



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA

MARIANA FARIA RIO DOMINGUEZ

LIGANTES MULTIALVOS-DIRIGIDOS COMO ESTRATÉGIA NO COMBATE À  
LEISHMANIOSE. SÍNTESE DE DERIVADOS HÍBRIDOS TRIAZINA-CHALCONAS

Rio de Janeiro

2022

MARIANA FARIA RIO DOMINGUEZ

(DRE: 116182154)

LIGANTES MULTIALVOS-DIRIGIDOS COMO ESTRATÉGIA NO COMBATE À  
LEISHMANIOSE. SÍNTESE DE DERIVADOS HÍBRIDOS TRIAZINA-CHALCONAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de bacharel em Química.

Orientadora: Adriana dos Santos Lages

Rio de Janeiro

2022

## CIP - Catalogação na Publicação

FM3331 Faria Rio Dominguez, Mariana  
1 Ligantes multialvos-dirigidos como estratégia no  
combate à leishmaniose. Síntese de derivados híbridos  
triazina-chalconas / Mariana Faria Rio Dominguez. -  
Rio de Janeiro, 2022.  
75 f.

Orientadora: Adriana dos Santos Lages.  
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto  
de Química, Bacharel em Química, 2022.

1. doenças negligenciadas. 2. bioisosterismo. 3.  
hibridação molecular. 4. triazina-chalconas. I. dos  
Santos Lages, Adriana, orient. II. Título.

MARIANA FARIA RIO DOMINGUEZ

LIGANTES MULTIALVOS-DIRIGIDOS COMO ESTRATÉGIA NO COMBATE À  
LEISHMANIOSE. SÍNTESE DE DERIVADOS HÍBRIDOS TRIAZINA-CHALCONAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto  
de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro,  
como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau  
de bacharel em Química.

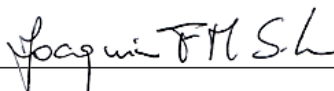
Aprovado em: 29 de abril de 2022.

Banca examinadora



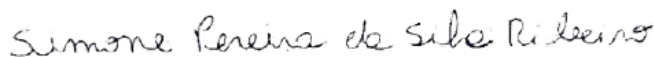
---

Prof.ª Dr.ª Adriana dos Santos Lages (Orientadora)  
DQO/IQ – UFRJ



---

Prof. Dr. Joaquim Fernando Mendes da Silva (Membro da banca)  
DQO/IQ – UFRJ



---

Dra. Simone Pereira da Silva Ribeiro (Membro da banca)  
IQ – UFRJ

Aos amores da minha vida, minha família.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar não poderia deixar de agradecer a Deus por tamanho amor. Em cada caminho trilhado na minha vida até aqui, é fácil ver a mão dEle me guiando e protegendo. Obrigada Senhor, por me dar saúde, inteligência e oportunidades únicas. Quero Te honrar cada dia mais!

Em segundo lugar, quero agradecer aos meus pais Júlio e Cristina, por todo o sacrifício, abdição e cuidado comigo em cada instante da minha vida. Tenho tanto amor por vocês dentro de mim, que chega a doer. Sem vocês não sou nada e ainda vou dar o muito orgulho a vocês! Obrigada por acreditarem em mim!

Agora preciso falar da minha maior incentivadora nesse planeta, minha avó Digna. Meu amor, minha joia preciosa, o carinho em forma de ser humano, dona de um coração que quase não cabe no próprio peito. Obrigada vó, por tudo e por tanto! Te amo incondicionalmente!

À minha irmã Juliana, minha melhor amiga, confidente e meu porto seguro tantas vezes nos momentos mais difíceis pra mim. Obrigada por estar sempre aqui, e por ter me dado meus sobrinhos (Ana e Rafa), meus amores, minha maior fonte de alegria e barulho! AMO VOCÊS DEMAIS!

Ao Fernando, meu crush do BRT, que se tornou meu namorado, companheiro de vida, melhor amigo e parceiro em todos os momentos. Você me dá forças pra ser melhor cada dia mais e pra não desanimar diante das dificuldades. Quero você na minha vida pra sempre! Te amo demais, meu amor!

Agradeço aos meus amigos tão queridos da época da escola e da faculdade, por serem fonte de alegria e a leveza dos meus dias difíceis da graduação e da vida. Agradeço em especial a Brenda, minha polva, por tanto carinho e paciência com meus podcasts no whatsapp! Sem seus conselhos eu já teria enlouquecido!

Agradeço também à minha professora e orientadora Adriana, por tantos anos de aprendizado e paciência comigo, desde o primeiro semestre da graduação. Muito obrigada por TUDO!

Por fim, agradeço a todos os professores que cruzaram meu caminho desde a escola, cursos técnicos e graduação. Vocês foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu.”

(Eclesiastes 3:1)

## RESUMO

A leishmaniose foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma das doenças tropicais mais negligenciadas, sendo um problema de saúde pública importante e crescente que afeta sobretudo populações de baixa renda em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Os medicamentos disponíveis para o tratamento da doença requerem longos períodos de administração, são pouco efetivos e propensos a induzir resistência, além de apresentam alto custo. O desenvolvimento de ligantes multialvo-dirigidos (*MTDLs*), através da estratégia de hibridação molecular, tem surgido como uma nova abordagem no combate à leishmaniose, visando principalmente diminuir o aparecimento de cepas mutantes resistentes. A presente proposta de trabalho visa à síntese de seis derivados híbridos triazina-chalconas (1-6), nenhum dos quais se encontram descritos na literatura. As substâncias 1 a 3 se diferenciam quanto ao substituinte do carbono 4 do anel fenila ligada à posição 1 do sistema enona. Enquanto na substância 1 [(*E*)-3-(4-((4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona] é um átomo de hidrogênio, nas substâncias 2 e 3 é um átomo de cloro e um grupo metoxila, respectivamente. Já as substâncias 4 a 6 não apresenta o sistema fenilprop-2-en-1-ona, mas sim propan-1-ona e, entre ele, também se diferenciam quanto ao substituinte ligado ao carbono 4 do anel fenila, sendo um átomo de hidrogênio na substância 4 [3-(4-((4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenil)-1-fenilpropan-1-ona], um átomo de cloro na substância 5 e um grupo metoxila na 6. Estes derivados híbridos foram planejados aplicando-se técnicas de Planejamento Racional de Fármacos, como Bioisosterismo e Hibridação Molecular. Os derivados híbridos 1 e 2 foram obtidos em 3 etapas: 1) condensação branda de Claisen-Schmidt; 2) redução do grupo nitro das chalconas formadas na 1ª etapa e 3) acoplamento das aminochalconas com o núcleo 6-cloro-2,4-diamino-1,3,5-triazina. o derivado híbrido 3 ainda não foi obtido em virtude de seu precursor (ac3) necessitar de purificação, não tendo sido realizada por causa da pandemia por Covid-19. Para a síntese dos derivados 4-6 foi necessária a alteração da rota sintética inicialmente proposta (redução da ligação dupla das substâncias 1 a 3). Na nova rota, a redução da ligação dupla e do grupo nitro das chalconas foi realizada em “pote-único”, com Pd-5% e HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, antes do acoplamento com o núcleo 6-cloro-2,4-diamino-1,3,5-triazina. Os intermediários precursores dos produtos de interesse (4-6), foram obtidos em baixos rendimentos, provavelmente por ter sido empregado um reagente com menor teor de catalisador em relação ao usado pelos autores que desenvolveram a metodologia (Pd-C 5% *versus* Pd-C 10%).

**Palavras-chave:** doenças negligenciadas; bioisosterismo; hibridação molecular; triazina-chalconas



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Exemplar adulto de um Flebotomíneo da espécie <i>Lutzomyia longipalpis</i> , o principal vetor de <i>L. infantum</i> nas Américas.....	16
<b>Figura 2</b> – Ciclo de vida <i>leishmania</i> .....	17
<b>Figura 3</b> – (A) Forma promastigota e (B) forma amastigota de <i>Leishmanias sp</i> em lâminas provenientes de baço de Hamster parasitado.....	17
<b>Figura 4</b> – Distribuição Mundial de Leishmaniose Cutânea em 2020.....	18
<b>Figura 5</b> – Distribuição Mundial de Leishmaniose Visceral em 2020 .....	19
<b>Figura 6</b> – Leishmaniose cutânea .....	20
<b>Figura 7</b> – Leishmaniose muco-cutânea .....	20
<b>Figura 8</b> – Leishmaniose cutânea difusa.....	21
<b>Figura 9</b> – Leishmaniose visceral em paciente infantil (A) Hepato e esplenomegalia em paciente infantil com LV e (B) Perfil de paciente adolescente do sexo masculino com esplenomegalia.....	21
<b>Figura 10</b> – Principais fármacos utilizados no tratamento de leishmaniose cutânea e visceral. De primeira escolha: (a) Antimoniato de meglumina (Glucantime®) e (b) Estibogluconato de sódio (Pentostam®). De segunda escolha (c) Anfotericina B e (d) Isetionato de pentamidina (Pentacarinat®) .....	22
<b>Figura 11</b> – Estruturas químicas: (a) salicilina, (b) ácido salicílico e (c) ácido acetilsalicílico.....	24
<b>Figura 12</b> – Estratégias de design para obtenção de <i>MTDLs</i> .....	26
<b>Figura 13</b> – Representação geral dos estágios de desenvolvimento de um novo fármaco .....	26
<b>Figura 14</b> – Núcleo fundamental das chalconas.....	27
<b>Figura 15</b> – Estrutura química da licochalcona A .....	29
<b>Figura 16</b> – Estrutura química da 2,6-dihidroxi-4-metoxi-chalcona .....	29
<b>Figura 17</b> – Estrutura química da (A) xantoxilina e das chalcona sintéticas (B), (C) e (D)...	30
<b>Figura 18</b> – Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt seguida por desidratação, sob catálise básica .....	31
<b>Figura 19</b> – Moléculas híbridas com atividade leishmanicida .....	33
<b>Figura 20</b> – Derivados híbridos triazina-chalconas .....	34
<b>Figura 21</b> – CCD dos produtos da reação de Condensação de Claisen-Schmidt tradicional com NaOH.....	45

<b>Figura 21</b> – Repulsão estérica entre o anel B e a carbonila nas Z-chalconas .....	47
<b>Figura 23</b> – Espectro RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-nitrochalcona 1 (c1) .....	47
<b>Figura 24</b> – Espectro RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-nitrochalcona 1 (c1) .....	48
<b>Figura 25</b> – Espectro RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-nitrochalcona 2 (c2) .....	48
<b>Figura 26</b> – Espectro RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-nitrochalcona 2 (c2).....	49
<b>Figura 27</b> – Espectro RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-nitrochalcona 3 (c3) .....	49
<b>Figura 28</b> – Espectro RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-nitrochalcona 3 (c3).....	50
<b>Figura 29</b> – Fluorescência das 4-aminochalcona (ac1-ac3) observada com a radiação UV em 365 nm.....	51
<b>Figura 30</b> – Espectro RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-aminochalcona 1 (ac1) .....	52
<b>Figura 31</b> – Espectro RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-aminochalcona 1 (ac1) .....	53
<b>Figura 32</b> – Espectro RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-aminochalcona 2 (ac2) .....	53
<b>Figura 33</b> – Espectro RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-aminochalcona 2 (ac2) .....	54
<b>Figura 34</b> – Espectro RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-aminochalcona 3 (ac3) .....	54
<b>Figura 35</b> – Espectro RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da 4-aminochalcona 3 (ac3) .....	55
<b>Figura 36</b> – Substituição dos três átomos de cloro de TCC (4) por nucleófilos (Z-H), sob controle de temperatura.....	56
<b>Figura 37</b> – Representação da conjugação do anel triazina até a carbonila.....	57
<b>Figura 38</b> – Espectro RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do derivado híbrido (1) e troca com D <sub>2</sub> O sobreposto (em verde) .....	57
<b>Figura 39</b> – Espectro RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do derivado híbrido (1) .....	58
<b>Figura 40</b> – Espectro RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do derivado híbrido (2) e troca com D <sub>2</sub> O sobreposto (em verde) .....	58
<b>Figura 41</b> – Espectro RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do derivado híbrido (2) .....	59
<b>Figura 42</b> – Nova rota sintética proposta para obtenção dos derivados híbridos 4-6.....	60
<b>Figura 43</b> – Mecanismo redução com metais (como zinco e ferro) e ácido .....	60
<b>Figura 44</b> – Espectro RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da chalcona reduzida 1 (g1) .....	62
<b>Figura 45</b> – Espectro RMN de <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da chalcona reduzida 1 (g1) .....	63
<b>Figura 46</b> – DEPT-135 (125 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da chalcona reduzida 1 (g1) .....	63
<b>Figura 47</b> – Espectro RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da chalcona reduzida 2 (g2) .....	64
<b>Figura 48</b> – Espectro RMN de <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da chalcona reduzida 2 (g2) .....	64
<b>Figura 49</b> – DEPT-135 (125 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) da chalcona reduzida 2 (g2) .....	65

<b>Figura 50</b> – Espectro RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) da chalcona reduzida 3 (g3) .....	65
<b>Figura 51</b> – Espectro RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) da chalcona reduzida 3 (g3) .....	66
<b>Figura 52</b> – DEPT-135 (125 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) da chalcona reduzida 3 (g3) .....	66

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Comparação entre a condensação de Claisen-Schmidt tradicional e branda .....	45
<b>Tabela 2</b> – Rendimento e ponto de fusão (p.f.) das 4-nitrochalconas (c1-c3) .....	46
<b>Tabela 3</b> – Deslocamento químico ( $\delta$ ), em ppm, do H2, H3, C1, C2 e C3 das 4-nitrochalconas (c1-c3) .....	46
<b>Tabela 4</b> – Rendimento e ponto de fusão (p.f.) das 4-aminochalconas (ac1-ac3).....	51
<b>Tabela 5</b> – Efeito do substituinte no $\lambda_{\text{máx}}$ (experimental) e energia dos orbitais de fronteira (calculada) (XUE <i>et al.</i> , 2010) .....	51
<b>Tabela 6</b> – Deslocamento químico ( $\delta$ ), em ppm, do NH <sub>2</sub> , H2, H3, C1, C2 e C3 das 4-aminochalconas (ac1-ac3) .....	52
<b>Tabela 7</b> – Deslocamento químico ( $\delta$ ), em ppm, do NH <sub>2</sub> , H2, H3, C1, C2 e C3 dos derivados híbridos (1 e 2).....	57
<b>Tabela 8</b> – Deslocamento químico ( $\delta$ ), em ppm, do H2, H3, C1, C2 e C3 das di-hidrochalconas (g1-g3) .....	62

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
cat.	Catalítico
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
D	Dubleto
D <sub>2</sub> O	Água deuterada
DataSUS	Departamento de Informática do SUS
DIEA	Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
eq.	Equivalente
EtOH	Etanol
Fe	Ferro
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
H <sub>2</sub>	Gás hidrogênio
HCl	Ácido clorídrico
HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	Formato de amônio
<i>HIV</i>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
Hz	Hertz
IOC/Fiocruz	Instituto Oswaldo Cruz
KOH	Hidróxido de potássio
LBRMN	Laboratório Multiusuário de Ressonância Magnética Nuclear
LC	Leishmaniose cutânea
LCD	Leishmaniose cutânea difusa
Li <sup>+</sup>	Lítio
LiOH	Hidróxido de lítio
LMC	Leishmaniose muco-cutânea
LV	Leishmaniose visceral
m	Multiplete
MeOH	Metanol
MHz	MegaHertz
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio

NH <sub>4</sub> Cl	Cloreto de amônio
NH <sub>4</sub> OH	Hidróxido de amônio
Nm	Nanômetro
NO <sub>2</sub>	Nitro
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa & Desenvolvimento
Pd-C	Paládio sob carbono
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Singleto
<i>SET</i>	<i>Single-electron transfer</i>
Sl	Sinal largo
Sn	Estanho metálico
SUS	Sistema Único de Saúde
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TCC	2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina
THF	Tetraidrofurano
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
v/v	volume/volume
Zn	Zinco metálico

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1	DOENÇAS NEGLIGENCIADAS .....	15
1.1.1	Leishmanioses .....	16
1.1.2	Manifestação clínica da doença.....	19
1.1.3	Tratamento para Leishmanioses.....	21
1.2	QUÍMICA MEDICINAL.....	23
1.3	CHALCONAS .....	27
1.3.1	Atividade biológica das chalconas .....	28
1.3.2	Chalconas e sua relação com as Leishmanioses.....	29
1.3.3	Síntese das chalconas.....	30
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	32
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	34
3.1	Objetivo Geral.....	34
3.2	Objetivos Específicos .....	34
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	36
4.1	SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS CHAVE 4-NITROCHALCONAS (c1-c3).....	36
4.1.1	Condensação de Claisen-Schmidt tradicional.....	36
4.1.2	Condensação de Claisen-Schmidt tradicional, com aquecimento por micro-ondas ....	37
4.1.3	Condensação de Claisen-Schmidt branda.....	37
4.2	REDUÇÃO DAS 4-NITROCHALCONAS: 4-AMINOCHALCONAS (ac1-ac3) .....	39
4.3	SÍNTESE DA 6-CLORO-2,4-DIAMINO-1,3,5-TRIAZINA .....	40
4.4	SÍNTESE DOS DERIVADOS HÍBRIDOS (1-3).....	41
4.5	SÍNTESE DOS DERIVADOS HÍBRIDOS (4-6).....	42
4.6	REDUÇÃO DA LIGAÇÃO DUPLA DAS CHALCONAS (g1-g3) .....	42
4.6.1	Redução com Zn e NH <sub>4</sub> Cl.....	42
4.6.2	Redução com Pd-C (5%) e HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> .....	43
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	45
5.1	SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS CHAVE 4-NITROCHALCONAS (c1-c3).....	45
5.2	REDUÇÃO DAS 4-NITROCHALCONAS: 4-AMINOCHALCONAS (ac1-ac3) .....	50
5.3	SÍNTESE DA 6-CLORO-2,4-DIAMINO-1,3,5-TRIAZINA .....	55
5.4	SÍNTESE DOS DERIVADOS HÍBRIDOS (1-3).....	56
5.5	SÍNTESE DOS DERIVADOS HÍBRIDOS (4-6).....	59
5.6	REDUÇÃO DA LIGAÇÃO DUPLA DAS CHALCONAS (g1-g3) .....	60

5.6.1	Redução com Zn e $\text{NH}_4\text{Cl}$ .....	60
5.6.2	Redução com Pd-C (5%) e $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ .....	61
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	<b>67</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>68</b>



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Doenças negligenciadas são aquelas causadas por parasitas ou agentes infecciosos, consideradas endêmicas em populações mais pobres da África, Ásia e América Latina. Estas enfermidades apresentam baixos investimentos em pesquisas para produção de medicamentos e estudos de controle. Muitas vezes, as medidas preventivas e os tratamentos já são conhecidos, contudo não estão disponíveis nessas regiões mais carentes (VALVERDE, 2013).

Doenças como malária, tripanossomíase humana africana (doença do sono), leishmaniose, doença de Chagas, dengue e esquistossomose fazem parte desse grupo de enfermidades tropicais e constituem um grave problema de saúde pública que afeta mais de 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo, causando milhares de mortes anualmente, sobretudo nas populações de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento (SOUZA *et al.*, 2004; SOUZA *et al.*, 2009; CAVALLI e BOLOGNESI, 2009; VALVERDE, 2013). Outra questão preocupante relacionada a estas doenças, se estabelece pelo fato delas atuarem como infecções oportunistas em pacientes imunodeprimidos, aumentando também a taxa de mortalidade de pacientes com *HIV* (FEASEY *et al.*, 2009; GIAROLLA *et al.*, 2010).

Além disso, as regiões mais acometidas por estes males tem seu desenvolvimento comprometido, considerando os prejuízos gerados pela mortalidade precoce da população, pela necessidade de altos investimentos com saúde e redução da produtividade da população adoecida, dessa maneira, problemas sociais e econômicos existentes nesses países são ainda mais agravados (FEASEY *et al.*, 2009).

Ainda que os países em desenvolvimento comportem aproximadamente 80% da população global, o consumo de medicamentos desses países corresponde a apenas 20% do mercado de fármacos (BELLO, 2010). Segundo a Agência Fiocruz de notícias, embora que as doenças negligenciadas e a tuberculose representem 11,4% da carga mundial de enfermidades, dos 1556 novos medicamentos registrados entre os anos de 1975 e 2004, somente 21 deles, foram desenvolvidos e destinados especificamente para essas enfermidades (VALVERDE, 2013).

Esta discordância evidencia a crise em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) das indústrias farmacêuticas que em sua imensa maioria são impulsionadas pelo lucro, demonstrando interesse em desenvolver e comercializar medicamentos focados em apenas em doenças globais como câncer, doenças cardiovasculares e distúrbios neurológicos. Sabe-se

bem que essas enfermidades atingem toda a população mundial incluindo aquelas de países desenvolvidos, que apresentam poder de compra para adquirir esses fármacos, movimentando o comércio e gerando lucro para as farmacêuticas (TROUILLER *et al.*, 2002). Por outro lado, pacientes de baixa renda acometidos pelas doenças tropicais e sistemas de saúde de países pouco influentes na política e na economia, são um mercado pouco atrativo para as indústrias, já que o retorno financeiro esperado pela comercialização dos medicamentos não é alcançado e, como consequência, não há investimentos na pesquisa e desenvolvimento de fármacos para estes males (TROUILLER *et al.*, 2002; SINGH e SIVAKUMAR, 2004; FEASEY *et al.*, 2009, VALVERDE, 2013).

Entretanto, o problema não pode ser imputado apenas às indústrias farmacêuticas. “As doenças negligenciadas requerem envolvimento indistinto de toda a sociedade para que se lhes minorem os danos e se consiga uma gradativa redução da mortalidade gerada por elas entre nós” (SOUZA, 2010, p. ix).

### 1.1.1 Leishmaniose

As leishmanioses são um conjunto de enfermidades causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, da família *Trypanosomatidae*. As formas clínicas são classificadas em dois grandes grupos, como leishmaniose tegumentar, que compromete a pele e as mucosas, e leishmaniose visceral ou calazar, que acomete órgãos internos como baço, fígado, gânglios linfáticos e medula óssea (AZEVEDO, 2020; MENEZES, 2021).

É uma doença transmitida ao ser humano e a outras espécies de mamíferos pela picada de insetos vetores muito semelhantes a mosquitos, os flebotomíneos (Figura 1). No Brasil, esses insetos são conhecidos por diversos nomes, como mosquito palha, anjinho, asa dura, birigui, tatuquira, entre outros (AZEVEDO, 2020). Em casos mais raros, a leishmaniose pode ser transmitida diretamente pelo uso de drogas intravenosas, compartilhamento ou acidentes com seringas, transfusão de sangue ou por via transplacentária (OPS, 2020).

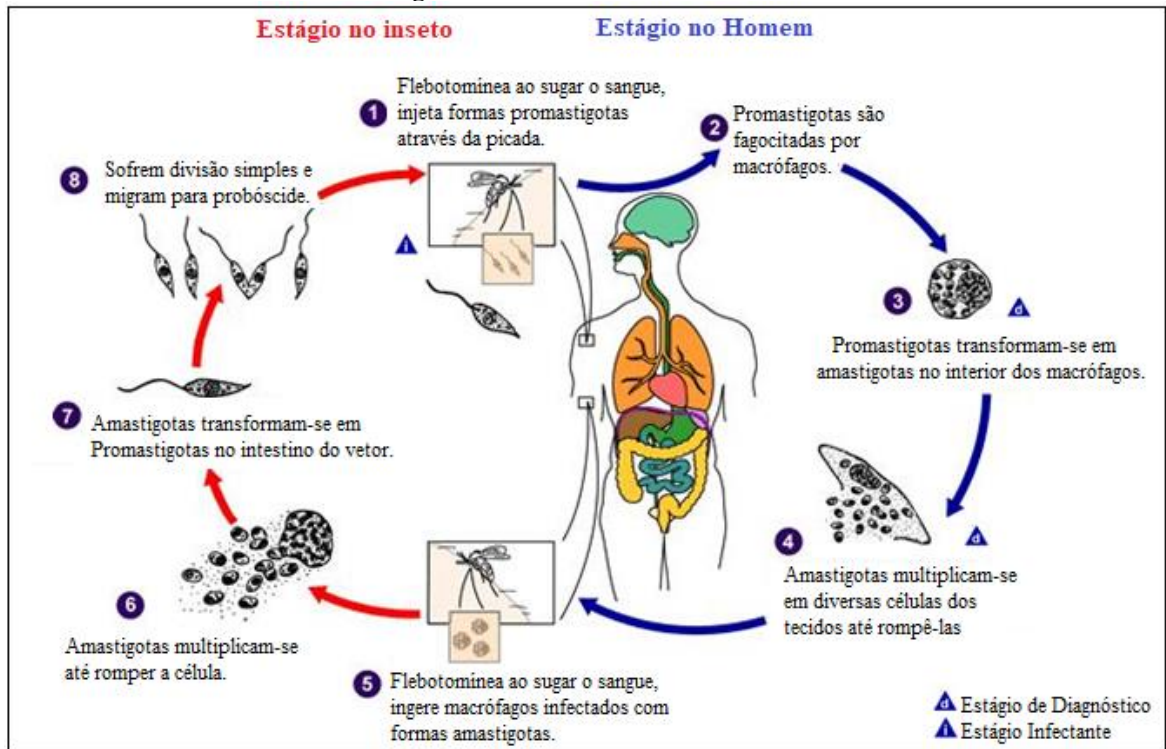
**Figura 1** – Exemplar adulto de um Flebotomíneo da espécie *Lutzomyia longipalpis*, o principal vetor de *L. infantum* nas Américas.



Fonte: OPS, 2020.

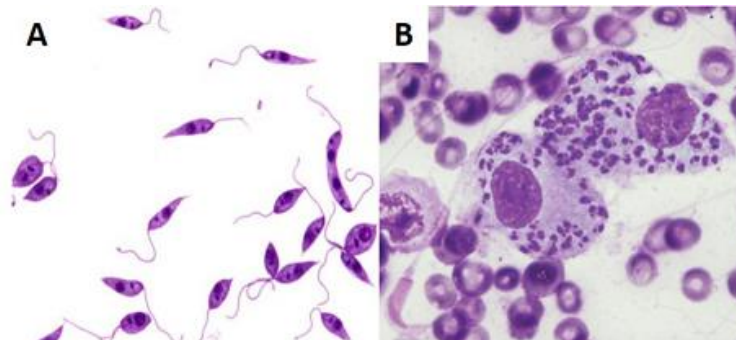
O ciclo de vida do protozoário (Figura 2) tem início quando a fêmea vetor pica o hospedeiro (ser humano ou animal), contaminando-se pela ingestão de macrófagos infectados pelas formas amastigotas de *Leishmania*. Durante 4 a 5 dias, o protozoário se desenvolve dentro do inseto, transformando-se em sua forma promastigota (flagelada, Figura 3A). Ao picar outro ser humano, a flebotomínea infectada injeta as formas promastigotas na circulação sanguínea dele, onde elas são fagocitadas pelos macrófagos e se transformam em amastigotas (Figura 3B), se reproduzindo e multiplicando por divisão simples, aumentando em número até destruir a célula. Uma vez livres na corrente sanguínea, as formas amastigotas infectam outras células fagocitárias. Os hospedeiros são picados por outras flebotomíneas, e o ciclo se repete (MASCARELLO, 2006; CHIARADIA, 2006; SOUZA *et al.*, 2009).

Figura 2 – Ciclo de vida *leishmania*.



Fonte: CDC, 2017 (adaptação).

Figura 3 – (A) Forma promastigota e (B) forma amastigota de *Leishmanias sp* em lâminas provenientes de baço de Hamster parasitado.

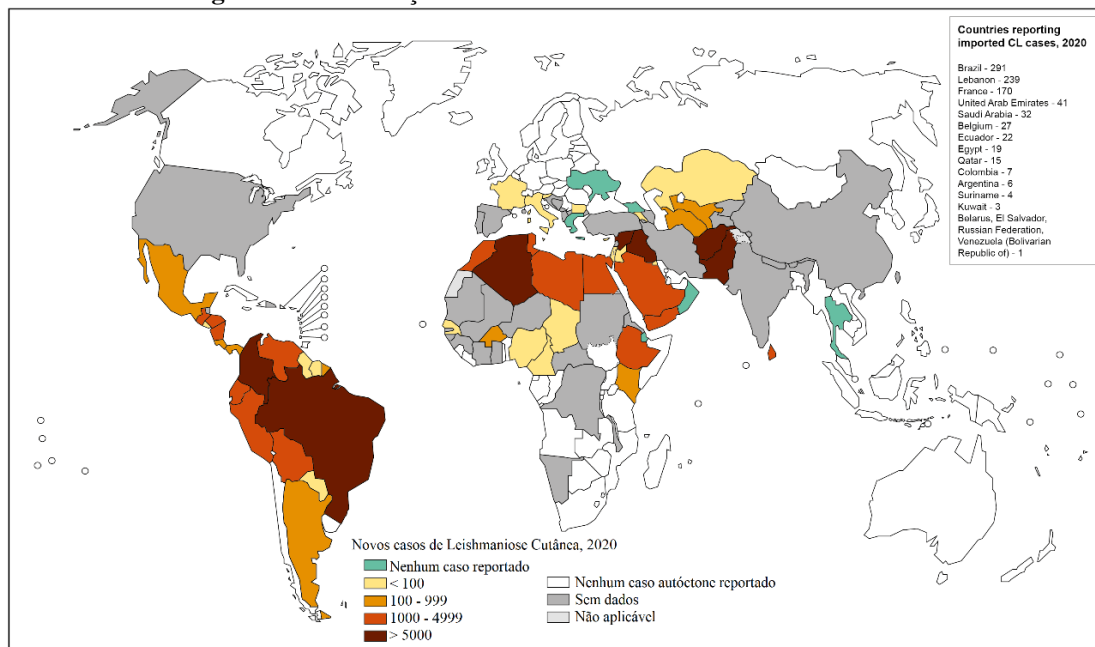


Fonte: MARTINS, 2016.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a leishmaniose como uma das doenças mais negligenciadas no mundo. Estima-se que anualmente ocorram de 0,9 a 1,3 milhões de novos casos e de 20 a 30 mil mortes pela doença (MASCARELLO, 2006; WHO, 2016). Um estudo realizado em 25 países<sup>1</sup> com alta prevalência de leishmaniose visceral e cutânea, publicado na revista *Weekly Epidemiological Record*, apresentou como resultado uma estimativa de 399 milhões de pessoas vivendo em áreas com risco de infecção por leishmaniose cutânea e 556 milhões de pessoas vivendo em áreas com grande risco de contrair leishmaniose visceral (WHO, 2016).

