

**Aminochalconas e Híbridos Sulfonamida-
Chalcona: Planejamento, Síntese e Atividade
Antibacteriana**

MAYARA APARECIDA ROCHA GARCIA

São José do Rio Preto

Fevereiro 2017

MAYARA APARECIDA ROCHA GARCIA

**Aminochalconas e Híbridos Sulfonamida-Chalcona:
Planejamento, Síntese e Atividade Antibacteriana**

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

Orientador: Prof. Dr. Luís Octavio Regasini

Co-orientadora: Dr^a. Janaina de Cássia Orlandi
Sardi

São José do Rio Preto

Fevereiro 2017

Garcia, Mayara Aparecida Rocha.

Aminochalconas e híbridos sulfonamida-chalcona : planejamento, síntese e atividade antibacteriana / Mayara Aparecida Rocha Garcia. – São José do Rio Preto, 2017

139 f. : il., tabs.

Orientador: Luís Octávio Reguini

Coorientador: Jussara de Cássia Orlandi Sardi

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

1. Química farmacêutica. 2. Agentes antibacterianos. 3. Chalconas. 4. Sulfonamidas. 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

MAYARA APARECIDA ROCHA GARCIA

**Aminochalconas e Híbridos Sulfonamida-Chalcona:
Planejamento, Síntese e Atividade Antibacteriana**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luís Octavio Regasini

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Carlos Alberto Manssour Fraga

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Profa. Dra. Mara Correa Lelles Nogueira

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

São José do Rio Preto, 22 de fevereiro de 2017

*Dedico as minhas mães, Maria de Fátima e
Teresa Vita, à minha irmã, Yara e a memória
de meu irmão André, pelo apoio e amor
infinitos.*

Veja

Não diga que a canção está perdida

Tenha fé em Deus, tenha fé na vida

Tente outra vez

Beba

Pois a água viva ainda está na fonte

Você tem dois pés para cruzar a ponte

Nada acabou

Tente

Levante sua mão sedenta e recomece a andar

Não pense que a cabeça agüenta se você parar

Há uma voz que canta, uma voz que dança,

Uma voz que gira

Bailando no ar

Queira

Basta ser sincero e desejar profundo

Você será capaz de sacudir o mundo, vai

Tente outra vez

Tente

E não diga que a vitória está perdida

Se é de batalhas que se vive a vida

Tente outra vez, Raul Seixas

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida e acontecimentos bons e ruins, que ao seu modo me fizeram seguir o caminho até aqui.

Ao meu orientador e pai acadêmico, Luís Octavio, pelos ensinamentos, motivações e broncas, que me levaram a conhecer e deslumbrar a Química Medicinal. Agradeço todo o acolhimento na minha chegada ao laboratório e pela paciência em ensinar desde o básico que precisei aprender.

A minha mãe biológica, Maria de Fátima, pelo amor, dedicação e ensinamentos que me levaram a escolher os melhores caminhos e me motivaram a seguir com os estudos, apesar das dificuldades.

A minha mãe de criação, Teresa Vita, pela escolha em me ver crescer e dedicação em educar, sempre aconselhando a ter fé em Deus e andar pelo caminho dos corretos. Por todo o apoio nos estudos e motivação em continuar no caminho dos estudos.

A minha irmã e amiga, Yara, pelas palavras de consolo e apoio nos momentos de fraqueza.

À memória de meu irmão, André, por todo amor e carinho dedicados enquanto vivo.

Ao meu amigo e companheiro, Rafael Nunes, por todo apoio, conselhos e momentos felizes vividos até hoje.

Ao Prof. Dr. Pedro Rosalen e Dr^a. Janaína de Cássia Orlandi Sardi, por todo o suporte e apoio na realização dos ensaios biológicos.

Ao Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan, por todo o suporte e apoio na realização dos ensaios em micobactérias.

Ao Fábio pela realização dos espectros de RMN e prontidão em nos atender.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela bolsa concedida, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Pró-Reitoria de Pesquisa da Unesp (PROPe-Unesp) e a Pró-Reitoria de Pós Graduação (PROPG-Unesp).

A todos os meus amigos e colegas do LQVM, especialmente à Letícia Ribeiro e Lígia Rodrigues, pela amizade, carinho e ajuda durante esses dois anos, e Mariana Bastos pelo auxílio e ensinamentos no cotidiano laboratorial.

RESUMO

O surgimento de agentes antibacterianos inovadores vem se tornando uma necessidade, devido os altos índices de mortalidade por doenças infecciosas, assim como constante recrudescimento da resistência bacteriana. Este trabalho teve como objetivo a síntese de aminochalconas e híbridos sulfonamida-chalcona, e sua avaliação contra espécies bacterianas Gram-positivas, Gram-negativas e *Mycobacterium tuberculosis*, sendo determinados os valores de concentração inibitória mínima (CIM) e concentração bactericida mínima (CBM). As aminochalconas foram sintetizadas por reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt em catálise básica com rendimentos que variam de 55 a 93%. Os híbridos sulfonamida-chalcona foram sintetizados em três etapas, (a) reação de substituição nucleofílica para formação de um derivado nitrosulfonamídico, (b) reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt e (c) redução de grupo nitro à amino, utilizando $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Os rendimentos dos híbridos sulfonamida-chalcona variaram de 25 a 90%. A potencialização do efeito antibiótico das aminochalconas e híbridos moleculares foi alcançado por meio do emprego da Árvore de Decisão de Topliss, a qual preconiza substituintes em anéis aromáticos, segundo seus efeitos estereoeletrônicos e hidrofobicidade. A aminochalcona **I.12** (3'- NH_2 e 3,4-diCl) exibiu atividade contra *Staphylococcus aureus* (CIM = 1,95 $\mu\text{g/mL}$). O híbrido 3,4-diclorado com subunidade *p*-aminobenzenosulfonamídica na posição 3' (**II.5**) demonstrou potente atividade anti-*Pseudomonas aeruginosa*, com CIM = 0,97 $\mu\text{g/mL}$, com potência similar à ciprofloxacina, um antibiótico de referência (CIM = 0,62 $\mu\text{g/mL}$).

Palavras-chave: aminochalcona, sulfonamida, hibridação molecular, antibacterianos.

ABSTRACT

The emergence of innovative antibacterial agents is becoming a need, due to the high mortality rates due to infectious diseases, as well as a constant increase in bacterial resistance. The aim of this work was to synthesize aminochalcones and sulfonamide-chalcone hybrids and their evaluation against Gram-positive, Gram-negative bacterial species and *Mycobacterium tuberculosis*, being determined the values of minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bacterial concentration (CBM). The aminochalcones were synthesized by aldol condensation reaction Claisen-Schmidt in basic catalysis in yields ranging from 55 to 93%. The sulfonamide-chalcone hybrids were synthesized in three steps, (a) nucleophilic substitution reaction to form a nitrosulphonamide intermediate, (b) aldol condensation reaction Claisen-Schmidt and (c) reduction nitro group to amino using $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. The yields of the sulfonamide-chalcone hybrids ranged from 25 to 90%. The potentiation of the antibiotic effect of aminochalcones and molecular hybrids was achieved through the use of the Topliss Decision Tree, which recommends substituents in aromatic rings, according to their stereo-electronic effects and hydrophobicity. Aminochalcone **I.12** (3'-NH₂ e 3,4-diCl) exhibited activity against *Staphylococcus aureus* (MIC = 1,95 µg/mL). 3,4-dichloro hybrid (**II.5**) demonstrated potent anti-*Pseudomonas aeruginosa* activity, MIC = 0,97 µg/mL, with potency similar to ciprofloxacin, a reference antibiotic (MIC = 0,62 µg/mL).

Keywords: aminochalcone, sulfonamide, molecular hybridization, antibacterial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura geral de uma cefalosporina (1)	18
Figura 2. Exemplos de antibióticos que inibem a biossíntese proteica (2 – 4)	19
Figura 3. Estrutura da ciprofloxacina (5)	19
Figura 4. Estrutura geral das sulfas (6).....	21
Figura 5. Estrutura do ácido fólico (7) na forma dianiônica	21
Figura 6. Distâncias interatômicas no PABA e na sulfonamida, em Angstroms (Adaptado de Bell & Roblin, 1942)	23
Figura 7. Estrutura do derivado sulfonamídico (8) com atividade contra <i>Salmonella typhi</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	24
Figura 8. Núcleo chalcônico.....	24
Figura 9. Estrutura da 3-hidróxi-4'-metoxichalcona contra <i>Staphylococcus aureus</i>	25
Figura 10. Chalconas com atividade antibacteriana	26
Figura 11. Chalcona inibidora de lactato-desidrogenase e isocitrato-desidrogenase de <i>Staphylococcus aureus</i>	27
Figura 12. Chalconas inibidoras de ácido-graxo-sintase (FAS-II) de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	27
Figura 13. Chalconas inibidoras de FtsZ de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>S. epidermidis</i> ..	28
Figura 14. 4'-Aminochalconas antibacterianas 20 – 22	28
Figura 15. N-acilhidrazona benzofuroxânica (23) planejada pela Árvore de Decisão de Topliss (ADT) com atividade contra MRSA.....	29
Figura 16. Árvore de Decisão de Topliss (ADT) (Adaptado de Topliss, 1972)	30
Figura 17. Híbrido molecular fármaco-fármaco 25 com atividade antibacteriana.....	32
Figura 18. Híbrido molecular fármaco-fármaco ciprofloxacina-linezolid 26 com atividade antibacteriana	32
Figura 19. Planejamento estrutural dos híbridos sulfonamida-chalcona.....	33
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H da 4'-aminochalcona I.16 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	37
Figura 21. Estruturas canônicas de ressonância da ponte cetônica α,β -insaturada	37
Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C da 4'-aminochalcona I.16 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	38
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do derivado nitrosulfonamídico 33 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	42

Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado nitrosulfonamídico 33 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	43
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do intermediário sulfo-chalcônico IN.7 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	45
Figura 26. Estruturas canônicas de ressonância do grupo nitro	45
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C do intermediário sulfo-chalcônico IN.7 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	46
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do híbrido sulfonamida-chalcona II.7 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	49
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido sulfonamida-chalcona II.7 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	50
Figura 30. Reação de redução da resazurina à resorufina	51
Figura 31. Aminochalconas com anel B não-substituído.....	51
Figura 32. Híbridos sulfonamida-chalcona com subunidade <i>p</i> -aminobenzenosulfonamídica ligada à posição 3' do anel A chalcônico (II.1 – II.5)	58
Figura 33. Híbridos sulfonamida-chalcona com subunidade <i>p</i> -aminobenzenosulfonamídica ligada à posição 4' do anel A chalcônico (II.6 – II.10) ..	59
Figura 34. Espécies não-ionizada (HA) e ionizada (A^-) do híbrido sulfonamida-chalcona.....	61
Figura 35. Estruturas canônicas de ressonância da base conjugada de II.7	62
Figura 36. Estruturas canônicas de ressonância da base conjugada de II.2	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Atividade antibacteriana e antimicobacteriana de 2', 3' e 4'-aminochalconas expressas em CIM e CBM (em µg/mL).	53
Tabela 2. Valores de pKa de sulfonamidas de relevância clínica (Adaptado de Lemke & Williams, 2008)	60

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Inibição da via dos folatos pelas sulfonamidas (Adaptado de Patrick, 2009)	22
Esquema 2. Complementaridade molecular PABA-diidropteroato-sintase e sulfonamida-diidropteroato-sintase (Adaptado de Patrick, 2009)	23
Esquema 3. Síntese das aminochalconas I.1 – I.19	35
Esquema 4. Mecanismo de reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt sob catálise básica	36
Esquema 5. Rota sintética para obtenção dos híbridos sulfonamida-chalcona II.1 – II.10 [a = piridina, etanol; b = NaOH; etanol; c = SnCl ₂ .2H ₂ O, etanol]	39
Esquema 6. Reação de obtenção dos derivados nitrosulfonamídicos 32 e 33	40
Esquema 7. Mecanismo de substituição nucleofílica proposto para formação dos derivados nitrosulfonamídicos 32 e 33	41
Esquema 8. Reação de obtenção dos intermediários sulfo-chalcônicos (IN.1 – IN.10)	43
Esquema 9. Reação de redução dos intermediários sulfo-chalcônicos	46
Esquema 10. Mecanismo geral de redução do grupo nitro à amino proposto para formação dos híbridos sulfonamida-chalcona (II.1 – II.10)	48
Esquema 11. Árvore de Decisão de Topliss para 2'-aminochalconas	55
Esquema 12. Árvore de Decisão de Topliss para 3'-aminochalconas	57
Esquema 13. Árvore de Decisão de Topliss para híbridos sulfonamida-chalcona	59

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.1 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	98
ANEXO 2. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.1 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	98
ANEXO 3. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.2 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	99
ANEXO 4. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.2 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	99
ANEXO 5. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.3 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	100
ANEXO 6. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.3 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	100
ANEXO 7. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.4 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	101
ANEXO 8. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.4 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	101
ANEXO 9. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.5 (DMSO- d_6 ; 400 MHz)	102
ANEXO 10. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.5 (DMSO- d_6 ; 100 MHz)	102
ANEXO 11. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.6 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	103
ANEXO 12. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.6 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	103
ANEXO 13. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.7 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	104
ANEXO 14. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.7 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	104
ANEXO 15. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.8 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	105
ANEXO 16. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.8 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	105
ANEXO 17. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.9 (CDCl_3 ; 600 MHz)	106
ANEXO 18. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.9 (CDCl_3 ; 150 MHz)	106
ANEXO 19. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.10 (CDCl_3 ; 600 MHz)	107
ANEXO 20. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.10 (CDCl_3 ; 150 MHz)	107
ANEXO 21. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.11 (CDCl_3 ; 600 MHz)	108
ANEXO 22. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.11 (CDCl_3 ; 150 MHz)	108
ANEXO 23. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.12 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	109
ANEXO 24. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.12 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	109
ANEXO 25. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.13 (DMSO- d_6 ; 400 MHz)	110
ANEXO 26. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.13 (DMSO- d_6 ; 100 MHz)	110
ANEXO 27. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.14 (DMSO- d_6 ; 400 MHz)	111
ANEXO 28. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.14 (DMSO- d_6 ; 100 MHz)	111
ANEXO 29. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.15 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	112
ANEXO 30. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.15 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	112
ANEXO 31. Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.16 (DMSO- d_6 ; 600 MHz)	113
ANEXO 32. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.16 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	113

ANEXO 33.	Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.17 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	114
ANEXO 34.	Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.17 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	114
ANEXO 35.	Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.18 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	115
ANEXO 36.	Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.18 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	115
ANEXO 37.	Espectro de RMN de ^1H da chalcona I.19 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	116
ANEXO 38.	Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona I.19 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	116
ANEXO 39.	Espectro de RMN de ^1H do derivado 32 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	117
ANEXO 40.	Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 32 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	117
ANEXO 41.	Espectro de RMN de ^1H do derivado 33 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	118
ANEXO 42.	Espectro de RMN de ^{13}C do derivado 33 (DMSO- d_6 ; 150 MHz)	118
ANEXO 43.	Espectro de RMN de ^1H da substância IN.1 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	119
ANEXO 44.	Espectro de RMN de ^{13}C da substância IN.1 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	119
ANEXO 45.	Espectro de RMN de ^1H da substância IN.2 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	120
ANEXO 46.	Espectro de RMN de ^{13}C da substância IN.2 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	120
ANEXO 47.	Espectro de RMN de ^1H da substância IN.3 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	121
ANEXO 48.	Espectro de RMN de ^{13}C da substância IN.3 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	121
ANEXO 49.	Espectro de RMN de ^1H da substância IN.4 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	122
ANEXO 50.	Espectro de RMN de ^{13}C da substância IN.4 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	122
ANEXO 51.	Espectro de RMN de ^1H da substância IN.5 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	123
ANEXO 52.	Espectro de RMN de ^{13}C da substância IN.5 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	123
ANEXO 53.	Espectro de RMN de ^1H da substância IN.6 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	124
ANEXO 54.	Espectro de RMN de ^{13}C da substância IN.6 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	124
ANEXO 55.	Espectro de RMN de ^1H da substância IN.7 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	125
ANEXO 56.	Espectro de RMN de ^{13}C da substância IN.7 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	125
ANEXO 57.	Espectro de RMN de ^1H da substância IN.8 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	126
ANEXO 58.	Espectro de RMN de ^{13}C da substância IN.8 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	126
ANEXO 59.	Espectro de RMN de ^1H da substância IN.9 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	127
ANEXO 60.	Espectro de RMN de ^{13}C da substância IN.9 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	127
ANEXO 61.	Espectro de RMN de ^1H da substância IN.10 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	128
ANEXO 62.	Espectro de RMN de ^{13}C da substância IN.10 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	128
ANEXO 63.	Espectro de RMN de ^1H do híbrido II.1 (Acetona- d_6 ; 600 MHz)	129
ANEXO 64.	Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido II.1 (Acetona- d_6 ; 150 MHz)	129
ANEXO 65.	Espectro de RMN de ^1H do híbrido II.2 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	130
ANEXO 66.	Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido II.2 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	130

ANEXO 67.	Espectro de RMN de ^1H do híbrido II.3 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	131
ANEXO 68.	Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido II.3 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	131
ANEXO 69.	Espectro de RMN de ^1H do híbrido II.4 (Acetona- d_6 ; 600 MHz)	132
ANEXO 70.	Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido II.4 (Acetona- d_6 ; 150 MHz)	132
ANEXO 71.	Espectro de RMN de ^1H do híbrido II.5 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	133
ANEXO 72.	Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido II.5 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	133
ANEXO 73.	Espectro de RMN de ^1H do híbrido II.6 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	134
ANEXO 74.	Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido II.6 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	134
ANEXO 75.	Espectro de RMN de ^1H do híbrido II.7 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	135
ANEXO 76.	Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido II.7 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	135
ANEXO 77.	Espectro de RMN de ^1H do híbrido II.8 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	136
ANEXO 78.	Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido II.8 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	136
ANEXO 79.	Espectro de RMN de ^1H do híbrido II.9 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	137
ANEXO 80.	Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido II.9 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	137
ANEXO 81.	Espectro de RMN de ^1H do híbrido II.10 (DMSO- d_6 ; 600 MHz).....	138
ANEXO 82.	Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido II.10 (DMSO- d_6 ; 150 MHz).....	138

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADT – Árvore de Decisão de Topliss
ATCC – American Type Culture Collection
CCDA - Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CC-FN - Cromatografia em Coluna de Fase Normal
CC-FR - Cromatografia em Coluna de Fase Reversa
CBM – Concentração Bactericida Mínima
CIM - Concentração Inibitória Mínima
CDCl₃ - clorofórmio deuterado
CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute
 δ - deslocamento químico
DMSO-*d*₆ - dimetilsulfóxido hexadeuterado
Ec – *Escherichia coli*
E_s – efeito estérico
FAS-II – ácido-graxo-sintase
FtsZ – Filamentation temperature sensitive protein Z
HM – hibridação molecular
IDH – isocitrato-desidrogenase
J - constante de acoplamento
LDH – lactato-desidrogenase
MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
Mt – *Mycobacterium tuberculosis*
OADC – ácido oléico, albumina, dextrose e maltose
Pa – *Pseudomonas aeruginosa*
PABA – ácido *p*-aminobenzoico
PABS – subunidade *p*-aminobenzenosulfonamídica
 π – contribuições hidrofóbicas
Rf - fator de retardamento
REMA – Resazurin Microtiter Assay
RNA – ácido ribonucleico
RNAm – ácido ribonucléico mensageiro
RNAt – ácido ribonucléico transportador
Sa – *Staphylococcus aureus*

σ – efeitos eletrônicos

TCA – ciclo do ácido cítrico

ZI – zona de inibição

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 Fármacos antibacterianos.....	18
1.1a Sulfonamidas ou Sulfas	20
1.2 Chalconas	24
1.3 Árvore de decisão de Topliss	28
1.4 Hibridação molecular.....	31
2. OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo geral.....	33
2.2 Objetivos específicos.....	33
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
3.1 Síntese e caracterização das aminochalconas (série I)	35
3.2 Síntese e caracterização dos híbridos sulfonamida-chalcona	39
3.3 Atividade antibacteriana e antimicobacteriana das aminochalconas e híbridos sulfonamida-chalcona.....	50
3.3.1 Atividade antibacteriana das aminochalconas	51
3.3.2 Atividade antibacteriana dos híbridos sulfonamida-chalcona	58
4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	64
4.1 Procedimento geral para a obtenção das aminochalconas (I.1 – I.19)	64
4.2 Procedimento para obtenção do derivado sulfonamídico 32.....	74
4.3 Procedimento para obtenção do derivado sulfonamídico 33.....	75
4.4 Procedimento geral para obtenção dos intermediários sulfo-chalcônicos (IN.1 – IN.10)	76
4.5 Procedimento geral para obtenção dos híbridos sulfonamida-chalcona (II.1 – II.10).....	82
4.6 Métodos cromatográficos.....	87
4.6.1 Cromatografia em camada delgada analítica (CCDA)	87
4.6.2 Cromatografia em coluna (CC-FN e CC-FR).....	87
4.6.3 Recristalização	88
4.7 Avaliação da atividade antibacteriana	88
4.7.1 Ensaios de susceptibilidade bacteriana	88
4.8 Avaliação da atividade antimicobacteriana	90
5. CONCLUSÕES.....	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92

1. INTRODUÇÃO

1.1 Fármacos antibacterianos

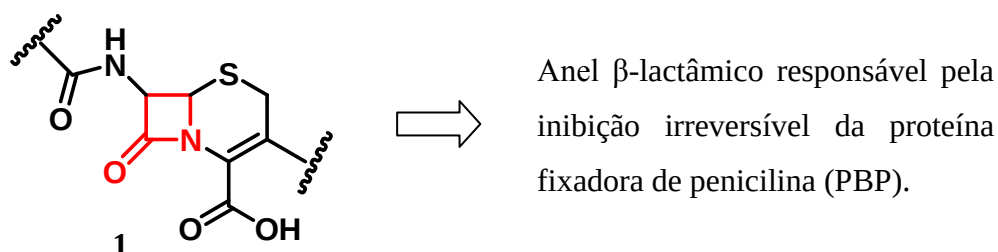
Desde meados do século XX, pesquisadores começaram a investigar a atividade terapêutica de substâncias com a finalidade de combater os microorganismos, os quais causavam doenças infecciosas à população. Um importante marco na descoberta dos antimicrobianos ocorreu em 1928, pelo médico Alexander Fleming, enquanto estudava culturas de *Staphylococcus aureus*. As culturas dessa bactéria foram contaminadas pelo fungo *Penicillium chrysogenum*, observando-se que ao redor da colônia fúngica, não havia desenvolvimento da colônia bacteriana. Após estudar o fenômeno, verificou que o fungo secretava uma substância que exercia efeito antibacteriano. Posteriormente, tal substância foi identificada como penicilina G sendo empregada no tratamento de infecções bacterianas severas (Tavarez, 2014).

Os antibióticos são substâncias de origem natural, semi-sintética ou sintética capazes de combater bactérias ou fungos (Fischbach & Walsh, 2009). Podem ser classificados como bacteriostáticos/fungistáticos quando inibem o metabolismo ou bactericidas/fungicidas quando agem com efeito letal (Hancock, 2005).

Os principais mecanismos de ação dos antibióticos são:

(i) Inibição da biossíntese da parede celular. Ocorre com os β -lactâmicos (Figura 1), vancomicina e bacitracina, pois esses antibióticos agem em várias etapas da formação do peptidoglicano, o qual é um constituinte fundamental da parede celular.

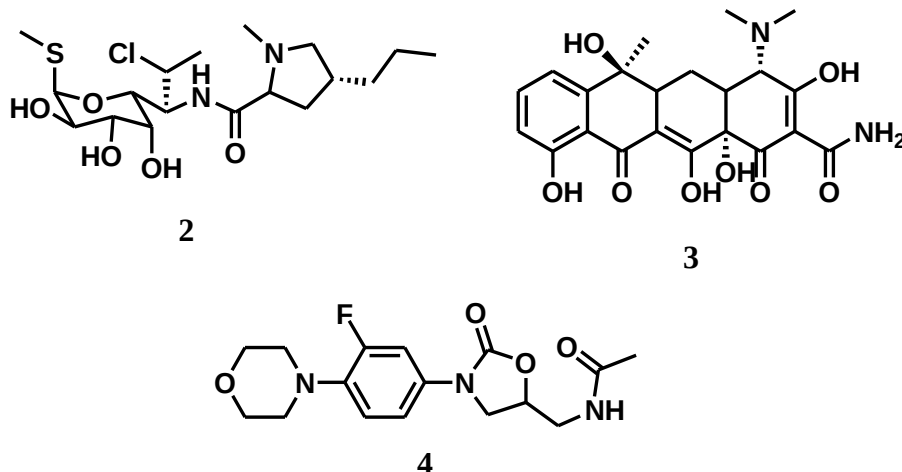
Figura 1. Estrutura geral de uma cefalosporina (1)



(ii) Inibição da biossíntese proteica. Os antibióticos tais como: a clindamicina (2), as tetraciclinas (3), os macrolídeos, os aminoglicosídeos, a linezolida (4) (Figura 2, p. 19) e os anfenicóis, podem interferir em várias fases do desenvolvimento da síntese proteica, como na produção de RNAm, fixação do RNAm e RNAt ao ribossomo e

alterações ribossomais. Como consequência, ocorre a interrupção do crescimento e multiplicação bacteriana.

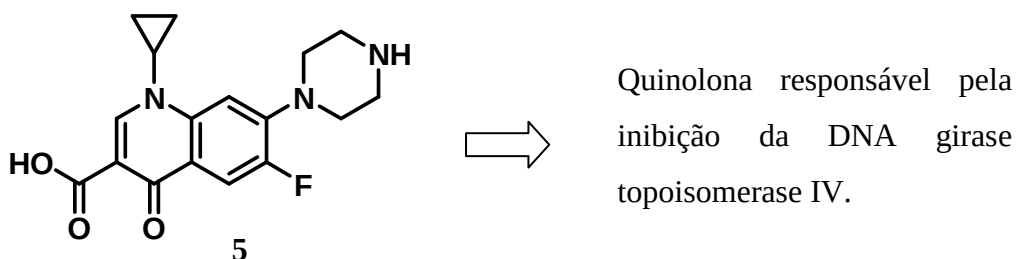
Figura 2. Exemplos de antibióticos que inibem a biossíntese proteica (2 – 4)



(iii) alteração da permeabilidade da membrana plasmática. A membrana possui uma permeabilidade seletiva à entrada e saída de substâncias. Alterações físico-químicas da membrana levam à morte bacteriana, devido à perda da permeabilidade seletiva. Antibióticos como a polimixina B provocam a desorganização funcional da membrana, pois se ligam fortemente aos fosfolípidos.

(iv) bloqueio direto ou indireto da biossíntese de ácidos nucleicos. Os antibióticos como quinolonas (5) (Figura 3) e rifamicinas, interferem na síntese de DNA ou RNA (Devasahayam, Scheld & Hoffman, 2010; Hancock, 2005; Tavarez, 2014).

Figura 3. Estrutura da ciprofloxacina (5)



A resistência bacteriana é um fenômeno que foi intensificado com o advento dos primeiros antibióticos e vem representando um desafio para a área de Química Medicinal. A compreensão dos mecanismos de resistência e como novos fármacos

podem atuar sobre esses mecanismos, conduzem a estratégias para superar a resistência bacteriana (Wright, 2003). O surgimento de bactérias resistentes vem aumentando devido ao uso indiscriminado dos antibióticos, higiene hospitalar precária, diagnósticos lentos e aumento da população envelhecida e imuno-comprometida (Nussbaum et al., 2006).

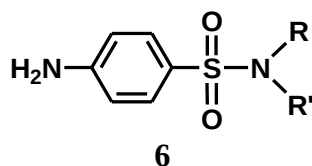
Três classes de bactérias resistentes vêm surgindo e ameaçando a saúde pública. A primeira é *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), uma bactéria Gram-positiva do grupo cocos combatida com vancomicina em casos mais graves, porém, o predomínio de bactérias MRSA aumenta a probabilidade de surgimento de bactérias *S. aureus* resistentes à vancomicina. Estima-se que nos Estados Unidos ocorram aproximadamente 11.000 mortes por ano atribuídas a MRSA. A segunda classe engloba as bactérias Gram-negativas *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, as quais são resistentes à maioria dos antibióticos. A terceira classe inclui cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multi-fármaco resistentes (MDR e XDR) que são causadoras de muitas mortes no mundo e possuem um tratamento lento e muitas vezes ineficaz. Em 2012, a Organização Mundial de Saúde relatou que 170.000 pessoas vieram à óbito por tuberculose (Fischbach & Walsh, 2009; Ventola, 2015).

1.1a Sulfonamidas ou Sulfas

As sulfas (ou sulfonamidas) são fármacos derivados do ácido sulfanílico, usados para o tratamento de infecções bacterianas. Elas constituem a primeira classe terapêutica com atividade antibacteriana com amplo espectro de ação contra espécies Gram-positivas (Tavarez, 2014).

Todas sulfonamidas com atividade antibacteriana possuem a estrutura básica derivada da sulfanilamida. A adição de *N*-substituintes (R e R', Figura 4, p. 21) possibilitou a obtenção de derivados sulfonamídicos com elevada quimiodiversidade, conhecidos por sulfamidas (Tavarez, 2014).

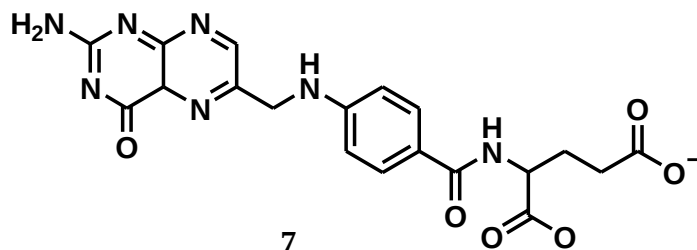
Figura 4. Estrutura geral das sulfas (6)



As sulfonamidas possuem um amplo espectro de atividades farmacológicas entre elas: antibacteriana (Kumar et al., 2010), antifúngica (Chohan, et al., 2005), diurética (Jorge, 2015) e antimalárica (Dominguez et al, 2005).

A ação antibacteriana das sulfonamidas ocorre pelo bloqueio indireto da biossíntese dos ácidos nucleicos. Em procariotos, a biossíntese de bases nitrogenadas ocorre em uma sequência metabólica de derivados do ácido fólico (via dos folatos), incluindo os ácidos diidrofolico e tetraidrofolico como metabólitos centrais. As sulfonamidas atuam como inibidores competitivos da enzima diidropteroato-sintase, bloqueando a via dos folatos nos procariotos. O tetraidrofolato fornece um resíduo de carbono para a síntese de bases nitrogenadas necessárias para a síntese de DNA. No pH fisiológico, o ácido fólico existe na forma dianiônica (Figura 5), não atravessando a membrana celular bacteriana por difusão passiva, pois suas cargas negativas não permeiam os fosfolipídeos de membrana. O transporte ativo de ácido fólico ocorre somente em *Streptococcus faecalis*, o qual possui carreadores ligados a ATP. Dessa forma, as demais espécies bacterianas necessitam biossintetizar intracelularmente o ácido fólico, a partir do ácido *p*-aminobenzoico (PABA) (Lemke & Williams, 2008; Patrick, 2009). A maioria das bactérias é incapaz de converter o ácido fólico em ácido tetraidrofolico, portanto, biossintetizam intracelularmente os folatos.

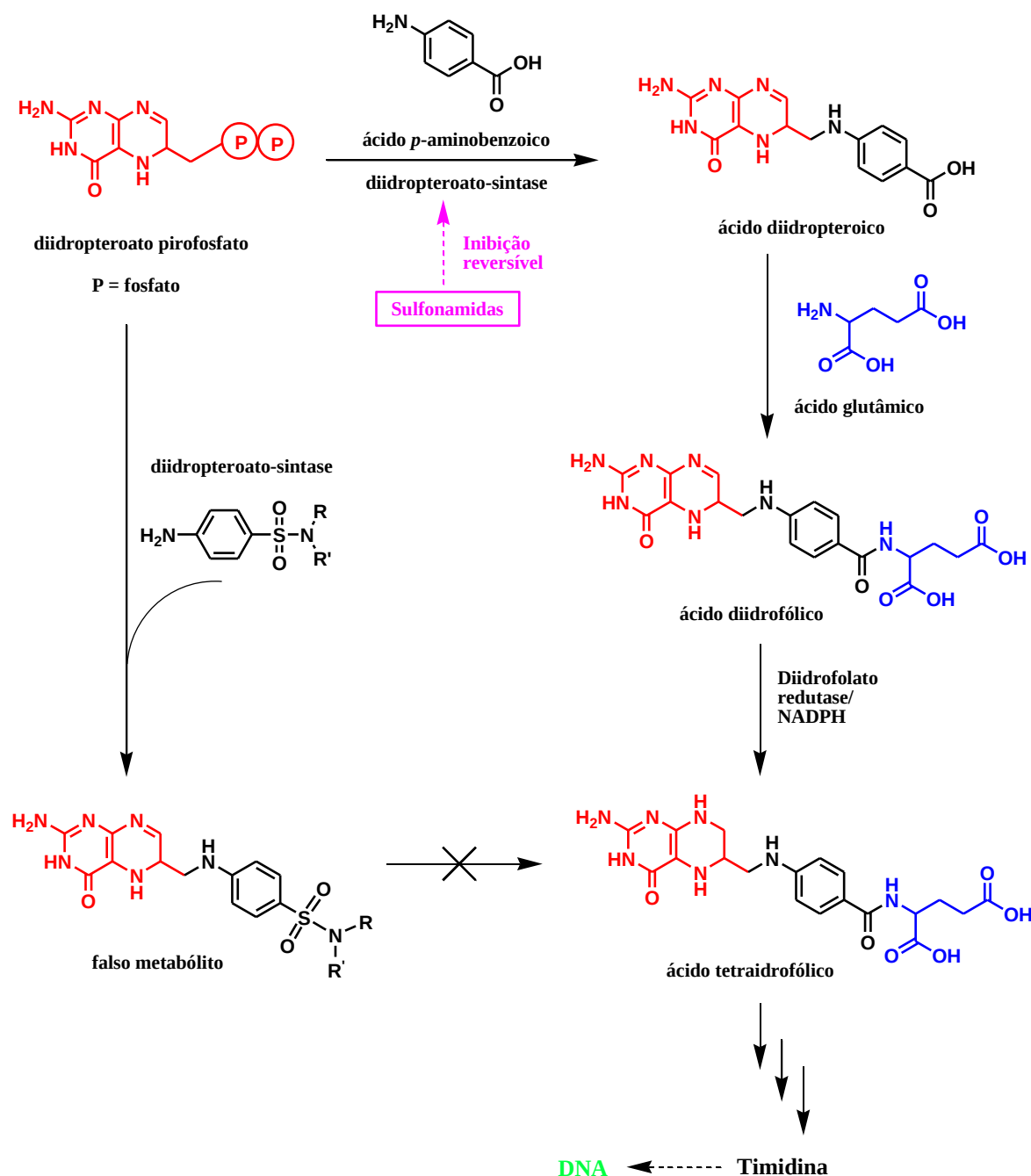
Figura 5. Estrutura do ácido fólico (7) na forma dianiônica



A biossíntese do ácido tetraidrofolico inicia-se pela produção do ácido diidropteroico, por meio da reação entre o PABA e o diidropteroato-pirofosfato, catalisada pela diidropteroato-sintase, via reação de substituição nucleofílica. A

condensação do ácido diidropteroico com ácido glutâmico gera o ácido diidrofólico, o qual é reduzido ao ácido tetraidrofólico pela diidrofolato-redutase e transferência de elétrons por NADPH (Esquema 1).

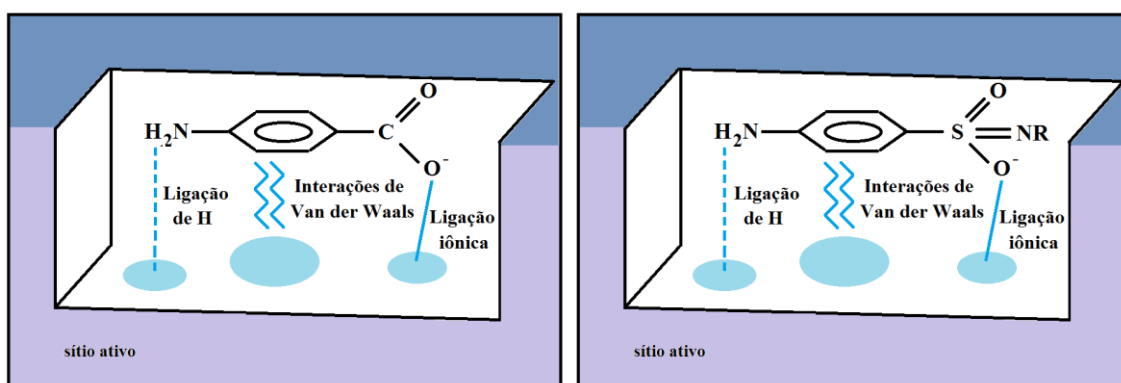
Esquema 1. Inibição da via dos folatos pelas sulfonamidas (Adaptado de Patrick, 2009)



Como a estrutura das sulfonamidas é similar ao do PABA, essa via biossintética pode ser precedida pelas sulfonamidas, que entram na reação e competem pelo mesmo sítio ativo. A enzima interage com a sulfonamida em seu sítio ativo, que uma vez ligada

impede a ligação do PABA (Esquema 2). Consequentemente, o ácido diidrofolico não é mais sintetizado e formam-se substratos não-funcionais do ácido tetraidrofólico (Lemke & Williams, 2008; Patrick, 2009).

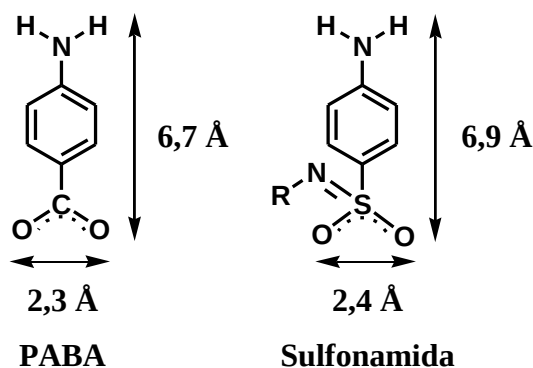
Esquema 2. Complementaridade molecular PABA-diidropteroato-sintase e sulfonamida-diidropteroato-sintase (Adaptado de Patrick, 2009)



Além dessa interação, pode ocorrer a reação das sulfonamidas com o diidropteroato-pirofosfato, catalisada pela diidropteroato-sintase, formando um falso metabólito (antimetabólito), que não prossegue com a formação do ácido tetraidrofólico (Lemke & Williams, 2008). O antimetabólito corrobora eficazmente com ação bactericida das sulfas, visto que, este não permite a formação do ácido tetraidrofólico, enquanto que na inibição competitiva pelo sítio ativo da enzima diidropteroato-sintetase forma-se uma pequena quantidade do ácido tetraidrofólico.

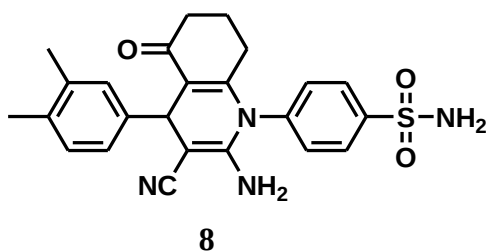
A similaridade estrutural entre a sulfonamida e o PABA é justificada pelas distâncias interatômicas, em Angstroms (Å), como mostra a Figura 6 (Bell & Roblin, 1942).

Figura 6. Distâncias interatômicas no PABA e na sulfonamida, em Angstroms (Adaptado de Bell & Roblin, 1942)



A síntese de novos derivados sulfonamídicos constitui-se em uma valiosa tentativa para contornar a resistência bacteriana. Rathod e colaboradores, demonstraram a atividade antibacteriana de um derivado sulfonamídico **8** que apresentou maior potência antibacteriana que a penicilina G contra *Salmonella typhi* e contra *Staphylococcus aureus* (Figura 7) (Rathod, 2012).

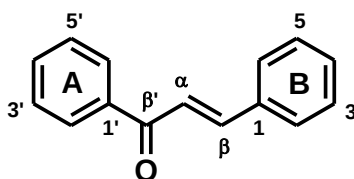
Figura 7. Estrutura do derivado sulfonamídico (**8**) com atividade contra *Salmonella typhi* e *Staphylococcus aureus*



1.2 Chalconas

Chalconas são consideradas estruturas privilegiadas pela Química Medicinal, exibindo um esqueleto carbônico típico, formado por duas arilas (anéis A e B) separadas por uma ponte *trans*-enônica (Figura 8) (Dewick, 2001; Barreiro, 2015).

Figura 8. Núcleo chalcônico

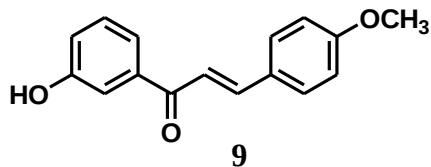


As chalconas apresentam amplo espectro de bioatividades, tais como: antibacteriana (Nowakowska, et al., 2001; Prasad, Rao & Rambabu, 2009), anti-inflamatória e antioxidante (Bandgar, et al., 2010; Gacche, et al., 2008), antifúngica (Tomar, et al., 2007), antiviral (Cheenpracha, et al., 2006) e antitumoral (Shibata, 1994; Suwito, et al., 2015).

Sivakumar e colaboradores demonstraram a ação antibacteriana da 4-metóxi-3'-hidroxichalcona (**9**) (Figura 9, p. 25), contra *S. aureus*, a qual promoveu morte bacteriana à 0,244 µM. Análises de microscopia eletrônica indicaram que **9** promoveu a

morte bacteriana por meio de danos à parede celular (Silvakumar, Priya & Doble, 2009).

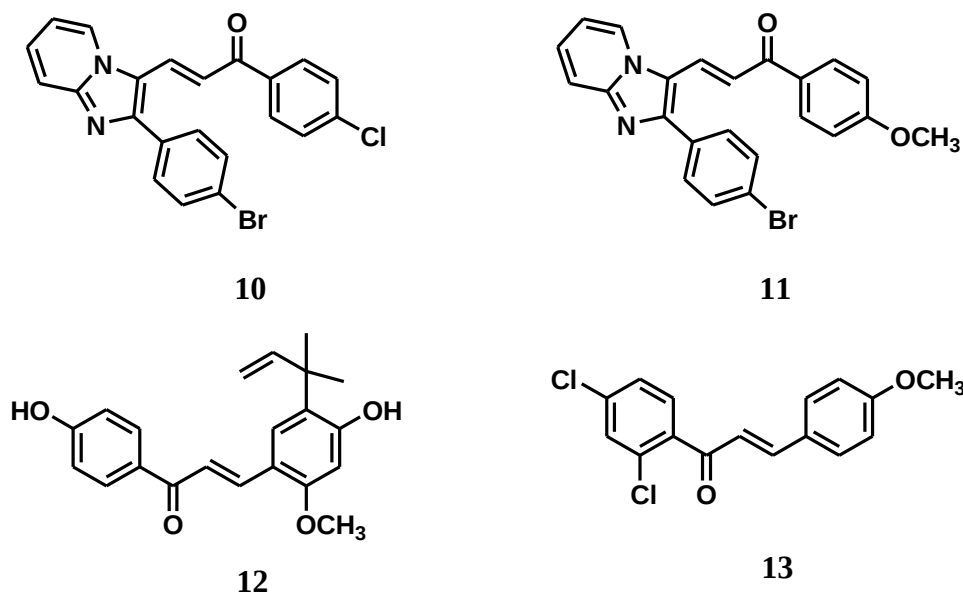
Figura 9. Estrutura da 3-hidróxi-4'-metoxichalcona contra *Staphylococcus aureus*



Bhale e colaboradores sintetizaram análogos chalcônicos e avaliaram a atividade *in vitro* contra *S. aureus*, *Aerogenes* sp. e *P. aeruginosa*. As chalconas **10** e **11** (Figura 10, p. 26) demonstraram atividade contra *Aerogenes* sp. e *S. aureus* exibindo zonas de inibição (ZI) de 19 mm (Bhale, 2013).

Nowakowska e colaboradores destacaram em seu artigo de revisão a atividade antibacteriana da licochalcona A (**12**) (Figura 10, p. 26), especialmente contra *B. subtilis*, *S. aureus* e *Lactobacillus acidophilus*. A atividade de **12** foi confirmada por valores de CIM entre 2 – 15 µg/mL para bactérias Gram-positivas como: *B. subtilis* (CIM = 2 µg/mL), *Clostridium sporegenes* (8 µg/mL) e *S. aureus* (3 µg/mL). A chalcona **12** foi eficaz contra *L. acidophilus* com CIM de 5 µg/mL e contra *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* com CIM de 6 µg/mL (Nowakowska et al., 2007). A chalcona **13** (Figura 10, p. 26) na concentração 50 µg/mL mostrou inibição de 90% do crescimento de *E. coli* (ZI = 15 mm), *Bacillus subtilis* (ZI = 13 mm) e *Bacillus pumilis* (ZI = 8 mm) (Mohammed et al, 2012).

Figura 10. Chalconas com atividade antibacteriana

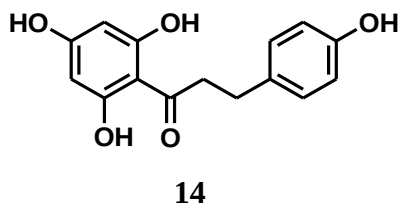


Mahapatra, Bharti & Asati, revisaram sistematicamente o potencial anti-infeccioso de chalconas, descrevendo seus alvos moleculares. Em seu artigo de revisão, descreveram a ação inibitória das chalconas sobre proteínas, tais como: tirosina-fosfatase A/B, lactato-desidrogenase, citrato-desidrogenase, DNA-girase, bomba de efluxo NorA, ácido-graxo-sintase e FtsZ (Filamenting temperature-sensitive mutant Z).

i) inibidoras da lactato-desidrogenase e citrato-desidrogenase. A glicólise é um processo de dez etapas que converte a glicose em piruvato. Em condições anaeróbicas, o piruvato é convertido à lactato pela lactato-desidrogenase (LDH). Em condições aeróbicas o piruvato é transformado em duas moléculas de acetil-CoA, as quais entram no ciclo do ácido cítrico (TCA), que fornece coenzimas redutoras para cadeia respiratória e precursores para a síntese de aminoácidos e nucleotídeos. No TCA, a isocitrato-desidrogenase (IDH) converte isocitrato em α -cetoglutarato. A inibição de IDH e LDH leva à falhas em dois pontos cruciais para a produção de ATP promovendo crises energéticas e diminuição na síntese de componentes celulares essenciais, resultando na morte de microorganismos (Mahapatra, Bharti & Asati, 2015).

A chalcona **14** (Figura 11, p. 27) foi relatada por Barecca e colaboradores, como inibidora do crescimento de *S. aureus*, *Salmonella typhimurium* e cepas clínicas de MRSA. O metabolismo energético de *S. aureus* foi inibido ao diminuir a atividade enzimática de LDH e IDH (Barecca et al., 2014).

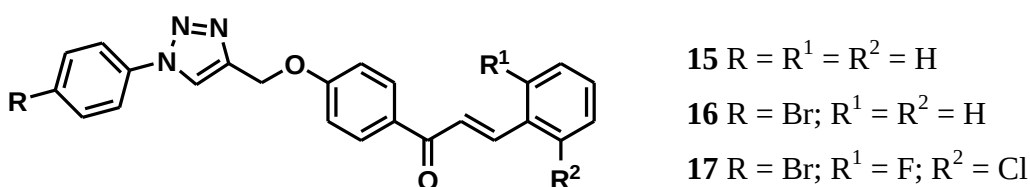
Figura 11. Chalcona inibidora de lactato-desidrogenase e isocitrato-desidrogenase de *Staphylococcus aureus*



ii) inibidoras de ácido-graxo sintase. Os ácidos micólicos são ácidos graxos presentes na parede celular de *M. tuberculosis*, os quais permitem o desenvolvimento intramacrofágico. A ácido-graxo-sintase (FAS-II) é uma enzima que promove a síntese e aumento do comprimento da cadeia carbônica dos ácidos micólicos. Uma vez que essa enzima está ausente nos seres humanos, é um alvo molecular para a descoberta de fármacos tuberculostáticos (Mahapatra, Bharti & Asati, 2015).

Anand e colaboradores demonstraram a atividade antimicobacteriana de chalconas, empregando uma cepa micobacteriana recombinante, na qual as chalconas **15** – **17** (Figura 12) apresentaram mais de 80% de inibição no crescimento a 100 µM (Anand et al., 2012).

Figura 12. Chalconas inibidoras de ácido-graxo-sintase (FAS-II) de *Mycobacterium tuberculosis*

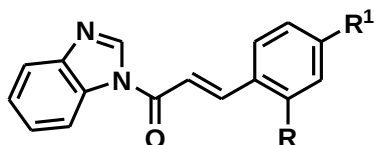


iii) inibidoras da proteína FtsZ. A FtsZ, do inglês filamentation temperature sensitive protein Z, é uma proteína presente em procariotos e desenvolve o papel fundamental na divisão celular por meio da formação de um anel citocínético (anel Z). Ele é um homólogo estrutural distante de tubulina recrutado no momento da formação do divisomo, onde forma um anel filamentosos. O anel Z recrutado une-se à outras proteínas que promovem a divisão para produzir células-filhas (Mahapatra, Bharti & Asati, 2015).

Li e colaboradores estudaram antibacterianos *in vitro* preparados a partir de cinamaldeído. As chalconas **18** e **19** (Figura 13, p. 28) apresentaram potente atividade

antibacteriana pela inibição de FtsZ com valor de CIM de 4 µg/mL contra *S. aureus* e *S. epidermidis* (Li et al., 2015).

Figura 13. Chalconas inibidoras de FtsZ de *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*

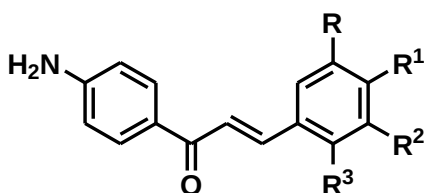


18 R = R¹ = Cl

19 R = Br; R¹ = H

Poucos relatos recentes descrevem a atividade antibacteriana de aminochalconas. Suwito, estudou uma série de 4'-aminochalconas contra *S. aureus*. A chalcona **20** demonstrou maior potência que a sulfadiazina e sulfamerazina, e as chalconas **21** e **22** maior potência que a sulfadiazina contra *S. aureus* (Figura 14) (Suwito, 2015).

Figura 14. 4'-Aminochalconas antibacterianas **20** – **22**



20 R = R³ = OCH₃; R¹ = R² = H

21 R = OCH₃; R¹ = R² = R³ = H

22 R = R² = R³ = H; R¹ = OCH₃

1.3 Árvore de decisão de Topliss

O desenvolvimento de fármacos envolve três etapas:

- a. **Descoberta:** consiste na seleção do alvo terapêutico, a identificação e produção de substâncias ativas que possam interagir com o alvo selecionado (molecular, celular, etc.);
- b. **Otimização:** envolve melhorias do perfil farmacológico da substância ativa, aumentando a potência, seletividade e diminuição da toxicidade;
- c. **Desenvolvimento:** compreende na continuação das melhorias das propriedades farmacocinéticas e farmacêuticas, eliminando características organolépticas indesejadas, irritação e administração endovenosa dolorosa (Wermuth, 2008).

Um desafio nas fases de descoberta e otimização de fármacos é a seleção de substituintes em anéis aromáticos que corroboram o aumento de potência, bem como de informações preliminares de relação entre estrutura química e atividade biológica. A

substituição por diversos grupos em várias posições arílicas conduz a um número elevado de análogos. O substituinte em um sistema arílico pode modificar o efeito farmacológico, alterando parâmetros físico-químicos cruciais à bioatividade como: lipofilicidade, eletrônico e estérico. Com o desenvolvimento do método de Hansch, que relaciona fatores eletrônicos às propriedades químicas, tornou-se possível uma abordagem mais efetiva para o desenvolvimento de substâncias bioativas, principalmente para aquelas que não se conhece seu alvo molecular (Topliss, 1972).

Topliss baseou-se nos estudos de Hansch e desenvolveu um método prático, o qual correlaciona contribuições de hidrofobicidade (π), eletrônicas (σ) e estéricas (E_s) provocadas por substituintes em anéis aromáticos. Dessa forma, Topliss estabeleceu um fluxograma, denominado Árvore de Decisão de Topliss (ADT), no qual a comparação constante de potência de atividade biológica entre as substâncias determina a síntese dos novos congêneres e conseqüentemente aumento da potência (Figura 16, p. 30).

Inicialmente, os dois congêneres selecionados para a síntese consistem nos análogos não-substituído (H) e com substituinte 4-cloro (4-Cl). Posteriormente, faz-se a comparação da atividade biológica destas duas substâncias, e então seleciona-se os novos congêneres a serem avaliados, baseados na maior, igual ou menor potência da substância 4-clorada em relação à substância não-substituída. Com isso, segue-se a seleção dos substituintes em cada ramificação da árvore.

Recentemente, Jorge e colaboradores estudaram *N*-acilhidrazonas benzofuroxânicas como agentes antimicrobianos explorando os parâmetros de lipofilicidade, eletrônicos e estéricos dos substituintes presentes na Árvore de Decisão de Topliss. O estudo demonstrou que a atividade contra MRSA foi mais potente para os congêneres com substituintes do lado direito da Árvore de Decisão, e o substituído pelos grupos 3-cloro -4-nitro (**23**) foi o mais potente da série, exibindo CIM de 12,7 $\mu\text{g/mL}$ (Jorge et al., 2011).

