígia e Mayara, pela amizade, carinho e ajuda nesses últimos dois anos.

Ao Fábio Morais e Nivaldo Boralli pela obtenção dos espectros de RMN.

Aos meus queridos amigos Nicholas, Letícia, Miura, Karen, Luiz, Fernando e Vitor por me proporcionarem momentos de alegria e descontração, por sempre me incentivarem e não me deixarem desanimar.

Ao Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Pró-Reitoria de Pesquisa da Unesp (PROPe-Unesp) e à Pró-Reitoria de Pós Graduação (PROPG-Unesp).

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro (Processo: 2014/18330-0) e pela bolsa concedida (Processo: 2015/09969-0).

Aos que colaboraram diretamente e indiretamente para a realização deste trabalho.

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa provocada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), sendo considerada um problema de saúde pública devido ao alto número de casos e óbitos relatados. Considerando que uma ampla variedade de chalconas (CHA) naturais e sintéticas vêm demonstrando atividade contra o MTB, o presente trabalho propôs a síntese de novos híbridos moleculares tuberculostático-chalcona contra o MTB. A obtenção dos híbridos moleculares foi realizada em três etapas: i) síntese das chalconas; ii) síntese das hidrazidas dos ácidos pirazinoico (PZA) e nalidíxico (NDX); e iii) síntese dos híbridos moleculares pirazinamida-chalcona (PZA-CHA, série I) e ácido nalidíxico-chalcona (NDX-CHA, série II). A partir da reação entre as chalconas com as hidrazidas do ácido pirazinoico ou do ácido nalidíxico, foram obtidas 26 *N*-acilhidrazonas inéditas, sendo 13 da série I e 13 da série II com rendimentos que variaram de 4 a 63%. As *N*-acilhidrazonas das séries I e II foram submetidas a ensaios de atividade antimicobacteriana *in vitro* contra cepa de *M. tuberculosis* HR37Rv ATCC 27294. Dentre os 26 híbridos moleculares avaliados, o híbrido *para*-metilado no anel B **61A** (série II) apresentou atividade contra o MTB, exibindo concentração inibitória mínima de 37,1 µmol/L. Esse dado evidenciou que a hibridação molecular foi eficiente na obtenção de uma entidade química inédita com ação contra o MTB.

Palavras-chave: Chalcona. Hibridação Molecular. *N*-acilhidrazona. Tuberculose.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), which is considered as a public health problem, due high number cases and deaths reported. Whereas a wide range of natural and synthetic chalcones (CHA) has presented activity against MTB, this study proposes the synthesis of new tuberculostatic-chalcone as molecular hybrids against MTB. Molecular hybrids were obtained in three stages: *i*) synthesis of chalcones; *ii*) synthesis of pirazinoic (PZA) and nalidixic (NDX) acid hydrazides; *iii*) synthesis of molecular pirazinamide-chalcone (PZA-CHA, serie I) and nalidixic acid-chalcone (NDX-CHA, serie II) hybrids. From reaction between chalcones and pirazinoic and nalidixic acid hydrazides were synthesized 26 new *N*-acylhydrazones. Among these, 13 from serie I and 13 from serie II with yields ranging from 4 to 63%. *N*-acylhydrazones were evaluated against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 strain. Among 26 evaluated molecular hybrids, *para*-methylated on ring B hybrid **61A** (serie II) displayed potent activity against MTB at minimal inhibitory concentration of 37.1 $\mu\text{mol/L}$, evidencing hybridization molecular was efficient for anti-MTB chemical entity production.

Keywords: Chalcone. Molecular Hybridization. *N*-acylhydrazone. Tuberculosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Tuberculose & Antimicobacterianos	19
1.1.1. Pirazinamida (PZA).....	21
1.1.2. Fluoroquinolonas	22
1.2. Chalconas	23
1.2.1. Atividade Antimicobacteriana das Chalconas	23
1.3. Hidrazonas	24
1.4. Hibridação Molecular	25
1.5. Método Manual de Topliss	27
2. OBJETIVOS	29
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
3.1. Planejamento dos Híbridos Tuberculostático-Chalcona	30
3.2. Síntese e Identificação dos Híbridos Tuberculostático-Chalcona.....	31
3.3. Avaliação da Atividade Antimicobacteriana dos Híbridos Tuberculostático-Chalcona.....	45
4. CONCLUSÕES & PERSPECTIVAS.....	47
5. PARTE EXPERIMENTAL	49
5.1. Reagentes e Solventes	49
5.2. Métodos Cromatográficos.....	49
5.2.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	49
5.2.2. Cromatografia em Coluna de Fase Normal (CC-FN).....	49
5.2.3. Cromatografia de Camada Delgada Preparativa (CCDP)	50
5.3. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	50
5.4. Preparação das Chalconas.....	50
5.4.1. Dados de caracterização das chalconas 22 a 36	51
5.5. Preparação das Hidrazidas dos Ácidos Pirazinoico e Nalidíxico	57
5.5.1. Dados da caracterização dos ésteres metílicos 37 e 38	58
5.5.2. Dados da Caracterização das Hidrazidas dos Ácidos Carboxílicos 39 e 40.....	58
5.6 Preparação dos Híbridos Pirazinamida-Chalcona: Série I	59
5.6.1 Dados de Caracterização dos Híbridos Pirazinamida-Chalcona da Série I.....	59
5.7. Síntese dos Híbridos Ácido Nalidíxico-Chalcona da Série II	65
5.7.1 Dados de Caracterização dos Híbridos Ácido Nalidíxico-Chalcona da Série II	66
5.8. Atividade Antimicobacteriana	72
6. BIBLIOGRAFIA	74

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 22 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	78
Anexo 2. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 22 (CDCl_3 ; 400 MHz)	78
Anexo 3. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 22 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	79
Anexo 4. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 22 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	79
Anexo 5. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 23 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	80
Anexo 6. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 23 (CDCl_3 ; 400 MHz)	80
Anexo 7. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 23 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	81
Anexo 8. Ampliação do espectro de RMN ^{13}C da chalcona 23 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	81
Anexo 9. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 24 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	82
Anexo 10. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 24 (CDCl_3 ; 400 MHz)	82
Anexo 11. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 24 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	83
Anexo 12. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 24 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	83
Anexo 13. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 25 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	84
Anexo 14. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 25 (CDCl_3 ; 400 MHz)	84
Anexo 15. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 25 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	85
Anexo 16. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 25 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	85
Anexo 17. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 26 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	86
Anexo 18. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 26 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	86
Anexo 19. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 26 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	87
Anexo 20. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 26 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	87
Anexo 21. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 27 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	88
Anexo 22. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 27 (CDCl_3 ; 400 MHz)	88
Anexo 23. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 27 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	89
Anexo 24. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 27 (CDCl_3 ; 100 MHz)	89
Anexo 25. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 28 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	90
Anexo 26. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 28 (CDCl_3 ; 400 MHz)	90
Anexo 27. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 28 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	91
Anexo 28. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 28 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	91
Anexo 29. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 29 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	92
Anexo 30. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 29 (CDCl_3 ; 400 MHz)	92
Anexo 31. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 29 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	93
Anexo 32. Ampliação do espectro RMN de ^{13}C da chalcona 29 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	93
Anexo 33. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 30 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	94
Anexo 34. Ampliação do espectro de ^1H da chalcona 30 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	94
Anexo 35. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 30 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	95
Anexo 36. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 30 (CDCl_3 ; 100 MHz).....	95
Anexo 37. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 31 (CDCl_3 ; 600 MHz).....	96
Anexo 38. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 31 (CDCl_3 ; 600 MHz)	96
Anexo 39. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 31 (CDCl_3 ; 150 MHz).....	97
Anexo 40. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 31 (CDCl_3 ; 150 MHz).....	97
Anexo 41. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 32 ($\text{DMSO}-d_6$; 600 MHz)	98
Anexo 42. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 32 ($\text{DMSO}-d_6$; 600 MHz).....	98
Anexo 43. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 32 ($\text{DMSO}-d_6$; 150 MHz)	99
Anexo 44. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 32 ($\text{DMSO}-d_6$; 150 MHz)...	99
Anexo 45. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 33 ($\text{DMSO}-d_6$; 600 MHz)	100
Anexo 46. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 33 ($\text{DMSO}-d_6$; 600 MHz)...	100
Anexo 47. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 33 ($\text{DMSO}-d_6$; 150 MHz)	101
Anexo 48. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 33 ($\text{DMSO}-d_6$; 150 MHz).101	

Anexo 49. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 34 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	102
Anexo 50. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 34 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)...	102
Anexo 51. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 34 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	103
Anexo 52. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 34 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)..	103
Anexo 53. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 35 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	104
Anexo 54. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 35 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)...	104
Anexo 55. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 35 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	105
Anexo 56. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 35 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)..	105
Anexo 57. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 36 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	106
Anexo 58. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 36 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)...	106
Anexo 59. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 36 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	107
Anexo 60. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona 36 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)..	107
Anexo 61. Espectro de RMN de ^1H do éster 37 (CDCl $_3$; 400 MHz)	108
Anexo 62. Espectro de RMN de ^{13}C do éster 37 (CDCl $_3$; 100 MHz)	108
Anexo 63. Espectro de RMN de ^1H do éster 38 (CDCl $_3$; 400 MHz)	109
Anexo 64. Espectro de RMN de ^{13}C do éster 38 (CDCl $_3$; 100 MHz)	109
Anexo 65. Espectro de RMN de ^1H da hidrazida 39 (DMSO- d_6 ; 400 MHz).....	110
Anexo 66. Espectro de RMN de ^{13}C da hidrazida 39 (DMSO- d_6 ; 100 MHz).....	110
Anexo 67. Espectro de RMN de ^1H da hidrazida 40 (DMSO- d_6 ; 400 MHz).....	111
Anexo 68. Espectro de RMN de ^{13}C da hidrazida 40 (DMSO- d_6 ; 100 MHz)	111
Anexo 69. Espectro de RMN de ^1H da substância 41 (CDCl $_3$; 400 MHz)	112
Anexo 70. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 41 (CDCl $_3$; 400 MHz).....	112
Anexo 71. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 41 (CDCl $_3$; 100 MHz)	113
Anexo 72. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância 41 (CDCl $_3$; 100 MHz).....	113
Anexo 73. Espectro de RMN de ^1H da substância 42 (CDCl $_3$; 400 MHz)	114
Anexo 74. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 42 (CDCl $_3$; 400 MHz).....	114
Anexo 75. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 42 (CDCl $_3$; 100 MHz)	115
Anexo 76. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância 42 (CDCl $_3$; 100 MHz).....	115
Anexo 77. Espectro de RMN de ^1H da substância 43 (CDCl $_3$; 400 MHz)	116
Anexo 78. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 43 (CDCl $_3$; 400 MHz).....	116
Anexo 79. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 43 (CDCl $_3$; 100 MHz)	117
Anexo 80. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância 43 (CDCl $_3$; 100 MHz).....	117
Anexo 81. Espectro de RMN de ^1H da substância 44 (CDCl $_3$; 400 MHz)	118
Anexo 82. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 44 (CDCl $_3$; 400 MHz).....	118
Anexo 83. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 44 (CDCl $_3$; 100 MHz)	119
Anexo 84. Ampliação Espectro de RMN de ^{13}C da substância 44 (CDCl $_3$; 100 MHz).....	119
Anexo 85. Espectro de RMN de ^1H da substância 45 (CDCl $_3$; 400 MHz)	120
Anexo 86. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 45 (CDCl $_3$; 400 MHz).....	120
Anexo 87. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 45 (CDCl $_3$; 100 MHz)	121
Anexo 88. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 45 (CDCl $_3$; 100 MHz)....	121
Anexo 89. Espectro de RMN de ^1H da substância 46 (CDCl $_3$; 400 MHz)	122
Anexo 90. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 46 (CDCl $_3$; 400 MHz).....	122
Anexo 91. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 46 (CDCl $_3$; 100 MHz)	123
Anexo 92. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância 46 (CDCl $_3$; 100 MHz).....	123
Anexo 93. Espectro de RMN de ^1H da substância 47 (CDCl $_3$; 400 MHz)	124
Anexo 94. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 47 (CDCl $_3$; 400 MHz).....	124
Anexo 95. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 47 (CDCl $_3$; 100 MHz)	125
Anexo 96. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância 47 (CDCl $_3$; 100 MHz).....	125
Anexo 97. Espectro de RMN de ^1H da substância 48 (CDCl $_3$; 400 MHz)	126
Anexo 98. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 48 (CDCl $_3$; 400 MHz).....	126

Anexo 99. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 48 (CDCl_3 ; 100 MHz)	127
Anexo 100. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância 48 (CDCl_3 ; 100 MHz)...	127
Anexo 101. Espectro de RMN de ^1H da substância 49 (CDCl_3 ; 400 MHz).....	128
Anexo 102. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 49 (CDCl_3 ; 400 MHz)....	128
Anexo 103. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 49 (CDCl_3 ; 100 MHz)	129
Anexo 104. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância 49 (CDCl_3 ; 100 MHz)...	129
Anexo 105. Espectro de RMN de ^1H da substância 51 ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz).....	130
Anexo 106. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 51 ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz)	130
Anexo 107. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 51 ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz).....	131
Anexo 108. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 51 ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz)	131
Anexo 109. Espectro de RMN de ^1H da substância 52 ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz).....	132
Anexo 110. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 52 ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz)	132
Anexo 111. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 52 ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz).....	133
Anexo 112. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 52 ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz)	133
Anexo 113. Espectro de RMN de ^1H da substância 53 ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz).....	134
Anexo 114. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 53 ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz)	134
Anexo 115. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 53 ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz).....	135
Anexo 116. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 53 ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz).....	135
Anexo 117. Espectro de RMN de ^1H da substância 55 ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz).....	136
Anexo 118. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 55 ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz)	136
Anexo 119. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 55 ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz).....	137
Anexo 120. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 55 ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz)	137
Anexo 121. Espectro de RMN de ^1H da substância 56A (CDCl_3 ; 600 MHz).....	138
Anexo 122. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 56A (CDCl_3 ; 600 MHz)	138
Anexo 123. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 56A (CDCl_3 ; 150 MHz).....	139
Anexo 124. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 56A (CDCl_3 ; 150 MHz)	139
Anexo 125. Espectro de RMN de ^1H da substância 56B (CDCl_3 ; 600 MHz).....	140
Anexo 126. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 56B (CDCl_3 ; 600 MHz)	140
Anexo 127. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 56B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	141
Anexo 128. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 56B (CDCl_3 ; 150 MHz)	141
Anexo 129. Espectro de RMN de ^1H da substância 57A (CDCl_3 ; 600 MHz).....	142
Anexo 130. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 57A (CDCl_3 ; 600 MHz)	142
Anexo 131. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 57A (CDCl_3 ; 150 MHz).....	143
Anexo 132. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 57A (CDCl_3 ; 150 MHz)	143
Anexo 133. Espectro de RMN de ^1H da substância 59A (CDCl_3 ; 600 MHz).....	144
Anexo 134. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 59A (CDCl_3 ; 600 MHz)	144
Anexo 135. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 59A (CDCl_3 ; 150 MHz).....	145
Anexo 136. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 59A (CDCl_3 ; 150 MHz)	145
Anexo 137. Espectro de RMN de ^1H da substância 59B (CDCl_3 ; 600 MHz).....	146
Anexo 138. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 59B (CDCl_3 ; 600 MHz)	146

Anexo 139. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 59B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	147
Anexo 140. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 59B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	147
Anexo 141. Espectro de RMN de ^1H da substância 60A (CDCl_3 ; 600 MHz).....	148
Anexo 142. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 60A (CDCl_3 ; 600 MHz).....	148
Anexo 143. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 60A (CDCl_3 ; 150 MHz).....	149
Anexo 144. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 60A (CDCl_3 ; 150 MHz).....	149
Anexo 145. Espectro de RMN de ^1H da substância 61A (CDCl_3 ; 600 MHz).....	150
Anexo 146. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 61A (CDCl_3 ; 600 MHz).....	150
Anexo 147. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 61A (CDCl_3 ; 150 MHz).....	151
Anexo 148. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 61A (CDCl_3 ; 150 MHz).....	151
Anexo 149. Espectro de RMN de ^1H da substância 61B (CDCl_3 ; 600 MHz).....	152
Anexo 150. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 61B (CDCl_3 ; 600 MHz).....	152
Anexo 151. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 61B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	153
Anexo 152. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 61B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	153
Anexo 153. Espectro de RMN de ^1H da substância 62A (CDCl_3 ; 600 MHz).....	154
Anexo 154. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 62A (CDCl_3 ; 600 MHz).....	154
Anexo 155. Espectro RMN de ^{13}C da substância 62A (CDCl_3 ; 150 MHz).....	155
Anexo 156. Ampliação do Espectro RMN de ^{13}C da substância 62A (CDCl_3 ; 150 MHz).....	155
Anexo 157. Espectro de RMN de ^1H da substância 62B (CDCl_3 ; 600 MHz).....	156
Anexo 158. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 62B (CDCl_3 ; 600 MHz).....	156
Anexo 159. Espectro RMN de ^{13}C da substância 62B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	157
Anexo 160. Ampliação do Espectro RMN de ^{13}C da substância 62B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	157
Anexo 161. Espectro de RMN de ^1H da substância 63B (CDCl_3 ; 600 MHz).....	158
Anexo 162. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 63B (CDCl_3 ; 600 MHz).....	158
Anexo 163. Espectro RMN de ^{13}C da substância 63B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	159
Anexo 164. Espectro RMN de ^{13}C da substância 63B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	159
Anexo 165. Espectro de RMN de ^1H da substância 64B (CDCl_3 ; 600 MHz).....	160
Anexo 166. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 64B (CDCl_3 ; 600 MHz).....	160
Anexo 167. Espectro RMN de ^{13}C da substância 64B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	161
Anexo 168. Ampliação do Espectro RMN de ^{13}C da substância 64B (CDCl_3 ; 150 MHz).....	161
Anexo 169. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,58 da Substância 41	162
Anexo 170. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,63 da Substância 42	162
Anexo 171. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,65 da Substância 43	163
Anexo 172. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,56 da Substância 46	163
Anexo 173. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,54 da Substância 48	164
Anexo 174. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,61 da Substância 49	164
Anexo 175. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 13,52 da Substância 56A	165
Anexo 176. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 12,73 da Substância 59B	165
Anexo 177. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 13,59 da Substância 60A	166

Anexo 178. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl ₃), com irradiação na frequência de δ_H 13,49 da Substância 61A	166
Anexo 179. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl ₃), com irradiação na frequência de δ_H 13,47 da Substância 62A	167
Anexo 180. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl ₃), com irradiação na frequência de δ_H 13,47 da Substância 62B	167
Anexo 181. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl ₃), com irradiação na frequência de δ_H 12,66 da Substância 63B	168
Anexo 182. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl ₃), com irradiação na frequência de δ_H 12,73 da Substância 64B	168

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos de Primeira Linha Utilizados no Tratamento da Tuberculose (1–4)	20
Figura 2. Fármacos Atuais para Tratamento de MDR-TB	20
Figura 3. Estrutura do Ácido Nalidíxico (7) e Fluoroquinolonas Utilizadas como Fármacos de Segunda Linha no Tratamento da Tuberculose (8 e 9).....	22
Figura 4. Estrutura Geral das Chalconas	23
Figura 5. Chalconas Naturais com Atividade Anti-MTB.....	24
Figura 6. Chalconas Sintéticas com Atividade Anti-MTB (12–17)	24
Figura 7. Estrutura Geral das Hidrazonas.....	25
Figura 8. <i>N</i> -Acilhidrazonas Fluoradas Ativas Contra Cepas H37Rv e INH-R	25
Figura 9. Híbridos Moleculares Isoniazida-Chalcona (19a e 19b).....	26
Figura 10. Híbridos Moleculares Isoniazida-Chalcona (20a–20l) e Ácido Nalidíxico-Chalcona (21a–21l).....	27
Figura 11. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da Substância 41 (CDCl_3 , 400 MHz) na região de δ_{H} 6,2 – 11,2.....	40
Figura 12. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da Substância 41 (CDCl_3 , 100 MHz)	40
Figura 13. Efeito Overhauser do Hidrogênio Azometínico nos Isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> da <i>N</i> -acilhidrazona 41.....	41
Figura 14. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,6 da Substância 41.	42
Figura 15. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), irradiando o sinal δ_{H} 13,5 da Substância 62A.	44
Figura 16. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), irradiando o sinal δ_{H} 12,6 da Substância 62B.	45

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Híbridos Tuberculostático-Chalcona Planejados	29
Esquema 2. Planejamento do Híbridos Tuberculostático-Chalcona das Séries I e II.....	30
Esquema 3. Esquema Geral da Rota Sintética dos Híbridos das Séries I e II	31
Esquema 4. Reação de Condensação Aldólica para Obtenção das Chalconas 22–36.....	32
Esquema 5. Efeito Estereoeletrônico da Hidroxila <i>orto</i> -Posicionada à Aldoxila na Redução da Reatividade do Aldeído	33
Esquema 6. Mecanismo de Reação da Condensação Aldólica de Claisen-Schmidt sob Catálise Básica.....	34
Esquema 7. Síntese de Hidrazidas do Ácido Pirazinoico (39) e Ácido Nalidíxico (40)	35
Esquema 8. Mecanismo de Reação de Esterificação de Fischer	36
Esquema 9. Mecanismo de Reação de Hidrazinólise de Ésteres Metílicos.....	36
Esquema 10. Reação para Obtenção de <i>N</i> -Acilhidrazonas da Série I (41–55).....	37
Esquema 11. Tautomerismo Ceto-Fenólico da Chalcona 31: Forma Fenólica (31a) e Forma cetônica (31b)	38
Esquema 12. Mecanismo de Reação para Obtenção de <i>N</i> -acilhidrazonas	39
Esquema 13. Reação para Obtenção dos Híbridos Ácido Nalidíxico-Chalcona 56–64.....	42
Esquema 14. Reação de Redução da Resazurina (azul) à Resorufina (rosa) por Células Metabolicamente Ativas	46
Esquema 15. Conversão da Pirazinamida à Ácido Pirazinoico pela ação da Pirazinamidase Micobacteriana	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ordem de potência para o análogo não-substituído e os quatro primeiros substituintes do Método Manual de Topliss (TOPLISS, 1977)	28
Tabela 2. Seleção de novos substituintes dos congêneres posteriores do Método Manual de Topliss (TOPLISS, 1977)	28
Tabela 3. Rendimento da Preparação das Chalconas 22–36	32
Tabela 4. Rendimento das Reações de Obtenção das <i>N</i> -acilhidrazonas 41–55.....	37
Tabela 5. Produtos da Reação para Obtenção de Híbridos Ácido Nalidíxico-Chalcona da Série II (56–64).....	43
Tabela 6. Atividade Antimicobacteriana dos Híbridos NDX-CHA	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOH	Ácido Acético Glacial
BCG	<i>Bacilo de Calmette-Guérin</i>
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CC-FN	Cromatografia em Coluna de Fase Normal
CCDP	Cromatografia em Camada Delgada Preparativa
CHA	Chalcona
CIM ₉₀	Concentração Inibitória Mínima 90%
CMIB	Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
d	Duplete
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplo duplete
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
Es	Efeito estérico
INH-CHA	isoniazida-chalcona
INH-R	isoniazida-resistente
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
MDR-TB	Tuberculose Multi-Fármaco Resistente
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NDX	Ácido Nalidíxico
NDX-CHA	Ácido Nalidíxico-chalcona
n.o	Não-obtido
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Espectroscopy</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PZA	pirazinamida
PZA-CHA	pirazinamida-chalcona
q	quadruplete
REMA	<i>Resazurin Microtiter Assay</i>
R _f	Fator de Retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear

s	Singleto
sl	Singleto largo
t	Tripleto
ta	Temperatura ambiente
TB	Tuberculose
XDR-TB	Tuberculose Extensivamente-Fármaco Resistente
π	Efeito Hidrofóbico
σ	Efeito eletrônico
δ	Deslocamento químico
δ_H	Deslocamento químico de 1H
δ_C	Deslocamento químico de ^{13}C

1. INTRODUÇÃO

1.1. Tuberculose & Antimicobacterianos

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa de distribuição mundial, sendo considerada um grave problema de saúde pública. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2015, foram estimados 10,4 milhões de novos casos de TB no mundo, incluindo 1,8 milhões de óbitos, dos quais cerca de 400 mil foram de pacientes co-infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (WHO, 2016).

O agente etiológico da TB é o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), uma bactéria aeróbica que não possui cápsula e esporos. A infecção ocorre à partir da inalação dos perdigotos com bacilos, expelidos pela tosse, fala ou espirro de um indivíduo bacilífero. Ela pode afetar principalmente os pulmões, causando a forma mais conhecida da doença, a TB pulmonar, podendo atingir outros órgãos, o que caracteriza a TB extrapulmonar (DUCATI et al., 2006).

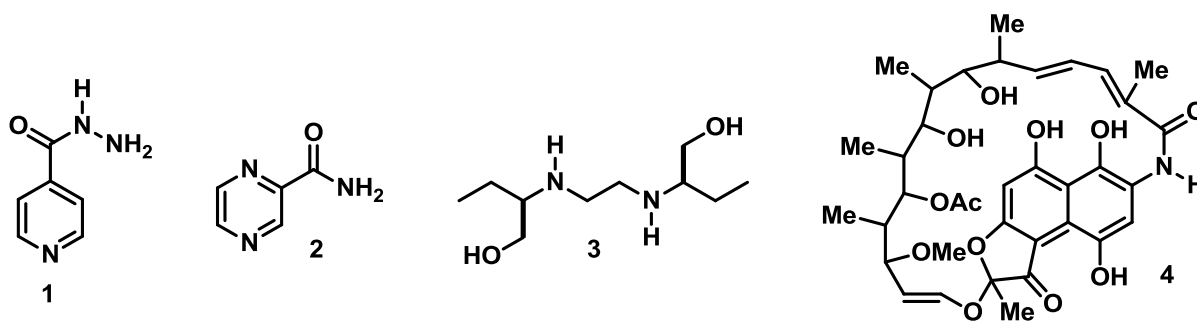
A maioria das pessoas desenvolve resposta imunológica celular eficaz para conter a infecção. No entanto, nessa fase, o MTB pode assumir o estado de latência, no qual o bacilo não se encontra ativo, porém pode sofrer reativação posteriormente. Esta quebra de latência pode resultar na TB ativa, a qual é a forma mais comum de manifestação da doença em adultos (DUCATI et al, 2006; EVANGELOPOULOS & MCHUGH, 2015).

De forma geral, o estado de latência é definido quando o MTB é fagocitado por macrófagos nos alvéolos pulmonares, produzindo uma resposta pró-inflamatória por meio da liberação de citocinas, que iniciam o processo de recrutamento de fagócitos mononucleares e leucócitos de vasos sanguíneos vizinhos, formando um granuloma no local da infecção. O MTB pode persistir por décadas no granuloma, não sendo infeccioso nessa fase, porém podem sofrer reativação em situações em que há comprometimento do sistema imunológico (EVANGELOPOULOS & MCHUGH, 2015).

Outro problema associado ao MTB é o surgimento das formas multi-fármaco resistentes (MDR-TB), as quais são refratárias a todos os fármacos de primeira linha empregados no tratamento. Em 2015, 117 países relataram pelo menos um caso da forma extensivamente resistente da TB (XDR-TB), a qual possui resistência adicional a fluoroquinolonas e, pelo menos, a um dos antimicobacterianos injetáveis, tais como: amicacina, canamicina e capreomicina (WHO, 2016).

Para evitar o surgimento de cepas resistentes de MTB, o tratamento preconizado pela OMS inclui a associação de quatro fármacos (Figura 1), denominados agentes de primeira linha. Na fase inicial do tratamento, com dois meses de duração, é realizada a associação entre isoniazida (1), pirazinamida (2), etambutol (3) e rifampicina (4), seguida da fase de manutenção com quatro meses de duração, constituída pela associação entre 1 e 4 (WHO, 2016).

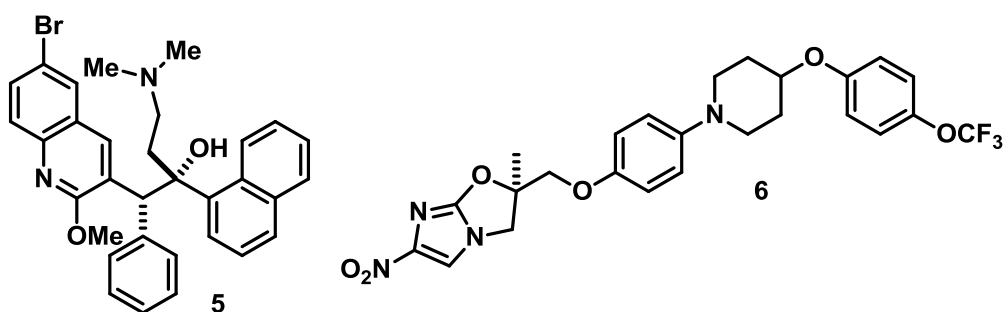
Figura 1. Fármacos de Primeira Linha Utilizados no Tratamento da Tuberculose (1–4)



Em casos de TB causada por bacilos resistentes, o tratamento de segunda linha recomendado pela OMS, com duração que varia entre 18 a 24 meses, inclui os aminoglicosídeos (canamicina ou amicacina), capreomicina, cicloserina, ácido *para*-aminosalicílico, tioamidas (etionamida e protionamida), e fluoroquinolonas (moxifloxacina, gatifloxacina e levofloxacina) (WHO, 2016).

Atualmente, existem nove novos fármacos em fase clínica de desenvolvimento, sendo que após 50 anos do surgimento da rifampicina (4), somente dois novos fármacos foram aprovados para o tratamento específico de casos de MDR-TB, a bedaquilina (5), aprovado em 2012 pela *Food and Drug Administration*, e o delamanida (6), aprovado em 2014 pela *European Medicines Agency* (Figura 2) (WHO, 2016).

Figura 2. Fármacos Atuais para Tratamento de MDR-TB



Apesar da existência da vacina BCG, *Bacilo de Calmette-Guérin*, para prevenir o desenvolvimento da TB em crianças e jovens, sua eficácia de imunização contra a TB pulmonar em adultos vem sendo questionada. Atualmente, nenhuma outra vacina eficaz para reduzir a incidência de TB em adultos encontra-se disponível. Portanto, a estratégia principal para o controle da disseminação da TB continua sendo a quimioterapia com tuberculostáticos (DUCATI et al 2006; DUTRA et al, 2012; EVANGELOPOULOS & MCHUCG, 2015; WHO, 2016).

Além do surgimento da MDR-TB, um dos grandes desafios no desenvolvimento de fármacos contra a TB são devido: (a) as características morfo-fisiológicas peculiares do MTB, tais como parede celular com espessa camada de ácidos micólicos; (b) as diferentes formas que o bacilo pode ser encontrado no hospedeiro, ativo ou em estado de latência (DUTRA et al, 2012; EVANGELOPOULOS & MCHUGH, 2015; FERNANDES, CHIN & SANTOS, 2017).

A emergência de cepas resistentes de MTB e a co-infecção por HIV guiam a busca por fármacos inovadores mais seguros e eficientes, os quais permitam maior adesão do paciente ao tratamento. Espera-se que um fármaco contra a TB possa reduzir a duração do tratamento, ser ativo contra cepas MDR e XDR, não interferir com os principais antirretrovirais utilizados no tratamento de HIV-positivos, bem como ser ativo contra bacilos em estado de latência (DUTRA et al, 2012; EVANGELOPOULOS & MCHUGH, 2015).

1.1.1. Pirazinamida (PZA)

A pirazinamida (PZA, **2**), Figura 1, p. 20, em pH neutro é inativa, porém em pH ácido é tuberculostática, apresentando concentração inibitória mínima (CIM) de 6,25 µg/mL. A PZA é eficaz sobre as formas intracelulares presentes nos macrófagos, uma vez que após a fagocitose, os bacilos ficam contidos nos fagolisossomos, nos quais o valor de pH são baixos (ARBEX et al., 2010a).

O alvo e o mecanismo de ação da PZA permanecem parcialmente elucidados. Atualmente a proposta mais aceita, considera a PZA como um pró-fármaco, o qual necessita ser convertido pela enzima pirazinamidase micobacteriana em ácido pirazinoico, que promove a acidificação do citoplasma e alteração do potencial de membrana do bacilo. A pirazinamidase é codificada pelo gene *pncA*, e suas mutações podem comprometer a conversão da PZA na sua forma ativa, sendo um mecanismo de resistência do MTB a PZA (ARBEX et al., 2010a).

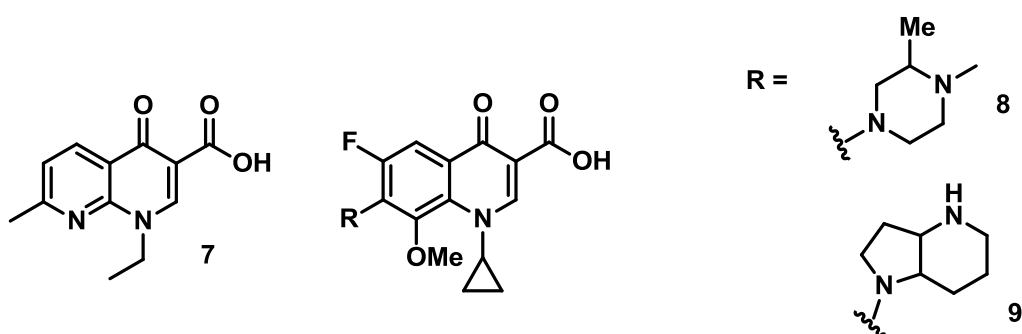
1.1.2. Fluoroquinolonas

O ácido nalidíxico (7) é um fármaco sintético derivado da 1,8-naftiridina, sendo a primeira quinolona a exibir atividade antibacteriana (Figura 3). O ácido nalidíxico foi introduzido na terapêutica em 1964, sendo utilizado principalmente no tratamento de infecções no trato urinário provocadas por bactérias Gram-negativas. Modificações em sua estrutura levaram ao desenvolvimento de quinolonas com maior espectro de ação farmacológica, expandindo sua ação contra bactérias Gram-positivas (GUIMARÃES, MOMESSO & PUPO, 2010).

As fluoroquinolonas são análogos fluorados do ácido nalidíxico (7) (Figura 3), as quais constituem uma importante e recente contribuição para o tratamento da TB, especialmente contra cepas resistentes aos fármacos de primeira linha (Figura 1, p. 20) (ARBEX et al., 2010b).

As fluoroquinolonas (Figura 3) mais empregadas são as de terceira e quarta geração, tais como; gatifloxacina (8) e moxifloxacina (9), as quais inibem *in vitro* o crescimento do MTB em concentrações inferiores a 2 µg/mL (ARBEX et al., 2010b). O mecanismo de ação das fluoroquinolonas ocorre preferencialmente pela inibição da DNA-girase (ou topoisomerase II), que impede o relaxamento do DNA superespiralado positivo. A resistência decorrente de mutações na subunidade da DNA girase micobacteriana se desenvolve rapidamente quando a fluoroquinolona é administrada isoladamente, por isso deve ser associada a outros fármacos (GUIMARÃES, MOMESSO & PUPO, 2010).

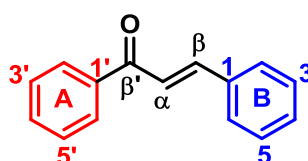
Figura 3. Estrutura do Ácido Nalidíxico (7) e Fluoroquinolonas Utilizadas como Fármacos de Segunda Linha no Tratamento da Tuberculose (8 e 9)



1.2. Chalconas

As chalconas são metabólitos de plantas, sendo classificadas como flavonoides de cadeia aberta, sendo precursora da biogênese dos demais flavonoides. Quimicamente são definidas como cetonas α,β -insaturadas, nas quais a ponte enônica está separando dois anéis aromáticos, designados como A e B (Figura 4) (MACAEV et al., 2014; SINGH, ANAND & KUMAR, 2014).

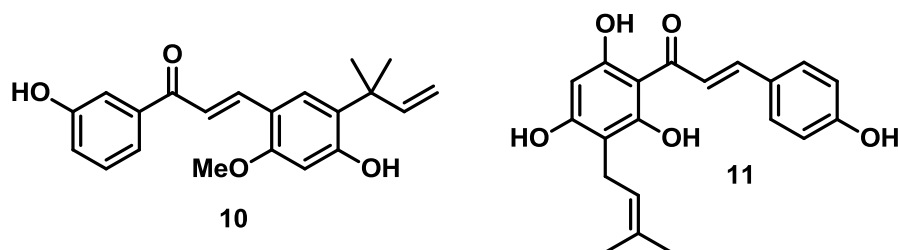
Figura 4. Estrutura Geral das Chalconas



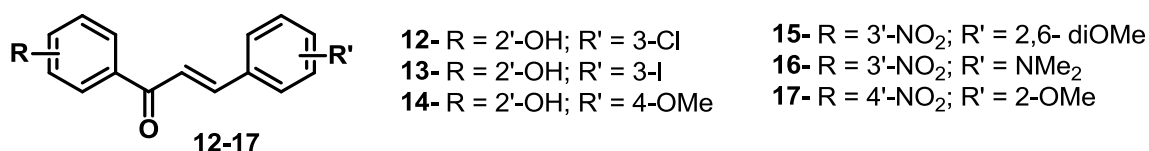
As chalconas têm despertado interesse químico-medicinal por exibirem um amplo espectro de atividades farmacológicas, tais como: antitumoral (MAI et al., 2014; MURTHY et al., 2013), anti-inflamatória (BANO et al., 2013; VENTURA et al., 2015), antioxidante (DOAN; TRAN 2011), anti-HIV (SHARMA et al., 2011), antimalárica (YADAV et al., 2012), antibacteriana (LIARAS et al., 2011; AL-AMOOD et al., 2013), leishmanicida (BELLO et al., 2011) e antimicobacteriana (ANAND et al., 2012; CHIARADIA et al., 2010; HANS et al., 2010; MARRAPU et al., 2011; VENTURA et al., 2015).

1.2.1. Atividade Antimicobacteriana das Chalconas

Uma considerável variedade de chalconas naturais vem demonstrando atividade contra *M. tuberculosis* (MACAEV et al., 2014). São exemplos de chalconas naturais com ação antimicobacteriana a licochalcona A (**10**) e a isobachalcona (**11**) (Figura 5, p. 24). A licochalcona A de *Glycyrrhiza inflata* (Fabaceae), exibiu concentração inibitória mínima (CIM) de 7,1 $\mu\text{g/mL}$ contra o MTB H37Rv, tendo a rifampicina como controle positivo (CIM < 2,0 $\mu\text{g/mL}$) (FRIIS-MOLLER et al., 2002). A isobachalcona de *Dorstenia barteri* (Moraceae) apresentou valores de CIM compreendidos entre 2,44 e 19,5 $\mu\text{g/mL}$ contra MTB H37Rv, tendo a isoniazida como tuberculostático de referência (CIM = 0,21 $\mu\text{g/mL}$) (KUETE et al., 2010).

Figura 5. Chalconas Naturais com Atividade Anti-MTB

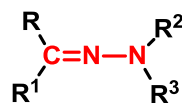
As substituições por diferentes funcionalidades e posições nos anéis A e B das chalconas podem potencializar a atividade antimicobacteriana, quando comparado à chalcona não-substituída. Lin e colaboradores sintetizaram uma série de chalconas halogenadas e avaliaram sua atividade anti-MTB *in vitro*. As chalconas hidroxiladas **12** e **13** (Figura 6), substituídas por cloro e iodo na posição 3, respectivamente, inibiram em 90 e 92% o crescimento de MTB H37Rv, quando testadas a 12,5 µg/mL (LIN et al., 2002). Em outro estudo realizado por Sivakumar e colaboradores, um grupo de chalconas substituídas por grupos nitro, hidroxila, metoxila e amina (**14–17**) (Figura 6) inibiu o crescimento micobacteriano em mais de 90% a 50 µg/mL (SIVAKUMAR et al., 2007).

Figura 6. Chalconas Sintéticas com Atividade Anti-MTB (**12–17**)

Os derivados chalcônicos podem exercer sua atividade antimicobacteriana por meio da inibição de enzimas micobacterianas, as quais são alvos moleculares para o desenvolvimento de tuberculostáticos, tais como; enol-acil-redutase (YADAV et al., 2014), tirosina-fosfatase-A (CHIARADIA et al., 2012; MASCARELLO et al., 2010) e a diidrofolato-redutase (GOND et al., 2013).

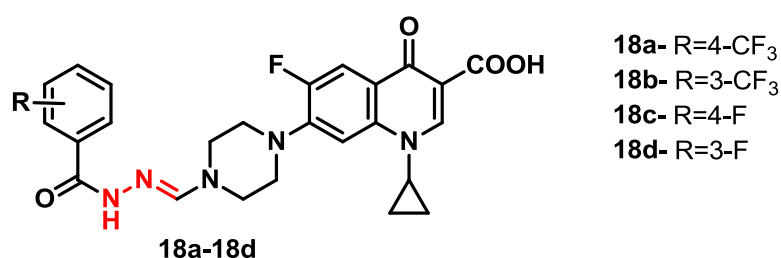
1.3. Hidrazonas

Hidrazona é o termo geral para caracterizar substâncias orgânicas que possuem em sua estrutura o grupo (-N=N=C-) (Figura 7, p. 25), as quais podem ser obtidas por meio de reações entre aldeídos ou cetonas com derivados hidrazínicos, utilizando ácidos ou bases como catalisadores (BARREIRO et al, 2002),

Figura 7. Estrutura Geral das Hidrazonas

As hidrazonas possuem amplo espectro de bioatividades, tais como: anti-inflamatória (BARREIRO et al, 2002), analgésica (TODESCHINI et al, 1998), anticonvulsivante (DIMMOCK, VASHISHTHA E STABLES, 2000), antimicrobiana (KÜÇÜKGÜZEL et al, 2002; VICINI et al, 2002), antimalárica (WALCOURT et al, 2004), antitumoral (TERZIOGLU & GÜRSOY et al, 2003; COCCO et al, 2005), antiviral (ABDEL-AAL et al; 2006) e antimicobacteriana (SRIRAM et al, 2005; VAVRÍKOVÁ et al 2011; PAVAN et al, 2010; VELEZHEVA et al 2016).

Vavříková e colaboradores sintetizaram uma série de *N*-acilhidrazonas fluoradas, derivadas de fluoroquinolonas que foram avaliadas contra cepas sensíveis de MTB H37Rv e MTB resistentes à isoniazida (INH-R) (Figura 8). As *N*-acilhidrazonas **18a–18d** inibiram o crescimento de H37Rv, em concentrações que variaram de 1,0 a 2,0 µg/mL, bem como de INH-R a 0,5 µg/mL, utilizando a INH como tuberculostático de referência (CIM = 0,2 µg/mL) (VAVRÍKOVÁ et al 2011).

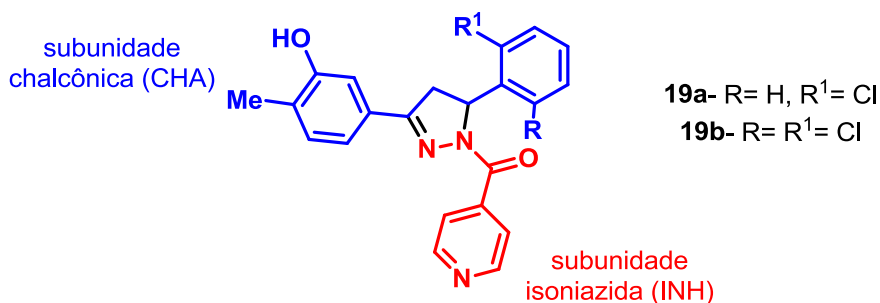
Figura 8. *N*-Acilhidrazonas Fluoradas Ativas Contra Cepas H37Rv e INH-R

1.4. Hibridação Molecular

Modificações moleculares podem ser empregadas no planejamento racional de novas substâncias biologicamente ativas, com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas otimizadas. Um tipo de modificação molecular é a hibridação molecular (ou hibridização molecular), que é a união, por meio de uma ligação covalente, de duas ou mais subunidades provenientes de substâncias bioativas para formar uma estrutura, com propriedades similares aos protótipos parentais (VIEGAS-JÚNIOR et al., 2007).

A hibridação molecular tem sido utilizada na descoberta de novos agentes antimicobacterianos, com a finalidade de aumentar a potência e/ou reduzir a resistência aos fármacos utilizados no tratamento da TB. Pirazolinas obtidas da condensação entre isoniazida e cloroalcona, **19a** e **19b** (Figura 9) foram sintetizados por Shaharyar e colaboradores, e testadas contra H37Rv e INH-R (SHAHARYAR et al., 2006). Os híbridos **19a** e **19b** demonstraram potência antimicobacteriana superior a INH contra MTB sensível e resistente, indicando o sucesso da hibridação na otimização da bioatividade de *hits* anti-MTB.

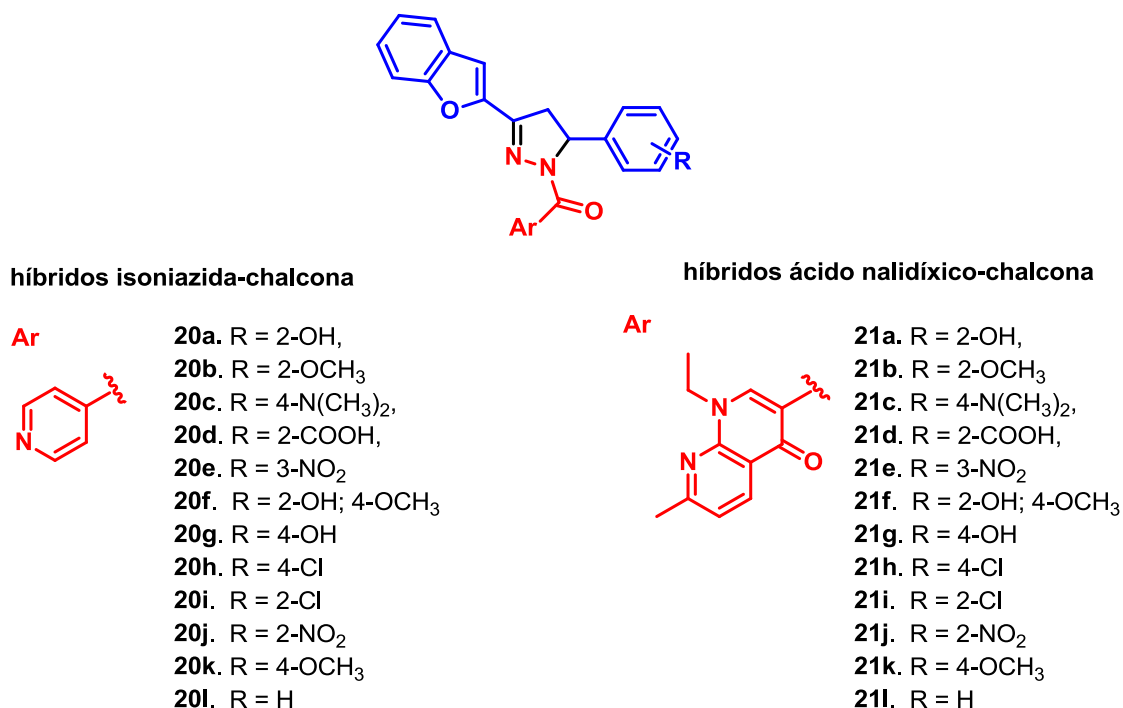
Figura 9. Híbridos Moleculares Isoniazida-Chalcona (**19a** e **19b**)



Nos estudos de Mana & Agrawal em 2010, foram obtidas 28 pirazolinas como híbridos de isoniazida-chalcona (INH-CHA) (**20a–20l**) e de ácido nalidíxico-chalcona (NDX-CHA) (**21a–21l**), as quais foram ativas contra cepas de MTB susceptíveis e resistentes aos fármacos isoniazida e rifampicina, com valores de CIM₉₀ que variaram de 1,2 a 11,5 µg/mL (Figura 10, p. 27) (MANA & AGRAWAL, 2010).

O híbrido INH-CHA **20d** e o híbrido NDX-CHA **21a** apresentaram as maiores potência antimicobacteriana contra a forma H37Rv, com CIM₉₀ de 2,2 e 1,2 µg/mL, respectivamente, tendo a rifampicina (CIM₉₀ = 0,60 µg/mL) e a isoniazida (CIM₉₀ = 0,32 µg/mL) como fármacos de referência. As substâncias **20d** e **21a** inibiram o crescimento da cepa resistente de MTB, nas concentrações de 3,2 e 6,4 µg/mL, respectivamente (MANA & AGRAWAL, 2010) (Figura 10, p. 27).

Figura 10. Híbridos Moleculares Isoniazida-Chalcona (20a–20l) e Ácido Nalidíxico-Chalcona (21a–21l)



1.5. Método Manual de Topliss

Baseado nos princípios postulados por Hansch que considera os efeitos hidrofóbicos (π), eletrônicos (σ) e estéricos (E_s), em 1977, Topliss desenvolveu um método que correlaciona quantitativamente a estrutura química e atividade farmacológica, o qual foi denominado de “Método Manual”. O Método Manual de Topliss é um modelo não-estatístico que compara simultaneamente os efeitos π , σ e E_s , de um anel aromático não-substituído e quatro padrões de substituições: 4-Cl, 4-CH₃, 4-OCH₃ e 3,4-diCl (TOPLISS, 1977).

Inicialmente os análogos arílicos são classificados em ordem de potência farmacológica, no intuito de verificar qual dos efeitos (π , σ ou E_s) influenciaram predominantemente a atividade biológica (Tabela 1, p. 28). Mediante essas informações, em uma segunda tabela (Tabela 2, p. 28), é realizada a seleção de novos substituintes, os quais podem conduzir a otimização da potência farmacológica dos congêneres subsequentes (TOPLISS, 1977).

Tabela 1. Ordem de potência biológica para o análogo não-substituído e os quatro primeiros substituintes do Método Manual de Topliss (TOPLISS, 1977)

Substituintes	Parâmetros									
	π	$2\pi-\pi^2$	σ	$-\sigma$	$\pi + \sigma$	$2\pi-\sigma$	$\pi-\sigma$	$\pi-2\sigma$	$\pi-3\sigma$	Es ^(a)
3,4-diCl	1	1-2	1	5	1	1	1-2	3-4	5	2-5
4-Cl	2	1-2	2	4	2	2-3	3	3-4	3-4	2-5
4-CH ₃	3	3	4	2	3	2-3	1-2	1	1	2-5
4-OCH ₃	4-5	4-5	5	1	5	4	4	2	2	2-5
H	4-5	4-5	3	3	4	5	5	5	3-4	1

(a) Efeito estérico desfavorável dos substituintes *para*-posicionados

Tabela 2. Seleção de novos substituintes dos congêneres posteriores do Método Manual de Topliss (TOPLISS, 1977)

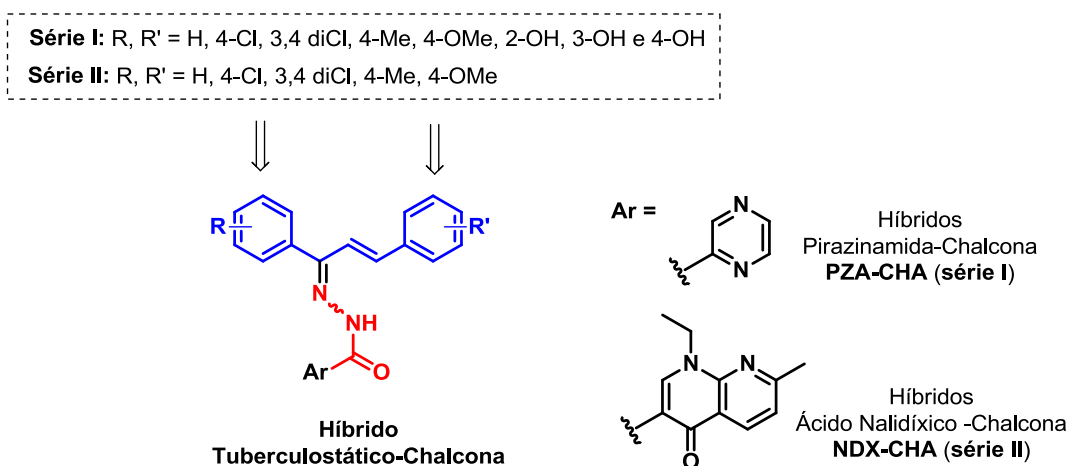
Possíveis parâmetros	Seleção de Novos substituintes após avaliação da potência dos análogos arílicos iniciais
$\pi, \pi + \sigma, \sigma$	3-CF ₃ , 4-Cl; 3-CF ₃ , 4-NO ₂ ; 4 -CF ₃ ; 2,4-diCl; 4-C ₅ H ₉ , 4-C ₆ H ₁₁ ,
$\pi, 2\pi-\sigma, \pi-\sigma$	4-CH(CH ₃) ₂ ; 4-C(CH ₃) ₃ ; 3,4-(CH ₃) ₂ ; 4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ ; 4-OCH ₂ Ph; 4-N(C ₂ H ₅) ₂
$\pi-2\sigma, \pi-3\sigma, -\sigma, 2\pi-\pi^2$	4-N(C ₂ H ₅) ₂ ; 4-N(CH ₃) ₂ ; 4-NH ₂ ; 4-NHC ₄ H ₉ ; 4-OCH(CH ₃) ₂ ; 3-CH ₃ , 4-OCH ₃ 4-Br; 3-CF ₃ ; 3,4-diCH ₃ ; 4-C ₂ H ₅ ; 4-O(CH ₂) ₂ CH ₃ ; 3-CH ₃ , 4-Cl; 3-Cl; 3-CH ₃ , 3-OCH ₃ ; 3-N(CH ₃) ₂ ; 3,5-diCl
Efeito orto	2-Cl; 2-CH ₃ ; 2-OCH ₃ ; 2-F
outro	4-F; 4-COCH ₃ ; 4-NHSO ₂ CH ₃ ; 4-NO ₂ ; 4-COCH ₃ ; 4-SO ₂ CH ₃ ; 4-CONH ₂ ; 4-SO ₂ NH ₂

Considerando protótipos que contenham uma subunidade aromática e que não apresenta alvo molecular elucidado, o Método Manual de Topliss se torna vantajoso, uma vez que permite a seleção de uma série simples de novos substituintes, direcionando a síntese de novos análogos (TOPLISS, 1977).

2. OBJETIVOS

- Planejamento de duas séries de substâncias por meio da hibridação molecular, empregando chalconas e pirazinamida (PZA-CHA, série I) ou ácido nalidíxico (NDX-CHA, série II);
- Síntese de duas séries de híbridos moleculares das séries I e II, por meio da reação entre as chalconas e as hidrazidas do ácido pirazinoico ou do ácido nalidíxico, respectivamente;
- Avaliação da atividade inibitória dos híbridos moleculares contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 272894).

Esquema 1. Híbridos Tuberculostático-Chalcona Planejados

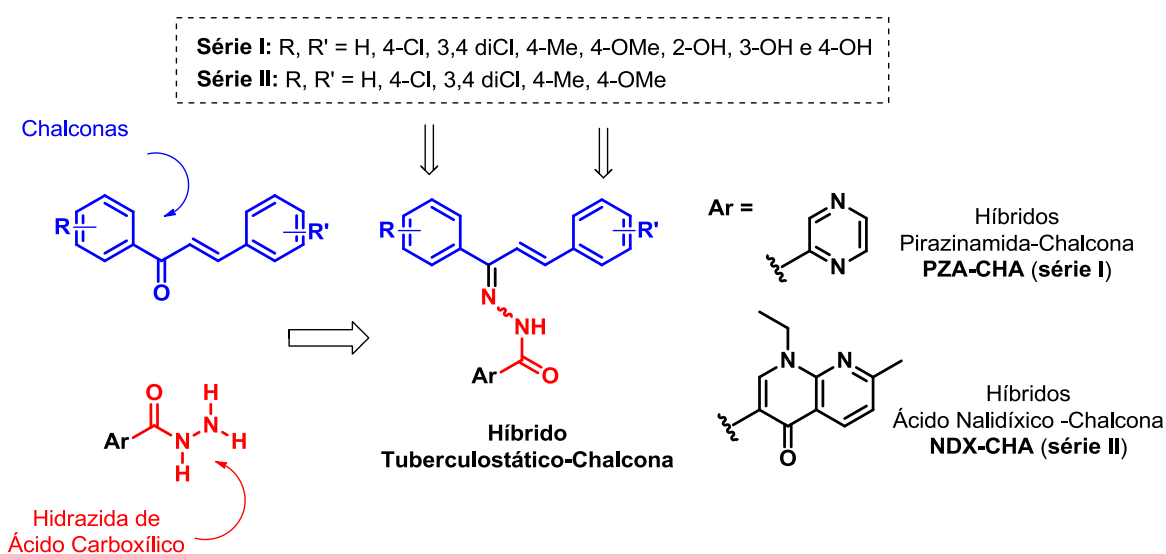


3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Planejamento dos Híbridos Tuberculostático-Chalcona

As *N*-acilhidrazonas das séries I e II foram planejadas à partir da hibridação do núcleo chalcônico com a hidrazidas do antimicobacteriano pirazinamida (**2**) (Figura 1, p. 20) e do ácido nalidíxico (**7**) (Figura 3, p. 22), respectivamente (Esquema 2, p. 30).

Esquema 2. Planejamento do Híbridos Tuberculostático-Chalcona das Séries I e II



O ácido nalidíxico não possui propriedades anti-MTB, porém seu núcleo quinolônico é encontrado na gatifloxacina, moxifloxacina e levofloxacina, as quais são fluoroquinolonas, fármacos de segunda escolha no tratamento da tuberculose, principalmente contra cepas MDR (ARBEX et al, 2010b). A seleção do ácido nalidíxico como fármaco parental da série II foi devido ao seu relativo baixo custo econômico quando comparado às fluoroquinolonas tuberculostáticas disponíveis.

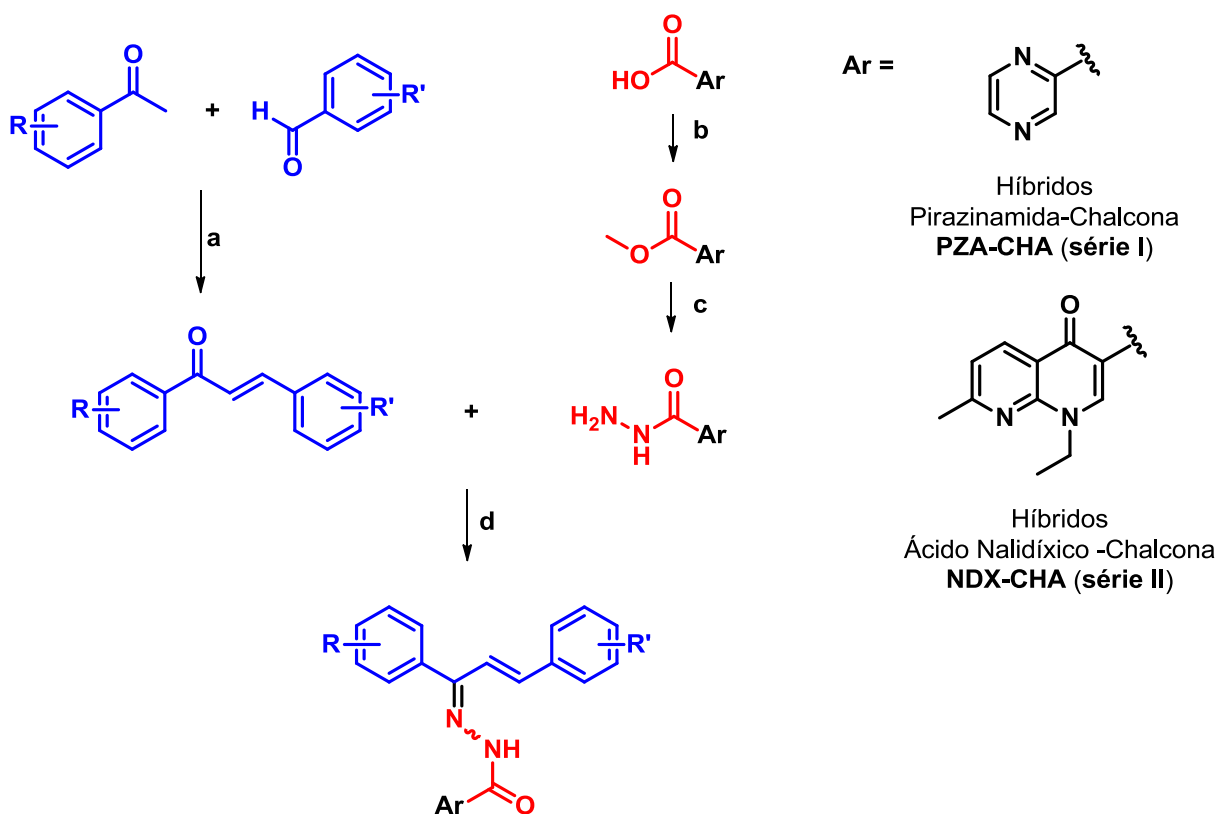
Os híbridos foram planejados de modo a conter nos aromáticos os substituintes 4-Cl, 4-Me, 4-OMe e 3,4-diCl, preconizados pelo Método Manual de Topliss (TOPLISS, 1977), para as séries I e II, e o grupo hidroxila em *orto*, *meta* e *para*, para a série I. Todas as chalconas selecionadas para constituir os híbridos da série I e II possuem pelo menos uma bioatividade reportada na literatura, tais como: antimicobacteriana, anti-inflamatória (VENTURA et al, 2015), antifúngica (LÓPES et al, 2001), antibacteriana (AL-AMOOD et al, 2013), antitumoral (HARMASTUTI et al, 2012), tripanocida e leishmanicida (LUNARDI et al, 2003).

No levantamento bibliográfico na plataforma *Scifinder*[®] não foram descritas estruturas similares às *N*-acilhidrazonas da série I e II planejadas nesse trabalho, indicando que estas são entidades químicas inéditas.

3.2. Síntese e Identificação dos Híbridos Tuberculostático-Chalcona

A síntese dos híbridos tuberculostático-chalcona foi realizada em três etapas: (a) obtenção de chalconas substituídas por grupos hidroxilas e preconizadas pelo Método Manual de Topliss; (b) e (c) obtenção das hidrazidas dos ácidos pirazinoico e nalidíxico; (d) obtenção das *N*-acilhidrazonas, por meio da reação entre as hidrazidas dos ácidos pirazinoico e nalidíxico e as chalconas (Esquema 3).

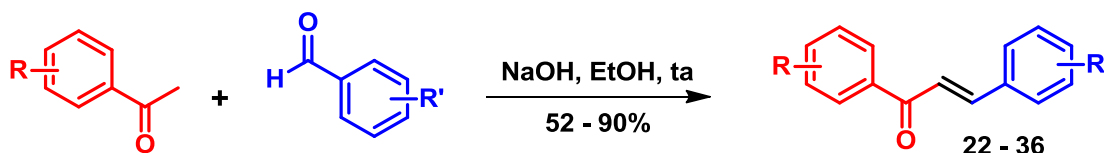
Esquema 3. Esquema Geral da Rota Sintética dos Híbridos das Séries I e II



a) NaOH 1% (m/v), EtOH, t.a; b) MeOH, H₂SO₄, refluxo, 24h; c) NH₂NH₂.H₂O, EtOH, t.a; d) AcOH glacial, 60 °C, 24h

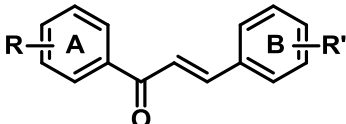
As chalconas **22–36**, sintetizadas por meio da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt (ZACCHINO et al, 2005), apresentaram rendimentos que variaram de 52 a 90% (Esquema 4).

Esquema 4. Reação de Condensação Aldólica para Obtenção das Chalconas **22–36**



A chalcona não-substituída **22** e as substituídas pelos grupos preconizados por Topliss, **23–30**, foram obtidas em até 2 horas de reação com rendimentos que variaram de 65 a 90%, sendo que o menor rendimento (65%) foi para a metoxichalcona **28**. As chalconas monohidroxiladas **31–36** foram obtidas com rendimentos compreendidos entre 52 a 90%, sendo o menor rendimento, atribuído a hidroxichalcona **34** em um tempo reacional de 48 horas (Tabela 3).

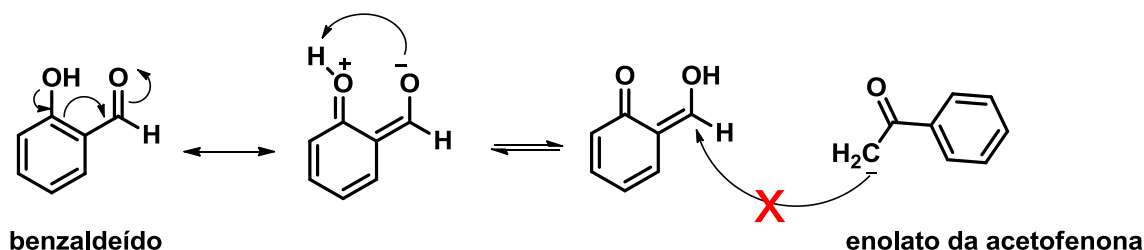
Tabela 3. Rendimento da Preparação das Chalconas **22–36**

					
Chalcona	Categoria	R	R'	Rendimento (%)	Tempo (h)
22	Chalconas Não-Substituídas e Substituídas segundo o Método Manual de Topliss	H	H	78	1,0
23		4'-CH ₃	H	81	2,0
24		4'-OCH ₃	H	90	1,0
25		4'-Cl	H	90	0,5
26		3',4'-diCl	H	89	0,5
27		H	4-CH ₃	90	6,0
28		H	4-OCH ₃	65	0,5
29		H	4-Cl	85	0,5
30		H	3,4-diCl	81	0,5
31	Hidroxichalconas	2'-OH	H	63	4,0
32		3'-OH	H	90	2,0
33		4'-OH	H	85	1,0
34		H	2-OH	52	48
35		H	3-OH	80	1,0
36		H	4-OH	75	1,0

Em linhas gerais, as chalconas substituídas no anel A (23–26 e 31–33) foram obtidas com maiores rendimentos que as chalconas substituídas no anel B (27–30 e 34–36). Contudo, não foi possível comparar os rendimentos segundo a natureza eletroatratora (Cl) ou eletrodoadora (Me, OH e OMe) do grupo substituinte, uma vez que as reações foram finalizadas em tempo reacionais variáveis (Tabela 3, p. 32).

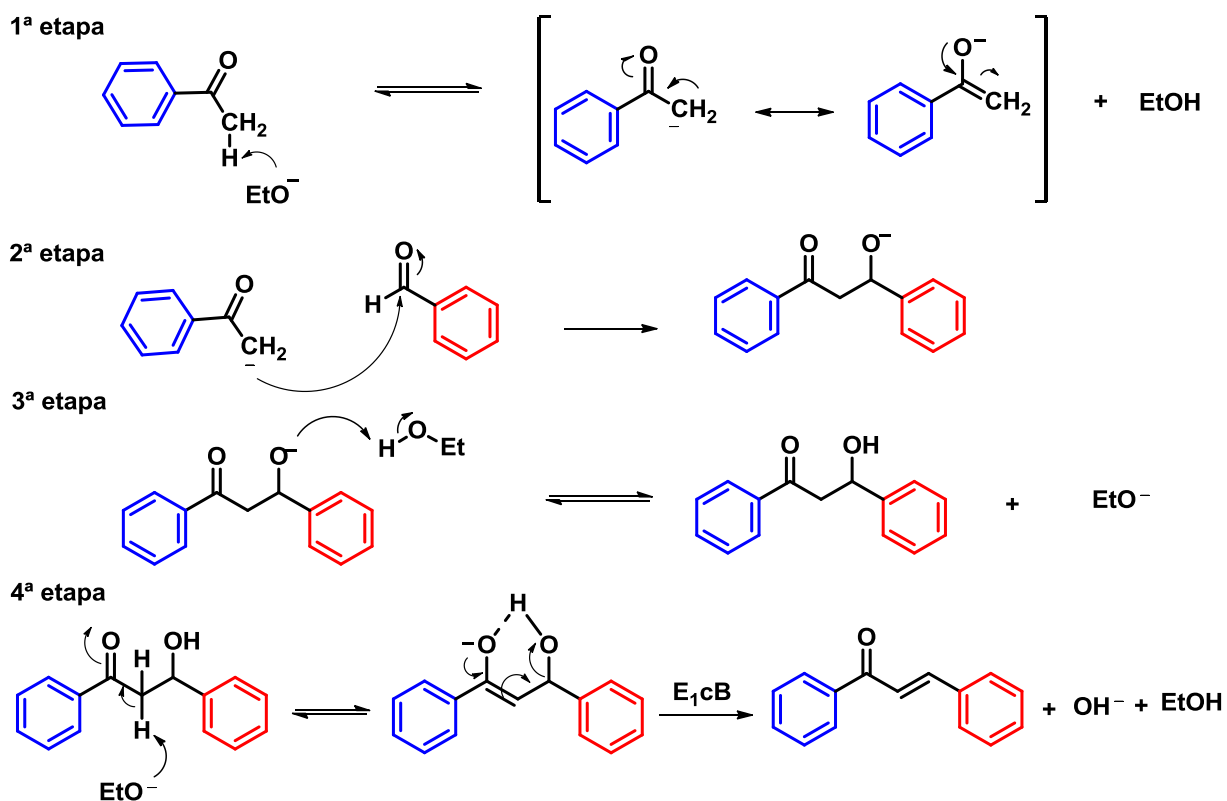
Dentre as hidroxichalconas, a hidroxichalcona 34, foi obtida com 52% de rendimento, em 48 horas (Tabela 3, p. 32). Este rendimento relativamente baixo e elevado tempo de reação quando comparada àqueles observados para as demais hidroxichalconas, pode estar relacionado ao efeito estereoeletrônico promovido pela hidroxila *orto*-posicionada à aldexila do derivado benzaldeídico (Esquema 5).

Esquema 5. Efeito Estereoeletrônico da Hidroxila *orto*-Posicionada à Aldexila na Redução da Reatividade do Aldeído



O mecanismo de reação de condensação aldólica para formação das chalconas, em meio básico, ocorre em quatro etapas (Esquema 6, 34). Na primeira etapa, o etóxido remove um hidrogênio ácido α -metílico da acetofenona formando o íon enolato, que é estabilizado por ressonância. Na segunda etapa, ocorre o ataque nucleofílico do íon enolato ao carbono carbonílico do benzaldeído, estabelecendo uma ligação carbono-carbono. A segunda etapa conduz ao intermediário tetraédrico alcóxido o qual ataca o hidrogênio ácido do etanol, restabelecendo a estrutura do etóxido (catalisador) (terceira etapa). A quarta etapa envolve a captura de um hidrogênio α -cetônico, gerando um segundo enolato, o qual pode ser estabilizado por uma ligação de hidrogênio intramolecular, formando um pseudoanel de seis membros. Finalmente, a cetona α,β -insaturada é formada à partir da liberação de um grupo hidróxido por eliminação unimolecular via base conjugada (E_{1cB}) (PERRIN & CHANG, 2016).

Esquema 6. Mecanismo de Reação da Condensação Aldólica de Claisen-Schmidt sob Catálise Básica

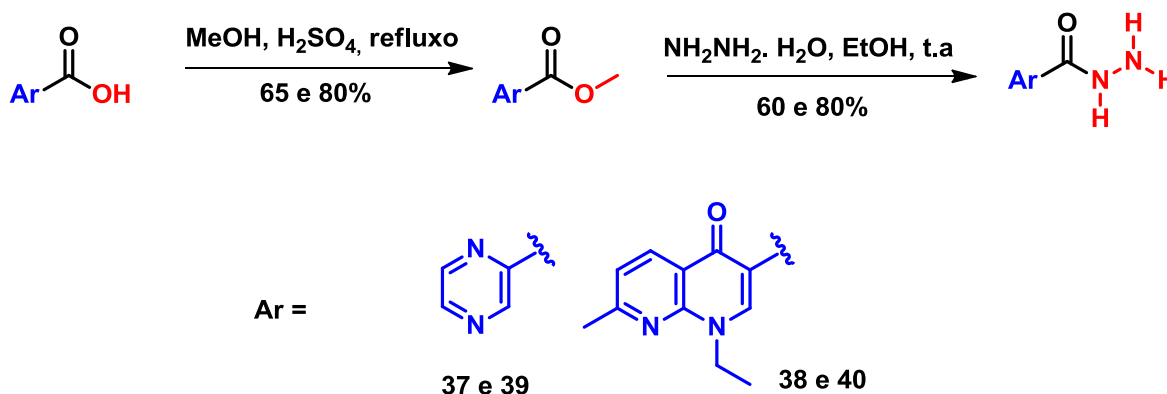


As chalconas **22–36** foram caracterizadas pela análise de seus espectros de RMN de ^1H e de RMN ^{13}C . Nos espectros de RMN de ^1H observou-se sinais na região de δ_{H} 7,25–8,00 referente aos hidrogênios aromáticos dos anéis A e B. Nessa região encontram-se os dupletos dos hidrogênios olefínicos (α e β) com constante de acoplamento de aproximadamente 15,0 Hz, o que caracterizou a configuração *trans* da cetona α,β -insaturada. Os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados chalcônicos **22–36** apresentam sinais nas regiões de δ_{C} 119–122, 188–192 e 120–165, os quais podem ser atribuídos, aos carbonos C- α , C- β' e C- β , respectivamente, que compõem a ponte cetônica α,β -insaturada.

As hidrazidas do ácido pirazinoico e do ácido nalidíxico, **39** e **40**, respectivamente, não são comercialmente disponíveis, sendo obtidas em duas etapas a partir dos ácidos pirazinoico e nalidíxico, respectivamente (GAURAV & SUVARNA, 2006). Na primeira etapa, os ésteres metílicos **37** e **38** foram obtidos por meio da reação de esterificação de Fischer, com rendimentos de 65 e 80%, respectivamente. Na segunda etapa os ésteres metílicos **37** e **38** foram submetidos a hidrazinólise com hidrato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)

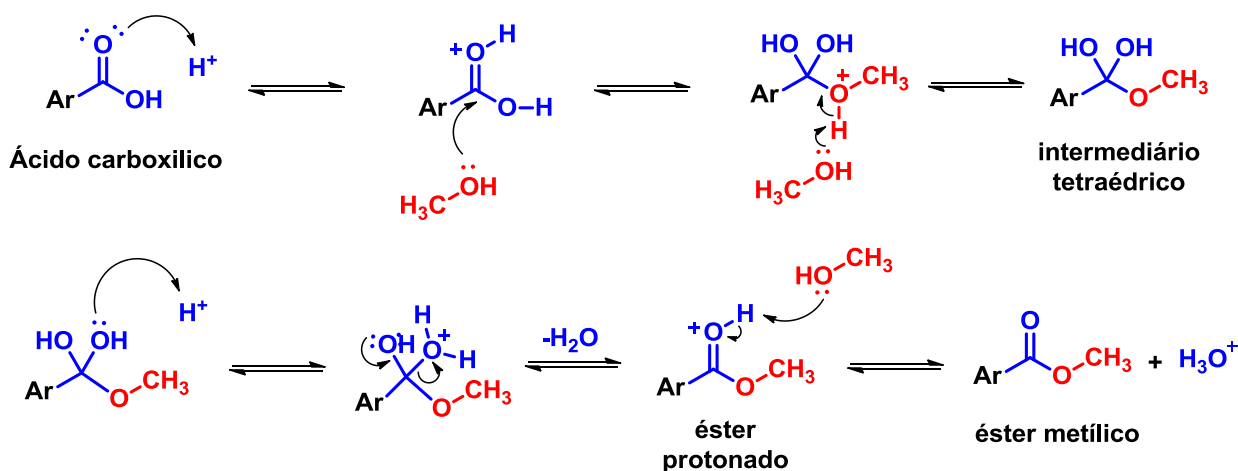
para obtenção das hidrazidas correspondentes **39** e **40**, com 60 e 80% de rendimento, respectivamente (Esquema 7) (GAURAV & SUVARNA, 2006).

Esquema 7. Síntese de Hidrazidas do Ácido Pirazinoico (**39**) e Ácido Nalidíxico (**40**)

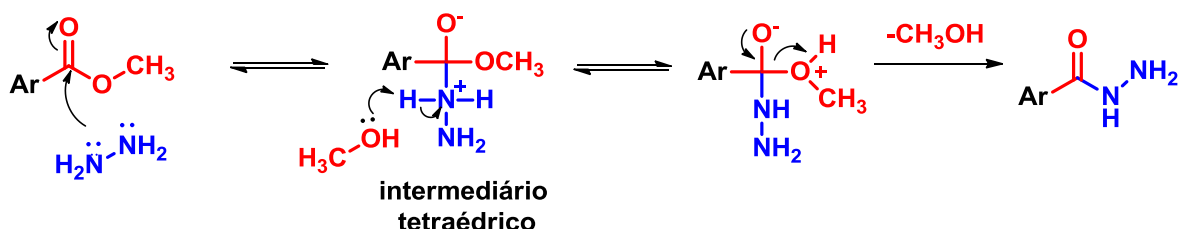


As reações de esterificação de Fischer se desenvolvem lentamente na ausência de ácido fortes, porém alcançam o equilíbrio em poucas horas quando o álcool é refluxado com quantidades catalíticas de ácido sulfúrico. Como a reação de esterificação é reversível, o uso de um dos reagentes, álcool ou ácido, em excesso favorece a formação de éster (SMITH & MARCH, 2007).

Em relação ao mecanismo de reação para formação dos ésteres metílicos, inicialmente ocorre a protonação do grupo carbonila do ácido carboxílico, devido à presença de um ácido forte (ácido sulfúrico), o qual atua como catalisador. Em seguida ocorre o ataque nucleofílico do álcool metílico ao carbono carbonílico do ácido carboxílico protonado dando origem a um intermediário tetraédrico. O intermediário tetraédrico protonado elimina uma molécula de água, formando um éster protonado, que em seguida tem um próton removido por uma molécula de metanol, formando o éster metílico (Esquema 8, p. 36) (FERNANDES et al, 2013).

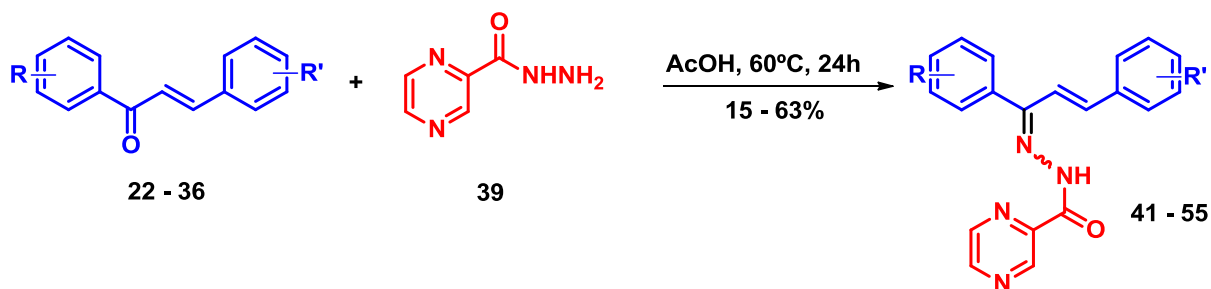
Esquema 8. Mecanismo de Reação de Esterificação de Fischer

Os ésteres de ácidos carboxílicos sofrem hidrazinólise na presença de hidrato de hidrazina, levando a formação de hidrazidas. Em relação ao mecanismo de reação, inicialmente ocorre o ataque nucleofílico da hidrazina ao carbono carbonílico, formando um intermediário tetraédrico que possui grupo abandonador (H^+OCH_3), dando origem a hidrazidas (Esquema 9).

Esquema 9. Mecanismo de Reação de Hidrazinólise de Ésteres Metílicos

Denominada como reação de hidrazinólise, essas reações ocorrem mais eficientemente quando é utilizado hidrato de hidrazina em excesso, geralmente sem necessidade do uso de catálise (SMITH & MARCH, 2007).

À partir da reação das chalconas **22–36** com a hidrazida do ácido pirazinoico (**39**), sob catálise ácida, foram obtidas 13 *N*-acilhidrazonas (**41–49**, **51–53**, **55**) com rendimentos que variaram de 15 a 63% (Esquema 10, p. 37). Em geral, para reações de obtenção dos híbridos da série I, constatou-se por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) que os reagentes de partida não foram consumidos totalmente, mesmo após aumento da temperatura, aumento do tempo reacional ou a utilização de reagentes em excesso.

Esquema 10. Reação para Obtenção de *N*-Acilhidrazonas da Série I (41–55)

Em relação aos rendimentos dos híbridos substituídos por grupos preconizados pelo método manual de Topliss, o híbrido não-substituído **41** apresentou o maior rendimento (63%) quando comparado aos híbridos substituídos. O híbrido *p*-metoxilado (**47**), obteve o segundo maior rendimento (60%). A *N*-acilhidrazona **42** apresentou rendimento de 45%. Todos os híbridos clorados **44**, **45**, **48** e **49** apresentaram rendimentos inferiores a 30%, sendo que o menor rendimento (15%) foi observado para o híbrido *m,p*-diclorado (**45**) (Tabela 4).

O rendimento global das *N*-acilhidrazonas monohidroxiladas **51**–**55** variou de 30 a 63%, sendo que o menor (30%) e o maior (63%) foram observados para os híbridos **55** e **52**, respectivamente (Tabela 4).

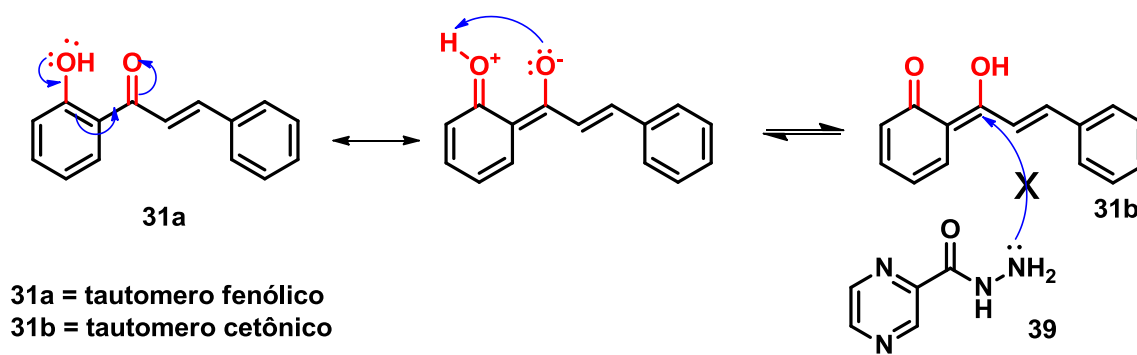
Tabela 4. Rendimento das Reações de Obtenção das *N*-acilhidrazonas 41–55

<i>N</i> -acilhidrazona	R	R'	Rendimento (%)
41	H	H	63
42	4-CH ₃	H	45
43	4-OCH ₃	H	30
44	4-Cl	H	25
45	3,4-diCl	H	15
46	H	4'-CH ₃	30
47	H	4'-OCH ₃	60
48	H	4'-Cl	36
49	H	3',4'-diCl	34
50	2-OH	H	n.o
51	3-OH	H	53
52	4-OH	H	63
53	H	2'-OH	42
54	H	3'-OH	53*
55	H	4'-OH	30

n.o. = não obtido; *purificação ineficiente

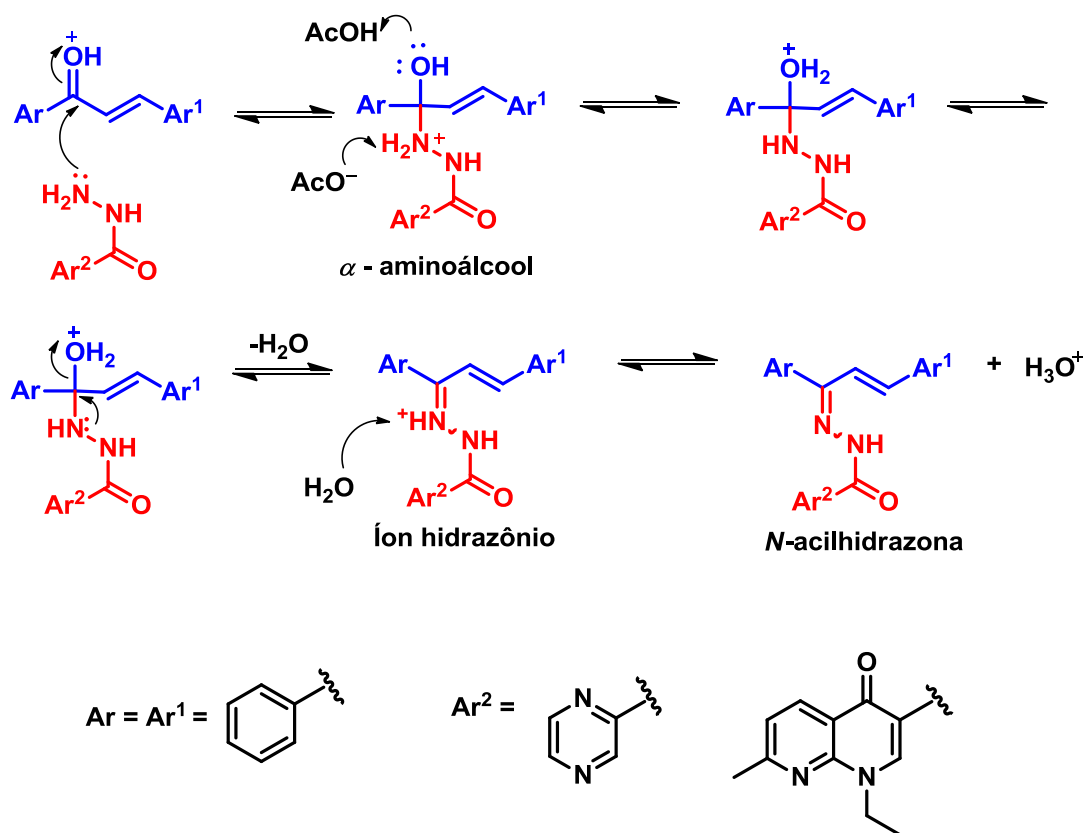
A purificação do híbrido monohidroxilado **54** utilizando o método de CC-FN foi ineficiente. O híbrido **50** não foi obtido, mesmo em condições de temperaturas elevadas e tempo reacional de uma semana. Este fato pode ser explicado pela tautomerização cetofenólica da chalcona **31**. A baixa eletrofilicidade da chalcona **31a** frente à hidrazida **39** deve-se ao grupo hidroxila *orto*-posicionado à cetona, o qual apresenta bloqueio estereoeletrônico à aproximação do nucleófilo. Além disso o tautômero **31b** possui um carbono carbinólico com eletrofilicidade reduzida, devido à deslocalização efetiva de elétrons π (Esquema 11).

Esquema 11. Tautomerismo Ceto-Fenólico da Chalcona **31**: Forma Fenólica (**31a**) e Forma cetônica (**31b**)



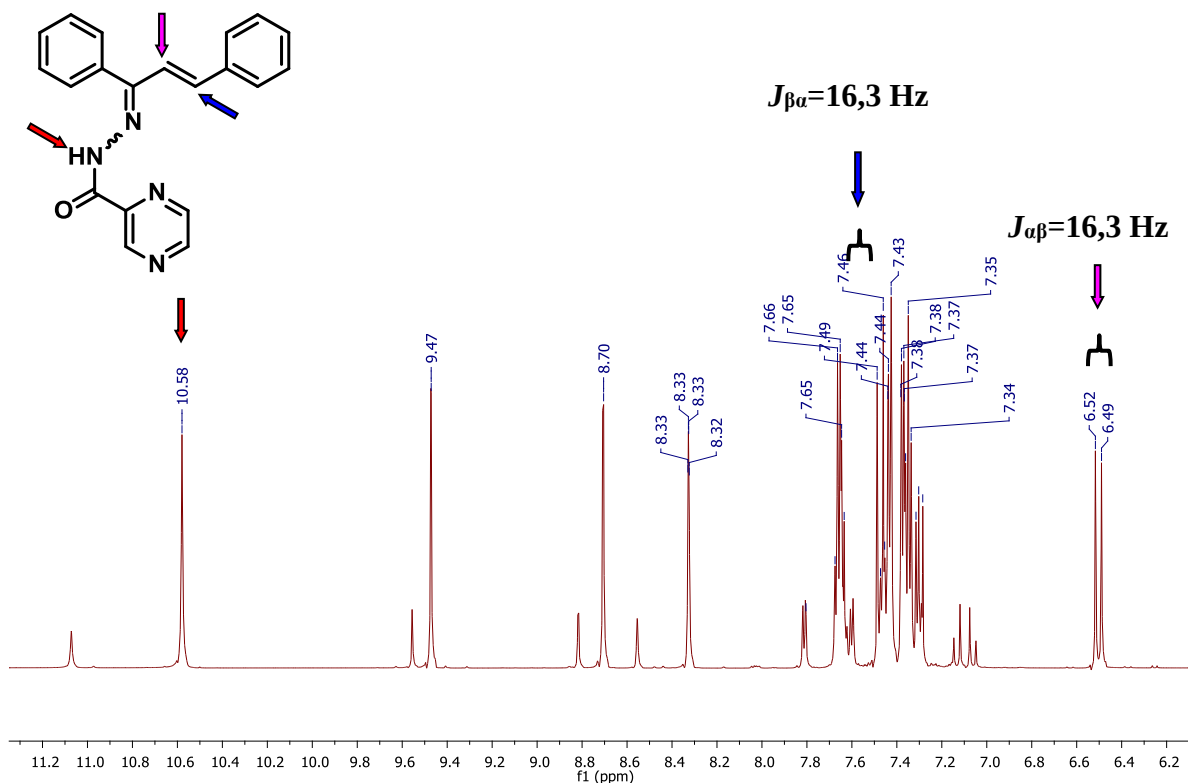
A formação das *N*-acilhidrazonas ocorre por meio da reação de adição nucleofílica 1,2 da hidrazida à carbonila das chalconas, sob condições ácidas. Na primeira etapa ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio azometilênico da hidrazida à carbonila protonada da chalcona. A transferência de um próton do nitrogênio azometínico para o oxigênio leva a formação de um intermediário α -aminoálcool. A protonação do oxigênio do α -aminoálcool em meio ácido converte a hidroxila em água, que é eliminada, produzindo o íon hidrazônio, que tem um próton removido por uma molécula de H_2O , dando origem às *N*-acilhidrazonas (Esquema 12, p. 39).

Esquema 12. Mecanismo de Reação para Obtenção de *N*-acilhidrazonas



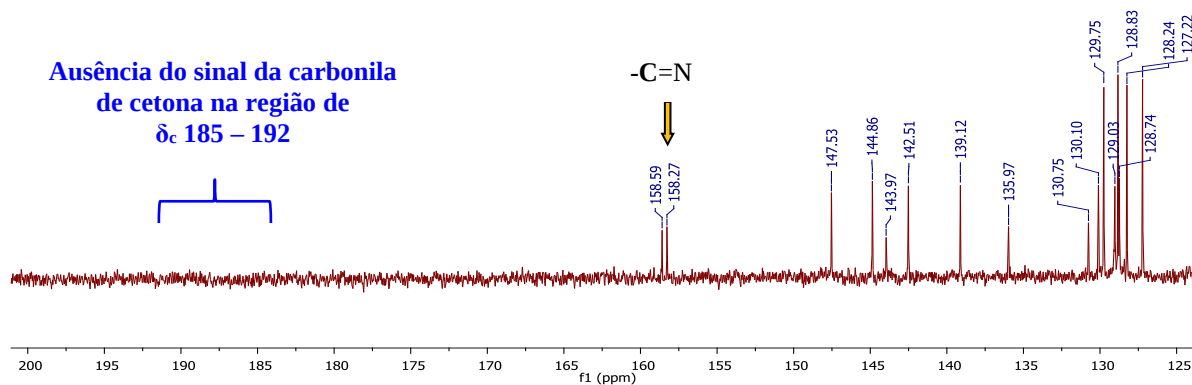
A estrutura das *N*-acilhidrazonas **41–55** foi identificada pela análise dos seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C . Nos espectro de RMN ^1H , foi possível observar a presença de dois dupletos em δ_{H} 6,51 e δ_{H} 7,48 com constantes de acoplamento de 16,3 Hz, atribuídos aos hidrogênios olefinicos α e β , respectivamente. O singlete largo em aproximadamente δ_{H} 10,6, integrado para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio azometínico da *N*-acilhidrazona. O restante dos sinais em δ_{H} 8,32–9,47 foi atribuído aos hidrogênios do anel pirazínico, proveniente da hidrazida **39** (Figura 11, p. 40).

Figura 11. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da Substância **41** (CDCl_3 , 400 MHz) na região de δ_{H} 6,2–11,2



No espectro de RMN de ^{13}C não foram observados sinais de carbono carbonílico de cetona α,β -insaturada da chalcona na região de δ_{C} 188,0–192,0, confirmando o ataque 1,2 da hidrazida. Contudo, observou-se a formação de uma ligação dupla carbono-nitrogênio devido à presença do sinal em δ_{C} 158,3. Aos carbonos α e β das *N*-acilhidrazonas foram atribuídos os sinais em δ_{C} 128,7 e δ_{C} 139,1, respectivamente. Ao carbono carbonílico da *N*-acilhidrazona foi atribuído o sinal de δ_{C} 158,3 (Figura 12).

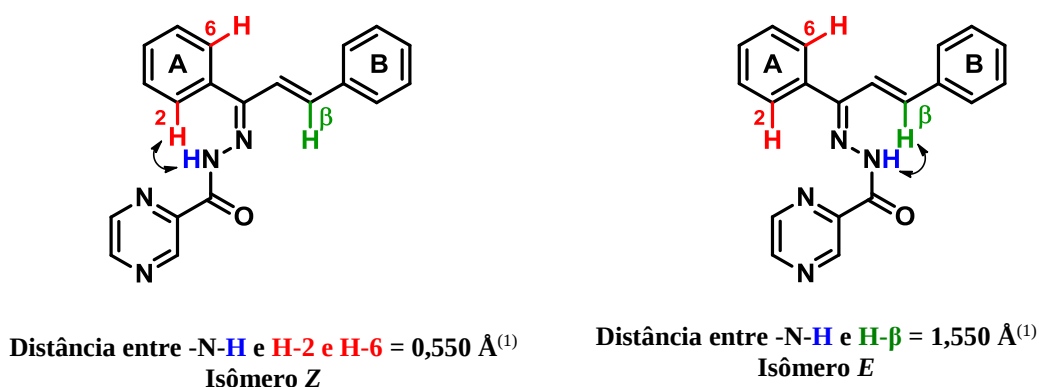
Figura 12. Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da Substância **41** (CDCl_3 , 100 MHz)



A presença de três substituintes diferentes em torno da insaturação da ligação $\text{C}=\text{N}$ e o par de elétrons não-ligantes, permite a ocorrência de isômeros geométricos *cis* e *trans*. No intuito de elucidar a configuração da insaturação $\text{C}=\text{N}$ foi realizado o experimento de NOESY diferencial (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*) para verificar o NOE (efeito *overhauser*) em um raio de até 5 Å do hidrogênio irradiado, tendo sido selecionado o átomo de hidrogênio azometínico em δ_{H} 10,6.

Para a configuração *cis* espera-se que ocorra o acoplamento no espaço entre o hidrogênio azometínico (-NH) e os núcleos dos hidrogênios H-2 e H-6 (anel A), uma vez que estes estão a uma distância interatômica de aproximadamente 0,550 Å. Para a configuração *trans*, espera-se que o acoplamento ocorra entre o hidrogênio azometínico e o hidrogênio H- β da olefina, distantes em aproximadamente 1,550 Å (Figura 13).

