

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
MESTRADO EM QUÍMICA

Juliana Vicini Florentino

SÍNTESE DE CHALCONAS E FLAVONAS E AVALIAÇÃO DOS POTENCIAIS INIBITÓRIOS
FRENTE ÀS ISOFORMAS DE ATP-DIFOSFOHIDROLASE DE *S. MANSONI*

Orientadora: Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri

Juiz de Fora
2018

Juliana Vicini Florentino

SÍNTESE DE CHALCONAS E FLAVONAS E AVALIAÇÃO DOS POTENCIAIS INIBITÓRIOS
FRENTE ÀS ISOFORMAS DE ATP-DIFOSFOHIDROLASE DE *S. MANSONI*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri

Juiz de Fora

2018

Dedico este trabalho aos meus pais Ronaldo
e Jucely e ao meu namorado João Paulo.
Obrigada por todo apoio e torcida sempre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me dar forças em todos os momentos e me mostrar que tudo é possível.

Aos meus pais Ronaldo e Jucely por estarem sempre ao meu lado. Por todo apoio e amor incondicional que sempre me deram. Por me mostrarem o melhor caminho e seguir nele comigo. Por aguentarem todo meu nervosismo a cada nova etapa. Por vibrarem a cada vitória e terem muito orgulho disso tudo. Obrigada pela ajuda em cada decisão que precisei tomar e mesmo em meio a desesperos estavam ali comigo. Obrigada por TUDO. Eu amo muito vocês. A vitória sempre será nossa.

Ao meu namorado João Paulo, que me acompanha há quase 7 anos. Obrigada por me ouvir sem reclamar, as vezes até sem entender. Por cada matéria que estudou comigo, por aprender muita química só para me ajudar (seu diploma chegará haha). Pela ajuda no laboratório e por me deixar te ensinar várias coisas, que para você não servem muito né? Por me deixar fazer parte da linda família que você tem e saber que eles também torcem por mim. Muito obrigada mesmo. Estaremos sempre juntos. Amo você!

Ao meu irmão Júnior, que apesar da distância sei que está sempre na torcida por mim. Um dia ficarei rica, você vai ver haha. Obrigada pelos lindos presentes que você nos deu, Isabella e a mais nova princesinha que está chegando.

Aos meus padrinhos/avós Georgina e Abrahão (*in memoriam*) obrigada pela torcida aí de cima, sei que estão muito felizes com mais essa conquista. E aos padrinhos Fátima e Calixto, por estarem presente em todos os momentos e por toda a ajuda que sempre me deram.

À minha amiga Raíssa (Pleta) que depois de 18 anos de amizade merecer está aqui né? Obrigada Pleta por mesmo morando em Piracicaba não esquecer de mim e sempre me visitar ou simplesmente fazer uma ligação. Pode deixar que irei te esperar sempre com as unhas para fazer.

Aos amigos Rafael, Dennis, Julia, Bruninho e Camila, vocês são demais. Obrigada por todas as risadas compartilhadas e por estarmos juntos desde 2011.

À professora Mara por toda ajuda, orientação, pelos ensinamentos, pela confiança, paciência e amizade.

À professora Priscila por toda ajuda na explicação e realização dos testes biológicos. Obrigada pela paciência em me ensinar. A sua aluna de doutorado Daniele por ter me ensinado a fazer o teste enzimático.

Às alunas Ana Clara e Luiza por toda ajuda e desesperos compartilhados durante a realização deste trabalho. Espero ter ajudado vocês assim como me ajudaram.

À todos os amigos do NECSO: Karine (me aturando desde o ensino médio :D), Camille (prima ;p), Rafa e Pedro (não dá pra separar vocês haha), Letícia, Maria, Fillipe, Wiliam (só para você não ficar triste haha), Júlio, Jéssica, Gabi, Mathias e todos os outros que passaram por aqui. Vocês são demais. Obrigada por toda a ajuda, pelas nossas comidas infinitas e por toda alegria. Sentirei muito a falta disso tudo.

Aos amigos dos outros laboratórios: Raíssa e Isa que as nossas fofocas e baladas permaneçam, Lara, Thaís, Isa Flores (e vamos para mais um curso juntas), Amanda, Andres, Dri, Larissa, Rodrigo, Dani, Angelina, Camilinha e todos os que já estiveram aqui, nossos churrascos são os melhores.

A todos os outros amigos que passaram nesse tempo de universidade fazendo ficar mais leve.

A todos professores e funcionários do departamento de química.

À CAPES, FAPEMIG, CNPq e a UFJF pela estrutura e apoio financeiro.

A todos vocês, o meu muito obrigada!

*"Em algum lugar, alguma coisa incrível
está esperando para ser descoberta."*

Carl Sagan

RESUMO

A esquistossomose é uma doença parasitária mais comum em áreas tropicais e subtropicais e é uma das doenças mais negligenciadas em todo o mundo. Devido ao fato de até o momento apenas um fármaco (PZQ) ser utilizado no tratamento da esquistossomose e como consequências, diversas dificuldades já estão aparecendo como resistência a sua utilização, não prevenção contra reinfecção e nem contra formas imaturas do parasito, a busca por alternativas tem despertado bastante interesse. Desta forma, neste trabalho foram preparados vinte e oito compostos sendo quatorze chalconas e quatorze flavonas sendo apenas duas flavonas inéditas. As chalconas foram obtidas através da reação de condensação de Claisen-Schmidt, pela reação de cinco aldeídos alquilados e nove aldeídos comerciais com a 2-hidroxiacetofenona. As quatorze flavonas correspondentes foram obtidas através da reação de ciclização oxidativa das chalconas na presença de I₂ e DMSO. Todas as chalconas foram obtidas em sua configuração *E* e todos os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C. Quatro flavonas foram testadas com relação a sua atividade esquistossomicida *in vitro* e mostraram potencial como antiparasitários. Além disso, as flavonas foram testadas com relação a sua atividade enzimática frente a enzima ATP-difosfohidrolase e destas, quatro mostraram um potencial interessante frente a inibição desta enzima.

Palavras-chave: Chalcona. Flavona. ATP-difosfohidrolase.

ABSTRACT

Schistosomiasis is a common parasitic disease in tropical and subtropical areas and it is one of the most neglected diseases in the world. The search for alternatives has aroused a lot of interest since, so far, only one drug (PZQ) is used in the treatment of schistosomiasis and because of this, several consequences are appearing as resistance to its use and non-prevention against reinfection or against immature forms of the parasite. Therefore, in this work twenty-eight compounds were prepared, fourteen chalcones and fourteen flavones which only two flavones are unpublished. Chalcones were obtained by reaction of five alkyl aldehydes and nine commercial aldehydes with 2-hydroxyacetophenone via the Claisen-Schmidt condensation reaction. The corresponding fourteen flavones were obtained through the oxidative cyclization reaction of chalcones in the presence of I₂ and DMSO. All chalcones were obtained in their *E* configuration and all compounds synthesized were characterized by ¹H and ¹³C NMR. Also, the infrared spectroscopy was obtained for the flavones. Four flavones were tested for their schistosomicidal *in vitro* activity and showed great potential as antiparasitics. In addition, these flavones were tested for their enzymatic activity against the ATP-diphosphohydrolase enzyme, which four of them showed an interesting potential against the inhibition of this enzyme.

Keywords: Chalcone. Flavone. ATP-diphosphohydrolase.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
ATP	Adenosina trifosfato
ADP	Adenosina difosfato
BTC	Bis-triclorometilcarbonato
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
DCM	Diclorometano
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto duplo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Duplo tripleto
F.F.	Faixa de fusão
Hz	Hertz
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
IV (ATR)	Infravermelho (Reflexão Total Atenuada)
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
M	Multiplicidade
µg/mL	Microgramas por mililitro
MHz	Megahertz
qui	Quinteto
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
s	Simpleto
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente

TRIS	Trishidroximetilaminometano
δ	Deslocamento químico
ν	Estiramento da ligação
Δ	Aquecimento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo biológico do parasito <i>Schistosoma mansoni</i>	21
Figura 2: Distribuição de casos de <i>Schistosoma mansoni</i> no Brasil e seus hospedeiros.....	22
Figura 3: Estrutura do fármaco praziquantel.....	22
Figura 4: Estrutura química de chalconas e auronas que possuem propriedades esquistossomicidas	24
Figura 5: Estrutura química da licoflavona A, cardamomina e da licoflavona B que possuem propriedades esquistossomicidas.	24
Figura 6: Efeito da cardamomina e da licoflavona B sobre a atividade da ATPDase.....	25
Figura 7: Estrutura química geral das diferentes classes de flavonoides.....	26
Figura 8: Estruturas dos compostos a serem sintetizadas neste trabalho.....	30
Figura 9: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) do aldeído alquilado 8	34
Figura 10: Expansão da região de δ 0,8-4,0 do espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) do aldeído alquilado 8	35
Figura 11: Expansão da região de δ 6,9-7,8 do espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) do aldeído alquilado 8	35
Figura 12: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) da chalcona 28	38
Figura 13 : Expansão da região entre δ 6,9-7,9 do espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) da chalcona 28	38
Figura 14: Espectro no IV(ATR; cm ⁻¹) a flavona 42	41
Figura 15 : Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) a flavona 42	42
Figura 16: Expansão da região de δ 6,7-8,2 do espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) do composto 42	43
Figura 17: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 125 MHz) a flavona 42	44
Figura 18: Casal de vermes adultos de <i>Schistosoma mansoni</i>	46
Figura 19: Estrutura química das flavonas avaliadas frente a atividade esquistossomicida	47
Figura 20: Micrografias dos ensaios das flavonas (40-43) das análises esquistossomicidas <i>in vitro</i>	49
Figura 21: Estrutura das flavonas testadas.	51
Figura 22: Gráfico atividade enzimática água deionizada e veículo (etanol) utilizados como controles nos testes.	52
Figura 23: Gráfico atividade enzimática da flavona (36) em diferentes concentrações.....	52
Figura 24: Gráfico atividade enzimática da flavona (37) em diferentes concentrações.....	53
Figura 25: Gráfico atividade enzimática da flavona (38) em diferentes concentrações.....	53

Figura 26: Gráfico atividade enzimática da flavona (39) em diferentes concentrações.....	54
Figura 27: Gráfico atividade enzimática da flavona (40) em diferentes concentrações.....	54
Figura 28: Gráfico atividade enzimática da flavona (41) em diferentes concentrações.....	55
Figura 29: Gráfico atividade enzimática da flavona (42) em diferentes concentrações.....	55
Figura 30: Gráfico atividade enzimática da flavona (43) em diferentes concentrações.....	56
Figura 31: Gráfico atividade enzimática da flavona (44) em diferentes concentrações.....	56
Figura 32: Gráfico atividade enzimática da flavona (45) em diferentes concentrações.....	57
Figura 33: Gráfico atividade enzimática da flavona (46) em diferentes concentrações.....	57
Figura 34: Gráfico atividade enzimática da flavona (47) em diferentes concentrações.....	58
Figura 35: Gráfico atividade enzimática da flavona (48) em diferentes concentrações.....	58
Figura 36: Gráfico atividade enzimática da flavona (49) em diferentes concentrações.....	59
Figura 37: Gráfico atividade enzimática extraída de vermes adultos de <i>Schistosoma mansoni</i> das flavonas (42 e 23) em diferentes concentrações.	61
Figura 38: Estrutura dos compostos sintetizados neste trabalho	79
Figura 39: Estruturas das flavonas com potencial inibitório da ATP-difosfohidrolase.....	80
Figura 40: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (7).	92
Figura 41: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (8).	92
Figura 42: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (9).	93
Figura 43: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (10).	93
Figura 44: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (11).	94
Figura 45: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (22).	94
Figura 46: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (23).	95
Figura 47: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (24).	95
Figura 48: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (25).	96
Figura 49: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (26).	96
Figura 50: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (27).	97
Figura 51: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (28).	97
Figura 52: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (29).	98
Figura 53: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (30).	98
Figura 54: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (31).	99
Figura 55: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (32).	99
Figura 56: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (33).	100
Figura 57: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (34).	100
Figura 58: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 500 MHz) do composto (35).	101
Figura 59: Espectro de IV (ATR; cm ⁻¹) do composto (36).	101

Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (36).	102
Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (36).	102
Figura 62: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (37).	103
Figura 63: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (37).	103
Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (37).	104
Figura 65: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (38).	104
Figura 66: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (38).	105
Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (38).	105
Figura 68: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (39).	106
Figura 69: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (39).	106
Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (39).	107
Figura 71: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (40).	107
Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (40).	108
Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (40).	108
Figura 74: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (41).	109
Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (41).	109
Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (41).	110
Figura 77: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (42).	110
Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (42).	111
Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (42).	111
Figura 80: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (43).	112
Figura 81: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (43).	112
Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (43).	113
Figura 83: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (44).	113
Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (44).	114
Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (44).	114
Figura 86: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (45).	115
Figura 87: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (45).	115
Figura 88: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (45).	116
Figura 89: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (46).	116
Figura 90: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (46).	117
Figura 91: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (46).	117
Figura 92: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (47).	118
Figura 93: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (47).	118
Figura 94: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (47).	119

Figura 95: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (48)	119
Figura 96: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (48)	120
Figura 97: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (48)	120
Figura 98: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (49)	121
Figura 99: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (49)	121
Figura 100: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (49)	122

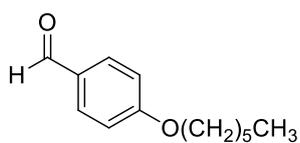
LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultados da avaliação <i>in vitro</i> da atividade das flavonas em vermes adultos de <i>Schistosoma mansoni</i>	48
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

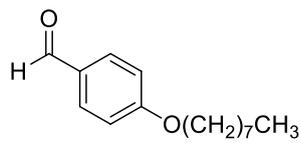
LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Proposta de síntese de flavonas por rearranjo de Baker-Venkataraman.....	28
Esquema 2: Proposta de síntese de flavonas pela reação de Vilsmeier e Haack.....	28
Esquema 3: Arilação de flavonas catalisadas por paládio.	29
Esquema 4: Síntese de flavonas catalisadas por paládio utilizando 2-iodofenóis e alcinos terminais.	29
Esquema 5: Plano de síntese dos aldeídos alquilados	31
Esquema 6: Plano de síntese das chalconas 22-35	31
Esquema 7: Plano de síntese das flavonas 36-49	32
Esquema 8: Proposta de mecanismo para obtenção de flavonas.....	40
Esquema 9: Regeneração de I ₂ mediada por DMSO.	40

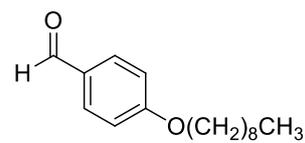
LISTA DE ESTRUTURAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTE TRABALHO



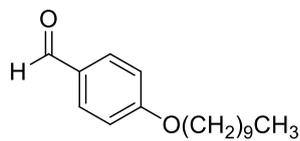
(7)



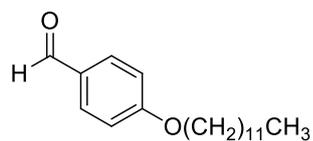
(8)



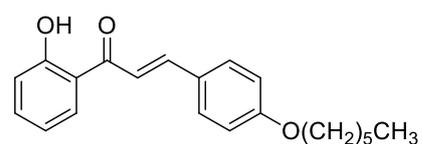
(9)



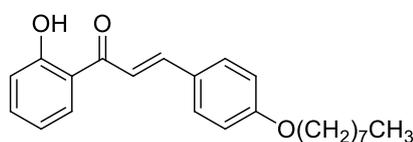
(10)



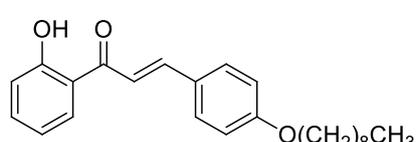
(11)



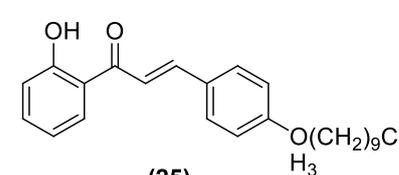
(22)



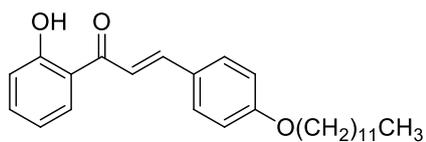
(23)



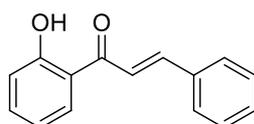
(24)



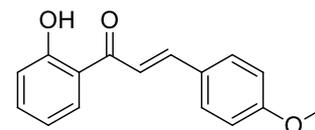
(25)



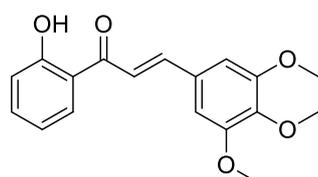
(26)



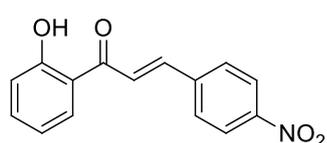
(27)



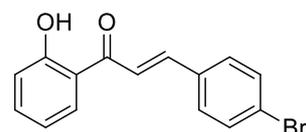
(28)



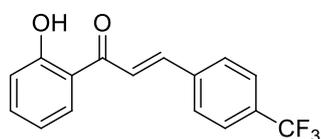
(29)



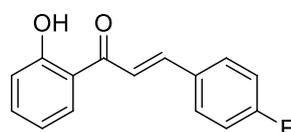
(30)



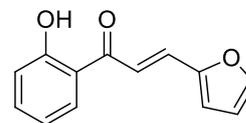
(31)



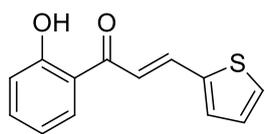
(32)



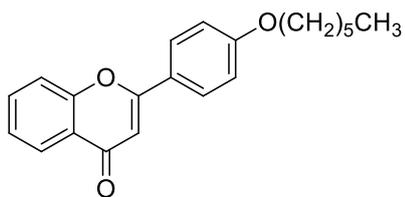
(33)



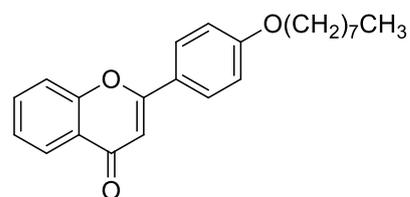
(34)



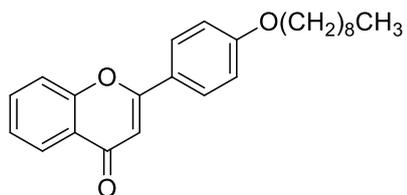
(35)



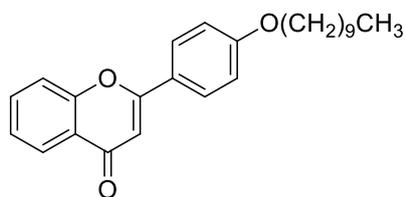
(36)



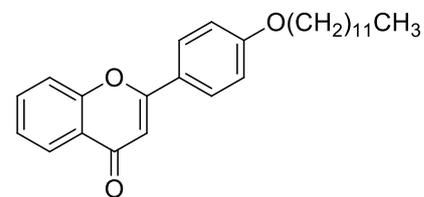
(37)



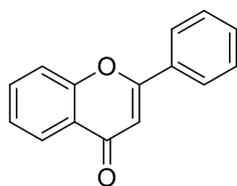
(38)



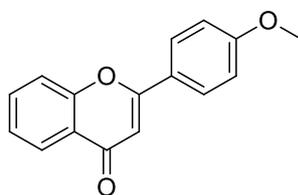
(39)



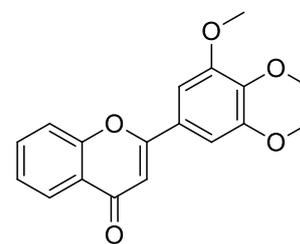
(40)



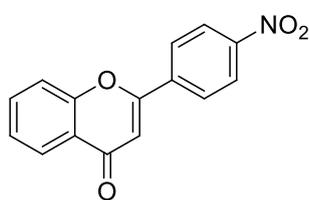
(41)



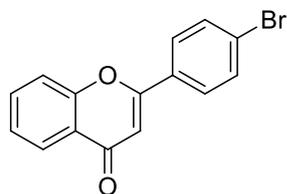
(42)



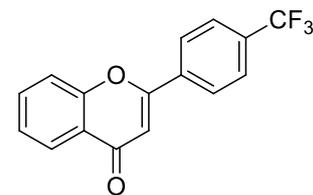
(43)



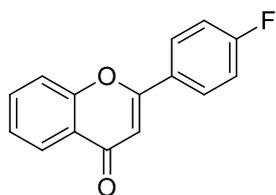
(44)



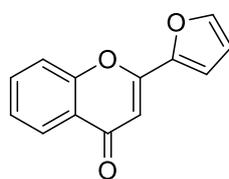
(45)



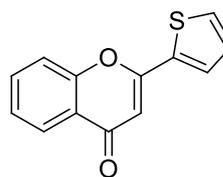
(46)



(47)



(48)



(49)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	ESQUISTOSSOMOSE	20
1.2	FLAVONOIDES	25
1.2.1	Chalconas	26
1.2.2	Flavonas	27
2	OBJETIVOS	30
3	PLANO DE SÍNTESE	31
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS ALDEÍDOS ALQUILADOS	33
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS CHALCONAS PRECURSORAS DAS FLAVONAS	36
4.3	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS FLAVONAS	39
5	TESTES BIOLÓGICOS	45
5.1	TESTE ESQUISTOSSOMICIDA IN VITRO	45
5.1.1	Obtenção dos vermes adultos	46
5.1.2	Preparação para os ensaios <i>in vitro</i>	47
5.1.3	Resultados da avaliação <i>in vitro</i> da atividade das flavonas em vermes adultos de <i>Schistosoma mansoni</i> .	47
5.2	ENSAIO ENZIMÁTICO	49
5.2.1	Teste realizado com enzima extraída da batata	50
5.2.2	Teste realizado com enzima extraída de vermes adultos de <i>Schistosoma mansoni</i>	60
6	PARTE EXPERIMENTAL	62
6.1	MATERIAIS E MÉTODOS	62
6.2	PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS ALQUILADOS	62
6.3	PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DAS CHALCONAS	64
6.3.1	Procedimento geral para a obtenção das chalconas 22-29 e 31-35	64
6.3.2	Procedimento geral para obtenção da chalcona 30	70
6.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DAS FLAVONAS	71
7	CONCLUSÃO	79
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
	ANEXOS	91

1 INTRODUÇÃO

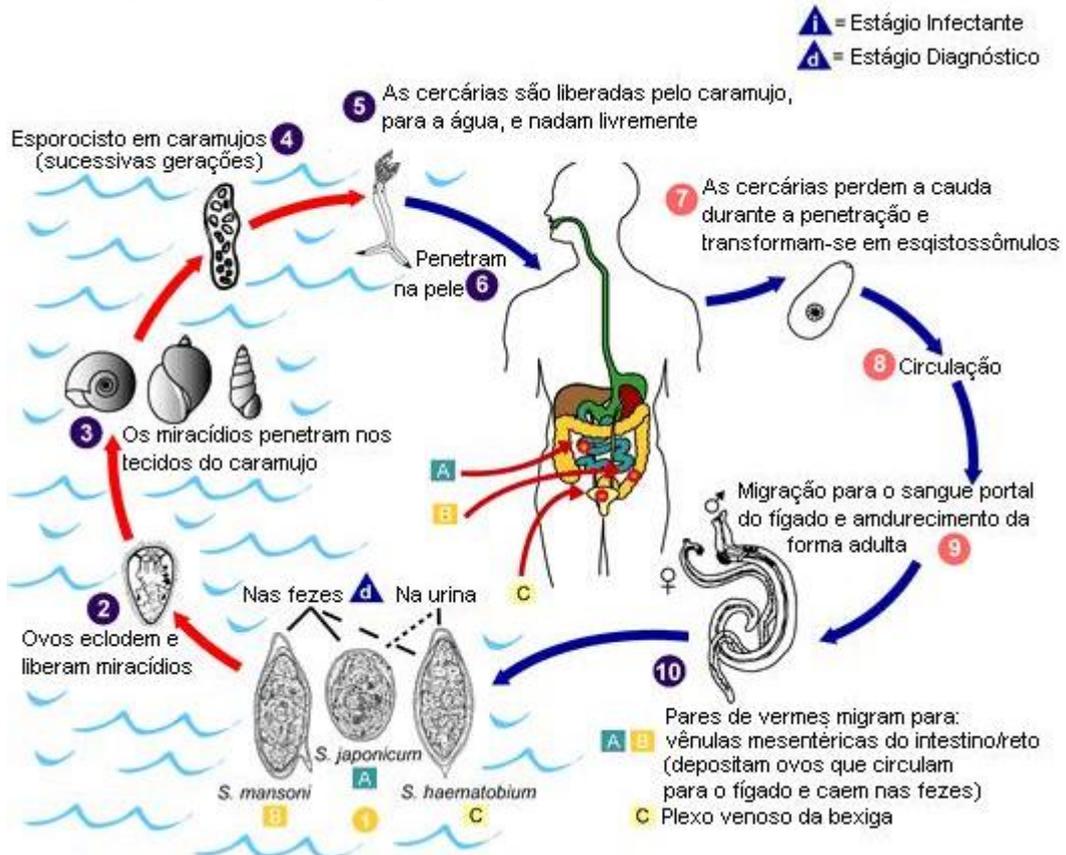
1.1 ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose é uma doença parasitária mais comum em áreas tropicais e subtropicais. Está intimamente ligada a regiões pobres, falta de saneamento básico e de água limpa para consumo (SCHOLTE *et al.*, 2014). Considerada uma das doenças mais negligenciadas em todo mundo (FABRI *et al.*, 2014) é causada por vermes do gênero *Schistosoma* (GRYSEELS, 2012).

A infecção é muitas vezes assintomática e se dá através do contato da pele com águas superficiais contaminadas. Os caramujos do gênero *Biomphalaria*, mais comumente das espécies *Biomphalaria tenagophila*, *Biomphalaria glabrata* e *Biomphalaria straminea* são os hospedeiros intermediários (BLANCHARD, 2004). Existem cinco espécies de *Schistosoma* que afetam os seres humanos *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. intercalatum* (COLLEY *et al.*, 2014).

O ciclo deste parasito se inicia através do contato do hospedeiro definitivo com águas contaminadas. Os ovos provindos de fezes contaminadas, ao atingirem as águas liberam os miracídios. Após liberados, estes podem atingir diversos moluscos e até girinos, porém somente os que atingirem moluscos da espécie *Biomphalaria* (hospedeiro intermediário) irão se desenvolver. Dentro dos moluscos, os miracídios, perdem seus cílios e transformam-se nos esporocistos que darão então, origem as cercárias. Todo o desenvolvimento no hospedeiro intermediário tem duração de 3 a 5 semanas. As cercárias penetram através da pele e da mucosa do hospedeiro definitivo e durante esse processo as mesmas perdem a cauda transformando-se nos esquistossômulos. Estes por sua vez migram para o coração, pulmões e veia porta. Uma vez na veia porta, atingem a forma adulta, diferenciando-se entre machos e fêmeas e ocorre o acasalamento. Migram para os vasos mesentéricos onde farão a oviposição, reiniciando então o ciclo (DE SOUZA *et al.*, 2011 e GUSMÃO, 2017).

Figura 1: Ciclo biológico do parasito *Schistosoma mansoni*.

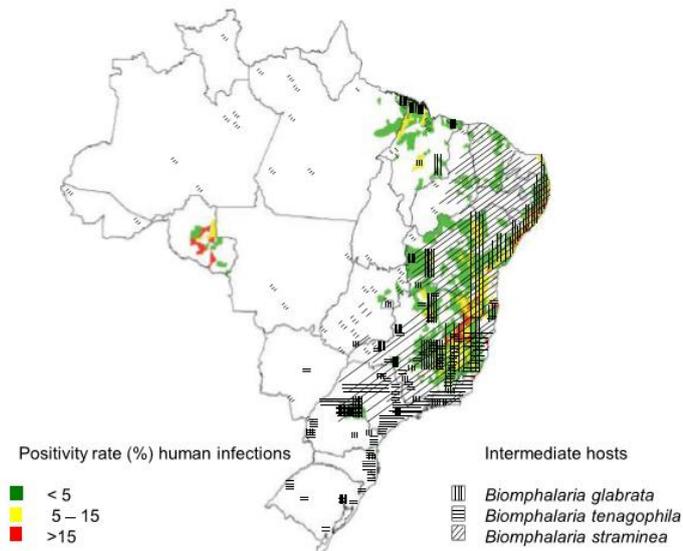


FONTE: Adaptado de (GUSMÃO *et al.*, 2017).

Em todo mundo, cerca de 200 milhões de pessoas são afetadas pela esquistossomose. Quase 700 milhões estão em áreas de risco e é estimado que o número de mortes por esta doença fique entre 280.000 a 500.000 por ano (DA SILVA *et al.*, 2017).

Dentre as várias espécies de *Schistosoma* causadoras da esquistossomíase humana, apenas o *S. mansoni* está presente no Brasil. Transmitida principalmente pelo caramujo da espécie *Biomphalaria glabrata* (Planorbidae), a esquistossomíase, popularmente também conhecida como xistose ou barriga-d'água, é uma doença de notificação compulsória no Brasil. Contabilizam-se aproximadamente seis milhões de brasileiros infectados e 25 milhões vivendo sob o risco de infecção, com incidência em 19 estados brasileiros (SCHOLTE *et al.*, 2014). O estado de Minas Gerais é o que concentra a maioria dos casos e número de óbitos registrados em decorrência direta da doença. Dados de 2015 do Ministério da Saúde mostraram que, dos 3.523 casos confirmados no Brasil em 2015, mais da metade (2.239) foram notificados somente em Minas Gerais (BRASIL, 2015) (Figura 2).

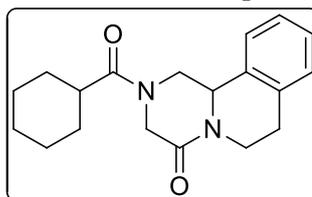
Figura 2: Distribuição de casos de *Schistosoma mansoni* no Brasil e seus hospedeiros.



FONTE: Adaptado de (COELHO & CALDEIRA, 2016).

Até o momento, o fármaco que é utilizado no tratamento desta doença e é ativo contra todas as espécies de *Schistosoma* é o praziquantel (**Figura 3**) (PZQ) (GRYSEELS, 2012). Ele possui várias características positivas no que diz respeito à sua acentuada atividade, via oral, contra todas as espécies de *Schistosoma*, custo e facilidade de distribuição que o leva a ser, até o momento, um excelente fármaco. Porém a busca por novos medicamentos está cada vez maior devido a ineficiência do PZQ contra as formas imaturas do parasito (CIOLI *et al.*, 2014), a não prevenção contra a reinfeção (GODINHO *et al.*, 2014) além de já existirem relatos demonstrando o surgimento de linhagens resistentes a este medicamento (FALLON, 1998). Sugere-se que o PZQ atue por um mecanismo que promova contrações musculares levando a imobilidade e lesões tegumentares nos vermes adultos devido a um influxo de íons Ca^{+2} promovido por esse fármaco, expondo-os ao sistema imune do hospedeiro (NEVES, 2004; GRYSEELS, 2012).

Figura 3: Estrutura do fármaco praziquantel



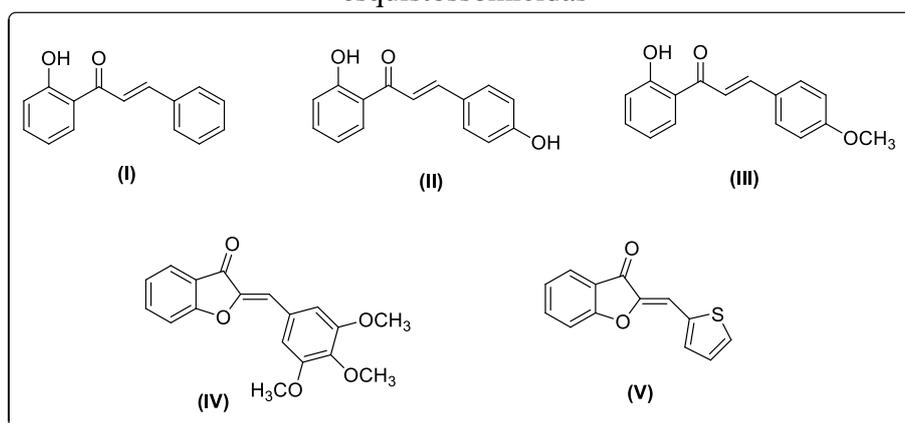
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Visto isso, a busca por novos fármacos, na tentativa de suprir os problemas apresentados pela utilização do PZQ torna-se cada vez maior e consequentemente o estudo por novos mecanismos de ação também são de grande importância, podendo assim ocasionar a morte dos vermes em suas diferentes formas de vida. Desta forma então, a tentativa de inibição da enzima ATP-difosfohidrolase apresenta-se de forma interessante, devido a resultados promissores já obtidos e a sua presença nas diferentes formas de vida do *Schistosoma mansoni*.

A ATP difosfohidrolase é uma enzima encontrada na superfície do tegumento do *Schistosoma mansoni* capaz de hidrolisar nucleotídeos di e trifosfatados (ADP e ATP) junto com outras enzimas na presença de concentrações milimolares de cátions bivalentes como Ca^{+2} e Mg^{+2} aos seus correspondentes monofosfatos (MAIA *et al.*, 2011; FARANI, 2016). Elas estão diretamente envolvidas na capacidade de o parasita diminuir a resposta imune (DA'DARA, *et al.*, 2014). Existem duas isoformas ATP-difosfohidrolase de *Schistosoma mansoni*, a SmATPDase1 e SmATPDase2, onde estas se diferem em suas propriedades catalíticas (DE CASTRO *et al.*, 2015).

Estudos recentes realizados por nosso grupo de pesquisas demonstraram o potencial esquistossomicida de diferentes chalconas e auronas sintéticas (dados ainda não publicados) (**Figura 4**). A chalcona **III**, e as auronas **IV** e **V**, na concentração de 50 μM , e as chalconas **I** e **II**, na concentração de 100 μM , foram capazes de ocasionar a morte *in vitro* de 100% dos vermes adultos de *Schistosoma mansoni* após 24 horas de incubação, além de promoverem significativa redução na atividade motora e alterações no tegumento desse parasita. Adicionalmente, estes estudos demonstraram a atividade inibitória exercida por essas substâncias frente à enzima SmATPDase1. Tanto a chalcona **III** quanto a aurona **V** foram capazes de inibir mais de 80 % e 50% da atividade hidrolítica da ATP-difosfohidrolase, com concentração inibitória em 50% (IC_{50}) igual a 30,62 e 13,47 μM , respectivamente (dados ainda não publicados).

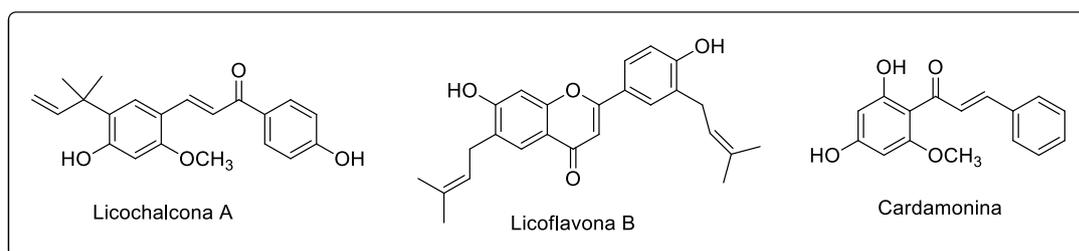
Figura 4: Estrutura química de chalconas e auronas que possuem propriedades esquistossomicidas



FONTE: Elaborada pela própria autora.

Estudos recentes demonstraram também o potencial esquistossomicida de chalcona e flavona, obtidas a partir de plantas. A licochalcona A e a licoflavona B (DE CARVALHO *et al.*, 2015), ambas isoladas das raízes de *Glycyrrhiza inflata*, e a cardamonina, isolada das inflorescências de *Piper aduncum* (DE CASTRO *et al.*, 2015) (**Figura 5**), na concentração de 25 μM , foram capazes de ocasionar a morte *in vitro* de 100% dos vermes adultos de *Schistosoma mansoni* após 24 horas de incubação, além de promoverem significativa redução na atividade motora e alterações tegumentares, resultados comparáveis ao PZQ.

Figura 5: Estrutura química da licochalcona A, cardamonina e da licoflavona B que possuem propriedades esquistossomicidas.

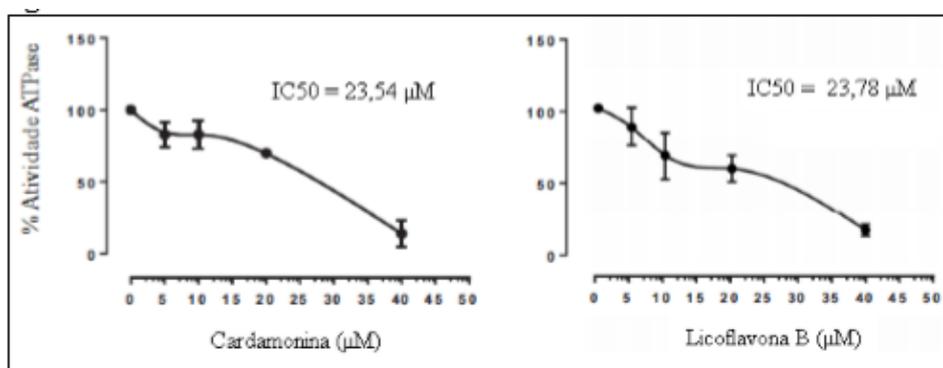


FONTE: Adaptada de (DE CASTRO *et al.*, 2015; DE CARVALHO *et al.*, 2015)

Adicionalmente, estes estudos também demonstraram a atividade inibitória exercida por essas substâncias, cardamonina e licoflavona B, frente à enzima SmATPDase1, sendo capazes de ocasionar mais de 80 % de inibição da atividade hidrolítica desta enzima, com concentração inibitória em 50% (IC₅₀) igual a 23,54 e

23,78 μM , respectivamente (**Figura 6**) (DE CASTRO *et al.*, 2015; DE CARVALHO *et al.*, 2015).

Figura 6: Efeito da cardamomina e da licoflavona B sobre a atividade da ATPDase.



FONTE: Adaptado de (DE CASTRO *et al.*, 2015; DE CARVALHO *et al.*, 2015).

Associados aos resultados promissores demonstrados anteriormente, justificam o uso de flavonóides (chalconas e flavonas) como candidatos a “compostos-protótipos” para síntese de diferentes substâncias desta classe e a avaliação de suas atividades frente à esta enzima ATP-difosfohidrolase.

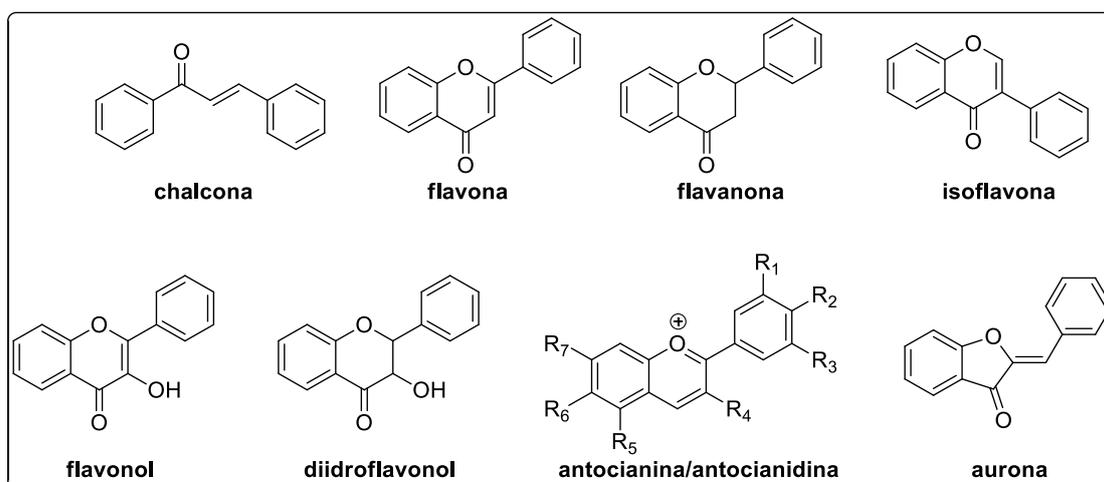
1.2 FLAVONOIDES

Os flavonoides são um grupo de substâncias naturais com estrutura fenólica variável e, portanto, de considerável interesse científico e terapêutico. Estes polifenólicos são biossintetizados através de duas vias: via do ácido chiquímico e via do acetato. A via do ácido chiquímico, um importante intermediário na biossíntese de substâncias aromáticas em plantas, tem por função originar o ácido cinâmico e seus derivados; e a via do acetato que origina um tricetídeo com seis átomos de carbonos. A condensação de um dos derivados do ácido cinâmico com o tricetídeo gera uma chalcona com 15 átomos de carbonos formando assim o precursor inicial de toda a classe dos flavonoides (PERON *et al.*, 2015). Mais de cinco mil compostos flavonoides que ocorrem na natureza foram descritos e classificados a partir de suas estruturas químicas, subdividindo-se em: (**Figura 7**) (CHIMENTI *et al.*, 2010)

- chalconas
- flavonas
- flavanonas

- flavonóis
- diidroflavonóis
- isoflavonas
- antocianinas e antocianidinas
- auronas

Figura 7: Estrutura química geral das diferentes classes de flavonoides.



FONTE: Elaborada pela própria autora.

Além das atividades desempenhadas nas plantas, como a pigmentação de frutos e flores, a regulação do crescimento vegetal e a proteção da planta contra agentes oxidativos (MONDAL *et al.*, 2011), ensaios *in vivo* e *in vitro* demonstraram ampla variedade de atividades biológicas dos compostos flavonoides, tais como: atividades antivirais, antiprotozoários, antioxidantes, anticancerígenos, dentre outros (CHIMENTI *et al.*, 2010). Neste projeto será dada atenção às chalconas e flavonas.

1.2.1 Chalconas

As chalconas (**Figura 7**) são pigmentos naturais encontrados em grandes quantidades em plantas, frutas e vegetais, responsáveis por conferirem a cor amarelada em vários órgãos das plantas (XUE *et al.*, 2011). Como comentado anteriormente também são importantes na biossíntese de flavonóides, uma vez que são os precursores desta classe de compostos (NAM *et al.*, 2012).

Quimicamente, são definidas como cetonas α,β insaturadas, um flavonóide de cadeia aberta (XUE e GONG, 2009), e podem ser obtidas pela reação de condensação de Claisen-Schmidt (MINDERS *et al.*, 2015) entre acetofenonas e aldeídos aromáticos de interesse, podendo ser catalisada por ácido ou por base (JUVALE *et al.*, 2013). A reação aldólica é uma das reações mais usuais para formação de ligação C-C e possui um grande interesse do ponto de vista sintético (MARTINS, 2009).

Devido a presença de insaturações conjugadas em sua estrutura, essa classe de compostos torna um interessante alvo em relação ao seu elevado potencial biológico (SINGH *et al.*, 2012).

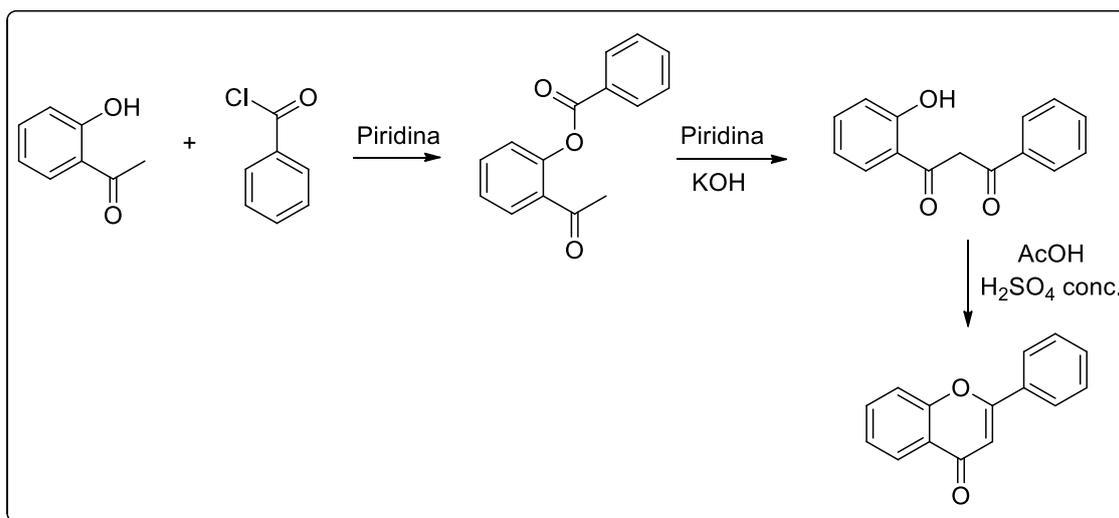
Na literatura encontra-se vários relatos referentes ao potencial biológico das chalconas, tais como atividades anti-inflamatória, antiúlcera, antibacteriana, antifúngica, antimalária (RIVERA *et al.*, 2013), antioxidante e antitumoral (JUNG *et al.*, 2006).

1.2.2 Flavonas

A estrutura química básica das flavonas consiste (**Figura 7**) de 15 átomos de carbonos distribuídos em dois anéis aromáticos, interligados a uma estrutura heterocíclica central (anel pirano), onde o primeiro benzeno é condensado com o anel pirano, que na posição 2 carrega um grupo fenila (Dornas *et al.*, 2010). São caracterizadas por possuírem em sua estrutura uma dupla ligação entre os carbonos C2 e C3 do anel pirano o que as diferencia das flavanonas (**Figura 7**) (MARTENS *et al.*, 2005). As flavonas podem ser obtidas a partir da ciclização oxidativa de 2-hidroxichalconas com iodo sob aquecimento de DMSO (SASHIDHARA *et al.*, 2012).

Além desta, outras metodologias também podem ser utilizadas como o rearranjo Baker e Venkataraman, onde as flavonas são obtidas através da reação da 2-hidroxiacetofenona com cloreto de benzoíla e hidróxido de potássio (**Esquema 1**) (SINGH *et al.*, 2014). CHEE e colaboradores (2011) também descrevem a síntese de flavonas por este mesmo método, observando além da formação destes compostos a formação das 3-benzoilflavonas.

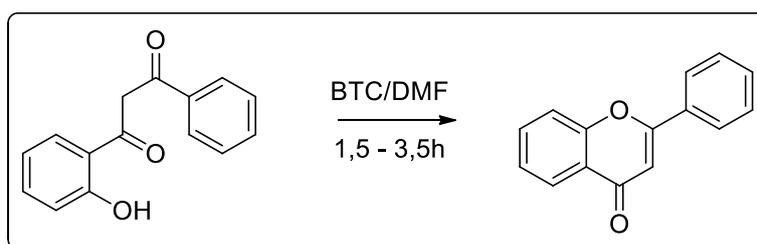
Esquema 1: Proposta de síntese de flavonas por rearranjo de Baker-Venkataraman.



FONTE: Adaptado de (SINGH et al., 2014).

Destaca-se também a obtenção de flavonas pela reação de Vilsmeier e Haack através de uma ciclodesidratação de 1,2-hidroxifenil-3-aryl-1,3-propanodionas (**Esquema 2**) utilizando BTC(bis-triclorometilcarbonato) e DMF, que traz como vantagens bons rendimentos (87-97%), condições reacionais brandas, como a não utilização de ácidos fortes ou de catalisadores que necessitem de elevadas temperaturas para o término da reação, além de serem rápidas (SINGH et al., 2014).