Figura 15. *N*-acilhidrazona benzofuroxânica (**23**) planejada pela Árvore de Decisão de Topliss (ADT) com atividade contra MRSA

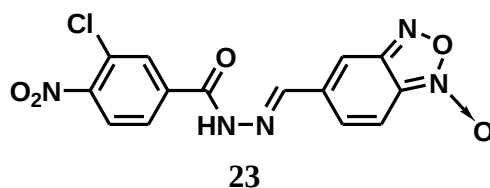
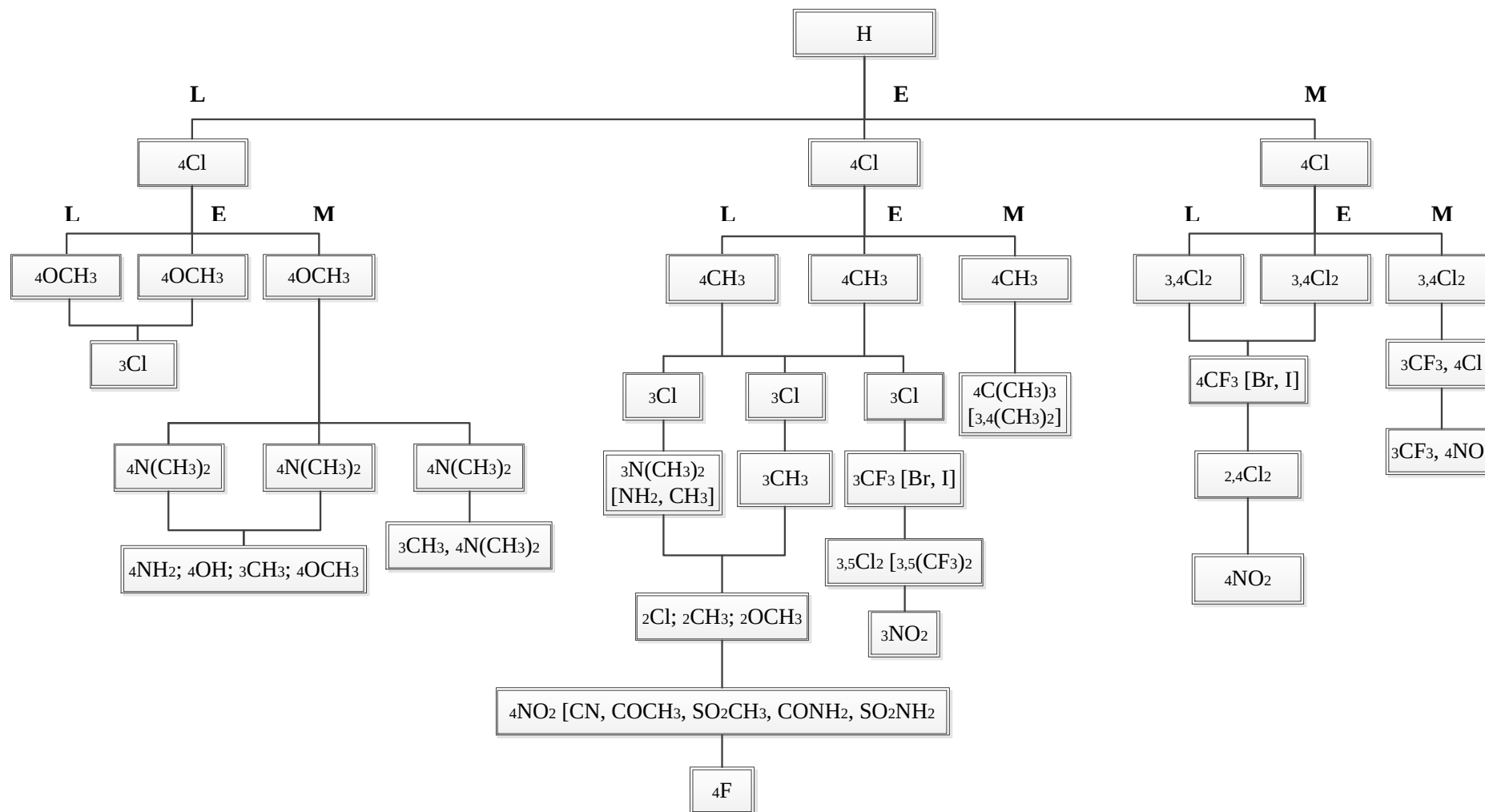


Figura 16. Árvore de Decisão de Topliss (ADT) (Adaptado de Topliss, 1972)



L = menor atividade; **E** = igual atividade; **M** = maior atividade.

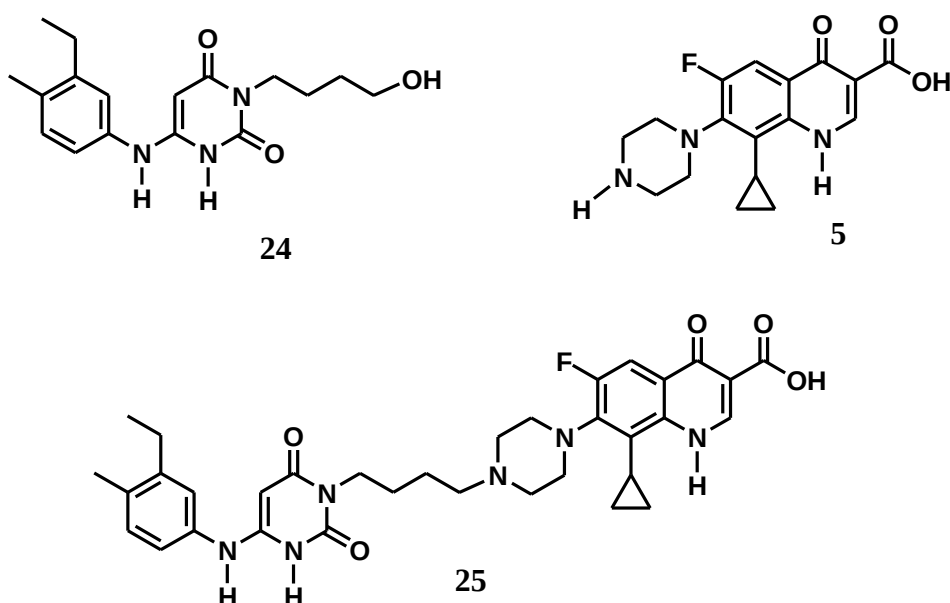
1.4 Hibridação molecular

Uma importante estratégia utilizada no desenvolvimento de substâncias bioativas é a hibridação molecular (HM), que compreende na união de características estruturais parciais de duas ou mais substâncias com bioatividade conhecida em uma única estrutura. Após a junção dessas subunidades, por uma ou mais ligações covalentes obtém-se o híbrido, o qual pode apresentar propriedades biológicas similares ou superiores às subunidades parentais (Shaveta, 2016; Viegas-Junior, 2007).

A seleção das substâncias parentais é baseada na junção de fármacos distintos (HM do tipo fármaco-fármaco) ou grupos farmacofóricos de fármacos distintos (HM do tipo farmacofórica). A hibridação molecular visa otimizar propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas por meio da ação sobre múltiplos alvos, diminuindo o risco de interações medicamentosas, minimizando a resistência e efeitos adversos associados aos fármacos parentais (Nepali et al., 2014).

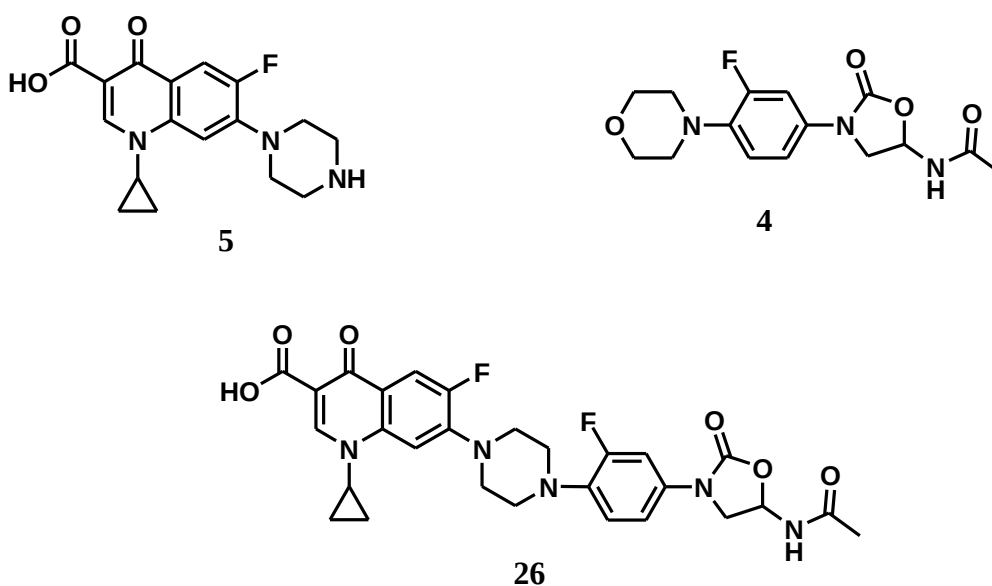
A HM foi empregada por Zhi e colaboradores, os quais planejaram e sintetizaram uma série de híbridos com atividade antibacteriana, empregando como substâncias parentais derivado 6-anilinouacílico (**24**) e fluoroquinolona *N*-substituída na posição 3 (**5**). Os derivados 6-anilinouacílicos são inibidores potentes de DNA polimerase III (pol III) de bactérias Gram-positivas e fluoroquinolonas são fármacos que atuam contra Gram-positivas e Gram-negativas, tendo como alvo topoisomerases e girases bacterianas. O híbrido **25** apresentou potente atividade contra Gram-positivas, demonstrando potência similar às substâncias de origem (Zhi et al., 2006) (Figura 17, p. 32).

Figura 17. Híbrido molecular fármaco-fármaco **25** com atividade antibacteriana



Gordeev e colaboradores, demonstraram a atividade antibacteriana de híbridos obtidos à partir de linezolida (**4**) e ciprofloxacina (**5**). A linezolida é um antibiótico da classe das oxazolidinonas, que inibe a biossíntese protéica de bactérias Gram-positivas, e ciprofloxacina é um fármaco quinolônico, que atua contra Gram-positivas e Gram-negativas, inibindo topoisomerases e girases bacterianas. O híbrido **26** exibiu maior potência antibacteriana contra *S. aureus* e *E. faecium* que os fármacos parentais (Gordeev, 2003) (Figura 18).

Figura 18. Híbrido molecular fármaco-fármaco ciprofloxacina-linezolida **26** com atividade antibacteriana

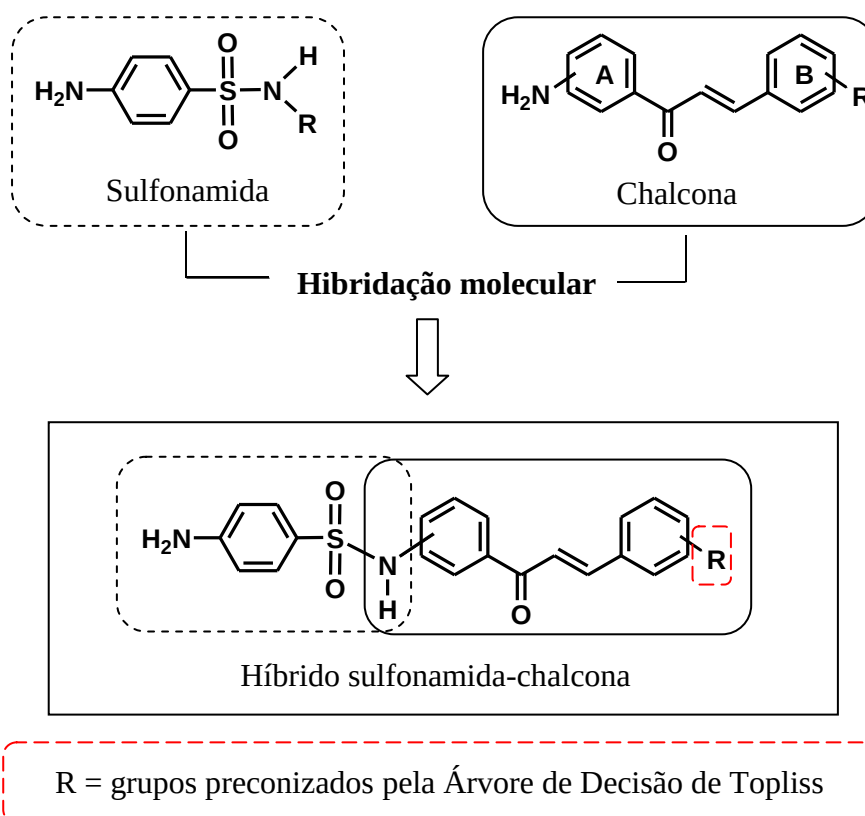


2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi a síntese de aminochalconas e híbridos sulfonamida-chalcona, bem como a avaliação de suas atividades antibacterianas.

Figura 19. Planejamento estrutural dos híbridos sulfonamida-chalcona



2.2 Objetivos específicos

i) Sintetizar uma série de chalconas (série I) substituídas pelo grupo amino no anel A, nas posições 2', 3' e 4', e no anel B, por grupos preconizados pela Árvore de Decisão de Topliss;

ii) Sintetizar uma série de híbridos sulfonamida-chalcona (série II), contendo subunidade *p*-aminobenzenosulfonamídica (PABS) nas posições 3' e 4' do anel A chalcônico, e anel B chalcônico substituído por grupos preconizados pela Árvore de Decisão de Topliss;

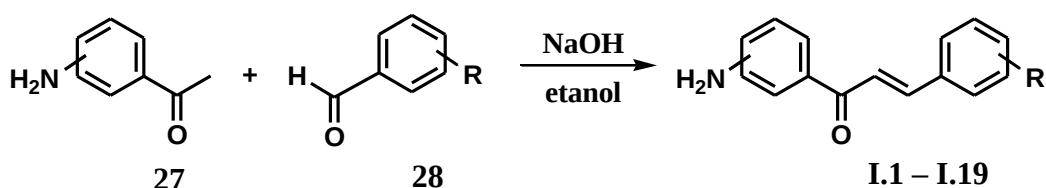
iii) Avaliar a atividade antibacteriana dessas substâncias contra bactérias Gram-positivas: *S. aureus* e MRSA, Gram-negativas: *P. aeruginosa* e *E. coli*, e *Mycobacterium tuberculosis*.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese e caracterização das aminochalconas (série I)

Convencionalmente, a síntese de chalconas envolve a reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt (Buckari, 2013). Para a síntese das aminochalconas (**I.1** – **I.19**) empregou-se os derivados amino-acetofenônicos (**27**) e derivados benzaldeídicos (**28**), sob catálise básica (Esquema 3).

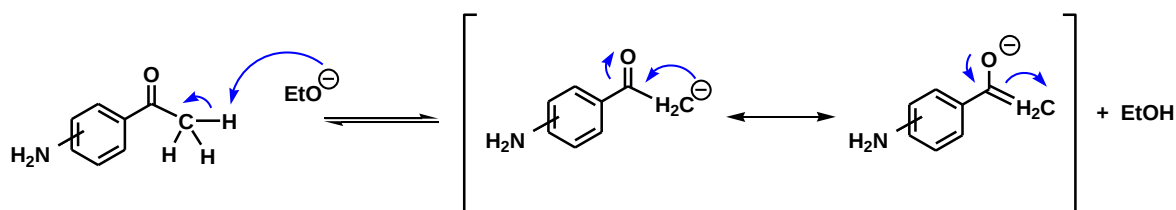
Esquema 3. Síntese das aminochalconas **I.1** – **I.19**



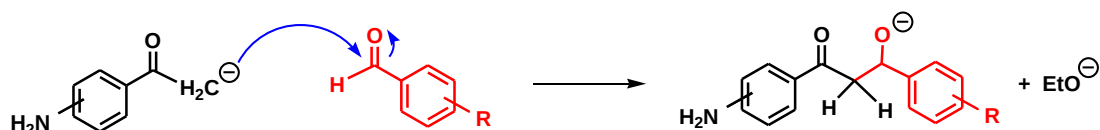
O mecanismo da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt, sob catálise básica, para a síntese das 2', 3' e 4'-aminochalconas foi ilustrado no Esquema 4 (p. 36). Inicialmente, ocorre a remoção de um próton do etanol, pelo hidróxido, formando o íon etóxido. O etóxido de sódio é uma base mais forte que o hidróxido de sódio, pois seu ácido, o etanol ($pK_a = 16,0$), é mais fraco que a água (ácido da base conjugada hidróxido; $pK_a = 15,7$). Na etapa **a**, o íon etóxido ataca um hidrogênio do carbono alfa de uma molécula de acetofenona, formando o ânion enolato o qual é estabilizado por ressonância. O ânion enolato atua como nucleófilo, atacando o carbono carbonílico da aldexila do aldeído, com formação do ânion alcóxido (etapa **b**). Na etapa **c**, o íon alcóxido remove um próton de uma molécula de etanol formando um aldol, restabelecendo a estrutura do catalisador (EtO^-). A eliminação que ocorre na etapa **d** é do tipo E1cB; eliminação unimolecular *via* base conjugada. O próton alfa na molécula do aldol é ácido, portanto o etóxido pode removê-lo sem que ocorra liberação do grupo de saída, formando um enol. O enol formado possui uma deslocalização no grupo carbonila, sendo a base conjugada do aldol. A cetona α,β -insaturada é formada a partir do hidróxido, um grupo abandonador pouco potente (Bruice, 2006; Clayden, Greeves & Warren, 2012).

Esquema 4. Mecanismo de reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt sob catálise básica

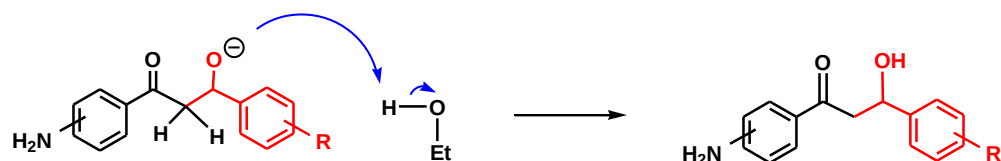
Etapa a



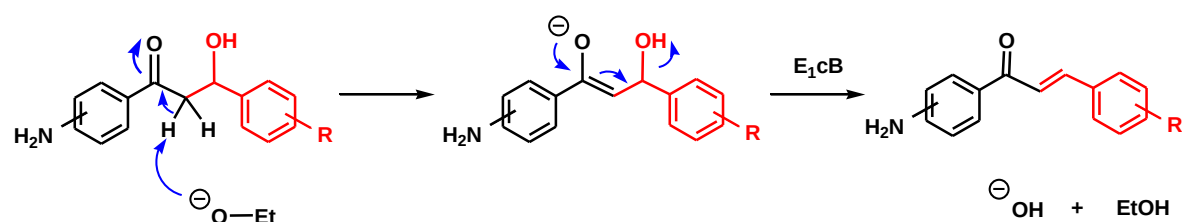
Etapa b



Etapa c



Etapa d



O espectro de RMN de ^1H da 4'-aminochalcona **I.16** (600 MHz) (Figura 20, p. 37) apresentou dois dubletos com deslocamentos químicos (δ_{H}) em 7,60 (H- α) e 7,90 (H- β) com constantes de acoplamento (J) de 15,5 Hz, o que confirmou a formação de uma olefina, com configuração *trans*. O espectro apresentou quatro dubletos em δ_{H} 6,62 (H-3'/H-5'), 7,50 (H-3/H-5), 7,88 (H-2/H-6) e 7,93 (H-2'/H-6') com constantes de acoplamento de 8,4 Hz, características de pares hidrogênios *orto*-posicionados.

O menor deslocamento químico dos hidrogênios H-3' e H-5' em comparação aos hidrogênios H-2' e H-6', deve-se ao fato do grupo amino ser doador de elétrons, pois possui um par de elétrons não-ligantes (n). A ressonância dos elétrons n com os elétrons

π do anel aromático A, aumenta a densidade eletrônica sobre os núcleos de H-3' e H-5'. Os hidrogênios H-2' e H-6' apresentam-se mais deslocados, pois a carbonila é um grupo retirador de elétrons por efeito indutivo e mesomérico (Figura 21).

O efeito mesomérico da cetona α,β -insaturada torna o núcleo de H- β ($\delta_H = 7,90$) menos blindado que o H- α ($\delta_H = 7,60$), pois o H- β possui caráter carbocatiônico, apresentando-se com sinal mais deslocado. O cloro no anel B, um átomo retirador de elétrons por efeito indutivo, atua diminuindo a densidade eletrônica sobre os núcleos de H-3 e H-5, deixando-os menos blindados que os núcleos de H-2 e H-6. O singlete em δ_H 6,20 foi atribuído aos hidrogênios geminais do grupo amino (4'-NH₂).

Figura 20. Espectro de RMN de ¹H da 4'-aminochalcona **I.16** (DMSO-*d*₆; 600 MHz)

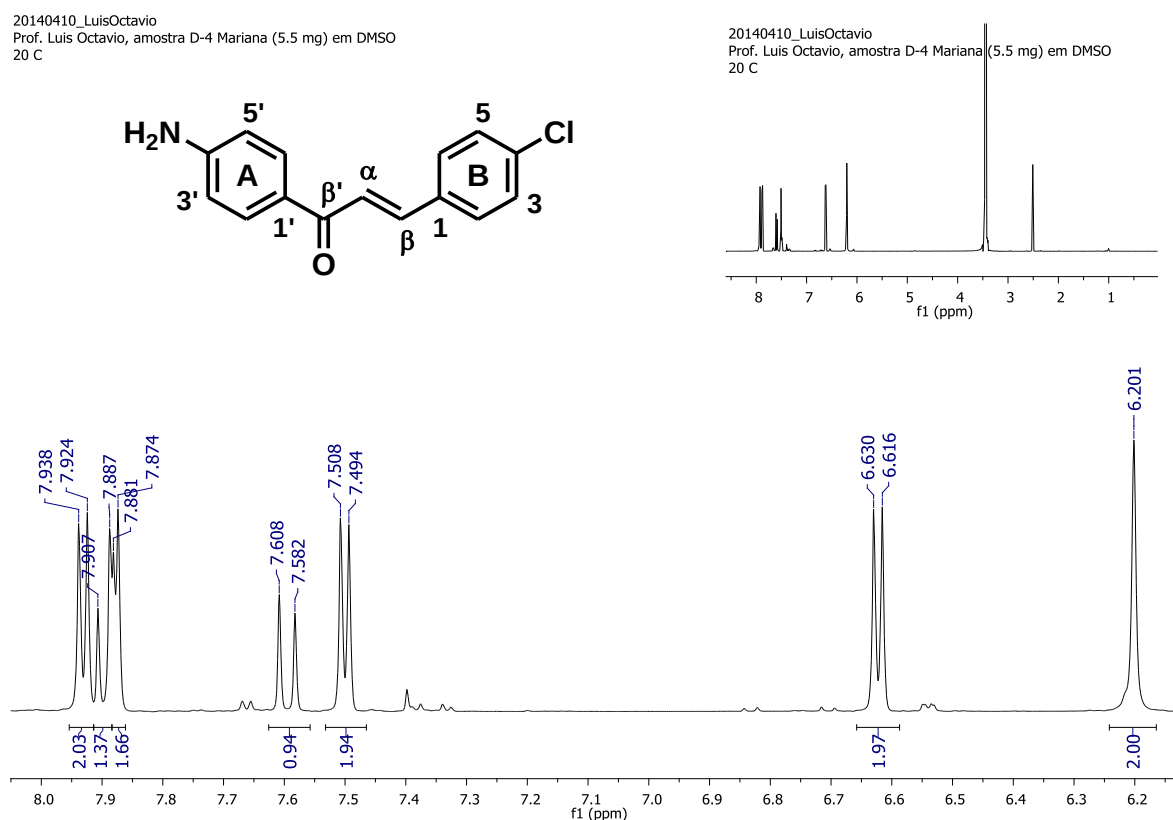
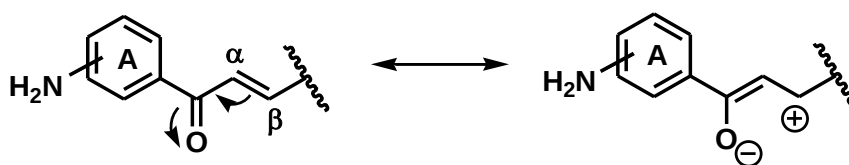


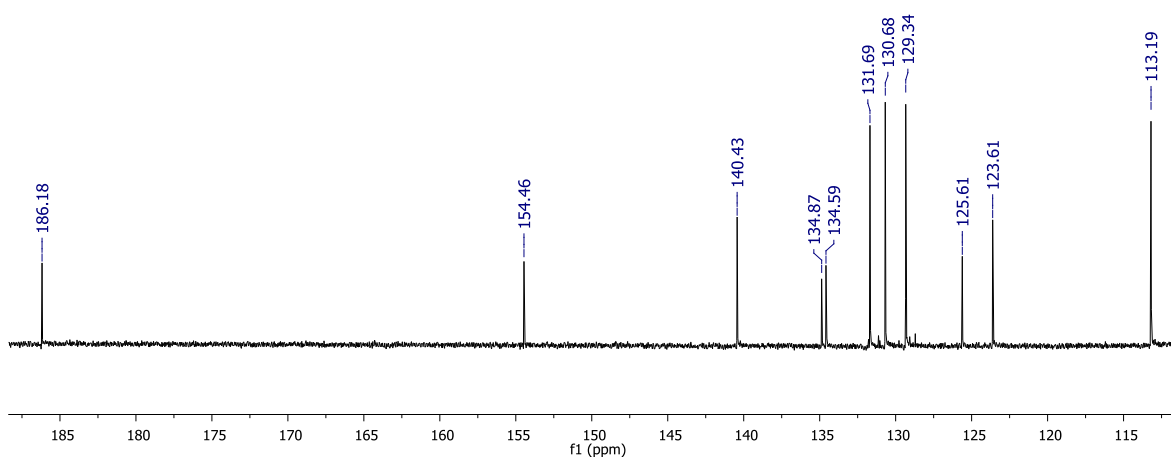
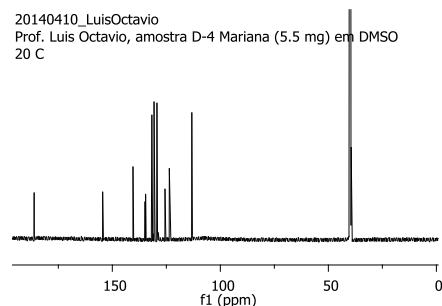
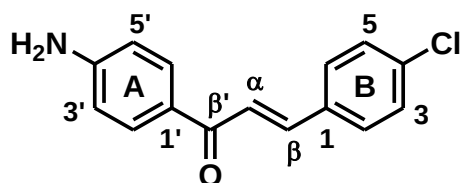
Figura 21. Estruturas canônicas de ressonância da ponte cetônica α,β -insaturada



O espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) (Figura 22) apresentou 11 sinais correspondentes à 15 carbonos, destacando os sinais em δ_{C} 186,2 (C=O), 123,6 (C- α) e 140,4 (C- β). Este conjunto de sinais confirmaram a formação de uma ponte cetônica α,β -insaturada, a qual separa os dois anéis aromáticos A e B. Os sinais em δ_{C} 113,2, 129,3, 130,7 e 131,7 foram atribuídos aos pares de carbonos C-3'/C-5', C-2/C-6, C-3/C-5 e C-2'/C-6', respectivamente.

Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C da 4'-aminochalcona **I.16** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

20140410_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra D-4 Mariana (5.5 mg) em DMSO
20 C

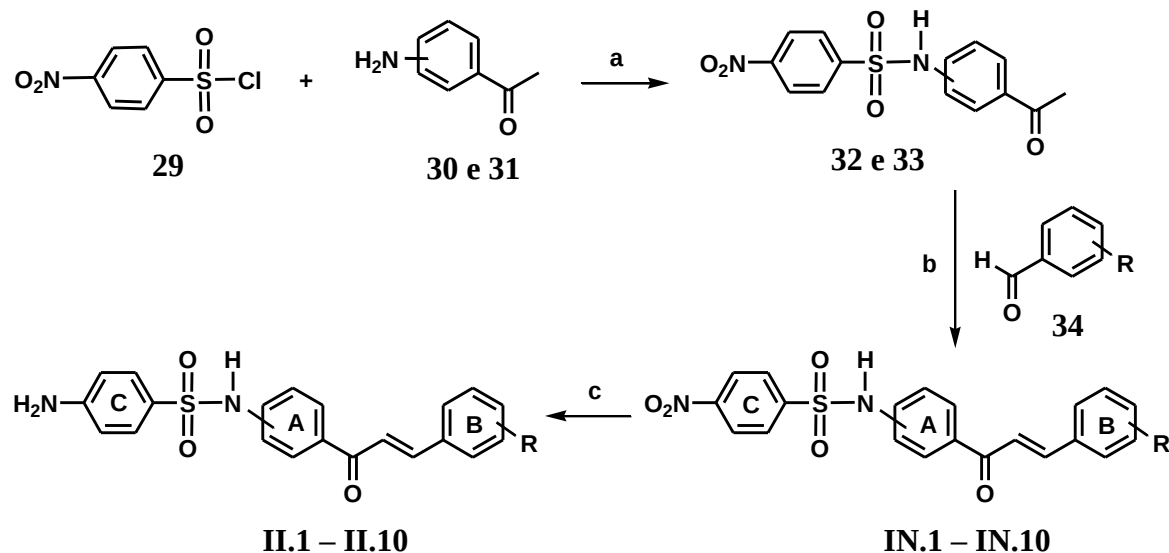


3.2 Síntese e caracterização dos híbridos sulfonamida-chalcona

A rota sintética para a preparação de híbridos sulfonamida-chalcona foi constituída de três etapas que envolvem reações bem descritas na literatura.

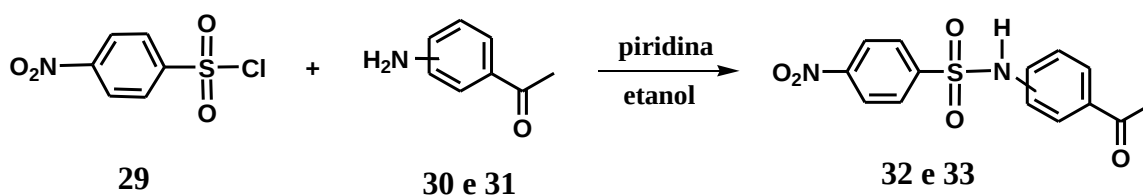
A etapa **a** consistiu de uma reação de substituição nucleofílica entre o cloreto de *p*-nitrobenzenosulfonila (**29**) e 3'- ou 4'-aminocetofenona (**30** e **31**), os quais são materiais de partida de relativo baixo custo econômico. A etapa **b** envolveu a reação de Claisen-Schmidt entre os derivados nitrosulfonamídicos obtidos na etapa **a** e derivados benzaldeídicos (**34**) não-substituído ou substituídos por grupos preconizados pela Árvore de Decisão de Topliss (R) (p. 30). Esta última etapa permitiu a obtenção de chalconas com anel A ligada à uma subunidade *p*-nitrobenzenosulfonamídica (**IN.1** – **IN.10**). A etapa final (**c**) consistiu na redução do grupo nitro em grupo amino na presença de cloreto de estanho di-hidratado obtendo-se finalmente os híbridos sulfonamida-chalcona planejados (**II.1** – **II.10**).

Esquema 5. Rota sintética para obtenção dos híbridos sulfonamida-chalcona **II.1** – **II.10** [**a** = piridina, etanol; **b** = NaOH; etanol; **c** = SnCl₂.2H₂O, etanol]



Inicialmente, a reação entre os materiais de partida, **29** e aminoacetofenonas (**30** e **31**) ocorreu na presença de piridina e etanol como base e solvente, respectivamente (Esquema 6, p. 40).

Esquema 6. Reação de obtenção dos derivados nitrosulfonamídicos **32** e **33**

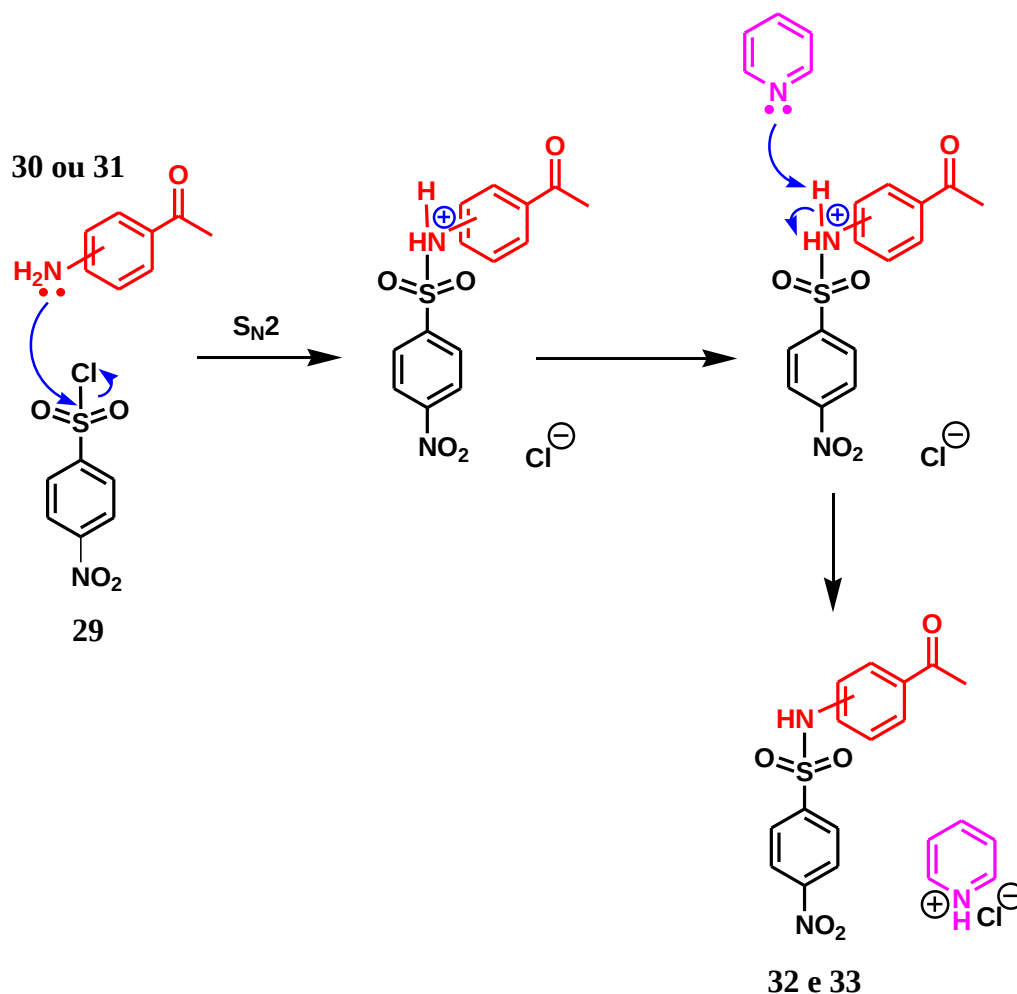


30 e **32** R = 3'-NH₂

31 e **33** R = 4'-NH₂

O Esquema 7 (p. 41) ilustrou o mecanismo da reação de substituição nucleofílica proposto para a síntese dos derivados nitrosulfonamídicos (**32** e **33**). Uma molécula de aminoacetofenona (**30** ou **31**) atua como um nucleófilo e ataca o enxofre eletrofílico de uma molécula de cloreto de *p*-nitrobenzenosulfonila (**29**), liberando um cloreto como grupo abandonador. Ocorre um deslocamento do cloreto pela aminoacetofenona, pois esta é uma base mais forte que Cl⁻, devido ao seu nitrogênio com um par de elétrons *n*, e visto que o cloreto é a base conjugada (fraca) do ácido clorídrico, um ácido mais forte que o amínio (– NH₃⁺). O cloreto é um bom grupo de saída, enquanto que a aminoacetofenona é um melhor nucleófilo. Forma-se uma estrutura carregada positivamente no nitrogênio, que é estabilizada após a piridina atuar como base e remover um próton ligado ao nitrogênio. O cloreto é uma base mais fraca que a piridina, e por isso, a piridina remove o próton, formando o cloreto de piridínio.

Esquema 7. Mecanismo de substituição nucleofílica proposto para formação dos derivados nitrosulfonamídicos **32** e **33**

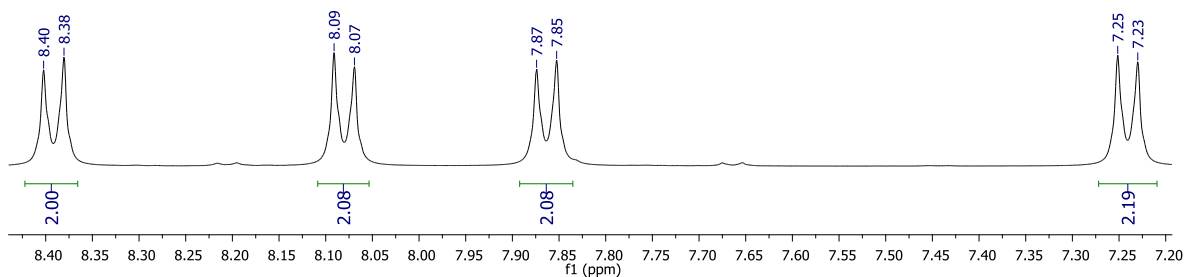
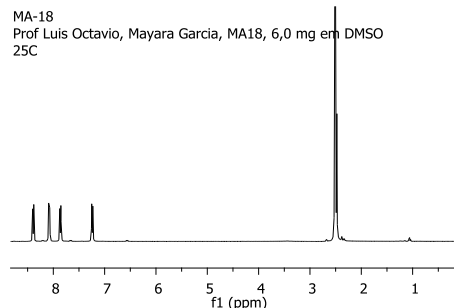
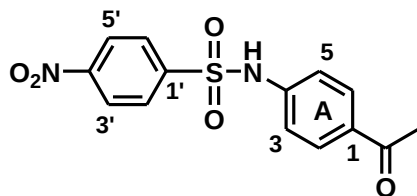


Esta reação conduziu à obtenção dos derivados nitrosulfonamídicos (**32** e **33**) com rendimentos de 60 e 55%, respectivamente.

O espectro de RMN de ^1H do derivado nitrosulfonamídico **33** (600 MHz) (Figura 23, p. 42) apresentou dois dubletos com deslocamentos químicos em δ_{H} 7,24 (H-3 e H-5) e 7,86 (H-2 e H-6) com constantes de acoplamento de 8,6 Hz, e dois dubletos em δ_{H} 8,08 (H-2' e H-6') e 8,39 (H-3' e H-5') com constantes de acoplamento de 8,7 Hz, características de pares de hidrogênios *orto*-posicionados. O sinal em δ_{H} 2,50 foi atribuído aos hidrogênios α -metílicos. O menor deslocamento químico dos hidrogênios H-3 e H-5, em comparação com os hidrogênios H-2 e H-6, deve-se ao fato do nitrogênio sulfonamídico ser doador de elétrons, pois possui um par de elétrons não *n*. A ressonância dos elétrons *n* com os elétrons π do anel aromático A, aumentou a densidade eletrônica sobre os núcleos de H-3 e H-5.

Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do derivado nitrosulfonamídico **33** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

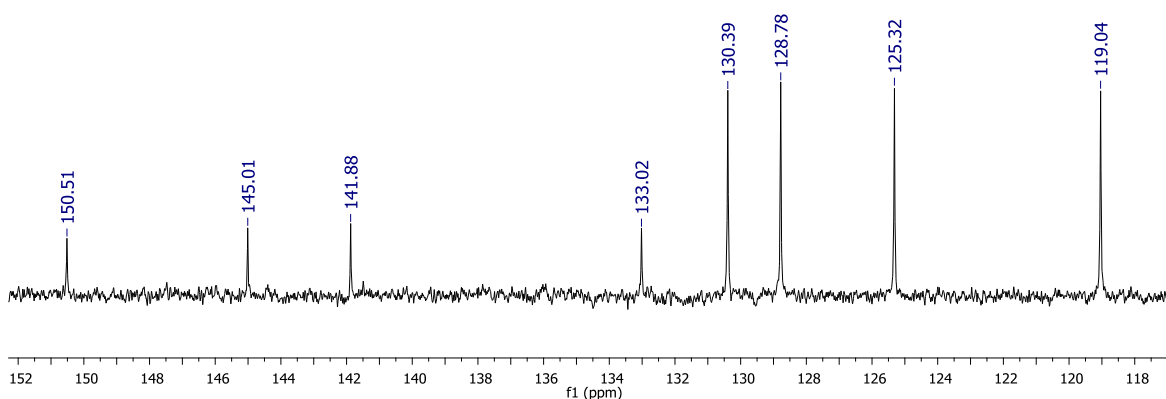
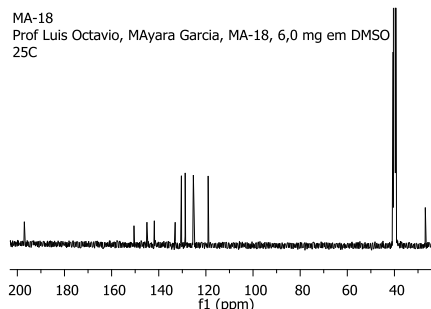
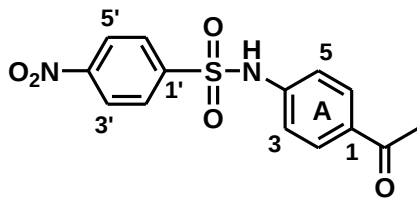
MA-18
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA18, 6,0 mg em DMSO
25C



O espectro de RMN de ^{13}C de **33** (150 MHz) (Figura 24, p. 43) apresentou 10 sinais correspondentes à 14 carbonos, destacando o sinal em δ_{C} 197,1 (C=O). Os sinais em δ_{C} 119,0, 125,3, 128,8 e 130,4 foram atribuídos aos pares de carbonos C-3/C-5, C-3'/C-5', C-2'/C-6' e C-2/C-6, respectivamente. O sinal em δ_{C} 26,9 foi atribuído ao carbono α -metílico. Esse conjunto de sinais corroborou a formação do derivado nitrosulfonamídico **33**.

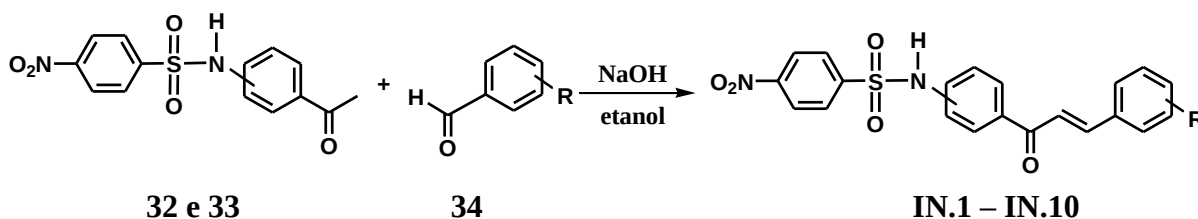
Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado nitrosulfonamídico **33** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-18
Prof Luis Octavio, MAYara Garcia, MA-18, 6,0 mg em DMSO
25C



Dando continuidade à rota de preparação dos híbridos sulfonamida-chalcona, os derivados nitrosulfonamídicos **32** e **33** foram submetidos à reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt (etapa **b**, p. 39), para formação dos intermediários sulfo-chalcônicos (**IN-1** – **IN.10**), adicionando-se diferentes derivados benzaldeídicos preconizados pela Árvore de Decisão de Topliss, em meio básico (Esquema 8) (Bahekar et al, 2015).

Esquema 8. Reação de obtenção dos intermediários sulfo-chalcônicos (**IN.1** – **IN.10**)



O espectro de RMN de ^1H do intermediário sulfo-chalcônico **IN.7** (600 MHz) (Figura 25, p. 45) demonstrou um par de dubletos em δ_{H} 7,62 (H- α) e 7,87 (H- β) com

constantes de acoplamento de 15,6 Hz, o que confirmou a formação de uma olefina, com configuração *trans*. O espectro apresentou dois dubletos em 7,08 (H-3' e H-5') e 7,95 (H-2' e H-6') com $J = 8,7$ Hz; dois dubletos em δ_H 7,50 (H-3 e H-5) e 7,88 (H-2 e H-6) com $J = 8,5$ Hz e dois dubletos em δ_H 8,03 (H-2'' e H-6'') e 8,32 (H-3'' e H-5'') com $J = 8,9$ Hz, todos característicos de pares de hidrogênios *orto*-posicionados. O singlete em δ_H 7,39 foi atribuído ao hidrogênio azometínico da sulfonamida.

O menor deslocamento químico dos hidrogênios H-3' e H-5', em comparação aos hidrogênios H-2' e H-6', deve-se ao fato do grupo sulfonamida ser doador de elétrons para o anel A. O maior deslocamento dos hidrogênios H-3'' e H-5'', em comparação aos hidrogênios H-2'' e H-6'', deve-se ao grupo nitro, um retirador de elétrons potente que atua por efeito indutivo e mesomérico, visto que possui três átomos eletronegativos ressonantes, sendo 2 oxigênios e 1 nitrogênio. Este último átomo possui relativa deficiência eletrônica, devido à ressonância e maior eletronegatividade dos átomos de oxigênio (Figura 26, p. 45). O cloro no anel B, um átomo retirador de elétrons por efeito indutivo, diminui a densidade eletrônica sobre os núcleos dos hidrogênios H-3 e H-5 mais próximos do cloro, deixando esses menos blindados que os hidrogênios H-2 e H-6, os quais estão separados do cloro por mais ligações covalentes.

Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do intermediário sulfo-chalcônico **IN.7** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-19
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA19, 7,8 mg em DMSO
25C

MA-19
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA19, 7,8 mg em DMSO
25C

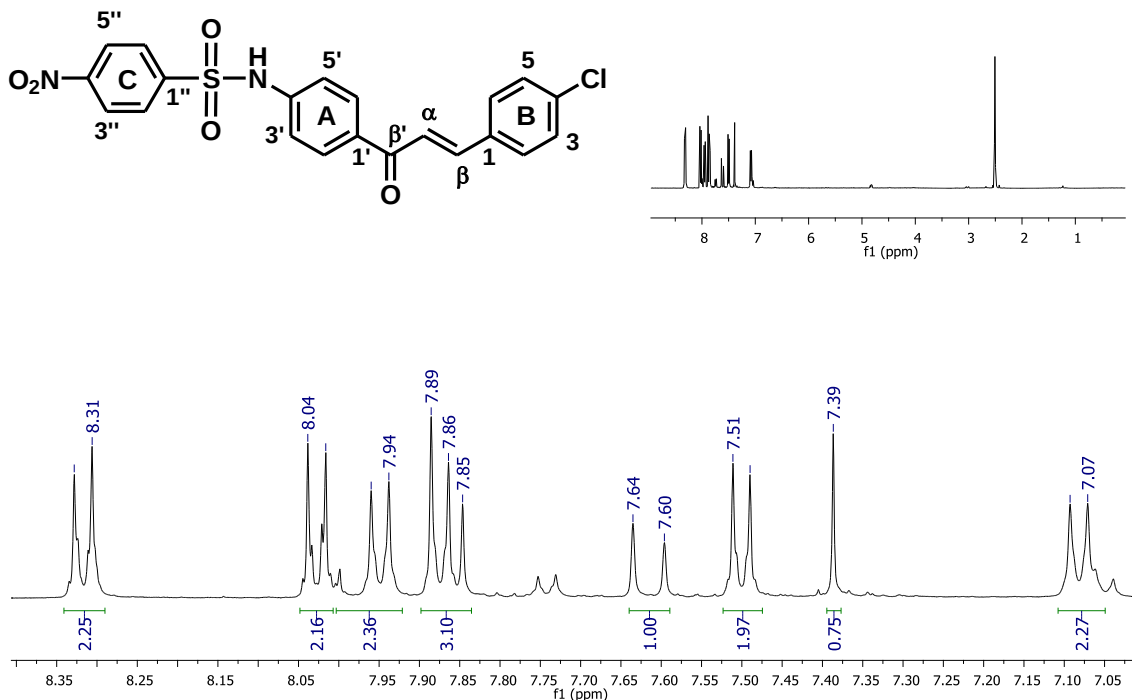
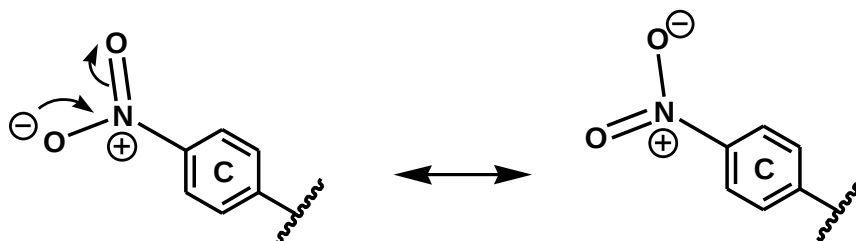
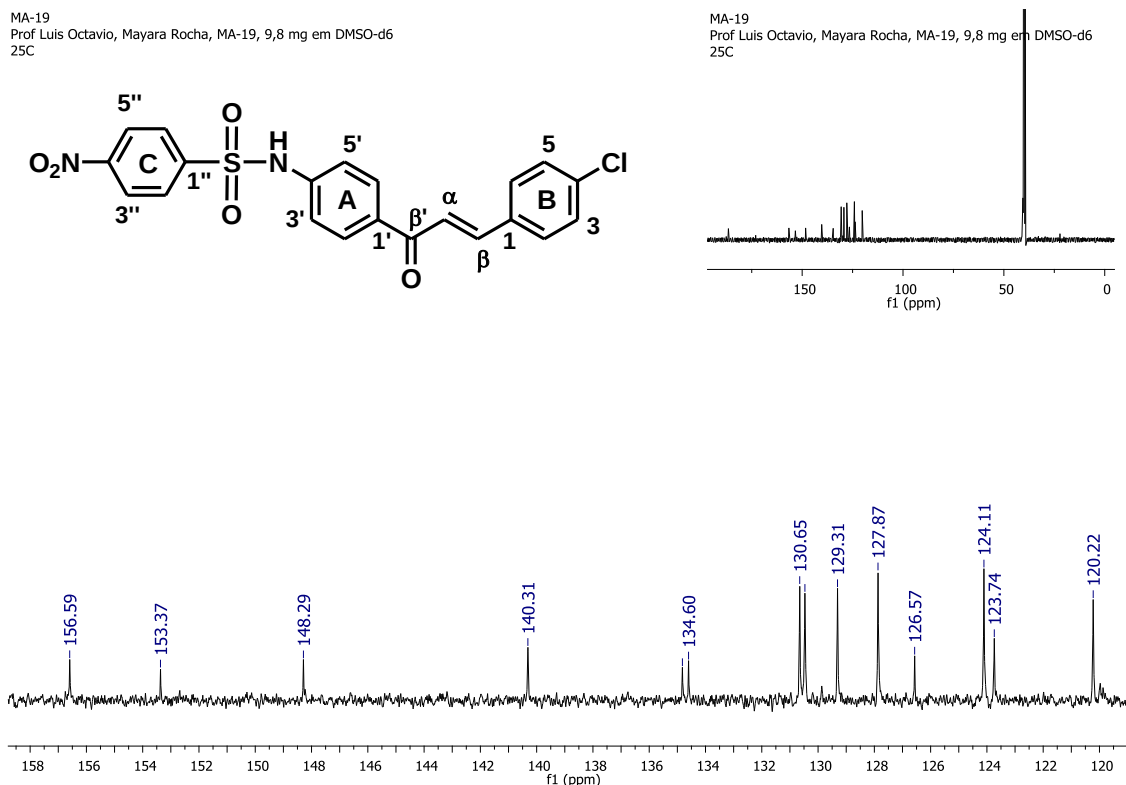


Figura 26. Estruturas canônicas de ressonância do grupo nitro



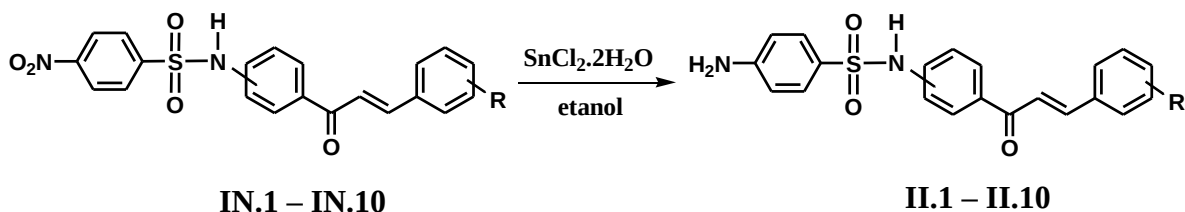
O espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) (Figura 27, p. 46) apresentou 15 sinais correspondentes à 21 carbonos, destacando os sinais em δ_{C} 186,6 (C=O), 123,7 (C- α) e 148,3 (C- β). Este conjunto de sinais confirmou a formação de uma subunidade cetônica α,β -insaturada e consequentemente a obtenção de uma chalcona. Os sinais em δ_{C} 120,2, 124,1, 127,9, 129,3, 130,5 e 130,7 foram atribuídos aos pares de carbonos C-3'/C-5', C-3''/C-5'', C-2/C-6, C-2''/C-6'', C-3/C-5 e C-2'/C-6', respectivamente. A partir dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C pode-se confirmar a formação do intermediário sulfo-chalcônico **IN.7**.

Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C do intermediário sulfo-chalcônico **IN.7** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)



A última etapa (c) envolveu a reação de redução dos intermediários sulfo-chalcônicos para formação dos híbridos sulfonamida-chalcona planejados, empregando cloreto de estanho di-hidratado como agente redutor (Esquema 9).

Esquema 9. Reação de redução dos intermediários sulfo-chalcônicos

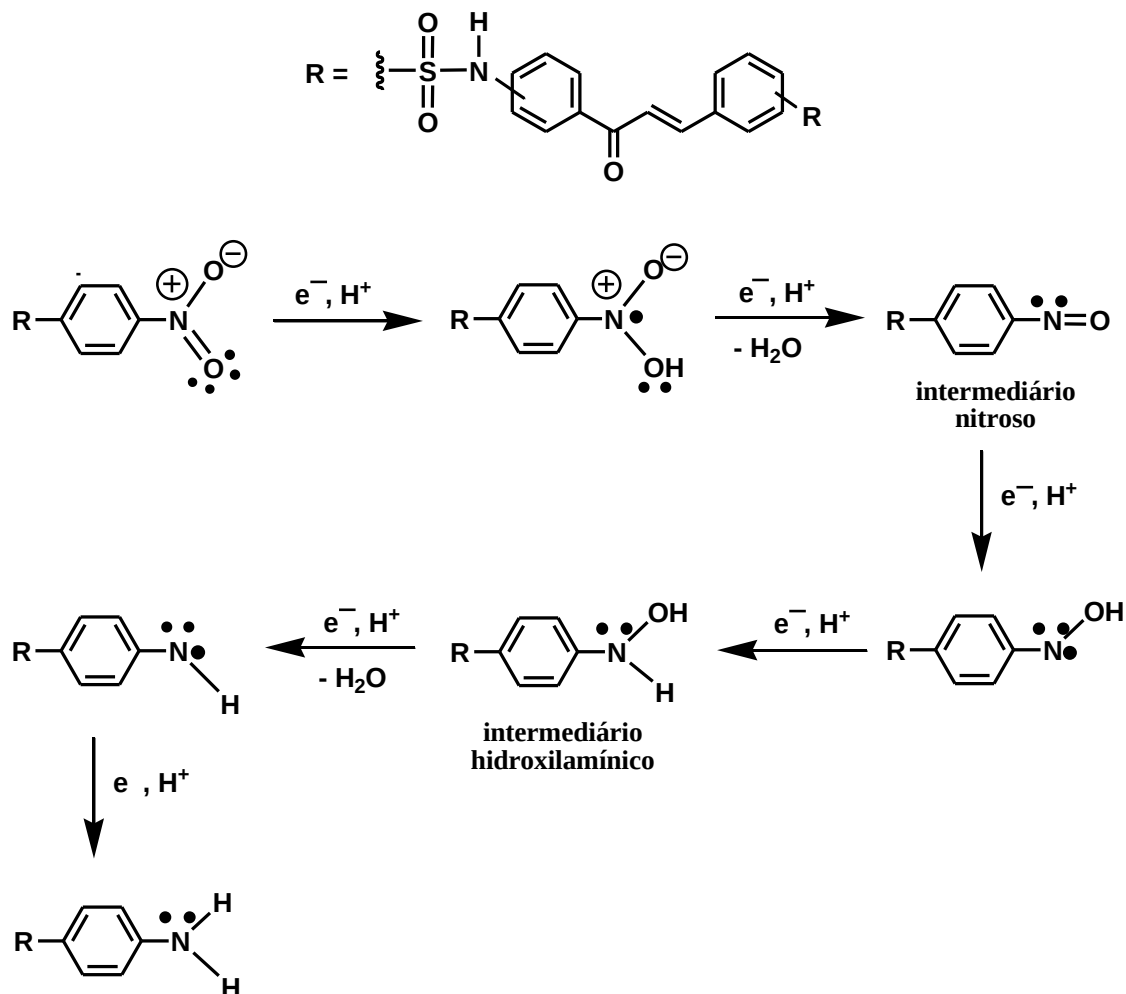


A literatura descreve diversas metodologias para a redução de nitrocompostos, destacando-se a hidrogenação catalítica, com hidrogênio molecular, na presença de catálise por metais de transição (Pt, Pd, etc), em meio ácido, com altos rendimentos (Hazlet, 1944). Contudo, o emprego dessas metodologias possui desvantagens significantes, como tempo prolongado de reação, formação de vários produtos e baixa quimiosseletividade.