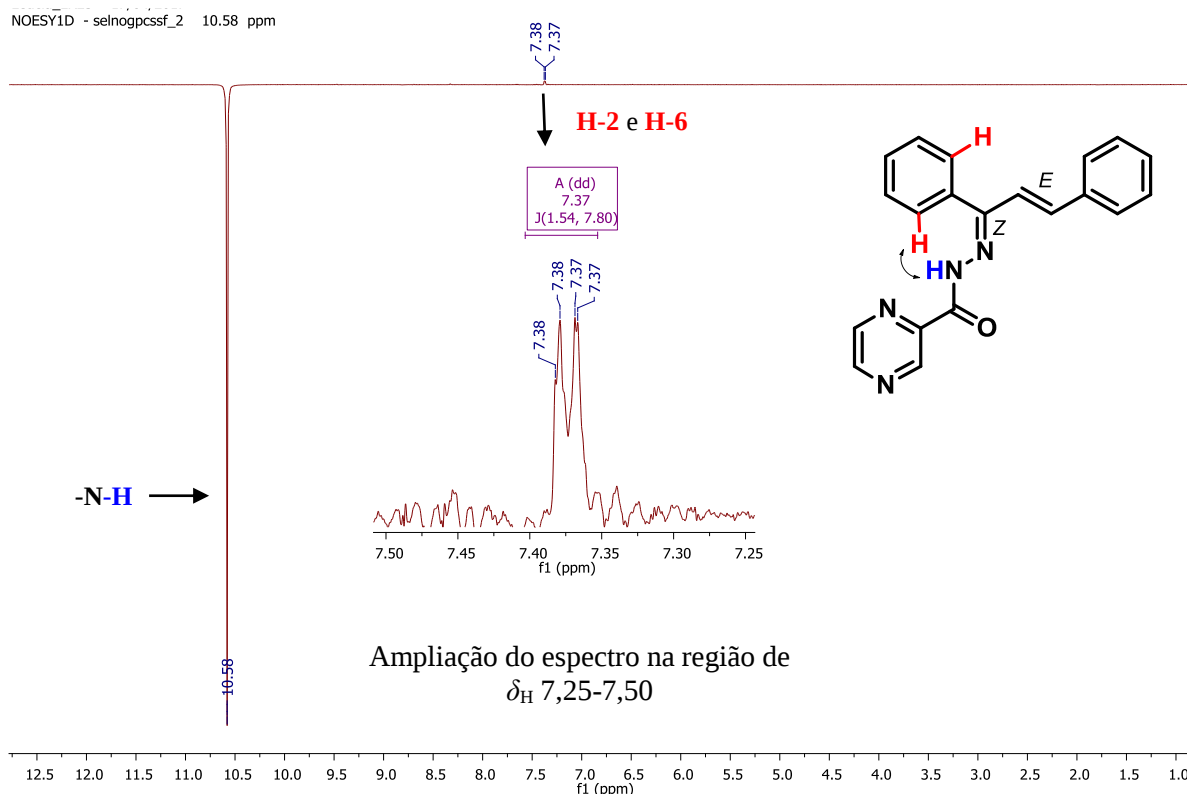
Figura 13. Efeito *Overhauser* do Hidrogênio Azometínico nos Isômeros *cis* e *trans* da *N*-acilhidrazona **41**



⁽¹⁾ Calculado pelo Chem3D, versão 12

A substância **41** foi selecionada para caracterizar a geometria da ligação $\text{C}=\text{N}$. Quando irradiado o hidrogênio azometínico (δ_{H} 10,6) foi possível verificar a correlação entre o hidrogênio azometínico e os hidrogênios 2 e 6, pelo aparecimento do duplo duplete em δ_{H} 7,37 ($J = 1,54$ e $7,80$ Hz) referente aos hidrogênios H-2 e H-6 (anel A). Dessa forma foi evidenciado que para essa série formou-se preferencialmente o diastereoisômero *cis* (Figura 14, p. 42).

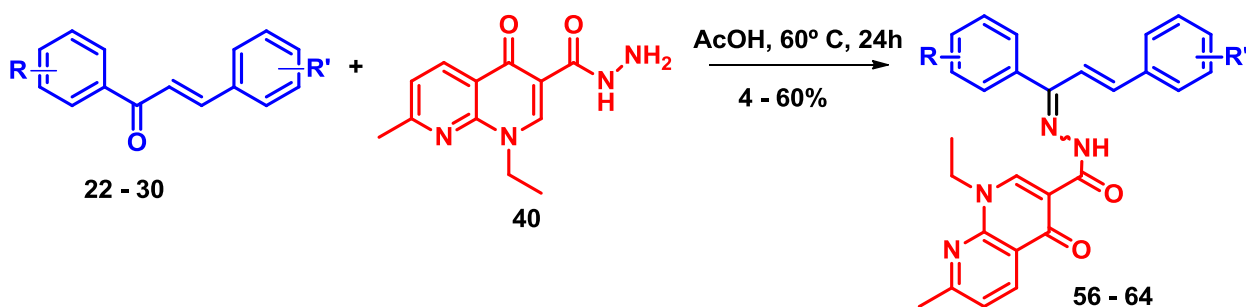
Figura 14. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl₃), com irradiação na frequência de δ_H 10,6 da Substância **41**



Diante do exposto, nos espectros de RMN ¹H dos híbridos da série I foi observado a duplicação de sinais, sendo que os sinais duplicados, de menor intensidade pode estar relacionado a presença do diastereoisômero *trans* (Anexos 69–118).

Os híbridos NDX-CHA da Série II (**56–64**) foram sintetizados por meio da reação entre as chalconas **22–30** e a hidrazida do ácido nalidíxico **40**, sob catálise ácida à 60 °C, durante 24 horas, e apresentaram rendimentos que variaram de 4 a 60% (Esquema 13).

Esquema 13. Reação para Obtenção dos Híbridos Ácido Nalidíxico-Chalcona **56–64**

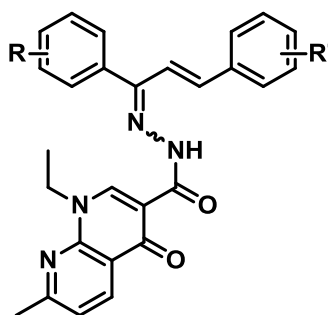


Para os híbridos **56**, **57**, **59–62** foi possível observar por CCD a formação de dois produtos, designados como A e B, com valores de fator de retenção (R_f) próximos entre si, sendo que o maior e o menor valores de R_f foram atribuídos ao produto A e B, respectivamente. Para os híbridos **63** e **64**, foi obtido apenas um produto (Tabela 5, p. 44).

Os produtos A e B dos híbridos **56**, **59–61** foram purificados por CC-FN em gel de sílica, empregando hexano, acetato de etila e acetona (3:1:1) como fase móvel. O mesmo sistema de solvente foi utilizado para purificar os híbridos **57** e **62** por CC-FN. Contudo, foi possível a purificação do produto A (Tabela 5, p. 44)

De forma geral, os híbridos **56–64** foram obtidos com rendimentos que variaram de 4 a 60% após purificação cromatográfica, sendo o menor e o maior rendimento observado para o híbridos clorados **60A** e **59B** respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5. Produtos da Reação para Obtenção de Híbridos Ácido Nalidíxico-Chalcona da Série II (**56–64**)



Híbridos NDX-CHA	R	R'	R_f^1	Rendimento (%)
56A	H	H	0,44	23
56B	H	H	0,34	13
57A	4-Me	H	0,44	5
57B	4-Me	H	0,34	**
58	4-OMe	H	0,31	**
59A	4-Cl	H	0,50	25
59B	4-Cl	H	0,32	60
60A	3,4-diCl	H	0,50	4
60B	3,4-diCl	H	0,36	**
61A	H	4'-Me	0,38	48
61B	H	4'-Me	0,34	30
62A	H	4'-OMe	0,31	35
62B	H	4'OMe	0,22	31
63B	H	4'-Cl	0,38	23*
64B	H	3',4'-diCl	0,40	28*

¹Fator de Retenção hexano:acetato de etila: acetona (3:1:1); * formação de apenas do produto B; ** purificação do produto B ineficiente; A = *trans*, B = *cis*.

Nos espectros de RMN de ^1H da substância **62A** foi observado um singlete largo em δ_{H} 13,5, o qual foi atribuído ao hidrogênio azometínico do grupamento hidrazona ($-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$), caracterizando a obtenção de uma *N*-acilhidrazona e dois dupletos em δ_{H} 6,96 e 7,35 com constantes de acoplamento de aproximadamente 16,0 Hz, atribuído aos hidrogênios α e β da olefina, respectivamente.

Para a série NDX-CHA também foram realizados os experimentos de NOESY 1D diferencial para determinar a configuração da ligação $\text{C}=\text{N}$. Para isso, foram selecionados os espectros de NOESY 1D dos híbridos **62A** e **62B** para identificação correta dos isômeros.

Quando irradiado o hidrogênio azometínico (NH) do híbrido **62A** foi possível verificar a correlação entre os sinais dos hidrogênios azometínico e $\text{H}-\beta$, pela presença do duplete em δ_{H} 7,37 ($J = 16,2$ Hz), referente ao hidrogênio β , sugerindo que este seja o diastereoisômero *trans* (Figura 15). A substância **62B** foi identificada como o isômero *cis*, devido a presença do duplete em δ_{H} 7,40 ($J = 7,0$ Hz) referente aos hidrogênios H-2 e H-6 (anel A) (Figura 16, p. 45).

Para os híbridos **56A**, **56B**, **57A**, **59A**, **59B**, **60A**, **61A** e **61B**, no qual houve a formação dos produtos A e B, verificou-se a mesma correlação estrutural, sendo que os produtos **A** e **B** foram obtidos com configuração *trans* e *cis*, respectivamente.

Figura 15. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 13,5 da Substância **62A**.

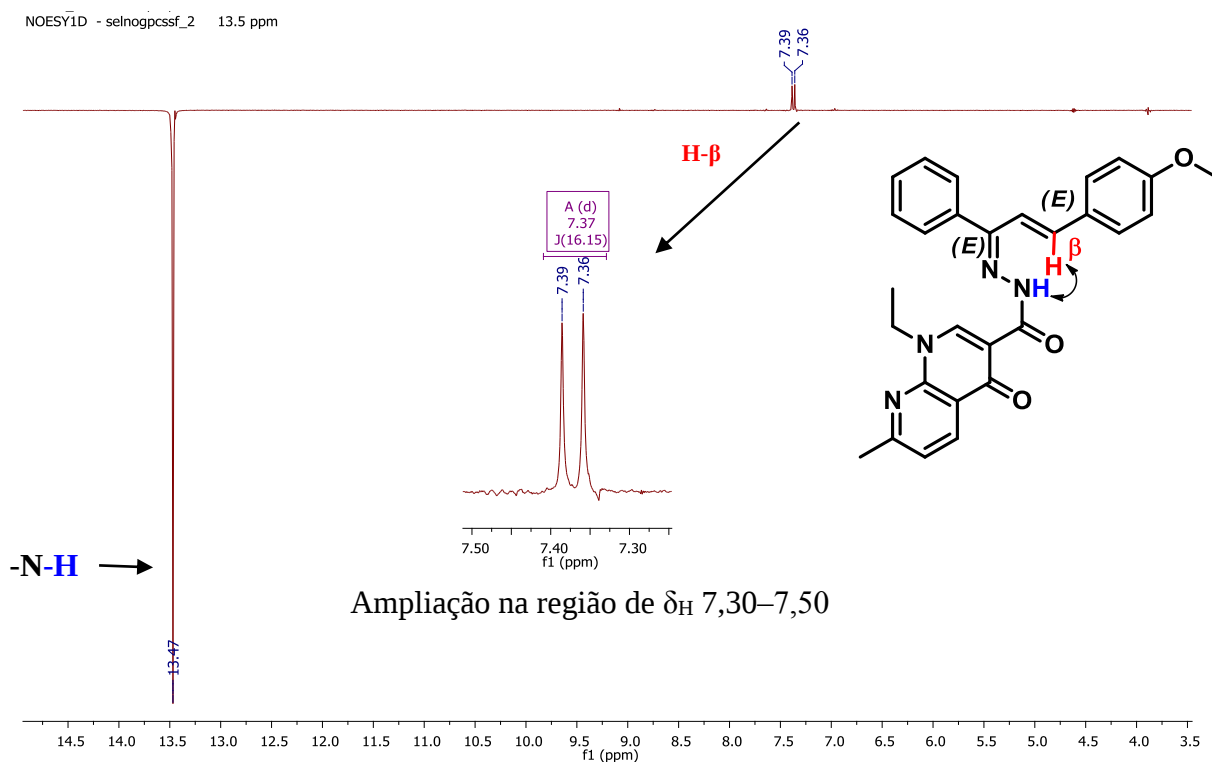
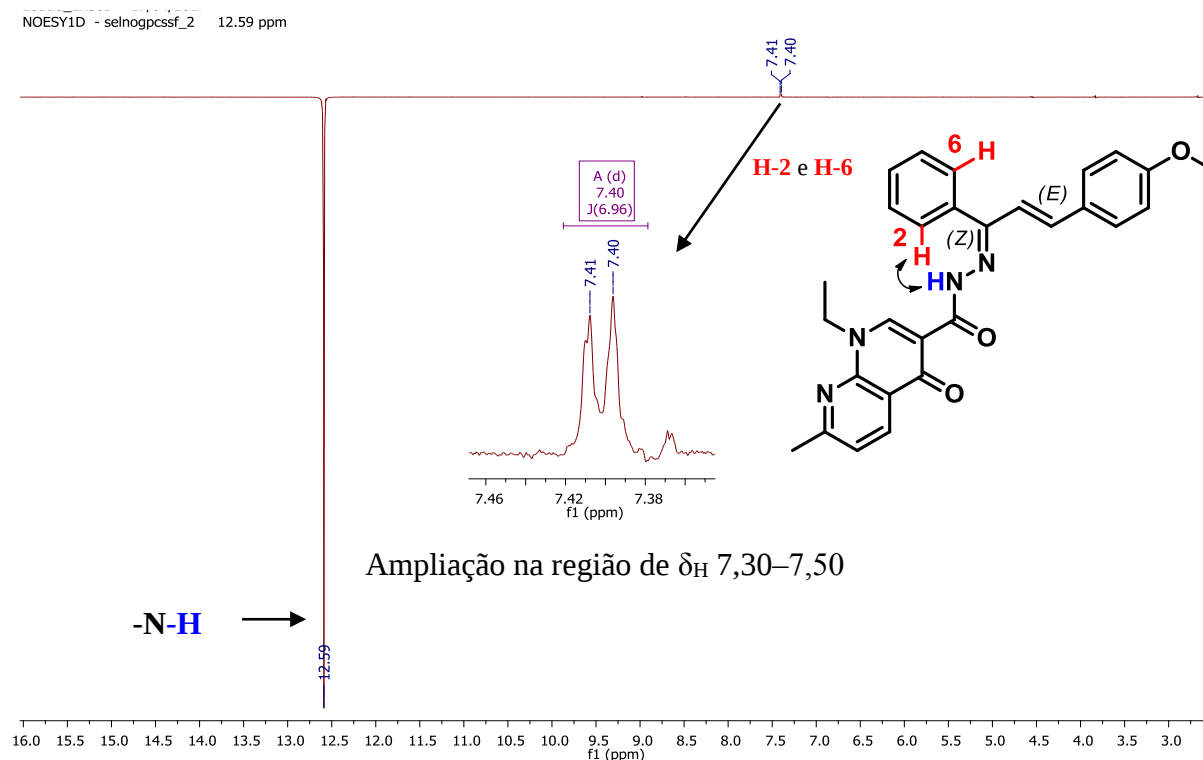


Figura 16. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl₃), com irradiação na frequência de δ_H 12,6 da Substância **62B**.



Não foram realizados experimentos de NOESY 1D para os híbridos **57A**, **56B** e **61B**. Contudo foi possível inferir sobre a configuração da ligação C=N por meio dos valores de deslocamento químico do hidrogênio azometínico, uma vez que os isômeros *cis* possuem um menor deslocamento químico (δ_H 12,5) em relação ao do isômero *trans* (δ_H 13,5). Isso pode estar relacionado à maior blindagem entre os núcleos, promovido pela menor distância interatômica em *cis* (0,550 Å) em relação ao observado em *trans* (1,550 Å).

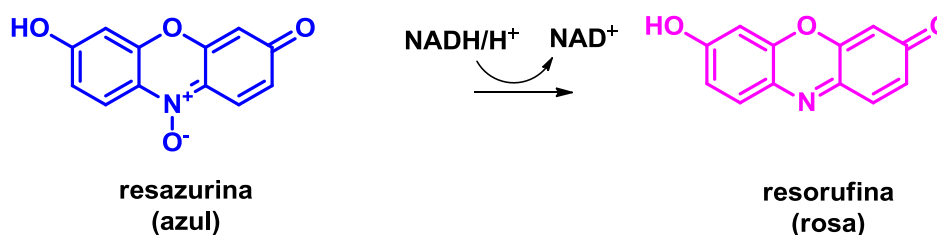
Dessa forma, sugere-se que os híbridos **56B** e **61B** possuam configuração *cis*, e o híbrido **57A**, *trans*. No espectro de RMN de ¹H do híbrido **58** foi possível observar dois sinais de intensidades similares, o que pode estar relacionado a formação da mistura dos isômeros *cis* e *trans*.

3.3. Avaliação da Atividade Antimicrobacteriana dos Híbridos Tuberculostático-Chalcona

Os híbridos moleculares PZA-CHA (**41–49**, **51–53** e **55**) e NDX-CHA (**56–64**), exceto **57B**, **58** e **60B**, foram submetidos a ensaios de atividade antimicrobacteriana contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, utilizando a metodologia de REMA, *Resazurin Microtiter Assay*. A CIM₉₀ foi determinada como a menor concentração capaz de inibir o

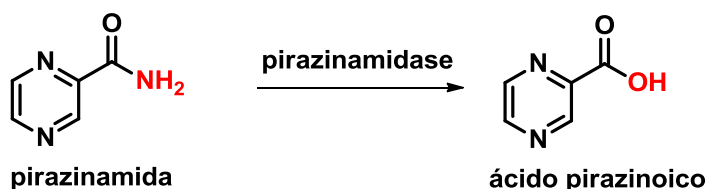
crescimento micobacteriano em 90%, utilizando a resazurina como indicador colorimétrico de viabilidade celular. A resazurina (cor azul) é convertida em resorufina (cor rosa) pela ação de redutases presentes em células metabolicamente viáveis (PALOMINO et al, 2002) (Esquema 14).

Esquema 14. Reação de Redução da Resazurina (azul) à Resorufina (rosa) por Células Metabolicamente Ativas



Todos os híbridos da série I (PZA-CHA) inibiram fracamente o crescimento do *M. tuberculosis* H37Rv quando testados a 25,0 µg/mL. A ausência da atividade antimicobacteriana dos híbridos da série I pode estar relacionada a supressão do grupo amida, necessário para a hidrólise à ácido carboxílico, uma vez que a PZA é um pró-fármaco do tipo bioprecursor, o qual necessita ser convertido pela pirazinamidase micobacteriana em ácido pirazinoico, o qual promove a acidificação do citoplasma e alteração do potencial de membrana do bacilo (Esquema 15) (ARBEX et al, 2010).

Esquema 15. Conversão da Pirazinamida à Ácido Pirazinoico pela ação da Pirazinamidase Micobacteriana



Dos 12 híbridos NDX-CHA avaliados contra o MTB H37Rv, apenas o híbrido *p*-metilado no anel B, **61A**, foi ativo contra o MTB, apresentando CIM₉₀ de 37,1 µmol/L. O restante dos híbridos foram considerados inativos, uma vez que apresentaram valores de CIM₉₀ superiores a 55,0 µmol/L (Tabela 6, p. 47).

Tabela 6. Atividade Antimicobacteriana dos Híbridos NDX-CHA

Híbrido	R	R'	CIM ₉₀ (μ mol/L)
56A	H	H	-
56B	H	H	-
57A	4-Me	H	-
58A	4-OMe	H	-
58A	4-Cl	H	-
60A	3,4-diCl	H	-
61A	H	4'-Me	37,1
61B	H	4'-Me	-
62A	H	4'-OMe	-
62B	H	4'OMe	-
63A	H	4'-Cl	-
64A	H	3',4'-diCl	-
ácido nalidíxico			-
rifampicina			0,02–0,10
isoniazida			0,04

- CIM₉₀ > 25,0 μ g/mL (55,0 μ mol/L)

A metila *para*-posicionada no anel B somado a configuração *trans* em torno da ligação C=N do grupamento hidrazona foi determinante para a atividade anti-MTB do eutômero **61A**, uma vez que seu isômero *cis* (**61B**) apresentou-se inativo (CIM₉₀ > 55,0 μ mol/L), caracterizando-se como um distômero.

Híbridos NDX-CHA antimicobacterianos já foram reportados na literatura, no entanto estes foram obtidos como pirazolininas (Figura 10, p. 27) (MANA & AGRAWAL, 2010). Dessa forma, evidenciou-se que abordagem da hibridação molecular somado a seleção do substituinte metila proposto no Métodos Manual de Topliss conduziu na obtenção de uma nova entidade química com ação antimicobacteriana.

Os dados obtidos no presente trabalho podem contribuir para futuros estudos envolvendo modificações moleculares no intuito de aumentar a potência antimicobacteriana observada para o *hit* **61A**.

4. CONCLUSÕES & PERSPECTIVAS

A reação das chalconas **22–36** com as hidrazidas **39** e **40**, resultou na obtenção de *N*-acilhidrazonas inéditas, sendo 13 híbridos pirazinamida-chalcona (PZA-CHA, série I) (**41–49**, **51–53** e **55**) e 13 híbridos de ácido nalidíxico-chalcona (NDX-CHA, série II) (**56–64**) com rendimentos altamente variáveis.

A análise dos espectros de NOESY 1D diferencial, empregado na caracterização estrutural dos híbridos da série I e II, permitiu inferir quanto à configuração da ligação C=N dos híbridos das séries PZA-CHA e NDX-CHA.

Com exceção do híbrido metilado NDX-CHA (**61A**), os híbridos das séries I e II demonstraram ser inativos *in vitro* contra o *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294). Estes resultados demonstraram que a configuração *trans* no esqueleto *N*-acildrazônico e a presença da metila *para*-posicionada no anel aromático B influenciaram positivamente a bioatividade observada para o híbrido **61A**.

Os resultados dos ensaios de atividade antimicobacteriana sugerem que a abordagem da hibridação molecular na busca por novos *hits* com atividade antimicobacteriana foi efetiva, contribuindo para o aumento da quimiodiversidade de *N*-acilhidrazonas ativas contra o agente etiológico da tuberculose, e fornecendo informações estruturais relevantes que podem contribuir no desenvolvimento de novos análogos mais potentes.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Reagentes e Solventes

Para a síntese das chalconas foram utilizados derivados benzaldeídos e derivados acetofenônicos, e para a síntese das hidrazidas foram utilizados os ácidos pirazinoico e nalidíxico. Todos os reagentes foram obtidos comercialmente da Sigma Aldrich®. Na síntese das hidrazidas dos ácidos pirazinoico e ácido nalidíxico, foi utilizado hidrato de hidrazina à 80% (Merck®).

Todos os solventes utilizados foram da marca Synth®. As chalconas e hidrazidas foram sintetizadas utilizando etanol como solvente. Na síntese dos ésteres do ácido pirazinoico e das *N*-acilhidrazonas foram utilizados os solventes; metanol e ácido acético, respectivamente. Foram utilizados os solventes hexano, acetato de etila e acetona para o desenvolvimento da cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia de coluna de fase normal (CC-FN).

5.2. Métodos Cromatográficos

5.2.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Para o acompanhamento das reações e análise de pureza dos produtos foi realizada Cromatografia em Camada Delgada, em cromatoplasmas de gel de sílica sob base de alumínio da marca Supelco®. Foram utilizados gradientes do sistema de solventes hexano/acetato de etila, 9:1; 4:1, 7:3 e 1:1, e hexano, acetato de etila e acetona 3:1:1, de acordo com a polaridade dos analitos. As cromatoplasmas foram reveladas sob lâmpada de ultravioleta, no comprimento de onda de 254 nm (curto). Foram utilizadas como reveladores químicos dos analitos solução de anisaldeído sulfúrico, para as chalconas, e reagente de Dragendorff, para as substâncias das séries I e II.

5.2.2. Cromatografia em Coluna de Fase Normal (CC-FN)

As purificações por cromatografia em coluna de fase normal (CC-FN) foram realizadas empregando gel de sílica de 100 a 200 Mesh (Sigma-Aldrich®) como fase

estacionária, e fases móveis, de misturas dos solventes hexano e acetato de etila; 9:1; 4:1, 7:3 e 1:1, e hexano, acetato de etila e acetona 3:1:1, de acordo com a polaridade dos analitos.

5.2.3. Cromatografia de Camada Delgada Preparativa (CCDP)

As purificações por cromatografia de camada delgada preparativa (CCDP) foram realizadas empregando cromatoplaças de gel de sílica GF preparativa (placa de vidro 20 x 20 cm, 1000 microns, Analtech®) como fase estacionária, e fases móveis, de misturas dos solventes hexano e acetato de etila (1:1).

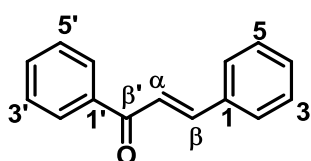
5.3. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Para confirmação da estrutura das substâncias foram realizados experimentos de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), de carbono treze (RMN de ^{13}C), de hidrogênio (RMN de ^1H) e de NOESY 1D diferencial nos Espectrômetros Bruker Avance III, de 14,0 Tesla, e de 9,4 Tesla, presentes no Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular (CMIB) (Processo Fapesp 2009/53989-4). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo como referência o solvente não-deuterado residual. Foram utilizados os solventes dimetilsulfóxido-hexadeuterado e clorofórmio deuterado da Sigma Aldrich®. Para os deslocamentos químicos de hidrogênio (δ_{H}) foram indicados a multiplicidade do sinal (s - singleto; d - duplete; dd - duplo duplete; ddd - duplo duplo duplete; t - tripleto; q - quadruplete; m - multiplete), e a constante de acoplamento (J) em Hz.

5.4. Preparação das Chalconas

As chalconas **22–36** foram obtidas por meio da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt, utilizando misturas equimolares de derivados acetofenônicos e derivados benzaldeídicos em 35 mL de etanol, em meio básico (14 mg/mL) (Esquema 4, p. 32) (ZACCHINO et al, 2005). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética em temperatura ambiente durante 15 minutos a 48 horas. O meio reacional foi vertido em gelo triturado e mantido a 5° C por 24 horas. No caso das chalconas monohidroxiladas (**31–36**), a mistura foi acidificada com solução de HCl 1,0 mol/L, até pH 2. O precipitado obtido foi submetido à filtração simples, sendo seco à temperatura ambiente. As chalconas foram recristalizadas utilizando etanol como solvente para **22–30** e uma mistura de hexano e etanol (4:1) para as hidroxichalconas **31–36**.

5.4.1. Dados de caracterização das chalconas 22 a 36



Nome da substância: (*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (22)

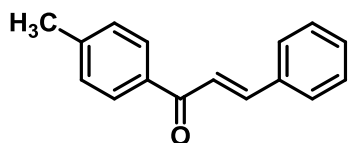
Fórmula molecular: C₁₅H₁₂O

Massa molar: 208,26 g/mol

Característica: sólido amarelo pálido

Rendimento: 78 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 7,43–7,46 (m, H-3–H-5), 7,52–7,56 (m, H-2 e H-6), 7,56 (d, *J* = 15,7, H-α), 7,59–7,64 (m, H-4') 7,67–7,69 (m, H-3' e H-5'), 7,84 (d, *J* = 15,7, H-β), 8,05 (d, *J* = 7,0, H-2' e H-6'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 122,1 (C-α), 128,5 (C-2 e C-6), 128,5 (C-3 e C-5), 128,7 (C-3' e C-5'), 130,0 (C-2' e C-6'), 130,6 (C-4), 132,8 (C-4'), 134,9 (C-1), 138,2 (C-1'), 144,9 (C-β), 190,6 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(4-metilfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (23)

Fórmula molecular: C₁₆H₁₄O

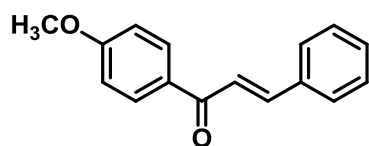
Massa molar: 222,28 g/mol

Característica: sólido amarelo pálido

Rendimento: 81 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 7,33 (d, *J* = 8,1, H-3' e H-5'), 7,43–7,45 (m, H-2, H-4 e H-6), 7,56 (d, *J* = 15,7, H-α), 7,66–7,69 (m, H-3 e H-5), 7,83 (d, *J* = 15,7, H-β), 7,97 (d, *J* = 8,1, H-2' e H-6').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição): 21,7 (4'-CH₃), 122,1 (C-α), 128,4 (C-3' e C-5'), 128,7 (C-3 e C-5), 129,0 (C-2 e C-6), 129,4 (C-2' e C-6'), 130,4 (C-4), 135,0 (C-1), 135,7 (C-1'), 144,4 (C-β), 190,1 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (24)

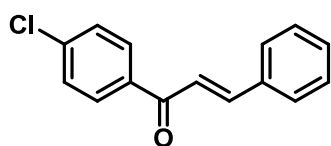
Fórmula molecular: C₁₆H₁₄O₂

Massa molar: 238,28 g/mol

Característica: sólido branco cristalino

Rendimento: 90 %

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, J em Hz): 7,02 (d, $J = 8,8$, H-3' e H-5'), 7,43–7,45 (m, H-2, H-4 e H-6), 7,57 (d, $J = 15,7$, H- α), 7,66–7,69 (m, H-3 e H-5), 7,83 (d, $J = 15,7$, H- β), 8,07 (d, $J = 8,8$, H-2' e H-6'). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (posição):** 55,52 (4-OCH₃), 113,9 (C-3' e C-5'), 121,9 (C- α), 128,4 (C-3 e C-5), 128,9 (C-2 e C-6), 130,3 (C-4), 130,8 (C-2' e C-6'), 131,1 (C-1), 135,9 (C-1'), 144,0 (C- β), 163,5 (C-4'), 188,8 (C- β').



Nome da substância: (E)-1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (25)

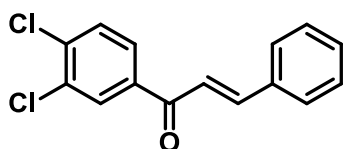
Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}$

Massa molar: 242,70 g/mol

Característica: sólido amarelo pálido

Rendimento: 90 %

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, J em Hz): 7,42 (d, $J = 8,5$, H-2 e H-6), 7,51–7,55 (m, H-3 e H-5), 7,53 (d, $J = 15,7$, H- α), 7,59–7,62 (m, H-4), 7,78 (d, $J = 15,7$, H- β), 7,60 (d, $J = 8,4$, H-3' e H-5'), 8,04 (d, $J = 8,4$, H-2' e H-6'). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (posição):** 121,5 (C- α), 128,5 (C-3 e C-5), 129,0 (C-2 e C-6), 129,0 (C-3' e C-5'), 129,9 (C-2' e C-6'), 130,8 (C-4), 134,7 (C-1), 136,5 (C-1'), 139,2 (C-4'), 145,4 (C- β), 189,5 (C- β').



Nome da substância: (E)-1-(3,4-diclorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (26)

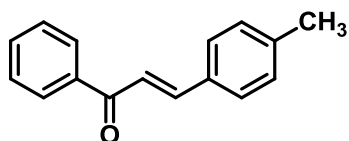
Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}$

Massa molar: 277,15 g/mol

Característica: sólido amarelo pálido

Rendimento: 89 %

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, J em Hz): 7,45–7,48 (m, H-2, H-4 e H-6), 7,47 (d, $J = 15,7$, H- α), 7,61 (d, $J = 8,3$, H-5'), 7,68 (dd, $J = 3,0$ e $7,0$, H-3 e H-5), 7,87 (dd, $J = 2,0$ e $8,3$, H-6'), 7,87 (d, $J = 15,7$, H- β), 8,12 (d, $J = 2,0$, H-2'). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (posição):** 120,9 (C- α), 127,5 (C-4), 128,6 (C-3 e C-5), 129,1 (C-2 e C-6), 130,5 (C-5'), 130,8 (C-6'), 131,0 (C-2'), 133,3 (C-1), 134,5 (C-3'), 137,4 (C-1'), 137,8 (C-4'), 146,1 (C- β), 188,0 (C- β').



Nome da substância: (E)-3-(4-metilfenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (27)

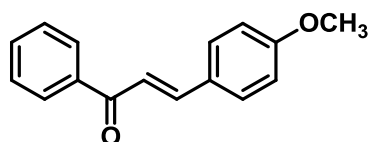
Fórmula molecular: C₁₆H₁₄O

Massa molar: 228,28 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 90 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 2,42 (s, 3H, 4-CH₃), 7,26 (d, J = 7,8, H-3 e H-5), 7,50–7,63 (m, H-3'–H-5', H-2 e H-6), 7,52 (d, J = 15,7, H-α), 7,82 (d, J = 15,7, H-β), 8,04 (d, J = 7,1, H-2' e H-6'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 21,3 (4-CH₃), 121,1 (C-α), 128,5 (128,5 (C-2', C-6', C-2 e C-6), 128,6 (C-3 e C-5), 129,7 (C-3' e C-5'), 132,2 (C-1), 132,7 (C-4), 138,4 (C-4'), 141,1 (C-1'), 145,0 (C-β), 190,7 (C-β')



Nome da substância: (E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (28)

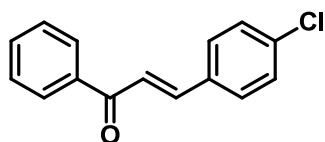
Fórmula molecular: C₁₆H₁₄O₂

Massa molar: 238,28 g/mol

Característica: sólido amarelo escuro

Rendimento: 65%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 3,88 (s, 3H, 4-OCH₃), 6,97 (d, J = 8,8, H-3 e H-5), 7,44 (d, J = 15,6, H-α), 7,50–7,55 (m, H-3' e H-5'), 7,58–7,62 (m, H-4'), 7,63 (d, J = 8,8, H-2 e H-6), 7,81 (d, J = 15,6, H-β), 8,04 (d, J = 7,0, H-2' e H-6'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 55,4 (4-OCH₃), 114,4 (C-3 e C-5), 119,8 (C-α), 127,6 (C-1), 128,4 (C-2 e C-6), 128,6 (C-3' e C-5'), 130,3 (C-2' e C-6'), 132,6 (C-4'), 138,5 (C-1'), 144,7 (C-β), 161,7 (C-4), 190,6 (C-β').



Nome da substância: (E)-3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (29)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁ClO

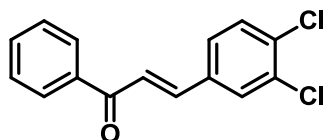
Massa molar: 242,7 g/mol

Característica: sólido amarelo pálido

Rendimento: 85 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 7,44–7,47 (m, H-2', H-4' e H-6'), 7,50 (d, J = 15,7, H-α), 7,51 (d, J = 8,7, H-, H-3 e H-5), 7,66–7,68 (m, H-3' e H-5'), 7,84 (d, J = 15,7, H-β), 7,99 (d, J = 8,7, H-2 e H-6). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):**

120,5 (C- α), 143,3 (C- β), 128,3 (C-3 e C-5), 128,5 (C-2' e C-6'), 129,3 (C-3' e C-5'), 129,6 (C-2 e C-6), 133,0 (C-4), 136,5 (C-4'), 138,1 (C-1'), 190,3 (C- β').



Nome da substância: (*E*)-3-(3,4-diclorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**30**)

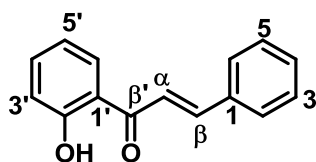
Fórmula molecular: C₁₅H₁₀Cl₂O

Massa molar: 277,15 g/mol

Característica: sólido amarelo pálido

Rendimento: 81 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 7,48 (dd, *J* = 2,0 e 8,4, H-5), 7,52–7,57 (m, H-3', H-5', H-6), 7,56 (d, *J* = 15,7, H- α), 7,61–7,66 (m, H-4'), 7,72 (d, *J* = 15,7), 7,75 (d, *J* = 2,0, H-2), 8,04 (dd, *J* = 1,3 e 8,4, H-2' e H-6'). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 123,5 (C- α), 127,5 (C-5), 128,6 (C-3' e C-5'), 128,8 (C-2' e C-6'), 129,8 (C-6), 131,0 (C-2), 133,1 (C-3), 133,3 (C-4), 134,4 (C-1), 135,0 (C-4'), 137,8 (C-1'), 141,9 (C- β), 189,9 (C- β').



Nome da substância: (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (**31**)

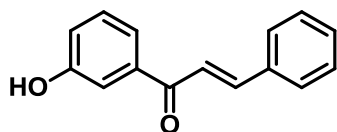
Fórmula molecular: C₁₅H₁₂O₂

Massa molar: 224,25 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 63 %

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 6,98 (ddd, *J* = 1,6, 7,2 e 8,4, H-4'), 7,06 (dd, *J* = 1,0 e 8,4, H-3'), 7,70 (d, *J* = 15,3, H- α), 7,45–7,49 (m, H-2, H-4 e H-6), 7,53 (ddd, *J* = 1,0, 7,2 e 8,0, H-5'), 7,69–7,71 (m, H-3 e H-5), 7,96 (dd, *J* = 1,6 e 8,4, H-6'), 7,96 (d, *J* = 15,3, H- β), 12,8 (sl, OH). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 118,7 (C-3'), 118,9 (C- α), 120,0 (C-1'), 120,1 (C-4'), 128,7 (C-3 e C-5), 129,1 (C-2 e C-6), 129,7 (C-5'), 130,9 (C-4), 134,6 (C-1), 136,4 (C-6'), 145,5 (C- β), 163,6 (C-2'), 193,8 (C- β').



Nome da substância: (*E*)-1-(3-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (32)

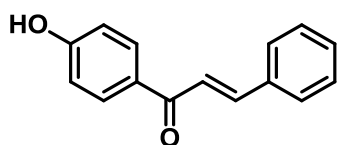
Fórmula molecular: C₁₅H₁₂O₂

Massa molar: 224,25 g/mol

Característica: sólido amarelo pálido

Rendimento: 90 %

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 7,07 (ddd, *J* = 0,9, 2,6 e 8,1, H-4'), 7,38 (dd, *J* = 7,8 e 8,1, H-5'), 7,46–7,48 (m, H-2' e H-3–H-5), 7,64 (ddd, 0,9, 1,7, e 7,8, H-6'), 7,72 (d, *J* = 15,7, H-α), 7,86 (d, *J* = 15,7, H-β), 7,82–7,89 (m, H-2 e H-6), 9,82 (sl, -OH). **RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (posição):** 115,1 (C-2'), 120,1 (C-4'), 120,8 (C-5'), 122,6 (C-α), 131,4 (C-4), 144,3 (C-β), 129,3 (C-3 e C-5), 129,4 (C-2 e C-5), 130,4 (C-6'), 135,1 (C-1), 139,4 (C-1'), 158,2 (C-2'), 189,6 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(4-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (33)

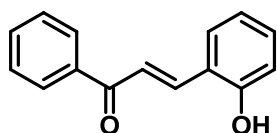
Fórmula molecular: C₁₅H₁₂O₂

Massa molar: 224,25 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 85 %

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 6,91 (d, *J* = 8,8, H-3' e H-5'), 7,44–7,49 (m, H-2, H-4 e H-6), 7,69 (d, *J* = 15,6, H-α), 7,87 (dd, *J* = 2,2 e 7,3, H-3 e H-5), 7,92 (d, *J* = 15,6, H-β), 8,1 (d, *J* = 8,8, H-2' e H-6'), 10,4 (sl, -OH). **RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (posição):** 115,9 (C-3' e C-5'), 122,5 (C-α), 129,4 (C-3 e C-5), 129,5 (C-1), 130,8 (C-4), 131,7 (C-2 e C-6), 135,3 (C-1'), 143,2 (C-β), 162,7 (C-4'), 189,6 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-3-(2-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (34)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₂O₂

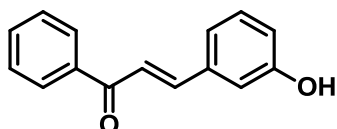
Massa molar: 224,25 g/mol

Característica: sólido amarelo escuro

Rendimento: 52 %

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 6,88 (ddd, *J* = 1,6, 7,8 e 8,2, H-4), 6,95 (dd, *J* = 0,9 e 8,2, H-3), 7,29 (ddd, *J* = 1,6, 7,8 e 8,2, H-5), 7,56–7,60 (m, H-3' e H-5'), 7,65–7,69 (m, H-4'), 7,86 (d, *J* = 15,8, H-α), 7,87 (dd, *J* = 1,6 e 7,8, H-6), 8,06 (d, *J* =

15,8, H- β), 8,10 (dd, $J = 1,3$ e $8,3$, H-2 e H-6'), 10,3 (sl, -OH). **RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ (posição):** 116,7 (C-3), 119,9 (C-4), 121,3 (C- α), 121,8 (C-1), 128,8 (C-3' e C-5'), 129,2 (C-5), 129,3 (C-2' e C-6'), 132,6 (C-6), 133,4 (C-4'), 138,4 (C-1'), 140,0 (C- β), 157,7 (C-2), 190,0 (C- β').



Nome da substância: (*E*)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (35)

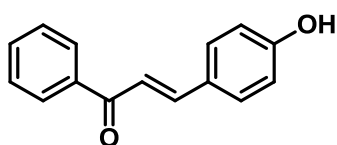
Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$

Massa molar: 224,25 g/mol

Característica: sólido amarelo pálido

Rendimento: 80%

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (multiplicidade, J em Hz): 6,89 (ddd, 1,0, 2,0 e 7,8, H-4), 7,24 (dd, $J = 2,0$ e $3,7$, H-2), 7,28 (dd, $J = 7,8$, H-5), 7,32 (d, $J = 7,8$, H-6), 7,64–7,69 (m, H-3'–H5'), 7,66 (d, $J = 15,7$, H- α), 7,84 (d, $J = 15,7$, H- β), 8,15 (d, $J = 7,3$, H-2' e H-6'), 9,65 (sl, -OH). **RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ (posição):** 115,2 (C-2), 118,3 (C-4), 120,3 (C-5), 122,4 (C-6), 129,0 (C-3' e C-5'), 133,6 (C-1), 136,4 (C-4'), 138,0 (C-1'), 189,7 (C- β'), 130,4 (C- α), 144,7 (C- β), 158,2 (C-3).



Nome da substância: (*E*)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (36)

Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$

Massa molar: 224,25 g/mol

Característica: sólido amarelo pálido

Rendimento: 75 %

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (multiplicidade, J em Hz): 6,85 (d, $J = 8,7$, H-3 e H-5), 7,56 (dd, $J = 7,7$ e $8,3$, H-3' e H-5'), 7,65 (dd, $J = 1,3$ e $7,7$, H-4'), 7,72 (d, $J = 15,5$, H- α), 7,73 (d, $J = 15,5$, H- β), 7,74 (d, $J = 8,7$, H-2 e H-6), 8,12 (dd, $J = 1,3$ e $8,3$, H-2' e H-6'). **RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ (posição):** 116,3 (C-3 e C-5), 118,9 (C- α), 126,2 (C-2 e C-6), 129,5 (C-3' e C-5'), 131,5 (C-2' e C-6'), 138,4 (C-1'), 133,3 (C-4'), 145,0 (C- β), 160,6 (C-4), 189,4 (C- β').

5.5. Preparação das Hidrazidas dos Ácidos Pirazinoico e Nalidíxico

As hidrazidas do ácido pirazinoico (**39**) e do ácido nalidíxico (**40**) foram preparadas em duas etapas: (i) esterificação dos ácidos pirazinoico e ácido nalidíxico, e (ii) hidrazinólise dos ésteres metílicos **37** e **38**, na presença de hidrato de hidrazina para obtenção das hidrazidas correspondentes (**39** e **40**) (GAURAV & SUVARNA, 2006).

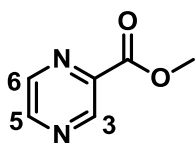
O éster do ácido pirazinoico (**37**), foi obtido utilizando 80,6 mmol (10 g) em aproximadamente 300 mL de metanol e 1 mL de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado, sob refluxo durante 24 horas, até ser verificado por CCD, o consumo do ácido pirazinoico. Após evaporação do solvente, a solução resultante foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio (1 mol/L) e submetida à extração líquido-líquido com acetato de etila como contra-fase.

A hidrazida do ácido pirazinoico (**39**) foi obtida utilizando 51 mmol (7,0 g) do éster **37**, 30 mL de etanol, e 5 mL de hidrato de hidrazina a 80% à temperatura ambiente até ser observado em CCD, após 15 minutos, o aparente desaparecimento de **37**. O solvente foi evaporado em temperatura ambiente e o produto obtido foi filtrado e lavado com água destilada à baixa temperatura para remoção do excesso de hidrato de hidrazina.

Para obtenção do éster metílico do ácido nalidíxico (**38**), foram utilizados 43 mmol (10 g), 500 mL de metanol e 1 mL de H_2SO_4 concentrado, em refluxo durante 24 horas, até ser verificado por CCD o consumo aparente do ácido nalidíxico. Após evaporação do solvente, em temperatura ambiente, a solução resultante foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio (1 mol/L) e submetida a filtração simples.

Para obtenção da hidrazida do ácido nalidíxico (**40**), foram utilizados 33 mmol (8,0 g) do éster **38**, 35 mL de etanol e aproximadamente 8,0 mL de hidrato de hidrazina à 80%. A mistura reacional foi mantida a 50 °C sob agitação magnética. Após uma hora, a reação foi interrompida, após constatação por CCD a conversão de **38**. O solvente foi evaporado à temperatura ambiente e o produto obtido foi filtrado e lavado com água destilada à baixa temperatura para remoção do excesso de hidrato de hidrazina.

5.5.1. Dados da caracterização dos ésteres metílicos 37 e 38



Nome da substância: Pirazinoato de metila (37)

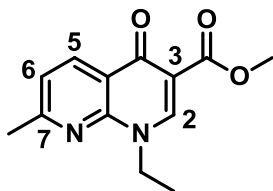
Fórmula molecular: C₆H₆N₂O₂

Massa molar: 138,12 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 65 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 4,05 (s, 3H, -OCH₃), 8,73 (dd, 1,4 e 2,4, H-5), 8,78 (d, *J* = 2,4, H-6), 9,32 (d, *J* = 1,4, H-3). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 53,2 (-OCH₃), 143,3 (C-2), 144,4 (C-5), 147,8 (C-3), 146,3 (C-6), 164,4 (-C=O).



Nome da substância: Nalidixato de metila (38)

Fórmula molecular: C₁₃H₁₄N₂O₃

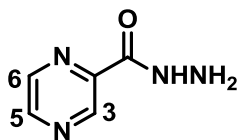
Massa molar: 246,26 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 80 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 1,52 (t, *J* = 7,2, 3H, 1-CH₂CH₃), 2,63 (s, 7-CH₃), 3,95 (s, 3H, -OCH₃), 4,51 (q, *J* = 7,2, 2H, 1-CH₂CH₃), 7,27 (d, *J* = 8,0, H-6), 8,67 (s, H-2), 8,67 (d, *J* = 8,0, H-5). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 15,2 (1-CH₂CH₃), 25,8 (7-CH₃), 43,6 (-OCH₃), 54,2 (1-CH₂CH₃), 111,7 (C-3), 121,2 (C-9), 121,5 (C-6), 136,9 (C-5), 148,6 (C-2), 149,0 (C-7), 162,8 (C-10), 166,3 (-C=O), 174,7 (C-4).

5.5.2. Dados da Caracterização das Hidrazidas dos Ácidos Carboxílicos 39 e 40



Nome da substância: Hidrazida do Ácido Pirazinoico (39)

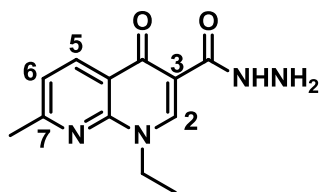
Fórmula molecular: C₅H₆N₄O

Massa molar: 138,13 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 60 %

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 4,65 (sl, 2H, -NH₂), 8,69 (dd, 1,5 e 2,5, H-5), 8,83 (d, *J* = 2,5, H-6), 9,13 (d, *J* = 1,5, H-3), 10,1 (sl, 1H, -NH). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (posição):** 143,6 (C-2), 143,9 (C-5), 147,7 (C-3), 145,3 (C-6), 161,9 (-C=O).



Nome da substância: Hidrazida do Ácido Nalidíxico (**40**)

Fórmula molecular: C₁₂H₁₄N₄O₂

Massa molar: 246,27 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 80 %

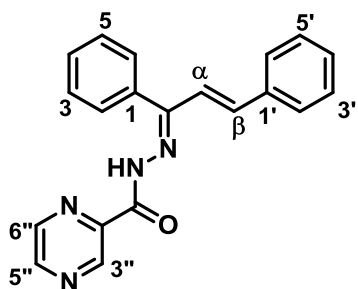
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 1,39 (t, *J* = 7,1, 3H, 1-CH₂CH₃), 2,67 (s, 7-CH₃), 4,58 (q, *J* = 7,1, 2H, 1-CH₂CH₃), 4,59 (sl, 1H, -NH₂) 7,49 (d, *J* = 8,2, H-6), 8,56 (s, H-5), 8,97 (s, H-2), 10,5 (sl, 1H, -NH-). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (posição):** 15,5 (1-CH₂CH₃), 25,3 (7-CH₃), 46,4 (1-CH₂CH₃), 112,1 (C-3), 119,9 (C-9), 121,9 (C-6), 136,4 (C-5), 147,9 (C-2), 148,5 (C-7), 163,6 (C-10), 163,8 (-C=O), 175,9 (C-4).

5.6 Preparação dos Híbridos Pirazinamida-Chalcona: Série I

Para a obtenção dos híbridos pirazinamida-chalcona da série I (**41–55**) foram adicionados 2 mmol das chalconas, **36–50**, e 2 mmol (138mg) da hidrazida ácido pirazinoico (**53**) em aproximadamente 15 mL de ácido acético glacial à 60° C. Após 24 horas, o meio reacional foi vertido em gelo, e mantido a 5° C por 24 horas. O precipitado formado foi submetido à filtração simples, sendo seco à temperatura ambiente.

As substâncias **41–50**, **52**, **54** e **55**, foram purificadas por CC-FN, sendo que os híbridos **44** e **45**, além da purificação por CC-FN, foram purificados por cromatografia em camada delgada preparativa de gel de sílica (CCDP), utilizando mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel, em proporções que variaram de acordo com a polaridade dos produtos. Os híbridos **51** e **53** foram recristalizados em etanol.

5.6.1 Dados de Caracterização dos Híbridos Pirazinamida-Chalcona da Série I



Substância 41

Fórmula Molecular: C₂₀H₁₆N₄O

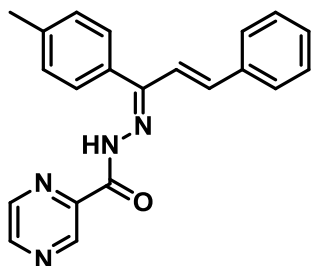
Massa molar: 328,4 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 63 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 6,51 (d, *J* = 16,3, H-α), 7,31–7,39 (m, H-3–H-5), 7,37 (dd, *J* = 1,50 e 7,8, H-2 e H-6), 7,43–7,45 (m, H-3' e H-5'), 7,48 (d, *J* = 16,3, H-β), 7,63–7,69 (m, H-4'), 7,66 (d, *J* = 7,3, H-2' e H-6'), 8,33 (s, H-5''), 8,72 (d, *J* = 2,3,

H-6''), 9,49 (s, H-3''), 10,6 (sl, 1H, -NH). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 127,2 (C-3' e C-5), 128,2 (C-2' e C-6'), 128,7 (C-α), 128,8 (C-3 e C-5), 129,0 (C-4'), 129,8 (C-2 e C-6), 130,1 (C-4), 130,8 (C-1'), 136,0 (C-1), 139,0 (C-β), 142,5 (C-5''), 144,0 (C-2''), 144,9 (C-6''), 147,5 (C-3''), 158,3 (-C=N), 158,6 (-C=O).



Substância 42

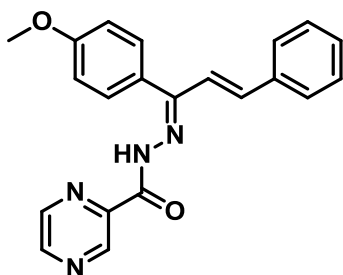
Fórmula Molecular: C₂₁H₁₈N₄O

Massa molar: 342,4 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 45 %

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 2,54 (s, 3H, 4-CH₃), 6,52 (d, J = 16,0, H-α), 7,27 (d, J = 7,5, H-2 e H-6), 7,31–7,37 (m, H-3'–5'), 7,44 (d, J = 6,0, H-2' e H-6'), 7,47 (d, J = 16,0, H-β), 7,48 (d, J = 7,5, H-3 e H-5), 8,37 (s, H-5''), 8,72 (d, J = 2,2, H-6''), 9,48 (s, H-3''), 10,6 (sl, 1H, -NH). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 21,6 (4-CH₃), 127,2 (C-3 e C-5), 127,6 (C-α), 128,2 (C-3' e C-5'), 128,8 (C-2' e C-6'), 129,0 (C-2 e C-6), 130,4 (C-1' e C-4'), 136,1 (C-1), 139,0 (C-β), 140,1 (C-4), 142,5 (C-5''), 144,1 (C-2''), 144,9 (C-6''), 147,5 (C-3''), 158,4 (-C=N), 158,6 (-C=O).



Substância 43

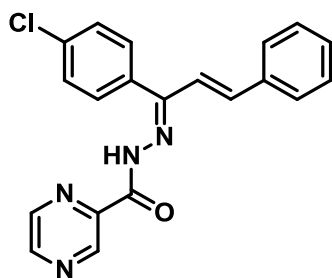
Fórmula Molecular: C₂₁H₁₈N₄O₂

Massa molar: 358,4 g/mol

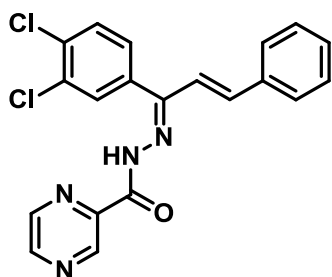
Característica: sólido amarelo

Rendimento: 30%

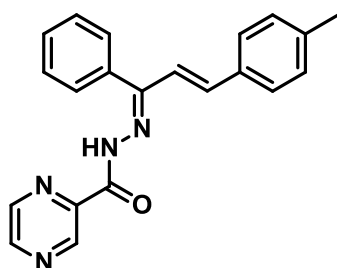
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 3,97 (s, 4-OCH₃), 6,53 (d, J = 16,3, H-α), 7,17 (d, J = 8,4, H-3 e H-5), 7,28–7,38 (m, H-3'–H-5'), 7,32 (d, J = 8,4, H-2 e H-6), 7,43–7,48 (m, H-2' e H-6'), 7,46 (d, J = 16,3, H-β), 8,38 (s, H-5''), 8,73 (s, H-6''), 9,50 (s, H-3''), 10, 7(1H, -NH). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 115,1 (C-3 e C-5), 122,5 (C-α), 127,2 (C-3' e C-5'), 128,2 (C-2' e C-6'), 129,0 (C-4'), 129,1 (C-1'), 129,8 (C-2 e C-6), 136,1 (C-1), 138,9 (C-β), 142,6 (C-5''), 144,1 (C-2''), 144,9 (C-6''), 147,5 (C-3''), 158,1 (-C=N), 158,6 (-C=O).

**Substância 44****Fórmula Molecular:** C₂₀H₁₅ClN₄O**Massa molar:** 362,8 g/mol**Característica:** sólido amarelo**Rendimento:** 25%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 6,47 (d, J = 16,3, H-α), 7,32–39 (m, H-2', H-6' e H-4'), 7,34 (d, J = 8,4, H-2 e H-6), 7,44 (dd, J = 1,3 e 8,0, H-3' e H-5'), 7,46 (d, H-β), 7,66 (d, J = 8,4, H-2 e H-6), 8,40 (dd, J = 1,5 e 2,5, H-5''), 8,75 (d, J = 2,5, H-6''), 9,49 (d, J = 1,5, H-3''), 10,5 (1H, -NH). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 127,2 (C-3 e C-5), 128,5 (C-α), 128,9 (C-3' e C-5'), 129,1 (C-4'), 129,2 (C-1'), 129,8 (C-2' e C-6'), 130,2 (C-2 e C-5), 135,8 (C-4), 136,3 (C-1), 139,2 (C-β), 142,6 (C-2'' e C-5''), 147,7 (C-3''), 156,9 (-C=N-), 158,6 (-C=O).

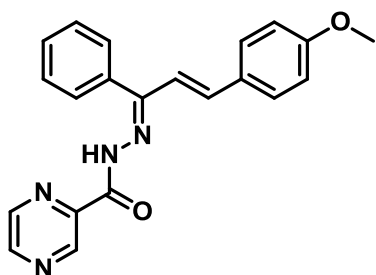
**Substância 45****Fórmula Molecular:** C₂₀H₁₄Cl₂N₄O**Massa molar:** 396,3 g/mol**Característica:** sólido amarelo**Rendimento:** 15%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 6,48 (d, J = 15,9, H-α), 7,24–7,51 (m, H-2, H-5, H-2'–H-6'), 7,47 (d, J = 15,9, H-β), 7,77 (d, J = 7,8, H-6), 8,43 (s, H-5''), 8,76 (s, H-6''), 9,49 (s, H-3''), 10,5 (1H, -NH). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 127,3 (C-3' e C-5'), 127,7 (C-α), 128,0 (C-4'), 128,9 (C-2' e C-6'), 129,4 (C-1'), 130,3 (C-5), 130,6 (C-2), 132,0 (C-6), 134,5 (C-3), 134,8 (C-4), 135,6 (C-1), 139,2 (C-β), 142,6 (C-5''), 143,6 (C-2''), 144,9 (C-6''), 147,8 (C-3''), 155,2 (-C=N-), 158,6 (-C=O).

**Substância 46****Fórmula Molecular:** C₂₁H₁₈N₄O**Massa molar:** 342,4 g/mol**Característica:** sólido amarelo**Rendimento:** 30%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 2,36 (s, 3H, 4-CH₃), 6,48 (d, J = 16,3, H-α), 7,16 (d, J = 8,0, H-3' e H-5'), 7,33 (d, J = 8,0, H-2' e H-6'), 7,37 (dd, J = 1,7 e 7,5, H-2 e H-6), 7,43 (d, J = 16,3, H-β), 7,63–7,68 (m, H-3–H-5), 8,32 (dd, J = 1,5 e 2,4, H-

5''), 8,71 (d, $J = 2,4$, H-6''), 9,48 (d, $J = 1,5$, H-3''), 10,6 (sl, 1H, -NH). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (posição):** 21,4 (4- CH_3), 127,2 (C- α), 127,2 (C-3' e C-5'), 128,3 (C-2' e C-6'), 129,6 (C-3 e C-5), 129,7 (C-2 e C-6), 130,0 (C-4), 130,9 (C-1'), 133,3 (C-4'), 139,2 (C-1), 139,3 (C- β), 144,0 (C-2''), 144,9 (C-6''), 147,5 (C-3''), 158,5 (-C=N), 159,0 (-C=O).



Substância 47

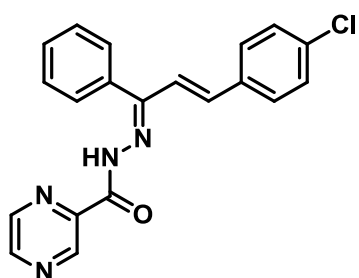
Fórmula Molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$

Massa molar: 358,4 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 60%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, J em Hz): 3,83 (s, 3H, 4- OCH_3), 6,45 (d, $J = 16,3$, H- α), 6,88 (d, $J = 8,8$, H-3' e H-5'), 7,35 (d, $J = 16,3$, H- β), 7,37 (dd, $J = 2,0$ e 7,5, H-3 e H-5), 7,38 (d, $J = 8,8$, H-2' e 6'), 7,61–7,68 (m, H-4), 7,65 (d, $J = 7,5$, H-2 e H-6), 8,32 (dd, $J = 1,5$ e 2,5, H-5''), 8,70 (d, $J = 2,5$, H-6''), 9,47 (d, $J = 1,5$, H-3''), 10,5 (sl, 1H, -NH). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (posição):** 55,4 (4- OCH_3), 114,3 (C-3' e C-5'), 126,6 (C- α), 128,3 (C-2' e C-6'), 128,7 (C-3 e C-5), 128,8 (C-1'), 129,7 (C-2 e C-6), 130,0 (C-4), 130,9 (C-1), 138,8 (C- β), 142,5 (C-5''), 144,0 (C-2''), 144,8 (C-6''), 147,5 (C-3''), 158,5 (-C=N), 158,7 (-C=O), 160,4 (C-4').



Substância 48

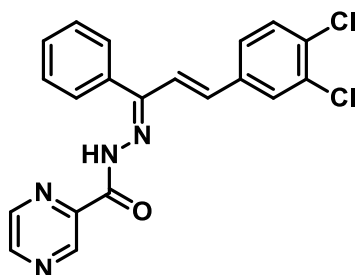
Fórmula Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$

Massa molar: 362,8 g/mol

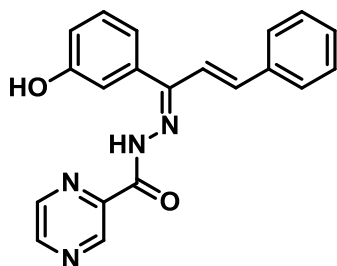
Característica: sólido amarelo

Rendimento: 36%

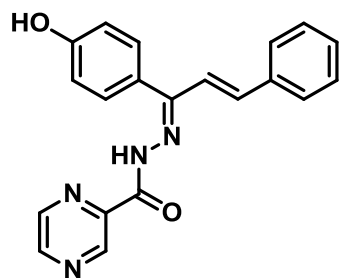
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, J em Hz): 6,45 (d, $J = 16,3$, H- α), 7,32 (d, $J = 8,7$, H-2' e H-6'), 7,36 (d, $J = 8,7$, H-3' e H-5'), 7,37 (dd, $J = 2,4$ e 7,5, H-3 e H-5), 7,43 (d, $J = 16,3$, H- β), 7,63–7,69 (m, H-4), 7,64 (d, $J = 7,5$, H-2 e H-6), 8,33 (dd, $J = 1,5$ e 2,5, H-5''), 8,71 (d, $J = 2,5$, H-6''), 9,47 (d, $J = 1,5$, H-3''), 10,6 (sl, 1H, -NH). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (posição):** 128,2 (C-2' e C-6'), 128,3 (C-3' e C-5'), 129,1 (C-3 e C-5), 129,3 (C- α), 129,8 (C-2 e C-6), 130,2 (C-4'), 130,6 (C-1'), 134,5 (C-4), 134,7 (C-1), 137,8 (C- β), 142,5 (C-5''), 143,9 (C-2''), 144,9 (C-6''), 147,6 (C-3''), 157,9 (-C=N), 158,6 (-C=O).

**Substância 49****Fórmula Molecular:** C₂₀H₁₄Cl₂N₄O**Massa molar:** 396,3 g/mol**Característica:** sólido amarelo**Rendimento:** 34%

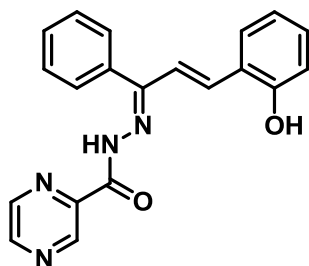
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 6,39 (d, J = 16,3, H-α), 7,29 (dd, J = 2,0 e 7,5, H-6'), 7,36 (dd, J = 2,0 e 7,3, H-3 e H-5), 7,44 (d, J = 16,3, H-β), 7,44 (d, J = 7,5, H-5''), 7,64–7,69 (m, H-4), 7,66 (dd, J = 7,3, H-2 e H-6), 7,72 (d, J = 2,0, H-2'), 8,33 (dd, J = 1,5 e 2,5), 8,72 (d, J = 2,5), 9,47 (d, J = 1,5, H-3''), 10,6 (sl, 1H, -NH). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 125,8 (C-α), 128,2 (C-3 e C-5), 129,2 (C-6'), 129,9 (C-2 e C-6), 130,3 (C-5'), 130,6 (C-4'), 130,8 (C-2'), 132,6 (C-1'), 133,0 (C-4), 136,1 (C-1), 136,1 (C-β), 142,5 (C-5''), 143,8 (C-2''), 145,0 (C-6''), 147,6 (C-3''), 157,4 (-C=N), 158,7 (-C=O).

**Substância 51****Fórmula Molecular:** C₂₀H₁₆N₄O₂**Massa molar:** 344,4 g/mol**Característica:** sólido amarelo**Rendimento:** 53%

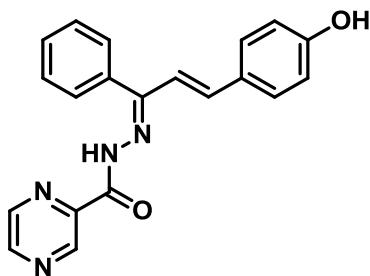
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (multiplicidade, J em Hz): 6,52 (d, J = 16,3, H-α), 6,75 (d, J = 2,0, H-2), 7,04 (d, J = 2,0 e 8,2, H-4), 6,82 (d, J = 7,8, H-6), 7,31–7,39 (m, H-3'–H-5'), 7,35 (d, J = 15,3, H-β), 7,51 (dd, J = 7,8, H-5), 7,58 (d, J = 7,1, H-2' e H-6'), 8,55 (dd, J = 1,3 e 2,3, H-5''), 8,85 (d, J = 2,3, H-6''), 9,26 (d, J = 1,3, H-3''), 10,0 (sl, 1H, -OH), 10,5 (sl, 1H, -NH). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (posição):** 114,9 (C-2), 117,7 (C-4), 118,7 (C-6), 127,8 (C-3' e C-5'), 128,7 (C-α), 129,4 (C-2' e C-6'), 129,5 (C-1'), 131,7 (C-4'), 131,9 (C-5), 136,0 (C-1), 138,5 (C-β), 143,8 (C-2'' e C-5''), 144,2 (C-6''), 148,8 (C-3''), 157,8 (-C=N), 158,3 (-C=O), 158,8 (C-3).

**Substância 52****Fórmula Molecular:** C₂₀H₁₆N₄O₂**Massa molar:** 344,4 g/mol**Característica:** sólido amarelo**Rendimento:** 63%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 6,52 (d, *J* = 16,3, H-α), 7,05 (d, *J* = 8,6, H-3 e H-5), 7,26 (d; *J* = 8,6, H-2 e H-6), 7,33–7,39 (m, H-4'), 7,34 (d, *J* = 16,3, H-β), 7,36 (d, *J* = 7,5, H-3' e H-5'), 7,58 (d, *J* = 7,2, H-2' e H-6'), 10,1 (sl, 1H, -OH), 10,6 (sl, 1H, -NH), 8,58 (d, *J* = 1,5 e 2,5, H-5''), 8,87 (d, *J* = 2,5, H-6''), 9,27 (d, *J* = 1,5, H-3''). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (posição):** 117,0 (C-3 e C-5), 127,7 (C-2 e C-6), 128,1 (C-4'), 129,3 (C-2' e C-6'), 129,4 (C-α), 130,2 (C-3' e C-5'), 130,6 (C-1'), 136,1 (C-1), 138,3 (C-β), 143,8 (C-2''), 143,9 (C-5''), 144,2 (C-6''), 148,7 (C-3''), 157,9 (-C=N), 158,2 (-C=O).

**Substância 53****Fórmula Molecular:** C₂₀H₁₆N₄O₂**Massa molar:** 344,4 g/mol**Característica:** sólido castanho**Rendimento:** 42%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 6,74 (d, *J* = 16,5, H-α), 6,81 (d, *J* = 7,7, H-3'), 6,84 (d, *J* = 8,1, H-6'), 7,15 (dd, *J* = 1,5 e 8,1, H-5'), 7,37 (d, *J* = 16,5, H-β), 7,43 (dd, *J* = 1,6 e 7,2, H-3 e H-5), 7,59 (dd, *J* = 1,5 e 7,7, H-4'), 7,64–7,73 (m, H-4), 7,69 (d, *J* = 7,2, H-2 e H-6'), 8,51 (dd, *J* = 1,5 e 2,5, H-5''), 8,84 (d, *J* = 2,5, H-6'') 9,25 (d, *J* = 1,5, H-3''), 9,89 (sl, 1H, -OH), 10,4 (sl, 1H, -NH). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (posição):** 116,4 (C-3'), 120,0 (C-4'), 112,8 (C-5'), 127,7 (C-α), 128,6 (C-3 e C-5), 130,3 (C-2 e C-6), 130,6 (C-6'), 130,7 (C-4), 131,0 (C-1), 134,2 (C-1'), 143,8 (C-2''), 143,8 (C-5''), 144,2 (C-6''), 148,7 (C-3''), 155,9 (C-2'), 158,2 (-C=N), 158,6 (-C=O).

**Substância 55****Fórmula Molecular:** C₂₀H₁₆N₄O₂**Massa molar:** 344,4 g/mol**Característica:** sólido amarelo**Rendimento:** 53%

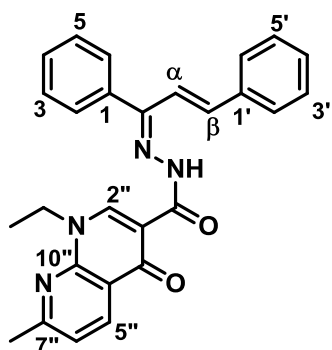
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (multiplicidade, *J* em Hz): 6,35 (d, *J* = 16,3, H-α), 6,75 (d, *J* = 8,5, H-α), 7,17 (d, *J* = 16,3, H-β), 7,39 (d, 7,41 (dd, *J* = 1,8 e 7,3, H-3 e H-5), 7,65–7,70 (m, H-4), 7,68 (d, *J* = 7,3, H-2 e H-6), 9,24 (d, *J* = 1,5, H-3''), 8,49 (dd, *J* = 1,5 e 2,3, H-6''), 8,84 (dd, *J* = 1,5 e 2,3, H-6''), 9,89 (sl, 1H, -OH), 10,4 (sl, 1H, -NH). **RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (posição):** 116,2 (C-3' e C-5'), 125,1 (C-1'), 125,5 (C-α), 128,6 (C-3 e C-5), 130,3 (C-2 e C-6), 130,6 (C-4), 131,0 (C-1), 139,0 (C-β), 143,8 (C-2''), 143,9 (C-5''), 148,7 (C-3''), 144,1 (C-6''), 158,1 (-C=N), 159,0 (C-4'), 158,4 (-C=O).

5.7. Síntese dos Híbridos Ácido Nalidíxico-Chalcona da Série II

Para a obtenção dos híbridos ácido nalidíxico-chalcona **56–64**, foram adicionados 2 mmol das chalconas **22–30**, e 2 mmol (492 mg) da hidrazida do ácido nalidíxico (**40**) em aproximadamente 15 mL de ácido acético glacial (AcOH). A mistura reacional foi mantida a 60 °C durante 24 horas. Após esse período, o meio reacional foi vertido em gelo triturado e mantido a 5 °C por 24 horas. O precipitado formado foi submetido à filtração simples, sendo seco à temperatura ambiente.

Os produtos A e B dos híbridos **56A–62B** foram purificados por CC-FN, utilizando como fase móvel sistema de solventes composto por hexano, acetato de etila e acetona, na proporção de 3:1:1. Os híbridos **63B** e **64B** foram purificados por recristalização com mistura dos solvente etanol e clorofórmio à quente, na proporção de 4:1.

5.7.1 Dados de Caracterização dos Híbridos Ácido Nalidíxico-Chalcona da Série II



Substância 56A

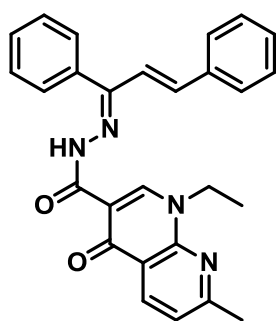
Fórmula Molecular: C₂₇H₂₄N₄O₂

Massa molar: 436,51 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 23%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,56 (t, J = 7,2, 3H, 1''-CH₂CH₃), 2,74 (s, 3H, 7''-CH₃), 4,63 (q, J = 7,2, 2H, 1''-CH₂CH₃), 7,02 (d, J = 16,3, H-α), 7,39–7,42 (m, H-4), 7,44–7,46 (m, H-3'-H-5'), 7,47 (d, J = 7,3, H-2' e H-6'), 7,49 (d, J = 16,3, H-β), 7,71 (d, J = 7,3, H-2 e H-6), 7,35 (d, J = 8,1, H-6''), 7,78 (dd, J = 2,3 e 7,3, H-3 e H-5), 8,73 (d, J = 8,1, H-5''), 9,09 (s, H-2''), 13,5 (sl, 1H, -NH). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 15,4 (1''-CH₂CH₃), 25,3 (7''-CH₃), 47,1 (1''-CH₂CH₃), 112,6 (C-3''), 118,4 (C-α), 120,1 (C-9''), 121,4 (C-6''), 127,8 (C-3' e C-5'), 128,2 (C-2' e C-6'), 128,9 (C-3 e C-5), 129,4 (C-4'), 129,4 (C-1'), 129,6 (C-2 e C-6), 136,0 (C-4), 136,7 (C-5''), 137,2 (C-1), 141,3 (C-β), 147,9 (C-7''), 148,5 (C-2''), 154,7 (-C=N), 161,6 (-C=O), 163,5 (C-10''), 176,9 (C-4'').



Substância 56B

Fórmula Molecular: C₂₇H₂₄N₄O₂

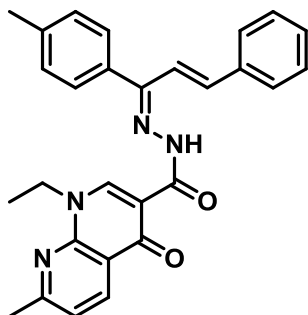
Massa molar: 436,51 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 13%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,50 (t, J = 7,2, 3H, 1''-CH₂CH₃), 2,67 (s, 3H, 7''-CH₃), 4,55 (q, J = 7,2, 2H, 1''-CH₂CH₃), 6,44 (d, J = 16,3, H-α), 7,22 (d, J = 8,1, H-6''), 7,27–7,29 (m, H-4'), 7,33–7,35 (m, H-3' e H-5'), 7,41 (d, J = 7,0, H-2' e H-6'), 7,43 (d, J = 7,4, H-2 e H-6), 7,51 (d, J = 16,3, H-β), 7,64–7,66 (m, H-4), 7,68–7,71 (m, H-3 e H-5), 8,48 (d, J = 8,1, H-5''), 8,98 (s, H-2''), 12,7 (sl, 1H, -NH). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 15,3 (1''-CH₂CH₃), 25,2 (7''-CH₃), 47,0 (1''-CH₂CH₃), 112,2 (C-3''), 120,0 (C-9''), 121,0 (C-6''), 127,1 (C-3' e C-5'), 128,3 (C-2' e C-6'), 128,6 (C-α), 128,8 (C-3 e C-5), 129,7 (C-4'), 129,7 (C-1'), 129,7 (C-2 e C-6), 132,5 (C-4), 136,2 (C-1), 136,7 (C-5''),

137,7 (C-β), 147,9 (C-7''), 148,4 (C-2''), 157,0 (-C=N), 161,8 (-C=O), 163,3 (C-10''), 176,5 (C-4'').



Substância 57A

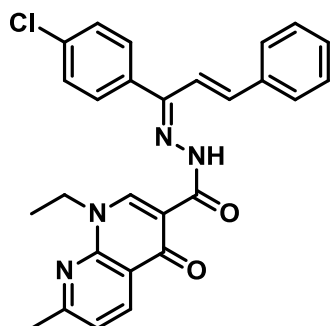
Fórmula Molecular: C₂₈H₂₆N₄O₂

Massa molar: 450,5 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 5%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,55 (t, J = 7,2, 3H, 1''-CHCH₃), 2,43 (s, 3H, 4-CH₃), 2,73 (s, 3H, 7''-CH₃), 4,62 (q, J = 7,2, 2 H, 1''-CH₂CH₃), 7,25 (d, J = 8,0, H-3 e H-5), 7,02 (d, J = 16,3, H-α), 7,34 (d, J = 8,1, H-6''), 7,39–7,41 (m, H-4), 7,46 (d, J = 16,3, H-β), 7,47 (d, J = 7,4, H-3' e H-5'), 7,68 (d, J = 8,0, H-2 e H-6), 7,71 (d, J = 7,4, H-2' e H-6'), 8,72 (d, J = 8,1, H-5''), 9,08 (s, H-2''), 13,5 (sl, 1H, -NH-). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 15,4 (1''-CH₂CH₃), 21,4 (4-CH₃), 25,3 (7''-CH₃), 47,1 (1''-CH₂CH₃), 112,6 (C-3''), 118,6 (C-α), 120,1 (C-9''), 121,4 (C-6''), 127,7 (C-3 e C-5), 128,9 (C-2'-C-6'), 129,4 (C-4), 129,5 (C-2 e C-6), 134,3 (C-4'), 136,0 (C-1'), 136,6 (C-5''), 139,5 (C-1), 141,2 (C-β), 147,8 (C-7''), 148,5 (C-2''), 154,8 (-C=N-), 161,5 (-C=O), 163,5 (C-10''), 176,9 (C-4'').



Substância 59A

Fórmula Molecular: C₂₇H₂₃ClN₄O₂

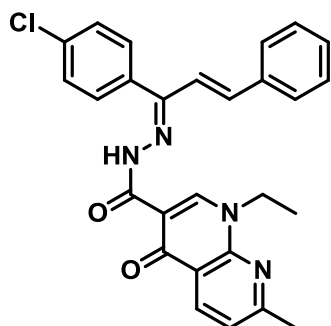
Massa molar: 470,9 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 25%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,53 (t, J = 7,2, 3H, 1''-CH₂CH₃), 2,74 (s, 3H, 7''-CH₃), 4,63 (q, J = 7,2, 2H, 1''-CH₂CH₃), 6,98 (d, J = 16,3, H-α), 7,35 (d, J = 8,1, H-6''), 7,41–7,43 (m, H-4'), 7,42 (d, J = 8,5, H-3 e H-5), 7,45 (d, J = 16,3, H-β), 7,48 (dd, J = 2,0 e 7,4, H-3' e H-5'), 7,70 (d, J = 7,4, H-2' e H-6'), 7,73 (d, J = 8,5, H-2 e H-6), 8,72 (d, J = 8,1, H-5''), 9,08 (s, H-2''), 13,5 (sl, 1H, -NH-). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 15,4 (1''-CH₂CH₃), 25,3 (7''-CH₃), 47,1 (1''-CH₂CH₃), 112,4 (C-3''), 118,1 (C-α), 120,1 (C-9''), 121,5 (C-6''), 127,8 (C-3' e C-5'), 128,5 (C-3 e C-5), 129,0 (C-2 e C-6), 129,6 (C-4'),

130,8 (C-2' e C-6'), 135,4 (C-1), 135,7 (C-1 e C-4), 136,6 (C-5''), 141,3 (C-β), 147,9 (C-7''), 148,5 (C-2''), 153,4 (-C=N-), 161,7, (-C=O), 163,6 (C-10''), 176,9 (C-4'').



Substância 59B

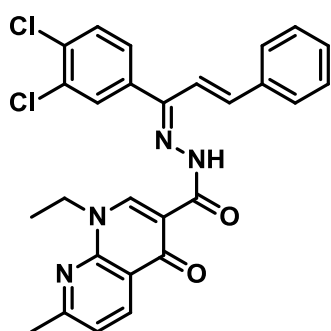
Fórmula Molecular: C₂₇H₂₃ClN₄O₂

Massa molar: 470,9 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 60 %

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,51 (t, J = 7,2, 3H, 1''-CH₂CH₃), 2,70 (s, 7''-CH₃) 4,56 (q, J = 7,2, 2H, 1''-CH₂CH₃), 6,40 (d, J = 16,3, H-α), 7,25 (d, J = 8,2, H-6''), 7,34 (d, J = 7,4, H-3' e H-5'), 7,36 (d, J = 8,3, H-3 e H-5), 7,43 (d, J = 7,4, H-2' e H-6'), 7,67 (d, J = 8,3, H-2 e H-6), 7,29 (dd, J = 2,0 e 7,4, H-4'), 7,49 (d, J = 16,3, H-β), 8,51 (d, J = 8,1, H-5''), 9,0 (s, H-2''), 12,7 (sl, 1H, -NH-). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 15,3 (1''-CH₂CH₃), 25,2 (7''-CH₃), 47,0 (1''-CH₂CH₃), 112,1 (C-3''), 120,0 (C-9''), 121,2 (C-6''), 127,1 (C-3 e C-5), 128,8 (C-3 e C-5), 128,8 (C-3' e C-5'), 129,4 (C-4'), 129,9 (C-2 e C-6), 130,0 (C-2 e C-6), 130,8 (C-1'), 135,7 (C-4), 136,2 (C-1), 136,7 (C-5''), 137,7 (C-β), 147,9 (C-7''), 148,4 (C-2''), 155,6 (-C=N-), 161,8 (-C=O), 163,4 (C-10''), 176,5 (C-4'').



Substância 60A

Fórmula Molecular: C₂₇H₂₃Cl₂N₄O₂

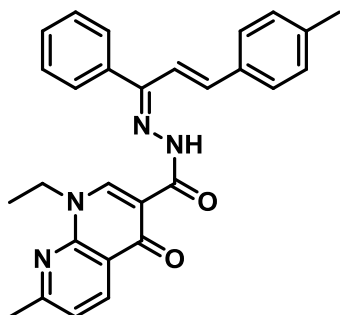
Massa molar: 505,4 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 4%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,56 (t, J = 7,2, 3H, 1''-CH₂CH₃), 2,74 (s, 3H, 7''-CH₃), 4,63 (q, J = 7,2, 2H, 1''-CH₂CH₃), 6,98 (d, J = 16,3, H-α), 7,35 (d, J = 8,1, H-6''), 7,40–7,44 (m, H-4'), 7,42 (d, J = 16,3, β), 7,47–7,49 (m, H-3' e H-5'), 7,51 (d, J = 8,3, H-6), 7,62 (dd, J = 2,0 e 8,3, H-5), 7,71 (d, J = 7,3, H-2' e H-6'), 7,90 (d, J = 2,0, H-2), 8,42 (d, J = 8,1, H-5''), 9,08 (s, H-2''), 13,6 (sl, -NH-). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 15,4 (1''-CH₂CH₃), 25,3 (7''-CH₃), 47,2 (1''-CH₂CH₃), 112,3 (C-3''), 117,7 (C-α),

120,1 (C-9''), 121,5 (C-6''), 127,8 (C-3' e C-5'), 128,7 (C-4'), 129,0 (C-2' e C-6'), 129,6 (C-5), 130,2 (C-6), 131,2 (C-2), 132,6 (C-1'), 135,2 (C-3), 135,6 (C-4), 136,6 (C-5''), 137,3 (C-1), 141,4 (C-β), 148,0 (C-7''), 148,5 (C-2''), 152,0 (-C=N-), 161,8 (-C=N-), 163,8 (-C=O), 166,4 (C-10''), 176,9 (C-4'').



Substância 61A

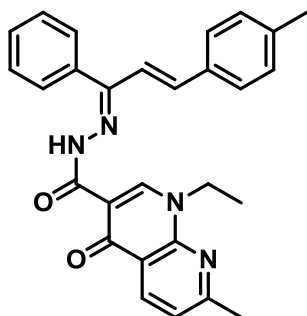
Fórmula Molecular: C₂₈H₂₆N₄O₂

Massa molar: 450,5 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 48%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,55 (t, J = 7,2, 3H, 1''-CH₂CH₃), 2,42 (s, 3H, 4'-CH₃), 2,73 (s, 3H, 7''-CH₃), 4,62 (q, J = 7,2, 2H, 1''-CH₂CH₃), 6,98 (d, J = 16,3, H-α), 7,27 (d, J = 8,0, H-3' e H-5'), 7,34 (d, J = 8,1, H-6''), 7,44 (dd, J = 2,0 e 7,0, H-4), 7,44 (d, J = 7,0, H-2 e H-6), 7,45 (d, J = 16,3, H-β), 7,60 (d, J = 8,0, H-2' e H-6'), 7,76 (dd, J = 2,3 e 7,0, H-3 e H-5), 8,73 (d, J = 8,1, H-5''), 9,08 (s, H-2''), 13,5 (sl, 1H, -NH). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 15,4 (1''-CH₂CH₃), 21,5 (4'-CH₃), 25,3 (7''-CH₃), 47,1 (1''-CH₂CH₃), 112,6 (C-3''), 117,4 (C-α), 120,1 (C-9''), 121,4 (C-6''), 127,7 (C-3' e C-5'), 128,2 (C-2' e C-6'), 129,3 (C-4'), 129,6 (C-3 e C-5), 129,7 (C-2 e C-6), 133,2 (C-1'), 136,7 (C-5''), 137,3 (C-4), 139,7 (C-1), 141,4 (C-β), 147,9 (C-7''), 148,5 (C-2''), 155,0 (-C=N), 161,6 (-C=O), 163,5 (C-10''), 176,9 (C-4'').



Substância 61B

Fórmula Molecular: C₂₈H₂₆N₄O₂

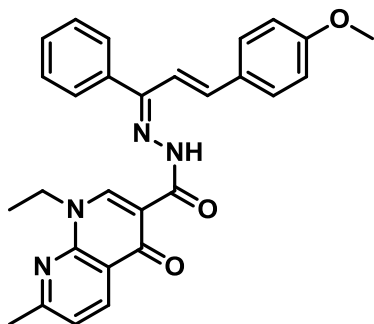
Massa molar: 450,5 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 30 %

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,50 (t, J = 7,2, 3H, 1''-CH₂CH₃), 2,35 (s, 3H, 4'-CH₃), 2,67 (s, H-7''), 4,55 (q, J = 7,2, 2H, 1''-CH₂CH₃), 6,41 (d, J = 16,3, H-α), 7,15 (d, J = 8,0, H-3' e H-5'), 7,21 (d, J = 8,1, H-6''), 7,33 (d, J = 8,0, H-2' e H-6'), 7,41 (d, J = 7,0, H-2 e H-6), 7,46 (d, J = 16,3, H-β), 7,65 (dd, J = 1,5 e 7,0, H-4), 7,68 (dd, J = 1,5 e 7,0,

H-3 e H-5), 8,98 (d, $J = 8,1$), 12,6 (sl, -NH-). **RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (posição):** 15,3 ($1''\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 21,3 ($4'\text{-CH}_3$), 25,2 ($7''\text{-CH}_3$), 46,9 ($1''\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 112,6 (C-3''), 120,0 (C-9''), 121,0 (C-6''), 127,0 (C-3' e C-5'), 128,3 (C-2' e C-6'), 128,7 (C- α), 129,5 (C-2 e C-6), 129,5 (C-3 e C-5), 129,6 (C-4'), 132,6 (C-1'), 133,7 (C-4), 136,7 (C-5''), 137,7 (C- β), 138,7 (C-1), 147,8 (C-7''), 148,4 (C-2''), 157,2 (-C=N), 161,7 (-C=O), 163,2 (C-10''), 176,5 (C-4'').



Substância 62A

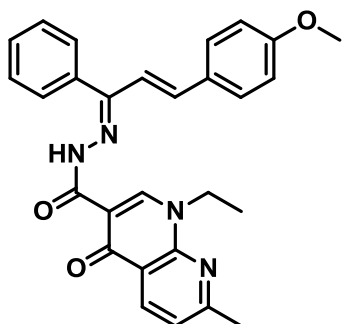
Fórmula Molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$

Massa molar: 466,53 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 35%

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (posição): 1,55 (t, $J = 7,2$, 3H, $1''\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 2,73 (s, H-7''), 3,89 (s, 3H, $4'\text{-OCH}_3$), 4,62 (q, $J = 7,2$, 2H, $1''\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 6,95 (d, $J = 16,2$, H- α), 6,99 (d, $J = 8,7$, H-3' e H-5'), 7,34 (d, $J = 8,1$, H-6''), 7,37 (d, $J = 16,2$, H- β), 7,44 (d, $J = 7,0$, H-2 e H-6), 7,44 (dd, $J = 2,0$ e $7,0$, H-4), 7,64 (d, $J = 8,7$, H-2' e H-6'), 7,75 (dd, $J = 2,0$ e $7,0$, H-3 e H-5), 8,74 (d, $J = 8,1$, H-5''), 9,08 (s, H-2''), 13,5 (sl, -NH-). **RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (posição):** 15,3 ($1''\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 25,3 ($7''\text{-CH}_3$), 47,1 ($1''\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 55,4 ($4'\text{-OCH}_3$), 112,6 (C-3''), 114,4 (C-3' e C-5'), 116,1 (C- α), 120,1 (C-9''), 121,4 (C-6''), 128,2 (C-2' e C-6'), 128,7 (C-1'), 129,6 (C-3-C-5), 129,7 (C-2 e C-6), 136,7 (C-5''), 137,4 (C-1), 141,0 (C- β), 147,8 (C-7''), 148,5 (C-2''), 155,2 (-C=N), 160,8 (-C=O), 161,5 (C-4'), 163,5 (C-10''), 176,9 (C-4'').



Substância 62B

Fórmula Molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$

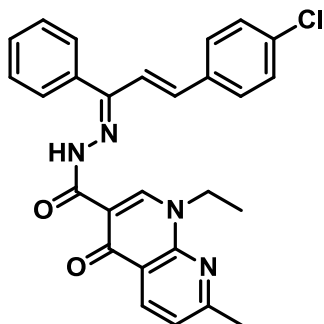
Massa molar: 466,53 g/mol

Característica: sólido amarelo escuro

Rendimento: 31%

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,50 (t, $J = 7,2$, $1''\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 2,67 (s, 3H, $7''\text{-CH}_3$), 3,83 (s, 3H, $4'\text{-OCH}_3$), 4,65 (q, $J = 7,2$, 2H, $1''\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 6,38 (d, $J = 16,3$, H- α), 6,87 (d, $J = 8,7$, H-3' e H-5'), 7,37 (d, $J = 8,7$, H-2' e H-6'), 7,38 (d, $J = 16,3$, H- β), 7,40 (d, $J = 7,7$, H-2 e H-6), 7,64 (dd, $J = 1,5$ e $7,7$, H-4), 7,68 (dd, $J = 1,5$ e $7,7$, H-3 e H-5), 12,6 (sl, 1H, -NH-). **RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (posição):** 15,3 ($1''\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 25,2

(7''-CH₃), 46,9 (1''-CH₂CH₃), 55,3 (4'-OCH₃), 112,3 (C-3''), 114,2 (C-3' e C-5'), 120,0 (C-9''), 121,0 (C-6''), 127,6 (C-α), 128,4 (C-2' e C-6'), 128,5 (C-3 e C-5), 129,3 (C-1'), 129,5 (C-2 e C-6), 129,4 (C-4), 132,7 (C-1), 136,7 (C-5''), 137,4 (C-β), 147,8 (C-7''), 148,4 (C-2''), 157,3 (-C=N), 160,0 (-C=O), 161,7 (C-4'), 163,2 (C-10''), 176,5 (C-4'').



Substância 63B

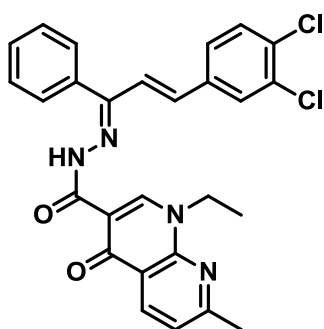
Fórmula Molecular: C₂₇H₂₃ClN₄O₂

Massa molar: 470,9 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 23%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,50 (t, J = 7,2, 3H, 1''-CH₂CH₃), 2,67 (s, 4,55 (q, J = 7,2, 2H, 1''-CH₂CH₃), 6,38 (d, J = 16,3, H-α), 7,22 (d, J = 8,2, H-6''), 7,31 (d, J = 8,6, H-3' e H-5'), 7,35 (d, J = 8,6, H-2' e H-6'), 7,40 (d, J = 8,0, H-3 e H-5), 7,46 (d, J = 16,3, H-β), 7,64–7,67 (m, H-4), 7,69 (d, J = 8,0, H-2 e H-6), 8,48 (d, J = 8,2, H-5''), 9,0 (s, H-2''), 12,7 (sl, 1H, -NH-). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 15,3 (1''-CH₂CH₃), 25,2 (7''-CH₃), 47,0 (1''-CH₂CH₃), 112,3 (C-3''), 128,2 (C-3' e C-5'), 128,3 (C-3 e C-5), 120,0 (C-9''), 121,1 (C-6''), 129,6 (C-2' e C-6'), 129,0 (C-2 e C-6), 129,8 (C-α), 130,3 (C-4'), 132,3 (C-1'), 134,2 (C-4), 135,0 (C-1), 136,1 (C-5''), 136,7 (C-β), 147,9 (C-7''), 148,4 (C-2''), 156,6 (-C=N), 161,9 (-C=O), 163,3 (C-10''), 176,5 (C-4'').



Substância 64B

Fórmula Molecular: C₂₇H₂₃Cl₂N₄O₂

Massa molar: 505,4 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 28%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J em Hz): 1,50 (t, J = 7,2, 3H, 1''-CH₂CH₃), 2,7 (s, 3H, 7''-CH₃), 4,55 (q, J = 7,2, 2H, 1''-CH₂CH₃), 6,32 (d, J = 16,3, H-α), 7,22 (d, J = 8,2, H-6''), 7,29 (d, J = 2,0 e 8,3, H-5'), 7,39 (d, J = 7,0, H-2 e H-6), 7,40 (d, J = 8,3, H-6'), 7,46 (d, J = 2,0, H-2'), 7,47 (d, J = 16,3, H-β), 7,64–7,66 (m, H-4), 7,68–7,71 (m, H-3 e H-5), 8,47 (d, J = 8,2, H-5''), 9,0 (s, H-2''), 12,7 (sl, 1H, -NH-). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (posição):** 15,3 (1''-CH₂CH₃), 25,2 (7''-CH₃), 47,0 (1''-CH₂CH₃), 112,1 (C-3''), 120,0 (C-9''),

121,1 (C-6''), 125,6 (C- α), 128,3 (C-3 e C-5), 129,0 (C-5'), 129,7 (C-2 e C-6), 129,9 (C-3' e C-4'), 130,7 (C-2'), 131,6 (C-6'), 132,1 (C-4), 132,9 (C-1'), 134,7 (C-5'), 136,6 (C-1), 136,7 (C-5''), 147,9 (C-7''), 148,4 (C-2''), 156,1 (-C=N-), 161,9 (-C=O), 163,3 (C-10''), 176,5 (C-4'').

5.8. Atividade Antimicobacteriana

Os ensaios biológicos foram realizados pela mestrande Débora Leite, sob supervisão do pesquisador Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan, nas dependências do Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unesp-Araraquara.

As substâncias das series I e II foram avaliadas *in vitro* contra a cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, utilizando a metodologia de diluição em caldo em microplaca de 96 poços acoplada à técnica de *Resazurin Microtiter Assay* (REMA), padronizado por Palomino e colaboradores (PALOMINO et al., 2002). A rifampicina, a isoniazida e o ácido nalidíxico foram utilizados como fármacos de referência.

Os híbridos moleculares da série I e II foram solubilizados em DMSO para obter soluções estoques de 10 mg/mL. Para determinação da Concentração Inibitória Mínima capaz de inibir o crescimento micobacteriano em 90% (CIM₉₀) foi depositado em uma microplaca de 96 poços o meio Middlebrook 7H9 enriquecido com OADC (Oleic Acid, Albumin, Dextrose and Catalase), com a seguinte distribuição: 150 μ L na coluna dos controles das substâncias analisadas, 200 μ L na coluna de hidratação, 100 μ L nos poços de controle positivo, 100 μ L nos poços controle negativo e 100 μ L nos demais orifícios da placa. Em seguida, foi realizada uma diluição seriada das substâncias analisadas até ser obtido intervalos de concentração de 25 a 0,09 μ g/mL. Para os fármacos de referência, as concentrações variaram de 1,0 a 0,004 a μ g/mL. Foram realizados controle de esterilização das substâncias e do meio.

A cepa de *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 foi cultivada em meio Middlebrook 7H9 OADC, a partir de um congelado armazenado à -80°C. A suspensão micobacteriana foi incubada em *shaker* a 37 °C e 120 rpm durante aproximadamente 7 dias, até atingir a escala 1,0 de Mac Farland. A concentração da suspensão micobacteriana foi ajustada para 10⁵ UFC/mL.

Em seguida 100 μ L da suspensão micobacteriana foi inoculada em cada um dos orifícios contendo as soluções dos fármacos de referências, das substâncias testadas e do controle positivo. A placa foi incubada por sete dias à 37 °C com 5,0% de CO₂. Após esses 7

dias, 30 μ L de resazurina a 0,01% diluída em água estéril foi adicionada por toda a placa, a qual foi reincubada por mais 24 horas. Após esse período, foi realizada a leitura da fluorescência no equipamento Cytation 3 (Biotek®). A CIM₉₀ foi definida como a menor concentração que impediu a mudança da coloração azul para rosa, a qual foi expressa em μ mol/L. As amostras foram analisadas em três eventos independentes.