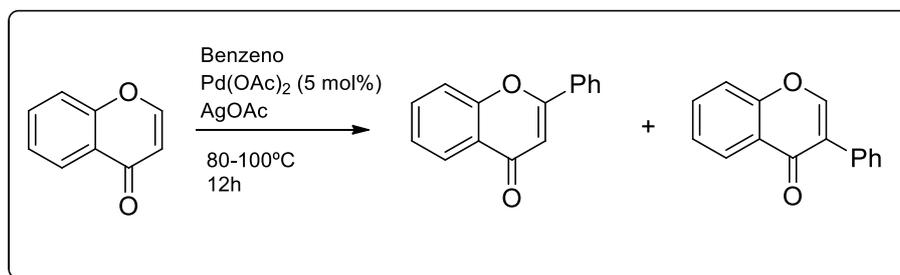
Esquema 2: Proposta de síntese de flavonas pela reação de Vilsmeier e Haack.



FONTE: Adaptado de (SINGH et al., 2014).

KIM e colaboradores (2012) descreveram a arilação de diferentes flavonas utilizando paládio como catalisador e em alguns casos foi possível observar a formação de uma pequena porcentagem de isoflavonas.

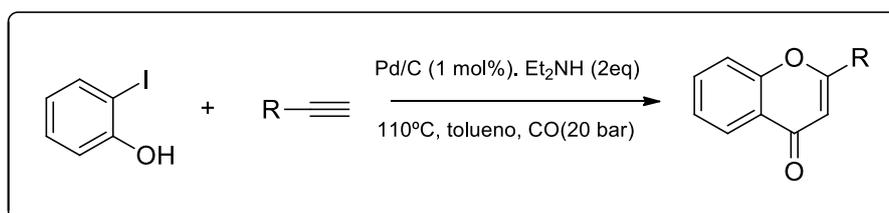
Esquema 3: Arilação de flavonas catalisadas por paládio.



FONTE: Adaptado de (KIM et al., 2012).

ZHU e colaboradores (2016) também descreveram um método para síntese de flavonas. Este envolve carbonilação catalisada por paládio utilizando 2-iodofenóis com alcinos terminais levando uma mistura dos isômeros aurona e flavona.

Esquema 4: Síntese de flavonas catalisadas por paládio utilizando 2-iodofenóis e alcinos terminais.



FONTE: Adaptado de (ZHU et al., 2016).

Como pôde ser visto, diferentes metodologias são descritas na literatura para a síntese de flavonas o que possibilita a obtenção desses compostos com uma grande diversidade estrutural. Aliado a isso, as flavonas possuem vários potenciais biológicos, tais como atividades antifúngica e antibacteriana (CUSHNIE, *et al.*, 2005), anti-inflamatória, antioxidante (SINGH *et al.*, 2014), antitumoral e citotóxica (VERMA e PRATAP, 2012), dentre outras, como já mencionado anteriormente. Dessa forma, percebe-se que a pesquisa com flavonóides é motivada por duas questões principais: a diversidade estrutural e o grande espectro de atividades biológicas atribuídas as substâncias pertencentes a este grupo. A cada dia, novos arranjos estruturais são observados e estudados para a verificação de suas atividades biológicas.

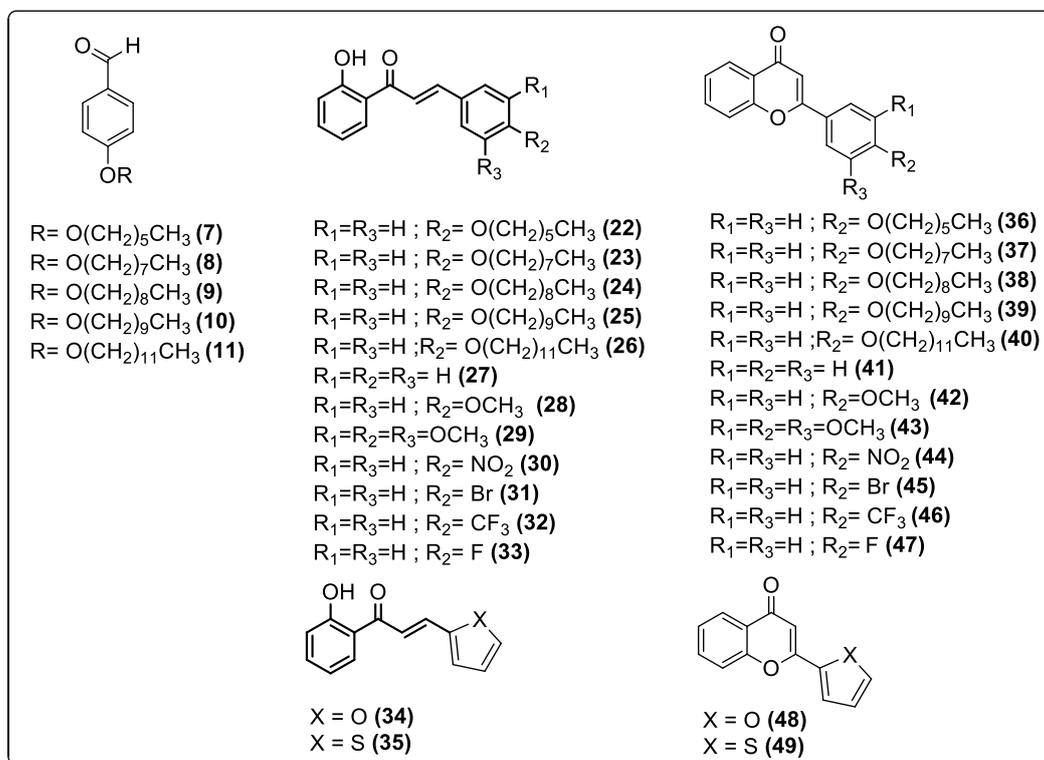
2 OBJETIVOS

Assim, tendo em vista os resultados da atividade esquistossomicida de flavonóides já relatado pelo nosso grupo de pesquisa aliado a existência relatada de linhagens resistentes de *Schistosoma*, ao baixo interesse das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de fármacos para tratamento de doenças negligenciadas, torna-se necessário e justificável a pesquisa de novos fármacos eficazes na prevenção e na cura desta doença tão abrangente.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo sintetizar e caracterizar trinta e três compostos (**Figura 8**) onde serão variados os substituintes com grupos doadores e retiradores de elétrons para que dessa forma seja possível avaliar a influência de tais grupo na atividade esquistossomicida e frente a inibição da enzima em estudo.

Será avaliado a atividade esquistossomicida das chalconas e flavonas em vermes adultos de *Schistosoma mansoni* e as atividades inibitórias destes compostos sintetizados frente às isoformas de ATP-difosfohidrolase de *Schistosoma mansoni*. Estes testes serão realizados no Laboratório de Estrutura e Função de Proteínas, Departamento de Bioquímica (ICB-UFJF) em colaboração com a Prof^a Dr^a Priscila de Faria Pinto.

Figura 8: Estruturas dos compostos a serem sintetizadas neste trabalho.

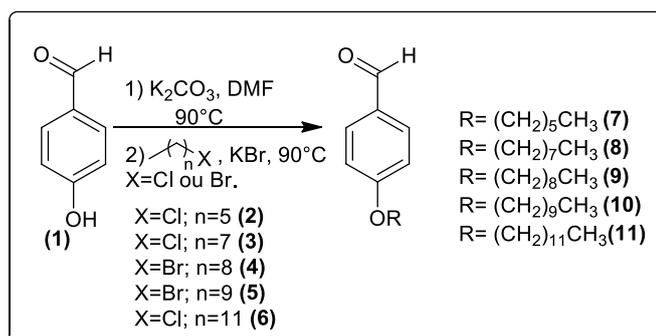


FONTE: Elaborada pela própria autora.

3 PLANO DE SÍNTESE

Inicialmente, para a obtenção das chalconas **22-26**, será realizada a síntese dos respectivos aldeídos alquilados, onde o 4-hidroxialdeído será submetido a uma reação de alquilação com os respectivos haletos de alquila: clorohexano, clorooctano, bromononano, bromodecano e clorododecano (**Esquema 1**) (HASEGAWA *et al*, 2005).

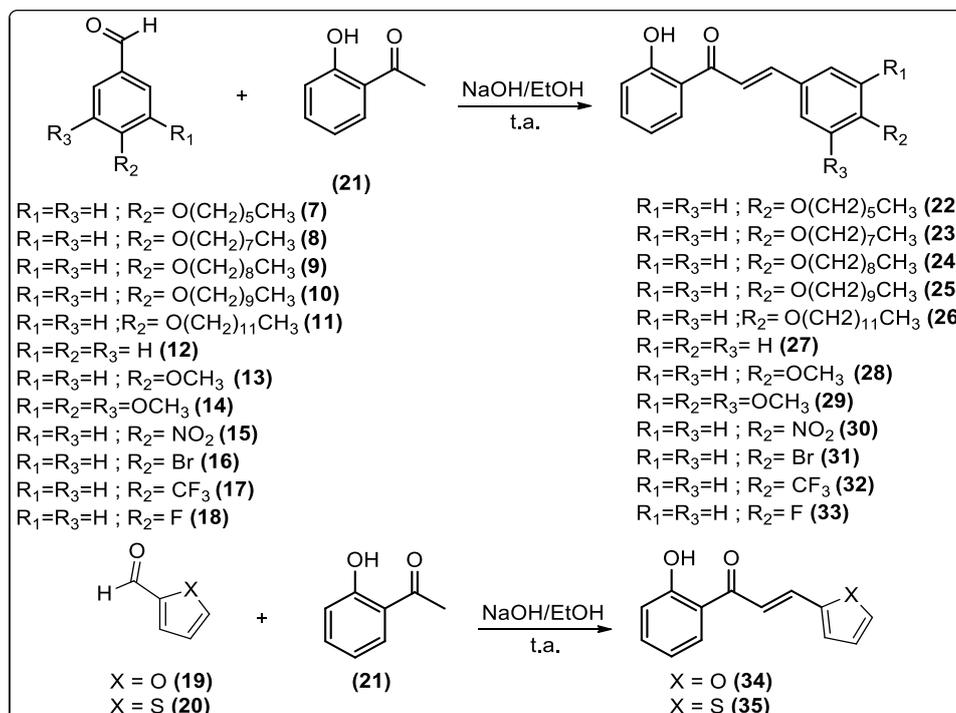
Esquema 5: Plano de síntese dos aldeídos alquilados



FONTE: Elaborada pela própria autora.

Uma vez obtidos os aldeídos alquilados e de posse de diferentes aldeídos aromáticos comerciais, os mesmos serão submetidos a reações de condensação aldólica em meio básico para obtenção das chalconas **22-35** (**Esquema 6**) (HASAN *et al*, 2005).

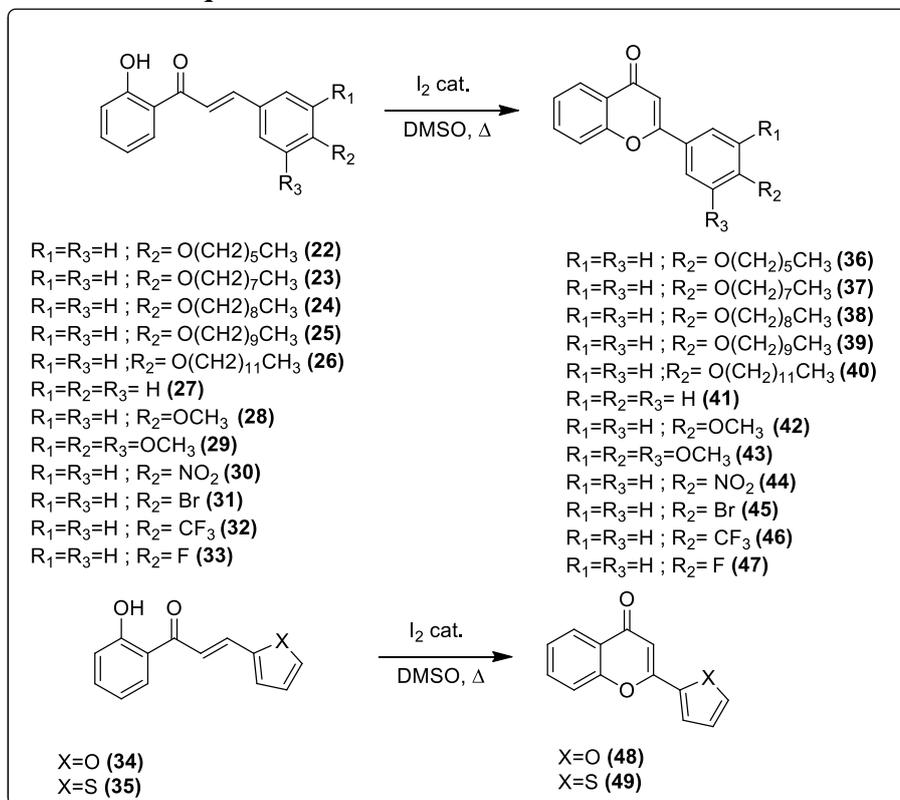
Esquema 6: Plano de síntese das chalconas **22-35**



FONTE: Elaborada pela própria autora.

De posse das chalconas, será realizada a síntese das flavonas **36-49**. As mesmas serão obtidas através da reação dessas chalconas na presença de iodo catalítico (**Esquema 7**) (AGRAWAL & SONY, 2005).

Esquema 7: Plano de síntese das flavonas 36-49



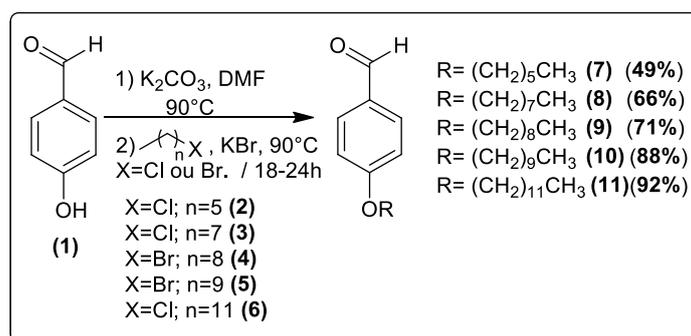
FONTE: Elaborada pela própria autora.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando eluentes e reveladores adequados. Após o término das reações, os produtos foram purificados por recristalização com solventes adequados, extração líquido-líquido ou cromatografia em coluna de sílica. Estes compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C , Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV) e quando sólidos, por faixa de fusão (FF).

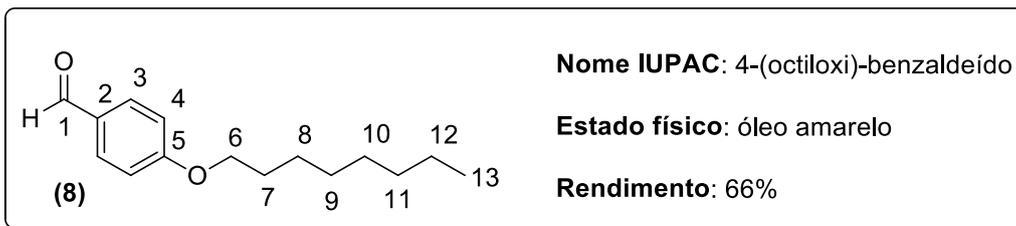
Devido a semelhança estrutural dos compostos sintetizados, serão discutidos os espectros para apenas um derivado de cada série. Para os aldeídos alquilados e as chalconas, serão discutidos apenas os espectros de RMN de ^1H , uma vez que essas classes de compostos são bem conhecidas e já foram sintetizadas em trabalhos anteriores no nosso grupo de pesquisa (SILVEIRA, 2013).

4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS ALDEÍDOS ALQUILADOS



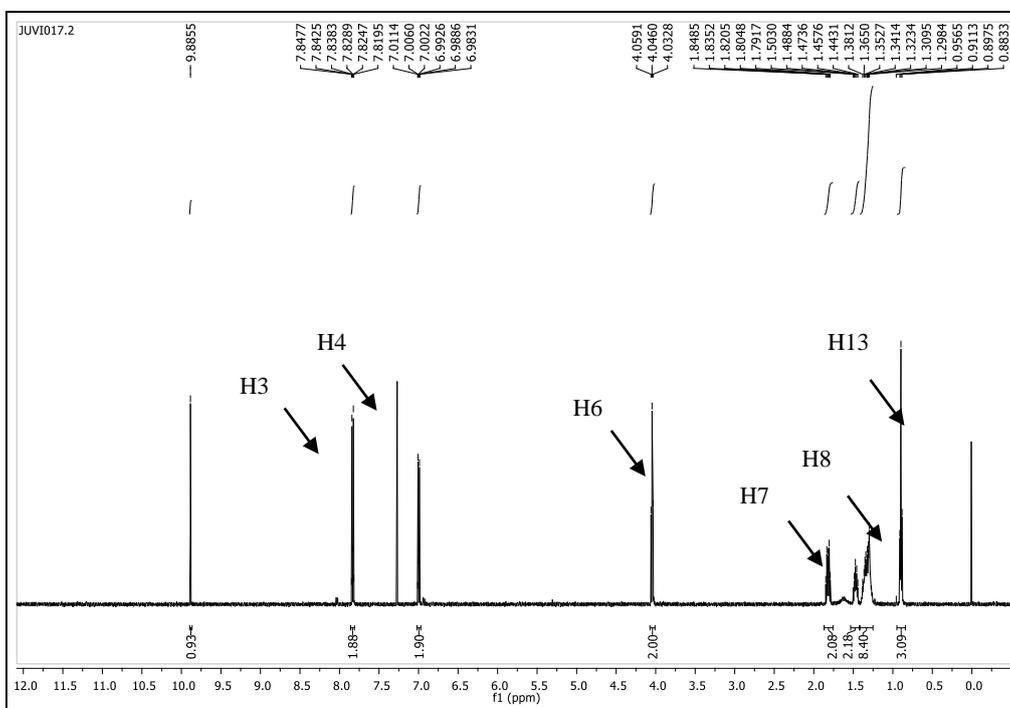
Os aldeídos *O*-alquilados foram obtidos como descrito por HASEGAWA e colaboradores (2005). Iniciou-se a síntese destes aldeídos pela reação do 4-hidroxibenzaldeído com os haletos de alquila clorohexano, cloroctano, bromononano, bromodecano e clorododecano na presença de carbonato de potássio em DMF sob aquecimento. Adicionou-se quantidade catalítica de KBr nas reações em que foi utilizado o cloreto de alquila. Os aldeídos foram obtidos sob forma de óleos, após extração líquido-líquido e purificação por cromatografia em coluna de sílica, em rendimentos que variaram de 49-92%.

Abaixo será discutido o espectro de RMN de ^1H do aldeído alquilado (8).



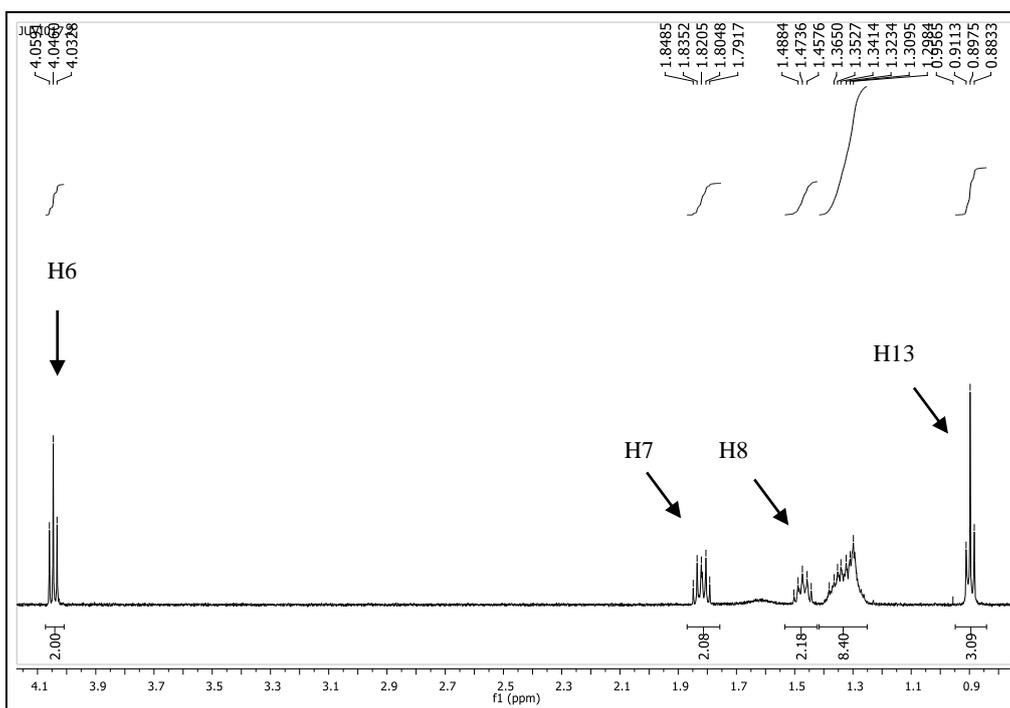
A partir da análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500MHz) (**Figura 9**) pode-se observar um tripleto centrado em δ 0,90 ($^3J = 7,0$ Hz; 3H) referente aos hidrogênios metílicos H13 da porção alquilada, um multipletto entre δ 1,29-1,38 (8H) referente aos hidrogênios metilênicos da porção alquilada, um quinteto centrado em δ 1,47 ($^3J = 7,5$ Hz; 2H) referente aos hidrogênios metilênicos H8, um quinteto centrado em δ 1,82 ($^3J = 7,5$ Hz; 2H) referente aos hidrogênios metilênicos H7, um tripleto centrado em δ 4,05 ($^3J = 6,6$ Hz; 2H) referente aos hidrogênios metilênicos H6, um duplo tripleto centrado em δ 7,00 ($^4J = 2,5$ Hz; $^3J = 8,7$ Hz; 2H) referente aos hidrogênios aromáticos H4, um duplo tripleto centrado em δ 7,83 ($^4J=2,5$ Hz; $^3J = 8,7$ Hz; 2H) referente aos hidrogênios aromáticos H3 e um simpleto em δ 9,88 (1H) referente ao hidrogênio do aldeído.

Figura 9: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do aldeído alquilado 8.



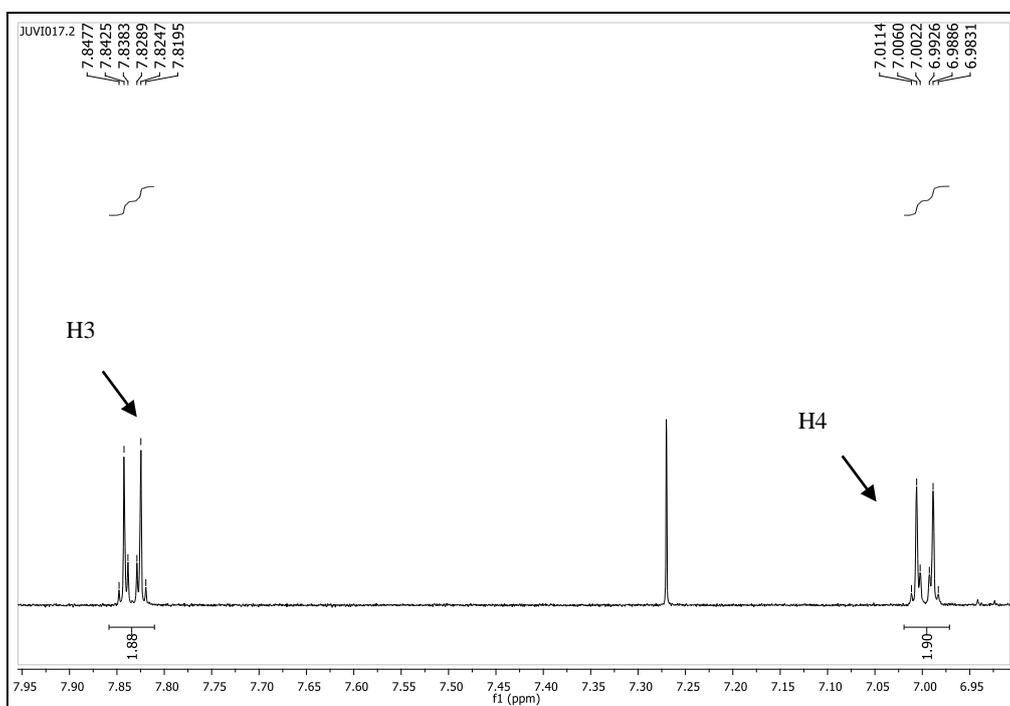
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 10: Expansão da região de δ 0,8-4,0 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do aldeído alquilado **8**.



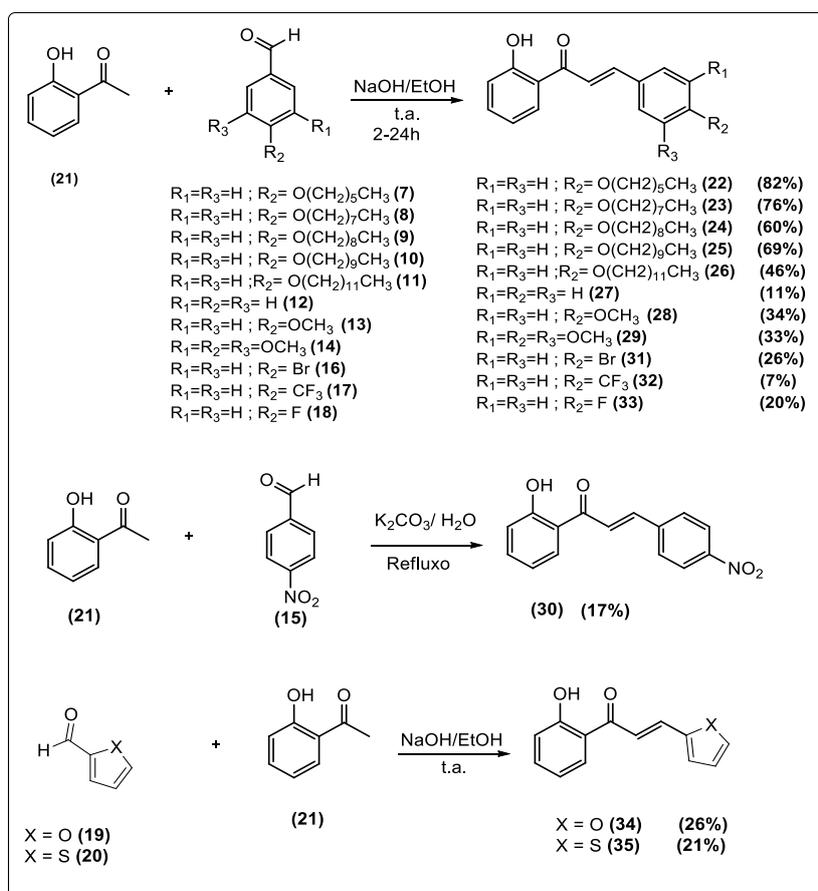
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 11: Expansão da região de δ 6,9-7,8 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do aldeído alquilado **8**.



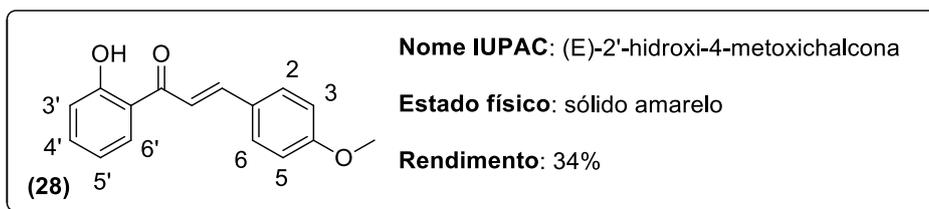
FONTE: Elaborada pela própria autora.

4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS CHALCONAS PRECURSORAS DAS FLAVONAS



As chalconas foram obtidas por reação de Claisen-Schmidt de acordo com o descrito por HASAN e colaboradores (2005). Dessa forma, a 2-hidroxiacetofenona foi submetida a reação com uma solução etanólica de hidróxido de sódio, em banho de gelo. Após 30 minutos de reação, foram adicionados, separadamente, os aldeídos alquilados previamente obtidos (7-11) e os aldeídos comerciais (12-20). As chalconas foram obtidas sob a forma de sólido após neutralização da mistura reacional com solução aquosa de HCl 4M. Os sólidos obtidos foram purificados, separadamente, por recristalização ou cromatografia em coluna de sílica sendo as flavonas obtidas com rendimentos que variaram de 7 a 82%. Os baixos rendimentos podem ser justificados pela dificuldade do consumo total dos reagentes ou, em alguns casos, pela dificuldade na purificação dos mesmos.

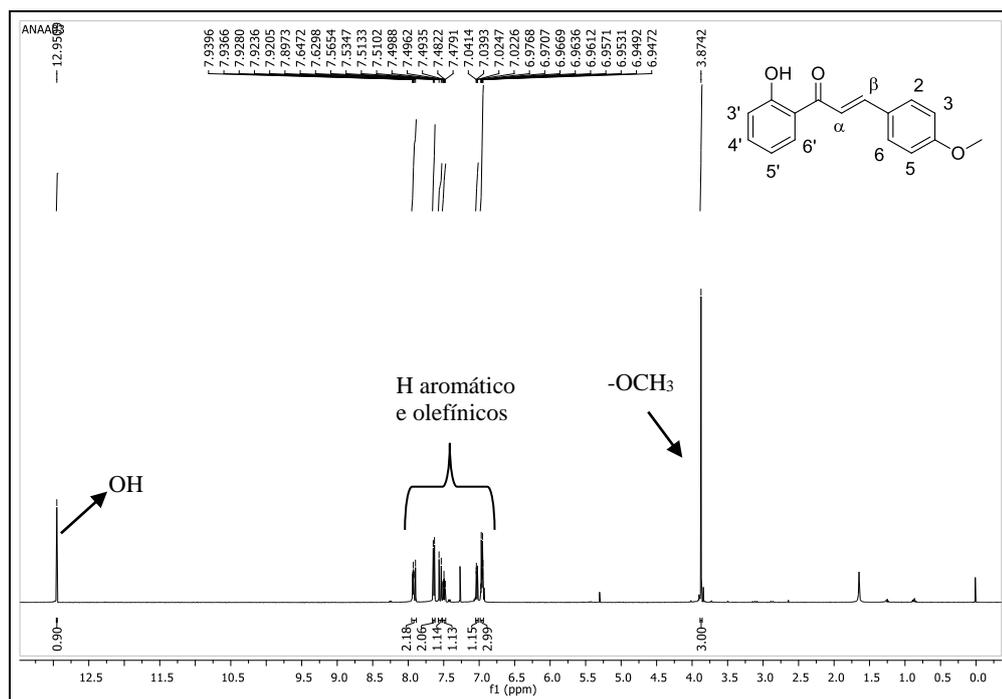
Abaixo será discutido o espectro de RMN de 1H da chalcona (28).



A partir da análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500MHz) (**Figura 12**) pode-se observar um simpleto em δ 3,87 (1H) referente aos hidrogênios metoxilícos, um multipeto entre δ 6,94-6,98 (3H) referente aos hidrogênios aromáticos H5'; H3/H5, um duplo dupeto centrado em δ 7,03 ($^4J = 1,0$ Hz; $^3J = 8,3$ Hz; 1H) referente ao hidrogênio aromático H3', um multipeto entre δ 7,48-7,51 (1H) referente ao hidrogênio aromático H4', um dupeto centrado em δ 7,55 ($J_{\alpha,\beta} = 15,3$ Hz; 1H) referente ao hidrogênio H α , um dupeto centrado em δ 7,64 ($^3J = 8,7$ Hz; 2H) referente aos hidrogênios H2/H6, um multipeto entre δ 7,89-7,93 (2H) referente aos hidrogênios H6' e H β e um simpleto em δ 12,95 (1H) referente ao hidrogênio da hidroxila fenólica.

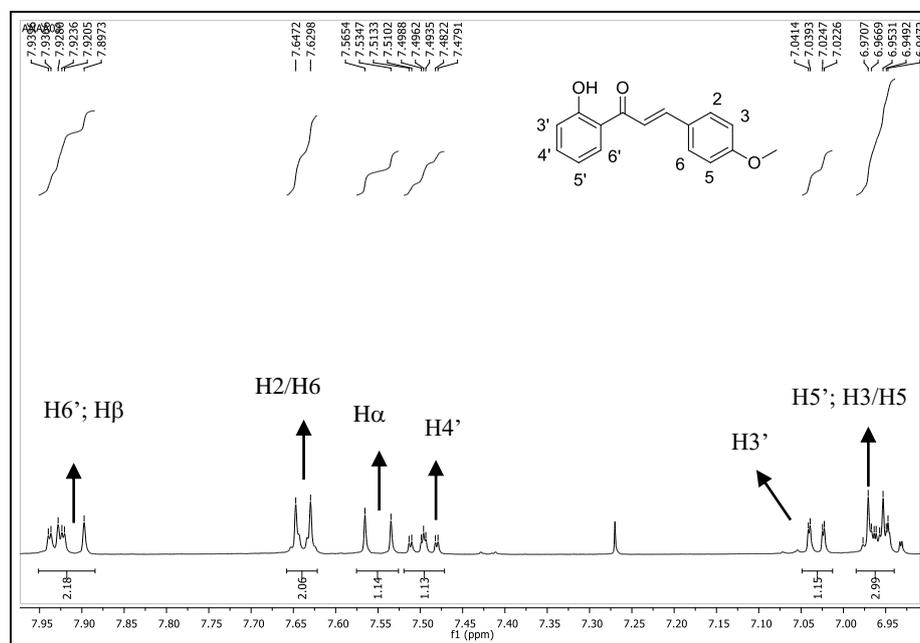
Como dito no parágrafo acima, a observação do valor da constante de acoplamento de $J_{\alpha,\beta} = 15,3\text{Hz}$ referente ao hidrogênio H α foi capaz de determinar a configuração da chalcona **28**. Valores de constante de acoplamento em torno de $J_{\alpha,\beta}=16\text{Hz}$ é característico de compostos com configuração *E*. Já valor da constante de acoplamento em torno de $J_{\alpha,\beta}=10\text{Hz}$ são característicos de compostos com a configuração *Z*, que devido a impedimentos estéricos são menos favorecidos. Desta forma então, tanto a chalcona **28** como as demais possuem configuração *E* (SILVERSTEIN, 2005).

Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) da chalcona **28**.

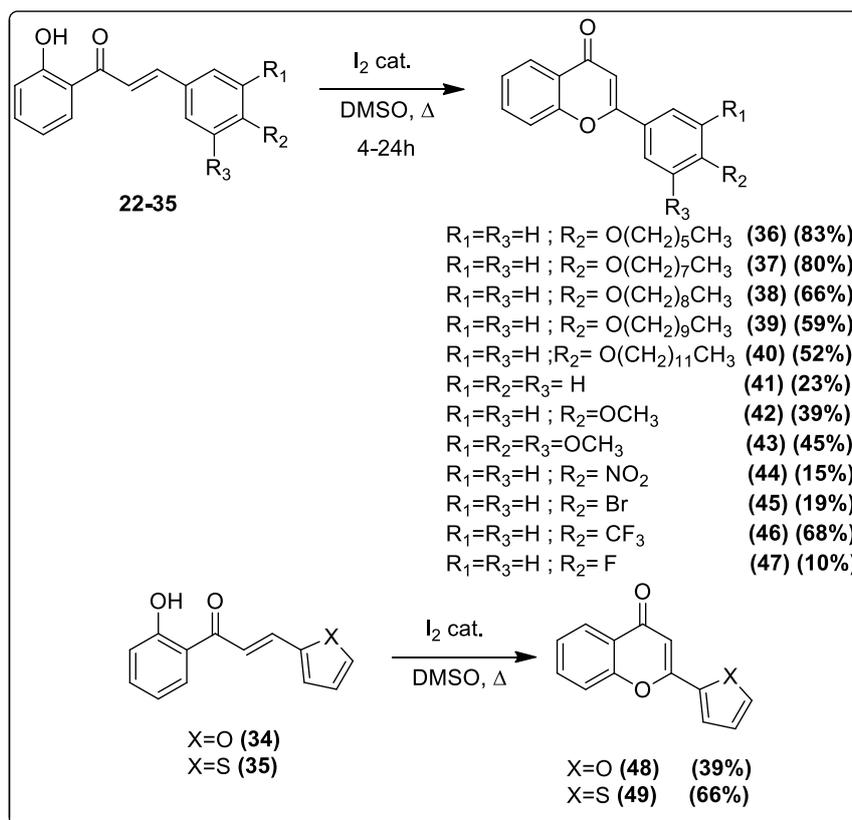


FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 13 : Expansão da região entre δ 6,9-7,9 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) da chalcona **28**.



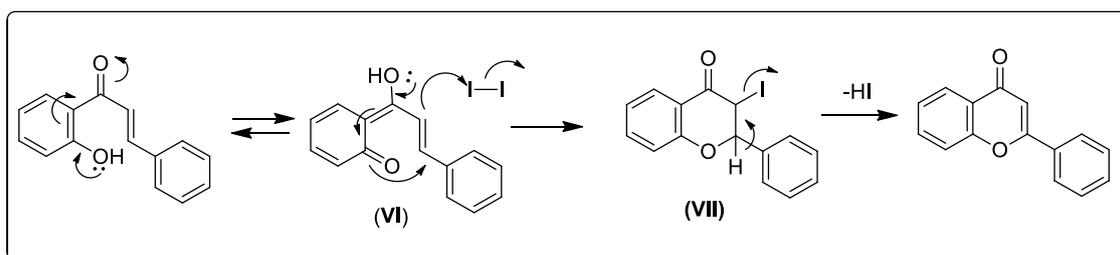
FONTE: Elaborada pela própria autora.



Neste trabalho as flavonas (**36-49**) foram obtidas conforme descrito por AGRAWAL & SONI (2005). Quantidade catalítica de iodo foi solubilizada em DMSO e esta solução foi adicionada as chalconas previamente preparadas, onde permaneceu sob agitação magnética e aquecimento por tempo apropriado. As flavonas foram obtidas sob a forma de sólidos com rendimentos que variaram de 10 a 80% e purificados por cromatografia em coluna de sílica. Os baixos rendimentos observados para as flavonas, devem a dificuldade de purificação de alguns destes compostos.

Acredita-se que o mecanismo para a formação das flavonas seja iniciado pela formação do enol (**VI**) e este sofre uma reação de adição intramolecular *oxo*-Michael, e reage com uma molécula de I_2 levando a formação de um intermediário (**VII**). Por fim, este intermediário sofre uma reação de eliminação para formação da dupla ligação endocíclica gerando então a flavona desejada (MASESANE, 2015) (**Esquema 8**).

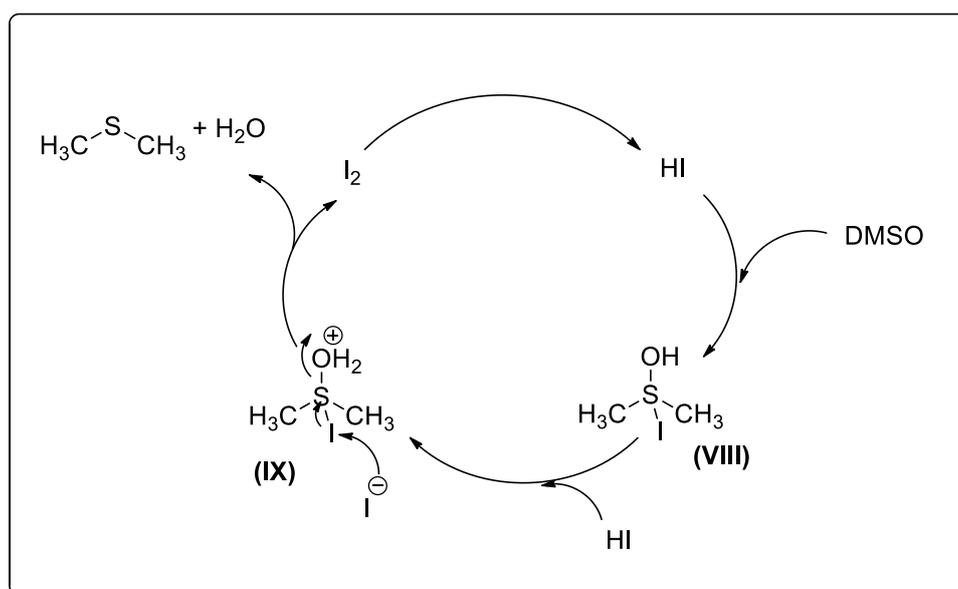
Esquema 8: Proposta de mecanismo para obtenção de flavonas



FONTE: Adaptado de MASESANE, 2015

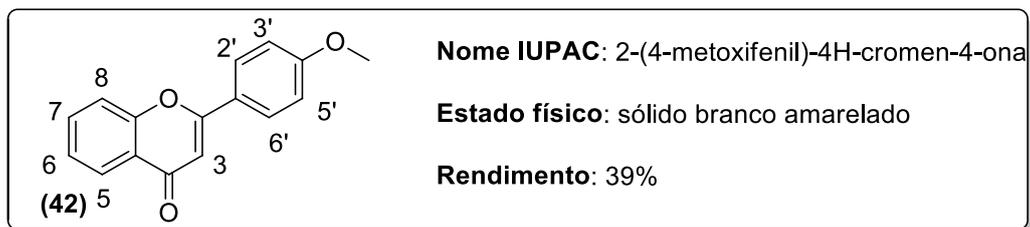
A partir da análise do mecanismo proposto, observa-se a liberação de moléculas de HI durante a formação das flavonas. Pela metodologia de síntese destes compostos, tem-se que o iodo é utilizado como catalisador e com isso a sua regeneração é necessária. Desta forma, acredita-se que o DMSO está atuando como um co-oxidante no processo, regenerando então a molécula de iodo. Inicialmente, a molécula de HI sofre uma reação de adição com DMSO, gerando o intermediário (VIII). Este então sofre uma protonação, gerando o cátion (IX), que por fim, sofre ataque nucleofílico da espécie I⁻ levando a regeneração de I₂ (Esquema 9).

Esquema 9: Regeneração de I₂ mediada por DMSO.



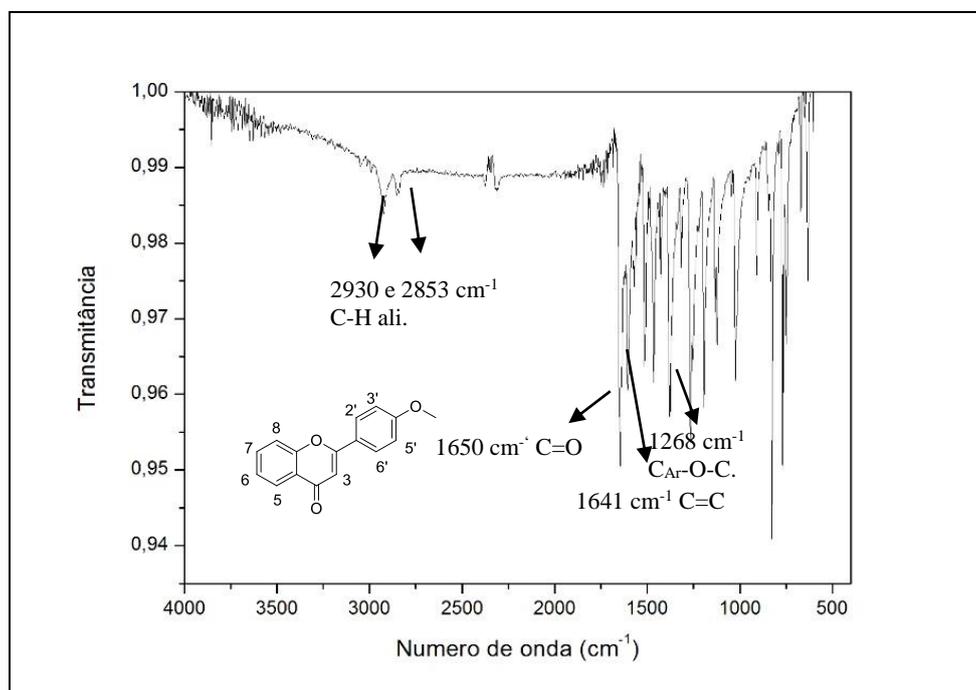
FONTE: Elaborada pela própria autora.

A seguir serão discutidos os espectros de IV, RMN de ^1H e de ^{13}C da flavona (42).



No espectro de IV (**Figura 14**), observaram-se bandas de absorção em: 2930 e 2852 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H de alifáticos; em 1650 cm^{-1} referente ao estiramento C=O do grupo carbonila; em 1641 cm^{-1} referente ao estiramento C=C e em 1268 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$.

Figura 14: Espectro no IV(ATR; cm^{-1}) a flavona 42.

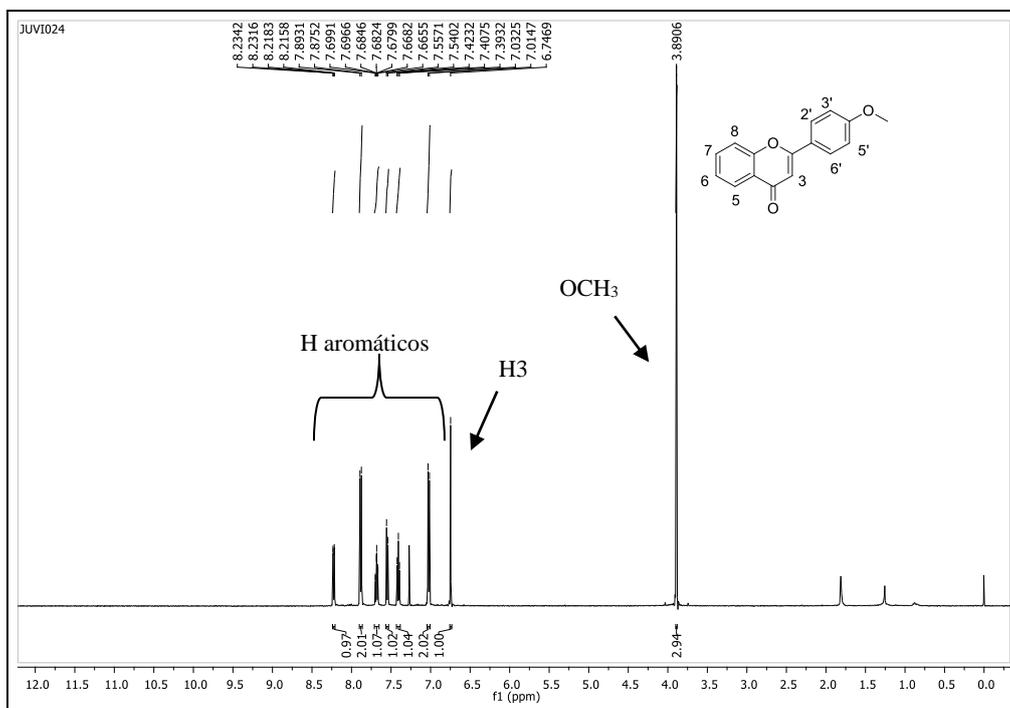


FONTE: Elaborada pela própria autora.

A análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500MHz) (**Figura 15**) com a devida expansão (**Figura 16**) permitiu confirmar a formação da flavona pela ausência

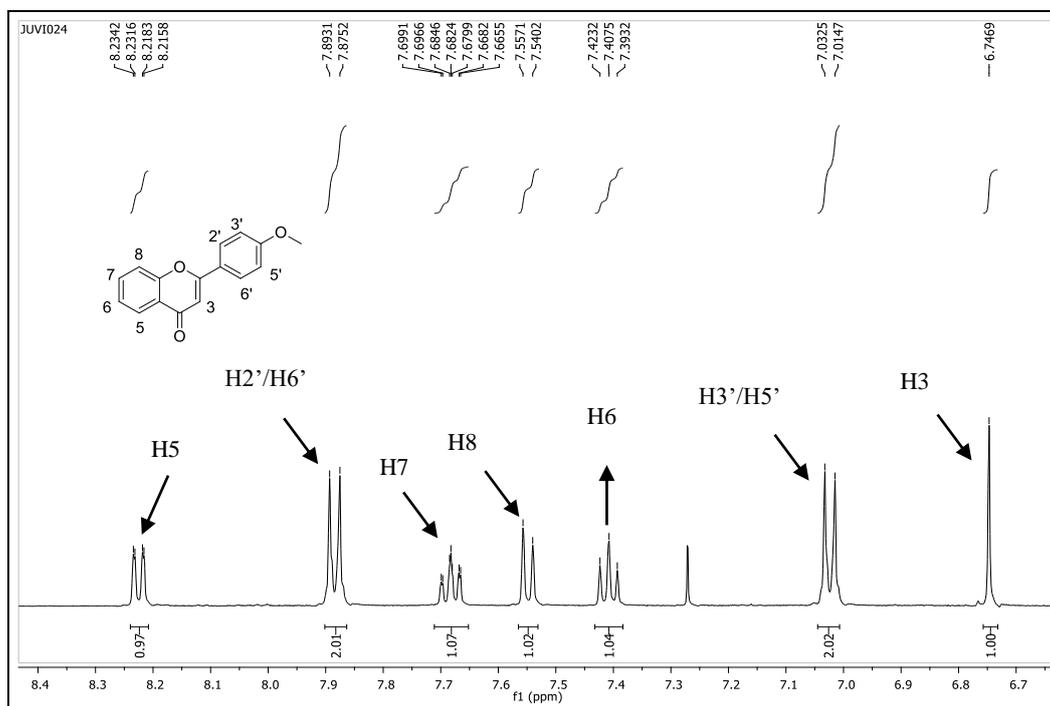
do sinal δ 12,95 referente ao hidrogênio da hidroxila fenólica presente no seu precursor (chalcona **42**) e o aparecimento de um simpleto (1H) em δ 6,75 referente ao hidrogênio olefínico H3. Além disso, pode-se observar um simpleto em δ 3,89 (1H) referente aos hidrogênios metoxilícos, um duplete centrado em δ 7,02 ($^3J = 8,9$ Hz; 2H) referente aos hidrogênios H3'/H5', um triplete centrado em δ 7,41 ($^3J = 7,8$ Hz; 1H) referente ao hidrogênio H6, um duplete centrado em δ 7,55 ($^3J = 8,4$ Hz; 1H) referente ao hidrogênio H8, um multiplete entre δ 7,66–7,70 (1H) referente ao hidrogênio H7, um duplete centrado em δ 7,88 ($^3J = 8,9$ Hz; 2H) referente aos hidrogênios H2'/H6' e um duplo duplete centrado em δ 8,22 ($^4J = 1,3$ Hz; $^3J = 7,9$ Hz; 1H) referente ao hidrogênio H5.

Figura 15 : Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) a flavona **42**.



FONTE: Elaborada pela própria autora.

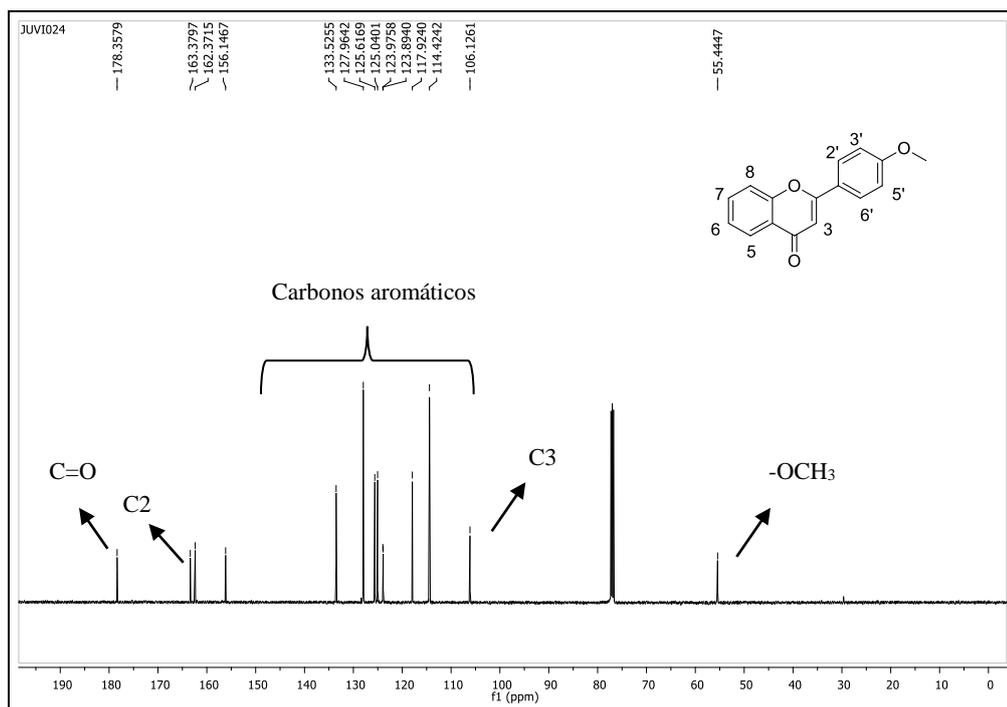
Figura 16: Expansão da região de δ 6,7-8,2 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do composto **42**.



FONTE: Elaborada pela própria autora.

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) (**Figura 17**) foi possível observar um sinal em δ 55,4 referente ao carbono do grupo metoxi ($-\text{OCH}_3$); um sinal em δ 106,1 referente ao carbono olefínico C3; sinais entre δ 114,4–162,4 referentes aos carbonos aromáticos; um sinal em δ 163,4 referente ao carbono olefínico C2 além de um sinal em δ 178,4 referente ao carbono carbonílico.

Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) a flavona **42**.



FONTE: Elaborada pela própria autora.

5 TESTES BIOLÓGICOS

Uma vez sintetizados, os vinte e oito compostos propostos (chalconas e flavonas), foram enviados para o Laboratório de esquistossomose, Centro de pesquisas Rene Rachou, Belo Horizonte (FIOCRUZ) para a avaliação da sua possível atividade esquistossomicida e para o Laboratório de Estrutura e Função de Proteínas, Departamento de Bioquímica (ICB-UFJF), a fim de avaliar as atividades inibitórias frente às isoformas de ATP-difosfohidrolase de *Schistosoma mansoni*. Ambos os testes foram realizados em colaboração com a Prof^a Dr^a Priscila de Faria Pinto.

O objetivo do teste esquistossomicida é verificar os efeitos das chalconas e flavonas quanto a sobrevivência dos vermes adultos de *Schistosoma mansoni* e analisar as possíveis atividades inibitórias frente a enzima ATP-difosfohidrolase determinando assim um possível mecanismo de ação destes compostos.

Desta forma seria possível uma análise da relação das estruturas com a atividade destes compostos levando em consideração a presença de grupos doadores e retiradores de elétrons presentes no anel aromático destas moléculas.

Cabe-se ressaltar que, até o presente momento, o estudo para avaliar as atividades inibitórias frente às isoformas de ATP-difosfohidrolase de *Schistosoma mansoni* não é descrito na literatura para as chalconas e flavonas propostas nesse trabalho, exceto para a chalcona **28**, que como já comentado anteriormente (pág. 4).

O procedimento realizado para esta análise está descrito a seguir.

5.1 TESTE ESQUISTOSSOMICIDA *IN VITRO*

Para avaliar a atividade esquistossomicida frente aos vermes adultos de *Schistosoma mansoni* são considerados alguns parâmetros como a redução da atividade motora, importante para a sobrevivência do verme no hospedeiro, a presença de lesões tegumentares e a morte dos mesmos no meio de cultura (MORAES *et al*, 2012).

Sabe-se que o tegumento do verme, é como se fosse uma "capa" protetora, sendo de extrema importância para sua sobrevivência (DE MORAES, 2012) pois possibilita a absorção de nutrientes e como pode ser regenerado a partir de lesões, ajuda a fugir da resposta imune do hospedeiro (SILVA *et al*, 1997). Logo, lesões tegumentares leva a exposições de antígeno do parasito com a consequente ativação da resposta imune do hospedeiro, levando os vermes a morte. Outro fato sobre o tegumento

está relacionado a sua coloração. O mesmo apresenta-se de forma translúcida, porém, quando o verme está em estado de sofrimento o tegumento começa a escurecer. A sua regeneração pode ocorrer, como já mencionado, porém dependendo da intensidade da lesão, essa regeneração não ocorre impossibilitando então a absorção de nutrientes do meio, levando-os a morte. A **figura 18** mostra os vermes adultos de *Schistosoma mansoni*, na qual a fêmea encontra-se acoplada ao canal ginecóforo do macho.

Quanto a atividade motora, o movimento do verme se dá através da sua musculatura e suas ventosas. Quando o verme está em sofrimento, o movimento se sua musculatura para, restando apenas as ventosas até que estas também não se movimentam mais deixando-os imóveis. Sem movimentar, as funções vitais do parasito não existem levando-os a morte. Logo, alterações na atividade motora também são de extrema importância para a sobrevivência do verme.

Figura 18: Casal de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.



FONTE: Adaptado de SILVA *et al*, 2008.

5.1.1 Obtenção dos vermes adultos

Camundongos Suíços foram infectados por via subcutânea com 100 cercárias/animal da cepa LE de *Schistosoma mansoni* para a obtenção dos vermes adultos. O tipo de infecção realizada foi bissexuado, resultando em vermes adultos machos e fêmeas. Os animais infectados foram sacrificados utilizando uma solução de pentobarbital sódico a 3% (30µL/animal) ao final de 50 dias, e os vermes foram obtidos através de perfusão do sistema porta-hepático de acordo com adaptação da técnica descrita por Smithers & Terry (1965).

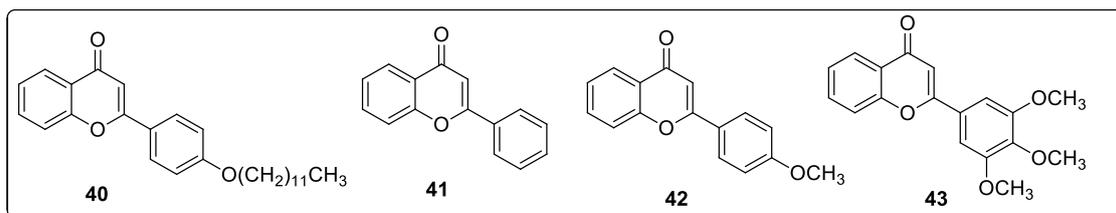
5.1.2 Preparação para os ensaios *in vitro*

Após obtenção dos vermes, os mesmos foram lavados em meio de cultura RPMI-1640 para remoção das sujidades provenientes da perfusão. Todo o procedimento realizado após a remoção destes foi feito em ambiente estéril, incluindo equipamentos e soluções. Após a lavagem, quatro pares de vermes adultos obtidos, ainda vivos e mostrando intensa motilidade foram colocados em placas de cultura de seis poços contendo quatro ml de meio de cultura RPMI-1640 suplementado com 5% de soro fetal bovino (SFB) e 100 µg/ml de antibiótico penicilina / estreptomicina (ARAÚJO *et al.*, 2008 a e b; Couto *et al.*, 2010). Como veículo, os compostos foram preparados em uma solução contendo 50% de Glicerol, 20% DMSO e 30% de solução salina 0,85% contendo 5% de etanol, porém o composto **40** foi preparado em DMSO e Glicerol (1:1). Como controle, foram mantidos casais sem nenhuma intervenção e que receberam o veículo de diluição das drogas. Os vermes foram mantidos em contato com a droga por 24 e 48 h horas, em estufa a 37°C e 5% de CO₂. Os experimentos foram realizados de forma independente e em duplicata.

5.1.3 Resultados da avaliação *in vitro* da atividade das flavonas em vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

Para a realização destes testes encontrou-se um grande problema com relação a solubilidade dos compostos sintetizados no meio biológico. Devido a isso e a dificuldade também na obtenção dos vermes para realização dos testes, grande parte dos compostos propostos ainda não puderam ser testados. Logo, até o momento somente as flavonas **40**, **41**, **42** e **43** (Figura 19) foram testadas.

Figura 19: Estrutura química das flavonas avaliadas frente a atividade esquistossomicida



FONTE: Elaborada pela própria autora

Os resultados demonstraram (**Tabela 1**) que as quatro flavonas testadas apresentaram atividade esquistossomicida *in vitro*, uma vez que em determinadas concentrações observou-se a morte de 100% dos vermes. Além disso conseguiu-se uma redução da atividade motora destes vermes observando um melhor resultado para as flavonas **41** e **43** que na menor concentração testada, 10 µg/mL, obteve-se redução da atividade motora de forma intensa. Quanto a intensidade da lesão tegumentar, observou-se que para as flavonas **40** e **42**, obteve-se a mesma de forma extensiva na maior concentração testada. Já na menor concentração testada (10µg/mL) observou-se para a flavona **42**, lesão tegumentar de 100% de forma parcial e nesta mesma concentração lesão de forma parcial para a flavona **41**.

Tabela 1: Resultados da avaliação *in vitro* da atividade das flavonas em vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

Substância	Concentração (µg/mL)	Vermes mortos (%)	Redução da atividade motora (%)		Intensidade da lesão tegumentar (%)	
			Sutil	Intensa	Parcial	Extensiva
Controle	----	0				
Veículo	-----	10				
Flavona 40	50	0	---	---	---	---
	100	20	20	80	20	80
	250	100	--	100	--	100
Flavona 41	10	100	---	100	100	-----
	20	50	50	50	50	50
	50	50	50	50	100	---
Flavona 42	10	20	80	20	80	20
	20	20	80	20	80	20
	50	100	---	100	---	100
Flavona 43	10	100	---	100	---	100
	20	50	50	50	50	50
	50	50	50	50	50	50

Legenda: controle = casais de vermes sem intervenção (sem os compostos); veículo = DMSO

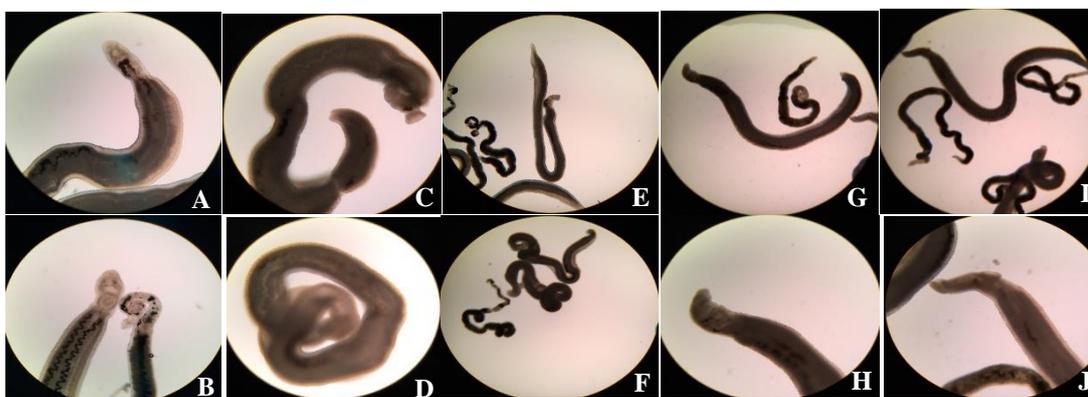
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Analisando as imagens obtidas na **Figura 20**, é possível observar em C e D (20µg/mL) alterações morfológicas em verme macho contorcido, respectivamente ; em E e F (20 µg/mL) os vermes permaneceram viáveis na cultura após 48h de incubação, porém foi possível observar pequenas alterações morfológicas e um maior escurecimento das fêmeas em relação ao controle; em G e H (50µg/mL) e em I e J (250

$\mu\text{g/mL}$) observou-se a morte do casal de vermes na cultura, com escurecimento no tegumento e um aumento na porção anterior do macho em H e J.

De posse destes resultados ainda não é possível uma confirmação da atividade esquistosomicida dos compostos testados, uma vez que devido a dificuldade em solubilizar os mesmos, pode ter comprometido os resultados gerando respostas não conclusivas como para as flavonas **41** e **42** em que não houve um aumento da morte dos vermes com o aumento da concentração das drogas. Para uma confirmação destes valores, as análises deverão ser realizadas novamente, porém estes resultados já indicam uma resposta positiva destes compostos frente ao *Schistosoma mansoni*.

Figura 20: Micrografias dos ensaios das flavonas (**40-43**) das análises esquistosomicidas *in vitro*.



Legenda: A e B – Controles aumento 10x – Vermes incubados apenas com meio, em A e incubados com veículo em B. C e D – **Composto 42** – 20 μg , aumento 10x. E e F – **Composto 43** 20 μg – Aumento 4x. G e H – **Composto 41** 50 μg – Aumento 4x. I e J – **Composto 40** 250 μg – Aumento 4x em I e 10 x em J.

5.2 ENSAIO ENZIMÁTICO

A ATP-difosfohidrolase pode ser encontrada em parasitos (tegumento do *Schistosoma mansoni*, como já mencionado), em vegetais, em mamíferos e outros seres vivos. Suas isoformas diferem em massa molecular, ponto isoelétrico e razão de atividade ATPase/ADPase (FARANI, 2016).

Dados confirmados por ensaios de imunoprecipitação mostraram que as duas isoformas de ATP-difosfohidrolase isoladas do tegumento de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* apresentaram imunoreatividade cruzada com os anticorpos anti-apirase de batata produzidos em coelhos ou camundongos (PINTO, 2008), o que sugeriu então que existem domínios na sequência de aminoácidos conservados entre a

enzima vegetal (no caso da batata) e de parasito (*Schistosoma mansoni*) (GUSMÃO, 2017).

Além disso, estudos mostraram que novas drogas esquistossomicidas foram capazes de promover a inibição da atividade hidrolítica das isoformas presentes no tegumento do *Schistosoma mansoni* e da apirase da batata, gerando assim novos indícios da homologia entre as enzimas destas duas fontes (PENIDO *et al*, 2007).

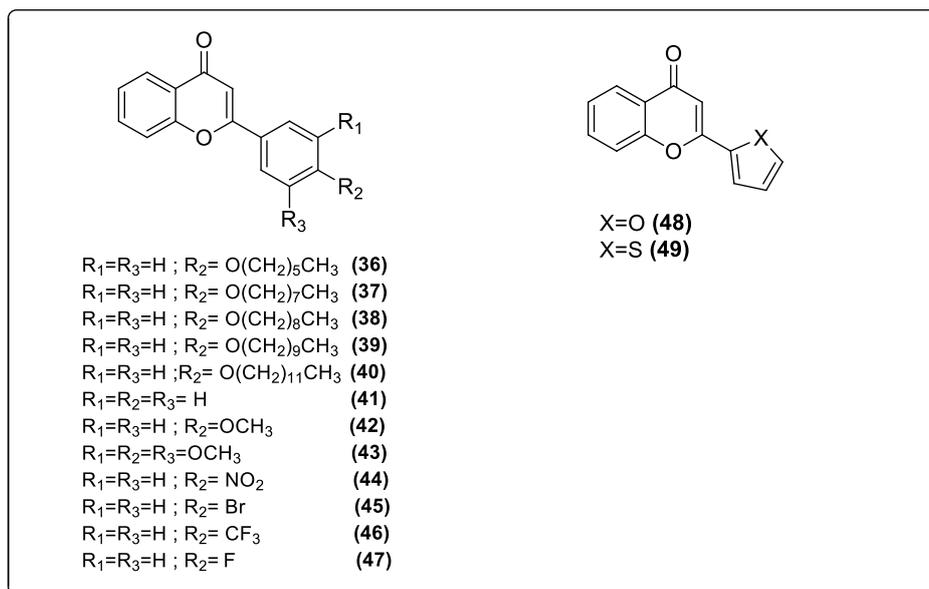
Visto essa semelhança entre a apirase da batata com a ATP-difosfohidrolase extraída de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* e a maior facilidade de obtenção desta enzima através da batata, ensaios utilizando esta fonte de extração da ATP-difosfohidrolase podem ser utilizados como preliminares na avaliação do potencial inibitório dos compostos investigados.

5.2.1 Teste realizado com enzima extraída da batata

A ATP-difosfohidrolase extraída da batata tem uma atividade hidrolítica que desperta grande interesse científico. Nos vegetais a atividade hidrolítica desta enzima é mais acentuada quando comparada, por exemplo, a do *Schistosoma mansoni*. Além disso, suas isoformas são solúveis, de fácil obtenção, gerando grande quantidade de proteína com elevada pureza, garantindo assim elevada reprodutibilidade dos ensaios (KETTLUN *et al*, 1992; FARANI, 2016).

Até o momento, as 14 flavonas sintetizadas (**Figura 21**) foram avaliadas com relação a sua atividade enzimática frente a enzima ATP-difosfohidrolase. As chalconas não puderam ser testadas seguindo o mesmo método de análise, pois como são compostos muito coloridos e por ser tratar de um método colorimétrico, uma vez que ocorre a complexação dos compostos com o reagente de cor, as cores das mesmas interferiram no resultado.

Figura 21: Estrutura das flavonas testadas.



FONTE: Elaborada pela própria autora.

Estes testes foram realizados no Laboratório de Estrutura e Função de Proteínas, Departamento de Bioquímica (ICB-UFJF) em colaboração com a Prof^a Dr^a Priscila de Faria Pinto.

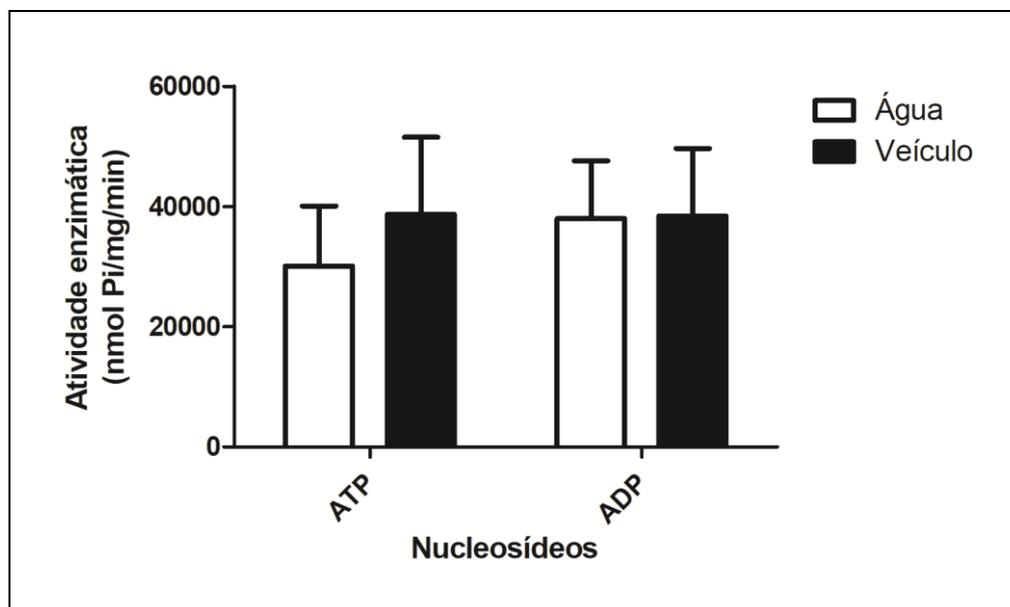
Logo, para a análise da atividade enzimática das 14 flavonas sintetizadas, foi utilizada a enzima extraída da batata devido a maior facilidade de obtenção e o método utilizado para a análise desta atividade foi o descrito por Taussky & Shorr (1953).

Inicialmente, em tubos de ensaio foram adicionados 0,0002mg.L⁻¹ (7,64μL) de apirase de batata que continha 50μL de tampão succinato, diferentes volumes dos compostos de concentrações de 100; 50; 25 e 12,5μM e por fim completou-se o volume de 250μL com água deionizada. Os tubos foram levados para o banho-maria a 37°C onde foi disparada a reação através da adição de 7,5μL dos substratos ATP ou ADP, ambos na concentração de 3mM.

Após 10 minutos a reação foi interrompida pela adição de 250μL de HCl 2N e retirada do banho-maria. Após isso, foi adicionando 500μL do reagente de cor e então realizou-se a medida da densidade óptica em 660nm a fim de determinar a quantidade de fosfato inorgânico (Pi) liberado em casa análise.

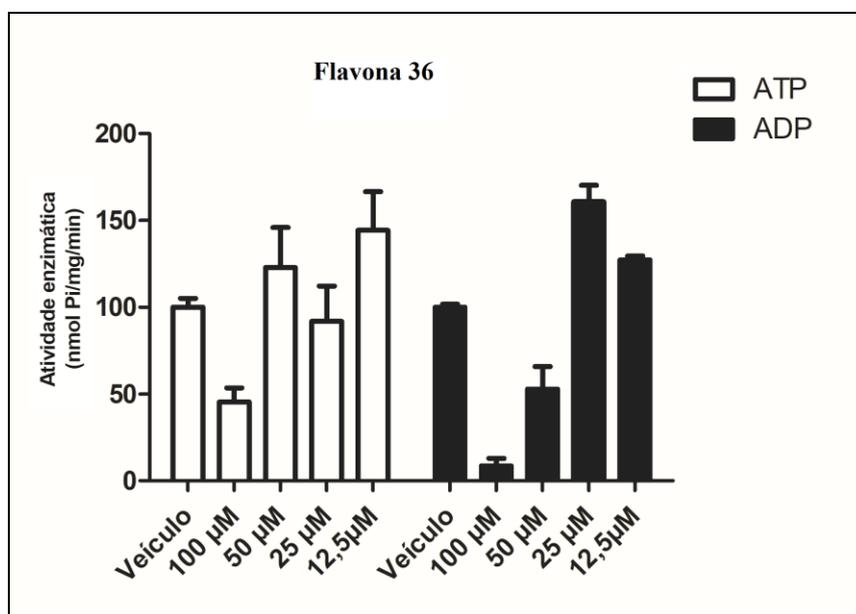
Todos os ensaios foram realizados em duplicata com 3 replicatas de cada concentração analisada. Além disso, os compostos forem solubilizados em etanol, a fim de melhorar os problemas de solubilidade dos mesmos encontrados para testes anteriores. Nas figuras abaixo estão os gráficos obtidos para cada flavona testada.

Figura 22: Gráfico atividade enzimática água deionizada e veículo (etanol) utilizados como controles nos testes.



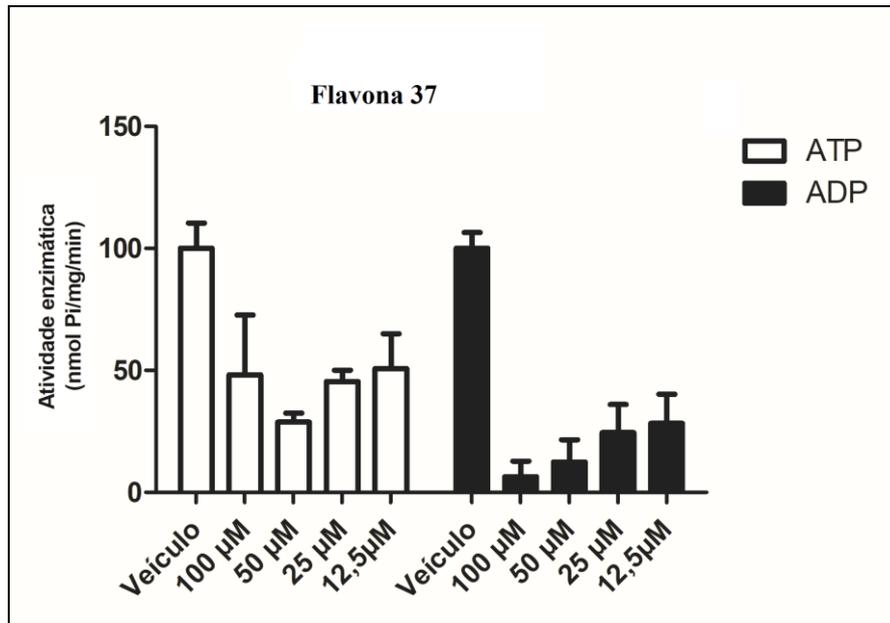
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 23: Gráfico atividade enzimática da flavona (36) em diferentes concentrações.



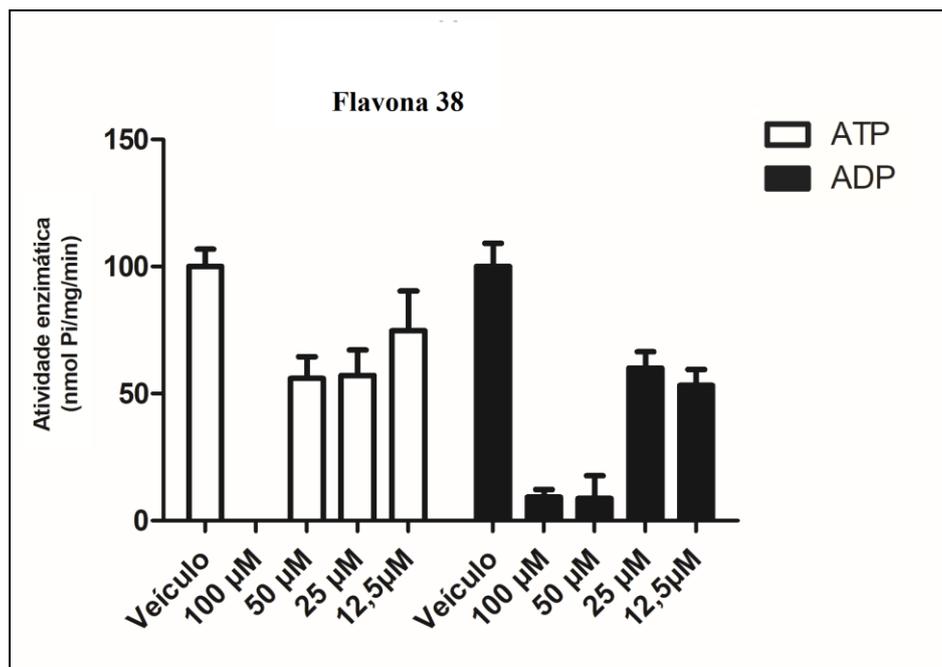
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 24: Gráfico atividade enzimática da flavona (37) em diferentes concentrações.



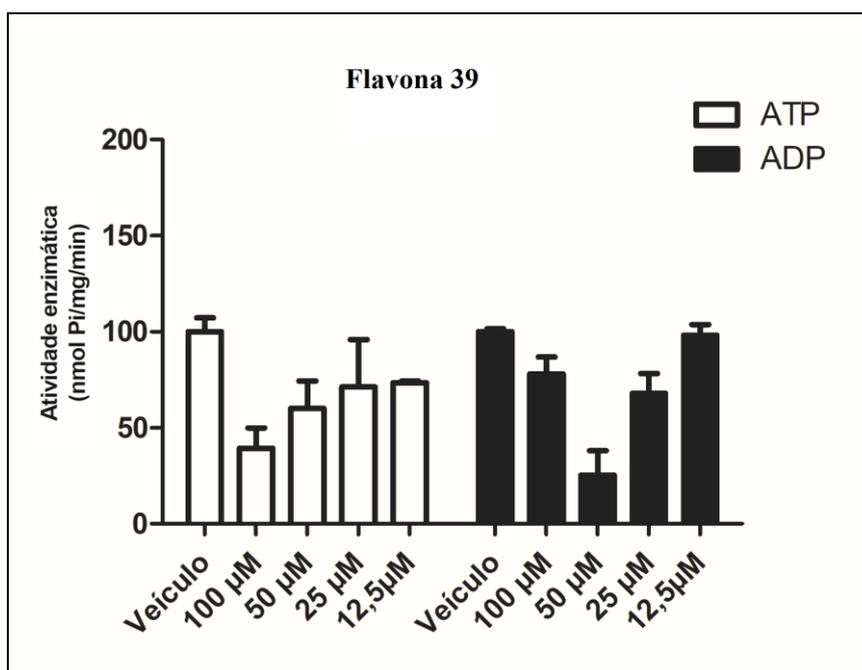
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 25: Gráfico atividade enzimática da flavona (38) em diferentes concentrações.



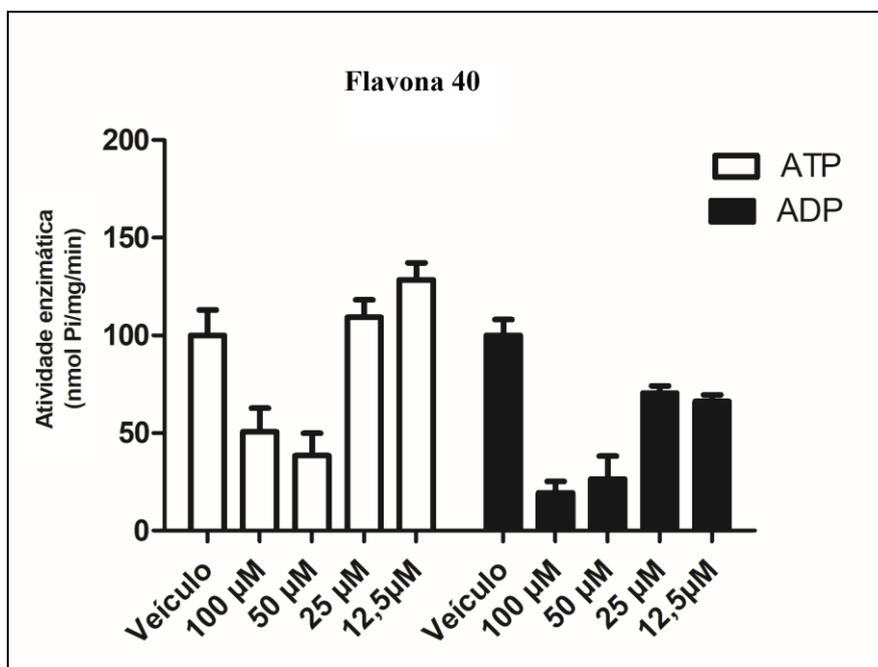
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 26: Gráfico atividade enzimática da flavona (39) em diferentes concentrações.



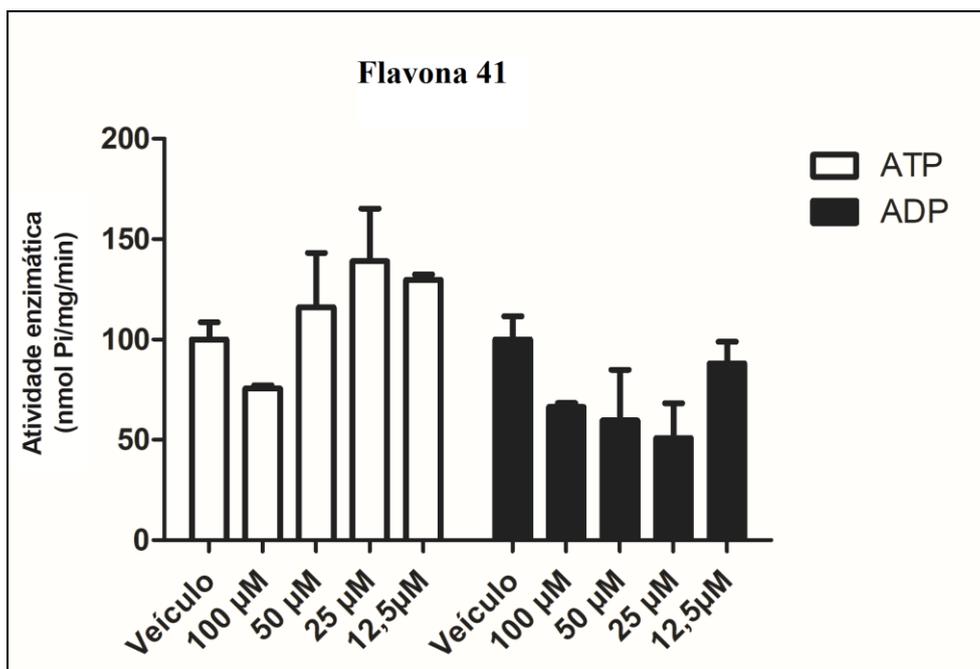
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 27: Gráfico atividade enzimática da flavona (40) em diferentes concentrações.



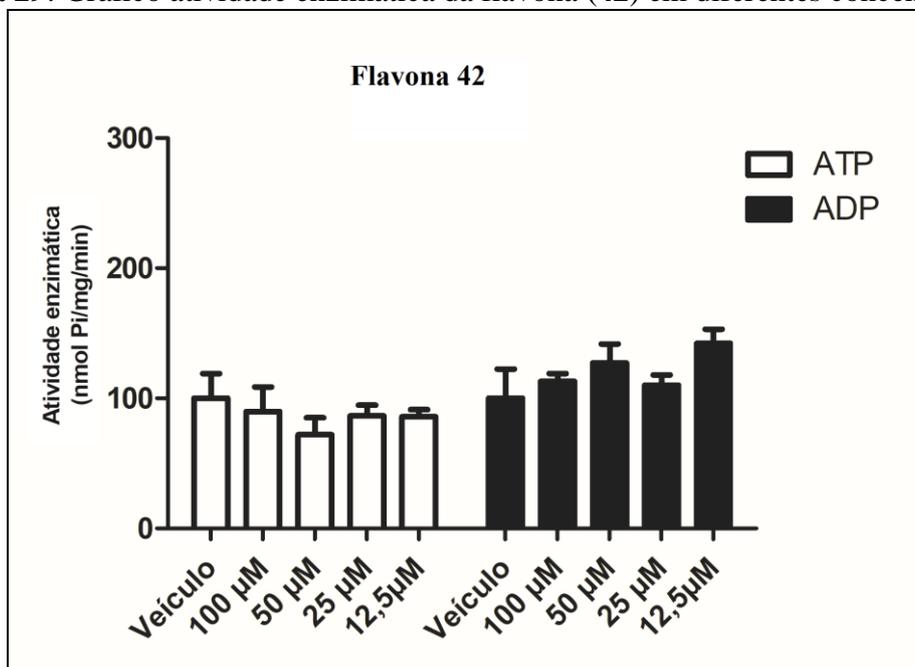
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 28: Gráfico atividade enzimática da flavona (41) em diferentes concentrações.



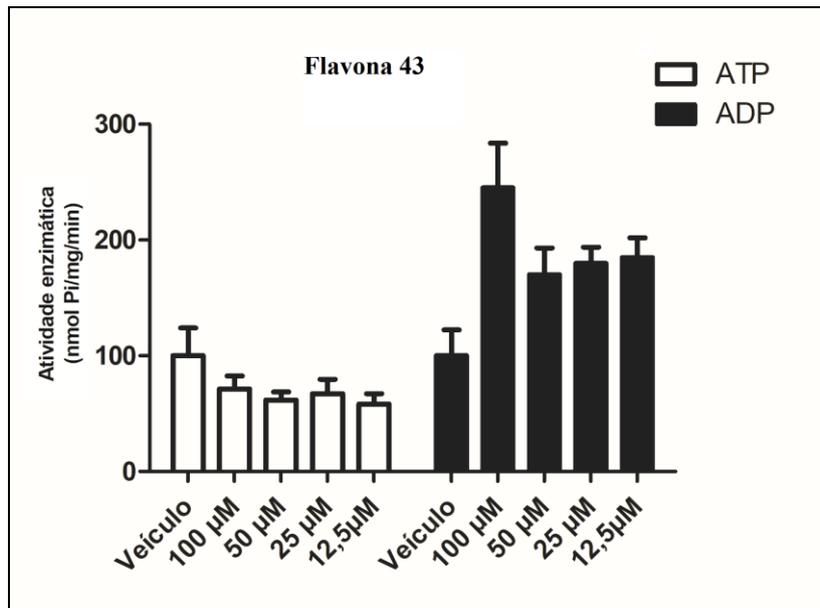
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 29: Gráfico atividade enzimática da flavona (42) em diferentes concentrações.



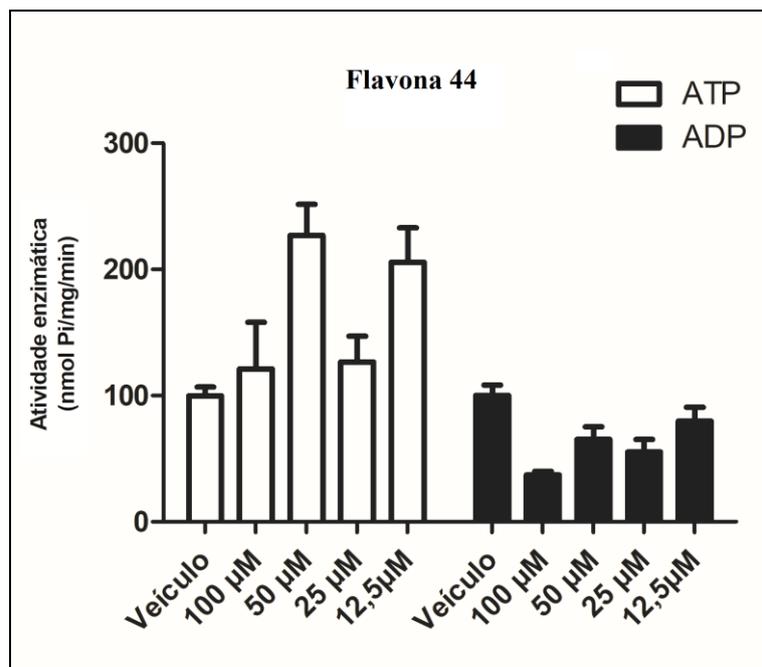
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 30: Gráfico atividade enzimática da flavona (43) em diferentes concentrações.



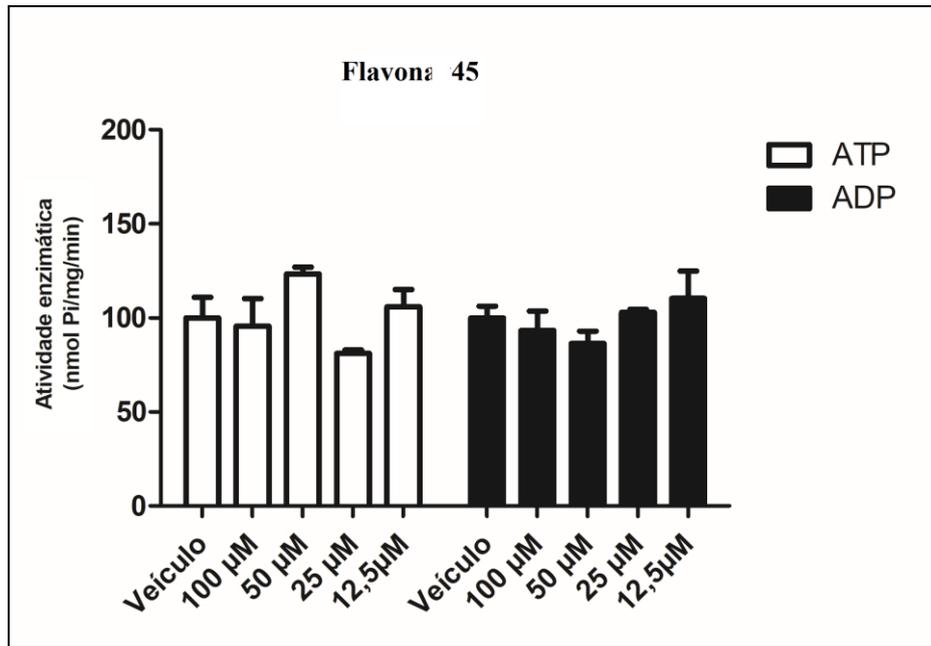
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 31: Gráfico atividade enzimática da flavona (44) em diferentes concentrações.



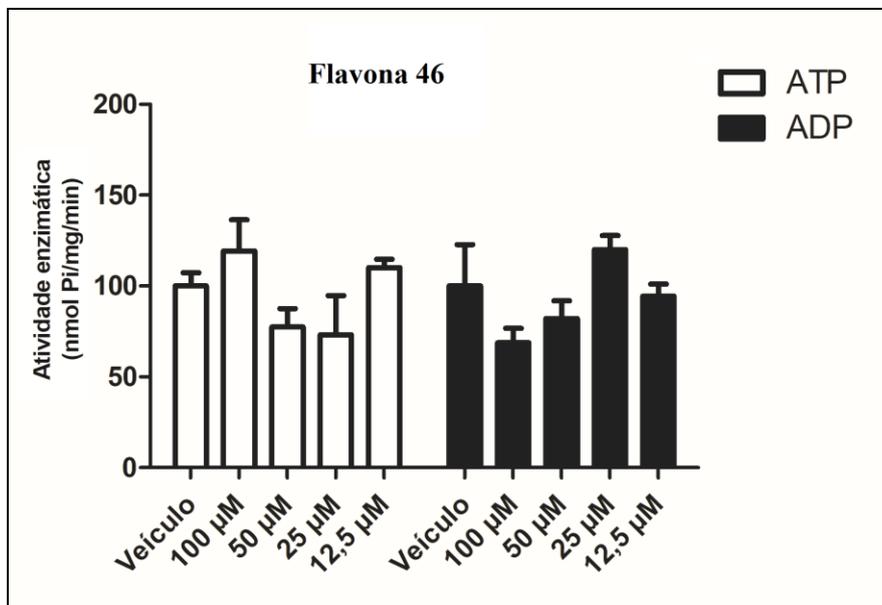
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 32: Gráfico atividade enzimática da flavona (45) em diferentes concentrações.



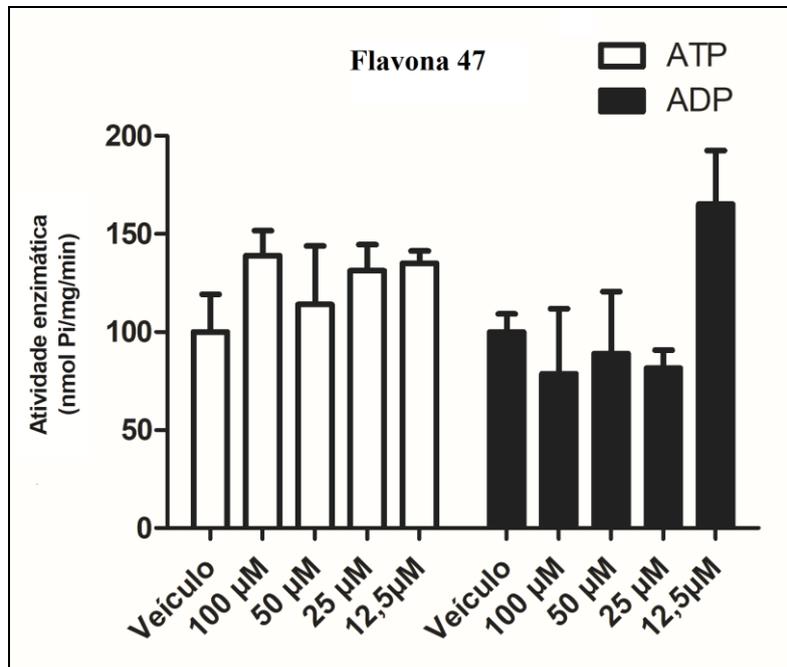
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 33: Gráfico atividade enzimática da flavona (46) em diferentes concentrações.



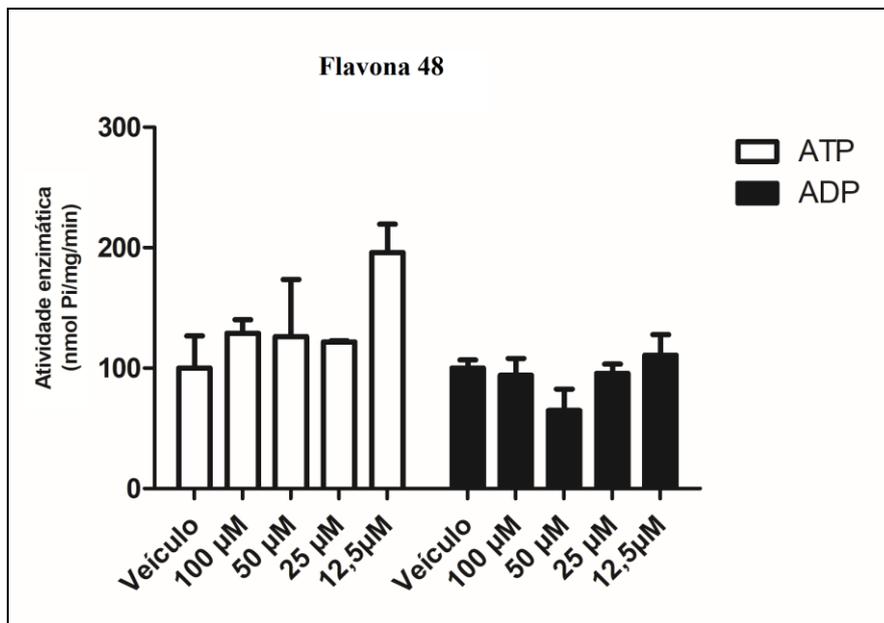
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 34: Gráfico atividade enzimática da flavona (47) em diferentes concentrações.