A redução por cloreto de estanho tem mostrado grande eficiência e seletividade, pois trata-se de um agente redutor fraco, reduzindo seletivamente o grupo nitro. Outros métodos como a hidrogenação catalítica, não são quimioseletivos, pois poderiam reduzir a subunidade cetônica α,β -insaturada (Rodrigues, 2010). Bellamy sintetizou uma grande variedade de nitrocompostos, com altos rendimentos, na presença de cloreto de estanho di-hidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e etanol (Bellamy, 1984).

O mecanismo geral da reação de redução do grupo nitro à amino proposto para a etapa final (etapa c) de síntese dos híbridos sulfonamida-chalcona (**II.1** – **II.10**) foi ilustrado no Esquema 10 (p. 48). Esse mecanismo ocorre via formação de radicais, sendo que o cloreto de estanho atua como agente redutor, portanto, é oxidado, doando seus elétrons para o grupo nitro. O fornecimento de prótons para a reação ocorre por meio do solvente etanol, um solvente polar prótico. Primeiramente, o grupo nitro neutro, recebe um elétron formando uma espécie radicalar, simultaneamente com o ganho de um próton pelo oxigênio. A espécie radicalar, altamente instável, é estabilizada com o ganho de outro elétron, simultaneamente com a eliminação de uma molécula de água, formando o intermediário nitroso. Na segunda etapa, o grupo nitroso recebe um elétron com ganho simultâneo de um próton, formando uma segunda espécie radicalar. A estabilidade é alcançada com a formação do intermediário hidroxilamínico. A última etapa requer a redução do grupo hidroxilamino à amino, com o ganho de dois elétrons e dois prótons, e eliminação de uma segunda molécula de água. O mecanismo completo envolve o ganho de seis elétrons e seis prótons pelo substrato orgânico (Ung, 2005; Zhou, 2006).

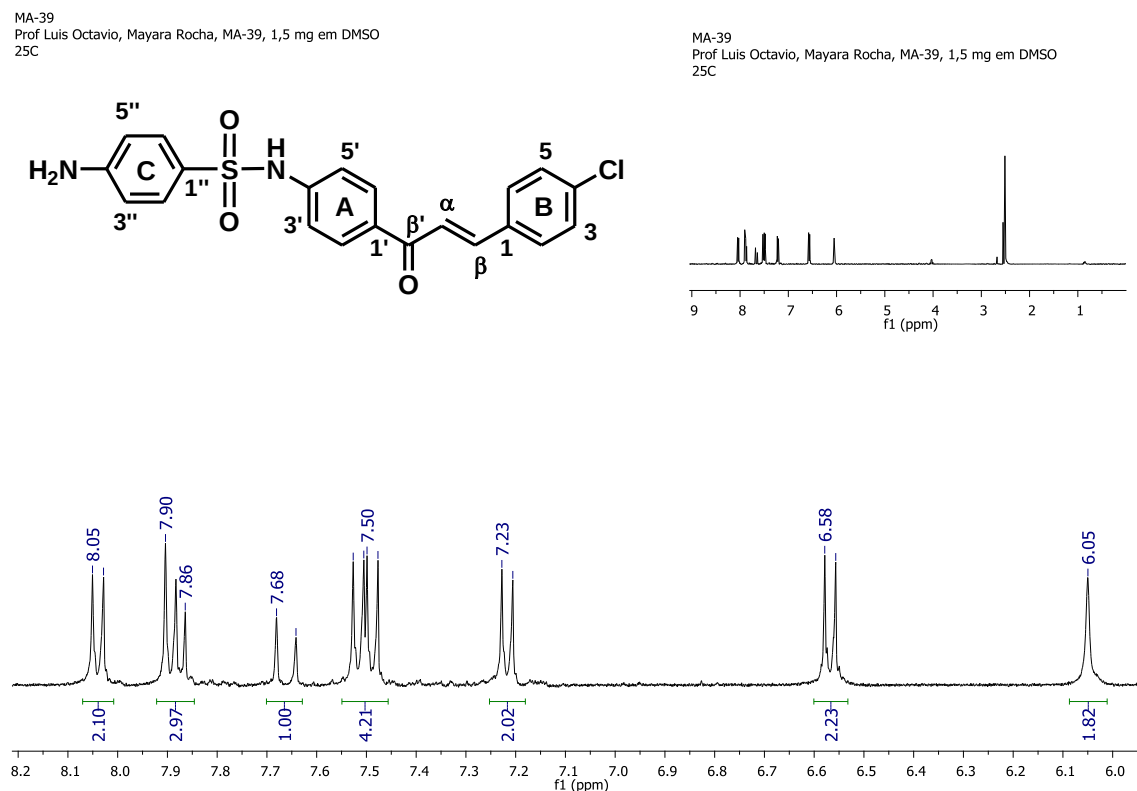
Esquema 10. Mecanismo geral de redução do grupo nitro à amino proposto para formação dos híbridos sulfonamida-chalcona (**II.1** – **II.10**)



O espectro de RMN de ^1H do híbrido sulfonamida-chalcona **II.7** (600 MHz) (Figura 28, p. 49) apresentou dois dubletos em δ_{H} 6,57 (H-3'' e H-5'') e 8,04 (H-2'' e H-6'') com $J = 8,8$ Hz e, dois dubletos em δ_{H} 7,22 (H-3' e H-5') e 7,89 (H-2' e H-6') com $J = 8,6$, todos característicos de pares de hidrogênios *orto*-posicionados. O singlete em δ_{H} 6,05 foi atribuído aos dois hidrogênios do grupo amino, confirmando a transferência de elétrons e prótons, corroborando a conversão de nitro para amino.

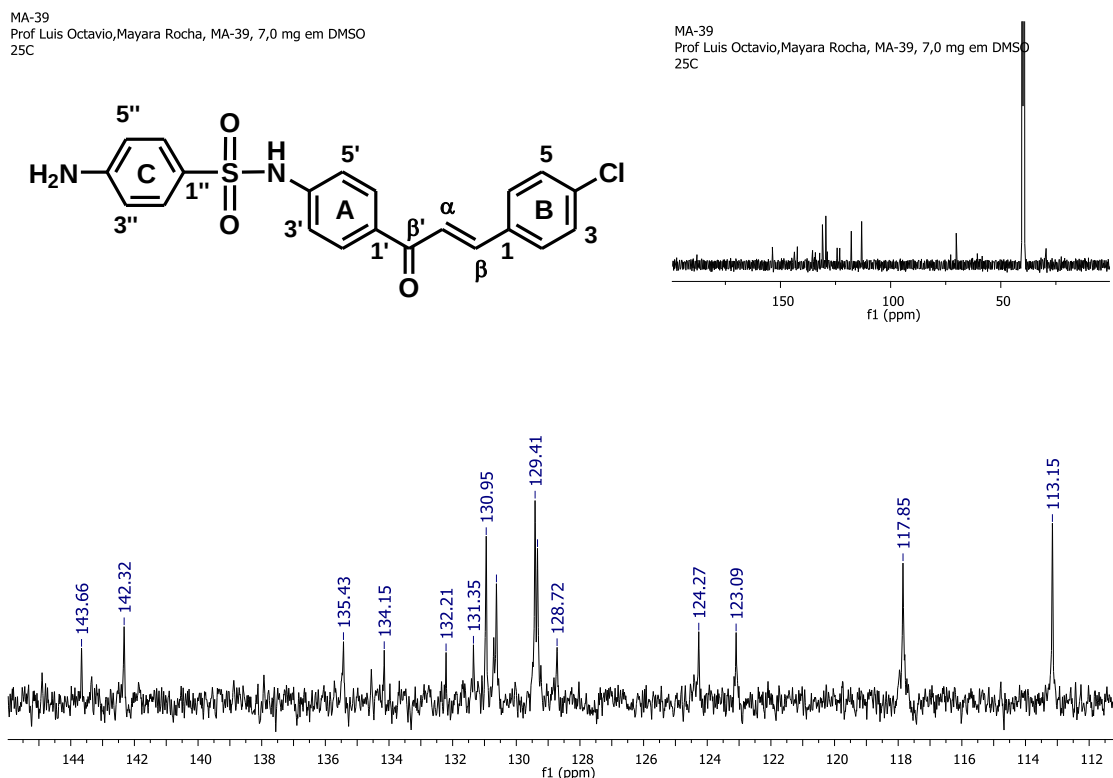
O nitrogênio do grupo sulfonamida influenciou no deslocamento de H-3' e H-5' (anel A), porém, esses não são tão blindados quando comparados aos hidrogênios H-3'' e H-5'' (anel C). Isso ocorre porque o nitrogênio do amino é um doador de elétrons mais potente que o nitrogênio da sulfonamida, pois esse último possui elétrons ressonantes com dois átomos de oxigênio e um átomo de enxofre (O=S=O).

Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do híbrido sulfonamida-chalcona **II.7** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)



No espectro de **IN.7** (Figura 27, p. 50), o sinal com δ_{C} 130,7 foi atribuído aos carbonos C-3'' e C-5''. O grupo nitro influenciou no deslocamento de C-3'' e C-5'' (anel C), pois é um retirador de elétrons por efeito indutivo e mesomérico. A redução do grupo nitro no anel C foi confirmada pela mudança no deslocamento atribuído à esses carbonos, os quais apresentam um sinal em δ_{C} 113,2. A redução à grupo amino torna os núcleos dos carbonos C-3'' e C-5'' mais blindados, devido ao efeito doador de elétrons desse grupo.

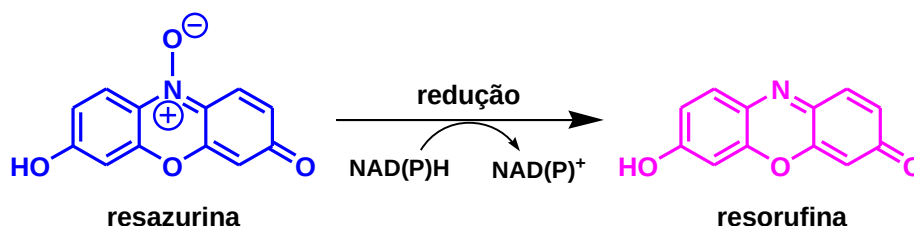
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido sulfonamida-chalcona **II.7** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)



3.3 Atividade antibacteriana e antimicobacteriana das aminochalconas e híbridos sulfonamida-chalcona

As aminochalconas e híbridos sulfonamida-chalcona foram submetidos a ensaios de atividade antibacteriana *in vitro* contra espécies Gram-positivas e Gram-negativas: *Escherichia coli* (Ec), *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (Sa), *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* (Pa). Algumas substâncias tiveram a atividade antimicobacteriana avaliada contra *Mycobacterium tuberculosis* (Mt). Foi determinada a concentração inibitória mínima (CIM) a partir dos ensaios pelo método colorimétrico com resazurina, sendo os valores expressos em $\mu\text{g/mL}$. Esse método indica a viabilidade celular a partir da redução da resazurina (coloração azul) à resorufina (coloração rosa) provocado por desidrogenases de células metabolicamente ativas (Figura 30, p. 51) (Palomino, 2002).

Figura 30. Reação de redução da resazurina à resorufina

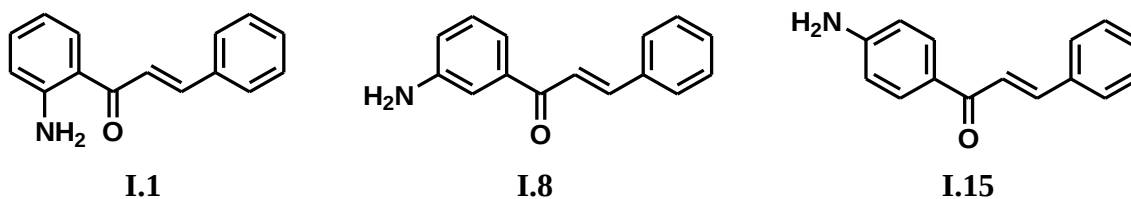


A CIM demonstrou a concentração mínima necessária para inibir o crescimento bacteriano ou micobacteriano em 90%. A concentração bactericida mínima (CBM) foi determinada em meio sólido e demonstrou a concentração letal. As substâncias que tiveram CIM e/ou CBM menores ou iguais a 62,5 µg/mL foram consideradas ativas. Para a cepa de *Mycobacterium tuberculosis*, as substâncias com valores de CIM menores ou iguais a 25 µg/mL, foram consideradas ativas.

3.3.1 Atividade antibacteriana das aminochalconas

Inicialmente, três chalconas substituídas por grupo amino em diferentes posições do anel A (2', 3' e 4') com anel B não-substituído foram avaliadas, visando investigar a influência deste grupo sobre a atividade antibiótica (Figura 31).

Figura 31. Aminochalconas com anel B não-substituído



A 2' e 3'-aminochalcona (**I.1** e **I.8**) foram mais ativas que a 4'-aminochalcona **I.15** contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*. Por outro lado, **I.15** exibiu atividade antibacteriana contra *E. coli*, com valor de CIM igual a 62,5 µg/mL. Contra *S. aureus* e MRSA, **I.1** exibiu atividade mais potente que **I.8**, com valores de CIM e CBM de 31,2 e 62,5 µg/mL, respectivamente. Contra *P. aeruginosa*, **I.8** mostrou potente atividade com CIM de 7,90 µg/mL (Tabela 1, p. 53). Dessa forma, conclui-se que o grupo amino nas posições 2' e 3' corroboram positivamente para a atividade antibacteriana, sendo que chalconas com grupo amino nessas posições foram selecionadas para dar continuidade

na síntese de congêneres com anel B substituído por grupos preconizados pela Árvore de Decisão de Topliss. As chalconas **I.1** – **I.5** não apresentaram atividade antimicobacteriana em 25 µg/mL, sendo incapazes de inibir o crescimento de *M. tuberculosis*.

Tabela 1. Atividade antibacteriana e antimicobacteriana de 2', 3' e 4'-aminochalconas expressas em CIM e CBM (em µg/mL).

	Mt	Ec	Sa	MRSA	Pa
I.1	-	*	31,2/ 62,5	31,2/ 62,5	62,5/ >62,5
I.8	-	*	62,5/ >62,5	62,5/ >62,5	7,90/ 15,6
I.15	**	62,5/ >62,5	*	*	*
rifampicina	0,02	-	-	-	-
ceftriaxona	-	1,25	-	-	-
vancomicina	-	-	1,00	2,00	-
ciprofloxacina	-	-	-	-	0,62

* Valores de CIM e CBM maiores que 62,5 µg/mL.

** Valor de CIM maior que 25 µg/mL.

Mt = *Mycobacterium tuberculosis*;

Ec = *Escherichia coli*;

Sa = *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina;

MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina;

Pa = *Pseudomonas aeruginosa*

A. Atividade antibacteriana de 2'-aminochalconas

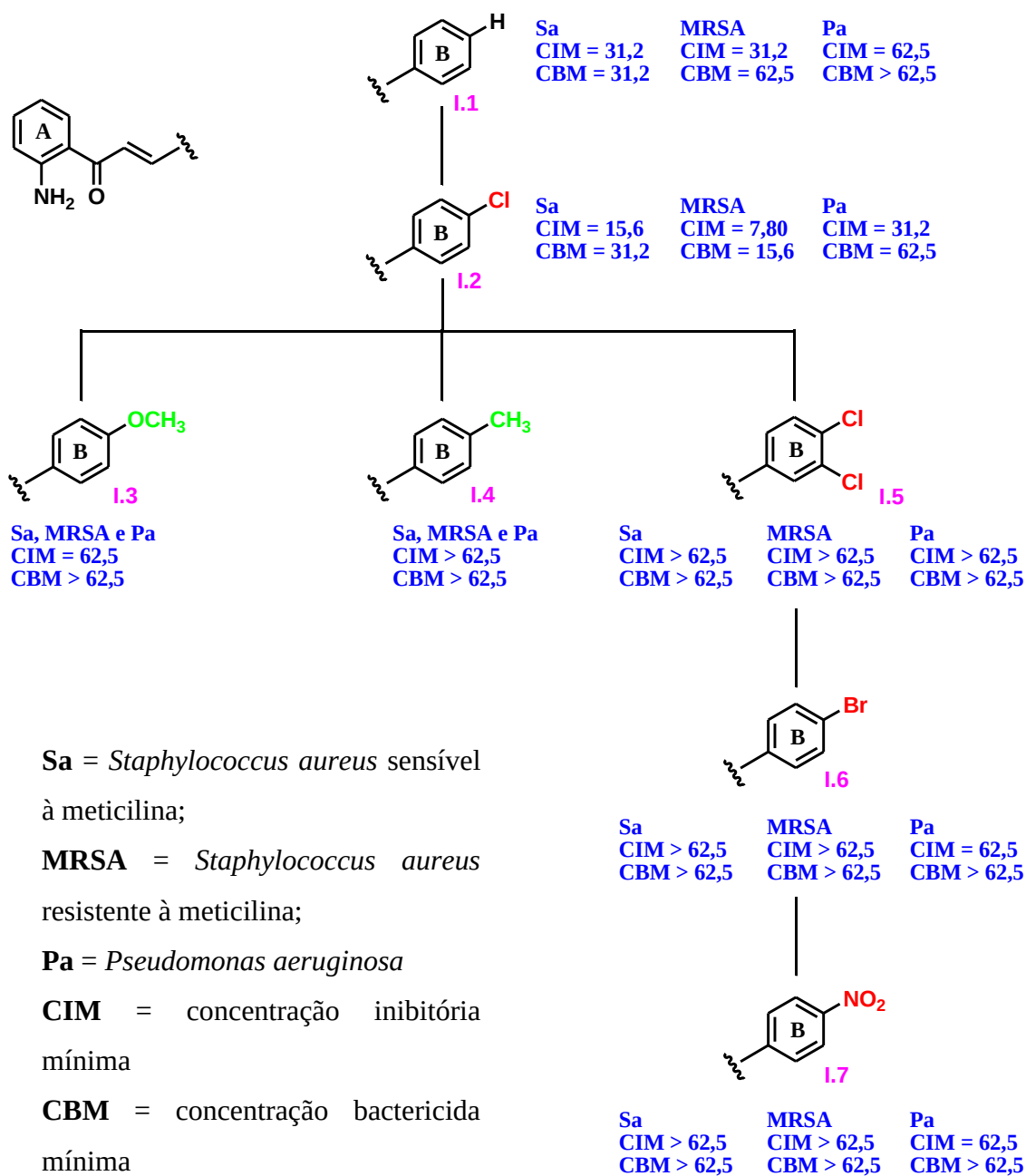
Segundo o planejamento pela árvore de decisão de Topliss (ADT) o congênere 4-cloro (**I.2**) foi avaliado, exibindo maior atividade antibacteriana que 2'-aminochalcona com anel B não-substituído (**I.1**) contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa* (Esquema 11, p. 55). Essa comparação indicou que os próximos substituintes estão no ramo direito da árvore, os quais conferem aumento de hidrofobicidade e são retiradores de elétrons. Assim, 2'-aminochalcona que possui anel B *meta*, *para*-clorodissubstituído (**I.5**) foi avaliada contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*. Diferentemente do congênere monoclorado (**I.2**), **I.5** demonstrou-se totalmente inativo, com valores de CIM e CBM > 62,5 µg/mL para *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*.

Com intuito de confirmar a eficácia do planejamento por ADT as 2'-aminochalconas *para*-substituídas por metoxila (**I.3**) e metila (**I.4**) tiveram sua atividade avaliada contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*. Os resultados demonstraram uma atividade fraca com valores de CIM $\geq$ 62,5 µg/mL e CBM maiores que 62,5 µg/mL. Esses dados confirmaram que a trajetória pelo ramo direito da ADT é o mais adequado.

Dando continuidade ao emprego do ADT, e tendo em vista que a atividade do análogo diclorado (**I.5**) foi inferior ao monoclorado (**I.2**), foram testadas *para*-bromochalcona (**I.6**) e *para*-nitrochalcona (**I.7**), contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*. Ambas as chalconas apresentaram atividade fraca com valores de CIM $\geq$ 62,5 µg/mL e CBM > 62,5 µg/mL.

A síntese da chalcona 2,4-diclorosubstituída foi realizada, porém, a alta reatividade do 2,4-diclorobenzaldeído (Esquema 3, p. 30) forneceu um grande número de subprodutos, o que tornou a purificação ineficiente.

Esquema 11. Árvore de Decisão de Topliss para 2'-aminochalconas



B. Atividade antibacteriana de 3'-aminochalconas

Segundo o planejamento pela árvore de decisão de Topliss (ADT) o congênere 4-cloro (**I.9**) foi avaliado, exibindo atividade antibacteriana superior ao **I.8** (não-substituído) direcionando para o ramo direito da ADT, assim como foi observado para as 2'-aminochalconas (Esquema 12, p. 57). Contra *P. aeruginosa*, **I.9** exibiu atividade duas vezes superior (CIM = 3,90 µg/mL) à **I.8** (CIM = 7,80 µg/mL). Contudo, ambas chalconas foram letais na mesma concentração (CBM = 15,6 µg/mL). O análogo não-substituído **I.8** exibiu baixa potência contra *S. aureus* com valores de CIM e CBM iguais a 62,5 µg/mL e superior a 62,5 µg/mL, respectivamente. Por outro lado, o congênere monoclorado **I.9** demonstrou potente atividade contra as cepas sensível e resistente à meticilina, com CIM de 7,80 e 31,2 µg/mL, respectivamente. A morte bacteriana foi alcançada com valores de CBM de 15,6 e 31,2 µg/mL obtidos em *S. aureus* e MRSA, respectivamente. Dessa forma, os dados iniciais para as 3'-aminochalconas indicam que a presença do cloro na posição 4 aumentou levemente a atividade antibacteriana contra *Pseudomonas* e intensamente contra *Staphylococcus*.

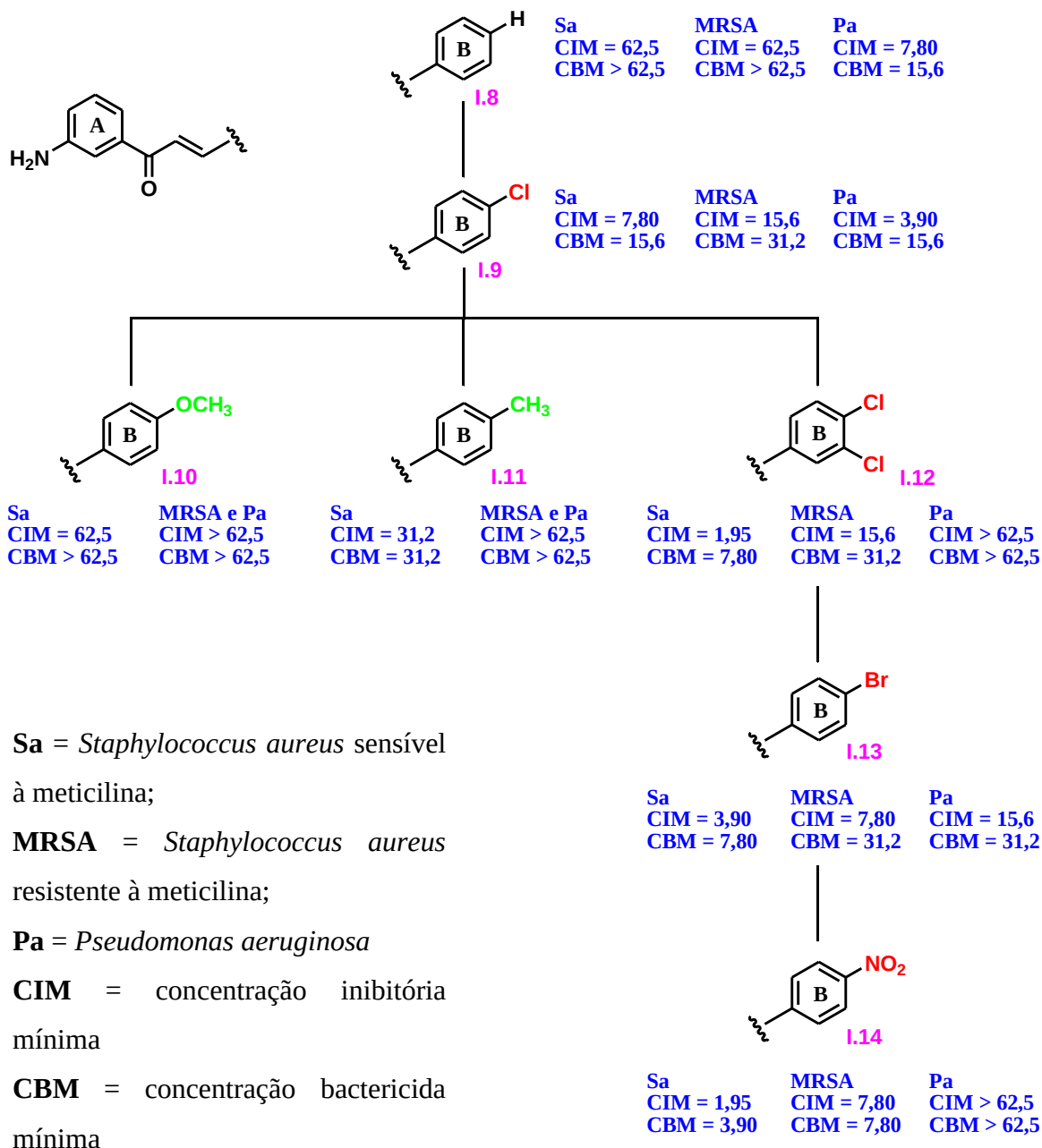
Similarmente à trajetória seguida pelas 2'-aminochalconas, decidiu-se pelo ramo direito, testando-se a atividade antibacteriana da 3'-aminochalcona *meta*, *para*-clorodissubstituída (**I.12**) contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*. Interessantemente, a ação contra *Pseudomonas* do congênere foi fracamente observada (CIM e CBM > 62,5 µg/mL). Por outro lado, contra a cepa de *S. aureus* sensível à meticilina, **I.12** foi mais potente que a 3'-aminochalcona monoclorada (**I.9**), demonstrando valores de CIM e CBM de 1,95 e 7,80 µg/mL, respectivamente. Finalmente, **I.12** (3,4-diCl) exibiu mesma potência que **I.9** (4-Cl) contra MRSA, sendo que para ambas foram obtidas CIM e CBM de 15,6 e 31,2 µg/mL.

A eficácia do planejamento por ADT foi constatada com a avaliação de **I.10** (4-OCH₃) e **I.11** (4-CH₃), as quais mostraram-se fracamente ativas contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*.

Similarmente às 2'-aminochalconas, a ADT preconizou congêneres *para*-substituídos com bromo (**I.13**) e nitro (**I.14**). O crescimento de *Pseudomonas* foi pouco alterado com **I.13** e **I.14**, sendo que **I.13** apresentou uma CIM de 15,6 µg/mL. A ação contra *Staphylococcus* sensível à meticilina de **I.13** e **I.14** foi similar àquela apresentada por **I.12**. Destaca-se a atividade bactericida de **I.14**, a qual exibiu o menor valor de CBM (3,90 µg/mL) de toda a série de 2' e 3'-aminochalconas.

A atividade contra *Staphylococcus* resistente à meticilina de **I.13** e **I.14** foi maior que àquela apresentada por **I.12**, sendo que **I.14** apresentou o menor valor de CBM contra MRSA de toda a série.

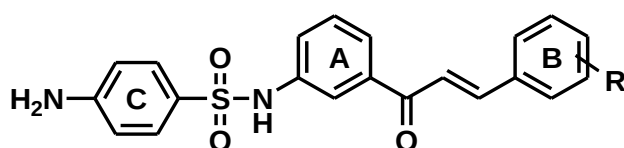
Esquema 12. Árvore de Decisão de Topliss para 3'-aminochalconas



3.3.2 Atividade antibacteriana dos híbridos sulfonamida-chalcona

Inicialmente, foram testados híbridos sulfonamida-chalcona com subunidade *p*-aminobenzenosulfonamídica (PABS) ligada na posição 3' do anel A chalcônico (Figura 32).

Figura 32. Híbridos sulfonamida-chalcona com subunidade *p*-aminobenzenosulfonamídica ligada à posição 3' do anel A chalcônico (**II.1** – **II.5**)



II.1 R = H

II.2 R = 4-Cl

II.3 R = OCH₃

II.4 R = CH₃

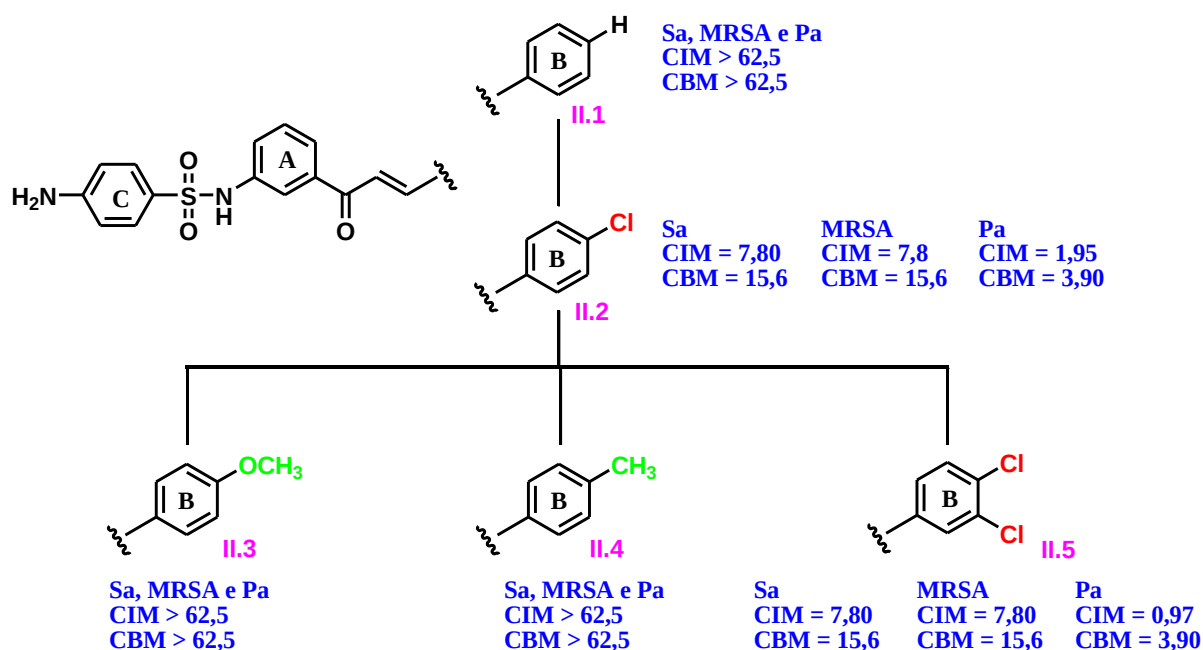
II.5 R = 3,4-diCl

Segundo o planejamento pela ADT o congênere 4-cloro (**II.2**) foi avaliado, exibindo maior atividade antibacteriana que àquele com anel B não-substituído (**II.1**) contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa* (Esquema 13, p. 59). A substância **II.1** não exibiu atividade contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*, demonstrando valores de CIM e CBM superiores a 62,5 µg/mL. Por outro lado, o congênere monoclorado **II.2** demonstrou potente atividade contra as cepas sensível e resistente à meticilina, com CIM de 7,80 µg/mL para ambas e 1,95 µg/mL contra *Pseudomonas*. A morte bacteriana foi atingida com valores de CBM de 15,6 µg/mL contra *S. aureus* e MRSA, e 3,90 µg/mL contra *P. aeruginosa*. Essa comparação indicou que a presença do cloro na posição 4 aumentou fortemente a atividade contra *Staphylococcus* e *Pseudomonas*. Portanto, decidiu-se pelo ramo direito, testando-se a atividade antibacteriana do híbrido 3,4-dissubstituído por cloro (**II.5**) contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*.

A ação contra *S. aureus* e MRSA do congênere **II.5** foi mantida (CIM = 7,80 e CBM = 15,6 µg/mL). Por outro lado, contra *Pseudomonas*, **II.5** foi mais potente que o híbrido monoclorado (**II.2**), demonstrando valores de CIM e CBM de 0,97 e 3,90 µg/mL, respectivamente.

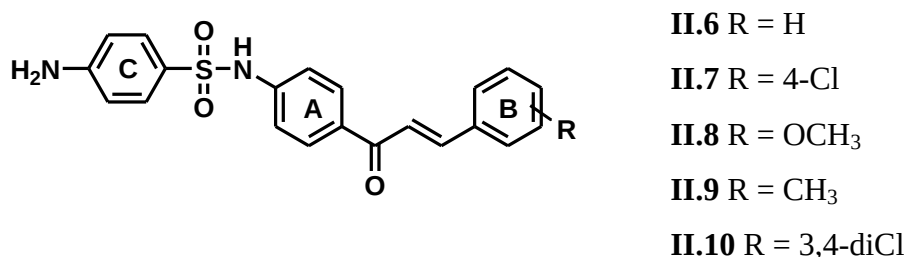
A eficácia do planejamento por ADT foi constatada com a avaliação de **II.3** (congênere metoxilado) e **II.4** (congênere metilado), as quais mostraram-se fracamente ativas contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa* (CIM e CBM > 62,5 µg/mL).

Esquema 13. Árvore de Decisão de Topliss para híbridos sulfonamida-chalcona



A importância da posição da subunidade *p*-aminobenzenosulfonamídica foi investigada pela avaliação de uma série de híbridos sulfonamida-chalcona (**II.6** – **II.10**) com PABS ligada à posição 4' do anel A chalcônico (Figura 33).

Figura 33. Híbridos sulfonamida-chalcona com subunidade *p*-aminobenzenosulfonamídica ligada à posição 4' do anel A chalcônico (**II.6** – **II.10**)



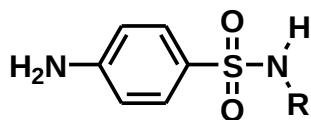
Diferentemente dos híbridos **II.1**– **II.5**, as substâncias **II.6** – **II.10** foram inativas (CIM e CBM > 62,5 µg/mL) contra *S. aureus*, MRSA e *P. aeruginosa*, indicando que a posição da subunidade sulfonamídica é importante para a atividade antibacteriana.

A atividade das sulfas está intimamente relacionada ao seu valor de constante de dissociação ácida (pKa) (Bell & Roblin, 1942).

A tabela 2 (p. 60) sumariza os valores de pKa de sulfonamidas de relevância clínica. Esses valores de pKa variam com a natureza eletroatratora dos heterociclos. A

potência antibacteriana está relacionada a valores de pKa próximos daquele apresentado pelo PABA (pKa = 6,5) (Lemke & Williams, 2008).

Tabela 2. Valores de pKa de sulfonamidas de relevância clínica (Adaptado de Lemke & Williams, 2008)

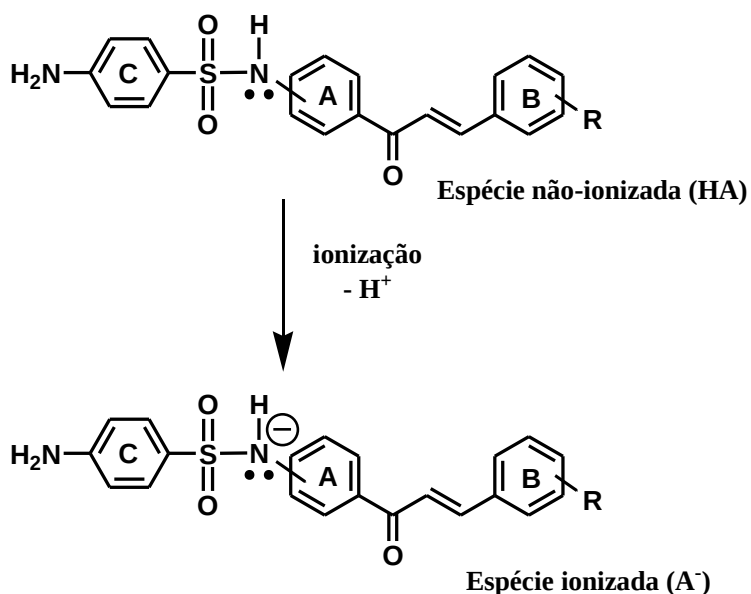


Fármaco	R	pKa
sulfametoxazol		5,6
sulfadiazina		6,5
sulfisoxazol		5,0

O pKa expressa a contribuição das espécies não-ionizadas (HA e B) e ionizadas (A^- e BH^+) em um meio aquoso. O grau de ionização é inversamente proporcional à lipofilicidade, e portanto, espécies não-ionizadas, por serem mais lipofílicas que as ionizadas, conseguem difundir pelas biomembranas mais rapidamente, por transporte passivo (Barreiro & Fraga, 2015).

O hidrogênio azometínico da subunidade PABS é ácido, pois pode sofrer ionização em meio aquoso, formando uma espécie conjugada aniônica (Figura 34, p. 61), a qual pode ser estabilizada por ressonância com os átomos $O=S=O$ e anel chalcônico A. Este hidrogênio confere acidez aos híbridos, portanto, possibilitando a comparação da atividade biológica dos híbridos com base em seus pKa hipotético e posição da subunidade PABS.

Figura 34. Espécies não-ionizada (HA) e ionizada (A⁻) do híbrido sulfonamida-chalcona



Comparando as estruturas de ressonância da base conjugada dos híbridos **II.7** (**II.7a – II.7e**) e **II.2** (**II.2a – II.2d**), ambas com mesmo substituinte no anel B (4-Cl) (Figura 35 e 36, p. 62 e 63), alterando-se somente a posição da subunidade PABS, tem-se que a primeira, possui quatro estruturas canônicas de ressonância, enquanto que a segunda, possui três. As Figuras 35 e 36 apresentam as estruturas canônicas de ressonância das bases conjugadas dos híbridos **II.7** e **II.2**, respectivamente.

O híbrido **II.7** possui uma estrutura de ressonância adicional quando comparada ao híbrido **II.2**, pois além da ressonância com elétrons π dos carbonos sp^2 do anel aromático, existe uma estrutura canônica adicional com a carbonila da ponte cetônica α,β -insaturada.

Figura 35. Estruturas canônicas de ressonância da base conjugada de **II.7**

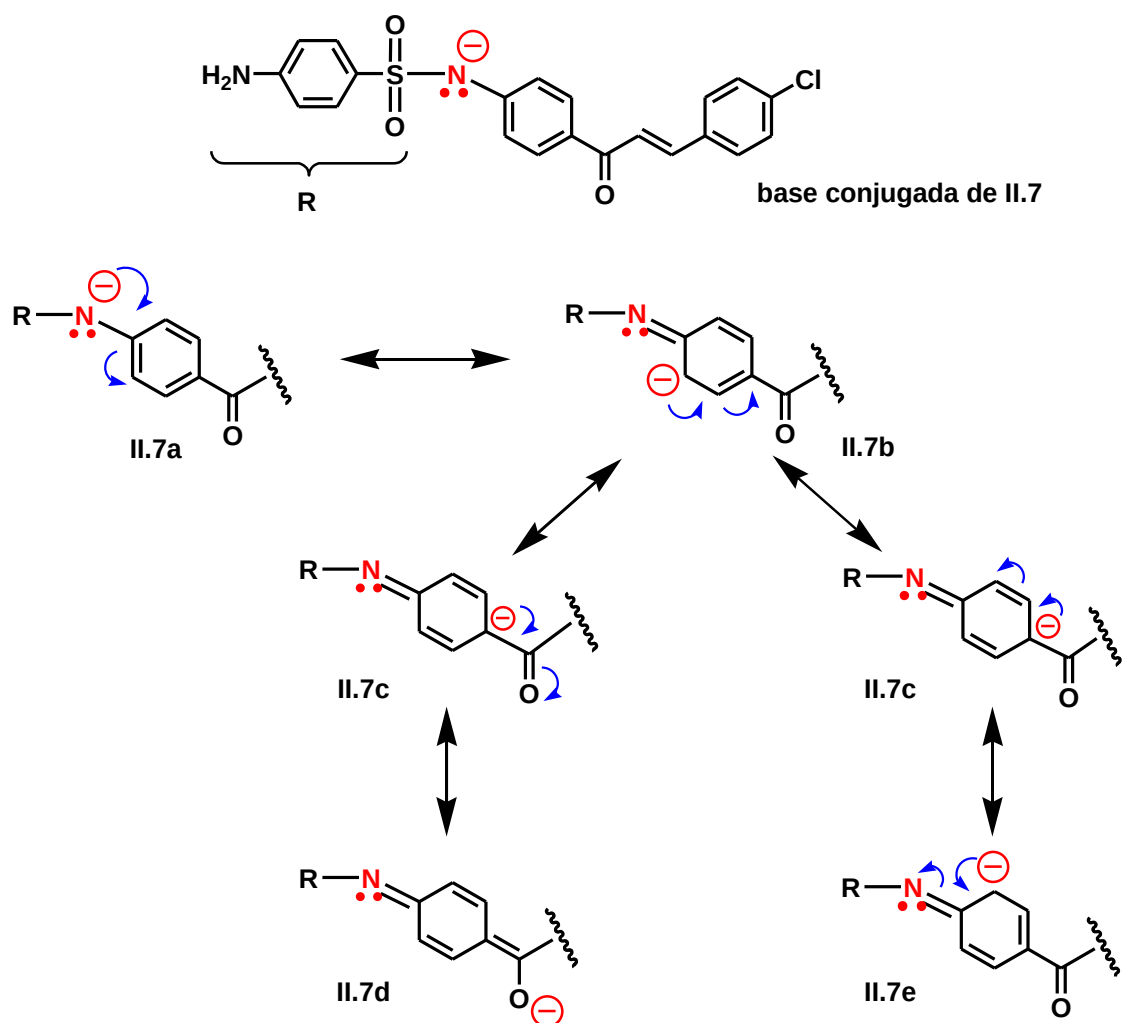
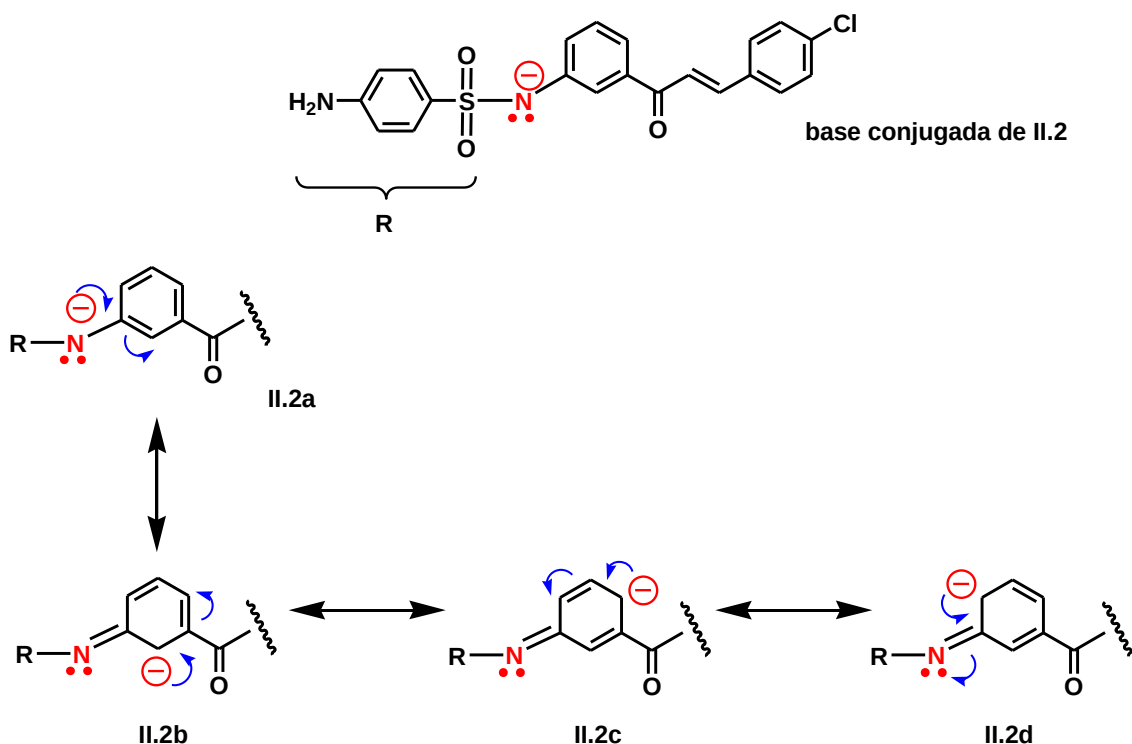


Figura 36. Estruturas canônicas de ressonância da base conjugada de **II.2**



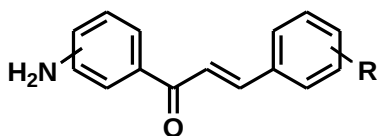
Quanto maior o número de estruturas de ressonância, maior a dispersão da carga negativa sobre a estrutura da base conjugada, tornando-a uma base mais fraca. Portanto, a base conjugada do híbrido **II.7** é mais fraca que a do híbrido **II.2**, sugerindo que o híbrido **II.7** seja mais ácido que **II.2**.

A acidez pode ser representada pelo grau de ionização de forma que quanto mais ácida uma substância, maior o seu grau de ionização (Skoog & Holeer, 2014). O grau de ionização é inversamente proporcional à lipofilicidade, portanto, o híbrido **II.7**, mais ácido, possui menor lipofilicidade que o híbrido **II.2**, permeando as biomembranas mais lentamente. Portanto, postulou-se uma assertiva que os híbridos com a subunidade PABS inserida na posição 3' possuem maior potência antibacteriana devido sua acidez inferior àqueles com PABS ligado à posição 4'.

4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

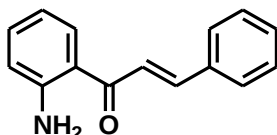
Os espectros de RMN foram obtidos no Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular, no Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – UNESP São José do Rio Preto, em Espectrômetro Bruker Avance III, de 9,4 Tesla em frequência de 600 MHz para núcleos de ^1H e 150 MHz para o núcleo de ^{13}C . As substâncias foram solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$).

4.1 Procedimento geral para a obtenção das aminochalconas (I.1 – I.19)



Em balões reacionais foram dissolvidos 3 mmol de 2', 3' e 4'-aminoacetofenonas em 10 mL de etanol, solução etanólica de hidróxido de sódio (0,5 mol/L) e 3 mmol de cada derivado benzaldeídico. As misturas reacionais foram mantidas sob agitação constante à temperatura ambiente até conversão dos reagentes, a qual foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCDA). As misturas reacionais foram vertidas em gelo, visando a precipitação, e mantidas a 7 °C por 24 horas. Os precipitados foram submetidos à filtração simples e secos à temperatura ambiente. Os produtos obtidos pela reação com 3'-aminoacetofenona, foram purificados por meio de cromatografia em coluna de fase normal (CC-FN), empregando eluição isocrática com misturas de hexano:acetato de etila (4:1) como fase móvel. As chalconas formadas pela reação com 4'-aminoacetofenona foram purificadas por cromatografia em coluna de fase reversa (CC-FR), empregando eluição gradiente com misturas de etanol e água (70 → 50% de H_2O).

4.1.1 Dados de caracterização das aminochalconas



Nome da substância: (*E*)-1-(2'-aminofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (**I.1**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₃NO

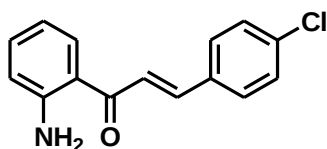
Massa molar: 223 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 82%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 6,59 (ddd; *J* = 1,2; 8,0; 8,0 H-5'), 6,80 (dd, *J* = 1,2 e 8,0; H-3'), 7,29 (ddd, *J* = 1,2; 8,0 e 8,0; H-4'), 7,41 (s, 2'-NH₂), 7,44 (m, H-3 e H-5), 7,63 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,86 (dd, *J* = 1,2 e 7,5; H-2 e H-6), 7,95 (d, *J* = 15,6; H-β), 8,09 (dd, *J* = 1,2 e 8,0; H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 114,9 (C-3'), 117,3 (C-5'), 117,9 (C-α), 123,8 (C-4), 129,1 (C-2 e C-6), 129,3 (C-3 e C-5), 130,6 (C-1'), 131,9 (C-6'), 134,8 (C-1), 135,5 (C-4'), 142,4 (C-β), 152,2 (C-2'), 191,1 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(2'-aminofenil)-3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona (**I.2**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₂ClNO

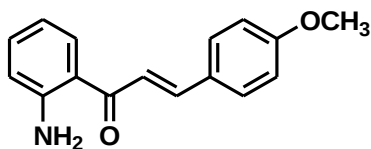
Massa molar: 257,5 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 88%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 6,59 (ddd; *J* = 1,2; 7,6 e 7,6; H-5'), 6,79 (dd, *J* = 1,2 e 7,6; H-3'), 7,29 (ddd, *J* = 1,2; 7,6 e 7,6; H-4'), 7,41 (s, 2'-NH₂), 7,50 (d, *J* = 9,0; H-3 e H-5), 7,60 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,89 (d, *J* = 8,4; H-2 e H-6), 7,97 (d, *J* = 15,6; H-β), 8,07 (dd, *J* = 1,2 e 7,6 H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 115,0 (C-3'), 117,4 (C-5'), 117,8 (C-α), 124,5 (C-1'), 129,4 (C-2 e C-6), 130,8 (C-3 e C-5), 131,9 (C-6'), 134,4 (C-4'), 134,9 (C-1), 135,0 (C-4), 140,9 (C-β), 152,6 (C-2'), 190,8 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(2'-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona (**I.3**)

Fórmula molecular: C₁₆H₁₅NO₂

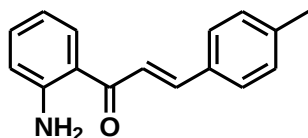
Massa molar: 253 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 93%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 2,86 (s, 4-OCH₃), 6,59 (ddd, *J* = 1,2; 8,0 e 8,0; H-5'), 6,78 (dd, *J* = 1,2 e 8,0; H-3'), 7,00 (d, *J* = 8,4; H-3 e H-5), 7,27 (ddd, *J* = 1,2; 7,5 e 8,0 H-4'), 7,35 (s, 2'-NH₂), 7,60 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,80 (d, *J* = 15,6; H-β), 7,81 (d, *J* = 8,4, H-2 e H-6), 8,06 (d, *J* = 8,0; H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 55,8 (4-OCH₃), 114,8 (C-3 e C-5), 115,0 (C-3'), 117,3 (C-5'), 118,1 (C-α), 121,2 (C-1'), 128,1 (C-1), 130,9 (C-2 e C-6), 131,7 (C-6'), 134,6 (C-4'), 142,4 (C-β), 152,4 (C-2'), 161,4 (C-4), 191,0 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(2'-aminofenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-ona (**I.4**)

Fórmula molecular: C₁₆H₁₅NO

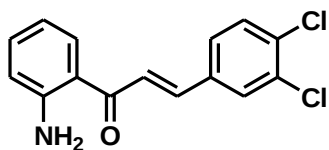
Massa molar: 237 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 85%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 2,34 (s, 4-CH₃), 6,60 (ddd, *J* = 1,2; 7,6 e 7,6; H-5'), 6,81 (dd, *J* = 1,2 e 7,6; H-3'), 7,26 (d, *J* = 7,8; H-3 e H-5), 7,28 (ddd, *J* = 1,2; 7,6 e 7,6; H-4'), 7,37 (s, 2'-NH₂), 7,61 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,73 (d, *J* = 7,8; H-2 e H-6), 7,89 (d, *J* = 15,6; H-β), 8,07 (dd, *J* = 1,2 e 7,6; H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21,5 (4-CH₃), 115,0 (C-3'), 117,4 (C-5'), 118,0 (C-α), 122,7 (C-1'), 129,1 (C-3 e C-5), 130,0 (C-2 e C-6), 131,8 (C-6'), 132,7 (C-1), 134,7 (C-4'), 140,6 (C-4), 142,5 (C-β), 152,4 (C-2'), 191,1 (C-β').



Nome da substância: (E)-1-(2'-aminofenil)-3-(3,4-diclorofenil)-2-propen-1-ona (**I.5**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁Cl₂NO

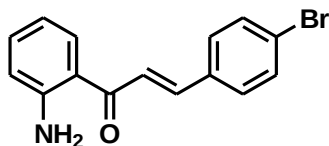
Massa molar: 292 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 90%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult., *J*): 6,60 (ddd, *J* = 1,1, 7,2 e 8,1; H-5'), 6,80 (dd, *J* = 1,1 e 7,2; H-3'), 7,31(ddd, *J* = 1,1, 7,2 e 8,1; H-4'), 7,44 (s, 2'-NH₂), 7,58 (d, *J* = 15,5; H-α), 7,70 (d, *J* = 8,3; H-2), 7,85 (dd, *J* = 1,5 e 8,3; H-6), 8,07(d, *J* = 15,5; H-β), 8,13 (dd, *J* = 1,5 e 8,3; H-5), 8,26 (d, *J* = 1,1; H-6').