6. BIBLIOGRAFIA

- ABDEL-AAL, M. T.; EL-SAYED, W.A.; EL-ASHRY, E.H. Synthesis and antiviral evaluation of some sugar arylglycinoylhydrazones and their oxadiazoline derivatives. **Arch. Pharm. Chem. Life Sci.**, v. 339, p. 656–63, 2006.
- AL-AMOOD, H. et al. Structure-antimicrobial activity relationship investigation of some butadiene and chalcone derivatives. **J. Lif. Scienc.**, v. 7, n. 7, p. 705–11, 2013.
- ANAND, N. et al. Synthesis and evaluation of small libraries of triazolylmethoxy chalcones, flavanones and 2-aminopyrimidines as inhibitors of mycobacterial FAS-II and PknG. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 20, p. 5120–63, 2012.
- ARBEX, M. A. et al. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Parte 1: First-line drugs. **J. Bras. Pneumol.**, v. 36, p. 626–40, 2010a.
- ARBEX, M. A. et al. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. **J. Bras. Pneumol.**, v. 36, p. 641–656, 2010b.
- BANO, S. et al. Synthesis of some novel chalcones, flavanones and flavones and evaluation of their anti-inflammatory activity. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 65, p. 51–59, 2013.
- BARREIRO, E. J. et al. A química medicinal de *N*-acilidrazonas: novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos. **Quim. Nova**, v. 25, n. 1, p. 129-48, 2002.
- BELLO, M. L. et al. Trimethoxy-chalcone derivatives inhibit growth of *Leishmania braziliensis*: Synthesis, biological evaluation, molecular modeling and structure–activity relationship (SAR). **Bioorg. Med. Chem.**, v. 19, p. 5046–52, 2011.
- CHIARADIA, L. D. et al. Synthesis, Biological Evaluation, And Molecular Modeling of Chalcone Derivatives As Potent Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* Protein Tyrosine Phosphatases (PtpA and PtpB). **J. Med. Chem.**, v. 55, p. 390–402, 2012.
- COCCO, M. T. et al. Synthesis and *in vitro* antitumoral activity of newhydrazinopyrimidine-5-carbonitrile derivatives. **Bioorg. Med. Chem.**, v.14, 366–72, 2005.
- DIMMOCK, J. R.; VASHISHTHA, S.C.; STABLES, J.P. Anticonvulsant properties of various acetylhydrazones, oxamoylhydrazones and semicarbazones derived from aromatic and unsaturated carbonyl compounds. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 35, 241–48, 2000.
- DOAN, T. N.; TRAN, D.T. Synthesis, Antioxidant and Antimicrobial Activities of a Novel Series of Chalcones, Pyrazolic Chalcones, and Allylic Chalcones. **Pharmacol. & Pharm.**, v. 2, p. 282–8, 2011.
- DUCATI, R. G. et al. The resumption of consumption: a review on tuberculosis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 7, 2006.
- DUTRA, L. A. et al. Antitubercular drug discovery: the molecular modification as promise tool. **Int. Res. J. Pharm. Pharmacol.**, v. 2, p. 1–9, 2012.

EVANGELOPOULOS D., MCHUGG, T. D. Improving the Tuberculosis Drug Development Pipeline. **Chem. Biol. Drug. Des.**, v. 86, p. 951–60, 2015.

FERNANDES, J. P. S et al. Estudo das Relações entre Estrutura e Atividade de Parabenos: Uma Aula Prática. **Quim. Nova**, v. 36, p. 890–93, p. 2013.

FERNANDES, G. F. S; CHIN, C. M; SANTOS, J. K. Potenciais alvos moleculares para o desenvolvimento de novos fármacos antituberculose. **Quim. Nova**. v. XY, p. 1–14, 2017.

FRIIS-MOLLER, A. et al. *In Vitro* Antimycobacterial and Antilegionella Activity of Licochalcone A from Chinese Licorice Roots. **Planta Med.**, v. 68, p. 416–19, 2002

GAURAV, G.; SUVARNA, G. F. K. Synthesis and evaluation of new quinazalone derivatives of nalidixic acid as potential antibacterial and antifungal agents. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 41, p. 256–62, 2006.

GOND, D. S et al. *In silico* screening of chalcone derivatives as potential inhibitors of dihydrofolate reductase: Assessment using molecular docking, paired potential and molecular hydrophobic potential studies. **Drug Invention Today**, v. 5, p. 182–191, 2013.

GUIMARÃES D. O.; MOMESSO L. S.; PUPO M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 667–79, 2010.

HANS, R. H et al. Synthesis, antimalarial and antitubercular activity of acetylenic chalcones. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 20, p. 942–4, 2010.

HARMASTUTI, N. et al. Synthesis and cytotoxic activity of chalcone derivatives on human breast cancer cell lines. **Indo. J. Chem.**, v. 12, n. 3, p. 261–67, 2012.

KUETE, V. et al. Evaluation of flavonoids from *Dorstenia barteri* for their antimycobacterial, antigonorrheal and anti-reverse transcriptase activities. **Acta Trop.**, v. 116, p. 100–4, 2010.

KÜÇÜKGÜZEL, S. G., et al. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Ethyl 2-Arylhydrazono-3-oxobutyrate. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 34, p. 153–60, 1999.

LIARAS, K. et al. Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 19, p. 3135–40, 2011.

LIN, Y. M. et al. Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 10, p. 2795–2802, 2002.

LÓPES, S. N., et al. *In Vitro* Antifungal Evaluation and Structure–Activity Relationships of a New Series of Chalcone Derivatives and Synthetic Analogues, with Inhibitory Properties Against Polymers of the Fungal Cell Wall. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 9, p. 1999–2013, 2001.

LUNARDI, F. et al. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 47, n. 4, p. 1449–51, 2003.

MAI, C. W et al. Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating substituents: Anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells, structure e activity relationship analysis and regulation of apoptotic proteins. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 77, p. 378–87, 2014.

MACAEV, F. et al. Chalcone scaffold based antimycobacterial agents. **Med. Chem.**, v. 4, p. 487–93, 2014.

MANNA, K.; AGRAWAL, Y. K. Design, synthesis, and antitubercular evaluation of novel series of 3-benzofuran-5-aryl-1-pyrazolyl-pyridylmethanone and 3-benzofuran-5-aryl-1-pyrazolylcarbonyl-4-oxo-naphthyridin analogs. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 45, p. 3831–39, 2010.

MARRAPU, V. K. et al. Novel aryloxy azolyl chalcones with potent activity against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 46, p. 4302–10, 2011.

MASCARELLO, A. et al. Inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: Kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 18, p. 3783–89, 2010.

MURTHY, Y. L. N. et al. Synthesis, structure activity relationship and mode of action of 3-substituted phenyl-1-(2,2,8,8-tetramethyl-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pyrano[2,3-f]chromen-6-yl)-propenones as novel anticancer agents in human leukaemia HL-60 cells. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 62, p. 545–55, 2013.

PALOMINO J. C., et al. Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 46, n. 8, p. 2720–22, 2002.

PAVAN, F. R. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 45, p. 1898–905, 2010.

PERRIN, C. L; CHANG, K.L. The Complete Mechanism of an Aldol Condensation. **J. Org. Chem.** v. 81, p. 5631–35, 2016.

SHAHARYAR, M. et al. Synthesis and *in vitro* antimycobacterial activity of *N*¹-nicotinoyl-3-(4'-hydroxy-3'-methyl phenyl)-5-[(sub)phenyl]-2-pyrazolines. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 16, p. 3947–949, 2006.

SHARMA, H. et al. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors. **Bioorg. & Med. Chem.**, v. 19, p. 2030–45, 2011.

SINGH, P.; ANAND, A.; KUMAR, V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 85, p.758–77, 2014.

SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry**. 6^a ed. Wiley: Hoboken, NJ, 2007.

SIVAKUMAR, P.M. et al. Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 17, p. 1695–1700, 2007.

SRIRAM, D.; YOGEEESWARI, P.; MADHU, K. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* antimycobacterial activity of isonicotinoyl hydrazones. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 15, p. 4502–5, 2005.

TERZIOGLU, N.; GÜRSOY, A. Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b]-[1,3,4] thiadiazole-5-carbohydrazide. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 38, p. 781–86, 2003.

TODESCHINI, A. R et al. Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 33, p. 189–99, 1998.

TOPLISS, J. G. A manual method for applying the Hansch approach to drug design. **J. Med. Chem.**, v. 20, p. 463–69, 1977.

VAVRÍKOVÁ E., et al. New fluorine-containing hydrazones active against MDR-tuberculosis. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 46, p. 4937–45, 2011.

VELEZHEVA, V. et al. Synthesis and antituberculosis activity of indole–pyridine derived hydrazides, hydrazide–hydrazones, and thiosemicarbazones. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 26, p. 978–85, 2016.

VENTURA, T. L. B., et al. Antimycobacterial and anti-inflammatory activities of substituted chalcones focusing on an anti-Tuberculosis dual treatment approach. **Molecules**, v. 20, p. 8072–93, 2015.

VICINI, P. et al. Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides:synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 37, p. 553–64, 2002.

VIEGAS-JÚNIOR, C. et al. Molecular Hybridization: A useful tool in the design of new drug prototypes. **Curr. Med. Chem.**, v. 14, p. 1829–52, 2007.

WALCOURT, A, et al. Novel arylhydrazone and thiosemicarbazone iron chelators with anti-malarial activity against chloroquine-resistant and -sensitive parasites. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, v. 36, 401–07, 2004.

WHO. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva: 2016. Disponível em: < http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/> Acesso em: 10 mai 2017.

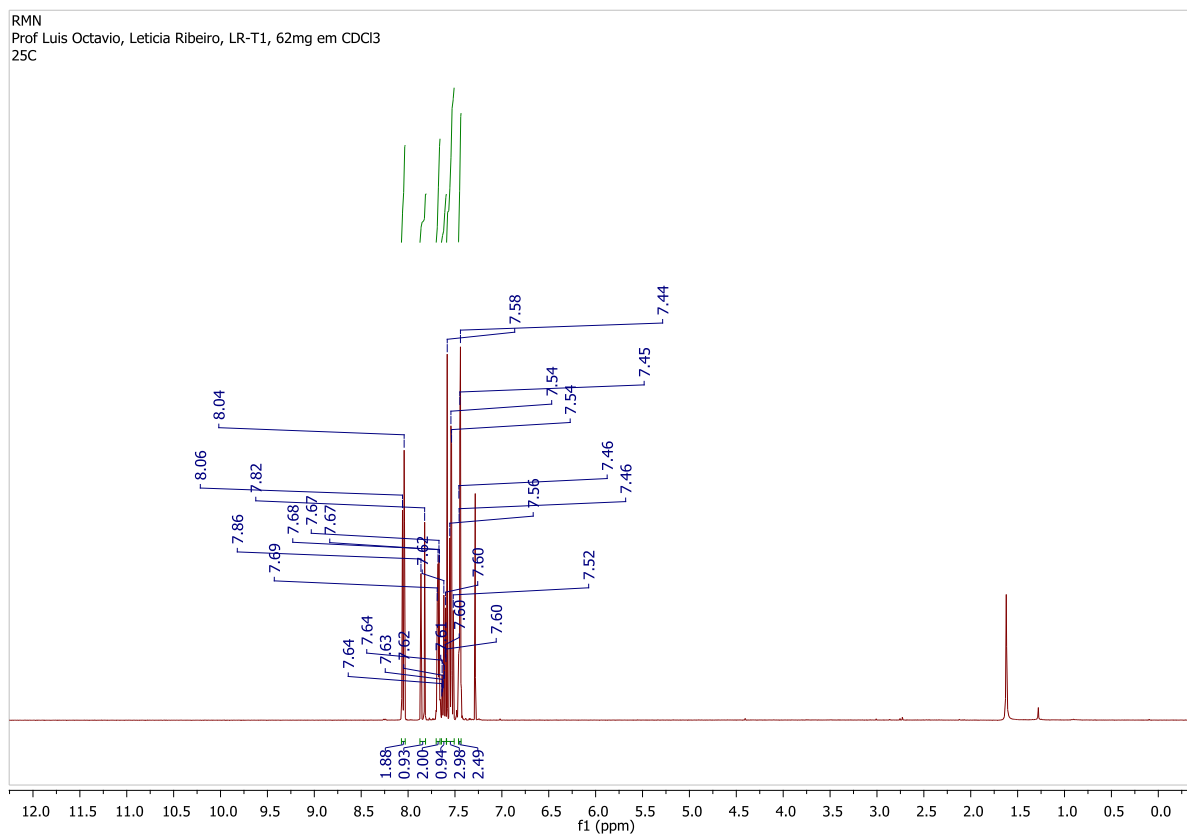
YADAV, D. K. et al. QSAR and docking studies on chalcone derivatives for antitubercular activity against *M. tuberculosis* H37Rv. **J. Chemometrics**, v. 28, p. 499–507, 2014.

YADAV, N. et al. Antimalarial Activity of Newly Synthesized Chalcone Derivatives *In Vitro*. **Chem. Biol. Drug Des.**, v. 80, p. 340–7, 2012.

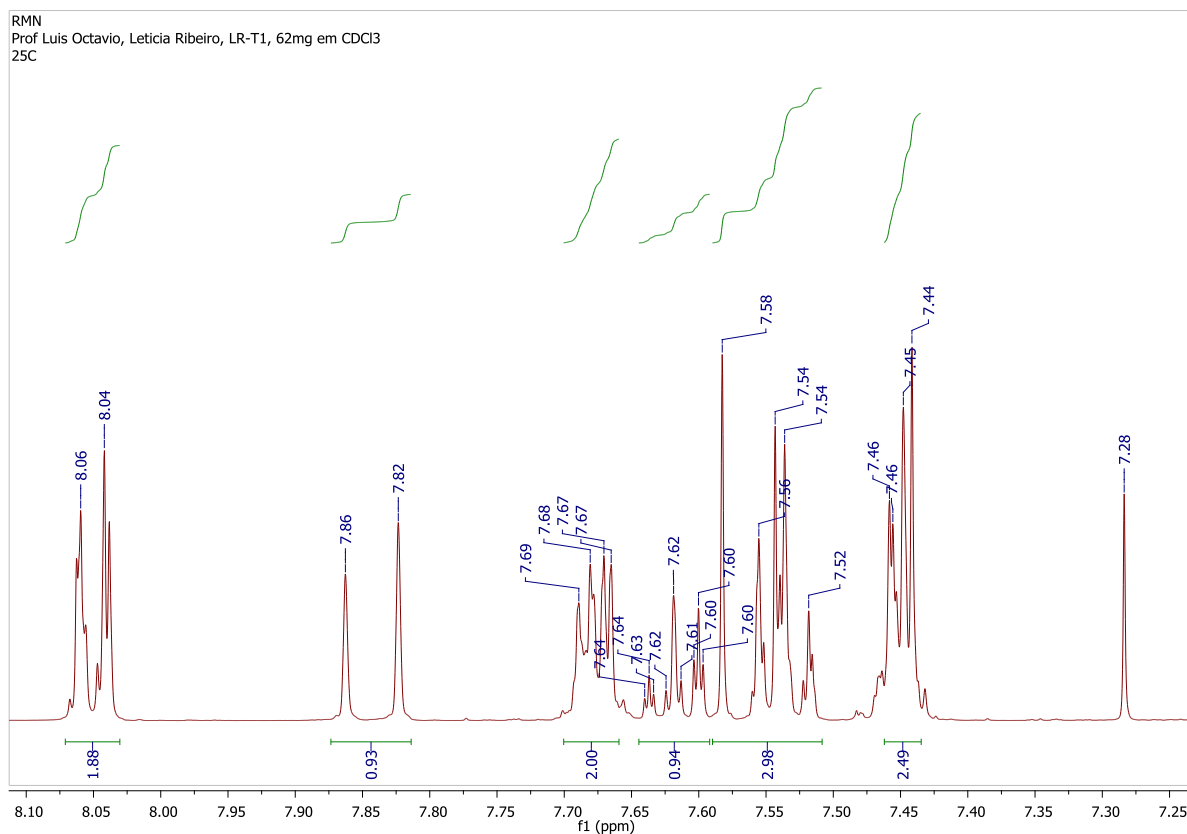
ZACCHINO, S., et al. Antifungal Activity and Studies on Mode of Action of Novel Xanthoxylane-Derived Chalcones. **Archiv Pharmazie, Chem. Life Scienc.**, 338, 87–95, 2005.

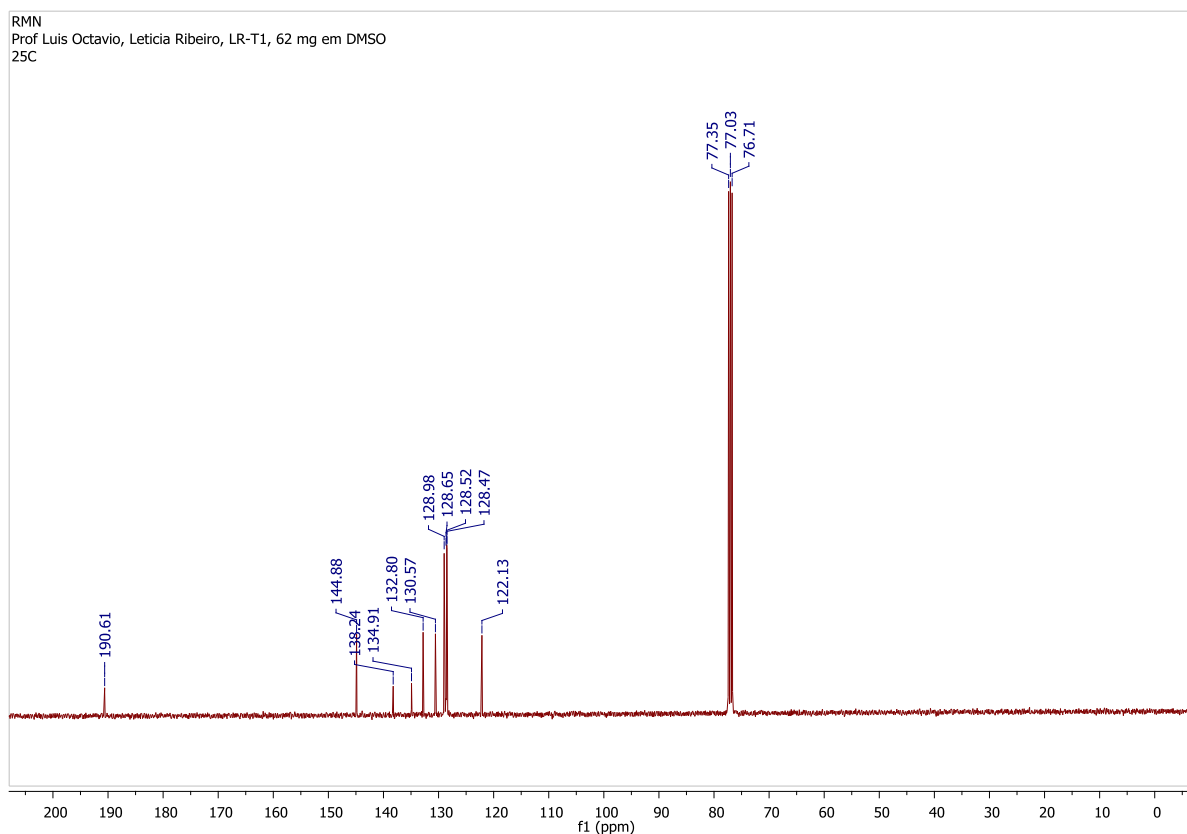
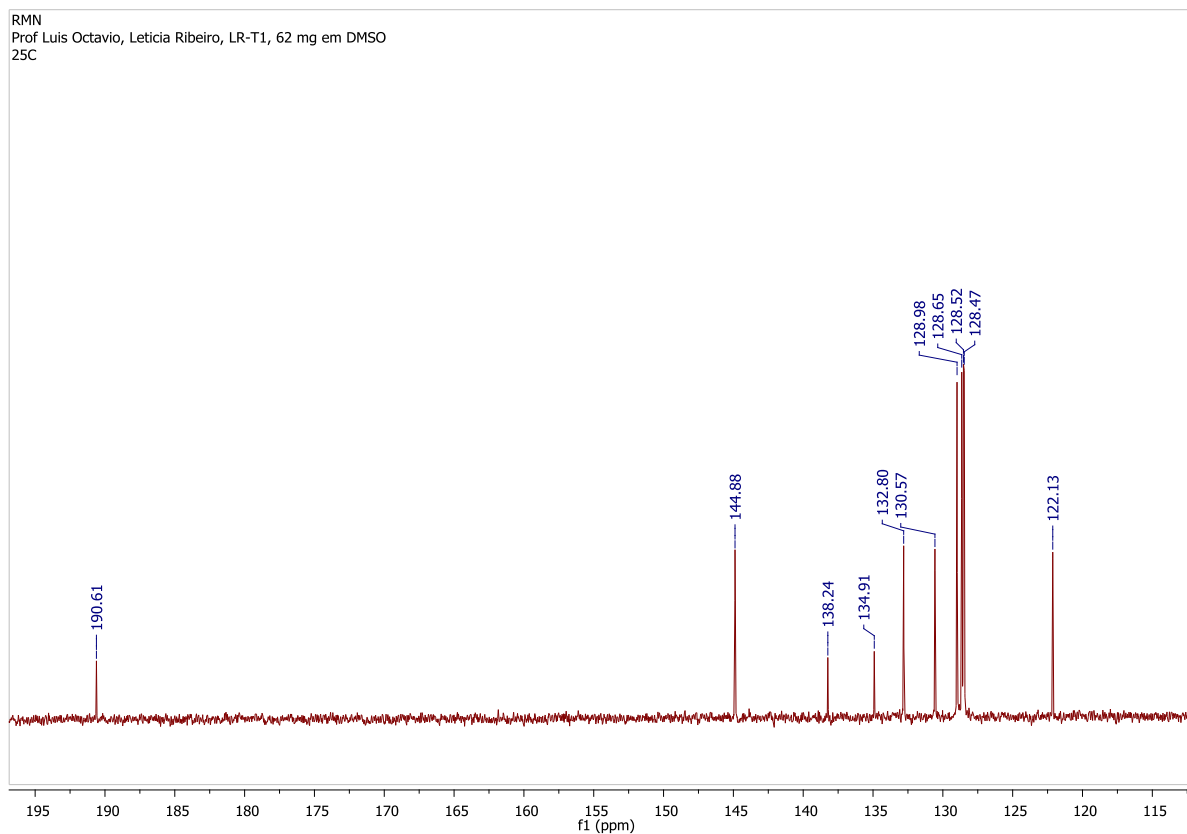
ANEXOS

Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **22** (CDCl_3 ; 400 MHz)

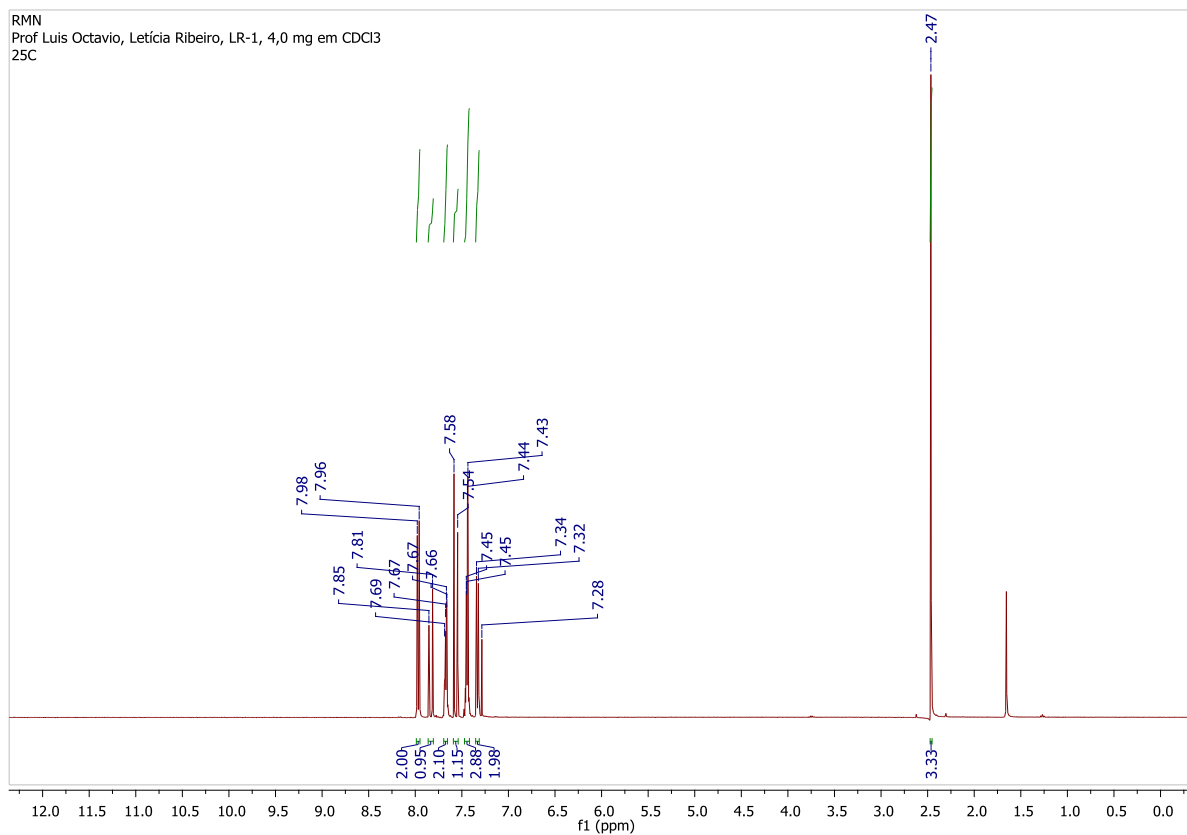


Anexo 2. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **22** (CDCl_3 ; 400 MHz)

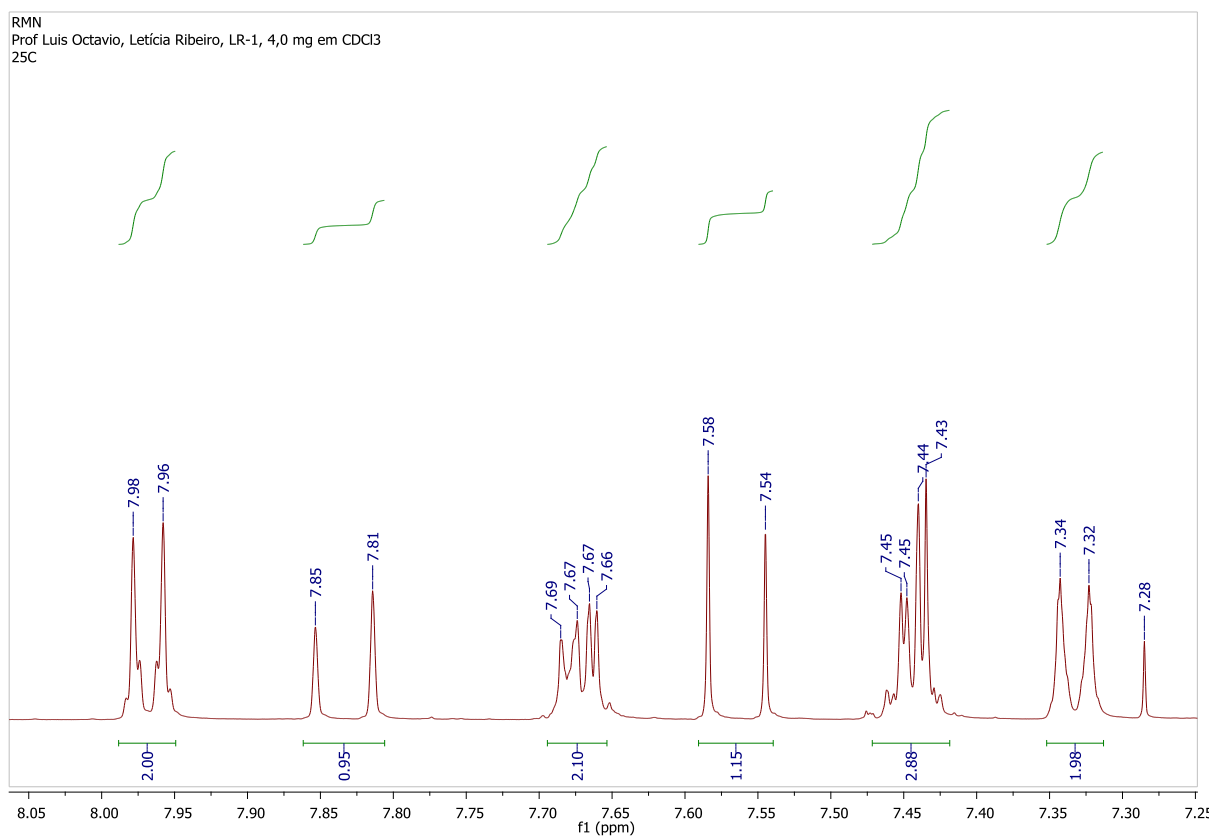


Anexo 3. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **22** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 4.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **22** (CDCl_3 ; 100 MHz)

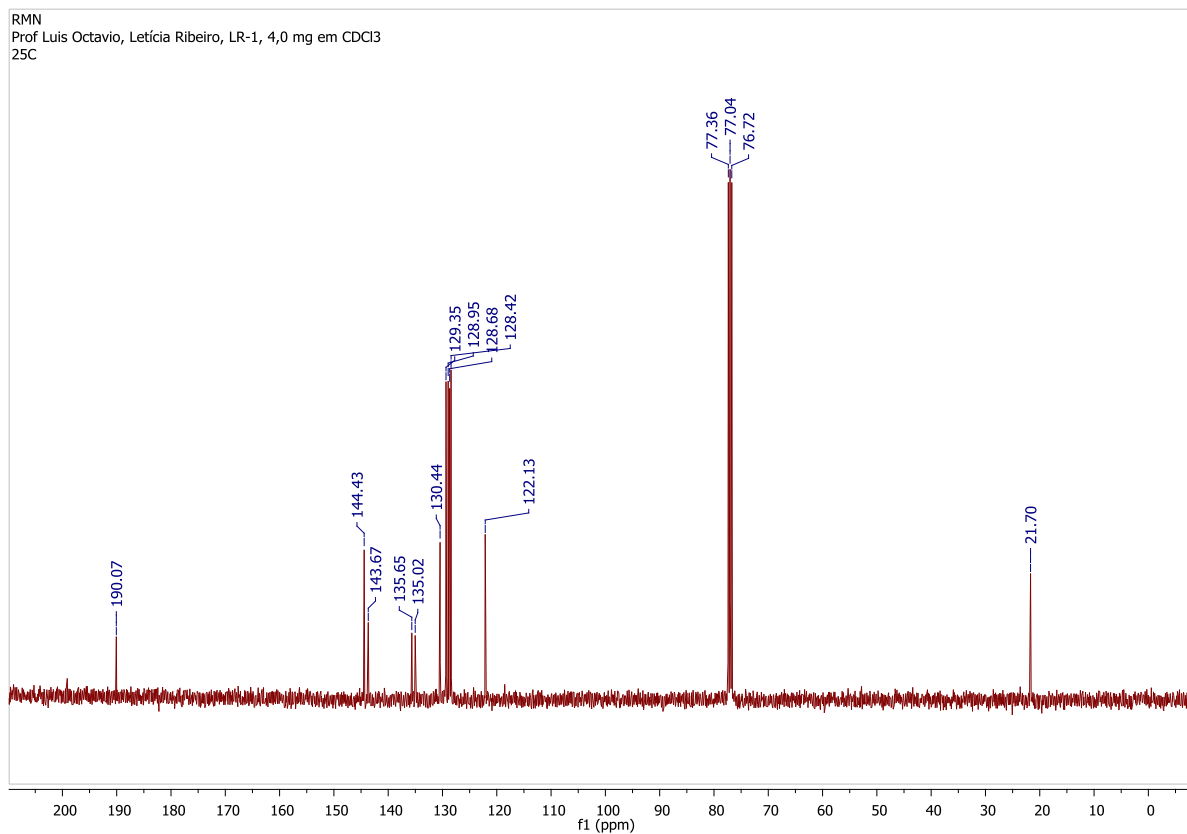
Anexo 5. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **23** (CDCl_3 ; 400 MHz)



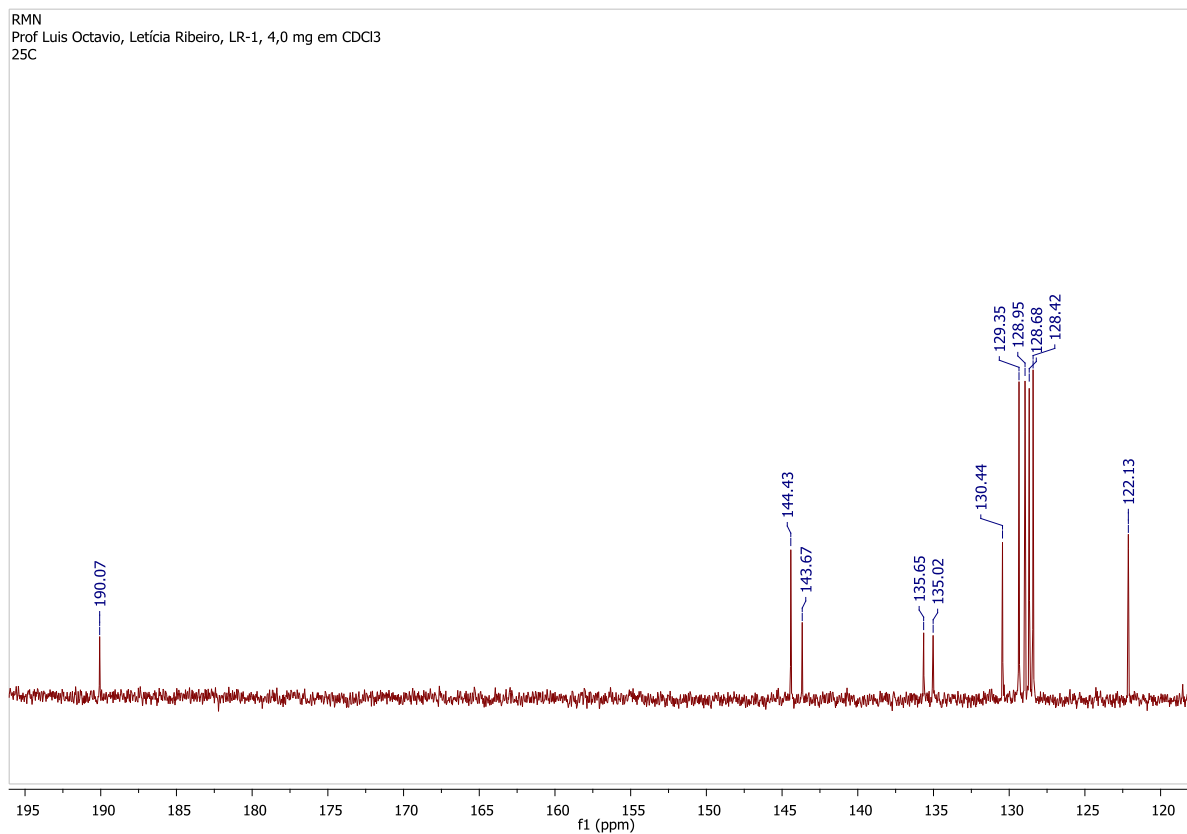
Anexo 6. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **23** (CDCl_3 ; 400 MHz)



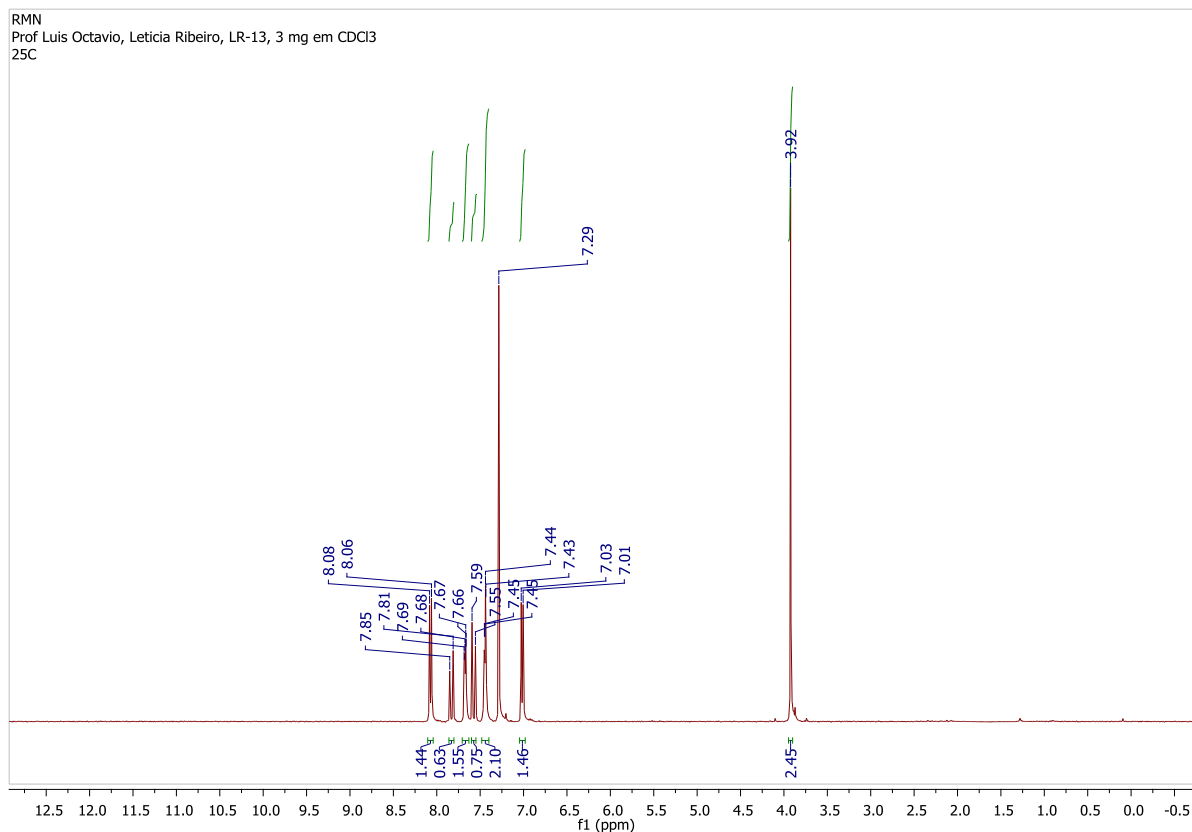
Anexo 7. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **23** (CDCl_3 ; 100 MHz)



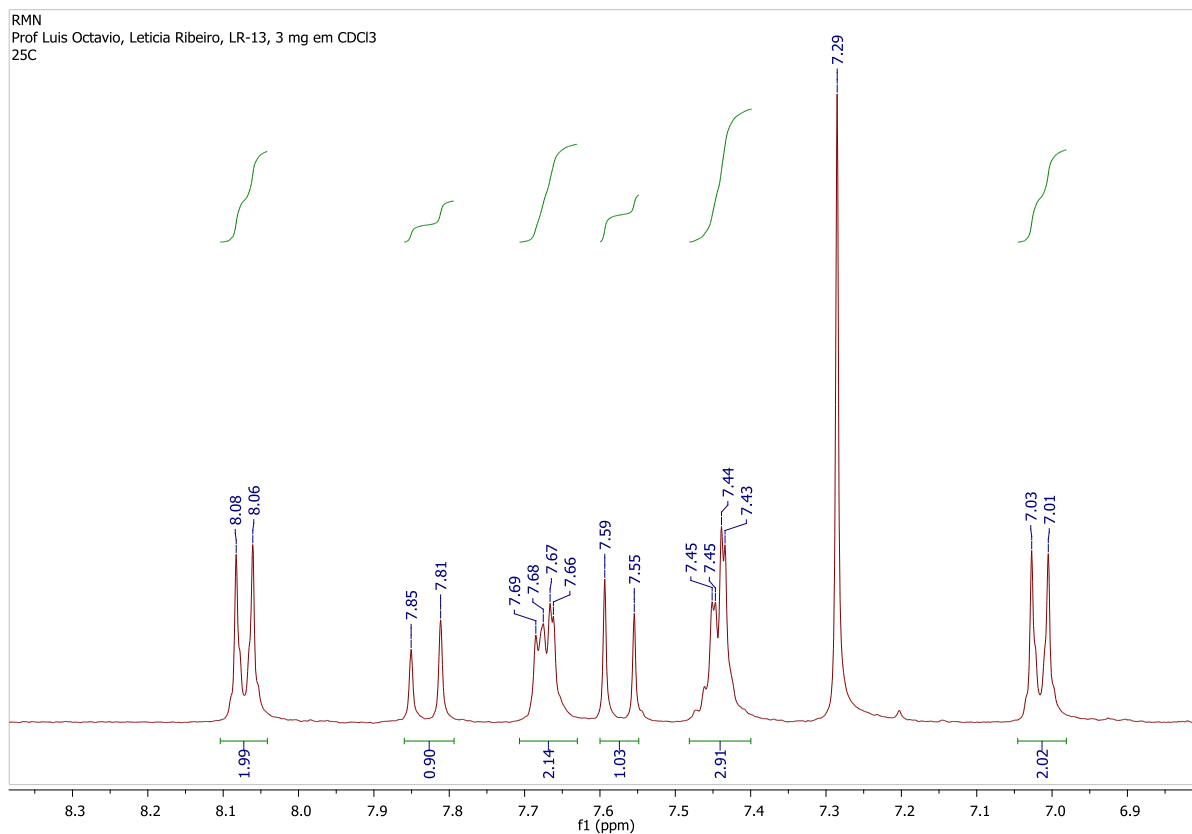
Anexo 8. Ampliação do espectro de RMN ^{13}C da chalcona **23** (CDCl_3 ; 100 MHz)

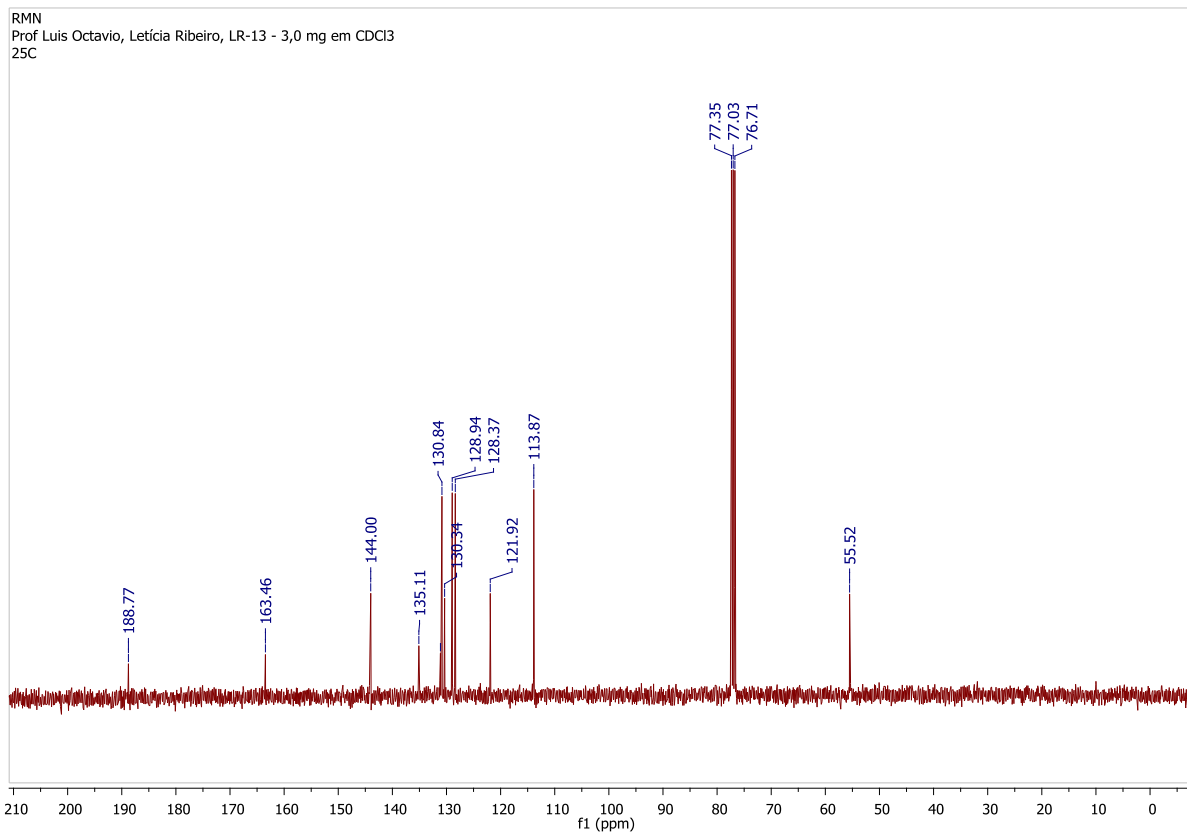
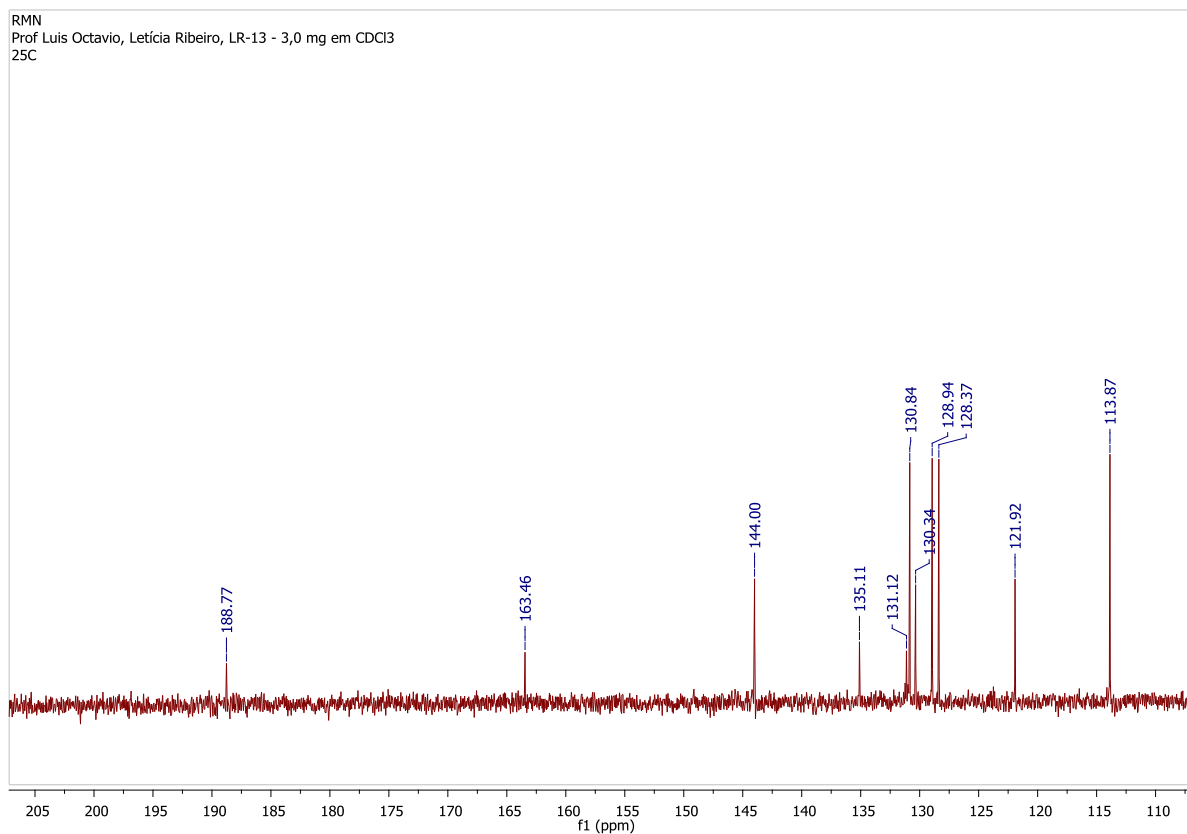


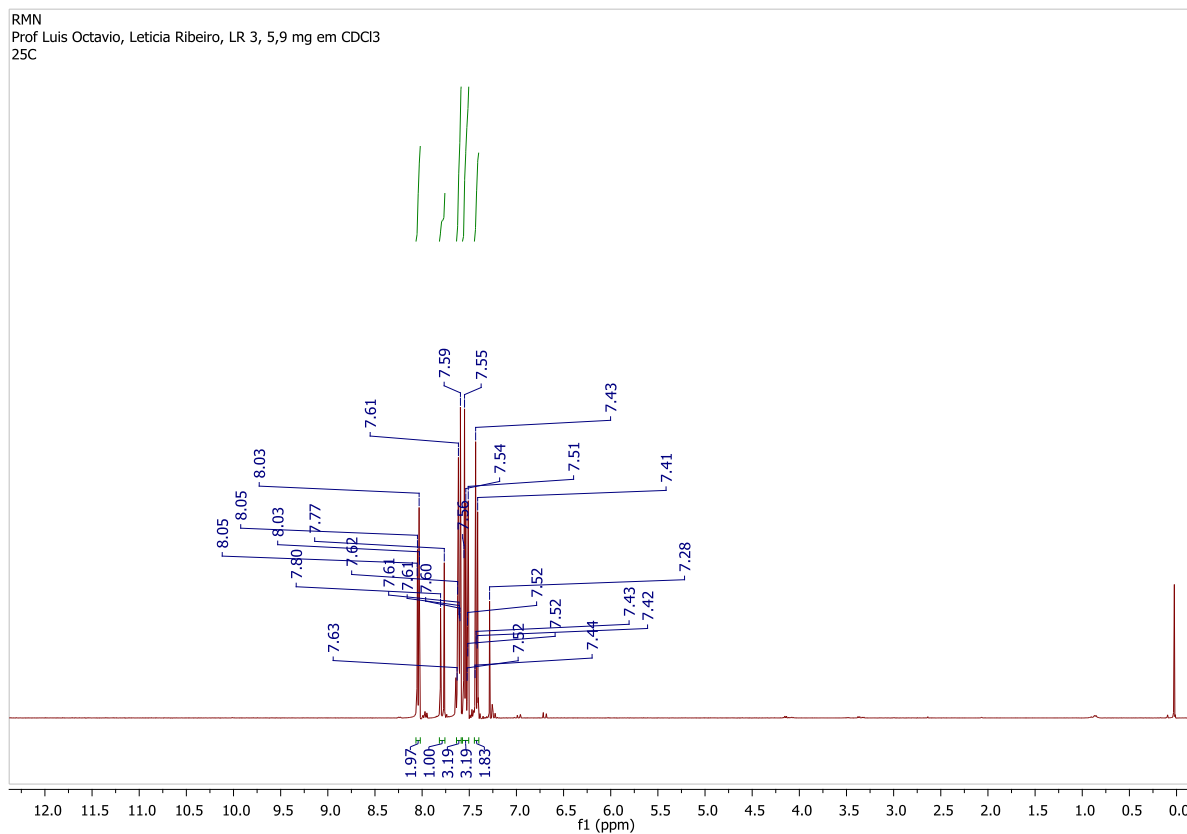
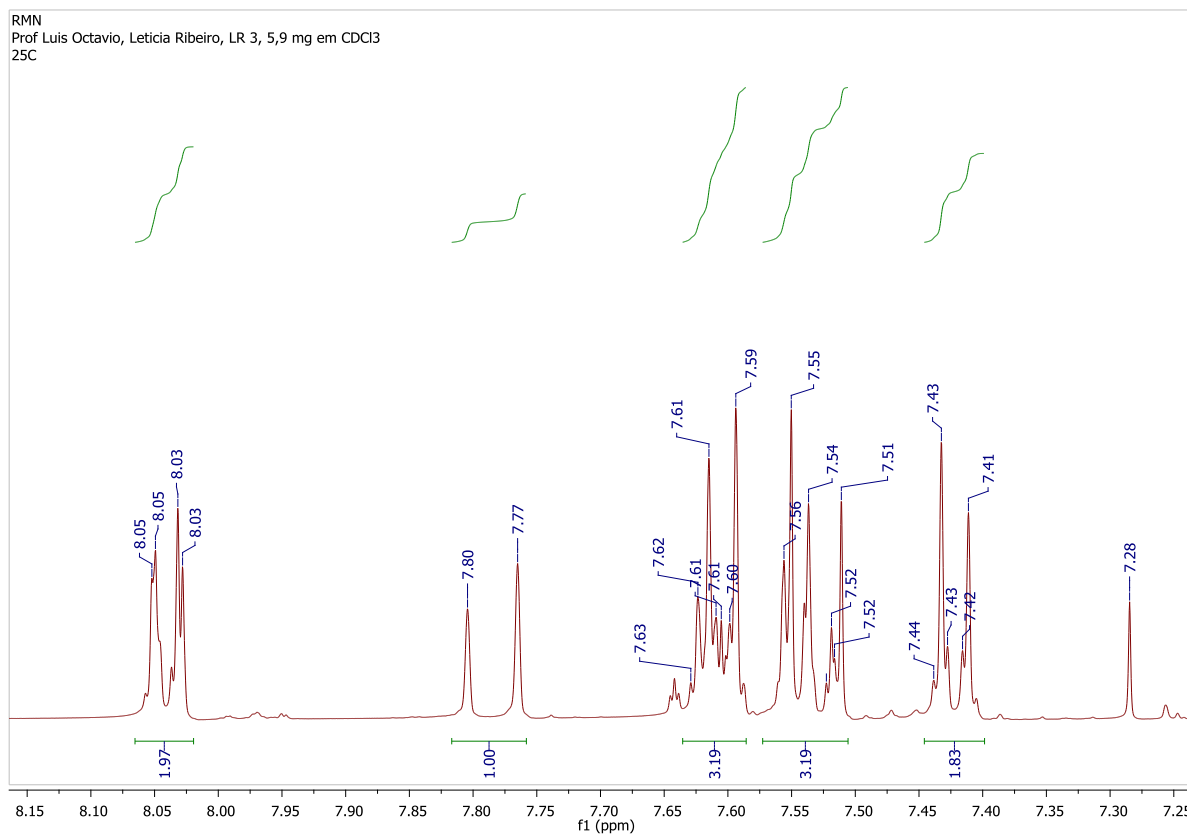
Anexo 9. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **24** (CDCl_3 ; 400 MHz)

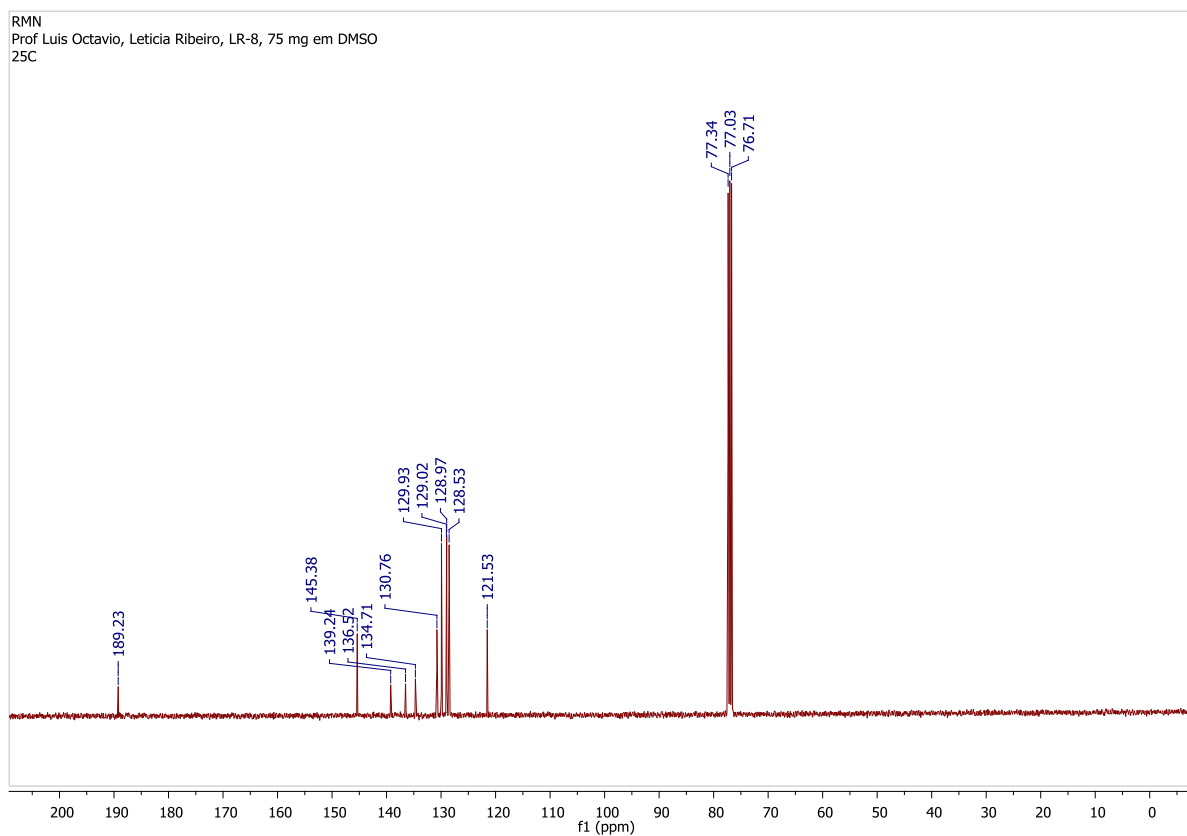
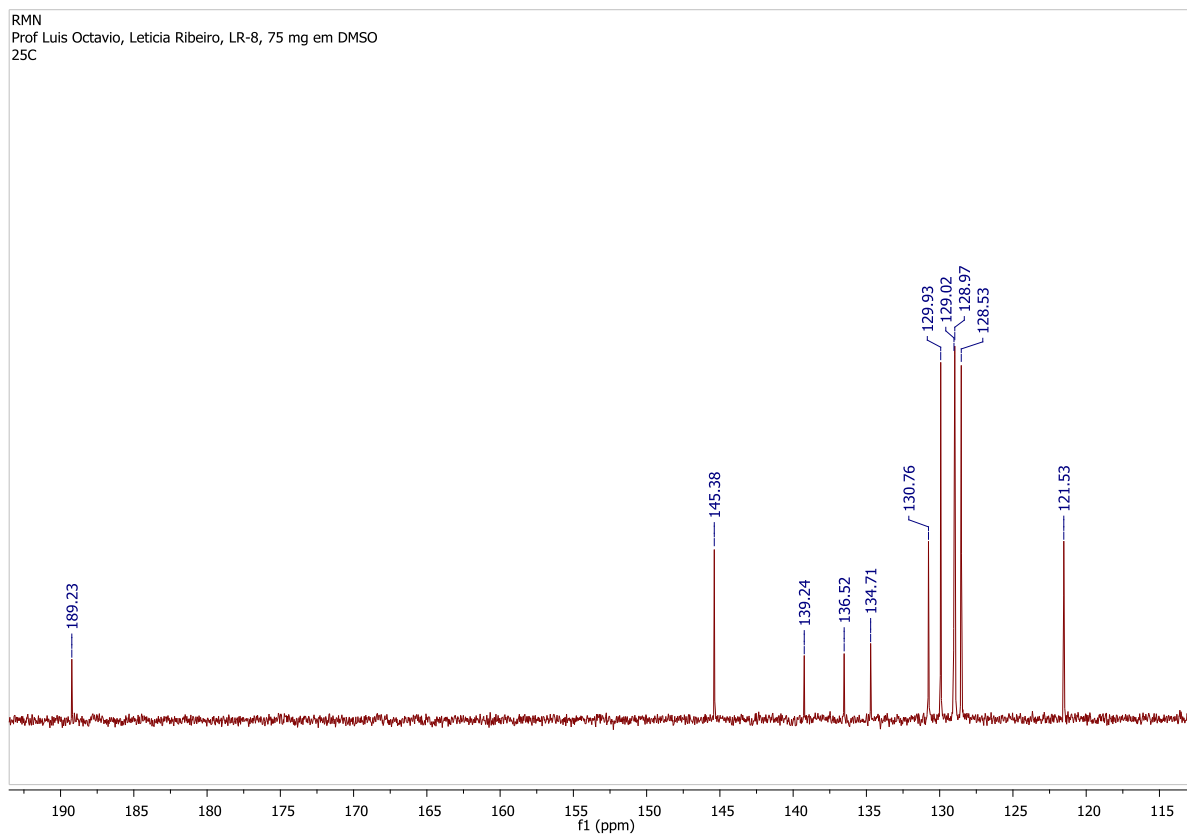


Anexo 10. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **24** (CDCl_3 ; 400 MHz)

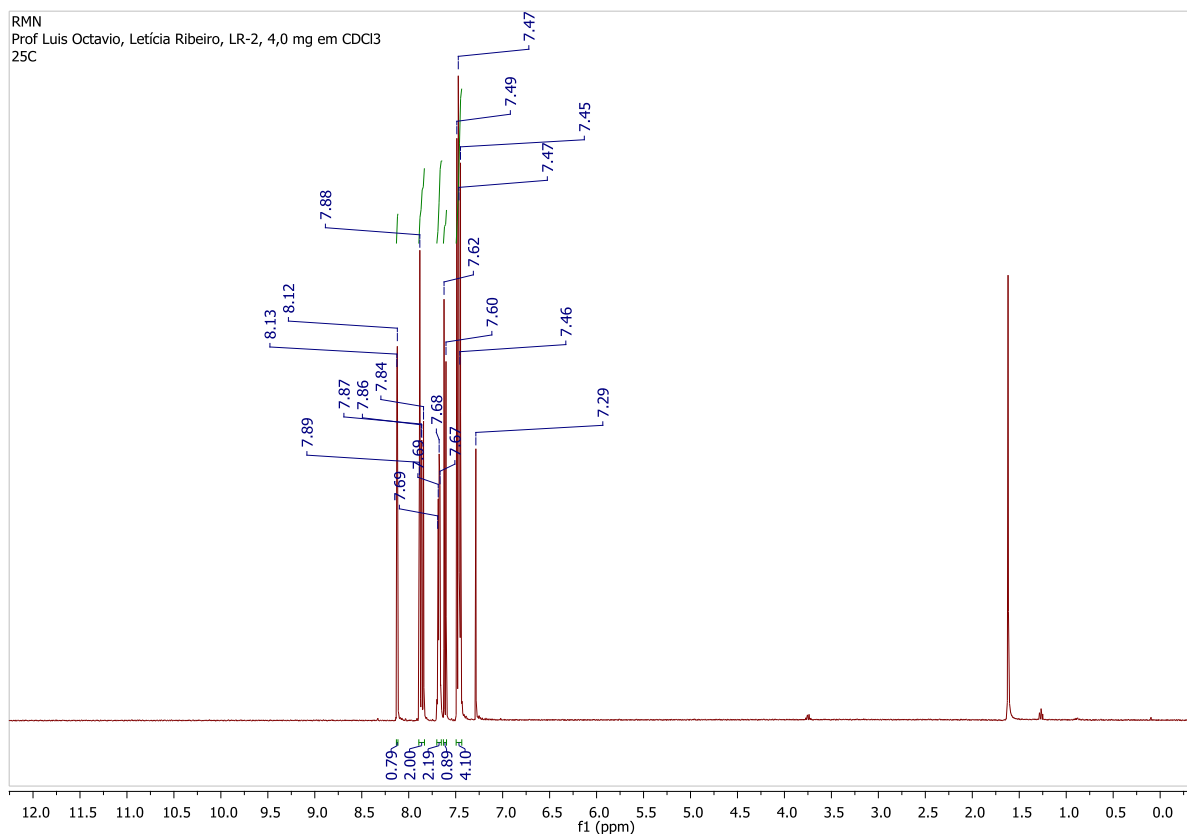


Anexo 11. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **24** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 12.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **24** (CDCl_3 ; 100 MHz)

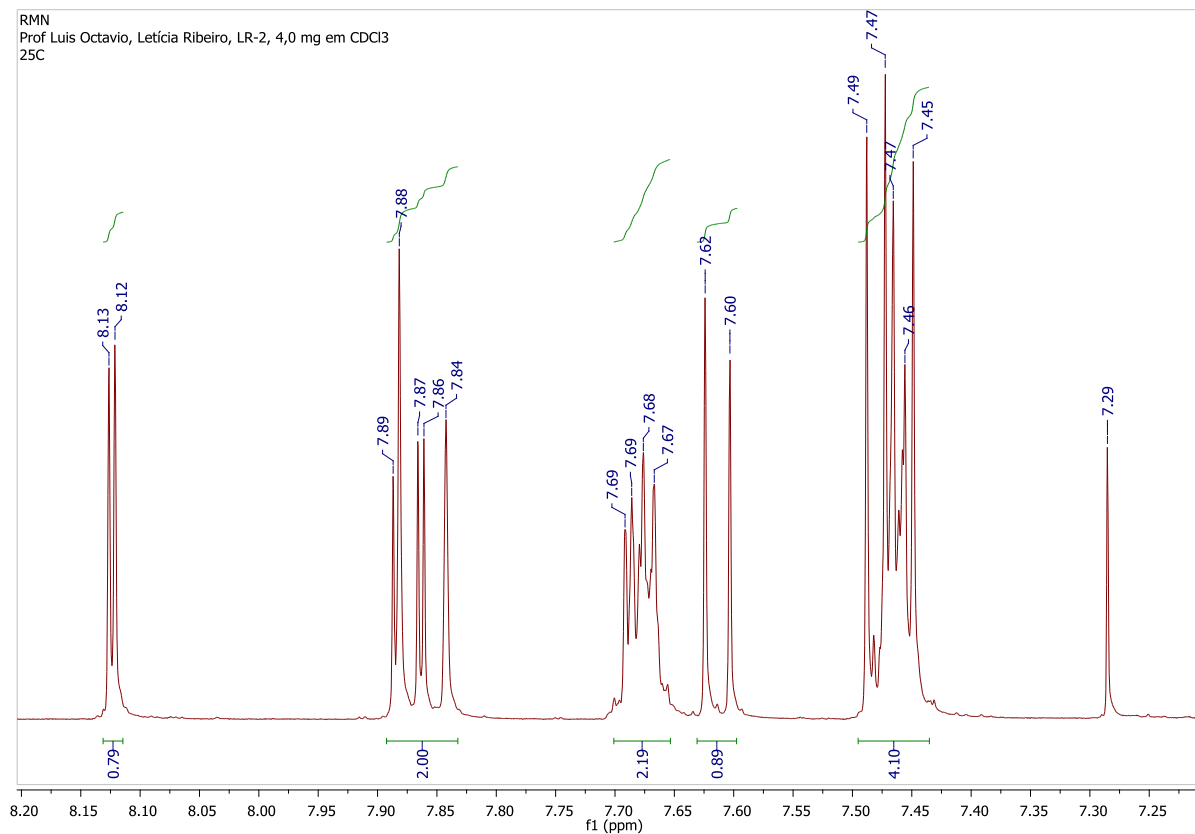
Anexo 13. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **25** (CDCl_3 ; 400 MHz)**Anexo 14.** Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **25** (CDCl_3 ; 400 MHz)

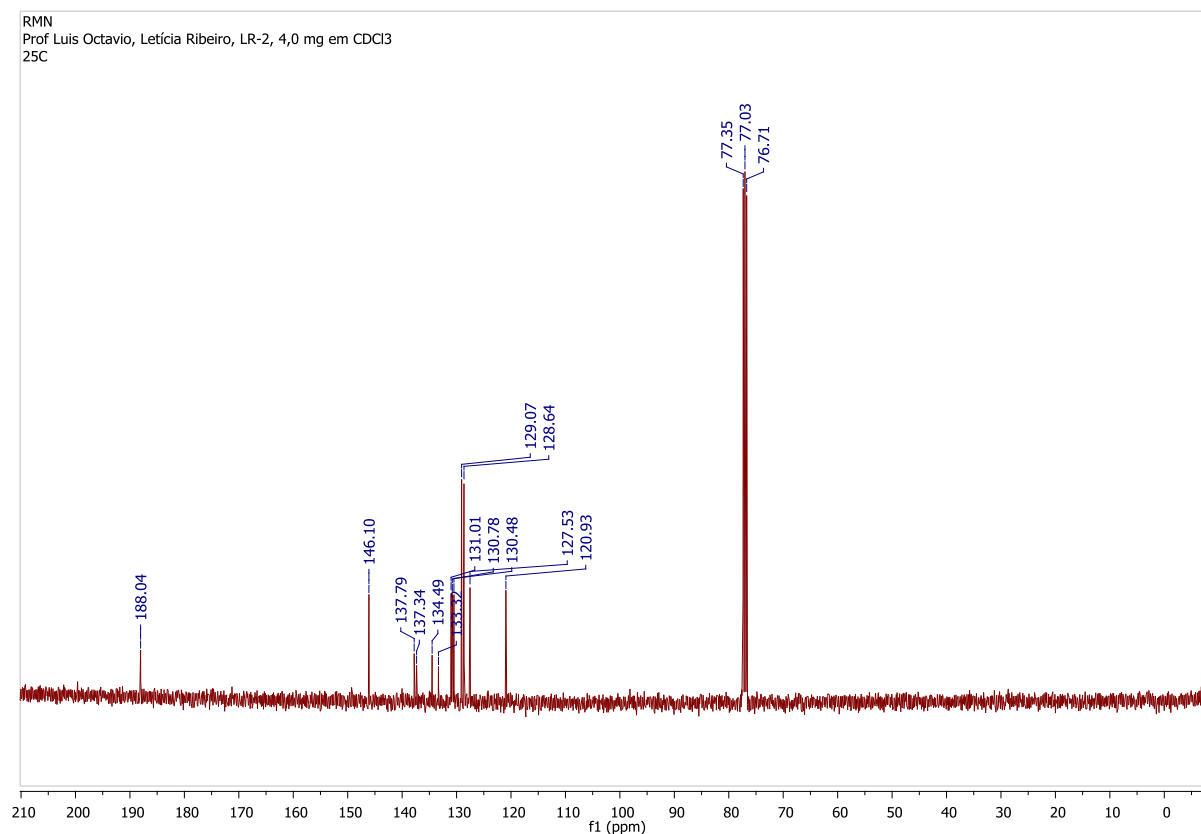
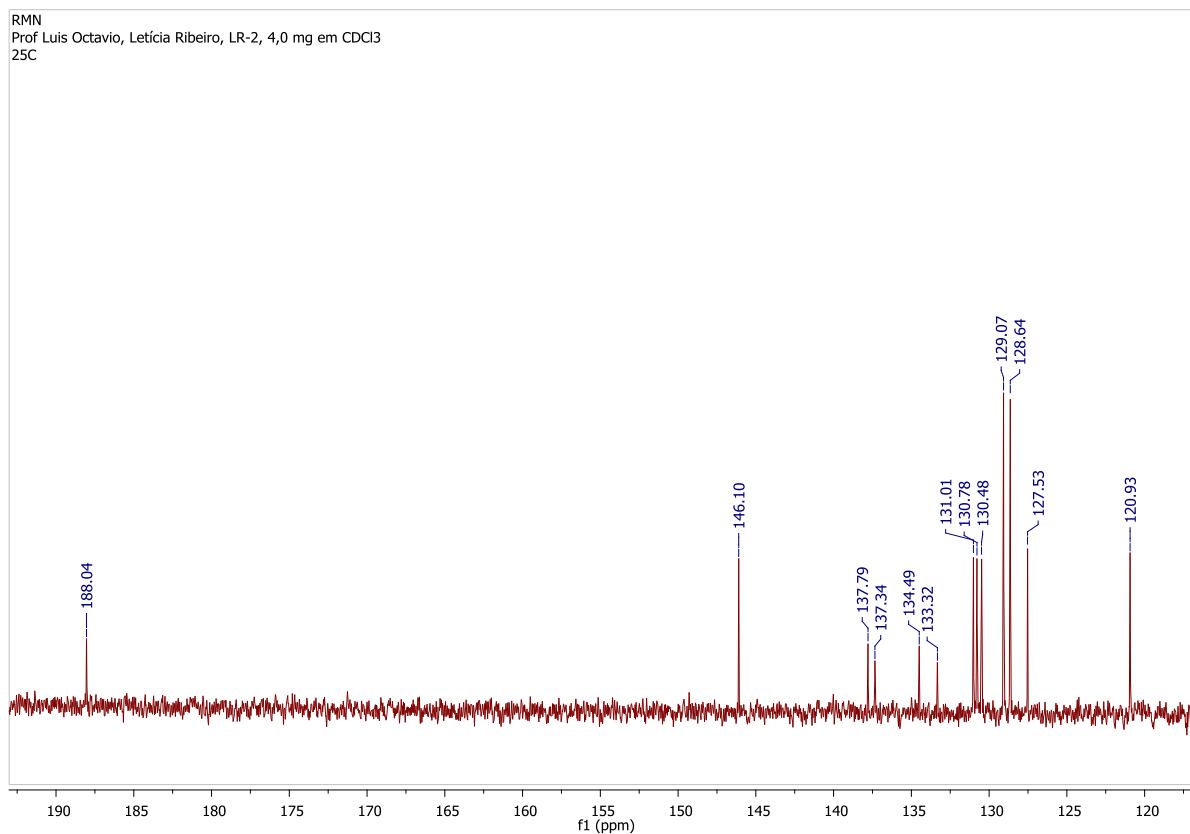
Anexo 15. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **25** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 16.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **25** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 17. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **26** (CDCl_3 ; 400 MHz)

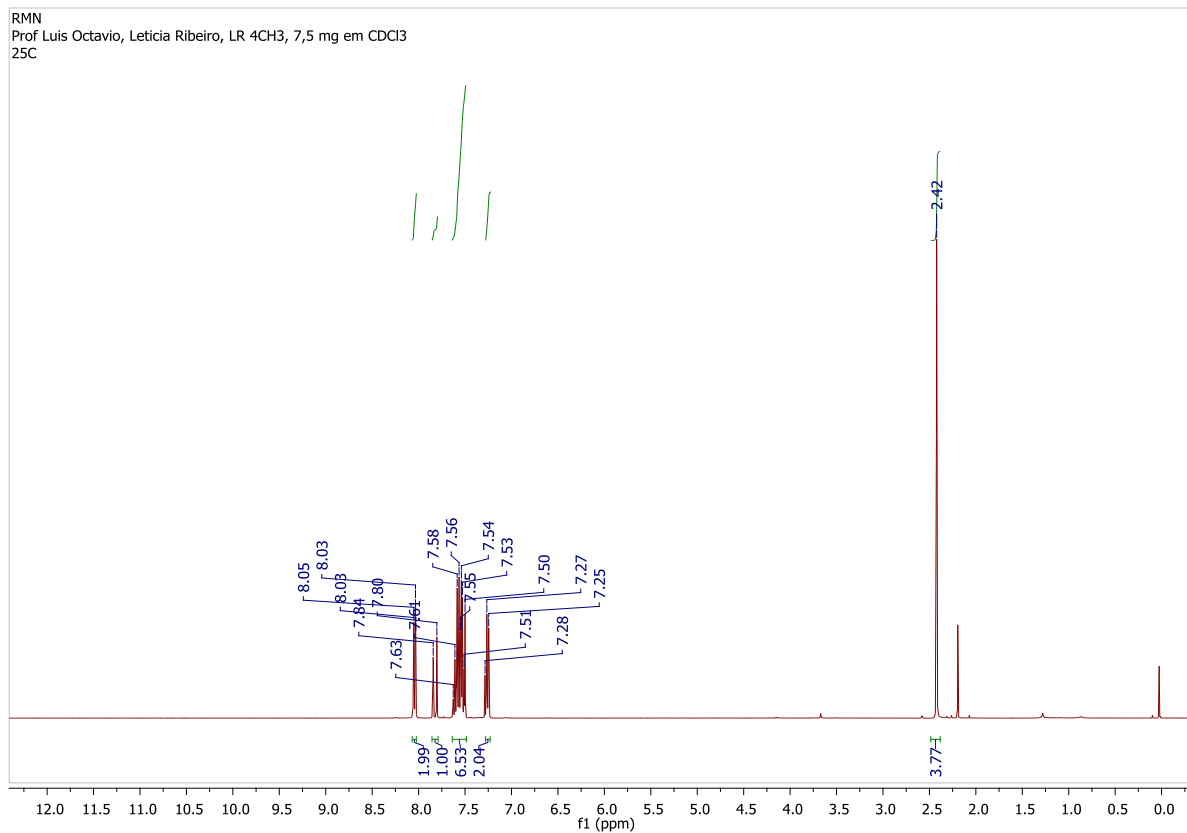


Anexo 18. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **26** (CDCl_3 ; 400 MHz)

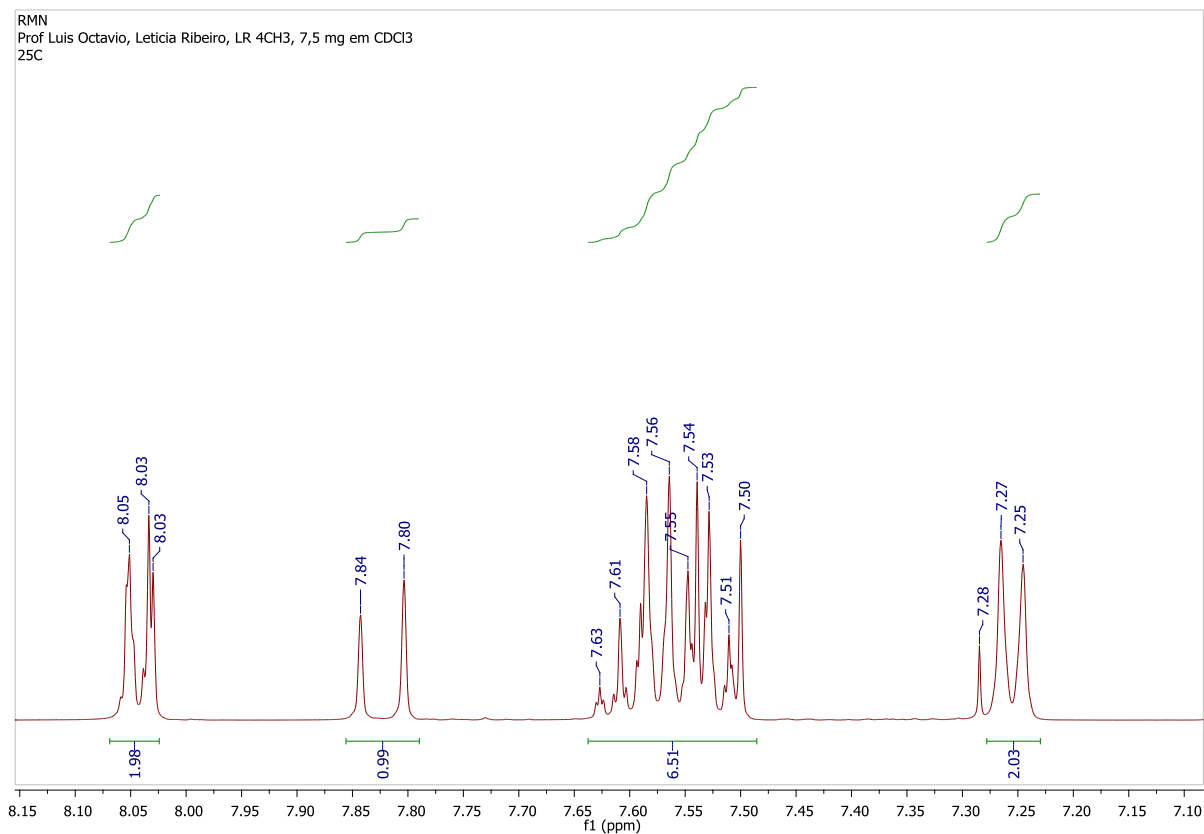


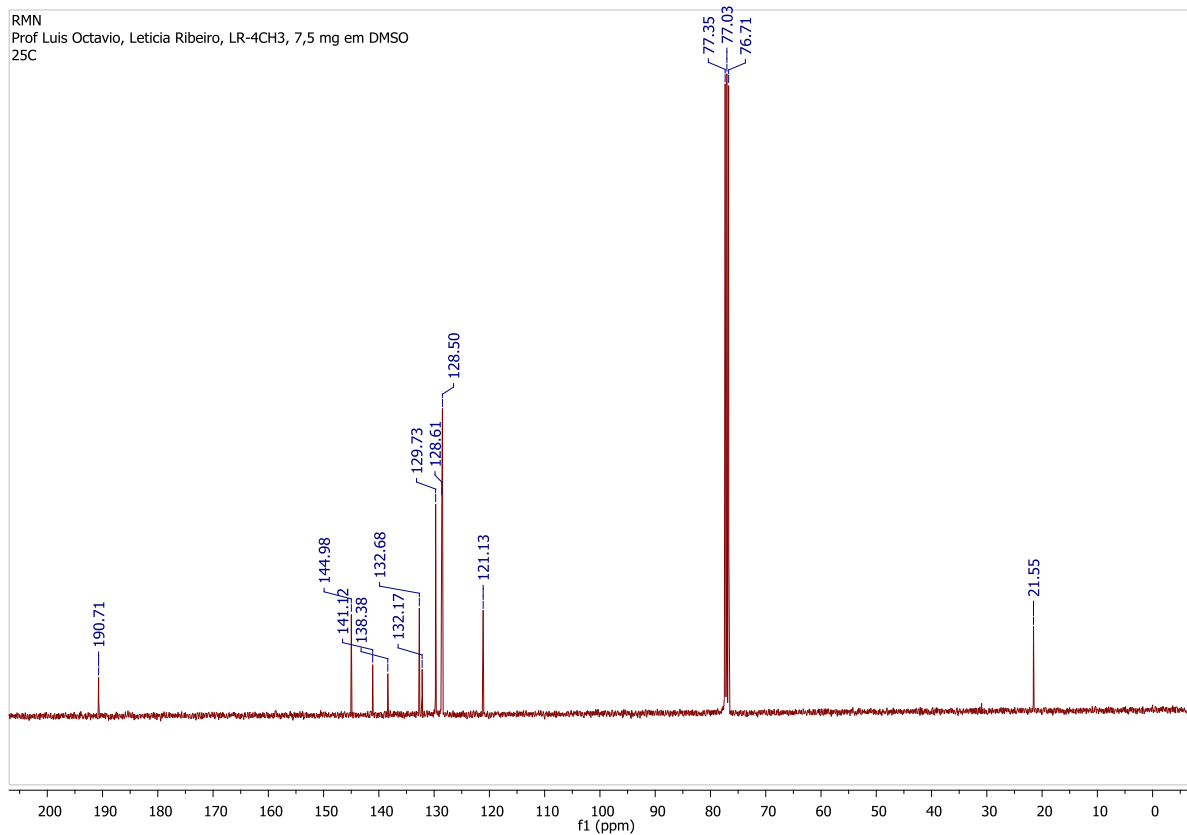
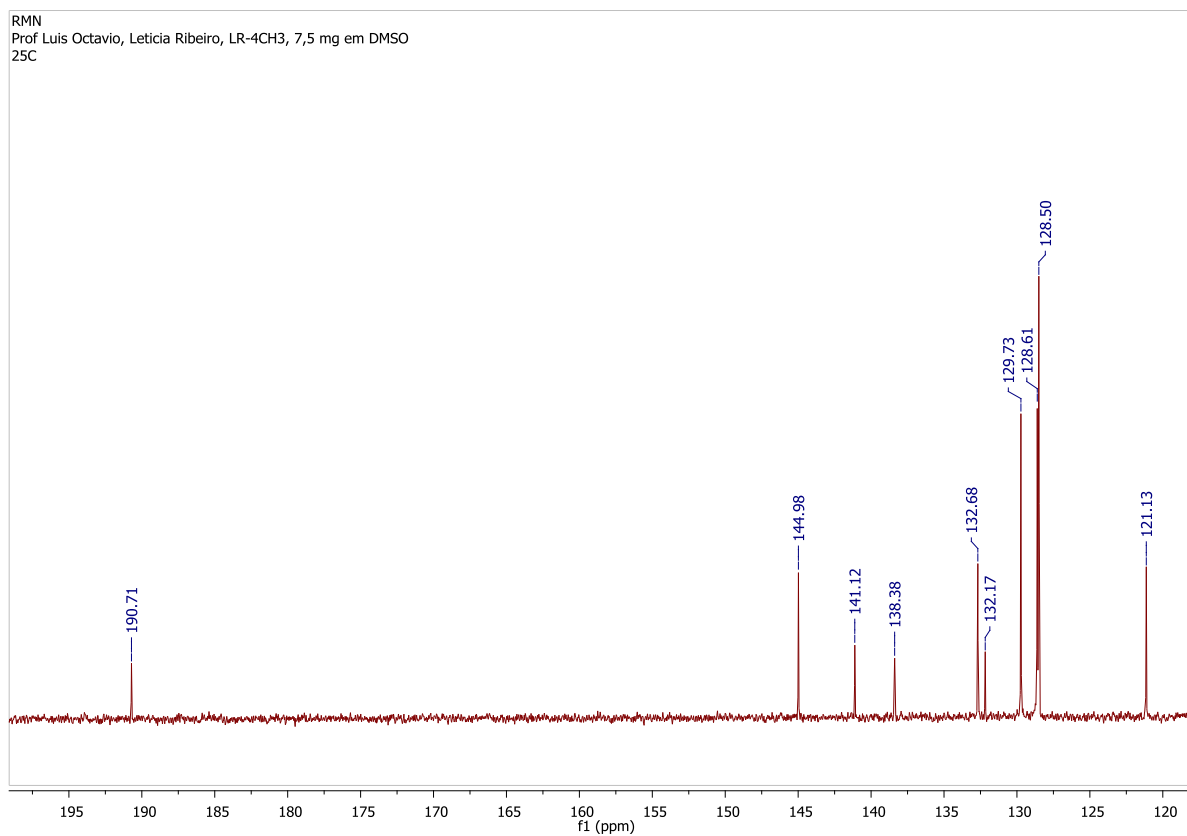
Anexo 19. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **26** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 20.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **26** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 21. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **27** (CDCl_3 ; 400 MHz)

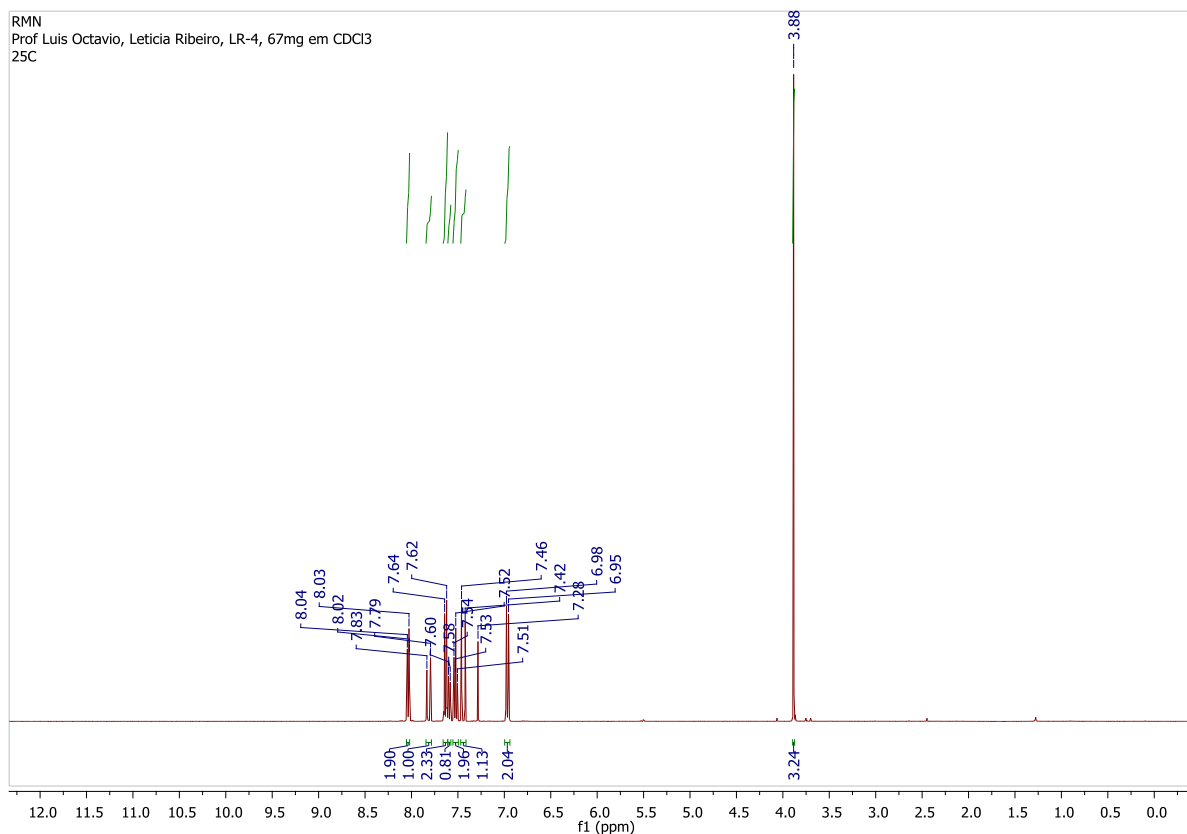


Anexo 22. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **27** (CDCl_3 ; 400 MHz)

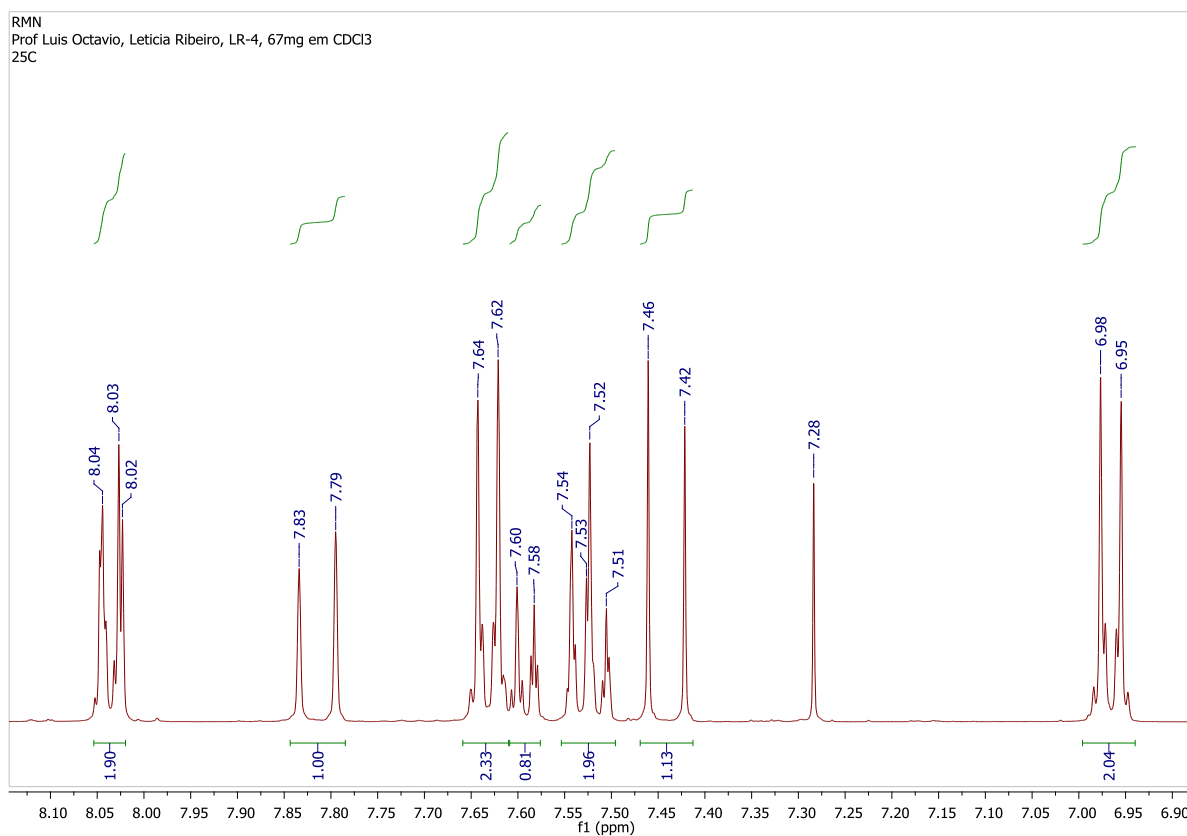


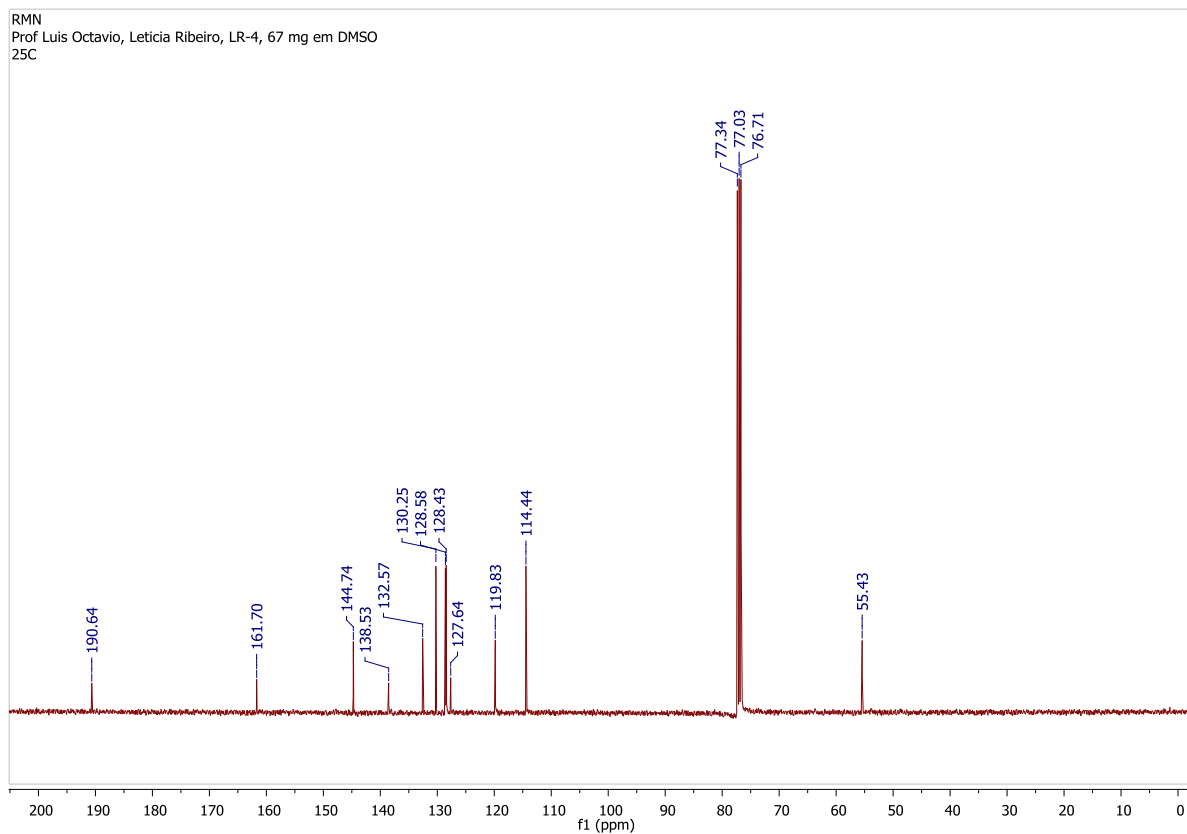
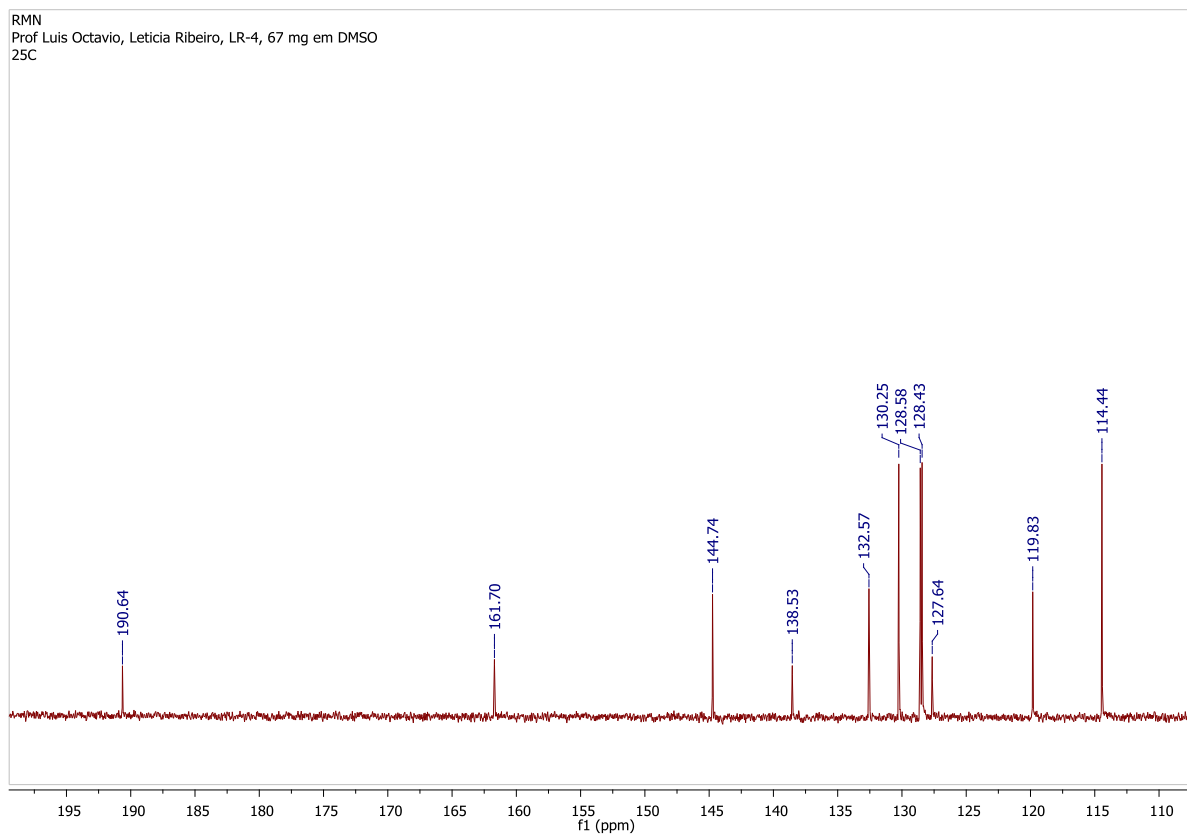
Anexo 23. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **27** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 24.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **27** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 25. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **28** (CDCl_3 ; 400 MHz)