No Brasil, há incidência de casos em 17 dos 27 estados da federação, sendo 92% dos casos registrados na região Nordeste, seguido pela região Sudeste (4%), Norte (3%) e Centro-Oeste (1%) (MASCARELLO, 2006). Segundo o Departamento de Informática do SUS (DataSUS), foram registrados 19.053 casos de leishmaniose entre os anos de 2014 e 2018 no Brasil (AZEVEDO, 2020). Em um estudo recém publicado, observou-se que no ano de 2020, dos duzentos países e territórios que divulgaram seus relatórios anuais de saúde para a OMS, 98 foram considerados endêmicos para leishmaniose cutânea (LC) (Figura 4), 79 para leishmaniose visceral (LV) (Figura 5) e 71 para LC e LV (RUIZ-POSTIGO *et al.*, 2021).

**Figura 4 – Distribuição Mundial de Leishmaniose Cutânea em 2020.**



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2021. All rights reserved

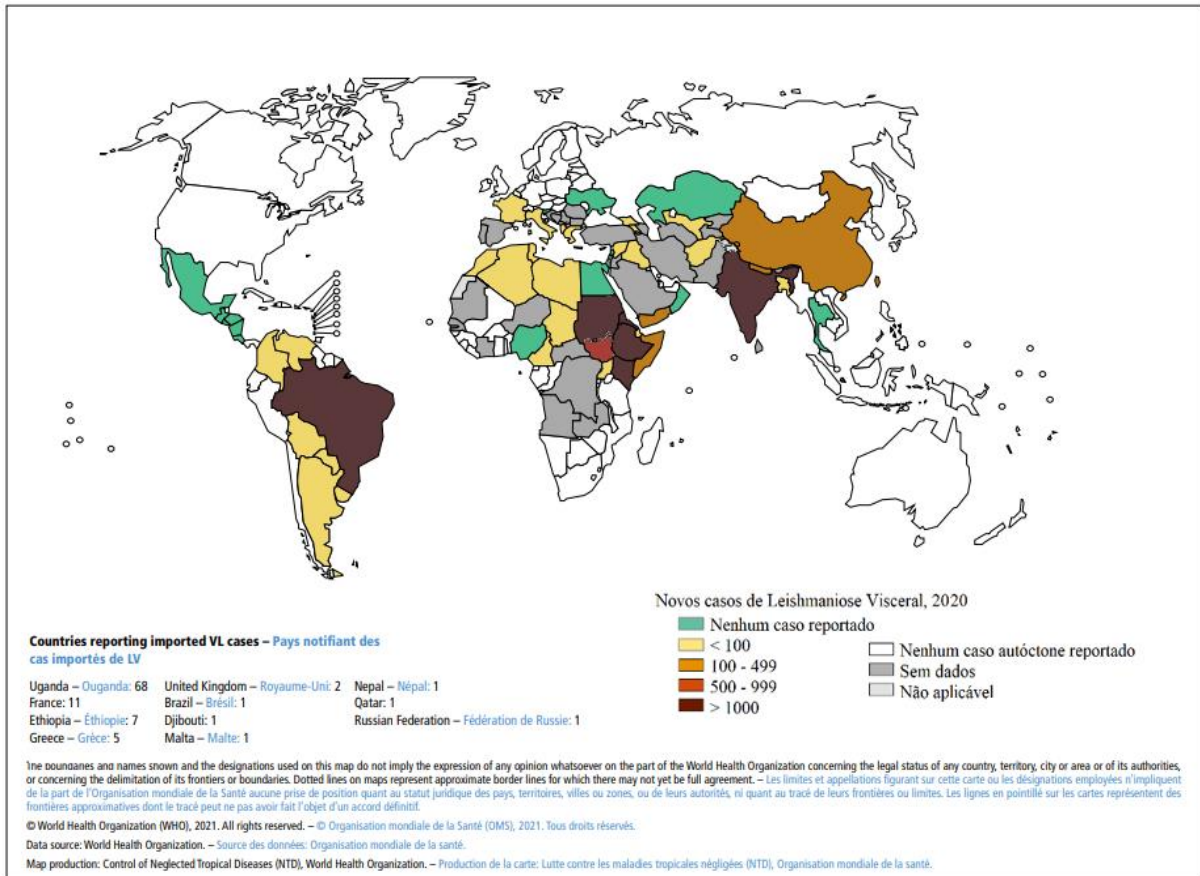
Data Source: World Health Organization  
Map Production: Control of Neglected Tropical Diseases (NTD)  
World Health Organization



Fonte: WHO, 2021a (adaptação).

<sup>1</sup>Afganistão, Arábia Saudita, Argélia, Bangladesh, Brasil, China, Colômbia, Espanha, Etiópia, Geórgia, Índia, Marrocos, Nepal, Paquistão, Paraguai, Peru, Quênia, República Árabe da Síria, República Islâmica do Irã, Tunísia, Turquia, Uganda, Somália, Sudão e Sudão do Sul.

**Figura 5 – Distribuição Mundial de Leishmaniose Visceral em 2020.**



Fonte: WHO, 2021b (adaptação).

### 1.1.2 Manifestação clínica da doença

A manifestação clínica da doença em sua forma tegumentar, acomete regiões da pele e mucosas, com maior incidência nas cavidades nasais, seguidas da faringe, laringe e cavidade oral (MASCARELLO, 2006). Geralmente, a lesão pápula-eritomatosa, caracterizada por mudanças na coloração e textura da pele, aparece após um período de incubação médio de 30 dias (podendo variar de dias a anos) no local da picada do inseto, onde ocorre a multiplicação do protozoário (MASCARELLO, 2006; COSTA *et al.*, 2009). A leishmaniose de forma tegumentar pode ainda ser dividida em cutânea, muco-cutânea e cutânea difusa (CHIARADIA, 2006).

Leishmaniose Cutânea (LC) – Forma mais comum de apresentação da doença. As lesões se formam na pele de partes mais expostas do corpo como rosto, braços e pernas (Figura 6). A quantidade de lesões formadas na pele é variável e já foram descritos na literatura casos de pacientes com mais de duzentas úlceras (CHIARADIA, 2006).



**Figura 6 – Leishmaniose cutânea.**



Fonte: FIOCRUZ, 1997.

Leishmaniose Muco-Cutânea (LMC) – Nessa forma clínica, as lesões podem resultar na destruição total ou parcial das mucosas (boca, nariz) bem como de outras áreas adjacentes (Figura 7) (CHIARADIA, 2006).

**Figura 7 – Leishmaniose muco-cutânea.**



Fonte: PEIXOTO, 2018.

Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD) – De manifestação clínica rara, grave e de difícil tratamento, é observada em até 2% dos casos de Leishmaniose Tegumentar. No Brasil, a espécie responsável por essa forma de manifestação clínica, é a *L. Amazonensis* (COSTA *et al.*, 2009). A LCD é caracterizada pelo aparecimento de lesões crônicas não ulcerosas na pele similares as da lepra lepromatosa que podem recobrir grande parte do tecido afetado (Figura 8) (CHIARADIA, 2006).

**Figura 8** – Leishmaniose cutânea difusa.



Fonte: COSTA *et al.*, 2009.

A Leishmaniose visceral ou Calazar é a forma mais grave de manifestação clínica e a segunda doença parasitária mais letal do mundo, perdendo apenas para a Malária. As principais espécies causadoras desse tipo de leishmaniose são *Leishmania donovani*, *Leishmania chagasi* e *Leishmania infantum* (OPS, 2020; MENEZES, 2021). As células infectadas invadem sobretudo o baço, o fígado e a medula óssea (Figura 9). Muitas vezes, o indivíduo contaminado é assintomático ou apresenta sintomas inespecíficos, que podem incluir de períodos de febres irregulares, perda significativa de peso, anemia, hepato e esplenomegalia (CHIARADIA, 2006; MASCARELLO, 2006).

**Figura 9** – Leishmaniose visceral em paciente infantil (A) Hepato e esplenomegalia em paciente infantil com LV e (B) Perfil de paciente adolescente do sexo masculino com esplenomegalia.



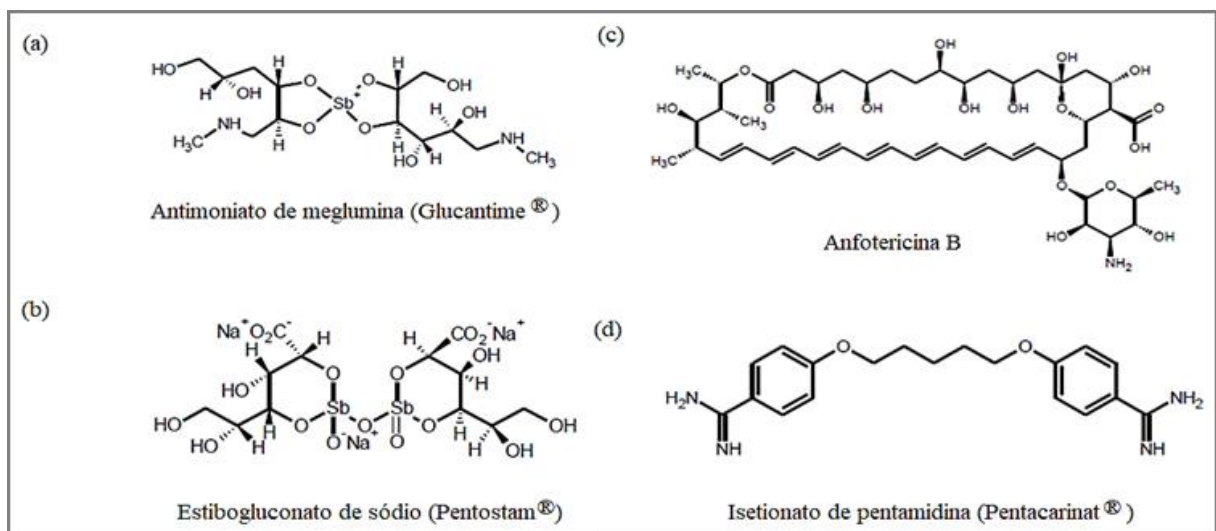
Fonte: CHIARADIA, 2006.

### 1.1.3 Tratamento para leishmanioses

Desde a década de 40 compostos de antimônio pentavalente Sb(V) são administrados como fármacos de primeira escolha para o tratamento das leishmanioses, como o estibogluconato de sódio (Pentostam®) e antimoniato de meglumina (Glucantime®). Esses

fármacos existem apenas na forma parenteral e geralmente são usados sob supervisão médica durante vinte e oito dias (SOUZA *et al.*, 2009). Contudo, o aparecimento de espécies *Leishmania* resistentes a estes fármacos tem aumentado significativamente nos últimos anos, tornando necessária a substituição por medicamentos de segunda escolha, que apresentam maior custo e toxicidade ao organismo, como a anfotericina B e o isetionato de pentamidina (Pentacarinat®) (Figura 10), também eficiente contra protozoários do gênero *Trypanossoma* (CROFT e COOMBS, 2003; SINGH e SIVAKUMAR, 2004; RANG *et al.*, 2004; CHIARADIA, 2006; BELLO, 2010).

**Figura 10** – Principais fármacos utilizados no tratamento de leishmaniose cutânea e visceral. De primeira escolha: (a) Antimoniato de meglumina (Glucantime®) e (b) Estibogluconato de sódio (Pentostam®). De segunda escolha (c) Anfotericina B e (d) Isetionato de pentamidina (Pentacarinat®).



Fonte: BELLO, 2010 (adaptação).

Existem desvantagens associadas a maioria das drogas disponíveis atualmente no mercado, seja pela administração por via parenteral da maior parte dos fármacos (SINGH e SIVAKUMAR, 2004), pelo longo tempo de tratamento, alto custo dos medicamentos ou pelas reações colaterais severas, como cardiotoxicidade e pancreatite, oferecendo risco de vida sobretudo para crianças de até dois anos e adultos acima de 45 anos, que apresentem complicações relacionadas a leishmaniose visceral e/ou desnutrição (CROFT e COOMBS, 2003; SINGH e SIVAKUMAR, 2004; MURRAY *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2009).

No caso da Leishmaniose cutânea difusa (LCD) a má resposta ao tratamento, associada a resistência dos protozoários aos fármacos, é uma de suas características mais relevantes. Pacientes acometidos por essa forma de manifestação da doença devem ser encaminhados a serviços médicos especializados, onde recebem acompanhamento médico,



uma vez que os medicamentos são utilizados apenas para gerar melhorias parciais e de curto prazo (OPS, 2020).

Ainda que os conhecimentos sobre os protozoários do gênero *Leishmania* estejam aumentando satisfatoriamente, os tratamentos empregados no combate à doença estão muito aquém das expectativas, seja pela eficácia limitada e variável, bem como pelo longo tempo de administração das drogas, alto custo, diversos efeitos colaterais e pela indução a resistência nos protozoários (SINGH e SIVAKUMAR, 2004, CHIARADIA, 2006; BELLO, 2010).

O surgimento de cepas mutantes e resistentes aos medicamentos empregados no tratamento da leishmaniose, especialmente em pacientes *HIV-Leishmania* co-infectados, tem agravado ainda mais o problema de saúde pública mundial (SINGH e SIVAKUMAR, 2004; FEASEY *et al.*; 2009). Por essas razões, o estudo e desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes, seguros e baratos para o tratamento da leishmaniose, se mostra urgente.

## 1.2 QUÍMICA MEDICINAL

A química medicinal é uma ciência multidisciplinar, que estuda propriedades biológicas e farmacológicas de uma molécula. Segundo Paul Erlich, prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1908, a relação entre a estrutura e a atividade biológica de uma substância química frente a algum alvo terapêutico é o que determina se ela é um bom protótipo a fármaco, uma vez que para isso ela deve ser capaz de se ligar a um sítio ativo específico desse alvo (CALIXTO e JÚNIOR, 2008; NOGUEIRA *et al.*, 2009).

Quando as pesquisas na área de Química Medicinal iniciaram, os químicos basicamente isolavam e determinavam a estrutura de substâncias ativas extraídas de produtos naturais. Grande parte destas plantas eram utilizadas pela população e muitas já eram descritas nas farmacopéias da época (BARREIRO *et al.*, 2006). Contudo, a estrutura complexa de grande parte dos produtos naturais tornava a interpretação dos resultados biológicos complicada, pela série de impurezas encontradas (CHECHINEL-FILHO e YUNES, 2001; NOGUEIRA *et al.*, 2009).

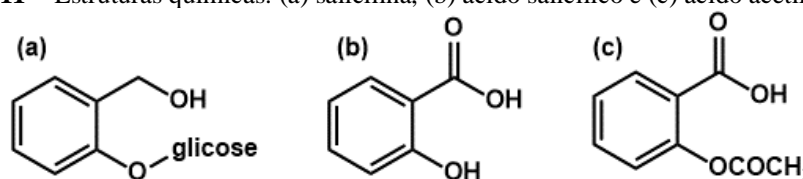
Dessa forma, os pesquisadores começaram a sintetizar em laboratório moléculas semelhantes às aquelas extraídas das plantas, gerando protótipos sintéticos candidatos a fármacos em versões melhoradas, com alterações propositais de suas estruturas feitas a fim de diminuir efeitos e propriedades indesejáveis já conhecidas nas substâncias naturais. Com isso, a indústria farmacêutica sofreu uma revolução, ampliando o estudo e desenvolvimento de fármacos sintéticos, uma vez que, em grande parte dos casos esses fármacos são obtidos com

maior facilidade, grau de pureza e menor custo que seus análogos naturais (NOGUEIRA *et al.*, 2009).

Acredita-se que o episódio mais marcante para a indústria farmacêutica no desenvolvimento de fármacos extraídos de produtos naturais tenha sido a descoberta dos salicilatos a partir da casca de uma árvore conhecida como Salgueiro (*Salix alba*) (BARREIRO *et al.*, 1991). O início dessa história data de 1757, quando o reverendo Edward Stone, intrigado com o sabor amargo das cascas do salgueiro comunica à Real Sociedade sua semelhança com os extratos de *Chinchona*. Após seis anos de sua observação, os resultados indicaram que o extrato da casca da planta continha mesmo propriedades analgésicas e antitérmicas (BARREIRO *et al.*, 2006).

Em 1828, Johann A. Buchner isolou pela primeira vez a salicilina (Figura 11a), princípio ativo da *S. alba*. Entretanto, o sabor desagradável dela e de seus derivados salicilatos, bem como o potencial gastro-irritante dessas substâncias, limitaram sua administração terapêutica (BARREIRO *et al.*, 1991; BARREIRO *et al.*, 2006).

**Figura 11** – Estruturas químicas: (a) salicilina, (b) ácido salicílico e (c) ácido acetilsalicílico.



Fonte: a autora (ChemDraw®).

Ainda assim, muitos cientistas continuaram se empenhando para melhorar a qualidade e o rendimento da salicilina obtida do extrato natural da planta, bem como para obter outros salicilatos com possíveis propriedades farmacológicas e, em 1860, Hermann Kolbe e seus alunos conseguiram sintetizar o ácido salicílico (Figura 11b).

Quase quarenta anos depois, o químico alemão Felix Hoffman sintetizou o ácido acetilsalicílico (AAS) (Figura 11c), e descobriu que ele apresentava caráter menos ácido que o ácido salicílico devido à acetilação do grupo hidroxila, o que reduziu os efeitos colaterais sem, no entanto, alterar as propriedades analgésicas, antitérmicas e anti-inflamatórias dos salicilatos. Hoffman levou esses resultados aos laboratórios de pesquisa Bayer que iniciaram a comercialização do AAS como o primeiro fármaco sintético resultante da otimização de um produto natural (CHIARADIA, 2006; BARREIRO *et al.*, 2006; VOLTOLINI, 2010). O AAS conhecido comercialmente como Aspirina®, é um dos medicamentos analgésicos mais

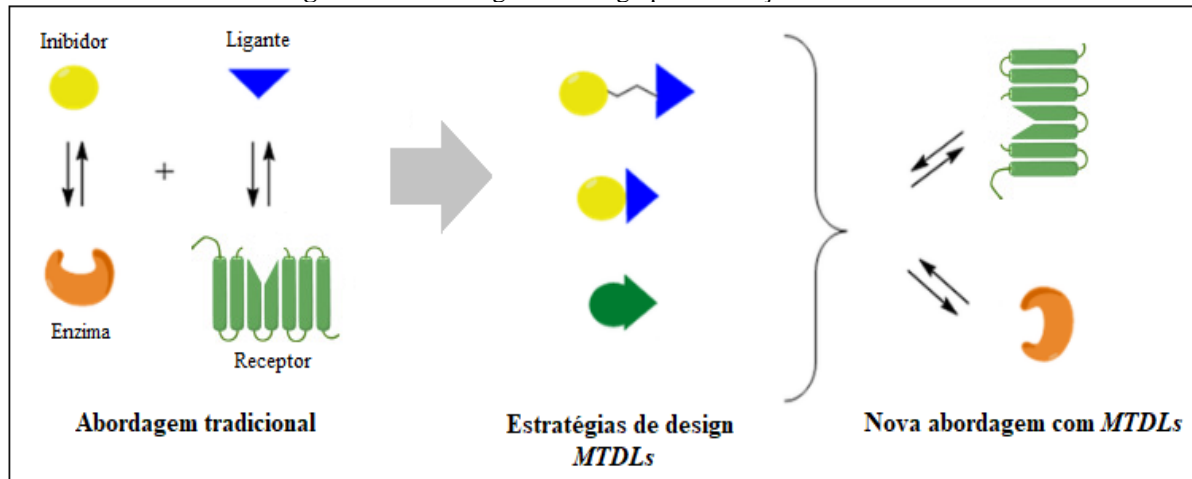
utilizados no mundo, com consumo anual estimado de 40 mil toneladas, e está incluído na lista de medicamentos essenciais que todo sistema de saúde deve conter segundo a Organização mundial da saúde (WHO, 2019).

O grande avanço tecnológico das últimas décadas tem revolucionado a área da química medicinal em todo o mundo, permitindo a crescente otimização dos processos de planejamento, identificação e caracterização das substâncias bioativas, bem como a maior compreensão da relação estrutural com a atividade farmacológica dessas substâncias. Como exemplo desse avanço tecnológico tem-se a utilização de programas de cálculo computacional para prever estruturas que podem interagir de maneira satisfatória com um sítio ativo específico. Ao utilizar essas estruturas como modelo teórico para a síntese de moléculas semelhantes, há uma grande chance de que estas moléculas sintéticas sejam candidatas efetivas a fármacos. Estima-se que 75% dos medicamentos utilizados ao redor do mundo sejam fármacos de origem sintética (BARREIRO *et al.*, 2006; MASCARELLO, 2010).

Outro importante exemplo, é a utilização de estratégias como bioisosterismo e hibridação molecular para o desenvolvimento substâncias multifuncionais, conhecidas como ligantes multialvo-dirigidos (*MTDLs*, do inglês *multitarget-directed ligands*), como agentes terapêuticos no tratamento de diversas enfermidades (Figura 12). Segundo Cavalli e Bolognesi, a combinação de diferentes drogas em uma mesma estrutura pode acarretar mudanças significativas como (a) aumento da atividade farmacológica, bem como do espectro de atuação e atividade do fármaco, (b) impedir a resistência aos medicamentos, uma vez que as substâncias desenvolvidas atacam diversos alvos biológicos de uma só vez e, (c) diminuir o número de doses necessárias, reduzindo, conseqüentemente, o tempo e o custo de tratamento, além de minimizar as chances de efeitos colaterais tóxicos ao paciente (MEUNIER, 2008; CAVALLI e BOLOGNESI, 2009).

Apesar de ser uma estratégia promissora, é importante ressaltar que podem existir algumas desvantagens no emprego dessa metodologia para o desenvolvimento de potenciais fármacos. A depender das estruturas moleculares planejadas, o custo necessário para realizar as sínteses pode ser elevado. Além disso, do ponto de vista bioquímico e farmacológico, a combinação de duas ou mais substâncias ativas para uma determinada enfermidade pode não ter ação farmacológica aumentada como se é esperado, uma vez que a molécula híbrida pode ter um tamanho maior que o sítio de interação com um ou com ambos os alvos. Adicionalmente, esta substância híbrida pode apresentar perfis farmacodinâmicos e toxicológicos não previstos (WERMUTH, 2008, p. 409).

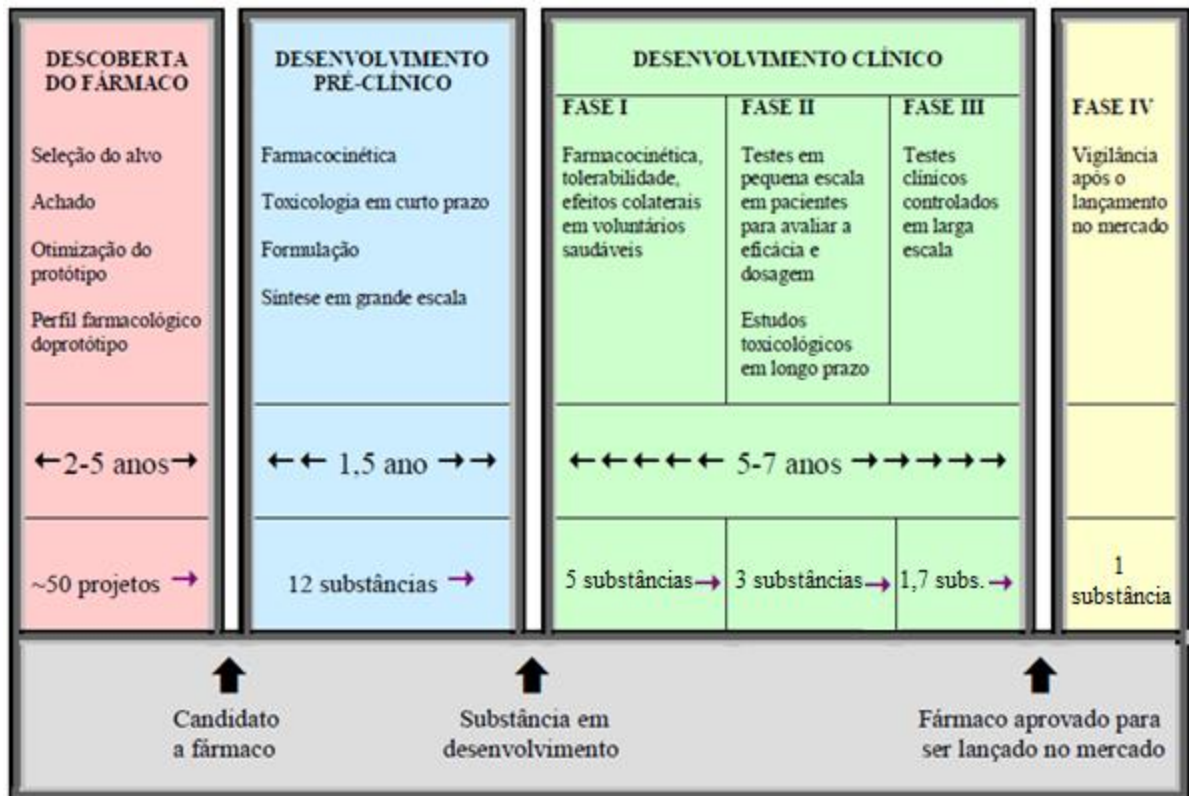
Figura 12 – Estratégias de design para obtenção de *MTDLs*.



Fonte: BOMEDCHEM LAB, 20? (adaptação)

O processo de descoberta de um fármaco até seu lançamento é demorado e segue uma série de etapas preestabelecidas, como a seleção do alvo terapêutico, processos de otimização do protótipo, avaliação farmacocinética e farmacodinâmica, fase de testes clínicos, até ser reconhecido como medicamento e ser comercializado (Figura 13) (CALIXTO, 2001; RANG *et al.*, 2004).

Figura 13 – Representação geral dos estágios de desenvolvimento de um novo fármaco.



Fonte: RANG *et al.*, 2004

É válido ressaltar que mesmo com o crescente investimento tecnológico na área de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, os medicamentos lançados no mercado não seguem a mesma tendência. Os programas computacionais responsáveis por simular modelos teóricos e verificar possíveis interações com alvos biológicos não conseguiram gerar o número de resultados esperados em relação a descoberta de moléculas ativas, candidatas a novos fármacos. Segundo Barreiro e colaboradores (2006),

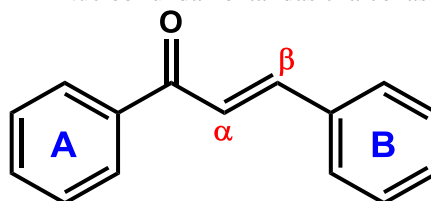
[...] o reino vegetal é responsável pela maior parcela da diversidade química conhecida e registrada na literatura. A variedade e a complexidade das micromoléculas que constituem os metabólitos secundários de plantas e organismos marinhos ainda é inalcançável por métodos laboratoriais. (BARREIRO *et al.*, 2006, p. 330).

Por essa razão, os produtos naturais estão retomando sua importância dentro da indústria farmacêutica e a utilização de moléculas oriundas desses produtos como protótipos para síntese de estruturas bioativas análogas, resultam em agentes terapêuticos eficientes e de menor custo (RAMALHO, 2011; BARREIRO *et al.*, 2006). Dentre as substâncias sintéticas produzidas que apresentam atividade biológica destacam-se as chalconas.

### 1.3 CHALCONAS

Chalcona é um termo geral atribuído a substâncias pertencentes à família dos flavonóides, que possuem como núcleo fundamental dois anéis aromáticos ligados por três átomos de carbono em um sistema cetona  $\alpha,\beta$ -insaturado (Figura 14) (FARIAS, 2017). As chalconas podem conter diferentes anéis aromáticos, que podem ou não ser fundidos, bem como apresentar substituintes e/ou heteroátomos em suas estruturas (RITTER *et al.*, 2015).

**Figura 14** – Núcleo fundamental das chalconas.



Fonte: a autora (ChemDraw®).

Essas moléculas são encontradas naturalmente em um vasto número de espécies vegetais (KARTHIKEYAN *et al.*, 2014). Sabe-se que o sistema conjugado presente na estrutura dessas substâncias proporciona pigmentação amarelada às pétalas, frutos, folhas, caules, raízes e sementes de algumas plantas (SANTANA *et al.*, 2012). Tendo as cores um

papel fundamental na atração de insetos e pássaros, as chalconas desempenham um importante papel nos sistemas ecológicos, auxiliando no processo de polinização das plantas (SIMÕES *et al.*, 2007).

Podendo ser isoladas diretamente das plantas ou produzidas em laboratório, estas substâncias e seus análogos sintéticos demonstram uma grande variedade de atividades biológicas (FARIAS, 2017).

### 1.3.1 Atividade biológica das chalconas

Como já citado neste trabalho, sabe-se que a estrutura tridimensional de uma substância está diretamente associada à sua atividade biológica. Dessa forma, isolar compostos reconhecidamente bioativos e introduzir neles algumas alterações estruturais é um dos métodos mais utilizados pela química medicinal na obtenção e/ou otimização de substâncias farmacologicamente ativas (CHECHINEL-FILHO e YUNES, 2001).

Mais da metade dos fármacos ou substâncias bioativas conhecidas atualmente possuem um ou mais anéis aromáticos em suas estruturas. Através de estudos que correlacionam a estrutura e a atividade, fica comprovado que a substituição ou incorporação de novos grupamentos funcionais no anel pode afetar significativamente diversas propriedades físico-químicas das moléculas, como hidrofobicidade, densidade eletrônica, conformação estrutural e atividade farmacológica (CHECHINEL-FILHO e YUNES, 2001).

