

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS AVANÇADO DE GOVERNADOR VALADARES
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

Karoliny Gonçalves Matias Santos

Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de chalconas

Governador Valadares

2021

Karoliny Gonçalves Matias Santos

Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de chalconas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia do Instituto de Ciências da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora – *campus* Governador Valadares como requisito parcial à obtenção do grau em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Jeferson Gomes da Silva

Governador Valadares

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Santos, Karoliny Gonçalves Matias.
Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de chalconas / Karoliny Gonçalves Matias Santos. -- 2021.
43 f. : il.

Orientador: Jeferson Gomes Silva
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2021.

1. Tiossemicarbazonas. 2. Chalconas. 3. Produtos Naturais. I. Silva, Jeferson Gomes, orient. II. Título.

Karoliny Gonçalves Matias Santos

Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de chalconas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia do Instituto de Ciências da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora – *campus* Governador Valadares como requisito parcial à obtenção do grau em Farmácia.

Aprovado em 10 de Setembro de 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jeferson Gomes da Silva - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Karen Luise Lang
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. MSc. Maiara Rodrigues Salvador
Faculdade Pitágoras

Dedico este trabalho aos meus pais Neuza Gonçalves e Edson Matias, que sempre estiveram presentes em cada etapa da minha formação sem medir esforços, fizeram e ainda fazem de tudo por mim. Ofereço com amor e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter trilhado todo o meu caminho até a minha formação, por ter me dado forças e coragem para enfrentar todos os obstáculos encontrados durante essa jornada.

Aos meus pais Neuza e Edson, que sempre estiveram ao meu lado me dando todo o suporte necessário para que eu conseguisse a minha graduação, em especial a minha mãe, que a vida toda me ensinou que “o conhecimento é algo que ninguém pode tirar de você” e a partir disso sempre me apoiou e me mostrou que o melhor caminho para ser uma pessoa melhor é através dos estudos e do amor.

Ao meu orientador professor Jeferson, pela paciência, experiência, amizade, por ser um exemplo de professor e ser humano. Obrigada professor, você é excepcional.

À professora Karen pelos ensinamentos, inspiração e amizade.

Aos meus colegas de laboratório Lucas, Daniel, Emanuel e Maiara, por tornar o trabalho mais leve com a certeza de que sempre poderemos contar uns com os outros.

Aos meus amigos de faculdade Camila, Gustavo, Lárissa, Leticia e Marcela pelo companheirismo de sempre e por tornarem essa jornada mais prazerosa.

Aos professores do Departamento de Farmácia da UFJF-GV por todo o esforço para que tenhamos um ensino de qualidade durante todo o curso.

Ao meu namorado Marcel por sempre acreditar em mim em todos os momentos, felizes ou difíceis, pelo apoio incondicional, pela compreensão por todas as vezes que estive ausente e por todo amor durante esse trabalho.

Aos demais amigos e familiares, que mesmo distantes sempre torceram e vibraram comigo a cada conquista.

RESUMO

Os produtos naturais são uma das principais fontes para o desenvolvimento de novos fármacos. Contudo, fatores como o aumento da complexidade química desses biocompostos e/ou o baixo rendimento no seu processo de extração tem motivado sua preparação via rotas sintéticas. Além disso, a aplicação cada vez mais constante dos conhecimentos de química medicinal é observada tanto na busca por grupos farmacofóricos quanto no uso de estratégias de modificação química que potencializem a atividade desejada. Entre os produtos naturais, as chalconas são uma classe de compostos que apresentam um grande potencial como antimicrobianos, agentes citotóxicos e anti-inflamatórios. Entre os compostos puramente sintéticos, as tiossemicarbazonas também apresentam um amplo espectro de atividades farmacológicas, incluindo as supracitadas para chalconas. Tendo em vista que chalconas apresentam uma carbonila que pode ser modificada quimicamente e que tiossemicarbazonas são obtidas a partir da reação de tiossemicarbazidas com compostos carbonílicos, foi de interesse deste trabalho preparar novas tiossemicarbazonas derivadas de chalconas que podem apresentar um potencial sinergismo entre as propriedades biológicas associadas a esses compostos. As chalconas e tiossemicarbazonas derivadas de chalconas preparadas nesse trabalho foram caracterizadas por espectroscopia vibracional na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ^1H . Os dados obtidos sugerem a formação de treze chalconas e nove tiossemicarbazonas, sendo três desses últimos compostos inéditos segundo informações da literatura.

Palavras-chave: Chalconas. Tiossemicarbazonas. Química sintética.

ABSTRACT

Natural products are one of the main sources for the development of new drugs. However, factors as the increase in the chemical complexity of these biocompounds and/or the low yield in their extraction process has motivated its preparation via synthetic routes. In addition, the increasingly constant application of knowledge of medicinal chemistry is observed both in the search for pharmacophoric groups and in the use of chemical modification strategies that enhance the desired activity. Among natural products, chalcones are a class of compounds that have great potential as antimicrobials, cytotoxic and anti-inflammatory agents. Among the purely synthetic compounds, thiosemicarbazones also have a broad spectrum of pharmacological activities, including those mentioned above for chalcones. Considering that chalcones have a carbonyl group that can be chemically modified and that thiosemicarbazones are obtained from the reaction of thiosemicarbazides with carbonyl compounds, it was of interest of this work to prepare new thiosemicarbazones derived from chalcones that can present a potential synergism between the associated biological properties to these compounds. In this work the prepared chalcones and thiosemicarbazones derived from chalcones were characterized by vibrational spectroscopy in the infrared region and ^1H nuclear magnetic resonance. The data obtained suggest the formation of thirteen chalcones and nine thiosemicarbazones, three of the latter compounds being unpublished according to information in the literature.

Keywords: Chalcones. Thiosemicarbazones. Synthetic Chemistry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Representação da estrutura base das chalconas.....	13
Figura 2	– Representação esquemática da rota biossintética das chalconas ...	14
Figura 3	– Exemplos de chalconas isoladas de produtos naturais.....	14
Figura 4	– Representação esquemática do mecanismo proposto para a síntese de chalconas em meio básico.....	15
Figura 5	– Outros métodos de preparação das chalconas.....	16
Figura 6	– Exemplos de chalconas aprovadas para testes clínicos.....	19
Figura 7	– Representação do esqueleto básico das tiossemicarbazonas.....	20
Figura 8	– Representação esquemática do mecanismo de ação das tiossemicarbazonas derivadas de chalconas.....	20
Figura 9	– Exemplos de novas tiossemicarbazonas relacionadas na literatura...	24
Figura 10	– Reações propostas para as chalconas preparadas neste estudo.....	26
Figura 11	– Reações propostas para as tiossemicarbazonas preparadas neste estudo.....	27
Figura 12	– Esquema representando as etapas envolvidas na obtenção dos espectros na região do infravermelho para os compostos	28
Figura 13	– Esquema representando as etapas envolvidas na obtenção dos espectros de RMN para os compostos.....	28
Figura 14	– Chalconas obtidas neste trabalho.....	30
Figura 15	– Espectros na região do infravermelho da 4-nitroacetofenona e 3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (C8) em pastilha de KBr.....	31
Figura 16	– Tiossemicarbazonas obtidas neste trabalho.....	33
Figura 17	– Espectros na região do infravermelho de 3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (C8), tiossemicarbazida e a 2-(-3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)alilideno) hidrazinacarbotoamida (T8) em pastilha de KBr.....	34
Figura 18	– Espectros de RMN de ^1H (59,7 MHz) da chalcona 1 e sua respectiva tiossemicarbazona (T1) em $\text{DMSO}-d_6$	35
Figura 19	– Espectros de RMN de ^1H (59,7 MHz) da tiossemicarbazona 2 e sua respectiva chalcona (C2) em $\text{DMSO}-d_6$	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Estudos recentes demonstrando o potencial farmacológico de chalconas	17
Tabela 2	– Estudos recentes utilizando compostos tiossemicarbazonas e atividades farmacológicas relacionadas	22
Tabela 3	– Dados do número de tentativas de preparação do composto, massa obtida, rendimento médio e confirmação da formação das chalconas propostas neste trabalho.....	29
Tabela 4	– Dados do número de tentativas de preparação do composto, massa obtida, rendimento médio e confirmação da formação das tiossemicarbazonas propostas neste trabalho.....	32
Tabela 5	– Informações registradas na plataforma SciFinder® sobre as chalconas e tiossemicarbazonas propostas neste trabalho.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

^1H	Isótopo de hidrogênio com 1 unidade de massa atômica
$-\text{CH}_3$	Metil
4CL	4-Cumarato-CoA Ligase
5HT1	5-Hidroxitriptamina
AChE	Acetilcolinesterase
AlCl_3	Cloreto de Alumínio
C_4H	Cinamato-4-Hidroxilase
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CHS	Chalcona Sintase
COX	Ciclo-oxigenase
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
$\text{DMSO-}d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
HepG-2	Linhagem de células humanas de câncer de fígado
HIV	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
CI_{50}	Concentração de Inibição Média
IV	Infravermelho
KBr	Brometo de Potássio
LogP	Logaritmo de Coeficiente de Partição
KOH	Hidróxido de Potássio
MAO	Monoamina Oxidase
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
NaH	Hidreto de Sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
NFkB	Fator Nuclear kappa B
PAL	Fenilalanina Amônia Liase
PGs	Prostaglandinas
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
THF	Tetraidrofurano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	CHALCONAS	13
1.2	TIOSSEMICARBAZONAS	19
1.3	TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DE CHALCONAS	23
2	OBJETIVOS	24
3	PARTE EXPERIMENTAL.....	25
3.1	MATERIAIS	25
3.2	PREPARAÇÃO DAS CHALCONAS	25
3.3	PREPARAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZONAS	26
3.4	ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	27
3.5	ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	28
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

Com a descoberta, elucidação química e farmacológica de novas moléculas de origem natural (produtos naturais) observa-se que suas estruturas são cada vez mais elaboradas e um dos desafios no campo da Química Medicinal é simplificar as estruturas mantendo o grupo farmacofórico (FONSECA, 2012). A Química Medicinal é uma ciência que estuda as bases moleculares de ação dos fármacos, a relação estrutura-atividade entre eles, ou seja, relaciona a ação terapêutica a cada estrutura molecular e também as atividades farmacológicas (BARREIRO; FRAGA, 2008; PATRICK, 2013). Em função disso, é necessário um planejamento estrutural de novas substâncias com potencial farmacológico, possibilitando que a relação estrutura-atividade seja aprimorada e reduzido o risco de efeitos adversos.

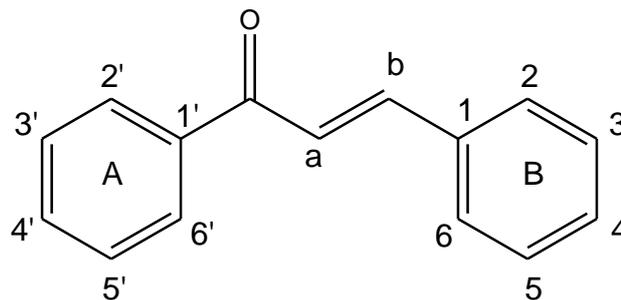
Uma estratégia é revisitar classes que apresentam alguma atividade biológica característica e promover modificações químicas em sua estrutura. Nesse sentido uma interessante classe de produtos naturais é a chalcona (SIMÕES; SCHENKEL; MELLO, 2017). Esses compostos apresentam uma gama ampla de atividades biológicas, tais como: antimalárica, antimitótica, anti-inflamatória, antiviral, antibacteriana, antifúngica entre outras (SINGH; ANAND; KUMAR, 2014). Eles podem ser obtidos de partes de plantas ou preparados de inúmeros derivados sintéticos (THAPA *et al.*; 2021). Outra classe com grande potencial farmacológico são as tiossemicarbazonas, que são compostos puramente sintéticos, mas também apresentam atividades antitumoral, antifúngica, antiviral, antiprotozoária e antibacteriana (BERALDO, 2004; TENÓRIO; GÓES, 2005).

Uma vez que, chalconas são compostos caracterizados por uma carbonila α , β -insaturada e as tiossemicarbazonas são obtidos a reação de tiossemicarbazidas com aldeídos e cetona uma inovação seria o estudo de novas tiossemicarbazonas derivadas de chalconas. Poucos estudos têm sido relatados sobre esses compostos na literatura, a partir disso, este trabalho foi apresentado dados sobre a preparação de uma série de tiossemicarbazonas derivadas de chalconas.

1.1 CHALCONAS

Segundo Simões *et al* 2017 o termo chalcona é utilizado para caracterizar uma família de compostos possuindo como núcleo fundamental o 1,3-diarilpropano, modificado pela presença de uma ligação olefínica, de um grupamento cetona e/ou uma hidroxila conforme apresentado na figura 1.