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 114,9 (C-3'), 117,4 (C-5'), 117,7 (C-α), 125,9 (C-6), 129,4 (C-2), 130,4 (C-1'), 131,4 (C-5), 132,1 (C-6'), 132,2 (C-4), 132,6 (C-3), 135,0 (C-1), 136,5 (C-4'), 139,6 (C-β), 152,7 (C-2'), 190,6 (C-β').



Nome da substância: (E)-1-(2'-aminofenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-ona (**I.6**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁BrNO

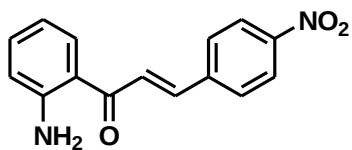
Massa molar: 302 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 80%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult., *J*): 6,59 (ddd; *J* = 1,2; 7,9 e 7,9; H-5'), 6,79 (dd, *J* = 1,2 e 7,9; H-3'), 7,29 (ddd, *J* = 1,2; 7,9 e 7,9; H-4'), 7,41 (sl, 2'-NH₂), 7,59 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,64 (d, *J* = 8,1; H-2 e H-6), 7,82 (d, *J* = 8,1; H-3 e H-5), 7,99 (d, *J* = 15,6; H-β), 8,08 (dd, *J* = 1,2 e 7,9, H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 115,0 (C-3'), 117,4 (C-5'), 117,8 (C-α), 123,8 (C-4), 124,6 (C-1), 131,0 (C-2 e C-6), 131,9 (C-6'), 132,3 (C-3 e C-5), 134,8 (C-1), 134,9 (C-4'), 141,0 (C-β), 152,6 (C-2'), 190,8 (C-β').



Nome da substância: (E)-1-(2'-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona (**I.7**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁N₂O₃

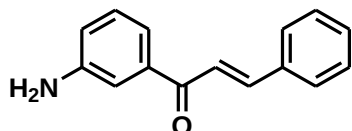
Massa molar: 268 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 78%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult., *J*): 6,61 (dd, *J* = 7,9 e 7,9; H- 5'), 6,82 (d, *J* = 7,9; H-3'), 7,31 (dd, *J* = 7,9 e 7,9 H-4'), 7,49 (sl, 2'-NH₂), 7,70 (d, *J* = 15,6; H-α), 8,12 (d, *J* = 9,0; H-3 e H-5), 8,14 (d, *J* = 7,9; H-6'), 8,16 (d, *J* = 15,6; H-β), 8,27 (d, *J* = 9,0, H-2 e H-6).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 115,0 (C-3'), a117,4 (C-5'), a117,6 (C-α), 124,4 (C-3 e C-5), 128,0 (C-1'), 130,1 (C-2 e C-6), 132,1 (C-6'), 135,2 (C-4'), 139,6 (C-1), 142,1 (C-β), 148,2 (C-4), 152,4 (C-2'), 191,0 (C-β').



Nome da substância: (E)-1-(3'-aminofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (**I.8**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₃NO

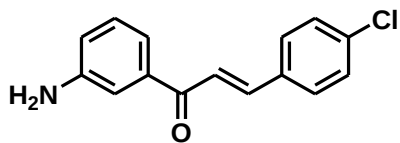
Massa molar: 223 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 55%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 5,36 (s, 3-NH₂), 6,86 (ddd, *J* = 0,9, 1,6 e 7,79; H-4'), 7,22 (t, *J* = 7,8; H-2'), 7,27 (t, *J* = 1,6; H-5'), 7,32 (ddd, *J* = 0,9, 1,6 e 7,79; H-6'), 7,46 (dd, *J* = 2,4 e 5,72; H-3 e H-5), 7,68 (d, *J* = 15,7; H-α), 7,78 (d, *J* = 15,7; H-β), 7,84 (dd, *J* = 2,4 e 5,7; H-2 e H-6).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,5 (C-2'), 116,8 (C-6'), 119,1 (C-α), 122,9 (C-4'), 129,2 (C-2 e C-6), 129,4 (C-3 e C-5), 129,7 (C-4), 131,0 (C-5'), 135,2 (C-1), 138,8 (C-1'), 143,8 (C-β), 149,6 (C-3'), 190,1 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(3'-aminofenil)-3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona (**I.9**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₂ClNO

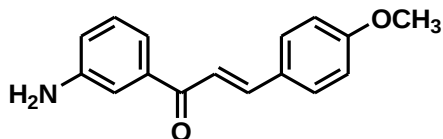
Massa molar: 257,5 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 75%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (mult.; *J*): 6,93 (dd, *J* = 2,2 e 7,9; H-4'), 7,31 (s, H-2'), 7,34 (dd, *J* = 2,2 e 3,5; H-5'), 7,40 (d, *J* = 2,2; H-6'), 7,41 (d, *J* = 8,4; H-3 e H-5), 7,48 (d, *J* = 15,7; H-α), 7,59 (d, *J* = 8,4; H-2 e H-6), 7,76 (d, *J* = 15,7; H-β).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ: 114,4 (C-2'), 118,9 (C-6'), 119,6 (C-α), 122,8 (C-4'), 129,2 (C-2 e C-6), 129,5 (C-5'), 129,6 (C-3 e C-5), 133,5 (C-1), 136,4 (C-4), 139,1 (C-1'), 143,0 (C-β), 146,9 (C-3'), 190,1 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(3'-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona (**I.10**)

Fórmula molecular: C₁₆H₁₅NO₂

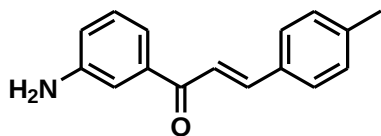
Massa molar: 253 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 62%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (mult.; *J*): 3,88 (s, 4-OCH₃), 6,95 (d, *J* = 8,8; H-3 e H-5), 7,30 (d, *J* = 6,8; H-4'), 7,31 (d, *J* = 6,8; H-2'), 7,37 (d, *J* = 6,8; H-5'), 7,38 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,42 (d, *J* = 6,8; H-6'), 7,61 (d, *J* = 8,8; H-2 e H-6), 7,78 (d, *J* = 15,6; H-β).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ: 114,4 (C-3 e C-5), 114,6 (C-2'), 118,9 (C-6'), 119,4 (C-α), 120,1 (C-4'), 127,7 (C-1), 129,4 (C-5'), 130,2 (C-2 e C-6), 139,6 (C-1'), 144,5 (C-β), 146,6 (C-3'), 161,6 (C-4), 190,5 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(3'-aminofenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-ona (**I.11**)

Fórmula molecular: C₁₆H₁₅NO

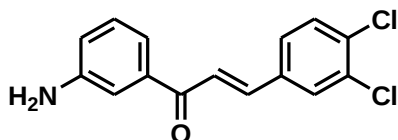
Massa molar: 237 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 71%

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (mult., *J*): 2,42 (s, 4-CH₃), 6,94 (dd, *J* = 1,7 e 8,1; H-4'), 7,25 (d, *J* = 8,0; H-3 e H-5), 7,32 (d, *J* = 8,1; H-2'), 7,37 (d, *J* = 1,7; H-5'), 7,42 (d, *J* = 8,1; H-6'), 7,47 (d, *J* = 15,7; H-α), 7,56 (d, *J* = 8,0; H-2 e H-6), 7,80 (d, *J* = 15,7; H-β).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ: 21,5 (4-CH₃), 114,5 (C-2'), 118,9 (C-6'), 119,3 (C-α), 121,4 (C-4'), 128,5 (C-2 e C-6), 129,4 (C-5'), 129,7 (C-3 e C-5), 132,2 (C-1), 139,5 (C-4), 141,0 (C-1'), 144,7 (C-β), 146,8 (C-3'), 190,9 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(3'-aminofenil)-3-(3,4-diclorofenil)-2-propen-1-ona (**I.12**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁Cl₂NO

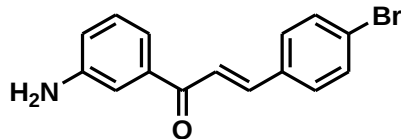
Massa molar: 292 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 80%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult., *J*): 6,90 (d, *J* = 7,7; H-4'), 7,24 (t, *J* = 7,7; H-5'), 7,30 (s, H-2'), 7,41 (d, *J* = 7,9; H-5), 7,65 (d, *J* = 15,7; H-α), 7,70 (d, *J* = 7,9; H-6), 7,84 (d, *J* = 7,7; H-6'), 7,90 (d, *J* = 15,7; H-β), 8,22 (s, H-2).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,5 (C-2'), 117,2 (C-6'), 119,5 (C-α), 124,9 (C-4'), 129,3 (C-6), 129,7 (C-2), 130,5 (C-5'), 131,4 (C-5), 133,1 (C-3), 132,3 (C-4), 136,0 (C-1), 138,5 (C-1'), 141,0 (C-β), 149,4 (C-3'), 189,9 (C-β').



Nome da substância: (E)-1-(3'-aminofenil)-3-(4-bromofenil)-2-propen-1-ona (**I.13**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁BrNO

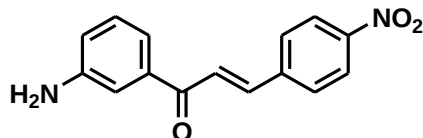
Massa molar: 302 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 75%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult., *J*): 5,40 (s, 3'-NH₂), 6,88 (dd, *J* = 1,9 e 7,8; H-4'), 7,23 (t, *J* = 7,8; H-2'), 7,28 (t, *J* = 1,9; H-5'), 7,38 (d, *J* = 7,8; H-6'), 7,77 (d, *J* = 15,7; H-α), 8,00 (d, *J* = 15,7; H-β), 8,14 (d, *J* = 8,3; H-2 e H-6), 8,22 (d, *J* = 8,3; H-3 e H-5).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,3 (C-2'), 117,1 (C-6'), 119,5 (C-α), 124,4 (C-2 e C-6), 126,9 (C-4'), 129,8 (C-4), 130,2 (C-3 e C-5), 138,4 (C-5'), 140,9 (C-1), 141,8 (C-1'), 148,5 (C-β), 149,7 (C-3'), 189,9 (C-β').



Nome da substância: (E)-1-(3'-aminofenil)-3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona (**I.14**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁N₂O₃

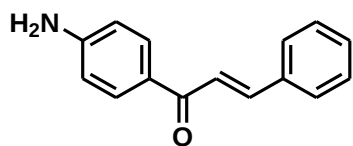
Massa molar: 268 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 70%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult., *J*): 5,37 (s, 3'-NH₂), 6,84 (dd, *J* = 2,0 e 7,7; H-4'), 7,20 (t, *J* = 7,7; H-2'), 7,26 (t, *J* = 2,0; H-5'), 7,34 (d, *J* = 7,7; H-6'), 7,65 (d, *J* = 14,5; H-α), 7,66 (d, *J* = 8,7; H-2 e H-6), 7,83 (d, *J* = 14,5; H-β), 7,82 (d, *J* = 8,7; H-3 e H-5).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,3 (C-2'), 116,9 (C-6'), 119,2 (C-α), 123,7 (C-4'), 124,3 (C-5'), 129,7 (C-1'), 131,1 (C-2 e C-6), 132,4 (C-3 e C-5), 134,5 (C-1), 138,7 (C-β), 142,4 (C-4), 149,7 (C-3'), 189,9 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(4'-aminofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (**I.15**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₃NO

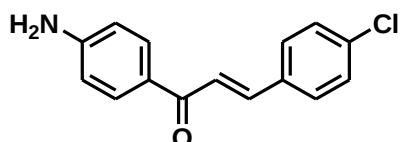
Massa molar: 223 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 60%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 6,19 (s, 4'-NH₂), 6,64 (d, *J* = 8,7; H-3' e H-5'), 7,44 (m; H-3, H-4 e H-5), 7,62 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,83 (dd, *J* = 2,3 e 8,7; H-2 e H-6), 7,87 (d, *J* = 15,6; H-β), 7,93 (d, *J* = 8,7; H-2' e H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,2 (C-3' e C-5'), 123,6 (C-α), 125,6 (C-1'), 129,3 (C-2 e C-6), 130,7 (C-3 e C-5), 131,7 (C-2' e C-6'), 134,6 (C-1), 134,9 (C-4), 140,4 (C-β), 154,4 (C-4'), 186,2 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(4'-aminofenil)-3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona (**I.16**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₂ClNO

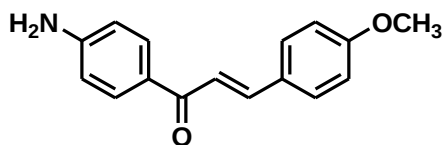
Massa molar: 257,5 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 79%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 6,20 (s, 4'-NH₂), 6,62 (d, *J* = 8,4; H-3' e H-5'), 7,50 (d, *J* = 8,4; H-3 e H-5), 7,60 (d, *J* = 15,5; H-α), 7,88 (d, *J* = 8,4; H-2 e H-6), 7,90 (d, *J* = 15,5; H-β), 7,93 (d, *J* = 8,4; H-2' e H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,2 (C-3' e C-5'), 123,6 (C-α), 125,6 (C-1'), 129,3 (C-2 e C-6), 130,7 (C-3 e C-5), 131,7 (C-2' e C-6'), 134,6 (C-1), 134,9 (C-4), 140,4 (C-β), 154,5 (C-4'), 186,2 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(4'-aminofenil)-3-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona (**I.17**)

Fórmula molecular: C₁₆H₁₅NO₂

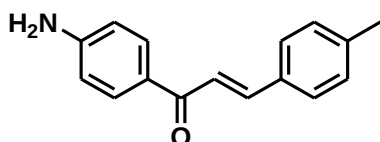
Massa molar: 253 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 66%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 3,81 (s, 4-OCH₃), 6,13 (s, 4'-NH₂), 6,62 (d, *J* = 8,7; H-3' e H-5'), 7,00 (d, *J* = 8,7; H-3 e H-5), 7,58 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,73 (d, *J* = 15,6; H-β), 7,79 (d, *J* = 8,7; H-2 e H-6), 7,91 (d, *J* = 8,7; H-2' e H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 55,8 (4-OCH₃), 113,2 (C-3 e C-5), 114,8 (C-3' e C-5'), 120,3 (C-α), 125,9 (C-1), 128,2 (C-1'), 130,8 (C-2 e C-6), 131,5 (C-2' e C-6'), 141,9 (C-β), 154,3 (C-4'), 161,3 (C-4), 186,4 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(4'-aminofenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-ona (**I.18**)

Fórmula molecular: C₁₆H₁₅NO

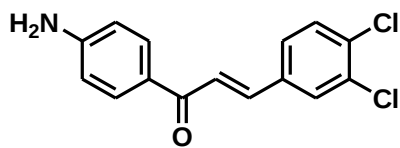
Massa molar: 237 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 73%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 2,35 (s, 4-CH₃), 6,16 (s, 4'-NH₂), 6,62 (d, *J* = 8,4; H-3' e H-5'), 7,26 (d, *J* = 7,8; H-3 e H-5), 7,59 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,73 (d, *J* = 7,8; H-2 e H-6), 7,81 (d, *J* = 15,6; H-β), 7,92 (d, *J* = 8,4; H-2' e H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21,5 (4-CH₃), 113,2 (C-3' e C-5'), 121,7 (C-α), 125,8 (C-1'), 129,0 (C-3 e C-5), 130,0 (C-2 e C-6), 131,6 (C-2' e C-6'), 132,8 (C-1), 140,4 (C-4), 142,0 (C-β), 154,3 (C-4'), 186,4 (C-β').



Nome da substância: (*E*)-1-(4'-aminofenil)-3-(3,4-diclorofenil)-2-propen-1-ona (**I.19**)

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁Cl₂NO

Massa molar: 292 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 82%

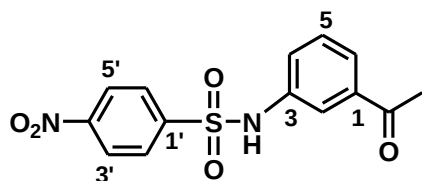
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult., *J*): 6,21 (s, 4'-NH₂), 6,63 (d, *J* = 8,5; H-3' e H-5'), 7,57 (d, *J* = 15,5; H-α), 7,69 (d, *J* = 8,3; H-5), 7,82 (dd, *J* = 1,5 e 8,35; H-6), 7,95 (d; *J* = 8,5; H-2' e H-6'), 7,97 (d, *J* = 15,5; H-β), 8,23 (d; *J* = 1,5; H-2).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,2 (C-3' e C-5'), 125,0 (C-α), 125,5 (C-1'), 129,2 (C-5), 130,2 (C-2), 131,4 (C-6), 131,8 (C-2' e C-6'), 132,2 (C-4), 132,5 (C-3), 136,5 (C-1), 139, 2 (C-β), 154,6 (C-4'), 186,1 (C-β').

4.2 Procedimento para obtenção do derivado sulfonamídico 32

Em um balão reacional, foram adicionados 30 mmol de cloreto de *p*-nitrobenzenossulfonila (**29**), 30 mmol de 3'-aminoacetofenona (**30**) e 0,2 mL de piridina, solubilizado em 30 mL de etanol. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente até conversão total dos reagentes. Posteriormente, o meio reacional foi vertido em gelo triturado, visando à formação de precipitado, sendo mantido a 7 °C por 24 horas. A mistura reacional foi vertida em gelo, visando a precipitação, e mantida a 7 °C por 24 horas. O precipitado foi submetido à filtração simples e seco à temperatura ambiente. Não houve formação de subprodutos e consumo total de reagentes, portanto não foi preciso purificar o produto.

4.2.1 Dados de caracterização do derivado sulfonamídico 32



Nome da substância: *N*-(3-acetilfenil)-4-nitrobenzenosulfonamida

Fórmula molecular: C₁₄H₁₂SN₂O₅

Massa molar: 320 g/mol

Característica: sólido marrom

Rendimento: 60%

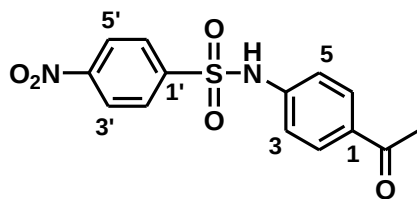
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 2,50 (s, CH₃), 7,37 (ddd, *J* = 1,4, 2,2 e 8,0; H-4), 7,44 (t, *J* = 8,0; H-5), 7,65 (t, *J* = 1,4; H-2), 7,70 (m, H-6), 8,02 (d, *J* = 9,0; H-2' e H-6'), 8,38 (d, *J* = 9,0; H-3' e H-5').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 27,2 (CH₃), 119,7 (C-2), 125,2 (C-3', C-5' e C-6), 125,4 (C-4), 128,8 (C-2' e C-6'), 130,4 (C-5), 137,9 (C-1), 138,2 (C-3), 145,1 (C-1'), 150,4 (C-4'), 197,7 (C=O).

4.3 Procedimento para obtenção do derivado sulfonamídico 33

Em um balão reacional, foram adicionados 30 mmol de cloreto de *p*-nitrobenzenossulfonila (**29**), 30 mmol de 4'-aminoacetofenona (**31**) e 0,2 mL de piridina, à 30 mL de etanol. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente até conversão total dos reagentes. Posteriormente, o meio reacional foi vertido em gelo triturado, visando à formação de precipitado, sendo mantido a 7 °C por 24 horas. Como não ocorreu a formação de precipitado, a mistura reacional foi submetida à extração líquido-líquido em acetato de etila e água destilada como contra-fases. A fase orgânica foi seca em evaporador rotativo.

4.3.1 Dados de caracterização do derivado sulfonamídico 33



Nome da substância: *N*-(4-acetilfenil)-4-nitrobenzenosulfonamida

Fórmula molecular: C₁₄H₁₂SN₂O₅

Massa molar: 320 g/mol

Característica: sólido marrom

Rendimento: 55%

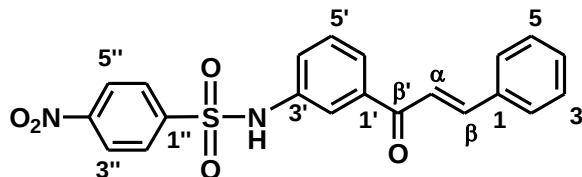
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 2,50 (s, CH₃), 7,24 (d, *J* = 8,6; H-3 e H-5), 7,86 (d, *J* = 8,6; H-2 e H-6), 8,08 (d, *J* = 8,7; H-3' e H-5'), 8,39 (d, *J* = 8,7; H-2' e H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 26,9 (CH₃), 119,0 (C-3 e C-5), 125,3 (C-3' e C-5'), 128,8 (C-2' e C-6'), 130,4 (C-2 e C-6), 133,0 (C-1), 141,9 (C-4), 145,0 (C-1'), 150,5 (C-4'), 197,1 (C=O).

4.4 Procedimento geral para obtenção dos intermediários sulfo-chalcônicos (IN.1 – IN.10)

O derivado sulfonamídico **32** ou **33** (3 mmol) foi solubilizado em etanol (10 mL) e adicionado a benzaldeído e seus derivados (3 mmol) em solução etanólica de hidróxido de sódio (1 mol/L). Os meios reacionais foram mantidos sob agitação constante à temperatura ambiente, até conversão dos reagentes. Posteriormente, o meio reacional foi vertido em gelo, visando a formação de precipitado, sendo mantido a 7 °C por 24 horas. O precipitado foi submetido à filtração simples e seco à temperatura ambiente. Nos casos em que não observou-se a formação de precipitado em quantidades apreciáveis, a mistura reacional foi submetida à extração líquido-líquido em acetato de etila e água destilada como contra-fases. A fase orgânica foi coletada e seca em evaporador rotativo. Os produtos foram purificados por técnica de recristalização em misturas de etanol e/ou acetato de etila.

4.4.1 Dados de caracterização dos intermediários sulfo-chalcônicos



Nome da substância: *N*-(3-(3-(4-fenil)acrilóil)fenil)-4-

nitrobenzenosulfonamida (**IN.1**)

Fórmula molecular: C₂₁H₁₆SN₂O₅

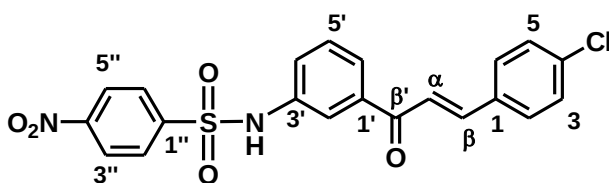
Massa molar: 407 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 72%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 7,41 (ddd, *J* = 1,0, 2,2 e 8,0; H-4'), 7,50 (d, *J* = 8,0; H-5'), 7,47 (m, H-3, H-4 e H-5), 7,69 (d, *J* = 15,7; H-α), 7,75 (d, *J* = 1,0; H-2'), 7,78 (d, *J* = 15,7; H-β), 7,84 (dd, *J* = 3,0 e 6,56; H-2 e H-6), 7,94 (d, *J* = 15,7; H-β), 8,03 (d, *J* = 9,0; H-2'' e H-6''), 8,38 (d, *J* = 9,0; H-3'' e H-5'').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 120,4 (C-2'), 122,4 (C-6'), 125,2 (C-3'' e C-5''), 125,3 (C-α), 125,6 (C-4'), 128,8 (C-2 e C-6), 129,3 (C-2'' e C-6''), 129,4 (C-3 e C-5), 130,5 (C-4), 131,3 (C-5'), 135,0 (C-1), 138,1 (C-3'), 139,0 (C-1'), 145,0 (C-β), 145,2 (C-1''), 150,4 (C-4''), 189,2 (C-β').



Nome da substância: *N*-(3-(3-(4-clorofenil)acrilóil)fenil)-4-

nitrobenzenosulfonamida (**IN.2**)

Fórmula molecular: C₂₁H₁₅ClSN₂O₅

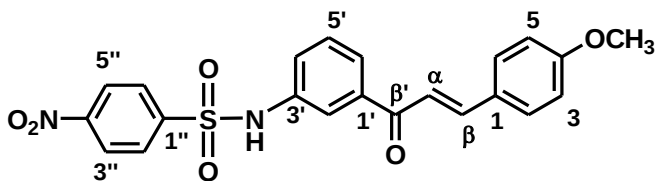
Massa molar: 441,5 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 80%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 7,40 (ddd, *J* = 1,0, 2,2 e 8,1; H-4'), 7,48 (d, *J* = 8,1; H-5'), 7,53 (d, *J* = 8,5; H-2 e H-6), 7,68 (d, *J* = 15,7; H-α), 7,75 (t, *J* = 1,0; H-2'), 7,81 (d, *J* = 15,7; H-β), 7,89 (d, *J* = 8,5; H-3 e H-5), 7,95 (d, *J* = 8,1; H-6'), 8,03 (d, *J* = 9,0; H-2'' e H-6''), 8,38 (d, *J* = 9,0; H-3'' e H-5'').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 120,4 (C-2'), 123,1 (C-6'), 125,2 (C-3'' e C-5''), 125,4 (C-4'), 125,6 (C-α), 128,7 (C-6), 129,5 (C-2'' e C-6''), 130,5 (C-5'), 131,1 (C-5), 133,9 (C-1), 135,7 (C-4), 138,2 (C-3'), 138,9 (C-1'), 143,4 (C-β), 145,2 (C-1''), 150,4 (C-4''), 189,1 (C-β').



Nome da substância: *N*-(3-(3-(4-metoxifenil)acrilóil)fenil)-4-nitrobenzenosulfonamida (**IN.3**)

Fórmula molecular:

$C_{22}H_{18}SN_2O_6$

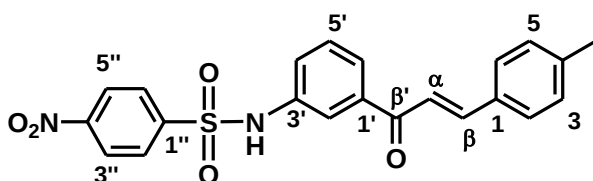
Massa molar: 438 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 62%

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (mult.; *J*): 3,78 (s, 4-OCH₃), 6,98 (d, *J* = 8,8; H-3 e H-5), 7,35 (dd, *J* = 1,3 e 7,8; H-4'), 7,44 (d, *J* = 7,8; H-2'), 7,49 (d, *J* = 15,4; H- α), 7,61 (d, *J* = 15,4; H- β), 7,72 (d, *J* = 8,8; H-2 e H-6), 7,81 (d, *J* = 7,8; H-6'), 8,00 (d, *J* = 8,9; H-2'' e H-6''), 8,33 (d, *J* = 8,9; H-3'' e H-5'').

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 55,8 (4-OCH₃), 115,0 (C-3 e C-5), 119,6 (C-2'), 125,1 (C-3'' e C-5''), 125,4 (C- α), 125,6 (C-6'), 127,3 (C-4'), 128,7 (C-2 e C-6), 130,6 (C-1), 131,2 (C-2'' e C-6''), 131,3 (C-5'), 137,9 (C-3'), 139,2 (C-1'), 145,1 (C- β), 145,4 (C-1''), 150,3 (C-4''), 162,0 (C-4), 189,6 (C- β).



Nome da substância: *N*-(3-(3-(4-metilfenil)acrilóil)fenil)-4-nitrobenzenosulfonamida (**IN.4**)

Fórmula molecular: $C_{22}H_{18}SN_2O_5$

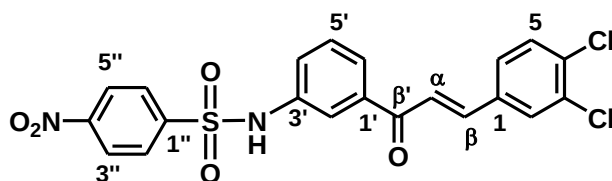
Massa molar: 422 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 69%

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (mult.; *J*): 2,35 (s, 4-CH₃), 7,28 (d, *J* = 6,4; H-3 e H-5), 7,40 (ddd, *J* = 1,0, 2,2 e 8,1; H-4'), 7,48 (t, *J* = 8,1; H-5'), 7,66 (d, *J* = 15,7; H- α), 7,69 (d, *J* = 8,1; H-2'), 7,72 (d, *J* = 15,7; H- β), 7,73 (dd, *J* = 3,0 e 6,4; H-2 e H-6), 7,92 (dd, *J* = 1,0 e 8,1; H-5'), 8,03 (d, *J* = 9,0; H-2'' e H-6''), 8,38 (d, *J* = 9,0; H-3'' e H-5'').

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 21,6 (4-CH₃), 120,3 (C-2'), 121,3 (C-6'), 125,2 (C-3'', C-5'' e C- α), 125,5 (C-4'), 128,8 (C-2 e C-6), 129,4 (C-2'' e C-6''), 130,1 (C-3 e C-5), 130,5 (C-5'), 132,2 (C-1), 138,1 (C-4), 139,1 (C-3'), 141,4 (C-1'), 145,1 (C- β), 145,2 (C-1''), 150,4 (C-4''), 189,1 (C- β).



Nome da substância: *N*-(3-(3-(3,4-diclorofenil)acrilóil)fenil)-4-

nitrobenzenosulfonamida (IN.5)

Fórmula molecular: C₂₁H₁₄Cl₂SN₂

O₅

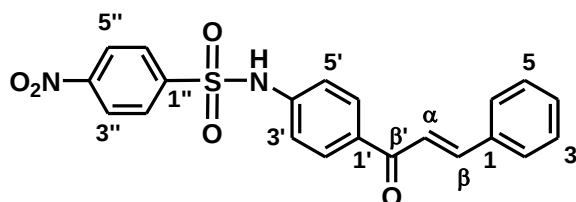
Massa molar: 477 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 87%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 7,23 (d, *J* = 7,9; H-4'), 7,25 (d, *J* = 7,9; H-5'), 7,55 (dd, *J* = 1,9 e 7,9; H-5 e H-6), 7,60 (d, *J* = 15,7; H-α), 7,70 (d, *J* = 7,9; H-6'), 7,81 (d, *J* = 2,0; H-2'), 7,85 (d, *J* = 15,7; H-β), 7,96 (d, *J* = 8,9; H-2'' e H-6''), 8,21 (d, *J* = 1,9; H-2), 8,25 (d, *J* = 8,9; H-3'' e H-5'').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 120,5 (C-2'), 121,0 (C-6'), 124,4 (C-4', C-3'' e C-5''), 125,0 (C-α), 125,9 (C-6), 128,1 (C-2, C-2'' e C-6''), 129,4 (C-5'), 130,6 (C-5), 131,4 (C-4), 132,3 (C-3), 133,1 (C-1), 136,1 (C-3'), 138,3 (C-1'), 141,1 (C-β), 148,8 (C-1''), 172,6 (C-4''), 189,7 (C-β').



Nome da substância: *N*-(4-(3-(4-fenil)acrilóil)fenil)-4-

nitrobenzenosulfonamida (IN.6)

Fórmula molecular: C₂₁H₁₆SN₂O₅

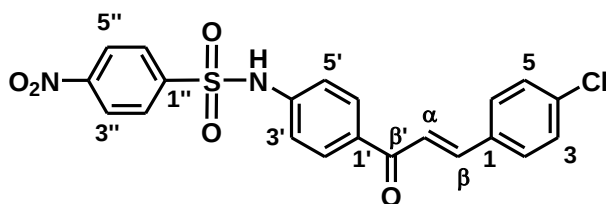
Massa molar: 407 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 75%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 7,07 (d, *J* = 8,7; H-3' e H-5'), 7,36 – 7,38 (m, H-3, H-4 e H-5), 7,56 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,70 (d, *J* = 15,6; H-β), 7,71 (dd, *J* = 2,8 e 6,6; H-2 e H-6), 7,87 (d, *J* = 8,7; H-2' e H-6'), 8,00 (d, *J* = 8,8; H-2'' e H-6''), 8,25 (d, *J* = 8,8; H-3'' e H-5'').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 119,1 (C-3' e C-5'), 122,2 (C-α), 125,4 (C-3'' e C-5''), 128,8 (C-2 e C-6), 129,3 (C-2'' e C-6''), 129,4 (C-3 e C-5), 130,8 (C-2' e C-6'), 131,1 (C-1), 133,6 (C-4), 135,1 (C-4'), 142,0 (C-), 144,2 (C-β), 145,0 (C-1''), 150,5 (C-4''), 188,1 (C-β').



Nome da substância: *N*-(4-(3-(4-fenil)acrilóil)fenil)-4-nitrobenzenosulfonamida (IN.7)

Fórmula molecular:

$C_{21}H_{15}ClSN_2O_5$

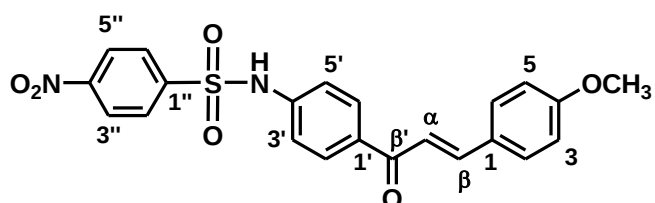
Massa molar: 441,5 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 84%

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (mult.; *J*): 7,08 (d, *J* = 8,7; H-3' e H-5'), 7,50 (d, *J* = 8,5; H-3 e H-5), 7,62 (d, *J* = 15,6; H- α), 7,87 (d, *J* = 15,6; H- β), 7,88 (d, *J* = 8,5; H-2 e H-6), 7,95 (d, *J* = 8,7; H-2' e H-6'), 8,03 (d, *J* = 8,9; H-2'' e H-6''), 8,32 (d, *J* = 8,9; H-3'' e H-5'').

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 120,2 (C-3' e C-5'), 123,7 (C- α), 124,1 (C-3'' e C-5''), 126,6 (C-1'), 127,9 (C-2 e C-6), 129,3 (C-2'' e C-6''), 130,5 (C-3 e C-5), 130,7 (C-2' e C-6'), 134,6 (C-1), 134,8 (C-4), 140,3 (C-4'), 148,3 (C- β), 153,4 (C-1''), 156,6 (C-4''), 186,6 (C- β').



Nome da substância: *N*-(4-(3-(4-metoxifenil)acrilóil)fenil)-4-nitrobenzenosulfonamida (IN.8)

Fórmula molecular:

$C_{22}H_{18}SN_2O_6$

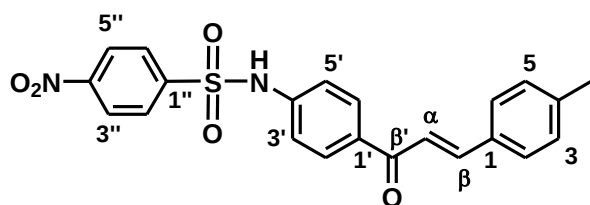
Massa molar: 438 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 58%

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (mult.; *J*): 3,82 (s, 4-OCH₃), 7,01 (d, *J* = 8,8; H-3' e H-5'), 7,27 (d, *J* = 8,8; H-3 e H-5), 7,66 (d, *J* = 15,5; H- α), 7,72 (d, *J* = 15,5; H- β), 7,81 (d, *J* = 8,8; H-2 e H-6), 8,05 (d, *J* = 8,8; H-2' e H-6'), 8,09 (d, *J* = 9,0; H-2'' e H-6''), 8,40 (d, *J* = 9,0; H-3'' e H-5'').

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 55,9 (4-OCH₃), 114,9 (C-3 e C-5), 119,2 (C3' e C-5'), 119,7 (C- α), 125,3 (C-3'' e C-5''), 127,8 (C-1), 128,8 (C-2 e C-6), 130,6 (C-2'' e C-6''), 131,2 (C-2' e C-6'), 133,9 (C-1'), 141,9 (C-4'), 144,2 (C- β), 145,2 (C-1''), 150,5 (C-4''), 161,8 (C-4), 187,9 (C- β).



Nome da substância: *N*-(4-(3-(4-metilfenil)acrilóil)fenil)-4-

nitrobenzenosulfonamida (**IN.9**)

Fórmula molecular: C₂₂H₁₈SN₂O₅

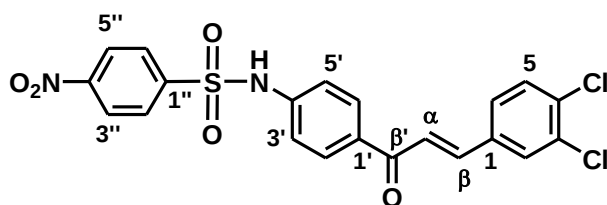
Massa molar: 422 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 70%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 2,35 (s, 4-CH₃), 7,26 – 7,29 (m, H-3, H-5, H-3' e H-5'), 7,66 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,74 (d, *J* = 8,0; H-2 e H-6), 7,80 (d, *J* = 15,6; H-β) 8,07 (d, *J* = 8,8; H-2' e H-6'), 8,10 (d, *J* = 8,9; H-2'' e H-6''), 8,40 (d, *J* = 8,9; H-3'' e H-5'').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21,5 (4-CH₃), 119,2 (C-3' e C-5'), 121,2 (C-α), 125,3 (C-3'' e C-5''), 128,8 (C-6), 129,3 (C-2'' e C-6''), 130,0 (C-5), 130,7 (C-2' e C-6'), 132,4 (C-1'), 133,6 (C-1), 141,2 (C-4), 142,2 (C-4'), 144,2 (C-β), 145,2 (C-1''), 150,5 (C-4''), 188,1 (C-β').



Nome da substância: *N*-(4-(3-(3,4-diclorofenil)acrilóil)fenil)-4-

nitrobenzenosulfonamida (**IN.10**)

Fórmula molecular:

C₂₁H₁₄Cl₂SN₂O₅

Massa molar: 477 g/mol

Característica: sólido laranja

Rendimento: 90%

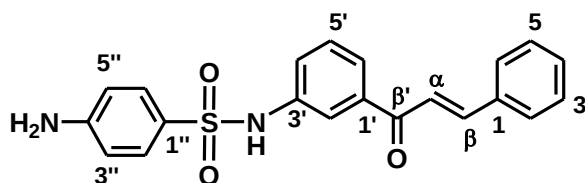
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 6,88 (d, *J* = 8,6; H-3' e H-5'), 7,53 (d, *J* = 15,1; H-α), 7,66 (d, *J* = 8,3; H-6), 7,79 (d, *J* = 8,3; H-5), 7,84 (d, *J* = 8,6; H-2' e H-6'), 7,97 (d, *J* = 8,6; H-2, H-2'' e H-6''), 8,21 (d, *J* = 15,1; H-β), 8,24 (d, *J* = 8,6; H-3'' e H-5'').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 120,2 (C-3' e C-5'), 124,1 (C-3'' e C-5''), 125,2 (C-α), 126,4 (C-6), 127,9 (C-2'' e C-6''), 129,3 (C-1'), 130,3 (C-2), 130,6 (C-2' e C-6'), 131,3 (C-5), 132,2 (C-4), 132,4 (C-3), 136,6 (C-1), 139,0 (C-4'), 148,3 (C-β), 153,4 (C-1''), 156,9 (C-4''), 186,2 (C-β').

4.5 Procedimento geral para obtenção dos híbridos sulfonamida-chalcona (II.1 – II.10)

Os intermediários sulfo-chalcônicos (100 mg) foram solubilizados em etanol (20 mL) e adicionados à cloreto de estanho di-hidratado em excesso (3 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente, até conversão dos reagentes, a qual foi monitorada por CCDA. Posteriormente, foi seca à temperatura ambiente. A purificação e a remoção do excesso do sal inorgânico foram realizadas por cromatografia em coluna de fase reversa C₁₈, empregando eluição gradiente com misturas de etanol e água (60 → 50% de H₂O).

4.5.1 Dados de caracterização dos híbridos sulfonamida-chalcona



Nome da substância: N-(3-(3-(4-
fenil)acrilóil)fenil)-4-
aminobenzenosulfonamida (II.1)

Fórmula molecular: C₂₁H₁₈SN₂O₃

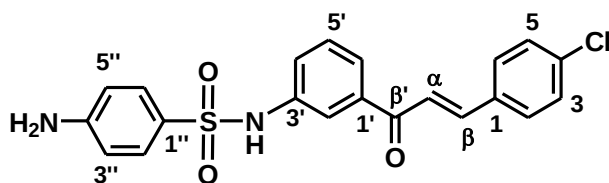
Massa molar: 377 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 76%

RMN ¹H (600 MHz, Acetona-d₆) δ (mult.; J): 5,51 (s, 4''-NH₂), 6,68 (d, J = 8,2; H-3'' e H-5''), 7,44 (d, J = 8,2; H-4'), 7,46 (d, J = 8,2; H-5'), 7,49 (dd, J = 1,5 e 6,8; H-3, H-4 e H-5), 7,54 (d, J = 6,8; H-2 e H-6), 7,71 (d, J = 15,7; H-α), 7,77 (d, J = 15,7; H-β), 7,82 (dd, J = 1,6 e 8,2; H-6', H-2'' e H-6''), 7,90 (d, J = 1,6; H-2').

RMN ¹³C (150 MHz, Acetona-d₆) δ: 113,0 (C-3'' e C-5''), 119,6 (C-2'), 121,9 (C-6'), 123,8 (C-α), 124,2 (C-4'), 125,6 (C-4), 128,6 (C-2 e C-6), 129,0 (C-2'' e C-6''), 129,2 (C-3 e C-5), 129,4 (C-1''), 130,6 (C-5'), 135,0 (C-1), 138,9 (C-3'), 139,3 (C-1'), 144,4 (C-β), 153,0 (C-4''), 189,0 (C-β).



Nome da substância: *N*-(3-(3-(4-clorofenil)acrilóil)fenil)-4-

aminobenzenosulfonamida (**II.2**)

Fórmula molecular: C₂₁H₁₇ClSN₂O₃

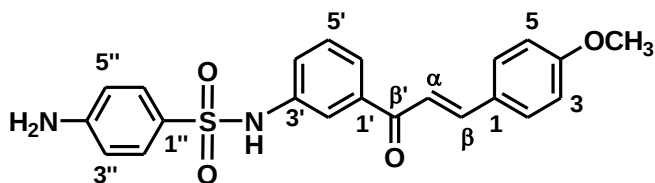
Massa molar: 411,5 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 25%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 6,00 (s, 4''-NH₂), 6,55 (d, *J* = 8,5; H-3'' e H-5''), 7,37 (d, *J* = 7,8; H-5'), 7,42 (d, *J* = 8,3; H-3 e H-5), 7,44 (d, *J* = 7,8; H-4'), 7,53 (d, *J* = 8,3; H-2 e H-6), 7,67 (d, *J* = 15,7; H-α), 7,70 (d, *J* = 4,6; H-2'), 7,76 (d, *J* = 15,7; H-β), 7,83 (d, *J* = 7,8; H-6'), 7,87 (d, *J* = 8,5; H-2'' e H-6').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,1 (C-3'' e C-5''), 119,0 (C-6'), 123,1 (C-α), 124,3 (C-4'), 124,4 (C-1''), 129,2 (C-2 e C-6), 129,5 (C-2'), 130,1 (C-5'), 131,0 (C-3 e C-5), 134,0 (C-1), 135,7 (C-4), 138,6 (C-3'), 139,6 (C-1'), 143,2 (C-β), 153,5 (C-4''), 189,3 (C-β').



Nome da substância: *N*-(3-(3-(4-metoxifenil)acrilóil)fenil)-4-

aminobenzenosulfonamida (**II.3**)

Fórmula molecular:

C₂₂H₂₀SN₂O₄

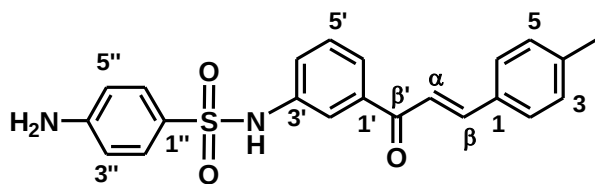
Massa molar: 408 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 88%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 3,83 (s, 4-OCH₃), 6,55 (d, *J* = 8,5; H-3'' e H-5''), 7,03 (d, *J* = 8,5; H-3 e H-5), 7,34 (d, *J* = 8,5; H-6), 7,41 (dd, *J* = 4,9 e 8,5; H-2', H-5' e H-6'), 7,59 (d, *J* = 7,4; H-4'), 7,60 (d, *J* = 15,6; H-α), 7,67 (d, *J* = 15,6; H-β), 7,80 (d, *J* = 8,5; H-2'' e H-6''), 10,14 (s, 4''-NH₂).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,1 (C-3, C-5 e C-2'), 115,0 (C-3'' e C-5''), 119,0 (C-6'), 119,9 (C-α), 124,0 (C-4'), 124,4 (C-1), 127,6 (C-1''), 129,2 (C-2 e C-6), 130,0 (C-5'), 131,2 (C-2'' e C-6''), 139,0 (C-3'), 139,5 (C-1'), 144,8 (C-β), 153,4 (C-4''), 162,0 (C-4), 189,3 (C-β').



Nome da substância: *N*-(3-(3-(4-metilfenil)acrilóil)fenil)-4-

aminobenzenosulfonamida (**II.4**)

Fórmula molecular: C₂₂H₂₀SN₂O₃

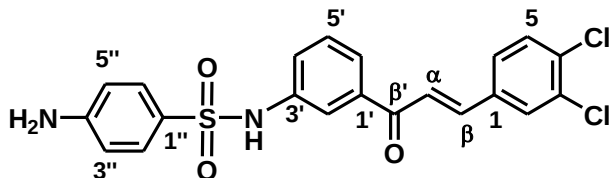
Massa molar: 392 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 78%

RMN ¹H (600 MHz, Acetona-*d*₆) δ (mult.; *J*): 2,39 (s, 4-CH₃), 5,52 (s, 4''-NH₂), 6,68 (d, *J* = 8,4; H-3'' e H-5''), 7,31 (d, *J* = 8,8; H-3 e H-5), 7,44 (t, *J* = 7,4; H-5'), 7,50 (dd, *J* = 2,0 e 7,4; H-4'), 7,53 (d, *J* = 8,8; H-2 e H-6), 7,65 7,71 (d, *J* = 8,4; H-2'' e H-6''), 7,74 7,80 (d, *J* = 7,4; H-6'), 7,89 (d, *J* = 2,0; H-2').

RMN ¹³C (150 MHz, Acetona-*d*₆) δ: 20,6 (4-CH₃), 113,0 (C-3'' e C-5''), 119,6 (C-2'), 120,9 (C-6'), 123,7 (C-α), 124,1 (C-4'), 125,7 (C-4), 128,7 (C-2 e C-6), 129,2 (C-2'' e C-6''), 129,4 (C-1''), 129,7 (C-3 e C-5), 132,3 (C-5'), 139,1 (C-1), 139,3 (C-3'), 141,0 (C-1'), 144,4 (C-β), 152,9 (C-4''), 188,9 (C-β').



Nome da substância: *N*-(3-(3-(3,4-diclorofenil)acrilóil)fenil)-4-

aminobenzenosulfonamida (**II.5**)

Fórmula molecular:

C₂₁H₁₆Cl₂SN₂O₃

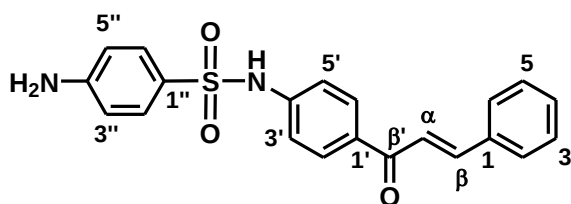
Massa molar: 447 g/mol

Característica: sólido branco

Rendimento: 39%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 6,54 (d, *J* = 8,5; H-3'' e H-5''), 7,38 (ddd, *J* = 0,9, 2,2 e 7,7; H-4'), 7,42 (d, *J* = 8,7; H-5), 7,45 (d, *J* = 7,7; H-5'), 7,68 (d, *J* = 15,7; H-α), 7,74 (d, *J* = 8,5; H-2'' e H-6''), 7,86 (dd, *J* = 2,2 e 7,7; H-2'), 7,91 (d, *J* = 7,7; H-6'), 7,92 (d, *J* = 15,7; H-β), 8,26 (d, *J* = 1,9; H-2).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,6 (C-2'), 119,5 (C-6'), 124,9 (C-α), 125,0 (C-4'), 129,7 (C-2, C-2'', C-3'', C-5'' e C-6''), 130,0 (C-6), 130,5 (C-1''), 131,2 (C-5'), 132,0 (C-5), 132,8 (C-4), 133,8 (C-3), 136,4 (C-1), 138,9 (C-3'), 140,2 (C-1'), 142,3 (C-β'), 154,0 (C-4''), 189,6 (C-β').



Nome da substância: *N*-(4-(3-(4-
fenil)acrilóil)fenil)-4-

aminobenzenosulfonamida (**II.6**)

Fórmula molecular: C₂₁H₁₈SN₂O₃

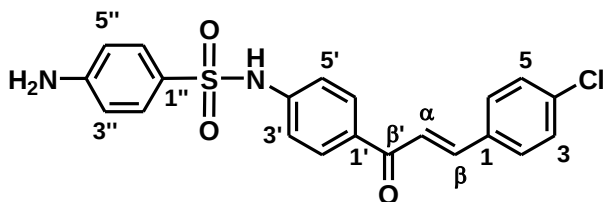
Massa molar: 377 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 45%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 6,05 (s, 4''-NH₂), 6,57 (d, *J* = 8,6; H-3'' e H-5''), 7,22 (d, *J* = 8,7; H-3' e H-5'), 7,46 (dd, *J* = 4,3 e 8,0; H-3, H-4 e H-5), 7,49 (d, *J* = 8,0; H-2), 7,68 (d, *J* = 15,5; H-α), 7,85 (d, *J* = 8,7; H-2' e H-6'), 7,86 (d, *J* = 15,5; H-β), 8,04 (d, *J* = 8,6; H-2'' e H-6'').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,1 (C-3'' e C-5''), 117,8 (C-3' e C-5'), 122,4 (C-α), 124,3 (C-1'), 129,3 (C-6, C-2'' e C-6''), 129,4 (C-5), 130,6 (C-2' e C-6'), 131,0 (C-4), 132,3 (C-1''), 135,2 (C-1), 143,6 (C-4'), 143,8 (C-β), 153,7 (C-4''), 188,0 (C-β).



Nome da substância: *N*-(4-(3-(4-
clorofenil)acrilóil)fenil)-4-

aminobenzenosulfonamida (**II.7**)

Fórmula molecular: C₂₁H₁₇ClSN₂O₃

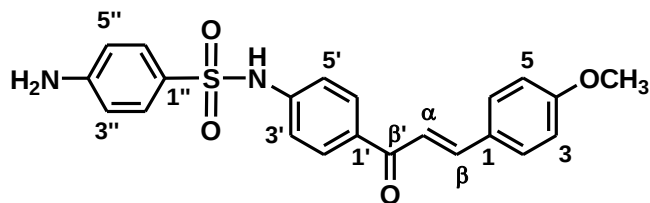
Massa molar: 411,5 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 31%

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mult.; *J*): 6,05 (s, 4''-NH₂), 6,57 (d, *J* = 8,8; H-3'' e H-5''), 7,22 (d, *J* = 8,6; H-3' e H-5'), 7,50 (dd, *J* = 2,5 e 8,5; H-2, H-3, H-5 e H-6), 7,66 (d, *J* = 15,8; H-α), 7,88 (d, *J* = 15,8; H-β), 7,89 (d, *J* = 8,6; H-2' e H-6'), 8,04 (d, *J* = 8,8; H-2'' e H-6'').

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 113,2 (C-3'' e C-5''), 117,9 (C-3' e C-5'), 123,1 (C-α), 124,3 (C-1''), 128,7 (C-1'), 129,4 (C-2 e C-6), 130,6 (C-2'' e C-6''), 130,9 (C-3 e C-5), 132,2 (C-2' e C-6'), 134,2 (C-1), 135,4 (C-4), 142,3 (C-4'), 143,7 (C-β), 153,7 (C-4''), 187,9 (C-β).



Nome da substância: *N*-(4-(3-(4-metoxifenil)acrilóil)fenil)-4-aminobenzenosulfonamida (**II.8**)

Fórmula molecular:

$C_{22}H_{20}SN_2O_4$

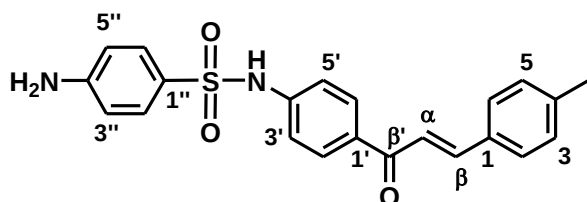
Massa molar: 408 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 90%

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (mult.; J): 3,82 (s, 4-CH₃), 6,05 (s, 4''-NH₂), 6,57 (d, J = 8,2; H-3'' e H-5''), 7,01 (d, J = 8,5; H-3' e H-5'), 7,21 (d, J = 8,7; H-3 e H-5), 7,48 (d, J = 8,7; H-2 e H-6), 7,65 (d, J = 15,8; H- α), 7,72 (d, J = 15,8; H- β), 7,81 (d, J = 8,5; H-2' e H-6'), 8,02 (d, J = 8,2; H-2'' e H-6'').

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 55,8 (4-OCH₃), 113,2 (C-3), 114,9 (C-3'' e C-5''), 117,9 (C-3' e C-5'), 124,3 (C- α), 126,0 (C-1'), 127,8 (C-1''), 129,3 (C-2 e C-6), 130,4 (C-2'' e C-6''), 131,2 (C-2' e C-6'), 131,9 (C-1), 143,4 (C-4'), 143,8 (C- β), 153,6 (C-4''), 161,7 (C-4), 187,8 (C- β').



Nome da substância: *N*-(4-(3-(4-metilfenil)acrilóil)fenil)-4-aminobenzenosulfonamida (**II.9**)

Fórmula molecular:

$C_{22}H_{16}Cl_2SN_2O_3$

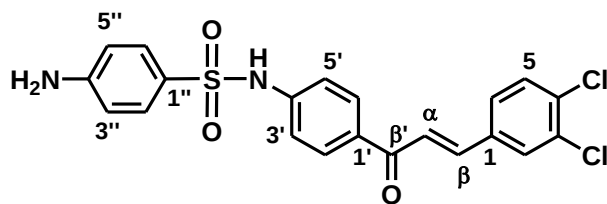
Massa molar: 392 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 36%

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (mult.; J): 2,34 (s, 4-CH₃), 6,05 (s, 4''-NH₂), 6,57 (d, J = 8,7; H-3'' e H-5''), 7,21 (d, J = 8,8; H-3' e H-5'), 7,26 (d, J = 8,6; H-3 e H-5), 7,49 (d, J = 8,6; H-2 e H-6), 7,64 (d, J = 15,7; H- α), 7,74 (d, J = 8,8; H-2' e H-6'), 7,80 (d, J = 15,7; H- β), 8,02 (d, J = 8,7; H-2'' e H-6'').

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 21,5 (4-CH₃), 113,2 (C-3'' e C-5''), 117,9 (C-3' e C-5'), 121,2 (C- α), 124,3 (C-1'), 129,3 (C-6), 130,0 (C-2'' e C-6''), 130,5 (C-5), 132,4 (C-2' e C-6'), 141,1 (C-4), 143,5 (C-4'), 143,9 (C- β), 153,6 (C-4''), 188,0 (C- β').