Os estudos direcionados para a síntese de novas moléculas de chalconas visam a manipulação estrutural dos seus anéis aromáticos, assim como a substituição dos anéis por heterociclos e a combinação estrutural com outras moléculas através de reações químicas, a fim de potencializar a atividade biológica dessas substâncias (NARENDER e PAPI REDDY, 2007). A localização e a quantidade de grupos funcionais (como metoxilas e hidroxilas) e de átomos de halogênio nos anéis, também podem aumentar efetivamente a atividade biológica das chalconas (GUTIERREZ; MUÑIZ-RAMIREZ; SAUCEDA, 2015).

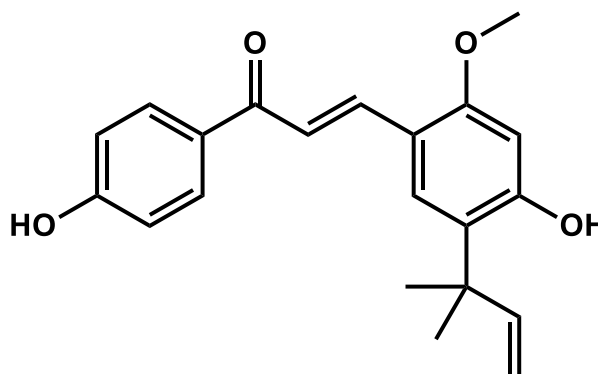
Na literatura, há relatos de chalconas isoladas de plantas com atividade antibacteriana, antiviral, antifúngica, antimalárica, tripanossomicida, antileishmania, hipoglicemiante, antioxidante, citotóxica, antitumoral, antileucêmica e anti-inflamatória. (VOLTOLINI, 2010) Essas propriedades farmacológicas apresentadas pelas chalconas motivam o seu uso como modelo-protótipo na síntese e desenvolvimento de novas substâncias bioativas com potencial para atuar como fármaco no tratamento de diversas enfermidades (KARTHIKEYAN *et al.*, 2014).

### 1.3.2 Chalconas e sua relação com as leishmanioses

As chalconas surgiram como uma nova classe de potenciais agentes leishmanicidas a partir do isolamento da Licochalcona A (Figura 15), extraída das raízes da planta *Glycyrrhiza inflata*, conhecida também como alcaçuz chinês. Essa substância tem como mecanismo de ação a inibição da enzima fumarato redutase no protozoário, provocando alterações estruturais e funcionais das mitocôndrias do parasita, impedindo assim o crescimento das formas promastigota e amastigota das espécies *Leishmania major* e *Leishmania donovani*. O estudo feito em ratos infectados mostrou a redução da carga parasitária de 65-85% para a administração oral de soluções de licochalcona A e 96% para a administração dessas soluções de maneira intraperitoneal (CHEN *et al.*, 1993; CHEN *et al.*, 2001).

Em contrapartida, descobriu-se depois que a licochalcona A e alguns de seus derivados sintéticos afetam também células humanas, inibindo a proliferação de linfócitos e a produção de citocinas (ZHAI *et al.*, 1995; BOECK *et al.*, 2006).

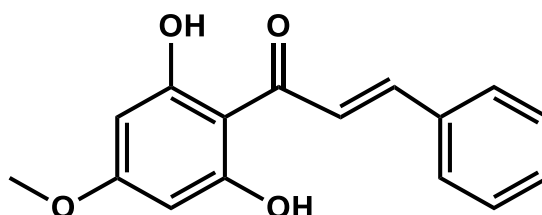
**Figura 15** – Estrutura química da licochalcona A.



Fonte: a autora (ChemDraw®).

Posteriormente, estudos com a chalcona 2,6-dihidroxi-4-metoxi-chalcona (Figura 16), isolada da planta *Piper aduncum*, demonstraram atividade *in vitro* contra as formas amastigota e promastigota da espécie *Leishmania amazonensis* (TORRES-SANTOS *et al.*, 1999).

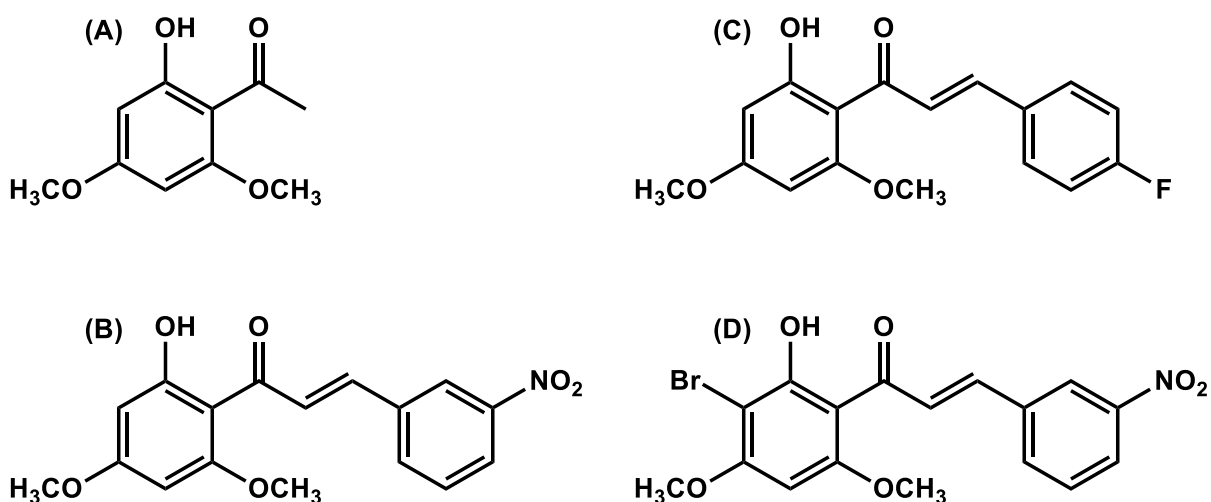
**Figura 16** – Estrutura química da 2,6-dihidroxi-4-metoxi-chalcona.



Fonte: a autora (ChemDraw®).

Recentemente, o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Ricardo José Nunes, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), desenvolveu e patenteou no Brasil, uma série de dezoito chalconas sintéticas derivadas da 2-hidroxi-4,6-dimetoxi-acetofenona (xantoxilina - Figura 17A) que tiveram suas atividades testadas *in vitro* contra as formas promastigota e amastigota da espécie *Leishmania amazonensis*. Dentre essas dezoito moléculas, três apresentaram excelente atividade biológica (Figura 17B, 17C, 17D), inibindo a síntese de esteróis da membrana dos protozoários. Dando prosseguimento aos experimentos, os pesquisadores observaram que injeções com pequenas doses do composto identificado neste trabalho como B, na Figura 17, aplicadas diretamente nas lesões de ratos infectados tiveram maior êxito que o Pentostam®, medicamento de primeira escolha no tratamento de leishmaniose cutânea (BERGMANN *et al.*, 2002; CHIARADIA, 2006; MASCARELLO, 2006).

**Figura 17** – Estrutura química da (A) xantoxilina e das chalcona sintéticas (B), (C) e (D).



Fonte: MASCARELLO, 2006 (estruturas desenhadas pela autora utilizando o programa ChemDraw®).

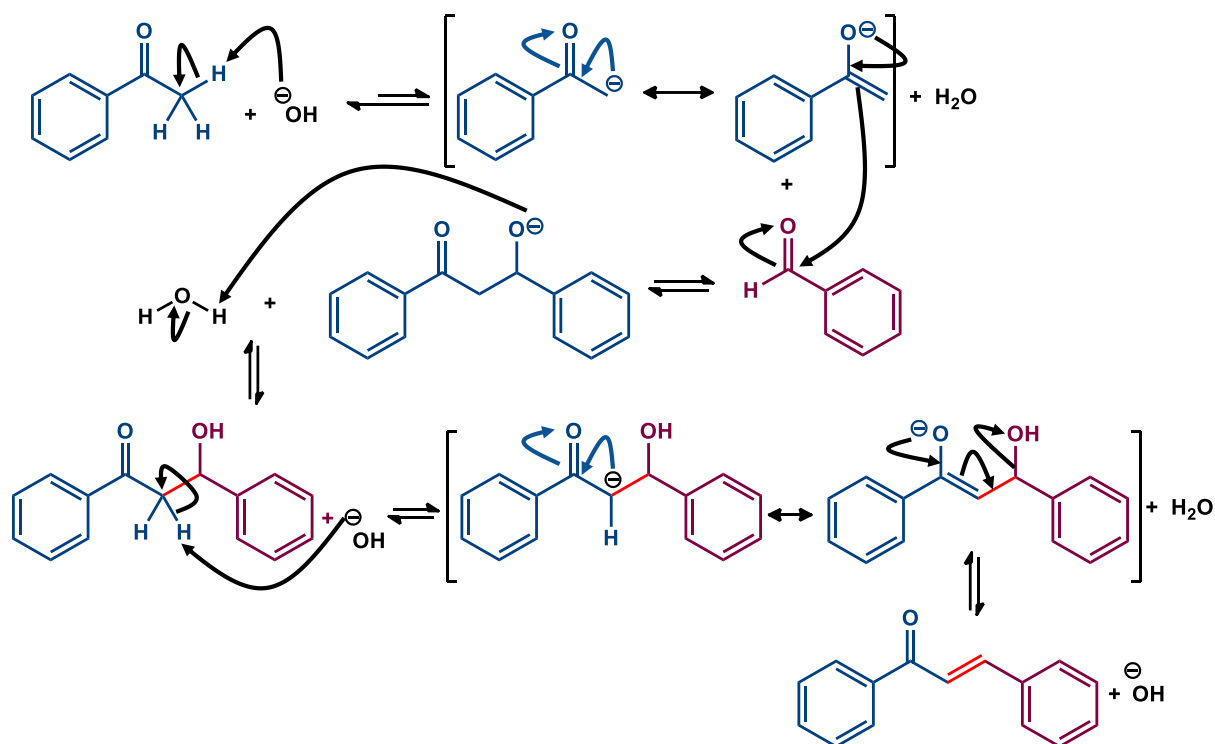
### 1.3.3 Síntese de chalconas

Dentre as diversas metodologias propostas para a síntese de chalconas, a mais simples e comumente utilizada é a reação de condensação aldólica cruzada, conhecida também como condensação de Claisen-Schmidt, na qual se reage uma cetona e um aldeído aromáticos, usando como solvente metanol ou etanol e um catalisador que tanto pode ser básico (*e.g.* hidróxido de sódio ou potássio) (Figura 18) quanto ácido. Ainda que a condensação de Claisen-Schmidt seja a metodologia mais empregada na obtenção de chalconas, pode apresentar baixos rendimentos em alguns casos (CHIARADIA, 2010).



Na primeira etapa reacional ocorre a desprotonação da cetona, na qual o catalisador básico abstrai o hidrogênio alfa ácido da molécula, resultando na formação do carbânion estabilizado por efeito de ressonância. Através de um ataque nucleofílico, o carbânion ataca o carbono da carbonila do aldeído, levando à formação de um intermediário tetraédrico (íon alcóxido), que ao ser protonado por um dos hidrogênios da água, gera o produto da condensação e regenera o catalisador hidróxido. A formação da enona conjugada ocorre por desidratação. Nesse caso, em condições básicas, um hidrogênio ácido é retirado da posição alfa para resultar em um íon enolato, que elimina o íon hidróxido, formando a chalcona (CLAYDEN *et al.*, 2001 *apud* VOLTOLINI, 2010).

**Figura 18** – Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt seguida por desidratação, sob catálise básica.



Fonte: VOLTOLINI, 2010 (adaptação da autora utilizando o programa ChemDraw®).

As principais vantagens da utilização desse método são as condições reacionais brandas e a possibilidade de sintetizar uma série de substâncias diferentes que podem apresentar diferentes atividades biológicas, mantendo-se o mesmo derivado da acetofenona e variando o aldeído aromático (VOLTOLINI, 2010).

## 2 JUSTIFICATIVA

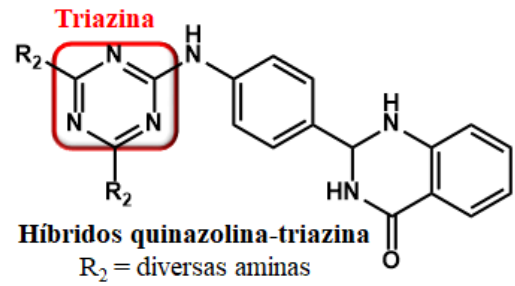
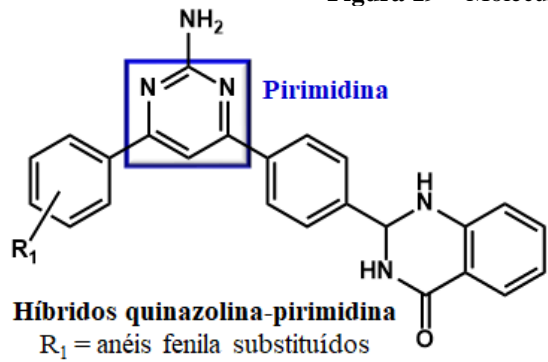
A OMS classifica a leishmaniose como uma das doenças tropicais mais negligenciadas no mundo. Estima-se a ocorrência anual de 0,9 a 1,3 milhões de novos casos e de 20 a 30 mil mortes pela doença (MASCARELLO, 2006; WHO, 2016). Há cerca de 399 milhões de pessoas vivendo em áreas com risco de infecção por leishmaniose cutânea e 556 milhões de pessoas vivendo em áreas com grande risco de contrair leishmaniose visceral (WHO, 2016).

Como a maior parte dos pacientes acometidos por essa enfermidade reside em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, não há grande interesse por parte das indústrias farmacêuticas em investir na prevenção e no tratamento da doença (TROUILLER *et al.*, 2002; SINGH e SIVAKUMAR, 2004; FEASEY *et al.*, 2009, VALVERDE, 2013). Os medicamentos disponíveis atualmente no mercado são de alto custo, apresentam certa toxicidade ao organismo e necessitam de altas dosagens. Além disso, a maioria dos medicamentos são administrados através de múltiplas injeções parenterais, tornando necessária a hospitalização do paciente, e possuem eficácia variável (SINGH e SIVAKUMAR, 2004; BLANCO e NASCIMENTO-JÚNIOR, 2017). Por esses motivos apresentados, e considerando o longo prazo necessário para o tratamento, ele se torna um desafio, e sua interrupção pode resultar no aparecimento de cepas mutantes e resistentes aos medicamentos (CAVALLI e BOLOGNESI, 2009).

Com a intenção de prevenir o aparecimento desses mutantes resistentes, a química medicinal vem utilizando uma estratégia chamada ligantes multialvo-dirigidos (*MTDLs*) no combate à leishmaniose, essa estratégia busca sintetizar uma única droga que ataque diversos alvos biológicos de uma só vez (MEUNIER, 2008; CAVALLI e BOLOGNESI, 2009).

Para realizar a síntese, utiliza-se uma técnica conhecida como hibridação molecular, onde dois ou mais grupos farmacofóricos de diferentes ligantes são combinados em uma mesma molécula (VIEGAS-JÚNIOR *et al.*, 2007). Sharma e colaboradores tem empregado esta estratégia para o planejamento e desenvolvimento de novos agentes leishmanicidas, acoplando produtos naturais a núcleos nitrogenados, como a 1,3,5-triazina, presente em vários compostos com ação leishmanicida reconhecida (Figura 19) (SHARMA *et al.*, 2013). Em relação aos produtos naturais empregados, as chalconas (flavonóides de cadeia aberta) são os que mais se destacam, uma vez que apresentam atividade tanto *in vitro*, quanto *in vivo* (TORRES-SANTOS *et al.*, 2009).

Figura 19 – Moléculas híbridas com atividade leishmanicida.



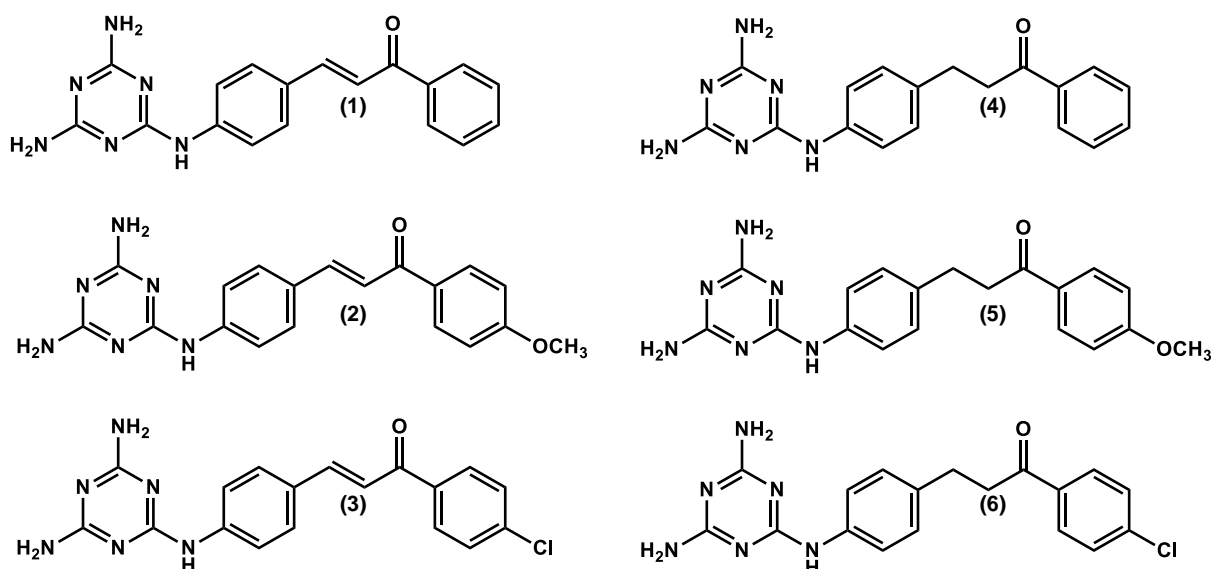
Fonte: SHARMA *et al.*, 2013 (estruturas desenhadas pela autora utilizando o programa ChemDraw®).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho visa a síntese e caracterização de seis derivados híbridos triazina-chalconas (Figura 20) inéditos na literatura. A diferença estrutural entre as substâncias 1–3 *versus* 4–6 é que estas últimas, por não apresentarem a ligação dupla do sistema enona, apresentam maior liberdade conformacional. Deseja-se investigar este efeito na atividade leishmanicida.

Figura 20 – Derivados híbridos triazina-chalconas.



Fonte: a autora (ChemDraw®)

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos desse trabalho, podemos citar:

- 1) Síntese e purificação de todas as substâncias planejadas:
  - a) Síntese das 4-nitrochalconas (c1-c3) por condensação de Claisen-Schmidt;
  - b) Redução do grupo nitro das chalconas (c1-c3) para obtenção das 4-aminochalconas (ac1-ac3);
  - c) Obtenção do núcleo 6-cloro-2,4-diamino-1,3,5-triazina;
  - d) Síntese dos derivados híbridos 1-3 pela reação de acoplamento entre aminochalconas e núcleo cloro-diamino-triazina;

- e) Redução da ligação dupla do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado dos derivados 1-3 para obtenção dos derivados híbridos 4-6.
- 2) Caracterizar por meio de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  as estruturas de todas as substâncias sintetizadas.

## 4 METODOLOGIA

As reações descritas a seguir, foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando cromatofolha de alumínio com sílica gel 60 UV254 da Macherey-Nagel, com visualização em luz ultravioleta ( $\lambda = 254$  e  $365$  nm).

As etapas de síntese utilizando aquecimento por radiação de micro-ondas foram realizadas no reator micro-ondas MARS 6™ da CEM Corporation.

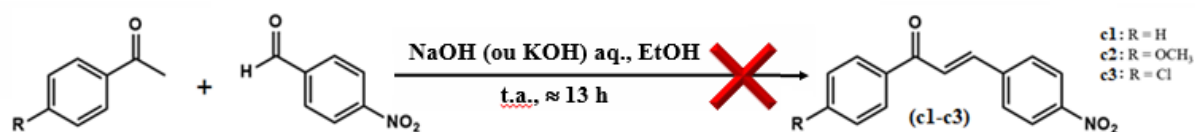
Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  (400 e 500 MHz),  $^{13}\text{C}$  (100 e 125 MHz) e DEPT-135 (100 e 125 MHz), foram realizados em equipamentos BRUKER AV-400 e BRUKER AV-500. O solvente utilizado em todas as amostras analisadas foi o dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ). As análises foram feitas no Laboratório Multiusuário de Ressonância Magnética Nuclear do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LBRMN-IQ/UFRJ).

Os pontos de fusão das substâncias sintetizadas foram determinados no aparelho de Ponto de Fusão a seco Fisatom® modelo 430.

As marcas comerciais dos reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram: Aldrich, Merck, Sigma e Vetec.

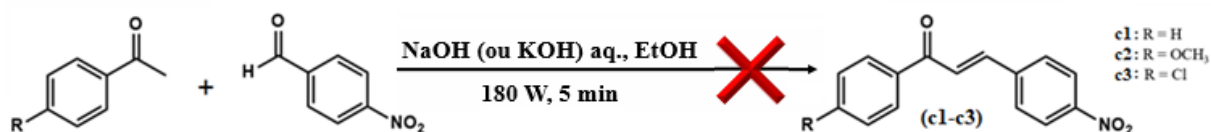
### 4.1 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS CHAVE 4-NITROCHALCONAS (c1-c3)

#### 4.1.1 Condensação de Claisen-Schmidt tradicional (KHOLER e CHADWELL, 1941)



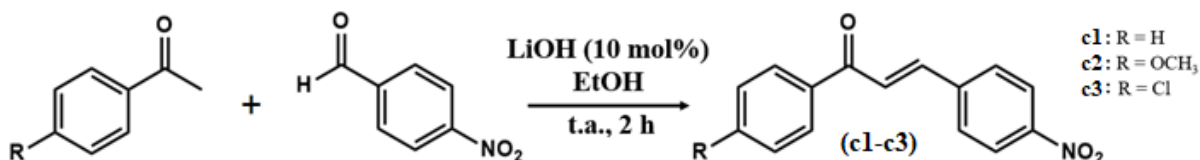
A um balão de fundo redondo, imerso em banho de gelo, contendo uma solução de 1,3 mmols de NaOH (ou KOH) em 0,5 mL de água e 5 mL de etanol, foram adicionados 1 mmol da acetofenona e 151 mg (1 mmol) de 4-nitrobenzaldeído. A mistura foi mantida sob agitação por 3 horas. Ao final desse tempo, o meio reacional foi mantido sob refrigeração por cerca de dez horas. O precipitado formado foi filtrado em funil de Büchner, lavado com água e etanol gelados. O filtrado obtido foi seco ao ar e acondicionado em um frasco.

#### 4.1.2 Condensação de Claisen-Schmidt tradicional, com aquecimento por micro-ondas (ASHOK *et al.*, 2014)



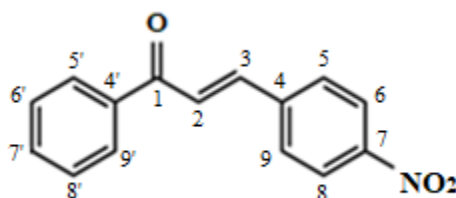
Em um tubo de quartzo foram adicionados 1 mmol da acetofenona, 151 mg de 4-nitrobenzaldeído (1 mmol), 1,2 mmol de NaOH (ou KOH) e 5 mL de etanol. Após tampado, o tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas a 180 Watts, com agitação, por 5 min. Após este tempo, a mistura reacional foi vertida em gelo picado, neutralizada com solução aquosa de HCl (3 mols/L) e extraída com acetato de etila (3x15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada em rota-evaporador.

#### 4.1.3 Condensação de Claisen-Schmidt branda (BHAGAT *et al.*, 2006)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados acetofenona (1 mmol), 2 mL etanol (EtOH) e 42 mg de hidróxido de lítio (LiOH; 0,1 mmol, 10 mol %), a mistura reacional ficou sob agitação por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se 4-nitrobenzaldeído (1 mmol) e a agitação magnética foi mantida por 2 h, em temperatura ambiente. Após esse tempo, a mistura reacional foi vertida em um béquer contendo água destilada e gelo e neutralizada com solução aquosa de ácido clorídrico (HCl; 1 mol/L, 3 gotas). O precipitado formado foi filtrado e recristalizado em etanol.

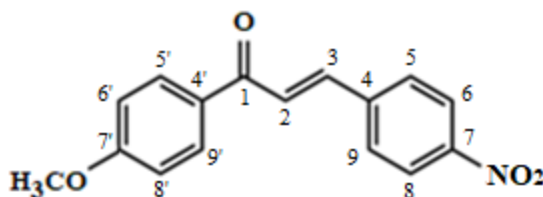
(*E*)-3-(4-NITROFENIL) -1-FENILPROP-2-EN-1-ONA (c1)



Sólido amarelo claro, 68 % de rendimento (0,1710 g); p.f.: 156-159 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,59 (t, 2H, J=7,6 Hz, H6', H8'), 7,69 (t, 1H, J=7,2 Hz, H7'), 7,81 (d, 1H, J= 15,6 Hz, H2), 8,10-8,19 (m, 5H, H3, H5, H9, H5', H9'), 8,27 (d, 2H, J= 8 Hz, H6, H8). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 123,88 (C6, C8), 125,99 (C2), 128,69 (C6', C8'), 128,84

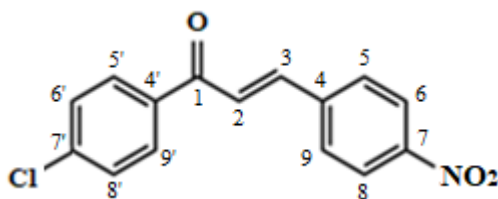
(C5', C9'), 129,85 (C5, C9), 133,49 (C7'), 137,11 (C4'), 141,08 (C3), 141,12 (C4), 148,04 (C7), 188,98 (C1). DEPT-135 (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 124,37 (C6, C8), 126,47 (C2), 129,17 (C6', C8'), 129,33 (C5', C9'), 130,34 (C5, C9), 133,98 (C7'), 141,57 (C3).

(*E*)-1-(4-METOXIFENIL) -3-(4-NITROFENIL) PROP-2-EN-1-ONA (c2)



Sólido amarelo, 76 % de rendimento (0,2160 g); p.f.: 163-165 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,10 (d, 2H, J= 8 Hz, H6', H8'), 7,77 (d, 1H, J= 15,6 Hz, H2), 8,10-8,20 (m, 5H, H3, H5, H9, H5', H9'), 8,26 (d, 2H, J= 8 Hz, H6, H8). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 55,60 (OCH<sub>3</sub>), 114,09 (C6', C8'), 123,87 (C6, C8), 126,06 (C2), 129,73 (C5, C9), 130,06 (C4'), 131,15 (C5', C9'), 140,27 (C3), 141,33 (C4), 147,92 (C7), 163,51 (C7'), 187,09 (C1). DEPT-135 (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 56,08 (OCH<sub>3</sub>), 114,57 (C6', C8'), 124,35 (C6, C8), 126,54 (C2), 130,21 (C5, C9), 131,63 (C5', C6'), 140,75 (C3).

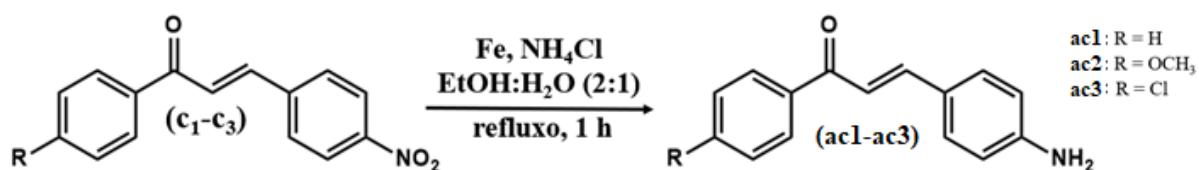
(*E*)-1-(4-CLOROFENIL) -3-(4-NITROFENIL) PROP-2-EN-1-ONA (c3)



Sólido amarelo (acinzentado), 52 % de rendimento (0,1492 g); p.f.: 154-156 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,61 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H6', H8'), 7,77 (d, 1H, J= 15,5 Hz, H2), 8,07 (d, 1H, J= 15,5 Hz, H3), 8,11 (d, 2H, J= 9,0 Hz, H5, H9), 8,16 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H5', H9'), 8,23 (d, 2H, J= 9,0 Hz, H6, H8). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 124,38 (C6, C8), 126,10 (C2), 129,45 (C5, C9), 130,41 (C6', C8'), 131,08 (C5', C9'), 136,22 (C4'), 139,00 (C7'), 141,47 (C4), 142,01 (C3), 148,58 (C7), 188,41 (C1). DEPT-135 (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 124,38 (C6, C8), 126,10 (C2), 129,45 (C5, C9), 130,41 (C6', C8'), 131,08 (C5', C9'), 142,01 (C3).

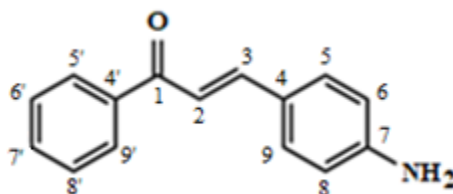


4.2 REDUÇÃO DAS 4-NITROCHALCONAS: 4-AMINOCHALCONAS (ac1-ac3)  
(ROMAGNOLI *et al.*, 2010)



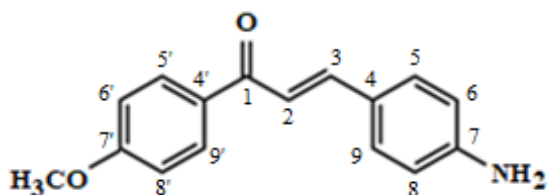
Em um balão de fundo redondo foram adicionados a 4-nitrochalcona (1 mmol), 313 mg de ferro em pó (5,6 mmol, 5,6 eq.), 32 mg de cloreto de amônio (NH<sub>4</sub>Cl, 0,6 mmol, 0,6 eq.) e 20 mL de EtOH:H<sub>2</sub>O (2:1). A mistura foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 1 h. Posteriormente, a mistura reacional foi filtrada sob celite, lavada com etanol e concentrada a vácuo em rota-evaporador. O resíduo foi diluído em água e extraído com diclorometano (3x15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada em rota-evaporador.