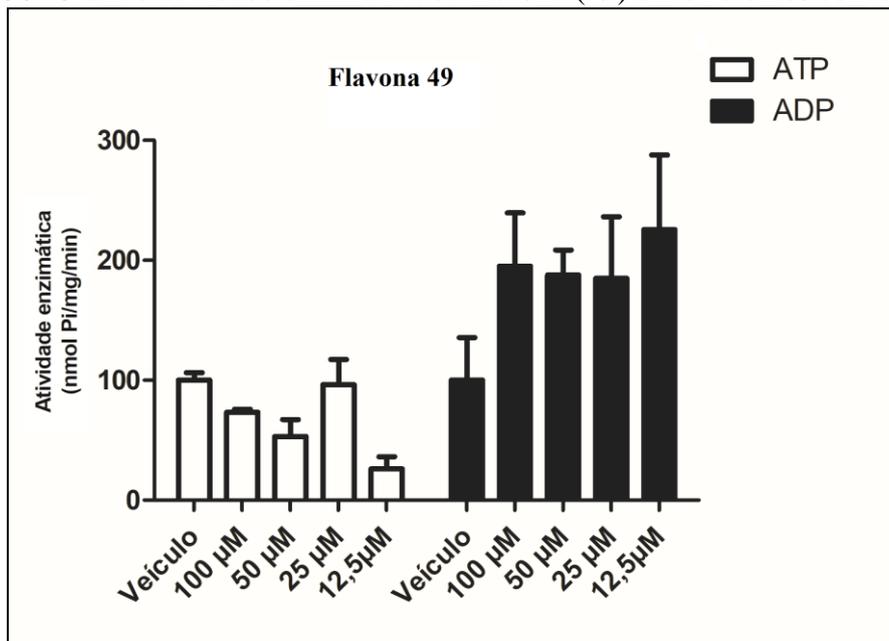
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 35: Gráfico atividade enzimática da flavona (48) em diferentes concentrações



FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 36: Gráfico atividade enzimática da flavona (**49**) em diferentes concentrações.



FONTE: Elaborada pela própria autora.

A partir dos resultados obtidos podemos destacar as flavonas **36**, **37**, **38** e **40** como compostos promissores para promoverem a redução da atividade da enzima ATP-difosfohidrolase quando comparadas a atividade do veículo. Destas, os resultados obtidos para a flavona **37** (gráfico página **53**) quando utilizado como substrato o ADP, sugere uma boa relação dose-dependência.

Para estas quatro flavonas em que houve alguma inibição da ATP-difosfohidrolase, foi possível traçar uma curva e obter informações sobre os valores de IC_{50} . Já para as demais flavonas, como não houve inibição, não foi possível calcular um valor de IC_{50} correspondente. Destas quatro flavonas mencionadas anteriormente, apenas para a **38** e a **40** obteve-se uma curva adequada para o cálculo desse valor. Para a flavona **38** obteve-se um IC_{50} de 120,23 µM quando utilizado ATP e de 221,30 µM quando utilizado ADP. Já para a flavona **40** obteve-se um IC_{50} de 37,76 µM quando utilizado ATP e de 62,79 µM quando utilizado ADP.

Vale destacar, que a flavona **40** apresentou um potencial esquistossomida, como já discutido anteriormente e mostrou-se promissora com relação a inibição da enzima ATP-difosfohidrolase. Com isso, pode-se inferir que a morte dos vermes observada no teste esquistossomicida está relacionada com a inibição desta enzima.

Outro fato a ser observado é com relação a estrutura destes compostos. Pode-se notar, que as quatro flavonas que se mostraram promissoras a inibição da ATP-

difosfohidrolase possuem grupo alquila (doadores de elétrons) no anel aromático. Logo, a presença destes grupos podem ser um indicativo do potencial inibitório destes compostos frente a esta enzima.

Já para os demais compostos nas concentrações testadas, não se obteve uma resposta significativa com relação a atividade da enzima. Apesar de observar algumas elevações ou reduções nos valores da atividade, quando consideramos os desvios apresentados nos gráficos, notamos que estatisticamente não ocorre variação e, portanto, não se tem relação com a atividade da enzima.

5.2.2 Teste realizado com enzima extraída de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*

Além do teste enzimático descrito anteriormente (Seção 5.2.1), foi realizado também a avaliação da atividade enzimática utilizando a ATP-difosfohidrolase extraída de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

Estes testes foram realizados no Laboratório de Estrutura e Função de Proteínas, Departamento de Bioquímica (ICB-UFJF) também em colaboração com a Profª Drª Priscila de Faria Pinto.

Devido à dificuldade de obtenção desta enzima a partir do tegumento do parasito ocasionando assim pouca quantidade da enzima, até o momento apenas duas flavonas (**42-43**) foram testadas.

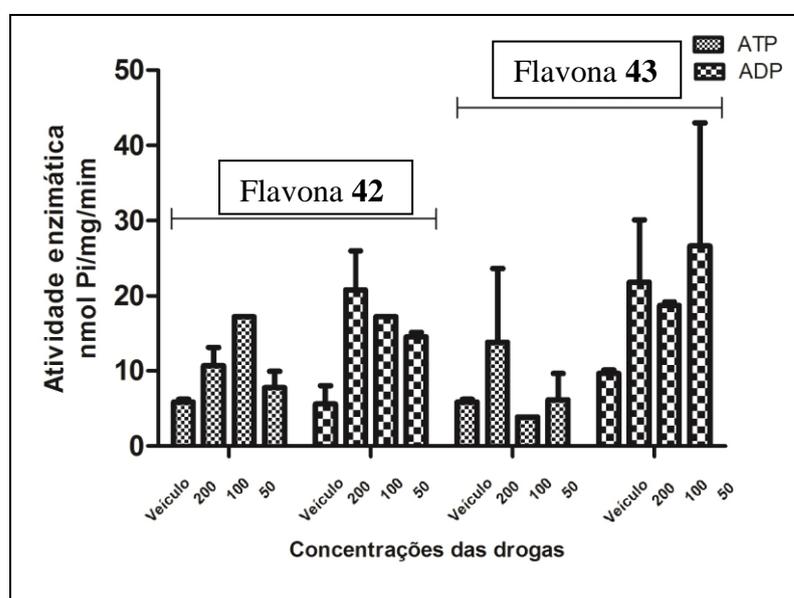
Como descrito por Vasconcelos e colaboradores, os vermes adultos de *S. mansoni* foram incubados por 10 min a 37° C em 10 ml de tampão TRIS, suplementado com íons e inibidores de proteases, e submetidos à agitação em vortex por 10 segundos. Os vermes foram homogeneizados em 300 ml de Tris-HCl, pH 7,4, contendo 8% de sacarose e inibidores de proteases, com o auxílio de Potter-Elvehjem, e a concentração de proteínas das amostras foi determinada pelo método de Lowry (LOWRY *et al*, 1951).

Alíquotas deste homogeneizado contendo o equivalente a 0,05 mg de proteínas totais/mL foram incubadas durante 60 min a 37 °C com diferentes concentrações das flavonas (200, 100 2 50µM) - em um meio de reação padrão tampão contendo MOPS 50 mM, pH 7,4, 5 mM de CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 150 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 1 mM de ouabaína e 10 mM NaN₃.

Após isso, quantidade suficiente de substrato ATP ou ADP, 3mM foi adicionado iniciando a reação hidrolítica. Decorrido 60 minutos, parou-se a reação através da adição de 0,1 N de HCl. A medida de hidrólise de ATP ou ADP foi feita por meio da análise espectrofotométrica de fosfato inorgânico liberado de acordo com Taussky e Shorr, 1953. As flavonas foram solubilizadas em DMSO.

Após a realização do teste, obteve-se o gráfico que está representado na figura abaixo.

Figura 37: Gráfico atividade enzimática extraída de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* das flavonas (42 e 23) em diferentes concentrações.



FONTE: Elaborada pela própria autora.

A partir dos resultados obtidos, pode-se notar que quando é utilizado a enzima extraída do tegumento do parasito temos um aumento de sua atividade quando comparado a atividade do veículo, efeito contrário ao desejado. Estes compostos apresentaram uma atividade esquistossomicida, mas como não houve inibição da enzima, podemos inferir que está ocorrendo um outro tipo de interação destes compostos que está acarretando a morte dos vermes.

Devido ao grande problema de solubilidade encontrado ao realizar este teste, o mesmo não apresenta uma boa relação entre o aumento da atividade e a concentração dos compostos utilizados. Sendo assim, para um melhor resultado será necessário a repetição do teste.

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Para o andamento das reações e verificação da pureza dos compostos foi utilizada a técnica de cromatografia em camada delgada, usando para tal sílica gel 60G (254 nm) em lâminas de vidro. Para a revelação das mesmas, foi utilizada luz ultravioleta e vapores de iodo.

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese e purificação dos compostos são das marcas Merck, Vetec e Sigma Aldrich, sem pré-purificação.

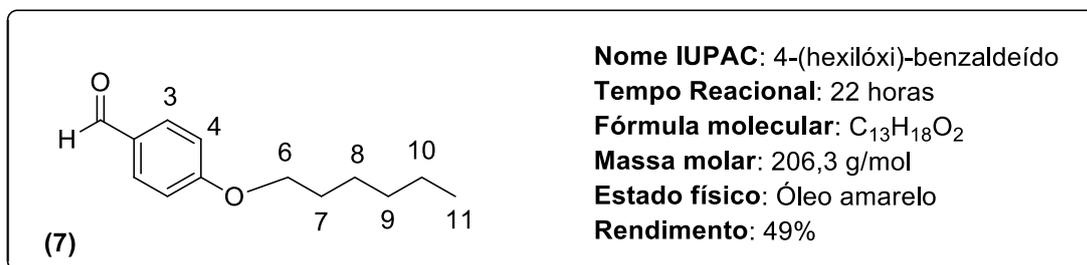
Os espectros no infravermelho de todos os compostos foram obtidos em um espectrômetro Bruker ALPHAFT-IR MB102, na região de 4000– 400 cm^{-1} . As análises foram feitas no Departamento de Química da UFJF, utilizando a técnica de ATR (Attenuated Total Reflectance).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em um equipamento BRUKER AVANCE III 500 MHz com frequência de 500MHz para ^1H e 125MHz para ^{13}C . Como referência interna foi utilizado o TMS (tetrametilsilano). As constantes de acoplamento (J) foram dadas em Hertz (Hz).

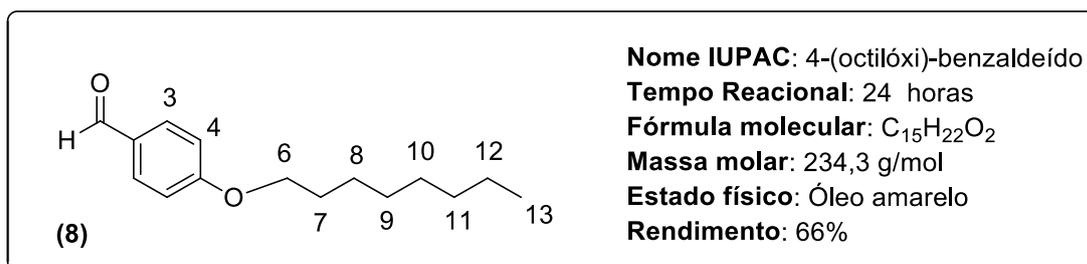
6.2 PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS ALQUILADOS

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados 1,0 equivalente do 4-hidroxibenzaldeído (3 mmol) e 2,0 equivalentes de carbonato de potássio (6 mmol) em 8 mL de dimetilformamida. A mistura reacional foi deixada sob aquecimento (90°C) e agitação magnética durante 30 minutos. Posteriormente foram adicionados, separadamente, 1,5 equivalentes dos respectivos haletos de alquila (4,5 mmol) e quantidade catalítica de brometo de potássio para as reações que foram utilizados cloreto de alquila. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo) e após um período que variou de 18 a 24h foi observado o término da mesma. Verificado o término da reação, fez-se uma extração líquido-líquido utilizando éter etílico e água destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido por evaporação a pressão reduzida. Após isso, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando DCM como solvente e desta forma obteve-se o produto de forma pura. Os aldeídos alquilados foram obtidos na forma de óleos em rendimentos

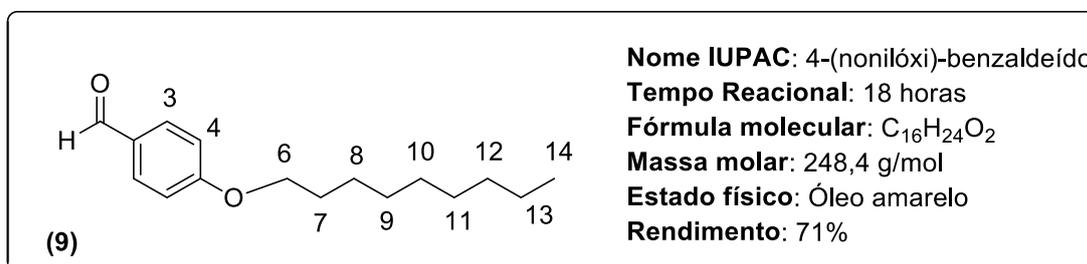
que variaram de 49 a 92%. Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos aldeídos alquilados estão descritos a seguir.



RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 0,92 (3H; t; ³J=7,1 Hz; H11); 1,34-1,37 (4H; m; CH₂); 1,48 (2H; qui; ³J=7,1 Hz; H8); 1,82 (2H; qui; ³J=7,1 Hz; H7); 4,04 (2H; t; ³J=6,6 Hz; H6); 6,98-7,00 (2H; m; H4); 7,83 (2H; dt; ⁴J=2,3 Hz; ³J=8,8 Hz; H3); 9,88 (1H; s; COH).

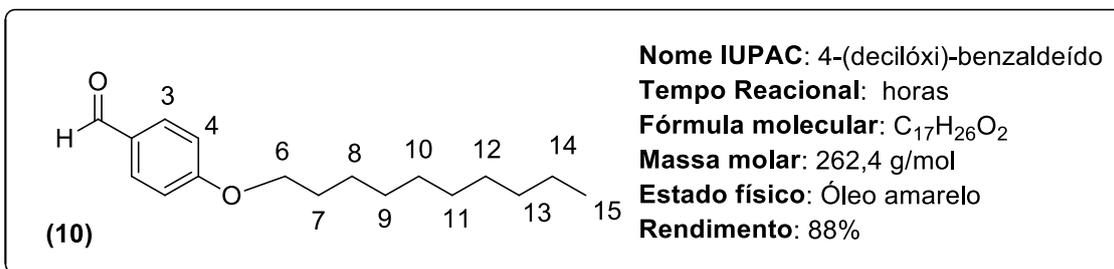


RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 0,90 (3H; t; ³J=7,0 Hz; H13); 1,29-1,38 (8H; m; CH₂); 1,47 (2H; qui; ³J=7,5 Hz; H8); 1,82 (2H; qui; ³J=7,1 Hz; H7); 4,05 (2H; t; ³J=6,6 Hz; H6); 7,00 (2H; dt; ⁴J=2,5 Hz; ³J=8,7 Hz; H4); 7,83 (2H; dt; ⁴J=2,5 Hz; ³J=8,7 Hz; H3); 9,88 (1H; s; COH).

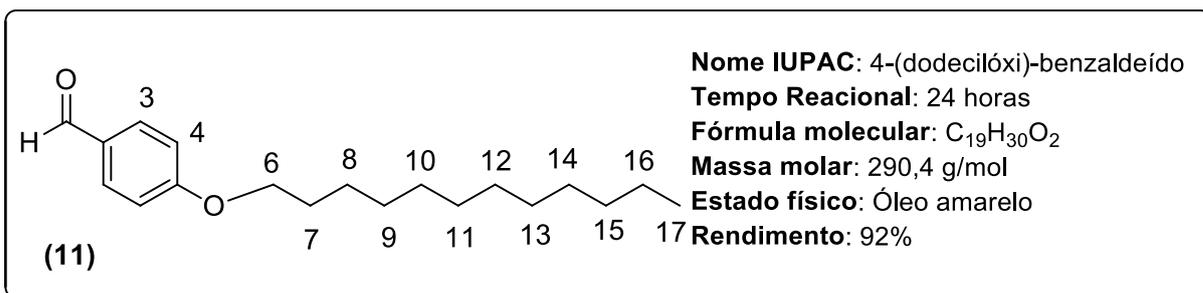


RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 0,89 (3H; t; ³J=6,9 Hz; H14); 1,28-1,38 (10H; m; CH₂); 1,47 (2H; qui; ³J=7,4 Hz; H8); 1,82 (2H; qui; ³J=7,1 Hz; H7); 4,04 (2H;

t; $^3J=6,6$ Hz; H6); 6,99 (2H; dt; $^4J=2,3$ Hz; $^3J=8,7$ Hz; H4); 7,83 (2H; dt; $^4J=2,3$ Hz; $^3J=8,7$ Hz; H3); 9,88 (1H; s; COH).



RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 0,89 (3H; t; $^3J=6,9$ Hz; H13); 1,28-1,36 (12H; m; CH₂); 1,44-1,49 (2H; m; H8); 1,78-1,84 (2H; m; H7); 4,04 (2H; t; $^3J=6,6$ Hz; H6); 6,98-7,00 (2H; m; H4); 7,83 (2H; dt; $^4J=2,2$ Hz; $^3J=8,7$ Hz; H3); 9,88 (1H; s; COH).



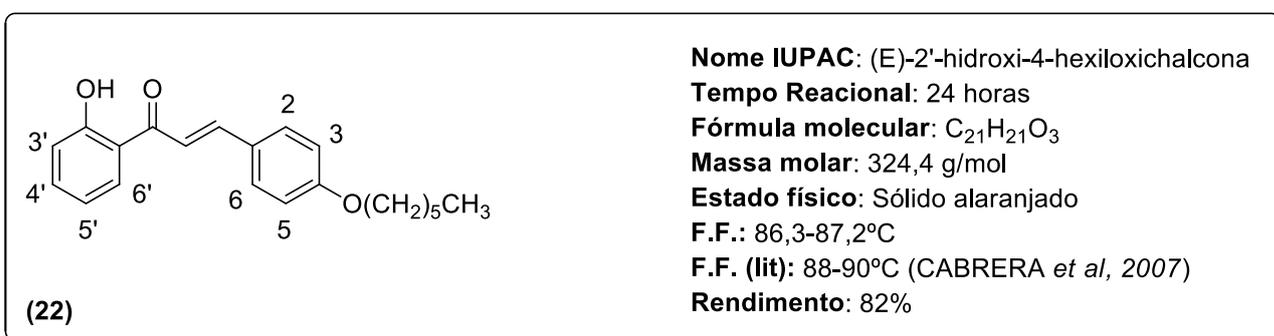
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 0,89 (3H; t; $^3J=6,9$ Hz; H17); 1,27-1,32 (16H; m; CH₂); 1,44-1,49 (2H; m; H8); 1,79-1,85 (2H; m; H7); 4,04 (2H; t; $^3J=6,6$ Hz; H6); 6,99 (2H; dt; $^4J=2,3$ Hz; $^3J=8,6$ Hz; H4); 7,83 (2H; dt; $^4J=2,4$ Hz; $^3J=8,8$ Hz; H3); 9,88 (1H; s; COH).

6.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DAS CHALCONAS

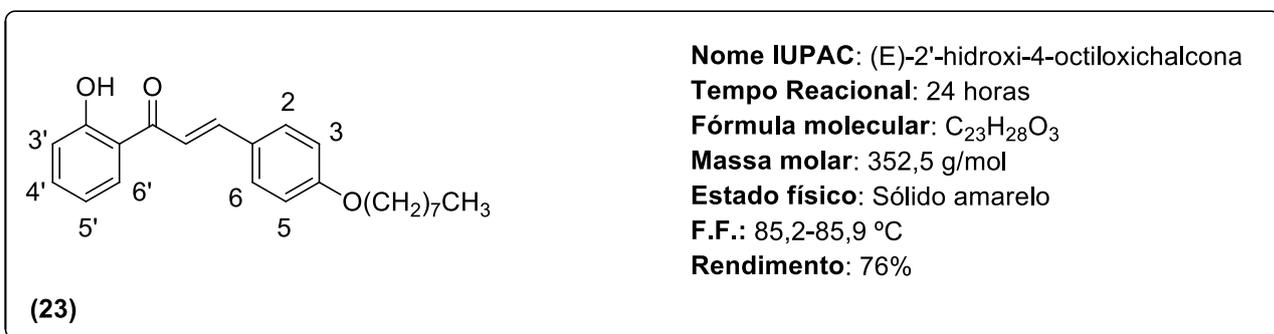
6.3.1 Procedimento geral para a obtenção das chalconas 22-29 e 31-35

Em um balão de fundo redondo foi adicionado 10 mL de uma solução etanólica de hidróxido de sódio 4M em banho de gelo. Em seguida foi adicionado 1 equivalente de 2-hidroxiacetofenona (4 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação magnética durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após isso foi adicionado,

separadamente, 1 equivalente dos respectivos aldeídos (4 mmol) e a reação foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/AcOEt 8:2 v/v; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo) e após um período que variou de 2 a 24h foi observado o término da mesma. Em seguida a reação foi neutralizada utilizando uma solução de HCl 4M e deixada na geladeira até o dia seguinte. Observou-se a formação de um precipitado, que foi filtrado e lavado com água destilada. Os sólidos obtidos foram purificados por recristalização utilizando solvente adequado. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 7 a 82%. Os dados físico-químicos e espectroscópicos das chalconas estão descritos a seguir.

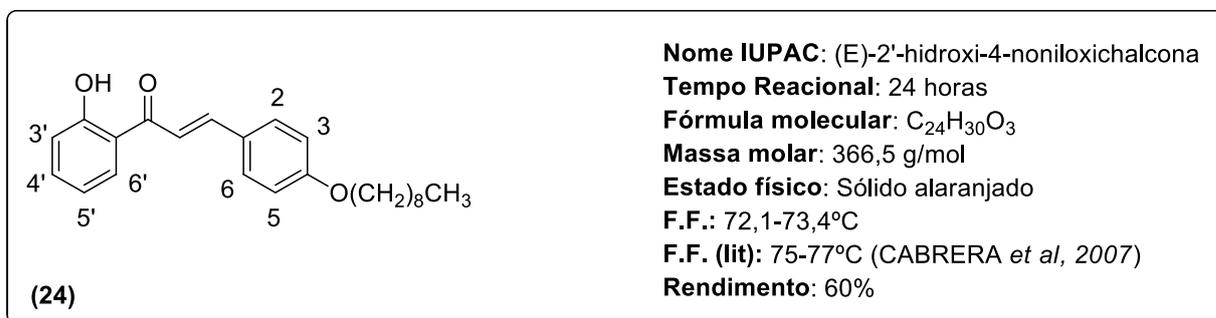


RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 0,93 (3H; t; ³J=7,1 Hz; CH₃); 1,34-1,38 (4H; m; CH₂); 1,48 (2H; qui; ³J=7,4 Hz; OCH₂CH₂CH₂); 1,82 (2H; qui; ³J=7,1 Hz; OCH₂CH₂); 4,02 (2H; t; ³J=6,6 Hz; OCH₂); 6,94-6,96 (3H; m; H₃/H₅, H_{5'}); 7,03 (1H; dd; ⁴J=1,1 Hz; ³J=8,4 Hz; H_{3'}); 7,48-7,51 (1H; m; H_{4'}); 7,55 (1H; d; J_{α,β}=15,4 Hz; H_α); 7,61-7,64 (2H; m; H₂/H₆); 7,90-7,94 (2H; m; H_β e H_{6'}); 12,96 (1H; s; OH).

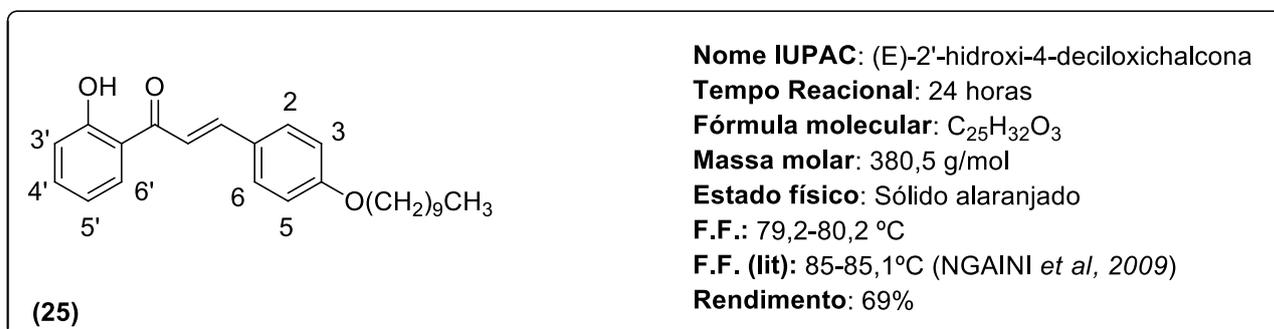


RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 0,90 (3H; t; ³J=6,9 Hz; CH₃); 1,30-1,39 (8H; m; CH₂); 1,48 (2H; qui; ³J=7,4 Hz; OCH₂CH₂CH₂); 1,82 (2H; qui; ³J=7,1 Hz; OCH₂CH₂); 4,02 (2H; t; ³J=6,6 Hz; OCH₂); 6,93-6,96 (3H; m; H₃/H₅, H_{5'}); 7,03 (1H;

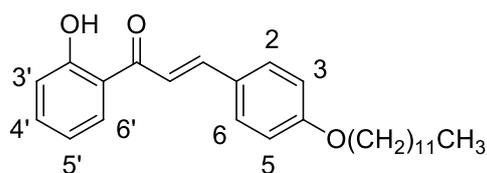
dd; $^4J=1,1$ Hz; $^3J=8,4$ Hz; H3'); 7,48-7,51 (1H; m; H4'); 7,55 (1H; d; $J_{\alpha,\beta}=15,4$ Hz; H α); 7,63 (2H; d; $^3J=8,8$ Hz; H2/H6); 7,90-7,94 (2H; m; H β e H6'); 12,96 (1H; s; OH).



RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 0,90 (3H; t; $^3J=7,0$ Hz; CH₃); 1,26-1,38 (10H; m; CH₂); 1,48 (2H; qui; $^3J=7,4$ Hz; OCH₂CH₂CH₂); 1,82 (2H; qui; $^3J=7,1$ Hz; OCH₂CH₂); 4,02 (2H; t; $^3J=6,6$ Hz; OCH₂); 6,93-6,96 (3H; m; H3/H5, H5'); 7,03 (1H; dd; $^4J=1,2$ Hz; $^3J=8,4$ Hz; H3'); 7,48-7,51 (1H; m; H4'); 7,55 (1H; d; $J_{\alpha,\beta}=15,4$ Hz; H α); 7,63 (2H; dt; $^4J=2,4$ Hz; $^3J=8,8$ Hz; H2/H6); 7,90-7,94 (2H; m; H β e H6'); 12,96 (1H; s; OH).



RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 0,90 (3H; t; $^3J=6,9$ Hz; CH₃); 1,29-1,38 (12H; m; CH₂); 1,48 (2H; qui; $^3J=7,4$ Hz; OCH₂CH₂CH₂); 1,82 (2H; qui; $^3J=7,1$ Hz; OCH₂CH₂); 4,02 (2H; t; $^3J=6,6$ Hz; OCH₂); 6,93-6,96 (3H; m; H3/H5, H5'); 7,03 (1H; dd; $^4J=1,0$ Hz; $^3J=8,4$ Hz; H3'); 7,48-7,51 (1H; m; H4'); 7,55 (1H; d; $J_{\alpha,\beta}=15,4$ Hz; H α); 7,63 (2H; d; $^3J=8,8$ Hz; H2/H6); 7,90-7,94 (2H; m; H β e H6'); 12,96 (1H; s; OH).



(26)

Nome IUPAC: (E)-2'-hidroxi-4-dodeciloalcalona

Tempo Reacional: 22 horas

Fórmula molecular: C₂₇H₃₆O₃

Massa molar: 408,6 g/mol

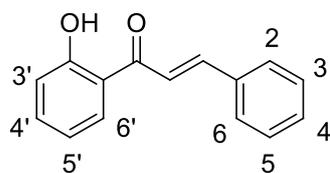
Estado físico: Sólido amarelo

F.F.: 78,8-79,3 °C

F.F. (lit): 82,5°C (NGAINI *et al*, 2009)

Rendimento: 46%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 0,89 (3H; t; ³J=6,9 Hz; CH₃); 1,28-1,37 (18H; m; CH₂); 1,47 (2H; qui; ³J=7,4 Hz; OCH₂CH₂CH₂); 1,81 (2H; qui; ³J=7,0 Hz; OCH₂CH₂); 4,02 (2H; t; ³J=6,6 Hz; OCH₂); 6,93-6,96 (3H; m; H₃/H₅, H₅'); 7,03 (1H; dd; ⁴J=1,1 Hz; ³J=8,4 Hz; H₃'); 7,48-7,51 (1H; m; H₄'); 7,55 (1H; d; J_{α,β}=15,4 Hz; H_α); 7,63 (2H; d; ³J=8,7 Hz; H₂/H₆); 7,90-7,94 (2H; m; H_β e H₆'); 12,97 (1H; s; OH).



(27)

Nome IUPAC: (E)-2'-hidroxialcalona

Tempo Reacional: 3 horas

Fórmula molecular: C₁₅H₁₂O₂

Massa molar: 224,2 g/mol

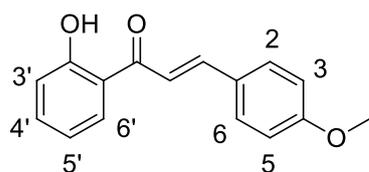
Estado físico: Sólido amarelo

F.F.: 81,5-81,7 °C

F.F. (lit): 81-83°C (BARROS *et al*, 2004)

Rendimento: 11%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 6,96 (3H; t; ³J=7,5 Hz; H₅'); 7,05 (1H; d; ³J=8,4 Hz; H₃'); 7,45-7,46 (3H; m; H₃/H₅, H₄); 7,50-7,53 (1H; m; H₄'); 7,66-7,69 (3H; m; H₂/H₆, H_α); 7,92-7,95 (2H; m; H_β e H₆'); 12,83 (1H; s; OH).



(28)

Nome IUPAC: (E)-2'-hidroxi-4-metoxialcalona

Tempo Reacional: 20 horas

Fórmula molecular: C₁₆H₁₄O₃

Massa molar: 254,1 g/mol

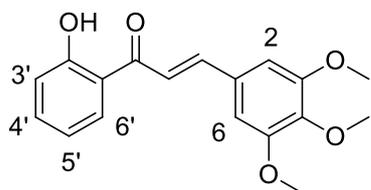
Estado físico: Sólido amarelo

F.F.: 85,1-87,4 °C

F.F. (lit): 87-90°C (JUNG *et al*, 2006)

Rendimento: 34%

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 3,87(3H; s; OCH_3); 6,94-6,98 (3H; m; H_5' , H_3/H_5); 7,0 (1H; dd; $^4J=1,0$ Hz; $^3J=8,4$ Hz; H_3'); 7,48-7,51 (1H; m; H_4'); 7,55 (1H; d; $J_{\alpha,\beta}=15,4$ Hz; H_α); 7,64 (2H; d; $^3J=8,7$ Hz; H_2/H_6); 7,89-7,93 (2H; m; H_β e H_6'); 12,95 (1H; s; OH).



(29)

Nome IUPAC: (E)-2'-hidroxi-3,4,5-trimetoxichalcona

Tempo Reacional: 24 horas

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$

Massa molar: 314,3 g/mol

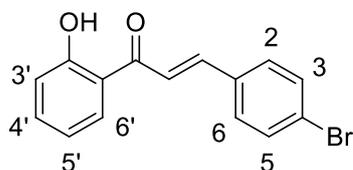
Estado físico: Sólido amarelo

F.F.: 145,6-146,7 °C

F.F. (lit): 152°C (KROHN *et al*, 2002)

Rendimento: 33%

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 3,92 (3H; s; OCH_3); 3,94 (6H; s; OCH_3); 6,89 (2H; s; H_2/H_6); 6,94-6,97 (1H; m; H_5'); 7,04 (1H; dd; $^4J=1,0$ Hz; $^3J=8,4$ Hz; H_3'); 7,49-7,51 (1H; m; H_4'); 7,54 (1H; d; $J_{\alpha,\beta}=15,4$ Hz; H_α); 7,85 (1H; d; $J_{\alpha,\beta}=15,4$ Hz; H_β); 7,94 (1H; dd; $^4J=1,4$ Hz; $^3J=8,0$ Hz; H_6'); 12,84 (1H; s; OH).



(31)

Nome IUPAC: (E)-2'-hidroxi-4-bromochalcona

Tempo Reacional: 8 horas

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

Massa molar: 315,2 g/mol

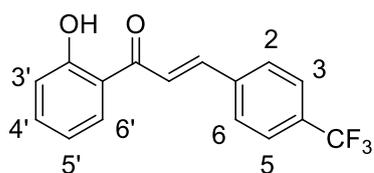
Estado físico: Sólido amarelo

F.F.: 140,4-141,8 °C

F.F. (lit): 138°C (HUSAIN & SHAHARYAR, 2005)

Rendimento: 26%

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 6,96 (1H; t; $^3J=7,5$ Hz; H_5'); 7,0 (1H; d; $^3J=8,4$ Hz; H_3'); 7,50-7,54 (3H; m; H_3/H_5 , H_4'); 7,58 (2H; d; $^3J=8,4$ Hz; H_2/H_6); 7,65 (1H; d; $J_{\alpha,\beta}=15,4$ Hz; H_α); 7,85 (1H; d; $J_{\alpha,\beta}=15,4$ Hz; H_β); 7,91 (1H; d; $^3J=8,0$ Hz; H_6'); 12,75 (1H; s; OH).



(32)

Nome IUPAC: (E)-2'-hidroxi-4-trifluometilcalcona

Tempo Reacional: 2 horas

Fórmula molecular: C₁₆H₁₁O₂F₃

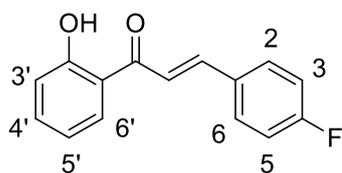
Massa molar: 292,2 g/mol

Estado físico: Sólido amarelo

F.F.: 96,1-97,0 °C

Rendimento: 7%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 6,96-6,99 (1H; m; H5'); 7,06 (1H; dd; ⁴J=1,0 Hz; ³J=8,4 Hz; H3'); 7,52-7,55 (1H; m; H4'); 7,78-7,70 (5H; m; H2/H6, H3/H5, Hα); 7,90-7,94 (2H; m; Hβ e H6'); 12,67 (1H; s; OH).



(33)

Nome IUPAC: (E)-2'-hidroxi-4-fluorochalcona

Tempo Reacional: 17 horas

Fórmula molecular: C₁₅H₁₁O₂F

Massa molar: 242,2 g/mol

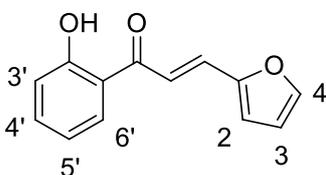
Estado físico: Sólido amarelo

F.F.: 107,4-108,6 °C

F.F. (lit): 117-118°C (NIE & HUANG, 2006)

Rendimento: 20%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 6,94-6,97 (1H; m; H5'); 7,03-7,05 (1H; m; H3'); 7,14 (2H; t; ³J=8,6 Hz; H3/H5); 7,50-7,53 (1H; m; H4'); 7,59 (1H; d; J_{α,β}=15,4 Hz; Hα); 7,66-7,68 (2H; m; H2/H6); 7,90-7,93 (2H; m; Hβ e H6') 12,80 (1H; s; OH).



(34)

Nome IUPAC: (E)-2'-hidroxi-furanilchalcona

Tempo Reacional: 24 horas

Fórmula molecular: C₁₃H₁₀O₃

Massa molar: 214,2 g/mol

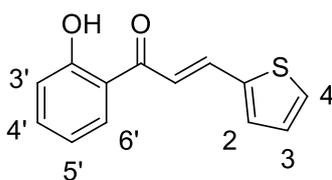
Estado físico: Sólido laranja

F.F.: 99,7-100,5 °C

F.F. (lit): 102,0-103,0 °C (BEGUM *et al*, 2011)

Rendimento: 26%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 6,55-6,56 (1H; m; H3); 6,78 (1H; d; ³J=3,4 Hz; H2); 6,93-6,96 (1H; m; H5'); 7,03 (1H; dd; ⁴J=0,7 Hz; ³J=8,4 Hz; H3'); 7,48-7,52 (1H; m; H4'); 7,55-7,58 (2H; m; Hα e H4); 7,69 (1H; d; J_{α,β}=15,2 Hz; Hβ); 7,93 (1H; dd; ⁴J=1,2 Hz; ³J=8,0 Hz; H6'); 12,90 (1H; s; OH).



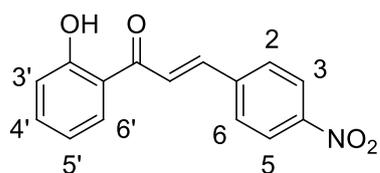
(35)

Nome IUPAC: (E)-2'-hidroxi-tiofenilchalcona
Tempo Reacional: 48 horas
Fórmula molecular: C₁₃H₁₀O₂S
Massa molar: 230,3 g/mol
Estado físico: Sólido amarelo
F.F.: 91,3-92,1 °C
F.F. (lit): 96,0-98,0 °C (KARAMAN *et al*, 2010)
Rendimento: 21 %

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 6,94-6,98 (1H; m; H5'); 7,03 (1H; dd; ⁴J=1,1 Hz; ³J=8,4 Hz; H3'); 7,11 (1H; dd; ³J=3,6 Hz; ³J=5,0 Hz; H3); 7,42 (1H; d; ³J=3,6 Hz; H4); 7,45 (1H; d; *J*_{α,β}=15,1 Hz; Hα); 7,48-7,52 (2H; m; H4' e H2); 7,89 (1H; dd; ⁴J=1,3 Hz; ³J=8,0 Hz; H6'); 8,06 (1H; d; *J*_{α,β}=15,1 Hz; Hβ); 12,86 (1H; s; OH).

6.3.2 Procedimento geral para obtenção da chalcona 30

Em um balão de fundo redondo contendo 37,5 mL de água destilada, foram adicionados 1 equivalente de 2-hidroxiacetofenona (3 mmol) e 1 equivalente de 4-nitrobenzaldeído (3 mmol). Após solubilização dos reagentes, foi adicionado 0,18 equivalentes de carbonato de potássio (0,4 mmol) e a mistura de reação permaneceu sob agitação magnética e refluxo. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/AcOEt 7:3 v/v; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo) e após 6h observou-se o término da mesma. Após isso colocou-se a mistura reacional sob banho de gelo e observou-se a formação de um precipitado. O mesmo foi filtrado e lavado com água destilada até pH~7. Este sólido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica utilizando como eluente hexano/DCM 6:4 v/v e posteriormente 7:3 v/v onde obteve-se o produto puro com rendimento de 17%. Os dados físico-químicos e espectroscópicos para a chalcona **30** estão descritos a seguir.



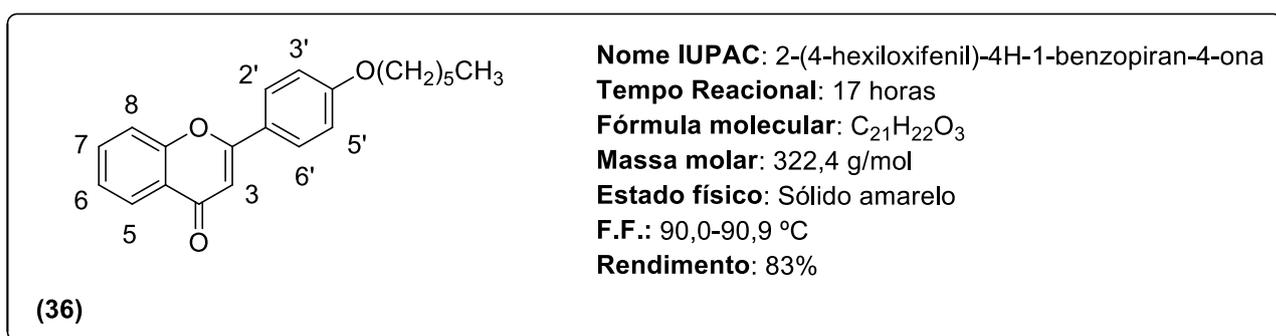
(30)

Nome IUPAC: (E)-2'-hidroxi-4-nitrochalcona
Tempo Reacional: 4 horas
Fórmula molecular: C₁₅H₁₁NO₄
Massa molar: 269,2 g/mol
Estado físico: Sólido alaranjado
F.F.: 201,8-203,4°C
F.F. (lit): 205,0-206,0°C (KUMAR *et al*, 2008)
Rendimento: 17%

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 6,99 (1H; t; $^3J=7,4$ Hz; H5'); 7,07 (1H; d; $^3J=8,2$ Hz; H3'); 7,55 (1H; t; $^3J=7,6$ Hz; H4'); 7,77 (1H; d; $J_{\alpha,\beta}=15,6$ Hz; H α); 7,82 (2H; d; $^3J=7,9$ Hz; H2/H6); 7,92-7,94 (2H; m; H β , H6'); 8,30 (2H; d; $^3J=7,7$ Hz; H3/H5); 12,59 (1H; s; OH).

6.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DAS FLAVONAS

Em um balão de fundo redondo foi adicionado 1 mmol das respectivas chalconas. Quantidade catalítica de iodo foi solubilizada em 5 mL de DMSO e adicionada a esse balão. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética e aquecimento a 90°C. A mesma foi acompanhada por CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo) e após um período que variou de 4 a 24h foi observado o término da mesma. Verificado o término da reação, fez-se então uma extração líquido-líquido utilizando acetato de etila e uma solução 10% v/v de tiosulfato de sódio. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido a pressão reduzida. Após isso, os sólidos obtidos foram purificados por cromatografia em camada de sílica utilizando como solvente 100% de DCM. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 10 a 83%. Os dados físico-químicos e espectroscópicos das flavonas estão descritos a seguir.

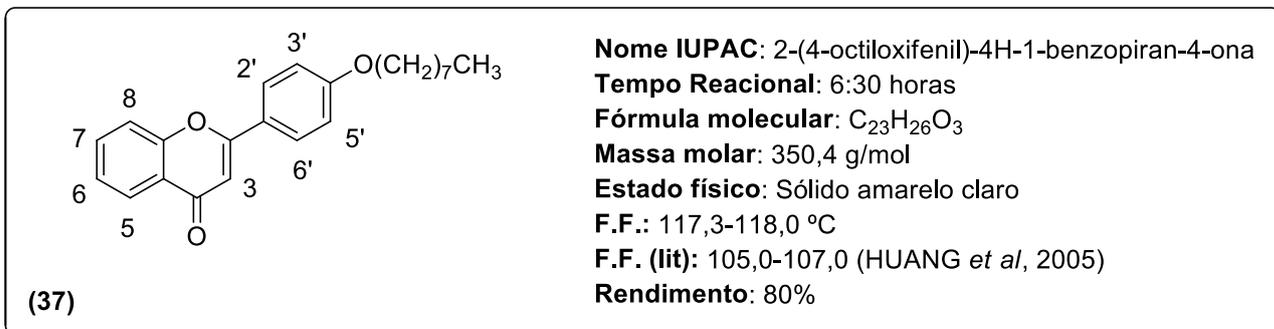


IV (ATR) ν (cm^{-1}): 2840 e 2928 (C-H alifáticos); 1642 (C=O); 1593 (C=C); 1250 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 0,93 (3H; t; $^3J=7,1$ Hz; CH₃); 1,35-1,39 (4H; m; CH₂); 1,49 (2H; qui; $^3J=7,4$ Hz; OCH₂CH₂CH₂); 1,83 (2H; qui; $^3J=7,1$ Hz; OCH₂CH₂); 4,04 (2H; t; $^3J=6,6$ Hz; OCH₂); 6,75 (1H; s; H3); 7,02 (2H; d; $^3J=8,9$ Hz; H3'/H5'); 7,40-7,43 (1H; m; H6); 7,56 (1H; dd; $^4J=0,6$ Hz; $^3J=8,4$ Hz; H8); 7,67-7,70

(1H; m; H7); 7,88 (2H; dt; $^4J=2,5$ Hz; $^3J=9,0$ Hz; H2'/H6'); 8,23 (1H; dd; $^4J=1,6$ Hz; $^3J=7,9$ Hz; H5).

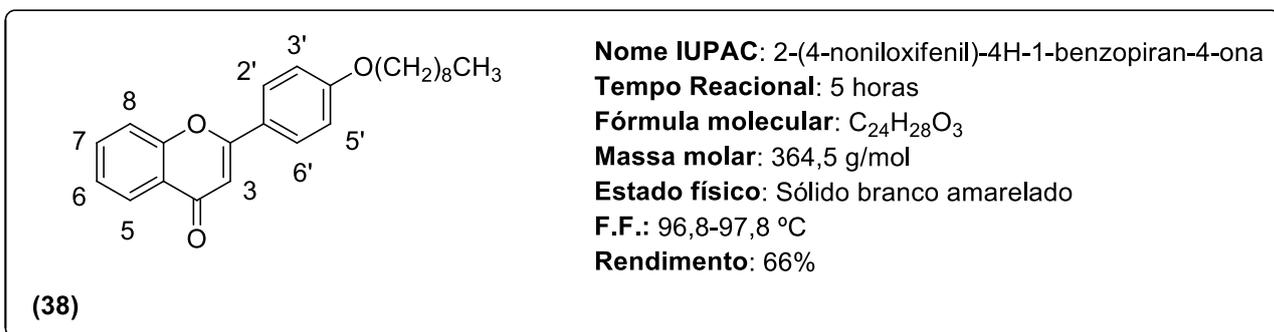
RMN de ^{13}C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm):14,0-31,5(Califáticos); 68,3(OCH₂); 106,1,3 (C3); 114,9-162,0 (Ar); 163,5 (C2); 178,4 (C=O).



IV (ATR) ν (cm⁻¹):2860 e 2918 (C-H alifáticos); 1644 (C=O); 1507 e 1595 (C=C); 1253(ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm):0,90 (3H; t; $^3J=6,9$ Hz; CH₃); 1,31-1,39 (10H; m; CH₂); 1,49 (2H; qui; $^3J=7,4$ Hz; OCH₂CH₂CH₂); 1,83 (2H; qui; $^3J=7,1$ Hz; OCH₂CH₂); 4,05 (2H; t; $^3J=6,6$ Hz; OCH₂); 6,76 (1H; s; H3); 7,02 (2H; d; $^3J=8,9$ Hz; H3'/H5'); 7,40-7,44 (1H; m; H6); 7,56 (1H; d; $^3J=7,9$ Hz; H8); 7,68-7,71 (1H; m; H7); 7,89 (2H; dt; $^4J=2,4$ Hz; $^3J=8,9$ Hz; H2'/H6'); 8,24 (1H; dd; $^4J=1,6$ Hz; $^3J=7,9$ Hz; H5).