Nome da substância: *N*-(4-(3-(3,4-diclorofenil)acrilóil)fenil)-4-aminobenzenosulfonamida (**II.10**)

Fórmula molecular:

$C_{21}H_{16}Cl_2SN_2O_3$

Massa molar: 447 g/mol

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 40%

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (mult.; *J*): 6,08 (s, 4''-NH₂), 6,57 (d, *J* = 8,7; H-3'' e H-5''), 7,23 (d, *J* = 8,7; H-3' e H-5'), 7,49 (d, *J* = 8,7; H-2' e H-6'), 7,64 (d, *J* = 15,6; H- α), 7,71 (d, *J* = 8,3; H-5), 7,85 (dd, *J* = 1,4 e 8,3; H-6), 7,98 (d, *J* = 15,6; H- β), 8,07 (d, *J* = 8,7; H-2'' e H-6''), 8,25 (d, *J* = 1,4; H-2).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 113,1 (C-3'' e C-5''), 117,7 (C-3' e C-5'), 124,2 (C- α), 124,4 (C-6), 129,4 (C-2'' e C-6''), 129,6 (C-1'), 130,5 (C-2), 130,8 (C-2' e C-6'), 131,5 (C-1''), 132,0 (C-5), 132,3 (C-4), 133,0 (C-3), 136,1 (C-1), 140,9 (C-4'), 143,8 (C- β), 153,7 (C-4''), 187,7 (C- β').

4.6 Métodos cromatográficos

4.6.1 Cromatografia em camada delgada analítica (CCDA)

Empregou-se essa técnica para monitoramento das reações e na análise comparativa das frações coletadas no processo cromatográfico de separação das substâncias. A revelação das cromatoplasmas foi realizada por meio de inspeção em luz ultravioleta no comprimento de onda de 254 nm e/ou imersão em solução de anisaldeído com posterior aquecimento.

4.6.2 Cromatografia em coluna (CC-FN e CC-FR)

(a) Cromatografia em Coluna de Fase Normal (CC-FN): Empregou-se gel de sílica com tamanho de partícula de 100 a 200 Mesh (Sigma-Aldrich) como fase estacionária e misturas de hexano e acetato de etila como fases móveis, avaliadas a partir do fator de retardamento (*R_f*) dos analitos, calculados por CCDA. Esta técnica cromatográfica consiste na separação por adsorção, baseado nas interações

intermoleculares estabelecidas entre fase móvel – analito – fase estacionária. As substâncias de maior polaridade possuem maior interação com a fase estacionária, portanto, sendo adsorvidas no gel de sílica, separando-se das substâncias menos polares (Carol Collins, 1997).

(c) Cromatografia em Coluna de Fase Reversa (CC-FR): Empregou-se octadecilsilano (ODS - C₁₈) como fase estacionária e misturas de etanol e água como fases móveis, sob pressão reduzida de 30 mbar. O princípio desta técnica cromatográfica consiste na separação por adsorção e partição, baseado nas interações hidrofóbicas e solubilidade entre o suporte apolar e a fase móvel polar. Ao contrário da CC-FN, a eluição na CC-FR retém mais eficazmente os analitos menos polares (Carol Collins, 1997).

4.6.3 Recristalização

Empregou-se essa técnica para separação das substâncias sintetizadas. O processo foi realizado por meio de misturas de etanol e acetato de etila, o qual consiste no princípio de solubilidade, em soluções quentes e frias. As substâncias solúveis à quente e insolúveis à frio são separadas de substâncias de solubilidade inversa.

4.7 Avaliação da atividade antibacteriana

4.7.1 Ensaios de susceptibilidade bacteriana

Os ensaios de atividade antibacteriana foram realizados em colaboração com o Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na Universidade de Campinas (UNICAMP), sob supervisão dos Dr. Pedro Luiz Rosalen e Dra. Janaina de Cássia Orlandi Sardi.

4.7.1.1 Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A atividade antibacteriana das substâncias das séries I e II foi avaliada contra *Escherichia coli* (ATCC 43895), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). Os ensaios foram realizados segundo o documento M07 A9 (2012) do

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) com algumas adaptações. A metodologia foi desenvolvida, usando o meio Miller Hynton (DIFCO®) como preconizado pelo documento.

Os antibióticos de referência usados foram obtidos dos fabricantes na forma sólida e então realizou-se cálculos quanto às suas potências antibióticas, seguindo as recomendações do documento. As substâncias foram solubilizados em quantidades adequadas de DMSO; em concentrações que variaram de 0,48 a 62,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (Scorzoni, Benaducci, et al., 2007).

As cepas foram congeladas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e então repicadas em ágar BHI em temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 24 horas. Partindo destas culturas, preparou-se os inóculos em salina 0,85% estéril, em concentrações de 2,5 a 5.10^6 UFC/mL. Os inóculos foram confirmados por contagem de células em câmara de Neubauer. Posteriormente, os inóculos foram diluídos em meio Miller Hynton, para a obtenção de concentrações entre 2,5 e 5.10^4 UFC/mL, que foi então distribuída em placas de 96 poços, em volume de 100 μL em fileiras onde estavam as substâncias em concentrações resultantes da diluição seriada. O controle positivo (C+) do teste foi adicionado à última fileira com adição de 100 μL do meio Miller Hynton e 100 μL dos inóculos. Empregou-se o controle de esterilidade do meio (C-) para leitura espectrofotométrica, na primeira fileira, com a adição de 200 μL do meio Miller Hynton. As placas foram incubadas à temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob agitação constante de 150 rpm com leitura após 24 horas, por leitura visual com revelador resazurina (1 mg/10 mL de água destilada) e da leitura por espectrofotometria a 490 nm. A concentração inibitória mínima (CIM) foi estabelecida como a concentração capaz de inibir em 90% o crescimento da população bacteriana.

4.7.1.2 Concentração Bactericida Mínima (CBM)

O ensaio para determinar a concentração bactericida mínima (CBM) foi realizado com a finalidade de analisar a ação letal das substâncias das séries I e II. Assim, após a leitura do resultado da CIM, cada concentração da microplaca de 96 poços foi transferida para placa com ágar BHI e então as placas foram incubadas a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, com leitura visual após 24 horas, observando o desenvolvimento das colônias.

As substâncias que tiveram CIM e/ou CBM menores que 62,5 $\mu\text{g/mL}$ foram consideradas ativas.

4.8 Avaliação da atividade antimicobacteriana

Os ensaios de atividade antimicobacteriana foram realizados em colaboração com o Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, na Unesp – Araraquara, sob supervisão do Dr. Fernando Rogério Pavan.

A atividade antimicobacteriana das substâncias das séries I e II foram avaliadas contra *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 foi utilizada como tuberculostático de referência. Preparou-se soluções estoques de 10 mg mL⁻¹ em DMSO das substâncias. A suspensão bacilar foi preparada a partir de 800 µL congelada à – 80 °C em 200 mL de meio Middlebrook 7H9 enriquecido com OADC (ácido oléico, albumina, dextrose e maltose), na proporção de 10:1, respectivamente, a qual foi incubada a 37 °C por 10 dias. Após esse período, a suspensão foi centrifugada a 3000 rpm por 10 minutos e lavada com água destilada estéril. O sedimento obtido foi ressuspenso em 10 mL de água destilada estéril e aliquoteado 800 µL em cada criotubo, que foram congelados à – 80 °C até o uso. A avaliação da população bacilar viável foi realizada pelo plaqueamento de uma alíquota de suspensão obtida em meio de Middlebrook 7H11 enriquecido com OADC nas dispersões de 10⁻³, 10⁻⁴ e 10⁻⁵. O meio Middlebrook 7H9OADC foi depositado na microplaca de 96 poços, em volume de 150 µL na coluna dos controles das substâncias, 200 µL na coluna de hidratação, 100 µL nos poços de controle positivo, 100 µL nos poços de controle negativo e 100 µL nos demais poços. Posteriormente, fez-se a distribuição das substâncias e da rifampicina em concentrações que variaram de 0,09 a 25 µg mL⁻¹. A cepa congelada foi dispersa até obter-se a concentração de 10⁵ UFC/mL. O volume de 100 µL da suspensão foi inoculada nos poços contendo a rifampicina, as substâncias e o controle positivo. A placa foi incubada por sete dias à 37 °C. Após 24 horas, adicionou-se em toda a placa 30 µL de resazurina 0,01% em água estéril, com reincubação por 24 horas à 37 °C. Após 24 horas realizou-se leitura visual e leitura por fluorescência a 530 nm de excitação e 590 nm de emissão. A concentração inibitória mínima (CIM) foi estabelecida como a concentração capaz de inibir em 90% o crescimento da micobactéria.

5. CONCLUSÕES

O trabalho sintético conduziu a 29 substâncias, sendo dezenove aminochalconas (**I.1 – I.19**) e dez híbridos sulfonamida-chalcona (**II.1 – II.10**).

As aminochalconas **I.1 – I.19** foram sintetizadas por reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt com rendimentos que variaram de 55 a 93%, sendo que 60% das substâncias foram obtidas com apresentaram rendimentos superiores a 74%. Os híbridos sulfonamida-chalcona **II.1 – II.10** foram obtidos com rendimentos que variaram de 25 a 90%, sendo que 40% dos híbridos foram superiores a 70%.

Os dados de atividade antibacteriana de aminochalconas permitiu concluir que a posição do grupo amino em 2' e 3' (anel A), bem como de grupos retiradores de elétrons e hidrofóbicos no anel B conduzem à obtenção de chalconas com atividade antibiótica potencializada. Dentre essas substâncias, a 3'-aminochalcona **I.14** (4-NO₂) que apresentou potente atividade antibacteriana contra *S. aureus* e MRSA com valores de CIM 1,95 e 7,80 µg/mL, respectivamente. A *para*-clorochalcona **I.9** exibiu valor de CIM de 3,90 µg/mL contra *P. aeruginosa*.

Os híbridos com a subunidade PABS na posição 3' **II.5** (3,4-diCl) e **II.2** (4-Cl) exibiram potências antibacterianas elevadas contra três espécies testadas, destacando o CIM de 0,97 µg/mL do híbrido **II.5** contra *P. aeruginosa*. Assim, como nas aminochalconas, foi possível verificar a importância dos grupos retiradores de elétrons e hidrofóbicos no anel B, e da inserção de PABS na posição 3' do anel A para atividade antibacteriana potencializada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAND, N., et al. Synthesis and evaluation IF small libraries of triazolylmethoxy chalcones, flavonones and 2-aminopyrimidines as inhibitors of mycobacterial FAS-II and PknG. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 5150 – 63, 2012.

BAHEKAR, S. P., et al. Synthesis of Some Sulfonamide Chalcones of Biological Interest. **International Journal of Chemical and Physical Sciences**, v. 4, p. 99 – 104, 2015.

BANDGAR, B. P., et al. Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 1364 – 70, 2010.

BARRECA, D., et al. Biochemical and antimicrobial activity of phloretin and its glycosylated derivatives present in apple and kumquat. **Food Chemistry**, v. 160, p. 292 – 97, 2014.

BARREIRO, E. J. Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: An Introduction. **Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation**, v. 1, p. 1 – 15, 2015.

BARREIRO, E. J. & FRAGA, C. A . M. **Química Medicinal. As bases moleculares da ação dos fármacos**, 3ª ed., Artmed Editora, 2015.

BELL, P. H; ROBLIN, R. O. JR. A Theory of the Relation of Structure to Activity of Sulfanilamide Type Compounds. **Journal American Chemistry Society**, v. 64. p. 2905 – 17, 1942.

BELLAMY, K. Selective reduction of aromatic nitro compounds with stannous chlorine in non acidic and non aqueous medium. **Tetrahedron Letters**, v. 25, p.839 – 42, 1984.

BHALE, P. S.; DONGARE, S. B.; CHANSHETTI, U. B. Synthesis and Antimicrobial screening of Chalcones containing imidazo[1,2-a]pyridine nucleus. **Research Journal of Chemical Sciences**, v. 3, p. 38 – 42, 2013.

BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**, 4ª ed., Pearson, 2006.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Fundamentos de Cromatografia**, Editora de Campinas, 2006.

CHEENPRACHA, S., et al. Anti-HIV-1 protease activity of compounds from *Boesenbergia pandurata*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 1710 – 14, 2006.

CHOHAN, ZH., et al. In vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of sulfonamide--derived Schiff's bases and their metal complexes. **Journal Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 183 – 8, 2005.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**, 2ª ed., Oxford, 2012.

DEVASAHAYAM, G.; SCHELD, M.; HOFFMAN, P. S. New Antibacterial drugs for a new century. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 19, p. 215 – 34, 2010.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**, 2ª ed., John Wiley & Sons Ltd, 2001.

DIAZ, J. R. A., et al. Salts of 5-amino-2-sulfonamide-1,3,4-thiadiazole, a structural and analog of acetazolamide, show interesting carbonic anhydrase inhibitory properties, **Chemistry**, v. 31, p. 1102 – 10, 2016.

DOMÍNGUEZ, J. N. Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. **II Farmaco**, v. 60, p. 307 – 11, 2005.

FISCHBACH, M. A.; WALSH, C. T. Antibiotics for emerging pathogens. **Science**, v. 325, p. 1089–93, 2009.

GACCHE, R. N., et al. Coumarin Schiff-bases: As Antioxidant and Possibly Anti-inflammatory Agents. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 157 – 61, 2005.

GOORDEV, M. F., et al. Novel Oxazolidinone-Quinolone Hybrid Antimicrobials. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, p. 4213 – 16, 2003.

HANCOCK, R. E. W. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive Pathogens. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 5, p. 209 – 18, 2005.

HAZLET, S. E.; Dornfeld, C. A. The reduction of aromatic nitro compounds with activated iron. **Journal of American Chemical Society**, v. 66, p.1781 – 82, 1944.

JORGE, S. D., et al. Novel benzofuroxan derivatives against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* strains: Design using Topliss decision tree, synthesis and biological assay. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 5031 – 38, 2011.

KUMAR, S., et al. Synthesis and Antimicrobial Study of Some Schiff Bases of Sulfonamides. **Journal of Current Pharmaceutical Research**, v. 1, p. 39 – 42, 2010.

LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**, 6^a ed., Wolters Klumer, 2008.

LI, X., et al. Design, synthesis and antibacterial activity of cinnamaldehyde derivatives as inhibitors of the bacterial cell division protein FtsZ. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 32 – 41, 2015.

MAHAPATRA, D. K.; BHARTI, S. K.; ASATI, V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 496 – 524, 2015.

MOHAMMAD, F.; RAHAMAN, S. A.; MOINUDDIN, MD. Synthesis and antimicrobial activity of 1-(2'',4''-dichlorophenyl)-3-(substituted aryl)-2-propene-1-ones. **International Journal of Life science & Pharma Research**, v.2, p. 82 – 87, 2012.

NEPALI, K., et al. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 77, p. 422 – 87, 2014.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 125 – 37, 2007.

NOWAKOWSKA, Z. WYRZYKIEWICZ, E. KEDZIA, B. Synthesis and antimicrobial properties of *N*-substituted derivatives of (*E*)-4-azachalcones. **II Farmaco**, v. 56, p. 325 – 39, 2001.

NUSSBAUM, F. et al. Antibacterial natural products in medicinal chemistry-exodus or revival. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, p. 5072 – 129, 2006.

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

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**, 4^a ed., Oxford, 2009.

PRASAD Y. R., RAO, A. L.; RAMBABU, R. Synthesis and antimicrobial activity of some chalcone derivatives. **Journal of Chemistry**, v. 5, p. 461 – 66, 2009.

RATHOD, CP., et al. Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antifungal Screening of Some Novel Benzene Sulfonamide Derivatives. **International Journal for Pharmaceutical Research Scholars**, v. 1, p. 146 – 55, 2012.

RODRIGUES, J. Síntese de dihidropiridazinonas contendo o conector fenilazafenilacetato de metila como potenciais modelos antagonistas do receptor B1 da bradicinina. 2010. TCC (graduação) – Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina. 2010.

SCORZONI, L., et al. Comparative study of disk diffusion and microdilution methods for evaluation of antifungal activity of natural compounds against medical yeasts *Candida* spp and *Cryptococcus* sp. **Journal of Basic Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 28, p. 25 – 34, 2007.

SHAVETA; MISHRA, S.; SINGH, P. Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 500 – 36, 2016.

SHIBATA, S. Anti-tumorigenic chalcones. **Stem Cells**, v. 12, p. 44 – 52, 1994.

SILVAKUMAR, P. M.; PRIYA, S.; DOBLE, M. Synthesis, Biological Evaluation, Mechanism of Action and Quantitative Structure–Activity Relationship Studies of Chalcones as Antibacterial Agents. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 73, p. 403 – 15, 2009.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J. **Fundamentos de química analítica**. 9ª ed, Thomson Pioneira, 2014.

SUWITO, H., et al. Anticancer and antimicrobial activity of methoxy amino chalcone derivatives. **Der Pharma Chemica**, v. 7, p. 89 – 94, 2015.

TAVAREZ, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**, 3ª ed, Atheneu, 2014.

TOMAR, V. et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of new chalcones containing piperazine or 2,5-dichlorothiophene moiety. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 5321 – 24, 2007.

TOPLISS, J. G. Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 1006 – 11, 1972.

UNG, S., et al. Ultrasonically activated reduction of substituted nitrobenzenes to corresponding *N*-arylhydroxylamines. **Tetrahedron Letters**, v. 46, p. 5913 – 17, 2005.

VENTOLA, C. L. The Antibiotic Resistance Crisis. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, p.277 – 83, 2015.

VIEGAS-JUNIOR, C., et al. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 1829 – 52, 2007.

WERMUTH, C. G.; ALDOUS, D.; RABOISSON, P.; ROGNAN, D. **The Practice of Medicinal Chemistry**, 3^a ed., Elsevier Ltd, 2008.

WRIGHT, G. D. Mechanisms of resistance to antibiotics. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 7, p. 563 – 69, 2003.

ZHI, C. et al. Hybrid antibacterials. DNA polymerase-topoisomerase inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 1455 – 65, 2006.

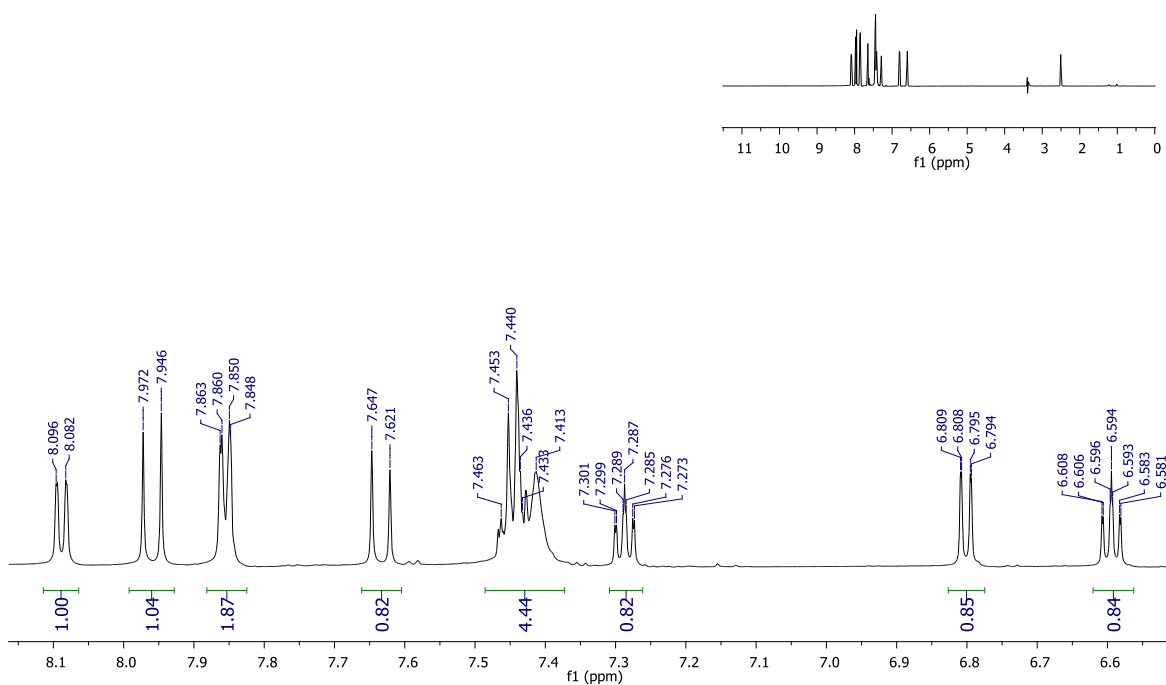
ZHOU, Y. et al. An unusual de-nitro reduction of 2-substituted-4-nitroquinolines. **Tetrahedron Letters**, v. 47, p. 8511 – 14, 2006.

ANEXOS

ANEXO 1. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.1** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

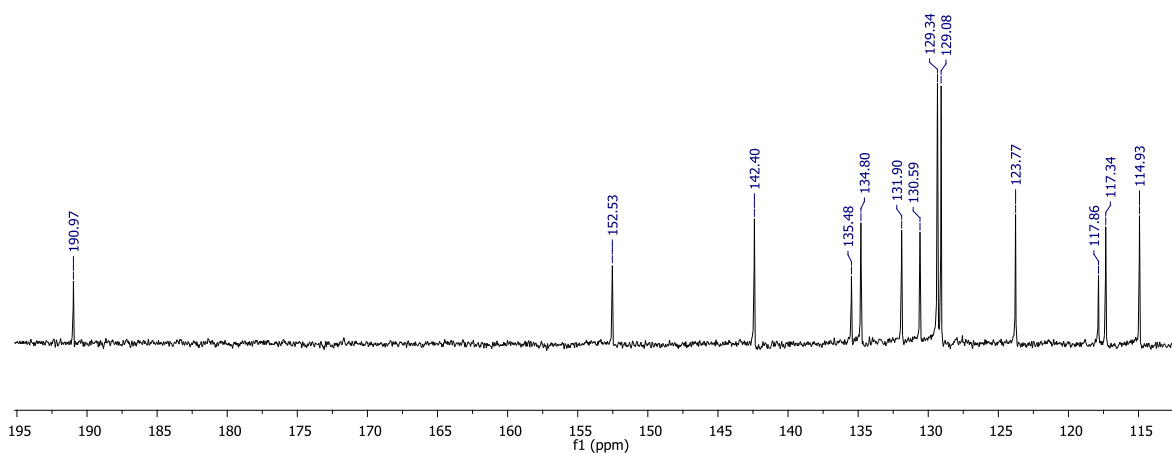
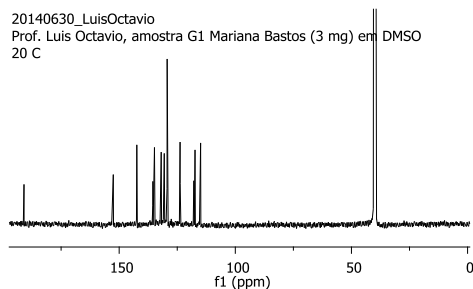
20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G1 Mariana Bastos (3 mg) em DMSO
20 C

20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G1 Mariana Bastos (3 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 2. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.1** (DMSO- d_6 ; 150 MHz).

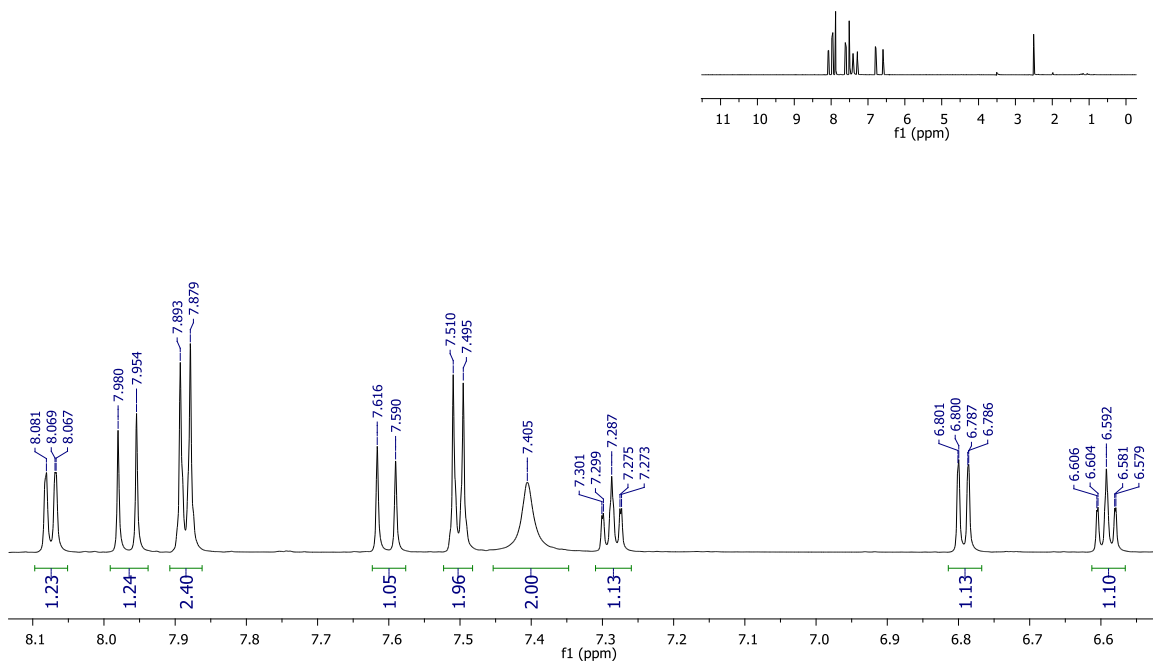
20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G1 Mariana Bastos (3 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 3. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.2** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G4 Mariana Bastos (3.5 mg) em DMSO
20 C

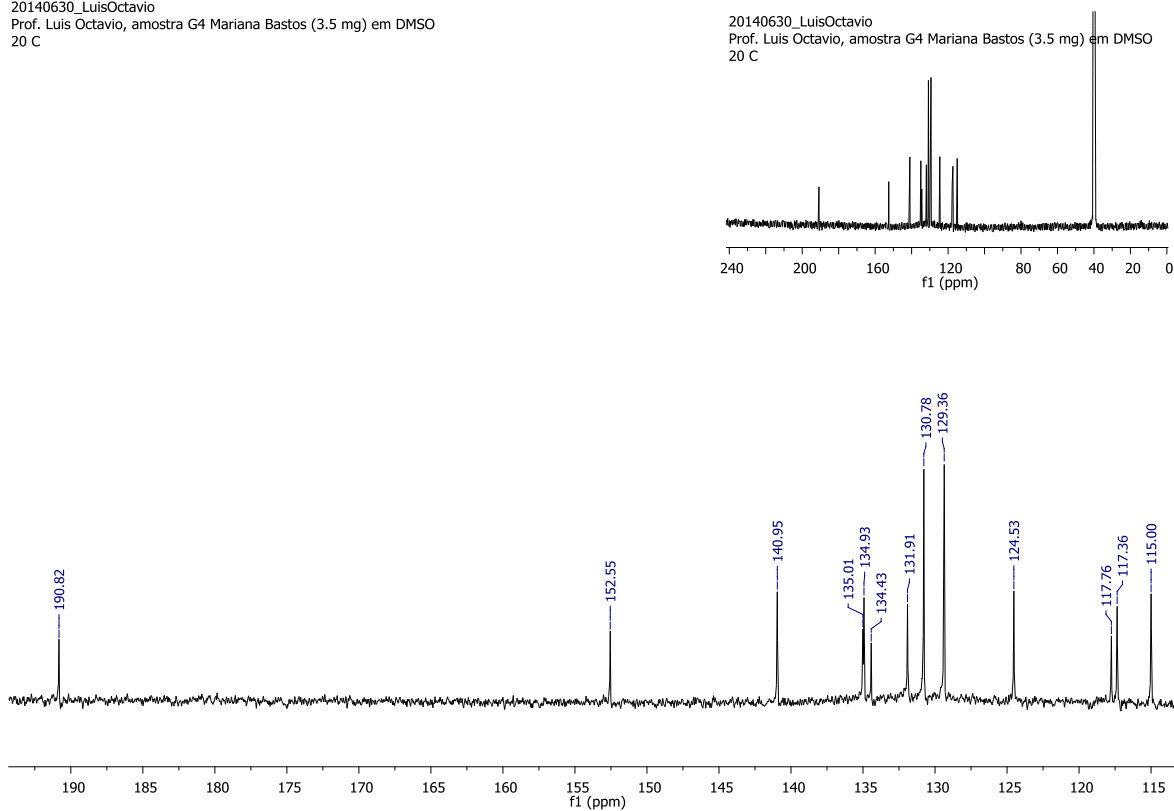
20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G4 Mariana Bastos (3.5 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 4. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.2** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

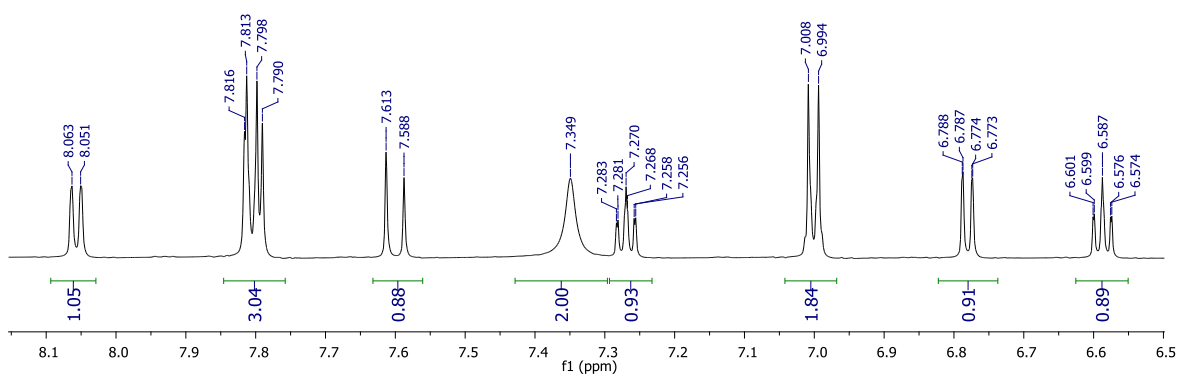
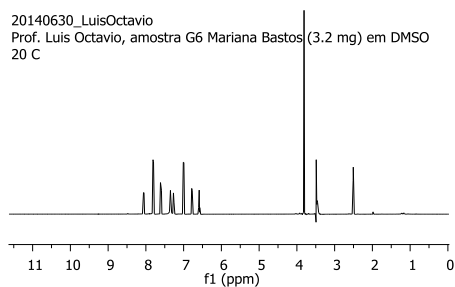
20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G4 Mariana Bastos (3.5 mg) em DMSO
20 C

20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G4 Mariana Bastos (3.5 mg) em DMSO
20 C



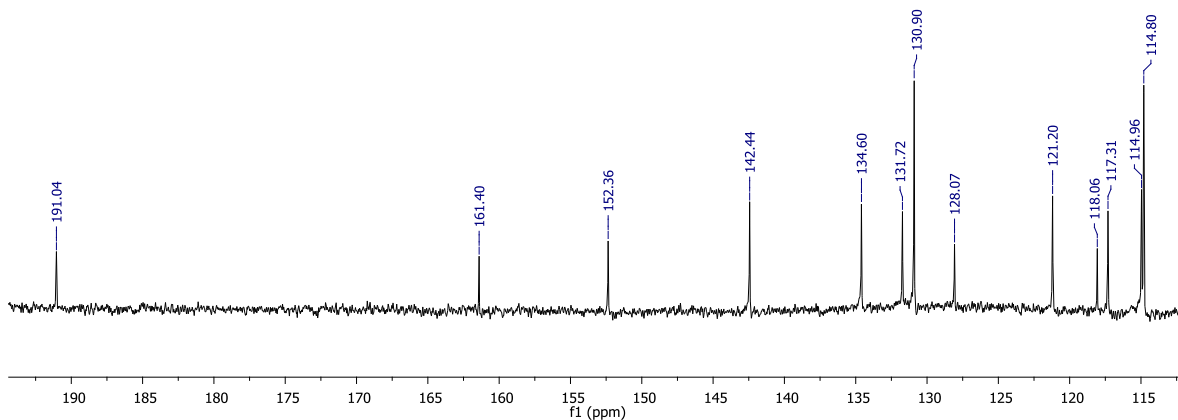
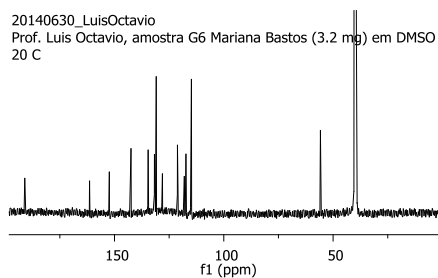
ANEXO 5. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.3** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G6 Mariana Bastos (3.2 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 6. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.3** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

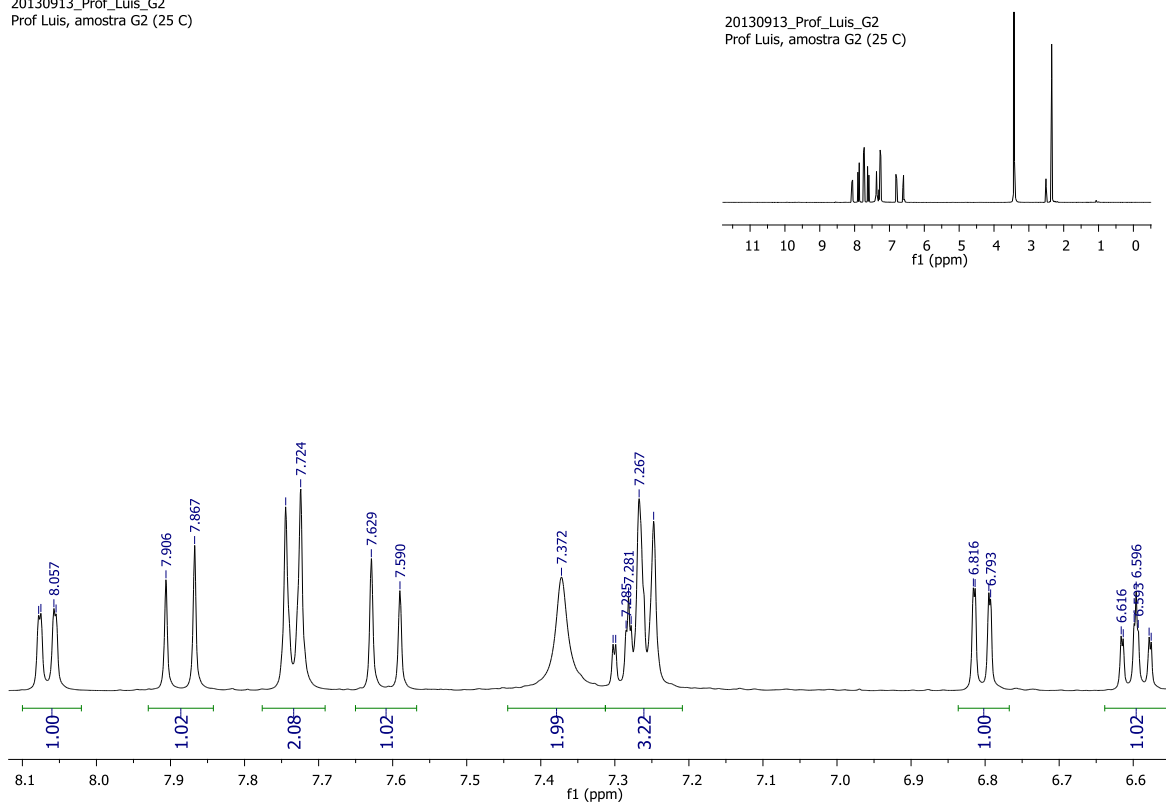
20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G6 Mariana Bastos (3.2 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 7. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.4** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

20130913_Prof_Luis_G2
Prof Luis, amostra G2 (25 C)

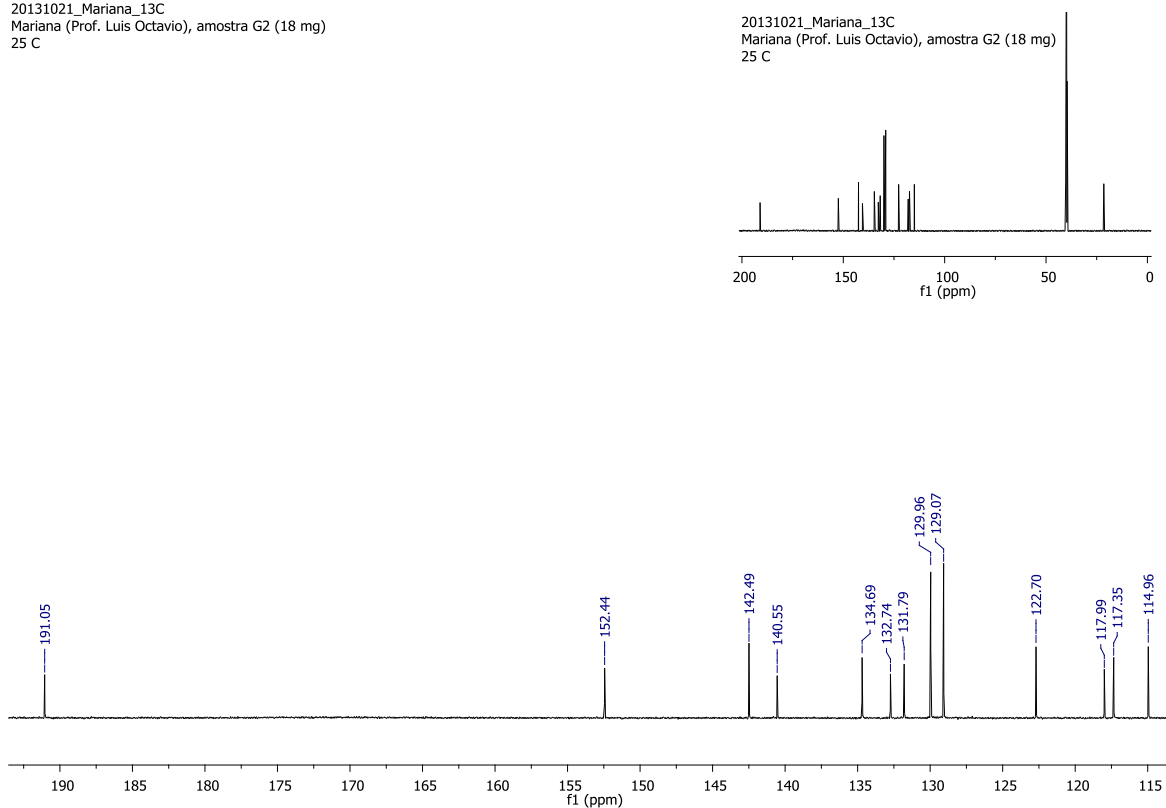
20130913_Prof_Luis_G2
Prof Luis, amostra G2 (25 C)



ANEXO 8. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.4** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

20131021_Mariana_13C
Mariana (Prof. Luis Octavio), amostra G2 (18 mg)
25 C

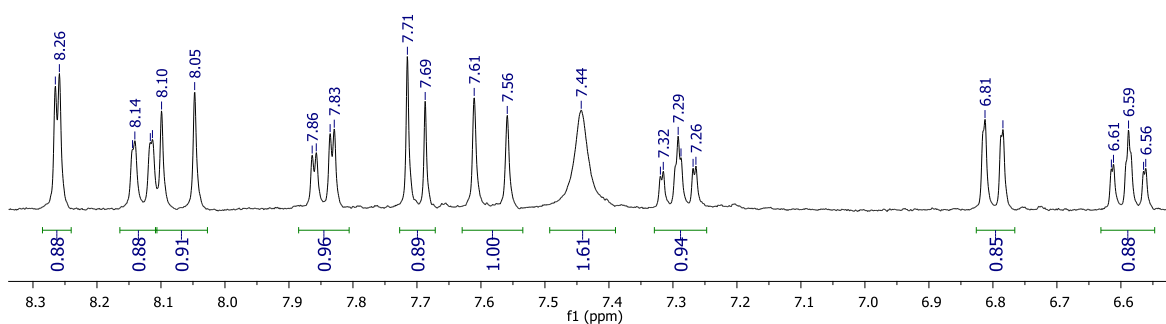
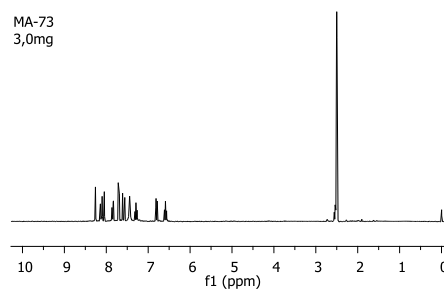
20131021_Mariana_13C
Mariana (Prof. Luis Octavio), amostra G2 (18 mg)
25 C



ANEXO 9. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.5** (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

MA-73
3,0mg

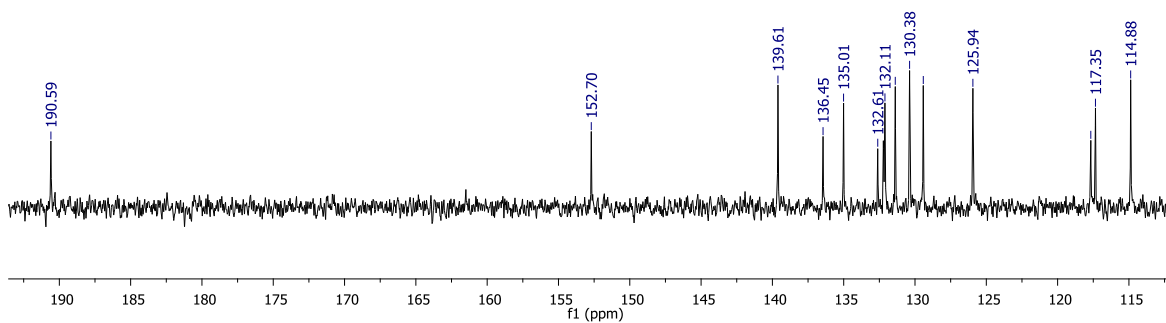
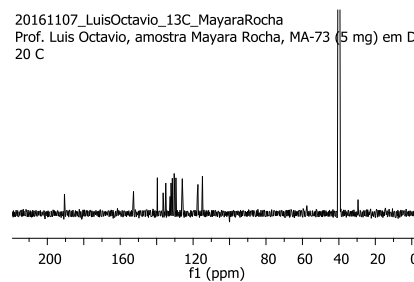
MA-73
3,0mg



ANEXO 10. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.5** (DMSO- d_6 ; 100 MHz)

20161107_LuisOctavio_13C_MayaraRocha
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-73 (5 mg) em DMSO- d_6
20 C

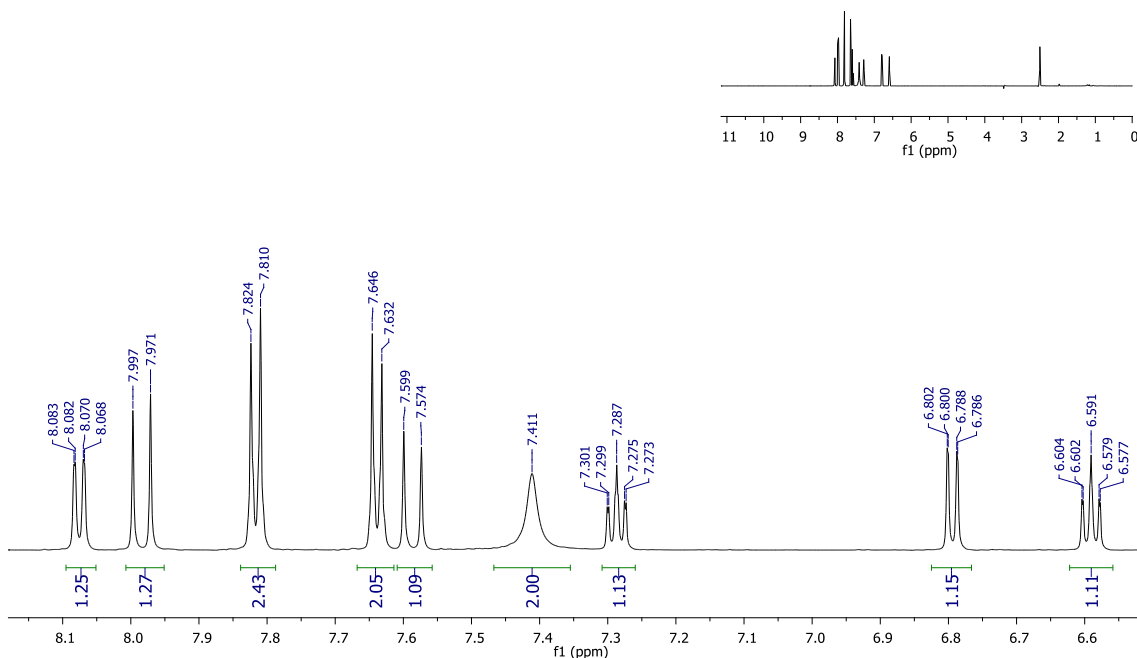
20161107_LuisOctavio_13C_MayaraRocha
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-73 (5 mg) em DMSO- d_6
20 C



ANEXO 11. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.6** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G5 Mariana Bastos (3 mg) em DMSO
20 C

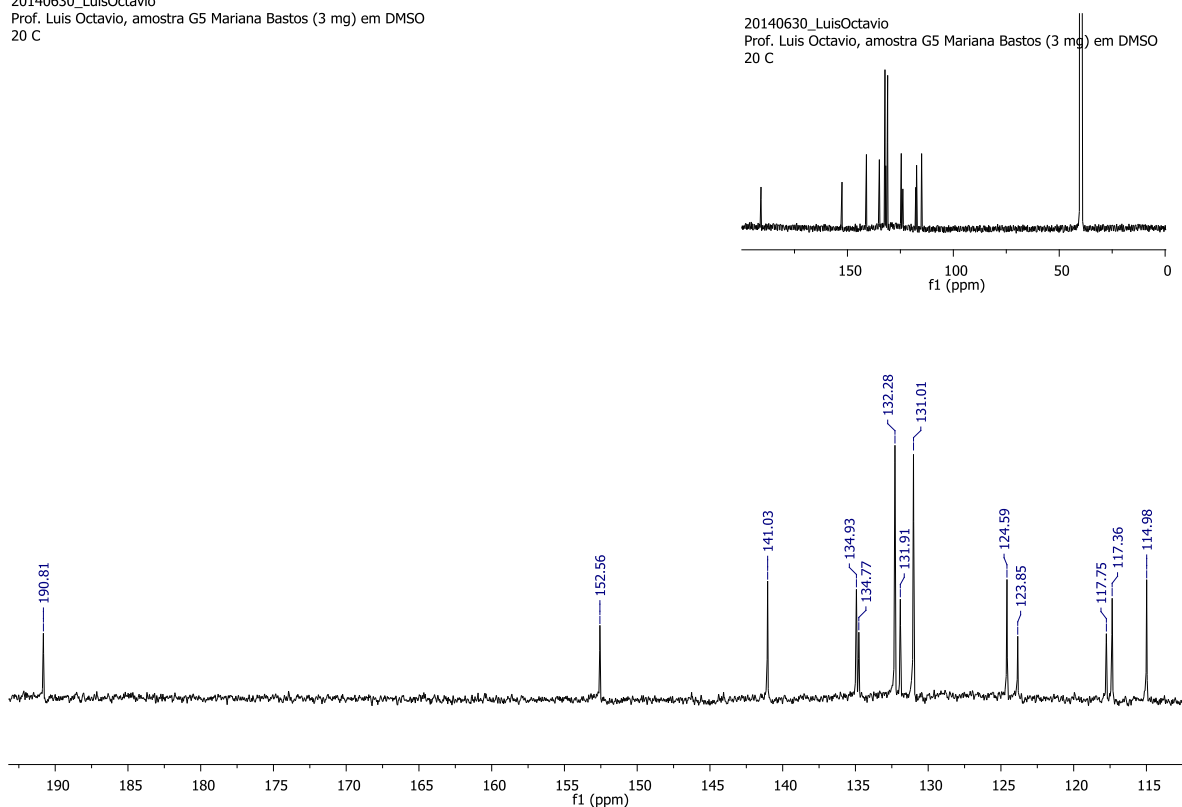
20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G5 Mariana Bastos (3 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 12. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.6** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

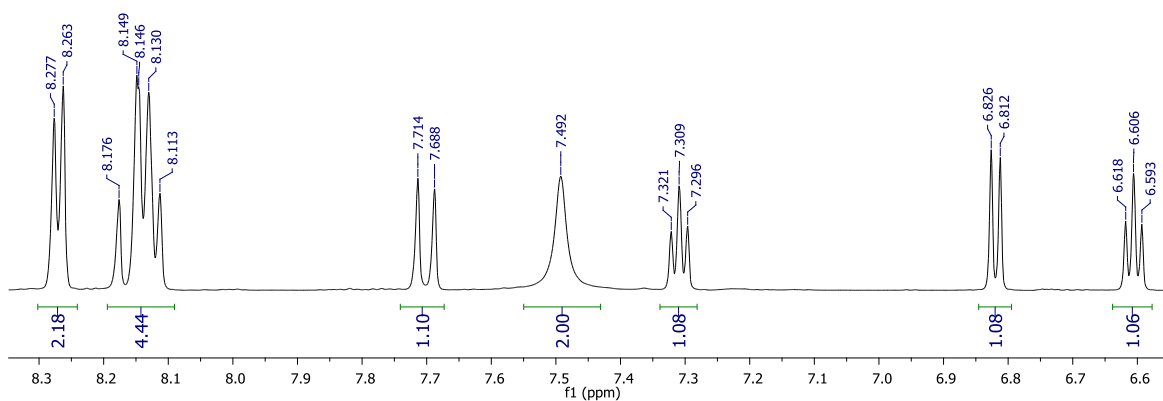
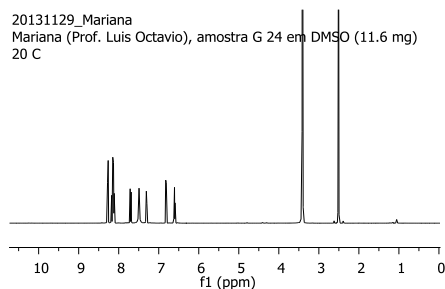
20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G5 Mariana Bastos (3 mg) em DMSO
20 C

20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra G5 Mariana Bastos (3 mg) em DMSO
20 C



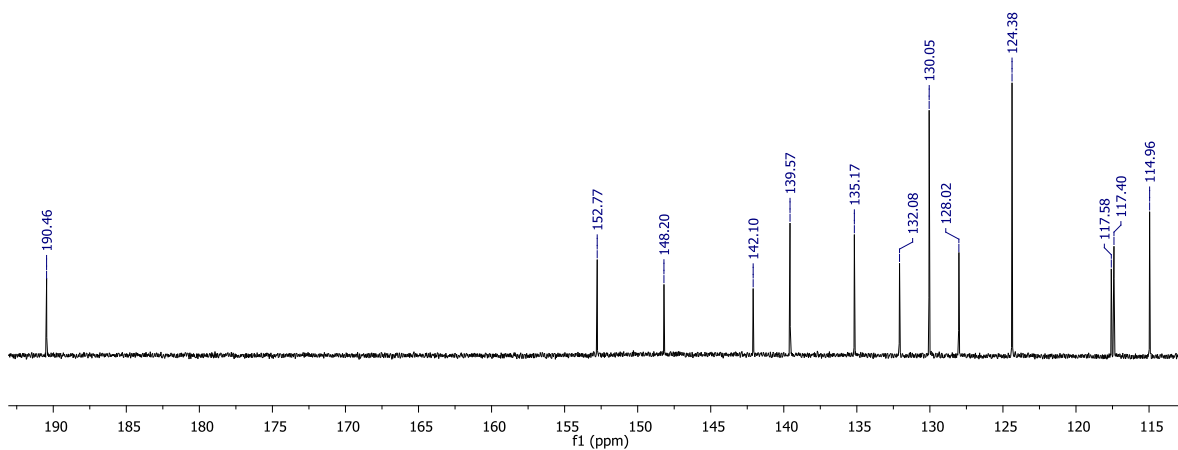
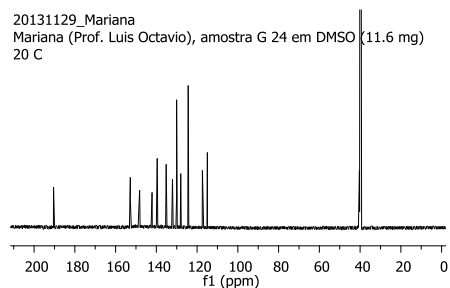
ANEXO 13. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.7** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

20131129_Mariana
Mariana (Prof. Luis Octavio), amostra G 24 em DMSO (11.6 mg)
20 C



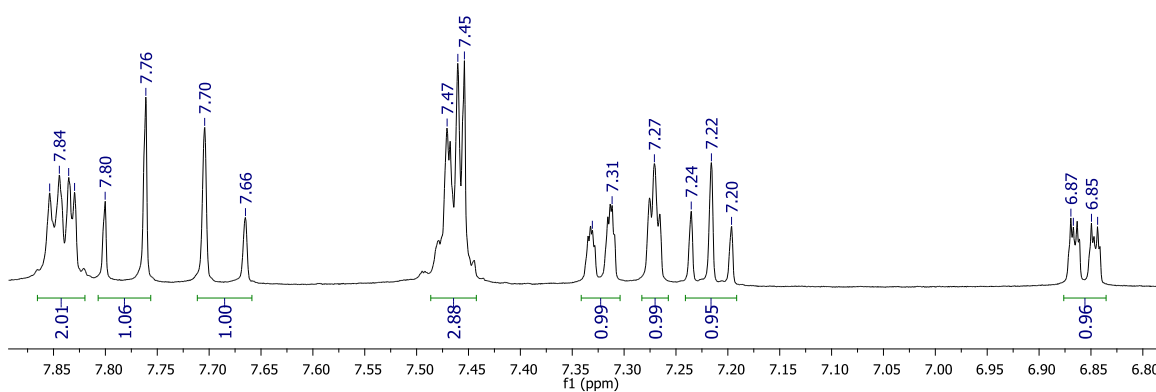
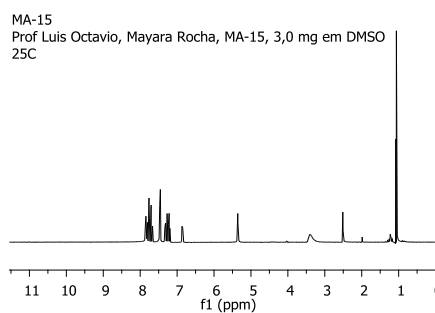
ANEXO 14. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.7** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

20131129_Mariana
Mariana (Prof. Luis Octavio), amostra G 24 em DMSO (11.6 mg)
20 C