(*E*)-3-(4-AMINOFENIL)-1-FENILPROP-2-EN-1-ONA (ac1)



Sólido amarelo claro, 59% de rendimento (0,1516 g); p.f.: 142-145 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,90 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,62 (d, 2H, J= 8,4 Hz, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7,52-7,67 (m, 7H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>9</sub> H<sub>6'</sub>, H<sub>7'</sub>, H<sub>8'</sub>), 8,09 (d, 2H, J= 7,2 Hz, H<sub>5'</sub>, H<sub>9'</sub>). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 114,12 (C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>), 115,85 (C<sub>2</sub>), 122,45 (C<sub>4</sub>), 128,60 (C<sub>6'</sub>, C<sub>8'</sub>), 129,10 (C<sub>5'</sub>, C<sub>9'</sub>), 131,58 (C<sub>5</sub>, C<sub>9</sub>), 132,91 (C<sub>7'</sub>) 138,90 (C<sub>4'</sub>), 146,07 (C<sub>3</sub>), 152,49 (C<sub>7</sub>), 189,19 (C<sub>1</sub>).

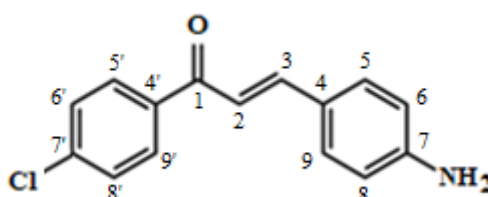
(*E*)-3-(4-AMINOFENIL)-1-(4-METOXIFENIL)PROP-2-EN-1-ONA (ac2)



Sólido amarelo, 51% de rendimento (0,1456 g); p.f.: 148-151 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,82 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,61 (d, 2H, J= 6,8 Hz, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7,06 (d, 2H, J= 7,2 Hz, H<sub>6'</sub>, H<sub>8'</sub>), 7,55-7,59 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>9</sub>), 8,10 (d, 2H, J= 7,2 Hz, H<sub>5'</sub>,

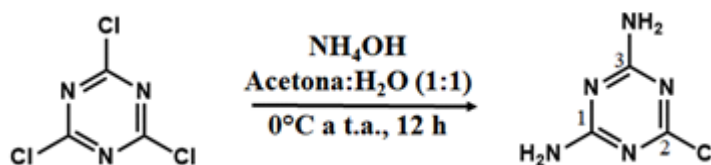
H9'). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  55,94 (OCH<sub>3</sub>), 114,08 (C6', C8'), 114,31 (C6, C8), 115,82 (C2), 122,59 (C4), 130,91 (C5', C9'), 131,37 (C5, C9), 131,66 (C4'), 145,14 (C3), 152,27 (C7), 163,19 (C7'), 187,53 (C1). DEPT-135 (100 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  55,95 (OCH<sub>3</sub>), 114,09 (C6', C8'), 114,31 (C6, C8), 115,83 (C2), 130,91 (C5', C9'), 131,36 (C5, C9), 145,14 (C3).

(*E*)-3-(4-AMINOFENIL)-1-(4-CLOROFENIL)PROP-2-EN-1-ONA (ac3)



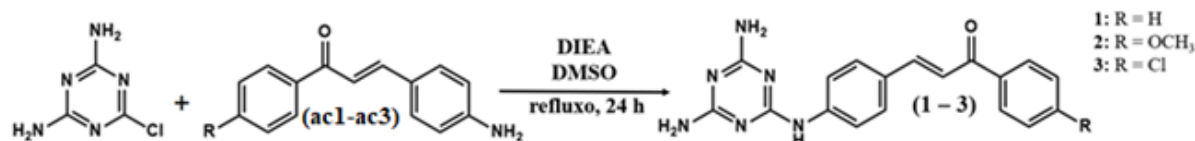
Sólido amarelo (acinzentado), 63% de rendimento (0,1813 g); p.f.: 128-133 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5,94 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,61 (d, 2H, J= 7,2 Hz, H6, H8), 7,53-7,67 (m, 6H, H2, H3, H5, H9, H6', H8'), 8,10 (d, 2H, J= 6,8 Hz, H5', H9'). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  114,10 (C6, C8), 115,42 (C2), 122,36 (C4), 129,17 (C6', C8'), 130,52 (C5', C9'), 131,74 (C5, C9), 137,55 (C4'), 137,82 (C7'), 146,58 (C3), 152,65 (C7), 187,96 (C1). DEPT-135 (100 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  114,11 (C6, C8), 115,42 (C2), 129,17 (C6', C8'), 130,51 (C5', C9'), 131,74 (C5, C9), 146,58 (C3).

#### 4.3 SÍNTESE DA 6-CLORO-2,4-DIAMINO-1,3,5-TRIAZINA (SAITO et al., 2013)



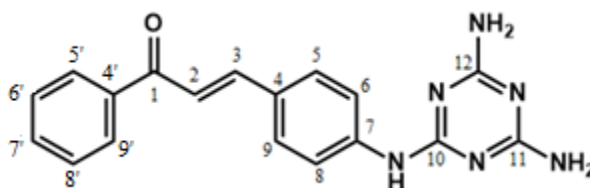
Em um balão de três bocas equipado com funil de adição e agitador magnético, foram adicionados 5,0 g de cloreto cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina; 27,1 mmol) e acetona (30 mL), após completa dissolução, adicionou-se água destilada (30 mL) e o meio reacional foi resfriado à 0 °C. Uma solução de hidróxido de amônio 28% (NH<sub>4</sub>OH; 66 mL, 108,4 mmol, 4 eq.) foi adicionada, gota a gota, ao balão. Retirou-se o banho de gelo da solução, mantendo a agitação por mais 12 h. Após esse tempo, a solução foi vertida em água e o precipitado de cor branca foi filtrado e lavado com THF (tetraidrofurano), obtendo-se 1,38 g do produto (rendimento de 35 %). P.f. > 200 °C. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  167,46 (C1, C3), 169,11 (C2).

## 4.4 SÍNTESE DOS DERIVADOS HÍBRIDOS (1-3) (MELATO et al., 2008 - adaptação)



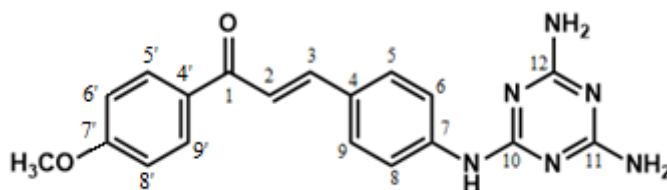
Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,06 mmol da aminochalcona (ac1-ac3), 146 mg de 6-cloro-2,4-diamino-1,3,5-triazina (diamino-triazina; 1 mmol), 3 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) e 0,2 mL de diisopropiletilamina (DIEA, 1 mmol). O meio reacional foi mantido sob refluxo e agitação magnética por, aproximadamente, 24 h. O produto da reação foi vertido em um béquer com água e 25 gotas de solução aquosa de NaOH 0,1 mol/L. O precipitado amarelo formado foi filtrado a vácuo em rota-evaporador e lavado com água destilada.

## 3-(4-((4,6-DIAMINO-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)AMINO)FENIL)-1-FENILPROP-2-EN-1-ONA (1)



Sólido amarelo claro, 65 % de rendimento (0,1456 g); p.f.: 141-143 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,90 (sl, 1H, NH), 6,62 (d, 2H, J= 8,0 Hz, H6, H8), 7,13 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,54-7,63 (m, 7H, H2, H3, H5, H9, H6', H7', H8'), 8,09 (d, 2H, J= 7,2 Hz, H5', H9'). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 113,67 (C6, C8), 115,38 (C2), 121,98 (C4), 128,17 (C6', C8'), 128,67 (C5, C9), 131,16 (C5', C9'), 132,48 (C7'), 138,45 (C4'), 145,66 (C3), 152,09 (C7), 167,12 (C11, C12), 168,72 (C10), 186,78 (C1).

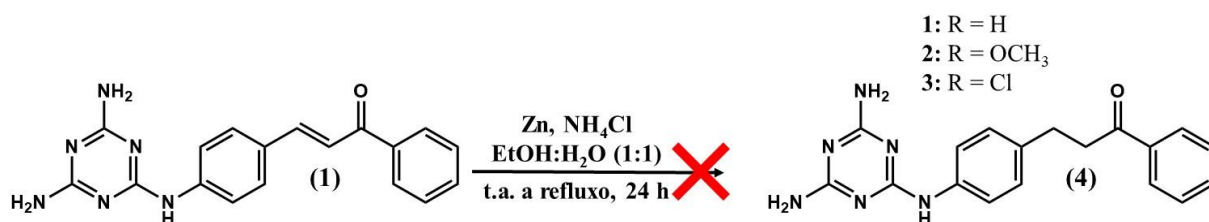
## 3-(4-((4,6-DIAMINO-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)AMINO)FENIL)-1-(4-METOXIFENIL) PROP-2-EN-1-ONA (2)



Sólido amarelo, 58 % de rendimento (0,1243 g); p.f.: 152-154 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,85 (sl, 1H, NH), 6,61 (d, 2H, J= 7,6 Hz, H6, H8),

7,05 (d, 2H, J= 8,0 Hz, H6', H8'), 7,13 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,54-7,59 (m, 4H, H2, H3, H5, H9), 8,10 (d, 2H, J= 8,0 Hz, H5', H9'). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 55,92 (OCH<sub>3</sub>), 114,09 (C6', C8'), 114,33 (C6, C8), 115,76 (C2), 122,60 (C4), 130,94 (C5', C9'), 131,37 (C5, C9), 131,54 (C4'), 145,37 (C3), 152,09 (C7), 163,22 (C7'), 167,34 (C11, C12), 169,15 (C10), 187,76 (C1).

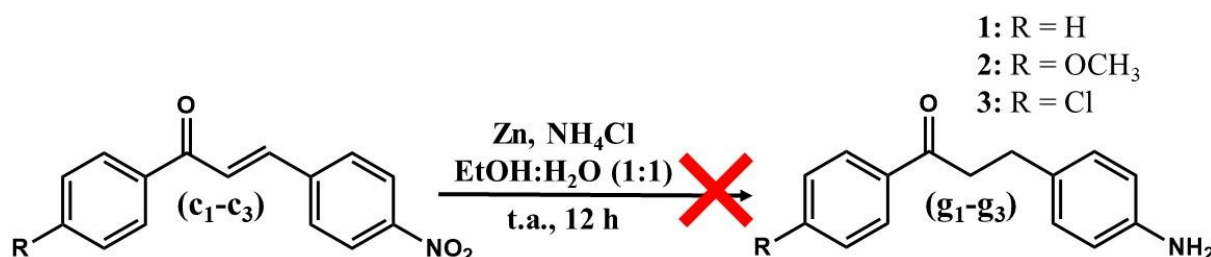
#### 4.5 SÍNTESE DOS DERIVADOS HÍBRIDOS (4-6) (Li et al., 2008 - adaptação)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,5 mmol do derivado híbrido (1-3), 50 mL de etanol e 8 mL de uma solução aquosa contendo 1,07 g de cloreto de amônio (NH<sub>4</sub>Cl; 20 mmol). Em temperatura ambiente, a agitação magnética foi ligada e 0,195 g (3 mmol) de zinco em pó foram adicionados em três partes, cada parte adicionada ao balão com intervalo de 15 minutos. Estando completa a adição de todo o zinco, deixou-se o meio sob agitação por 24 h (tanto em t.a., quanto sob refluxo). Após esse tempo, a mistura reacional foi realizada para a remoção do sólido suspenso, o filtrado foi concentrado em rota-evaporador e, com a adição de água gelada, houve formação de fino precipitado amarelo que foi filtrado.

#### 4.6 REDUÇÃO DA LIGAÇÃO DUPLA DAS CHALCONAS (g1-g3)

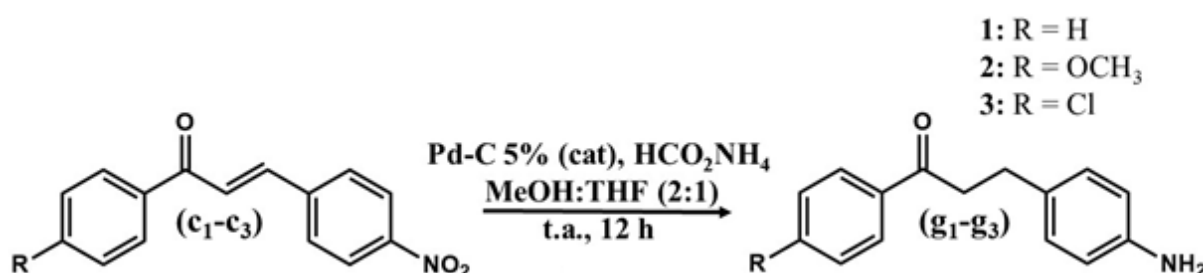
##### 4.6.1 Redução com Zn e NH<sub>4</sub>Cl (LI et al., 2008 - adaptação)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,5 mmol de chalcona (c1-c3), 50 mL de etanol e 8 mL de uma solução aquosa contendo 1,07 g de cloreto de amônio (20 mmol). Na temperatura ambiente, a agitação magnética foi ligada e 0,195 g (3 mmol) de zinco

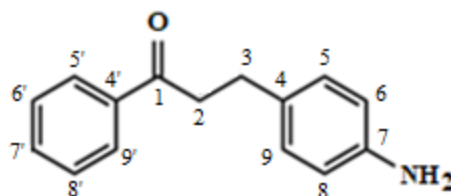
em pó foram adicionados em três partes, cada parte adicionada ao balão com intervalo de 15 minutos. Estando completa a adição de todo o zinco, deixou-se o meio sob agitação por 48 h, nesse intervalo de tempo foi adicionado mais 6 mmol de zinco em pó. Após esse tempo o meio reacional foi submetido a uma filtração, o filtrado foi concentrado em rota-evaporador e, com a adição de água gelada, houve formação de precipitado amarelo, posteriormente filtrado.

#### 4.6.2 Redução com Pd-C (5%) e HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (AHMED e LIER, 2006)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 10 mL de uma mistura (2:1) de MeOH:THF e 50 mg de formato de amônio (HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>; 0,8 mmol). Após solubilização completa, adicionou-se 1 mmol de chalcona (c1-c3). Utilizou-se gás argônio para deixar a atmosfera do balão inerte e, em seguida, foram adicionados 30 mg de paládio sob carbono 5%. O meio foi deixado sob agitação magnética em temperatura ambiente por 24 h. Após esse tempo adicionou-se mais duas pontas de espátula de formato de amônio e Pd-C 5% e o meio foi mantido sob agitação magnética por mais 24 h. Passado esse tempo, o meio foi filtrado, lavado com THF e o filtrado diluído em água e extraído em éter dietílico (3x15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e deixada em temperatura ambiente para evaporar os solventes.

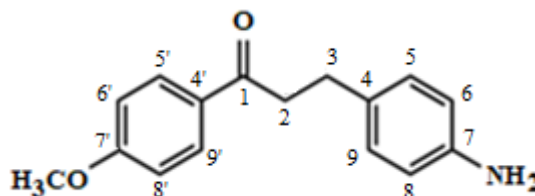
#### 3-(4-AMINOFENIL) -1-FENILPROPAN-1-ONA (**g1**)



Sólido amarelo claro, 50 % de rendimento (0,1129 g); p.f.: 74-76 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,73 (t, 2H, J= 7,5 Hz, H3), 3,21 (t, 2H, J= 7,5 Hz, H2), 4,82 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,44 (d, 2H, J= 8,0 Hz, H6, H8), 6,87 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H5, H9), 7,48 (t, 2H, J= 7,5 Hz, H6', H8'), 7,59 (t, 1H, J= 7,0 Hz, H7'), 7,93 (d, 2H, J= 7,5 Hz, H5', H9'). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 29,36 (C3), 40,58 (C2), 114,41 (C6, C8), 128,37 (C6', C8'), 128,48 (C4),

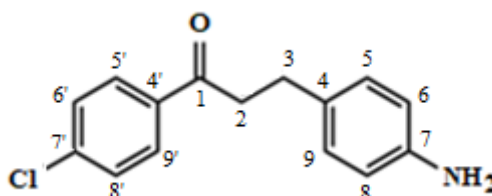
129,17 (C5, C9, C5', C9'), 133,51 (C7'), 137,18 (C4'), 147,06 (C7), 200,03 (C1). DEPT-135 (125 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  29,36 (C3), 40,58 (C2), 114,41 (C6, C8), 128,37 (C6', C8'), 129,17 (C5, C9, C5', C9'), 133,52 (C7').

3-(4-AMINOFENIL) -1-(4-METOXIFENIL) PROPAN-1-ONA (**g2**)



Sólido amarelo, 31 % de rendimento (0,0784 g); p.f.: 81-83°C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,71 (t, 2H, J= 7,5 Hz, H3), 3,14 (t, 2H, J= 7,5 Hz, H2), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,83 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,44 (d, 2H, J= 8,0 Hz, H6, H8), 6,86 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H5, H9), 6,99 (d, 2H, J= 9,0 Hz, H6', H8'), 7,91 (d, 2H, J= 9,0 Hz, H5', H9'). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  29,57 (C3), 40,22 (C2), 55,97 (OCH<sub>3</sub>), 114,32 (C6', C8'), 114,41 (C6, C8), 128,62 (C4), 129,17 (C5, C9), 130,15 (C4'), 130,69 (C5', C9'), 147,03 (C7), 163,46 (C7'), 198,38 (C1). DEPT-135 (125 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  29,57 (C3), 40,22 (C2), 55,97 (OCH<sub>3</sub>), 114,32 (C6', C8'), 114,40 (C6, C8), 129,17 (C5, C9), 130,69 (C5', C9').

3-(4-AMINOFENIL) -1-(4-CLOROFENIL) PROPAN-1-ONA (**g3**)



Sólido amarelo (acinzentado), 44 % de rendimento (0,114 g); p.f.: 61-63 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2,72 (t, 2H, J= 7,5 Hz, H3), 3,20 (t, 2H, J= 7,5 Hz, H2), 4,83 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,45 (d, 2H, J= 8,0 Hz, H6, H8), 6,87 (d, 2H, J= 8,0 Hz, H5, H9), 7,53 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H6', H8'), 7,93 (d, 2H, J= 8,5 Hz, H5', H9'). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  29,26 (C3), 40,58 (C2), 114,43 (C6, C8), 128,36 (C4), 129,19 (C5, C9), 129,25 (C6', C8'), 130,31 (C5', C9'), 135,81 (C4'), 138,42 (C7'), 147,08 (C7), 199,05 (C1). DEPT-135 (125 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  29,26 (C3), 40,58 (C2), 114,43 (C6, C8), 129,19 (C5, C9), 129,25 (C6', C8'), 130,31 (C5', C9').

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS CHAVE 4-NITROCHALCONAS (c1-c3)

Tentativas iniciais de realizar a síntese das nitrochalconas por condensação de Claisen-Schmidt tradicional, utilizando hidróxido de sódio (NaOH) ou hidróxido de potássio (KOH), tanto em aquecimento convencional quanto em micro-ondas, não lograram sucesso por apresentarem uma série de subprodutos coloridos (Figura 21). Tanasescu e Baciú (1937) relataram resultado parecido na formação de *o*-nitrochalconas. Segundo os autores, a formação de produtos policrômicos é favorecida pela presença substituintes retiradores de elétrons.

**Figura 21** – CCD dos produtos da reação Condensação de Claisen-Schmidt tradicional com NaOH.



Fonte: a autora (arquivo pessoal).

Optou-se então pela condensação branda de Claisen-Schmidt empregando hidróxido de lítio mono-hidratado catalítico em etanol, sob temperatura ambiente por 2 h (BHAGAT *et al.*, 2006). O lítio ( $\text{Li}^+$ ) é um ácido de Lewis duro (COSTA *et al.*, 2005) que se liga ao oxigênio do aldeído, diminuindo ainda mais a densidade de elétrons do átomo de carbono da carbonila. O aumento da eletrofilicidade do aldeído permite que a reação de adição ocorra mais rapidamente.

Do ponto de vista econômico e ambiental a condensação branda de Claisen-Schmidt é mais vantajosa uma vez que emprega menor quantidade de catalisador e de solvente (Tabela 1), reduzindo a quantidade de rejeitos (MERAT e SAN GIL, 2003).

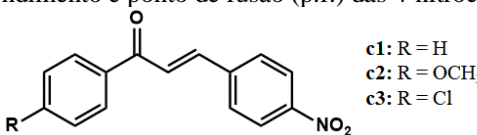
**Tabela 1** – Comparação entre a condensação de Claisen-Schmidt tradicional e branda.

	Tradicional	Branda
Catalisador <sup>1</sup>	NaOH 1,3 mmol	LiOH.H <sub>2</sub> O 0,1 mmol
Solvente <sup>1</sup>	Etanol 5 mL	Etanol 2 mL

<sup>1</sup> Quantidade para 1 mmol de benzofenona e 1 mmol de 4-nitrobenzaldeído.

As chalconas (c1-c3) foram obtidas com rendimento de 52-76% e os pontos de fusão para as nitrochalconas c1 e c2 estão próximos aos descritos na literatura. Já o valor encontrado para a chalcona 3 (c3) destoa do valor tabelado, acredita-se que uma provável razão para essa discrepância pode ser o polimorfismo estrutural (Tabela 2).

**Tabela 2** – Rendimento e ponto de fusão (p.f.) das 4-nitrochalconas (c1-c3).

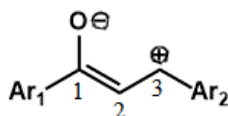


c1: R = H  
c2: R = OCH<sub>3</sub>  
c3: R = Cl

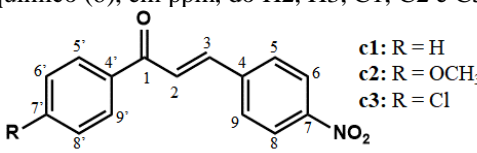
	Rend. (%)	p.f. (°C)	p.f.lit. (°C)
<b>c1</b>	68	156-159	158-160 <sup>1</sup> ; 164 <sup>2</sup>
<b>c2</b>	76	163-165	158 <sup>3</sup> ; 170,2–171,5 <sup>4</sup>
<b>c3</b>	52	154-156	140-144 <sup>5</sup>

<sup>1</sup><https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/157481>, acessado em: 01/04/22; <sup>2</sup>LIDE, 2005  
<sup>3</sup><http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4511546.html?rid=6aca226b-a85d-4f57-824c-c75760f7e9c6>, acessado em: 01/04/22; <sup>4</sup>BAI *et al.*, 2014; <sup>5</sup>YAMUNA *et al.*, 2013.

A confirmação das estruturas dos produtos obtidos foi realizada através dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz), RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) e DEPT-135 (100 MHz). Em cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, o H $\beta$  (H3) encontra-se mais desblindado do que o H $\alpha$  (H2) devido à menor densidade eletrônica representada pela estrutura canônica abaixo (SILVERSTEIN e WEBSTER, 1998, p. 156). O mesmo pôde ser observado para o C3 (*versus* o C2) (Tabela 3).



**Tabela 3** – Deslocamento químico ( $\delta$ ), em ppm, do H2, H3, C1, C2 e C3 das 4-nitrochalconas (c1-c3).



c1: R = H  
c2: R = OCH<sub>3</sub>  
c3: R = Cl

	H2	H3	C1	C2	C3
<b>c1</b>	7,80 (d) J = 15,6 Hz	8,10-8,19 (m)	188,98	125,99	141,08
<b>c2</b>	7,77 (d) J = 15,6 Hz	8,10-8,20 (m)	187,09	126,06	140,27
<b>c3</b>	7,77 (d) J = 15,5 Hz	8,07 (d) J = 15,5 Hz	188,41	126,10	142,01

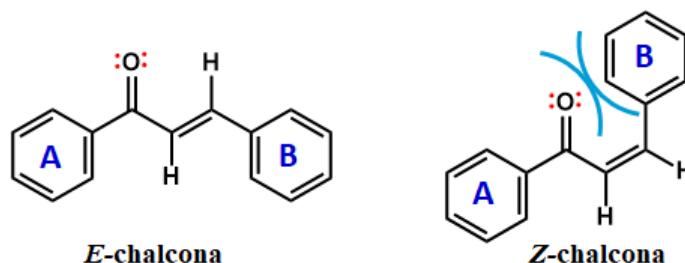
d = dubleto; m = multipeto; J = constante de acoplamento.

Os sinais dos hidrogênios H2 e H3 aparecem como dubleto (d), com exceção do sinal do H3 da chalcona 1 e 2 (c1 e c2) que apresentam  $\delta$  sobrepostos aos dos sinais de H5, H9, H5', H9'. Suas constantes de acoplamento (J) foram de 15,6 Hz (c1 e c2) e 15,5 Hz (c3) (Tabela 3), demonstrando que as chalconas obtidas apresentam uma ligação dupla de configuração *E* (SILVERSTEIN e WEBSTER, 1998, p. 212), característica de chalconas obtidas pela



condensação de Claisen-Schmidt (HAVRÁNKOVÁ *et al.*, 2022) uma vez que a configuração *Z* é menos estável devido a fortes fatores estéricos entre o anel B e a carbonila (Figura 22) (XUE *et al.*, 2010).

**Figura 22** – Repulsão estérica entre o anel B e a carbonila nas *Z*-chalconas.



Fonte: a autora.

O C1 apresentou  $\delta$  abaixo de 190 ppm (Tabela 3), característico de cetonas aromáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (SILVERSTEIN e WEBSTER, 1998, p. 232).

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  das 4-nitrochalcona 1, 2 e 3 podem ser observados nas Figuras 23, 25 e 27, respectivamente. Enquanto os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , nas Figuras 24, 26 e 28.

**Figura 23** – Espectro RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) da 4-nitrochalcona 1 (c1).

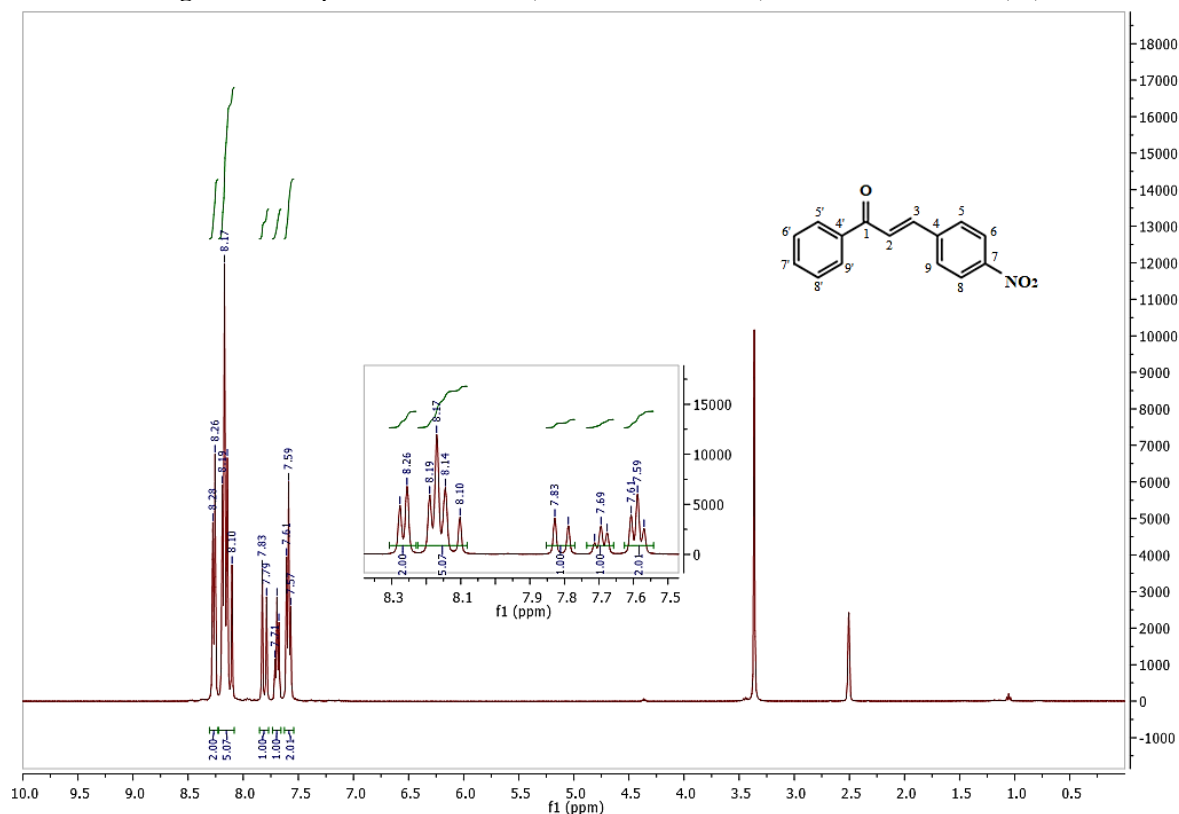


Figura 24 – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 4-nitrochalcona 1 (c1).