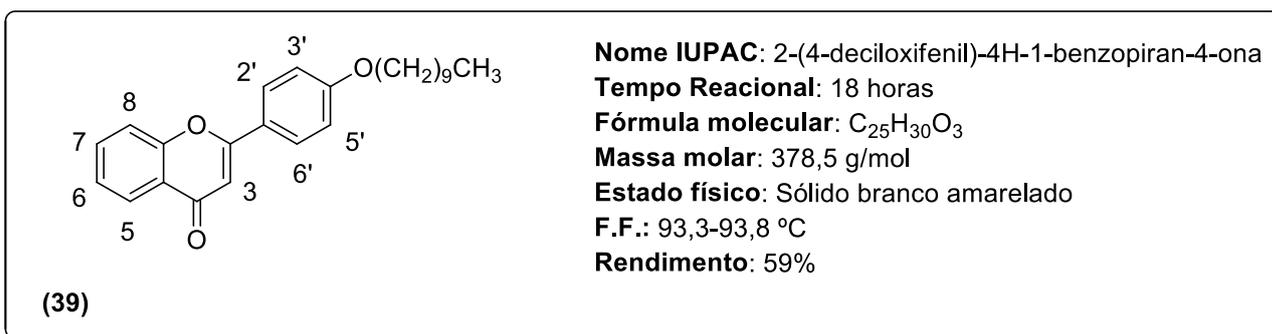
RMN de ^{13}C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm):14,8-31,8 (Califáticos); 68,3 (OCH₂); 106,1 (C3); 114,9-162,0 (Ar); 163,5 (C2); 178,4 (C=O).



IV (ATR) ν (cm⁻¹):2845 e 2913 (C-H alifáticos); 1642 (C=O); 1505 e 1593 (C=C); 1249(ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm):0,90 (3H; t; $^3J=6,9$ Hz; CH_3); 1,26-1,38 (10H; m; CH_2); 1,48 (2H; qui; $^3J=7,3$ Hz; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,83 (2H; qui; $^3J=7,1$ Hz; OCH_2CH_2); 4,04 (2H; t; $^3J=6,6$ Hz; OCH_2); 6,76 (1H; s; H3); 7,02 (2H; d; $^3J=8,9$ Hz; H3'/H5'); 7,40-7,43 (1H; m; H6); 7,56 (1H; d; $^3J=8,4$ Hz; H8); 7,67-7,71 (1H; m; H7); 7,88 (2H; d; $^3J=8,9$ Hz; H2'/H6'); 8,23 (1H; dd; $^4J=1,6$ Hz; $^3J=7,9$ Hz; H5).

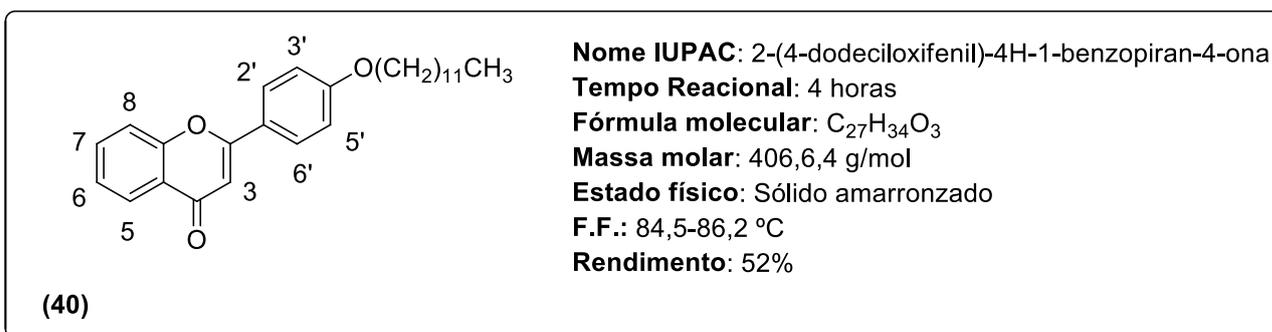
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm):14,1-31,5(Califáticos); 68,3(OCH_2); 106,1 (C3); 114,9-162,0 (Ar); 163,5 (C2); 178,4 (C=O).



IV (ATR) ν (cm^{-1}):3051 (C-H aromáticos); 2845 e 2918 (C-H alifáticos); 1642 (C=O); 1594 e 1604 (C=C); 1246 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm):0,89 (3H; t; $^3J=6,7$ Hz; CH_3); 1,26-1,37 (12H; m; CH_2); 1,48 (2H; qui; $^3J=7,2$ Hz; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,83 (2H; qui; $^3J=6,9$ Hz; OCH_2CH_2); 4,04 (2H; t; $^3J=6,5$ Hz; OCH_2); 6,76 (1H; s; H3); 7,02 (2H; d; $^3J=8,6$ Hz; H3'/H5'); 7,42 (1H; t; $^3J=7,0$ Hz; H6); 7,56 (1H; d; $^3J=8,4$ Hz; H8); 7,69 (1H; t; $^3J=7,7$ Hz; H7); 7,88 (2H; d; $^3J=8,6$ Hz; H2'/H6'); 8,23 (1H; d; $^3J=7,9$ Hz; H5).

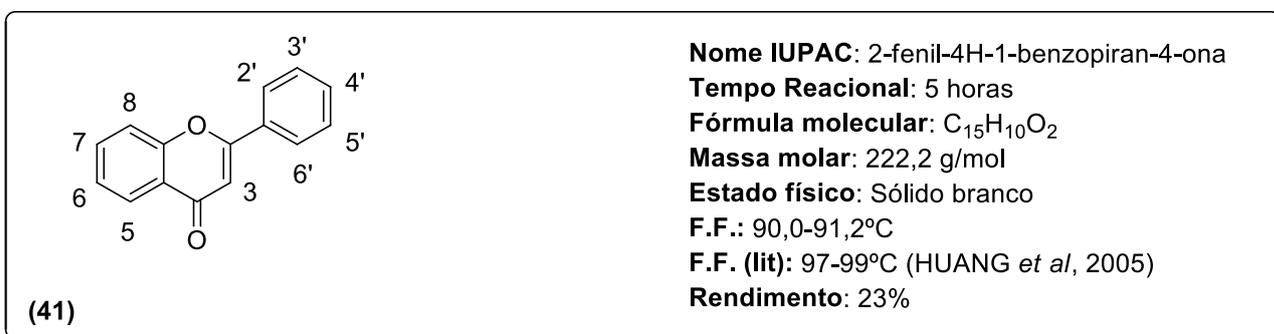
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm):14,1-31,9(Califáticos); 68,3(OCH_2); 106,1 (C3); 114,9-162,0 (Ar); 163,5 (C2); 178,4 (C=O).



IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3051 (C-H aromáticos); 2842 e 2918 (C-H alifáticos); 1642 (C=O); 1590 (C=C); 1246(ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 0,89 (3H; t; $^3J=6,8$ Hz; CH₃); 1,28-1,50 (18H; m; CH₂); 1,82 (2H; qui; $^3J=7,0$ Hz; OCH₂CH₂); 4,04 (2H; t; $^3J=6,5$ Hz; OCH₂); 6,76 (1H; s; H3); 7,02 (2H; d; $^3J=8,9$ Hz; H3'/H5'); 7,42 (1H; t; $^3J=7,5$ Hz; H6); 7,56 (1H; d; $^3J=8,4$ Hz; H8); 7,67-7,71 (1H; m; H7); 7,88 (2H; d; $^3J=8,8$ Hz; H2'/H6'); 8,24 (1H; d; $^3J=7,9$ Hz; H5).

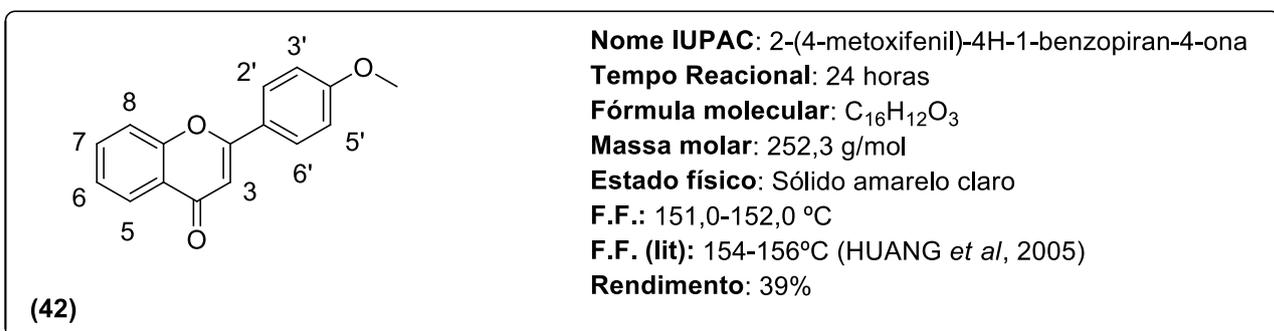
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 14,0-31,9(Califáticos); 68,3(OCH₂); 106,1 (C3); 114,9-162,0 (Ar); 163,5 (C2); 178,4 (C=O).



IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3063 (C-H aromáticos); 1642 (C=O); 1506, 1584 (C=C).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 6,89 (1H; s; H3); 7,20 (1H; t; $^3J=7,8$ Hz; H4'); 7,56-7,59 (4H; m; H3'/H5', H6 e H8); 8,07-8,09 (2H; m; H2'/H6'); 8,16 (1H; dd; $^4J=1,6$ Hz; $^3J=7,6$ Hz; H7); 8,22 (1H; dd; $^4J=1,6$ Hz; $^3J=7,9$ Hz; H5).

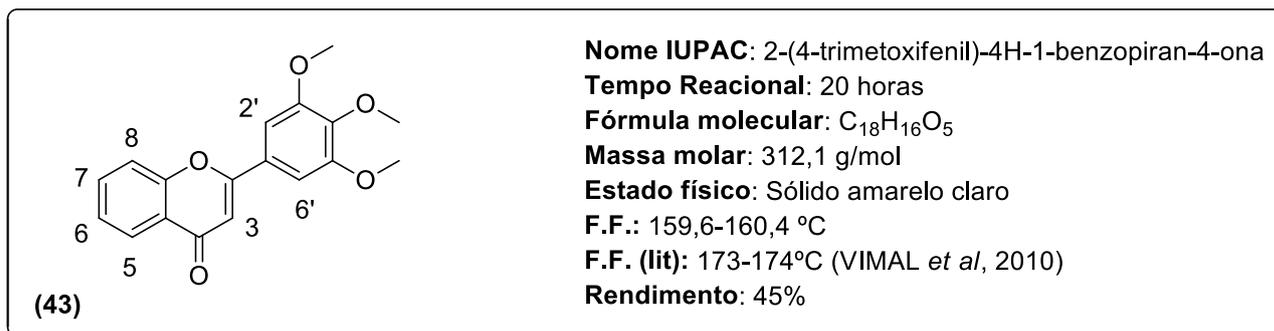
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 85,2 (C3); 107,0-155,0 (Ar); 163,7 (C2); 178,0 (C=O).



IV (ATR) ν (cm^{-1}): 2930 e 2852 (C-H alifáticos); 1650 (C=O); 1641 (C=C); 1268(ν_{as} C_{Ar}-O-C).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm):3,89 (3H; s; OCH_3); 6,75 (1H; s; H3); 7,02 (2H; t; $^3J=8,9\text{ Hz}$; H3'/H5'); 7,41 (1H; t; $^3J=7,8\text{ Hz}$; H6); 7,55 (1H; d; $^3J=8,4\text{ Hz}$; H8); 7,66-7,70 (1H; m; H7); 7,88 (2H; d; $^3J=8,9\text{ Hz}$; H2'/H6'); 8,22 (1H; dd; $^4J=1,3\text{ Hz}$; $^3J=7,9\text{ Hz}$; H5).

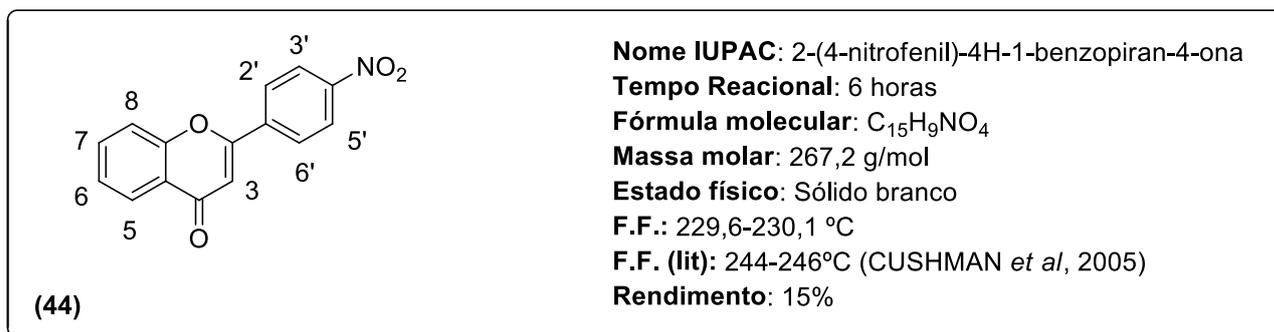
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm):55,4(OCH_3); 106,1 (C3); 114,4-162,4 (Ar); 163,4 (C2); 178,4 (C=O).



IV (ATR) ν (cm^{-1}):2921 e 2842 (C-H alifáticos); 1642 (C=O); 1603 (C=C); 1234($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm):3,94 (3H; s; OCH_3); 3,97 (6H; s; OCH_3); 6,78 (1H; s; H3); 7,15 (1H; s; H2'/H6'); 7,42-7,46 (1H; m; H6); 7,59 (1H; d; $^3J=8,4\text{ Hz}$; H8); 7,70-7,73 (1H; m; H7); 8,24 (1H; dd; $^4J=1,6\text{ Hz}$; $^3J=7,9\text{ Hz}$; H5).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm):56,3(OCH_3); 61,0(OCH_3); 103,7 (C3); 107,2-163,2 (Ar); 178,3 (C2); 184,5 (C=O).

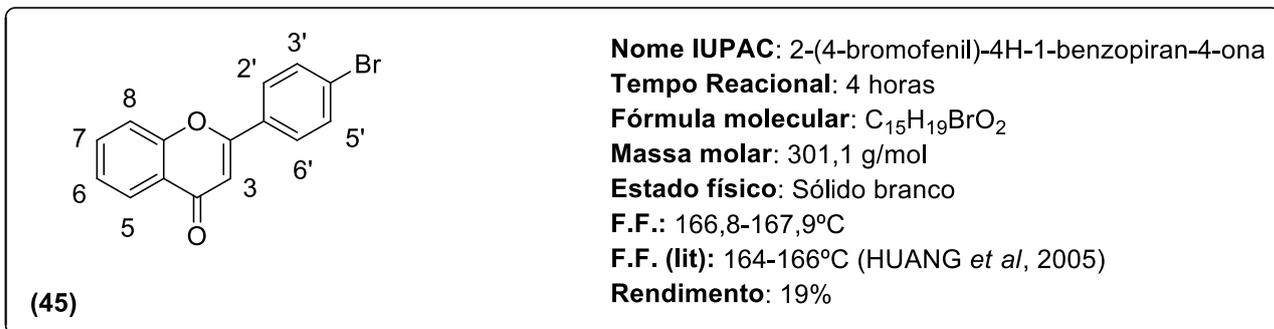


IV (ATR) ν (cm^{-1}):1654 (C=O); 1506 e 1624 (C=C); 1372 e 1594 (NO_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm):6,92 (1H; s; H3); 7,46-7,50 (1H; m; H6); 7,61-7,63 (1H; m; H8); 7,75-7,78 (1H; m; H7); 8,12 (2H; dt; $^4J=2,2\text{ Hz}$; $^3J=9,1\text{ Hz}$;

H2'/H6'); 8,25 (1H; ddd; $^5J=0,4$ Hz; $^4J=1,7$ Hz; $^3J=8,0$ Hz; H5); 8,40 (1H; dt; $^4J=2,2$ Hz; $^3J=9,1$ Hz; H3'/H5').

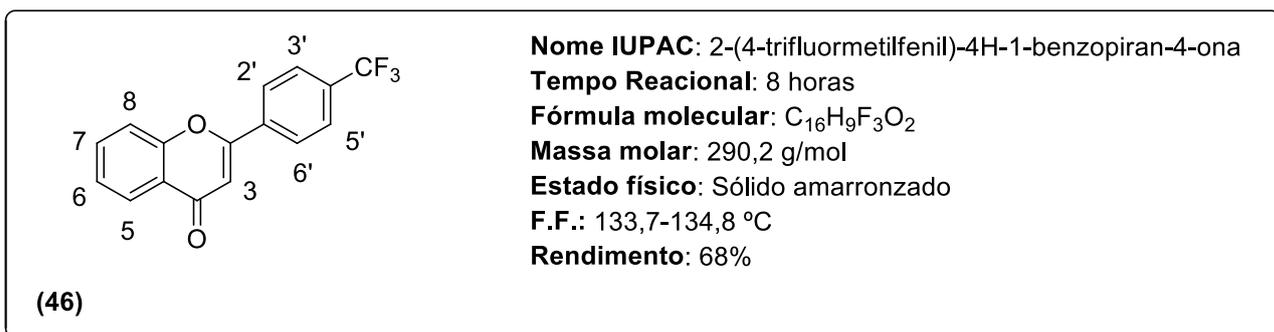
RMN de ^{13}C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 109,6 (C3); 118,1-156,2 (Ar); 160,6 (C2); 178,0 (C=O).



IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3066 (C-H aromáticos); 1657 (C=O); 1602 (C=C).

RMN de ^1H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 6,81 (1H; s; H3); 7,44 (1H; t; $^3J=7,5$ Hz; H6); 7,57 (1H; d; $^3J=8,4$ Hz; H8); 7,68 (2H; dt; $^4J=2,0$ Hz; $^3J=8,5$ Hz; H3'/H5'); 7,70-7,74 (1H; m; H7); 7,80 (2H; dt; $^4J=2,0$ Hz; $^3J=8,5$ Hz; H2'/H6'); 8,24 (1H; dd; $^4J=1,7$ Hz; $^3J=7,9$ Hz; H5).

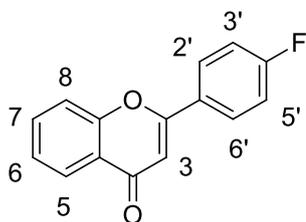
RMN de ^{13}C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 107,7 (C3); 118,0-156,1 (Ar); 162,3 (C2); 178,2 (C=O).



IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3078 (C-H aromáticos); 1642 (C=O); 1320 (CF₃).

RMN de ^1H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 6,88 (1H; s; H3); 7,45-7,48 (1H; m; H6); 7,60 (1H; ddd; $^5J=0,4$ Hz; $^4J=1,0$ Hz; $^3J=8,4$ Hz; H8); 7,73-7,76 (1H; m; H7); 7,80-7,81 (2H; m; H3'/H5'); 8,05-8,07 (2H; m; H2'/H6'); 8,25 (1H; ddd; $^5J=0,4$ Hz; $^4J=1,7$ Hz; $^3J=7,9$ Hz; H5).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 108,8 (C3); 123,6 (d; $J=270,8$ Hz; CF_3); 126,0 (q; $J=3,5$ Hz; $\text{C}3'/\text{C}5'$); 133,2 (q; $J=32,5$ Hz; $\text{C}4'$); 118,1-156,2 (Ar); 161,6 (C2); 178,2 (C=O).



(47)

Nome IUPAC: 2-(4-fluorfenil)-4H-1-benzopiran-4-ona

Tempo Reacional: 22 horas

Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FO}_2$

Massa molar: 240,2 g/mol

Estado físico: Sólido amarelo

F.F.: 110,2-111,6 °C

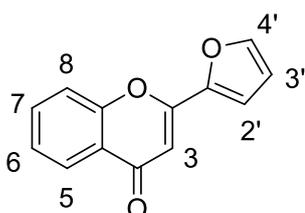
F.F. (lit): 148-150°C (HUANG *et al*, 2005)

Rendimento: 10%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1642 (C=O); 1506 e 1580 (C=C); 1258 (C-F).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 6,71 (1H; s; H3); 7,16 (2H; d; $^3J=8,4$ Hz; $\text{H}3'/\text{H}5'$); 7,37 (1H; t; $^3J=7,8$ Hz; H6); 7,50 (1H; d; $^3J=8,4$ Hz; H8); 7,65 (1H; t; $^3J=7,7$ Hz; H7); 7,86-7,87 (2H; m; $\text{H}2'/\text{H}6'$); 8,17 (1H; d; $^3J=7,8$ Hz; H5).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 107,2 (C3); 116,1 (d; $^2J=21,9$ Hz; $\text{C}3'/\text{C}5'$); 117,8-155,9 (Ar); 127,7 (d; $^4J=3,2$; $\text{C}1'$); 128,3 (d; $^3J=8,8$; $\text{C}2'$); 162,2 (C2); 164,6 (d; $^1J=251,8$; $\text{C}4'$); 178,1 (C=O).



(48)

Nome IUPAC: 2-furanil-4H-1-benzopiran-4-ona

Tempo Reacional: 24 horas

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_3$

Massa molar: 212,2 g/mol

Estado físico: Sólido

F.F.: 130,1-130,9°C

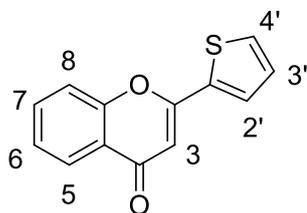
F.F. (lit): 130-132 °C (THEJA *et al*, 2011)

Rendimento: 39 %

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1606 (C=O); 1596 (C=C); 1221 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 6,61 (1H; dd; $^3J=1,7$ Hz; $^3J=3,5$ Hz; $\text{H}3'$); 6,74 (1H; s; H3); 7,14 (1H; dd; $^4J=0,8$ Hz; $^3J=3,5$ Hz; $\text{H}2'$); 7,39-7,42 (1H; m; H6); 7,49-7,51 (1H; m; H7); 7,63 (1H; dd; $^4J=0,8$ Hz; $^3J=1,7$ Hz; $\text{H}4'$); 7,66-7,69 (1H; m; H8); 8,20-8,22 (1H; m; H5).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 105,5 (C3); 112,4-155,1 (Ar e heteroaromáticos); 155,8 (C2); 177,8 (C=O).



(49)

Nome IUPAC: 2-furanil-4H-1-benzopiran-4-ona

Tempo Reacional: 21 horas

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$

Massa molar: 228,3 g/mol

Estado físico: Sólido

F.F.: 92,0-92,7 °C

F.F. (lit): °C (HUANG *et al*, 2005)

Rendimento: 66 %

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 1655 (C=O); 1457 e 1597 (C=C); 749 (=C-S).

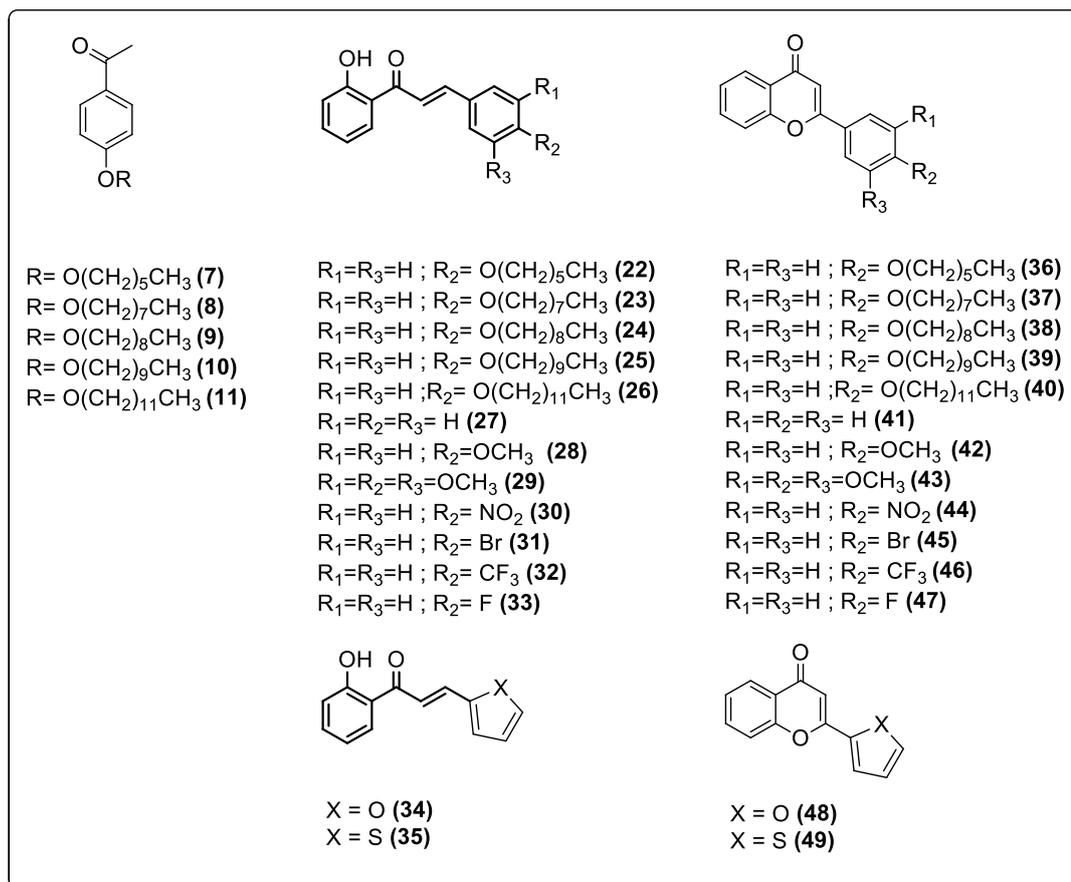
RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 6,70 (1H; s; H3); 7,19 (1H; dd; $^3J=3,8$ Hz; $^3J=5,0$ Hz; H3'); 7,39-7,43 (1H; m; H); 7,53 (1H; ddd; $^5J=0,3$ Hz; $^4J=1,0$ Hz; $^3J=8,4$ Hz; H8); 7,58 (1H; dd; $^4J=1,2$ Hz; $^3J=5,0$ Hz; H2'); 7,67-7,70 (1H; m; H); 7,73 (1H; dd; $^4J=1,2$ Hz; $^3J=3,8$ Hz; H4'); 8,21 (1H; dd; $^4J=1,7$ Hz; $^3J=7,9$ Hz; H5).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 106,2 (C3); 117,9-155,9 (Ar e heteroaromáticos); 158,9 (C2); 177,8 (C=O).

7 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados trinta e três compostos, sendo cinco aldeídos alquilados, quatorze chalconas e suas respectivas flavonas. Destes, apenas duas flavonas (**39** e **40**) são inéditas (**Figura 38**).

Figura 38: Estrutura dos compostos sintetizados neste trabalho



FONTE: Elaborada pela própria autora.

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, e quando sólidos por faixa de fusão sendo as flavonas também caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho. Todas as chalconas foram obtidas na configuração *E*, que pôde ser comprovado pelo espectro de RMN de ¹H devido ao valor de constante de acoplamento de 15Hz.

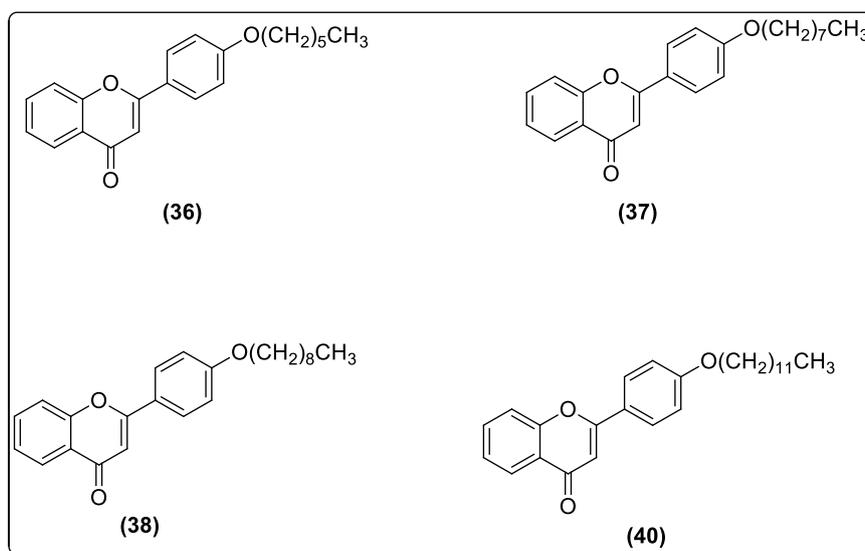
Tanto as chalconas quanto as flavonas foram obtidas sob a forma de sólidos, enquanto que os aldeídos alquilados foram obtidos sob forma de óleo. Os rendimentos

variaram de 49-92% para os aldeídos alquilados, 7-82% para as chalconas e 10-83% para as flavonas.

Até o momento quatro flavonas (**40-43**) (**Figura 38**) foram testadas quanto a sua atividade esquistossomicida, testes que foram realizados no Laboratório de esquistossomose, no Centro de pesquisas Rene Rachou, Belo Horizonte (FIOCRUZ), com a colaboração da Prof^a Dr^a Priscila de Faria Pinto. A atividade esquistossomicida desses compostos apresentou-se de forma satisfatória, uma vez que para algumas concentrações obteve-se a morte de 100% dos vermes testados. Além disso, conseguiu-se observar também boa redução da atividade motora dos mesmos e lesões tegumentares. Porém os testes ainda são inconclusivos devido à dificuldade na solubilização dos compostos no meio de cultura.

Adicionalmente, foram realizados estudos para avaliar a atividade inibitória das quatorze flavonas frente às isoformas de ATP-difosfohidrolase de *Schistosoma mansoni*. Estes testes foram realizados no Laboratório de Estrutura e Função de Proteínas, Departamento de Bioquímica (ICB-UFJF) também em colaboração com a Prof^a Dr^a Priscila de Faria Pinto. Quatro das flavonas testadas (**36**, **37**, **38** e **40**) mostraram resultados promissores no que diz respeito a inibição da enzima ATP-difosfohidrolase. Destas, a flavona **40** mostrou-se também com potencial esquistossomicida, o que nos leva a inferir até o momento que o possível mecanismo de ação deste composto seria a inibição da enzima ATP-difosfohidrolase. Além disso a mesma apresentou o menor valor de IC₅₀ indicando uma boa relação dose-dependência.

Figura 39: Estruturas das flavonas com potencial inibitório da ATP-difosfohidrolase



FONTE: Elaborada pela própria autora.

Avaliou-se também a atividade enzimática das flavonas **42** e **43** (**Figura 38**) utilizando ATP-difosfohidrolase extraída de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*. A dificuldade de obtenção desta enzima a partir do tegumento do parasito ocasionando assim pouca quantidade da enzima impediu até o momento a realização do teste para as demais flavonas. Estes testes foram realizados no Laboratório de Estrutura e Função de Proteínas, Departamento de Bioquímica (ICB-UFJF) também em colaboração com a Prof^a Dr^a Priscila de Faria Pinto. Para as flavonas **42** e **43** observou-se que, para esta fonte de enzima, os dois compostos testados ocasionaram um aumento da atividade enzimática e não uma redução como o desejado. Devido a isto e atrelado ao fato destes compostos terem apresentado um potencial esquistossomicida, é possível inferir que o que está levando a morte dos vermes seria um outro tipo de interação, ainda não estudado, e não pela inibição da enzima ATP-difosfohidrolase.

A avaliação da atividade enzimática das chalconas não foi realizada até o momento uma vez que para a realização desse teste utilizou-se um método colorimétrico e as chalconas por serem compostos bastantes coloridos as cores dos mesmos interferiram no resultado.

Embora as flavonas sintetizadas nesse trabalho, em sua maioria, não sejam inéditas é a primeira vez que é relatada para essa classe de compostos a atividade esquistossomicida e a atividade inibitória frente às isoformas de ATP-difosfohidrolase de *Schistosoma mansoni*. Acredita-se que os resultados até o momento são promissores e a investigação mais detalhada da atividade enzimática dessa classe de compostos poderá auxiliar a identificar um possível mecanismo de ação da atividade esquistossomicida apresentada pelas flavonas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, N. N.; SONI, P. A. Reaction of 2'-hydroxy-5'-acetamido chalcones with dimethyl sulfoxide-iodine, pyridine-mercuric (II) acetate and triethanolamine. **Indian Journal of Chemistry**. v. 44B, p. 2601-2603, 2005.

BEHLING, E.B.; SENDÃO, M.C.; FRANCESTO, H.D.C.; ANTUNES, L.M.G.; BIANCHI, M.L.P. Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. **Alimentos e Nutrição**, v.15, n.3, p. 285- 292, 2004.

BLANCHARD, T.J. Schistosomiasis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, n.2, p.5-11, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Esquistossomose. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2015.

CABRERA, M. SIMOENS, M. FALCHI, G.; LAVAGGI, M.L.; PIRO, O.E.; CASTELLANO, E.E.; VIDAL, A.; AZQUETA, A.; MONGE, A.; CERÁIN, A.L.; SAGRERA, G.; SEOANE, G.; CERECETTO, H.; GONZÁLEZ, M. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure-activity relationships. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.15, p.3356-3367, 2007.

CHEE, C.F.; BUCKLE, M.J.C.; RAHMAN, N.A. An efficient one-pot synthesis of flavones. **Tetrahedron Letters**, v.52, p.3120-3123, 2011.

CHIMENTI, F.; FIOVARANTE, P.; BOLASCO, A.; CHIMENTI, P.; SECCI, D.; ROSSI, F.; YÁÑEZ, M.; ORALLO, F.; ORTUSO, F.; ALCARO, S.; FERRETTI, R.;

SANNA, ML. A new series of flavones, thioflavones, and flavanones as selective monoamine oxidase-B inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.18, p.1273–1279, 2010.

CHITSULO, L.; ENGELS, D.; MONTRESOR, A.; SAVIOLI, L. The global status of schistosomiasis and its control. **Acta Tropica**, n.77, p.41–51, 2000.

CIOLI, D.; MATTOCCIA, L.P.; BASSO, A.; GUIDI, A. Schistosomiasis control: praziquantel forever? **Molecular & Biochemical Parasitology**, n.195, p.23–29, 2014.

COELHO, P.M.Z.; CALDEIRA, R.L. Critical analysis of molluscicide application in schistosomiasis control programs in Brazil. **Infectious Diseases of Poverty**, v.5, n.57, p.1-6, 2016.

COLLEY, D.G.; BUSTINDUY, A.L.; SECOR, W.E.; KING, C.H. Human schistosomiasis. **Seminars**, v.383, p.2253-2264, 2014.

CUSHMAN, M.; NAGARATHAM, D.; BURG, D.L.; GEHLEN, R.L. Synthesis and Protein-Tyrosine Kinase Inhibitory Activities of Flavonoid Analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.34, n.2, p.798-806, 1991.

CUSHNIE, T.P.T.; LAMB, A.J. Antimicrobial activity of flavonoids. **International Journal of Antimicrobial Agents**, n.26, p.343–356, 2005.

DA SILVA, L, R.; MARTINS, L, V.; CALOU, I, B, F.; DE DEUS, M, S, M.; FERREIRA, P,M,P.; PERON, A,P. Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. **Acta Toxicológica Argentina**, v.23, n.1, p.36-43, 2015.

DA SILVEIRA, L. S. **Síntese e avaliação da atividade esquistossomicida de auronas.** Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Juiz De Fora, Juiz de Fora. 2013.

DE CARVALHO, L.S.A.; GERALDO, R.B.; DE MORAES, J.; PINTO, P.L.S; PINTO, P.F.; JR, O.S.P.; FILHO, A.A.D.F. Schistosomicidal activity and docking of Schistosoma mansoni ATPDase 1 with licoflavone B isolated from Glycyrrhiza inflata (Fabaceae). **Experimental Parasitology**, n.159, p.207-214, 2015.

DE CASTRO, C.C.B.; COSTA, P.S.; LAKTIN, G.T.; DE CARVALHO, P.H.D.; GERALDO, R.B.; DE MORAES, J.; PINTO, P.L.S.; COURI, M.R.C.; PINTO, P.F.; FILHO, A.A.S. Cardamonin, a schistosomicidal chalcone from Piper aduncum L.(Piperaceae) that inhibits Schistosoma mansoni ATP diphosphohydrolase. **Phytomedicine.**, v.22, n.10, p.921-928, 2015.

DE MORAES, J.; NASCIMENTO, C.; YAMAGUCHI, L.F.; KATO, M.J.; NAKANO, E. Schistosoma mansoni: In vitro schistosomicidal activity and tegumental alterations induced by pipartine on schistosomula. **Experimental parasitology**, v.132, p.222-227, 2012.

DE SOUZA, F.P.C.; VITORINO, R.R.; COSTA, A.DE P.; JÚNIOR, F.C. DE F.; SANTANA, L.A.; GOMES, A.P. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Revista Brasileira Clínica Médica**, v.9, n.4, p.300-307, 2011.

DORNAS, W.C.; OLIVEIRA, T.T.; RODRIGUES, R.G.D.; SANTOS, A.F.; NAGEM, T.J. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.28, n.3 p.241-249, 2007.

FABRI, R.L.; ARAGÃO, D.M.DE.O.; FLORÊNCIO, J.R.; PINTO, N.DE.C.C.; MATTOS, A.C.A.; COELHO, P.M.Z.; CASTAÑON, M.C.M.N.; VASCONCELOS, E.G.; PINTO, P.DE.FARIA, SCIO, E. Chromatographic fingerprint analysis and effects of the medicinal plant species *Mitracarpus frigidus* on adult *Schistosoma mansoni* worms. **BioMed research international**, v.2014, p.1-10, 2014.

FALLON, G.P. Schistosome Resistance to Praziquantel. **Drug Resistance Updates**, v. 1, p. 236- 241, 1998.

FARIA-PINTO, P., MEIRELLES, M.N.L., LENZI, H.L., MOTA, E.M., PENIDO, M.L.O., COELHO, P.M.Z., VASCONCELOS, E.G. ATP diphosphohydrolase from *Schistosoma mansoni* egg: characterization of a new antigen. **Parasitology** v.129, p.51-57, 2004.

GODINHO, L.S.; DE CARVALHO, L.S.A.; DE CASTRO, C.C.B.; DIAS, M.M.; PINTO, P.DE.F.; CROTTI, A.E.M.; PINTO, P.L.S.; DE MORAES, J.; FILHO, A.DA.S. Anthelmintic activity of crude extract and essential oil of *Tanacetum vulgare* (Asteraceae) against adult worms of *Schistosoma mansoni*. **The Scientific World Journal**, v.2014, p.1-9, 2014.

GOMES, P. R. Síntese, caracterização e avaliação biológica de fenilhidrazonas derivadas de análogos curcumina. 2011. 214 F. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Juiz De Fora, Juiz de Fora. 2011.

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, n.26, p.383–397, 2012.

HUANG, X.; TANG, E.; XU, W.M.; CAO, J. Lewis Acid Catalyzed Solid-Phase Synthesis of Flavonoids Using Selenium-Bound Resin. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v.7, p.802-805, 2005.

HUSAIN, A.; SHAHARYAR, M. Synthesis and Antibacterial Activity of Epoxides Derived from Chalcones. **Asian Journal of Chemistry**, v.17, n.1, p.624-626, 2005.

JUNG, S.H.; PARK, S.Y.; PAK, Y.K.; LEE, H.K.; PARK, K.S.; SHIN, K.H.; OHUCHI, K.; SHIN, H.K.; KEUM, S.R.; LIM, S.S. Synthesis and PPAR- γ Ligand-Binding Activity of the New Series of 2-Hydroxychalcone and Thiazolidinedione Derivatives. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.54, n.3, p.368-371, 2006.

JUVALE, K.; STEFAN, K.; WIESE, M. Synthesis and biological evaluation of flavones and benzoflavones as inhibitors of BCRP/ABCG2. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.67, p.115-126, 2013.

KETTLUN, A.M.; URRRA, R.; LEYTON, M.; VALENZUELA, M.A.; MANCILLA, M.; CORI, A.T. Purification and characterization of two isopyrases from *solanum tuberosum* var.ultimus. **Phytochemistry**, v.31, n.11, p.3691-3696, 1992.

KIM, K.H.; LEE, H.S.; KIM, S.H.; KIM, J.N. Palladium-catalyzed oxidative arylation of chromones via a double C-H activation: an expedient approach to flavones. **Tetrahedron Letters**, n.53, p.2761-2764, 2012.

KONENI V. SASHIDHARA, K.V.; KUMAR, M.; KUMAR, A. A novel route to synthesis of flavones from salicylaldehyde and acetophenone derivatives. **Tetrahedron Letters**, v.53, p.2355-2359, 2012.

KROHN, K.; STEINGRÖVER, K.; RAO, M.S. Isolation and synthesis of chalcones with different degrees of saturation. *Phytochemistry*, v.61, p.931-936, 2002.

MARTENS, S.; MITHOFER, A. Flavones and flavone synthases. ***Phytochemistry***, n.66, p.2399–2407, 2005.

MASESANE, I.B. A comprehensive review of the oxidative cyclisation of 2'-hydroxychalcones to auronones and flavones. ***International Journal of Chemical Studies***, v.3, n.3, p.53-59, 2015.

KUMAR, S.; LAMBA, M,S.; MAKRANDI, J.K. An eficiente green procedure for the synthesis of chalcones using C-200 as solid supp grinding conditions. ***Green Chemistry Letters and Reviews***, v.1, n.2, p.123-125, 2008.

MARTINS, D.L. Reações aldólicas. ***Revista Virtual de Química***, v.1, p.186-211, 2009.

MASESANE, I.B. A comprehensive review of the oxidative cyclisation of 2'-hydroxychalcones to auronones and flavones. ***International Journal of Chemical Studies***, v.3, n.3, p.53-59, 2015.

MINDERS, C.; PETZER, J.P.; PETZER, A.; LOURENS, A.C.U. Monoamine oxidase inhibitory activities of heterocyclic chalcones. ***Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters***, n.25, p.5270–5276, 2015.

MONDAL, R.; GUPTA, A.D.; MALLIK, A.K. Synthesis of flavanones by use of anhydrous potassium carbonate as an inexpensive, safe, and efficient basic catalyst. ***Tetrahedron Letters***, n.52, p.5020–5024, 2011.

MORAES J. Antischistosomal natural compounds: present challenges for new drug screens. **Current Topics in Tropical Medicine**, p. 333-358, 2012.

NAM, KY.; CHOI, N.S.; HAN, C.K.; AHN, S.K. Identification of chalcones as potent and selective PDE5A1 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, n.22, p.3983–3987, 2012.

NEVES, D. P.: *Parasitologia Humana*; 11^a edição ed.; **Atheneu**, 2004.

NGAINI, Z.; FADZILLAH, S.M.H.; HUSSAIN, H.; KAMARUDDIN, K. Synthesis and Antimicrobial Studies of (E)-3-(4-Alkyloxyphenyl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-em-2-one, (E)-3-(4-Alkyloxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-em-2-one and their Analogues. **World Journal of Chemistry**, v.4, n.1, p.9-14, 2009.

NIE, A.; HUANG, Z. Microwave-Assisted Reaction of 2'-Hydroxychalcones with Hydrazides to Synthesize Flavanone Hydrazone and 4,5-Dihydropyrazole Derivatives. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v.8, n.5, p.655-658,2006.

NUNES, V.S.; VASCONCELOS, E.G.; PINTO, P.F.; BORGES, C.C.H.; CAPRILES, P.V.S.Z. Structural Comparative Analysis of Ecto-NTPDase Models from *S. Mansoni* and *H. Sapiens*. **Bioinformatics Research and Applications**. Springer International Publishing, p.247-259, 2015.

RIVERA, A.G.; MARISCAL, H.A.; CERONIO, N.R.; FUENTE, L.F.R.; GARCÍA, C.E.L. Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, n.23, p.5519–5522, 2013.

SINGH, M.; KAUR, M.; SILAKARI, O. Flavones: An important scaffold for medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**, n.84, p.206e239, 2014.

SINGH, A.K.; SAXENA, G.; PRASAD, R.; KUMAR, A. Synthesis, characterization and calculated non-linear optical properties of two new chalcones. **Journal of Molecular Structure**, n.1017, p.26–31, 2012.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**, 7^a edição. New York, John Wiley, p.502, 2005.

SCHOLTE, R.G.C.; GOSONI, L.; MALONE, J.B.; CHAMMARTIN, F.; UTZINGER, J.; VOUNATSOU, P. Predictive risk mapping of schistosomiasis in Brazil using Bayesian geostatistical models. **Acta Tropica**, v.132, p.57-63, 2014.

TAUSSKY, H.H.; SHORR, E. A microcolorimetric method for the determination of inorganic phosphorus. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 202, n. 2, p. 675-85, 1953.

VERMA, A.K.; PRATAP, R. Chemistry of biologically important flavones. **Tetrahedron**, n.68, p. 8523-8538, 2012.

VIMAL, M.; PATHAK, U.; MATHUR, S.; PANDEY, L.K.; SURYANARAYANA, M.V.S. Silica-PCL5: An Efficient and Reusable Catalyst for Cyclodehydration of 1, 3-Diketones to Flavones. **Heterocyclic Communications**, v.16, p.151-154, 2010.

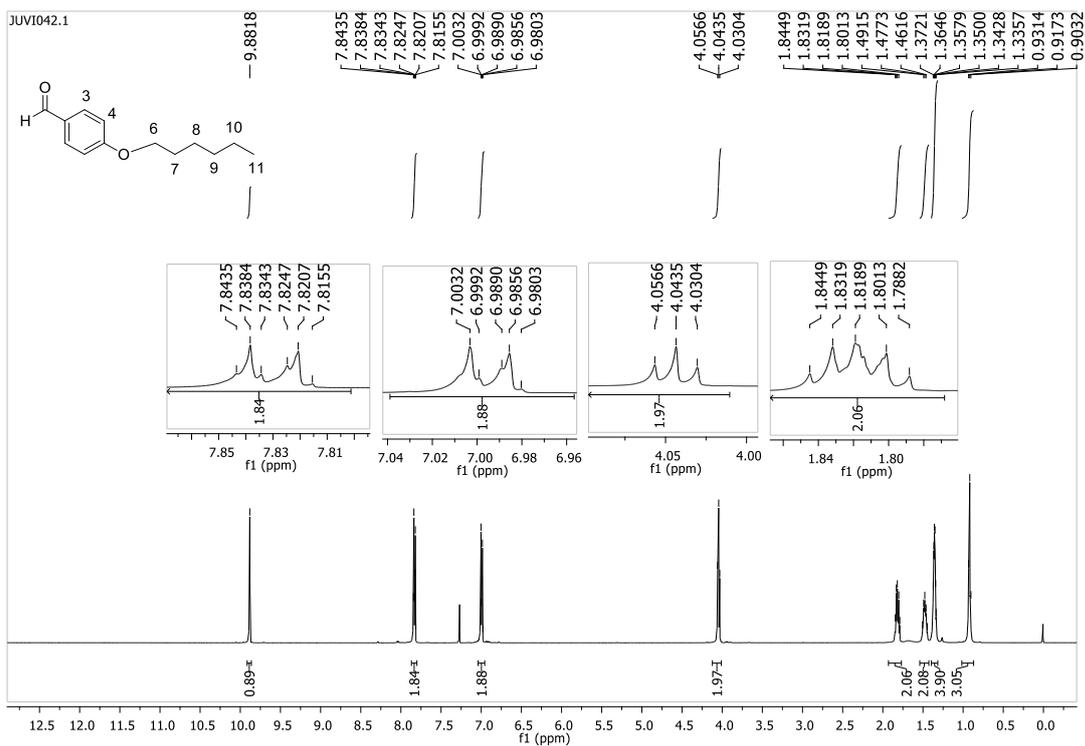
XUE, Y.; GONG, X. The conformational, electronic and spectral properties of chalcones: a density functional theory study. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, n.901, p.226–231, 2009.

XUE, Y.; LIU, Y.; AN, L.; ZHANG, L.; YUAN, Y.; MOU, J.; LIU, L.; ZHENG.
Electronic structures and spectra of quinoline chalcones: DFT and TDDFT-PCM
investigation. **Computational and Theoretical Chemistry**, v.965, p.146–153, 2011.