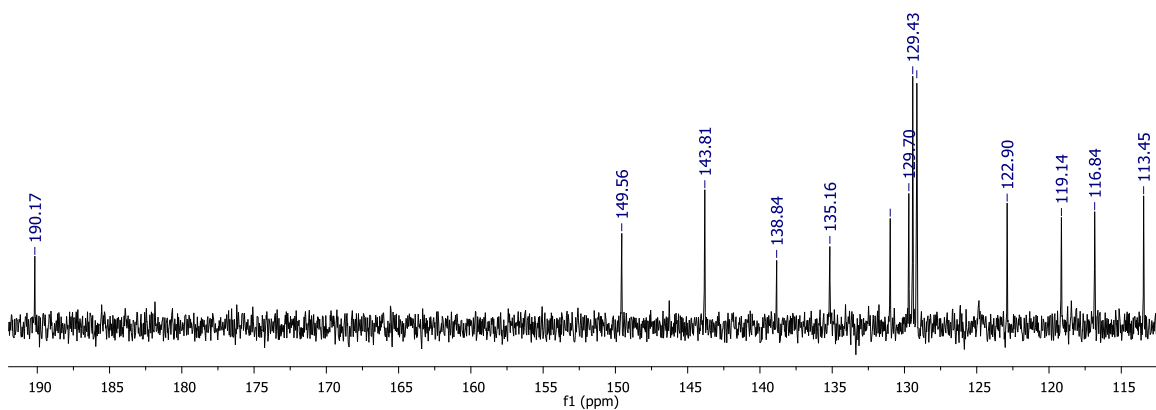
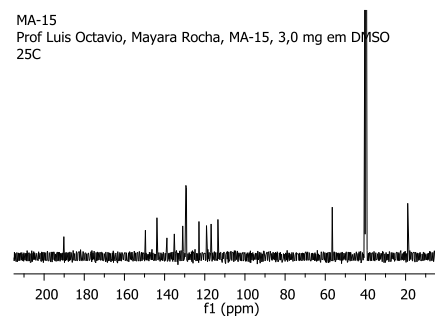
ANEXO 15. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.8** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-15
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-15, 3,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 16. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.8** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

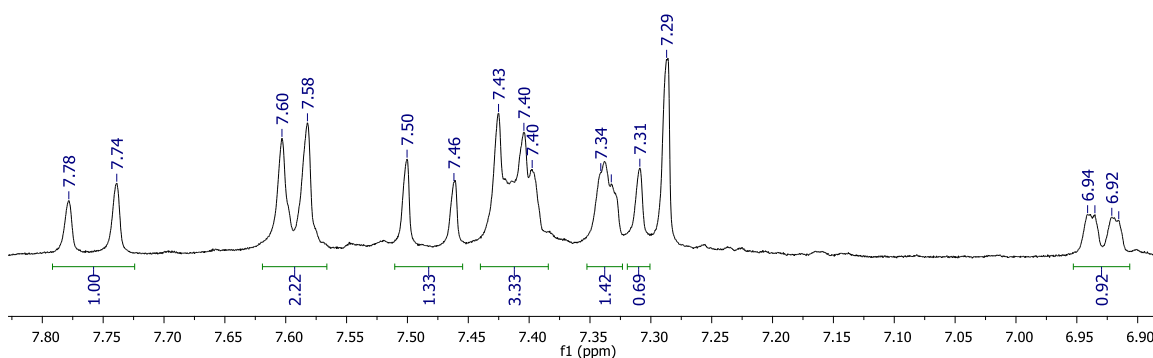
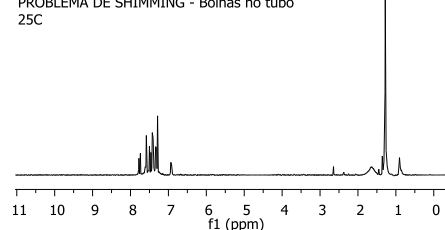
MA-15
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-15, 3,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 17. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **1.9** (CDCl_3 ; 600 MHz)

MA-13
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-13, 2,3 mg em CDCl_3
PROBLEMA DE SHIMMING - Bolhas no tubo
25C

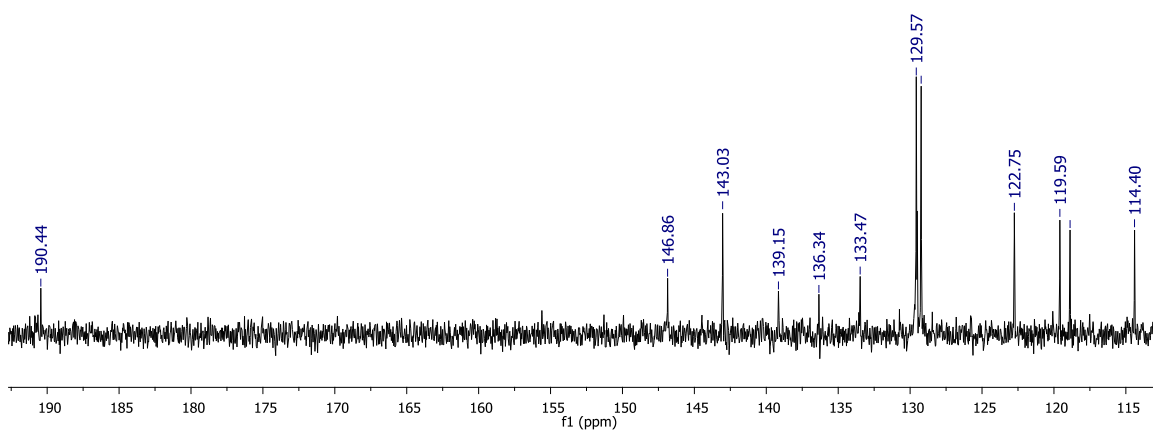
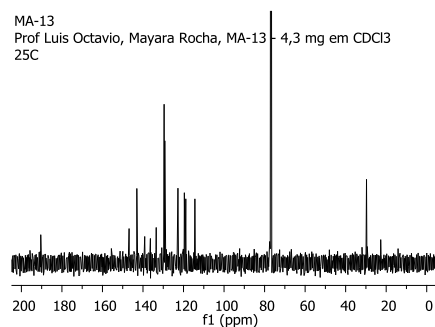
MA-13
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-13, 2,3 mg em CDCl_3
PROBLEMA DE SHIMMING - Bolhas no tubo
25C



ANEXO 18. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **1.9** (CDCl_3 ; 150 MHz)

MA-13
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-13 - 4,3 mg em CDCl_3
25C

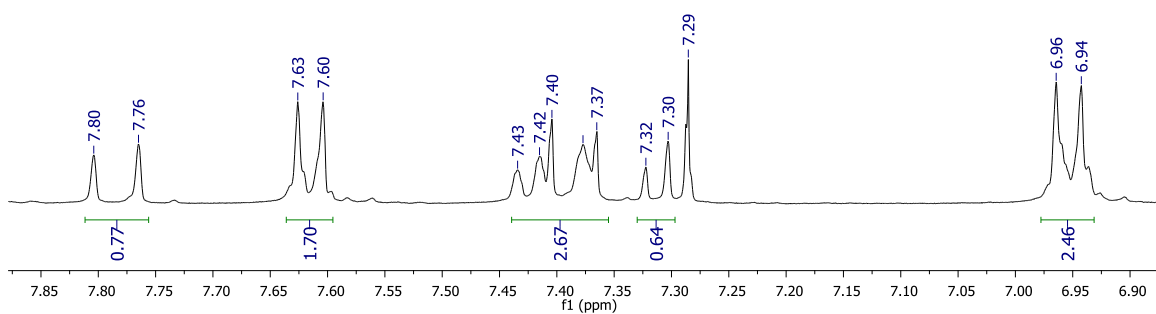
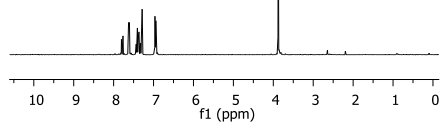
MA-13
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-13 - 4,3 mg em CDCl_3
25C



ANEXO 19. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.10** (CDCl_3 ; 600 MHz)

MA-12
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-12, 2,3 mg em CDCl_3
PROBLEMA DE SHIMMING - Bolhas no tubo
25C

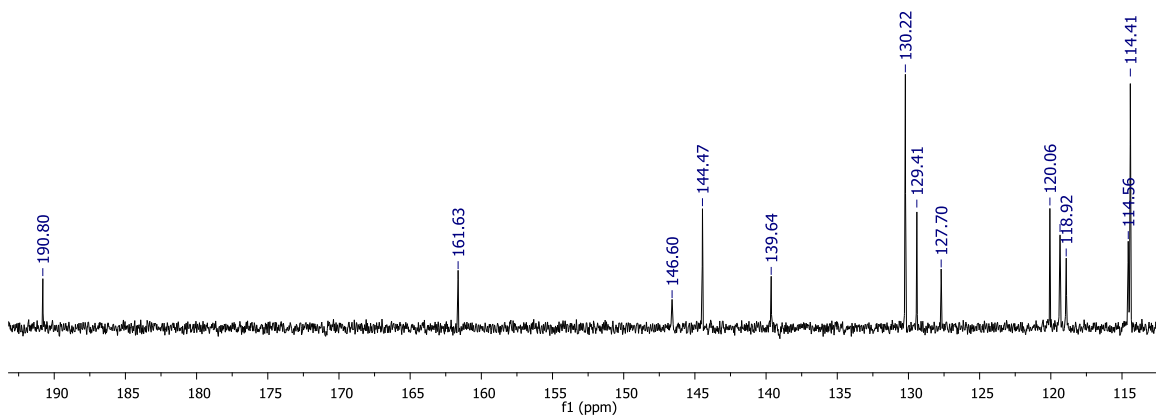
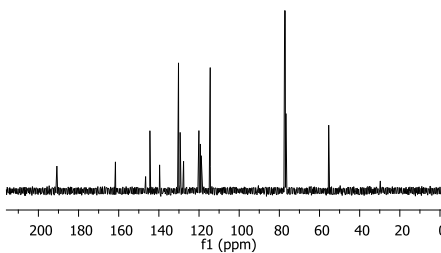
MA-12
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-12, 2,3 mg em CDCl_3
PROBLEMA DE SHIMMING - Bolhas no tubo
25C



ANEXO 20. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.10** (CDCl_3 ; 150 MHz)

MA-12
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-12 - 4,5 mg em CDCl_3
25C

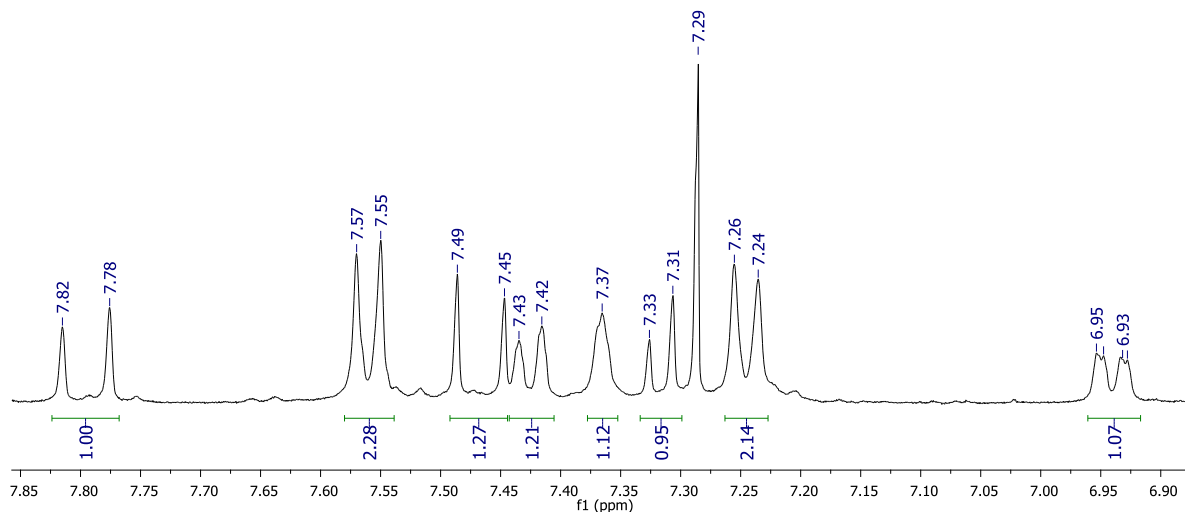
MA-12
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-12 - 4,5 mg em CDCl_3
25C



ANEXO 21. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.11** (CDCl_3 ; 600 MHz)

MA-11
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-11, 1,8 mg em CDCl_3
PROBLEMA DE SHIMMING - Bolhas no tubo
25C

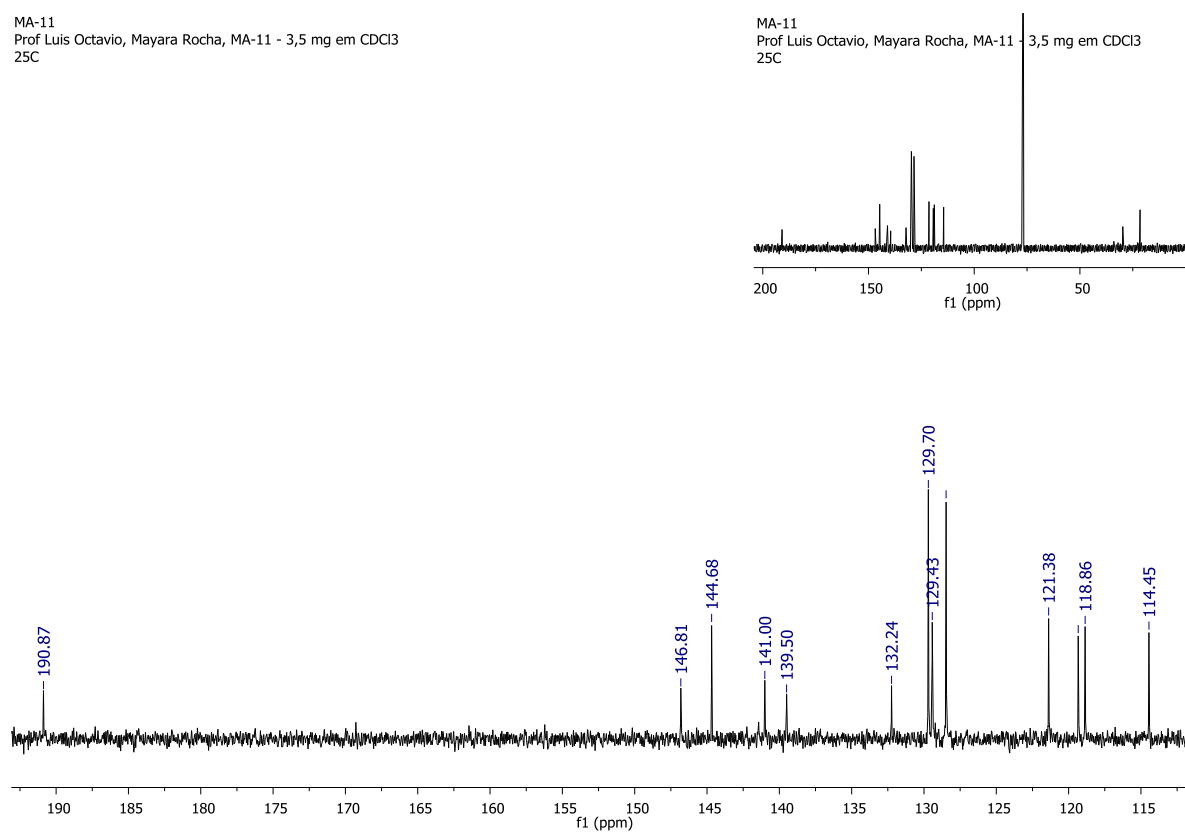
MA-11
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-11, 1,8 mg em CDCl_3
PROBLEMA DE SHIMMING - Bolhas no tubo
25C



ANEXO 22. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.11** (CDCl_3 ; 150 MHz)

MA-11
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-11 - 3,5 mg em CDCl_3
25C

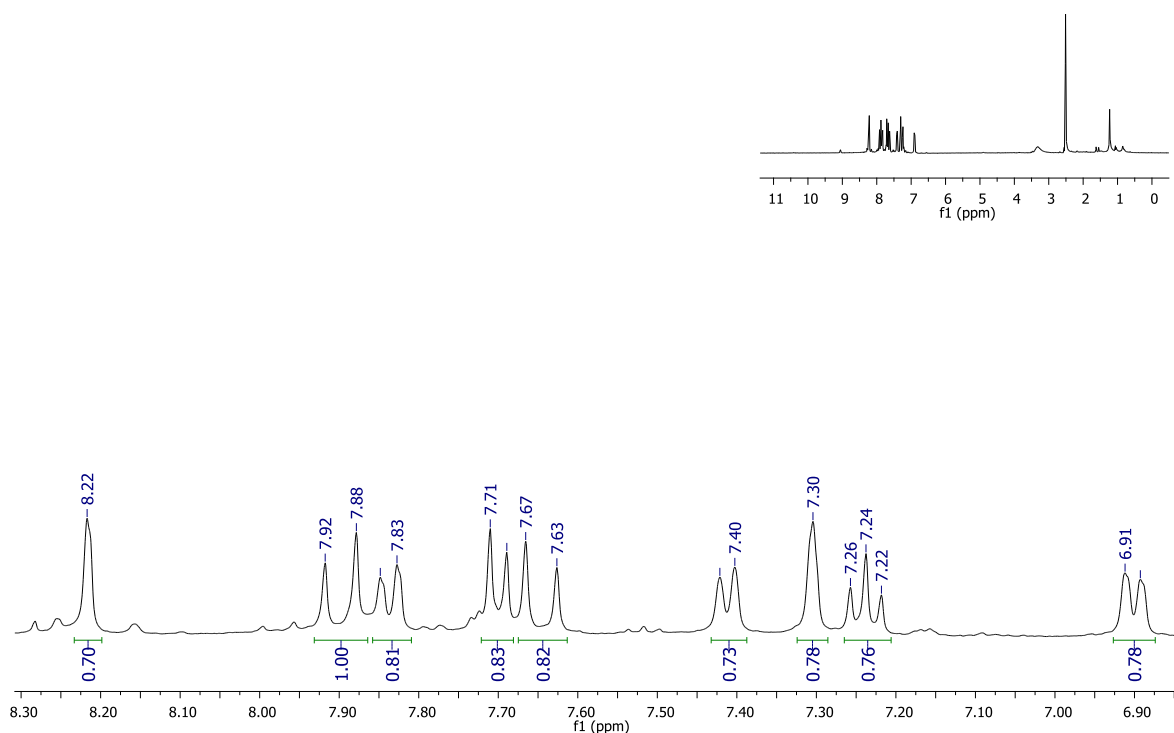
MA-11
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-11 - 3,5 mg em CDCl_3
25C



ANEXO 23. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.12** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-14
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-14, 2,4 mg em CDCl₃ ----> corrigido para DMSO
25C

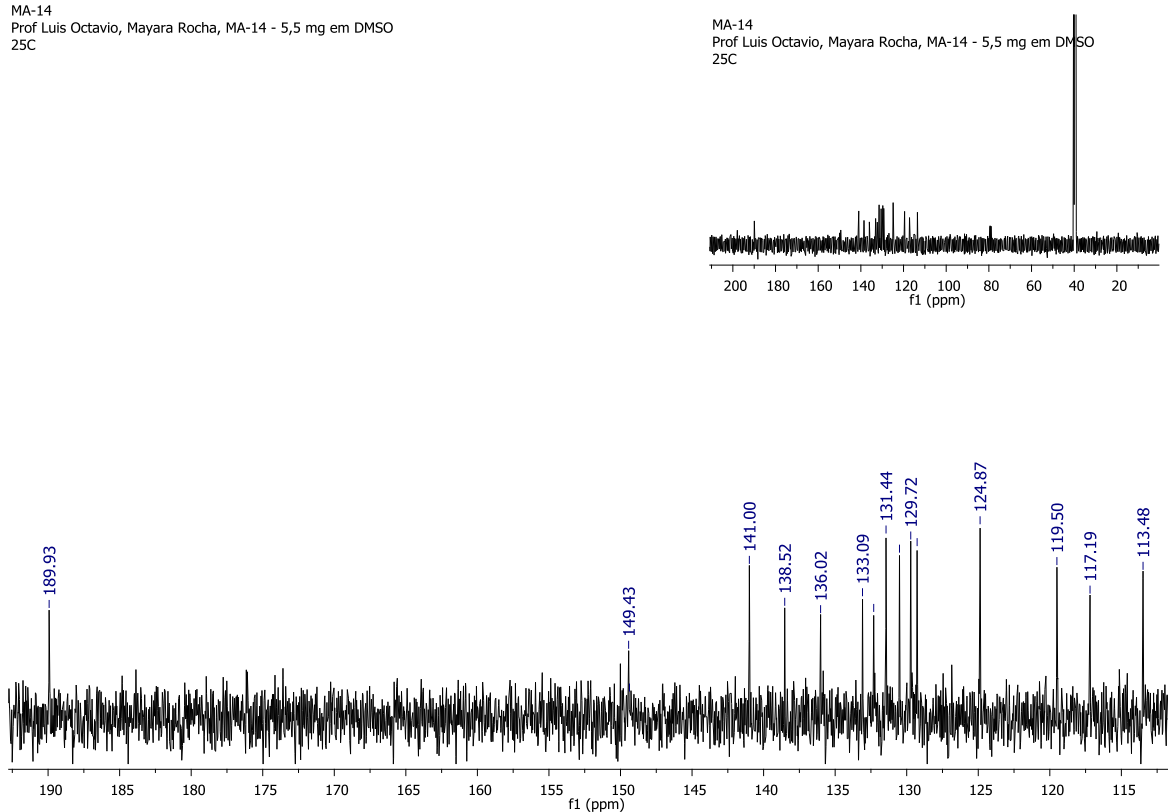
MA-14
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-14, 2,4 mg em CDCl₃ ----> co
25C



ANEXO 24. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.12** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-14
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-14 - 5,5 mg em DMSO
25C

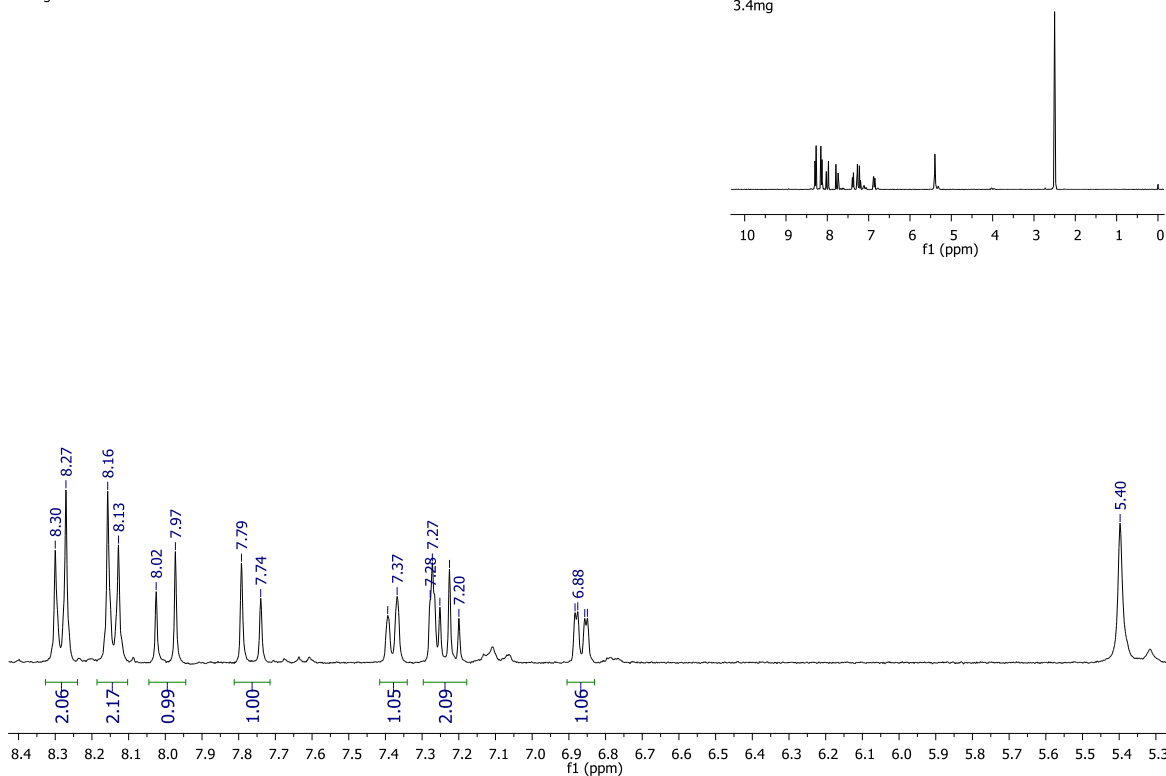
MA-14
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-14 - 5,5 mg em DMSO
25C



ANEXO 25. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.13** (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

MA-65
3.4mg

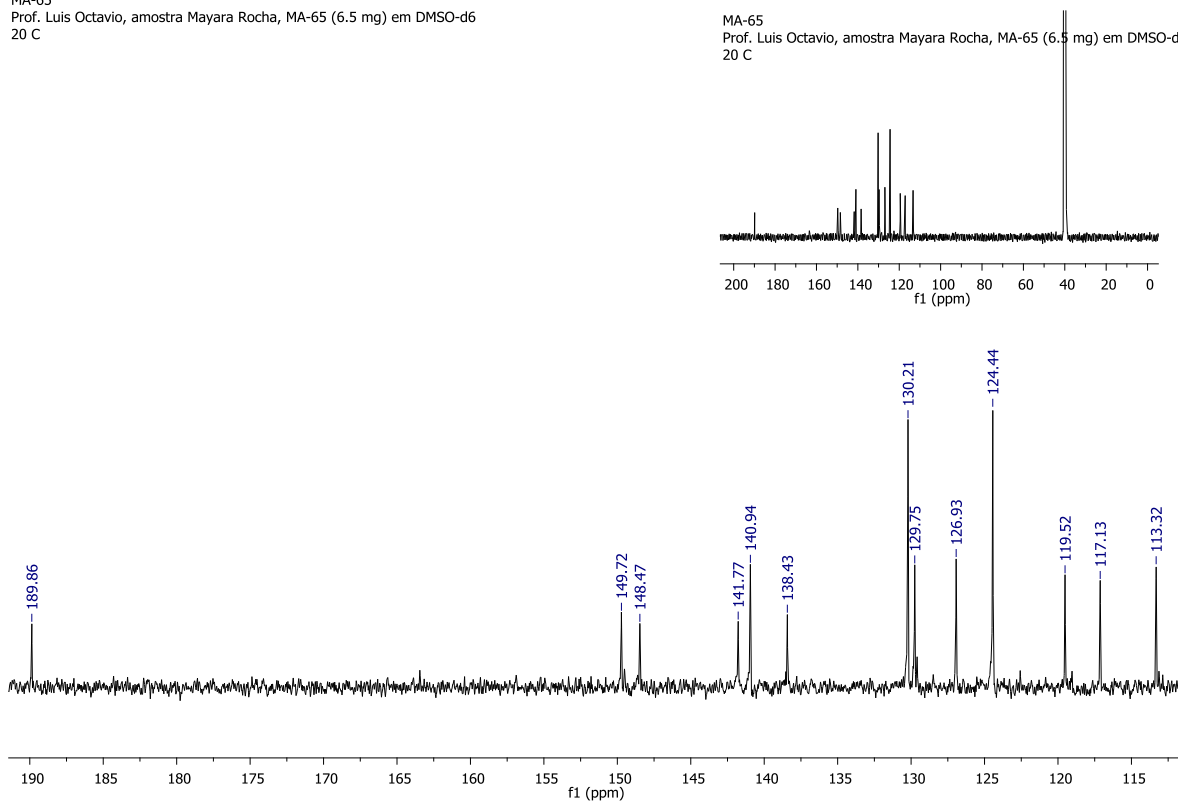
MA-65
3.4mg



ANEXO 26. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.13** (DMSO- d_6 ; 100 MHz)

MA-65
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-65 (6.5 mg) em DMSO- d_6
20 C

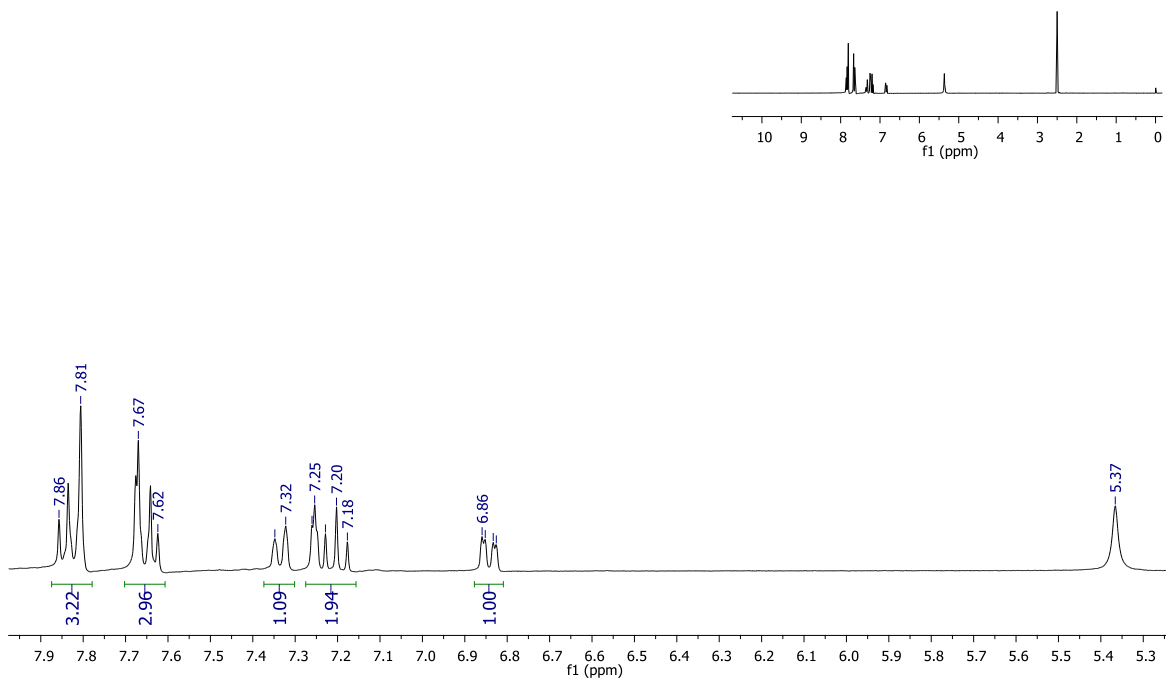
MA-65
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-65 (6.5 mg) em DMSO- d_6
20 C



ANEXO 27. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.14** (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

MA-66
4.0mg

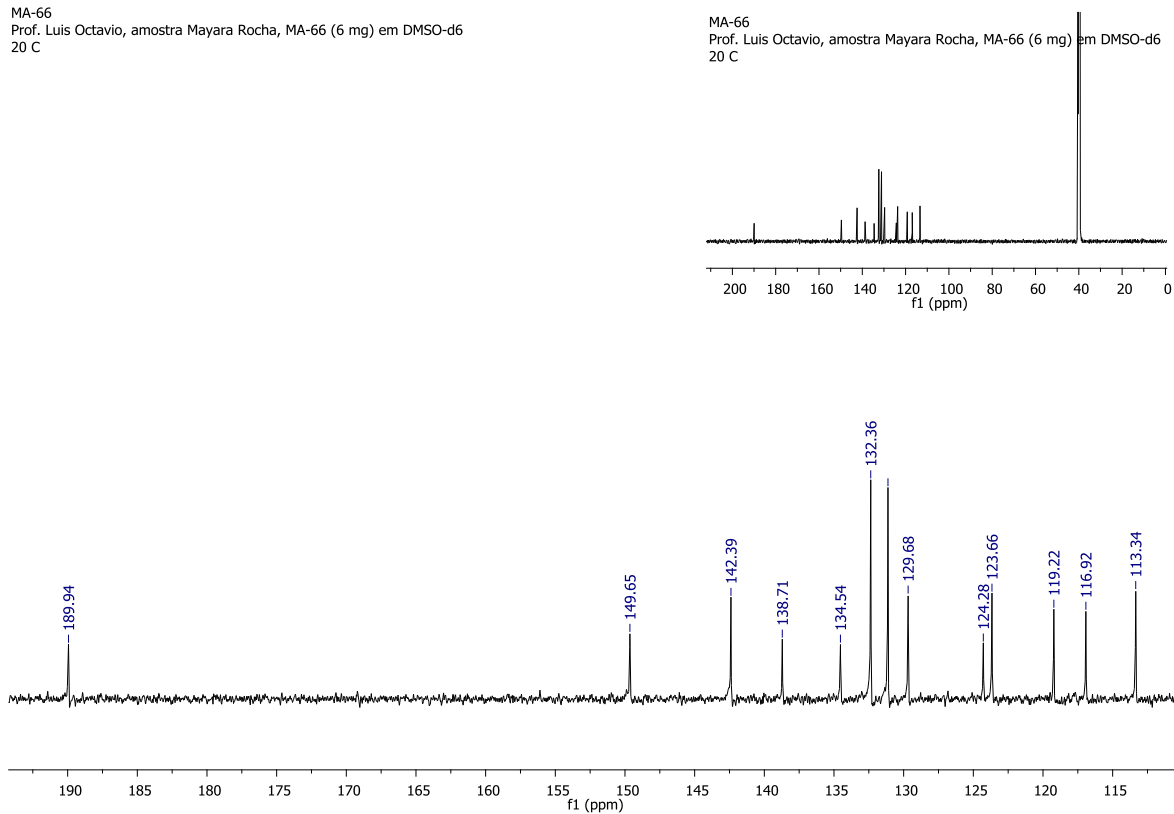
MA-66
4.0mg



ANEXO 28. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.14** (DMSO- d_6 ; 100 MHz)

MA-66
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-66 (6 mg) em DMSO- d_6
20 C

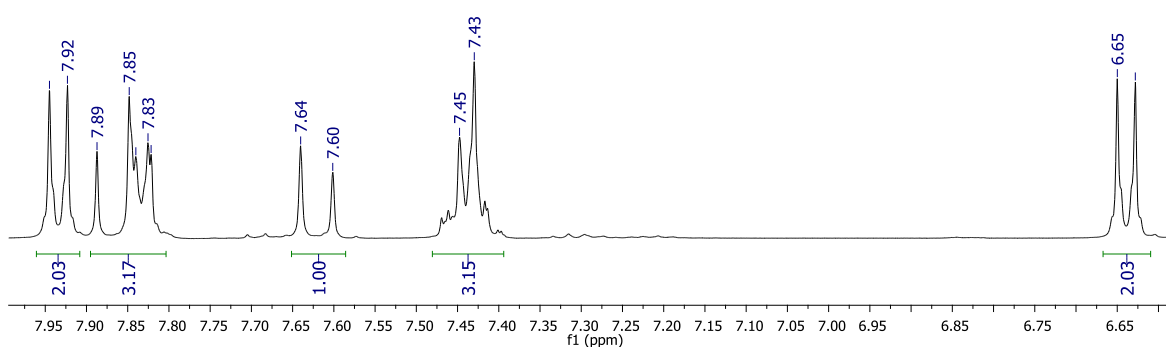
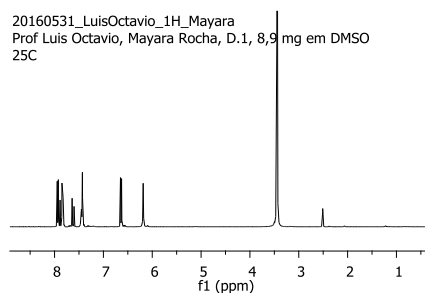
MA-66
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-66 (6 mg) em DMSO- d_6
20 C



ANEXO 29. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.15** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

20160531_LuisOctavio_1H_Mayara
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, D.1, 8,9 mg em DMSO
25C

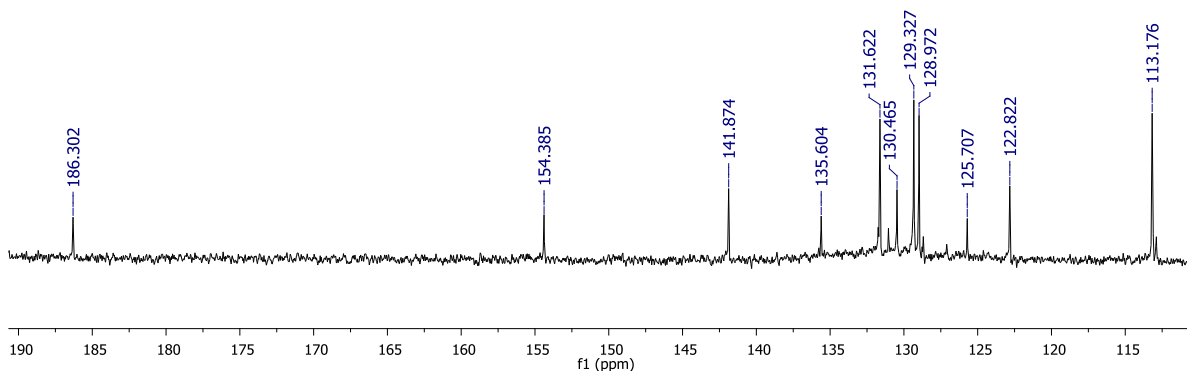
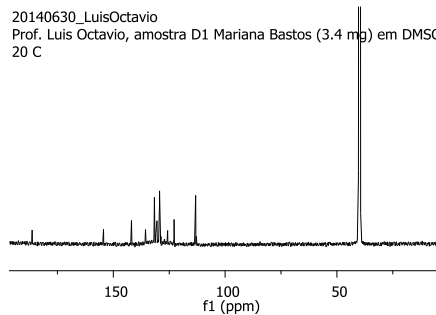
20160531_LuisOctavio_1H_Mayara
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, D.1, 8,9 mg em DMSO
25C



ANEXO 30. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.15** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

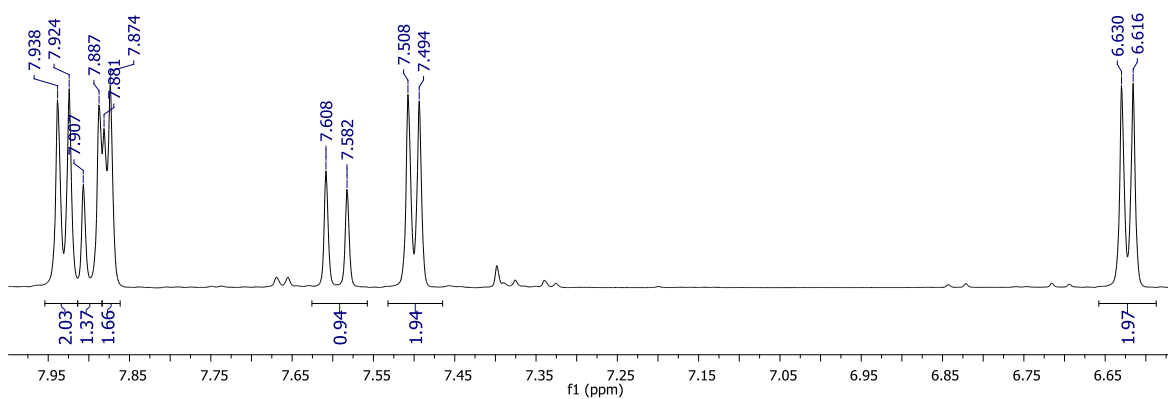
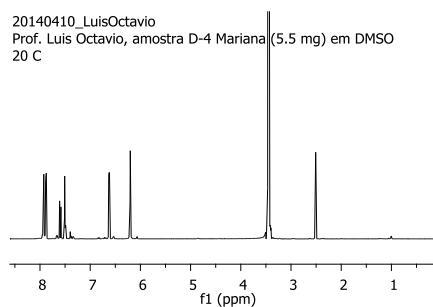
20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra D1 Mariana Bastos (3.4 mg) em DMSO
20 C

20140630_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra D1 Mariana Bastos (3.4 mg) em DMSO
20 C



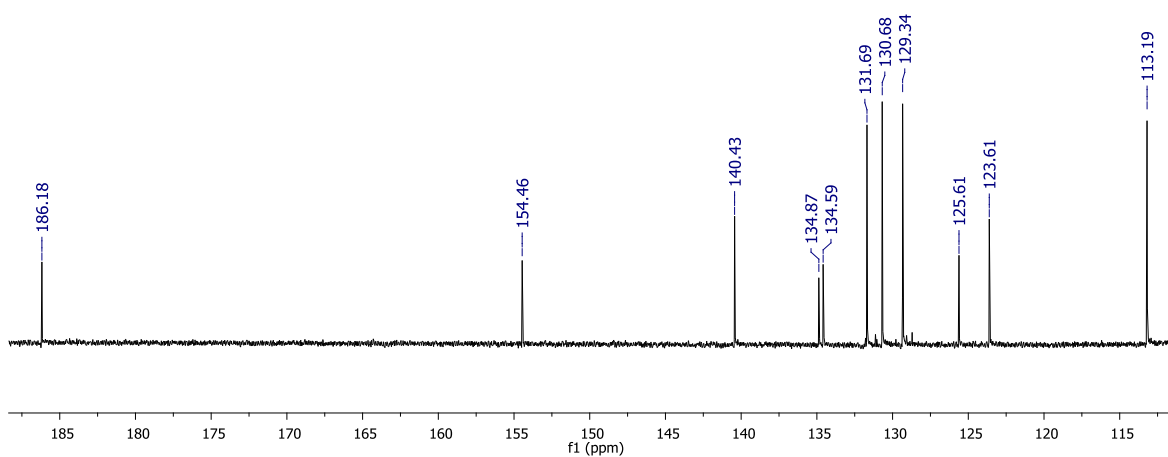
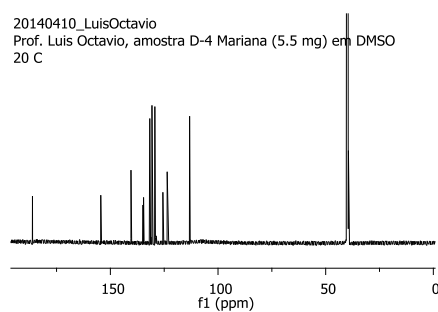
ANEXO 31. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.16** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

20140410_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra D-4 Mariana (5.5 mg) em DMSO
20 C



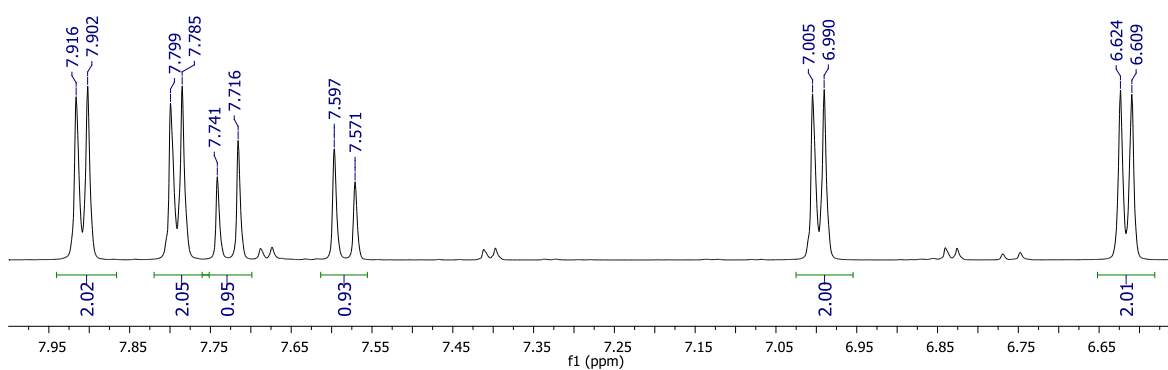
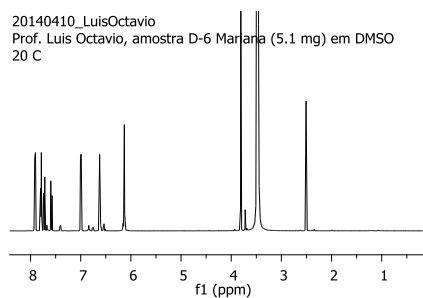
ANEXO 32. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.16** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

20140410_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra D-4 Mariana (5.5 mg) em DMSO
20 C



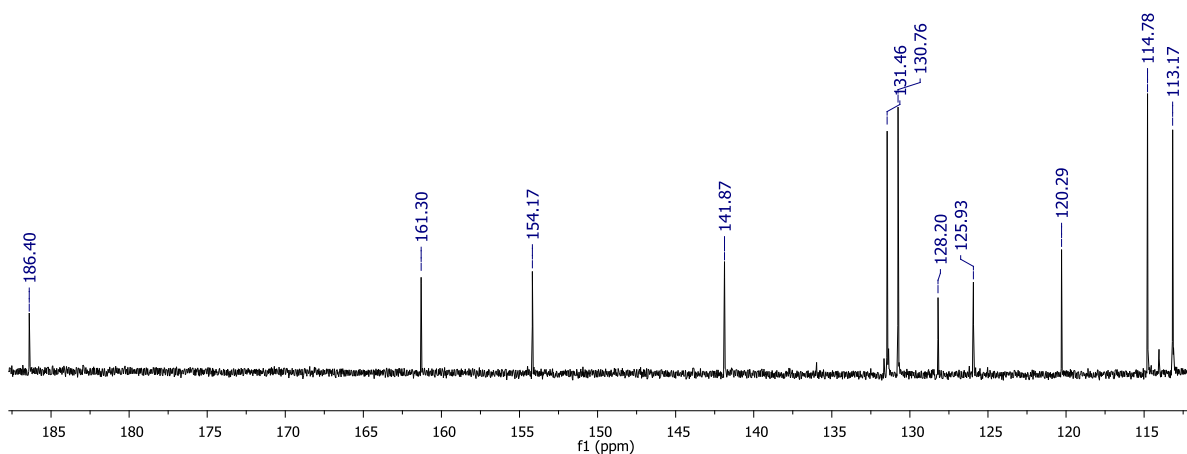
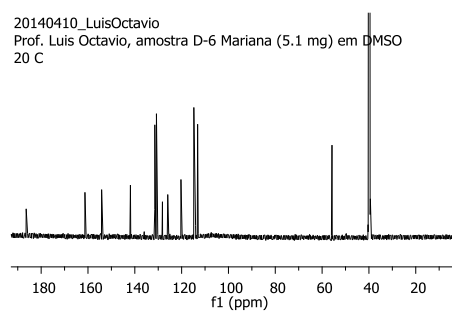
ANEXO 33. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.17** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

20140410_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra D-6 Mariana (5.1 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 34. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.17** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

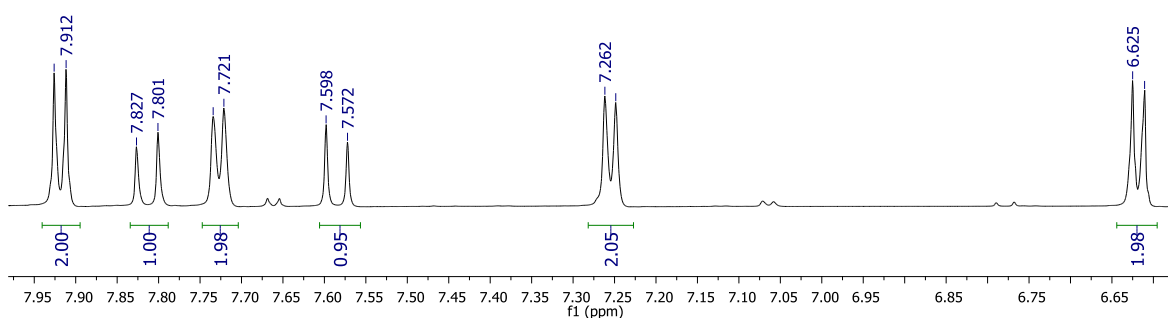
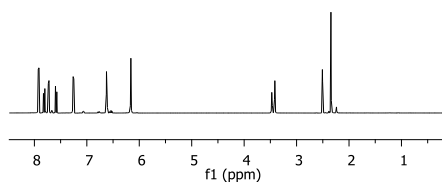
20140410_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra D-6 Mariana (5.1 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 35. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **I.18** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

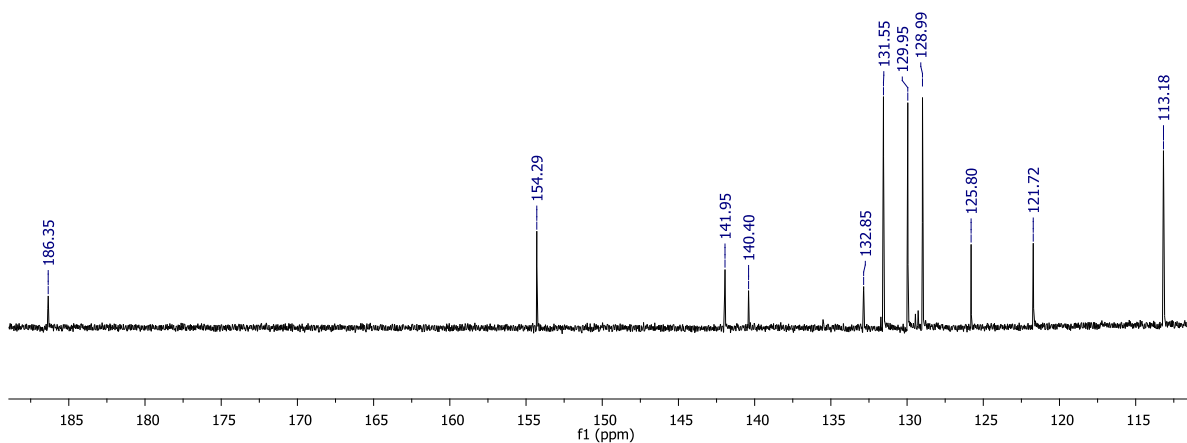
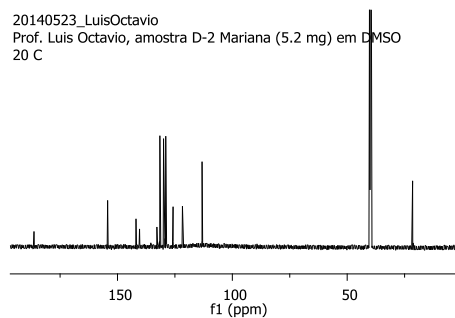
20140523_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra D-2 Mariana (5.2 mg) em DMSO
20 C

20140523_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra D-2 Mariana (5.2 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 36. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **I.18** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

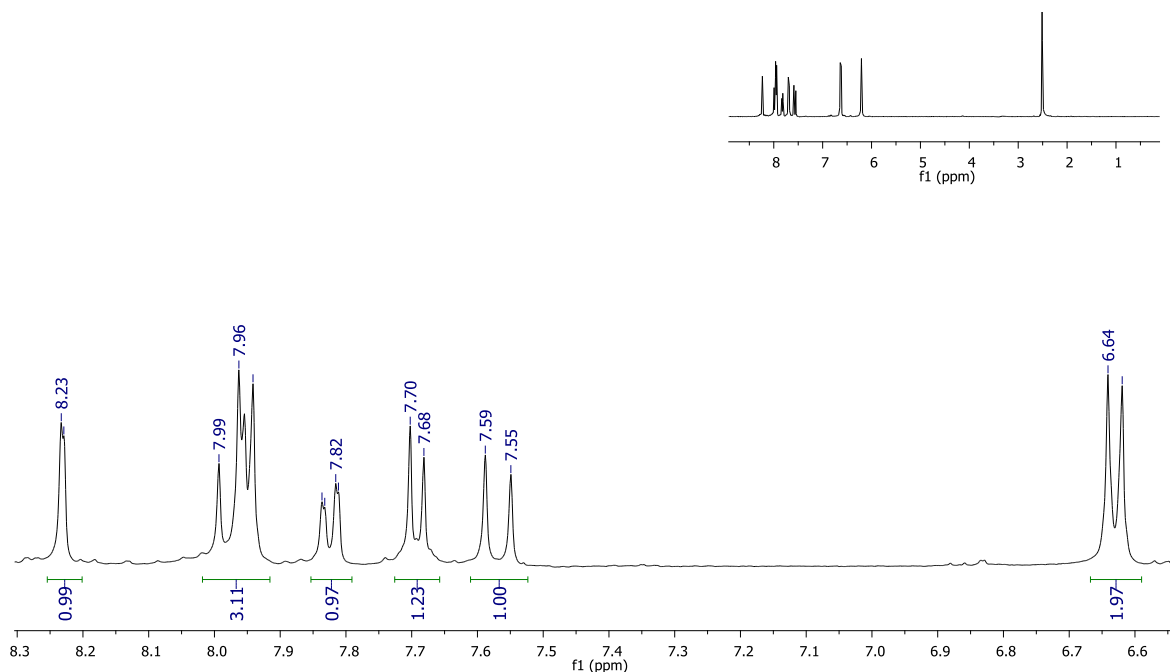
20140523_LuisOctavio
Prof. Luis Octavio, amostra D-2 Mariana (5.2 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 37. Espectro de RMN de ^1H da chalcona **1.19** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-10
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-10, 2,3 mg em DMSO
25C

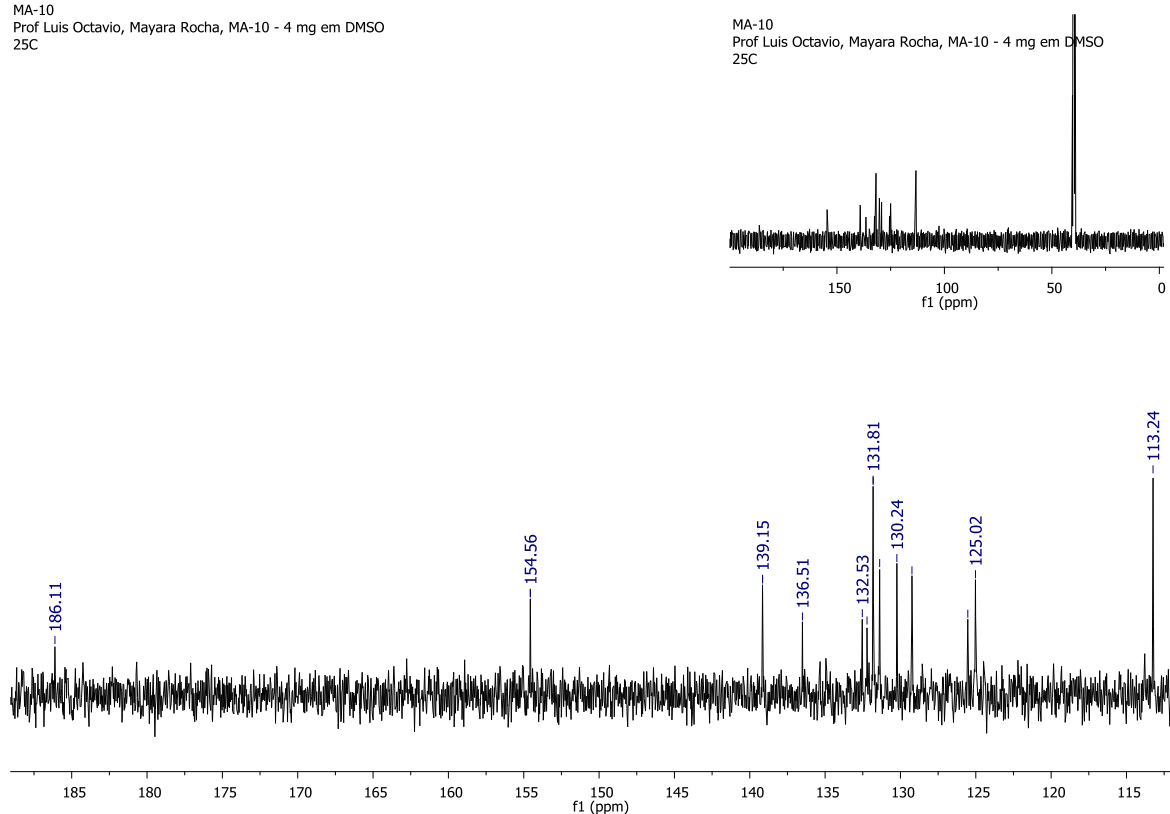
MA-10
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-10, 2,3 mg em DMSO
25C