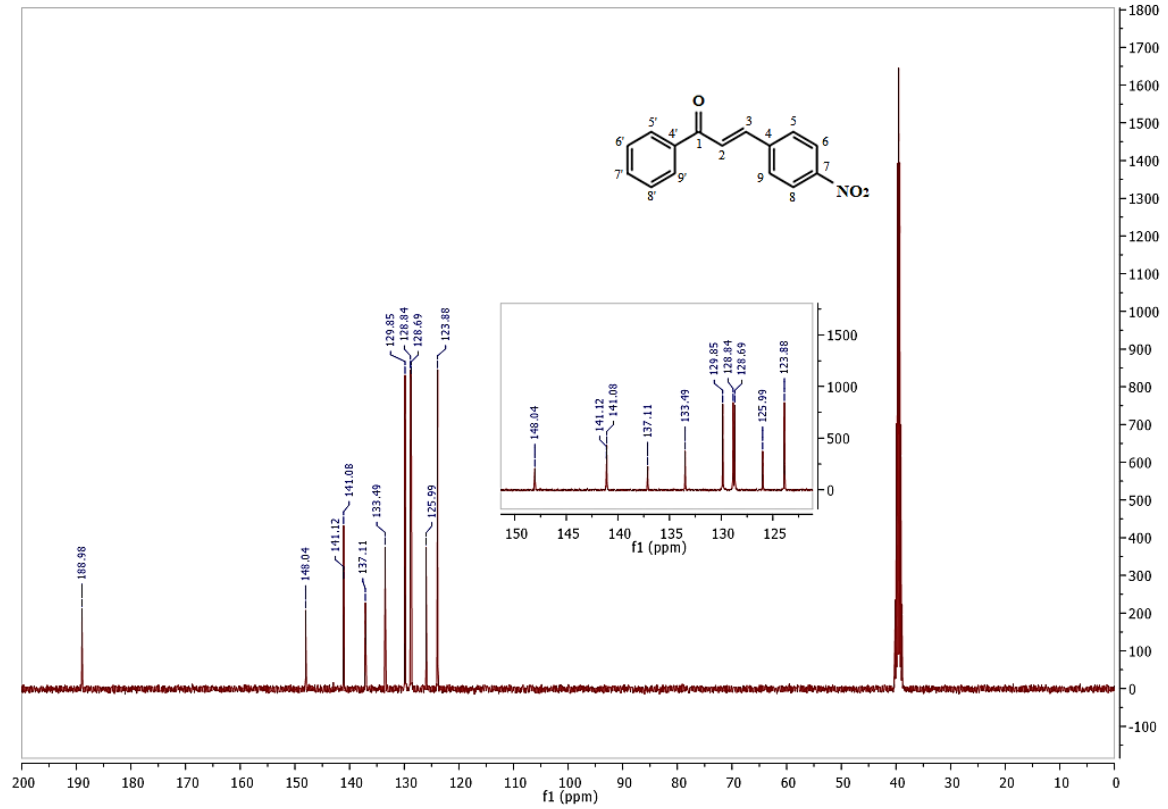


Figura 25 – Espectro RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 4-nitrochalcona 2 (c2).

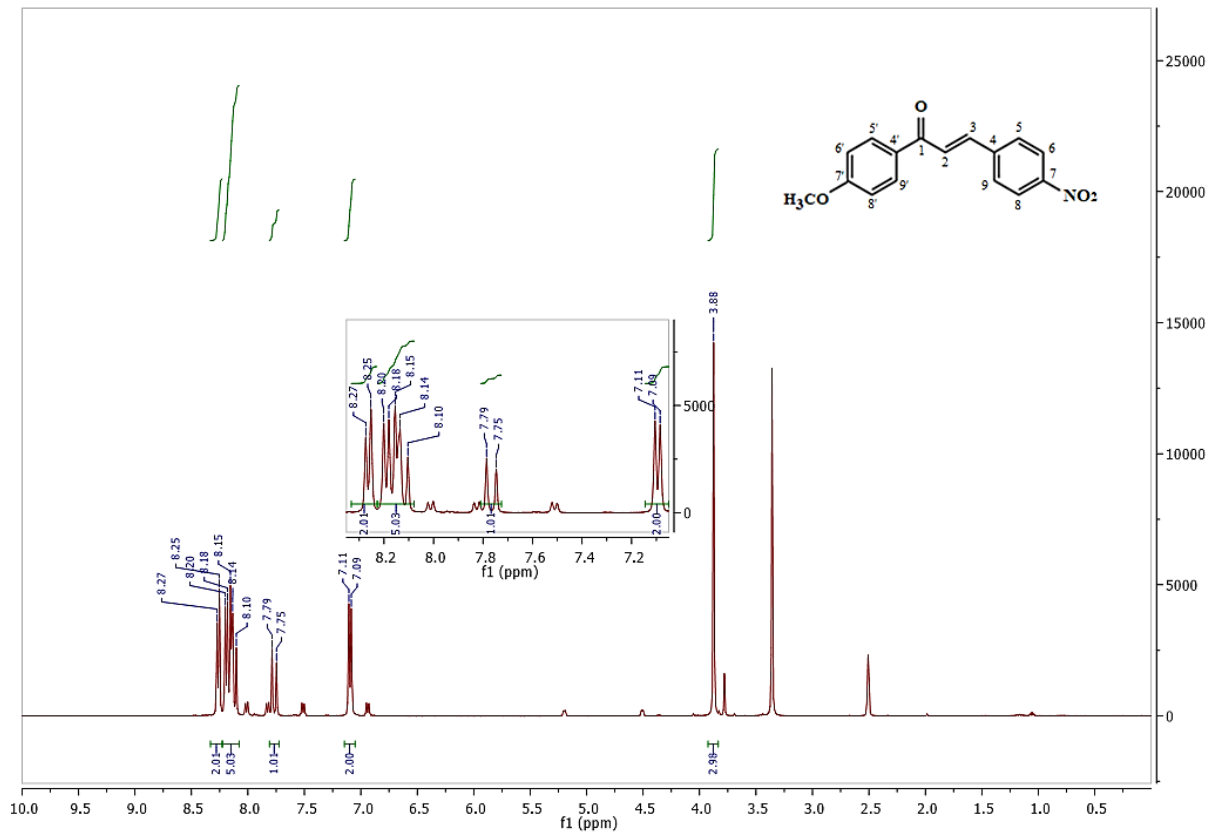


Figura 26 – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) da 4-nitrochalcona 2 (c2).

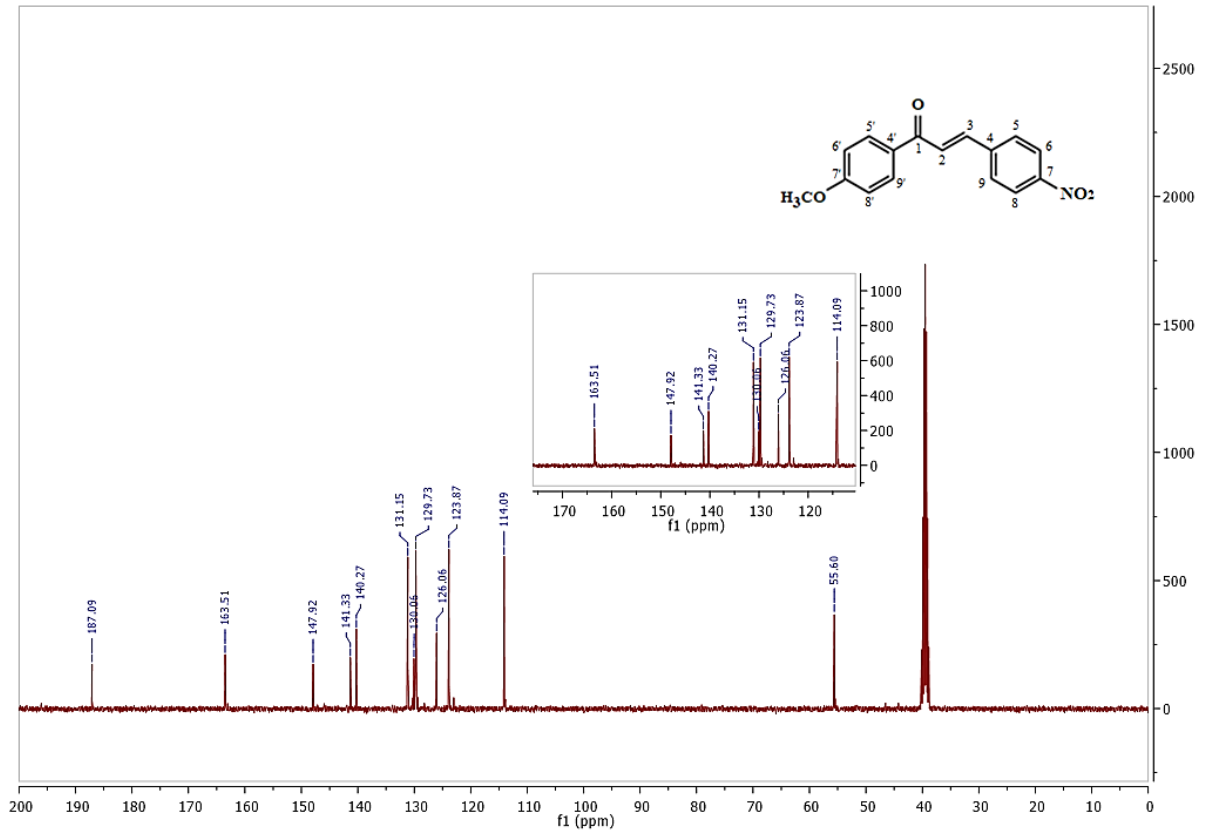
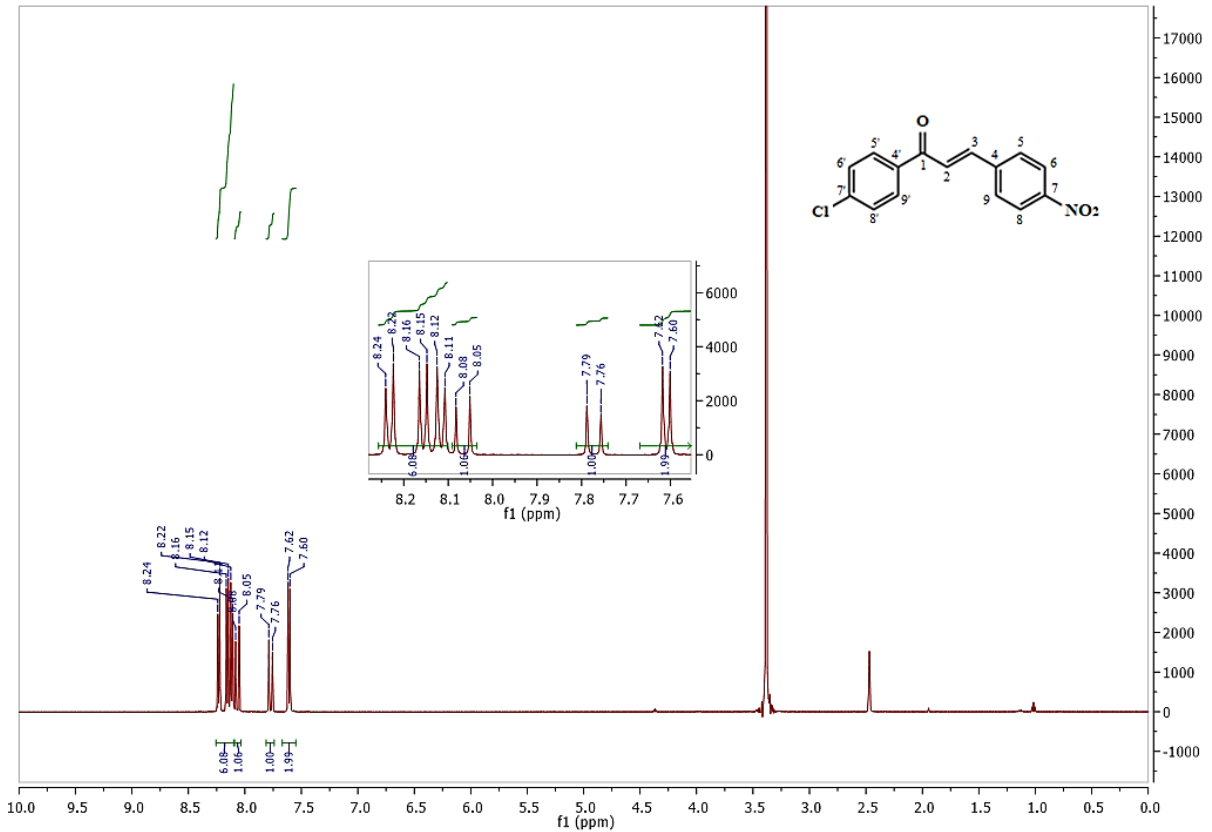
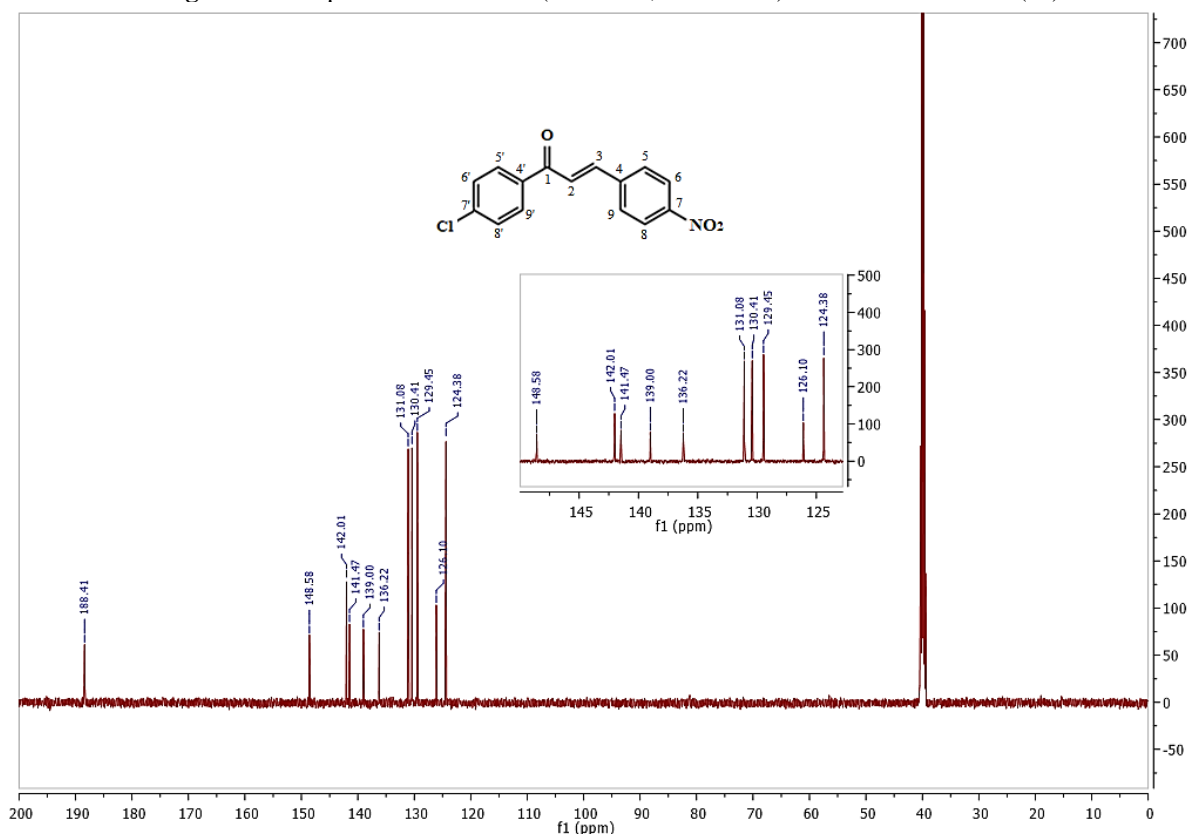


Figura 27 – Espectro RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) da 4-nitrochalcona 3 (c3).



**Figura 28** – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) da 4-nitrochalcona 3 (c3).



## 5.2 REDUÇÃO DAS 4-NITROCHALCONAS: 4-AMINOCHALCONAS (ac1-ac3)

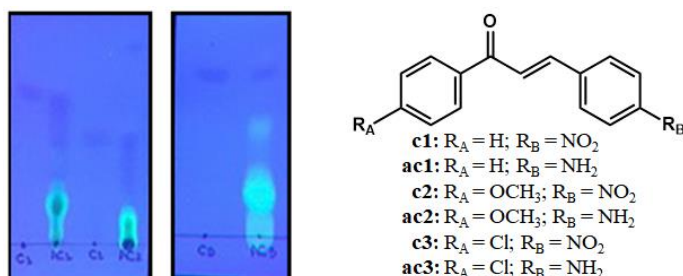
A redução do grupo nitro ( $\text{NO}_2$ ) das 4-nitrochalconas foi realizada utilizando ferro e cloreto de amônio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) em etanol e água (2:1 v/v), sob refluxo por 1 h (ROMAGNOLI *et al.*, 2010).

Em reduções que envolvem metais, é preciso ter alguma espécie doadora de prótons, e o HCl é comumente o ácido mais utilizado. Entretanto, na presença de um grupo mais sensível a ácidos (por exemplo ligações duplas que podem sofrer reação de hidrohalogenação), é melhor a utilização de ácidos fracos, como o  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (COSTA *et al.*, 2005), empregado nessa metodologia.

As aminochalconas (ac1-ac3) foram obtidas com rendimento de 51-63% (Tabela 4). Em análises por CCD, utilizando como eluente hexano:acetato de etila (7:3) e reveladas com radiação ultravioleta (UV) em 365 nm, os produtos ac1-ac3 apresentaram fluorescência (Figura 29), o que tem sido descrito na literatura (RTISHCHEV *et al.*, 2001; KOMAROVA *et al.*, 2015). A substituição de um átomo de H por um grupo doador de elétrons na posição *para*, causa um efeito batocrômico no  $\lambda_{\text{máx}}$ . e este efeito é ainda maior quando a substituição ocorre no anel B (*versus* anel A) (Figura 14) (RTISHCHEV *et al.*, 2001; XUE *et al.*, 2010;

KOMAROVA *et al.*, 2015). O deslocamento para comprimento de ondas maiores ocorre devido a uma redução da diferença de energia ( $\Delta E$ ) entre os orbitais de fronteira (LUMO-HOMO) (Tabela 5) (XUE *et al.*, 2010).

**Figura 29** – Fluorescência das 4-aminochalcona (ac1-ac3) observada com a radiação UV em 365 nm.



Fonte: a autora (arquivo pessoal).

**Tabela 4** – Rendimento e ponto de fusão (p.f.) das 4-aminochalconas (ac1-ac3).

$ac1$ :  $R = H$   
 $ac2$ :  $R = OCH_3$   
 $ac3$ :  $R = Cl$

	Rend. (%)	p.f. (°C)	p.f.lit. (°C)
<b>ac1</b>	59	142-145	153,5-154 <sup>1</sup>
<b>ac2</b>	51	148-151	— <sup>2</sup>
<b>ac3</b>	63	128-133	— <sup>2</sup>

<sup>1</sup> RTISHCHEV *et al.*, 2001; <https://www.molbase.com/moldata/28493257.html>, acessado em: 01/04/22; <sup>2</sup> embora as ac2 e ac3 tenham sido descritas na literatura (e.g. SONMEZ *et al.*, 2011), não foi encontrado seus p.f. nas fontes consultadas.

**Tabela 5** – Efeito do substituinte no  $\lambda_{m\acute{a}x}$  (experimental) e energia dos orbitais de fronteira (calculada) (XUE *et al.*, 2010).

R	$\lambda_{m\acute{a}x}$ (nm)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\Delta E_{(LUMO-HOMO)}$ (eV)
H	313	-6,60	-2,00	4,60
4-NO <sub>2</sub>	317	-7,26	-2,87	4,39
4-NH <sub>2</sub>	400	-5,70	-1,67	4,03

As estruturas das aminochalconas sintetizadas (ac1-ac3) foram confirmadas por RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz), RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) e DEPT-135 (100 MHz).

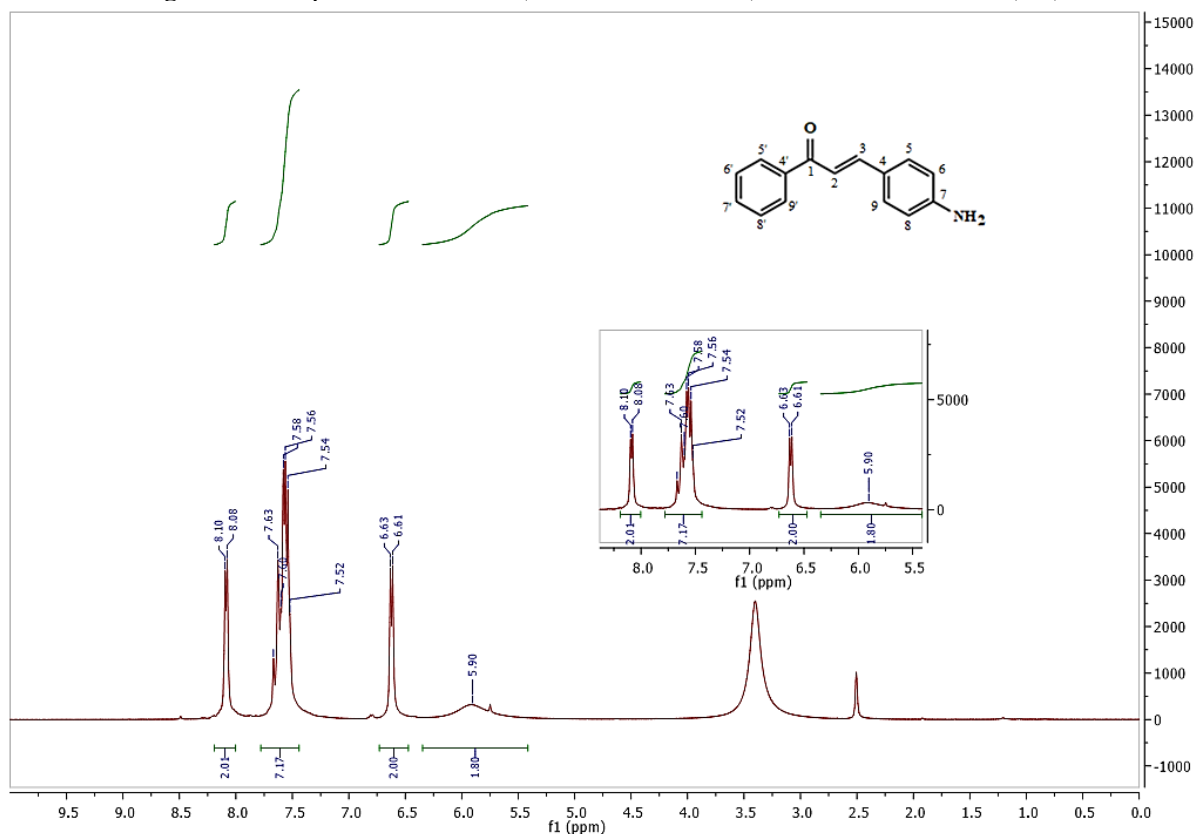
Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H das 4-aminochalconas (ac1-ac3), observou-se um sinal largo (sl) com deslocamento químico em torno de 5,90 ppm atribuído aos dois hidrogênios do grupo amino (NH<sub>2</sub>), confirmando a redução do grupo nitro (NO<sub>2</sub>) das 4-nitrochalconas (c1-c3). Os hidrogênios 2 e 3 (H2 e H3) apresentam  $\delta$  sobrepostos ao de alguns hidrogênios aromáticos, aparecendo como multipletos na faixa de 7,2 a 7,7 ppm (Tabela 6).

**Tabela 6** – Deslocamento químico ( $\delta$ ), em ppm, do NH<sub>2</sub>, H2, H3, C1, C2 e C3 das 4-aminochalconas (ac1-ac3).

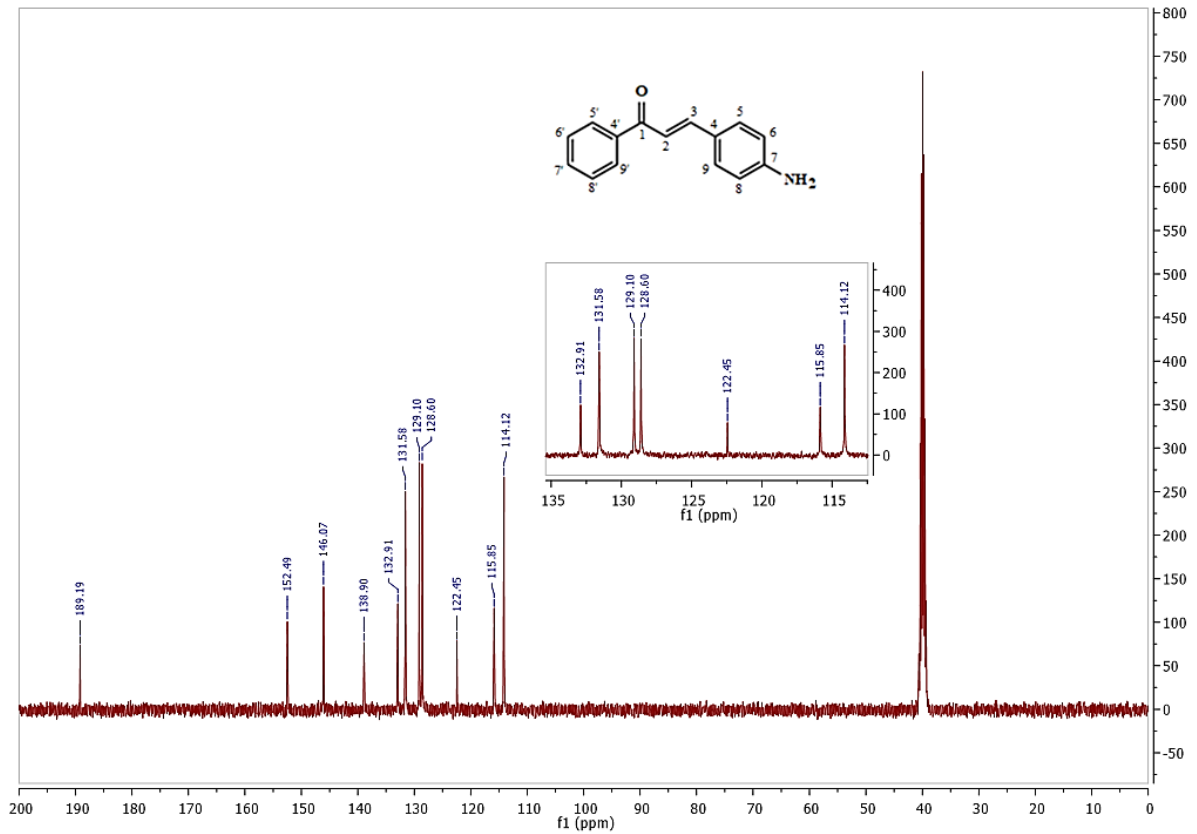
	NH <sub>2</sub>	H2	H3	C1	C2	C3
<b>ac1</b>	5,90 (sl)	7,52-7,67 (m) H2, H3, H5, H9 H6', H7', H8'		189,19	115,85	146,07
<b>ac2</b>	5,82 (sl)	7,55-7,59 (m) H2, H3, H5, H9		187,53	115,82	145,14
<b>ac3</b>	5,94 (sl)	7,53-7,67 (m) H2, H3, H5, H9, H6', H8'		187,96	115,42	146,58

A redução do grupo nitro em amino provoca uma maior blindagem no C2 das aminochalconas (ac1-ac3), devido ao efeito doador de elétrons por ressonância do grupo amino (SMITH e MARCH, 2007, p. 396). Já o C3 está ligeiramente desblindado (Tabela 6 *versus* Tabela 3).

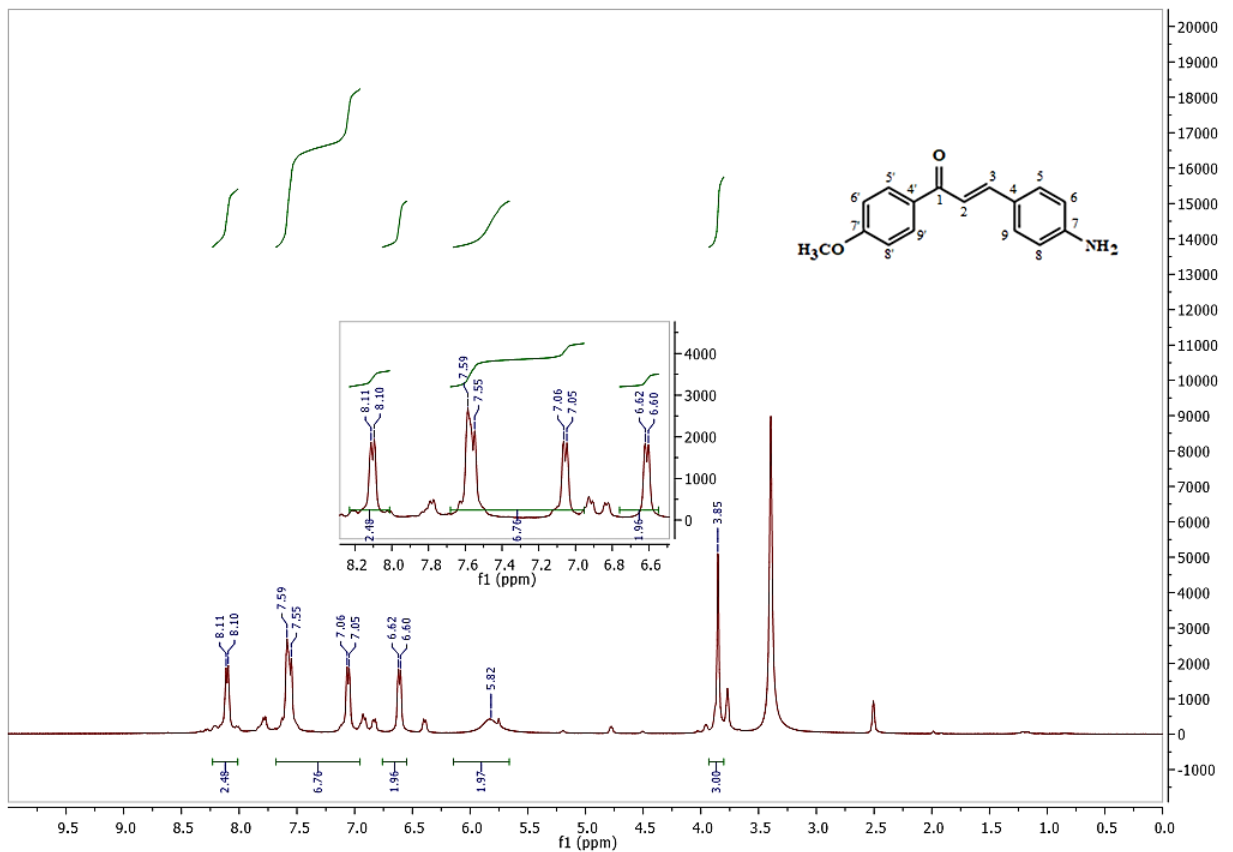
Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H das 4-aminochalconas 1, 2 e 3 podem ser observados nas Figuras 30, 32 e 34, respectivamente. Enquanto os espectros de RMN-<sup>13</sup>C, nas Figuras 31, 33 e 35.