ZHU, F.; LI, Y.; WANG, Z.; WU, XF. Highly efficient synthesis of flavones via Pd/C
catalyzed cyclocarbonylation of 2-iodophenol with terminal acetylenes. **Catalysis
Science Technology**, n.6, p.2905– 2909, 2016.

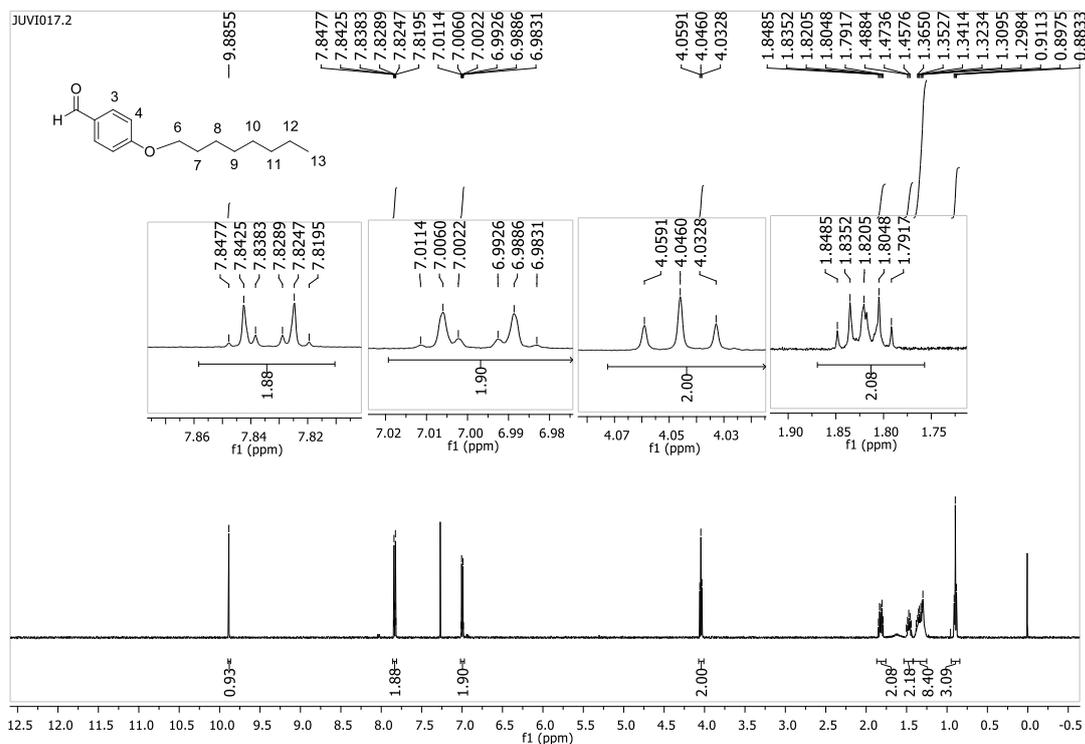
Anexos

Figura 40: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (7).



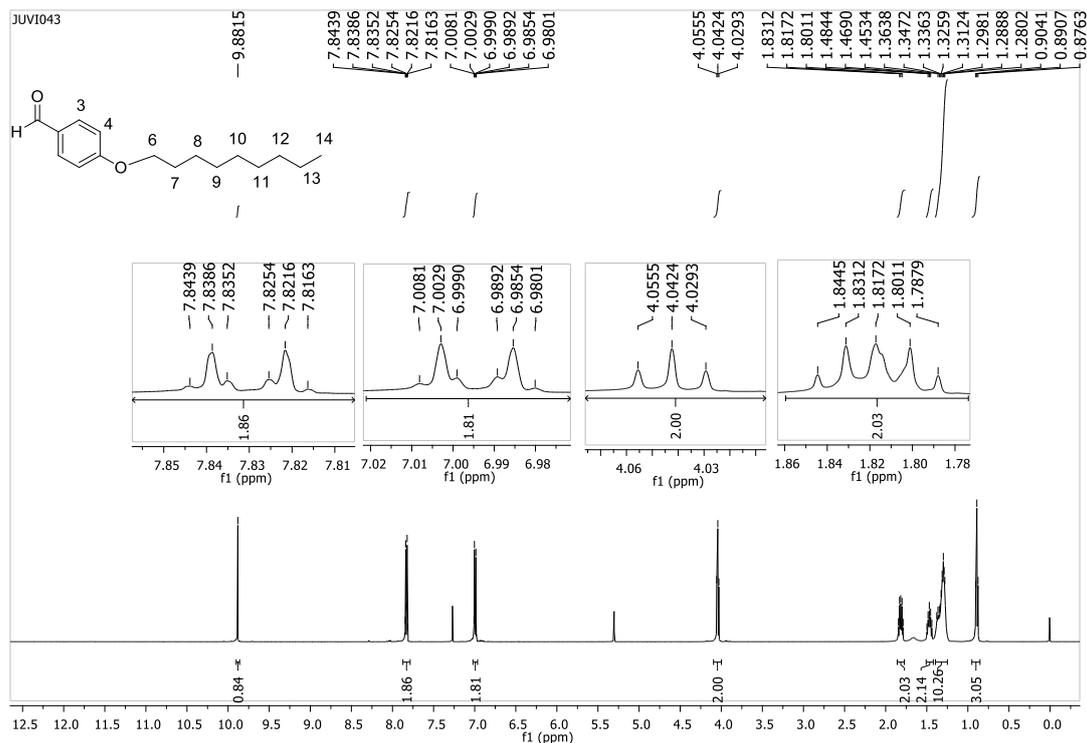
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (8).



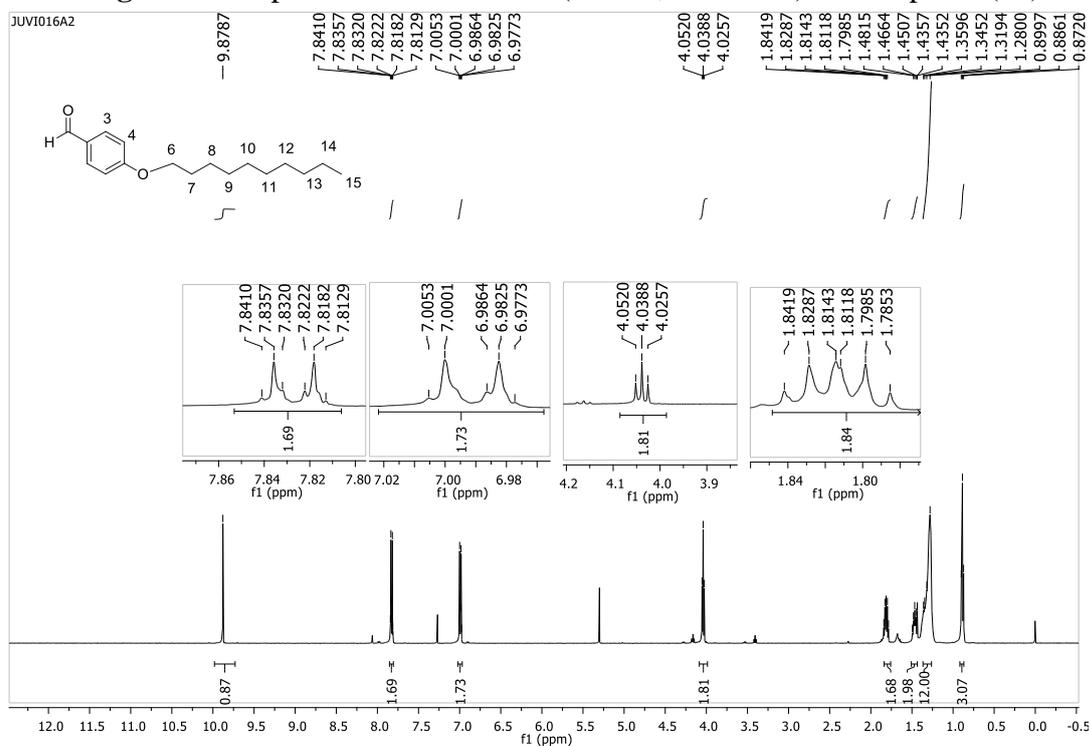
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 42: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (9).



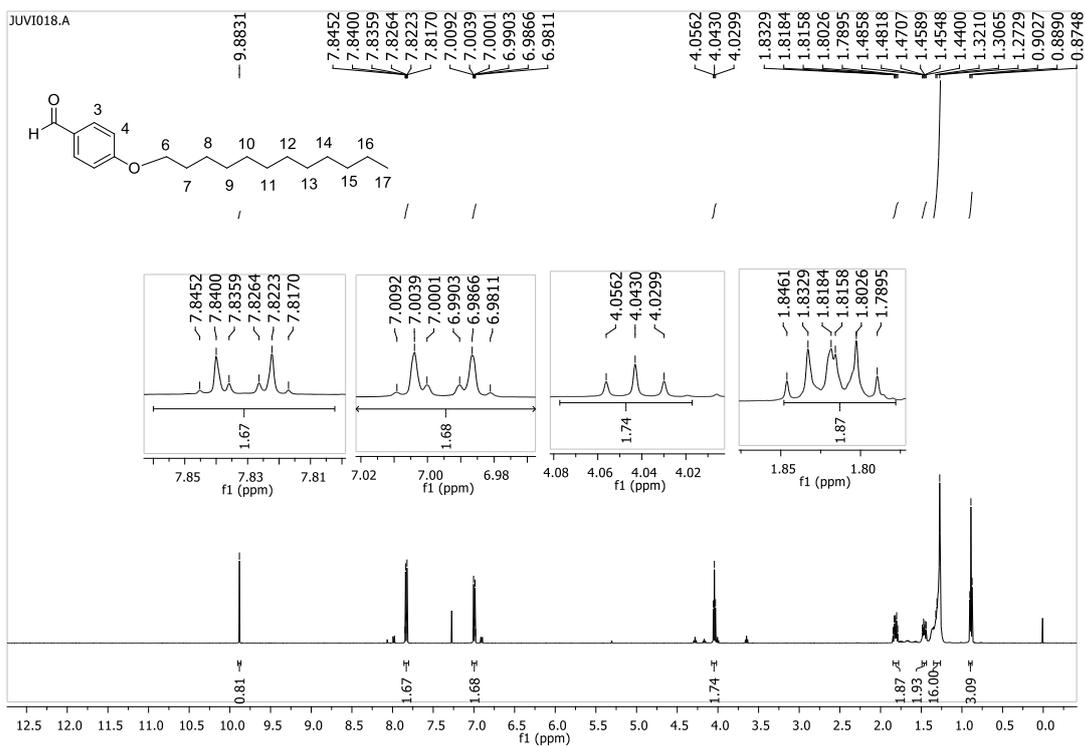
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (10).



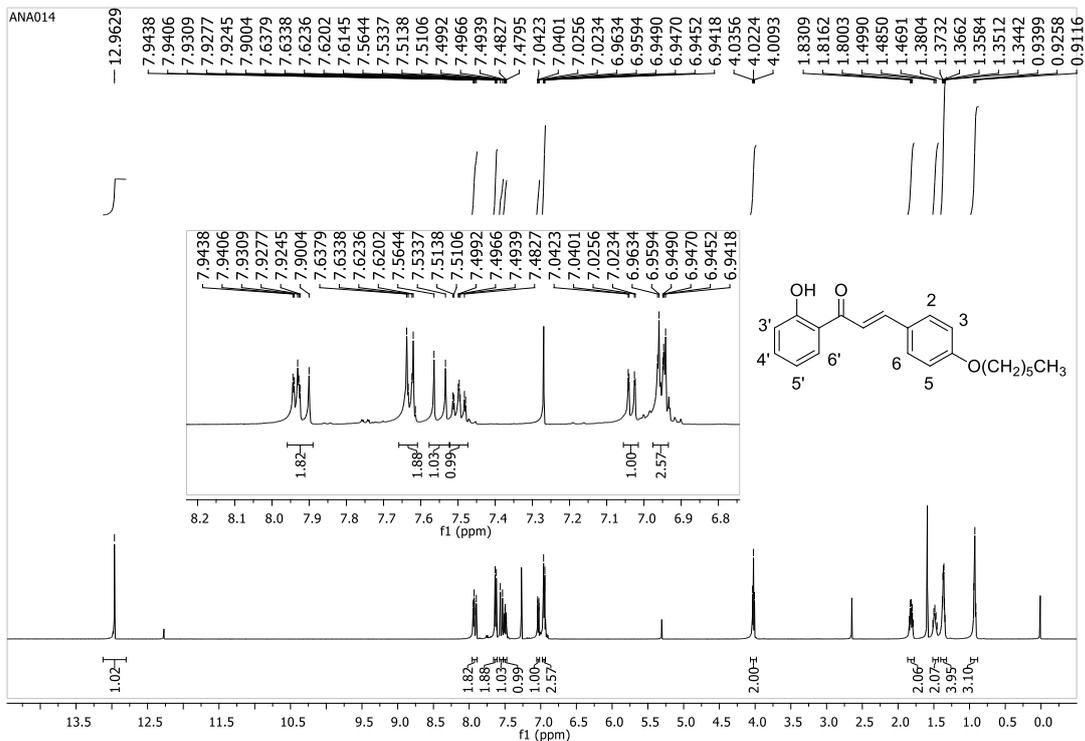
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 44: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (11).



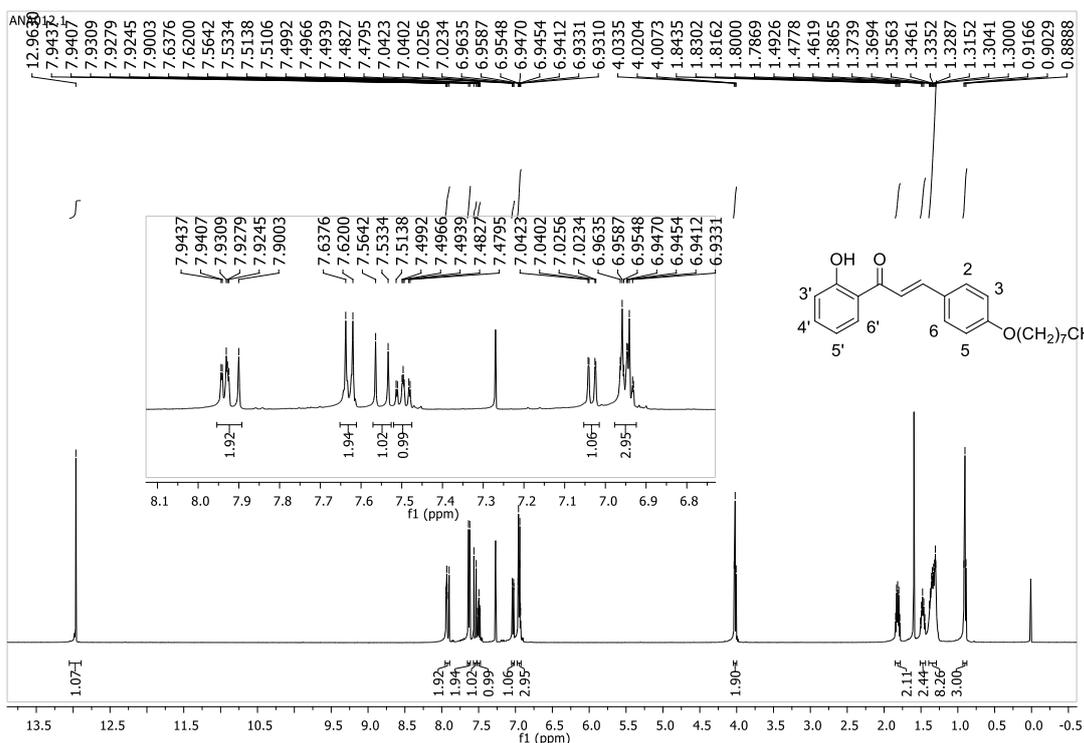
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 45: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (22).



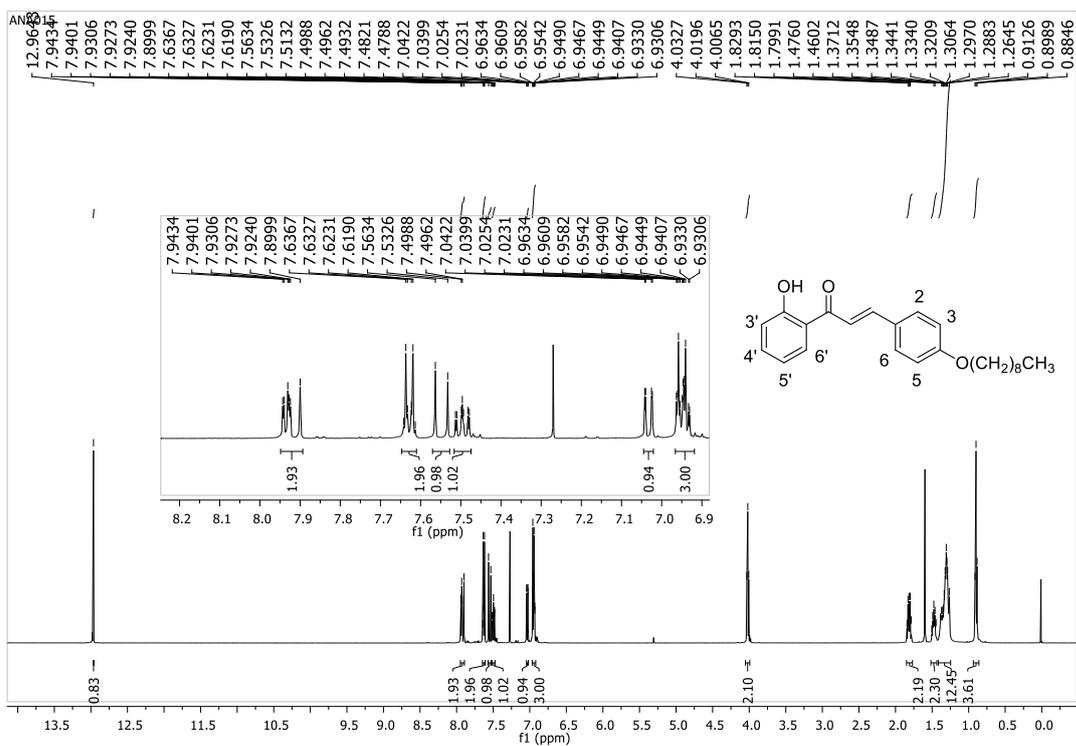
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 46: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (23).



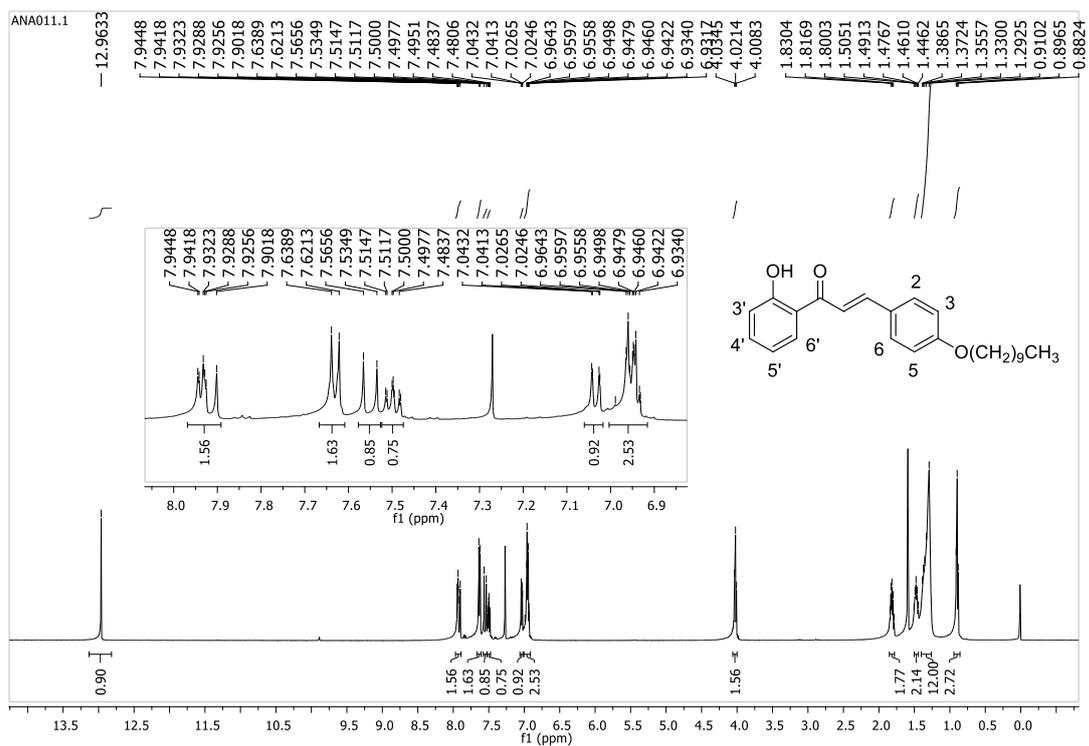
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 47: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (24).



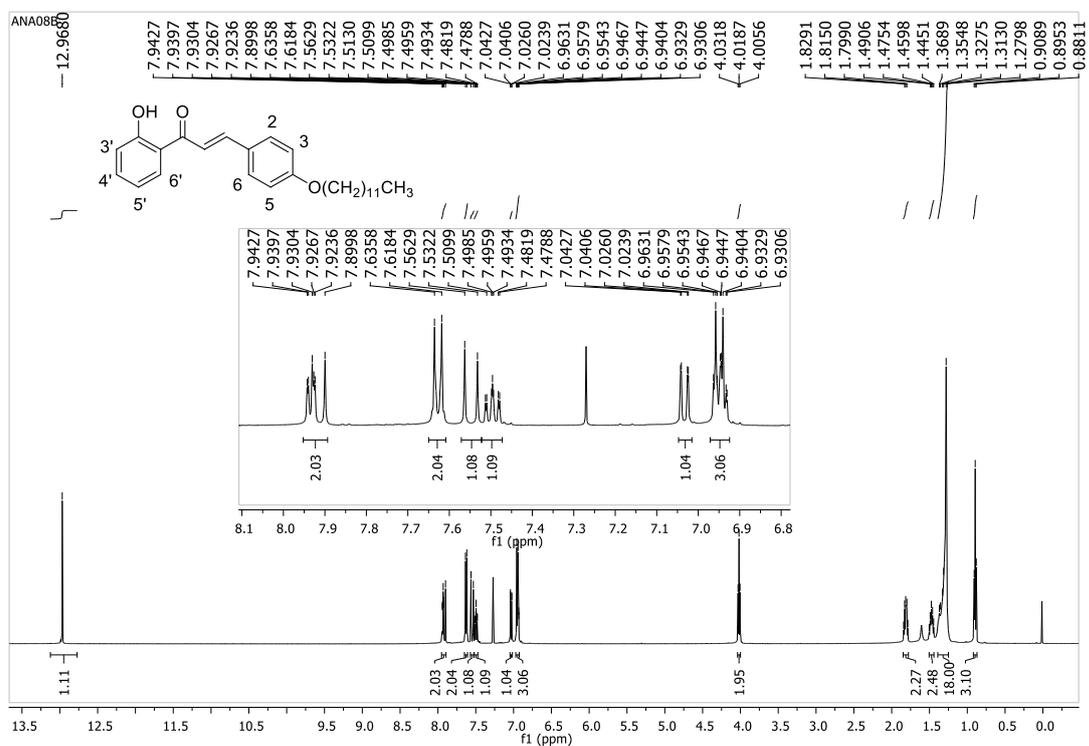
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 48: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (25).



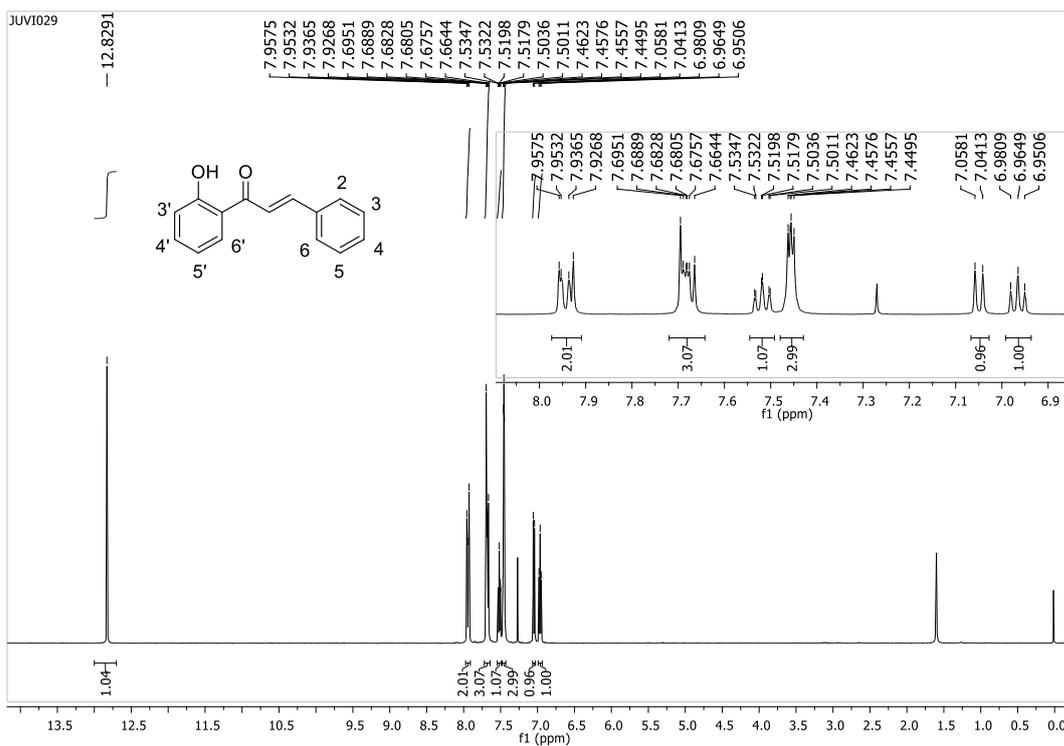
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (26).



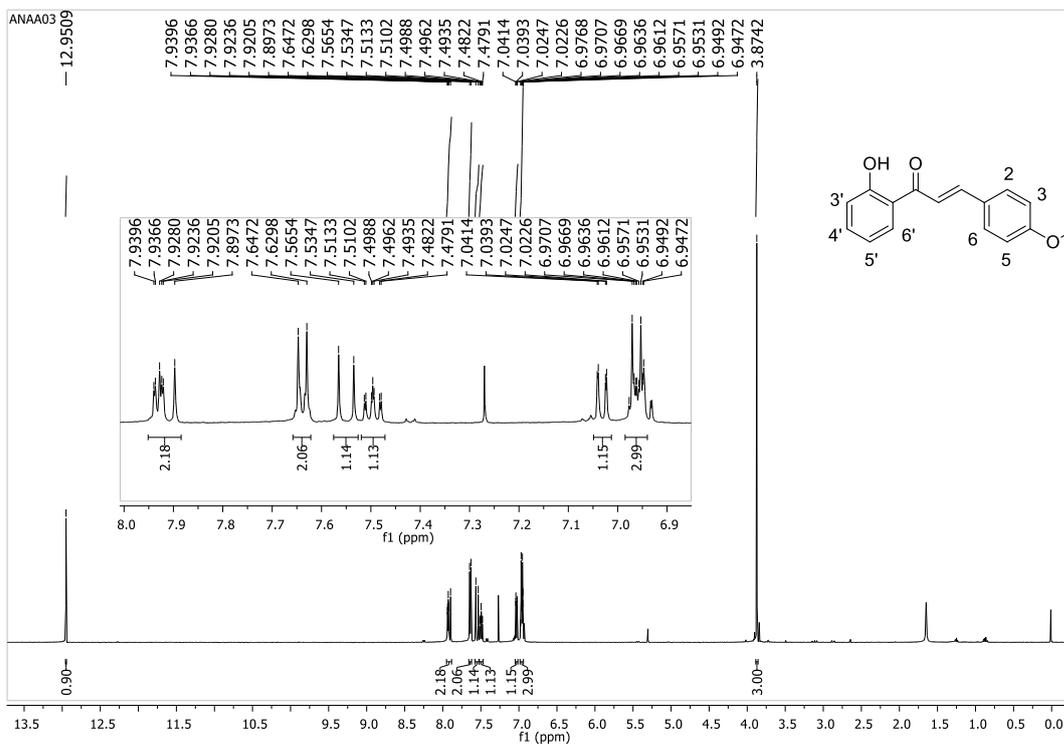
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 50: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (27).



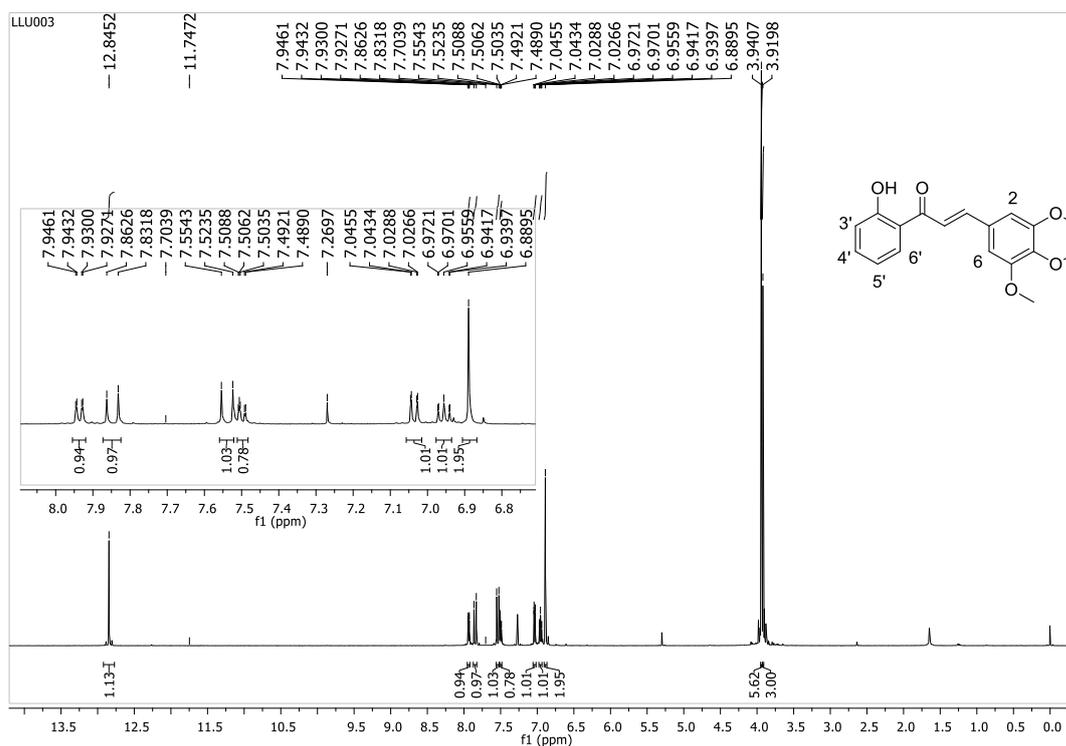
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (28).



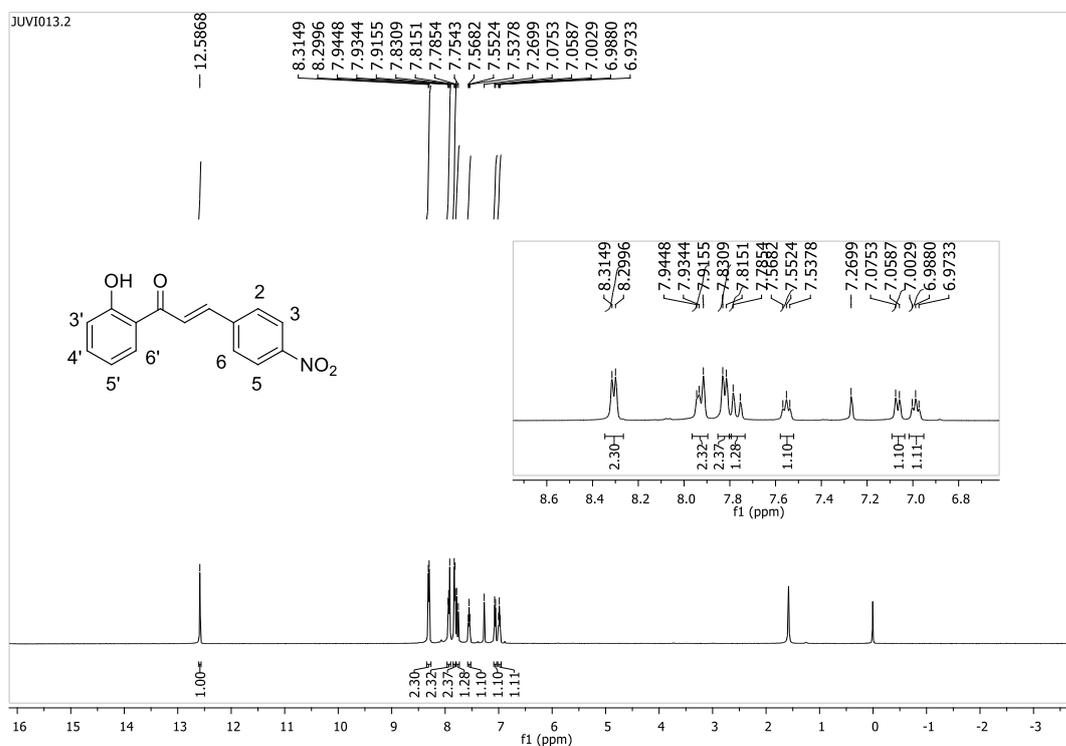
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (29).



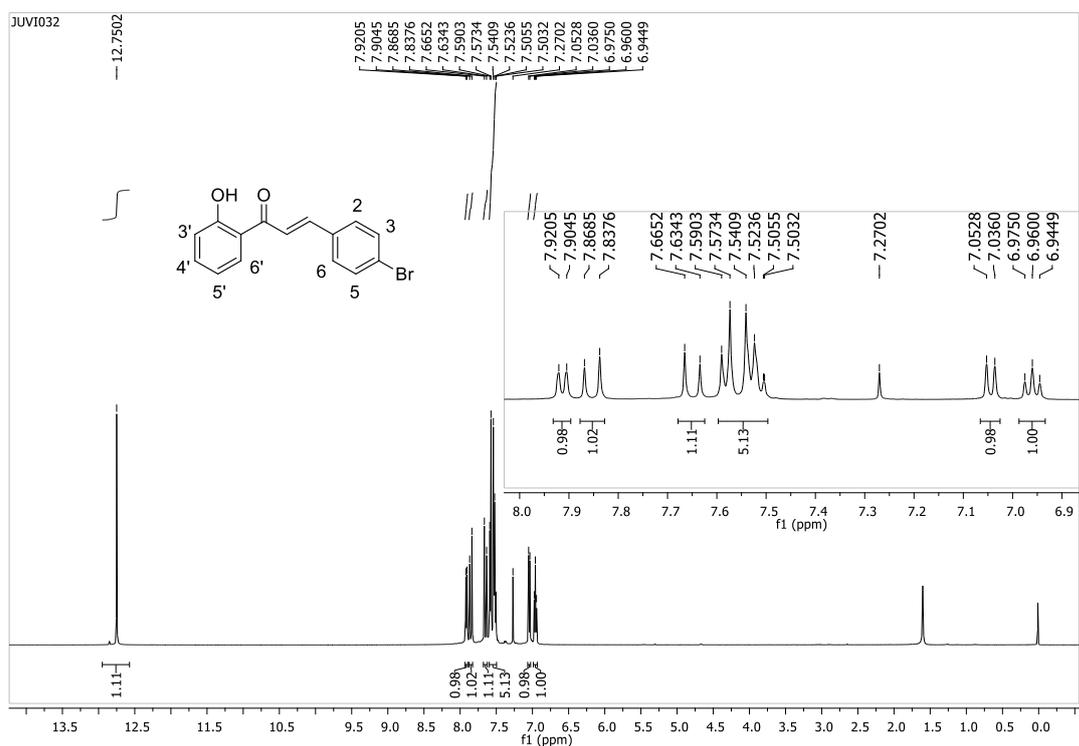
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 53: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (30).



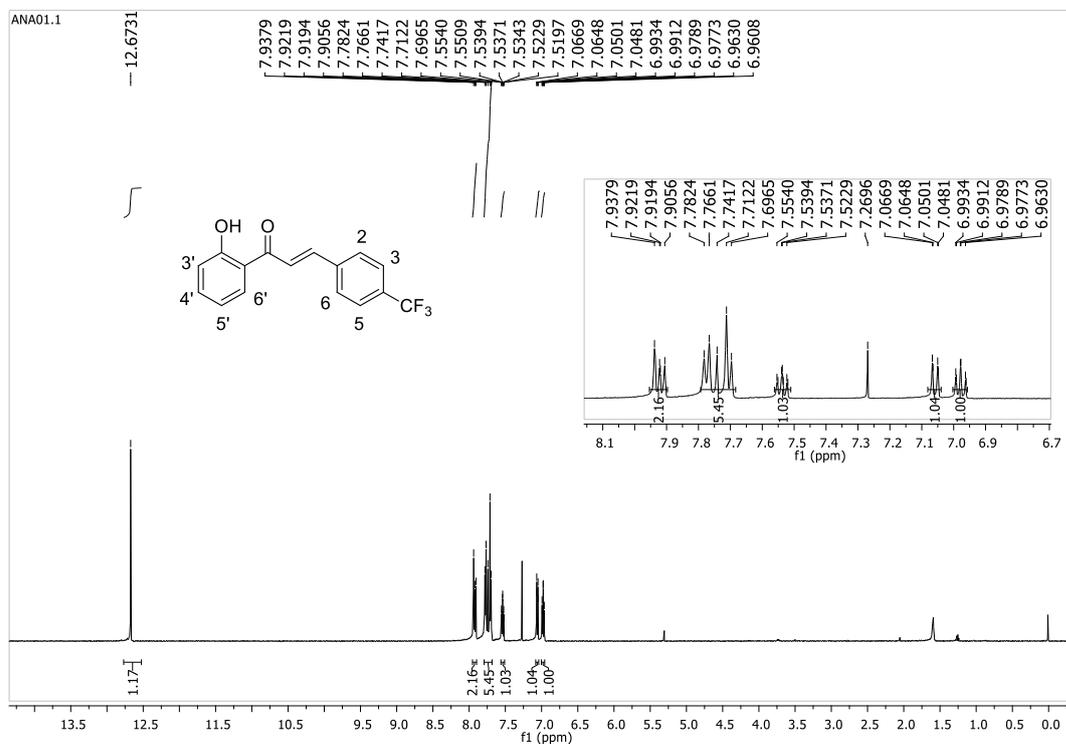
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 54: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (31).



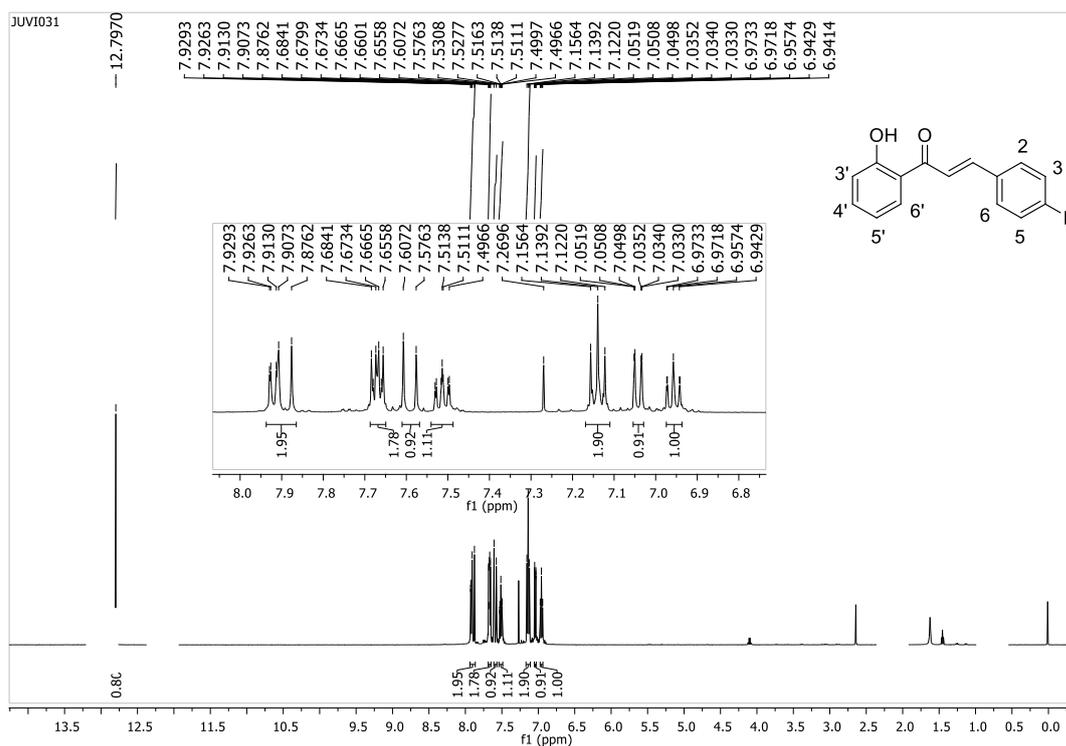
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 55: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (32).



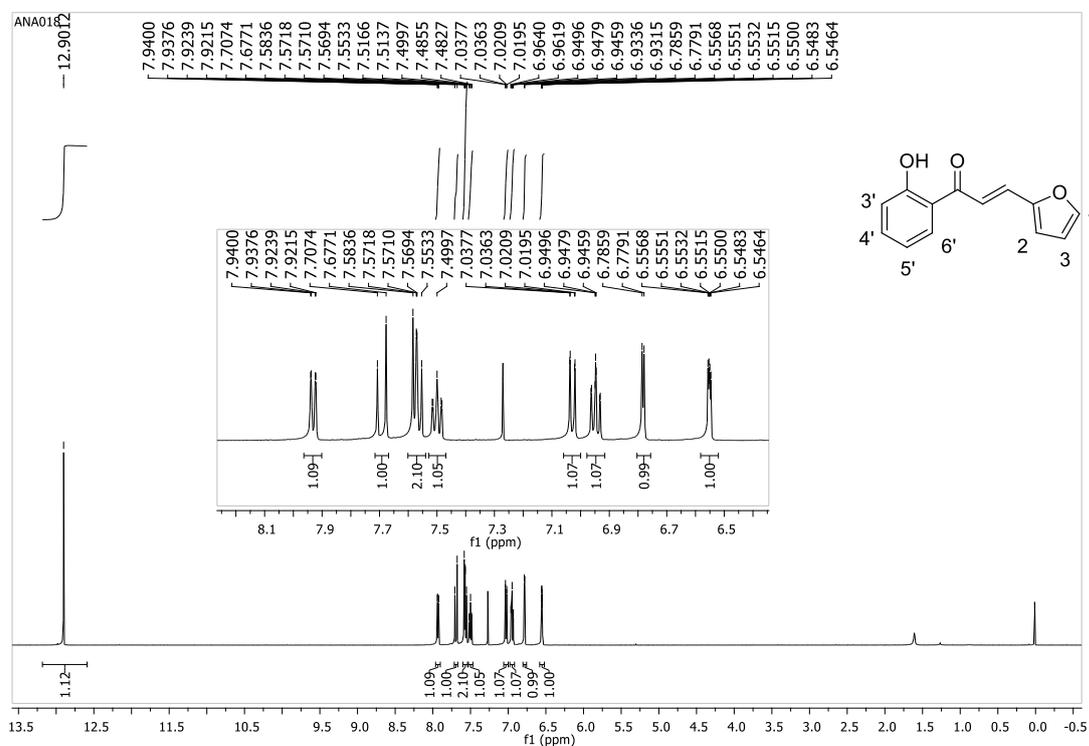
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (33).



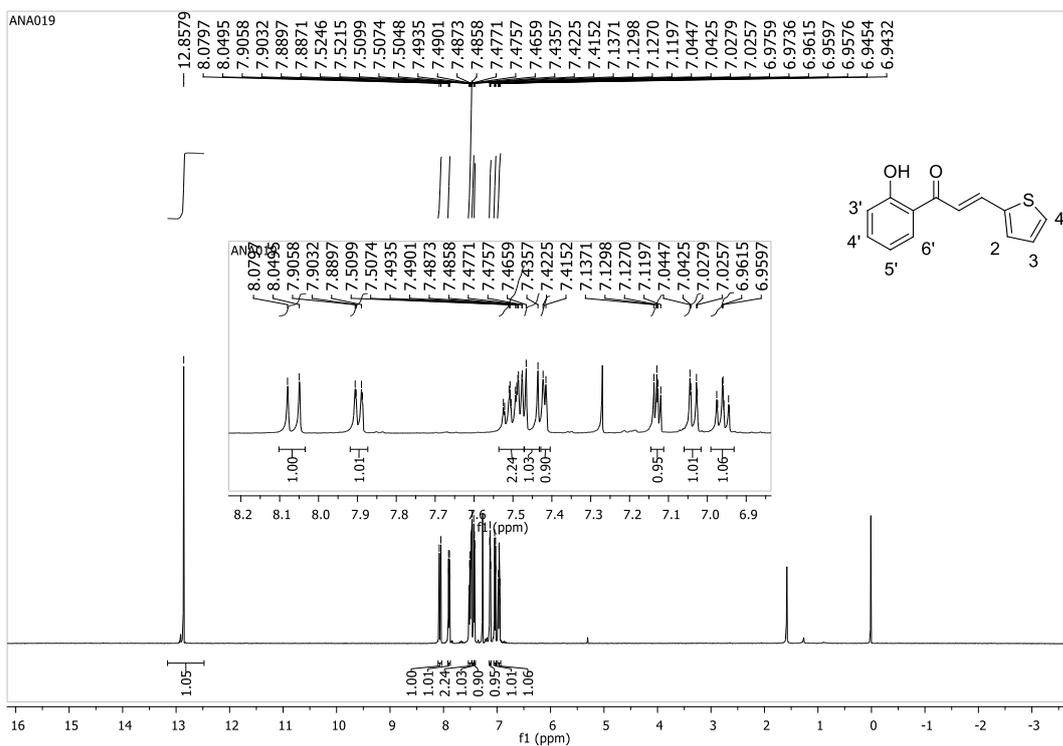
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 57: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (34).



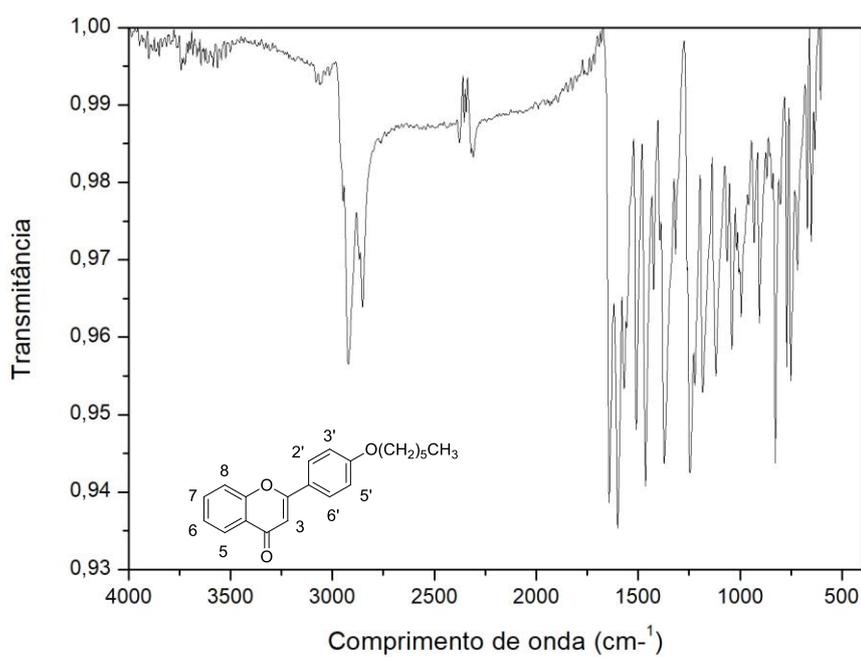
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 58: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (35).