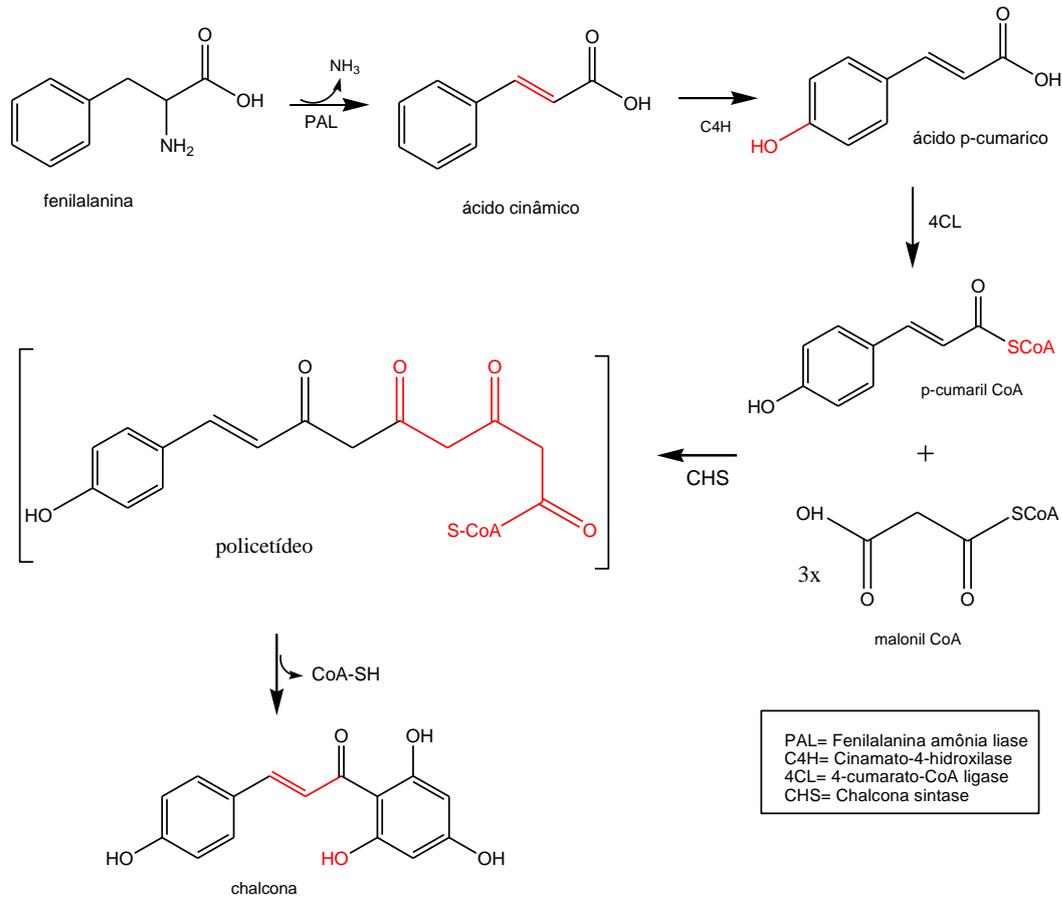
Figura 1 - Representação da estrutura base das chalconas



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

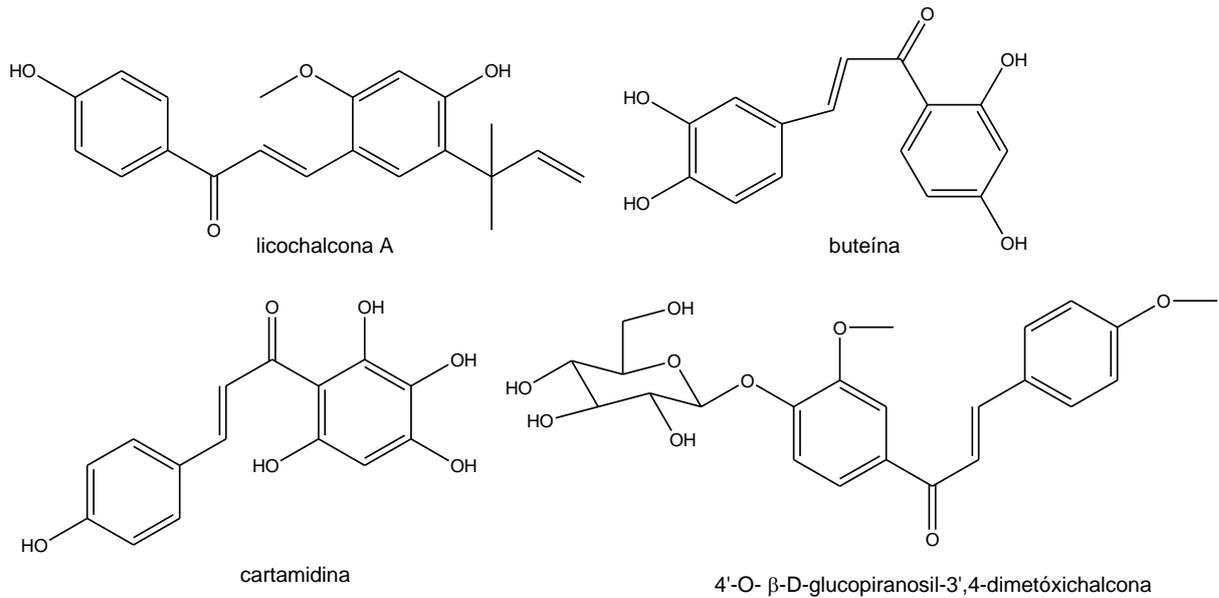
Nas plantas, chalconas são amplamente distribuídas em caules, raízes, folhas, frutos e sementes (LEAL *et al.*, 2021). Esses compostos desempenham o papel de proteger o vegetal contra espécies reativas de oxigênio (ROS) e são conhecidas como precursores dos flavonoides e isoflavonoides de ocorrência natural (SIMÕES *et al.*, 2017). A biossíntese das chalconas (Figura 2) ocorre através da condensação de p-cumaroil-CoA e três malonil-CoA catalisados por chalcona sintase (CHS). Inicialmente, uma porção de p-cumaroil-CoA é transferida pela enzima para cisteína no sítio ativo de chalcona sintase. Posteriormente, a reação com três moléculas de malonil-coA dá origem a um poliketídeo, que sofre condensação de Claisen originando o anel A das chalconas. O tetracetídeo subsequentemente passa por uma região específica de condensação intramolecular do tipo Claisen e forma um sistema de anéis para formar a chalcona (THAPA *et al.*, 2021). Esses compostos apresentam geralmente grupos fenóis como anéis A e B. Como exemplos de chalconas naturais temos a licochalcona A, buteína, cartamidina e 4'-O- β -D-glucopiranosil-3',4-dimetoxichalcona (Figura 3).

Figura 2 – Representação esquemática da rota biossintética das chalconas



Fonte: THAPA *et al.* (2021).

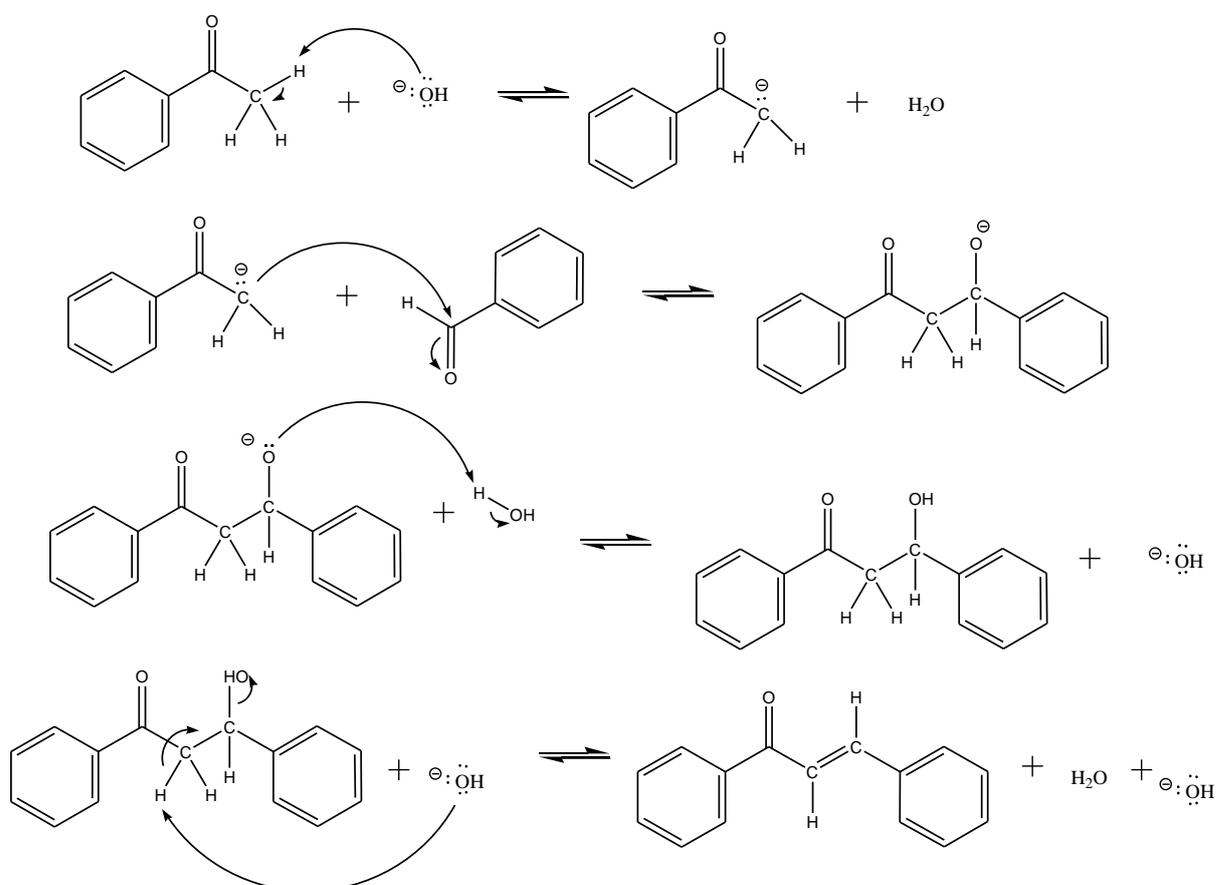
Figura 3 - Exemplos de chalconas isoladas de produtos naturais



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

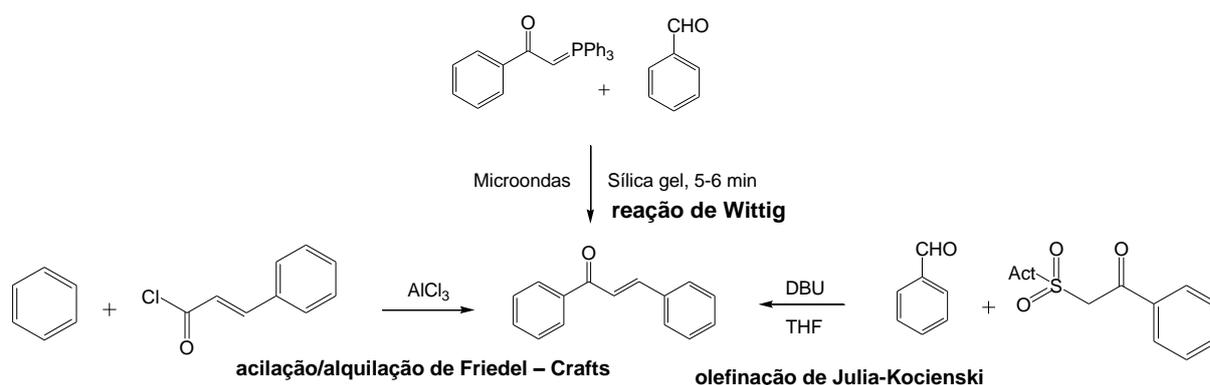
A síntese convencional de chalconas envolve a condensação entre um aldeído e uma cetona na presença de ácido ou base forte, que é conhecido como reação de condensação de Claisen-Schmidt. Na figura 4 está apresentado o mecanismo para a formação de chalconas em meio básico. Nessa situação, as bases comumente usadas são KOH, NaOH e NaH, por propiciar a desprotonação do hidrogênio ligado ao carbono adjacente à carbonila da cetona (DAN; DAI, 2020). Dependendo do tipo de precursor utilizado, esta reação pode apresentar algumas desvantagens, como baixa velocidade, a formação de subprodutos e reação incompleta. Contudo, este procedimento ainda é o mais simples e com maior rendimento, se comparado a outros métodos de preparação tais como acilação/alquilação de Friedel – Crafts, reação de Wittig, e olefinação de Julia-Kocienski (ver figura 5) (SHARMA; SARASWAT, 2021).

Figura 4 – Representação esquemática do mecanismo proposto para a síntese de chalconas em meio básico



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 5 - Outros métodos de preparação das chalconas



Fonte: SHARMA; SARASWAT (2021).

O perfil farmacológico de chalconas têm sido amplamente investigados, podendo destacar o seu potencial antimicrobiano (DAN; DAI, 2020), citotóxico (MIRZAEI; EMAMI, 2016) e anti-inflamatório (RASHID *et al.*, 2019). Autores relatam ainda que esses compostos podem apresentar outras atividades, tais como: hipoglicemiantes (CAI *et al.*, 2017), antiobesidade (HUO *et al.*, 2020), antiparasitária (ROUSSAKI *et al.*, 2013), antiagregante (REDDY *et al.*, 2011), ansiolíticos (FERREIRA *et al.*, 2020), anti-hipertensivo, antianginoso e antiarrítmico (MAHAPATRA; EMAMI, 2016).