**Figura 30** – Espectro RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da 4-aminochalcona 1 (ac1).

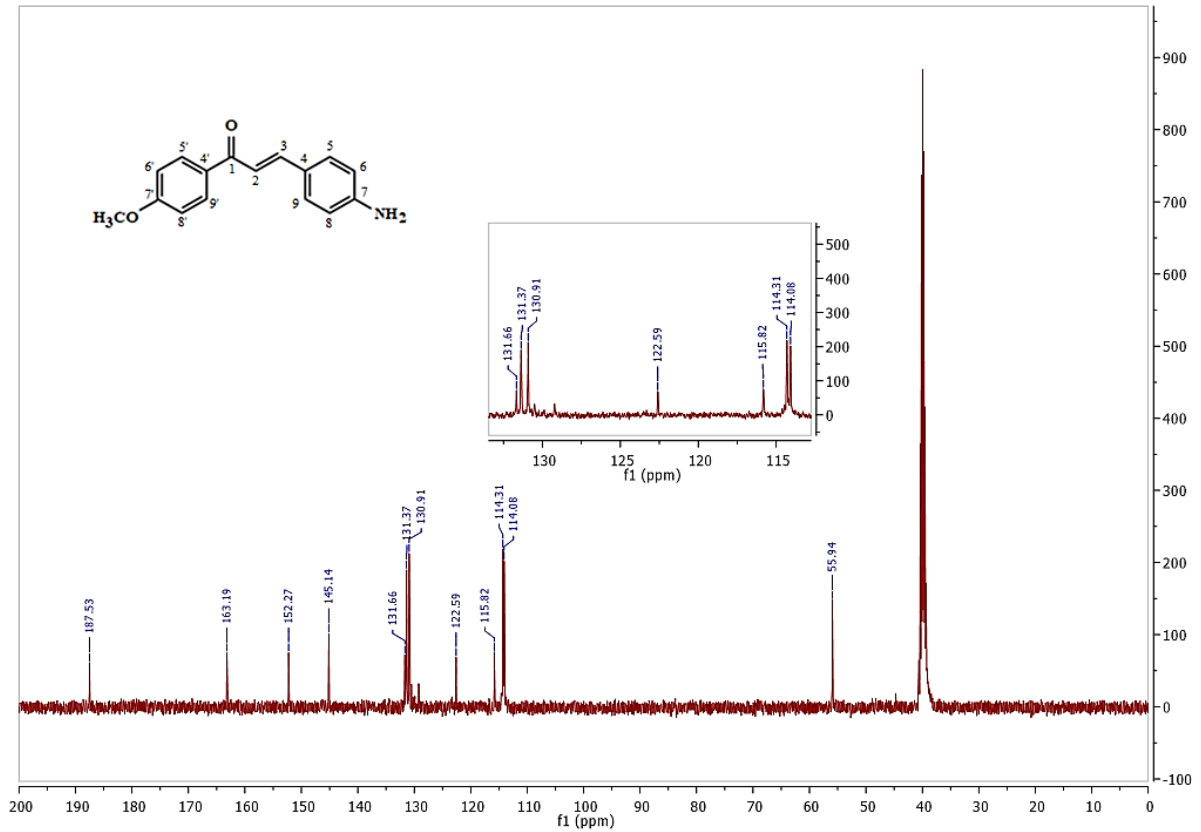
**Figura 31** – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 4-aminochalcona 1 (ac1).



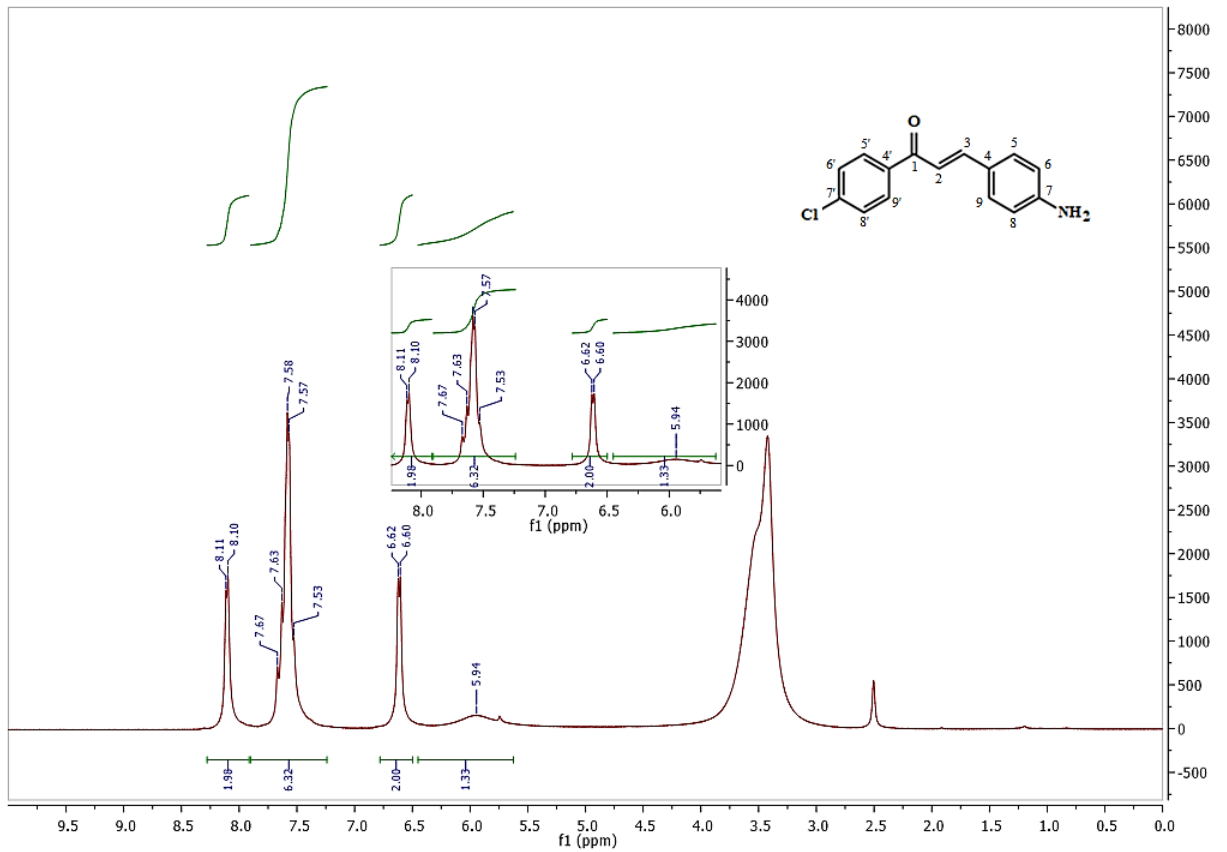
**Figura 32** – Espectro RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 4-aminochalcona 2 (ac2).



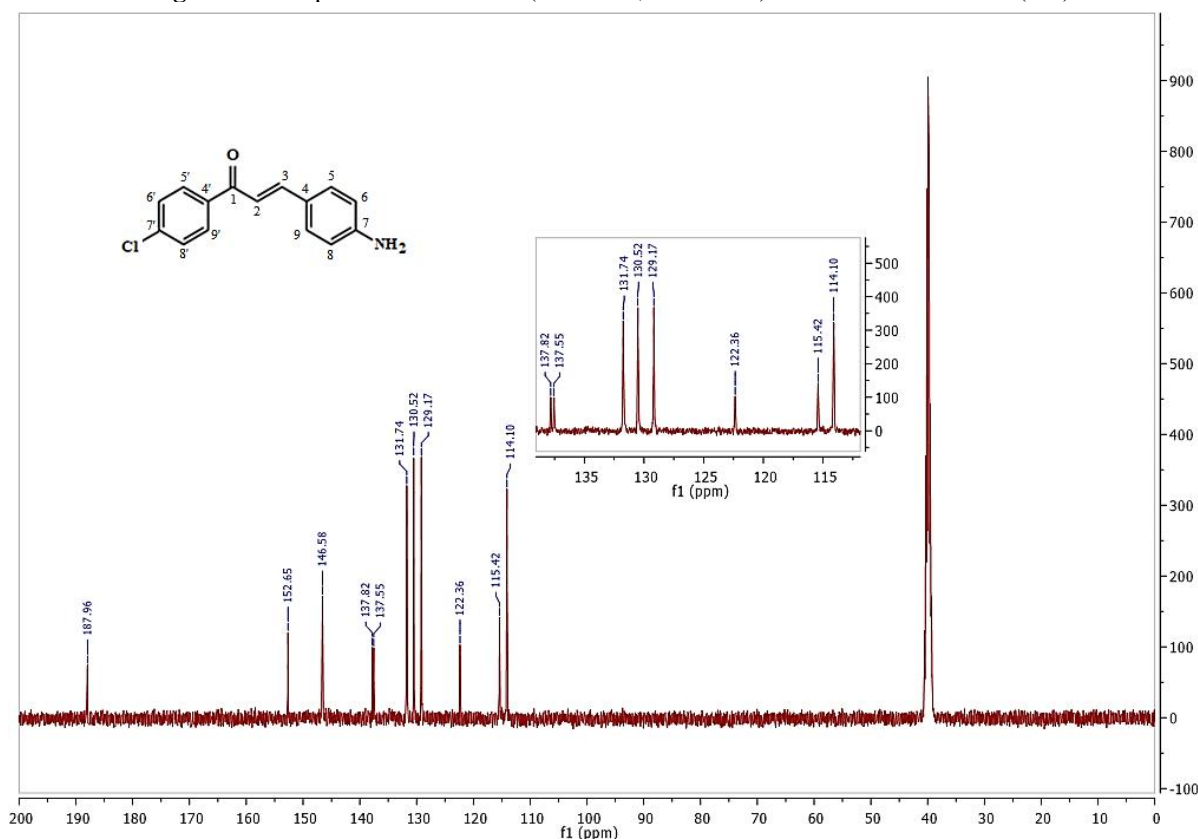
**Figura 33** – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 4-aminochalcona 2 (ac2).



**Figura 34** – Espectro RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 4-aminochalcona 3 (ac3).





**Figura 35** – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da 4-aminochalcona 3 (ac3).

### 5.3 SÍNTESE DA 6-CLORO-2,4-DIAMINO-1,3,5-TRIAZINA

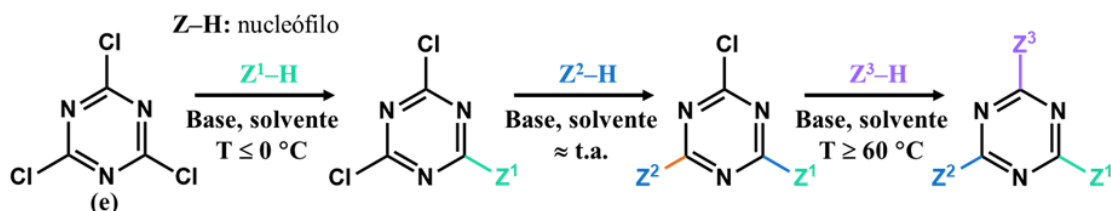
A 6-cloro-2,4-diamino-1,3,5-triazina foi obtida a partir do cloreto cianúrico (TCC, 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) (e), um reagente não tóxico, comercialmente disponível e barato, o qual vem sendo amplamente empregado em síntese orgânica (BLOTNY, 2006; CUNHA *et al.*, 2006).

Sob controle de temperatura, todos os átomos de cloro do TCC (e) podem ser subsequentemente substituídos por reações de substituição nucleofílica aromática, na presença de um nucleófilo. O primeiro átomo de Cl é substituído em temperaturas  $\leq 0\text{ }^\circ\text{C}$ ; o segundo, em temperaturas próximas à ambiente e o terceiro, em temperaturas  $\geq 60\text{ }^\circ\text{C}$  (Figura 36). A cada substituição de um átomo de cloro pelo grupo amina, a triazina se torna mais desativada frente à substituição nucleofílica aromática e, por isso, há necessidade de aumento da temperatura (BLOTNY, 2006).

Desta forma, a obtenção da diamino-triazina ocorreu na presença de hidróxido de amônio em acetona e água, com temperatura variando de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  à temperatura ambiente, sendo

obtida com rendimento de 35%, mesmo rendimento observado pelos autores (SAITO *et al.*, 2013).

**Figura 36** – Substituição dos três átomos de cloro de TCC (e) por nucleófilos (Z-H), sob controle de temperatura.



Fonte: a autora (ChemDraw®).

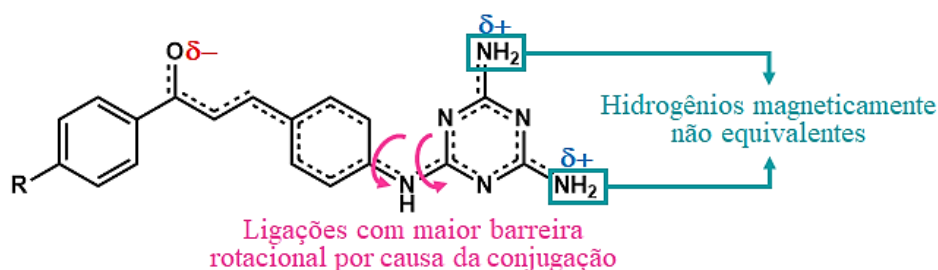
#### 5.4 SÍNTESE DOS DERIVADOS HÍBRIDOS (1-3)

A síntese foi realizada através do acoplamento da 4-aminochalcona (ac1-ac3) com a diamino-triazina, utilizando DIEA em DMSO, sob refluxo por 24 h (MELATO *et al.*, 2008 - adaptação).

Os produtos (1) e (2) foram obtidos com rendimento de 65% e 58%, respectivamente. Em análises por CCD reveladas na faixa do ultravioleta, utilizando como eluente hexano:acetato de etila (1:1), os produtos (1-3) apresentaram fluorescência. Notou-se ainda pela CCD que o derivado híbrido 3 ainda estava impuro, por esse motivo optou-se em purificá-lo por recristalização antes de enviá-lo para análise por RMN. Entretanto, devido a pandemia por Covid-19 e a consequente paralisação dos laboratórios, a purificação ainda não foi realizada. O perfil estrutural desses compostos (1) e (2) pôde ser confirmado por RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) e RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz).

Tal como nas 4-aminochalconas, no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , os sinais dos hidrogênios 2 e 3 estão sobrepostos aos sinais de alguns hidrogênios aromáticos. Já os hidrogênios ligados aos nitrogênios (NH e  $2 \times \text{NH}_2$ ) aparecem como sinais largos e sofrem troca com  $\text{D}_2\text{O}$ . Os hidrogênios do grupo  $\text{NH}_2$  estão mais desblindados que o hidrogênio do grupo NH e, embora haja simetria no anel triazina, os hidrogênios dos dois grupos  $\text{NH}_2$  não são magneticamente equivalentes, aparecendo como dois sinais distintos, porém próximos (7,13 e 7,21 ppm). Possivelmente isto ocorre devido a conjugação desde o anel triazina até a carbonila, que torna as ligações do grupo NH com os 2 anéis (aromático e triazina) com caráter parcial de dupla ligação, o que dificulta a rotação, tornando os hidrogênios dos dois grupos  $\text{NH}_2$  não equivalentes (Figura 37). Já os carbonos aos quais estes grupos  $\text{NH}_2$  estão ligados são magneticamente equivalentes, caindo em um único sinal em 167 ppm (Tabela 7).

Figura 37 – Representação da conjugação do anel triazina até a carbonila.



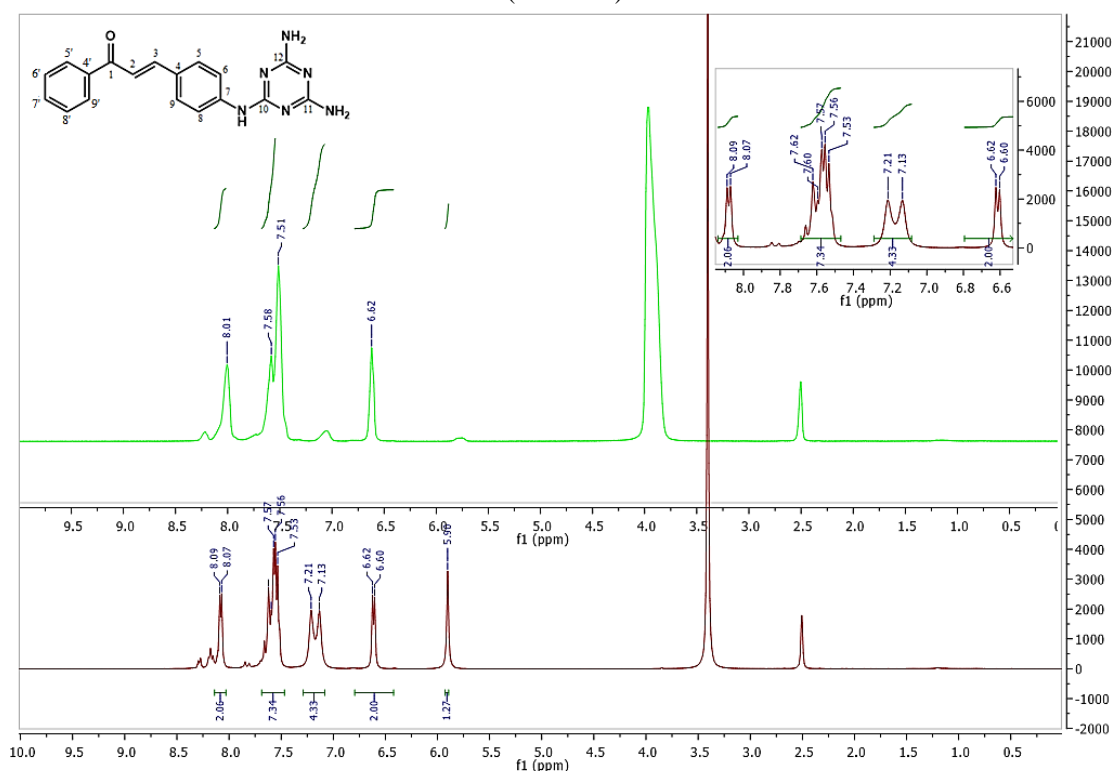
Fonte: a autora (ChemDraw®).

Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H dos derivados híbridos 1 e 2 estão apresentados nas Figuras 38 e 40, respectivamente. Enquanto os espectros de RMN <sup>13</sup>C, nas Figuras 39 e 41.

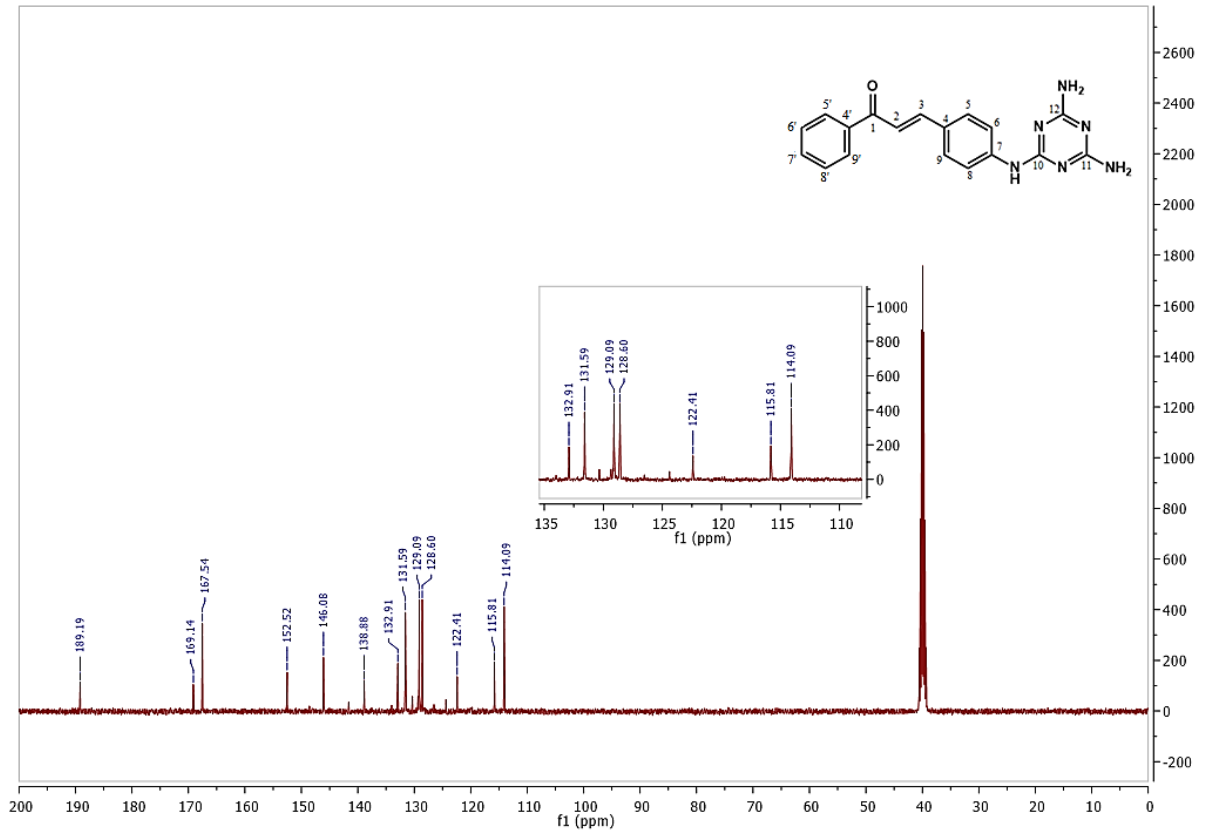
Tabela 7 – Deslocamento químico ( $\delta$ ), em ppm, do NH<sub>2</sub>, H2, H3, C1, C2 e C3 dos derivados híbridos (1 e 2).

	NH	2 × NH <sub>2</sub>	H2 e H3	C10	C11 e C12
1	5,90 (sl)	7,13 (sl) e 7,21 (sl)	7,53-7,62 (m) H2, H3, H5, H9, H15, H16, H17	169,19	167,54
2	5,85 (sl)	7,13 (sl) e 7,21 (sl)	7,57-7,59 (m) H2, H3, H5, H9	169,15	167,34

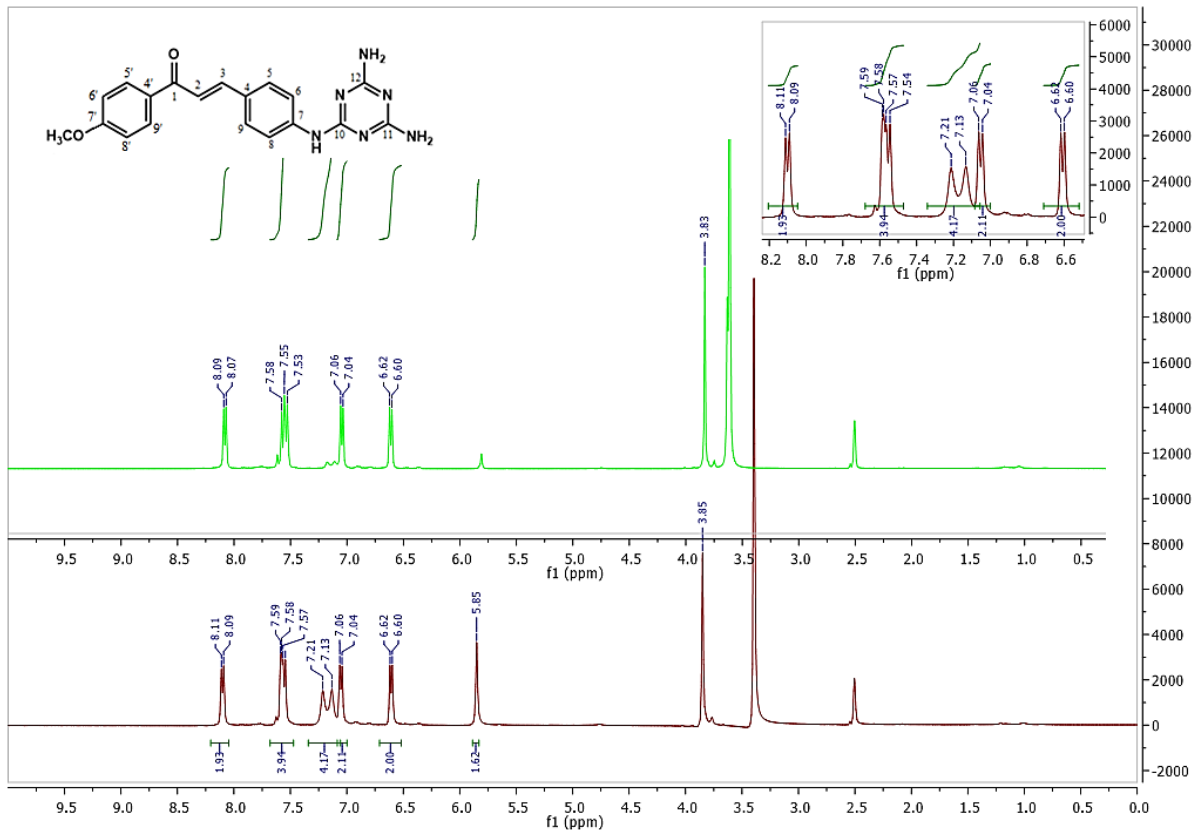
Figura 38 – Espectro RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do derivado híbrido (1) e troca com D<sub>2</sub>O sobreposto (em verde).



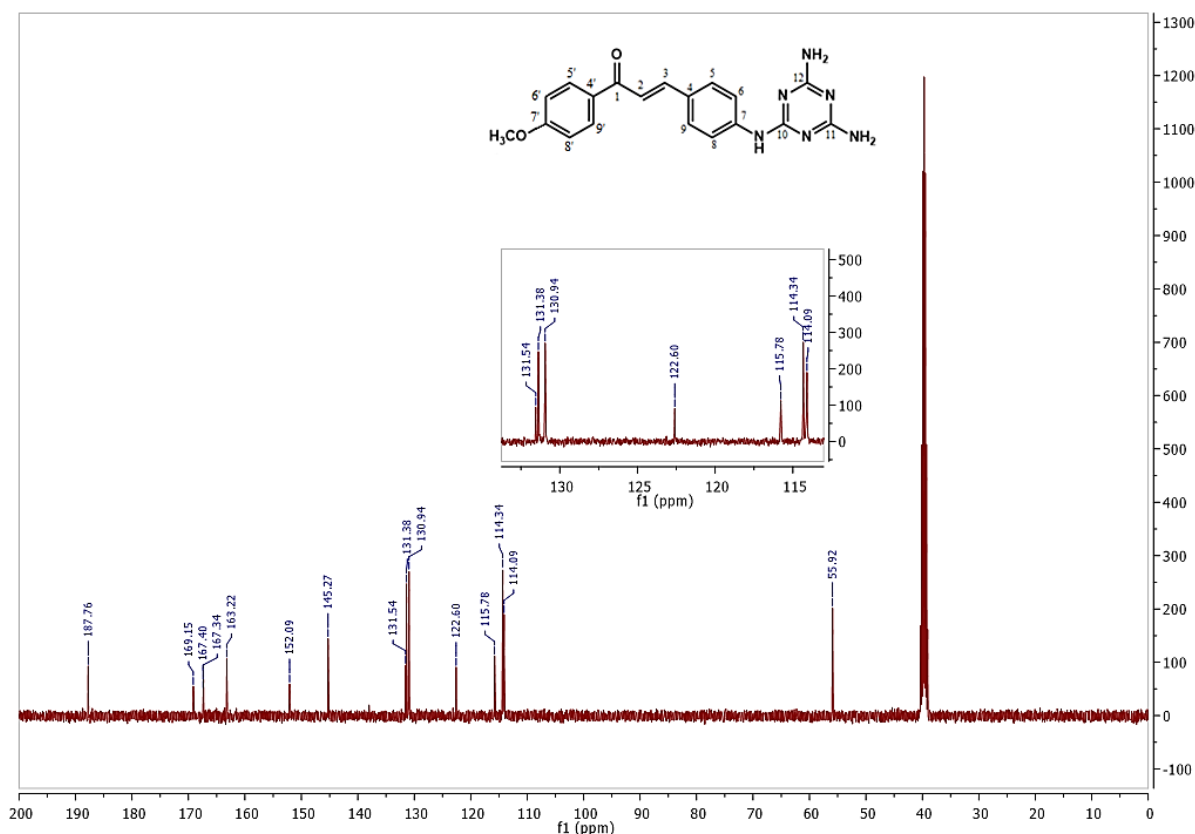
**Figura 39** – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do derivado híbrido (1).



**Figura 40** – Espectro RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do derivado híbrido (2) e troca com  $\text{D}_2\text{O}$  sobreposto (em verde).



**Figura 41** – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (–Hz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do derivado híbrido (2).

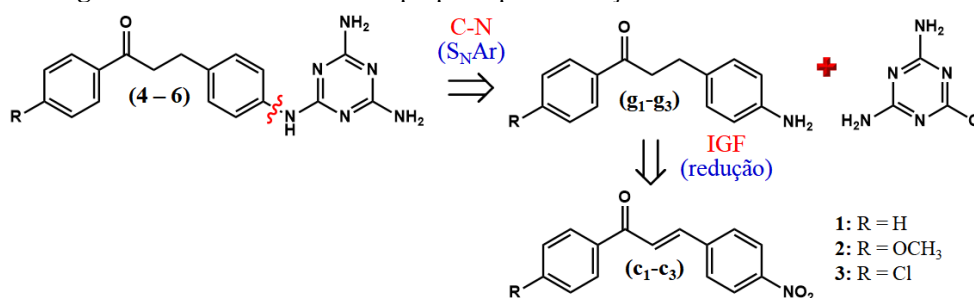


### 5.5 SÍNTESE DOS DERIVADOS HÍBRIDOS (4-6)

As tentativas iniciais de obtenção do derivado (4) pela redução quimiosseletiva da ligação dupla (redução 1,4) conjugada à carbonila dos produtos (1-3), utilizando a metodologia descrita por Li e colaboradores (LI *et al.*, 2008), na qual é empregado zinco e cloreto de amônio em etanol e água, não lograram sucesso mesmo deixando a reação por 24 h sob agitação, tanto em temperatura ambiente quanto sob refluxo, uma vez que não houve conversão do material de partida, que permaneceu sem alteração no meio reacional, fato observado por CCD.