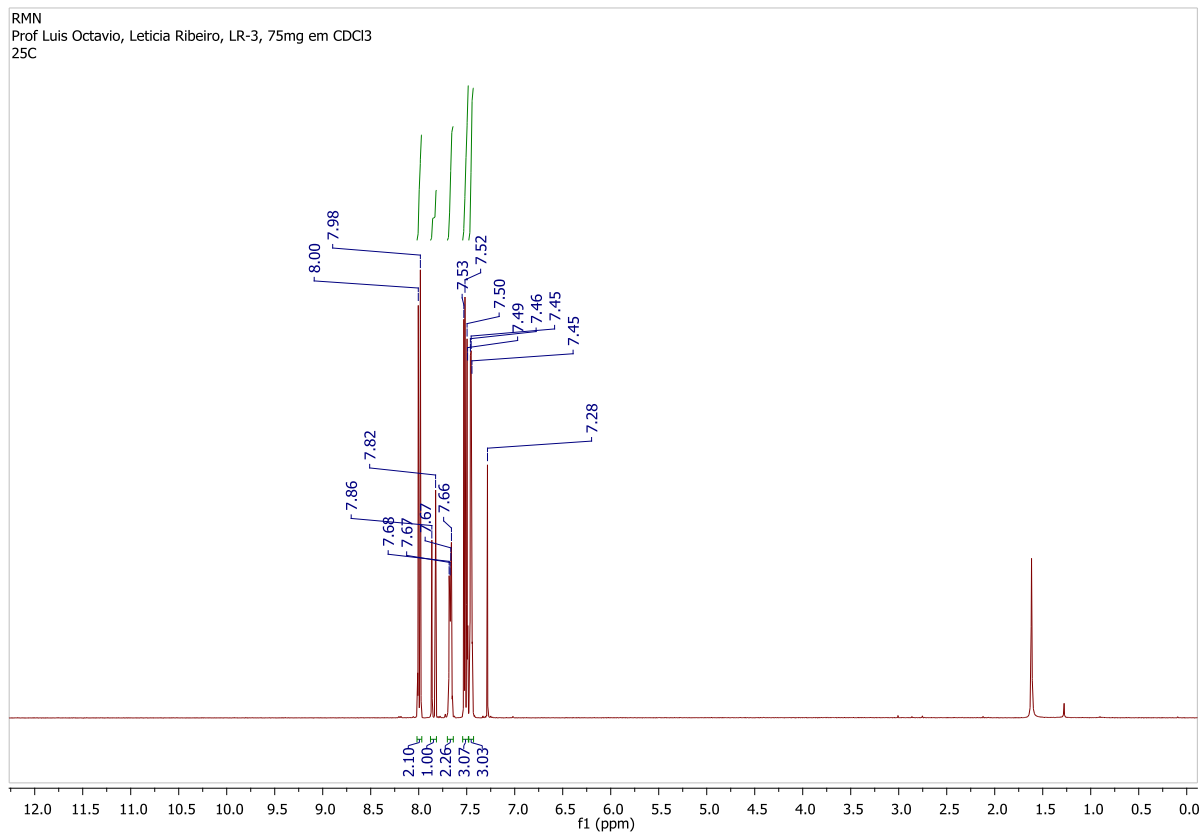


Anexo 26. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **28** (CDCl_3 ; 400 MHz)

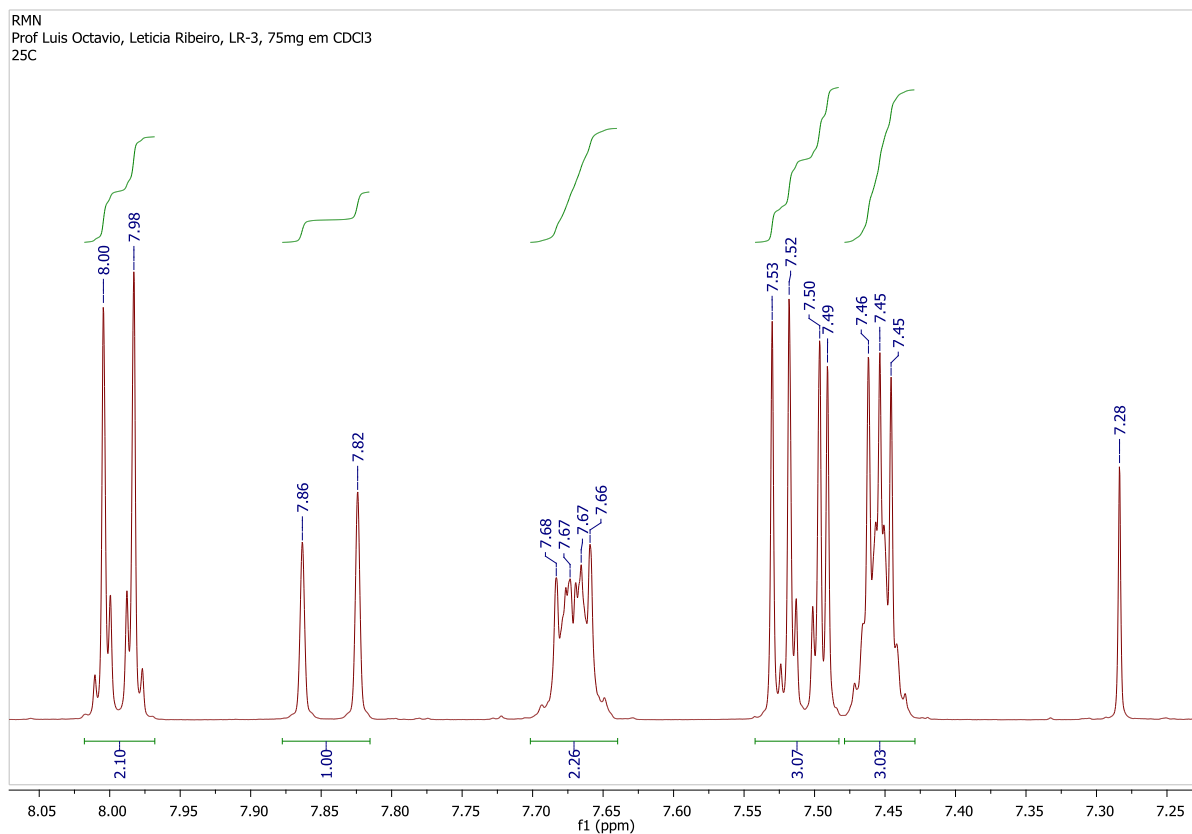


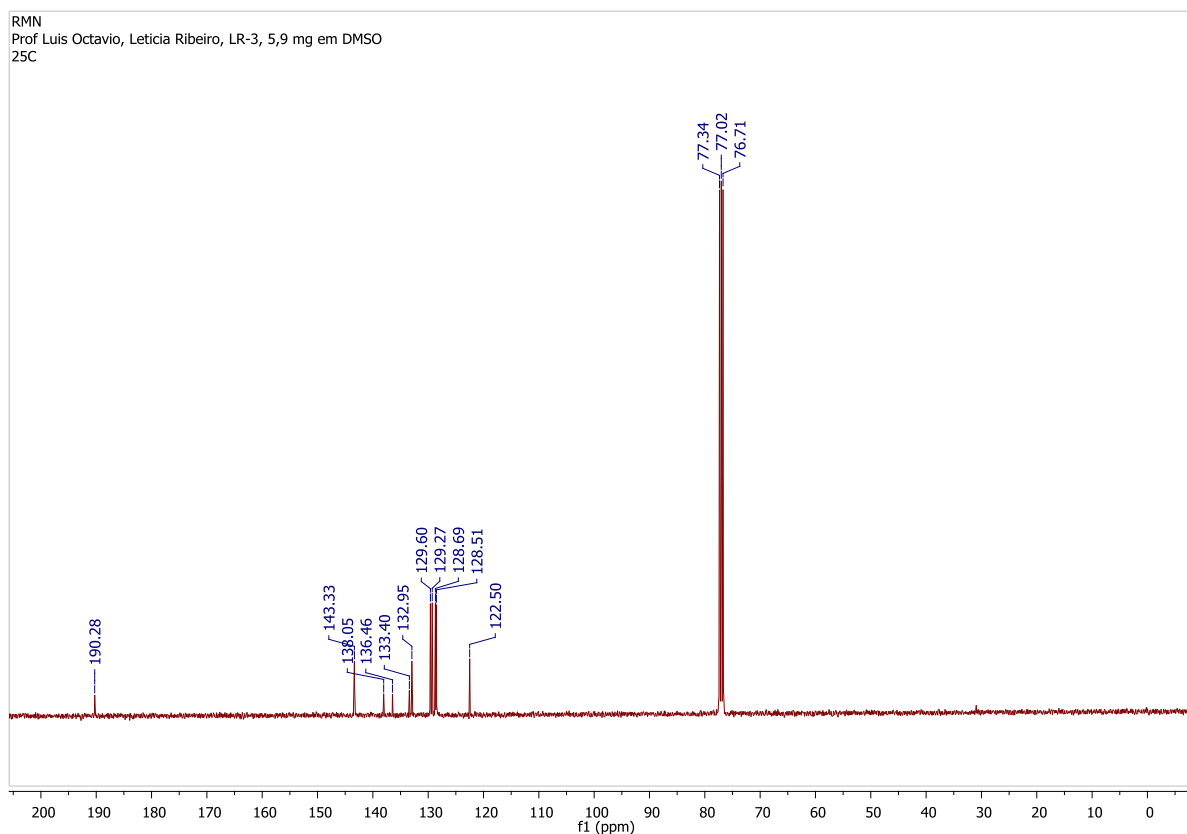
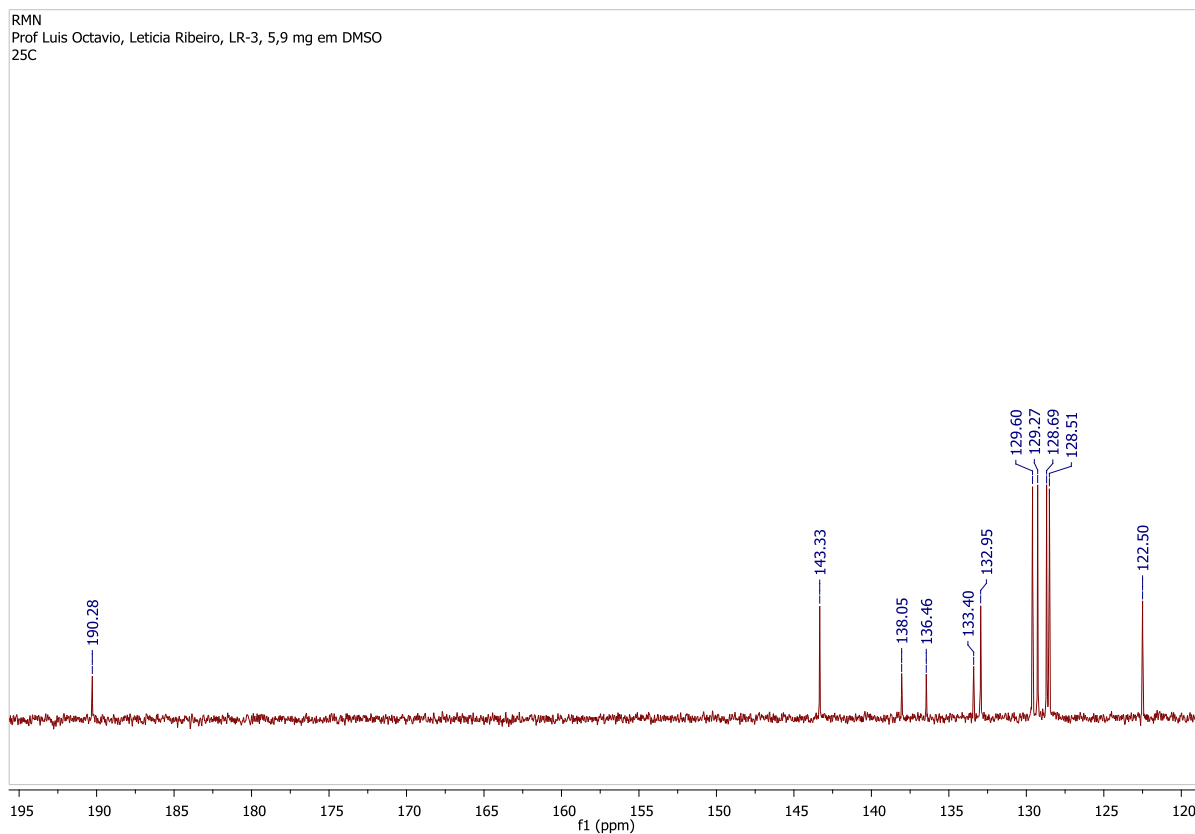
Anexo 27. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **28** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 28.** Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **28** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 29. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **29** (CDCl_3 ; 400 MHz)

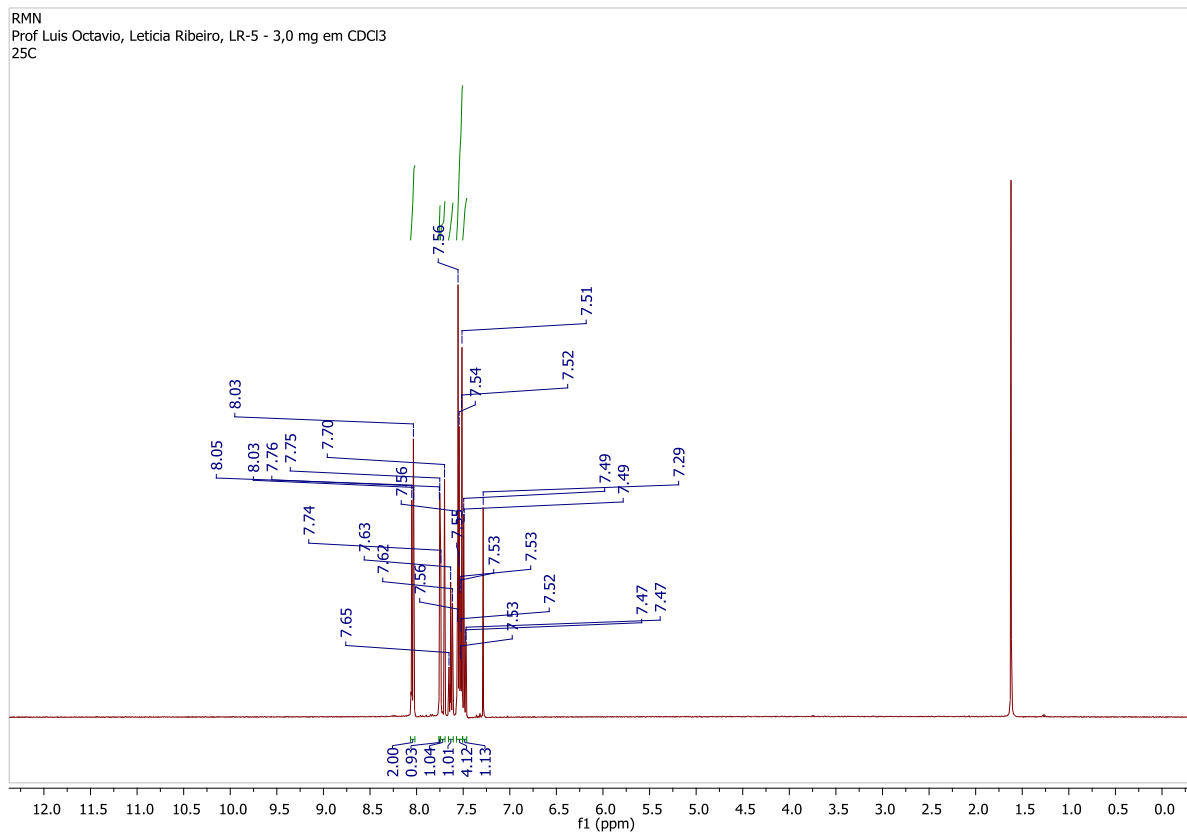


Anexo 30. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **29** (CDCl_3 ; 400 MHz)

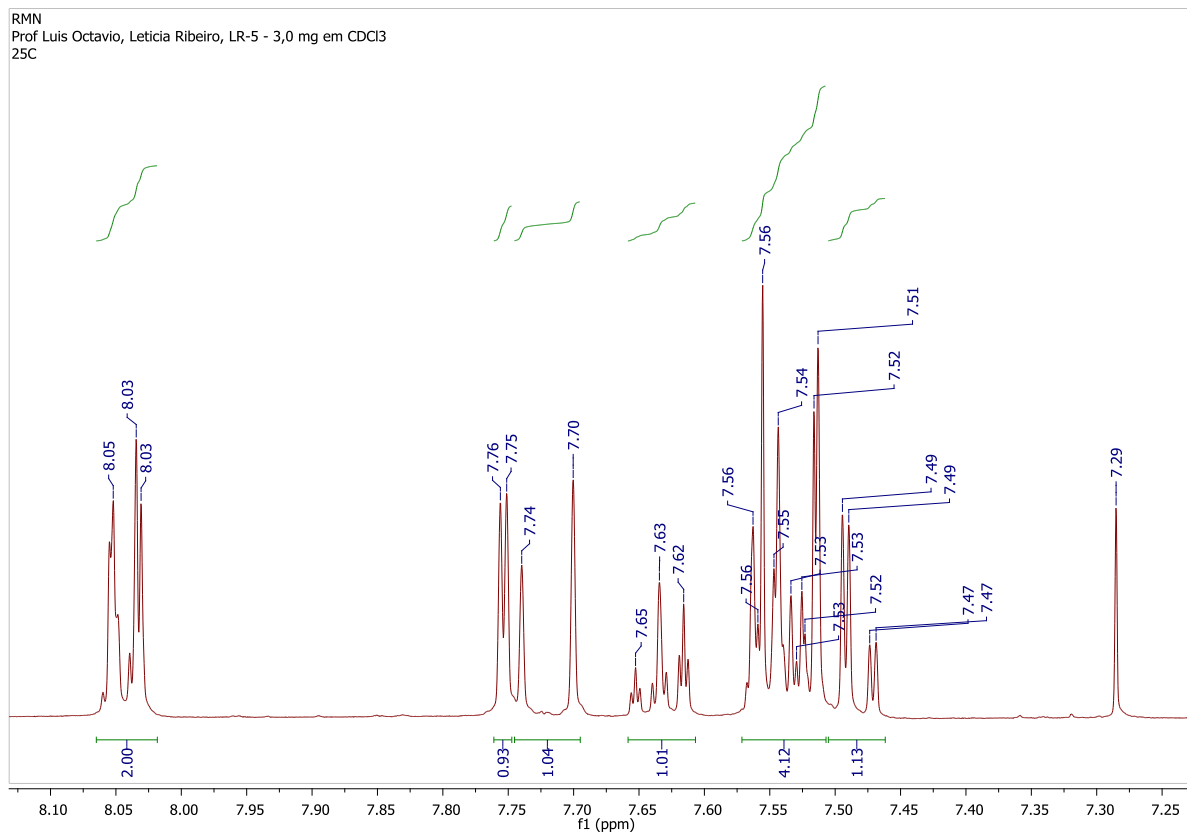


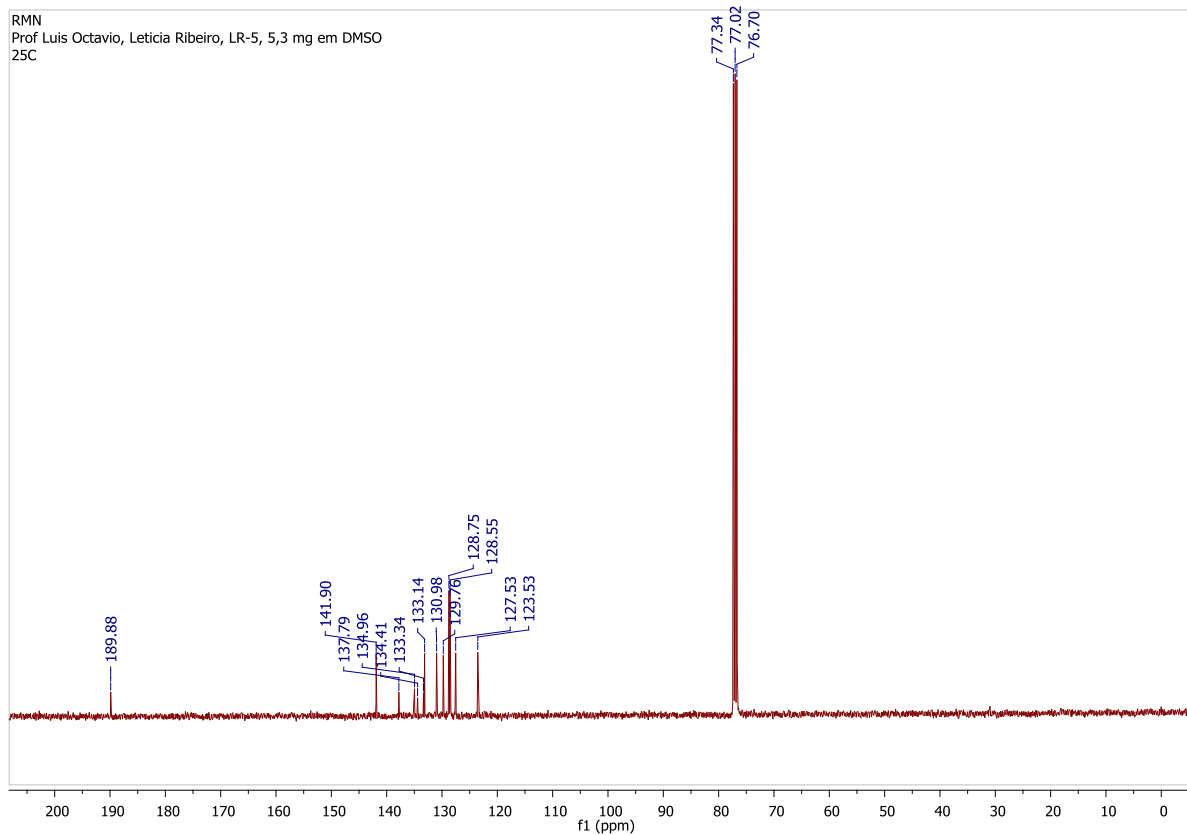
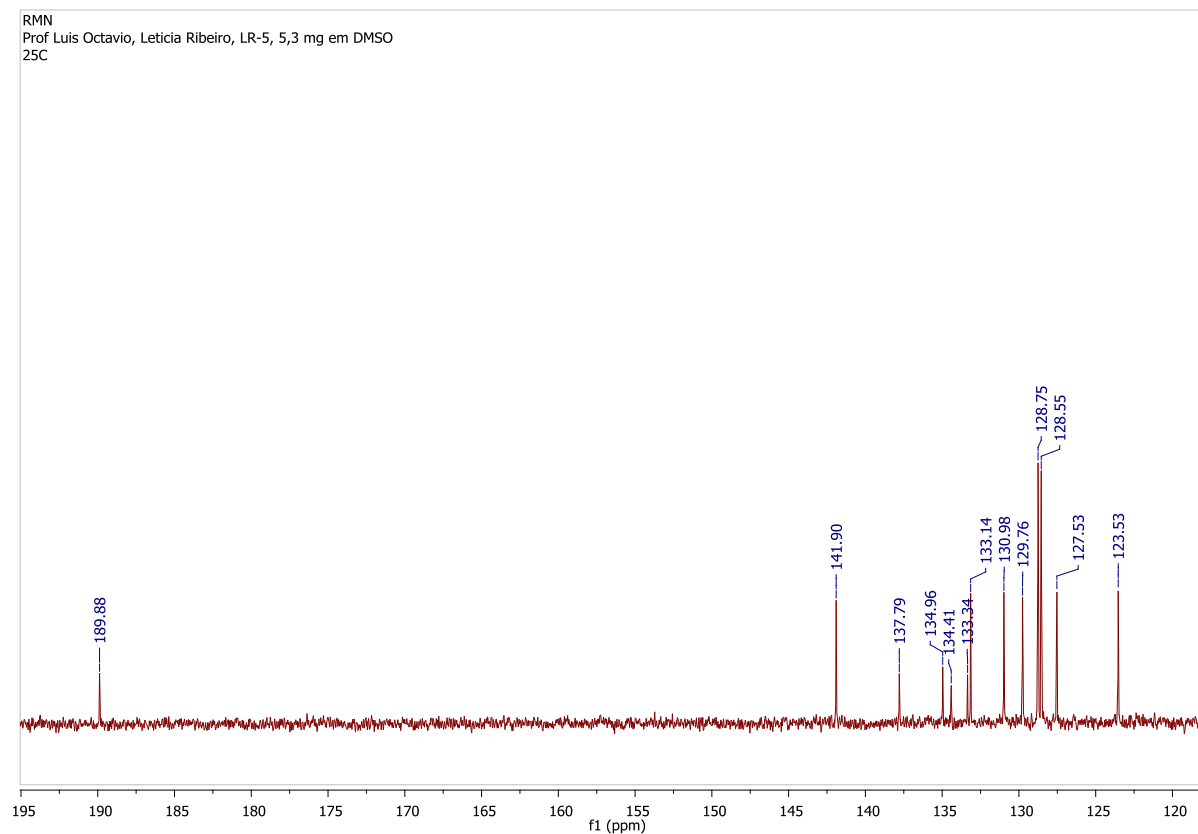
Anexo 31. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **29** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 32.** Ampliação do espectro RMN de ^{13}C da chalcona **29** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 33. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **30** (CDCl_3 ; 400 MHz)

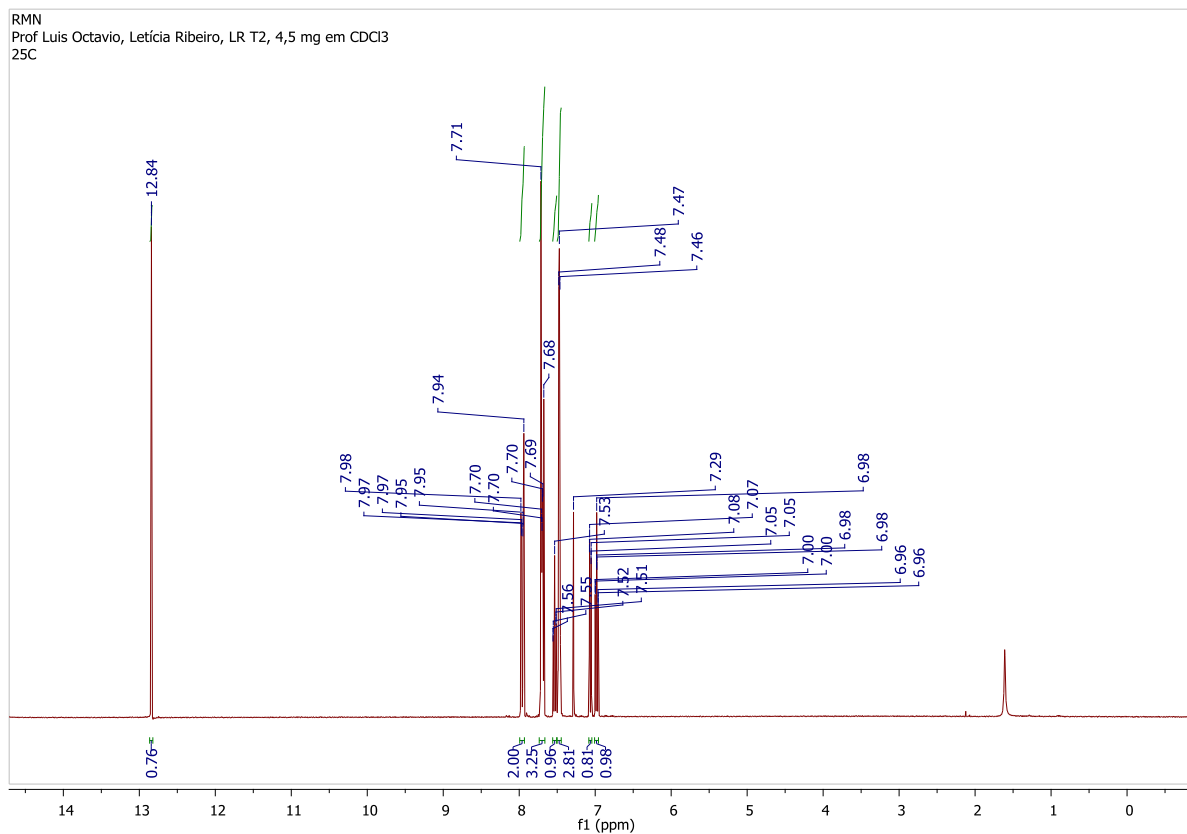


Anexo 34. Ampliação do espectro de ^1H da chalcona **30** (CDCl_3 ; 400 MHz)

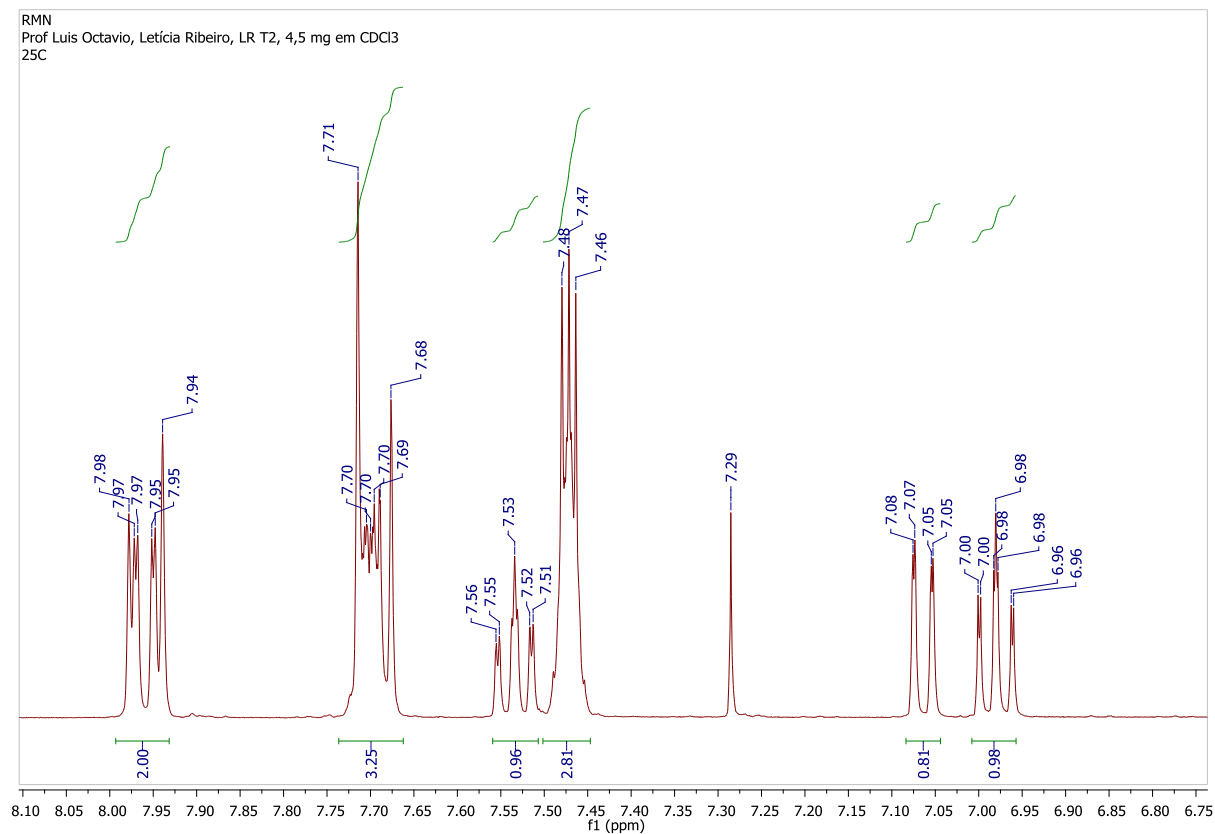


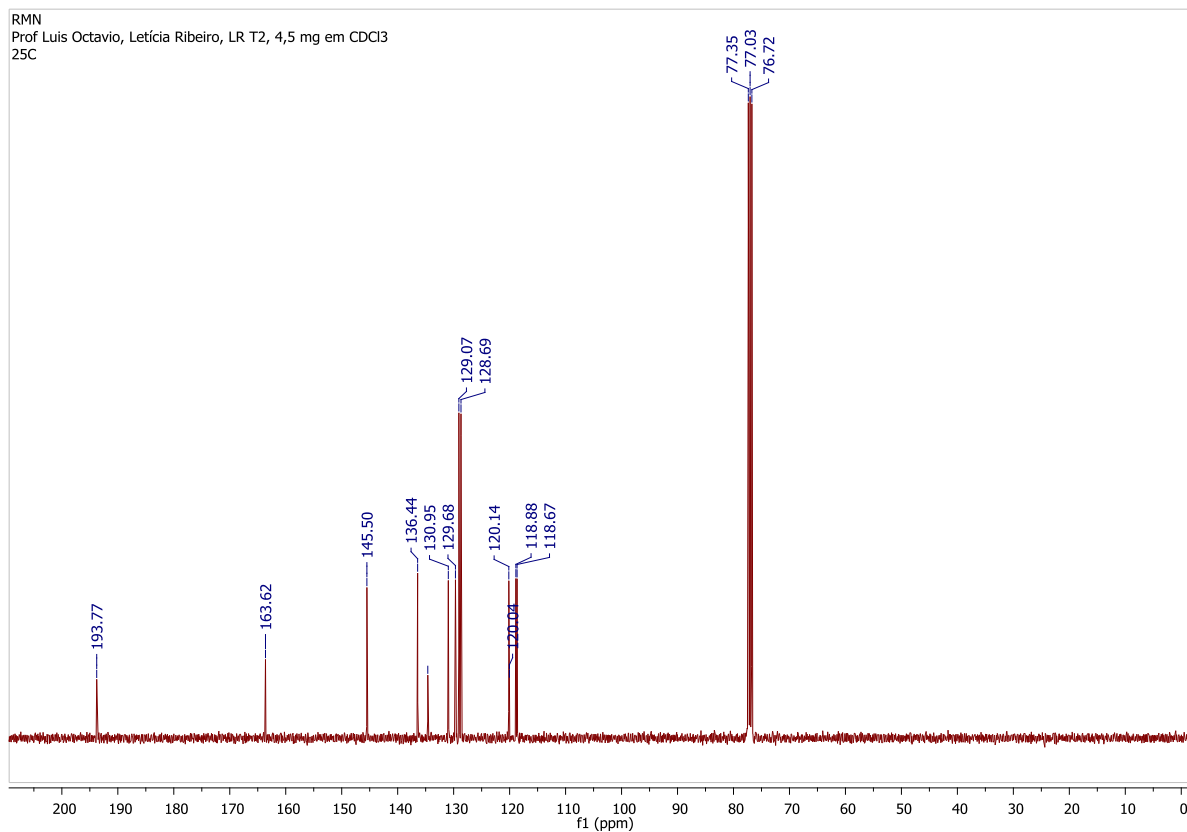
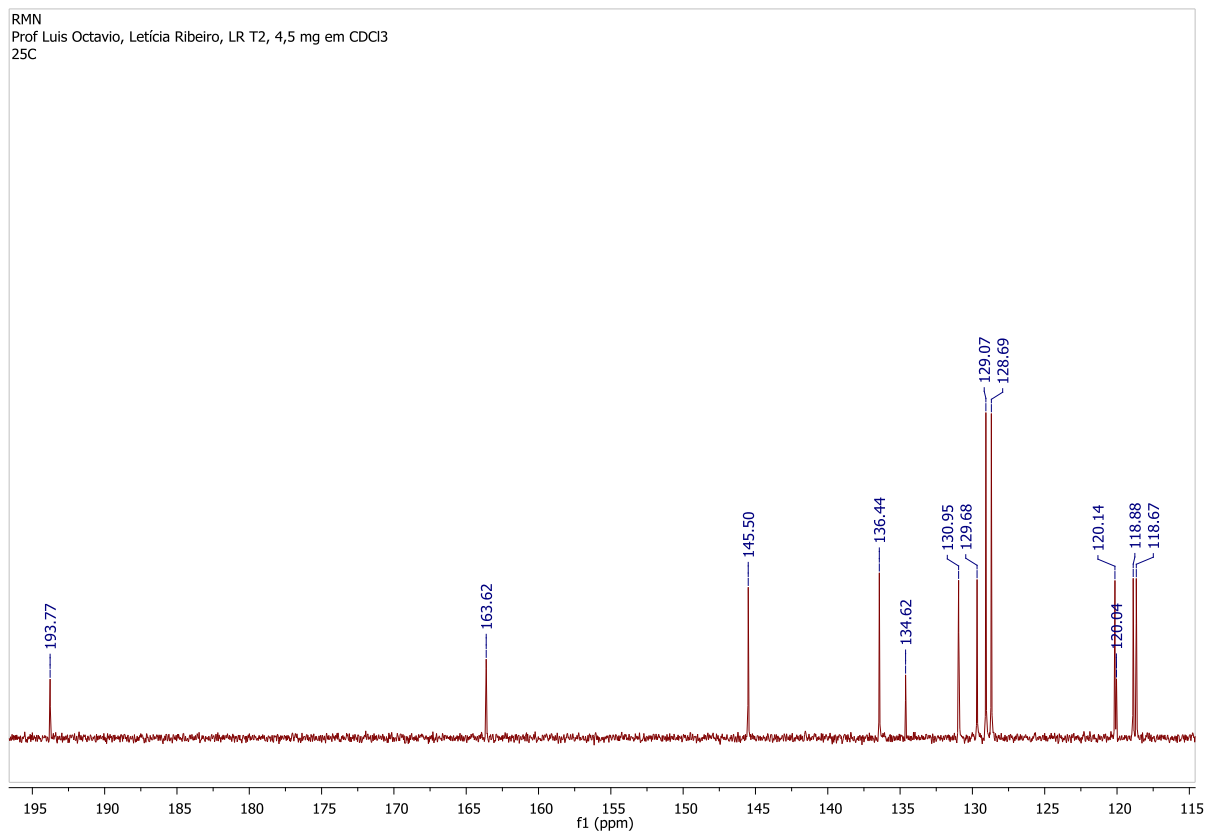
Anexo 35. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **30** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 36.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **30** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 37. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **31** (CDCl_3 ; 600 MHz)

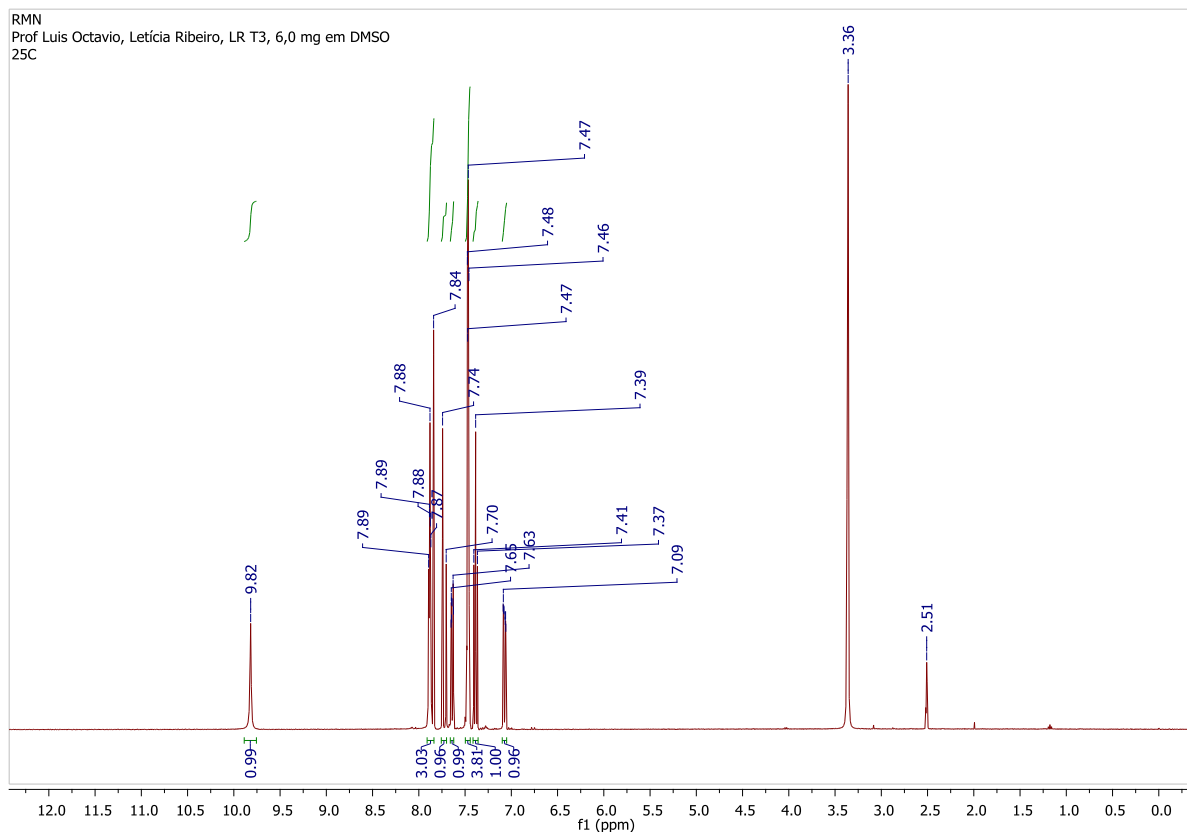


Anexo 38. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **31** (CDCl_3 ; 600 MHz)

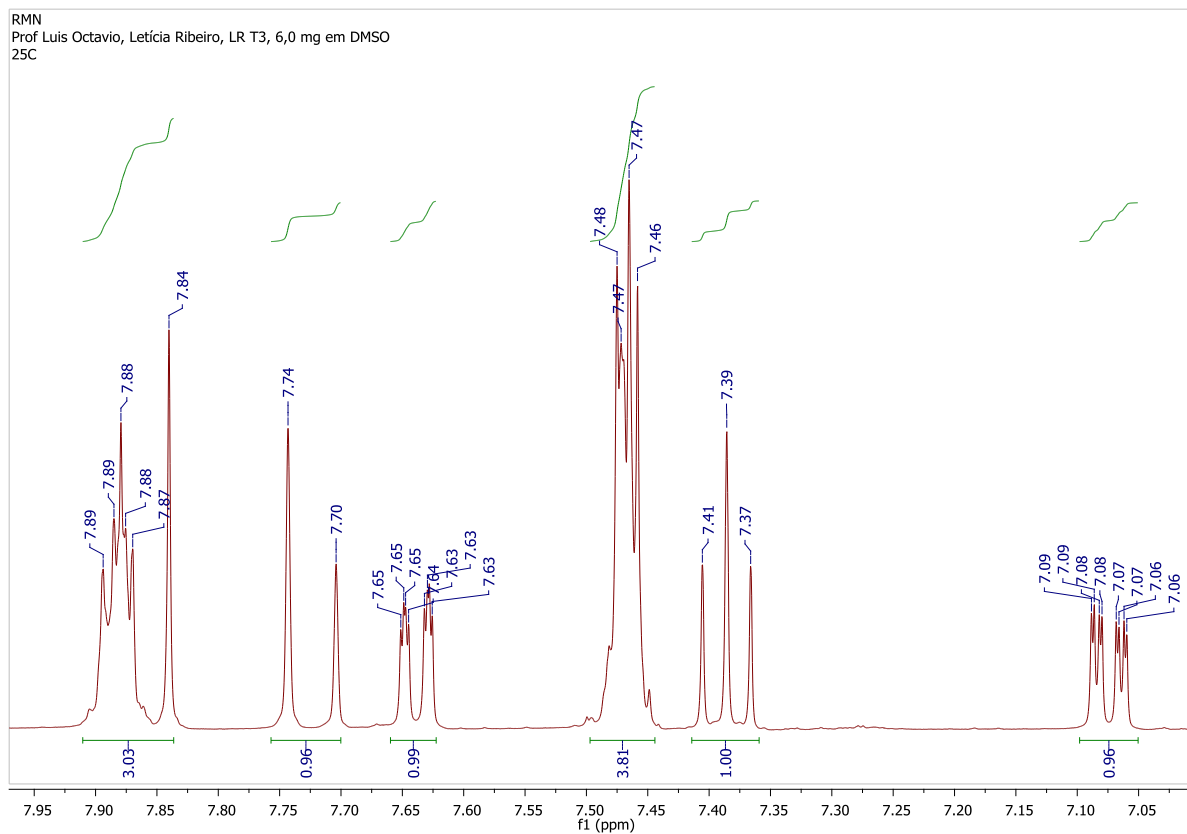


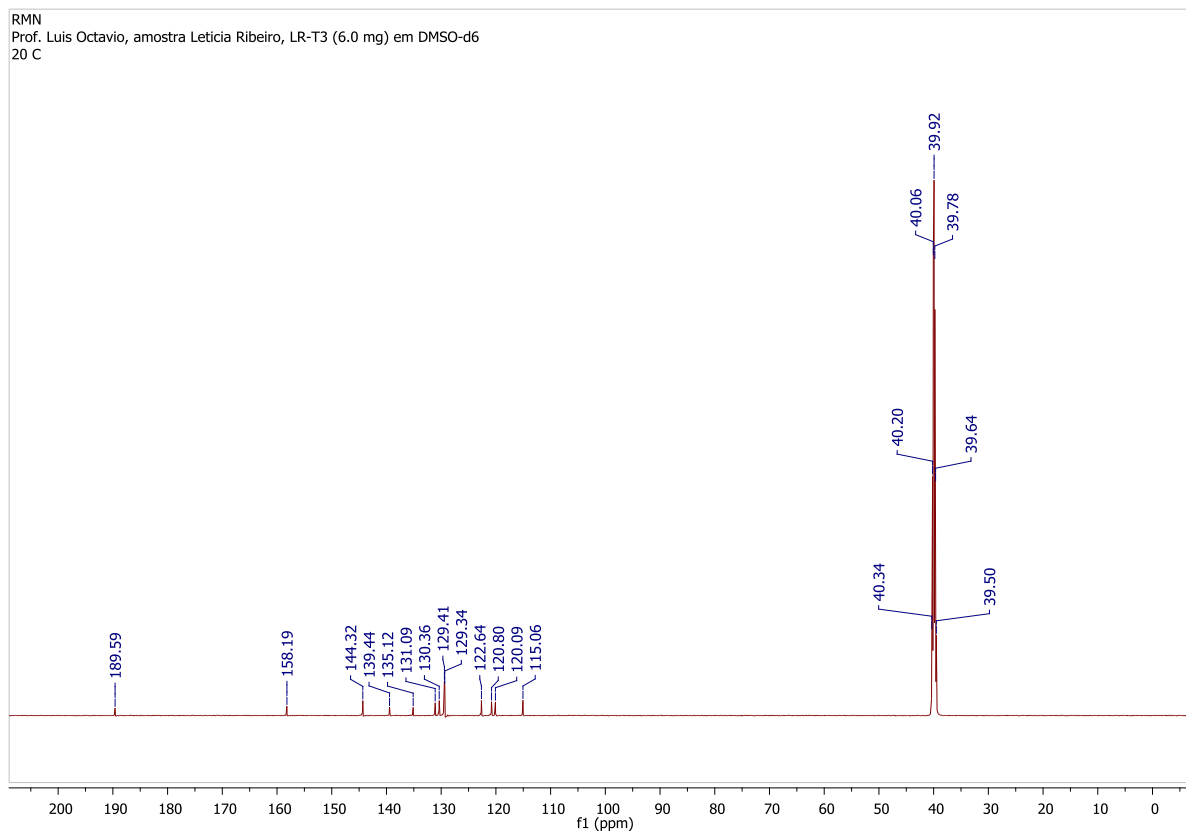
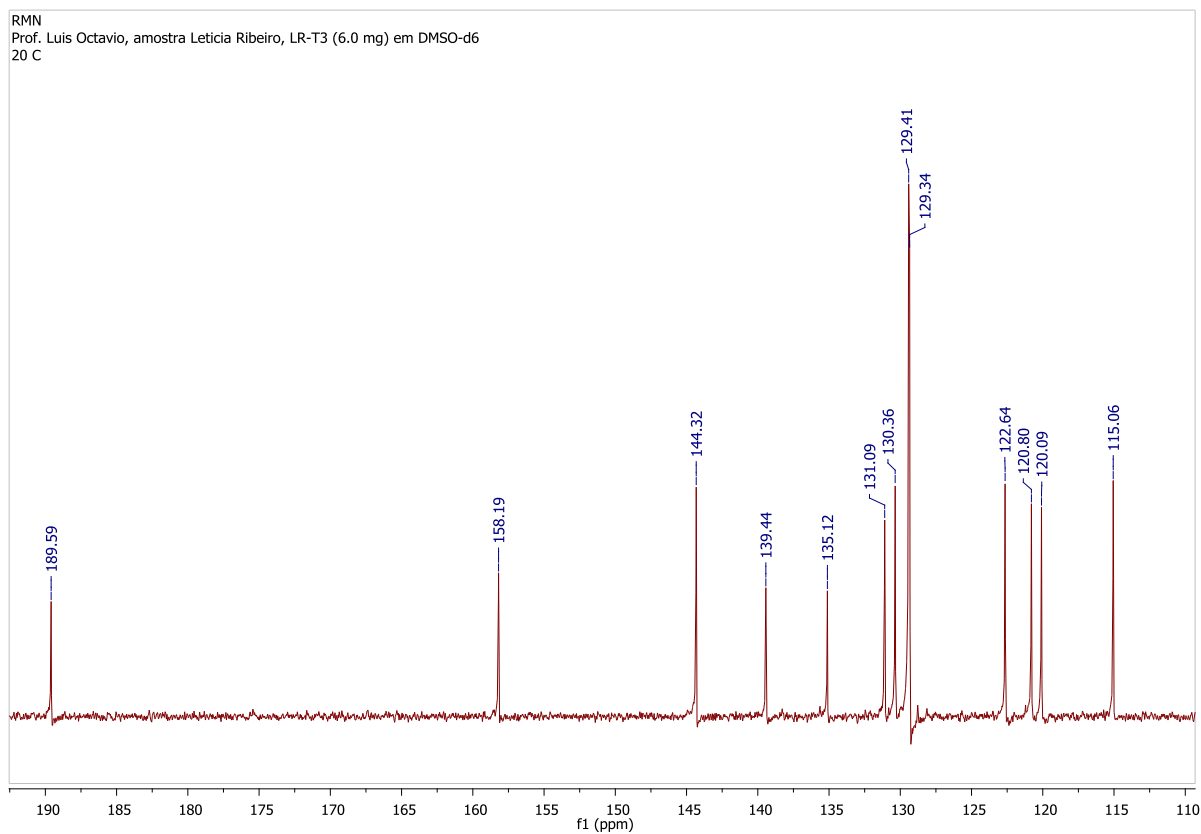
Anexo 39. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **31** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 40.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **31** (CDCl_3 ; 150 MHz)

Anexo 41. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 32 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

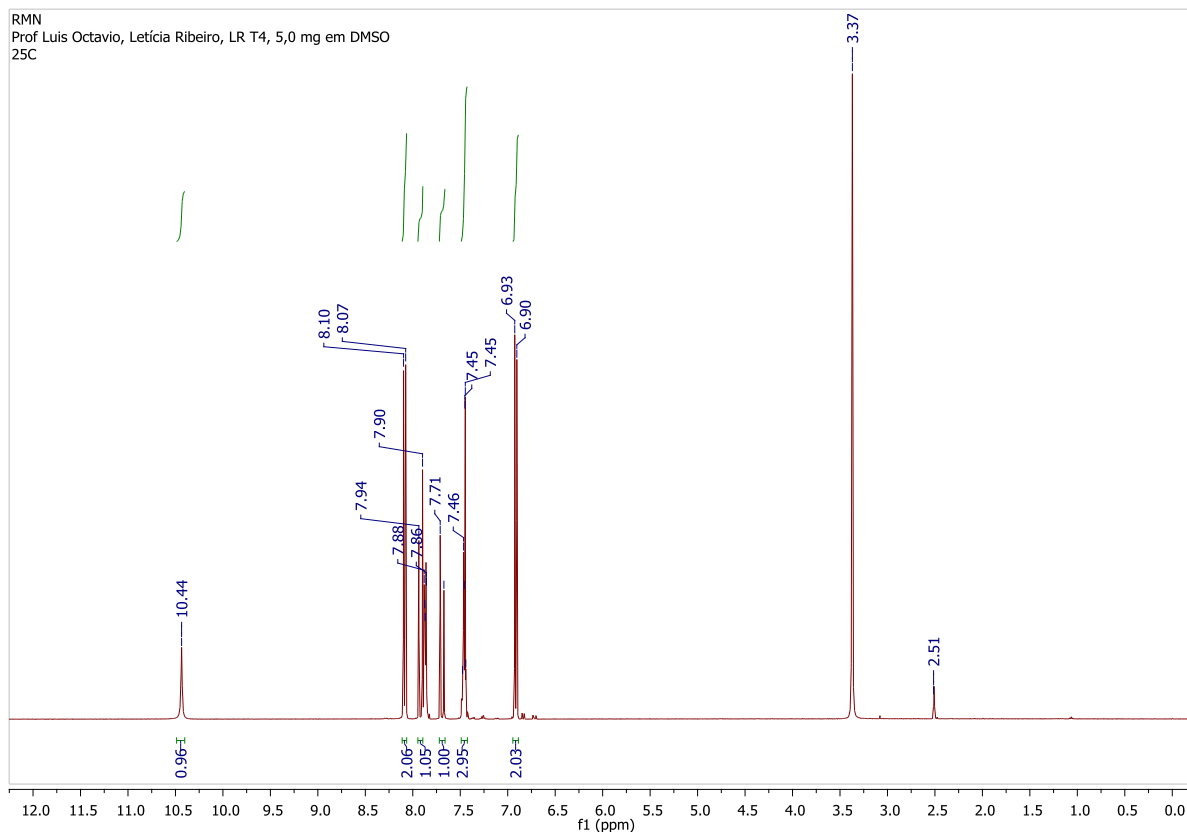


Anexo 42. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 32 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

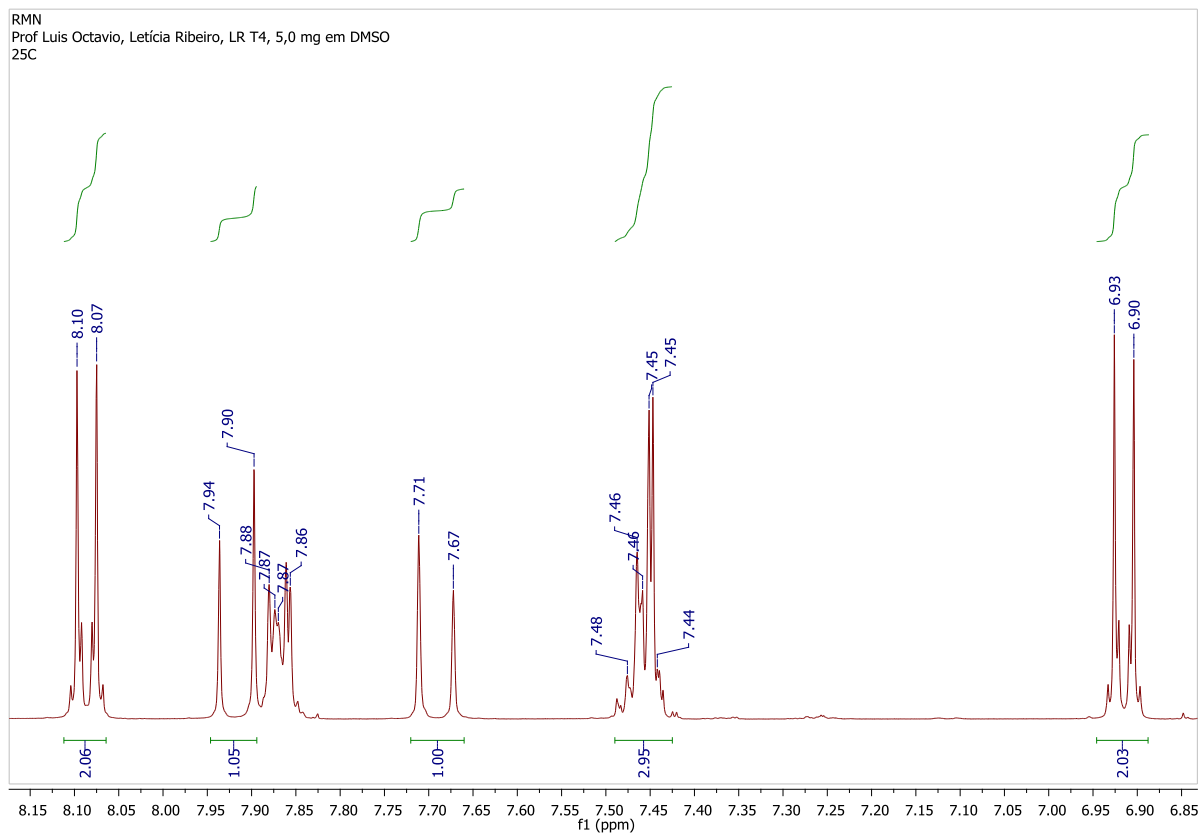


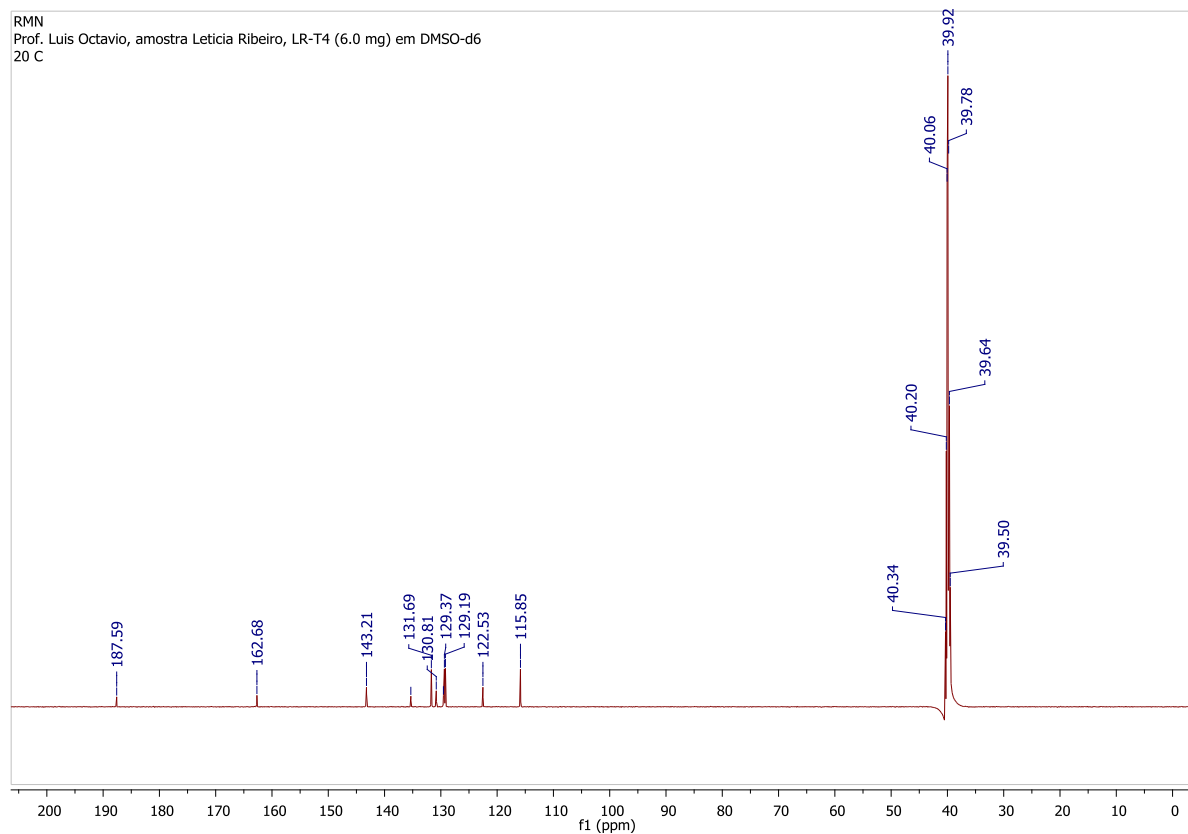
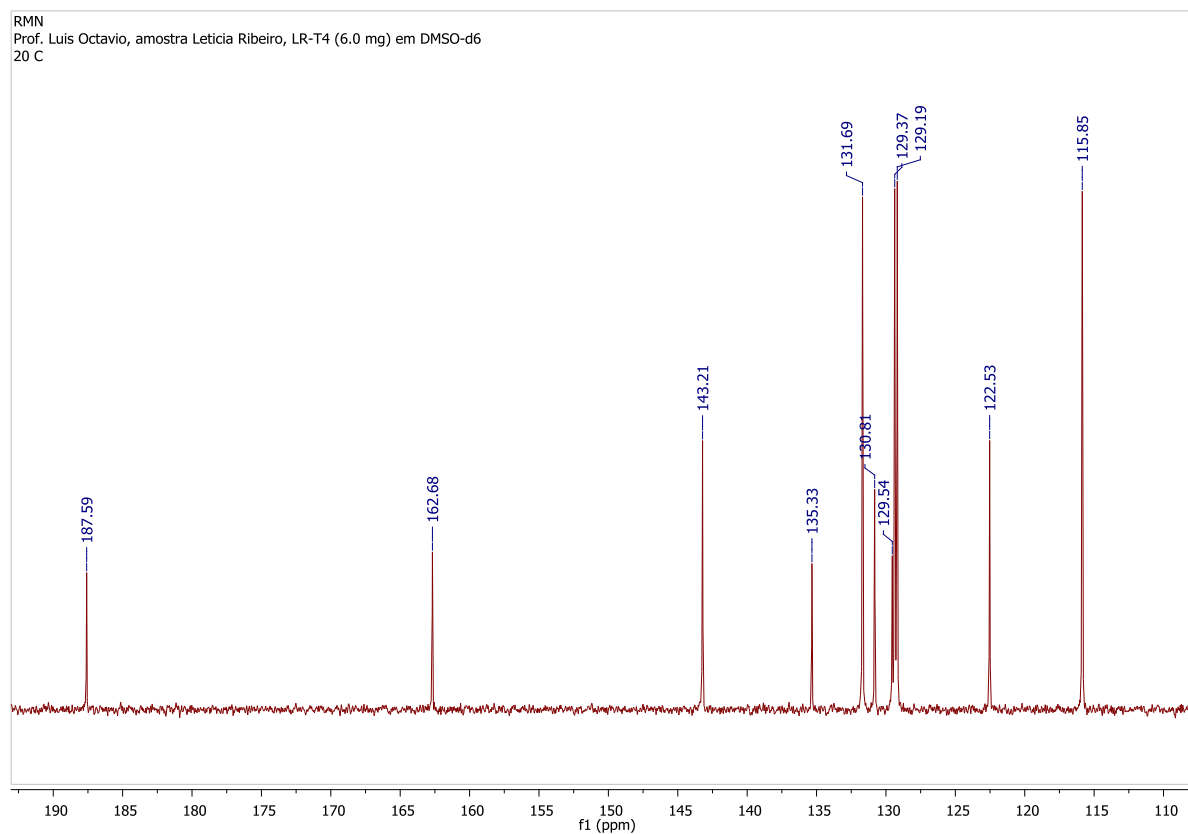
Anexo 43. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **32** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)**Anexo 44.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **32** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

Anexo 45. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **33** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

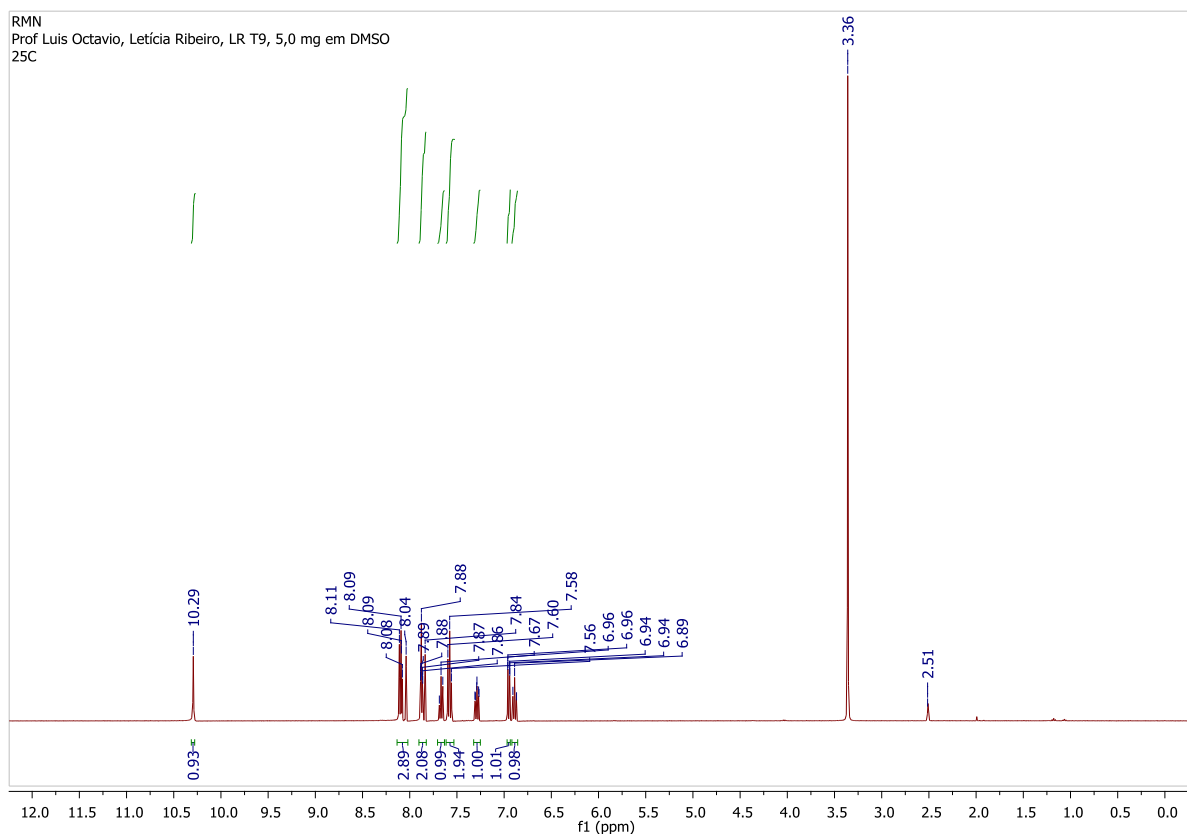


Anexo 46. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **33** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

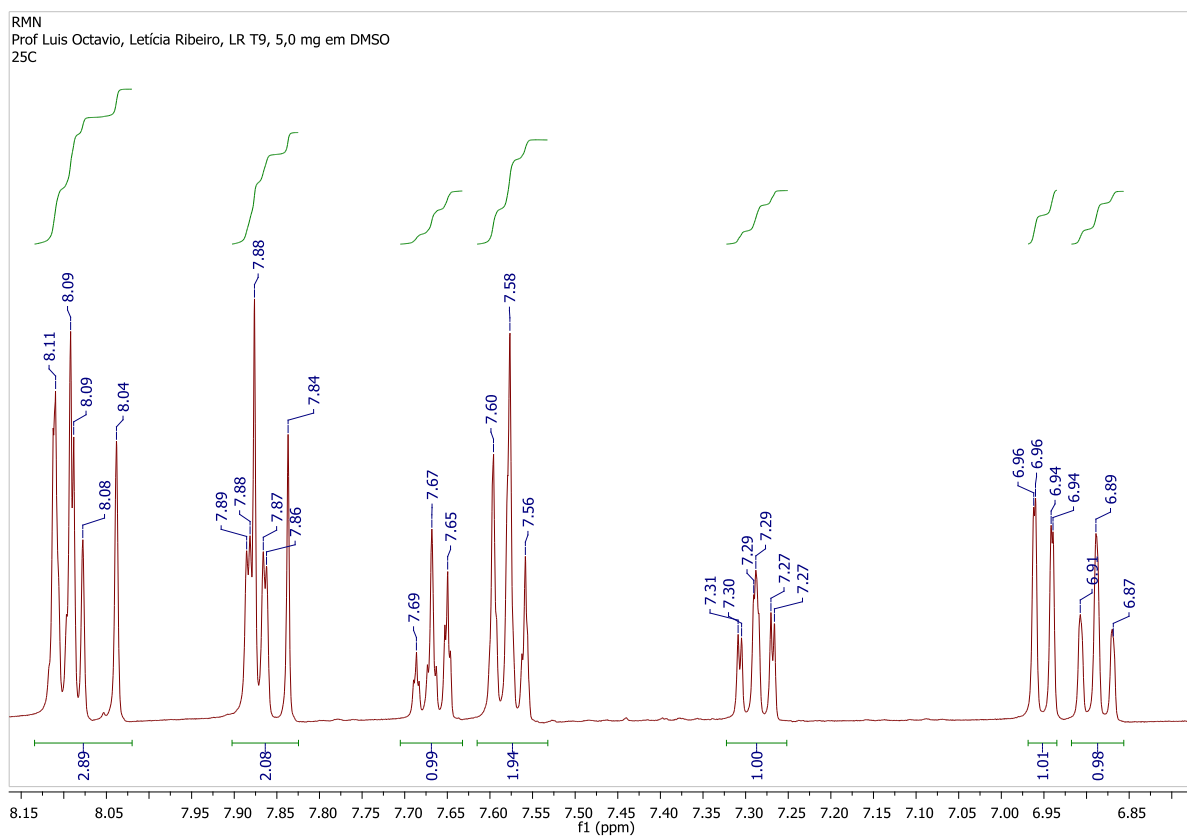


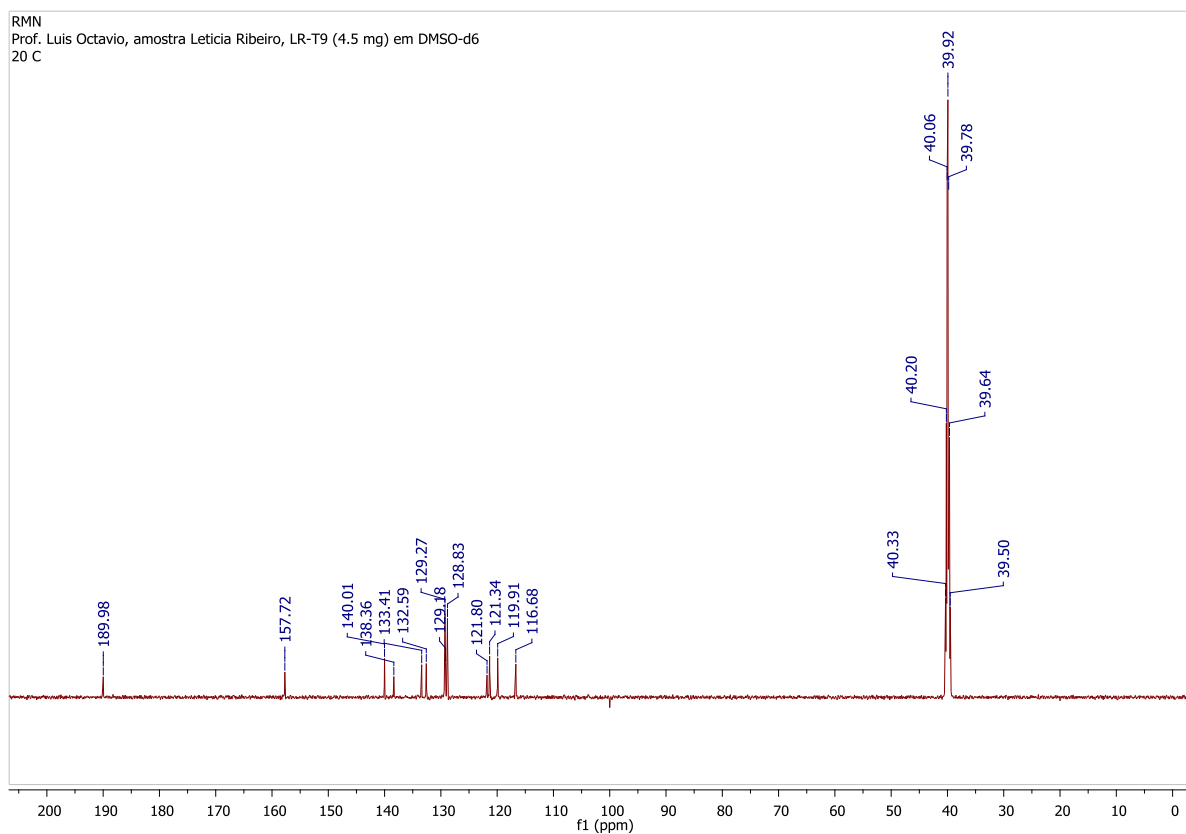
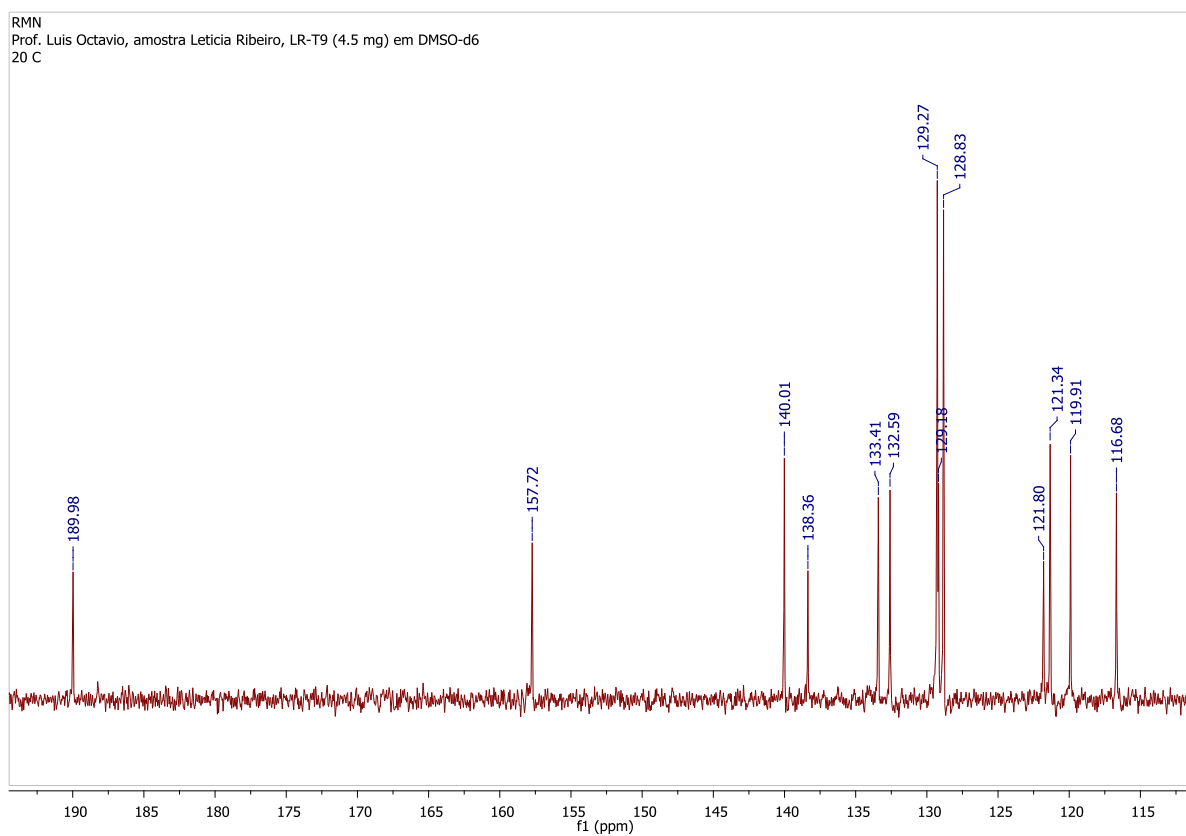
Anexo 47. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **33** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)**Anexo 48.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **33** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

Anexo 49. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **34** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

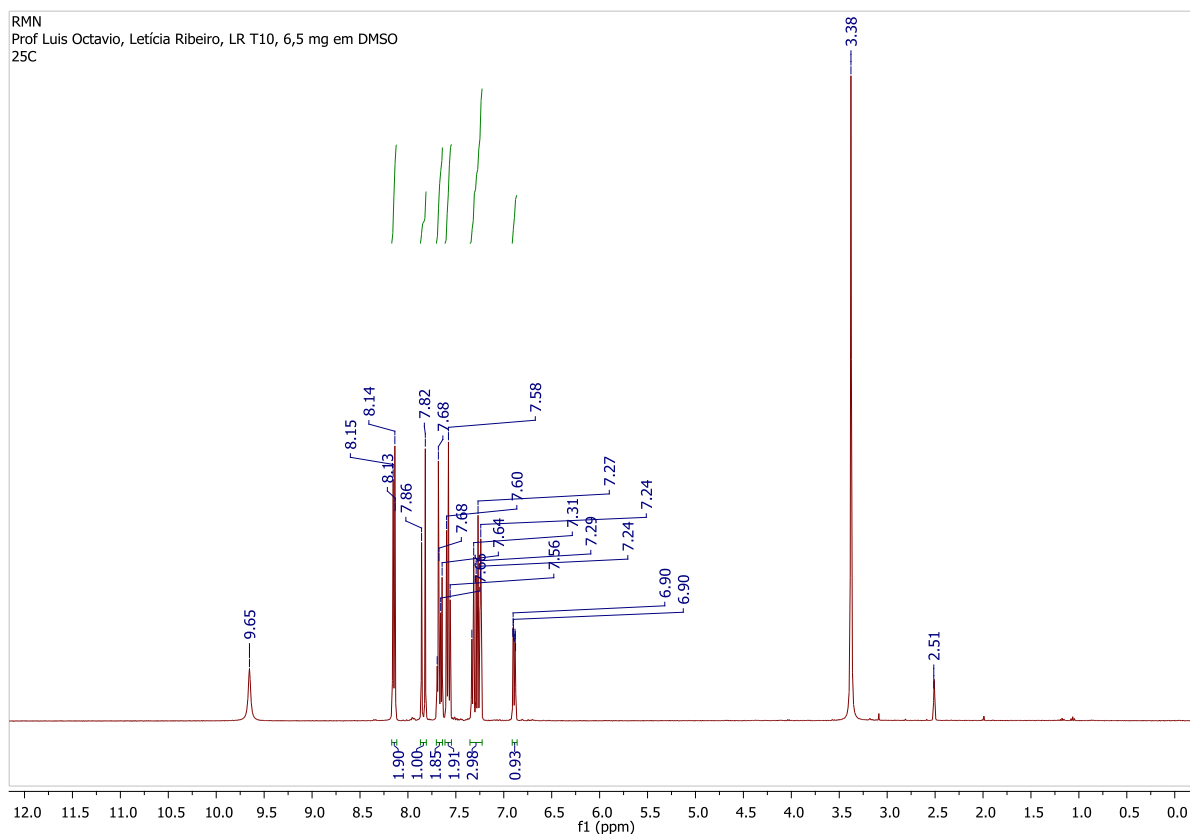


Anexo 50. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **34** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

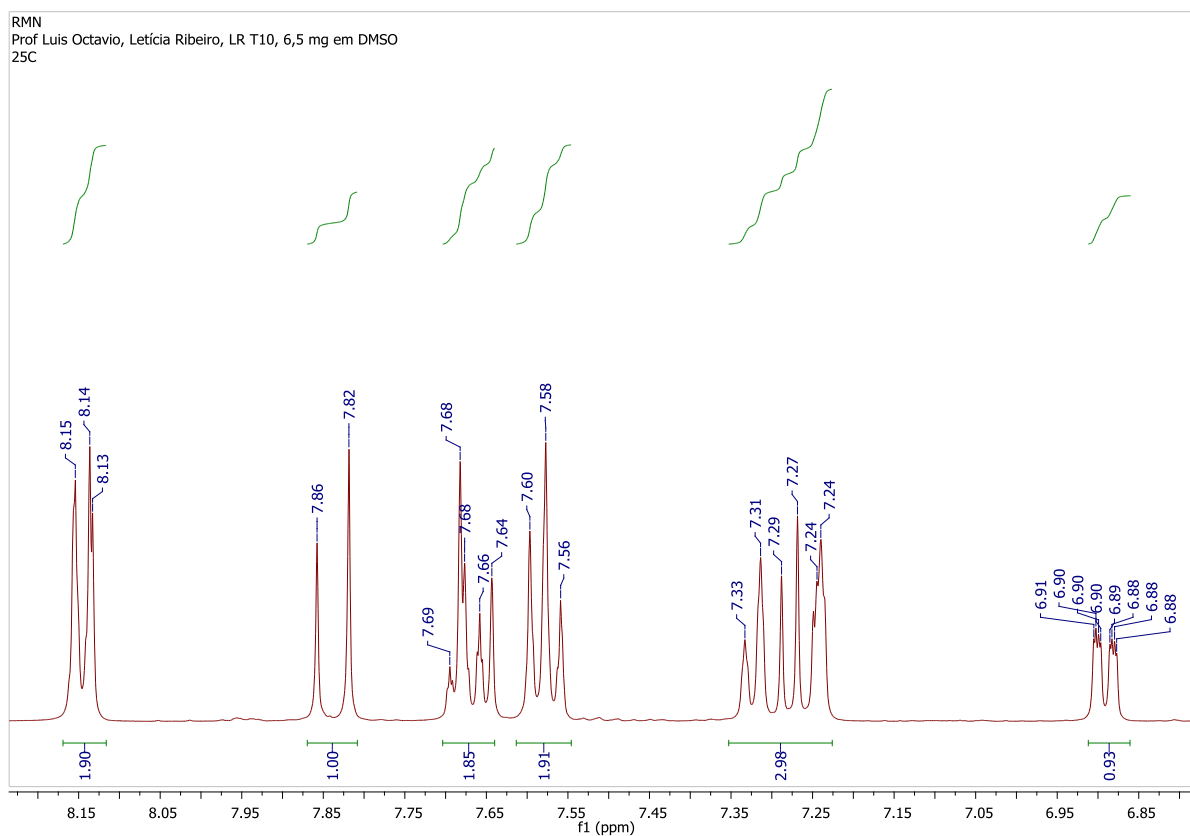


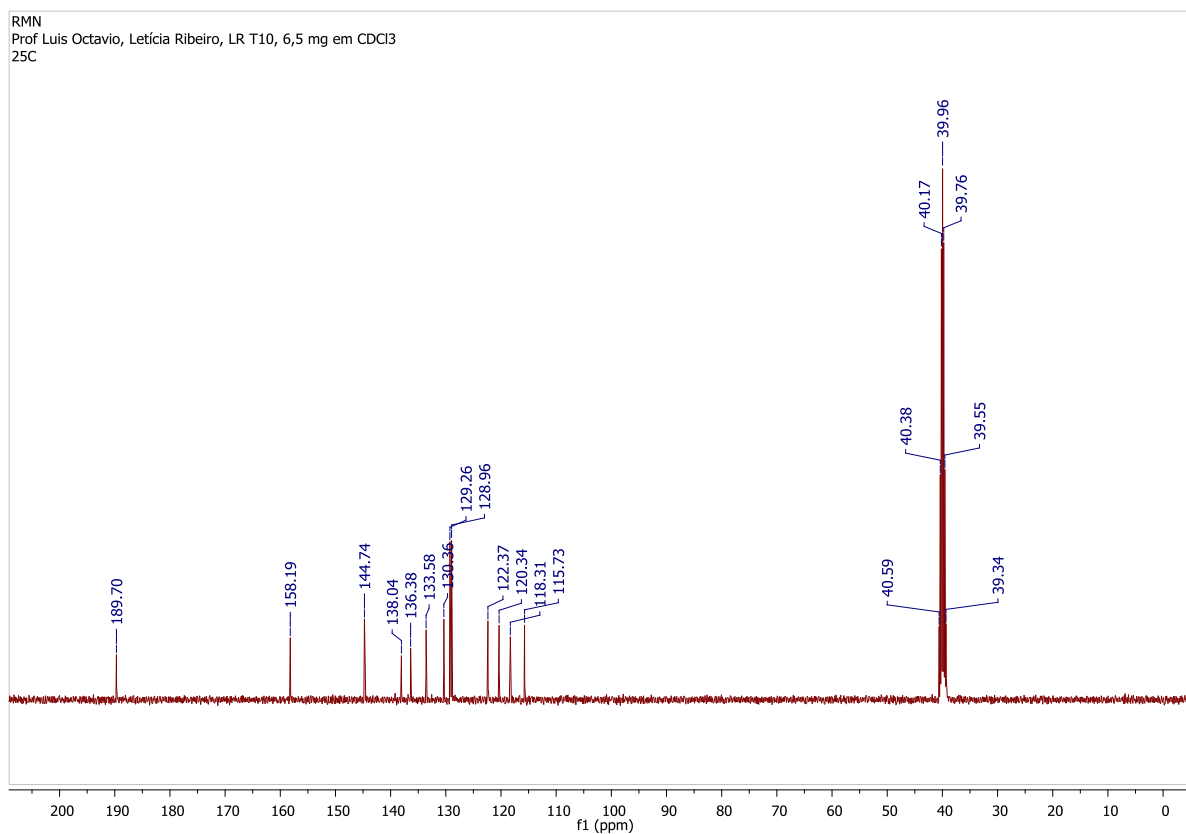
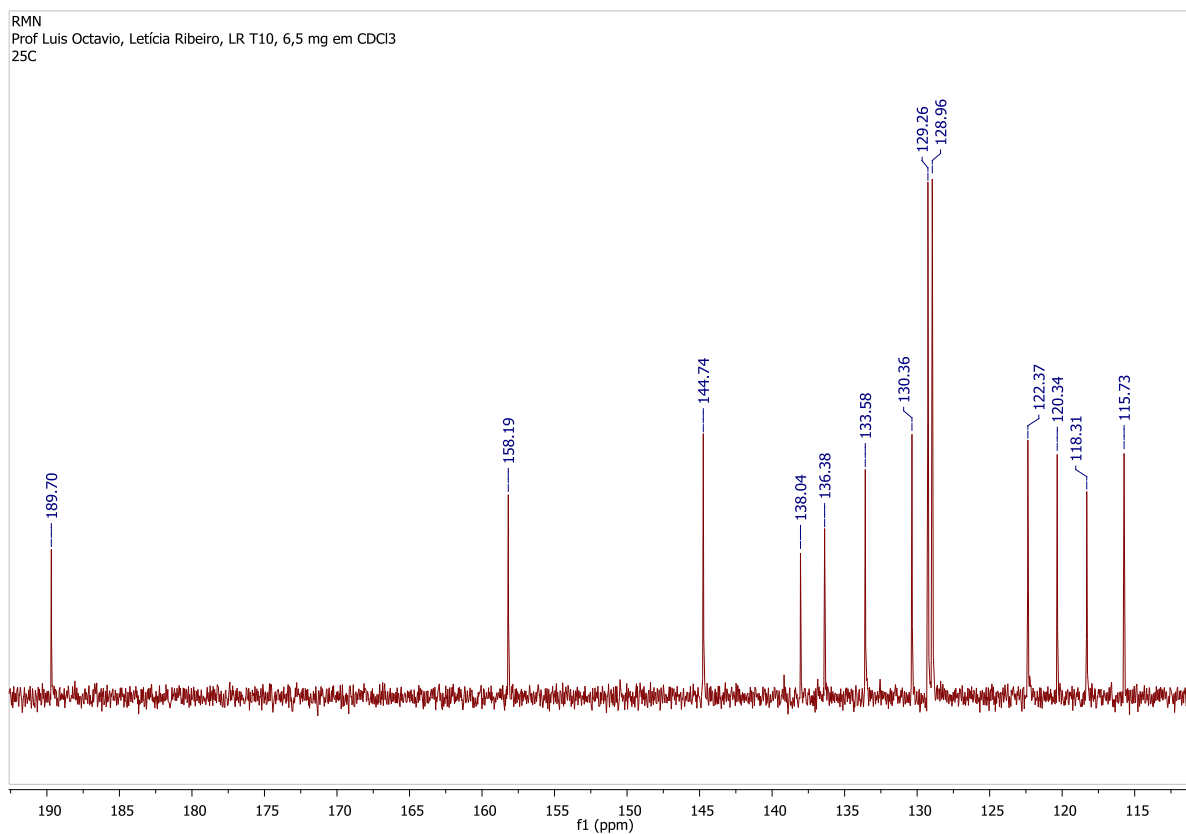
Anexo 51 Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **34** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)**Anexo 52** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **34** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

Anexo 53. Espectro de RMN de ^1H da chalcona 35 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

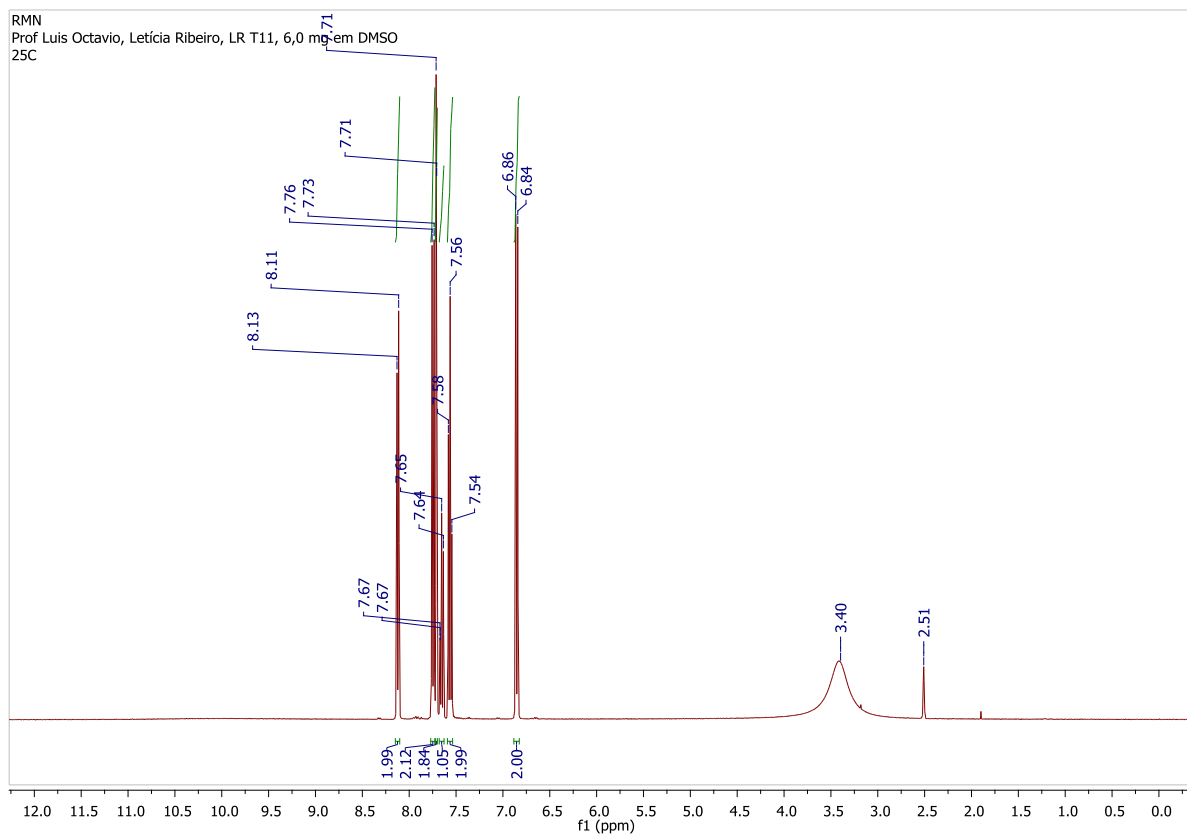


Anexo 54. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona 35 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

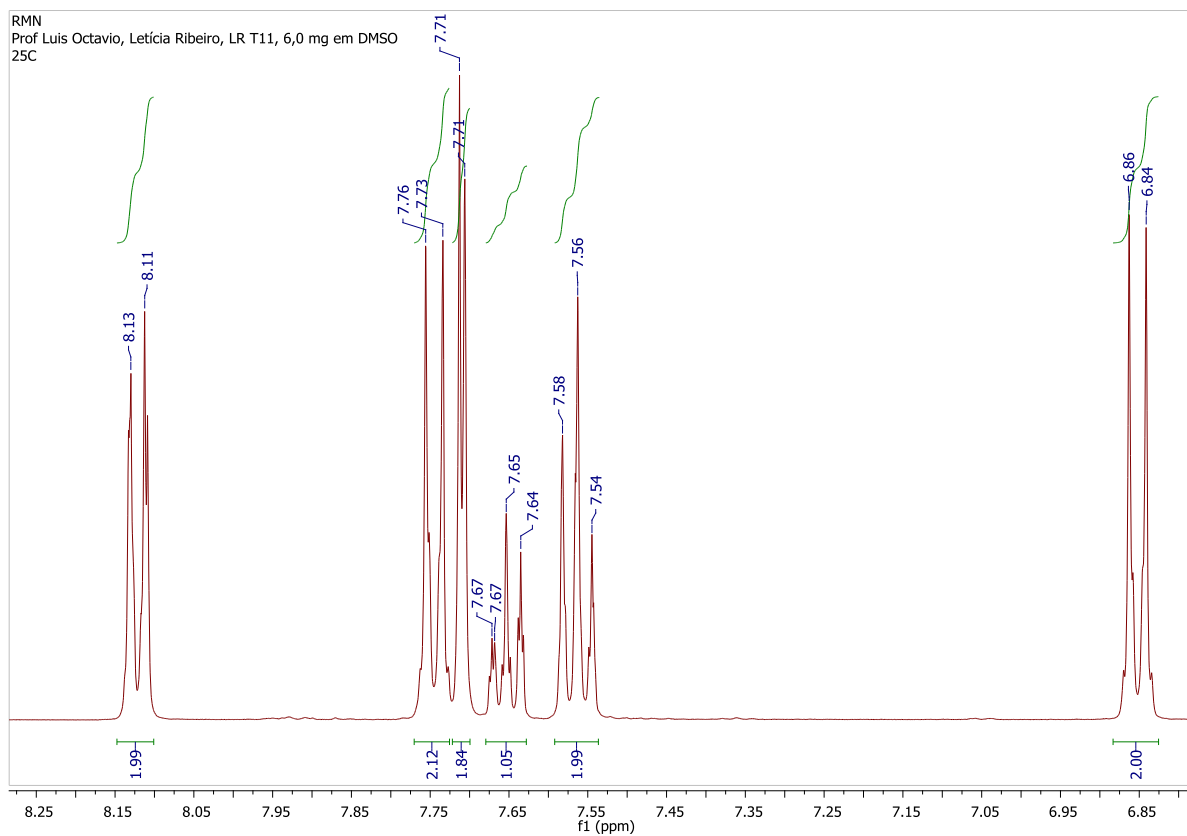


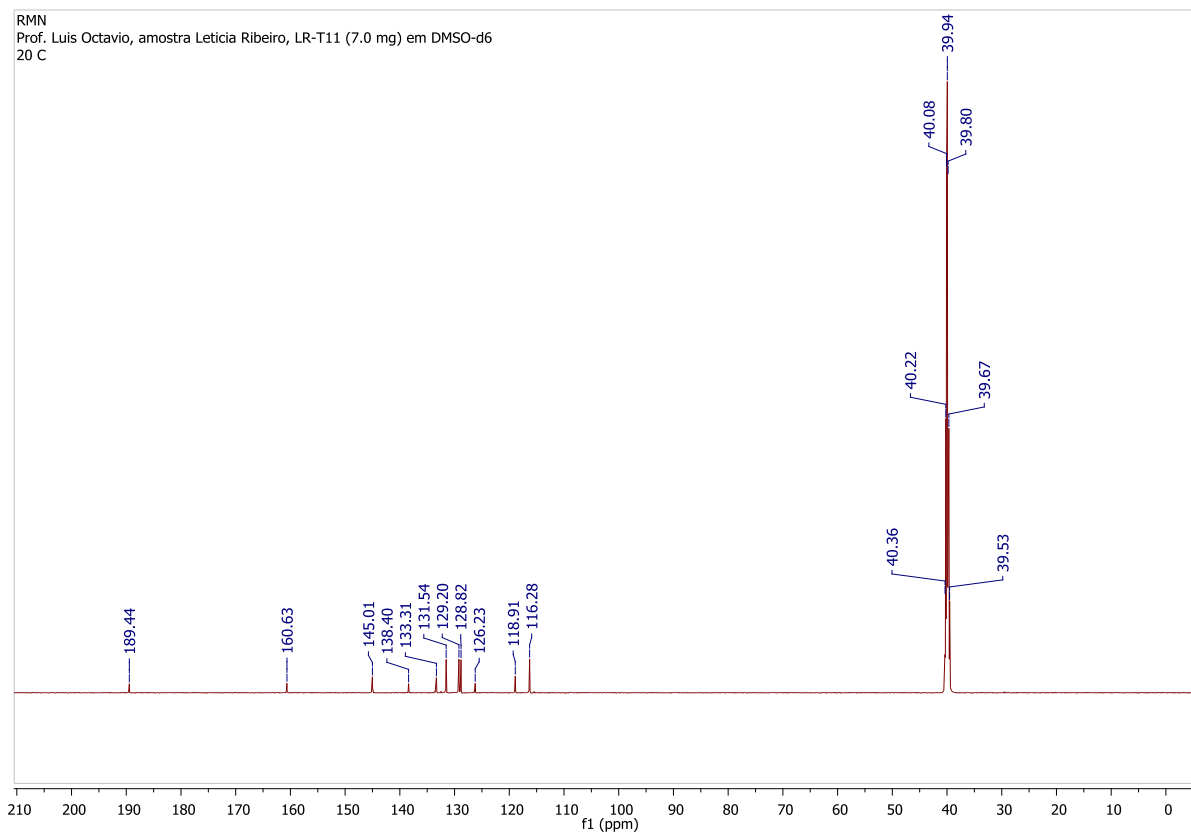
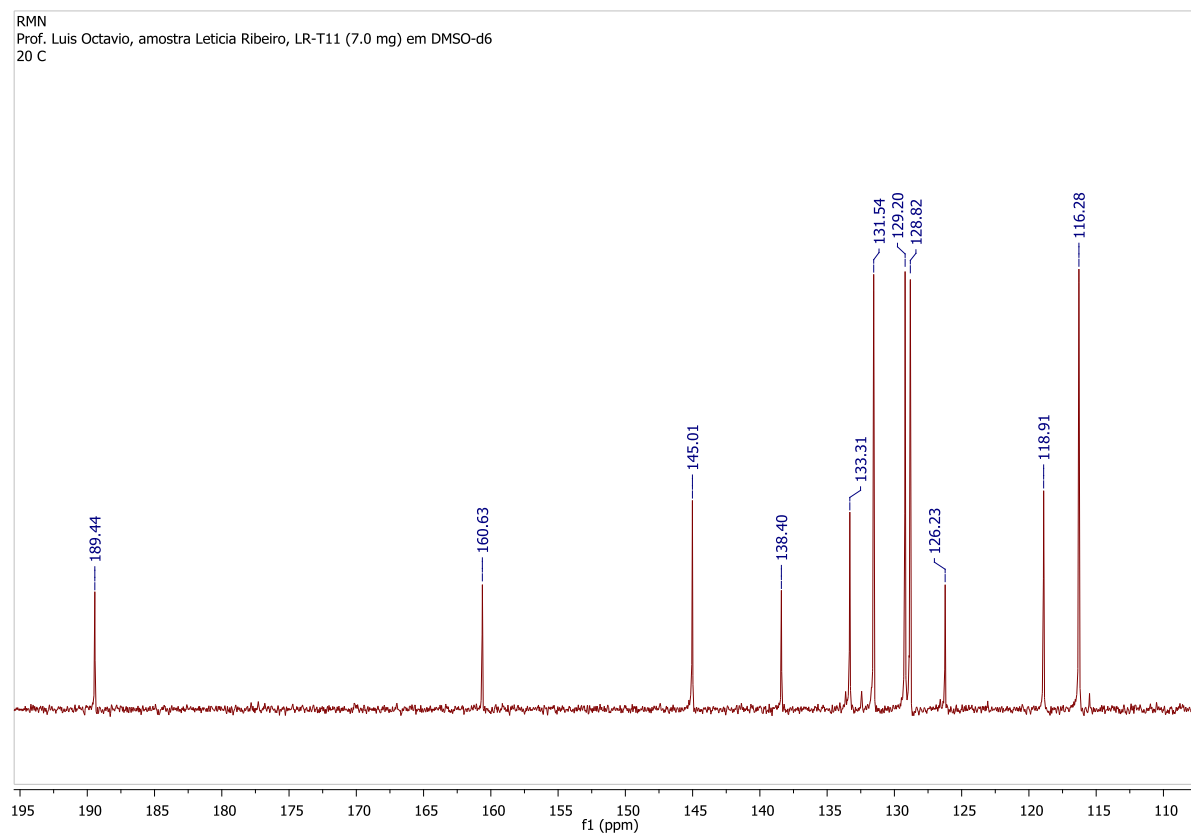
Anexo 55 Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **35** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)**Anexo 56** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **35** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