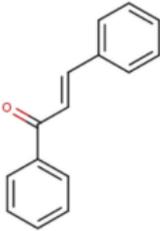
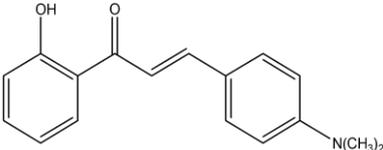
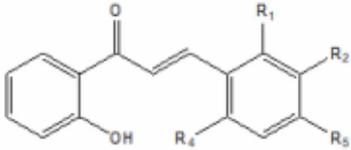
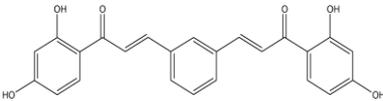
Mathew e colaboradores (2014) descrevem o potencial antibacteriano, citotóxico, anti-HIV, anti-helmíntico, antimalárico, anti-inflamatório e anti-leishmania de chalconas puramente sintéticas que contém núcleos heterocíclicos em sua estrutura, tais como anéis furano, tiofeno, tiazol, indol, benzimidazol ou quinolona.

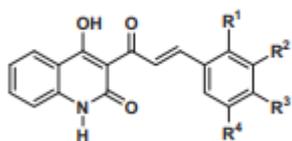
Dan e Dai (2020) destacam os avanços nos últimos dez anos no uso de chalconas, tanto naturais quanto sintéticas, como agentes antibacterianos. Reuniram informações e críticas construtivas referente à necessidade de desenvolver novos fármacos antibacterianos. Comparam as concentrações inibitórias dos compostos de ambas as origens e destacaram alguns pontos que podem ser úteis para as perspectivas futuras como a utilização de moléculas híbridas no processo de síntese.

No trabalho de Janković e colaboradores (2020) foi testada a atividade antioxidante de 15 chalconas sintéticas em modelo *in vitro* e verificou-se que a mesma foi influenciada pela substituição nos anéis arila. A presença de fenóis aumenta significativamente essa atividade.

Devido ao potencial para modificações químicas, as chalconas se tornaram alvo para as pesquisas de desenvolvimento de novos fármacos. Na tabela 1 são apresentados alguns estudos recentes, ressaltando o potencial farmacológico dessa classe. Além disso, estudos pré-clínicos de algumas chalconas (Figura 6), como metochalcona (fármaco colerético), hesperidina metil chalcona (vasculoprotetor) e sofalcona (antiúlcera e mucoprotetor) levaram a sua aprovação para testes clínicos (THAPA *et al.*, 2021).

Tabela 1- Estudos recentes demonstrando o potencial farmacológico de chalconas

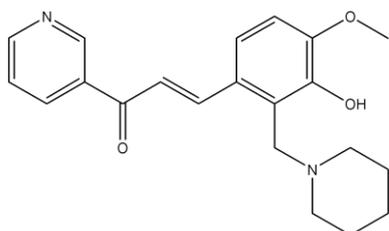
Composto	Atividade (destaque)	Referência
	Inibição de monoamina oxidases tipo B (MAO) (O tipo de substituinte nos anéis A e B do composto ao lado, que pode definir a maior afinidade por cada isoforma das MAO.)	(GUGLIELMI <i>et al.</i> , 2020)
	Antibacteriana (A concentração inibitória foi significativamente reduzida na presença do composto ao lado contra <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a norfloxacina)	(LEAL <i>et al.</i> , 2021)
 (R ₁ =R ₂ =R ₄ =H, R ₃ =CH ₃) (R ₁ =R ₃ =R ₄ =H, R ₂ =OH)	Atividade antioxidante (Foram estudadas 15 chalconas e foi observado o melhor potencial antioxidante dos compostos ao lado)	(JANKOVIĆ <i>et al.</i> , 2020)
	Atividade hipoglicemiante (Inibição da enzima α-glucosidase, composto ao lado reduziu o nível de glicose nas células de câncer hepático - HepG-2)	(CAI <i>et al.</i> , 2017)



(R¹=H, R²=R⁴=C(CH₃)₃,
R³=OH)

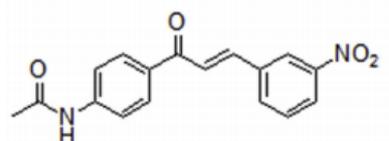
Atividade antiparasitária
(A chalcona ao lado foi ativa
contra *Trypanosoma brucei* e
Leishmania infantum, sendo
mais potente contra a
Leishmania)

(ROUSSAKI *et al.*, 2013)



Atividade antiagregante
(Esta ação na chalcona ao
lado foi favorecida pela
presença do grupo piridil no
anel A e uma hidroxila no
anel B)

(REDDY *et al.*, 2011)

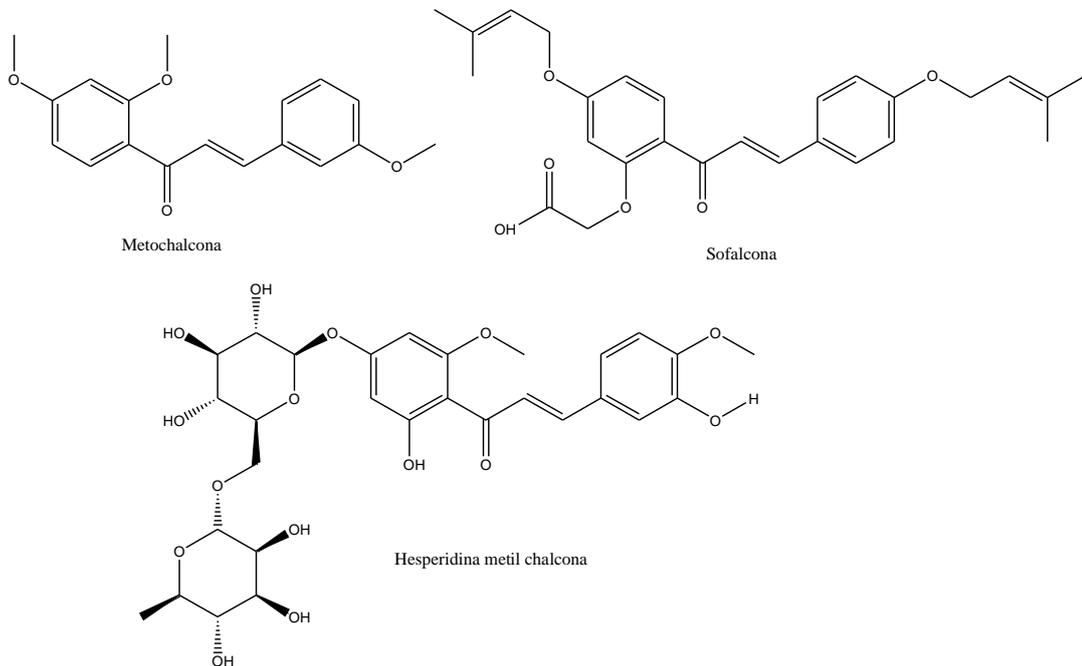


Atividade ansiolítica
(A chalcona ao lado foi
testada e não manifestou
efeitos tóxicos nas
concentrações utilizadas,
reduziu a atividade
locomotora e teve um efeito
ansiolítico via receptor 5-HT₁
em peixes zebra adultos)

(FERREIRA *et al.*, 2020)

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 6- Exemplos de chalconas aprovadas para testes clínicos

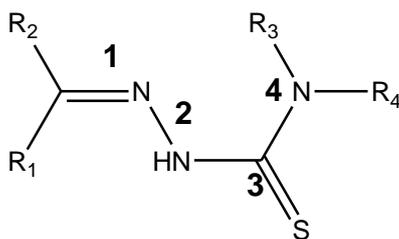


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

1.2 TIOSSEMICARBAZONAS

As tiossemicarbazonas são compostos que apresentam em sua estrutura química o esqueleto $C=N-N-C(=S)-N$ (Figura 7) (LOBANA *et al.*, 2009). A descoberta de tiossemicarbazonas de aldeído cíclico se deu com o trabalho que Domagk (1946 apud KANSO, *et al.*, 2021) que ao avaliar a atividade anti-tuberculose de uma série de sulfatiazóis ciclizados verificou que dos compostos sintetizados o produto final não apresentou atividade, porém o produto intermediário, uma tiossemicarbazona, foi ativo. Mais tarde, a equipe Harmer do Squibb Institute of Medical Research também testou os compostos de interesse e mostrou atividade *in vivo* contra o vírus vaccinia em camundongos e ovos embrionados (KANSO, *et al.*, 2021).

Figura 7 - Representação do esqueleto básico das tiossemicarbazonas

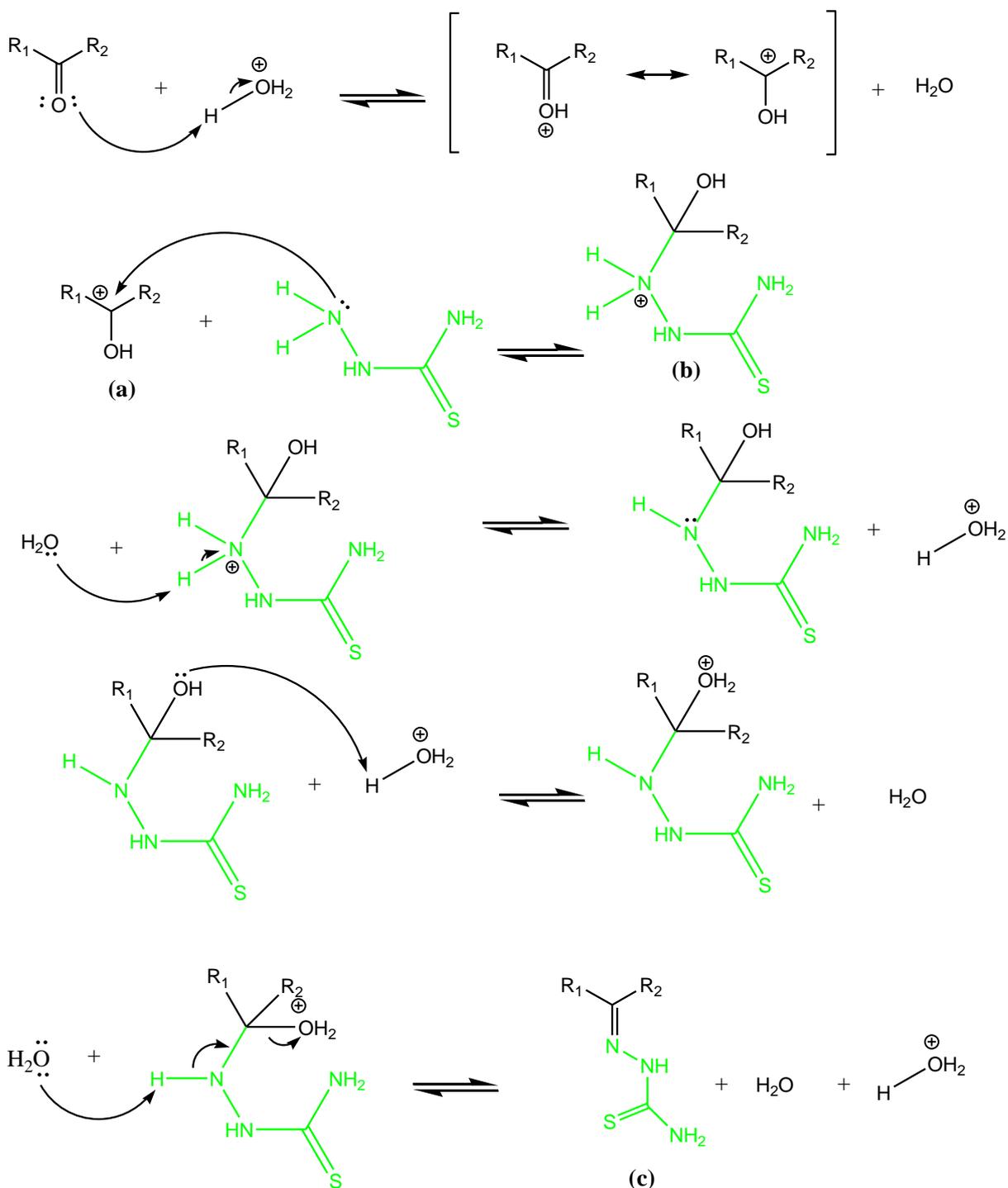


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Tenório e Góes (2005) apresentam uma série de metodologias descritas na literatura que podem ser utilizadas no preparo de tiossemicarbazonas, sendo a obtenção direta a reação de condensação quimiosseletiva de tiossemicarbazida com aldeídos e cetonas em meio ácido (Figura 8). Esta reação inicia-se com a protonação do oxigênio da carbonila para formar o intermediário íon oxônio (8a), seguida do ataque nucleofílico do nitrogênio N(1) da tiossemicarbazida para formar o intermediário hemiaminal protonado (8b), que por sua vez perde uma molécula de água e após neutralização, forma a tiossemicarbazona (8c). O ácido (catalisador) tem um papel fundamental nesse tipo de reação e torna possível a isomerização dos produtos, podendo apresentar isômeros E (*trans*) e Z (*cis*) dependendo da natureza dos aldeídos ou cetonas utilizadas na reação (GROSSI, 2018; TENÓRIO; GÓES, 2005).