Acredita-se que a dificuldade de redução se deu devido à alta conjugação do sistema (Figura 37). Sendo assim, foi necessária a alteração da rota sintética para obtenção dos demais derivados híbridos (4-6). Desta forma, propôs-se a redução da ligação dupla antes do acoplamento com o anel triazina (Figura 42), sendo possível realizar a redução da ligação dupla concomitantemente à redução do grupo nitro, economizando uma etapa na nova rota proposta.

**Figura 42** – Nova rota sintética proposta para obtenção dos derivados híbridos 4-6.



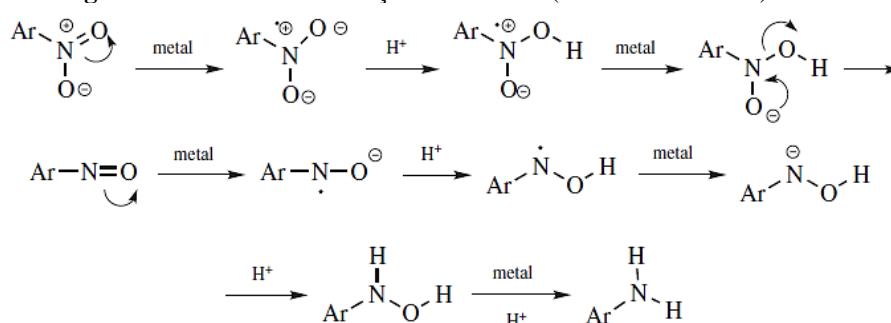
## 5.6 REDUÇÃO DA LIGAÇÃO DUPLA DAS CHALCONAS (g1-g3)

### 5.6.1 Redução com Zn e NH<sub>4</sub>Cl

A redução com zinco e cloreto de amônio foi inicialmente selecionada porque: 1) estes reagentes estavam disponíveis no laboratório; 2) a metodologia foi desenvolvida para a redução 1,4 (× redução 1,2) de carbonilas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, tendo sido utilizadas chalconas como modelo para o desenvolvimento da metodologia (LI *et al.*, 2008) e 3) Zn, Fe e Sn são metais comumente empregados para redução de grupo NO<sub>2</sub> (SMITH e MARCH, 2007, p. 1816).

Assim, partindo-se das nitrochalconas (c1-c3), esperava-se reduzir a ligação dupla e o grupo nitro em uma reação do tipo “pote-único” e, a partir do intermediário reduzido (g1-g3) seria feito o acoplamento com o núcleo diamino-triazina. Entretanto, a tentativa de redução com Zn/NH<sub>4</sub>Cl não foi efetiva, pois foram formados vários subprodutos de redução. Especialmente para substâncias nitroaromáticas, a redução com alguns agentes redutores pode ser interrompida em um estágio intermediário, sendo obtidos hidroxilaminas, hidrazobenzenos, azobenzenos e azoxibenzenos, envolvendo um mecanismo sugerido na Figura 43 (SMITH e MARCH, 2007, p. 1817). Sridharan e colaboradores (2004) relatam que o sistema Zn/NH<sub>4</sub>Cl é bem conhecido por reduzir substâncias nitroaromáticas à aril-hidroxilaminas, porém, para os nitrofenóis a redução é completa à aminofenóis.

**Figura 43** – Mecanismo redução com metais (como zinco e ferro) e ácido.



Fonte: SMITH e MARCH, 2007 (p. 1818).

Além disso, outros problemas foram encontrados pelo caminho, como por exemplo, o fato do zinco ser empregado em quantidades estequiométricas altas em relação ao reagente precursor (6 eq. de Zn para 1 eq. de reagente para a redução da ligação dupla, entretanto, quando se deseja a redução também do grupo NO<sub>2</sub>, o número de equivalente de Zn tem que ser aumentado), sendo necessária a utilização de grande quantidade de etanol para evitar que o zinco se prenda às paredes do balão (para 0,5 mmol de nitrochalcona, aproximadamente 50 mL de etanol).

Com isso, optou-se pela redução das chalconas (c1-c3) com paládio sob carbono (Pd-C) 10%, segundo a metodologia desenvolvida por Ahmed e Lier (2006) para produção de di-hidrochalconas. Esta metodologia pareceu muito promissora uma vez que os autores obtiveram o derivado reduzido g1, a partir de c1, em 96 % de rendimento.

#### 5.6.2 Redução com Pd-C (5%) e HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>

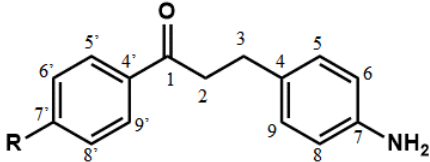
Devido a não disponibilidade do reagente, o estudo da redução foi iniciado com Pd-C (5%) e, apesar de ser necessário maior tempo reacional e maior quantidade do catalisador, os resultados parecem promissores. Outro fator importante é que grande parte das reduções que envolvem Pd-C utilizam como doador de prótons o gás hidrogênio (H<sub>2</sub>), o que requer possuir cilindro com o gás e muitos cuidados com problemas de vazamento, uma vez que esse é um gás combustível e há perigo de incêndio se houver faíscas. Já o formato de amônio, utilizado nesta metodologia, é empregado como doador de prótons, é mais seguro e fácil de se trabalhar (AHMED e LIER, 2006).

As chalconas reduzidas (g1-g3) foram obtidas com rendimento de 31-50%. É possível que o baixo rendimento tenha sido por causa do teor de Pd no reagente disponível (5%). O reagente com teor de Pd a 10% já foi adquirido, mas devido à pandemia por Covid-19, esta etapa ainda não pôde ser realizada.

A caracterização estrutural das chalconas reduzidas (g1-g3) foi realizada por análise por RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz), RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) e DEPT-135 (125 MHz). No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, a redução da ligação dupla foi confirmada pela presença de dois tripletos localizados em torno de 2,7 e 3,2 ppm, referentes aos hidrogênios H3 e H2, respectivamente. Já a redução do grupo nitro pôde ser confirmada pela presença do sinal largo em torno de 4,8 ppm, relacionado aos hidrogênios do grupo amino (NH<sub>2</sub>). No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz), observou-se os sinais dos carbonos C3 e C2 em torno de 29 e 40 ppm, respectivamente, sendo este último sobreposto ao sinal do DMSO-d<sub>6</sub>. A confirmação de que

estes sinais eram de CH<sub>2</sub> foi obtida com o DEPT-135 (125 MHz) (Tabela 8). A redução da ligação dupla do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado provoca um deslocamento do C1 para campo mais baixo ( $\Delta\delta \approx 11$  ppm) (Tabela 6  $\times$  Tabela 8).

**Tabela 8** – Deslocamento químico ( $\delta$ ), em ppm, do H2, H3, C1, C2 e C3 das di-hidrochalconas (g1-g3).



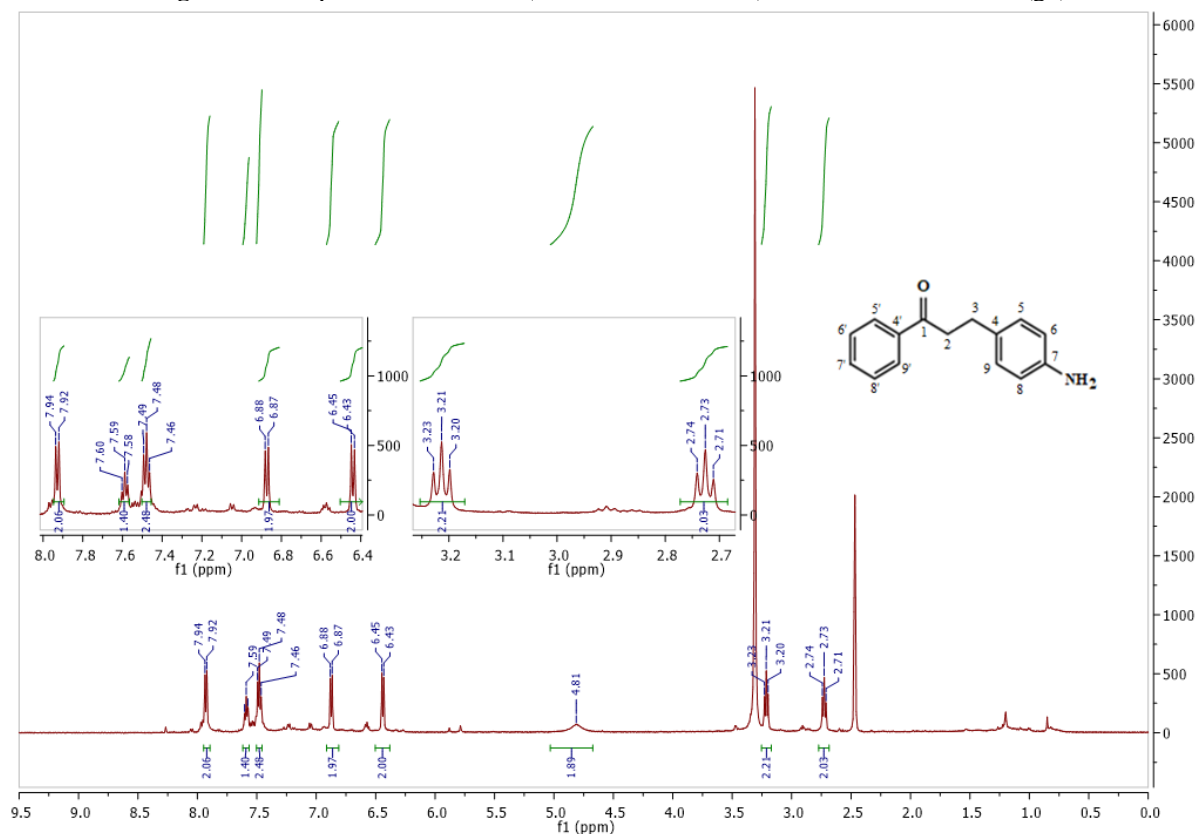
**g1:** R = H  
**g2:** R = OCH<sub>3</sub>  
**g3:** R = Cl

	H2	H3	C1	C2	C3
<b>g1</b>	3,21 (t) J= 7,5 Hz	2,73 (t) J= 7,5 Hz	200,03	40,58	29,36
<b>g2</b>	3,14 (t) J= 7,5 Hz	2,71 (t) J= 7,5 Hz	198,38	40,22	29,57
<b>g3</b>	3,20 (t) J= 7,5 Hz	2,72 (t) J= 7,5 Hz	199,05	40,58	29,26

t = tripleto.

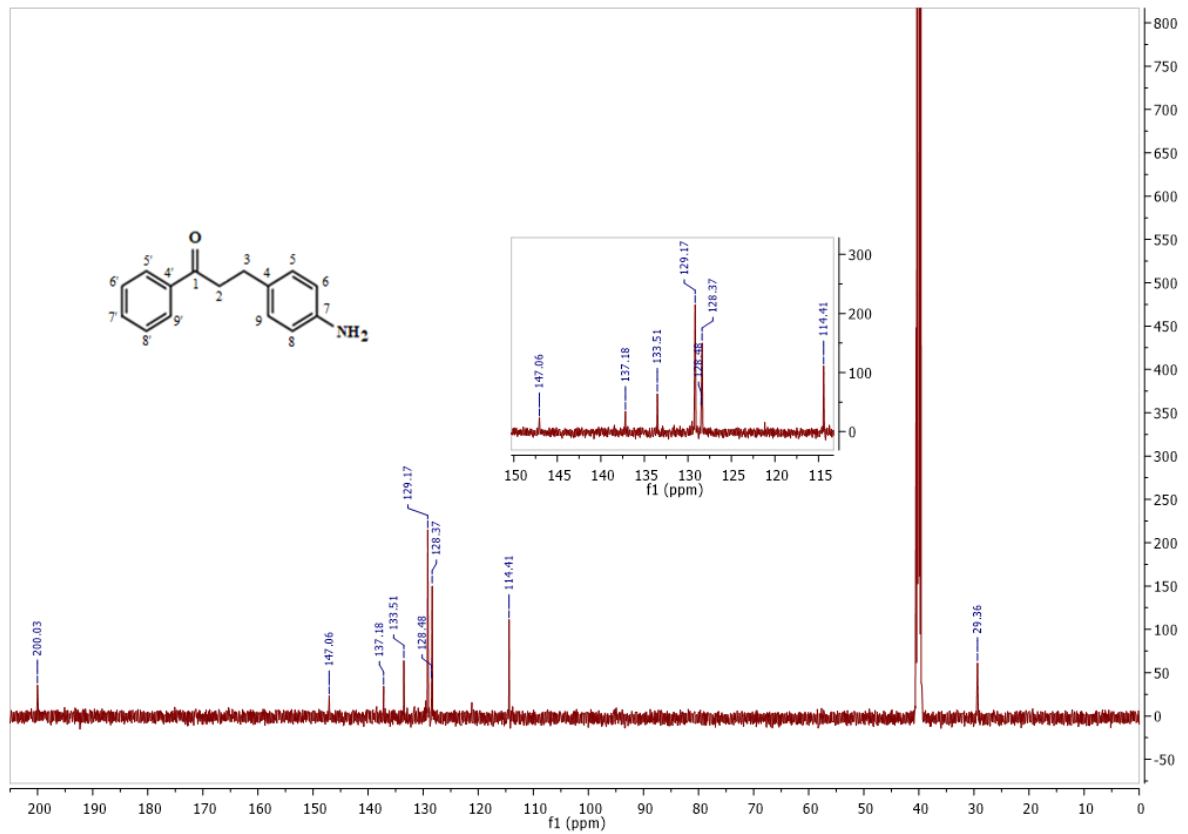
Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H das chalconas reduzidas g1, g2 e g3 estão apresentados nas Figuras 44, 47, e 50, respectivamente. Já os espectros de RMN-<sup>13</sup>C estão apresentados nas Figuras 45, 48 e 51, enquanto o DEPT-135, nas figuras 46, 49 e 52.

**Figura 44** – Espectro RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da chalcona reduzida 1 (g1).





**Figura 45** – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona reduzida 1 (g1).



**Figura 46** – DEPT-135 (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona reduzida 1 (g1).

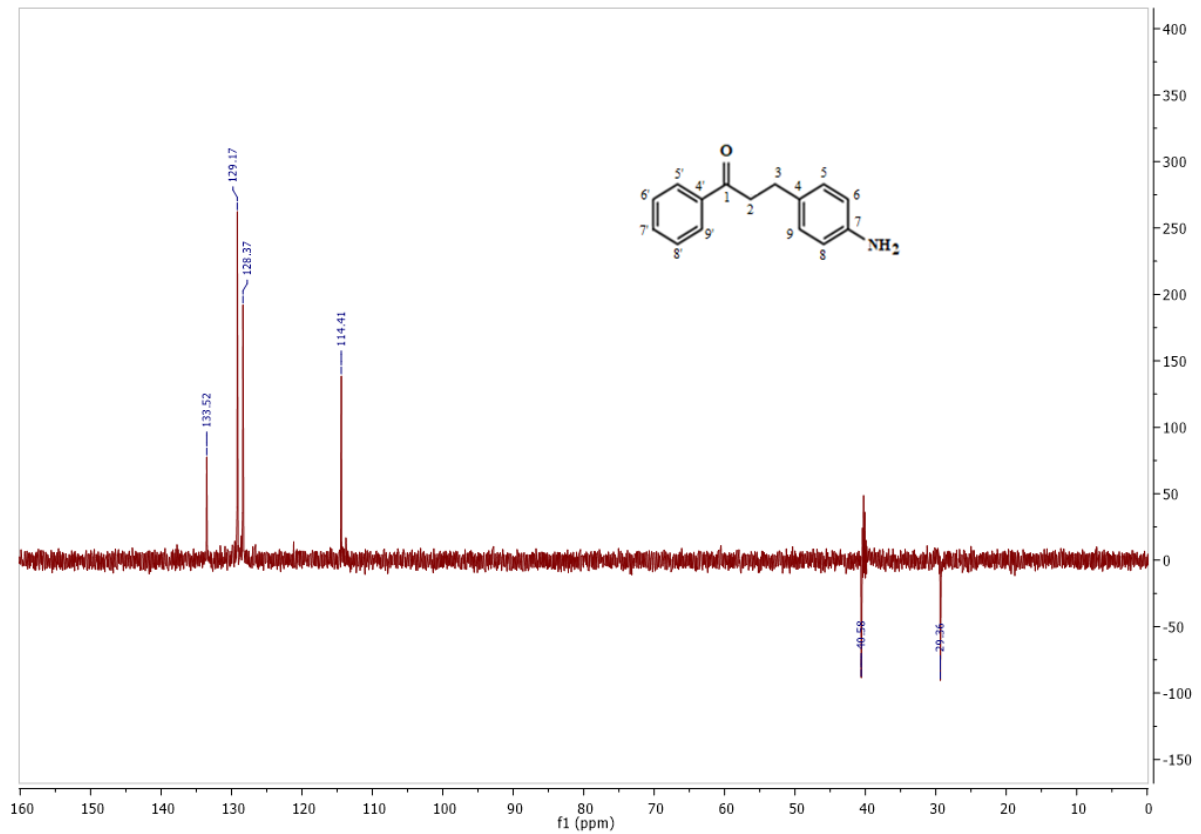


Figura 47 – Espectro RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona reduzida 2 (g2).

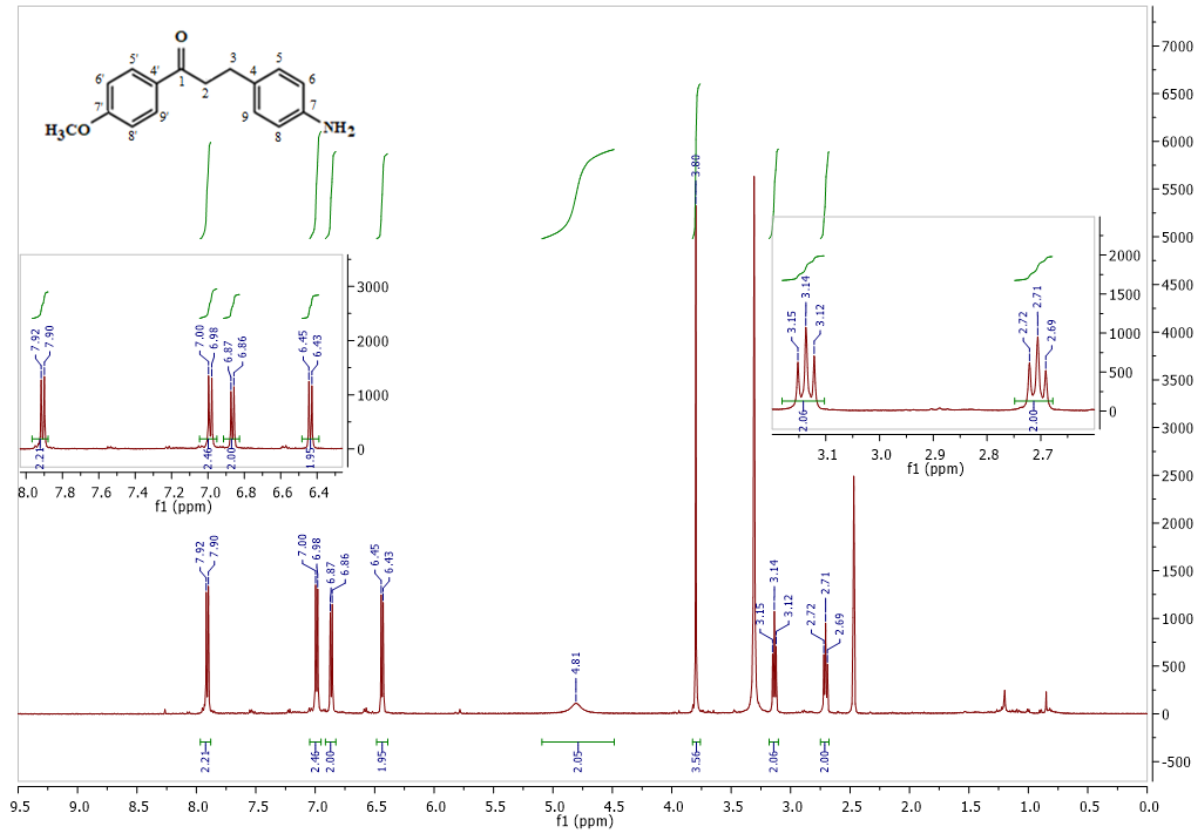
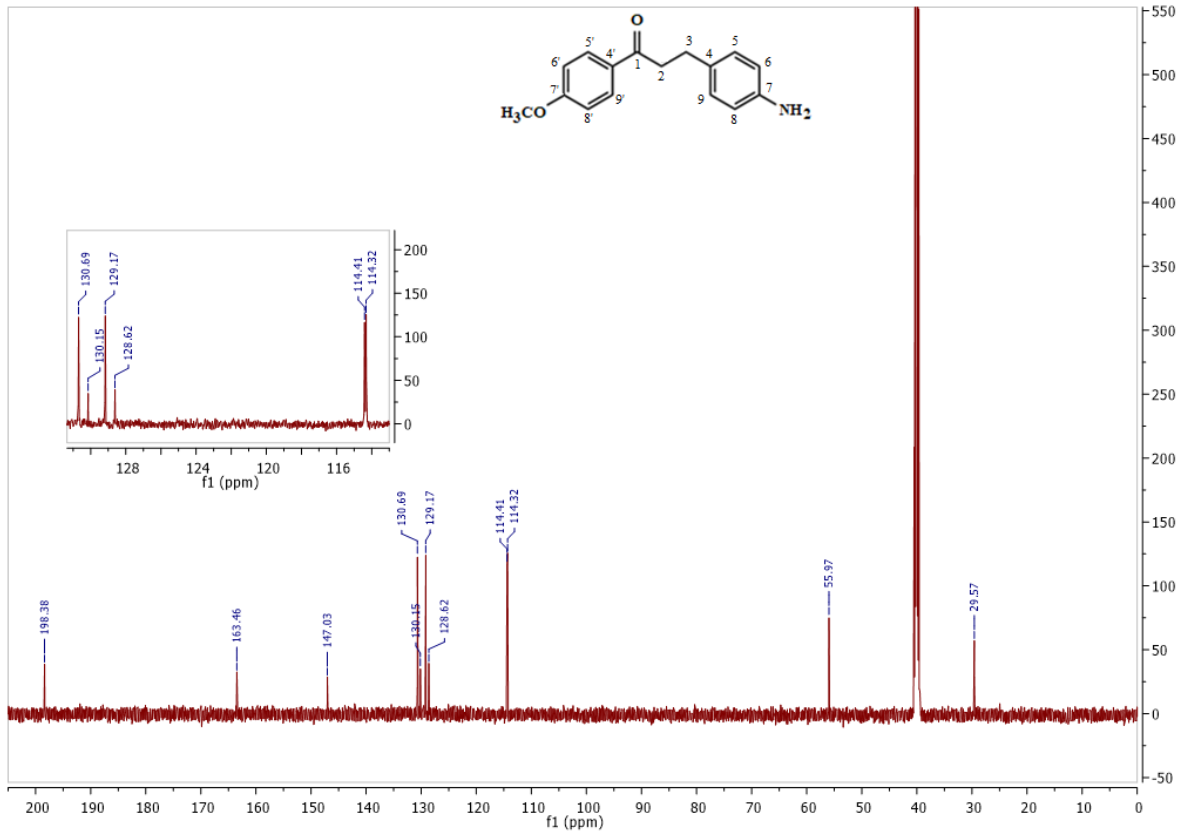
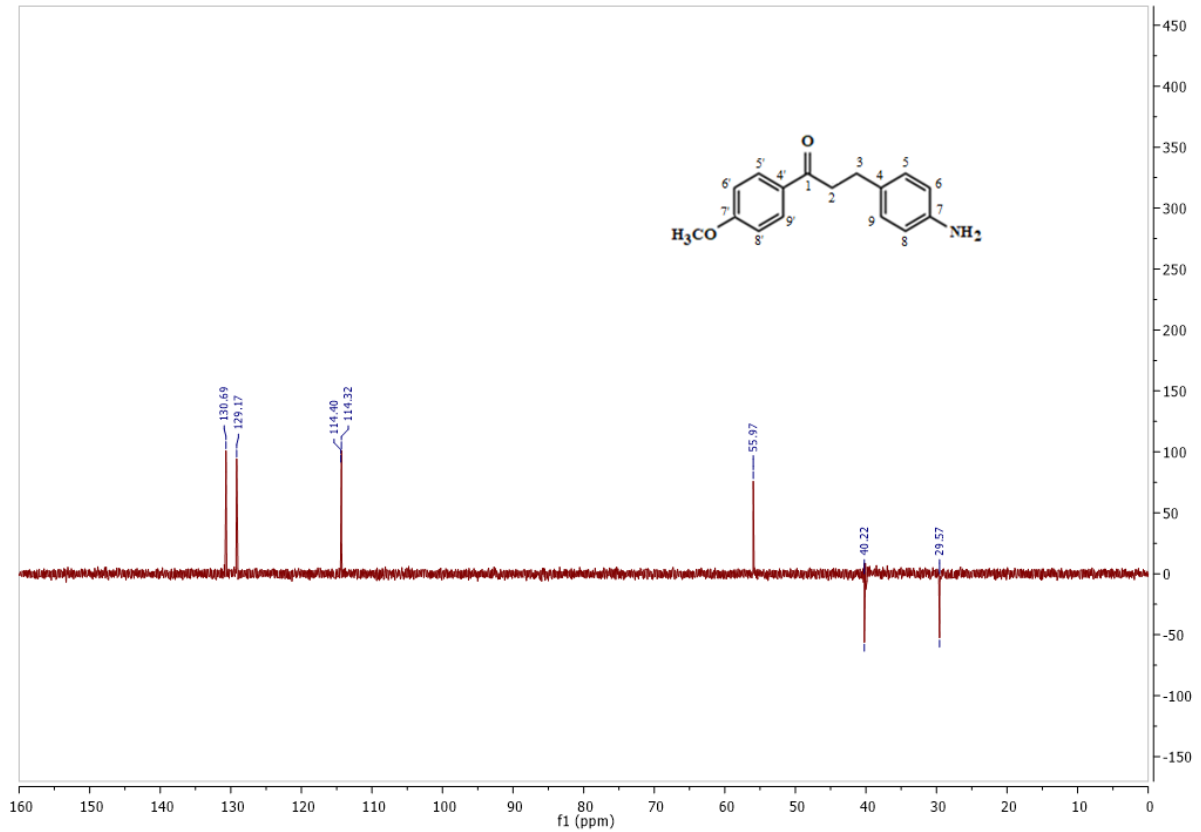


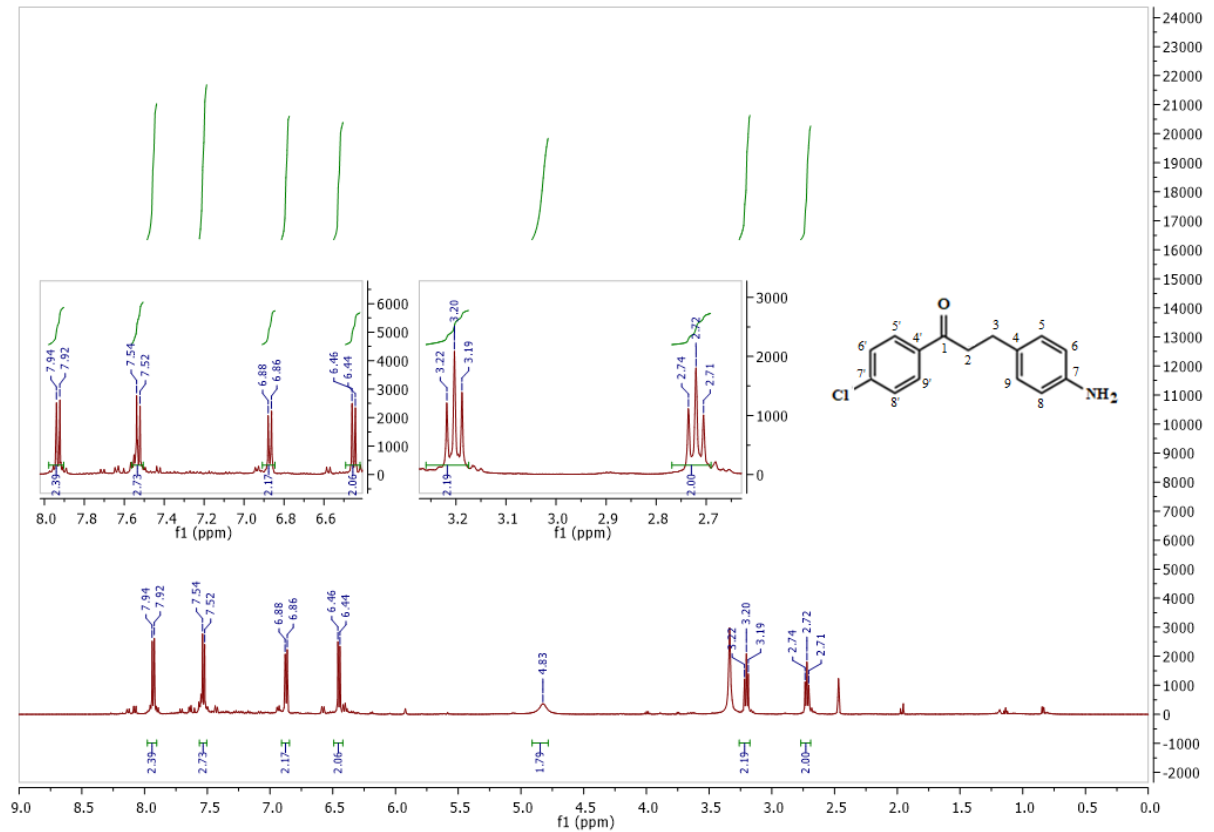
Figura 48 – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona reduzida 2 (g2).