ANEXO 38. Espectro de RMN de ^{13}C da chalcona **1.19** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

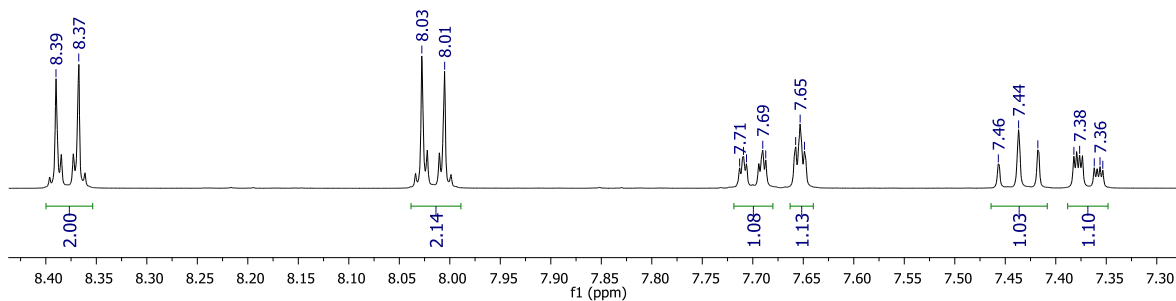
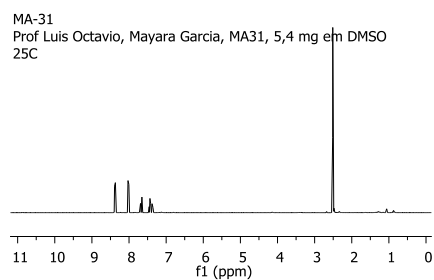
MA-10
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-10 - 4 mg em DMSO
25C

MA-10
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-10 - 4 mg em DMSO
25C



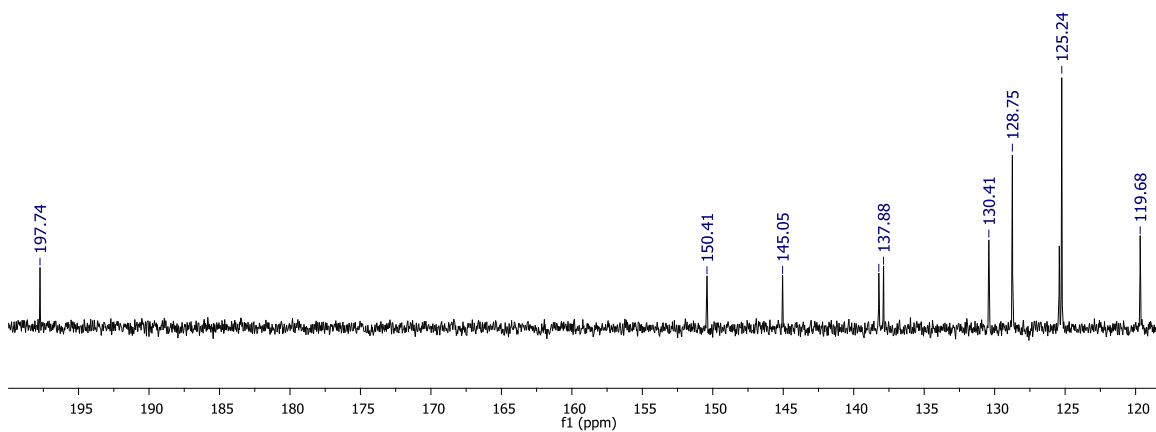
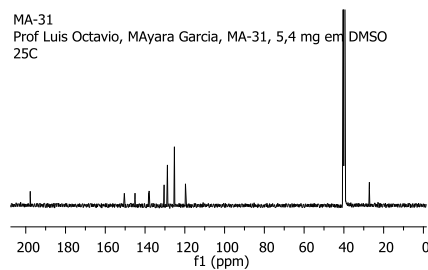
ANEXO 39. Espectro de RMN de ^1H do derivado **32** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-31
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA31, 5,4 mg em DMSO
25C



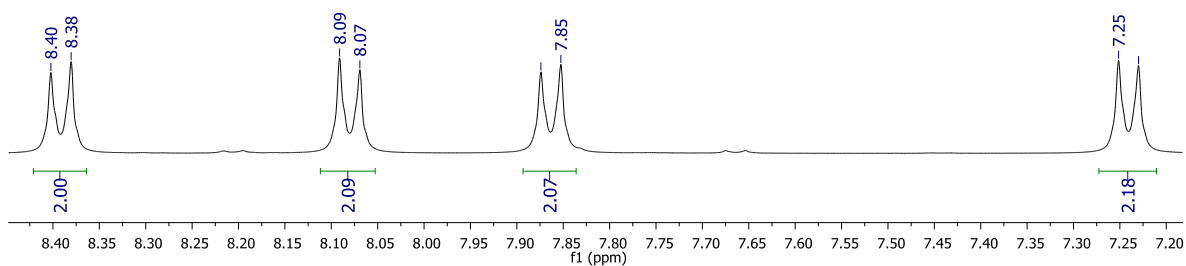
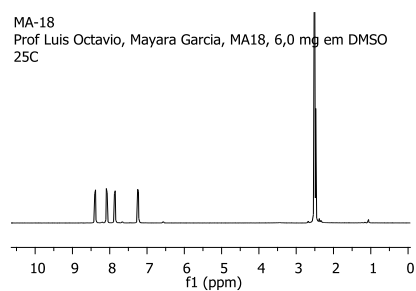
ANEXO 40. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **32** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-31
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA-31, 5,4 mg em DMSO
25C



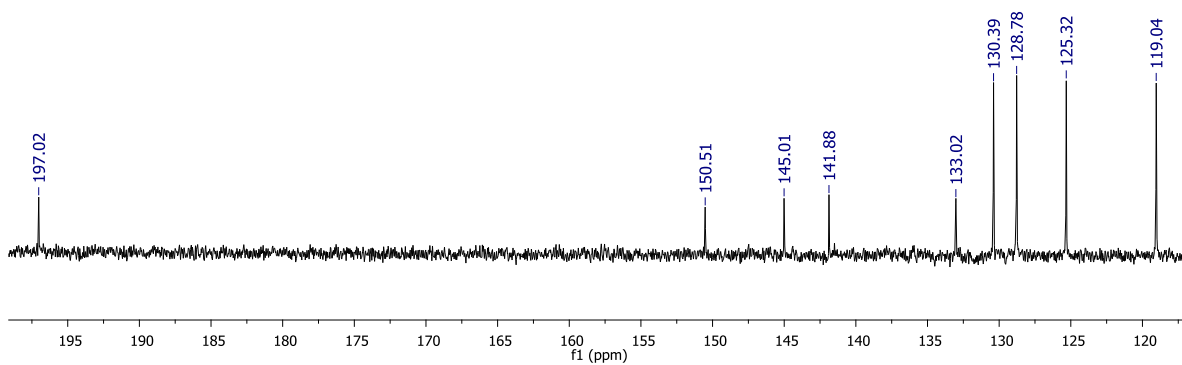
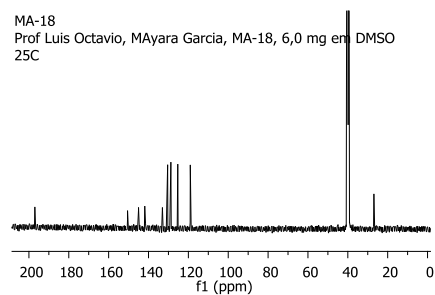
ANEXO 41. Espectro de RMN de ^1H do derivado **33** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-18
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA18, 6,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 42. Espectro de RMN de ^{13}C do derivado **33** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

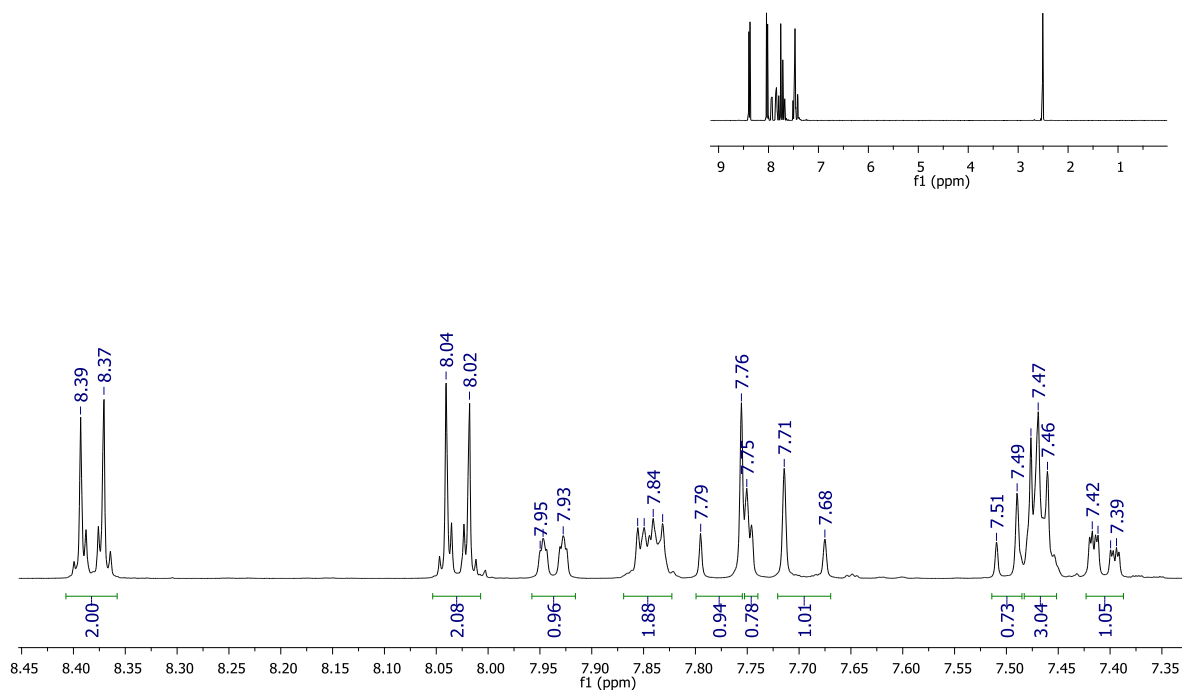
MA-18
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA-18, 6,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 43. Espectro de RMN de ^1H da substância **IN.1** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-36
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-36, 5,1 mg em DMSO
25C

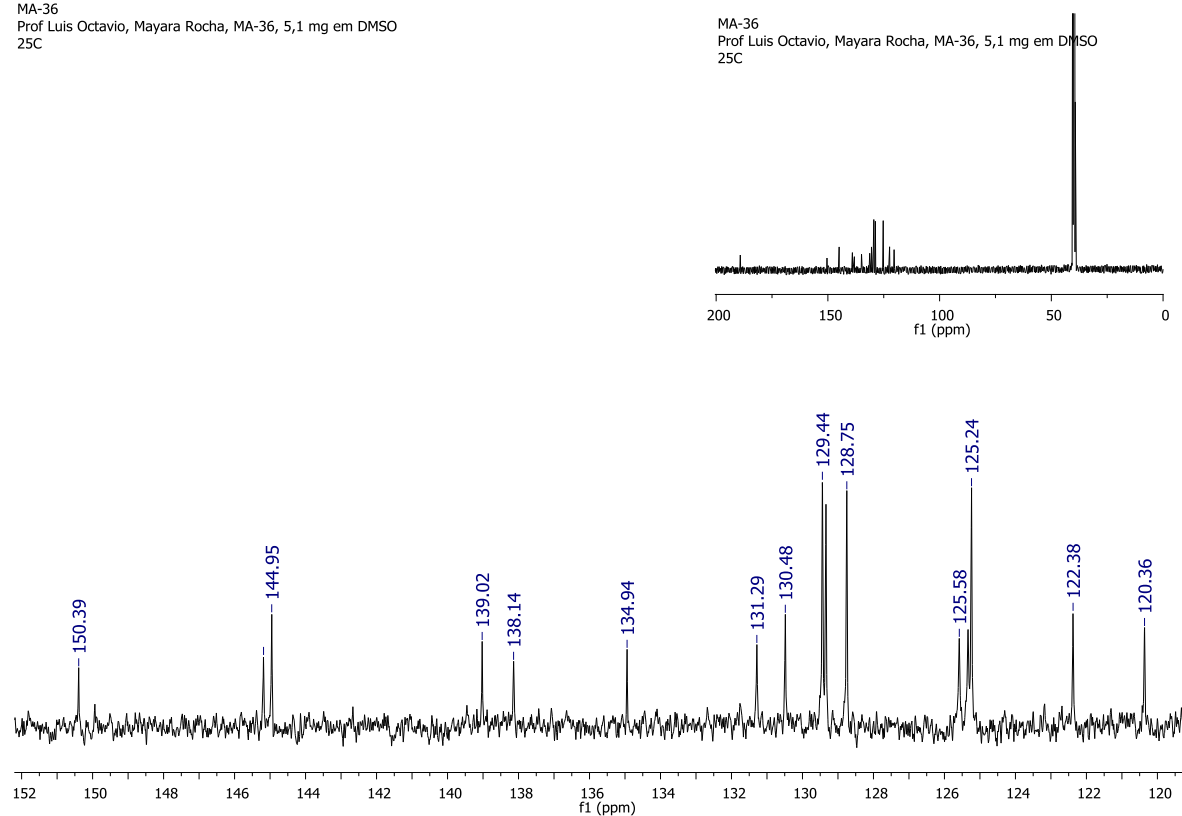
MA-36
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-36, 5,1 mg em DMSO
25C



ANEXO 44. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **IN.1** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-36
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-36, 5,1 mg em DMSO
25C

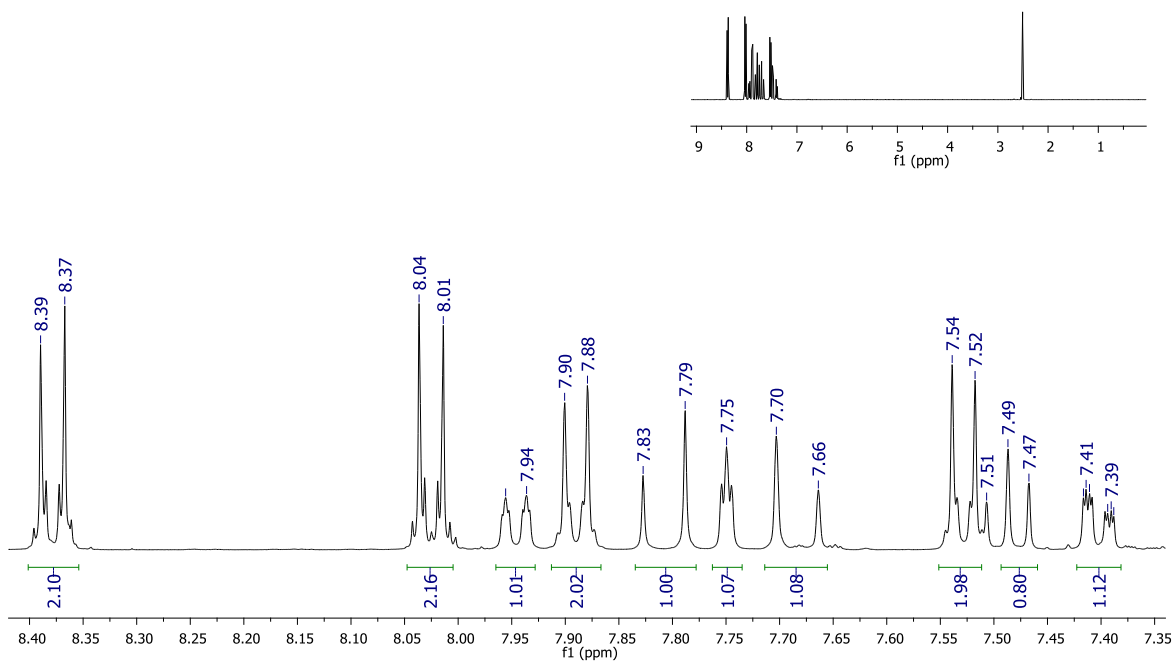
MA-36
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-36, 5,1 mg em DMSO
25C



ANEXO 45. Espectro de RMN de ^1H da substância **IN.2** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-37
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-37, 6,6 mg em DMSO
25C

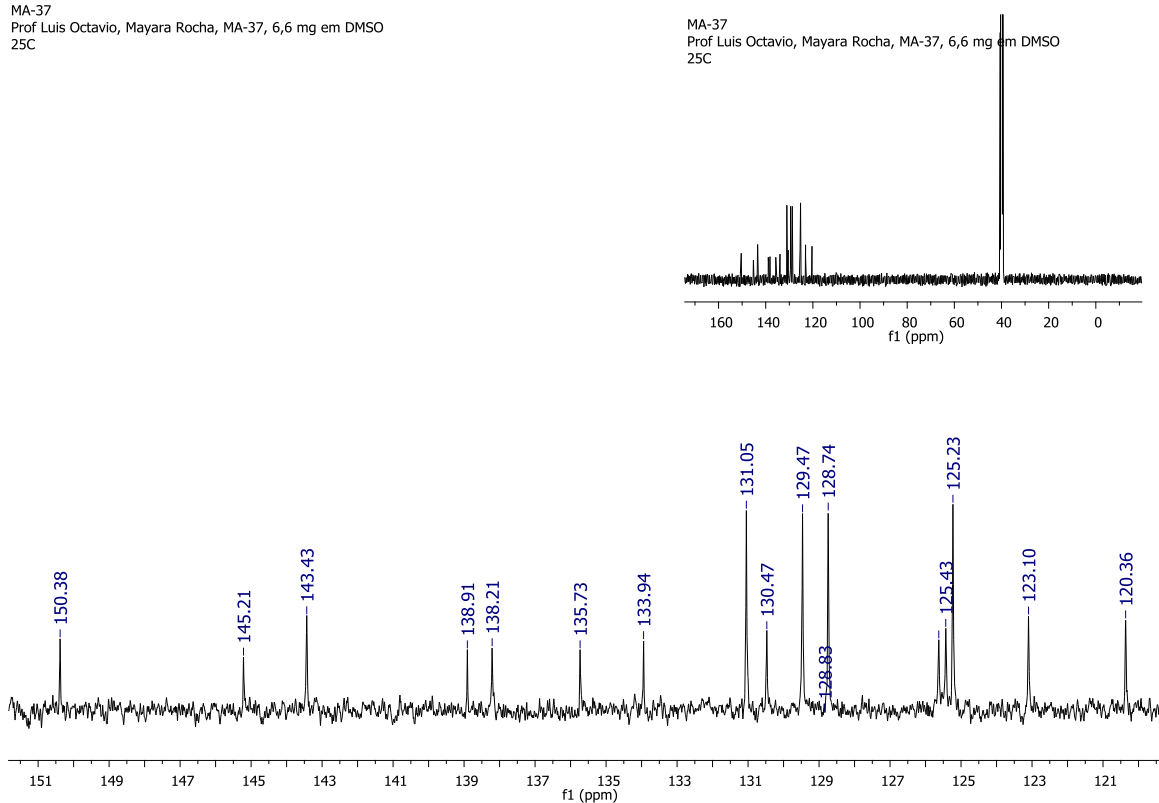
MA-37
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-37, 6,6 mg em DMSO
25C



ANEXO 46. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **IN.2** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-37
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-37, 6,6 mg em DMSO
25C

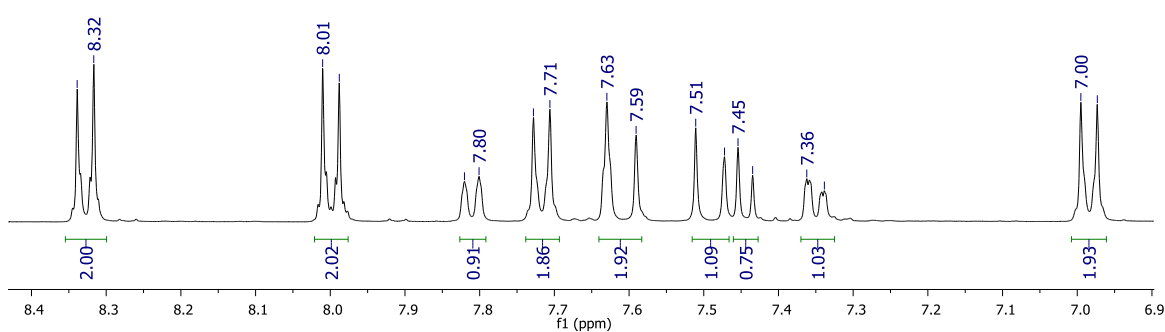
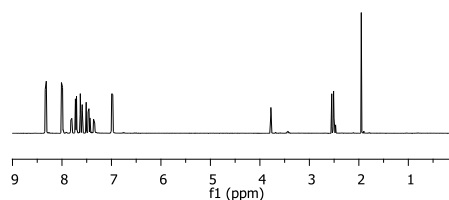
MA-37
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-37, 6,6 mg em DMSO
25C



ANEXO 47. Espectro de RMN de ^1H da substância **IN.3** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

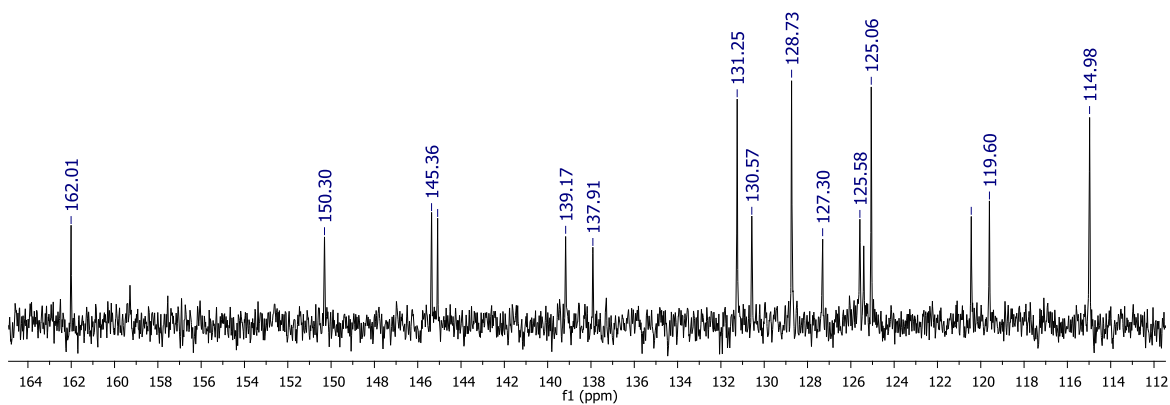
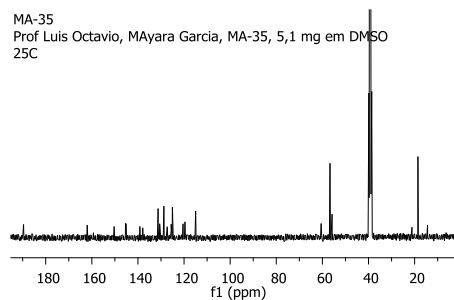
MA-35
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA35, 5,1 mg em DMSO
25C

MA-35
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA35, 5,1 mg em DMSO
25C



ANEXO 48. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **IN.3** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

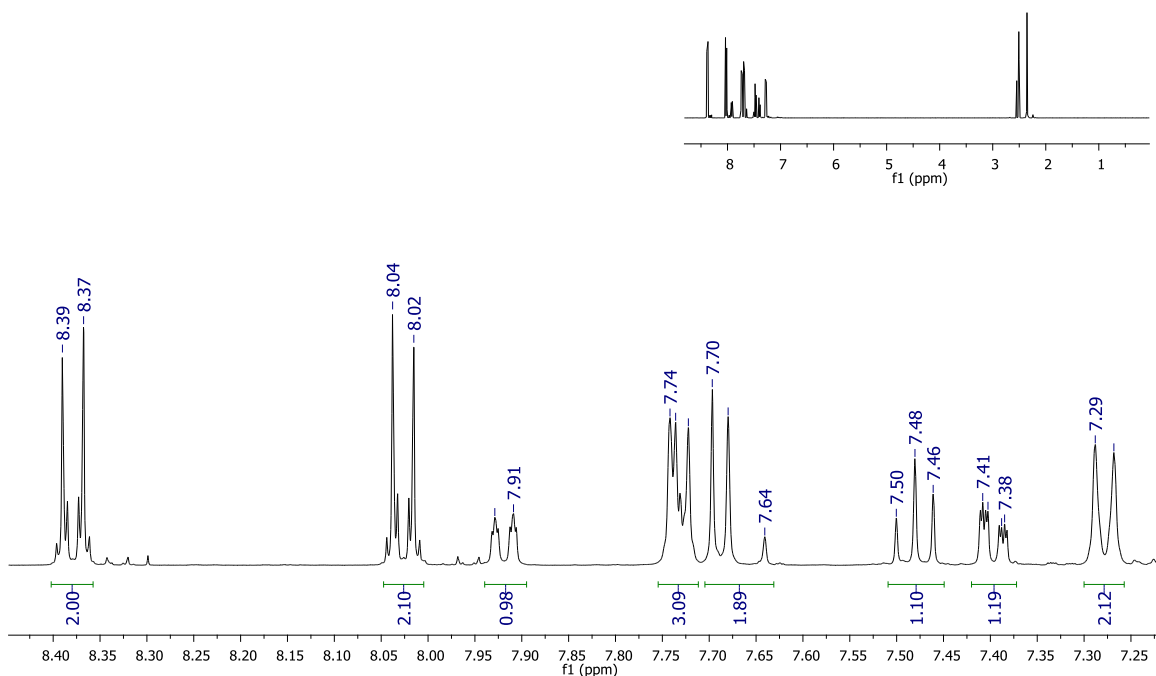
MA-35
Prof Luis Octavio, MAYara Garcia, MA-35, 5,1 mg em DMSO
25C



ANEXO 49. Espectro de RMN de ^1H da substância **IN.4** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-38
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-38, 5,5 mg em DMSO
25C

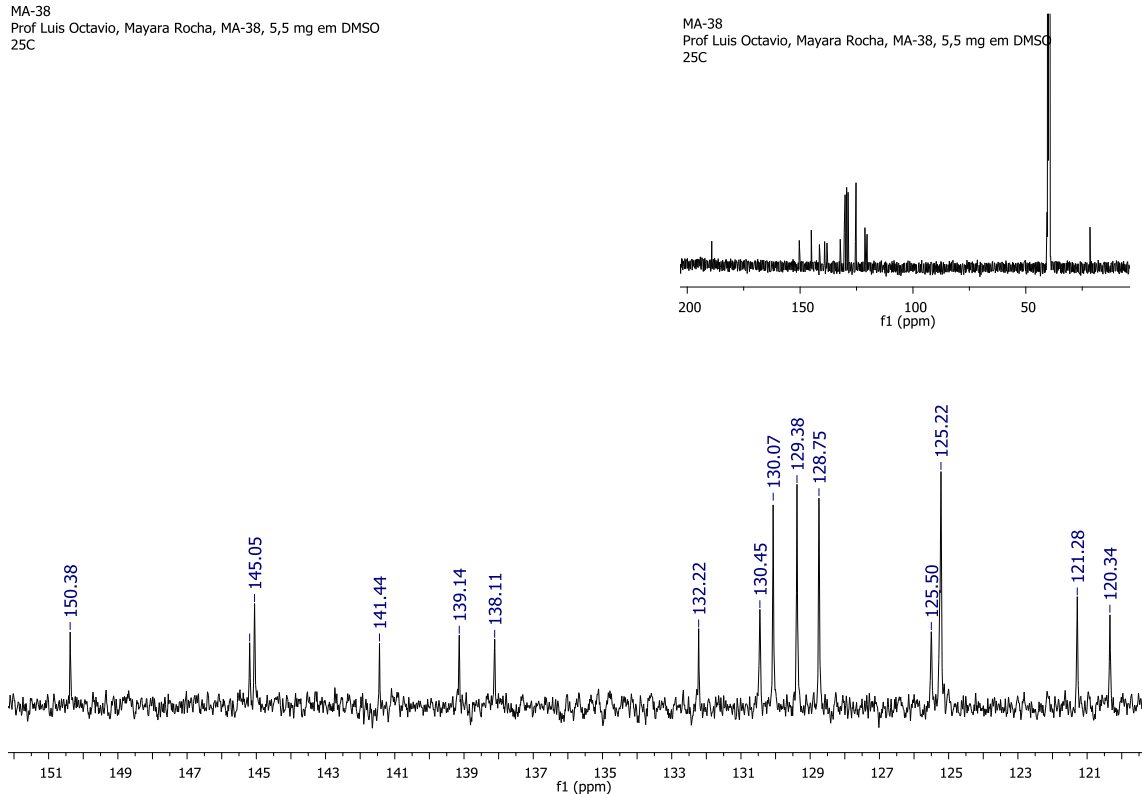
MA-38
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-38, 5,5 mg em DMSO
25C



ANEXO 50. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **IN.4** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-38
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-38, 5,5 mg em DMSO
25C

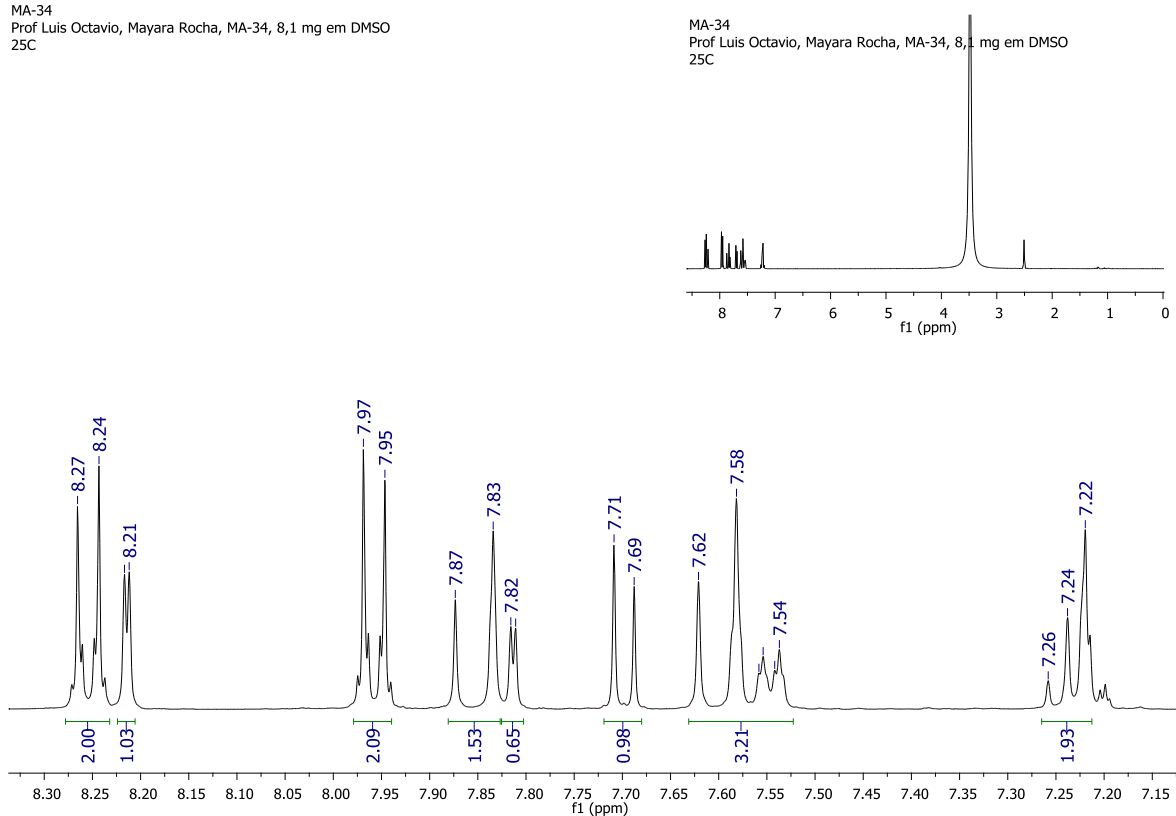
MA-38
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-38, 5,5 mg em DMSO
25C



ANEXO 51. Espectro de RMN de ^1H da substância **IN.5** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-34
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-34, 8,1 mg em DMSO
25C

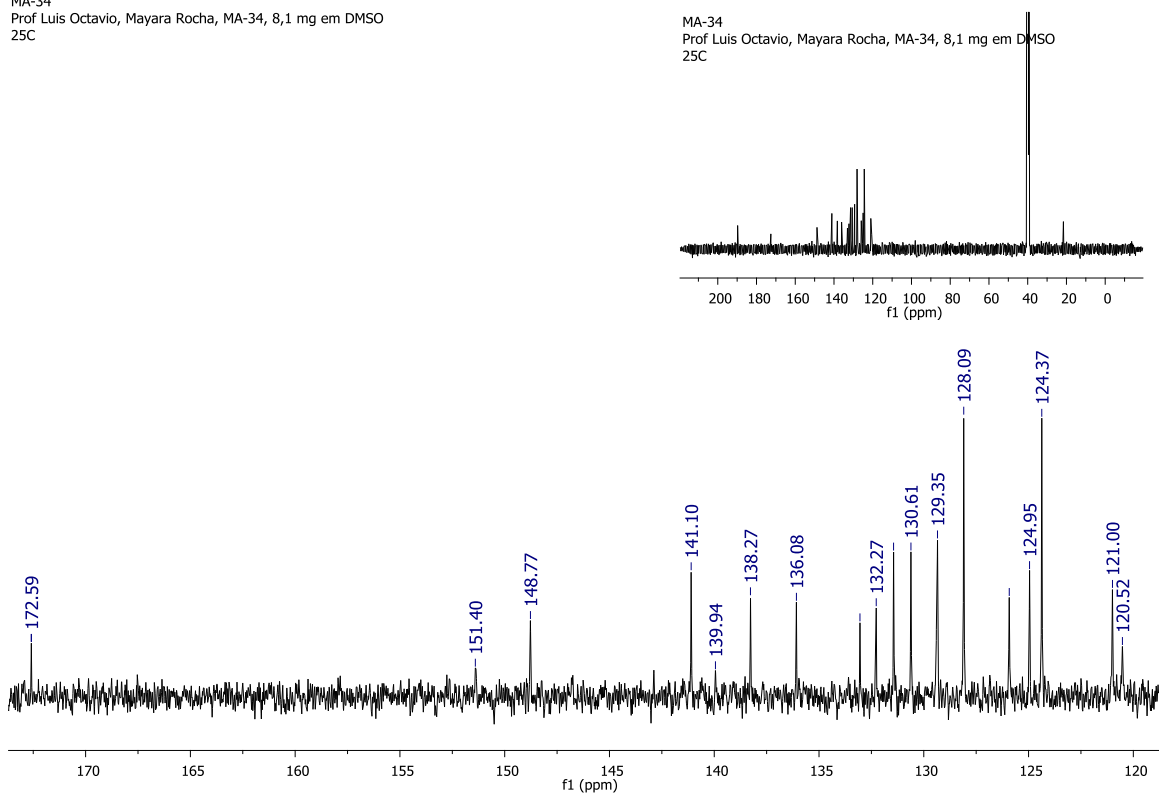
MA-34
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-34, 8,1 mg em DMSO
25C



ANEXO 52. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **IN.5** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-34
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-34, 8,1 mg em DMSO
25C

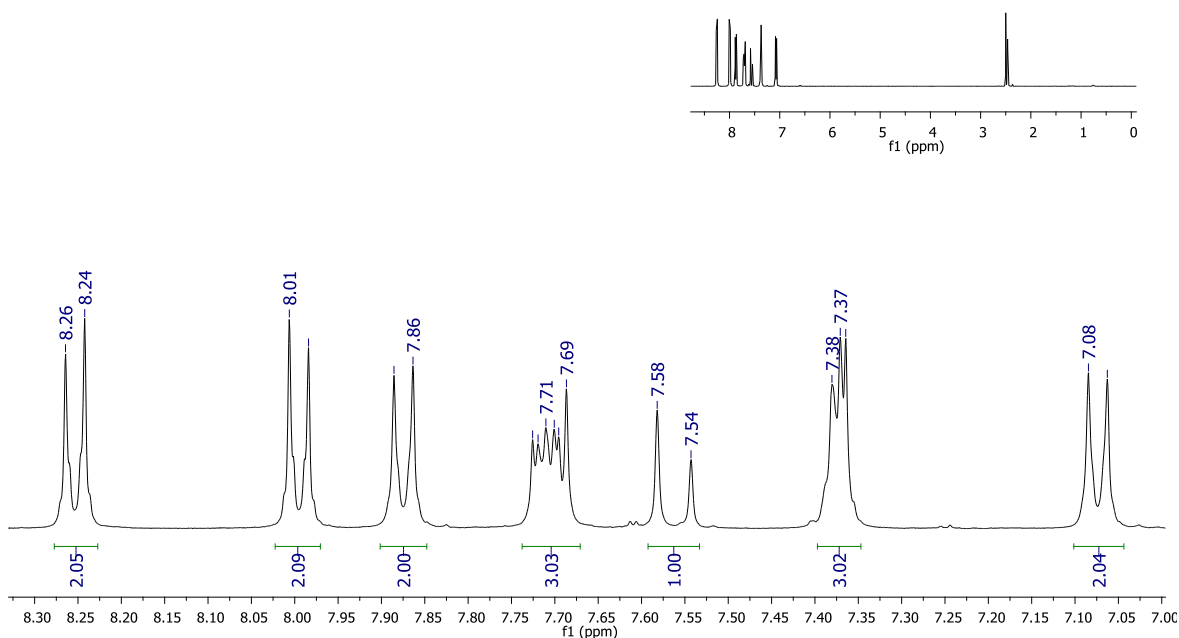
MA-34
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-34, 8,1 mg em DMSO
25C



ANEXO 53. Espectro de RMN de ^1H da substância **IN.6** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-22
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-22, 7,1 mg em DMSO
25C

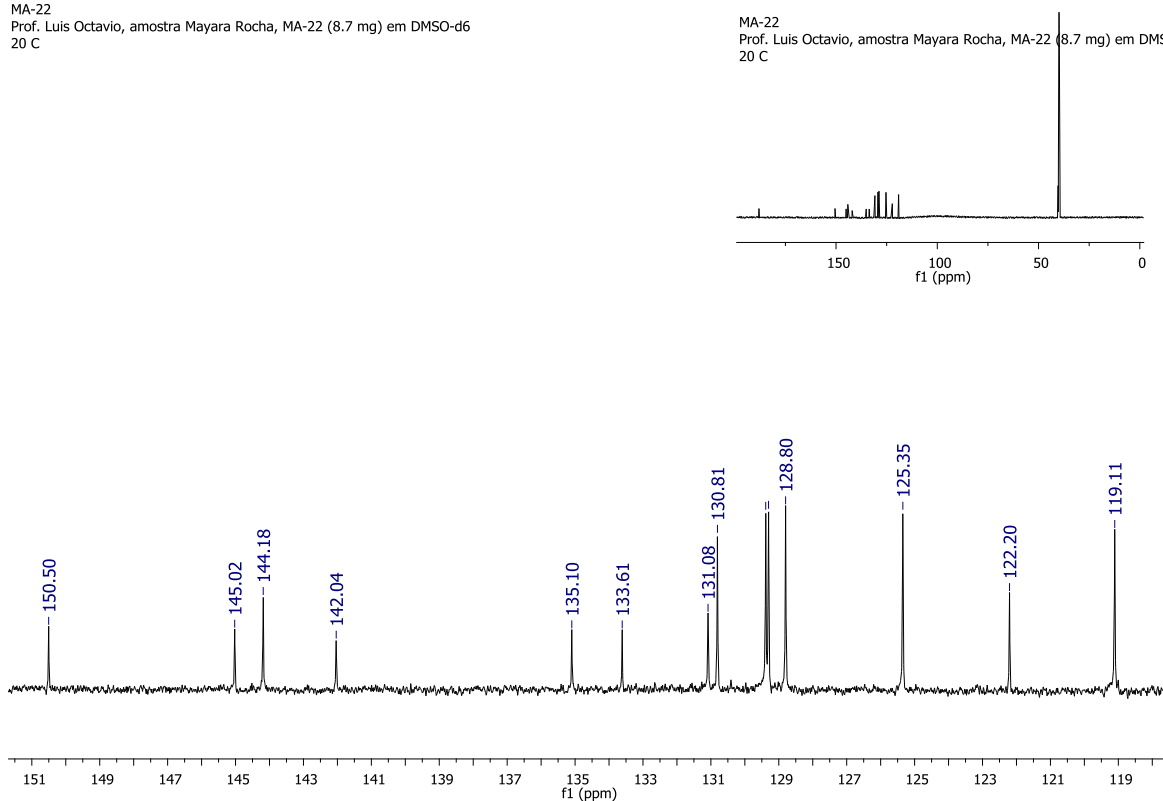
MA-22
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-22, 7,1 mg em DMSO
25C



ANEXO 54. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **IN.6** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-22
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-22 (8.7 mg) em DMSO- d_6
20 C

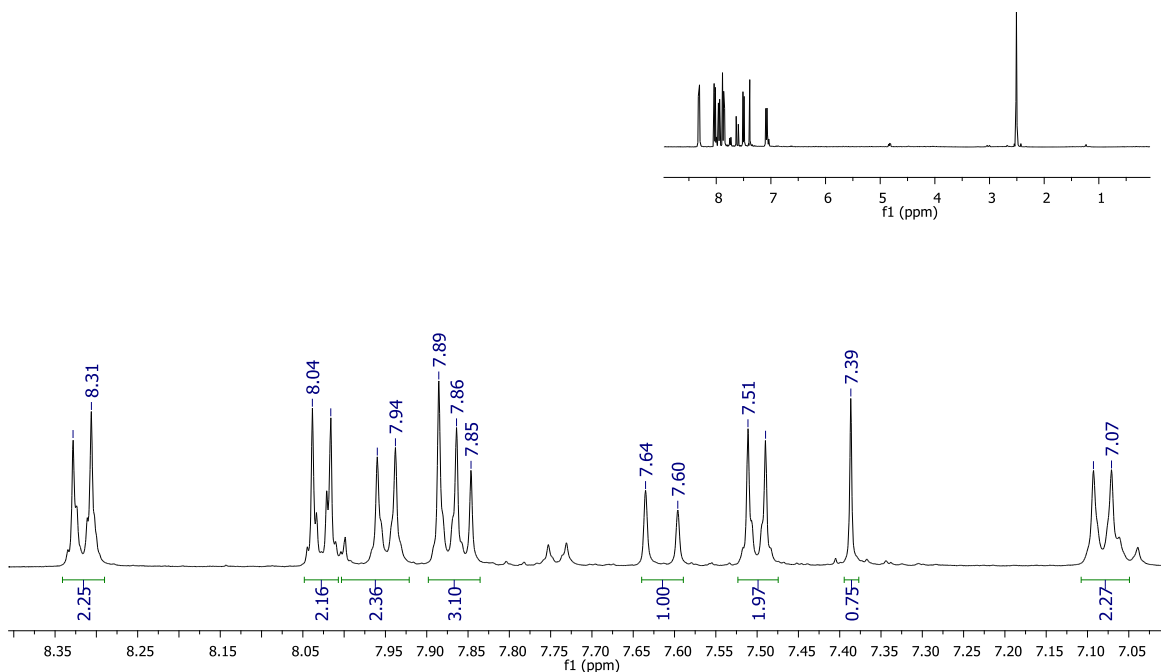
MA-22
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-22 (8.7 mg) em DMSO
20 C



ANEXO 55. Espectro de RMN de ^1H da substância **IN.7** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-19
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA19, 7,8 mg em DMSO
25C

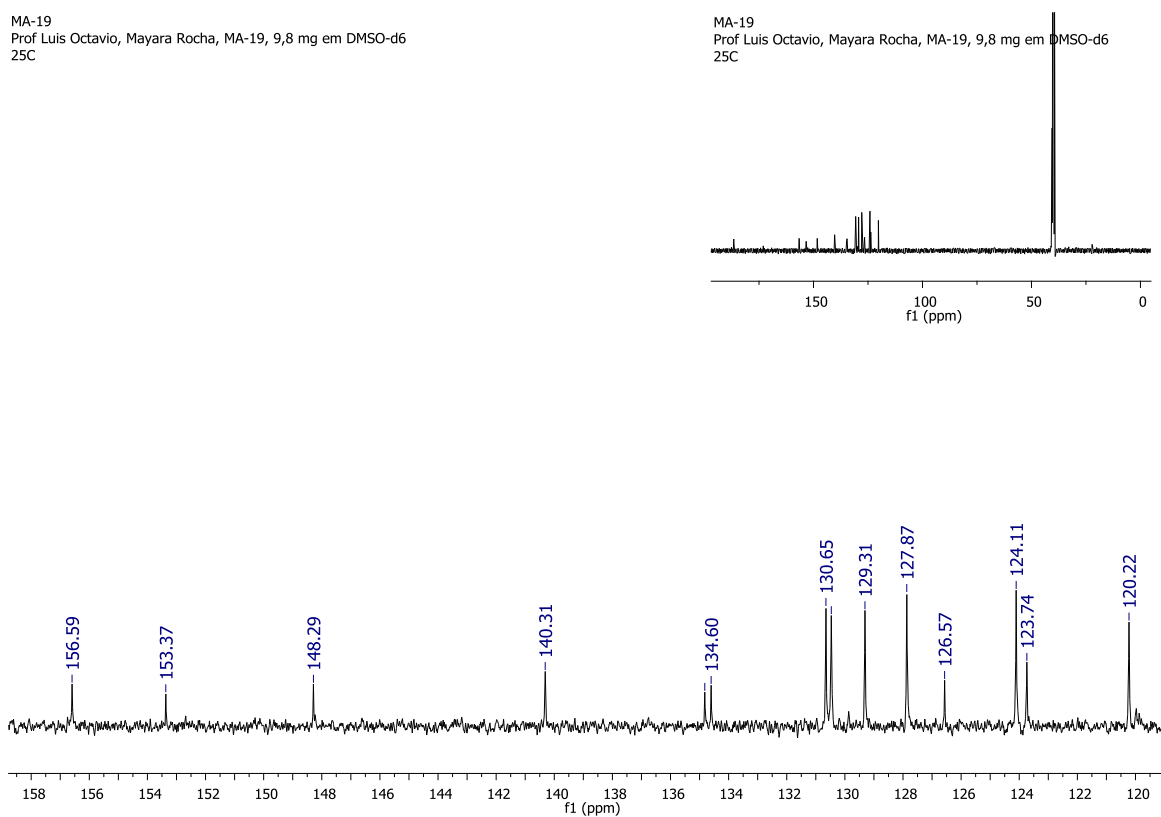
MA-19
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA19, 7,8 mg em DMSO
25C



ANEXO 56. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **IN.7** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-19
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-19, 9,8 mg em DMSO- d_6
25C

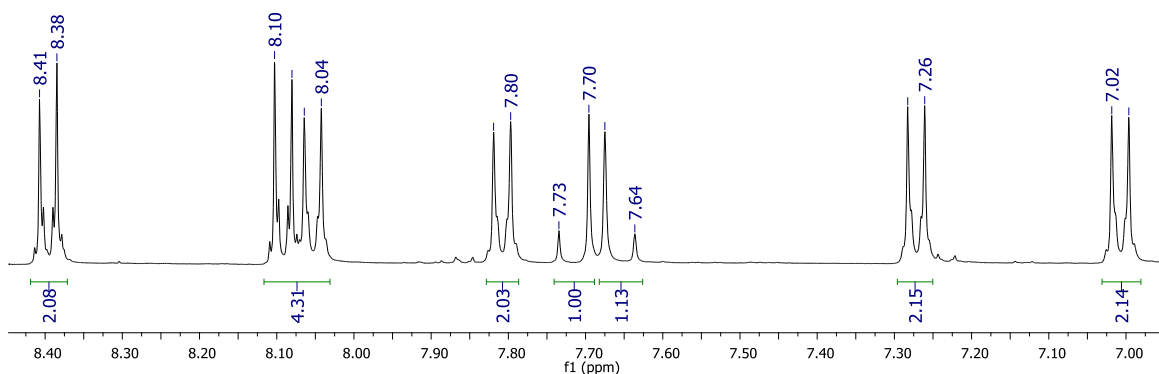
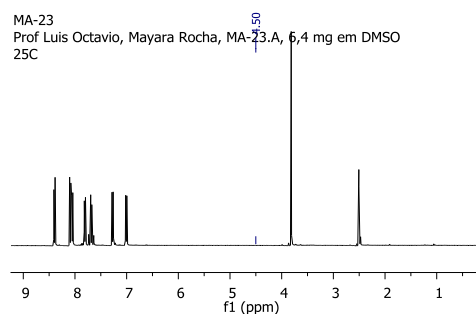
MA-19
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-19, 9,8 mg em DMSO- d_6
25C



ANEXO 57. Espectro de RMN de ^1H da substância **IN.8** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-23
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-23.A, 6,4 mg em DMSO
25C

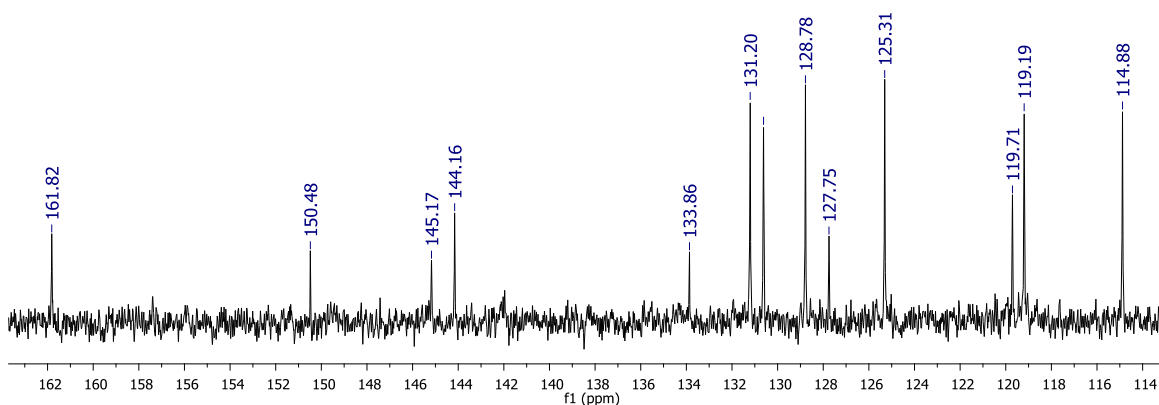
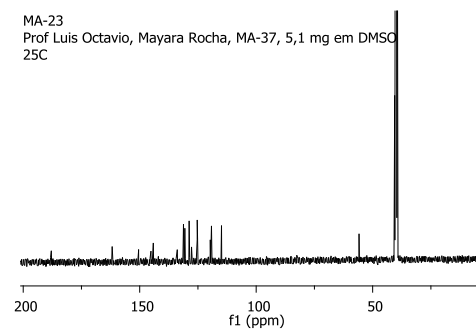
MA-23
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-23.A, 6,4 mg em DMSO
25C



ANEXO 58. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **IN.8** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-23
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-37, 5,1 mg em DMSO
25C

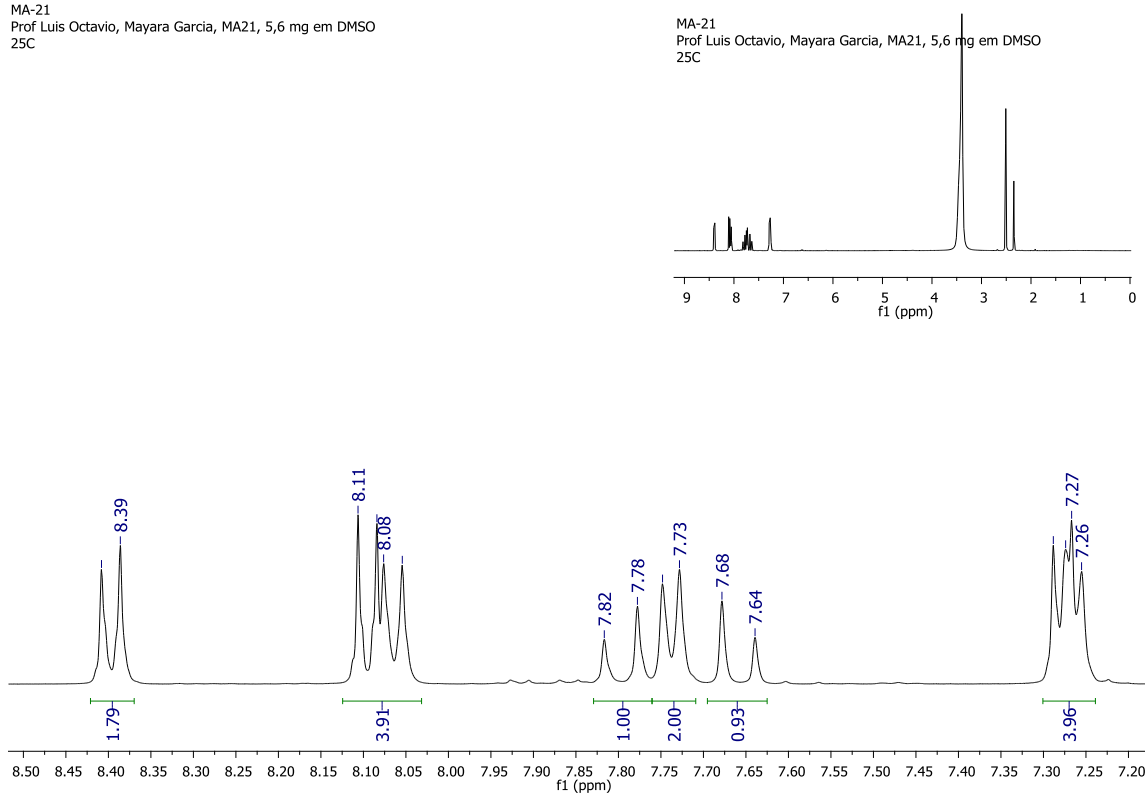
MA-23
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-37, 5,1 mg em DMSO
25C