Além da capacidade desses compostos em atuarem como intermediários na síntese de compostos ciclizados, a exemplo de sua preparação por Domagk, eles podem formar ligações covalentes com íons metálicos (espécies deficientes de elétrons) através dos átomos de nitrogênio e enxofre presentes em sua estrutura base com pares de elétrons isolados. A reatividade com metais pode ser ainda modulada com a inserção de outros grupos, como por exemplo 2-piridil e 2-hidroxifenil, que possibilitam um aumento no número de ligações do metal-ligante (SILVA, 2013). Deste modo, já foram relatados um grande número de complexos formados entre tiossemicarbazonas e metais com os mais variados modos de coordenação (CASAS; GARCIA-TASENDE; SORDO, 2000). Alguns autores demonstraram em seus trabalhos que a formação de complexos é responsável por potencializar as propriedades terapêuticas desses compostos (LOBANA *et al.*, 2009; KANSO *et al.*, 2021).

Figura 8- Representação esquemática do mecanismo de ação das tiossemicarbazonas derivadas de chalconas

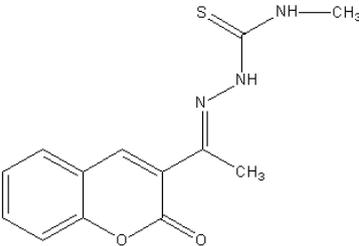
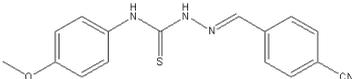


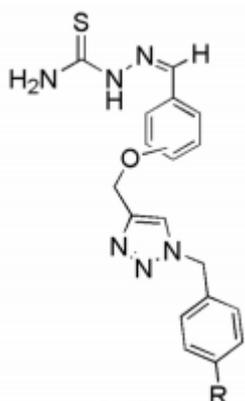
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Na literatura, há estudos que comprovam os diversos potenciais farmacológicos das tiossemicarbazonas (VARMA *et al.*, 2021; AHMED; ALMALKI, 2021; NAVEEN *et al.*, 2020, BAI *et al.*, 2021). Beraldo (2004) relaciona as atividades farmacológicas de tiossemicarbazonas abordando características específicas de

algumas estruturas candidatas a protótipo de fármacos. Atividade citotóxica, antimicrobiana e antituberculose são alguns destaques desse trabalho. A versatilidade estrutural dessa classe, justifica o seu amplo perfil farmacológico, uma vez que podem agir como agentes quelantes que auxiliam na lipofilicidade das moléculas favorecendo sua farmacocinética, além da presença do enxofre que é capaz de coordenar reações redox no organismo. Kanso e colaboradores (2021) descrevem a resposta inflamatória de várias tiossemicarbazonas livres e alguns complexos mediadas pela inibição de fator de Fator Nuclear kappa B (NFkB), ciclooxigenases (COX) e prostaglandinas (PGs). Na tabela 2 estão representados alguns estudos recentes de tiossemicarbazonas e seus respectivos potenciais farmacológicos.

Tabela 2 - Estudos recentes utilizando compostos tiossemicarbazonas e atividades farmacológicas relacionadas

Composto	Atividade (destaque)	Referência
	<p>Inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) e atividade anti-inflamatória em células da microglia BV-2. (O composto ao lado apresentou efeito protetor em relação à atividade da AChE, efeito anti-inflamatório e indutor autofágico)</p>	(VARMA <i>et al.</i> , 2021)
	<p>Inibição da enzima ribonucleotídeo redutase (O composto ao lado apresentou um potencial inibitório com CI_{50} (1,51 mg/mL) contra a ribonucleotídeo redutase e grande efeito pró-apoptótico)</p>	(AHMED; ALMALKI, 2021)



5c= (R-Br)

5d= (R-NO₂)

Atividade antibacteriana
(Os compostos ao lado
apresentaram ótimos
resultados contra *Bacillus
subtilis* e
Pseudomonas aeruginosa,
sendo mais ativos que o
ciprofloxacino.)

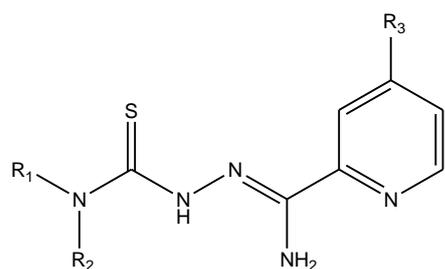
(NAVEEN *et al.*, 2020)

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

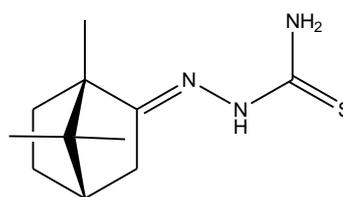
1.3 TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DE CHALCONAS

Tiossemicarbazonas de aldeídos e cetonas aromáticas têm sido extensivamente estudadas. Isto pode ser justificado devido ao alto rendimento dessas reações bem como a variedade de reações que levam a formação desses precursores. Alguns pesquisadores têm trabalhado em modificações que levem a inovações nessa estrutura base, a exemplo podemos citar a formação das piridinoformamidas tiossemicarbazonas (Figura 9) que são compostos gerados a partir da redução de uma nitrila aromática em meio fortemente alcalino (SHAKYA *et al.*, 2014). Além disso, outros trabalhos utilizam compostos carbonílicos de origem natural como uma opção para o preparo de novas tiossemicarbazonas, como exemplos desses compostos temos o uso de terpenos (KOKINA *et al.*, 2019), flavonoides (BRODOWSKA *et al.*, 2016) e esteroides (GAN *et al.*, 2014) (ver estruturas na figura 9).

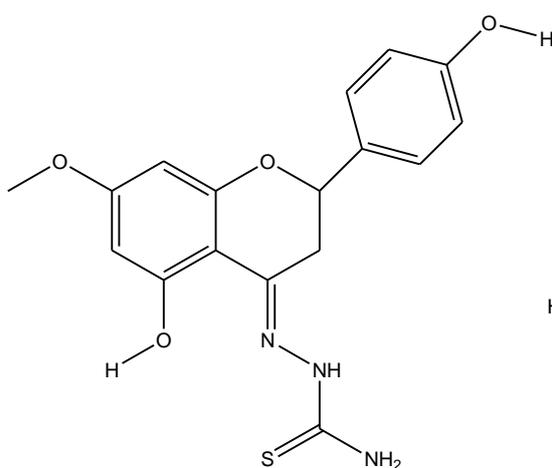
Figura 9 – Exemplos de novas tiossemicarbazonas relacionadas na literatura



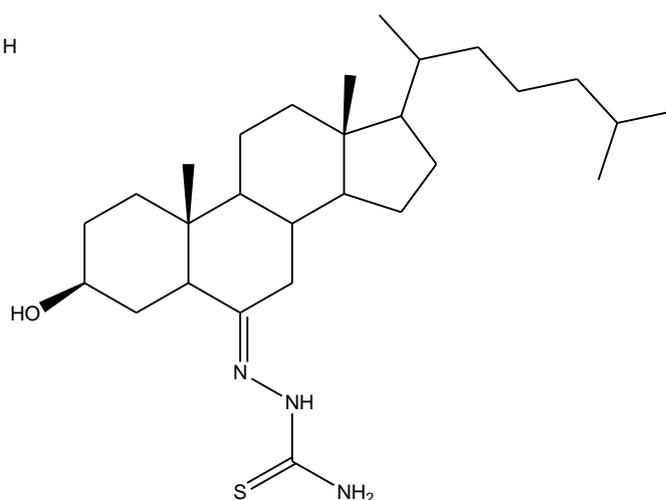
Piridinaformamda tiossemicarbazonas



tiossemicarbazona derivada de terpeno



tiossemicarbazona derivada de flavonoide



tiossemicarbazona derivada de esteroide

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Após elencar as propriedades químicas e biológicas das chalconas e tiossemicarbazonas, foi de interesse deste trabalho estudar o potencial sinergismo dessas moléculas. Na literatura, são poucos trabalhos que relacionam as atividades de tiossemicarbazonas derivadas de chalconas, mas alguns foram promissores como o de Silva e colaboradores (2021) que demonstrou que compostos desse tipo apresentaram propriedades anti-chagásicas.

2 OBJETIVO

Preparar novas tiossemicarbazonas derivadas de chalconas.

3 PARTE EXPERIMENTAL

Nesta sessão, serão apresentadas as informações sobre a preparação e caracterização das tiossemicarbazonas derivadas de chalconas.

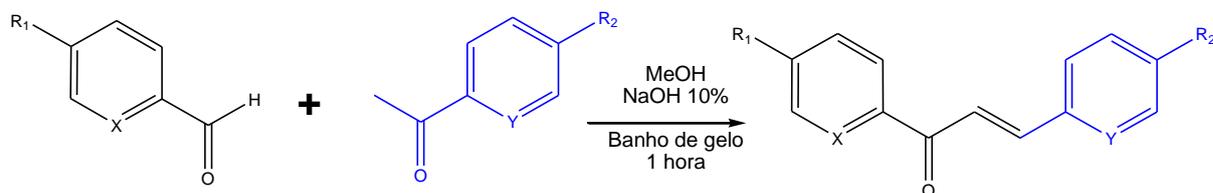
3.1 MATERIAIS

Todos os reagentes e solventes usados nos experimentos foram adquiridos de empresas idôneas (Merck, Aldrich, J.T. Baker e Synth) em alto grau de pureza, sendo utilizados sem nenhum tratamento prévio.

3.2 PREPARAÇÃO DAS CHALCONAS

As chalconas foram preparadas através da condensação de Claisen-Schmidt (SILVA *et al.*, 2013, RIOUX *et al.*, 2021). Em um balão volumétrico, 10 mmol do aldeído (4-nitrobenzaldeído, benzaldeído, 4-dimetilaminobenzaldeído, 2-piridinacarboxialdeído ou 4-anisaldeído) e 10 mmol da cetona (4-nitroacetofenona, acetofenona e 2-acetilpiridina) desejados foram adicionados em 20 mL de metanol. Em seguida, foi adicionado 10 mL de uma solução de hidróxido de sódio a 10% (Figura 10). O sistema foi mantido sob agitação constante em banho de gelo por 1 hora. O sólido obtido foi filtrado a vácuo, lavado com água MilliQ e posteriormente com metanol. Alguns compostos foram recristalizados em metanol a quente. Os produtos, após secagem em estufa a vácuo, foram pesados e caracterizados por meio dos seus espectros na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ^1H . Na figura 10 está apresentado um esquema com a reação para preparação das chalconas.

Figura 10 - Reações propostas para as chalconas preparadas neste estudo



	R ₁	X	R ₂	Y
1	H	CH	H	CH
2	H	N	H	CH
3	H	N	N(CH ₃) ₂	CH
4	H	N	H	N
6	NO ₂	CH	H	N
5	NO ₂	CH	H	CH
7	NO ₂	CH	NO ₂	CH

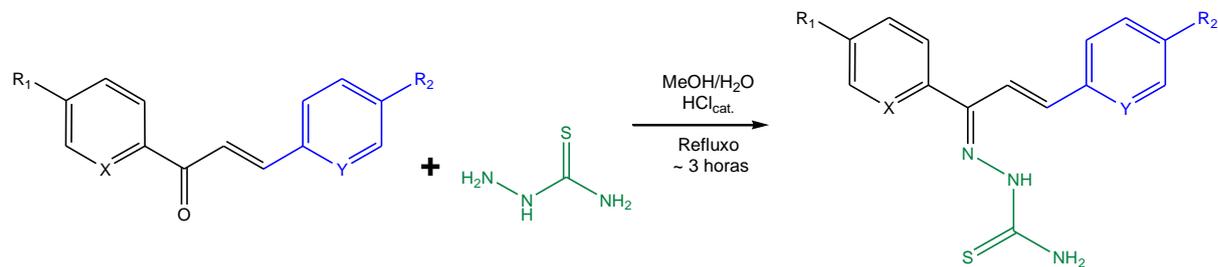
	R ₁	X	R ₂	Y
8	NO ₂	CH	OCH ₃	CH
9	NO ₂	CH	N(CH ₃) ₂	CH
10	H	CH	NO ₂	CH
11	H	CH	OCH ₃	CH
12	H	CH	N(CH ₃) ₂	CH
13	H	N	NO ₂	CH
14	H	N	OCH ₃	CH

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

3.3 PREPARAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZONAS

As tiossemicarbazonas foram obtidas através da reação direta de chalcona com tiossemicarbazida, catalisada por ácido. Em um balão volumétrico, 2 mmol da chalcona e 2 mmol de tiossemicarbazida desejada foram adicionados em 20 mL de metanol e 2 ml de água. Em seguida, foram adicionadas 2 gotas de ácido clorídrico enquanto o sistema foi mantido sob aquecimento e refluxo por 3 horas (Figura 11). O sólido obtido foi filtrado a vácuo, lavado com metanol. Os produtos, após secagem em estufa a vácuo, foram pesados e caracterizados por meio dos seus espectros na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ¹H. Na figura 11 está apresentado um esquema com a reação para preparação das tiossemicarbazonas.