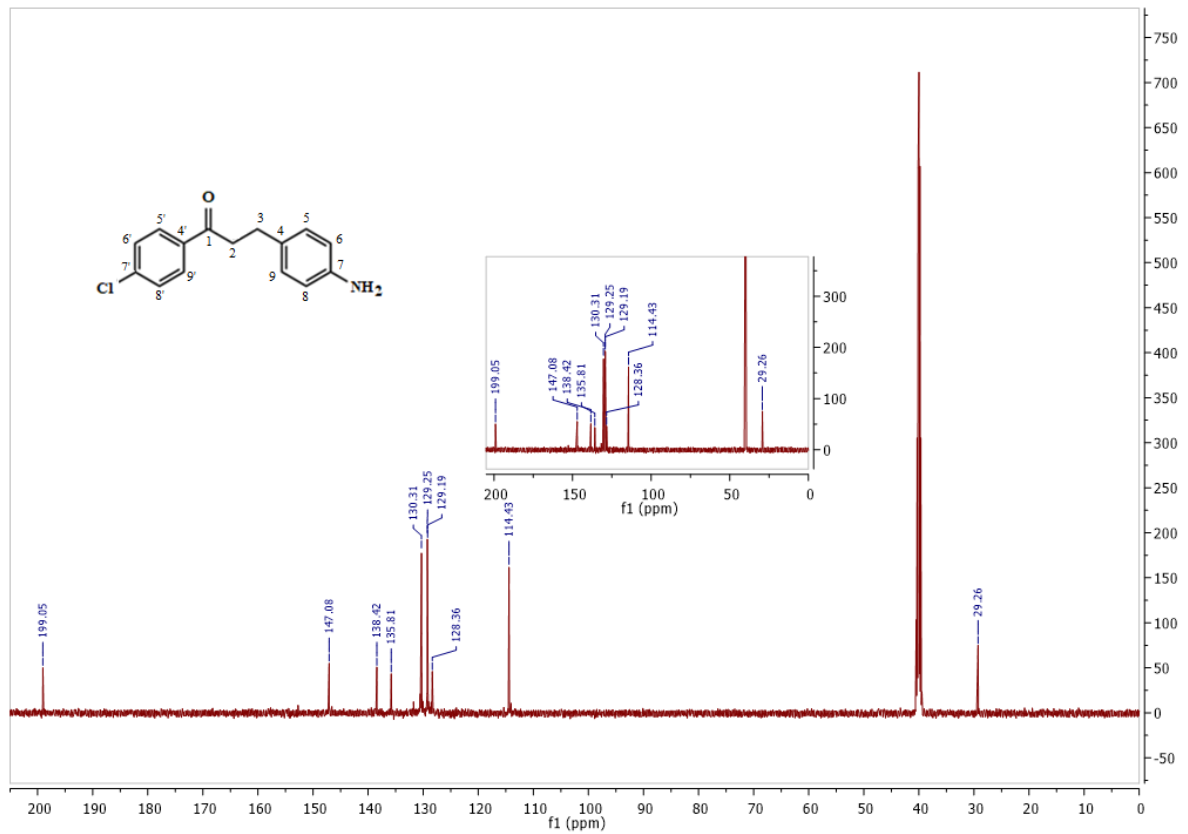
**Figura 49**– DEPT-135 (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da chalcona reduzida 2 (g2).



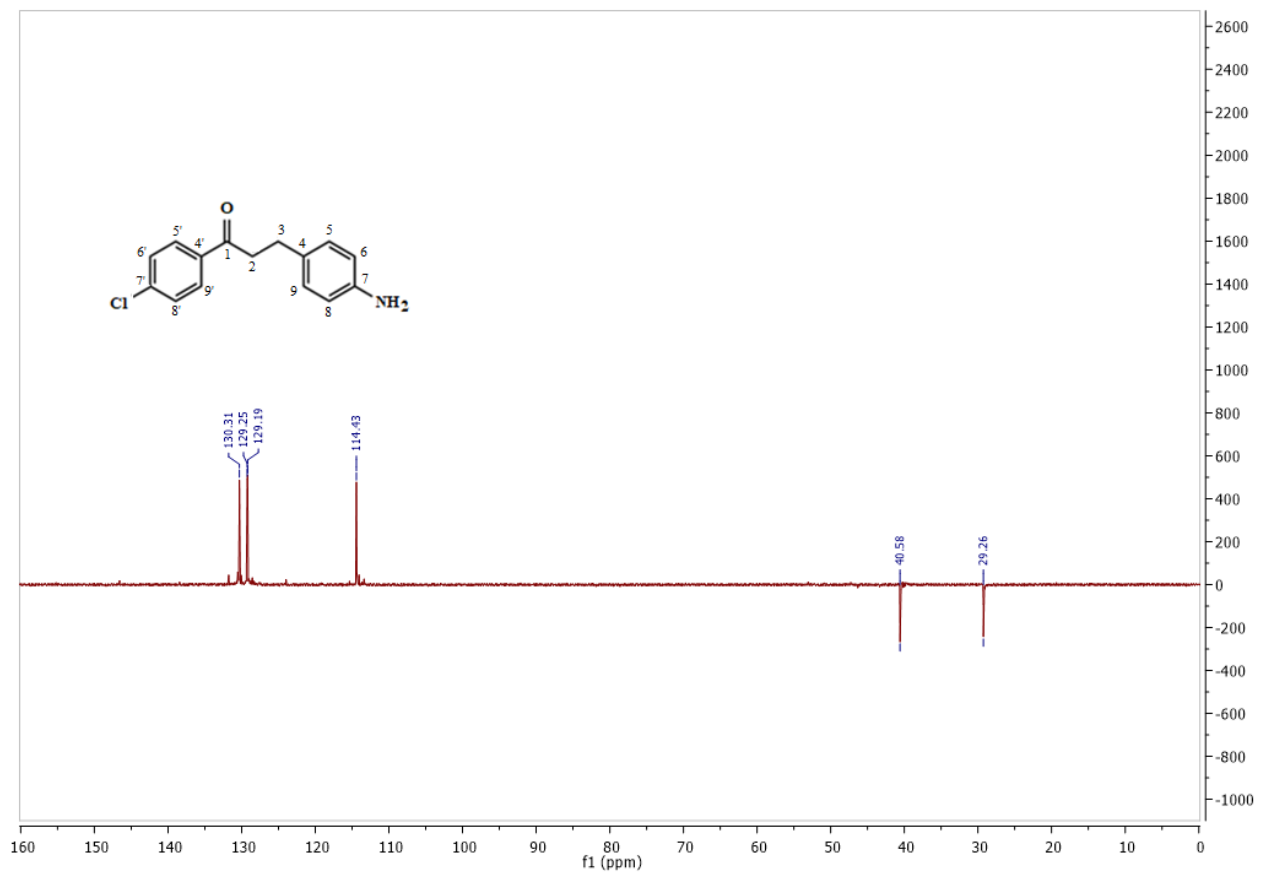
**Figura 50** – Espectro RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) da chalcona reduzida 3 (g3).



**Figura 51** – Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona reduzida 3 (g3).



**Figura 52** – DEPT-135 (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) da chalcona reduzida 3 (g3).



## 6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As 4-nitrochalconas (c1-c3) foram obtidas por condensação branda de Claisen-Schmidt com rendimento de 52-76%. As 4-aminochalconas (ac1-ac3) foram obtidas por redução do grupo nitro das 4-nitrochalconas com rendimento de 51-63%. A 6-cloro-2,4-diamino-1,3,5-triazina foi sintetizada com 35% de rendimento, mesmo valor encontrado pelos autores da metodologia empregada. Os derivados híbridos 1 e 2 foram obtidos pelo acoplamento das 4-aminochalconas com o núcleo cloro-diamino-triazina, com 65 e 58% de rendimento, respectivamente; enquanto que o derivado híbrido 3 ainda não foi obtido em virtude de seu precursor (ac3) necessitar de purificação, o que não foi realizado por causa da paralização das atividades presenciais durante a pandemia por Covid-19. Uma vez que tentativas iniciais de obter os derivados de 4-6 por redução da ligação dupla do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado dos derivados 1-3 não foram efetivas, foi necessária a alteração da rota sintética para sintetizar os derivados planejados. Nessa nova rota proposta, os intermediários (g1-g3), precursores dos produtos finais 4-6, foram obtidos com rendimento de 31-50%.

Todas as substâncias sintetizadas até então, tiveram suas estruturas confirmadas por análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Como perspectivas para esse projeto, espera-se:

- a) Purificar o derivado híbrido 3 e caracterizá-lo;
- b) Realizar a reação de redução da ligação dupla e do grupo nitro das nitrochalconas empregando Pd-C 10%, para otimizar a obtenção das chalconas reduzidas (g1-g3);
- c) A partir das chalconas reduzidas (g1-g3), realizar o acoplamento com o núcleo diamino-triazina para obter os derivados híbridos triazina-chalconas (4-6) e caracterizá-los;
- d) Obter os espectros de IV e UV de todos os produtos inéditos (1-6), de modo a disponibilizar maior dados dessas substâncias inéditas para a literatura;
- e) Submeter os derivados planejados a avaliação de suas atividades leishmanicidas contra as formas amastigota e promastigota da *Leishmania infantum*, no Laboratório de Bioquímica de Tripanossomatídeos do IOC/Fiocruz, em colaboração com o Dr. Eduardo Caio Torres dos Santos.

## REFERÊNCIAS

- AHMED, N.; LIER, J.E.V. Pd-C/ammonium formate: a selective catalyst for the hydrogenation of chalcones to dihydrochalcones. **Journal of Chemical Research**, set., p. 584-585, 2006.
- ASHOK, D.; GANESH, A.; LAKSHMI, B.V. RAVI, S.; RAMESH, B. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of novel 1-[1/2-(1-Benzyl-1*H*-[1,2,3]triazol-4-ylmethoxy)-naphthalen-2/1-yl]-3-(1-phenyl-3-aryl-1*H*-pyrazol-4-yl)-propenones. **Organic Communications**, v.8, n. 2, p. 24-35, 2014.
- AZEVEDO, L.G.; QUEIROZ, A.T.L.; BARRAL, A.; SANTOS, L.A.; RAMOS, P.I.P. Proteins involved in the biosynthesis of lipophosphoglycan in *Leishmania*: a comparative genomic and evolutionary analysis. **Parasites Vectors**, v. 13, p. 44-56, 2020.
- BAI X-G, XU C-L, ZHAO S-S, HE H-W, WANG Y-C, WANG J-X. Synthesis and cytotoxic evaluation of alkoxyated chalcones. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 17256-17278, 2014.
- BARREIRO, E. J. A importância da síntese de fármacos na produção de medicamentos. **Química Nova**, v. 14, n. 3, p. 179-188, 1991.
- BARREIRO, E.J; BOLZANI, V.S.; VIEGAS-JÚNIOR, C. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.
- BATOVSKA, D.; PARUSHEV, S.; STAMBOLIYSKA, B.; TSVETKOVA, I.; NINOVA, M.; NAJDENSKI, H. Examination of growth inhibitory properties of synthetic chalcones for which antibacterial activity was predicted. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 2211-2218, 2009.
- BELLO, M. L. **Derivados sintéticos da chalcona inibidores do crescimento de *leishmania braziliensis***: modelagem molecular para o estudo da relação estrutura atividade (SAR) e avaliação teórica do perfil físico-químico e toxicológico (*in silico*). 2010. 90 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- BERGMANN, B. R.; TORRES-SANTOS, E. C.; YUNES, R. A.; CECHINEL -FILHO, V.; BOECK, P. **Síntese e uso de chalconas para tratamento de doenças parasitárias**. Depositante: Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ (BR/RJ); Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC (BR/SC). BR n. PI0204079-4 A2. Concessão: 04/10/2002.
- BHAGAT, S.; SHARMA, R.; SAWANT, D.M.; SHARMA, L.; CHAKRABORTI, A.K. LiOH.H<sub>2</sub>O as a novel dual activation catalyst for highly efficient and easy synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones by Claisen-Schmidt condensation under mild conditions. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 244, p. 20-24, 2006.
- BLANCO, V. R.; NASCIMENTO-JÚNIOR, N. M. Leishmaniose: aspectos gerais relacionados com a doença, o ciclo do parasita, fármacos disponíveis, novos protótipos e vacinas. **Revista Virtual de Química**, v. 9, p. 861-876, 2017.

BLOTNY, G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 62, p. 9507-9522, 2006.

BOECK, P.; FALCÃO, C. A. B.; LEAL, P. C.; YUNES, R. A.; FILHO, V. C.; TORRES-SANTOS, E. C.; BERGMANN, B.R. Synthesis of chalcone analogues with increased. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 1538-1545, 2006.

BOMEDCHEM LAB. MTDLs Design Strategies. 20?. Disponível em: <https://site.unibo.it/medchembolab-bolognesi/en/expertise>. Acessado em: 10 de setembro de 2021.

CALIXTO, J. B. Estudo Farmacológico Pré-clínico de Plantas Medicinais. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (ed.). **Plantas Medicinais: sob a ótica da Química Medicinal Moderna**. Chapecó: Argos, cap. 3, p. 78, 2001.

CALIXTO, J.B.; JÚNIOR, J.M.S. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, suplemento 1, p. 98-106, 2008.

CAVALLI, A.; BOLOGNESI, M. L. Neglected Tropical Diseases: multi-target- directed ligands in the search for novel lead candidates against *Trypanosoma* and *Leishmania*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, p. 7339-7359, 2009.

CECHINEL-FILHO, V; YUNES, R. A. Estudo Químico de Plantas Medicinais Orientado para a Análise Biológica. Obtenção, Determinação e Modificação Estrutural de Compostos Bioativos. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. (ed.). **Plantas Medicinais: sob a ótica da Química Medicinal Moderna**. Chapecó: Argos, cap. 2, p. 59-69, 2001.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. **Leishmaniasis**. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/>. Acessado em: 08 de setembro de 2021.

CHEN, M.; ZHAI, L.; CHRISTENSEN, S.B.; THEANDER, T.G.; KHARAZMI, A. Inhibition of fumarate reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by chalcones. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 7, p. 2023-2029, 2001.

CHEN, M.; CHRISTENSEN, S.B.; BLOM, J.; LEMMICH, E.; NADELMANN, L.; FICH, K.; THEANDER, T.G.; KHARAZMI, A. Licochalcone A, A novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 37, p. 2550-2556, 1993.

CHENG, J.H.; HUNG, C.F.; YANG, S.C.; WANG, J.P.; WON, S.J.; LIN, C.N. Synthesis and cytotoxic, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities of 2',5' dialkoxychalcones as cancer chemopreventive agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 7270-7276, 2008.

CHIARADIA, L. D. **Síntese, caracterização e REA de chalconas e de compostos heterocíclicos biologicamente ativos em doenças negligenciadas, hiperglicemia e leucemia**. 2010. 536 f. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

CHIARADIA, L.D. **Obtenção de chalconas sintéticas com potencial atividade biológica**. 2006. 199 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

CHRISTIAN, D.J.; BHOI, M.N.; BORAD, M.A.; RAJANI, D.P.; RAJANI, S.D.; PATEL, H.D. Microwave assisted synthesis and *in vitro* anti-malarial screening of novel pyrimidine derivatives. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 3, ed. 8, p. 1955-1971, 2014.

COSTA, P.; FERREIRA, V.; ESTEVES, P.; VASCONCELLOS, M. **Ácidos e Bases em Química Orgânica**. Editora Bookman, 1ª ed., 2005.

COSTA, J.M.L.; SALDANHA, A.C.R.; NASCIENTO, D.; SAMPAIO, G.; CARNEIRO, F.; LISBOA, E.; SILVA, L.M.; BARRAL, A. Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da leishmaniose tegumentar no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, n. 79, suplemento 3, p. 70-83, 2009

CROFT, S. L.; COOMBS, G. H. Leishmaniasis: Current Chemotherapy and Recent Advances in the Search for Novel Drugs. **Trends in Parasitology**, v. 19, p. 502-508, 2003.

CUNHA, A.C.; DA PAIXÃO, F.M.; DE SOUZA, M.C.B.V. & FERREIRA, V.F. Cloreto isocianúrico e cloreto cianúrico: aspectos gerais e aplicações em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 520-527, 2006.

FARIAS, I.F. **Síntese, caracterização e avaliação do potencial biológico de chalconas e análogos**. 2017. 137 p. Dissertação (Pós-Graduação em Química) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – CE, 2017.

FEASEY, N.; WANSBROUGH-JONES, M.; MABEY, D. C. W.; SOLOMON, A. W. Neglected Tropical Diseases. **British Medical Bulletin**, v. 93, p. 179-200, 2009.

FIOCRUZ. **As Leishmanioses**. 1997. Disponível em:  
[http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/leishmaniose\\_cut\\_nea.htm](http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/leishmaniose_cut_nea.htm).  
Acessado em: 08 de setembro de 2021.

GIAROLLA, J.; RANDO, D. J.; PASQUALOTO, K. F. M.; ZAIM, M. H.; FERREIRA, E. I. Molecular modeling as a promising tool to study dendrimer prodrugs delivery. **Journal of Molecular Structure**, v. 939, p. 133-139, 2010.

GO, M. L.; WU, X.; LIU, X. L. Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. **Current Medicinal Chemistry**, n. 12, p. 483-499, 2005.

GUTIERREZ, R. M. P.; MUÑIZ-RAMIREZ, A.; SAUCEDA, J. V. Review: the potential of chalcones as a source of drugs. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 8, p. 237–257, 2015.

HAVRÁNKOVÁ, E.; GARAJ, V.; MASCARETTI, Š.; ANGELI, A.; SOLDÁNOVÁ, Z.; KEMKA, M.; MOTYČKA, J.; BRÁZDOVÁ, M.; CSÖLLEI, J.; JAMPÍLEK, J.; SUPURAN, C.T. Novel 1,3,5-triazinyl aminobenzenesulfonamides incorporating aminoalcohol, aminochalcone and aminostilbene structural motifs as potent anti-vre agents, and carbonic



anhydrases I, II, VII, IX, and XII inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 231-276, 2022.

KARTHIKEYAN, C; MOORTHY, N.S.H.N.; RAMASAMY, S.; VANAM, U.; MANIVANNAN, E.; KARUNAGARAN, D.; TRIVEDI, P. Advances in chalcones with anticancer activities. **Recent Patents on Anti-cancer Drug Discovery**, v. 10, p. 97–115, 2014.

KHOLER, E.P.; CHADWELL, H.M. **Organic Syntheses**. Coll., Jhon Wiley: New York. Vol. 1, p. 78, 1941.

KOMAROVA, K. G.; SAKIPOV, S. N.; PLOTNIKOV, V. G. E ALFIMOV, M. V. Luminescent properties of chalcone and its amino derivatives. **Journal of Luminescence**, v. 164, p. 57-63, 2015.

LI, J.P.; ZHANG, Y.X.; JI, Y. Selective 1,4-reduction of chalcones with Zn/NH<sub>4</sub>Cl/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH/H<sub>2</sub>O. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 55, n. 2, p. 390-393, 2008.

LIDE, D. R. ed., **CRC Handbook of Chemistry and Physics**. Internet Version, 2005. CRC Press, Boca Raton, FL, 2005. Disponível em: <https://hbcpc.chemnetbase.com>. Acesso em: 10 de abril de 2022.

SMITH, M. B. E MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms, And Structure**, 6<sup>a</sup> ed., New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2007.

MARTINS, L.F. **Avaliação *in vitro* do potencial anti-*Leishmania infantum* e anti-*Trypanosoma cruzi* de compostos sintéticos marinhos**. 2016. Tese (Pós-Graduação em Ciências) – Coordenadoria de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2016.

MASCARELLO, A. **Síntese e avaliação da atividade anti-*Leishmania* de chalconas derivadas do 1-naftaldeído**. 2006. 62 p. Monografia (Graduação em Química – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

MELATO, S.; PROSPERI, D.; COGHI, P.; BASILICO, N.; MONTI, D. A Combinatorial approach to 2,4,6-trisubstituted triazines with potent antimalarial activity: combining conventional synthesis and microwave-assistance. **ChemMedChem**, v. 3, p. 873-876, 2008. (adaptação)

MENEZES, M. Pesquisa mostra a evolução da *leishmania* brasileira. **Instituto Oswaldo Cruz / Fiocruz**, Rio de Janeiro, RJ. 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-mostra-evolucao-da-leishmania-brasileira>. Acesso em: 08 de setembro de 2021.

MERAT, L. M. O. C. e SAN GIL, R. A. S. Inserção do conceito de economia atômica no programa de uma disciplina de química orgânica experimental. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 779-781, 2003.

MEUNIER, B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 1, p. 69-77, 2008.

MURRAY, H. W.; BERMAN, J. D.; DAVIES C. R.; SARAVIA, N. G. Advances in Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 366, p. 1561-1577, 2005.

NARENDER, T.; PAPI REDDY, K. A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. **Tetrahedron Letters**. v. 48, n. 18, p. 3177–3180, 2007.

NETO-FERREIRA, J.C.; SOBRINHO-CESARIN, D.; BRAZ-FILHO, R. Efeito da substituição por átomos de flúor no equilíbrio conformacional de chalcona. **Química Nova**, vol. 24, n. 5, p. 604-611, 2001.

NOGUEIRA, L. J.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 227-240, 2009.

OPS. Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales. Washington, D.C.: **Organización Panamericana de la Salud** – OPS, 2020. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

PEIXOTO, J.P. **Aula 3 leishmaniose e leishmania sp.** 2018. Disponível em: <https://www.slideshare.net/jotajotajoao/aula-3-leishmaniose-e-leishmania-sp>. Acessado em: 08 de setembro de 2021.

RAMALHO, S. D. **Síntese e avaliação do potencial bioativo de derivados de chalconas.** 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares (Físico Química Molecular)) - Unidade de Ciências Exatas e Tecnológicas – Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás, 2011.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M; MOORE, P. K. **Farmacologia.** 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 48, p. 778, 2004.

RITTER, M.; MARTINS, R.M.; ROSA, S.A.; MALAVOLTA, J.L.; LUND, R.G.; FLORES, A.F.C.; PEREIRA, C.M.P. Green synthesis of chalcones and microbiological evaluation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 26, n. 6, p. 1201–1210, 2015.

ROMAGNOLI, R.; BARALDI, P.G.; CRUZ-LOPEZ, O.; CARA, C.L.; CARRION, M.D.; BALZARINI, J.; HAMEL, E.; BASSO, G.; BORTOLOZZI, R.; VIOLA, G. Symmetrical *p*-bromoacryloylamido diaryldienone derivatives as a novel series of antiproliferative agents. design, synthesis and biological evaluation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 2733-2739, 2010.

RTISHCHEV, N. I.; NOSOVA, G. I.; SOLOVSKAYA, N. A.; LUK'YASHINA, V. A.; GALAKTIONOVA, E. F. E KUDRYAVTSEV, V. V. spectral properties and photochemical activity of chalcone derivatives. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 71, n. 8, p. 1272-1281, 2001.

RUIZ-POSTIGO, J.A.; JAIN, S.; MIKHAILOV, A.; MAIA-ELKHOORY, A.N.; VALADAS, S.; WARUSAVIHANA, S.; OSMAN, M.; LIN, Z.; BESHAK, A.; YAJIMA, A.; GASIMOV, E. Global leishmaniasis surveillance: 2019-2020, a baseline for the 2030 roadmap. **Week Epidemiological Record**, n. 35, p. 401-419, 2021.

SAITO, K.; NISHIMURA, N.; SASAKI, S.; OISHI, Y.; SHIBASAKI, Y. Synthesis of polyguanamines from 2-N,N-dibutylamino-4,6-dichloro-1,3,5-triazine with aromatic diamines. **Reactive & Functional Polymers**, v. 73, p. 756-763, 2013.

SANTANA, D. P.; RIBEIRO, T.F.; RIBEIRO, E.L.; AQUINO, G.L.B.; NAVES, P.L.F. Ação de chalconas contra a formação de biofilme de *cândida albicans*. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 36, n. 1, p. 83-90, 2012.

SHARMA, M.; CHAUHAN, K.; SHIVAHARE, R.; VISHWAKARMA, P.; SUTHAR, M.K.; SHARMA, A.; GUPTA, S.; SAXENA, J.K.; LAL, J.; CHANDRA, P.; KUMAR, B.; CHAUHAN, P.M.S. Discovery of a new class of natural product-inspired quinazolinone hybrid as potent anti-*leishmanial* agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, p. 4374 - 4392, 2013.

SILVERSTEIN, R. M. e WEBSTER, F. X. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 6ª ed. New York: John Wiley & Sons, 1998.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2007. 1102 p.

SINGH, S.; SIVAKUMAR, R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 10, p. 307-315, 2004.

SONMEZ, F.; SEVMEZLER, S.; ATAHAN, A.; CEYLAN, M.; DEMIR, D.; GENCER, N.; ARSLAN, O E KUCUKISLAMOGLU, M. Evaluation of new chalcone derivatives as polyphenol oxidase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 24, p. 7479-7482, 2011.

SOUZA, A.M.T.; CASTRO, H.C.; BRITO, M.A.; ANDRIGHETTI-FRÖHNER, C.R.; MAGALHÃES, U.; OLIVEIRA, K.N.; GASPAR-SILVA, D.; PACHECO, L.K.; JOUSSEF, A.C.; STEINDEL, M.; SIMÕES, C.M.O.; SANTOS, D.V.; ALBUQUERQUE, M.G.; RODRIGUES, C.R.; NUNES, R. *Leishmania amazonensis* growth inhibitors: biological and theoretical features of sulfonamide 4-methoxychalcone derivatives. **Current Microbiology**, v. 59, p. 374-379, 2009.

SOUZA, E. M.; LANSIAUX, A.; BAILLY, C.; WILSON, W.D.; HU, Q.; BOYKIN, D.W.; BATISTA, M.M.; ARAÚJO-JORGE, T.C.; SOEIRO, M.N.C. Phenyl substitution of furamidine markedly potentiates its anti-parasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania amazonensis*. **Biochemical Pharmacology**, v. 68, p. 593-600, 2004.

SOUZA, W. **Doenças negligenciadas**. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências. [Internet]. 2010. Disponível em: <http://www.abc.org.br/IMG/pdf/doc-199.pdf>. Acessado em: 19 de maio de 2022.

SRIDHARAN, V.; KARPAGAVALLI, M.; MUTHUSUBRAMANIAN, S. E  
SIVASUBRAMANIAN, S. Reduction of nitrophenols by zinc and ammonium chloride in aqueous medium. **Indian Journal of Chemistry**, Section B, v. 43, n. 10, p. 2243-2244, 2004.

TANASESCU, I.; BACIU, A. o-nitrochalcones. **Bulletin de la Societe Chimique de France**, Memoires, v. 4, p. 1742-59, 1937.

TORRES-SANTOS, E.C.; MOREIRA, D.L.; KAPLAN, M.A.C.; MEIRELLES, M.N.; BERGMANN, B.R. Selective effect of 2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone isolated from *Piper aduncum* on *Leishmania amazonenses*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 5, p. 1234-1241, 1999.

TORRES-SANTOS, E.C.; SAMPAIO-SANTOS, M.I.; BUCKNER, F.S.; YOKOYAMA, K.; GELB, M.; URBINA, J.A.; BERGMANN, B.R. Altered sterol profile induced in *Leishmania amazonensis* by a natural dihydroxymethoxylated chalcone. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, p. 469-472, 2009.

TROUILLER, P.; OLLIARO, P.; TORREELE, E.; ORBINSKI, J.; LAING, R.; FORD, N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. **The Lancet**, v. 359, p. 2188-2194, 2002.

VALVERDE, R. Doenças Negligenciadas. **Agência FIOCRUZ de notícias**: Saúde e ciência para todos, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas> . Acesso em: 08 de setembro de 2021.

VIEGAS-JÚNIOR, C.; DANUELLO, A.; BOLZANI, V.S.; BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 1829-1852, 2007.

VOLTOLINI, B.G. **Obtenção de chalconas heterocíclicas via condensação de Claisen-Schmidt e avaliação do seu potencial como inibidores da enzima YopH**. 2010. 68 p. Relatório de Estágio Supervisionado – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

WERMUTH, C. G. (Editor) The practice of medicinal chemistry. 3<sup>rd</sup> ed. Boston : Elsevier/Academic Press, 2008

WHO to implement online epidemiological surveillance for leishmaniasis. **World Health Organization – WHO**. Geneva, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/21-06-2016-who-to-implement-online-epidemiological-surveillance-for-leishmaniasis> . Acesso em: 08 de setembro de 2021.

WHO Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. **World Health Organization – WHO**. Geneva, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO. **Leishmaniasis**. 2021a. Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/leishmaniasis\\_cl\\_2020.pdf?sfvrsn=716850a8\\_9](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/leishmaniasis_cl_2020.pdf?sfvrsn=716850a8_9). Acessado em: 08 de setembro de 2021.

WHO. **Leishmaniasis**. 2021b. Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/leishmaniasis\\_v1\\_2020.pdf?sfvrsn=17eea7b2\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/leishmaniasis_v1_2020.pdf?sfvrsn=17eea7b2_7). Acessado em: 08 de setembro de 2021.

XUE, Y.; MOU, J.; LIU, Y.; GONG, X.; YANG, Y. E AN, L. An ab initio simulation of the UV/Visible spectra of substituted chalcones. **Central European Journal of Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 928–936, 2010.

YAMUNA, T. S., YATHIRAJAN, H. S., JASINSKI, J. P., KEELEY, A. C., NARAYANA, B. & SAROJINI, B. K. (2E)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one. **Acta Crystallographica**, Section E, v. 69, part 5, p. 790-791, 2013.

ZHAI, L.; BLOM, J.; CHEN, M.; CHRISTENSEN, S. B.; KHARAZMI, A. The anti-*leishmanial* agent licochalcone a interferes with the function of parasite mitochondria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 39, p. 2742-2748, 1995.

ZHUANG, C.; ZHANG, W.; SHENG, C.; ZHANG, W.; XING, C.; MIAO, Z. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, p. 7762-7810, 2017.