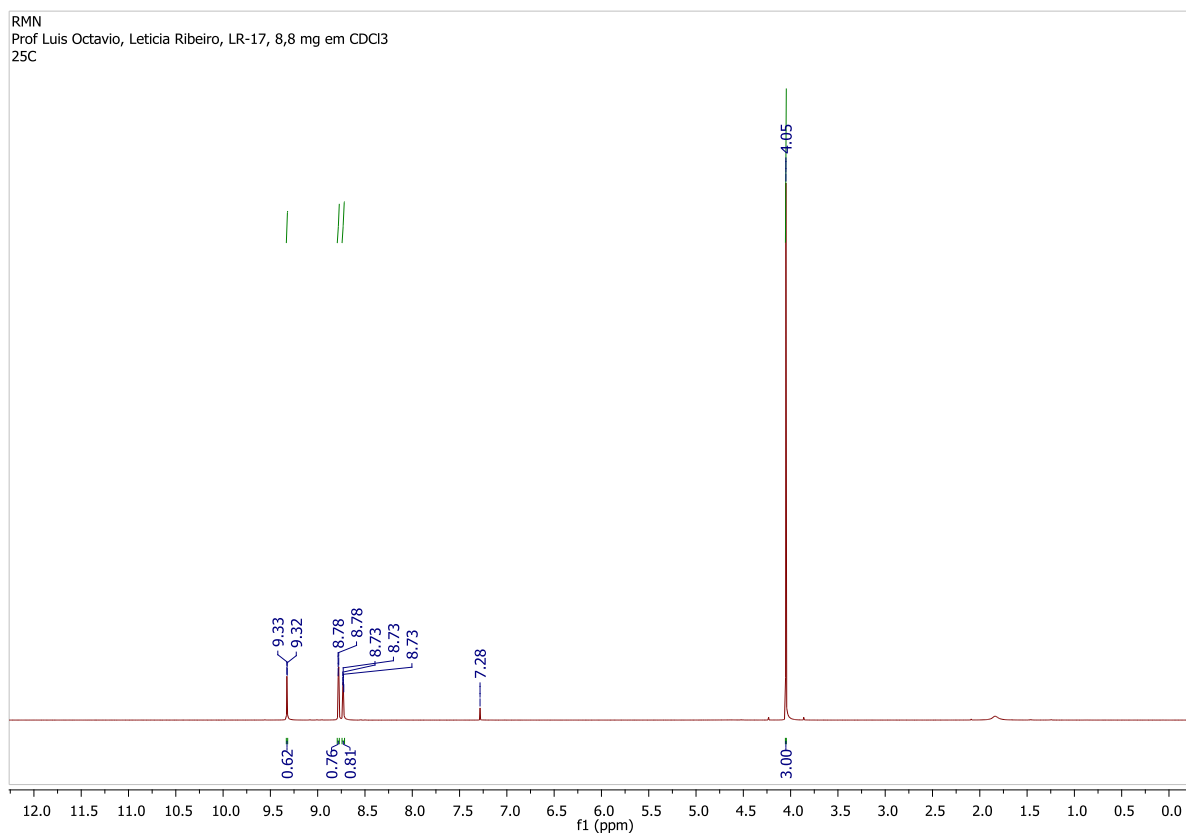
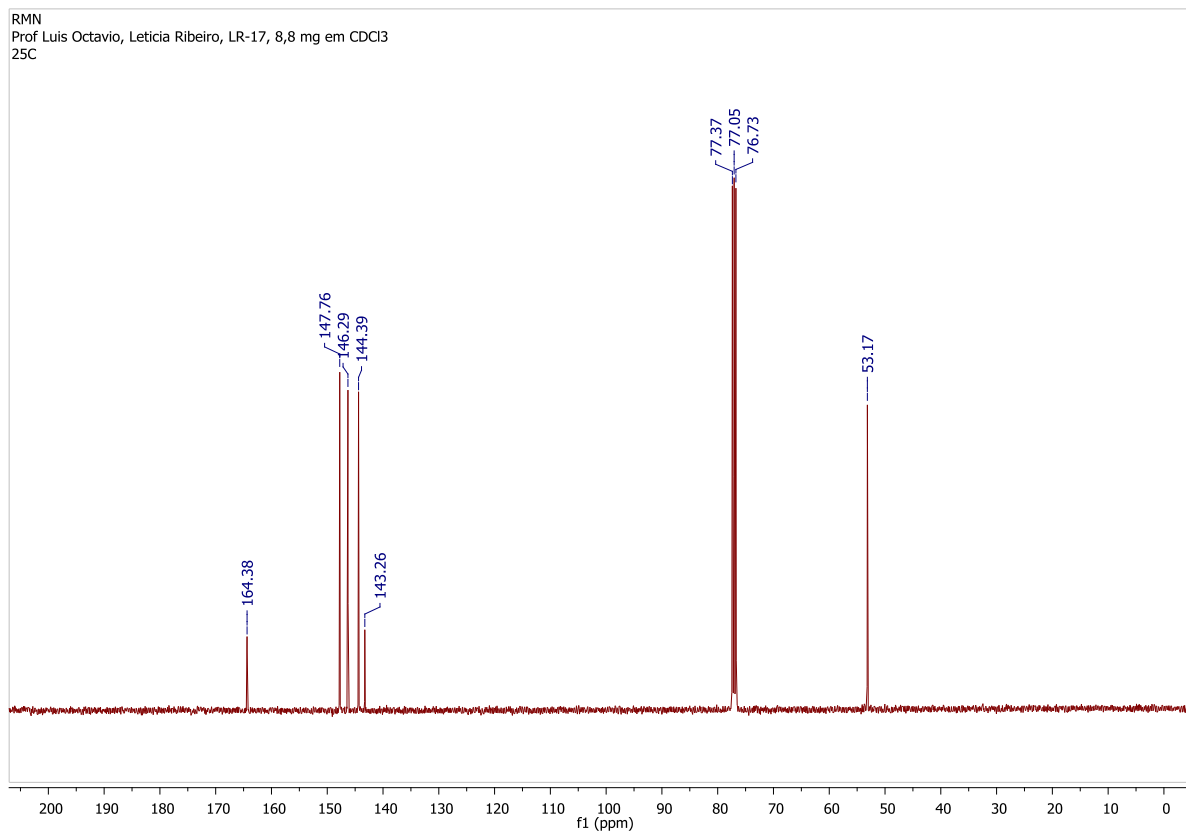
Anexo 57. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **36** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)



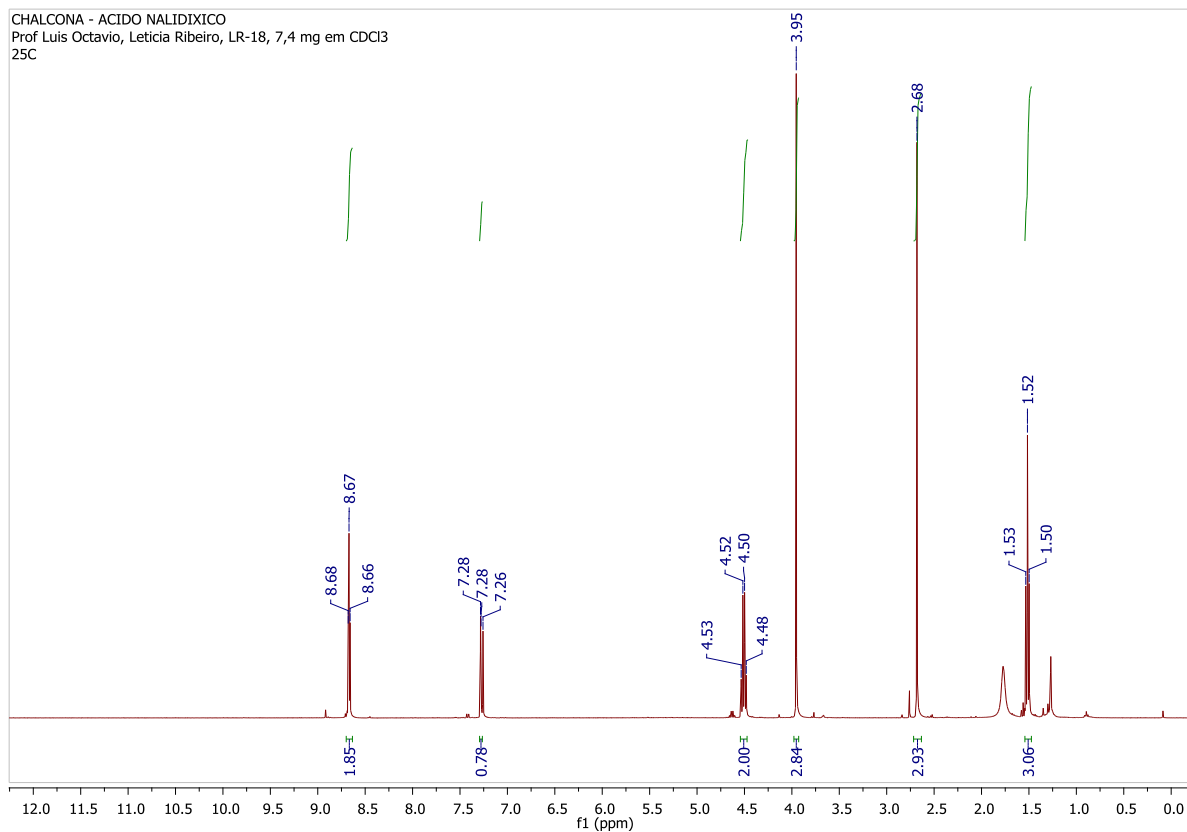
Anexo 58. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da chalcona **36** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)



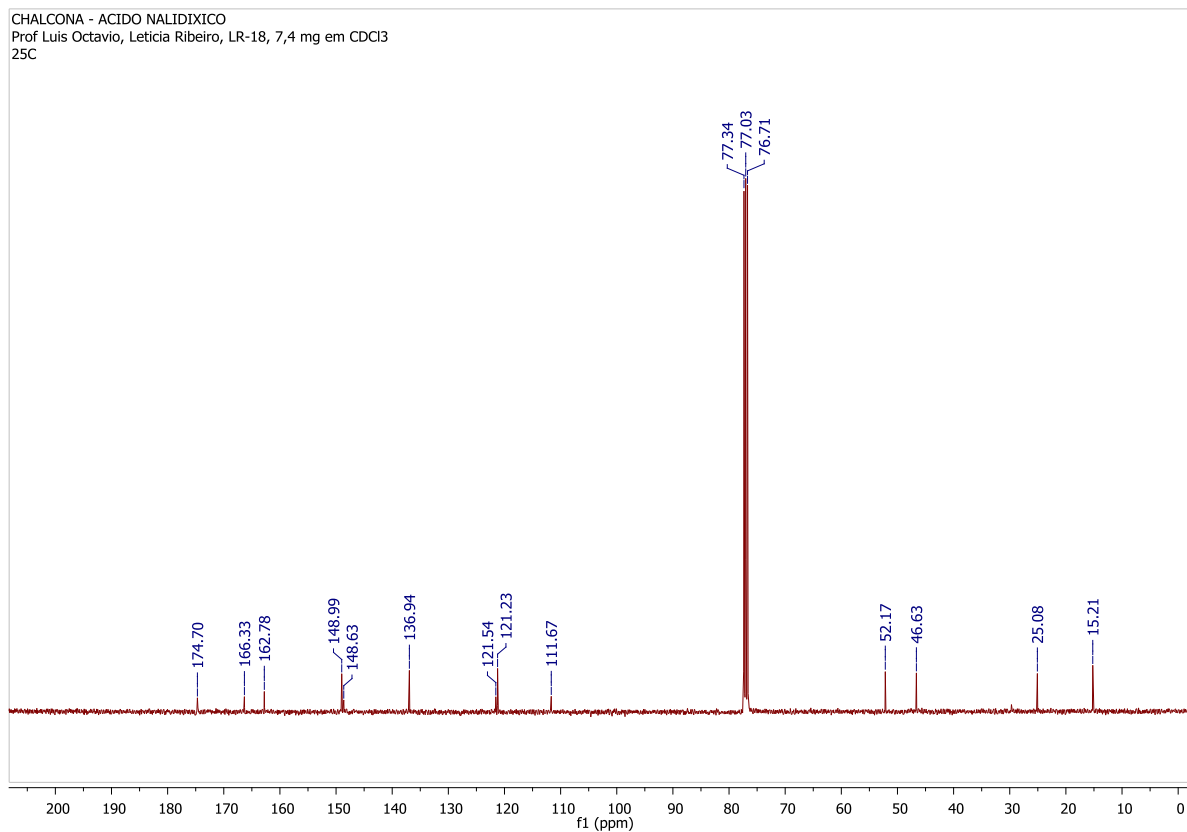
Anexo 59 Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **36** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)**Anexo 60** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **36** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

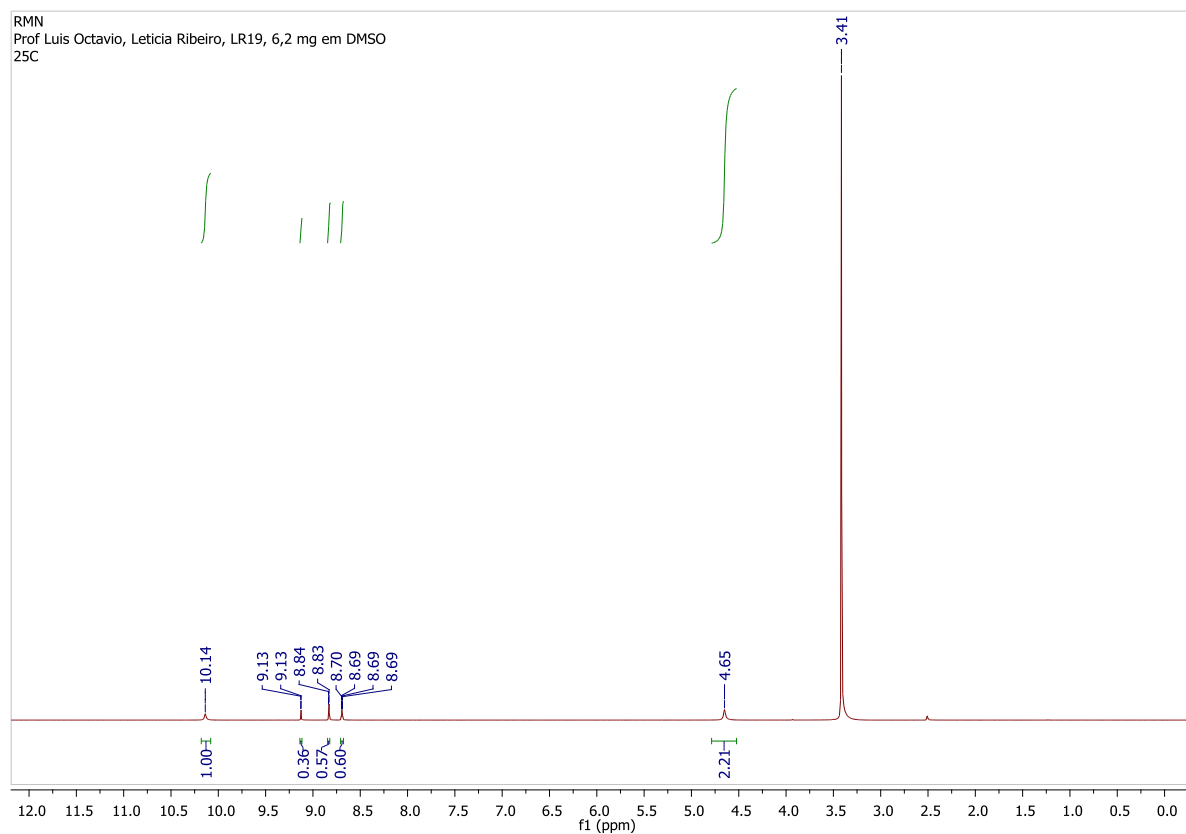
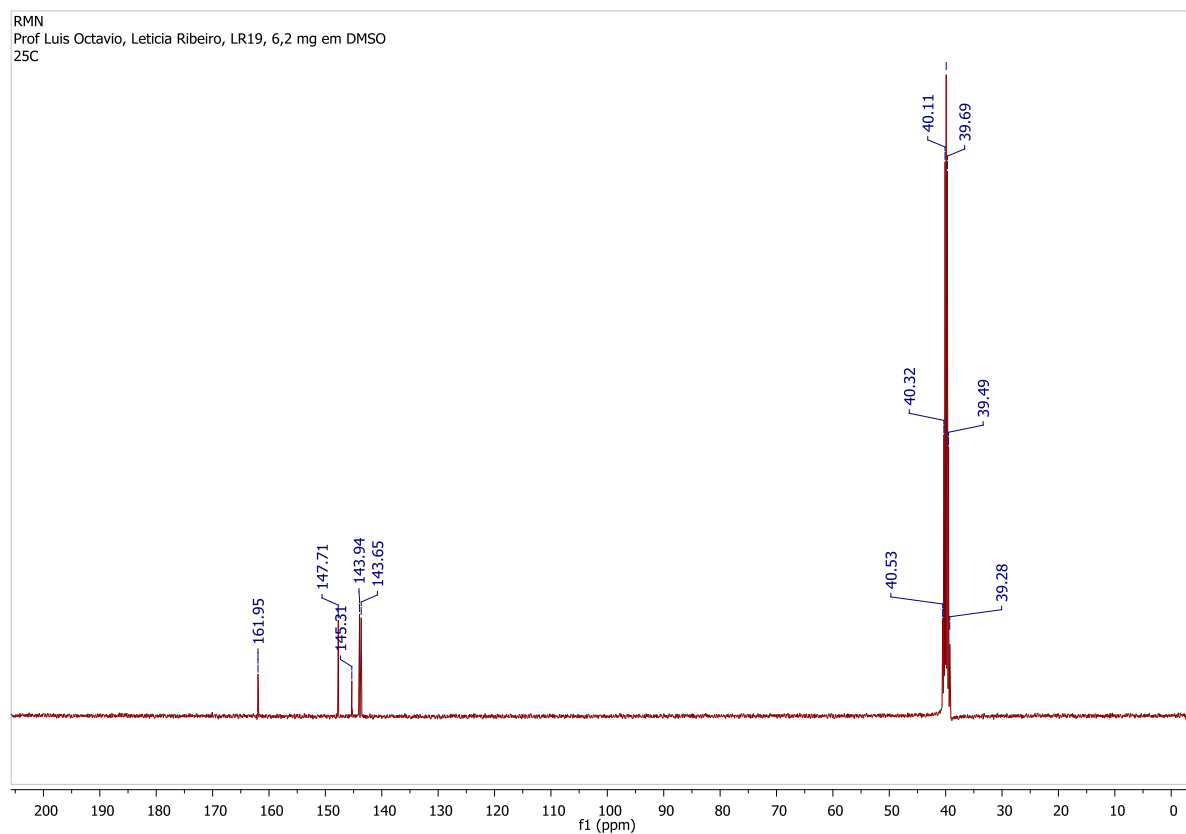
Anexo 61. Espectro de RMN de ^1H do éster **37** (CDCl_3 ; 400 MHz)**Anexo 62.** Espectro de RMN de ^{13}C do éster **37** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 63. Espectro de RMN de ^1H do éster **38** (CDCl_3 ; 400 MHz)

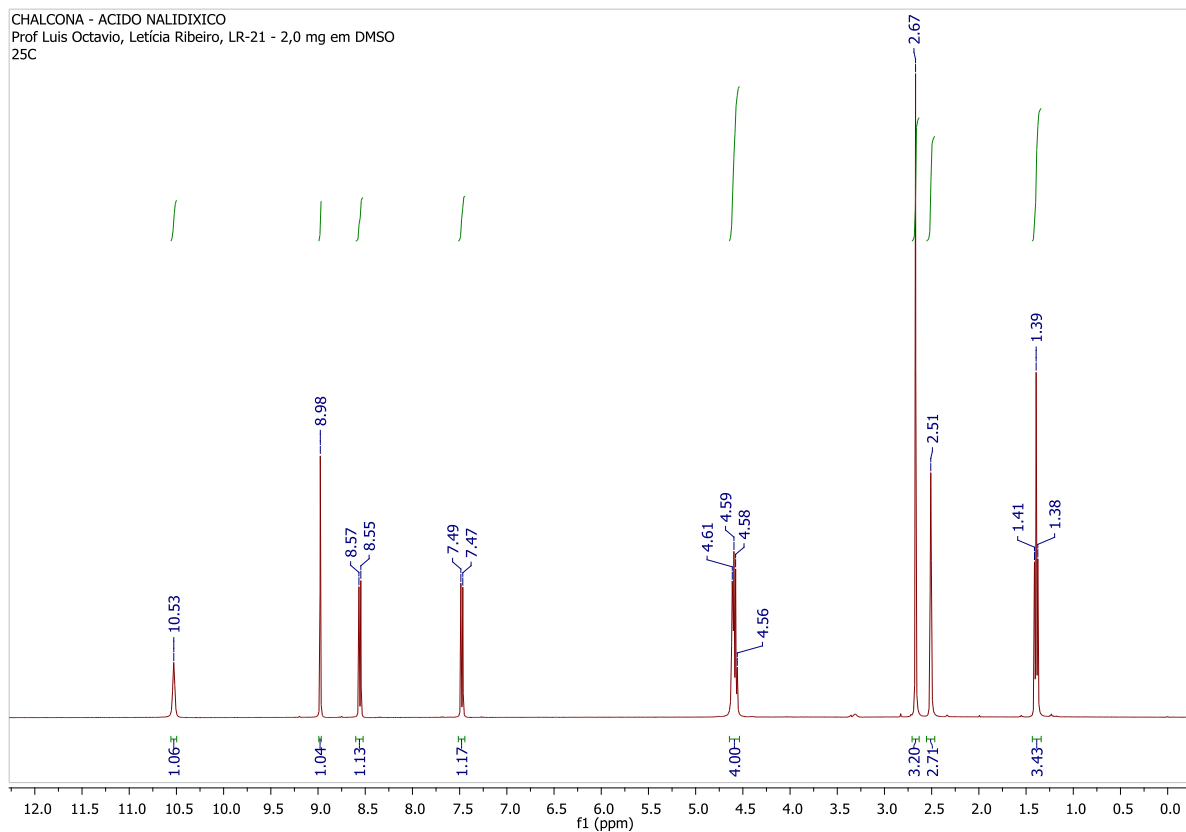


Anexo 64. Espectro de RMN de ^{13}C do éster **38** (CDCl_3 ; 100 MHz)

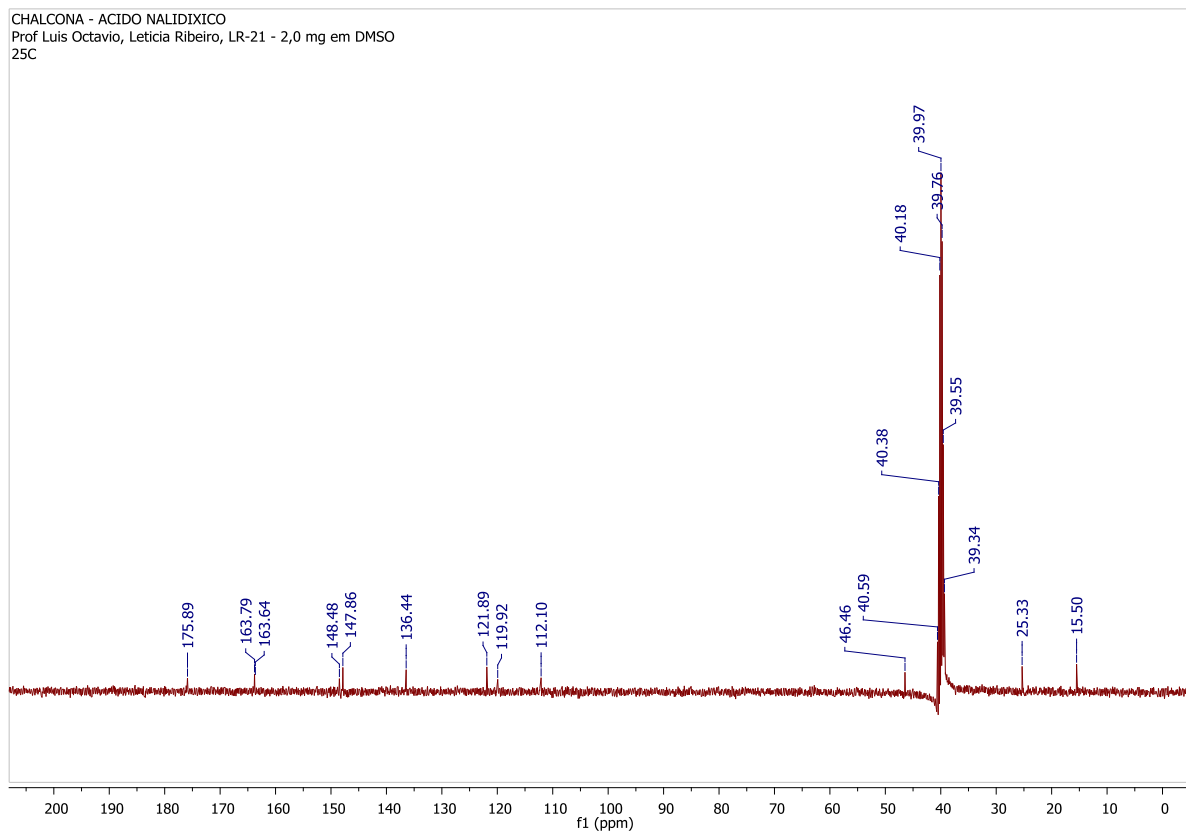


Anexo 65. Espectro de RMN de ^1H da hidrazida **39** (DMSO- d_6 ; 400 MHz)**Anexo 66.** Espectro de RMN de ^{13}C da hidrazida **39** (DMSO- d_6 ; 100 MHz)

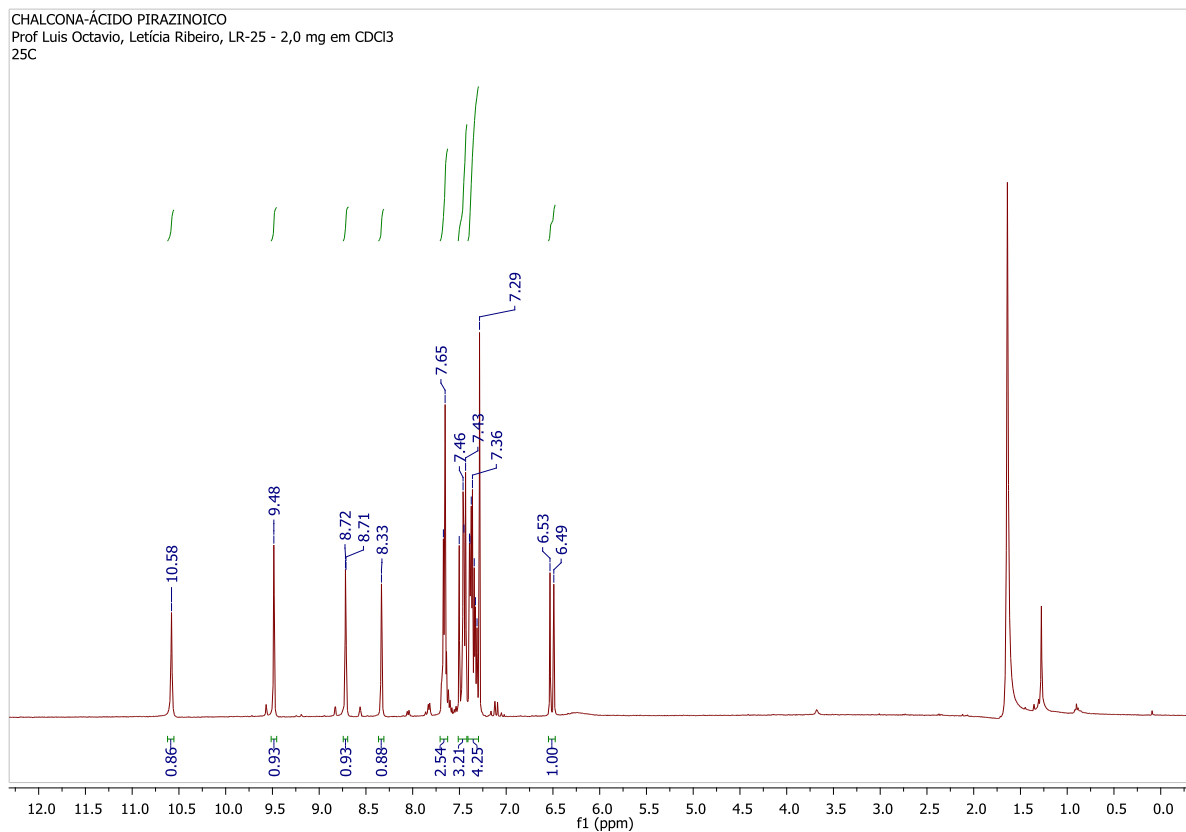
Anexo 67. Espectro de RMN de ^1H da hidrazida **40** (DMSO- d_6 ; 400 MHz)



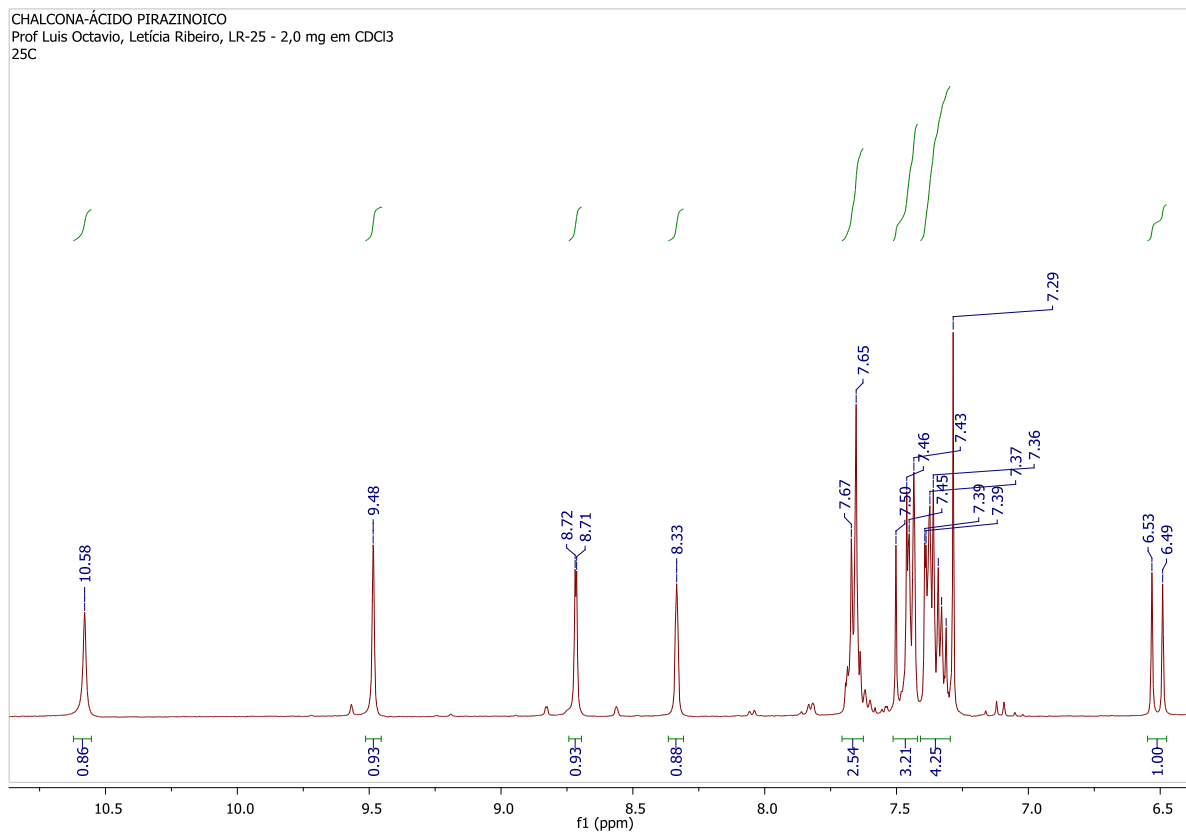
Anexo 68. Espectro de RMN de ^{13}C da hidrazida **40** (DMSO- d_6 ; 100 MHz)



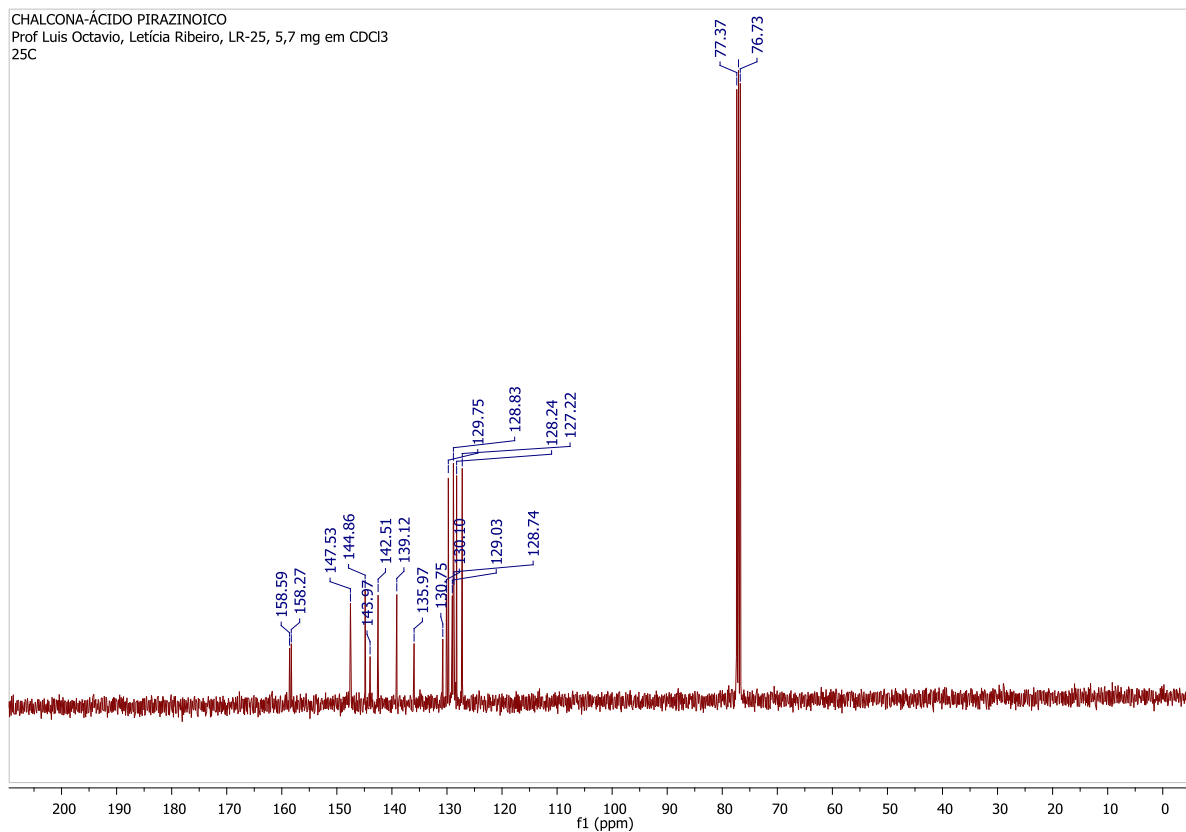
Anexo 69. Espectro de RMN de ^1H da substância **41** (CDCl_3 ; 400 MHz)



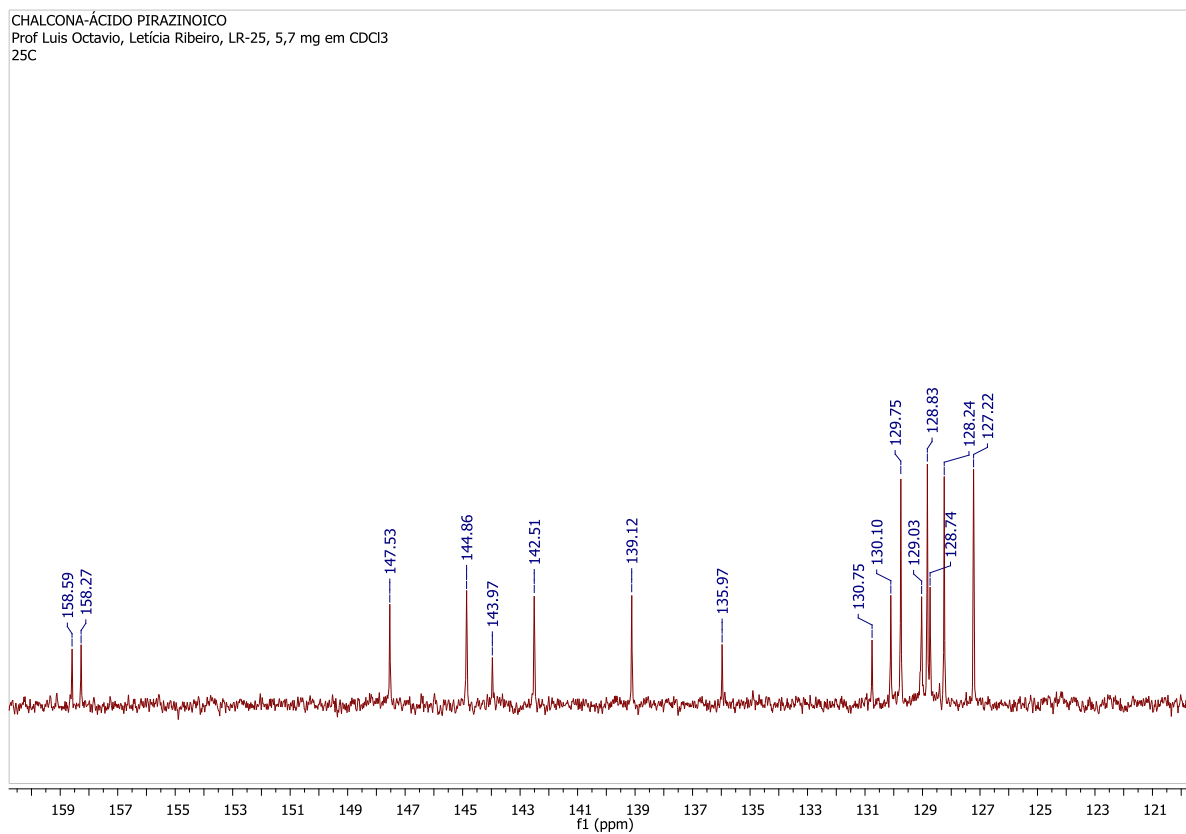
Anexo 70. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **41** (CDCl_3 ; 400 MHz)

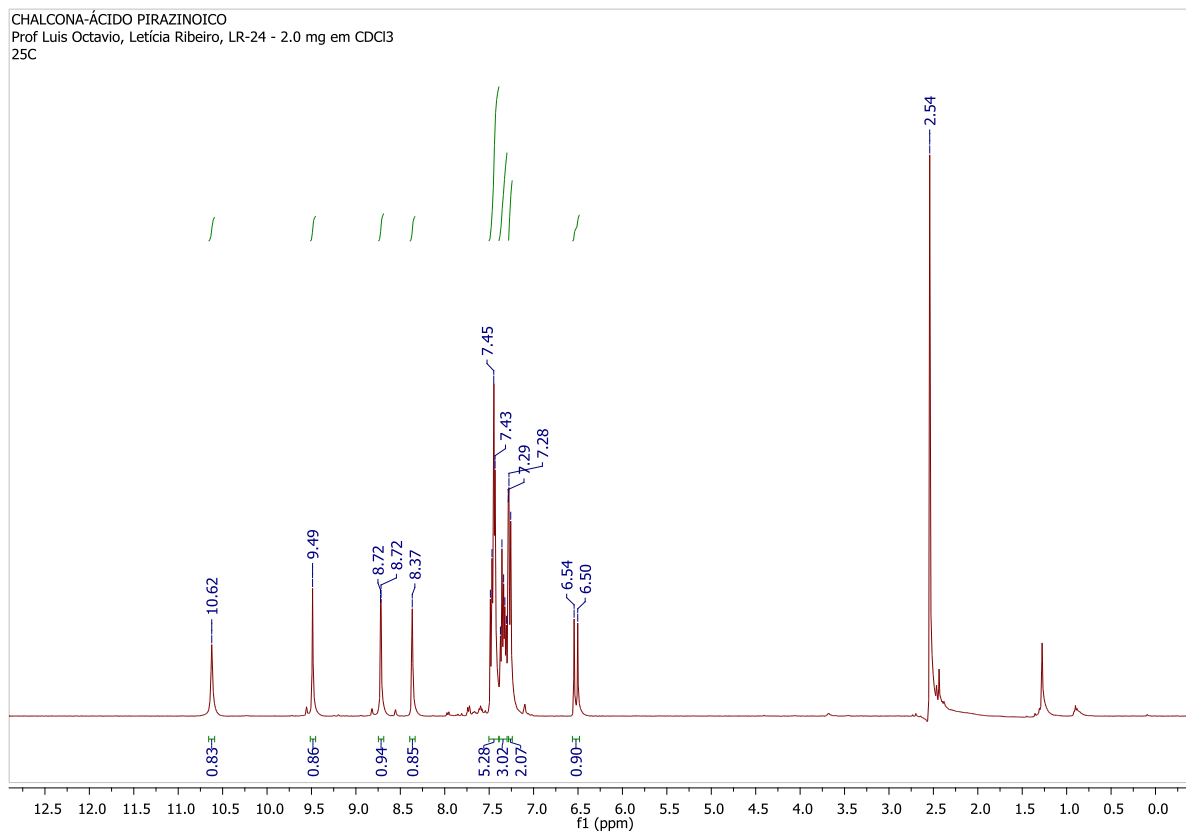
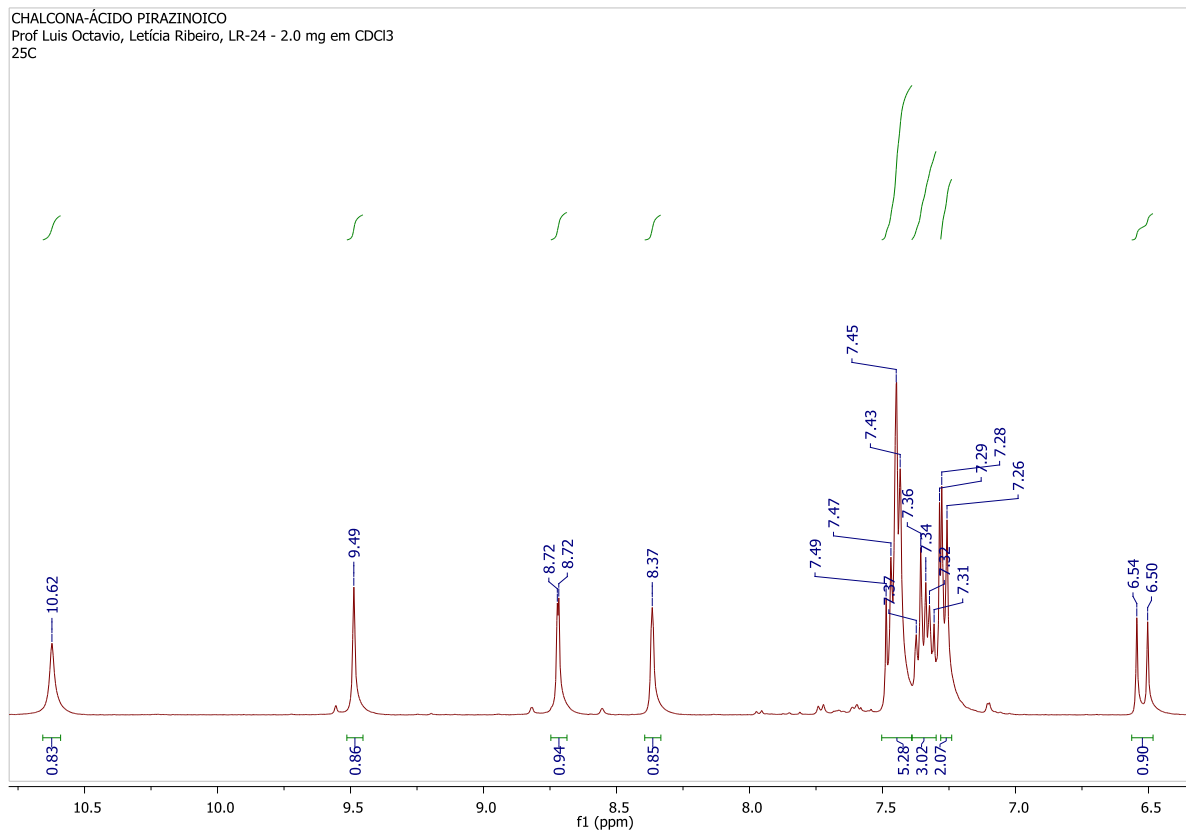


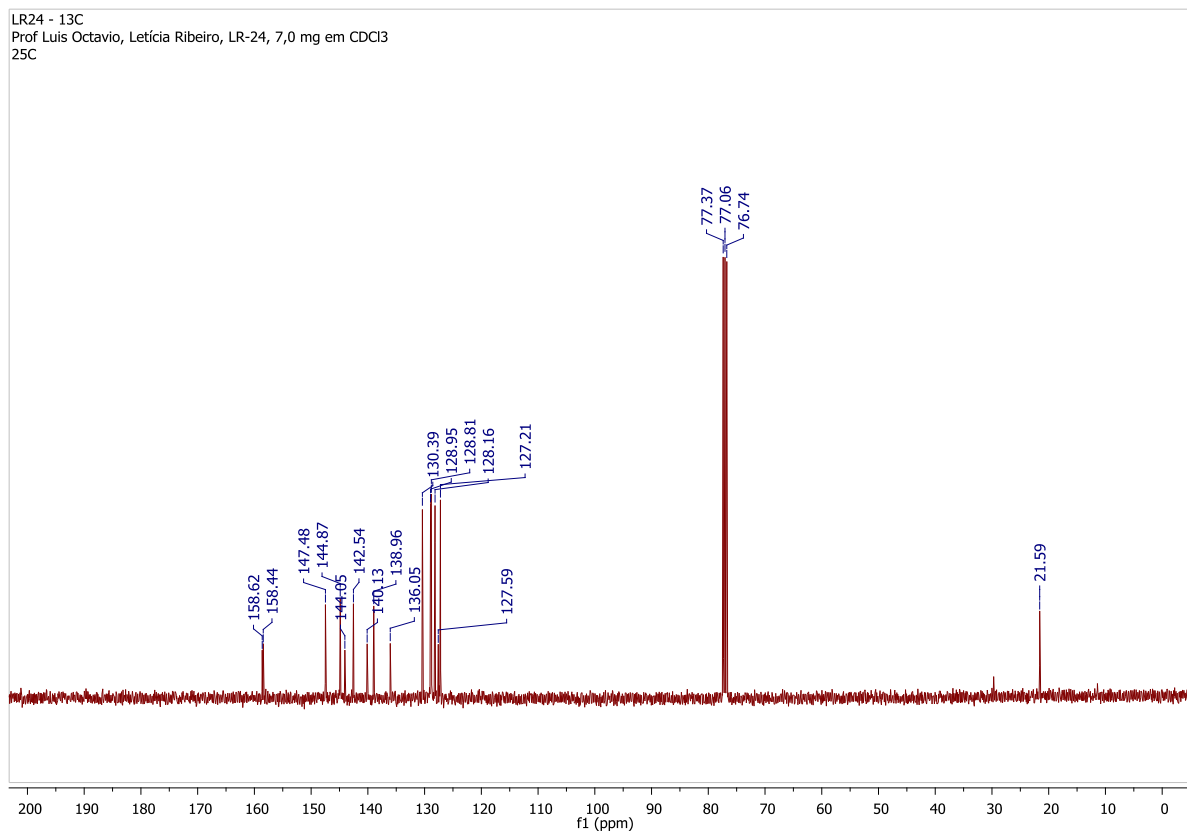
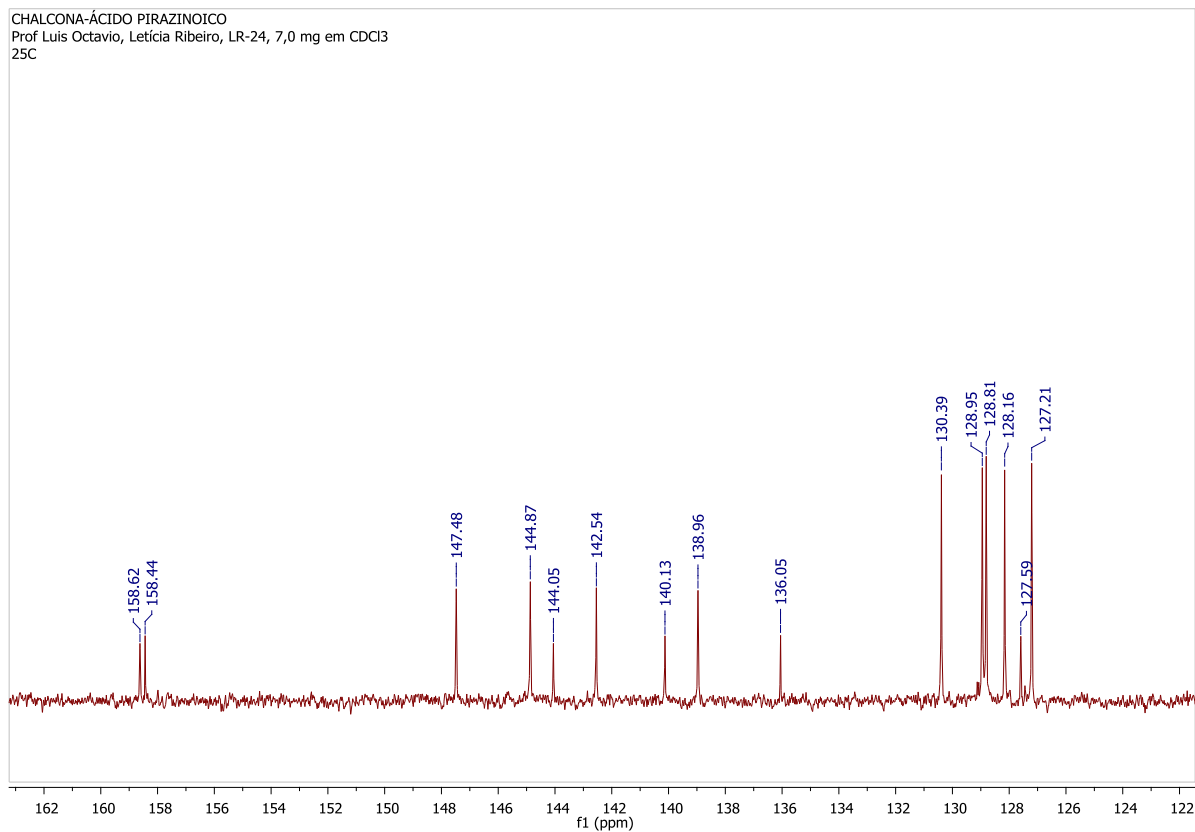
Anexo 71. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **41** (CDCl_3 ; 100 MHz)



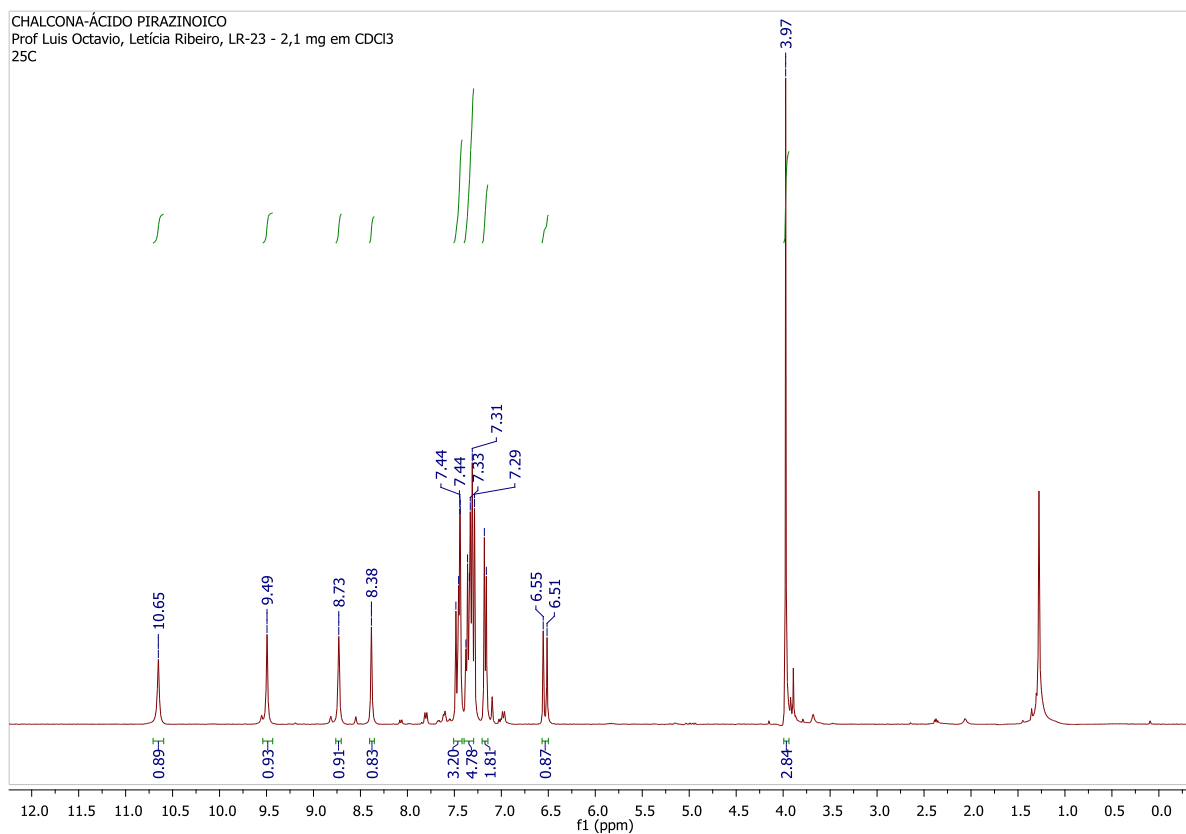
Anexo 72. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância **41** (CDCl_3 ; 100 MHz)



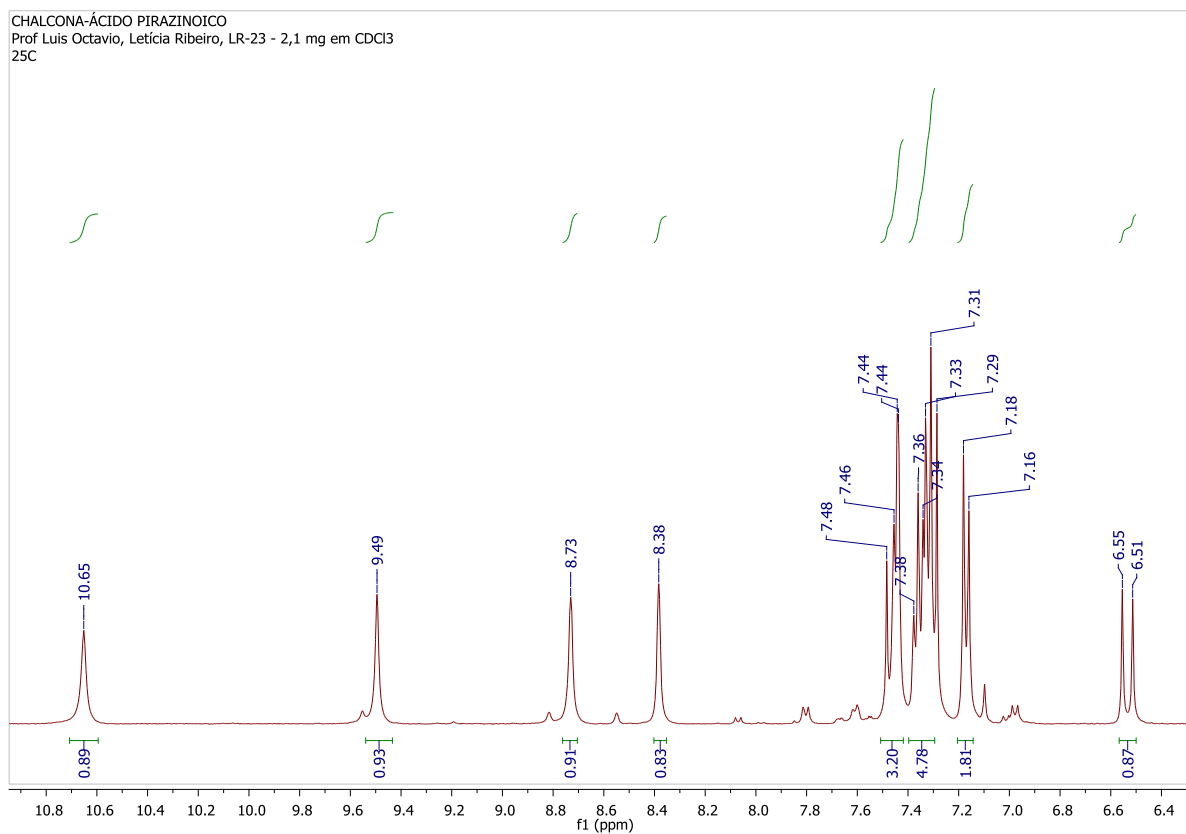
Anexo 73. Espectro de RMN de ^1H da substância **42** (CDCl_3 ; 400 MHz)**Anexo 74.** Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **42** (CDCl_3 ; 400 MHz)

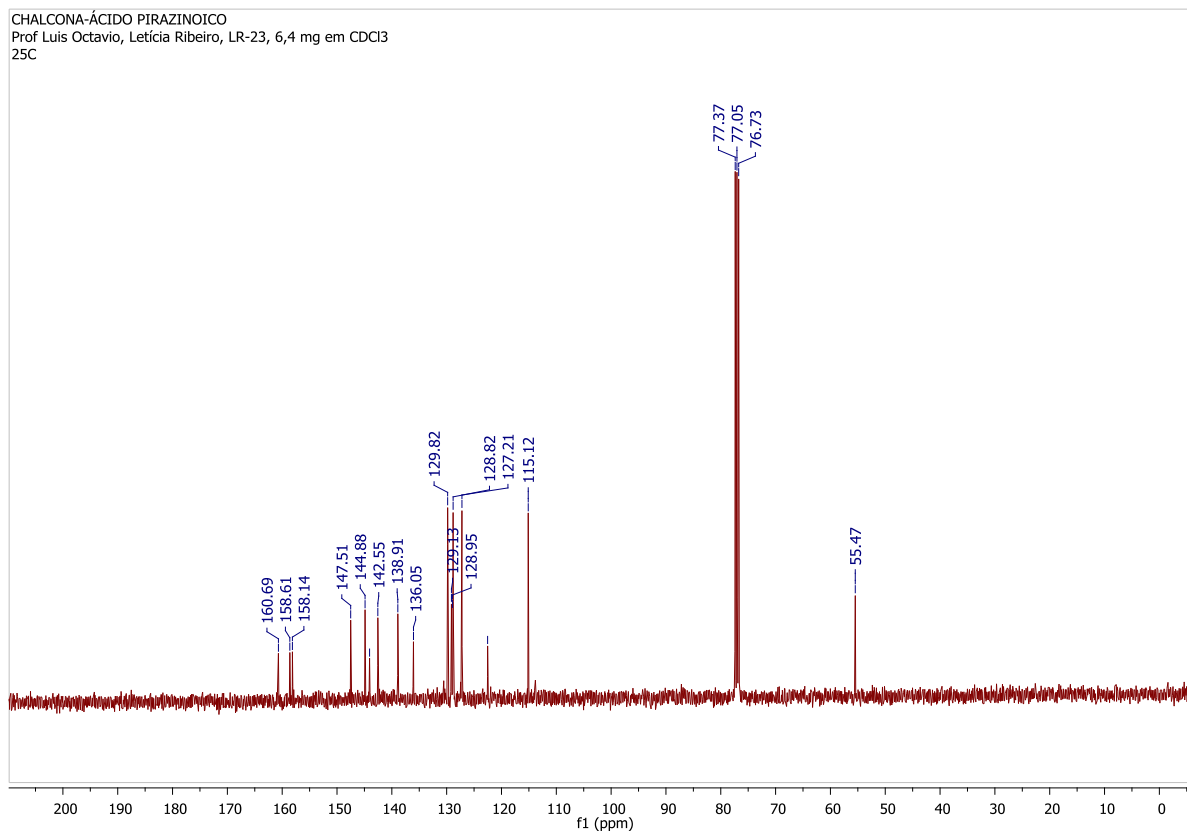
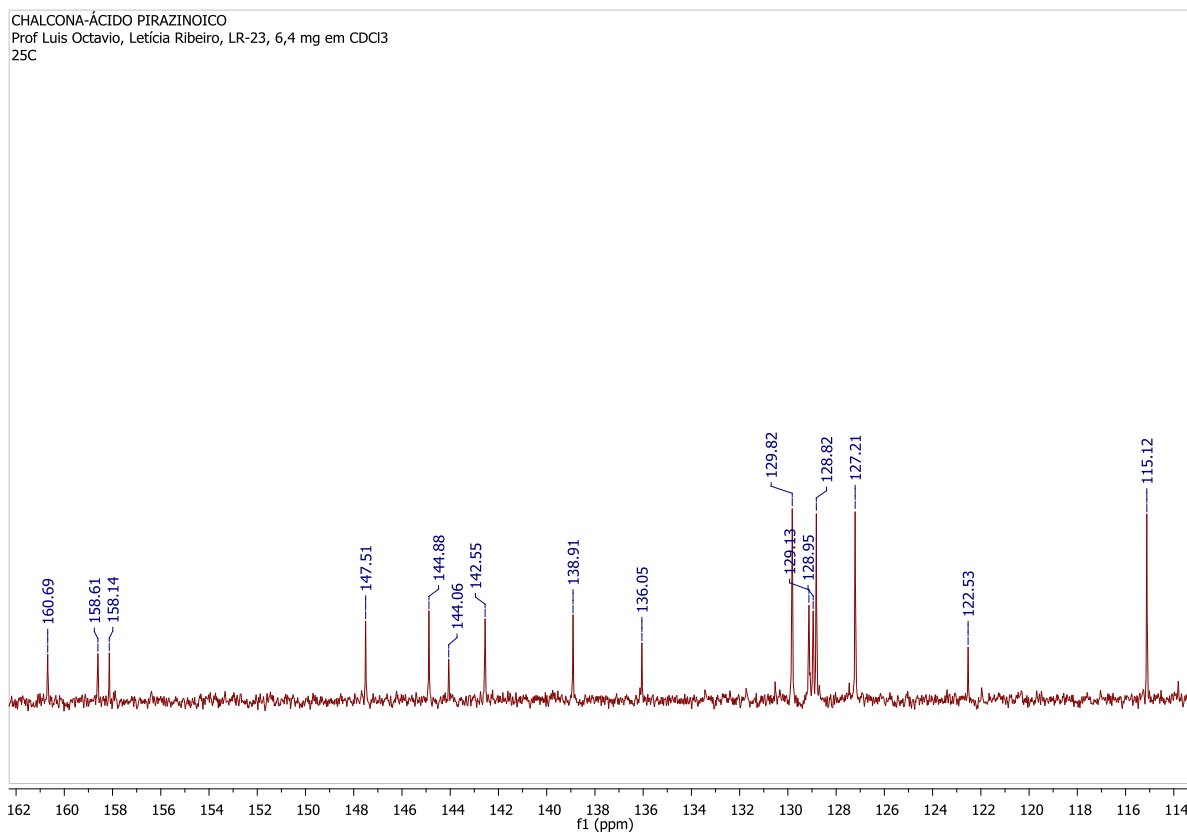
Anexo 75. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **42** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 76.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância **42** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 77. Espectro de RMN de ^1H da substância **43** (CDCl_3 ; 400 MHz)

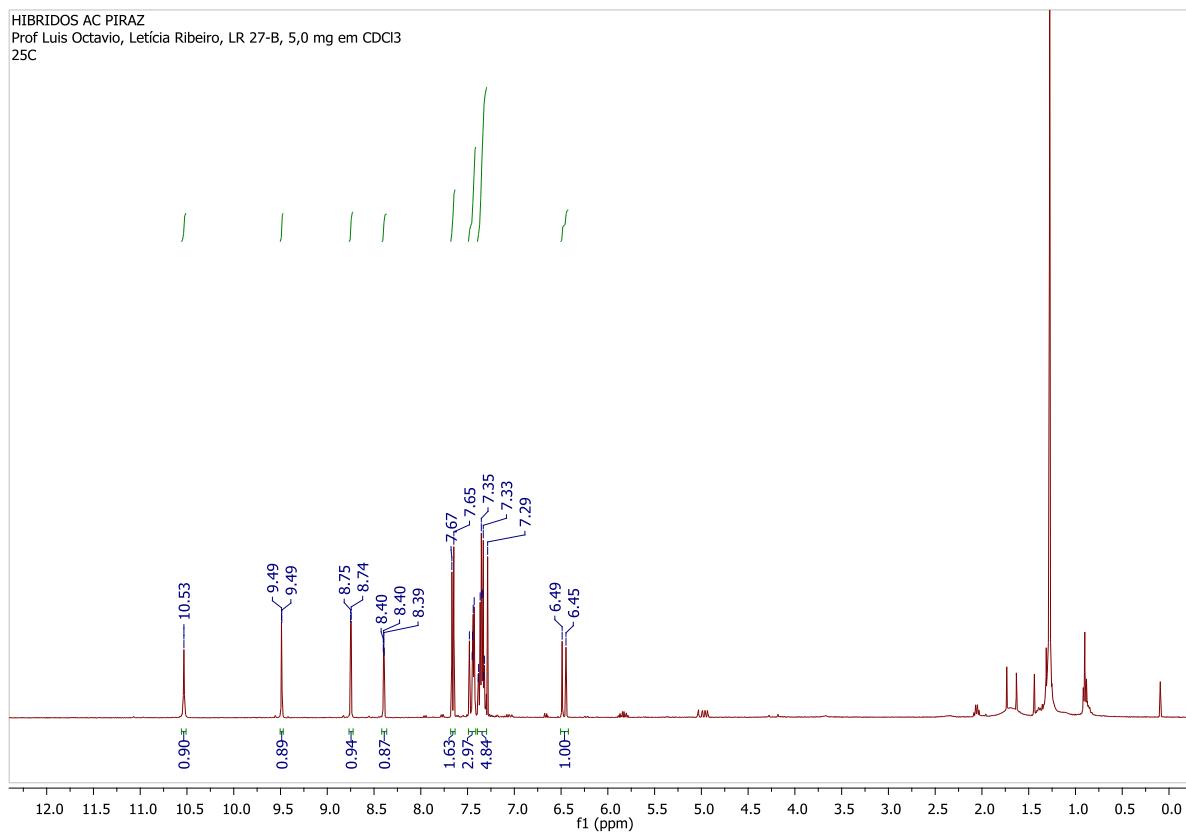


Anexo 78. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **43** (CDCl_3 ; 400 MHz)

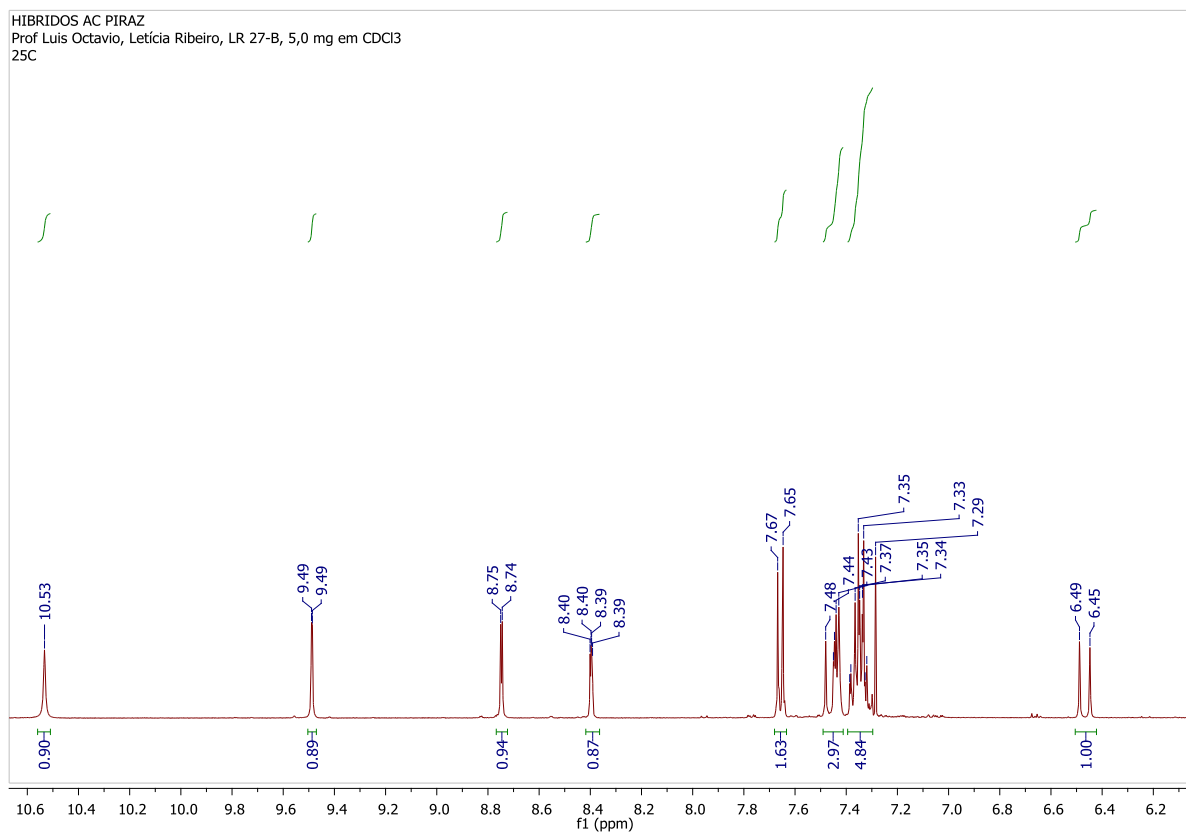


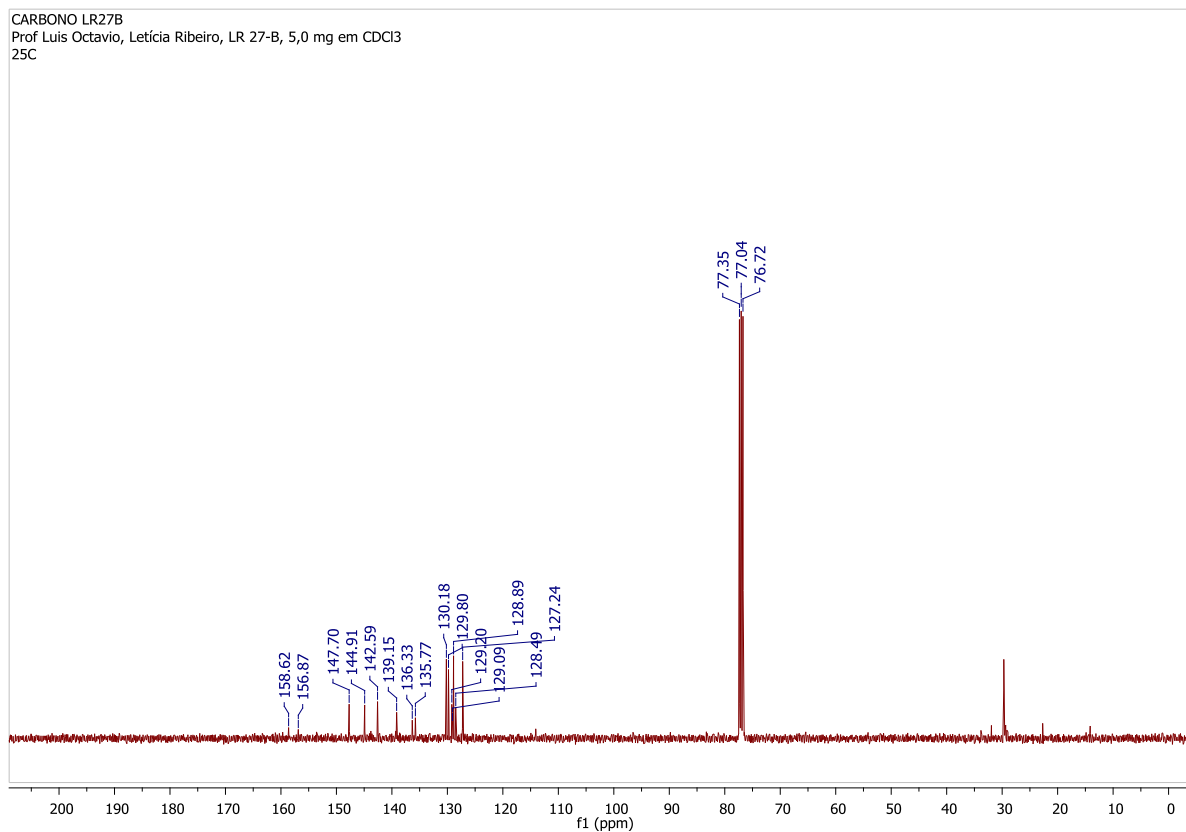
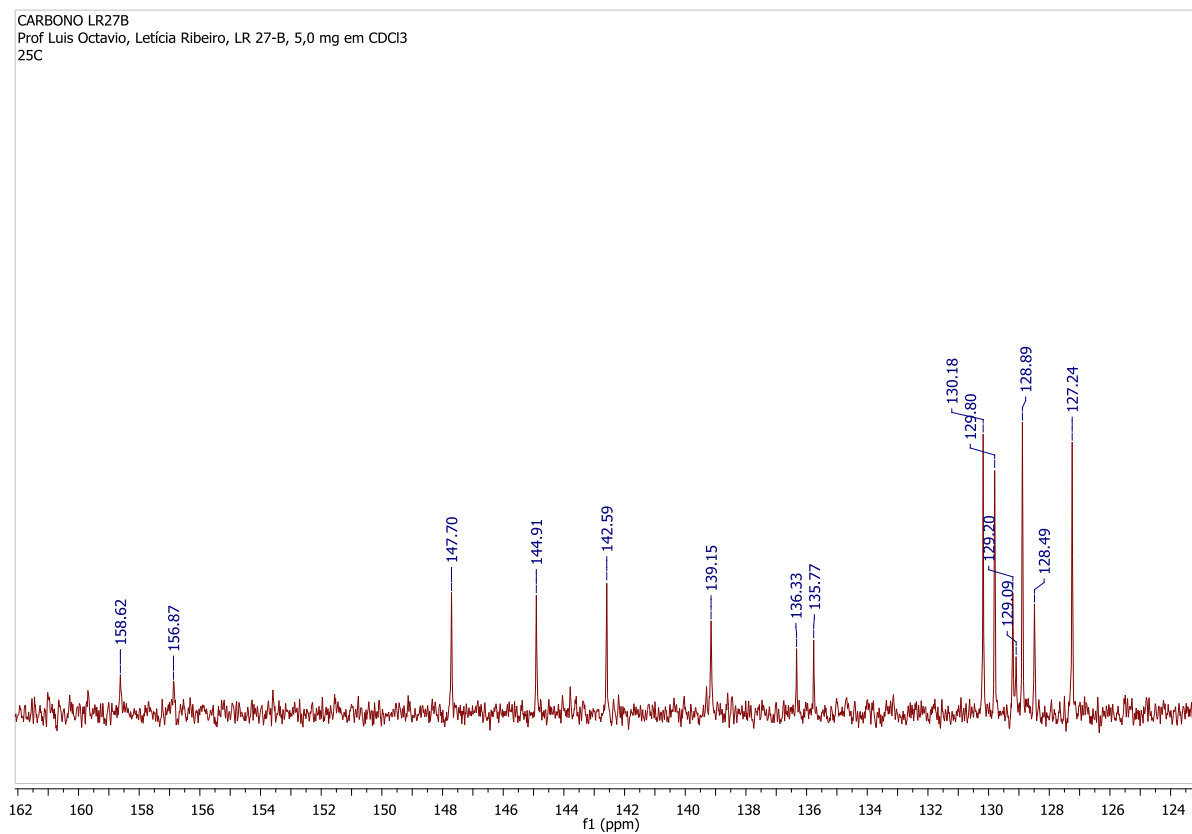
Anexo 79. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **43** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 80.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância **43** (CDCl_3 ; 100 MHz)

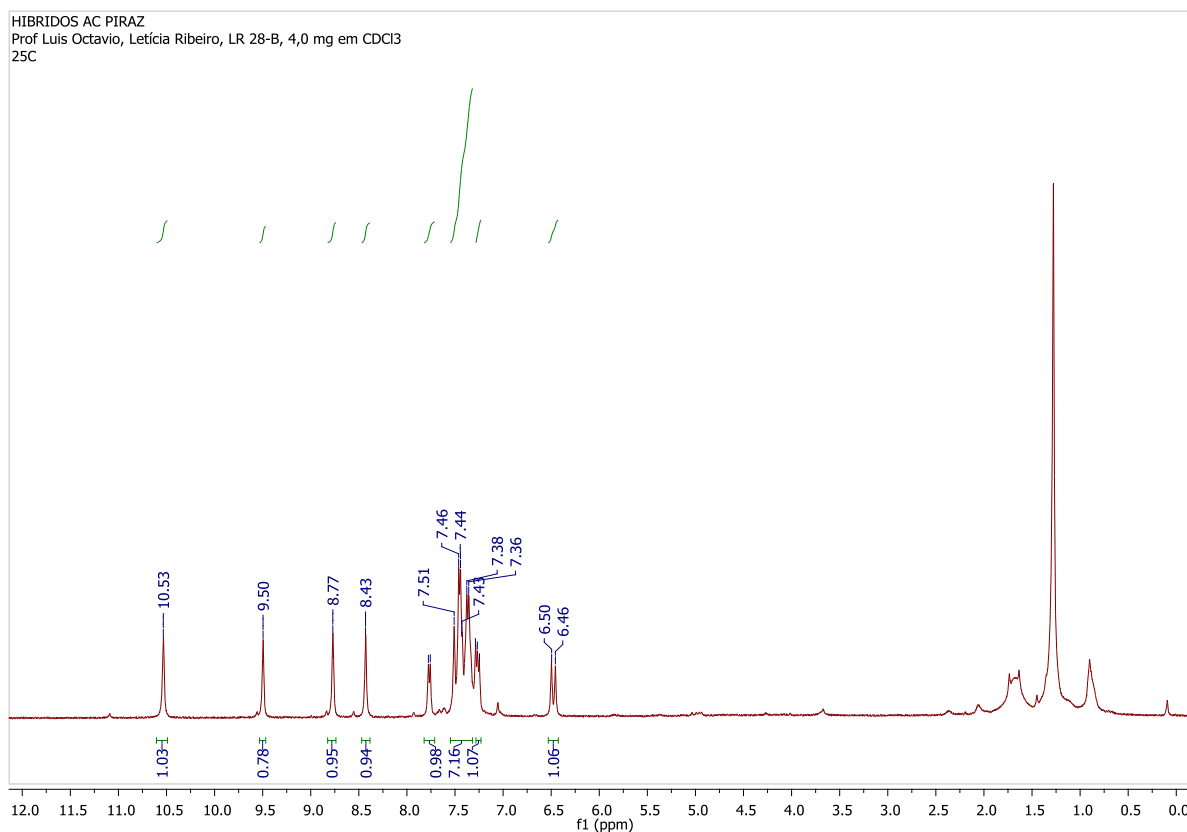
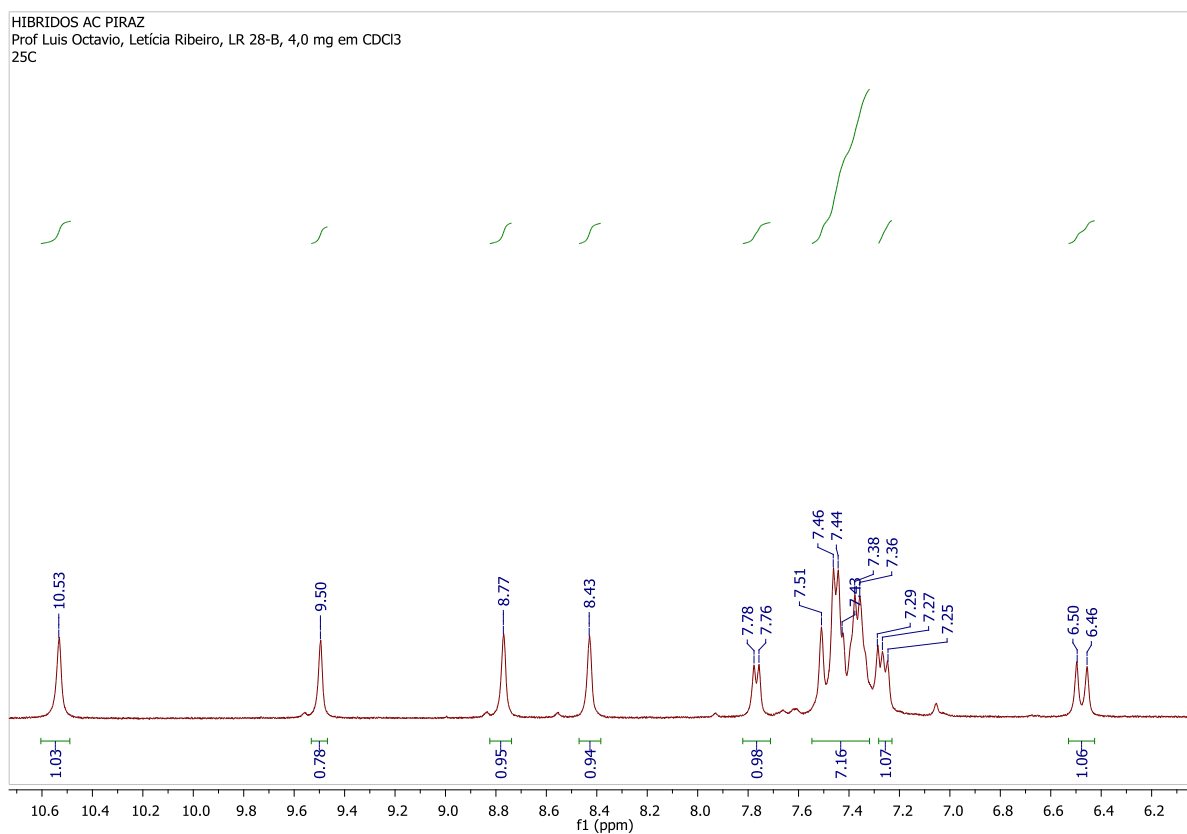
Anexo 81. Espectro de RMN de ^1H da substância **44** (CDCl_3 ; 400 MHz)

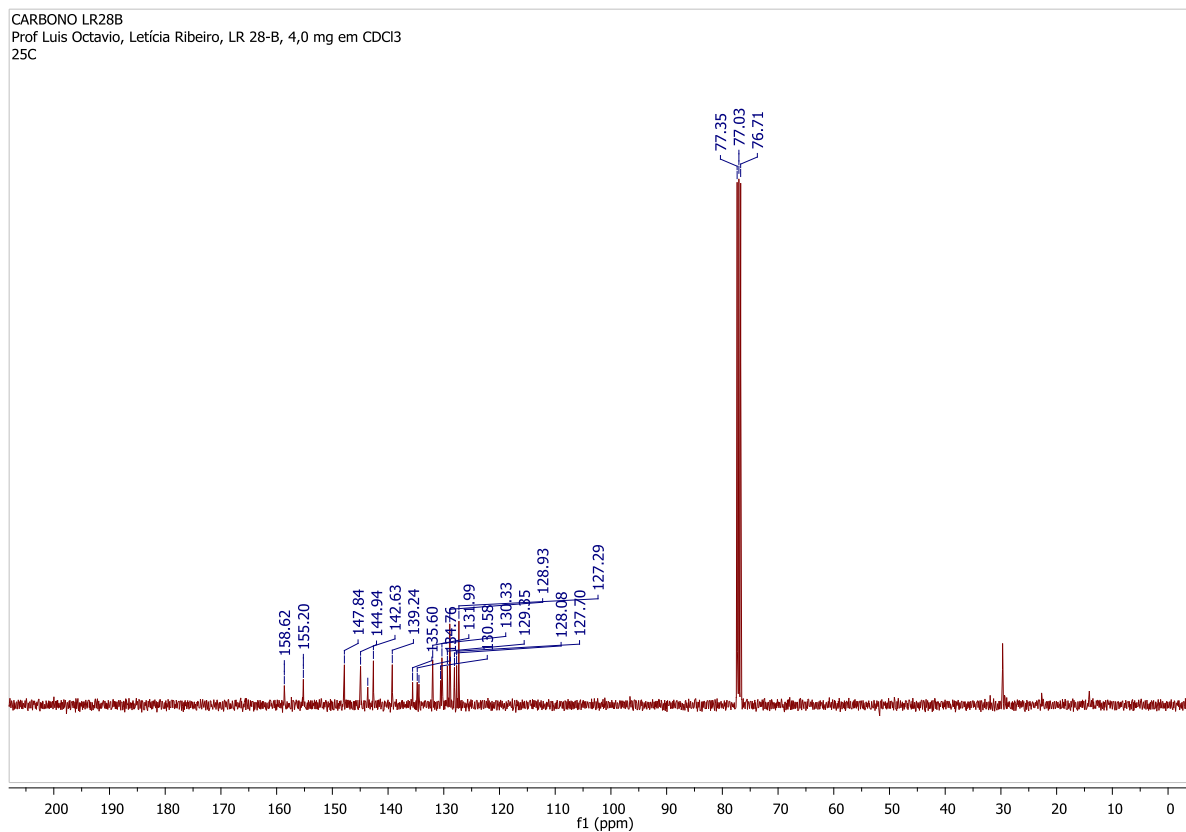
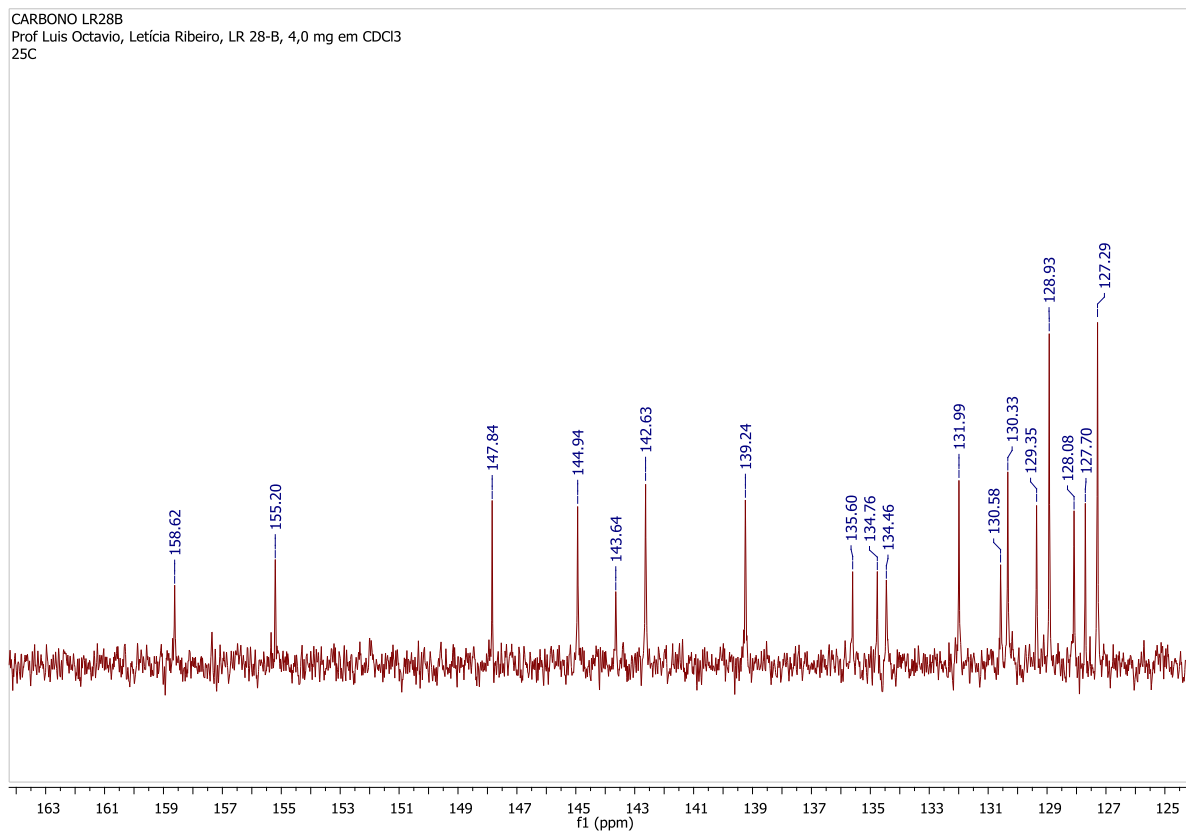


Anexo 82. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **44** (CDCl_3 ; 400 MHz)

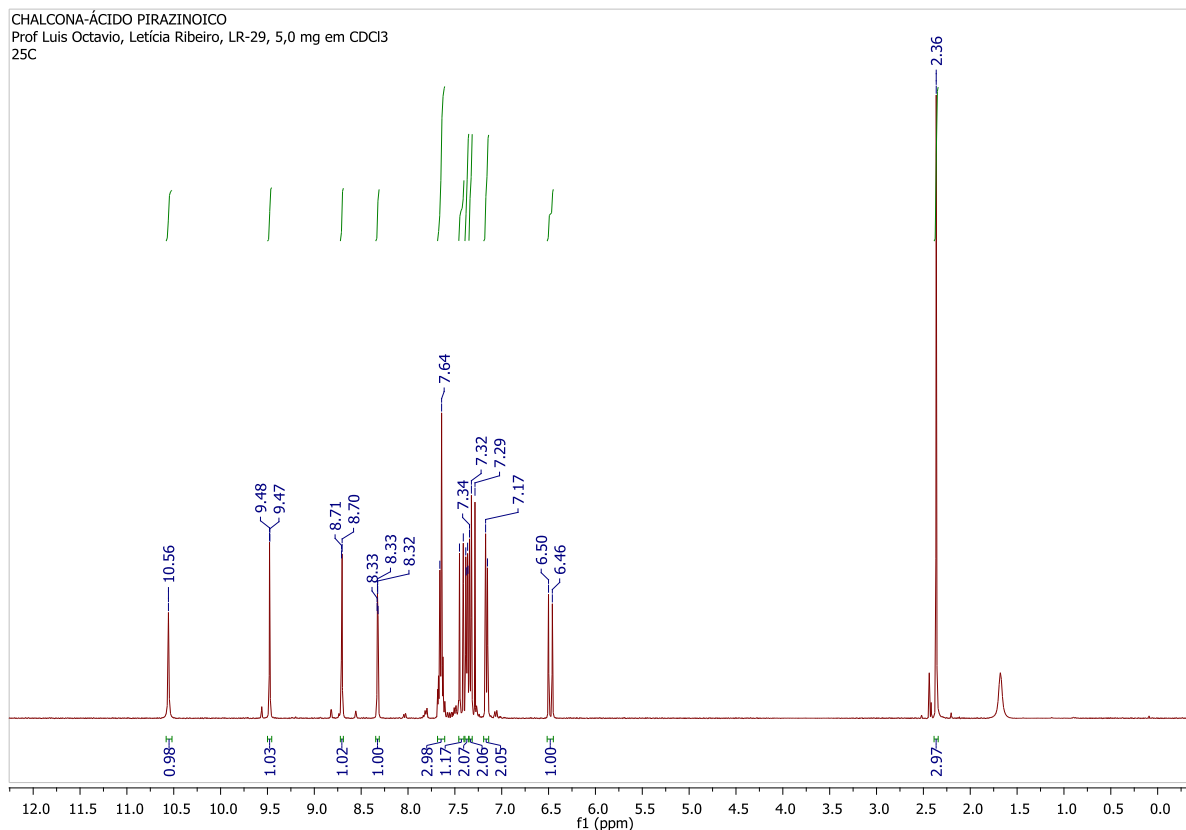


Anexo 83. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **44** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 84** Ampliação Espectro de RMN de ^{13}C da substância **44** (CDCl_3 ; 100 MHz)