Figura 11 - Reações propostas para as tiossemicarbazonas preparadas neste estudo



	R ₁	X	R ₂	Y
1	H	CH	H	CH
2	H	N	H	CH
3	H	N	N(CH ₃) ₂	CH
4	H	N	H	N
5	NO ₂	CH	H	CH
7	NO ₂	CH	NO ₂	CH
8	NO ₂	CH	OCH ₃	CH

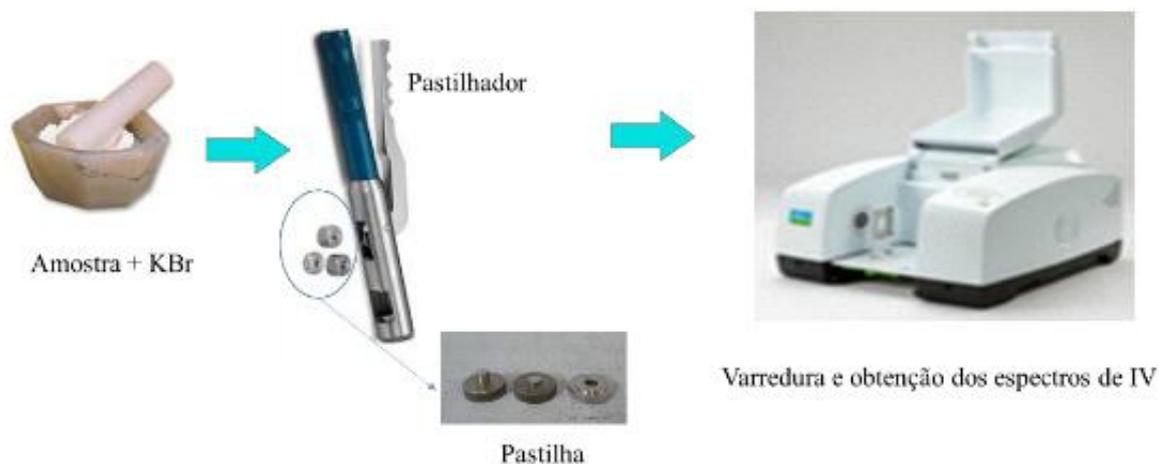
	R ₁	X	R ₂	Y
9	NO ₂	CH	N(CH ₃) ₂	CH
10	H	CH	NO ₂	CH
11	H	CH	OCH ₃	CH
12	H	CH	N(CH ₃) ₂	CH
13	H	N	NO ₂	CH
14	H	N	OCH ₃	CH

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

3.4 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros dos compostos na região do infravermelho médio (4000 a 400 cm⁻¹) foram obtidos utilizando um espectrofotômetro da PerkinElmer (série Spectrum Two™) com transformada de Fourier. As amostras foram preparadas macerando o composto desejado juntamente com o KBr na proporção de aproximadamente 1:100, em um gral de ágata. As pastilhas foram preparadas utilizando um pastilhador manual. Os espectros foram obtidos como a média de 8 varreduras consecutivas e resolução de 1 cm⁻¹. Os dados foram adquiridos pelo programa do instrumento e exportados para edição com o programa Microcal Origin 9.0. Na figura 12 está apresentado um esquema das etapas executadas durante esta análise.

Figura 12 - Esquema representando as etapas envolvidas na obtenção dos espectros na região do infravermelho para os compostos

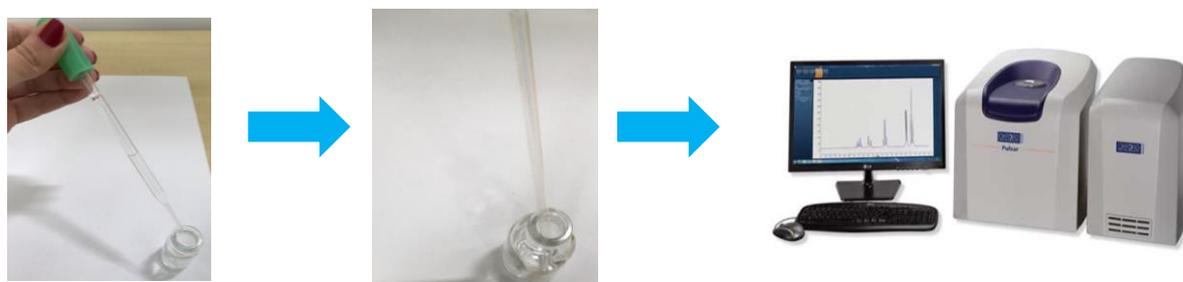


Fonte: BITTENCOURT (2015).

3.5 ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

As análises de RMN de ^1H dos compostos foram realizadas utilizando um espectrômetro de baixo campo Pulsar® (Oxford Instruments, Tubney Woods, Abingdon, Oxford, UK) operando a 60 MHz. As amostras foram dissolvidas em $\text{DMSO-}d_6$. A temperatura interna da amostra no aparelho foi de $37\text{ }^\circ\text{C}$. Os espectros foram editados utilizando o programa MestreNova®. Na figura 13 está apresentado um esquema das etapas executadas durante esta análise.

Figura 13 - Esquema representando as etapas envolvidas na obtenção dos espectros de RMN para os compostos



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 3 está apresentado um resumo das informações obtidas na preparação e caracterização das chalconas. Após a caracterização, foi confirmado que o composto 6 não é uma chalcona. Uma observação empírica observada durante a preparação desses compostos foi a utilização de 2-piridinocarboxialdeído visando a formação do anel B não favoreceu a formação das chalconas. A figura 14 estão apresentadas as chalconas obtidas e suas estruturas.

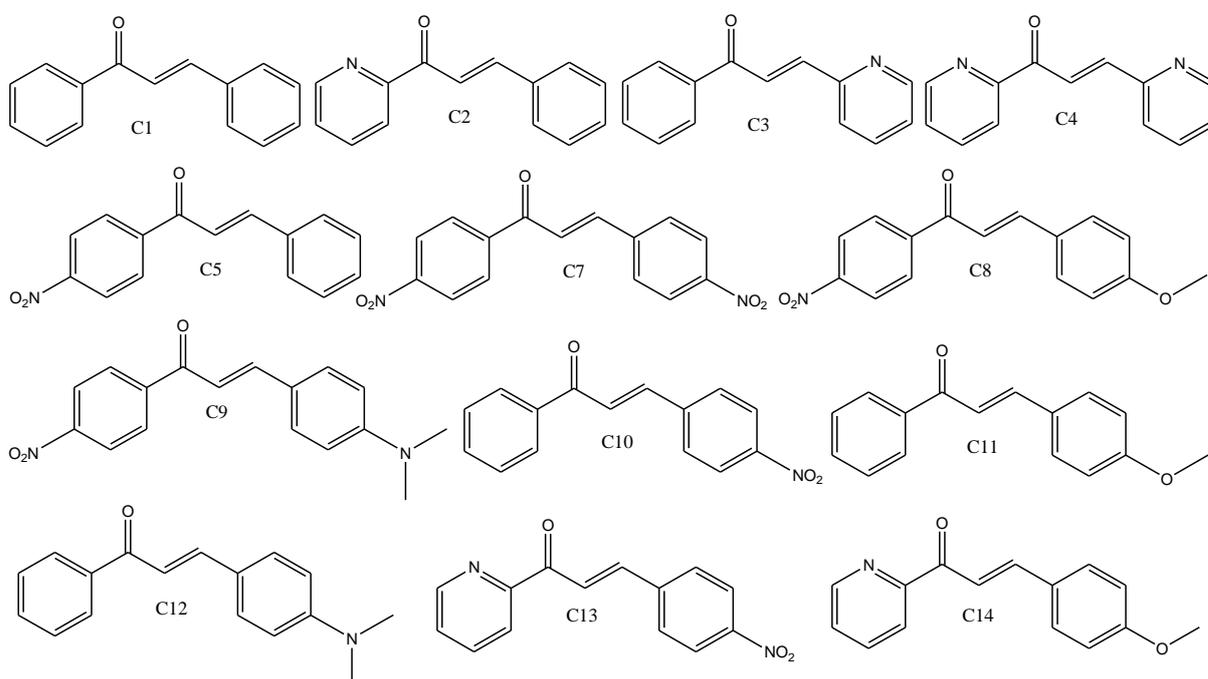
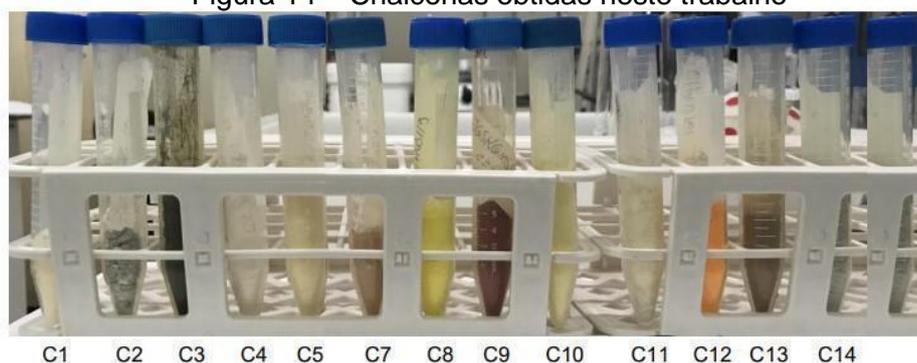
Tabela 3 - Dados do número de tentativas de preparação do composto, massa obtida, rendimento médio e confirmação da formação das chalconas propostas neste trabalho

Composto	Número de tentativas	Massa obtida (g)	Formou?	Rendimento médio (%)	Confirmado por:
C1	3	5,1	sim	81,6	IV, RMN
C2	3	5,1	sim	81,6	IV, RMN
C3	2	4,5	sim	89,1	IV, RMN
C4	3	0,9	sim	20,94	IV, RMN
C5	3	10,4	sim	98,9	IV, RMN
C6	3	3	não	-	IV
C7	3	6,6	sim	73	IV, RMN
C8	2	5	sim	88,4	IV, RMN
C9	3	6,3	sim	71	IV, RMN
C10	2	4,9	sim	97,5	IV, RMN
C11	3	3,9	sim	53,7	IV, RMN
C12	3	4	sim	52,6	IV, RMN
C13	3	5,2	sim	72,2	IV, RMN
C14	2	3,8	sim	79,4	IV, RMN

Nota: C=chalcona, IV= espectroscopia na região do infravermelho e RMN= espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 14 – Chalconas obtidas neste trabalho



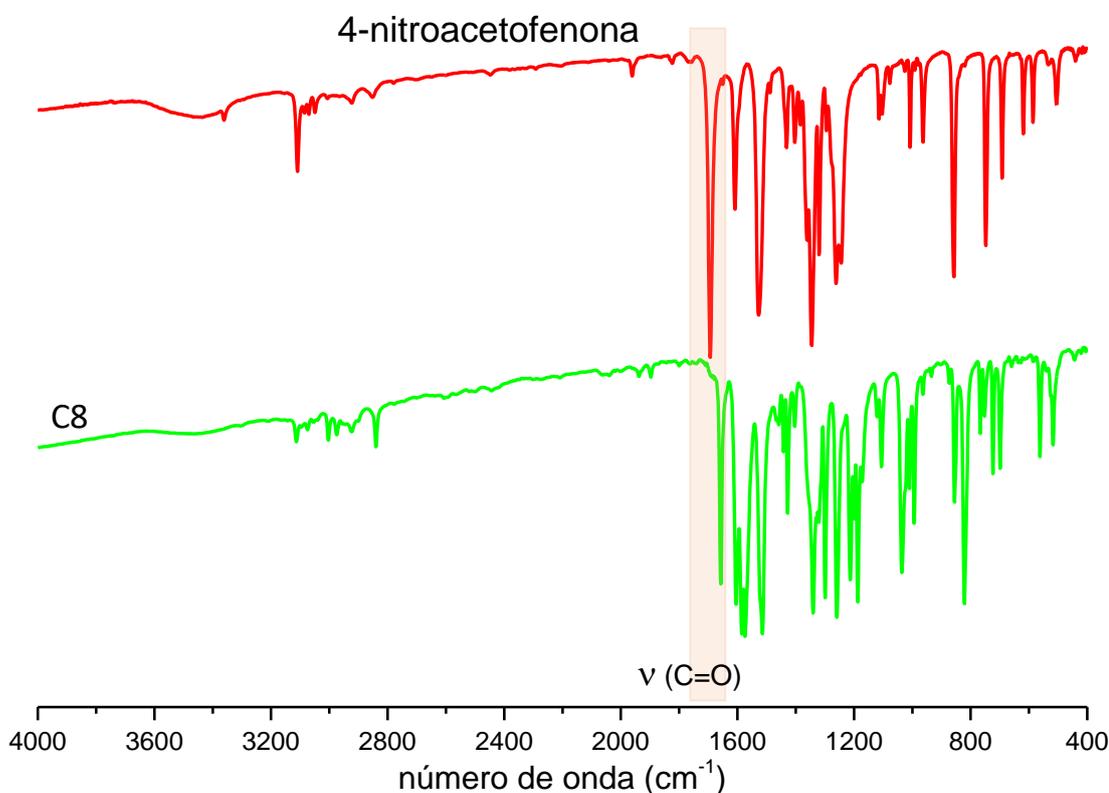
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Durante a caracterização das chalconas, as informações obtidas a partir dos espectros de infravermelho foram fundamentais para avaliar a formação dos compostos. Isso ocorre porque a posição da banda de deformação axial de C=O é determinada por efeitos eletrônicos, de massa dos grupos vizinhos e conjugação, permitindo a obtenção de informações sobre o ambiente químico do grupo C=O. Com a conversão de uma cetona para uma cetona α, β -insaturada (enona), o efeito da extensão da dupla ligação leva à ressonância aumentando o comprimento da ligação C=O e reduzindo a frequência de absorção deste grupo (SILVERSTEIN *et al.*, 2019).