ANEXO 59. Espectro de RMN de ^1H da substância **IN.9** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-21
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA21, 5,6 mg em DMSO
25C

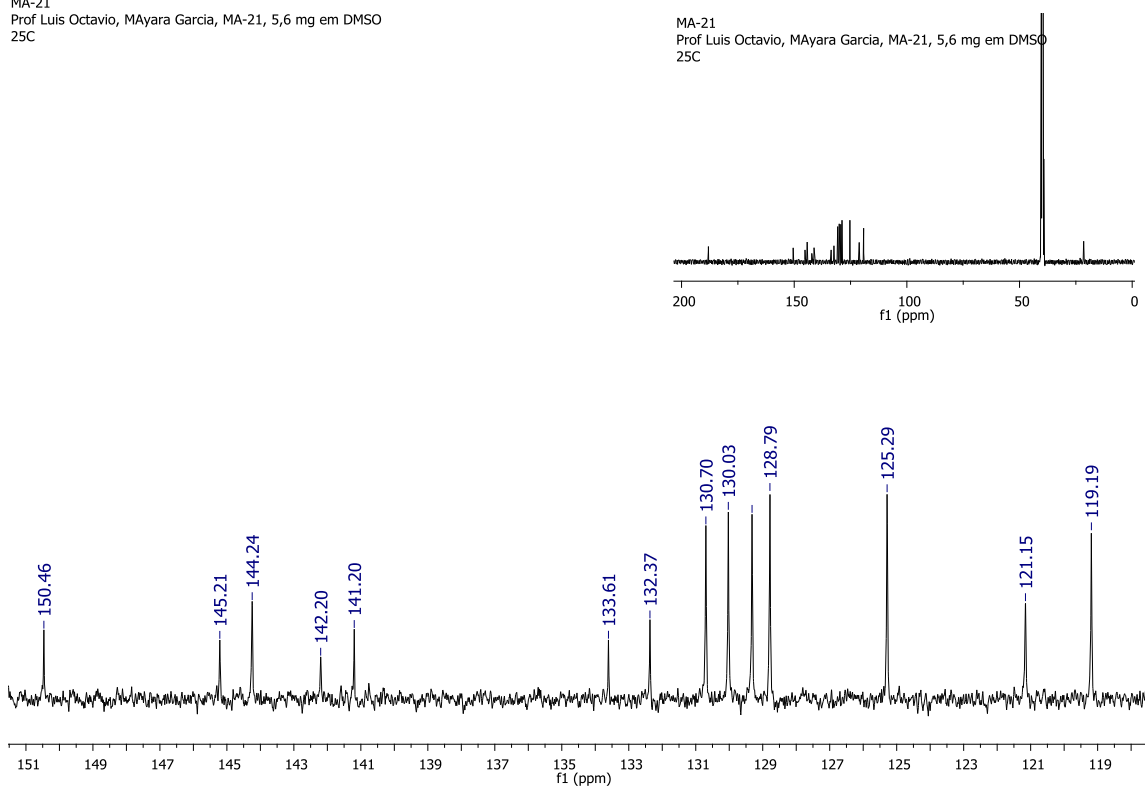
MA-21
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA21, 5,6 mg em DMSO
25C



ANEXO 60. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **IN.9** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-21
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA-21, 5,6 mg em DMSO
25C

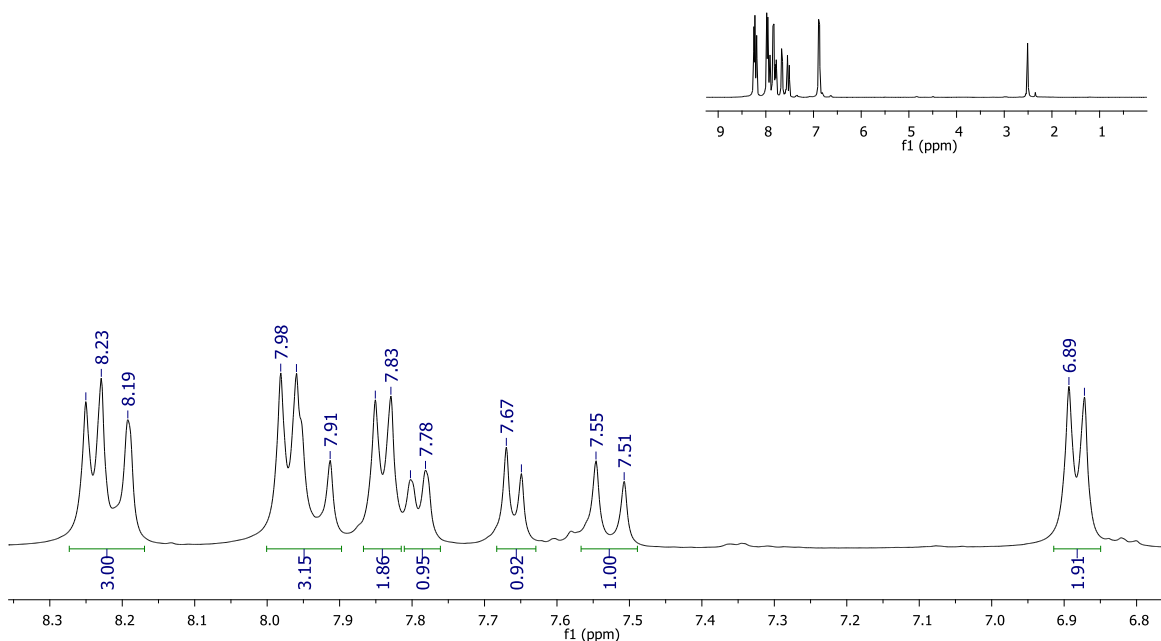
MA-21
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA-21, 5,6 mg em DMSO
25C



ANEXO 61. Espectro de RMN de ^1H da substância **IN.10** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-20
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-20, 8,3 mg em DMSO
25C

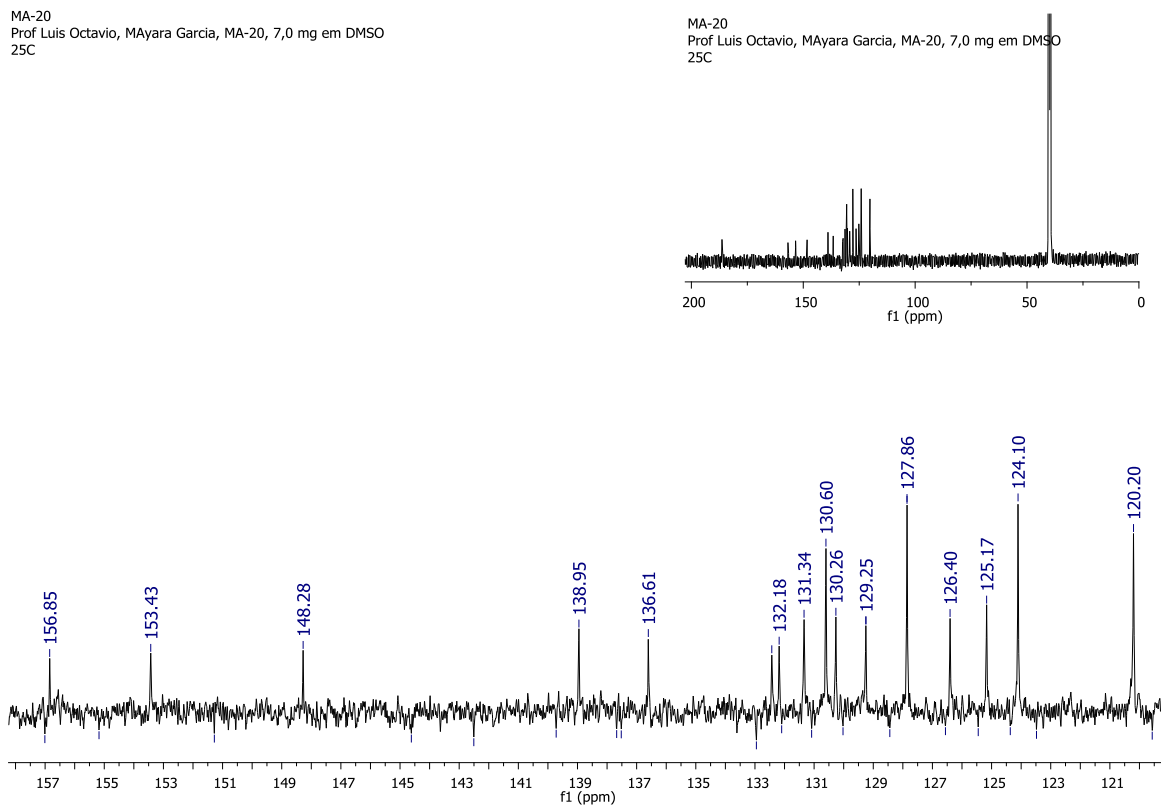
MA-20
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-20, 8,3 mg em DMSO
25C



ANEXO 62. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **IN.10** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-20
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA-20, 7,0 mg em DMSO
25C

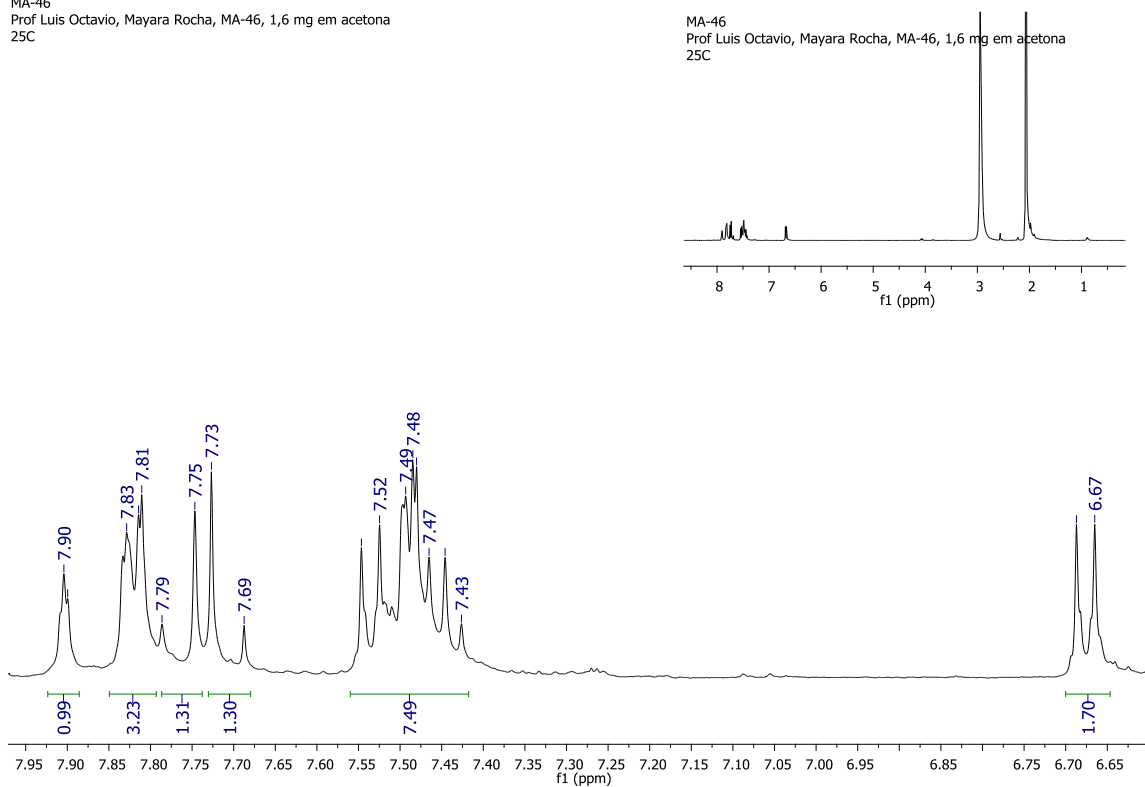
MA-20
Prof Luis Octavio, Mayara Garcia, MA-20, 7,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 63. Espectro de RMN de ^1H do híbrido **II.1** (Acetona- d_6 ; 600 MHz)

MA-46
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-46, 1,6 mg em acetona
25C

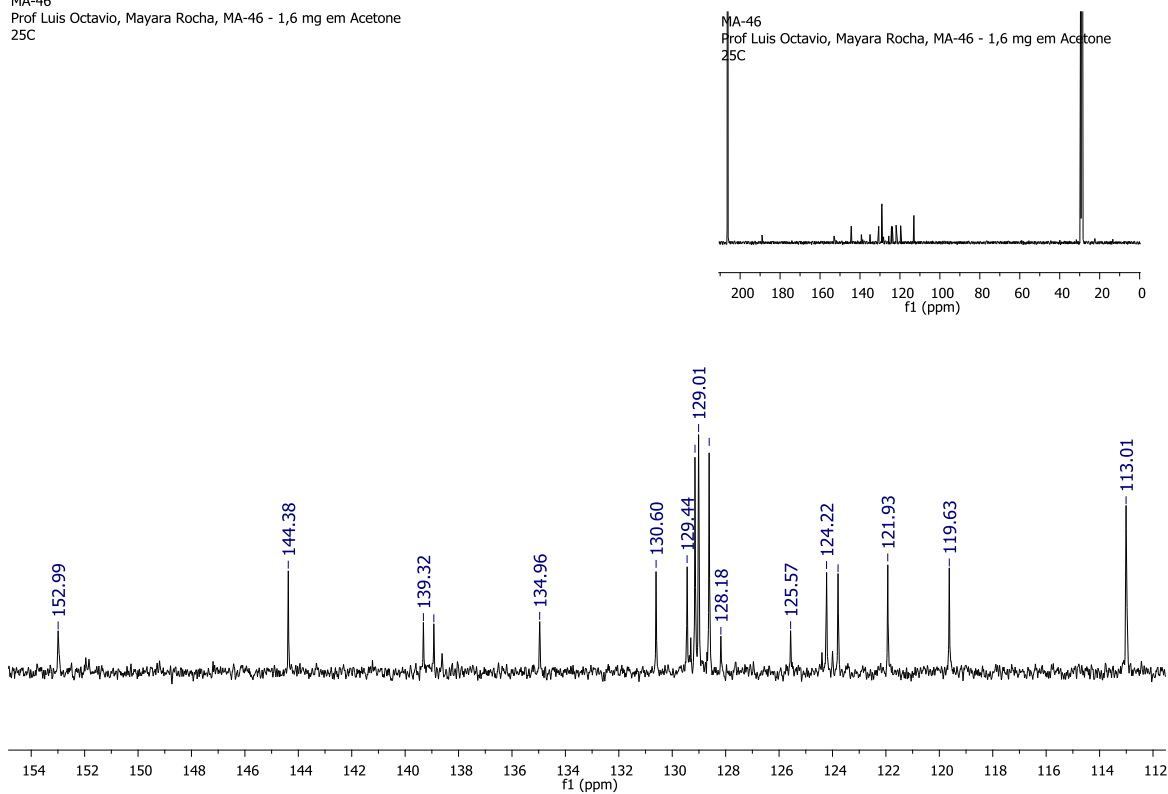
MA-46
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-46, 1,6 mg em acetona
25C



ANEXO 64. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **II.1** (Acetona- d_6 ; 150 MHz)

MA-46
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-46 - 1,6 mg em Acetone
25C

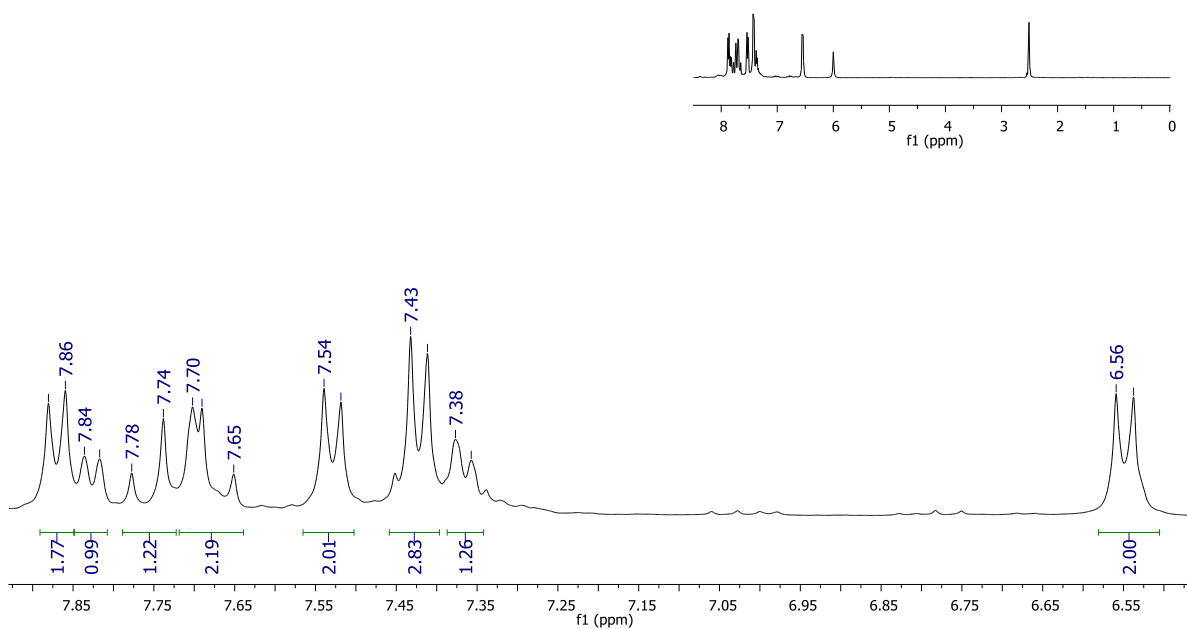
MA-46
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-46 - 1,6 mg em Acetone
25C



ANEXO 65. Espectro de RMN de ^1H do híbrido **II.2** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

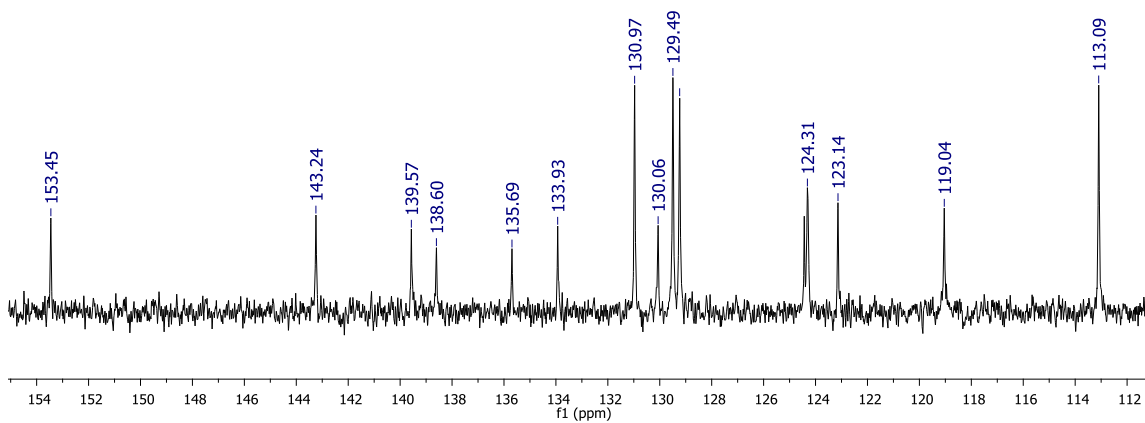
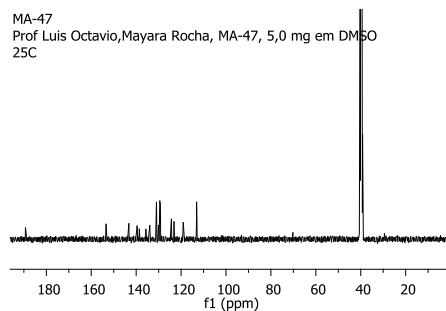
MA-47
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-47, 5,0 mg em DMSO
25C

MA-47
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-47, 5,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 66. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **II.2** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

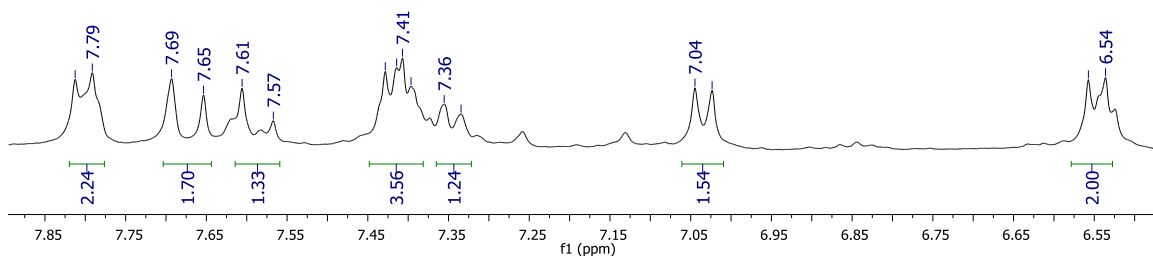
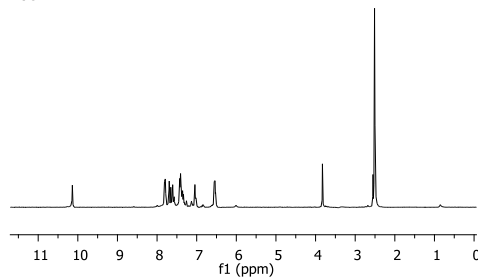
MA-47
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-47, 5,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 67. Espectro de RMN de ^1H do híbrido **II.3** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-45
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-45, 2,5 mg em DMSO
25C

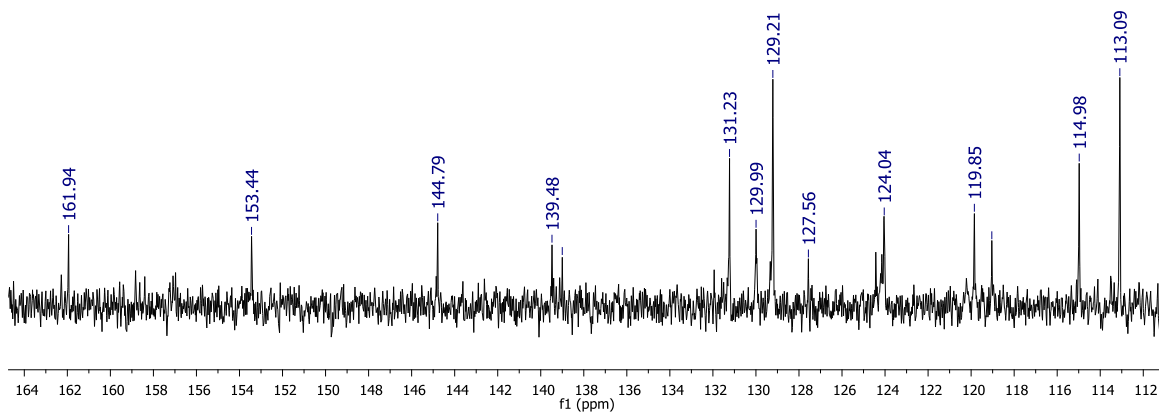
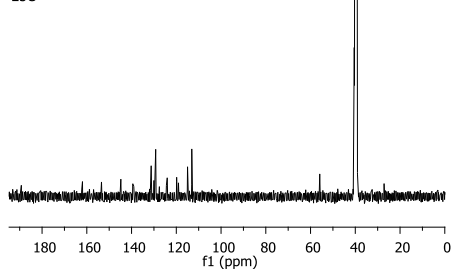
MA-45
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-45, 2,5 mg em DMSO
25C



ANEXO 68. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **II.3** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

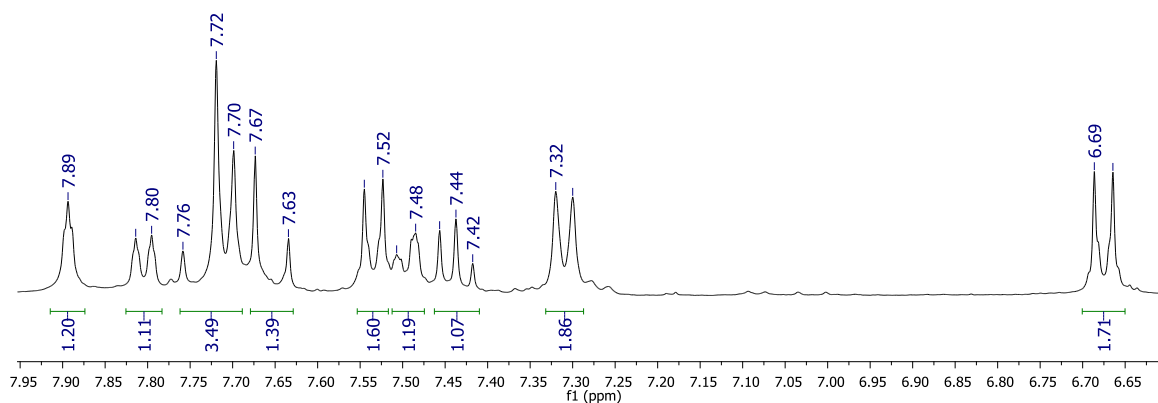
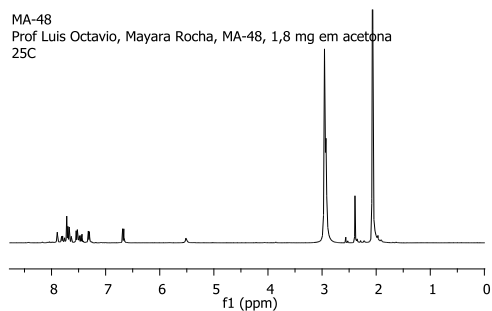
MA-45
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-45, 7,6 mg em DMSO
25C

MA-45
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-45, 7,6 mg em DMSO
25C



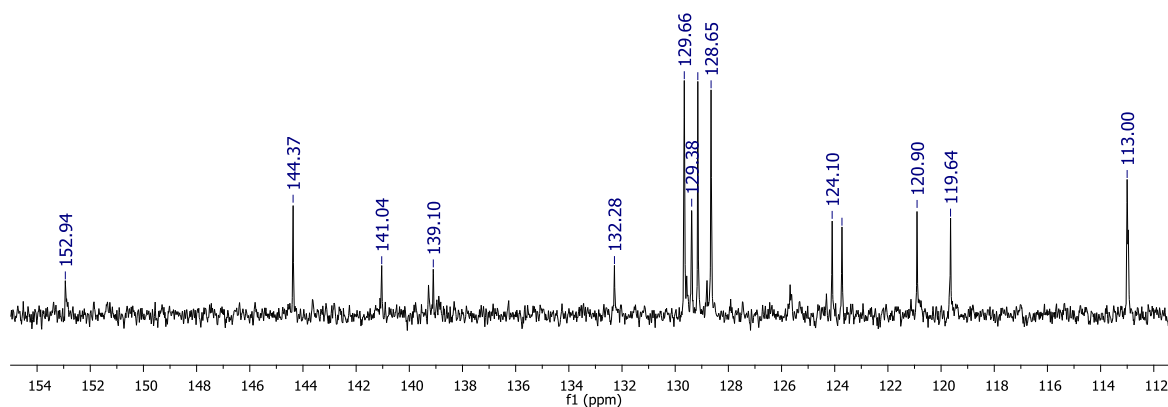
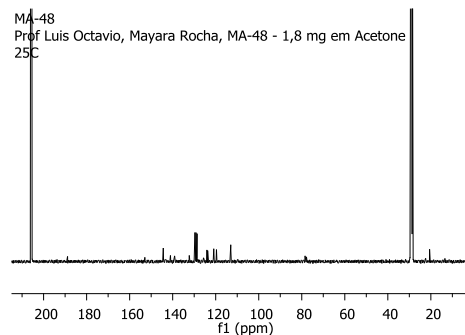
ANEXO 69. Espectro de RMN de ^1H do híbrido **II.4** (Acetona- d_6 ; 600 MHz)

MA-48
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-48, 1,8 mg em acetona
25C



ANEXO 70. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **II.4** (Acetona- d_6 ; 150 MHz)

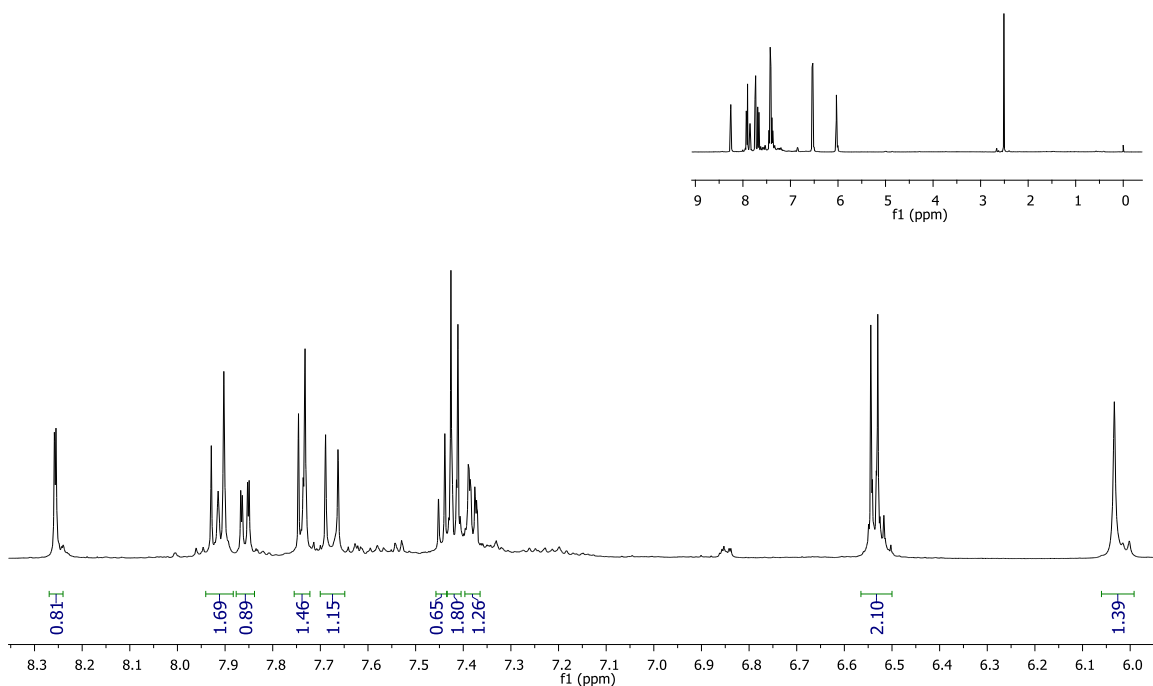
MA-48
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-48 - 1,8 mg em Acetone
25C



ANEXO 71. Espectro de RMN de ^1H do híbrido **II.5** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-44
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-44 (8 mg) em DMSO- d_6
20 C

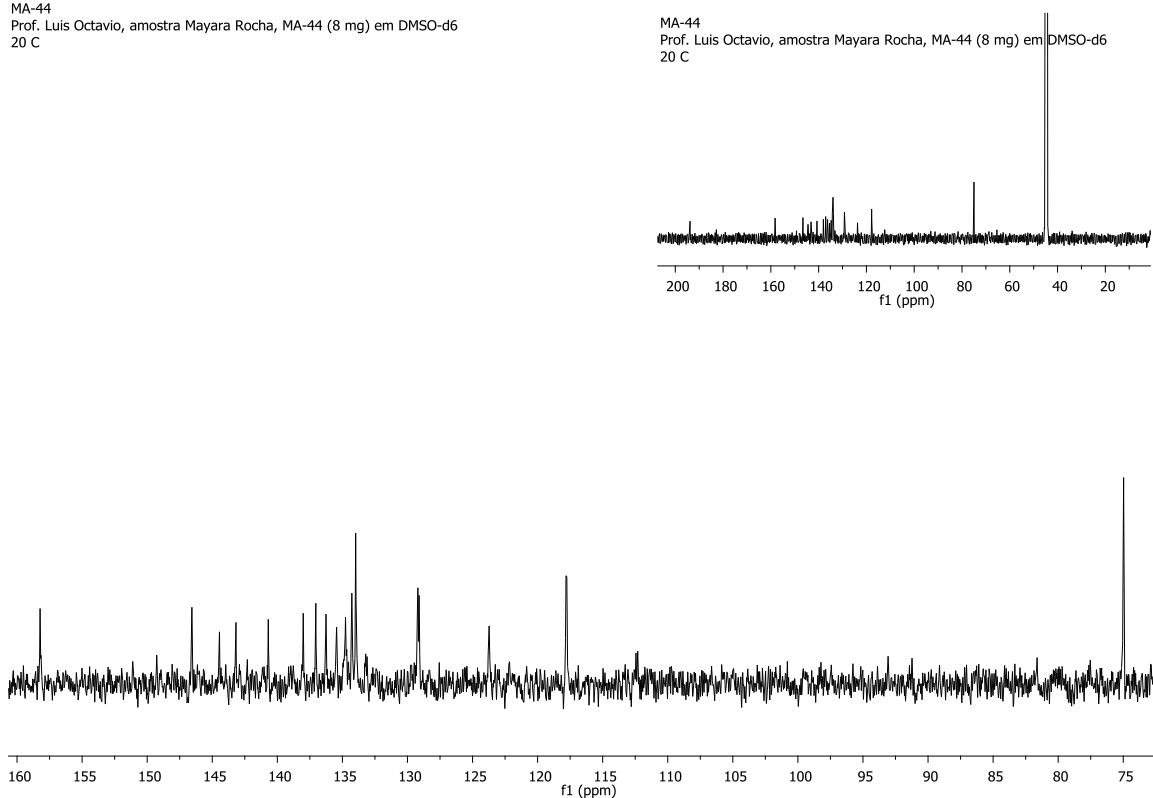
MA-44
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-44 (8 mg) em DMSO- d_6
20 C



ANEXO 72. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **II.5** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-44
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-44 (8 mg) em DMSO- d_6
20 C

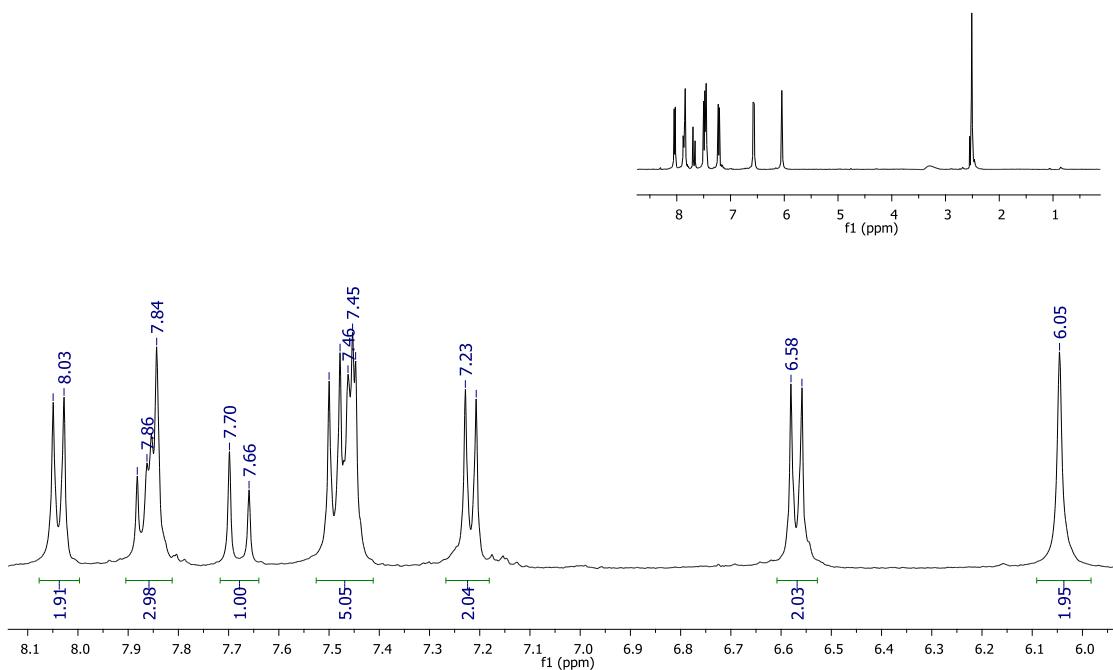
MA-44
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-44 (8 mg) em DMSO- d_6
20 C



ANEXO 73. Espectro de RMN de ^1H do híbrido **II.6** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-42
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-42, 1,7 mg em DMSO
25C

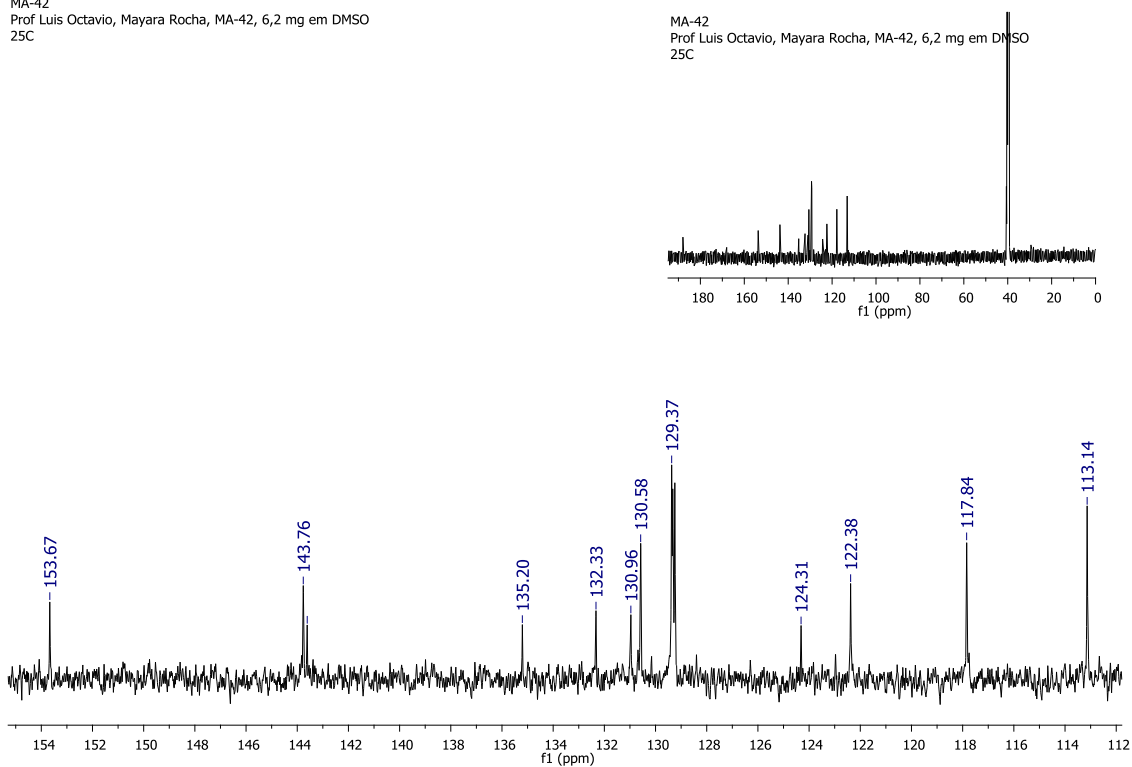
MA-42
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-42, 1,7 mg em DMSO
25C



ANEXO 74. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **II.6** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-42
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-42, 6,2 mg em DMSO
25C

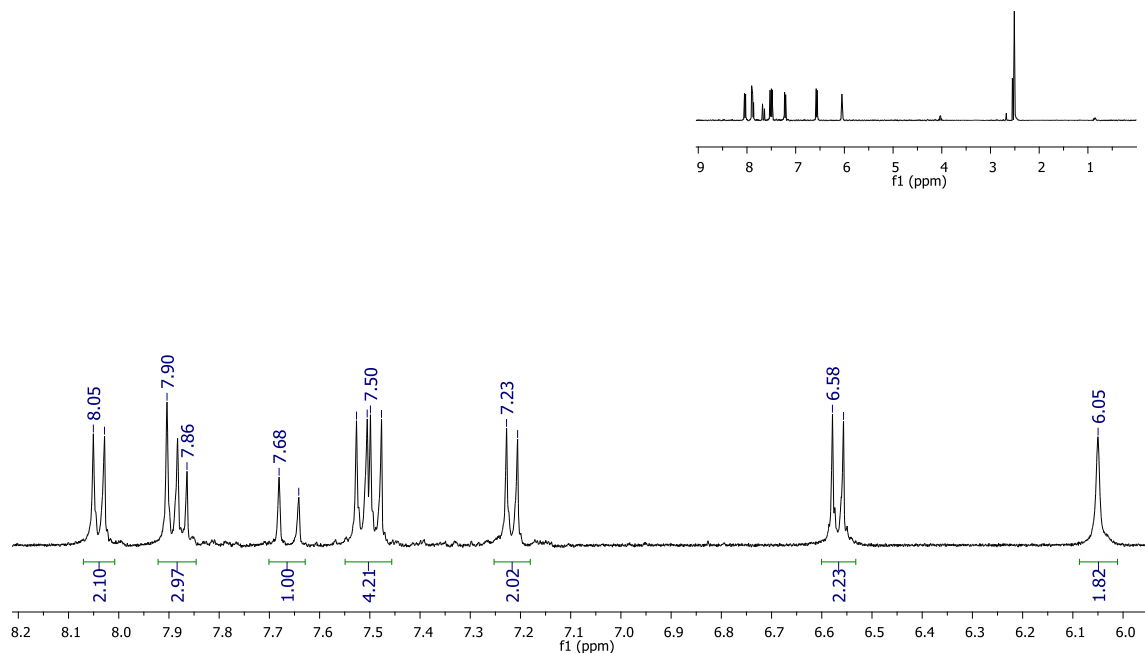
MA-42
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-42, 6,2 mg em DMSO
25C



ANEXO 75. Espectro de RMN de ^1H do híbrido **II.7** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-39
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-39, 1,5 mg em DMSO
25C

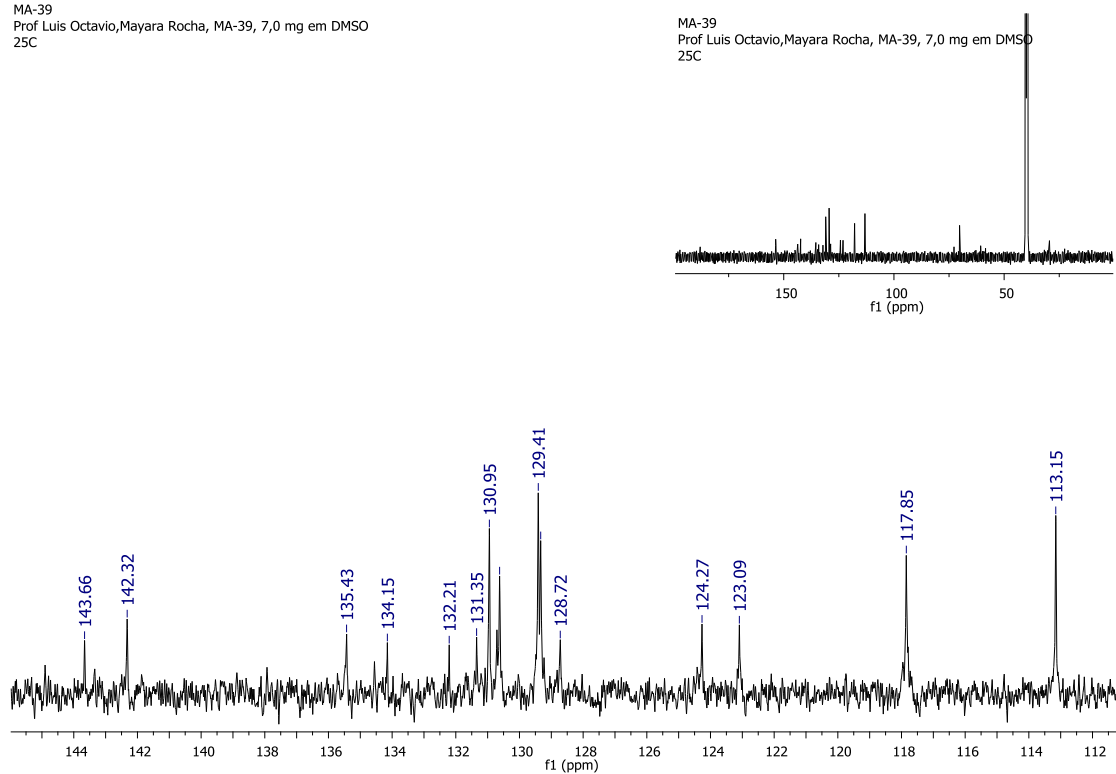
MA-39
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-39, 1,5 mg em DMSO
25C



ANEXO 76. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **II.7** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-39
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-39, 7,0 mg em DMSO
25C

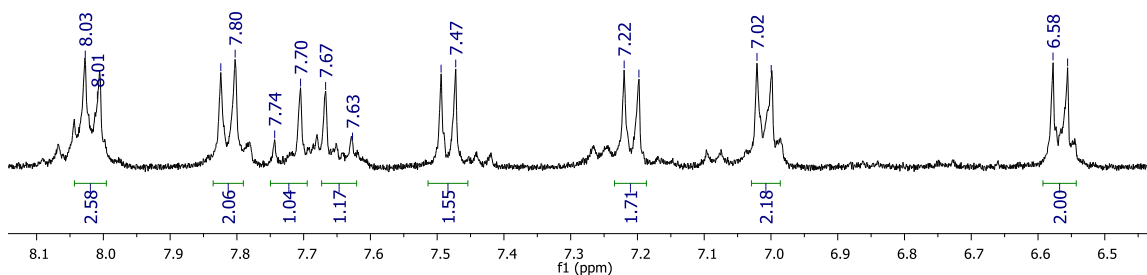
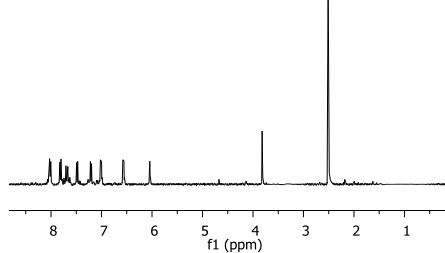
MA-39
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-39, 7,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 77. Espectro de RMN de ^1H do híbrido **II.8** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-43
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-43, 2,7 mg em DMSO
25C

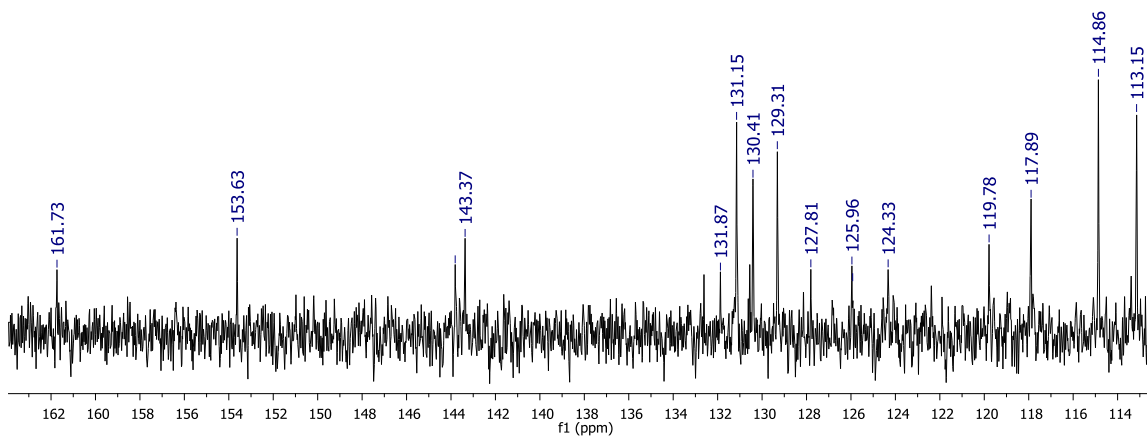
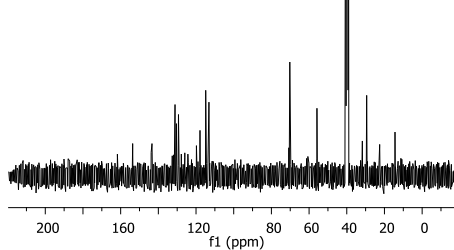
MA-43
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-43, 2,7 mg em DMSO
25C



ANEXO 78. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **II.8** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-43
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-43, 7,0 mg em DMSO
25C

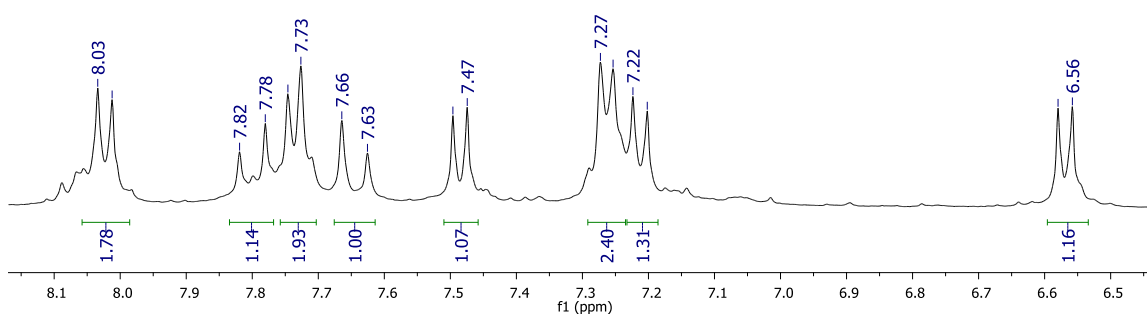
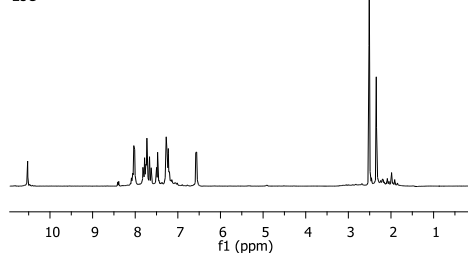
MA-43
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-43, 7,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 79. Espectro de RMN de ^1H do híbrido **II.9** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-41
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-41, 4,0 mg em DMSO
25C

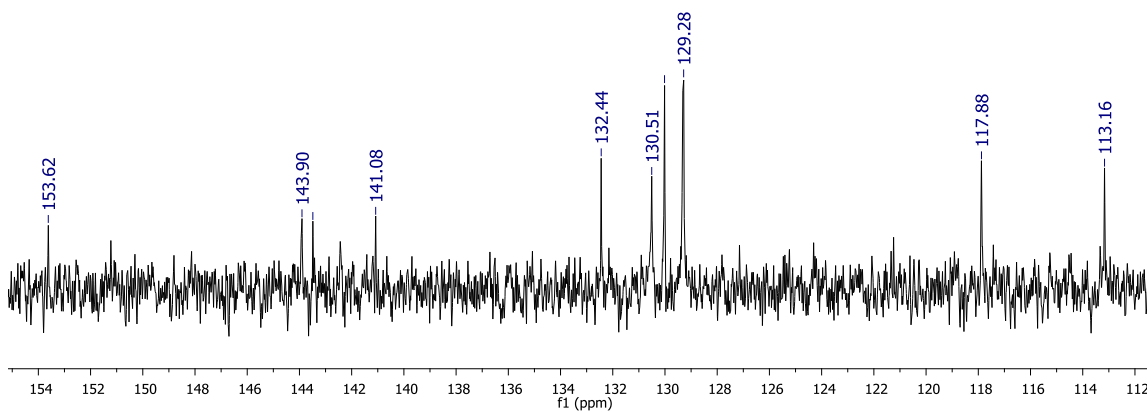
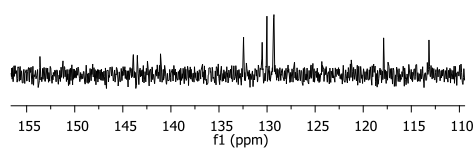
MA-41
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-41, 4,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 80. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **II.9** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-41
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-41, 4,0 mg em DMSO
25C

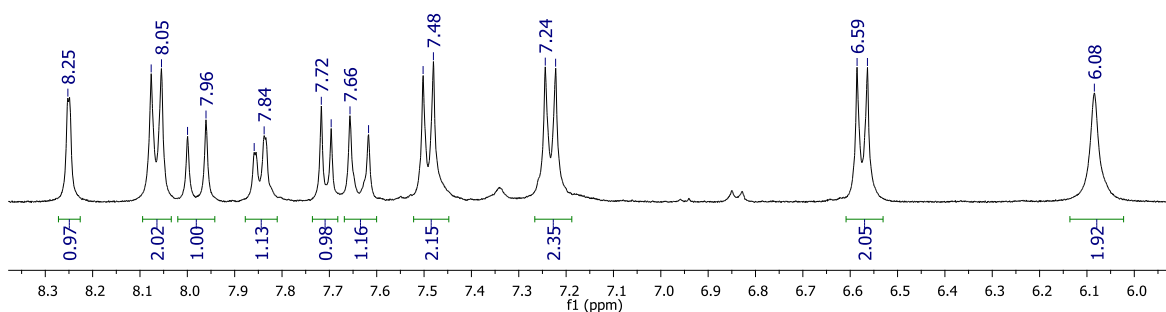
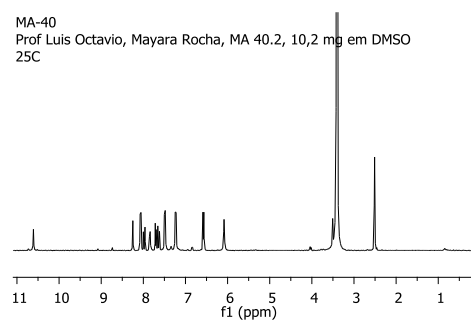
MA-41
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA-41, 4,0 mg em DMSO
25C



ANEXO 81. Espectro de RMN de ^1H do híbrido **II.10** (DMSO- d_6 ; 600 MHz)

MA-40
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA 40.2, 10,2 mg em DMSO
25C

MA-40
Prof Luis Octavio, Mayara Rocha, MA 40.2, 10,2 mg em DMSO
25C



ANEXO 82. Espectro de RMN de ^{13}C do híbrido **II.10** (DMSO- d_6 ; 150 MHz)

MA-40
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-40.2 (10.2 mg) em DMSO- d_6
20 C

MA-40
Prof. Luis Octavio, amostra Mayara Rocha, MA-40.2 (10.2 mg) em DMSO- d_6
20 C