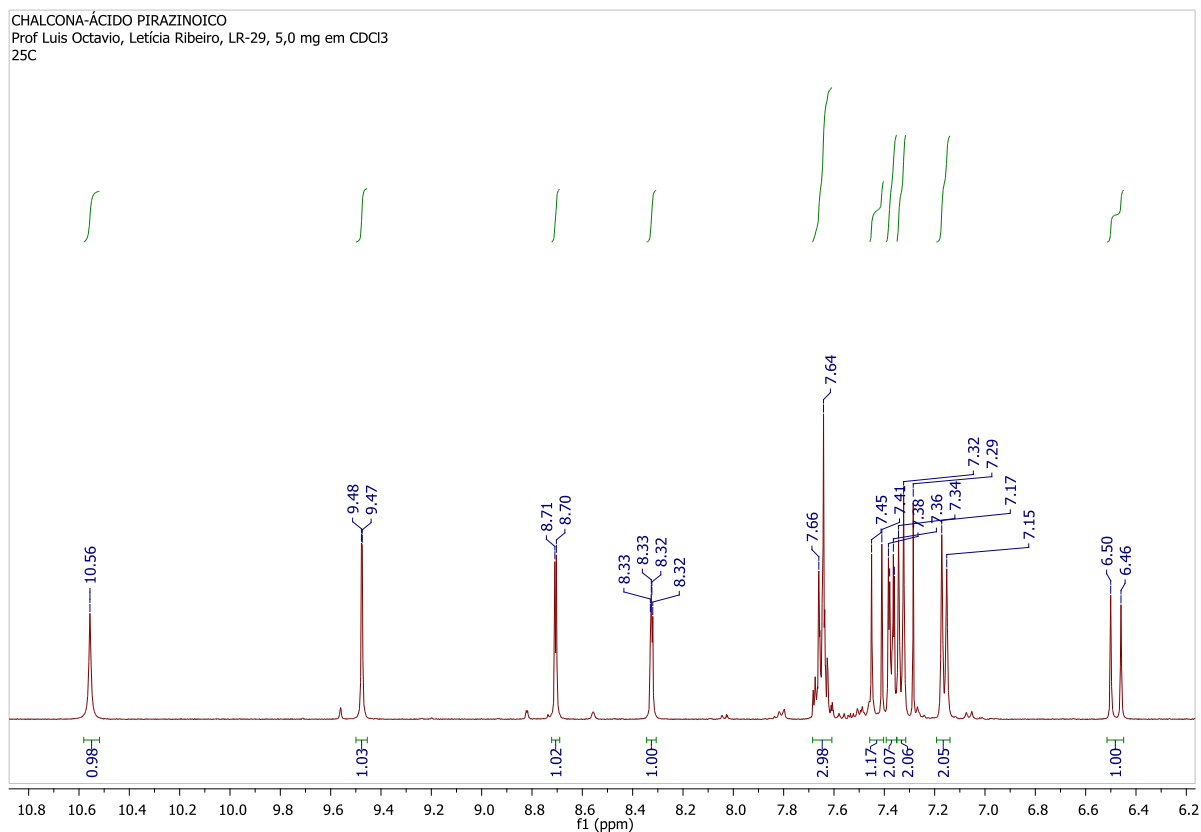
Anexo 85. Espectro de RMN de ^1H da substância **45** (CDCl_3 ; 400 MHz)**Anexo 86.** Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **45** (CDCl_3 ; 400 MHz)

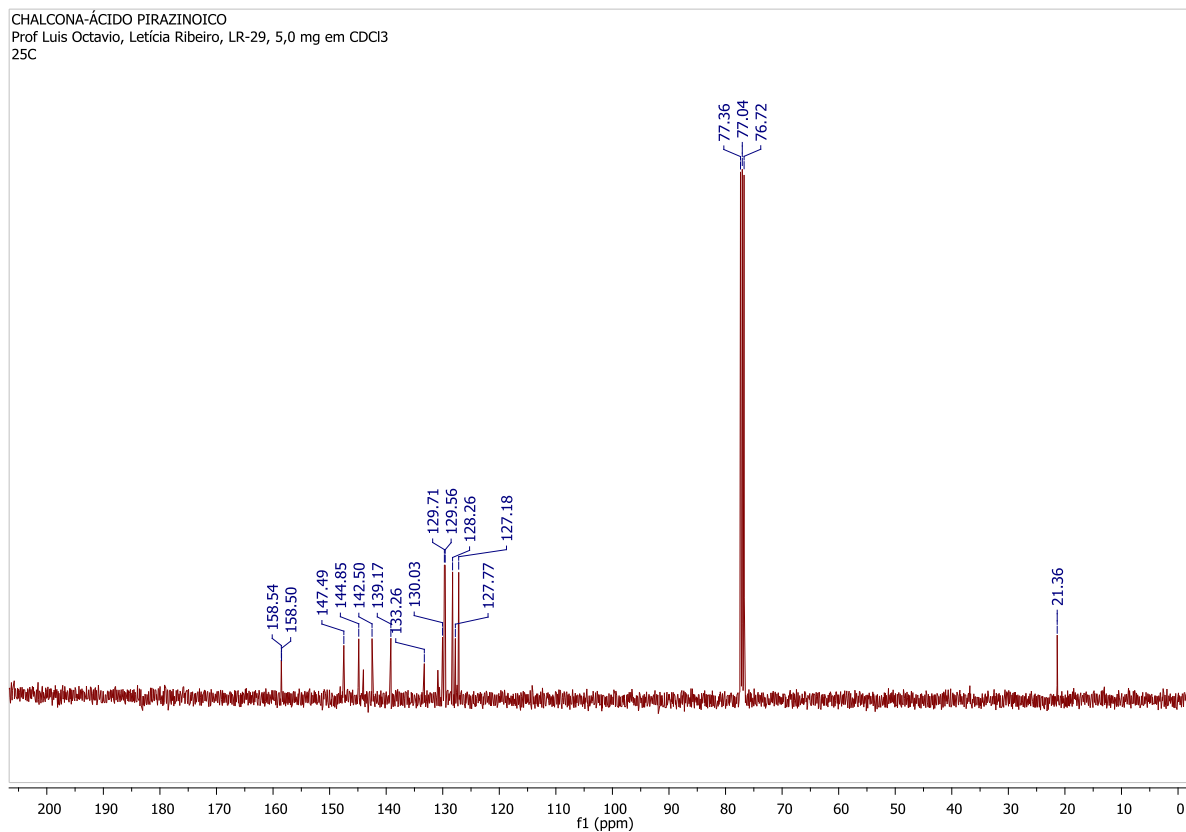
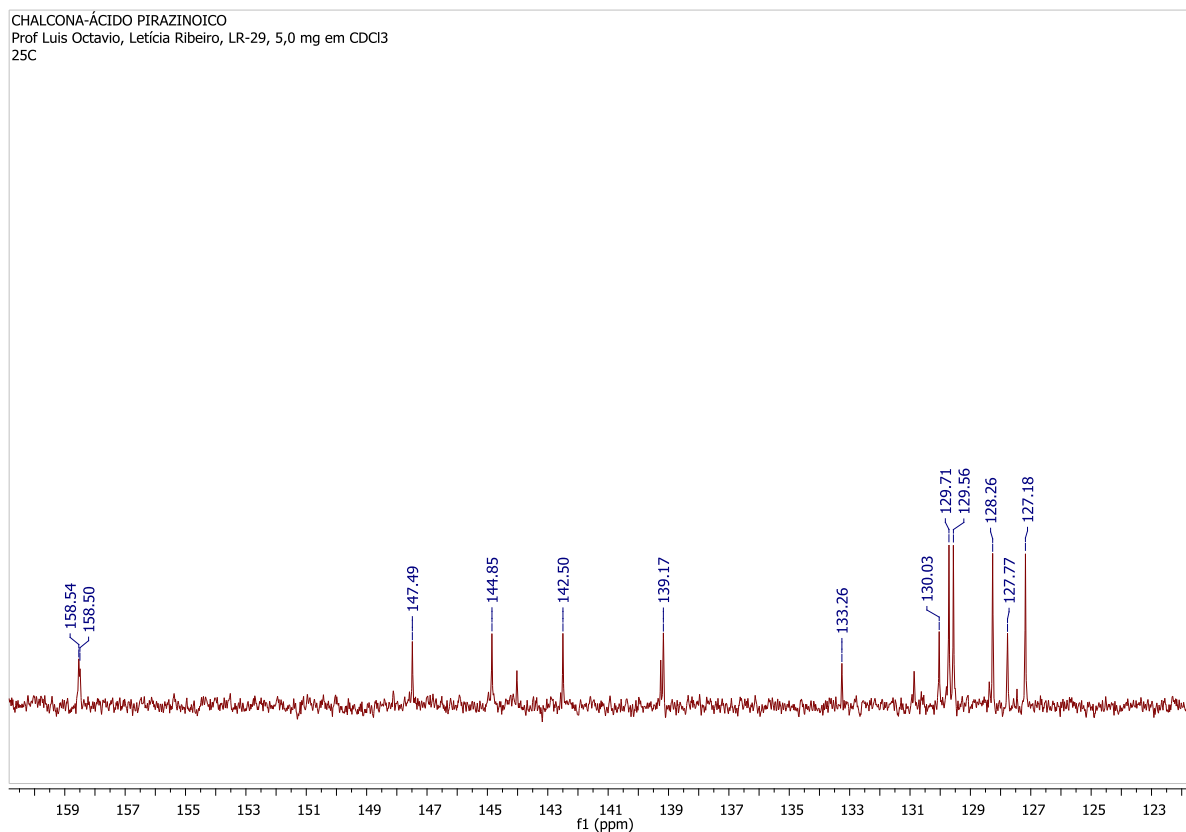
Anexo 87. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **45** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 88.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância **45** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 89. Espectro de RMN de ^1H da substância **46** (CDCl_3 ; 400 MHz)

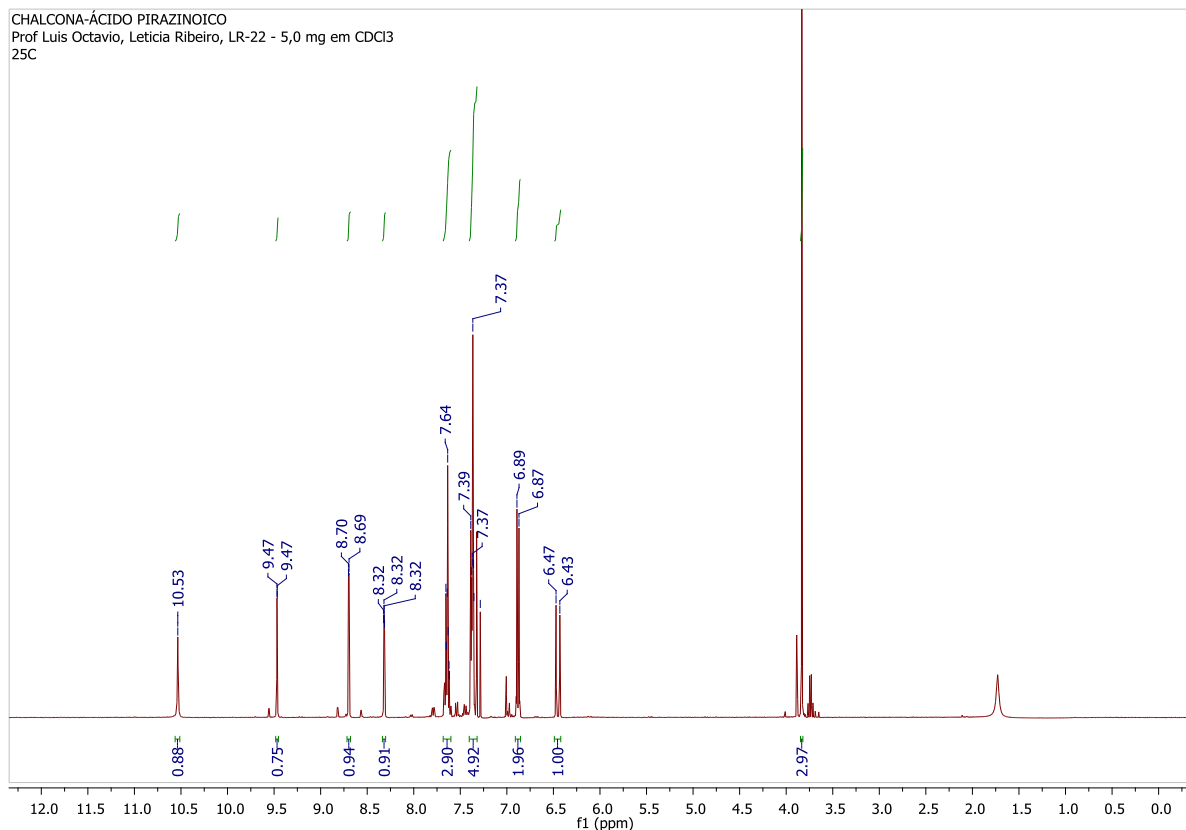


Anexo 90. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **46** (CDCl_3 ; 400 MHz)

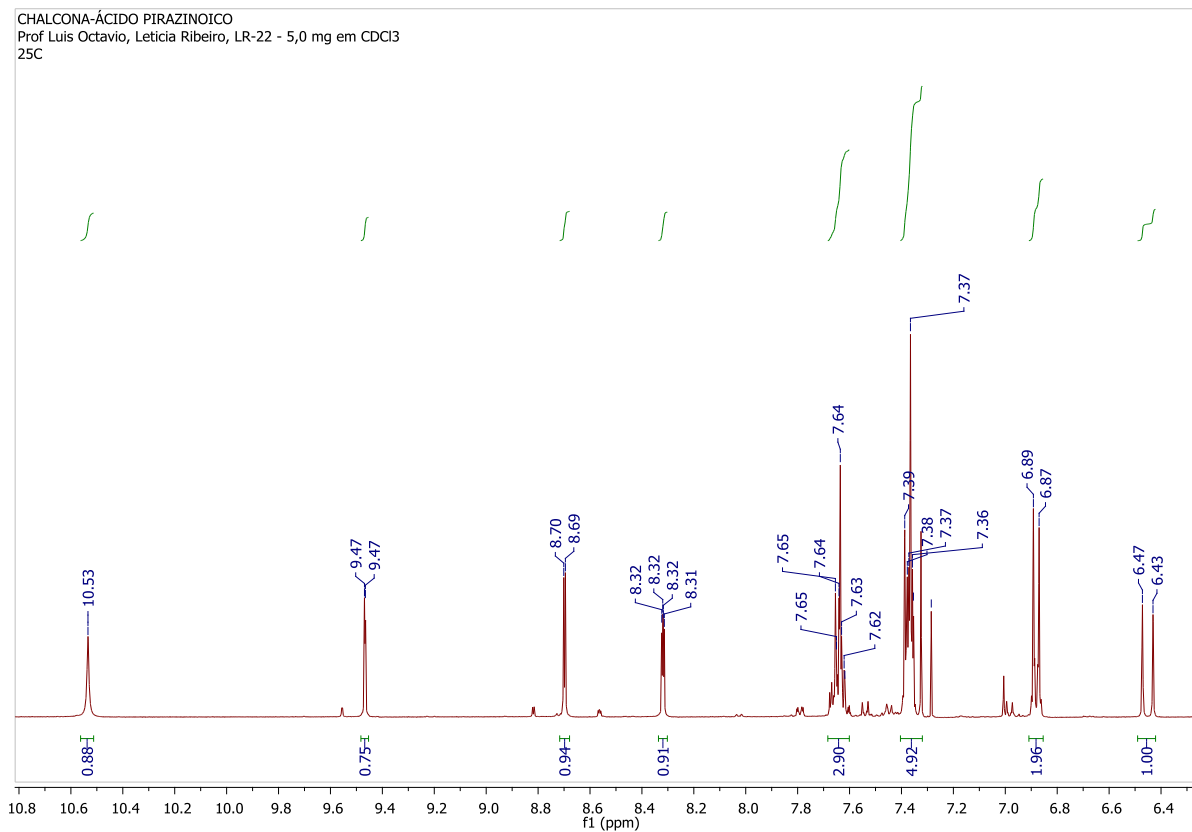


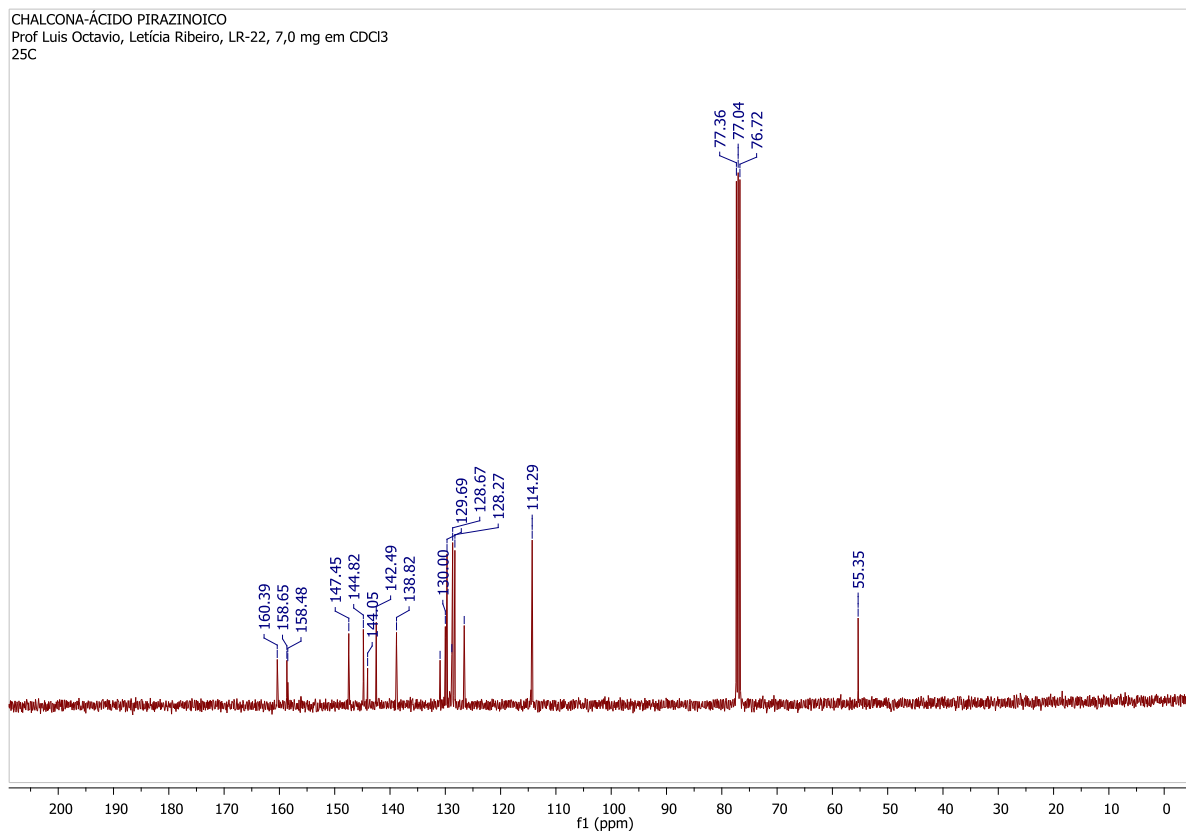
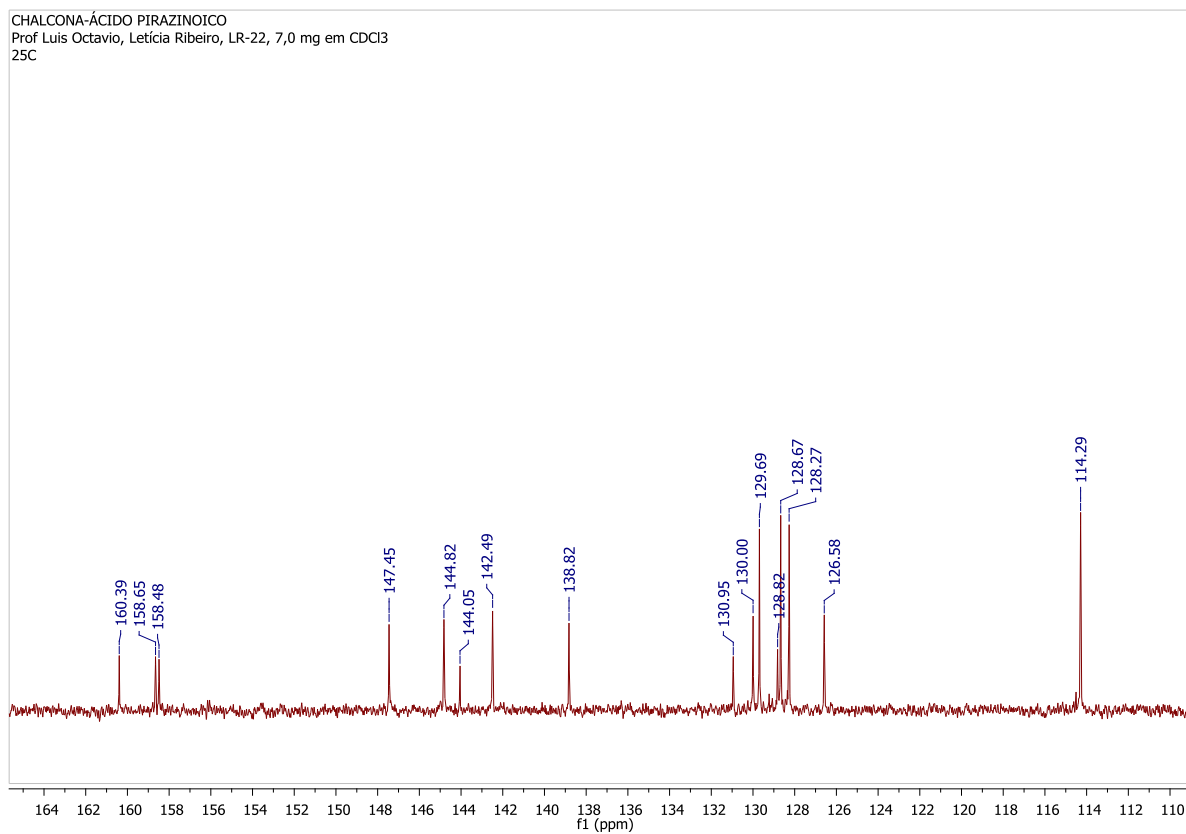
Anexo 91. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **46** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 92.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância **46** (CDCl_3 ; 100 MHz)

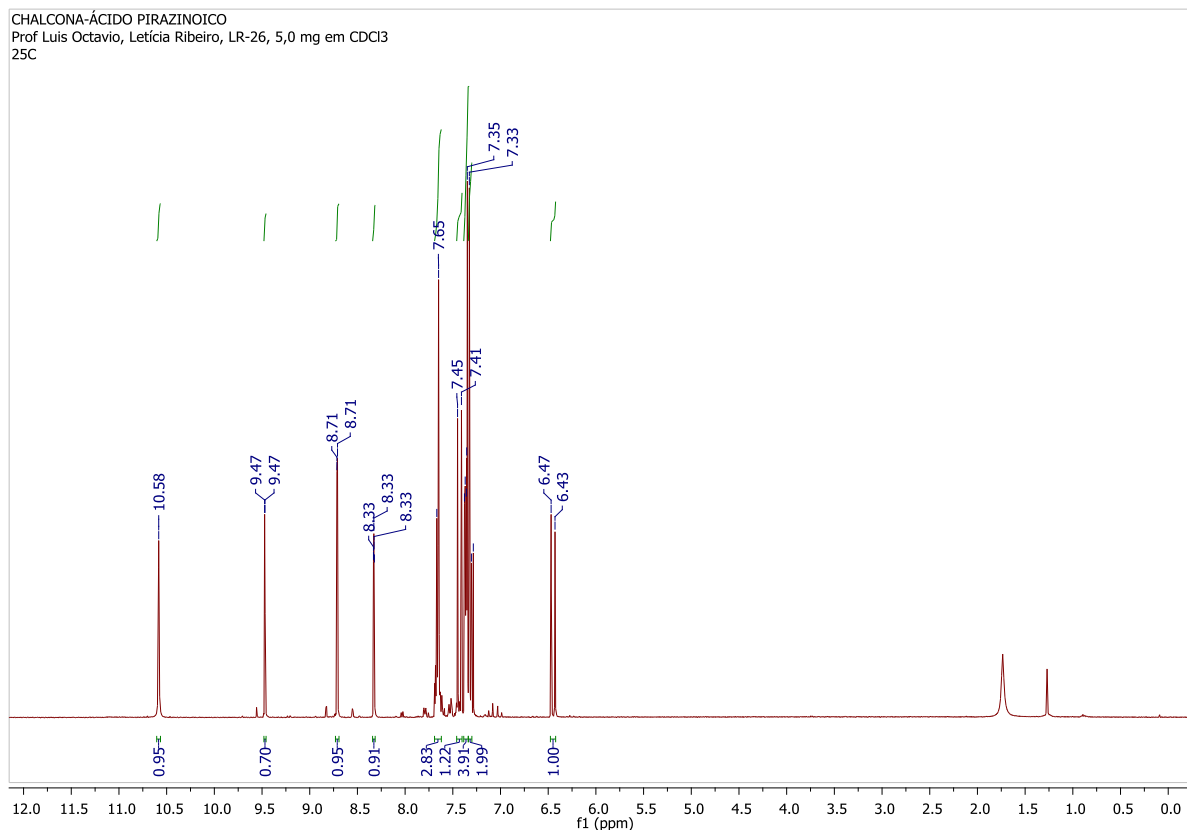
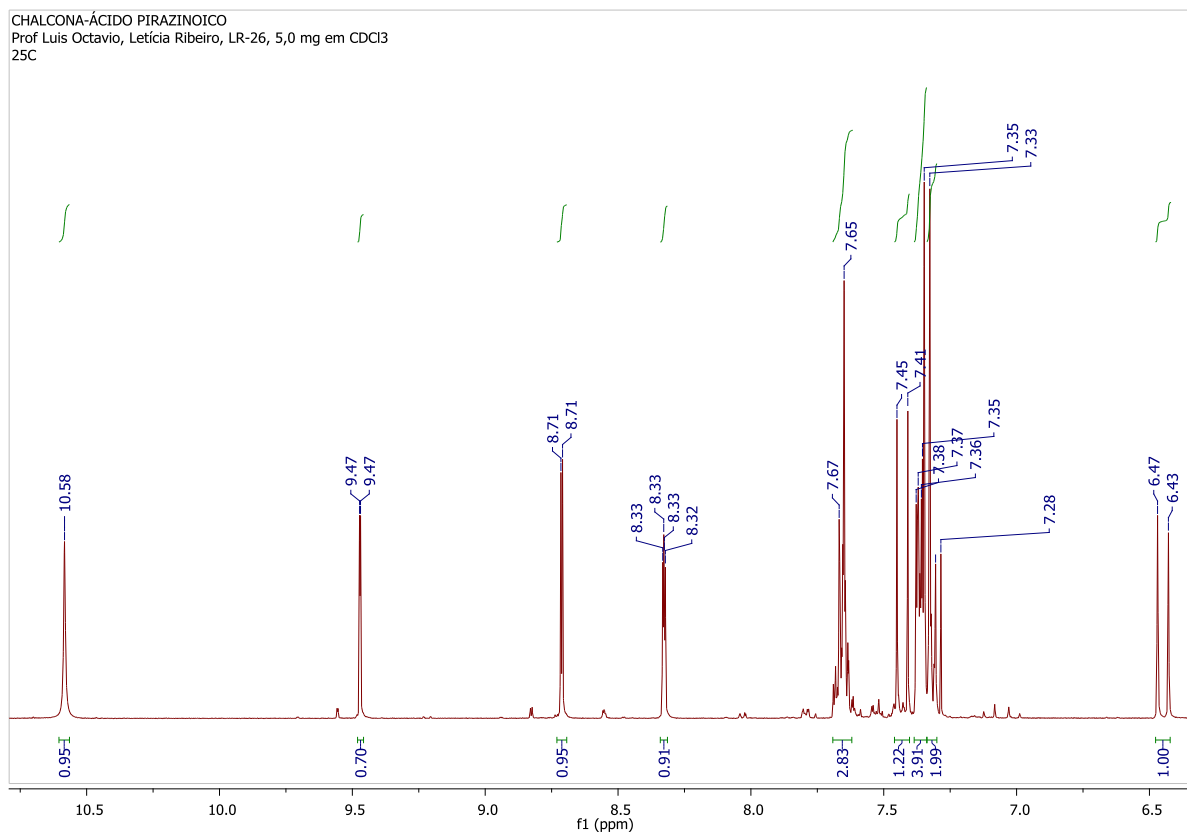
Anexo 93. Espectro de RMN de ^1H da substância **47** (CDCl_3 ; 400 MHz)

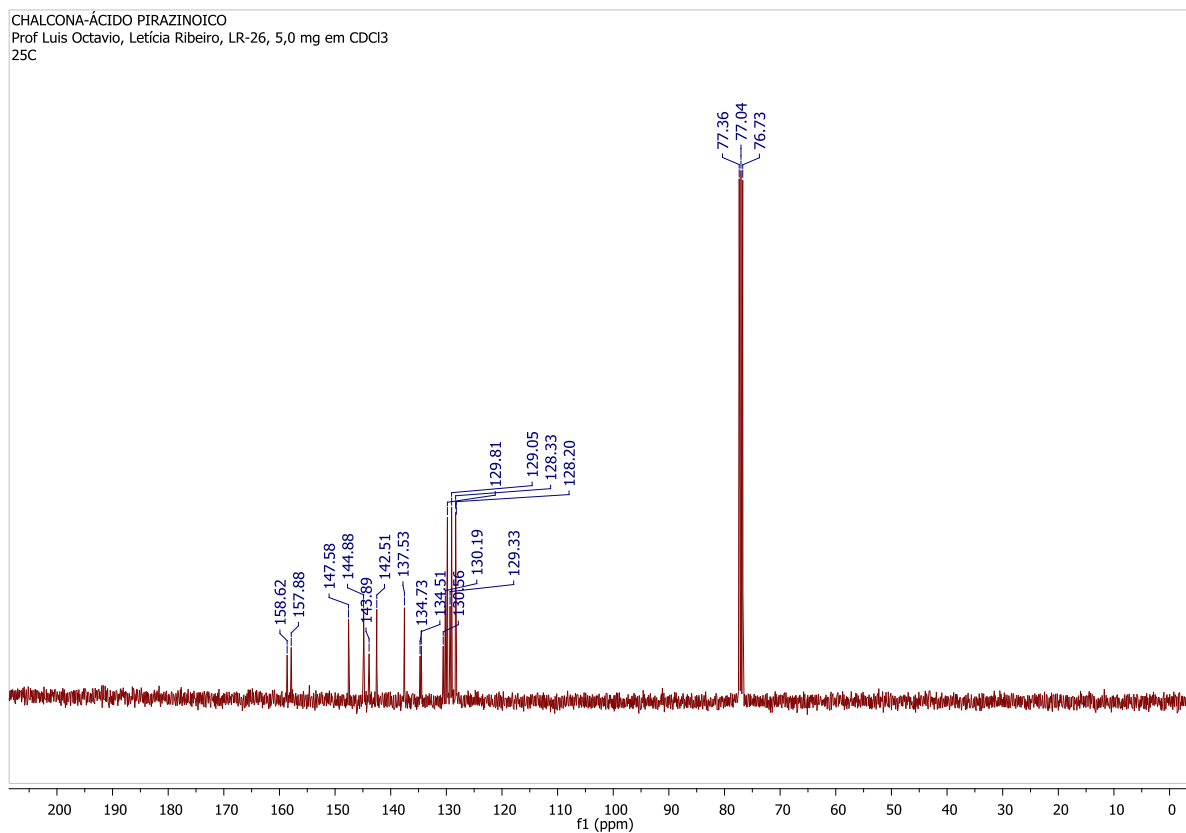
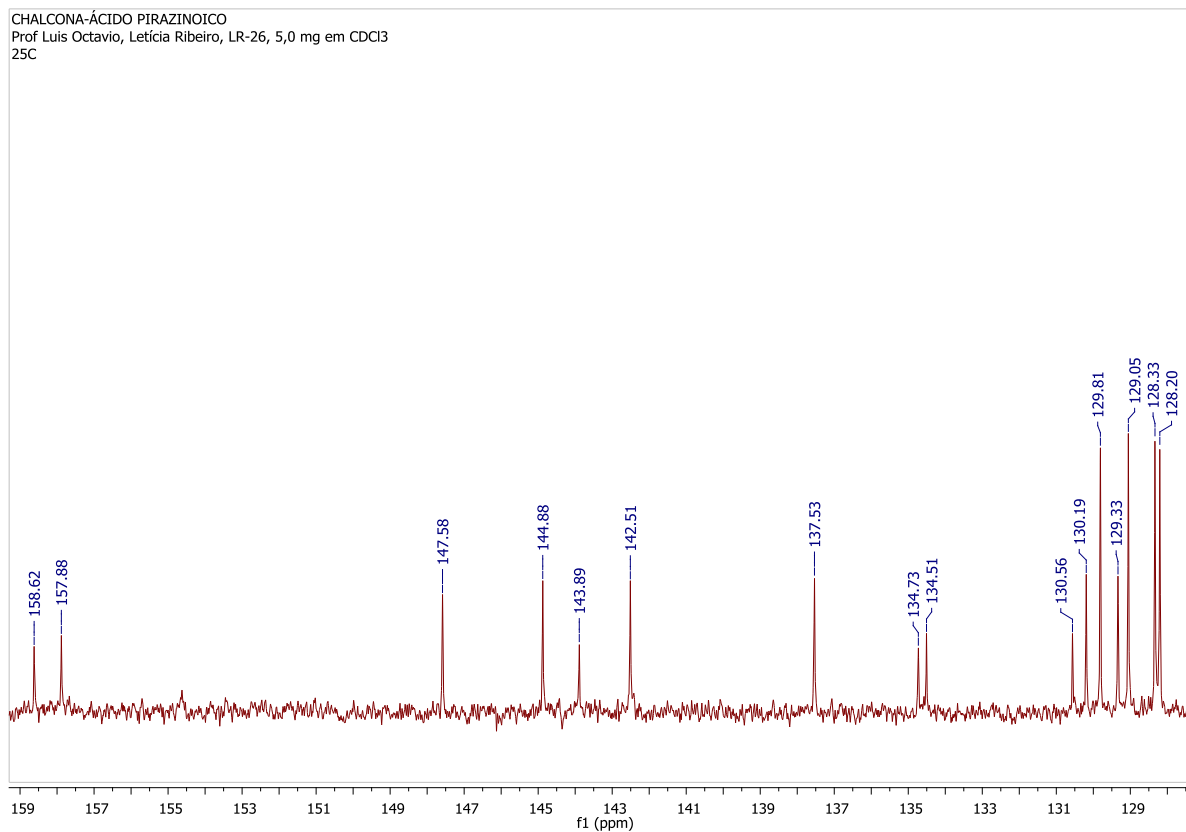


Anexo 94. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **47** (CDCl_3 ; 400 MHz)

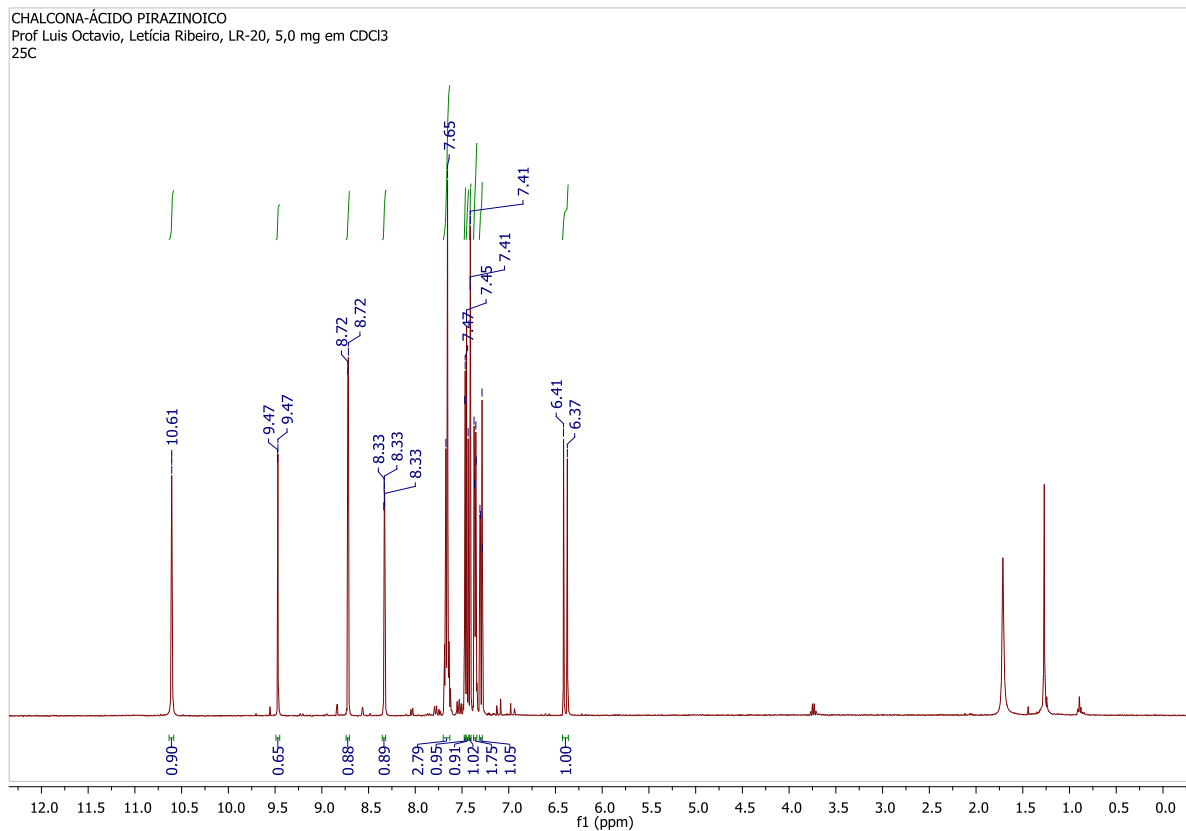


Anexo 95. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **47** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 96.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância **47** (CDCl_3 ; 100 MHz)

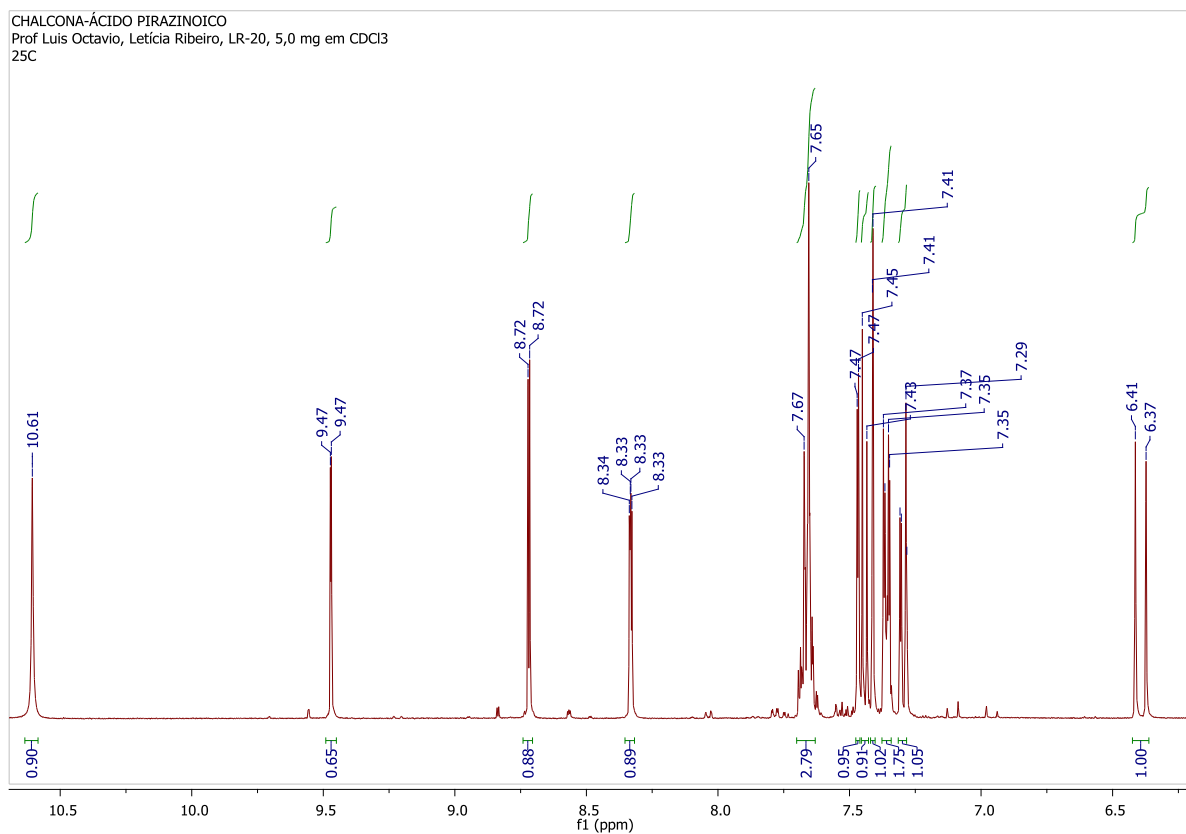
Anexo 97. Espectro de RMN de ^1H da substância **48** (CDCl_3 ; 400 MHz)**Anexo 98.** Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **48** (CDCl_3 ; 400 MHz)

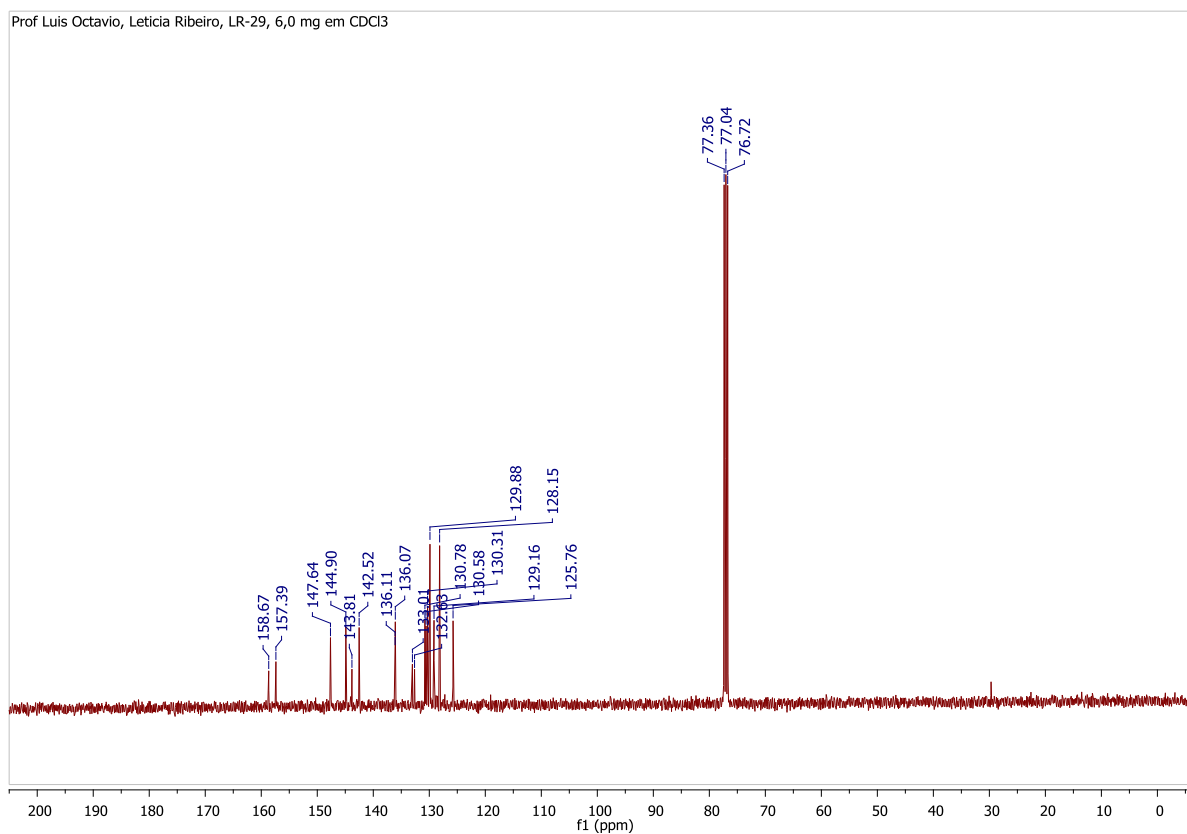
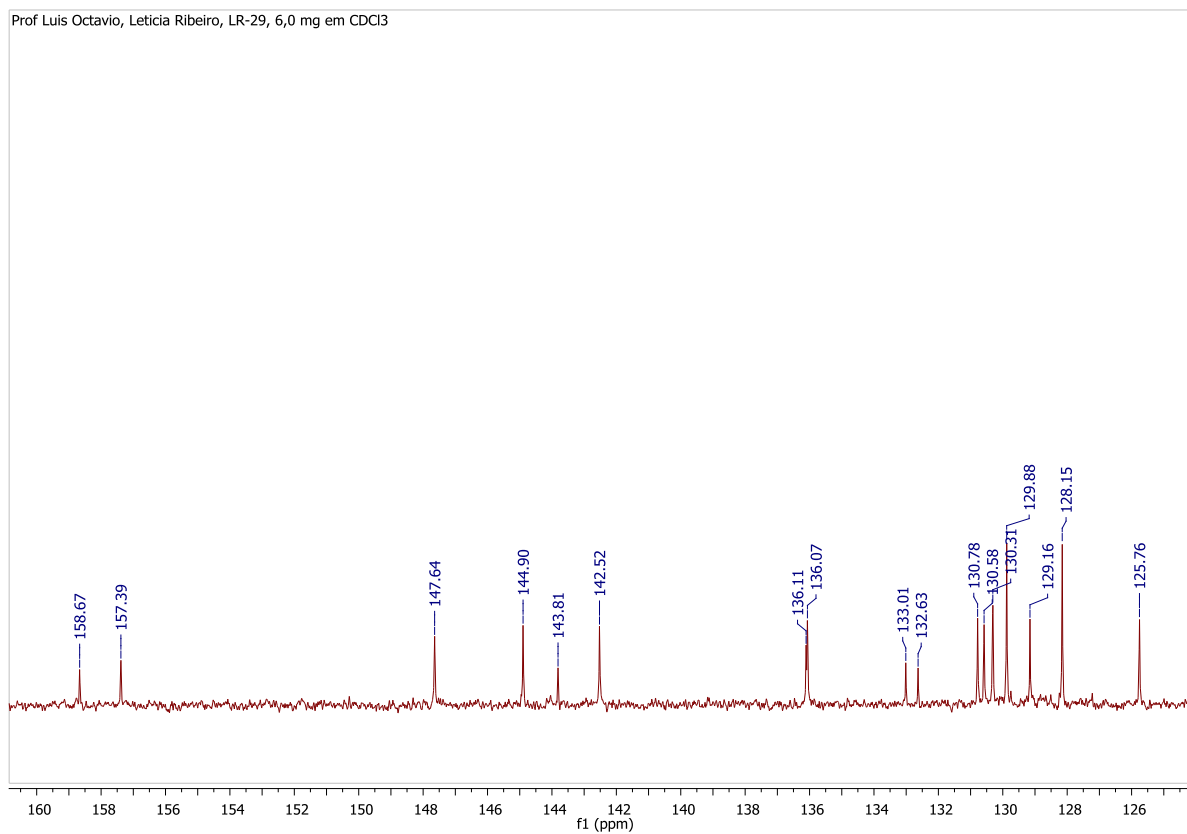
Anexo 99. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **48** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 100.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância **48** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 101. Espectro de RMN de ^1H da substância **49** (CDCl_3 ; 400 MHz)

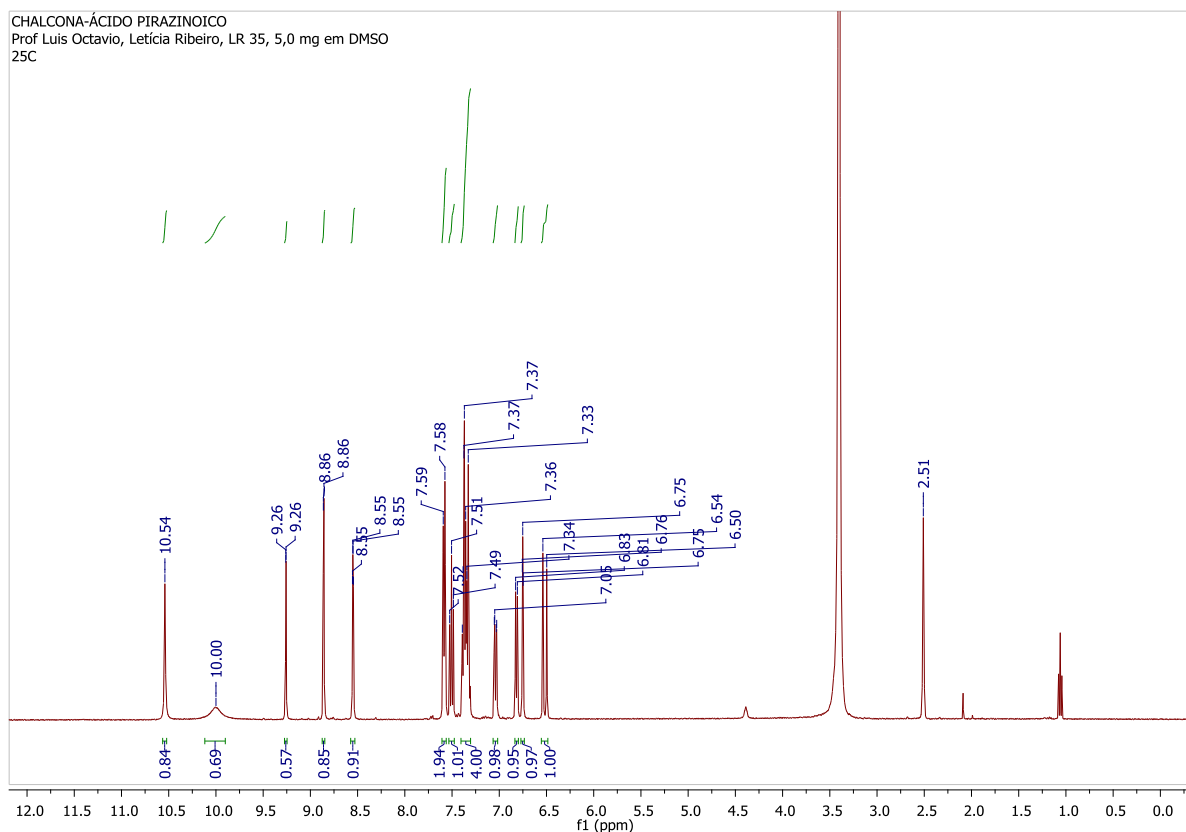


Anexo 102. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **49** (CDCl_3 ; 400 MHz)

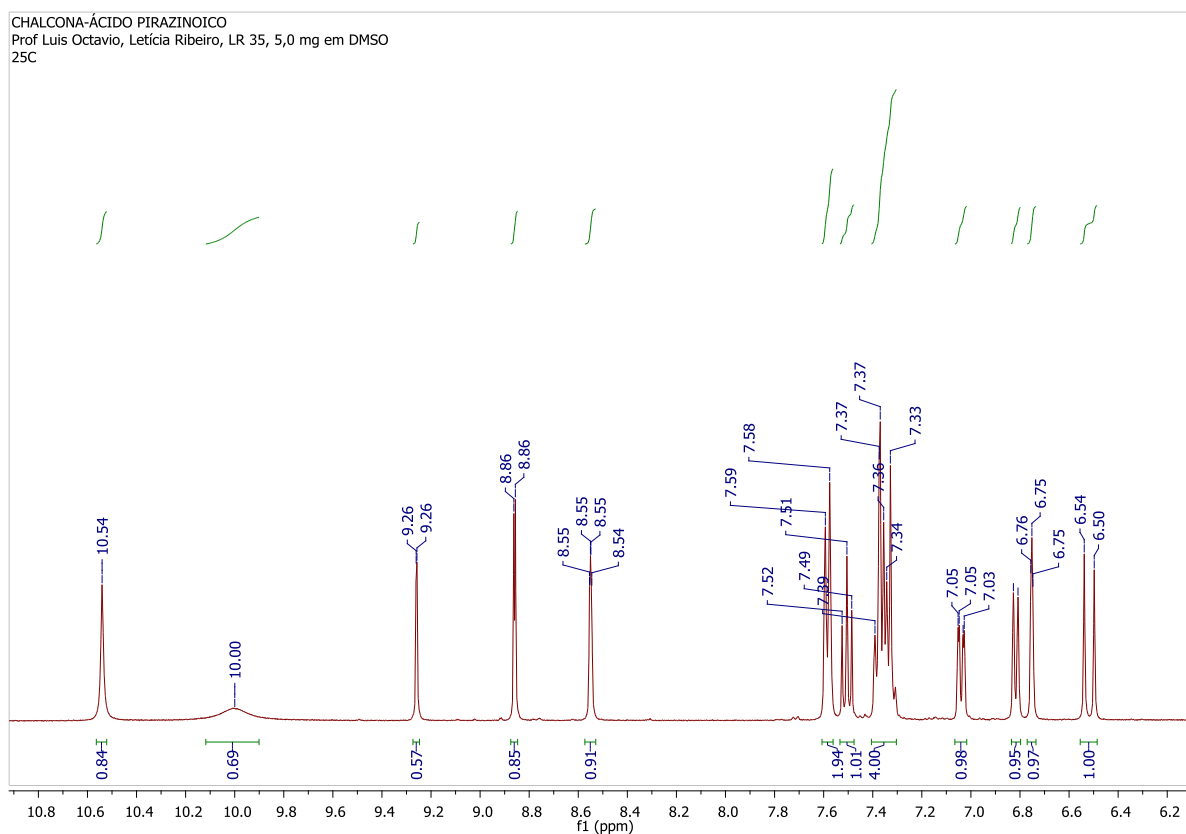


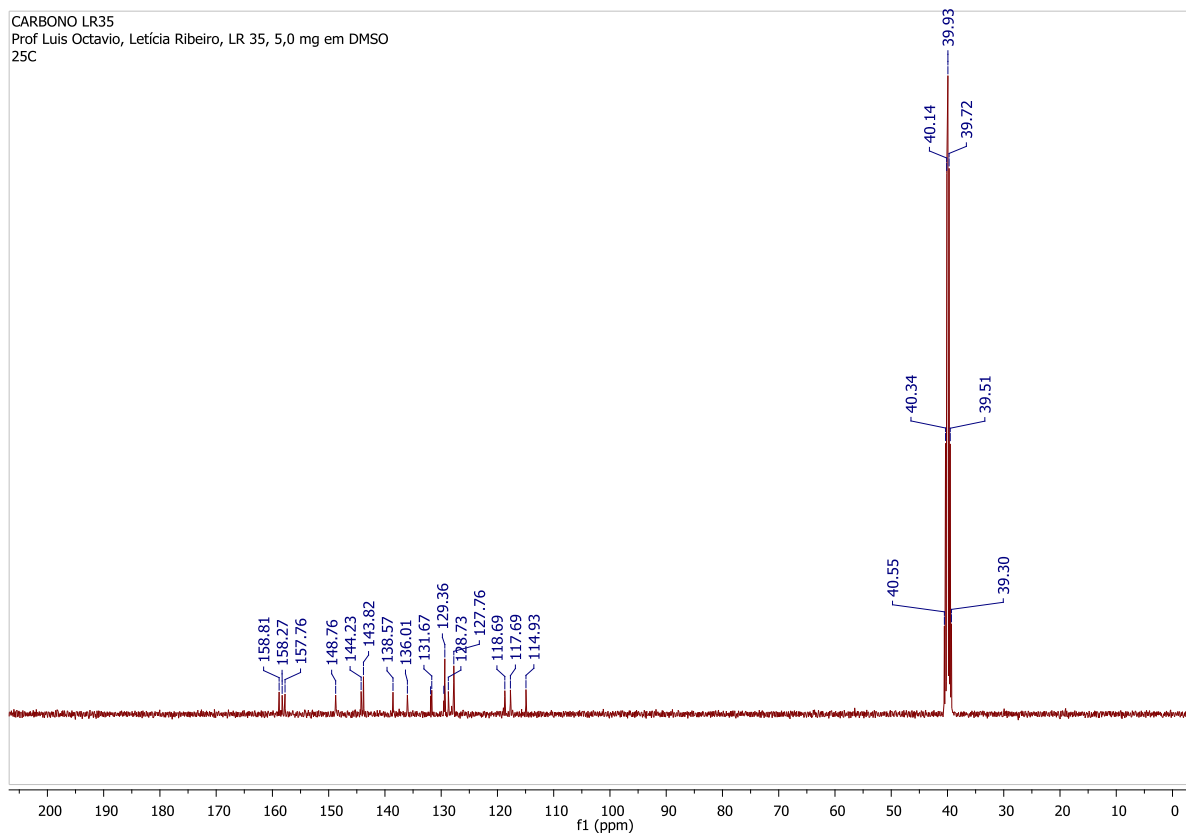
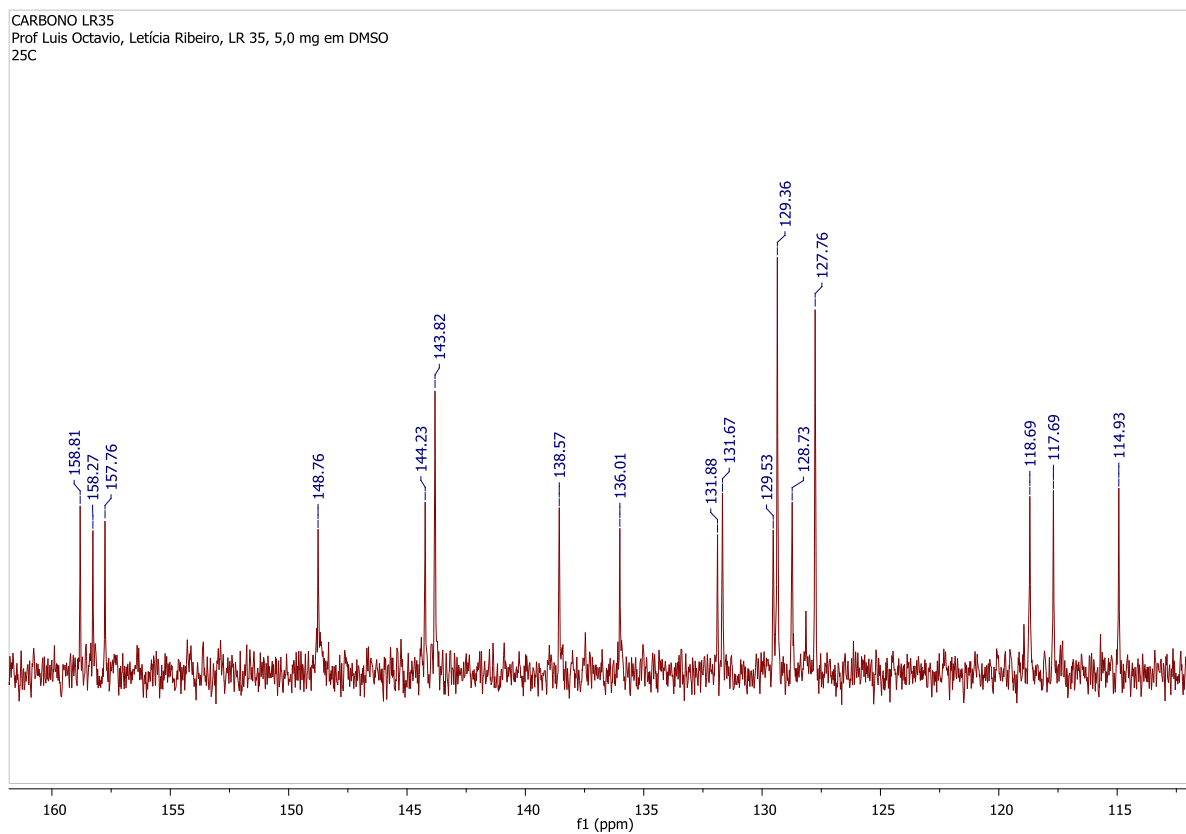
Anexo 103. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **49** (CDCl_3 ; 100 MHz)**Anexo 104.** Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C da substância **49** (CDCl_3 ; 100 MHz)

Anexo 105. Espectro de RMN de ^1H da substância **51** (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

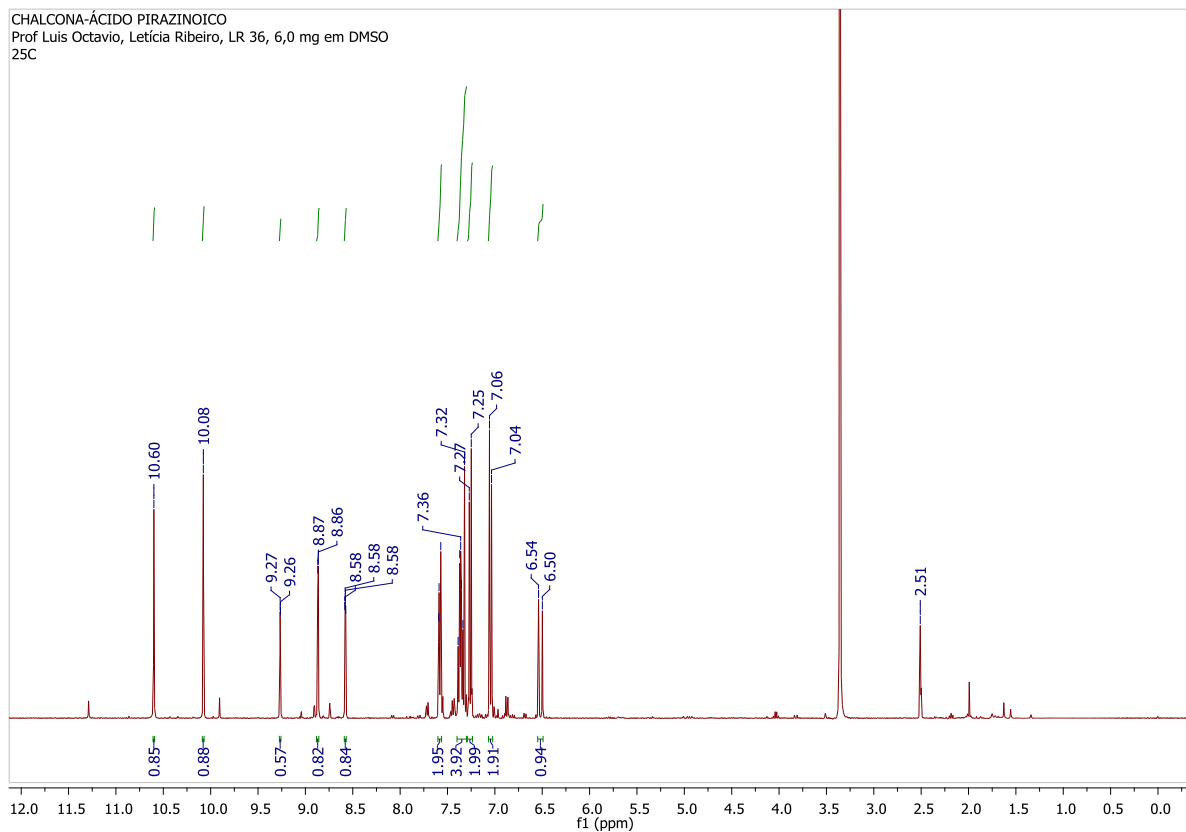


Anexo 106. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **51** (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

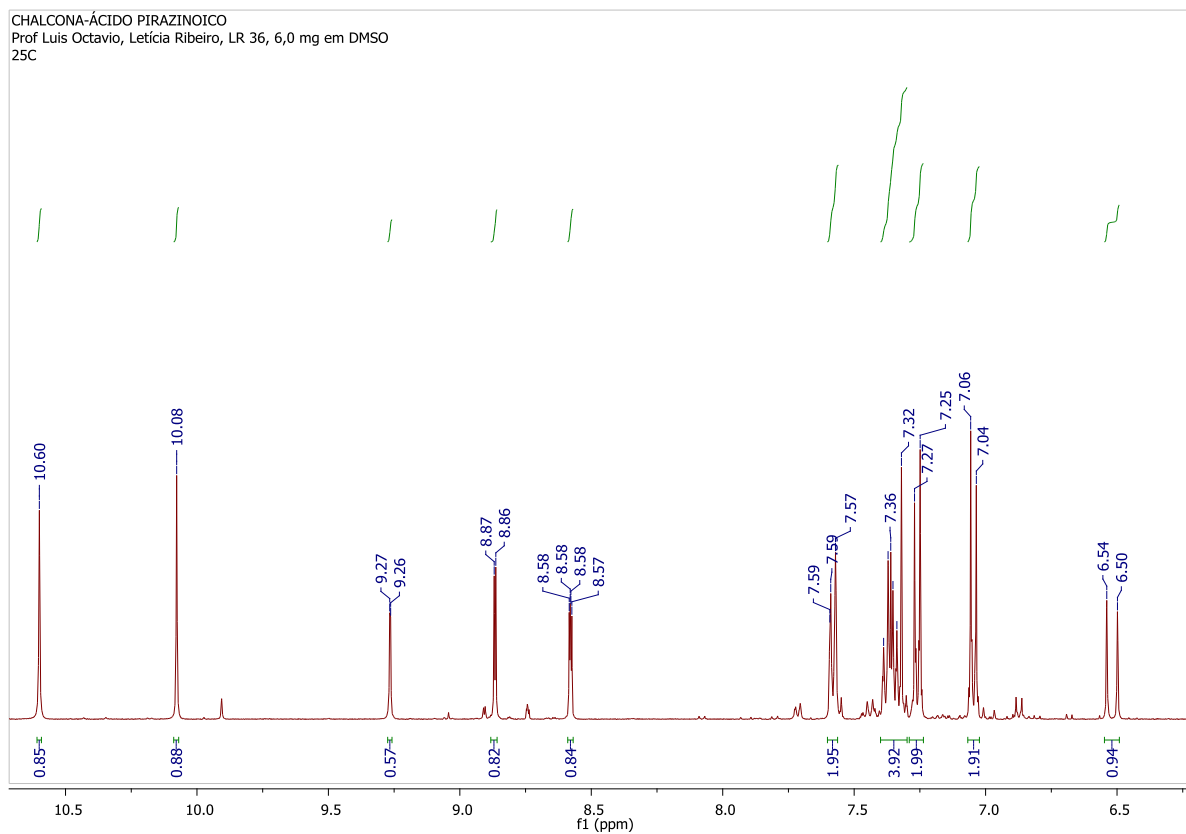


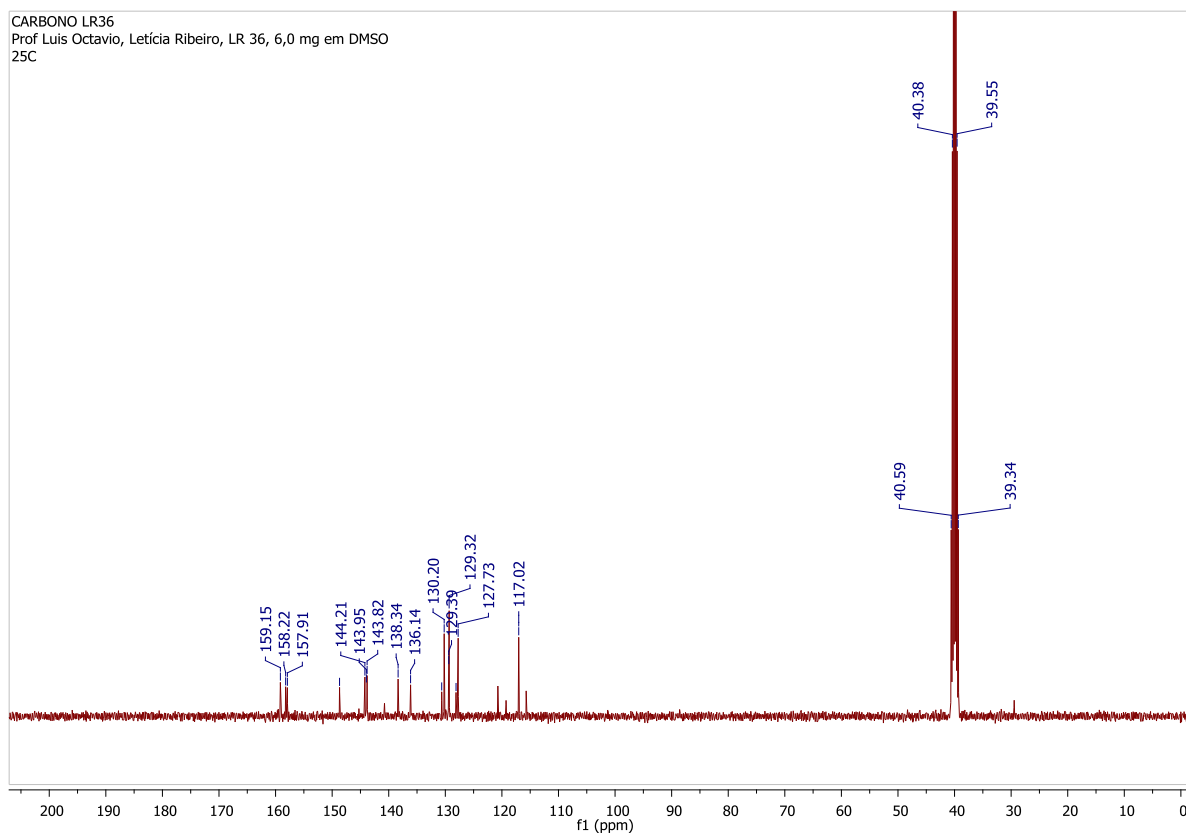
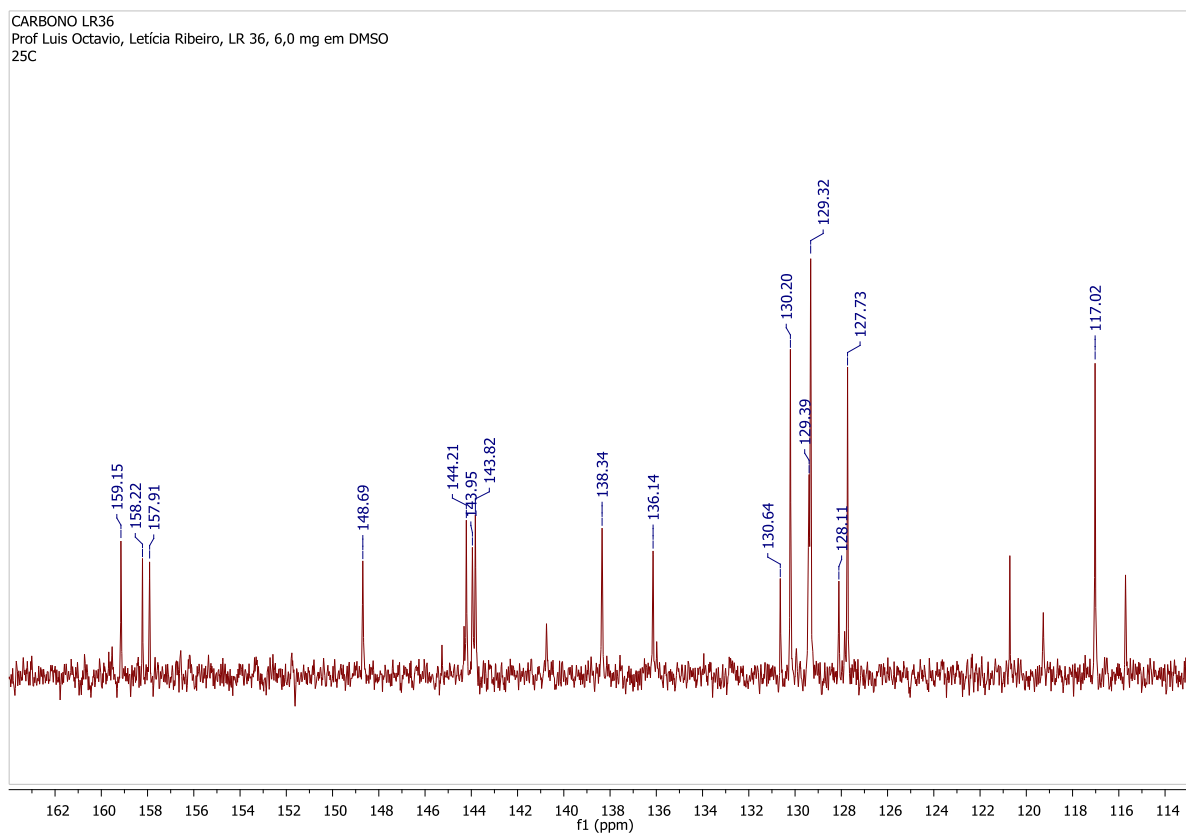
Anexo 107. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **51** (DMSO- d_6 ; 100 MHz)**Anexo 108.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância **51** (DMSO- d_6 ; 100 MHz)

Anexo 109. Espectro de RMN de ^1H da substância 52 (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

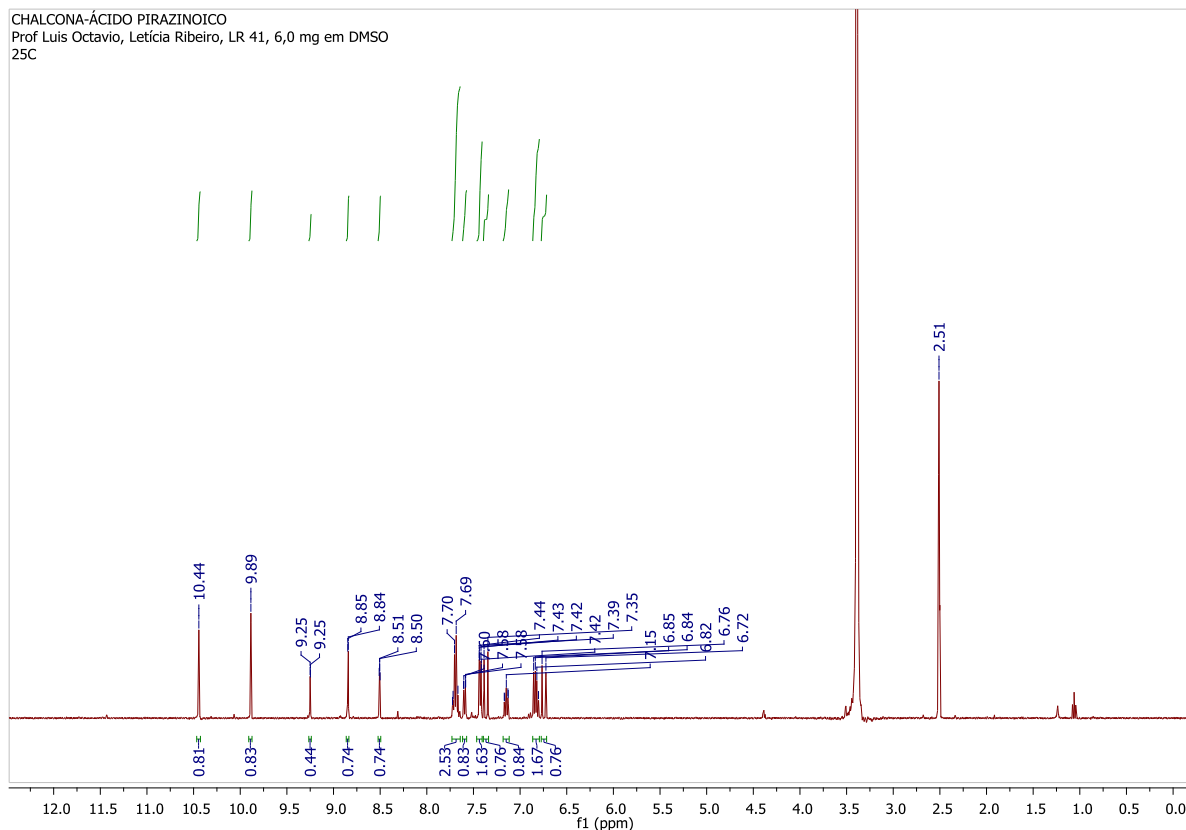


Anexo 110. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 52 (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

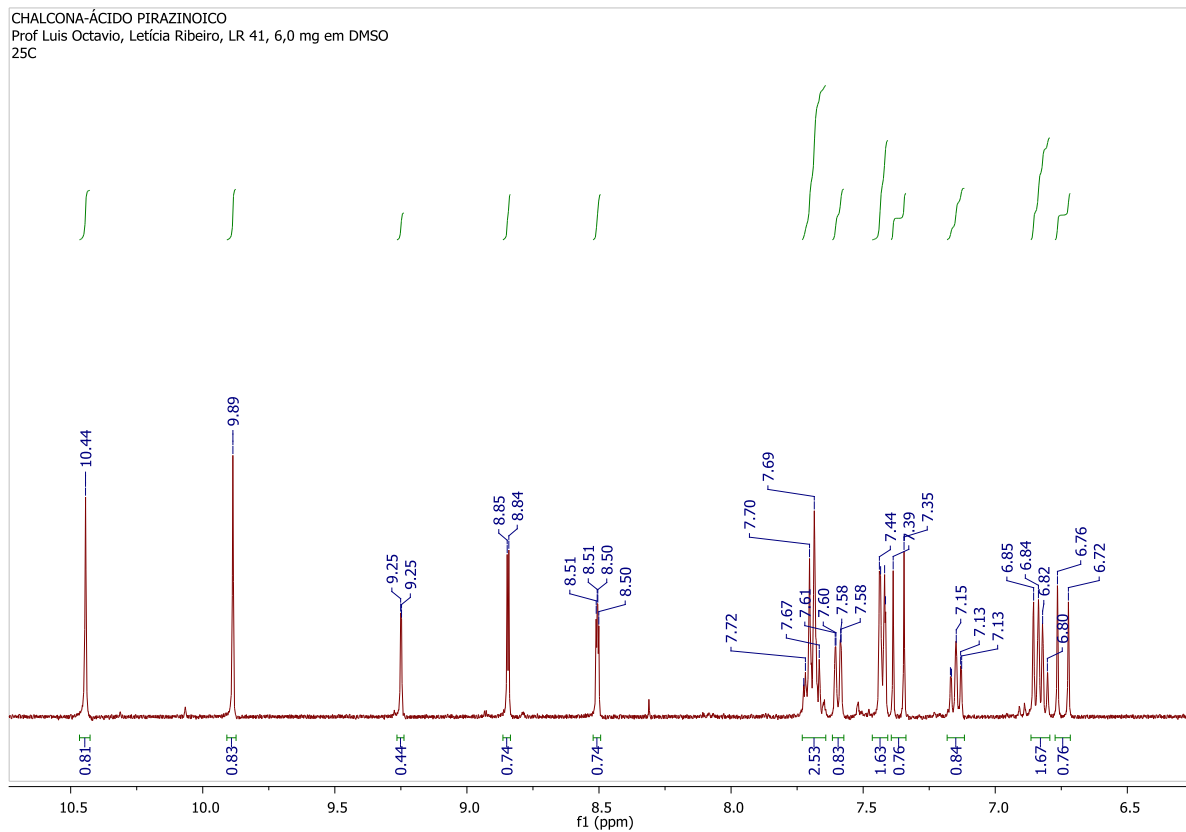


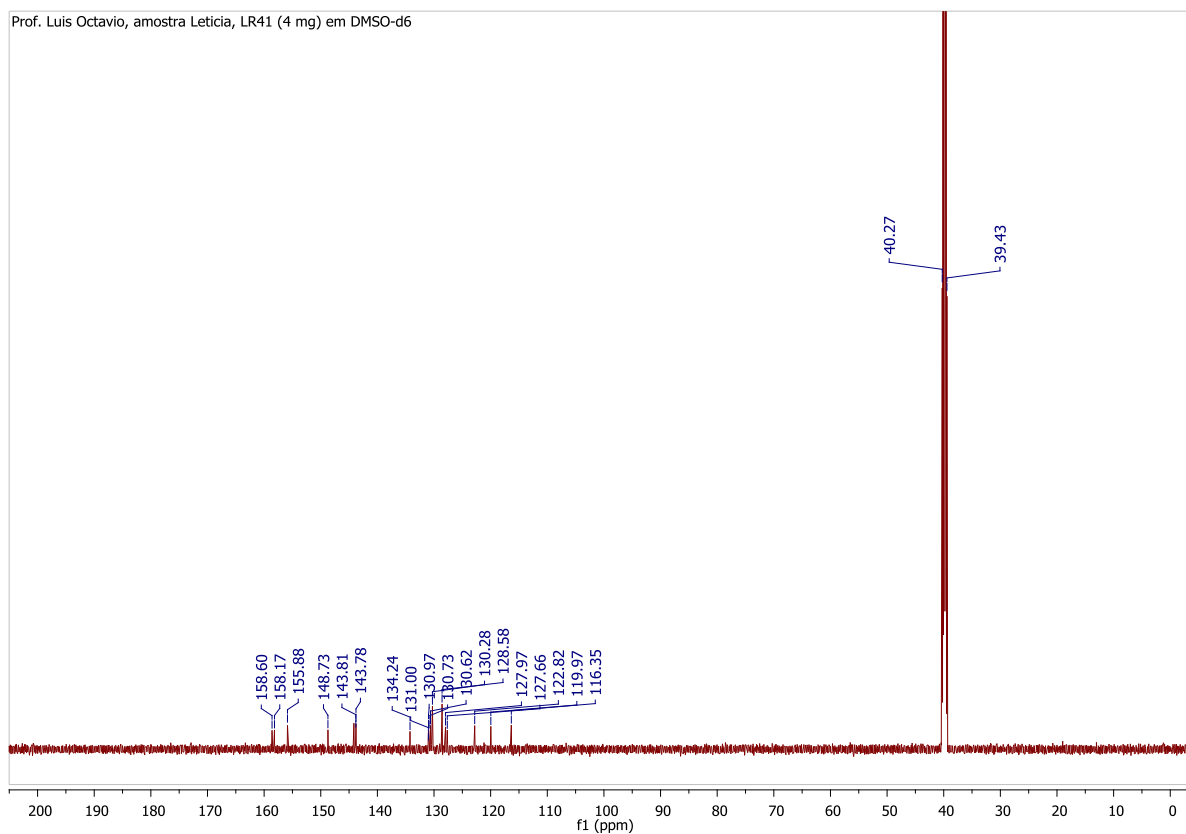
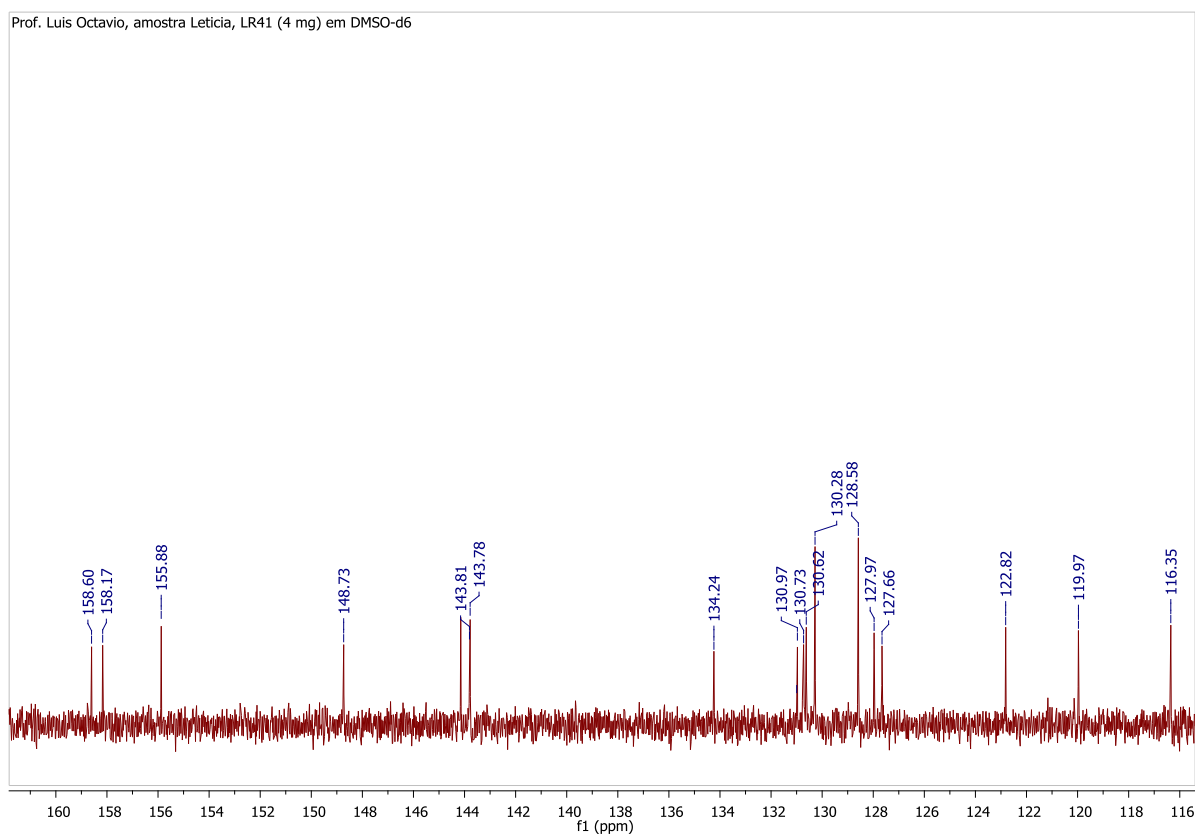
Anexo 111. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 52 (DMSO- d_6 ; 100 MHz)**Anexo 112.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 52 (DMSO- d_6 ; 100 MHz)

Anexo 113. Espectro de RMN de ^1H da substância **53** (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

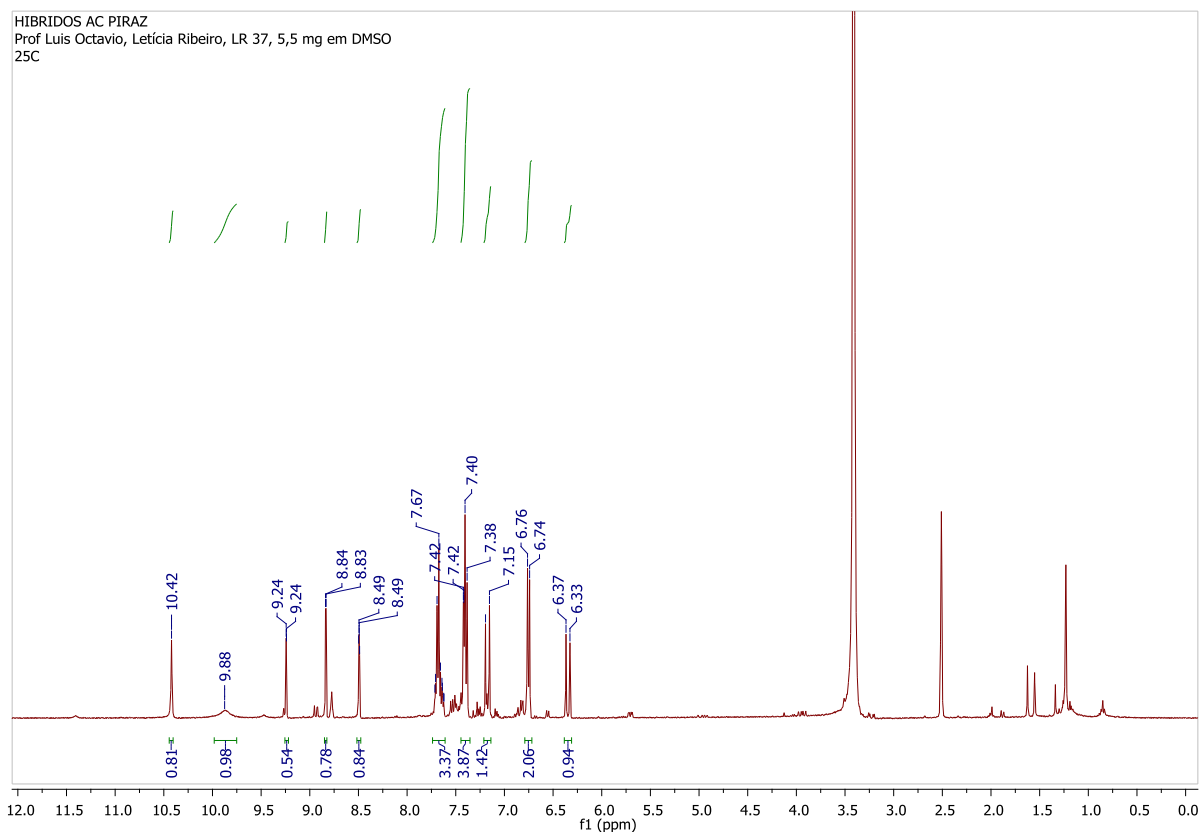


Anexo 114. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância **53** (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

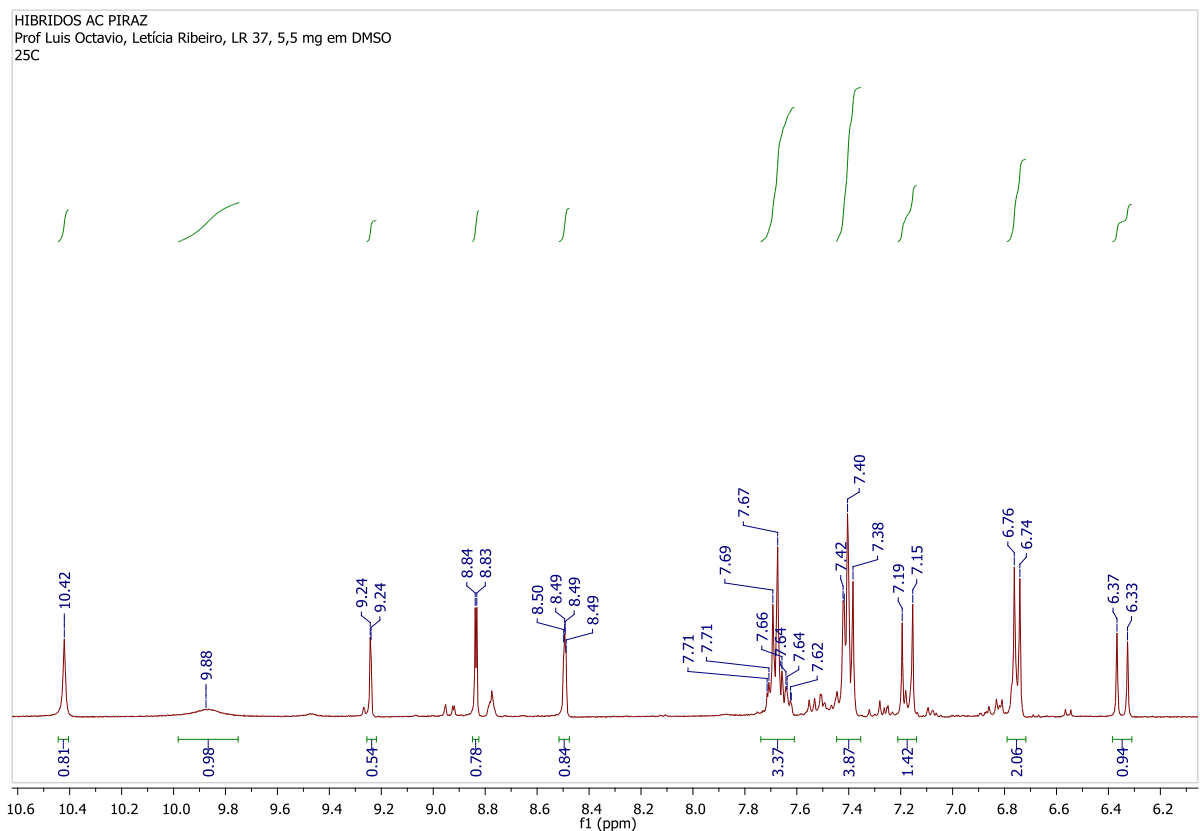


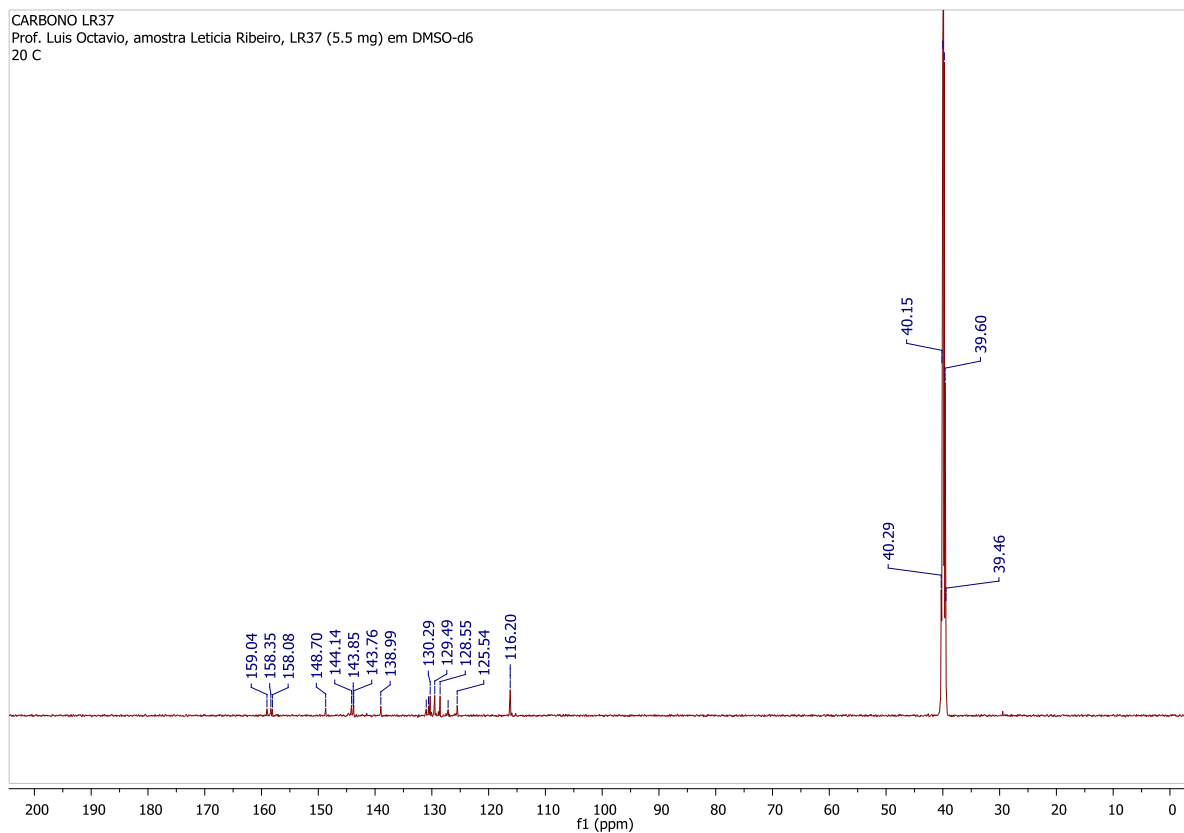
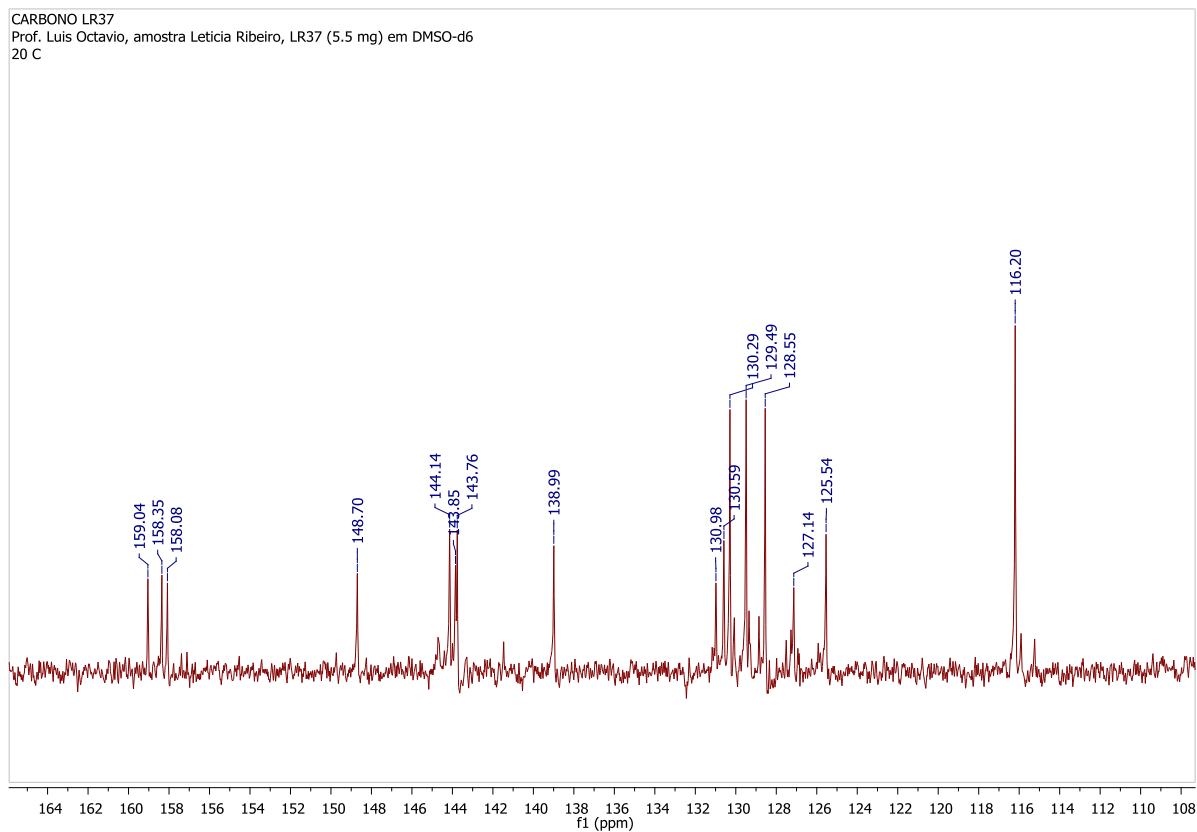
Anexo 115. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 53 (DMSO- d_6 ; 100 MHz)**Anexo 116.** Espectro de RMN de ^{13}C da substância 53 (DMSO- d_6 ; 100 MHz)