As absorções associadas às carbonilas das chalconas foram observadas em: 1661 cm^{-1} para C1, 1671 cm^{-1} para C2, 1652 cm^{-1} para C3, 1687 cm^{-1} para C4, 1660

cm^{-1} para C5, 1692 cm^{-1} para C7, 1657 cm^{-1} para C8, 1646 cm^{-1} para C9, 1658 cm^{-1} para C10, 1657 cm^{-1} para C11, 1648 cm^{-1} para C12, 1668 cm^{-1} para C13 e 1667 cm^{-1} para C14. Todos os valores observados foram próximos ao esperado para a banda da carbonila de enonas que podem ser encontradas entre 1685 e 1650 cm^{-1} (ISSA *et al.*, 1983). Esses valores são menores do que aqueles esperados para absorção de cetonas não conjugadas (1720 e 1700 cm^{-1}) (SILVERSTEIN *et al.*, 2019). Além disso, podemos notar nos espectros do produto chalcona a ausência de absorções na região de 2830 e 2695 cm^{-1} associados à ressonância de Fermi de ligações C-H de grupos aldeídos (SILVERSTEIN *et al.*, 2019). Neste estudo a comparação direta entre os espectros da cetona e do produto (chalcona) não foi possível pois na maioria dos casos um dos precursores (cetonas ou aldeídos) utilizados eram líquidos à temperatura ambiente. Na figura 15 estão apresentados os espectros na região do infravermelho da 4-nitroacetofenona e a C8 para comparação.

Figura 15 – Espectros na região do infravermelho da 4-nitroacetofenona e 3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (C8) em pastilha de KBr.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Nos espectros de RMN de ^1H não foi possível uma atribuição individual dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos nos anéis A e B e da enona. No geral, eles aparecem nos espectros das chalconas sobrepostos formando um multipeto na região de 9,10 até 6,90 ppm. Em contrapartida, essa técnica foi útil para reafirmar a ausência da cetona precursora após a síntese, pois foi verificada a ausência do sinal atribuído aos hidrogênios do grupo $-\text{CH}_3$ proveniente da metilcetona.

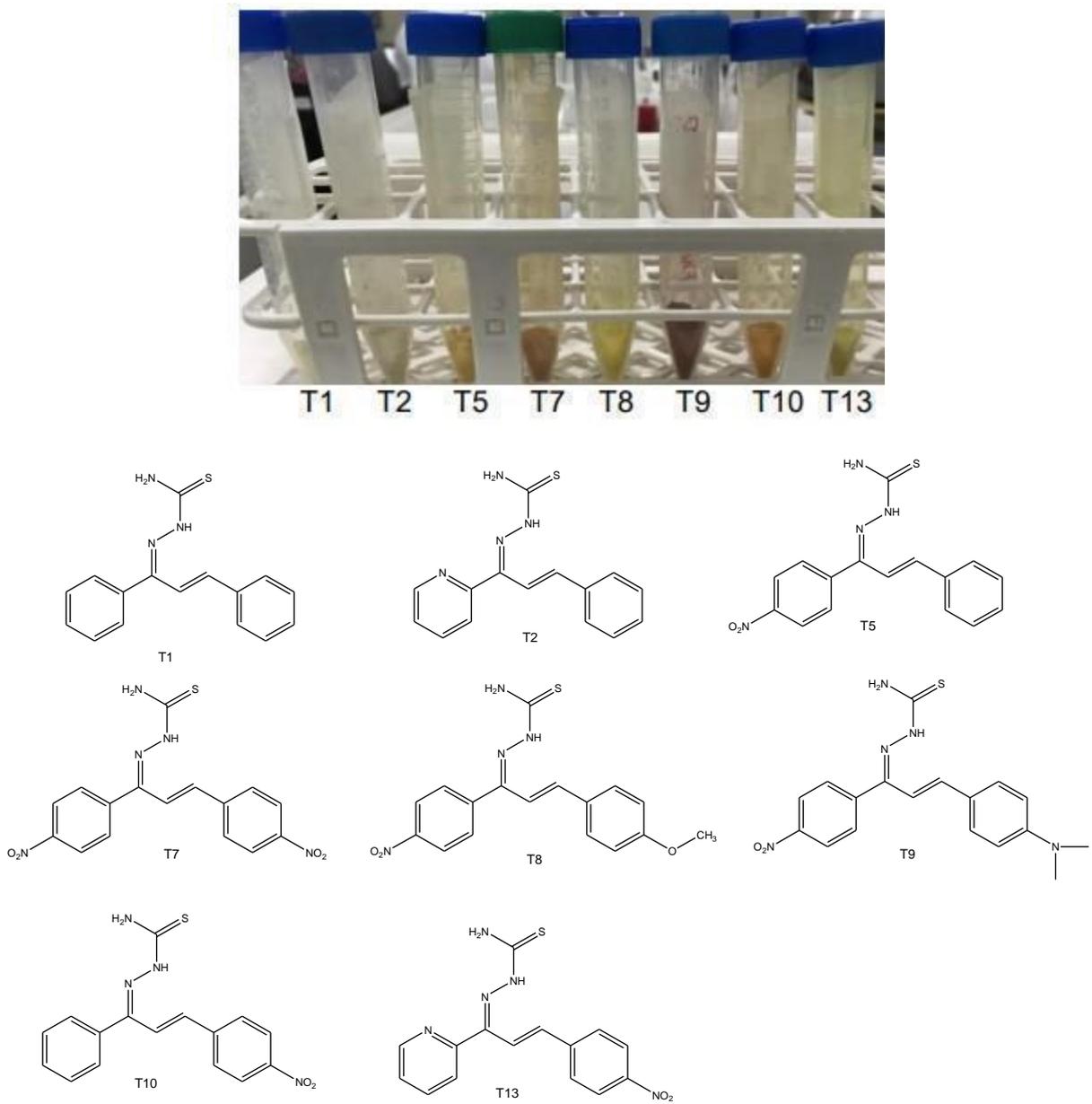
A partir das treze chalconas foram realizadas doze reações. As tiossemicarbazonas quatro e seis não foram preparadas, devido ao baixo rendimento da chalcona quatro e o fato de não ter sido obtida a chalcona seis. A reação utilizando a chalcona onze não levou a formação do produto sólido. Após a caracterização dos sólidos obtidos foi observado que os produtos a partir das chalconas três, doze e quatorze não são tiossemicarbazonas. Uma observação empírica observadas durante a preparação desses compostos é a utilização de aldeídos com grupos doadores mesoméricos na posição *para* (OCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) não levou a formação das tiossemicarbazonas desejadas e a utilização do grupo retirador NO_2 favoreceu a formação tanto das chalconas quanto das tiossemicarbazonas. Na tabela 4 está apresentado um resumo das informações obtidas na preparação e caracterização das tiossemicarbazonas. Na figura 16 são apresentadas as tiossemicarbazonas obtidas neste trabalho e suas estruturas.

Tabela 4 - Dados do número de tentativas de preparação do composto, massa obtida, rendimento médio e confirmação da formação das tiossemicarbazonas propostas neste trabalho

Composto	Número de tentativas	Massa obtida (g)	Formou?	Rendimento médio (%)	Confirmado por:
T1	3	0,3725	sim	26	IV,RMN
T2	3	0,8091	sim	71	IV,RMN
T3	3	0,5603	não	-	IV
T5	2	0,7093	sim	54	IV,RMN
T7	4	2,3288	sim	78,5	IV,RMN
T8	3	1,8931	sim	88	IV,RMN
T9	3	0,7309	sim	49	IV,RMN
T10	3	2,507	sim	85	IV,RMN
T11	2	-	não	-	-
T12	1	0,198	não	-	IV
T13	2	0,8168	sim	62	IV,RMN
T14	3	0,6321	não	50	IV

Nota: T = tiossemicarbazona, IV = espectroscopia na região do infravermelho e RMN= espectrometria de ressonância magnética nuclear. Fonte: Elaborada pela autora (2021).

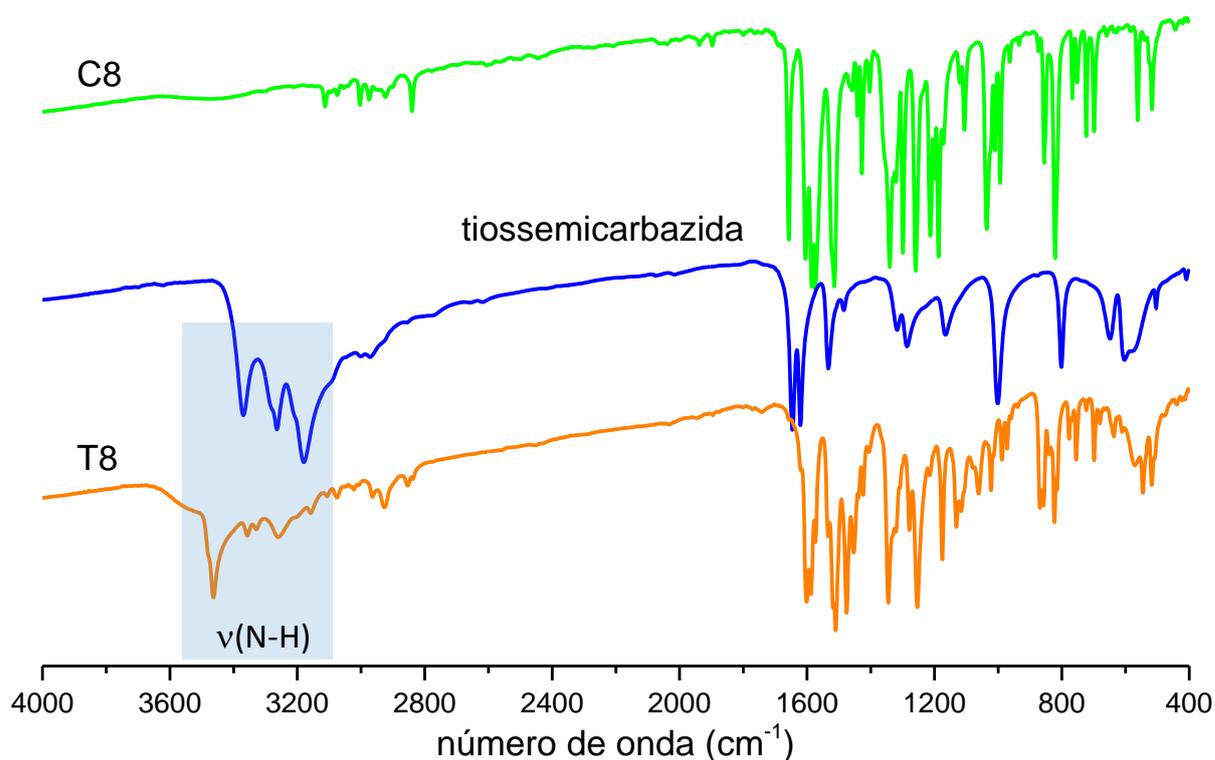
Figura 16 – Tiossemicarbazonas obtidas neste trabalho



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

A formação das tiossemicarbazonas foi confirmada por meio de espectros na região do infravermelho através do desaparecimento do estiramento da carbonila na região de 1692-1646 cm^{-1} e o aparecimento do estiramento associado às ligações NH na região de 3450-3100 cm^{-1} , como exemplificado para a tiossemicarbazona 8 na figura 17. As bandas associadas aos estiramentos das ligações NH da porção tioamida foram: 3428, 3238 e 3147 cm^{-1} para T1; 3416, 3258 e 3160 cm^{-1} para T2; 3420, 3247 e 3151 cm^{-1} para T5; 3417, 3248 e 3177 cm^{-1} para T7; 3470, 3260 cm^{-1} para T8; 3476, 3354 e 3197 cm^{-1} para T9; 3424, 3248 e 3146 cm^{-1} para T10; e 3416, 3259 e 3163 cm^{-1} para T13.