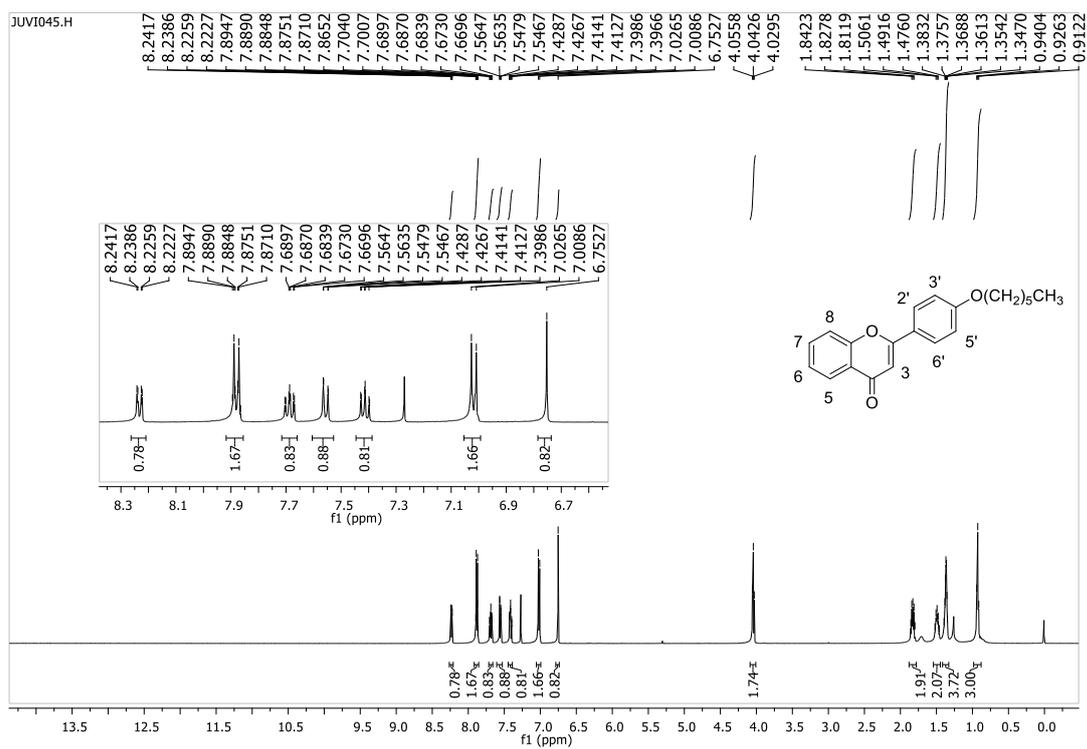
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 59: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (36).



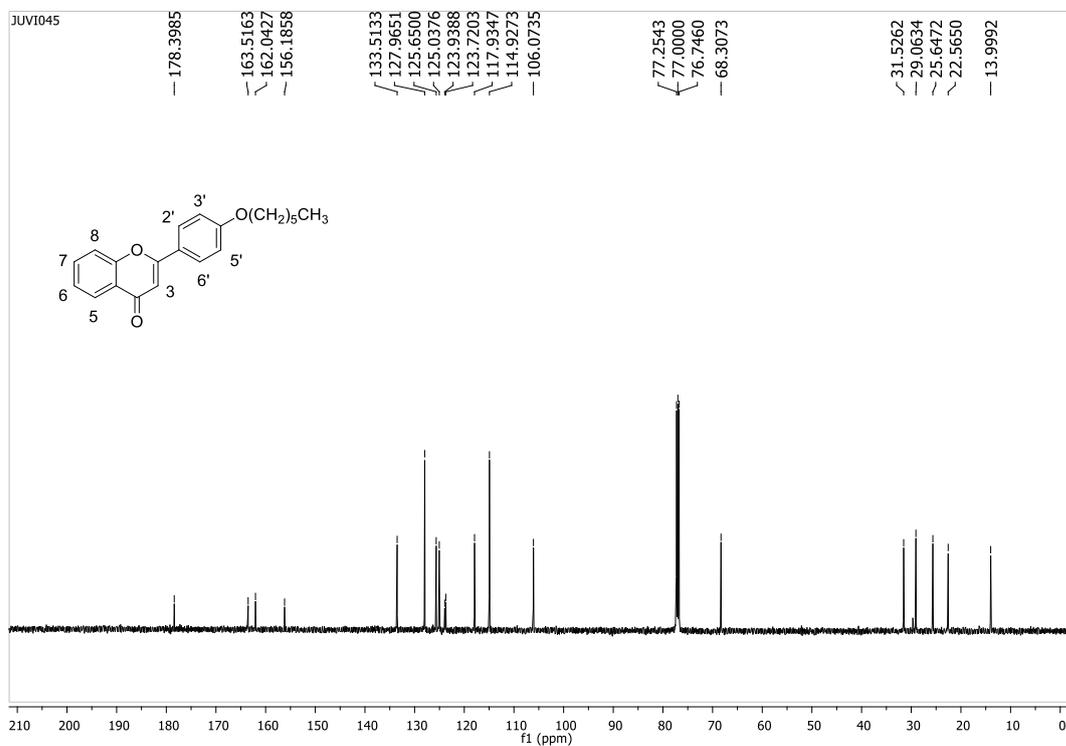
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (36).



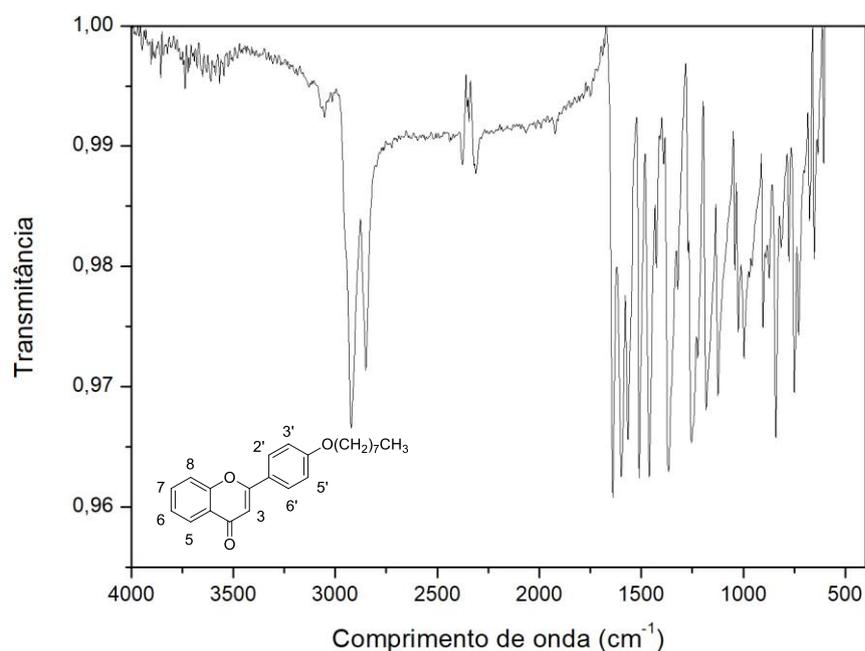
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (36).



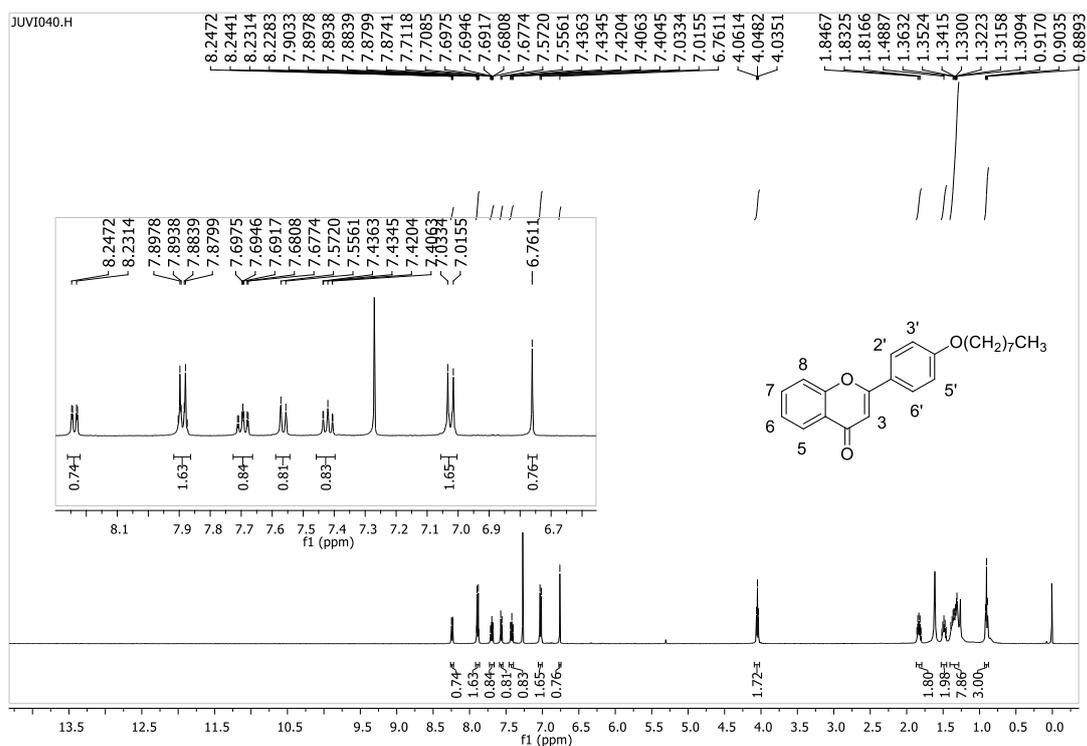
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 62: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (37).



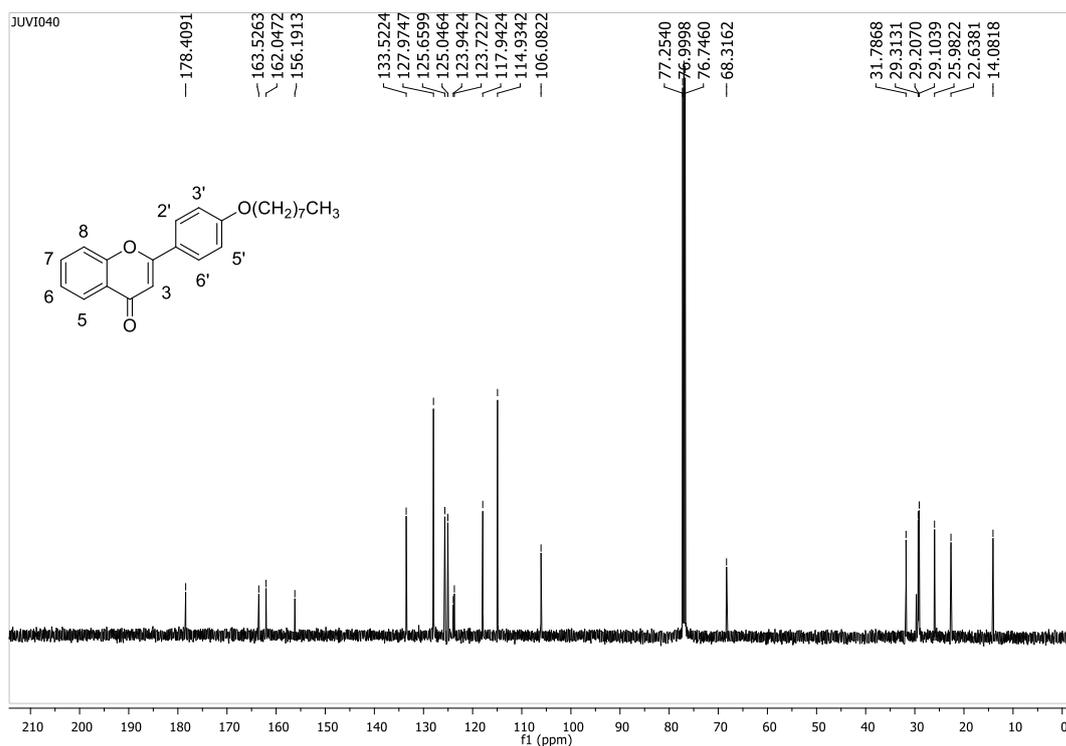
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 63: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (37).



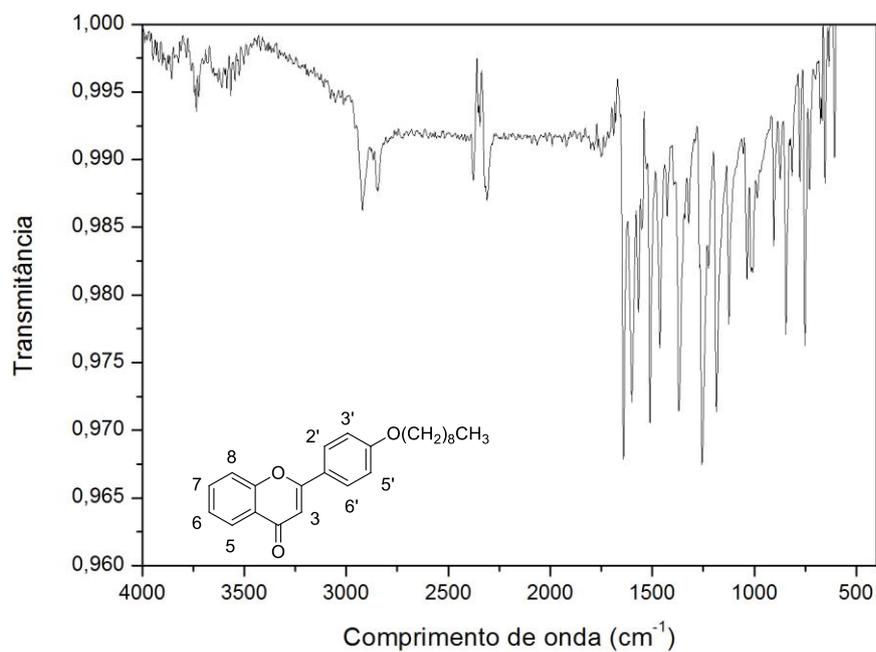
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (37).



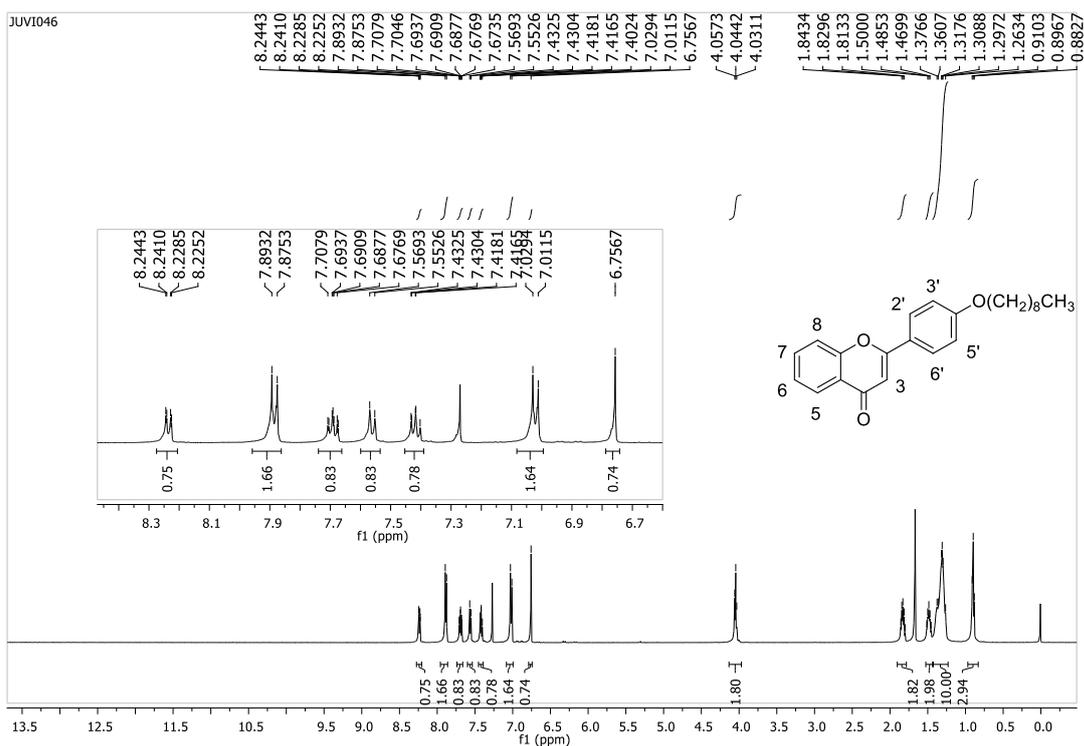
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 65: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (38).



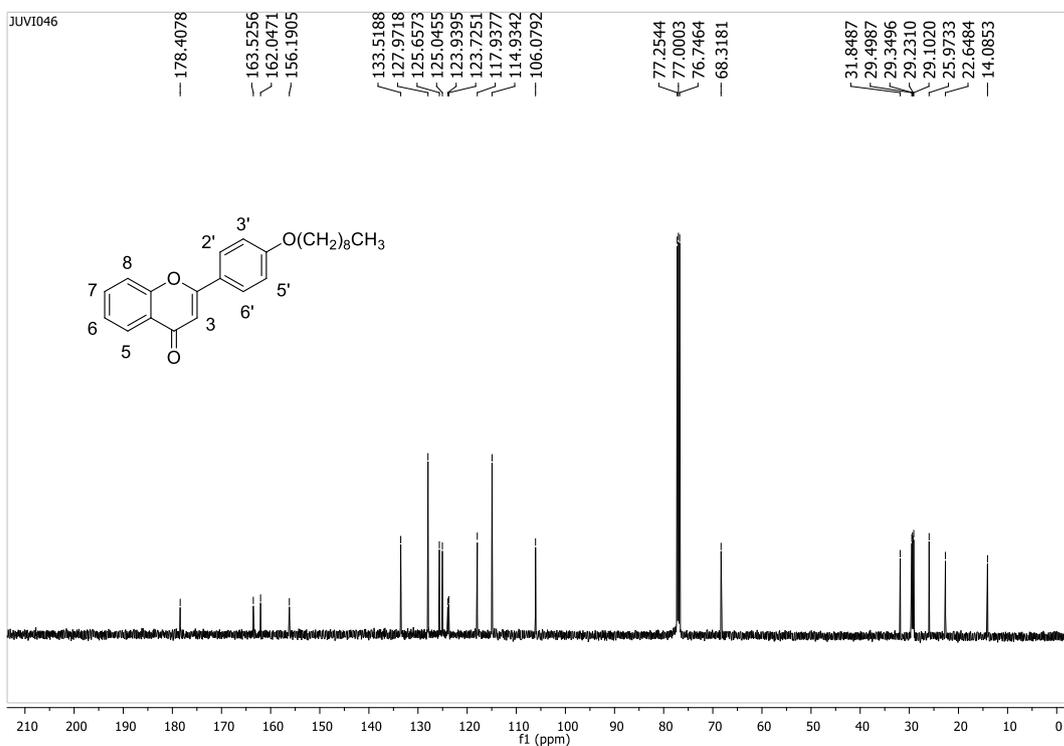
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 66: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **(38)**.



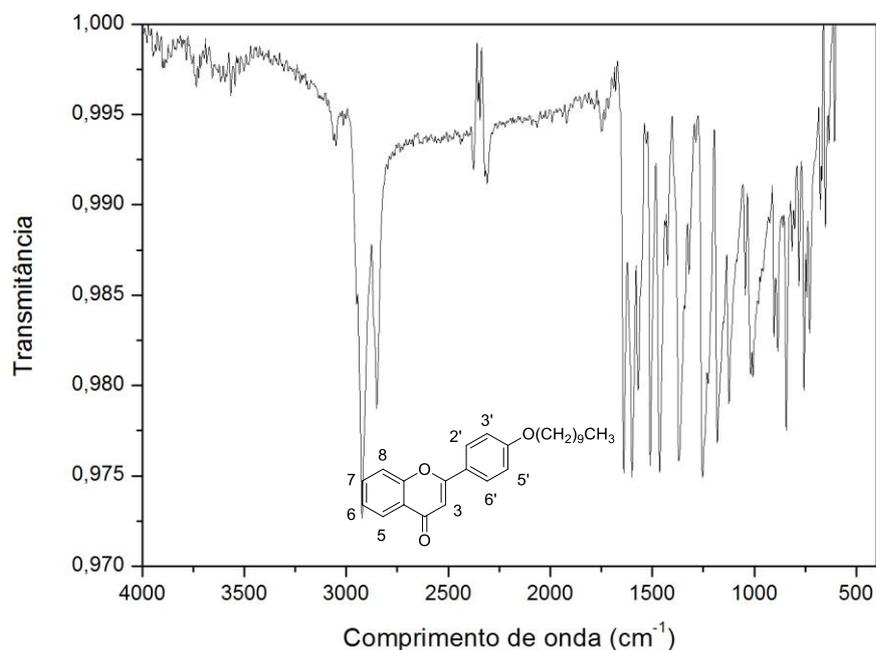
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **(38)**.



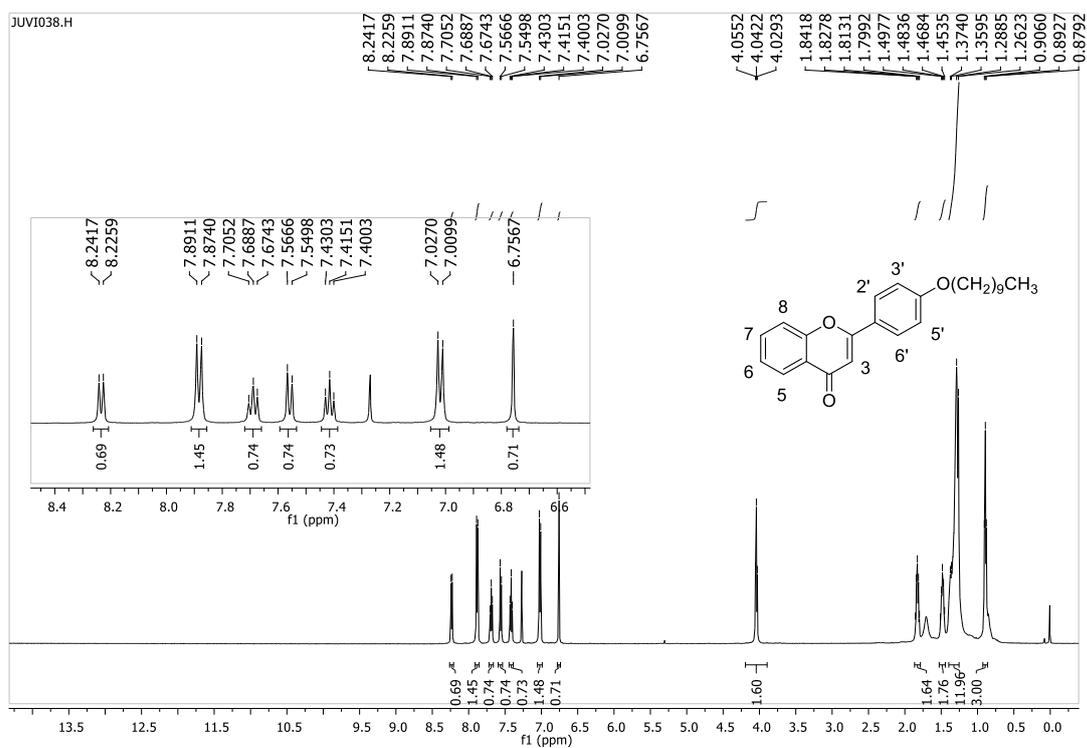
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 68: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (39).



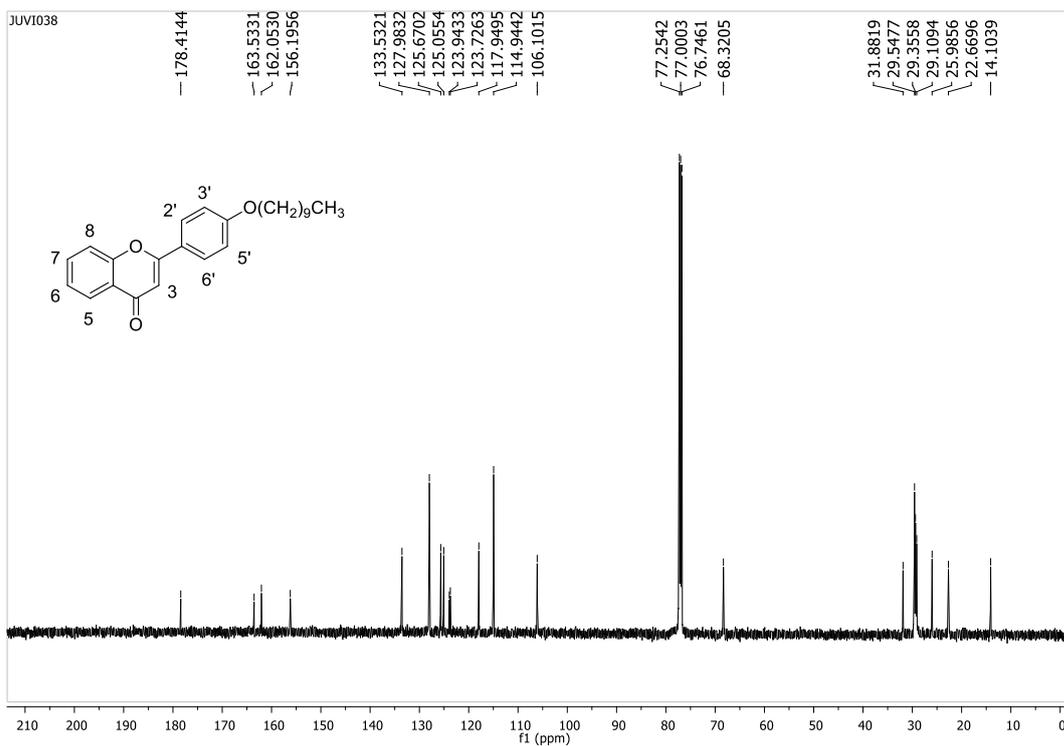
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 69: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (39).



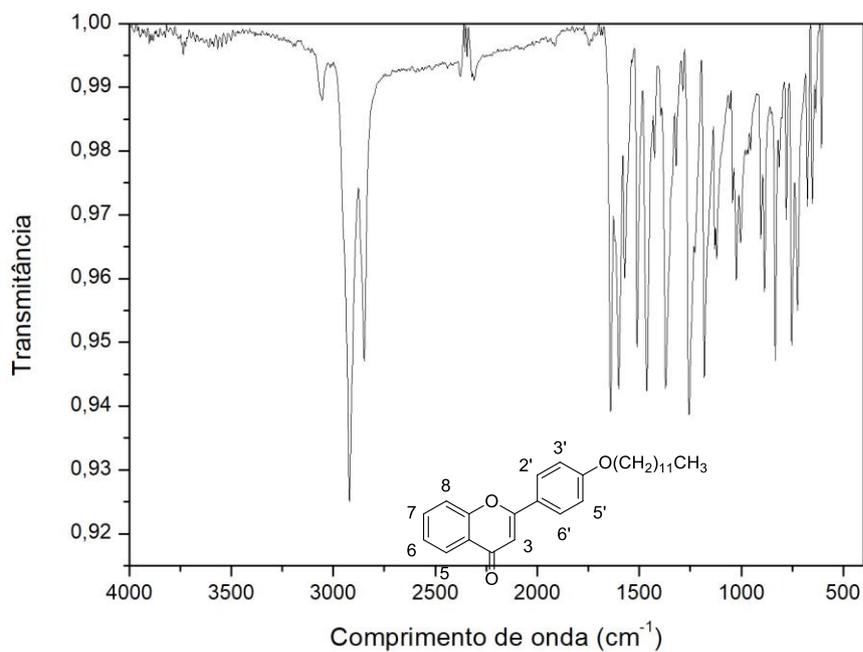
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (39).



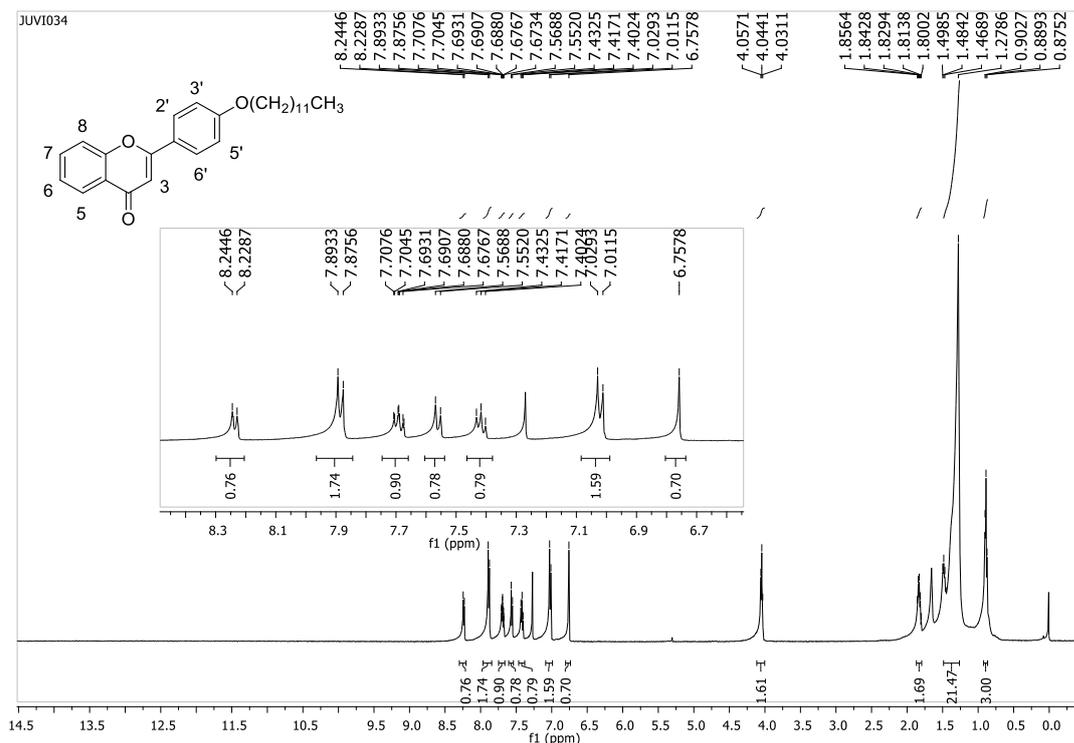
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 71: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (40).



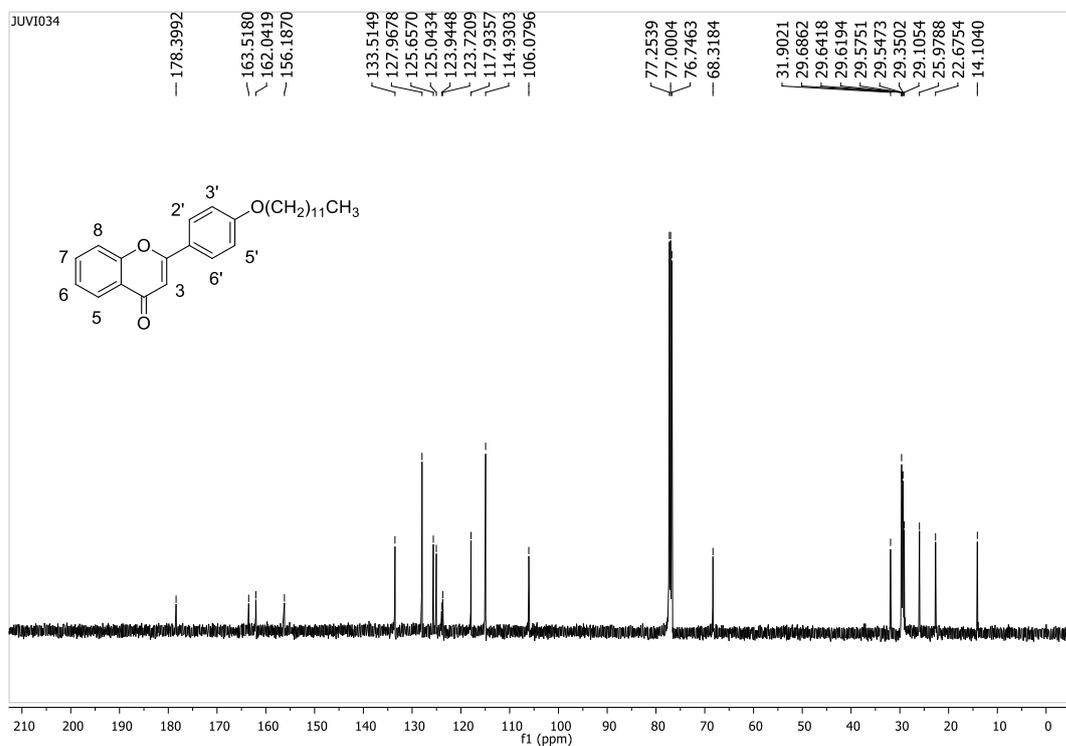
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (40).



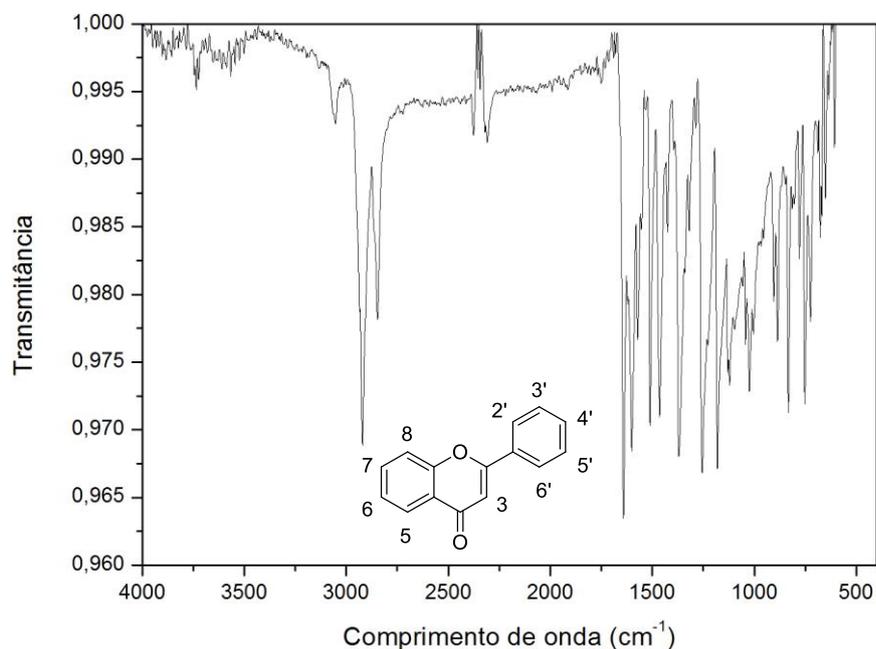
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (40).



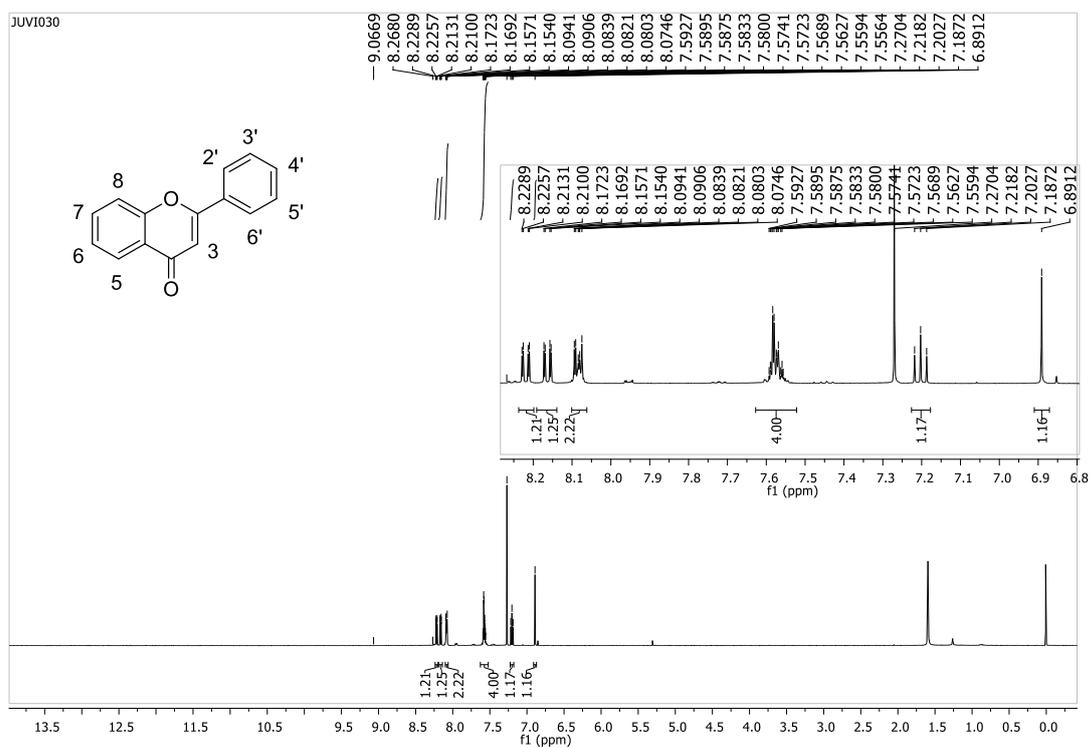
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 74: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (41).



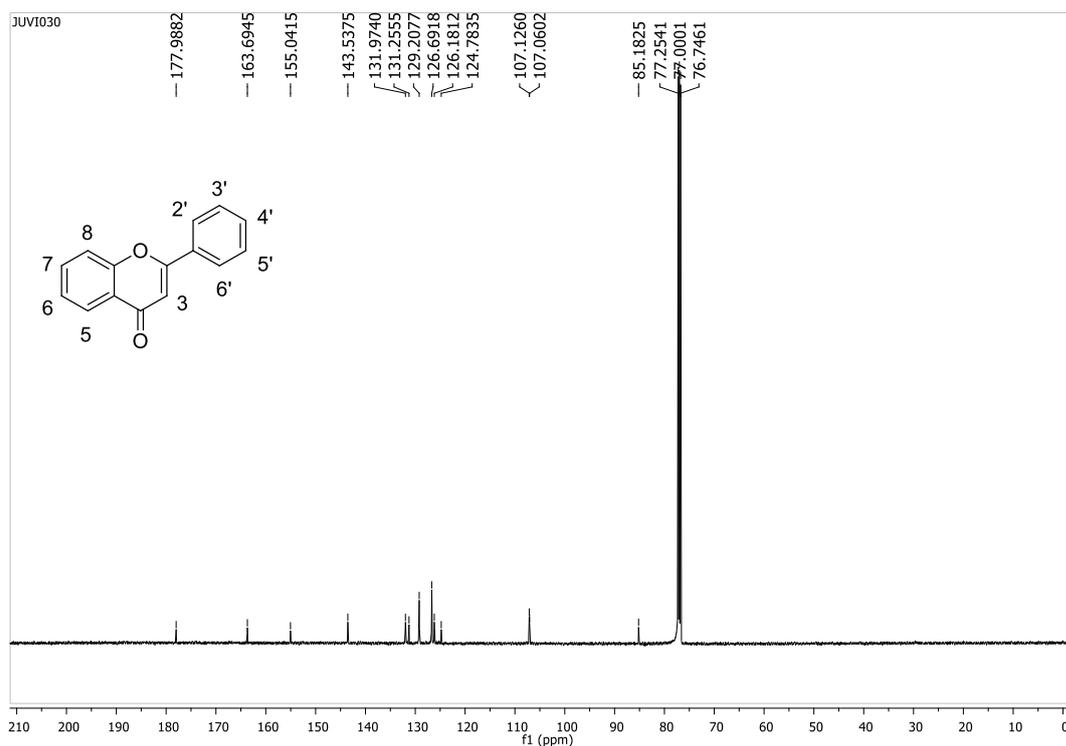
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (41).



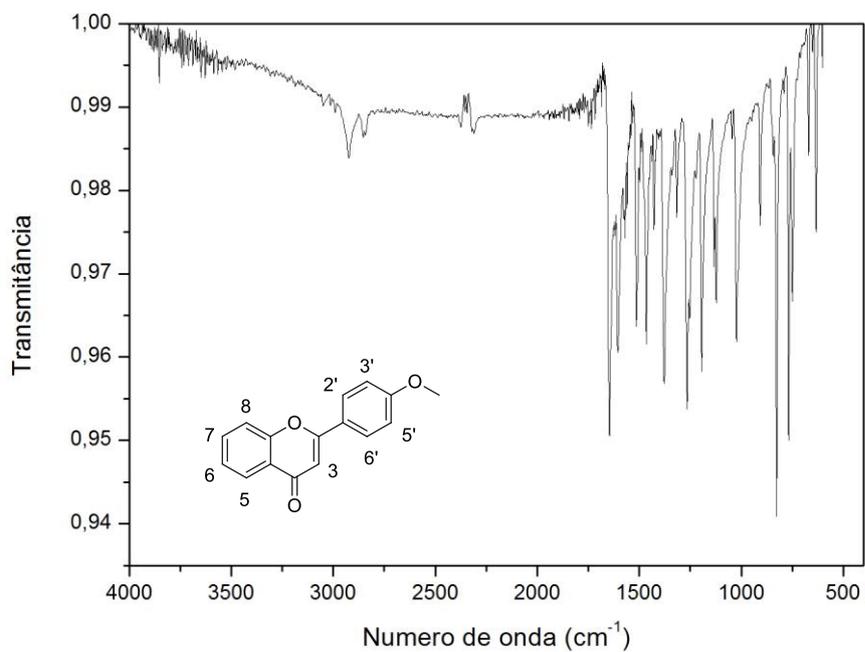
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 76: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (**41**).



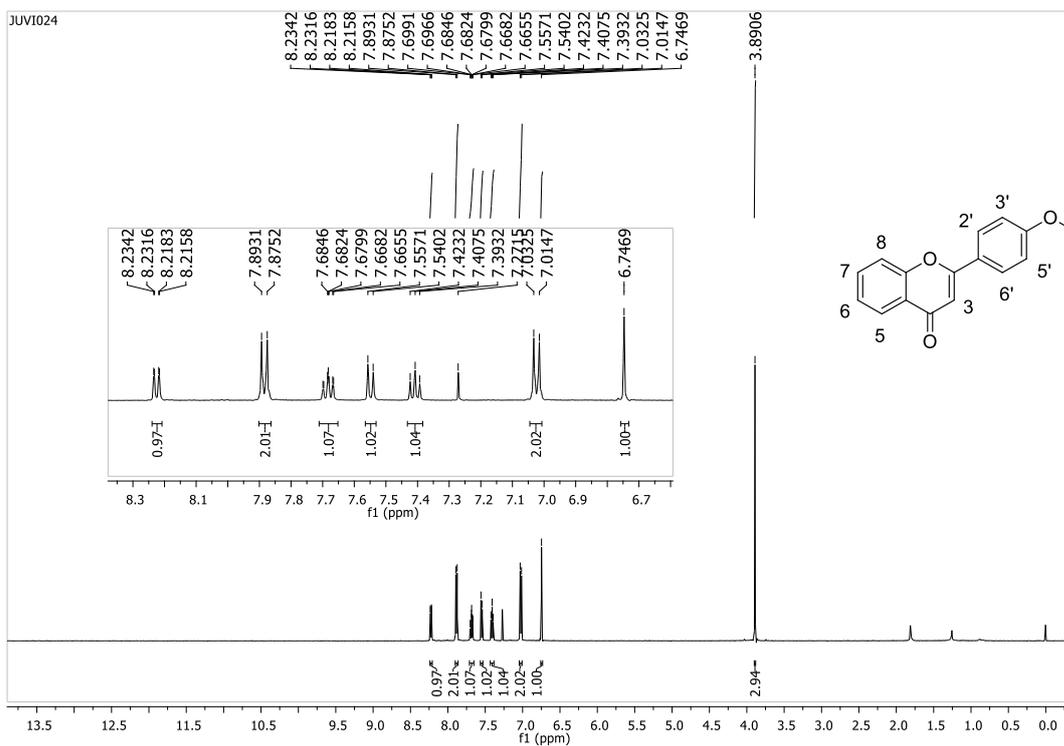
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 77: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (**42**).



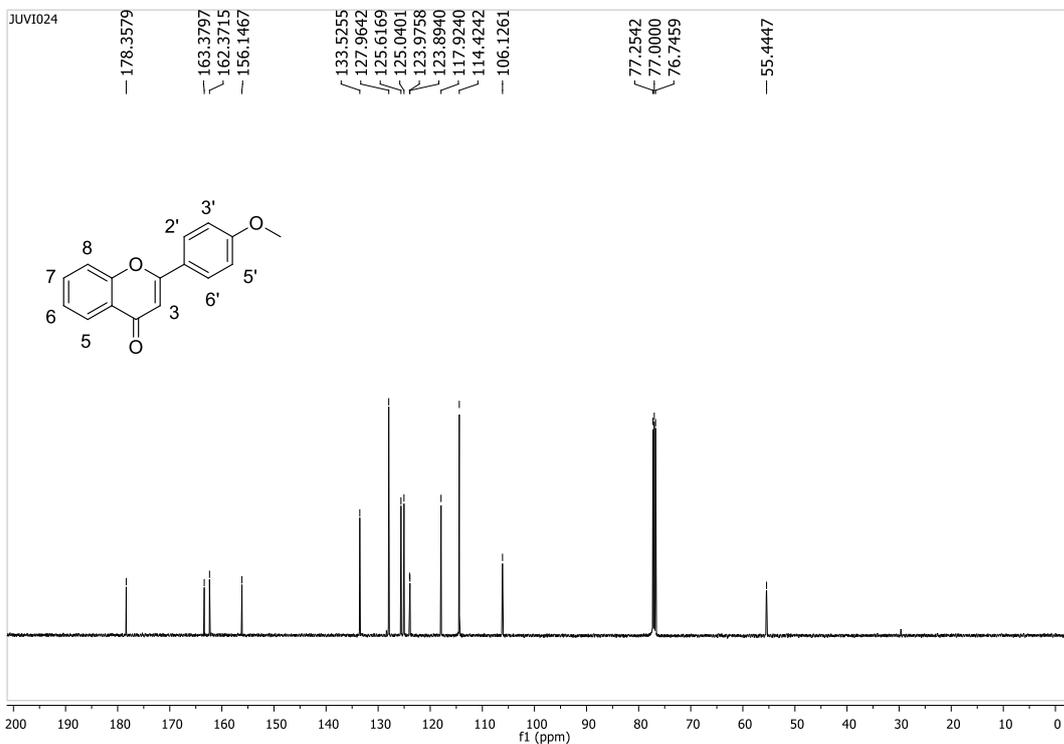
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (42).