Anexo 117. Espectro de RMN de ^1H da substância 55 (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

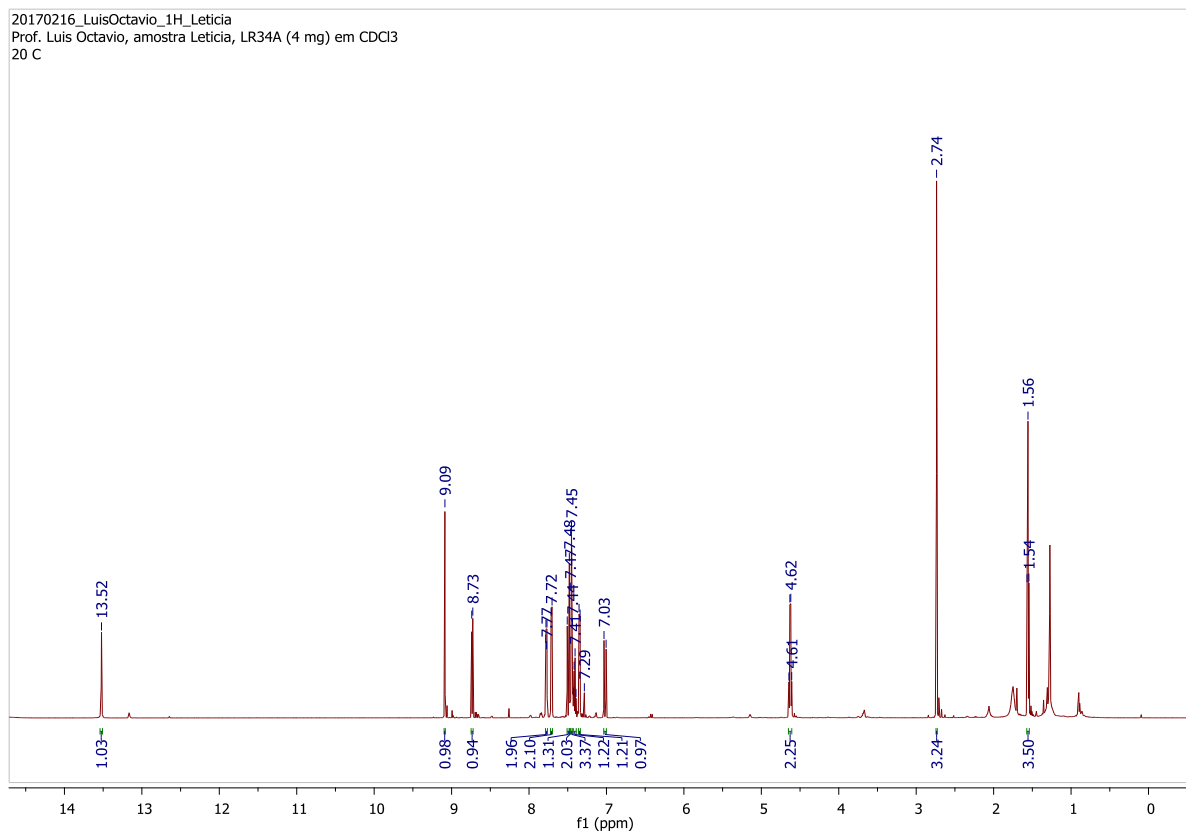


Anexo 118. Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 55 (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

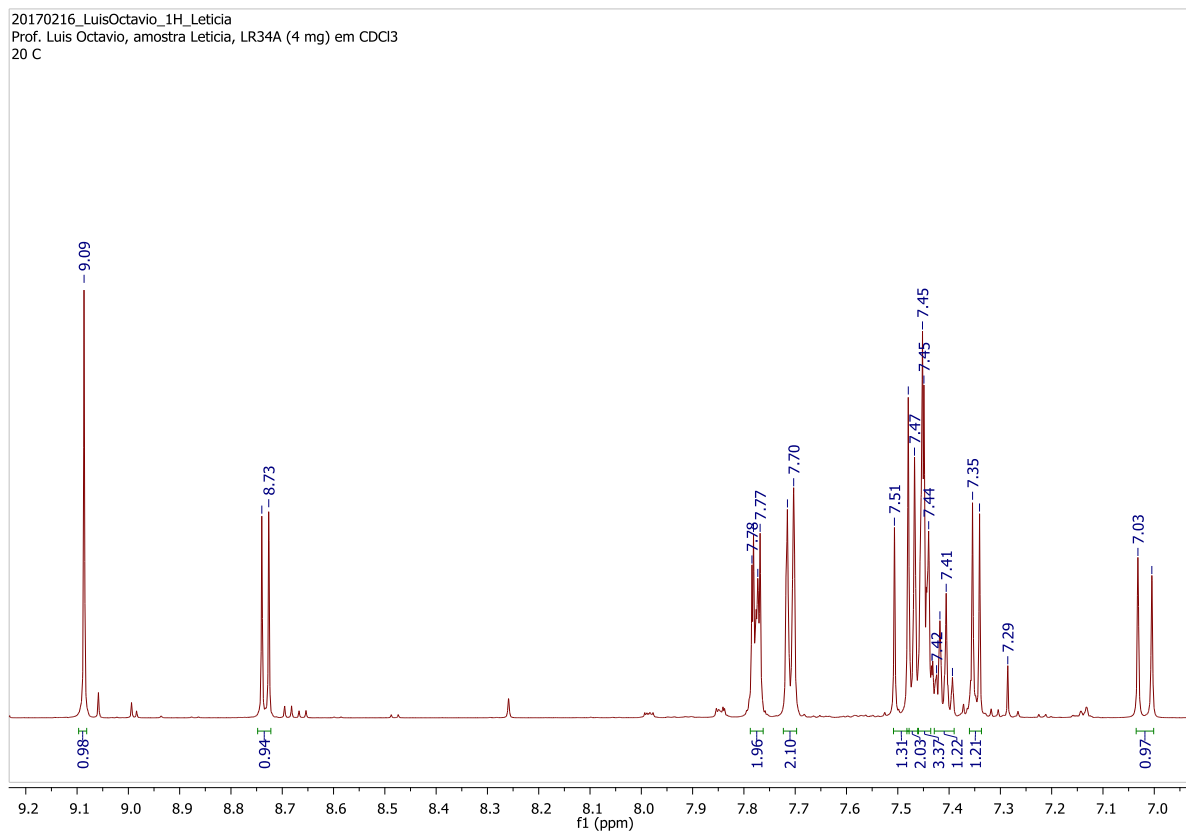


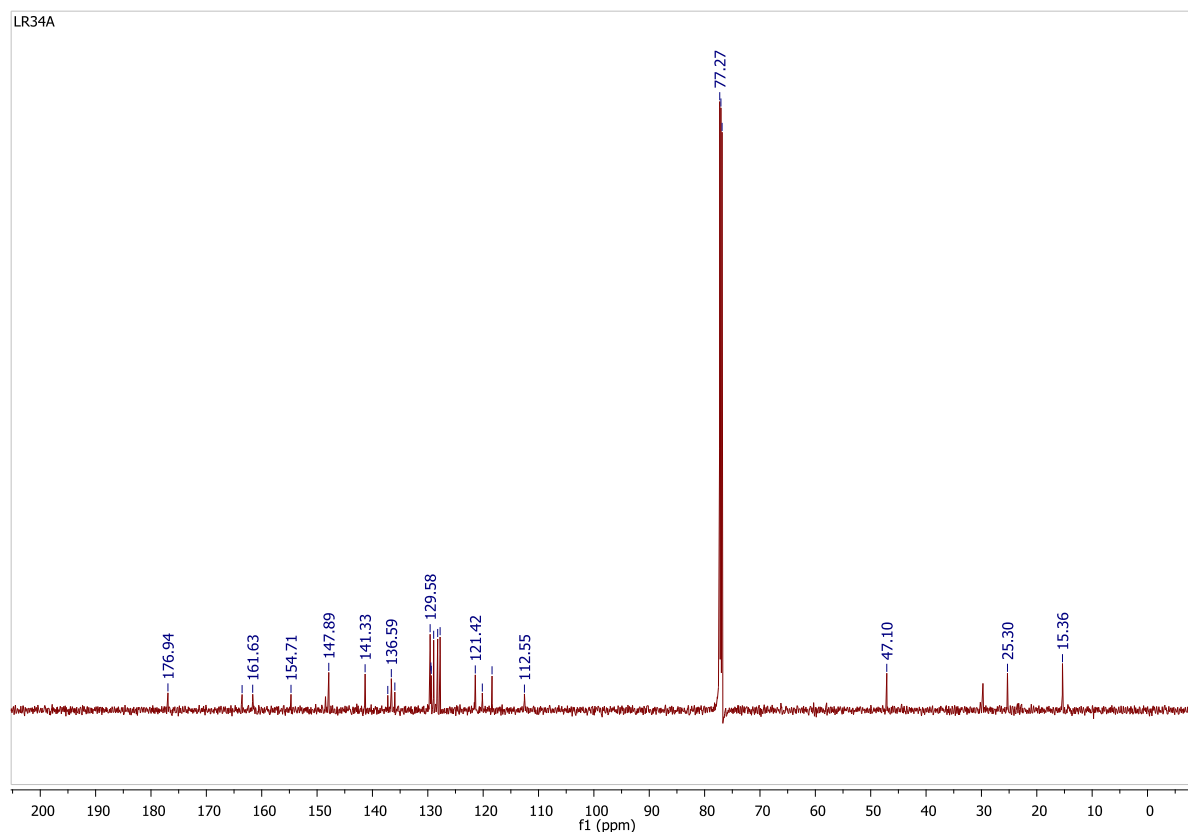
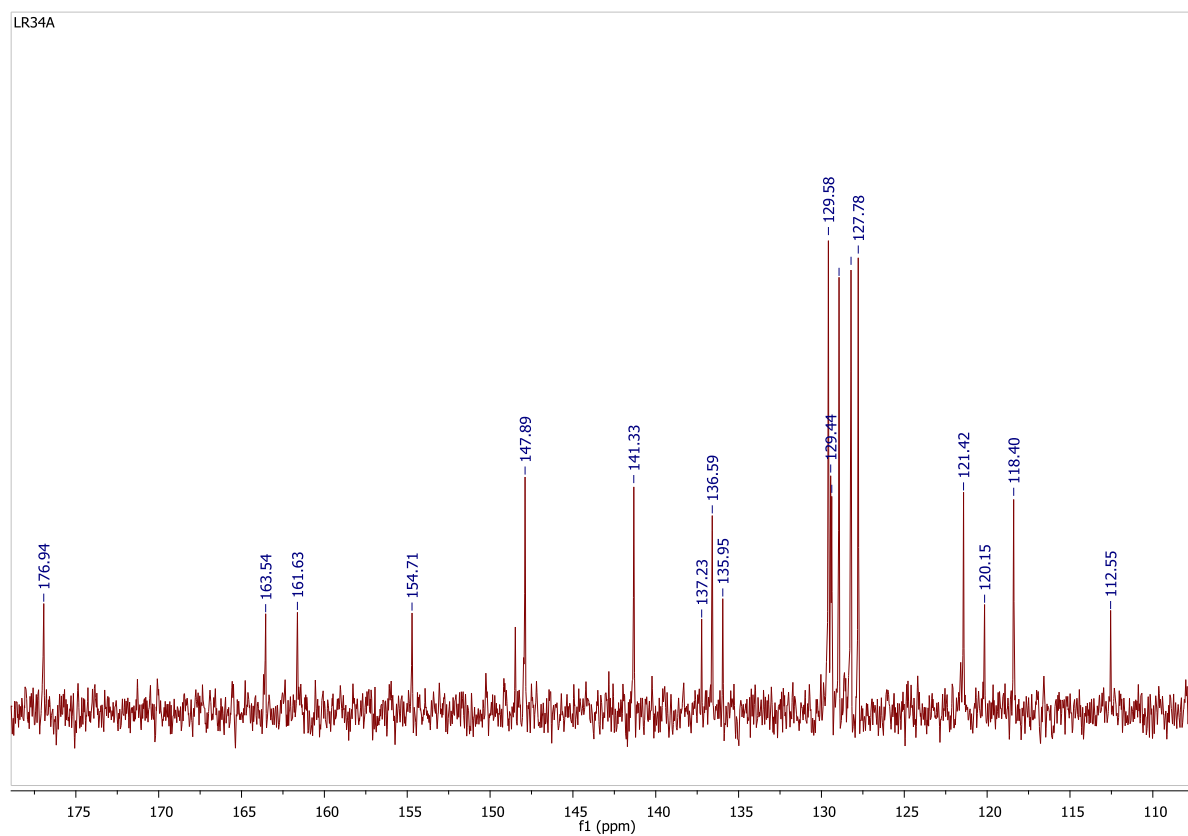
Anexo 119. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 55 (DMSO- d_6 ; 100 MHz)**Anexo 120.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância 55 (DMSO- d_6 ; 100 MHz)

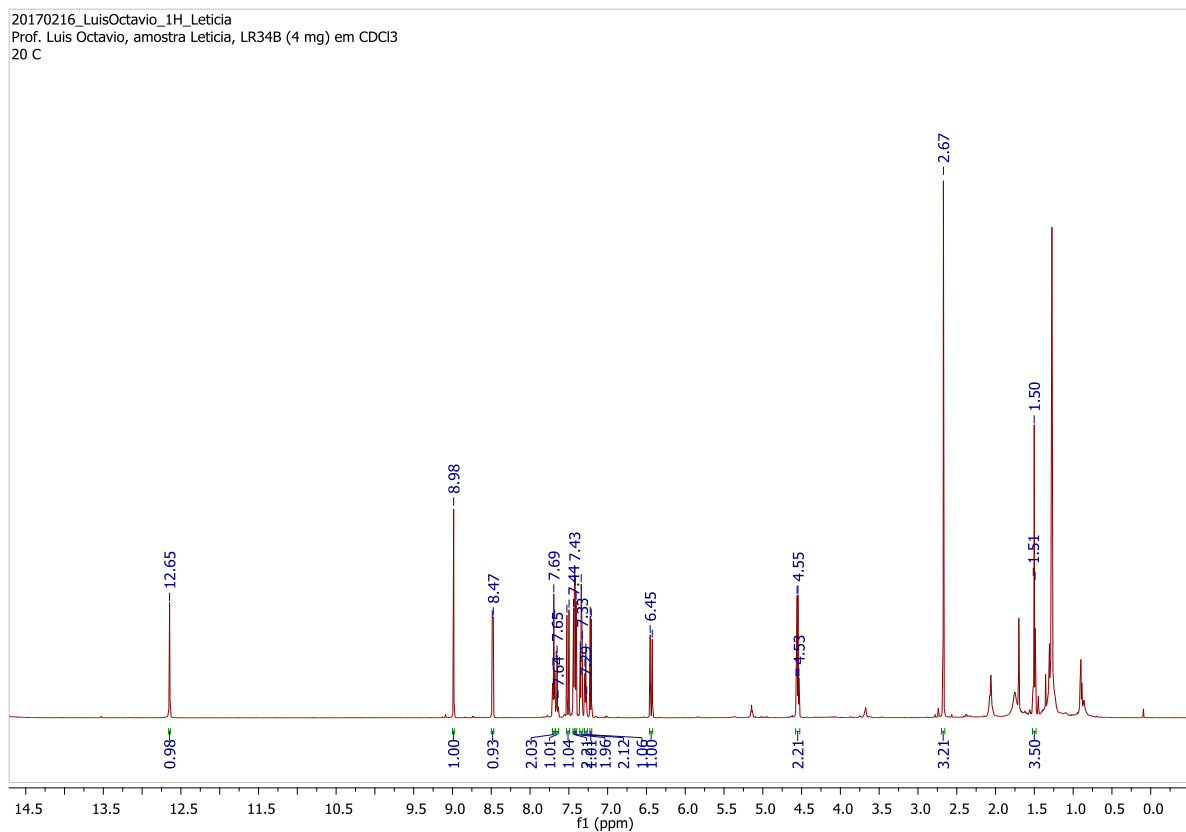
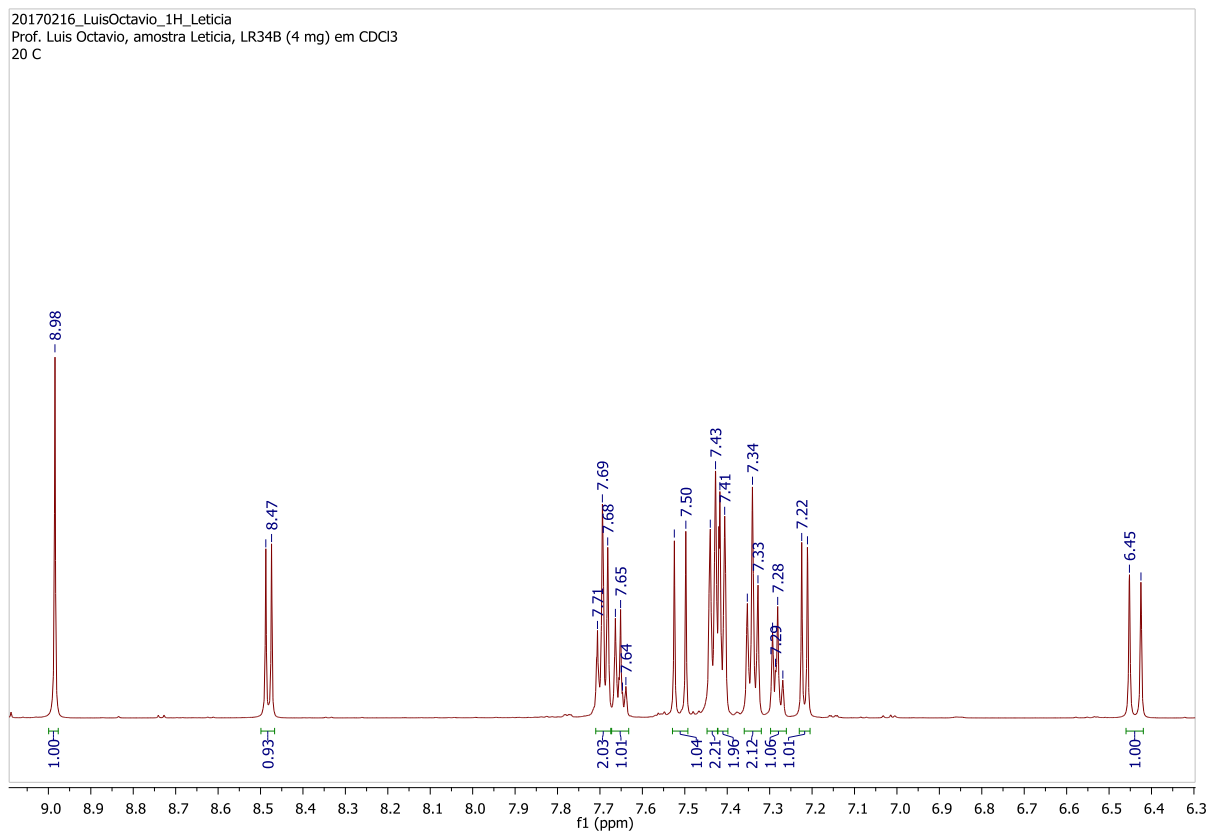
Anexo 121. Espectro de RMN de ^1H da substância **56A** (CDCl_3 ; 600 MHz)

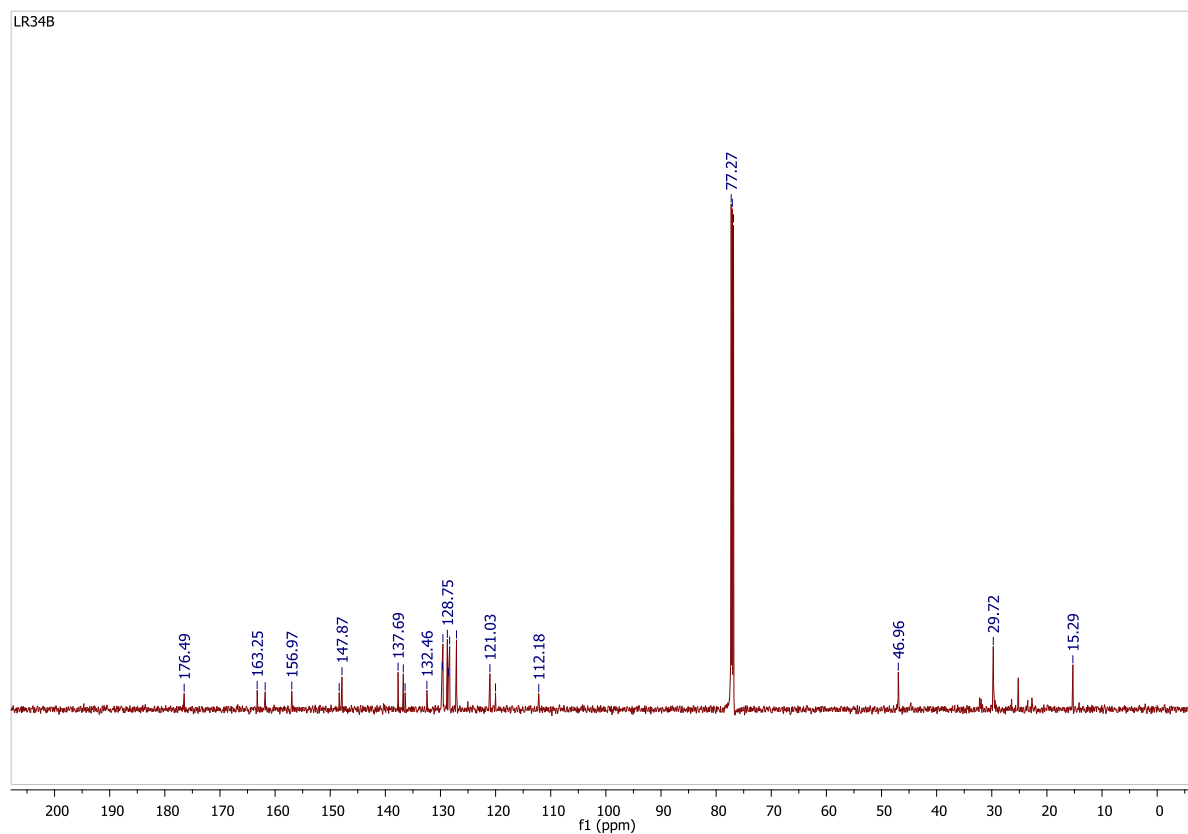
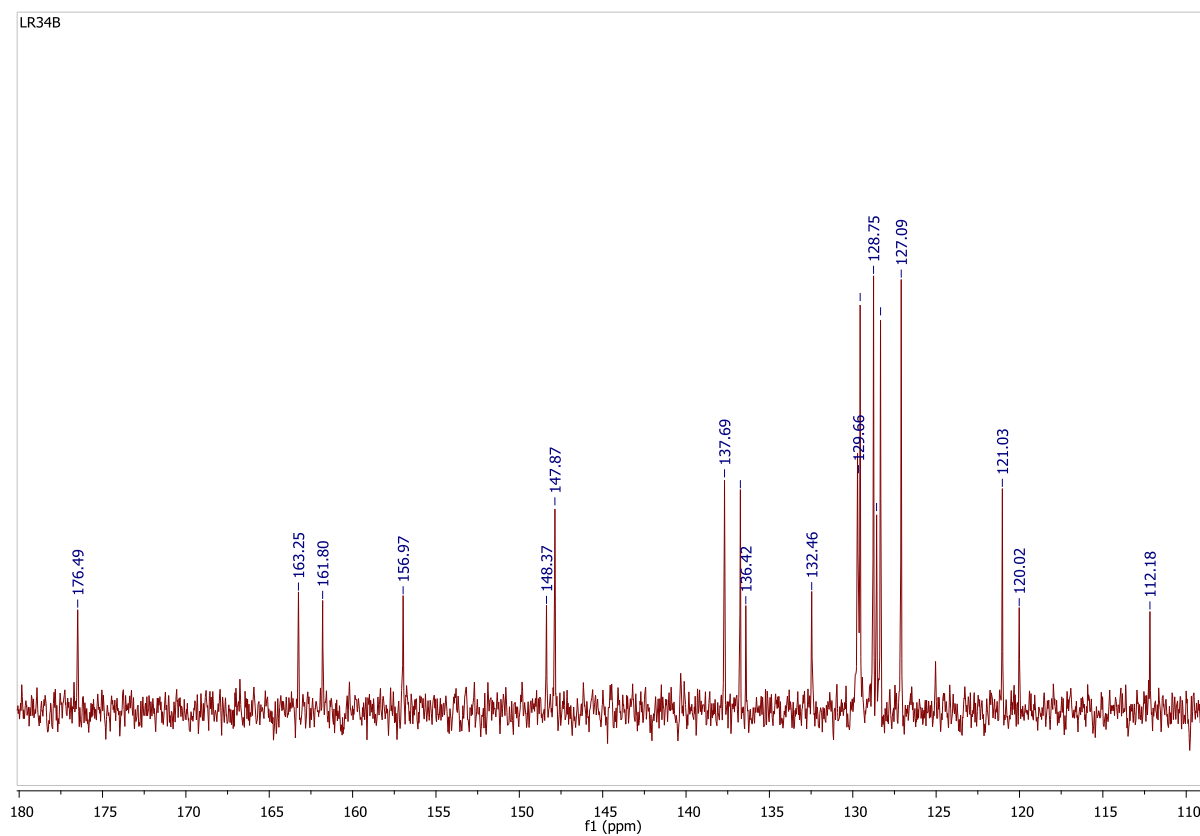


Anexo 122. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **56A** (CDCl_3 ; 600 MHz)

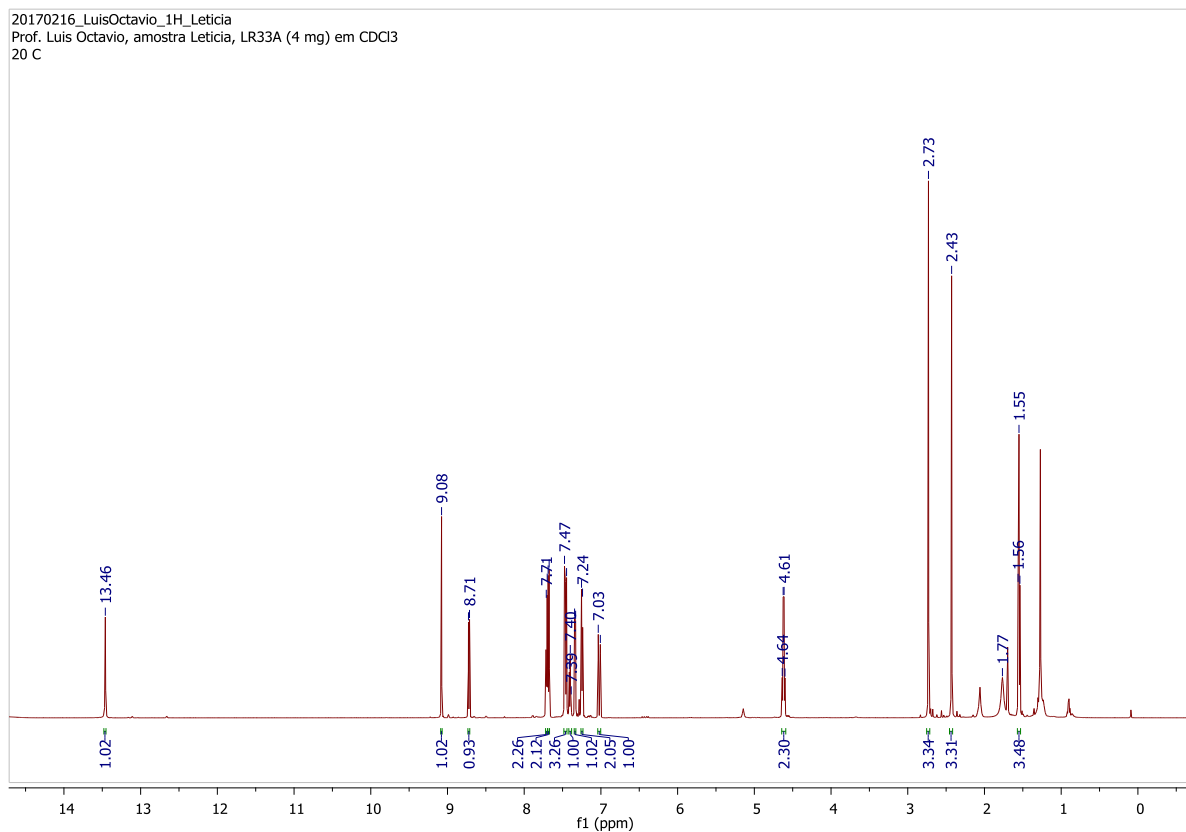


Anexo 123. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **56A** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 124.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância **56A** (CDCl_3 ; 150 MHz)

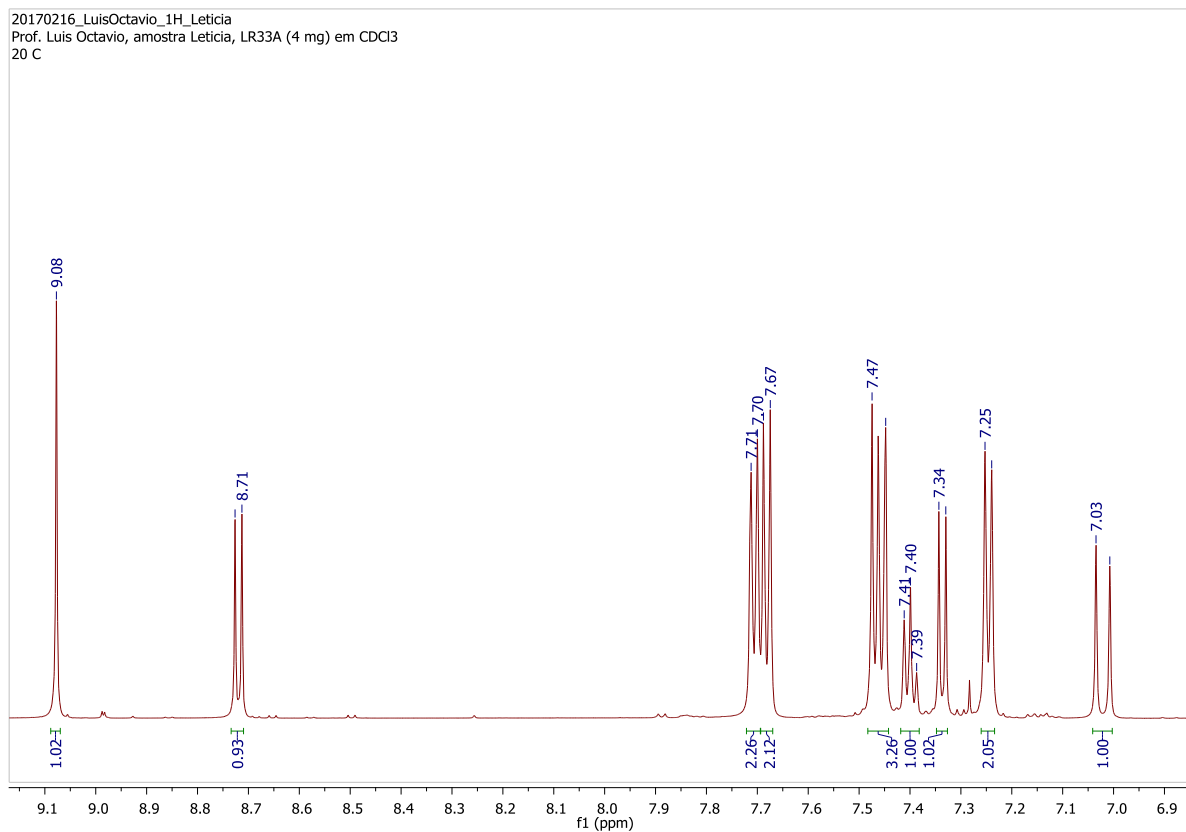
Anexo 125. Espectro de RMN de ^1H da substância **56B** (CDCl_3 ; 600 MHz)**Anexo 126.** Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **56B** (CDCl_3 ; 600 MHz)

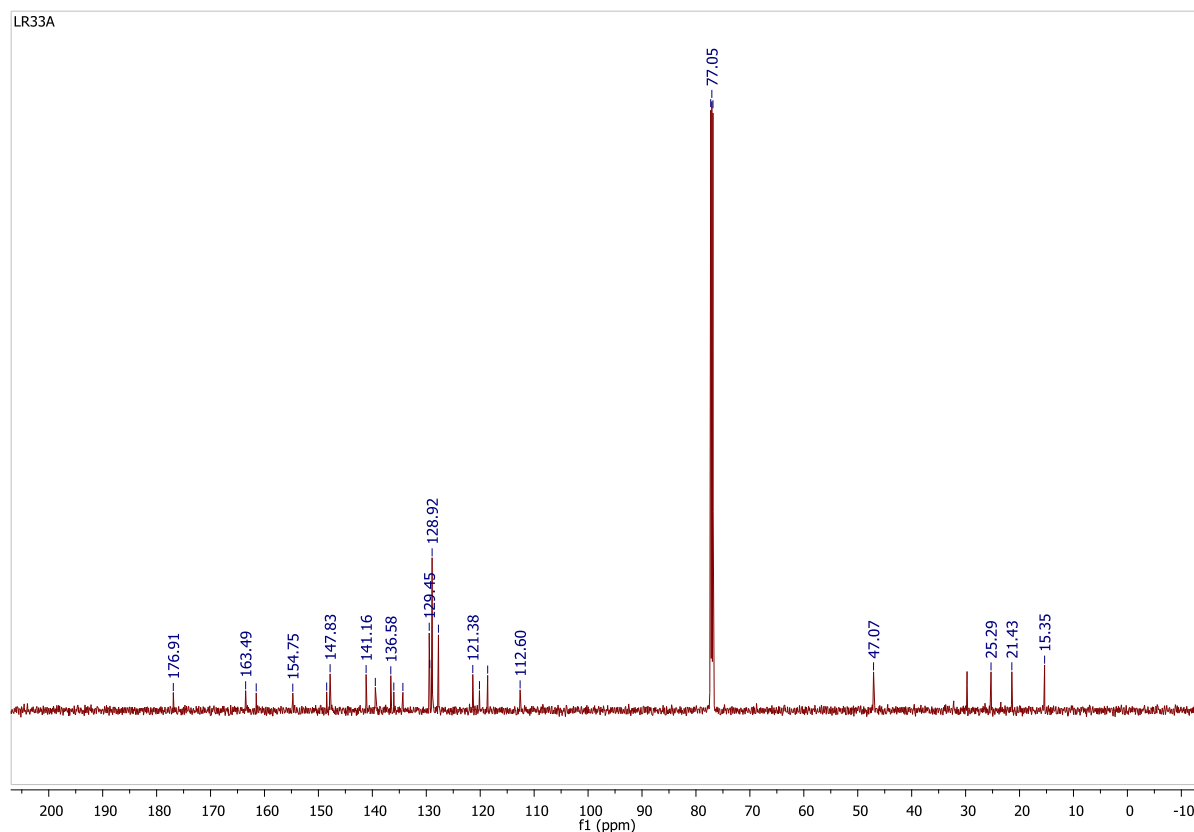
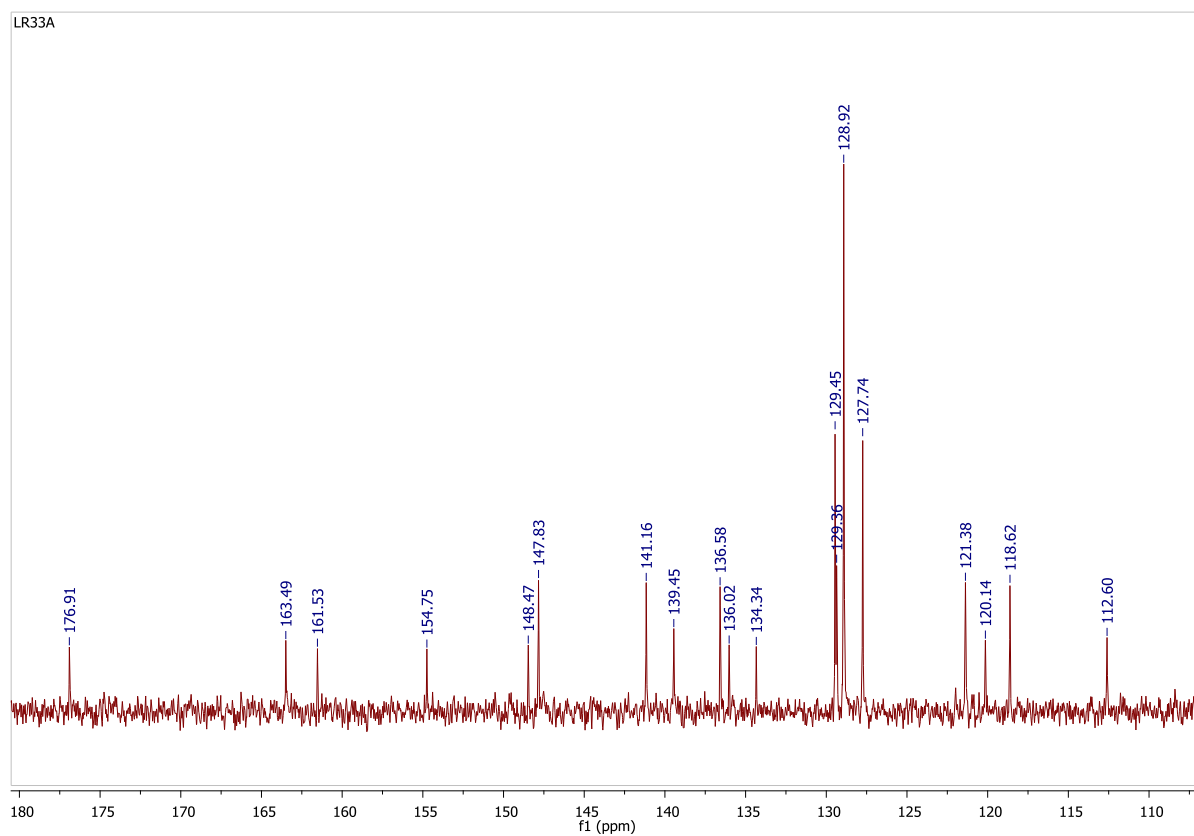
Anexo 127. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **56B** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 128.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância **56B** (CDCl_3 ; 150 MHz)

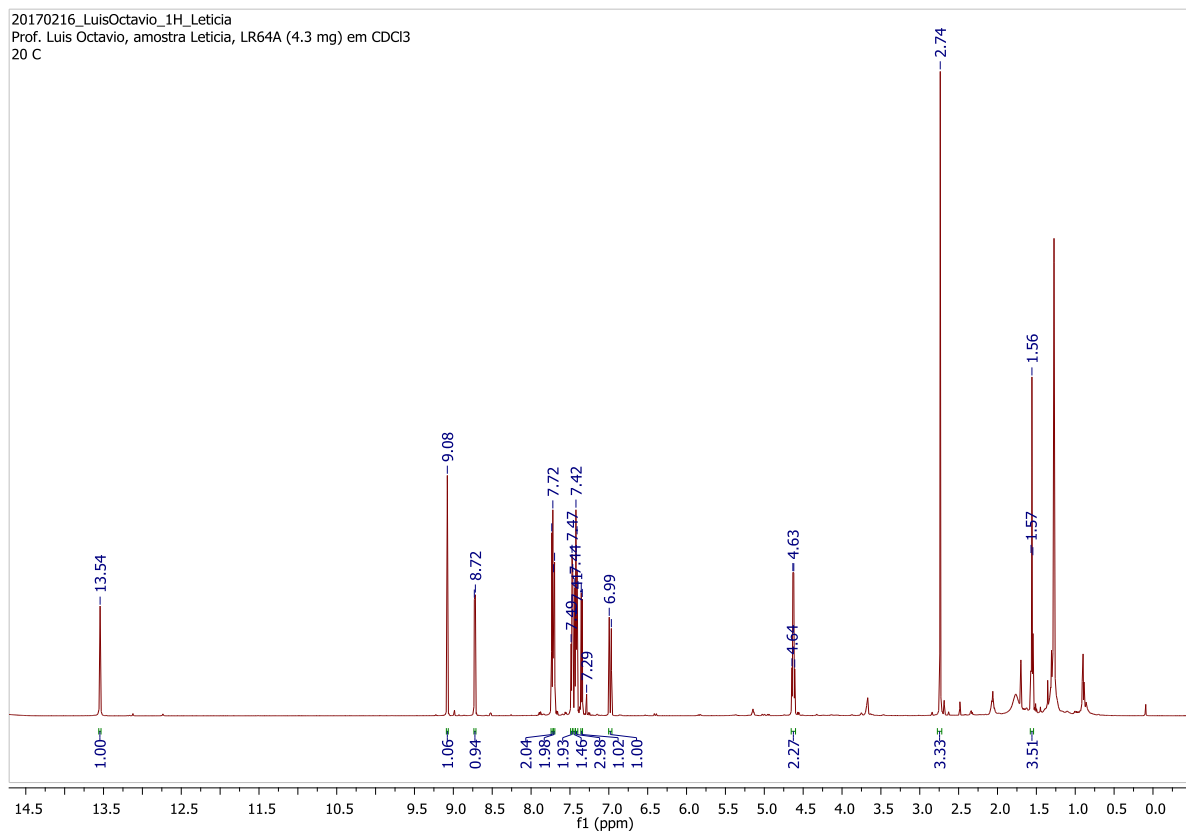
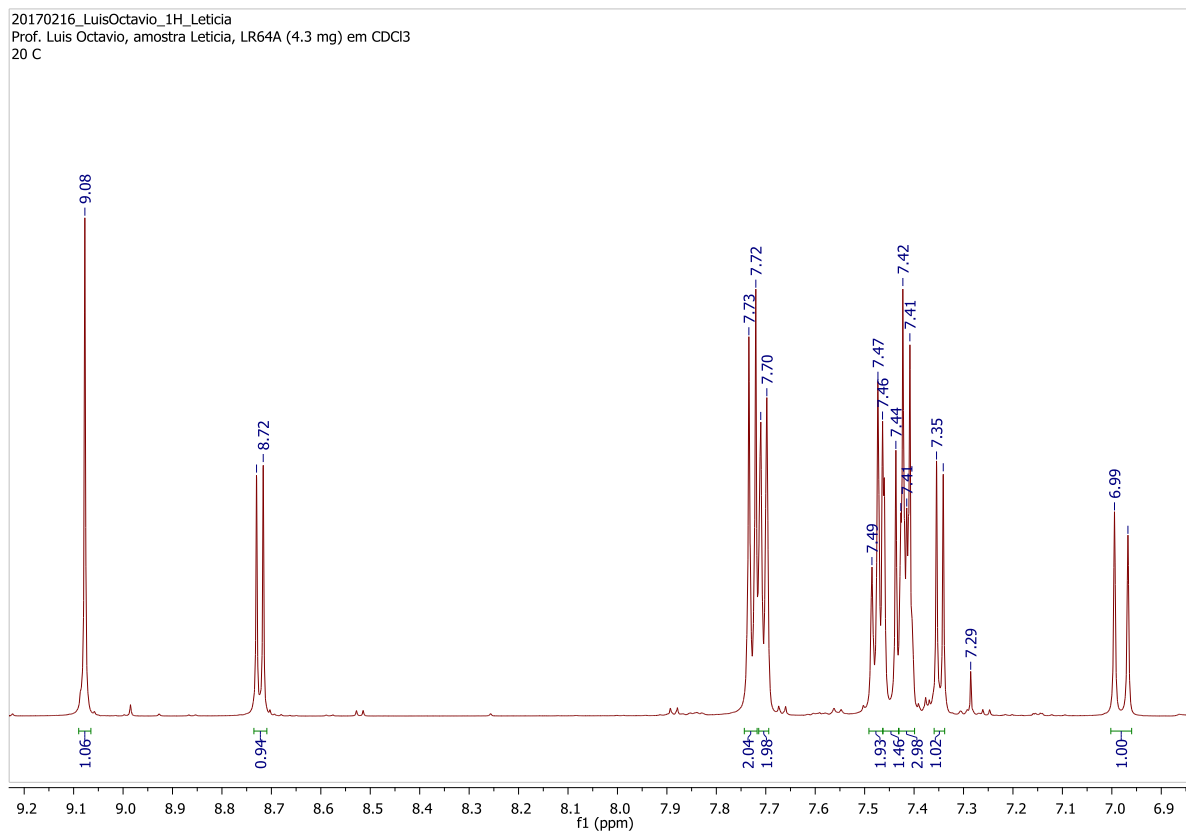
Anexo 129. Espectro de RMN de ^1H da substância 57A (CDCl_3 ; 600 MHz)

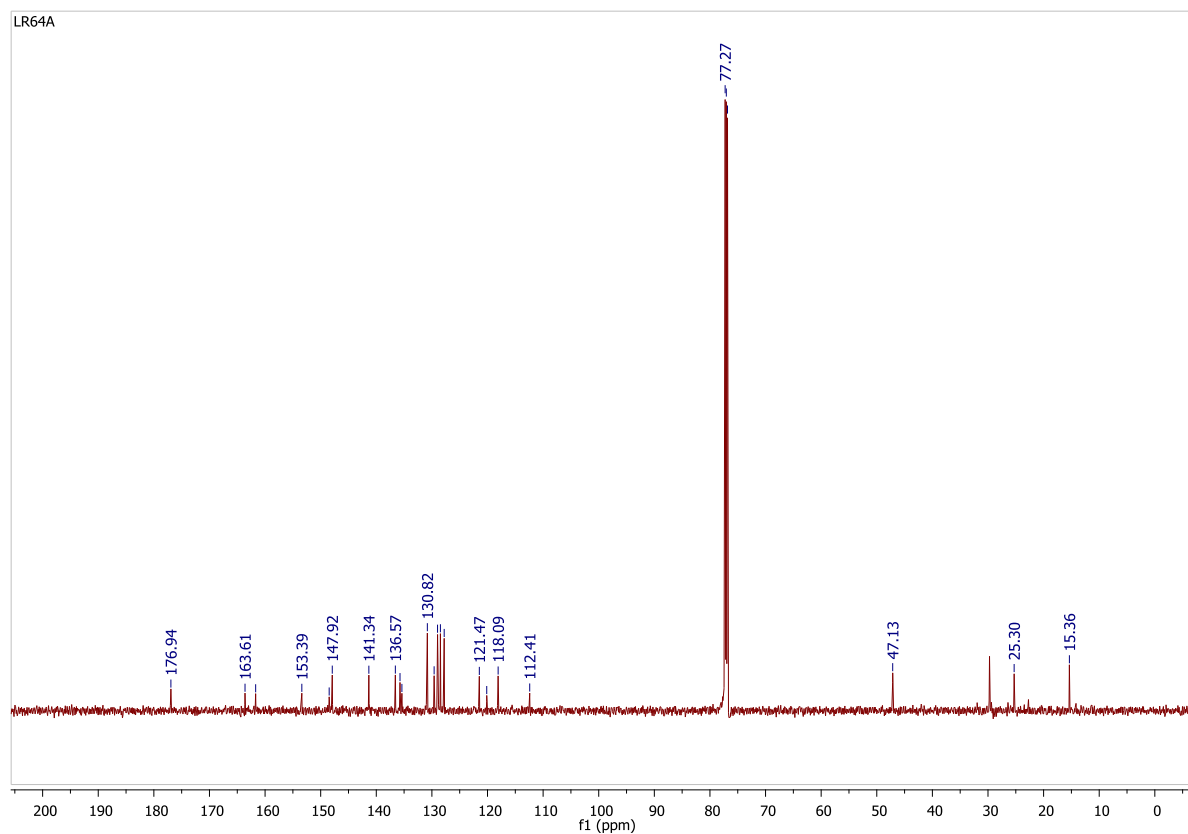
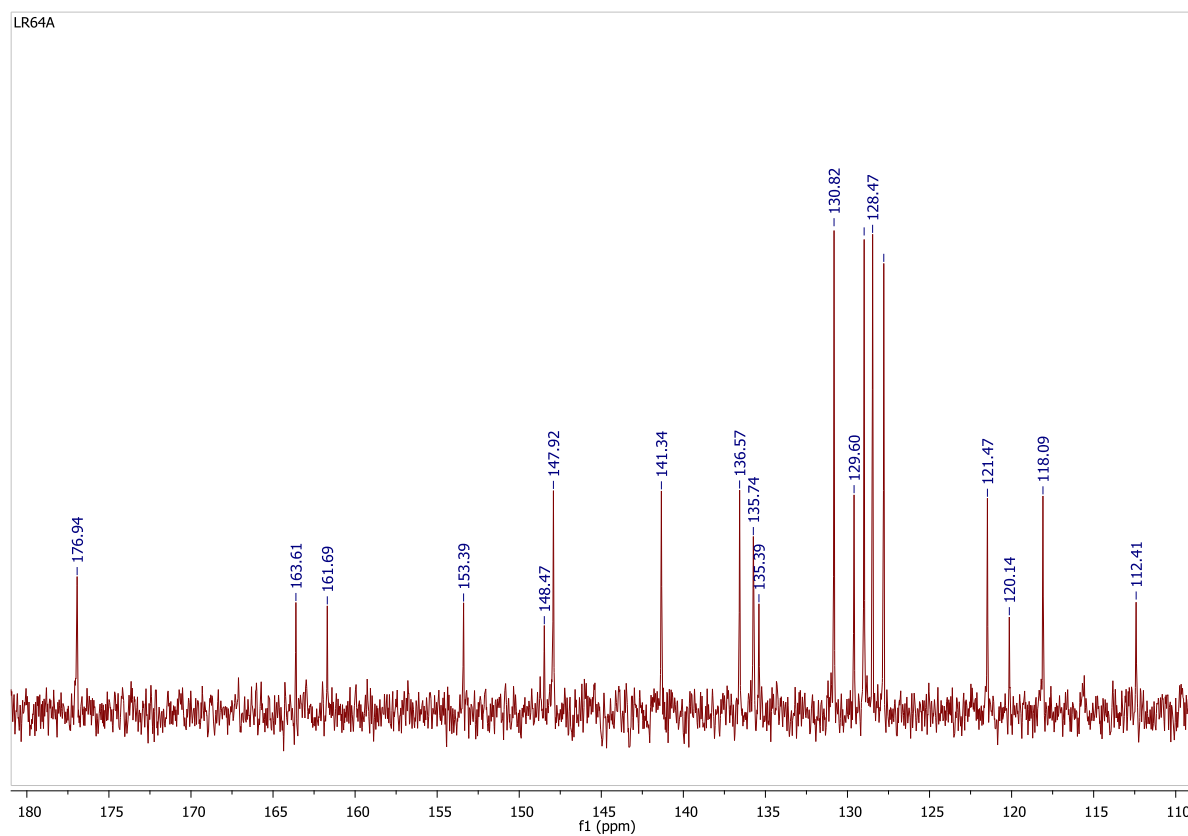


Anexo 130. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância 57A (CDCl_3 ; 600 MHz)

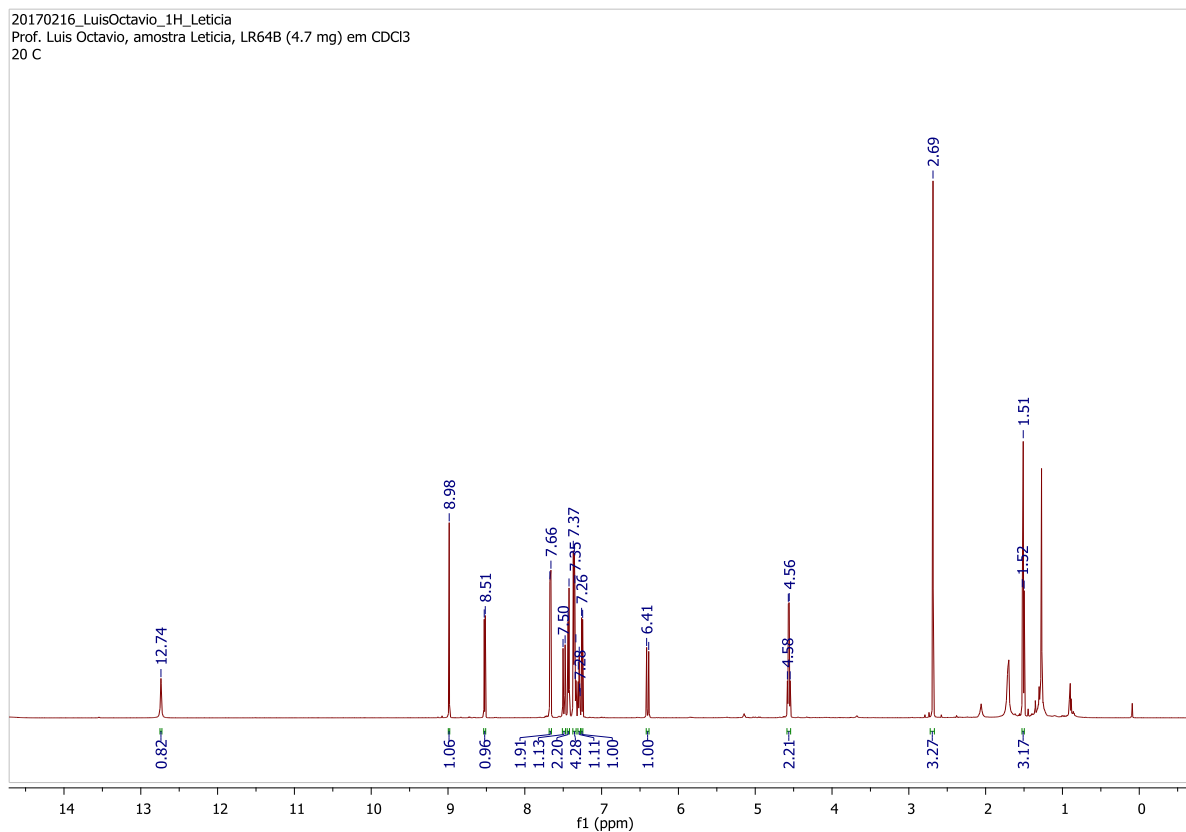


Anexo 131. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **57A** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 132.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância **57A** (CDCl_3 ; 150 MHz)

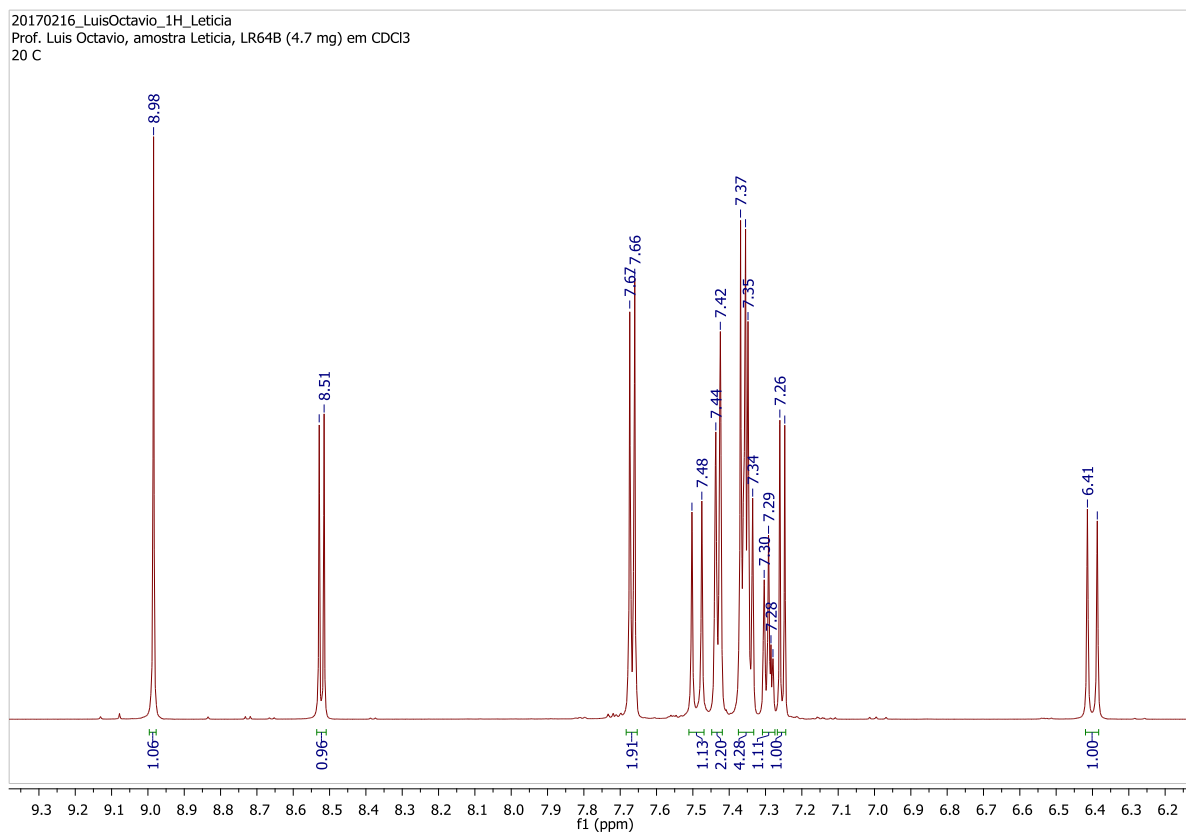
Anexo 133. Espectro de RMN de ^1H da substância **59A** (CDCl_3 ; 600 MHz)**Anexo 134.** Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **59A** (CDCl_3 ; 600 MHz)

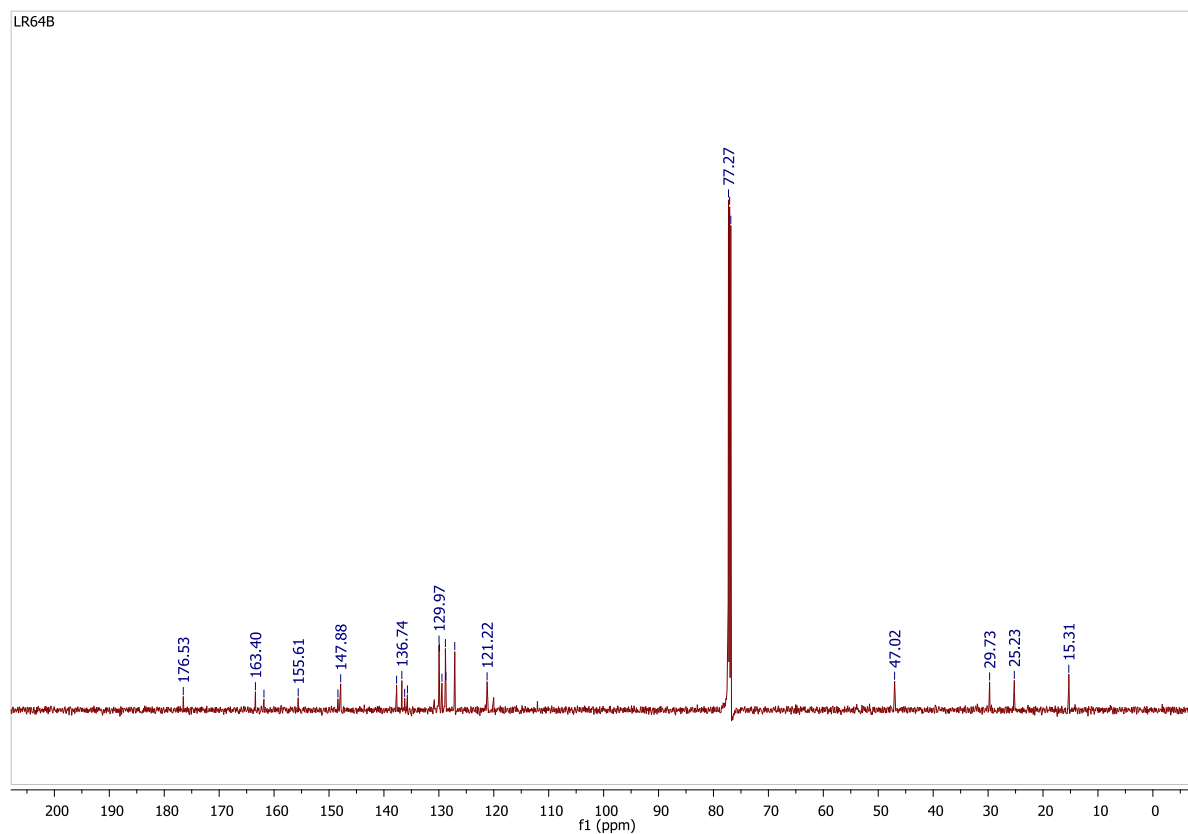
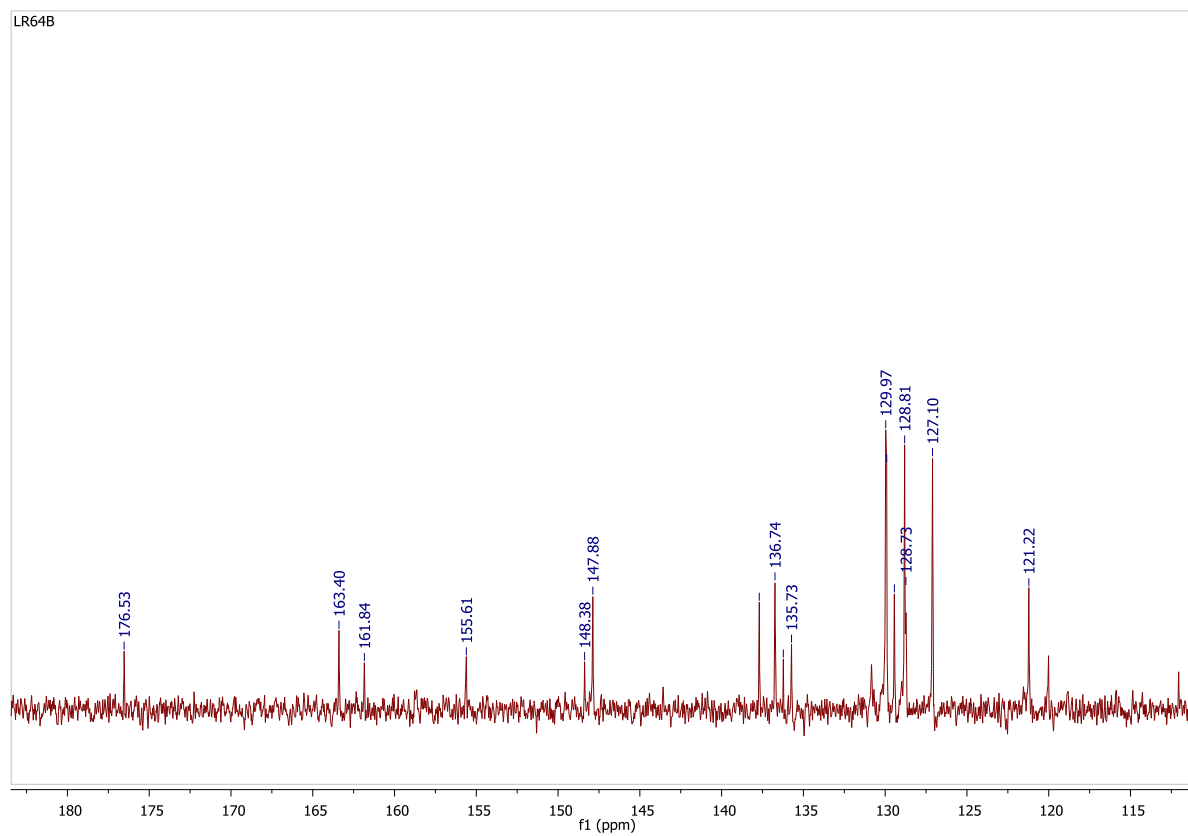
Anexo 135. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **59A** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 136.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância **59A** (CDCl_3 ; 150 MHz)

Anexo 137. Espectro de RMN de ^1H da substância **59B** (CDCl_3 ; 600 MHz)

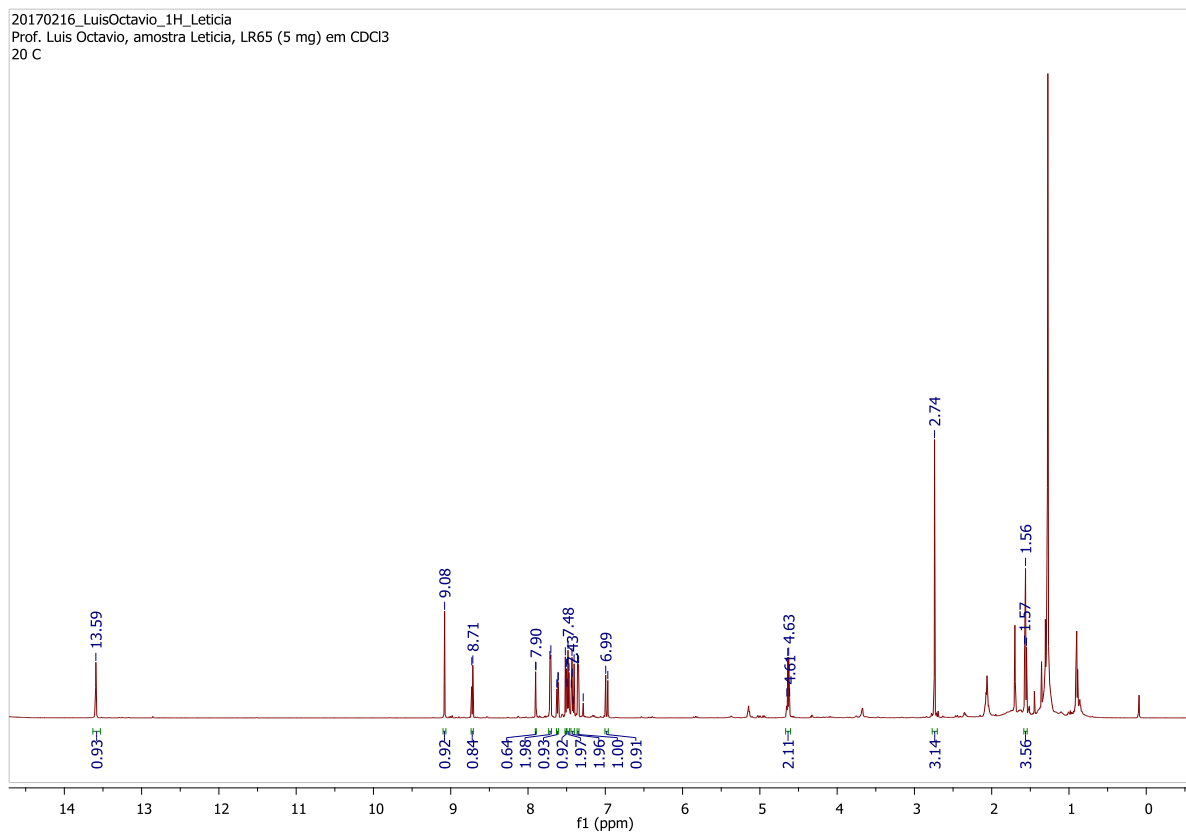


Anexo 138. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **59B** (CDCl_3 ; 600 MHz)

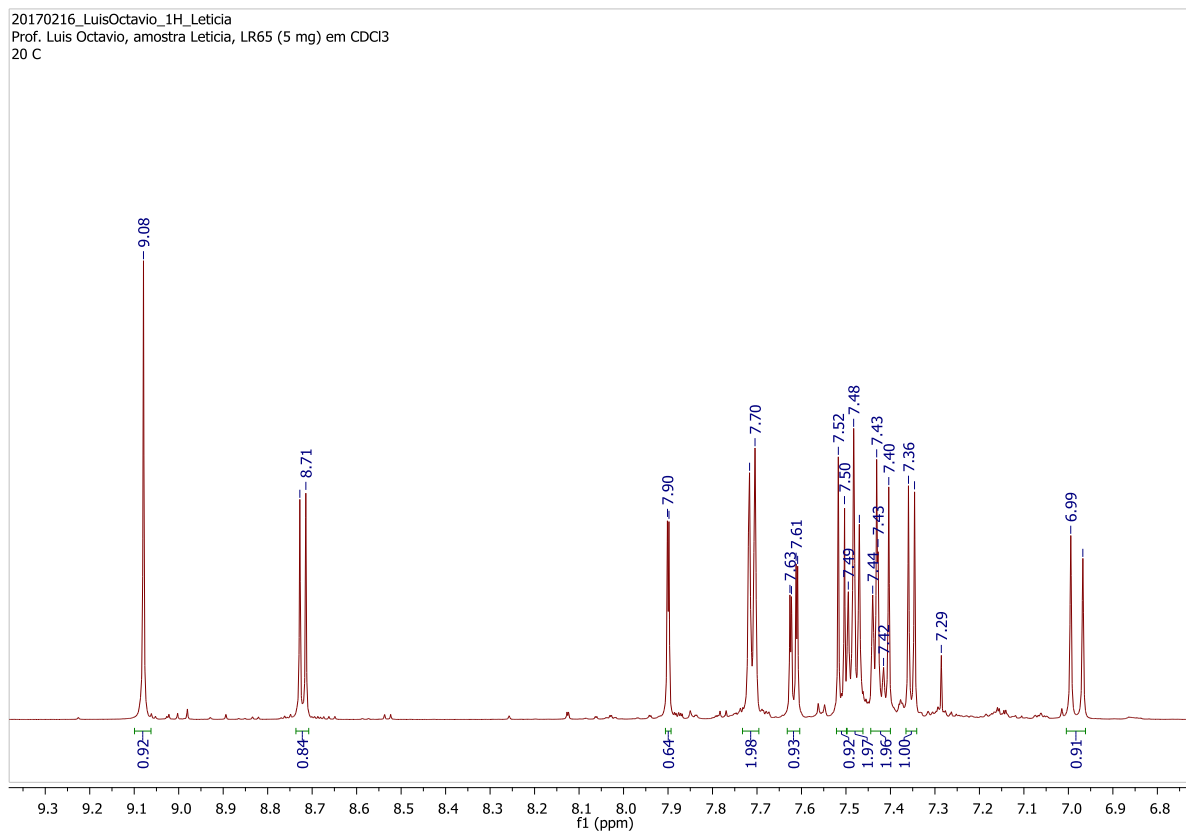


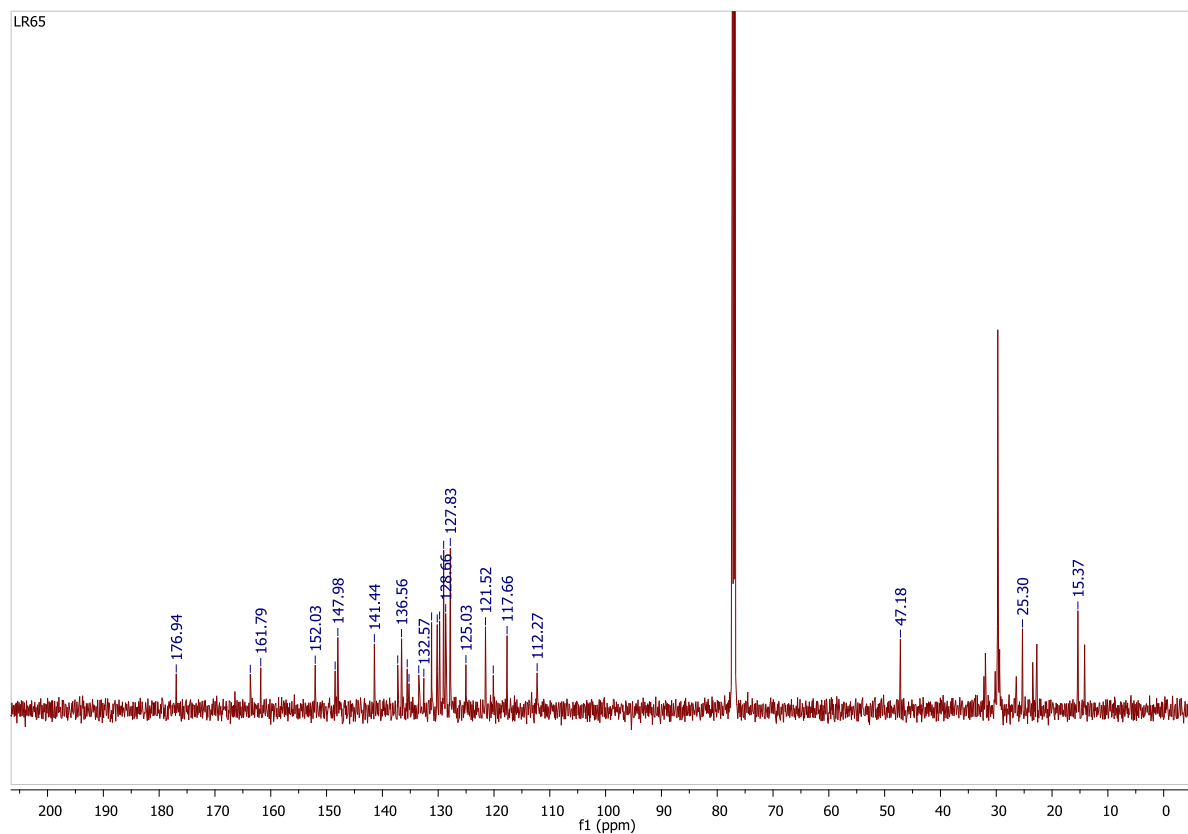
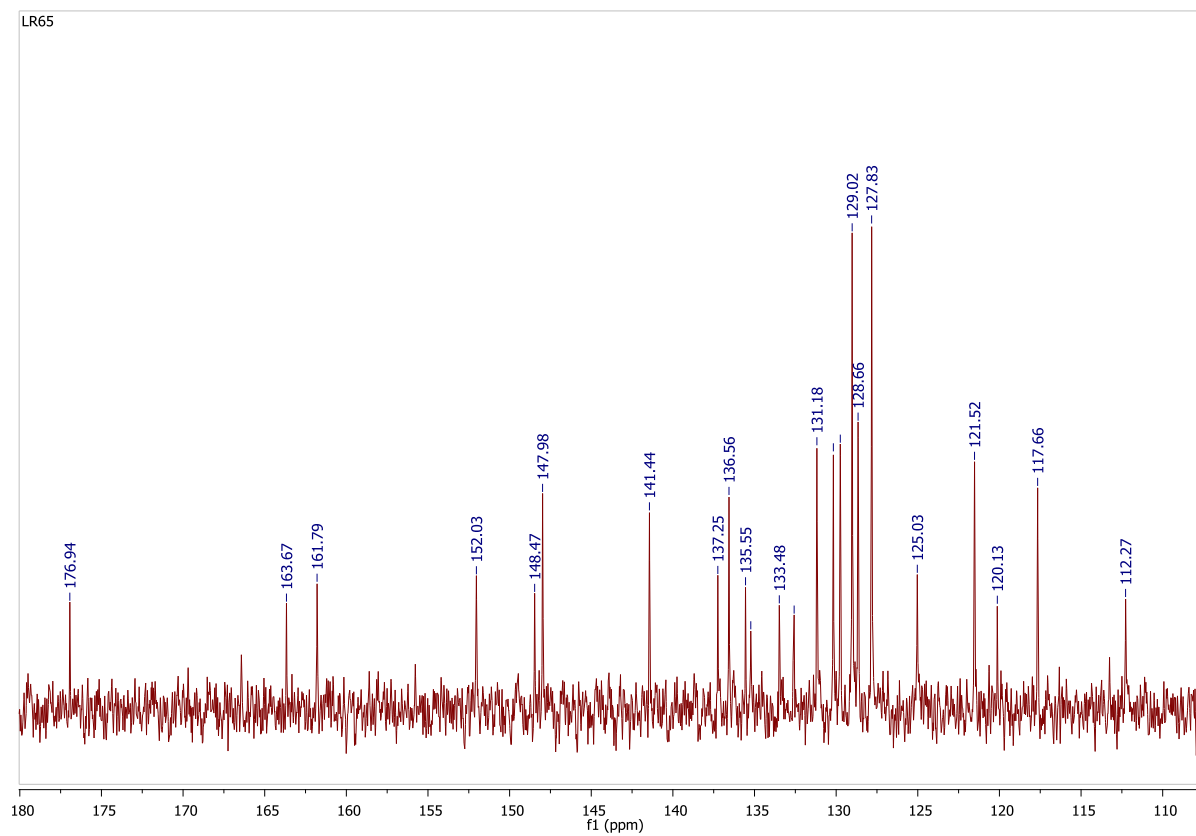
Anexo 139. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **59B** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 140.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância **59B** (CDCl_3 ; 150 MHz)

Anexo 141. Espectro de RMN de ^1H da substância **60A** (CDCl_3 ; 600 MHz)

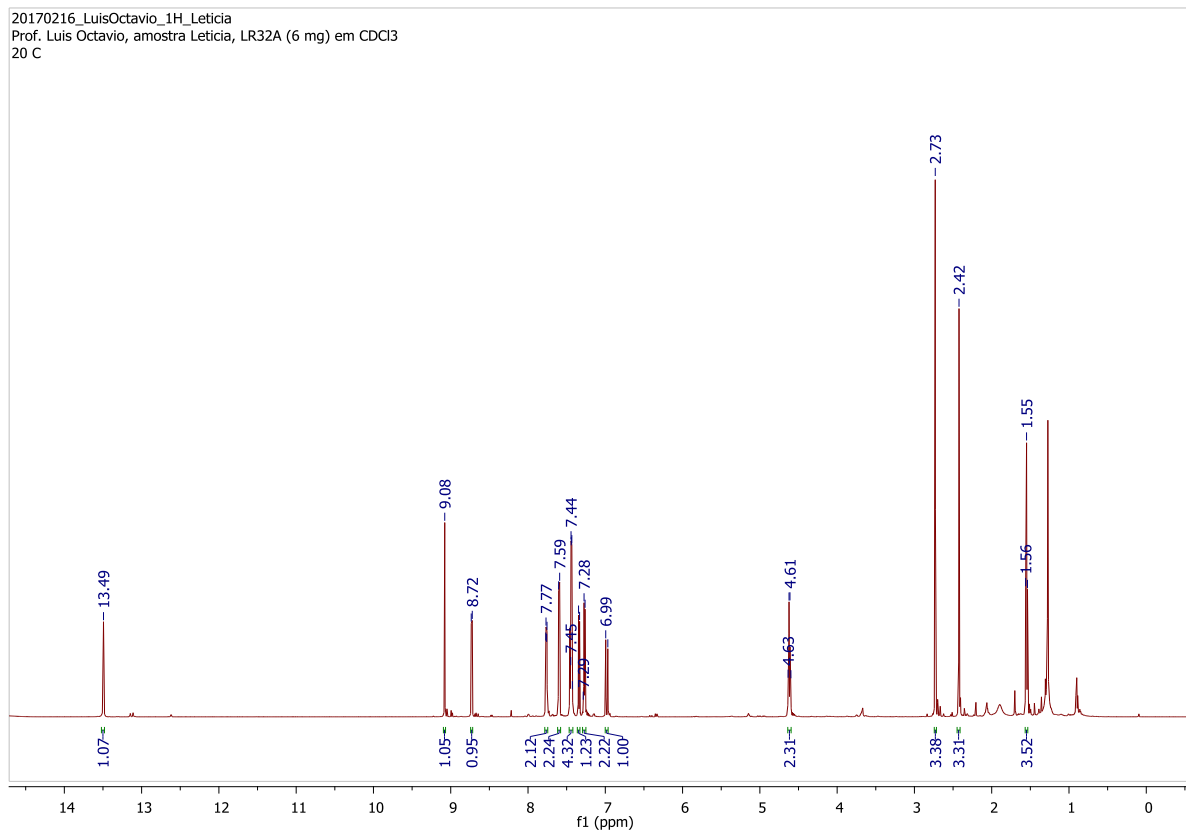


Anexo 142. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **60A** (CDCl_3 ; 600 MHz)

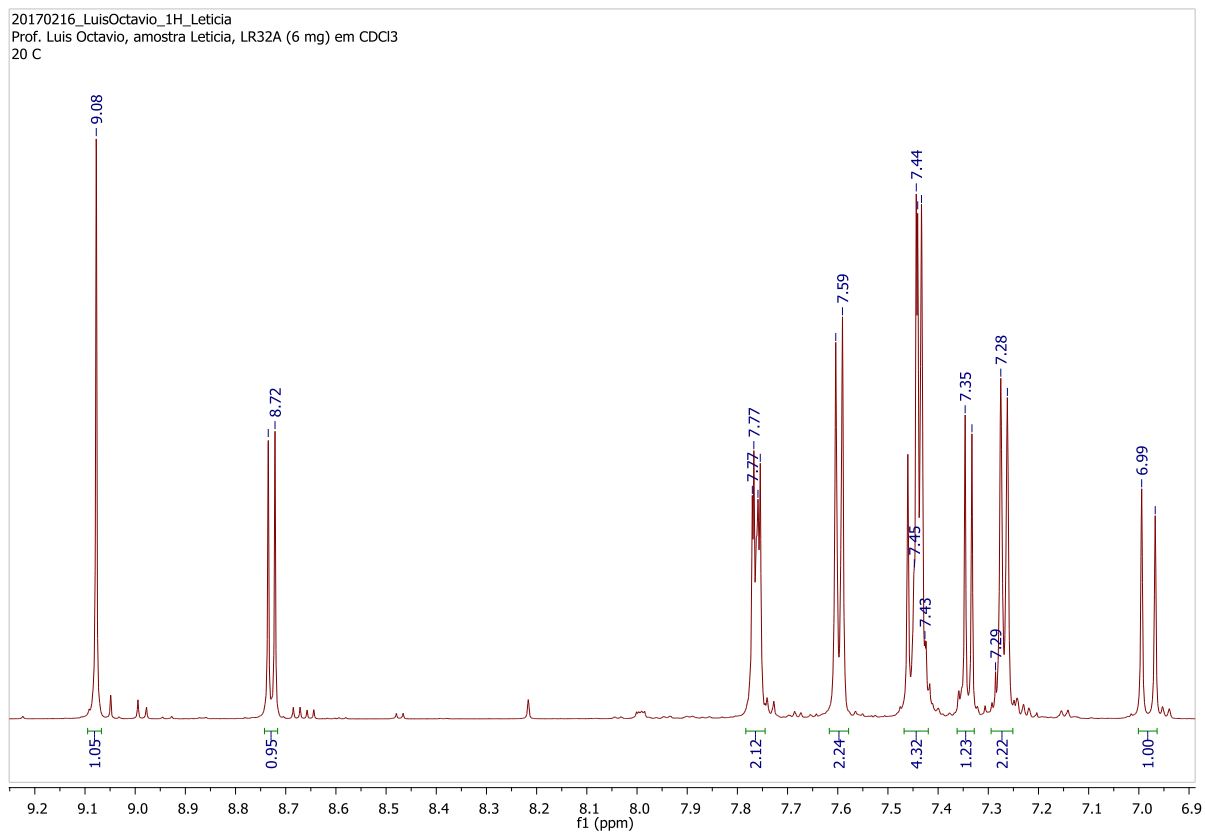


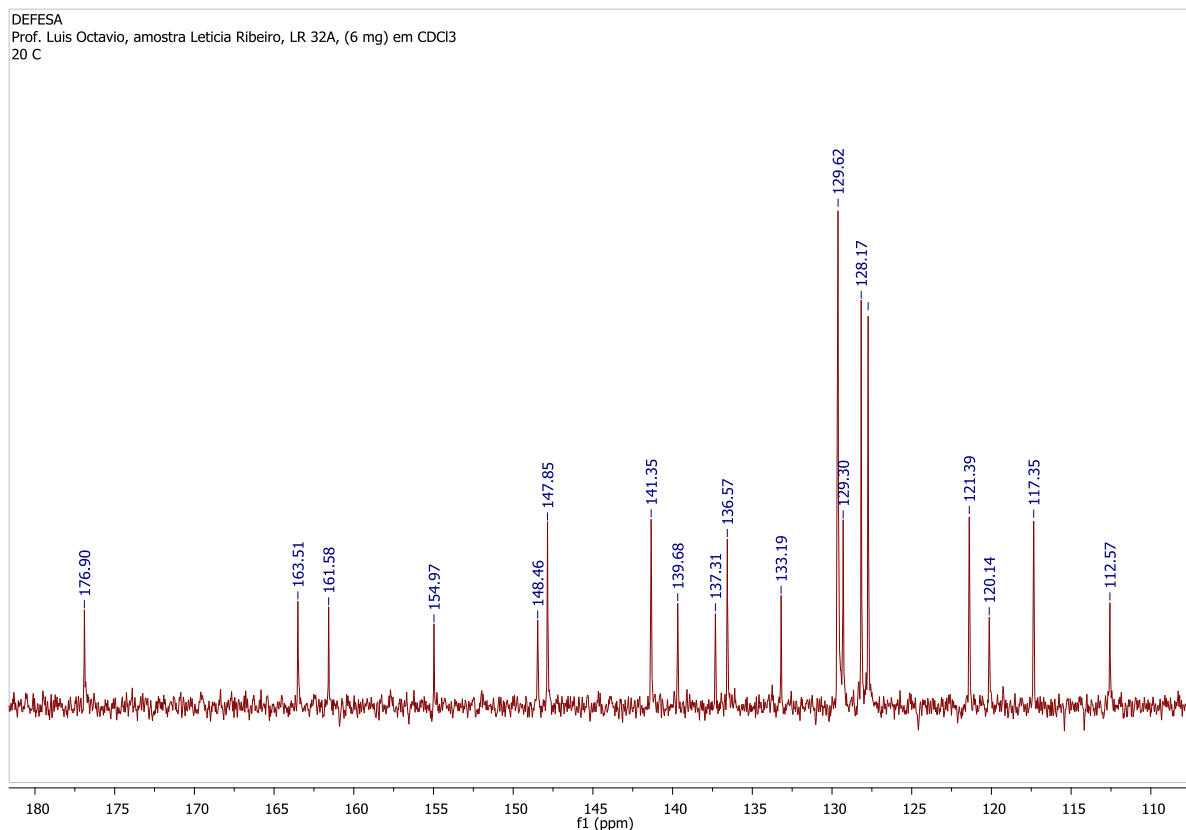
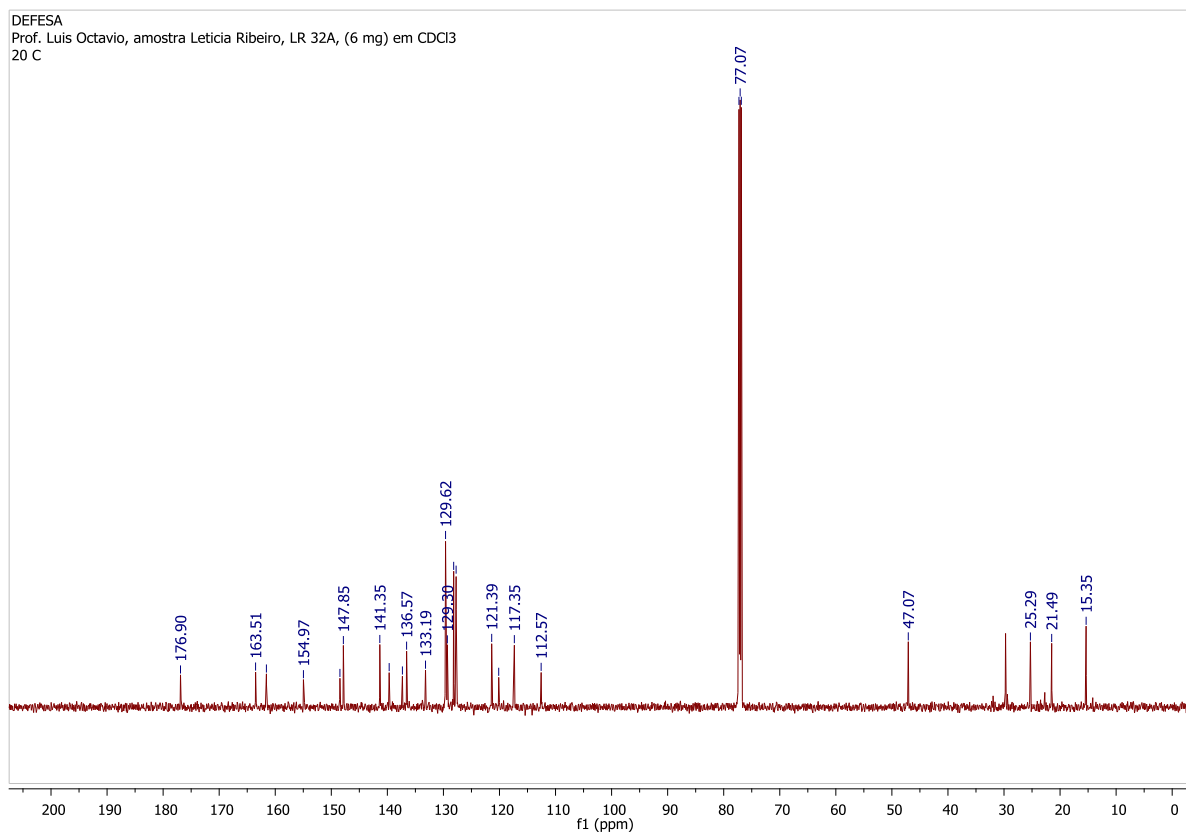
Anexo 143. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **60A** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 144.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância **60A** (CDCl_3 ; 150 MHz)

Anexo 145. Espectro de RMN de ^1H da substância **61A** (CDCl_3 ; 600 MHz)

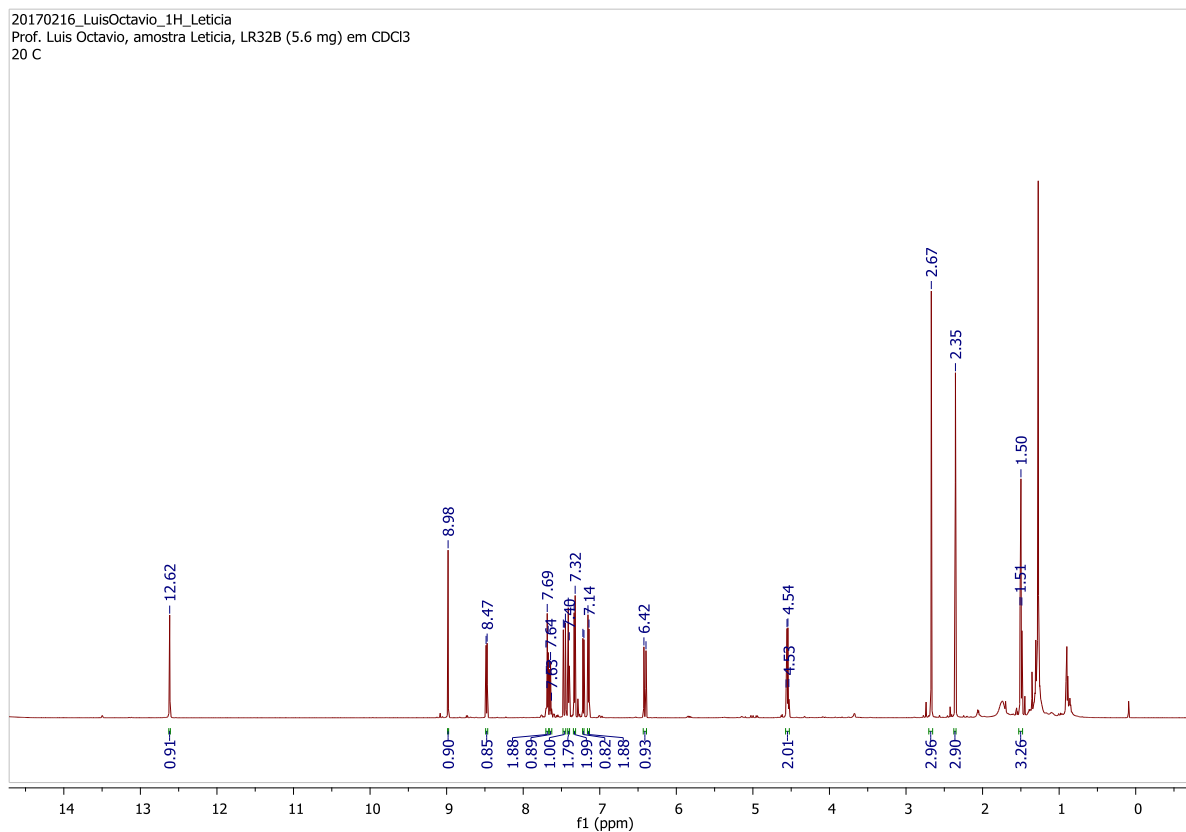


Anexo 146. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **61A** (CDCl_3 ; 600 MHz)