Figura 17 – Espectros na região do infravermelho de 3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (C8), tiossemicarbazida e a 2-(3-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)alilideno) hidrazinacarbotoamida (T8) em pastilha de KBr

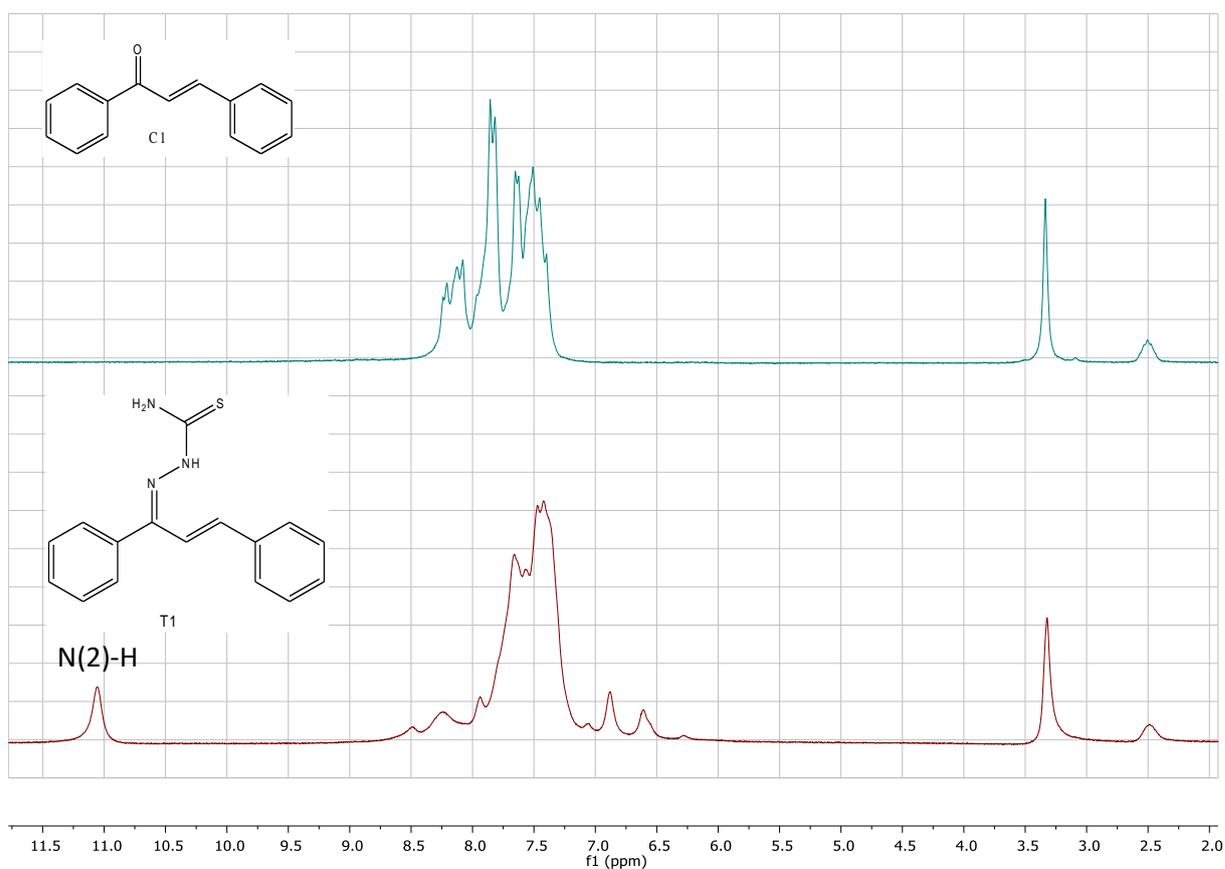


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Nos espectros de RMN de ^1H das tiossemicarbazonas foi observado o deslocamento dos hidrogênios do anel aromático e enona (região de 9,6 a 6,3 ppm) em relação a chalcona livre (região de 9,1 a 6,9 ppm). Nesses compostos foi

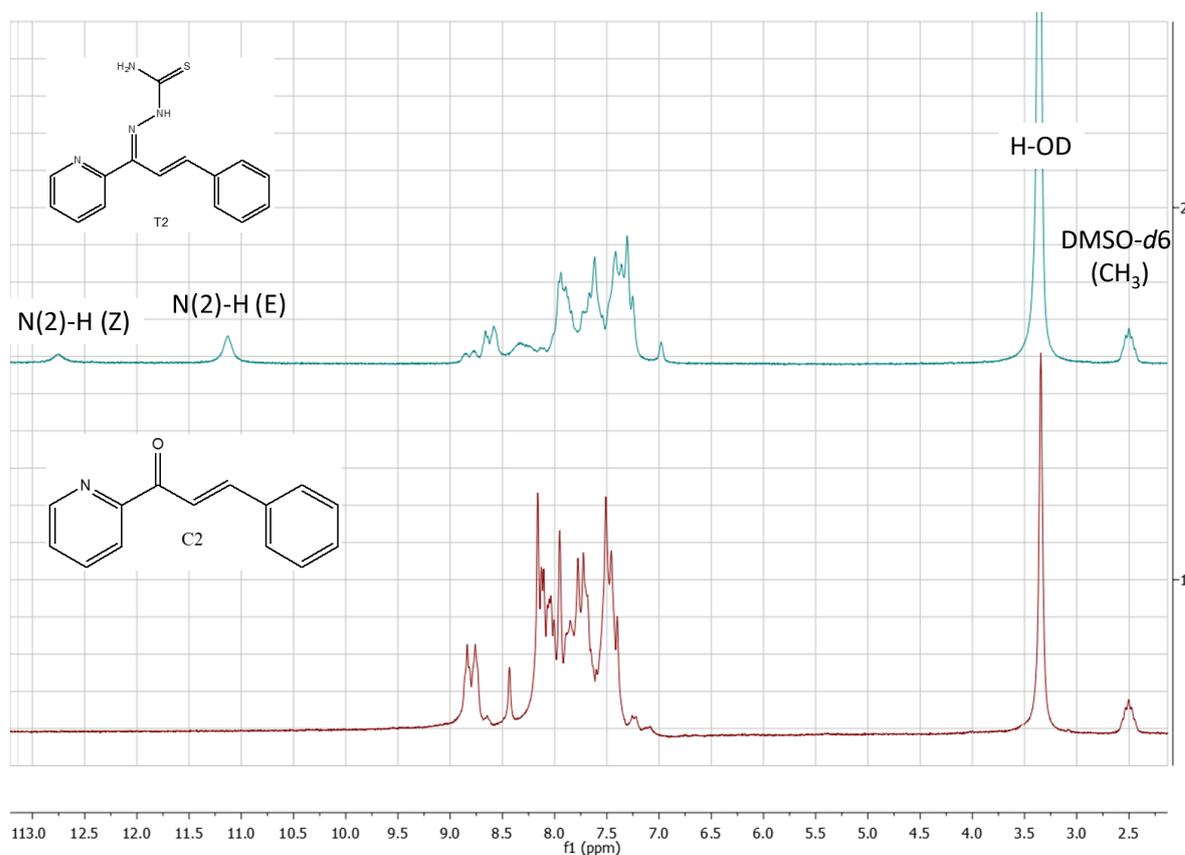
observado a presença de um sinal em torno de 11 ppm atribuído ao hidrogênio do grupo N(2)-H da porção tioamida (SILVA, 2013). Este sinal apareceu em: 11,03 ppm para T1; 11,14 ppm para T2; 11,20 ppm para T5; 11,37 ppm para T7; 10,94 ppm para T8; 10,39 ppm para T9; 11,17 ppm para T10; e 11,44 ppm para T13. No caso de T2 e T13 foi observado ainda o aparecimento de um sinal em 12,79 e 13,27 ppm, respectivamente. Esses sinais já foram observados para essas tiossemicarbazonas em experimentos utilizando RMN de ^1H a 200 MHz por Silva (2013), sendo atribuídos ao hidrogênio em N(2) que se converte com o tempo da forma E para a forma Z em relação a imina na presença do $\text{DMSO-}d_6$. Nas figuras 18 e 19 estão apresentados para comparação os espectros de RMN da chalcona e tiossemicarbazonas 1 e 2, respectivamente.

Figura 18 – Espectros de RMN de ^1H (59,7 MHz) da chalcona 1 e sua respectiva tiossemicarbazona (T1) em $\text{DMSO-}d_6$



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 19 – Espectros de RMN de ^1H (59,7 MHz) da tiossemicarbazona 2 e sua respectiva chalcona (C2) em $\text{DMSO-}d_6$



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Após a confirmação da formação dos compostos, foi realizada uma busca para verificar o número de citações relacionando-os, utilizando o SciFinder (2021). O SciFinder® é uma plataforma de bases de dados científicos desenvolvida pelo *Chemical Abstracts Service* (CAS) que permite acesso a informações químicas e biológicas de compostos registrados nas principais bases de trabalhos científicos. Na tabela 5 estão apresentadas informações encontradas para as moléculas que deveriam ser sintetizadas nesse trabalho. Por meio desses dados podemos observar que as chalconas foram mais estudadas em relação aos seus derivados tiossemicarbazônicos. Neste trabalho os dados levantados para os compostos T5, T7 e T9 são inéditos até a data da busca realizada. Além disso, os compostos T1, T2, T8, T10 e T13 que foram obtidos nesse trabalho apresentaram poucos relatos na literatura, menor que vinte citações para cada tiossemicarbazona.

Tabela 5 - Informações registradas na plataforma SciFinder® sobre as chalconas e tiossemicarbazonas propostas neste trabalho

Composto	CAS	Citações	Fontes comerciais	Dados experimentais	Espectros	Composto	CAS	Citações	Fontes comerciais	Dados experimentais	Espectros
C1	94-41-7	8178	60	Sim	Sim	T1	66870-66-9	9	0	Sim	Não
	614-46-0 (<i>cis</i>)*	160	5	Sim	Não		29377-42-2 (<i>E</i>)*	4	2	Não	Não
	614-47-1 (<i>trans</i>)*	3452	89	Sim	Sim		3540-91-8 (<i>EE</i>)#	3	1	Sim	Não
							5135-09-1 (<i>ZZ</i>)	2	0	Não	Não
C2	5337-53-1	126	7	Sim	Não	T2	132121-98-3 (<i>EZ</i>)	2	1	Não	Não
	53940-12-8 (<i>trans</i>)	145	45	Sim	Sim		1428566-90-8 (<i>EE</i>)	2	0	Não	Não
C3	40665-26-7	23	6	Sim	Sim	T3	1428566-74-8 (<i>EZ</i>)	1	0	Não	Não
	140885-51-4 (<i>trans</i>)	18	4	Não	Não		-	-	-	-	-
C4	4744-02-9	30	4	Sim	Sim	T4	-	-	-	-	-
	1370020-38-4 (<i>trans</i>)	3	5	Não	Não		-	-	-	-	-
C5	1152-48-3	372	11	Sim	Sim	T5	-	-	-	-	-
	20432-02-4 (<i>trans</i>)	216	20	Sim	Sim		-	-	-	-	-
	72758-64-6 (<i>cis</i>)	12	2	Não	Não		-	-	-	-	-
C6	18096-97-4	7	3	Não	Não	T6	-	-	-	-	-
	1145781-60-7 (<i>trans</i>)	4	1	Não	Não		-	-	-	-	-
C7	25870-67-1	81	6	Sim	Não	T7	-	-	-	-	-
	102692-42-2 (<i>trans</i>)	26	7	Sim	Não		-	-	-	-	-
	102692-57-9 (<i>cis</i>)	4	3	Não	Não		-	-	-	-	-
C8	6552-62-1	110	14	Sim	Sim	T8	2424033-27-0 (<i>ZE</i>)	1	0	Não	Não
	20432-03-5 (<i>trans</i>)	62	6	Sim	Sim		-	-	-	-	-
	30925-58-7 (<i>cis</i>)	4	0	Não	Não		-	-	-	-	-
C9	1161-23-5	42	14	Sim	Sim	T9	-	-	-	-	-
	20431-58-7 (<i>trans</i>)	26	43	Sim	Não		-	-	-	-	-
C10	1222-98-6	742	53	Sim	Sim	T10	132594-71-9	3	0	Não	Não
	2960-55-6 (<i>trans</i>)	478	19	Sim	Sim		1351163-39-7 (<i>E</i>)	2	1	Não	Não
	14202-45-0 (<i>cis</i>)	26	2	Sim	Não		1334315-76-2 (<i>EZ</i>)	1	1	Não	Não
C11	959-33-1	1571	74	Sim	Sim	T11	1351163-44-4	2	0	Não	Não
	22252-15-9 (<i>trans</i>)	907	56	Sim	Sim		134315-74-0 (<i>EZ</i>)	1	1	Não	Não
	30925-52-1 (<i>cis</i>)	18	2	Sim	Não		-	-	-	-	-
C12	1030-27-9	452	42	Sim	Sim	T12	1016166-96-3	2	0	Não	Não
	22965-98-6 (<i>trans</i>)	142	37	Sim	Sim		-	-	-	-	-
C13	24582-78-3	37	0	Sim	Sim	T13	142856-93-1 (<i>EE</i>)	2	0	Não	Não
	18451-69-9 (<i>trans</i>)	44	3	Sim	Não		1428566-77-1 (<i>EZ</i>)	1	0	Não	Não
C14	24582-69-2	57	3	Sim	Sim	T14	-	-	-	-	-
	18451-44-0 (<i>trans</i>)	67	19	Sim	Não		-	-	-	-	-

Legenda: * = (isomeria em relação a enona); # = (isomeria em relação a enona, isômero em relação á imina).

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Uma observação comum para as estruturas que foram registradas (aquelas que tem o número do CAS) foi a sua descrição incluindo o isômero configuracional *cis* (*Z*) e *trans* (*E*). Com os dados espectroscópicos obtidos nesse trabalho não foi possível atribuir a configuração mais estável dos compostos preparados, contudo, sugere-se que as chalconas devem se apresentar na forma do isômero *trans* (*E*) porque na reação de Claisen-Schmidt a última etapa é uma eliminação, levando a formação de um produto *trans*. No caso das tiossemicarbazonas, a situação ainda é mais agravada pois pode ser observada a interconversão dos isômeros em relação ao grupo imínico mesmo após a formação do produto, como observado por Silva (2013) durante os estudos dos espectros de RMN de ^1H em $\text{DMSO-}d_6$. Na maioria dos casos, a confirmação inequívoca do isômero só poderá ocorrer a partir de dados de cristalografia por difração de raios-x.