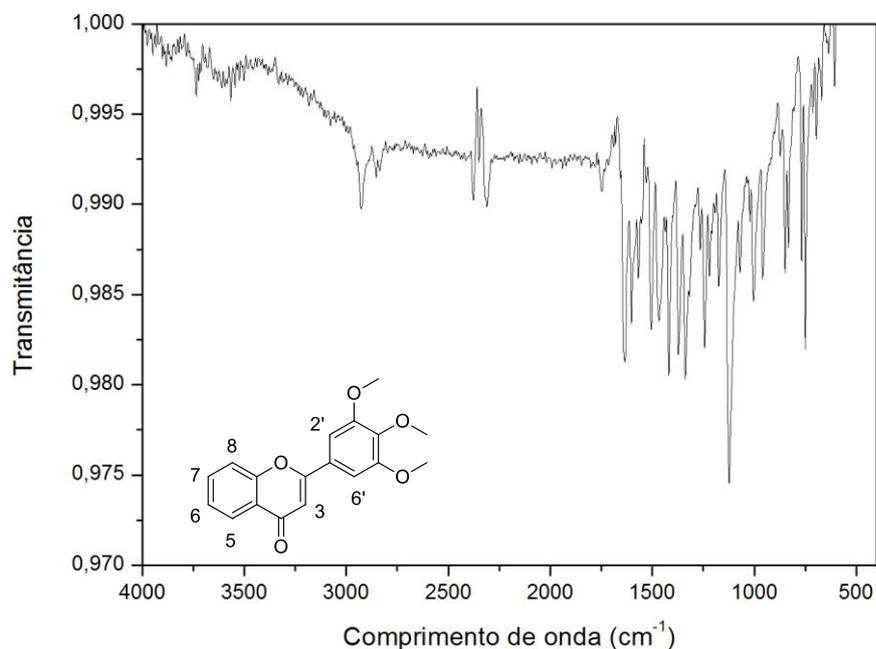
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (42).



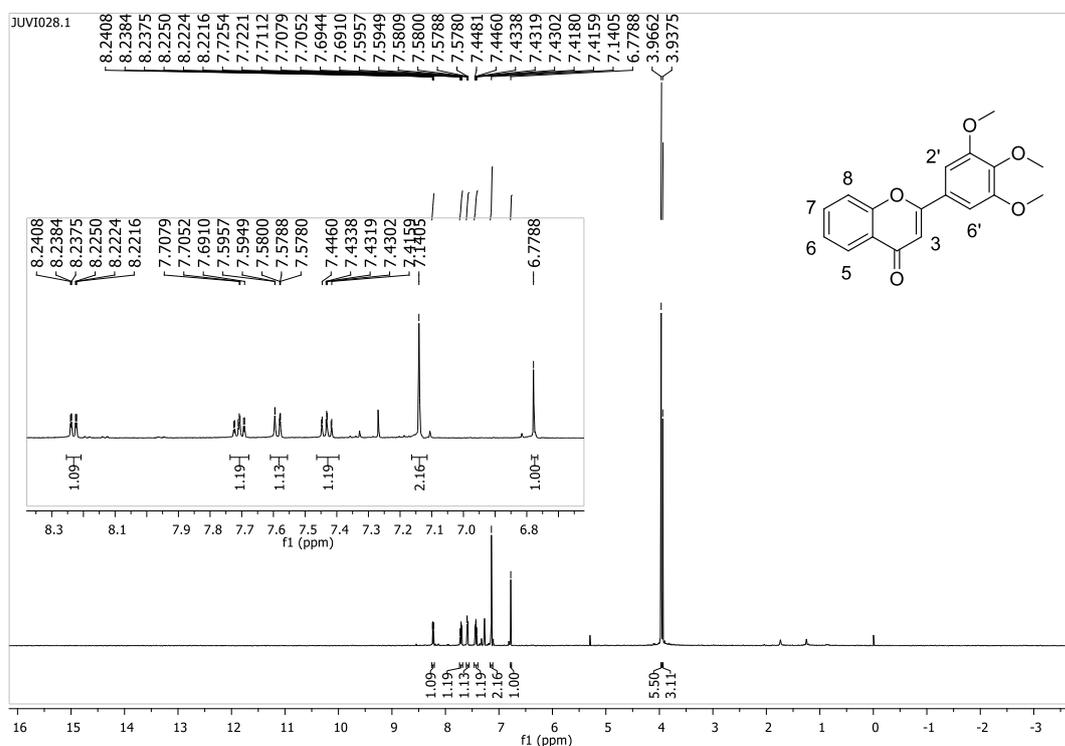
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 80: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (43).



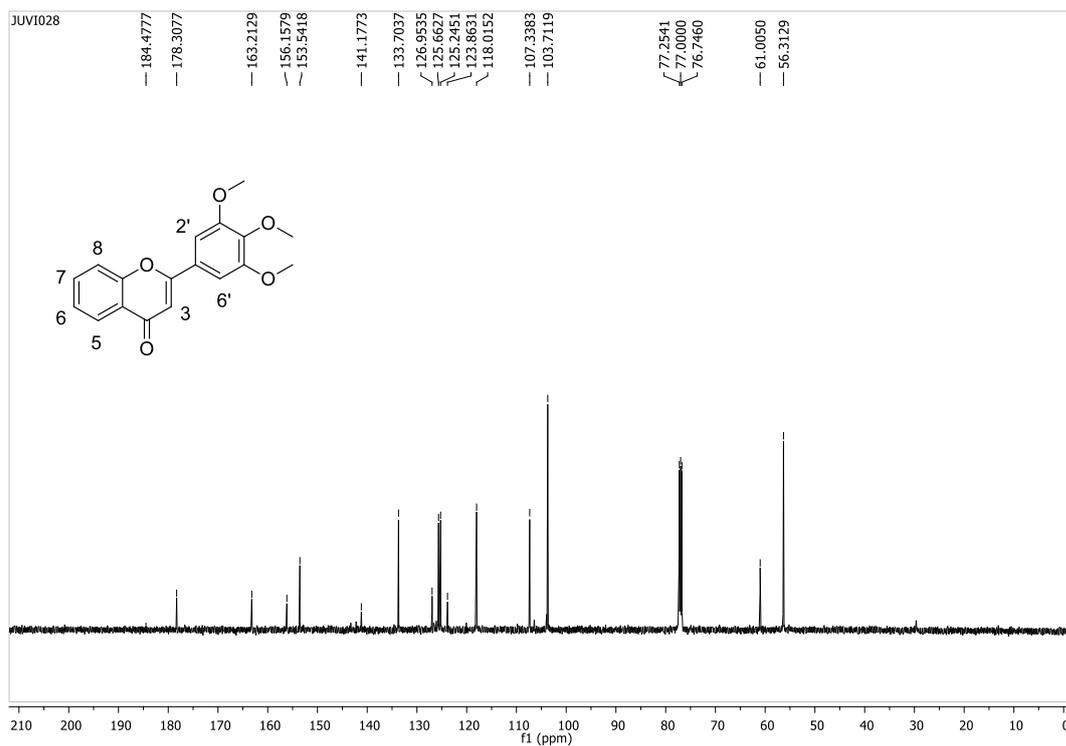
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 81: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (43).



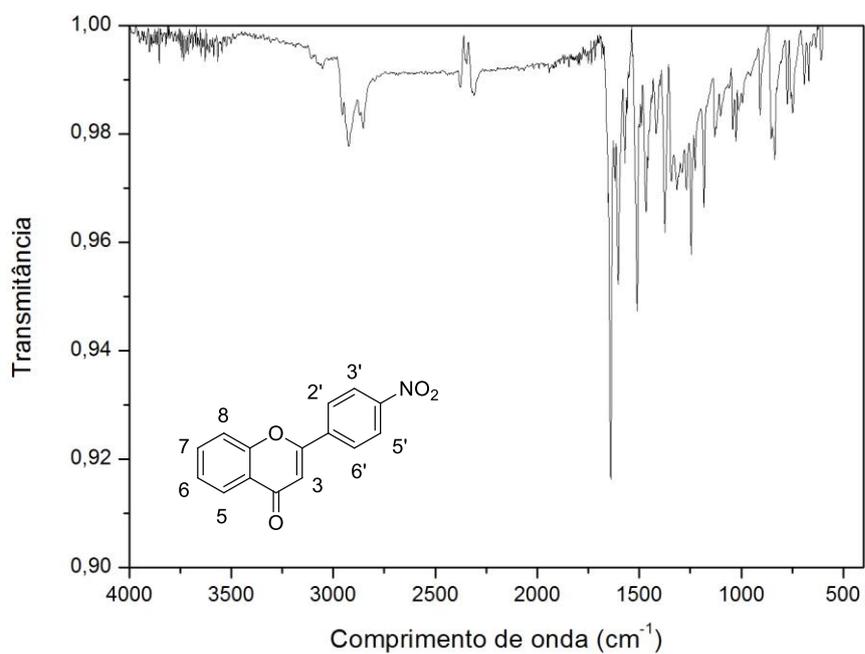
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (43).



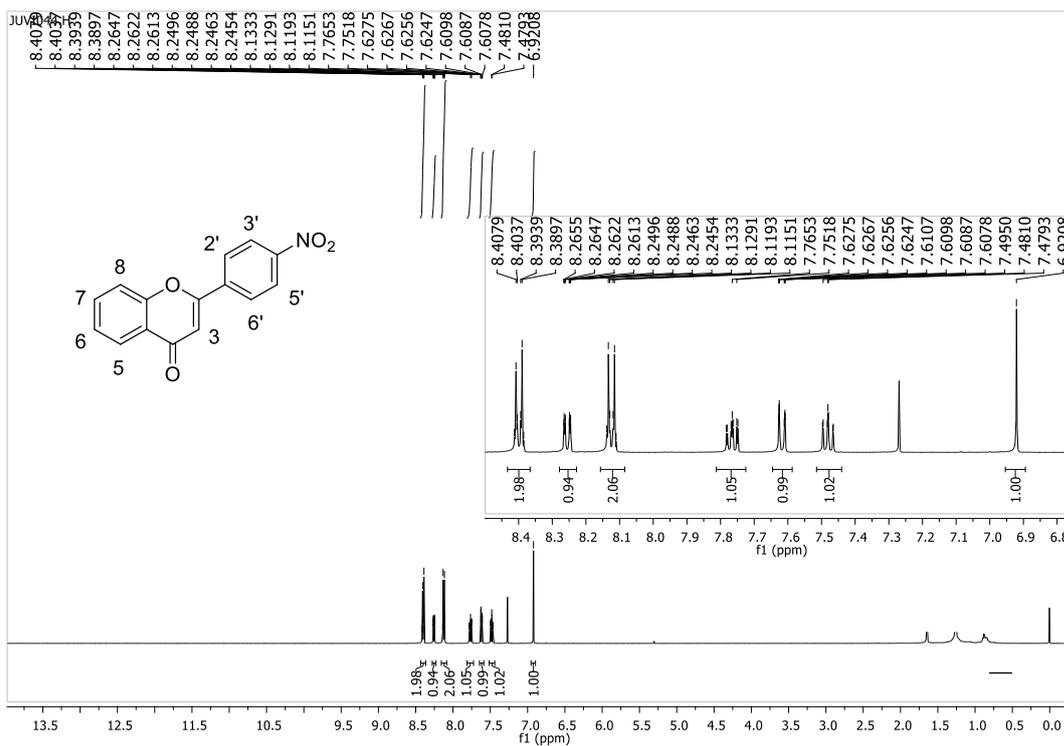
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 83: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (44).



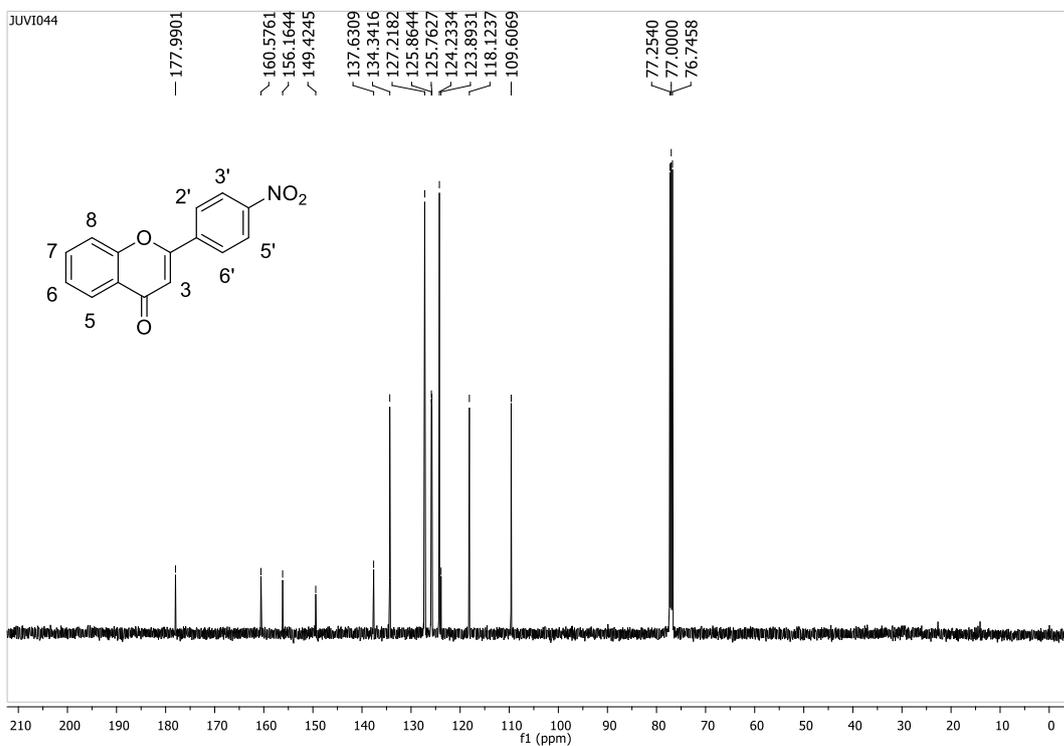
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (44).



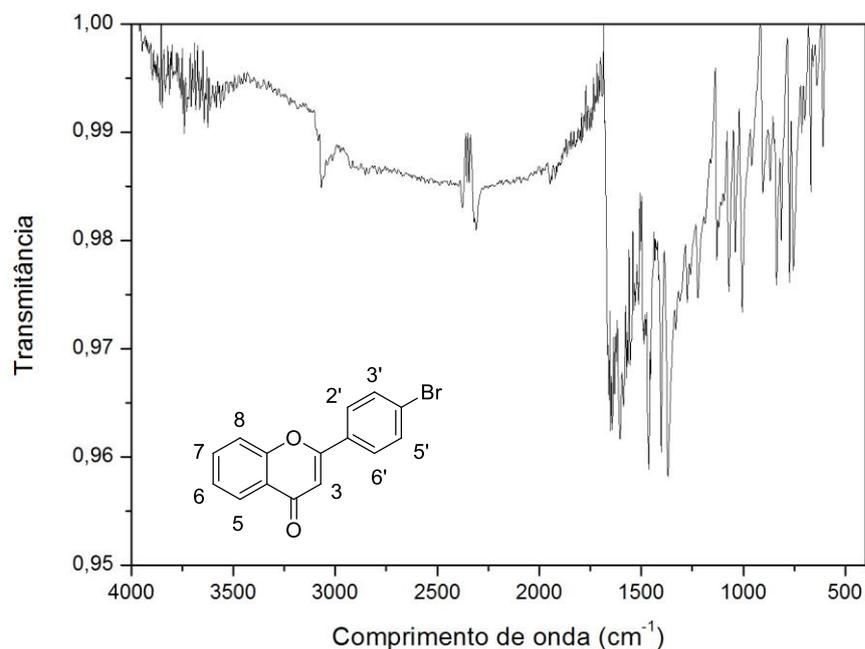
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 85: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (44).



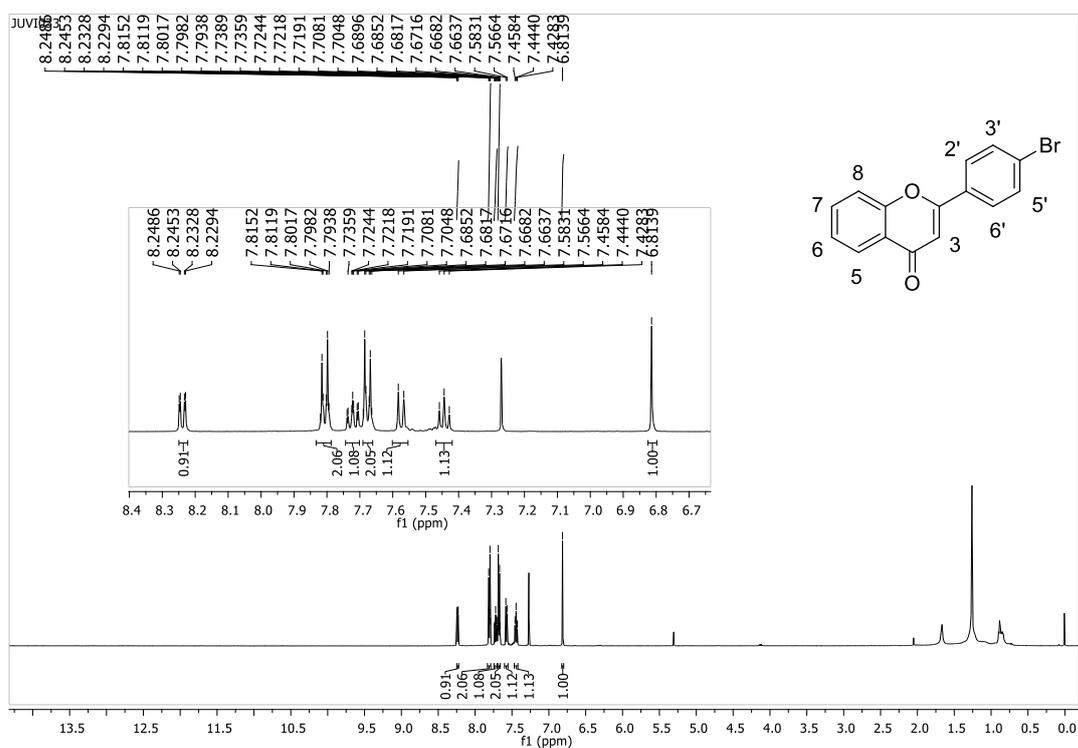
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 86: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (45).



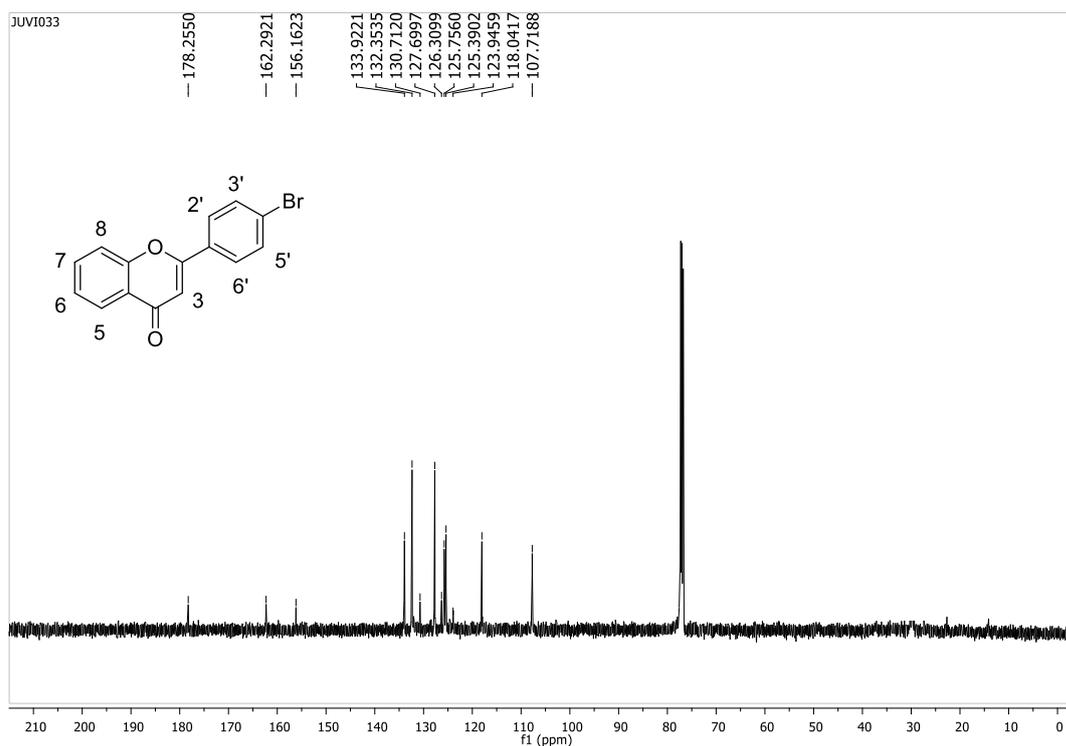
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 87: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (45).



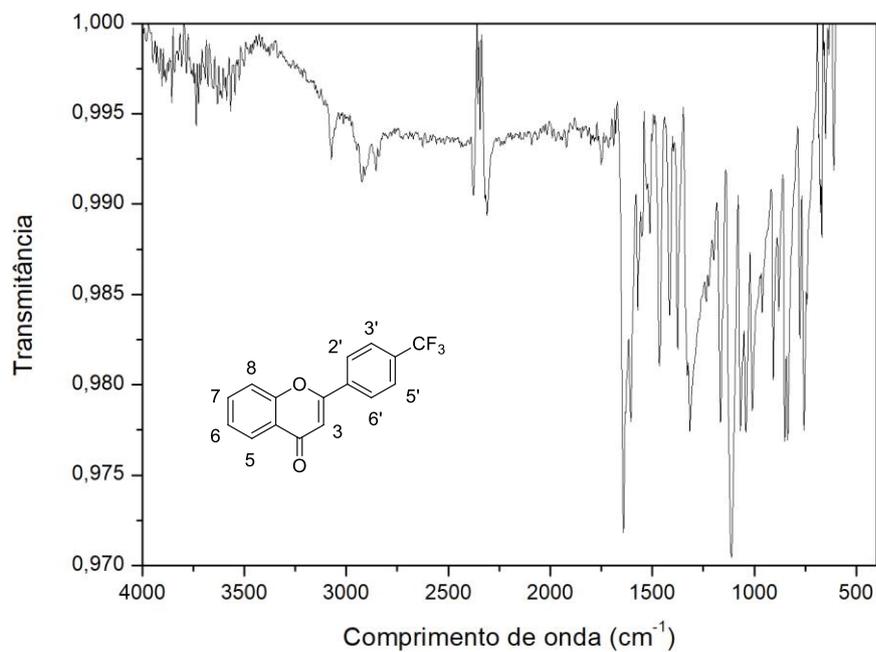
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 88: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (45).



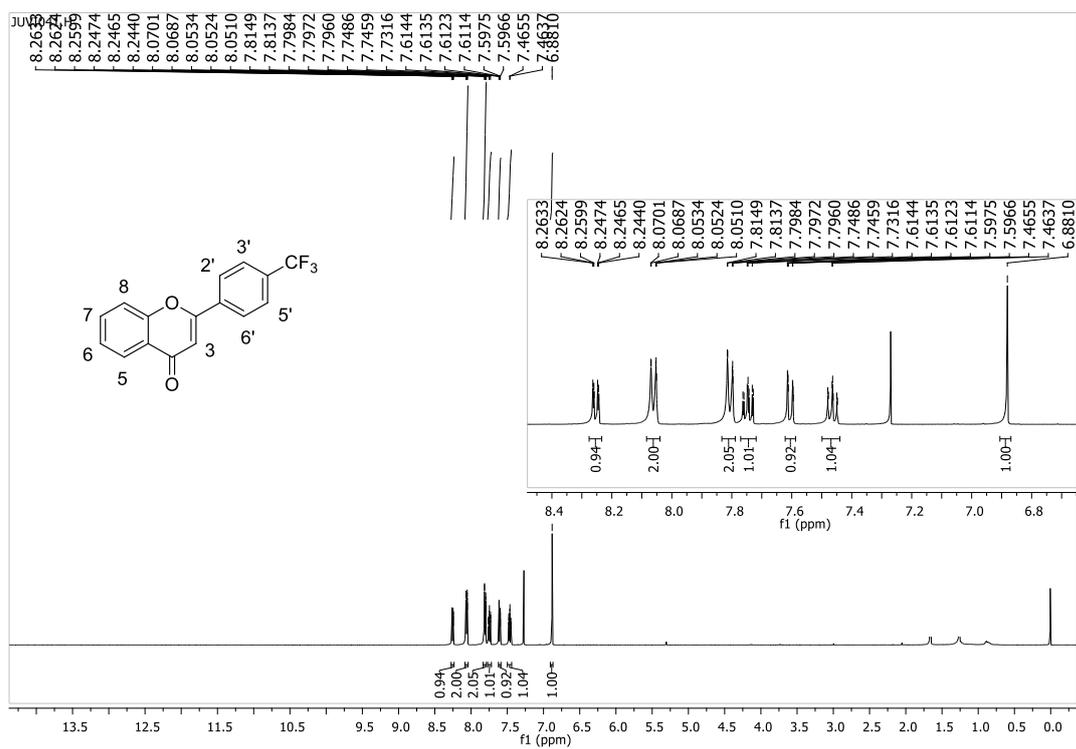
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 89: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (46).



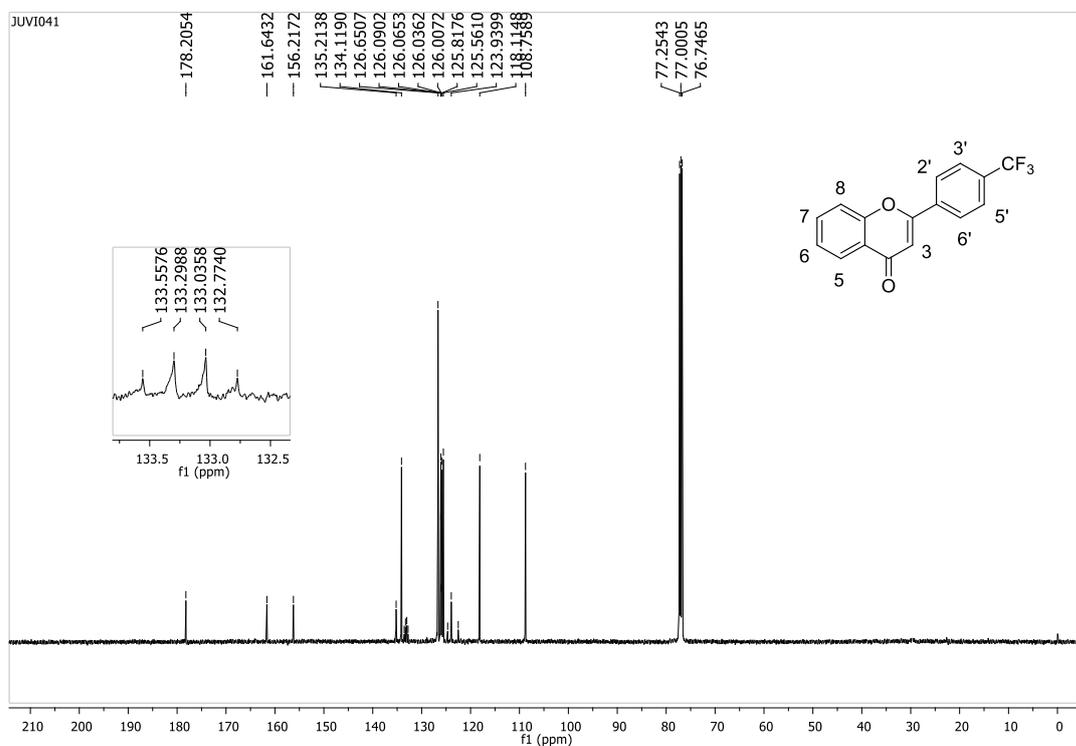
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 90: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (46).



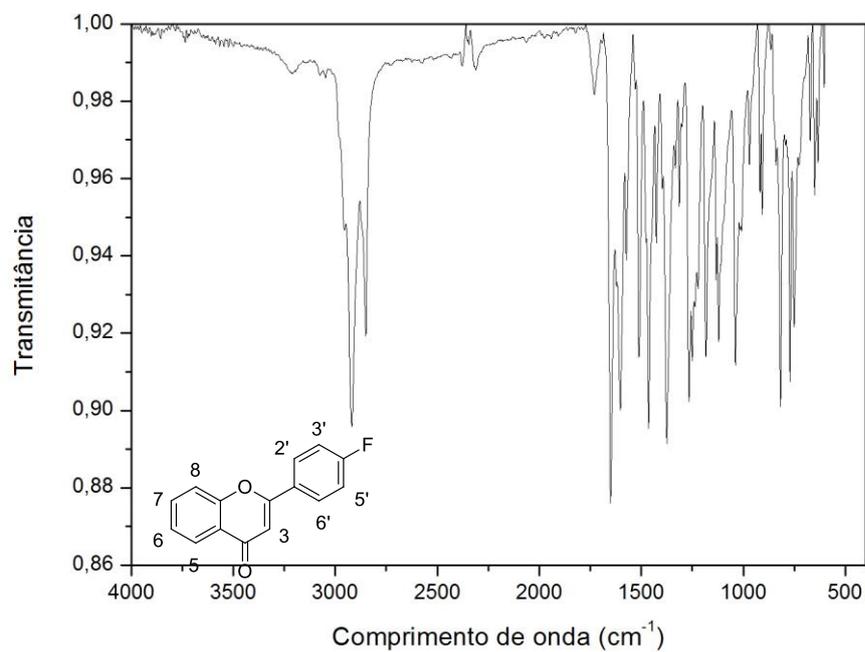
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 91: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (46).



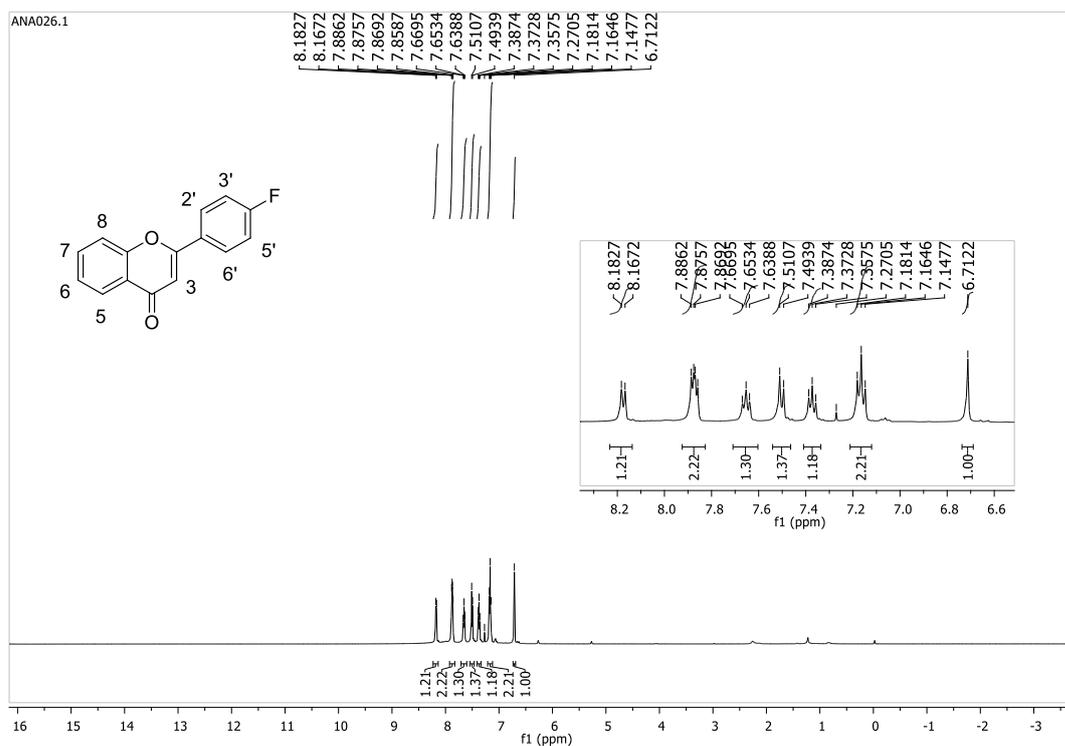
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 92: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (47).



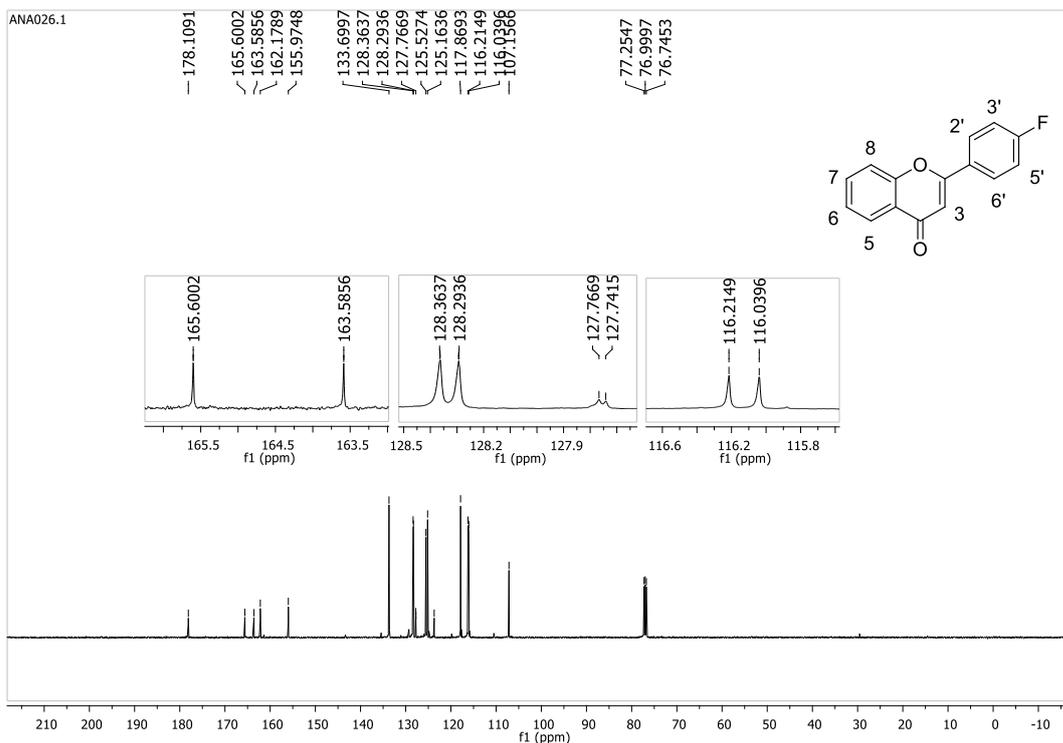
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 93: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (47).



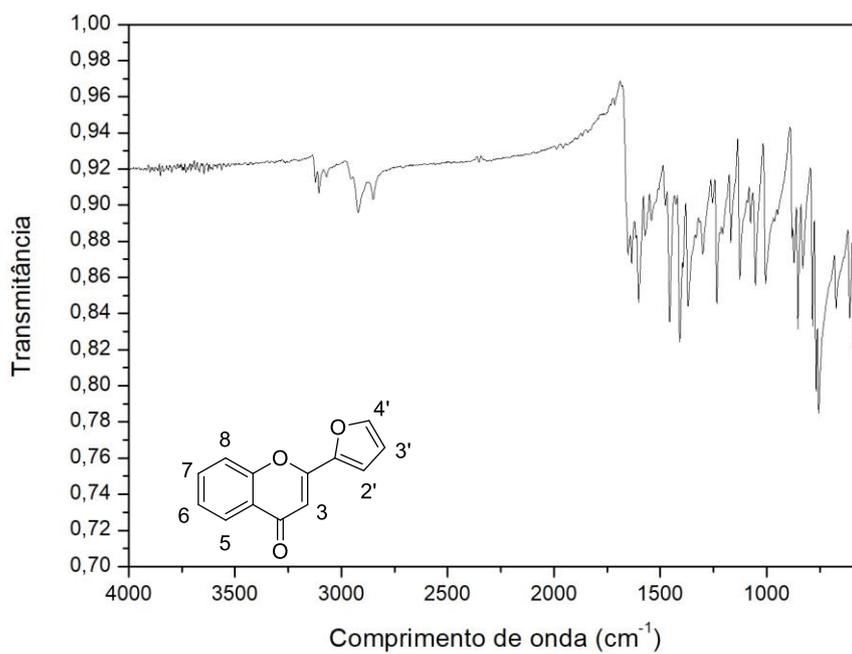
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 94: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (47).



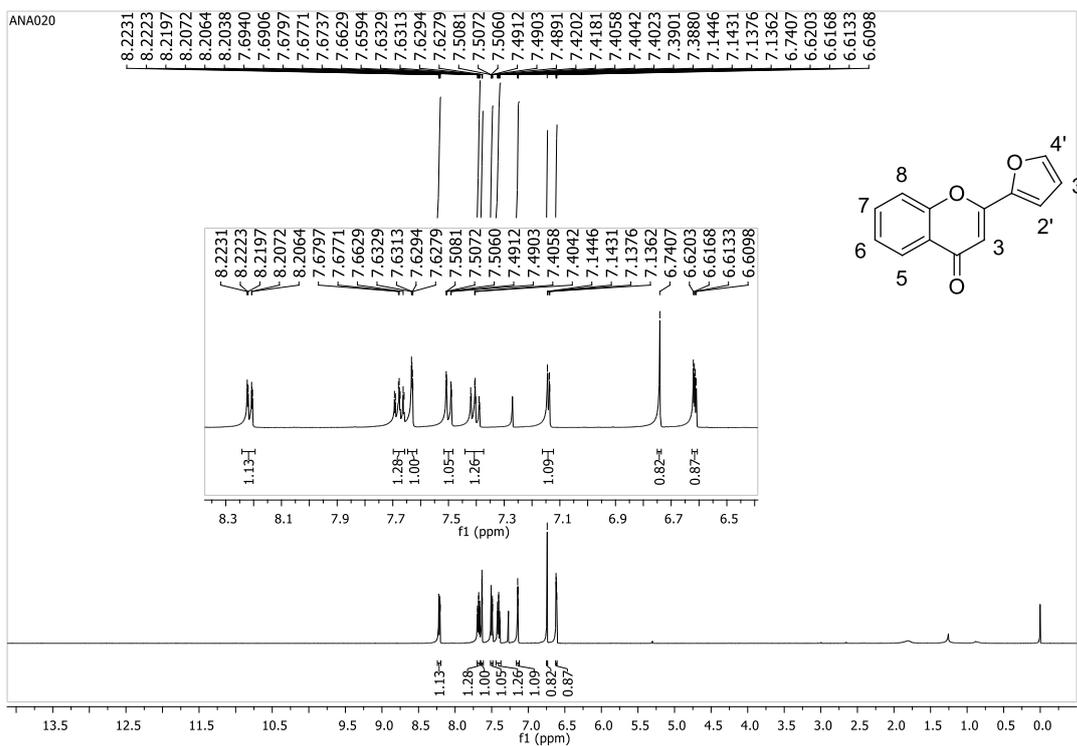
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 95: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (48).



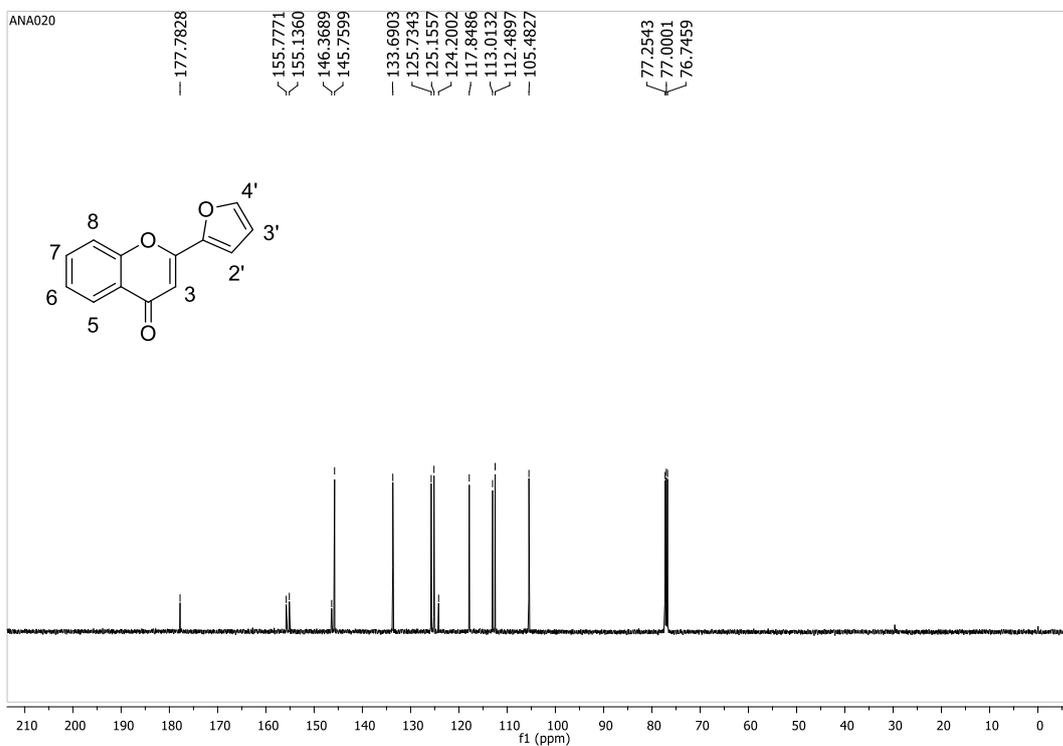
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 96: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (48).



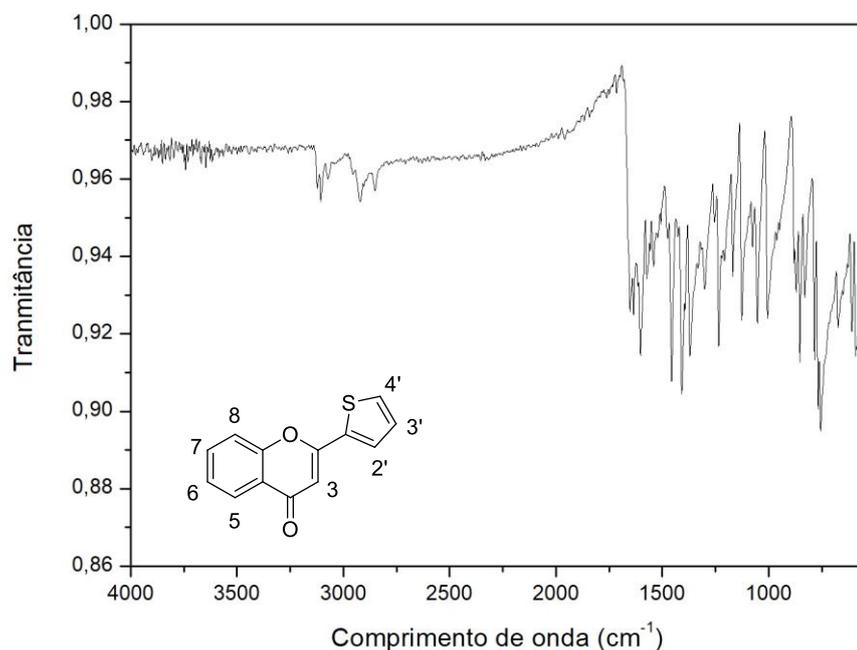
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 97: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (48).



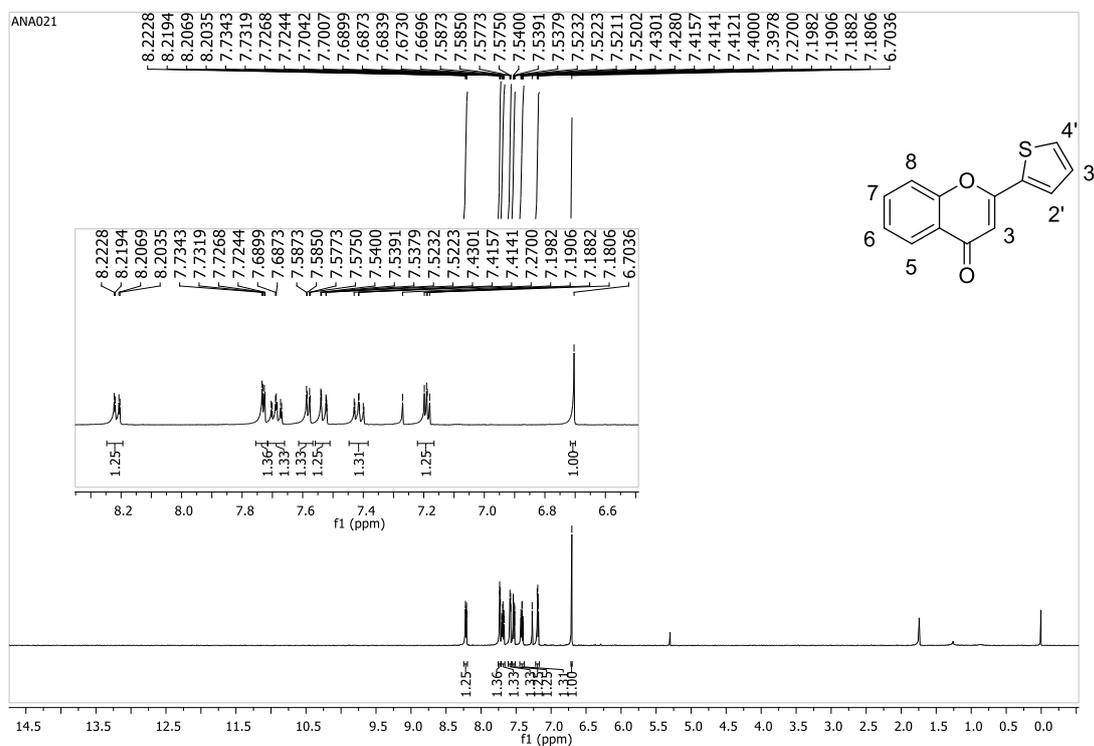
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 98: Espectro de IV (ATR; cm^{-1}) do composto (49).



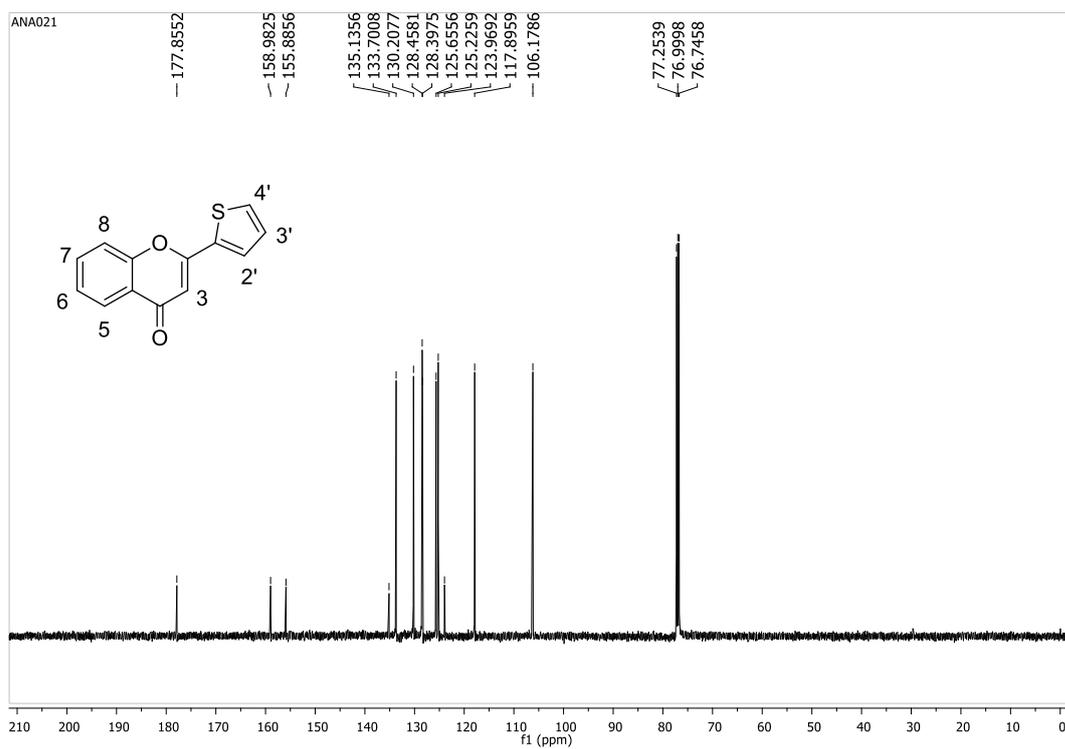
FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 99: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto (49).



FONTE: Elaborada pela própria autora.

Figura 100: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto (49).



FONTE: Elaborada pela própria autora.