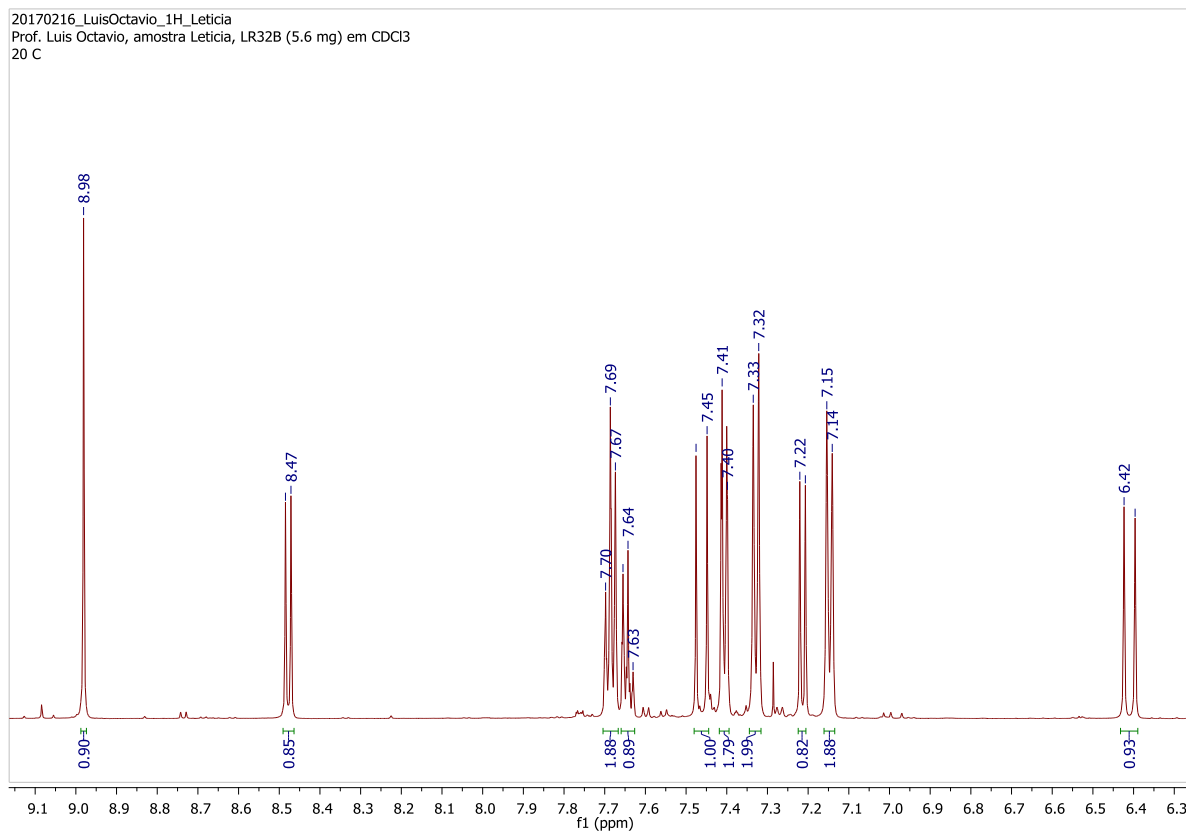


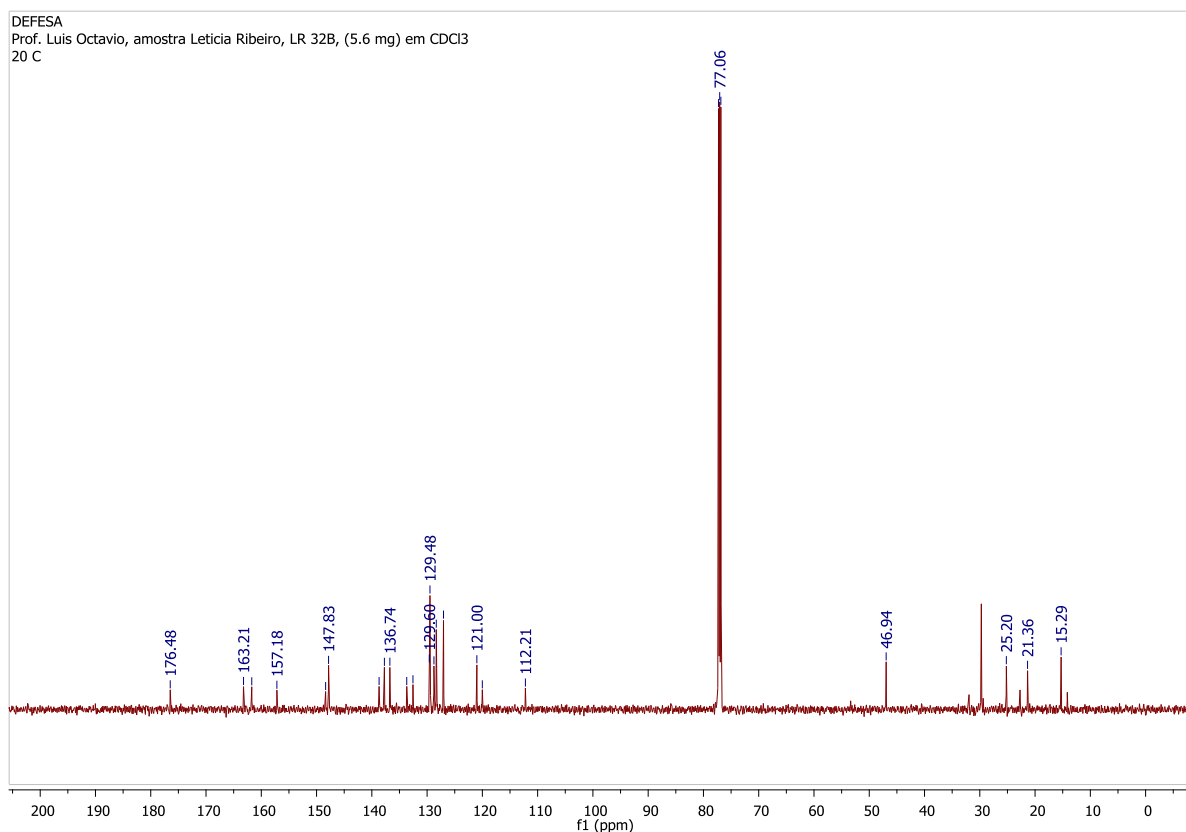
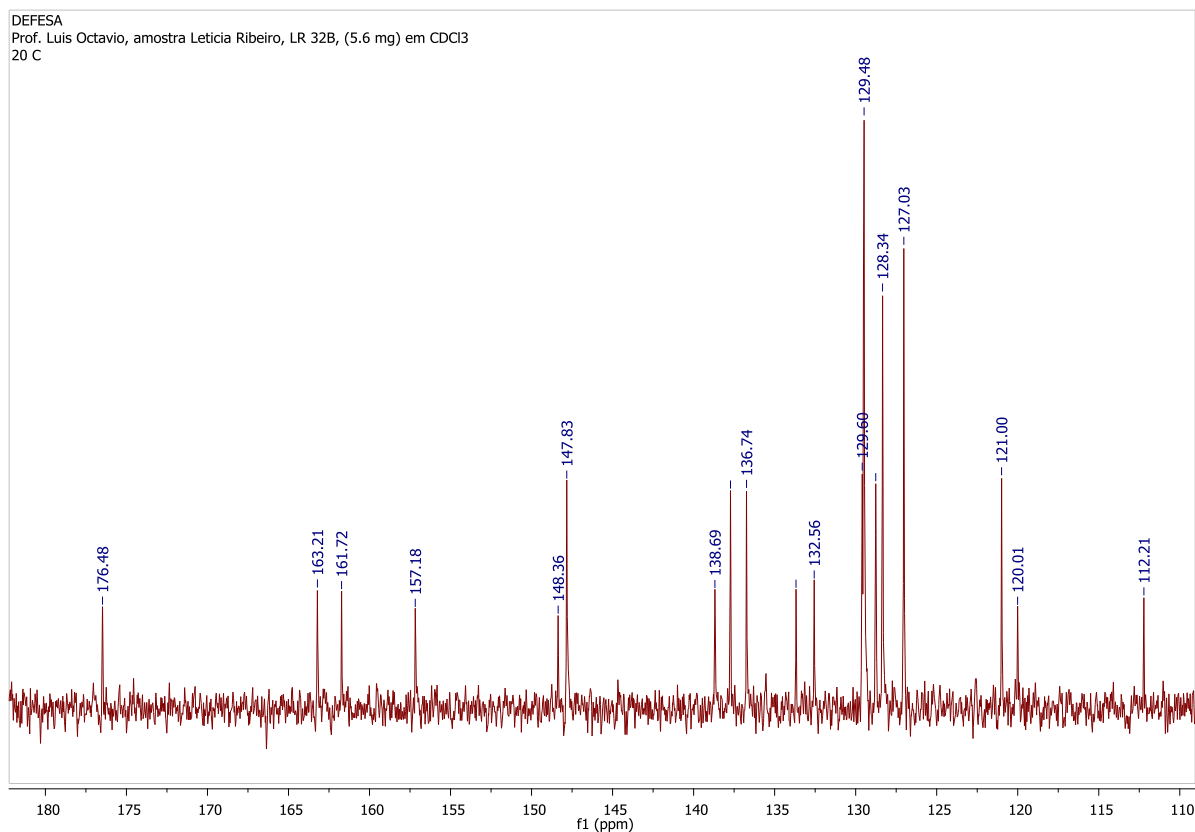
Anexo 147. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **61A** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 148.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância **61A** (CDCl_3 ; 150 MHz)

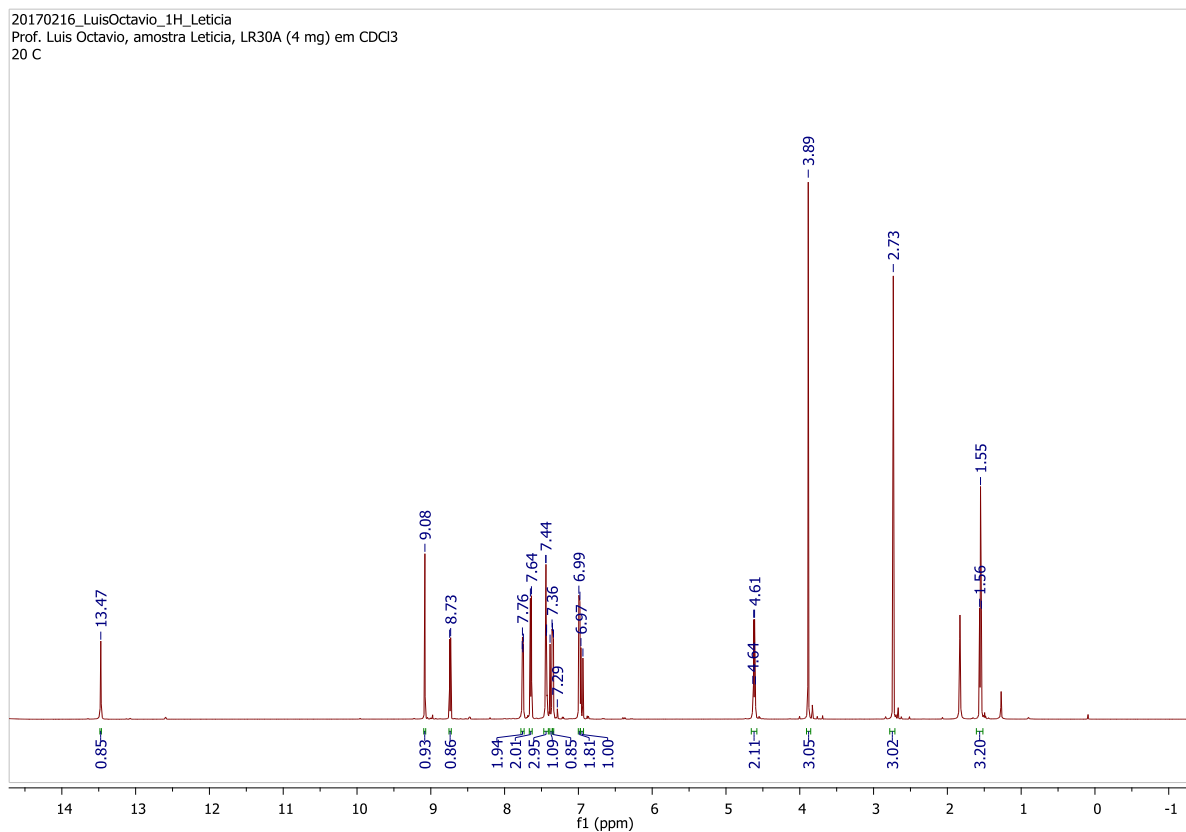
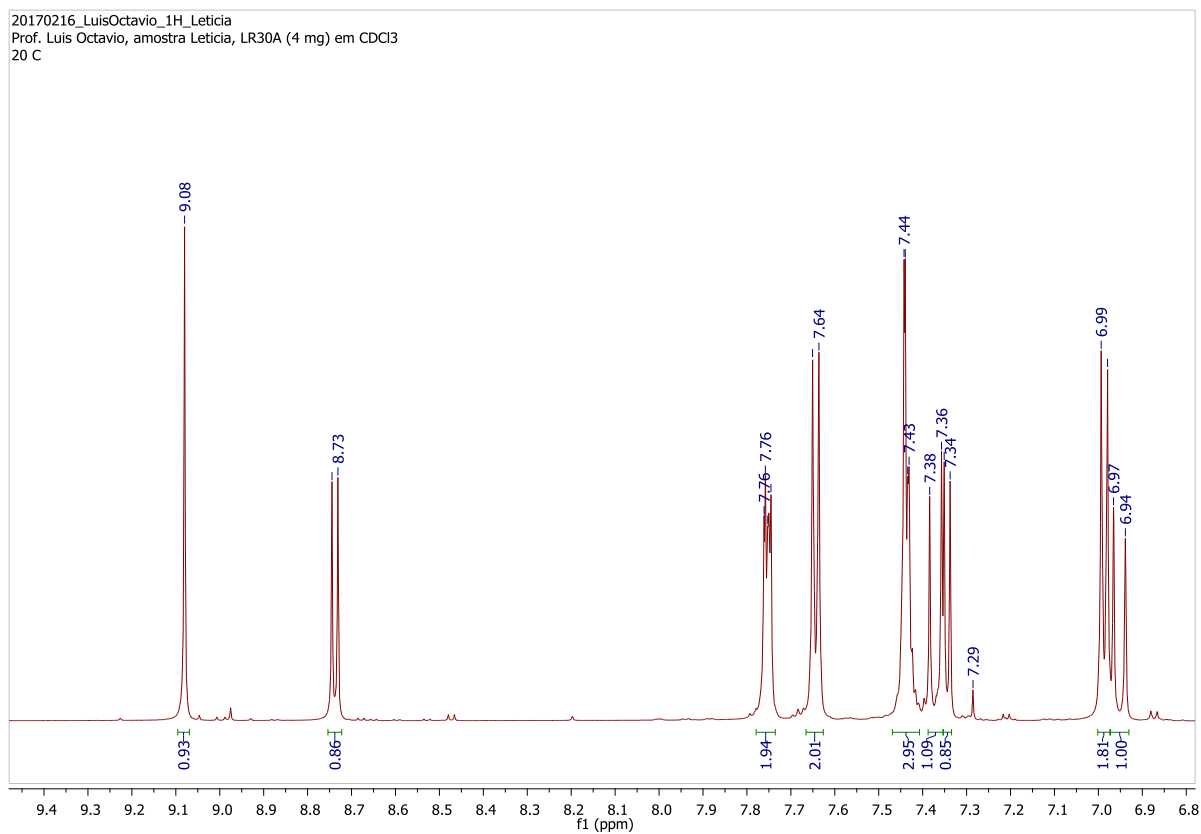
Anexo 149. Espectro de RMN de ^1H da substância **61B** (CDCl_3 ; 600 MHz)

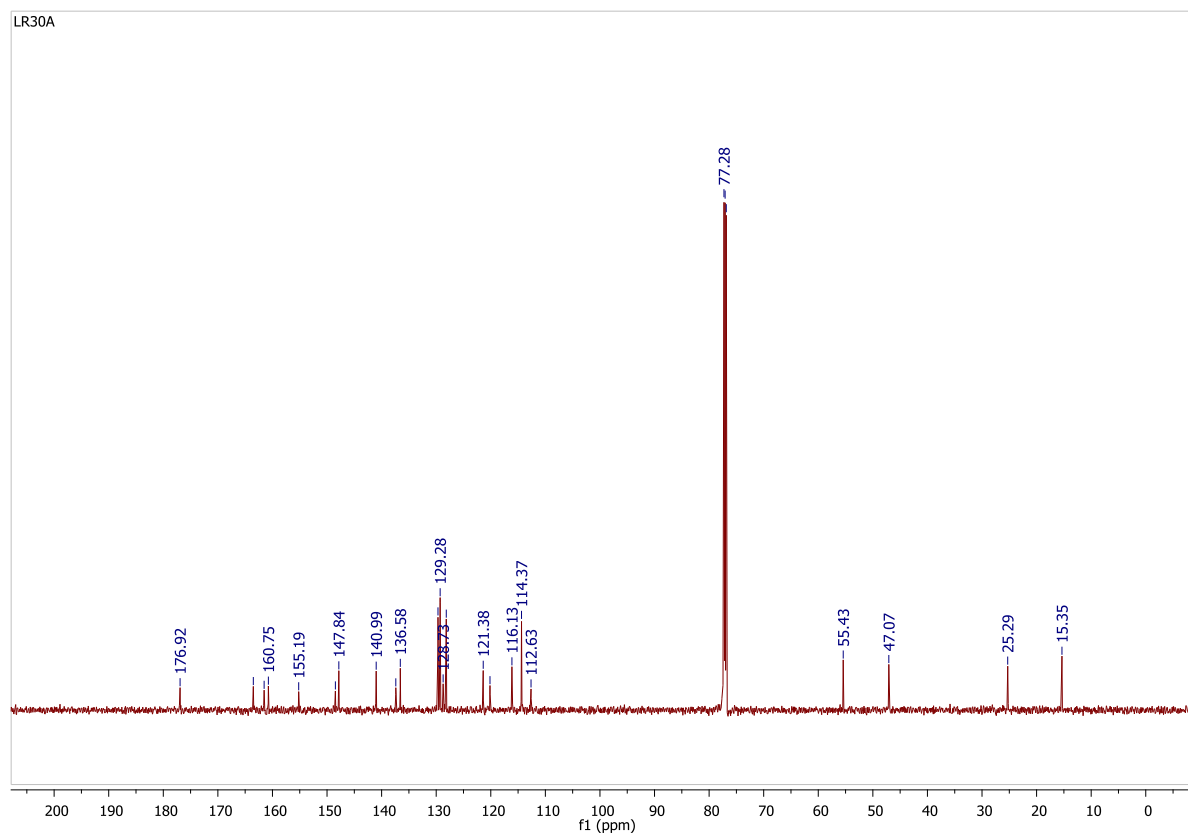
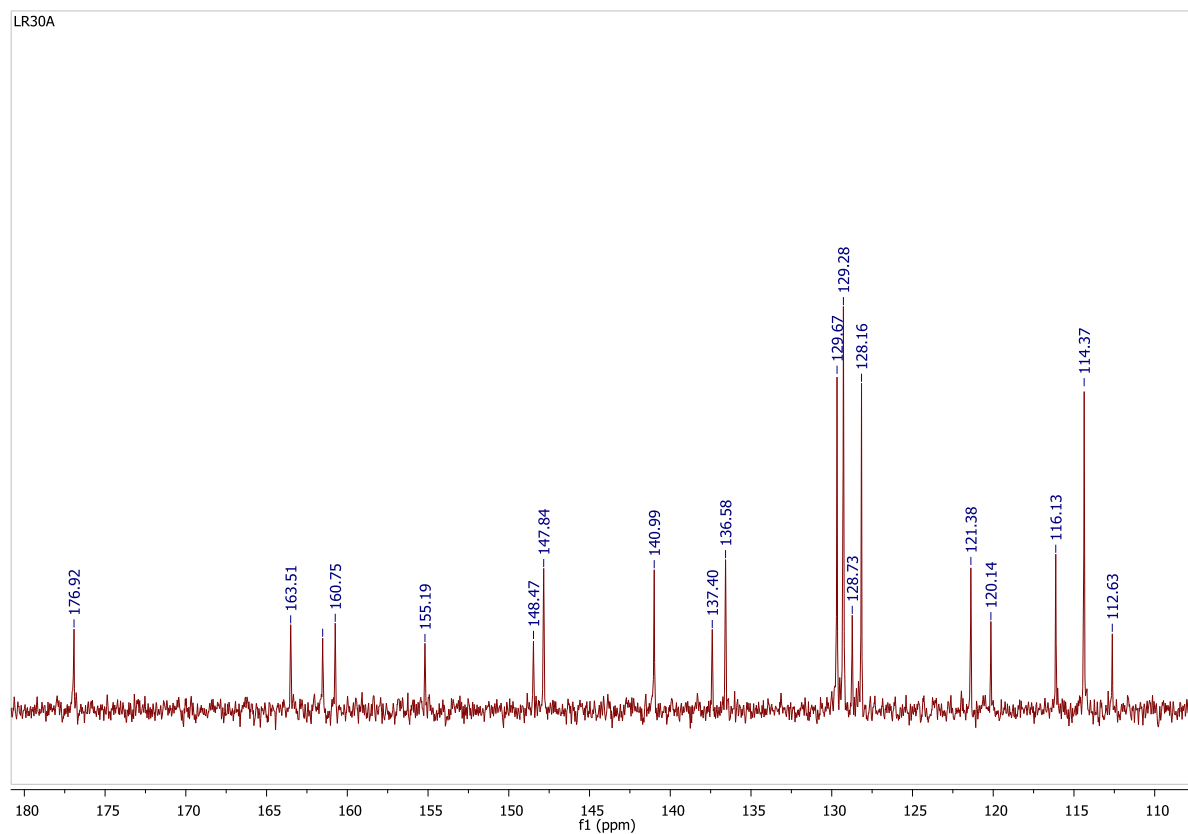


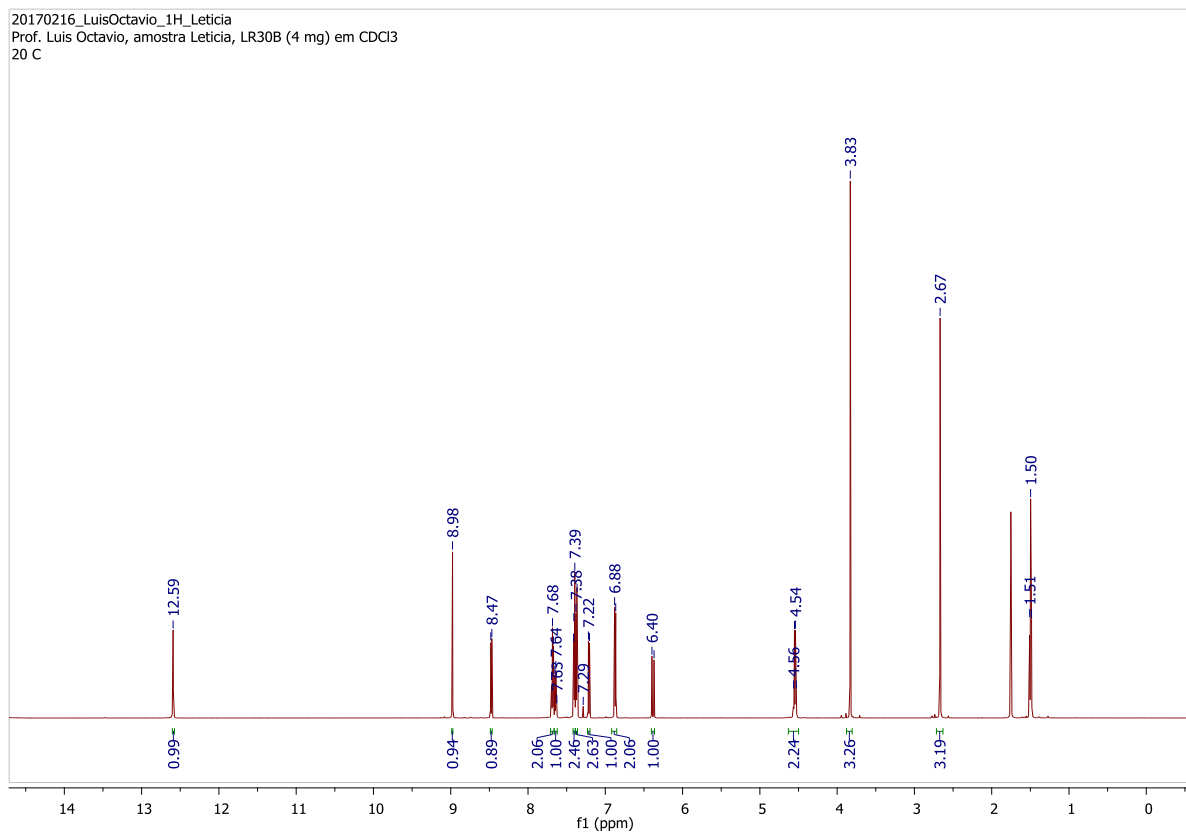
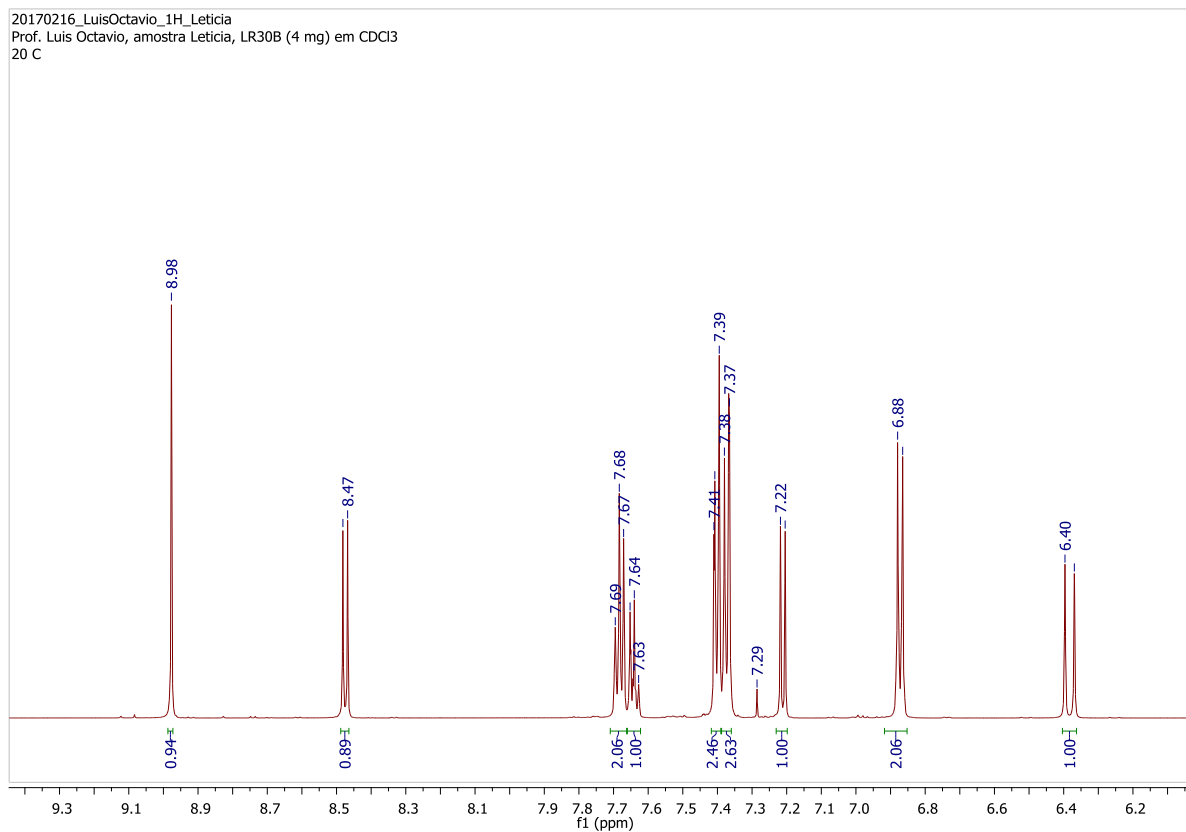
Anexo 150. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **61B** (CDCl_3 ; 600 MHz)

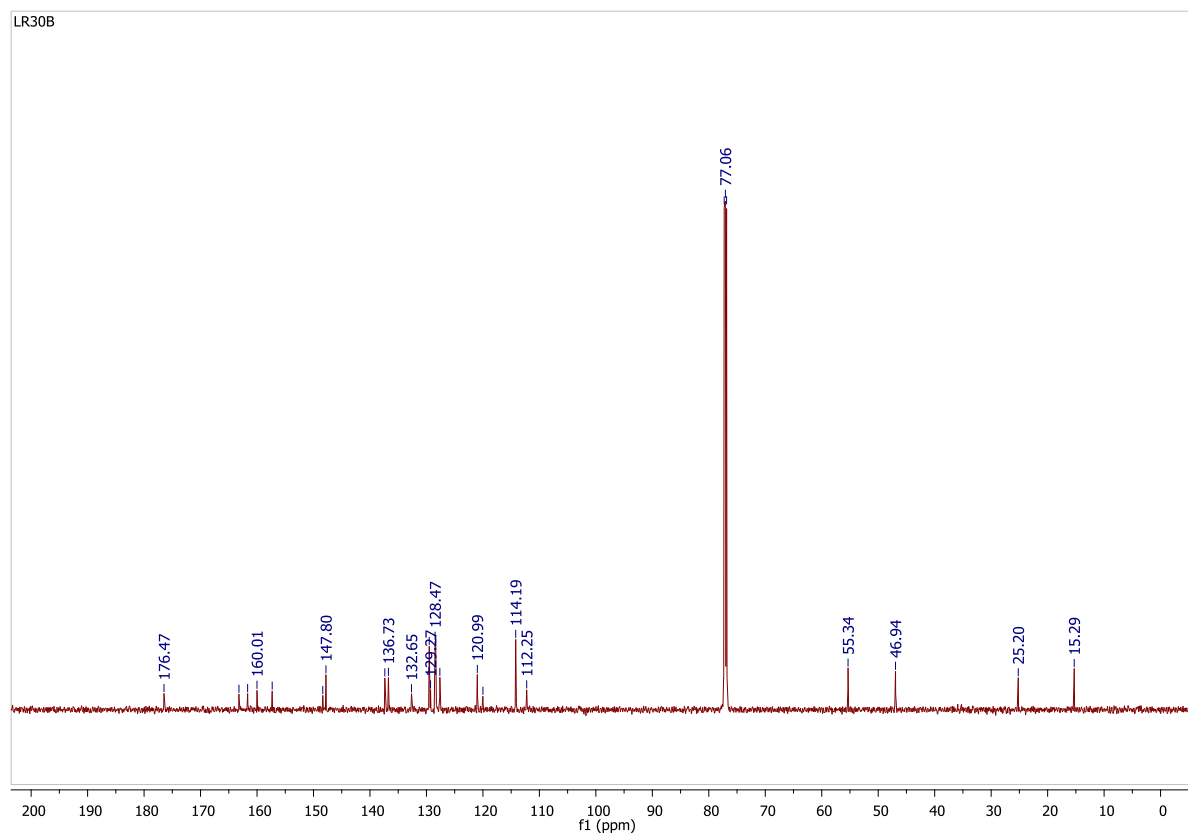
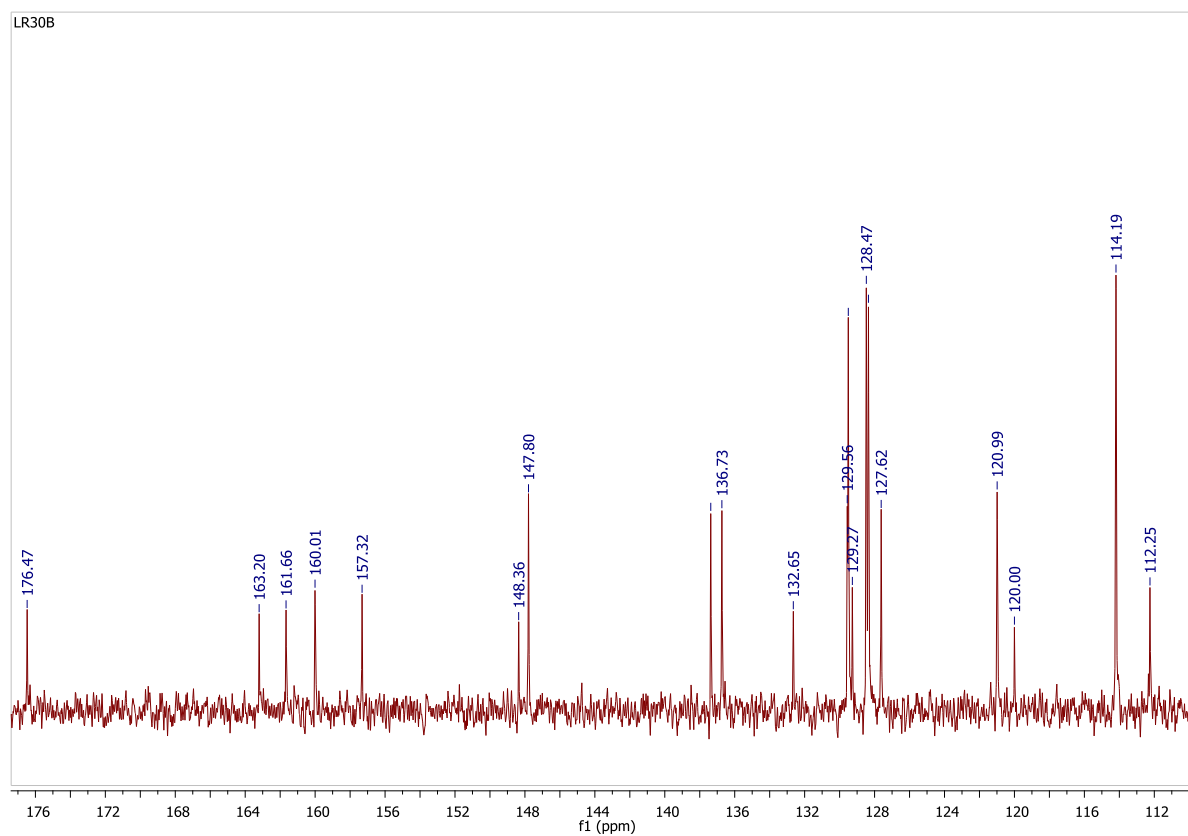


Anexo 151. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **61B** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 152.** Ampliação do Espectro de RMN de ^{13}C da substância **61B** (CDCl_3 ; 150 MHz)

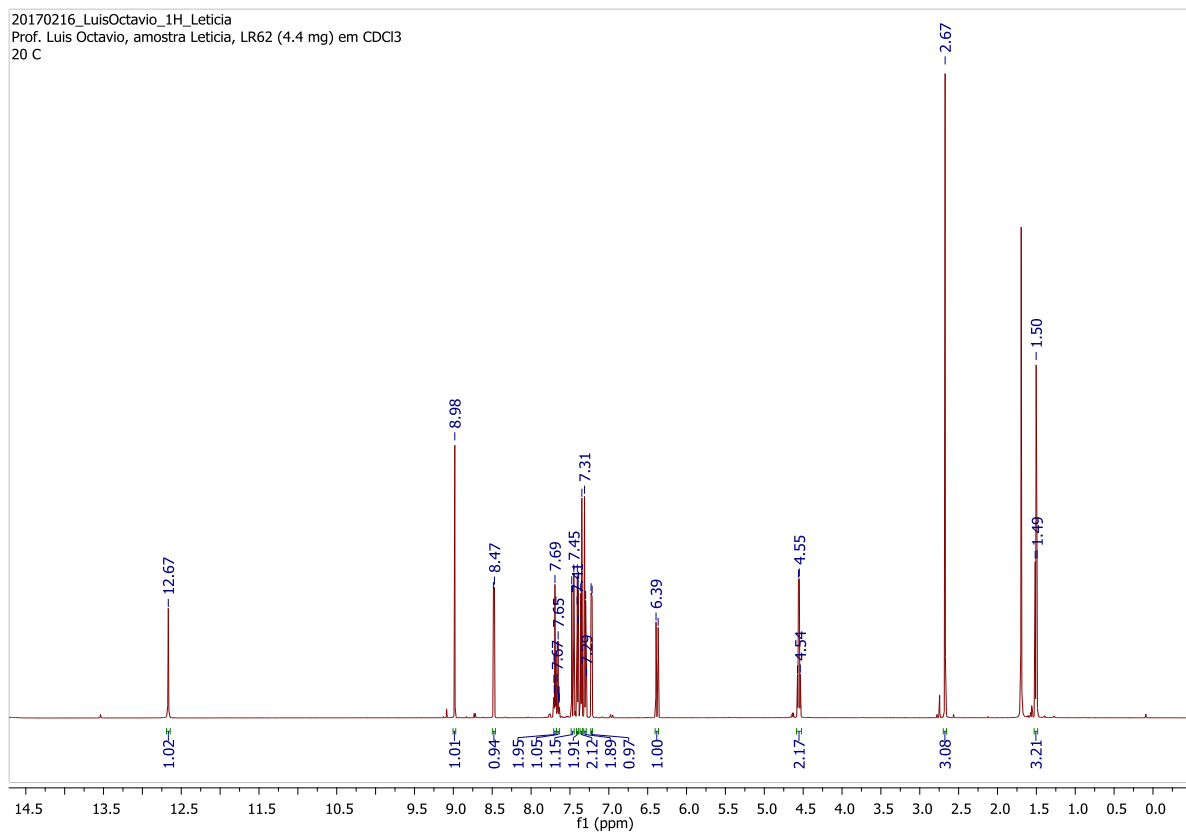
Anexo 153. Espectro de RMN de ^1H da substância **62A** (CDCl_3 ; 600 MHz)**Anexo 154.** Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **62A** (CDCl_3 ; 600 MHz)

Anexo 155. Espectro RMN de ^{13}C da substância **62A** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 156.** Ampliação do Espectro RMN de ^{13}C da substância **62A** (CDCl_3 ; 150 MHz)

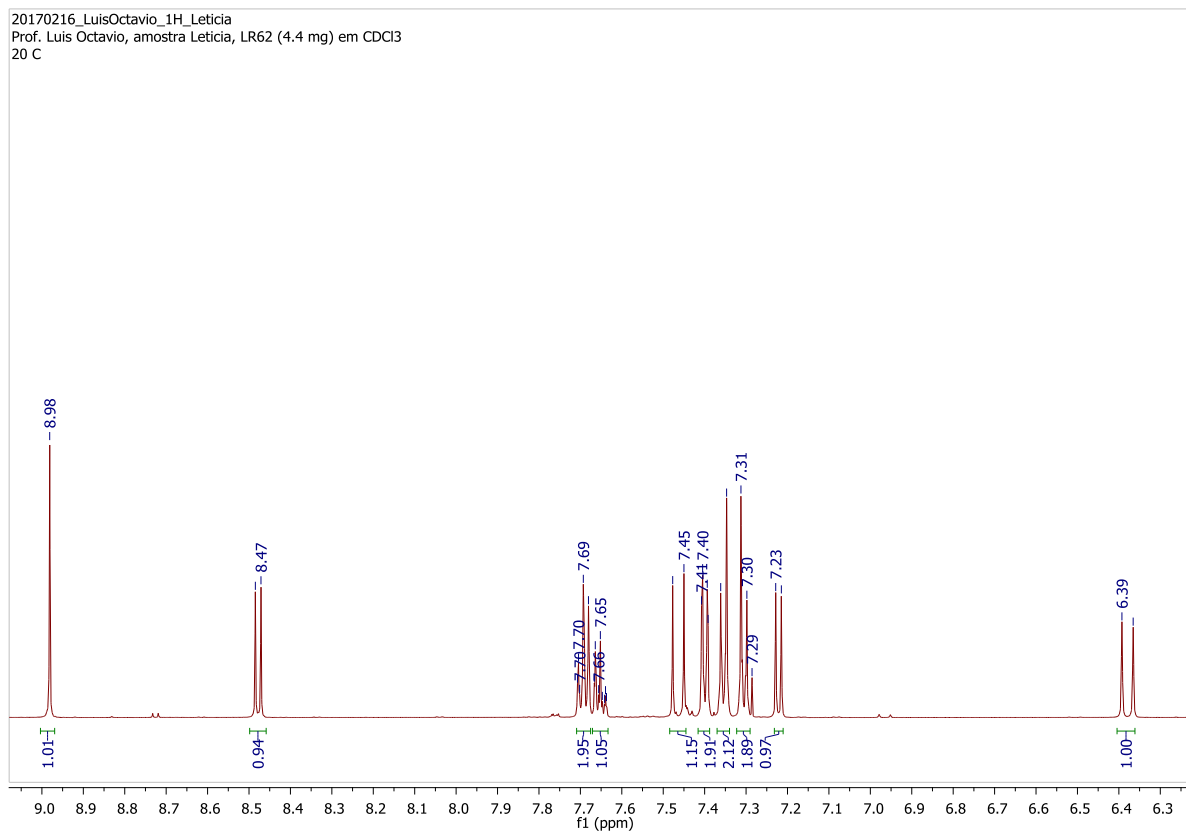
Anexo 157. Espectro de RMN de ^1H da substância **62B** (CDCl_3 ; 600 MHz)**Anexo 158.** Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **62B** (CDCl_3 ; 600 MHz)

Anexo 159. Espectro RMN de ^{13}C da substância **62B** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 160.** Ampliação do Espectro RMN de ^{13}C da substância **62B** (CDCl_3 ; 150 MHz)

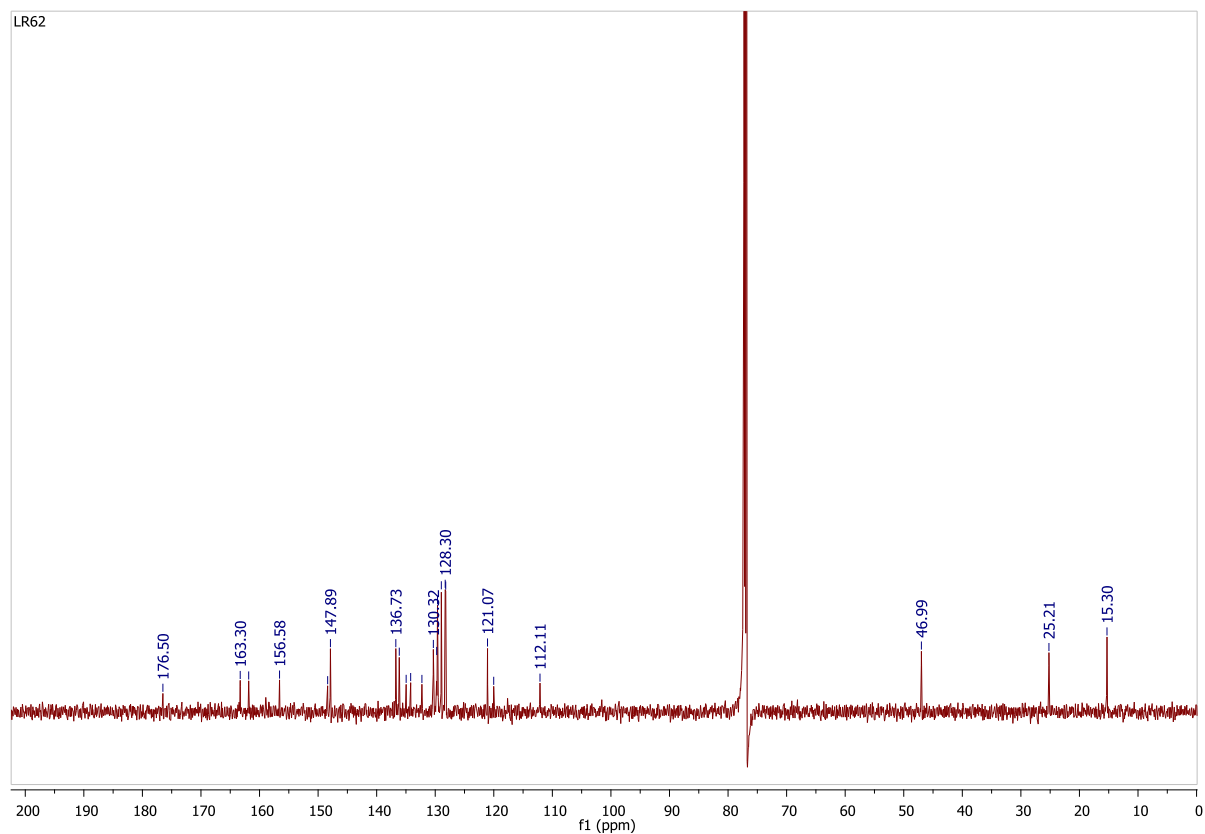
Anexo 161. Espectro de RMN de ^1H da substância **63B** (CDCl_3 ; 600 MHz)



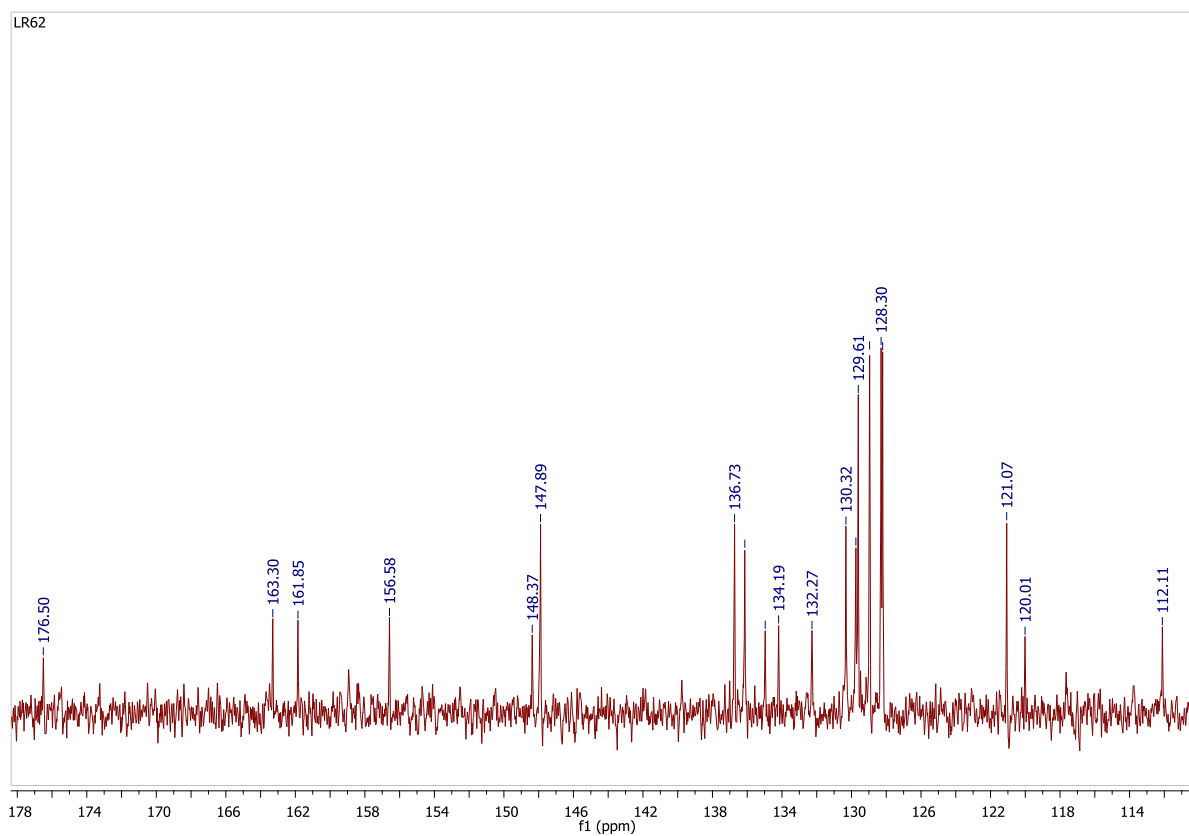
Anexo 162. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **63B** (CDCl_3 ; 600 MHz)



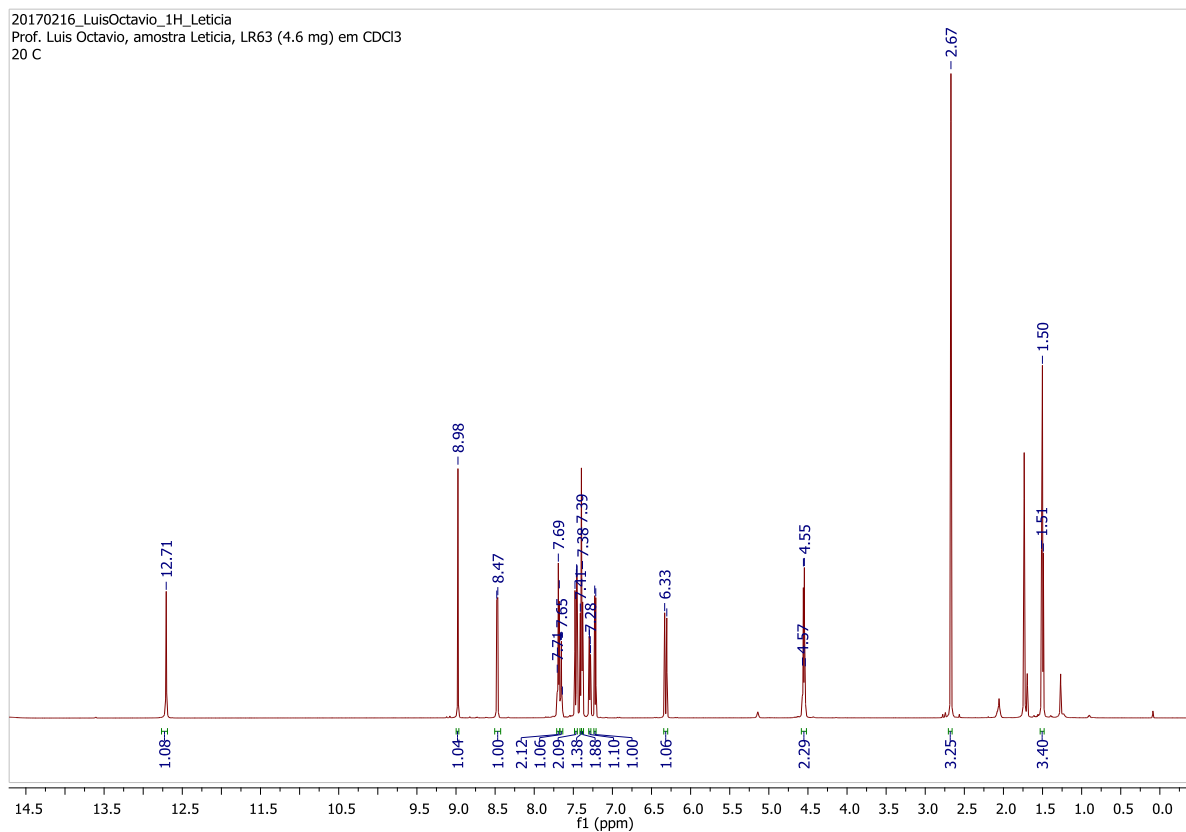
Anexo 163. Espectro RMN de ^{13}C da substância **63B** (CDCl_3 ; 150 MHz)



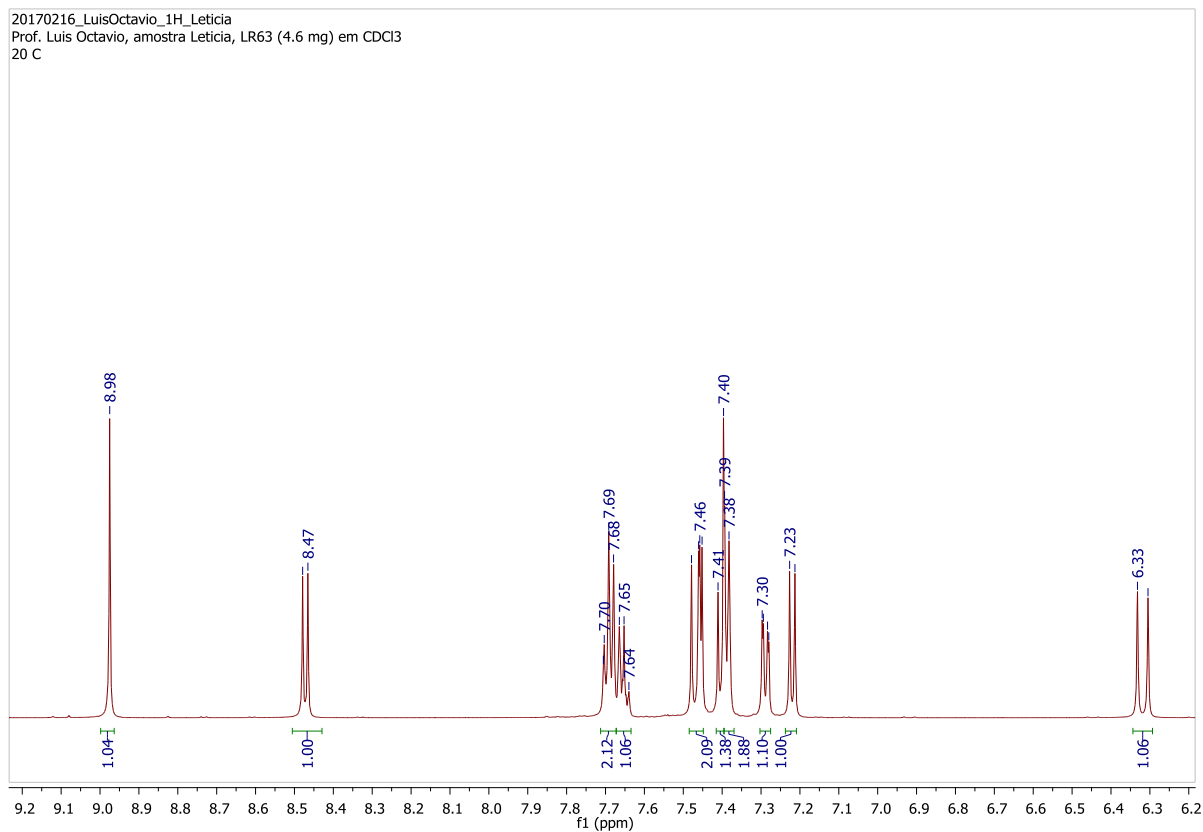
Anexo 164. Espectro RMN de ^{13}C da substância **63B** (CDCl_3 ; 150 MHz)

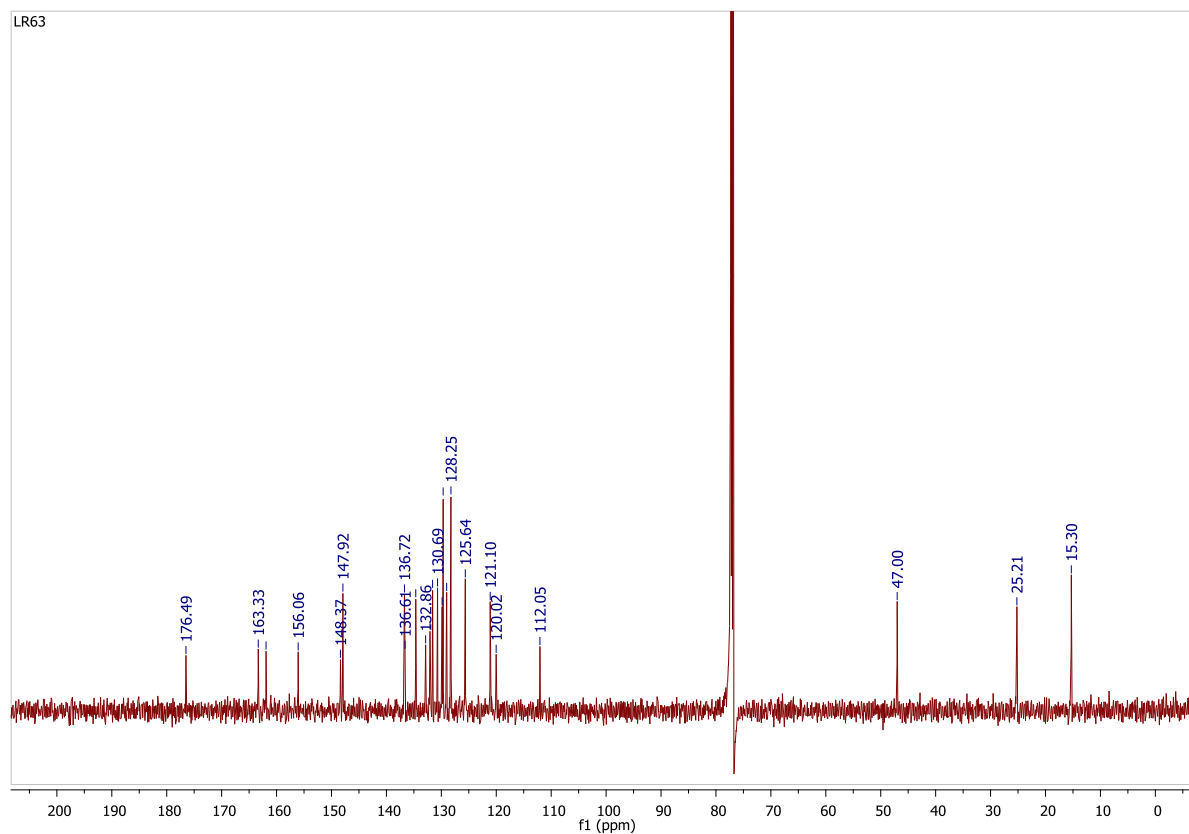
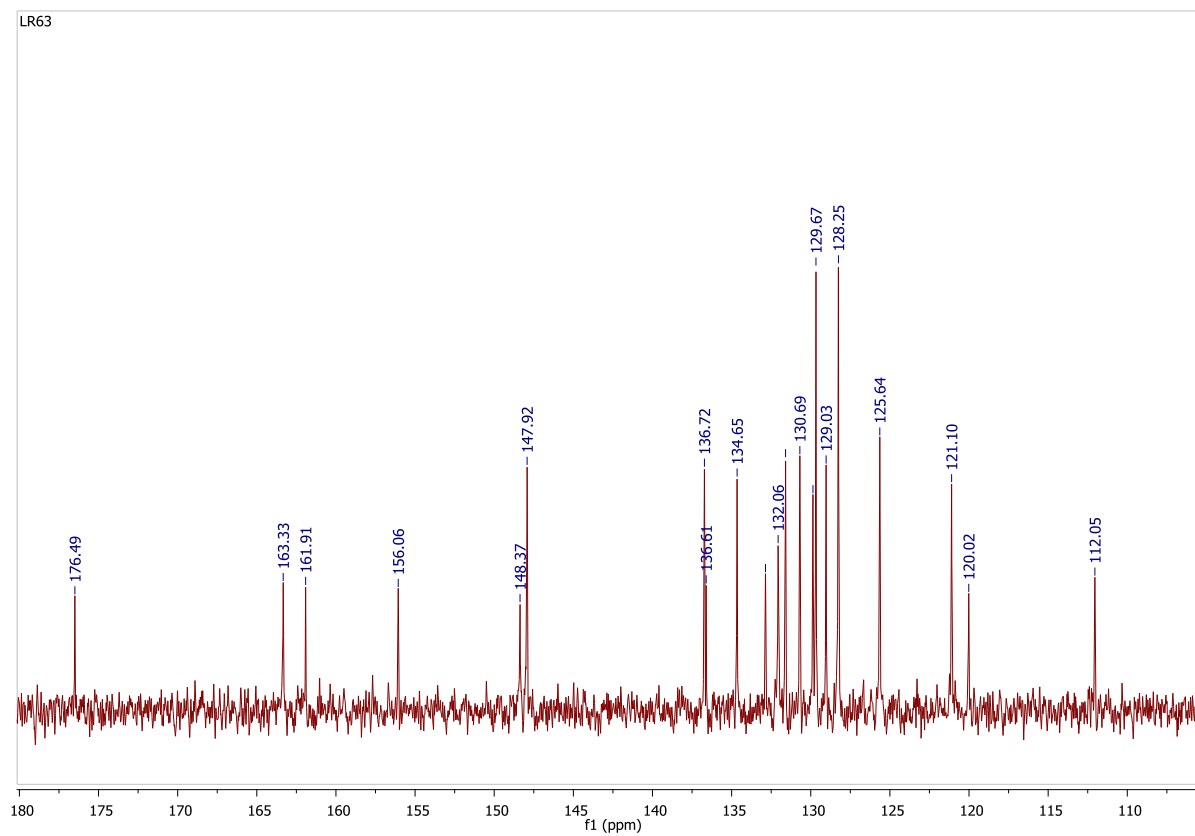


Anexo 165. Espectro de RMN de ^1H da substância **64B** (CDCl_3 ; 600 MHz)

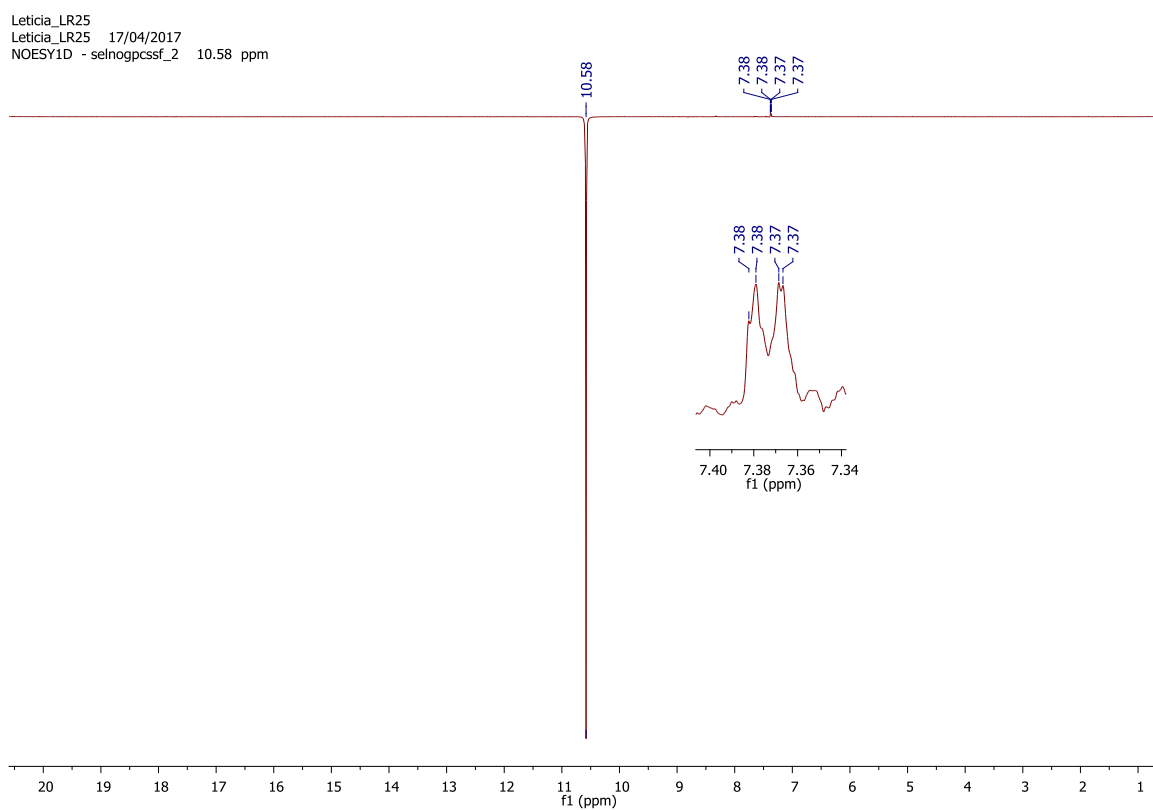


Anexo 166. Ampliação do Espectro de RMN de ^1H da substância **64B** (CDCl_3 ; 600 MHz)

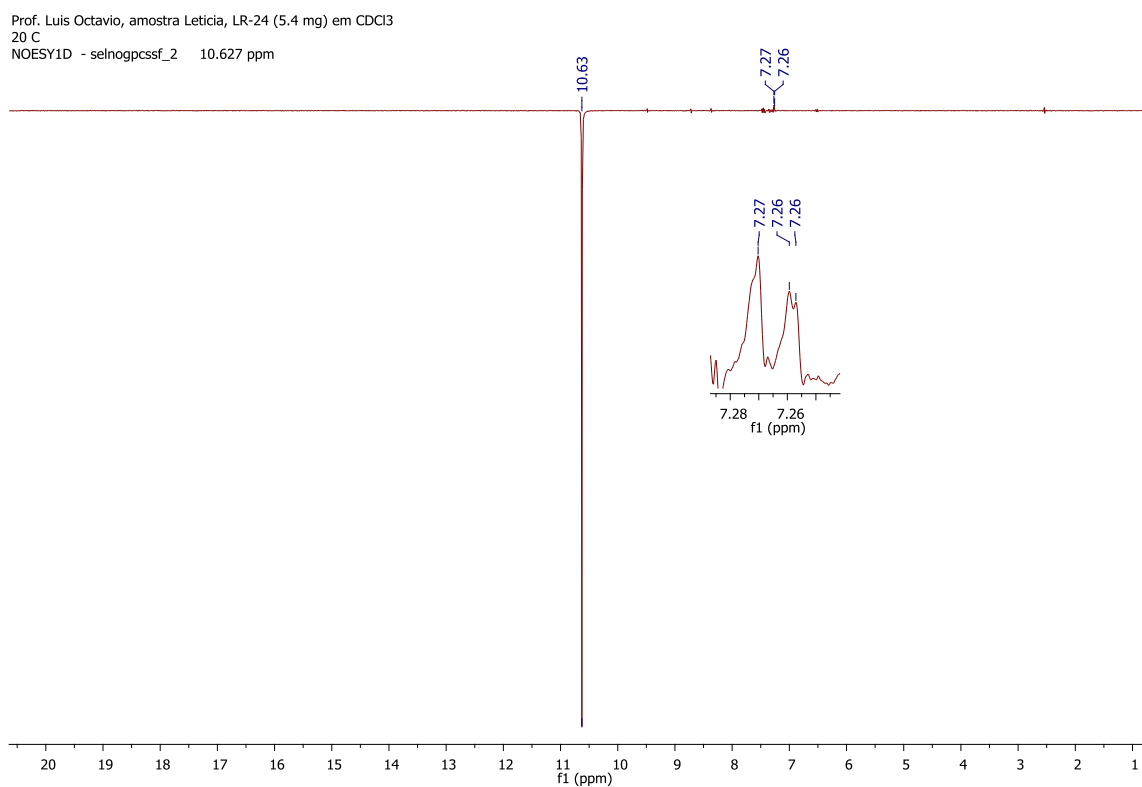


Anexo 167. Espectro RMN de ^{13}C da substância **64B** (CDCl_3 ; 150 MHz)**Anexo 168.** Ampliação do Espectro RMN de ^{13}C da substância **64B** (CDCl_3 ; 150 MHz)

Anexo 169. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,58 da Substância **41**

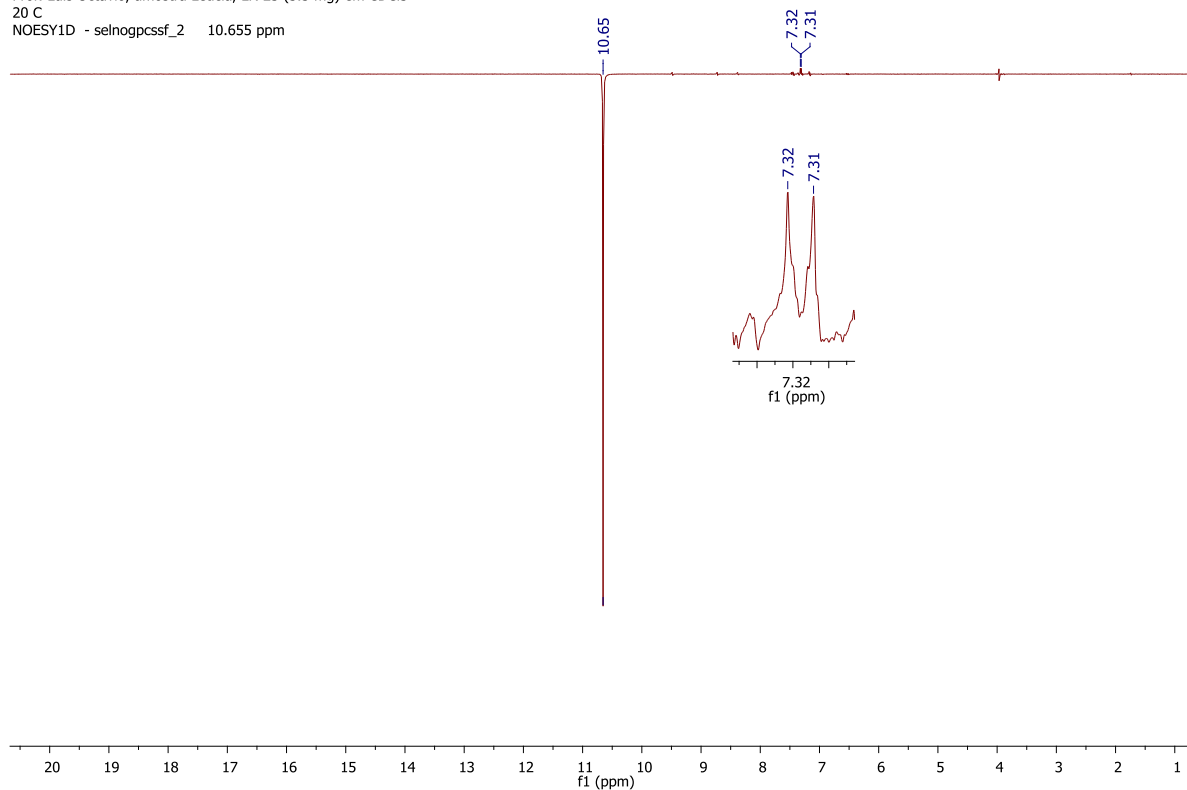


Anexo 170. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,63 da Substância **42**



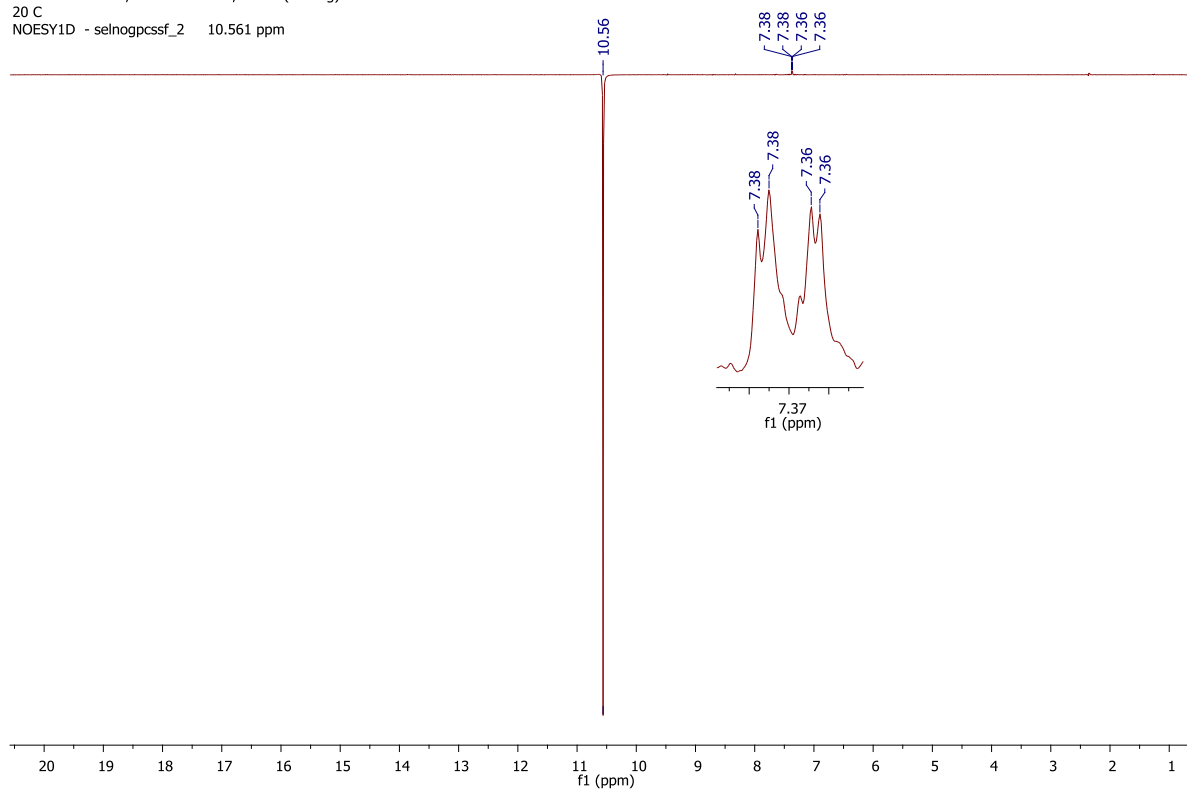
Anexo 171. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,65 da Substância **43**

Prof. Luis Octavio, amostra Leticia, LR-23 (5.5 mg) em CDCl_3
20 C
NOESY1D - selnogpcsf_2 10.655 ppm



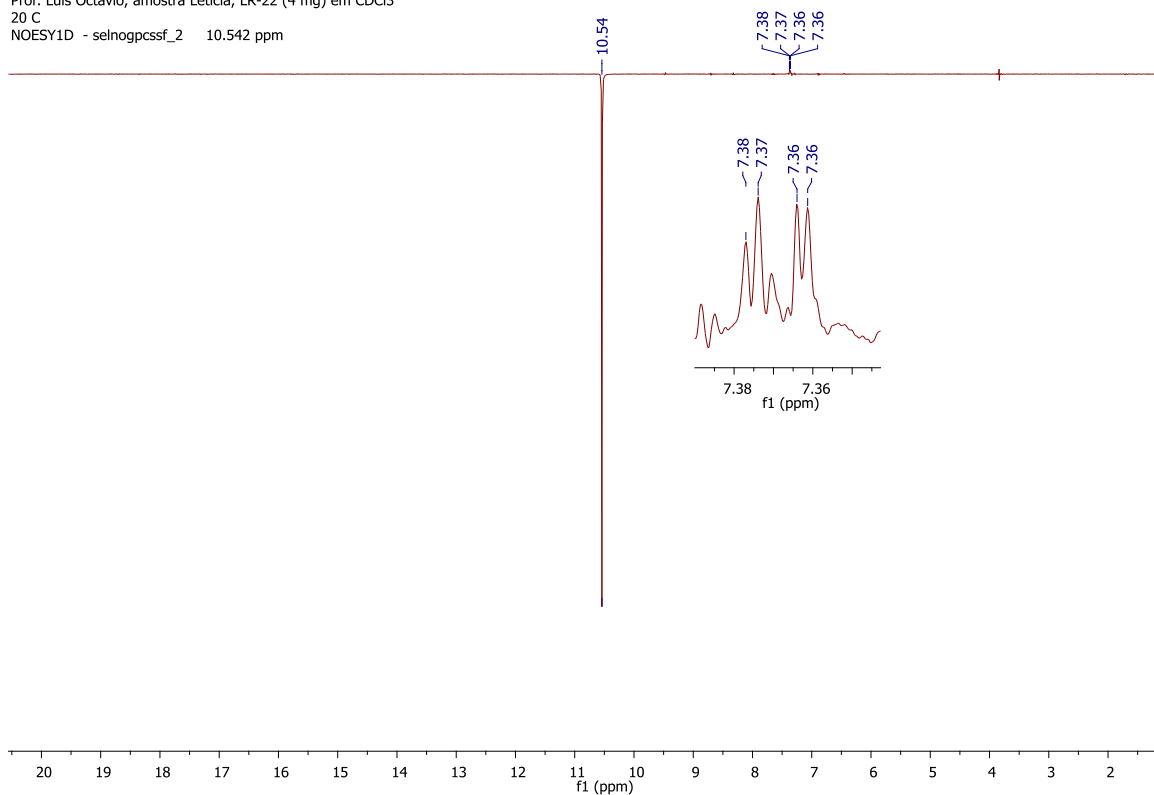
Anexo 172. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,56 da Substância **46**

Prof. Luis Octavio, amostra Leticia, LR-20 (5.2 mg) em CDCl_3
20 C
NOESY1D - selnogpcsf_2 10.561 ppm



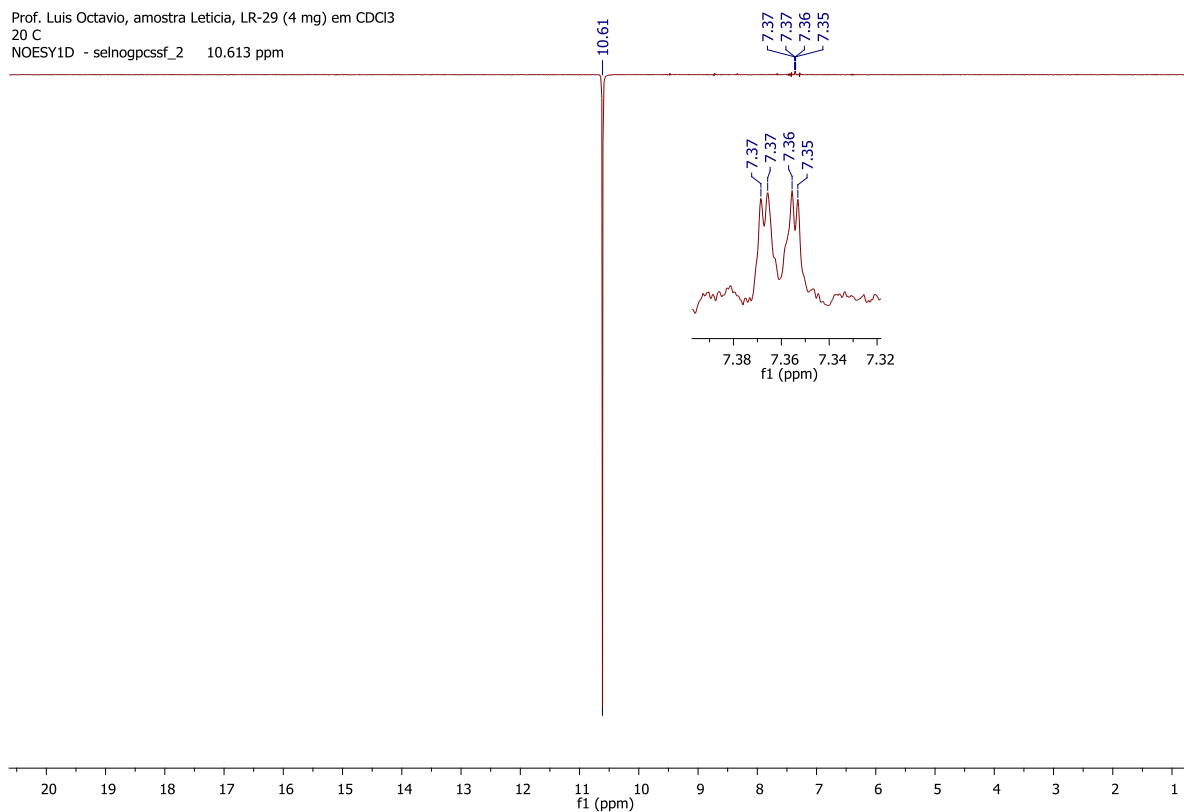
Anexo 173. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,54 da Substância **48**

Prof. Luis Octavio, amostra Leticia, LR-22 (4 mg) em CDCl_3
20 C
NOESY1D - selnogpcsf_2 10.542 ppm



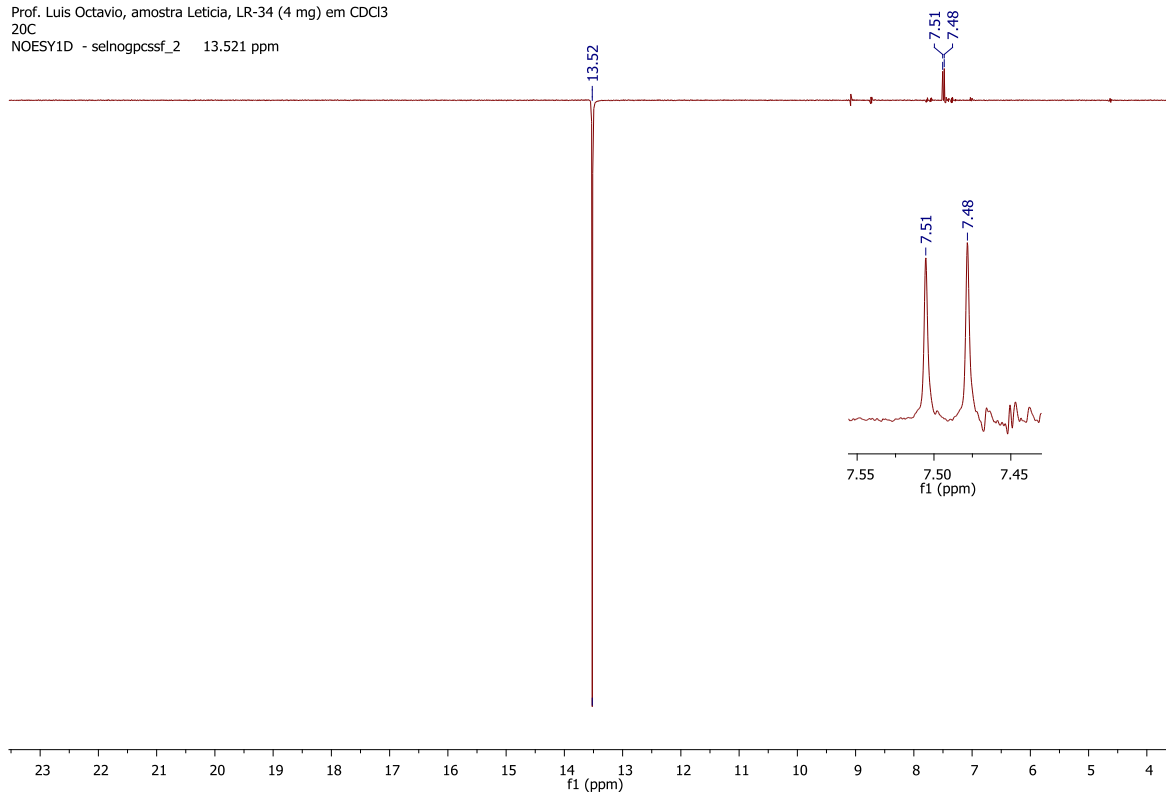
Anexo 174. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 10,61 da Substância **49**

Prof. Luis Octavio, amostra Leticia, LR-29 (4 mg) em CDCl_3
20 C
NOESY1D - selnogpcsf_2 10.613 ppm



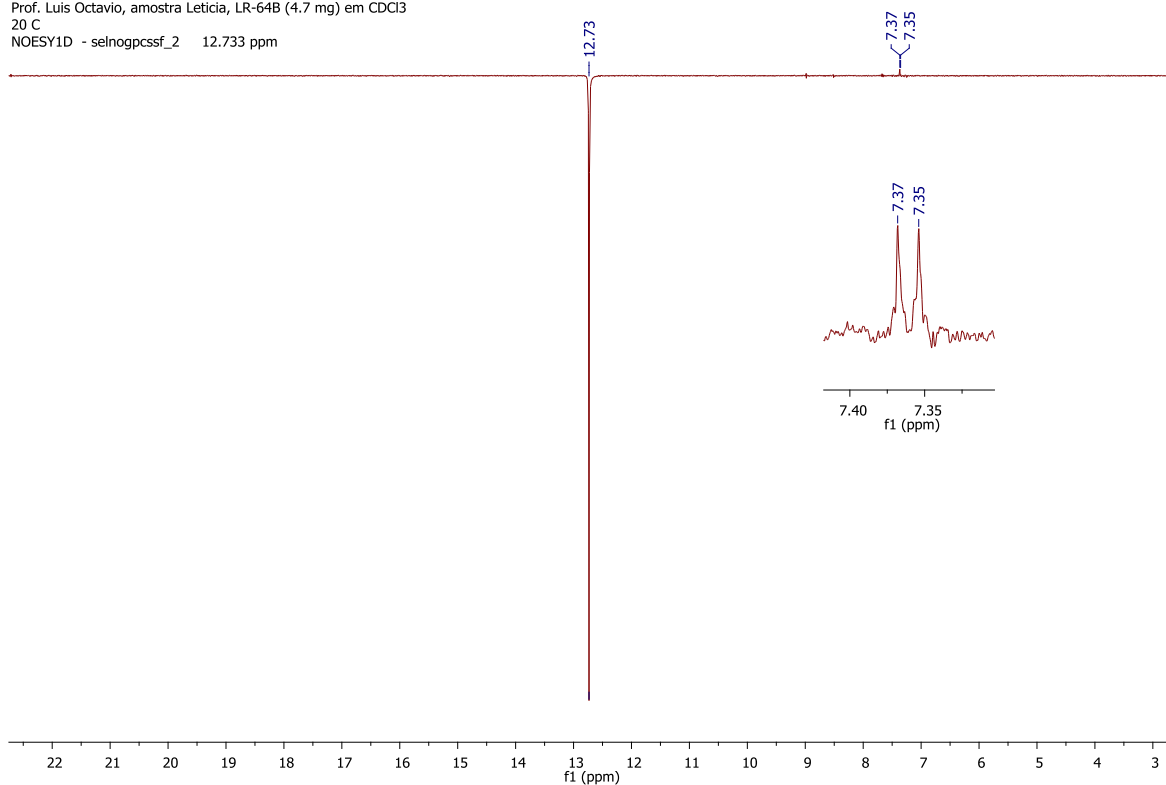
Anexo 175. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 13,52 da Substância **56A**

Prof. Luis Octavio, amostra Leticia, LR-34 (4 mg) em CDCl_3
20°C
NOESY1D - selnogpcsf_2 13.521 ppm



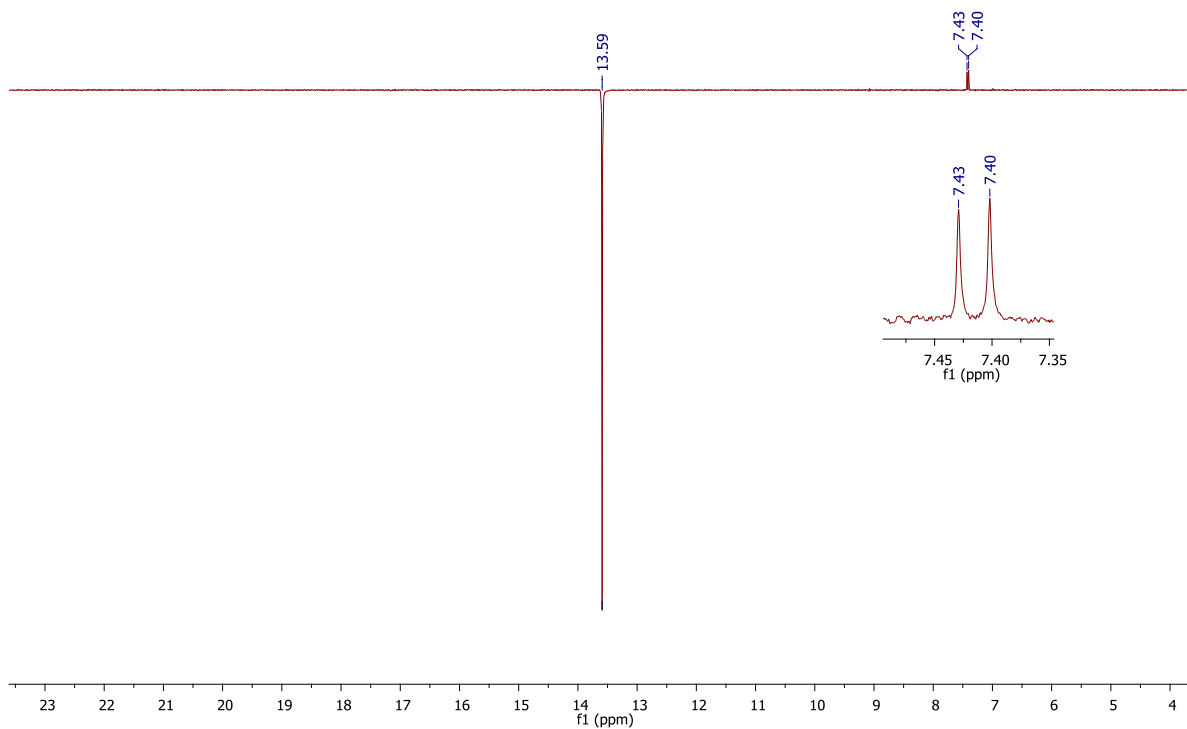
Anexo 176. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 12,73 da Substância **59B**

Prof. Luis Octavio, amostra Leticia, LR-64B (4.7 mg) em CDCl_3
20°C
NOESY1D - selnogpcsf_2 12.733 ppm



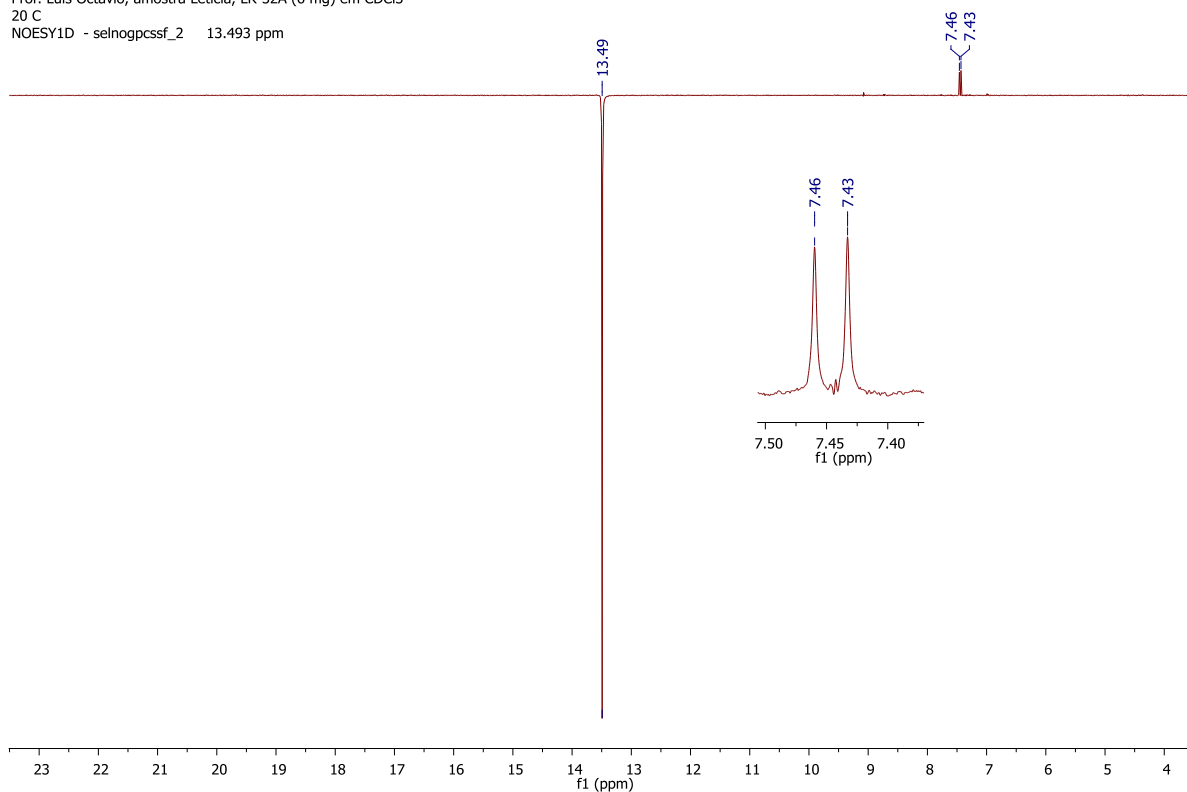
Anexo 177. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 13,59 da Substância **60A**

Prof. Luis Octavio, amostra Leticia, LR-65A (5.5 mg) em CDCl_3
20 C
NOESY1D - selnogpcsf_2 13.591 ppm



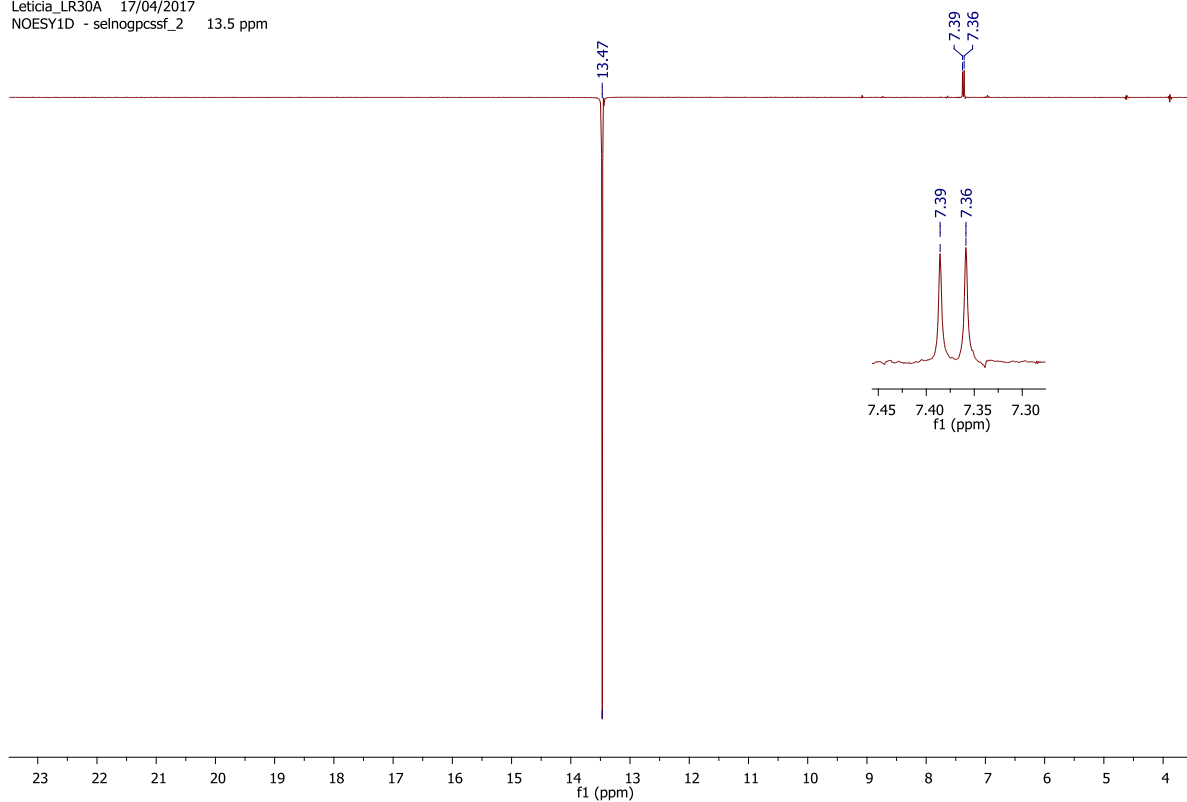
Anexo 178. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 13,49 da Substância **61A**

Prof. Luis Octavio, amostra Leticia, LR-32A (6 mg) em CDCl_3
20 C
NOESY1D - selnogpcsf_2 13.493 ppm



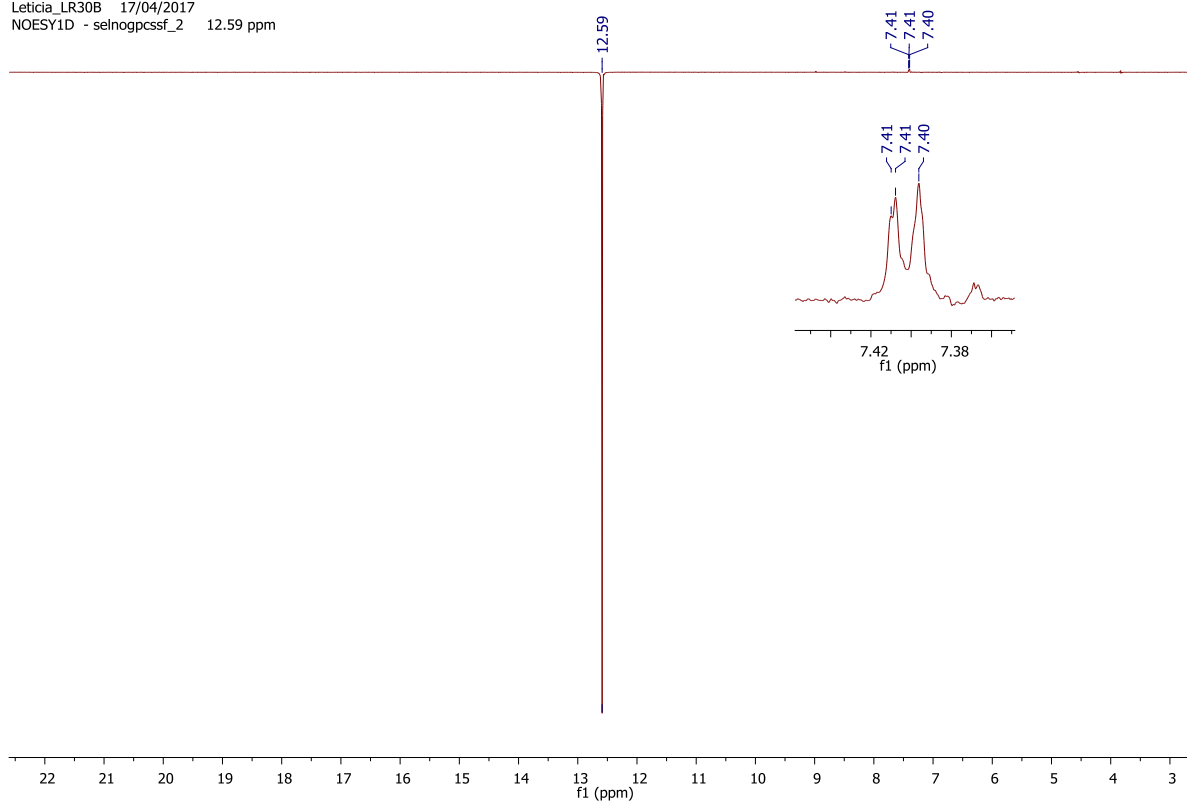
Anexo 179. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 13,47 da Substância **62A**

Leticia_LR30A 17/04/2017
NOESY1D - selnogpcsf_2 13.5 ppm

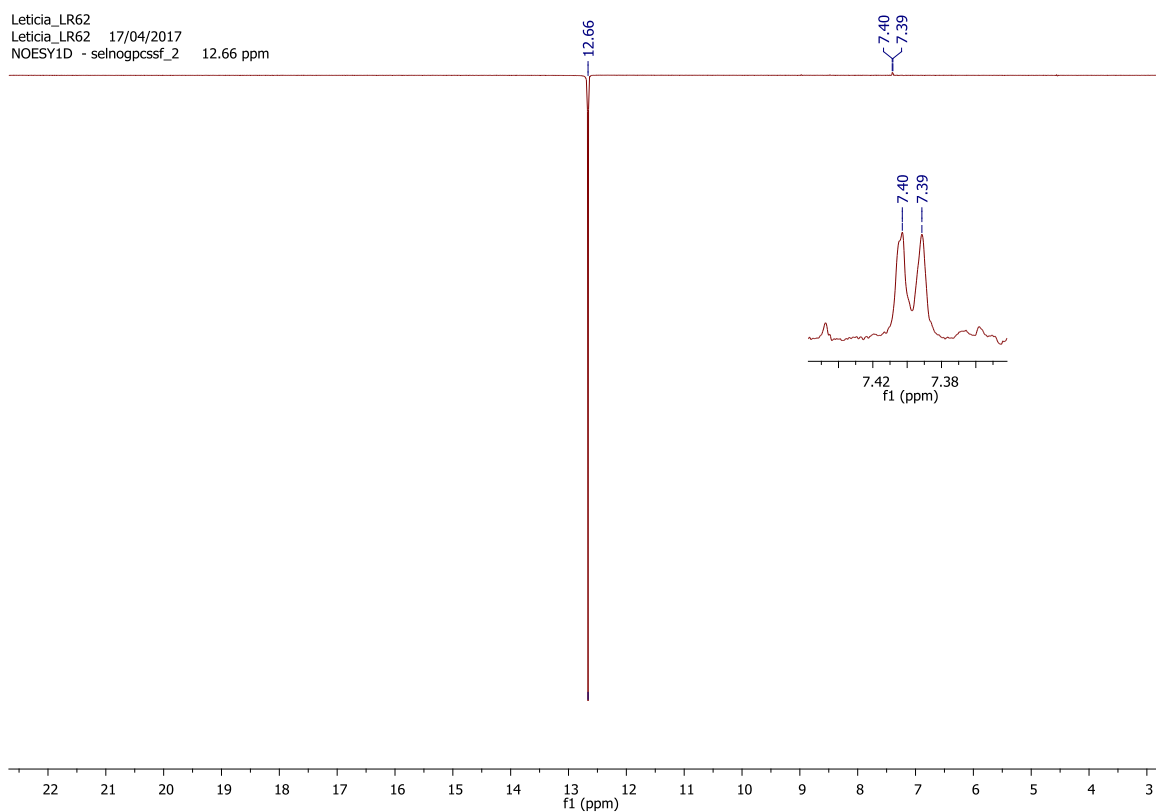


Anexo 180. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 13,47 da Substância **62B**

Leticia_LR30B 17/04/2017
NOESY1D - selnogpcsf_2 12.59 ppm



Anexo 181. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 12,66 da Substância **63B**



Anexo 182. Espectro de NOESY 1D (600 MHz, CDCl_3), com irradiação na frequência de δ_{H} 12,73 da Substância **64B**