Na expectativa de tentar justificar as diferenças encontradas na formação ou não de chalconas e tiossemicarbazonas foram calculadas algumas propriedades físico-químicas (logaritmo de coeficiente de partição - $\log P$, área de superfície polar e volume) e correlacionadas com o rendimento médio dos produtos. Essas propriedades foram escolhidas porque são significativamente afetadas por substituições químicas. Em todos os casos, não foi observado uma correlação direta entre cada uma das propriedades físico-químicas e o rendimento, os valores obtidos a partir do cálculo do parâmetro do coeficiente de correlação de Pearson (r) foram menores que $|0,6|$.

5 CONCLUSÃO

Apesar dos desafios encontrados durante a preparação desses produtos como a dificuldade de precipitar alguns compostos e a dificuldade em solubilizar alguns precursores, foram obtidas treze chalconas e oito tiossemicarbazonas, sendo três inéditas. A escolha adequada do aldeído utilizado para a formação do anel B da chalcona foi determinante na formação de tiossemicarbazonas deste estudo. Para solucionar os problemas observados neste trabalho, uma sugestão seria uma mudança no tipo de solvente utilizado ou empregar rotas alternativas como reações utilizando ultrassom ou micro ondas. Acreditamos que devido ao baixo número de trabalhos relacionando esses compostos na literatura contribuimos para a ampliação do conhecimento sobre chalconas e principalmente sobre tiossemicarbazonas. Destacamos ainda a necessidade de novos estudos para avaliarem as propriedades farmacológicas desses compostos, principalmente as atividades antimicrobianas e citotóxicas que já são relacionadas às classes dos precursores.

REFERÊNCIAS

- AHMED, M. F.; ALMALKI, A. H. Design, synthesis, antiproliferative activity, and cell cycle analysis of new thiosemicarbazone derivatives targeting ribonucleotide reductase. **Arabian Journal Of Chemistry**, [s.l.], v. 14, n. 3, p. 102989, mar. 2021.
- BAI, C.; WU, S.; REN, S.; ZHU, M.; LUO, G.; XIANG, H. Synthesis and evaluation of novel thiosemicarbazone and semicarbazone analogs with both anti-proliferative and anti-metastatic activities against triple negative breast cancer. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 37, p. 116107, maio 2021.
- BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.461-471, set. 2004.
- BITTENCOURT, Vanessa Cristina Estevam. **Complexos de inclusão de inseticidas em ciclodextrinas**: obtenção, caracterização físico-química, atividade inseticida frente a larvas de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) e avaliação toxicológica. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto de Ciências da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, 2016.
- BRODOWSKA, K.; CORREIA, I.; GARRIBBA, E.; MARQUES, F.; KLEWICKA, E.; ŁODYGA-CHRUSCIŃSKA, E.; PESSOA, J.; DZEIKALA, A.; CHRUSCIŃSKI, L. Coordination ability and biological activity of a naringenin thiosemicarbazone. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, [s.l.], v. 165, p. 36-48, dez. 2016.
- CAI, C.; RAO, L.; RAO, Y.; GUO, J.; XIAO, Z.; CAO, J.; HUANG, Z.; WANG, B. Analogues of xanthenes—Chalcones and bis-chalcones as α -glucosidase inhibitors and anti-diabetes candidates. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 130, p. 51-59, abr. 2017.
- CASAS, J. S.; GARCÍA-TASENDE, M. S.; SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. **Coordination Chemistry Reviews**. [s.l.], v. 209, p. 197-261, abr. 2000.
- DAN, W.; DAI, J. Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 187, p. 111980, fev. 2020.
- FERREIRA, M. K. A.; SILVA, A. W.; SILVA, F. C. O.; VIEIRA NETO, A. E.; CAMPOS, A. R.; SANTOS, S. A. A. R.; TEIXEIRA, A. M. R.; XAVIER, J. C.; BANDEIRA, P. N.; NOGUEIRA, C. E. S. Anxiolytic-like effect of chalcone N-{4'[(2E)-3-(3-nitrophenyl)-1-(phenyl)prop-2-en-1-one]} acetamide on adult zebrafish (*Danio rerio*): involvement of the 5-HT system. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [s.l.], v. 526, n. 2, p. 505-511, maio 2020.

FONSECA, Pâmela da Silva. **Síntese e caracterização de chalconas e dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas**. 2012. Tese (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

GAN, C.; CUI, J.; SU, S.; LIN, Q.; JIA, L.; FAN, L.; HUANG, Y. Synthesis and antiproliferative activity of some steroidal thiosemicarbazones, semicarbazones and hydrozones. **Steroids**, [s.l.], v. 87, p. 99-107, set. 2014.

GROSSI, Jenifer Carvalho. **Avaliação da toxicidade de tiossemicarbazonas derivadas de benzaldeído, acetofenona e benzofenona contra larvas de *Aedes aegypti***. 2018. Tese (Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular) – Instituto de Ciências da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, 2018.

GUGLIELMI, P.; MATHEW, B.; SECCI, D.; CARRADORI, S. Chalcones: unearthing their therapeutic possibility as monoamine oxidase b inhibitors. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 205, p. 112650, nov. 2020.

HUO, P.; HU, Q.; SHU, S.; ZHOU, Q.; HE, R.; HOU, J.; GUAN, X.; TU, D.; HOU, X.; LIU, P. Design, synthesis and biological evaluation of novel chalcone-like compounds as potent and reversible pancreatic lipase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 29, p. 115853, jan. 2021.

ISSA, F. M.; EL-ANSARY, A. L.; EL-KERCH, M. M. Spectroscopic investigation of some chalcones. [s.l.], dez. 1983. Ankara: Turquia.

JANKOVIĆ, T.; TURKOVIĆ, N.; KOTUR-STEVLJEVIĆ, J.; VUJIĆ, Z.; IVKOVIĆ, B. Differences in antioxidant potential of chalcones in human serum: in vitro study. **Chemico-Biological Interactions**, [s.l.], v. 324, p. 109084, jun. 2020.

KANSO, F.; KHALIL, A.; NOUREDDINE, H.; EL-MAKHOUR, Y. Therapeutic perspective of thiosemicarbazones derivatives in inflammatory pathologies: a summary of *in vitro/in vivo* studies. **International Immunopharmacology**, [s.l.], v. 96, p. 107778, jul. 2021.

KOKINA, T. E.; GLINSKAYA, L. A.; SHELDYAKOVA, L. A.; EREMINA, Y. A.; KLYUSHOVA, L. S.; KOMAROV, V. Y.; PIRYAZEV, D. A.; TKACHEV, A. V.; LARIONOV, S. V. Synthesis, structure, and cytotoxicity of complexes of zinc(II), palladium(II), and copper(I) chlorides with (–)-camphor thiosemicarbazone. **Polyhedron**, [s.l.], v. 163, p. 121-130, maio 2019.

LEAL, A. L. A. B.; SILVA, P. T.; ROCHA, M. N.; MARINHO, E. M.; MARINHO, E. S.; MARINHO, M. M.; BANDEIRA, P. N.; NOGUEIRA, C. E. S.; BARRETO, H. M.; TEIXEIRA, Alexandre Magno Rodrigues. Potentiating activity of Norfloxacin by synthetic chalcones against NorA overproducing *Staphylococcus aureus*. **Microbial Pathogenesis**, [s.l.], v. 155, p. 104894, jun. 2021.

LOBANA, T. S.; SHARMA, R.; BAWA, G.; KHANNA, S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—An overview. **Coordination Chemistry Reviews**. [s.l.], v. 253, p. 977-1055, jul. 2009.

MAHAPATRA, D. K.; BHARTI, S. K. Therapeutic potential of chalcones as cardiovascular agents. **Life Sciences**, [s.l.], v. 148, p. 154-172, mar. 2016.

MATHEW, B.; SURESH, J.; ANBAZGHAGAN, S.; PAULRAJ, J.; KRISHNAN, G. K. Heteroaryl chalcones: mini review about their therapeutic voyage. **Biomedicine & Preventive Nutrition**, [s.l.], v. 4, n. 3, p. 451-458, jul. 2014.

MIRZAEI, H.; EMAMI, S. Recent advances of cytotoxic chalconoids targeting tubulin polymerization: synthesis and biological activity. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 121, p. 610-639, out. 2016.

NAVEEN; TITTAL, R. K.; GHULE, V. D.; KUMAR, N.; KUMAR, L.; LAL, K.; KUMAR, A. Design, synthesis, biological activity, molecular docking and computational studies on novel 1,4-disubstituted-1,2,3-Triazole-Thiosemicarbazone hybrid molecules. **Journal Of Molecular Structure**, [s.l.], v. 1209, p. 127951, jun. 2020.

PATRICK, Graham L. **An introduction to medicinal chemistry**. 5. ed. United Kingdom: Oxford University Press, 2013.

RASHID, H. U.; XU, Y.; AHMAD, N.; MUHAMMAD, Y.; WANG, L. Promising anti-inflammatory effects of chalcones via inhibition of cyclooxygenase, prostaglandin E2, inducible NO synthase and nuclear factor kb activities. **Bioorganic Chemistry**, [s.l.], v. 87, p. 335-365, jun. 2019.

REDDY, M. V. B.; TSAI, W.; QIAN, K.; LEE, K.; WU, T. Structure–activity relationships of chalcone analogs as potential inhibitors of ADP- and collagen-induced platelet aggregation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 19, n. 24, p. 7711-7719, dez. 2011.

RIOUX, B.; PINON, A.; GAMOND, A.; MARTIN, F.; LAURENT, A.; CHAMPAVIER, Y.; BARETTE, C.; LIAGRE, B.; FAGNÈRE, C.; SOL, V. Synthesis and biological evaluation of chalcone-polyamine conjugates as novel vectorized agents in colorectal and prostate cancer chemotherapy. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 222, p. 113586, out. 2021.

ROUSSAKI, M.; HALL, B.; LIMA, S. C.; SILVA, A. C.; WILKINSON, S.; DETSI, A. Synthesis and anti-parasitic activity of a novel quinolinone–chalcone series. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 23, n. 23, p. 6436-6441, dez. 2013.

SCIFINDER, 2020. Disponível em: <<https://scifinder.cas.org>>. Acessado em: 20/07/2021.

SHAKYA, B.; YADAV, P. N.; UEDA, J.; AWALE, S. Discovery of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones as potent antiausterity agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 458-461, jan. 2014.

SHARMA, A.; SARASWAT, A. Overview on cumulative synthetic approaches for chalcone based functionalized scaffolds. **Journal Of The Indian Chemical Society**, [s.l.], v. 98, n. 2, p. 100028, fev. 2021.

SILVA, A. A.; MAIA, P. I. S.; LOPES, C. D.; ALBUQUERQUE, S.; VALLE, M. S. Synthesis, characterization and antichagasic evaluation of thiosemicarbazones prepared from chalcones and dibenzalacetones. **Journal Of Molecular Structure**, [s.l.], v. 1232, p. 130014, maio 2021.

SILVA, Jeferson Gomes. **Derivados modificados de tiossemicarbazonas e diclofenaco**: perfil farmacológico e efeito da coordenação a metais. 2013. Tese (Doutorado em Ciências-Química) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

SILVA, J. G.; DESPAIGNE, A. A. R.; LOURO, S. R. W.; BANDEIRA, C. C.; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; BERALDO, H. Cytotoxic activity, albumin and DNA binding of new copper (II) complexes with chalcone-derived thiosemicarbazones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 65, p. 415-426, jul. 2013.

SILVERSTEIN, Robert M.; WEBSTER, Francis X.; KIEMLE, David J.; BRYCE, David L. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 8. ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional (GEN), 2019.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira; SCHENKEL, Eloir Paulo; MELLO, João Carlos Palazzo de; **Farmacognosia**: do produto natural ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SINGH, P.; ANAND, A.; KUMAR, V. Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 85, p. 758-777, out. 2014.

TENÓRIO, R. P.; GÓES, A. J. S. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030-1037, ago. 2005.

THAPA, P.; UPADHYAY, S. P.; SUO, W. Z.; SINGH, V.; GURUNG, P.; LEE, E. S.; SHARMA, R.; SHARMA, M. Chalcone and its analogs: therapeutic and diagnostic applications in alzheimer's disease. **Bioorganic Chemistry**, [s.l.], v. 108, p. 104681, mar. 2021.

VARMA, M.; SHRAVAGE, B.; TAYADE, S.; KUMBHAR, A.; BUTCHER, R.; JANI, V.; SONAVANE, U.; JOSHI, R.; KULKARNI, P. P. A simple methyl substitution of 3-acetylcoumarin thiosemicarbazone enhances cellular autophagy flux, reduces inflammation and ameliorates rough eye phenotype in the Drosophila model of Alzheimer's disease. **Journal Of Molecular Structure**, [s.l.], v. 1235, p. 130265, jul. 2021.